

泌尿器科領域における Doxycycline の応用

石神襄次・原 信二・福田泰久・速見晴朗

神戸大学医学部泌尿器科

Doxycycline (以下 DOTC) は Oxytetracycline より合成されたもので、従来の TC に比し次のような特徴を有している。

1. 1日1回少量投与で治療効果を期待できる。
2. グラム陽性菌、特にブ球菌に対して強力な作用を有する。

3. 吸収が良く、且つ速やかで、組織内濃度が高い。

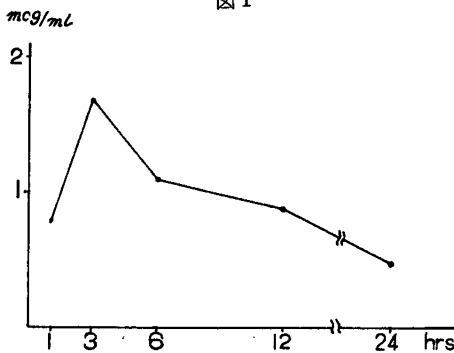
私達はこの新しい抗生物質である DOTC を諸種の尿路感染症に使用し、その臨床効果を観察すると共に、経口投与時の血中濃度を測定し、また併せて尿路より分離したブ球菌、大腸菌に対する抗菌力をも検索したので報告する。

I. 血中濃度

腎機能に異常を認めない健康成人 4 例に 1 回 200 mg の DOTC を内服させ、1, 3, 6, 12, 24 時間後の血中濃度を測定した。測定方法は鳥居・川上氏による重層法を用い、検定菌として PCI 219 株を使用した。測定結

表 1 DOTC 200 mg 1 回経口投与後の血中濃度

時間 症例	1	3	6	12	24
1	0.89	2.65	1.42	1.17	0.41
2	0.48	0.92	0.90	0.68	0.12
3	0.91	1.46	0.95	0.82	0.68
4	0.67	1.67	1.13	0.84	0.62
平均	0.76	1.68	1.10	0.88	0.46



果は表 1, 図 1 に示す。

投与後のピークは 3 時間後にあり、その後徐々に減少し、24 時間後においてもなお、有効血中濃度の値を示した。すなわち平均値は 3 時間値 1.68 mcg/ml, 6 時間値 1.10 mcg/ml, 24 時間値 0.46 mcg/ml を示した。

II. 尿中排泄

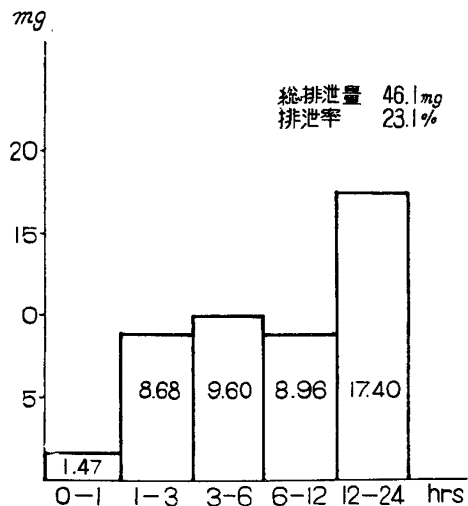
血中濃度測定症例の No. 1, No. 2, No. 3 について尿中排泄を検討した。測定結果は図 2, 図 3, 図 4 に示す。200 mg 投与群の総排泄量は, No. 1 は 46.1 mg, No. 2 は 84.0 mg, No. 3 は 64.53 mg で、総排泄率は No. 1 は 23.1%, No. 2 は 42.0%, No. 3 は 32.3% であった。

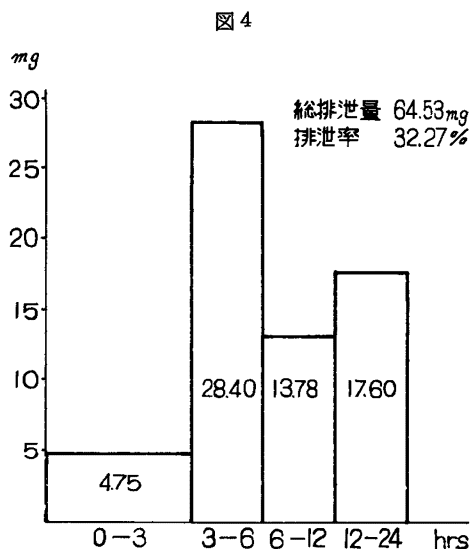
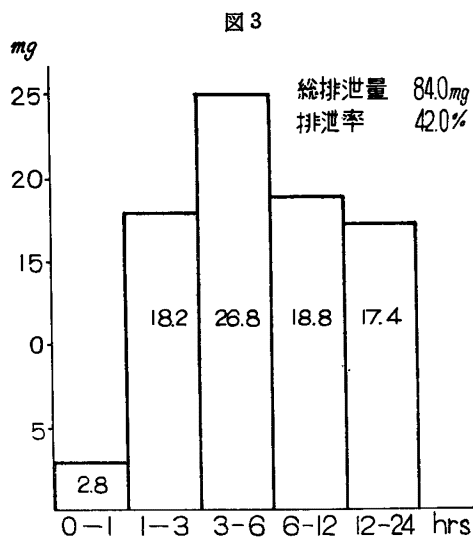
III. 抗菌力

尿路より分離したブ球菌の DOTC と TC に対する感受性を、平板寒天による希釈法にて比較検討した。結果は表 2 に示す。

感受性ピークは TC では 100 mcg/ml, 25 mcg/ml, 6.25~1.56 mcg/ml に 3 峰性の分布を、DOTC は 100 mcg/ml, 3.12~0.78 mcg/ml に 2 峰性の分布を示した。DOTC と TC の感受性相関は図 5 のごとくで、両者に

図 2 DOTC 200 mg 内服投与時の尿中排泄





相関々係が見られた。しかし個々の菌株について両者の抗菌力を見ると、DOTCの抗菌力はTCのそれと較べて2~4倍の抗菌力を示した。

一方、大腸菌においては表3に示す如く、感受性ピークはTCでは100 mcg/mlと12.5~3.12 mcg/mlに、DOTCでは100~50 mcg/mlと12.5~3.12 mcg/mlとともに2峰性の分布を示した。

DOTCとTCとの感受性相関は図6に示す。ブ球菌同様、両者に相関々係が見られた。個々の菌株について両者の抗菌力を見ると、DOTCの抗菌力はTCのそれに較べて、同程度か或いは倍の抗菌力を示した。

IV. 臨床使用成績

本学泌尿器科を訪れた外来患者を対象とした。投与量

表2. ブ球菌に対する TC, DOTC の 最小発育阻止濃度

	株数	最小発育阻止濃度 mcg/ml							
		≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78
TC	15	4	0	3	0	2	4	2	0
DOTC	15	3	1	0	0	0	3	3	5

図5 ブ球菌に対する DOTC, TC の感受性相関

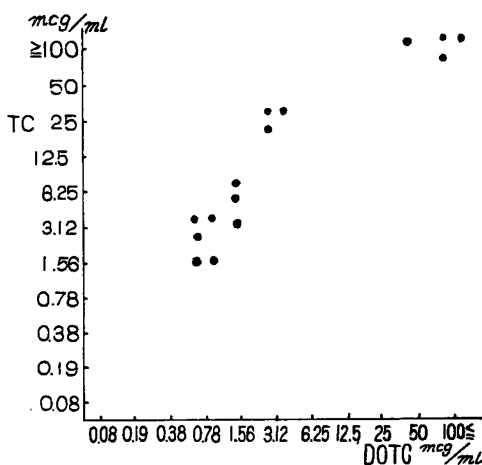


表3 大腸菌に対する TC, DOTC の 最小発育阻止濃度

	株数	最小発育阻止濃度 mcg/ml							
		≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78
TC	15	6	1	1	2	4	1	0	0
DOTC	15	4	3	0	2	4	1	1	0

図6 大腸菌に対する DOTC, TC の感受性相関

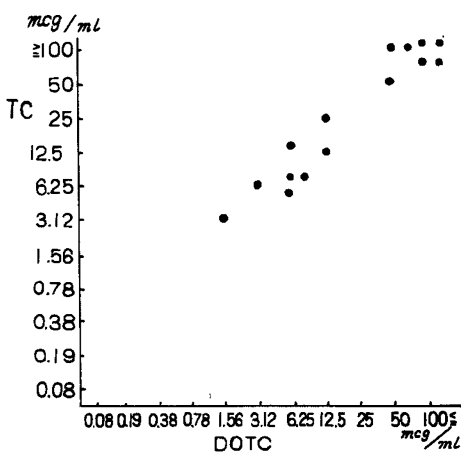


表4 DOTC の尿路感染症に対する臨床効果

No.	症例	年齢	性	疾患名	起 因 菌	投与量 (錠×日)	経 過		効果	副作用
							症状消失 日数	菌消 失日数		
1	M. T.	39	♀	急性膀胱炎	ブ 球 菌	3×1 2×5	3×1 2×5	3	+	—
2	I. T.	43	♂	急性出血性膀胱炎	ブ 球 菌	3×1 2×6	3	4	+	—
3	A. K.	36	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	3×1 2×3	症状不変		—	胃 部 不快感
4	Y. T.	30	♂	急性出血性膀胱炎	肺 桿 菌	3×1 2×4	症状不変		—	—
5	Y. O.	36	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	3×1 2×6	3	4	+	—
6	K. K.	39	♀	急性出血性膀胱炎	ブ 球 菌	3×1 2×5	3	4	+	—
7	Y. S.	45	♀	急性膀胱炎	大 腸 菌	3×1 2×4	2	4	+	—
8	O. H.	49	♀	急性膀胱炎	変 形 菌	3×1 2×5	症状不変		—	—
9	S. T.	74	♂	亜急性膀胱炎 前立腺結石	連鎖球菌	3×1 2×10	2	—	+	—
10	H. Y.	42	♀	亜急性膀胱炎	大 腸 菌	3×1 2×13	症状不変		—	—
11	R. K.	24	♀	慢性膀胱炎	大 腸 菌	3×1 2×7	症状不変		—	—
12	T. M.	44	♀	慢性膀胱炎	大 腸 菌	3×1 2×10	4	5	+	—
13	K. Y.	49	♂	膀胱結石 慢性膀胱炎	大 腸 菌	3×1 2×9	3	4	+	—
14	M. I.	63	♀	慢性膀胱炎	変 形 菌	3×1 2×6	6	—	+	胃 部 不快感
15	T. M.	72	♂	前立腺肥大症 慢性膀胱炎	肺 桿 菌	3×1 2×9	症状不変		—	—
16	T. M.	18	♂	淋菌性尿道炎	淋 菌	3×1 2×10	3	7	+	—
17	K. K.	24	♂	淋菌性尿道炎	淋 菌	3×1 2×7	2	6	+	胃 部 不快感
18	Y. O.	27	♂	淋菌性尿道炎	淋 菌	3×1 2×10	5	—	+	—
19	N. Y.	31	♂	淋菌性尿道炎	淋 菌	3×1 2×5	症状不変		—	—
20	O. Y.	29	♂	慢性尿道炎	変 形 菌 ブ 球 菌	3×1 2×9	症状不変		—	—
21	K. N.	35	♂	慢性前立腺炎	ブ 球 菌	3×1 2×11	10	4	+	—
22	S. I.	32	♂	慢性前立腺炎	ブ 球 菌 連鎖球菌	3×1 2×13	症状不変		—	—
23	A. T.	29	♂	慢性前立腺炎	ブ 球 菌 連鎖球菌	3×1 2×13	10	—	+	—
24	T. Y.	27	♂	出血性精囊腺炎	ブ 球 菌	3×1 2×13	8	8	+	—

は初日初回 200 mg 次いで 100 mg, 2 日目より 1 日 200 mg, 1 日朝夕 2 回分服投与した。投与日数は最低 4 日, 最高 14 日使用した。

効果の判定は次の基準にしたがつた。

著効: 自覚症状および尿中菌の消失したもの

有効: 自覚症状および尿中菌の消失のいずれかを認めたもの

無効: 自覚的および他覚的所見の改善し得ないもの

表5 DOTC の疾患別治療効果

疾患名	症例数	著効	有効	無効
急性膀胱炎	8	5	0	3
亜急性膀胱炎	2	0	1	1
慢性膀胱炎	5	2	1	2
淋菌性尿道炎	4	2	1	1
慢性尿道炎	1	0	0	1
慢性前立腺炎	3	1	1	1
出血性精囊腺炎	1	1	0	0
計	24	11	4	9

表6 DOTC の菌別治療効果

菌種	症例数	菌消失を認め たもの	菌消失を認めな かつたもの
大腸菌	7	4	3
ブドウ球菌	8	5	3
変形菌	3	0	3
肺桿菌	2	0	2
連鎖球菌	3	0	3
淋菌	4	2	2
計	27	11	16

臨床使用成績は表4に示す。

結果は24例の尿路感染症に使用し、著効11例、有効4例、無効9例、有効率62.5%の成績を得た。

疾患別治療効果は表5に示す如く、急性膀胱炎などの急性疾患には著効を示したものがかなり認められたが、一方、少数例であるが各種抗生剤の治療を受け無効であった慢性膀胱炎、慢性尿道炎、非淋菌性尿道炎などの慢性疾患にも著効例を示したものが認められたことは、慢性尿路感染症にも一応使用しうる有効な抗生物質と考える。

また淋疾に対しても4例であるが、2例に著効、1例に有効、1例に無効という成績を得たことは、PC耐性の淋疾が認められる最近において、PC系抗生物質に代わる新しい抗生物質とも考えられる。

起因菌別治療効果は表6に示す。

ブドウ球菌、淋菌に対しては菌の消失を認めたものが多かったが、大腸菌、肺桿菌、変形菌などのグラム陰性桿菌に対しては菌の消失を認めたものは少なかった。

V. 副作用

24例中3例に胃部膨満感を認めたが、投与を中止するほど重篤なものではなかった。

VI. 考 按

新しいDOTCは従来のTCと較べると、1) 1日1回少量投与で治療効果が期待出来る。2) 吸収が良く、且つ速い。3) 組織内濃度が高い、など多くの利点を有する抗生物質であり、既に外国においては、DOTCの抗菌力、吸収、臨床使用成績が数多く報告されている。

尿路感染症に対する治療成績はPfizer社が集計し、報告している。それによると、急性腎盂腎炎、急性膀胱炎、急性淋菌性尿道炎などの急性尿路感染症134例に使用し、著効119例、有効4例、無効8例、評価不可能3例、有効率99.0%の優秀なる成績を報告している。また慢性腎盂腎炎、慢性前立腺炎などの慢性疾患84例に使用し、著効16例、有効4例、無効10例、評価不可能54例、有効率66.6%の成績を報告している。

特に注目すべきは110例の淋菌性尿道炎に対して、種々の投与方法により(100mg 1日2回、250mg 1日1回、その他)治療を行ない、著効104例、無効6例、有効率94.5%の報告である。

我々の治療成績は24例の尿路感染症に使用し、著効11例、有効4例、無効9例、有効率62.5%の成績を得た。

淋菌性尿道炎に対しては4例と少数例であるが、著効2例、有効1例、無効1例とほぼ満足すべき結果を得たことは、PC耐性の出来つつある淋疾の治療に、PC系剤に代るべき新しい抗生物質と考える。

血中濃度、尿中排泄に関してはDr. FABRE, Dr. BURGIOの報告があるが、我々とほぼ一致している。

抗菌作用に関してはDr. GALANが詳細な報告を行なっている。Staph. aureus に対しては70.3%の感受性をE. coli に対しては15.6%の感受性を、N. gonorrhoeae に対しては100%の感受性を報告している。我々の感受性試験では、ブドウ球菌に対しては15株中11株、73.3%、E. coli に対しては15株中2株、13.3%の感受性株を得た。N. gonorrhoeae に対しては抗菌力を検索しなかつたため不明であるが、臨床効果から見るとやはり感受性株が多数認められると考えられる。

副作用に関してはPfizerの報告がある。胃腸障害、嘔気はそのほとんどであるが、我々の成績でも、3例に胃部不快感を訴えたものがあつた。またDOTCの副作用の1つとして光線過敏症を報告しているが、我々は1例も経験しなかつた。

VII. 結 語

DOTC に対し基礎的、臨床的検討を加え、次の如き

結果を得た。

1) 各種尿路感染症より分離したブ球菌, 大腸菌の DOTC 感受性は, ブ球菌では 100 mcg/ml と 3.12~0.78 mcg/ml にピークが認められ, 従来の TC に比して 2~4 倍抗菌力が良い結果を得た。

大腸菌では従来の TC と同様の感受性分布を示した。

2) 血中濃度, 尿中排泄

200 mg 1 回投与の血中濃度のピークは 3 時間後にあり, その値は 16.8 mcg/ml を示し, その後漸次減少し, 24 時間後においてもなお, 有効血中濃度を示した。尿中排泄率は 20~40% と従来の TC と比較し, かなりの

排泄率を示した。

3) 臨床使用成績

尿路感染症 24 例に使用し, 著効 11 例, 有効 4 例, 無効 9 例, 有効率 62.5% の成績を得た。

4) 副作用

24 例中, 3 例に胃部膨満感を認めた。

文 献

- 1) J. FABRE: Chemotherapia Sept. 1966
- 2) Vibramycin (Doxycycline) 参考資料集

APPLICATION OF DOXYCYCLINE IN URINARY TRACT INFECTIONS

JOJI ISHIGAMI, SHINJI HARA, YASUHISA FUKUDA
& SEIRO HAYAMI

Department of Urology, Kobe University School of Medicine

Basic and clinical studies with DOTC gave the following results:

1) Against *staphylococci* isolated from urinary tract infection, there were 2 peaks in their sensitivity distribution curve to DOTC at 100 and 3.12~0.78 mcg/ml, indicating about 2~4 times higher sensitivity of these strains to DOTC than to TC. *E. coli* showed similar sensitivity to DOTC as TC.

2) Blood level and urinary excretion of DOTC:

The maximum blood level after a single administration of 200 mg of DOTC was 1.68 mcg/ml at 3 hours after which the blood concentration decreased gradually, but still remained above the effective level even at 24 hours after its administration. The urinary excretion of DOTC was 20 to 40%, being fairly high as compared with TC.

3) Clinical observation:

DOTC was administered to 24 patients with urinary tract infections. It was markedly effective in 11 cases, effective in 4, and without effect in 9, the effective rate being 62.5%.

4) Side effects:

Three cases among 24 complained of unpleasant feeling in stomach.