

Doxycycline の基礎的・臨床的研究

中村 隆・松本慶蔵・横山紘一

東北大学医学部中村内科

緒 言

インフルエンザ菌を中心とした慢性気管支炎の治療には TC を用いる英国学派的報告があるが、本剤を長期間投与しなければならないことや、食思不振、嘔気などの副作用などからその応用には必ずしも容易でない場合があることは既に衆知のことであろう。慢性肺感染症（慢性気管支炎、慢性気管支管支肺炎、気管支拡張症、肺気腫）の起炎菌としてインフルエンザ菌が最も重要であり、他のグラム陰性桿菌、ブ菌、肺炎球菌なども病原性を示すことがあることを私共の開発した気管支局所探痰法により立証した。そこで、広領域抗生剤で、かつ少量 1 日 1 回投与で充分であるとされる Pfizer 研究所の開発せる Doxycycline (Vibramycin) の上記感染症に対する効果を検討することを中心に、Doxycycline (以下 DOTC) の基礎的 臨床的検討を行ない、新しい観点での成績を得たので報告する。

1. Coag.(+)ブドウ球菌に対する最小発育阻止濃度 (表 1)

1968 年 2 月より 4 月にわたり分離された中村内科呼吸器由来 Coag.(+)ブ菌 26 株の種々抗生剤に対する MIC 分布は表 1 の如くである。

TC に於いては、0.4~0.8 mcg/ml と 100 および >100 mcg/ml に山を持つ分布を示し、DOTC に於いては、 ≤ 0.2 mcg/ml と 6.2~12.5 mcg/ml に山を持つ分布を示した。即ち、TC では 50 mcg/ml 以上の MIC を示す耐性菌が 1 つの山をなして見られるに比し、DOTC では全て 25 mcg/ml 以下に MIC の存することおよび 2~4 倍の MIC 低下を認めた。なお、測定は平板希釈法¹⁾によつた。

2. 血中濃度 (図 1)

腎、肝機能正常者 6 例 (200 mg 経口投与 1 例, 100 mg 経口投与 5 例) につき血中濃度を測定した。測定法は、試験菌 *B. subtilis* PCI-219, pH 7.3 のハートインフュージョン寒天培地を用い、Cup 法で行なつた。標準液は、DOTC 標準品を 0.1 N 塩酸に溶解して 100 mcg/ml の基準液をつくり、pH 4.5 の血液緩衝液 (血清 1 に対し pH 4.5 の 1/10 M 磷酸緩衝液 2 の割合) で

希釈した。血清試料は pH 4.5 の磷酸緩衝液で 4 倍に希釈し使用した。

200 mg 投与例では 2 時間値 10.4 mcg/ml, 12 時間値 1.9 mcg/ml を示し, 100 mg 投与群では 2 時間値 0.6~1.3 mcg/ml, 5 時間値 1.2~2.4 mcg/ml, 12 時間値 0.6~1.7 mcg/ml を示し, peak は 5 時間にあつた。

3. 臓器内濃度 (表 2)

100 g ラッテに DOTC 5 mg を経口投与し, 投与後 30 分, 1, 3, 5, 24 時間につき血液, 肺, 肝, 脳各臓器内濃度を測定した。ラッテは各群 3 匹プールで行ない, 測定法は同様 Cup 法によつたが, 抽出は下記の如く行なつた。臓器 5 g を 20 ml の冷溶液 (Dimethylformamide 7, 蒸留水 5, 濃塩酸 1) に入れ, Waring blender で 5 分間 homogenize し 30 分振とう後 20 分遠心 (1,000×g) した。更に上清を pH 4.5 に buffering した後使用した。

脳を除き各臓器共 peak は 1~3 時間に存し, 腎>肝>肺>血液の順であつた。腎, 肝, 脳の 24 時間値が

表 1 呼吸器由来ブ菌の感受性

薬 剤	株 数	MIC (mcg/ml)										
		≤ 0.2	0.4	0.8	1.6	3.2	6.4	12.5	25	50	100	100<
SM	26			3	10	6	1		1	1	1	3
CP	26				3	3	15	1	3	1		
TC	26		7	10			1		1	1	2	4
DOTC	26	13	4			2	2	4	1			
KM	26	1	3	19	2				1			
KN	26	18	5	1		1				1		
LCM	26	1	17	1						1	3	3
CLM	26	20							1	1	4	
EM	26	17			1				2	3	3	
SPM	26	2	1	5	7		3		2			6
GNT	26	26										
PC-G	26	2			2	2	2	2	4	4	1	7
PE-PC	26	2	1		4	4	3	5		1	4	2
MCI-PC	26		14	11				1				
CB-PC	26				2	2	8	6	3	3		2
CER	26	10	4	5	3		3	1				

(68 年 2 月~4 月 中村内科分離)

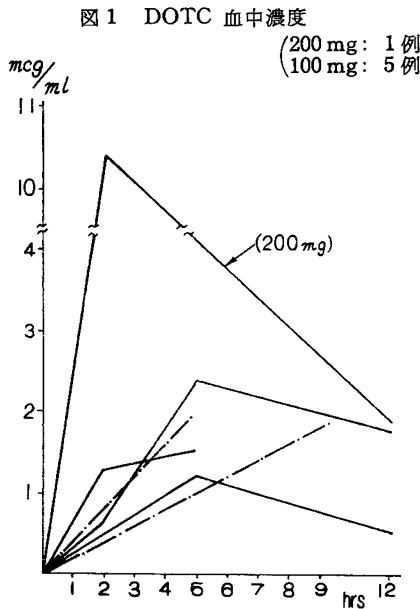


図2 ブ菌感染 mouse の治療実験

(平均生存日数)

Group	Dose (mg/kg)	Survival Days (Mean ± SD)
TC	10	(1.5, 1.5, 3.0, 5.0, 5.0, 5.0) (3.50)
	5	(0.5, 1.0, 1.5, 1.5, 5.0, 5.0) (2.41)
	2	(0.5, 0.5, 0.7, 1.0, 1.5, 3.5) (1.28)
DOTC	10	(3.5, S, S, S, S, S) (6.41+5α)
	5	(1.5, 3.5, 5.0, 5.0, 5.0, 7.0) (4.50)
	2	(1.5, 3.0, 3.5, 3.5, 6.5, S) (4.17+α)
Control		(0.5, 0.5, 0.7, 1.0, 1.0) (1.02)
		(1.0, 1.0, 1.5, 1.5, 1.5)

表2 DOTC 臓器内濃度(5 mg/Rat 100 g: per os)

	30分	1時間	3	5	12
	mcg/ml				
血液	2.5	3.9	1.6	0.83	0.01
肺	2.3	4.5	10.2	8.4	<0.01
肝	5.28	24.6	19.2	9.6	0.47
腎	13.2	20.4	56.4	14.4	0.95
脳	2.0	4.0	2.7	11.4	12.0

測定可能であり、また、肺の5時間値は peak の約80%に低下するに過ぎなかつたことは興味深い。

4. ブドウ球菌 (SMITH 株) 感染マウスに対する治療実験 (図2)

被検動物は dd 系 10g マウスを用い、ブ菌 (SMITH 株) のムチン ブイオン液腹腔内接種により感染マウスを作り、TC, DOTC を投与してマウスの生存日数を観察した。TC, DOTC の 10, 5, 2mg/kg を 1日1回経口投与 5日間行ない、7日後判定した。マウスは各群6匹とし、但し対照(無治療)群は10匹を使用した。図2中○内はマウスの生存日数を示し、7日後なお生存せるものは◎とした。なお、生存日数の算出上◎は(7+α)とした。

DOTC 投与各群共 TC 投与群に比し明らかに優位であり、ほぼ2~3倍の延命効果を認めた。

5. 臨床的検討(表3)

慢性気管支炎、気管支拡張症などの慢性難治性肺感染症を中心に、計15例につき DOTC を投与し、その臨床効果を検討した。

投与法は、初回100~200mg、次日より100mg 1日1回投与の通常投与の他、本剤が持続性である点も考慮し、慢性肺感染症の冬期間に於ける増悪防止の目的で、100mg 1日1回隔日投与法を4例に施行した。慢性肺感染症に於ける効果判定は、喀痰の量および性状の改善、ラ音、赤沈、白血球数、胸部レ線所見、息切れなどの自覚症の改善を指標にした。判定は有効(+)、良効(+), やや有効(±), 無効(-)とした。

2例を除き他の13症例には全て効果を認めた。無効例の2例を検討してみると、第9症例は重症肺結核にインフルエンザ後肺炎を併発した症例である。喀痰中に肺炎球菌を純培養状に認めた。本剤100mgを1日1回7日間投与したが、高度の肺生理学的 damage が進展し、臨床効果は認められなかつた。但し、喀痰中肺炎球菌量は減少の傾向にあつた。第11症例は *Bacterium anitratum* による敗血症である。血中細菌は本剤投与前、既に陰性化していたが、なお発熱、白血球増多など炎症々状が続いていた。本剤を初日200mg、次日より100mg 1日1回投与法により計11日間投与したが、解熱の傾向もなく、白血球増多、赤沈亢進などの改善も認められなかつた。

通常投与法の他、上記の如く100mg 1日1回隔日投与法を4例の慢性肺感染症(慢性気管支炎支管支肺炎1, 気管支拡張症2, 肺炎1)に施行した。うち第2例と第5例は外来患者である。全例に喀痰量減少、喀痰性状の改善などを認め、寒冷期の増悪も出現せず充分満足すべき結果を得た。この4例中最大投与量は70日間4000mgであるが、何らの副作用も認めなかつた。

6. 副作用(表4)

肝機能(GOT, GPT, アルカリフォスファターゼ, 黄疸指数), 尿所見(糖, 蛋白), 末梢血液所見およびその

表3 Doxycycline の臨床応用

	症例	年齢	性	病名	分離菌	投与法	併用剤	効果
1		47	♂	閉塞性気管支炎	<i>H. infl.</i> 10 ⁵ /ml	100 mg 5日間	なし	+
2		57	♂	"	混合感染	100 mg 14日間 100 mg隔日42日間	"	++
3		61	♂	慢性気管支炎	"	初日 200 mg 100 mg 40日間	"	+~±
4		57	♂	肺 TBC + 肋膜炎 慢性気管支炎	<i>Strept.</i> 10 ⁵ /ml <i>Micro.</i> 10 ⁴ /ml	初日 200 mg 100 mg 6日間	3 者 Pred. 20 mg	±
5		22	♀	左気管支拡張症	靈菌	100 mg 7日間 100 mg隔日60日間	なし	++
6		47	♀	肺 TBC + 肺線維症 左気管支拡張症	<i>Pneumo.</i>	100 mg 13日間 100 mg隔日12日間	3 者 Pred. 15~25mg	++
7		59	♂	単球性白血病, 肺炎	混合感染	100 mg隔日17日間	Pred. 10 mg	±
8		40	♀	肺 TBC, 気管支炎		100 mg 9日間	抗結核剤	++
9		38	♀	肺 TBC インフルエンザ後肺炎	<i>Pneumo.</i>	100 mg 7日間	"	-
10		47	♀	(滲出性肋膜炎)	?	初日 200 mg 100 mg 6日間	Pred. 30 mg	+
11		20	♂	敗血症		初日 200 mg 100 mg 11日間	PC 2.0 CER 1.5 Pred. 25 mg	-
12		52	♂	右気管支拡張症	混合感染	100 mg 42日間	なし	+
13		57	♀	慢性気管支炎	インフルエンザ菌	初回 200 mg 100 mg 7日間	なし	++
14		64	♀	急性気管支炎		初回 200 mg 100 mg 4日間	なし	++
15		35	♂	鼻腔瘻		初回 200 mg 100 mg 1日間	なし	++

他自覚症を使用前後に分け表4に示した。各検査項目中上記したものは本剤投与前の成績で、下記は投与後である。

(i) 肝機能

本剤投与前後に検査し得た10例中、変化を認めたものが1例(第11症例)である。本例に対しDOTC総量1,300mgを投与し、投与後肝機能検査ではCCF(-)→(+), GOT 20→150, GPT 35→155, AL-P 6.7→7.5, 黄疸指数6→6であった。しかし、本例は入院時既に肝腫脹、圧痛あり、肝機能検査でもGOT 410, GPT 270, AL-P 34.0 (K.A.単位)と明らかな肝障害が認められており、またグラム陰性菌敗血症である点からも本剤との関係は断定し得ない。

(ii) 尿所見

末梢血液所見では使用前後に差は見られなかった。

(iii) 自覚的には消化器症状が15例中4例に認めら

れた。胸やけ、口内しびれ感および下痢を訴えた3例では全て軽度で、本剤継続が可能であったが、食欲不振を訴えた例では7日間で投与中止せざるを得なかった。

考 案

Chlortetracyclineを出発点とし、TC, Methacyclineへと研究をすすめて来たPfizer研究所は、Methacyclineから合成された新しい広領域抗生物質Doxycyclineを開発し、従来のTC系に比し1日1回少量投与で有効であり、MICも低く組織濃度が高いなどの種々の特徴を持つと報告されている²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾。

私共は数年来、慢性難治性呼吸器感染症の治療の基礎としての起炎菌の確定法に関し、気管支局所探痰法を開発し⁶⁾、種々の新しい知見を得、更に治療法の新しい試みとして気管支内抗生物質噴霧注入療法⁷⁾を考案し、その有用性をも立証した。要約すれば、慢性難治性肺感

表 4

症 例	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
肝 機 能	GOT (<40)	12	14	30	25		7	20	10	15	10	20	20			
		7	6	15	28			22	17	19	10	150	17			
	GPT (<35)	4	4	26	13		7	19	8	18	3	30	18			
		4	2	13	40			26	4	28	3	155	16			
	AL-P (<10)	6.4	12	11.5			8.4	4.6	8.4	7.8	8.6	6.7	6.2			
7.4		12	13.7				5.1	10.6	8.7	11.3	7.5	5				
I. I. (2~8)	9.5	6	5			5	4	4	7	7	6	5				
	10	8	5				8	5	6	8	6	5				
尿	蛋 白	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
		-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	
	糖	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
末 梢 血 液	赤 血 球 ×10 ⁴			518	479		465	365		531	555	585			370	
				446			309					591				
	白 血 球	5,600		7,400	23,200		16,900	3,675	9,600	10,500	13,600	13,600			13,700	
		4,300		9,900	12,800		11,000	1,900	7,550	11,950	12,400	6,250				
	好 中 球 (%)	72		77	73		71	23		86	81	66			67	
リンパ球 (%)			52	56			29		69	63	41					
			15	14		19	75		6	16	30			24		
			42	38			68		13	27	54					
好 酸 球 (%)			1	0		8	1		3	1	0			1		
			1	0			1		9	3	0					
そ の 他	なし	"	"	食欲不振	なし	胸やけ	口内し びれ	なし	"	3日間 下痢	なし	"	"	"	"	

染症（慢性気管支炎，慢性気管支気管支肺炎，気管支拡張症，慢性肺気腫）の起炎菌として，インフルエンザ菌が最も重要であり，他のグラム陰性桿菌も重要な位置を占めるが，急性増悪の病原菌として肺炎球菌，病原菌が挙げられる。しかも上記疾患が，冬期間に於いて上気道感染症を起点として細菌感染を誘発し，病態を悪化せしめるとの一般的認識から，TC系抗生剤の長期予防投与が英国学派によつて行なわれて来ている。しかし，これら薬剤を長期間投与するためには，量的に少なく，効果が大きく，しかも副作用の少ない薬剤が期待されるが，これまでの薬剤ではこの意味で充分期待し得るものとはいえないであろう。この時に当り DOTC の有用性が報告されたので，上記の感染症を中心に基礎的・臨床的検討を行なった。

中村内科に於いて1968年2月から4月にわたり慢性呼吸器感染症の喀痰より分離された Coag.(+) 病原菌 26 株について，多くの既知抗生剤に対する感受性分布を検討した成績では，TC に於いては 50 mcg/ml 以上の耐性菌が1つの山をなしてみられるに比し，DOTC では全て 25 mcg/ml 以下に MIC の存在することおよび 2~4 倍の MIC 低下を認め得た点は，本剤の *in vitro* での有用性を示すものといえる。

ラッセを用いての DOTC 経口投与による経時的臓器内濃度の成績によると，腎>肝>肺>血液の順で peak があり，殊に肺を中心に検討すると3時間に peak があり，5時間値は1時間値の約2倍弱，また peak の3時間値の約80%濃度を示したことは，本剤は極めて持続性が良いことを物語るものであり，呼吸器感染症を中心とする私共の研究に興味ある示唆を与えるものである。

次に TC と DOTC とをブ菌感染マウスの治療実験と比較すると，明らかに本剤の有効性が認められた。即ち，10 mcg/kg 投与の両群では，TC の場合マウスの平均生存日数は 3.5 日であり，全例死亡したのに比し，DOTC では 1 匹が 3.5 日で死亡した他は残りのマウスは全て生存した。即ち *in vivo* の研究でも本剤の優秀性が示されたといえよう。

私共は 15 症例の慢性肺感染症を中心とした気道感染症に対し，初回 100~200 mg，次日より 1 日 1 回 100 mg の通常投与法と，本剤の *in vitro* および *in vivo* の成績，またこれまでの諸家の報告から，本剤の 100 mg 隔日長期投与法の効果を検討した。

起炎菌が不明確なものおよび起炎菌が明確でも感受性のない症例では，本剤の効果は殆んど認められないが，インフルエンザ菌感染症，霊菌感染症，肺炎球菌感染症

などに於いては有効率が高く、隔日投与法によつても病状悪化を充分 control し得ることを経験した。なお、これら感染症に対する化学療法効果の判定は、急性感染症のそれに比し困難な場合が多いが、喀痰の量および性状、呼吸困難、息切れ、赤沈、白血球数などのマーカーを用いて判定した。殊に隔日長期投与による効果を示し得た点は、本剤の特徴を生かし今後多く利用されるべき成績であることを強調したい。

本剤応用 10 症例について肝機能を検討した成績では、9 例では使用前後に異常は無いが、*Bacterium anitratum* によるショックを伴つた敗血症例で使用後の肝機能成績悪化を認めた例がある。しかし、この例ではグラム陰性桿菌毒素による肝障害をも推定せしめる肝機能異常が既に認められており、本剤による肝機能悪化とは考え難い。血液像、尿所見に本剤による異常所見を認めた例は無い。但し 15 使用症例中 4 例に食思不振、胸やけ、下痢などの消化器症状を認め、食思不振例のみ本剤の中止を要したが、口内しびれ感を訴えた 1 例は使用中愁訴が消失した。本剤の投与にあたり留意すべき点であろう。

結 論

(i) 1968 年 2 月～4 月にわたる中村内科呼吸器由来 Coag. (+) ブ菌 26 株の MIC 分布を検討した成績では、TC に於いては 0.4～0.8 mcg/ml および 50 mcg/ml 以上の 2 つの山を持つに比し、DOTC では ≤ 0.2 mcg/ml と 6.2～12.5 mcg/ml に山を持ち、全て 25 mcg/ml 以下に MIC が存し、即ち DOTC は TC に比し 2～4 倍の MIC 低下を認めた。

(ii) 血中濃度は、100 mg 投与群では peak は 5 時間にあり、1.2～2.4 mcg/ml を示し、12 時間値も測定可能で、本剤の持続性を証明し得た。

(iii) ラッテを用いた臓器内濃度は、peak は腎>肝>肺>血液の順であり、肝、腎、脳の 24 時間値が測

定可能であつた。肺の 5 時間値は peak の約 80% に低下するにすぎないことは興味深い。

(iv) ブ菌感染マウスの治療実験では、DOTC は TC に比しほぼ 2～3 倍の延命効果を認めた。

(v) 慢性肺感染症を中心に 15 例につき臨床検討を行なつたところ、2 例を除き全てに効果を認めた。本剤が持続性である点を考慮し、慢性肺感染症の増悪予防として 100 mg 隔日投与法を試みたが、長期間の使用にも耐え満足すべき結果を得た。このことは本剤の特徴を生かした新しい臨床適用法となり得る。

(vi) 副作用は消化器症状が 15 例中 4 例に認められたが、食後なるべく早期に服用させることによりかなり軽減可能であつた。尿、血液所見には変化なく、本剤との関係の明確な肝機能障害例は無い。

文 献

- 1) 日本化学療法学会標準法。Chemotherapy 16 : 98, 1968
- 2) ENGLISH, A. R. *α*-6-Deoxyoxytetracycline, I. Some biological properties. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 122 : 1107～1112, 1966
- 3) ENGLISH, A. R., *et al.*: *α*-6-Deoxyoxytetracycline, II. Activity in chemotherapeutic studies in the mouse. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 124 : 586～691, 1967
- 4) FABRE, J., *et al.*: Distribution and excretion of doxycycline in man. Chemotherapy 11 : 73～85, 1966
- 5) HUANG, N. N., *et al.*: Doxycycline treatment of children with cystic fibrosis of pancreas. Antimicrob. Agents & Chemoth. p. 127～133, 1966
- 6) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山絃一: 新しい気管支局所探痰法。日本医事新報 No. 2296 : 15, 昭 43
- 7) 中村 隆, 松本慶蔵, 横山絃一: 慢性肺感染症に対する抗生物質, 副腎皮質ホルモンの深部噴霧療法。昭和 42 年日本化学療法学会 (第 15 回) 報告

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

TAKASHI NAKAMURA, KEIZO MATSUMOTO & KOICHI YOKOYAMA

First Department of Internal Medicine,
Tohoku University, Medical School

1. Determination of MIC of DOTC, TC and other antibiotics against 26 strains of *Staphylococcus aureus* isolated from sputa during the period from February to April 1968 has revealed that the values for DOTC were 1/2 to 1/4 of those for TC, and also the MIC of DOTC was lower than 25 mcg/ml with all strains examined.
2. The determination of tissue concentration of DOTC has revealed that the highest peak concentration was observed first in kidney followed by liver, lung and blood in this order. Higher level of the antibiotic is maintained for long period especially in the lung.
3. In our chemotherapeutic experiment with mice infected with pathogenic *Staphylococcus* (S_{MITH} strain), definitely better results were obtained in DOTC treated animals than in TC treated ones.
4. Treatments with DOTC were effective in 15 patients, mostly with chronic infection of air way, as far as the pathogen was sensitive to the antibiotic. It is remarkable that the administration of 100 mg of the antibiotic given on alternate days, differently from the usual administration schedule, to patients with chronic respiratory infections was proved to be quite effective.