

小児科領域における Doxycycline の臨床的検討

西村忠史 小谷 泰 北川秀雄・藤原弘久  
大阪医科大学小児科

新しい抗生物質の出現，また新しい誘導体の開発は感染症に対する臨床治療に大きな期待を抱かせるものであり，ために日常その発見，開発に大きな努力が払われている。さて今度 Pfizer 研究所にて新しく Methacycline より合成された Doxycycline hydrochloride (Vibramycin) は従来のテトラサイクリン系製剤に較べ，菌発育阻止濃度も低く，更に投与量が少量，且つ投与回数も少なくても効果の期待されることが報告されている。また投与にあたって食事などによる吸収障害もなく，Fanconi 症候群発症の可能性も殆んどないと云われる。小児科領域では本剤の水剤が作られており，幼若な年齢層への投与も可能である。

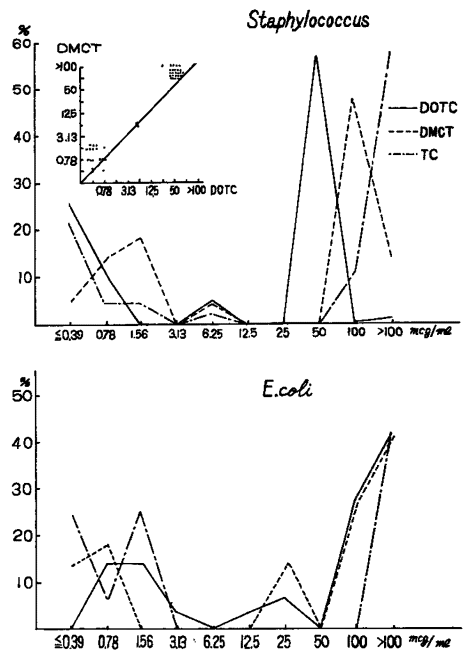
我々は今度小児科領域における本剤について 2, 3 の基礎的検討を行ない，更に小児細菌性感染症に対する治療を試みたので，その成績を述べる。

1) 黄色ブ菌，大腸菌の DOTC 感受性

小児各種細菌性感染症の病巣由来黄色ブ菌 45 株，大腸菌 16 株の Doxycycline (DOTC と略す) に対する感受性を，Heart infusion agar を用い，平板希釈法で測定した。なお TC, DMCT 感受性試験も同時に行ない，DOTC のそれと比較した。黄色ブ菌の DOTC 感受性は図示せる如く，感受性分布ピークは 50 mcg/ml と 0.39 mcg/ml 以下の濃度にあつて，それぞれ 55.5%，26.7% を示した。そして感受性分布ピークは DMCT, TC に較べ，明らかに低濃度に偏しているが，低濃度感受性菌では TC とほぼ同程度の値を示した。

ちなみに DOTC, DMCT 感受性の相関をみると，2

図 1 Doxycycline 感受性



倍希釈法によつて，図に示すように DOTC は DMCT に比し，最小発育阻止濃度で 1~2 管低い。

大腸菌の DOTC 感受性では，感受性分布ピークは 100 mcg/ml ないし以上濃度と，0.78~1.56 mcg/ml に見られ，それぞれ 41.4%，27.6% であつた。なお大腸菌の DOTC 感受性においては，DMCT, TC に比較して黄色ブ菌の際に見られたような抗菌力の差は認められなかつた。

表 1 Staph. aureus の DOTC 感受性

抗生物質	株数	最小発育阻止濃度 (mcg/ml)												
		≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
DOTC	45			12	5				2		25			1
DMCT	45			2	6	8			2				21	6
TC	45	7	2	1	2	2			1				5	25

表 2 *E. coli* の DOTC 感受性

抗生物質	株数	最小発育阻止濃度 (mcg/ml)										
		≤0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
DOTC	29			4	4	1		1	2		5	12
DMCT	29		3	6					3		5	12
TC	16	1	3	1	4							7

表 3 Doxycycline 投与後の血中濃度

氏名	年齢	使用量 mg	血中濃度 (mcg/ml)							
			30分	1	2	4	6	8	12	24時間
中○ 静○	3カ月	30	0.68	0.73	0.73	0.77	3.70	2.60	0.73	0.65
中○ 剛○	7歳	52	0	0.38	0.86	0.75	1.50	2.30	0.75	0.20
文○ 要○	13歳	176	0.57	1.30	3.20	—	3.60	2.0	2.40	0.93
松○ 由○	13歳	180	0	0.60	0.95	2.0	0.90	0.83	0.82	0.30
平	均		0.31	0.75	1.44	1.17	2.42	1.92	1.13	0.52

表 4 尿中排泄

	体重	2	4	6	8	12	24	48時間	計
1	39 kg	1.68 mg (0.95)	2.8 mg (1.59)	3.4 mg (1.93)	2.80 mg (1.59)		12.5 mg (7.1)		13.1%
2	26 kg	0.72 mg (0.69)	4.2 mg (4.03)	3.1 mg (2.98)	6.78 mg (6.03)	1.05 mg (1.0)		6.48 mg (6.2)	14.7%

( ) %

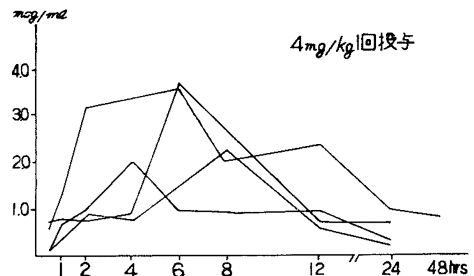
## 2) DOTC の吸収ならびに排泄

健康小児 4 例を対象として DOTC 投与時の血中濃度および尿中排泄量を測定した。

濃度測定にあつては DOTC Syrup を体重 kg 当り 4 mg 1 回投与し、経時的に採血、*Bacillus subtilis* PCI-219 を検定菌として、鳥居・川上の重層法により測定した。なお尿中排泄量も経時的に採尿、同様に測定し、投与量との比をもつて排泄率を算出した。

DOTC 1 回投与後の血中濃度ピークは投与後 4~6 時間にみられ、2.0~3.7 mcg/ml で、平均値では 2.42 mcg/ml で濃度ピークは投与後 6 時間であつた。以後濃度は漸次低下し、24 時間後でも 0.2~0.93 mcg/ml、平均 0.52 mcg/ml を示した。尿中排泄については表示せる如く、健康小児 2 例について検討したが、DOTC Syrup 体重 kg 当り 4 mg 1 回投与時の尿中排泄率は 24 時間までにそれぞれ 13.1%、14.7% を示した。

図 2 Doxycycline の血中濃度



## 3) 小児細菌性感染症に対する DOTC 使用成績

対象：

急性気道感染症 10 例 (8 カ月~10 年 10 カ月)、腸管系感染症 8 例 (6 カ月~2 年 1 カ月)、頭部・臀部癰 (生後 10 日)、急性膀胱炎 (2 年 2 カ月)、腎盂腎炎 (10 年 3 カ月) それぞれ 1 例、計 21 例を対象とした。

表 5 治 療 成 績 (1)

No.	年 齢	病 名	投 与 方 法		分 離 菌	初発症状	副作用	効果
			投与量×日	期間				
1	8 カ月	アンギーナ気管支炎	40mg×1 20mg×7	8	<i>Staph. aureus</i> PC(-)SM(+)CP(-) OTC(-)EM(-)KM(+)	発熱38.0°C 咳 嗽	(-)	有効
2	1年2カ月	〃	40mg×1 20mg×2	3		発熱37.6°C 咳 嗽	(-)	無効
3	3年9カ月	〃	60mg×1 30mg×2	3	<i>Staph. aureus</i> PC(+)SM(+)CP(-) OTC(+)EM(+)KM(+)	咳 嗽	(-)	著効
4	4年5カ月	カタル性アンギーナ	70mg×4	4		発熱39.0°C 食 欲 不 振	(-)	有効
5	4年9カ月	急性気管支炎	72mg×1 36mg×9	10		発熱37.5°C 咳 嗽	(-)	有効
6	5年1カ月	急性扁桃腺炎	75mg×2 40mg×2	4	<i>Staph. aureus</i> PC(-)SM(-)CP(-) OTC(-)EM(+)KM(+)	発熱40.0°C 痙攣, 咳 嗽	(-)	有効
7	5年10カ月	肺 炎	150mg×2 100mg×4	6		発熱38.0°C 咳 嗽	悪 心	無効
8	6 年	カタル性アンギーナ	80mg×4 40mg×6	10	<i>Micrococcus</i> PC(+)SM(-)CP(-) OTC(-)EM(-)KM(-)	発熱38.5°C 咽 頭 痛	(-)	有効
9	6 年	急性扁桃腺炎	70mg×4 35mg×2	6		発熱37.3°C 咳 嗽	(-)	無効
10	10年10カ月	アンギーナ気管支炎	200mg×2 100mg×3	5		発熱39.0°C 咳 嗽	腹 痛	有効
1	10 日	頭部・臀部癰	12mg×1 6mg×2	3	<i>Staph. aureus</i> PC(-)CP(-)OTC(+) KM(+),EM(-)SM(-)	腫脹, 発熱 不 気 嫌	(-)	有効
2	2年2カ月	急性膀胱炎	60mg×1 30mg×6	7	<i>E. coli</i> PC(-)SM(-)CP(-) OTC(-)EM(-)KM(+)	発熱39.7°C 尿 意 頻 数	(-)	無効
3	10年3カ月	腎盂腎炎	200mg×1 100mg×11	12	<i>E. coli</i> PC(-)SM(-)CP(-) OTC(+),EM(-)KM(+)	頭 痛 尿 濁 濁	(-)	無効

## 投与方法：

全例 DOTC Syrup を投与，原則として第1日はDMCTとして1日4 mg/kg，2回分割投与，第2日以降2 mg/kg，1日1回投与した。大部分の症例では空腹時に内服せしめたが，症例によつてはミルクと共に服用，3～12日間投与した。

## 効果判定基準：

臨床効果判定にあつては，気道感染症では，主要症状の消失ないし著しい改善を投与後24時間までにみたものを著効，72時間までをにみたものを有効，72時間経過しても症状の改善なきものを無効と判定した。なお腸管系感染症および他の感染症においては，投与後48時

## 治療成績 (2)

No.	年齢	投与方法		分離菌	初発症状	症状軽快までの日数	副作用	効果
		投与量×日	期間					
1	6カ月	28mg×1 14mg×3	4	<i>E. coli</i> PC(-)SM(-)CP(+) OTC(-)EM(-)KM(-)	下痢, 嘔吐 頻回 発熱39.0°C	3	(-)	有効
2	7カ月	34mg×1 15mg×6	7	<i>E. coli</i> PC(-)SM(-)CP(-) OTC(-)EM(-)KM(-)	下痢4× 嘔吐3× 発熱40°C	3	(-)	有効
3	7カ月	28mg×1 14mg×2	3	<i>E. coli</i> PC(-)SM(-)CP(+) OTC(+ )EM(-)KM(-)	下痢, 嘔吐 頻回 発熱38.8°C	2	(-)	著効
4	9カ月	36mg×1 18mg×2	3	<i>E. coli</i> PC(-)SM(-)CP(+) OTC(+ )EM(-)KM(-)	下痢頻回 嘔吐2× 発熱38.5°C	-	(-)	無効
5	10カ月	36mg×1 18mg×3	4	<i>E. coli</i> PC(-)SM(-)CP(-) OTC(+ )EM(-)KM(+)	下痢2~3× 嘔吐1× 発熱38.8°C	2	(-)	著効
6	11カ月	30mg×3 15mg×2	5	<i>E. coli</i> PC(-)SM(-)CP(+) OTC(-)EM(-)KM(-)	下痢12×	-	(-)	無効
7	11カ月	36mg×1 18mg×3	4	<i>E. coli</i> PC(-)SM(-)CP(+) OTC(+ )EM(-)KM(-)	下痢4~5× 嘔吐4~5×	2	(-)	著効
8	2年1カ月	44mg×1 22mg×6	7	<i>E. coli</i> PC(-)SM(-)CP(+) OTC(-)EM(-)KM(-)	下痢3× 嘔吐頻回 発熱37.6°C	-	(-)	無効

間までに主要症状の改善をみたものを著効, 72時間までにみたものを有効, 72時間経過してもなお症状の好転のみられないものを無効とした。

## 治療成績:

急性気道感染症 10例では著効1例, 有効6例, 無効3例, 腸管系感染症8例では著効3例, 有効2例, 無効3例であった。なお頭部・臀部癰症例は有効, 急性膀胱炎, 腎盂腎炎症例は無効であった。即ち21例中有効率は61.9%であった。

次に無効症例について, 経過, 治療概要を述べる。

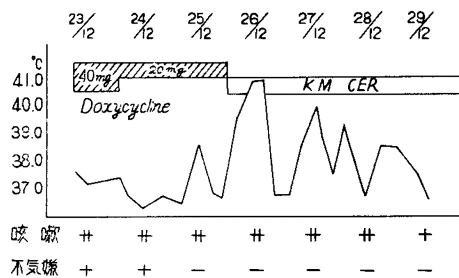
## i) 急性気道感染症

## 症例2 アンギーナ気管支炎 1年2カ月 女児

入院2日前より嘔吐を伴う激しい咳嗽を訴えた。咽頭発赤著明, 胸部聴診上粗, 入院時には体温37.6°Cであった。

DOTC 1日40mg投与, 第2病日より1日20mgに減量する。即ち第2病日に一旦解熱したが, 第3病日より再び発熱, 第4病日には41.0°Cの発熱を来した。咳嗽軽減せず, 第5病日よりKM, CER併用療法に変

図3 症例2 アンギーナ気管支炎 1年2カ月 女



え, 第8病日は解熱, 胸部理学的所見の改善をみとめた。なお入院時の咽頭, 喀痰培養では病原性細菌は証明されなかった。

## 症例7 気管支肺炎 5年10カ月 女児

発熱38.3°C, 咳嗽の主訴で来院, 呼吸数1分間60, 咽頭発赤, 肺野聴診上粗, 乾性ラ音を聴取した。胸部線撮影により気管支肺炎像を認めた。

白血球数14600/mm<sup>3</sup>, KM, EMを投与したが, 症状の好転は見られず, 第3病日よりDOTC 1日100mg 2日間, 以後1日50mg, 4日間KMと併用した。5日



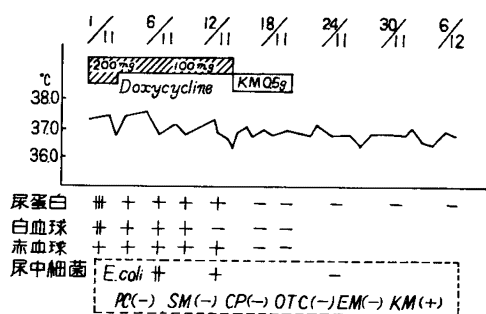
第3病日にもなお尿意頻回, 38.0~39.0°Cの発熱を示した。尿中白血球数はやや減少したが, 全身症状の著明な好転が見られず, 第4病日より KM 筋注を併用した。第7病日には尿中白血球, 赤血球も消失, 排尿痛も訴えなくなった。尿より分離した大腸菌は KM に感受性を示すのみであった。

#### iv) 腎盂腎炎

##### 症例 3 10年3ヵ月 女児

頭痛, 尿混濁の主訴で来院。腎盂腎炎の診断で入院した。発熱 37.5°C, 尿蛋白強陽性, 白血球, 赤血球, 大腸菌を多数尿沈渣に認めた。

図 9 症例 3 腎盂腎炎 10年3ヵ月 女



第1病日 DOTC 200 mg, 第2病日以降 1日 100 mg 投与した。第5病日には尿蛋白陽性, 白血球, 赤血球も減少したが, 依然 37.2~37.5°Cの発熱が続き, 尿量も少なく, そこで第12病日より KM 1日 0.5 g 筋注し, 漸次解熱, 尿沈渣に好転を認めた。尿中よりの分離大腸菌は OTC, KM に感受性を示した。

#### 副作用:

本剤の内服は容易で, とくに内服を忌避するものはなかった。副作用として 21 例中 2 例, 即ち悪心, 腹痛を訴えたものが 1 例宛あった。しかし前者は一過性で治療を中止するほどでなかったが, 腹痛症例では投与を中止した。

#### むすび

以上, 黄色ブ菌, 大腸菌に対する DOTC の試験管内抗菌力および吸収, 排泄ならびに小児感染症に対する臨床使用成績について述べた。黄色ブ菌の DOTC 感受性分布では TC 製剤にみられる 2 峰性の感受性分布が見られ, とくに DOTC は DMCT の 2 倍の抗菌力を示した。しかし大腸菌に対しては TC, DMCT に較べ抗菌力に余り差はみられなかった。このことは臨床成績でも明らかで, 上気道感染症の中, 黄色ブ菌に起因する 4 症例では全例有効であったが, 大腸菌感染症 10 例では 5 例の有効例をえたにすぎない。

なお著者らの吸収, 排泄に関する成績では 4 mg/kg 1 回投与後の血中濃度ピークに達する時間は 4~6 時間で, 濃度は 2.0~3.7 mcg/ml を示した。そして 24 時間後でも 0.2~0.93 mcg/ml の血中濃度が維持され, 少量投与によつても効果が期待出来る。即ち小児投与量については, 感受性ならびに臨床成績を併せ考え, 第1日 4 mg/kg, 第2日以後 2 mg/kg の投与でよいと考えられる。ただグラム陰性菌感染症に対しては, 従来の TC 系製剤以上の効果を期待することは無理であろう。

本論文の要旨は第 16 回日本化学療法学会総会で発表した。

#### 文 献

- 1) KUNIN, C. M. & FINLAND, M. Demethylchlorotetracycline: a new tetracycline antibiotic that yields greater and more sustained antibacterial activity. *New Engl. J. Med.* 259: 999~1005, 1958
- 2) HIRSCH, H. A. & FINLAND, M. Antibacterial activity of serum in normal subjects after oral doses of demethylchlorotetracycline, chlorotetracycline and oxytetracycline. *New Engl. J. Med.* 260: 1099~1104, 1959
- 3) KUNIN, C. M., DORNBUSH, A. C. & FINLAND, M.: Distribution and excretion of four tetracycline analogues in normal young men. *J. Clin. Invest.* 38: 1950~1963, 1959

## CLINICAL STUDIES OF DOXYCYCLINE IN PEDIATRIC FIELD

TADAFUMI NISHIMURA, YASUSHI KOTANI, HIDEO KITAGAWA &amp; HIROHISA FUJIWARA

Department of Pediatrics, Osaka Medical College

The present authors have carried out the clinical laboratory examination and investigated the clinical effects in pediatric infections.

The sensitivity was measured by the plate dilution method with 45 strains of *Staph. aureus* and 16 strains of *E. coli* isolated from patients.

Doxycycline sensitivity of 37.9% of *staphylococci* was ranged in 0.39~0.78 mcg/ml and of 30.0% of *E. coli* in 0.78~3.13 mcg/ml. The activity of doxycycline against *staphylococci* was rather active than DMCT and TC, but the activity against *E. coli* was similar to that of DMCT and TC.

Doxycycline was given to 4 children, with a single oral dose of 4 mg per kg of body weight. The maximum blood levels were reached at 4~6 hours respectively after administration. At 24 hours after administration, the blood level was 0.20~0.93 mcg/ml.

Doxycycline was effective in 13 of 21 cases of pediatric infections.

Two patients were occurred the side effects of nausea and abdominal pain.