

## Doxycycline の基礎的ならびに臨床的検討

木下康民 山作房之輔・鈴木啓元・土田 亮  
渡部 信 武田 元 小林 裕 薄田芳丸  
新潟大学医学部木下内科教室

貝 沼 知 男  
新潟労災病院内科  
吉 田 良 二  
新潟臨港病院内科

近年開発された Tetracycline (TC) 誘導体は従来の TC 系抗生剤に比し抗菌力が強化されるとともに、長時間血中濃度の持続するものが多い。Methacycline から誘導された Doxycycline (DOTC) は極めて長時間持続型の TC 系新抗生剤である。私共は本剤について基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

## I. 試験管内抗菌力 (表 1)

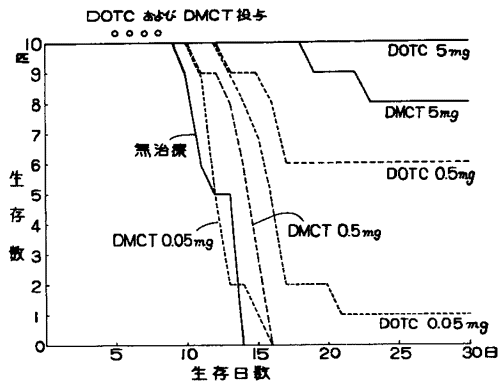
各種一般細菌 16 種, 100 株に対する DOTC の抗菌力を, Heart infusion agar を用いた平板希釈法により TC と比較した。Gram 陽性菌では *Staphylococcus aureus* 15 株に対する DOTC の最小発育阻止濃度 (MIC) は 0.78~100 mcg/ml の間に分布し, TC の 0.78~100 mcg/ml と大差なかったが, 個々の菌株では概ね TC より 1 ないし 2 段階低濃度であった。Gram 陰性桿菌の中 *Sh. sonnei*, *E. coli*, *Hafnia*, *Serratia* では DOTC の MIC は殆んど全ての株で TC より 1 ないし 2 段階低濃度であったが, *Sh. flexneri*, *Citrobacter*, *S. typhi* では DOTC の MIC が TC より低濃度のものと, 同濃度のものがみられ, *E. aerobacter*, *Klebsiella*, *P. mirabilis*, *P. vulgaris*, *Morganella*, *Rettingerella* では DOTC の MIC が TC より高濃度のものもみられた。*Pseudomonas* では DOTC と TC の MIC は完全に一致した。

## II. 動物実験 (つづが虫病リケッチア

接種マウスに対する延命効果) (図 1)

*R. orientalis* 加藤株を腹腔内に接種した 1 群 10 匹のマウスに, 接種後 5 日目から 5 mg/day, 0.5 mg/day, 0.05 mg/day の DOTC, あるいは Demethylchlortetracycline (DMCT) を 4 日間経口投与し, 接種後 30 日間観察して延命効果を比較した。DOTC 治療マウスでは 5 mg/day 群の全例, 0.5 mg/day 群の 6 匹, 0.05 mg/day

図 1 *R. orientalis* 接種マウスに対する DOTC および DMCT の治療成績



群の 1 匹が 30 日間生存したが, DMCT 治療マウスでは 5 mg/day 群の 8 匹が 30 日間生存したのみで, 0.5 mg/day 群, 0.05 mg/day 群は 16 日目までに全例死亡し, 無治療対照群の成績と大差なかった。すなわち DOTC 5 mg/day 群の延命効果は完全で, DOTC 0.5 mg/day 群の延命効果は DMCT 5 mg/day 群に匹敵し, DOTC 0.05 mg/day 群の延命効果は DMCT 0.5 mg/day 群に勝っており, DOTC の抗リケッチア作用は DMCT の数倍強力であることを認めた。

## III. 吸収・排泄

DOTC の血中, 尿中濃度は培地, サンプルの pH を 6.8 に修整し, *B. subtilis* PCI 219 株を検定菌とする薄層 Cup 法により測定した。

## 1. 血中濃度 (図 2)

腎機能正常者 3 例に DOTC 200 mg を 1 回内服させた際の平均血中濃度は 3 時間後に 2.02 mcg/ml のピークに達し, 以後緩やかに下降して 9 時間後 1.28 mcg/ml, 24

表1 各種細菌に対する DOTC と TC の最小発育阻止濃度

	菌種	株数	抗生剤	最小発育阻止濃度 (mcg/ml)												
				0.1	0.2	0.4	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
Gr (+)	<i>Staph. aureus</i>	15	DOTC				6	2	2		1	2	1	1		
			TC				3	1	3	2		1		1	4	
Gr (-)	<i>Sh. sonnei</i>	5	DOTC					1			1		3			
			TC						2						3	
	<i>Sh. flexneri</i>	5	DOTC							2					3	
			TC												5	
	<i>E. coli</i>	10	DOTC					1	3		1	1	1	3		
			TC						3	1			1		5	
	<i>E. aerobacter</i>	5	DOTC								2		2	1		
			TC								1	3	1			
	<i>Citrobacter</i>	5	DOTC								1		1		1	2
			TC								1					4
	<i>Klebsiella</i>	10	DOTC										3	1	3	3
			TC								2	1			1	6
	<i>Hafnia</i>	5	DOTC								1		3		1	
			TC								1	1				3
	<i>Serratia</i>	5	DOTC	1								2	1			1
			TC			1							1	2		1
<i>P. mirabilis</i>	5	DOTC												4	1	
		TC											2	1	2	
<i>P. vulgaris</i>	5	DOTC								1	3			1		
		TC									2	1	1	1		
<i>Morganella</i>	5	DOTC								3			1		1	
		TC					1	1	1						2	
<i>Rettgerella</i>	5	DOTC									2		2	1		
		TC					1					2	2			
<i>S. typhi</i>	5	DOTC							5							
		TC							4	1						
<i>S. paratyphi</i>	5	DOTC								3	2					
		TC							1	4						
<i>Pseudomonas</i>	5	DOTC										4		1		
		TC										4		1		

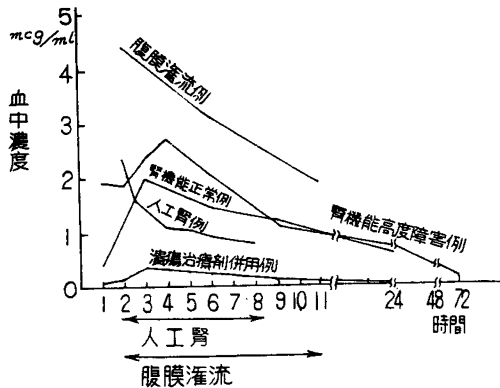
時間後 0.54 mcg/ml となり、ピークから 24 時間までの血中濃度半減期は 11.43 時間であった。

GFR 10 ml/min 以下で高窒素血症を有する腎機能高度障害者 3 例の平均血中濃度のピークは 4 時間後の 2.71 mcg/ml で、以後 24 時間後 0.76 mcg/ml、48 時間

後 0.37 mcg/ml となり、72 時間後にも 0.18 mcg/ml の血中濃度が認められ、ピークから 24 時間迄の半減期は 11.96 時間であった。

DOTC 200 mg 内服 2 時間後から K<sub>UL</sub> 型人工腎により 6 時間の血液透析を行なった際には、透析開始時の平

図2 DOTC 200 mg 内服時の血中濃度



均血中濃度は 2.35 mcg/ml で、透析開始 3 時間後には 1.07 mcg/ml、透析終了時には 0.8 mcg/ml に低下し、血中濃度半減期は 5.49 時間に短縮した。同様に内服 2 時間後から腹膜灌流を行なった 3 例の平均血中濃度は灌流開始時 4.4 mcg/ml、灌流開始 4 時間 50 分後には 3.2 mcg/ml、8 時間 40 分後の灌流終了時には 1.95 mcg/ml となり、血中濃度半減期は 7.09 時間であった。

以上の DOTC 血中濃度推移ならびに半減期は腎機能障害により影響をうけ難いが、人工血液透析により血中濃度低下はやや速やかとなり、半減期も 1/2 程度に短縮した。

胃、十二指腸潰瘍で潰瘍治療剤 (Methaphyllin, Bistocain) を服用中の患者 3 例に DOTC 200 mg を内服させた際の血中濃度ピークは、3 時間後 0.31 mcg/ml の低値に止まった。

2. 尿中回収 (図 3)

腎機能正常の 2 例に 200 mg 内服させた際の平均尿中累積回収量は 6 時間までに 32 mg (16%)、24 時間までに 71 mg (35.5%) であったが、腎機能高度障害の 3 例の平均回収量は 6 時間までに 5 mg (2.5%)、24 時間までに 6 mg (3%)、72 時間までに 7 mg (3.5%) の低値であった。一方、潰瘍治療剤を併用した 3 例は 24 時間後に平均 1 mg (0.5%) を回収したに過ぎなかった。

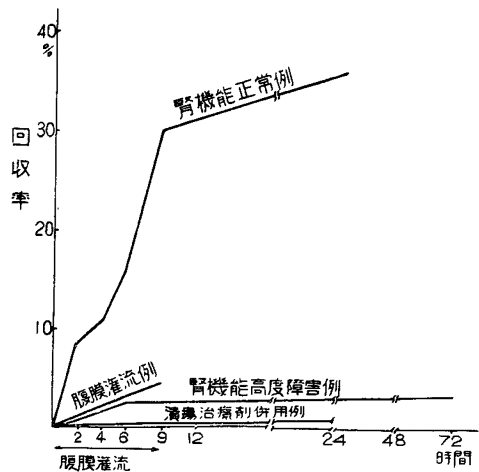
3. 腹膜灌流液中への回収 (図 3)

2L の灌流液を 45 分間腹腔内に留置し、10 回交換する腹膜灌流 (平均全所要時間 8 時間 50 分) を行なった 3 例の灌流液中への平均全回収量は 9 mg (4.5%) であった。

IV. 臨床的検討

DOTC は全例初日 200 mg、翌日から 1 日 100 mg ずつ内服させた。

図 3 DOTC 200 mg 内服時の尿中透析液中への回収率



1. リチッチア症 (つつが虫病) に対する効果 (図 4)

患者は 35 才男子、感染 *R. orientalis* は血清免疫蛍光抗体価の推移により GILLIAM 型と考えられる。第 5 病日に初診し、発熱 38.2°C、*Trombicula* の刺口は左頸部にあり、所属リンパ節の腫脹、圧痛を伴った。DOTC 内服により翌日には下熱し、順調に治癒し、7 日間、計 800 mg の治療終了後も再燃しなかった。つつが虫病に対して従来の TC 系抗生剤を同量、同期間用いた際には極めて高率に再燃をみている。

2. 細菌感染症に対する効果 (図 5, 表 2)

細菌性肺炎 6 例、PAP 1 例、気管支拡張症 3 例、気管支炎 2 例、扁桃炎 1 例、慢性腎盂炎 1 例、計 14 例に DOTC を用いた。

肺炎の 6 例の胸部 X 線像の経過は図 5 の如く、DOTC 使用後 1~3 週間後に大部分の陰影は消失した。治療開

図 4 DOTC により治療したつつが虫病患者の経過

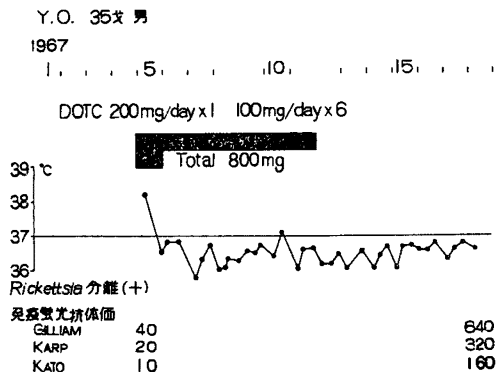
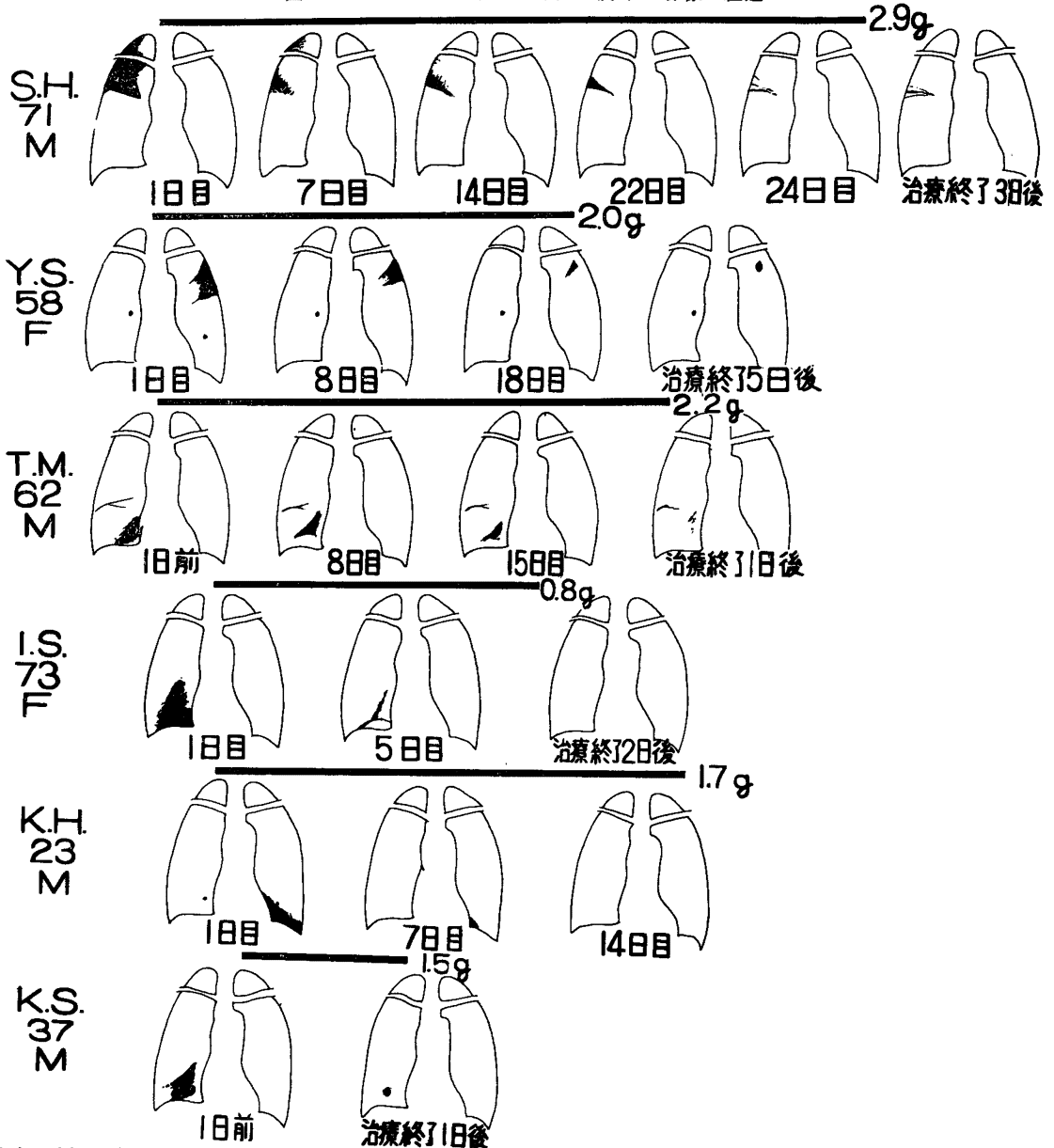


図5 DOTC使用呼吸器感染症の胸部X線像の経過



始時の体温は S. H. 例 37.9°C, Y. S. 例 38°C, K. H. 例 37.1°C, K. S. 例 37.4°C (他の 2 例は無熱) であったが、翌日から全例 37°C 以下に下熱し、自覚症状は短期間に消失した。気管支拡張症 3 例の中 M. K. 例は治療開始時、咳嗽と共に 1 日 60 ml の喀痰がみられていたが、DOTC 内服後は明らかな減少を認め、8 日目に喀痰は消失した。表 2 に臨床成績を総括したが、有効例は肺炎 6 例、PAP 1 例、気管支拡張症 1 例、急性・慢性気管支炎各 1 例、急性扁桃炎 1 例の計 11 例で急性感染症に多かった。なお、症状、検査成績の一部だけが改善したや

や有効例は気管支拡張症 2 例、慢性腎盂炎 1 例、計 3 例で慢性的経過をとった疾患のみであった。

3. 副作用

初期の症例は空腹時に服薬させたために嘔気、嘔吐などの胃刺激症状が 5 例に認められたが、食後内服に変更して全例服薬を継続し得た。しかし K. K. 例は食後内服でも嘔気を訴え、時に嘔吐した。肝機能については S. H. 例、Y. S. 例、I. S. 例、K. H. 例、M. K. 例、K. T. 例の 6 例につき血清 Transaminase を追究したが異常を認めなかった。腎機能でも尿蛋白、沈渣には異常所見を呈し

表2 細菌感染症に対する DOTC の臨床効果

症例	氏名	年齢	性	診断	主症状	使用量 (g)	効果	副作用
1	S. H.	72	M	肺炎	咳	2.9	有効	
2	Y. S.	58	F	肺炎	熱	2.0	有効	嘔気 嘔吐→食後内服
3	T. M.	62	M	肺炎	咳	2.2	有効	嘔気・嘔吐→食後内服
4	I. S.	73	F	肺炎・肺気腫	呼吸困難・動悸	0.8	有効	
5	K. H.	23	M	肺炎	熱・左胸痛	1.7	有効	胃部不快感・嘔気→食後内服
6	K. S.	37	M	肺炎	咳	1.5	有効	
7	K. K.	29	F	PAP	熱・咳 胸痛	2.2	有効	食後内服でも嘔気 時に嘔吐
8	M. K.	54	F	気管支拡張症	咳 痰	1.8	有効	
9	T. M.	39	F	気管支拡張症	咳 痰・喘鳴	0.7	やや有効	
10	K. T.	42	M	気管支拡張症	咳・痰	2.1	やや有効	
11	S. S.	26	M	慢性気管支炎	咳・痰	1.1	有効	
12	N. M.	25	F	急性気管支炎	咳・痰	0.8	有効	嘔気
13	I. E.	28	F	急性扁桃炎	熱・咽頭痛	0.4	有効	
14	K. W.	59	F	慢性腎盂炎	腹部不快感	0.9	やや有効	

たものは認めなかつた。

### 考 按

DOTC の抗菌力は従来の TC より強く、特に *Staphylococcus aureus* に対して強力といわれるが、私共の *in vitro* の成績では *Staphylococcus aureus* に対して 15 株中 12 株は TC の 1/2~1/4 の濃度で発育を阻止し、Gram 陰性桿菌の *Sh. sonnei*, *E. coli*, *Hafnia*, *Serratia* では *Staphylococcus aureus* と同様な成績を得たが、その他の菌種では DOTC の MIC は TC と同濃度のものや、かえって高濃度のものも認められた。ENGLISH<sup>1)</sup>らは、*Staphylococcus aureus* および *Pasteurella multocida* を感染させたマウスに DOTC を用いた際に、従来の TC に較べ著明に強い感染防禦能を有することを認めているが、私共の *R. orientalis* 接種マウスに対する成績は、DOTC の延命効果が DMCT に比して明らかに優れており、*in vitro* のみならず、*in vivo* でも従来の TC に比し DOTC の抗リケッチア作用は抗菌作用と同程度に強力であることを示した。

DOTC 200 mg 1 回内服時の腎機能正常者の血中濃度ピークは 3 時間後の 2.02 mcg/ml で、24 時間後にも 0.54 mcg/ml の血中濃度を呈し、半減期は 11.43 時間であつた。一方、高度腎障害者では 4 時間後に 2.71 mcg/ml のピークに達し、24 時間後には 0.76 mcg/ml となり、半減期は 11.96 時間であつた。血中濃度については殆んど差を認めなかつたが、24 時間後までの尿中回収率は腎機能正常者では 35.5%、高度腎機能障害者では 3% で約 10 倍の差が認められた。DOTC の特色である血中濃度半減期が長いことは腎クリアランス値が低いため

で、腎機能正常者で 22~33 ml/min<sup>2)</sup>(TC は 73 ml/min)あるいは 15.95 ml/min と報告されている。私共の測定値は内服 2~4 時間の間の DOTC 腎クリアランス値は 21.96 ml/min、2~6 時間の間では 35.64 ml/min となり従来の報告にほぼ一致した。一方、高度腎機能障害者で 2~6 時間の間の腎クリアランス値は 6.51 ml/min に低下していた。何れにしても DOTC の主要な排泄路は腎外排泄であり、腎障害の有無は血中濃度推移には大きな影響を及ぼさない。約 9 時間の腹膜灌流実施中の灌流液中への移行は 4.5% で、高度腎機能障害者の 24 時間の尿中排泄量より大であつた。

従来の TC 系抗生剤は重金属イオンとキレート結合して吸収が抑制されるために、血中濃度は食事による影響をうけ易かつたが、DOTC は Ca イオンとの結合が弱く、食事やミルクによる影響は少なく、食後に服用しても血中濃度の低下を来さないことが知られている<sup>4)</sup>。私共は胃・十二指腸潰瘍患者に Mg を含む潰瘍治療剤である Methaphyllin, Bistocain を DOTC と同時に内服させたところ、吸収抑制に基づく著明な血中濃度低下を認めた。水酸化アルミウムの併用も DOTC の吸収を抑制することで知られており<sup>4)</sup>、Al, Mg を含む薬剤を併用する場合は DOTC 内服後 3~4 時間後に与えることが望ましいと考える。

DOTC の治療成績は、急性感染症には 1 日 1 回の内服で有効であり、肝、腎機能障害は認めなかつた。

### 結 語

DOTC は *Staphylococcus aureus*、一部の Gram 陰性桿菌に対し TC の 1/2~1/4 の低濃度で発育を阻止した。

*R. orientalis* 接種マウスに対する DOTC の延命効果は DMCT に比し著明に強力であつた。200 mg 1 回内服時の血中濃度推移は腎機能の良否により殆んど影響をうけなかつた。臨床成績はリケッチア症であるつつが虫病、急性細菌感染症に有効で、胃刺激症状以外の副作用を認めなかつた。

文 献

- 1) ENGLISH, A. R., *et al.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 124: 586~591, 1967
- 2) FABRE, J., *et al.*: Chemotherapia 11: 73~85, 1966
- 3) ROSENBLATT, J. E., *et al.*: Antimicrob. Agents & Chemoth. p. 134~141, 1966
- 4) 台糖ファイザー社資料による

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

YASUTAMI KINOSHITA, FUSANOSUKE YAMASAKU, HIROYUKI SUZUKI,

RYO TSUCHIDA, MAKOTO WATANABE, HAZIME TAKEDA,

YUTAKA KOBAYASHI & YOSHIMARU USUDA

The 2nd Department of Internal Medicine,

Niigata University School of Medicine, Niigata

TOMOO KAINUMA

Niigata Rosai Hospital, Naoetsu

RYOZI YOSHIDA

Niigata Rinko Hospital, Niigata

On doxycycline, fundamental experiment and clinical application were performed.

1. The minimal inhibitory concentrations of doxycycline against *Staphylococcus aureus* and some strains of gram negative bacilli were one half to one quarter of tetracycline.
2. The mice, inoculated with *R. orientalis* intraperitoneally, were treated with oral administration of doxycycline and demethylchlortetracycline. Survival days of the mice treated with doxycycline were longer than those with demethylchlortetracycline.
3. The blood peak levels and half life times of doxycycline at oral dose of 200 mg were little influenced by renal impairment.
4. Fifteen cases of various infections including 1 case of tsutsugamushi disease, 6 cases of pneumonia were treated with oral administration of doxycycline. This drug was effective in 12 cases and partially effective in 3 cases. No side effect excluding gastric irritation was found.