

口腔外科領域における Doxycycline の使用経験

上野 正・清水正嗣 道 健一・明石喜久雄

橘樹俊英・野田和生

東京医科歯科大学歯学部第一口腔外科学教室

(主任：上野 正教授)

I. ま え が き

Penicillin の発見以来、各種の抗生物質が開発され臨床に応用されているが、従来の抗生物質はいずれも血中の有効濃度維持が短時間であり、1日数回の投薬をしなければならなかった¹⁾²⁾³⁾。歯科、口腔外科において外来通院患者の治療に際して、より確実な投薬効果を得るためには、血中濃度が長時間維持され、投与回数が少ない薬剤の方が有利である。

今回、Pfizer 研究所で開発された新しい抗生物質 Doxycycline (Vibramycin) は Tetracycline 系抗生物質であるが、従来の同系抗生物質に比べ、グラム陽性菌に対する抗菌力が強いと言われており⁴⁾⁵⁾、さらに腸管からの吸収が良く、また血中の半減期が長い⁶⁾と言われていた。そのため、1日1回の、しかも少量の投与で、歯科、口腔外科領域の感染症に対して、治療効果を発揮することが期待される。

今回、われわれは Doxycycline (Vibramycin) を臨床使用する機会を得、その効果について検討し、良好な治療効果を認めたので報告する。

II. 対象症例および投与方法

対象症例は1967年11月より1968年1月までに、東京医科歯科大学歯学部附属病院第一口腔外科を受診した患者78例で、男47例、女31例である。その年齢域は最低16才から最高81才までであった。この内、患者が来院しなくなったり、記載が不十分で効果の判定が出来なかつた4症例を除き、74症例を顎顔面領域の感染症の治療を目的とした症例群と、口腔手術の術後あるいは外傷受傷後の感染予防を目的とした症例群の2群に分けて検討した。感染症群に属するものは全部で50例で、表1に示すように急性の顎骨炎が32例で64%を占め、慢性の顎骨炎が4例で8%であった。その他に顎骨炎などに併発した重症の急性炎症である口底蜂窩織炎、急性リンパ節炎が各2例などであった。口腔領域手術後および

表1 Doxycycline の疾患別使用成績

感染症群 50例 (東医歯大1口外 1968)

疾患名	例数	著効	有効	やや有効	無効
急性上顎骨々髄炎	5	1	4		
急性下顎骨々髄炎	11	1	6	2	2
急性歯槽骨炎	16	3	10	3	
放射線骨髄炎	2			2	
慢性下顎骨々髄炎	2		1		1
顎放線菌症	1				1
急性リンパ節炎	2	1	1		
口底蜂窩織炎	2	2			
急性唾液腺炎	3		1	2	
歯性上顎洞炎	4		4		
頬粘膜部炎症	2	1			1
合計	50	9	27	9	5
%		18	54	18	10

表2 Doxycycline の疾患別使用成績

感染予防群 24例 (東医歯大1口外 1968)

疾患名	手術および処置	例数	有効	無効
下顎骨腫瘍	顎骨切除術	2	2	
口蓋腫瘍	腫瘍摘出術	1	1	
頬粘膜腫瘍	"	2	2	
舌腫瘍	試験切除	1	1	
エプーリス	腫瘍摘出術	1	1	
歯根肉芽腫	歯根切除術	1	1	
埋伏歯	抜歯	3	3	
う歯	抜歯	2	2	
大顎症	顎骨形成手術	1	1	
下顎骨変形症	骨移植術	1	1	
不正癒合顎骨々折	観血整復術	1	1	
舌強直症	形成手術	1	1	
上顎骨々折	骨折治療	1	1	
下顎骨々折	"	3	3	
歯牙脱臼	創治療	1	1	
頬粘膜外傷	"	2	2	
計		24	24	0

外傷受傷後の感染予防を目的としたものは表2のように24例で、そのうち下顎骨腫瘍、口蓋部腫瘍などの摘出術が5例、埋伏歯除去などの小手術が6例、大顎症、下顎骨変形症などに対する顎骨形成手術が3例、その他であった。外傷受傷後の感染予防を目的としたものは7例で、そのうち上下顎骨々折が4例、その他3例であった。

投与方法は感染症群、感染予防群とも、初日200mg、2日目以後100mgとして、1日1回夕食後に内服させることを原則とした。投与日数は、多くの例では3~7日であったが、慢性炎症の症例で10日以上投与したものが8例あり、最長の1例では28日間投与した。

併用薬剤としては、重症例を主体とした約半数の症例で抗炎症剤を使用し、約25%の症例では消化剤を投与した。

III. 使用成績

1) 感染症群

治療効果の判定基準は局所症状に重点をおき、主症状が投与後24~48時間で軽減したものを著効、48~72時間で軽減したものを有効、それ以後でも投与中に症状が軽減したものをやや有効、投与を開始したのちも症状が軽快しないか、あるいは悪化して抗生物質の変更を余儀なくされたものを無効とした。

結果は表1に示す通りで、急性上顎骨々髄炎、急性下顎骨々髄炎、急性歯槽骨炎を一括して急性の顎骨炎についてみると、32例中著効または有効が25例で78.2%であり、やや有効を含めると91%に効果が認められた。放射線骨髄炎を含む慢性の骨炎では4例中有効が1例、やや有効が2例であった。重症の急性炎症である口底蜂窩織炎および急性リンパ節炎では4例中全部が著効または有効であった。急性唾液腺炎では4例中1例が有効、歯性上顎洞炎では4例中全部が有効、頬部炎症では2例中1例が著効であった。以上全症例をまとめると、著効18%、有効54%、やや有効18%、無効10%となり、結局著効、有効を合わせて72%に、やや有効を含めると90%に効果が認められた。

効果の認められなかったのは、エナメル上皮腫、下顎嚢胞、頬部リンパ管腫に2次的に細菌感染を受け炎症を伴っていた各1例、顎放線菌症の1例、慢性下顎骨々髄炎の1例であった。

2) 感染予防群

治療効果の判定は、術後または受傷後順調な経過をたどつて感染の認められなかったものを有効とし、感染を起したものを無効とした。その結果、24例全部が有効で感染を起した症例は1例もなかった。

IV. 副作用

副作用の認められたものは表3に示すように、74例中9例、12.2%であり、胃部不快感、嘔気、下痢などの胃腸障害であった。副作用は多くの場合、初回200mgを空腹時に服用した直後にみられ、2日目に投与量を100mgに減量したところ発現せず、特に投薬を中止する必要は認めなかった。

表3 Doxycycline の副作用

胃部不快感	2
食欲不振	1
胃痛	2
嘔気	2
下痢	2
合計	9
副作用発現率	12.2%

V. 症例

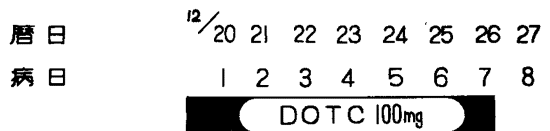
1) 右下顎骨々髄炎に続発した急性顎下リンパ節炎の1例(図1)

患者: 54才の男子(入院病歴番号10546)

病歴: 5日前にう蝕のため右下顎智歯の抜去を受けたが、その翌日、右耳下部に搏動性の疼痛とびまん性の腫張が現われ、開口障害が起つた。2日目には、40°Cの発熱があり、右顎下部の腫張が著明となつた。Erythromycin, Oleandomycinなどの投与を受けたが軽快せず、当科を紹介されて5日目に来院した。

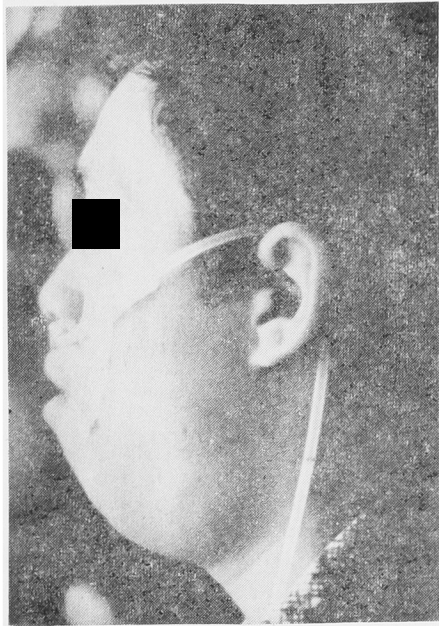
来院時現症: 写真1にみられるように右顎下部に鷲卵大のびまん性の腫張があり、発赤と熱感があつた。硬さ

図1



白血球数	13000	5500
検査血沈	1R 110 2R 115	33 64
開口度 (mm)	15	20 25

写真1 右下顎骨々髄炎に継発した急性顎下リンパ節炎の1例(症例1)。開口障害と疼痛が強度のため経管栄養を行なっている。



は緊張性弾性軟で波動を触れず、放散性の強い疼痛を訴えた。開口度15mmで、右下顎智歯の抜歯窩は、いわゆるドライソケット状を呈し、周囲に軽度の発赤腫脹があつた。臨床検査所見では特に貧血はみられず、白血球13,000、血沈1時間値110mm、体温38.1°Cであつた。

処置および経過：本例ではDoxycyclineを初回より1日1回100mgずつ投与したところ、翌日から腫脹、疼痛が徐々に軽減し、体温も3日後には平熱となつた。結局7日間本剤の単独投与によつて、切開を行わずに治癒せしめ得た。

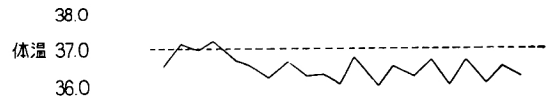
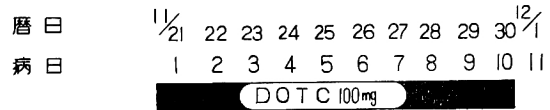
2) 口底蜂窩織炎の1例(図2)

患者：32才の男子(入院病歴番号)

現病歴：左下顎第2大臼歯を他の医院において慢性根尖性歯根膜炎のために抜去されたが、2日後より開口障害を伴つて口底部および顎下部に強い腫脹が発生した。その後放置しておいたが、徐々に増悪してきたため、他病院を経て当科を紹介され初診後6日目に来院した。

来院時現症：顎下部に鶏卵大のびまん性の腫脹があり、発赤、熱感が認められた。硬度は緊張性軟で波動は認められなかつた。開口度は12mmで口腔内舌下部に強い発赤を伴つた拇指頭大の腫脹があり、硬度は比較的硬く波動は触れないが2重舌状となつていた。左下

図 2



白血球数	10900	7500
検査血沈	1A 55 2A 76	
開口度(mm)	12	13 18 20 25 30 35

顎第2大臼歯の抜歯窩相当部は、健康な肉芽組織で満たされていたが、周囲の歯肉に軽度の腫脹と発赤がみられた。臨床検査における主要な異常所見としては白血球数が10,900、血沈1時間55mmであつた。

処置および経過：Doxycyclineを初回より1日1回100mgずつ投与したところ、徐々に腫脹、疼痛が緩解し、2日目には口底部に波動を触れるようになった。3日目に口腔内舌下部に切開を加えたところ、濃厚な悪臭ある膿汁を排出し、体温も平熱に戻り、開口障害も軽減しはじめた。10日間の本剤単独投与により治癒せしめ得た。

V. 総括および考察

本報告においては、74例の口腔外科領域疾患々者にDoxycyclineを投与し、その臨床成績を検討した結果、感染症群50例についてみると、そのうちの急性顎骨炎32例中、効果の認められなかつたものは2例で、他の30例(93.8%)は本剤の投与によつて治癒せしめ得た。その他の口底蜂窩織炎、急性リンパ節炎など急性炎症については、全例とも治癒させることが出来た。慢性炎症についてみると、6例中3例が無効であつた。以上の結果から、本剤が口腔外科領域の急性炎症に対して、特に重症例を含めて有効であることは明らかであると思われる。急性炎症の中で効果の認められなかつたものは、歯根嚢胞、エナメル上皮腫に2次的に感染を伴つた2例であり、切開が適応する症例であるが、一応試みたものである。本剤は慢性炎症に対しては、効果の認められない例が比較的多くみられたが、これは他の抗生物質についても共通している問題と考える。

感染予防群24例についてみると、他領域の手術と比較して術後に感染を受ける機会の多い口腔領域の手術症例が、全例とも術後感染を起こすことなく順調に経過し

たのは本剤投与の効果によるものと思われる。

副作用は、74例中9例の12.2%に軽微な胃腸障害が認められた。その発現時期が多くの場合、初回200mg投与直後であり、2日目に投与量を100mgに減量すると消失しているため、この胃腸障害は200mgを2回に分与するなど、投与法を改良すれば防げるとも思われる。また症例に示した2例は両者とも特に初回から100mgを投与して、しかもこの領域としては重症例にもかかわらず十分な効果をあげたものであり、この経験は本剤が初回を必ず倍量とする必要があるか否かを疑わしめる。

本剤の特徴は、腸管からの薬剤の吸収が良いために⁶⁾、1日100mgという少ない量の内服投与で、しかも血中濃度が長時間にわたって維持されるので⁶⁾、1日1回の投与でよいということである。投与の確実性、患者の便宜などから考えて、歯科、口腔外科領域の外來患者においては、特に使い易い抗生物質であると思われる。抗菌力の点においても、従来のテトラサイクリン系抗生物質に比してグラム陽性菌に対する抗菌力が強いということであり⁴⁾⁵⁾、この点からもグラム陽性菌感染症を中心とした混合感染の多い⁷⁾ 歯科、口腔外科領域の感染症に対しては、有効な抗生物質であるといえる。

臨床的な効果についての報告は、まだ数少なく、歯科口腔外科領域での治験例は国内、国外ともにまだ報告されていないようであるが、今回の我々の経験では、1日1回100mgの内服投与で十分に効果を発揮することがわかり、現在までに各方面で得られた基礎的ならびに臨床的報告を裏付けたものと思う。

VI. ま と め

われわれは、74例の口腔外科領域疾患患者に新しいTetracycline系抗生物質 Doxycycline を1日1回100mgの用量にて経口投与し、臨床効果を検討した。このうち重症例を含めた感染症の50例に対しては、著効18%、有効54%、やや有効18%、無効10%であった。口腔領域手術の術後あるいは外傷受傷後の感染予防を目的とした24例では、全例とも感染を受けずに、所期の目的を果した。副作用と思われる症状は9例(12.2%)にみられたが、それらは胃部不快感、嘔気、下痢などの胃腸障害であった。

これらの所見から本剤は口腔外科領域感染症の治療および術後の感染予防に有効な薬剤であると考えられる。

文 献

- 1) 河合 幹：化学療法剤，3．化学療法剤の口腔応用。歯界展望 28：569～575，1966
- 2) 川勝賢作，塚本周作：顎炎の化学療法。歯界展望 29：1293～1300，1967
- 3) 清水正嗣，道 健一：口腔領域における薬物療法，1．抗生物質および抗感染性化学療法について。歯科時報 21：14～19，1967
- 4) ROSENBLATT J. E., *et al.* : Comparison of *in vitro* activity and clinical pharmacology of doxycycline with other tetracyclines. Antimicrob. Agents & Chemoth. : 134～141, 1966
- 5) Medical Research Laboratories, Chas. Pfizer & Co., New York, Personal communications
- 6) FABRE, J., *et al.* : Distribution and excretion of doxycycline in man. Chemotherapy 11 : 73～85, 1966
- 7) 荻野益男：歯性化膿性疾患の細菌学的考察。口科会誌 11 : 45～71, 1962

THE USES OF DOXYCYCLINE IN ORAL SURGERY

TADASHI UENO, MASATSUGU SHIMIZU, KEN-ICHI MICHII, KIKUO AKASHI,
TOSHIHIDE TACHIBANA & KAZUO NODA

First Department of Oral Surgery, Tokyo Medical and Dental University,
Yushima, Tokyo

Doxycycline, a new antibiotic derived from tetracycline, was administered orally to 74 patients suffered from diseases of the oral regions. The dose schedule was 200 mg for the initial day, followed by a single 100 mg dose on subsequent days. Seventy-four cases were divided into 2 groups, the one

consisted of 50 cases treated for infections of the oral regions, for instance, osteomyelitis, LUDWIG'S angina, lymphadenitis and others, and the other one consisted of 24 cases intended to prevent infections after the operation or the traumatic injuries of the oral regions, for instance, excision of tumors, osteotomy, jaw fractures and others. Among the 50 cases of the first group, 9 cases (18%) showed superior result, 27 cases (54%) good result, 9 cases (18%) fairly good result, and 5 cases (10%) proved no effectiveness of doxycycline. The side effects were seen in 9 cases (12.2%). They were stomach disorder, stomachache, nausea and stomach discomforts.