Doxycycline の実験的・臨床的検討

石井良治・石引久弥　中村泰夫
山口和邦　大菅志郎
慶応義塾大学医学部外科学教室
（主任：島田信勝教授）

Methacycline から合成された新しい広域抗菌スペクトルをもつ Doxycycline を検討する機会を得たのでその成績を報告する。

Doxycycline (DOTC) は従来の TC 系薬剤に比し，黄色ブドウ球菌に対する最小発育阻止濃度が低値であり，組織移行は高く，臨床的には1日1回少量投与で効果が期待しうることや，食事と無関係に投与可能であるという特徴をもつといわれている[1)2)3)]。私達は病巣由来黄色ブ菌に対する抗菌力，血中濃度，動物感染実験における投与効果，臨床成績および副作用などについて検討を行なつた。

1) 黄色ブ菌の感受性

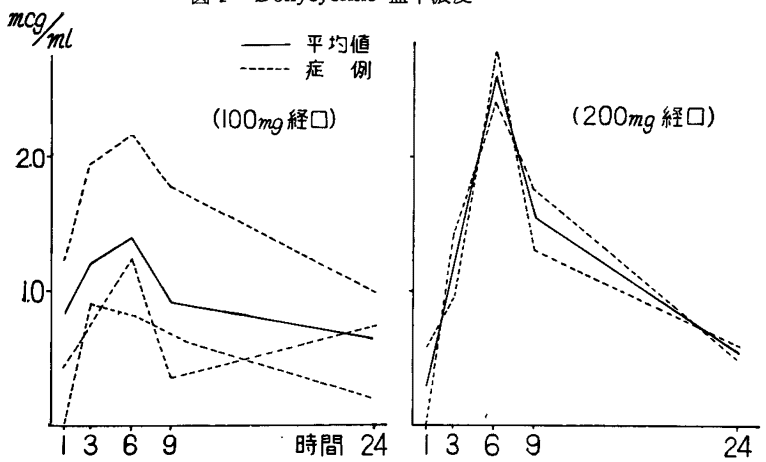
昭和 42 年1月より7月までに病巣より分離した黄色ブ菌 52 株の各種抗生剤に対する感受性を寒天平板希釈法によつて測定した。

MIC 分布をみると，DOTC は 0.39～0.09 mcg/ml の間に 42 株 (90.4%) が含まれ，特に 0.19 mcg/ml には半数の株が集中している。CTC では 0.39 mcg/ml を中心に分布し，100 mcg/ml 以上の MIC を示すものは5株認められる。両者の分布を比較すると，DOTC では CTC より1稀釈段階低値を示すとみることが出来る。また耐性限界を 12.5 mcg/ml 以上とすると，DOTC では 52 株中4株，7.7%，CTC では 52 株中6株，11.1%となる（表1）。

表1　病巣由来黄色ブ菌の各種抗生剤感受性
(1967.1～1967.7)

MIC mcg/ml	DOTC	CTC	PC-G	SM	CP	EM	KM	CER
>100	0	5	4	1	0	1	0	0
100	0	0	2	0	0	2	0	0
50	1	0	3	1	0	1	0	0
25	2	1	4	6	5	0	0	0
12.5	1	0	2	2	0	0	0	0
6.25	0	0	3	2	13	0	2	1
3.12	2	0	7	19	31	2	1	0
1.56	1	2	11	20	3	0	23	3
0.78	1	7	1	1	0	0	21	0
0.39	7	21	1	0	0	2	5	2
0.19	26	16	2	0	0	31	0	14
0.09	11	0	12	0	0	13	0	28
0.045	0	0	0	0	0	0	0	4
合　計	52	52	52	52	52	52	52	52
耐性株	4	6	25	8	5	4	0	
耐性率	7.7	11.1	48.1	15.4	9.6	7.7	0	

図1　Doxycycline 血中濃度



2) 血中濃度

DOTC の 100 および 200 mg をそれぞれ健康成人3名に経口投与し，1，3，6，9，24 時間後の血中濃度を溶連菌 Cook 株を用いた鳥居氏重層法によつて測定した。

100 mg 投与群では個体差がみられたが，200 mg 投与群とともに平均値では6時間後にそれぞれ 1.4, 2.6 mcg/ml と最高値を示し，以後漸減して9時間

表2 家兎実験的感染症に対する投与効果
DOTC 初回 4 mg/kg/日 次回より 2 mg/kg/日 経口投与

所見		発赤				浮腫				硬結				腫瘍形成				潰瘍形成			
接種菌数	例＼日	1	3	5	7	1	3	5	7	1	3	5	7	1	3	5	7	1	3	5	7
10^7	A	+	±	±	+	−	+	±	+	−	+	±	+	−	−	−	+	−	−	−	−
	B	+	++	++	++	++	++	+	+	−	++	+	+	−	+	+	+	−	−	−	−
	C	+	+	±	±	−	+	±	+	−	−	+	+	−	−	−	−	−	−	−	−
	D	−	±	−	+	−	±	−	+	−	+	+	+	−	+	+	+	−	−	−	−
10^8	A′	++	+++	++	+	+++	+++	+++	+	−	++	+	+	−	+	+	+	−	−	−	−
	B′	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	++	++	+	+	+	+	+	−	+	+	+
	C′	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	−	++	+	+	−	+	+	−	−	−	−	−
	D′	+	+++	++	++	+++	+++	++	++	−	++	++	+	−	+	+	+	−	+	+	+

表3 Doxycycline の臨床効果

症例			PC-G	SM	CP	TC	EM	KM	投与日数	副作用	効果
1	臀部癤	*Staph. aur.*	+++	+++	+++	+++	+++	+++	4日	—	有効
2	左中指瘭疽	*Staph. aur.*	−	−	+++	−	+	+++	4	—	〃
3	左示指瘭疽	*Staph. aur.*	−	+++	+++	+++	+++	+++	5	—	〃
4	右第一趾瘭疽	*Staph. aur.*	−	+++	+++	+++	+++	+++	5	—	〃
5	右環指瘭疽	*Staph. aur.*	+++	+++	+++	+++	+++	+++	5	—	〃
6	項部癤	*Staph. aur.*	−	++	+++	−	+++	+++	7	—	無効
7	下顎部癤	——							4	—	有効
8	左耳介部癤	——							4	—	〃
9	左大腿部癤	——							4	—	〃
10	顔面癤	*Staph. aur.*	++	+++	+++	+++	+++	+++	5	—	〃
11	項部癤腫症	*Staph. aur.*	+		+++	+++	+++	+++	5	—	無効
12	右拇指瘭疽	——							3	—	有効
13	左第1趾瘭疽	——							5	—	〃
14	頭部感染性粉瘤	*Staph. aur.*	+++	+++	+++	+++	+++	+++	7	—	〃
15	左急性化膿性乳頭炎	——							6	—	〃
16	右大腿部蜂窩織炎	*Staph. aur.*	+	++	+++	+++	+++	+++	5	—	〃
17	頸部急性化膿性リンパ腺炎	——							10	—	〃

後には 0.9, 1.5 mcg/ml, 24時間後 0.5, 0.6 mcg/ml の値をとり，long-acting の傾向を示している（図1）。

3) 実験的ブ菌感染巣に対する効果

家兎耳介背部を用いる実験的皮下感染巣を作成し，DOTC の投与効果をみた。接種菌は臨床的に分離した MIC 0.09 mcg/ml の黄色ブ菌で，PFD 50% 以上を示す 10^7 および 10^8 個オーダーを用いた。DOTC は菌接種と同時に初回 4 mg/kg，以後は 2 mg/kg 1日1回経口投与した。発赤，浮腫，硬結の変動をみると，10^7 個接種群では 10^8 個接種群よりその程度は軽度であつたが，両群ともにほぼ同様な経過を示し，7日間の投与ではいずれの所見も消失はしなかつた。膿瘍形成は 10^7 個接種群では3日目に4例中2例，7日目で4例中3例で，1例は膿瘍を認めなかつた。10^8 個接種群では1日目に4例中1例に，3日目以後は全例が膿瘍を形成した。潰瘍は 10^7 個接種群には全くみられず，10^8 個接種群では3日目以後4例中2例に認められた（表2）。これらの所見を対照群[4]と比較すると，DOTC 4～2 mg/kg/日 経口投与の明らかな効果は認められなかつた。なお，7日目の膿瘍より得た黄色ブ菌は接種時と同値の MIC を全例示した。

4) 臨床成績

癤5例，瘭疽6例，癰，癤腫症，感染性粉瘤，乳頭炎，蜂窠織炎および急性化膿性リンパ腺炎各1例，計17例

に初日 200 mg，以後 100 mg/日 を 3～10 日間経口投与した。外科的処置の有無に拘わらず症状の自他覚的改善のみられたものを有効，症状の不変或いは増悪を示したものを無効と判定した。

17 例中 2 例は無効で，TC 耐性の黄色ブ菌による項部癰の 1 例と，TC 感受性を示す黄色ブ菌による項部癤腫症の 1 例である。起炎菌を分離しえたものは 10 例で，全て黄色ブ菌であり，TC 感受性株によるものは 8 例中 7 例有効，1 例は無効であつた。TC 耐性株をえた 2 例では 1 例有効，1 例無効であつた。

投与期間では無効例は 5 日，7 日間各 1 例であり，有効例との差は明らかでない（表 3）。

5) 副　作　用

本剤投与後の消化器障害は 5 例経験した。第 1 例は 30 歳女子で，空腹時少量の水で 200 mg を内服したところ，約 10 分後より心窩部不快感を訴え，次いで腹痛，数回の嘔吐，下痢を認めた。これらの症状は安静のみにて約 1 時間後に消失しているが，薬剤アレルギーの既往はなかつた。また，血中濃度測定を行なつた協同研究者のうち 100 mg および 200 mg 内服の各 3 例中 2 例に心窩部不快感，悪心，軟便，下痢など一過性の消化器障害を認めた。これらの例は全て食前に少量の水で服用したものであつた。このため臨床検討に際しては，コップ 1 杯程度の多めの水で内服することを指示したところ，食前状態でも 17 例に消化器障害を認めなかつた。

表 4　Doxycycline による消化器障害症例

症　例	DOTC 投与法	消化器障害	発現時間
1. 30 歳♀ 主婦	200 mg, 食前水少量	嘔吐，腹痛，下痢	10分
2. 35 歳♂ 医師	100 mg, 〃	心窩部不快感	30〃
3. 34 歳♂ 〃	200 mg, 〃	腹痛，軟便	45〃
4. 34 歳♂ 〃	100 mg, 〃	悪心，下痢	10〃
5. 30 歳♂ 〃	200 mg, 〃	悪心，下痢	30〃

6) 総　　括

我々が検討しえた成績からみると，DOTC は従来の TC と比較して黄色ブ菌に対する抗菌力はすぐれており，血中濃度も long-acting の傾向を示した。実験的ブ菌性皮下感染巣に対する体重当りの常用投与量では効果が得られなかつたが，ブ菌性表在性感染症を中心とする 17 例では 88.2% の投与効果を認めた。内服後の消化器障害の発生をみたが，投与法により改善しえた。また，今回検討出来なかつたが，TC 系薬剤の 1 つとして，外科領域におけるグラム陰性桿菌感染症にも効果を期待しうると考えられる[5)6)]。

参考文献

1) Rosenblatt, J. E., *et al.*: Comparison of *in vitro* activity and clinical pharmacology of doxycycline with other tetracyclines. Antimicr. Agents & Chemoth. 1966, p. 134～140, 1967
2) Wittenau, M. S., *et al.*: The excretion and distribution in body fluids of tetracyclines after intravenous administration to dogs. J. Pharmacol. 140: 258～265, 1963
3) Wittenau, M. S., *et al.*: The distribution of tetracyclines in tissues of dogs after repeated oral administration. J. Pharmacol. 152: 164～168, 1966
4) 大井博之：日外会誌　掲載予定。
5) 石井良治，他：最近 5 年間の手術創感染の検討。手術　22: 207~213, 1968
6) 島田信勝，他：急性化膿性疾患。外科診療 5: 1135～1140, 1966

CLINICAL AND EXPERIMENTAL EVALUATION OF DOXYCYCLINE(DOTC) IN STAPHYLOCOCCAL INFECTIONS

YOSHIHARU ISHII, KYUYA ISHIBIKI, YASUO NAKAMURA,
KAZUKUNI YAMAGUCHI & SHIRO OSUGA
Department of Surgery, School of Medicine,
Keio University, Tokyo

Minimum inhibitory concentrations (MIC) of 52 strains of *Staphylococcus aureus* from surgical infections for DOTC were distributed from 50 to 0.09 mcg/ml. Forty-four strains (90.4 %) were inhibited to grow at 0.39, 0.19 and 0.09 mcg/ml. The maximal blood levels of DOTC of 100 and 200 mg orally administered in adult were 1.4 and 2.6 mcg/ml respectively at 6th hour, showing the longer-acting tendency than the other tetracyclines.

There were no effects of DOTC on experimental staphylococcal subcutaneous infections which were performed by inoculation of 10^7 and 10^8 order *Staphylococcus aureus* on rabbit ears. All the strains isolated from abscesses on 7th day had the same MIC (0.09 mcg/ml) as those on the inoculation.

Response to DOTC therapy for the patients with surgical infections was considered excellent in 15 cases out of 17, by 200 mg/day on the first day and 100 mg/day on the latter days.

Five cases showed alimentary tract disorders as a side effect of oral DOTC administration The symptoms were abdominal pain, nausea, vomiting, loose bowel and diarrhea, and none of these appeared after taking a cup of water with DOTC capsules.