

細菌性赤痢に対するドキシサイクリンの効果検討

柳下徳雄 岡島重孝・川上 稔
都立駒込病院

はじめに

Doxycycline (Vibramycin) は Oxytetracycline より合成された α -6-Deoxy-oxytetracycline であり、現在用いられている TC 系薬剤に比較して、

①殆んど完全な吸収と半減期の延長がみられ、このため 1 日 1 回少量投与で治療効果を得る。②薬剤の吸収は食餌またはミルクでも特に影響されない。③黄色ブドウ球菌を含めたグラム陽性菌に対して、他の Tetracycline (以下 TC と略記) より試験管内で強力な作用を示す。④血中濃度は急速に上昇し高濃度に維持される。⑤動物実験において組織内濃度は他の TC より 5~10 倍高い。⑥副作用は殆んどなく、あつても一過性の悪心程度である。⑦その化学構造から Fanconi 症候群に結びつく epianhydro 型には変化し難いなどの利点があり、これまでに各種の感染症に試験的に適用された成績はいずれも良好である¹⁾。

今回、われわれは本剤を細菌性赤痢に用いて、その治療を検討する機会を得たので、ここに報告する。

試験管内における赤痢菌の薬剤感受性テスト

1. 対象

最近、分離した赤痢菌 100 株について Doxycycline (DOTC) および Chloramphenicol (CP), Streptomycin (SM), Tetracycline (TC) の最小発育阻止濃度を測定した。

2. 方法

ハートインフュージョン寒天平板稀釈法を用いた。

3. 結果

最小発育阻止濃度の測定を行なった赤痢菌の菌型分布は第 1 表の通りで、Sonne 菌が 66% を占め、また、常用抗生剤耐性菌が 83% で、今日の流行²⁾をよく反映している。

最小発育阻止濃度を各種薬剤について整理したものは第 2 表である。TC, DOTC の Cross resistance をみると、第 1 図の如くであつた。

すなわち、TC に対して 100 mcg/ml 以上耐性の 82 株のうち、1 株は DOTC 25 mcg/ml, 1 株は 50 mcg/ml

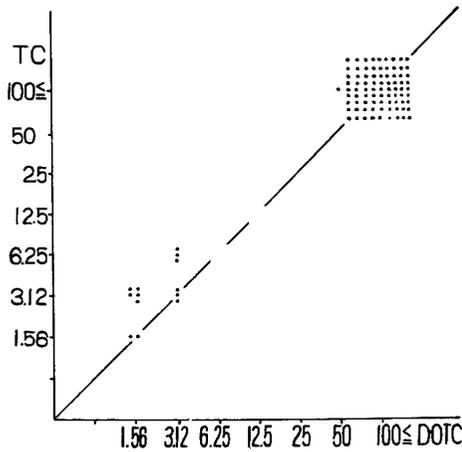
第 1 表 最小発育阻止濃度の測定を行なった新鮮分離赤痢菌 100 株の菌型分布

菌型	Sonne	Flexner									計
		1a	1b	2a	2b	3a	3c	4a	4	VY	
感性菌	6	2	3	1	1		4				17
耐性菌	60	7		1		1	3	2	7	2	83
計	66	9	3	2	1	1	7	2	7	2	100

第 2 表 新鮮分離赤痢菌 100 株に対する Doxycycline および各種抗生剤の最小発育阻止濃度

薬剤	最小発育阻止濃度 (mcg/ml)								
	100以上	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78
DOTC	81		1	1	1	1	8	7	
TC	82		1	1	1	4	9	2	
CP	83			1	7	5	4		
SM	89			3	6	2			

第1図 Cross resistance



で発育が阻止されたが、残りの80株はTCもDOTCも同様に100 mcg/ml以上耐性という成績であつた。

TC感受性18株について、1株はTCに25 mcg/mlの感受性を示したのに、DOTCでは100 mcg/ml以上の耐性、1株はTCに50 mcg/mlでDOTCに3.12 mcg/mlであつたが、残りの16株は、TC、DOTC共に同様の感受性(1管以内の差)で1.56~12.5 mcg/mlの最小発育阻止濃度が示された。以上、DOTCの試験管内における対赤痢菌効果は、TCに較べてややよいが、大差はないものの如くである。

赤痢患者・同保菌者に対する効果の検討

1. 対象

DOTCを与薬した患者・保菌者は合せて67例で、その内訳は第3表に示す通りである。成人と小児に群別した理由は、小児赤痢は成人の場合に較べて治療成績(特に菌の陰転化や再排菌の点)が悪い傾向があり、従がつて、薬剤の効果を検討するに当つて、別のグループとして結果をみななければ、判定を誤ることになるからである²⁾。

今回の治療対象より分離した赤痢菌の菌型の分布は、第4表に示す通りである。Sonne菌が圧倒的に多く77.6%を占めている。

第3表 Doxycycline 治療の対象67例の内訳

赤痢	例数	年齢(平均)
発症者	成人	9
	小児	13
保菌者	成人	32
	小児	13

第4表 治療対象から分離した赤痢菌の菌型

尿型	Sonne	Flexner							計
		1a	1b	2a	3a	3c	4	VY	
株数	52	1	3	6	1	2	1	1	67
%	77.6	22.4							

常用抗生剤耐性株: 71.6%

第5表 与薬開始時の症状

	例数	病日	体温 C°	便回数
成人	9	1~8 (3.6)	36.8~39.0 (37.6)	1~15 (7.5)
小児	13	2~6 (3.5)	36.5~38.5 (37.4)	1~25 (5.7)

() 内は平均値

また常用抗生剤耐性菌の占める割合は71.6%であつた。

与薬開始時の症状については第5表に記した。重症例1, 中等症例7を含むが、大多数を占めるSonne菌例は一般に症状が軽く、今回の症例もほとんど軽症例である。

2. 与薬方法

与薬量は体重に応じて成人1日100 mg ないし200 mg, 初回はその倍量とした。小児は成人の約半量とし、少数例にシロップ剤を用いたが、用量はメーカーにより作成された換算表によつた。与薬法は1日1回適時、期間は5日間とした。

与薬終了後の観察日数は8ないし30日、平均13.1日であつた。

3. 臨床効果

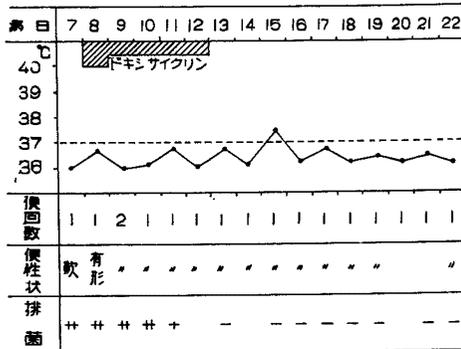
治療開始後、解熱するまでに要した日数、便回数の正常化(1日2回以下になるまで)に要した日数、便性状の正常化に要した日数などの平均値を示せば、第6表の如くである。

この数値は、一応、有効の感じを受けるが、効果の判定上は有力な根拠とはならない。そのわけは、近年の赤痢は一般に軽症で、自然治癒の傾向が著明であることを

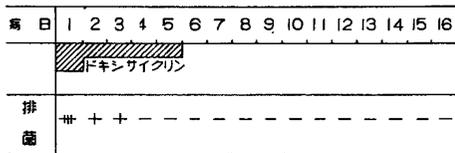
第6表 与薬開始後臨床症状の回復までに要した平均日数

	成人	小児
下熱	1.2日	0.9日
便性状回復	3.1日	3.5日
便回数正常化	2.9日	3.1日

第6図 32 耐性 Flexner 3c <<有効>>



第7図 29 耐性 Sonne <<有効>>



菌者で11例中4例, 耐性菌保菌者で34例中18例にみられた。

以上の例を整理し, 各々の率を示したものが第9表である。

第8表 Doxycycline の対菌効果無効の例数と率 (排便が停止しなかつた例数と一応停止後に再排便をみた例数)

		例数	持続排便例	再排便例	計	%
発症者	成人	9	1	0	1	11.1
	小児	13	5	2	7	53.8
保菌者	成人	32	5	3	8	25.0
	小児	13	5	1	6	46.2
計		67	16	6	22	32.8
耐性菌例		48	16	6	22	45.8
感性菌例		19	0	0	0	0

第9表 赤痢に対する Doxycycline 有効例の内訳

		著効		有効		計	
		例数	%	例数	%	例数	%
感性菌例	発症者	3/8	37.5	5/8	62.5	8/8	100
	保菌者	7/11	63.6	4/11	36.4	11/11	100
耐性菌例	発症者	0/14	0	6/14	42.9	6/14	42.9
	保菌者	2/34	5.9	18/34	52.9	20/34	58.8

b) 無効例

第8表に示した如く, 無効例は全部で22例(35.5%)で, いずれも耐性菌による症例であった。

これらの例について, 排便の状況を模式化して示せば第10表の如くである。

第10表 無効例の排便パターン

分類	排便パターン	例数
A	ドキシサイクリン EM KM+NF KM+NA #####-----	1
B	ドキシサイクリン EM KM+NF #####-----	1
C	ドキシサイクリン ⊕ #####-----	14
D	ドキシサイクリン ⊕ #####-----	5
E	ドキシサイクリン #####-----	1

⊕ EMLM, NF, KM, KM+NF, NA, NF+LMのいずれか

即ち, 分類Aの如く, DOTCにより持続排便を示し, Erythromycin(EM)にも反応せず, Kanamycin(KM)と Nitrofurantoin(NF)の併用も無効で, KMと Nalidixic acid(NA)の併用により最終的に排便停止をみたものが1例, 分類Bの如く, DOTCにより持続排便を示し, EMに反応せず, KMとNF併用によつて排便停止をみたもの1例, 分類Cの如く, DOTCにより持続排便を示したが, 各種の第2次抗赤痢剤に反応して, 排便停止をみたものが14例で, このタイプが最も多かつた。分類Dの如く, DOTCにより排便が一たん停止したが, 約1週後から再び排便が続き, 各種の第2次抗赤痢剤が有効であつたものが5例, 分類Eの如く, DOTCにより一たん排便停止したが, のちに一過性の再排便がみられ, 観察中に自然排便停止をみたものが1例である。

6. 副作用

われわれが行なつた62例の今回の治験例では, 服薬後嘔気, 嘔吐が2例(3.2%), 上腹部の不快感が3例(4.8%)にみられた。

これらはいずれも空腹時内服例で, 程度は軽く, 与薬を中止したものは1例もなかつた。

TC系の薬剤の副作用としては, 肝障害も注目され

第11表 与薬(5日間)終了時の肝機能検査

年齢	性	T.T.T.	BSP	ALP	総コレステロール	SGOT	SGPT
31	♂	5.3	3%	5.2u	168mg/dl	10u	4u
34	♂	1.7	4	3.8	151	5	4
37	♀	3.7	3	4.6	148	7	4
44	♀	3.2	2	4.7	127	14	11
48	♀	2.1	3	4.2	141	9	7

る¹³⁾。そこでDOTC服薬後の肝障害を検討する目的で、5例について、各種肝機能検査を実施したその成績は第11表に示したが、いずれも正常範囲を示す成績であった。

おわりに

1) 今回われわれが行なつたDOTCの赤痢菌に対する抗菌力試験では、TCよりやや優る成績が得られた。しかし、近年、TC耐性赤痢菌が激増しているのので、DOTC耐性赤痢菌も81%に及んだ。

2) DOTCは吸収が速やかで、血中ならびに組織内濃度が高く長時間持続するといわれるが、今回のわれわれの治験でも、感性赤痢菌による症状については従来のTCより優れた効果がみられ、しかも与薬は1日1回という有利な点が認められた。

3) 一過性の軽度の消化器症状の外、みるべき副作用は認められなかつた。

以上、DOTCは、投与量ならびに服薬回数が少なく、しかも、副作用の少ないTC系の治療薬としては、極めて優れたものである。しかし近年のわが国の赤痢は、TCに対する耐性菌が激増し、80%を越す状態である。従がつて、細菌性赤痢に対しては、本剤の適用範囲が狭いことは否めない事実である。

文 献

- 1) Doxycycline (Vibramycin) 文献集。台糖ファイザー株式会社
- 2) 岡島重孝, 堀 和弘, 宮地 宏, 鶴飼新一郎, 高山康郎, 柳下徳雄: 細菌性赤痢のロイコマイシンによる治験。日伝染会誌40(3): 62~70, (昭41)
- 3) 真下啓明, 加藤康道: 抗生物質の副作用, 1. 化学療法剤の副作用。医学のあゆみ56(5): 386~391, (昭41)
- 4) 日伝染会誌資料: 薬剤耐性赤痢菌の分布に関する広域調査(1966)。日伝染会誌41(2): 90~107, (昭42)

THE TREATMENT OF BACILLARY DYSENTERY WITH DOXYCYCLINE

TOKUO YANAGISHITA, SHIGETAKA OKAJIMA & MINORU KAWAKAMI

The Department of Infectious Disease, Tokyo Municipal Komagome Hospital

Twenty patients and 42 carriers of the bacillary dysentery were treated with doxycycline (DOTC). Daily dose of 100~200 mg in adult was administrated once a day for 5 days. Dosage was double on the first day of administration.

1) Clinical effects: Average days after the administration were as follows;

	in adult	in infant
Remission of fever	1.2 days	0.9 days
Normalization of the defecations frequency	2.9 "	3.1 "
Recovery of stool findings	3.1 "	3.5 "

2) Effects against bacilli discharge: Average days until the bacilli disappeared and % of disappearance of the bacilli are as follows;

Patients	adult	2.7 days	88.9% (8/9)
	infant	2.6 "	61.5% (8/13)
Carriers	adult	3.1 "	84.4% (27/32)
	infant	3.3 "	61.5% (8/13)

Cases with resistant strains	3.4 days	66.7% (32/48)
Cases with sensitive strains	2.0 "	100.0% (19/19)

Reappearance and continuous discharge of the bacilli were seen in 45.8% in the cases with resistant strains and 0% in the cases with sensitive strains.

3) Side effects: Nausea and vomiting were complained in 3.2%, abdominal distress were 4.8%, but these complaints were slight.

In 5 cases, authors detected BSP, alkaliphosphatase, cholesterol, globuline reaction and transaminase. All cases showed no changes.

In addition, clinical effects of DOTC against the cases with TC-sensitive strains are better than those of TC before reported. Simple administration, once a day, is convenient to use.

4) Laboratory observation; The sensitivity test of *Shigella* to DOTC and another usually used antibiotics (CP, TC, SM) was carried out in 100 newly isolated strains.

The minimal inhibitory concentration (MIC) is as follows;

Drugs	M. I. C. (mcg/ml)									
	more	100	100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78
DOTC	81			1	1	1	1	8	7	
TC	82			1	1	1	4	9	2	
CP	83				1	7	5	4		
SM	89				3	6	2			

Cross-resistance between DOTC and TC is as Figure 1.