慢性副鼻腔炎にたいする Doxycycline の使用経験

加藤純彦　加賀谷禎祐・小池聰之・雫　俊一
徳島大学医学部耳鼻咽喉科学教室
（主任：桧　学　教授）

緒　言

抗生物質が慢性副鼻腔炎の治療に使用されるようになり，その治療効果に関する報告も少なくない。抗生物質の使用法には全身療法と局所療法がある。高須が述べているように慢性副鼻腔炎に化学療法を行なう場合，抗生物質を局所的に投与する方が全身的に投与するよりも良好な成績が得られる。しかし今回の実験の主たる目的は Doxycycline hydrochloride (Vibramycin, 台糖ファイザー) が耳鼻咽喉科領域の化膿性疾患に有効か否かをしるためである。そこで対象の症例を効果判定の困難な急性疾患でなく，効果の判定が比較的はつきりとしている慢性疾患である慢性副鼻腔炎 37 症例に Doxycycline の全身投与を行なつた。その成績について記述する。

使用薬剤と投与方法

Vibramycin は 1 カプセル中に Doxycycline hydrochloride 100 mg を含有している。

Doxycycline は Oxytetracycline (OTC) から合成された抗生物質である。本剤の特徴は① 1 日 1 回の少量投与で充分な効果が得られる。②経口投与で吸収が極めて良好である。③組織移行が良好である。④半減期が長い。⑤食事により吸収が妨げられない。⑥Fanconi 症候群発生の可能性は殆んどない。⑦ Ca イオンとの結合力は弱い，などである。

Doxycycline の抗菌スペクトラムはひろく，種々のグラム陽性菌（以下 G(+) と略記する）および陰性菌感染症に有効である。

本剤の投与は初回 200 mg，2 日目以降は 100 mg/day である。原則として食直後に内服させた。投与期間は 4 週間とし，有効な場合も無効な場合も投与を中止した。この際，鼻および咽喉の保存的療法を併行して行なつた。薬剤の効果は 4 週間後に判定した。

本剤の使用に際して悪心，嘔吐，下痢，膣炎，アレルギー性皮膚炎，舌炎，口内炎，直腸肛門炎のほか，長期投与する場合，光線過敏症や肝機能障害をきたすことがあるといわれている。

私達が Doxycycline を投与した 40 症例の中に，投与後数日目に胃痛を訴えたもの 2 例 (5.0%)，舌炎を起こしたもの 1 例 (2.5%) があり，いずれも投与を中止した。肝機能検査は投与前後に 17 例に酸フォスファターゼ，アルカリフォスファターゼ，G.O.T., G.P.T., C.C.F., T.T.T. を行ない判定した。それによると肝障害をみとめた症例はなかつた。また血液一般検査，尿蛋白の検査を行なつたが，特に異常はみられなかつた。

成　績

1) 対象症例は昭和 43 年 1～4 月の間に当科外来を訪れた 25～57 才の男子 16 名，女子 21 名の慢性副鼻腔炎患者 37 名である。症例の撰択に際しては中鼻道に膿性あるいは粘膿性の分泌物のあるものを選んだ。細菌検査は中鼻道分泌物から普通寒天培地，血液寒天培地に移植培養した。検出菌は葡萄状球菌（以下ブ菌と略記する）26 株，大腸菌 6 株，緑膿菌 6 株，G (+) 双球菌 5 株，連鎖球菌 4 株および肺炎桿菌 2 株，計 49 株であつた（表 1 参照）。

検出菌と治療効果との関係については，有効 8 例のうちブ菌検出例が 4 例で最も多く，ブ菌と G(+) 双球菌混合感染 2 例，連鎖球菌と緑膿菌感染各 1 例である。や

表 1　検出菌と治療効果の関係（37症例，49株）

検出菌	有効例	やや有効例	無効例	計
ブ　菌	4	7	5	16
緑膿菌	1	2	2	5
ブ菌，G(+) 双球菌	2		1	3
ブ菌，大腸菌		2	1	3
大腸菌		1	2	3
連鎖球菌	1	1		2
ブ菌，肺炎桿菌			1	1
ブ菌，連鎖球菌		1		1
ブ菌，緑膿菌		1		1
ブ菌，肺炎桿菌，G(+)双球菌			1	1
連鎖球菌，G(+) 双球菌			1	1
計	8	15	14	37

表2 性別および年令と治療効果との関係

性別	症例数および効果	年令 10～19才	20～29才	30～39才	40～49才	50～59才
男子	症例数	8	5	0	3	0
	有効例	4	1	0	1	0
	やや有効例	3	2	0	0	0
女子	症例数	12	5	1	2	1
	有効例	2	0	0	0	0
	やや有効例	6	3	0	1	0
計	症例数	20	10	1	5	1
	有効例	6	1	0	1	0
	やや有効例	9	5	0	1	0

や有効15例はブ菌感染7例，ブ菌と大腸菌の混合感染2例，緑膿菌感染2例，ブ菌と連鎖球菌混合感染，ブ菌と緑膿菌混合感染，大腸菌，連鎖球菌感染が各々1例認められた。無効例はブ菌感染が5例で最も多く，緑膿菌感染が2例，その他ブ菌とG（+）双球菌混合感染，ブ菌と大腸菌混合感染，ブ菌と肺炎桿菌とG（+）双球菌混合感染，連鎖球菌とG（+）双球菌混合感染，大腸菌感染を各々1例宛認めた（表1参照）。

次に患者の性別，年令と治療効果との関係について述べる。男子は10～19才の8例中有効4例，やや有効3例，20～29才の5例中有効1例，やや有効2例，40～49才の3例中有効1例であつた。女子は10～19才の12例中有効2例，やや有効6例，20～29才の5例中やや有効3例，40～49才の2例中やや有効1例であつた。即ち10～19才の20例中有効6例，やや有効9例，20～29才の10例中有効1例，やや有効5例，40～49才の5例中有効1例，やや有効1例で，あとの14例は無効例であつた（表2参照）。

上記の薬剤効果は自覚症および鼻内所見が軽決あるいは消褪し，X線所見が改善したものを有効，自覚症，鼻内所見の好転あるいはX線所見の改善のいずれかを認めたものをやや有効，自覚症，鼻内所見およびX線所見の改善の全くみられないものを無効と判定した。そして得た成績は有効8例（21.6%），やや有効15例(40.5%)，無効14例（37.8%)であつた（表2参照）。

2) Doxycyclineの抗菌作用に関する実験

DOTC (Doxycycline)のMIC価を耳鼻科領域疾患の病巣から分離した徳島大学病院中央検査室保存のコアグラーゼ陽性ブ菌16株について求め，従来のTCのMIC価も同時に検し，比較してみた。DOTCのMIC価は50 mcg/mlが7株（43.8%），3.2 mcg/mlが1株（6.3%），1.6 mcg/mlが1株（6.3%），0.8 mcg/mlが6株（37.5%），0.4 mcg/mlが1株（6.3%)であつた。TCのMIC価は＞100 mcg/mlが6株（37.5%），100 mcg/mlが1株（6.3%），6.3 mcg/mlが3株（18.8%），3.2 mcg/mlが5株（31.2%），0.8 mcg/mlが1株（6.3%）であつた。いずれも2峯性を示している。DOTCが50 mcg/mlのMIC価を示したものは，TCがいずれも≧100 mcg/mlのMIC価を示すものであつた（表3参照）。

表3 ブ菌にたいするDOTC，TCのMIC価分布 (16株)

薬剤	MIC価 (mcg/ml) 0.4	0.8	1.6	3.2	6.3	12.5	25	50	100	100>
DOTC	1	6	1	1				7		
	6.3%	37.5%	6.3%	6.3%				43.8%		
TC		1		5	3				1	6
		6.3%		31.2%	18.8%				6.3%	37.5%

考　　按

DOTCはOTCより合成された α-6-Deoxy-5-oxytetracyclineで，その特徴は前述した通りである。

*In vitro*における細菌学的効果はTCと大体同じであるが，DOTCのMIC価はG(+)菌にたいしてはOTC，TCより低いといわれている。今回の私達の実験でもブ菌にたいするMIC価はTCに比し低い値を示し，その優れた抗菌性が証明された。

DOTCの長期投与の際にみられる副作用は嘔気，嘔吐，下痢，発疹，光線過敏症，排尿困難，大腸炎，頭痛，口内炎などの記載がみられる。私達の場合40例の感染症患者の治療中にみられた副作用は胃痛2例（5.0%），舌炎1例（2.5%）であつた。多くの研究者の報告や私達の成績などからも，DOTCは安全でしかも強い抗菌性を持つTC系物質であることが結論できる。

高須らは慢性副鼻腔炎に関し，粘膜内への抗生剤移行度は全身投与に比し局所応用が遙かに高い点を実験的に明らかにしている。したがつて慢性副鼻腔炎の化学療法を行なう場合，抗生剤の全身投与より局所投与が良いとは思うが，先述した通り今回の研究の目的はDOTCの効果を知るためであり，ブ菌検出率の高い慢性副鼻腔炎を対象として吟味したのである。

中鼻道から検出された細菌が慢性副鼻腔炎の起炎菌で

あるとはいえない。しかし DOTC の有効度と検出菌との間に特別の関連性がなく，DOTC が広い範囲の細菌の感染症に有効であるといえるのかもしれない。要するに本研究によつて慢性副鼻腔炎の治療に DOTC の全身投与は相当程度の効果を発揮することが判つたといえる。

結　論

1. 慢性副鼻腔炎 37 例に Doxycycline hydrochloride (Vibramycin)を 30 日間投与して，有効 8 例 (21.6%)，やや有効 15 例 (40.5%)，無効 14 例 (37.8%) の治療成績を得た。

本剤投与に際してみられた副作用は胃痛 2 例(5.0%)，舌炎 1 例 (2.5%) で，重篤な副作用はみられなかつた。

更に，17 例に DOTC 投与の前後に施行した血液一般検査，尿検査，肝機能検査に異常所見を認めなかつた。

2. 中鼻道から検出された細菌と DOTC の有効度との間に特別な関連性はなく，DOTC は広い範囲の細菌感染症に有効であると考えられた。

3. 耳鼻科領域疾患の病巣より分離したコアグラーゼ陽性ブ菌 16 株にたいする DOTC の MIC 価は TC の MIC 価より低い価を示した。

御校閲を戴いた桧　学教授にお礼申し上げます。また本研究に際して御教示，御協力を下さつた本学中央検査室の下田　格先生に深くお礼を申し上げます。

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

参 考 文 献

1) 石丸幹夫，他：耳鼻咽喉科領域におけるブドウ球菌の薬剤耐性に関する調査と考察。日耳鼻 64：990，1961
2) 高須照男，他：慢性副鼻腔炎に対する各種新抗生剤の局所応用。日耳鼻　65：1182，1962
3) 山本郁夫，他：新しいテトラサイクリン誘導体-Methacycline に関する細菌学的研究。Chemotherapy　16：90，1968

EXPERIENCES WITH DOXYCYCLINE FOR THE TREATMENT OF CHRONIC SINUSITIS

SUMIHIKO KATO, TEISUKE KAGATANI, SATOSHI KOIKE & SYUN-ICHI SHIZUKU
Department of Otorhinolaryngology, School of Medicine, Tokushima University
(Director : Prof. MANABI HINOKI)

1) Doxycycline (Vibramycin) administered to 37 cases of chronic sinusitis in doses of 100 mg daily for 4 weeks was effective in 8 (21.6%), fairly effective in 15 (40.5%), and ineffective in 14 (37.8%).

The side effects of doxycycline were gastralgia in 2 cases (5.0%) and glossitis in one (2.5%). No serious side effect developed.

Peripheral hematologic examinations, urinalysis, and liver functional tests performed before and after administration of doxycycline in 17 cases found nothing abnormal.

2) No particular relationship was present between the bacteria detected from the middle nasal meatus and the effectiveness of doxycycline. This antibiotic was found effective for a broad spectrum of bacterial infections.

3) The minimal inhibitory concentration of doxycycline against 16 strains of coagulase-positive *staphylococci* isolated from clinical otorhinolaryngological cases was a little lower than the minimal inhibitory concentration of tetracycline.