

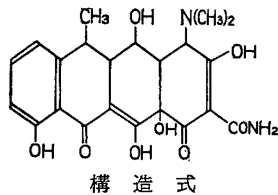
抗微生物剤の生体内動態に関する研究

—Doxycycline に関する検討—

北本 治 深谷 一太 友利 玄一
 東京大学医科学研究所内科
 (主任:北本 治教授)

I. ま え が き

Doxycycline (DOTC) は米国 Pfizer 社において Methyleneoxy-TC から合成された新しい広域抗生剤であり、化学名を α -6-Deoxy-5-oxytetracycline といひ、次の構造式を有する。



従来の TC 系製剤に比して、吸収が良好で、組織内濃度が高くなること、ブドウ球菌に対してすぐれた感受性を有すること、実験的感染症に対しすぐれた成績を示すこと、Ca イオンとの結合が少ないこと、などの特長があげられている物質である¹⁾²⁾³⁾。既に海外諸国においては市販されており、その効果も認められているとされるが、わが国において今度検討が開始せられ、われわれも 2, 3 の実験を行なつたのでその成績を報告する。

II. 方法および成績

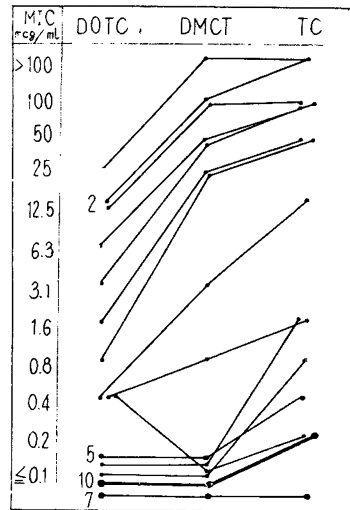
1. 感受性測定

a. 患者分離黄色ブドウ球菌の感受性測定を、肉水寒天平板を用い、ブイヨン 1 夜培養原液 1 白金耳塗抹法にて施行した成績は表 1 の如くで、多くの株が MIC 値 0.1 mcg/ml ないしそれ以下のすぐれた成績を示した。DMCT, TC との比較を行なつた成績は図 1 の如くで、個々の株の MIC 値を直線で結ぶと、DOTC では、DMCT および TC に対し 25 mcg/ml ないしそれ以上の耐性株でも、0.8~12.5 mcg/ml とすぐれた値を示すものが多かつた。しかし

表 1 黄色ブドウ球菌の Doxycycline に対する感受性

MIC (mcg/ml)	株 数
25	1
12.5	4
6.3	1
3.1	1
1.6	1
0.8	1
0.4	4
0.2	0
≤0.1	24
計	37

図 1 黄色ブドウ球菌の 3 種の TC 系抗生剤に対する感受性



MIC 0.1 mcg/ml 程度の感受性株ではその差は僅かであつた。

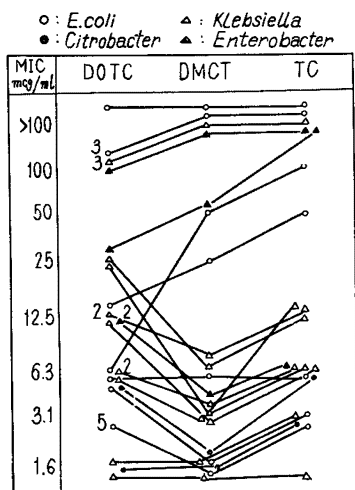
b. 各種グラム陰性桿菌の感受性値を同様に測定した成績は表 2 の如くで 1.6~25 mcg/ml に分布したものが大多数で、一部に 100 mcg/ml ないしそれ以上の耐性株をみとめた。MIC 値について DMCT, TC と比較すると、図 2 の如くで、中には DOTC のブドウ球菌に対する

表 2 グラム陰性桿菌の Doxycycline に対する感受性

MIC (mcg/ml)	<i>Escherichia</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Enterobacter</i>	<i>Citrobacter</i>
>100	1	3		
100	3		1	
50				
25		2	1	
12.5	1	3	1	
6.3	3	3		1
3.1	3			
1.6	1	2		1
計	12	13	3	2

する関係と類似して、もつともすぐれたものもみられたが、大多数のものではとくに感受性株において、DMCTが平板1~2枚程度すぐれていた。

図2 グラム陰性桿菌の3種のTC系
抗生剤に対する感受性



2. 標準曲線の作製

以下の実験における力価測定用標準曲線の作製は 209 P を試験菌とする重層法により、pH 7.2 M/15 磷酸緩衝液にて薬剤を希釈して行なつた。試験菌を *B. cereus* または *Shigella. fl. 1b* としたときを並べて示すと図3の如くである。また DOTC と TC とについて並記したものを図4に示す。また特に後述する個所では、*B. cereus* を試験菌とし、血清緩衝液希釈によるカップ法で行なつた成績を示すが、その標準曲線を図5に示す。この場合はいくぶん鋭敏となり、低濃度まで測定可能であつた。

図3 Doxycycline 標準曲線

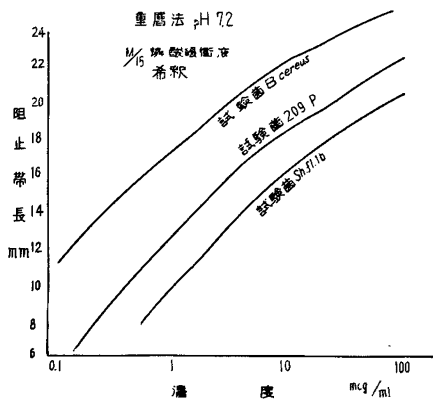


図4 標準曲線

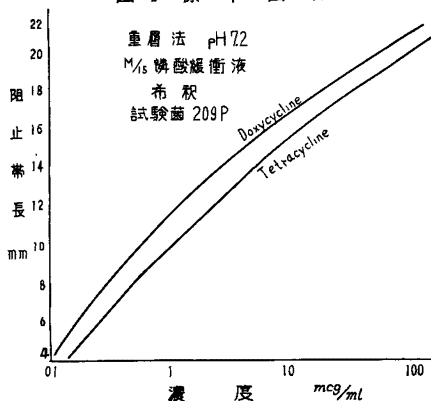
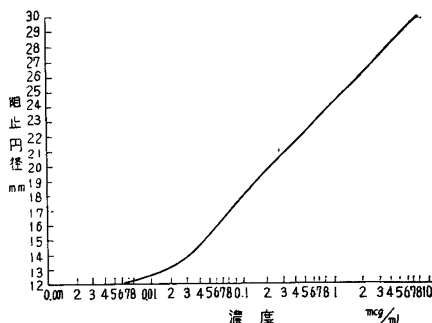


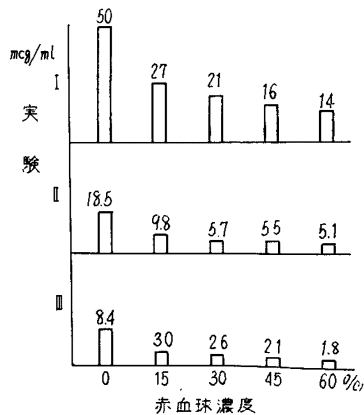
図5 Doxycycline 標準曲線



3. 赤血球吸着

型の如く操作して吸着を起させてのち、上清中の残存力価を測定したところ、赤血球濃度の濃いほうで力価残存が著しく少なく、吸着はかなり強く起ることが知られた(図6)。

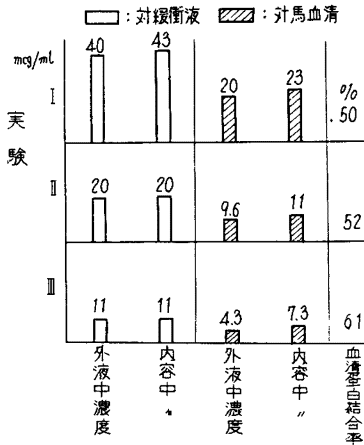
図6 Doxycycline の赤血球吸着
一吸着後の上清中残存量一



4. セロファン囊透析

セロファン囊透析による血清蛋白結合率の測定を、磷酸緩衝液および馬血清を用いて行ない算出したところ、50~61%とかなりの程度の結合率を示した(図7)。

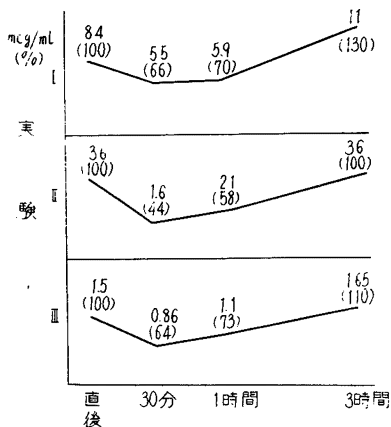
図7 Doxycycline のセロファン囊透析



5. 肝臓による不活化

マウス数匹の肝臓ホモジネートを用い、本剤と混合せしめ、37°C に置いたときの力価の変動を3時間まで観察すると図8の如くで、途中の30分、1時間ではかなりの低下をみとめたが、3時間後には再び元の力価への回復をみとめた。

図8 Doxycycline の肝臓による不活化



6. 金属イオンによる不活化

CaCl₂ 溶液との接触1時間後の力価の測定を行なった成績は図9の如くで、0.5~1% CaCl₂ 溶液中では60~80%の値を示し、不活化はみとめられたが、他のTC系諸剤と比較するとかなり弱いことが示された。

MgSO₄ 溶液について同様の実験を行なった成績は図

10の如く、1%溶液中においても残存力価は71~96%と高く、他TC剤に比して著しくすぐれた成績であつた。

KAl(SO₄)₂·12H₂O 溶液中における成績は、図11の如くで、この場合は他TC系剤とほとんど同等の力価減少をみた。

図9 Doxycycline の金属イオンによる不活化 CaCl₂ 溶液

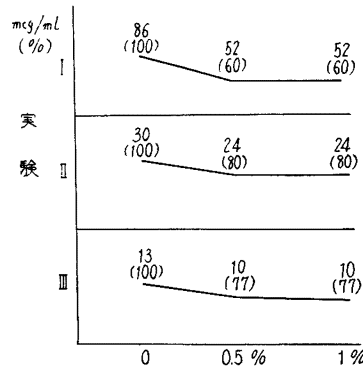


図10 Doxycycline の金属イオンによる不活化 MgSO₄ 溶液

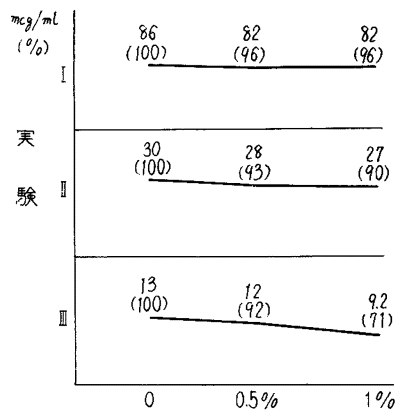
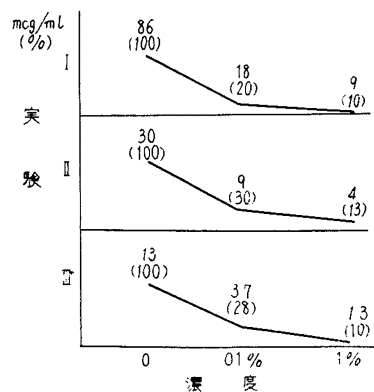


図11 Doxycycline の金属イオンによる不活化 KAl(SO₄)₂·12H₂O 溶液



7. 保存中の力価の変動

DOTC 400 mcg/ml 溶液を 5°C の氷室に保存し、期日経過後に希釈し、当日調製の溶液でつくった標準曲線に従がって濃度を算出して力価減少をみると表 3 の如くで、20 日後に既に 40~53 % に低下していることが知られた。それ以上経過のものに残存率のよいものがみられるが、氷室中での濃縮などの他の影響が加わったことが考えられる。

表 3 Doxycycline 保存中の力価の減少 (400 mcg/ml 溶液・氷室保存)

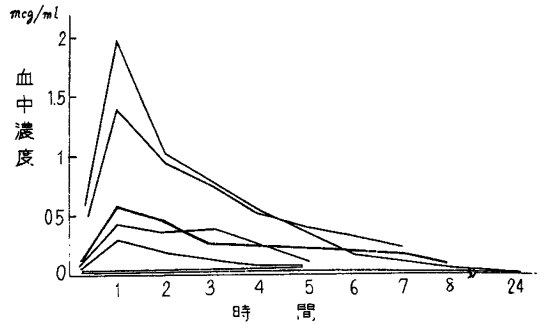
当日調製	20日後	31日 "	79日 "	107日 "	158日 "
mcg/ml	mcg/ml				
0.1	0.042 (42%)	0.082 (82)	0.080 (80)	0.075 (75)	0.024 (24)
0.4	0.21 (53)	0.28 (70)	0.25 (63)	0.23 (58)	0.092 (23)
1.6	0.64 (40)	0.92 (58)	0.90 (56)	0.68 (43)	0.32 (20)
6.3	2.9 (46)	3.6 (57)	2.9 (46)	2.4 (38)	1.2 (19)
25	12 (48)	9.7 (38)	12 (48)	9.7 (38)	3.7 (15)

8. 家兎の血中濃度・尿中排泄

家兎に 10 mg/kg 経口投与時の血中濃度を 6 羽について施行した成績は図 12 の如くで、6 羽中 2 羽では全く血中濃度を測定しえなかつた。また 2 羽では 1 時間後 1.5~2 mcg/ml におよぶ高濃度を認めた。平均値を太線で示すが、そのピーク値は 1 時間後にあり、0.5 mcg/ml 程度となつた。24 時間後では測定不能であつた。

同時に測定した尿中濃度・排泄率の成績は表 4、表 5 の如くで、例 1、2 の 2 羽では、24 時間まで検索したが、両者の成績には個体差と考えられる大差があり、累積排

図 12 家兎に Doxycycline 10 mg/kg 経口投与時の血中濃度



泄率は、43.7 %、0.5 % という成績になつた。また例 3、4、5 の 3 羽では、5 時間までの排泄率 0.81 %、3 時間まで 6.74 %、1 時間まで 2.4 % とそれぞれいくぶん異なつた値を示した。尿中濃度も家兎それぞれによつて大きく異なり、同じ 1 時間後までの排泄尿のそれも 0.72 ~ 49.4 mcg/ml と大差を示した。

表 5 尿中濃度・排泄率

		1 時間後	2 "	3 "	4 "	5 "
例	濃度	1.0 mcg/ml	1.9	3.8	4.6	7.6
	尿量	52 ml	35	16	7	4
	総量	52 mcg	67.2	60.8	32.2	30.4
	累積率	0.17%	0.23	0.60	0.71	0.81
例	濃度	14.8 mcg/ml	236	420		
	尿量	3 ml	4	1.5		
	総量	44.4 mcg	944	630		
	累積率	0.19%	4.12	6.74		
例	濃度	49.4 mcg/ml				
	尿量	14.5 ml				
	総量	717.25 mcg				
	累積率	2.4%				

表 4 家兎に Doxycycline 経口投与時の尿中濃度・排泄率

10 mg/kg 投与

		1 時間後	2 "	3 "	4 "	5 "	6 "	18 "	24 "
例	濃度	mcg/ml							
	尿量	25.2	360	284	148	96	70	140	78
	総量	3 ml	6.5	11	13	8	8	25	11
	累積率	75.6 mcg	2340	3124	1924	768	560	3500	858
例	濃度	2.6%	10.4	18.2	24.7	27.2	29.2	40.8	43.7
	濃度	mcg/ml							
	尿量	0.72	0.39	0.61	0.74	1.76	2.25		1.1
	総量	12 ml	33	15	15	6	3	/	42
例	総量	8.6 mcg	12.7	9.2	11.1	10.6	6.8		46.2
	累積率	0.04%	0.10	0.14	0.20	0.25	0.28		0.50

9. 臓器内濃度

a. 家兎について

8.の項目における家兎の実験において経時的に測定した臓器内濃度の成績は、表6の如くで、腎に高濃度を認め、次いで肝、肺、脾の順であつた。胆汁内濃度は7時間後に15 mcg/mlに達した。

表6 家兎に Doxycycline 経口投与時の臓器内濃度
10 mg/kg 投与

	1時間後	3 "	5 "	7 "
肝	0.9mcg/g	5.7	0.2	0
脾	0.55	2.9	0.2	0
腎	15.2	7.5	3.3	3.1
肺	3.5	4.1	0.6	2.8
心			0.4	0.4
筋			0.3	0.4
子宮			0.1	
胆汁	2.5mcg/ml	1.5	1.6	15
髄液				0.07

b. ラットについて

ラットに 10 mg/kg 経口投与時の臓器内濃度は表7の如くで、ピーク値は肝、腎、肺、脾の順であり、8時間後においても各臓器においてかなりの濃度が維持されるのを知った。

表7 ラットに Doxycycline 経口投与時の臓器内濃度
10 mg/kg 投与

	1時間後	2 "	4 "	6 "	8 "
肝	1.05 mcg/g	0.70	1.7	0.75	1.25
脾	0.38	0.29	0.35	0.24	0.38
腎	1.65	0.50	1.27	0.42	0.72
肺	0.35	0.48	0.30	<0.1	0.18
心	0.16	0.22	0.29	<0.1	<0.1
脳	0	0.18	0	0	0
筋	0	0	0	0	<0.1
腸内容	/	/	245	250	92
血清	0.20 mcg/ml	1.6	0.18	0.14	0.18

c. マウスについて

マウスに 10 mg/kg 経口投与時の臓器内濃度は表8の如くで、ピーク値は1時間後にあるものが多く、腎、肝、肺、子宮、筋、心、脾の順となり、血中濃度を上廻るものが多かつた。脳からは検出不能であつた。

またマウス臓器ホモジネートとの混合接触による力価の減少についての検討は表9の如くで、実測値を計算上

表8 マウスに Doxycycline 経口投与時の臓器内濃度
10 mg/kg 投与

	1時間後	3 "	8 "	24 "	48 "
肝	0.88 mcg/g	0.50	0.26	0	0
脾	0.58	0.53	0.24	0	0
腎	1.1	0.98	0.93	0	0
肺	0.85	0.93	0.34	0	0
心	0.63	0.65	0.29	0	/
脳	0	0	0	0	/
子宮	0.89	1.03	0.50	0	/
筋	0.68	0.48	0.31	0	/
腸内容	7.6 mcg/ml	22	66	0.4	0
血清	0.76	0.60	0.19	0	0

Doxycycline として測定

0: 測定不能

値に対する%で示して残存率を表わせれば、各臓器により差はみられるが、12~33%となり、全体として力価の減少の著しいことが知られた。同時に行なつた TC においては表10の如くで、力価の減少は DOTC に比較するとかなり少であつた。この値をもととして表8の成績を書きかえると表11の如くになり、各臓器内濃度は血中濃度をはるかに上廻る高値となつた。

表9 Doxycycline の臓器による力価の減少

臓器	計算上値	実測値	(%)
肝	4 mcg/g	0.81 mcg/g	(20.2)
	8 "	1.4	(17.5)
	16 "	2.6	(16.2)
脾	8 "	1.7	(21.2)
	8 "	0.96	(12.0)
腎	8 "	2.7	(33.7)
	8 "	1.7	(21.2)
脳	8 "	1.7	(21.2)
	8 "	1.7	(21.2)
血清	8 mcg/ml	5 mcg/ml	(62.5)

表10 Tetracycline の臓器による力価の減少

臓器	計算上値	実測値	%
肝	11.6mcg/g	5.8mcg/g	(50)
脾	"	10.5	(90.5)
腎	"	7.5	(64.7)
肺	"	10.7	(92.2)
脳	"	8.3	(71.6)
血清	9.7 mcg/ml	10.1 mcg/ml	(104.1)

表 11 マウスに Doxycycline 経口投与時の臓器内濃度
10 mg/kg 投与 (臓器による減少を算入)

	1時間後	3 "	8 "
肝	4.9 mcg/g	2.8	1.5
脾	2.7	2.5	1.1
腎	9.7	8.6	8.2
肺	2.5	2.8	1.0
筋	3.2	2.2	1.4
腸内容	82	238	713
血清	1.2mcg/ml	0.96	0.30

マウスに TC 50 mg/kg を経口投与したときの成績を比較の意味で、DOTC 標準曲線で読み取つて示すと、表 12 の如くで、DOTC 10 mg/kg 経口投与時とほぼ匹敵する数値を示した。

表 12 マウスに Tetracycline 経口投与時の臓器内濃度
50 mg/kg 投与

	30分後	1時間後	3 "
肝	0.85 mcg/g	1.9	0.45
脾	0.5	0.4	0
腎	0.55	1.1	0.43
肺	0.4	0.5	0
心		0.4	0.4
脳		0	0
血清	0.24mcg/ml	0.33	0

Doxycycline として測定

逆に DOTC 10 mg/kg 経口投与時の濃度と、TC 50 mg/kg 経口投与時の濃度を、ともに TC 標準曲線で表現すると、表 13、表 14 の如くになり、同様にほぼ匹敵する数値を示した。

10. 測定法について

前述した種々の測定法を用いて同一検体について検討した成績のうち、重層法において試験菌を変えた場合の比較は表 15 の如くで、大差を認めなかつた。カップ法との比較では表 16 の如くで、いくぶんの差の認められる場合もあった。一般にカップ法で酸性メジウム下に測定したときのほうが測定値が高値を示すようであつた。

11. ヒトに投与したときの血中・尿中・便中濃度

DOTC を初日 400 mg 分 2、次回より 200 mg 分 2 宛ヒトに経口投与したとき、逐日一定時(1分服用後 2時間の時点)採血による血中濃度は図 13 の如くで、個人差はみとめられるが、有効濃度のよく維持されるのを認めることができた。

表 13 マウスに Doxycycline 経口投与時の臓器内濃度
10 mg/kg 投与

	1時間後	3 "	8 "	24 "	48 "
	mcg/g				
肝	1.8	1.0	0.48	0	0
脾	1.2	1.1	0.43	0	0
腎	2.2	2.0	1.9	0	0
肺	1.7	1.9	0.65	0	0
心	1.0	1.3	0.55	0	/
脳	0	0	0	0	/
子宮	1.8	2.1	1.0	0	/
筋	1.4	0.95	0.6	0	/
腸内容	17.5	53	170	0.83	0
血清	1.64	1.24	0.4	0	0

TC として測定

表 14 マウスに Tetracycline 経口投与時の臓器内濃度
50 mg/kg 投与

	30分後	1時間後	3 "
肝	3.6 mcg/g	11	1.2
脾	1.4	1.1	0
腎	1.6	5.3	1.1
肺	1.0	1.3	0
心		1.1	1.1
脳		0	0
血清	0.6 mcg/ml	1.1	0

TC として測定

0: 測定不能

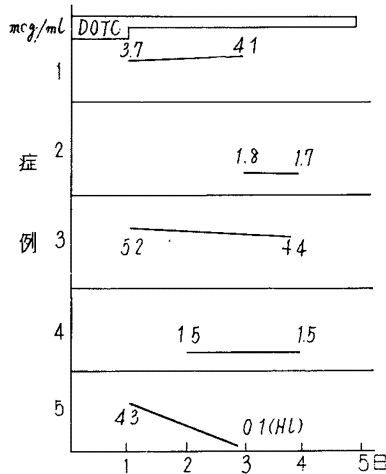
表 15 Doxycycline 濃度の測定法による相違
pH 7.2 M/15 磷酸緩衝液希釈, 重層法による比較

試験菌	Staph. 209P	B. cereus	Sh. fl. 1b	
マ	肝	1.4mcg/g	1.15mcg/g	1.1mcg/g
	腎	0.96	0.82	0.92
ウ	肺	2.7	2.7	2.7
	便	0.74	0.52	0.8
ス	筋	1.7		1.25
	肝	0	0.6	
家	肺	2.9	3.4	
	髄液	0.07	0.05	
兎	血清	0.42	0.57	
	血清	0.39	0.45	

表 16 測定法による成績の相違 (Doxycycline)

方 法	重 層 法	カ ッ プ 法	
試 験 菌	<i>Staph. aur.</i> 209 P	<i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 9634	
希 釈 液	1/15 M 磷酸緩衝液 pH 7.2	血清緩衝液 pH 4.5	
検 体	家兎血清 1	1.2 mcg/ml	1.4 mcg/ml
	2	0.51	0.62
	3	0.31	0.52
	4	0.24	0.35
	5	0.35	0.34
	肝	0.16	0.27
	脾	0.16	0.26
	腎	5.3	6.1
	肺	1.55	1.75
	心 筋	0.22	0.86
子 宮	0.19	0.28	

図 13 Doxycycline 投与時の血中濃度
初日 400 mg 次日より 200 mg 分 2



このときの尿中濃度を 24 時間蓄尿について測定した成績は図 14 の如くで、20~200 mcg/ml の濃度を示し、投与終了後 2 日目の尿においてもかなりの高濃度を認めた。尿中排泄量・排泄率は図 15 の如くで、個人差はあるがだいたい 10~50% の排泄率を示した。

便中濃度について測定した成績は図 16 の如くで、20~200 mcg/g の濃度を示した。

12. 糞便内菌叢の変動

DOTC 経口投薬時の菌叢の変動は図 17 の如くで、*E. coli* の持続排菌をみとめるもの 4 例中 3 例で TC 耐

図 14 Doxycycline 投与時の尿中濃度
(24時間蓄尿)
初日 400 mg 次日より 200 mg 分 2

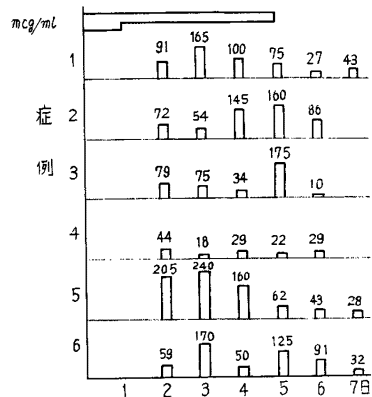


図 15 Doxycycline 投与時の尿中排泄
初日 400 mg 次日より 200 mg 分 2

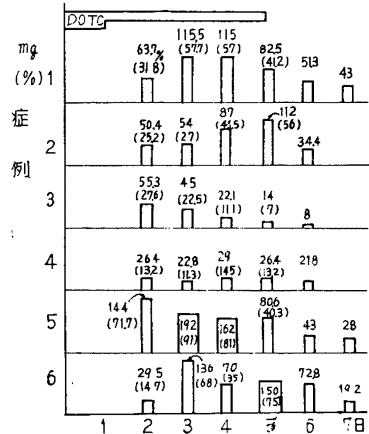
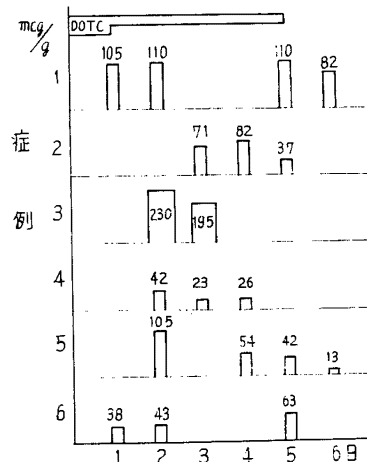


図 16 Doxycycline 投与時の便中濃度
初日 400 mg 次日より 200 mg 分 2



性を思わせた。また全例に *Proteus* の出現を認めたことは従来の成績と同様であつた。

附. 臨床使用小経験

ここには7例の腸炎に使用した成績に止めるが、表17の如くで、サルモネラの2例では排菌は一旦消失したが、再排菌をみとめて無効、しかし他の5例では全例臨床症状の軽快をみとめ、腸炎ビブリオでは投与翌日に菌の消失をみ、すべて有効と判定された。

III. 考 察

DOTC は TC に比して5ないし10倍血中濃度の上昇をみとめるとされていたが、われわれの成績で、マウスの臓器内濃度測定の結果でみると、この事実は確認されたといえよう。逐日採血による血中濃度が十分維持されていたこともこの裏付けとならう。また動物実験で8時間後までかなりの臓器内濃度がみとめられることは特徴的で、半減期の長いためと思われる。われわれの行なつた 10 mg/kg という投与量は、ヒトの初回量、即ち 400 mg を成人に投与したときの 6~8 mg/kg にほぼ相似した量であり、この投与量で臓器内濃度は黄色ブド

ウ球菌の多くのものの MIC 値を越えていることが知られた。グラム陰性桿菌においては、感受性菌といえども MIC 値は 6.3~12.5 mcg/ml 程度のものが多く、この線までの上昇は達成されず、さらに投与量の増加をはじめとする考慮が望まれる。

また、家兎における血中濃度測定時に経験した著明な個体差は現在のところ説明しえないが、全く血中濃度を測定しえないもののあることは、ヒトにおいても程度の差こそあれありうることを考えられ、臨床効果発現に疑いのあるときなどには、随時血中濃度を測定してみることが、正しい化学療法を行なううえに、ぜひ望ましいことがうかがわれる。

従来より抗生物質が臓器ホモジネートとの接触によって直ちにかなりの力価の低下を来すことが知られているが、DOTC においても同様であつた。藤本助教教授らはこの点に注目し、補正值として換算した成績を算出しておられるが、この現象が測定操作などに由来する力価の可逆的低下を意味するものであれば、実際に生体内の各臓器の罹患の場合において働く濃度は換算値を保持していることとならう。今後の臨床成績などから解答がえられるかもしれない。TC ではこのホモジネートとの接触による力価の減少は少なくこの点を加味した値を比較すれば、その開きは一層大となり、組織内濃度の差は倍に止まらないであろう。この力価の減少は一般に肝、腎において著しく、臓器に存する酵素の作用であることがもつとも推定される。この見地からみれば、この力価低下の現象は不可逆的变化であろう。従来の方法によって測定された値が主として実効を発揮するものと推定されるが、臓器ホモジネートにおいてうける酵素の作用と、ホモジネートとしない臓器においてうける酵素の作用とは同一でないであろうから、この点に関してはなお今後の解明を要すると思われる。

濃度測定に関して、米国では酸性メジウム下に行なうことがよい結果をうるとして⁶⁾ すすめられているが、わ

図 17 Doxycycline 経口投与時の糞便内菌叢の変動

		Doxycycline												
		0			1			2			3			
例	1	<i>E. coli</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		<i>Klebsiella</i>	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		<i>Ent. coc.</i>	*	—	*	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		<i>Salm.</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2		<i>E. coli</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		<i>Proteus</i>	+	—	*	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		<i>Morganella</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		<i>Salm.</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3		<i>E. coli</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		<i>Morgan.</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		<i>Proteus</i>	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4		<i>E. coli</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		<i>Ent. coc.</i>	*	—	*	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		<i>Proteus</i>	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		<i>Vibrio</i>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

表 17 Doxycycline 臨床使用小経験——腸炎に対して

症例	年令	性	起炎菌	使用量	入院時		解熱日数	便性回復	菌消失	再排菌	効果	
					体温	便回数						
	26 j	♂	<i>Salm. E₁</i>	400mg×1日 次いで 200mg×4日 経口投与	40°C	泥 2	1	4	1	了後4日目	—	
	72 j	♂	<i>Salm. B</i>		38.2	粘 類	2	3	3	了後4日目	—	
	25 j	♂	不 明		平 軟	2	/	1	—	—	+	
	40 j	♂	"		37.8	水 様	3	1	3	—	+	
	47 j	♂	<i>Vibrio parahem.</i>		37.7	" "	9	1	4	1	—	+
	18 j	♂	不 明		39.6	" "	5	2	3	—	+	
	25 j	♀	"		37.2	普	1	1	6	—	+	

れわれの行なつた従来よりの重層法で、中性メジウムで行なつた成績と、この米国法に従がったカップ法の成績では、あまり大きな相違はみとめられなかつたから、測定法の相違についてはとくに問題点はないように思われた。しかし子細は数値を比較すると、いくぶんの差がみとめられ、カップ法のほうが少しく高い傾向も看取された。

感受性測定において、米国の報告⁴⁾と同様に黄色ブドウ球菌の MIC 値が、TC 50~100 mcg/ml のいわゆる耐性菌においても 0.8~12.5 mcg/ml と感受性値の向上を来すことは本物質においてとくに注目すべきことであつて、同じ TC 系抗生剤として一括して感受性の問題を取扱うことが適当でないことを示唆している。ただ臨床的に TC 耐性で DOTC にかように感受性を示すブドウ球菌による感染症に対して、DOTC が所期の効果を発揮するという証拠は現在のところ明らかでないが、検討される価値があるものと思われる。グラム陰性桿菌においては、ブドウ球菌のときのような優秀性は見出し難いようであり、むしろ DMCT の MIC 値がややすぐれていることは米国の成績⁶⁾と同様であり、従来の TC と同等と考えられよう。

金属イオンによる不活化が TC に比して少ないことが報せられていたが、われわれの成績もこれに一致した。血清蛋白結合率についての報告では、25~31%⁵⁾、78%¹⁾、70%³⁾、93%⁶⁾などの種々の値が報告されているが、われわれの成績では 50~61% を示した。測定法、血清の動物種などによる相違もあり、その意義についても議論のあるところであり、検討を要しよう。

DOTC は脂溶性が高く、このため組織内でより多く集積され、遊離型血中濃度がやや低く出るという報告⁷⁾もある。血中濃度測定において遊離型と蛋白結合型とを別々に測定することにより、結合率の大きい DOTC では遊離型の低いわりには、総体の血中濃度は TC 剤中最高値に達しようという。

本剤は半減期が長く、臨床使用にさいして副作用発現の折、やや取扱いに不便と思われる点がないではないが、投薬量が比較的少量であるため副作用そのものも発現率が低下することが考えられる。われわれの臨床例は腸炎のみであつて、血中濃度の維持の良好な点については十分確認されたが、ひろく論ずるには例数も不足であつて結論的なことは差控えたい。さらに症例を増し、全身的なさらに重篤な感染症に対する治療効果の発揮の状況を知つて、真の評価がされるべきであらう。

IV. 結 論

新抗生物質 Doxycycline (DOTC) について 2, 3 の基礎的臨床的検討を行ない、次の成績をえた。

1. 黄色ブドウ球菌の DOTC に対する感受性値測定により、多くの株が 0.1 mcg/ml ないしそれ以下の MIC 値を示した。TC に対し 50~100 mcg/ml 以上の MIC 値を示す株も、DOTC に対して 0.8~25 mcg/ml とかなりすぐれた MIC 値を示した。種々のグラム陰性桿菌の MIC 値は TC とたいした差をみとめなかつた。
2. 赤血球吸着は大であつた。
3. セロファン嚢透析による血清蛋白結合率は 50~61% であつた。
4. Ca および Mg イオンによる不活化をうけることが他の TC 剤に比してかなり少なかつた。
5. 家兎に 10 mg/kg 経口投与時の血中濃度は個体差をみとめたが、約 8 時間後まで検出可能で、ピーク値は 1 時間後にあり、0.5 mcg/ml 程度であつた。尿中排泄の模様は個体差が大であつて、一定の傾向を認めなかつた。
6. 5. における家兎の臓器内濃度では腎、肝、肺、脾の順にピーク値をみとめた。
7. ラットに 10 mg/kg 経口投与時の臓器内濃度のピーク値は肝、腎、肺、脾、心の順であつた。
8. マウスに 10 mg/kg 経口投与時の臓器内濃度のピーク値は、腎、子宮、肺、肝、心、筋の順であり、血中濃度を上廻る値をえた。TC 50 mg/kg 経口投与時の臓器内濃度を DOTC 用標準曲線で表現したところ、ほぼ相似した数値を示した。
9. DOTC 濃度測定法の相違の測定値におよぼす影響について検討したが、大差をみとめなかつた。
10. ヒトに DOTC 経口投与時の逐日定時採血による血中濃度はよく維持されていた。尿中排泄もかなりの率におよんだ。便中濃度は 20~200 mcg/g を示した。便中菌叢の変動の模様をみると、*E. coli* の持続的検出、*Proteus* の出現をみとめた。

附、われわれの臨床使用小経験では、腸炎 7 例に投与したに止まつた。

薬剤を提供された台糖ファイザー K.K. に感謝する。

References

- 1) ENGLISH, A. R.. α -6-Deoxyoxytetracycline, I. Some biological properties. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 122 (4): 1107~1112, 1966
- 2) ENGLISH, A. R. & Lynch, J. E.. α -6-Deoxyoxytetracycline, II. Activity in chemotherapeutic studies in the mouse. *Ibid.* 124 (2): 586~591, 1967
- 3) ENGLISH, A. R.. α -6-Deoxyoxytetracycline, III. Total and unbound antibiotic serum concentrations after oral administration to mice. *Ibid.* 126 (2): 487~491, 1967
- 4) ISENBERG, H. D.: *In vitro* activity of doxycy-

- cline against bacteria from clinical material. Applied Microbiology 15(5): 1074~1078, 1967
- 5) FABRE, J., PITTON, J. S., & KUNZ, J. P.: Distribution and excretion of doxycycline in man. Chemotherapia 11: 73~85, 1966
- 6) ROSENBLATT, J. E., BARRETT, J. E., BRODIE, J. L. & KIRBY, W. M. M. Comparison of *in vitro* activity and clinical pharmacology of doxycycline with other tetracyclines. Antimicrob. Agents & Chemoth. p. 134~141, 1966
- 7) SCHACH VON WITTENAU, M. & YEARY, R.: The excretion and distribution in body fluids of tetracyclines after intravenous administration to dogs. J. Pharm. & Exp. Ther. 140: 258~266, 1963
- 8) SCHACH VON WITTENAU, M. & DELAHUNT, O. S.: The distribution of tetracyclines in tissues of dogs after repeated oral administration. *Ibid.* 152 (1): 164~169, 1966

STUDIES ON PHARMACOKINETICS OF ANTIMICROBIAL AGENT

—ON DOXYCYCLINE—

OSAMU KITAMOTO, KAZUFUTO FUKAYA & GEN-ICHI TOMORI

The Department of Internal Medicine, The Institute of Medical Science, The University of Tokyo.

(Director: Prof. OSAMU KITAMOTO)

On a new tetracycline derivative, doxycycline (abbreviated as DOTC) several investigations were performed and the following results were obtained.

1. A majority of *Staphylococcus aureus* showed the M. I. C. values of 0.1 mcg/ml or more against DOTC. Those showing M. I. C. values of more than 100 mcg/ml to TC also showed M. I. C. of 0.8 to 25 mcg/ml against DOTC. Various gram negative bacilli had almost equal M. I. C. values against TC and DOTC.
2. DOTC had strong adsorption to red blood corpuscle.
3. The serum protein binding rate using cellophane bag dialysis was calculated to be 50 to 61%.
4. The inactivation of DOTC by Ca and Mg ion was markedly less than that of other tetracyclines.
5. After oral administration of DOTC to rabbits in dose of 10 mg/kg the serum concentration varied very much in each individual, being detectable till 8 hours and the peak level was 0.5 mcg/ml at one hour on the average.
6. Urinary excretion showed also great variations, and there was no definite tendency. The peak values of tissue level ranked in the order as kidney, liver, lung and spleen, each exceeding serum level.
7. The same kind of experiments using rats and mice showed similar pattern of DOTC distribution.
8. The values of various organ level following oral administration of TC in dose of 50 mg/kg to mice were comparable to that of DOTC 10 mg/kg.
9. On clinical applications, serum level taken at the fixed time on successive days was maintained fairly high and urinary excretion in the urine collected each 24 hours was high as well. Fecal concentration ranged from 20 to 200 mcg/g.