



第2表 Doxycycline 1回経口投与時の血清中濃度と尿中排泄量

	DOTC 投与量	血清中濃度 (mcg/ml)					尿 中 排 泄			
		2時間	4時間	6時間	12時間	24時間	0~12時間		12~24時間	
							排泄量 (mg)	回収率 (%)	排泄量 (mg)	回収率 (%)
1	200 mg	0.24	1.6	1.28	0.76	0.28	—	—	—	—
2	"	1.6	2.4	1.6	1.02	0.42	24	12	19.2	9.6
3	"	1.76	2.2	2.0	1.2	0.76	29.6	14.8	22.4	11.2
4	"	0.28	1.76	1.52	0.82	0.36	25.6	12.8	30.4	15.2
平均	"	0.97	1.99	1.6	0.95	0.46	26.4	13.2	24.0	12.0

中13株は TC 感性菌, 15株は TC 耐性菌を, また赤痢菌 23株中11株は TC 感性菌, 12株は TC 耐性菌を選び, TC と DOTC の抗菌力を比較した。肺炎桿菌は無差別に 26株を選んで TC と DOTC の抗菌力を検討した。

成績は第1表の如くで, 上記被検菌株選択理由により, 大腸菌および赤痢菌は TC に対して 0.78~6.25 mcg/ml の感性菌と 100 mcg/ml 以上の耐性菌の2峰性感受性分布を示すのは当然であるが, 無差別に選択した肺炎桿菌の TC に対する感受性分布も 1.56~6.25 mcg/ml の感性菌と 25 mcg/ml 以上の耐性菌の2峰性を示した。

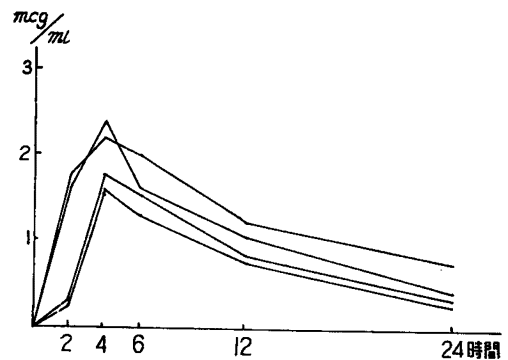
これらグラム陰性桿菌の DOTC に対する感受性分布は, ほぼ TC と同様の成績を示したが, 100 mcg/ml 以上の耐性を示す菌は, TC より少数であることを認めた。また, 第1図の如く, 同一菌株に対する両薬剤の抗菌力を比較すると TC, DOTC 双方の間に完全な交叉耐性が認められるが, 耐性菌においては, TC より DOTC の方がやや低濃度で発育を阻止することを認めた。

## 2. 吸収ならびに排泄

肝, 腎機能正常成人4例に, 200 mg の DOTC を1回経口投与し, その後の血清中濃度の推移ならびに尿中排泄量を, 枯草菌 PCI 219 株を検定菌とした重層法により測定した。なお血清は稀釈せずそのまま重層し, 標準液として人血清稀釈 DOTC を使用し, 尿は pH 7.0 の磷酸緩衝液にて稀釈後重層し, 標準液も同一の緩衝液により稀釈作製した。

成績は第2表, 第2図に示す如くで, 全例血清中濃度のピークは DOTC 投与4時間後に認められ, 4例の平均値は, 2時間後 0.97 mcg/ml, 4時間後 1.99 mcg/ml, 6時間後 1.6 mcg/ml, 12時間後 0.95 mcg/ml, 24時間後もなお 0.46 mcg/ml と, かなり長時間血中に停滞する。

第2図 Doxycycline 1回 250 mg 経口投与時の血清中濃度の推移



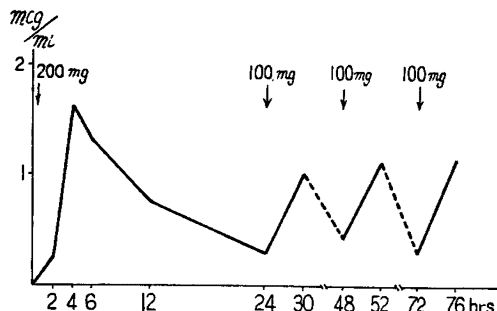
投与後12時間までの尿中排泄量は 25.6~29.6 mg で平均回収率 13.2% を示し, 12時間後より24時間までの尿中排泄量は 19.2~30.4 mg で, 平均回収率は 12% である。

上記血中濃度測定の対象とした第1例に対して, 初回 200 mg 投与に引続いて, 2回目以降 100 mg 宛, 24時間毎に反復経口投与を行ない, その際の血清中濃度の推移を測定し, DOTC 継続投与時の薬剤蓄積の有無を検討した。成績は第3図に示す如く, 初回投与4時間後は 1.6 mcg/ml の血清中濃度を示したのに対して, 第2回投与4時間後 0.98 mcg/ml, 第3回投与直前 0.42 mcg/ml, 4時間後 1.1 mcg/ml, 第4回投与直前 0.28 mcg/ml, 4時間後 1.12 mcg/ml と, 第2回目以後の血清中濃度は, 初回投与時より低い値を示し, この投与方法によつては, 薬剤蓄積の傾向は認められない。副作用さえなければ, 本剤の試験管内抗菌力の成績を考慮に入れた場合, 250 mg 宛の継続投与が望ましいのではないかと考えられる。

## 3. 臨床成績

急性咽頭炎 1例, 腺窩性扁桃炎 1例, 急性気管支炎 4例, 慢性気管支炎 2例, 気管支拡張症 5例, 感染性気管

第3図 Doxycycline 継続投与時の血清中濃度



支喘息1例, 肺癌混合感染1例, 胆嚢炎, 胆管炎各1例, 膀胱炎2例, 慢性副鼻腔炎の急性増悪1例, 計20例にDOTCを投与した。

DOTC投与量は初回何れも200mg, 2回目以後は100mg または200mg 宛で, 24時間毎に経口投与した。

臨床効果の判定は, 臨床症状の消失とともに原因菌消失をみたもの, 或いは, 原因菌消長の把握が不確実な症例においても, 薬剤投与後臨床症状が急速に消失し, 投与中止後も再燃をみないものを著効(++)、症状の改善が

不完全で, 原因菌消失をみないもの, 症状, 原因菌ともに消失しても, 薬剤中止後再燃をみたもの, あるいは, 原因菌消長の把握が不確実な症例においても, 薬剤投与後自然治癒の程度を越えて改善をみたものを有効(+), 症状の改善が認められないものを無効(-)とした。

第3表に, 疾患名, 合併症, 原因菌とそのTC感性, DOTC投与量, 効果ならびに副作用を一括表示した。

全症例20例中, 著効10例, 有効5例, 無効5例で有効率75%を示した。

症例1はDOTC投与により急速に臨床症状の消失をみた。

症例2の腺窩性扁桃炎は, 重症の細網肉腫を合併し, そのために全身状態がきわめて悪く, DOTCの効果は認められなかった。

症例3~6は, 何れも急性気管支炎であるが, このうち *Hemophilus* を喀痰より分離した症例4は, DOTC 1日200mg 宛の継続投与にも拘わらず症状改善および菌消失を認めず, Chloramphenicol 投与に変更後症状は改善した。他の3例はいずれもDOTC投与により著効を収めた。

第3表 臨床成績

症例	年齢	性別	疾患名	合併症	原因菌	TC感性	DOTC投与量			効果	副作用
							初回	第2回以降	日数		
1	20	♀	急性咽頭炎	—	?		mg 200	mg 100	3	++	—
2	19	♀	腺窩性扁桃炎	細網肉腫	?		200	200	6	—	—
3	65	♀	急性気管支炎	—	<i>Corynebacterium</i> <i>Pseudomonas</i> <i>Enterobacter</i>		200	100	6	++	悪心
4	35	♀	“	—	<i>Hemophilus</i>	++	200	200	10	—	軽度悪心
5	21	♀	“	—	<i>Hemophilus</i>	++	200	100	7	++	—
6	39	♂	“	—	?		200	100	4	++	—
7	55	♀	慢性気管支炎	—	<i>Neisseria, Microc.</i>		200	100	14	—	胃部不快感 悪心
8	47	♀	“	—	<i>Hemophilus</i>	++	200	100	28	+	—
9	58	♂	気管支拡張症	—	<i>Hemophilus</i>	++	200	{ 100 200 }	{ 7 7 }	++	—
10	39	♀	“	—	<i>Hemophilus</i>	++	200	100	21	++	—
11	43	♂	“	—	<i>Hemophilus</i>	++	200	100	24	—	—
12	61	♂	“	—	<i>Hemophilus</i>	+	200	100	35	+	胃部膨満感 (空腹時投与時)
13	76	♂	“	—	<i>Hemophilus</i>	++	200	100	7	+	—
14	55	♀	感染性気管支喘息	—	<i>Hemophilus</i>	++	200	100	7	++	—
15	45	♂	肺癌混合感染	—	?		200	100	8	—	—
16	59	♀	胆嚢炎	—	<i>E. coli</i>	++	200	100	20	+	—
17	17	♀	胆管炎	—	<i>Klebsiella</i>	+	200	100	120	+	—
18	33	♀	膀胱炎	気管支喘息	?		200	100	7	++	—
19	57	♀	“	—	<i>E. coli</i>	+	200	100	7	++	—
20	35	♂	副鼻腔炎急性増悪	—	?		200	200	3	++	—

慢性気管支炎2例中、症例7は喀痰より原因菌を決定し得ず、DOTC 14日間の投与によつて症状改善は認めなかつた。症例8は喀痰より *Hemophilus* を分離し、DOTC 100 mg 宛 28日間投与により、臨床症状は殆んど消失したが、喀痰中の *Hemophilus* は残存した。

気管支拡張症5例は、何れも原因菌として *Hemophilus* が推定された。このうち症例10は DOTC 1日 100 mg の投与により症状および *Hemophilus* の消失をみたが、症例9は DOTC 1日 100 mg の継続投与によつては無効、1日 200 mg に増量後 *Hemophilus* 消失、膿性喀痰も消失した。症例12は DOTC 投与により症状改善をみたが *Hemophilus* は消失せず、症例13は *Hemophilus* の消失を認めたが症状の軽快は軽度にとどまつた。

症例14の感染性喘息は DOTC 投与により、膿性喀痰の消失、*Hemophilus* の消失を認めた。

症例15は肺癌に混合感染を来たし、発熱、膿性喀痰喀出を認めたため、DOTC を投与したが症状の改善は認められなかつた。なお、本例は喀痰より確実な原因菌を把握し得なかつた。

症例16の胆嚢炎は DOTC 投与により下熱、自覚症状の軽快をみたが、胆汁中の大腸菌は残存した。

症例17は数年前より胆道感染症が持続し、常に胆汁中より肺炎桿菌を証明し、抗生剤の投与を中止すれば発熱を来す患者であるが、1日 100 mg の DOTC 投与継続により自覚症例の消失を維持している。しかし、胆汁中の肺炎桿菌を消失させることは不可能であつた。

症例18および19はともに亜急性膀胱炎であるが、DOTC 投与により著効を収めた。

症例20は慢性副鼻腔炎が急性増悪し、発熱、頭痛、膿性鼻汁の増加を来したが、DOTC 1日 200 mg 3日間の投与により症例は消失した。

#### 4. 副作用

DOTC を投与した上記20例中、4例に悪心あるいは上腹部不快感を訴えたが、これらはいずれも空腹時に投与した場合であり、このうち2例は DOTC 投与継続中に副作用は消失し、1例は DOTC を食後投与に変更後、副作用の消失をみた。本例を含めて、食後に本剤を投与した症例においては、胃腸障害を訴えた例はない。

胃腸障害以外に特に副作用は認められず、1日 100 mg 宛 120日間継続投与の症例17を含めて、全例 DOTC 投与により、肝、腎機能および血液像に異常は認められなかつた。

#### 5. まとめ

Doxycycline について検討を行ない、以下の成績を得た。

1) DOTC の抗菌力は、グラム陰性桿菌に対しては TC と大差を認めないが、ブドウ球菌に対しては TC の 2~32倍強い抗菌力を示す。

2) DOTC 1回 200 mg の経口投与により、4時間後ほぼ 2 mcg/ml の血清中濃度に達し、24時間後も 0.46 mcg/ml を示し、長時間血中に停滞するが、初回 200 mg、第2回目以後 100 mg 宛 24時間毎の投与により蓄積は認められない。1回投与後 24時間内に約 25% が尿中に排泄される。

3) 20例の主として内科系感染症に DOTC を投与し、著効 10例、有効 5例の成績を得た。軽度の胃腸障害を空腹時投与の4例に認めたが食後投与例には認められない。他に特記すべき副作用は認められなかつた。

#### 文 献

- 1) 石山俊次, 他: 最小発育阻止濃度測定法の標準化について. *Chemotherapy* 16: 98, 1968

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

FUMIO MIKI, TOMOTSUGU HIGASHI, TAKASHI IWASAKI,  
MITSURU AKAO, TATSUO OZAKI,  
HIROSHI SUGIYAMA & MEGURU HADA

First Department of Internal Medicine,  
Osaka City University, Medical School

(Chief : Prof. KENZO SHIOTA)

The following results were obtained in studies on DOTC:

- 1) The antibacterial activity of DOTC is 2~32 times stronger than that of TC against *staphylococci*, while the antibiotic has almost equal activity against gram (-) rods.
- 2) A single oral administration of 200 mg of DOTC produced a blood level of about 2 mcg/ml 4 hours later, and the blood concentration at 24 hours is still at the level of 0.46 mcg/ml, suggesting its long acting property. Two hundreds mg of first dose followed by subsequent 100 mg doses given every 24 hours produced no accumulation, about 25 % being excreted into urine within 24 hours after single administration.