

産婦人科領域における Doxycycline の臨床応用

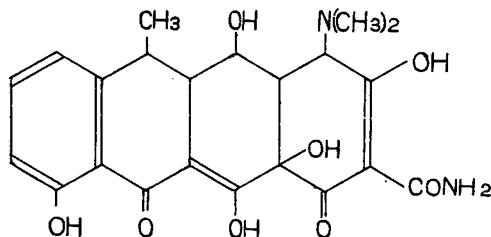
松田静治・森 操七郎・番匠信夫・黒川徹男 佐野慎一

順天堂大学医学部産婦人科学教室

(主任：水野重光教授)

近年広領域の抗菌スペクトルを有する Tetracycline 製剤における誘導体や剤型の研究開発が著しく、より少ない投与量で血中濃度が高く、且つ遷延効果を期待できる新しい TC 系抗生物質が次々と登場して来た。

Doxycycline (DOTC) はアメリカの Pfizer 研究所で Methacycline (MOTC) より合成された広範囲抗生物質で、化学名を α -6-Deoxy-5-oxytetracycline といい、次の構造を有する。



この化学構造からも推察できるように、従来の TC と較べて僅かな構造の差を有するにすぎないにも拘らず、本剤はその特徴として従来の TC 系薬剤に較べてグラム陽性菌、殊に耐性ブドウ球菌に対する抗菌力が優れ、吸収も良好で、1日1回少量投与で有効、組織濃度も高くまた食事と無関係に投与が可能である、などの利点があげられている。

今回、吾々は本剤について2,3の基礎的実験ならびに産婦人科領域における臨床応用を試みる機会を得たので、以下その成績を報告する。

A. 基礎実験

1. 試験管内抗菌力

各種の産婦人科病的材料より得られたコアグラウゼ陽

性の黄色ブ菌 (*Staphylococcus aureus*) 25株、性器、尿路より分離した *E. coli* 12株、*Klebsiella*, *Proteus*, その他のグラム陰性桿菌 11株について、Heart infusion 寒天平板による倍数希釈法で本剤 (DOTC) の MIC を測定し、従来の Tetracycline (TC), Oxytetracycline (OTC), Methacycline (MOTC), Demethylchlortetracycline (DMCT) との感受性比較を試みた。成績は第1表、第2表の通りで化膿巣由来のものが多い。*Staphylococcus* では本剤の MIC は 0.39 mcg/ml およびそれ以下のものが最も多く、MIC の分布範囲は $\leq 0.39 \sim 25$ mcg/ml におよんだ。分離菌の PC-G に対する感受性態度は MIC 3.12 mcg/ml 以上のものが 15株 (60%) 認められている。一方 TC および他の TC 剤 (OTC, MOTC, DMCT) では MIC 100 mcg/ml およびそれ以上のものがかなりの割合 (10~13株) を示し、かかる耐性株に対しても本剤の感受性効果が認められた。

しかし、*E. coli*, *Klebsiella* などのグラム陰性桿菌に対する DOTC の感受性分布は 1.56~ ≥ 100 mcg/ml であり、本剤を含めた計5種類の TC の間には特に抗菌力に差が認められなかった。

2. 吸収、排泄

肝・腎障害のない健康成人3例に早朝空腹時に DOTC 200 mg を1回経口投与し、1, 2, 4, 6, 8, 12時間後に採血、投与後の血中濃度の消長を重層法により測定した。成績は3例平均で1時間値 0.85 mcg/ml, 2時間 1.28 mcg/ml, 4時間 1.19 mcg/ml, 6時間 0.99 mcg/ml, 8時間 0.85 mcg/ml, 12時間後も 0.70 mcg/ml と比較的高い濃度の長時間持続が認められた。また peak の出現は2時間および4時間であつた。このうち2例に

第1表 *Staph. aureus* (25株) の感受性

MIC mcg/ml 薬剤	MIC mcg/ml									
	≤ 0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100
DOTC	10	1	2	2	2	6	2			
TC	4	8				1		1	3	8
OTC	1	4	7						6	7
MOTC	2	9	1					1	2	9
DMCT	11	1				1	2		10	

第2表 グラム陰性桿菌の感受性

(MIC mcg/ml)

薬 剤	菌 種	株 数	(MIC mcg/ml)										
			≤0.39	0.78	1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	>100	
DOTC	<i>E. coli</i>	12			8						1	3	
	<i>Klebsiella, Proteus</i> ほか	11			2	1	1	1	2	2	2		2
TC	<i>E. coli</i>	12			6	1		1					4
	<i>Klebsiella, Proteus</i> ほか	11				2	1		3	1	4		
OTC	<i>E. coli</i>	12				6	1				1		4
	<i>Klebsiella, Proteus</i> ほか	11				1	1	2	2	2	1	2	
MOTC	<i>E. coli</i>	12			6		2						4
	<i>Klebsiella, Proteus</i> ほか	11				1	2	1	2	3	2		
DMCT	<i>E. coli</i>	12			4	2	2				1	1	2
	<i>Klebsiella, Proteus</i> ほか	11				1	2	1	3	3	1		

第3表 DOTC の血中濃度 (200 mg 1 回投与)

(mcg/ml)

No.	氏 名	年令	1 時間	2	4	6	8	12	尿 中 排 泄 量 (8 時間迄)
1	S. M.	39	0.94	1.55	1.25	1.21	0.80	0.62	12.3 mg (6.2%)
2	K. S.	24	1.04	1.53	1.77	1.31	1.30	1.21	21.6 mg (10.8%)
3	M. Y.	27	0.56	0.75	0.56	0.46	0.46	0.28	
	平 均		0.85	1.28	1.19	0.99	0.85	0.70	16.9 mg (8.5%)

試みた 8 時間迄の尿中排泄量の測定では第 1 例が 12.3 mg, 第 2 例が 21.6 mg であり, 排泄率は 6.2%, 10.8 % となり, 平均して投与量の 8.5% が排泄されている (第 3 表参照)。

3. 臍帯血, 性器への移行

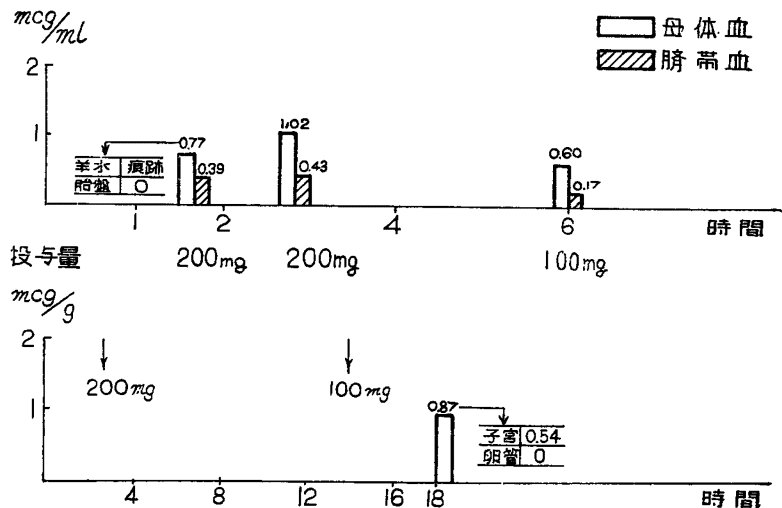
DOTC の臍帯血への移行を観察するため正常分娩 3 例につき, 分娩時 100~200 mg を 1 回経口投与し, 胎児娩出直後に臍帯血と母体血を採取し濃度を測定した。投与後 1 時間 45 分から 6 時間の採取例であるが, この時間内ではいずれも母体血の 1/2~1/3 の濃度移行が認められた。一般には時間の経過と共に臍帯血中濃度は減少する傾向がみられた。なお羊水中には 1 例の検索にすぎないが, 2 時間以内で痕跡程度に証明された。さらに初回 200 mg, 翌日 100 mg の計 2 回投与後, 子宮に 0.54

mcg/g (母体血 0.87 mcg/ml) の濃度移行を手術時の臓器乳剤で証明することができた (第 1 図参照)。

4. 乳汁内移行

本剤の乳汁内移行をみる目的で正常褥婦 3 例に初回

第 1 図 臍帯血, 性器への移行



第4表 乳汁内移行 (mcg/ml)

No.	氏名	↓ 200 mg			↓ 100 mg	
		時間	2	4	8	2 (26)
1	T. M.		0.28	0.28	0.28	0.19
2	S. K.		0	0.43	0.17	0.14
3	K. S.		0.14	0.19	0.28	0.16
	平均		0.14	0.30	0.24	0.16

200 mg 投与し、2, 4, 8 時間後に乳汁内濃度を測定、翌日再び 100 mg 投与後 2 時間と同じく測定すると、初回投与後は平均 2 時間値 0.14 mcg/ml, 4 時間 0.30 mcg/ml, 8 時間 0.24 mcg/ml と移行は認められるが、特に

第5表 DOTC 投与によるラット螢光着色

体重	投与量 mg/kg	歯		大腿骨	備考
		象牙質	エナメル質		
30~35 g (2~3週)	25	+	+	+	
	50	+	+	+	
	100	+	+	-	
	500	卅	卅	卅	
	対照	±	±	+	
100 g (4~5週)	25	+	+	+	歯: yellow band の肥厚著明 大腿骨: yellow band 著明
	50	卅	卅	卅	
	100	卅	卅	卅	
	500	卅	卅	卅	
	対照	±	±	+	

著しい濃度の上昇はみられなかつた。また peak は 4 時間後に認められた。さらに 2 回目投与後の測定でも各例ともほぼ同様の比較的低い値(平均 0.16 mcg/ml)であつた(第4表参照)。

5. 骨における螢光着色実験

TC 製剤が骨に親和性を有することは既に知られているが、吾々はラットに本剤を投与した場合の骨の螢光着色を歯牙、大腿骨について幼若ラット、成熟ラットを比較した。歯牙ではいずれも投与量の増加により象牙質、エナメル質の螢光の強さと拡がり対照に較べて増加し、殊に 100 g 群では yellow band の肥厚が著明となつた。この所見はまた大腿骨でもほぼ同様の結果が得られた(第5表参照)。

B. 臨床実験

DOTC の塩酸塩を骨盤内感染症、尿路感染症など 36 例に使用した。投与方法は 1 日目 200 mg, 2 日目より 100 mg 1 回経口投与を原則とした。

1. 骨盤内感染症

子宮付属器炎、卵管溜膿腫、子宮内膜炎などの 9 例に本剤を 3~12 日間、計 400~1,300 mg 投与した成績は有効 7 例、無効 2 例であつた(第6表参照)。このうち子宮付属器炎では 5 例中 4 例が有効で、かかる奏効例では本剤投与数日後に解熱し、4~5 日後には子宮付属器の圧痛、抵抗の消失がみられている。その他卵管溜膿腫では 2 例中 1 例が有効であつた。おもな症例を以下略述する。

第6表 DOTC の治療成績 (その1)

No.	氏名	年齢	病名	投与方法			効果	副作用	備考 (検出菌)
				1日量 mg	日数	総量 mg			
1	Y. H.	26	右子宮付属器炎	200	3	400	+	-	自覚症状、局所々見↓
2	K. I.	23	左 "	100	3	400	+	-	"
3	C. H.	30	左 "	"	8	900	+	-	"
4	N. H.	28	右子宮付属器炎、子宮内膜炎	"	5	600	+	-	"
5	J. K.	42	右卵管溜膿腫	"	12	1300	+	-	解熱、自覚的所見↓ (<i>Peptococcus</i>)
6	T. H.	35	左 "	"	9	1000	-	心窩部痛	
7	M. T.	27	両側子宮付属器炎	"	5	600	-	悪心 心窩部痛	
8	T. M.	29	子宮内膜炎	"	4	500	+	-	自覚症状、局所々見消失
9	M. K.	55	子宮溜膿腫(子宮頸癌)	"	4	500	+	-	頸管拡張
10	K. N.	44	鼠蹊淋巴腺炎、子宮筋腫	"	8	900	+	-	リリベン併用
11	S. N.	16	術後膿瘍	"	7	800	+	-	菌消失、症状軽快(<i>E. coli</i>)
12	S. Y.	37	左乳腺炎	"	8	900	+	-	切開併用(<i>Staph. aureus</i>)
13	Y. K.	29	外陰癌	"	7	800	+	-	(<i>Staph. aureus</i>)
14	S. Y.	45	"	"	4	500	+	-	

症例2 K.I. 23歳 左子宮付属器炎

妊娠3ヵ月人工妊娠中絶術後2日目に38°Cに達する発熱と下腹痛を訴えて来院、左子宮付属器に圧痛、抵抗が著明で白血球増多も認められた。本剤投与後解熱し、4日後には付属器所見も軽快した。

症例5 J.K. 42歳 右卵管溜膿腫

強い下腹痛と38°C台の発熱を主訴として入院、右子宮付属器に鶏卵大の圧痛ある腫瘍を触知す。該部に対するダグラス窩穿刺により膿汁少量吸引し得、培養により嫌気性球菌(*Peptococcus*)を証明した。白血球数12,450、直ちに本剤による治療を開始、4日後に解熱、以後自覚症状、他覚所見とも漸次軽快し、治療開始後13日目(投与総量1,300mg)に開腹、患側付属器の剔除を行なった。この例では治療前後のGOT, GPT, BSP, LDHなど肝機能ならびに尿所見に異常を認めていない。

2. 産褥乳腺炎、術創化膿など

発熱、乳房痛および左乳房の超鶏卵大発赤、硬結を有する化膿性乳腺炎の症例に使用した。起因菌の*Staph. aureus*はPC-G, TCに耐性であるが、本剤の投与と共に小切開を併用し5日後には局所の発赤、硬結が著明に減少した。起因菌のDOTCに対する感受性はMICが0.39mcg/mlであった。そのうち術後腹壁化膿の症例(起因菌*E. coli*)では本剤7日間(計800mg)の使用で症状軽快、膿汁減少、菌消失を認め、外陰部瘻2例(うち1例に*Staph. aureus*検出、本剤に対する感受性はMIC 0.39mcg/ml)および淋巴腺炎の1例も4~8日間の治療によりいずれも有効であった。

3. 淋疾

横須賀市の武山病院で吾々が取扱った淋病患者6例(頸管淋、尿道淋)にDOTCを投与した。対象例は原則として全例に鏡検とGCチョコレート培地による培養を併せ行ない、治療日数は4日間投与(計500mg)を1クールとした。本症は近時、定型的な自、他覚所見が得られないのが特徴であるので、培養所見を効果判定の目安とした結果、成績は5例に治療後菌消失を認め有効

であったが、1例は本剤の効果が認められなかつた(第7表参照)。もちろん、この無効例については対象例がすべて特殊業態婦であることから再感染の可能性も予想されるが、抗療性淋疾とも考えられる。以上の分離*Neisseria*の稀釈法による感受性成績については目下検討中である。

4. 尿路感染症

主に外来で経験した16例の尿路感染症に本剤を使用した。起因菌の内訳は*E. coli*を検出したもの13例、*Proteus*が検出されたもの3例であった。また症例の多くは検査し得た感受性試験(Disc法)でSM, CP, TCなどに耐性を有したものである。本剤の成績は3~7日、総量400~800mg投与し、有効11例、無効5例の結果を得た。これを検出菌別にみると*E. coli*では有効11例、無効2例(本剤耐性菌)で、有効例は3~5日以内に尿中菌と自、他覚的所見(尿沈渣所見など)の改善、消失をみ、治癒した。然し*Proteus*によるもの3例はいずれも無効に終り、2例(1例は不検)は本剤に感受性を示さなかつたものである(第8表参照)。

5. 治療成績の総括と副作用

以上の成績をまとめると、骨盤内感染症、淋疾、尿路感染症など36例に使用し、28例有効(77.8%)の結果が得られた。

上記臨床例においては、本剤服用により悪心や心窩部痛を訴えたものが4例に認められたが、いずれも一過性であり、副作用としては特記すべきものはなかつた。なお5例(投与日数それぞれ4日、7日、8日、12日、9日)については投与前後の肝機能の検索を行なったが、いずれもGOT, AL-Pなど異常を認めなかつた。BUNを測定した2例においても同じく投与前後に変化は認められない。

考 按

TC製剤の歴史はOTCが発見されてから既に20年になるが、現在まで各種の誘導体が開発され、次々に紹介されている。最近では既存の投与量の約2/3で足り、しかも投与回数も1日2回で充分といわれる、いわゆる遷延性TCなる1群(DOTC, ML-TC, MOTCなど)が登場したが、ここに発表したDOTCは最も新しくMOTCから合成されたものである。本剤の*in vitro*の抗菌力は他のTC剤に較べてグ

第7表 DOTCの治療成績(その2): 淋疾

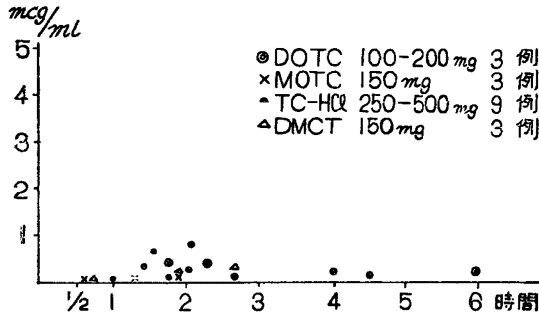
No.	氏名	年令	尿道		頸管		投与方法			効果	副作用
			鏡検	培養	鏡検	培養	1日量 mg	日数	総量 mg		
1	Y. S.	17	+	+	+	+	200	4	500	+	-
2	Y. S.	19	-	+	+	+	100	4	500	-	-
3	Y. Y.	20	-	+	-	+	"	4	500	+	-
4	A. T.	40	-	+	-	+	"	4	500	+	-
5	Y. M.	21	+	+	-	+	"	4	500	+	-
6	H. Y.	19	-	+	-	+	"	4	500	+	-

第8表 DOTC の治療成績 (その3) : 尿路感染症

No.	氏名	年齢	排尿痛	頻尿	残尿感	検出菌	投与方法			効果	症状消失日数	副作用	備考 (MIC)
							1日量 mg	日数	総量 mg				
1	M. M.	23	+	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	200	3	400	+	2	-	(1.56 mcg/ml)
2	K. M.	43	+	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	"	5	600	+	3	-	(1.56 ")
3	K. H.	26	+	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	"	4	500	+	4	-	妊娠7ヵ月
4	T. Y.	37	+	+	+	<i>E. coli</i> >10 ⁸ /ml	"	4	500	+	3	-	7日後再発 (50)
5	T. S.	24	-	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	"	7	800	+	5	-	妊娠5ヵ月 (1.56)
6	Y. A.	42	-	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁶ /ml	"	5	600	+	4	-	
7	H. O.	50	-	+	+	<i>E. coli</i> 10 ⁷ /ml	"	4	500	-	不変	-	症状: 菌消失せず (50: SM, CP, TC 耐性)
8	M. K.	25	+	+	+	<i>E. coli</i>	"	7	800	+	3	-	SM耐性
9	J. T.	27	+	+	+	<i>Proteus</i>	"	5	600	-	不変	-	CP, TC, CER, AB-PC, CL耐性
10	H. S.	33	+	+	+	<i>E. coli</i>	"	5	600	+	4	-	CP, TC, AB-PC 耐性
11	C. M.	25	+	+	+	<i>E. coli</i>	"	4	500	+	4	-	CP, TC, SM, AB-PC 耐性
12	M. M.	23	+	+	+	<i>E. coli</i>	"	4	500	+	2	-	
13	Y. A.	31	-	+	+	<i>E. coli</i>	"	4	500	+	3	-	TC耐性
14	K. K.	58		子宮頸癌		<i>Proteus</i> <i>Enterococcus</i>	"	4	500	-	菌消失 せず	-	Pr. (>100: TC耐性) <i>E.</i> (12.5: CP, TC, EM, SM)
15	S. O.	58		子宮頸癌		<i>Proteus</i>	"	6	700	-	不変	-	症状: 菌消失せず
16	Y. A.	42		子宮頸癌		<i>E. coli</i>	"	4	500	-	不変	-	SM, CP, TC耐性 (100 mcg/ml)

第2図 各種TC剤の臍帯血移行比較

(経口1回投与)



ラム陽性菌に一般に感受性がすぐれ、なかでもブドウ球菌に対する感受性効果にみるべきものがあるといわれるが、吾々の成績でも MIC の分布範囲は $\leq 0.39 \sim 25$ mcg/ml におよび、TC 系薬剤の耐性株に対しても感受性効果が認められた。従がつて、かかる現象がすぐ臨床効果に結びつくか否かは別として、本剤の耐性菌感染症への応用については今後充分期待できるものと思われる。しかし一方グラム陰性桿菌に対しては、感受性の面で他の TC と差がみられないようである。

吸収、排泄からみると本剤は長時間有効濃度を維持するのが特徴で、200 mg 投与の場合、peak は 2~4 時間に出現し、12 時間後もかなりの濃度を示し、また尿中への排泄が少ない (8 時間まで 8.5%) ので 1 日 1 回投与による効果が予想されることになる。また本剤の臍帯血、

婦人性器内および乳汁内への移行も証明できたが、臍帯血移行については 4 種の TC 剤を各 1 回経口投与した場合、本剤を含めていずれもほぼ類似した移行度が得られた (第 2 図参照)。200 mg 投与後の乳汁内移行の peak は 4 時間 (0.30 mcg/ml) にみられたが、特に著しい濃度の上昇はみられず、一般に移行は比較的少ない傾向を示した。

また TC 系薬剤は骨に親和性を有し、従がつて骨発育の盛んな胎児、新生児に及ぼす影響が注目されている。このうち黄色歯に関しては、この現象が TC が吸収された後、組織内の Ca とキレート結合を作るためにおこるものであると説明されているが、その点では Ca イオンとの結合性が弱い本剤は他の TC 剤よりもより安全であるといえないであろうか。事実、吾々の実施したラットの骨 (歯牙、大腿骨) における螢光着色実験によると、投与量が増すほど、また幼若なものほど螢光の強さと拡がりが増しているが、TC-HCl と較べた場合着色はより淡い印象を受けた。これら TC の各種剤型別の比較については別の機会に報告する予定である。

次に DOTC の臨床的検討であるが、骨盤内感染症、淋疾および尿路感染症など計 36 例に使用し、28 例有効 (有効率 77.8%) の成績を得ている。内訳は子宮附属器炎などの骨盤内感染症では 7 例有効、無効 2 例で、また乳腺炎、術創化膿にも奏効した例もあり、淋疾も 6 例中 5 例有効で、*E. coli* による尿路感染症では 16 例中

有効11例で、*Proteus*を分離した3例はいずれも無効であつた。ただ、以上の症例の分析に当つては、なかに軽症感染症も比較的多く含まれていること、菌検出不能あるいは起因菌が検出された例でも耐性菌が少ないなどの要因を考慮する必要がある。

服用による副作用は、軽度の胃腸障害を訴える例があるほか特記すべきものはなく、一部に実施した投与前後の肝機能検査についても異常を認めていない。そのほか小児で問題になる Fanconi 症候群は、その要因とされる Epianhydro 型には本剤は分解し難いのでその可能性は殆んどないものと考えられる。近年 TC 耐性率の顕著なことから耐性菌感染に有効とされる本剤の適応拡大が最も注目される所であるが、本剤によるかかる症例の治療経験がまだ少ないため、目下引きつづき検討を加えているが、結局のところ本剤は TC 感受性菌(ブ菌では耐性菌)による各種感染症に、1日1回投与のより少ない投与形式で効果を期待させる、新しい type の特色ある抗生物質ということができよう。

む す び

DOTC の基礎的検討ならびに産婦人科領域における臨床実験を行ない、次の結果を得た。

1) グラム陽性球菌、グラム陰性桿菌に対する本剤の MIC を測定し、*Staphylococcus aureus* では他の TC に較べて感受性が優れ、TC 耐性菌に対しても効果が期待できるが、グラム陰性桿菌では他の TC 剤と差がみられなかつた。

2) 200 mg 1 回投与後の吸収は良好で、有効血中濃度の長時間持続を認めた。尿中排泄は比較的低率であるほか臍帯血、生殖器内および乳汁内への本剤の移行も証明できた。

3) ラットに投与した場合の骨の螢光着色を歯牙、大腿骨について検討した。

4) 産婦人科領域における臨床応用として骨盤内感染症、淋疾、尿路感染症など計 36 例に使用し、有効率 77.8% の結果を得た。

参 考 文 献

- 1) M. SCHACH VON WITTENAU, *et al.*: J. Pharm. & Exp. Therap. 152(1): 164, 1965
- 2) M. SCHACH VON WITTENAU, *et al.*: J. Pharm. & Exp. Therap. 140(2): 258, 1963
- 3) J. FABRE, *et al.*: Chemotherapia 11: 73, 1966
- 4) C. M. KUNIN: Proc. Exp. Biol. & Med. 110: 311 1962
- 5) 松田静治, 他: 小児科臨床 21(1): 25, 1968

CLINICAL APPLICATION OF DOXYCYCLINE TO GYNECOLOGIC INFECTIONS

SEIJI MATSUDA, SOHICHIRO MORI, NOBUO BANSHO,
TETSUO KUROKAWA & SHIN-ICHI SANO

Department of Gynecology, Juntendo School of Medicine
(Chief: Prof. SHIGEMITSU MIZUNO)

1. Absorption and excretion of doxycycline

The blood concentration was determined with 3 healthy adults orally given 200 mg of the antibiotic. Blood samples were drawn 1, 2, 4, 6, 8 and 12 hours after the administration and their drug concentrations were measured by diffusion tests in tubes. The average values of 3 individuals were 0.85, 1.28, 1.19, 0.99, 0.85, and 0.70 mcg/ml at 1, 2, 4, 6, 8, and 12 hours, respectively. Eight and-half per cent (mean value) of the amount administered was excreted in the urine. Moreover, detectable amounts of the antibiotic were also found in umbilical cord sera, genital excretion, and milk.

2. Antibacterial activity

MICs against 25 clinical isolates of coagulase (+) *Staphylococcus aureus*, 12 strains of *E. coli*, 11 strains of *Klebsiella*, *Proteus* and other gram (-) rods were determined by 2 fold dilution tests on heart infusion agar plates. The value for *staphylococci* was 0.32 mcg/ml or less and distributed over the range between 0.39 and 25 mcg/ml. The antibiotic was also active to 10 to 13 strains that were

highly resistant to TC (100 mcg/ml of MOTC or DMCT).

3. Therapeutic effects

The antibiotic was given to 36 cases with various infections including intrapelvic infection, gonorrhoea, and urinary tract infection and was effective in 28 cases among them (77.8%).