

## 外科領域における Doxycycline の基礎的研究ならびに臨床試用成績について

北野 福男 酒井 克治 中尾 純一

大阪市立大学医学部第二外科学教室

(主任：白羽弥右衛門教授)

川 畑 徳 幸

大阪市立桃山市民病院外科

## はじめに

1948年広範囲抗生物質の1つであるChlortetracyclineが発見されて以来、数多くのTetracycline(TC)系抗生物質が合成されてきた。最近、Pfizer 研究所から報告されたDoxycycline ( $\alpha$ -6-Deoxy-5-oxytetracycline, 以下DOTC と略記する)は、Methacycline から合成された新しいTC系抗生物質で、このものは、従来のTC系製剤にくらべて、種々の細菌に対する抗菌力がすぐれ、かつ組織内移行が高いなどの特性をそなえているといわれている。

われわれは、外科領域におけるDOTCの臨床成績を検討したほか、DOTC内服後の体液中濃度、尿中排泄量および病巣由来細菌に対するDOTCの抗菌力をも検討したので、以下にはその成績を報告する。

## 血清中濃度と尿中排泄量

DOTCを経口的に投与した場合の血清中濃度および尿中排泄量を薄層平板カップ法ならびに鳥居・川上の重層法をもちいて測定した。検定用菌には*B. cereus* var. *mycoides* ATCC 9634 株を使用した。

健康成人5例にDOTC 200 mgを1回経口投与したのち、その血清中濃度をカップ法で測定したところ、表

1に示すようであった。すなわち、DOTC投与後1時間目から血清中DOTC 0.24~1.54 mcg/ml、平均0.99 mcg/mlが測定され、その後、しだいに上昇して、3時間後にはピーク値 2.44~4.20 mcg/ml、平均3.01 mcg/mlに達する。その後は、6時間値 1.88~4.40 mcg/ml、平均2.52 mcg/ml、12時間値 1.25~2.88 mcg/ml、平均1.79 mcg/mlと漸減するが、投与後72時間目においてもなお血清中から0.04~0.12 mcg/ml、平均0.07 mcg/mlのDOTCを測定することができた。

一方、健康成人9例にDOTC 200 mgを1回経口投与したのち、その血清中濃度を重層法をもちいて測定したところ、表2に示すような成績をえた。すなわち、投与後1時間目でもすでに0.15~3.92 mcg/ml、平均1.20 mcg/mlのDOTCが血清中から証明され、投与後4時間目にピーク値 1.12~5.20 mcg/ml、平均3.25 mcg/mlに達した。その後、時間の経過とともにDOTCの血清中濃度は徐々に減少していくが、投与後72時間目においてもDOTC 0.02~0.14 mcg/ml、平均0.05 mcg/mlを測定することができた。以上2つの測定法でえられたDOTC血清中濃度の推移は、図1に示すようである。実線は薄層平板カップ法をもちいて測定された5例のDOTC血清中濃度平均値、点線は重層法をもちいた9

表1 Doxycycline 200 mg 1回経口投与後の血清中濃度

(カップ法, 単位: mcg/ml)

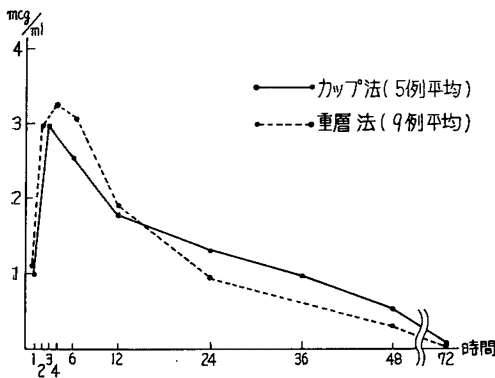
症例番号	体重(kg)	年 令	性	投 与 後 時 間							
				1	3	6	12	24	36	48	72
1	52	24	♀	1.54	2.44	2.15	1.60	1.44	0.56	0.44	0.05
2	51	59	♂	1.20	2.80	4.40	2.88	1.80	1.60	0.64	0.08
3	62	34	♂	0.24	4.20	2.00	1.72	1.60	1.55	0.78	0.12
4	51	40	♂	0.34	2.80	1.88	1.25	1.00	0.75	0.31	0.04
5	65	34	♂	1.64	2.81	2.16	1.48	0.75	0.52	0.45	0.07
平 均				0.99	3.01	2.52	1.79	1.32	0.99	0.52	0.07

表 2 Doxycycline 200 mg 1 回経口投与後の血清中濃度

(重層法, 単位: mcg/ml)

症例番号	体重 (kg)	年 令	性	投 与 後 時 間							
				1	2	4	6	12	24	48	72
6	73	44	♂	1.85	3.60	2.28	2.16	1.36	0.44	0.07	0.02
7	43	36	♀	0.18	2.00	—	3.04	1.92	0.84	0.12	0.06
8	50	43	♀	3.92	4.20	—	4.60	2.80	1.16	—	—
9	47	64	♀	0.15	0.36	1.12	0.96	0.40	0.18	0	0
10	70	40	♂	0	4.40	4.60	2.96	1.36	0.96	0.80	—
11	54	34	♀	1.36	2.56	3.04	3.04	2.56	0.96	0.25	—
12	55	50	♂	1.00	3.44	2.32	2.32	1.56	1.32	—	—
13	68	32	♂	1.16	3.20	5.20	5.40	3.12	2.00	0.40	—
14	60	40	♀	—	—	4.20	3.12	2.16	1.00	0.60	0.14
平 均				1.20	2.96	3.25	3.07	1.90	0.98	0.32	0.05

図 1 Doxycycline 200 mg 1 回経口投与後の血清中濃度 (カップ法と重層法の比較, 単位: mcg/ml)



例の平均血清中濃度であるが、これら2つの測定法が示した DOTC 血清中濃度はほぼ一致している。

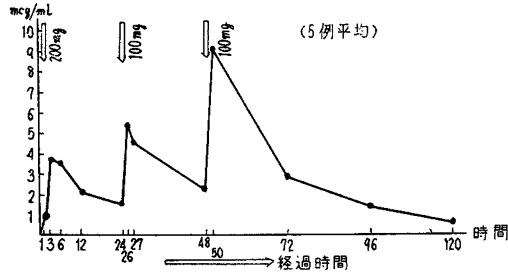
つぎに、健康成人5例を対象に DOTC 200 mg 1 回経口投与後 24 時間を経て、さらに 24 時間毎に 100 mg ずつ 2 回経口投与したのちの DOTC 血清中濃度を薄層平板カップ法をもちいて測定した (表 3, 図 2)。すなわち、初回投与後のピーク値は 2.80~4.80 mcg/ml, 平均 3.71 mcg/ml であつたが、第 2 回投与後の血清中濃度はしだいに上昇し、第 2 回投与後ピーク値 4.44~8.8 mcg/ml, 平均 5.43 mcg/ml, 第 3 回投与後ピーク値 6.60~13.5 mcg/ml, 平均 9.15 mcg/ml を示した。したがって、DOTC を連続投与すれば、血中 DOTC がしだいに蓄積されるのではないかと思われる。

表 3 Doxycycline 3 回連続 (初回 200 mg, その後 24 時間毎 100 mg ずつ 2 回経口) 投与後の血清中濃度

(カップ法, 単位: mcg/ml)

症例番号	体重 (kg)	年 令	性	初 回 投 与 後 時 間															
				DOTC 200 mg					DOTC 100 mg			DOTC 100 mg							
				1	3	6	12	24	26	27	48	50	72	96	120				
15	62	22	♂	0.42	2.80	2.16	1.56	0.64	4.44	2.88	1.36	6.60	2.40	1.88	0.86				
16	58	60	♀	1.12	4.60	4.80	1.72	1.24	1.42	8.80	1.84	7.24	2.10	0.90	0.43				
17	41	54	♀	1.04	4.20	4.60	3.24	2.88	8.00	3.76	2.68	9.60	3.39	1.44	0.70				
18	70	27	♂	1.65	4.40	3.52	2.42	1.72	7.28	3.76	1.96	8.80	2.82	0.96	0.03				
19	64	48	♂	1.32	2.56	3.12	1.60	1.20	6.00	4.04	3.44	13.50	3.55	2.17	1.10				
平 均				1.11	3.71	3.64	2.10	1.54	5.43	4.65	2.26	9.15	2.85	1.47	0.62				

図 2 Doxycycline 3 回連続投与 (初回 200 mg, その後 24 時間毎 100 mg ずつ 2 回経口投与) 後の血清中濃度 (カップ法, 単位: mcg/ml)



健康成人 5 例に DOTC 200 mg を 1 回経口投与したのち, その尿中排泄量をカップ法で測定したところ, 表 4 に示すようであった。すなわち, DOTC 投与後 3 時間までの尿中排泄量は 1.3~3.9 mg, 平均 2.5 mg, 3~6 時間内 4.4~10.6 mg, 平均 7.7 mg, 6~12 時間

内 12.5~21.4 mg, 平均 17.0 mg, 12~24 時間内 11.3~23.2 mg, 平均 16.5 mg であつた。投与後 24 時間内の尿中総排泄量は 32.5~56.6 mg, 平均 43.8 mg で, その平均回収率は投与量の 21.9% にあたる。

一方, 健康成人 8 例に DOTC 200 mg を 1 回経口投与したのち, その尿中排泄量を重層法をもちいて測定したところ, 表 5 に示すような成績をえた。すなわち, 投与後 3 時間までの尿中排泄量は 1.1~14.3 mg, 平均 5.6 mg, 3~6 時間内 4.1~32.3 mg, 平均 10.9 mg, 6~12 時間内 2.2~23.4 mg, 平均 15.2 mg, 12~24 時間内 3.4~41.6 mg, 平均 15.9 mg であつた。投与後 24 時間内の尿中総排泄量は 17.3~88.9 mg, 平均 47.5 mg となり, その回収率は平均 23.8% であつた。以上 2 つの測定法でえられた DOTC の尿中排泄量は図 3 に示すようであつて, これら 2 つの測定法が示した DOTC 尿中排泄量はほぼ一致した値を示している。

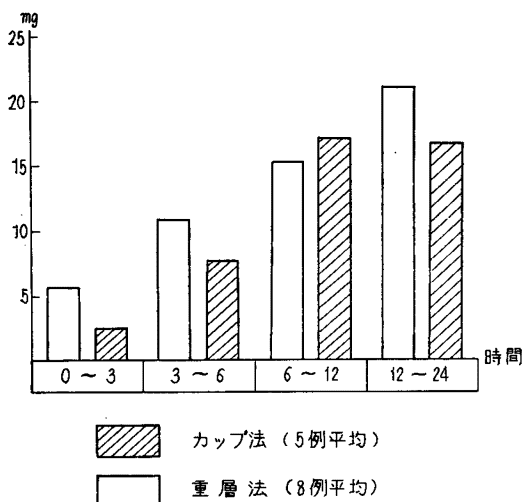
表 4 Doxycycline 200 mg 1 回経口投与後の尿中排泄量と回収率 (カップ法)

症例番号	体重 (kg)	年齢	性	尿 中 排 泄 量 (mg)				24 時間内総排泄量 (mg)	回収率 (%)
				0~3 時間	3~6 時間	6~12 時間	12~24 時間		
2	51	59	♂	3.3	5.4	12.5	11.3	32.5	16.3
3	62	34	♂	3.9	9.5	19.1	12.0	44.5	22.3
5	65	34	♂	1.3	10.6	21.4	23.2	56.6	28.3
15	62	22	♂	1.8	8.8	17.4	21.6	49.6	24.8
18	70	27	♂	2.3	4.4	14.4	14.6	35.7	17.9
平	均			2.5	7.7	17.0	16.5	43.8	21.9

表 5 Doxycycline 200 mg 1 回経口投与後の尿中排泄量と回収率 (重層法)

症例番号	体重 (kg)	年齢	性	尿 中 排 泄 量 (mg)				24 時間内総排泄量 (mg)	回収率 (%)
				0~3 時間	3~6 時間	6~12 時間	12~24 時間		
7	43	36	♀	1.4	4.1	22.1	6.9	34.5	17.3
10	70	40	♂	5.4	10.6	11.8	3.4	31.4	15.7
11	54	34	♀	4.0	9.4	3.3	16.7	33.4	16.7
12	55	50	♂	4.3	3.4	2.2	7.4	17.3	8.7
13	68	32	♂	12.8	32.3	21.6	22.2	88.9	44.5
20	61	43	♂	14.3	4.9	23.4	41.6	84.2	42.1
21	52	28	♀	1.1	18.0	15.0	22.1	56.1	28.1
22	48	52	♀	1.4	4.1	22.1	6.9	34.5	17.3
平	均			5.6	10.9	15.2	15.9	47.5	23.8

図3 Doxycycline 200 mg 1回経口投与後の尿中排泄量 (カップ法と重層法の比較)



**Doxycycline の抗菌力**

外科的感染病巣内から分離された黄色ブドウ球菌 (黄ブ菌) 38 株, 大腸菌 37 株, 緑膿菌 55 株, 変形菌 27 株およびクレブシエラ菌 27 株に対する DOTC の抗菌力を Brain heart infusion agar をもちいる倍數稀釈寒天平板法で検討した (表6)。

すなわち, 黄ブ菌 38 株の DOTC 感受性分布は, DOTC 0.2 mcg/ml および 6.25 mcg/ml にピークをもつ 2 峰性を示し, 38 株中 20 株 (52.7%) が DOTC 0.2 mcg/ml 以下の濃度でその發育が阻止された。ちなみに, DOTC 感性の限界を MIC 3.1 mcg/ml とすれば, 38 株中 25 株 (65.8%) が DOTC 感性菌株となる。また, 大腸菌 37 株中 16 株 (43.2%) は DOTC 3.1 mcg/ml 以下の濃度でその發育を阻止されたが, 37 株中 21 株 (56.8%) は MIC 6.25 mcg/ml 以上の耐性株であった。緑膿菌 55 株中 23 株 (41.8%) は DOTC 100 mcg

/ml 以上に耐性を示したほか, 残り 32 株も DOTC に感性を示さなかつた。変形菌は, 27 株中 2 株 (7.4%) が DOTC 1.6 mcg/ml で發育を阻止されたにすぎない。なお, クレブシエラ菌 27 株の DOTC 感受性分布は, ひろくばらついていて, 一定の傾向がみられない。

さて, われわれが検討した黄ブ菌 38 株の DOTC 感受性分布を TC のそれと比較したところは, 図4に示すようである。すなわち, 黄ブ菌 38 株の DOTC 感受性分布は, MIC 0.2 mcg/ml および 6.25 mcg/ml にピークをもつ 2 峰性であるが, TC 感受性分布は, MIC 1.6 mcg/ml および 100 mcg/ml 以上にピークのある 2 峰性を示している。すなわち, 黄ブ菌に対しては TC よりも DOTC の方がすぐれた抗菌力を示すことがわかる。また, これら黄ブ菌 38 株の DOTC 感受性分布を横軸に, TC 感受性分布を縦軸にとつて両者の相関関係を示らべてみると, 図5に示すようである。すなわち, いず

図4 病巣由来ブ菌の Doxycycline と Tetracycline 感受性分布

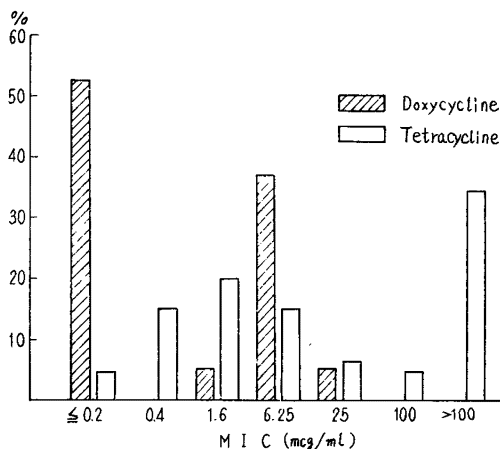


表6 病巣由来細菌に対する Doxycycline の抗菌力

菌種	株数	最小發育阻止濃度 (mcg/ml)										
		0.1	0.2	0.4	0.8	1.6	3.1	6.25	12.5	25	100	>100
黄ブ菌	38	8	12		1	1	3	11	2			
大腸菌	37					15	1		3	1	17	
緑膿菌	55							8	6	14	4	23
変形菌	27					2		4	1	5	3	12
クレブシエラ菌	27		1	2	4	1	5	4	3	3	4	

図5 黄ブ菌 38株の DOTC 感受性分布と TC 感受性分布の相関関係

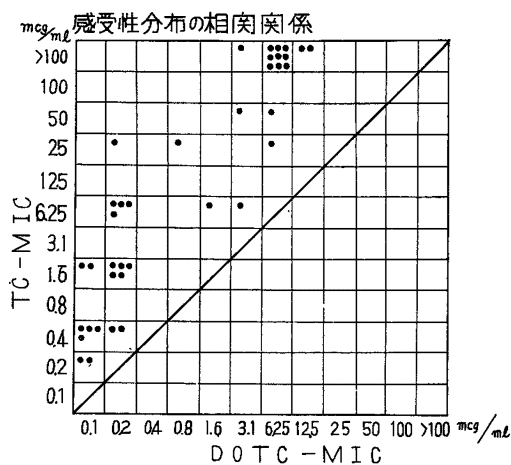
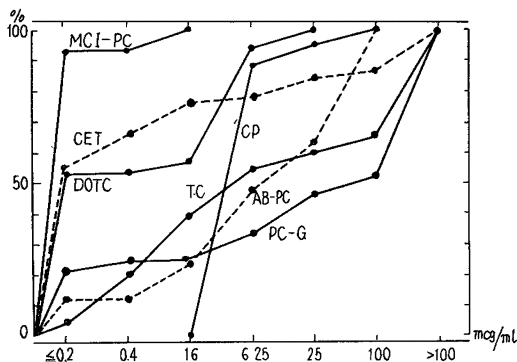


図6 黄ブ菌の抗生剤感受性累積分布



れの菌株の DOTC-MIC も、その TC-MIC よりは 1 ないし 7 段階低いようである。

また、DOTC の抗菌力を累積分布曲線にえがいて他種抗生剤のそれと比較すると、つぎのようであつた。すなわち、黄ブ菌の DOTC 感受性累積分布 (図 6) は、Cephalothin によく似た分布曲線を示し、TC のそれよりいぢるしく左にかたよつてゐる。低濃度における大腸菌の DOTC 感受性分布 (図 7) は、Aminobenzyl-PC, Cephalothin, Nalidixic acid, Kanamycin および Aminosidin の画く曲線よりも左へ片よつてゐるが、高濃度においては、むしろこれらの薬剤よりも右に分布している。緑膿菌の DOTC 感受性累積分布曲線 (図 8) は、Streptomycin, Kanamycin のそれとよく似てゐるが、TC の分布曲線よりも右よりであつて、緑膿菌に対しては DOTC よりも TC の方がすぐれた抗菌力を示すことがわかる。変形菌の DOTC 感受性累積分布曲線

図7 大腸菌の抗生剤感受性累積分布

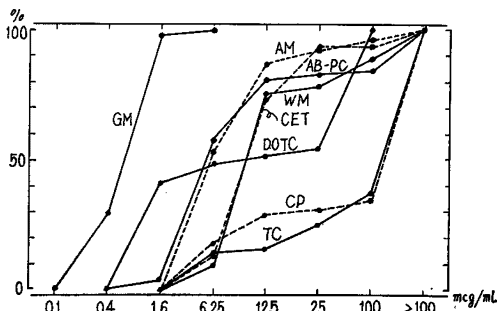


図8 緑膿菌の抗生剤感受性累積分布

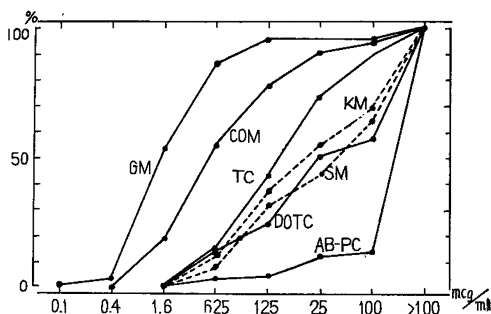


図9 変形菌の抗生剤感受性累積分布

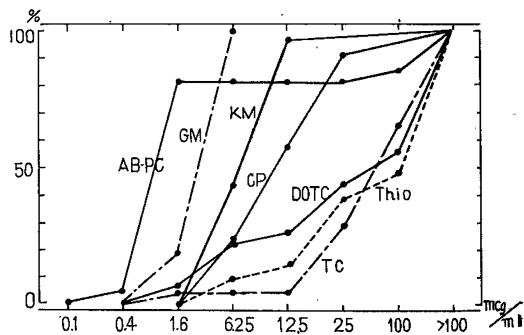
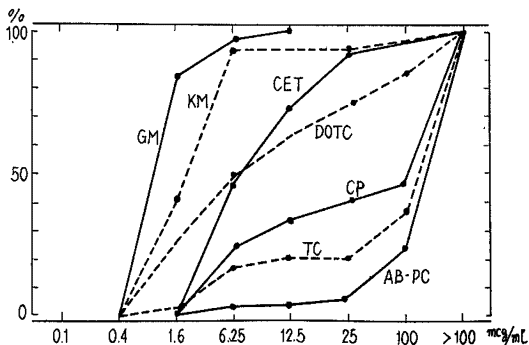


図10 クレブシエラ菌の抗生剤感受性累積分布



(図9)は, Thiophenicol のそれに類似し, クレブシエラ菌の DOTC 感受性累積分布曲線(図10)は, Cephalothin のそれに似ているが, これら2つの菌群に対する DOTC の抗菌力は TC のそれよりもわずかながらすぐれていると思われる。

臨床試用成績

昭和42年11月から昭和43年4月に至る期間に, われわれの外科学教室を訪れた外科的感染症33例に DOTC を投与し, その臨床効果を検討した(表7)。また, 手術

表7 Doxycycline の投与症例

症例番号	年齢	性別	病名	起因菌	P S T						投与方法			効果	副作用	備考
					P C	S M	T C	C P	E M	K M	1日投与量	投与日数	投与総量			
1	34	♂	左足背部蜂窩織炎	不詳							(mg) 500	4	有	—	疼痛軽減	
2	19	♀	術後腹壁膿瘍	〃							500	4	無	—	排膿減少せず	
3	16	♂	左第2趾感染性白癬症	〃							500	4	有	—	発赤消褪 創部乾燥	
4	25	♂	左下腿リンパ管炎	〃							500	4	有	—		
5	18	♂	面疔	黄ブ菌	-	-	-	-	-	+	500	4	有	—		
6	20	♀	左第2指瘻疽	黄ブ菌	+	-	+	+	+	+	800	7	有	嘔気	切開・排膿	
7	35	♀	右化膿性乳腺炎	—	菌の発育を認めず					1,100	10	有	—	発赤・疼痛軽減		
8	38	♂	右第1趾瘻疽	黄ブ菌	+	-	+	-	+	-	800	7	有	—		
9	39	♂	左頸部化膿性リンパ節炎	黄ブ菌	-	+	+	-	-	+	900	8	有	—	切開・排膿	
10	28	♀	右化膿性乳腺炎	黄ブ菌	+	+	+	+	+	+	1,100	10	有	—	切開・排膿	
11	55	♂	術後腹壁膿瘍	黄ブ菌	+	-	+	+	-	-	800	7	有	—	黄ブ菌消失 クレブシエラ検出	
12	38	♂	術後腹壁膿瘍	クレブシエラ腸球菌	-	-	-	+	-	+	900	8	無	—	炎症々状好転せず	
13	52	♂	左肺切術後膿胸	黄ブ菌 クレブシエラ	-	+	+	+	-	-	1,700	16	有	発汗?	起因菌消失 緑膿菌検出	
14	44	♂	化膿性臍炎	黄ブ菌							1,100	10	有	—		
15	32	♂	術後腹壁膿瘍	黄ブ菌							1,200	11	有	—	切開・排膿	
16	50	♂	術後腹壁膿瘍	大腸菌							1,000	9	有	—	排液管挿入	
17	25	♀	右化膿性乳腺炎	不詳							700	6	無	—	炎症々状好転せず	
18	1 <sup>6</sup> / <sub>12</sub>	♂	急性膀胱炎	大腸菌	-	-	+	+	-	+	初日 40 以後 20	5	有	—		
19	1 <sup>6</sup> / <sub>12</sub>	♂	急性扁桃腺炎	不詳							初日 52 以後 26	6	有	—		

(表7 つづき)

症例番号	年令	性	病名	起 因 菌	P S T							投 与 方 法			効 果	副 作 用	備 考
					P	S	T	C	E	K	1日投与量	投与日数	投与総量				
					C	M	C	P	M	M							
20	41	♂	術後胸壁膿瘍	黄ブ菌	+	-	+	+	+	+	+	(mg) 初日 200 以後 100	(日) 4	(mg) 500	有	-	解熱 排膿減少
21	33	♂	左肺切術後膿胸	黄ブ菌	+	+	+	+	+	+		3	400	無	-	炎症々状好転せず, 他剤を使用	
22	7/12	♀	左頸部化膿性リンパ節炎	黄ブ菌	+	+	+	+	+	+	初日 35 以後 16	7	131	有	-	切開・排膿	
23	75	♂	右上腕蜂窩織炎	黄ブ菌	+	+	+	+	+	+		5	600	有	-	切開・排膿	
24	48	♂	左急性耳下腺炎	-	菌の発育を認めず					初日 200	14	1,500	無	-			
25	25	♀	左乳腺炎	-	菌の発育を認めず					以後毎日 100	8	900	有	-	排膿減少		
26	40	♂	左胸壁静脈炎	不詳							5	600	無	-			
27	1	♀	左第1趾瘻疽	黄ブ菌	+	+	+	+	+	+	初日 32 以後 16	5	96	有	-	切開・排膿	
28	21	♀	慢性化膿性乳腺炎	黄ブ菌	+	+	+	-	-	+	初日 200	8	900	有	-	排膿減少 Micrococcus出現	
29	27	♀	右胸壁膿瘍	"	-	+	+	+	+	+	以後 100	4	500	有	-		
30	1	♂	急性扁桃腺炎	不詳						初日 44 以後 22	5	132	有	-	解熱		
31	6/12	♂	"	"						初日 32 以後 16	4	80	有	+	解熱・溢乳		
32	27	♂	右第1趾瘻疽	黄ブ菌	+	+	+	+	+	-	初日 200 以後 100	4	500	有	-		
33	59	♂	術後肺炎	不詳						初日 200 以後 100	4	500	有	-	解熱		

表 8 感染予防の目的で Doxycycline を投与された症状

症例番号	年令	性	病 名	投 与 方 法			創 感 染	副 作 用
				1日投与量	投与日数	投与総量		
34	61	♂	胃切除術後	(mg) 初日 200 以後毎日 100	(日) 7	(mg) 800	なし	-
35	21	♂	虫垂切除術後		7	800	なし	-
36	44	♀	胆嚢別出術後		7	800	なし	-
37	25	♂	虫垂切除術後		5	600	なし	-
38	2 <sup>2</sup> /12	♀	食道狭窄術後	初日90 以後45	4	225	なし	-
39	6/12	♂	ヒルシユスプルンク病術後	初日28 以後14	6	98	なし	-
40	4	♀	右鼠径ヘルニア術後	初日68 以後34	4	170	なし	-
41	12	♀	左鼠径ヘルニア術後	初日100 以後50	4	250	なし	-
42	44	♀	右示指挫傷	初日200 以後100	4	500	なし	-
43	34	♂	右手掌異物	初日200 以後100	5	600	なし	-

後の感染予防を目的として、10例に DOTC を投与した (表8)。なお、16歳以上の症例に対しては、第1日目初回に DOTC-カプセル 200 mg、2日目以降は1日1回 100 mg を内服させたが、12歳以下の症例に対しては、第1日目初回 DOTC-シロップ 4 mg/kg、2日目以降は1日1回同上 2 mg/kg を内服させた。投与日数は4~16日で、投与総量は 80~1,700 mg であった。投与後5日以内に炎症々状の好転したもの、あるいは排膿の減少ないし消失したものを有効と判定した結果、感染症33例中27例が有効、6例が無効と判定され、有効率は81.8%となった。

感染予防を目的として投与された10症例のうち、術後創感染をおこしたものは1例もなかった。

感染症33例について、起因菌別に DOTC の治療効果を求めてみたところは、表9に示すようである。感

表9 起因菌別にみた Doxycycline の治療効果

起 因 菌	症例数	有 効	無 効
黄ブ菌	16	15	1
大腸菌	2	2	
黄ブ菌 クレブシエラ菌	1	1	
クレブシエラ菌 腸球菌	1		1
不 詳	13	9	4
計	33	27	6

例から黄ブ菌が検出された16例中15例では、DOTC投与後の臨床症状がいちじるしく改善され、無効例は1例にすぎなかった。大腸菌感染症2例に対しても DOTC は有効であった。しかし、クレブシエラ菌感染症1例は DOTC に反応を示さなかった。

つぎに、DOTC が著効を示した、2、3の症例について記述する。

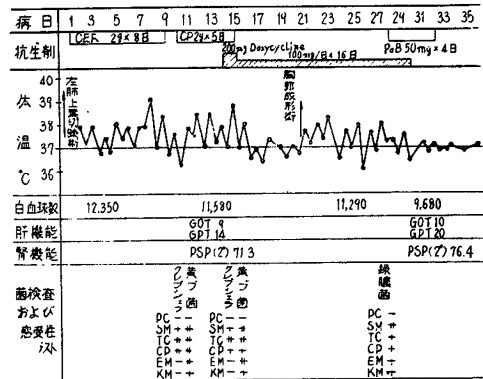
症例 8 : 38歳, 男, 右第1趾瘻瘻

右第1趾の疼痛、発赤および腫脹を訴えて来院した。切開を加え、起因菌を検索したところ、PC、TC に中等度感性、EM に低度感性の黄ブ菌が検出された。そこで、DOTC 初回1日量 200 mg、次回より1日量 100 mg を投与したところ、投与後2日目から排膿は減少し、投与7日目には治癒した。

症例 13 (表10) : 52歳, 男, 左肺上葉切除術後膿胸

左肺上葉の巨大気嚢腫に対して、左肺上葉切除術が施行された。術後感染を予防する目的で、CER 1日 2.0 g を8日間投与されたが、高熱がつづき、胸腔内排液管からの分泌物がしだいに膿性となつてきた。分泌物の細菌

表 10 症例 13: 52歳, 男, 左肺上葉切除術後膿胸



検査の結果、クレブシエラ菌と黄ブ菌の両者が検出された。これら菌株の薬剤感受性は表中に示したとおりである。そこで、CP 1日 2.0 g を5日間投与したが、なお高熱が持長し、分泌物中の感染菌は消失せず、しかも、起因菌の CP 感受性は低かった。そこで、DOTC 初回 200 mg、以後 100 mg を16日間投与したところ DOTC 投与開始後2日目の体温は平熱となり、排膿も減少した。DOTC 投与期間中に胸部成形術を行なったが、DOTC 投与開始後13日目の菌検査では、前回検出されたクレブシエラ菌、黄ブ菌が検出されず、緑膿菌のみが検出されるようになった。その後は Polymyxin B をもちいて膿胸腔内を洗滌し、全治させることができた。

本例は、DOTC 200 mg 投与後8時間目に、全身に発汗をきたしたが、解熱とともに消失している。なお、DOTC 投与前、投与後の肝、腎機能検査には異常所見が認められなかった。

症例 18 : 1歳6カ月男児, ヒルシュスプルング氏病術後膀胱炎

術後は感染予防の目的で、ホスタサイクリン1日 350 mg、CP 1日 270 mg を併用投与したが、術後4日目から 38~39°C の発熱と排尿障害があり、尿中からは KM に中等度感性を示し、他の薬剤にはすべて耐性を示した大腸菌が検出された。そこで DOTC-シロップ初日 40 mg、以後毎日 20 mg を5日間投与したところ、翌日より解熱し、投与後5日目の尿中からは大腸菌が検出されなくなった。

症例 22 : 7カ月女児, 左頸部化膿性リンパ節炎

来院の10日前から、左頸部に発赤・腫脹があり、38°C 前後の発熱があつたので近医を受診し、CP および EM の投与をうけていたが、症状の好転はみられなかった。来院時、左頸部に有痛性の発赤・腫脹があり、クルミ大の硬結が触知された。体温は 39.2°C で、白血球数は



表 11 Doxycycline 経口投与時の副作用（空腹時投与例）

症例番号	年 令	性	投 与 量 (mg)			副 作 用
			初 日	第 2 日以降	総 量	
1	17	♂	100	100×3(日)	400	な し
2	43	♂	100	100×3	400	な し
3	54	♀	100	100×5	600	な し
4	50	♀	100	100×5	600	胃部疼痛と嘔気
5	47	♀	100×2	100×1	300	嘔 吐
6	55	♀	100×2	100×1	300	嘔気, 腹痛
7	30	♀	100×2	100×1	300	腹 痛
8	18	♀	200	100×1	300	な し
9	37	♂	200	100×6	800	な し
10	18	♀	200	100×1	300	不痢, 腹痛
11	42	♂	200	100×1	300	腹 痛

24,100であった。全身麻酔下で、切開、排膿を行なったところ、PCに高度感性、TC、CPに中等度感性およびSM、EM、KMに低感性の黄ブ菌が検出された。術後はDOTC-シロップ初日35mg、以後毎日16mgを7日間投与したところ、投与後2日目から平熱となり、発赤ならびに硬結は縮小し、排膿も減少した。投与後7日目の菌検査では、黄ブ菌が検出されなかった。

#### DOTC の副作用

著者の1人川畑は、DOTCの副作用を検討するため、大阪市立桃山市民病院外科外来を訪れた患者11例にDOTC初日100~200mg、以後1日1回100mgを空腹時に内服させた(表11)。その結果、11例中6例がDOTC内服後、嘔気、嘔吐、腹痛および下痢などの一連の消化管症状を訴えた。そこで、以後の症例にはDOTCを食後に内服させ、その副作用を調べたところ、57例中2例に嘔気、1例に溢乳がみられ、1例に発汗を認めたとすぎなかった。

また、DOTCを投与された18例の肝、腎機能および血液像をDOTC投与前、後に検討したが、異常所見を示したものは1例もみられなかった。

#### む す び

1. DOTC内服後の血清中濃度を、*B. cereus* var. *mycoides* ATCC 9634株を検定用菌とする薄層平板カ

ップ法および重層法をもちいて測定したところ、これら2つの測定法からえられた値はほぼ一致した。

2. 健康成人14例にDOTC 200mgを1回経口投与したのちの血清中濃度は、投与後3~4時間目にピーク値2.97mcg/ml(カップ法)または3.25mcg/ml(重層法)に達し、以後しだいに減少するが、投与72時間後においてもなお0.07mcg/ml(カップ法)、0.05mcg/ml(重層法)のDOTCが持続していた。

3. DOTC 200mgを1回経口投与したのち、さらに24時間毎に100mgずつ2回経口投与してえられるDOTC血清中濃度をカップ法をもちいて測定した。その結果、各回投与後のピーク値がしだいに上昇することから、投与を累ねるにつれて、DOTCは血液中に蓄積されていくのではないかと考えられた。

4. DOTC 200mgを1回経口投与したのち24時間内の尿中総排泄量は平均43.8mg(カップ法)および47.5mg(重層法)で、その回収率は21.9%(カップ法)および23.8%(重層法)に相当する。

5. 外科的感染病巣内から分離された黄ブ菌38株、大腸菌37株、緑膿菌55株、変形菌27株およびクレブシエラ菌27株に対するDOTCの抗菌力を検討した。黄ブ菌に対するDOTCの抗菌力は、TCよりすぐれているが、他の菌株に対する抗菌力は、TCのそれと大差を示さない。

6. 昭和42年11月より昭和43年4月に至る期間の

われわれの外科学教室を訪れた外科的感染症33例に DOTC を投与して、その臨床効果を検討したところ、33例中27例(81.8%)が有効、4例が無効と判定された。ことに、ブ菌感染症に対して、DOTC がすぐれた治療効果を発揮し、16例中15例で有効、1例のみで無効であった。

7. 手術後の感染予防を目的として、10例に DOTC を投与したところ、術後に感染をおこしたものは1例もなかった。

8. DOTC を空腹時に内服させた11例中6例に、悪心、嘔吐、腹痛などの消化管障害を認めたが、食後に内服させた57例中においてはわずか2例に嘔気、1例に溢乳がみられたにすぎない。また、DOTC 投与18例の肝、腎機能および血液像を、DOTC 投与前後にわたり

検討したところ、異常所見を示したものは1例もなかった。

ご指導、校閲をいただいた白羽教授に深謝する。

#### 文 献

- 1) 白羽弥右衛門, 他: 外科手術とグラム陰性桿菌感染, とくに外科領域における薬剤感性について. 総合臨床 4: 2289, 1965
- 2) 田中公一郎: 外科領域における抗生剤耐性ブドウ球菌の近次動態. 阪市大医学雑誌 16: 27, 1967
- 3) 中沢昭三: Doxycycline の細菌学的検討(予報). 台糖ファイザー株式会社
- 4) 三橋 進, 桑原章吾, 山地幸雄: Doxycycline の細菌学的検討(予報). 台糖ファイザー株式会社

## REPORT ON THE BASIC AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE IN SURGICAL CLINICS

FUKUO KITANO, KATSUJI SAKAI & JUN-ICHI NAKAO

Second Department of Surgery, School of Medicine,

Osaka City University

(Chief: Prof. YAEMON SHIRAHARA)

TOKUYUKI KAWABATA

Momoyama Civil Hospital, Osaka City

1) Two-hundreds mg of DOTC was given orally to 14 healthy persons. The peak of blood concentration, 2.97 mcg/ml (cup method) or 3.25 mcg/ml (agar diffusion method), was observed at 3~4 hours after administration followed by gradual decrease. The concentration of 0.07 mcg/ml (diffusion method) still remained even 72 hours after administration.

2) The total amount of DOTC excreted in urine within 24 hours after a single oral administration of 200 mg was 43.8 mg (cup method) or 47.5 mg (diffusion method) in average, corresponding to 21.9 and 23.8%, respectively.

3) The antibacterial activity of DOTC was tested against 38 strains of *Staph. aureus*, 37 of *E. coli*, 55 of *Ps. aeruginosa*, 27 of *Pr. vulgaris* and 27 of *Klebsiella*. The result showed that the *staphylococci* were more sensitive to DOTC than to TC while others showed roughly equal sensitivity to both antibiotics.

4) Clinical studies of DOTC with 33 cases of surgical infections treated in our clinic during the period from Nov. 1967 to April 1968 revealed that it was effective in 27 cases (81.8%) and without effect in 6. The effect of DOTC on staphylococcal infection was most pronounced. It was effective in 15 out of 16 cases and without effect in only 1.

5) When DOTC was given before meal, 6 patients out of 11 complained of gastric disturbances such as nausea, vomiting, and gastric pain. When taken after meal, however, vomiting was seen in only 2 out of 57 patients and milk regurgitation in 1. None of 18 patients given DOTC showed any abnormality in tests for renal and hepatic functions and on examination of blood smear.