

Doxycycline の基礎的, 臨床的研究

西村洋司・河田幸道 宮村隆三 足立卓三 田原達雄 西浦常雄

東京大学医学部附属病院分院泌尿器科

緒 言

Doxycycline( $\alpha$ -6-Deoxy-5-oxytetracycline:DOTC) は Methacycline から合成された広範囲抗菌スペクトルを有する抗生物質であり, 従来の Tetracycline 系の薬剤と比較して, 1 回の経口投与によつて長時間にわたり有効な血中濃度を維持することが可能であり, また, 少量投与で十分な臨床効果を期待できることが本剤の特徴である。

基礎的研究

A. 抗菌力

尿路感染症から最近分離した *E. coli* 100 株, *Proteus* 20 株, *Rettingerella* 10 株および *Pseudomonas aeruginosa* 40 株について, DOTC の最小発育阻止濃度(MIC)を平板画線塗抹法(日本化学療法学会方式)によつて測定し, 同時に Tetracycline(TC)と Oxytetracycline(OTC)の MIC を比較検討した(第1図)。

1. *E. coli* に対する抗菌力

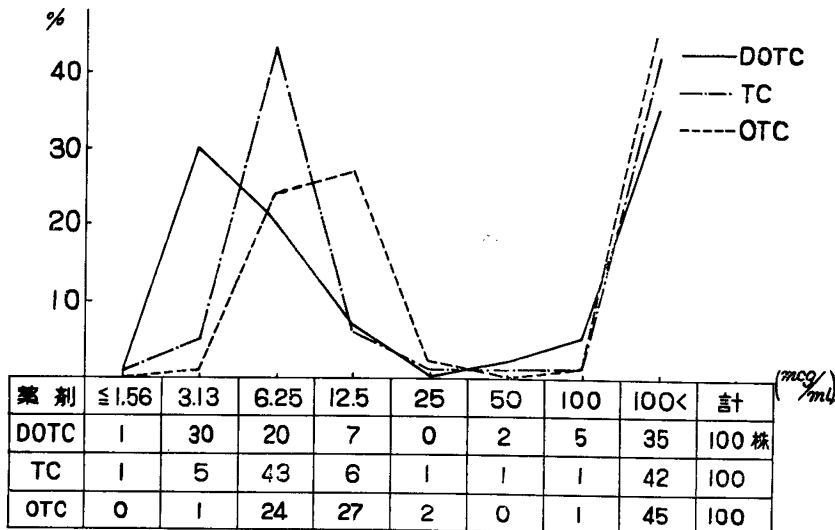
*E. coli* は DOTC, TC, OTC のいずれに対しても 2 峰性の感受性分布を示すが, 感受性群の peak は DOTC

で 3.12 mcg/ml, TC で 6.25 mcg/ml, OTC で 12.5 mcg/ml に認められ, 仮に 12.5 mcg/ml の薬剤濃度で発育阻止された菌株数は DOTC で 58%, TC で 55%, OTC で 52% である。一方, 100 mcg/ml 以上の耐性株はそれぞれ 35%, 42% および 45% であつて, 概して 3 種薬剤間の *E. coli* に対する抗菌力は DOTC>TC>OTC であると考えられる。

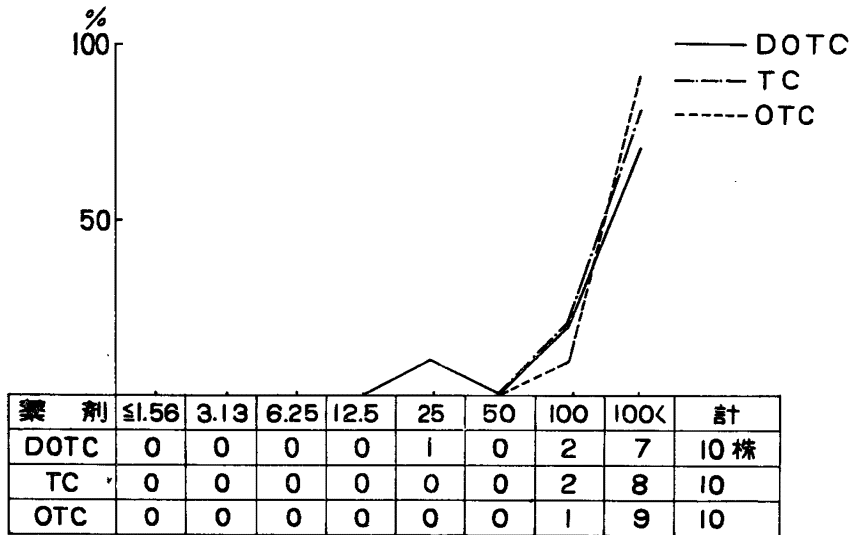
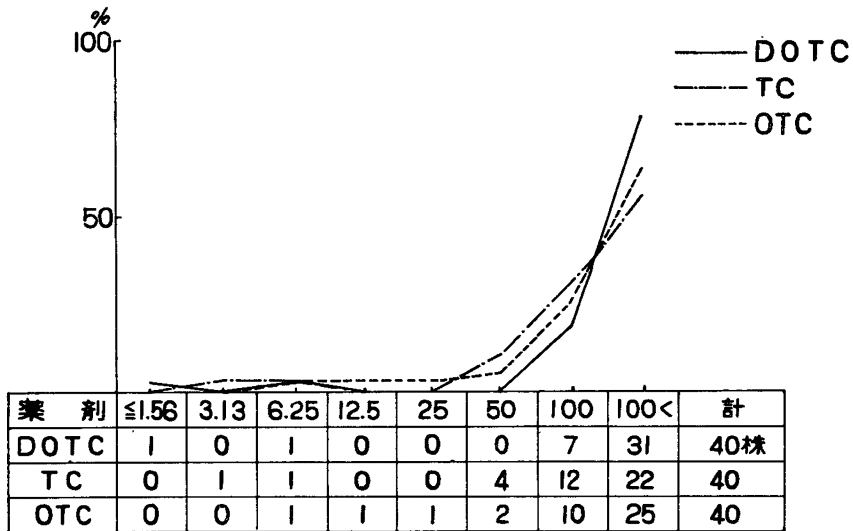
また, 個々の細菌に対するこの 3 種薬剤間の交叉耐性を見ると, 第 2 図の如く, DOTC と TC については, 両者共に同等な抗菌力を示したものは 56% であり, DOTC が TC よりも大きい抗菌力であつたものは 35% であつたことに対して, TC が DOTC より大きい抗菌力であつたものは 6% にすぎない。しかも両者間の抗菌力の差を薬剤稀釈段階でみると, DOTC が TC より大きい抗菌力を示した場合では, 1 段階だけ強いものが 30%, 2 段階であるものが 6%, 3 段階であるものが 2% であるが, 反対に TC が DOTC より大きい抗菌力を示した場合では, その差はすべて 1 段階に止まつた。

また, 第 3 図の如く, DOTC と OTC の抗菌力を比較すると, TC との比較の場合より更に抗菌力の差が明らかとなる。すなわち, 両者共に同等な抗菌力であつたも

第 1 図 尿由来大腸菌 100 株に対する DOTC, TC, OTC の抗菌力





第5図 Minimal inhibitory concentrations of DOTC, TC and OTC against urinary *Rettgerella*第6図 Minimal inhibitory concentrations of DOTC, TC and OTC against urinary *Pseudomonas aeruginosa***B. 吸収および尿中排泄**

泌尿器科疾患を有する成人2例について、DOTC 200 mg 1回空腹時経口投与による血中濃度および尿中排泄を、*Staph. aureus* 209 Pを検定菌として薄層カップ法によつて測定した。1例は総腎機能の正常例であり、他は腎機能障害例であつて、BUNが22 mg/dl、PSP 15分値が10%である。

第1表に示すように、腎機能正常例では、血中濃度のpeakは投与後6時間で1.6 mcg/mlであり、24時間後においても血中濃度は維持されている。また、72時間後

の尿中排泄量は44 mgであり、尿中回収率は24%であつた。一方、腎機能障害例では、血中濃度のpeakが投与後3時間で1.2 mcg/mlであり、24時間後も0.55 mcg/mlであつた。また、72時間の尿中排泄量は16.4 mgであり、尿中回収率は8.2%であつた。なお、僅か2例であるために確かとはいえないが、腎機能障害例では少なくとも尿中排泄量は減少しているといえよう。

**C. 腎組織内濃度**

泌尿器科疾患を有する成人8例について、DOTC 200 mgを1回空腹時に経口投与して、6時間後または12時

第1表 DOTC 200 mg 1 回経口投与の吸収および尿中排泄

症例	疾患名	腎機能		採取時間 (時間)							尿中 回収率
				1	3	6	12	24	48	72	
1 (T.K.)	左腎結石	BUN: 16mg/dl PSP(15'): 45%	血中濃度 mcg/ml	0.63	0.92	1.6	0.88	0.47	0	0	24%
			尿中濃度 mcg/ml	5.9	48.0	52.0	32.8	32.0	10.0	2.8	
			尿中排泄量 (mg)	0.2	3.8	8.2	9.6	12.8	10.3	2.5	
2 (M.S.)	残腎結核後 水腎症	BUN: 22mg/dl PSP(15'): 10%	血中濃度 mcg/ml	0.87	1.2	1.1	0.7	0.55	0	0	8.2%
			尿中濃度 mcg/ml	0.25	5.6	5.6	6.0	4.4	0.74	0.74	
			尿中排泄量 (mg)	0.05	1.7	1.7	4.8	5.3	1.5	1.3	

第2表 DOTC 200 mg 経口投与時の腎組織内濃度 (mcg/g)

症例	年令	性	疾患名	腎機能		血中濃度 (mcg/ml)		尿中濃度 (mcg/ml)		腎組織内濃度		濃度比
				総腎機能	被験腎機能	6時間	12時間	6時間	12時間	6時間	12時間	
1	47	♀	右腎杯憩室	正常	正常	3.5				16.7		4.8
2	48	♂	左腎結石	正常	正常	1.2				16.7		13.9
3	47	♂	右腎結石	正常	II度障害	2.0				11.2		5.6
4	39	♀	右萎縮腎	正常	III度障害	3.7				12.8		3.5
5	50	♀	左腎結核	正常	IV度障害	3.1		5.6		6.0		1.9
6	37	♂	左腎結核	正常	I度障害		2.0		7.2		9.2	4.6
7	60	♀	左水腎症	正常	II度障害		1.2				3.4	2.8
8	42	♀	左腎結核	正常	III度障害		3.8		46.0		7.5	2.0

間後における腎組織内濃度を血中濃度の測定の場合と同様な方法で測定した。症例の総腎機能はBUNとPSP 15分値によつて判定し、全例が正常であつた。また、被験腎の腎機能障害度は排泄性腎盂像所見によつて、I~IV度に分類した。すなわち、I度障害は3分像で造影剤の排泄遅延がみられるが、15分像では尿管まで充分造影されるもの、II度障害は3分像の造影遅延と15分像で腎盂のみが造影されるもの、III度障害は3分像の造影遅延と15分像で腎杯のみが造影されるものであり、IV度障害は15分像においても造影剤の排泄が認められないものである。

被験腎剔除時には血中濃度も同時に測定し、腎組織内濃度/血中濃度の比を求めた。

投与後6時間における腎組織内濃度は第2表にみられるように、5例について、6.0~16.7 mcg/g (平均12.7 mcg/g)であり、血中濃度との濃度比は1.9~13.9 (平均5.9)である。また、被験腎の腎機能障害度別に腎組織内濃度をみると、正常例(No. 1, 2)では2例共に16.7 mcg/g (濃度比: 4.8, 13.9)であるが、II~III度障害例(No. 3, 4)では11.2, 12.8 mcg/g (濃度比: 5.6, 3.5)であり、IV度障害例(No. 5)では6.0 mcg/g (濃度比: 1.9)である。

投与後12時間における腎組織内濃度は3例について、I度障害例(No. 6)では9.2 mcg/g (濃度比: 4.6)であり、II度障害例(No. 7, 8)では3.4, 7.5 mcg/g (濃度比: 2.8, 2.0)であり、12時間後においても血中濃度より明らかに高く、臨床効果が期待できる組織内濃度が維持されているといえよう。また、腎組織内濃度は正常例においてもつとも高く、腎機能障害度にしたがい低くなり、同時に、血中濃度に対する濃度比も小さくなる傾向がみとめられる。

## II. 臨床的研究

### 1. 臨床成績

女子の急性膀胱炎患者13例を対象とし、DOTCを初回200 mg 1日1回経口投与、維持量として100 mgを連続2日間経口投与し(総量400 mg)、投与後4日目に薬剤の効果判定を行なつた。

効果判定には、自覚症状は参考程度に止め、尿所見の推移に重点をおいた。すなわち、尿中の白血球数の消失または著減と細菌の消失したものを著効とし、尿中白血球数と細菌数の減少ないしいずれか一方が消失したものを有効、両者のいずれも不変ないし増悪のものを無効とした。

第3表 臨床成績

症例	年齢	投 与 前							投 与 後							臨床効果	副作用	
		症 状		尿 所 見			尿 培 養	症 状		尿 所 見			尿 培 養					
		頻尿	排尿痛	圧痛	蛋白	赤血球	白血球	細菌 菌数/ml	頻尿	排尿痛	圧痛	蛋白	赤血球	白血球	細菌 菌数/ml			
1	33	+	+	-	+	-	+	桿菌 <i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	+	嘔吐
2	58	++	+	-	+	3-5	+	桿菌 <i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	±	±	-	-	-	1-3	-	-	+	悪心
3	24	++	+	±	卅	+	+	桿菌 <i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	G(-) 桿菌 6×10 <sup>2</sup>	+	-
4	49	++	+	+	卅	+	+	桿菌 <i>E. coli</i> 7×10 <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	3-5	-	G(-) 桿菌 10 <sup>3</sup>	+	-
5	31	+	+	±	+	-	+	桿菌 <i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	+	±	-	±	-	5-10	-	-	+	悪心
6	26	++	+	+	+	7-8	+	桿菌 <i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	+	±	-	-	-	1-2	-	-	+	-
7	38	++	+	±	+	1-2	+	桿菌 <i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	±	±	-	-	1-2	6-10	-	-	+	-
8	42	+	+	+	+	1-2	5-3	-	<i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	+	-
9	47	+	+	+	+	-	+	桿菌 <i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	±	±	-	±	-	+	-	-	+	-
10	38	+	+	+	卅	+	+	桿菌 <i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	++	+	+	+	8-10	+	桿菌 <i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	
11	22	+	+	+	+	+	+	桿菌 <i>E. coli</i> >10 <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	1-2	-	-	+	-
12	36	+	±	-	+	+	卅	-	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup> <i>Kleb.</i> 10 <sup>4</sup>	-	±	-	+	3-5	10-20	桿菌 <i>Klebsiella</i> 10 <sup>4</sup>	+	-
13	28	++	+	+	+	10-20	卅	球菌 <i>Staph. epid.</i> >10 <sup>5</sup>	±	-	-	±	1-2	3-5	-	-	+	-

註) ++:著効, +:有効, -:無効

症例から分離された細菌は *E. coli* 12 株, *Klebsiella pneum.* 1 株, *Staph. epiderm.* 1 株であり, *E. coli* と *Klebsiella pneum.* が同時に分離された 1 症例がある (No. 12)。

臨床成績は第3表にみられるように, 著効8例, 有効4例, 無効1例である。

また, 分離菌種別の臨床成績は大腸菌による症例で著効7例, 有効4例, 無効1例であり, 混合感染症の1例では治療後もなお *Klebsiella* が分離された。

## 2. 副作用

投与中止例 および 対象外感染症投与例を含む 20 例について, 3 例に嘔吐, 2 例に悪心がみとめられ, これらはいずれも空腹時内服によつて起つたものである。

## 考 按

### 1. 抗菌力

*E. coli* に対する DOTC の MIC は, 三橋(1967)によると, *E. coli* 0-26 株に 1.6 mcg/ml, 0-111 株に 0.4 mcg/ml, K-12 株に 0.2 mcg/ml である。一方, 臨床分離株については GALAN (1967) が 191 株において, 感受性株が 34.9%, 耐性株が 30.3% であつたと報告している。また, 著者らが最近尿路感染症から分離したのもも同様な感受性分布であつて, 3.12 mcg/ml で発育阻止された感受性株は 31% であり, 100 mcg/ml 以上の耐性株は 35% であつた。

DOTC と TC または OTC の抗菌力を比較すると, DOTC と TC はほぼ同程度の抗菌力であるが, DOTC と OTC とでは前者が勝り, その差は薬剤稀釈段階で表現すると 1~2 段階にとどまると文献上報告されている。しかし, 著者らの成績によると, それらの抗菌力の順位は DOTC > TC > OTC であり, 交叉耐性試験の成績からも明らかであるように, DOTC と OTC の抗菌力の差は 5 段階に達するものもあつた。このように同じ TC 系の製剤であつても, 抗菌力に差が生ずるのは, それぞれ製剤における菌体細胞膜の透過性が異なることによるものと考えられる。

*Proteus mirabilis*, *Retzgerella* および *Pseudomonas aeruginosa* に対する DOTC の抗菌力は, 少数例であるので確かなことはいえないが, 従来の TC 系製剤の抗菌力との差はみとめられなかつた。

しかし, 概して耐性株が多いことは 3 薬剤ともに共通である。

### 2. 吸収および尿中排泄

FABRE (1960) によると, 成人 6 例で DOTC 200 mg 1 回経口投与における平均血中濃度は peak が 1 1/4 時間で, 薬剤濃度は 2.59 mcg/ml である。また, 24 時間値が 1.45 mcg/ml, 48 時間値が 0.45 mcg/ml, 72 時間値が 0.07 mcg/ml であり, 半減期は 25.7 ± 5.2 時間であるという。一方, OTC, TC および CTC 500 mg 1 回経口投与時の血中濃度についても測定し, これらの半減期は

9.2, 8.2, 5.6時間であるという。したがって、これらと比較すると DOTC はいわゆる long acting drug であり、24時間値はむしろ DOTC 200 mg 投与の方が明らかに高いことがわかる。

また、FABRE によると、尿中排泄量は TC, OTC と比較して明らかに低く、前者の24時間尿中排泄量が48%, 58%であるのに対して、DOTCは23%であり、このように尿中排泄量が少ないのは、本薬剤では尿中に排泄された薬剤の70%が尿細管から再吸収されることによると考えている。

自験例では、血中濃度の peak は3~6時間目であり、48時間後の血中にはすでに DOTC を検出出来なかつたが、48時間後で薬剤の尿中排泄が証明されていることから、なお生物学的測定の限界下で血中濃度は維持されているものと考えられる。

また、72時間の尿中排泄量は正常腎機能例では44 mg (回収率: 24%) であり、他の報告例とほぼ一致する値であるが、腎機能障害例では著明に減少し、僅か16.4 mg (回収率: 8.2%) であり、腎機能障害によつて尿中回収率が低くなるのがわかる。

### 3. 腎組織内濃度

DOTC は他の TC 系薬剤と比較して脂溶性が高いために、腸管からの吸収が良好であり、組織親和性が強いために病巣内濃度が高いといわれている。更に、腎では尿細管よりの薬剤の再吸収が良好であるので、総合的に腎組織内濃度は高くなることが推定される。著者らの成績はこのような考えを裏付けるものであり、投与後6時間の腎組織内濃度でも血中濃度より遙かに高く、16.7 mcg/ml に達するものが2例に認められた。

また、著者らは腎組織内濃度と腎臓出時の血中濃度との比を求めて、この濃度比は被験腎機能の障害度に従がい小さくなることを証明した。

その理由は腎血流量の減少と共に尿細管からの薬剤の再吸収能の減少によるものと考えられる。

### 4. 臨床成績

化学療法剤の効果については報告者によつてその判定規準が異なるために、これらの臨床成績を他の報告者の成績と比較することは困難である現状である。

急性膀胱炎の DOTC による治験報告例によると、7例について、著効が6例、有効が1例と報告されている。

自験例13例と同様に良好な成績であり、この成績は、主として尿中濃度の効果によるものであると考えられる。

副作用は637例の DOTC 100 mg および 200 mg 投与で5%であつて、悪心、下痢、および発疹が主なるものであつたと報告されている。また、自験例の20例では5例に悪心または嘔吐がみられ、前述の報告例の副作用発現頻度より高い成績であるが、この理由の大部分は空腹時投与によるものであり、食後投与によつて避けられるものとする。

## 結 語

1. DOTC の抗菌力を尿路感染症分離菌について測定し、また、同じ TC 系薬剤である TC および OTC の抗菌力と比較し、大腸菌に対する抗菌力の順位は DOTC > TC > OTC であつた。

2. 薬剤の吸収および尿中排泄について、腎機能の正常例と障害例について比較し、後者で尿中排泄量の減少がみられた。

3. 腎組織内濃度を測定し、腎臓出時の血中濃度との比を求め、これを被験腎機能別に比較すると、機能障害度に従がい濃度比は小さくなる。

4. 女子の急性膀胱炎患者13例に DOTC を経口投与し、1例の無効例を除いてすべて有効であつた。

5. *In vitro* および *In vivo* の成績から、DOTC は腸管からの吸収が容易であり、組織親和性が強いこと、尿細管からの再吸収が大であること、酸性環境で抗菌力が高いこと、および薬剤の菌体細胞膜の透過性が高いことなどの特性を有することが明らかとなつたので、本剤はとくに腎感染症に有効であろうと考える。

## 文 献

- 1) ENGLISH, A. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 122: 1107, 1966
- 2) FABRE, J.: Chemotherapie 11: 73, 1960
- 3) KUNIN, C. M., *et al.*: J. Clin. Invest. 38: 1950, 1959
- 4) VON WITTENAU, M. S., YEARY, R.: J. Pharm. & Exp. Ther. 140: 258, 1960
- 5) VON WITTENAU, M. S. & DELAHUNT, G. S.: J. Pharm. & Exp. Ther. 152: 164, 1965

## EXPERIMENTAL AND CLINICAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

YOJI NISHIMURA, YUKIMICHI KAWADA,

RYUZO MIYAMURA, TAKUZO ADACHI,

MICHIO TAWARA &amp; TSUNEO NISHIURA

Department of Urology, Branch Hospital of the University of Tokyo

(Director : TSUNEO NISHIURA)

Antibacterial activity of doxycycline against 170 gram-negative urinary tract pathogens was tested by the plate dilution method and compared to that of tetracycline and oxytetracycline.

Serum level and urinary excretion after a single oral dose of 200 mg were measured, and the urinary excretion decreased in a case with impaired renal function.

And the ratio of the renal tissue level to serum level decreased according to degrees of impaired renal function.

Clinical responses of doxycycline on 13 females with acute cystitis were reported, resulting that excellent response was seen in 8 cases, good in 4 cases and non effective in 1 case.