

Doxycycline hydrochloride の臨床的研究

部長 生亀芳雄 工藤三郎 笈 龍二 小川秀彌

関東通信病院泌尿器科

はじめに

Doxycycline hydrochloride (DOTC), すなわち Vibramycin は Pfizer 研究所において, メタサイクリンから合成された新しい広領域抗生物質である。

従来のテトラサイクリン系のものとくらべていろいろの特性があるが, 少量の投与によつて高い血中濃度がえられることがもつとも特徴的である。

以下, 我々の所でおこなつた 2, 3 の基礎的実験ならびに臨床成績についてのべる。

血中濃度

Bacillus cereus を使用し, カップ法に準じて血中濃度の測定をおこなつた。

1) DOTC 200 mg 経口投与時の血中濃度

図 1 は 1 回に DOTC 200 mg を 3 例に経口投与したさいの血中濃度の平均値をしめたものである。

投与後 2 時間で 2.1 mcg/ml, 4 時間では 2.60 mcg/ml となり, 24 時間では 0.84 mcg/ml であつた。

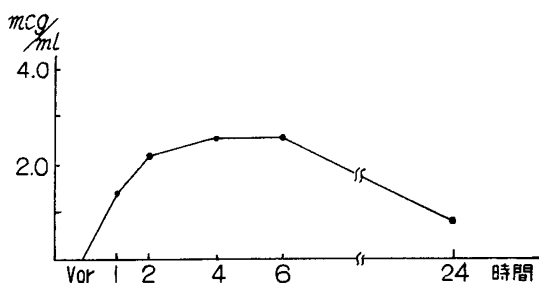
2) DOTC 200 mg と TC 1,000 mg 経口投与時の血中濃度の比較

図 2 は 健康成人 2 名に嚴重な食事制限下に, DOTC 200 mg と TC 1,000 mg を経口投与し, cross over したさいの血中濃度を比較したものである。

DOTC は 2 時間でそれぞれ 6.0, 4.5 mcg/ml と上述の平均値より高い値をしめている。TC においては 2 時間で 4.5, 1.7 mcg/ml という値である。

DOTC 200 mg 経口投与の方が TC 1,000 mg 投与

図 1 DOTC 200 mg 経口投与時の血中濃度 (3 例平均)



時より 1, 2 時間における血中濃度は高いが, 4 時間ではそれほどの差異を認めなかつた。

尿中排泄量

1) DOTC 200 mg 経口投与時の尿中排泄量

図 3 は 5 例に DOTC 200 mg を経口投与したさいの尿中排泄量の平均値をしめたものである。

投与後 2 時間までの排泄量は平均 2.95 mg で, 24 時間後では 8.75 mg である。その回収率は高いもので約 10 % であつた。

2) DOTC 200 mg と TC 1,000 mg を経口投与時の尿中排泄量の比較

図 2 血中濃度

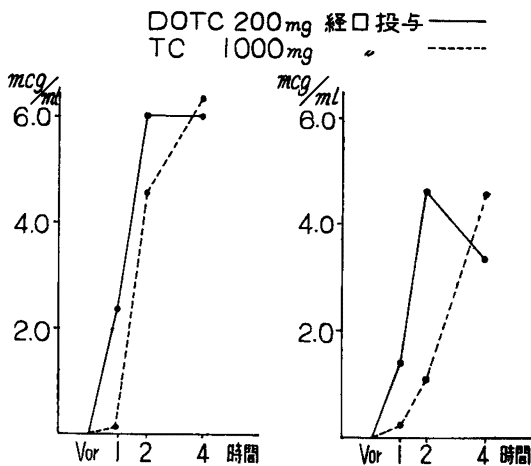


図 3 DOTC 200 mg 経口投与時の尿中排泄量 (5 例平均)

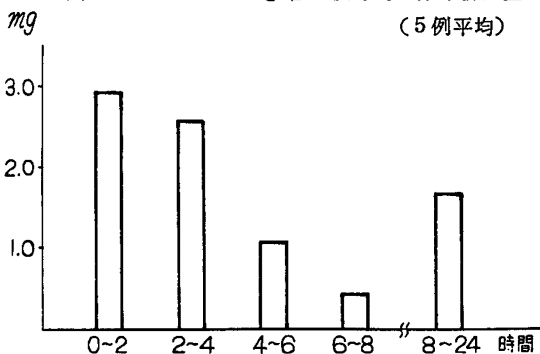


表1 臨床成績

性別	年齢	診断	起炎菌	TC感受性	自覚症状	尿・分泌物所見	細菌		TTC反応	投与日数	副作用	効果
							検鏡	培養				
女	67	急性膀胱炎	大腸菌	卅	-	±	-	-	-	3日	悪心・嘔吐	+
"	37	"	"	卅	-	±	-	-	-	3	-	+
"	33	"	"	卅	-	-	-	-	-	3	-	卅
"	74	"	"	卅	-	-	-	-	-	3	-	卅
"	32	"	"	卅	-	-	-	-	-	3	-	卅
"	60	"	"	卅	-	-	-	-	-	3	-	卅
"	52	"	"	卅	-	-	-	-	-	3	-	卅
"	27	"	"	-	-	-	-	-	-	3	-	卅
"	68	"	"	卅	-	-	-	-	-	3	-	卅
"	26	"	"	卅	-	-	-	-	-	3	-	卅
"	38	"	"	卅	-	-	-	-	-	3	-	卅
男	38	急性腎盂腎炎	"	卅	-	-	-	-	-	6	食思不振	卅
"	53	"	"	卅	-	-	-	-	-	4	-	卅
"	22	急性尿道炎 急性副睾丸炎	ブドウ球菌	卅	-	-	-	-	-	3	-	卅
女	35	急性膀胱炎	エンテロ エバク	卅	-	-	-	-	-	3	-	卅
"	24	"	変形菌	+	-	-	-	+	+	6	胃部不快感	+
"	66	膀胱憩室炎	"	+	±	+	+	+	+	3	-	-
"	57	膀胱頸部硬化症	緑膿菌	+	-	-	-	+	+	3	-	+
"	59	感染性嚢胞腎	"	+	±	+	+	+	+	4	-	-
男	69	急性副睾丸炎	△	△	±	△	△	△	△	5	-	+

- 単純な感染症 17例
 - 著効 13例 76.5%
 - 有効 4 23.5%
 - 無効 0
- 複雑な感染症 3例
 - 著効 0
 - 有効 1
 - 無効 2
- 変形菌，緑膿菌は消失せず
- 副作用の発現率 15% (Hb, R, W, BUN, Na, Cl, K, Thymol 全例正常)

図4 尿中排泄量

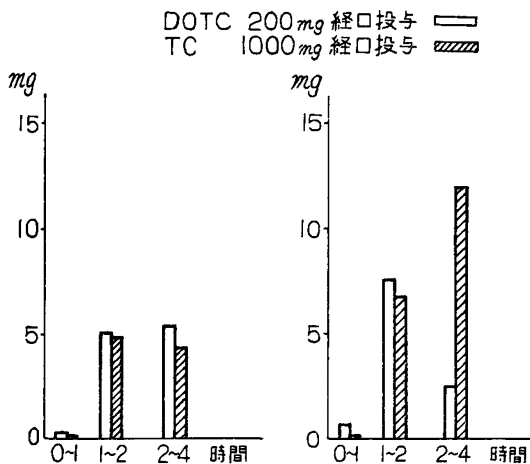


図4はさきほどのべた cross over した2例について、それぞれ尿中排泄量を比較したものである。

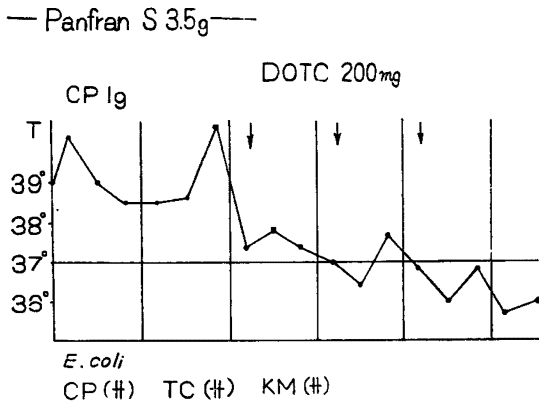
尿量などの影響によつて DOTC 200mg 経口投与の場合の方が、TC 1,000mg 経口投与時に比べて尿中排泄量が幾分高いような傾向がみられる。しかし例えば投与後1時間から2時間までの間の尿中濃度と比較すると、DOTC ではそれぞれ 1.5, 1.25 mcg/ml, TC では 3.1, 5.0 mcg/ml と TC の方が DOTC より 2~4 倍の尿中濃度であつた。

臨床成績

表1は DOTC を使用した20例の成績をまとめたものである。

疾患のうちわけは単純な感染症が、急性腎盂腎炎 2、

図5 急性腎盂腎炎 (53歳 ♂)



急性膀胱炎 13, 急性副睪丸炎 2 例の 17 例である。尿通過障害などを伴う複雑な感染症は、感染性嚢胞腎、膀胱憩室炎、膀胱頸部硬化症などが各 1 例である。

自覚症状、尿 (尿道分泌物) 所見、細菌所見、T.T.C. 反応などが、全く正常あるいは陰性化したものを著効 (+), これらのものの一部が正常あるいは陰性化したものを有効 (+), 全部が不変のものを無効 (-) とした。

著効をしめしたのものをもつて有効率を出してみると、単純な感染症においては 17 例のうち 13 例が著効で、その有効率は 76.5% である。

複雑な感染症では当然のことながら著効例はなく、有効なものも 1 例みられたのみである。

菌種別の成績では変形菌、緑膿菌などは消失しなかった。

副作用は胃腸障害を訴えたものが 3 例で、その発現率は 15% である。

なお、血色素量、赤血球数、白血球数などの血液所見、尿素窒素、Na, Cl, K, チモール混濁反応などの血液化学所見はいずれも投与前と後に異常な変動はみとめられなかった。

図 5 は急性腎盂腎炎に DOTC を使用して、著効をみとめた 1 例をしめしたものである。

下熱をみとめると同時に尿所見は正常化し、大腸菌も陰性となった。

ま と め

DOTC の血中濃度、尿中排泄量、またその TC との比較検討をおこなった。

臨床成績はその有効率は 76.5% で、副作用の発現率は 15% であつた。

本剤ははじめにのべたような特性を有し、臨床的にも有効な抗生物質といいうる。

参 考 文 献

- 1) J. FABRE, *et al.*: *Chemotherapia* 11: 73, 1966
- 2) HIRSCH, H. A. & FINLAND, M.: *New England J. Med.* 260: 1099, 1959
- 3) SCHACH VON WITTENAU, M. & YEARY, R.: *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 140: 258, 1963
- 4) ビブラマイシン参考資料: ビブラマイシン血中濃度測定法。台糖ファイザー社, 1967

A CLINICAL STUDY ON DOXYCYCLINE HYDROCHLORIDE

YOSHIO IKI, SABURO KUDO, RYUJI KAKEI
& HIDEYA OGAWA

Department of Urology, Kanto Teishin Hospital

1) The peaks of serum level of doxycycline hydrochloride in normal subjects after oral administration of 200 mg were between 4.5 and 6.0 mcg/ml, and those of tetracycline in normal subjects after oral administration of 1,000 mg were between 1.7 and 4.5 mcg/ml.

2) The urinary concentrations of doxycycline hydrochloride in normal subjects after administration of 200 mg were between 1.25 and 1.5 mcg/ml, and those of tetracycline in normal subjects after administration of 1,000 mg were between 3.1 and 5.0 mcg/ml.

3) Effective results were obtained in 76.5% of simple urinary infections.

4) No significant side effect was observed, but nausea, vomiting and loss of appetite were observed in 3 out of 20 cases.