

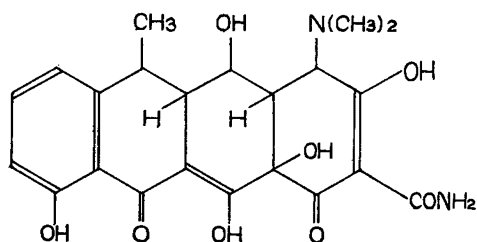
外科領域における Doxycycline ( $\alpha$ -6-Deoxy-5-oxytetracycline) の研究

石山俊次・坂部 孝・古橋雅一 笠置 達・高橋右一  
 長崎祥祐・川上 郁・中山一誠 岩井重富 岩本英男  
 大島聡彦 鷹取睦美

日本大学医学部石山外科

## 緒 言

Doxycycline ( $\alpha$ -6-Deoxy-5-oxytetracycline) は、Methacycline から化学的に誘導された新広範囲抗生物質で、次のような構造式を有する。



$\alpha$ -6-Deoxy-5-oxytetracycline

従来の Tetracycline 系抗生物質と比較すると

- 1) 抗菌力が強い (特に耐性ブドウ球菌に対して)。
- 2) 各組織への移行度が高い。
- 3) 内服で吸収が良い。
- 4) 1日 100 mg の少量投与で血中濃度が長時間維持出来る。

以上のような特徴を有するといわれている。

最近、外科領域において病巣より分離されている細菌のうちで、多剤耐性菌が増加して居り、現状からみて上記の特徴を有する Doxycycline (以下、DOTC と略す) は、かなりの臨床効果が期待される。当教室で基礎および臨床的検討を行なったので、その結果を報告する。

## 感 受 性

当教室保存標準株を用い、寒天平板稀釈法で、接種菌量  $10^8$ ,  $37^\circ\text{C}$ , 16~18 時間培養後判定により、抗菌スペクトラムを、HCl-Tetracycline と比較して見た。それによると *Staphylococcus*, *Streptococcus* で、DOTC が 1~2 稀釈段階優れた結果を得たが、*E. coli* 群では、HCl-Tetracycline とほぼ同程度であった。その他の標準株についても、DOTC のほうが優れているものもあった (Table 1)。

最近分離した病巣由来ブドウ球菌 (コアグラゼ陽

性菌)115 株を集めて、HCl-Tetracycline との MIC を比較して見ると、感性菌で 1~2 段階、耐性菌では 2~3 段階、DOTC のほうが優れている結果を得た。特に耐性菌に対して、ある程度の感性を示したことは、他の Tetracycline に比較して見るとかなり特徴的といえよ

Table 1 Antibiotic spectrum

菌 種	DOTC	TC-HCl
<i>E. coli</i> IAM 1253	3.12	3.12
<i>E. coli</i> B	1.56	1.56
<i>E. coli</i> BMW	0.8	3.12
<i>E. coli</i> K 12	1.56	1.56
<i>E. coli</i> NIH	1.56	0.8
<i>E. coli</i> C 14	1.56	1.56
<i>Staphylococcus aureus</i> 209 P	0.4	0.4
<i>Staphylococcus</i> NEWMAN	0.4	0.8
<i>Staphylococcus</i> TERAJIMA	0.4	0.8
<i>Staphylococcus</i> SMITH	0.4	1.56
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	0.4	0.8
<i>Bacillus subtilis</i> PCI 219	6.25	1.56
<i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 9634	0.2	0.1
<i>B. cereus</i> var. <i>mycoides</i> ATCC 11778	0.4	1.56
<i>Sartina lutea</i> PCI 1001	0.4	0.8
<i>Sartina lutea</i> ATCC 9341	0.4	0.8
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> NCTC 10490	100	50
<i>Micrococcus flavus</i>	0.4	0.8
<i>Klebsiella pneumoniae</i> PCI 602	0.8	3.12
<i>Streptococcus</i> T 12	0.4	0.8
<i>Streptococcus</i> Mg	0.1	0.4
<i>Streptococcus</i> COOK	1.56	3.12
<i>Streptococcus</i> S 23	0.2	0.8
<i>Streptococcus faecalis</i>	1.56	6.25
<i>Corynebacterium</i> NOGI	0.2	0.4
<i>Shigella sonnei</i>	3.12	3.12

MIC(mcg/ml)

Table 2 Sensitivity distribution of *staphylococci* to DOTC in surgical fields (coag. (+) 115 strains)

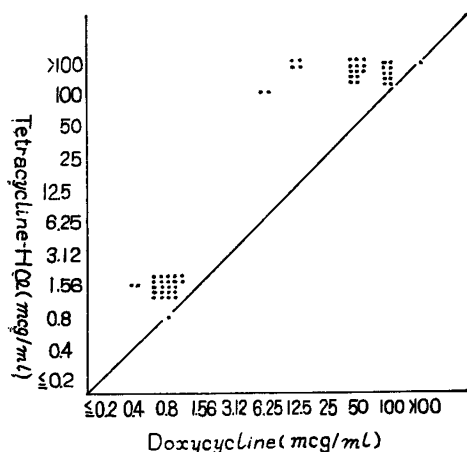
	MIC (mcg/ml)											
	≤0.1	0.2	0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
DOTC	—	1	8	26	5	2	2	7	6	21	36	1
TC-HCl	—	—	—	4	38	1	—	1	—	2	2	67

Table 3 Sensitivity distribution of *staphylococci* to TCs in surgical fields (100 strains) (1967, 2~12)

	MIC (mcg/ml)									
	≤0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
DOTC	9	44	4	1	1	11	5	18	7	—
TC-HCl	—	6	50	1	—	1	—	3	3	36
CTC	—	—	—	22	35	—	1	2	10	30
OTC	—	—	—	43	14	1	—	—	—	42
DM-CT	1	42	14	1	—	—	—	8	6	28
ML-TC	—	4	50	3	—	—	1	—	2	40
MC	8	43	6	—	—	—	—	1	3	39
PM-TC	—	24	33	1	—	—	1	1	2	38

Table 4 Sensitivity distribution of gram-negative *bacilli* to TCs in surgical fields (*E. coli* 52 strains)

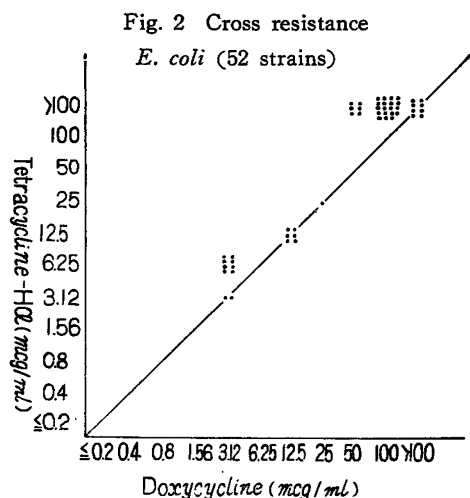
	≤0.4	0.8	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
DOTC			1	10		7	1	6	19	8
TC-HCl				3	8	6	2			33
CTC								9	11	32
OTC						11		7	1	33
DM-CT				10	1	5	3		15	18
ML-TC				1	10	6	1	1		33
MC			2	8	1	7	1		1	32
PM-TC				5	6	5	3			33

Fig. 1 Cross resistance *Staphylococcus*(coag.(+)) 62 strains

う (Table 2)。

特に TC 高度耐性菌の中で、あるものは、DOTC の 6.25~12.5 mcg/ml で感性域にあることが注目された。つぎに HCl-TC との相関々係を見ると、概ね交叉耐性はあるが、DOTC 6.25~12.5 mcg/ml にある株では、HCl-TC が 100~>100 mcg/ml 以上を示し、HCl-TC 高度耐性群の中で DOTC 比較的感性群に属する 1 群が存在した。すなわち、感性域と高度耐性域では交叉耐性があり、DOTC 6.25~12.5 mcg/ml 域では、交叉耐性をもたない菌株がある (Fig. 1)。

次に病巣由来ブドウ球菌 100 株について、Tetracycline 系薬剤との比較を、同一条件にて同時に MIC を見ると、感性菌群では、Methacycline と類似しているが、耐性域では、他の TC 系薬剤と違い、DOTC には感性を示した。この点本剤の特徴といえよう (Table



3)。

病巣由来大腸菌 52 株についても同様、他の TC 系薬剤と比較すると、ブ菌ほどの耐性菌に対する感性域の広さはないが、やはり、他と相違した点がうかがわれる (Table 4)。

HCl-TC との相関を見ると、ほぼ交叉耐性があるが、ブ菌と同様、DOTC 1.56 ~ 3.12 mcg/ml, 12.5 ~ 25 mcg/ml, 50 ~ 100 mcg/ml の群に別けられるように思え、この点に何かの因子がかくされているのではないか (Fig. 2)。

その他、病巣由来緑膿菌および変形菌についても MIC を測定したが、いずれも 100 mcg/ml ないしそれ以上の結果を得た。

Table 5 Blood levels of DOTC (200 mg per os)

Assay organism: *B. cereus* var. *mycoides* ATCC 9634  
Method: Cylinder plate method

	0	1/2	1	2	4	6	12	24 hrs
K. K.	—	trace	1.25	2.60	2.19	1.41	0.92	0.86
H. I.	—	0.53	1.75	1.80	1.23	1.56	0.68	0.80
Average	—	0.27	1.50	2.20	1.71	1.49	0.80	0.83

(mcg/ml)

Table 6 Urine concentration of DOTC (200 mg per os)

Assay organism: *B. cereus* var. *mycoides* ATCC 9634  
Method: Cylinder plate method

	0	0~1/2	1/2~1	1~2	2~4	4~6	6~12	12~24 hrs	Total recovery
K. K.	—	2.5 50 0.13	13.0 40 0.52	58.0 70 4.06	95.0 90 8.55	86.0 90 7.74	14.0 340 4.76	12.0 mcg/ml 680 ml 8.16 mg	33.92 mg(17.0%)
H. I.	—	7.0 20 0.14	19.0 17 0.32	60.0 35 2.10	89.0 70 6.23	87.0 50 4.35	11.5 384 4.32	7.0 768 5.38	22.84 mg(11.4%)
Average									28.38 mg(14.2%)

Table 7 Tissue concentration of DOTC (per os)

Average dosis (3 Rats) : 40 mg/kg

Assay organism: *B. cereus* var. *mycoides* ATCC 9634  
Method: Cylinder plate method

	1	2	3	4	5 hrs
Serum	0.68	0.54	0.50	0.64	0.64 mcg/ml
Kidney	1.40	2.00	2.88	1.19	1.76 mcg/g
Liver	1.83	0.48	0.96	0.38	1.04 "
Lung	0.88	0.68	0.52	0.65	0.56 "
Spleen	0.68	0.36	0.72	0.45	0.72 "
Brain	—	—	—	—	— "

Table 8 Clinical studies on doxycycline

Case	Sex	Age	Clinical diagnosis	Dosis mg × day	Adjunctive therapy	Side effect	Organism	MIC (mcg/ml)							Clinical response	
								PC-G	CER	EM	SM	KM	CP	TC		DOTC
E. U.	♂	44	Atheroma	(200 mg × 1 100 mg × 2)	Incision	-	<i>Staphylo.</i>	100	0.4	0.4	6.25	6.25	6.25	1.56	0.8	good
T. S.	♂	44	Furuncle	(200 mg × 1 100 mg × 3)	Incision	-	<i>Staphylo.</i>	6.25	0.2	0.2	6.25	6.25	6.25	3.12	0.2	good
N. M.	♂	65	"	(200 mg × 1 100 mg × 2)	-	-	<i>Staphylo.</i>	>100	1.56	0.2	6.25	6.25	6.25	1.56	0.8	good
N. S.	♂	35	"	(200 mg × 1 100 mg × 5)	Incision	-	<i>Staphylo.</i>	>100	1.56	100	25	12.5	6.25	25	25	poor
K. K.	♂	50	"	(200 mg × 1 100 mg × 3)	-	+	<i>Pseudom.</i>	>100	100	100	25	100	50	100	100	poor
Y. K.	♀	21	Wound inf.	(200 mg × 1 100 mg × 4)	-	-	<i>Staphylo.</i>	100	0.4	0.4	6.25	6.25	6.25	1.56	0.8	good
F. Y.	♂	43	Impetigo	(200 mg × 1 100 mg × 2)	-	-	<i>Staphylo.</i>	6.25	0.4	0.4	1.56	1.56	6.25	25	1.56	poor
M. Y.	♂	35	Furuncle	(200 mg × 1 100 mg × 2)	Incision	-	<i>Pseudom.</i>	>100	>100	>100	25	50	100	100	100	poor
Y. T.	♂	19	Wound inf.	(200 mg × 1 100 mg × 2)	-	-	<i>Staphylo.</i>	>100	0.8	0.8	100	1.56	50	100	1.56	good
Y. T.	♂	23	Wound inf.	(200 mg × 1 100 mg × 2)	-	-	<i>Staphylo.</i>	0.2	0.2	0.2	0.4	0.8	6.25	100	1.56	excellent good
Y. T.	♀	20	Furuncle	(200 mg × 1 100 mg × 5)	-	-	<i>Staphylo.</i>	0.2	0.2	0.2	1.56	1.56	6.25	100	6.25	poor
K. N.	♂	22	Furuncle	200 mg × 6	-	-	<i>Staphylo.</i>	0.4	0.2	0.2	0.8	1.56	6.25	3.12	0.2	good
Y. T.	♀	36	Abscess	200 mg × 4	Incision	-	<i>Staphylo.</i>	3.12	0.2	0.4	6.25	6.25	6.25	3.12	0.4	good
Y. S.	♂	25	Furuncle	200 mg × 8	Incision	-	<i>Staphylo.</i>	0.2	0.2	0.4	6.25	6.25	6.25	3.12	0.8	good
O. K.	♂	21	Furuncle	200 mg × 5	-	-	<i>E. coli</i>	100	12.5	100	6.25	6.25	6.25	6.25	3.12	poor
N. I.	♀	25	Furuncle	200 mg × 2	Incision	-	<i>Staphylo.</i>	3.12	0.2	0.2	1.56	12.5	6.25	6.25	0.4	good
S. K.	♂	28	Furuncle	200 mg × 3	Incision	-	<i>Staphylo.</i>	6.25	0.2	0.2	6.25	6.25	6.25	3.12	0.2	good
M. T.	♂	38	Panaritum	200 mg × 3	-	-	<i>Pseudom.</i>	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	poor
H. Y.	♂	25	Furuncle	400 mg × 3	-	-	<i>Staphylo.</i>	3.12	0.2	0.4	6.25	6.25	6.25	3.12	0.4	good
K. T.	♀	37	Mastitis	400 mg × 5	Incision	-	<i>Staphylo.</i>	25	0.2	100	6.25	6.25	6.25	3.12	0.4	good
H. Y.	♂	23	Abscess	400 mg × 3	Incision	-	<i>Staphylo.</i>	100	0.2	0.4	6.25	6.25	6.25	3.12	0.4	good

### 吸収, 排泄および臓器内濃度

男子健康成人2名に空腹時 200 mg 経口服用させ、その後経時的に 30 分より 24 時間までの体液内濃度(血中濃度および尿中排泄)について測定を行なった。測定方法は Pfizer 血中濃度測定法について実施した。

検定菌は *Bacillus cereus* var. *mycoides* ATCC 9634 を用い、培地は Streptomycin assay agar を用い、Cylinder plate method で 32°C, 16~18 時間培養判定にて測定した。

服用後 30 分から 24 時間までの測定結果を見ると、健康人 2 人についての血中濃度は、2 時間後に、それぞれ 2.60 mcg/ml, 1.80 mcg/ml (平均 2.20 mcg/ml) の最高値に達し、6 時間後平均 1.49 mcg/ml で 12 時間, 24 時間後でも血中に有効濃度を維持していた (Table 5)。

尿中排泄では、測定方法は血中濃度と同様の方法で行なった。その最高値は、内服後 2~4 時間値で 8.55 mg と 6.23 mg の排泄があり、6 時間までの排泄回収率は、それぞれ 10.5%, 6.6%, 平均 8.6%, 更に 24 時間までの回収率は平均 14.2%, それぞれ 17.0%, 11.4% であつた (Table 6)。

臓器内濃度について、各臓器を血中濃度測定法に基づき、Paper disk 法で測定した。

Rat (100 g/Rat) 3 匹 1 群として 40 mg/kg を経口的に与え、経時的に 1 時間から 5 時間後まで測定し、臓器内分布を見ると、腎臓に最も多く、次に肝、肺、脾に分布し、時間的変化は余りなく、血中濃度に較べ各臓器内濃度のほうが高い結果を得た (Table 7)。

### 臨床使用成績

外来患者を主体とした軟部組織感染症 50 症例に使用した。50 症例の内訳を 7~8 疾患に大別し、その臨床効果についての検討を加えて見た。主に臨床症状の改善を指標として菌の消長を加えて、その効果判定基準を置き、著効、有効、無効の 3 群に分類し、その疾患別効果を見た。検出菌について、50 症例のうち分離可能だつた 21 例疾患について、臨床効果と検出菌の関係について検討して見ると、検出菌の大半は、ブドウ球菌で、他に大腸菌、緑膿菌が検出され、単独感染によるものであつた。その検出菌と臨床効果では、大腸菌、緑膿菌は無効例であり、ブドウ球菌でも 1.56 mcg/ml が限界と思われる (Fig. 3)。

次に投与別にその効果を見た。使用期間は 2~10 日に及び、その使用総量は 200 mg~1,600 mg である。投与別を、1) 初回 200 mg 以後 100 mg 投与群、2) 初回よ

り 200 mg 投与群、3) 初回より 400 mg 投与群に別け、その効果を見た。

その中で 1) 群において著効 3 例が認められ、投与別では、その効果で 400 mg/day の有効率が一番高く、次に 200 mg/day であつた。この結果から見ると投与量の問題があると思われる。

次に副作用は、50 症例中 7 例に出現し、出現率 14.0% であつた (Table 10)。

いずれもその症状は消化器症状であり、特に、悪心、嘔吐、胃痛であつた。しかし投与を中止すると症状は直ちに寛解した。投与量との関係では、初回 100 mg 服用

Fig. 3 Relationship between clinical response and MIC to DOTC

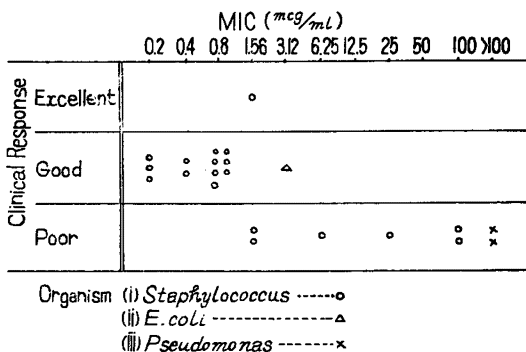


Table 9 Clinical response of DOTC

Clinical diagnosis	Cases	excellent	good	poor
Furuncle	21	1	14	6
Wound inf.	10	2	5	3
Abscess	7		3	4
Panaritium	7		5	2
Mastitis	2		1	1
Impetigo	1			1
Folliculitis	1		1	
Lymphadenitis	1		1	
Total	50	3	30	17

Table 10 Clinical response of DOTC

Dosis (mg/day)	Case	excellent	good	poor	%	Side effect
初回 200 mg 以後 100 mg	32	3	16	13	59.4	5
200 mg	12	—	9	3	75.0	2
400 mg	6	—	5	1	83.3	—
Total	50	3	30	17	66.0	7

して副作用のために投与を中止したものは3例、継続した症例は2例であった。

副作用を防止する方法として、食後に服用させ、その症状の出現を防いだ。その結果、多少出現するのが減少した。

以上、感受性分布、体液内濃度、臨床成績などから確かに Doxycycline は、他の Tetracycline 系薬剤に較べ、優れた点があり、十分臨床に應用出来る薬剤と思える。

### 結 語

Methacycline の誘導体 Doxycycline (DOTC) の吸収、排泄および臓器内濃度、細菌学的検討、臨床効果などの検討を加え、次のような結果を得た。

(i) Doxycycline 200 mg 1回経口投与で、最高血中濃度は投与後2時間で、平均2.20 mcg/ml となり、12時間後0.80 mcg/ml、24時間後0.83 mcg/ml で、long active の抗生物質として1日1回の投与で或る程度の効果が期待できる。

(ii) 尿中排泄は24時間で14.2% (平均) と低く、腎での再吸収が考えられる。

(iii) 組織内分布では、腎、肝にとくに高値を示した。

(iv) 感受性分布では、ブ菌を見ると2峰性を示す

が、TC 感受性菌における MIC、TC 耐性菌における MIC とともに、従来の Tetracycline に比して、優れた結果が得られた。

(v) 50 症例の臨床成績では、著効3例、有効30例で、有効率66.0%であった。

(vi) 副作用は、7例14%に認められ、全て消化器症状で、悪心、嘔吐、腹痛などであり、アレルギー反応などの重症なものは、認められなかった。

### 文 献

- 1) International Symposium: New resource in antibiotic therapy. June 14~15, 1967
- 2) WAHED KHAU, SYDNEY ROSS & EDWUND A. ZAREMBA: Comparative inhibition of *Haemophilus influenza* by eight antibiotics. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* p. 393~396, 1966
- 3) FABRE, J., *et al.*: Distribution and excretion of doxycycline in man. *Chemotherapia II*: 73~85, No. 2 1966
- 4) BARRETT, J. E., *et al.*: Doxycycline; Comparison of *in vitro* activity and clinical pharmacology with other tetracyclines. *Intersci. Conf. Antimicrob.* 6: 18, Oct. 26~28, 1966
- 5) 藤井良知, 他: シンポジウム, 第15回日本化学療法学会総会

## OUR CLINICAL AND LABORATORY STUDY OF DOXYCYCLINE IN SURGERY

SYUNJI ISHIYAMA, TAKASHI SAKABE, MASAKAZU FURUHASHI, TOHRU KASAGI,  
UICHI TAKAHASHI, YOUSUKE NAGASAKI, KAORU KAWAKAMI, ISSEI NAKAYAMA,  
SHIGETOMI IWAI, HIDEO IWAMOTO, TOSHIHIKO OHSHIMA & MUTSUMI TAKATORI

Surgery, Nihon University School of Medicine, Tokyo

Doxycycline,  $\alpha$ -6-deoxy-5-oxytetracycline, is prepared by hydrogenation of methacycline. Our clinical and laboratory study on the drug was summarized as follows. Minimal inhibitory concentrations of doxycycline against *Staphylococcus aureus* 209 P, SMITH, NEWMAN, TERAJIMA, were all the same and they were 0.4 mcg/ml, while those of HCl-TC were 0.4 mcg/ml, 0.8 mcg/ml, 0.8 mcg/ml and 1.5 mcg/ml, respectively. The sensitivity distribution of coagulase-positive *Staphylococcus* cultured from surgical infections against doxycycline was different from that against HCl-TC, especially those of resistant strains. There were sensitive strains to doxycycline, among the resistant to HCl-TC.

Average serum concentration of doxycycline, when it was given orally in 200 mg as single dose, was 0.27 mcg/ml after 30 minutes, 1.50 mcg/ml after 1 hour, 2.20 mcg/ml after 2 hours, and we could assay 0.8 mcg/ml even after 24 hours.

Its maximum serum concentration was obtained on the end of 2nd hour and was 2.20 mcg/ml. The

urinary concentrations given orally in 200 mg of doxycycline were 2.5~7.0 mcg/ml in the first 30 minutes, 13.0~19.0 mcg/ml 30~60 minutes, 58.0~60.0 mcg/ml 1~2 hours, 89.0~95.0 mcg/ml 2~4 hours, 18.5~26.0 mcg/ml 6~24 hours. And 24 hours' urinary recovery was 14.2 %.

Fifty cases of trial surgical infections were treated on trial with oral administration.

The recommended dose was 200 mg or 400 mg on the first day of treatment and 100 mg or 200 mg daily on the following days.

The results were successful in 66.0 % of patients and failed in remaining 34.0 %. Seven patients (14.0%) complained of nausea, vomiting and abdominal pain after taking the drug.