小児の口腔外科領域急性感染症に対する Minocycline ドライシロップの使用経験

*上野 正・瀬戸皖一・喜友名時子・清水正嗣

**山城正宏

Clinical experiences of Minocycline dry syrup by children cases with acute infectious disease in oral regions

*Tadashi UENO・Kanichi SETO・Tokiko KIYUNA・Masatsugu SHIMIZU

**Masahiro YAMASHIRO

1. ま え が き

Minocycline (7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracycline) は米国レダリー研究所で開発された TC 系新抗生物質で、その臨床治験については多くの報告がなされており、われわれもすでに口腔外科領域における臨床ならびに基礎的検討を加え、良好な成績を発表している^{1,2)}。しかしその投与は成人を対象とし、カプセルとしての製剤の制約からも小児感染症に使用することは困難であった。これに対しドライシロップあるいはバルミテート製剤として小児用の本剤の開発は強く求められ、研究も進められてきた。

そして今回日本レダリー株式会社により、Minocycline dry syrup が製剤化されたので、同剤を口腔外科領域における幼児ならびに小児の感染症および感染予防必要症例に対して使用し、その治療効果を検討する機会を得たので、その成績を報告する。

2. 対象症例および投与方法

対象症例は1972年3月より同5月までに東京医科歯科大学歯学部附属病院第1口腔外科および国立国府台病院歯科口腔外科外来を受診した13才未満(最低9カ月)の小児患者25例で、男児16例、女児9例であった。このうち患者が来院しなくなったため効果の判定できなかった4例をのぞき、21症例について治療効果を検討したが、その疾患別の内訳は感染症群に属するものが大部分を占

め、急性顎骨周囲炎7例、急性歯槽骨炎3例、根尖性歯周炎、急性顎下リンパ節炎、オトガイ部膿瘍各2例、頬部膿瘍、頬部蜂窩織炎、歯肉膿瘍各1例、その他感染予防を目的としたものとして上唇外傷2例であった。

投与方法は、原則として初回 0.2g/kg [Minocycline として 24mg (力価)/kg] 以後12時間ごとに 0.1g/kg の割に調剤投与した。投与日数は、多くの例は3～7日であったが、最長の1例では18日間投与した。

併用薬剤としては、重症例を主体として8例に消炎剤を投与した。

3. 起炎菌と臨床効果

感染症19症例のうち、12例に排膿または膿瘍形成が認められたので、膿汁を採取し臨床検査室において、起炎菌の同定を試みたところ、9例に菌を検出した。これに本剤ならびに DOTC, TC, CP, EM, CEX, LCM, SPM, AB-PC, PC に対する感受性試験を3濃度ディスク法によって行なった。

効果の判定には、われわれは局所症状に重点をおき、主症状が投与開始後24～48時間で軽減したものを著効、48～96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³⁾。この際、検出菌の消長などによる効果判定も考えられたが、口腔領域では常在菌混合感染の問題があるので、臨床所見を重視した。

感染予防に用いた場合は、受傷後順調な経過をたどって感染の認められなかったものを有効として、感染症状を呈したものを無効とした。

4. 使用成績

本研究対象21例の投与成績は表1に示すごとくである

*東京医科歯科大学歯学部第1口腔科学教室(主任:上野正教授)

**国立国府台病院歯科口腔外科

*Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Tokyo Medical and Dental University (chief: Prof. Tadashi Ueno).

**Division of Dentistry & Oral Surgery, Konodai National Hospital

受付 昭和47年6月22日

表 1 Minocycline dry l.c. yrnsp 投与による臨床成績
——口腔外科領域感染症群19例, 感染予防群 2 例——

No.	症 例	性	年 令	臨 床 診 断	投与量 g/日	投与期間	併用薬剤	消退日数	効果判定	副作用
1		男	7	左上顎骨周囲炎	5.0	7日		4日	有 効	(-)
2		男	5	左下顎骨周囲炎	4.0	4		2	著 効	(-)
3		男	7	右上顎骨周囲炎	5.0	7		2	〃	(-)
4		男	13	右上顎骨周囲炎	6.0	6	Proctase	3	有 効	(-)
5		男	8	右顎下リンパ節炎	5.0	5	Kimotab	3	〃	(-)
6		女	5	左下顎骨周囲炎	3.5	3		2	著 効	(-)
7		男	3	D部急性化歯槽骨炎	3.0	4		5	有 効	(-)
8		男	2	A ₁ 歯 肉 膿 瘍	2.5	4		4	〃	(-)
9		女	9	左下顎骨周囲炎	5.0	7	Pontal	4	著 効	(-)
10		男	11	III急性歯槽骨炎	7.0	7	Dasen	5	やや有効	(-)
11		男	4	上 口 唇 裂 創	3.5	3			有 効	(-)
12		女	6	オトガイ部膿瘍	4.0	18	Kimotab	5	〃	(-)
13		男	12	右下顎骨周囲炎	7.0	10		7	やや有効	(-)
14		女	7	右顎下リンパ節炎	4.5	7	Kimotab	6	〃	(-)
15		男	3	上 口 唇 挫 創	3.0	8	Leftose		有 効	(-)
16		男	4	E ₁ C ₁ 根尖性歯周炎	3.0	3	Kimopain	3	〃	(-)
17		女	2	E ₁ C ₁ 根尖性歯周炎	2.5	4		2	著 効	(-)
18		男	3	D ₁ C ₁ 急性歯槽骨炎	3.0	3		5	やや有効	(-)
19		男	9	右 頰 部 膿 瘍	5.0	3		8	有 効	(-)
20		男	11	オトガイ部皮下膿瘍	7.0	4			無 効	(-)
21		女	9カ月	左 頰 部 蜂 窩 織 炎	2.0	3		5	やや有効	(-)

* 感染予防例

表 2 疾患別治療効果

疾 患 名		著効	有効	やや有効	無効
感 染 症 群					
顎 骨 周 囲 炎	7	4	2	1	
急 性 歯 槽 骨 炎	3		1	2	
顎下リンパ節炎	2		1	1	
根 尖 性 歯 周 炎	2	1	1		
オトガイ部膿瘍	2		1		1
頰部蜂窩織炎	1			1	
歯 肉 膿 瘍	1		1		
頰 部 膿 瘍	1		1		
計	19	5	8	5	1
非 感 染 症 群					
上 口 唇 裂 創	1		1		
上 口 唇 挫 創	1		1		
計	2		2		

その大部分を占める感染症群19例では、急性顎骨周囲炎が7例で最も多く、そのうち著効または有効は6例、やや有効を含めると全例に効果が認められた。

オトガイ部、頰部膿瘍および同蜂窩織炎計4例では、有効2例、やや有効1例、無効1例であった。急性歯槽骨炎および歯肉膿瘍4例では有効2例、やや有効が2例であった。根尖性歯周炎2例では著効および有効が各1例、顎下リンパ節炎2例では有効およびやや有効が各1例であった。

これら感染症群19例をまとめると、表2のごとくなり、著効5例(26%)、有効8例(42%)、やや有効5例(26%)、無効1例(5%)となり、結局著効、有効をあわせて68%、やや有効を含めると95%に効果が認められた。

一方、感染予防の目的で用いた上口唇外傷2例ではいづれも有効であった。

さらに分離された菌群別に治療効果をみると表3のごとくなるが、Staphylococcus albus を分離した8例中著効、有効各4例、Diplococcus pneumoniae 4例中著効、有効各2例、Streptococcus では4例中、著効2例、有効2例、Neisseria 3例中、著効1例、有効2例、Klebsiella 2例では著効1例、やや有効1例という結果であった。

菌の感受性試験と臨床効果の関係については、TC 感受性(+)でMINO感受性(卅)、臨床効果は著効という1例を経験した。

本剤投与前および後に、11例に血液検査、さらに3例に肝機能検査を行なったが、いづれも有意の変化なく、副作用が認められた例は1例もなかった。また本剤の服用嫌悪を示した乳児、幼児はみられなかった。

次に本剤を投与した症例中、有効および著効を示した各1例を代表として紹介する。

5. 症 例

第1例：13才男児。外来病歴番号・151。臨床診断：右上顎骨周囲炎。

表 3 検出起炎菌および各種抗生物質に対する感受性

症例	起 炎 菌	mino	TC	CP	EM	CEX	LCM	SPM	AB-PC	PC
1	Staphylococcus albus Neisseria Diplococcus pneumoniae	++	++		++	++	++	++	++	++
2	Staphylococcus albus Neisseria Diplococcus pneumoniae	++	++	++	++	++	-	-	++	++
3	Staphylococcus albus Klebsiella	++	+		++		++	++		
4	Staphylococcus albus Corynebacterium	++	++	++	++	++	++			++
6	Staphylococcus albus Streptococcus	++								
7	Staphylococcus albus Neisseria Streptococcus	++	++	++	++	++			++	++
8	Staphylococcus albus Diplococcus pneumoniae β -Streptococcus	++	++	++	++	++	++	++	++	++
9	Staphylococcus albus Diplococcus pneumoniae β -Streptococcus	++	++	++	++	++	-	-	++	-
13	Klebsiella	++	++	++	-	++			-	-

来院前日より右頬部腫張と疼痛を併発し国府台病院歯科口腔外科に来院。受診時 37.2°C の発熱があり、軽度の発赤をともなった右頬部腫張がみられた(写真1)。開口障害はなかったが、1|C₆で打診痛があり、X線像で根尖部骨吸収像が認められた。1|根管より起炎菌分離を試みたところ、Staphylococcus albus, Corynebacterium を多数検出した。これらは MINO, TC, CP, EM, CEX に感受性(++)を示し、PC, LCM にはやや耐性を示した。本症例に Minocycline dry syrup を 6g [力価 120mg] 以後 3g を12時間ごとに投与し、根管を開

放した。1日後には体温 38.0°C に達し、炎症は増悪するかにみえたが、その後急速に解熱の方向に向い、投与3日後には平熱に戻り、頬部の腫張も消退した(写真2)。その後3日間 3g を24時間毎に投与したが経過良好であり、根管よりの滲出液も少なくなり、来院より20日後に1|根管充填を行なった。

第2例：7才2カ月の男児。外来病歴番号：305。臨床診断：左側上顎骨周囲炎。

来院の2日前より左上顎臼歯部の疼痛を感じ、前日より顔面に腫張、さらに 38.0°C の発熱を来たして来院し

写真1 13才、男児。1|を原因菌とする右上顎骨周囲炎の1例(症例1)。瀰漫性腫脹が右頬部を中心としてみられた。

写真2 症例1に Minocycline dry syrup 投与3日後、頬部腫張は殆んど消退した。

写真 3 7才, 男児。D由来の左上顎骨周囲炎の1例(症例2)。来院時左頬部腫脹は著明であり、口腔内にもDを中心とした歯槽部に波動をともなった腫脹がみられた。

た。来院時には外頬部を中心とした著明な瀰漫性腫脹が見られ、口腔内ではDを中心として歯槽部に発赤、腫脹がみられ、波動を触れた(写真3)。直ちに口腔内より切開排膿し、膿の細菌検査を行なったところ *Staphylococcus albus*, *Diplococcus Pneumoniae* などが検出され、これらは EM, CEX, AB-PC, PC には著明に感受性を示し、MINO, TC, LCM, SPM に対してはやや耐性を示した。本症例に Minocycline dry syrup 初回 5g (力価 100mg), 以後 2.5g を12時間ごとに投与したところ、翌日より解熱傾向がみられ、腫脹もやや消退、2日目には平熱となり、腫脹は著明に消退し疼痛も消失した。以後4日間投与を継続し、Dの抜歯を行なった。以後抜歯創の治癒経過良好で8日目には完全に治癒した。本症例は著効と認められた。

6. 総括および考察

本報告において、21症例の小児口腔領域疾患々者に Minocycline dry syrup を投与し、その臨床成績を検討

したが、感染症19例中95%が本剤の投与で治癒し、感染予防の目的で投与した2例も感染を起すことなく経過した。本剤による治療効果と細菌検出との関連をみると、菌検出できた9例中8例がグラム陽性菌を主体とした混合感染症であったが、本剤投与によって全例が治癒した。また認められる副作用もなく、投与前および後に血液検査を行なった症例においても大きな変化はみられなかった。

Minocycline については、わが国においても多くの基礎的ならびに臨床的報告があり^{4,5,6)}、1) 本剤は従来の同系抗生物質に較べてグラム陽性菌にも強い抗菌力を示し⁷⁾、TC 耐性菌に対してもすぐれた抗菌力を有し⁸⁾、2) 経口投与で血中濃度が高く、長時間有効血中濃度が維持されるので、1日1~2回の少量投与で治療効果を発揮し得るなどの特長を有しているといわれている⁹⁾。先に述べた諸結果はこれらの本剤の長所を裏付けていると思われる。

Minocycline は主として成人を対象としたものであり、その現在までの臨床報告によれば、重篤な副作用の発現はみられていないが¹⁰⁾、ドライシロップも本研究においては、とくに副作用と認むべき不快症状を訴えたものはなかった。

Minocycline dry syrup は1g中にMinocyclineとして20mg(力価)を含むオレンジ色のペパーミント芳香をもつ製剤である。われわれの今回の経験から本製剤は、外来診療を主とした歯科口腔外科領域における、小児、幼児の炎症疾患の治療に際して、その確実性、使い易さ、安全性の点できわめて適応しているといえよう。

なお今回の治験においては、その18日以上長期連続投与を行なった例はなかったから、さらにこれ以上の長期使用例についての効果ならびに副作用は別に検討されるべきである。

7. 結 語

Minocycline (7-dimethylamino-6-deoxy-6-methyl-tetracycline) の小児用製剤として開発された Minocycline dry syrup を21例の口腔外科領域疾患小児患者に投与して臨床効果を検討した。そのうち感染症群19例では著効5例(26%)、有効8例(42%)、やや有効5例(26%)、無効1例(5%)であり、著効例、有効例をあわせると68%、やや有効例も含めると95%の症例に症状の改善をみたことになる。また感染予防群2例はいづれも有効であった。

細菌検査で分離し得た症例ではグラム陽性球菌を主とした混合感染症では、全例著効または有効であり、臨床効果と一致した。

本剤の副作用と認むべき不快症状を示した症例ならびにその服用嫌悪を示した乳児、幼児はみられなかった。

以上の結果から、本剤は歯科、口腔外科領域における、

小児の感染性急性炎症治療および汚染創に対する感染性
症状発現防止に有効であると考えられる。

文 献

- 1) 道 健一, 橋樹俊英, 野田和生, 愛甲勝彦: 口腔内細菌
に対する Minocycline の試験管内抗菌力について. The
Japanese J of Antibiotics 22(6): 532 1969.
- 2) 道 健一, 橋樹俊英, 野田和生, 早野睦人, 茂木克俊,
清水正嗣, 上野 正: 口腔外科領域における Minocy-
cline の使用経験. The Japanese J of Antibiotics 22
(6): 537 1969.
- 3) 上野 正, 清水正嗣, 道健一, 明石喜久雄, 橋樹俊英,
野田和生: 口腔外科領域における Doxycycline の使用
経験. Chemotherapy. 17(2): 435 1969.
- 4) 中沢昭三, 小野尚子, 西野武志, 川辺春英, 西田克次,
藤田吉彦, 山田勝人, 和島 剛: 新しいテトラサイクリ
ン誘導体 Minocycline に関する細菌学的研究. Jap J
of Antibiotics 22(6): 411 1969.
- 5) 金沢 裕, 倉又利夫: Minocycline の体液中濃度測定法
感受性ディスク法 The Jap J of Antibiotics 22: 417
1969.
- 6) 伊藤秀夫, 小幡幸男, 曾田忠雄, 名倉英明, 中島民雄,
南雲正男: Minocycline の基礎的および臨床的研究.
The Jap J of Antibiotics 22(6): 541 1969.
- 7) Steigbigel, H.H., Reed, C.W. and Finland: M.
Susceptibility of Common Pathogenic Bacteria to
Seven Tetracycline Antibiotics in Vitro. Amer J
Med Sci 255: 179 1968.
- 8) Martell, M J and Boothe, J.H.: Thee-deoxytetra-
cyclines, VII Alkylated Aminotetracyclines Posses-
sing Unique Antibacterial Activity. J Med Chem
10: 441 1967.
- 9) Steigbigel, N.H., C.W. Reed and M Finland:
Absorption and excretion of five tetracycline analo-
gues in normal young men. Amer J Med Sci 255:
296 1968.
- 10) 藤井良知, 紺野昌俊, 岡田一穂, 八森 啓, 生方公子:
小児科領域における Minocycline の基礎的臨床的検討.
The Jap J of Antibiotics 22(6): 451 1969.