Doxycycline の整形外科領域における使用経験

伊丹康人　大戸煇也　杉山義弘
吉田宗彦・上野博嗣
東京慈恵会医科大学整形外科

Oxytetracycline から合成された，新しい広範囲抗生物質である Doxycycline（以下 DOTC）は，従来使用されて来た TC 系抗生剤にくらべて，少量の内服投与で，有効血中濃度の維持が長時間であることを特長としている。

我々はこの新しい抗生剤について，整形外科領域における化膿性疾患を対象として，基礎的，臨床的検索を行なつたので報告する。

感受性検査

主として，骨髄炎患者より検出した当科保存のブ菌123株について，Heart infusion 寒天（栄研）平板稀釈法で，TC と DOTC にたいする抗菌力を検査した（図1）。

TC，DOTC はともに2峰性の感受性曲線を示すが，TC のピークは 100 mcg/ml と 1.56 mcg/ml にあり，DOTC では 25 mcg/ml と 0.39 mcg/ml である。

この結果より，DOTC は TC 耐性菌にはもちろん，TC 感受性菌にも，さらに良好な感受性を有し，TC に比し2～4管すぐれていることが，*in vitro* により判明した。

TC と DOTC の交叉耐性は，図2の如く，45度の線上より全て下つた所で，平行関係がみられた。

血中濃度および膿内濃度

腸骨膿瘍を有する腰椎カリエス患者に対し，DOTC 100 mg を内服で投与し，経時的に採血と膿の採取を行ない，その濃度を Heart infusion 寒天（栄研）により，カップ法で測定した。なお，検定菌は *B. cereus* を用いた（図3）。

血中濃度では1時間値で，すでに 0.26 mg/dl を示し，3時間で 0.44 mg/dl のピークに達し，以後24時間値は 0.27 mg/dl，さらに48時間値でも 0.2 mg/dl を維持していた。一方，脊椎カリエスの冷膿瘍内濃度では，1時間値では 0.2 mg/dl を示し，その後，徐々に上昇し，12時間値で 0.28 mg/dl のピークに達し，48時間値でもなお 0.2 mg/dl を保つていた。これより DOTC は血中および膿内に於いては，充分な有効濃度が長時間保

図1　*Staphylococcus* に対する感受性分布

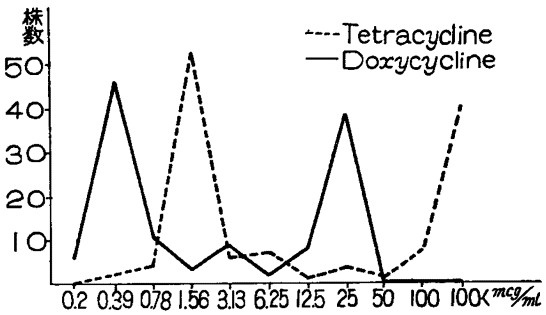


図2

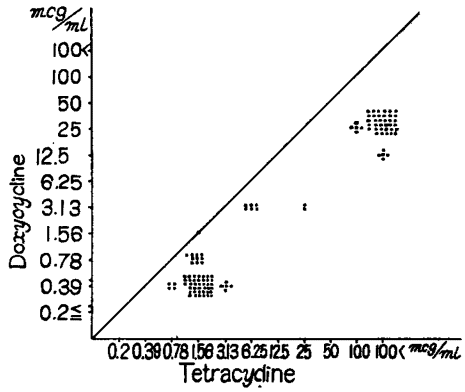


図3　血中および膿内濃度（DOTC 100 mg）

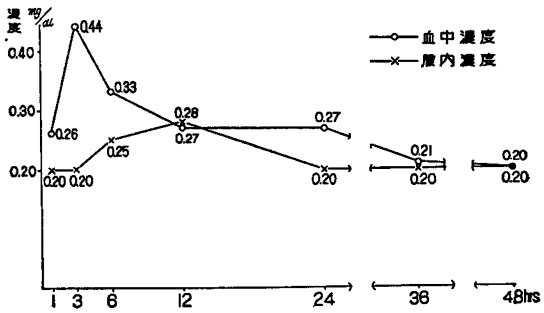


表1 臨 床 成 績

	症 例	年令	性	疾 患 名	感染菌	TC感受性	投与期間	感染菌の消長	臨床経過	効 果
1		29才	♀	慢性化膿性骨髄炎	／	／	6週	／	著明に改善	有 効
2		28〃	♂	〃	ブ 菌	(−)	3〃	陰 性 化	〃	〃
3		56〃	♀	急性化膿性関節炎	〃	(卌)	6〃	〃	〃	〃
4		44〃	♀	慢性化膿性関節炎	〃	(卄)	4〃	〃	創 閉 鎖	〃
5		16〃	♀	慢性化膿性骨髄炎	〃	(卄)	4〃	〃	著明に改善	著 効
6		25〃	♂	腰椎カリエス兼瘻孔	変形菌 ブ 菌	(卌)	5〃	変形菌陰性化 ブ 菌 不 変	瘻孔閉鎖	やや有効
7		26〃	♂	慢性化膿性骨髄炎	ブ 菌	(卌)	3〃	陰 性 化	創 閉 鎖	有 効
8		8〃	♂	〃	／	／	4〃	／	瘻孔閉鎖	〃
9		54〃	♂	〃	緑膿菌	(−)	4〃	不 変	不 変	無 効
10		49〃	♂	〃	／	／	7〃	／	〃	〃
11		20〃	♂	〃	／	／	4〃	／	著明に改善	有 効
12		26〃	♀	〃	／	／	14〃	／	〃	〃
13		26〃	♀	〃	ブ 菌	(卌)	3〃	陰 性 化	創 閉 鎖	〃
14		40〃	♂	慢性化膿性関節炎	／	／	4〃	／	瘻孔閉鎖	著 効

たれていることが判明した。

臨 床 成 績

治療対象は化膿性骨髄炎13例，骨関節結核の混合感染1例の計14例である（表1）。

投与法は原則として，成人量初日200 mg，2日以降100 mgとし，1日1回食後内服で投与した。投与期間は最短3週，最長14週で，投与前および投与期間中は，菌の消長，局所々見，赤沈値，血液所見，尿所見などの検査を施行し，経過を観察した。

投与前に菌を検出しえたものは，ブ菌6例，緑膿菌1例，ブ菌と変形菌の1例，計8例であつた。このうち菌の陰性化したものはブ菌のみを検出した6例と，ブ菌と変形菌を検出した症例のうち変形菌のみが陰性化した。

以上の症例より代表例について記す。

症例1：44才，女，右化膿性股関節炎

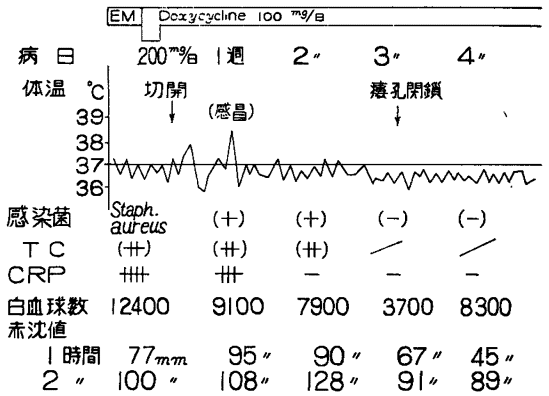
発病は7才，その後2～3回再発したが，最近約20年間は全く無症状に経過した。

来院より約半月前，特に誘因なく発熱と，右股関節部の疼痛を来たし，EM内服により下熱したが，右股関節部の疼痛が著明となり来院した。

来院時所見：右股関節部は屈曲内転位に強直し，局所に熱感，腫脹著明で，波動を触れた。同部の穿刺培養によりブ菌を検出，TCに感受性は（卄）であつた。

入院後，直ちにDOTC投与開始し，3日後切開を行なつた。CRPは投与前4（+）であつたが，2週で陰性となつた。白血球数も12,400から7,900となり，3週で菌陰性化し，次いで瘻孔の閉鎖をみた（図4）。

図4 右化膿性股関節炎 44才 ♀



その後，経過良好であるが，赤沈値のみは正常範囲に復していない。これは貧血と低蛋白症のためと考えられる。

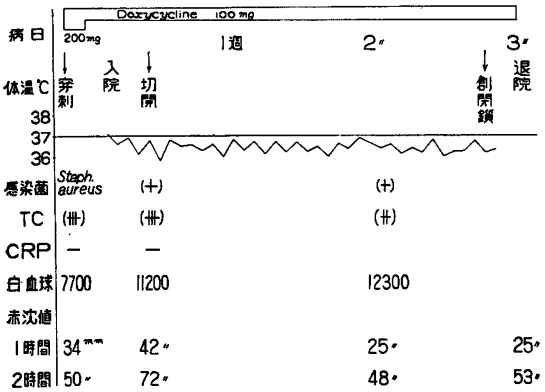
この症例に対するDOTCの効果は有効と判定した。

症例2：26才，女，左大腿慢性骨膜骨髄炎

発症は16才時，筋炎の診断で切開を受け，その後，再発時に大腿骨々髄炎の診断のもとに，大腿の中央部や内側部に切開を受けている。最近再び大腿内側部の熱感のため来院した。

来院時所見：左大腿部中央および内側部に手術瘢痕あり，中央部瘢痕の内側に硬結を触れ，同部に熱感と圧痛がある。明らかな波動は触れないが，穿刺により，少量の膿汁を採取しえた。培養の結果ブ菌を検出し，TCに対する感受性は（卌）であつた。DOTC投与とともに切開排膿したところ，投与前，赤沈1時間値は34 mmで

図5 左大腿骨慢性骨膜骨髄炎 26才 ♀



あつたが，投与後25mmとなり，創も閉鎖した(図5)。自覚症状も消失し，局所症状も改善したので，DOTCに対する効果は有効とした。

以上よりの効果判定では，著効2例，有効9例，やや有効1例および無効2例で，かなりすぐれた成績であつた。

無効であつた2例のうち1例には大なる病巣があり，緑膿菌の感染例であつた。他の1例もレ線で大なる病巣を認めた。やや有効の1例は，ブ菌と変形菌が検出されたもので，変形菌は陰性となつたが，ブ菌は陰性化しなかつた。しかも，投与前TCに(卅)であつた感受性が投与後には(+)に低下していた。

以上のように，大なる病巣や腐骨を有する症例では，他の抗生剤と同じく，観血療法との併用が必要であることを痛感する。

副作用：軽度の食欲不振を訴えたもの1例をみたのみ。

術後感染予防(表2)：手術患者20例に対し，手術前日の夕食後より，100mgを1日量として7日間継続投与した。創はいずれも一期癒合し，感染を起した症例はなかつた。

考　　按

TC系抗生物質は当初においてChlortetracycline (1948), Oxytetracycline (1950), Tetracycline (1952)とあい次いで発見され，次いで種々の改良が行なわれてきたが，その後Demethylchlortetracycline (1957), Pyrrolidinomethyl-tetracycline (1958), Tetracycline-L-methylene lysine (1959), Methacycline (1961)の発見となり，少量でかつ1日2回の投与で，充分な効果が期待できるものとして登場してきた。

しかるにDOTCはさらに少量で，血中濃度の持続時間が長く，1日1回の投与によつて臨床効果をあげられ

表2 術後感染予防

症例	年令	性別	疾患名	術式	投与量(/日)	投与期間	副作用
1	14才	♂	脛骨々折	観血的整復術	100mg	7日	ナシ
2	20〃	〃	膝蓋骨々折	〃	〃	〃	〃
3	23〃	〃	腱断裂	腱移植術	〃	〃	〃
4	36〃	〃	アキレス腱断裂	腱縫合	〃	〃	〃
5	34〃	〃	阻血性拘縮	腱延長術	〃	〃	〃
6	17〃	♀	肘内反	骨切り術	〃	〃	〃
7	51〃	〃	変形性股間節症	オーマリー氏手術	〃	〃	〃
8	22〃	♂	モンテギヤ骨折	観血的整復術	〃	〃	〃
9	30〃	〃	手関節脱臼	〃	〃	〃	〃
10	27〃	〃	痙性尖足	ストッフェル ベーカー氏手術	〃	〃	〃
11	25〃	♀	脛骨々折	観血的整復術	〃	〃	〃
12	24〃	♂	椎間板ヘルニヤ	椎弓切除術	〃	〃	〃
13	20〃	♀	下腿上端腫瘍	人工関節置換術	〃	〃	〃
14	49〃	〃	大腿頸部骨折	人工骨頭置換術	〃	〃	〃
15	25〃	♂	肩鎖関節脱臼	観血的整復術	〃	〃	〃
16	17〃	♀	骨軟骨腫症	滑膜切除術	〃	〃	〃
17	46〃	♂	脛骨々折	観血的整復術	〃	〃	〃
18	36〃	〃	〃	〃	〃	〃	〃
19	20〃	♀	大腿部瘢痕	瘢痕切除	〃	〃	〃
20	40〃	♂	アキレス腱断裂	腱縫合	〃	〃	〃

るTC系新抗生物質として登場した。

DOTCの吸収は食餌によつて殆んど影響されることがなく，Caとの結合が少ないなど，種々の特長があるが，特に目立つものは，DOTCのすぐれた抗菌力である。DOTC以前のものでも少量で効果のあるTC系抗生物質があつたが，TCに比し1～2管程度抗菌力が増強したにすぎない。その点DOTCはTCに比し2～4管MICがすぐれている。

これは*in vitro*の成績でも明らかであるが，臨床例においても，TCに対して（＋＋）の感受性の菌であつても投与量を増加することなく陰性化したことから，生体内においてもそのすぐれた効果が期待できる。

我々は血中濃度の測定をカップ法で，*B. cereus*を用いて行なつたが，その成績はやや他の報告に比して低い値をえた。しかし，血中濃度が長時間持続されることは明らかであり，膿内への移行もかなり良好であつた。

臨床成績では14例中11例に著効の結果をみた。菌の陰性化は菌の検出されたもののうち6例にみられた。

前述せるごとく，やや有効例，無効例は大なる病巣を認めるもの，あるいは緑膿菌の感染例，変形菌とブ菌を検出した症例であつた。

これらの3例を除くと，DOTCの効果は顕著であり，症例数が少ないので速断は許されないが，最近登場した新しい他の抗生剤と比較しても，優れた印象を受けた。

なお，副作用として1例に胃腸障害をみたが，同じTC系抗生剤に比し，投与量の少ないためか，その発現率や程度も低いものであつた。

本剤は吸収が食餌摂取によつて，殆んど妨げられないことから，1日1回食後の内服でよいことは特筆すべき長所である。

以上我々は，DOTCを基礎的ならびに臨床的に検討した。DOTCは新しいTC系抗生剤として，充分その効果が期待される。

参考文献

1) Duggar: Ann. N. Y. Acad. Sci. 51: 177, 1948
2) Finlay, Hobby, P'an, Regna, Routien, Seeley, Shull, Sobin, Solomons, Vinson & Rowe: Science 111: 85, 1958
3) Conover, Moreland, English, Stephens & Pilgrim: J. Am. Chem. Soc. 75: 4622, 1953
4) Mc Cormick, Sjolander, Hirsch, Jensen & Doerschuk: J. Am. Chem. Soc. 79: 4561, 1957
5) Blackwood, Beereboom, Rennhard, Schach von Wittenau & Stephens: J. Am. Chem. Soc. 83: 2773, 1961
6) M. Schach von Wittenau, J. J. Beereboom, R., K. Blackwood & C. R. Stephans: J. Am. Chem. Soc. 84: 2645, 1962; C. R. Stephans, J. J. Beereboom, H. H. Rennhard, P. N. Gordon, K. Murai, R. K. Blackwood & M. Schach von Wittenau: J. Am. Chem. Soc. 85: 2643, 1963
7) M. Schach von Wittenau, J. J. Beereboom, R.K.. Blackwood & C. R. Stephans: J. Am. Chem. Soc. 84: 2645, 1962
8) B. B. Brodie: "Physico-chemical factors in drug absorption" in absorption and distribution of drugs. T. B. Binns, Editor, The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1964
9) M. Schach von Wittenan & R. Yeary: J. Pharmocol. 140: 258, 1963
10) M. Schach von Wittenan & G. S. Delahunt: J. Pharmacol. 152: 164, 1966
11) A. Scriabine, M. Schach von Wittenau, M. Yu & J. Purman: Chemotherapia 8: 85, 1964
12) Litchfield: Clin. Pharmacol. & Therap. 3: 665, 1962
13) J. Fabre: "Distribution and excretion of doxycycline in normal man." Chemotherapia Sept. 1966
14) Hirsch, H. A. & Finland, M.: "Antibacterial activity of serum in normal subjects after oral dosis of demethylchlortetracycline, chlortetracycline and oxytetracycline." New England J. Med. 260: 1099, 1959
15) Kunin, C. M., Dornbush, A. C. & Finland, M.: Distribution and excretion of four tetracyclines analogues in normal young men. J. Clin. Investig. 38: 1950, 1959
16) Kunin, C. M. & Finland, M.: Demethylchlortetracycline; a new tetracycline antibiotic that yields greater and more sustained antibacterial activity. New England J. Med. 259: 999, 1958
17) Medical Research Laboratories, Chas. Pfizer & Co., New York: Personal communications.
18) Schach von Wittenau, M. & Yeary, R.: The excretion and distribution in body fluids of tetracyclines after intravenous adminstration to drug. J. Pharmacol. Exper. Therap. 140: 258, 1963
19) 中沢昭三：抗生物質の基礎知識
20) 高山　瑩，他：整形外科領域に於けるアクロマイシン，アクロマイシンVの応用について。臨床外科　13(11)：1059-1066，昭33
21) 大戸輝也，他：整形外科領域に於けるmethacycline hydrochloride (Rondomycin) の使用経験。Chemotherapy　16(3)：374，1968

CLINICAL EXPERIENCE OF DOXYCYCLINE IN ORTHOPEDIC SURGERY

YASUTO ITAMI, TERUYA OTO, YOSHIHIRO SUGIYAMA
MUNEHIKO YOSHIDA & HIROSHI UENO
Department of Orthopedic Surgery, Jikei University, School of Medicine

On a new antibiotic, doxycycline, we performed laboratory and clinical studies in the orthopedic infectious diseases. With 123 strains of *Staph. aureus* isolated from the patients of osteomyelitis, the sensitivities to DOTC and TC were measured by the plate dilution method. The former, the peaks of MIC being 0.39 and 25 mcg/ml, was better in 2~4 geometric titers than the latter.

Blood and pus levels following an oral administration of 100 mg kept in effective levels for so many long time over 24 hours.

DOTC administered to 14 cases in our clinic, at the first day in a dose of 200 mg, from the next 100 mg daily for 3 to 14 weeks was found to be more effective. Effective in 11 cases, fair in 1 and ineffective in 2 were observed.

As for the side effect of DOTC, slight gastroenteric disturbance was observed in only one case and no other complications were found in all cases.