Doxycycline capsule の口腔外科領域への応用
基礎実験と臨床使用成績

玉井健三・福田順子・瀬尾永樹・小山珠生子

Basic and clinical studies of Doxycycline capsules in oral surgery.

Kenzo TAMAI, Junko FUKUDA, Nagaki SEO, Tamako KOYAMA

1. 緒 言

先に Doxycycline syrup の口腔外科領域ことに小児の口腔内感染症に応用したところ充分この領域で使用し得る抗生剤であることについて報告した¹⁾。
今回さらに Doxycycline capsule について口腔内感染症の臨床に応用する機会を得たので、基礎実験と臨床成績について報告する。

2. 基 礎 実 験

実験材料ならびに方法
使用薬剤：Doxycycline HCl(D.O.T.C.) は台糖ファイザー社より送附されたもので、力価は 852 $\mu\text{g}/\text{mg}$ のものを使用した。
検定菌：Staphylococcus albs (中央検査細菌室分離菌) を使用した。(以後中検菌と記す) 中検菌の最少発育阻止濃度は T.C に 1.6 $\mu\text{g}/\text{ml}$ D.O.T.C. には 0.91 $\mu\text{g}/\text{ml}$ である。

培地：口腔内嫌気性菌分離培地として従来より使用しているものを使用した²⁾。最終 pH 7.0 のものである。
臓器内濃度の検査：寒天平板上に検定菌 (中検菌) を塗抹し、冷所 (4°C 下) に 30 分放置した後、各臓器を静置し、37°C で 24 時間培養した。

使用動物：マウス。
実験成績：まず検定菌 (中検菌) の条件と同一条件にするために 3 濃度 Disk と Tetracycline Disk について Staphylococcus albs (中検菌) の阻止円を測定した。その結果 Tetracycline Disk の阻止円は検定菌の測定時の阻止円とほぼ一致する価が得られた。その時の 3 濃度 Disk の阻止円の半径はに表 1 に示すごとくである。
この測定と併行して、約 25 gr のマウス 2 匹を用いて本実験を施行した。送附された D.O.T.C 852 $\mu\text{g}/\text{mg}$

表 1 被検菌と D.O.T.C 3 濃度 Disk の関係

	2	5	30 (力価) $\mu\text{g}/\text{disk}$
Disk から阻止円までの径 (mm)	7.4	9.5	12.4

を生理的食塩水で溶解し、各マウスに 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の割に腹腔内に注射した。注射後 1 時間および 2 時間経過したものを屠殺後、断頭し、下顎骨と咬筋を摘出し、滅菌生食水で洗滌した後、4°C 下に約 1 時間放置し、乾燥状態と思われる時、前記 Staphylococcus albs (中検菌) の塗抹されたペトリシャーレーに Disk 法と同様に行ない、37°C、24 時間培養後その阻止円を測定し臓器内濃度を判定した。

すなわち前記した検定菌とまったく同一条件下で各臓器の測定を行なったものであるがその成績は表 2 のごとくである。

表 2 被検菌と被検体 (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 注射後) との関係

	注射後 1 時間 下顎骨	咬筋	注射後 2 時間 下顎骨	咬筋
被検体と阻止円までの径 (mm)	4.8	4.0	10.4	8.3

写真 1 に示すごとく、下顎骨と咬筋の組織濃度が、1 時間値と 2 時間値では明らかに差があり、また表 2 の成績から投与後 2 時間の各組織の阻止帯の大きさは 5 $\mu\text{g}/$

金沢大学医学部歯科口腔外科 (主任：岡 伸光助教授)
Department of Dentistry and Oral Surgery, School of Medicine, Kanazawa University
(Chief : Assist. Prof. Nobumitsu Oka)
受付 昭和 46 年 1 月 12 日

表 4 症 例

氏 名	年 令	性 別	病 名	投与量mg	処 置	効果判定	副 作 用	併用薬剤
■	34	♂	右側頬部蜂窩織炎	400	切 開	—	—	消炎剤
■	5	♂	ⅠA 歯根膜炎	400	洗滌, 根管開放	—	—	〃
■	43	♀	左側下顎骨骨髓炎	400	洗 滌	+	—	〃
■	55	♂	ⅦⅦ 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	+	—	〃
■	5	♂	ⅠA 歯根膜炎	300	切開排膿	+	—	〃
■	23	♂	Ⅷ 智歯周囲炎	400	洗 滌	+	—	〃
■	48	♀	Ⅵ 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	+	—	〃
■	43	♀	Ⅷ 智歯周囲炎	400	洗 滌	+	—	〃
■	60	♂	Ⅲ 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	—	—	〃
■	55	♂	ⅦⅦ 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	+	—	〃
■	27	♂	Ⅷ 智歯周囲炎	400	洗 滌	—	—	〃
■	48	♀	Ⅶ 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	+	—	〃
■	36	♂	Ⅷ 智歯周囲炎	400	洗 滌	+	+	〃
■	50	♂	Ⅶ 急性化膿性歯膜炎	600	洗 滌	—	+	〃
■	31	♂	Ⅷ 智歯周囲炎	600	洗 滌	+	+	〃
■	38	♂	Ⅵ 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	—	+	〃
■	35	♂	Ⅶ 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	—	+	〃
■	31	♂	Ⅷ 智歯周囲炎	400	洗 滌	+	+	〃
■	44	♂	Ⅵ 急性歯槽骨炎	800	洗 滌	—	—	〃
■	31	♂	Ⅷ 智歯周囲炎	400	洗 滌	+	+	〃
■	34	♂	Ⅶ8 急性化膿性歯膜炎	800	洗 滌	+	+	〃
■	39	♂	Ⅵ5 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	—	+	〃
■	39	♂	Ⅵ 急性歯槽骨炎	400	洗 滌	—	—	〃
■	25	♀	Ⅷ 智歯周囲炎	400	洗 滌	+	—	〃
■	40	♂	Ⅷ 急性化膿性歯膜炎	600	洗 滌	—	—	〃
■	29	♂	Ⅷ 智歯周囲炎	600	洗 滌	—	—	〃
■	29	♂	Ⅷ 智歯周囲炎	400	洗 滌	+	—	〃
■	27	♂	Ⅷ 智歯周囲炎	400	洗 滌	+	—	〃
■	31	♂	Ⅵ 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	—	+	〃
■	24	♂	Ⅷ 智歯周囲炎	400	洗 滌	+	+	〃
■	42	♂	Ⅵ 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	+	+	〃
■	25	♀	Ⅷ 智歯周囲炎	400	歯肉切除	+	—	〃
■	39	♂	Ⅶ 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	—	+	〃
■	42	♂	Ⅵ7 急性化膿性歯膜炎	400	洗 滌	—	—	〃
■	29	♂	Ⅲ 急性化膿性歯膜炎	400	根管開放	+	+	〃
■	24	♀	Ⅷ 智歯周囲炎	400	洗 滌	+	+	〃
■	41	♂	Ⅱ 急性歯槽骨炎	400	洗 滌	—	—	〃
■	42	♂	Ⅵ7 急性歯槽骨炎	400	洗 滌	+	—	〃

表4に示すごとく、年齢は5才から60才の患者を対象としたもので、男性31名、女性7名の計38名について行なったものである。

すべての症例は、きわめて増悪した症状を有する患者について検討したもので、その効果判定は症状の改善されたものについては（＋）とし、D.O.T.C 300mg から800mgを投与するも症状の軽減が認められず、他剤

の使用を要したものを（－）とした。

全症例のほとんどは400mgの内服を施行した。また全症例に消炎酵素剤の投与を併用した。

その結果、有効率は57.9%を示した。

副作用：全症例43例中、副作用を示したものが、15例認められた。すなわち全症例の34.8%に認められたが、その内容は、ほとんどが胃痛を訴えるものであった。

しかし、中3例にはきわめて強度の嘔気を認め、本剤初回量2カプセル内服後約30分経過し胃痛と同時に嘔気を催し、約2時間持続したものがあった。この症例は女性で、昼食をとらずに内服した症例であった。

考案および結論

口腔外科領域におけるテトラサイクリン系の組織内濃度についての実験は、本邦では余りなく、服部⁴⁾の報告があるに過ぎない。

服部は、組織内濃度の中、顎骨内濃度が他の組織、舌、血液と比較して報告しているが、テトラサイクリンの顎骨内濃度はきわめて低い値を示している。著者の今回の実験で、D.O.T.Cの顎骨内濃度、咬筋内濃度について行なったが、臨床的に使用し得る値であった。

細菌学的検索に関しては、テトラサイクリン系薬剤は臨床的に広汎に使用されている薬剤であるが、使用機序も耐性機構も不明な薬剤であるとされている。著者らの今回の試験の中、1例のみにT.Cに耐性、D.O.T.Cにも耐性である結果が得られた。またT.C、D.O.T.C耐性の他にE.M、S.M、K.M共に耐性であったが、T.Cに耐性のものは多剤耐性として発現されるものが多いという報告がある⁵⁾。著者らの今回の成績はまったくこれに一致するものであった。この症例ではブドウ球菌の他にグラム陰性桿菌の混合感染症でもあった。

臨床使用成績においては、薬物の有効率が約58%であったことは既述したが、口腔外科領域においては常に顔貌所見が要求される。他疾患の領域特に内臓疾患の領域と異なり、少なくとも48時間以内に感染創を非感染創にし、症状の改善が要求される。

われわれの見解は、抗生剤の口腔外科領域における使命は48時間ないしは72時間であるという解釈である。この点から著者らの薬物効果判定には厳格さはあるが、抗生剤はこうでなければならぬと信じている。すなわち48時間から72時間の中で、症状の一つでも改善されることが望ましく、無効か否かの判定には少なくとも48時間後の細菌検索と臨床症状によって解決されるものである。

本剤は一日一回内服という点で従来の抗生剤の時間投薬ではなく、一日一回内服するという点では確実性があり、また本報告で得られた約60%近く口腔外科領域の疾患に有効であるとされる点で充分臨床的に使用しうる薬剤であると思われる。

稿を終るに臨み、本剤を提供下さった台糖ファイザー社に心から謝意を申し上げると共に本実験に援助下さった金沢大学医学部中央検査部山岸講師に衷心より感謝の意を捧げます。

文 献

- 1) 玉井健三, 他: Doxycycline syrup の口腔外科領域における細菌学的実験と臨床使用成績. 日口外誌投稿中.
- 2) 玉井健三他: 口腔内嫌気性細菌の研究. 日口外誌 16: 495~504 1970.
- 3) 台糖ファイザー社: Vibramycin (Doxycycline) 参考資料.
- 4) 服部孝範: 抗生物質の顎骨組織内濃度に関する実験的研究. 口科誌 14: 285~305 1965.
- 5) Mitsuhashi, S.: Epidemiological and genetical study of drug resistance in *Staphylococcus aureus*. Jap J Microbiol 11: 49~68 1967.