

Doxycycline の抗菌効果

山地幸雄 高橋昌巳・留目優子

日本医科大学細菌学教室

Doxycycline(α -6-Deoxy-5-oxytetracycline) (DOTC) は、Pfizer 研究所において開発され、Vibramycin の商品名を以て提供されている TC 系抗生剤である¹⁾²⁾。われわれは、1965 年以降の病巣由来グラム陰性桿菌および 1967 年以後の、コアグラゼ陽性ブドウ球菌分離株を被検株として、DOTC の抗菌価を測定し、他の TC 剤との比較検討を加えた。

I. 実験材料および方法

1. 供試菌株は患者材料より分離されたグラム陰性桿菌 (大腸菌 55 株, *Klebsiella* 16 株, *Citrobacter* 14 株, 変形菌 26 株), およびコアグラゼ陽性ブドウ球菌 75 株である。グラム陰性桿菌は日本医大付属病院, 私学共済下谷病院および都内某耳鼻咽喉科診療所の患者材料から得られ, ブドウ球菌は日本医大付属病院, 私学共済下谷病院で得られた株と, 国立東京第一病院中村正夫博士より分与された株である。

2. 供試薬剤は Tetracycline(TC), Oxytetracycline (OTC), Methacycline (MTC), Demethylchlortetracycline (DMCT) および Doxycycline (DOTC) である。

3. 薬剤感受性検査は前報³⁾におけると同様で, ハートインフュージョン寒天による稀釈寒天平板法により, 薬剤濃度は 100~0.39 mcg/ml の 2 倍階段稀釈とした。供試菌の 2 代継代ペプトン水培養を 10^{-2} 稀釈し, 多目的タイピングアパラートにより接種, 37°C 20 時間後に最小発育阻止濃度 (MIC) を測定した。

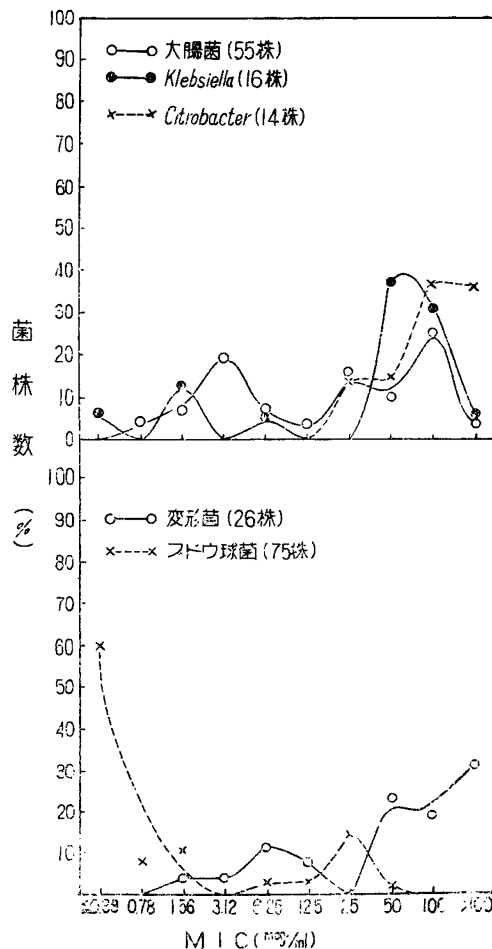
II. 実験成績

1. 各菌種の DOTC 感受性

各被検菌株の DOTC 感受性分布は図 1 に示したとおりである。大腸菌は約 40% が, 12.5 mcg/ml 以下の 3.12 mcg/ml をピークとする感受性のグループに入り, 約 60% が 100 mcg/ml をピークとする耐性株であった。*Klebsiella* は約 25% が 1.56 mcg/ml をピークとする感受性株で, 他は 50 mcg/ml にピークがある耐性株であり, 大腸菌および *Klebsiella* では >100 mcg/ml の高度耐性は 4~6% の少数であった。*Citrobacter* には, 12.5

mcg/ml 以下の感受性株はみられず, 70% 以上が ≥ 100 mcg/ml であった。変形菌は, 12.5 mcg/ml 以下の感受性株が約 27% で, 約 40% は ≥ 100 mcg/ml であった。ブドウ球菌は 60% が ≤ 0.39 mcg/ml で, 約 80% は 1.56 mcg/ml 以下であり, 残りの 20% は 25 mcg/ml をピークとする耐性株であったが, 100 mcg/ml 以上のものはなかった。

図 1 DOTC の抗菌価



2. DOTC と他の TC 剤との比較

被検大腸菌に対する DOTC の抗菌力と、TC および OTC のそれとの比較は、図 2 に示した。3.12 mcg/ml の 3 株、6.25 mcg/ml および >100 mcg/ml それぞれの 2 株の他は、すべて DOTC の抗菌力が、TC のそれ

より高いことを示し、特に ≥ 100 mcg/ml の高度耐性株が TC には DOTC におけるより多いことがわかる。同様の傾向は、DOTC と OTC との比較でもみられ、MIC の差が 4 管 (16 倍) 以上のものが 4 株みられた。

Klebsiella では、16 株中 12~13 株は DOTC に対する感受性が TC、OTC に対するそれより高く、OTC では DOTC との感受性の差が 3 管 (8 倍) のものが 1 株あつた (図 3)。

Citrobacter には、12.5 mcg/ml 以下の感受性株はいずれの薬剤にもみられなかつたが、14 株中 8 株では、DOTC の抗菌力が TC、OTC より高いと認められた (図 4)。

変形菌では、26 株中 DOTC より TC に感受性の高い株が 7 株、同一のもの 9 株、TC より DOTC に感受性の高い株が 10 株であつた。OTC との比較では DOTC により強い抗菌力の認められた株が 15 株で、そのうち 1 株は MIC の差が 5 管 (32 倍) あり、全般的にみて、DOTC は TC、OTC より抗菌力が強いようであつた (図 5)。

ブドウ球菌 75 株について、TC、OTC、MTC との比較を行なつたところ、図 6、7 に示すように、DOTC により高い抗菌価が認められ、他薬剤との MIC の差は前述のグラム陰性の場合よりさらに顕著で、ただ MTC との比較においてのみ、高感受性株に 3 株の例外がみられたに過ぎなかつた。

III. 総 括

新たに開発された TC 剤、Doxycycline に対する病原由来大腸菌 55 株、*Klebsiella* 16 株、*Citrobacter* 14 株、変形菌 26 株、およびコアグラゼ陽性ブドウ球菌 75 株の感受性を測定し、さらに、Tetracycline, Oxytetracycline, Methacycline, Demethylchlor-

図 2 大腸菌 55 株の DOTC, TC, OTC 感受性の相関 (欄内の数字は株数)

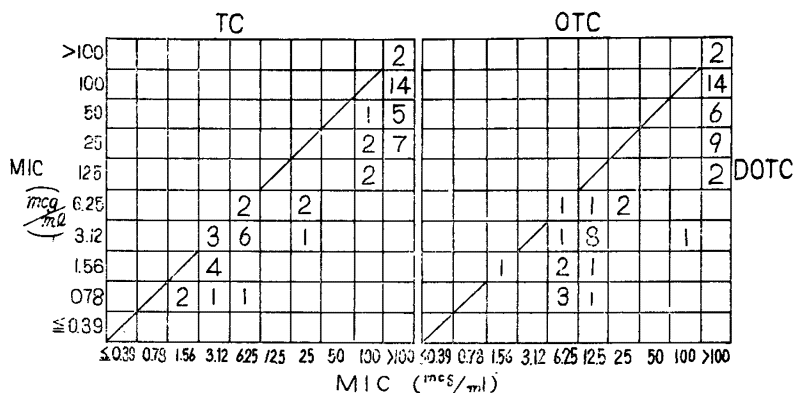


図 3 *Klebsiella* 16 株の DOTC, TC, OTC 感受性の相関

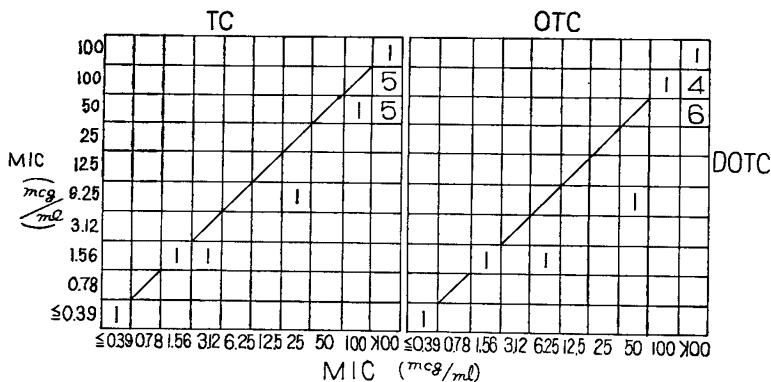


図 4 *Citrobacter* 14 株の DOTC, TC, OTC 感受性の相関

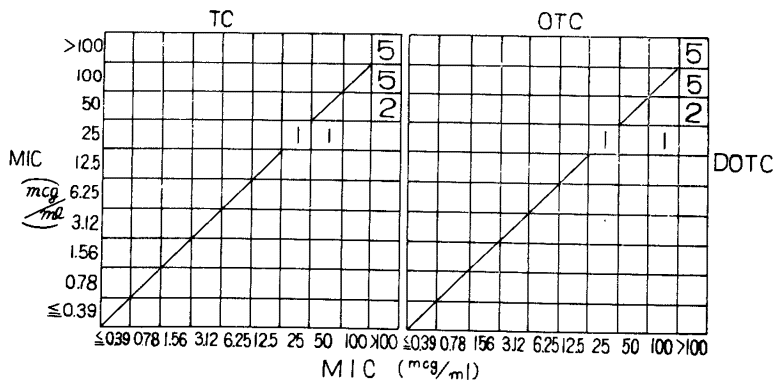


図 5 変形菌 26 株の DOTC, TC, OTC 感受性の相関

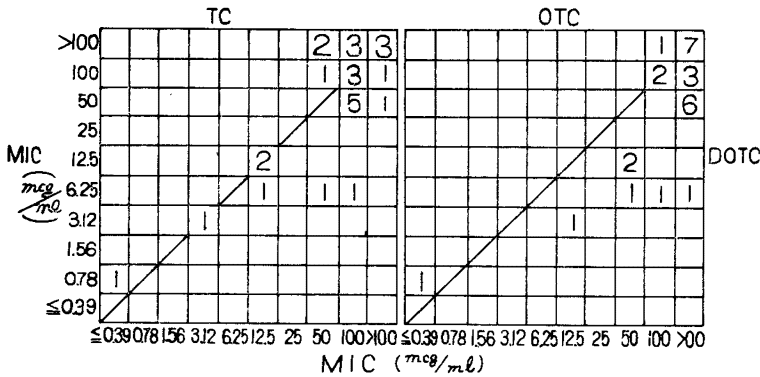


図 6 ブドウ球菌 75 株の DOTC, TC, OTC 感受性の相関

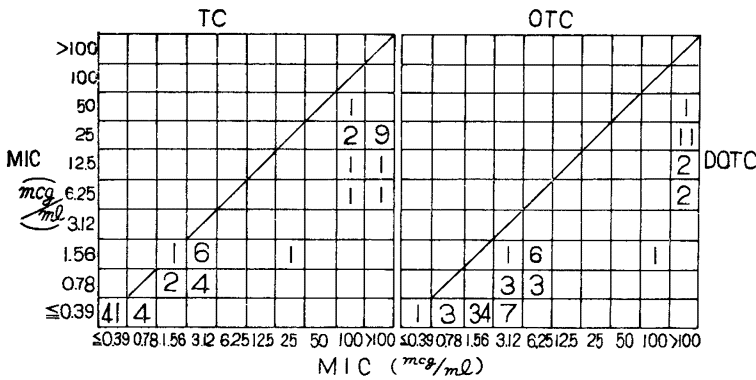
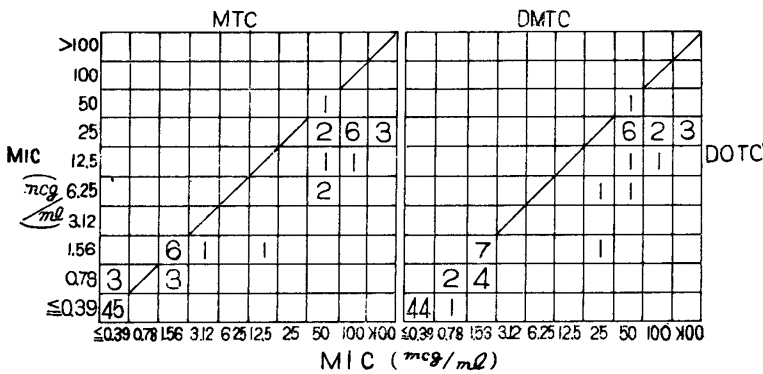


図 7 ブドウ球菌 75 株の DOTC, MTC, DMCT 感受性の相関



tracycline との比較を行なった。

グラム陰性桿菌、特に大腸菌および *Klebsiella* では、高度耐性株が DOTC に比較的不いと認められ、TC, OTC との比較においても、DOTC は抗菌価がより高いと認められた。

ブドウ球菌では、DOTC は他の 3 剤より明らかに抗菌価が高いとの成績が得られ、DOTC の MIC が 100 mcg/ml 以上のものは、われわれの被験株には認められず、60% の株が ≤ 0.39 mcg/ml、80% が 1.56 mcg/ml 以下であった。

おわりに、御援助を与えられた日本医大 木村義民、高山弘平 両教授および、国立東一病院 中村正夫博士に御礼申し上げる。

参考文献

- 1) WITENAU, M. S., BEERBOOM, J. J., BLACKWOOD, R. K. & STEPHENS, C. R.: 6-Deoxytetracyclines, III. Stereochemistry at C-6. *J. Amer. Chem. Soc.* 84: 2645-2647, 1962
- 2) ENGLISH, A. R.: α -6-Deoxyoxytetracycline, I. Some biological properties. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 122: 1107-1222, 1966
- 3) 山地幸雄, 高橋昌巳, 宮永嘉隆, 留目優子, 本山三生: 1965 年以降病原由来グラム陰性桿菌の抗生物質感受性. *J. Antibiotics, Ser. B* 21: 25-33, 1968

ANTIBACTERIAL EFFECT OF DOXYCYCLINE

YUKIO YAMAZI, MASAMI TAKAHASHI & YUKO TODOME

Department of Bacteriology, Nippon Medical School

As for doxycycline, a new tetracycline antibiotic, we have studied the sensitivity on 55 strains of *E. coli*, 16 of *Klebsiella*, 14 of *Citrobacter*, 26 of *Proteus* group, and 75 of *Staphylococcus* isolated from clinical specimens. In addition, we have compared the antibacterial effect of the drug with that of tetracycline, oxytetracycline, methacycline and demethylchlortetracycline.

In these experiments, doxycycline showed a higher antibacterial effect compared to the other drugs, and this was definite in *Staphylococcus*.