# Doxycycline による耳鼻咽喉感染症の治療成績

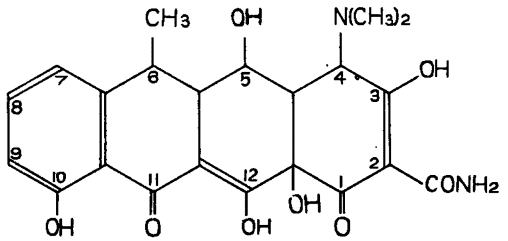
三辺武右衛門　太田　昇・村上温子
関東逓信病院耳鼻咽喉科
徐　慶一郎
関東逓信病院臨床検査科

Doxycycline（以下，DOTC と略す）は Pfizer 研究所においてメタサイクリンから合成された新しい広範囲抗生物質である。従来のテトラサイクリン系製剤に比較し，1日1回の投与で有効であり，最小発育阻止濃度が低く，組織内濃度が高く，多くの利点を有する抗生物質であると報告されている。

我々は本剤を耳鼻咽喉科感染症の治療に応用し，血清の抗菌力，副作用などに関して検討を行なつたので報告する。

## Doxycycline の組成と性状

DOTC は化学名を α-6-Deoxy-5-oxytetracycline といい，次の構造式を有する。その塩酸塩は淡黄色の結晶性粉末である。




## 抗菌試験成績

DOTC および TC の *Staphylococcus aureus* 25 株に対する抗菌試験を行なうに，DOTC においては TC に比較し著しく抗菌力が強いことがわかつた（表1）。

また DOTC の *Staphylococcus aureus* 209 P 株に対する増殖曲線に及ぼす阻止作用を Biophotometer (Jouan) を用いて自動記録した。DOTC 100 mg 内服後 3, 4, 6, 8, 19 時間後に採血して，各血清について 209 P 株増殖阻止作用を，増殖曲線に及ぼす影響から検討した（図1）。

阻止効果は4時間で最高に達し，8時間と18時間において

表1　DOTC 及び TC の *Staph. aur.* に対する抗菌試験成績

| MIC | >100 | 100 | 50 | 25 | 12.5 | 6.25 | 3.12 | 1.56 | 0.78 | 0.39 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| TC | 2 | 6 | 1 | 2 | | 1 | 4 | 6 | 2 | 1 |
| DOTC | | 1 | | 6 | 1 | | | 3 | 7 | 7 |

は同程度の菌増殖阻止効果が認められた。

## 臨　床　成　績

耳鼻咽喉科感染症について本剤による治療を行なつた。治療対象は昭和42年11月から昭和43年2月に至る4カ月間における患者について行なった。

投与方法　初日は 200 mg，その翌日からは 1日 100 mg の投与を行ない，治療経過を観察した。

治療効果の判定は症状消退し治癒と認められるものを著効，症状軽快したものを有効，効果のなかつたものを無効として，3段階に分けて効果判定を行なつた。

### 1. 化膿性中耳炎における治療成績

急性化膿性中耳炎 10 例，慢性化膿性中耳炎 3 例について治療を行なつた。急性症 10 例では著効 8 例，有効 1 例，無効 1 例，慢性症の 3 例では著効 3 例，有効 0 例，無効 0 例であつた。次に症例を例示する。

**症例 2**　　39才　男　右急性化膿性中耳炎

現病歴：昭和42年12月下旬風邪を引き咳が出て，咽頭痛を訴えた。正月2日頃から右耳痛，閉塞感，難聴を

図1

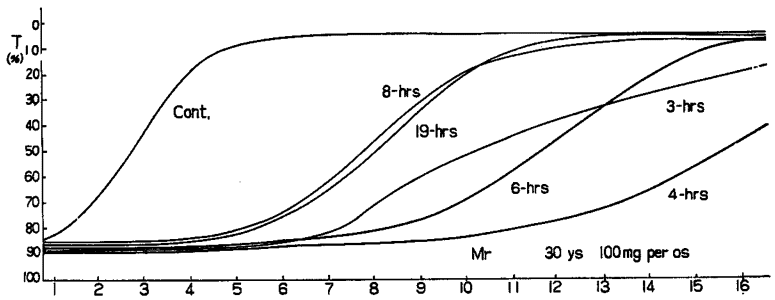


表2 DOTCよる化膿性中耳炎の治療成績

| 症例 | 年令 | 性 | 診断名 | 起炎菌 | 感性 PC | 感性 TC | 投与法 1日量(mg) | 投与法 日数 | 投与法 総量(mg) | 副作用 | 効果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 36 | ♂ | 右急性 | *Staph. aur.* | − | ⧺ | 100 | 4 | 500 | − | − |
| 2 | 39 | ♂ | 右 〃 | *Staph. aur.* | + | ⧺ | 100 | 3 | 400 | − | ⧺ |
| 3 | 40 | ♂ | 右 〃 | no growth | | | 100 | 6 | 700 | − | ⧺ |
| 4 | 7 | ♂ | 右 〃 | *Staph. epid.* | + | ⧺ | 100 | 3 | 300 | − | ⧺ |
| 5 | 7 | ♂ | 〃 | *Streptococcus* | ⧺ | ⧺ | 100 | 10 | 1000 | − | + |
| 6 | 15 | ♀ | 左 〃 | *Staph. aur.* | + | ⧺ | 100 | 4 | 500 | − | ⧺ |
| 7 | 16 | ♂ | 両 〃 | *Staph. epider.* | + | + | 100 | 6 | 700 | − | ⧺ |
| 8 | 64 | ♂ | 左 〃 | *Strept.*(β) | ⧺ | ⧺ | 100 | 4 | 500 | − | ⧺ |
| 9 | 31 | ♀ | 右 〃 | *Staph. aur.* | ⧺ | + | 100 | 7 | 800 | − | ⧺ |
| 10 | 22 | ♀ | 右 〃 | *Dipl. pneum.* | ⧺ | ⧺ | 100 | 6 | 700 | − | ⧺ |
| 11 | 25 | ♂ | 右慢性 | *Staph. aur.* | − | + | 100 | 4 | 500 | − | ⧺ |
| 12 | 63 | ♀ | 右 〃 | *Staph. epid.* | + | + | 100 | 7 | 800 | − | ⧺ |
| 13 | 23 | ♂ | 右 〃 | *Staph. aur.* | + | ⧺ | 100 | 8 | 900 | − | ⧺ |

表3 DOTCによる副鼻腔炎の治療成績

| 症例 | 年令 | 性 | 診断名 | 起炎菌 | 感性 PC | 感性 TC | 投与法 1日量(mg) | 投与法 日数(mg) | 投与法 総量(mg) | 副作用 | 効果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 22 | ♂ | 急性 | *Staph. aur.* | − | ⧺ | 100 | 14 | 1500 | − | + |
| 2 | 32 | ♀ | 〃 | *Dipl. pneum.* Coccus. | ⧺ | ⧺ | 100 | 7 | 800 | − | + |
| 3 | 13 | ♂ | 亜急性 | *Staph. aur.* | + | ⧺ | 100 | 11 | 1100 | − | ⧺ |
| 4 | 24 | ♂ | 急性 | *Staph. aur.* | − | + | 100 | 2 | 300 | − | − |
| 5 | 18 | ♀ | 〃 | *Staph. epiderm.* | + | ⧺ | 100 | 4 | 500 | − | ⧺ |
| 6 | 16 | ♀ | 〃 | | | | 100 | 4 | 500 | − | − |
| 7 | 22 | ♂ | 慢性 | *Staph. aur.* | − | + | 100 | 7 | 800 | − | − |
| 8 | 59 | ♀ | 〃 | *Staph. aur.* | − | ⧺ | 100 | 14 | 2200 | − | + |
| 9 | 52 | ♀ | 〃 | | | | 100 | 12 | 1300 | − | − |
| 10 | 25 | ♂ | 〃 | | | | 100 | 4 | 500 | − | − |
| 11 | 17 | ♀ | 〃 | *Staph. aur.* | + | ⧺ | 100 | 4 | 500 | − | ⧺ |
| 12 | 34 | ♀ | 〃 | | | | 100 | 3 | 300 | 胃痛 | 中止 |

訴えるようになり，1月5日来院した。

現症：一般所見良好，咽頭粘膜に発赤あり。

右鼓膜は発赤腫脹が著明であつた。鼓膜切開を行ない，耳漏からは*Staphylococcus aureus*を検出し，その感性はSulf−，PC+，SM+，CP⧺，TC⧺，EM⧺，KM⧺，CER+，Li⧺であつた。

治療経過：DOTCの投与を行なつた。初日には200 mg，次回は毎日1回100 mgの投与を行なつた。3日間に400mgの投与によつて耳漏はとまり，聴力もほぼ正常に回復し著効を収めることができた。

**症例 11** 25才 男

右慢性化膿性中耳炎

現病歴：18才の頃に右中耳炎を起し，時々耳漏が出ている。約10日前に風邪を引き耳漏が出るようになつた。昭和42年12月4日初診。

現症：一般所見良好，右鼓膜には半米粒大の鼓膜穿孔あり，粘液膿性の耳漏が中等量流出し，鼓室粘膜には発赤腫脹が見られた。耳漏からは*Staphylococcus*が検出され，その感性は次のようであつた。Sulf−，PC+，SM⧺，CP⧺，TC+，EM⧺，KM⧺，CL−，CER⧺，Li⧺，SP−。

治療経過：12月4日から本剤による治療を行なつた。4日間500 mgの投与によつて耳漏はとまり，鼓膜は乾燥して著効を収めた。

**2. 副鼻腔炎における治療成績**

急性副鼻腔炎6例，慢性副鼻腔炎6例について本剤の投与による治療を行なつた。

急性症の6例では著効2例，有効2例，無効2例，慢性症の6例では著効1例，有効1例，無効3例，中止1例であつた。

次に症例を例示する。

**症例 2** 32才 女 急性副鼻腔炎

現病歴：昭和42年12月初旬に風邪を引き，その後鼻漏が多量に出るようになり，頭が重く頭痛を訴えた。12

表4 DOTCによるその他の感染症の治療成績

| 症例 | 年令 | 性 | 診断名 | 起炎菌 | 感性 PC | 感性 TC | 投与法 1日量 | 投与法 日数 | 投与法 総量 | 副作用 | 効果 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 7 | ♂ | 右耳癤 | *Staph. aur.* | + | ++ | 100 | 3 | 400 | − | ++ |
| 2 | 12 | ♂ | 鼻癤 | *Staph. aur.* | − | +++ | 100 | 4 | 400 | − | ++ |
| 3 | 36 | ♂ | 腺窩性扁桃炎 | *Strept.*(β) *Staph. aur.* | + | + | 100 | 4 | 500 | − | ++ |
| 4 | 36 | ♂ | 〃 | *Staph. aur.* | − | + | 100 | 4 | 500 | − | + |
| 5 | 40 | ♀ | 〃 | *Strept.*(β) | ++ | ++ | 100 | 2 | 300 | − | ++ |
| 6 | 40 | ♀ | 〃 | *Staph. aur.* | − | + | 100 | 6 | 700 | − | + |
| 7 | 27 | ♀ | 〃 | *Strept.*(β) | + | ++ | 100 | 2 | 300 | − | ++ |
| 8 | 24 | ♀ | 〃 | *Staph. aur.* *Strept.*(α) | + ++ | ++ ++ | 100 | 4 | 500 | − | ++ |

月18日初診。

現症：一般所見良好。鼻腔所見；鼻粘膜は発赤腫脹して，中鼻道からは粘液膿性鼻漏が多量に認められた。鼻漏からは *Diplococ. pneum.* とCoccus (G+) を検出した。*Diplococ. pneum.* はSulf−，PC++，SM+，CP++，TC++，EM++，KM−，CER++，Li++，SP++の感性を示した。「レ」線では上顎洞や篩骨蜂洞に瀰蔓性陰影が認められた。

治療経過：12月18日から本剤による治療を行なった。7日間に800 mgの投与によつて鼻漏の排泄が止まり，鼻粘膜の腫脹は減退して著効を収め，頭重感や頭痛なども消退した。また「レ」線所見では上顎洞や篩骨洞の陰影は消退した。

投与期間は7日間を要したので，治療効果は有効と判定した。

**症例 8** 59才 女 慢性副鼻腔炎

現病歴：3～4年前から鼻閉が時々起り，鼻漏が出るようになり，頭痛を訴えるようになつた。昭和42年12月1日初診。

現症：一般所見良好，鼻粘膜は腫脹して中鼻道に粘液膿性の鼻漏が認められた。鼻漏からは *Staph. aureus* と *Bacillus* (G+) が検出された。*Staph. aureus* の感性はSulf−，PC−，SM++，CP++，TC++，EM−，KM++，CER−，Li−，SP−であつた。レ線では両側の上顎や篩骨洞に陰影が認められた。12月1日から本剤を投与し治療したところ12月8日には頭痛が軽度となり，15日には鼻漏も著しく減少し，有効の治療効果を収めた。

### 3. その他の感染症の治療成績

治療を行なつた症例は癤2例，腺窩性扁桃炎6例の計8例であつた。これらの8例のうち著効は6例，有効2例であつた。次に症例を例示する。

**症例 3** 36才 女 腺窩性扁桃炎

現病歴：7日前から咽頭痛が始まり，次第に増強してきたので12月22日来院した。

現症：体温38°C，咽頭痛，嚥下痛を訴えた。扁桃には灰白色の斑点がつき発赤腫脹が見られた。苔からは *Streptococcus* (β) と *Bacillus*(G−) が検出された。*Streptococcus* の感性はSulf−，PC+，SM+，CP++，TC+，EM++，KM−，CER+，Li+，SP−であつた。

治療経過：22日から本剤の治療を行ない，4日間500 mgの投与によつて白苔は消失し，咽頭痛などの諸症状は消退し治癒した。

これらの治療成績を一括すると表5のようで，33例のうち著効20例 (60.6%)，有効6例 (18.2%)，無効6例 (18.2%)，中止したもの1例であつた。

表5 DOTCによる治療成績

| 疾患名 | | 症例数 | 治療効果 ++ | 治療効果 + | 治療効果 − | 中止 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 化膿性中耳炎 | 急性 | 10 | 8 | 1 | 0 | 0 |
| | 慢性 | 3 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| 副鼻腔炎 | 急性 | 6 | 2 | 2 | 2 | 0 |
| | 慢性 | 6 | 1 | 1 | 3 | 1 |
| 癤（耳，鼻） | | 2 | 2 | 0 | 0 | 0 |
| 腺窩性扁桃炎 | | 6 | 4 | 2 | 0 | 0 |
| 計 | | 33 | 20 (60.6%) | 6 (18.2%) | 6 (18.2%) | 1 |

## 副作用

治療を行なつた耳鼻咽喉科感染症33例のうち，34才の女の慢性副鼻腔炎症例に投与3日目に胃腸障害を起したので投与を中止したものがあつた。そのほかの症例には発疹その他の副作用は認められなかつた。また耳鳴，聴力障害，高音部聴力損失，めまいなどの聴器障害は全然認められなかつた。

## 結　　語

1. DOTCはTCに比較し抗菌力が著しく優り，100 mg 投与後の血中濃度のピークは4時間にあり，抗菌作用も4時間で最高に達し，19時間においても8時間と同様の菌増殖阻止効果が認められた。

2. 耳鼻咽喉科感染症33例に使用して，著効20例(60.6%)，有効6例(18.2%)，無効6例(18.2%)で有効率は78.8%であつた。

3. 副作用は全然認められなかつた。

4. DOTCは1日1回100 mgの投与によつて，従来のTC系の抗生物質に匹敵する治療成績をあげることができた。今後投与法の改善によつて，より重篤症例の治療にも治療効果を発揮することが期待される。

## 文　　献

1) Fabre J., *et al.*: Distribution and excretion of doxycycline in man. Chemotherapia 11: 73～85, 1966

2) Rosenblatt, J. E., *et al.*: Comparison of *in vitro* activity and clinical pharmacology of doxycycline with other tetracyclines. Antimicr. Agents & Chemoth. p. 134～141, 1966

3) Bonet-Maury, P. & Walen, R. J.: Photomètre différentiel pour l'enregistrement automatique des courbes de multiplication bactérienne. Ann. Inst. Pasteur 71: 284～291, 1945.

# RESULTS OF DOXYCYCLINE HYDROCHLORIDE TREATMENT OF VARIOUS INFECTIONS IN OTORHINOLARYNGOLOGICAL FIELD

Buemon Sambe, Noboru Ohta & Haruko Murakami
Division of Otorhinolaryngology,
Kanto Teishin Hospital

Keiichiro Jo
Division of Central Laboratories,
Kanto Teishin Hospital

The present authors have carried out the clinical application of doxycycline hydrochloride chiefly to the infections in the field of otorhinolaryngology.

1. From the results of sensitivity test of *Staphylococcus aureus* against TC and DOTC, DOTC showed more remarkable activity than TC. When 100 mg of doxycycline hydrochloride were administrated to the adults, the peak of blood concentration was found after 4 hours, and the blood concentration after 19 hours was as high as the blood concentration after 8 hours.

2. Thirty-three cases of the infections were treated with doxycycline hydrochloride, and the results were obtained as follows: remarkably effective for 20 cases (60.6%), improved for 6 cases (18.2%), ineffective for 6 cases (18.2%), and effective ratio (78.8%) (refer to Table).

3. As for the side effect of doxycycline hydrochloride, no damage of hearing and equilibrium was observed in all cases so far as the above doses concerned, hypersensitivity and eruption were not encountered, but only one case of stomachache was found 3 days after administration of doxycycline.