

Doxycycline の使用経験

伊藤秀夫・南雲正男・宮沢正純
東京医科歯科大学歯学部第二口腔外科学教室
(主任：伊藤秀夫教授)

高橋 彰
名古屋大学医学部口腔外科学教室
(主任：岡 達教授)

われわれは、新しい TC 系抗生物質 Doxycycline (DOTC) について唾液内移行、顎領域化膿巣からの分離菌株および顎放線菌由来放線菌株の感受性試験、ならびに臨床効果を検討した。

1. DOTC 経口投与によるヒト唾液内濃度について

25~30 才までの健康男子 5 名に DOTC 200 mg を 1 回内服させ、1 時間、3 時間、6 時間、12 時間および 24 時間後の血中濃度、耳下腺唾液内濃度および服用 6 時間後の混合唾液内濃度を測定した。耳下腺唾液はポリエチレンカテーテルを耳下腺乳頭から管内に入れて採取し、混合唾液は自然に貯留した唾液を用いた。DOTC 濃度の測定は黄色ブドウ球菌 FDA 209 P 株を用いた重層法によりおこなった。

耳下腺唾液には 1 時間から 24 時間まで全例に移行がみられた。血中濃度は個人差によるばらつきがみられたのに対して、耳下腺唾液内濃度には大きなばらつきがみられなかった。平均血中濃度は 1 時間 1.57 mcg/ml, 3

時間 2.12 mcg/ml, 6 時間 2.19 mcg/ml, 12 時間 1.76 mcg/ml および 24 時間 0.98 mcg/ml で、平均耳下腺唾液内濃度はそれぞれ 0.32 mcg/ml, 0.63 mcg/ml, 0.73 mcg/ml, 0.46 mcg/ml および 0.30 mcg/ml で、両者とも 6 時間値が最高であった。血中濃度に対する耳下腺唾液内濃度の割合は 1 時間 20.38%, 3 時間 29.72%, 6 時間 33.33%, 12 時間 26.14% および 24 時間 30.61% であつた (図 1)。

別の 3 名には DOTC 200 mg を内服させ、6 時間後の耳下腺唾液、顎下腺唾液および混合唾液内濃度を同時に測定した。平均耳下腺唾液内濃度は 0.43 mcg/ml, 顎下腺唾液内濃度は 0.095 mcg/ml, 混合唾液内濃度は 0.28 mcg/ml であつた (表 1)。

2. 感受性試験

a. 顎領域化膿巣からの分離菌株

顎領域化膿巣より分離した 29 株 (ブドウ球菌 20 株, レンサ球菌 6 株, グラム陽性桿菌 3 株) について、寒天平板希釈法により DOTC, TC, CP および PC-G に対する感受性試験をおこなった。

DOTC の場合は $\leq 0.1 \sim 6.3$ mcg/ml に分布し、うち 14 株は 0.4 mcg/ml 以下の感受性を示し、8 株は 6.3 mcg/ml の耐性を示した。TC の場合は $\leq 0.1 \sim \geq 100$ mcg/ml の広範囲に分布し、12 株が 25 mcg/ml 以上の耐性を示した。CP の場合は $\leq 0.1 \sim 25$ mcg/ml に分布し、18 株は 1.6 mcg/ml の耐性を、2 株が 25 mcg/ml の

図 1 健康成人血清内濃度および耳下腺唾液内濃度

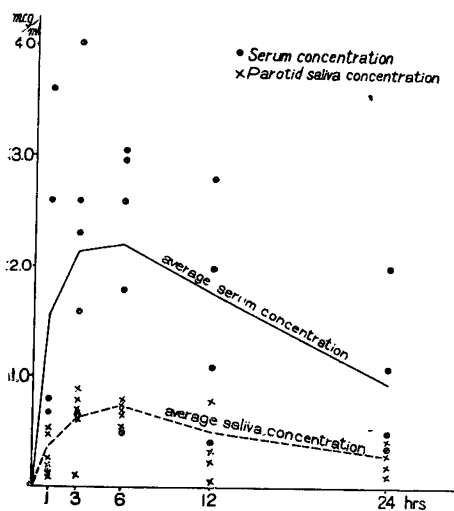


表 1 DOTC 服用 6 時間後の唾液内濃度

Case No.	Age	Sex	Weight	Parotid saliva	Submaxillary saliva	Mixed saliva	Serum
1	25	♂	63 kg	0.28	0.10	0.14	1.0
2	25	♂	75 kg	0.72	0.09	0.40	1.8
3	25	♂	59 kg	0.30	trace	0.29	1.2

表2 顎化膿巣よりの分離菌 29 株の DOTC, TC, CP および PC-G に対する感受性

Strain No.	DOTC	TC	CP	PC-G
1	6.3	≧100	25	≧25
2	<0.2	0.2	1.6	0.1
3	<0.2	0.4	12.5	0.4
4	<0.2	0.2	0.8	0.1
5	<0.2	<0.2	<0.2	0.05
6	<0.2	0.2	<0.2	<0.05
7	6.3	≧100	1.6	≧25
8	0.4	0.2	<0.2	0.4
9	6.3	≧100	1.6	≧25
10	6.3	50	1.6	≧25
11	6.3	≧100	1.6	≧25
12	6.3	≧100	1.6	≧25
13	0.4	1.6	1.6	1.6
14	<0.2	<0.2	<0.2	0.8
15	<0.2	<0.2	1.6	<0.05
16	0.2	0.2	0.4	0.05
17	6.3	≧100	1.6	≧25
18	6.3	≧100	1.6	≧25
19	0.2	<0.2	1.6	3.2
20	0.2	<0.2	1.6	3.2
21	3.2	50	1.6	12.5
22	3.2	<0.2	25	0.1
23	0.2	0.2	0.2	0.05
24	3.2	50	0.4	≧25
25	3.2	≧100	1.6	≧25
26	3.2	≧100	1.6	12.5
27	3.2	50	1.6	≧25
28	3.2	50	1.6	≧25
29	<0.2	<0.2	1.6	<0.05
30	<0.2	<0.2	1.6	<0.05

No. 30: *St. aureus* 209 P

耐性を示した。TC に対して 50 mcg/ml 以上の耐性を示した 14 株は、PC-G に対しても 12.5~50 u/ml に分布し、TC と PC-G との間には交叉耐性がみられたが、DOTC に対しては 3.2~6.3 mcg/ml に分布していた。この 14 株はブドウ球菌と同定された。レンサ球菌と同定された 6 株およびグラム陽性桿菌 3 株は DOTC に対して <0.2~3.2 mcg/ml の感受性を示し、他の 3 剤に対しても高度耐性を示さなかつた (表 2)。

b. 顎部放線菌症由来放線菌

25 株の放線菌について寒天平板希釈法により DOTC, TC, PC-G および AB-PC について感受性試験をおこなつた。培地はブドウ糖加 Brain heart infusion agar

表3 放線菌 25 株に対する DOTC, TC, AB-PC および PC-G の感受性

Strain No.	DOTC	TC	PC-G	AB-PC
1	0.1	0.2	≦0.025	≦0.025
2	0.05	0.2	≦0.025	≦0.025
3	0.2	0.4	≦0.025	≦0.025
4	0.2	0.4	0.1	0.2
5	0.2	0.8	0.2	0.1
6	≦0.025	0.4	0.2	0.2
7	0.1	0.1	0.1	0.05
8	0.1	0.4	0.2	0.05
9	0.1	0.4	0.1	0.1
10	0.4	1.6	0.1	0.1
11	0.05	0.8	0.1	0.1
12	0.05	0.1	≦0.025	0.05
13	0.1	0.2	0.1	0.1
14	0.05	0.4	0.05	0.1
15	0.4	0.8	0.1	0.1
16	0.05	0.2	0.2	≦0.025
17	0.2	1.6	≦0.025	0.2
18	0.8	0.8	0.2	0.2
19	3.2	≧12.5	≦0.025	0.06
20	≦0.025	0.8	≦0.025	0.1
21	0.2	1.6	≦0.025	0.05
22	0.1	0.8	≦0.025	0.2
23	0.05	0.1	≦0.025	0.2
24	0.1	0.4	0.1	≦0.025
25	0.4	0.2	≦0.025	0.1
209 P	0.1	0.2	0.1	0.2

DOTC, TC, AB-PC: 12.5~0.025 mcg/ml

PC-G: 12.5~0.025 u/ml

(Difco)を使用し、37°C 4日間 Pyrogallol にて嫌氣的に培養して結果を判定した。

DOTC の場合は 24 株が 0.04 mcg/ml 以下の感受性を示し、1 株のみ 3.2 mcg/ml の耐性を示した。TC の場合は 0.1~≧12.5 mcg/ml までの広範囲に分布し、10 株は 0.8 mcg/ml 以上の耐性を示した。PC-G の場合は 25 株が 0.2 u/ml 以下の低濃度に感受性を示し、うち 11 株が 0.025 u/ml 以下の低濃度に感受性を示した。AB-PC と PC-G はほぼ同様の結果で、6 株は 0.025 mcg/ml 以下の感受性を示した。DOTC に対し 3.2 mcg/ml 耐性であった菌株は TC に対しても 12.5 mcg/ml 耐性であったが、PC-G および AB-PC には交叉耐性を示さなかつた (表 3)。

表4 化膿性疾患治療群

病名	症例数	著効	有効	無効	中止	副作用
再発性アフト	2			2		
智歯周囲炎	4	1	3			2
急性歯槽骨炎	8	2	4	1	1	1
急性顎炎	18	9	6	2	1	4
急性顎下リンパ節炎	5		5			
化膿性顎下腺炎	1			1		
顎放線菌症	2		1	1		
急性歯性上顎洞炎	1		1			
術後感染	1			1		
計	42	12	20	8	2	7

表5 術後感染予防群

手術名	症例数	有効	無効	副作用
抜歯術	5	5		
嚢胞摘出術	8	8		2
骨削除術	1	1		
観血的骨整復術	1	1		
上顎洞根治手術	3	3		
顎下腺摘出術	1	1		1
頰瘍摘出術	6	6		
計	25	25		3

3. 臨床使用成績

顎領域における化膿性疾患 42 例および術後感染予防 25 例に DOTC を使用した。被検者は 3.8~66 才の 67 例で、成人に対しては初日 200 mg, 翌日からは 100 mg を 1 日 1 回内服させ、小児に対しては年齢に応じ減量して用いた。

化膿性疾患 42 例の成績は表 4 のようで、12 例は速やかに症状が改善され、20 例は治癒経過が短縮され、それぞれ著効または有効と判定された。8 例は無効と判定され、2 例は副作用のため 1 回投与だけで中止した。

術後感染予防 25 例の成績は表 5 のようで、全例が化膿することなく手術創が治癒したので有効と判定された。

両群を合計すると 67 例中 57 例 (85.1%) が著効または有効と判定され、投与を中止した 2 例を含む 10 例が無効と判定された。

副作用は 10 例にみられた。そのうち 10 例は軽度の胃症状でそのまま継続投与し、2 例のみが嘔吐のため使用を中止した (表 4, 5)。

総括

DOTC は Methacycline の hydrogenation によって合成された新しい TC 系抗生物質で、従来の TC 系抗生物質よりも黄色ブドウ球菌を含めたグラム陽性菌に対する作用が強い¹⁾、有効血中濃度の持続時間が長く、かつ組織内濃度が高い²⁾、薬剤の吸収が食事によって影響されない³⁾、などの利点をもつといわれている。

顎領域の化膿巣から分離される細菌はブドウ球菌およびレンサ球菌が多く⁴⁾⁵⁾、ブドウ球菌は従来の TC 系薬剤および PC に対して高度耐性株が多いといわれている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。本研究の感受性試験でも、20 株のうち 14 株は TC および PC-G に対して高度耐性を示したが、DOTC に対しては高度耐性株はみられなかった。

放線菌株に関しては多くの症例を扱った報告⁹⁾¹⁰⁾が少ないが、本実験でも TC および PC-G についてはそれらとはほぼ同様の結果を得たが、DOTC に対しては耐性株がみられなかった。

経口投与された薬剤の唾液内への移行は顎領域の諸組織への移行の度合の 1 つの指標になると考えられるが、本研究では、DOTC は唾液中に血中濃度の消長とおおむね並行的に、長時間にわたる持続的移行の傾向がみられた。

以上の実験成績と 67 症例に対する臨床成績を総合すると、DOTC は 1 日 200 mg の 1 回投与で、化膿性疾患に対してその効果が期待できると思われた。

参考文献

- 1) J. E. ROSENBLATT, *et al.*: Comparison of *in vitro* activity and clinical pharmacology of doxycycline with other tetracyclines. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 1966; American Society for Microbiology, Michigan 134, 1967
- 2) M. S. WITTENAU, *et al.*: The distribution of tetracycline in tissue of dogs after repeated oral administration. *J. Pharmacol.* 152: 164, 1966
- 3) A. R. ENGLISH: α -6-Deoxytetracycline, I. Some biological properties. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 122: 1109, 1966
- 4) 常葉信雄, 他: 東京医科歯科大学口腔外科学教室における最近 4 年 6 ヶ月間の歯性化膿性炎症の臨床統計学的観察. *日本口腔科学会雑誌* 7 (2): 308, 1958
- 5) 白土寿一, 他: 口腔領域化膿性疾患の細菌学的研究, 感染菌の検出状況について. *歯科月報* 37(6): 399, 1963
- 6) 荻野益男: 歯性化膿性疾患の細菌学的考察, 第 2

- 編。日本口腔科学会雑誌 11(2): 126, 1962
- 7) 磯田修一: 口腔領域急性化膿性疾患の細菌学的研究, ブドウ球菌感染について。歯科月報 37(6): 1963
- 8) 深谷昌彦, 他: 口腔領域における化膿性疾患の細菌学的考察 (1)。口腔外科学会雑誌 11 (3): 80, 1965
- 9) 佐々木容人: 顎放線菌症の抗生物質療法に関する基礎的ならびに臨床的研究。日大歯科 39: 58, 1965
- 10) GOLIKOV, A.V.: Fungistatic action of certain antibiotics on the pathogenic strain of *Actinomyces* and *Proactinomyces*. Antibiotiki 8: 212, 1963

CLINICAL USE OF DOXYCYCLINE

HIDEO ITO, MASAO NAGUMO & MASAZUMI MIYAZAWA

Second Department of Oral Surgery,
Tokyo Medical and Dental University, Dental School
(Chief: Prof. HIDEO ITO)

AKIRA TAKAHASHI

Department of Oral Surgery,
Nagoya University, Medical School

Studies on a new tetracycline derivative, doxycycline, were conducted in regard to the distribution of the antibiotic into the human saliva, sensitivity to the antibiotic of the strains isolated from the suppurative foci of the jaw and the strains of *Actinomyces* isolated from actinomycosis and clinical effect.

1) To 5 normal subjects a single dose of 200 mg of doxycycline was administered and the antibiotic levels of the blood and especially of the parotid saliva were determined at various intervals. In both the peak level was observed at 6 hours after administration and the antibiotic was still present even after 24 hours. There was a tendency for the saliva level of doxycycline to parallel generally the blood level and the antibiotic was present in the blood and saliva for a long period.

2) The MICs of doxycycline, tetracycline and penicillin-G for 29 strains isolated from the suppurative foci were determined.

3) Doxycycline was administered to 42 cases with suppurative lesions of the jaw and 25 postoperative cases for prophylaxis of infection, and in 57 cases (85.1%) the effect was markedly effective or fair. Side effects were observed in 10 cases, among which the administration was discontinued in 2 because of vomiting. The other side effects were mild gastric symptoms, and the administration of the antibiotic was continued.