

Doxycycline の基礎的, 臨床的研究

大久保 滉 藤本安男 岡本緩子・東田二郎
関西医科大学第一内科

I. 緒 言

Tetracycline 系抗生物質は多数あるが, 逐次新製品が作られ, 抗菌力がすぐれ, 投与量も少量で従がつて副作用も少なくなりつつある。Pfizer 社の開発した Doxycycline も抗菌力, 殊にグラム陽性菌に対する最低発育阻止濃度が低く, 経口投与で吸収率が極めて高く, 従がつて1日1回の少量投与で長時間有効血中濃度が持続し, 且つ組織への親和性が従来の Tetracycline に較べて非常に高い特徴を有するとされている。

今回われわれは Doxycycline の病的材料より得た菌の感受性を測定し, 従来の Tetracycline と比較した。ラットに経口投与し, 各臓器内濃度を測定し, 同じ方法によつて実験した Tetracycline の成績と比較した。また家兎に静注し, 胆汁中排泄について実験した。

健康成人に 200 mg を1回投与し, その血中濃度, 尿中排泄を49時間にわたつて測定し, 食事の影響についても考察を加えた。最後に Doxycycline を臨床的に使用した。

以下 Doxycycline および Tetracycline はそれぞれ DOTC, TC と略す。

なお, 濃度の測定は枯草菌 PCI 219 株を用いる帯培養法によつたり。

II. 実験成績

1) 感受性測定成績

測定方法は, 化学療法学会試案に基づく H. I. 寒天平板希釈法により, 対象は病的材料より採取した *Staphylococcus aureus* 28株, *Staphylococcus epidermidis* 10株および *E. coli* 23株である。

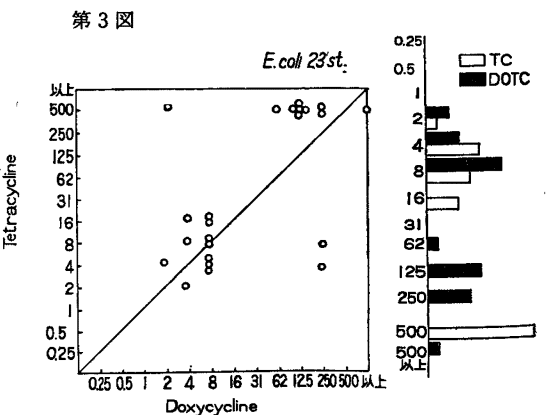
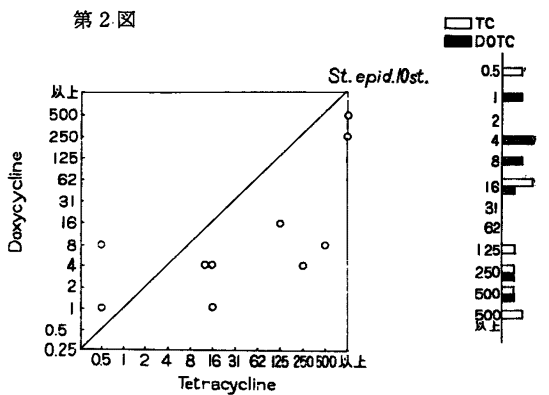
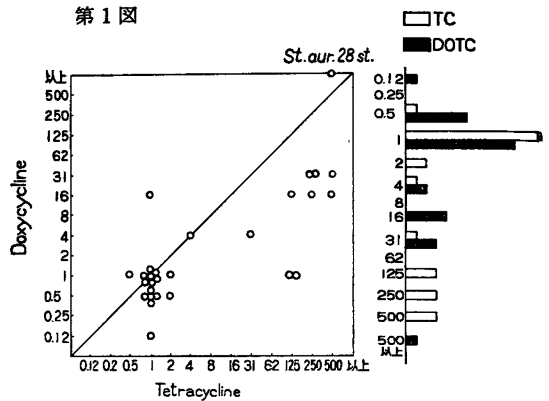
DOTC と TC の M. I. C. を比較すると, *Staphylococcus aureus* では, 1/2 は DOTC と TC はほぼ一致するが, 1/2 は DOTC の方が約3段階 M. I. C. が低い。

Staphylococcus epidermidis では, 同じ傾向で10株中8株まで DOTC の方が高い感受性を示していた。

E. coli では, DOTC および TC 共に感受性の分布は2相性であるが, DOTC の方が半数以上において M. I. C. が低い(第1, 2, 3図)。

すなわち *in vitro* の感受性テストでは, DOTC は TC より M. I. C. の低いものが多い。しかし大部分の

株において両者間にある程度の交叉耐性が存する。



2) ラット臓器内濃度

体重 200~300 g のラットにビニールチューブで DOTC を体重 kg 当り 20 mg を投与し、1 時、2 時、6 時間目に瀉血死させて各臓器をとり出し、生食水で 5 倍希釈のエマルジョンとし、24 時間冷蔵庫保存し均質化して各濃度を測定した。各群は 3~4 匹を以て 1 群として平均した。この本実験の前に予備実験としてラットの各臓器のエマルジョンに DOTC の一定量を加え最終的に 5 倍希釈として、以下上記の如き操作により recovery を測定した。その成績は第 1 表の如くで、1 群 3 匹の平均値である。

第 1 表 Doxycycline recovery

	0.8	8.0
Liver	0.5	2.8
Spleen	0.53	3.4
Kidney	0.46	2.5
Lung	0.47	3.3
Muscle	0.57	3.8
Brain	0.38	1.7
Blood	0.66	5.1

(mcg/g)

第 2 表 ラット臓器内濃度

20 mg/kg p. o. 1 群 3~4 匹平均 (mcg/g)

	Doxycycline			Tetracycline	
	1h	2h	6h	1h	2h
Liver	30.0	23.5	29	6.5	2.8
Spleen	8.3	5.0	5.0	1.5	1.4
Kidney	85.0	34.0	34.0	10.3	4.8
Lung	9.6	4.3	4.6	3.5	5.5
Muscle	3.3	8.0	2.9	0	1.3
Brain	0	0	0	0	0
Blood	1.7	2.1	2.3	2.5	1.8

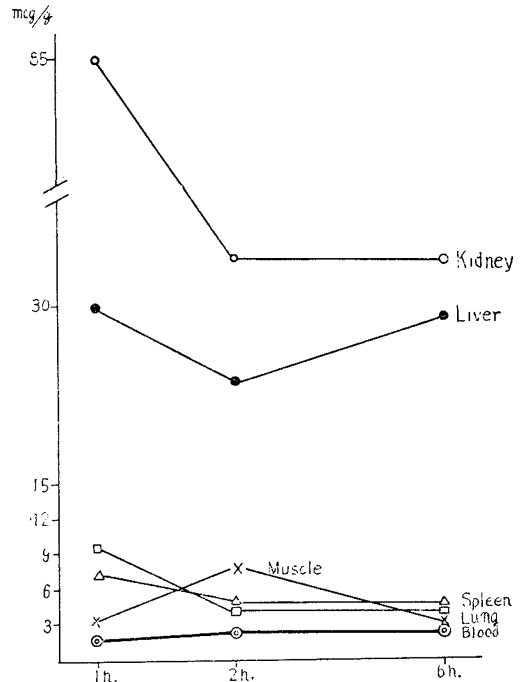
すなわち DOTC の濃度が高くなると臓器によく吸着され回収率は悪いが、低濃度ではよく、45~83% の回収率である。これは TC の回収率より若干よい。

この Recovery 値によつて、臓器内濃度を補正した。そして TC の成績と比較した (第 2 表)。

DOTC と TC の臓器内濃度を比較すると、投与量は同一量であるが、DOTC の方が高く、TC の 5~8 倍になる。しかし血中濃度には両者間に差はない。

また DOTC の各臓器内濃度の関係を見ると、第 4 図の如くで、腎>肝>肺、脾、筋>血液で、脳には検出されなかつた。血中濃度を 1 とすると、腎は 15~50、肝は

第 4 図 Doxycycline のラット臓器内濃度
20 mg/kg p. o.



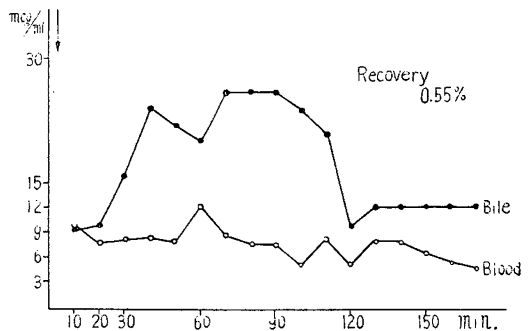
11~18, 肺, 脾は 2~5, 筋は 1~4 であり、臓器内濃度が極めて高い。

3) 家兎胆汁内濃度

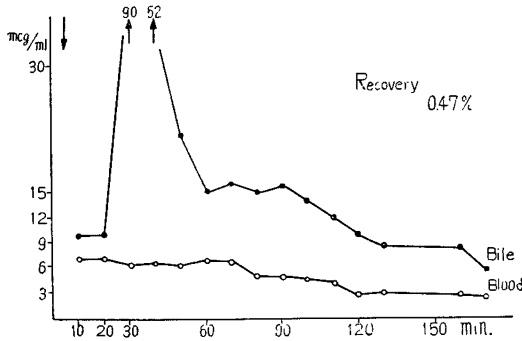
体重 2~3 kg の家兎に、体重 kg 当り 25 mg を静注し、総胆管に挿入したビニールチューブより胆汁を時間的にとり、同時に採血し、胆汁および血中濃度を測定した。

第 5 図、第 6 図、第 7 図の如く、胆汁中には、血中濃度に較べて高濃度に証明される。しかし胆汁内へは投与量の約 0.5% が回収されるのみで絶対量は少ない。

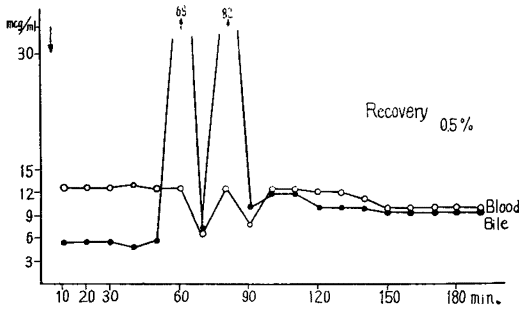
第 5 図 Doxycycline
25 mg/kg i. v.



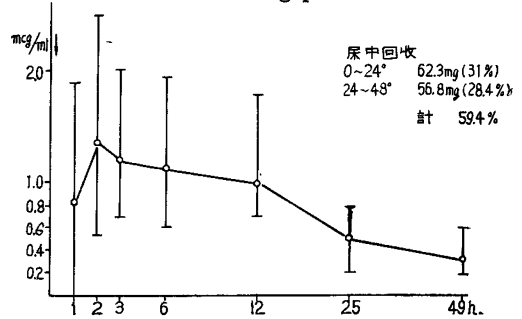
第6図 Doxycycline
25 mg/kg i.v.



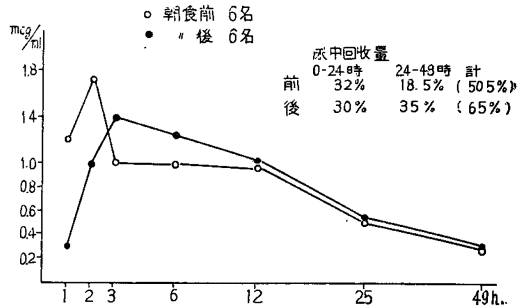
第7図 Doxycycline
25 mg/kg i.v.



第8図 Doxycycline
200 mg p. o. (single) 12例



第9図 Doxycycline
200 mg p. o.



III. 臨床使用成績

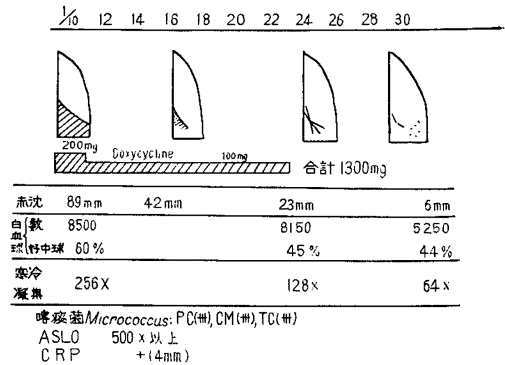
第1例 36歳 男

病名：非定型肺炎

入院1週間前より喀痰、咳嗽、発熱あり血痰も混じ、更に入院前日より胸痛も加わり、入院す。

入院後の経過は第10図の如くで、Doxycycline 合計1,300 mg (12日間)を投与し、副作用なく治癒した。喀痰中の *Micrococcus* は TC に感受性であった。

第10図 非定型肺炎



第2例 65歳 女

病名：膀胱炎、胃癌

胃癌の腰椎部転移による膀胱機能不全のためにおこつ

この DOTC の胆汁中への排泄は、TC とその傾向は本質的に同一で大差はないが、DOTC の方が若干高濃度である。

4) 血中濃度ならびに尿中排泄

健康成人6名に200 mg の Doxycycline を1回投与し、49時間にわたって血中濃度ならびに尿中排泄を測定した。食後30分に服用した場合と、食前2時間に服用した場合を同一人について cross over した。

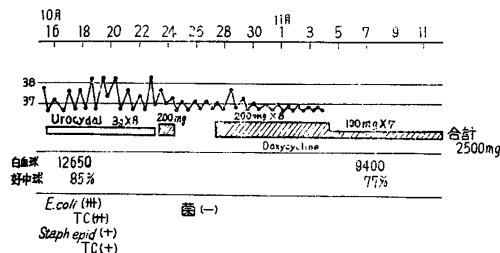
延べ12例の単純平均の結果は第8図の如くで、血中濃度のピークは2時間で約1.4 mcg/ml、12時間で1.0 mcg/ml、25時間で0.5 mcg/ml、49時間で0.3 mcg/mlである。尿中回収率は、24時間で31%、48時間で59.4%であった。すなわち、200 mg の1回投与で極めて長時間血中濃度が持続し、尿中回収率も極めて高い。すなわち吸収率が極めて高いことを証明している。

次に、200 mg の DOTC を食前投与と食後投与とにわけると第9図の如くなる。この成績を推計学的に検討すると、 $P < 0.05$ で両者に有意差のあるのは1時間および2時間値のみで、他の血中濃度には有意差はなく、また尿中回収率にも差がない。すなわち DOTC の1回の内服による血中濃度は、食後に服用すると上昇がやや緩徐になりピークがずれるが、吸収量(吸収率)には影響をうけないといえる。

たとえられる膀胱炎で、Urocydal 1日 3g で8日間の治療で効果なく、Doxycycline を16日間に2,500mgを投与して治癒した。副作用はなかった(第11図)。

尿中の *E. coli* が原因菌と考えられるが、TC に感受性であった。

第11図 膀胱炎



IV. 結 論

1) *In vitro* の感受性テストでは、DOTC は TC と大部分交叉耐性があるが、その M. I. C. は TC より低

濃度である。

- 2) ラットに経口投与した場合、TC と比較すると、臓器内濃度が5~8倍高い。
- 3) 家兎に静注した場合、胆汁中濃度は血中濃度より遙かに高いが、胆汁内排泄量は少ない。
- 4) 健康成人に 200 mg 1回投与した場合、血中濃度のピークは平均 1.4 mcg/ml で、25 時間で 0.5 mcg/ml、49 時間で 0.3 mcg/ml と極めて長時間持続する。尿中には 24 時間で 31%、48 時間で 59% 回収出来た。また本剤服用を食前にする場合と食後にする場合では、吸収量には影響はないが、食後にすると血中濃度のピークが若干おくれることを認めた。
- 5) 異型肺炎 1 例、膀胱炎 1 例に使用し、共に有効で、副作用も認めなかった。

参 考 文 献

- 1) 大久保ら：J. Antibiotics 3 (11) : 741, 1950

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

HIROSHI OHKUBO, YASUO FUJIMOTO,
YURUKO OKAMOTO & JIRO TSUKADA

First Department of Internal Medicine, Kansai Medical School

- 1) *In vitro* studies, DOTC was more effective than TC against *staphylococci* and *E. coli*.
 - 2) By oral administration of DOTC to rats, tissue concentrations were five times or more higher than that of TC.
 - 3) By intravenous administration of DOTC to rabbits, bile concentrations were higher than serum concentrations.
 - 4) Serum concentrations of DOTC in man by oral administration of a single dose of 200 mg, showed as follows ; maximum concentration was 1.4 mcg/ml after 2 hours. Serum concentration after 25 hours was 0.5 mcg/ml and after 49 hours was 0.3 mcg/ml. Urinary recovery rate after 24 hours was 31%, and after 48 hours was 59%.
- Absorption rate of DOTC was not impaired by the ingestion of food.
- 5) We used DOTC for two cases, atypical pneumonia and cystitis, and good results were obtained.