

産婦人科領域における Doxycycline hydrochloride の使用経験

高瀬善次郎 水谷一彌 松下道雄
渡辺英夫・池 洌 斎藤道雄

日本医科大学真柄産婦人科教室

Methacycline から合成された新しい広域抗生物質である Doxycycline (Vibramycin) を産婦人科領域の感染症に使用し、いささかの知見を得たので報告する。

I. 基礎的検討

1. 試験管内試験

表1は各種細菌に対する *in vitro* の最小発育阻止濃度である。表の中の *Staph. aureus* 209P 株および *E. coli* の NIHJ 株を除き、すべて子宮癌術後の尿路感染症患者の尿中から分離した菌株であり、従来の Tetracycline 系抗生物質にすべて 100 mcg/ml 以上の耐性株である。

すなわち、*Staph. aureus* や *E. coli* などの耐性の上昇していない菌株に対してはそれぞれ 0.19 mcg/ml, 0.78 mcg/ml の最小発育阻止濃度であるが、TC 耐性 *Staph. aureus* に対しては 6.25~25 mcg/ml であり、また TC 耐性 *E. coli* に対しては 25~50 mcg/ml の発育阻止濃度であった。さらにまた、*Klebsiella*, *Proteus vulgaris* に対しては、すべて 100 mcg/ml 以上の耐性を示し、*Pseudomonas* は2株ともに 50 mcg/ml であった。

表1 Doxycycline の MIC

菌種	MIC
<i>Staph. aureus</i>	209P 0.19
	MG51 25
	MG52 12.5
	MG53 6.25
<i>E. coli</i>	NIHJ 0.78
	MG-97 25
	MG-122 50
<i>Klebsiella</i>	MG-90 >100
<i>Proteus vulgaris</i>	MG-72 100
	MG-115 >100
<i>Pseudomonas aer.</i>	MG-94 50
	MG-125 50

(mcg/ml)

2. 臍帯血中および羊水中への移行濃度

これらの移行濃度は枯草菌を供試菌として、木村氏濾紙法により測定したものである。なお、臍帯血、羊水などへの移行濃度の測定は、その性質上、同一患者から時間を追って測定することは不可能である。そこで、薬剤投与後娩出までの時間により、3, 4例の測定値の平均をもつてその値とした。また、母体血清中濃度も、臍帯血、羊水を採取した個々の患者の平均値である。

表2は妊婦が DOTC 100 mg を内服した場合の、臍帯血、羊水への移行を示したものであるが、臍帯血中濃度の peak は、母体血清中濃度の peak よりおきて、投与後4時間である。ところで一般に臍帯血中濃度は母体血清中濃度の3分の1から6分の1が移行するものであるが、本剤においては、その移行の割合が高い。またその持続も長いようである。

次に羊水中への DOTC の移行であるが、これは痕跡程度の移行しかみられず、他剤に比して低いように思われる。

表2 Doxycycline の臍帯血、羊水中への移行濃度 (100 mg 投与)

	1°30'	2°	3°	4°	4°30'	6°	10°30'
母体血		1.2	2.8		1.7		0.99
臍帯血	0.7	0.74	0.98	1.4	0.94	0.84	0.74
羊水	(-)	(-)	痕跡	痕跡	痕跡	(-)	(-)

(mcg/ml)

3. 乳汁中濃度

産褥授乳中の婦人に DOTC 200 mg 投与後の乳汁中への移行を測定した成績は表3に示すようであつて、

表3 Doxycycline の乳汁中濃度 (200 mg 投与)

症例	時間	30分	1時間	4時間	6時間	12時間	24時間
1		(-)	(-)	痕跡	痕跡		
2			(-)	(-)	痕跡	痕跡	痕跡
3		(-)	(-)	(-)	(-)		
4		(-)	(-)	痕跡	痕跡		

表4 臨床成績

症例	疾患名	検出菌	感受性	投与量 (mg)			効果	副作用	備考
				1日	日数	全量			
1	前期破水(感染予防)			初 200 100	11	1,200	(+)	軽度食欲不振	
2	前期破水(感染予防)			100	3	300	(+)	軽度食欲不振	
3	前期破水(感染予防)	(-)		初 200 100	8	900	(+)	軽度食欲不振	
4	産褥熱	(-)		初 200 100	6	700	(+)	軽度食欲不振	
5	乳腺炎			初 200 100	6	700	(+)	軽度食欲不振	
6	卵管溜膿腫	(-)		初 200 100	11	1,200	(+)	軽度食欲不振	
7	腹膜炎(子宮穿孔)	<i>E. coli</i>	PC-G(-), SM(-), KM(##), CP(+), TC(-), EM(-), CL(+), CER(##)	200	3	600	(-)	悪心嘔吐	
8	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	PC-G(-), SM(-), KM(##), CP(-), TC(-), EM(-), CL(##), CER(##)	初 200 100	7	800	(+)	軽度食欲不振	尿中菌陰性(使用後)
9	急性膀胱炎	<i>E. coli</i>	TC(-), EM(-), KM(##), CP(-), CL(##), CER(##), PLB(##)	200	8	1,600	(+)	軽度食欲不振	8日後尿中菌陰性となる
10	腎盂腎炎(子宮癌術後)	<i>E. coli</i>	PC-G(-), SM(-), KM(##), CP(+), TC(+), CL(+), CER(##)	初 200 100	8	900	(+)	軽度食欲不振	菌数 3×10 ⁶ 使用後 3×10 ⁸
11	腎盂腎炎(子宮癌術後)	<i>E. coli</i> <i>Proteus</i>	SM(-), KM(##), CP(-), TC(-), EM(-), CL(##), CER(##), PLB(##) SM(-), TC(-), EM(-), KM(+), CER(-), CP(+), CL(+), PLB(##)	初 200 100	8	900	(-)	軽度食欲不振	
12	腎盂腎炎(卵巣癌術後)	<i>E. coli</i>	SM(+), KM(##), CP(-), TC(-), EM(-), CL(##), CER(##), ABPC(##)	初 200 100	3	400	(-)	軽度食欲不振	菌数 6×10 ⁶ 使用後 4×10 ⁴
13	腎盂腎炎(子宮癌術後)	<i>E. coli</i>	PC-G(-), SM(-), KM(##), CP(+), TC(+), CL(+), CER(##)	初 200 100 200	7 6	2,000	(-)	軽度食欲不振	菌数 5×10 ⁵ 使用後 5×10 ⁴
14	外陰癌術後発熱			200	8	1,600	(+)	軽度食欲不振	
15	子宮癌再発, 発熱			初 200 100 200	6 20	4,700	(+)	悪心・嘔吐	

4時間以後に移行がみられるが、痕跡程度であり、従来の一般の抗生物質に比較して低い値である。

なお、乳汁中への移行濃度が低いのであるから当然ではあるが、この乳汁を哺乳している新生児の血中への移行は測定不能であつた。

4. 胎児の骨への着色

妊娠8~9週の婦人に、DOTC 1日 200 mg を3~5日間投与し、妊娠11~12週で人工妊娠中絶を行ないその胎児の病理組織学的検査によつて、骨への黄色着色を検した。その結果、まだ例数は3例にすぎないのであるが、3例ともに着色はみられなかつた。なお、今後、投

与量、投与期間などをおかえて検査を行なう予定である。

II. 臨床的検討

DOTC を産婦人科領域の感染症に使用した症例は15例であつて表4にしめすようである。すなわち、前期破水の感染予防に使用したものの3例、産褥熱、乳腺炎、子宮附属器溜膿腫、子宮穿孔後の腹膜炎それぞれ1例、急性膀胱炎2例、子宮癌術後の腎盂腎炎4例、性器癌術後の発熱2例である。

薬剤の1日投与量は原則として初回 200 mg、以後1日 100 mg としたが、病状によつては、2日目以後も1

日 200 mg 使用した症例もある。以下順次、各症例についてその概要を述べる。

まず、症例 1~3 は、それぞれ、妊娠 28 週、39 週、40 週の前破水時の感染予防に使用したものであつて、3 例ともに有効である。特に症例 3 においては、はじめに Chloramphenicol 1 日 2 g を 5 日間使用していたが、白血球数が次第に増加し、15,000 以上になつたため、DOTC の投与にかえ、白血球数の正常化が得られた症例である。

症例 4 は某院にて吸引分娩を行ない、産褥 3 日目に 39°C におよぶ高熱を発生し、Chloramphenicol, Tetracycline を使用したが解熱せず、産褥 7 日目に当院に転院してきた症例であるが、DOTC 初回 200 mg、以後 100 mg の投与により、投与後 3 日目から全身状態が正常になつた。

症例 5 は産褥 29 日になつて左側乳房に硬結、疼痛および全身の発熱あり、白血球 10,200 になり、左側乳腺炎の診断のもとに DOTC を使用した症例であつて、投与 3 日目より効果が現われ、6 日間の使用により治癒したものである。

症例 6 は右卵管溜膿腫のため入院、手術前 7 日間 DOTC 1 日 100 mg 投与を行ない、開腹術を行なつた症例であり、術後排ガスまでの 3 日間、他剤の筋注を行ない、以後再び DOTC 1 日 100 mg の投与を行なつたもので有効であつた。

症例 7 は某院より子宮穿孔に続発した腹膜炎のため、当院に送られて来た患者であるが、入院後、直ちに手術を行ない、排ガス後 DOTC 1 日 200 mg の投与を行なつたが、改善の徴候がみられず、他剤にかえ治療した症例で無効例である。なお原因菌は *E. coli* であつた。

症例 8, 9 はともに *E. coli* による急性膀胱炎のため DOTC を使用した症例であつて、症例 8 は 1 日 100 mg 7 日間、症例 9 は 1 日 200 mg 8 日間の本剤投与により、尿中菌は陰性化し、治癒した。

症例 10~13 は子宮癌手術後に併発した腎盂腎炎の症例であり、ともに *E. coli* によるものであつた。ただ症例 11 のみは *E. coli* と *Proteus* の混合感染例である。これら 4 症例のうち、症例 10 は 1 日 100 mg の投与を 8 日間続けることにより、全身状態の改善、尿中菌数の減少があり有効であつたが、症例 11, 12, 13 では 1 日 200 mg の投与によつても全身状態の改善もみられず無効であつた。

なお、子宮癌手術後の尿路感染症は、われわれがしばしば述べているように、手術による種々の障害のため、尿中にひとたび菌が陽性になると、感受性抗生物質によ

る強力な化学療法を行なつても菌の陰性化がみられないものである。そこで症例 10 は菌は陰性化しなかつたが、全身状態が正常になつたこと、尿中菌数の減少、例えば症例 10 では発症時の菌数 $3 \times 10^6/\text{ml}$ が治療後 $3 \times 10^3/\text{ml}$ になつたことにより有効とみなしたものである。

症例 14, 15 はそれぞれ外陰癌手術および子宮癌再発後の原因不明の発熱に使用したものである。外陰癌手術後の症例は DOTC 1 日 200 mg 8 日間投与により白血球正常および体温も平熱になつた。また、子宮癌再発後の発熱の症例は、まず初日 200 mg 投与、以後 1 日 100 mg ずつ 7 日間使用したが下熱せず、1 日 200 mg に増量し 3 日目に平熱になつた症例であり、DOTC 投与量の問題に関連して興味のある症例である。

以上の 15 例について、その有効率をみるのに、前期破水の 3 例は全例有効、産褥熱、乳腺炎、卵管溜膿腫などの各 1 例も 1 日 100 mg の使用により有効であつた。しかし子宮穿孔などから続発して起つた腹膜炎では 1 日 200 mg の投与でも無効である。また急性膀胱炎の 2 例は 1 日量 100 mg, 200 mg の投与をそれぞれ行なつてみたが、ともに有効であり、尿中菌の陰性化がみられている。

ところで子宮癌術後の腎盂腎炎に対しては 4 例中 1 例有効、3 例無効であり、1 日量 200 mg の投与によつても無効なものもある。また有効であつた 1 例も尿中菌数の減少はみられたが、菌の陰性化はみられなかつた。

さらにまた、外陰癌、子宮癌再発などの場合の原因不明の発熱にも 1 日量 200 mg 投与により 2 例ともに有効であつた。

III. 副作用

15 例中ほとんどに食欲不振が軽度のみられたが、薬剤の継続投与に特に差支えはない程度である。また、15 例中 2 例に食欲不振の他、悪心、嘔吐があり、さらにまた、これら 15 例以外の症例で 1 例のみではあるが、悪心、嘔吐以外に発疹を生じたものがあり、この 1 例においては投薬中止のやむなきにいたつた。しかし、この症例も投与を中止することにより上記の症状は消失した。

IV. ま と め

産婦人科領域における感染症に Doxycycline を使用し、次のような結果を得た。

1) 試験管内における MIC は、TC 耐性ブドウ球菌、耐性大腸菌、緑膿菌などを供試菌としてみるに、従来の TC などよりは感受性が強い。しかし、変形菌や糞便菌では変らない。

- 2) 臍帯血への移行は、母体血清への移行に比較して高い。
 3) 羊水中、乳汁中への移行は他剤に比較して低い値である。
 4) わずか3例にすぎないが、妊娠8~9週の妊娠母体に1日量200mgのDOTCを3~5日間投与したが、胎児の骨への着色はみられなかった。
 5) 一般産婦人科感染症に使用し、良好な結果を得たが、子宮癌手術後の腎盂腎炎に対しては4例中1例のみ有効であった。

USE OF DOXYCYCLINE HYDROCHLORIDE IN GYNECOLOGIC CLINIC

ZENJIRO TAKASE, KAZUYA MIZUTANI, MICHIO MATSUSHITA,
 HIDEO WATANABE, KIYOSHI IKE & MICHIO SAITO
 Department of Gynecology, Nihon Medical College
 (Chief: Prof. MASANAO MAGARA)

- 1) *In vitro* MICs of doxycycline against TC-resistant *staphylococci*, *E. coli*, and *Pseudomonas* were fairly low as compared with TC. But, almost same value was obtained against *Proteus* and *Alkaligenes faecalis* strains.
- 2) The concentration of the antibiotic was higher in the blood of umbilical cord than in maternal blood.
- 3) The amounts of the antibiotic excreted in milk and amniotic fluid were smaller than those of other antibiotics.
- 4) No pigmentation of foetus bone was found as far as known from the observation of 3 cases at 8~9th week of pregnancy who had received 200 mg of DOTC daily for 3~5 days.
- 5) Good results were obtained in patients with general gynecologic infections. Only 1 out of 4 patients with post-operative (cervical cancer) pyelonephritis showed favorable response.