

mcg/ml と他剤より MIC 値が低い方に寄っている。

3) 双球菌

DOTC は 0.2 mcg/ml 1株, 0.78 mcg/ml 2株で TC は 0.78 mcg/ml~12.5 mcg/ml にあり同様に MIC 値が TC の方がより低い。

4) グラム陰性桿菌

各 TC 製剤共 3.13 mcg/ml~12.5 mcg/ml に山があり, 各製剤間に MIC 値での差は殆んどみられない。

5) 嫌気性菌

球菌では TC については 0.78 mcg/ml~12.5 mcg/ml に分布していたが, DOTC は全て 0.78 mcg/ml で幾分 MIC 値が低い方によっている。桿菌は 0.39 mcg/ml~1.56 mcg/ml の間にあり殆んど差はみられない。

2. 一般臨床材料分離菌 (表 2)

1) ブドウ球菌

39 株中 23~25 株が 0.39 mcg/ml に分布し, 25 mcg/ml 以上の耐性株は, 各 TC 製剤共 5~7 株で, TC と比較すると DOTC は 1~2 段階 MIC 値が低い方に寄っている。

2) 大腸菌

19 株の各 TC 製剤間において特に MIC 値で著しい差は認められない。

3. 胆汁分離菌 (表 3)

球菌は 1 株のみで TC に 50 mcg/ml であつたが, DOTC には 3.13 mcg/ml と明らかに DOTC の方が MIC 値が低い。

桿菌については, TC が 0.2~100 mcg/ml に広く散らばっているのに対し DOTC では 7 株中 6 株が 0.39 mcg/ml 以下に分布しており, DOTC の方が MIC 値が低い。

4) 血液分離菌 (表 4)

TC は, 6 株中 3 株が 100 mcg/ml であつたのに対し, DMC-TC では, 25 mcg/ml と低い方に片寄り, DOTC では更に 3.13 mcg/ml と片寄っている。

5. DOTC と各種 TC 製剤間の交叉耐性

1) DOTC と TC (図 1, 2, 表 2)

TC に 50 mcg/ml 以上の株は, 気管痰分離株ではグラム陰性桿菌 4 株および黄色ブドウ球菌 1 株であり, DOTC に対してはグラム陰性桿菌は 6.25 mcg/ml および 12.5 mcg/ml 各 1 株と, TC より良好な感受性を示すが, TC, DOTC 共に 50 mcg/ml 以上の株もみられ, 交叉耐性がみられる。臨床材料分離黄色ブドウ球菌でも 100 mcg/ml 以上の 5 株は DOTC に対し 25 mcg/ml であり, 大腸菌においても一部交叉耐性がみられる。

嫌気性菌については, 血液分離桿菌および胆汁分離桿菌に, TC は 100 mcg/ml であるが DOTC には, 3.1 mcg/ml

表 2 臨床材料分離菌の各種 TC 製剤に対する感受性

菌種	薬 剤	MIC mcg/ml											Total			
		<0.1	0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50		100	100<	
Staphylococcus aureus	DOTC					25	2	5		1	1	5				39
	MC					24	1	5	2		1		3	3		39
	DMC-TC					24	1	7				2	4	1		39
	TC					23	2	1	6			1		1	5	39
E. coli	DOTC						1	5	1	1			2	4	5	19
	MC						1	3	4				1	5	5	19
	DMC-TC				1	1	4		1					3	9	19
	TC					1	3	4						1	10	19

表 3 胆汁分離嫌気性菌の各種 TC 製剤に対する感受性

菌種	薬 剤	MIC mcg/ml											Total			
		≤0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		100<		
球菌	DOTC							1								1
	DMC-TC									1						1
	TC											1				1
桿菌	DOTC	3	2	1						1						7
	DMC-TC	4		1		1	1									7
	TC		1	1	1		1	2					1			7

表 4 血液分離嫌気性菌の各種 TC 製剤に対する感受性

菌種	薬 剤	MIC mcg/ml											Total			
		≤0.1	0.20	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100		100<		
桿菌	DOTC	1			2		3									6
	DMC-TC	1				1	1				3					6
	TC	1					1			1			3			6

図1 気管痰分離菌の DOTC と TC に対する感受性の比較

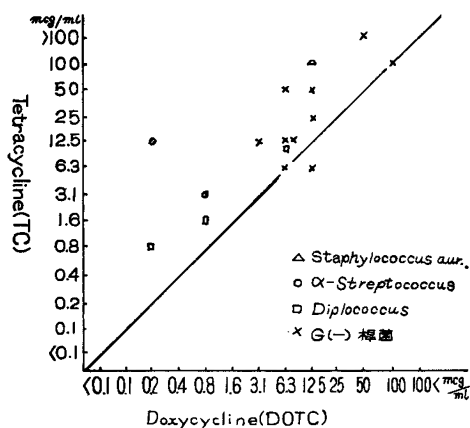


図2 嫌気性菌の DOTC と TC に対する感受性の比較

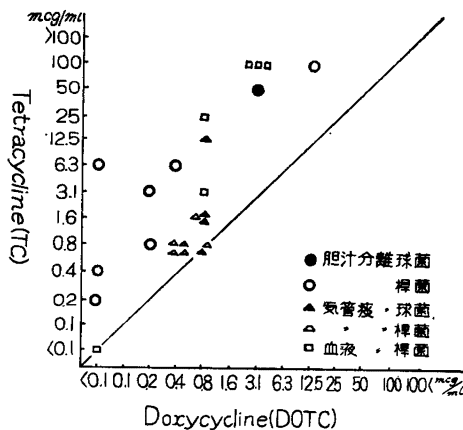


図3 気管痰分離菌の DMC-TC と DOTC に対する感受性の比較

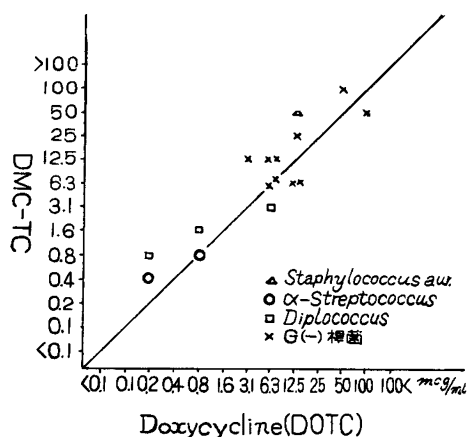


図4 嫌気性菌の DMC-TC と DOTC に対する感受性の比較

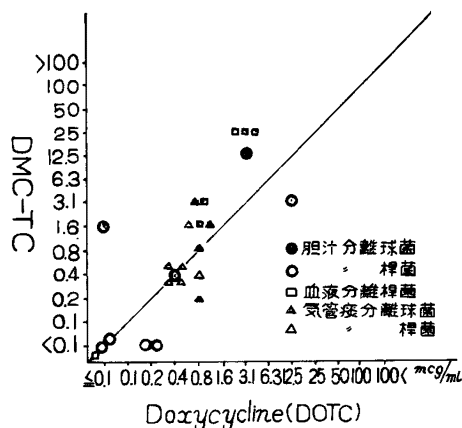
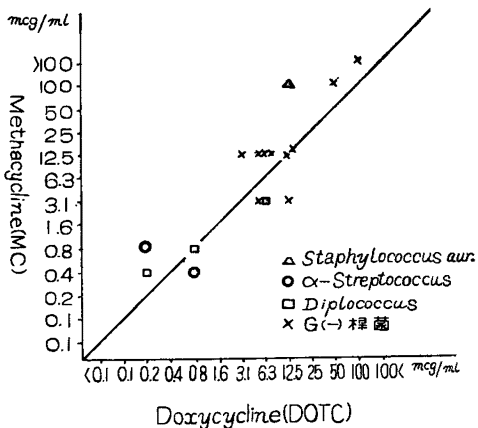


図5 気管痰分離菌の DOTC と MC に対する感受性の比較



ml および 12.5 mcg/ml と交叉耐性は認められない。

2) DOTC と DMC-TC (図3, 4, 表2)

気管痰分離好気性菌および臨床材料分離菌および大腸菌は DOTC と DMC-TC に対し、ほぼ同等の抗菌力を示し、グラム陰性桿菌の中には、交叉耐性も認められる。

嫌気性菌は、気管痰および胆汁分離菌は、両薬剤に対し大体同じ程度の抗菌力を示すが、血液分離菌では、DOTC の方が、DMC-TC よりやや MIC 値が低い方に片寄る。高度耐性株はみられていない。

3) DOTC と MC (図5, 表2)

Staphylococcus aureus および G(-) 桿菌の一部に交叉耐性が認められる。両薬剤の抗菌力は、ほぼ同等である。

III. 臨床成績 (表5)

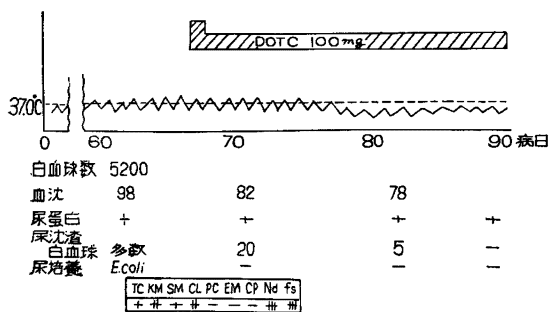
入院中の内科的感染症 11 例, および外来 3 例, 計 14 例

に Doxycycline を初日 200 mg, 2 日目より 100 mg を食後内服させ最低 2 日, 最高 63 日使用した。疾患の内訳は, 呼吸器感染症 7 例, 尿路感染症 3 例, その他 4 例で著効 4 例, 有効 4 例, 一時有効で以後無効 4 例, 無効 2 例で, 57.1%の有効率であった。疾患別にみると呼吸器感染症 7 例中 2 例に有効で 28.6%の有効率であるのに, 尿路感染症は 3 例中 2 例に著効であった。起因菌をみると尿路感染症からは, *E. coli* が 2 例で, *Micrococcus* が 1 例で検出され, いずれも TC に (+)~(卅) の感受性を有するが, 本剤使用中 (-) に変った例もあり, 呼吸器感染症では *E. coli* 1 例, 緑膿菌 1 例, *Staphylococcus aureus* 1 例で, *E. coli* に TC が (+) のみで *Staphylococcus aur.* には (-), *Pseudomonas* には MIC 100 ~ >100 mcg/ml と感受性が低く, 臨床成績とも一致している。副作用としては 1 例に嘔気のみみられただけである。2, 3 臨床例を示す。

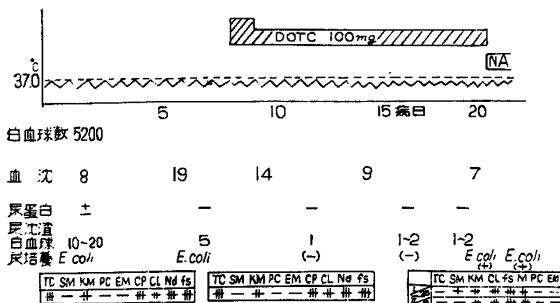
症例 1 尿中より大腸菌を検出した腎盂炎例で, ディスクでは TC に (+) の感受性で, 尿蛋白は (+), 尿沈渣に白血球多数を認め微熱もみられたが, Doxycycline 200 mg, 2 日目より 100 mg 投与により尿中細菌消失し, 尿沈渣も次第に改善をみ, 微熱も消失をみた著効例で特に副作用は認められなかった。

症例 2 尿中より大腸菌を検出した腎盂炎例で, 本剤使

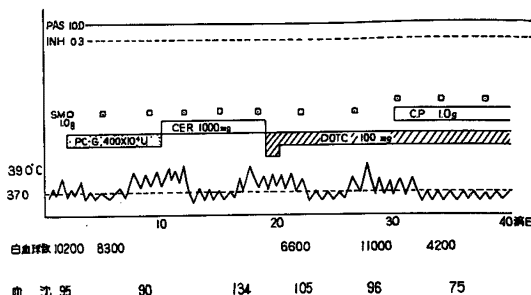
症例 1 68歳 女 腎盂炎



症例 2 58歳 女 腎盂炎



症例 4 62歳 男 肺結核+肺混合感染



用により菌はたちまち消失をみたが, 21日間投与中に再び *E. coli* を検出し, 他剤に変更したが, 最初 TC には(卅)の好感受性であったのが (-) になった点から考えて, 1日 100 mg の投与量が少なかつたため耐性化したのではなかろうかと考えられた症例である。

症例 3 血液培養では, 好氣的にも嫌氣的にも菌を検出できなかったが, 臨床的には敗血症で高熱続き, 白血球増多がみられ, Acetyl-spiramycin で無効, PC-G でも下熱せず PC-G と本剤の併用により下熱し, 白血球数も正常化をみた。

症例 5 慢性骨髄性白血病で, 血液像では 95%近く異常細胞で占められているため感染予防的に用いた症例で, 6-MP および Steroid との併用ではあつたが, 長期にわたつて感染も起らず, 有効であつた。

症例 11 多発神経炎の治療中に咽頭発赤, 咳嗽, 胸部ラ音, 38.4°C の発熱を生じた急性気管支炎合併例で, 本剤使用により解熱し胸部ラ音, 咽頭発赤, 咳嗽も消失をみた著効例である。しかし, 本剤内服 10 日目より嘔気を訴えたため, 12 日目で他剤に変更した。

症例 12 尿中より *Micrococcus* を検出した腎盂炎例で本剤使用により微熱および尿所見改善をみた有効例である。

症例 14 赤痢の疑いで, 血便, 下痢, 発熱を伴ない入院, 便よりは *E. coli* が検出され, 赤痢菌 (-), TC に(卅)の感受性のため本剤使用, 2 日目より下熱, 下痢便消失した。

IV. 副作用

DOTC 投与中, 1 例に副作用として嘔気が認められたが, 投与中止により消失をみた。その他の 13 例には, 特に認められる副作用はなかつた。1日 1錠という投与量ですむ点は, 生じ易い消化器症状の軽減にも役立つように思われる。

また, 本剤投与前, 中, 後にわたつて検査し得た症例

表5 Doxycycline 臨床使用成績

症 例	年 齢	性 別	病 名	投 与 法	投 与 日 数	投 与 量	起 因 菌	感 受 性	副 作 用	効 果	そ の 他
1	68	♀	腎 盂 炎	初日 200 mg 2 日 目 100mg	日 23	g 2.4	<i>E. coli</i>	TC (+)	-	+	尿所見改善 尿中細菌消失
2	58	♀	"	"	21	2.2	<i>E. coli</i>	TC (卅) ↓ TC (-)	-	±	中止後再び菌(+)
3	66	♂	敗 血 症	"	10	1.1	—		-	+	下熱 白血球数血沈正常化 AC-SPM, PC-G 無効
4	62	♂	肺 結 核 混 合 感 染	"	21	2.2	—		-	±	PC, CER 無効 3 者治療併用 CP で下熱
5	40	♀	慢性骨髓性白血病	"	63	6.4	—		-	+	感染予防的に使用 出血死
6	48	♂	気 管 支 拡 張 症	"	62	6.3	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	TC 100~100< mcg/ml	-	±	喀痰量一時減少 殆んど不変
7	57	♂	"	"	20	2.1	—		-	+	喀痰量減少 下熱
8	29	♀	胆 の う 炎	"	16	1.7	+		-	+	圧痛消失
9	42	♀	肺 化 膿 症	"	16	1.7	<i>E. coli</i>	TC (+)	-	±	PC, SM, KM と併用
10	65	♀	滲 出 性 胸 膜 炎 + 肺 混 合 感 染	"	2	0.3	—		-	-	PC と併用 解熱せず
11	23	♀	急 性 気 管 支 炎	"	12	1.3	—		嘔気	+	解熱, 胸部ラ音 消失
12	60	♀	腎 盂 腎 炎	"	7	0.8	<i>Micrococcus</i>	TC (卅)	-	+	尿所見改善 微熱消失 血沈正常化
13	82	♂	気 管 支 肺 炎	"	3	0.4	<i>Staphylococcus aureus</i>	TC (-)	-	-	CP と併用 解熱せず 白血球増多不変
14	29	♂	急 性 大 腸 炎	"	5	0.6	<i>E. coli</i>	TC (卅)	-	+	下熱, 下痢消失

において、血清 GOT, GPT, Al-phosphatase, TTT および BUN の変動をみると、本剤投与によると思われる異常値の出現はみられなかった。

V. 総括および結論

Doxycycline を使用して基礎的・臨床的検討を行ない、以下の成績を得た。

1. 好気性球菌では DOTC は TC より 1~2 段階 MIC 値が低い方に寄っており DMC-TC とほぼ同等の抗菌力を示す。

2. グラム陰性桿菌では、各 TC 製剤間に MIC 値で差は殆んどみられない。

3. 嫌気性菌では、球菌、桿菌共 DOTC は TC より MIC 値が低い方に寄る傾向がみられた。

4. 一部のグラム陰性桿菌に、DOTC と各 TC 製剤間に交叉耐性が認められる。

5. 14 例の内科的感染症に応用したが、著効 4 例、有効 4 例、一時有効で以後無効 4 例、無効 2 例で 57.1% の有効率であった。

6. 疾患別には、呼吸器感染症 7 例中 2 例 (28.6%)、尿路感染症 3 例中 2 例 (66.7%) に有効で、起因菌の TC 感受性と割合よく一致している。

7. 副作用としては、嘔気が 1 例のみみられただけであった。肝機能には異常は認められなかった。

8. 大腸菌を検出した腎盂炎例で、本剤使用により菌陰性化をみたが、中止により再び菌陽性をみた症例が 1 例あり、ディスクでは TC に (卅) の好感受性であったのが (-) に変った点から考えて、100 mg 投与は不十分であり、耐性化したのではなからうかと考えられる症例があつた。

9. 以上より本剤は 1 日 1 錠投与でよいと、消化器

症状出現防止に効果があり、症例を選べば今後期待される。得る抗生物質であろう。

本論文の要旨は、第2回 Vibramycin 研究会および第16回日本化学療法学会総会において発表（誌上発表およびシンポジウムアンケート）した。

御指導、御校閲を賜わった福島孝吉教授に感謝し、臨床例を担当された教室員各位の御協力に御礼申しあげ

V. 参考文献

- 1) Vibramycin (Doxycycline) 参考資料
- 2) Vibramycin 研究会（第1回，第2回）
- 3) 第16回日本化学療法学会総会シンポジウム“ドキシサイクリン”

BACTERIOLOGICAL AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

AKIRA ITO, HIDEYUKI HASEGAWA, MAKIO KURIHARA & KAZURO TARAO

The First Internal Medicine,
Yokohama City University, Medical School
(Director: Prof. KOKICHI FUKUSHIMA)

1. The minimal inhibitory concentration of doxycycline (DOTC) was measured by plate dilution method on bacilli and cocci isolated from tracheal sputa, bile juice, blood and other clinical substances, in comparison with tetracycline (TC), demethylchlortetracycline (DMC-TC) and methacycline (MC). On aerobic-cocci and anaerobes, minimal inhibitory concentration of DOTC was lower than that of TC, but was about the same as that of DMC-TC.
2. On anerobic bacilli, there was no differences in M. I. C. among the four drugs.
3. Some strains of *E. coli* and gram-negative bacilli showed cross-resistance between DOTC and other tetracycline drugs.
4. In clinical applications of DOTC, 8 out of 14 cases obtained effective results.
5. As the side effects, nausea was observed in only one case, and no other significant one was observed.