

とんど影響を及ぼしていないと考えられる。

〔答弁〕 真下啓明 (北大第 2)

II des N-methyl-Clinimycin のほうが biological activity が高い。従がつて phenobarbital 前処置をする
と血中活性濃度は早く高くなるが早く低下する。

シンポジウム II

ドキシサイクリン

総論並びに結語

座長 藤井良知
東大分院

OTC から OH を失なつた deoxyxytetracycline という僅かな化学構造の違いで種々の特長をもつに至つた本物質は新抗生物質の将来の進み方を示めす 1 典型例ともいえよう。

本学会で同時に取り上げられた諸物質と異なり DOTC はすでに海外諸国での検討は終り、1667 年度 Buenos Aires, Vienna 及び Chicago における国際会議で多数の発表があり、臨床的に高く評価されたものである。し

たがつて日本ではこれを追試する形となつたが、1967 年 9 月 20 日東京地区研究会をはじめとして中日本・東日本・西日本地区研究会が行なわれ本年 1 月 27 日全日本総会研究会が東京で行なわれて、だいたいの評価が固まつた。本シンポジウムはその際の成績が主として論ぜられるが参加機関は左下の 70 機関に及ぶ。

DOTC は他の TC 剤に比較して安定性に於いて優つているが一般には TC 剤のもつ利点並びに欠点を共有している。

本剤の特長として主張されるところは、抗菌力に於いてはグラム陽性菌、とくにブドウ球菌に強力に作用する点であり、吸収排泄では経口投与で吸収が極めて良好で半減期は長く、食事(ミルク等)により吸収が妨げられず、組織移行が良好で動物実験で組織濃度は TC・HCl の 5 倍以上に達することである。これらのことはすべて日本でも立証された。

臨床使用成績から通常初日 200mg 翌日から 100mg 1 日 1 回の少量投与で十分な効果が示され、副作用としては従来の TC とほぼ同様であるが Fanconi 症候群発生の可能性は殆んどなく、また Ca イオンとの結合力が弱いことが証明された。従がつてファイザー社より

DOTC の特長として主張された箇条は、そのまま認できると考えた。ただ MIC に於ける特徴がどの程度有効率の向上に結びつくかを示すことは難かしいが、この点は動物感染治療実験成績で DOTC が TC より優れている事実が示されたので、ヒトの臨床成績にもその考え方を導入できると思う。

さらに別の観点から、このような新抗生物質が単に治療界に意味をもつだけでなく、化学療法の基礎的研究にも貢献するものであることを DOTC の組織内分布の蛍光学的研究と DOTC に触れたブドウ球菌の性状の変化の研究をかりに代表に選んで研究者に紹介してもらつた次第である。

DOTC がグラム陽性球菌、ことにブドウ球菌感染症に対する TC の現在の評価を以前の状態のようにとりもどし得るかどうかは更に臨床的の検討をつみ重ねる必要がある。

抗 菌 力

清水喜八郎

東大吉利内科, 中央検査部

1) DOTC は、他の TC 系抗生物質とはほぼ同様の抗菌スペクトラムもしめしている。とくにグラム陽性球菌に対して従来の TC 系抗生物

Doxycycline 研究機関

〔基礎〕	横浜市大(福島内科)	東大分院
一細菌学一	川崎市立病院	関東通信病院
群馬大	名市大(岸川内科)	神戸大
東邦大	大阪市大(塩田内科)	徳島大
日医大	関西医大(大久保内科)	九大
順天大	大阪府立病院	久留米大
関東通信病院	府立桃山病院	鹿児島大
東大(吉利内科)	熊本大(徳臣内科)	一眼科一
京都薬大		東北大
一薬理学一	一小児科一	新潟大
日大	東大分院	熊本大
大阪市大	昭和 大	一耳鼻咽喉科一
広島大	大阪医大	札幌通信病院
一病理学一	山口大	関東通信病院
京大	一外科一	名古屋市大
一催奇形性試験一	慶大(島田外科)	徳島大
台糖ファイザー研究所	日大(石山外科)	一口腔外科一
〔臨床〕	名市大(柴田外科)	東京医科歯科大
一内科一	大阪市大(白羽外科)	第一口腔外科
北大(真下内科)	広 大(上村外科)	第二口腔外科
東北大(中村内科)	山口大(徳岡外科)	一整形外科一
新潟大(木下内科)	九 大(西村外科)	慈恵医大
慶大(五味内科)	一産婦人科一	九 大
医科研(北本内科)	日 医 大	一皮膚科一
慈恵医大(上田内科)	順天大	関西医大
昭和大(川上内科)	京都府医大	岡山 大
国立東一病院	国立舞鶴病院	九 大
東京共済病院	長崎 大	久留米大
都立駒込病院	一泌尿器科一	以上 70 機関
都立荏原病院	慶 大	

質にまさる抗菌効果を有している。また *Mycoplasma pneumoniae* に対しても、TC とほぼ同様の抗菌力をしめす。

2) *E. coli* の感受性分布は DOTC と TC の間には、殆んど差がなく、ほぼ同等の成績がえられている。DOTC と TC の間には交叉耐性がある。

3) *Shigella* の感受性分布も、TC の感受性分布と殆んど同じである。

4) *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* の感受性分布も TC とほぼ同じである。

5) *Pneumococcus*, *Streptococcus hemolyticus* に対しても、DOTC は高い感受性をしめし、TC よりすぐれた抗菌力をしめす。

6) *Staphylococcus* に対する感受性分布は、DOTC は、TC よりすぐれた抗菌力をしめす。

DOTC の MIC が、TC の MIC の 1/4 以下、平板希釈法で、2枚以上の差があつたものが、TC の MIC 0.8~100mcg/ml のものでは約 50~80% にみられた。

DOTC の MIC が TC の MIC の 1/8 以下の場合、TC の MIC が 25mcg/ml 以上のものでは約 50% にみられるが、TC の MIC が 25mcg/ml 以下のものでは、さして多くなかつた。

7) 接種菌量の差による感受性値の変動が、比較的著明であり、とくに菌株によつては感受性値のたかまるものもある。

以上、DOTC は TC に比し、グラム陽性球菌、とくにブドウ球菌にすぐれた抗菌力をしめす。

吸 収 ・ 排 泄

深 谷 一 太

東大医科研内科

Doxycycline (DOTC) の吸収・排泄について、全国諸機関の成績を含めて検討を行ない、次の成績をえた。

200mg 1回経口投与時の血中濃度の消長を、全国16機関71名の成人についての平均値を算出すると、ピーク値は3時間後にあつて、2.31mcg/mlを示し、8時間後1.73、12時間後1.33と持続を示し、24時間にも0.69mcg/mlと測定可能の高さを保つていた。TC 250mg 1回投与では3時間後1.45mcg/ml、8時間後0.6となり、10時間後に検出不能であつた。

DOTC 血中濃度に及ぼす食事の影響はきわめて僅かにピーク値の差を示すに止まつた。

DOTC 200mg 経口投与時の尿中排泄量を投与量に対する%で示すと、24時間値は8機関45名の平均値で23.7%であつた。TC では24時間までで約50%の

排泄をみた。

胆石症の1例で総胆管ドレナージより胆汁を採取して胆汁内濃度を測定すると、20mg 経口投与後、血中濃度に比し約8倍の高さのピーク値を示した。

DOTC 1日200mg 経口投与時の便中濃度は、20~200mcg/gと比較的低い値を示し、DOTCの吸収のよさを示した。TCでは数百~千mcg/gに達した。

蓄積について、TC 250mg 4回投与ではいくぶんその傾向がみられたが、DOTCの初日200mg、次日より100mgの所定の投与方法ではこの傾向なく、安全と思われた。

マウスの各臓器ホモジネートの接触混合によつて、DOTCはTCに比し、かなり力価の減少が大きく認められた。

マウスにDOTCとTCとを50mg/kg 経口投与したときの臓器内濃度を比較すると、ピーク値は、肝において同等であるほか、腎・肺・血清においてDOTCのほうが高値を示した。また3時間以後の値でみると、各臓器においてTCに比し遙かに高値を維持していることが明らかにされた。操作上の臓器ホモジネートによる力価の減少が、DOTCではTCに比しかなり大きいことを考えると、実際にはさらに高濃度のDOTCが働いているものと考えられた。

ラットまたはマウスを用いた動物実験において、DOTC 経口投与の全国4機関7つの実験と、TC 経口投与の2つの実験においてピーク値をとり、血中濃度に対する臓器内濃度の比をとると、各臓器においてDOTCのほうが大きく、TCに比し臓器移行が良好であることが明らかにされた。

すなわち、DOTCは吸収が良好で、血中濃度の持続が長く、食事による影響をうけにくく、尿中排泄量が少なく、糞便中濃度低く、胆汁内濃度は高く、動物実験で臓器移行の良好なことなどの種々の長所が、TCと比較して認められたことを報告した。

臨 床

坂 部 孝

日大石山外科

各研究機関から集められた症例1,070例より感染防止に使用された76例を除いた994例について、主として臓器別に7群に分けて臨床効果の判定を行なつた。

上気道感染には著液例が多く、とくに小児の肺、気管支炎では89.4%の有効率であつた。慢性の肺、気道感染では73.0%と低い。

消化器感染は有効率が低い、肝胆道感染では81.8%

%と高率を示している。

泌尿器では単純性尿路感染には 85.1% と高いが、複雑性の感染、および女性性器感染では約 55% で有効例が少ない。

皮膚および深部感染中、表在性感染では 80.2% と高率で、骨、関節感染では低い。恙虫病の 1 例は有効であった。

中耳炎、副鼻腔炎ともに急性例では有効率が高いが、慢性例では低い。

眼感染中、角、結膜炎および歯牙に起因した口腔外科領域の感染症ではともに 91% と有効率は高い。

術後の感染防止に使用された症例は全例有効である。

552 例から検出された 598 株の検出菌別の臨床効果は *Pneumococcus* 感染では 93.8%, *Staphylococcus aureus* 感染では 87.6% とグラム陽性菌感染に有効例が多いが、*E. coli* 感染で 73.6%, *Shigella* 67.6%, *Proteus* 43.8%, *Pseudomonas* 27.8% と陰性菌感染では有効例が少ない。

使用法は、成人では 100mg 連日から 600mg 連日の大量使用まで行なわれたが、初日 200mg、以後 100mg 連日使用が最も多く、次いで 100mg 連日使用である。小児では初日 4mg/kg 以後 2mg/kg 連日使用例が多い。総使用量は成人で 200mg~9,800mg、乳児の 300mg から学童の 1,600mg である。耳鼻科領域では 5mg/ml 水溶液の局所注入も行なわれた。

使用法別の臨床効果は初日 200mg 以後 100mg 連日使用例と、100mg 連日使用例とに有効例が多く、これ以上 1 日の使用量を増しても有効率は上昇しない。

副作用は 9.3% に見られ消化器障害が主で、悪心が最も多く 5%、次いで嘔吐、食欲不振、腹痛等である。Fanconi 症候群は見られない。肝機能を検査した 12 例中 2 例にトランスアミナーゼの上昇が、1 例に CCF の上昇があつたが、その 1 例は肝硬変を合併している。

使用法と副作用発現率との関係は、初日 200mg、以後 100mg 連日法で 9.2% に副作用をみたが、200mg 連日使用では 19.4% となり、増量すれば副作用が高率に現われている。

小児例では成人に比し副作用は少ない。

発 言

マウスにおける細菌急性感染のピブラマイシン (Doxycycline) による治療試験

三 橋 進

群馬大学医学部微生物学教室

Doxycycline (α -6-deoxyoxytetracycline, DTC) は

マウスの感染症を治療することが ENGLISH (1966) によつて報告されているが、わが国におけるその有効性の報告はない。今回マウスの急性感染症における治療効果を Tetracycline (TC) のそれと比較して報告する。

実験方法 *Staphylococcus aureus* 2089 株の生菌 0.2mg (10 MLD) を生後 4~7 週体重 15~20g の ddN 系マウスの尾静脈より感染させ、各薬剤によつて治療し、3 日後の生死を判定した。また *Escherichia coli* 799-2 株の生菌 0.03mg (3 MLD) をマウスの腹腔内に感染させ、各薬剤によつて治療し、感染後 2 日目の生死によつて治療効果を判定した。各薬剤の 9.5~4,800 μ g 力価の間の種々量を 1 匹のマウスの全投与量とし、全投与量を 3 等分して感染後 30~40 分、6 時間、24 時間に皮下または経口投与した。MILLER and TAINTER (1944) の方法に従がつて 50% 有効量 (ED_{50}) を求め、その標準偏差を計算した。

結果：マウスの *S. aureus* 感染に対する DTC および TC の皮下注射による治療効果を比較すると、 ED_{50} には 2 倍の差しかなかつたが、信頼限界の重複はなく、DTC のほうがやや有効であるといえる。これに対し経口治療では、いずれの薬剤を用いた時にも皮下注射治療に較べてより多くの薬剤を用いなければ効果がなかつたが、DTC と TC の ED_{50} の間には 5 倍以上の開きがみとめられ、明らかに DTC のほうがより有効であることが判定された。

E. coli 腹腔感染において同様の治療効果の比較を行なつたところ、この場合も皮下注射治療は経口治療より少量の投与で有効であつた。両薬剤の皮下注射群を比較すると ED_{50} 値に差がみとめられるが、TC 治療群の ED_{50} 標準偏差は大きく、その信頼限界は DTC 群のそれと重複している。従がつて両薬剤の効果の間に有意の差は認められない。DTC および TC の経口治療では両者の ED_{50} の信頼限界に重複はなかつたが、この場合も標準偏差が大きいため、両薬剤の効果の差は結論的ではない。

考察および結論：今回の実験は ENGLISH (1966) の結果と比較するため、なるべくこれと同じ実験条件で行なつたが、また自然の感染状態に少しでも近づけるために、なるべくマウスにウィルレンスの高い株を選び、ムチン等の感染増強剤を使用せずに感染実験を行なつた。その結果 *E. coli* 感染に対する DTC および TC の治療効果の間には強い有意差は認められず、*S. aureus* 感染においても DTC または TC 1 回治療によつては頻回治療の場合のような治療効果の差は認められなかつた。しかし上記のように 3 回投与を繰返せば、DTC は TC よりも、ことに経口投与においてマウスの *S. aureus*

感染症の治療に有効であることが示された。

発 言

ドキシサイクリンの肝毒性

中川 昌一・加藤 康道

北大第二内科

ドキシサイクリン (DOTC) の肝毒性の有無を動物を用いて検討した。この場合教室の成績によればマウスでは TC 投与によりヒトと同様に肝の脂肪沈着が著明であるが、ラットでは PRM-TC 100mg/kg 7日間投与では組織学的に著明な変化はみられない。しかし生化学的には肝磷脂質の減少と肝中性脂肪の増加が著明であり、それゆえ肝の中性脂肪 (トリグリセライド) を指標として DCTC のラットに対する影響をみた。

DOTC の Dose-Response をみるため 10~300mg/kg 2日間投与後の肝トリグリセライド値を検討した。測定はすべて BUTLER の方法でおこなった。10~25mg/kg までは対照にくらべ上昇をおこさないが、50mg/kg 以上では上昇例が増加し、200mg/kg では腹水の貯溜がみられた。300mg/kg では全例死亡した。他の TC 剤のように DOTC の毒性も Dose-Response がある。

DOTC および TC を7日間 25 および 50mg/kg 投与した場合の肝トリグリセライドは TC では対照にくらべいずれの投与量でも上昇する例が多かったが、DOTC ではやや上昇をみたが異常値をしめすものはなかった。参考のため DOTC および OTC 25, 50mg 7日間投与後の肝組織所見は、両者ともに一部脂肪沈着がみられ、また対照にくらべ一部変性や壊死のある例がみられた。

さらに DOTC の肝蛋白合成におよぼす影響をみるため、トリプトファンパイロラーゼ (Tp-ase) を指標として、トリプトファンによる Tp-ase の誘導が DOTC により阻害をうけるか否かで検討した。トリプトファン 1g/kg 投与後 Tp-ase は著明な上昇をみる。DOTC 2日間 200mg/kg 前処置後もトリプトファン投与により同様に著明な Tp-ase の上昇をみると、対照の場合にくらべ有意差はみられない。それゆえ Tp-ase を指標とした肝蛋白合成系に対する DOTC の影響はないといえる。

最後に各種 TC 剤 (TC, CTC, DMCT, OTC, PRM-TC, MOTC, DOTC) を 100mg/kg 2日間投与した場合の肝トリグリセライド値をみると、CTC, DMCT では対照にくらべ著明な上昇をみる。また TC でも上昇のみられる例があつたが、PRM-TC, MOTC および DOTC では上昇は軽度であつた。すなわち、肝トリグリセライドを指標とした DOTC の肝毒性は少ないとい

える。

発 言

Doxycycline の体内分布の検討

(発蛍光能の応用)

上 田 泰・嶋田甚五郎

東京慈恵会医科大学上田内科

Tetracycline 系薬剤に紫外線を照射すると pH、濃度、薬剤の種類により多少異なるが一般に黄緑色の蛍光を発する。Doxycycline (以下、DOTC と略す) の水溶液は 340m μ に最大吸収波長を有し、pH 6.0~8.0 の磷酸緩衝液中で黄緑色の蛍光を発する。私達は DOTC の発蛍光能を tracer として本剤の吸収、排泄および分布などについて検討を試みた。

実験方法

実験動物には日令 40~60 日で 20g 前後の dd 系 mouse のオスを用い、DOTC 30mg/kg を1回尾静脈内あるいは経口投与し、以後経時的に ULLBERG の方法にて whole body section を、また摘出臓器を dry-ice acetone にて凍結し、cryostat 中で microtome にて凍結組織切片を作製し、蛍光法にて観察した。

成績および検討

尾静脈内注射群 DOTC を投与後 30 分の whole body section を観察すると腎、肝および胃、小腸、大腸、盲腸などの各消化管粘膜に黄緑色の特異蛍光を認め、4時間後まで同様の所見を観察しえた。この特異蛍光はその後次第に消退し、8時間後にはすべての軟部組織から消失した。なお肺、心筋、脳脊髄神経系には終始特異蛍光は認められなかった。骨 calcium との chelate と考えられる骨組織での特異蛍光は投与後 30 分で、すでにすべての骨組織で鮮明に観察され、16 時間後も全く消退せずに持続しており、本剤の骨沈着は無視できない。

本剤の局在を組織切片にて観察すると腎では尿細管上皮に、肝では肝細胞に、消化管では各腺上皮に特異蛍光が認められ、とくに胃腺上皮でのそれは強い。特異蛍光を観察できる持続時間は投与後 30 分から4時間までであつた。いつぼう、犬を用いた stop flow 法で腎からの排泄機序を検討した結果では、本剤は糸球体濾過、近位および遠位尿細管から再吸収が主であるので、尿細管上皮に認められた特異蛍光は本剤の尿細管再吸収を示すものと考えられる。なお肺では肺胞壁、気管軟骨に弱い特異蛍光が認められた。

経口使用群：投与後 30 分の whole body section の観察では上部小腸の粘膜上皮にのみ特異蛍光が認めら