

## Doxycycline に関する外科臨床的研究

磯 部 吉 郎

国立名古屋病院外科

Doxycycline は 1963 年に Pfizer 社において合成された Tetracycline 系抗生物質である<sup>1)2)</sup>。私共は本剤を外科領域に臨床的に用いて、その効果につき観察し若干の知見を得た。ここにその大要を報告して大方の批判を仰ぐ次第である。

## 1. 臨床的効果

昭和 43 年 5 月より同 10 月までの半年間に国立名古屋病院において加療した、外科的感染症、もしくは、要感染防止の患者の中から無作為的に選んだ症例に Doxycycline を投与し、その疾患の治療に如何なる効果があったかを観察した。

Doxycycline は台糖ファイザー社提供の Vibramycin (ビブラマイシン) 100 mg カプセルを用いた。用量は投与第 1 日目は 200 mg, 第 2 日以降は 1 日 100 mg とし、小児では第 1 日目も第 2 日以降も等しく 1 日 100 mg とした。いずれも 1 日 1 回、経口投与した。

臨床的効果の判定は、炎症腫脹・発赤・疼痛などの減少、排膿分泌の減少、全身症状の改善、治癒日数の短縮、感染の拡大の阻止、感染防止などに著しい良効果を認めたものを著効(卍)、それらに明らかに効果を認めたものを有効(卍)、効果が僅微と認められたものをやや有効ないし不確実(+), 効果の認められなかつたものを無効(-)と 4 段階に区分し、この内(卍)と(卍)と(+)を合して臨床的に有効であるとした。

得られた成績を表示すれば表 1 の如くである。観察した症例は 55 例で、Doxycycline を 4~65 日間連日投与し(7 日間投与が最多)。成人では前述の如くに投与第 1 日目 200 mg, 第 2 日以降 1 日 100 mg, 小児では第 1 日目から毎日 100 mg を、いずれも 1 日 1 回、食事中もしくは食事直後に経口投与した。成人の 1 例においては例外的に第 1~3 日には毎日 300 mg 宛を投与し、第 4 日以降には毎日 100 mg 宛を投与した(第 46 例)。症例の男女比は 20:35 であり、その年齢は 6~76 歳の範囲であった。

症例の疾患を分類すれば、急性化膿性疾患 33 例、慢性化膿性疾患 4 例、亜急性虫垂炎 5 例、外傷開放創 5 例、手術創感染防止 6 例、その他 2 例であった。

Doxycycline の臨床的治療効果を見ると、表 2 に示す如く、有効と認められたもの(卍, 卍および+)は癰腫症では 4/4, 癰では 4/4, 化膿性粉瘤では 4/4, 瘰癧では 4/4, 淋巴腺炎では 3/4, 皮下膿瘍およびフレグモーンでは 5/5, 肛門膿瘍では 1/1, 乳腺化膿症では 5/7, 慢性瘻孔では 5/5, 潰瘍性大腸炎では 1/1, 腎盂腎炎では 1/1, 外傷開放創感染防止では 5/5, 手術創感染防止では 6/6 であった。

即ち、皮膚化膿性疾患では 12/12 (100.0%) に有効であり、結合織の化膿性疾患では切開を行なつたものが多いが 10/10 (100%) に有効であった。淋巴腺の化膿性疾患では 3/4 (75.0%) に有効、乳腺炎では 5/7 (71.4%) に有効であった。つまり急性化膿性疾患全体として見ると 30/33 (90.9%) に有効であった。この内 17 例に起炎菌検索を行なつてその 15 例に黄ブ菌を証明し、その全例に Doxycycline が臨床的に有効であると認められた。

慢性瘻孔および慢性骨髄炎などの慢性化膿性疾患では 2/4 (50.0%) に有効であった。

亜急性虫垂炎の一時的緩解ないし頓挫を図るために本剤を用いた 5 例では、全例に疼痛消失、解熱が見られた。

潰瘍性大腸炎では大腸の炎症々状の消退にはやや有効であった。術後の腎盂腎炎にもやや有効であった。

外傷における開放性損傷の感染防止には全例に有効であり、手術創の感染防止にも全例に有効であった。即ち、外傷および手術創の感染防止には 11/11 (100.0%) に有効であった。

ここに観察した全症例 55 例について総計すると、卍 52.7%, 卍 29.1%, + 9.1%, - 9.1%, 即ち有効率は 90.9% であった。

次に副作用について見ると、55 例中 1 例に軽度の悪心(服用第 60~65 日頃に発症)、1 例に下痢(14 日間の連用中に 1 回あつた)、即ち合計 2 例のみであった。前者は本剤連用 60 日以後に起つたものであり、後者は果して本剤に起因したかどうかは明らかでなく、共に本剤の服用中止後にはそれらの症状は速やかに消退し且つ再発はなかつた。副作用、とくに上部消化管に対する副作用の防止のために、全例において食事中もしくは、食事直

表1 症 例

(その1)

番号	氏名	性	年令	疾患名	先行処置	DOTC投与		DOTC同時処置	経過	臨床的果	副作用	菌
						日数(日)	全量(mg)					
1		女	21	面 疔		7	800	排 膿	10日で全治	卅	-	黄ブ
2		男	22	側頭部癬		7	800	切 開	13日で全治	卅	-	黄ブ
3		女	76	頭 部 癬		14	1500	排 膿 シノミン0.5×5日	22日で乾燥	卅	-	
4		女	19	臀 部 癬		7	800	排 膿	10日で治癒	卅	-	黄ブ
5		男	66	項部よう		7	800	切 開 健胃剤併与	7日で全治	卅	-	黄ブ
6		女	58	前胸部よう		7 7	1500	切開・健胃剤1/3	32日で全治	卅	-	黄ブ
7		女	35	前胸部よう	クロラムフェ ニコール内服	7	800	切 開	9日で治癒	卅	-	黄ブ
8		女	54	腹部よう		7	800	切 開	7日で乾燥	卅	-	
9		男	57	顔面化膿性粉瘤		7 8 7	2300	オノプローゼ 12錠×7日	25日ではほとんど治癒	卅 卅 卅	-	黄ブ
10		女	29	腋窩炎性粉瘤		7 8 7	2300		17日で圧痛全く消退, 縮小	十 卅 卅	-	
11		男	26	胸壁化膿性粉瘤		7	800	切 開	7日で治癒	卅	-	黄ブ
12		女	43	背部化膿性粉瘤		4 7	1200		4日で膿汁減少し, 菌培養(-)	卅 卅	-	
13		男	34	右示指瘰癧		7	800	オノプローゼ 12錠×7日	7日ではほとんど治癒	卅	-	
14		男	19	左第1趾瘰癧		7	800	爪除去	7日で治癒	卅	-	黄ブ
15		女	51	左第1趾瘰癧		7	800	爪除去	15日で治癒	卅	-	黄ブ, 大腸, 桿
16		女	36	左第4趾瘰癧		7	800	爪除去	7日で全治	卅	-	黄ブ
17		男	43	側頭部単純淋巴腺炎		7	800	オノプローゼ 12錠×7日	7日で治癒	卅	-	
18		女	21	側頸部単純淋巴腺炎		11	1200		10日で腫脹消去	卅	-	
19		男	20	左鎖骨上部淋巴腺炎	(ベンチリン 6錠 カチーフN 6錠 ×7日)	7	800	(ベンチリン6錠 カチーフN6錠 ×7日)		-	-	
20		女	19	右頸部急性化膿性淋巴腺炎		7 14	2200	穿刺, リンコシン0.6注×4回	22日で治癒	卅 卅	-	-
21		男	24	腹壁皮下膿瘍		7 8	1600	切 開	19日で治癒	卅 卅	-	桿
22		女	23	臀部皮下膿瘍		7	800	切開, リンコシン0.6注×2回		卅	-	溶連
23		男	27	右足背フレグモネ・股淋巴腺炎		7	800	穿 刺 健胃剤 1/3	7日で全治	卅	-	黄ブ, 桿
24		男	30	左大腿フレグモネ		7	800	ブロー液霧法 プロクターゼ内服	7日で全治	卅	-	

(表1, その2)

番号	氏名	性	年齢	疾患名	先行処置	DOTC投与		DOTC同時処置	経過	臨効 床的果	副 作用	菌
						日数 (日)	全量 (mg)					
25		男	21	右足臨皮下膿瘍		7	800	切開	8日で治癒	卅	-	
26		男	22	肛囲膿瘍		7 5 5	1800	健胃剤, リンコ シン0.6注×3回 健胃剤 健胃剤, リンコ シン0.6注×1回		卅 卅 +	-	
27		女	44	肛囲膿瘍 術後腎盂炎	切開, ホスタ サイクリン 0.25注×8回, アルビオシン T 4錠×7日 クロラムフェ ニコール 1.0 注×4回	7 4	1200	ウイントマイロ ン 9錠×7日		+	-	
28		男	47	左上腕慢性化膿 性骨髓炎(再燃)		7	800		腫脹, 疼痛軽 快	卅	-	
29		女	24	右化膿性乳腺炎		7	800	穿刺, 冷罨法	縮小, 軽快	卅	-	黄ブ
30		女	20	左化膿性乳腺炎		7 7	1500	穿刺, プロクタ ーゼ 3錠×7日 プロクターゼ 3錠×7日	14日で炎症ほ とんど治癒	卅 卅	-	黄ブ
31		女	24	右急性乳腺炎		9	1000	ブロー液罨法	9日で炎症消 去	卅	-	
32		女	35	左乳腺化膿性囊 腫		7 7	1500	穿 刺 切 開	治癒遷延	-	下痢 1回	-
33		女	47	乳嘴乳暈炎		7	800	リリベン 6錠×7日 健胃剤併与	発赤, 疼痛去 らず	-	-	
34		女	44	慢性再発性乳輪 下乳腺炎	キャンサイク リン6錠 プロクターゼ 3錠 ×14日	14	1500		腫脹減少, 発 赤やや消去	卅	-	
35		女	32	同上		21	2200	アイロゾン内服 をづつけて行な った	症状少しく消 去	+	-	黄ブ
36		女	45	右乳癌		14	1500	乳癌根治手術	感染防止に奏 効	卅	-	
37		女	45	左乳癌		14	1500	同上	同上	卅	-	
38		女	44	右乳癌		7	800	同上	同上	卅	-	
39		女	47	右乳癌		7	800	同上	同上	卅	-	
40		男	70	前頸部リポーム		7	800	1次的摘除	同上	卅	-	
41		女	13	顔面粉瘤		7	800	同上	同上	卅	-	
42		男	68	右小指脱疽切断 創		7	800			+	-	
43		男	33	左示指挫裂創		7	800	健胃剤, 併与	7日で全治	卅	-	
44		男	25	右手掌手関節部 挫裂創		7	800	縫合, 健胃剤	7日で全治	卅	-	
45		男	6	右足関節部挫裂 創		7	700	(1日100mgずつ)	7日で全治	卅	-	
46		女	60	右大腿左下腿犬 咬創		3 7	1600	(1日300mgずつ) (1日100mgずつ)	10日で治癒	卅	-	

(表1, その3)

番号	氏名	性	年齢	疾患名	先行処置	DOTC投与		DOTC同時処置	経過	臨床的果	副作用	菌
						日数(日)	全量(mg)					
47		女	25	会陰裂創後瘻孔		30 28 7	6600	ウイントマイロン 12錠×10日		-	- 悪心 少しあり	連鎖球桿
48		女	48	左腰部慢性瘻孔	ロイクロン 6錠×14日	7 7 14	2900	ベンチリン 6錠, 健胃剤 ×7日 ベンチリン 6錠×7日 ベンチリン 6錠, 健胃剤 ×14日		-	-	
49		女	26	潰瘍性大腸炎	プレドニン 10→5 mg 投与	7 7	1500			+	-	
50		女	19	亜急性虫垂炎		7	800		症状消去	++	-	
51		女	25	同上		4	500		同上	++	-	
52		女	10	同上		7	700	(1日100mgずつ)	同上	++	-	
53		女	23	同上		3 2	600	リンコシン 0.6注×2回	同上	++ ++	-	
54		男	63	同上		7	800		同上	++	-	
55		女	7	肝破裂後腹壁瘻孔	クロラムフェニコール 0.5注×29回, セポラン 0.5注×10回	10	1000	(1日100mgずつ)	以後エリスロマイシン 0.4×3日	++	-	黄ブ

(註) 菌: 膿汁の細菌培養成績

黄ブ: 黄色ブドウ球菌

連鎖球: 連鎖球菌

溶連: 溶血性連鎖球菌

大腸: 大腸菌

桿: グラム陰性桿菌

後に経口投与せしめたが、この試みはある程度成功したものと考えられる。本剤によるアレルギー性皮膚および粘膜反応、光線過敏症などは見られなかった。

## 2. 臨床検査成績

Doxycycline の投与前と投与後とにおいて、赤血球数、Hb量、Ht値、白血球数、血小板数、ヘモグラム、尿の蛋白、糖、ビリルビン、ウロビリノゲン、尿沈渣、血清の総蛋白量、A/G比、GOT、GPT、LDH、アルカリフォスファターゼ、チモール濁濁試験、硫酸亜鉛試験、CCF、血清ビリルビン値、および尿素窒素量を検査し、Doxycycline が造血器、肝、腎などにおよぼす影響について観察することとした。

前掲の臨床症例の中の21例についてDoxycycline投与前後の臨床検査成績の比較を行ない、表3の如き結果を得た。本剤の投与日数は7~35日であった。

赤血球数、Hb値、Ht値および白血球数は17例につ

いて検した。その成績を図示すれば図1の如くである。赤血球数、Hb値およびHt値には著しい変動は認められなかった。白血球数と中性嗜好球数とは投与後に減少の傾向の見られるものが少なくなかった。とくに異常に増数している症例での減数が著しかった。

血小板数は2例において検したが一定の傾向は見られなかった。ヘモグラムは10例において検したが特に認むべき変動はなかった。

検尿は20例について行なつたが、これにも特別な変動は見られなかった。

血清総蛋白量は6例に、A/G比は2例に検し、いずれも特異な傾向は認められなかった。血清GOTおよびGPTは15例に検し、図2に見る如く特に極端な変動は認められなかった。アルカリフォスファターゼ値は16例に検し、これまた正常範囲内の変動を示したに過ぎない。尿素窒素量は14例に検し全く異常変動を認めなかった。

表2 Doxycycline の臨床的効果

疾患群	症例数	DOTC の効果				効果の判定		
		著効	有効	やや有効	無効	有効	無効	%
		卍	卍	+	-			
皮膚化膿性疾患	12	9	2	1		12	100.0	0
結合織化膿性疾患	10	7	3			10	100.0	0
淋巴腺化膿性疾患	4		3		1	3	75.0	25.0
乳腺化膿性疾患	7	2	2	1	2	5	71.4	28.6
急性化膿性疾患小計	33	18	10	2	3	30	90.9	9.1
慢性瘻孔	3		1		2	1		
慢性骨髓炎	1		1			1		
慢性化膿性疾患小計	4		2		2	2		
亜急性虫垂炎	5	1	4			5	100.0	0
潰瘍性大腸炎	1			1		1		
腎盂腎炎	1			1		1		
外傷感染防止	5	4		1		5	100.0	0
手術創感染防止	6	6				6	100.0	0
感染防止小計	11	10		1		11	100.0	0
合計	55	29	16	5	5	50	90.9	9.1
%		52.7	29.1	9.1	9.1			

図1 Doxycycline 投与前後の末梢血液検査成績

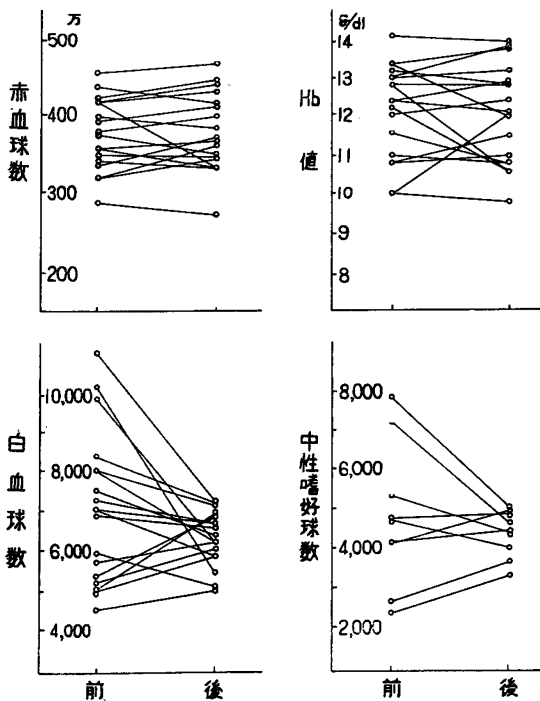


図2 Doxycycline 投与前後の GOT, GPT, アルカリフォスファターゼおよび尿素窒素量

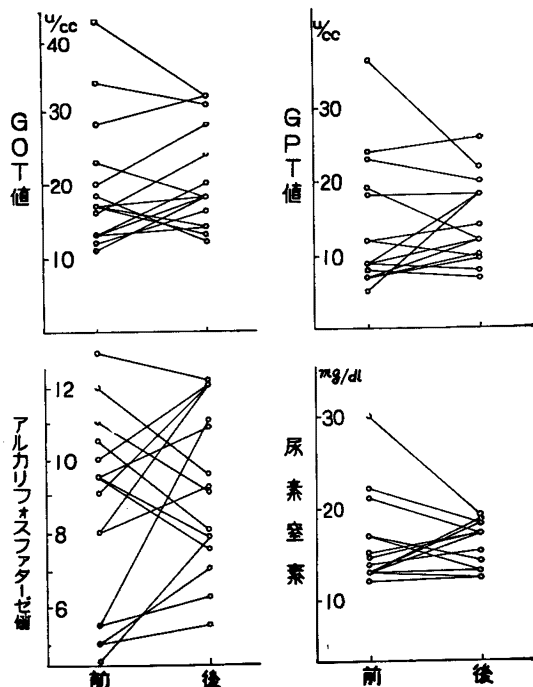


表3 臨床検査成績

(その1)

番号		3		4		7		9		10		13	
氏名		後 ○		森 ○		多 ○		中 ○		鶴 ○		村 ○	
DOTC 投与日数		7日		7日		7日		22日		15日		7日	
暦日		16/8	28/8	23/8	30/8	30/8	5/9	2/8	29/8	9/7	26/7	26/7	10/8
赤血球数(万)		424	441	337	371	417	328	321	348	284	272	414	428
Hb (g/dl)		13.2	12.8	10.8	11.5	12.8	10.6	10.8	11.0	10.0	9.8	13.4	13.8
Ht (%)		39	40	34	36	38	33	36	36	33	32	40	40
白血球数		8,000	7,100	8,300	7,200	10,200	5,400	5,200	6,000	7,000	5,800	7,200	6,600
血小板数(万)								41					
ヘモグラム(%)	中性 St							4	3				
	“ Seg							75	70				
	エオジン球							1	1				
	リンパ球							17	21				
	単球							3	5				
尿	蛋白	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	糖	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	±	±
	ビリルビン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ウロビリリン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ウロビリノゲン	+	+	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍	卍
尿沈渣	赤血球	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+
	白血球	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+
	扁平上皮細胞	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	腎上皮	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	尿酸石灰塩	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-
尿酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
T. P.								7.2	7.4				
A/G									1.2				
GOT	17	13	16	24	13	14	12	16			18	12	
GPT	37	22	5	18	8	7	7	12			9	8	
LDH	255	240											
Al. Ph-ase	9.5	7.8	5	7.5	5	5.5	13	12.1			9.5	7.5	
T. T. T.		1						1	1				
ZnSO <sub>4</sub> T.								3	3				
CCF								-	-				
血清 { 総													
ビリルビン { 直													
尿素窒素	22	18	17	13				17	14			12	12

臨床検査成績から考えると、Doxycycline の1~5週間投与では造血機能・肝機能・腎機能などには特に配慮すべき悪影響は認められなかった。即ち本剤は通常量の投与においては一般に安全であつて、危惧すべき実質臓器障害を併発せしめることは極めて稀なものと考えられる。

### 3. 起炎菌の薬剤感受性

患者の病巣より得た膿汁を培養して分離された起炎菌について Doxycycline をはじめとする各種抗生物質に対する感受性測定検査を行なつた。用いられた検査法は昭和ディスク法であるが、Doxycycline については台糖

(表3, その2)

番 号		15		16		18		19		20		21	
氏 名		後 ○		尾 ○		岩 ○		馬 ○		加 ○		浜 ○	
DOTC 投与日数		7日		7日		11日		7日		21日		15日	
暦 日		13/8	20/8	9/8	19/8	30/7	9/8	25/5	12/6	9/7	30/7	19/7	10/8
赤血球数(万)		419	440	356	366	437	415	398	385			455	469
Hb (g/dl)		13.0	13.2	12.4	12.1	13.4	12.0	12.8	12.8			14.2	14.0
Ht (%)		37	39	36	37	40	38	42	40			45	43
白血球数		5,700	6,200	6,900	6,500	8,000	6,200	5,300	6,800			11,100	7,200
血小板数(万)		13	21			38							
ヘモグラム(%)	中性 St	9	6			4	3	1	3			9	4
	Seg	74	71			62	68	76	68			61	65
	エオシン球	1	1			0	0	0	0			1	1
	リンパ球	15	18			27	23	19	26			19	23
	単球	1	4			7	6	4	3			10	7
尿	蛋白質	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	±	±
	糖	卅	卅	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	ビリルビン	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	ウロビリノゲン	卅	卅	卅	卅	+	+	卅	卅			±	+
尿沈渣	赤血球	卅	卅	—	—	—	—	—	—			卅	卅
	白血球	+	+	+	+	+	+	—	—			+	+
	扁平上皮細胞	+	+	+	+	+	+	+	+			+	+
	腎上皮	—	—	—	—	—	—	—	—			—	—
	尿酸	—	—	+	+	+	+	—	—			—	—
T. P. A/G GOT GPT LDH Al. Ph-ase T. T. T. ZnSO <sub>4</sub> T. CCF 血清 { 総 ビリルビン } 直 尿素窒素													
	GOT	23	18	28	32	13	20			34	31	13	18
	GPT	19	12	18	18	12	14			23	20	9	12
	LDH												
	Al. Ph-ase	12	9.5	8.0	9.2					9.5	10.8	5.5	6.2
	T. T. T.		2	1	1							1	1
	ZnSO <sub>4</sub> T.												
	CCF		—	—	—							—	—
	血清 { 総 ビリルビン } 直											0.3	0.3
	尿素窒素	13	13	13	12	13	17			14	15	0.15	0.15

ファイザー K.K. より供与された Doxycycline ディスク (30 mcg 含有) を 1 濃度法に準用して用いた。

前掲の臨床症例について行なつた起炎菌の薬剤感受性測定検査成績を表示すれば表 4 の如くである。膿汁からの起炎菌分離は 19 例に成功し、グラム陽性菌は 18 例 (黄ブ菌 16 株, 連鎖球菌 2 株), グラム陰性菌は 5 例

(大腸菌 1 株, 桿菌 4 株) であつた。

起炎菌の薬剤感受性の分布は表 5 の如くであつて、黄ブ菌は全株が Doxycycline に対して卅を示し、連鎖球菌もすべて卅を示した。しかしグラム陰性菌は卅と一とを混示した。

Tetracycline 系のテトラサイクリン (TC) およびオ

(その3)

番号		27		28		40		46		47				
氏名		竹 ○		服 ○		尾 ○		栗 ○		水 ○				
DOTC 投与日数		11日		7日		7日		10日		30日		35日		
暦日		25/6	8/7	2/8	13/8	23/7	2/8	9/8	19/8	28/5	19/7	2/8	16/8	25/8
赤血球数(万)		357	328	394	412					343		362	345	331
Hb (g/dl)		11.6	10.8	12.4	12.9					11.0		11.8	10.9	10.8
Ht (%)		36	34	40	41					35		36	35	36
白血球数		9,800	6,200	7,500	6,300					5,900		4,700	4,700	5,100
血小板数(万)												48	12	24
ヘモグラム%	中性 St	13	7	7	4					4		9		6
	セグ Seg	60	66	75	70					76		75		72
	エオシ ン球	4	2	3	4					1		2		2
	リンパ 球	19	20	10	18					13		12		18
単球	4	5	5	4					6		2		2	
尿	赤血球	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ビリルビン	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	ウロビリノゲン	±	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
尿沈渣	赤血球	-	-	-	+	+	-	-	+	+	-	-	-	-
	白血球	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-
	扁平上皮細胞	卅	+	+	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+
	腎上皮	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
	尿酸	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	尿酸塩	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
T. P.				7.4	7.6	7.6	7.4			7.9		8.0	7.9	7.4
A/G				1.3	1.4									
GOT				11	18	17	14	20	28	17		12	7	18
GPT				7	10	7	10	9	18	12		7	7	10
LDH														
Al. Ph-ase				10	12	9.0	12	8	12	11.0		12.5	7	9.0
T. T. T.				1	1	2	2	1	2	2		2	1	2
ZnSO <sub>4</sub> T.				4	3	4	5	3	4	4		5	5	3
CCF				±	±	±	±	-	-	±		±	+	+
血清 { 総 ビリルビン } 直														
尿素窒素				21	17	13	18	15	17	15		13	15	17

キシテトラサイクリン (OTC) に対する感受性を比較して見ると表6の如くであつた。黄ブ菌は TC, OTC および Doxycycline (DOTC) の3剤のすべてに対して11株が卅を示し、1株が TC 卅, OTC 卅, 1株が TC +, OTC +, 3株が TC +, OTC - の感受性を示しそれらのすべてが DOTC 卅を示した。即ち黄ブ菌は 16/16 が

DOTC 卅であつて、しかも 4/16 が TC および OTC に対して + または - の感受性を示した。Doxycycline は TC および OTC に比してディスク法的には黄ブ菌制圧に価値あるものと考えられる。連鎖球菌 2 株は DOTC にも他の 2 剤に対しても感受性は 卅 を示した。つまり Doxycycline はグラム陽性起炎菌に対しては著しく有力



(その4)

番号		48		49				50		55			
氏名		犬 〇		寺 〇				木 〇		馬 〇			
DOTC 投与日数		28日		7日		7日		7日		10日			
暦日		2/8	5/9	19/7	30/7	6/8	13/8	27/8	9/8	17/8	14/6	10/7	25/7
赤血球数(万)		350	349	375			364	352	377	398	317	374	
Hb (g/dl)		12.2	10.6	12.0			12.0	12.4	13.0	13.9	10.0	12.0	
Ht (%)		36	36	38			36	38	36	39	30	36	
白血球数		4,500	5,000	5,100			6,700	6,900	7,000	6,600	5,000	5,800	
血小板数(万)		37					28				58		
ヘモグラム(%)	中性 St	2		3			5	5			1	2	
	Seg	57		43			49	42			51	60	
	エオシン球	1		2			0	1			2	3	
	リンパ球	40		40			36	33			36	28	
	単球	1		12			10	19			10	7	
尿	蛋白	-	-		-	-	-	-	-	-	-		-
	糖	-	-		-	-	-	-	-	-	-		-
	ビリルビン	-	-		-	-	-	-	-	-	-		-
	ウロビリリン	-	-		-	-	-	-	-	-	-		-
	ウロビリノゲン	卅	卅		卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅
尿沈渣	赤血球	卅	-		-	-	-	-	-	-	-		-
	白血球	+	+		+	+	+	+	+	+	+		+
	扁平上皮細胞	+	+		+	卅	+	+	+	+	+		+
	腎上皮	-	-		-	-	-	-	-	-	+		+
	尿酸石灰塩	-	-		-	-	-	-	+	+	-		-
	尿酸	-	-		-	-	-	-	-	-		-	
T. P.					7.0		7.3	7.6	7.7	7.8			
A/G							1.5	1.3		1.3			
GOT			42		36		8	14	43	3.2			
GPT			37		31		5	11	24	26			
LDH													
Al. Ph-ase		10.5	8	5.5	8.0		7.5	11.0	4.5	7.8			
T. T. T.		2		1			2	2					
ZnSO <sub>4</sub> T.		7		5			6	4					
CCF		±			-				+	±			
血清 { 総							高田(-)						
ビリルビン { 直													
尿素窒素		30	19		19		14	15	13	18			

に作用し得るものと考えられる。しかし、グラム陰性菌については5株を検して、その内の2株は3剤に対して十分な感受性を示さなかつた。

次に、Doxycyclineを投与した前後における起炎菌の薬剤感受性の変動について検討した。表7に示す如く症例が僅かに3例にすぎないので適確な結論を出し難い

が、黄ブ菌の1株(第9症例)はDoxycycline投与前に3剤に対して卅であつたが、投与後にはTC+, OTC-に変じたにも拘らず依然DOTC卅を示し、他の1株(第55症例)はDoxycycline投与前にTC+, OTC-, DOTC卅であつたが、投与10日間連用後にDOTC-となつてDoxycyclineに耐性獲得の態度を示した。

表4 起炎菌の感受性

記号	症例	番号	氏名	グラム陽性												グラム陰性												
				黄色						ム						球菌			桿菌			大腸菌						
				1	2	4	5	6	7	9	11	14	15	16	23	29	30	35	55	22	47	15	15	21	23	23	23	47
TC	テトラサイクリン (200mcg)	長	○		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
OTC	オキシテトラサイクリン (200 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
DOTC	ドキシサイクリン (30 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
P	ペニシリンG (20u)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
PS	スタフシリンV (30mcg)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Pb	ピクシリン ( " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
S	ストレプトマイシン (50 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
C	クロラムフェニコ (100 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Ka	カナマイシン (50 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
E	エリスロマイシン (50 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
OI	オレアンドマイシン (30 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
L	ロイコマイシン ( " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Sp	スピラマイシン ( " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
N	ノビオシン (20 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
fs	パンフランS ( " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
K	コリスチン (5 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
WIN	ウィントマイロン (50 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
F	フラジオマイシン (20 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
H	パロモマイシン (30 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
f	フラソリドン (20 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Xp	ポリミキシリンB (100u)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Cr	セポラン (30mcg)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
AT	アルピオシンT (30 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
i	スルファイツキキサゾール (400 " )	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

(註) 感受性 卍: 極めて大 卌: かなりある 十: ややある 一: 全くなし

表5 起炎菌の感受性の分布

起炎菌	黄ブ菌				連鎖球菌				大腸菌				グラム陰性桿菌			
	卅	卅	+	-	卅	卅	+	-	卅	卅	+	-	卅	卅	+	-
株数	16				2				1				4			
ディスク名	12		4		2							1	3		1	
TC	11	1	1	2	2							1	3			1
OTC	16				2							1	3			1
DOTC	5	2	6	3	2											
P	11	2														
PS	5	2	6	3	2						1			2	1	1
Pb	11	4	1				2				1		1	3		
S	12	2	2		2							1	3	1		
C	14	1	1				1	1		1				4		
Ka	13			2	2						1				2	2
E	14			2	2											
Ol	12			2	2											
L	13	1			2											
Sp	15						2									
N	15	1			2					1			2	1		1
fs	15								1					3		1
K										1				3		1
WIN									1				1	3		
F										1				3	1	
H										1				4		
f											1			1	2	1
Xp										1					3	1
Cr	14	1			2						1		3			1
AT	8				1											
i	3	2	1	10			1	1				1			1	3

表6 起炎菌のTetracycline系3剤に対する感受性

グラム陽性菌					
TC	卅	卅	+	+	計
OTC	卅	卅	+	-	
DOTC	卅	卅	卅	卅	
黄色ブドウ球菌	11	1	1	3	16
連鎖球菌	2				2
計	13	1	1	3	18
グラム陰性菌					
TC	卅	+	-		計
OTC	卅	-	-		
DOTC	卅	-	-		
桿菌	3	1			4
大腸菌			1		1
計	3	1	1		5

表7 Doxycycline投与による起炎菌の感受性の変動

	黄色ブドウ球菌		グラム陰性桿菌		
番号	9	55	47		
氏名	中○	馬○	水○		
DOTC 投与日数	15日		10日		65日
	投与前	投与後	投与前	投与後	投与前
TC	卅 → +		+ → +	+ → +	卅 → -
OTC	卅 → -		- → -	- → -	卅 → -
DOTC	卅 → 卅		卅 → 卅	- → -	卅 → -

またグラム陰性桿菌の1株(第47症例)は投与前には3剤のいずれに対しても卅であつたが、投与後には3剤共に-に変じており、これからすればこれら3剤の間には交叉耐性があり得るものと考えてよい。Doxycycline

表8 主な院内分離菌の感受性分布

薬剤デイスク名	被検菌												(% )												
	黄ブ菌			溶連菌			その他の連鎖球菌			全グラム陽性菌			大腸菌			その他のグラム陰性桿菌			全グラム陰性菌						
	卍	卍	+	卍	卍	+	卍	卍	+	卍	卍	+	卍	卍	+	卍	卍	+	卍	卍	+	卍	卍	+	
TC	50	5	45	76	8	16	56	25	19		52	12	35	1	25	43	25	11	43	22	24	8	41	27	
OTC	45	7	12	36	77	14	65	20	9	7	48	13	14	25	23	73	18	6	11	65	19	6	9	67	
DOTC	93	1	4	100			96	2		2	92	2	2	4	29	68	43	5		53	40	4		56	
P	18	4	52	26	92	8	97	3			56	8	24	12											
PS	74	26									70	27	2	1											
S	44	16	20	32	28	32	8	9	23	66	32	20	31	17	13	11	14	29	39	19	14	27	42	17	
C	62	5	33	1	96	4	88	9	3		75	5	19	1	39	43	34	13	27	27	34	9	25	30	
Ka	77	7	7	10	12	12	16	3	56	41	39	6	37	18	25	5	31	19	41	10	28	47	18	7	
E	49	23	19	9	88		12	81		19	63	12	12	13	2	5	3	3	69	25	2	3	74	20	
OI	57	3	9	31	72	12	12	78	3	19	60	6	11	23											
N	88	2	12	24	4	72		72	28		43	9	46	2											
fs	84	14	2	96	4		100				90	8	2	0	37	36	18	9	37	11	36	22	29	12	
K															7	79	9	4	8	42	7	8	52	8	32
WIN															73	13	2	13	45	18	6	51	16	5	28
Xp															4	59	36	2	6	36	16	42	7	42	31
Cr	92	8		96	4		98	2			91	7	1	1	59	30	4	8	34	11	44	39	16	9	37
AT	100			100			100				99	1			25	25		50	59	4	37	52	3	42	



は TC および OTC に較べて新しい同系抗生物質であるという点において、臨床応用上の利点があるものと考えられる。

#### 4. 院内分離菌の薬剤感受性分布

昭和 43 年 5 月より同 10 月までの半年間に、国立名古屋病院において臨床症例の諸検査材料から培養して得た分離菌について、その菌株の各種抗生物質に対する薬剤感受性を検査し、本院における分離菌の抗生物質感受性の分布状況を観察した。

得られた成績は表 8 の如くである。黄ブ菌は、感受性卍のみについて見ると、アルビオシン T (AT) (41 株の 100%)、DOTC (77 株の 93%)、セポラン (Cr) (100 株の 92%)、ノボビオシン (N) (100 株の 86%)、パンフラン S (fs) (99 株の 84%) の順に並び、TC (102 株の 50%)、および OTC (91 株の 45%) はカナマイシン (Ka) (101 株の 77%)、スタフシリン V (PS) (88 株の 74%)、クロラムフェニコール (C) (100 株の 62%)、オレアンドマイシン (Ol) (102 株の 57%)、エリスロマイシン (E) (101 株の 49%) よりも低い。

溶連菌が卍を示す率を見ると、DOTC (22 株の 100%)、AT (5 株の 100%)、fs (25 株の 96%)、C (25 株の 96%)、Cr (24 株の 96%)、ペニシリン G (P) (25 株の 92%)、E (25 株の 88%)、次いで OTC (22 株の 77%)、TC (25 株の 76%)、Ol (25 株の 72%) の順である。その他の連鎖球菌では fs (32 株の 100%)、AT (18 株の 100%)、Cr (51 株の 98%)、P (32 株の 97%)、DOTC (47 株の 96%)、C (32 株の 88%)、E (32 株の 81%)、Ol (32 株の 78%)、N (32 株の 72%)、OTC (46 株の 65%)、TC (32 株の 56%)、ストレプトマイシン (S) (32 株の 9%) の順であった。Doxycycline は Tetracycline 系剤としてはグラム陽性菌、とくに黄ブ菌の感受性が最も高く、他の抗生物質 Cr および AT と同等の位置にある。

他方、グラム陰性菌の薬剤感受性は、卍を示すものを見ると、大腸菌はウイントマイロン (WIN) (56 株の 73%)、Cr (53 株の 59%)、C (56 株の 39%)、fs (56 株の 37%)、DOTC (38 株の 29%)、TC (56 株の 25%)、Ka (56 株の 25%)、AT (4 株の 25%) の順であり、その他のグラム陰性桿菌は AT (27 株の 59%)、WIN (151 株の 45%)、DOTC (108 株の 43%)、fs (149 株の 37%)、Cr (145 株の 34%)、C (151 株の 34%)、Ka (151 株の 31%)、TC (151 株の 25%)、OTC (123 株の 18%) の順であった。Doxycycline は WIN、Cr、AT のレベルには近づき難いが、これらに続くものの中に列せられ

得ると考えられ、Tetracycline 系の他剤に比して感受性分布では上位にあると見てよい。

次に、院内分離菌の Tetracycline 系抗生物質に対する感受性の分布について、TC、OTC および Doxycycline の 3 剤相互間の関係を観察した所、表 9 の如き結果を得た。グラム陽性菌では 157 株中 145 株 (92%)、とくに黄ブ菌では 69 株中 65 株 (94%)、が DOTC 卍を示し、Doxycycline は他の 2 剤よりも感受性分布の上から優秀であり、この 2 剤の代行をなし得るものと考えてよい。本剤感受性が一で感受性卍の他剤に効果の期待を譲らねばならなかつた菌株は 2 株に過ぎなかつた。グラム陰性菌では 117 株中 41 株 (35%) が DOTC 卍であり、TC、OTC、DOTC の 3 者のいずれか 1 剤に対して 卍を示す菌株の率もまた全くこれと同値であつた。即ち、グラム陰性菌は DOTC に対する感受性は高くないが、Doxycycline は感受性の点から見れば Tetracycline 系の他剤に代り、あるいは補つて感受性卍の立場をとり得る可能性が 35% 程度に期待出来ると考えたい。

ここに述べた院内分離菌の薬剤感受性分布の観察結果から考察すると、Doxycycline はグラム陽性菌、とくに黄ブ菌において感受性が著しく高く、他の Tetracycline 系抗生物質が既に感受性低下を示されている現在の時期において、それらに代つて用いらるべき同系の新しい抗生物質であると言ひ得る。しかしながらグラム陰性菌では本剤に対する感受性はそれほど高くなく、とくに有意義とは言い難い。

#### 結 び

昭和 43 年 5 月より 10 月までの半年間に、国立名古屋病院外科において Doxycycline を投与した 55 例についてその臨床的效果を観察し、本剤は 90.9% に有効であると認められた。これらの症例の臨床検査成績では本剤は造血機能、肝機能および腎機能に特に憂慮すべき影響を与えなかつたと言ひ得る。

これらの症例の起炎菌の薬剤感受性を検索し、グラム陽性菌、とくに黄ブ菌は本剤に最高の感受性を示した。

同時期における本院内での各科諸材料からの分離菌の薬剤感受性成績を集計観察した所、本剤はグラム陽性菌、とくに黄ブ菌に対して極めて有効であることが認められた。

本論文の要旨は第 23 回国立病院療養所総合医学会 (昭和 43 年 10 月 5~6 日、大阪) において口頭発表された。

#### 参 考 文 献

- 1) M. SOBAKH VON WITTENAU, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 85: 2643, 1963
- 2) 柴田清人ら: 現代医学 (愛知県医師会) 16: 81, 1968

## CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE IN THE SURGICAL FIELD

KICHIRO ISOBE

Department of Surgery, Nagoya National Hospital

From the clinical studies on doxycycline, the following results were obtained.

Among 55 cases of surgical purulent infection treated with doxycycline orally, the clinically effective results were obtained in 81.8%, no disturbances of haematopoietic, renal and hepatic functions were caused, and the isolated gram-positive cocci were known to be highly sensitive to doxycycline in 100% by the disc sensitivity test, while it was revealed by the disc test that gram-positive cocci, especially *Staphylococcus aureus*, isolated in our hospital during a period from May to October 1968, were highly sensitive to doxycycline in 93~100%.