

Doxycycline に関する基礎的・臨床的研究

青河寛次 山路邦彦・奥村次郎

国立舞鶴病院産婦人科

Methacycline から合成された新しい広範囲抗生物質である Doxycycline (DOTC) につき、その抗菌作用、体内濃度、ならびに産婦人科領域における臨床成績を追求したので、その知見を報告する。

I. 抗菌作用

臨床病巣から最近分離した *Staphylococcus aureus*: 200 株, *Escherichia coli*: 50 株, *Pseudomonas aeruginosa*: 7 株, *Proteus group*: 21 株につき、Doxycycline に対する感受性を、Agar-plate 法により追求したところ、表 1 の結果をえた。すなわち、*Staphylococcus aureus* は、0.2 mcg/ml: 33.5%, 25 mcg/ml: 14.0% に MIC の 2 つの peak があり、後者は 6.25~50 mcg/ml に丘陵状の分布を呈し 37.0% に相当する。一方、Tetracycline に対する感受性を同一菌株につき測定すると、0.39 mcg/ml (27.5%), ~>100 mcg/ml (26.0%) の山を有し、Doxycycline 感受性とややズレを呈することがわかる。

Escherichia coli は、1.56 mcg/ml, ~>100 mcg/ml にそれぞれ 22.0% の山を有し、この *E. coli* の Doxycycline 感受性は、Tetracycline 感受性にほぼ等しいようである。

Pseudomonas aeruginosa: 7 株は、いずれも ~>100 mcg/ml 以上の感性であるが、*Proteus group* は感受性の幅がひろく、6.25~>100 mcg/ml までに分布した。

次に、*Staphylococcus aureus* および *Escherichia*

coli に対する感受性分布を、Doxycycline と Tetracycline との交叉耐性から観察すると、図 1, 2 の通りである。すなわち、*Staphylococcus*: 200 株のうち、Tetracycline 感性 ~>100 mcg/ml: 52 株に対し、Doxycycline では同様の MIC を示すものは 11 株にすぎず、これ以外は DOTC に 100 mcg/ml: 3 株、50 mcg/ml: 13 株、25 mcg/ml: 14 株といずれも TC に較べて良好な感受性を呈し、12.5 mcg/ml: 6 株、6.25 mcg/ml: 5 株のごとく 4~5 段階の差を示す場合すらある。同様の事実は、Doxycycline に 0.2 mcg/ml 感性の 67 株のうち、Tetra-

図 1 病原ブドウ球菌の Doxycycline-Tetracycline 交叉耐性

臨床分離: 200 株

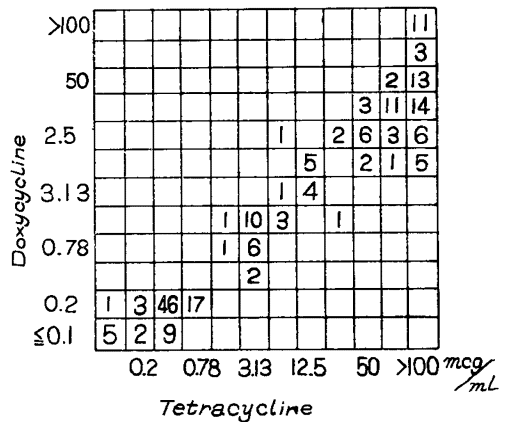
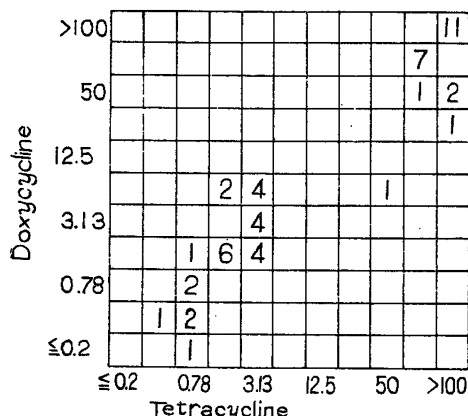


表 1 臨床分離株の Doxycycline 感受性分布

菌 株	抗 生 剤	検 査 株 数	M I C (mcg/ml)												
			≤0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100	
<i>Staphylococcus aureus</i>	TC	200	6	5	55	17	2	18	5	9	3	11	17	52	
	DOTC		16	67	2	7	15	5	13	18	28	15	3	11	
<i>Escherichia coli</i>	TC	50			1	6	8	12				1	8	14	
	DOTC			1	3	2	11	4	7		1	3	7	11	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	DOTC	7												7	
<i>Proteus group</i>	DOTC	21							1	2	1		2	15	

図2 大腸菌の Doxycycline-Tetracycline 交叉耐性
臨床分離：50株



cycline に同一な感性を示すものは 3 株にすぎず、0.39 mcg/ml, 0.78 mcg/ml 感性がそれぞれ 46 株, 17 株であり、2~3 段階の差がみとめられる。

しかしながら、*Escherichia coli* においては、Tetracycline と Doxycycline との間には、交叉耐性がほぼ成立するものようであつて、この点、病ブ菌の場合と明らかな相違を示している。

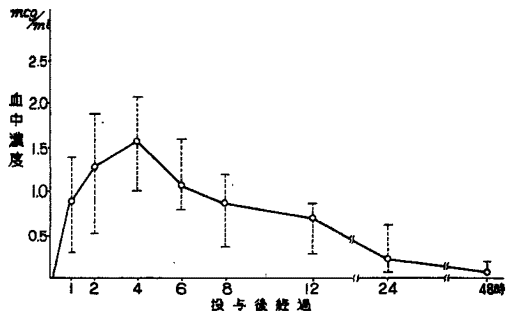
II. 体内濃度

Doxycycline 200 mg 1 回経口投与時の体内濃度を、成人 4 例につき追求した。測定方法は、*B. subtilis* PCI 219 を被検菌とする重層法によつた。

その血中濃度は図3の通りであつて、1 時間値：0.3~1.4(平均 0.85)mcg/ml で、2 時間値：0.5~1.8(1.25)mcg/ml と上昇し、peak level は 4 時間値：0.9~2.1(1.55)mcg/ml である。以後、6 時間値：0.8~1.6(1.05)mcg/ml, 8 時間値：0.3~1.2(0.87)mcg/ml, 12 時間値：0.3~1.1(0.73)mcg/ml と低下する。そして、48 時間後にも trace~0.3 mcg/ml の値を示した。

この際の尿中排泄は、24 時間量：9.6~35.3(22.7)mg

図3 Doxycycline 血中濃度 200 mg 経口投与



であり、Urinary recovery: 11.4% となる。

III. 臨床成績

産婦人科患者 31 例に対し、Doxycycline を初回量 200 mg, 以後 1 日 1 回 100 mg ずつを 4~12 日間経口投与したところ、表 2, 3 の治療効果をえた。

子宮復古不全で出血を持續していた 26 才の初産婦では、漸次下腹部鈍痛、37.6°C 前後の微熱を訴えて来院し、子宮附属器炎を確認して本剤 5 日間投与した結果、附属器付近の圧痛性抵抗ならびに発熱も消退し快方にむかつた。これ以外に、子宮筋層内膜炎の 1 例、亜急性子宮附属器炎の 6 例、慢性子宮附属器炎の 2 例に対し、Doxycycline と共に Benzylamine hydrochloride 150 mg/day を併用した。そして、これら子宮および子宮附属器感染に対し、著効：1 例、有効：3 例、やや有効：2 例、無効：3 例の治療効果をえ、1 例は投与中断したため効果不明であつた。

下部尿路感染 7 例のうち、尿分離菌は、*E. coli*: 4 例、*Staphylococcus aureus*: 2 例、*Pseudomonas aeruginosa*: 1 例である。56 才の急性膀胱炎例では、*Staphylococcus aureus* を分離し、排尿痛は 3 日後に、頻尿は 4 日後にいずれも消退したが、本例は DOTC 感性：25 mcg/ml, TC 感性：>100 mcg/ml である点から考えて、DOTC の特徴を明らかに示した典型例と思われる。

表 2 産婦人科領域における Doxycycline 治療成績

臨床診断	DOTC 投与		観察例数	治療効果				
	1 日量	期間		著効	有効	やや有効	無効	不詳
子宮・子宮附属器感染	200→100 mg	5~12日	10	1	3	2	3	1
上部 } 尿路感染	"	7	1					1
下部 }	"	5~7	7		4	1	2	
皮膚 軟組織感染	"	5~10	5		1	1	2	1
上部呼吸器感染	"	4~8	8		2	2	3	1
計		4~12	31	1	10	6	10	4

54.8%

表3 下部尿路感染に対する Doxycycline 治療成績

症例 Case No.	年齢 (歳)	体重 kg	臨床診断	DOTC 投与		分離菌		臨床経過	効果	副作用	
				1日量	期間	菌株	MIC				
							TC				DOTC
1	42	52	急性膀胱炎	200→100mg	5日	<i>Staphylo. aureus</i>	12.5	3.13	排尿痛(+) →2日後(-)	+	-
2	56	47	急性膀胱炎	"	5	<i>Staphylo. aureus</i>	>100	25	排尿痛(+) →3日後(-) 頻尿(+) →4日後(-)	+	-
3	37	48	亜急性膀胱炎	"	7	<i>E. coli</i>	0.78	0.78	残尿感(+) →7日後(+) 膿尿(+) →7日後(+)	-	-
4	25	45	亜急性膀胱炎	"	5	<i>E. coli</i>	0.8	0.2	頻尿(+) →4日後(-)	+	-
5	30	56	慢性膀胱炎	"	7	<i>Pseudomonas aerug.</i>	>100	>100	排尿時不快感(+) →(+) 膿尿(+) →(+)	-	-
6	44	49	慢性膀胱炎	"	7	<i>E. coli</i>	3.13	6.25	頻尿(+) →7日後(-) 膿尿(+) →(+)	±	食思不振
7	30	52	亜急性膀胱炎	"	6	<i>E. coli</i>	0.78	0.78	頻尿(+) →2日後(-) 排尿痛(+) →3日後(-)	+	-

けつきよく、下部尿路感染7例では、有効：4例、やや有効：1例、無効：2例であり、無効例は *E. coli* : 0.8 mcg/ml 感性、*Pseudomonas aeruginosa* : >100 mcg/ml 感性株をそれぞれ分離したものであった。

腎盂腎炎の1例は、Doxycycline 25 mcg/ml 感性の *E. coli* を検出し、本剤投与を開始したが第4日に体温：38.4°Cに達したので、Cephasydone：1日2.0g筋注を併用したため、その効果判定は不詳である。

卵巣腫瘍切除後の腹壁手術創の表在性膿瘍の1例では、DOTC投与5日後には膿性分泌減退し、肉芽増殖が著しくなり、8日間で投与中止して、有効だった。この例をふくめ、腹壁術後創感染：2例、フルンケル：2例、外陰部カルブンケル：1例に投与し、有効：1例、やや有効：1例、無効：2例であり、他の1例は投与中断した。

表4 Doxycycline 投与時随伴現象

臨床症状	観察例数	有所見例
食思不振	31	4
悪心		2
嘔吐		1
下痢		0
口内炎		1
その他胃腸障害		1
頭痛	31	0
発疹		0
光線過敏症		0
その他		1

急性アンギーナを主とする上部呼吸器感染：8例に対しては、有効：2例、やや有効：2例、無効：3例、不詳：1例である。

上述した Doxycycline 内服は、いずれも食後服用を旨としたが、投与時の随伴現象としては、31例中、食思不振：4例、悪心：2例を呈した。また、口内炎の1例などがあつた。しかし、これ以外には何ら投与に支障を来たすような臨床所見は経験していない。

IV. む す び

Tetracycline 系の新しい広範囲抗生物質である Doxycycline につき、若干の検討を行ない、以下の知見をえた。

1. 臨床分離株に対する Doxycycline 感受性は、病原ブドウ球菌に対しては Tetracycline よりもかなり良好な菌株があり、一方、大腸菌については両者間に大差がない。

2. 血中濃度は、1回200mg経口投与によりかなり持続性を示し、Urinary recovery は24時間で11.4%である。

3. 産婦人科患者：31例に対し、Doxycycline を初回200mg、以後1日1回100mg内服したところ、17例に投与価値をみとめた。副作用としては、胃腸症状を若干例に呈したにとどまつた。

本稿の要旨は、昭和43年6月、東京都における第16回日本化学療法学会総会で発表した。

BASIC AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

KANJI SEIGA & JIRO OKUMURA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Maizuru National Hospital

The authors report on the results of the studies conducted on doxycycline, a derivative of tetracycline.

1) Absorption and excretion

The antibiotic blood level after a single dose of 200 mg of doxycycline in four patients, determined by the superimposing method, was as follows: 0.85 mcg/ml at 1 hour, 1.55 mcg/ml at 4 hours, 0.73 mcg/ml at 12 hours, and 0.24 mcg/ml at 24 hours, the urinary recovery being 22.7 mg or 11.4% in 24 hours.

2) Antibacterial activity

The sensitivity of clinical isolates of *staphylococci* and *E. coli* to doxycycline and tetracycline, determined by the agar plate method, was as follows:

The sensitivity of most of *Staphylococcus aureus* 200 strains to tetracycline ranged from 0.39~0.78 mcg/ml and from 100~>100 mcg/ml while to doxycycline it showed two peaks of 0.2 mcg/ml and 12.5~>100 mcg/ml. On the other hand, there was no definite difference observed between tetracycline and doxycycline in the MIC of 50 strains of *E. coli*.

3) Clinical results

Doxycycline, 200 mg the first day and 100 mg once daily thereafter, was administered for 4~12 days to 8 cases with upper and lower urinary tract infections, 10 cases with infection of the appendages, 5 cases with infection of the skin and soft tissue and 8 cases with upper respiratory infection, a total of 31 cases. The results were marked in 1, good in 10, fair in 6, no effect in 10 and unknown in 4.

There was some gastrointestinal disturbance during the antibiotic administration.