

耳鼻咽喉科領域における Minocycline の基礎的ならびに臨床的検討

高須照男・馬場駿吉・月山昌夫

近藤 登・間宮 敦・大橋道三

名古屋市立大学医学部耳鼻咽喉科教室(主任:高須照男教授)

(昭和44年9月25日受付)

1. 緒 言

耳鼻咽喉科領域における2, 3の感染症に対して, Tetracyclineの誘導体である新抗生物質 Minocycline (7-Dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracycline)を臨床的に応用し, また, 組織内への移行度, 副作用などについて基礎的な検討を加えた成績をここに報告する。

2. 抗 菌 力

名古屋市立大学耳鼻咽喉科外来を訪れた患者の病巣から分離した各種菌株35株に対する本剤の試験管内抗菌力を, 寒天平板希釈法にて測定した。その成績は表1にしめすように, 標準株209Pに対する最小発育阻止濃度(MIC)は0.4 mcg/mlであつた。MICが0.4 mcg/ml以下の菌株が34.3%を占め感受性分布のピークをなしている。とくに高感受性をしめた菌種は, *Klebsiella*(0.8 mcg/ml), *Proteus*(0.8 mcg/ml)を除きすべてグラム陽性菌である。グラム陰性菌に対してはほとんどが25 mcg/ml以上のMICをしめし, 従来の Tetracyclineと同程度の抗菌スペクトラムを呈しているが, 黄色ブドウ球菌22株中わずか1株のみに100 mcg/ml以上の耐性株があつたことは耐株ブドウ球菌に対してもかなり抗菌力の高いことがうかがわれる。次にコアグラーゼ陽性の黄色ブドウ球菌に対する感受性をTCと比較すると(図1), 本剤の感受性ピークはTCより4段階低濃度にあつて, 100 mcg/ml以上の耐性株出現度は

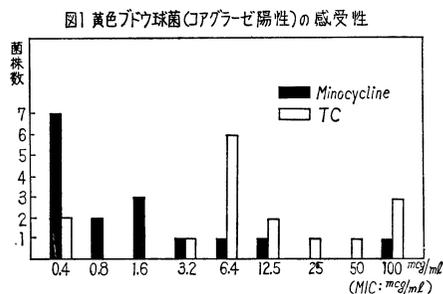


表2 Minocyclineの組織内濃度

(100 mg 内服2時間後) (mcg/g)

扁桃		上顎洞粘膜
1. 6才 ♂	9.5	1. 18才 ♂ 7.6
2. 6才 ♂	9.6	2. 20才 ♂ 5.2
3. 5才 ♀	9.2	3. 33才 ♂ 4.6
4. 5才 ♂	9.3	4. 28才 ♀ 5.4
平均	9.4	5.7

TCの1/3であつた。

3. 組織内移行度

Minocycline 100 mg を経口投与し2時間後に口蓋扁桃および上顎洞粘膜を摘出し, その組織内濃度を測定した。

1) 扁桃内濃度

摘出扁桃の1gを試料に供し, 3倍量のpH 7.2 Phosphate bufferに希釈 homogenizeし, その抽出液について, *B. subtilis* PCI株を検定菌としてオビ法にて扁桃内濃度を測定した。表2はその成績をしめしたもので4例の平均値は9.4 mcg/g ± 0.16 mcg/gであつた。

2) 上顎洞粘膜内濃度

摘出上顎洞粘膜の1gを上記の場合と同様に処理し, その組織内濃度を測定した。表3の右にしめすよ

表1 病巣分離菌のMIC

菌種	MIC mcg/ml									菌株数
	≤0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100≤	
<i>Staph. aureus</i> 209 P	1									1
<i>Staph. aureus</i>	7	2	3	1	1	1			1	16
<i>Staph. epidermidis</i>	4					1		1		6
<i>Streptococcus</i>	1									1
<i>Pseudomonas</i>						1		1	2	4
<i>Klebsiella</i>		1		2				1		4
<i>Proteus</i>		1					1	1		3
<i>E. coli</i>							1			1
菌 株 数	13	4	3	3	1	3	2	4	3	36

表 3 急・慢性化膿性中耳炎・鼓室形成術後化膿症

No.	症 例	年 令	性 性	疾 患	初 診 時 初 見	治 療	経 過	検 出 菌	効 果	副 作 用
1		13	♀	右急性中耳炎	耳痛(+), 鼓膜発赤(++)	2 cap. × 5日	2日目 耳痛(-) 5日目 治療	-	著効	-
2		19	♀	左急性中耳炎	耳痛(+), 鼓膜発赤(+)	2 × 5日	3日目 耳痛(-), 発赤(-) 5日目 治療	-	著効	胃腸障害
3		33	♀	右急性中耳炎	耳痛(+), 耳漏(+) 鼓膜発赤, 穿孔(-)	2 × 10日	3日目 分泌物(-) 10日目 治療	黄色才菌	有効	-
4		25	♀	右慢性中耳炎	鼓膜発赤(+), 腫脹(+)	2 × 3日	3日目 治療	-	著効	胃腸障害
5		41	♀	鼓室形成術後 化膿症	鼓室粘膜発赤(+) 黄緑色分泌物(+)	2 × 14日	7日目 分泌物減少 14日目 分泌物(-)	<i>Klebsiella</i>	軽快	-
6		20	♂	左慢性中耳炎	粘膿性分泌物(+)	2 × 8日	変化なし	G(-)桿菌	無効	-
7		22	♂	右慢性中耳炎	鼓室粘膜発赤(+) 耳漏(+)	2 × 7日	4日目 粘性分泌物に 7日目 分泌物減少	白色才菌	有効	-
8		9	♂	右慢性中耳炎	分泌物(++)	2 × 5日	変化なし	緑膿菌	無効	-
9		31	♀	左慢性中耳炎	鼓室粘膜発赤(+) 粘膿性分泌物(+)	2 × 7日	7日目 分泌物減少	G(-)桿菌 黄色才菌	軽快	胃腸障害(+)止 投与中止
10		23	♂	鼓室形成術後 化膿症	鼓室粘膜発赤(+) 大穿孔, 分泌物(+)	2 × 7日	7日目 発赤(+), 分泌物(±)	黄色才菌	有効	-

表 4 急・慢性副鼻腔炎

No.	症 例	年 令	性	疾 患	初 診 時 所 見	治 療	経 過	検 出 菌	効 果	副 作 用
1		23	♀	急性副鼻腔炎	鼻閉(+) 鼻漏(+) 頭重(+) 中鼻道発赤(+) 分泌物(+)	2 cap. × 7日	3日目 頭重(-) 治癒	—	有効	胃腸障害
2		6	♂	急性副鼻腔炎	鼻閉(+) 頭痛(+) 中鼻道発赤(+) 分泌物(+)	2 × 10日	3日目 頭痛(-) 分泌物減少 治癒	黄色ゾ菌	有効	—
3		39	♀	慢性副鼻腔炎	鼻閉(+) 頭重(+) 分泌物(±) 中鼻道発赤腫脹(+)	2 × 14日	7日目 頭重(-) 発赤(±) 分泌物減少 自覚症状(-)	黄色ゾ菌	軽快	—
4		7	♂	慢性副鼻腔炎	鼻漏(+) 中鼻道発赤(+)	2 × 14日	7日目 } 変化なし 14日目	—	無効	—
5		20	♀	副鼻腔術後感染	鼻漏(+) 粘膜炎発赤(++)	2 × 7日	3日目 分泌物減少 粘性分泌物(±)	黄色ゾ菌	有効	—

表 5 急性扁桃炎・鼻瘤

No.	症 例	年 令	性	疾 患	初 診 時 所 見	治 療	経 過	検 出 菌	効 果	副 作 用
1		29	♂	急性扁桃炎	咽頭痛(+) 扁桃発赤(++)	2 cap. × 3日	3日目 治癒	レンサ球菌 黄色ゾ菌	著効	—
2		34	♀	急性扁桃炎	発熱・咽頭痛(+) 扁桃腫舌(+)	2 × 4日	2日目 下熱・腫舌(-) 治癒	肺炎双球菌	著効	—
3		54	♀	急性扁桃炎	咽頭発赤(+)	2 × 3日	3日目 治癒	—	著効	—
4		39	♂	左頬部蜂窩織炎 鼻	鼻・頬部痛(++) 発赤(++)	2 × 4日	2日目 疼痛軽減 治癒	黄色ゾ菌	著効	—
5		28	♂	鼻瘤	発赤(++) 腫脹(+)	2 × 3日	2日目 発赤・腫脹軽減 治癒	—	著効	—

うに4例の平均値は 5.7 ± 0.37 mcg/g であつた。

3) 「めまい」の実験的検討

Minocycline 服用時副作用として「めまい」を訴える患者を経験することが報告されている。この点を内耳の機能的ならびに組織学的な面から検討してみた。実験方法は、Preyer 反射正常な健康家兎に1日4mg/kgのMinocyclineを4週間連日抗与し、Preyer 反射による音響反応を検し、また前庭機能検査としては、 $90^\circ/\text{sec}$ の回転刺激を与え、その回転後眼振をNystagmogramにて観察した。その結果Preyer 反応は5羽全例に異常を認めなかつた。前庭機能に関しては5羽中1羽に、眼振持続時間の短縮、眼振数の減少を見たが、本例は1週間休業後さらに2週間の追加投薬における検査成績は正常であつた。このことから、本剤による機能低下とは断定し難い。これら試獣の摘出内耳を固定脱灰後、H.E.染色にて組織学的に観察したが、著変を認めなかつた。

4. 臨床成績

1) 使用対象

対象患者は男子9例、女子11例、計20例で、その疾患別内訳は急性および慢性化膿性中耳炎8例、鼓室形成術後感染症2例、急性および慢性副鼻腔炎5例、急性扁桃炎3例、鼻瘤2例である。

2) 投与方法および投与期間

全例に初回200mg以後12時間ごとに100mgずつ投与した。投与期間は最短3日、最長14日間であつた。

3) 効果判定基準

以下に記すように著効、有効、軽快、不変の4段階に分け臨床効果の判定を行なつた。

著効：自、他覚所見が5日以内（慢性疾患では10日以内）に消退し、治癒したもの。

有効：自、他覚所見が消退し治癒するに6日以上（慢性疾患では11日以上）を要したもの。

軽快：主要の自、他覚所見がやや改善したが治癒には至らなかつたもの。

不変：自、他覚所見に改善を認めないか、あるいは悪化したもの。

4) 治療成績

i) 急性および慢性化膿性中耳炎、鼓室形成術後化膿症

本群の症例は、表3にしめすように、著効3例、有効3例、軽快2例、無効2例をしめた。無効2例は慢性化膿性中耳炎で、起炎菌はいずれもグラム陰性桿菌であつた。

ii) 急性および慢性副鼻腔炎

急性副鼻腔炎の2例はいずれも有効、慢性副鼻腔炎症例は起炎菌不明の症例に無効で、他の2例はある程度の

効果を認めた（表4）。

iii) 慢性扁桃炎、鼻瘤

これらの症例はいずれも著効であつた（表5）。

iv) 総合治療成績

以上の成績を総合すると、著効8例、有効6例で、著効、有効、合わせての有効率は70%であつた（表6）。

5) 副作用

Tetracycline 製剤には、胃腸障害が副作用として現われることが多いが、本剤投与によつて20例中、4例に胃腸障害が発来した。うち1例は胃痛のため、投与を中止した。

また、本剤投与2日目に「下肢がふらふらする」と訴えた20才女子症例につき、聴力検査、前庭機能検査を行なつたが異常所見なく、また投薬中止により症状は消失した。さらに何らかの副作用を訴えた患者に聴力、および前庭機能検査を施行したが、全例に異常を認めなかつた。

K. F. BENITZ らはMinocyclineを投与したラットおよびイヌの甲状腺に異常色素沈着が起ると報告している。このことから甲状腺機能に何らかの影響をおよぼす可能性を考え、健康成人3例について、本剤投与前および初回200mg以後12時間ごとに100mgずつ投与1週間後のPBIを測定した。その成績は表7のように、3例とも異常値を認めなかつた。

5. 総括ならびに考按

TC系新抗生物質Minocyclineについて、その試験

表6 総合治療成績

疾患	著効	有効	軽快	無効	計
急性中耳炎	2	1			3
慢性中耳炎	1	1	1	2	5
鼓室形成術後感染		1	1		2
急性副鼻腔炎		2			2
慢性副鼻腔炎		1	1	1	3
急性扁桃炎	3				3
鼻瘤	2				2
計	8	6	3	3	20例

14例(70%)

表7 甲状腺への影響 (PBIについて)

症例	年齢	性	投与前	投与後*
	45	♀	6.6	6.4
	23	♂	6.4	6.3
	20	♀	7.1	7.5

* Minocycline 初回200mg以後12時間ごとに100mg1週間投与

管内抗菌力、扁桃および上顎洞粘膜組織内濃度、内耳への影響などの基礎的検討を試みるとともに、耳鼻咽喉科領域感染症に対する臨床効果を検討し、以下の成績を得た。

1) 2, 3の耳鼻咽喉科感染症患者病巣分離菌35株に対するMICは ≤ 0.4 mcg/mlをしめすもの34.3%、とくに黄色ブドウ球菌ではわずか1株に100 mcg/ml以上の耐性株を見たのみであった。またその抗菌Spectrumはグラム陽性菌に偏り、グラム陰性菌に対しては抗菌力の低下をしめしている。

2) 投与2時間後の扁桃内濃度は4例の平均値9.4 mcg/ml、上顎洞粘膜内濃度は4例の平均値5.7 mcg/mlをしめし、従来のTC系薬剤にくらべ高値をしめしている。

3) 健康家兎を用いての内耳への影響については、Preyer反応あるいは前庭機能検査に著変なく、病理組織学的検索によつても異常所見を認めなかつた。

4) 耳鼻咽喉科感染症20例に本剤を使用し、有効率70%の成績を得た。急性感染症に対しては全例著効ないしは有効であった。さらにこの効果を菌種別にみると、グラム陽性菌に卓効をしめしたが、グラム陰性菌には効果をしめさない例があり、この点在来のTC系抗生物質の抗菌Spectrumに一致していた。

副作用については、重篤な副作用を呈するものはなく、そのほとんどが軽い胃腸障害であった。また内耳の障害も観られなかつた。

以上の成績から、従来のTC系抗生物質にくらべ有効かつ安全な薬剤と考える。

文 献

- 1) BENITZ, K. F., G. K. S. ROBERTS & A. YUSA: Morphologic effects of minocycline in laboratory animals. Toxicology and Applied Pharmacology II, 1967
- 2) 高須照男, ほか: 慢性副鼻腔炎における薬物療法の基礎的諸問題。耳展9(補冊4), 1966

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS ON MINOCYCLINE IN THE FIELD OF OTORHINOLARYNGOLOGY

TERUO TAKASU, SHUNKICHI BABA, MASAO TSUKIYAMA,
NOBORU KONDO, ATSUSHI MAMIYA and MICHIZO OHASHI

Department of Otorhinolaryngology, Nagoya City University, School of Medicine
(Director: Prof. TERUO TAKASU)

1) The minimum inhibitory concentration of minocycline (MINO) to 35 strains clinically isolated from the lesions of otorhinolaryngological infections revealed 0.4 mcg/ml or less in 34.3%. There was only one resistant strain of *Staphylococcus aureus* inhibited by MINO in concentrations of 100 mcg/ml or more. In general, MINO was more active against Gram-positive bacteria than Gram-negative bacteria.

2) The MINO concentration in tonsil was 9.4 mcg/ml on an average of 4 cases at 2 hours after the administration, and the concentration in mucous membrane of maxillary sinus was 5.7 mcg/ml on an average of 4 cases. These values show to be higher than other analogues of tetracyclines.

3) The influence of MINO on the inner ear was examined using healthy rabbits. No remarkable change was observed by means of PREYER reflex test and vestibular function test, and no abnormal finding was demonstrated by the pathological and histological examinations.

4) MINO was applied to 20 cases of infections in the field of otorhinolaryngology, and the effective ratio of 70% was obtained. In all cases with acute infections, the effect of MINO was remarkably effective or effective. When these effects are reviewed classifying by bacterial species, the excellent effect was obtained in the infections caused by Gram-positive bacteria, whereas in some cases caused by Gram-negative bacteria no effect was observed. This coincides with the antibacterial activity of other analogues of tetracyclines used so far.

No serious side effects were observed. Most of the side effects were slight gastrointestinal disorders. No damage was revealed in the inner ear.