

Doxycycline の使用経験

中川圭一 可部順三郎・庄司文久

東京共済病院内科

横沢光博

東京共済病院臨床検査科

新しい TC 誘導体 Doxycycline (DOTCと略す) を臨床的に使用し、若干の基礎的検討をも加えたので、報告する。

I. コアグララーゼ陽性ブ菌および大腸菌に対する DOTC の感受性 (表 1, 2)

病巣由来のコアグララーゼ陽性ブ菌 50 株に対する DOTC と TC に対する感受性の比較は表 1 にみる如く

100 mcg/ml 以上の TC 耐性菌に対しては DOTC は 8 ~16 倍すぐれた MIC を示し、TC に対する MIC 1.6 mcg/ml 以下のものに対しては DOTC は 2 倍の抗菌力を示した。また PC-G, EM, LCM, KM に対する高度耐性菌に対しても DOTC は 4 ~8 倍強い抗菌力を示した。

病巣由来の大腸菌 50 株に対しては表 2 に示す如く DOTC は TC に比しやすすぐれた抗菌力を示した。

表 1 *Staphylococcus aureus* 50 株の各種薬剤感受性

薬 剤	209 P の MIC	最小発育阻止濃度 (MIC) mcg/ml											
		≥0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
DOTC	≥0.20	26	2	3				16	3				
TC	≥0.20	11	15	2	3								19
PC-G	≥0.20	2	8	3	4	5	4	5	3	5	2	9	
PE-PC	≥0.20	10	13	7	5	7	3	1	2	1	0	1	
MPI-PC	≥0.20	27	21	1	1								
AB-PC	≥0.20	8	1	1	8	10	1	2	6	8	3	2	
SM	0.78				25	2	2			7	2	12	
KM	0.39		21	17	2						3	7	
CP	3.13					15	30	1		4			
EM	≥0.20	28	1	1	1								19
LCM	0.39		28	9									13
CER	≥0.20	44	3	1	1		1						

表 2 *E. coli* 50 株の各種薬剤感受性

薬 剤	NIHJ の MIC	最小発育阻止濃度 (MIC) mcg/ml											
		≥0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	<100	
DOTC	1.56						1	11	13	4	7	14	
TC	3.13					1	1	18	4	1	1	24	
SM	6.25				1	5	5	1		1	14	23	
KM	12.5					1	10	35	4				
KDM	6.25				1	5	32	12					
CP	0.78				1		19	4					26
AB-PC	0.78				1	8	26	9	2				4
CB-PC	3.13				1	19	14	13	1				2
CER	6.25				1	8	30	8	1	1			1

表 3 DOTC 100 mg 投与時の血中濃度

症 例	血 中 濃 度 mcg/ml					
	1 時 間	2 時 間	3 時 間	6 時 間	12 時 間	24 時 間
1. 70才 ♂ 61 kg	2.30		0.86	0.86		
2. 58才 ♂ 50 kg	5.0			3.2	2.55	1.27
3. 54才 ♂ 74 kg	2.90		1.56	2.20	1.30	0.78
4. 59才 ♀ 36 kg	0.86	1.60	1.74	1.74	trace	trace
平 均	2.76	1.60	1.39	2.00	1.28	0.68
5. 70才 ♂ 61 kg	4.7		6.9	8.7	5.0	4.05

表 4 臨 床 成 績

症 例	病 名	1 日 投与量	投 与 数 日	検 出 菌	効果	備 考
1. 54才 ♂	慢性気管支炎	100 mg	10日	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	-	
2. 66才 ♂	肺気腫 気管支喘息	200 mg	7日	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	-	
3. 65才 ♀	慢性気管支炎 肺気腫	100 mg	20日	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i> <i>Staphyl. epid.</i>	+	喀痰量の減少
4. 47才 ♀	肺気腫 気管支喘息	100 mg	14日	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	+	喀痰量の減少 白血球の正常化
5. 52才 ♂	急性気管支炎 気管支喘息	100 mg	14日	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i>	±	
6. 49才 ♂	急性気管支炎 気管支喘息	200 mg	21日	<i>Strept. viridans</i>	+	喀痰量の減少 白血球の正常化
7. 56才 ♂	急性肺炎	200 mg	16日	<i>Neisseria</i> <i>Strept. viridans</i> <i>Haemophilus</i> sp.	+	X線所見の 改善
8. 51才 ♀	急性胆のう炎	200 mg	6日	投与前 胆汁培養(-) 投与後 <i>Staphyl. epid.</i>	±	
9. 70才 ♂	急性胆のう炎	200 mg	10日	投与前 胆汁培養せず 投与後 胆汁培養(-)	+	
10. 58才 ♂	慢性腎盂腎炎	100 mg ↓ 200 mg	7日 15日	<i>E. coli</i> (卅)	-	
11. 59才 ♀	急性腎盂腎炎	100 mg	8日	<i>E. coli</i> (卅)	+	投与後 尿培養陰性

II. DOTC 投与時の血中濃度 (表3)

4例の患者に DOTC 100 mg 投与時の血中濃度を溶連菌 (Cook 株) を用うる重層法で測定したところ表3の如く、その peak は 1.7~5.0 mcg/ml を示し、24時間後でも1例 trace であつたが 0.78~1.27 mcg/ml を示した。また第5例は 100 mg 宛 12時間毎に服用し、10日目に 100 mg 内服後 24時間まで途中内服せずに血中濃度を測定したところ、peak は 8.7 mcg/ml で 24時間後においても 4.05 mcg/ml と高濃度を示した。このことは症例によつては 100 mg 12時間毎の投与では蓄積作用があるものと思われる。また1例において胆汁中濃度を 100 mg 投与後 15時間で測定したところ 0.95 mcg/ml を示した。

III. 臨床成績 (表4)

呼吸器感染症 7例、急性胆のう炎 2例、腎盂腎炎 2例、計 11例に使用しその効果を観察した。投与量は 1回 100 mg で 12時間あるいは 24時間毎に投与し、投与期間は 6日~21日であつた。呼吸器感染症 7例中有効 4例、効果不明 1例、無効 2例で慢性気管支炎の有効例では喀痰量の著減が目立ち、急性肺炎では X線像の改善が速やかであつた。急性胆のう炎 2例中 1例有効であつたが、無効例は投与期間がやや短かつたためではないかと思われる。腎盂腎炎 2例中急性症の 1例には有効であつたが、慢性症の 1例には無効であつた。無効の 1例は腎石を伴う腎盂腎炎で、他の種々の抗生剤をくり返し用いたがいずれも無効であつた。

副作用は全例に全く認められなかつた。

結 語

TC の新しい誘導体である DOTC はブ菌に対する感受性は TC に比しかなりすぐれているが、大腸菌に対してはややすぐれている程度であつた。1回投与量 100 mg で従来の TC 製剤 250 mg 内服時に比し、まさるとも劣らない血中濃度がえられた。

臨床実験例は少数例であるので決定的なことはいえないが、従来の TC に比し劣らない成績をえた。また副作用は全例に認められなかつた。

以上の実験成績から、DOTC は少量の投与で十分な治療効果を発揮すると思われるので、従来の TC 製剤に代つて今後広く使用されるものと考えられる。

参 考 資 料

- 1) ENGLISH, A. R.: α -6-Deoxyoxytetracycline, I. Some biological properties. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 122: 1107~1112, 1966
- 2) WITTENAU, M. S. V. & YEARY, R.: The excretion and distribution in body fluids of tetracyclines after intravenous administration to dogs. J. Pharm. & Exp. Ther. 140: 258~266, 1963
- 3) FABRE, J., et al.: Distribution and excretion of doxycycline in man. Chemotherapia 11: 73~85, 1966
- 4) ROSENBLATT, J. E., et al.: Comparison of *in vitro* activity and clinical pharmacology of doxycycline with other tetracyclines. Antimicrob. Agents & Chemoth. p. 134~141, 1966

DOXYCYCLINE: LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION

KEIICHI NAKAGAWA, JUNZABURO KABE & FUMIHISA SHOJI

Department of Internal Medicine, Tokyo Kyosai Hospital

MITSUHIRO YOKOZAWA

Clinical Laboratory, Tokyo Kyosai Hospital

Doxycycline (DOTC), a new derivative of tetracycline (TC), was tested against 50 strains of *Staphylococcus aureus* (coagulase positive) and was found to be more effective than TC.

Nineteen strains of TC resistant organisms (MIC \geq 100 mcg/ml) were suppressed by less than 12.5~25 mcg/ml of DOTC. Five strains were inhibited between 0.4 and 0.8 mcg/ml.

DOTC also exhibited greater *in vitro* activity than TC against 50 strains of *E. coli* isolated from

the patients.

DOTC produced and sustained higher serum levels after oral administration of 100 mg than TC. This appeared adequate for treatment of most infections due to susceptible microorganisms.

DOTC was administered 100~200 mg daily for 6~20 days orally to 11 patients.

Six patients responded clinically and / or bacteriologically to treatment: the diagnosis were 7 cases of respiratory infection including acute pneumonia, chronic bronchitis and infectious asthma, 2 cases of acute cholecystitis and 2 cases of pyelonephritis in acute and chronic phase.

Response of 2 cases were unsatisfactory.

DOTC was well tolerated. No side effect was seen.

It was concluded that DOTC has the advantage as improved TC of once-daily administration, which is therapeutically effective.