

外科領域における Doxycycline 使用経験

上村良一 石井哲也・島本学 横山隆

広島大学医学部外科学第一教室

緒言

最近の抗菌性化学療法剤の進歩発展は目覚ましいものがあり、外科においても治療成績の向上、手術適応の拡大などで大いにその恩恵にあずかっている。

しかし、反面多剤耐性菌の増加は、ブドウ球菌のみならず、最近では常在グラム陰性菌にも著明となり、外科領域においては病巣からこのような細菌が分離される頻度が逐年高まってきている¹⁾²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾。

このような現状に鑑み、新しい抗生剤の開発が望まれ、それに応じて多くの抗生剤が発見創製されたが、一般に抗菌性抗生剤は細菌に対するのみならず何らかの形で宿主、個体に対しても薬理学的作用をおよぼすものであつて、特に患者にとつて重大な結果をもたらす副作用を起すこともまた少なくない⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾。

この点、TC系薬剤は従来多くの研究者によつて、薬理学的検討を加えられており、臨床家も多くの経験からその副作用も熟知しているから安全に使用した実績をもっている⁹⁾¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。

今回、台糖ファイザー社から供与を受けた Doxycycline (ビブラマイシン)は、Methacycline から合成された新しい抗生剤であり、1日1回の少量投与で有効血中濃度が維持され、組織内濃度も高く、従来のTC系薬剤に較べて最小発育阻止濃度(MIC)が低いという特異性があるから、外科臨床上一層良い効果が期待されるので、同剤の供与を受けたのを機会に当教室でも基礎的、臨床的検討を行なつた。以下その成績を報告する。

なお、以下のような略記号を用いることとする。

ブドウ球菌：ブ菌	Coagulase:Coagl.
Doxycycline:DOTC	Sulfisoxazol:Sulf.
Streptomycin:SM	Spiramycin:SPM
Erythromycin:EM	Amphotericin B:AMPB
Oleandomycin:OLM	Acetyl-spiramycin:AC-SPM
Leucomycin:LM	Cephalothin:CET
Novobiocin:NB	Cephaloridin:CER
Chloramphenicol:CP	Ristocetin:Rist.
Kanamycin:KM	Vancomycin:VCM
Tetracycline:TC	Fradimycin:FRM
Colistin:CL	Polymyxin B:PL

Penicillin:PC	Nystatin:NYS
Phenoxy-propyl-penicillin:PP-PC	
Dimethoxyphenyl-penicillin:DMP-PC	
Aminobenzyl-penicillin:AB-PC	
Methylphenylisoxazolyl-penicillin:MPI-PC	
Methylchlorophenylisoxazolyl-penicillin:MCI-PC	
Trichomycin:TRM	

成績

1. 病巣由来 Coagl.(+) 菌の薬剤感受性

1967年、教室において分離した病巣由来の Coagl. 陽性菌 89株について、各種抗生剤感受性を検査したところ図1の如くなつた。

DOTCでは最小発育阻止濃度が0.2mcg/mlであつたものを約40%に認め、耐性株は極めて少数であつた。

他の薬剤と比較しても感受性株が多く認められた。TCと比較してみると、その曲線は共に3峰性であるがDOTCのほうに低濃度で感受性を示す株を多く認めた。

次に、Coagl.(+)菌につき、DOTCとTC、PC-G、SMとの最小発育阻止濃度の相関性を検討したが、DOTCとTCとでは図2の如く、 $N=45$ 、相関係数 $r=0.575$ でやや相関が認められた。殆んどが太い線の段階より下にあり、TCに較べてMICが1~2濃度段階低くなつていた。

DOTCとSMとの相関係数は $N=45$ 、 $r=0.244$ 、DOTCとPC-Gでは $N=45$ 、 $r=0.102$ 、DOTCとEMでは $N=45$ 、 $r=0.194$ であり相関は認められなかつた。

2. 吸収、排泄分布

試験菌は台糖ファイザー社より提供された *Bacillus cereus* var. *mycooides* ATCC 9634を用いた。培地は Baltimore Biological Laboratory より発売されている製品を用い、平板カップ法で検査を行なつた。

i) 血中濃度

45kg女性、62kg男性、53kg女性の3例にそれぞれ200mg投与し、経時的に採血して、血中濃度を測定した。その成績は図6の如くなつた。

図の点線で示したのが平均値である。それで見ると30分1.25mcg/ml、1時間2.0、2時間2.7、4時間3.2、6時間3.8、8時間2.7、12時間1.8、24時間0.9mcg/ml

図1 病巣由来 Coagl. (+) プ菌薬剤感受性 (1967年) (89株)

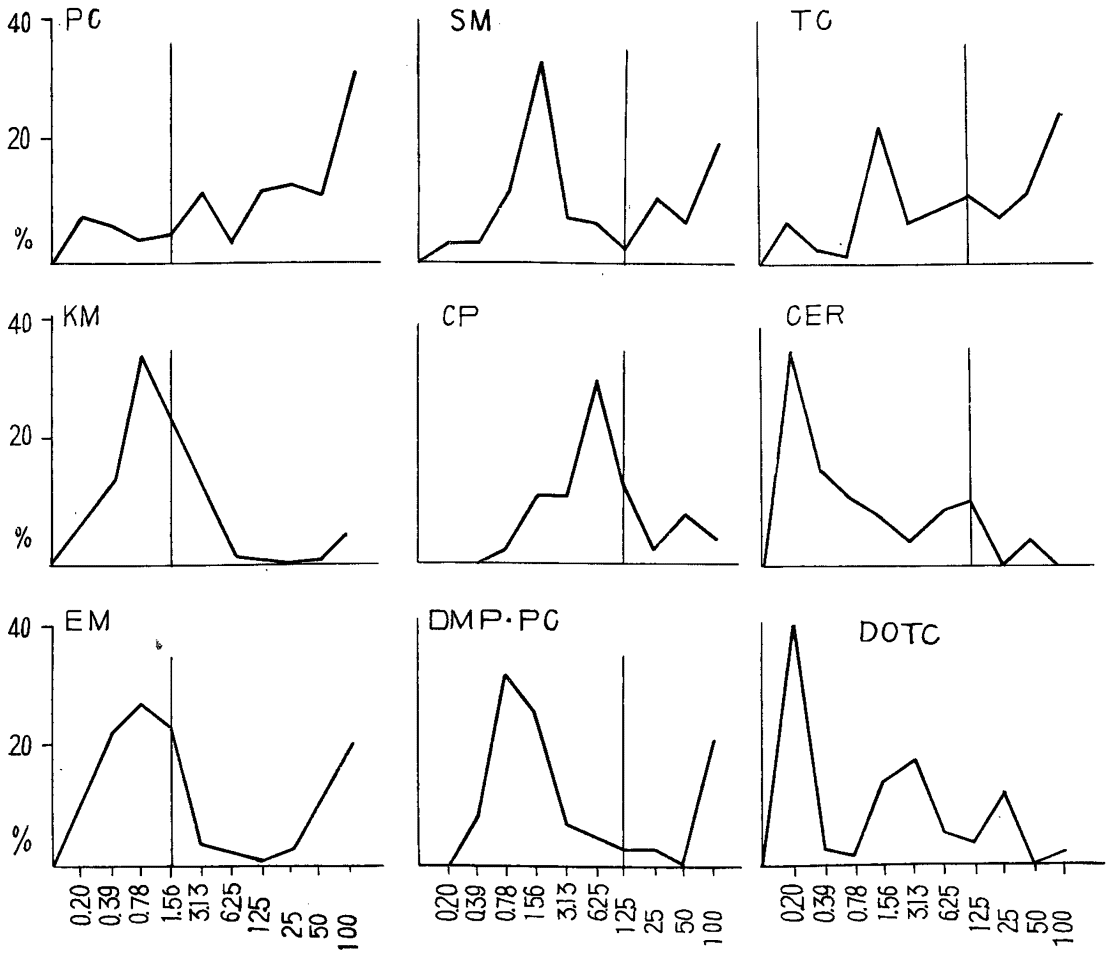


図2 MICの相関

図3 MICの相関

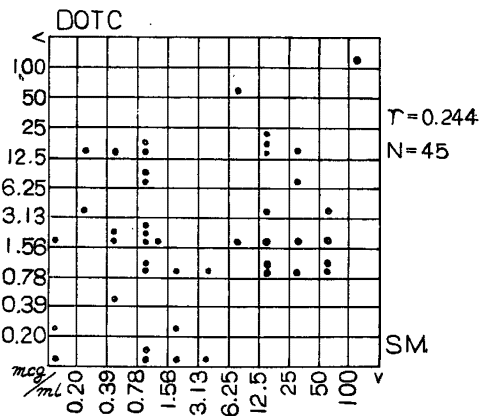
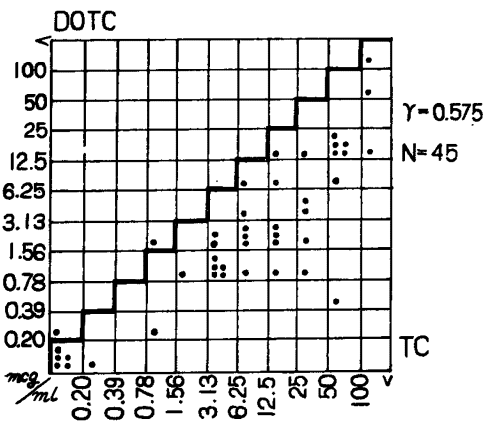


図4 MICの相関

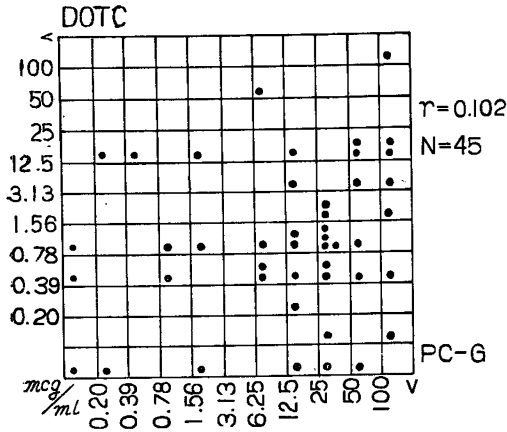


図5 MICの相関

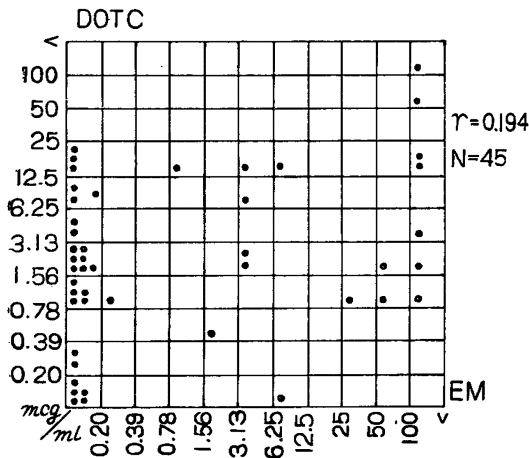


図6 血中濃度 DOTC 200 mg

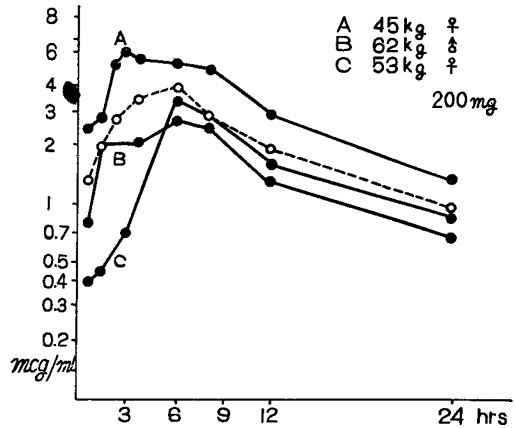
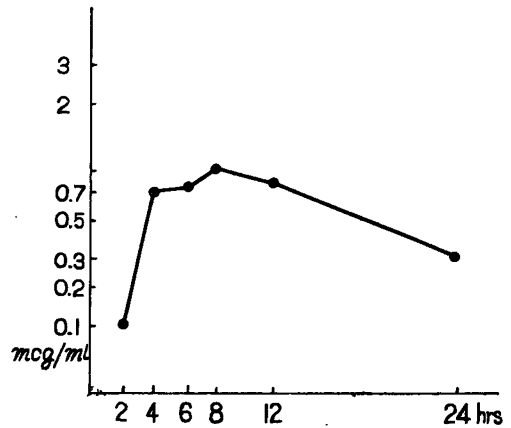


図7 胆汁内排泄量

DOTC 200 mg 40歳♀ 45 kg 外胆瘻



と、経口投与にもかかわらず比較的早期より血中濃度の上昇を認め、4~6時間で最高に達し、24時間後もなお0.9 mcg/ml という血中濃度を維持していた。

ii) 胆汁内排泄量

外胆瘻を形成した40歳、45 kg 女性に DOTC 200 mg を経口投与し、経時的に胆汁を採取して検査した。結果は図7の如く、2時間 0.1 mcg/ml、3時間 0.7、6時間 0.72、8時間 1.0、12時間 1.0、24時間 0.9、24時間 0.31mcg/ml の値を示した。

iii) 尿中排泄量

40歳、45 kg 女性に DOTC 200 mg を経口投与して、その後の24時間の尿で排泄量を検査したところ、図8の如くなつた。

投与1時間後に既に尿中排泄を認め、24時間後の排泄総量は89 mgで約45%であつた。

3. 臨床成績

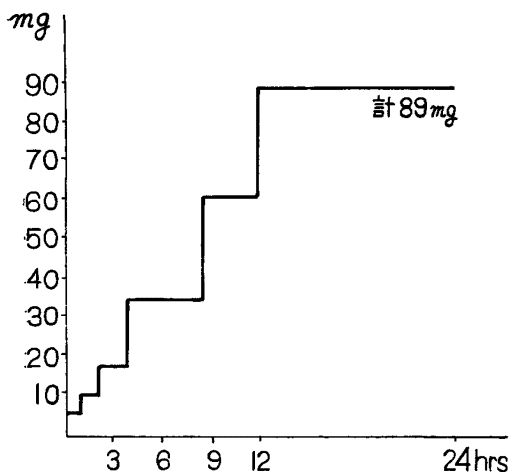
投与例は、表1、2に示した如く、小児6例を含む26例に、外科的感染症の治療および術後患者の感染予防の目的で投与し、臨床的効果を検討した。

投与量は、成人では初日 200 mg、2日目から 100 mg 投与し、いずれも食後に与えるようにした。小児では DOTC シロップの 1.5~2 mg/kg を投与した。

効果判定基準は、48時間以内に臨床症状の全てが改善されたもの(卍)、臨床症状が漸次軽快したもの(卅)、臨床症状がやや改善されたもの(+), 予防的投与例で感染を発症しなかつたものは全て(+), 臨床症状の不変のもの(-)とした。

副作用は、自覚症状、投与前後の肝機能検査の変化(アルカリフォスファターゼ, GOT, GPT を中心に)、また腎機能については尿量、尿検査所見(尿蛋白、赤血球、白血球を中心に)について検討した。

図8 尿中排泄量
DOTC 200mg 投与 40歳 女 45kg



外科的感染症 13例中(卍)は1例, (卅)4例, (+)6例, (-)2例であった。

無効例についてみると, 症例4は, 昭和39年心室中隔欠損の手術をうけ, 術後胸骨骨髓炎を発症して瘻孔形成し, 膿汁が流出している患者であり, DOTC 投与によっても改善はみられなかった。病原分離菌はブ菌で, その抗生剤感受性テストでは, SM(-), PC(-), CP(+), EM(-), KM(+), OLM(-), LM(+) であった。

症例9は, 肝膿瘍で外膿瘍を形成したが, 外膿部の創に緑膿菌と大腸菌の混合感染を発症し, DOTC を投与しても効果をみとめなかった。

予防的投与の13例(表1, 2で起炎菌の部に傾線を付したものは)はいずれも術後創部の感染を認めず全例を有効とした。なお術後の予防的投与の場合, 経口投与出来ない手術当日はPC系の筋注またはTC系の静注を行ない, 経口投与可能になってからDOTCを投与した。

副作用については, 投与例26例中, 嘔気を訴えたもの1例, 腹痛およびその後食思不振を訴えたもの1例, 食思不振を訴えたもの1例の計3例であった。

このうち, 食思不振を訴えた1例は, 投与総量3gで, 長期継続した患者であり, 他の2例は, 食後投与の注意にもかかわらず空腹時に服用した症例であった。

次に投与前後に肝機能検査を行なった10例については, DOTC 投与によると思われる異常所見は認められなかった。

比較的長時間投与を行なった2例の成績について述べると, 症例22は総投与量3gで, 投与前のアルカリフォスファターゼ12, GOT 20, GPT 15で, 投与後は12, 13, 5であった。また, 症例23は投与総量1.2gで, 投与前のアルカリフォスファターゼ3, GOT 15, GPT 15で, 投与後は3, 7, 5であった。

次に腎機能も検査可能であった10例について検査を行

表1 Doxycycline 投与例

症 例	年 令	性	病 名	起因菌	投 与 量		効 果	副作用	投 与 後 肝 機 能	
					初 日	継 続				
1	T. N	18歳	♀	腎 部 膿 瘍	ブ 菌	200mg	100×1	(+)	(-)	外 来
2	S. O	15	♀	顔 面 膿 瘍	ブ 菌	200	100×3	(+)	(-)	
3	T. U	16	♀	顎 下 部 膿 瘍	ブ 菌	200	100×2	(+)	嘔 気	
4	N. U	18	♀	開心術後胸骨々髓炎	ブ 菌	200	100×7	(-)	(-)	
5	T. T	29	♂	肛 門 周 囲 膿 瘍	大腸菌 ブ 菌	200	100×4	(卅)	腹 痛, 食思不振	変 化 な し "
6	S. H	29	♂	右 第 II 趾 瘻 疽	ブ 菌	200	100×4	(卅)	(-)	
7	M. Y	69	♂	直 腸 周 囲 膿 瘍	ブ 菌	200	100×4	(+)	(-)	
8	M. T	35	♂	直 腸 周 囲 膿 瘍	大腸菌 ブ 菌	200	100×4	(卅)	(-)	
9	T. M	27	♀	肝 膿 瘍 外 膿	大腸菌 ブ 菌 緑膿菌 腸球菌	200	100×4	(-)	(-)	
10	K. K	21	♂	移 動 盲 腸	/	200	100×3	(+)	(-)	
11	T. U	15	♂	急 性 虫 垂 炎	/	200	100×3	(+)	(-)	
12	M. M	19	♂	急 性 虫 垂 炎	/	200	100×4	(+)	(-)	
13	Y. I	20	♀	急 性 虫 垂 炎	/	200	100×4	(+)	(-)	

表2 Doxycycline 投与例

症 例	年 令	性	病 名	起炎菌	投 与 量		効 果	副作用	投 与 後 肝 機 能	
					初 日	継 続				
14	T. O	21日	♀	仙骨部膿瘍	大腸菌	シロップ 3.5mg	3.5×8	(卅)	(-)	
15	N. Y	4ヵ月	♂	腸重積症	/	シロップ 15	7×5	(+)	(-)	
16	E. T	7ヵ月	♀	腸重積症	/	シロップ 20	10×4	(+)	(-)	
17	F. S	1歳	♀	右頸部腫瘍	/	シロップ 20	10×4	(+)	(-)	
18	K. M	30日	♀	先天性幽門狭窄	/	シロップ 10	5×5	(+)	(-)	
19	M. S	8歳	♀	右ソケイヘルニア	/	シロップ 100	50×3	(+)	(-)	変化なし
20	Y. K	46	♀	急性虫垂炎	/	200	100×3	(+)	(-)	
21	Y. I	35	♀	急性虫垂炎	/	200	100×3	(+)	(-)	
22	M. Y	69	♂	肛門周囲膿瘍	大腸菌	200	100×28	(+)	食思不振	変化なし
23	T. Y	43	♂	顔面アテローム	ブ菌	200	100×10	(+)	(-)	変化なし
24	K. T	32	♀	急性虫垂炎	/	200	100×3	(+)	(-)	
25	S. O	16	♀	術後腹壁膿瘍	大腸菌	200	100×4	(卅)	(-)	変化なし
26	H. O	20	♀	急性虫垂炎	/	200	100×3	(+)	(-)	

なつたが、尿量、尿比重、尿所見共に異常を認めたものはなかつた。

考 案

教室において病巣より分離した Coagl. 陽性ブ菌で DOTC の感受性を検査したところ、3峰性を示し、0.2 mcg/ml に最も高い山があり、他剤のいずれよりも感受性が高いという成績を得た。

文献的にみても、ほぼ同じような報告が多い¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾²⁸⁾²⁹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾。

他剤と DOTC との MIC の相関性について検討したところ、TC とは相関係数 0.575 で、TC 耐性範囲で DOTC はやや相関をみとめたが、感受性が低い値を示しており、これが临床上、TC 高度耐性菌の治療に DOTC の投与が有効となり得るかどうか疑問であるが、投与量を増すか、投与方法を変えるなどによつて臨床成績を検討する必要があると考える。三橋³¹⁾も同様の報告をしている。

血中濃度は3例の平均値でみると6時間で最高となり4 mcg/ml で、24時間でも0.9 mcg/ml を示し経口投与によつても高い血中濃度を得、また、有効血中濃度が長く維持された。

M. Coppo²¹⁾ は、DOTC の血中濃度の半減期は22.2時間と報告している。

文献的にみてもほぼ同様の傾向を報告しているものが

多い¹⁹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾²⁶⁾²⁷⁾。

胆汁内濃度については、外胆嚢を造つた1例について検査したが、血中濃度より1/3程度低い濃度でほぼ同様の曲線を示した。8時間で最高の1 mcg/ml、24時間で0.3 mcg/ml となつた。

文献的にみると、A. HANY²⁷⁾ 等は最高3.3 mcg/ml となつたと報告し、また O. STUR²⁶⁾ は200 mg 投与後4時間で5.0 mcg/ml、12時間3.7 mcg/ml であつたと報告している。

尿中排泄量は200 mg 投与例で検討したが、24時間で89 mg (44.5%) が排泄された。

A. HANY 等²⁷⁾ は200 mg 投与例で11~24時間で42.7 mcg/ml の濃度となり、24時間の総排泄量は23.7% という。また、DIMMLING²⁸⁾ も同様に20.6% と報告しており、われわれの成績よりはやや低い値をとつているが、24時間の総排泄量が、20~40% ということは、血中、臓器内の濃度を高く、長時間維持することをうらづけるものと考えられる。

臨床成績は外科的感染症13例で、有効11例、無効2例であつた。無効例は、術後のブ菌による胸骨々髄炎と、外胆嚢部の緑膿菌、大腸菌による混合感染例であつた。起炎菌の感受性テストを行なつて投与すればもつと良い成績が得られたものとする。

術後感染の予防的投与例は13例であつたが、この場

合、経口投与可能になるまで、他の抗生剤を注射したのであるが、全例術後感染は起きなかつた。

副作用についてみると嘔気、腹痛、食思不振を訴えたものが、26例中3例あつた。食後直ちに DOTC を内服すれば、このような副作用はさけられるものと考ええる。

肝・腎機能については、10例に検査を行なつたが、DOTC 投与後に異常所見はみられなかつた。

J. PARRA 等¹⁹⁾ は 44 例中(卍)33例、(卅)6例、(+)5例、また、M. COPPO²¹⁾ は投与例 50 例中(卍)18例、(卅)26例、(+)5例で効果のなかつたものは1例であつたと報告している。

K. H. SPITZY 等²⁵⁾ は慢性感染症に間歇投与を行ない、良好な成績を得たといひ、O. STÜR²⁶⁾ は小児の脾と肺の Cystic fibrosis の2次感染に投与して良好な成績を得た10例を報告している。

A. SARRIA 等¹⁸⁾ は 45 例の急性気道感染に投与して好成績をおさめたという。

副作用については、K. H. SPITZY²⁵⁾ が 50 例に間歇投与を行ない、1例にも副作用は認めなかつたと報告しているが、J. PARRA 等¹⁹⁾ は100例中、食思不振を訴えたものが1例あつたという。

臨床例での肝・腎機能検査について K. H. SPITZY 等²⁵⁾ は、DOTC 投与後特別な変化は認めなかつたと称している。

動物実験では真下等³¹⁾のマウスを用いた報告があるが、DOTC は体内半減期が長いといわれているけれども、特に蓄積効果は認められず、他剤より肝毒性が強いことはないと述べている。

また、大脇等³⁰⁾は妊娠マウス、ウサギを使い、母体、胎仔のどちらにも DOTC の影響はみとめなかつたと報告している。

結 語

DOTC は抗菌力の強い抗生剤で、血中、胆汁内濃度も経口投与であるにもかかわらず高く、しかも長時間維持され、臨床的にも有効な抗生剤である。

但し、空腹時に服用すると、嘔気、腹痛、食思不振などを起すこともあるから注意しなければならない。

DOTC 投与による肝・腎機能障害は認めなかつた。

文 献

- 1) ABRAHAM, E. P., *et al.*: Further observations on penicillin. *Lancet* 1941~2: 77~188, 1941
- 2) WILLIAMS, R. E. O., *et al.*: Nasal staphylococci and sepsis in hospital patients. *Brit. Med. J.* 1959-2 (5153): 658~662, 1959
- 3) 小酒井 望, 他 50名 (国立病院耐性共同研究班): 本邦における耐性ブドウ球菌の分布状態。最新医学 15 (6) 補冊: 2~8, 1960

- 4) 岩崎洋治: 外科領域におけるブドウ球菌蔓延の現状とその対策について。日本外科学会雑誌 64 (13): 961~977, 1963
- 5) 上村良一: 化学療法の耐性問題について。広島医学 9 (3,4): 1171~1177, 1961
- 6) 上村良一, 石井哲也, 島本 学: 新生児 乳児外科における術後ブドウ球菌感染防止について。治療 46 (8): 1442~1450, 1964
- 7) 河盛勇造: シンポジウム “化学療法の副現象”。医人 12(2): 3~7, 1963
- 8) 上田 泰, 他: 抗生剤療法における医原性疾患。日本臨床 23 (3): 25~29, 1965
- 9) 真下啓明, 他: 抗生物質の副作用—化学療法剤の副作用。医学のあゆみ 56 (5): 386~391, 1966
- 10) 真下啓明: 抗生物質の生体内代謝。医学のあゆみ 56 (5): 294~299, 1966
- 11) COHEN, S. B.: Brain damage due to penicillin. *J. A. M. A.* 186: 899, 1963
- 12) SCHULTZ, V. C., *et al.*. *New Engl. J. Med.* 88: 284, 1951
- 13) KUNELIS, C. T., *et al.*: Fatty liver of pregnancy and its relationship to tetracycline therapy. *Am. J. Med.* 38: 359, 1965
- 14) ROULLER, C. H.: *The Liver Acad Press. N. Y.* P. 602~606, 1964
- 15) SHILS, M. E.: Renal disease and the metabolic effects of tetracycline. *Ann. Int. Med.* 58: 389~408, 1963
- 16) DOWLING, H. F., *et al.*: Hepatic reactions to tetracycline. *J. A. M. A.* 188: 307~309, 1964
- 17) 堀 誠, 他: 抗生物質による Iatrogenic disease. 小児科診療 28 (2): 71~84, 1965
- 18) SARRIA, S., *et al.*: Doxycycline in the treatment of acute respiratory infections.
- 19) PARRA, J., *et al.*: Clinical and bacteriological evaluation of doxycycline, a new antibiotics.
- 20) CIMMINO, A.: Comparative MIC study between doxycycline and ampicillin.
- 21) COPPO, M.: Bacteriological and clinical investigations on the activity of a new antibiotics, doxycycline.
- 22) CIMMINO, A., *et al.*: Blood and pulmonary tissue levels in man after the oral administration of doxycycline.
- 23) CIMMINO, A., *et al.*: Blood and tissue levels in man after oral administration of doxycycline.
- 24) KIRCHMAIR, H., *et al.*: Investigations with a new tetracycline derivative, doxycycline.
- 25) SPITZY, K. H., *et al.*: Doxycycline in the interval and long-term therapy of chronic infection.
- 26) STÜR, O.: The present state of the chemotherapy of the cystic fibrosis of pancreas and lung.
- 27) HANY, A., *et al.*: Doxycycline, a new tetracycline with long term activity behavior in the human organism, clinical experiences.
- 28) DIMMLING: Experimental-bacteriological studies.

- of α -6-deoxytetracycline (doxycycline).
 (18)~(28)の文献は
 (第5回国際化学療法学会発表論文)
- 29) 小酒井 望, 他: Doxycycline の抗菌作用に関する
 実験 (予報)。
 30) 大脇康雄, 他: Vibramycin (Doxycycline) の胎仔
 におよぼす影響 (抄)。
- 31) 真下啓明, 他: Vibramycin (Doxycycline) の肝毒
 性に関する報告 (予報)。
 32) 三橋 進: Doxycycline の細菌学的検討 (予報)。
 33) 桑原章吾: Doxycycline の細菌学的検討 (予報)。
 34) 山地幸雄: Doxycycline の細菌学的検討 (予報)。
 (29)~(34)の文献は
 (Doxycycline 研究会の発表論文 (台糖ファイザー株
 式会社))

FUNDAMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

RYOICHI UEMURA, TETSUYA ISHII,
 MANABU SHIMAMOTO & TAKASHI YOKOYAMA

First Department of Surgery, Hiroshima University, School of Medicine

Doxycycline chemically known as α -6-deoxyoxytetracycline was administrated orally to 26 patients with a surgical infection in our surgical clinic and the observation on clinical effects as well as basic experiments were performed.

We obtained the following results.

This drug was proved to be most effective in 5 out of 26 cases and moderately effective in 19 cases, and not effective in 2 cases. Only the minimal side effects in the alimentary tract were noted and no disturbances of the hepatic or renal functions were found.

This drug showed higher levels in blood and biliary excretion and kept an effective serum concentration for longer period by the oral administration in comparison with other analogous drugs.