

## Doxycycline の基礎的ならびに臨床的研究

副島林造・田中脩示・野津手晴男 富松正太・立石徳隆

熊本大学医学部徳臣内科

## はじめに

Doxycycline (DOTC) は Methacycline より合成された新しい抗生物質であり、これについては已に多くの基礎的あるいは臨床的報告<sup>1)~5)</sup> がなされている。

私共も、主としてブドウ球菌(以下、ブ菌)に対する抗菌力、経口投与後の血中濃度推移およびブ菌感染マウスに対する治療実験などの基礎実験を行ない、更に主として呼吸器感染症患者に使用してその臨床効果を検討したので、その成績について報告する。

## 基礎的研究

## 1) ブドウ球菌に対する試験管内抗菌力

## 実験方法

使用菌株はブ菌 209 P 株および患者由来ブ菌 48 株を用い、Heart infusion agar による平板希釈法により DOTC および Tetracycline (TC) の感受性検査を行ない、両者の感受性を比較した。TC, DOTC ともに mcg/ml によつて最小発育阻止濃度 (MIC) を示した。

## 実験成績

TC および DOTC に対する感受性は表 1 に示した如く、209 P 株は TC 3.1 mcg/ml, DOTC 1.6 mcg/ml で発育阻止が認められ、患者由来ブ菌 48 株は TC に対して 7 株が 0.8 mcg/ml, 28 株が 1.6 mcg/ml 以下の MIC を示し、13 株が 100 mcg/ml あるいはそれ以上の

耐性を示したが、DOTC に対しては 7 株が 0.2 mcg/ml, 15 株が 0.4 mcg/ml, 13 株が 0.8 mcg/ml 以下の MIC を示し、25~50 mcg/ml 耐性を示したものが 13 株認められ、TC に比し DOTC がすぐれた抗菌力を示した。しかし TC 感受性の低下とほぼ平行して DOTC 感受性も低下する傾向が認められた。

## 2) DOTC 経口投与後の血中濃度推移

## 実験方法

DOTC の血中濃度は pH 7.0 に調製した Brain heart infusion 培地を用い、*B. subtilis* PCI-219 株を検定菌としたカップ法により測定した。本方法により 0.16 mcg/ml まで測定可能であつた。

## 実験成績

早朝空腹時に DOTC 200 mg あるいは 100 mg 経口投与後 2, 6, 12, 24 時間毎に採血して測定した血中濃度は図 1 に示す如くである。即ち DOTC 200 mg 投与した 2 例では 6 時間後に最高値を示し、それぞれ 0.78~1.3 mcg/ml であり、以後漸減して 12 時間後 0.6~0.75 mcg/ml, 24 時間後でも 0.46 mcg/ml の濃度を証明し得ている。

100 mg 投与の 2 例では、2 時間後 0.34~0.78 mcg/ml で最高値を示し、12 時間後 0.22~0.27 mcg/ml であるが、24 時間後は 0.16 mcg/ml 以下で測定し得なかつた。

更に 2 例について毎日 200 mg 宛 3 日間投与しながら、血中濃度を測定した結果は表 2 に示した如く、3 日目投与後 6 時間の血中濃度は 2.2 mcg/ml, 24 時間後でも 0.57~1.3 mcg/ml であり、200 mg 1 回投与の場合に比しかなり高い濃度で持続が認められた。

## 3) ブドウ球菌感染マウスに対する治療実験

## 実験方法

使用菌株は病的材料より分離したコアグラゼ陽性ブ菌 金瀬株を用い、24 時間ブイオン培養後、生理的食塩水で 10 倍に希釈し、その 0.2 ml をマウス尾静脈内に接種した。本菌株は各種薬剤に高度の感受性を示し、マウスに対する病原性は静脈内接種により腎臓瘍を形成し、腎内に多数の菌が定着しているにもかかわらず、長期間マウスを斃死せしめない菌株である。

治療方法は感染 24 時間後よりそれぞれ TC 2 mg,

表 1 ブドウ球菌に対する TC および DOTC の感受性比較

		DOTC											計			
		mcg/ml	≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.25	12.5	25	50		100	100<	
TC	≤0.1															
	0.2															
	0.4															
	0.8			3	3	1										7
	1.6			4	12	12										28
	3.1															
	25															
	125															
	25															
	50												1	3		4
100													9		9	
>100																
計		7	15	13						1	12				48	

図1 DOTC 経口投与後の血中濃度

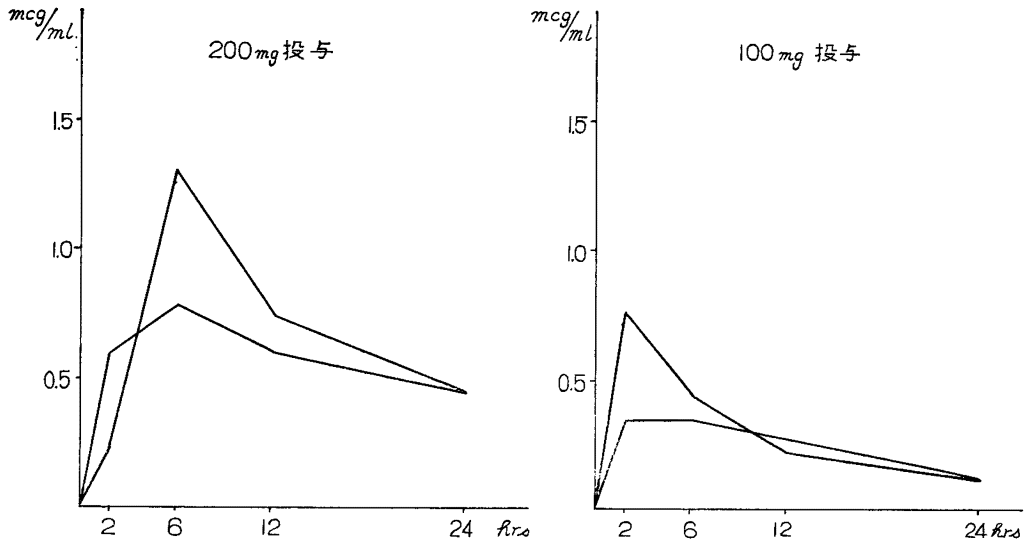


表2 DOTC 200 mg 3日間投与例の血中濃度

症 例	時 間	1 日 目		3 日 目	
		6 時間	24時間	6 時間	24時間
1		mcg/ml 1.0	0.34	2.2	0.57
2		2.2	0.75	2.2	1.3

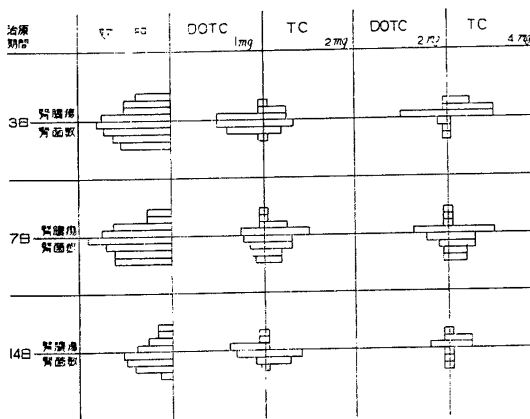
4mg, DOTC 1mg, 2mg 毎日皮下注射により治療を行なった。

治療効果は河盛, 松本<sup>67)</sup>の方法により, マウスを3, 7, 14日毎に屠殺剖検し, 腎膿瘍形成の程度および定量培養による腎内生菌数の算定により判定を行なった。

実験成績

成績は図2に示す如くである。即ち腎膿瘍および腎内

図2 ブドウ球菌感染マウスに対する TC および DOTC の治療実験



生菌数をそれぞれヒストグラムで各々のマウス毎に上下に表わした。DOTC 1mg, 2mg 治療群はいずれの時期においても, 腎膿瘍形成の程度, 腎内生菌数ともに無治療対照群に比較して明らかに減少しており, 治療効果が認められた。

TC 治療群との比較では DOTC 1mg, 2mg 治療群ともに, 倍量の TC 2mg あるいは 4mg 治療群よりもむしろ, ややすぐれた治療効果が得られた。

臨床観察成績

臨床観察例は表3に示した如く, 細菌性肺炎 4例, 肺化膿症 1例, 気管支炎 2例, 気管支拡張症 2例, 膀胱炎 1例の10例にすぎないが, いずれも初日 DOTC 200mg 1回投与, 以後1日 100mg 継続投与して経過を観察した。

症例1はインフルエンザ後の肺炎であるが, 喀痰培養により黄色ブドウ球菌を証明したので, マクロライド系抗生物質を8日間投与したが, 38°Cの発熱, 咳嗽, 喀痰および白血球増多(14,450~12,550)が持続し, 胸部X線像で陰影の増悪が認められたので, DOTCに変更投与後4日目より下熱, 喀痰量も減少し, 白血球数も正常化が認められた。2週後胸部X線像で陰影も縮小改善し喀痰中菌も消失して有効であった。

症例2は肺炎に胸水貯溜を認めた例であり, 39°Cの発熱, 白血球増多(20,300)を認めたが, DOTC投与6日目より下熱, 17日後胸部陰影は殆んど消失し, 白血球数も正常となり有効であった。但し本例は KM および抗炎症剤の併用投与を行なっている。

症例3, 4はいずれも肺炎球菌性肺炎であるが, 臨

表3 DOTC 投与症例

症 例	疾 患 名	起炎菌	治療日数	治 療 経 過
1. 61歳 男	細菌性肺炎	黄色ブ菌	25日	4日後下熱, 喀痰減少 2週後胸部陰影縮小, 改善
2. 44歳 女	細菌性肺炎 胸水貯溜	肺炎球菌 黄色ブ菌	20日	6日後下熱 17日後胸部陰影殆んど消失
3. 38歳 女	細菌性肺炎	肺炎球菌	14日	3日後下熱, 咳嗽, 喀痰消失 7日後胸部陰影縮小, 改善
4. 21歳 女	細菌性肺炎	肺炎球菌	10日	10日後白血球数正常 胸部陰影消失
5. 70歳 男	肺化膿症	黄色ブ菌	20日	胸部陰影不変
6. 38歳 男	気管支炎	肺炎球菌	5日	3日目より喀痰減少 菌消失
7. 37歳 男	気管支炎	$\alpha$ -溶連菌	7日	5日目より喀痰, 咳嗽消失
8. 44歳 男	気管支拡張症	黄色ブ菌 溶連菌	14日	白血球数正常化 喀痰減少
9. 63歳 男	気管支拡張症	溶連菌	14日	喀痰減少
10. 56歳 男	膀胱炎	大腸菌	7日	2日後下熱, 頻尿, 排尿痛軽快 7日後緑膿菌を証明, 他剤変更

床症状の改善, 胸部X線像で陰影の改善, 消失が認められ有効であった。

その他気管支炎および気管支拡張症の4例もいずれも臨床症状の改善, 喀痰中菌消失が認められ有効と判定した。

症例5は黄色ブ菌による肺化膿症であるが, DOTC 20日間投与後, 胸部陰影の改善が認められず無効とした。

症例10は, くも膜下出血に膀胱炎を合併した症例であり, 発熱, 頻尿, 排尿痛を訴え, 尿培養により大腸菌を分離したので DOTC を投与, 自覚症状は改善が認められたが, 1週後の尿培養により緑膿菌を分離したので他剤に変更した。

副作用としては症例5の1例のみに投与7日目頃より軽度の悪心, 嘔吐が認められたが中止することなく継続投与し得た。他の9例は消化器症状あるいは肝機能障害などの副作用と考えられる症状は特に認められなかった。

#### おわりに

私共は DOTC の主としてブ菌に対する抗菌力を検討した結果, TC に比しすぐれた抗菌力が認められたが, TC 感受性の低下とほぼ平行して DOTC 感受性も低下する傾向が認められた。

経口投与後の血中濃度は 200 mg 投与した場合6時間で最高値を示し以後漸減するが, 24時間後でもなお 0.46 mcg/ml の濃度を証明し得た。

更に 200 mg 3日間継続投与した場合には 200 mg 1回投与の場合に比し, 血中濃度はやや高い濃度で持続が認められた。

ブ菌感染マウスに対する治療実験でも無治療対照群に対して明らかな治療効果を認め, 倍量の治療群よりもややすぐれた効果が得られた。

以上の基礎的実験成績から, DOTC の臨床効果を期待し得ると考え, 肺炎, 肺化膿症, 気管支炎, 気管支拡張症および膀胱炎の 10 例に使用した結果, 8例に有効な成績が得られた。

副作用としては悪心, 嘔吐を 1例に認めたが中止することな

く継続投与可能であり, その他には特に副作用は認められなかった。

以上 DOTC について検討した結果, 1日1回の少量投与で有効であり, 且つ食事による吸収抑制もないといわれており, 確かに臨床に用うるに便利な抗生物質であると考えられる。

しかし本剤の如く, 肝, 腎臓器への移行が極めて高く且つ持続性の薬剤を長期に使用する場合には, やはり副作用発現には充分留意して使用する必要があると考えている。

#### 参考文献

- 1) ROSENBLATT, J. E., BARRETT, J. E., BRODIE, J. L., & KIRBY, W. M. M.: Antimicrob. Agents & Chemother. 134, 1966
- 2) ENGLISH, A. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 122: 1107, 1966
- 3) ENGLISH, A. R. & LYNCH, J. E.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 124: 586, 1967
- 4) FABRE, J., PITTON, J. S. & KUNZ, J. P.: Chemotherapy 11: 73, 1966
- 5) HUANG, N. N., SHENG, K. & BASAVANAND, N.: Antimicrob. Agents & Chemother. 127, 1966
- 6) 河盛勇造, 松本卓司: Modern Media 8(8): 321, 1962
- 7) 松本卓司: Chemotherapy 11(5): 312, 1963

## LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

RINZO SOEJIMA, SHUJI TANAKA, HARUO NOTSUTE, SEITA TOMIMATSU  
& NORITAKA TATEISHI

The First Department of Internal Medicine, Kumamoto University,  
Medical School

The results of studies on doxycycline (DOTC) are summarized as follows:

1. The sensitivity of 48 strains of *Staphylococcus aureus*, isolated from patients, to DOTC was measured by the plate dilution method. Thirty five of these strains were inhibited by less than 0.8 mcg/ml in MIC. Thirteen strains were resistant to DOTC.
2. Blood levels of DOTC in patients reached maximum at 6 hours after oral administration of each 200 mg of the drug, ranging from 0.78 to 1.3 mcg/ml and remained even as much as 0.46 mcg/ml 24 hours later.
3. Therapeutic studies of DOTC in infected mice with *Staphylococcus aureus* showed more effective, compared with tetracycline.
4. Eight of 10 patients treated with DOTC obtained effective results.

No significant side effects were observed in all cases.