

Doxycycline の小児科領域における基礎的・臨床的検討

藤井良知 紺野昌俊 宇野 進 大滝千佐子

岡田一穂 八森 啓 生方公子

東京大学医学部附属病院分院小児科

Tetracycline の新しい誘導体である Doxycycline¹⁾²⁾ について、小児科領域に於ける基礎的、臨床的検討を行なったので報告する。

ブドウ球菌に対する感受性

小児の急性気道感染症（肺炎、膿胸を含む）の咽頭より検出されたコアグラゼ陽性ブドウ球菌 107 株について、Doxycycline（以下 DOTC と略す）に対する MIC を測定し、両者の薬剤に対する交叉耐性の有無をも検討した。

MIC の測定は、日本化学療法学会標準法³⁾により行なった。測定結果は図 1 に示す。

DOTC に対する感受性分布は、0.2 mcg/ml から 50 mcg/ml の間に分布し、TC に対する MIC に比して、2 倍階段希釈系列で試験管 1～2 本、菌によつては 3～4 本程度低い MIC を示している。しかし、TC に対する感受性分布が 0.78 mcg/ml を中心とする感受性菌のグループと、12.5 mcg/ml 以上の耐性菌のグループに明確に 2 つに区分されるように、DOTC に対する感受性分布も 3.13 mcg/ml を境とする 2 群に区分される。DOTC 耐性菌が、TC に対しては感性であるというような菌は存在しないが、全般的に DOTC の MIC は TC より低いという傾向の下に、TC と DMCT の間には交叉耐性が存在する。

小児に於ける血中濃度と尿中排泄率について

DOTC の小児に於ける血中濃度および尿中排泄率を、鳥居 川上の重層法⁴⁾により測定した。使用菌株は *Str. β Calif. No.1* 株である。

同株の DOTC に対する MIC は 0.1 mcg/ml である。使用した DOTC は、カプセル剤および小児用シロップ剤であり、投与に際してはカプセル剤では、カプセルをはずして散剤とし、シロップ剤はそのまま、表示されている DOTC の量が含有されているものとして、換算して服用せしめた。

まず、腎機能が正常な 4 例の小児に、DOTC として

5 mg/kg を 1 回早朝空腹時に経口投与し、投与後 2 時間、4 時間、6 時間、8 時間、12 時間および 24 時間で、血液およびその時間の全尿を回収し、血中濃度および尿中排泄量を測定した。測定した 4 例の中、2 例については、カプセル剤とシロップ剤の両剤について cross over として測定してある。

まず、シロップ剤について血中濃度測定成績をみると（表 1）、かなりのばらつきがみられるが、経口服用後 24 時間経過してもなお血中濃度は全例に認められ、平均値でみると 2 時間で 3.80 mcg/ml、4 時間で 3.21 mcg/ml、6 時間で 2.29 mcg/ml、8 時間で 1.71 mcg/ml、12 時間で 1.37 mcg/ml、24 時間では 0.34 mcg/ml となっている。カプセル剤については 2 例についてのみしか測定していないが、2 例ともシロップ剤に比して血中濃度が高く出ている。即ち、平均値でみると 2 時間で 8.50 mcg/ml、4 時間で 7.40 mcg/ml、6 時間で 3.40 mcg/ml、8 時間で 2.83 mcg/ml、12 時間で 0.90 mcg/ml、24 時間で 0.27 mcg/ml となっている。

一方、尿中排泄率をみると（表 2）、尿中への排泄は持続的に続き、シロップ剤でも、カプセル剤でも、投与後 24 時間までに経口投与量の約 30% が尿中に排泄され

図 1 コアグラゼ陽性菌の TC および Doxycycline に対する感受性（黄色ブ菌 107 株）

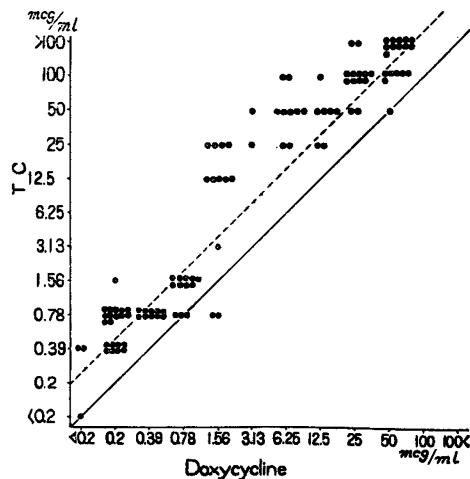


表1 Doxycycline の血中濃度 (各々 5 mg/kg 1回早朝空腹時経口投与)

氏名	性	年齢	剤型	血中濃度 (mcg/ml)					
				2°	4°	6°	8°	12°	24°
N. K.	♀	5歳	シロップ	5.20	4.40	3.20	2.60	2.10	0.25
			カプセル	11.50	10.00	5.00	4.20	0.80	0.15
K. T	♀	3歳	シロップ	6.00	4.50	3.70	2.80	2.30	0.62
A. S.	♂	13歳	シロップ	2.00	1.25	1.00	0.38	0.22	0.14
Y. H.	♂	3歳	シロップ	2.00	2.70	1.25	1.05	0.84	0.34
			カプセル	5.50	4.80	1.80	1.45	1.00	0.38
平均			シロップ	3.80	3.21	2.29	1.71	1.37	0.34
			カプセル	8.50	7.40	3.40	2.83	0.90	0.27

表2 Doxycycline の尿中排泄率 (各々 5 mg/kg 1回早朝空腹時経口投与)

氏名	性	年齢	剤型	尿中排泄率 (%)						
				2°	4°	6°	8°	12°	24°	合計
K. K.	♀	5歳	シロップ	5.3	4.5	2.6	4.8	6.5	7.6	31.3
			カプセル	6.8	2.9	1.8	2.8	5.9	0.12	20.32
K. T.	♀	3歳	シロップ	3.8	2.7	5.1	2.6	2.5	7.8	24.5
Y. H.	♂	3歳	シロップ	1.4	6.7	10.3	3.3	12.6	2.9	37.2
			カプセル	7.7	7.0	4.2	6.8	6.5	8.3	40.5
平均			シロップ	3.5	4.6	6.0	3.6	7.2	6.1	31.0
			カプセル	7.25	4.95	3.0	4.8	6.2	4.2	30.4

る成績が得られた。

しかし、副作用の項で述べるが、DOTC 5 mg/kg/日、1回の経口投与では嘔吐する小児があり、血中濃度を測定したものの中、2例は嘔吐している。そこで、投与量を減ずる目的で DOTC の量を初回 2 mg/kg/日 1回とし、2日以後は 1 mg/kg/日 を1日1回経口投与して、3日間にわたって血中濃度を測定した成績を図2に示す。これで見ると初回の 2 mg/kg/日 の経口投与では、服用後2時間で 2.30 mcg/ml の血中濃度を示し、4時間で 1.56 mcg/ml、6時間で 0.96 mcg/ml、8時間で 0.64 mcg/ml、12時間で 0.32 mcg/ml となり、24時間ではなお 0.2 mcg/ml の血中濃度を示した。その間の尿中の DOTC の排泄は、経口投与の 21.9% となっている。初回投与後 24時間で2回目の投与として 1 mg/kg/日の DOTC を投与したが、投与後2時間目で 1.25 mcg/ml の血中濃度を示し、2回目投与後24時間(初回投与後 48時間)では、血中濃度を認められなかつ

た。そこで、1 mg/kg/日 の投与を再び行なうと、血中濃度は2時間後に再び 2.70 mcg/ml の値を示し、更に24時間後(初回投与後 72時間)では血中濃度は認められなくなり、この投与量では、連続投与による蓄積作用も認められなかつた。

図2 初回 2 mg/kg, 2日以後 1 mg/kg 投与の際の血中濃度

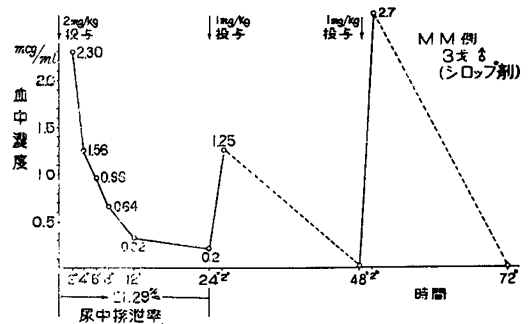


表3 Doxycycline の小児の急性感染症に対する使用成績
(各々 5~10 mg/kg 1日1~2回に分けて服用)

臨床診断名	例数	検出された病原性細菌	有効	無効	副作用
急性咽頭炎	7	<i>Staph. aur.</i> 3 (1)	4	3	嘔吐 2
急性扁桃炎	4	<i>Staph. aur.</i> 3 (1)	3	1	下痢 1, 嘔吐 1
急性気管支炎	5	<i>Staph. aur.</i> 3 (2) <i>H. influenzae</i> 1	3	2	嘔吐 1
肺炎	1	有意の病原性細菌検出せず	1	0	
急性化膿性頸部リンパ腺炎	4	<i>Staph. aur.</i> 4 (3)	1	3	嘔吐 1
膿皮症	5	<i>Staph. aur.</i> 5 (2)	3	2	嘔吐 1
急性消化不良症	3	有意の病原性細菌検出せず	2	1	
合計	29	<i>Staph. aur.</i> 19 (9) <i>H. influenzae</i> 1	17	12	嘔吐 6, 下痢 1

() は無効例 有効率 17/29=58.6%

表4 対照群

臨床診断名	例数	検出された病原性細菌	有効	無効
急性咽頭炎	11	<i>Staph. aur.</i> 5 (4)	5	6
急性扁桃炎	6	<i>Staph. aur.</i> 3 (2) <i>E. coli</i> 1 (1)	2	4
急性気管支炎	5	<i>Staph. aur.</i> 2 (1)	2	3
合計	22	<i>Staph. aur.</i> 10 (7) <i>E. coli</i> 1 (1)	9	13

() は無効例 有効率 9/22=40.9%

小児の急性感染症に於ける臨床使用成績

DOTC の臨床使用成績は、先ず 26 例の肺炎を含む急性気道感染症と 4 例の急性化膿性頸部リンパ腺炎、5 例の癰などを含む小児の膿皮症、3 例の急性消化不良症の計 38 例に、5~10 mg/kg を 1 日 1~2 回に分けて、24 時間ないし 12 時間毎に経口服用せしめた。

この中、急性気道感染症の 26 例中 9 例は途中より来院しなくなり、効果は不明なので効果判定より除外し、残りの合計 29 例についての臨床使用成績を表 3 に示した。

また、このような急性気道感染症の治療成績を論ずるには対照群が必要なので、当科外来に来院した急性気道感染症の中、対症療法のみで終始した症例 26 例を無作為に選び、対照群とした。この中、効果判定を行ない得たもの 22 例についての臨床成績は表 4 に示す。

臨床効果判定法は、急性気道感染症では従来当小児科に於いて行なっている方法⁵⁾ によつて行なつた。即ち、DOTC 投与開始後 72 時間以内に、発熱、不機嫌、咽頭・胸部所見などの主症状が消失したものを、有効経過をとつたものと判定し、72 時間以後も消失しないものを

無効な経過をとつたものと判定した。

この効果判定法の意義については、既に何回も述べている⁵⁾ のでここでは略す。急性気道感染症以外の急性感染症についても、効果判定はほぼこれに準じて行なつた。また対照群の効果判定も全く同様にして行なつている。

DOTC 5~10 mg/kg/日 使用群では (表 3)、急性咽頭炎 7 例中 4 例が有効、急性扁桃炎 4 例では 3 例が有効、急性気管支炎 5 例では 3 例が有効、肺炎の 1 例は有効、急性化膿性頸部リンパ腺炎 4 例では 1 例のみが有効、膿皮症の 5 例では 3 例が有効、急性消化不良症の 3 例では 2 例が有効、合計 29 例中 17 例が有効、有効率 58.6% の成績が得られた。

対症療法のみを行なつた対照群では (表 4)、急性咽頭炎 11 例中 5 例が有効、急性扁桃炎 6 例では 2 例が有効、急性気管支炎 5 例では 2 例が有効、合計 22 例中 9 例が有効、有効率 40.9% の成績が得られた。推計学的処理が出来るほどの例数はないので、明確な結論はいえないが、DOTC は有効であるといえる成績であろうと考える。しかし、これは他の CP, KM などの当科に於ける臨床使用成績としては劣る結果であつた。

検出された病原性細菌と臨床効果との関係を示すと、インフルエンザ菌が検出された急性気管支炎の 1 例は有効であつたが、コアグラゼ陽性細菌が検出された 19 例中、臨床効果が有効であつたものは 10 例にしか過ぎない。今、参考までに表 5 に DOTC 使用例について検出されたコアグラゼ陽性細菌の DOTC に対する MIC と臨床効果の関係を示すと、有効群では 10 株中 9 株が 0.2 mcg/ml から 0.78 mcg/ml の MIC を示したのに対し、無効群 9 例では 0.78 mcg/ml から 1.56 mcg/ml の

表5 臨床効果と検出されたコアグララーゼ陽性ブ菌の DOTC に対する MIC との関係

臨床効果	薬剤名	最小発育阻止濃度 (MIC) mcg/ml									
		0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	≥100
有効群	DOTC	5	2	2				1			
	TC		3	6						1	
無効群	DOTC			1	2		1	1	1	3	
	TC				3					2	4

表6 Doxycycline の小児の急性感染症に対する臨床使用成績

(各々, 初回 2 mg/kg, 2 日以降 1 mg/kg
1 日 1 回服用)

臨床診断名	例数	検出された病原性細菌	有効	無効	副作用
急性咽頭炎	1	<i>Staph. aur.</i> 1(1)	0	1	
急性気管支炎	2	<i>Staph. aur.</i> 2(1)	1	1	
肺炎	1	<i>Staph. aur.</i> 1	1	0	下痢 1
肺炎+胸膜炎	1	<i>Mycoplasma</i> 1	1	0	下痢 1
合計	5	<i>Staph. aur.</i> 4(2) <i>Mycoplasma</i> 1	3	2	下痢 2

() は無効例 有効率 3/5=60%

MIC を示したのは 3 株で, 他の 6 株は 6.25 mcg/ml 以上の MIC を示すものが多かった。

なお, これは副作用の項で述べるが, DOTC 5~10 mg/kg 使用群では, 使用当日から 2~3 日の間に DOTC 服用後嘔吐を繰り返すものが多く, 血中濃度の項で述べた如く, 初回 2 mg/kg, 2 日以降は 1 mg/kg を 1 日 1 回服用ということで 5 例の急性感染症に使用した (表 6)。急性咽頭炎の 1 例は無効, 急性気管支炎の 2 例では 1 例が有効, 肺炎の 1 例は有効で, 胸膜炎を合併し, 胸腔穿刺液より *Mycoplasma pneumoniae* を検出した *Mycoplasma* 肺炎の 1 例にも有効であった。

この使用群では 5 例のみで例数が少なく, 5~10 mg/kg 使用群との比較検討は出来ないが, 5~10 mg/kg 使用群よりなお有効な成績が得られるとは考えられない。

但し, *Mycoplasma* 肺炎で有効であったことは注目すべきことであろう。

副作用について

DOTC 使用中に重篤な副作用を呈した症例はなかった。但し, 先にも述べたが, DOTC 5~10 mg/kg 使用群で, 初回服用後ないし 2~3 日継続服用後, 嘔吐するものが 29 例中 6 例にみられた (表 3)。嘔吐は DOTC

服用後 2~3 分から遅いものでは 1~2 時間以内に起きている。その原因は, 諸種臨床検査の結果ではまだ不明であるが, 服用後短時間である点からみて粘膜に対する直接の作用も考えられ, 小児においては DOTC の 5~10 mg/kg の使用は, 嘔吐という副作用の面からみる限り過量であり, 臨床使用にあたっては一考を要するのである。下痢もかなりの頻度でみられたが, これは投薬を中止するほどではなかった。

参考までに各種臨床検査を行なっているものについて, その成績を表 7 に示す。この検査成績からは, 造血機能の低下, 肝機能・腎機能の障害を疑わしめる所見はみられなかった。症例 7 のように GOT, GPT が異常高値を示しているのもあるが, DOTC 使用前から高値を示しているので DOTC のためとは思えない。

考 按

小児の肺炎, 膿胸を含む小児の急性気道感染症より分離したコアグララーゼ陽性ブドウ球菌の DOTC に対する MIC をしらべると, たしかに, TC に対する MIC の 1/2~1/4, 場合によつては 1/8~1/16 の低値でブ菌の感受性がよくなっていることはまちがいのないことである。即ち, いちおう MIC 6.25 mcg/ml 以上を耐性菌とみると, TC に対して 54% が耐性菌であるのに DOTC では 44% であり, 尿路感染などを考慮して 25 mcg/ml に一線を劃すると, TC 50% に対し DOTC は 29% に過ぎない。しかし高度耐性菌は両者に共通しており, 私達の実験成績では, 従来の TC 耐性菌にも DOTC では感性であるというブドウ球菌がかなり存在する。小児のブドウ球菌感染症は TC 耐性菌が多い現況においては, TC 耐性菌に DOTC が特に有効である症例は上記の一部のものを除いて甚だ多いものとは考えられない。

それを裏付けるように, 小児の急性感染症に対し, DOTC の臨床治療成績は必ずしも優れたものではなかった。この成績は従来の TC 製剤の小児の急性感染症に対する私達の治療成績と変りがないが, もちろんこの数年間における TC 耐性菌の増加により, TC による治

表7 DOTC 使用例に於ける諸検査成績

症 例	氏名	性	年 令	臨床 診断名	投与量 mg× 日数		血液所見				肝機能			腎機能		
							赤血球 ×10 ⁴	血色素 ガ—リ %	白血球	血沈 /時	GOT R.S. Unit	GPT R.S. Unit	尿ウロ ビリノ ーゲン	BUN mg/dl	尿蛋 白	沈 渣
1	H. K.	♂	9Y	肺炎	80×1 40×7	前後	359	72	12,200	50	32	17	±	16	±	正常
							362	78	6,000	9	22	12	±	12	—	正常
2	O. T.	♂	5Y	肺炎+ 胸膜炎	40×1 20×20	前後	269	62	3,800	33	27	12	—	17	+	R2~3
							318	68	6,000	65	27	3	—	8	—	W2~3 正常
3	N. K.	♀	1Y	急性気 管支炎	20×1 10×6	前後	412	85	20,000	31	15	3	±	17	±	正常
							380	78	6,000	7	19	12	±	9	—	正常
4	O. S.	♂	3Y	肺炎*	150×6	前後	396	82	16,000	42	27	19	±	18	±	正常
							362	76	7,200	6	29	17	±	12	—	正常
5	F. Y.	♀	1M	急性気 管支炎	50×6	前後	462	96	15,000	2	33	17	±	17	±	正常
							412	92	12,500	3	30	19	±	13	—	正常
6	U. Y.	♂	1Y	同上*	100×4	前後	315	72	9,500	40	17	12	±		—	正常
							318	76	6,000	35	15	3	±		—	正常
7	N. J.	♂	1M	膿皮症*	25×7	前後	256	58	17,000	105	72	43	±	16	—	正常
							282	62	9,600	55	42	37	±	8	—	正常

* 嘔吐例

療成績が以前より一層低下していることを考慮しなければならぬであろう。DOTC 使用例における治療効果と検出されたブドウ球菌の MIC との関係を見ると、有効群では 0.2 mcg/ml から 0.78 mcg/ml の MIC を示す菌が大部分であるのに対し、無効群では MIC の高いものが多く、図1に示した。

これらの検出されたブドウ球菌の起炎菌としての意義は不明確なものもかなりあるが、臨床像においては臨床効果と密接な関係を有していることは、何回も報告している⁹⁾ことである。DOTC が TC 以上に効果を示す症例は、ブ菌を主とするグラム陽性球菌感染症のうちでもかなり限定されてくるに違いないが、本剤の利点はむしろ投与量の少なさ、投与回数に存するのである。DOTC のグラム陰性桿菌に対する MIC は従来の TC 剤と大差がないといわれ、私達はそれらの症例をもたないが、DOTC のグラム陰性桿菌感染症に対する治療効果は、TC 同様あまり期待できないであろう。

次に、小児における DOTC の臨床使用量であるが、私達は当初、DOTC の小児に対する血中濃度から考え、5~10 mg/kg/日を1回~2回に分けて投与した。しかし、この投与量では臨床効果は別として、小児には多すぎたようである。5~10 mg/kg/日の投与群で嘔吐する小児の多いことは留意せねばならない。嘔吐は

DOTC 服用後 2~3 分から長いものでは 1~2 時間で始まっている。

この原因を探るため、肝機能・腎機能の障害の有無について検索したが、今までのところそのような障害はなく、DOTC の過量投与による胃粘膜に対する、なんらかの直接作用ではないかと考えている。

初回 2 mg/kg/日、翌日より 1 mg/kg/日の 1日1回投与の血中濃度の推移を観察した。蓄積はほとんど起らない。しかし、この量で小児の急性感染症に有効であるかどうかについては使用例数が少ないので、明確な結論を下すわけにはいかなかった。ただ、胸膜炎を併発した *Mycoplasma* 肺炎に有効であつたことを考えると、少なくとも *Mycoplasma* 肺炎にはこの量で充分であると考える。

血中濃度の項で述べたように DOTC 初回 2 mg/kg 使用、翌日より 1 mg/kg 使用では、得られた血中濃度の peak は 2 mcg/ml 程度であり、この濃度は、従来の古典的な TC 単味製剤の血中濃度よりやや高い値であると考えられるが、メタ燐酸ソーダやグルコサミンの混合剤などの血中濃度には及ばない。私達は検討していないが、中間の値である第 1日 4 mg/kg 分2、第 2日より 2 mg/kg 1回投与が欧米における一般使用量であると考慮するべきであろう。

結 語

DOTC の小児科領域における基礎的ならびに臨床的検討を行なった。

1) 小児急性気道感染症より分離したコアグララーゼ陽性ブ菌の DOTC に対する MIC は、従来の TC に対する MIC よりすぐれている成績を得た。しかし、従来の TC 高度耐性菌に対しては、やはり交叉耐性を有していると考えられ、その頻度はかなり高いものがある。

2) 小児における血中濃度を 5 mg/kg, 2 mg/kg 1 回投与後追跡し、2 時間後平均 8.5 mcg/ml, 2.3 mcg/ml の peak を証明し 24 時間後も 0.34 mcg/ml, 0.2 mcg/ml 持続するのを確かめた。初回 2 mg/kg/日, 翌日より 1 mg/kg/日 の 3 日間の連続投与では、第 2 回目投与以降蓄積作用は認められなかった。尿中排泄率は 24 時間以内に約 30% に及んでいる。

3) 小児の急性感染症に対する DOTC の臨床使用成績は、*Mycoplasma* 感染症には有効であるが、従来の TC 製剤の臨床効果とはほぼ同等の臨床成績が得られており、TC 高度耐性ブドウ球菌による感染症には効果は期待しがたいと考えられる。

4) DOTC を 5 mg/kg 宛 1 日 1~2 回投与する時は小児に嘔吐などの副作用を生じ易く、これより減量すべ

きである。初回 2 mg/kg/日, 翌日より 1 mg/kg/日 1 日 1 回投与では蓄積はおこらない。至適量はこの中間値と考えられるが、なお検討を必要としよう。5~10 mg/kg/日 の投与でも、肝機能などに障害を来たした例はこのところ見られていない。

参 考 文 献

- 1) WITTENAU, M.S., J. J. BEERBOOM, R. K. BLACKWOOD & C.R. STEPHENS: J. Am. Chem. Soc. 84: 2645, 1961
- 2) STEPHENS, C.R., J. J. BEERBOOM, H.H. RENNARD, P. N. GORDON, K. MURAI, R. K. BLACKWOOD & M. S. WITTENAU: J. Am. Chem. Soc. 85: 2643, 1961
- 3) 石山俊次, 上田 泰, 桑原章吾, 小酒井 望, 古屋暁一, 紺野昌俊, 藤井良知: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法の標準化について。Chemotherapy 16 (1): 98~99, 1968
- 4) 鳥居敏雄, 川上保雄, 小島碩夫: 重層法 (一次元拡散法) によるペニシリン定量法について。ペニシリン 1: 281~289, 1948
- 5) 藤井良知: 化学療法剤の効果判定基準—小児急性気道感染症。医人 14 (1): 41~48, 昭 40
- 6) 藤井良知: かぜ症候群の二次感染について。小児科臨床 16 (1): 1~10, 昭 38
- 7) 市橋治雄: 小児急性気道感染に於ける抗生剤の感受性と臨床効果。医人 14 (2): 昭 40

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE IN THE FIELD OF PEDIATRICS

RYOCHI FUJII, MASATOSHI KONNO, SUSUMU UNO, CHISAKO OHTAKI, KAZUHO OKADA,

KEI HACHIMORI & KIMIKO UBUKATA

Department of Pediatrics, Branch Hospital, Tokyo University

School of Medicine

Fundamental and clinical studies on doxycycline (DOTC) in the field of pediatrics were performed and results were summarized as follows:

1) The MICs of DOTC against coagulase-positive *staphylococci* isolated from acute respiratory tract infections, were lower than those of other tetracyclines (TC). But it was assumed that the highly resistant strains to other TC had also cross-resistance to DOTC, and the highly resistant strains were observed very frequently.

2) Single oral dose of 5 and 2 mg/kg produced a maximum level of 8.5 and 2.3 mcg/ml on the average 2 hours later, respectively. The blood level after 24 hours was still maintained at the level

of 0.34 and 0.2 mcg/ml, respectively. By the single oral administration of 2 mg/kg on the first day, followed by 1 mg/kg/day for three successive days, the accumulation of the drug was not observed on and after the next administration. The urinary recovery rate reached to about 30% within 24 hours.

3) The efficacy of DOTC for acute respiratory tract infections in the field of pediatrics, especially to *mycoplasma* infections has well been demonstrated. Its effect was as good as other TC and it was deemed that DOTC was not effective to the infections of highly resistant strains to other TC.

4) The administration of 5~10 mg/kg *b. i. d.* to children will easily cause the side effect as diarrhoea, and the dose should be decreased lower than this dose. Optimal dose was assumed to be between 1 and 2 mg/kg/day, while the study would be pursued furthermore. Disturbance of liver function by the administration of 5~10 mg/kg/day of DOTC has not been observed.