

新遷延性 TC 剤, Doxycycline に関する 2, 3 の検討

中沢 進 佐藤 肇 大高常正 平沢与枝子  
都立荏原病院小児科, 昭和大学医学部小児科

岡 秀

田園調布中央病院小児科

近岡秀次郎

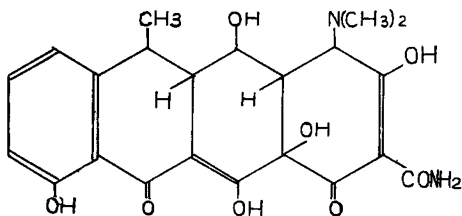
高津中央病院小児科

Doxycycline ( $\alpha$ -6-Deoxyxytetracycline) は 1963 年 Pfizer 社の研究陣による Methacycline の hydrogenation によつて合成された新遷延性 TC 製剤であり<sup>1)2)</sup>, 従来の TC 系製剤に比較して抗菌性, 内服後の血中濃度の持続時間が長く且つ吸収が良好であり, 諸臓器内にもよく移行し, 各種の TC による副作用出現率も非常に低い点が特徴とされている<sup>3)</sup>.

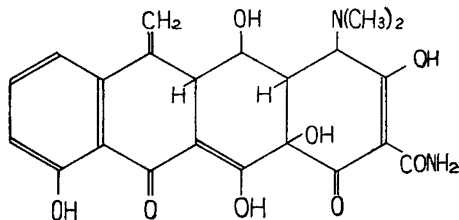
以上の諸性状は臨床の应用到つて好都合であり, 奨用される諸点であろう。

本剤に関する報告は 1967 年の第 5 回国際化学療法学会に於いてかなり多数発表され, 世界的にも注目を浴びるようになってきたが, 漸く本邦に於いても入手される機会に恵まれ, 私等も一連の基礎的, 臨床的検討を行なつて以下の成果を得ることが出来たので, その概況に就いて以下報告したいと思う。

構造式 (Doxycycline)



構造式 (Methacycline)



(使用した Doxycycline 製剤)

1.0 ml 中 DOTC 10.0 mg 力価含有 Syrup 剤である。

以後, 各種 TC 製剤を以下の如くに略記する。

- DOTC .....Doxycycline
- MOTC .....Methacycline
- DMCT .....Demethylchlortetracycline
- TC .....Tetracycline
- OTC .....Oxytetracycline

抗菌性試験 (第 1 表)

1) コアグララーゼ陽性細菌

最近患者から分離したコアグララーゼ陽性細菌 37 株を使用し, 普通寒天平板劃線培養法によつて MIC を測定した<sup>3)</sup>。

この際更に PC-G, TC-HCl, 溶解性の高い注射用 TC 製剤 Mepicycline, PC-V と Mepicycline との結合剤 Penimepicycline (Hydrocyclyne) の MIC も同時に測定して比較してみた。TC-HCl では 10.0 mcg/ml 以下が 15 株 (約 41%), Mepicycline 約 40%, Hydrocyclyne 約 48% であつたが, DOTC では約 73%, 特に 5.0 mcg/ml 以下が 37 株中 19 株 (約 51%) を占め, 他の TC 系製剤に比較して最も感性であつた。

2) 病原大腸菌 (第 2 表)

乳幼児下痢症から分離した 34 株に就いてブ菌の場合

第 1 表 最近分離したコアグララーゼ陽性ブドウ球菌に対する感性態度

抗菌剤	MIC									
	0.1 $\mu$	0.5	1.0	2.5	5.0	10.0	25.0	50.0	100 $\mu$	00 $\mu$
PC-G	3	1	2				2	2	27	
TC-HCl					1	14	7	2	13	
DOXYCYCLINE				1	18	8		10		
MEPICYCLINE					2	12	6	6	11	
HYDROCYCLINE		8	1		2	6	9	3	8	

計 37 株

第2表 最近分離した病原大腸菌に対する感性態度

抗生剤	MIC						
	10 $\geq$	25	50	100	250	500	100 $\geq$
SM		13	9		1	1	10
TC-HCl				11	12	3	8
DOXYCYCLINE				10	16		8
MEPICYCLINE				3	21	2	8
HYDROCYCLINE					8	16	10

計34株

と同様の方法で MIC を測定し、前記した TC 系製剤のそれと比較した。

MIC 10.0 mcg/ml では TC-HCl とほぼ同様な結果であつたが、25.0 mcg/ml では TC-HCl よりやや発育の阻止される菌株数が多かつた。

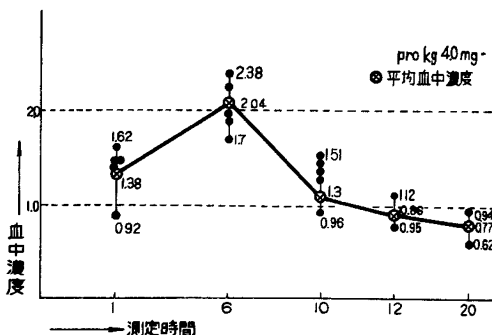
小児血中濃度測定成績 (第3表, 第1図)

学童期の小児5例に 4.0 mg/kg の Syrup 製剤を投与し、溶連菌 Cook 株を標示菌とする鳥居・川上氏重層法によつて血中濃度の消長を測定した。1~20時間目の平均血中濃度は以下の如くで、peak は6時間値の 2.04

第3表 DOTC Syrup 服用後の小児血中濃度の消長 (4.0 mg/kg)

年齢, 性別	体重 (kg)	血中濃度 (mcg/ml)				
		1時間	6	10	12	20
6年2ヵ月♂	18	1.46	2.25	0.96	0.87	0.62
6年9ヵ月♀	21	0.92	1.9	1.26	1.12	0.94
7年2ヵ月♀	20	1.43	1.7	1.43	0.98	—
8年4ヵ月♀	22	1.62	1.95	1.32	0.86	—
9年2ヵ月♂	23.5	1.46	2.38	1.56	0.92	0.76
平均		1.38	2.04	1.3	0.95	0.77

第1図 DOTC Syrup 内服後の小児血中濃度の消長



mcg/ml であり、20時間目に於いても測定可能な濃度の持続が証明された。

治療成績の検討 (第4表 その1, その2)

治療の対象となつた小児症例数計 83 例、疾患の種類は上気道 下気道感染症、淋巴節炎、癩、猩紅熱、各種下痢症などであり、詳細は表中に明らかである。以上の疾患に対する使用抗生剤としては DOTC Syrup のみであるが、他に对症治疗を併用している。

1) DOTC Syrup 投与方法

初回量 4.0~7.0 mg/kg 1日1回、翌日から初回量のほぼ半量を1日1回内服させている。

2) 治療効果の判定

- ++ (著効) …… DOTC 内服後3日以内に主症状が殆んど消失した場合
- + (有効) …… 4~5日以内に主症状が殆んど消失した場合

第4表 Doxycycline による小児疾患治療概況

(その1)

病名	年齢	症例	投与方法				臨床効果	副作用
			初回 (mg)	継続 (mg)	投与回数	投与総量 (mg)		
急性咽喉炎	乳児	5)	30-45	15-30	3-5	75-135	+ 5	-
急性扁桃炎	幼児	17	25-120	12.5-60	3-8	50-370	+ 12 + 3 - 2	-
急性腺窩性扁桃炎	学童	3)	150-220	80-100	3-6	420-550	+ 1 + 2	嘔吐
急性気管支炎	乳児	2)	20-70	10-40	4-6	50-270	+ 7 + 1	-
気管支喘息	幼児	16	15-100	75-50	4-8	60-430	+ 6 + 8 - 2	-
喘息様気管支炎	学童	2)	100-120	50-60	5-8	300-540	+ 2	-

(その2)

病名	年齢	症例	投与方法				臨床効果	副作用
			初回 (mg)	継続 (mg)	投与回数	投与総量 (mg)		
気管支肺炎	乳児	1)	20	10	11	120	+ 1	-
気管支肺炎	幼児	7	80-120	40-60	7-10	320-530	+ 7	-
	学童	2)	80-120	40-60	8-9	360-580	+ 1 - 1	-
頭部癩	乳児	2)	50	25	7	200	+ 2	-
副鼻腔炎	幼児	2	40	20	10	220	+ 2	-
猩紅熱	学童	2)	80	40	9	400	+ 2	-



使用期間7~10日と比較的長期間投薬を継続した症例が多かった。類には小切開も加えているが、4~5日目には炎症所見は著しく好転し、猩紅熱の2例も4日目には平温に復し、咽頭粘液からの溶連菌も培養上陰性化し、順調な経過を辿っている。

乳児10例、幼児42例、学童9例、計61例9種類の呼吸器疾患を主体とした急性感染症に対する臨床効果率は約90%、無効または臨床効果疑問例は5例にすぎなかった。

4) 急性感染症に対する治療効果の総合成績

5) 乳、幼児下痢症に対する臨床的応用に関する検討 (第9表)

第9表 Doxycycline syrup の乳、幼児下痢症に対する投与成績

年齢, 性別, 体重(kg) 病名	治療開始時の症状				Doxycycline syrup 投与法	治療後の便性に 及ぼす影響	併用薬剤その他	臨床効果 (副作用)
	病日	体温 °C	排便 回数	便性				
1) 1.5ヵ月♂(3.4kg) 感冒性下痢症	3	36.5	6	粘、水 顆、粒	20×3,以後10×4, 計 100mg	3日目便性好転 4日目軟便1回	抗ヒスタミン剤 タンナルビン	+ (-)
2) 2ヵ月♀(3.6kg) 同上	7	37.8	8	同上	20×6, 計 120mg	好転せず	同上	- (-)
3) 3ヵ月♀(4.2kg) 同上	3	37.2	8	同上	30×5, 計 150mg	下痢好転せず	同上	- (嘔吐)
4) 6ヵ月♀(7.2kg) 同上	3	36.8	4	同上	40×3,以後20×4, 計 200mg	3日目軟便2回	同上	+ (-)
5) 6ヵ月♂(7.9kg) 同上	4	36.6	5	同上	40×3, 計 120mg	3日目軟便1回	同上	+ (嘔吐)
6) 6ヵ月♂(8.1kg) 同上	2	36.2	6	同上	40×2, 計 80mg	3日目有形便	同上	+ (-)
7) 7ヵ月♂(8.3kg) 同上	3	36.5	4	同上	50×4, 計 200mg	3日目有形便	同上	+ (-)
8) 8ヵ月♀(8.6kg) 同上	15	36.8	11	同上	50×6, 計 300mg	好転せず	同上	- (-)
9) 9ヵ月♀(8.2kg) 同上	3	36.9	6	同上	40×6, 計 240mg	6日目軟便	同上	? (-)
10) 9ヵ月♀(7.9kg) 同上	6	36.5	5	同上	40×6, 計 240mg	6日目軟便	同上	? (-)
11) 9ヵ月♀(8.9kg) 感冒性下痢症	2	37.2	12	同上	40×6, 計 240mg	5日目軟便2回	同上	+ (-)
12) 10ヵ月♂(8.1kg) 同上	2	37.4	8	同上	40×4, 以後20×2 計 200mg	4日目軟便2回	同上	+ (-)
13) 11ヵ月♂(8.2kg) 同上	2	38.4	7	同上	40×3, 計 120mg	3日目迄下痢症 状好転せず	同上	- (嘔吐)
14) 1年2ヵ月♀(10.2kg) 同上	4	36.8	8	同上	50×8, 計 400mg	6日目軟便2回	同上	? (-)
15) 1年3ヵ月♀(10.9kg) 同上	2	37.8	9	同上	50×4, 以後20×5 計 300mg	4日目軟便1回 以後有形便	同上	+ (-)
16) 1年3ヵ月♂(11.0kg) 同上	2	36.5	12	同上	60×7, 計 420mg	3日目軟便 5日目普通便	同上	+ (嘔気)
17) 1年9ヵ月♂(11.2kg) 同上	4	36.7	7	同上	40×4, 計 160mg	4日目軟便	同上	+ (-)
18) 1年10ヵ月♂(12.6kg) 同上	3	36.9	4	同上	60×5, 計 300mg	3日目軟便	同上	+ (嘔気)
19) 2年1ヵ月♂(14.2kg) 同上	4	36.5	6	同上	60×6, 計 360mg	3日目軟便	同上	+ (-)
20) 2年7ヵ月♀(13.4kg) 急性腸炎	2	37.6	6	粘、縮 顆、粒	60×5, 計 300mg	5日目軟便 (2日目平温)	同上	+ (-)
21) 4年6ヵ月♂(18.6kg) 急性大腸炎	2	37.9	8	同上	70×6, 計 420mg	3日目平温 4日目軟便3回	同上	+ (嘔気)
22) 5年8ヵ月♂(19.2kg) 急性大腸炎	2	37.4	6	同上	70×6, 計 420mg	ほぼ同上	同上	+ (-)

乳、幼児下痢症に際して例え Syrup 製剤にしる嘔気、嘔吐を併なう病型が多いために、急性期における投薬は必ずしも容易ではないのであるが、この点を予測しながら本剤の投与による臨床効果の検討を行なつてみた。

症例数計 22 例、この内大半を乳、幼児の感冒性下痢症が占めている。脱水症状を伴つた病型には輸液を、また内服薬としては本剤の他に抗ヒスタミン剤、収斂剤などの投与を併用している。

DOTC の初回投与量は約 5.0~6.0 mg/kg, 1 日 1 回, 2~4 日後から 2.0~3.0 mg/kg を 1 日 1 回連用を行なつている。

治療開始時の下痢状態などは別表に略記しておいたが、1 日 6~10 回前後の水様、顆粒、粘液多量混合の不消化性の下痢をみた症例が多かつた。治療開始後 3~4 日以内に便性が著しく好転し、軟便状態に達した症例を一応有効として取り扱つてみると、22 例中 15 例 (約 68%) をこの範囲に入れることが出来たが、前記した急性呼吸器感染症治療時に比較して、その効果は劣っている感であつた。

乳、幼児感冒性下痢症の 1 次的原因の多くはウイルスの活動であり、更に 2 次的な腸内細菌叢の変動が大きな因子の 1 つとされており、腸内細菌 (グラム陰性桿菌類) の多くは TC 耐性株が占めている現況に於いては、本剤の臨床効果に大きな期待をかけることは疑問のように思われる。

22 例中 6 例に本剤服用後嘔気、嘔吐がみられ、この出現率は下痢症以外の感染症 61 例中、嘔吐 1 例の結果と比較して遙かに高いものであつた。

DOTC に関する基礎的、臨床的報告は 1967 年第 5 回国際化学療法学会に於いて多数行なわれているが、本剤と各種 TC 系製剤との MIC を多数の菌種に就いて比較した PEREZ-URENA 等の成績によると<sup>4)</sup> 次の結果が報告されており、使用した菌種は *Staph. aureus* 113 株, *Staph. albus* 12 株, *Str. pyogenes* 7 株, *Str. viridans* 9 株, *Str. faecalis* 28 株, *Corynebacter* 11 株, *Aerobacter* 12 株, *Hemophilus* 6 株, *Proteus vulgaris* 34 株, *Pseudomonas* 22 株, *N. catarrhalis* 10 株, *E. coli* 29 株, 計 293 株 となつているが、以上の菌株に対する各種 TC 系製剤の MIC 分布は第 10 表の如くなつている。

12 菌種に就いて総括的に検討した成績をみても、従来の TC 系製剤に比較して DOTC は優位におかれていたことは明らかである。

更に、*Staph. aureus* に限定した場合にはその差が明らかに窺われる (第 11 表)。

第10表 各種菌種に対する TC 系製剤の MIC 比較 (mcg/ml)

TC 製剤の種類	(1~5)	(5~20)	(>20)
DOTC	54.6%	24.9%	20.5%
DMCT	40.3	19.1	39.6
MOTC	38.6	19.1	42.3
OTC	26.6	14.7	58.7
TC	27.3	20.8	51.9

第11表 *Staph. aureus* に対する TC 系製剤の MIC 比較 (mcg/ml)

TC 製剤の種類	(1~5)	(5~20)	(>20)	検査株数
DOTC	64	26	23	113
DMCT	36	18	59	113
MOTC	38	23	52	113
OTC	26	11	76	113
TC	25	16	72	113

私等の成績も以上の結果に類似したものであつた。

次に本剤の特徴の 1 つとして、従来の TC 系製剤に比較して内服後の血中濃度が著しく長く持続することがあげられているが、HUANG 等の測定した乳、幼児に 2 mg/lb 1 回投与の時血中濃度は、第 12 表の如くに報告されている<sup>4)</sup>。

第 12 表

	0~5時間	5~10	10~15	15~20	20~24
血中濃度分布 (mcg/ml)	0.85~6.24	5.4	0.96~3.48	1.08~2.60	0.07~1.80
平均	3.6	5.4	2.2	1.8	0.42

SIMON 等の新生児、乳児に投与した場合の使用量と血中濃度との関係は第 13 表の如くであつた<sup>4)</sup>。

以上の成績から、小児では 2.2~5.0 mg/kg 1 回の投与によつて 12~24 時間目まで血中濃度の持続することは明らかである。そしてこの際の血中濃度の peak は 2~6 時間目に存在するようであり、私等の学童期の小児に投与した場合の成績も全く同様の傾向であつた。

以上の血中濃度の成績ならびに ENGLISH 等<sup>7)</sup> の *Staph. aureus* 対マウスの治療実験から証明されている他種 TC 系製剤に比較して 1/2~1/4 量で充分な治療効果の認められている成績などから、臨床的に使用する際の本剤の小児に対する投与量は軽、中等症感染症では、第 1 日目 4 mg/kg 1 日 1 回, 2 日目以降 2 mg/kg (食後服用) とされている。

第 13 表

年 齢	1 回の 投与量 (mg/kg)	血 中 濃 度 mcg/ml						
		症例数	1 時間	2	4	6	21	24
6~23日	5.0	9	5.5±2.4	6.7±2.2	8.9±3.4	6.5±2.1	2.5±1.1	1.3±0.8
3~20日	2.2	7	2.0±0.7	2.5±0.9	2.2±0.8	2.2±0.4	1.1±0.4	0.63±0.16
3~12カ月	2.2	6		6.5±1.1	4.4±1.1	4.0±0.9	1.0±0.3	0.45±0.13
13~14カ月	2.2	6		4.9±0.9			0.5±0.2	0.49±0.30
25~30カ月	2.2	6		6.3±3.2			1.0±0.3	0.55±0.23

Pfizer 社でまとめた各種感染症 501 例の臨床成績では著効 364, 有効 43, 無効または評価不可 94 例, 有効率約 80% で, この際の DOTC の投与法は 100 mg 1 日 1~2 回または 50 mg 1 日 2 回で, 以上の使用用量の範囲では副作用は 32 例にすぎず, その大半が嘔気, 嘔吐などの軽度の胃 消化器障害症状であった。上気道, 下気道感染症には特に有効のようであり, その有効率は 94~96% であったという<sup>3)</sup>。

HANY 等は気管支炎 39 例, 気管支肺炎 35 例, 尿路感染症 23 例に対する治療成績は初日 200 mg 1 日 1 回, 以後 100 mg 1 日 1 回の投与で有効率がそれぞれ 80, 86, 52% であったことを報告している<sup>4)</sup>。

HUANG 等は 55 例の小児 Cystic fibrosis に際して合併する肺感染症の予防と治療に, 本剤初回 2 mg/lb 毎 12 時間々隔で 3 回, 以後 1 日 1 回とし 3~131 日の内服を継続し約半数例に有効例と, 約 3% に軽度の消化器障害症状のあったことを認めている<sup>5)</sup>。

以上の報告からみても, 本剤は従来の TC 系製剤と比較して遙かに少量で, しかも 1 日 1 回の投与で臨床効果が期待され, 特に呼吸器感染症に対してはその効果は優れており, 継続投与によつて誘発される副作用も軽微であることが明らかである。

### 総 括

新遷延性 TC 製剤 Doxycycline を使用しての一連の検討を行ない, 以下の成果を収めることが出来た (第 14 表)。

1) 最近患者から分離したコアグララーゼ陽性菌, 病原性大腸菌に対して, 本剤は従来の TC 系製剤と比較して感性であり, 特に菌に対してこの傾向が強かった。

2) 小児に 4.0 mg/kg 投与した場合の血中濃度は 20 時間目まで測定可能であり, その peak は 6 時間目になった。

3) 小児期の各種感染症 83 例を, 抗生剤としては本剤のみを使用して治療した結果, 乳, 幼児下痢症を除いた 9 疾患 61 例に就いての有効率は約 90% で, 特に急性

第 14 表 Doxycycline による小児疾患治療総括

年 令	症 例	投 与 法				臨 床 効 果	副 作 用
		初 回 (mg)	継 続 (mg)	投与回数	投与総量 (mg)		
乳 児	10	20~70	10~40	3~11	50~270	+ 6 + 4	-
幼 児	42	15~120	75~60	3~10	50~530	+ 18 + 20 - 4	-
学 童	9	80~220	40~100	3~9	300~540	+ 1 - 1	嘔吐 1
計 61		20~220	75~100	3~11	50~540	+ 56 90%	嘔吐 1

呼吸器感染症に有効例が多かった。乳, 幼児下痢症 22 例に対する有効率は 68% で前者に比較してやや劣っていた。

4) 今回の症例に対する使用法は初回量 4~7.0 mg/kg 1 日 1 回, 翌日からは初回量のほぼ半量を 1 日 1 回継続投与した。

5) 乳, 幼児下痢症を除く 61 例では本剤服用時の副作用は嘔吐 1 例にすぎなかったが, 前者では 22 例中 6 例に嘔気, 嘔吐がみられた。

以上の要旨は昭和 43 年 5 月第 16 回日本化学療法学会総会に於いて報告した。

### 参 考 文 献

- 1) M. SCHACH VON WITTENAU, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 84: 2645, 1962
- 2) C. R. STEPHENS, *et al.*: J. Am. Chem. Soc. 85: 2643, 1963
- 3) 台糖ファイザー: Vibramycin (Doxycycline) 参考資料. 1967
- 4) M. T. PEREZ-URENA, *et al.*: 5th International Congress of Chemotherapy, June 1967
- 5) HUANG, N.N., *et al.*: Intersci. Conf. Antimicrob. 6: 18, Oct. 26~38, 1966
- 6) SIMON, H. J., *et al.*: Intersci. Conf. Antimicrob. 6: 78, Oct. 26~28, 1966
- 7) ENGLISH, A. R., *et al.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 124(2): 586~591
- 8) A. HANY, *et al.*: 5th International Congress of Chemotherapy, June 1967

## STUDIES ON DOXYCYCLINE, A NEW DERIVATIVE OF TETRACYCLINE

SUSUMU NAKAZAWA, HAJIME SATO, TSUNEMASA OHTAKA & YOEKO HIRASAWA  
Department of Pediatrics, Ebara Metropolitan Hospital and Showa Medical College

SYU OKA

Department of Pediatrics, Den-en Chofu Central Hospital

SHUJIRO CHIKAOKA

Department of Pediatrics, Kozu Central Hospital

Clinical investigation on doxycycline, a new long acting TC derivative, has brought forth the following results:

1. Recent clinical isolates of coagulase-positive *staphylococci* and pathogenic coli-form bacilli showed higher sensitivity to this new derivative than to the known antibiotics of TC series.
2. Blood concentration in children given 4.0 mg/kg reached its maximum at 6 hours after the administration and remained at a measurable level as long as 20 hours.
3. Chemotherapy of 61 children with various infections except infantile diarrhoea with this antibiotic alone produced significant effect in 90% of the treated patients, especially in acute respiratory infection.

The effect on 22 patients of infantile diarrhoea was somewhat less pronounced than on other infections, the effective rate being 68%.

4. The administration schedule in the present study consisted of a single first dose of 4~7 mg/kg on the first day and subsequent daily dose, given once a day, of about one-half of the first dose.
5. Vomiting in only one case was seen in the treatment of 61 patients except infantile diarrhoea, while adverse effects of vomiting and nausea were seen in the treatment of 22 cases of infantile diarrhoea.