

Doxycycline の膿皮症分離黄色ブドウ球菌に対する抗菌力および臨床治療成績

中井 悠 齊・朝 田 康 夫

関西医科大学皮膚科

(主任：大原一枝教授)

I. 緒 言

Doxycycline (Vibramycin) はファイザー社研究所でメタサイクリンから合成された広範囲抗菌物質で、グラム陽性および陰性菌にも有効であるとされている。また、従来のテトラサイクリン系製剤に比して経口投与でも吸収率がよく、長期間有効血中濃度を維持できるので、1日1回の少量投与で十分な効果が期待されている新しい抗菌物質である。今回われわれは膿皮症より分離した黄色ブドウ球菌に対する Doxycycline の抗菌力試験を行なうと共に、若干の臨床治療成績を得たのでここに報告する。

II. 抗菌力試験

1) Doxycycline の黄色ブドウ球菌に対する MIC (稀釈法)

癩、よう、膿瘍、伝染性膿痂疹などより分離した黄色ブドウ球菌 130 株 (保存株) に対する Doxycycline の抗菌力試験を平板稀釈法により行なった。Doxycycline の稀釈段階は 100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.12, 1.56, 0.78, 0.39, 0.19 mcg/ml として pH 7.2 で普通寒天培地を用いた。これにブイヨン培地で 24 時間培養した黄色ブドウ球菌の 1 白金耳を画線培養して、24 時間後判定した。

Doxycycline (以下, DOTC と略) と共に Tetracycline (TC) についても同じ方法で MIC を測定して比較検討した。

成績は表 1 に示すごとく DOTC では, <0.19 mcg/ml 2 株, 0.39 mcg/ml 24 株, 0.78 mcg/ml 45 株, 1.56 mcg/ml 9 株, 3.12 mcg/ml 7 株, 6.25 mcg/ml 2 株, 12.5 mcg/ml 4 株, 25 mcg/ml 8 株, 50 mcg/ml 27 株, 100 mcg/ml 1 株, >100 mcg/ml 1 株であり, TC では 0.78 mcg/ml 1 株, 1.56 mcg/ml 7 株, 3.12 mcg/ml 55 株, 6.25 mcg/ml 11 株, 12.5 mcg/ml 8 株, 25 mcg/ml

ml 7 株, 50 mcg/ml 1 株, 100 mcg/ml 3 株, >100 mcg/ml 37 株であった。

DOTC と TC の感受性分布をグラフで示すと図 1 の如くで, DOTC は 0.78 mcg/ml と 50 mcg/ml に頂点を有する 2 峯性のカーブをしめし, TC では 3.12 mcg/ml と >100 mcg/ml に頂点を有するカーブを示した。この両者の感受性分布を比較すると, DOTC は TC よりほぼ 2 段階ほど低い濃度で黄色ブドウ球菌の発育を阻止することができた。すなわち黄色ブドウ球菌に対する DOTC の試験管内抗菌力は TC より, かなりすぐれているといえる。

図 1 膿皮症分離黄色ブドウ球菌 130 株(保存株)の感受性分布

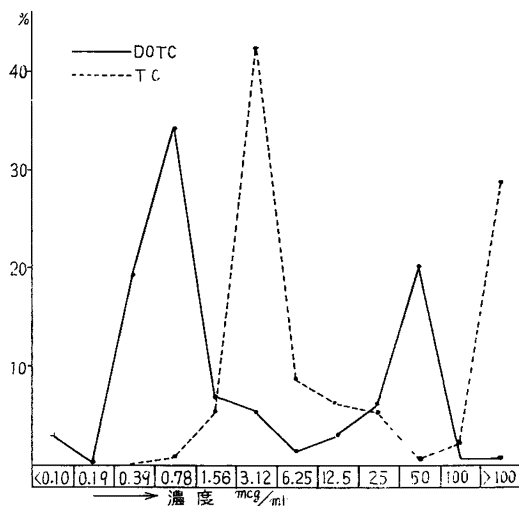


表 1 膿皮症分離黄色ブドウ球菌 130 株の最小発育阻止濃度

mcg/ml 薬剤	<0.19	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
DOTC	2 (1.5)	0	24 (18.5)	45 (34.1)	9 (6.9)	7 (5.4)	2 (1.5)	4 (3.1)	8 (6.2)	27 (20.8)	1 (0.8)	1 (0.8)
TC	0	0	0	1 (0.8)	7 (5.4)	55 (42.2)	11 (8.7)	8 (6.2)	7 (5.4)	1 (0.8)	3 (2.3)	37 (28.5)

株数, () 内 %

2) Doxycycline の MIC とフェージ型の関係について次に、この 130 株をフェージ群別に集計してみると表 2 にみるごとくである。I 群 41 株 (81 を含む) では DOTC についてみると、0.39 ~ 0.78 mcg/ml で発育を阻止できるもの 15 株 (36.6%) で、25 ~ 50 mcg/ml で発育を阻止できるものが 21 株 (51.2%) で MIC の高い株の多いのが目立つた。TC については、3.12 mcg/ml で発育を阻止できるもの 11 株 (26.8%) で、

>100 mcg/ml のものが 22 株 (53.7%) もあり、半数以上は高度耐性株であつた。II 群 37 株についてみると、DOTC では 0.39 ~ 0.78 mcg/ml の範囲で発育を阻止できるもの 31 株 (83.8%) であり、この群の殆んどは感受性株であつた。TC についても 3.12 mcg/ml で発育を阻止できるもの 24 株 (64.7%) で、高度耐性株は数株を数えるのみであつた。III 群、雑群については株数が少なく、感受性分布の傾向を結論し得ない。混合群 16 株

表 2 フェージ群別の最小発育阻止濃度

薬 溶	フェージ	MIC mcg/ml											
		<0.19	0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
DOTC	I 群 41株	1	0	5	10	0	1	1	1	4	17	0	1
	II 群 37株	1	0	11	20	1	3	0	0	0	1	0	0
	III 群 3株	0	0	0	2	0	0	0	0	0	1	0	0
	雑群 2株	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0
	混合群 16株	0	0	4	4	0	1	0	1	2	4	0	0
	不能群 31株	0	0	4	9	7	2	1	2	2	3	1	0
TC	I 群 41株	0	0	0	1	0	11	1	2	3	0	1	22
	II 群 37株	0	0	0	0	5	24	3	1	2	1	0	1
	III 群 3株	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1
	雑群 2株	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
	混合群 16株	0	0	0	0	0	7	1	2	0	0	0	6
	不能群 31株	0	0	0	0	2	12	4	3	2	0	2	6

(株数)

表 3 臨床治療成績

	年 性	病 名	部 位	分離菌	MIC mcg/ml	初 回 量	1 日 量	投与日数	効 果	副作用
1	58歳 ♂	よ う	腰	黄ブ菌	25	200mg	100mg	7日間	やや有効	—
2	40歳 ♀	瘰 疽	右拇指			200	100	3日間	有効	—
3	42歳 ♂	毛嚢炎	顔			200	100	5日間	有効	—
4	26歳 ♂	癬	大 腿			200	100	7日間	有効	—
5	21歳 ♀	癬	顔	黄ブ菌	<0.19	200	100	7日間	有効	—
6	11歳 ♀	癬	腹 部	黄ブ菌	0.19	100	100	7日間	有効	—
7	10歳 ♀	癬	前 腕	黄ブ菌	0.19	100	100	7日間	有効	—
8	47歳 ♂	癬腫症	腹 部	黄ブ菌	100	200	100	5日間	無効	—
9	40歳 ♂	癬	項 部	黄ブ菌	1.56	200	100	5日間	有効	—
10	36歳 ♂	癬	胸 部	黄ブ菌	<0.19	200	100	5日間	有効	—

についてみると、DOTC では 0.39~0.78 mcg/ml で発育を阻止できるもの 8 株 (50%) であり、25~50 mcg/ml で発育を阻止できるもの 6 株 (37.5%) であつた。TC についてみると 3.12 mcg/ml 7 株 (43.8%) で、>100 mcg/ml 6 株 (37.5%) であつた。また、不能群では DOTC についてみると、0.39~0.78 mcg/ml で発育を阻止できるもの 13 株 (41.9%) で、25~50 mcg/ml のものは 5 株 (16.2%) であつた。TC では 3.12 mcg/ml 12 株 (38.7%) であつたが、100~>100 mcg/ml が 6 株 (25.4%) もあつた。DOTC に較べると TC のほうが高度耐性株の多いのが目立つた。

以上、DOTC の抗菌力試験をファージ群別でみると、他の抗生物質と同様に I 群株 (81 を含む) に最小発育阻止濃度の高い株が多く、II 群には最小発育阻止濃度の低い株が多かつた。混合群、不能群についても、比較的感受性のよい株が多いようにみられた。

II. 臨床治療成績

今回われわれは癬 6 例、癬腫症 1 例、よう 1 例、癩疽 1 例、毛嚢炎 1 例の合計 10 例に対して Doxycycline カプセルの内服による治療効果の検討を行なつた。

薬剤の内服は原則として初回 200 mg、次日より 1 日 1 回朝食後 100 mg の内服を行なつたが、11 歳と 10 歳の小児の 2 例については、初回 100 mg 投与以後は、大人と同じく 1 日 1 回、朝食後投与を行なつた。治療成績は表 3 の如くであるが、各々の症例について治療経過を簡単に述べることにする。

症例 1 58 歳 〇 よう (腰部)

数日来、腰部に疼痛の強い鶏卵大の発赤、腫および蜂巣状に膿汁分泌を呈する病巣を生じて来院し、病巣より PC, EM, CP, OM, KM, SX および TC に対して耐性を示す黄色ブドウ球菌を分離した。DOTC の MIC は 25 mcg/ml であつた。本症例に対して、初回 200 mg、次日より 1 日 100 mg を朝食後に投与した。内服開始 3 日目頃より発赤やや減少し、1 週後には発赤、腫脹および膿汁分泌も減少し疼痛も軽減した。本剤の内服を 7 日間で中断し、10 日目に限局化した腫脹部の一部に切開を加え、17~18 日目に殆んど治療した。

症例 2 40 歳 〇 癩疽 (右拇指)

数日来、右拇指に疼痛性の腫脹、発赤を生じて来院した。初診時には、まだ化膿性病変は認めなかつた。癩疽の診断のもとに本剤を投与したところ、3 日目頃より疼痛は著明に軽減し、腫脹、発赤も減退しはじめて、3 日間で本剤の投与を中止したが、そのまま治療した。

症例 3 42 歳 〇 毛嚢炎 (顔)

数日来、右顔面に疼痛性の発赤を生じて来院し、本剤を投与したところ、2 日目より疼痛は減少し且つ腫脹も

減じ、4 日後には排膿をみることなく治癒した。

症例 4 26 歳 〇 癬 (大腿部)

4~5 日前より右大腿に疼痛性の発赤、硬結を生じ来院した。中心部には小さな化膿性変化をみた。そこで本剤の投与を開始したところ、3 日目頃より自覚的には疼痛の減少があり、他覚的にも発赤、腫脹ともに減少しはじめ、7 日後には著明に好転し指頭大となり且つ疼痛は殆んどなくなつた。

症例 5 21 歳 〇 癬 (顔)

3 日前より顔面に疼痛のある小指頭大の発赤を伴う硬結を生じて来院した。中心部には膿疱形成をみる。この膿疱より黄色ブドウ球菌を分離し、Doxycycline の抗菌力を測定すると MIC は <0.19 mcg/ml であつた。本例に対して初回 200 mg、以後 1 日 1 回 100 mg の朝食後投与を試みた。3 日目頃より炎症々状は著明に改善され、7 日後には軽い発赤と小さな硬結をのこすのみとなり、本剤を中止したが再燃はみとめられず治癒した。

症例 6 11 歳 〇 癬 (腹部)

腹部に生じた癬より黄色ブドウ球菌を分離して Doxycycline の抗菌力を測定すると、MIC は 0.19 mcg/ml であつた。本例は 11 歳の小児なるゆえに、初回 100 mg、以後 1 日 1 回朝食後に投与して 3 日目頃より著明に改善され、7 日後には殆んど治療の状態となつた。

症例 7 10 歳 〇 癬 (前腕)

数日前より前腕に疼痛性の腫脹、発赤を生じ、中心部には化膿性変化をみとめた。病巣より黄色ブドウ球菌を分離して Doxycycline の抗菌力を測定すると、MIC は 0.19 mcg/ml であつた。本例も 10 歳の小児であるので初回 100 mg、以後 100 mg 毎朝食後に投与したところ、3~4 日後には少量の膿汁分泌後、硬結を残すのみとなり 1 週後に治癒した。

症例 8 47 歳 〇 癬腫症 (腹部)

約 5 日前より腹部に数個の疼痛の強い発赤、腫脹を生じ、個々の発疹の中心部には膿疱形成をみた。これより黄色ブドウ球菌を分離して、Doxycycline の抗菌力を測定すると 100 mcg/ml であつた。本剤を初回 200 mg、以後 1 日 1 回 100 mg を朝食後に投与し、局所にはミカイン軟膏の貼布を繰り返した。しかし 5 日間投与するも症状は殆んど軽快せず、なお新しい癬の発生をみたので本剤による効果は期待できず中止した。

症例 9 40 歳 〇 癬 (項)

数日来、項に疼痛性の発赤、腫脹を生じて来院した。病巣より分離した黄色ブドウ球菌に対する Doxycycline の MIC は 1.56 mcg/ml であつた。局所には小切開を加えると共に、全身的には本剤の投与を行なつたところ、3 日目より症状は著明に改善し、5 日後には硬結を

残すが疼痛はなく本剤を中止したが、そのまま治癒した。

症例 10 36歳 〆 癬(胸)

数日来、胸部に拇指頭大の発赤、腫脹を生じ、自宅で軟膏療法を行なうも効なく来院した。病巣の分泌物より分離した黄色ブドウ球菌に対する Doxycycline の MIC は <0.19 mcg/ml であった。本剤投与 2 日後には少量の膿汁分泌を来し、5 日後には軽い発赤と硬結を残すのみとなった。

III. ま と め

膿皮症より分離した黄色ブドウ球菌 130 株について平板希釈法で行なった抗菌力試験の結果、DOTC では約 50% 強は $0.39\sim 0.78$ mcg/ml の MIC を示したが、50 mcg/ml でも 20.8% の数値を示した。これに対し、TC では 42.2% において 3.12 mcg/ml の MIC を示し、高濃度耐性株は 28.5% を示した。MIC の結果を総括すると、DOTC は TC に比較し、2 段階ほど低い最小発育阻止濃度を呈した。また、DOTC のファージ群別での感受性分布をみると、I 群 (81 を含む) ブ菌中の 36.6% において $0.39\sim 0.78$ mcg/ml の範囲で発育が阻止され、51.2% において $25\sim 50$ mcg/ml で発育が阻

止された。これに対し II 群株では 83.8% において $0.39\sim 0.78$ mcg/ml の範囲で発育が阻止され、II 群株の大半は低い濃度で発育を阻止することが認められた。III 群、雑群については株数が少ないため結論をさしひかえる。混合群では、特に目立つたところはない。不能群については $0.39\sim 0.78$ mcg/ml で発育を阻止できるもの 41.9% であるが、 $25\sim 50$ mcg/ml の高濃度においても 16.2% の発育阻止を示し、比較的発育阻止濃度のバラツキが多い。

臨床治療成績では、6 例の癬、1 例の癬腫症、1 例のよう、1 例の毛嚢炎、1 例の瘰癧の合計 10 例に用いて有効 8 例、やや有効 1 例、無効 1 例で有効率は 80% を示し (やや有効を入れると 90%)、膿皮症に対する効果としては概してすぐれた結果を示した。無効の 1 例は、分離したブドウ球菌に対する Doxycycline の抗菌力が 100 mcg/ml の MIC であり、いたしかたないところである。

本剤の特長である 1 日 1 回の少量投与で、これだけの治療効果を得たことは、他の薬剤の大量、頻回投与ということと較べると、今後臨床面に大きな期待のもたれる薬剤であると考ええる。

ANTIBIOTIC ACTIVITY OF DOXYCYCLINE (DOTC) AGAINST STAPHYLOCOCCUS AUREUS ISOLATED FROM PYODERMA PATIENTS AND ITS CLINICAL RESULTS

YUSAI NAKAI & YASUO ASADA

Department of Dermatology, Kansai Medical College

(Chief: Prof. KAZUE OHARA)

1) Antimicrobial activities of both Doxycycline (DOTC) and tetracycline (TC) were studied by the plate dilution method to determine the minimum inhibitory concentration (MIC) against 130 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from pyoderma cases. The results are shown below.

	Comparative MIC of DOTC and TC against <i>Staphylococcus aureus</i>										MIC (mcg/ml)
	<0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25.0	50.0	100.0	
DOTC	2	24	45	9	7	2	4	8	27	1	1
TC	0	0	1	7	55	11	8	7	1	3	37

It is quite clear that DOTC has a much stronger antibiotic action than TC.

- 2) With regard to the relation between MIC and phage typing, of the tested 130 strains of *Staphylococcus aureus*, in 36.6% of the group I cases (including strain 81 case) the MIC of DOTC was $0.39\sim 0.78$ mcg/ml and in 51.2% it was $25\sim 50$ mcg/ml. In group II, in 83.8% the MIC was $0.39\sim 0.78$ mcg/ml and in group III the results were not clear, because of the limited number of strains. The MIC against the strains which could not be classified into one group were varied.
- 3) Doxycycline was administered to 10 cases comprised of 6 cases of furuncle and 1 case each of

furunculosis, carbuncle, folliculitis and panaritium. The doses administered were 200 mg~100 mg daily for the first day and followed by 100 mg per day from the second day. The marked effect was demonstrated in 80 per cent and fair effect in 10 per cent.