

比しすぐれた値を示した菌株が認められたが、表1、図3、図4のごとく、*E. coli*, *Klebsiella*, *Cloaca*, *Pseudomonas*, *Citrobacter* などの Gram 陰性桿菌に対しては、本剤と TC の MIC はほぼ同じ値を示し、両剤の間に明らかな交叉耐性が認められた。

図 1 TC との交叉耐性

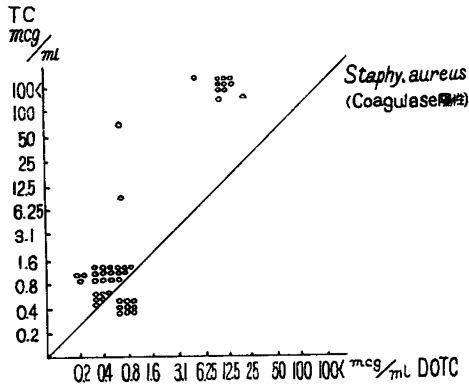


図 2 TC との交叉耐性

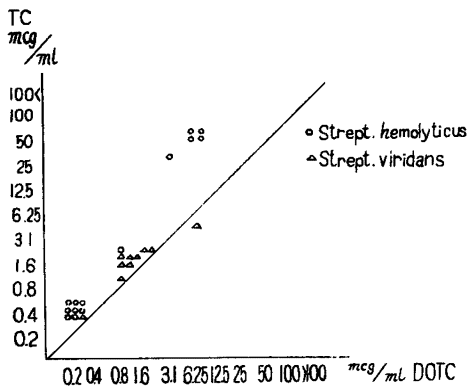


図 3 TC との交叉耐性

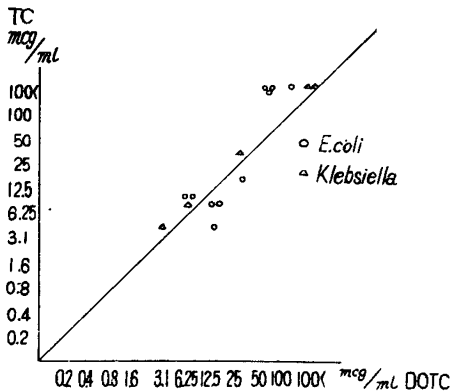
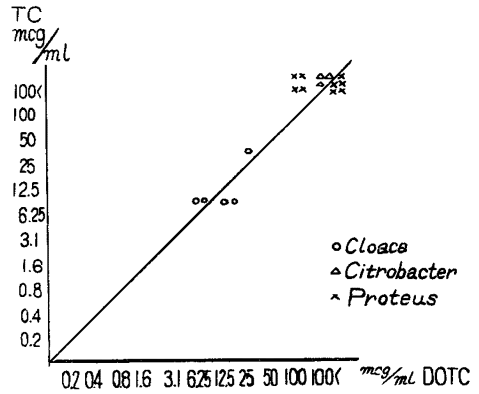


図 4 TC との交叉耐性



II. 血中濃度ならびに尿中排泄

〔実験方法〕

健康成人男子 5 例に DOTC 200 mg を早朝空腹時に内服せしめ、1、3、12、24、48 時間後の血中濃度ならびに、0～12 時間、12～24 時間、24～48 時間の尿中濃度を測定した。測定法は溶連菌 Cook 株を被検菌株とした鳥居の重層法によつた。この際血中濃度測定用の標準曲線作製には本剤を馬血清希釈により、尿中濃度測定には pH 7.4 磷酸緩衝液はより本剤を希釈して標準曲線を作製した。尿は全て pH 7.4 磷酸緩衝液で 5 倍に希釈して濃度測定をおこなつた。

〔実験成績〕

表 2、図 5 のごとく、体重 60 kg 以下の 3 例の血中濃度の平均値は、1 時間 0.64 mcg/ml、3 時間 4.1 mcg/ml、12 時間 3.1 mcg/ml、24 時間 0.8 mcg/ml、48 時間 0.2 mcg/ml であり、体重 80 kg 以上の 2 例の平均値はそれぞれ 0.3 mcg/ml、0.7 mcg/ml、0.36 mcg/ml、0.1 mcg/ml、0 mcg/ml であつた。すなわちほとんどの例で

図 5 血中濃度

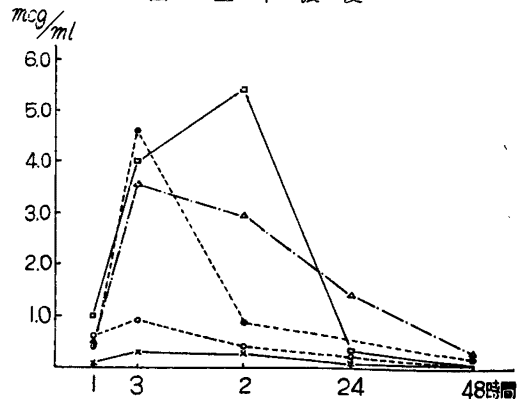


表 2 血 中 濃 度

| 症 例 | 体 重 | 時 間 | 濃 度 | | | | |
|---------------|-------|-----|------------|------------|-------------|-------------|----------|
| | | | 1 時 間 | 3 時 間 | 12 時 間 | 24 時 間 | 48 時 間 |
| A | 80 kg | | 0.6 mcg/ml | 0.9 mcg/ml | 0.36 mcg/ml | 0.12 mcg/ml | 0 mcg/ml |
| B | 85 | | 0.058 | 0.36 | 0.36 | 0.05 | 0 |
| A, B の 平 均 | | | 0.33 | 0.63 | 0.36 | 0.09 | 0 |
| C | 60 | | 0.52 | 3.6 | 3.0 | 1.4 | 0.22 |
| D | 58 | | 0.96 | 4.0 | 5.4 | 0.15 | 0 |
| E | 56 | | 0.46 | 4.6 | 0.9 | — | 0.18 |
| C, D, E の 平 均 | | | 0.64 | 4.1 | 3.1 | 0.8 | 0.2 |

表 3 尿 中 排 泄 量

| 症 例 | 体 重 | 時 間 | 排 泄 量 | | | | | 回 収 率 |
|------------|-------|-----|---------|---------|----------------|---------|---------------|--------|
| | | | 0 ~ 12 | 12 ~ 24 | 0 ~ 24 の回収率 | 24 ~ 48 | 0 ~ 48 の合計 | |
| A | 60 kg | | 31.5 mg | 3.85 mg | 17.5 % | 2.9 mg | 38.25 mg | 19.0 % |
| B | 80 | | 7.35 | 2.98 | 5.0 | 5.4 | 15.73 | 7.9 |
| C | 85 | | 2.6 | 7.7 | 5.0 | 9.75 | 20.05 | 10.0 |
| B, C の 平 均 | | | 5.0 | 5.4 | 5.0 | 7.6 | 17.9 | 9.0 |

3時間目に最高値を示し、60 kg 以下の例では48時間後もある程度の血中濃度を示した。

尿中排泄量は上記5例中3例で血中濃度と同時に測定し、表3のごとく体重80 kg以上の2例の24時間迄の平均排泄量は10.3 mgで摂取量の5.0%，48時間迄では17.9 mg (9.0%)であり、60 kgの例では24時間迄に35.35 mg (17.5%)，48時間迄に38.25 mg (19.0%)であった。

III. 血清蛋白との結合状況

〔実験方法〕

本剤と血清蛋白との結合状況を超遠心法により検討した。本剤200 mgを内服した3時間後の人血清2検体ならびに5 mcg/ml および2 mcg/mlの馬血清溶液を15時間55,000 rpm 超遠心して結合率を測定し、DOTCのそれを比較検討した。測定法は超遠心後上清より約半分は無色透明であり、この蛋白量はビュレット法で検出不能で殆んど零と考えられる。従がつて原血清薬剤濃度からこの上清中の薬剤濃度を減じた値が血清蛋白と結合している薬剤の濃度と考えられる。従がつて薬剤の血清蛋白結合率は次の式によつて求められる。

$$\text{結合率(\%)} = \frac{\text{原血清薬剤濃度} - \text{上清中薬剤濃度}}{\text{原血清薬剤濃度}}$$

薬剤濃度の測定法は、Cook株を被検菌株として鳥居の

重層法によつた。この際原血清薬剤濃度測定用の標準曲線作製には本剤を馬血清希釈により、上清中薬剤濃度測定用には pH 7.4 磷酸緩衝液希釈により標準曲線を作製し濃度測定を行なつた。

〔実験成績〕

以上のようにして得られた各濃度の血清蛋白結合率は表4のごとく、DOTC 0.9 mcg/ml, 0.36 mcg/ml の人血清では93.3%，94.4%であり、5 mcg/ml, 2 mcg/ml の馬血清ではそれぞれ96.2%，97.5%であった。一方、TCの結合率は5 mcg/ml, 2 mcg/mlの馬血清溶液でそれぞれ59.6%，79.2%であり、DOTCはTCに比し高率に血清蛋白と結合することが認められた。

表 4 血清蛋白との結合率

| 薬 剤 | 血 清 | 濃 度 | 結 合 率 |
|------|-------|------------|--------|
| DOTC | 人 血 清 | 0.9 mcg/ml | 93.3 % |
| | | 0.36 | 94.4 |
| | 馬 血 清 | 5.0 | 96.2 |
| | | 2.0 | 97.5 |
| TC | 馬 血 清 | 5.0 | 59.6 |
| | | 2.0 | 79.2 |

表 5 臨 床 効 果

| 氏 名 | 年 | 性 | 病 名 | 起 因 菌 | 投与日数 | 効 果 | 副 作 用 |
|-------|----|---|----------|------------------------|------|------|-------------|
| O. K. | 57 | 女 | 慢性胆嚢炎 | ? | 7 | 無 効 | のどがやけつく |
| S. T. | 25 | 女 | 腺窩性アングーナ | ? | 7 | 無 効 | 胸がしめつけられる |
| S. K. | 20 | 女 | 急性気管支炎 | ? | 4 | 無 効 | (-) |
| M. Y. | 70 | 男 | 慢性気管支炎 | ? | 4 | 無 効 | 胃 痛 |
| F. I. | 53 | 女 | 慢性気管支炎 | ? | 4 | やや有効 | 胃 痛 |
| U. B. | 60 | 男 | 急性気管支炎 | ? | 7 | 著 効 | 胃 痛 |
| M. M. | 36 | 男 | 腺窩性アングーナ | ? | 7 | やや有効 | (-) |
| I. Y. | 20 | 男 | 急性気管支炎 | ? | 7 | やや有効 | 異常発汗 |
| N. Y. | 66 | 男 | 腎盂腎炎+肝硬変 | <i>E. coli</i> | 6 | やや有効 | GOT, GPT 上昇 |
| O. Y. | 33 | 女 | 急性気管支炎 | ? | 7 | 有 効 | (-) |
| K. M. | 60 | 男 | 気管支炎+結核 | <i>Neisseria</i> | 7 | 不 明 | (-) |
| F. Y. | 15 | 男 | 気管支拡張症 | <i>Pseudomonas</i> | 7 | 無 効 | (-) |
| A. H. | 58 | 男 | 気管支炎+結核 | <i>Strept. hemoly.</i> | 7 | 無 効 | (-) |
| S. I. | 60 | 男 | 気管支炎 | <i>Neisseria</i> | 7 | 有 効 | (-) |
| D. F. | 58 | 女 | 腎盂腎炎 | <i>E. coli</i> | 10 | 有 効 | (-) |

IV. 臨 床 的 研 究

DOTC を初日 1 日 200 mg, 翌日より 1 日 100 mg を 1 日 1 回連日投与して治療効果ならびに副作用について検討をおこなった。

対象患者は表 5 のごとく急性気管支炎 7 例, 慢性気管支炎 3 例, 腎盂腎炎 2 例, 腺窩性アングーナ 2 例, 慢性胆嚢炎 1 例の計 15 例である。投与日数は 4~10 日である。薬剤はいずれも食後に内服せしめ, 8 例は牛乳とともに投与した。本剤投与による臨床効果の判定は, 咳嗽・喀痰・咽頭痛などの自覚症状の改善, 血沈・白血球数・胸部理学的所見などの他覚所見の改善により判定した。

その結果有効と認められたものは急性気管支炎 4 例, 慢性気管支炎 1 例, 腎盂腎炎 2 例, 腺窩性アングーナ 1 例の計 8 例で約半数が有効であった。

副作用としては, 胃痛 3 例, 異常発汗 1 例, のどがやけつく 1 例, 胸がしめつけられる 1 例が認められたが, 血中濃度測定の際, 健康男子 5 例に早朝空腹時に本剤 200 mg を内服せしめた際には全例に悪心を認め, うち 1 例は嘔吐を認めた。従がつて本剤は空腹時に投与した場合には高頻度に胃障害が認められるので, 食後に投与することが望ましいと考えられる。また本剤を投与した 8 例の患者で, 治療前後に肝機能, 末梢血検査, 検尿を行なったところ, 腎盂腎炎+肝硬変の 1 例において, GOT, GPT, TTT, クンケルの値が, 治療 7 日後に軽度の上昇を示したが, 本剤中止後速やかにこれらの値は

低下した。このように肝機能障害が認められる症例には, 本剤の投与は慎重に考慮することが必要である。

V. 総 括

1. *Staphylococcus aureus*, *Strept. hemolyticus*, *Strept. viridans* に対しては本剤は TC に比しすぐれた抗菌力を示し, 特にこの傾向は感受性の低下した菌株に明らかであった。

2. *E. coli* などの Gram 陰性桿菌に対しては, 本剤は TC とほぼ同じ抗菌力を示した。

3. 健康成人男子に本剤 200 mg を早朝空腹時に内服せしめ血中濃度を測定したところ, 3 時間で最高値に達し, その値は 0.36~4.6 mcg/ml に達し, 24 時間後になお 1.4 mcg/ml の濃度を保った例も認められた。

4. 24 時間の尿中排泄量は, 10.3~35.4 mg で, その回収率は 5~17.5% で, 尿中からの排泄はさして多くない。

5. 血清蛋白との結合状況は超遠心法によれば, 90% 以上で TC に比し高率に血清蛋白と結合することが認められた。

6. 本剤を急性気管支炎, 腎盂腎炎などに投与し, その臨床効果を検討したところ約半数に有効であった。

7. 副作用としては, 空腹時に投与せしめるとかなり高率に胃障害が認められ, また肝障害患者に投与したところ, 肝障害の悪化が認められた。従がつて本剤は食後に投与せしめる方が副作用が少なく, また肝障害患者に対しては本剤の投与は慎重に考慮することが必要である。

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

JIRO GOMI, TERUO AOYAGI, HAJIME TOMIOKA, MASAHARU OANA,
YUKITAKA YOSHIMURA, YOSHIZO MITSUNO, KEN KAWAI,
YOSHIHITO YAMADA, YOSHIHIRO YAMADA & TAKAYASU TAKESHITA

The Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University

The sensitivities of 50 strains of *Staph. aureus* to doxycycline, 14 strains of *Strept. hemolyticus* and 10 strains of *Strept. viridans* were measured by the plate dilution method. The MIC to these gram positive cocci was superior than that of TC.

The sensitivities to gram negative bacilli was almost equal to that of TC.

Blood levels and urinary recoveries following an oral administration of 200 mg of DOTC were measured by diffusion method. The maximum blood levels were obtained at three hours after oral administration and the average blood level was 2.7 mcg/ml. Effective blood levels were retained for 24 hours.

The urinary recoveries were average 24.7 mg (12.4%) in 48 hours.

The binding rate to serum protein measured by ultracentrifuge method was more than 90%.

Clinical effect: 12 patients of respiratory infections, 2 patients of pyelonephritis and 1 patient of cholecystitis were treated by DOTC and 8 out of 15 patients were improved by the treatment.