

小児科領域におけるドキシサイクリンの使用経験

河村実雄 堀田 尚

山口大学医学部小児科学教室

(主任：小西俊造教授)

はじめに

メタサイクリンから合成されたドキシサイクリン（ピブライシン）は従来のテトラサイクリン系薬剤に比し、投与量が少なくてすみ、かつ有効血中濃度が得られ、またその副作用もないといわれている。

今回、小児科領域における種々なる感染症にドキシサイクリンを投与し、その臨床効果および副作用について観察する機会を得たので報告する。

治療対象ならびに治療方法

対象は当小児科外来を受診した患者および入院患者で急性感染症と思われるものを選び、本剤を投与後その治療効果を観察できた29例である。

疾患内容は急性気管支炎5例、肺炎および気管支肺炎6例、扁桃炎4例、膀胱炎3例、急性大腸炎3例、新生児化膿性髄膜炎1例、不明熱1例、細菌性赤痢6例であった。性別では男子15例、女子14例でほぼ同数で、年齢は47才の赤痢患者の1例を除き、生後1カ月から14才4カ月まで分布していた。

本薬剤の投与方法はすべて経口投与を行ない、比較的年長児で錠剤の服用が可能な患者にはカプセル（1カプセル100mg含有）を用い、初日200mg、2日目以後100mgを連日投与した。カプセルの服用できない年少児では1ml中10mgを含有するシロップを体重kg当り、1日量として2～4mgを連日投与した。シロップ剤では2日目以後の減量は行なわず、初回量をそのまま投与し、また他の薬剤、例えば解熱剤、鎮咳剤との配合の関係もあり1日量を20～40mlの水で希釈し、1日3～4回に分割投与したものが多かった。

投与期間は2～8日間にわたっており、比較的短期間のものが多かったが、これは原則として臨床症状の改善とともに投薬を中止するか、他剤に変更したためであった。

病巣よりの起炎菌の検出に関しては型の如く行ない、起炎菌と断定し得たものに関してのみ、その感受性テストを行なった。感受性テストはすべてディスク法により

栄研製のものを使用した。Tetracyclineに関しては従来のTC系のものを使用し、本薬剤のディスクは入手出来なかつたので検査し得なかつた。またPenicillinはすべてAminobenzyl-PCを用いた。

治療成績

各症例の概略は表1に示す如くであった。薬剤の治療効果の判定については種々の問題があるが、ここでは臨床的所見の改善、たとえば肺炎、気管支炎、扁桃炎らの上気道感染症では、その理学的所見、レ線像、発熱、咳嗽、喘鳴、咽頭所見らの改善を根拠とし、膀胱炎、大腸炎ではそれぞれ尿所見、便性状らの改善を基準とし、これらの臨床症状の著明な改善を認めたものを有効とし、それ以外のものはすべて無効とした。

起炎菌を同定したものに対する感受性テストの結果は表2に示す通りであった。

これらの症例のうち数例について簡単に述べる。

症例6 肺炎兼先天性心疾患

先天性心疾患があり、生来たびたび上気道感染を起し治療を受けていた。生後3カ月に発熱、咳嗽、呼吸困難、チアノーゼを来して当科に入院した。胸部理学的所見および胸部レ線像から肺炎と診断し、咽頭粘液から起炎菌と思われる*E. coli*を分離した。酸素テントに収容し、ジキタリゼーションを行なうとともにCP、EMらの抗生物質を使用したが無効で、第10病日目からドキシサイクリン15mgの投与を開始し、デカドロン、CPを併用すると3日目から解熱し、5日目には胸部レ線像および理学的所見の改善を認め、有効と判定した。

症例16 膀胱炎

入院8日前より高熱が持続し、排尿痛、頻尿があつて入院した。入院時、尿沈渣に白血球多数を認め、膀胱炎と診断した。導尿による尿から*E. coli*を培養同定した。入院後直ちにドキシサイクリン7mlにて治療開始し、2日後解熱し、5日後には尿所見の改善を認めた。

症例17 膀胱炎

約1カ月前頻尿、排尿痛があり、某医で膀胱炎としてウイントマイロンの投与を10日間受け、症状軽快して

表 1

No.	姓 名	年 令	病 名	投与期間	効 果	副 作 用	備 考
1		2歳5ヵ月	気管支炎	4日	(+)	(-)	
2		3"10"	"	2	(+)	(-)	
3		3"3"	"	4	(+)	(-)	
4		5"2"	"	2	(+)	(-)	
5		2"11"	"	4	(+)	(-)	
6		3"	肺 炎	5	(+)	(-)	CP 併用
7		10"	"	6	(+)	(-)	
8		2"	"	6	(+)	(+)	
9		1"	"	4	(+)	(-)	CP 併用
10		7"	"	7	(+)	(-)	
11		8"	"	5	(+)	(-)	EM 併用
12		14"4"	大腸炎	3	(+)	(-)	
13		2"5"	"	2	(-)	(-)	
14		11"	"	3	(+)	(-)	
15		6"2"	膀胱炎	8	(+)	(-)	
16		5"9"	"	7	(+)	(-)	
17		5"4"	"	6	(+)	(-)	
18		10"1"	アングーナ	4	(+)	(-)	
19		11"11"	"	3	(-)	(-)	
20		2"	"	4	(+)	(-)	
21		5"2"	"	2	(+)	(-)	
22		3"8"	不明熱	6	(+)	(-)	
23		1"	髄膜炎	10	(-)	(-)	CP 併用
24		11"5"	赤 痢	5	(+)	(-)	
25		13"2"	"	5	(+)	(-)	
26		10"	"	5	(+)	(-)	
27		47"	"	6	(-)	(-)	
28		8"4"	"	5	(+)	(-)	
29		9"2"	"	5	(+)	(-)	

表 2

No.		PC	EM	CP	SM	TC	KM	NA	CER
6	<i>E. coli</i>	+	+	≡	≡	≡	+	+	+
16	<i>E. coli</i>	≡	≡	≡		-	+		≡
17	<i>Enterococcus</i>	≡	+	≡	≡	-	≡	-	≡
23	<i>Prot. mirabilis</i>	+	-	-	≡	≡	-		+
24	<i>Shigella sonnei</i>	+	-	≡	-	≡	≡	≡	≡
26	<i>Shigella sonnei</i>	+	-	≡	-	≡	≡	≡	≡
27	<i>Shigella sonnei</i>	+	-	-	-	-	≡	≡	≡
28	<i>Shigella sonnei</i>	+	+	≡	-	≡	≡	≡	≡
29	<i>Shigella sonnei</i>	-	-	≡	-	≡	≡	≡	≡

PC : Aminobenzyl-penicillin

TC : Tetracycline

EM : Erythromycin

KM : Kanamycin

CP : Chloramphenicol

NA : Nalidixic acid

SM : Streptomycin

CER : Cephaloridine

写真1 症例6 肺炎兼先天性心疾患

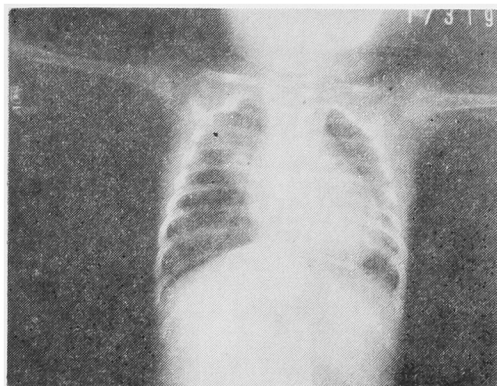
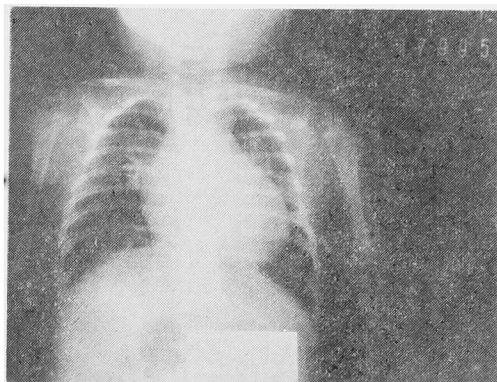


写真2 症例6 ドキシサイクリン投与後



いたが、休薬2日後から再び頻尿、排尿痛を来し3日目に当科外来を受診した。尿沈渣に白血球多数および桿菌を認め、培養により *Enterococcus* を同定した。ドキシサイクリンシロップ 80 mg を投与し、2日後には症状の軽減をしめし、6日後尿沈渣の改善を認めた。

症例 23 新生児化膿性髄膜炎

生後7日目から高熱を發し、嘔吐、痙攣発作をきたし、種々の抗生物質を使用した軽快せず、生後16日目当科に入院した。腰椎穿刺で膿性の髄液を認め、新生児化膿性髄膜炎と診断した。リコールより *Proteus mirabilis* を同定した。KM, SM, EM, CP, ステロイドホルモンなどを併用し、1週間後一旦解熱したが、リコール所見が改善されず、その後も発熱をくりかえし、入院1ヵ月後ドキシサイクリン 12 mg を10日間連続投与したが無効であった。

症例 24, 26, 28, 29 赤痢

これらの4症例はいずれも同一精薄施設において集団発生した赤痢患者であった。全例から *Sh. sonnei* を分離し、ドキシサイクリン初日 200 mg, 2日以後 100 mg を1日1回経口投与した。投薬中止後48時間々隔で2回以上、糞便中の菌検索を行なったが全例ともに菌陰性

化を認めた。

症例 27 赤痢

症例24らとは異なり散発的に発生した赤痢患者であった。内科入院患者であったが同一時期に入院していたのでドキシサイクリンの投与を試みた。本症例は高熱、膿粘血便を伴った典型的な赤痢であったが、糞便中からは症例24らと同様な *Sh. sonnei* が分離された。ドキシサイクリン投与後、3日目から膿粘血便は消失したが5日間投与後、菌検査を行なったところ、なお菌陽性で無効とした。

総括ならびに考按

Tetracycline 系薬剤は従来用いられている広域スペクトルを有する抗生物質の1つで、小児科領域における感染症にも広く用いられており、その薬理効果については今更述べるまでもない。しかし従来のTC系薬剤は耐性を作り易いこと、またその副作用として、特に小児科領域においては生長しつつある小児の歯や骨に沈着して、異常色素沈着を来すこと、新生児においては頭蓋内圧を昂進させ、大泉門の膨隆をみることがあること、また乳幼児では嘔気、嘔吐、下痢などの消化器症状を来しやすいくこと、あるいはまた肝、腎機能障害や Fanconi 症候群様症状を来すことがあること、などが副作用として問題にされてきた。

ドキシサイクリンは従来の Tetracycline 系薬剤にくらべ、非常に投与量が少なく済み、かつまた血中濃度の上昇が速やかで、有効血中濃度が持続され、その化学構造から Fanconi 症候群様症状を起しにくいといわれている。著者らの小児科領域における感染症 29 例に投与した経験においても、その効果発現までの期間は短かく、血中濃度が速やかに上昇していることを裏付けるものと考えられた。

薬剤の治療効果についてみると、29例中有効25例、無効4例で、一応その有効率は86%であった。疾患別にみると気管支炎、肺炎は11例中全例に著効を認めた。急性大腸炎では3例中2例に有効であったが、1例は2日間投与後なお下痢、嘔吐が続き一応無効とした。

膀胱炎3例ではいずれも著効を認めた。3例中2例に起炎菌と思われるものを分離したが、感受性テストではいずれも従来のTC系薬剤に耐性を示すものであったが、本薬剤の投与により臨床症状の著明な改善が得られたものである。扁桃炎については3例中2例に有効であった。無効であった1例は3日間投与後なお咽頭所見の改善が得られず、他剤に変更したものである。しかしこれらの起炎菌の検索は試みていなかった。

細菌性赤痢については6例に使用し、うち5例に菌陰性化ならびに症状の改善を認めた。しかしこの5例はいずれも某施設において集団発生したものであり、その感受性テストにおいても類似したパターンを示し、従来のTC系薬剤に感受性を有していた。これらの5例に対してはドキシサイクリンは著効を示したが、最近の赤痢についてみるとTC系薬剤には耐性を有しているものが多く、これらのものに対しても本薬剤が同様な効果を示すかどうかは不明である。著者らの例でもTCに耐性のあつた他の1例においては無効であつた。

副作用については、2カ月の肺炎患児で5日間投与後下痢を認めたものがあつたが、一過性で薬剤中止後速やかに消失した。その他の症例ではすべて下痢、嘔吐、発疹など副作用と思われるものは何ら認められなかつた。このことは著者らの症例がすべて急性感染症で、その投与期間が比較的短期間のものが多かつたこともあろうが、本薬剤の投与量が従来のTC系薬剤にくらべ非常に少なく済むことにも関係があると思われた。

また本薬剤、特にシロップ剤の服用に当つては特に小児が味を嫌うことなく、容易に服用し、その嗜好性の点においても良好と思われた。シロップ剤を単独で投与する際にはその服用量が少ないことは利点であつた。

結 語

小児科領域における急性感染症29例にドキシサイクリンを投与した結果は有効25例、無効4例でその有効率は86%であつた。また副作用については1例に一過性の下痢を認めたが、その他には忌むべき副作用は何ら認めなかつた。またシロップ剤の服用に当つては小児の嗜好性も良好と考えられ、服用量の少ないことも利点であつた。

参 考 文 献

- 1) M. SCHACH, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 84:2645, 1962
- 2) C. M. STEPHENS, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 85:2643, 1963
- 3) J. P. COLMERE, *et al.*: Antimicrob. Agents & Chemoth. 134, 1966
- 4) J. FABRE, *et al.*: Chemotherapia 11:73, 1966
- 5) 西村昂三, 他: 小児科臨床 17:934, 1964
- 6) 山田善三郎: 小児科臨床 19:638, 1966
- 7) 市橋保雄: 小児科診療 31:1, 1968
- 8) 松田静治, 他: 小児科臨床 21:25, 1968

CLINICAL STUDIES WITH DOXYCYCLINE IN PEDIATRICS

JITSUO KAWAMURA & HISASHI HOTTA

The Department of Pediatrics, Yamaguchi Medical College

Doxycycline was effective in 25 cases out of 29 acute infections in pediatric patients and without effect in 4, the effective ratio being 86%. A transient diarrhoea was observed in only 1 case and any serious side effect was not noted. Children were willingly to take the syrup preparation of the antibiotic. It was an additional advantage that a small volume of the drug was sufficient.