

耳鼻咽喉科領域におけるDoxycyclineの基礎的ならびに臨床的検討

高須照男 馬場駿吉・間宮 敦・近藤 登 本堂 潤

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科学教室

(主任：高須照男教授)

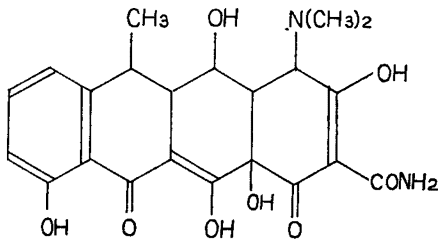
I. はじめに

1948年 DUGGER らによる Chlortetracycline の発見以来、広範囲の抗菌スペクトラムを有する種々の Tetracycline 系抗生物質が発見され、かつ、最近ではその誘導体が次々、合成されるようになり、血中への移行、抗菌力などの増強改善がはかられている。1961年、米国 Pfizer 研究所は Methacycline を合成開発したが、1963年、更に Methacycline から新抗生物質 Doxycycline (Vibramycin) が誘導合成された。

我々は今回、本剤について、2, 3の基礎的検討を行なうとともに、耳鼻咽喉科領域の数種感染症に臨床応用し、治療効果を観察する機会を得たので、その成績をここに報告する。

II. 化学構造および性状

Doxycycline(略号 DOTC)の化学名は、 α -6-Deoxy-5-oxytetracycline であり、下記のごとき構造を有する。



塩酸塩は淡黄色の結晶性粉末で、血清中でも高度な安定性を示し、室温で保存可能である。

III. 基礎的検討

1. 血中濃度

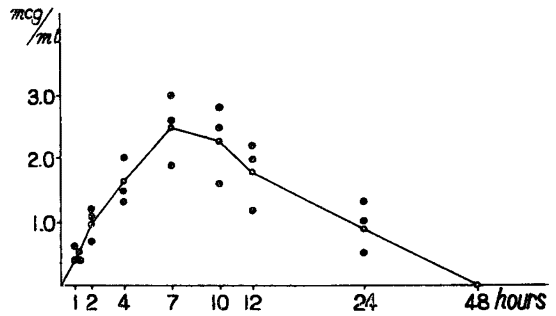
健康成人3例に本剤200mgを空腹時1回経口投与し、投与後1時間、2時間、4時間、7時間、10時間、12時間、24時間、48時間の血清内濃度を、*Bacillus cereus* var. *mycoides* ATCC 9634株を試験菌とする Pfizer standard method に準じて測定した。その成績は第1表および第1図に示すごとくで、7時間後に平均

第1表 経口投与後の血中濃度の消長

症例	年齢性	投与量	血中濃度 (mcg/ml)							
			1時間	2時間	4時間	7時間	10時間	12時間	25時間	48時間
1	16 男	200 mg	0.4	0.7	1.3	2.6	2.5	2.0	1.0	0
2	26 男	200 mg	0.6	1.2	1.5	3.0	2.8	2.2	1.3	0
3	18 男	200 mg	0.4	1.1	2.0	1.9	1.6	1.2	0.5	0
平均			0.5	1.0	1.6	2.5	2.3	1.8	0.9	0

第1図 DOTC の血中濃度

200 mg 経口投与 (空腹時1回), 3例平均



値で 2.5 mcg/ml のピークを認め、24 時間後でもなお 0.9 mcg/ml を示した。

2. 扁桃組織内濃度

成人扁桃肥大患者3例に本剤200mgを術前4時間に

第2表 扁桃組織内濃度

症例	年齢性	投与量	投与後時間	扁桃組織内濃度 (mcg/g)	血中濃度 (mcg/ml)
28	男	200 mg	4時間	(右) 0.6 (左) 0.8	1.9
18	男	200 mg	4時間	(右) 1.2 (左) 0.8	1.2
22	女	200 mg	4時間	(右) 0.3 (左) 0.5	1.0
平均				0.7	1.3

第3表 病巣分離菌の DOTC 感受性

菌種	株数	MIC (mcg/ml)										
		≤0.19	0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
<i>Staphylococcus aureus</i>	20	8	4	2		1	1	1	2	1		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	8	4	2			1					1	
<i>Streptococcus hemolyticus</i>	2	1					1					
<i>Diplococcus pneumoniae</i>	1	1										
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1									1		
<i>Proteus vulgaris</i>	1									1		
<i>Escherichia coli</i>	2					1						1
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2									2		

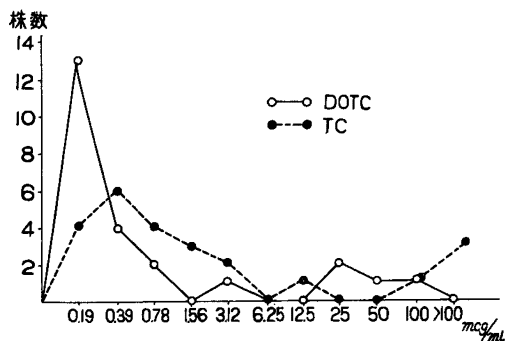
1 回経口投与し、その摘出扁桃について組織内濃度を測定した。測定方法は、摘出扁桃の腺窩附近を 1g 採取し、4 倍量の磷酸 Buffer を加え homogenize して得た検体を *Bacillus cereus* var. *mycoides* ATCC9634 株を試験菌とする Pfizer standard method に準じて測定した。その成績は第 2 表のごとくで、3 例平均の扁桃組織内濃度は 0.7 mcg/g で、ほぼ同時に採血した血中濃度の平均は 1.3 mcg/ml であった。

3. 抗菌力

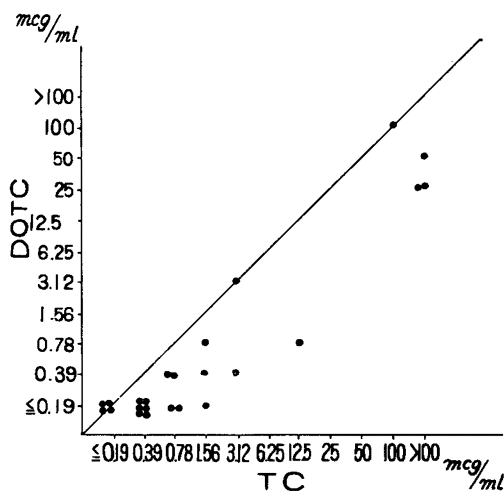
当科領域感染症病巣より分離した各種菌株 37 株に対する本剤の試験管内抗菌作用を、寒天平板希釈法により測定した。その成績は第 3 表に示すごとくで、*Staphylococcus*、*Streptococcus*、*Diplococcus* などのグラム陽性球菌には概して強力な抗菌作用をもつが、グラム陰性桿菌群は 3.12 mcg/ml に MIC を有する *E. coli* 1 株を除いて他はすべて 50 mcg/ml 以上の耐性を示した。

Coagulase 陽性ブドウ球菌 24 株の DOTC および TC に対する感受性分布は第 2 図に示すごとくで、DOTC では ≤0.19 mcg/ml に高い peak を認め、TC に比し低濃度に分布する傾向をみた。また DOTC と TC との交

第 2 図 DOTC および TC に対する Coagulase 陽性菌 24 株の感受性分布



第 3 図 Cross Resistance (DOTC-TC) Coagulase 陽性菌 24 株



叉耐性を、同じく Coagulase 陽性ブドウ球菌 24 株についてみると第 3 図のごとくで、ほぼ完全な交叉耐性を示したが、一般に TC に比し 2~3 段階低い稀釈濃度で発育を阻止する傾向を観察した。

IV. 臨床的検討

1. 使用対象

対象患者は男子 14 例、女子 8 例、計 22 例の当科領域急性感染症患者で、その疾患別ならびに年齢分布の内訳は第 4 表に示すごとくである。

2. 投与方法

成人には初日 200 mg (100 mg ずつ朝夕 2 回)、以後 1 日 100 mg を食後に 1 回経口投与した。小児に対しては年齢によって成人の 1/2~1/3 量を投与した。なお本剤は 1 カプセルに 100 mg を含有しているので、小児にはカプセルをはずして投与した。

第4表 使用対象
男子14例 女子8例

年令(才)	疾患	急性化膿性中耳炎	急性扁桃炎	耳癬	鼻癬	計
0~9		2				2
10~19		1	3	4		8
20~20			3	1		4
30~39		1	3			4
40~49						
50~		2	1		1	4
計		6	10	5	1	22

3. 臨床効果判定規準

効果判定には下記のごとき規準を設けた。

著効：投与開始後3日以内に主要症状が消退し、5日以内に治癒に至つたもの

有効：投与開始後5日以内に主要症状が消退し、10日以内に治癒に至つたもの

軽快：投与開始後治癒に至るまで10日以上を要したものの、あるいは主要症状は軽快しても治癒には至らなかつたもの

不変：本剤投与にて全く症状の緩解を得られないか、または悪化の傾向を認めたもの

4. 臨床成績

1) 急性化膿性中耳炎

本症々例は第5表に示すごとき6例で、著効1例、有効2例、軽快1例、不変2例の成績を示した。不変例中の1例は試験管内では本剤に0.78 mcg/mlのMICを示す感受性のブ菌を検出したが、治療成績とは不一致の結果に終つた。

2) 急性扁桃炎

本症々例は第6表に列記した10例で、著効7例、有効3例と全例に優れた治療成績を得た。咽頭痛はほぼ全例において数日間の投与で消失し、白苔の附着をみた腺窩性扁桃炎症例も、3~5日で白苔の完全消失をみた。

3) 耳癬および鼻癬

耳癬5例、鼻癬1例の治療成績は第7表に示すごとくで、耳癬では著効1例、有効2例、軽快2例であり、鼻癬の1例は有効と判定された。

4) 総合治療成績

以上の成績を総括すると著効9例、有効8例、軽快3例、不変2例で、著効、有効を合せての治効率は77.3%であつた(第8表)。

5) 副作用

食後内服を励行せしめたためか胃腸障害などの副作用もなく、全例とも何ら障害なく投与を継続し、治療を完遂し得た。また、投与および投与後の肝機能検査および血清電解質について検討し得た8例の成績は第9表に示

第5表 急性化膿性中耳炎

No.	症例		主訴	発病期間	初診時鼓膜所見	治療	経過	検出菌	効果	副作用
	年令	性								
1	5	♀	右耳痛	3日	発赤(++)	100 mg × 1日 50 " × 2日	3日目 治癒		著効	—
2	15	♂	右耳痛	昨日から	発赤(++)	200 " × 1 100 " × 5	4日目 発赤(±) 10日目 治癒		有効	—
3	5	♂	右耳漏	昨日から	発赤(++) 分泌物(++)	100 " × 3	4日目 発赤(±) 分泌物(-) 8日目 治癒	表皮ブ菌	有効	—
4	76	♂	右耳漏	2日	発赤(++) 分泌物(++)	200 " × 1 100 " × 8	7日目 耳痛(-) 分泌物(+)	肺炎双球菌	軽快	—
5	35	♀	左耳漏	1週間	発赤(++) 分泌物(+)	200 " × 1 100 " × 6	7日目 不変	黄ブ菌	不変	—
6	60	♂	右耳痛	昨日から	発赤(++)	200 " × 1 100 " × 5	7日目 不変		不変	—

第6表 急性扁桃炎

No.	症例		主訴	発病期間	初診時 扁桃所見	治療	経過	検出菌	効果	副作用
	年令・性									
1	21	♂	咽頭痛	2日	発赤(++)	200mg×1日 100"×3日	5日目 治癒	黄ブ菌	著効	—
2	38	♂	咽頭痛	昨日から	発赤(++)	200"×1 100"×2	4日目 治癒	溶連菌	著効	—
3	30	♂	咽頭痛	3日	発赤(++)	200"×1 100"×5	3日目 発赤(±) 5日目 治癒	黄ブ菌	著効	—
4	26	♀	咽頭痛	昨日から	発赤(++) 白苔(+)	200"×1 100"×2	2日目 発赤(±) 5日目 治癒	黄ブ菌	著効	—
5	22	♀	咽頭痛 発熱38°C	3日	発赤(++)	200"×1 100"×5	3日目 痛(-) 5日目 発赤(-)	黄ブ菌	著効	—
6	18	♂	咽頭痛	3日	発赤(++)	200"×1 100"×3	翌日 痛(-) 4日目 治癒	表皮ブ菌	著効	—
7	38	♀	咽頭痛	昨日から	発赤(++)	200"×1 100"×3	4日目 治癒	黄ブ菌	著効	—
8	52	♀	咽頭痛 発熱	昨日から	白苔(+) 発赤(++)	200"×1 100"×5	5日目 白苔(-) 7日目 治癒	肺炎双球菌	有効	—
9	16	♂	咽頭痛	昨日から	発赤(++)	200"×1 100"×6	7日目 治癒	黄ブ菌	有効	—
10	14	♂	咽頭痛	2日	発赤(++) 白苔(+)	200"×1 100"×6	4日目 白苔(-) 7日目 治癒	黄ブ菌	有効	—

第7表 耳 癬

No.	症例		主訴	発病期間	初診時所見	治療	経過	検出菌	効果	副作用
	年令・性									
1	10	♂	右耳痛	1週間	外耳道 腫脹(+)	100mg×3日	2日目 耳痛(-) 4日目 治癒	—	著効	—
2	18	♀	右耳癬	3日	外耳道 腫脹(+) 分泌物(+)	200"×1 100"×6	3日目 耳痛(-) 7日目 治癒	黄ブ菌	有効	—
3	17	♀	左耳痛 左耳	4日	外耳道 発赤・腫脹(+) 分泌物(+)	200"×1 100"×7	5日目 分泌物 (-) 8日目 治癒	黄ブ菌	有効	—
4	28	♂	右耳痛	5日	外耳道 腫脹(++) 分泌物(++)	200"×1 100"×7	5日目 分泌物 (-) 8日目 腫脹再発	黄ブ菌	軽快	—
5	15	♂	左耳痛	5日	外耳道 腫脹(++) 分泌物(+)	200"×1 100"×11	7日目 分泌物 (-) 12日目 治癒	黄ブ菌	軽快	—

鼻 癬

1	67	♂	右鼻痛	2週間	右鼻前庭 腫脹(++)	200mg×1 100"×8	3日目 腫脹(±) 10日目 治癒	—	有効	—
---	----	---	-----	-----	----------------	-------------------	----------------------	---	----	---

第8表 総合治療成績

疾患	効果				計
	著効	有効	軽快	不変	
急性化膿性中耳炎	1	2	1	2	6
急性扁桃炎	7	3			10
耳癬	1	2	2		5
鼻癬		1			1
計	9	8	3	2	22
	77.3%				

すぐとくで、異常値を示したものはなかった。

V. 総括ならびに考案

DUGGERらが1948年Chlortetracyclineを発見して以来、Tetracyclineを母核とする種々のTC系抗生物質が発見、合成されて来たが、最近では更に血中あるいは臓器内への移行度が高く、しかも抗菌力が優れて、少量投与で十分な臨床効果が得られるTC系新抗生物質の開発がすすめられており、1963年Methacyclineが、これらの条件を充たす薬剤として報告された。当科領域においても岩沢氏、日根氏らが、Methacyclineの臨床効果について検討して、これらの優れた点について確認しているが、今回、Pfizer研究所において、更に新たに合成されたDoxycycline (Vibramycin) はMethacyclineの誘導体であり、前述のMethacyclineの特徴を更に増強した性質をもつとされている。

我々の行なつた基礎的実験でも、血中濃度は成人1回200mg経口投与、3例平均で7時間後に2.5mcg/mlのピークを認め、以後漸減するが24時間後にもなお平均0.9mcg/mlの血中濃度の持続がみられ、かつ当科領域病巣分離菌、なかんずく、グラム陽性球菌の多くが ≤ 0.39 mcg/mlで発育を阻止されることからみて、1日100~200mgの投与で十分な臨床効果をあげ得ることが予測されたが、実際に臨床応用した結果でも77.3%の治効率で、ことにグラム陽性球菌急性感染症には優れた成績が期待出来ることを知つた。また急性扁桃炎症例では全例に著効あるいは有効の成績を得たが、扁桃組織内濃度は投与4時間後の3例6側平均で0.7mcg/gを示し、扁桃の急性感染症の起炎菌としてしばしば検出される*Streptococcus*, *Staphylococcus*, *Diplococcus*などに対する本剤のMICから考えて、かような優れた臨床効果が得られることも肯かれた。また、DOTCは他のTC系抗生物質と同様、Coagulase陽性ブ菌に対してTCとほぼ完全な交叉耐性を呈するが、前述のごとく、TCに比しDOTCが2~3稀釈段階低い濃度で発育を阻止する傾向を認め、TCを遙かにしのぐ抗菌力の増強がうかがわれた。

われわれの臨床例では食後内服を励行せしめたためか胃腸障害などの副作用もなく、また肝機能障害などを来たしたものもなかった。しかし、TC系抗生物質に共通な副作用として胃腸障害や光線過敏症などを呈することも考えられるので、投与に当つては、いちおうこれらの点に注意を払う必要がある。

第9表 DOTC投与前後の肝機能および血清電解質

No.	症例	投与量および投与日数	肝機能						血清電解質							
			SGOT (U)		SGPT (U)		AL-P (KAU)		Na (mEq/l)		K (mEq/l)		Cl (mEq/l)		Ca (mEq/l)	
			前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後		
1	18 女	200mg×1日 } 計 100 " × 6 " } 800mg	26	22	17	20	7.5	7.3	138	142	3.8	3.6	98	101	4.9	5.2
2	15 男	200 " × 1 " } 100 " × 11 " } 1300 "	8	12	10	10	5.8	8.8	146	140	3.5	3.7	103	105	5.0	5.1
3	52 女	200 " × 1 " } 100 " × 6 " } 800 "	21	30	13	18	8.2	8.5	141	142	4.1	4.0	101	101	4.5	4.8
4	67 男	200 " × 1 " } 100 " × 8 " } 1000 "	25	22	20	19	7.2	8.1	136	138	3.8	3.7	100	102	4.7	4.5
5	28 男	200 " × 1 " } 100 " × 7 " } 900 "	20	14	9	12	6.3	7.1	140	138	3.6	3.5	98	102	5.2	4.9
6	26 女	200 " × 1 " } 100 " × 5 " } 700 "	16	21	18	22	5.7	6.8	138	141	4.0	3.9	102	99	5.0	5.0
7	16 男	200 " × 1 " } 100 " × 6 " } 800 "	31	25	21	15	7.8	7.2	140	137	4.2	4.0	105	102	4.8	5.3
8	22 女	200 " × 1 " } 100 " × 5 " } 700 "	28	28	16	21	8.0	9.1	135	138	3.9	3.8	101	98	4.4	4.8

VI. む す び

TC系新抗生物質 Doxycycline (Vibramycin) について血中濃度、扁桃組織内濃度、病巣分離菌の最小発育阻止濃度など、基礎的事項を検討するとともに、耳鼻咽喉科領域の数種急性感染症に臨床応用し、次のごとき結論を得た。

1. 健康成人3例について、200 mg 1回経口投与時の血中濃度を経時的に測定し、7時間後に平均で2.5 mcg/mlのピークを認めた。また血中濃度の持続が長く、24時間後でも0.9 mcg/mlの平均測定値を得た。

2. 投与4時間後の扁桃組織内濃度は3例6側平均で0.7 mcg/gを示した。

3. 耳鼻咽喉科領域の感染症病巣分離菌におけるDOTCの感受性は、*Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Diplococcus*などのグラム陽性球菌では ≤ 0.39 mcg/mlのMICを示すものが多く、グラム陰性桿菌では*E. coli* 1株が3.12 mcg/mlであつた他はすべて高度耐性を示した。

4. Coagulase陽性ブ菌24株について、DOTCとTCとはほぼ完全な交叉耐性を有することを観察したが、

TCに比しDOTCが2~3段階低い稀釈濃度で発育を阻止する傾向をみた。

5. 耳鼻咽喉科領域の急性感染症22例に臨床応用し、著効、有効を合せての治効率77.3%を得た。

6. 副作用は認むべきものはなく、比較的安全性の高い薬剤と考えられた。

以上のごとき成績からして、従来のTC系抗生物質に比し、少量で高い血中濃度の持続が得られ、かつ十分な抗菌作用を顕わす点で一步前進した新抗生物質と考える。

本論文の要旨は第16回日本化学療法学会総会(昭和43年5月10日)において発表した。

参 考 文 献

- 1) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域急性感染症に対する塩酸 Methacycline (Randomycin) の臨床的検討。耳喉 39(9)：107~1018, 1967
- 2) 白根其二，他：わが科領域の慢性炎症に対するロンドマイシン大量療法の効果。耳喉 38(9)：1007~1009, 1966
- 3) Vibramycin (Doxycycline) 血中濃度測定法：Pfizer standard method, 台糖ファイザー K.K. 1967

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE
IN OTO-RHINO-LARYNGOLOGIC FIELD

TERUO TAKASU, SHUNKICHI BABA, ATSUSHI MAMIYA,
NOBORU KONDO & JUN HONDO

Department of Oto-rhino-laryngology,
Nagoya City University Medical School
(Director: Prof. TERUO TAKASU)

From the laboratory and clinical studies on doxycycline, a new antibiotic belonging to the series of tetracyclines, the following results were obtained.

1. Single oral doses of 200 mg of the drug produced the serum peak at 7 hours. Its average level was 2.5 mcg/ml in 3 adults.

Serum concentration fell then gradually, but it was still 0.9 mcg/ml at 24 hours after administration of the drug.

2. Tissue concentrations of doxycycline in tonsils were measured. An average tissue level of 0.7 mcg/g was obtained at 4 hours after oral administration of 200 mg.

3. The sensitivity of 37 strains, isolated from the pathological materials in our clinic, to doxycycline was measured by plate dilution method. Seventy-one per cent of gram positive cocci including *staphylococci*, *streptococci* and *diplococci*, were inhibited to grow by the presence of 0.78 mcg/ml or less. Gram negative bacilli were highly resistant to this antibiotic except a strain of *E. coli* which

was sensitive to 3.12 mcg/ml. Doxycycline was found to have almost complete cross resistance with tetracycline in 24 strains of coagulase-positive *Staphylococcus aureus*, but doxycycline was more active against these strains than tetracycline.

4. Doxycycline was clinically used to 22 cases of ear, nose and throat infections and it was effective in 77.3% of them.

5. No side effect was observed in all cases.