

産婦人科領域における Doxycycline の検討

徳田源市・湯浅充雄・身原正一・金尾昌明

京都府立医科大学産婦人科学教室

はじめに

従来 Tetracycline 系抗生物質は、年次的な耐性化にと
もないう産婦人科領域においても使用されうる感染症は減
少しつつあるが、今回 Pfizer 研究所にて Methacycline
から合成された Doxycycline (Vibramycin) はそのすぐ
れた抗菌力と吸収率が高く、高血中濃度および高組織濃
度など、従来の TC にくらべて多くの利点を持っている
ことより、ふたたび TC 系抗生物質がみなおされつつあ
るかの観があり、産婦人科領域においても基礎的、臨床
的に検討をこころみためて報告する。

I. 抗 菌 力

Doxycycline(DOTC)は TC 系の抗生物質であるので、
グラム陽性菌に対する抗菌力がすぐれていることはもち
ろんであるが、グラム陰性菌のあるものにも抗菌力をも
つとされている。われわれのところでも病巣から分離同定
された病原菌 22 株、大腸菌 18 株について Heart in-
fusion 培地を用いた Plate dilution method により測
定した感受性は 図 1, 2 のようである。

病巣菌 22 株のうち 18 株 (82%) は 6.25 mcg/ml 以
下に MIC がみられ、22 株中 14 株 (64%) は 0.78 mcg/ml
以下であった。従来の TC と比較して図 3 のように、図
示するとかなり抗菌力がすぐれている傾向がみられた。
大腸菌においては図 2 にみられるように耐性のものが 18

図 1 DOTC に対する *Staphylococcus* の感受性分
布 (22 株)

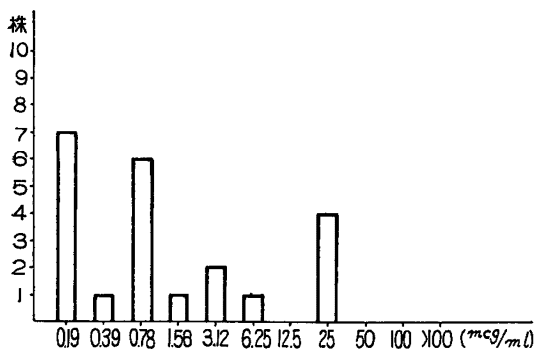


図 2 DOTC に対する *E. coli* の感受性分布 (18 株)

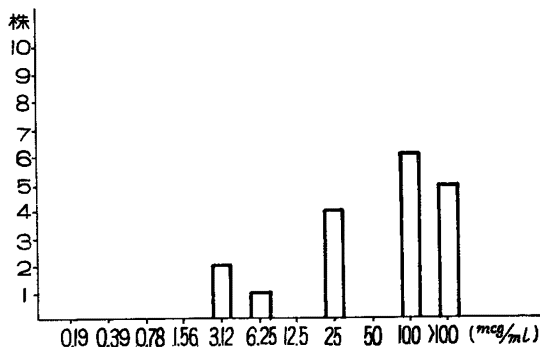
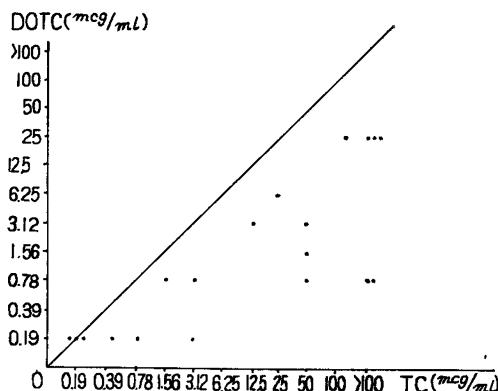


図 3 DOTC と TC の抗菌力の比較

(病巣分離 *Staphylococcus* 22 株)



株中 15 株 (83%) にみられ、3 株においてのみ 6.25 mcg/ml
以下に MIC がみられ、大腸菌をはじめとするグラ
ム陰性桿菌に対してはその抗菌力は弱い。

II. 血 中 濃 度

Bacillus cereus var. *mycoides* ATCC 9634 を検定菌
として、Pfizer standard method によるカップ法で測定
した。DOTC 100 mg 1 回経口投与群 3 例の平均では、
投与 1 時間において 0.65 mcg/ml、2 時間で 0.96 mcg
/ml、4 時間で 0.89 mcg/ml、24 時間においても 0.29
mcg/ml の血中濃度を示し、peak は 2~4 時間にみら
れた (表 1, 図 4)。200 mg 1 回経口投与群 3 例の平均
の血中濃度は、投与 1 時間で 1.02 mcg/ml、2 時間で

表1 DOTCの血中濃度(100mg経口投与)

症例	年齢・性	体重(kg)	血中濃度 (mcg/ml)					
			1	2	4	6	8	24
I	47, ♀	46.0	0.92	1.10	1.00	0.85	0.70	0.40
II	58, ♀	41.5	0.58	0.91	0.90	0.76	0.54	0.26
III	52, ♀	43.0	0.46	0.87	0.78	0.60	0.44	0.20
平均			0.65	0.96	0.89	0.74	0.56	0.29

表2 DOTCの血中濃度(200mg経口投与)

症例	年齢・性	体重(kg)	血中濃度 (mcg/ml)					
			1	2	4	6	8	24
I	55, ♀	41.0	0.64	1.12	1.20	0.80	0.70	0.25
II	32, ♀	43.5	1.43	2.30	2.10	1.60	1.52	0.98
III	45, ♀	45.0	0.98	2.00	1.91	1.55	1.10	0.78
平均			1.02	1.81	1.73	1.32	1.12	0.67

図4 DOTCの血中濃度(経口投与100mg)

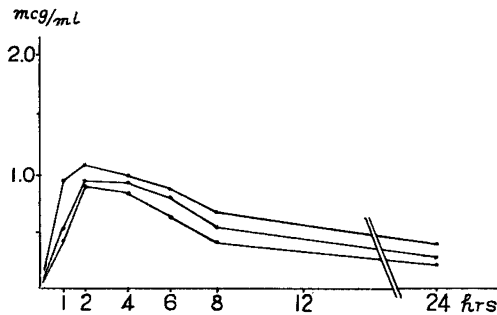
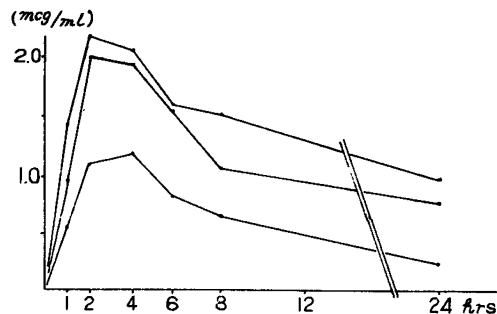


図5 DOTC血中濃度(200mg経口投与)



1.81 mcg/ml, 4時間で1.73 mcg/ml, 6時間で1.32 mcg/mlを示し, 24時間においても0.67 mcg/mlの血中濃度でpeakは2~4時間にみられた(表2, 図5)。

III. 尿中排泄

200mg 1回経口投与群3例の平均の尿中排泄は, 6時

表3 DOTCの尿中排泄(200mg経口投与)

症例	時間		13~24	排泄総量	排泄率
	0~6	7~12			
I	8.5 mg	8.1 mg	6.2 mg	22.8 mg	11.4 %
II	11.0	10.2	9.2	30.4	15.2
III	9.4	8.9	4.2	22.5	11.2
平均	9.6	9.1	6.5	25.2	12.6

間までに9.6mg, 6~12時間において9.1mg, 12~24時間で6.5mgで, 24時間の総排泄量は25.2mgで, 12.6%の排泄率であった(表3)。

IV. 子宮および付属器内濃度

子宮筋腫の手術摘出標本をもちいて検討した。手術前日の就寝時200mg, 手術当日の朝200mg(手術前4時間)を経口投与し, 子宮および付属器の摘出標本をできるだけ虚血化し, 2倍量のPhosphate bufferを加えてhomogenizerによって乳化したEmulsionの遠沈上清を用い, 血中濃度と同様に*Bacillus cereus var. mycoides* ATCC 9634を検定菌としてカップ法によつて測定した。また摘出時患者の血液を採取し, 血中濃度も測定した。表4に希釈率を換算して表示すると, 子宮体部, 子宮頸部への移行は良好で, 血中濃度の80~90%の移行がみられた。また卵管, 卵巣などの付属器への移行は血中濃度の60~70%で, 従来のTCに比較して良好であった。

V. 乳汁中濃度

授乳中の褥婦にDOTC 100mg/dayおよび200mg/day投与し, 経日的にその血中および乳汁中濃度を測定した。血中濃度と同様に測定したが, その際standard curveは乳汁希釈によつた。100mg/day投与時では図6に示すように, 投与2日目までは血中濃度の60~70%の乳汁中濃度を示すが, 3日目より乳汁中濃度が母体血中濃度をcross overする傾向がみられ, 以後1.8mcg/mlの濃度の維持がみられた。

200mg/day投与時では血中濃度の70~90%の移行が

表4 子宮および付属器内濃度

症例	血中濃度	子宮体部	子宮頸部	卵管	卵巣
I	2.21 mcg/ml	2.20	2.11	1.65	1.43
II	2.70	2.42	1.96	1.87	1.80
III	2.56	1.82	1.80	1.80	1.62

*DOTC (手術前日夕200mg 経口投与)
(手術当日朝200mg ")

図6 乳汁中濃度 (DOTC 100 mg/day)

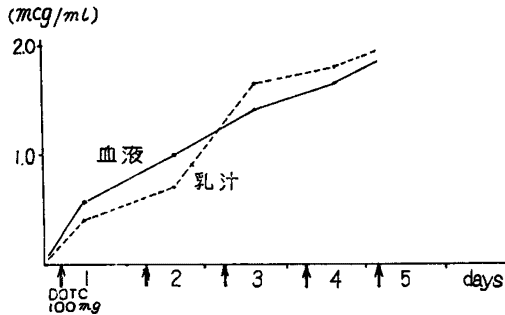
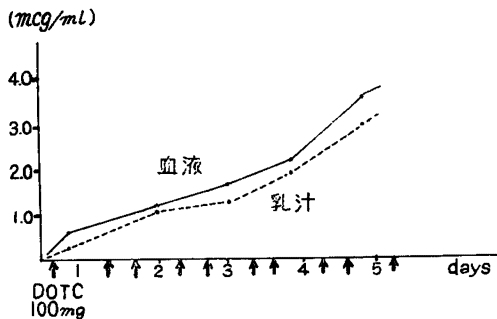


図7 乳汁中濃度 (DOTC 200 mg/day)



みられ、100 mg/ml 投与時における母体血中濃度に cross over する傾向はみられなかつた (図7)。従来の TC に比較して乳汁中への移行は良好であつた。

VI. 臍帯血, 羊水への移行

分娩前母体に DOTC 100 mg および 200 mg を 1 回経口投与し、分娩時母体血および臍帯血を採取し、血中濃度測定に準じて検討した (表5)。薬剤投与より採血までの時間によりかなり左右されるが、母体血の約 40~70% の臍帯血への移行率で個体差がかなりみられ、また羊水中への移行は母体血中濃度の約 50% の移行がみられ、

従来の抗生物質にくらべかなり良好な移行率であつた。

VII. 臨床効果

産婦人科領域における DOTC の投与は、単純な感染症に対して初日 200 mg, 以後 100 mg 投与、重症感染症には 1 日 200 mg, 3~7 日の投与がほとんどであり、投与総量 600~1,400 mg におよんでいる (表6)。産婦人科領域における 16 症例中単純な急性膀胱炎では 6 例中 5 例に有効で、難治性の子宮癌術後尿路感染症においては 3 例中 1 例、付属器炎では 4 例中 3 例に有効で、骨盤腹膜炎 1 例には有効でなく、子宮内感染では 2 例中 1 例にのみ有効で、約 63% の有効率であつた。しかしこれらの中には DOTC に対して感受性のない *Pseudomonas* による感染症も含まれており、これらの症例を除外すると、約 71% の有効率となる。DOTC の臨床効果を起炎菌別にみると、表7のようで、*Staphylococcus* による感染症では 6 例中 6 例に有効、*E. coli* による感染症では 5 例中 3 例、*Pseudomonas* 感染症 2 例中 2 例に無効、起炎菌不明のものでは 3 例中 1 例に有効であつた。特に *Staphylococcus* 感染症に対しては有効率が高い傾向がみられた。これらの感染症のうちで、2, 3 図示して記述すると、図8に示された症例1は、*E. coli* による子宮癌術後尿路感染症の症例で、Disk 法によつて TC (+), KM (+), AB-PC(+)、で 38°C 前後の発熱と腰痛などの臨床症状を伴ない、尿所見においても細菌 10⁷ 個、白血球(卅)、上皮(卅)がみられ、DOTC 1 日 100 mg 2 回、5 日間の使用で解熱、および臨床諸症状の緩解、尿中菌の消失、尿沈渣の改善がみられ、有効と判定した症例であつた。図9における症例IIは、人工妊娠中絶の際の子宮穿孔からの骨盤腹膜炎の症例で、起炎菌不明、37~38°C の発熱、腹部の自発痛、圧痛、腫瘤抵抗を伴ない、16,300 の白血球増多もみられ、

表5 DOTC の臍帯血, 羊水移行

症例	投与量	投与より分娩までの時間	母体血	臍帯血	羊水	新生児
1	100 mg 経口	1 h 44 m	0.84(mcg/ml)	0.52(mcg/ml)	0.60(mcg/ml)	—
2	"	2 h 10 m	1.10	0.78	0.62	—
3	"	3 h 20 m	0.98	0.64	0.37	—
4	"	5 h 00 m	1.26	0.50	0.25	—
5	200 mg	56 m	1.02	0.54	0.60	—
6	"	1 h 10 m	1.25	0.69	0.45	—
7	"	2 h 00 m	2.11	0.81	1.52	trace
8	"	4 h 20 m	1.92	0.80	0.96	—
9	"	6 h 40 m	1.88	1.00	0.81	—

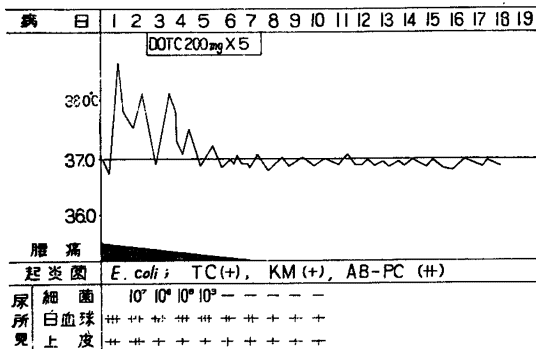
表6 DOTC 治療成績

No	症 例	分離細菌	感 受 性		投与総量	効 果
			DOTC (mcg/ml)	TC (mcg/ml)		
1	急性膀胱炎	<i>Staph. epider.</i>	<0.19	0.39	600mg	著 効
2	"	"	<0.19	0.91	800	"
3	"	<i>E. coli</i>	6.25	25.0	1200	有 効
4	"	"	3.12	12.5	1400	"
5	"	<i>Pseudomonas</i>	>100	>100	600	無 効
6	"	?			800	有 効
7	子宮癌術後尿路感染	<i>E. coli</i>	3.12	12.5	1000	"
8	"	<i>E. coli</i>	>100	>100	1000	無 効
9	"	<i>Pseudomonas</i>	100	100	800	"
10	付 属 器 炎	<i>Staph. aureus</i>	0.19	3.12	800	著 効
11	"	"	0.78	12.5	1000	有 効
12	"	"	0.78	3.12	1200	"
13	"	?			1400	無 効
14	骨 盤 腹 膜 炎	?			1200	"
15	子 宮 内 感 染	<i>E. coli</i>	50	>100	1000	無 効
16	"	<i>Staph. aureus</i>	<0.19	0.78	1000	有 効

表7 起炎菌別効果

菌 種	株 数	著 効	有 効	無 効
<i>Staphylococcus</i>	6	3	3	0
<i>E. coli</i>	5	0	3	2
<i>Pseudomonas</i>	2	0	0	2
不 明		0	1	2

図8 症例 I 子宮癌術後尿路感染症 (♀, 51歳)



CP 1g, 3日間の使用で改善の傾向はみられず, DOTC 1日 100 mg 2回 5日間の使用に変更し, やや解熱傾向, 臨床症状の改善がみられたが, 白血球が 21,300 とさらに増多し, CER 2g, 17日間の使用でも改善がみられず, 開腹手術による腫瘍剥出で治療をみた症例である。

VIII. 副 作 用

治療の目的および血中濃度測定などのために DOTC

図9 症例 II 骨盤腹膜炎 (♀, 37歳)

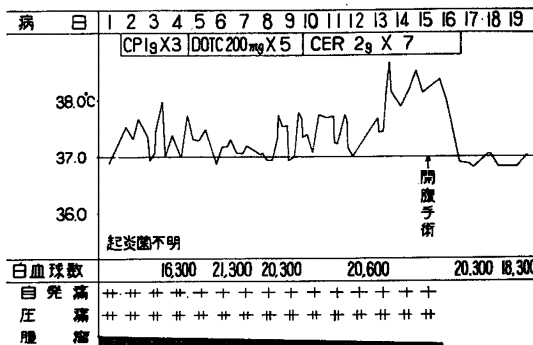


表8 DOTC 投与時随伴症状

症 状	株 数	発 症 率
吐 気	4	4/25
嘔 吐	1	1/25
下 痢	1	1/25
心 悸 亢 進	1	1/25
胃 痛	1	1/25
計	8	8/25

を投与した 25 症例のうち, 吐き気 4 例, 嘔吐 1 例, 下痢 1 例, 胃痛 1 例などと表 8 にみられるように胃腸症状をともなう症例がみられた。これは空腹時投与, あるいは 100 mg 2錠投与などのように, 量の多いときに出る傾向がみられた。なお 1 例において心悸亢進がみられた

表9 DOTC 投与症例の肝機能検査成績

症例 総投与量	投与 終了後 日数	黄疸指数 (4~6)	ビリルビン mg/dl		チモール (0~4)	硫 垂 (4~12)	アルカリフォ スファターゼ (0.8~2.9) (BL単位)	GOT (8~50)	GPT (5~45)
			直 接 (0~0.2)	間 接 (0.2~1.0)					
3 1200mg	前	6.4	0.32	0.16	1.5	3.7	1.0	20	8
	2日	6.0	0.16	0.24	1.1	1.2	1.0	30	9
7 1000	前	5.5	0.20	0.24	10.0	1.5	1.6	6	5
	2日	3.7	0.24	0.16	7.9	1.7	1.3	13	8
8 1000	前	4.5	0.16	0.16	8.6	2.2	1.1	12	10
	3日	5.1	0.28	0.20	10.0	1.3	1.0	18	10
9 800	前	4.3	0.16	0.08	10.0	8.6	1.5	10	16
	2日	5.1	0.32	0.24	11.8	10.2	1.7	13	22
10 800	前	6.0	0.24	0.32	7.2	7.2	1.1	17	7
	4日	4.2	0.16	0.08	6.8	6.8	1.0	18	16
14 1200	前	4.5	0.16	0.16	8.6	8.6	2.2	6	5
	1日	4.5	0.24	0.16	6.8	10.2	1.3	13	8
15 1000	前	6.0	0.24	0.32	7.2	7.2	1.6	18	10
	2日	3.5	0.20	0.44	10.0	6.8	1.7	10	6

が、投与を中止するほどのものではなかつた。また投与前および投与後の肝機能検査成績は表9に示すように総量800~1,200mgで、肝機能検査成績に異常を来たした症例は皆無であつた。

総 括

Pfizer 研究所により1963年 Doxycycline が OTC の hydrogenation の形のものとして合成された。酸性溶液中では、TC のなかで最も安定性があり、アルカリ溶液中でも安定で、正常人の血清中では高い安定性を示すとされている。その抗菌力は三橋、桑原、山地、中沢らによれば従来の TC に比較して *Staphylococcus* に対して1~2段階低い MIC であり、従来の TC より強力な作用が示されている。われわれのところの病原分離菌に対して82%は6.25mcg/ml以下にMICがみとめられ、TCとの比較において強力な抗菌作用がみとめられ、cross resistance はあまりみとめられなかつた。また *E. coli* に対してはあまり抗菌力はみとめられないが、しかし17%前後に6.25mcg/ml以下にMICがみとめられ、ある程度の臨床効果は期待しうるものとみられる。本剤の血清蛋白結合率は J. FABRE によると30%前後とあり、血中濃度は急速に上昇し、高濃度に維持されるとされているが、われわれの検討では200mg経口投与時、12時間前後にわたって有効血中濃度が維持され、従来の TC に比較して1日1~2回の少量投与で治療効果をおこしたものは1例もみとめられず、肝障害時の患者以

げうるものと考えられる。一方、尿中排泄は200mg1回経口投与時11.0~15.2%、平均12.6%の排泄率が24時間でみられ、J. FABRE によると24時間で糞便へも3.57%の排泄をみており、血中濃度の長い維持にくらべて排泄はそれほど悪くないと考えられる。われわれのところでの乳汁中、羊水、手術患者の子宮および付属器への移行は、乳汁で母体血中の60~70%、羊水中へ50%、子宮、付属器などへ80~90%の高濃度の移行がみられ、従来の TC にくらべて良好な移行をみとめ、臨床的にも乳腺炎、付属器炎などの治療に対して期待しうると考えられる。母体へ投与された本剤は約40~70%の臍帯血への移行を示し、骨への沈着という TC の特性を考慮しても長期大量に妊娠母体へ本剤を使用する際、その投与量、投与期間には注意を要するが、その化学構造から Fanconi 様症候群に結びつく Epianhydro 型には分解しがたいとされており、新生児への使用も比較的安全と考えられる。本剤の副作用として空腹時投与に際して嘔気などの胃腸症状がみとめられたが、本剤投与を中止する程度のもではなく、食後投与、あるいは100mg2錠投与などの際、1日2回に分けて投与するなど投与方法に工夫を加えることにより、ある程度軽減するものと考えられる。また真下らによれば肝への TC の沈着などから肝毒性が懸念されているが、われわれのところでは800~1,200mgの総投与量で、肝機能検査成績に異常をおこしたものは1例もみとめられず、肝障害時の患者以

外であれば安全と考えられる。

結 語

Methacycline から新しく合成された DOTC を産婦人科領域の感染症の治療に用いて次の結果をえた。

1. 血中濃度は 200 mg 1 回投与時 3 例平均で 1 時間 1.02 mcg/ml, 2 時間 1.81 mcg/ml, 4 時間 1.73 mcg/ml, 6 時間 1.32 mcg/ml, 8 時間 1.12 mcg/ml であつた。
2. 尿中排泄率は 24 時間で 3 例平均 12.6% であつた。
3. 母体投与時臍帯血へ 40~70% の移行がみられた。
4. 乳汁中には 母体血の 70~90% 移行がみとめられた。
5. 子宮体部, 頸部に対して 80~90%, 卵管, 卵巣の付属器に対して 67~70% の移行がみとめられた。
6. 病巣分離グラム陰性桿菌に対するよりも, グラム陽性のブ菌に対するほうがすぐれた抗菌力がみとめられ

た。

7. 本剤を投与した産婦人科領域感染症中, 効果の判定できた 16 例中 10 例に有効であつた。

8. 副作用として軽度の胃腸症状がみとめられたが, 肝機能などに異常を認められたものはなかつた。

この論文の要旨は第 2 回 Vibramycin 研究会で発表した。

参 考 文 献

- 1) 台糖ファイザー株式会社: Vibramycin 参考資料
- 2) 三橋 進: Doxycycline の細菌学的検討(予報)。
- 3) 桑原章吾: "
- 4) 山地幸雄: "
- 5) 中沢昭三: "
- 6) 真下啓明: Vibramycin の肝毒性に関する報告(予報)。
- 7) 大脇康雄: Vibramycin の胎仔に及ぼす影響(抄)。

CLINICAL STUDY OF DOXYCYCLINE IN OBSTETRICAL AND GYNECOLOGICAL FIELDS

GEN-ICHI TOKUDA, MITSUO YUASA, SHOICHI MIHARA & MASAOKI KANAO

Department of Obstetrics and Gynecology,
Kyoto Prefectural University of Medicine

Doxycycline(Vibramycin), synthesized from methacycline in Pfizer Laboratory, has good antibacterial effect and resorption.

This drug was used in the obstetrical and gynecological fields. It is the antibiotic agent in tetracycline series, not only effective for gram positive but also for gram negative bacilli. The range of minimum inhibitory concentration, was from 0.19-6.25 mcg/ml to *Staphylococcus aureus*, isolated from infected foci. Doxycycline is more effective than tetracycline.

Maximum blood concentration reached the peak at 2-4 hours after 100 mg oral administration and by 200 mg also the peak showed 2 hours after. The total urinary excretion in 24 hours was 25.2 mg and this corresponded to 12.6% of administered drug.

The level of milk concentration was 60-70% of blood but from 3rd day, it was over the blood concentration. And concentration in umbilical blood and amnion water were moderately high.

Daily dose was 200 mg in 1st day, and then 100 mg daily. It was effective in 5 out of 6 cases in cystitis, 1 out of 3 in urinary infection, and 3 out of 4 in adnexitis.

Clinically, the total effectiveness was about 70%. Side effects were the gastrointestinal disorders, for examples, nausea, vomiting, gastralgia, etc. Liver function was not disturbed.