

二重盲検法による化学療法剤の臨床評価

—Doxycycline と Minocycline の呼吸器感染症に対する臨床効果の比較検討—

水谷 明・高木 健三

大垣市民病院呼吸器科

岩倉 盈

中京病院呼吸器科

伊藤 和彦

名古屋大学第1内科

(昭和 48 年 2 月 15 日受付)

緒 言

Doxycycline と Minocycline は従来の Tetracycline と構造上の相違はわずかであるが、この違いによつて既存の TC 類とは全く異なつた種々の性質を有するとされている<sup>1-7)</sup>。Doxycycline は Oxytetracycline から Metacycline を経て化学的に合成され、同様に Minocycline は Chlortetracycline から Demethylchlortetracycline を経て合成された化学療法剤である (Fig. 1)。

両剤に共通な臨床の特長としては、1) 特にグラム陽性菌に対し強い抗菌力を有し、PC, AB-PC, TC などに耐性のブドウ球菌はもとより、感受性のある広範囲の細菌にも TC の 2~4 倍の抗菌力を示す。2) TC の経口

投与量の 1/10 量で高い血中濃度を 12 時間以上持続する。3) 副作用の発生率が低い。などがあげられている。元来、化学療法剤の臓器集中性には特有の傾向があり、一般に化学療法剤の肺臓内濃度は肝・胆道系、尿路系のそれに比しあまり高くなり、とくに Tetracycline 系薬剤は肺内への移行が良好とはされていながつた。しかしこの両薬剤、とくに Minocycline はすぐれた肺内移行性を示すことが知られており<sup>8,9)</sup>、呼吸器感染症に対する first choice の薬剤としてとりあげられはじめている。

Doxycycline および Minocycline の各々についての基礎的、臨床的研究の報告は数多くなされてきたが、両剤の臨床効果の比較検討に関してはほとんど報告がないように思われる。そこで、わたくしどもは二重盲検法により Doxycycline ならびに Minocycline を呼吸器感染症患者に投与して、その臨床効果と副作用につき比較検討を行なつたので報告する。

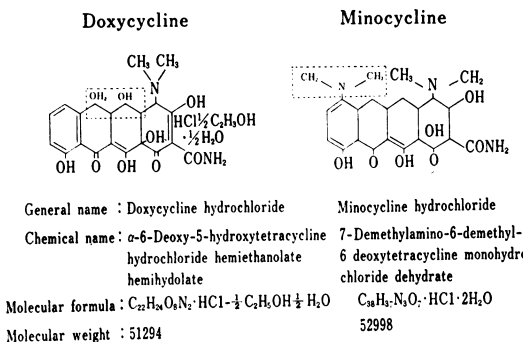
対象ならびに方法

対象疾患は急性呼吸器感染症および慢性呼吸器疾患の気道感染による急性増悪例とし、他の化学療法剤を投与されていない症例とした。

投与薬剤は Doxycycline および Minocycline のそれぞれ 100 mg を含む同一型状カプセルで、1 週間分を 1 症例分として乱数表を用いて番号をつけ、医師にも薬剤師にも患者にもいずれがどちらともわからぬようにして投薬を行なつた。投与方法は 2 通りで、Doxycycline および Minocycline を 1) 初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与例 (以下、D<sub>1</sub> および M<sub>1</sub> 群とよぶ) と 2) 両剤それぞれ毎日 200 mg 投与例 (以下、D<sub>2</sub> および M<sub>2</sub> 群とよぶ) とした。併用薬剤として解熱鎮痛剤、抗炎症剤、鎮咳剤など、直接症状に影響をあたえる薬剤は投与しないこととした。

臨床評価は患者側と医師側双方から行なつた。患者には咽頭痛、胸背痛、体温、せき、たん、鼻づまり、全身倦怠などの自覚症状および食欲、発疹、睡眠、ふらつき、その他副作用と思われる症状と毎日記入する症状日

Fig. 1 Chemical structure of doxycycline and minocycline



Comparison of structural formula

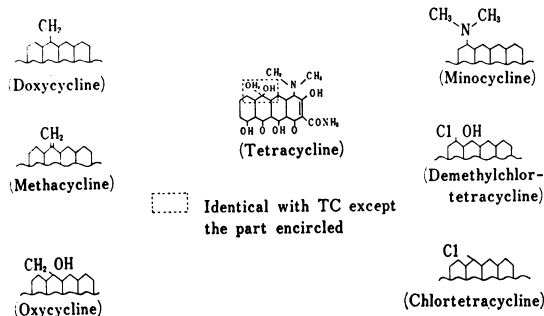


Fig. 2 Symptom diary  
Fig. 2 Symptom diary

Date :	Name :			
	4th day	5th day	6th day	7th day
Sore throat	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -
Chest and back pain	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -
Body temperature	°C	°C	°C	°C
Cough	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -
Sputum	++ + -	++ + -	++ + -	++ + -
Color of sputum	Green Yellow White	Green Yellow White	Green Yellow White	Green Yellow White
Nasal obstruction				
Malaise				
Anorexia				
Eruption				
Insomnia				
Dizziness				
No. of capsules given per day				

記(Fig. 2)をつけさせ、それにより患者自身に評価を行なわせて症状消失、症状改善、症状不変、症状悪化の4段階にわけ、症状消失ならびに症状改善例を消失改善例とした。いつぼう、医師は全身所見、喀痰性状、胸部ラ音、胸部レ線写真、一般臨床検査などについて経過観察を行ない、著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階に効果を判定して著効、有効、やや有効の症例を有効例とした。さらに Table 1 のように、医師による評価と患者による評価の組み合わせにより総合評価の基準を著効、有効、やや有効、無効、悪化の5段階に設定し、このうち著効、有効、やや有効の症例を有効例とした。

それぞれの投与群間における症例構成、効果判定、副作用については  $\chi^2$  検定を行なったが、2×2 分割表にお

Table 1 Criteria for overall assessment

Overall assessment	Assessment by doctors	Assessment by patients
Excellent	Excellent	Cured
Good	Excellent	Improved
	Good	Cured
	Fair	Improved
Fair	Good	Cured
	Fair	Improved
Poor	Fair or Poor	Improved or No change
Exacerbated	Poor or Exacerbated	No change or Exacerbated

いて最小の予備係数が5未満のものについては FISHER の直接確率法を用いた<sup>10)</sup>。

## 成績

### A. 症例構成

症例構成の総括については、Table 2 に示した。

症例分布において総計 82 例のうち D<sub>1</sub> 群 20 例(男 14, 女 6), M<sub>1</sub> 群 18 例(男 13, 女 5) および D<sub>2</sub> 群 23 例(男 13, 女 10), M<sub>2</sub> 群 24 例(男 14, 女 10) で D<sub>1</sub>:M<sub>1</sub> および D<sub>2</sub>:M<sub>2</sub> で各群間の症例数、性別に有意差なく、総計でも D 群 43 例(男 27, 女 16) に対し M 群 39 例(男 23, 女 16) と D:M で差を認めなかつた。

症例の年齢構成は、平均で D<sub>1</sub> 群において 45.5±12.9 歳, M<sub>1</sub> 群で 40.0±16.7 歳, D<sub>2</sub> 群では 45.0±19.7 歳, M<sub>2</sub> 群で 44.3±12.4 歳であり、また D 群では 45.2±16.9 歳, M 群においては 42.3±14.7 歳と、D<sub>1</sub>:M<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>:M<sub>2</sub> および D:M で年齢のひらきはなかつた。

また疾患群別では、急性気管支炎群が D 群 20 例, M 群 19 例, 慢性気管支炎群は D 群 15 例, M 群 10 例, 肺感染症群(気管支肺炎, 肺炎, 肺化膿症などを含む)では D 群 7 例, M 群 9 例で、3 疾患群間における D<sub>1</sub>:M<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>:M<sub>2</sub> および D:M で症例数について有意差はみられなかつた。

呼吸器合併症の有無について、呼吸器合併症のない症例は D<sub>1</sub> 群 12 例, D<sub>2</sub> 群 16 例, D 群 28 例に対し M<sub>1</sub> 群 9 例, M<sub>2</sub> 群 14 例, M 群 23 例であり、いつぼう、呼吸器合併症を有する症例は D<sub>1</sub> 群 8 例, D<sub>2</sub> 群 7 例, D 群 15 例に対し M<sub>1</sub> 群 9 例, M<sub>2</sub> 群 7 例, M 群 16 例で、各々の症例群において D<sub>1</sub>:M<sub>1</sub>, D<sub>2</sub>:M<sub>2</sub> および D:M について検定を行なったが、各群間で症例数に差を認めなかつた。

なお、以上の症例のうち脱落例は D<sub>1</sub> 群, D<sub>2</sub> 群, M<sub>1</sub> 群, M<sub>2</sub> 群それぞれに 1 例ずつあり、D<sub>1</sub> では嘔吐, D<sub>2</sub> では胸やけ, M<sub>1</sub> では中耳炎併発のため, M<sub>2</sub> ではめまいによるもので、4 例中 3 例まで副作用のためであった。

### B. 臨床効果

各投与群に対する評価成績と群間比較の検定結果は Table 3, Table 4, Table 5 ならびに Table 6 に示した。

#### 1. D<sub>1</sub> 群と M<sub>1</sub> 群の比較

D<sub>1</sub> 群および M<sub>1</sub> 群の医師による評価は、D<sub>1</sub> 群 19 例で著効 1 例, 有効 10 例, やや

Table 2-1 Patients distribution

	Doxycycline (D) group			Minocycline (M) group		
	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M
(1) Administration method	first day 200mg followed by 100 mg daily	daily 200mg	Total	first day 200mg followed by 100 mg daily	daily 200mg	Total
(2) No. of patients	20	23	43	18	21	39
(3) Sex						
Males	14	13	27	13	10	23
Females	6	10	16	5	11	16
(4) Age						
Range (year)	14~69	15~69	14~69	15~67	28~71	15~71
Average ± Standard deviation	45.5 ± 12.9	45.0 ± 19.7	45.2 ± 16.9	40.0 ± 16.7	44.3 ± 12.4	42.3 ± 14.7
(5) Diagnosis						
Acute bronchitis	5	15	20	3	16	19
Chronic bronchitis	11	4	15	7	3	10
Pulmonary infection	4	3	7	7	2	9
Acute upper respiratory infection	0	1	1	1	0	1
(6) Respiratory complication						
With	8	7	15	9	7	16
Without	12	16	28	9	14	23
(7) Respiratory complication						
Bronchial asthma	3	3*	6*	3	3	6
Bronchiectasis	3	0	3	5**	2	7**
Chronic pulmonary emphysema	0	0	0	1	0	1
Pulmonary tuberculosis	0	4*	4*	0	0	0
Middle lobe syndrome	0	0	0	0	1	1
Lung cancer	0	0	0	1**	0	1**
Pulmonary cyst	1	0	1	0	0	0
Pneumoconiosis	1	0	1	0	0	0
Pulmonary fibrosis	0	1	1	0	1	1
(8) Drop out No. of cases	1	1	2	1	1	2
Reason	Side effect (Vomiting)	Side effect (Pyrosis)		Complication with otitis media	Side effect (Dizziness)	

\* Complicated with pulmonary tuberculosis

\*\* Complicated with lung cancer

Table 2-2 Results of statistical analysis

	Sex	Diagnosis respiratory complication		Age
D <sub>1</sub> : M <sub>1</sub>	$\chi^2=0.043$ (p > 0.50)	$\chi^2=3.110$ (p > 0.05)	$\chi^2=0.38$ (p > 0.50)	Fs = 1.24 (< 4.11)
D <sub>2</sub> : M <sub>2</sub>	$\chi^2=0.083$ (p > 0.50)	$\chi^2=1.383$ (p > 0.20)	$\chi^2=0.0138$ (p > 0.50)	Fs = 0.02 (< 4.07)
D : M	$\chi^2=0.016$ (p > 0.50)	$\chi^2=1.55$ (p > 0.20)	$\chi^2=0.1188$ (p > 0.50)	Fs = 0.67 (< 3.96)

有効4例, 無効3例, 悪化1例の成績であり, M<sub>1</sub>群17例では著効2例, 有効5例, やや有効4例, 無効5例, 悪化1例の結果を示した。著効からやや有効までの症例を有効例とすると, D<sub>1</sub>群およびM<sub>1</sub>群における医師評価による有効率はそれぞれ79.0%および64.7%の数

字であつたが, D<sub>1</sub>:M<sub>1</sub>で検定を行なうと両群間の判定成績に関しては有意差を認めなかつた。また, 患者による評価については, D<sub>1</sub>群で症状消失6例, 症状改善9例, 症状不変4例, 悪化なしと症状消失~症状改善までの消失改善率は79.0%であり, M<sub>1</sub>群では症状消失5

Table 3 Results of clinical efficacy assessed by doctors

	Excellent	Good	Fair	Poor	Exacerbated	Total	Efficacy ratio(%) (Excellent-Fair)
D <sub>1</sub>	1	10	4	3	1	19	79.0%(15/19)
M <sub>1</sub>	2	5	4	5	1	17	64.7%(11/17)
D <sub>2</sub>	2	12	3	5	0	22	77.3%(17/22)
M <sub>2</sub>	0	10	7	2	1	20	85.0%(17/20)
D	3	22	7	8	1	41	78.1%(32/41)
M	2	15	11	7	2	37	75.7%(28/37)

Table 4 Results of clinical efficacy assessed by patients

	Cured	Improved	No change	Exacerbated	Total	Rate of cured and improved(%)
D <sub>1</sub>	6	9	4	0	19	79.0%(15/19)
M <sub>1</sub>	5	6	6	0	17	64.7%(11/17)
D <sub>2</sub>	5	11	6	0	22	72.7%(16/22)
M <sub>2</sub>	2	14	3	1	20	80.0%(16/20)
D	11	20	10	0	41	75.6%(31/41)
M	7	20	9	1	37	73.0%(27/37)

Table 5 Results of clinical efficacy by overall assessment

	Excellent	Good	Fair	Poor	Exacerbated	Total	Efficacy ratio(%) (Excellent-Fair)
D <sub>1</sub>	1	10	4	3	1	19	79.0%(15/19)
M <sub>1</sub>	2	6	3	5	1	17	64.7%(11/17)
D <sub>2</sub>	1	13	2	6	0	22	72.7%(16/22)
M <sub>2</sub>	0	11	5	3	1	20	80.0%(16/20)
D	2	23	6	9	1	41	75.6%(31/41)
M	2	17	8	8	2	37	73.0%(27/37)

Table 6 Results of statistical analysis for assessment between treatment groups

	Assessment by doctors	Assessment by patients	Overall assessment
D <sub>1</sub> : M <sub>1</sub>	p = 0.281	p = 0.281	p = 0.281
D <sub>2</sub> : M <sub>2</sub>	$\chi^2 = 0.059$ (p > 0.50)	$\chi^2 = 0.036$ (p > 0.50)	$\chi^2 = 0.036$ (p > 0.50)
D : M	$\chi^2 = 0.0004$ (p > 0.50)	$\chi^2 = 0.00004$ (p > 0.50)	$\chi^2 = 0.00004$ (p > 0.50)

例, 症状改善 6 例, 症状不変 6 例, 悪化なしと消失改善率は 64.7% であった。しかし, 両群間の判定成績で有意差はみられなかつた。

つぎに, 医師評価と患者評価の組み合わせによる総合評価においては, D<sub>1</sub> 群 19 例中, 著効 1 例, 有効 10 例, やや有効 4 例, 無効 3 例, 悪化 1 例でやや有効以上の症例は 15 例あり, 総合評価の有効率は 79.0% の成績を示した。いつぼう, M<sub>1</sub> 群 17 例については著効 2 例, 有効 6 例, やや有効 3 例, 無効 5 例, 悪化 1 例で, やや有効以上の症例は 11 例を数え, 総合評価の有効率は 64.7% であった。しかし, 両群間の判定成績には検定の結果, 有意差を認めなかつた。

### 2. D<sub>2</sub> 群と M<sub>2</sub> 群の比較

D<sub>2</sub> 群および M<sub>2</sub> 群における臨床効果に関して, まず医師による評価では D<sub>2</sub> 群 22 例中, 著効 2 例, 有効 12 例, やや有効 3 例, 無効 5 例の成績であり, M<sub>2</sub> 群 20 例については著効例なし, 有効 10 例, やや有効 7 例, 無効 2 例, 悪化 1 例の結果を示した。前項のように著効からやや有効までの症例を有効例とすると, D<sub>2</sub> 群および M<sub>2</sub> 群における医師評価による有効率はそれぞれ 77.3% (17/22) および 85.0% (17/20) の数字であつたが, D<sub>2</sub> : M<sub>2</sub> で検定を行なうと両群間の判定結果に関して有意差を認めなかつた。また, 患者による評価については, D<sub>2</sub> 群で症状消失 5 例, 症状改善 11 例, 症状不変 6 例, 悪化なしで症状消失~症状改善までの消失改善率は 72.7% であり, M<sub>2</sub> 群では症状消失 2 例, 症状改善 14 例, 症状不変 3 例, 悪化 1 例と消失改善率は 80.0% であつた。しかし, 両群間の消失改善率で有意差は認められなかつた。

つぎに, 総合評価の基準を医師評価と患者評価の組み

合わせにより前項と同様に設定すると, D<sub>2</sub> 群 22 例中, 著効 1 例, 有効 13 例, やや有効 2 例, 無効 6 例でやや有効以上の症例は 16 例あり, 総合評価における有効率は 72.7% を数えた。いつぼう, M<sub>2</sub> 群 20 例については著効例なし, 有効 11 例, やや有効 5 例, 無効 3 例, 悪化 1 例の成績で, やや有効以上の症例は 16 例あり, 総合評価の有効率は 80.0% であつた。しかし, 両群間の判定成績に関しては検定の結果, 有意差を認めなかつた。

### 3. D 群と M 群の比較

D 群 (D<sub>1</sub> 群 + D<sub>2</sub> 群) および M 群 (M<sub>1</sub> 群 + M<sub>2</sub> 群) における総合成績について, まず医師による評価では D 群 41 例中, 著効 3 例, 有効 22 例, やや有効 7 例, 無効 8 例, 悪化 1 例で, やや有効以上の症例は 32 例あり, いつぼう, M 群 37 例においては著効 2 例, 有効 15 例, やや有効 11 例, 無効 7 例, 悪化 2 例の結果を示し, やや有効以上の症例は 28 例あつた。従がつて D 群および M 群における医師評価による有効率はそれぞれ 78.1% および 75.7% の成績であつたが, D : M で判定成績のひらきについて検定を行なうと有意差はみられなかつた。また, 患者による評価については, D 群で症状消失 11 例, 症状改善 20 例, 症状不変 10 例, 悪化なしで消失改善率は 75.6% であり, M 群では症状消失 7 例, 症状改善 20 例, 症状不変 9 例, 悪化 1 例と消失改善率は 73.0% であつた。しかし, 両群間の消失改善率に有意差を認めなかつた。

前々項および前項にならぬ D 群ならびに M 群の臨床効果について総合評価を行なうと, D 群 41 例中, 著効 2 例, 有効 23 例, やや有効 6 例, 無効 9 例, 悪化 1 例の成績でやや有効以上の症例は 31 例あり有効率は 75.6%.

Table 7 Comparison of doctors' assessment for respiratory complication

Group	Respiratory complication	Excellent	Good	Fair	Poor	Exacerbated	Total	Efficacy ratio (%) (Excellent-Fair)
D <sub>1</sub>	With	0	4	0	3	1	8	50.0% (4/8)
	Without	1	6	4	0	0	11	100% (11/11)
M <sub>1</sub>	With	0	3	1	4	1	9	44.4% (4/9)
	Without	2	2	3	1	0	8	87.5% (7/8)
D <sub>2</sub>	With	0	3	2	1	0	6	83.3% (5/6)
	Without	2	9	1	4	0	16	75.0% (12/16)
M <sub>2</sub>	With	0	3	4	0	0	7	100% (7/7)
	Without	0	7	3	2	1	13	76.9% (10/13)
D	With	0	7	2	4	1	14	64.3% (9/14)
	Without	3	15	5	4	0	27	85.2% (23/27)
M	With	0	6	5	4	1	16	68.8% (11/16)
	Without	2	9	6	3	1	21	81.0% (17/21)

Table 8 Comparison of patients' assessment for respiratory complication

Group	Respiratory complication	Cured	Improved	No change	Exacerbated	Total	Rate of cured and improved(%)
D <sub>1</sub>	With	3	1	4	0	8	50.0%(4/8)
	Without	3	8	0	0	11	100%(11/11)
M <sub>1</sub>	With	2	2	5	0	9	44.4%(4/9)
	Without	3	4	1	0	8	87.5%(7/8)
D <sub>2</sub>	With	2	2	2	0	6	66.7%(4/6)
	Without	3	9	4	0	16	75.0%(12/16)
M <sub>2</sub>	With	0	6	1	0	7	85.7%(6/7)
	Without	2	8	2	1	13	76.9%(10/13)
D	With	5	3	6	0	14	57.1%(8/14)
	Without	6	17	4	0	27	85.2%(23/27)
M	With	2	8	6	0	16	62.5%(10/16)
	Without	5	12	3	1	21	81.0%(17/21)

Table 9 Comparison of overall assessment for respiratory complication

Group	Respiratory complication	Excellent	Good	Fair	Poor	Exacerbated	Total	Efficacy ratio(%) (Excellent-Fair)
D <sub>1</sub>	With	0	4	0	3	1	8	50.0%(4/8)
	Without	1	6	4	0	0	11	100%(11/11)
M <sub>1</sub>	With	0	3	1	4	1	9	44.4%(4/9)
	Without	2	3	2	1	0	8	87.5%(7/8)
D <sub>2</sub>	With	0	3	1	2	0	6	66.7%(4/6)
	Without	1	10	1	4	0	16	75.0%(12/16)
M <sub>2</sub>	With	0	3	3	1	0	7	85.7%(6/7)
	Without	0	8	2	2	1	13	76.9%(10/13)
D	With	0	7	1	5	1	14	57.1%(8/14)
	Without	2	16	5	4	0	27	85.2%(23/27)
M	With	0	6	4	5	1	16	62.5%(10/16)
	Without	2	11	4	3	1	21	81.0%(17/21)

M群 37例では著効2例, 有効17例, やや有効8例, 無効8例, 悪化2例とやや有効以上の症例は27例を数え, 総合評価の有効率は73.0%であった。しかし, この場合も両群間の判定成績について有意差を認めなかった。

#### 4. 呼吸器合併症の有無による有効率比較

Table 7, Table 8, Table 9, Table 10は全症例について呼吸器合併症の有無による臨床効果の比較を行なったものである。D<sub>1</sub>:M<sub>1</sub>において総合評価の有効率は, 合併症のあるものに対しては50.0%:44.4%, 合併症のないものに対しては100%:87.5%の成績で, 両剤とも初日200mg 2日目以後100mg投与では呼吸器合併症を有する症例に対して有効性がやや低下することを示した。しかし, D<sub>2</sub>:M<sub>2</sub>では合併症のあるものに対する有効率は66.7%:85.7%, 合併症のないものに対する有効

率は75.0%:76.9%であり, D:Mについては合併症のあるものに対する有効率は57.1%:62.5%, 合併症のないものに対する有効率は85.2%:81.0%であった。

#### 5. 疾患群別有効率

疾患群別有効率では, 診断を下した医師による評価だけをとりあげた。成績はTable 11のとおりで, 各群における有効率は, 急性気管支炎群36例についてD<sub>1</sub>群100%(4/4), M<sub>1</sub>群66.7%(2/3), D<sub>2</sub>群71.4%(10/14), M<sub>2</sub>群86.7%(13/15)およびD群77.8%(14/18), M群83.3%(15/18)の結果で, 慢性気管支炎群25例についてはD<sub>1</sub>群63.6%(7/11), M<sub>1</sub>群42.9%(3/7), D<sub>2</sub>群50.0%(2/4), M<sub>2</sub>群66.7%(2/3)およびD群60.0%(9/15), M群50.0%(5/10)であった。また, 肺炎, 気管支肺炎, 肺化膿症などを含めた肺感染症群15例では

Table 10 Results of statistical significance for clinical efficacy between the patients groups with and without respiratory complication

		Assessment by doctors	Assessment by patients	Overall assessment
With respiratory complication	D <sub>1</sub> : M <sub>1</sub>	p = 0.601	p = 0.601	p = 0.601
	D <sub>2</sub> : M <sub>2</sub>	p = 0.462	p = 0.437	p = 0.437
	D : M	x <sup>2</sup> = 0.02	x <sup>2</sup> = 0.01	x <sup>2</sup> = 0.01
Without respiratory complication	D <sub>1</sub> : M <sub>1</sub>	p = 0.421	p = 0.421	p = 0.421
	D <sub>2</sub> : M <sub>2</sub>	p = 0.625	p = 0.625	p = 0.625
	D : M	x <sup>2</sup> = 0.0	x <sup>2</sup> = 0.0	x <sup>2</sup> = 0.0
Doxycycline group With/Without	D <sub>1</sub>	p = 0.018	p = 0.018	p = 0.018
	D <sub>2</sub>	p = 0.416	p = 0.824	p = 0.824
	D	x <sup>2</sup> = 1.29	x <sup>2</sup> = 2.56	x <sup>2</sup> = 2.56
Minocycline group With/ Without	M <sub>1</sub>	p = 0.088	p = 0.088	p = 0.088
	M <sub>2</sub>	p = 0.251	p = 0.561	p = 0.561
	M	p = 0.317	p = 0.150	p = 0.150

Table 11 Clinical efficacy classified by disease groups (Assessed by doctors)

Diagnosis	Group	Excellent	Good	Fair	Poor	Exacerbated	Total	Efficacy ratio(%) (Excellent-Fair)
Acute bronchitis	D <sub>1</sub>	0	0	4	0	0	4	100 % (4/4)
	D <sub>2</sub>	1	7	2	4	0	14	71.4% (10/14)
	D	1	7	6	4	0	18	77.8% (14/18)
	M <sub>1</sub>	0	1	1	1	0	3	66.7% (2/3)
	M <sub>2</sub>	0	8	5	1	1	15	86.7% (13/15)
	M	0	9	6	2	1	18	83.3% (15/18)
Chronic bronchitis	D <sub>1</sub>	0	7	0	3	1	11	63.6% (7/11)
	D <sub>2</sub>	0	1	1	2	0	4	50.0% (2/4)
	D	0	8	1	5	1	15	60.0% (9/15)
	M <sub>1</sub>	0	2	1	3	1	7	42.9% (3/7)
	M <sub>2</sub>	0	1	1	1	0	3	66.7% (2/3)
	M	0	3	2	4	1	10	50.0% (5/10)
Pulmonary infection	D <sub>1</sub>	1	3	0	0	0	4	100 % (4/4)
	D <sub>2</sub>	1	2	0	0	0	3	100 % (3/3)
	D	2	5	0	0	0	7	100 % (7/7)
	M <sub>1</sub>	1	2	2	1	0	6	83.3% (5/6)
	M <sub>2</sub>	0	1	1	0	0	2	100 % (2/2)
	M	1	3	3	1	0	8	87.5% (7/8)

## Results of statistical analysis

Diagnosis	D <sub>1</sub> : M <sub>1</sub>	D <sub>2</sub> : M <sub>2</sub>	D : M
Acute bronchitis	p = 0.428	P = 0.291	p = 0.330
Chronic bronchitis	p = 0.352	P = 0.628	x <sup>2</sup> = 0.007 (p > 0.50)
Pulmonary infection	p = 0.6	P = 1	p = 0.53

D<sub>1</sub> 群 100% (4/4), M<sub>1</sub> 群 83.3% (5/6), D<sub>2</sub> 群 100% (3/3), M<sub>2</sub> 群 100% (2/2) および D 群 100% (7/7), M 群 87.5% (7/8) の有効率で検定結果はいずれの疾患群においても D<sub>1</sub> : M<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> : M<sub>2</sub> および D : M で、有効率に有

意差なしの成績であった。

## 6. 臨床症状の推移

臨床症状の推移の比較およびその検定結果については、Table 12 に示した。咳嗽の消失軽減率は D 群で 75.0%、

Table 12 Trend of symptoms

Symptoms	Group	No. of cases	Cured	Improved	Rate of cured(%)	Rate of cured and improved(%)
Cough	D	40	18	12	45.0%(18/40)	75.0%(30/40)
	M	34	13	15	38.2%(13/34)	79.4%(27/34)
Sputum	D	37	13	12	35.1%(13/37)	67.6%(25/37)
	M	34	9	10	26.5%(9/34)	55.9%(19/34)
Rales	D	27	12	—	44.4%(12/27)	—
	M	23	7	—	30.4%(7/23)	—

Results of statistical analysis (D : M)

Symptom	Rate of cured	Rate of cured and improved
Cough	$\chi^2=0.123$ (p > 0.50)	$\chi^2=0.030$ (p > 0.50)
Sputum	$\chi^2=0.283$ (p > 0.50)	$\chi^2=0.591$ (p > 0.30)
Rales	$\chi^2=0.529$ (p > 0.30)	—

Table 13 Side effects

	Doxycycline group			Minocycline group		
	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D	M <sub>1</sub>	M <sub>2</sub>	M
No. of cases	20	23	43	18	21	39
No. of patients with side effect(s)	2 (10.0%)	4 (17.4%)	6 (14.0%)	1 (5.6%)	5 (23.8%)	6 (15.4%)
Anorexia		2 (8.7%)	2 (4.7%)	1 (5.6%)	1 (4.8%)	2 (5.1%)
Vomiting	1 (5.0%)		1 (2.3%)			
Pyrosis		1 (4.3%)	1 (2.3%)			
Constipation		1 (4.3%)	1 (2.3%)		1 (4.8%)	1 (2.6%)
Dizziness				1 (5.6%)	5 (23.8%)	6 (15.4%)
Malaise					1 (4.8%)	1 (2.6%)
Eruption	1 (5.0%)		1 (2.3%)			

Results of statistical analysis

Side effect	D <sub>1</sub> : M <sub>1</sub>	D <sub>2</sub> : M <sub>2</sub>	D : M
		p = 0.541	$\chi^2=0.023$ (p > 0.50)
Dizziness	M <sub>1</sub> : M <sub>2</sub> p = 0.129		D : M p = 0.01

M群で 79.4%，喀痰の消失軽減率はD群で 67.6%，M群で 55.9% であり，胸部ラ音の消失率はD群で 44.4%，M群で 30.4% の成績を示した。D : Mについての咳嗽，喀痰，胸部ラ音に対する臨床症状の消失軽減率は，比較の結果，有意差を認めなかった。

### C. 副作用

副作用の比較については Table 13 に示した。

副作用発症例数は D<sub>1</sub> 群で 2 例 (10.0%) に 2 件，D<sub>2</sub> 群で 4 例 (17.4%) に 4 件，M<sub>1</sub> 群で 1 例 (5.6%) に 2 件，M<sub>2</sub> 群で 5 例 (23.8%) に 8 件と，両剤とも毎日 200 mg 投

与群において初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与群に比し副作用の発症率が上昇していた。総計では副作用の発症例数はD群で 43 例中 6 例 (14.0%) に 6 件，M群で 39 例中 6 例 (15.4%) に 10 件と同程度の発症率であったが，めまいに関してはD群で 1 例もみられず，M<sub>1</sub> 群で 1 例 (5.6%)，M<sub>2</sub> 群で 5 例 (23.8%) と Minocycline 投与群にだけ発生した。すなわち，めまいは Minocycline に特有な副作用と考えられ，少量投与群よりも大量投与群に出現しやすい傾向を示した。

以上の症例のうちから，薬剤投与前後の白血球数，赤



Fig. 3 White blood cell counts in each treatment group

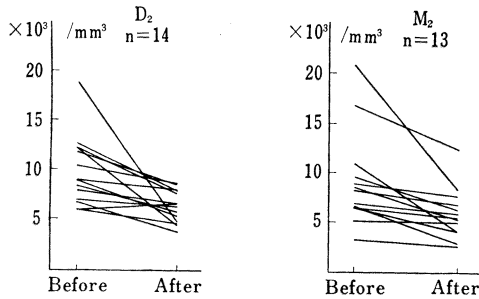
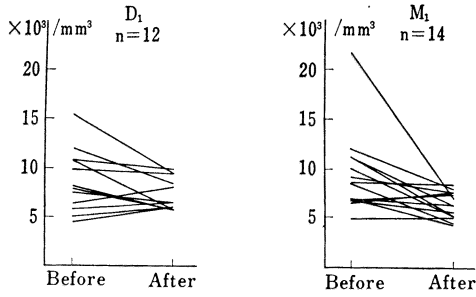


Fig. 4 Erythrocyte sedimentation rate in each treatment group

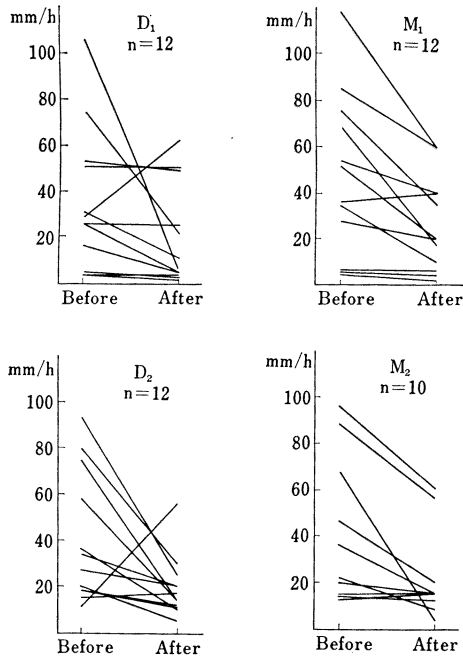


Fig. 5 S-GOT in each treatment group

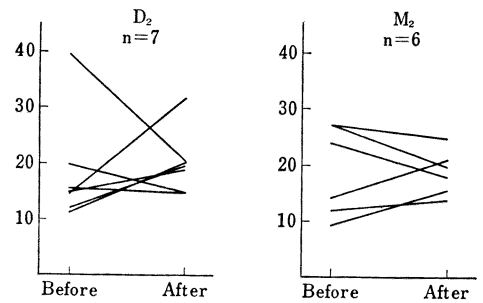
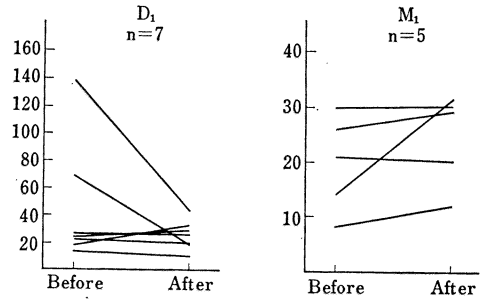
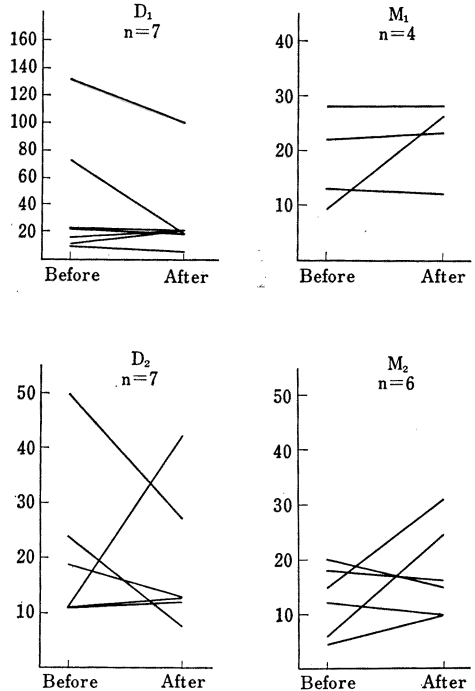


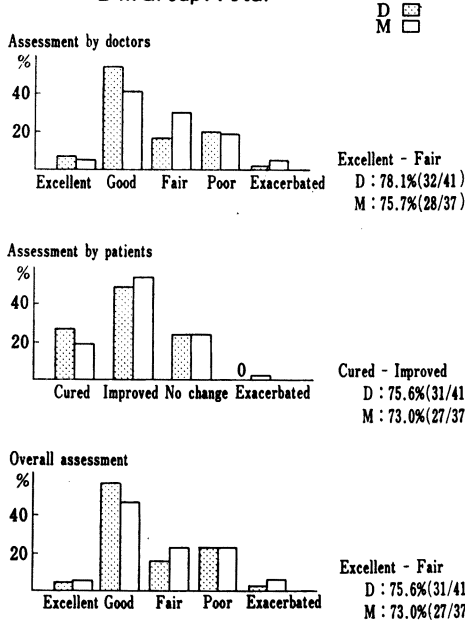
Fig. 6 S-GPT in each treatment group



沈値, GOT, GPT, BUN の変動について観察した (Fig. 3, Fig. 4, Fig. 5, Fig. 6, Fig. 7)。白血球数については、抗菌性物質の投与により通常減少するので比較しにくい

が、白血球減少症、血液像で顆粒細胞減少症を思わせるような変化を示した症例はいずれの投与群においても認められなかった。また、赤沈値は D<sub>1</sub> 群、D<sub>2</sub> 群において各 1 例ずつ投与後促進をみせたものがあつたが、いず

Fig. 10 Comparison of clinical efficacy between D group and M group  
D M Group: Total



Doxycycline および Minocycline に関する従来の臨床報告を比較すると、呼吸器感染症に対しては両剤ともに平均して有効であるとされている。当初わたくしどもは、Minocycline では血中濃度が服用後 12 時間値で Doxycycline に比し低値となってしまうため<sup>11)</sup>、初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与の場合、十分な効果が得られるかどうか問題であると考えていた。しかし、わたくしどもの成績で両剤とも初日 200 mg 2 日目以後 100 mg の投与方法で、総合評価の有効率は Doxycycline の 79.0% に対し Minocycline は 64.7% で、一見 Minocycline が Doxycycline より臨床効果で劣るかの感を抱かせたが、検定の結果は有意差なく、一般的に呼吸器感染症に対して初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与で両剤はほぼ同程度に有効であり、血中濃度の差はあまり問題とならないようであった (Fig. 8)。いつぼう、毎日 200 mg 投与の場合は両剤の総合評価の有効率はほぼ同程度で、総計でも D : M で有効率に有意差はなかった (Fig. 9, Fig. 10)。

初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与方法が問題となるのは呼吸器合併症のある症例についてであった。すなわち、呼吸器合併症のない症例に対しては、初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与方法で総合評価の有効率は Doxycycline で 100%、Minocycline で 87.5% の成績であったが、呼吸器合併症を有する症例に対しては Doxycycline 50.0%、Minocycline 44.4% の有効率で、明らかに両剤とも呼吸器合併症を有する症例に対して

Fig. 11 Comparison of clinical efficacy between the patients with and without respiratory complication (I)

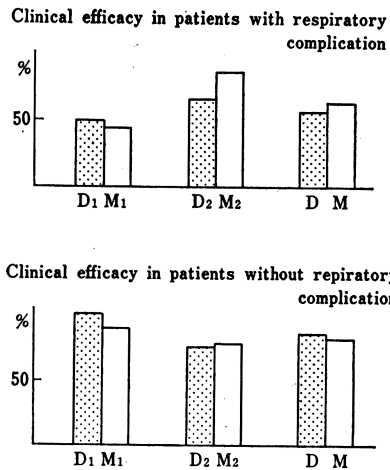
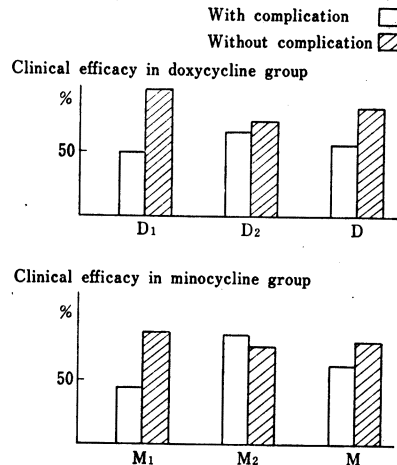


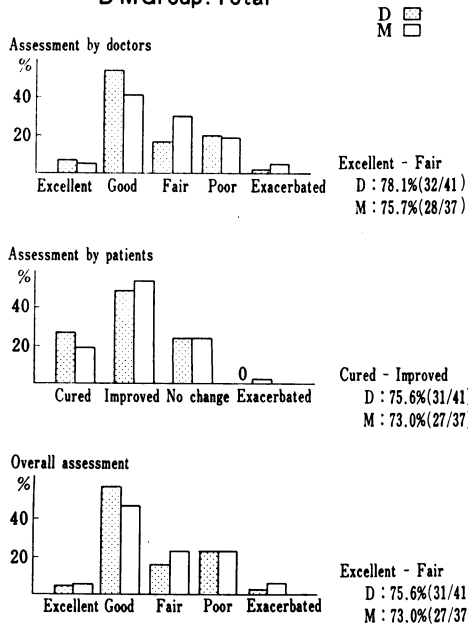
Fig. 12 Comparison of clinical efficacy between the patients with and without respiratory complication (II)



は、初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与の有効率が呼吸器合併症のない症例に対するより低下する傾向を示した。いつぼう、毎日 200 mg 投与群では総合評価において、呼吸器合併症のない症例に対する有効率は Doxycycline 75.0%、Minocycline 76.9% に対し、呼吸器合併症を有する症例に対する有効率は Doxycycline 66.7%、Minocycline 76.9% と、呼吸器合併症の有無による有効率の差を認めなかった (Fig. 11 および Fig. 12)。このことから呼吸器合併症を有する症例に対しては毎日 200 mg 投与方法が両剤ともより効果を発揮しうることがわかった。

しかるに、毎日 200 mg 投与の場合は副作用の点で問題が生じる。すなわち、初日 200 mg 2 日目以後 100

Fig. 10 Comparison of clinical efficacy between D group and M group  
DMGroup:Total



Doxycycline および Minocycline に関する従来の臨床報告を比較すると、呼吸器感染症に対しては両剤ともに平均して有効であるとされている。当初わたくしどもは、Minocycline では血中濃度が服用後 12 時間値で Doxycycline に比し低値となってしまうため<sup>11)</sup>、初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与の場合、十分な効果が得られるかどうかの問題であると考えていた。しかし、わたくしどもの成績で両剤とも初日 200 mg 2 日目以後 100 mg の投与方法で、総合評価の有効率は Doxycycline の 79.0% に対し Minocycline は 64.7% で、一見 Minocycline が Doxycycline より臨床効果で劣るかの感を抱かせたが、検定の結果は有意差なく、一般的に呼吸器感染症に対して初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与で両剤はほぼ同程度に有効であり、血中濃度の差はあまり問題とならないようであった(Fig. 8)。いつぼう、毎日 200 mg 投与の場合は両剤の総合評価の有効率はほぼ同程度で、総計でも D : M で有効率に有意差はなかった(Fig. 9, Fig. 10)。

初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与方法が問題となるのは呼吸器合併症のある症例についてであった。すなわち、呼吸器合併症のない症例に対しては、初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与方法で総合評価の有効率は Doxycycline で 100%、Minocycline で 87.5% の成績であったが、呼吸器合併症を有する症例に対しては Doxycycline 50.0%、Minocycline 44.4% の有効率で、明らかに両剤とも呼吸器合併症を有する症例に対して

Fig. 11 Comparison of clinical efficacy between the patients with and without respiratory complication (I)

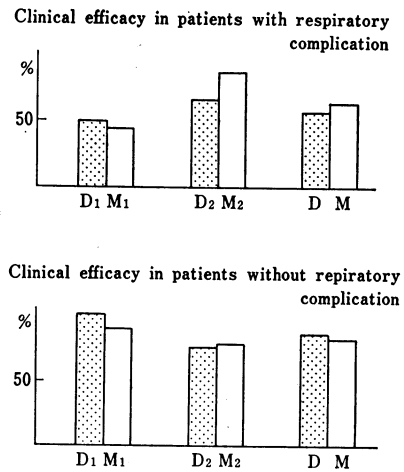
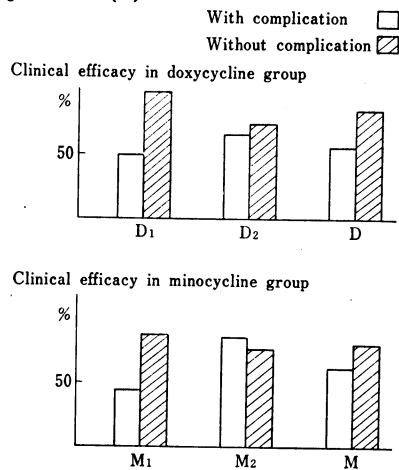


Fig. 12 Comparison of clinical efficacy between the patients with and without respiratory complication (II)



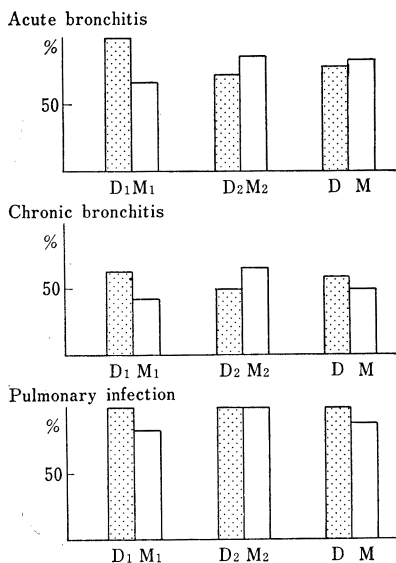
は、初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与の有効率が呼吸器合併症のない症例に対するより低下する傾向を示した。いつぼう、毎日 200 mg 投与群では総合評価において、呼吸器合併症のない症例に対する有効率は Doxycycline 75.0%、Minocycline 76.9% に対し、呼吸器合併症を有する症例に対する有効率は Doxycycline 66.7%、Minocycline 76.9% と、呼吸器合併症の有無による有効率の差を認めなかった(Fig. 11 および Fig. 12)。このことから呼吸器合併症を有する症例に対しては毎日 200 mg 投与方法が両剤ともより効果を発揮しうることがわかった。

しかるに、毎日 200 mg 投与の場合は副作用の点で問題が生じる。すなわち、初日 200 mg 2 日目以後 100

mg 投与の場合の副作用発症例数は Doxycycline で 2 例(10.0%)に 2 件, Minocycline で 1 例(5.6%)に 2 件にすぎなかつたが, 毎日 200 mg 投与では Doxycycline で 4 例(17.4%)に 4 件と軽度増加を示し, また Minocycline で 5 例(23.8%)に 8 件と有意の差 ( $P=0.129$ ) をもつて明らかに増加した。しかも注目すべきは Doxycycline の副作用と思われるものが食欲不振, 胸やけ, 便秘など消化器症状が主であつたのに比し, Minocycline では消化器症状以外に特有な副作用とも言うべき「めまい」が 23.8% にみられたことである。この「めまい」は Minocycline の初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与例でも 1 例(5.6%)に出現しているが, 明らかに毎日 200 mg 投与例のほうに出現率が高く ( $P=0.129$ ), これが Minocycline 使用上の注意点ともいふべきであろう。現在までのところ, この「めまい」の発症理由に関しては定説がないようである。

疾患群別に関する評価成績については, 診断能力のある医師による評価だけをとりあげた。急性気管支炎群および肺炎, 気管支肺炎などの肺感染症群に対しては両剤ともほぼ同程度に有効であることを示したが, 気道感染をくり返す慢性気管支炎群に対しては Doxycycline 60.0%, Minocycline 50.0% と両剤とも有効率のやや低下する傾向をみせた(図 13)。これについては, 急性感染症群では自然治癒の可能性もあり, 慢性感染症に対する効果と同列において薬剤の効果を論ずるのは早計であろうと考える。また, 臨床症状の推移では各投与群ともほぼ同じ程度の咳嗽, 喀痰, 胸部ラ音の消失軽減率を示し, とくに咳嗽の消失軽減は患者による評価の基準と

Fig. 13 Clinical efficacy classified by disease group (Assessment by doctors)



なつたようである。

一般に呼吸器感染症の診療にさいし, 原因菌を検索し, その細菌に対する使用薬剤の感受性を測定して化学療法剤を選択することは化学療法を行なう上での基本原則である。この目的のため, 直接採痰法<sup>12)</sup>, 定量培養法<sup>13)</sup>, 喀痰洗滌法<sup>14)</sup>など種々の努力が払われてきた。しかし, 喀痰の細菌学的検査による原因菌の決定は, 各施設の検査室レベルの問題もあつて必ずしも容易でなく, 今回の治験においても, いちおう原因菌検索と感受性検査を目標としたが data のばらつきがめだち集計不能であつた。いつばう, 原因菌と目される菌に対する化学療法剤の感受性試験と臨床効果の不一致もしばしば経験される場所である<sup>15,16)</sup>。しかも, かりに喀痰培養で原因菌が検出されたにせよその検索には数日を要し, 急性増悪で早期治療が求められる場合に化学療法剤の選択には問題が存する。そこで臨牀的には症状から原因菌を推定し, 副作用が少なく耐性獲得頻度の低い化学療法剤が first choice の薬剤として用いられる。こういう意味において, Doxycycline, Minocycline と同程度に呼吸器感染症に対して有効であり, 今後用いられることの多い薬剤と考えられるが, 今回の経験から大量投与の場合の副作用, とくに, Minocycline における「めまい」の発生には十分に留意すべきであると考えられる。

### 結 語

呼吸器感染症患者に対し Doxycycline および Minocycline を 2 重盲検法により投与し, 両剤の臨床効果と副作用につき比較検討を行なつた。投与方法は両剤 100 mg ずつの同一型状カプセルをそれぞれ 1 週間分 1 症例分として投与し, 1) 初日 200 mg 2 日目以後 100 mg 投与群 (以下, D<sub>1</sub> および M<sub>1</sub> 群), 2) 毎日 200 mg 投与群 (D<sub>2</sub> および M<sub>2</sub> 群) の各投与群および D<sub>1</sub>+D<sub>2</sub>(D 群), M<sub>1</sub>+M<sub>2</sub>(M 群) について成績の集計を行なつた。

症例数は D<sub>1</sub> 群 20 例(男 14, 女 6), M<sub>1</sub> 群 18 例(男 13, 女 5), D<sub>2</sub> 群 23 例(男 13, 女 10), M<sub>2</sub> 群 21 例(男 10, 女 11)で, 症例の年齢構成は平均で D<sub>1</sub> 群 45.5 ± 12.9 歳, M<sub>1</sub> 群 40.0 ± 16.7 歳, D<sub>2</sub> 群 45.0 ± 19.7 歳, M<sub>2</sub> 群 44.3 ± 12.4 歳と, 各群間の症例数, 性別, 年齢構成に有意差はなかつた。なお脱落例は各群それぞれ 1 例ずつ計 4 例あり, うち 3 例は副作用によるものであり, 1 例は偶発症併発のためであつた。

効果判定法は, 患者自身に自覚症状から症状消失, 症状改善, 症状不変, 悪化の 4 段階の評価を行なわせ症状消失および改善例を消失改善例とし, いつばう医師は臨床症状から著効, 有効, やや有効, 無効, 悪化の 5 段階に効果判定を行ない, 著効, 有効, やや有効の症例を有効例とした。また, 医師評価と患者評価の組み合わせか

ら、総合評価の基準を著効、有効、やや有効、不変、悪化の5段階とし、著効からやや有効までの症例を総合評価における有効例とした。

1) D<sub>1</sub>群およびM<sub>1</sub>群における医師評価による有効率は79.0%(15/19)および64.7%(11/17)で、患者評価による症状の消失改善率も79.0%(15/19)および64.7%(11/17)、総合評価の有効率はD<sub>1</sub>群で79.0%(15/19)、M<sub>1</sub>群で64.7%(11/17)の成績を示した。両群間の有効率に有意差は認めなかつた。

2) D<sub>1</sub>群およびM<sub>2</sub>群については医師評価による有効率は77.3%(17/22)および85.0%(17/20)、患者評価による症状の消失改善率は72.7%(16/22)および80.0%(16/20)で、総合評価の有効率はD<sub>2</sub>群で72.7%(16/22)、M<sub>2</sub>群で80.0%(16/20)の結果を示した。検定結果は両群間の有効率に有意の差なしであつた。

3) D群およびM群では、医師評価による有効率は78.1%(32/41)および75.7%(28/37)、患者評価による症状の消失改善率は75.6%(31/41)および73.0%(27/37)で、医師評価と患者評価の組み合わせによる総合評価の有効率はD群で75.6%(31/41)、M群で73.0%(27/37)であつた。両群間の有効率に有意差は認められなかつた。

4) 呼吸器合併症の有無による総合評価の有効率は、D<sub>1</sub>:M<sub>1</sub>で合併症を有する症例については50.0%:44.4%であつたが、合併症のない症例に対しては100%:87.5%で、両剤とも呼吸器合併症を有する症例に対しては有効率が低下していた。しかし、D<sub>2</sub>:M<sub>2</sub>では合併症を有する症例に対して66.7%:85.7%、合併症のない症例に対して75.0%:76.9%で、合併症の有無による有効率の差は認められなかつた。

5) 疾患群別有効率では医師による評価だけをとりあげた。急性気管支炎群36例における有効率はD<sub>1</sub>:M<sub>1</sub>で100%:66.7%、D<sub>2</sub>:M<sub>2</sub>は71.4%:86.7%、D:Mは77.8%:83.3%であり、慢性気管支炎群25例ではD<sub>1</sub>:M<sub>1</sub>は63.6%:42.9%、D<sub>2</sub>:M<sub>2</sub>は50.0%:66.7%、D:Mは60.0%:50.0%の成績で、肺炎、気管支肺炎、肺化膿症などを含めた肺感染症群ではD<sub>1</sub>:M<sub>1</sub>は100%:83.3%、D<sub>2</sub>:M<sub>2</sub>は100%:100%、D:Mは100%:87.5%と慢性気管支炎群でやや有効率の低下がみられた。検定結果はいずれの疾患群においても、D<sub>1</sub>:M<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>:M<sub>2</sub>およびD:Mで有効率に有意差はなかつた。

6) 副作用発生症例数はD<sub>1</sub>群で10.0%(2/20)、M<sub>1</sub>群で5.6%(1/18)であつたが、D<sub>2</sub>群では17.4%(4/23)と軽度に、M<sub>2</sub>群では23.8%(5/21)と明らかに副作用の発生症例数が上昇し、D<sub>1</sub>群における副作用が嘔吐、

発疹、D<sub>2</sub>群では食欲不振、胸やけ、便秘などでほとんどが消化器症状であつたのに対し、M<sub>1</sub>群では食欲不振のほか、めまいが1例(5.6%)みられ、M<sub>2</sub>群では食欲不振、便秘、全身倦怠に加えて、めまいが5例(23.8%)にもみられた。すなわち、めまいはMinocyclineに特有な副作用と考えられ、連日200mg投与においてより多く出現することがわかつた。

以上から、DoxycyclineおよびMinocyclineは呼吸器感染症患者にFirst choiceの薬剤として施用し有効性の高い化学療法剤であるが、呼吸器合併症を有する症例には初日200mg2日目以後100mgの投与方法ではやや有効性が低下すること、但し毎日200mg投与の場合には副作用の発現、とくにMinocyclineにおける「めまい」の出現に留意すべきことを明らかにした。

本稿の要旨は第22回日本胸部疾患学会東海地方学会において発表した。

稿を終えるにあたり、本研究に御協力頂いた中京病院呼吸器科 渡辺元雄、国立名古屋病院内科 小倉幸夫、名鉄病院内科 高納 修、名古屋第一日赤病院内科 石下泰堂、中村有行、名古屋第二日赤病院内科 千田嘉博、愛知県がんセンター病院内科 西村 稔、名古屋大学第一内科 水谷宜美の各先生に深謝する。

#### 文 献

- 1) VON WITTEAU, M. S., *et al.*: J. Amer. Chem. Soc. 84: 2645, 1962
- 2) STEPHENS, C. R. *et al.*: J. Amer. Chem. Soc. 85: 2643, 1963
- 3) ENGLISH, A. R.: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 122: 1107, 1966
- 4) ROSENBLATT, J. E. *et al.*: Antimicrob. Agents & Chemoth. 134, 1966
- 5) MARTELL, M. J. & BOOTHE, J. H.: J. Med. Chem. 10, 44, 1967
- 6) STEIGBIGEL, N. H. *et al.*: Amer. J. Med. Sci. 255, 296, 1968
- 7) REDIN, G. S.: Antimicrob. Agents & Chemoth. 371, 1966
- 8) 上田 泰ほか: 第17回日本化学療法学会総会, ミノサイクリン・シンポジウム発表, 1969
- 9) 大久保 滉ほか: Minocyclineの基礎的、臨床的研究, Jap. J. Antibiotics 22(6): 430, 1969
- 10) SIDNEY SIEGEL: Nonparametric Statistics for the Behavioral Science, 110, Kogakusha Company Ltd. Tokyo.
- 11) 上田 泰ほか: 最新医学 24(9): 1909, 1969
- 12) 松本慶蔵ほか: 日本医事新報 2296: 15, 1968
- 13) 松本慶蔵ほか: 臨床病理 19: 248, 1971
- 14) 塩田憲三: 内科 20: 238, 1967
- 15) 水谷 明: Chemotherapy 18: 1031, 1970
- 16) 水谷 明: 診療と新薬 9: 577, 1972

A DOUBLE-BLIND COMPARATIVE TRIAL OF DOXYCYCLINE  
AND MINOCYCLINE IN THE TREATMENT  
OF RESPIRATORY INFECTIONS

AKIRA MIZUTANI and KENZO TAKAGI

Department of Respiratory Disease, Ogaki City Hospital

MITSURU IWAKURA

Department of Respiratory Disease, Chukyo Hospital

KAZUHIKO ITO

The First Department of Internal Medicine, Nagoya University, School of Medicine

Therapeutic effectiveness and side effect of doxycycline and minocycline in the treatment of patients with respiratory infection were assessed in a double-blind trial. Both the doxycycline and minocycline groups were divided into two groups of those receiving a single 200 mg dose daily on day 1 and subsequently 100 mg dose daily, and those given a daily dose of 200 mg throughout a treatment period.

Seventeen patients (referred as D<sub>1</sub> group) in the doxycycline group were treated with an initial 200 mg/day followed by a single 100 mg/day and 22 patients (D<sub>2</sub> group) with a single 200 mg daily dose throughout a treatment period while 17 patients (M<sub>1</sub> group) in the minocycline group received the former dosage regimen and 20 patients (M<sub>2</sub> group) the latter.

None of patients in the two groups was medicated the drug for more than 7 days. In overall assessment, 79.0% of improvement rates were obtained with D<sub>1</sub> group and 64.7% with M<sub>1</sub> group. Those with D<sub>2</sub> and M<sub>2</sub> groups were 72.7% and 80.0%, respectively. The improvement rates of each total drug group (D<sub>1</sub>+D<sub>2</sub> and M<sub>1</sub>+M<sub>2</sub>) were 75.6% with doxycycline and 73.0% with minocycline. There was no statistical difference between the two groups.

Fourteen percent of the doxycycline treated patients complained of side effect and the rate of the minocycline group was 15.4%. Such secondary effects occurred more frequently with the patients when given a 200 mg daily dose. One subject in M<sub>1</sub> group complained of dizziness and this symptom was reported by 5 out of 20 patients in M<sub>2</sub> group.

In a double-blind study of 78 patients with respiratory infection, both doxycycline and minocycline were found to be equally effective and any difference which is statistically significant was not observed in the therapeutic effectiveness. Dizziness was reported specifically by those receiving minocycline.