

(60) Doxycycline(Vibramycin) の基礎的臨床的研究

中村 隆・松本慶蔵・横山絃一

東北大学中村内科

(誌 上 発 表)

(1) 血中濃度

腎、肝機能正常者6例(200 mg 投与1例, 100 mg 投与5例)につき血中濃度を測定した。測定法は Pfizer 社提示の如く行ない、Cup 法を用いた。200 mg 投与例では、1時間値 10.4, 12時間値 1.9 mcg/ml を示し、100 mg 投与の5例では、2時間値 0.6~1.3, 5時間値 1.2~2.4, 12時間値 0.6~1.7 mcg/ml であった。

(2) 臓器内濃度

100 g ラッテに本剤 5 mg を経口投与し、投与後 30 分, 1, 3, 5, 24 時間につき血液, 肺, 肝, 腎, 脳の各臓器内濃度を測定した。ラッテは各々3匹づつプールして行なつた。脳を除き各臓器とも Peak は 1~3 時間に存し、腎 56.4, 肝 24.6, 肺 10.2, 血液 3.9 mcg/ml を示した。肝, 腎, 脳の 24 時間値が測定可能であった。殊に肺では、5時間値は Peak の約 80% に落ちるにすぎず、私ども慢性肺感染症を多く取扱う者として興味深い。

(3) ブ菌感染マウスに対する治療実験

dd 系 10 g マウスに Smith 株のムチン ブイヨン液腹腔内接種によりブ菌感染マウスを作り、TC, DOTC の 10, 5, 2 mg/kg を経口投与し、マウスの生存日数を比較した。各群 6 匹のマウスを用いた。DOTC 投与各群とも TC 投与群に比し明らかに優位で、ほぼ 2~3 倍の延命効果を認めた。また、DOTC(10, 5, 2 mg/kg) と Prednisolone 5 mcg を併用した群は、DOTC 単独投与群に比し優位であった。

(4) 臨床的検討

慢性気管支炎, 気管支拡張症等の慢性難治性肺感染症 9 例を主体にし、計 14 例につき検討した。慢性難治性肺感染症に於ける効果判定は、喀痰量及び性状の改善, ラ音, 赤沈, 白血球数, 胸部レ線所見, 息切れ等の自覚症の改善を指標にした。無効 2 例, 他の 12 例では良効~有効であった。無効例中の 1 例は、*B. anitratum* 敗血症例で、本剤投与前血中細菌は陰性化していたが、発熱, 白血球増多等があり、本剤 100 mg を 11 日間投与しても改善は見られなかつた。他の 1 例は重症肺結核にインフルエンザ後肺炎を合併し、極度の肺不全に陥つた例で、喀痰中には肺炎球菌を純培養状に認めた。本剤 100 mg 7 日間投与にては臨床症状の改善は見られなかつたが、喀痰内肺炎球菌はやや減少の傾向にあつた。

つたが、喀痰内肺炎球菌はやや減少の傾向にあつた。

通常投与法その他、本剤が持続性である点に襲みて、100 mg 隔日投与法を 4 例の慢性肺感染症に施行した。各例とも喀痰量の減少を認め、外来患者 2 名に於いても、冬期間の増悪が防止され、満足すべき結果を得た。最大使用量は 70 日間総量 4,000 mg に及ぶが、なんらの副作用を認めず、長期間にわたる本剤 100 mg 隔日投与法も行ない得る成績を得た。

(5) 副作用

肝機能検査は 8 例に施行した。慢性肝障害を合併せる 1 例でトランスアミナーゼ上昇を見たが、本剤との関係は不明である。消化器症状を 3 例に認め、中 1 例は食欲不振のため服薬を中止した。

(61) Doxycycline の基礎並びに臨床的研究

五味二郎・青柳昭雄・富岡 一

小穴正治・河合 健・山田淑儿

山田幸寛・満野嘉造・竹下隆裕

慶応大学五味内科

伊藤 信也・戸川恵津子

明治薬科大学

(誌 上 発 表)

Doxycycline(DOTC) の基礎ならびに臨床的研究を行なつたので報告する。

1. 試験管内抗菌力。HIA を用いて平板希釈法により本剤の試験管内抗菌力を TC と比較して検討した。病巣由来の Coagulase 陽性ブ菌 50 株に対する本剤の MIC が 0.8 mcg/ml 以下を示した菌株は 38 株であり TC は 37 株であつたが、本剤の MIC が TC に比しすぐれた値を示した菌株が多かつた。この傾向は感受性の低下した菌株においてさらに明らかであつた。溶連菌 14 株に対する本剤の MIC は 7 株が 0.2 mcg/ml であり TC に比して 2 倍すぐれた値を示し、ブ菌と同じく感受性の低下した菌株においては、いずれも 8 倍すぐれた値を示した。緑連菌においても本剤が TC に比しすぐれた値を示す菌株が多くみとめられたが、大腸菌等のグラム陰性桿菌に対しては、本剤 TC とも感受性が低かつた。

2. 血中濃度。健康成人男子 5 名に本剤 200 mg を早朝空腹時に内服せしめ、COOK 株を用いた鳥居の重層法により血中濃度を測定した。体重 60 kg 以下の 3 例の血中濃度の平均は 1 時間 0.64 mcg/ml, 3 時間 4.1 mcg/ml, 12 時間 0.8 mcg/ml, 48 時間 0.2 mcg/ml であり、体重 80 kg 以上の 2 例の平均は、1 時間 0.3 mcg/ml,

3時間 0.7 mcg/ml, 12時間 0.36 mcg/ml, 48時間 0であった。尿中排泄量は48時間までで平均28.1 mg(14%)であった。

3. 血清蛋白との結合率。本剤200 mg内服後3時間の人血清の2検体, ならびに5 mg/ml, 2 mcg/mlの馬血清溶液, 及びTCの5 mg/ml, 2 mcg/mlの馬血清溶液を55,000 rpm 15時間超遠心して, 結合率を測定した。本剤0.9 mcg/ml, 0.36 mcg/mlの人血清ではそれぞれ93.3%, 94.4%であり, 5 mcg/ml, 2 mcg/mlの馬血清ではそれぞれ96.2%, 97.5%であった。TCの結合率は5 mcg/ml, 2 mcg/mlの馬血清でそれぞれ59.6%, 79.2%であり, 本剤はTCに比し高率に血清蛋白と結合することがみとめられた。

4. 臨床成績ならびに副作用。本剤を初日200 mg/日, 翌日より100 mg/日を連日投与して治療効果ならびに副作用について検討を行なった。薬剤はいずれも食後に内服せしめ, 投与日数は4~10日である。急性気管支炎7例中4例, 慢性気管支炎3例中1例, 腎盂腎炎2例中2例に有効と推定された。副作用としては, 胃痛3例, 異常発汗1例, のどがやけつく1例, 胸がしめつけられる1例がみとめられたが, 血中濃度測定の際, 早朝空腹時に本剤200 mgを投与した健康男子5例全例に悪心をみとめ, 内1例は嘔吐をみとめた。

(62) Doxycycline にかんする研究

上田 泰・斉藤 篤・松本文夫
中村 昇・野田一雄・大森雅久
古屋千鶴子

東京慈恵会医科大学上田内科

(誌上発表)

Doxycycline について, 以下のごとき諸検討を行なったので報告する。

- 1) ブ菌, 大腸菌に対する感受性
- 2) 吸収, 排泄
血中濃度, Half life
腎障害時の血中濃度
尿中排泄, 尿中回収率
- 3) 臓器内濃度
- 4) 臨床成績

(63) Vibramycin (Doxycycline) の使用経験

岸川基明・後藤 幸夫・山本俊幸
小沼 賢・堤 泰昭・岡本 靖
岡田和彦・春日井将夫・土方康充
名古屋市立大学岸川内科

(誌上発表)

新製剤 Vibramycin(Doxycycline) について試験管内抗菌力, 血中濃度および尿中排泄を観察し, 臨床効果を検討した。

1. ブドウ球菌の標準株にはすぐれた抗菌力を示したが, 患者分離株においてはTCとはほぼ同様の感受性分布がみられた。

グラム陰性桿菌では大腸菌, 肺炎桿菌, 変形菌, 緑膿菌いずれも標準株にはTCに比してすぐれた抗菌力を示したが, 患者分離株においては緑膿菌でTCに比しややすぐれるが, 他の3種の菌ではTCとはほぼ同様の感受性分布を示した。

2. 空腹時200 mg経口投与における血中濃度は投与2時間後に最高値(1.6 mcg/ml)を示し, 以後6時間後までその濃度を持続し, 12時間, 24時間と徐々に下降する傾向を認めた。

尿中排泄率は投与後6時間で平均9.4%であった。

3. 主として呼吸器感染症に本剤初日200 mg, 以後100 mg 1回投与を行なって治療効果を検討した結果, ほとんどの症例において自覚症状, 他覚的所見の改善が認められた。

副作用としては空腹時に投与した症例において悪心, 嘔吐などの胃腸障害がみられた。

(64) Doxycycline の基礎的ならびに臨床的検討

花田基典・佐藤信義・沢江義郎
井上 博・白石元治
九大柳瀬内科

(誌上発表)

昭和43年1月から3月までの3カ月間に九大柳瀬内科および中央検査部で, 病材から分離された起炎菌と考えられるグラム陽性球菌101株, グラム陰性桿菌199株, 計300株について, Doxycycline(DOTC)およびTetracycline(TC)のMICを寒天平板稀釈法によつて測定し, DOTCに対する感受性分布を検討するとともに, DOTCとTCとの間の交叉耐性, およびディスク

法による TC 感受性試験との相関について検討した。また、九大柳瀬内科および北九州市新小倉病院内科の入院、外来患者のうちの 35 名に、DOTC を経口的に投与し、その臨床効果、副作用、肝機能および腎機能に及ぼす影響について調査した。

1. 被検菌に対する DOTC の MIC

MIC が 12.5 mcg/ml 以下であつたものを、各被検菌種別にみると、黄色ブ菌 79 株中 30 株 (38.7%)、溶レン菌 10 株中 10 株 (100%)、腸球菌 12 株中 5 株 (41.7%)、チフス菌 5 株中 4 株 (80%)、赤痢菌 4 株中 1 株 (25%)、大腸菌 68 株中 16 株 (23.5%)、クレブシエラ・エンテロバクター 46 株中 7 株 (15.2%)、緑膿菌 39 株中 2 株 (5.1%)、そのほかのグラム陰性桿菌 37 株中 7 株 (19.0%) であつたが、このうちで 3.2 mcg/ml 以下の MIC を示したものは、黄色ブ菌 30.4%、溶レン菌 50%、腸球菌 16.7%、チフス菌 80%、赤痢菌 25%、大腸菌 5.9%、緑膿菌 0%、その他 1.2% であつた。すなわち、DOTC はグラム陽性球菌群には比較的有効であるが、グラム陰性桿菌群にはチフス菌を除いては、あまりその効果が期待できないのでないかと考えられる。

2. DOTC と TC の MIC の相関

各被検菌種別に DOTC と TC の MIC を比較してみると、いづれの菌種についてもほぼ完全交叉耐性に近い相関が認められたが、TC 100 mcg/ml 以上の耐性株の中に、DOTC に 1~3 段階低い MIC を示すものが、とくにブ菌、腸球菌群に比較的多くみられ、逆に TC 3.2 mcg/ml 以下のものでは、かえって DOTC の MIC が高値を示す傾向がうかがわれた。いつぼう、ディスクによる TC 感受性成績と DOTC の MIC とを比較すると、DOTC 12.5 mcg/ml 以下の菌で TC (+) 以下のものは 8.5% であり、DOTC 25 mcg/ml 以上の菌で TC (++) 以上のものは 8.6% で、TC ディスクによる感受性検査で DOTC の感受性検査の代用ができると思われる。

3. 臨床効果

急性肺炎 5 例、急性気管支炎 3 例、急性咽頭炎 14 例について、DOTC を初日 200 mg、2 日目から 1 日 100 mg、2~34 日間使用した結果、15 例 (68%) が有効と判定された。また、歯根周囲炎 5 例、疔 1 例、癰疽 1 例などの化膿性炎症では 6 例 (86%) に、慢性気管支炎 1 例、気管支拡張症 2 例、敗血症の再発防止 1 例、肺線維症の感染予防 2 例にはいづれも有効であつた。これら長期投与例には 1 日 1 回の投与でよいことは好都合であつた。副作用として、嘔気が 6 例 (17%)、下痢、発疹が各 1 例 (3%) に認められ、肝機能検査成績では 17 例のう

ち 15 例 (88%) には著変なく、腎機能検査では 6 例いづれも悪化はみられなかつた。

(65) Doxycycline に関する基礎的ならびに臨床的研究

副島 林 造・田中 脩 示

野津手晴男・富松 正 太

熊本大学徳臣内科

(誌 上 発 表)

Doxycycline (DOTC) の試験管内抗菌力、血中濃度、ブドウ球菌感染マウスに対する治療実験成績ならびに臨床成績について報告する。

1) 試験管内抗菌力：ブ菌 209 P 株および患者由来 48 株につき平板希釈法により DOTC の感受性を測定し、TC 感受性との比較を行なつた。209 P 株では DOTC 1.6 mcg/ml、TC 3.1 mcg/ml で発育阻止が認められ、患者由来ブ菌に対する抗菌力は DOTC では 48 株中 35 株に 0.2~0.8 mcg/ml で発育阻止を認め、12 株が 25~50 mcg/ml であつた。これに対して TC では 48 株中 35 株が 0.8~1.6 mcg/ml で発育阻止を示し、12 株は 100~100 mcg/ml 以上であり、DOTC は TC に比して優れた抗菌力を示したが、TC の感受性の低下とほぼ平行して DOTC 感受性も低下する傾向を示した。

2) 血中濃度：DOTC 200 mg あるいは 100 mg 朝食後経口投与し 2, 6, 12, 24 時間毎に採血し、*B. subtilis* 219 株を指示菌とする平板カップ法により測定した。200 mg 投与の 2 例では 6 時間後に最高値を示し、それぞれ 0.78, 1.3 mcg/ml であり、24 時間後でも 0.46 mcg/ml の値を示した。100 mg 投与の 2 例では 2 時間後 0.34, 0.78 mcg/ml で最高値を示し、12 時間後 0.22, 0.27 mcg/ml であるが、24 時間後は 0.16 mcg/ml 以下の低値であつた。さらに 2 例について毎日 200 mg ずつ 3 日間投与した後、血中濃度を測定したが、3 日目投与後、6 時間値は 2.2 mcg/ml、24 時間値 0.57, 1.3 mcg/ml であり、1 回投与の場合に比し高濃度で持続が認められた。

3) ブ菌感染マウスに対する治療実験：金瀬株 (患者由来ブ菌) を 24 時間ブイオン培養後マウス尾静脈内に接種し、24 時間後より DOTC 1 mg, 2 mg, TC 2 mg, 4 mg 毎日 1 回皮下注射により治療を行なつた。治療効果はマウスを 3, 7, 14 日目毎に屠殺剖検し、腎膿瘍形成の程度および定量培養による腎内生菌数の算定により判定を行なつた。DOTC, TC 群ともに対照群に比し著明な治療効果を認めたが、TC, DOTC を比較すると DOTC 1 mg と TC 2 mg, DOTC 2 mg と TC 4 mg

とがほぼ匹敵する成績を示し、DOTC において TC より優れた治療効果が認められた。

4) 臨床成績：呼吸器感染症 9 例について臨床効果を検討した結果、8 例は自覚症状あるいは胸部レ線陰影の改善が認められ有効であったが、1 例のみは DOTC 10 日間投与にもかかわらず改善がみられず無効であった。副作用としては 1 例に悪心嘔吐を認めた他は特に肝、腎、造血障害などの重篤な副作用は認められなかった。

(66) α -6-Deoxyxytetracycline (Doxycycline) にかんする基礎的・臨床的研究

三木文雄・東 朋嗣・岩崎 峭
尾崎達郎・杉山浩士・羽田 回
塩田憲三

大阪市立大学医学部第一内科

(誌 上 発 表)

α -6-Deoxyxytetracycline(Doxycycline, 以下 DOTC と略す) について、基礎的検討を行なうとともに、内科系感染症に対する臨床効果を検討したので、その成績を報告する。

1. 抗菌力

病巣分離ブドウ球菌 61 株、大腸菌 28 株、肺炎桿菌 26 株、赤痢菌 23 株について、DOTC および Tetracycline(以下 TC と略す) の試験管内抗菌力を HIA 平板稀釈法により測定し、両者の成績を比較検討した。

ブドウ球菌 61 株中 41 株は TC 25 mcg/ml 以上(うち 31 株は 100 mcg/ml 以上)の耐性株であるが、DOTC に対して 100 mcg/ml 以上の耐性は 1 株にすぎず、他は全て 25 mcg/ml 以下で発育が阻止され、うち 13 株に対する MIC は 0.2 mcg/ml である。同一菌株に対する TC と DOTC の抗菌力を比較すると、DOTC が TC の 2~32 倍強い抗菌力を示す菌が大多数を占め、ブドウ球菌に対する抗菌力は、TC より DOTC のほうが優れていることを認めた。

大腸菌、肺炎桿菌および赤痢菌は、TC, DOTC 双方に対して、MIC 1.56~6.25 mcg/ml の感性菌と 25 mcg/ml 以上の耐性菌の 2 峰性の感性分布を示し、TC と DOTC の間に抗菌力の大差を認めない。

2. 吸収ならびに排泄

本剤経口投与時の血清中濃度および尿中排泄量を、枯草菌 PCI 219 株を検定菌とした重層法により測定した。200 mg 1 回経口投与 4 例の血清中濃度の平均値は、2 時間後 0.97 mcg/ml, 4 時間後 1.99 mcg/ml, 6 時間後 1.6 mcg/ml, 12 時間後 0.95 mcg/ml, 24 時間後 0.46

mcg/ml を示し、尿中回収率の平均値は 12 時間内 13.2%, 24 時間内 25.2% を示した。初回 200 mg, 2 回目以後 100 mg 宛、24 時間毎に反覆投与した 1 例の血清中濃度の推移は、初回投与 4 時間後 1.6 mcg/ml, 2, 3, 4 回目投与、それぞれ 4 時間後は 0.98, 1.1, 1.12 mcg/ml と、薬剤蓄積の傾向は認められない。

3. 臨床成績

急性咽頭炎 1 例、腺窩性扁桃炎 1 例、急性気管支炎 4 例、慢性気管支炎 2 例、気管支拡張症 5 例、感染性気管支喘息 1 例、肺癌混合感染 1 例、胆嚢炎 1 例、胆管炎 1 例、膀胱炎 2 例、計 19 例に DOTC を投与した。DOTC 投与量は、初回いずれも 200 mg, 2 回目以後は 100 または 200 mg で、24 時間毎に経口投与した。

重症の細網肉腫に合併した扁桃炎、1 例の原因菌不確定の慢性気管支炎、*Hemophilus* を分離した急性気管支炎、気管支拡張症、感染性喘息の各 1 例、肺癌混合感染の計 6 例は無効、気管支拡張症の 1 例は効果判定不能に終わったが、他の 12 例においては効果が認められ、うち 5 例は著効の成績を取めた。

副作用として、空腹時に投与した 4 例においては、上腹部不快感あるいは悪心を訴えたが、これらの消化管障害は食後投与に変更後消失した。その他には、特に副作用を認めなかった。

(67) Doxycycline (α -6-deoxy-5-oxy-tetracycline) の臨床使用経験

立花暉夫・秋田芳弥
荒武和彦・広岡 茂
大阪府立病院内科

(誌 上 発 表)

Oxytetracycline の hydrogenation により合成される Doxycycline は *in vitro*, *in vivo* で Tetracycline 同様の抗菌力を示し、しかも経口投与後 24 時間後でも有効血中濃度を保つとされている。我々は呼吸器感染症、尿路感染症などに本剤を投与したので、その臨床効果および副作用について報告する。

対象は 28 才ないし 70 才の患者で、主として Gram 陽性球菌による呼吸器感染症(上気道感染症を含む) 16 例、主として Gram 陰性桿菌による尿路感染症 9 例、肺結核およびサルコイドーシスに合併の皮膚化膿巣 2 例に対して Doxycycline を投与した。また生検後の感染予防投与も行なつた。投与方法はすべて 1 日 1 回 100 mg 内服(大部分朝食後)とし投与期間は 1 週間ないし 2 週間であった。その成績は次の如し。

(1) 急性咽頭炎 3 例、気管支喘息兼呼吸器感染 3 例、

肺結核兼気管支喘息兼呼吸器混合感染 3 例, 気管支拡張症 2 例, 肺結核兼呼吸器混合感染 1 例, 肺線維症兼呼吸器感染 2 例はいずれも有効, 慢性気管支炎 3 例中 2 例有効 1 例は無効, 肺腫瘍兼呼吸器混合感染 1 例は副作用のため投与中止したので効果判定不能であつた。

(2) 腎癌兼肺転移兼尿路感染 1 例, 腎腫瘍兼尿路感染 1 例, 尿路結石兼尿路感染兼リウマチ様関節炎 1 例, 卵巣腫瘍兼尿路感染 1 例, 転移性肺腫瘍兼膀胱炎 3 例, 肺結核兼膀胱炎 1 例, 脳卒中兼高血圧症兼尿路感染 1 例, 計 9 例, いずれも有効。

(3) 肺結核兼顔面皮膚化膿巣 1 例, サルコイドーシス兼足背部化膿巣 1 例, いずれも有効。

(4) サルコイドーシス 1 例の斜角筋リンパ節生検時, およびサルコイドーシス 2 例, 血清肝炎 1 例の腹腔鏡肝生検時に感染予防投与を行なつたが感染予防に有効であつた。

副作用としては, 全例朝食後内服投与例であつたが, 31 例中 3 例に軽度の胃部不快感を訴えた。1 例は嘔気あり内服中止したが中止後嘔気は消失した。また他の 1 例は始め就寝前投与を試みたが悪心嘔気著明で投与を中止し後に朝食後投与によつては副作用なく内服可能であつた。その他全例において光線過敏症, アレルギ-症状などを認めず。

まとめ: 1 日 1 回朝食後内服で副作用少なく有効な薬剤として今後検討されてよい薬剤ではないかと考える。

(68) Doxycycline による細菌性赤痢の治療経験

山上 茂・赤尾 満
大阪市立桃山病院

(誌 上 発 表)

Tetracycline の新誘導体 Doxycycline (α -6-deoxyoxytetracycline) について, 以下の検討を行なつたのでその成績を報告する。

I. 抗菌力

赤痢患者および保菌者より分離した赤痢菌 100 株 (TC 感受性菌 20 株, TC 耐性菌 80 株) について Doxycycline の試験管内抗菌力を HIA 平板希釈法により測定し, Tetracycline の抗菌力と比較した結果, すべての赤痢菌の Doxycycline における MIC が TC の MIC より 1~2 段階低い成績を得た。

II. 臨床成績および副作用

桃山病院に入院した赤痢患者および保菌者 21 例の成人について, Doxycycline の臨床効果および副作用を検討した。

投与方法は, 初日 200 mg 以後 100 mg 4 日間, 計 5 日間, 早朝時に 1 回経口投与し, 食前投与, 食後投与についても検討した。

臨床成績は, 21 例中 14 例 (菌検出例) について検討した。臨床効果は赤痢患者 3 例中 2 例有効で 1 例は無効であつた。細菌効果は 14 例中 7 例有効で 5 例無効, 2 例効果判定不明であつた。投与方法においては, 14 例中 2 例のみが食前投与で残り 12 例は食後投与であつたため比較できなかった。但し, 以上の症例中細菌効果有効例の 7 例中 4 例は TC 感受性であつたが 3 例は TC 100 mcg/dl 耐性菌で, 無効および不明の 7 例は, すべて TC 100 mcg/dl 耐性菌であつた。

次に副作用について検討した結果, 投与者 21 例の食後投与 12 例, 食前投与 9 例において比較すると, 食後経口投与の場合全く副作用は認められないのに対し食前経口投与では 9 例中 6 例に, 嘔吐, 嘔気, 腹痛, 口渴等の副作用を認めた。しかしこの副作用は投与 3~4 日目には, 投与を中止せずすべて消失した。

以上 Doxycycline の細菌性赤痢における治療効果を報告したが, 副作用については朝食後服用により解消できる。また臨床効果においては, 量的に 200 mg では少なく, 投与量を増して検討を加える必要があると考えられる。最後に Doxycycline が完全に吸収されほとんど尿中に排泄され糞便排泄が極く少いことが細菌性赤痢の治療に何らかの影響があるものと考えられる。

(69) 細菌性赤痢に対するビブラマイシンの治療応用

高橋良二・斎藤 誠
都立荏原病院

(誌 上 発 表)

ビブラマイシン (DOTC) の抗菌試験および血中濃度, 細菌性赤痢に対する臨床応用の結果を簡単に報告する。

抗菌試験は倍数希釈法に従がつて実施したが, その結果, 赤痢菌に対しては B 群でも D 群でも TC と比較した場合 DOTC のほうが 1 管だけ抗菌価が高く, 2a の感受性菌では TC に対し MIC 0.8 mcg/ml, DOTC に対しては 0.4 mcg/ml, Sonne 菌では TC に対し 3.1 mcg/ml, DOTC に対しては 1.6 mcg/ml であつた。

病原大腸菌は 0.124 の 8 株, 0.125 の 3 株については TC も DOTC もほとんど同じ抗菌価を示し, サルモネラ菌属に対しては B 群 (*S. typhi murium*, *S. heidelberg* 等) の 29 株と C₁ 群の *S. livingston* 1 株, および E₁ 群の *S. anatum* 3 株については DOTC のほうが TC よりも 1~2 管抗菌価が高かつたが, C₂ 群 5 株 D 群

(*S. enteritidis*) 2株では両薬剤に対して全く同様の抗菌価を示した。

DOTC の血中濃度について

200 mg の DOTC を 1 回服用させた 3 例につき投与後 1, 2, 4, 6, 12, 24 の各時間後に採血して重層法に従がつて血清内の濃度を測定した結果、個体差がかなり見受けられたが、血中濃度の高い例では 2 時間後に 5.3 mcg/ml, 低い例ではやはり 2 時間後に 1.6 mcg/ml で、平均してみるとピークは 2 時間後にあり 2.4 mcg/ml, 6 時間後では 2.2 mcg/ml, 24 時間後で 10.4 mcg/ml あり、200 mg 1 回の投与でも長時間高血中濃度を保つことを知った。100 mg を 1 回投与した場合でも 1 mcg/ml 程度の血中濃度を示し、12 時間後においても痕跡程度に認められた。

治療効果について

細菌性赤痢として入院した患者 25 例に対し DOTC を投与したが、そのうち赤痢菌の検出されたのは 16 例で、このうち臨床症状の比較的顕著な 8 例につき DOTC の治療効果を調べた結果、著効 2, 有効 4, 無効 2 で、便中の血液消失が消失するまでの日数は平均 3.1 日、有形便形成までの平均日数は 4.0 日であった。16 例の対排菌効果をみると、有効 13 例、無効 3 例であった。

赤痢菌非検出の 9 例に対する臨床効果をみると、血液消失まで平均 3.0 日、有形便形成まで平均 3.1 日を要し、菌検出例よりは多少良い成績であった。

回復期における直腸粘膜所見をみると菌陽性の 16 例中の 10 例検査した結果、潰瘍の残存したのは 4 例 (40%)、癒痕の残ったもの 3, 浮腫を認めたもの 3 で、全く正常のものはなかったが、菌陰性の 7 例については癒痕を残したもの 1 例、浮腫を認めたもの 5, 正常化したもの 1 例で、菌陽性群では潰瘍の治癒が多少遅れるような傾向が認められた。

(70) 細菌性赤痢に対する Vibramycin の治療成績

柳下徳雄・岡島重孝
都立駒込病院

(誌 上 発 表)

1) 試験管内における赤痢菌の薬剤感受性テスト

最近分離した赤痢菌 100 株について VM, CP, SM, TC の最小発育阻止濃度を測定したが、菌型分布はソネ菌が 66%, 常用抗生物質耐性菌が 83% であった。TC と VM の Cross Resistance をみると、TC に 100 mcg/ml 以上耐性の 82 株のうち、1 株は VM 25 mcg/ml, 1 株は 50 mcg/ml で発育が阻止されたが、残りの 80 株

は TC も VM も同様に 100 mcg/ml 以上耐性であった。TC 感受性 18 株について : 1 株は TC に 25 mcg/ml の感受性を示したが、VM では 100 mcg/ml 以上の耐性、1 株は TC に 50 mcg/ml で、VM に 3.12 mcg/ml であった。残りの 16 株は、TC, VM とともに同様の感受性 (1 管以内の差) で 1.56~12.5 mcg/ml の価を得た。以上、VM の試験管内における対赤痢菌効果は、TC に較べてややよいが、大差はなかった。

2) 赤痢患者と同保菌者に対する効果

62 例の患者・保菌者を成人と小児にわけて検討した。分離した赤痢菌の菌型はソネ菌が 77.4%, 常用抗生物質耐性菌が 77.4% であった。与薬量は、体重に応じて成人 1 日 1 回 100~200 mg 5 日間内服、初日は倍量。小児は成人の約半量とした。

臨床症状の回復に要した平均日数

	成人	小児
下 熱	1.2 日	0.9 日
便 性 回 復	3.1 日	3.5 日
便回数正常化	2.9 日	3.1 日

与薬で排菌が停止した例数	%	停止までの日数
発症者 成人 7/8	87.5	2.7 日
小児 7/12	58.5	2.6 日
保菌者 成人 25/30	83.3	3.1 日
小児 7/12	58.5	3.4 日
耐性菌例 32/48	66.7	3.4 日
感性菌例 14/14	100.0	2.0 日

対菌効果無効例数	持続排菌	再排菌	計	%
発症者 成人 1/8	0/8	1/8	1/8	12.5
小児 5/12	2/12	7/12	7/12	58.4
保菌者 成人 5/30	3/30	8/30	8/30	26.7
小児 5/12	1/12	6/12	6/12	50.0
耐性菌例 16/48	6/48	22/48	45.8	
感性菌例 0/14	0/14	0/14	0	
VM の総合効果	著効例	有効例	合計	有効率
感性菌例 発症者 3/6	3/6	6/6	6/6	100%
保菌者 5/8	3/8	8/8	8/8	100%
耐性菌例 発症者 0/14	6/14	6/14	42.9%	
保菌者 2/34	18/34	20/34	59.0%	

副作用 : 嘔気・嘔吐 2 例 3.2%, 上腹部不快感 3 例 4.8% であった。各種の肝機能検査を実施した 5 例は、すべて正常範囲内の成績であった。

以上 VM は、投与量ならびに服薬回数が少なく、副作用も少ない TC 系の治療薬として、優れた成績を示した。しかし近年のわが国の赤痢は、TC 耐性菌が 80% を越す状態であるため、赤痢に対する VM の適用範囲は狭いことも否めない事実であった。