

猩紅熱に対する Doxycycline の治療成績

柳 下 徳 雄

都立駒込病院

小 野 泰 治

佐野厚生病院

はじめに

Doxycycline (Vibramycin) は Oxytetracycline より合成された α -6-Deoxyoxy-tetracycline で、新しい広範囲 TC 系抗生物質である。従来の TC 系薬剤に比して優れた特長としては、次の諸点が挙げられている。

- 1) 血中濃度は急速に上昇し、高濃度に維持されるので、1日1回少量投与で十分な効果がみられる。
- 2) 経口投与で吸収が良好で、食事により妨げられない。
- 3) 組織移行が良好で、動物実験で組織濃度は TC の5倍以上に達した。
- 4) 副作用はほとんどなく、Fanconi 症候群発生の可能性もまずない。

そして、これまでに各種の感染症に試験的に用いられた成績では、いずれも良好であつた¹⁾。

今回、われわれは、本剤を猩紅熱に用いて、その治効を検討する機会を得たので、ここに報告する。

試験管内における溶連菌の本剤に対する感受性テスト

最近猩紅熱患者より分離した溶連菌 50 株の Doxycycline (以下、DOTC と略記) に対する感受性は、第1表の如くであつた。

すなわち、DOTC に対する溶連菌の感受性は、オレアンドマイシンなみで、ペニシリンやエリスロマイシンに比較すると、数段感受性が低く、TC と同様に耐性菌もさうとう高率にみられた。

この成績は、高度耐性菌を別としても、溶連菌感染症に対する本剤の効果を、あまり期待させないかも知れない。しかし、われわれの経験²⁾によれば、ある薬剤の試験管内効果は相似でないことが多い。

すなわち、試験管内では優れた効果を示すサルファ剤が、咽頭溶連菌に対しては効果が少なく、また、ペニシリン同様に薬剤感受性の高いエリスロマイシンが治療後の再排菌率が高く、感受性の低いオレアンドマイシンがペニシリンと同程度の再排菌率を示しているのである。そこで DOTC に対する溶連菌の感受性は高くはない

第1表 溶連菌の薬剤感受性

(MIC)

mcg/ml	DOTC	OL	PC
0.02			
0.05			16
0.1			32
0.2			2
0.39	7	10	
0.78	18	22	
1.56	6	18	
3.13	1		
6.25			
12.5	3		
25.0	2		
50.0	2		
100.0	11		

DOTC: Doxycycline

OL: Oleandomycin

PC: Penicillin

が、さらに次の検討を行なつた。

保菌者の咽頭溶連菌に対するDOTCの効果について

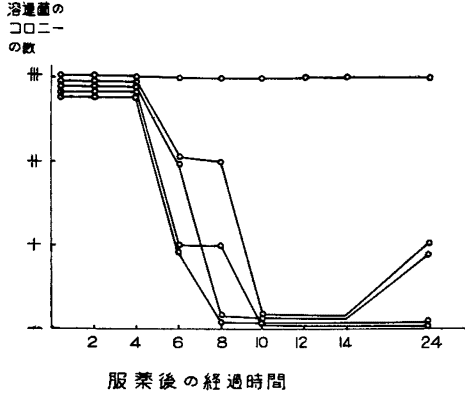
周知のように、猩紅熱の病原は溶血性連鎖球菌(溶連菌)で、猩紅熱の98%を占めるアンギーナ猩紅熱では、咽頭扁桃にその病巣を形成している。そして急性期はもちろんのこと、咽頭症状の消失した後も、自然経過に委せれば1カ月余りも存在していることが多い。

この咽頭に保菌状態の溶連菌に対して、どの程度の効果を示すかを、まず検討した。

方法は体重20~30kgの小児5例に、DOTC 100mgを1回内服させ、内服直後と内服後2時間毎に扁桃外面の粘液を採取して、5%の脱纖維素血液寒天平板へ塗抹培養し、溶連菌の消長を追求した。

その結果は第1図の如くである。すなわち、咽頭の粘液中の溶連菌は、内服後4時間まではほとんど影響を受けないが、その後は急速に減少し、6~10時間後に陰転

第1図 咽頭溶連菌に対するドキシサイクリン 100 mg内服の影響



したものが5例中4例であつた。
しかし、5例中1例は、終始、多数の溶連菌が検出された。

そして、この1例の溶連菌は 100 mcg/ml 以上の DOTC 耐性菌であり、他の4例の溶連菌は 0.39~1.56 mcg/ml の DOTC 感受性菌であつた。

以上の結果から、溶連菌の DOTC に対する感受性はあまり高くないが、少なくとも感受性菌であれば、DOTC は 100 mg 1 回の与薬で、咽頭溶連菌を抑え得ることが判り、臨床諸症状に対する効果を期待し得ることが推量された。そこで次の検討を試みた。

急性期の臨床症状に対する DOTC の効果について

対象：発病以来、何ら特殊治療を受けていないアンギーナ猩紅熱患者 21 例で、年齢は 4~9 才、体重は 16~29 kg の小児である。

与薬方法：DOTC を 1 日 1 回 100 mg ずつ 5 日間内服させた。

検討の対象にとりあげた猩紅熱の臨床症状は、熱・咽頭溶連菌・発疹・咽頭所見（発赤・腫脹・疼痛など）である。そして特に下熱効果と咽頭溶連菌の陰転化に注目した。

治療成績を一覧表として示せば、第 2 表の如くであり、取りまとめて示せば第 3 表である。

これらの表から判ることは、著効がみられた症例と、ほとんど無効で、自然経過と変わらない症例とに 2 分されること、また、これを分離溶連菌の DOTC 感受性と照し合わせてみると、前者は DOTC 感受性菌、後者は DOTC 耐性菌による症例である。

次に DOTC 感受性菌による 13 例の下熱効果と菌陰転化を、ペニシリン治療を施した症例の効果と比較してみれば、第 4 表である。ペニシリン注射治療群には及ば

第 2 表

症例番号	年齢	性別	体重 kg	DOTC の与薬量 治療期間	与薬開始後				分離菌の感受性 DOTC に対する	効果判定
					下熱	菌陰転	疹消褪	咽頭所見正常化するに要した日数		
1	5	♂	18	1日1回 100mg 5日間	1	1	1	1	感	著効
2	7	♂	23	"	1	1	1	1	"	
3	7	♀	22	"	1	1	1	2	"	
4	6	♀	22	"	1	1	2	2	"	
5	4	♂	16	"	1	1	2	2	"	
6	5	♀	17	"	1	1	2	2	"	
7	6	♂	20	"	2	1	2	2	"	
8	4	♂	17	"	2	1	2	2	"	
9	9	♂	29	"	2	1	2	2	"	
10	7	♀	24	"	2	1	2	2	"	
11	6	♀	23	"	2	2	2	3	"	
12	5	♂	17	"	2	2	2	3	"	
13	5	♀	19	"	3	3	3	3	"	
14	4	♂	20	"	2	5 陰転せず	3	3	耐	
15	5	♀	21	"	2	"	3	3	"	
16	6	♀	20	"	4	"	3	3	"	
17	8	♂	26	"	5	"	3	5	"	
18	5	♂	17	"	5	"	3	7	"	
19	5	♂	18	"	5	"	4	6	"	
20	4	♀	16	"	5	"	5	6	"	
21	9	♂	27	"	8	"	6	7	"	

第 3 表 与薬開始後、諸症状の回復に要した日数 (治療例数：21)

与薬開始後の日数	1日	2日	3日	4日	5日	6日以上
下熱	6	8	1	1	4	1
菌陰転	10	2	1		1	1 陰転せず
疹消褪	3	9	6	1	1	1
咽頭正常化	2	8	6		1	4

第 4 表 DOTC 感受性猩紅熱の治療効果とペニシリン治療群との比較

与薬開始後の日数		1日	2	3	
下熱	DOTC内服	38%	52%	8%	
	PC	内服	28	55	17
		注射	52	43	5
菌陰転化	DOTC内服	76%	16%	8%	
	PC	内服	78	18	4
		注射	79	21	

ないが、ペニシリン内服治療群に匹敵する治療成績である。

DOTC 感受性菌による症例の再排菌と再発熱率

DOTC 感受性溶連菌による 13 症例について、DOTC 治療終了後に再排菌をみた率を算出すると 26.6% であった。同様に DOTC 治療後の再発熱（微熱を含む）をみた率は 19.0% であった。この数値はペニシリン療法群のそれに比較すれば、優れた値であり、エリスロマイシン、オレアンドマイシンなどと比肩する値であるが²⁾、13 例という少数例についての成績であるので、参考にとどめ、更に例数を重ねてから結論を出したい。

副作用について

21 例のうち、内服後間もなく嘔吐をみたものが 2 例あったが、猩紅熱の初期は、病気そのものの症状として、強い食欲不振があり、嘔気 嘔吐をみることも 20~40% がある³⁾。従がつて、DOTC の副作用として嘔吐したものか否か不明である。しかし、この 2 症例では数時間おいて次回の食後に再内服させ、以後は異常なく内服をつづけることができた。

おわりに

溶連菌の DOTC に対する感受性はあまり高くないが、保菌の状態にある咽頭溶連菌に DOTC を試みたと

ころ、感受性菌であれば顕著な影響を認めたので、急性期の猩紅熱患者 21 例に試用した。その結果、著効 47% 有効 19%、無効 34% の成績を得た。そして、猩紅熱に対する療法の効果は、その患者の溶連菌が DOTC に耐性であるか否かによつて、明瞭に左右されることを知つた。

近年、猩紅熱より分離される溶連菌の TC 系薬剤に関する耐性は 30% を越しているの²⁾、猩紅熱の治療薬として DOTC を無選択に用いることはできないが、感受性菌による猩紅熱には著効率が高いこと、治療後の再排菌や再発熱が少ないらしいことは注目に価した（このことは、組織内濃度が従来の TC に比較して 5 倍以上といわれる DOTC が、複雑な構造をもつ扁桃を病巣とする本病に特に有利なのではあるまいか）。

また、1 日 1 回少量の内服ですむ本剤は、使用上すぐる便利であつた。

主要文献

- 1) Vibramycin (Doxycycline) 文献集：台糖ファイザー K.K. 学術部編
- 2) 猩紅熱研究班業績集：猩紅熱の診断、特に類似疾患との鑑別および各種抗生剤療法との比較に関する研究。昭 41
- 3) 柳下、岡島：戦後 20 年間の猩紅熱の臨床的観察。第 40 回日本伝染病学会総会発表 昭 41

THERAPEUTIC EFFECT OF DOXYCYCLINE UPON SCARLET FEVER

TOKUO YANAGISHITA

Komagome Metropolitan Hospital

TAIJI ONO

Sano Kosei Hospital

The sensitivity of *hemolytic streptococci* to doxycycline (DOTC) was tested with a result as shown in Table 1, indicating that they were not so sensitive to the antibiotic. Unexpectedly, however, when the antibiotic was administered orally to patients carrying *hemolytic streptococci* in their pharynges, the positive culture turned into negative as early as 6 to 10 hours after the administration, provided that the cocci were sensitive to tetracycline (TC).

Then, oral application of DOTC was attempted in a daily single dose of 100 mg for 5 days to patients (children) with scarlet fever at acute phase. It was found that the therapeutic effect of DOTC upon scarlet fever depended upon whether the cocci carried by the patient were sensitive or resistant to TC.

Although DOTC should not be administered without selection to all patients with scarlet fever in view of the fact that the TC resistant *hemolytic streptococci* constitute more than 30% of recent isolates from patients in Japan, it should be noted that the antibiotic exerts marked effects on patients infected with sensitive cocci and that the return of positive culture and febrile recurrence were rarely encountered. In addition, oral daily administration of DOTC only in a small single dose provides much convenience for its use.