

皮膚科領域における Doxycycline の使用経験

谷奥喜平・荒田次郎 三好 薫・徳丸伸治 小玉 肇

岡山大学医学部皮膚科

(主任: 谷奥喜平教授)

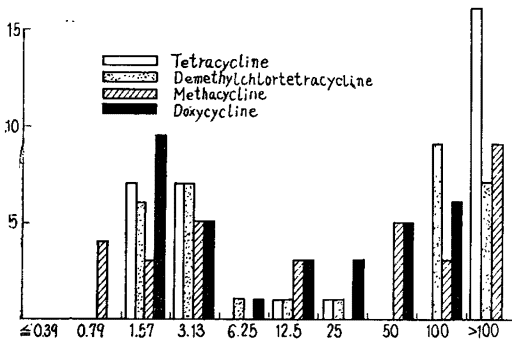
Tetracycline 系抗生物質は, Chlortetracycline (DUGGER, 1948) に始まり, Oxytetracycline, Tetracycline が続き, 更に改良型として 6-Demethylchlortetracycline (McCORMICK, 1957), 6-Methyleneoxytetracycline (BLACKWOOD, 1961) が登場したが, 更に今回 Pfizer 研究所において Doxycycline (以下 DOTC) が開発された。われわれは, この新 TC 系抗生物質について, 2, 3 の基礎的検討, 臨床的検討を行なったので以下に報告する。

1. 試験管内抗菌力

膿皮症より採取した病原性ブ菌 32 株に対する DOTC の抗菌力を測定し, 同時に測定した TC, Demethylchlortetracycline, Methacycline の抗菌力と比較した。抗菌力は平板希釈法により測定した。

最小発育阻止濃度の分布を第 1 図に示す。TC では,

第 1 図 TC 系抗生物質の MIC の分布



1.57 mcg/ml 7 株 (21.9%), 3.13 mcg/ml 7 株 (21.9%), 6.25 mcg/ml 0 株, 12.5 mcg/ml 1 株 (3.1%), 25.0 mcg/ml 1 株 (3.1%), 50.0 mcg/ml 0 株, 100 mcg/ml 0 株, >100 mcg/ml 16 株 (50%) であつた。DMCT では, 1.57 mcg/ml 6 株 (18.8%), 3.13 mcg/ml 7 株 (21.9%), 6.25 mcg/ml 1 株 (3.1%), 12.5 mcg/ml 1 株 (3.1%), 25.0 mcg/ml 1 株 (3.1%), 50.0 mcg/ml 0 株, 100 mcg/ml 9 株 (28.1%), >100 mcg/ml 7 株 (21.9%) であつた。Methacycline では, 0.79 mcg/ml 4 株 (12.5%), 1.57 mcg/ml 3 株 (9.4%), 3.13 mcg/ml 5 株 (15.6%), 6.25 mcg/ml 0 株, 12.5 mcg/ml 3 株 (9.4%), 25.0 mcg/ml 0 株 (0%), 50.0 mcg/ml 5 株 (15.6%),

100 mcg/ml 3 株 (9.4%), >100 mcg/ml 9 株 (28.1%)。DOTC では, 1.57 mcg/ml 9 株 (28.1%), 3.13 mcg/ml 5 株 (15.6%), 6.25 mcg/ml 1 株 (3.1%), 12.5 mcg/ml 3 株 (9.4%), 25.0 mcg/ml 3 株 (9.4%), 50.0 mcg/ml 5 株 (15.6%), 100 mcg/ml 6 株 (18.8%), >100 mcg/ml 0 株であつた。以上を見ると, Doxycycline では 100 mcg/ml 以上の耐性株がないこと, 他 TC 系抗生物質と同様に MIC の分布は 2 峰性を示すが, 他 TC 系薬剤にくらべて, 谷間に分布する株が比較的多いことがわかる。因に, MIC が 25 mcg/ml 以上を示すものを耐性菌として, 上記 4 TC 系抗生物質に対するブ菌の耐性率を見ると, TC 56.2%, Methacycline 53.1%, DMCT 53.1%, DOTC 43.7% である。他 3 剤に比し DOTC は良好な抗菌力を有することがわかる。

次に DOTC と TC, Methacycline との交叉耐性を第 2, 3 図に示す。TC に対し 100 mcg/ml 以上の MIC を示す株 16 株をとり上げてみると, 12.5 mcg/ml 2 株, 25.0 mcg/ml 3 株, 50 mcg/ml 5 株, 100 mcg/ml 6 株, 100 mcg/ml “以上” は 0 株で, DOTC の方が 1~4 濃度段階, 抗菌力が良好となっている。Methacycline と比較しても 2~3 濃度段階抗菌力が上昇している株が多い。参考のため TC と DMCT の比較を第 4 図に掲げる。

2. 血中濃度

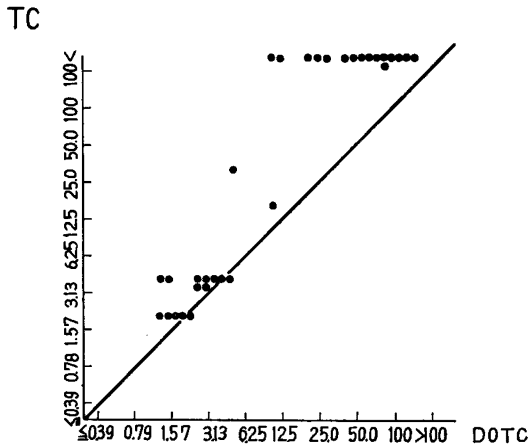
健康成人 3 名に早朝空腹時 DOTC 200 mg を内服させ 1, 2, 4, 24 時間目の血中濃度を, *B. cereus* var. *mycooides* ATCC 9634 を試験菌とする薄層カップ法により測定した。方法は Pfizer standard method に準じたが, 血清は原液のまま用い, 標準液の稀釈は 1/15 M 燐酸緩衝液 (pH4.5) を用い, 血清は加えなかつた。

血中濃度の推移は第 5 図に示す。ピークは 1~2 時間目にある。1 時間値 0.42, 0.64, 0.38 mcg/ml, 2 時間値 0.50, 0.64, 0.58 mcg/ml, 4 時間値 0.50, 0.52, 0.50 mcg/ml, 24 時間値 0.20, 0.26, 0.21 mcg/ml である。

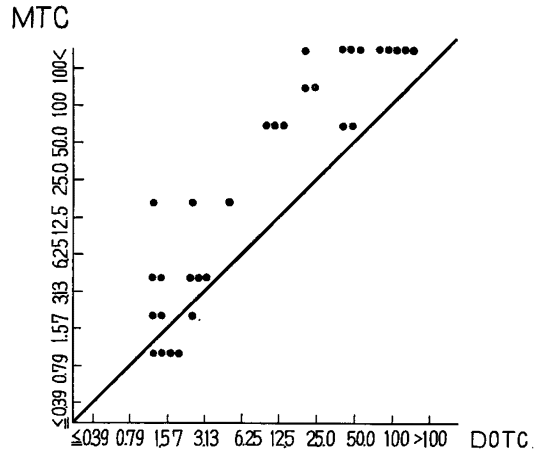
3. 臨床成績

癬 5 例, 癬腫症 5 例, その他 7 例, 計 17 例に使用し, (卅) 5 例, (十) 4 例, (+) 6 例, (-) 2 例であつた。効果の判定は, 急性疾患では, 投与 4 日を基準とし, その間に著効を呈したもの(卅), 有効(十), やや有効(+),

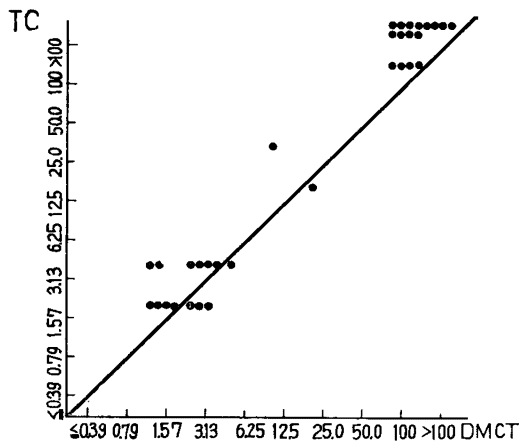
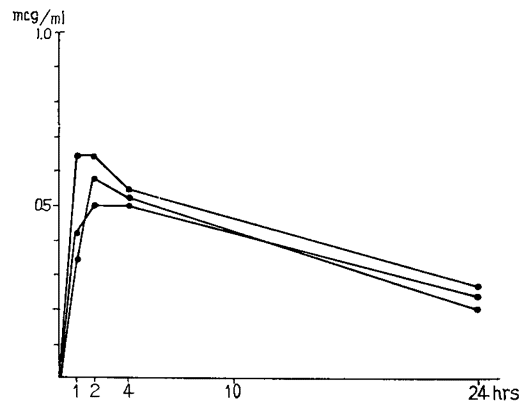
第2図 Tetracycline と Doxycycline の交叉耐性



第3図 Methacycline と Doxycycline の交叉耐性



第4図 Tetracycline と Demethylchlortetracycline の交叉耐性

第5図 Doxycycline 200 mg 投与後血中濃度 (*B. cereus* var. *mycoides* 薄層カップ)

無効(-)とした。慢性の疾患では、それぞれの症例につき検討し判定した。臨床成績は一括して、第1表に掲げる。

副作用としては悪心、嘔吐などの胃腸障害が見られた。これは、血中濃度測定の時、空腹時に内服させたところ、3人全員に著明な悪心が見られたことよりしても明らかな副作用である。しかし、臨床例の表よりわかるように、食直後に内服を行なうことにより、多くの場合防ぐことが出来るように思われた。

4. ま と め

1. ブ菌に対する抗菌力：TCのMICが100 mcg/ml以上の菌16株に対するDOTCのMICは、12.5 mcg/ml 2株、25.0 mcg/ml 3株、50 mcg/ml 5株、100 mcg/ml 6株、100 mcg/ml以上は0株となっており、従来のTC系薬剤とやや異なっている。耐性率を見ても、TC 56.2

%、Methacycline 53.1%、DMCT 53.1%、DOTC 43.7%であり、従来の改良型TCよりも明らかな感受性化が見られ、今後のTC系薬剤の改良に期待がかけられる。

2. 血中濃度：24時間後においても、0.20、0.26、0.21 mcg/mlの値を示し持続性のよいことがわかった。われわれの測定法では、血清をBufferで稀釈せずに行っているため、被検液と標準液とのpHに差があり、血中濃度の値が低くでている可能性がある。

3. 臨床成績：17例に使用し15例に効果が認められた。基礎的データから推定されるより良好な効果を示しているが、これはTC系薬剤が酸性側で抗菌力がたかまることおよび炎症病巣は酸性にかたむいていること、本剤の組織内への移行の問題などと関連づけて考えられる必要がある。

第1表 臨床成績

	年齢・性	病名	1日量(投与法) × 投与日数	併用	副作用	判定
1	26・♀	癩	{ 2錠(2分服) × 1日 1 (1 ") × 3 "	なし	なし	+
2	50・♀	"	{ 2錠(2分服) × 1日 1 " (1 ") × 13 "	"	"	-
3	21・♀	"	{ 2錠(2分服) × 1日 1 " (1 ") × 2 "	"	"	卅
4	19・♀	"	{ 2錠(2分服) × 1日 1 " (1 ") × 1 "	R. B. Z. S	"	卅
5	29・♀	"	{ 2錠(2分服) × 1日 1 " (1 ") × 1 "	なし	"	卅
6	20・♀	癰腫症	2錠(2分服) × 3日	"	"	卅
7	29・♀	"	2 " (2 ") × 6日	"	"	+
8	22・♂	"	2 " (2 ") × 3日	R. B. Z. S	"	卅
9	63・♂	"	{ 2錠(2分服) × 1日 1 " (1 ") × 4 "	グラミシジン軟膏	"	+
10	21・♀	"	{ 2錠(2分服) × 1日 1 " (1 ") × 4 "	なし	"	+
11	32・♂	毛包炎	2錠(2分服) × 7日	"	胃障害	卅
12	18・♀	蜂窠織炎	{ 2錠(2分服) × 1日 1 " (1 ") × 4 "	"	なし	卅
13	26・♀	膿疱性痤瘡	{ 2錠(2分服) × 1日 1 " (1 ") × 5 "	ミカマイシン軟膏	"	+
14	27・♂	集簇性痤瘡	{ 2錠(2分服) × 1日 1 " (1 ") × 14 "	キモプシン テラコートリル軟膏	胃障害	-
15	70・♂	膿瘍性穿掘性頭部 毛嚢周囲炎	2錠(2分服) × 21日	なし	なし	+
16	29・♀	汗疱状白癬 (2次感染)	{ 2錠(2分服) × 1日 1 " (1 ") × 2 "	"	"	卅
17	50・♀	"	{ 2錠(2分服) × 1日 1 " (1 ") × 3 "	R. B. Z. S	"	卅

USE OF DOXYCYCLINE IN THE FIELD OF DERMATOLOGY

KIHEI TANIOKU, JIRO ARATA, KAORU MIYOSHI,
SHINJI TOKUMARU & HAJIME KODAMA

Department of Dermatology, Okayama University Medical School, Okayama, Japan

1. Thirty-two strains of *Staphylococcus aureus* isolated from the lesions of pyoderma were studied as to the resistance to TC, DMCT, methacycline and doxycycline. The percentages of resistant strains were 56.2% in the first, 53.1% in the second and the third, and 43.7% in the fourth.

2. Serum levels after the oral administration of 200 mg to 3 healthy fasting volunteers were studied. Peak concentrations were obtained at the 1 to 2 hours. At 24 hours, 0.2, 0.21, 0.26 mcg/ml were detected in each subject.

3. Of the 17 cases of pyoderma given after a meal either a single or double oral daily doses of 100 mg of doxycycline, 5 showed excellent result, 4 good result, 6 fair result and 2 poor result. Nausea and vomiting was seen in 2 cases. However, very high incidence of such side effects were seen when the drug was given to the hungry subjects.