

Doxycycline に関する臨床的ならびに実験的研究

岩 沢 武 彦 木 戸 勉

札幌通信病院耳鼻咽喉科

I. 緒 言

Broad spectrum antibiotics としての Tetracycline 系抗生物質の研究開発の推移は、最初 1948 年 DUGGER らにより放線菌の 1 種である *Streptomyces aureofaciens* の培養濾液中より Chlortetracycline が発見された。その後 1950 年 FINLAY らにより *Streptomyces rimosus* より Oxytetracycline (Terramycin) がえられ、また 1953 年 STAPHENS らが Tetracycline を見出した。

Tetracycline 系抗生物質は、今日までその高い血中濃度と強力な抗菌作用により感染症治療に著しい威力を発揮してきた。

さらに 1957 年 McCORMICK らは、*Streptomyces aureofaciens* の変異種より 6-Demethylchlortetracycline を発見し、1961 年にいたり BLACKWOOD らは、Oxytetracycline より 6-Methyleneoxytetracycline (Methacycline) を誘導合成した。

1963 年米国 Pfizer 社研究陣は、新たに Methacycline から従来の Tetracycline 系抗生物質より遙かにすぐれた α -6-Deoxy-5-oxytetracycline (Doxycycline) の合成発見に成功し、商品名を Vibramycin と呼称している。Doxycycline (以下 DOTC と略記す) の化学的性状は、塩酸塩が淡黄色の結晶性粉末で、酸性溶液中で比

較的安定で毒性は少ないとされている。その化学構造式は、図 1 に掲示したごとく、3 剤の構造式が比較的類似しており、hydrogenation による合成で明らかに Oxytetracycline の誘導体であることが理解しうる。

DOTC の製剤は、現在 1 Cap. 中に DOTC 100 mg (力価) を含み、本剤の Syrup は 1 ml 中に DOTC カルシウムキレート 10 mg (力価) を含有している。

新誘導体 DOTC は、従来の TC 系抗生物質に比較して、食事に無関係に 1 日 1 回の少量投与で臨床的に有効であり、すなわち Oxytetracycline 250 mg, Methacycline 150 mg 1 回経口投与の場合と、本剤 100 mg 投与時とはほぼ同等の血中濃度を示すことが知られている。その有効血中濃度は高く、しかも長時間持続し、組織内濃度も高く、抗菌作用がより強力で、副作用も少ないことなどが、他 TC 系抗生物質より卓越した特徴としてあげられている。

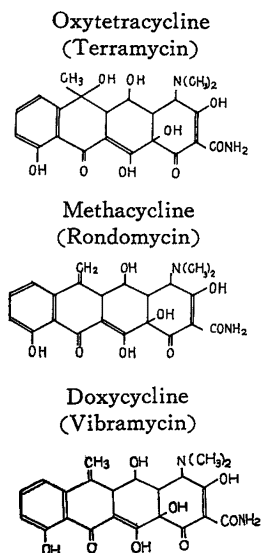
著者は、さきに Methacycline (Randomycin) について臨床成績を発表したが、今回 DOTC を耳鼻咽喉科領域感染症に対して局所のおよび経口的に使用した結果、きわめて高い治療効果をおさめたので、その臨床成績の概要を述べるとともに、DOTC に関して抗菌力試験、吸収、排泄、臓器内分布および副作用などの基礎的問題について検討を加えたので、その成績をまとめて報告する。

II. 実験方法

新 Methacycline 誘導体 DOTC についての抗菌力試験、吸収、排泄、臓器内分布および副作用に関する基礎的実験は、つぎのごとき実験方法にしたがい検討を行なった。

1) 抗菌力試験：化膿性中耳炎耳漏中より分離同定した Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株(他に標準 *Staph. aureus* 209 P 株、寺島株)、病巣分離の溶血性レンサ球菌 6 株および緑膿菌 30 株、変形菌 3 株、大腸菌 3 株について寒天平板希釈法により抗菌力を測定した。すなわち培地は、Heart infusion agar を使用し、DOTC を始め他抗生物質を 100 mcg/ml を最高濃度として、以下順次 2 倍通減希釈を行ない、0.19 mcg/ml を最低濃度とした各抗生物質の希釈系列を作製した。培地各接種菌は、Trypto-soy broth 24 時間増菌培養菌液 10^8 1 白金耳量宛前記培地に画線塗抹し、37°C、24 時間孵卵器内培養

図 1 化学構造式の比較



後、その細菌の最小発育阻止濃度 (Minimum inhibitory concentration) を求めた。DOTC の抗菌力試験の比較抗生物質として、同時に Penicillin-G (PC-G), Streptomycin (SM), Kanamycin (KM), Erythromycin (EM), Oleandomycin (OLM), Lincomycin (LCM), Tetracycline (TC), Oxytetracycline (OTC), Demethylchlortetracycline (DMCT), Methacycline (MTC), Chloramphenicol (CP) および Cephaloridine (CER) などの 13 種類の抗生物質について抗菌力を測定し、本剤と感受性の程度を比較検討した。

2) 血中濃度測定: 健常成人 (腎, 肝機能検査値正常) および慢性副鼻腔炎手術患者, 口蓋扁桃肥大症, アデノイドなどの手術患者 (組織内濃度測定と平行) について DOTC の血中移行濃度測定の対象とした。測定方法は, DOTC 200 mg 内服後 30 分, 1 時間, 2 時間, 4 時間, 8 時間, 12 時間, 24 時間ごとに経時的に肘静脈より採血を行ない, 溶レン球菌 *S. 株* を検定菌とする鳥居・川上氏重層法により測定を行なった。

3) 尿中排泄濃度測定: DOTC 200 mg 内服後採血と同時に 2 時間, 4 時間, 8 時間, 12 時間までの排尿を蓄尿させ, これを 10 倍希釈し, 血中濃度測定の場合と同様に

重層法により尿中排泄量, 尿中回収率を算定した。

4) 胆汁中移行度測定: 慢性上顎洞炎手術患者について, DOTC 200 mg 内服 6 時間後, 手術時上顎洞内より採取した胆汁を重層法により測定した。

5) 臓器組織内濃度測定: 臓器内濃度は, 健常 100 g 前後の呑竜系 Rat を 3 匹 1 群として使用し, DOTC 20 mg /kg を大腿部に筋注 30 分, 1 時間, 4 時間後に放血致死させ, 腎, 肝, 脾, 肺, 心臓の各臓器を摘出し, emulsion 化して, これを磷酸 Buffer (pH 7.0) にて 5 倍希釈して 24 時間氷庫保存し, その遠沈上清を重層法により測定した。なお同時に血清中移行濃度も平行して測定した。また手術例については, DOTC 200 mg 内服 6 時間後に手術時採取した上顎洞粘膜, 鼻茸, 咽頭扁桃, 口蓋扁桃, 各 1 g 宛について同様重層法で測定を行なった。

6) 副作用: DOTC 投与時に臨床的副症状の発現の観察以外に, 6 例について DOTC 投与前後の肝機能, 腎機能検査, 血清電解質および聴力検査所見におよぼす影響について検討を行なった。

III. 実験成績

前記の実験方法にしたがい検討を行なった結果, つぎ

表 1 中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対する Tetracycline 系抗生剤との抗菌力の比較

Drugs	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤0.19
DOTC		6	12	10					3	9
TC	30		1		1		4	1	3	
OTC	29					9	1	1		
CTC	17	7	5			2	3	4	2	
DMCT	27		1	1			1	4	5	1
MTC	26	2	1		1	1	4	1		4

表 2 中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対する他抗生剤との抗菌力の比較

Drugs	Minimum inhibitory concentration (mcg/ml)									
	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤0.19
DOTC		6	12	10					3	9
PC-G	13	7	5	2	7	3				3
SM	25		1	1	1	10	1			1
KM	16		2	1	5	7	7	2		
EM	27	1						1		11
OLM	25	1	2	1		1	2	6	2	
LCM	20			2	1	1	8	7	1	
CP	18	2	3	11	6					
CER	4	1	1		7	1	5	3	3	15

表 3 病巣分離の各種細菌の Doxycycline に対する感受性分布

(mcg/ml)

Organisms	No. of strains	≥100	50	25	12.5	6.25	3.12	1.56	0.78	0.39	≤0.19
<i>Strept. hemolyticus</i>	6										6
<i>Pseud. aeruginosa</i>	30	27	2			1					
<i>Proteus vulgaris</i>	3	2								1	
<i>E. coli</i>	3	2			1						

のごとき実験成績をえた。

1) 抗菌力試験：表 1 に掲示したごとく、中耳炎耳漏中より分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対する DOTC と他の TC 系抗生物質 5 種類の MIC の比較では、DOTC が $\leq 0.19 \sim 0.39$ と $12.5 \sim 50$ mcg/ml とに 2 峰性の感受性分布が認められ、明らかに他抗剤より 2, 3 段階感受性が良好であつた。また表 2 に掲示したごとく、同 40 株の TC 系以外の 8 種抗生物質に対する MIC の比較においても、他剤よりはるかにすぐれ、CER に匹敵する抗菌力を示した。なお標準 *Staph. aureus* 209 P 株および寺島株は、いずれも 0.19 mcg/ml 以下の低濃度で発育が阻止された。他方、表 3 に掲示したごとく、病巣分離の溶血性レンサ球菌 6 株は、すべて 0.19 mcg/ml で阻止されたが、緑膿菌 30 株のうち 1 株が 6.25 mcg/ml の MIC を示し、他は 50 mcg/ml が 2 株、 100 mcg/ml が 27 株で、変形菌 3 株のうち 1 株が 0.39 mcg

/ml、他の 2 株が 100 mcg/ml で阻止されなかつた。また大腸菌 3 株のうち 1 株が 12.5 mcg/ml で、他の 2 株が 100 mcg/ml の MIC を示し、一般に Gram 陰性桿菌群には強い抗菌力は認められなかつた。さらに表 4、図 2、3、4 に掲示したごとく、DOTC と他 TC 系抗剤との交叉耐性は高濃度の部分で、多少 cross する傾向が認められた。

2) 血中濃度：健康成人 3 例の血中濃度測定成績は、表 5、図 5 に掲示したごとく、DOTC 200 mg 1 回内服後の血中濃度の平均値は、多少バラツキが認められたが、内服 30 分後 0.21 mcg/ml で、1 時間後 0.83 mcg/ml となり上昇傾向をみせ、2 時間後 2.65 mcg/ml で、4 時間値が 3.2 mcg/ml で peak に達し、8 時間値もほとんど同程度の 2.88 mcg/ml であり、さらに 12 時間値が 1.23 mcg/ml で、24 時間後もなお 0.82 mcg/ml 血中に残存がみられた。また慢性副鼻腔炎手術例 3 例の同条件下での血中濃度は、表 6、図 6 に掲示したごとく、健康

表 4 Tetracycline 耐性株の Doxycycline 感受性

(耳漏分離 *Staph. aureus* 40 strains のうち)

(mcg/ml)

No. of strains	DOTC	TC	No. of strains	DOTC	TC
1	25	>100	17	12.5	>100
2	0.39	25	18	12.5	>100
3	25	100	19	12.5	>100
4	25	>100	20	12.5	>100
5	25	>100	21	12.5	>100
6	25	100	22	12.5	>100
7	25	>100	23	0.39	>100
8	50	>100	24	12.5	>100
9	50	>100	25	25	>100
10	50	>100	26	25	>100
11	50	100	27	25	>100
12	50	100	28	25	>100
13	12.5	>100	29	12.5	>100
14	<0.19	100	30	25	>100
15	50	>100	31	25	>100
16	12.5	>100			

図 2 Cross resistance
Staph. aureus 40 strains
(Doxycycline-Oxytetracycline)

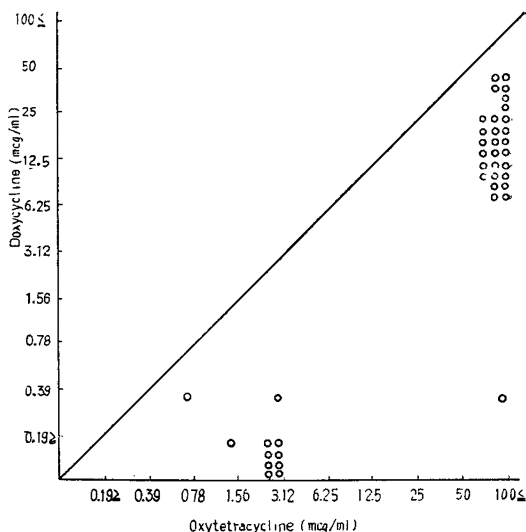


図 3 Cross resistance
Staph. aureus 40 strains
(Doxycycline-Chlortetracycline)

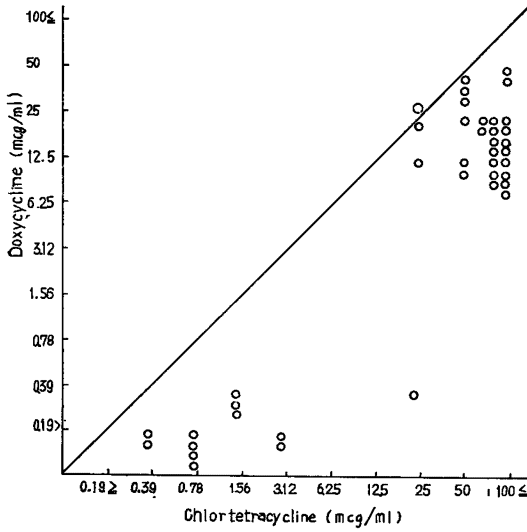


図 5 Doxycycline 200 mg 1 回内服後の血中濃度
(健康成人 3 例)

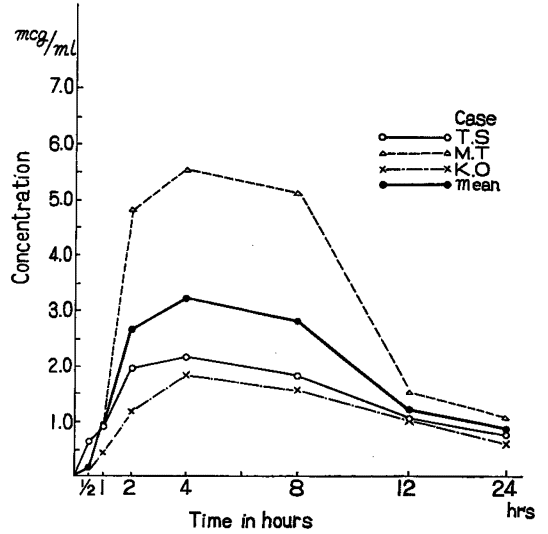


図 4 Cross resistance
Staph. aureus 40 strains
(Doxycycline-Methacycline)

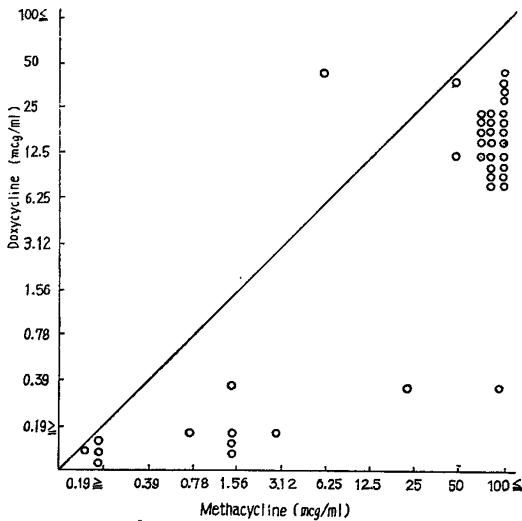


図 6 Doxycycline 200 mg 1 回内服後の血中濃度
(慢性副鼻腔炎 3 例)

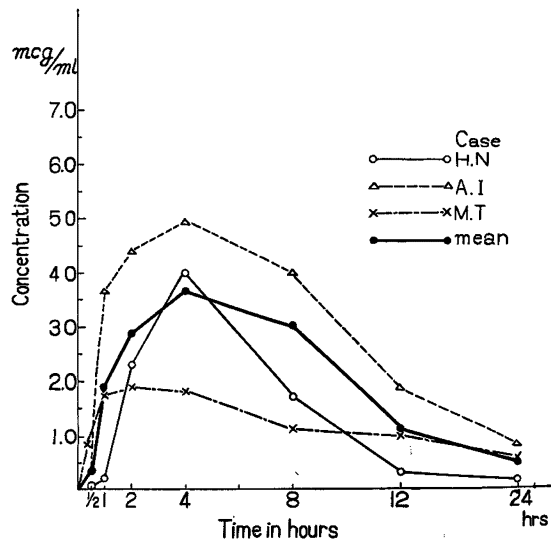


表 5 Doxycycline の血中濃度 (200 mg p. o.) (健常成人 3 例)

No.	Case	Sex	Age	Body weight	Serum level (mcg/ml)						
					1/2 h	1 h	2 hrs	4 hrs	8 hrs	12 hrs	24 hrs
1	T. S.	F.	24	48 kg	0.64	0.9	2.0	2.2	1.8	1.15	0.8
2	M. T.	M.	30	71	0	0.8	4.8	5.6	5.2	1.5	1.05
3	K. O.	F.	22	55	0	0.8	1.15	1.8	1.65	1.05	0.62
Mean					0.21	0.83	2.65	3.2	2.88	1.23	0.82

表 6 Doxycycline の血中濃度 (200 mg p. o.) (慢性副鼻腔炎 3 例)

No.	Case	Sex	Age	Body weight	Serum level (mcg/ml)						
					1/2 h	1 h	2 hrs	4 hrs	8 hrs	12 hrs	24 hrs
1	H. N.	M.	24	54.3	0	0.2	2.3	4.0	1.7	0.3	0.16
2	M. T.	F.	28	60	0.85	1.7	1.9	1.8	1.15	1.1	0.54
3	A. I.	F.	25	46.5	0	3.7	4.4	5.0	4.0	2.0	0.94
Mean					0.28	1.86	2.8	3.6	2.3	1.1	0.54

表 7 Doxycycline の尿中排泄と回収率(200 mg p. o.) (健常成人 3 例)

No.	Case	Sex	Age	Body weight	Total (mg)	Recovery (%)
1	R. K.	F.	25	47 kg	23.8	11.9
2	A. Y.	M.	26	62.5	21.6	10.8
3	S. K.	M.	37	60.8	8.4	4.2
Mean					17.9	9.0%

表 8 Doxycycline の尿中排泄と回収率 (200 mg p. o.) (慢性副鼻腔炎 3 例)

No.	Case	Sex	Age	Body weight	Total (mg)	Recovery (%)
1	K. O.	F.	23	47 kg	12.6	6.3
2	M. T.	F.	38	62	6.2	3.1
3	S. K.	M.	37	60.8	8.4	4.2
Mean					9.1	4.6%

者の平均値とはほぼ近似した数値を示したが、その peak は 4 時間値 3.6 mcg/ml で、同様 24 時間後も 0.54 mcg/ml 残留し測定しえた。

3) 尿中排泄：表 7 に掲示したごとく健常成人 3 例の DOTC 200 mg 1 回内服 12 時間後までの尿中総排泄量の平均値は 17.9 mg で、総回収率は 9.0 % の数値を示した。なお慢性副鼻腔炎 3 例の尿中総排泄量は、表 8 に

掲示したごとく 9.1 mg で、総回収率が 4.6 % の低率な結果をえた。

4) 臓器組織内濃度：健常 Rat DOTC 20 mg/kg 筋注後の各臓器内移行度は、表 9 に掲示したごとく血清濃度と対比して一般に高値を示し、とくに腎、肝が高く、ついで脾、心、肺の順序であった。また表 10 に掲示したごとく耳鼻咽喉科領域における手術例で、DOTC 200 mg 内服 6 時間後に摘出した上顎洞粘膜組織には 0.66 mcg/g で、鼻茸組織にはまったく移行がみられず、口蓋扁桃組織には 0.47 mcg/g 認められ、DOTC 100 mg 内服 6 時間後の咽頭扁桃組織には、0.17 mcg/g の数値をえた。

5) 胆汁中移行度：表 10 に掲示したごとく、慢性上顎洞炎の陳旧性貯留胆汁中にはまったく移行が認められなかつた。

6) 副作用：図 7, 8, 9 に掲示したごとく、DOTC 内服後の肝機能 (Z. T.

T., T. T. T., G. O. T., G. P. T.), 腎機能 (P. S. P.), 血清電解質 (Na, Ca, Cl, K) 所見には、いずれも正常値以内の変動で、病的所見は認められず、DOTC 8 日以内の投与例では何ら影響をおよぼさなかつた。また 6 例の聴力検査所見では、気導、骨導値ともにいずれも 15 DB 以内の変動値であった。図 10, 11 の 2 症例は、いずれも DOTC 投与前後の気導値の curve を示し、

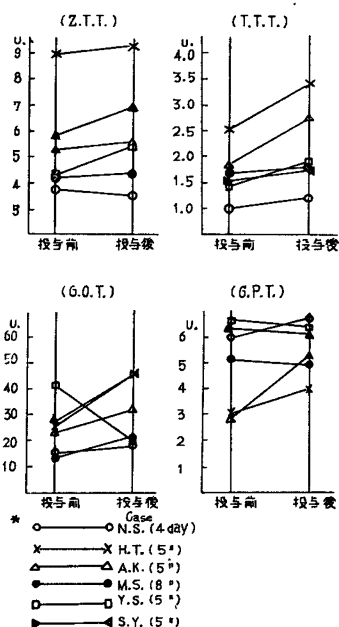
表 9 Doxycycline の臓器組織内濃度 Rat 20 mg/kg i. m. (3匹1群平均値)

摘出臓器	臓器内濃度 (mcg/g)		
	1/2 h	1 h	4 hrs.
腎	10.7	12.3	6.2
肝	9.1	11.3	7.0
肺	2.6	4.0	2.3
心	2.1	6.9	2.5
脾	9.7	3.7	3.2
血清	2.2	8.1	4.9

表 10 Doxycycline 内服後の血清, 組織, および胆汁中移行度の相関

摘出組織	例数	投与量 (mg)	血清 (mcg/ml)	組織 (mcg/g)	胆汁 (mcg/ml)
上顎洞粘膜	3	200	4.9	0.66	(-)
鼻 茸	2	"	2.1	(-)	
口蓋扁桃	6	"	2.7	0.47	
咽頭扁桃	2	100	2.7	0.17	

図 7 Doxycycline の肝機能におよぼす影響



1週間以内の短期間投与では聴力には悪影響は認められなかった。

III. 臨床成績

新抗生物質 DOTC を耳鼻咽喉科領域における数種の代表的な感染症に対して, 経口的ならびに局所的に使用

図 8 腎機能 (P.S.P.)

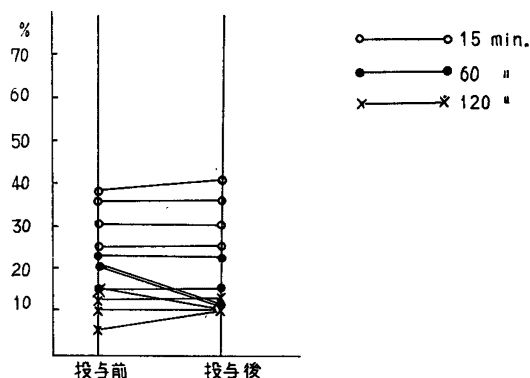
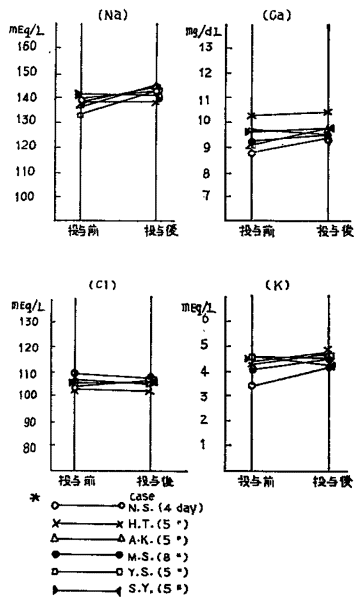


図 9 Doxycycline の血清電解質におよぼす影響



した結果, 良好な治療効果をおさめえたので, その臨床成績の概要を述べる。

1) 投与対象: 表 11 に掲示したごとく, 急性化膿性中耳炎 7 例, 慢性化膿性中耳炎 6 例, 耳聾 3 例, 急性腺窩性扁桃炎 13 例, 扁桃周囲膿瘍 2 例および急性副鼻腔炎 3 例, 総計 34 例を DOTC 投与の対象とした。

2) 投与方法: DOTC の経口投与は, 成人 1 日 1 回 DOTC 200 mg (2 Cap.) 投与を行ない, 以降 1 日 1 回 DOTC を内服させた。また局所的使用は, DOTC 5mg/ml 水溶液を調整し, 化膿性中耳炎には外耳道, 鼓室を十

図 10 Audiogram of N.S., ♂, 29 y. No. 1

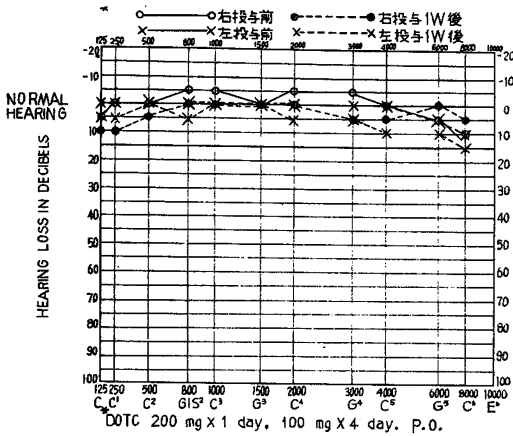


図 11 Audiogram of Y.S., ♀, 35 y. No. 2

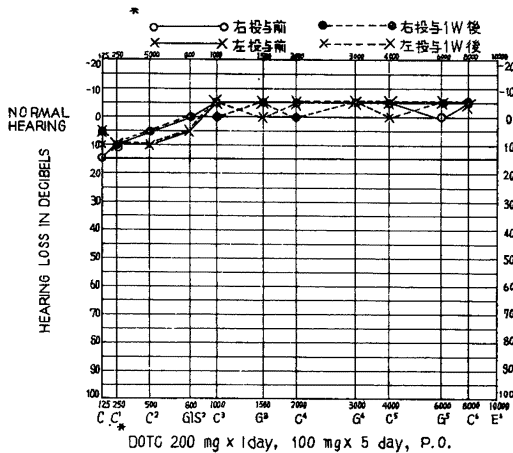


表 11 Doxycycline の使用対象

性別	性 別	
	男	女
臨床診断		
急性化膿性中耳炎	2	5
慢性化膿性中耳炎	2	4
耳 癩	3	
急性腺窩性扁桃炎	4	9
扁桃周囲膿瘍		2
急性副鼻腔炎	1	2
計	12	22
		34例

分清拭後 1日1回0.5~1.0 ml 点耳・耳浴を10~15分間行ない、急性副鼻腔炎には本水溶液を1日1回0.5~1.0 ml

を鼻内ブライザーに使用し、急性炎の場合は局所的使用に加えて経口的投与を行ない検討した。

3) 臨床効果の判定基準: DOTC 投与による臨床効果の判定は、表 12, 13 に掲示したごとく、一応便宜的に著効、有効、やや有効および無効の4段階に分類を行ない、さらに急性と慢性疾患とに区分して表記の判定基準にしたがい臨床効果を判定した。

表 12 臨床効果判定基準 (急性感染性疾患)

- 著 効(卅): DOTC 投与5日以内に全身状態回復、菌消失、局所の発赤、浮腫、腫脹、疼痛あるいは非膿などの病変が消退治癒したもの
- 有 効(卍): 同様状態が10日以内に消失治癒したもの
- やや有効(+): DOTC 投与10日以上治癒に日数を要したもの
- 無 効(-): 治療開始後治癒傾向のまったく認められなかったもの

表 13 治療効果判定基準 (慢性中耳炎・術後性中耳炎)

- 著 効(卅): DOTC 局所使用後10日以内に耳漏消失、菌陰性、鼓室粘膜腫脹、肉芽消退治癒したもの
- 有 効(卍): 同様状態が3週以内に消失治癒したもの
- やや有効(+): DOTC 投与3週以上治癒に日数を要したもの
- 無 効(-): 治療開始後治癒傾向のまったく認められなかったもの

IV. 治療成績

1) 急性化膿性中耳炎: 表 14 に掲示したごとく、本疾患7例に対して DOTC 100~200 mg 1日1回内服と外耳道清拭後 DOTC 5mg/ml 水溶液 0.5~1.0 ml の点耳・耳浴を3~7日間行なった結果、耳痛、耳漏流出、菌消失などの主症状は、2~4日間平均2日で軽快消失した。耳漏中より黄色ブドウ球菌を分離同定し、Disk test で TC に感受性を示していた。鼓膜の発赤、穿孔などは5~8日、平均6日間で治癒させえた。本症の臨床効果は、著効4例、有効3例の結果をえた。

2) 慢性化膿性中耳炎: 表 14 に掲示したごとく、本疾患6例に対して DOTC 水溶液 0.5~1.0 ml を1日1回外耳道、鼓室内を清拭後点耳・耳浴を9~22回行なった。有効例では、耳漏、菌消失などが4~12日、平均8日で軽快消失した。さらに外耳道、鼓室乾燥し、肉芽消失などには10~24日、平均18日で治癒した。臨床効果は、有効2例、やや有効3例および無効1例で、無効例は耳

表 14 Doxycycline の治療成績 (その1)

No.	症例	年齢	性	臨床診断	分離菌	TC感受性	投与方 法				主症状消失(日)	治療日数	副作用	治療効果	
							投与法	1回量(mg)	回数	期間(日)					総量(mg)
1	Y. T.	19	M.	耳 癩	<i>Staph. aureus</i>	卅	内服	200 100	1 3	4	500	3	5	-	卅
2	H. K.	14	M.	"	"	卅	"	"	"	4	500	3	5	-	卅
3	T. K.	70	M.	"	"	+	"	200	1					悪心	(中止)
4	T. H.	15	F.	急性化膿性中耳炎	"	+	内服 耳浴	200 100	1 5	6	700	2	7	-	++
5	N. H.	14	F.	"	"	±	耳浴		7	7		4	7	-	++
6	T. H.	37	F.	"	"	++	内服 耳浴	200 100	1 3	4	500	2	5	-	卅
7	Y. M.	14	F.	"	"	++	"	"	1 2	3	400	2	5	-	卅
8	K. Y.	14	F.	"	"	+	"	"	1 3	4	500	2	5	-	卅
9	E. K.	15	F.	"	"	+	"	"	1 4	5	600	3	8	-	++
10	K. U.	14	M.	"	"	+	"	"	1 2	3	400	2	5	-	卅
11	U. S.	21	M.	慢性化膿性中耳炎	"	++	耳浴		12	12		8	16	-	++
12	T. S.	28	F.	"	"	+	"		16	16		10	18	-	+
13	T. O.	40	M.	"	"	-	"		19	19		12	23	-	+
14	M. S.	35	F.	"	<i>Staph. aureus</i> <i>Pseud. aerug.</i>	卅	"		14	14		8	24	-	+
15	S. A.	49	F.	"	<i>Proteus</i>	-	"		22	22		?	?	-	-
16	K. A.	54	F.	"	<i>Staph. aureus</i>	卅	"		9	9		4	10	-	++

漏より変形菌を分離した。分離菌が TC に耐性のためか、黄色ブドウ球菌と緑膿菌との混合感染例は効果が著明でなかった。

3) 耳癩：表 14 に揭示したごとく、DOTC 1 日 1 回 100~200 mg 内服で、2 例は耳痛、耳漏、菌消失などの主症状が 3 日で軽快消失し、5 日で治癒したが、1 例は本剤内服に際し悪心を訴えたので投与を中止した。臨床効果は、著効 2 例、無効 1 例となった。

4) 急性腺窩性扁桃炎：表 15 に揭示したごとく、本疾患 13 例に対し DOTC を 1 日 1 回 100~200 mg 内服させ、有効例では咽頭痛、下熱、膿栓子消失などの主症状が 2~3 日、平均 2 日で軽快消退した。扁桃浮腫性腫脹、発赤などは 3~8 日、平均 5 日で治癒させえた。扁桃膿栓子より溶血性レンサ球菌、黄色ブドウ球菌、大腸菌などを分離したが、TC にすべて感受性を示していた。DOTC 内服 2 例に悪心、嘔吐がみられ投与を中止した。臨床効果は、著効 6 例、有効 5 例および無効 2 例であった。

5) 扁桃周囲膿瘍：表 15 に揭示したごとく、本疾患 2 例に対して膿瘍切開後 DOTC 内服で咽頭痛、発熱、排膿などが軽快消失し、切開膿より溶血性レンサ球菌を分離し、切開創癒合、発赤消退が 5~7 日、平均 6 日で治癒した。臨床効果は、著効 1 例、有効 1 例となった。

6) 急性副鼻腔炎：表 15 に揭示したごとく、本疾患 3 例に DOTC 内服と鼻内ネブライザーを 9~17 日間行ない、鼻疼痛、排膿、菌消失は 4~10 日平均 6 日で認められた。鼻粘膜発赤、レ線陰影などは 10~23 日、平均 17 日間で消退治癒した。臨床効果は、有効 1 例、やや有効 2 例となった。

7) 臨床的副作用：DOTC 経口投与時に悪心、嘔吐などの胃腸症状の訴えが 3 例にみられ投与を中止したが、局所的使用例ではとくに副症状の発現は認められなかった。

以上の治療成績から疾患別臨床効果は、表 16 に揭示したごとく、DOTC の局所的ならびに経口的投与 34 例において著効 13 例、有効 12 例、やや有効 5 例および無効 4 例となったが、著効、有効例を加算すると 25 例 (82.6%) の好成績をえた。しかし無効 4 例は、変形菌を検出した 1 例と、副作用のため投与を中止した 3 例であった。

V. 総括ならびに考察

細菌感染症に対する化学療法は、近年数多くの抗生物質の開発出現により著しい臨床効果をおさめてきたが、反面、耐性ブドウ球菌を始め、赤痢菌、結核菌および緑膿菌などの各種細菌は、しだいに既存の抗生物質に強い抵抗性を示し、さらに Broad spectrum antibiotics 使

表 15 Doxycycline の治療成績 (その2)

No.	症例	年齢	性	臨床診断	分離菌	TC感受性	投与方 法				主症状消失(日)	治療日数	副作用	治療効果	
							投与法	1回量	回数	期間					
1	N.S.	26	F.	急性腺窩性扁桃炎	<i>Strept. hemolyticus</i>	++	内服	200 100	1 4	5	600	2	5	-	卅
2	T.Y.	30	F.	"	"	卅	"	"	"	5	600	2	5	-	卅
3	A.W.	14	M.	"	"	卅	"	"	"	5	600	2	4	-	卅
4	M.S.	32	F.	"	<i>Staph. aureus</i>	+	"	"	1 7	8	900	3	8	-	++
5	T.N.	48	F.	"	<i>Strept. hemoly. E. coli</i>	++ 卅	"	100	3	3	300	3	5	-	卅
6	K.K.	16	F.	"	<i>Strept. hemoly.</i>	++	"	"	6	6	600	3	7	-	++
7	H.Y.	28	F.	"	"	++	"	200 100	1 4	5	600	2	4	-	卅
8	S.S.	17	F.	"	<i>Strept. hemoly. Staph. aureus</i>	卅 卅	"	"	1 2	3	400	?	?	悪心 嘔吐	(中止)
9	C.F.	56	F.	"	<i>Strept. hemoly.</i>	卅	"	"	"	3	400	2	3	-	卅
10	S.Y.	36	M.	"	"	卅	"	"	1 4	5	600	2	7	-	++
11	E.I.	31	F.	"	<i>Strept. hemoly. Staph. aureus</i>	卅 卅	"	"	1 2	3	400	?	?	悪心	(中止)
12	N.S.	29	M.	"	"	+ 卅	"	"	1 3	4	500	3	6	-	++
13	A.K.	37	M.	"	<i>Strept. hemoly.</i>	卅	"	"	1 4	5	600	2	8	-	++
14	H.T.	14	F.	扁桃周囲膿瘍	"	+	"	"	"	5	600	3	7	-	++
15	Y.S.	35	F.	"	"	++	"	"	"	5	600	3	5	-	卅
16	N.F.	34	F.	急性副鼻腔炎	<i>Staph. albus</i>	卅	内服, ネブライザー	"	1 11	12	1300	4	18	-	+
17	U.T.	31	M.	"	<i>Staph. aureus</i>	卅	"	"	1 8	9	1000	5	10	-	++
18	M.M.	29	F.	"	"	+	"	"	1 16	17	1800	7	23	-	+

表 16 Doxycycline の疾患別臨床効果

臨床診断	臨床効果				計
	著効	有効	やや有効	無効	
急性化膿性中耳炎	4	3			7
慢性化膿性中耳炎		2	3	1	6
耳 癬	2			1	3
急性腺窩性扁桃炎	6	5		2	13
扁桃周囲膿瘍	1	1			2
急性副鼻腔炎		1	2		3
計	13	12	5	4	34例

用にとまなう菌交代現象ないしは菌交代症の発生や薬剤中毒, アレルギーなどの副作用の発現が問題視されるにいたつた。

とくに耳鼻咽喉科領域感染症に対する化学療法は, 各種抗生物質を高濃度, 大量, しかも長期間にわたり局所的ならびに全身的に投与する関係上, 比較的早期に病原細菌の耐性獲得や菌交代現象が認められ, その病像特異

性と相まつて感染症治療における薬剤選択に当惑させられているのが現状である。

Tetracycline 系抗生物質は, すでに古典的抗生物質ともいわれ, しいに耐性化の傾向が著しく, 胃腸障害などの副症状の発生も指摘されている。しかし最近 Oxytetracycline よりの誘導体 Methacycline は, 臨床的に1日1回の内服により長時間血中濃度を維持しうる特徴が認められ, その治療効果の高いことが報告されている。最近 Pfizer 社研究陣により Methacycline より誘導合成された DOTC は, 従来の TC系抗生物質と比較した場合, とくに抗菌力, 血中濃度および臨床使用成績で他 TC 系抗生物質の追隨を許さぬ特徴があげられている。

今度, 第16回日本化学療法学会総会(会長:日大 石山俊次教授)においても DOTC はシンポジウムとしてとりあげられ, 基礎的ならびに臨床的検討が加えられた。

著者らの寒天平板希釈法による抗菌力試験の結果では, とくに中耳炎耳漏分離の Coagulase 陽性ブドウ球菌

40 株に対する MIC が、0.19~0.39 mcg/ml と 22.5~50 mcg/ml とに感受性分布が集中して 2 峰性を示し、他 TC 系 5 薬剤より数段階抗菌力が優越していた。DOTC は、多少、他 TC 系抗生剤と交叉耐性の傾向が認められたが、TC 系および TC 系以外の他剤耐性ブドウ球菌に対し強力な抗菌作用を発揮することは、本剤の 1 つのすぐれた特徴として特記すべきであろう。

また病巣分離の溶レン球菌 6 株も 0.19 mcg/ml 以下で発育が阻止されており、*in vitro* の結果から本細菌の抑制にも効果的であると思われる。しかし本剤は、一般的に緑膿菌、変形菌および大腸菌などの Gram 陰性桿菌群に対しては、大部分が 100 mcg/ml 以上で阻止されず、あまり抗菌効果は期待できないといつてよい。

DOTC の血中濃度の消長に関して FABRE らの成績では、DOTC 200 mg 内服後 6 例平均値が、1 時間値 1.25 mcg/ml で、2 時間 15 分値が 2.59 mcg/ml で peak となり、11 時間値までが 2 mcg/ml 以上の数値を示し、24 時間で 1.45 mcg/ml、48 時間値 0.45 mcg/ml、72 時間で 0.07 mcg/ml を示したと記述している。著者らの成績では、DOTC 200 mg 内服 3 例平均値が、2 時間 (2.65 mcg/ml) から急激な上昇傾向が認められ、4 時間値が 3.2 mcg/ml で peak に達し、8 時間値も 2.88 mcg/ml で、24 時間後もなお 0.82 mcg/ml の血中濃度を維持していた事実は、本剤が従来の抗生物質と比して、明らかに long acting な抗生物質であり、臨床的投与の問題とも関連して卓越した特性ともいえる。慢性副鼻腔炎 3 例の血中濃度の消長も健康成人の場合とほとんど同様な結果が示された。

しかし尿中排泄は、12 時間までの総排泄量が 17.9 mg、総回収率が 9.0% で、10% 以内の低率であり、腎からの排泄が少ないことは、血中濃度の長時間持続と関連して体内での不活性化が考えられる。

DOTC の臓器内濃度は、Rat 20 mg/kg 筋注により血清中濃度に比し、腎、肝の濃度がたかいたことが特徴的で、脾、心、肺がこれについていた。

また手術時摘出した組織への移行度は、DOTC 200 mg 内服 6 時間後で、血清中濃度が 2 mcg/ml 以上であつたが、上顎洞粘膜、口蓋扁桃、咽頭扁桃組織には、いずれも 1 mcg/g 以下の濃度を示し、血清中濃度に比し、局所組織への移行度はかなり低い傾向が認められ、鼻茸組織にはまったく移行しなかつた。

DOTC の膿汁中移行度は、新鮮膿汁と異なり、上顎洞内の膿汁が陳旧性である関係か、まったく測定しえなかつた。

副作用に関して DOTC 投与前後の肝機能、腎機能、血清電解質および聴力検査所見には、投与 10 日以内の

短期間ではいずれも何ら悪影響をおよぼさぬ結果が示された。

しかし今後、副作用に関しては、本剤の大量、長期間投与を行なう際には治療経過にしたがひ精細に追跡観察する必要がある。

DOTC 投与の臨床治療成績は、耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 34 例に対して DOTC 200 mg 1 日 1 回の経口的投与と、DOTC 5 mg/ml 水溶液の局所的投与で検討した結果、臨床的に著効 13 例、有効 12 例、やや有効 5 例および無効 4 例であつたが、著効、有効例を加えると 25 例 (73.5%) の好成績をえた。この治効率は、局所病巣より大部分の症例が TC に感受性を示した Gram 陽性球菌を検出した症例を、DOTC の対象として選択投与した結果に他ならないと思う。

結 論

新 Methacycline 誘導体 Doxycycline に関して基礎的実験ならびに臨床的検討を行なつた結果、つきのごとき結論をえた。

- 1) 抗菌力試験：Coagulase 陽性ブドウ球菌 40 株に対する DOTC の MIC は 2 峰性で、0.19~0.39 mcg/ml と 12.5~50 mcg/ml とに感受性分布が集中し、他 TC 系 5 剤より数段階感受性が高かつた。溶レン球菌 6 株は 0.19 mcg/ml に分布していた。緑膿菌、変形菌、大腸菌などの Gram 陰性桿菌には強い抗菌力は期待しえなかつた。
- 2) 血中濃度の消長は、DOTC 200 mg 1 回経口投与の健康 3 例平均値が、4 時間後 (3.2 mcg/ml) に peak に達し、24 時間後 (0.82 mcg/ml) もなお血中に残存がみられた。慢性副鼻腔炎 3 例の血中濃度もほとんど同様な結果がえられた。
- 3) 尿中排泄：DOTC 200 mg 内服 12 時間後までの健康 3 例の平均値は、総排泄量が 17.9 mg、総回収率が 9.0% の数値を示した。
- 4) 膿汁中移行度：DOTC 200 mg 内服 6 時間後の慢性上顎洞炎貯溜膿汁中には移行を認めなかつた。
- 5) 臓器組織内濃度は、Rat 20 mg/kg 筋注後血清中濃度に比し、腎、肝が高く、ついで脾、心、肺の順序であつた。DOTC 200 mg 内服 6 時間後の手術例の上顎洞粘膜 (0.66 mcg/g)、口蓋扁桃 (0.47 mcg/g)、咽頭扁桃 (0.17 mcg/g) で、いずれも血清中濃度より低く、鼻茸組織には移行を認めなかつた。
- 6) 臨床治療成績：耳鼻咽喉科領域における代表的な感染症 34 例に対して DOTC を経口的ならびに局所的に使用した結果、著効 13 例、有効 12 例、やや有効 5 例および無効 4 例で、著効、有効例を合算すると 25 例 (73.5%)

の好成績をえた。

7) 副作用：臨床的に経口投与の際に悪心、嘔吐を訴え投与を中止した3例を経験したが、局所使用例では何ら副症状の発現を認めなかつた。なお、DOTC投与前後の比較で、肝、腎機能、電解質および聴力検査成績には悪影響をおよぼさなかつた。

参 考 文 献

- 1) FABRE, J., *et al.*: Distribution and excretion of doxycycline in man. *Chemotherapia* 11: 73~85, 1966
- 2) ROSENBLATT, J. E., *et al.*: Comparison of *in vitro* activity and clinical pharmacology of doxycycline with other tetracyclines. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* p. 134~141, 1966
- 3) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域における病原性ブドウ球菌の薬剤耐性に関する知見。耳鼻咽喉科 38(8): 875, 1966
- 4) 岩沢武彦：耳鼻咽喉科領域感染症に対するMethacycline (Rondomycin) の臨床的検討。耳鼻咽喉科 39(9): 1007, 1967

CLINICAL AND EXPERIMENTAL STUDIES ON DOXYCYCLINE

TAKEHIKO IWASAWA & TSUTOMU KIDO

Clinic of Otorhinolaryngology, Sapporo Telecommunication Hospital

We have recently obtained the result described below through the clinical and experimental studies on doxycycline.

- 1) The minimal inhibitory concentration in doxycycline was measured by plate agar dilution method. Doxycycline inhibited by $<0.19\sim 0.39$ mcg/ml against coagulase-positive *Staphylococcus aureus* 40 strains. Doxycycline showed higher sensitivity than other antibiotics.
- 2) The level of blood concentration in doxycycline was determined by the average of 3 cases for adult. The maximal level reached 3.2 mcg/ml in 4 hours after *per os*, as the result measured by single oral administration of 200 mg. And blood level still maintained 0.82 mcg/ml in 24 hours after *per os*.
- 3) The urinary excretion was determined by the average of 3 cases for adult. The urinary total excretion showed 17.9 mg within 12 hours after oral administration of 200 mg. Urinary recovery showed a low level such as 4.2~11.9 per cent of the total dosage.
- 4) The pus concentration could not be measured at 6 hours after oral administration of 200mg in the operation of maxillary sinusitis.
- 5) Rat tissue concentration showed that kidney indicated the highest activity of doxycycline and other tissues were in the following order; liver, spleen, lung and heart.
- 6) By oral administration (100~200 mg) or local application (5 mg/ml solution) on 34 cases of infections in otorhinolaryngologic field, doxycycline produced a good result of 73.5% (25 cases).
- 7) Side effects: Oral administration of doxycycline occurred the side effects to 3 cases; nausea and vomiting, for which its administration was terminated. Yet on the local administration no such side effects were observed. The comparative examinations of liver, kidney and electrolyte, audiogram before and after administration showed no significant disturbances.