

(71) 小児科領域に於ける Doxycycline (Vibramycin) 使用成績

中沢 進・岡 秀・佐藤 肇

都立荏原病院小児科, 昭大医学部小児科

近岡 秀次郎

高津中央病院小児科

(誌 上 発 表)

新遷延性 TC 製剤, Doxycycline を使用しての一連の検討を行ない, 以下の成績を収めることが出来た。

1) 最近患者から分離したコアグラゼ陽性ブ菌, 病原大腸菌に対して従来の TC 系製剤に比較して本剤は感性であり, とくにブ菌に対してこの傾向が強かった。

2) 小児に 4.0 mg/kg 投与した場合の血中濃度は 20 時間目まで測定可能であり, その peak は 6 時間目であった。

3) 小児期の各種感染症 83 例を抗生剤としては本剤のみを使用して治療した結果, 乳, 幼児下痢症を除いた 9 疾患, 61 例に就いての有効率は約 90% で, とくに急性呼吸器感染症に有効例が多かった。乳幼児下痢症 22 例に対する有効率は 68% で前者に比較してやや劣っていた。

4) 今回の症例に対する使用法は初回量 4~7.0 mg/kg, 1日1回, 翌日から初回量のほぼ半量を1日1回継続投与した。

5) 乳, 幼児下痢症を除く 61 例には本剤服用時の副作用は嘔吐 1 例にすぎなかったが, 前者では 22 例中 6 例に嘔気, 嘔吐がみられた。

(72) 小児科領域に於ける Doxycycline の基礎的, 臨床的検討

藤井良知・市橋治雄・紺野昌俊

宇野 進・竹下尚徳・大滝千佐子

岡田一穂・八森 啓

東大分院小児科

(誌 上 発 表)

小児の急性感染症より分離したコアグラゼ陽性ブドウ球菌とグラム陰性桿菌の Doxycycline に対する感受性をしらべ, また TC 塩酸塩との交叉耐性の有無をしらべた。ブドウ球菌では, 交叉耐性は存在するが, TC 塩酸塩に対して耐性である菌が, Doxycycline に対しては 4~8 倍 MIC で低い感性を示す現象がみられた。グラム陰性桿菌でも, そのような傾向は認められるが著明なものではない。

血中濃度は初日 2 mg/kg, 1日1回経口投与, 2日以

後 1 mg/kg 1日1回投与で, 1 mcg/ml 前後の血中 peak 濃度がみられ, この際蓄積作用はみられなかった。

5 mg/kg の 1 回経口投与では 4 mcg/ml 前後の peak を示す血中濃度が得られたが, この投与量では, 嘔気, 嘔吐の副作用が多くみられた。

尿中排泄は 30~40% 前後である。

臨床使用は, 当初 Doxycycline を 5~10 mg/kg として 1日1回または 2 回に分けて投与し, 小児の急性感染症 29 例に使用した。急性咽喉炎 7 例では 4 例が有効, 急性扁桃炎 4 例では 3 例が有効, 急性気管支炎 5 例では 3 例が有効, 肺炎の 1 例は有効, 急性化膿性頸部リンパ腺炎 4 例では 1 例が有効, 膿皮症 5 例では 3 例が有効, 急性消化不良症 3 例では 2 例が有効, 合計 29 例中 17 例が有効, 有効率 58.6% の成績を得た。上記の疾患の中から, 検出された病原性細菌と臨床効果との関係を見ると, コアグラゼ陽性ブドウ球菌が検出されたものが 19 例あり, その中 10 例が有効, 有効率 52.6% となる。インフルエンザ菌が検出された 1 例は有効であった。ブドウ球菌が検出された症例で無効であったものには, 急性化膿性頸部リンパ腺炎の無効例がそうであるように, 従来の TC 剤に対して耐性であり, Doxycycline には 6.25 mcg/ml から 12.5 mcg/ml の MIC を示す株が多かった。このような点から考えると, Doxycycline は従来の TC 製剤とはほぼ同一の臨床効果は得られるものと考えられる。ただし, この投与量では副作用として嘔吐, 下痢が多く, 実用的な投与量とは考え難い面もある。

初回 2 mg/kg 1日1回経口投与, 2回以降 1 mg/kg 1日1回投与した治療群では, 急性咽喉炎 2 例中 1 例有効, 急性気管支炎 4 例中 2 例有効, 肺炎の 1 例は有効, *Mycoplasma pneumoniae* による肺炎の 2 例は共に有効の成績が得られた。

この投与量だと嘔吐はなく, 臨床使用に耐え得る量であると考えられる。

(73) 小児科領域に於ける Doxycycline の検討

西村忠史・小谷 泰

大阪医大小児科

(誌 上 発 表)

各種感染症病巣由来ブ菌 45 株, 大腸菌 29 株の Doxycycline (DOTC と略す) 感受性を測定し, 同時に DMTC, TC に対する感受性測定をも行ない, DOTC のそれと比較した。ブ菌では DOTC 感受性分布ピークは 50 mcg/ml と 0.39 mcg/ml ないし以下の濃度にあり, それぞれ 55.5%, 26.7% を示した。DMTC にくらべ DOTC

の MIC は低く、2倍希釈法で2本の差を認めた。大腸菌では感受性分布ピークは 100 mcg/ml ないし以上濃度と 0.78~1.56 mcg/ml に見られ、それぞれ 41.4%、27.6% であつた。大腸菌に対しては DOTC は DMCT, TC にくらべ、ブ菌に見られたほどの抗菌力の差は見られなかつた。

次に、健康小児における DOTC の吸収、排泄について検討した。DOTC を 4 mg/kg 1 回経口投与し、経時的に採血、採尿、*B. subtilis* PCI-219 を検定菌として重層法で測定した。4 mg/kg 1 回投与後の血中濃度ピークは 4~6 時間で 2.0~3.7 mcg/ml を示し、以後漸次濃度は低下し 24 時間後で 0.25~0.9 mcg/ml の濃度を示した。なお尿中排泄は学童 2 例について検討したが、投与後 48 時間までに、13.1%、19.7% の排泄率をみた。

DOTC による治療を急性気道感染症 10 例、腸管系感染症 8 例、頭部腎部癩、急性膀胱炎、腎盂腎炎それぞれ 1 例、計 21 例に対し行なつた。原則として投与第 1 日 DOTC 1 日 4 mg/kg 2 回分割、第 2 日以降 2 mg/kg 1 日 1 回 DOTC Symp を投与した。大部分は空腹時に投与したが、症例によつてはミルクと共に投与、3~12 日間使用した。

臨床効果判定にあつて、急性気道感染症では、主要症状の消失ないし著しい改善を投与後 24 時間にみたものを著効、72 時間まで有効、72 時間経過しても症状の好転なきものを無効とした。腸管系感染症では投与後 48 時間までに主要症状の改善をみたものを著効、72 時間まで有効、72 時間以後症状の好転なきものを無効と判定した。治療成績は急性気道感染症 10 例では著効 1 例、有効 6 例、無効 3 例であり、腸管系感染症 8 例では著効 3 例、有効 2 例、無効 3 例であつた。なお頭部腎部癩症例は有効、急性膀胱炎、腎盂腎炎症例は無効であつた。なお有効率は 61.8% であつた。

副作用に関しては、内服は容易でとくに忌避するものはなかつた。消化器症状を 2 例にみとめたが悪心を訴えた症例は一過性で治療を継続したが、腹痛を訴えた症例では治療を中止した。

(74) Vibramycin の膿皮症分離黄色ブドウ球菌に対する抗菌力及び臨床治療成績

中井 悠 斉・朝 田 康 夫
関西医大皮膚科

(誌 上 発 表)

I. 抗菌力試験

i) 黄色ブドウ球菌に対する MIC について

癩、よう、熱性膿瘍、伝染性膿痂疹等より分離した黄ブ菌 130 株(保存株)について Vibramycin(DOTC) と従来の Tetracycline(TC) の抗菌力試験を平板希釈法で行ない MIC(mcg/ml) を測定し検討した。DOTC では ≤ 0.19 mcg/ml 2 株、0.39 mcg/ml 24 株、0.78 mcg/ml 45 株、1.56 mcg/ml 9 株、3.12 mcg/ml 7 株、6.25 mcg/ml 2 株、12.5 mcg/ml 4 株、25 mcg/ml 8 株、50 mcg/ml 27 株、100 mcg/ml 1 株、 >100 mcg/ml 1 株であり、TC では 0.78 mcg/ml 1 株、1.56 mcg/ml 7 株、3.12 mcg/ml 55 株、6.25 mcg/ml 11 株、12.5 mcg/ml 8 株、25 mcg/ml 7 株、50 mcg/ml 1 株、100 mcg/ml 3 株、 >100 mcg/ml 37 株であつた。この両者の感受性分布を比較すると DOTC は TC よりほぼ 2 段階ほど低い濃度で黄色ブドウ球菌の発育を阻止することがわかつた。すなわち黄色ブドウ球菌に対する試験管内抗菌力は DOTC は TC に比して、かなりすぐれているといえる。

ii) 抗菌力とファージ型との関係について

この 130 株の抗菌力をファージ群別でみると I 群 (81 を含む) 41 株では DOTC の MIC が 0.39~0.78 mcg/ml のもの 15 株 (36.6%)、25~50 mcg/ml のもの 21 株 (51.2%) で、MIC の高い株が多いのが目立つた。TC については 3.12 mcg/ml で発育を阻止できるもの 11 株 (26.8%) で、 >100 mcg/ml のもの 22 株 (53.7%) もあり半数以上は高度耐性株であつた。II 群 (37 株) では、DOTC についてみると 0.39~0.78 mcg/ml のもの 31 株 (83.8%) で、この群のほとんどは感受性株であつた。TC についても 3.12 mcg/ml で発育を阻止できるもの 24 株 (64.7%) で高度耐性株は数株を数えるのみであつた。III 群、雑群については株数が少なく結論し得ない。混合群 (16 株) は DOTC では 0.39~0.78 mcg/ml で発育を阻止できるもの 8 株 (50%)、25~50 mcg/ml のもの 6 株 (37.5%) で TC では 3.12 mcg/ml のもの 7 株 (43.8%)、 >100 mcg/ml 6 株 (37.5%) であつた。不能群 (31 株) では DOTC については、0.39~0.78 mcg/ml で発育を阻止できるもの 13 株 (41.9%)、25~50 mcg/ml のもの 5 株 (16.2%) で TC では 3.12 mcg/ml のもの 12 株 (38.7%) であつたが 100~ >100 mcg/ml のもの 6 株 (25.4%) があつた。以上、DOTC の抗菌力をファージ群別でみると I 群に MIC の高い耐性株が多く、II 群には MIC の低い感受性株が多かつた。混合群、不能群についても、比較的感受性のよい株が多かつた。

II. 臨床治療成績

i) 膿皮症に対する治療成績

癩 10 例、癩腫症 3 例、よう、毛嚢炎、癩疽、蜂窠織炎、それぞれ 1 例の合計 17 例に Vibramycin を原則

として初回 200 mg 以後 1 日 100 mg の投与を行ない有効 13 例、やや有効 2 例、無効 2 例の成績を得た。副作用と思われるものは 1 例も認めなかつた。

ii) 潜伏梅毒に対する治療成績

潜伏梅毒 6 例に対して Vibramycin 1 日 300 mg 分 3 食直後に 1 カ月間、総量 8,400~9,000 mg を内服せしめ、10~14 日日間休薬後、抗体価の測定を行なつたが、抗体価の変動をみなかつた。

(75) 皮膚科領域における Vibramycin (Doxycycline) 内服の臨床経験

占部治邦・安元健児・柿添富久子
久留米大学皮膚科

(誌上発表)

Tetracycline 系の抗生剤は、広範な抗菌スペクトルを持つため、感染症の治療に最も広くもちいられ、その合剤、誘導体も数多い。

今回、われわれが使用した Vibramycin も、メタサイクリンから合成されたものである。従来の Tetracycline 系抗生物質に比して脂溶性が高く、経口投与で、消化管よりの吸収能がきわめて良好である。このため 1 日 1 回の少量投与で十分な効果が挙げられ、本剤 200 mg 内服投与における血中濃度は、Pfizer standard method (試験菌 *Bacillus cereus* var. *mycoides* ATCC 934) にて、投与後 3 時間で最高濃度 (2.78 mcg/ml) を示した。24 時間後においてもなお 1 mcg/ml 以上の濃度を持続し、内服後長時間血中濃度低下傾向の少いことは、特異的で、他の Tetracycline 系薬剤の 1 日多量頻回投与でえられる濃度に相当する。また、この高濃度を長期間持続させるためには、24 時間毎に 100 mg 追加内服することによつて、血中濃度は、すみやかに上昇し、可能であつた。尿中濃度は、2 時間で最高に達し、(52.5 mcg/ml) 24 時間後においても 40.3 mcg/ml と長時間にわたつて高濃度を示した。

臨床的には、癩など若干の皮膚科の感染症、新鮮梅毒、および感染予防のため、計 23 例について、成人、初回 200 mg、以後 24 時間毎に 100 mg を内服投与して効果を観察した。その結果、著効 7 例、有効 6 例、やや有効 5 例、無効 5 例と短期間にすぐれた効果をあげた。これら疾患の起因菌の大部分は、コアグラゼ陽性の黄色ブドウ球菌であつたが、効果をあげた 18 例の中で他の Tetracycline 系の薬剤耐性検査で耐性を示した例が 9 例もあつたことから、グラム陽性菌とくにブドウ球菌にたいし、強力に作用することを示している。いつぼう、病巣より分離した黄色ブドウ球菌の Vibramycin にたい

する感受性を見ると 100 mcg/ml 以上の濃度より 3.12 mcg/ml の濃度まで種々であつたが、6.25 mcg/ml に集中し、感受性分布は、他の Tetracycline 系のものより、やや劣つている。投与量が少なくすむために副作用とくに胃腸障害は減少すると思われたが、数例において悪心、嘔吐を訴え、1 例のみであつたが、強い悪心、胃痛を呈したため投与を中止した例があつた。しかし大部分は一時的で、空腹時の内服をさけたり、また、持続投与によつて消失したりした。その他、血計、検尿、肝腎機能を数例において観察したが、副作用と考えられるような異常所見は、見いださなかつた。現在、3 例の梅毒治療に長期内服使用を試み、観察中であるが、きわめて良好な成績がえられるようである。

(76) Doxycycline の皮膚科領域における検討

樋口謙太郎・五島広安・都外川幸雄
村本修敬・菊池武英
九州大学医学部皮膚科

(誌上発表)

Doxycycline の試験管内抗菌力および臨床成績についてのべる。

試験管内抗菌力では病巣分離ブ菌 73 株中の最小発育阻止濃度 0.2 mcg/ml の菌株 50 株 (68.5%)、0.4~3.12 mcg/ml の菌株 10 株 (13.7%)、12.5 mcg/ml 以上の菌株 13 株 (17.8%) であつた。

TC に対するこれら菌株の感受性と比較するとき、稀釈系列で 1~4 系列の抗菌力の増強がみられた。ファージ型についてみると、従来から TC 耐性菌とされる 80/81 は 6 株で TC にたいしていずれも 100 mcg/ml 以上、Doxycycline にたいしてはいずれも 25 mcg/ml であつた。

TC 系薬剤の抗菌力の増強はその組織親和性と相まって歓迎されるところであるが、この耐性ブ菌の抗菌力の増強がいかに臨床に影響するものかについて検討し報告したい。

(77) 皮膚科領域における Doxycycline の使用経験

谷奥喜平・荒田次郎・徳丸伸之
三好 薫・小玉 肇
岡山大学皮膚科

(誌上発表)

詳細は、原著として発表する。

(78) Doxycycline の基礎的及び臨床的 検討

石山俊次・坂部 孝・古橋雅一
高橋右一・笠置 達・長崎祥佑
川上 郁・中山一誠・岩井重富
岩本英男・大島聰彦・鷹取睦美
日大石上外科

(誌 上 発 表)

我々は、Pfizer 研究所にて、Metacycline から合成された、新しい広範囲抗生剤である Doxycycline Hydrochloride (Vibramycin) の基礎的および臨床的検討を行なった。

1) 教室保存標準株を用いて、寒天平板稀釈法による抗菌力測定の結果、グラム陽性菌、特にブ菌 209 P 株、Smith 株、Newman 株、寺島株には全て 0.4 mcg/ml を示し、強い抗菌力を示した、グラム陰性菌に対しては、HCl-TC とほぼ同程度であつた。

2) 病巣由来ブ菌、大腸菌について感受性分布では、ブ菌 100 株について Tetracycline と比較すると、TC 感性株で 2~3 段階優れた結果を得、さらに、TC 耐性のものでは 6.25~100 mcg/ml と、感性を示す株が存在した。

3) 体液内濃度では、血中、尿中濃度について測定を行なった。測定方法は、Pfizer 血中濃度測定法に基づき測定した。

健康成人 2 名に、空腹時 200 mg 経口服用させ経時的に 30 分~24 時間までの測定を行なった。

服用後 2 時間後に 2.20 mcg/ml 最高値に達しその後漸次減少し、24 時間で 0.8 mcg/ml とかなり持続性のあることが解つた。

尿中排泄では、30 分後 2.5~7.0 mcg/ml、30~60 分 13.0~19.0 mcg/ml、1~2 時間 89.0~95.0 mcg/ml、6~24 時間 18.5~26.0 mcg/ml を示し、24 時間尿回収率は 14.2% であつた。

4) 臨床成績

臨床成績では、外科的軟部組織感染症 50 例に使用、投与方法は、初回 200 mg/day、或いは 400 mg/day を服用し、次の日から 100 mg/day、200 mg/day 服用せしめた。これらの成績では、著効、有効を示した症例 66.0% となつた。なお効果判定基準に基づき、その効果を判定した。

5) 副作用

主に消化器症状で、全例中 7 例に、悪心、嘔吐、下痢を訴え、投与中止すると、その症状が消褪した。副作用

出現率は 14.0% となつた。

(79) Doxycycline (DOTC) に関する実 験的臨床的検討

島田信勝・石井良治・石引久弥
中村泰夫・山口和邦・大菅志郎
慶応義塾大学医学部外科学教室

(誌 上 発 表)

今回私達はメタサイクリンから合成された新しい広範囲抗生物質である Vibramycin (Doxycycline) を使用する機会を得たのでその成績を報告する。

感受性：

昭和 42 年 1 月から 7 月までに採取した病巣由来黄色ブ菌 52 株の各種抗生剤に対する感受性をそれぞれ寒天平板稀釈法により測定した。

MIC 分布をみると、DOTC は 0.39 mcg/ml から 0.09 mcg/ml の間に 90.4% の株が含まれ、そのピークが 0.19 mcg/ml にある。CTC でのピークは 0.39 mcg/ml にあり、DOTC はそれよりも 1 段階低い MIC を示している。

CTC では MIC 100 mcg/ml 以上の高度耐性株が 5 株認められたが、DOTC ではこれがみられなかつたことが注目される。

本剤および CTC の耐性限界を 12.5 mcg/ml 以上とすると、CTC は 52 株中 6 株に、DOTC では 52 株中 4 株が耐性で、耐性率はそれぞれ 11.1、7.7 であつた。

血中濃度

DOTC の 100 mg および 200 mg をそれぞれ 3 名の健康成人に食後経口投与し、1、3、6、9、24 時間後の血中濃度を溶連菌 COOK 株を用いた鳥居氏重層法により測定した。

100 mg 投与群に於いては血中濃度に個体差が見られたが、100 mg および 200 mg 投与群共に平均値は 6 時間後にピークに達し、それぞれ 1.40 mcg/ml、2.60 mcg/ml となり以後徐々に減少し、9 時間後では 0.93 mcg/ml、1.53 mcg/ml で、24 時間後に於いてもそれぞれ 0.65 mcg/ml、0.55 mcg/ml の値を示し、long-acting の傾向が見られた。

動物感染実験：

TC 感受性病原性黄色ブ菌関口株を用いた家兎耳介背部皮下に実験的感染巣を作製し、DOTC 初回 4 mg/kg を経口投与、以後 1 日 1 回 2 mg/kg を 1 週間連続投与した。

発赤、浮腫、硬結、膿瘍形成および潰瘍形成に関して観察し、対照群と比較したが、著明な効果は見られな