

外科領域に於ける Doxycycline の基礎的, 臨床的検討

柴田清人・加藤剛美・伊藤忠夫
藤井修照・奥田泰夫・鶴賀信篤

名古屋市立大学医学部第一外科学教室

(主任: 柴田清人教授)

ま え が き

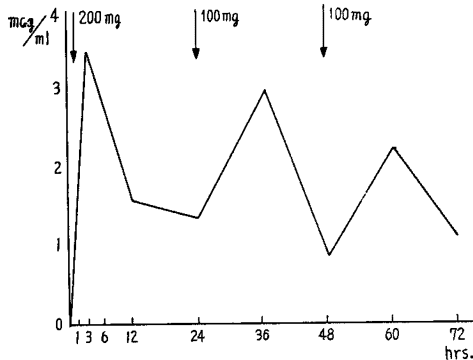
われわれはこの度, 台糖ファイザー株式会社より, メタサイクリンから合成された新抗生物質, Doxycycline (Vibramycin, DOTC と略す) の提供をうけ, 本剤を外科的感染症に使用し, 併せて血中濃度, 尿中排泄量, 乳汁中, 膿汁中および髄液中への移行濃度ならびに病巣分離菌に対する抗菌力について検討する機会を得たので報告する。

1. 血中濃度

健康成人3例に初回 200 mg, 以後 100 mg を2回連日内服せしめ血中濃度を測定した。測定方法は *Bacillus subtilis* PCI 219 株を検定菌とせる薄層カップ法により行ない, 培地は Heart infusion agar (pH 6.8) を使用した。その値は第1図に示す如くで, 図は3例の平均値を示している。最高値の2例は 3.36 mcg/ml, 3.84 mcg

第1図 DOTC 連続投与による血中濃度

hrs	1	3	6	12	24	36	48	60	72
A	3.26	3.22	4.16	1.48	0.57	1.83	0.95	2.80	1.16
B	2.04	3.36	1.85	1.07	1.14	3.90	0.80	1.75	1.50
C	0.78	3.84	2.26	2.24	2.44	3.22	0.75	2.06	0.46
Mean	2.03	3.47	2.76	1.59	1.38	2.98	0.83	2.20	1.04



/ml で内服後3時間にあり, 1例は6時間後で 4.16 mcg/ml の値を示した。以後 12時間値 1.59 mcg/ml, 24時間値 1.38 mcg/ml と24時間後でもかなり高い血中濃度を示している。更に 100 mg 投与後 12時間値 (初回投与後 36時間) 2.98 mcg/ml, 24時間値 (初回投与後 48時間) が 0.83 mcg/ml, 更に 100 mg 投与後 12時間 (初回投与後 60時間) では 2.20 mcg/ml で蓄積効果は余り認められなかった。

2. 尿中濃度

DOTC 200 mg 内服時の尿中濃度は, かなり高く 3~6時間に 28.3~12.6 mcg/ml の最高値に達し, 12~24時間後でも 18.3~10.8 mcg/ml 認められる。DOTCの尿中回収率は24時間迄に 16.5% 排泄されている (第2

第2図 DOTC 尿中排泄量

200mg 内服時

24時間後排泄率 16.5% (3例平均)

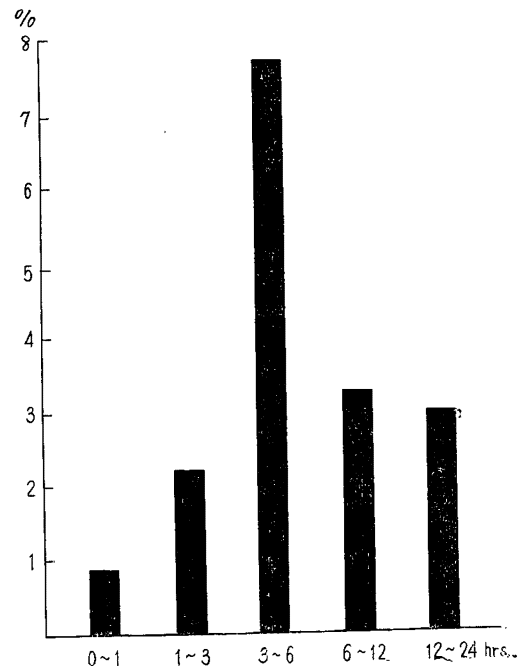
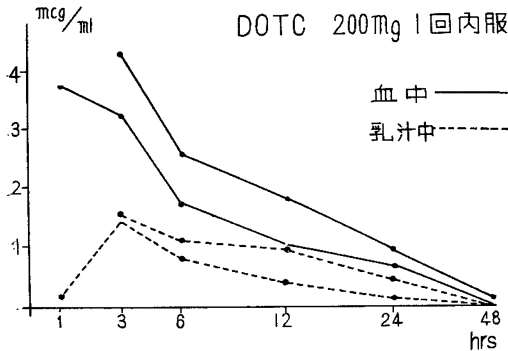


図)。

3. 乳汁中移行濃度

産褥婦2例に DOTC 200 mg を内服せしめ、その乳汁中移行濃度の場合と同じくカップ法により測定した(第3図)。実線は血中濃度を、点線は乳汁中移行濃度を表わしている。乳汁中濃度の peak は3時間後に、1.6 mcg/ml の値を示し、以後血中濃度と平行して緩徐に減少しており、平均して血中濃度の約 1/2~1/3 の値を示した。

第3図 乳汁中移行濃度 (DOTC 200 mg 1回内服)

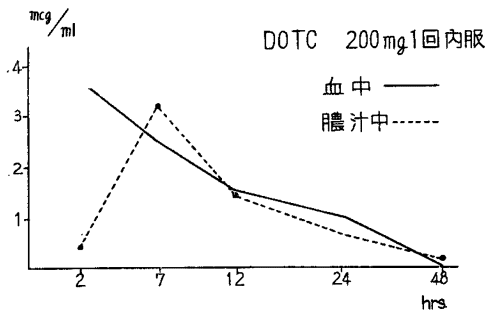


4. 膿汁中移行濃度

腸閉塞術後の手術創感染を来たした患者に DOTC 200 mg 投与時の膿汁中移行濃度を、*Streptococcus haemolyticus* Cook 株を検定菌とせる micro method により測定した(第4図)。

最高値は血中濃度より遅れて出現し7時間値 3.2 mcg/ml で、以後血中濃度とはほぼ平行して減少し、48時間後でも測定可能であつた。

第4図 膿汁中移行濃度 (DOTC 200 mg 1回内服)



5. 髄液への移行

実験には体重 2~2.5 kg の家兎を使用し、10 mg/kg の割合で DOTC を胃ゾンデにて投与し、1時間、3時間に股静脈より採血し、直ちに脱血死させた。次に硬膜を開き、Cisterna magna より髄液を採取し *Bacillus*

subtilis PCI 219 株を検定菌とせる大久保式帯培養法により測定したが、全例 0.3 mcg/ml 以下の値で測定不能であつた(第1表)。

第1表 脳髄液中移行濃度

(家兎 DOTC 10 mg/kg 内服投与)

	Case I	Case II
1 時間 後	0.3 mcg/ml 以下	0.3 mcg/ml 以下
3 時間 後	0.3 mcg/ml 以下	0.3 mcg/ml 以下

6. 抗菌力

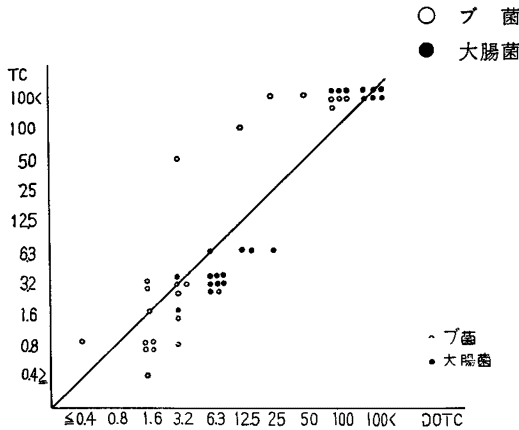
外科的感染症の病巣より分離した *Staphylococcus aureus* 22株, *E. coli* 23株, *Pseudomonas* 21株, *Proteus* 10 株, *Klebsiella* 10 株, 嫌気性菌 50 株について、DOTC の抗菌力を寒天平板希釈法により測定した。その結果は第2表に示す如くで MIC が 6.3 mcg/ml 以下を感受性とするときブ菌では 68.2%, 大腸菌では 47.8% が感受性を有している。緑膿菌では 4.8%, 変形菌 0%, 肺炎桿菌 10% で、3者に対しては極めて感受性が低い。嫌気性菌では 50 株中 23 株 (46%) が 6.3 mcg/ml 以下の感受性を示しているが、主としてこの範囲には Gram (+) 球菌である *Peptococcus* が分布し、Gram (-) 桿菌である *Bacteroides* は耐性側に分布している。

第2表 DOTC 病巣分離菌の感受性分布

		≥100	50	25	12.5	6.3	3.2	1.6	≥0.8
ブドウ球菌	22株	4	1	1	1		6	8	1
大腸菌	23	9		1	2	9	2		
緑膿菌	21	18	1	1			1		
変形菌	10	10							
肺炎桿菌	10	6	1	1	1		1		
嫌気性菌	50	11	2	5	9	9	1	0	13

次に *Staphylococcus aureus* 22株, *E. coli* 23株について TC と DOTC との相関をみってみると、第5図は縦軸に TC、横軸に DOTC の MIC を示し、ブ菌は○印、大腸菌は●印でプロットしたもので、この結果からみると TC 耐性ブ菌 8 株のうち 4 株は抗菌力の増強がみられる。すなわち、TC に対し MIC 100 mcg/ml 以上のもの 2 株は、DOTC ではそれぞれ 50 mcg/ml と 25 mcg/ml に、以下 100 mcg/ml 耐性が 12.5 mcg/ml に、50 mcg/ml 耐性が 3.2 mcg/ml と抗菌力が 2~4 段階程度鋭敏となつている。これに反して大腸菌ではこの傾

第5図 黄色ブ菌 (22株), 大腸菌 (23株) に対する DOTC, TC の抗菌力



向は殆んど認められない。

7. 臨床使用成績

DOTC を外科領域における感染症として特に癰, 癰, 術後創感染, 瘰癧, 蜂窩織炎, 膿瘍などの表在性疾患および骨髓炎など 32 例に使用した。投与方法としては殆んど症例が初回 200 mg, 2 日目より 100 mg ずつ連日投与している。投与日数は 2~14 日 (平均投与日数 6 日) で, 投与総量は 200 mg~1,600 mg, 平均投与総量は 700 mg であった。臨床効果の判定は次の基準によつた。著効: DOTC 使用後自覚的症候の殆んどが 3 日以内に緩解または消退したもの。有効: 自覚的症候の 1 つ以上が軽快した場合, また切開などの手段を併用したもの。無効: 臨床症候の改善が全くみられず, 病状の不変, 増悪, 拡大を来たしたもの。不明: 何らかの理由で薬剤の投与を中止した場合や薬剤の投与と病状の衰退との間に何ら関連性をつかめない場合。以上の基準により臨床使用成績を判定すると著効 3 例, 有効 19 例, 無効 9 例, 不明 1 例, 有効率 69% の臨床効果を得た。なお疾患別の臨床効果成績は第 3 表のとおりである。DOTC を使用した症例, 使用量, 臨床成績を一括したものを第 4 表に示す。起炎菌は表在性疾患が多いためブ菌が大多数を占め 17 株で, その他, 溶連菌 1 株, グラム陰性桿菌 6 株となつている。それらの TC の感受性成績と臨床効果を比較してみると, TC 耐性菌に対しては無効例がやや多いように思われる。しかし TC 耐性菌でも臨床的に有効と判定された症例もみられる。なおグラム陰性桿菌では 6 株中 5 株は大腸菌であり, 1 株はブ菌との混合感染でこのうち有効例は 6 例中 3 例であり, ブ菌感染症に較べ治療効果は劣るようである。副作用としては悪心, 嘔吐, 下痢, 腹痛などの消化器症状が 6 例に認められた。このうち 1 例は悪心, 嘔吐のためその後の投薬を中止している。

第3表 DOTC の疾患別治療効果

疾患名	効果			
	著効	有効	無効	不明
癰および癰	2	6	2	0
術後創感染	0	2	4	0
外傷後創感染	1	2	1	0
骨髓炎	0	1	1	1
瘰癧	0	2	0	0
蜂窩織炎	0	1	1	0
膿瘍	0	2	0	0
乳腺炎	0	1	0	0
リンパ腺炎	0	1	0	0
ヒゲローム感染	0	1	0	0
合計	3	19	9	1

また食前投与の症例では食後投与に切替えて軽快した症例もある。しかし 10~14 日間連日投与した症例でも何ら副作用のみられなかつた場合もあり, 投与期間との関係は判然としないようであるが, 小児の場合で 1 回の投与量が 7 mg/kg と常用量より多量に投与された症例では悪心が 1 例証明された。最後に臨床的に著効と思われた症例を 2, 3 挙げて,

症例 I (No. 15) 76 歳 男 右足咬創感染

来院 3 日前に右足関節部を咬まれ, 咬創部から右下腿にかけて発赤, 腫脹, 疼痛が強く蜂窩織炎様の症状となり来院した。直ちに DOTC 初回 200 mg, 2 日目より 100 mg を連日 4 日間, キモタブ 1 日 4 錠併用して投与の所, 投与後 2 日目には局所の発赤, 疼痛は消退し, 3 日目には腫脹も緩解し, 投与 5 日目には全く自, 他覚症状は消失している。

症例 II (No. 14) 18 歳 女 面疔

来院 4 日前より某医にて顔面右頬部の発赤, 硬結, 腫脹, 自発痛強くアイロゾン 800 mg/日投与を受けていたが軽快せず, 来院前日には局所の自潰, 膿汁排出をみたが周囲の硬結, 発赤は増大し発熱を来たしたので来院した。DOTC 200 mg 初回投与, 2 日目より 100 mg をキモタブ 1 日 4 錠と共に連日投与の所, 投与 2 日目には, 下熱, 疼痛も軽快し, 3 日目には発赤も殆んど消退し, 硬結も著しく縮小した。なお膿汁中よりの起炎菌は黄色ブ菌でその感受性は TC・EM・SM KM (卍), PC・OM (-) であつた。

第4表 DOTC 臨床使用成績

症例	年齢	性	疾患名	投与方法	効果	副作用	起炎菌	感受性	備考
1	50歳	♀	左第1趾瘰癧	100mg×3日 (初回200mg)	有効	(-)	黄色ブ菌	SM・KM・PC・CP CER(+), TC(-)	キモタブ併用 切開
2	46歳	♂	後頭部膿瘍	100mg×6日 (")	有効	(-)	黄色ブ菌	SM・KM・TC・CP EM・CER(+)	切開
3	59歳	♀	臀部手術創感染	100mg×6日 (")	無効	悪心	白色ブ菌	KM・PC・EM CER(+), TC(-)	
4	42歳	♂	腹部手術創感染	100mg×9日 (")	無効	(-)	黄色ブ菌 大腸菌	SM・KM・PC・TC・CP・CER (+), SM・CL(+), TC(+)	
5	33歳	♀	左足関節部 ヒグローム感染	100mg×8日 (")	有効	(-)	黄色ブ菌	EM・SM・TC・CP KM(+)	キモタブ併用 切開
6	22歳	♂	下顎部骨髓炎	100mg×8日 (")	有効	下痢	溶連菌	SM・KM・CP・TC EM・CER(+)	
7	26歳	♂	頸部蜂窩織炎	100mg×6日 (")	有効	(-)			
8	4歳	♂	頸部淋巴腺炎	100mg×3日	有効	嘔気			
9	13歳	♀	外傷後 下腿骨髓炎	100mg×9日 (初回200mg)	無効	(-)	黄色ブ菌	PC・KM・LM(+) TC・PC・EM(-)	
10	53歳	♂	右下腿創感染	100mg×4日 (")	有効	(-)	グラム陰性 桿菌	TC・CP・SM KM(+)	
11	53歳	♀	左大腿部癰	300mg×1日 100mg×6日 (初回200mg)	やや有効	(-)	黄色ブ菌	TC・PC・EM・ AB-PC(-), CP・KM(+)	
12	61歳	♀	左上顎骨々髓炎	100mg×1日 (")	不明	悪心 嘔吐	黄色ブ菌	KM(+), SM(+) CER(+) PC・TC・EM(-)	
13	27歳	♀	乳腺炎	100mg×4日 (")	有効	(-)			切開(-)
14	18歳	♀	面疔	100mg×2日 (")	著効	(-)	黄色ブ菌	EM・SM・KM・ TC(+), PC(-) PC・OM(-)	キモタブ併用
15	76歳	♂	右足咬創感染	100mg×4日 (")	著効	(-)			キモタブ併用
16	63歳	♂	面疔 (糖尿病合併)	100mg×4日 (")	有効	(-)			C P無効例
17	60歳	♀	右足背部蜂窩織炎	200mg×7日	無効	(-)			切開 カイモ ラール併用
18	13歳	♀	術後創感染	100mg×10日	やや有効	(-)	黄色ブ菌	SM・CP・EM・ CER(+) TC(+), PC(-)	
19	13歳	♂	左大腿骨々折後 感染創	100mg×14日 (初回200mg)	無効	(-)	黄色ブ菌	KM・LM(+), TC, SM・CP(-), EM・ OM(-)	
20	53歳	♀	左中指瘰癧	100mg×6日 (")	有効	悪心	黄色ブ菌	TC・CP・LM・CER (+), SM(+), KM・EM(-)	
21	76歳	♂	後頭部癰	100mg×4日 (")	有効	(-)			切開(-)
22	51歳	♀	頭部癰	100mg×4日 (")	無効	(-)	黄色ブ菌	SM・KM(+), PC・ CP・TC・EM(-)	カイモラール 併用

(第4表つづき)

症例	年齢	性	疾患名	投与方法	効果	副作用	起炎菌	感受性	備考
23	40歳	♀	術後創感染	100mg×2日 (" ")	有効	胃痛	大腸菌	KM・CP(##), CL・SM(+), TC(+), EM・CER(-)	切開(+)
24	56歳	♂	顔面癩	100mg×2日 (" ")	有効	(-)			切開(-)
25	57歳	♂	右臀部癩	100mg×2日 (" ")	無効	(-)			キモタブ併用
26	19歳	♂	面疔	100mg×3日 (" ")	やや有効	(-)	黄色ブ菌	EM・TC・CP・KM(##), PC(+)	キモタブ併用
27	32歳	♂	前胸部癩	100mg×5日 (" ")	有効	(-)	黄色ブ菌	TC(##), EM・KM・CP・SM(##)	キモタブ切開
28	18歳	♀	右下腿部癩	100mg×2日 (" ")	著効	(-)	黄色ブ菌	SM・TC・EM(##), KM・CP(+), PC(-)	キモタブ併用
29	70歳	♂	虫垂炎術後創感染	100mg×6日 (" ")	無効	(-)	大腸菌	TC・CP・KM・SM(+), PC・EM(-)	Fistel 形成抑制
30	16歳	♀	虫垂炎術後創感染	100mg×5日 (" ")	無効	(-)	大腸菌	CP(##), KM(##), TC(+), PC・EM・SM(-)	
31	46歳	♂	後頭部外傷感染	100mg×4日 (" ")	有効	(-)	白色ブ菌	PC・KM・TC・EM(##), SM・CP(##), LM(-)	
32	24歳	♀	肛門周囲膿瘍	100mg×3日 (" ")	やや有効	(-)	大腸菌	TC・SM・KM・CP(##), EM(+)	切開

8. 結 語

1) DOTC 200 mg 1回内服, 3例平均の血中濃度の最高値は3時間にあり 3.47 mcg/ml の値を示し, 24時間後でも 1.38 mcg/ml であり, その後 100 mg 連日2回投与では投与後12時間でそれぞれ 2.98, 2.20 mcg/ml であつた。なお 200 mg 内服時の24時間以内の尿中排泄率は3例平均 16.5%であつた。

2) DOTC 200 mg 内服2例の乳汁中移行量は, 血中濃度の約 1/2~1/3 の値を示し, 同様に 200 mg 内服時

の膿汁中移行量は血中濃度より最高値が遅れて出現し, 以後血中濃度とほぼ平行して減少している。

3) 病巣分離ブドウ球菌に対しては TC より, 2~4 段階程度抗菌力の増強がみられるが, 大腸菌ではその傾向は認められなかつた。

4) DOTC を各種外科的感染症患者32例に使用し, 有効率 71%の成績を得た, 副作用としては悪心, 嘔吐, 下痢, 腹痛などの主として消化器症状が6例に認められた。

LABORATORY AND CLINICAL INVESTIGATIONS ON
DOXYCYCLINE IN SURGERY

KIYOTO SHIBATA, TAKEMI KATO, TADA0 ITO, MICHITERU FUJII,

YASUO OKUDA & NOBUATSU TSURUGA

First Department of Surgery, School of Medicine, Nagoya City University

(Chief: Prof. Kiyoto Shibata)

1) The maximum blood concentration was 3.47 mcg/ml in average of 3 cases at 3 hours after single oral administration of 200 mg of DOTC. The blood concentration was still 1.38 mcg/ml even at 24 hours after the administration of the antibiotic. Subsequent daily dosage of 100 mg gave the value of 2.98 and 2.20 mcg/ml at 12 hours after the first and second administration, respectively. In average of 3 cases, 16.5% of orally administered 200 mg of the drug was excreted in urine within 24 hours.

2) The concentration of the drug excreted into pus following oral administration of 200 mg of the drug reached the maximum value somewhat delayed that of blood level, followed by a parallel reduction with the latter.

3) While *Streptococcus* isolated from lesions showed 2 to 4 times higher drug sensitivity to DOTC than to TC, no such difference was found with *E. coli*.

4) DOTC was given to 32 cases of surgical infections and effective in 71%. As the main side effect, gastric disturbances such as nausea, vomiting, or abdominal pain were noted in 6 cases.