

Doxycycline に関する薬理学的研究

荒谷春恵 山中康光・大西黎子・河野静子

広島大学医学部薬理学教室

(主任：中塚正行教授)

はじめに

Tetracycline 系抗生物質は広領域の微生物に対し抗菌作用をしめすもつとも優れた化学療法剤として臨床応用されている。Doxycycline は Tetracycline よりもさらに長時間作用のものとして 1963 年¹⁾に開発された。

ところで Doxycycline の抗菌像および抗菌作用は他の Tetracycline 類と概して同一傾向であるが、なかでも Gram 陽性菌に対し強い抗菌作用をしめし、また Tetracycline にくらべ酸性およびアルカリ溶液中ならびに血液中でも安定であり、吸収が早く排泄が遅いが、それは高脂溶性であることに由来すると述べられている。

私どもは本剤を入手する機会を得たので、その一般薬理作用を検討し、得た成績を Tetracycline などと比較し、以下の結果を得た。

実験材料および実験方法

1. 供試動物：体重 150 g 前後のgamma (実験期間 6 月～10 月)、体重 2 kg 前後の健常ウサギおよび体重 300 g 前後の健常モルモットを雌雄の別なく用いた。

2. 供試薬物：Doxycycline (DOTC) (台糖ファイザー)、Tetracycline (TC) (台糖ファイザー)、Methacycline (MOTC) (台糖ファイザー)、Atropine sulfate (At) (東京化成)、Histamine dihydrochloride (Hist) (和光純薬)、Acetylcholine chloride (Ach) (三共)、Baliun chloride (Ba) および Urethane (和光純薬) をそれぞれ要に臨み栄養液に溶解または懸濁液として実験に供した。なお、溶解後 48 時間を経たものは実験に用いなかった。

3. 心臓についての実験は、摘出gamma心臓では塩谷三法にしたがい自動運動を煤紙上に描記させた。摘出ウサギ心房標本ではウサギを放血致死させ、直ちに心臓を動・静脈とともに摘出し、心房を心室より切断分離し、両心耳をセルフインでつまみ MAGNUS 法により自動運動を煤紙上に描記させた。つぎにウサギ心電図は常法にしたがい、背位に固定し十分安静となつた後実験を開始し、薬物は耳静脈より注射し、直後、15、30 および 60 秒間の心電図(第II誘導)を適用前のそれと比較した。

4. 腸管についての実験は、ウサギおよびモルモットを放血致死させ、回盲部附近の小腸片を切除し、腸内容物を Tyrode 液で洗滌後、氷室に保存したものについて、

要に臨みその小腸片を MAGNUS 法により自動運動および筋緊張を煤紙上に描記させた。

5. 血管についての実験は KRAWKOW-PISSEMSKI 法によりウサギ耳殻血管灌流量(1 分間の流出滴数)を測定し、薬物は動脈に挿入したカニューレに近いゴム管内に過剰の圧を加えないように注意しながら 0.5 ml を注入し、薬物濃度は注入時のそれと表わした。つぎに Soudi の方法によりウサギ皮膚血管透過性を、Trypan blue の丘疹内または周囲への透過開始時間および 30 分までの透過度を検討した。薬物量はほぼ 0.1 ml とした。

6. ウサギ呼吸および血圧についての実験は、常法にしたがい総頸動脈圧および呼吸の消長を煤紙上に描記させた。薬物を耳静脈より注射する際には液量は 0.5 ml を超えないようにした。大槽内適用は久下の方法により行ない、その際の運動性の変化を肉眼的に観察した。

実験成績

I 心臓に対する作用

DOTC の心臓に対する作用を摘出gamma心臓、摘出ウサギ心房およびウサギ心電図について検討し、つぎの結果を得た。

a. 摘出gamma心臓に対する作用

DOTC 10^{-8} ～ 2×10^{-3} g/ml Ringer 液適用時の摘出gamma心臓の自動運動(振幅および拍動数)は Fig. 1 にしめすように、 10^{-8} ～ 10^{-5} g/ml 適用例では自動運動には変化はみられなかつた。 2×10^{-5} ～ 2×10^{-3} g/ml 適用例ではほぼ適用量に比例して振幅は減少した。このような作用は Ringer 液を再灌流すると比較的速やかに回復した。一方、At 10^{-6} g/ml の前処置により DOTC の心臓運動抑制作用は軽減した。

b. 摘出ウサギ心房標本に対する作用

DOTC 10^{-8} ～ 10^{-3} g/ml Locke-Ringer 液適用時の摘出ウサギ心房の自動運動(振幅および拍動数)は Fig. 2 にしめすように、 10^{-8} ～ 2×10^{-5} g/ml 適用例では自動運動には変化はみられなかつた。 5×10^{-5} g/ml 適用例では拍動数には変化はみられなかつたが、振幅はやや減少した。 10^{-4} g/ml 適用例では拍動数は 66/分から 62/分に減少し、振幅も減少した。このような作用は Locke-Ringer 液で洗滌すると速やかに回復した。一方、At 10^{-6} g/ml の前処置により DOTC の心臓運動抑制作用は軽減した。

Fig. 1 Effect of doxycycline on the excised heart of toad

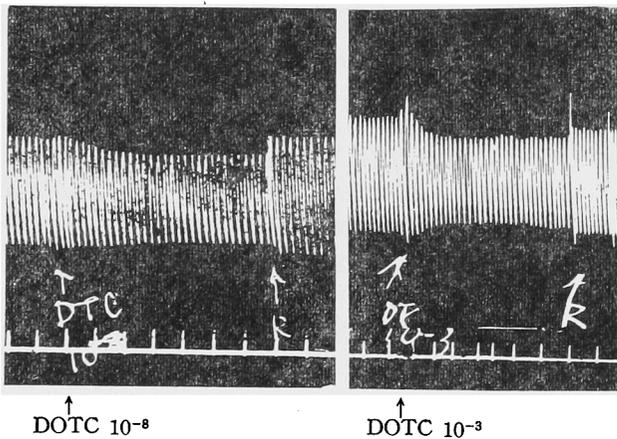
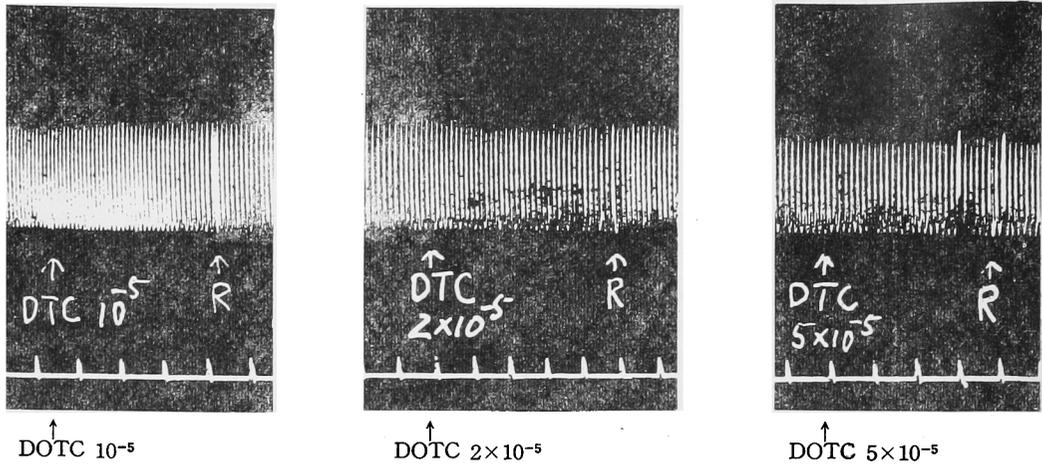
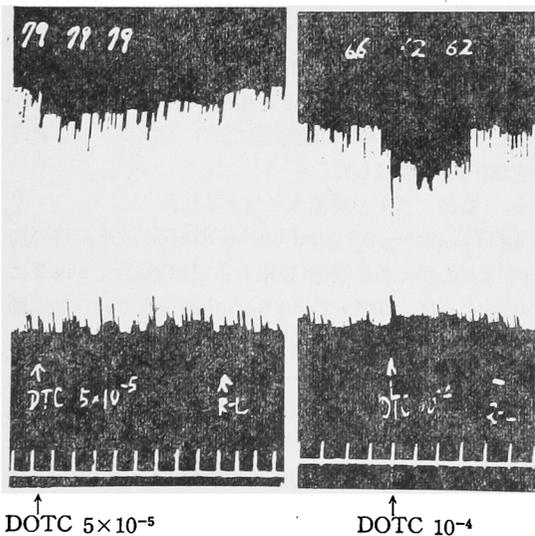


Fig. 2 Effect of doxycycline on the atrium of rabbit



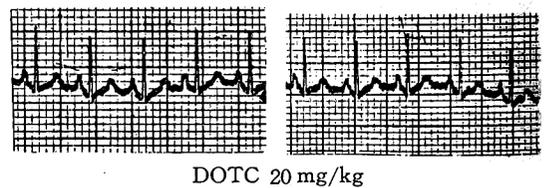
ウサギ心電図に対する作用

DOTC 5 mcg/kg ~ 20 mg/kg 適用ウサギ心電図 (第II誘導) は Fig. 3 にしめすように、5 mcg/kg ~ 0.5 mg/kg 適用例では波形および各棘波の性状にはほとんど変化はみられなかつた。1 ~ 20 mg/kg 適用例では一過性の R-R 間隔の延長がみられ、その度はほぼ適用量に比例して増加した。しかしながら、TC でみられたような不整脈や期外収縮は全くみられなかつた。一方、一過性軽度の R-R 間隔の短縮がみられるものもあつたが、このような頻脈の度は徐脈の場合にくらべきわめて軽度であつた。

以上のように、DOTC は心臓機能 (摘出ガマ心臓、摘出ウサギ心房およびウサギ心電図) を抑制し、そのような作用は一過性であり、At によつて拮抗される傾向がみられた。

なお、TC および MOTC のそれにくらべると作用態度は概して同一傾向であるが、その度は TC > MOTC > DOTC の順であつた。

Fig. 3 ECG (II) of the rabbit applied doxycycline before after (1 min.)



II 摘出腸管に対する作用

DOTC の腸管に対する作用を摘出ウサギおよびモット腸管について検討し、つぎの結果を得た。

a. 摘出ウサギ腸管に対する作用

DOTC 10^{-8} ~ 5×10^{-4} g/ml Tyrode 液適用時の摘出ウサギ腸管の自動運動(振幅ならびに筋緊張)は Fig. 4 にしめすように、 10^{-8} ~ 5×10^{-8} g/ml 適用例ではほとんど変化はないが、 10^{-7} ~ 5×10^{-4} g/ml 適用例では振幅の増大または筋緊張の上昇がみられたが、いずれも軽度であった。このような作用は Tyrode 液で洗滌すると速やかに回復した。

なお、At 10^{-6} g/ml 前処置によりこのような腸管運動亢進作用は全くみられなかった。

b. 摘出モルモット腸管に対する作用

DOTC 10^{-8} ~ 10^{-3} g/ml Tyrode 液適用時の摘出モルモット腸管の自動運動(筋緊張)は Fig. 5 にしめすように、 10^{-8} ~ 10^{-7} g/ml 適用例ではほとんど変化はないが、筋緊張は 5×10^{-7} ~ 5×10^{-5} g/ml 適用例では漸次上昇し、一方 10^{-4} ~ 5×10^{-4} g/ml 適用例では下降し、その度は適用量にほぼ比例していた。このようなモルモット腸管運動の亢進および抑制作用は Tyrode 液で洗滌すると速やかに回復した。なお、At 10^{-6} g/ml 前処置により DOTC の腸管運動亢進作用は軽減した。一方、Hist

Fig. 4 Effect of doxycycline on the excised intestine of rabbit

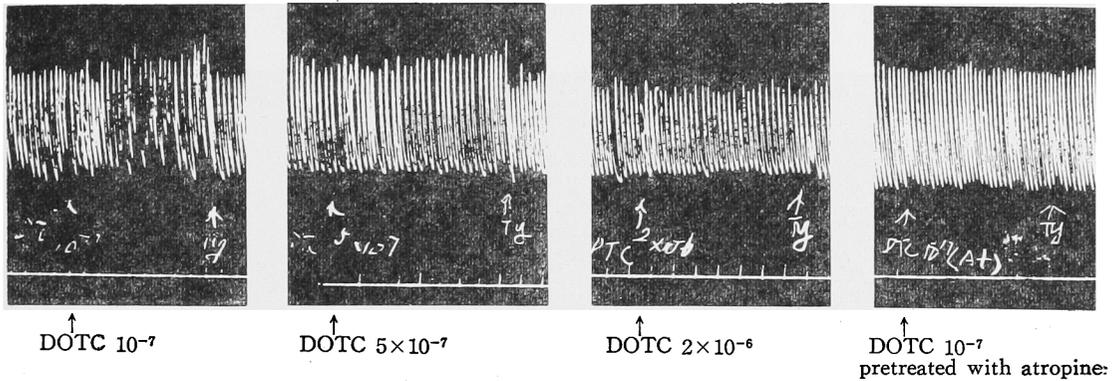


Fig. 5 Effect of doxycycline on the excised intestine of guinea pig

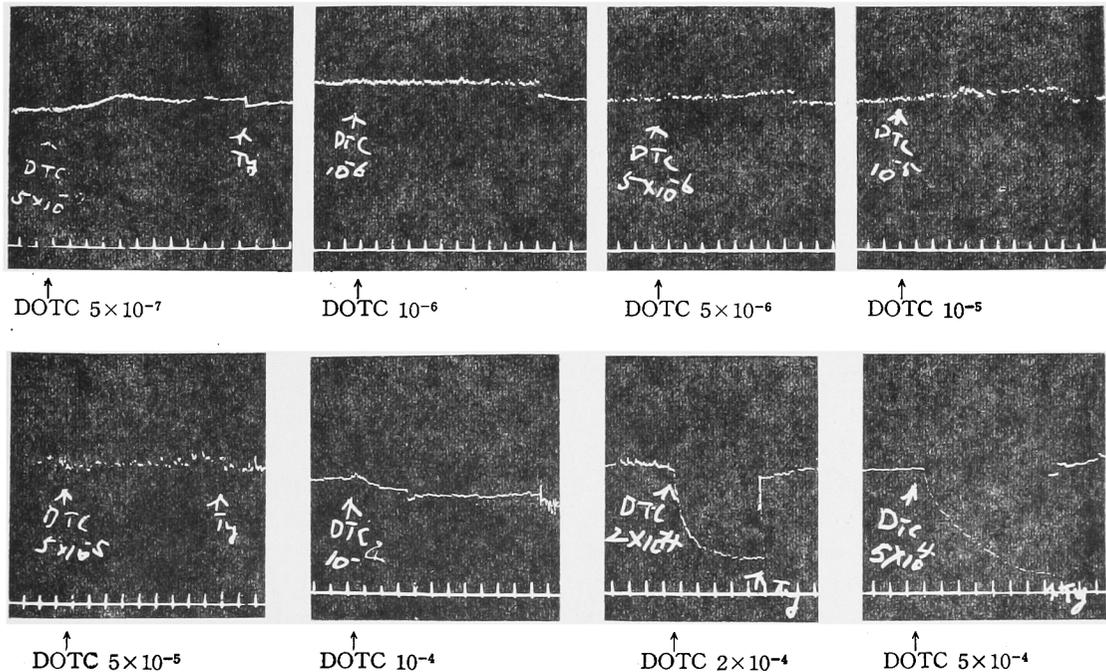
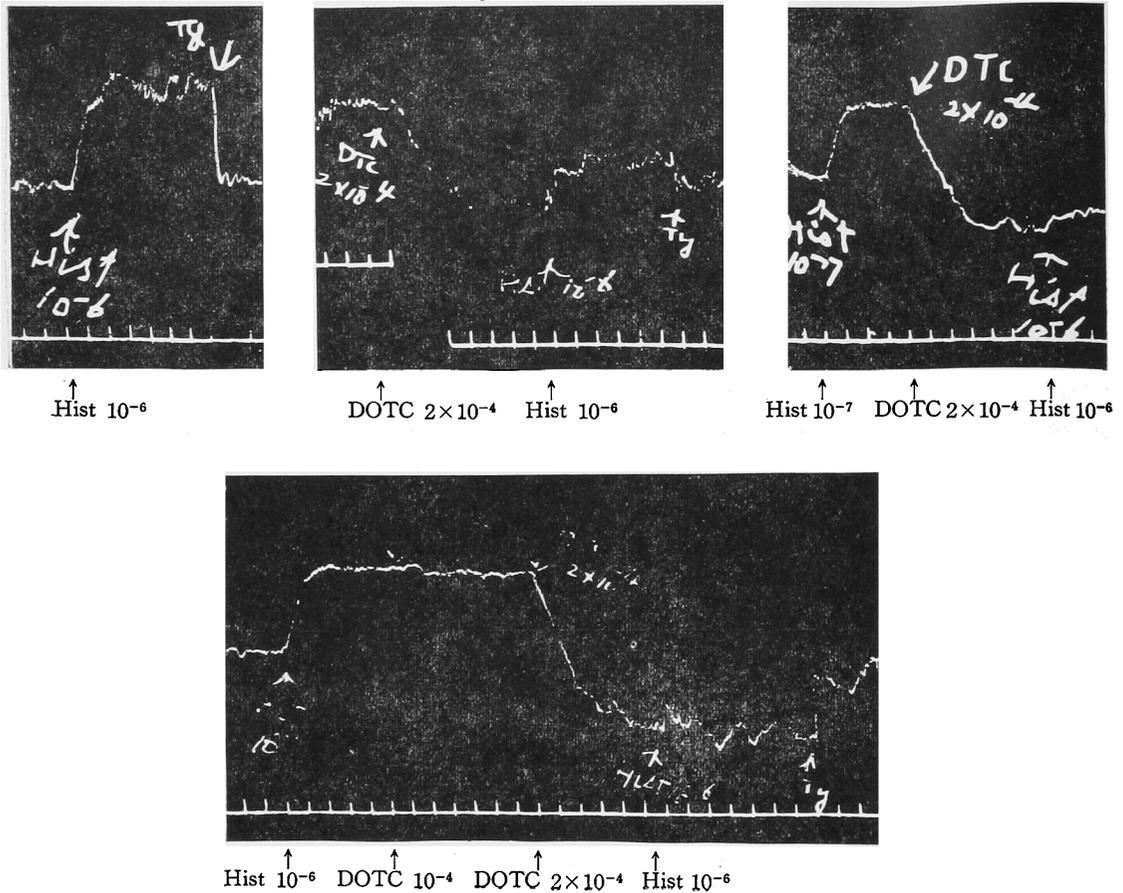


Fig. 6 Effect of doxycycline on the excised intestine of guinea pig



10^{-7} ~ 10^{-6} g/ml の腸管亢進作用は Fig. 6 にしめすように、DOTC 2×10^{-4} g/ml の前後処置によりあきらかに軽減した。また Ba の亢進作用に対しても拮抗した。

以上のように、DOTC は腸管運動を一過性に亢進し、そのような作用は At によつて拮抗される傾向がみられた。一方、高濃度適用の場合にはモルモット腸管に対し抑制作用をしめし、Hist および Ba 腸管亢進作用に対し拮抗作用がみられた。このような作用は TC および MOTC と同一傾向であつた。

Ⅲ 血管に対する作用

DOTC の血管に対する作用を耳殻血管灌流量および皮膚血管透過性について検討し、つぎの結果を得た。

a. ウサギ耳殻血管に対する作用

DOTC 10^{-7} ~ 10^{-4} g/ml Locke 液適用時のウサギ耳殻血管灌流量 (1 分間流出滴数) は Fig. 7 にしめすように、 10^{-7} ~ 10^{-6} g/ml 適用例では、適用前 45 滴/分と同じであつたが、 10^{-5} ~ 10^{-4} g/ml 適用例では、適用前 45 滴/分に

対しそれぞれ 40 滴/分および 32 滴/分であり、灌流量は適用量にほぼ比例して減少した。その際このような作用は Fig. 8 にしめすように時間の経過とともに回復した。

b. ウサギ皮膚血管透過性に対する作用

DOTC 1~1,000 mcg Locke 液適用時の皮膚血管透過開始時間および 30 分後の透過度は Fig. 9 にしめすように、対照例では開始時間 5 分および 30 分後の透過度 (+) であるのに対し、1~10 mcg 適用例では透過開始時間 5 分および 30 分後の透過度は対照と同一であつた。100 mcg 適用例では対照例と開始時間は同じであつたが 30 分後の透過度 (++) で、1,000 mcg 適用例では開始時間 3 分および 30 分後の透過度 (+++) であつた。したがつて、DOTC は色素透過性を亢めるが、このような作用は概して 15~20 分後にほぼ最高に達しそれ以後は一定であつた。

このように DOTC は皮膚血管透過性を亢めるが、その態度は丘疹の内部への色素透過は Ach よりも Hist

Fig. 7 Effect of doxycycline on the ear vessels of rabbit

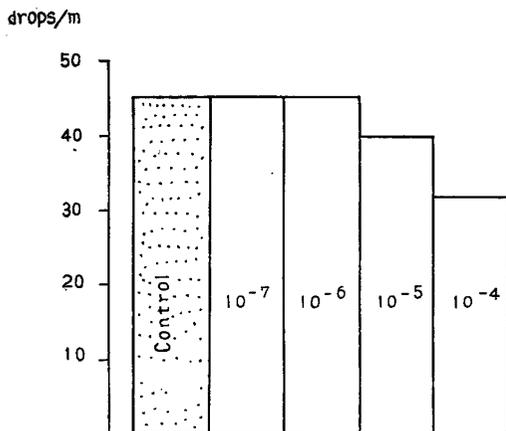
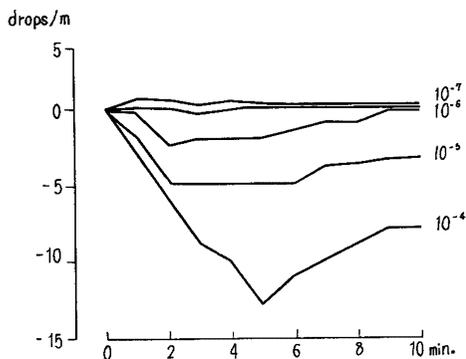


Fig. 8 Effect of doxycycline on the ear vessels of rabbit



に類似する点が多く、外部への色素透過はほとんどみられなかった。

以上のように DOTC は血管灌流量を減少するのに対し、色素透過性は亢進した。

TC とは血管灌流量でやや態度が異なっているが、皮膚血管透過亢進作用は TC や MOTC にくらべ MOTC と同一傾向であった。

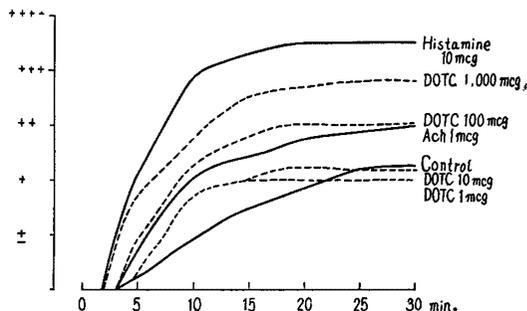
IV 血圧および呼吸に対する作用

DOTC の耳静脈または大槽内適用ウサギの血圧および呼吸に対する作用を検討した。

a. 耳静脈より適用の場合

Urethane 麻酔ウサギに DOTC 0.5~20 mg/kg を耳静脈より適用した際の血圧の消長は、Fig.10 にしめすように 0.5~2.0 mg/kg 適用例ではほとんど変化はみられないが、5 mg/kg 適用例では 5 ± 0.54 mmHg、10 mg/kg 適用例では 5.4 ± 0.87 mmHg および 20 mg/kg 適用例では 8.8 ± 1.03 mmHg 下降したが、このような血

Fig. 9 Effect of doxycycline on the permeability of vessels



圧下降作用はほぼ適用量に比例し、一過性であった。このような作用は At 1 mg/kg 前処置や両側迷走神経切断により軽減された。

一方、その呼吸の消長は 0.5~2.0 mg/kg 適用例では変化はみられないが、5~20 mg/kg 適用例では一過性に促進した。

b. 大槽内適用の場合

ウサギの大槽内に DOTC 0.1~2.0 mg/kg を適用した際の血圧、呼吸および運動性などの消長は Fig. 11, 12 にしめすように、0.1~0.5 mg/kg 適用例では血圧は 10 mmHg (20秒) 下降し、その後やや上昇 (2 mmHg) の後再び下降したがその際呼吸は一過性に促進した。このような血圧の変化は 15~21 分後に回復した。一方、運動性にはみとむべき変化はみられなかった。1~2 mg/kg 適用例では血圧は一過性に 18 mmHg (30 秒) 下降の後 60 mmHg (2分) に急騰し、その際呼吸の促進および間代性痙攣がみられた。このような諸変化は 1 mg/kg では 42 分後に回復したが、2 mg/kg では 30 分後より垂直方向の眼球振盪がみられ 70 分後には回復した。

以上のように、DOTC を末梢より適用した際の血圧の消長は一過性に下降し、呼吸の一過性の促進をみとめた。

このような作用は、TC および MOTC と同一傾向であった。

つぎに中枢適用時には血圧の下降後の急騰、呼吸の促進および間代性痙攣がみられたが、このような作用は TC と同一傾向であった。

むすび

Tetracycline 系抗生物質の 1 種である DOTC の一般薬理作用を検討し、上述の諸成績を得た。

それらを要約すると、作用態度ならびにその最少作用量は Table 1 にしめすように、心臓に対する作用は摘出ガマ心臓一抑制 (5×10^{-5} g/ml)、摘出ウサギ心房標本一抑制 (5×10^{-5} g/ml) およびウサギ心電図一徐脈 (1 mg/kg) >

Fig. 10 Effect of doxycycline on the blood pressure and respiration of rabbit (anesthetized with urethane, i. v.)

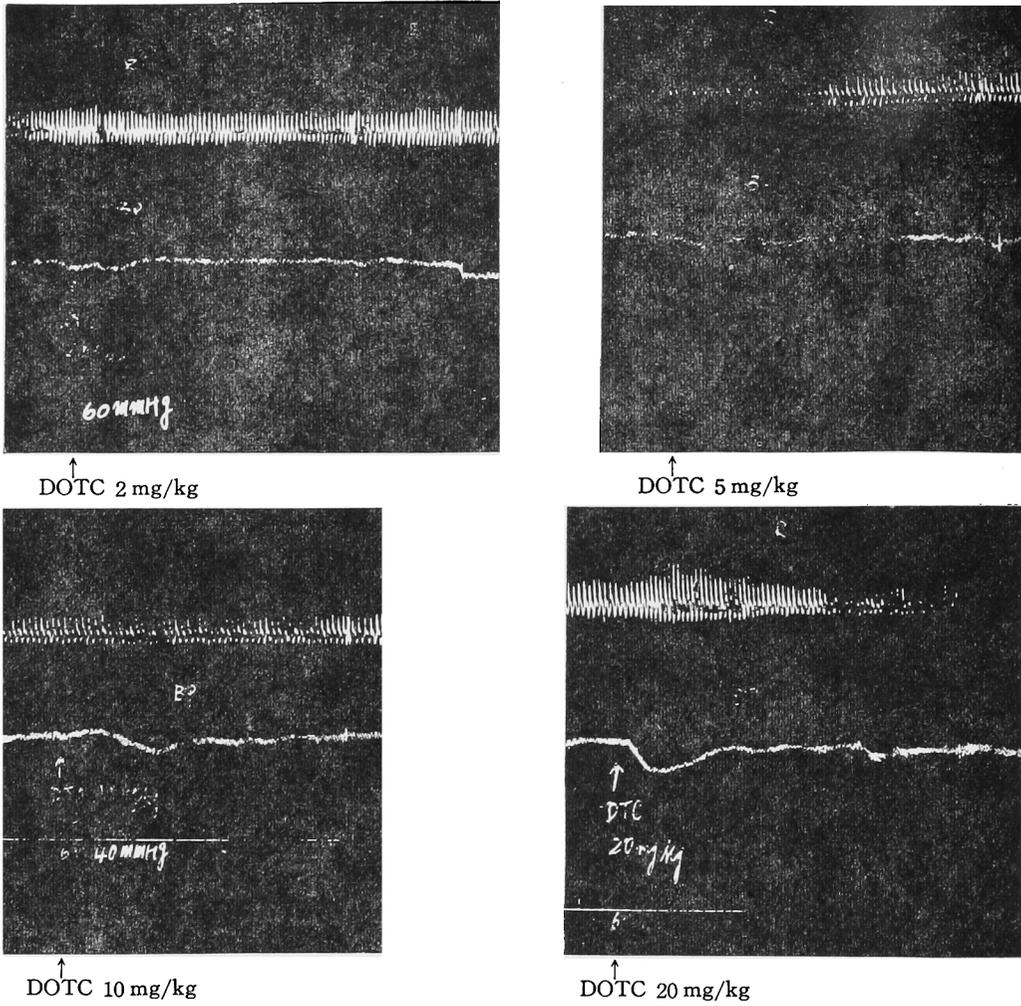


Fig. 11 Effect of doxycycline on the blood pressure and respiration of rabbit (Intracisternal injection)

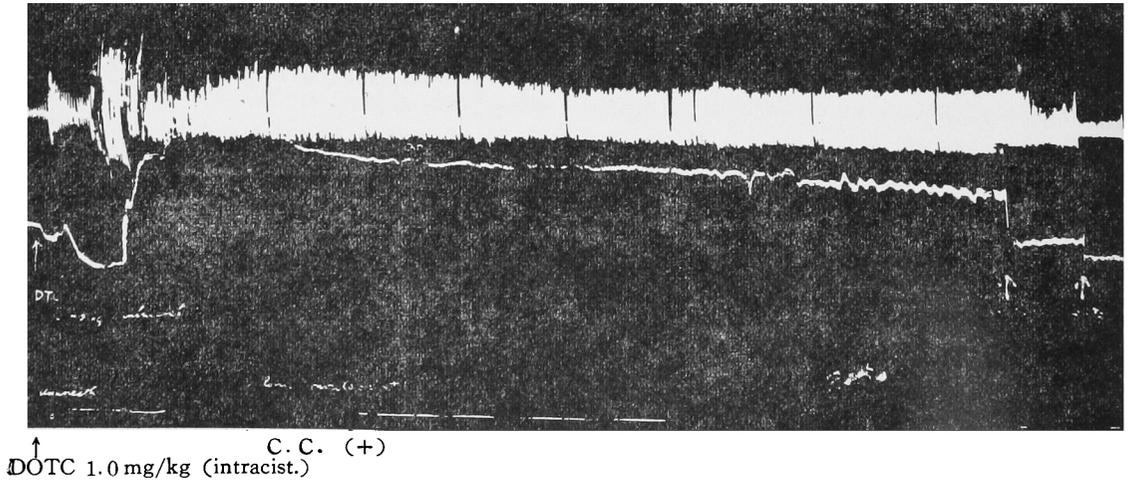
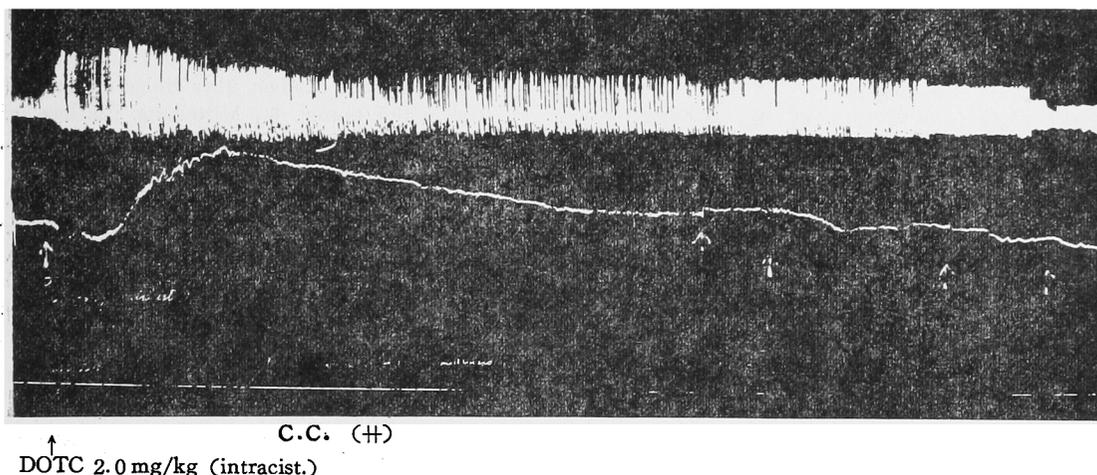


Fig. 12 Effect of doxycycline on the blood pressure and respiration of rabbit
(intracisternal injection)



であり、このような心臓運動抑制作用は Atropine によつて軽減された。

つぎに腸管に対する作用は摘出ウサギ腸管-亢進 (10^{-7} g/ml) および摘出モルモット腸管-亢進 (5×10^{-7} g/ml), 抑制 (10^{-4} g/ml) であり, 亢進作用がみとめられるが, このような作用は Atropine によつて拮抗された。一方, モルモット腸管に対する高濃度での抑制作用は Hist と拮抗し, Ba の腸管作用に対しても拮抗的であつた。

血管に対する作用はウサギ耳殻血管-収縮 (10^{-5} g/ml) およびウサギ皮膚血管透過性-亢進 (100 mcg) した。

血圧に対する作用は軽度の下降 (5 mg/kg) をしめし, Atropine 前処置および両側迷走神経切断により軽減した。その際の呼吸は一過性の促迫をみとめた。

以上のように, DOTC は心臓-抑制, 腸管-亢進, 血圧を下降するがこのような作用は Atropine によつて拮抗された。したがつて DOTC は自律神経系に対し cholinergic な作用をもつものと考えられる。一方, 血管を収縮し, 腸管を高濃度で抑制する作用は自律神経系と関連性があると考えよりは, 筋に対する直接作用と解釈する方が妥当であろう。

つぎに大槽内に適用した際, 血圧は一過性に下降の後急騰し, 間代性痙攣を起したがその際の最少作用量は 1 mg/kg であつた。したがつて, DOTC は中枢作用として間代性痙攣を起すことがうかがわれた。

さて, 先に TC などの一般薬理作用について報告し^{2)~7)}, また同一標本について検討したそれらと DOTC

Table 1 Pharmacology of doxycycline

	Action	MED
Heart		
excised (Toad)	inhibited	5×10^{-5} g/ml
excised (Rabbit)	inhibited	5×10^{-5} g/ml
ECG (Rabbit)	bradycardia	1 mg/kg
Intestine		
excised (Rabbit)	stimulated	10^{-7} g/ml
excised (Guinea pig)	stimulated	5×10^{-7} g/ml
	inhibited	10^{-7} g/ml
Vessel	constricted	10^{-5} g/ml
Pea permeability	stimulated	100 mcg
Blood pressure	fallen	5 mg/kg
Respiration	accelerated	5 mg/kg

とを比較すると, 作用態度は概して同一態度であるが, 一方, 最少作用量は TC の場合, 心臓に対する作用は摘出心臓-抑制 (5×10^{-5} g/ml), 心電図-徐脈 (0.05 mg/kg), 腸管に対する作用は亢進 (2×10^{-4} g/ml), 血管-拡張 (10^{-5} g/ml) および中枢作用-間代性痙攣 (0.1 mg/kg) であり, DOTC の最少作用量は TC にくらべて多く, DOTC の作用は弱いことがうかがわれた。

以上の諸成績より Doxycycline の一般薬理作用は Tetracycline 系抗生物質と同一程度もしくはより少ない優れた抗生物質と考えられる。

参考文献

- STEPHENS, C. R., J. J. BEEREBOOM, H. H. RENNARD, P. N. GORDEN, K. MURAI, R. K. BLACK-

- WOOD & M. SCHACH VON WITTENAU: 6-Deoxy-tetracyclines, IV. Preparation, C-6 Stereochemistry and reactions. *J. Am. Chem. Soc.* 85: 2643~2652, 1963
- 2) 中塚正行 抗生物質の薬理作用。医学のあゆみ 56(5): 285~293, 1966
- 3) 荒谷春恵, 大下浩二, 十時一雄, 金子那彦: テトラサイクリン メタリン酸の薬理学的研究。 *J. Antibiotics, Ser. B* 12(1): 7~9, 1959
- 4) M. NAKATSUKA & J. MATSUMOTO: Pharmakologische Studien über einige antibakteriellen Substanzen. I. Mitteilung. Einfluss auf das isolierte Froschherz. *Jap. J. Pharmacol.* 2: 14~22, 1952
- 5) M. NAKATSUKA, J. MATSUMOTO, H. YAMAMOTO & G. MASUDA: Pharmakologische Studien über einige antibakteriellen Substanzen. II. Mitteilung. Einfluss auf den isolierten Froschdarm. *Hiroshima J. Med. Sci.* 1 (2): 55~78, 1952
- 6) M. NAKATSUKA, J. MATSUMOTO, H. YAMAMOTO, H. TANEMORI, N. NEISHI & O. IWASAKI: Pharmakologische Studien über einige antibakteriellen Substanzen. III. Mitteilung. Einfluss auf die Gefäße der Kröte. *Hiroshima J. Med. Sci.* 2 (1, 2): 63~73, 1953
- 7) M. NAKATSUKA, J. MATSUMOTO, Y. OGASAWARA, H. TANEMORI & N. NEISHI: Pharmakologische Studien über einige antibakteriellen Substanzen. IV. Mitteilung. Wirkung auf Blutdruck und Atmung. *Hiroshima J. Med. Sci.* 2 (1, 2): 75~85, 1953

PHARMACOLOGICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

HARUE ARATANI, YASUMITSU YAMANAKA, REIKO OHNISHI & SHIZUKO KOHNO

Department of Pharmacology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. MASAYUKI NAKATSUKA)

Pharmacological actions of doxycycline were investigated. The movement of the excised heart of toad and rabbit were inhibited (5×10^{-5} g/ml). Bradycardia took place at the dose of 1 mg/kg. The movement of the excised intestine of rabbit and the tonus of the excised intestine of guinea pig were stimulated (10^{-7} or 5×10^{-7} g/ml) and inhibited (10^{-4} g/ml). The excised rabbit ear vessels were constricted (10^{-5} g/ml) and the permeability of cutaneous vessels were stimulated (100 mcg). Temporary fall in blood pressure (5 mg/kg) and acceleration of respiration (5 mg/kg) were observed in the urethane anesthetized rabbit. Clonic convulsion was observed in the rabbit (injected in cisterna magna).

Doxycycline, therefore, has not remarkable pharmacological actions at therapeutic doses. Doxycycline has less pharmacological actions than tetracycline and some tetracyclines.