

## リケッチア感染症における Minocycline の治療効果

橋 宣 祥・志々目栄一・村井幸一・津田和矩

宮崎医科大学第二内科\*

藤元 静 二 郎・藤 元 敦 子

藤元早鈴病院

押 川 達 巳

押川病院

(昭和 63 年 8 月 5 日受付)

恙虫病ならびに紅斑熱リケッチア症に対する minocycline (MINO) の臨床的有用性を明確にすることを目的として、昭和 62 年、宮崎地方で発生した両疾患患者について、薬剤投与後の症状、および検査成績の推移を検討した。

恙虫病は 15 例で免疫血清学的に診断し、入江型 6 例、平野型 9 例であった。MINO は点滴静注 (100 mg, 1 日 2 回, 4~11 日間) を 9 例に、内服 (50 mg, 1 日 2 回, 9~15 日間) を 6 例に行なった。

臨床症状では、発熱は 7 例が 38.5°C 以上であったがいずれも 24 時間以内に下降し、全身倦怠、頭痛などもほぼ同時に軽快した。検査所見では血沈、CRP、白血球数、血小板数などは速やかに改善した。LDH、GOT は一部の例では幾分遅延した。しかし治療中止後、症状が再燃した例は認めなかった。ヌードマウスによる *R. tsutsugamushi* の分離は実施した 3 例で陽性であったが、薬剤投与後の再分離はいずれも陰性であった。以上の結果を総合して著効 9 例、有効 6 例と判定した。

紅斑熱リケッチア症は 1 例で臨床的には発熱、発疹、刺し口を認め、*R. sibirica* に対する抗体が陽性であった。MINO の内服 (50 mg, 1 日 2 回, 9 日間) によって 3 日後に体温正常となり、諸症状も軽快した。治療効果は有効と判定された。

全症例で副作用は認めなかった。

MINO は恙虫病ならびに紅斑熱リケッチア症に対し高い有効性を示した。

**Key words :** Minocycline, Rickettsiosis, Clinical effect, Tsutsugamushi disease

恙虫病は発熱と発疹ならびに刺し口の形成を特徴とする感染症として古くから知られてきた。しかし、本症は病原である *Rickettsia tsutsugamushi* が多様な性状を示すのを反映して、軽症から重篤なものまで幅広い臨床像を呈する<sup>1)</sup>。最近の発生例についての検討からも地域による差が大きく、東北地方を中心として重症型が多い地方と、南九州のように軽症型が多い地方があると考えられている<sup>2)</sup>。いずれの型であっても、恙虫病の治療は基本的には、早期診断によって、有効適切な抗生剤による治療を速やかに開始することである。

*R. tsutsugamushi* に対して最も有効な抗生剤は tetracycline 系の薬剤であることは 1950 年 SMADEL によってすでに報告された<sup>3)</sup>。桂らは本剤の少量長期投与

法を推奨した<sup>4)</sup>。Minocycline は 1961 年に合成された tetracycline 誘導体 (7-dimethylamino-6-dexoxy-6-demethyltetracycline) であり、他の tetracycline 系抗生物質に比べて抗菌作用が強いといわれる。吸収もよく、高い血中濃度が得られ、また、肝腎への組織親和性も高いことから<sup>5)</sup>、広く使用されている。しかし、本剤が開発された当時は、恙虫病の発生が極めて少なかったこともあり、本症に対する minocycline の有用性については、他の tetracycline 系薬剤と同等であることが経験的に知られてきていたが詳細な臨床試験報告は見られない。紅斑熱リケッチア症は、1984 年馬原の報告<sup>6)</sup>以来、各地で発生し、注目を集めている。臨床的には恙虫病とかなり類似しており、治療においても、tetracycline 系

\* 宮崎郡清武町大字木原 5200

抗生剤が有効であるが、minocycline の効果については症例数が少ないこともあり、未だ明確にされていない。

本研究では、恙虫病ならびに紅斑熱リケッチア症患者に対する本剤の有効性を、昭和 62 年の宮崎地方の発生例についての臨床症状ならびに検査成績の経時的な評価によって検討した。

### I. 対象と方法

昭和 62 年 10 月から 12 月までに宮崎医科大学とその関連施設を受診した恙虫病患者 15 名および、紅斑熱リケッチア症患者 1 名を対象とした。

診断の確定は間接蛍光抗体法による *R. tsutsugamushi* もしくは *R. sibirica* に対する特異抗体の証明によった。恙虫病患者の一部については末梢血をヌードマウスの腹腔内に接種して、リケッチアの分離を行なった。

Minocycline (日本レダリー) は 50 mg 錠を 1 日 2 回、計 100 mg の内服と 100 mg/vial を 1 日 2 回点滴静注、計 200 mg のいずれかで投与した。投与期間は内服は 9~15 日、点滴静注は 4~11 日間であった。治療方法の選択は任意とした。

臨床検査は投与前と投与中並びに投与終了後の 3 回実施した。投与方法の如何を問わず臨床症状において 48 時間以内に体温の正常化、自覚症状の消失がみられたものを著効とし、これより長時間を要したが、数日以内に自・他覚所見が改善したものを有効とした。

### II. 結果

#### 1. 臨床症状

紅斑熱を含めた全症例の初診時の主要所見は Table 1 に示した。まず、恙虫病では刺し口は 15 例中 12 例で証明された。軀幹 4 例、頭、頸部 3 例、四肢 6 例と四肢が比較的多い傾向がみられた (Table 1)。

最高体温は 7 例が 38.5°C 以上であった。頭痛、関節痛、倦怠感は大抵の例で認められた。発疹は 1 例を除き認められたがいずれも斑丘疹状であり、出血性になったものはなかった。

リンパ節腫大は 3 例を除き証明された。

初診時の検査所見は投与前は 8 および 9 病日が各 1 例、11 病日が 2 例あったほかは 6 病日以内であり主として急性期の所見を示している (Table 2)。それによると赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値はそれぞれ 423 万/mm<sup>3</sup>、13.2 g/dl および 39.0% と正常範囲であり、血小板数も 9.4 万と軽度の減少を示したものが 1 例みられた以外は 11.1~22.2 万とほぼ正常範囲であった。

白血球数は 3,200 から 7,000 までで平均 5,100 であったが、好中球は平均 70.9%、しかも核の左方移動が著明で 3 例を除き桿状核球が 20% 以上を占めた。

赤沈は最高は 72 mm で、20 mm/h 以下が半数であった。CRP は 1+~2+ が多く 3+ は 5 例であった。

肝機能検査では、GOT は 26 から 123、平均 56 単位、GPT は 11~124、平均 34 単位であった。LDH は 531~1,186 とかなりの上昇を示したものが多く平均 678 単位であった。LDH に関しては 600 以上を示したものは平野型 7 例、入江型 1 例、600 以下であったのは平野型 2 例、入江型 5 例と平野型に 600 を越す異常値を示すものが多くみられた。総ビリルビン、BUN、血清クレアチニンに異常を示したものはなかった。

尿では蛋白+は 1 例、糖+は 2 例であった。

抗リケッチア抗体価。入江株抗原に対し最高値を示したもの (入江型) 6 例、平野株抗原に対し最高値であったもの (平野型) 9 例であった。

病原体分離成績。末梢血からの病原リケッチアの分離は、3 例 (症例 4, 6, 14) で実施し、接種したヌードマウスの腹腔内細胞のギムザ染色によってリケッチア粒子を証明した。いずれも入江型であった。接種マウスはほとんど症状を示さず、マウスに対する病原性は極めて弱いものであった。minocycline 投与後の患者末梢血からのリケッチアの検出はすべて不成功であった。

紅斑熱リケッチア症患者の臨床所見は Table 1 および Table 2 の 16 に示したように恙虫病の場合と著しい差を認めなかったが、*R. sibirica* に対する抗体価が 1:640 と上昇を示した。

#### 2. 治療成績

総合判定では、恙虫病 15 例中著効 9 例、有効 6 例であった。投与方法別にみると 100 mg×2、点滴は 9 例中著効 5 例、有効 4 例、100 mg×1、点滴は著効、また 50 mg×2、内服は著効 3 例、有効 2 例であった。

次に各症例について、薬剤の投与方法と治療効果を臨床所見の推移から検討した。

解熱までの期間をみると、体温が 12 時間以内に正常化したもの 4 例 (点滴: 3 例、内服: 1 例)、24 時間以内 7 例 (点滴: 5、内服: 2)、48 時間以内 3 例 (点滴: 2、内服: 1)、72 時間と 96 時間が内服で各 1 例あった。したがって 200 mg、点滴の方が 50 mg、内服よりも解熱までの時間が短縮する傾向がみられる。しかし、有熱期間が延長し、有効と判定された症例 11 は LDH が 1,000 以上で全症例中最も高く、今回の症例中では重症に属し、しかも経過中尿糖が証明されるなど、治癒を遷延させる要因の存在が疑われた。

白血球分類では投与前の急性期は桿状核球が 20% 以上と著明な核の左方移動が多数認められたが、投与中にすでに 1 例のみとなり、投与後は全く認めなくなった。逆にリンパ球の割合が増加し、45% 以上が 13 例に達

Table 1. Clinical summary

No.	Age · sex	Onset	Fever	Headache	Arthralgia	Malaise	Rash	Eschar	Lymph-adenopathy	Dose (mg/day)	Preparation	Start of dosing (day of illness)	Duration	Clinical effect
1	77 · M	87.10.22	37.8	#	-	+	#	none	-	100×2	i.v.	5	6	excellent
2	58 · F	87.10.25	38.1	-	-	#	-	abdomen	+	100×2	i.v.	8	6	excellent
3	68 · M	87.11.6	38.6	#	+	#	#	none	-	100×2	i.v.	4	5	excellent
4	65 · M	87.11.11	39.8	#	#	#	#	abdomen	+	100×2	i.v.	6	8	good
5	58 · M	87.11.13	38.6	#	#	#	#	lower limb	+	50×2	tab	6	11	good
6	62 · F	87.11.13	39.0	#	#	#	#	lower limb	+	100×2	i.v.	6	8	excellent
7	55 · M	87.11.14	39.6	+	-	-	#	head	+	100×2	i.v.	6	11	excellent
8	61 · F	87.11.14	40.0	+	+	+	#	chest	+	50×2	tab	11	11	excellent
9	46 · M	87.11.20	38.8	#	#	#	#	lip	+	100×2	i.v.	5	7	good
10	51 · F	87.11.30	38.3	#	+	#	+	lower limb	+	50×2	tab	3	15	good
11	65 · M	87.12.7	37.7	#	+	#	#	upper limb	+	100×2	i.v.	4	11	good
12	70 · F	87.12.9	37.8	+	+	#	#	lower limb	+	50×2	tab	1	12	excellent
13	75 · F	87.12.10	37.3	#	-	#	+	chest	-	50×2	tab	9	9	excellent
14	71 · M	87.12.10	37.4	#	-	#	#	none	+	100×1	i.v.	4	4	excellent
15	55 · M	87.12.20	37.9	#	#	#	#	lower limb	+	100×2	i.v.	4	8	good
*16	63 · F	87.11.17	38.1	#	+	+	#	neck	+	50×2	tab	11	9	good

\* spotted fever

Table 2-1. Laboratory findings

No.		Day of illness	RBC ( $\times 10^4$ )	Hb (g/dl)	Ht (%)	Plts ( $\times 10^4$ )	WBC (/mm <sup>3</sup> )	Baso (%)	Eosino (%)	Meta (%)	Stab (%)	Seg (%)	Lympho (%)	Mono (%)	ESR (mg/dl)
1	B	5	445	14.2	41.2	18.7	5,400	1	1	4	46	20	23	5	12
	A	20	462	14.1	42.9	19.3	6,300	1	3		4	38	45	9	
2	B	8	360	10.2	31.4	16.0	5,500	0	0		25	36	36	1	72
	A	16	375	11.1	34.0	13.8	3,900	2	3		5	46	36	8	40
3	B	4	451	15.1	43.4	11.1	6,300			2	33	56	6	3	32
	D	9	399	13.3	39.7	22.2	6,900	2	3		8	53	21	13	24
	A	19	416	13.9	41.2	26.4	5,800	2	2		0	35	50	11	
4	B	6	382	12.6	37.5	16.9	7,300	1	1		58	26	14	1	50
	D	13	363	11.8	36.1	33.7	5,000	2	1		24	32	32	8	45
	A	20	363	12.0	36.9	24.2	6,300	2	4		5	57	22	10	
5	B	6	428	12.2	38.1	17.4	5,100	0	0		21	56	19	4	22
	D	13	407	11.6	36.0	31.6	7,700	0	3		4	43	38	2	
	A	19	440	12.6	39.5	29.0	4,800	0	2		4	47	45	2	
6	B	6	444	12.4	37.7	16.2	3,600	1	2		46	15	36	2	12
	D	12	432	12.1	36.5	31.9	5,000								17
	A	19	425	11.7	36.5	26.9	4,000	1	4		1	25	63	6	
7	B	6	443	14.9	41.1	13.5	4,200								19
	D	11	428	14.2	39.8	38.9	6,100	0	5		7	34	48	6	24
	A	24	425	13.8	40.5	34.1	4,400	1	2		10	26	50	11	
8	B	11	433	13.8	41.6	18.1	4,600	0	1		10	65	21	3	33
	D	15	404	12.7	38.6	25.4	5,900	0	0		5	66	27	2	
	A	22	408	13.0	39.2	32.5	6,700	0	1		8	52	34	5	55
9	B	11	350	10.8	33.8	22.2	4,700	0	0		9	57	30	4	46
	D	16	338	10.2	32.2	30.1	3,600	0	1		5	32	51	11	
	A	21	356	10.9	34.0	28.1	3,800	0	5		5	44	40	6	39
10	B	5	474	15.2	44.3	14.8	5,000	0	0		41	32	13	14	
	D	11	481	15.5	45.6	27.7	7,400	2	2		4	15	75	2	
	A	18	473	15.0	45.6	31.3	7,400	0	1		2	21	75	1	
11	B	3	452	13.5	39.1	19.6	7,000								17
	D	8	383	11.2	33.7	22.3	5,300	0	1		2	17	76	4	33
	A	19					3,600	0	4		1	34	54	7	12
12	B	4	371	12.6	36.2	14.1	4,600				29	25	36	7	
	D	14	382	13.0	37.6	21.6	4,900		1		5	23	61	10	6
	A	20	364	12.2	35.7	17.5	5,800								
13	B	1	402	12.0	37.4	9.4	5,500	0	1		20	48	28	3	18
	D	7	411	12.2	39.2	20.2	5,500	0	1		4	35	56	4	23
	A	14	414	12.9	39.7	19.0	5,200	0	2		4	48	43	3	17
14	B	9	389	12.0	38.0	11.1	6,100	0	0		6	56	35	3	42
	D	15	377	12.0	36.2	13.7	6,500	0	1		6	42	45	6	22
	A	25	386	12.3	37.2	8.8	7,100	0	1		5	37	55	2	25
15	B	1	410	12.7	36.4	13.3	3,200	0	1		45	30	19	5	
	A	12	410	12.6	37.3	23.2	5,500	0	1			38	53	8	
16	B	4	535	17.0	46.7	11.5	3,400				45	31	17	7	18
	D	9	489	15.5	43.3	19.4	7,500	2			4	32	54	8	
	A	23	464	14.6	41.6	23.8	4,400				2	19	72	6	11

B : before    D : during    A : after

Table 2-2. Laboratory findings

No.		CRP	GOT (IU/l)	GPT (IU/l)	Al-P (IU/l)	LDH (IU/l)	T-Bil (mg/dl)	BUN (mg/dl)	S-Cr (mg/dl)	Urine Protein	Urine Sugar	Urobi- linogen	Antiserum	
													serotype	titer
1	B	+	123	69	10.9	743	0.2	13.8	0.8	-	-	±	Hirano	× 160
	A		24	23	10.0	373	0.2		0.8	-	-	±		
2	B	+	67	36	8.2	884	0.3	14.1	0.9	-	-	±	Hirano	× 160
	D		73	46	9.0	773	0.3		0.7	-	-	±		
	A	-	80	46	11.9	623	0.5			-	-	±		
3	B	+	35	17	5.8	582	0.2	13.4	0.7	-	-	±	Hirano	× 640
	D	+										±		
	A		25	13	4.8	432	0.3			-	-	±		
4	B	+	35	23	8.8	554	0.1	21.6	1.1	+	-	±	Irie	× 160
	D	+	29	29	7.7	406	0.2	18.0	1.1			±		
	A		22	20	8.6	301	0.1			-	-	±		
5	B	+	34	11	6.0	551	0.5	19.0	1.0	-	-	±	Hirano	× 160
	D	-	45	25	7.6	665	0.4	15.0	1.1			±		
	A	-	28	14	7.3	544	0.6	17.0	0.9	-	-	±		
6	B	+	63	40	12.2	555	0.4	15.1	0.8	-	-	±	Irie	× 160
	D	-	30	27	11.9	419	0.1			-	-	±		
	A		20	18	10.0	330	0.5					±		
7	B	##	121	124	13.9	721	0.3	13.5	1.1	±	-	+	Hirano	× 160
	D	+	58	109	13.4	561	0.5					±		
	A		28	47	9.1	308	0.6			-	-	±		
8	B	##	39	24	6.7	731	0.6	16.0	0.9	-	-	±	Hirano	× 10
	D		29	32	7.8	598	0.4	16.0	0.7	-	-	±		
	A	±	42	29	6.9	710	0.2	18.0	0.8	-	-	±		
9	B		33	13	7.6	833	0.4	14.0	0.9	±	-	±	Irie	× 640
	D	+	64	35	8.5	654	0.2	11.0	0.7	-	+	±		
	A	-	56	47	11.4	535	0.4	13.0	0.9	-	-	±		
10	B	+	26	19	6.1	375	0.1	13.0	0.9	-	-	+	Irie	×2,560
	D	-	37	40	7.4	387	0.2			-	-	±		
	A		28	31	7.2	325	0.2		0.7	-	-	±		
11	B	##	75	35	11.3	1,186	1.0	18.0	1.1	-	-	±	Hirano	× 10
	D	+	128	70	13.6	941	0.3	15.0	0.8	-	+	±		
	A	-	70	71	13.5	534						±		
12	B		53	28	6.7	724	0.4	13.6	0.8	-	-	±	Irie	× 40
	D	-	28	21	7.5	515	0.7		0.8	-	-	±		
	A		31	21		439						±		
13	B	##	20	10	6.2	474	1.1	13.0	1.0	±	-	±	Hirano	×2,560
	D	±	44	23	7.4	577	0.6	22.0	0.9	-	-	±		
	A	-	27	14	7.6	502	1.0	16.0	0.9	-	-	±		
14	B	+	43	20	9.7	666	0.6	12.0	0.8	-	-	±	Irie	× 640
	D	-	54	40	12.1	626	0.3	9.0	1.0	-	-	±		
	A	-	29	31	12.5	456	0.6	14.0	0.8	-	-	±		
15	B	+	39	23	6.2	531	0.1		0.9	-	-	±	Hirano	× 160
	A	-	16	7	5.4	330	0.1		0.9	-	-	±		
16	B	##	82	54	7.5	733	0.8	18.8	0.9	-	±	±	Spotted* fever	× 640
	D		194	177	12.7	976	0.5							
	A	-	25	32	6.6	370	0.8							

B : before D : during A : after

\* spotted fever Rickettsia (*R. sibirica*)

した。

血小板数は急性期は正常の下限を示すものが多かったが、治療開始後速やかに増加し、正常値に回復した。

血沈では、中等度の異常を示す例が多く、投与後の検査期日が 14~25 病日と比較的早期であったこともあり、正常化するには至らなかった。

CRP は投与後の検査では、実施された例では、ほとんどが陰性化した。

肝機能検査では、GOT は投与期間中軽度上昇し、投与後も異常値であった例が有効と判定されたものの中に 3 例存在したが、著効と判定されたものには認められなかった。この他にも本症の極期に相当する 10 病日前後に一時上昇を示すものが少数みられたが、投与後は正常化した。

GPT は著しい異常値を示したものは経過を通じてみられなかった。

LDH は投与後の検査が実施された 14~25 病日では 7 例で異常値を示し、諸検査の中では正常化が最も遅延したが、程度は軽く、他の 9 例はすべて正常化した。

次に治療効果に対する、宿主側の因子の影響を検討した。

まず年齢では著効 10 例の平均年齢は 62 歳、有効 6 例では 63 歳で年齢による影響はみられなかった。

次に重症度では LDH が 600 以上の症例の割合は著効 9 例では 5 : 4、有効 7 例では 4 : 3 であり差は認められなかった。

紅斑熱リケッチア症は 1 例だけであったが、諸検査の治療後の推移は恙虫病よりやや遅延したが、検査期間中に末梢血液の白血球数、肝機能検査の GOT、GPT、LDH などはほとんど正常化した。

### 3. 副作用

副作用と考えられる所見を呈したものは 1 例も認めなかった。

## III. 考 案

15 名の恙虫病患者に minocycline を投与し、著効 9 名、有効 6 名の成績を得た。紅斑熱リケッチア症 1 例では有効であった。恙虫病は地域によって臨床症状に差があり、東北地方を中心とする重症型と南九州を中心とする軽症型に分けられる<sup>2)</sup>。今回の症例は、宮崎地方で 1987 年に発生した患者でこの観点からみると比較的軽症に属するものであり、事実、これらの 15 例の中には LDH が 1,000 を越すものが 1 例みられたほかは、重症例において頻々出現する DIC に関連した所見である血小板の減少や出血傾向を示したもの、あるいは意識障害などの中枢神経症状を呈したものはなかった。

しかし、臨床症状においては 40°C に達する発熱や頭

痛をはじめとする症状があり、検査所見では著しい好中球の左方移動や、LDH の高値など典型的な恙虫病の所見を呈していることはいうまでもない。この中で、治療がいくらか遅延した症例 11 は経過中尿糖が 2+ であり、これが治療成績に影響した可能性も否定できない。重症型の恙虫病の治療に際しては、他の感染症におけると同様に、一般療法や補助療法を加えることが必要であるが、特異的治療法としての minocycline の抗リケッチア作用は今回の例と同等であると考えて差支えないだろう。しかし、糖尿病その他の宿主抵抗力の減弱を伴う際は、治療にあたって十分な注意が必要である。

治療開始後の臨床所見の推移をみると、発熱はほとんどが 24 時間以内に正常化する、これと平行して、主な臨床症状は軽快していくが、稀に全身倦怠、食欲不振が数日後まで持続することがあった。これは必ずしも初診時の所見の重症度、例えば LDH、血小板数、最高体温などと平行しなかった。

検査所見では、白血球数、CRP、血小板数などはほとんどの例で比較的速やかに改善したが、肝機能は時に正常化するのにやや長時間を要し、投与後の検査実施日である 14~25 病日までには正常化しなかった例も認められており注意を要する。今回の症例は診断病日が比較的早期であったので、治療中止病日はかなり早いものもあったが、再燃を示した例はなかった。

年齢、リケッチアの血清型などによる経過の差は認められなかった。

紅斑熱リケッチア症は、宮崎地方では確認例は著者らの 4 例を含めて 10 例前後にすぎないが、皮疹が出血性になりやすいことを除くと、臨床像には恙虫病と著しい差は認められていない<sup>6,7)</sup>。今回の症例も恙虫病の中等症と同程度の所見を示した。薬剤の効果は有効であったが、50 mg と少量の内服であったので、通常量であれば治療効果はさらに改善されたものと考えられる。

## IV. ま と め

昭和 62 年宮崎地方で発生した恙虫病 15 例、紅斑熱 1 例に対する minocycline の治療効果を検討した。恙虫病は *R. tsutsugamushi* 入江型感染によるものが 6 例、同じく平野型が 9 例で、臨床的には中等症であった。Minocycline は著効 9 例、有効 6 例であった。紅斑熱リケッチア症に対しても有効の成績を得た。副作用は認めなかった。

## 文 献

- 1) 橋 宣祥：つつが虫病—新型つつが虫病を中心に—。日本内科学会誌 74 : 1218~1222, 1985
- 2) 橋 宣祥：恙虫病の臨床像。臨床とウイルス 15 : 511~516, 1987

- 3) SMADEL J E : Scrub Typhus Viral and Rickettsial Infections of Man RIVERS T E and HORSEFALL F H Jr. ed. Lippincott Co. Philadelphia p 869~879, 1959
- 4) 山作房之輔 : 恙虫病。新内科学大系, リケッチャ性疾患, p.317~360, 中山書店, 1977
- 5) 中沢昭三 : ミノサイクリン。抗生物質の基礎知識, p.143~144, 南山堂, 1976
- 6) 馬原文彦, 古賀敬一, 沢田誠三, 谷口哲三, 重見文雄, 須藤恒久, 坪井義昌, 大谷 明, 小山 一, 内山恒夫, 内田孝宏 : わが国初の紅斑熱リケッチャ感染症。感染症誌, 159 : 1165~1171, 1985
- 7) 橋 宣祥, 志々目栄一, 横田 勉, 岡山昭彦, 石崎淳三, 村井幸一, 堀入重正, 津田和矩, 押川達己 : 九州地方で発生した紅斑熱リケッチャ症の2例。感染症誌 61 : 1166~1172, 1987

## CLINICAL EFFICACY OF MINOCYCLINE IN RICKETTSIA INFECTIONS

NOBUYOSHI TACHIBANA, EIICHI SHISHIME, KOICHI MURAI  
and KAZUNORI TSUDA

Second Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College School  
of Medicine, 5200 Kihara, Kiyotake-cho, Miyazaki-gun, Miyazaki 889-16, Japan

SEIJIRO FUJIMOTO and ATSUKO FUJIMOTO  
Fujimoto Hayasuzu Hospital

TATSUMI OSHIKAWA  
Oshikawa Hospital

To elucidate the clinical usefulness of minocycline (MINO) in Rickettsia infections - tsutsugamushi disease and the spotted-fever group - we investigated post-dosing clinical symptoms as well as laboratory test results in patients with these diseases in the Miyazaki prefecture in 1987. Immunoserodiagnosis in 15 cases of tsutsugamushi disease revealed that 6 were of the Irie and 9 of the Hirano-type. MINO was administered by i.v. drip infusion (100 mg twice daily for 4 to 11 days) in 9 cases and orally (50 mg twice daily for 9 to 15 days) in 6 cases.

In 7 cases fever was higher than 38.5°C but decreased within 24h in all cases, and remission of malaise and headache was observed almost concurrently. ESR, CRP, WBC and platelet counts rapidly improved. Normalization of LDH and GOT was delayed in some cases but no case showed re-elevation of the values. The isolation of *R. tsutsugamushi* in nude mouse was positive in 3 patients but after MINO administration the test was negative in all the cases. Comprehensive evaluation resulted in 9 cases of marked and 6 of moderate improvement. Fever, rash and eschar were observed in one case of spotted fever in which an antibody test for *R. sibirica* was positive. Administering MINO orally 50 mg twice daily for 9 days, body temperature became normal after 3 days and other symptoms also improved. MINO was judged to be effective. No side effects were observed in any case.

MINO showed high efficacy against tsutsugamushi disease and spotted fever.