

Doxycycline (基礎ならびに臨床) について

助 手 久保田健二 · 副 手 三浦清鬱

大学院学生 本村竜太郎

長崎大学医学部産婦人科教室

(主任: 三谷 靖教授)

医 長 小玉敬彦

田川市民病院産婦人科

I. はじめに

1948年アメリカの DUGGER 等によつて, Chlortetracycline が発見されて以来, 数種の Tetracycline 系薬剤が出現し, 広汎な抗菌スペクトラムを持つため実地医家に汎用されて来たが, 今回, 同系の Methacycline より合成された Doxycycline (α -6-Deoxy-5-oxytetracycline) (以下, DOTC と略す) が我国でも検討されることとなり, その一環として我々は婦人科領域における検討を試み, ここに報告する。

II. 実験材料および方法

A) MIC (最小発育阻止濃度) 測定

当教室ならびに中検細菌で分離した *E. coli* 31株, ブ菌 15株の MIC をそれぞれ対照の意味で予研分与の *E. coli* 標準株および 209 P 株, 寺島株と共にペニシリン(以下, PC と略す), アミノベンジルペニシリン (AB-PC), セファロリジン (CER), クロラムフェニコール (CP), エリスロマイシン (EM), ストレプトマイシン (SM), カナマイシン (KM), およびコリスチン (CL) については昭和ディスクで, テトラサイクリン (TC), デメチルクロールテトラサイクリン (DMCT) および DOTC のテトラサイクリン系では日本化学療法学会標準法案に沿つて, 下記の平板希釈法で測定した。

1) 感受性測定用培地

ハートインフュージョン培地 (栄研)

2) 抗生物質の濃度段階

下記のように 100 mcg/ml よりの 2 倍希釈を使用した
100, 50, 25, 12.5, 6.25, 3.13, 1.56, 0.78,
0.39, 0.20, 0.10 mcg/ml

3) 増菌用培地

トリプトソイブイオン地培 (栄研)

4) 菌の接種法

増菌用培地に 18~24 時間培養したものを
用い, 白金耳で 2 cm ほど画線塗抹する

5) 培養時間

37°C 孵卵器内 18~20 時間

B) 体液内濃度測定

母体血, 臍帯動脈血, 臍帯静脈血, 羊水および乳汁中濃度について測定した。

方法: 重層法¹⁾²⁾を用い, 下記の培地を用いた。

普通寒天培地 (pH 6.5)	100 ml
1% 硝酸ナトリウム	2 ml
0.1% メチレン青	4 ml
寺島株 24 時間ブイオン培養	0.1 ml

(100 倍希釈液)

操 作

1) DOTC 希釈系列

DOTC 純末を滅菌蒸留水で 100 mcg/ml より 0.20 mcg/ml まで倍数希釈をおこなつた。

2) 試験用培地が充分固まつてから被検液, 標準系列を毛細ピペットで約 0.2 ml 宛培地の上に重層し各被検液, 標準系列の同一濃度について 3 本宛行ない, その平均をとつた。

3) 培養は各試験管に対する温度条件が一定になるように, 適当な大きさのボール箱に穴をあけ全試験管をたて, 孵卵器中で 37°C 16 時間培養して判定した。

C) 臨床応用

当科治療の子宮頸癌術後尿路感染症 4 例, 同術後骨盤死腔炎 2 例, 付属器炎 1 例, 子宮筋層炎 1 例, 乳腺炎 4 例, 産褥熱 1 例, 計 13 例に内服治療を行なつた。

III. 実験結果 (MIC 測定)

抗菌スペクトラムを考慮に入れて前記の如く当科分離株および標準株をブ菌および *E. coli* に分けて観察し

第1表 MIC 値 (ブ 菌)

株	薬剂	PC	AB-PC	CER	CP	EM	SM	KM	CL	TC	DMCT	DOTC
1		0.028	0.1	0.018	2.8	0.25	—	0.078	—	0.78	1.56	0.39
2		0.011	0.1	0.018	2.4	0.185	—	0.078	—	0.78	1.56	0.78
3		7.4	18.0	16.0	16.5	0.15	—	0.76	—	0.78	0.78	0.78
4		9.4	15.0	2.1	4.0	0.25	2.75	5.0	—	1.56	0.78	0.19
5		0.028	0.1	0.018	10.0	0.30	3.6	0.078	—	1.56	0.78	0.78
6		6.0	7.5	2.7	4.8	0.30	2.15	6.4	—	1.56	1.56	0.78
7		0.52	0.7	0.45	1.95	0.12	0.56	0.6	—	50	50	12.5
8		3.8	4.0	0.45	5.8	11.0	2.15	4.0	—	50	50	25.0
9		9.4	3.5	2.1	3.4	0.30	3.6	2.7	—	0.78	0.78	0.78
10		1.0	5.0	1.6	2.4	—	95.0	—	—	0.20	0.78	0.78
11		0.018	0.1	0.014	3.4	0.30	74.0	0.078	—	0.78	1.56	0.78
12		0.009	0.1	0.045	3.4	0.029	3.6	0.078	—	0.78	0.78	0.78
13		3.8	9.0	0.95	3.4	0.30	2.15	0.6	—	0.78	1.56	0.78
14		0.265	0.3	0.028	3.4	17.0	—	2.7	—	50	50	25.0
15		1.58	3.5	0.54	1.95	0.12	3.6	4.0	—	0.78	0.78	0.78
209 P		0.04	0.25	0.02	3.4	0.48	2.75	2.0	—	6.25	0.39	0.19
寺 島		0.10	2.2	0.13	7.0	11.0	31.0	9.6	—	12.5	1.56	0.39

PC, CL は unit, 他は mcg/ml

た。

前述の如く TC 系薬剤 (TC, DMCT, DOTC) では平板希釈法, 他の 8 剤は昭和ディスクで測定し, 後者で全く阻止帯を作らぬものは (-) として表わした。

A) ブ菌について

1) MIC 分布

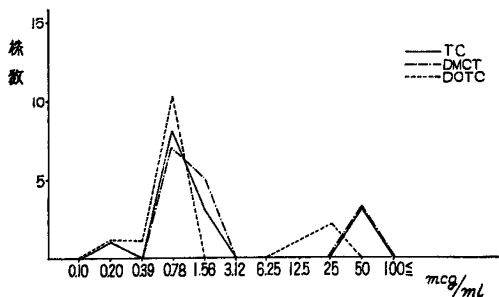
第 1 表のようにブ菌では TC 系のいずれの薬剤も全体的によい感受性を示すが, No. 7, 8 および 11 は TC, DMCT いずれも 50 mcg/ml で強い耐性を見せ, 同時に DOTC においても 12.5, 25.0 および 25.0 mcg/ml と高値を示した。

他の薬剤では CL が全く感受性が見られず SM も他の薬剤に比較して MIC の高い値を認めた。

2) TC 系の MIC 分布曲線

第 1 図に見るように 3 者いずれも 0.78 mcg/ml に第 1

第 1 図 MIC 分布曲線 (ブ菌)



の高い峰を認め, DOTC 15 株中 10 株, TC 8 株, DMCT 7 株がこれに相当した。

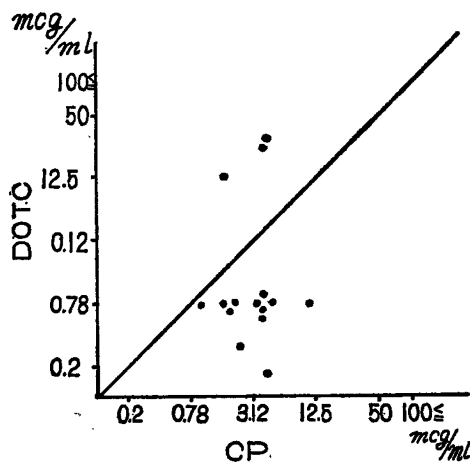
また後 2 者では 1.56 mcg/ml にそれぞれ 5 および 3 株, 第 2 峰は 50 mcg/ml で共に 3 株存在し, この両者の曲線は非常に似かよっている。

一方, DOTC での第 2 峰は 25 mcg/ml で 2 株存在した。

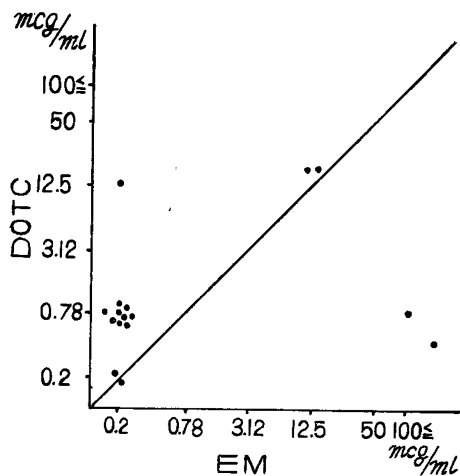
3) 交叉耐性

CP, EM, SM, KM および TC, DMCT の TC₂系薬剤について検討し, 第 2~7 図に示した。

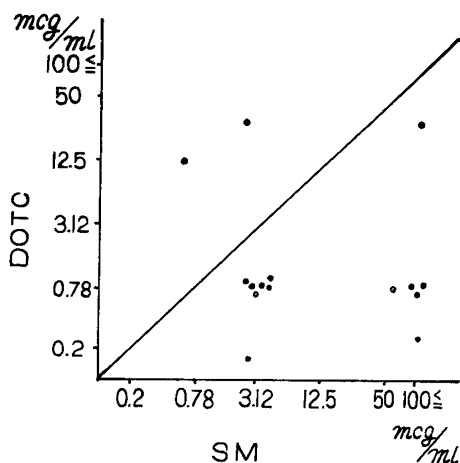
第 2 図 Cross resistance (ブ菌)



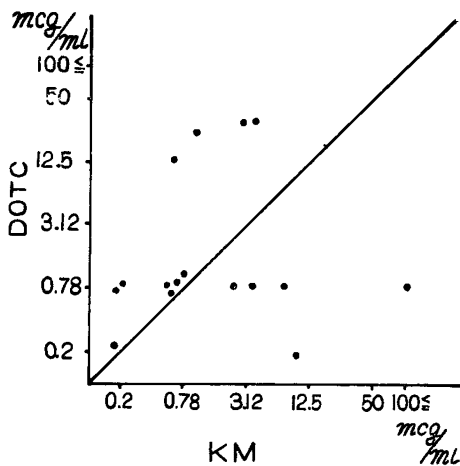
第3図 Cross resistance (ブ菌)



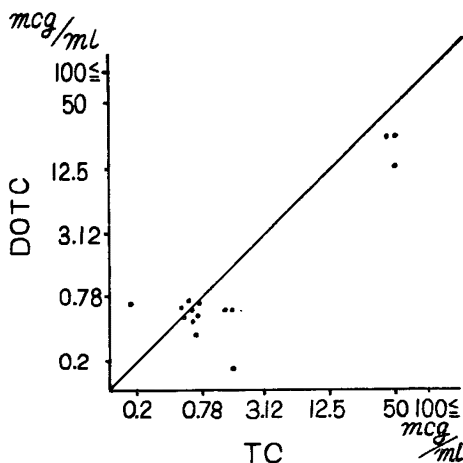
第4図 Cross resistance (ブ菌)



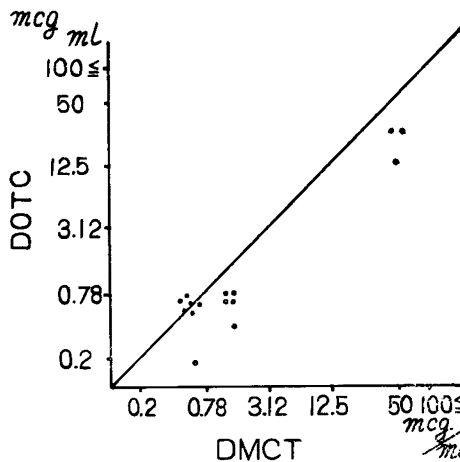
第5図 Cross resistance (ブ菌)



第6図 Cross resistance (ブ菌)



第7図 Cross resistance (ブ菌)



前4者の抗生剤とは交叉耐性を認めないが TC および DMCT の TC 系薬剤とは交叉耐性を認めるといっても差支えないと思われる。

B) *E. coli* について

1) MIC 分布

第2表に示すようにブ菌のものとは異なつて高いMIC値を認め、TC 31株中21株が >100 mcg/ml, そのうち2株を除けば DMCT, DOTC も同じ >100 mcg/ml で類似性が強く、このことは MIC 値の低い株についても認められる。

一方、標準株については TC 1.56 mcg/ml, DMCT 0.39 mcg/ml, DOTC 0.39 mcg/ml であつた。

2) TC 系の MIC 分布曲線

第8図のように31株中20~21株と、過半数の株が ≥ 100 mcg/ml に集中し、グラフの右端を占める第1峰が特徴的で強い耐性株の多いことを物語っている。

第2表 MIC 値 (*E. coli*)

株	薬剤	PC	AB-PC	CER	CP	EM	SM	KM	CL	TC	DMCT	DOTC
1		15.0	0.5	9.5	—	4.5	115.0	5.0	60.0	100<	100<	100<
2		—	3.5	9.5	4.8	8.6	1.65	2.7	60.0	3.13	3.13	12.5
3		—	—	7.0	—	11.5	95.0	—	60.0	100<	100<	100<
4		—	2.6	3.5	—	17.0	48.0	5.0	60.0	100<	100<	100<
5		—	6.0	16.0	20.0	17.0	9.4	7.8	180.0	12.5	12.5	12.5
6		—	5.0	7.0	10.0	33.0	2.15	4.0	60.0	100<	100<	100<
7		15.0	3.5	7.0	—	11.0	115.0	4.0	80.0	100<	100<	100<
8		—	4.0	35.0	4.8	11.0	115.0	9.6	80.0	12.5	12.5	12.5
9		—	12.0	7.0	5.8	11.0	5.4	5.0	180.0	12.5	12.5	12.5
10		—	2.6	2.7	—	13.5	58.4	6.4	60.0	100<	100<	100<
11		—	7.5	3.5	1.65	11.0	2.15	4.0	60.0	0.78	1.56	1.56
12		—	—	80.0	—	—	—	4.0	80.0	100<	100<	100<
13		—	—	80.0	—	—	—	3.2	80.0	100<	100<	100<
14		—	—	20.0	—	13.5	74.0	6.4	80.0	100<	100<	100<
15		—	7.5	25.0	—	17.0	2.15	9.6	60.0	100<	100<	100<
16		—	5.0	3.0	—	13.5	38.0	2.7	60.0	12.5	3.13	12.5
17		—	3.5	2.1	—	17.0	58.5	2.7	60.0	100<	100<	100<
18		—	2.2	2.7	—	11.0	58.5	6.4	60.0	100<	100<	100<
19		9.4	1.8	3.5	—	17.0	115.0	7.8	180.0	100<	100<	100<
20		—	6.0	4.5	16.5	33.0	3.6	6.4	80.0	100<	100<	100<
21		—	6.0	5.6	16.5	33.0	3.6	2.0	80.0	100<	100<	100<
22		—	26.0	—	45.0	—	—	—	180.0	25	50	12.5
23		—	—	3.5	11.5	8.6	38.0	32.0	80.0	100<	100<	100<
24		—	—	4.5	14.0	13.5	115.0	6.4	220.0	100<	12.5	6.25
25		—	—	60.0	—	13.5	115.0	—	180.0	100<	100<	100<
26		—	—	40.0	—	11.0	—	—	80.0	50.0	100<	100
27		—	—	9.5	20.0	21.0	95.0	4.0	60.0	6.25	6.25	6.25
28		—	—	40.0	—	13.5	115.0	—	220.0	100<	100<	100
29		—	60.0	4.5	10.0	17.0	9.4	6.4	80.0	12.5	3.13	1.56
30		—	—	1.6	—	17.0	74.0	4.0	60.0	100<	100<	100<
31		—	—	50.0	—	17.0	58.7	3.2	60.0	100<	50.0	50
予研株		—	—	50.0	1.65	8.6	2.15	1.6	40.0	1.56	0.39	0.39

PC, CL は unit, 他は mcg/ml

DOTC では 12.5 mcg/ml に 6 株, TC 5 株, DMCT 4 株とそれぞれ第 2 峰を作る。

3) 交叉耐性

ブ菌と同じ 6 剤について検し第 9~14 図に示したが, TC, DMCT に交叉耐性を認め, CP にもその傾向の存在することが認められた。

C) 小括ならびに考按

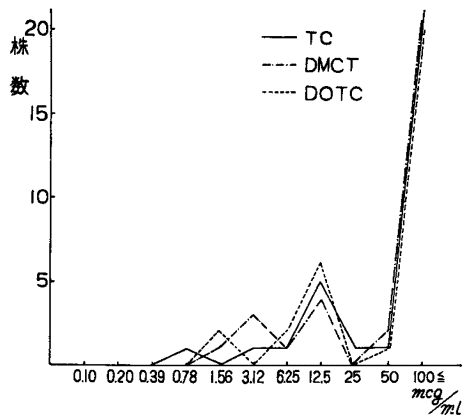
グラム陰性桿菌に比較しブ菌の薬剤感受性が良いことは一般に知られるところであるが, 我々の分離株についても CL を除く全薬剤に比較的良い感受性を認め, TC 系では 15 株中 3 株が TC, DMCT で 50 mcg/ml で

つたものが DOTC で各々 12.5, 25.0 および 25.0 mcg/ml であつたほかは全て 1.56 mcg/ml 以下の良い感受性を認めた。

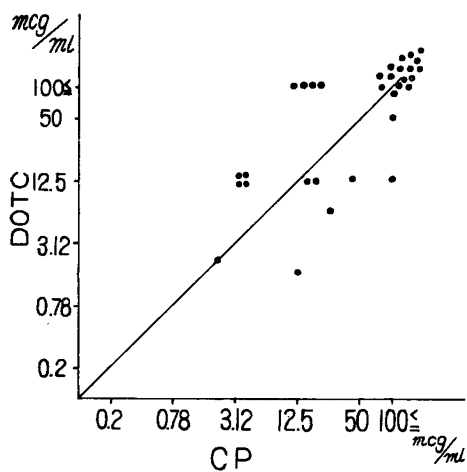
TC 系薬剤間では非常に似た値が見られるが TC と DOTC では全く同一のものは 15 株中 7 株, 他は 1 株を除いて全て DOTC が 1~3 段階優れ, DMCT と DOTC では全く同一のもの 6 株, それ以外はすべて DOTC の感受性が 1~2 段階優つていた。

この関係を分布曲線で見ると第 1 図のように DOTC は 0.78 mcg/ml に 10 株が集中して第 1 峰をなし, 12.5 および 25.0 mcg/ml に第 2 峰を有するが, TC および

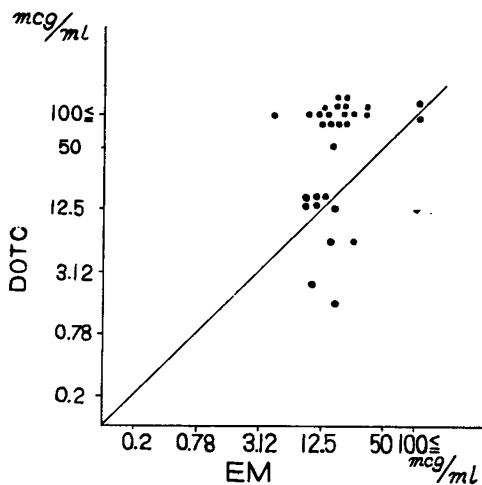
第8図 MIC 分布曲線 (*E. coli*)



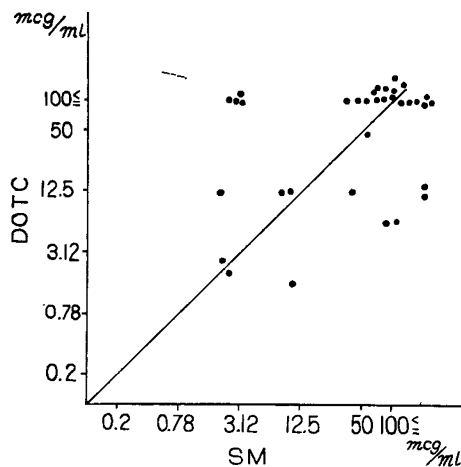
第9図 Cross resistance (*E. coli*)



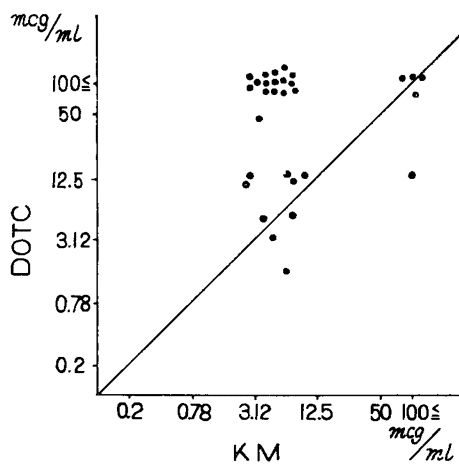
第10図 Cross resistance (*E. coli*)



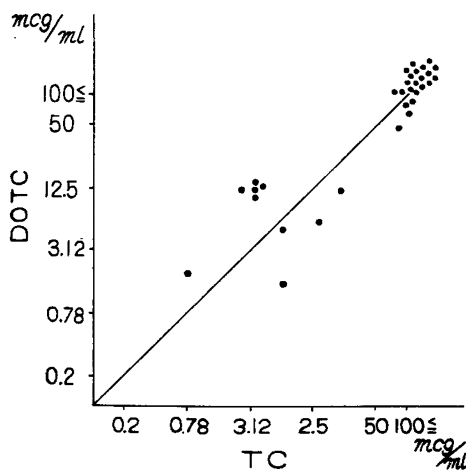
第11図 Cross resistance (*E. coli*)

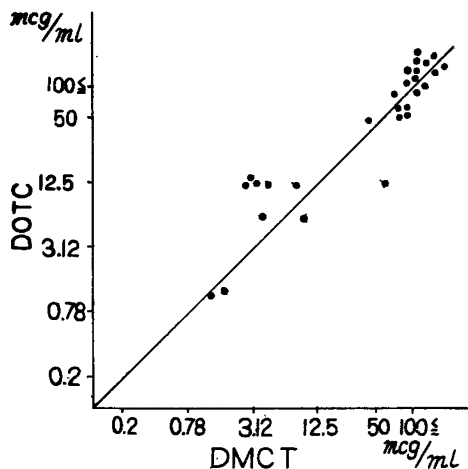


第12図 Cross resistance (*E. coli*)



第13図 Cross resistance (*E. coli*)



第14図 Cross resistance (*E. coli*)

DMCT は第1峰が0.78と1.56 mcg/mlにまたがり、第2峰は50 mcg/mlに存する。

即ち、後2者の第2峰はDOTCでは12.5と25 mcg/mlに存して1~2段階低いMIC値を示し、第1峰に於いてもTC、DMCTで1.56 mcg/mlを示すものが、DOTCでは1段階左側へ移動してDOTCがやや感受性に於いて優れて居り、その場合1~2段階の程度であることを物語っている。

また、TC、DMCTのTC系薬剤とは交叉耐性を認める。

E. coli についてはブ菌のものとなつて高いMIC値を認め、特にTC系に著しく、TCでは31株中21株が>100、DMCTでは20株が>100、DOTCでは20株が ≥ 100 mcg/mlである。

その他の株のMIC値を比較するとTCのMICがDOTCより高いもの4株、低いもの2株、DMCTとDOTCでは3株、2株とブ菌で見られたDOTCの比較的感受性のよさは*E. coli*に於いては認められない。

MIC分布曲線で見ると第8図のように3者はほぼ一致したカーブを示し、グラフの右端に第1峰を認め耐性の強さを語り、次いで12.5 mcg/mlにいずれも第2峰を有して、*E. coli*については少数例の検討ではあるが過半数の株が ≥ 100 mcg/mlの強い耐性か、12.5 mcg/ml程度のもを持つ傾向にあるようである。

交叉耐性はTC、DMCTとはかなりはつきりしたものを認め、CPとの間にもその存在を否定できないと考える。

IV. 実験結果 (体液中濃度)

A) 濃度測定

母体血、臍帯動静脈血および羊水中 DOTC 濃度測定

は17時間おきに2回200 mg内服投与し、第2回投与後90分時の母体血および17時間後の分娩直後、それぞれの体液を採取し前述の方法で測定した。

母体血中濃度は第2回服用後90分では2.56 mcg/ml、分娩直後は1.2 mcg/ml、臍帯動脈および静脈血中濃度は共に1.1 mcg/mlであった。

羊水中濃度は最も低く0.5 mcg/mlを認めた。

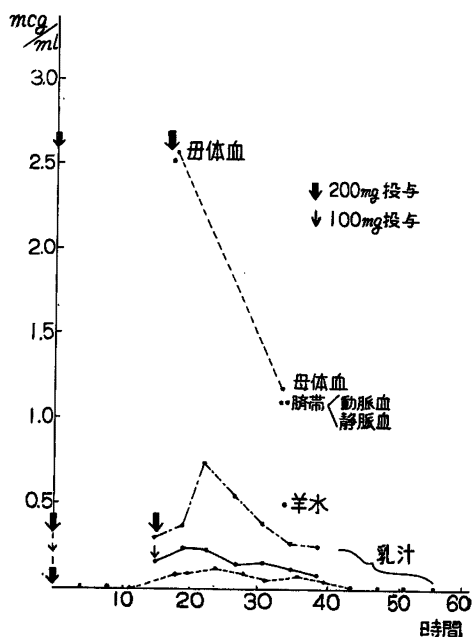
一方、乳汁中濃度測定は3種の投与方法で観察し4時間おき経時的に測定した。

即ち、第1法は第1回200 mg経口投与、15時間後第2回200 mg投与直後より4時間おきに測定し、0.31 mcg/ml、0.83 mcg/ml、次いで最高の0.74 mcg/mlで以後次第に下降し、2回目投与より20時間後に0.29 mcg/mlとなり初回測定値とほぼ一致した。

第2法は前法の半量の100 mgで測定し、初回0.16 mcg/ml、次回0.27 mcg/mlの最高、以後なだらかに下降し、2回目投与より24時間後0.08 mcg/mlで、投与量に比例して200 mg投与例の約半量の濃度を認めたとはいえよう。

第3法は200 mg内服1回投与後4時間目より4時間おきに56時間まで測定してその変化を長時間に亘つて観察したが16時間後に0.09 mcg/ml、24時間後に最高の0.12 mcg/ml、以後極めてなだらかに下降し、投与より40時間後0.03 mcg/mlまで存在し緩慢な消長を見せたのは、第15図に見る如くである。

第15図 体液中濃度



第3表 臨床成績

No	病名	原因菌	抗生剤耐性パターン R/S	重要症状	薬剤1日投 与量×日数	投与後の所見	副作用	効果	備考
						投与後の所見 投与後の所見 (+)はツイヨン培養 日			
1	岡林術後膀胱炎	<i>E. coli</i>	TC, CP, SM, DMCT, /KM, CER, PC, EM, DOTC CL, AB-PC	尿混濁	200mg×6	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭	-		
2	"	"	TC, SM, CP, DMCT, /KM, CER, CL, PC, DOTC EM, AB-PC	発熱	200mg×3	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭			
3	"	"	KM, TC, CP, PC, /CER, EM, DMCT, AB-PC, DOTC SM, CL	尿混濁 尿残	200mg×10	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭	悪心		初回空腹時に服し悪心、放置して軽快。C.R.R.第7日でツイヨン、16日目で復原
4	"	<i>Proteus</i>	CER, TC, CP, DOTC, PC, /EM, SM, AB-PC, DMCT CL, KM	発熱 尿混濁	200mg×4	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭			
5	岡林術後竹筴死腔炎	<i>E. coli</i>	CP, PC /KM, CER, TC, EM, CL, SM, AB-PC, DMCT, DOTC	膿性帯下	200mg×10	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭		+	骨盤洗滌洗滌併用
6	"	<i>Proteus</i>	TC, CER, CP, PC, EM, /SM, DOTC, DMCT KM, CL	尿混濁	200mg×7	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭		-	
7	右附屬器炎	—	—	右下腹部痛	100mg×8	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭		+	
8	子宮筋層炎	—	—	下腹部圧痛	200mg×4	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭	-	+	リリベン併用
9	乳腺炎	ブ菌	CL, SM /KM, CER, TC, CP, PC, EM, AB-PC, DOTC, DMCT	発熱 発赤腫脹	100mg×10	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭	悪心	+	初回空腹時に服し悪心、放置して軽快
10	"	"	KM, EM, /CER, TC, CP, PC, SM, CL AB-PC, DOTC	発赤腫脹 圧痛	200mg×10	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭	-	+	
11	"	"	CL, SM /KM, CER, TC, CP, PC, EM, AB-PC, DOTC, DMCT	発赤腫脹 圧痛	200mg×4	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭	-	+	リリベン併用
12	" (軽症)	"	CL /KM, CER, TC, CP, PC, EM, DMCT, SM, DOTC, AB-PC	発赤腫脹 圧痛	100mg×6	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭	-	+	
13	産褥熱の疑い	"	CL /KM, CER, TC, CP, PC, EM, SM, AB-PC, DOTC, DMCT	発熱	200mg×7	① ② ③ ④ ⑤ ⑥ ⑦ ⑧ ⑨ ⑩ ⑪ ⑫ ⑬ ⑭	悪心	+	初回空腹時に服後悪心、放置して軽快

V. 臨床成績

概略は第3表に記した如くである。

但し、1日投与量 200 mg のものは 100 mg ずつ2回
或いは1回に投与し、1日100 mg のものは1日1回のみ
投与したものである。

投与症例は、その感染症の性質や起炎菌の薬剤感受性
など考慮に入れず無作為に抽出、使用しているため有効、
無効の率などは無意味と思われるが、感受性テストで感受
性の無かつたものはすべて臨床効果も認めていない。

一方、感受性を認めた6例は(うち2例は併用療法も行な
っているが)いずれも臨床効果を認めた。

また1日投与量と臨床効果の関係については特に差を認
めなかつたが、使用にあたっては感染症の種類、起炎菌の
MIC 値などを考慮に入れて使用すべきことは言を俟たない。

副作用については、空腹時に投与した1回 200 mg 投
与例3例、100 mg 投与2例中前者に1例、後者は2例

も悪心を訴え、投与量の多少に関係なく空腹時の投与と
は再考を要すると思われる。

但し、3例とも2~3時間放置して軽快し、その後食
後投与に変更し何等の訴えもなかつた。

なお光線過敏症など、その他の副作用は認めなかつた。

VI. 結 論

1) 実験に供した3種のTC系薬剤はブ菌に対し優れた
MIC 値を認め、また非常に似通つたパターンを呈する
ものが多いがTCと比較した場合、DOTCは1~3
段階、DMCTとは1~2段階低いMIC 値を示し、ブ
菌に対してはやや感受性が優れていると思われる。

2) *E. coli* については3剤とも標準株のMIC 値は
0.3~1.56mcg/mlと低いが分離株には ≥ 100 mcg/mlの
ものが多く、むしろ他系薬剤に低いMIC 値を認めた。

なおブ菌の場合と異なり3者間に優劣の差は見られな
かつた。

3) 交叉耐性はブ菌ではTC, DMCT, *E. coli* では

TC, DMCT との間に存在し, CP に於いても否定できないと思われる。

4) 17時間おきに200 mgを2回内服投与し, 2回目投与後90分時の母体血中濃度は2.56 mcg/ml, 第2回投与後17時間時では1.2 mcg/mlであつたが, 同時に於ける臍帯動脈および静脈血は共に1.1 mcg/mlで動・静脈の差はなく, 羊水中濃度は0.5 mcg/mlであつた。

5) 乳汁中分布は15時間おき200 mg内服投与し, 第2回投与直後より4時間おきの測定では0.31, 0.38, 次いで0.74 mcg/mlと最高に達し, 同様に半量の100 mgで検すると0.16, 0.27 mcg/mlで最高となり, 以下漸減し前者のはほぼ半量の分布を認めた。

長時間の観察では, 200 mg内服後16時間後から40時間後まで長く且つなだらかなカーブとして存在した。

6) 臨床的には感受性テストで感受性を認めたものはすべて効果を認めた。

なお副作用として投与量に関係なく空腹時投与例に悪心を訴えたものがあつたが, 放置して2~3時間で軽快し, そのあと食後投薬に切りかえてなんら認むべき副作用もなく経過した。

稿を了るにあたり Doxycycline の供試品ならびに純末の提供を受けた台糖ファイザー社に謝意を呈する。なお論文の一部は第16回日本化学療法学会総会に於いて発表した。

文 献

- 1) 川上保雄: Methylene blue を指示薬とする重層法に就いて。ペニシリン1 (7): 445, 1948
- 2) 小島, 多田, 川上, 鳥居: 重層法によるオーレオマイシンの定量法に就いて。ペニシリンその他抗生物質 3 (12): 786, 1950

LABORATORY AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

KENJI KUBOTA, SEIRAN MIURA, RYUTARO MOTOMURA
& TOSHIHIKO KODAMA

Department of Obstetrics and Gynecology,
Nagasaki University, School of Medicine

(Director: Prof. YASUSHI MITANI)

Fundamental and clinical experiments for gynecologic use of doxycycline were performed and the result summarized as follows:

- 1) The *in vitro* antibacterial activity of doxycycline was almost the same with that of tetracycline and DMCT against *E. coli* and *Staphylococcus* isolated from clinical materials.
- 2) Concentrations of doxycycline in the blood, amniotic fluid, umbilical blood and milk after the oral doses of 100 mg~200 mg doxycycline were examined. The results show that doxycycline has a prolonged action.
- 3) Clinical application were performed to 13 cases.
- 4) Doxycycline may be an excellent drug so far as the infections due to *Staphylococcus* are concerned.
- 5) Severe side effects were not noticed except nausea that some of patients experienced.