

Doxycycline の内科領域における使用経験

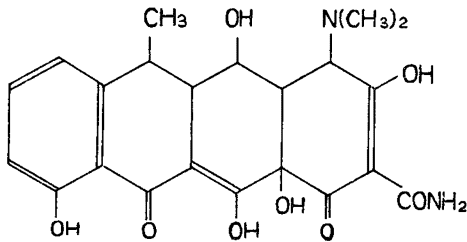
古屋暁一・国吉昭英 三沢 昶

国立東京第一病院内科

中村正夫

国立東京第一病院研究検査科

Doxycycline (α -6-Deoxy-oxytetracycline) は, Methacycline を水素化して得られた Tetracycline 系の新抗生物質で, 次の化学構造をもつ。



抗菌スペクトルは TC のそれとほぼ同様であるが, ブドウ球菌および大腸菌のある種の株に対しては, 発育阻止濃度が低いといわれる。また, 他の TC 剤にくらべ腸管からの吸収が良く, 半減期が長いため持続性がある。そのため, 1日1回の少量投与で有効であることが動物実験で知られている。組織への浸透力はかなり強い。

われわれは, 本剤の提供をうけ, 次の如き基礎ならびに臨床試験を行なったので報告する。

I. 試験管内抗菌力試験

1. 実験材料ならびに方法

使用菌株: 当院研究検査科において各種患者材料から

分離され, その疾患の原因菌と推定されたもののうち, グラム陽性球菌として *hemolytic Streptococcus* 11株, *Staphylococcus aureus* 50株, *Enterococcus* 11株, グラム陰性桿菌として *E. coli* 41株, *Klebsiella* 9株, その他 *Salmonella typhi*, *Pseudomonas*, *Rettingerella*, *Enterobacter* および *Citrobacter* について感受性を測定した。すべて新鮮分離株で, 分離後ハートインフュージョンカンテン培地に2~3代継代したものである。なお対照として *Staphylococcus aureus* 209P株についても同様に測定した。

MIC 測定方法: 日本化学療法学会標準法(案)にしたがい, 寒天平板希釈法を用いて行なった。

使用薬剤: Doxycycline(DOTC)および Tetracycline(TC)を用い, 両者の抗菌力を比較した。

2. 実験成績

1) グラム陽性球菌について: *hemolytic Streptococcus* について TC の MIC は最も感受性の高い菌株では 1.56 mcg/ml, DOTC は 0.39 mcg/ml の値である。即ち, DOTC の方が 2~4 倍高い感受性値を示す。この傾向は *Staphylococcus aureus* についても同様であるが, 最も感受性の高い株の MIC は両者とも 0.78 mcg/ml であった。しかし TC の MIC が ≥ 100 mcg/ml を示

表1 各種細菌に対する DOTC および TC の MIC の比較

		0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥ 100
<i>Streptococcus</i> (11株)	DOTC	4	4		3					
	TC			7	4					
<i>Staph. aureus</i> (50株)	DOTC		24	3	3	1	1	7	10	1
	TC		20	6		5				19
<i>Enterococcus</i> (11株)	DOTC		2	1			1	2	5	
	TC		1	1	1					8
<i>E. coli</i> (41株)	DOTC				2	7	8	4		20
	TC					1	11	6	1	22
<i>Klebsiella</i> (9株)	DOTC					3	2	1		3
	TC						3	3		3

図1 グラム陽性球菌の DOTC, TC 感受性の関係

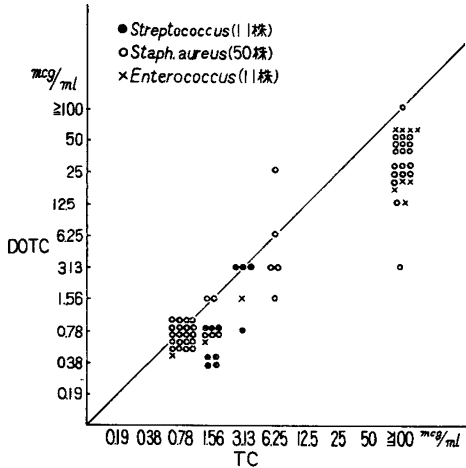
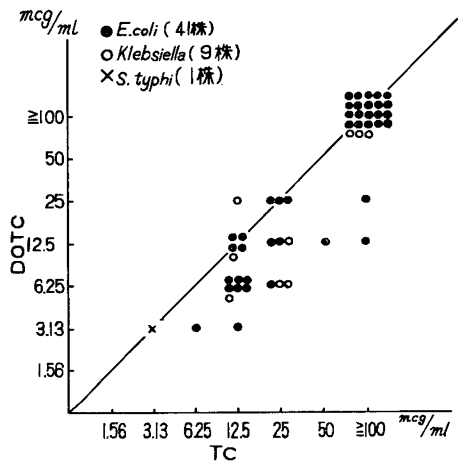


図2 グラム陰性桿菌の DOTC, TC 感受性の関係



す株が DOTC については 12.5 mcg/ml から 50 mcg/ml の間に認められ、この場合にも 2~4 倍の感受性値の上昇はみられるが、この程度の MIC を示す株が *in vivo* において DOTC 感受性となり得るか否かは疑問である。

2) グラム陰性桿菌についても *E. coli*, *Klebsiella* など同様の傾向を示し、DOTC の方が約 2 倍感受性が高いといえる。即ち、最も感受性の高い株の MIC は両薬剤に対しそれぞれ *E. coli* で 3.13 mcg/ml と 6.25 mcg/ml, *Klebsiella* で 6.25 mcg/ml と 12.5 mcg/ml の値を示しているが、*E. coli* 41 株中 DOTC の MIC が ≥ 100 mcg/ml の値を示す 20 株の耐性菌は TC と同じ耐性を示し、*Klebsiella* の場合も 9 株中 3 株は両薬剤に ≥ 100 mcg/ml の値を示す。即ち、グラム陽性、陰性いずれの菌も DOTC の方に感受性が高くあらわれる傾向

にあるが、その程度はグラム陽性菌の方が著明である。

Salmonella typhi 1 株についての成績は、DOTC, TC ともに 3.13 mcg/ml の MIC を示したが、その他のグラム陰性桿菌の *Rettingerella*, *Citrobacter*, *Proteus*, *Pseudomonas* および *Enterobacter* については、今回検査した範囲の菌に対し、両薬剤は、いずれも ≥ 100 mcg/ml の値を示し、感受性株は認められなかった。

II. 血中濃度ならびに尿中排泄について

a. 血中濃度

1. 実験方法

血中濃度測定法: Pfizer standard method に準じて行なった。即ち、試験菌として *Bacillus cereus var. mycoides* ATCC 9634 株を使用し、カップ法を用いて測定した。同時に DOTC 標準品について標準曲線を作製し、これに従がつて試料の阻止円の大きさから力価の判定を行なった。

被検者: 健康者 6 人について DOTC 投与前および投与後 1 時間, 3 時間, 6 時間, 12 時間 および 24 時間毎に採血した。1 例については 48 時間目にも採血した。

投与量: 6 例中 3 例は 1 日量 100 mg, 他の 3 名は 200 mg を経口的に投与した。

2. 実験成績

血中濃度が最高になる時間、およびその時の値はそれぞれの例によつて著しく異なるが、200 mg 投与群では最高値 2.2 mcg/ml を示し、100 mg 投与群では 3 例中 2 例は 1.2 mcg/ml であつたが、1 例は 2.1 mcg/ml の値を示した。最高値に達する時間は、多くの例では 3~4 時間であつたが、100 mg 投与の 1 例では 1 時間目すでに

図3 血中濃度

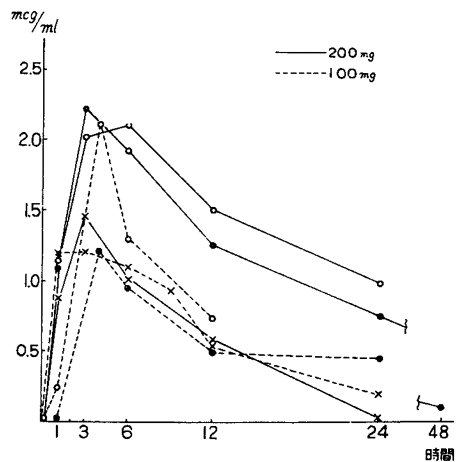


表2 内科領域各種感染症に対する Doxycycline の効果

No.	症 例	性	年 令	病 名	分 離 菌	DOTC投与法		臨 床 効 果	副 作 用	判 定	備 考
						1 日 (mg)	日数				
1	I. M.	M	16	気管支喘息 急性気管支炎	<i>Strept. virid.</i> <i>Neisseria</i>	100	7	咳嗽・喀痰減少, 発熱 消退, 喘息症状軽減	-	+	膿性痰消失
2	I. R.	F	31	急性気管支炎	<i>Strept. virid.</i> <i>Neisseria</i>	100	8	咳嗽・喀痰・咽頭痛持 続, 微熱存続	-	-	心因性素因?
3	Y. K.	F	61	高血圧症 急性気管支炎	上気道常在菌	100	10	発熱・白血球增多消退, 血沈改善	胃 不快 感	+	Na, Cl, K, BUN, GOT GPT, Al- P-ase 不変
4	T. H.	F	36	分娩 急性肺炎	<i>Staph. aureus</i> <i>Neisseria</i> <i>Candida alb.</i>	100	12	発熱・咳嗽・喀痰消退, 白血球增多正常化, 血 沈改善, 喀痰中菌交代	-	+	電解質} 不 肝機能} 変
5	M. S.	F	73	脳軟化症 気管支肺炎	上気道常在菌	200	14	解熱 (38.2°C→平熱) 胸部の所見改善, 血液 像改善, 血沈改善 (86/1h→30/1h)	-	+	
6	S. H.	F	40	気管支喘息 気管支肺炎	<i>Strept. virid.</i> <i>Neisseria</i>	200	5	発熱消退, 呼吸困難・ 咳嗽・喀痰減少および 消失	胃 痛	+	肝機能・ BUN不変
7	K. S.	M		慢性化膿性 気管支炎	<i>Hemophilus</i> (+) <i>Strept.virid.</i> (+) <i>Neisseria</i> (+)	200	10	咳嗽・喀痰減少, 喀痰 中 <i>Hemophilus</i> 消失, 血沈(70/1h→53/1h), W 10400(N62%) → 8000(N57%)	-	+	GOT,GPT LDH,BUN 正常
8	N. K.	F	32	急性肺炎	<i>Diplococcus</i> <i>Pneumoniae</i> (卅)	(初 200) 100	7	解熱, BSG改善(40/1h → 11/1h)白血球数正 常化(11200→7300)咳 嗽・肺炎菌消失	-	+	内服開始24 時間以内で 咳嗽・喀痰 消失
9	I. H.	M	64	気管支喘息 気管支肺炎	<i>Staph. epid.</i> <i>Strept. virid.</i> <i>Neisseria</i> (+) <i>Candida</i>	(初 200) 100	7	解熱(37.5°C→平熱) 咳嗽・喀痰減少 白血球增多正常化 (14700→9900)	-	+	内服3日後 から解熱 肝機能 BUN
10	S. Y.	F	58	腎盂腎炎	<i>E. coli</i> * (3.7×10^7)	100	7	発熱 膿尿消退 BUN 改善, 白血球(好中球) 增多正常化	-	+	肝機能 不変 *TC(-)
11	K. I.	M	38	無黄疸性肝炎 腎盂腎炎	(-)	200	10	発熱消退, 膿尿消退, 血沈改善	-	+	肝機能正常 化, BUN 不変
12	M. M.	F		急性腎盂腎炎 膀胱炎	<i>E. coli</i> (1.8×10^8 /ml)	200	10	発熱消退, 膿尿, 細菌 尿消失 (50-60/F→ 1/3-4F) 0. 頻尿	-	+	内服3日後 から症状消 退
13	A. N.	M	76	胆石症 (op) 胆管瘻	<i>E. coli</i> ** (2×10^8) <i>Klebsiella</i> **	200	6	分泌減少, 瘻閉鎖治癒 血清蛋白・A/G・Al-P- ase 改善	-	+	肝機能正常 化 BUN 不 変 **TC (卅)
14	S. F.	F	27	胆管炎	<i>E. coli</i> (卅) <i>Pseudomonas</i>	200 100	3 7	解熱 (3.85°C→平熱)	嘔 気	+	再発熱
15	H. S.	F	24	歯根炎 顎下リンパ腺 炎		100	5	疼痛, 腫脹消退 白血球增多正常化	嘔 吐	+	

最高値を示し, その後はむしろ低下する傾向を示したものもある。24時間後の成績では, 200 mg 投与群では3例中2例になお 0.75~1.0 mcg/ml の値を示し, 48時間

目に採血した1例の値は, なお 0.2 mcg/ml に認められた。しかし 200 mg 投与の他の1例では24時間目にはすでに血中に認められなかつたものもある。

b. 尿中排泄

血中濃度と同様な方法で尿中濃度を測定した4例について観察したが、個々の例によりかなりばらつきがあつた。しかしおよそ12時間回収率は18~20%, 24時間目回収率は24%であつた。

III. 臨床試験

内科領域で見られた各種感染症, すなわち, 呼吸器感染症9例, 胆道感染症2例, 尿路感染症3例, リンパ腺炎1例, 計15例にDOTCの単独投与を行なつた。表2に示したとおり, これらの感染症の大部分は何らかの既存疾患に合併しているので, 薬剤効果の判定は必ずしも容易ではないが, 感染症が関与する, もしくは関与すると推定される臨床症状および検査成績の推移から治療効果, [有効(++)(+), 無効(-)]を吟味判断した。DOTC(1カプセル100mg)投与(経口)は, 100mg/24hrs または100mg/12hrsで, 投与期間は5~12日である。

呼吸器感染症9例のうち, 喀痰から病原と推定される多量の細菌(肺炎菌, ヘモフィルス, 黄色ブドウ球菌それぞれ2例)が検出されたのは3例で, 他は上気道, 口腔内常在菌のみであるが, 有効8例, 無効1例であつた。無効の1例は無熱で刺激性咳嗽を主症状とする急性気管支炎で, 心因性素因も否定できない症例である。尿路感染3例中2例は, いずれも尿中に大腸菌を 10^{7-8} /ml検出し, 有熱患者であるが著効を認めた。他の1例(K.I.)は他の化学療法が先行し, 無黄疸性肝炎に合併した尿路感染症であるが, 発熱と血沈促進および膿尿を主徴とし, DOTCで症状の軽減とともに肝機能の改善が認められた症例である。

胆道感染の2例はいずれも胆管, 胆汁から大腸菌および他のグラム陰性桿菌の*Klebsiella*, *Pseudomonas*を検出し, DOTCにより何らかの効果が明らかに認められた症例であるが, あまり顕著とはいえない。

残りの歯根炎, 顎下リンパ腺炎の1例は原因菌不明であるが, 著明な臨床および検査所見の改善が短時日のうちに認められた。

以上を総合すると, 今回の15例では有効9例, かな

り有効5例, 無効1例となつたが, これらの数字は, 殊に内科領域で見られる基礎疾患に合併する感染症においては, 症例選択の影響を強くうけるのを常とするので, 引き続き向後の検討が必要である。

副作用は15例中4例に認められ, すべて胃症状であつた。即ち, 胃不快感, 嘔気, 嘔吐, 胃痛, 各1例ずつであるが, 内服開始1~2日後に発現する。内服試験篤志家において, 初回内服後数10分以内にかなり強い胃症状と頭痛を示した症例が経験された。

GOT, GPT, LDH, Al-P-ase, ZTT, TTTからみた肝障害, 尿所見, 尿量, 電解質からみた腎障害, 血液像からみた造血障害は経験されなかつた。

IV. 結 び

Doxycyclineの基礎ならびに臨床試験を行ない, 次の如き結果を得た。

1. MICでみた*hemolytic Streptococcus* および*Staphylococcus aureus*のDOTCに対する感受性はTCに対するそれにくらべ2~4倍高かつた。*E. coli* および*Klebsiella*もほぼ同様の傾向が認められたが, グラム陽性球菌ほどではなかつた。

2. ヒトに経口投与した場合の血中濃度のピークはおおよそ3~6時間にあり, 100mg投与ではおおよそ1~2mcg/ml, 200mg投与では1.5~2.5mcg/ml程度であるが, 持続性を示し, 12時間後にも前者で0.5~0.7mcg/ml, 後者で0.5~1.5mcg/ml程度に証明された。尿中排泄は比較的少なく, 回収は12時間で投与量の約1/5, 24時間で約1/4であつた。

3. 内科領域で見られた各種感染症においてかなり良い治療成績を示したが, 内服後に胃症状を訴える症例が約1/4に認められた。

文 献

- 1) Doxycycline シンポジウム: 第16回日本化学療法学会総会 昭和43年5月10日, 東京
- 2) 最小発育阻止濃度 (Minimum Inhibitory Concentration) 測定法の標準化について. *Chemotherapy* 16(11): 98~99, 1968

CLINICAL EXPERIENCES WITH DOXYCYCLINE IN INTERNAL MEDICINE

GYOICHI KOYA, AKIO KUNIYOSHI, AKIRA MISAWA & MASAO NAKAMURA

The Department of Internal Medicine and the Laboratory of Clinical Investigation
and Diagnostics, First Tokyo National Hospital

Laboratory and clinical studies on doxycycline gave the following results:

1) *Hemolytic streptococcus* and *Staphylococcus aureus* were 2~4 times more sensitive to DOTC than to TC as determined by their M. I. C. *E. coli* and *Klebsiella* also showed a similar tendency against these antibiotics though less marked than the gram (+) cocci.

2) The peak of blood level of the drug in patients was attained 3 to 6 hours after the oral administration. The maximum value was about 1 to 2 mcg/ml for 100 mg dose, 1.5 to 2.5 mcg for 200 mg. The high blood level was long lasting and the concentration was 0.5 to 0.7 mcg/ml in the former and 0.5 to 1.5 mcg/ml in the latter at 12 hours after the administration.

3) The antibiotic gave a fairly good effect against a variety of infections in the clinic of internal medicine. About one fourth of cases complained of gastric disturbances after oral application.