

同値であつた。

## 2. 血中濃度

*Bacillus cereus* (IFO 3001) を試験菌として重属法により測定した。DOTC 200 mg を健康成人 2 例に経口投与し、平均血中濃度の peak は 2 時間後の 3.1 mcg/ml、同じく 100 mg 投与では 4 時間後の 1.5 mcg/ml の peak を示し、その後漸次減少している。

## 3. 尿中濃度

2 と同様に測定し 200 mg 投与群では 2~4 時間の平均濃度が高く 50.8~65.5 mcg/ml に達し、24 時間後の尿中回収率は 20.1% であつた。100 mg 投与群では 3 例平均の peak は 4 時間後 30.8 mcg/ml で尿中回収率は 14.5% であつた。尿排泄が遅延化しているのは尿路感染症に都合がよい。

4. *E. coli*, *Proteus* 感染家兎実験的腎盂腎炎に対する DOTC と TC の予防効果

1 側の下部尿管に不完全狭窄を作り *E. coli*, *Proteus* 10<sup>6</sup>/ml を逆行性に注入し、腎盂腎炎を発生させた。実験直前に経口的に TC 5 mg/kg, DOTC 4 mg/kg を投与した。実験 7 日後、屠殺して体重減少率、腎重量比、定量培養 (腎実質、腎盂尿、膀胱尿)、患側肉眼および病理所見について予防効果を比較し、その結果 *Proteus*, *E. coli* 感染群共に DOTC が TC より腎盂腎炎の予防により結果を得た。

## 5. 臨床使用成績

3 投与法 (すなわち A. initial 200 mg, success 100 mg 投与群, B. 100 mg 1 日 1 回投与群, C. 100 mg 1 日 2 回投与群) により Simple Cystitis 13 例, Complex Cystitis 22 例の計 35 例の成績を総括すると、①グラム陰性桿菌の *E. coli*, *Klebsiella* とグラム陽性球菌の *Diplococcus*, *Enterococcus* に高い有効率を示した。② *Proteus*, *Pseudomonas*, *Paracoli* 各々の膀胱炎に対して 3 投与法でも治療が困難であつた。③ Simple Cystitis の有効率は 76.9%, Complex Cystitis では 41%, ④ *E. coli*, *Klebsiella*, *Diplococcus*, *Enterococcus* を起炎菌とする Cystitis では B 投与法 (1 日 100 mg) でも期待しうる結果を得た。⑤ Simple Cystitis の有効、著効の平均投与日数は 4.6 日, Complex Cystitis は 9.1 日で後者が約 2 倍の投与日数を要した。⑥副作用は食後に投与すれば、ほとんどないといえる。

## (92) ドキシサイクリン (ビピラマイシン) による各種尿路感染症の治療経験

百瀬俊郎・熊沢浄一  
檜橋勝利・日高正昭  
九州大学泌尿器科

(誌上発表)

我々は尿路感染症を大きく 2 つに別けて考えている。すなわち何の合併症をも伴わない単純性のものと、泌尿器科的諸種の合併症を伴つたものの複雑性のものである。なお、複雑性のものの中には尿路に侵襲を加えた泌尿器科的手術後の感染症も含んでいる。この 2 つは治療方針が全く異なつたものである。簡単にいえば複雑性のものは感染症の治療ばかり行なつても完治は望み得ず、その合併症の治療を共に行なう必要がある。しかし実際には合併症が簡単に除去出来ないことも多い。そのような折は感染を増悪させないように、腎機能の障害を来さないようにと適切な化学療法を行なう必要がある。それに反し単純性のものは投与薬剤の選択を誤らなければ、極めてよい臨床効果をうるものである。

本剤もこの 2 つのグループ別に臨床効果を検討してみた。単純性のものは 9 例で著効 5 例, 有効 2 例, 無効, 不明各 1 例, 有効率 77% となり, 複雑性のものは 12 例で著効 1 例, 有効 4 例, 無効 6 例, 不明 1 例, 有効率 41% となつた。総括すると 21 例中有効例 12 例, 有効率 57% となる。明らかに単純性のもののほうがよく臨床効果をみている。

なお、テトラサイクリン系薬剤としては、尿路感染症を主対象とした合剤が、すでに普遍化している。そのうちの 1 つウロビオティックを使用した症例と本剤症例を比較してみると、単純性のものに対しては臨床効果に余り変化はないが、複雑性のものに対しては明らかにウロビオティックのほうが優れていた。このことより、症例によっては、本剤単独よりも他薬剤との併用も考慮すべきと考えている。

## (93) 泌尿器科領域における Vibramycin の使用経験

重松 俊・江藤耕作  
山下和彦・樋口正士  
久留米大学医学部泌尿器科教室  
(主任：重松俊教授)

(誌 上 発 表)

尿路感染症の場合に多くみられるグラム陰性桿菌に対してもすぐれた抗菌力を示すといわれるこのビブラマイシン(DOTC)について人体における血中濃度，尿中濃度および尿中排泄量を測定した。また動物実験にて肝腎肉濃度と肝細胞における DOTC の不活性化を観察した。

また諸種の尿路感染症に応用してその臨床効果につき検索した。

血中濃度は 100 mg 経口投与時に 4 時間目に 0.82 mcg/ml で最高を示し 24 時間後には 0.21 mcg/dl であった。測定法はカップ法で試供菌は *Staphylococcus aureus* 209 P 株を用いた。尿中濃度は投与後 6~8 時間目に 84 mcg/ml で最高を示し 24 時間後の尿中回収率は 23% であった。

腎および肝臓器内濃度は Wistar 系ラットに DOTC 0.1 mg/g を強制的に経口投与し，その肝，腎をホモゲナイズしカップ法により測定したが，かなりの腎集中性を認めた。肝細胞による DOTC の不活性化作用については Wistar 系ラット肝をホモゲナイズしこれに DOTC を 1, 10, 100 mcg/ml を作用させカップ法により測定した。結果は高濃度ほど肝細胞による不活性化作用をみとめた。

臨床成績：例数は 22 例 (♀10, ♂12) で，これらに 1 日目 200 mg, 2 日目から 100 mg の投与を行なつてその効果をみた。疾患別にみると，急性，慢性膀胱炎，および術後膀胱炎がほとんどであったが，その有効率は 66% であった。起因菌別にみると，とうぜん大腸菌がほとんどで，他はブ球菌と緑膿菌が 1 例であった。大腸菌では新鮮な感染症には著しい効果があつたが，慢性化したものにはかなり有効率は低下していた。ブ球菌に対してはほとんどの症例に有効であった。

副作用については，2 週間以上投与した例について投与前後の血液所見，肝機能(総蛋白，同分画，BSP, GOT, GPT 等)，腎機能(PSP) 電解質の検査を行なつたが有意の変化をみとめることは出来なかつた。また自覚症状は 2 例に軽度の悪心があつたのみであった。

## (94) Doxycycline に関する基礎的・臨床的研究

青河寛次・奥村次郎  
国立舞鶴産婦人科  
(誌 上 発 表)

Tetracycline の新しい誘導体である Doxycycline に関する若干の検討を行なつていたので，その成績を報告する。

## 1) 体内濃度

DTC : 1 回 200 mg 経口投与時の体内濃度を患者 4 例につき重層法で測定した。その血中濃度は，1 時間値：0.83 mcg/ml で，Peak level にあたる 4 時間値：1.54 mcg/ml であり，12 時間後 0.71 mcg/ml を維持し，24 時間値：0.24 mcg/ml である。Urinary recovery は 24 時間量：22.7 mg で 11.2% である。

## 2) 抗菌作用

臨床分離 *Staphylococcus*, *Escherichia coli* に対する DTC・TC 感受性を Agar-plate 法により測定した。*S. aureus* : 200 株は，TC 感受性：0.39~0.78 mcg/ml および 100~>100 mcg/ml に対し，DTC 感受性は 0.2 mcg/ml および 12.5~>100 mcg/ml に 2 つの山がそれぞれある。*E. coli* : 50 株の MIC は TC と DTC との間にはつきりした差をみとめない。

## 3) 臨床成績

上，下部尿路感染：8 例，子宮および子宮付属器感染：10 例，皮膚・軟組織感染：5 例，上部呼吸器感染：8 例の計 31 例に対し，DTC を 200→100 mg 4~12 日間投与し，著効：1 例，有効：10 例，やや有効：6 例，無効：10 例，不明：4 例である。

投与時随伴現象としては，若干の胃腸障害を呈した場合がある。

## (95) 産婦人科領域における Doxycycline (Vibramycin) の検討

徳田源市・湯浅充雄  
身原正一・金尾昌明  
京都府立医科大学産婦人科学教室

(誌 上 発 表)

メタサイクリンから新しく合成された Vibramycin を産婦人科領域の感染症に用いて次の結果を得た。投与方法はすべて経口投与で吸収排泄の濃度の測定は *Bacillus cereus* var. *mycoides* ATCC 9634 を検定菌として Pfizer method によるカップ法で行なつた。

1) 血中濃度は 200 mg 1 回投与 3 例平均で 1 時間 1.02 mcg/ml, 2 時間 1.81 mcg/ml, 4 時間 1.73 mcg/ml, 6 時間 1.12 mcg/ml であつた。

2) 尿中排泄率は 24 時間で 3 例平均 12.6% であつた。

3) 母体投与时 40~70% の臍帯血への移行がみられた。また羊水中への移行は母体血中濃度の約 50% がみられ、従来の抗生物質にくらべかなり良好であつた。

4) 乳汁中には母体血の 70~90% の移行が認められた。

5) 子宮体部, 同頸部に対して 80~90% 卵管・卵巣等付属器に対して 60~70% の移行が認められた。

6) 病巣よりの分離菌について Heart infusion agar を用いた Plate dilution method で測定した抗菌力はブ菌 22 株中 18 株 (82%) は 6.25 mcg/ml 以下に MIC がみられ, 14 株 (64%) は 0.78 mcg/ml 以下であつた。従来の TC と比較してかなりすぐれている傾向がみられた。大腸菌においては耐性のものが 18 株中 15 株 (83%) にみられ, 3 株においてのみ 6.25 mcg/ml 以下に MIC がみられ, グラム陰性桿菌に対してはその抗菌力は弱い。

7) 単純な感染症に対しては初日 200 mg, 以後 100 mg 投与, 重症感染症には 1 日 200 mg, 3~7 日間投与し総量 600~1,400 mg である。本剤を投与した 16 例中 10 例に有効であつた。すなわち急性膀胱炎 6 例中 5 例, 難治性の子宮癌術後尿路感染症 3 例中 1 例, 付属器炎 4 例中 3 例に有効であるが, 骨盤腹膜炎の 1 例には無効で子宮内感染 2 例中 1 例にのみ有効で約 63% の有効率であつた。ただし *Pseudomonas* による感染症を除外すると 71% の有効率となる。臨床効果を起炎菌別にみると *Staphylococcus* による感染症では 6 例中全例に有効, *E. coli* による感染症では 5 例中 3 例に有効, *Pseudomonas* によるものは 2 例とも無効, 起炎菌不明によるものでは 3 例中 1 例に有効であつた。

8) 25 例中, 嘔気 4 例, 嘔吐 1 例, 下痢 1 例, 胃痛 1 例等, 副作用として胃腸症状を伴なう症例があつた。これは空腹時投与, あるいは 100 mg 2 錠投与時のように量の多いときに出る傾向がみられた。なお 1 例において心悸亢進がみられたが, 投与を中止しなければならぬほどのものではなかつた。肝機能検査において異常を来たした症例はなかつた。

## (96) 産婦人科領域における Doxycycline の応用

水野重光・松田静治・森操七郎

黒川徹男・佐野慎一

順天堂大学医学部産婦人科

(誌上発表)

Methacycline から合成された Doxycycline の抗菌力を各種産婦人科化膿巣由来ブ菌につき検討し, 他の TC 製剤と比較すると, 本剤は 0.39 mcg/ml 以下の MIC を示すものが最も多く, 他の TC に耐性を示すものにも感受性効果が認められた。しかしグラム陰性桿菌では 5 種の TC 間に特に抗菌力に差がみられない。重属法により本剤 1 回投与後の血中濃度を測定すると長時間有効濃度の持続がみられ, 臍帯血, 羊水, 乳汁, 性器内への移行も証明できるほかラットを用いた骨の蛍光発色実験を行ない, 歯, 大腿骨とも投与量の増加により, 蛍光の強さも拡がり著明にみられた。さらに臨床応用として骨盤内感染症, 尿路感染症等, 約 30 例の治療成績について報告する。

## (97) Doxycycline の産婦人科領域感染症に対する研究

真柄正直・高瀬善次郎・水谷一弥

松下道雄・池 潤

日本医科大学真柄産婦人科

(誌上発表)

我々は Doxycycline につき, 産婦人科領域における基礎的並びに臨床的実験を行ない, いさかかの知見を得たのでここに報告する。

## (98) Doxycycline(基礎並びに臨床)について

小玉敬彦・久保田健二

三浦清替・本村竜太郎

長崎大学産婦人科教室

(主任: 三谷 靖教授)

(誌上発表)

I) 当教室および中検細菌で分離した *E. coli* 31 株, ブ菌 15 株を, それぞれ対象の意味で予研分与の *E. coli* 標準株および 209 P 株, 寺島株と共に薬剤感受性を, PC, AB-PC, CP, EM, SM, KM, K については昭和ディスクで, TC, DMCT, DOTC のテトラサイクリン系では日

化療会の測定標準案にそつて平板稀釈法で測定した。

A) *E. coli* について

i) 標準株では 0.39~1.56 mcg/ml といずれの TC 系もよい感受性を認めたが分離株に対しては PC を除く他の薬剤により勝くれた感受性を認めた。

ii) TC 系薬剤は同一菌に対してはほぼ同程度の MIC 値を認め、いずれも約 65% が 100 mcg $\leq$  の MIC を示し最も多く、次いで TC, DOTC では約 16% が 6.25~12.5 mcg を占める 2 峰性の分布、DMCT では第 2 峰が 3.12~12.5 mcg/ml のなだらかな丘として表現された。

iii) 交叉耐性は TC, DMCT で認め、CP でもある程度のものは否定できないと考えられる。

B) プ菌について

i) 標準の 2 株に対し、DOTC は 0.19 mcg/ml, 0.39 mcg/ml, DMCT は 0.39 mcg/ml, 1.56 mcg/ml に対し TC は 6.25 mcg/ml, 12.5 mcg/ml であつた。

分離株に対しては、コリスチンを除いて各薬剤とも比較的勝くれた感受性を認めた。

ii) TC 系薬剤は *E. coli* に対すると同じく同一菌に対してはほぼ同等の MIC 値を示したが DOTC で 12.5 mcg/ml, 25.0 mcg/ml の 2 株は TC, DMCT では各々 50 mcg/ml であつた。

MIC 分布曲線で見ると、いずれも 0.78 mcg/ml にほとんどの株が集まり第 1 の峰を作り、DOTC では 25 mcg/ml に小さい第 2 峰をみるが DMCT, TC では 50 mcg/ml にあり、この 2 者は極類似のパターンを示している。

iii) 交叉耐性は TC, DMCT に認めた。

II) 体液濃度

i) 母体血、臍帯動脈および静脈血、羊水中濃度

1 日 1 回 200 mg 経口投与、第 2 回投与後 1, 5 時間における母体血中濃度 2.56 mcg/ml, 臍帯動脈および静脈血はいずれも 1.01 mcg/ml, 17 時間後母体血 1.2 mcg/ml, 臍帯動脈および静脈血 1.1 mcg/ml, なお同時刻における羊水中濃度は 0.5 mcg/ml であつた。

ii) 乳汁中濃度

1 日 1 回 200 mg 投与例中第 2 回目投与时より 4 時間後に測定、0.31 mcg/ml, 最高は第 2 回投与より 9 時間後の 0.74 mcg/ml で漸次下降し、24 時間後に 0.26 mcg/ml, 同様に 100 mg 投与例では第 2 回投与时 0.16 mcg/ml, 最高は 2 時間後 0.27 mcg/ml で次第に下降し 24 時間後 0.08 mcg/ml であつた。なお 200 mg 1 回投与例について 4 時間~56 時間 4 時間おきの観察では 16 時間後 0.09 mcg/ml, 24 時間後最高 0.12 mcg/ml に達し 40 時間後 0.03 mcg/ml まで証明した。

III)

臨床観察例中光線過敏症などの副作用は認めないが空腹時経口投与 5 例(100 mg 投与 2 例, 200 mg 投与 3 例)中 200 mg 投与 1 例, 100 mg 投与 2 例に初回より嘔心を認めたが放置して 2~3 時間後に消失した。

(99) 耳鼻咽喉科領域における Doxycycline の基礎的並びに臨床的検討

高須照男・馬場駿吉・間宮 敦

近藤 登・本堂 潤

名古屋市立大学耳鼻咽喉科

(誌 上 発 表)

Metacycline から合成された新抗生物質 Doxycycline について血中濃度、組織内濃度、抗菌力等の基礎的事項を検討するとともに、耳鼻咽喉科領域数種感染症に臨床応用し、治療効果について観察した。

1) 血中濃度

健常成人 3 例に DOTC 200 mg を経口投与し、血中濃度の時間的消長を観察した。

平均値では 5 時間目が 2.5 mcg/ml でピークを示し、以後漸減するが、かなり長時間血中濃度が維持され、48 時間後に消失した。

2) 扁桃組織内濃度

成人患者 3 例に扁桃 4 時間前、本剤 200 mg を経口投与し、摘出扁桃の組織内濃度を測定した。3 例 6 側の平均値は 0.7 mcg/g で、扁桃組織内への移行は比較的良好であつた。

3) 試験管内抗菌力

当科感染症病巣分離コアグラゼ陽性ブ菌 19 株中 9 株が  $\leq 0.19$  mcg/ml の MIC を示した。また TC とは交叉耐性の傾向を認めたが一般に TC に比し 2~3 段階低い稀釈濃度で発育を阻止する傾向をみた。緑膿菌をはじめとするグラム陰性桿菌はいずれも 50 mcg/ml 以上の耐性を示した。

4) 臨床成績

急性化膿性中耳炎、急性扁桃炎、耳癰、鼻癰の当科領域急性感染症患者計 22 例に、本剤を成人初日 200 mg, 以後 1 日 100 mg を経口投与し、著効 9 例、有効 8 例、軽快 3 例、不変 2 例、著効・有効合せての治効率 77.3% の治療成績を得た。食後服用を励行させたためか、胃腸障害等の副作用はほとんど認められなかつた。

以上の成績からして、本剤は従来の TC 系抗生物質に比し、少量投与でグラム陽性球菌、とくにブ菌感染症に十分な効果を期待出来る優れた抗生物質と考える。