

## Doxycycline の眼科的応用

三國政吉・大石正夫 周田茂雄・今井正雄 高橋篤子

新潟大学医学部眼科教室

(主任：三國政吉教授)

Doxycycline (Vibramycin) は Pfizer 研究所で研究、開発された Methacycline の新しい合成製剤で、グラム陽性菌、特にブドウ球菌に対して強力に作用する。経口投与により吸収が極めて良好で、しかも食事により吸収が妨げられないなどのすぐれた特徴がある。

私共は今回台糖ファイザー K. K. より本剤の提供をうけ、眼科領域における応用のために基礎的、ならびに臨床実験を試みる機会を得たので、以下にその成績を記載する。

## 1. 抗 菌 力

教室保存の眼感染症の主なる起炎菌、8菌種、34株に対する本剤の最小発育阻止濃度を、汚紙を用いる寒天平板希釈法により検査した成績は表1の如くである。

表1 最小発育阻止濃度 (mcg/ml)

菌 種	株数	DOTC	TC
K-W 菌	4	0.1	1 ~ 2
M-A 菌	7	0.39	0.5 ~ 1
肺炎球菌	8	0.04~0.78	0.5 ~ 1.56
ジフテリー菌	4	0.04~0.19	0.31~0.5
淋 菌	1	0.04	0.81
レンサ球菌	4	0.19~0.39	0.4 ~ 0.63
ブドウ球菌	4	0.19~0.78	0.3 ~ 0.63
緑 膿 菌	2	12.5 ~ 25	100

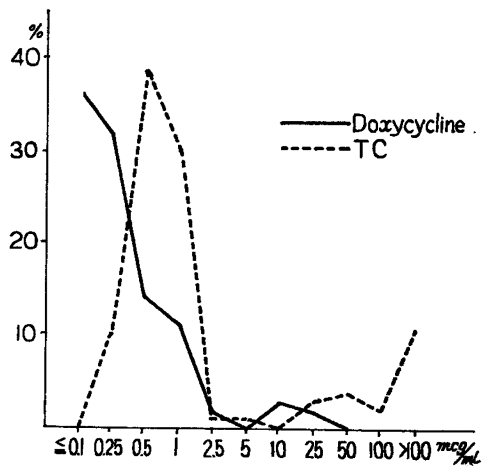
本剤はグラム陽性菌、ならびに緑膿菌を除くグラム陰性菌に広い範囲にわたって抗菌作用をもつことがわかる。これを同時に検査した TC と較べるに、抗菌スペクトルは両者はほぼ類似している。個々の抗菌力をみるに、菌種、菌株により多少の相違はあるが、Doxycycline (以下 DOTC と略す) の方が TC よりおよそ 1~2 段階すぐれている傾向がみえる。

## 2. ブドウ球菌感受性

前眼部化膿症患者から分離した Coagulase 陽性ブドウ球菌 100 株における本剤の感受性を検査し、これを TC と比較表示したものが表 2 である。

DOTC に対する感受性は  $\leq 0.1 \sim 25$  mcg/ml の範囲に

表2 ブドウ球菌感受性 (1967年分離 100株)



MIC(mcg/ml)	≤0.1	0.25	0.5	1	2.5	5	10	25	50	100	>100
DOTC	36	32	14	11	2	0	3	2	0	0	0
TC	0	10	38	30	1	1	0	3	4	2	11

分布し、分布の山は  $\leq 0.1$  mcg/ml (36株, 36%) および 10 mcg/ml (3株, 3%) の 2カ所にある。2.5 mcg/ml 以下で発育を阻止されるものが 95 株、95% を占めている。

これを TC と較べるに、DOTC の方が明らかに低濃度側に分布し、好感受性株が多くなっている。

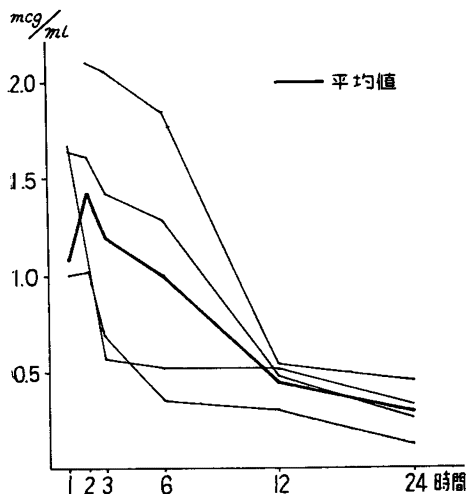
ENGLISH によれば、本剤は *in vitro* において MOTC, DMCT と同等であり、TC および OTC よりすぐれているという。

私共の成績では TC 耐性の菌株に対しても本剤に感受性をもつものが多く、明らかに DOTC の抗菌力は TC よりすぐれていることがわかった。

## 3. 血 中 濃 度

健康成人 4 例に本剤の 200 mg を 1 回経口投与して、経時的に血中濃度を測定した。濃度測定は *B. subtilis* PCI 219 を検定菌とする薄層平板カップ法によった。成績は表 3 の如くである。

表3 200 mg 1回経口投与による血中濃度 (成人)



症例	体重	1	2	3	6	12	24時間
1	60kg	1.65	1.62	1.43	1.29	0.49	0.27
2	62 "	1.67	1.04	0.59	0.53	0.53	0.34
3	72 "	1.02	1.03	0.71	0.35	0.29	0.08
4	52 "	<0.05	2.07	2.04	1.84	0.54	0.48
平均	61.5 "	1.09	1.44	1.19	1.00	0.46	0.29

投与1時間後の成績は、4例中3例に測定可能であった。1.02~1.67 mcg/mlの濃度を示し、以後4例とも24時間後まで測定可能であった。Peakは2例が1時間後、他の2例は2時間後にみられた。4例の平均値は1時間値 1.07 mcg/ml、2時間値 1.44 mcg/ml、3時間値 1.19 mcg/ml、6時間値 1.0 mcg/ml、12時間値 0.46 mcg/mlおよび24時間値 0.29 mcg/mlである。

FABREらは成人6例に本剤200mgを1回経口投与し、1時間値1例測定不能で平均1.51 mcg/ml、peakは2¼時間で2.59 mcg/ml、72時間後も1例測定不能であるが平均値0.07 mcg/mlを得たと報告している。

私共の成績もFABREらと同様に、本剤は経口投与後速やかに吸収され、また長時間有効濃度を持続することが知られた。

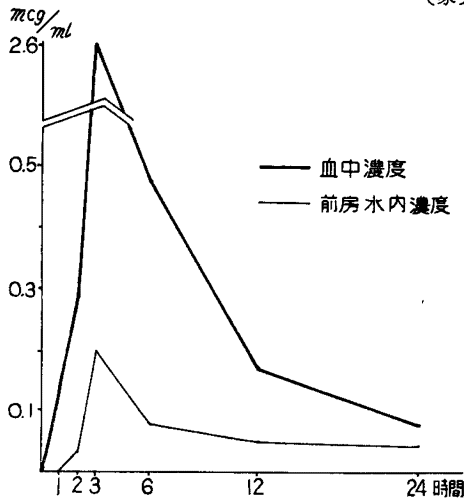
4. 眼内移行

本剤の眼内移行の状況について検査した。実験には白色成熟家兎を用い、成績はすべて3~4眼の平均値である。

1) 経口投与

本剤40 mg/kgをネラトンカテーテルを用いて直接家兎胃腔内に投与したときの前房内移行濃度は表4に示す

表4 40 mg/kg 経口投与による血中 前房水内濃度 (家兎)



時間	1	2	3	6	12	24
血清	0.13	0.29	2.6	0.47	0.17	0.08
前房水		0.04	0.2	0.07	0.05	0.04

(mcg/ml)

如くである。

1時間後は測定不能であるが、2時間後には0.04 mcg/mlの前房内濃度が得られた。3時間後がpeakで0.2 mcg/mlの移行濃度に達し、以後漸減して24時間後もなお0.04 mcg/mlの濃度を証明した。同時に測定した血中濃度は1時間0.13 mcg/ml、2時間0.29 mcg/ml、3時間がpeakで2.6 mcg/ml、6時間後0.47 mcg/ml、12時間0.17 mcg/mlおよび24時間0.08 mcg/mlである。前房/血清比は13.8~50%になる。従来のTC製剤の前房/血清比は約10%前後であるから、DOTCの前房内移行率の方がかなり良好といえる。

2) 局所投与

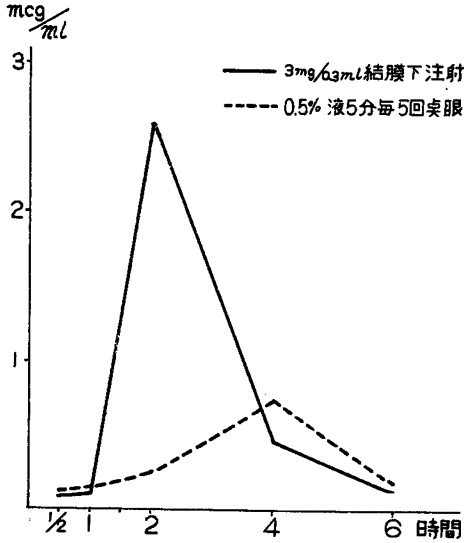
本剤カプセル内の粉末の生食水加懸濁液を濾紙で濾過すると黄色透明のDOTC溶液が得られる。この0.5%水溶液のpHは2.45である。本水溶液を家兎眼に局所投与して前房内移行を検査した。

i) 点眼：本剤の0.5%溶液を5分毎5回点眼した際の前房内移行は表5に示した。

1/2時間後既に0.1 mcg/mlの移行濃度を証明し、peakは4時間後にあつて0.76 mcg/mlに達し、6時間後も0.18 mcg/mlの前房濃度を示した。

ii) 結膜下注射：本剤水溶液の3mg/0.3mlを結膜下注射せるに、1/2時間では0.08 mcg/mlで、2時間後peak値2.63 mcg/mlが得られ、以後急減して6時間後

表5 点眼，結膜下注射による前房内濃度（家兎）



投与方法	時間	1/2	1	2	4	6
結膜下注射		0.08	0.11	2.63	0.46	0.12
点眼		0.10	0.17	0.27	0.76	0.18

(mcg/ml)

0.12 mcg/ml の移行濃度を証明した。

このようにして DOTC の各種投与方法による 前房内移行の状況を見るに，局所投与によれば結膜下注射により急速に高い前房内濃度が得られる。ついで点眼による移行も良好である。経口投与による前房内移行は，これらに較べて劣る。

3) 眼組織内濃度

経口投与，点眼ならびに結膜下注射による前房内濃度の peak 時に眼球を摘出して眼組織内濃度を測定した。その成績を表 6 に示した。

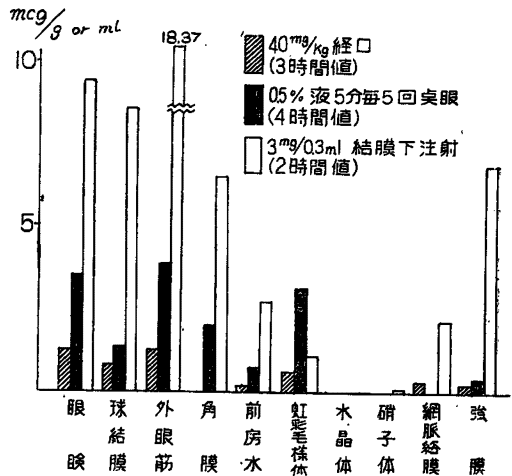
i) 経口投与：経口投与して 3 時間後では外眼筋に最も高濃度が移行し，ついで眼瞼，球結膜，虹彩毛様体，網脈絡膜，前房水の順で，角膜，水晶体では測定不能であった。

ii) 点眼：点眼して 4 時間後では外眼筋に最高で，以下眼瞼，虹彩毛様体，角膜，球結膜，前房水，強膜の順で，水晶体，硝子体および網脈絡膜には移行濃度を証明し得なかつた。

iii) 結膜下注射：結膜下注射して 2 時間後でも外眼筋に最も高濃度の移行が認められ，ついで眼瞼，球結膜，強膜，角膜，前房水，網脈絡膜，虹彩毛様体，硝子体の順で水晶体のみ測定不能であった。

以上のように経口投与では眼外部はもちろん，虹彩毛様体，網脈絡膜など眼球内部にも前房水内濃度を上廻る

表6 眼組織内濃度（家兎）



組	織	濃度 mcg/g or ml		
		経口	点眼	結膜下注射
眼	瞼	1.20	3.46	9.31
球	結膜	0.78	1.32	8.52
外	眼筋	1.30	3.77	18.38
角	膜		1.94	6.44
前	房水	0.20	0.76	2.63
虹	彩毛様体	0.61	3.07	1.08
水	晶体			
硝	子体			0.07
網	脈絡膜	0.29		2.06
強	膜	0.19	0.40	6.73
血	清	2.60		

移行が証明された。点眼では網脈絡膜に測定可能であるが，他の組織では経口にまさる移行がみられた。結膜下注射では，虹彩毛様体で点眼の場合より劣るがその他ではこれにまさり，経口投与に較べて，すべての組織への移行がみられた。水晶体への移行は各投与方法とも証明されなかつた。

本剤の眼内移行についての報告はまだ存しない。TC は従来 poor penetrator として知られる。LINNER は Oxytetracycline を家兎に経口投与して房水中に証明されるためには 1g/kg 以上が必要であると記している。私共が先に報告した MOTC の 150 mg 経口投与による家兎の前房内濃度は 3 時間まで測定不能，4 時間後 peak で 0.17 mcg/ml，同じく 3 mg/0.3 ml 結膜下注射では 2 時間後 peak 値 0.14 mcg/ml が得られた。本剤投与の際の前房内濃度の peak は経口で 3 時間 0.2 mcg/ml，結膜下注射では 2 時間 2.63 mcg/ml であるから，TC 系薬剤

のうちで特に眼内移行の良好な薬剤であるといえる。

WITTENAU らによれば、本剤の脂溶性は MOTC, DMCT より更に高いものであるという。組織内への移行の良いのは、この脂溶性の高いことで説明される。また、点眼に際しても角膜の透過性に関して有利であると考えられる。

以上種々の基礎的実験から、DOTC はグラム陽性、陰性菌に広い抗菌スペクトルを有し、ブドウ球菌に対しては TC より好感受性を示す。

経口投与により速やかに吸収され、有効血中濃度を長時間持続する。経口投与および局所投与により、従来の TC 製剤に較べて、よりすぐれた眼内移行を示すことが知られたものである。従がつて実際に各種眼感染症に用いてすぐれた臨床効果が期待されるところである。

以下にこれを用いたときの臨床成績について述べる。

### 5. 臨床成績

実験症例は、麦粒腫 12 例、眼瞼膿瘍 2 例、急性結膜炎 3 例、急性涙囊炎および眼窩蜂窩織炎各 1 例、角膜浸潤 3 例、角膜潰瘍 9 例、角膜異物 5 例および化膿性虹彩毛様体炎 1 例の計 37 例、ならびに眼手術後の感染予防症例 23 例、総計 60 例である(表 7, 表 8)。

これらに対し、DOTC を初日 200 mg, 2 回分服, 2 日目から 100 mg 1 回経口投与して経過を観察した。症例によっては連日 200 mg, 2 回分服を継続したものもある。なお結膜, 角膜および涙囊炎には本剤の 0.5% 液点眼を併用した。

麦粒腫には全例, 初日 200 mg 2 日目より 100 mg 投与により, 12 症例中 DOTC 耐性ブ菌による 1 例を除いて, 11 例は 3~5 日間, 総量 0.4~0.6 g で化膿巣は吸収され治癒している。

眼瞼膿瘍の 2 例はいずれもブ菌性のもので 4, 5 日間に 0.5, 0.6 g を用いて症状は著明に改善した。

急性結膜炎の 3 例はいずれも眼脂ならびに結膜囊内分泌物から肺炎球菌を証明した。眼局所に本剤の 0.5% 液を 1 日 3 回点眼し, 本剤を経口投与するに, 3 日目までに自・他覚症状は著しく改善され, 結膜囊内分泌物の肺炎球菌は 3 日目に陰性となり, 7 日目までに結膜症状は軽快している。

表 7 臨床成績

症例	年齢性	病名	起炎菌	投与量 (1日)	投与 日数	投与総 量(g)	効果	副作用
1	34♀	右外麦粒腫	ブドウ球菌	初日 200 mg (2×1) 2日目より 100 mg (1×1)	4	0.5	++	食欲不振
2	21♀	右 "	"		5	0.6	±	
3	25♀	右 "	"		3	0.4	++	
4	42♂	左 "	"		4	0.5	++	
5	52♀	左 "	"		4	0.5	++	
6	20♂	両 "	"		4	0.5	+	
7	19♂	右内麦粒腫	ブドウ球菌		3	0.4	+++	
8	27♀	右 "	"		3	0.4	+++	
9	25♀	右 "	"		5	0.6	±	
10	20♀	右 "	"		5	0.6	+	
11	18♂	右 "	"		5	0.6	±	
12	21♂	右 "	ブドウ球菌		4	0.5	-	
13	58♂	左眼瞼膿瘍	"	5	0.6	+++		
14	12♀	左 "	"	4	0.5	+++		
15	30♀	右急性結膜炎	肺炎球菌	5	0.6	++		
16	10♂	両 "	"	3	0.4	+		
17	48♀	左 "	"	3	0.4	+		
18	32♀	右急性涙囊炎	"	5	0.6	++		
19	37♂	右眼窩蜂窩織炎	ブドウ球菌	200 mg (2×1)	4	0.8	-	
20	44♂	左角膜浸潤	"	3	0.4	++		
21	41♀	左 "	"	4	0.5	+		
22	30♂	右 "	"	4	0.5	+		
23	38♀	右角膜潰瘍	肺炎球菌	初日 200 mg (2×1)	7	0.8	+	
24	40♀	右 "	"	6	0.7	+		
25	32♂	右 "	ブドウ球菌	2日目より 100 mg (1×1)	7	0.8	+	
26	39♂	右 "	グラム陰性桿菌	7	0.8	++		
27	28♀	左 "	肺炎球菌	10	1.1	+		
28	52♀	左 "	ブドウ球菌	7	0.8	++		
29	46♂	左 "	"	7	0.8	+		
30	33♀	左 "	グラム陰性桿菌	10	1.1	±		
31	44♂	左 "	緑膿菌	200 mg (2×1)	3	0.6	-	
32	20♂	右角膜異物	"	初日 200 mg (2×1)	5	0.6	+	
33	23♂	右 "	"	5	0.6	+		
34	30♀	左 "	"	5	0.6	+		
35	26♀	左 "	"	2日目より 100 mg (1×1)	5	0.6	+	
36	32♂	左 "	"	5	0.6	+		
37	48♂	右化膿性虹彩毛様体炎	"	200 mg (2×1)	15	3.0	++	

表8 術後感染予防症例

症例	年齢 性	病名	手術	副作用その他	
				初日 翌日より	200mg 100mg
1	16♀	左下眼瞼瘻痕	眼瞼形成		
2	49♂	左穿孔性外傷	強角膜縫合		
3	36♀	左角膜変性	角膜移植		
4	10♂	右癒着性白斑	"	100 mg 内服後嘔吐止	
5	48♂	左虹彩離断	虹彩箆置	術前より継続投与	
6	20♂	右外傷性白内障	線状摘出		
7	20♂	左 "	"		
8	71♀	左併発白内障	囊外摘出		
9	52♂	右 "	囊内摘出		
10	38♂	左 "	"		
11	71♂	右初発白内障	"	4日目食欲不振, 嘔気止	
12	83♀	右 "	"	初日より嘔気, 2日にて止	
13	59♂	右 "	"		
14	64♀	左 "	"		
15	68♀	左成熟白内障	"		
16	58♀	左 "	"		
17	67♀	左急性緑内障	SCHEIE氏手術		
18	67♀	右前駆緑内障	"		
19	51♀	右続発性緑内障	"		
20	32♂	右 "	虹彩切除		
21	43♂	右網膜剝離	強膜短縮		
22	39♂	左 "	+		
23	62♂	左 "	電気凝固		

急性涙嚢炎の症例には、本剤の点眼ならびに全身投与により涙嚢部皮膚の発赤、腫脹は3日で急速に消褪し、7日後急性炎症々状は全く消失、以後涙嚢部摘出術を施行して治癒した。

眼窩蜂窠織炎は本剤の200 mg, 2回分服を連日継続投与したが、症状の軽減ははかばかしくない。感受性検査で、DOTC 100 mcg/mlの耐性ブ菌であることが判明したので、本剤投与を中止し、マトロマイシンTに代えて症状治癒した。無効例である。

角膜浸潤は3例で、本剤点眼ならびに経口投与を行ない、3~4日間に総量0.4~0.5 gを用いて、角膜混濁をのこすことなく治癒している。

角膜潰瘍の症例は9例で、うち7例の潰瘍部擦過物から、肺炎球菌、ブ菌、グラム陰性桿菌および緑膿菌を証明している。全例アトロピン点眼、本剤の0.5%液の点眼、ならびに経口投与による全身投与を行なうに、緑膿菌の症例を除いて8例は6~10日間、総量0.7~1.1 g投与で、種々の程度の角膜混濁をのこして潰瘍は消失、治癒した。

角膜異物は5例ある。いずれも角膜深層内に異物を認め、これを除去した後、感染予防のため本剤を内服させたもので、5日間投与、総量0.6 gで、術後感染を発症することなく、角膜創傷は殆んど混濁をのこすことなく消失、治癒している。

虹彩毛様体炎の1例は、右眼角膜外傷後、2日目に発症したものである。強い眼痛を訴え、高度の周擁充血と球結膜浮腫があり、中等度の前房水混濁を認める。前房蓄膿はない。結膜囊からの菌培養は陰性である。アトロピン点眼、本剤点眼を使用しながら本剤2回分服を連日継続するに、眼痛は翌日著明に軽減し、充血、浮腫も減退、10日目までには前房混濁は全く消失している。15日間投与により、用いた総量は3.0 gである。

眼手術後感染予防には、本剤、初日200 mg, 2回分服、2日目からは100 mg, 1回分服させ、7日間、0.8 gを投与

して全例に術後感染の徴候をみず、有効であった。

以上総計60例中、投与中に食欲不振、嘔気などの胃腸障害を訴えた症例が6例ある。うち3例は投薬を中止するに至らず、継続内服が可能であったが、のこり3例は嘔気、嘔吐のため投薬を中止した。その他アレルギー反応など重篤な副作用は1例にもみられなかつた。

以上の成績であるから DOTC は眼科領域において前眼部化膿症はもちろん、眼内部感染症に対しても、初日200 mg 2回分服、以後1日100 mg 1回投与の少量投与により、十分すぐれた臨床効果のあげ得る有用な抗生剤と考えられたものである。

## む す び

DOTC の眼科的応用に関する基礎的ならびに臨床実験成績を要約すると、下の如くなる。

1) 本剤はグラム陽性および陰性菌に亘って広い抗菌スペクトルを有する。

2) ブ菌に対しては $\leq 0.1 \sim 25$  mcg/ml の範囲に感受性分布を示し、分布の山は $\leq 0.1$  mcg/ml で36株、36%

がこれを占め、2.5 mcg/ml 以下の感受性株は 95 株、95% にみられる。

3) 健康成人において 200 mg 1 回経口投与による血中濃度は 2 時間後 peak に達し、24 時間後も有効濃度を持続した。

4) 家兎眼において 40 mg/kg 経口投与後の前房内移行は、従来の TC 系製剤に較べて良好である。

点眼、結膜下注射により、経口投与時を上まわる前房内移行を示す。

5) 経口投与では外眼部のみならず虹彩毛様体、網脈絡膜の眼内部への移行もみられたが、角膜、水晶体、硝子体など無血管組織への移行は証明されなかつた。点眼では網脈絡膜を除くすべての組織で経口時を上まわる移行濃度が得られた。結膜下注射では、前 2 者に比し最も良好な組織内移行がみられた。

6) 麦粒腫 12 例、眼窩膿瘍 2 例、急性結膜炎 3 例、急性涙嚢炎および眼窩蜂窠織炎各 1 例、角膜浸潤 3 例、角膜潰瘍 9 例、角膜異物 5 例および化膿性虹彩毛様体炎 1 例、ならびに眼手術後の感染予防症例 23 例の計 60 例に本剤を経口投与するに、それぞれすぐれた臨床効果が得られた。

7) 副作用として、食欲不振 3 例、嘔気 2 例、ならび

に嘔吐 1 例がみられたが、食欲不振の 3 例は投薬中止せず、内服の継続は可能であつたが、嘔気、嘔吐の 3 例は投薬を中止した。その他のアレルギー反応など重篤なものも 1 例もみられなかつた。

擧筆に臨み、貴重な供試剤の提供をうけた台糖ファーマー K. K. に厚くお礼申し上げます。

## 文 献

- 1) ENGLISH, A. R.:  $\alpha$ -6-Deoxyoxytetracycline, I. Some biological properties. Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 122 : 1107, 1966
- 2) WITTENAU, M. S. V., *et al.*: The excretion and distribution in body fluids of tetracyclines after intravenous administration to dogs. J. Pharmaceut. & Exp. Ther. 140 : 258, 1963
- 3) FABRE, J., *et al.*: Distribution and excretion of doxycycline in man. Chemotherapia 11 : 73, 1966
- 4) 三國政吉, 大石正夫, 周田茂雄, 今井正雄, 高橋篤子: Methacycline (Rondomycin) の眼科的応用. 眼臨 60 : 1209, 昭 41
- 5) 寒川江一雄: 諸種抗生物質の KOCH-WEEKS 菌並びに MORAX-AXENFELD 菌に対する発育阻止作用に就いて. J. Antibiotics 5 (2) : 109~111, Feb. 1952

## OPHTHALMIC USE OF DOXYCYCLINE

MASAKICHI MIKUNI, MASAO OISHI, SHIGEO SUDA,  
MASAO IMAI & TAKAKO TAKAHASHI

Department of Ophthalmology, Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. MASAKICHI MIKUNI)

The results of laboratory and clinical experiments for ophthalmic use of doxycycline (Vibramycin) were summarized as follows.

1) The minimum growth inhibitory concentration of doxycycline was somewhat superior to tetracycline: 0.1 mcg/ml for KOCH-WEEKS *bacillus*, 0.39 mcg/ml for MORAX-AXENFELD *diplobacillus*, 0.04~0.78 mcg/ml for *Pneumococcus*, 0.04~0.19 mcg/ml for *Corynebact. diphtheriae*, 0.04 mcg/ml for *Gonococcus*, 0.19~0.39 mcg/ml for *Streptococcus*, 0.19~0.78 mcg/ml for *Staphylococcus* and 12.5~25 mcg/ml for *Ps. aeruginosa*.

2) The distribution of the sensitivity for 100 strains of *Staph. aureus* was in the range of  $\leq 0.1$ ~25 mcg/ml and majority of them (95%) were in  $\leq 2.5$  mcg/ml.

3) Single oral dose of 200 mg doxycycline produced peak levels after 2 hours, and measurable amounts were present in serum after 24 hours.

4) In rabbits, aqueous level by the oral administration of 40 mg/kg doxycycline attained to the peak after 2 hours and maintained still after 24 hours. By the instillation or the subconjunctival injection, more favourable aqueous levels were obtained than the oral administration.

5) The tissue concentration by the instillation was higher than the oral administration except the retina and choroid. The highest tissue concentration was obtained by the subconjunctival injection, especially in the outer segment of the eye.

6) The oral application of doxycycline revealed excellent effects on 12 cases of hordeolum, 2 cases of lid abscess, 3 cases of acute conjunctivitis, each one case of acute dacryocystitis and orbital cellulitis, 3 cases of corneal infiltrate, 9 cases of corneal ulcer, 5 cases of preventive application against post-removal of foreign body on the cornea and one case of purulent iridocyclitis. Postoperative infection was prevented in all of the 23 cases.

7) The side effects were noted in 6 of all 60 cases: 3 cases were anorexia, 2 cases were nausea and one case was vomiting, but any other severe side effects, such as allergic reaction, were not noticed.