

## Doxycycline の基礎的および臨床的研究

真角昭吾・江口正雄・角田信昭

九州大学医学部整形外科教室

Tetracycline の新しい誘導体である Doxycycline ( $\alpha$ -6-Deoxy-5-oxytetracycline) と骨塩との結合に関して基礎的検討を行ない、併せて整形外科領域の感染症に対する臨床試用効果を報告する。

## 第 1 部

## 骨塩による Doxycycline の uptake に関する実験

色々の Tetracycline 系薬剤が骨塩と結合して硬組織に沈着し、特有な螢光を発するのは周知の事実で、この現象はテトラサイクリンラベリングとして骨の病態生理の研究に有用な 1 手段となつている。骨との結合は、Tetracycline と  $\text{Ca}^{++}$  との chelating によるといわれ、新生骨組織に著明である。

一方、感染症に対して Tetracycline 系薬剤を長期間投与した場合、とくに骨発育期の幼若例では硬組織の黄染という不快な作用をもたらす。

我々は Tetracycline 剤の相違によつて骨標識状態にどのような差異を生ずるか、とくに Doxycycline の骨沈着程度は如何であるかを知る目的で、次のごとき実験を行なつた。

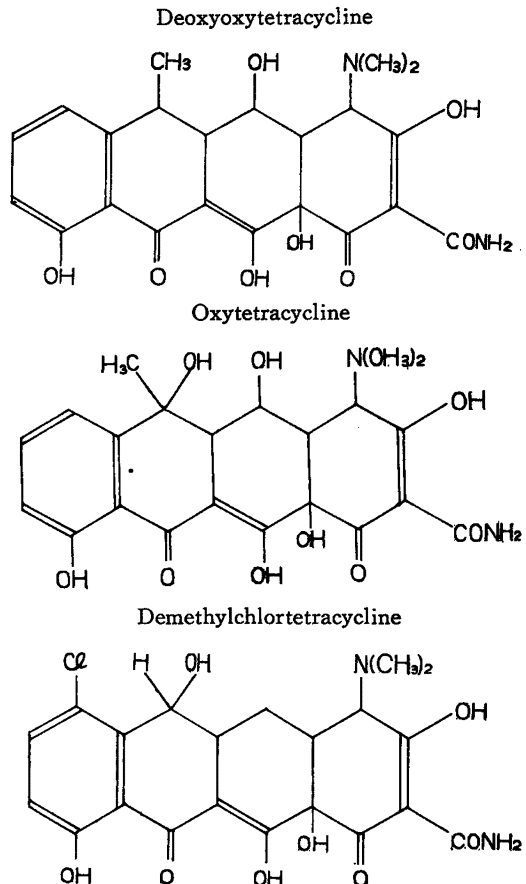
- 1) Tetracycline 投与による骨の肉眼的黄染、肉眼的螢光の観察、および TC 骨標識の螢光顕微鏡所見。
- 2) *In vitro* に於ける骨標識の吟味。
- 3) TC 系薬剤と  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$  との adsorption。
- 4) 紫外部吸収による TC とヒト骨粉との binding に関する実験——生骨粉、EDTA 処理骨粉、熱処理骨粉。
- 5) 各 TC 剤の螢光量の比較および Fluorometry による TC と骨粉との結合。
- 6) Doxycycline- $\text{Ca}^{++}$  complex に関する実験。

1) *In vivo* に於ける TC 骨標識

実験動物には生後 5 週、体重 100~130 g の Wister 系雌性ラットを用いた。

使用薬剤は Deoxyoxytetracycline (DOTC), Oxytetracycline (OTC), Demethylchlortetracycline (DMCT) の 3 種である。

これらの純末を生食にとかし、10 日間隔にて間歇的にラット腹腔内に注射し、最終注射日より 48 時間後に断頭脱血して、肉眼的黄染、肉眼的螢光、骨組織螢光像を観察した。



## 1-a) 硬組織の肉眼的黄染 (写真 1)

DOTC 210 mg/kg 投与の場合には、歯牙および摘出大腿骨は肉眼的にほとんど黄染を認めないか、あるいは極く軽微な黄色調を呈している。

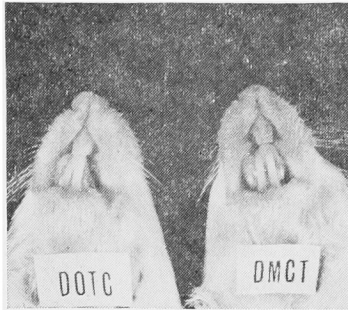
DOTC 110 mg/kg のほかに OTC 100 mg/kg または DMCT 100 mg/kg を投与した群では、歯牙および大腿骨は明らかに黄染し、同一量の DOTC 単独投与群と比較して明確な差異が認められる。

OTC, DMCT の間では黄染の程度にはつきりした差はない。

## 1-b) 硬組織の肉眼的螢光

TC 系薬剤は一時的に肝、腎、脾などの組織にも貯留

写真 1



されているが、組織親和性は骨組織にもつとも著しい。各 TC 投与群を最終注射日より 48 時間後に屠殺して  $-20^{\circ}\text{C}$  に凍結後、各躯幹部の body section に紫外線を照射して肉眼的蛍光をみると、明らかに蛍光を發するのは骨組織のみで、他の組織、器官には蛍光を認めえない。一時的に貯留する組織からは 48~72 時間以内に clear されている。

次に歯牙および摘出大腿骨の肉眼的蛍光をみると、DOTC 投与群(総量 210 mg/kg)では肉眼的蛍光は極めて軽く、DOTC 110 mg/kg+OTC 100 mg/kg 群では黄色蛍光がやや著しく、DMCT 100 mg/kg の場合にはもっとも強い橙黄色の蛍光を發する。即ち肉眼的蛍光の強さは DOTC < OTC < DMCT の順に著明となつている。

#### 1-c) 骨標識の組織学的所見

生体に投与された TC 剤の違いにより骨標識にどのような差異を生ずるかを知らるため、次の系列のラベリングを行なつた(表 1)。

対照には生食 1 ml を注射した。上記の量を 10 日間隔にて腹腔内に注射し、48 時間後に大腿骨を採取、メタアクリル樹脂包埋、 $50\sim 70\mu$  の研磨薄片を作製、蛍光顕微鏡により観察した。

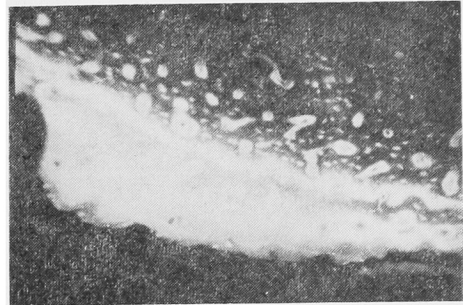
I 群: DOTC 100, 50, 10, 5 mg/kg 投与の場合、3 重の蛍光リングを認め、100 mg/kg, 50 mg/kg では pale yellow の明らかな蛍光を呈する。10 mg/kg ではわずかに標識され、5 mg/kg では全く蛍光を認めることが出来ない。

II 群: 骨皮質外側より DOTC 100 mg/kg, 10 mg/kg, OTC 100 mg/kg に相当する三重の蛍光リングを認め、その強度は OTC 100 mg > DOTC 100 mg > DOTC 10

表 1

	第 1 回	第 2 回	第 3 回	第 4 回
I 群	DOTC 5mg/kg	DOTC 10mg/kg	DOTC 50mg/kg	DOTC 100mg/kg
II 群	OTC 100 "	DOTC 10 "	DOTC 100 "	
III 群	DOTC 100 "	DMCT 100 "	DOTC 10 "	

写真 2



mg の順であつた。

III 群: 蛍光の強さは DMCT 100 mg > DOTC 100 mg > DOTC 10 mg の順であり、DMCT は orange yellow の幅広い蛍光を示し、DOTC は細い pale yellow として認められた(写真 2)。

以上をまとめると、Doxycycline(DOTC)も TC 誘導体の 1 つとして骨組織に沈着し、肉眼的黄染や蛍光を發するのは止むを得ないとしても、他の TC 剤に比して著しく弱いことが明らかにされた。我々の比較したものは DMCT > OTC > DOTC の順であり、これらは肉眼的黄染、肉眼的蛍光、組織学的蛍光の点で一致していた。Doxycycline はラット骨の場合、10 mg/kg ではわずかに標識され、5 mg/kg では標識されなかつた。また TC 剤の種類によつて蛍光の色調に差があるため、2 重、3 重のラベリングを行なう場合、TC の種類をかえて投与した方が標識の状況判断には便である。

#### 2) In vitro における骨標識

ラットから採取した生骨組織、熱処理を行なつた死骨組織、および手術により摘出した人膝関節鼠を血中濃度に近い 5 mcg/ml の TC 液(0.2 M リン酸緩衝液 pH 7.4)に入れ、24 時間放置した後、流水にて 24 時間洗滌し、前述の如く非脱灰薄片を作り、生体外における TC 結合状態を観察した。

結果の詳細は略するが、TC は試験管内においても骨組織に沈着しうる。熱処理により細胞機能を殺し、基質蛋白を変性させた死骨組織にも沈着が認められる。表面が完全に軟骨組織で覆われた遊離 Osteochondromatosis でも TC 滲透により内部に線状の蛍光を認めうる。このようなことから TC の骨組織沈着は生体の vitality とは無関係で、純粋に物理化学的な方法によることがわかる。

以上の骨標識から得られた事実を更に追求するため、以下の試験管内実験を行なつた。

### 3) TC系薬剤とCa<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>とのadsorption

使用した各TC剤の水溶液は波長270 m $\mu$ と380~360 m $\mu$ に2つの最大吸収ピークを有し、長波長域のピークは各剤にて多少異なっている。3種のTC剤とも1~40 mcg/mlの範囲では濃度と吸光度の間に直線性が存在し、紫外外部吸収による測定が可能である。以後のTC濃度測定は長波長域に於けるUV吸収によつて行なつた。

骨アパタイトの組成は単純なものではないが、TCが不溶性のCa塩に固着するか否か、また薬剤の違いによつて固着の程度に差異を生ずるかどうかを検討した。

Tribasic calcium phosphateをあらかじめ乳鉢にて一様な粒子の粉末とする。0.3~20 mg/10 mlの濃度に調製したDOTC, OTC, DMCT水溶液10 mlに200 mgのCa<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>を添加して、直ちに10分間激しく振盪、遠心沈澱後、各上清中に残存する薬剤の量を紫外外部吸収にて測定し、吸着度を比較する。

DOTCの場合は薬剤の量を変化させても、上清中には添加した量の80%前後が検出され、Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>に吸着されたDOTCは添加量の20%前後である。

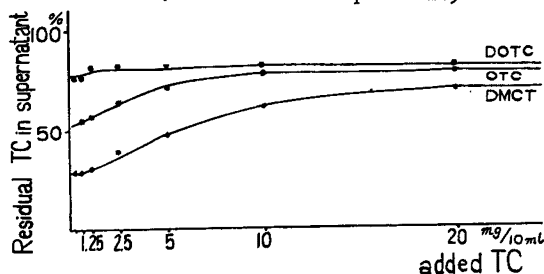
OTCの場合は10 mg/10 ml以下の濃度では上清中に添加量の55~80%が検出され、10 mg/10 ml以上の濃度ではDOTCと同様に80%が上清に残存している。従つて添加量から上清中残存量を減じて算出した吸着量は、10 mg/10 ml以下の濃度では20~45%であり、10 mg/10 ml以上の濃度では添加量の20%前後である。

DMCTの場合は20 mg/10 ml以下の濃度では、上清中に添加量の約30~70%が検出され、算出した吸着率は30~70%と濃度に反比例して増加している(図1)。

次に以上の結果の妥当性を裏付ける目的で、各々得られた沈査に0.1 N-HClを加えて固着したTC剤を抽出し、その上清中に溶出した各薬剤の測定を行なつた。いずれの薬剤の場合も〔添加量〕=〔上清中に検出された量〕+〔沈査中の量〕で回収率はほぼ100%であり、上清中濃度より算出した吸着量と沈査中の実測量とはほぼ一致している。

以上の実験結果から、試験管内においてTC剤はCa<sub>3</sub>

図1 Adsorption of TC with Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>  
(residual TC in supernatant)



(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>に吸着されること、また吸着度は薬剤によつて異なりDMCT>OTC>DOTCの順であることが明らかとなつた。即ちDoxycyclineはCa<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>にadsorbされ難いといえよう。

### 4) TC剤とヒト骨格とのbindingに関する実験

3)の実験では水に不溶性のCa塩を対象としていたが、TC剤と骨との結合に関して更に詳しい知見をうるため、ヒト骨粉を用いて試験管内実験を行なつた。

切断を受けたヒト脛骨々皮質を電動骨鋸によつて細粉化し、homogenization後、蒸留水で充分洗滌沈沈をくり返す。この上清の波長370~380 m $\mu$ における吸光度は0.005程度で、測定波長域に於ける吸収物質は含有していない。

粉末は凍結乾燥し、実験に際しては乳鉢で更に細かい一様な大きさの粒子として用いた。

#### 4-a) TC剤とヒト骨粉との結合

骨粉200 mgを0.3~20 mg/10 mlの濃度に調製したDOTC, OTC, DMCT各10 mlに加え、3)に述べたと同様な方法で上清中および沈査中のTC量を測定し、骨粉への吸着率を求めた。

図2は上清中に検出された薬剤の量(縦軸:百分率にて示す)をTC添加量(横軸)に対してプロットしたもので、図3は骨粉沈査に吸着されたTCを0.1 N-HClにて溶出して測定した吸着率をプロットしたものである。即ちこの両図は上清と沈査の表裏を表わしたものにほかならない。

DOTCの場合、上清中に検出される量は低濃度添加

図2 TC binding with human bone powder  
(residual TC in supernatant)

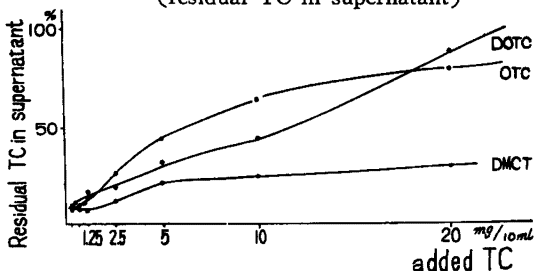
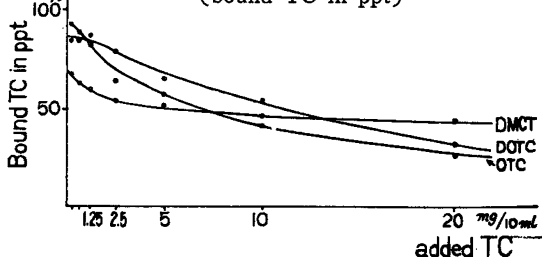


図3 TC binding with human bone powder  
(bound TC in ppt)



の場合10%前後であるが、高濃度の場合には90%程度が残存している。OTCではDOTCと殆んど同様の傾向にある。

DMCTでは低濃度の場合10%前後であるが、高濃度の場合にも30%前後の上清残存率しか証明できず、前2者の薬剤とは異なつた態度を示していることが明らかである。

沈査からの回収実験ではDOTC、OTCの場合にはほとんど100%が回収されたが、DMCTでは回収率が悪かつた。

以上の実験からDMCTの場合の回収率に問題が残るが、TC剤は試験管内に於いても骨粉に吸着されること、そして吸着度は薬剤によつて異なり、DMCT>OTC≒DOTCの順序であることが明らかとなつた。

またCa<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>および骨粉に対する吸着率を比較すると、3種の薬剤も骨粉により多く吸着されることがわかる。

4-b) 熱処理を行なつたヒト骨粉との結合

次に熱処理を行なつて骨有機基質を変性させた骨粉とTC剤との結合を検討した。

骨粉200mgに蒸留水を加え、100°C30分間加熱、冷却後遠沈した沈査を用いて4-a)と同様な実験を行なつた。この結果は図4に示す通りである。DMCTではboiled bone powderの場合でもよく吸着されており、また熱処理を行なつた場合の方が未処理骨のときよりも回収率がよかつた。そのほかいずれの薬剤に就いても未処理骨粉、熱処理骨粉の間で吸着状態に有意差を見出しえなかつた。

4-c) EDTA脱灰ヒト骨粉との結合について

骨基質の熱変性処理によつては吸着度に相違を見出しえなかつたので、脱灰骨とTC剤の結合状態を検討した。ヒト骨粉200mgに0.1M EDTA disodium液10mlを加え、ときどき振盪しつつ4°C、72時間放置した後、遠沈を行ない、その沈査を脱灰骨粉として4-a)と同様な実験に供した。

結果は図5に示す通りである。なおこの図では対比のため非処理骨粉の上清残存率をも付記している。

生骨粉の場合、250mcg/ml以下の濃度ではどの薬剤でも添加量の10~30%しか検出しえなかつたが、EDTA脱灰骨粉の場合には添加量の85~90%を上清中に検出し、生骨粉と脱灰骨粉の間にはTC剤の吸着に明らかな差異のあることが明らかとなつた。すなわち骨組織によるTCのとり込みにはCa塩が大きく関与していることが確かである。

5) 螢光々度計測定法による各TC剤のヒト骨粉の吸着度の相違

非生理的な高濃度においてのTC剤とヒト骨粉との結合については以上に述べた通りであるが、生体にTC剤が投与された場合の血中濃度レベルで試験管内実験を行なおうとすれば紫外部吸収測定は感度がわるく、螢光々度法あるいは細菌学的方法

図4 TC-binding with boiled bone powder (solid line) (in contrast with true bone (dotted line))

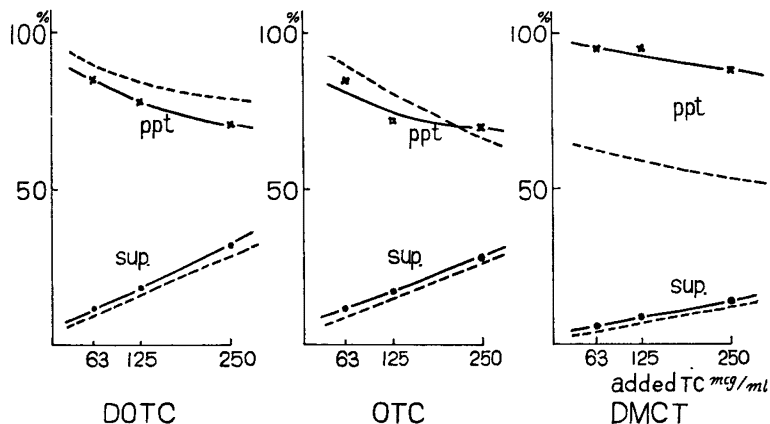
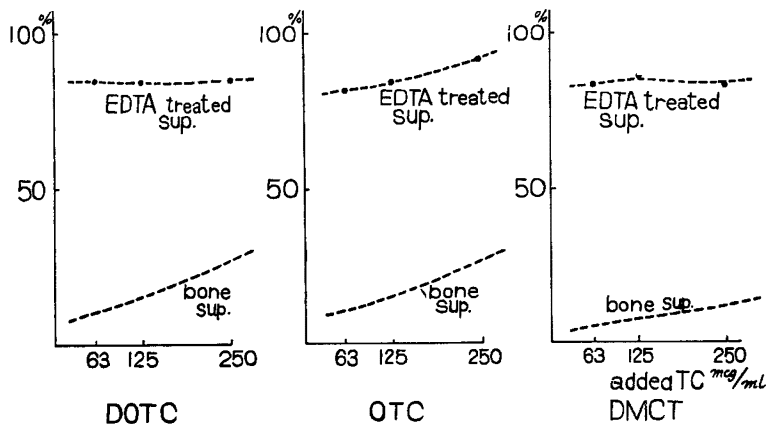


図5 TC-uptake by decalcified bone powder using EDTA-2 Na, (in contrast with non-treated bone)



でなければ目的を達しえない。

我々は蛍光測定法により次のような実験を行なった。

先ず DOTC, OTC, DMCT を 0.1 M Phosphate buffer pH 7.4 に溶解し, 365 m $\mu$  で励起した場合の蛍光スペクトラムはいずれの薬剤も 510 m $\mu$ ~520 m $\mu$  にピークを有すること, 更に 0.5~2.0 mcg/ml の濃度ではどの薬剤も濃度と蛍光強度の間に直線性の存することを確認した上で, 次の方法で実験を行なった。

ヒト骨粉 200 mg をあらかじめ 0.1 M Phosphate buffer pH 7.4 で洗滌, 遠沈をくり返し, 骨粉から非特異的蛍光物質を可及的に除去する。

3種の薬剤を 0.1 M Phosphate buffer pH 7.4 に溶解して 5.0 mcg/ml の溶液を調製し, この 10 ml に洗滌した骨粉を加えて 10 分間激しく振盪した後, 遠沈して上清を蛍光測定に供した。その結果は表 2 に示す如く, DOTC の場合は 34% が骨粉に吸着され, OTC では 58%, DMCT の場合は 80% が骨粉と結合している。このように血中レベルの濃度においても各薬剤によつて吸着率が異なり, DMCT>OTC>DOTC の順に弱いことがわかった。

次に各薬剤の等モルの示す蛍光強度を試験管内に於いて比較してみた。0.1 M Phosphate buffer pH 7.4 中における総蛍光強度および波長 510 m $\mu$  における 蛍光強度は DMCT を 100 とした場合, OTC, DOTC では表 3 の如くで, 等モルの示す蛍光は DMCT>OTC>DOTC の順に弱くなっている。

#### 6) Doxycycline と Ca<sup>++</sup> との chelating に関する実験

TC と骨塩との結合はアパタイト表面の Ca<sup>++</sup> との chelating によるといわれ, その結合比は 1:1 と考えられている。Doxycycline も恐らく同じような結合比を示すものと考えられるので, pH の変化を利用した Job

表 2 Binding of TC with bone salt (Fluorometric)

	Added TC	In super.	Binding rate
DMCT	5.0 mcg/ml	1.0 mcg/ml	80%
OTC	5.0 mcg/ml	2.1 mcg/ml	58%
DOTC	5.0 mcg/ml	3.3 mcg/ml	34%

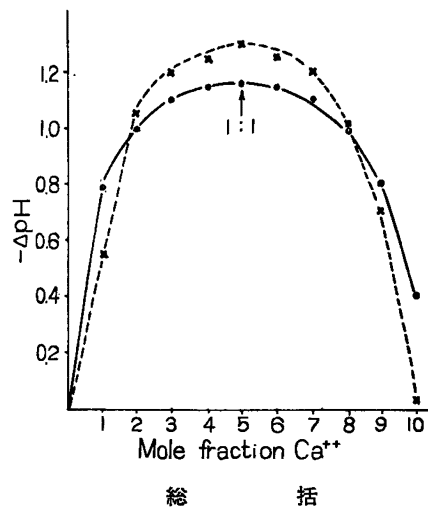
表 3 TC fluorescence in 0.1 M phosphate buffer of pH 7.4

	Fluorescence total	Fluorescence at 510 m $\mu$
DMCT	100	100
OTC	94	53
DOTC	28	24

の変法によつてこの点を検討した。

pH を 7.4 に調整した DOTC と CaCl<sub>2</sub> の等モル溶液を作り, 総モルが 2.5 mM となるように両者のモル比を連続的に加えて混和する。各モル比液の pH の低下を測定し, Ca<sup>++</sup> の mole fraction に対して  $-\Delta\text{pH}$  をプロットする。 $-\Delta\text{pH}$  がピークを示すのは DOTC と CaCl<sub>2</sub> のモル比が 5:5 の場合であり, この濃度に於いては 1:1 complex が考えられる (図 6)。

図 6 Metal:ligand stoichiometry using change in pH—a variation of Job's principle



TC 剤の骨沈着度を比較するため, 3種の TC 系薬剤をラット腹腔内に注射し, 肉眼的黄染, 肉眼的蛍光, 組織学的蛍光を観察した。硬組織に対する TC 沈着は各剤によつて差があり, DOTC<OTC<DMCT の順に蛍光が強まる。

今回, 主に対象とした Doxycycline はラット骨では 5 mg/kg では標識されず, 10 mg/kg 以上では pale yellow の蛍光としてラベルされている。TC 系誘導体の 1 つとして骨組織の黄染や蛍光は全く避けられないとしても, 他の TC 剤と比較して Doxycycline の骨沈着の程度は著しく弱い。

TC 剤の種類によつて骨の発する蛍光の色調に差があるので, 何回かの骨標識を行なう場合には TC を交互にかえて投与した方が判断に便である。In vitro に於ける骨標識に見られる如く骨組織は生体外においても TC と結合し, ラベリングされる。この場合 TC の骨沈着は血流や細胞の機能など生体の vitality とは無関係で, 純粹に物理化学的な因子による。

試験管内において TC は Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> に adsorb され,

その吸着度は各剤によつて異なり、DMCT>OTC>DOTCの順であつた。これは前述の組織学的蛍光所見に一致している。しかしこの場合、 $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ は水に不溶性であるゆゑ $\text{Ca}^{++}$ とのキレート結合は考えられず、単なる固着であろうと思われる。

生の骨粉による実験ではどのTC剤もリン酸カルシウムの場合以上のとり込みを示し、結合の程度はDMCT>OTC>DOTCの順であつた。この実験は比較的高濃度で行なつた紫外部吸収測定および生理的血中濃度の下で行なつた蛍光測定の両面から確かめられた。

熱処理を行なつた骨粉との比較ではTC吸着の程度に有意差はみられなかつた。

しかし一方、骨粉をEDTAによつて脱灰した場合にはTC-uptakeは著しく減少し、また脱灰骨では各TC剤の吸着性に大きな差をみないので、骨によるTC-uptakeは骨塩とくに骨カルシウムが一義的な役を果している。しかし骨有機基質の役割を全く否定することは出来ない。

3種のTC剤そのものの蛍光スペクトル(0.1M Phosphate buffer pH 7.4, 励起光365m $\mu$ )は510m $\mu$ にピークを有しているが、骨標識の場合には蛍光色調に差がみられる。これは骨-TC複合体となつて蛍光性が変つたためであろう。

組織ラベリングでみた薬剤差がただちに、吸着されたTCの量差のみを示すものかは疑問である。同一モルの各TC剤の示す蛍光強度がかなり異なつてゐるため、沈着に量差がなくても単に蛍光量の差を示すことも考えられる。

しかし我々の試験管内実験から明らかなように、確かに吸着に量的な差を認めうるので、組織像でみる蛍光の強さの違いは結合したTCの量差のほか、薬剤自体の蛍光強度にもよるであろう。

以上、動物実験、試験管内実験においてDoxycyclineと骨塩との結合性が弱いことを確かめたが、これは骨、歯牙に対する影響の少ないことを意味し、抗生物質としての使用に際しても、この面では比較的安全なことが期待されよう。

## 第 2 部

### 整形外科領域の感染症に対する臨床試用成績

骨、関節、軟部組織の感染症17例と手術後感染予防のための5例、計22例にDoxycyclineを使用した。

17例の内訳は、亜急性および慢性骨髓炎5例、開放骨折後あるいは手術後の化膿性骨髓炎4例、感染性挫創2例、化膿性関節炎2例、難治性潰瘍、感染性火傷、蜂

窩織炎、軟部膿瘍各1例であり、これらの診断はいずれも当科来院時に付したものである。

起炎菌は11例中7例が黄色ブドウ菌であつた。

症例、投与量、起炎菌、効果などは一括して表示する。

用量は初日200mg、翌日より100mgを原則とし、食直後1日1回内服せしめた。

投与日数は、6日~66日、平均17日、平均投与量1,800mgである。

効果の判定は発赤、腫脹、疼痛の軽減、分泌減少などの臨床症状ならびに赤沈値、白血球数、細菌数の消長などにより行ない、17例中著効3、有効6、やや有効4、無効3、判定不能1であつた。

術後感染予防のため使用した5例では何らの異常をも認めなかつた。

併用療法として切開排膿、病巣搔爬、腐骨摘出などの外科的処置を必要とするのは当然で、また局所洗滌や局所散布を併用した例もある。

無効3例中2例は長期経過をたどつた広範な慢性骨髓炎で、過去に於いて種々の抗生剤投与を受け、本剤投与中TCに対する感受性のなくなつたものであり、他の無効例はTC感受性のないグラム陰性桿菌の感染症に試用したものである。

副作用は全使用例22例中2例に認められた。

1例は悪心、嘔吐のため投与を中止し、他の1例は軽度で内服続行可能であつた。

最も長期間使用した例では総量6,700mgを投与しているのに、肝、腎機能の障害が危惧されたが、異常を認めなかつた。

抗生物質の出現により化膿性骨髓炎の治療や予後には色々な変貌がみられるが、初期治療に於ける効果は顕著で、我々のDoxycycline治療例でも亜急性例には非常に有効であつた。

しかし長期経過をたどつた慢性骨髓炎や骨折に伴う骨髓炎の治療は、種々抗生剤の出現した今日でもなお困難で、治療の主体が病巣搔爬、腐骨摘出、局所洗滌などの外科的処置におかれるのはもちろんである。

一方、起炎菌と抗生物質の関係も難治性解決の問題点で、この点Doxycyclineは広範囲抗菌スペクトラムを有する新しいTC系薬剤であり、且つグラム陽性菌とくにブドウ球菌に強力に作用するといわれているので、かなりの結果を期待出来るものと思う。我々の臨床試用成績もほぼ満足すべきものである。

なお、前述したごとく硬組織に対する影響はTC系薬剤の宿命として避けえないとしても、Doxycyclineの骨-

表 4

No.	年令	性	病名	症状	投与日数	総投与量 (mg)	併用療法	効果	副作用	他
1	24	♂	開放骨折後腓骨々髄炎	瘻孔腐骨	7	800	CP 腐骨摘出	(+)	(-)	<i>Enterobacter aerogenes</i>
2	22	♂	術後大腿骨慢性骨髓炎	難治性瘻孔	25	2,600	搔爬 局所洗滌	(-)	(-)	<i>Staphylo. aureus</i>
3	9	♂	開放骨折後脛腓骨々髄炎	皮膚軟部組織欠損 瘻孔, 腐骨	19	2,000	蛋白分解酵素 外科療法	(-)	(-)	<i>Klebsiella</i> <i>Enterobacter</i>
4	39	♂	術後脛骨慢性骨髓炎	発赤, 腫脹	66	6,700	搔爬	(+)	(-)	<i>Staphylo. aureus</i>
5	14	♀	亜急性脛骨骨髓炎	発赤, 腫脹 瘻孔, 腐骨	19	2,000	搔爬	(+)	悪心 腹痛	<i>Staphylo. aureus</i>
6	33	♂	亜急性大腿骨骨髓炎	発赤, 腫脹	16	1,700	搔爬	(+)	(-)	
7	19	♀	脛骨ブローディ骨膿瘍	腫脹, 圧痛	10	1,100	搔爬	(+)	(-)	
8	36	♂	脛骨慢性骨髓炎の再燃	腫脹, 圧痛	6	700		(+)	(-)	
9	21	♂	大腿骨慢性骨髓炎	瘻孔	25	2,600	搔爬	(+)	(-)	<i>Staphylo. aureus</i>
10	17	♀	足関節開放骨折, および感染創	発赤, 腫脹	22	2,300	観血整復 EM	(+)	(-)	<i>Staphylo. aureus</i>
11	18	♀	足背挫創	創縁壊死 分泌物	20	2,100	2次縫合 ソフラチュール	(+)	(-)	<i>Staphylo.</i>
12	34	♀	関節内注入後足関節炎	発赤, 腫脹 熱感	7	800		(+)	(-)	
13	23	♀	化膿性膝関節炎	腫脹, 熱感	6	700		(-)	悪心 嘔吐	中止
14	45	♂	感染性火傷	第2度	10	1,100		(+)	(-)	緑膿菌
15	37	♂	下腿蜂窩織炎	発赤, 腫大	6	700	CP	(-)	(-)	グラム陰性桿菌
16	20	♂	難治性潰瘍	潰瘍 分泌	12 15	1,300 1,600	回転植皮術 ヒビテンクリーム	(+)	(-)	<i>Staphylo. aureus</i> <i>Staphylo. epiderm.</i>
17	39	♀	臀部膿瘍	腫瘍状 腫大	7	800	切開 膿瘍壁摘出	(+)	(-)	

着度は他の TC 剤よりも低く、硬組織黄染という点から発育期の使用も比較的安全であろうと思われる。

#### 参 考 文 献

- 1) IBSEN, K. H., *et al.*: Complexes of calcium and magnesium with oxytetracycline. *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.* 109:797, 1962
- 2) IBSEN K. H. & URIST, M. R.: The biochemistry and the physiology of the tetracyclines.

Clinical Orthop. 32:143

- 3) STRENDIJK, R.: Studies on the mechanism of the fixation of the tetracyclines to bone. *Bone and Teeth Symposium*, p. 49 Pergamon Press, 1964
- 4) 星野 孝, 他: テトラサイクリン骨標識法の吟味. *整形外科* 18:501, 1967

## BASIC AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

SHOGO MASUMI, MASAO EGUCHI &amp; NOBUAKI KAKUTA

Department of Orthopedic Surgery, Faculty of Medicine,  
Kyushu University

It is well known that the tetracycline (TC) and TC-derivatives accumulate in the mineralizing bone tissue.

This effect has been utilized as TC labelling of the osseous tissue. However, this may cause the disagreeable yellow pigmentation of the bone and teeth after administrating clinically the antibiotics.

Doxycycline offered from Pfizer Taito Co., is a new tetracycline derivative.

In the present study, we examined experimentally the binding of doxycycline to bone, and studied clinically the effect of the drug in the infectious diseases of bone and joint.

Less staining ability was confirmed in young rats administered intraperitoneally doxycycline than those receiving an equivalent dosage of oxytetracycline and demethylchlortetracycline.

To check if there might be the difference also *in vitro*, after shaking each TC with tribasic calcium phosphate and the human cortical bone powder, the residual supernatant TC and the adsorbed TC in precipitate were measured by ultraviolet resorption at 380~370 m $\mu$  and fluorometry at 510 m $\mu$ . The percentage of TC fixed to calcium phosphate and the powdered bone were lower in doxycycline than others.

Clinical use: Our cases administered doxycycline were 17; subacute or chronic pyogenic osteomyelitis 5, secondary osteomyelitis after open fracture 4, purulent arthritis 2, and the infection of the soft tissue 6.

All patients were administered orally 200 mg of the drug on the first day, followed by 100 mg daily, and some were given the combined surgical treatment.

It is concluded from our results that doxycycline is a satisfactory effective antibiotic to the infectious bone and joint diseases, moreover that it may be safe TC-derivative in a viewpoint of less staining of bone and teeth.