

## 尿路感染症に於ける Doxycycline の使用経験

岡元 健一郎 角田 和之

鹿児島大学泌尿器科学教室  
(主任：岡元健一郎教授)

### I. はじめに

Pfizer 社より開発された Doxycycline (以下 DOTC と略す) は欧米では今までの TC 系剤より優れた成績が報告されている。DOTC は Methacycline より合成されたものである。従来の TC 系剤と異なり, DOTC の特徴は 1 日 100~200 mg の少量投与で臨床的にも細菌学的にも TC と匹敵するということで, 本剤について基礎的, 臨床的に検索したので報告する。

### II. 抗菌力

使用した菌株は保存菌 7 株と膀胱炎患者より分離された 41 株で, DOTC と TC の MIC を寒天平板稀釈法で, 37°C, 24 時間培養して測定比較した。培地は Heart infusion agar (栄研) を使用した<sup>1)</sup>。

まず, 保存菌 7 株, *E. coli* B, *E. coli* O-111, *E. coli* O-26, *Staphylococcus* 209-P, *Proteus* OXK, *Proteus* OX-2, *Pseudomonas aeruginosa* について検討した。結果は表 1 (a) のごとくである。*E. coli* O-26 は TC のほうが DOTC より感受性が高かつた以外は 6 株とも TC より DOTC のほうが 2~3 段階感受性が高かつた。保存菌 7 株の DOTC の MIC は *E. coli* B 1.56 mcg/ml, *E. coli* O-111 6.25 mcg/ml, *E. coli* O-26 25 mcg/ml, *Proteus* OXK 6.25 mcg/ml, *Proteus* OX2 12.5 mcg/ml, *Pseudomonas aeruginosa* 50 mcg/ml であつた。特に *Staphylococcus* 209-P は 0.39 mcg/ml で, 強い抗菌力を示した。

次に病巣菌 41 株の感受性分布は表 1 (b) のごとくで, *E. coli* 17 株中 11 株は DOTC と TC はそれぞれ 100< mcg/ml で, 5 株は DOTC 100 mcg/ml, TC 100< mcg/ml, 1 株は DOTC 25 mcg/ml, TC 50 mcg/ml であつた。*Pseudomonas* 12 株中 11 株は DOTC, TC はそれぞれ 100< mcg/ml, 1 株のみ DOTC 100 mcg/ml, TC 100< mcg/ml, *Proteus* 7 株は DOTC, TC はすべて 100< mcg/ml, *Klebsiella* 2 株中 1 株は DOTC, TC は 100 mcg/ml で残りの 1 株と *Paracoli*, *Alcaligenes faecalis*, *Staphylococcus aureus* のそれ

ぞれ 1 株の DOTC, TC は 100< mcg/ml であつた。その結果, DOTC が TC より一部の株に 1 段階ほど低値を示した他は, ほとんど同値であつた。

### III. 血中濃度

健康成人に DOTC を 1 回経口投与し, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 時間後に採血し, *Bacillus cereus* (IFO3001) を試験菌として, 鳥居・川上重層法により測定した。

表 1 各種菌株に対する TC, DOTC の MIC (mcg/ml)

#### a) 保存菌

菌 株	最小発育阻止濃度	
	TC	DOTC
<i>E. coli</i> B	6.25	1.56
<i>E. coli</i> O-111	25	6.25
<i>E. coli</i> O-26	12.5	25
<i>Staphylococcus</i> 209-P	1.56	0.39
<i>Proteus</i> OXK	25	6.25
<i>Proteus</i> OX2	100<	12.5
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100<	50

#### b) 病巣菌

菌 株	最小発育阻止濃度		株数
	TC	DOTC	
<i>E. coli</i> 17 株	50	25	1
	100<	100	5
	100<	100<	11
<i>Pseudomonas</i> 12 株	100<	100	1
	100<	100<	11
<i>Proteus</i> 7 株	100<	100<	7
<i>Klebsiella</i> 2 株	100	100	1
	100<	100<	1
<i>Paracoli</i>	100<	100<	1
<i>Alcaligenes faecalis</i>	100<	100<	1
<i>Staphylococcus aureus</i>	100<	100<	1

(寒天平板法 24 時間)

図1 DOTC 200 mg 1回経口投与による血中濃度 (2例平均)

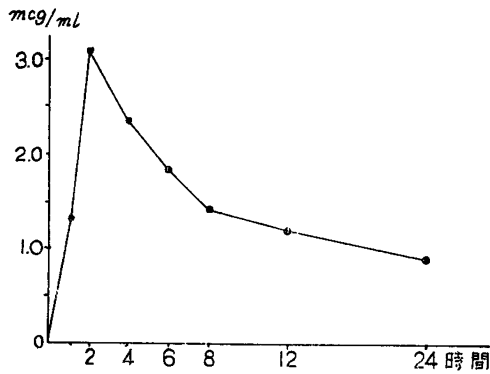


表2 DOTC 200 mg 1回経口投与による血中濃度

症例	年齢	性別	DOTC 血中濃度 (mcg/ml)						
			1時間	2	4	6	8	12	24
1	21	♀	2.15	3.4	2.8	2.2	1.9	1.7	1.0
2	33	♂	0.5	2.8	1.7	1.4	0.8	0.7	0.6
平均	—	—	1.3	3.1	2.3	1.8	1.4	1.2	0.8

図2 DOTC 100 mg 1回経口投与による血中濃度 (2例平均)

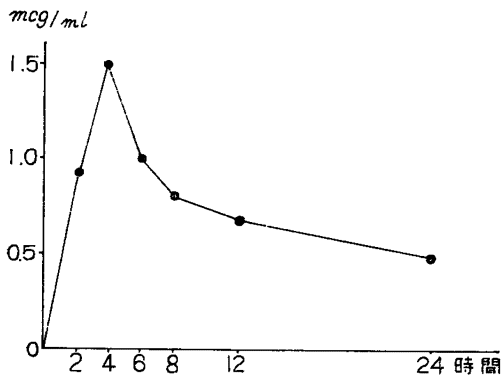


表3 DOTC 100 mg 1回経口投与による血中濃度

症例	年齢	性別	DOTC 血中濃度 (mcg/ml)					
			2時間	4	6	8	12	24
1	29	♂	0.5	1.8	—	0.8	0.4	0.3
2	25	♀	1.25	1.2	1.0	—	0.92	0.7
平均	—	—	0.88	1.5	1.0	0.8	0.66	0.5

1) DOTC 200 mg: 健康成人2例  
測定結果は図1, 表2に示すごとく2例の平均は2時

図3 DOTC 200 mg 1回経口投与による尿中濃度 (2例平均)

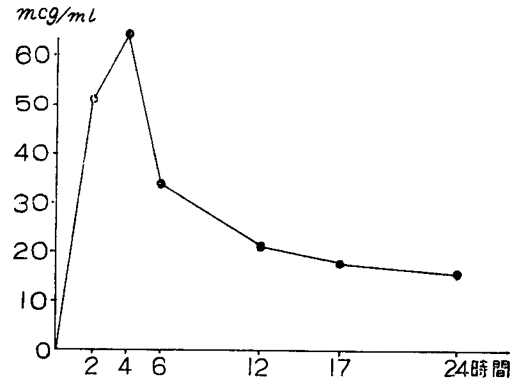


表4 DOTC 200 mg 1回経口投与による尿中濃度

症例	年齢	性別	DOTC 尿中濃度 (mcg/ml)						回収率 (%)
			2時間	4	6	12	17	24	
1	28	♂	22.3	82	49	24	17	16	20.1
2	54	♂	78.6	49	19	18	16.5	16	—
平均	—	—	50.5	65.5	34	21	16.8	16	—

図4 DOTC 100 mg 1回経口投与による尿中濃度 (3例平均)

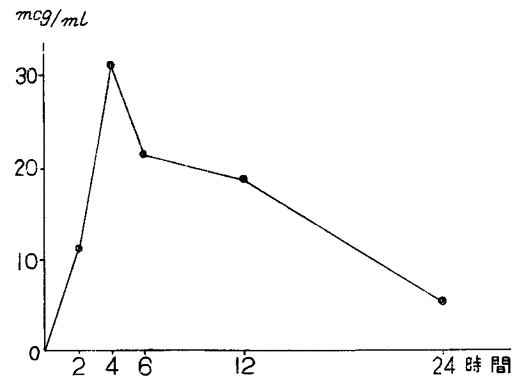


表5 DOTC 100 mg 1回経口投与による尿中濃度

症例	年齢	性別	DOTC 尿中濃度 (mcg/ml)					回収率 (%)
			2時間	4	6	12	24	
1	29	♂	18	22	13.5	8.8	6.8	14.5
2	31	♂	8	31	12.5	10	2.6	—
3	28	♀	3	48	58	46	3.4	—
平均	—	—	11.8	30.8	21.9	18.9	4.9	—

間後 3.1 mcg/ml で peak に達し, その後漸次減少し, 24時間後では 0.8 mcg/ml を維持している。

表6 実験使用菌種の感受性

菌種	MIC (mcg/ml)	
	TC	DOTC
<i>Escherichia coli</i> (加治株)	50	25
<i>Proteus mirabilis</i> (竹下株)	100<	100<

(寒天平板希釈法)

2) DOTC 100 mg: 健康成人 2例

2例の平均は図2, 表3のごとく4時間後に1.5 mcg/mlで最高に達し, 24時間後では0.5 mcg/mlの濃度を示した。

IV. 尿中排泄

血中濃度測定と同様に重層法により測定し2, 4, 6, 12, 24時間後に採尿した。

1) DOTC 200 mg: 健康成人 2例

測定成績は図3, 表4の示すごとく, 4時間後65.5 mcg/mlで最高に達した。なお, 1例であるが24時間後の尿中回収率は20.1%であった。

2) DOTC 100 mg: 健康成人 3例

測定結果は図4, 表5のごとく4時間後30.8 mcg/mlのpeakを示し, 24時間後の尿中回収率は1例であるが14.5%の低率であった。

V. *E. coli* および *Proteus* 感染家兎実験的腎盂腎炎に対する DOTC と TC の予防効果

1) 実験材料および実験方法

体重2.0~2.4 kgの家兎を用いて1側の下部尿管に不完全狹窄を作成し, 膀胱炎患者より分離された表6の病

巣菌を使用した。これらの *E. coli* (加治株), *Proteus mirabilis* (竹下株) を逆行性に10<sup>5</sup>/mlを対照群, DOTC投与群, TC投与群に注入して実験的腎盂腎炎を発生させた。

DOTC投与群, TC投与群は実験直前に飼料にDOTC, TCを混入して投与した。摂取量は家兎体重あたりTC 5 mg/kg, DOTC 4 mg/kgである。実験約7日後屠殺し, 予防効果の判定のために体重減少率, 腎重量比, 定量培養(腎実質, 腎盂尿および膀胱尿), 患側腎の問題および病理所見について観察した。

2) 血中濃度

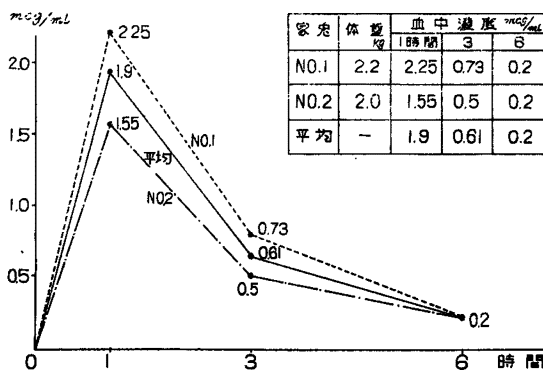
健康家兎2羽に対しTC 5 mg/kg経口投与し, 試験菌 *Staphylococcus* 209-P株を用いて重層法により測定した。図5のごとく1時間後1.9 mcg/mlのpeakに達した。6時間後0.2 mcg/mlであった。DOTCは家兎3羽に対しDOTC 4 mg/kgを筋注, 経口投与したが測定できなかった。

3) 実験成績

a. *E. coli* 感染: 結果は表7に示すごとく, 対照とTC投与家兎は検索事項のうち体重減少率はむしろTC投与家兎が大である。その他の判定事項は対照家兎よりわずかに大きい予防効果しか観察されなかった。DOTC投与家兎は, 定量培養は腎実質, 腎盂尿, 膀胱尿ともまったく陰性であった。患側腎病理所見でも腎実質に膿瘍形成を認めなかった。したがって, DOTCがTCより優れた成績を示した。TC家兎, DOTC家兎, 対照家兎の患側腎病理所見は写真1, 2, 3のごとくである。

b. *Proteus* 感染: 実験結果は表8である。体重減少率, 腎重量比, 定量培養, 患側腎病理所見は対照家兎>TC家兎>DOTC家兎である。特にDOTC投与家兎は体重減少がなく, 定量培養でも対照家兎より菌数が陰性ないし減少した。患側腎病理所見は写真4, 5, 6に示している。以上, *E. coli* および *Proteus* 感染実験的腎盂腎炎の予防効果を総括するとDOTC>TCの結果を呈したといえる。また, 実験的腎盂腎炎の程度は *Proteus* > *E. coli* で, *Proteus* の病原性が大であった。

図5 家兎 TC 5 mg/kg 経口投与による血中濃度

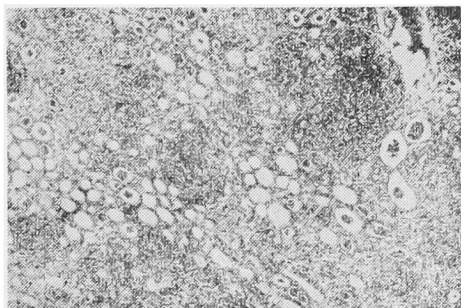
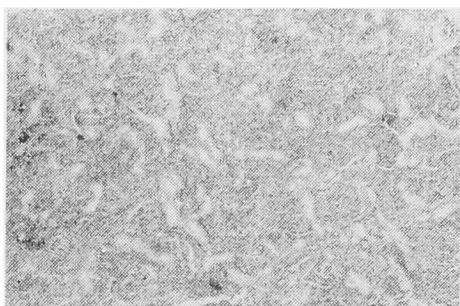


VI. 臨床成績

DOTC治療の対象となつた症例は外来および入院患者の単

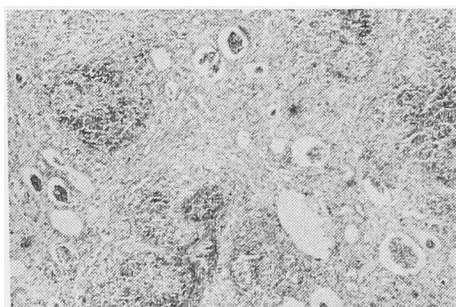
表7 *E. coli* 感染実験的腎盂腎炎の予防効果

注入 菌量	実験 動物 体重 (kg)	予 防 投与量 (mg)	実験 期間 (日)	体 重 減少率 (%)	腎重量比 処置側 未処置側	定 量 培 養			腎肉眼所見			患側腎病理所見	
						腎実質	腎盂尿	膀胱尿	肥 大	腫 瘍	その他	腎膿瘍 形 成	その他
10 <sup>5</sup> /ml	2.4	TC 10.2	7	37.5	4.7 (32.7/6.9)	<i>E. coli</i> 1.2×10 <sup>8</sup> /g	<i>E. coli</i> 5.7×10 <sup>8</sup> /ml	<i>E. coli</i> 1.3×10 <sup>8</sup> /ml	+	+	尿管軽 度肥大 拡張	+	腎杯： 膿塊
	2.3	DOTC 9.2	7	13.0	2.6 (18/6.9)	0	0	0	+	+	尿管強 度肥大 拡張	-	一部尿細 管上皮腫 大のみ
	2.0	対 照	8	25.0	4.7 (33.1/7.1)	<i>E. coli</i> 2.9×10 <sup>9</sup> /g	<i>E. coli</i> 1.8×10 <sup>9</sup> /ml	<i>E. coli</i> 2.4×10 <sup>8</sup> /ml	+	+	尿管強 度肥大 拡張	+	集合管： 膿球円柱 化膿性腎

写真1 *E. coli* 感染+DOTC 投与腎  
腎実質内に多数の膿瘍形成あり  
HE (4×6.3)写真2 *E. coli* 感染+DOTC 投与腎  
腎実質に膿瘍形成をほとんどみない  
HE (4×6.3)

純性膀胱炎 (Simple cystitis) 13 例と複雑性膀胱炎 (Complex cystitis) 22 例の計 35 例であった。DOTC の投与方法は次の 3 投与方法、すなわち A は initially 200 mg, successively 100 mg 投与群、B は 100 mg 1 日 1 回投与群、C は 100 mg 1 日 2 回投与群により治療効果を検討した。

臨床効果の判定を著効、有効、やや有効、無効の 4 段階とし、その判定法は菌培養、臨床症状および尿所見の

写真3 *E. coli* 感染対照腎  
写真1と同様所見 HE (4×6.3)

3 点とし、これらすべての点で正常に復したものを著効とし、有効は尿中細菌数の減少と他の 2 者において 1, 2 点に改善あるいは 2 点にやや改善を示したものとした。やや有効は尿中細菌数のやや減少と 2 者のうち 1, 2 点にやや改善をみたものとした。無効はそれ以下のものとした。

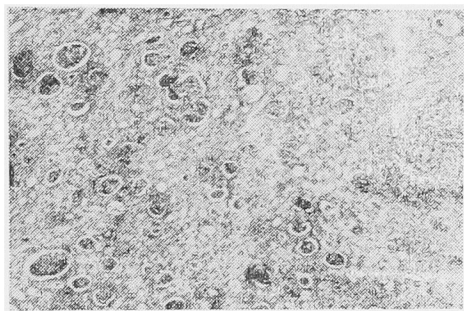
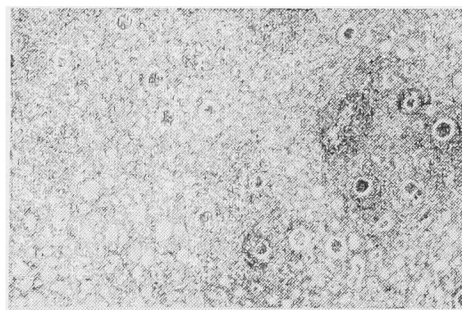
表 9, 10, 11 は Simple cystitis 13 例と Complex cystitis 22 例に対する使用成績である。

A 投与群の使用成績では、12 症例に施行し、Simple cystitis 3 例、Complex cystitis 9 例であった。Simple cystitis では著効 2, やや有効 1, Complex cystitis は有効 3, やや有効 2, 無効 4 であった。分離菌種別成績では *E. coli*, *Klebsiella* のそれぞれ 1 株が著効, *Proteus*, *Pseudomonas*, *Paracoli* 計 7 株中無効 4, やや有効 2, 有効 1 で結果がおもわしくなかった。図 6 は Complex cystitis 症例 6 (*Proteus* 感染) の初日 DOTC 200 mg 1 回投与による尿中濃度と尿中細菌数の経時的変化を表わしている。投与 12 時間後まで尿中細菌の減少がみられるが、24 時間後では投与前とほぼ同じ菌数を認めた無効例である。

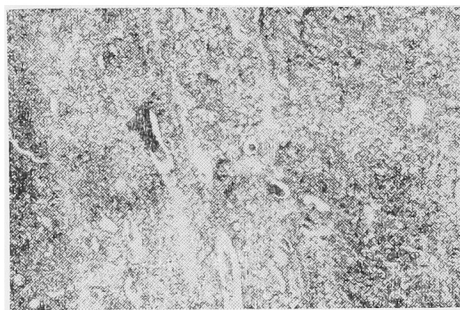
B 投与群では Simple cystitis 6 例, Complex

表8 *Proteus* 感染家兎実験的腎盂腎炎の予防効果

注入 菌量	実験 動物 体重 (kg)	予 防 投与量 (mg)	実験 期間 (日)	体 重 減少率 (%)	腎重量比 処置側 未処置側	定 量 培 養			腎肉眼所見			患側腎病理所見	
						腎実質	腎盂尿	膀胱炎	肥大	膿瘍	その他	腎膿瘍 形成	その他
10 <sup>5</sup> /ml	2.2	TC 10.1	6	9	3.2 (37.0/11.5)	<i>Prot.</i> 8.4×10 <sup>7</sup> /g	<i>Prot.</i> 9.7×10 <sup>7</sup> /ml	<i>Prot.</i> 3.3×10 <sup>8</sup> /ml	+	+	断面： 皮質 膿瘍	+	対照より やや軽度
	2.0	DOTC 9.0	7	0	3.6 (36.4/10.2)	<i>Prot.</i> 3×10 <sup>4</sup> /g	<i>Prot.</i> 1.4×10 <sup>7</sup> /ml	<i>Prot.</i> 0/ml	++	+	尿管強 度肥大 拡張	一部 +	皮質： 一部に健 常に近い 部分あり
	2.2	対 照	7	18	4.6 (46.2/10.0)	<i>Prot.</i> 3.3×10 <sup>6</sup> /g	<i>Prot.</i> 1.1×10 <sup>8</sup> /ml	<i>Prot.</i> 3.2×10 <sup>8</sup> /ml	++	++	尿管 軽肥大 拡張	++	化膿性腎

写真4 *Proteus* 感染+TC 投与腎  
腎実質内になお多数の小膿瘍を認める  
HE (4×6.3)写真5 *Proteus* 感染+DOTC 投与腎  
腎実質内は少数の小膿瘍をみる  
HE (4×6.3)

cystitis 4例に試みた。Simple cystitis では著効 4, 有効 1, やや有効 1。Complex cystitis は著効 2, 有効 2 でいずれも良い結果を得た。分離菌種別使用成績では, *E. coli* 5株中著効 3, 有効 1, やや有効 1 で, *Klebsiella* 2株では著効 1, 有効 1 であり, 球菌 (*Diplococcus*) 2株はともに著効であるごとく *E. coli*, *Klebsiella*, 球菌を起炎菌とする感染症では, 1日 100 mg 投与でも十分に治療の効果が期待できる。

写真6 *Proteus* 感染対照腎  
腎実質内にヒマン性の膿瘍をみる  
HE (4×6.3)

C 投与群では Simple cystitis 4例, Complex cystitis 9例の計 13例に使用した。Simple cystitis は著効 2, 有効 1, やや有効 1 であつた。Complex cystitis では有効 2, 無効 7 で良い成績が得られなかつた。分離菌種別では *E. coli* 3株中著効 1, 有効 1, 無効 1 であつた。*Proteus*, *Pseudomonas*, *Paracoli* の 11株では有効 2, やや有効 1, 無効 8 で, C 投与方法でも治療の困難を感じさせた。

以上, DOTC 使用成績を総括すると表 12 に示したごとく *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* などによる感染症の際は高い有効率 (有効, 著効例を含む) を示した。しかし *Proteus* は 18%, *Pseudomonas* は 33.3% で有効率は低かつた。*Paracoli* の 2例も無効であつた。疾患別使用成績では, Simple cystitis の有効率は 76.9%, Complex cystitis は 40.9% であつた。副作用は B 投与群の 1例に軽い下痢を認めたほかは認められず, 食後投与すれば心配はないといえる。

## VII. 考 按

DOTC は Methacycline より合成された新抗生剤で,

表9 Simple cystitis に対する使用成績

## A. Initially 200 mg, successively 100 mg 投与群

症例	年齢	性別	尿 中 細 菌		臨床症 状変化	尿所見 変 化	投 与 日 数	総 投 与 量 (mg)	副作用	効 果
			投 与 前	投 与 後						
1	35	♀	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> </ml	0	改 善	改 善	6	700	—	著 効
2	22	♀	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup> </ml	0	改 善	改 善	3	400	—	著 効
3	51	♀	<i>Proteus</i> 23×10 <sup>5</sup> /ml	<i>Proteus</i> 5.1×10 <sup>5</sup> /ml	やや改善	やや改善	6	700	—	やや有効

## B. 100 mg 1日1回投与群

4	28	♀	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> </ ml	0	改 善	改 善	6	600	—	著 効
5	22	♀	<i>Diplococcus</i> 10 <sup>4</sup> </ ml	0	改 善	改 善	3	300	—	著 効
6	27	♀	<i>Diplococcus</i> 10 <sup>5</sup> </ ml	0	改 善	改 善	4	400	—	著 効
7	28	♀	<i>E. coli</i> 5.1×10 <sup>5</sup> / ml	0	改 善	改 善	8	800	—	著 効
8	20	♀	<i>E. coli</i> 1.5×10 <sup>7</sup> / ml	<i>E. coli</i> 2×10 <sup>2</sup> /ml	改 善	改 善	4	400	—	有 効
9	42	♀	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> </ ml	<i>E. coli</i> 10 <sup>4</sup> /ml	やや改善	不 変	7	700	—	やや有効

## C. 100 mg 1日2回投与群

10	27	♀	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> < ml	0	改 善	改 善	3	600	—	著 効
11	22	♀	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>4</sup> < ml	0	改 善	改 善	4	800	—	著 効
12	51	♀	<i>Proteus</i> 4.4×10 <sup>6</sup> /ml	<i>Proteus</i> 7.6×10 <sup>4</sup> /ml	改 善	やや改善	5	1,000	—	有 効
13	54	♀	<i>Proteus</i> 5.3×10 <sup>6</sup> /ml	<i>Proteus</i> 3.0×10 <sup>5</sup> /ml	やや改善	不 変	19	3,800	—	やや有効

従来の TC 系剤に比較して吸収が良好で、半減期の延長がみられ、1日1回少量投与で臨床的効果を収めることが欧米にて報告されている。尿路感染症の治療に当つては、STAMEY は尿中濃度を強調しているように、尿中に活性のまま排泄される薬剤の選択が重要な条件となる。本剤は血中濃度が長時間高濃度に保持され、他の TC 系剤と較べ尿排泄が遅延し、200 mg 1回投与して48時間内で25~30%尿中に排泄されるということであるが、われわれの測定でも24時間内で20.1%の排泄であつた。この尿中排泄が悪いということは尿細管の再吸収が大であるためと思われる。今回の家兎の実験的腎盂腎炎の DOTC と TC の予防効果では、効果の判定事項である体重減少率、腎重量比、定量培養（腎実質、腎盂尿、膀胱尿）、患側腎肉眼および病理所見の大部分において、DOTC が TC より優れている結果を得たことは、これを裏づける感がある。

このような特徴を持つ本剤の尿路感染症への使用成績は、HOLLOWAY, *et al.* によれば急性尿路感染症30例に2投与法（A. 12時間毎に100 mg 3日間、それ以後は50 mg を12時間毎、B. 12時間毎100 mg 3日間、以後100 mg 1日1回）を施行し、全例に著効をみ、また慢性尿路感染症20例に対して100 mg を1日1回長期間使用し、全例に良好な成績を得た。COLOMORE, *et al.* は慢性尿路感染症に対して、初日200 mg、2日目以後100 mg 投与して28例に対し有効率64.3%の成績を得た。分離菌種別使用成績においては、*E. coli* は14株中12株、*Klebsiella-aerobacter* は7株中6株と共に85.7%の高い有効率を得た。*Proteus* は50%であつた。

今回のわれわれの成績は Simple cystitis に76.9%、Complex cystitis に40.9%の有効率を得、分離菌種別では、グラム陰性桿菌のうち *E. coli*、*Klebsiella* と *Enterococcus* などの球菌の場合は1日100 mg 投与でも高

表 10 Complex cystitis に対する使用成績 (No. 1)

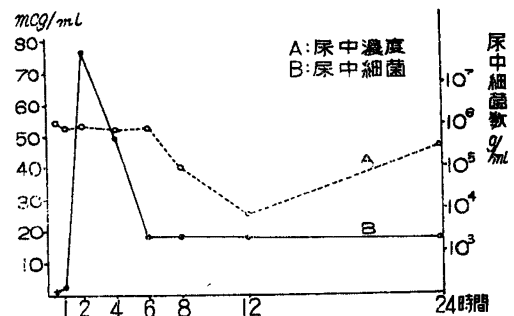
## A. Initially 200 mg, successively 100 mg 投与群

症例	年齢	性別	尿 中 細 菌		臨床症 状変化	尿所見 変 化	投与 日数	総 投 量 (mg)	副作用	効果	備 考
			投 与 前	投 与 後							
1	58	♀	<i>Proteus</i> 4.3×10 <sup>6</sup> /ml	<i>Proteus</i> 6×10 <sup>3</sup> /ml	やや 改善	やや 改善	8	900	—	有効	膀胱腫 瘍術後
2	54	♀	<i>Klebsiella</i> 5.4×10 <sup>5</sup> /ml	<i>Klebsiella</i> 4×10 <sup>3</sup> /ml	改善	やや 改善	7	800	—	有効	B. T.
3	64	♂	<i>Enterococcus</i> 4.4×10 <sup>5</sup> /ml	<i>Enterococcus</i> 3×10 <sup>1</sup> /ml	改善	やや 改善	7	800	—	有効	P. C.
4	62	♂	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>5</sup> </ml	<i>Pseudomonas</i> 9.8×10 <sup>4</sup> /ml	やや 改善	不変	3	400	—	やや 有効	B. T.
5	27	♂	<i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> </ml	<i>E. coli</i> 5.4×10 <sup>5</sup> /ml	やや 改善	不変	6	700	—	やや 有効	腎盂腎炎
6	67	♂	<i>Proteus</i> <i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> </ml	<i>Proteus</i> <i>E. coli</i> 10 <sup>5</sup> /ml	不変	不変	8	900	—	無効	Neurogenic bladder
7	59	♂	<i>Paracoli</i> 10 <sup>5</sup> </ml	<i>Paracoli</i> 10 <sup>5</sup> </ml	不変	不変	6	700	—	無効	B. T. 術後
8	76	♂	<i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> 10 <sup>5</sup> </ml	<i>Klebsiella</i> <i>Proteus</i> 10 <sup>5</sup> </ml	やや 改善	不変	9	1,000	—	無効	P. H. 留置例
9	34	♂	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>5</sup> </ml	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>5</sup> </ml	不変	不変	7	800	—	無効	膀胱結石

## B. 100 mg 1日1回投与群

10	46	♀	<i>Klebsiella</i> 6.4×10 <sup>5</sup> /ml	0	改善	改善	14	1,400	—	著効	腎盂腎炎
11	64	♂	<i>E. coli</i> 3×10 <sup>5</sup> /ml	0	改善	改善	6	600	—	著効	P.H. 術後
12	68	♂	<i>Klebsiella</i> 10 <sup>5</sup> </ml	<i>Klebsiella</i> 2.8×10 <sup>2</sup> /ml	改善	改善	7	700	—	有効	P. H.
13	62	♂	<i>Pseudomonas</i> 3×10 <sup>5</sup> /ml	<i>Pseudomonas</i> 10 <sup>3</sup> >/ml	やや 改善	改善	9	900	下痢	有効	B. T.

い有効率 (83.3%) を呈したが、*Proteus*, *Pseudomonas*, *Paracoli* の場合は普通用量 (初日 200 mg, 2 日目以後 100 mg) では 7 例中 1 例のみ有効で良い結果が得られなかつた。さらに、1 日 200 mg (分 2) 投与法を行なつたが、11 例中 2 例のみ有効で、治療の困難を思わせた。図 7 は健康成人 1 例に 300 mg (分 3) 投与による尿中排泄である。個人差があると思うが 2 峰性の高い peak, 10 時間後 360 mcg/ml, 20 時間後 210 mcg/ml に達し、24 時間内の尿中回収率は 61% であつた。これは病原菌の有効尿中濃度に達し、尿路感染症の治療に好都合であると思う。1 日 300 mg の臨床使用は 1 例であるが、*Pseudomonas* 感染 (MIC 100 mcg/ml 以上) の複雑性膀胱炎に対して、投与前、定量培養で 10<sup>5</sup>/ml 以上であつたが、1 日 300 mg (分 3) 投与 2 日後に定量培養が negative となり著効例を経験した。副作用は認められなかつた。今後この用量に関して検討したいと思

図 6 DOTC 200 mg 1 回経口投与による尿中濃度と尿中細菌数の変化 (症例 6 : *Proteus* 感染)

う。

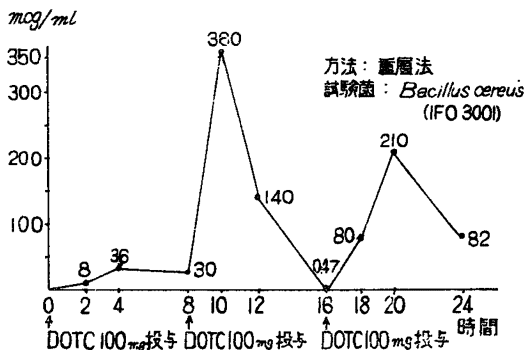
副作用は胃腸障害 (悪心、嘔吐、下痢) のあらわれる率が高いといわれるが、正常対照群に 200 mg 70 日間、また 300 mg を 30 日間投与したが特に毒性を証明され

表 11 Complex cystitis に対する使用成績 (No. 2)

C. 100 mg 1日2回投与群

症例	年齢	性別	尿 中 細 菌		臨床症 状変化	尿所見 変 化	投与 日数	総 投 与 量 (mg)	副作用	効果	備 考
			投 与 前	投 与 後							
14	64	♂	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> </ml	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> >/ml	改善	やや 改善	3	600	—	有効	尿道狭穿
15	75	♂	<i>Pseudomonas</i> 1.4×10 <sup>7</sup> /ml	<i>Pseudomonas</i> 5×10 <sup>8</sup> /ml	やや 改善	やや 改善	12	2,400	—	有効	B. T.
16	65	♂	<i>Proteus</i> 10 <sup>8</sup> </ml	<i>Proteus</i> 1.8×10 <sup>5</sup> /ml	やや 改善	不変	12	2,400	—	無効	膀胱結石
17	69	♂	<i>Paracoli</i> 10 <sup>8</sup> </ml	<i>Paracoli</i> 10 <sup>5</sup> /ml	改 や 善	不変	7	1,400	—	無効	P. H.
18	71	♂	<i>Proteus</i> 9×10 <sup>5</sup> /ml	<i>Proteus</i> 2×10 <sup>5</sup> /ml	やや 改善	不変	7	1,400	—	無効	P. C. 術後
19	66	♂	<i>E. coli</i> 10 <sup>8</sup> </ml	<i>E. coli</i> 2×10 <sup>5</sup> /ml	不変	不変	12	2,400	—	無効	B. T.
20	51	♂	<i>Proteus</i> 4.8×10 <sup>6</sup> /ml	<i>Proteus</i> 3.6×10 <sup>6</sup> /ml	不変	不変	19	3,800	—	無効	P. H. 術後
21	62	♂	<i>Proteus</i> <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>8</sup> </ml	<i>Proteus</i> <i>Pseudomonas</i> 1.4×10 <sup>5</sup> /ml	不変	不変	7	1,400	—	無効	B. T.
22	72	♂	<i>Proteus</i> <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>8</sup> </ml	<i>Proteus</i> <i>Pseudomonas</i> 10 <sup>8</sup> </ml	不変	不変	12	2,400	—	無効	B. T.

図 7 DOTC 100 mg 3回投与による尿中濃度 (健康成人1例)



なかつたとの報告もある。われわれは 35 例中 1 例のみ軽い下痢を認めたが、投与を中止するにいたらなかつた。食後投与すれば心配はないと思う。

VIII. 結 び

1) DOTC と TC の MIC の比較は、TC より DOTC のほうが保存菌では 2~3 段階感受性が高かつたが、病原菌では TC より DOTC が 1 段階高いかあるいはほぼ同値であつた。

2) DOTC 200 mg 経口投与時の血中濃度は 2 時間後に peak があり 3.1 mcg/ml で、24 時間後に 0.8 mcg/ml であつた。

表 12 分離菌種別使用成績

菌 種	例数	著効	有効	やや 有効	無効
<i>E. coli</i>	11	5	2	1	3
<i>Pseudomonas</i>	6		2	1	3
<i>Klebsiella</i>	6	3	2		1
<i>Proteus</i>	11		2	3	6
<i>Diplococcus</i>	2	2			
<i>Paracoli</i>	2				2
<i>Enterococcus</i>	1		1		

疾患別使用成績

	例数	著効	有効	やや 有効	無効
Simple cystitis	13	8	2	3	
Complex cystitis	22	2	7	2	11

3) DOTC 100 mg 投与時の血中濃度は 4 時間後 1.5 mcg/ml で最高に達し、24 時間後 0.5 mcg/ml が認められた。

4) DOTC 200 mg 経口投与時の尿中濃度の peak は 4 時間後 65.5 mcg/ml に達し、100 mg 経口投与時は 4 時間後 30.8 mcg/ml を示した。

5) *E. coli* および *Proteus* 感染実験的家兎腎盂腎炎に対する DOTC と TC の予防効果では、効果の判定事項で大部分 DOTC が TC よりいずれの感染実験で



も優れた結果を得た。

6) 臨床では次の3投与群によつて DOTC の治療を試みた。A 投与群は初日 200 mg, 2 日目より 1 日 100 mg, B 投与群は 1 日 100 mg, C 投与群は 1 日 200 mg (分2) である。

7) Simple cystitis 13 例, Complex cystitis 22 例の計 35 例に使用し, Simple cystitis の有効率は 76.9%, Complex cystitis は 40.9% であつた。

8) Simple cystitis では 3 投与法ともいずれもみるべき成果を得た。

9) *E. coli*, *Klebsiella*, *Enterococcus* などを起炎菌とする Cystitis では B 投与法 (1 日 100 mg) でも期待しうる結果を得た。

10) *Proteus*, *Pseudomonas*, *Paracoli* を起炎菌と

するそれぞれの膀胱炎においては, 3 投与法とも治療が困難であつた。

11) 副作用は食後投与すれば, ほとんどないといえる。

#### 参考文献

- 1) 台糖ファイザー K. K.: Vibramycin (Doxycycline) 参考資料。
- 2) STAMEY, T. A., *et al.*: The localization and treatment of urinary tract infections. *Medicine* 44: 1~36, 1965
- 3) COLOMORE, J.P., *et al.*: Effectiveness of doxycycline treatment in chronic urinary tract infection. *Antimicrob. Agents & Chemother.* p. 118~120, 1966

## USE OF DOXYCYCLINE IN URINARY TRACT INFECTION

KEN-ICHIRO OKAMOTO & KAZUYUKI TSUNODA

Department of Urology, Kagoshima University

(Director: Prof. KEN-ICHIRO OKAMOTO)

DOTC was studied experimentally and clinically, and the following data were obtained.

1) The MIC value of DOTC to 41 strains of pathogenic organisms was almost the same with that of TC except to 6 strains of *E. coli* and to 1 strain of *Pseudomonas*.

2) The concentration in the blood and urinary excretion of DOTC were studied after an oral administration of 200 mg of DOTC. The former reached to 3.1 mcg/ml the highest after 2 hours, and decreased gradually until 24 hours, and the latter excreted 20.1% of administered drug in urine within 24 hours.

3) DOTC was clinically applied to 13 cases of simple cystitis and 22 cases of complex cystitis by three methods of administrations: A is initially 200 mg and successively 100 mg, B consists of 100 mg every day and C 100 mg every 12 hours.

4) Three methods gave a remarkable effect in the treatment of simple cystitis, but the ineffective cases of 59.1% were experienced in complex cystitis.

5) DOTC is recommendable especially in the treatment of *E. coli*, *Klebsiella*, and each cocci, but not in *Proteus*, *Pseudomonas*, *Paracoli* infections.

6) No significant side effect was observed.