

Doxycyclineの眼科的応用

葉田野 博 萱場忠一郎・針生アイ・佐々木一之

東北大学医学部眼科教室

(主任：桐沢長徳教授)

I. 緒 言

Doxycycline は 1963 年 OTC の hydrogenation で合成された TC 系抗生物質で、分子量 513 の黄色結晶性物質である。本剤の特徴は従来の TC 系抗生物質に比し抗菌力がすぐれ脂溶性が高く、経口投与によりほとんど完全に吸収されるので従がつて血中濃度も急速に上昇し、また半減期の延長により 1 日 1 回少量投与で治療効果をあげると云われている。副作用もその主たるものは一時的な悪心などで、化学構造から Fanconi 症候群に結びつく“epianhydro”型には分解しがたいと云われている。今回我々は本剤の眼科領域における応用に関し検討したので、その成績を次に報告する。

II. 実験方法

実験はすべて 3kg 前後の成熟白色家兎を用い、投与方法は経口投与で DOTC 100 mg/kg 相当量をカテーテルを用い直接胃内に注入する方法をとった。その後経時的に血液および前房水を採取し、その濃度を測定した。また眼組織内濃度については眼球を摘出し各組織に分離し、直示天秤で秤量後、1/15 M 磷酸緩衝液を 0.2 ml 加え、各組織片を細切し、粥状にし試料とした。測定方法は *Bacillus subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層カップ法によった。本法による最小測定可能濃度は 0.19 mcg/ml であつた。眼起炎菌の感受性は平板普通寒天培地による倍数希釈法により、その MIC を測定した。

III. 実験成績

1) 眼起炎菌に対する感受性の検討

眼科外来患者より分離した病原性ブドウ球菌 42 株について DOTC に対する感受性を TC, CP, EM と比較して検討した。その成績は表 1 の如くである。

2) 既知化学療法剤との交叉耐性の検討

病原性菌 42 株に対する DOTC および TC, CP, EM の交叉耐性を平板寒天培地による倍数希釈法により検討した。その成績は表 2 (その1, その2) の如くである。

3) 家兎血清内濃度および前房水内濃度

家兎に DOTC 100 mg/kg を投与し、その後 30 分か

表 1

MIC mcg/ml	DOTC	TC	CP	EM
	株 数	株 数	株 数	株 数
>100	0	9	0	5
100	0	1	3	0
50	3	1	3	1
25	6	1	2	1
12.5	1	0	26	0
6.25	2	0	7	1
3.12	2	2	0	2
1.56	8	13	1	17
0.78	12	14	0	13
0.39	6	0	0	2
0.19	2	1	0	0

表 2 (その1)

mcg/ml 菌株	DOTC	TC	CP	EM
1	6.25	>100	12.5	>100
2	0.39	0.78	12.5	3.12
3	0.39	0.78	12.5	1.56
4	12.5	>100	12.5	1.56
5	0.39	0.78	12.5	1.56
6	0.19	0.78	12.5	1.56
7	0.19	0.19	6.25	0.78
8	0.39	0.78	12.5	1.56
9	1.56	1.56	12.5	1.56
10	1.56	1.56	12.5	1.56
11	0.78	0.78	25	0.78
12	0.78	0.78	12.5	0.78
13	0.78	1.56	12.5	0.78
14	25	>100	12.5	>100
15	25	>100	12.5	>100
16	0.78	1.56	12.5	1.56
17	50	>100	12.5	>100
18	0.78	1.56	12.5	1.56
19	25	>100	12.5	50
20	6.25	1.56	50	0.39
21	0.78	1.56	12.5	0.78

表 2 (その2)

mcg/ml	DOTC	TC	CP	EM
菌株				
22	0.78	1.56	1.56	0.39
23	0.78	0.78	1.25	0.78
24	1.56	1.56	1.25	0.78
25	0.78	0.78	25	0.78
26	0.78	1.56	12.5	0.78
27	1.56	1.56	12.5	0.78
28	25	100	6.25	0.78
29	1.56	1.56	6.25	1.56
30	0.39	0.78	6.25	6.25
31	50	>100	6.25	25
32	50	>100	50	>100
33	25	25	100	1.56
34	1.56	0.78	100	1.56
35	3.12	50	100	1.56
36	3.12	0.78	12.5	1.56
37	1.56	1.56	6.25	3.12
38	1.56	3.12	50	0.78
39	0.78	0.78	12.5	1.56
40	0.78	3.12	12.5	1.56
41	0.39	0.78	6.25	0.78
42	25	>100	12.5	1.56

表 3 DOTC 100 mg/kg 経口投与に於ける
家兎前房内および血清内濃度 (mcg/ml)

分	血 清	平均	前 房 水	平均	房血比 (%)
30	0.80~2.32	1.73	0.04	0.04	2.3
60	1.80~2.96	2.15	0.11	0.11	5.1
120	2.48~6.80	3.97	0.14~0.28	0.19	4.8
180	2.00~6.40	3.17	0.07~0.98	0.41	12.9
240	0.96~1.82	1.25	0.10~0.26	0.18	14.4
360	0.80~1.00	0.79	0.05	0.05	6.3

表 4 DOTC 100 mg/kg 経口投与に於ける
120 分時の家兎眼組織内濃度

組 織	mcg/100 mg~ mcg/ml	平 均
角 膜	0.14~0.16	0.15
結 膜	0.35~0.87	0.64
強 膜	0.17~0.19	0.18
眼 筋	0.25~0.77	0.44
虹 彩	0.20~0.60	0.36
網 脈 絡 膜	0.35~0.56	0.45
硝 子 体	0.04~0.08	0.06
前 房 水	0.2 ~0.60	0.36

表 5

氏名	性・年	臨床診断	1 日 量	投与 期間 (日)	投与 総量 (mg)	効果	副作用
1	B.S ♂28	角膜浸潤	2 Tab.	4	800	有効	なし
2	Y.S ♀64	"	"	6	1200	"	"
3	T.T ♂32	"	"	3	600	"	"
4	K.K ♂68	"	"	4	800	"	"
5	I.S ♂44	"	"	10	2000	無効	"
6	H.T ♂70	"	初日2Tab 以後1Tab	3	400	有効	"
7	T.N ♀76	"	"	3	400	"	"
8	M.S ♀73	"	"	7	800	"	"
9	N.M ♂26	"	"	5	600	"	"
10	N.K ♀34	"	"	4	500	"	"
11	M.S ♀33	"	"	4	500	"	"
12	T.S ♀46	"	"	7	800	"	悪心、胃 部不快感
13	M.T ♂59	"	"	9	1000	"	なし
14	E.F ♂18	"	"	5	600	"	"
15	K.A ♀55	"	"	3	400	"	"
16	H.T ♂11	麦粒腫	初日2Tab 以後1Tab	4	500	やや 有効	なし
17	H.S ♂31	"	"	3	400	"	"
18	S.T ♀17	"	"	3	400	有効	"
19	S.S ♂39	"	"	3	400	"	"
20	N.K ♀20	"	"	3	400	やや 有効	"
21	K.Y ♂12	眼窩蜂窩 織炎	2 Tab	7	1400	有効	"
22	H.K ♂34	"	"	7	1400	"	"
23	E.T ♂78	術後感染 予防 (眼瞼下垂)	"	7	1400	"	"
24	.S ♀79	" (白内障)	初日2Tab 以後1Tab	5	600	"	悪心、胃 部不快感
25	T.S ♂27	"	2 Tab	4	800	投薬 中止	悪心 胸やけ
26	T.M ♀20	" (角膜移植)	"	2	400	"	悪心嘔吐

ら 360 分にかけて経時的に血液および前房水を採取し、その移行をみた。その成績は表 3 の如くである。

4) 家兎の眼組織内濃度

家兎に DOTC 100 mg/kg 投与し、血清内濃度がピークとなる 120 分に眼球を摘出し、その眼組織内濃度を測定した。その成績は表 4 の如くである。

5) 臨床使用成績

眼科外来を訪れた眼感染症患者 22 例、術後感染予防の目的で 4 例に使用し、その効果をみた。その成績は表 5 の如くである。

IV. 総 括

眼科外来を訪れた眼感染症患者より分離した病原性ブドウ球菌 42 株 に対する DOTC の感受性を TC, CP, EM のそれと比較しながら検討すると、DOTC, TC, EM の MIC は 1.56 mcg/ml 以下に集中し、DOTC, TC は 66%、

EMでは76%を示した。またCPのMICは12.5 mcg/ml以下に集中し、約80%を示した。一方、MIC 100 mcg/ml以上を示す耐性菌と思われる菌株の分布をみるとTCは21%弱、EMは11%強、CPは7%強を示したがDOTCはこれらの菌を、すべて少なくとも50mcg/kg以下で発育を阻止することが知られた。結局DOTCのMICは、TC、EMと同じく1.56mcg/ml以下に集中するが100mcg/ml以上のMICを示す菌は、我々の実験からは見られなかった。この点でDOTCの抗菌力はTCより若干上まわるように思われた。またCPおよびEMとの交叉耐性はみられなかった。

次に家兎にDOTC 100 mg/kg相当量を経口投与し、その血清内および前房水内濃度を測定してみると血清内濃度のピークは薬剤投与後120分にあり3.97mcg/mlを示し、前房水内濃度は180分で0.41 mcg/mlを示した。その値は他のTC系の薬剤とはほぼ同様の傾向を示したと思われ、本剤の経口投与では特に他のTC系より前房水内濃度が高くなると思えない成績を示した。しかし、本剤の1%水溶液を家兎眼に5分おき5回点眼し、OTC 10%水溶液の同様な方法による点眼と比較するために点眼30分後に眼球を摘出し、螢光顕微鏡で両者の角膜への浸透を観察すると、OTCでは角膜の上皮のみに浸透するのに対し、DOTCは角膜の上皮のみならず、角膜の実質および前房、虹彩にいたるまで浸透しているのが認められた。これはTC系において本剤の特異的な点で、脂溶性が高いことからくると思われ、本剤の局所投与は今後大いに活用されるべきものと考えられる。

次に家兎にDOTC 100 mg/kg投与し、血清内濃度がピークと思われる120分時に眼球を摘出し、その眼組織内濃度を測定したが、その移行は結膜、網脈絡膜、眼筋、虹彩、前房水、強膜、角膜、硝子体の順に多く見られ、血管に富む組織に移行が良く、無血管組織に悪いのは、従来の化学療法剤と同じ傾向を示したが、そのいずれの組織内濃度も病原性ブドウ球菌に対する有効濃度1.56 mcg/mlに達せず、本剤の眼内移行は経口投与ではさほど良好とは思えない成績を示した。しかし炎症眼では正常眼に比し、大量に移行することが知られており、この点を考慮し本剤を眼感染症22例(角膜浸潤15例、麦粒腫5例、眼瞼蜂窩織炎2例)および術後感染予防の目的で4例に使用して、その効果を検討した。角膜浸潤15例中比較的重症のもの5例には200 mg/日を、比較的重症のもの10例には初回200 mg/日、以後100 mg/日を投与し、効果をみた。投与期間は3~9日で概ね良好な成績を得たが、うち1例は10日間の投与にも拘らず治療傾向を示さず無効であった。また他の1例は内服後胃部

不快感、悪心、胸やけなどの副作用が認められたが、投薬を中止するほどではなかった。次に麦粒腫5例に初回200 mg/日、以後100 mg/日投与し、眼瞼蜂窩織炎2例には200 mg/日投与し、その経過を観察した。その効果判定基準は何等の手術的操作を加えず、また化膿せずに治癒したものを有効、切開排膿をしたが薬剤投与により炎症々状の緩解が著しいものをやや有効とした。このうち有効は5例、やや有効2例であった。なおこの7例には副作用はみられなかった。次に術後感染予防(白内障、眼瞼下垂、角膜移植の術後)の目的で4例に200 mg/日を投与し、その効果をみたが、2例は悪心、嘔吐などの副作用が強く投薬を中止したが、他の2例は、投与中、尿蛋白の出現なども見ず、また悪心、嘔吐などの副作用もみられず良好な成績をおさめた。結局、総症例数26例中、有効20例、やや有効3例、無効1例、副作用のため投薬を中止したもの2例であった。また使用量は1日200 mg 2回分服のほうが効果が確実のように思われた。

V. 結 論

- 1) DOTCの眼起炎菌42株に対する感受性をみると、そのMICは1.56 mcg/ml以下に集中する。
- 2) TCとは交叉耐性はみられるが、CP、EMとの交叉耐性はみられない。
- 3) 家兎の実験では100 mg/kg投与しても眼内移行は有効濃度に達しないが、血清内濃度は容易かつ充分に有効濃度に達する。
- 4) 臨床的に使用して、その成績をみると麦粒腫などの外眼部感染症はひろんのこと、角膜感染症などにも良好な成績をおさめた。
- 5) 臨床使用にあたり、病状にもよるが1日200 mg 2回分服がよく、有効と思われる。
- 6) 副作用として、軽度の胃腸障害がみられ、そのため投薬中止の例もみられた。
- 7) DOTCを点眼に用いると、OTCの1/10濃度でOTCより眼内浸透がはるかに優れているのが螢光撮影により確かめられた。
- 8) 上記の成績から、本剤は眼感染症に対し局所および系統的に充分使用し得る。

参 考 文 献

- 1) Vibramycin (Doxycycline) 参考資料
(台糖ファイザー)

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EFFECT OF DOXYCYCLINE
IN THE FIELD OF OPHTHALMOLOGY

HIROSHI HATANO, TYUICHIRO KAYABA, AI HARIU & KAZUYUKI SASAKI

Department of Ophthalmology, School of Medicine, Tohoku University

(Director : Prof. NAGANORI KIRISAWA)

In our clinic, doxycycline was orally administered to the patients with various extraocular and corneal infections. Observation on clinical effect as well as basic experiment was made.

- 1) MIC of *Staph. aureus* of 28 out of 42 strains distributed from 0.19 mcg/ml to 1.56 mcg/ml.
- 2) With 100 mg/kg oral administration, the blood concentration in the rabbit reached to the maximum level in 2 hours and aqueous humor concentration of the rabbit reached to the maximum level in 3 hours.
- 3) Twenty-six patients with corneal infiltrate and extraocular infection were treated with 50 mg doxycycline p. o., b. i. d. or 100 mg p. o., q. i. d. Seventy-seven per cent of these cases improved by the treatment. Thirty-three per cent of these cases suffered from side effects, i. e. poor appetite, nausea and vomiting.
- 4) Doxycycline promises to be a useful antibiotic agent in ophthalmological clinic.