

Doxycycline 静注液に関する外科臨床的研究

磯 部 吉 郎

国立名古屋病院外科

(昭和 50 年 5 月 28 日受付)

Doxycycline が静脈内投与においても有効なことが 1971~1972 年頃から報告されはじめ、著者もかねがねその追試を切望していたところ、1974 年初頭に Pfizer 社からその静注用液の提供を受け臨床的にこれを用いる機会を得た。ここにその大要を報告して諸賢の批判を乞う次第である。

方 法

DOTC 静注液 (PT-122 M) は、1 アンプルに塩酸ドキシサイクリン 100 mg を溶媒に溶解して 5 ml としたものが封入され、冷暗所に保存されている。

投与方法は本剤(以下、DOTC(I. V.) と略す) 100 mg 1 アンプルを 20% ブドウ糖注射液 20 ml に混和し one shot で静脈内に 5 分間に注入する。投与間隔は、投与開始日には第 1 回静注後 6 時間目に第 2 回静注を行ない、その後は歴日の関係で第 2 回静注後 12, 15 または 18 時間後に第 3 回静注を行ない、第 3 回静注以後は間隔を 24 時間として静注を反覆する。つまり投与開始日には DOTC(I. V.) 200 mg を 2 分して 6 時間間隔で静注し、第 3 回以後は 1 日 1 回 100 mg 静注をつづけるということになる。投与回数は対象疾患によって異なるが、おおむね 5 日間投与を主軸とし症状により回数が増減を行なった。

症例は、昭和 49 年 1 月から同 6 月までの間における国立名古屋病院外科入院患者の中から無作為に抽出した 91 症例を対象とした。

臨床的効果の判定は、感染症治療については、著効(卍)…投与 3 日以内に自覚的および他覚的症状の大部分が消退したもの、有効(卅)…5 日以内に上記症状の半数以上が消退ないし軽快したもの、やや有効(+)…5 日以内に上記症状の 1 つ以上が消退ないし軽快したもの、不確定(±)…効果が僅少で不確定なもの、無効(-)…6 日以上経過しても症状改善が見られないかあるいはむしろ悪化したものとし、手術後感染防止については 1 次縫合創では、(卍)…創の 1 次治癒したもの、(卅)…創は 1 次治癒しても術後 7 日間創の発赤の続いたもの、(+)-…創は 1 次治癒しても術後 7 日間創の発赤、腫脹および熱感の続いたもの、(±)…術後 7 日以内に縫合糸刺創に膿疱症状の皮膚感染の見られたもの、(-)…縫合創に感染による膿瘍形成の見られたものとし、開放創またはドレン創で

は、(卍)…術後 7 日に創の分泌が少量で混濁のないもの、(卅)…術後 7 日に創の分泌が少量で軽度混濁のあるもの、(+)-…術後 7 日に創の分泌が減少して少量となり中等度の混濁のあるもの、(±)…術後 7 日に創の分泌が減少し膿性であるもの、(-)…術後 7 日に創の分泌が膿性でその量の減少のないものとして、5 区分に分けた。感染症治療と手術後感染防止との 2 群について、おのおの(卍)と(卅)とを合したものを臨床的に有効であるとした。

副作用については一般臨床所見に基づいて判定した。

本剤投与の各種臓器に及ぼす影響を検討するために、末梢血について赤血球数、Hb 値、Ht 値、白血球数、血小板数、血液像、出血時間、Ca 再加凝固時間、トロンボテスト、プロトロンビン時間、赤血球沈降速度を、肝機能について血清総蛋白量、A/G 比、CCF、TTT、ZTT、血清総ビリルビン量、GOT、GPT、LDH、Al-P、Cholin esterase、 γ -GTP を、また、尿について比重、pH、定性による蛋白、糖、ウロビリノゲン、ウロビリノゲン、ビリルビン、アセトン体、潜血、鏡検による沈渣の検査を行ない、さらに別に化学的に BUN を検した。これらの検査は本剤投与前と投与開始後 1 週間頃に行ない事情の許す限り 1 週間隔で反覆することとした。

起炎菌の薬剤感受性を検するために、分離培養し得た菌について 1 濃度ディスク法による検査を行ない、併せて本研究の期間と同時期における院内分離菌の感受性分布を観察した。

また、本剤投与後における DOTC の末梢血中濃度を Pfizer Standard Method によって測定した。すなわち、*Bacillus cereus* var. *mycoides* ATCC 11778 を検定菌とし、標準液および被検血清を pH 4.5 の緩衝液で稀釈し、カップ法により測定した。患者の採血は原則として DOTC(I. V.) 投与の寸前、投与後 30 分、1, 3, 6, 12, 24 時間に行ない、第 1 回投与後は 6 時間まで、また、第 2 回投与後は第 3 回投与の時間の関係で 12, 15 または 18 時間までとした。

成 績

1. 臨床的効果

各症例の DOTC(I. V.) 投与後の臨床経過は Table 1 に示すとおりである。症例の性比は男：女=52：39 であり、年齢は平均 49.6 才(14~84 才)であった。DOTC

Table 1. Summary of cases treated with DOTC (I.V.)

No.	Name, Age, Sex	Diagnosis	Preceding treatment of operation	DOTC-administration			Clinical course **	Clinical effect	Side effect	Causative organism (Isolation and culture)
				Duration (days)	Total dose (mg)	Body-weight (kg)				
1	O.I. 45 M.	Carcinoma of the stomach	*Total gastrectomy with splenectomy	8	900	52.5	At the operation, 400ml of whole blood was transfused, after then in postoperative course was no remarkable episode. On the 32nd postoperative day, oral administration of FT-207 was begun.	#	-	
2	K.W. 65 M.	Carcinoma of the stomach	*Gastrectomy (Bill. I.)	5	600	42	Before operation, 200ml of plasmanate and 1,000ml of whole blood were given. Postoperatively, no episode. On the 16th postoperative day, antimalignant cure of 5-Fu and EX was begun.	#	-	
3	O.M. 74 M.	Carcinoma of the stomach	*Gastrectomy (Bill. I.)	6	700	52.5	Without remarkable episode, he left hospital on 22nd postoperative day.	#	-	
4	N.I. 49 F.	Carcinoma of the stomach	*Gastrectomy (Bill. II., retrocollic)	7	800	51	At the operation, 600ml of whole blood was transfused. On 7th day after operation, fever being noted, on 14th day abundant pus appeared from the laparotomized subcutaneous wound.	-	-	<i>Enterococcus</i>
5	B.O. 54 M.	Carcinoma of the stomach	*Gastrectomy (Bill. II., antecolic, with Braun's anastomosis)	8	900	60	On 13th postoperative day, Gram negative bacilli; and on 21st day <i>E.coli</i> were revealed in secretion from penrose drain. Antimalignant cure of FT-207 was begun on 25th day.	#	-	Gram (-) <i>Bacillus</i> , <i>E.coli</i>
6	S.O. 54 M.	Gastric ulcer	*Gastrectomy (Bill. I.) and operation for phimosi	6	700	71	No remarkable episode, except for lasting erythema palmaris pre- and postoperatively.	#	-	
7	Y.M. 57 M.	Gastric ulcer	*Gastrectomy (Bill. I.) with splenectomy	6	700	52	At the operation, 1,000ml of whole blood was transfused. In clinical course, no episode.	#	-	
8	T.O. 34 M.	Duodenal ulcer	*Gastrectomy (Bill. I.)	7	800	64	On 13th postoperative day, because of narrowed gastroduodenal orifice, gastrojejunostomy was performed.	#	-	
9	T.Y. 54 F.	Duodenal ulcer	*Gastrectomy (Bill. I.)	7	800	45	No episode.	#	-	

No.	Name, Age, Sex	Diagnosis	Preceding treatment of operation	DOTC-administration			Clinical course	Clinical effect	Side effect	Causative organism (Isolation and culture)
				Duration (days)	Total dose (mg)	Body-weight (kg)				
10	Y.I. 21 M.	Duodenal ulcer	*Gastroctomy (Bill. II., antecolic, with Braun's anastomosis)	6	700	80	No episode.	#	-	
11	F.K. 62 F.	Duodenal ulcer with gastric ulcer	*Gastroctomy (Bill. II., antecolic, with Braun's anastomosis)	6	700	43	No episode.	#	-	
12	S.S. 55 F.	Duodenal ulcer with massive hemorrhage	*Gastroctomy (Bill. II., retrocolic)	4	500	51	Just before operation, 1,000 ml of whole blood had been transfused. About 6 months after operation, a fistula with pus took place on the scar of laparotomy.	+	-	
13	F.K. 35 M.	Duodenal ulcer with acute perforation follow- ed by panperitonitis	Gastroctomy (Bill. II., retrocolic)	6	700	48	Before hospitalization, he had suffered from many attacks of bronchial asthma. At the operation, 500 mg of hydrocortisone was given, without blood transfusion. Culture of ascites from penrose drain on 4th postoperative day revealed no organism. Clinically no episode was recorded.	#	-	Culture (-)
14	T.O. 34 M.	Pyloric obstruction	*Gastrojejunostomy (antecolic, with Braun's anastomosis)	8	900	60	Thirteen days before this operation, gastroctomy had been performed. After gastroenterostomy there was no remarkable episode.	#	-	
15	C.I. 44 F.	Chronic duodenal ileus due to metastasis of car- cinoma of the uterus	*Gastrojejunostomy (antecolic, with Braun's anastomosis)	6	700	60	Transfusion of 1,400 ml of whole blood and antimalignant cur of 5-Fu, EX and MMC having been done before operation, 600 ml of blood was given at operation. Severe fever continued for a week immediately after operation. Because of poor effectiveness of DOTC (I.V.), SBPC was used in place of the former.	-	-	
16	K.A. 62 M.	Cholecystolithiasis with cholecystitis	*Cholecystectomy	5	600	51	No episode.	#	-	
17	H.S. 67 F.	Cholecystolithiasis with cholecystitis	*Cholecystectomy	6	700	34	No episode.	#	-	

No.	Name, Age, Sex	Diagnosis	Preceding treatment of operation	DOTC administration		Clinical course	Clinical effect	Side effect	Causative organism (Isolation and culture)
				Duration (days)	Total dose (mg)				
18	J.N. 44 M.	Cholecystolithiasis with cholecystitis	*Cholecystectomy	6	700	No episode.	#	-	
				49					
19	M.M. 50 M.	Cholecystolithiasis with ulcer of gallbladder	*Cholecystectomy	3	400	Operative wound having healed up with no trouble, on 22nd postoperative day choledochojunostomy was performed because of stricture of the common bile duct caused by the cholecystectomy.	#	-	
				62					
20	K.K. 35 M.	Cholecystolithiasis with chronic cholecystitis	*Cholecystectomy	6	700	No episode.	#	-	
				66.5					
21	K.U. 30 F.	Cholecystolithiasis with cholecystitis	*Cholecystectomy	7	800	On 4th postoperative day, menstruation started. In others, no episode.	#	-	
				41.5					
22	C.I. 44 F.	Cholecystolithiasis with cholecystitis	*Cholecystectomy	6	700	Pan-peritoneal metastases from carcinoma of uterus were coexisting. Two weeks before this operation, she had been afflicted with acute cholecystitis, against which DOTC (I.V.) had been used for 10 days with excellent results. On 13th postoperative day, acute cystitis began with high fever. Operative wound healed up with no trouble.	#	-	
				64					
23	T.S. 46 M.	Cholecystolithiasis with cholecystitis	*Cholecystectomy	6	700	No episode, except for complication of acute cystitis one week after the operation. He suffered from chronic eczema of limbs, pre- and postoperatively.	#	-	
				57.5					
24	K.B. 62 M.	Cholecystolithiasis with chronic cholecystitis	*Cholecystectomy	5	600	He was a diabetic. For 7 days before operation, 0.2 ml of Lente Insulin was given daily. Then for 11 days after that 0.1 or 0.2 ml of Insulin Novo Actirapid was given daily, thereafter daily 0.3 ml of Lente Insulin given in place of the former.	#	-	
				62					
25	A.I. 56 M.	Cholecystolithiasis with cholecystitis	*Cholecystectomy	6	700	No episode.	#	-	
				49					
26	M.K. 46 M.	Cholecystolithiasis with chronic cholecystitis	*Cholecystectomy	5	600	No episode.	#	-	
				54					

No.	Name, Age, Sex	Diagnosis	Preceding treatment of operation	IOTC-administration		Clinical course	Clinical effect	Side effect	Causative organism (Isolation and culture)
				Duration (days)	Total dose (mg)				
27	Y. M. 35 F.	Cholecystolithiasis with cholecystitis	*Cholecystectomy	5	600	No episode.	#	—	
				52					
28	C. M. 45 F.	Cholecystolithiasis with cholecystitis	*Cholecystectomy	6	700	No episode.	#	—	
				49					
29	K. Y. 60 F.	Cholecystolithiasis with cholecystitis	*Cholecystectomy	6	700	No episode.	#	—	
				47					
30	M. A. 48 F.	Cholecystolithiasis with cholecystitis	*Cholecystectomy	6	700	No episode. She left hospital on 22nd postoperative day.	#	—	
				42.8					
31	H. S. 30 M.	Cholecystitis with narrowed cystic duct	*Cholecystectomy	5	600	No episode during hospitalization. He had suffered from jaundice 2 years before this operation.	#	—	<i>Staph. aureus</i>
				70					
32	K. I. 46 F.	Intrahepatic gallstones	*Cholecystectomy and choledochostomy with T tube	13	1,400	For 5 days before operation, 5g of SBPC had been injected daily for fever. At the operation, lavages of choledocho-hepatic ducts with saline water were carried out, but many intrahepatic gallstones remained. On 16th postoperative day, was begun reduction therapy, pouring solution of sodium metaphosphate into T tube to make rest stones be dissolved. In postoperative course, no remarkable episode.	#	—	
				36					
33	F. F. 68 F.	Cholecysto-choledocho-lithiasis with severe cholecystitis	*Cholecystectomy and choledochostomy with T tube	5	600	Eighteen days before operation, had been performed transduodenal pancreatico-cholechochography, after which 300mg of LCM had been given two times daily for 2 days. While, the cholecystitis having much adhesion and cicatric. es, operation was very troublesome, postoperative course was favorable.	#	—	
				34					
34	M. N. 64 M.	Choledocholithiasis	*Choledochostomy with T tube	7	800	Four years before this operation, cholecystectomy had been performed for cholecystolithiasis. After this operation, no episode.	#	—	
				55					

No.	Name, Age, Sex	Diagnosis	Preceding treatment of operation	DOTC-administration			Clinical course	Clinical effect	Side effect	Causative organism (Isolation and culture)
				Duration (days)	Total dose (mg)	Body-weight (kg)				
35	M.M. 50 M.	Stricture of common duct (postoperative) with jaundice	*Cholechojejunostomy (retrocolic, Roux en Y)	6	700	60	Twenty-two days before this operation, cholecystectomy with DOTC (I.V.) treatment had been performed. Stenosis of common duct had resulted with deep icterus. After this latter operation, no episode.	#	-	
				6	700					
36	Y.O. 57 F.	Stricture of common duct (postoperative) with jaundice	*Hepatico-bifurcated-jejunostomy (retrocolic, with Braun's anastomosis)	6	700	52	One year before this operation, cholecystectomy for gallstones had been done. Icterus, fever and colic had come. In postoperative course, no trouble and no episode.	#	-	
				8	900					
37	K.Y. 41 M.	Cancer of the head of the pancreas with jaundice	*Cholecystojejunostomy (anterocolic, with Braun's anastomosis)	70	70		Two days before operation, percutaneous cholangiography had been carried out. From that to the 5th postoperative day, DOTC (I.V.) treatment was done. Clinically no episode. On 30th day, F.T-207-cure was begun.	#	-	
				5	600	43				
38	F.K. 30 F.	Acute appendicitis	*Appendectomy	5	600		No episode.	#	-	<i>Pseudo-</i> <i>monas</i> <i>aeruginosa</i>
				5	600	58				
39	H.S. 15 F.	Acute appendicitis	*Appendectomy	5	600		No episode.	#	-	
				5	600	50				
40	Z.N. 50 M.	Acute appendicitis	*Appendectomy	5	600		No episode.	#	-	
				5	600	47				
41	S.T. 31 F.	Acute appendicitis	*Appendectomy	6	700		For 6 days immediately after operation, 10g of CEZ had been used daily. But on the 5th, 7th, 12nd and 16th postoperative days, bacteriological cultures of pus revealed Gram negative bacillus and/or <i>E. coli</i> . Therefore, DOTC (I.V.) was given for 6 days. On 30th postoperative day, he left hospital with neither fistula nor pus.	#	-	Gram (-) <i>bacillus</i> <i>E. coli</i>
				6	700	65				
42	H.H. 41 M.	Perforated appendicitis followed by localized peritonitis	Appendectomy with drainage and administration of CEZ.	6	700		On the 2nd postoperative day, culture of secretion from drain revealed no organism. On 35th day, oral administration of F.T-207 was begun.	#	-	Culture (-)
				6	700	44				
43	S.O. 47 F.	Carcinoma of the sigmoid	*Radical removal (sigmoidectomy)	6	700			#	-	
				6	700	44				

No.	Name, Age, Sex	Diagnosis	Preceding treatment or operation	DOTC-administration			Clinical course	Clinical effect	Side effect	Causative organism (Isolation and culture)
				Duration (days)	Total dose (mg)	Body-weight (kg)				
44	T.N. 74 M.	Carcinoma of the sigmoid	*Conservative loop sigmoidostomy	5	600	45	No episode. On 26th postoperative day, antimalignant cure of 5-Fu, EX and MMC was begun.	#	-	
45	T.O. 60 M.	Carcinoma of the rectum	*Conservative loop sigmoidostomy	6	700	50.5	He, a diabetic, had been given both 50 mg of Buforium hydrochloride 3 or 4 times daily and 500 mg of Clymidine sodium once or twice daily for diabetes, but after operation both were not given. In clinical course there was no episode except for cure of liniac irradiation begun on 15th postoperative day.	#	-	
46	T.O. 69 F.	Carcinoma of the rectum	*Conservative loop sigmoidostomy	7	800	46	No episode. On 26th postoperative day, antimalignant cure of 5-Fu, EX and MMC was begun.	#	-	
47	F.K. 72 F.	Carcinoma of the rectum	*Conservative loop sigmoidostomy	7	800	48	At this operation, performed as first stage of two-stage combined abdominoperineal resection of rectum, 1,200 ml of whole blood was transfused. Ten days later, second stage operation was done.	-	-	<i>E. coli</i> <i>Pseudo-</i> <i>monas</i> <i>aeruginosa</i>
48	S.H. 49 F.	Carcinoma of the rectum	*Conservative loop sigmoidostomy	4	500	45	No episode.	#	-	
49	O.K. 35 M.	Postoperative incisional hernia	*Closure with restoration of the abdominal wall	4	500	69	No episode. He left hospital on 16th postoperative day.	#	-	
50	M.E. 50 F.	Postoperative incisional hernia	*Closure with restoration of the abdominal wall	5	600	62	At this operation, a fist-sized sarcoma-like tumor on the left thigh was removed successively. Clinically no episode.	#	-	
51	H.F. 42 F.	Postoperative incisional hernia	*Closure with restoration of the abdominal wall	6	700	56	No episode.	#	-	
52	S.O. 61 F.	Carcinoma of the stomach with peritonitis carcinomatosa	*Exploratory laparotomy	4	500	48	No episode.	#	-	

No.	Name, Age, Sex	Diagnosis	Preceding treatment or operation	DOTC-administration		Clinical course	Clinical effect	Side effect	Causative organism (Isolation and culture)
				Duration (days)	Total dose (mg)				
53	M.K. 60 F.	Carcinoma of the stomach with peritonitis carcinomatosa	*Exploratory laparotomy	6	700	No episode.	#	-	
				42					
54	G.Y. 49 M.	Carcinoma of the stomach with peritonitis carcinomatosa	*Exploratory laparotomy	4	500	At operation, 4 mg of MMC in saline water was sprinkled over the peritoneal cavity before closure of wound. On 18th postoperative day, antimalignant cure of 5-Fu, EX and MMC was begun.	#	-	
				45					
55	M.Y. 68 F.	Grawitz's tumor	*Left nephrectomy	5	600	At operation, 600 ml of whole blood was transfused. She left hospital on 24th postoperative day, remaining no episode.	#	-	
				45					
56	T.H. 68 M.	Buerger's disease of the left lower extremity	*Left lumbar sympathectomy	5	600	No episode, except for disarticulation of left 4th toe with necrosis.	#	-	
				50					
57	M.I. 55 M.	Left direct inguinal hernia	*Inguinal hernioplasty	5	600	No episode.	#	-	
				53					
58	F.A. 79 M.	Right indirect inguinal hernia	*Inguinal hernioplasty	6	700	No episode.	#	-	
				56					
59	K.K. 36 M.	Left indirect inguinal hernia	*Inguinal hernioplasty	5	600	No episode.	#	-	
				52					
60	T.S. 72 M.	Right indirect inguinal hernia	*Inguinal hernioplasty	5	600	No episode.	#	-	
				58.5					
61	T.T. 84 M.	Right indirect inguinal hernia	*Inguinal hernioplasty	4	500	No episode.	#	-	
				40					
62	T.H. 68 M.	Left direct inguinal hernia	*Inguinal hernioplasty	6	700	No episode.	#	-	
				48					

No.	Name, Age, Sex	Diagnosis	Preceding treatment or operation	DOTC-administration		Clinical course	Clinical effect	Side effect	Causative organism (Isolation and culture)
				Duration (days)	Total dose (mg)				
63	K. T. 61 M.	Right indirect inguinal hernia	* Inguinal hernioplasty	5	600	No episode.	#	-	
				66					
64	Y. N. 61 M.	Right direct inguinal hernia	* Inguinal hernioplasty	6	700	No episode.	#	-	
				49					
65	Y. I. 31 F.	Left femoral hernia	* Femoral hernioplasty	4	500	No episode.	#	-	
				56					
66	M. N. 51 F.	Rylop of the rectum	* Extirpation of polyp	6	700	No episode.	#	-	
				45					
67	I. U. 14 M.	Prolapsus recti	* Tightening the anal ring with silver wire	4	500	No episode.	#	-	
				46.5					
68	T. U. 30 M.	Fistula ani	* Anal fistulectomy	5	600	On 22nd postoperative day, he left hospital, anal wound being wet with secretion of reduced granulation tissue.	#	-	
				55.1					
69	T. A. 30 M.	Fistula ani	* Anal fistulectomy	5	600	On 41st postoperative day, he left hospital, anal wound having yet much secretion.	±	-	
				52.5					
70	K. K. 32 F.	Fistula ani	* Anal fistulectomy	6	700	On 26th postoperative day, she left hospital, anal wound being a little wet.	#	-	<i>E. coli</i>
				47.5					
71	T. H. 27 F.	Perineovaginal fistula due to parturient injuries	* Fistulectomy	7	800	For 5 days before operation and for 8 days after the completion of DOTC (I.V.) treatment, oral 200 mg of DOTC was given daily. Postoperative recurrence of the fistula, smaller, was seen, effect of DOTC (I.V.) being uncertain.	±	-	
				54					
72	K. M. 59 M.	Bilateral adenomatous goiter	* Removal of goiter	5	600	No episode.	#	-	
				62.5					

No.	Name, Age, Sex	Diagnosis	Preceding treatment or operation	DOTC-administration			Clinical course	Clinical effect	Side effect	Causative organism (Isolation and culture)
				Duration (days)	Total dose (mg)	Body-weight (kg)				
73	E.M. 51 F.	Lipoma of the neck	*Removal of tumor	4	500	54	No episode.	#	-	
74	S.F. 57 M.	Carcinoma of the left parotid gland	*Removal of tumor	3	400	59	A fistula was remained with secretion at the site of drain, until linciac irradiation was begun on 21st postoperative day.	+	-	
75	E.A. 20 F.	Carcinoma of the right parotid gland	*Removal of tumor	5	600	59	At operation 2 mg of MMC in saline water was sprinkled over the bottom of wound. A fistula with secretion was remained, until linciac irradiation was begun on 22nd postoperative day.	+	-	
76	F.O. 19 F.	Branchiogenic cyst on the right side	*Removal of cyst	6	700	66	No episode.	#	-	
77	H.I. 51 M.	Branchiogenic carcinoma on the right side	*Removal of tumor	4	500	46	No episode, except for linciac irradiation begun on 11th postoperative day and oral administration of 5-Fu, EX and MMC begun on 14th day.	#	-	
78	H.N. 52 M.	Metastatic tumor on the back from carcinoma of stomach	*Extirpation	5	600	55	At operation, 4 mg of MMC in saline water was poured into hollow of wound. Both on 2nd and 5th postoperative day intravenous injection of 5-Fu, EX and MM was done, and on 11th day oral administration of EX and MMC was begun.	#	-	
79	J.H. 41 M.	Hemangioma in the right axilla	*Removal	5	600	61.5	No episode.	+	-	
80	M.L. 33 F.	Lipoma in the right lumbar region	*Removal	4	500	71.5	No episode.	#	-	
81	T.H. 68 M.	Necrosis of the left fourth toe	*Disarticulation of the toe	5	600	46	No episode.	#	-	

No.	Name, Age, Sex	Diagnosis	Preceding treatment or operation	DOTC-administration		Clinical course	Clinical effect	Side effect	Causative organism (Isolation and culture)
				Duration (days)	Total dose (mg)				
82	K.O. 59 M.	Sarcoma-like tumor in the face	*Removal followed by transplantation of pedicle skin flap from left arm	6	700	No episode. Transplanted graft was 5 cm × 6 cm.	#	-	
				59					
83	K.O. 59 M.	Thrombophlebitic tumor on the lower lip	*Removal	5	600	No episode.	#	-	
				59					
84	K.O. 59 M.	Fibrosarcoma on the lower jaw region	*Removal followed by Krause's transplantation of free skin graft from thigh	6	700	No episode. Transplanted free graft was 3.5 cm × 4.5 cm.	#	-	
				59					
85	M.K. 58 M.	Atheroma on the left gluteal region	*Extirpation	5	600	No episode.	#	-	
				57					
86	T.O. 22 M.	Caeco-abdominal fistula after appendectomy	Appendectomy and chemotherapies	6	700	Laparotomized fistulectomy had been performed for this caeco-abdominal fistula, which had arisen at wound of appendectomy done 77 days before. For 4 days after fistulectomy 2 g of CBPC had been given twice daily, and because of plenty of purulent secretion the same had been given twice daily on 9th and 10th day after operation, but their efficiency was poor. Then, on 12th postoperative day, DOTC(I.V.) treatment, continued for 6 days, was begun.	#	-	
				60					
87	F.K. 72 F.	Perineal fistula after amputatio recti	Amputatio recti and chemotherapies	6	700	After amputatio recti, CEZ, SBPC and GM had been used, but not effective. In succession to them, DOTC was given from 31st to 36th postoperative day.	-	-	<i>Pseudo-monas aeruginosa</i>
				46					
88	F.K. 72 F.	Perineal fistula after amputatio recti	Amputatio recti and chemotherapies	6	700	On 48th day after amputatio recti, DOTC treatment for 6 days was begun for <i>Pseudomonas</i> infection.	-	-	<i>Pseudo-monas aeruginosa</i>
				45					
89	C.I. 44 F.	Pyelonephritis following carcinoma of the uterus	None	4	500	Not effective.	-	-	
				55					

No.	Name, Age, Sex	Diagnosis	Preceding treatment or operation	DOTC-administration			Clinical course	Clinical effect	Side effect	Causative organism (Isolation and culture)
				Duration (days)	Total dose (mg)	Body-weight (kg)				
90	T.S. 46 M.	Cystitis	None	5	600	57	No episode, except for eczema of limbs lasting pre- and postoperatively.	+	-	<i>Klebsiella</i>
				10	1,100					
91	C.I. 44 F.	Acute cholecystitis	None			50	Removal of fever and relieving of pain were resulted.	+	-	

* The operative procedure, immediately after which DOTC (I.V.) treatment was begun for the purpose of preventing the postoperative infection, is indicated.

** Description without special mention on infection and / or wound means a primary healing of operative wound.

(I.V.) の投与総量の平均は 664.8 mg (400~1,400 mg), 平均投与日数 5.64 日であって, 症例の 69% は 600~700 mg を投与されている。その使用目的別に見ると, 感染症治療 8 例 (穿孔性腹膜炎 2 例, 急性感染症 2 例, 慢性感染症 4 例) と手術後感染防止 83 例 (胃癌胃切除例, その他の胃切除 7 例, 胃腸吻合 2 例, 胆道手術 22 5 例, 腸管手術 10 例, その他の開腹術 7 例, 肛門手術 6 例, 他部の手術 24 例) とに分けられる。

感染症治療における臨床的効果は Table 2 A に示すとおり, 8 例で 62.5% に有効であった。すなわち, 急性穿孔性腹膜炎では症例 13 (十二指腸潰瘍穿孔で胃切除を行なった後 6 日間に本剤 700 mg を投与) および症例 42 (急性穿孔性虫垂炎で虫垂切除後の排膿持続のあったものに本剤同量を投与) で有効(+)を認め, 急性感染症では症例 90 (*Klebsiella* による急性膀胱炎に本剤 600 mg を投与) で有効(+), 症例 91 (急性胆嚢炎に 1,100 mg を投与) で著効(++)を認め, 慢性感染症では症例 86 (盲腸腹壁瘻で 700 mg を投与) で有効(+), 症例 87 および 88 (*Pseudomonas* 感染のある直腸切断後瘻孔) と症例 89 (子宮癌に併発した腎盂腎炎) とでは無効(-)であった。

手術後感染防止における臨床的効果は, Table 2 B に

Table 2 Clinical results of DOTC (I.V.)

A. Treatment of infectious disease

Diagnosis or operation	No. of cases	Clinical results of DOTC					Efficacy		
		Excellent	Good	Fair	Not sure	Poor	Good	Poor	
		#	+	+	±	-	No.	%	%
Perforative peritonitis	2		2				2/2	100	0
Acute infection	2	1	1				2/2	100	0
Chronic infection	4		1			3	1/4	25	75
Total	8	1	4			3	5/8	62.5	37.5

B. Prevention of postoperative infection

Region	No. of cases	Excellent	Good	Fair	Not sure	Poor	Good	Poor	
		#	+	+	±	-	No.	%	%
Stomach & duodenum	14	9	2			1	2/4	78.6	21.4
Biliary tract	22	20	2				2/2	100	0
Intestine	0	7	2			1	9/10	90	10
Other laparotomies	7	7					7/7	100	0
Anus	6	2	2			2	4/6	66.7	33.3
Other regions	24	18	4	2			24/24	91.7	8.3
Total	83	63	12	2	3	3	73/83	90.4	9.6

Fig. 1 Red blood cell count before and after DOTC administration

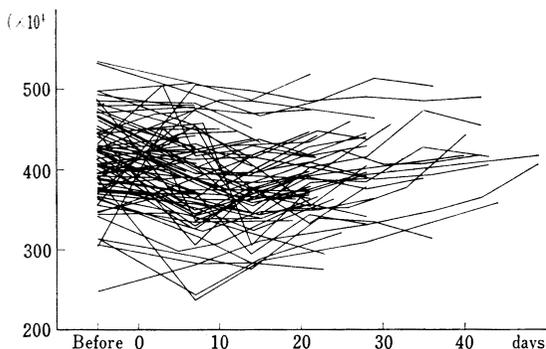
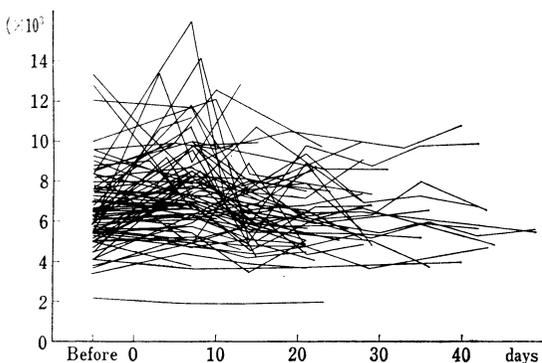


Fig. 2 Hb before and after DOTC administration



示すとおり、83例で90.4%に有効であった。とくに胃腸手術を除く開腹手術においては卓効を認めた。

臨床的に本剤投与により発生したと考えられる副症状ないし副作用は全例を通じて皆無であった。

2. 臨床検査成績

DOTC(I.V.)投与前および投与後6~10日における臨床検査の主なものの成績を表示すれば、Table 3のとおりである。

(A) 末梢血検査成績

赤血球数 (Fig. 1) は、投与前値の10%以上の増減を見ると、77例中で投与後増加8例、減少25例、不変44例であった。Hb値 (Fig. 2) は、同様に77例中で増加7例、減少24例、不変46例であった。Ht値は、同様に投与前値の10%以上の増減を見ると、77例中で投与後増加7例、減少27例、不変43例であった。いずれにおいても本剤投与による直接の変動は明らかではなかった。

白血球数 (Fig. 3) は、投与前値の10%以上の増減を見ると、77例中で投与後増加31例、減少16例、不変30例であった。血小板数 (Fig. 4) は、68例におい

Fig. 3 White blood cell count before and after DOTC administration

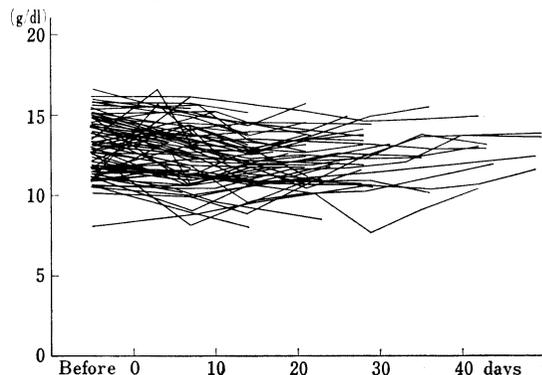
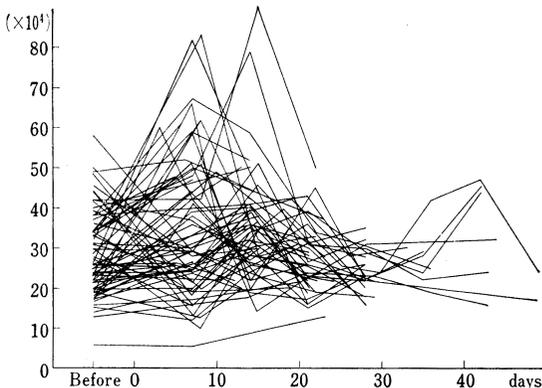


Fig. 4 Blood platelet count before and after DOTC administration



て検したところ、投与前16万以上のもので投与後も16万以上であったもの61例、投与後に11~15万に減少したもの3例、0~10万に減少したもの1例、また投与前に11~15万であった2例は投与後16万以上の値を示し、投与前10万以下であった1例は投与後も10万を超えなかった。全体として16万以上のものが15万以下にまで減少したものは4例であった。白血球数および血小板数については本剤投与による著しい変動は認められなかった。

白血球分類における好酸球%が本剤投与後に増加した症例は3例あったが、そのうち1例は閉塞性黄疸であった。他の2例では、症例51にはとくに認むべき変化はなかったのに反して症例30においては投与後にGPTの軽度上昇が見られた。

出血時間は、50例において投与前→投与後の変動を見ると、2~5分→2~5分6例、2~5分→1.5分以下18例、1.5分以下→2~5分9例、1.5分以下→1.5分以下16例、6分→1.5分1例であった。Ca再加凝固時間は、57例で検し90~120秒を正常値として観察すると、正常→正常27例、正常→延長7例、正常→短縮

1例, 延長→延長 11例, 同→正常 8例, 同→短縮 2例, 短縮→正常 1例であった。トロンボテスト (正常値 70~130%) は, 52例において正常→正常 38例, 同→減少 9例, 減少→正常 3例, 同→減少 2例であった。またプロトロンビン時間(正常値 11~16秒)は, 44例において正常→正常 37例, 同→延長 3例, 延長→正常 4例であった。いずれの検査でもとくに顕著な変動は見られなかった。

赤沈値は主疾患または手術によって左右されているがその変動には本剤投与によると考えられる明らかな傾向は見られなかった。

(B) 肝機能検査等の血液化学的検査成績

血清総蛋白質量は, 正常値の下限を 6.3 g/dl として 69例で観察したところ, 投与前→投与後の変動は, 正常→正常 52例, 同→低下 10例, 低下→正常 1例, 同→低下 6例であり, A/G比は正常値下限を 1.2として 69例において正常→正常 14例, 同→低下 15例, 低下→正常 6例, 同→低下 34例であって, いずれも明らかな傾向は見られなかった。

CCF は 63例で検して, (→→) 54例, (→→) 1例, (→→) 4例, (→→) 3例, (→→) 1例 (症例 44, 投与前に ZTT 14.2であった)であった。TTT (正常値 0~4単位) は 70例において, 正常→正常 64例, 高値→正常 6例であった。ZTT (正常値 4~12単位) は 70例において, 正常→正常 56例, 高値→正常 11例, 高値→高値 3例であった。

総ビリルビン量 (正常 0.2~0.8 mg/dl) は 68例において, 正常値→正常値 47例, 高値→正常値 8例, 高値→高値(ただし投与前より低下) 6例, 高値→高値(ただし投与前より上昇) 3例(症例 8は投与前 GPT 60, 症例 10は投与前 GPT 48, 症例 36は投与前の GOT 158, GPT 150, γ -GTP 171であった), 正常値→高値 3例(症例 4は投与前 TTT 5.8, ZTT 17.6, 症例 6は投与前 TTT 4.3, ZTT 12.6, 症例 19は投与前 CCF(+)であり, しかも胆嚢切除後総胆管狭窄を起して閉塞性黄疸に移行したものである)であった。投与後に異常を示した症例はすべて投与前に何らかの肝機能検査の異常成績が認められている。

GOT(正常値 0~40 U/ml) は, 68例において正常→正常 53例, 高値→正常 7例, 高値→高値(ただし投与前より低下した) 3例, 高値→高値(ただし投与前より上昇した) 1例(症例 14で投与前 Al-P 13.3), 正常→高値 4例(症例 19は投与前 CCF(+)で閉塞性黄疸を発症したものであり, 症例 20も投与前 CCF(+) , 症例 48は同 ZTT 15.9, 症例 10は同 GPT 48, 総ビリルビン量 1.2であった)であった。

GPT(正常値 0~30 U/ml) は, 68例において正常→正常 46例, 高値→正常 8例, 高値→高値(投与前より低下) 4例, 高値→高値(投与前より上昇) 2例(症例 10および 14), 正常→高値 8例(症例 19および 20は投与前 CCF(+)であり, 症例 48は投与前 ZTT 15.9, 症例 90は同 TTT 5.7, 症例 84は同 γ -GTP 22, 症例 30は同 A/G 比 0.7で1カ月前の総ビリルビン量 1.7, 症例 31は2年前から胆嚢炎に罹患して黄疸が出没し投与前 GPT 30, 同 ZTT 10.9, 同 γ -GTP 18と正常値上限近い値を示した他にはとくに投与前異常の成績は認められていない)であった。

GOT および GPT の異常上昇を認めた症例ではいずれも投与前の肝機能検査に何らかの異常値が認められている。Fig. 5 および 6 にそれぞれ の全経過の変動を图示した。

LDH(正常値 50~400 U/ml) は, 68例において正常→正常 59例, 高値→正常 6例, 高値→高値(ただし投与前より上昇) 1例(症例 32で閉塞性黄疸の患者), 正常→高値 2例(症例 53は胃癌, 症例 57はヘルニア手術例)であった。

Al-P (正常値 3~13 U/ml) は, 68例において正常→正常 52例, 高値→正常 5例, 高値→高値(ただし投与

Fig. 5 GOT before and after DOTC administration

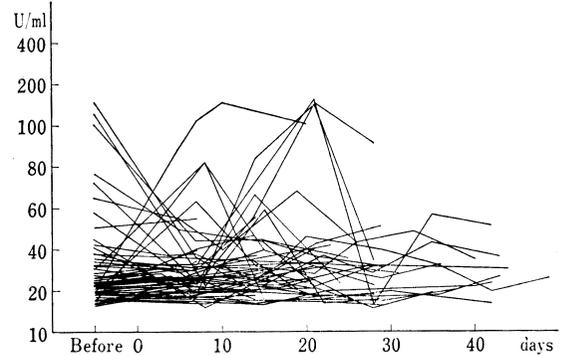
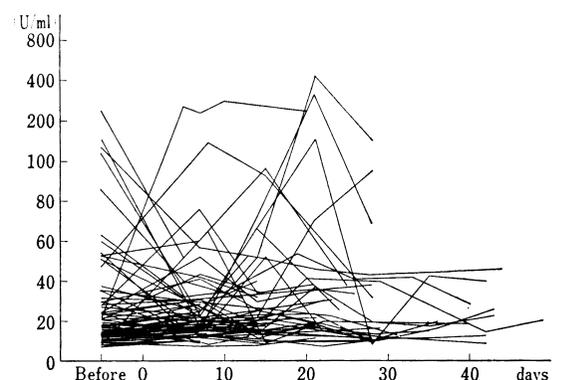


Fig. 6 GPT before and after DOTC administration



前より低下) 4 例, 高値→高値(ただし投与前より上昇) 3 例(症例 36 および 37 はともに閉塞性黄疸, 症例 61 は年齢 84 才のヘルニア手術例で投与前 ZTT 15.2), 正常→高値 4 例(症例 19 は閉塞性黄疸を発症, 症例 24 は糖尿病を合併しており, 症例 44 は投与前 CCF(+), ZTT 14.2, 症例 77 は同 ZTT 13.3)であった。Fig. 7 に Al-P 値の全経過における変動を图示した。いずれも黄疸, 投与前肝機能検査異常との関連が認められた。

γ -GTP(正常値 0~20 U/ml) は 18 例において上昇悪
Fig. 7 Al-P before and after DOTC administration

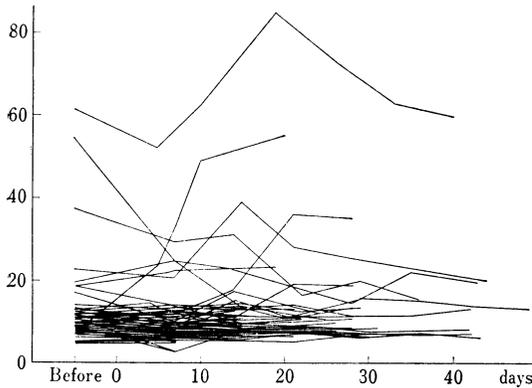


Fig. 8 γ -GTP before and after DOTC administration

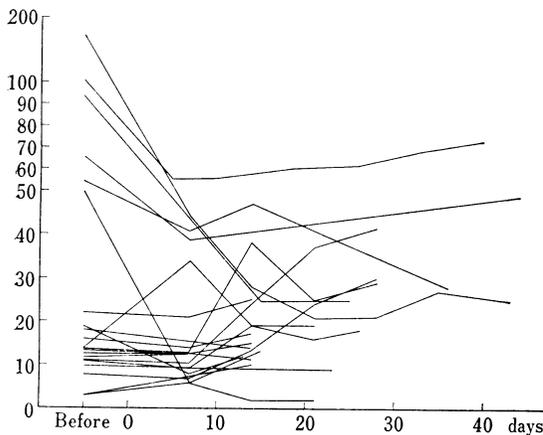
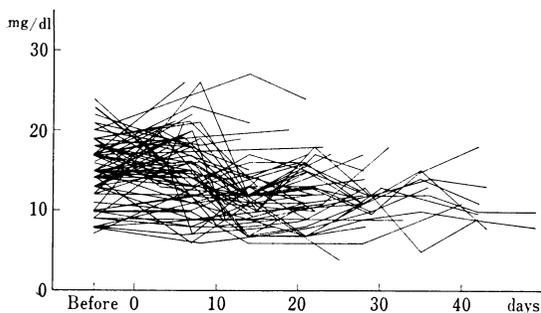


Fig. 9 BUN before and after DOTC administration



化したものは 1 例(症例 24, 糖尿病合併例) だけであり, その全例の経過を图示すれば Fig. 8 のとおりである。

BUN(正常値 5~20 mg/dl) は, 60 例において正常→正常 49 例, 高値→正常 4 例, 正常→高値 7 例(症例 7, 10, 23, 44, 56, 64 および 82)であった。投与後 BUN 上昇を見た 7 例のうち症例 23, 56 および 64 では投与前の尿蛋白が陽性であり, 症例 10 では 9 カ月前の尿検査で蛋白(卍)を示し, 症例 44(S 状結腸癌手術例)では投与直前の尿沈渣に赤血球を認め濁試験による尿比重は 1.018~1.019 であり PSP テストは 15 分値 24%であったが, 症例 7 および 82 では前後を通じて尿所見に異常を認めていない。BUN の全例における経過を图示すれば, Fig. 9 のとおりである。

(C) 尿検査成績

尿 pH を 61 例において検し投与前→投与後の変動を観察したところ, (5→5) 17 例, (5→6) 8 例, (5→7) 5 例, (5→8) 1 例, (6→5) 10 例, (6→6) 7 例, (6→7) 4 例, (7→5), (7→6), (7→7) および (8→5) は各 2 例, (9→5) 1 例であって, pH 不変 26 例, 投与後低下 17 例, 上昇 18 例であった。

尿比重は, 57 例において投与後に上昇したもの 27 例, 低下したもの 30 例であった。

尿蛋白の定性検査では, (→→) 42 例, (卍, +または ±→-) 8 例, (+→+) 2 例, (±→+) 3 例, (→±) 2 例, (→+) 5 例, (→卍) 1 例であって, 投与後に尿蛋白の出現または増加したものは 11 例(投与前尿検では, 症例 17 は赤血球(+), 症例 31 は BUN 21, 症例 46 は投与 1 カ月前で赤血球(卍), 症例 58 は腎上皮(+), 症例 61 は蛋白(±), 赤血球(卍), 症例 67 は BUN 20, 蛋白(±), 赤血球(+), 症例 87 は投与 2 カ月前に蛋白(+), 赤血球(+), 腎上皮(+), 症例 89 は蛋白(±), 赤血球(+), 腎上皮(+))であり, 症例 54 は胃癌末期の癌性腹膜炎例であり, 症例 55 は左腎グライツ腫瘍例であった)であった。これらの 11 例ではいずれにも投与後 BUN の正常域を超える増加を認められていない。

尿糖の定性検査では, (→→) 61 例, (卍→-) 1 例(症例 24, 糖尿病を合併し, 血糖は投与前 200 mg/dl, 投与後 7 日 224 mg/dl, 14 日 137, 21 日 158 mg/dl), (→卍) 1 例(症例 68, 痔瘻手術例で投与前血糖 98 mg/dl, 投与後 14 日および 21 日の尿糖はともに -)であった)であって, 本剤投与が尿糖出現に直接関係があったとは考えられない。

ウロビリリンについては, 投与後に僅かに増したもの 3 例(症例 6, 31 および 51), 少しく増したもの 14 例(症

Table 3 Laboratory findings before and after DOTC administration

Case No. *		Blood					Blood chemistry						Urine
		RBC (10 ⁴)	Hb (g/dl)	WBC (10 ³)	Thrombocyte (10 ⁴)	Eosinophil (%)	Total bilirubin (mg/dl)	GOT	GPT	Al-P	γ-GTP	BUN (mg/dl)	Protein
1	Before	379	10.5	6.8	15	1	0.4	19	13	8.0	8	20	—
	After	364	10.6	11.8	12	0	0.7	23	19	5.4	7	17	—
2	Before	426	13.2	10.0									—
	After	487	15.2	12.1	57	0	0.8	86	52	12.5		13	—
3	Before	392	12.7	7.6	39	1	0.7	21	19	10.1	14	14	—
	After	388	12.5	8.2	28	1	0.4	28	18	8.4	13	15	—
4	Before	423	13.2	4.5	42	5	0.6	21	13	10.3	11	11	—
	After	371	11.8	9.8	37	0	1.0	18	16	11.7	10	10	—
5	Before	405	12.6	6.8	26	0	0.2	21	13	10.9	14	9	—
	After	341	10.7	7.8	82	0	0.8	40	21	8.5	13	9	—
6	Before	445	15.1	6.9	18	0	0.8	18	18	8.8		19	—
	After	382	12.1	5.4	38	2	0.9	15	21	6.0		12	—
7	Before	425	12.7	4.8	34	2	0.6			7.0		17	—
	After	389	12.1	8.4	62	5	0.6	65	46	7.0		26	—
8	Before	431	13.5	5.9	23	2	1.0	32	60	12.5	19	12	—
	After	416	13.1	8.9	42	1	1.2	30	26	11.5	8	18	—
9	Before	414	12.2	6.1	22	2	0.7	15	10	9.2		15	—
	After	330	10.6	7.0	33	0	0.7	18	15	7.2		15	—
10	Before	467	15.2	9.2	32	4	1.2	31	48	6.6	10	19	—
	After	394	13.1	8.0	83	1	1.5	82	148	7.6		21	—
11	Before	344	11.5	8.4	30	0	0.3	16	6	6.1		8	—
	After	389	13.1	4.9	29	1	0.4	19	15	6.3		11	—
12	Before	248	8.1	8.4	17	0	0.7	45	35	9.2		15	—
	After	283	8.8	7.2	62	0	0.6	12	12	11.8		13	±
13	Before	465	14.8	12.1			1.0	33	22	5.6			—
	After	404	12.8	11.7	48	3	1.2	33	29	6.4		24	—
14	Before	424	13.9	12.9	50	0	1.2	51	53	13.3	12	11	—
	After	350	11.1	6.6	24	1	0.9	55	60	8.5	13	8	—
16	Before	499	15.2	8.4	48	1	0.9	28	21	9.5		12	—
	After	455	14.2	16.0	18	1	0.4	17	13	7.7		16	—
17	Before	379	12.8	7.6	22	3	0.4	58	38	7.6		19	—
	After	352	11.7	7.0	42	6	0.4	23	25	10.2		18	+
18	Before	445	13.9	4.1	26	5	1.1	19	23	8.5	50	15	—
	After	390	12.3	3.7	33	3	0.9	16	12	7.8	6	17	—
19	Before	453	14.5	5.5	23	9	0.7	21	22	7.4			—
	After	369	12.5	8.1	22	5	16.7	110	240	32.9	80		—
20	Before	451	14.5	5.3	18	1	0.4	20	25	9.8	11	15	—
	After	404	13.6	7.5	24	0	0.5	63	52	9.6	9	16	—
21	Before	428	14.5	6.7	26	0	0.3	20	17	4.6		14	—
	After	367	12.6	6.9	25	0	0.2	21	14	5.9		6	—

Case No.		Blood					Blood chemistry						Urine
		RBC (10 ⁴)	Hb (g/dl)	WBC (10 ³)	Thrombocyte (10 ⁴)	Eosinophil (%)	Total bilirubin (mg/dl)	GOT	GPT	Al-P	γ-GTP	BUN (mg/dl)	Protein
23 D	Before	444	15.4	5.5	22	12	0.6					10	+
	After	458	15.6	14.1	32	1	0.4					26	+
24 D	Before	536	15.8	5.6	36	2	0.7	38	22	7.3	14	13	-
	After	506	14.8	8.3	30	0	0.7	36	28	13.4	34	11	-
25	Before	407	13.3	5.5	44	2	1.0	22	23	12.3		18	
	After	426	14.1	8.2	13	1						16	-
26	Before	485	15.7	6.5	31	2						13	-
	After	482	15.7	6.9	30	7						18	-
27 D	Before	403	11.8	4.7	24	4	0.6	25	20	8.0			±
	After	398	11.8	8.5	26	7	0.2	18	16	7.9		7	-
28 D	Before	444	14.4	6.6	44	0	0.9	14	11	8.5		10	-
	After	395	13.5	6.2	16	0	0.2	17	20	6.2		8	-
29 D	Before	402	13.2	5.9	20	1	0.7	21	24	12.6		18	-
	After	338	10.6	7.2	41	3	0.6	26	22	11.4		16	-
30	Before	370	11.4	6.3	22	0	0.5	25	21	10.7			-
	After	357	11.6	9.6	25	7	0.7	32	43	12.9		9	-
31	Before	481	15.0	7.0	34	0	0.7	28	30	9.1	18	21	-
	After	450	13.8	6.9	59	0	0.7	26	41	12.5		14	±
32	Before	389	12.7	8.2	29	1	20.8	77	138	23.0	66		-
	After	236	8.2	8.7	51	1	7.8	50	57	20.7	39	9	+
33 D	Before	313	10.2	4.1	38	5	1.2	42	32	37.6	55	12	±
	After	292	9.9	8.2	67	3	0.9	36	30	29.2	41	12	±
34	Before	443	14.3	7.6	19	0	0.6	18	11	10.1			-
	After	389	12.5	7.3	39	3	0.6	20	12	7.5		13	-
35 D	Before	313	11.1	6.3	31	5	34.2	102	250	54.8	94	10	-
	After	243	9.1	6.4	25	11	15.4	44	52	24.6		2	-
36	Before	463	14.0	9.6	37	2	1.0	158	150	19.3	171	14	-
	After	402	12.9	10.0	48	0	1.2	36	16	24.9	44	14	-
37 D	Before	341	11.3	8.5	34	5	25.4	65	63	61.5	107	14	-
	After	309	10.4	9.6	37	3	9.6	40	34	62.5	56	8	-
39	Before	447	10.9	8.8			0.9	28	14	12.2			+
	After	472	11.4	9.0		0	0.3	19	14	2.6		11	-
40	Before	407	13.9	13.4				31	27	13.1	10		-
	After	391	13.8	8.2		0	1.4	24	23	9.8		14	
43 D	Before	400	12.9	5.5	28	0	0.6	18	10	8.0	3	9	-
	After	325	10.6	5.0	19	0	0.5	17	8	7.9	6	8	-
44	Before	373	11.4	8.0	18	2	0.3	19	20	11.7		19	-
	After	367	11.3	8.0	29	3	0.2	28	15	13.7		21	-
45	Before	475	10.5	7.5	42	0	0.4	19	10	6.0		23	±
	After	421	9.9	7.3	42	2	0.3	17	13	7.0		13	-

Case No.		Blood					Blood chemistry						Urine
		RBC (10 ⁴)	Hb (g/dl)	WBC (10 ³)	Thrombocyte (10 ⁴)	Eosinophil (%)	Total bilirubin (mg/dl)	GOT	GPT	Al-P	γ-GTP	BUN (mg/dl)	Protein
46 D	Before	474	14.8	7.7	19	0	0.6	28	14	7.3		15	—
	After	418	13.0	10.7	66	5	0.2	27	17	6.4		20	+
47 D	Before	302	10.9	6.3	25	0	0.3	26	17	16.9		16	±
	After	418	14.0	11.2	29	1	0.7	20	13	9.4		20	—
48	Before	362	11.2	5.9	30	1	0.8	14	8	7.9		8	—
	After	322	10.0	6.1	10	3	0.6	82	65	7.2		6	—
49	Before	426	14.9	6.1	21	0	0.8	38	53	10.6		15	±
	After	425	14.2	6.3	59	3	0.7	29	40	12.0		14	
50	Before	489	14.9	8.6	34	2	0.8	29	36	8.9		13	—
	After	336	10.6	10.0	50	0	0.5	32	29	6.6		9	—
51	Before	407	12.4	4.1	16	0	0.7	29	17	5.6		14	—
	After	343	10.7	6.3	17	8	0.6	16	10	5.2		13	—
53	Before	371	11.0	6.5	45	0	0.4	15	7	8.5		17	—
	After	473	13.9	9.8	28	0	0.6	19	19	10.0		12	—
54	Before	363	10.6	4.6	40	0	0.5	25	14	6.6	3	13	—
	After	318	8.9	8.3	46	2	0.6	28	18	7.5		15	+
55	Before	387	12.2	3.8	22	5	0.4	13	14	8.9	16	17	—
	After	452	14.4	4.9	25	0	0.7	26	18	10.7	14	15	±
56	Before	428	13.1	5.4	26	0	0.5	22	13	8.8		17	+
	After	404	12.5	5.7	26	1	0.4	22	18	6.1		23	—
57	Before	499	16.2	7.3	17	1	0.5	23	17	7.8		10	—
	After	508	16.2	6.8	26	0	0.6	40	29	7.2		10	
58	Before	479	14.5	6.2	19	3	0.6	20	72	10.3			—
	After	480	15.4	8.5	26	2	0.4			8.0		18	+
59	Before	451	15.1	7.1		0							
	After	450	15.2	6.2									
60	Before	416	15.0	4.7	20	2	0.7	25	12	7.3		14	—
	After	342	13.1	3.8	20	0	0.6	25	21	8.4		20	—
61	Before	354	12.1	9.0	34	8	0.6	27	18	18.4		18	±
	After	333	11.1	7.1	19	11	0.5	25	19	22.3		19	+
62	Before	427	14.4	6.1		0	0.6	41	30	8.3		17	—
	After	398	13.0	6.7			0.2	19	16	6.8		14	
63	Before	470	15.6	5.6									—
	After	477	15.4	5.7	25	0						15	—
64	Before	470	14.4	7.8		7	0.3	18	11	13.3		9	—
	After						0.2	15	14	10.9		21	—
65	Before	426	12.9	5.7	17	0							
	After	408	13.0	4.7									
66	Before	305	11.8	2.2	6	2	0.7	16	12	9.4	10	15	—
	After	282	11.3	1.9	5½	1	0.8	19	18	9.1		11	—

Case No.		Blood					Blood chemistry						Urine
		RBC (10 ⁴)	Hb (g/dl)	WBC (10 ³)	Thrombocyte (10 ⁴)	Eosinophil (%)	Total bilirubin (mg/dl)	GOT	GPT	Al-P	γ-GTP	BUN (mg/dl)	Protein
67	Before	462	13.3	5.0	58	9	0.8	25	13	12.1		20	±
	After	427	12.6	3.8	29	5	0.5	33	16			18	+
68	Before	495	16.0	5.5			0.7	23	16	9.0		20	±
	After	475	15.0	4.7	20	3							-
69	Before	532	16.7	8.0			1.8	131	120	18.8		13	±
	After	490	14.9	6.5	24	3	0.8	23	16	13.6		19	-
70	Before	394	11.0	3.4	24	1	0.6	14	13	7.1		17	±
	After	410	11.3	3.4	24	0	0.5	16	18	6.6		19	-
71	Before	428	13.3	5.7	25	1	1.0	14	9	6.3		15	-
	After	442	14.3	5.4	44	2	0.4	17	11	7.5		15	-
74	Before	431	14.0	5.7	13		0.9	18	10	8.8		16	-
	After	412	13.2	5.1	16	0	0.3	19	14	3.0		13	-
75	Before	366	11.7	5.3	18	3	1.5	14	11	6.3			-
	After	342	10.9	4.8	29	0	0.6	25	12	5.1		13	-
76	Before	381	12.6	5.0	27	0	0.4	14	9	8.0			-
	After	390	11.8	5.1	16	2	0.4	16	10	8.9			-
77	Before	355	11.6	4.5	14	3	0.5	34	21	12.2		10	-
	After	507	16.1	5.9	20	1	0.3	32	23	14.0		10	
78 D	Before	389	11.7	9.6	34	1	0.7	21	11	7.8	13	22	-
	After	370	11.5	7.9	47	0	0.4	34	25	7.8	13	18	-
79	Before	426	14.3	5.0	33	0	1.1	15	8	7.0		14	-
	After	421	12.8	7.5	51	1	0.5	24	18	7.5		16	-
81	Before	371	10.9	5.0	19	0	0.3	20	24	7.4		21	-
	After	370	11.3	5.2	13	1	0.5	14	9	7.8		18	
82	Before	406	13.6	7.7	17	3	0.8	25	18	8.0		15	-
	After	421	14.2	7.2	27	3	0.6	32	25	7.7		22	-
84	Before	413	13.1	6.9	33	5	0.3	28	23	7.8	22		-
	After	431	13.8	7.0	22	3		18	31	13.0	21	18	-
87	Before	347	11.6	6.7	49	3	0.5	72	51	14.1		8	-
	After	373	12.2	6.1	52	5	0.3	26	17	12.7		7	+
88	Before	373	12.7	6.7	42	0	0.3	36	24	11.0		8	-
	After	425	14.1	8.1	20	5	0.6	31	20	9.9		9	-
89	Before	342	10.6	7.4	23	0	0.3	33	12	8.3		17	±
	After	332	9.6	12.6	49	2							+
90	Before	444	15.4	5.5	22	12	0.6	38	28	10.6		10	+
	After	306	13.4	5.0	36	5	0.4	38	75	12.6		2	+

* Cases, marked with D, had been infused 500 ~ 1,500 ml of 10 % Dextran 40 solution at the operation immediately before the beginning of DOTC administration.

例 2, 3, 5, 8, 16, 20, 36, 44, 47, 48, 50, 53, 54 および 68), 増したもの 3 例 (症例 9, 10 および 35), 不変 33 例, 減少 10 例を認め, ウロビリノゲンについては僅かに増したもの 8 例, 少しく増したもの 4 例 (症例 4, 5, 47 および 48), 増したもの 1 例 (症例 2), 著しく増したものの 6 例 (症例 3, 8, 9, 10, 35 および 36), 不変 35 例, 減少 (ただし一にはならない) 9 例を認め, ビルビンについては (→) 58 例, (→+) 2 例 (症例 8 は胃切除症例で投与前の血清総ビルビン量 1.0 mg/dl, GPT 60, 投与後 7 日の血清総ビルビン量 2.1 mg/dl, GPT 26, 胃十二指腸吻合部炎症性狭窄のため投与後 13 日に再開腹腸吻合を施行, 投与後 7 日だけに尿ビルビン+を示し, 症例 47 は投与前 Al-P 16.9 であった), (→+) 1 例 (症例 35), 不変 58 例, 消失 2 例を認め, またアセトン体については (→+) または (→) 4 例 (症例 3, 4, 5 および 16), (→) 1 例 (症例 45), (→) 58 例を認めた。尿潜血反応については (→) 1 例, (→) 1 例, (→) 61 例を認めた。

尿沈渣では, 赤血球については (→+) 7 例 (投与前の尿検査では, 症例 33 は蛋白(±), 症例 45 は BUN 23, 腎上皮(+), 症例 46 は腎上皮(+), また症例 18 は ZTT 上昇あり, 症例 24 は糖尿病を合併しており, 症例 43 は S 状結腸癌手術例, 症例 28 は胆石手術例で, 症例 43 および 28 は手術前夕, 術前早期および術中に Dextran 40 を 10% に含有する輸液 500 ml を 3 回ずつ

輸注されている), (→+) 1 例 (症例 32, 腸閉塞症例), (→+) 1 例, (→+) 3 例, (→), または (→) 10 例, (→) 41 例を認め, 腎上皮については (→+) 7 例 (投与前の検尿では, 症例 16 は 1 カ月前に赤血球(+), 症例 23 は蛋白(+), 赤血球(+), 症例 33 は蛋白(±), 症例 90 は蛋白(+), 赤血球(+), 症例 16 は 1 カ月前に赤血球(+), 症例 36 は黄疸患者, 症例 55 はグラヴィッツ腫瘍例, 症例 4 は胃癌手術の術前と術中とに 10% Dextran 40 の輸液をおのおの 50 ml ずつ輸注されている), (→+) 3 例, (→) 11 例, (→) 42 例を認めた。

顆粒円柱については, 投与前一であったものが症例 39 では投与後 2 日に, 症例 33 では投与後 5 日に+となり, 赤血球円柱については症例 39 で投与前+, 投与後-を示し, 白血球円柱については症例 23 で投与前-が投与後 8 日に+を示し, 症例 89 で投与後 10 日に同じく+となった。これらの症例の投与前の検尿では, 症例 39 は蛋白(+), 赤血球(+), 赤血球円柱(+), 症例 33 は蛋白(±), 濁試験比重 1.014~1.019, 症例 23 は赤血球(+), 細菌(+), 症例 89 は蛋白(±), 赤血球(+), 腎上皮(+), 細菌(+)) であった。

手術を行なって本剤を投与した患者のうちで手術中 (または術前・術中・術直後) に輸液として Dextran 40 を 10% の割合に含有する低分子 Dextran L 注射液 500~1,500 ml を点滴静注された症例を選ぶと, Table 3 に D の符号を付した 20 症例があった。これらの症例

Table 4 Effect of Dextran 40 on urinary findings

		Findings or results	Dextran 40 had been infused prior to DOTC administration		Dextran 40 had not been infused	
			Before → After	No. of cases	Case No.	No. of cases
BUN		normal → increased	3/18	No. 7, No.10, No.23	4/42	No.44, No.56, No.64, No.82
Urine	Protein	negative → positive or positive → increased	1/18	No.46	1/45	No.17, No.31, No.32, No.46, No.54, No.55, No.58, No.61, No.67, No.87, No.89
	Red blood cells	negative → positive	5/18	No.24, No.28, No.33, No.43, No.46	2/45	No.18, No.45
	Renal epithel	negative → positive	2/18	No.23, No.33	5/45	No. 4, No.16, No.36, No.55, No.90
	Granular casts	negative → positive	1/18	No.33	1/45	No.39
	Leucocyte-cylinder	negative → positive	1/18	No.23	1/45	No.89

Table 5 Sensitivities of clinically isolated organisms

Case	4		5		13		31		38		42	
	N.I.		B.O.		F.K.		H.S.		F.K.		H.H.	
Duration of DOTC administration after the beginning of DOTC treatment	7		8		6		5		5		6	
Material	14		13		4		13		Before		Before	
Culture	Pus	Enterococcus	Pus	Enterococcus	Secretion from drain	Secretion from drain	Staph. aureus	Secretion from drain	Pus in appendix	Pus	Pus	Pus
Microscopic examination	Enterococcus	Enterococcus	Gram (-) Bacillus	Enterococcus	(-)	(-)	Staph. aureus	Gram (-) Bacillus	Pseudo-monas	Gram (-) Bacillus	Gram (-) Bacillus	E. coli
Disc of sensitivity	Many	Moderate	Many	Many	Many	Many	Many	Many	Many	Many	Many	Many
TC	+	#	#	+	#	#	#	#	+	#	#	#
DOTC	+	+	#	+	#	#	#	#	+	#	#	#
MNC	+	+	#	+	#	#	#	#	+	#	#	#
OTC												
ABPC	#	#	+	#	#	#	#	#	-	#	#	#
CBPC	#	#	+	#	#	#	#	#	+	#	#	#
SBPC	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
CER	#	#	#	#	#	#	#	#	-	#	#	#
CEZ	#	#	#	#	#	#	#	#	-	#	#	#
CEX	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
CP	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
SM	+	+	#	+	#	#	#	#	+	#	#	#
KM	+	+	#	+	#	#	#	#	+	#	#	#
VSM	+	+	#	+	#	#	#	#	+	#	#	#
PRM	+	+	#	+	#	#	#	#	+	#	#	#
FRM	+	+	#	+	#	#	#	#	+	#	#	#
GM	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
EM	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
LM	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
OM	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
LCM	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
NB	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
CL	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
PL	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
SX	-	-	#	-	#	#	#	#	+	#	#	#
FS	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#
NA	#	#	#	#	#	#	#	#	+	#	#	#

Table 7 Serum level of DOTC ($\mu\text{g/ml}$) after the initial twice of intravenous administration of DOTC

Time after injection (hr.)	No.	Name	Body-weight (kg)	26	37	73	55	3	34	29	20	24	43	36	21	33	72	Mean
After the first administration of 100 mg of DOTC	1/2			3.2	2.3	4.1	5.7	4.3	4.9	3.6	1.8		2.6	3.6		6.3	6.7	3.2 \pm 0.7
	1			2.0	1.8	3.2	5.1	2.9	2.9	1.3			2.5	2.8		3.9		2.5 \pm 0.5
	2			1.6									2.4	2.7				
	3			1.3	1.1	2.9	3.5			2.4	1.1		2.3	2.6				2.1 \pm 0.7
	6			0.7	1.1	2.2	3.3	2.0	2.3	2.0	0.9		1.9	2.4		2.3	2.3	1.7 \pm 0.7
																		*1.1
After the second administration of 100 mg of DOTC, 6 hours after the first	1/2			4.5	3.9	5.7	9.1	6.5	6.8	5.6	2.2		4.4	8.0				5.4 \pm 1.5
	1			3.1	2.9	5.0	6.7		5.0	2.2			4.3	6.2				4.4 \pm 1.3
	2												4.1					
	3			2.5	2.8	4.4	6.6		4.9				3.7	6.2				4.1 \pm 1.4
	6			2.3	2.1	4.2			4.7	1.9			3.3	5.8				3.7 \pm 1.4
	9													4.1				
	12						5.4						3.2	3.7	3.7			
	15							3.6	4.1	4.4	1.8	3.7						*1.2
	18			1.8	1.3	2.8	2.2											*0.7 (2.0 \pm 0.6)

* This case, No. 72, was carried out the second administration of DOTC 16 hours after the first.

The value, 1.1 $\mu\text{g/ml}$, was obtained 16 hours after the first.

* These results were obtained after the second administration which was done 16 hours after the first.

Table 8 Serum level of DOTC(μ /ml) after the latter intravenous administration of 100 mg of DOTC, than the initial twice

Time after injection	No.	26		43		21		5		4		84		36		37				24		72		Mean (7 results with *)		
		M.K.	S.O.	K.U.	B.O.	N.I.	K.O.	Y.O.	K.Y.	E.M.	M.Y.	K.Y.	K.B.	K.M.												
Numerical order of administration of DOTC (hr.)	Body-weight (kg)	54		43		42		60		51		60		52		70				62		64				
		3rd*	3rd*	3rd*	3rd*	9th*	7th*	6th*	3rd*	4th	5th	3rd	4th	5th	6th	7th	8th	3rd	3rd	3rd	3rd	4th	5th	6th	3rd	
Immediately before		1.8	3.2	3.7	2.5	2.5	2.3	2.7	3.6	2.3	1.3	1.3	1.3	1.5	1.9	2.4	1.9	2.8	2.2	4.4	3.7	3.8	4.1	3.9	0.7	2.7 ± 0.6
1/2		4.7	6.7	7.5	6.5	7.2	7.1	11.4	9.0	9.6	3.5	4.4	4.1	5.4	3.8	3.5	6.6	7.2	9.6	6.2	6.2	8.8	8.4	7.5		7.3 ± 2.0
1		3.6	6.2	7.1	6.1	6.5	5.7	8.0	7.1	4.2	3.2		2.9	3.9			5.6	7.1								6.2 ± 1.4
2			5.7						2.6																	
3		3.3	5.6	6.3	5.3	5.8	4.5	6.7	6.7		2.8	2.4	2.7	3.8	3.5	3.3	3.9	6.7	5.7	5.7	6.8	5.3	5.4			5.4 ± 1.1
6		2.1	5.3	5.5	5.0	5.4	4.5	6.1	5.2		2.3	2.0	2.4	3.2	2.4	2.7	3.2	4.6	5.5	5.5				1.5		4.8 ± 1.3
9		2.0																3.9			4.9	5.6	4.8	3.5		
12		2.0	4.2	5.3	3.8	4.4	2.4	5.5												4.2						3.9 ± 1.3
24		1.5	2.6	3.3	2.2	2.4	1.2	3.6	2.3	1.5	1.3	1.5	1.9	2.4	1.9	1.8	2.0	3.8	4.6	3.8	4.1	3.9	2.7	1.4		2.4 ± 0.9

* Seven cases with * are used to calculate the mean values.

** In 48 hours, without any addition of DOTC, after the 6th administration.

と Dextran 40 輸注を受けなかった症例とについて BUN および尿検査成績を比較すると Table 4 のような結果を得た。すなわち D 群では投与後尿沈渣に赤血球の出現するものが非 D 群に比して多く、非 D 群では尿蛋白の出現または増加するものが D 群に比して多いが、その他の成績ではとくに明白な差異は認められなかった。アミノ配糖体系抗生物質に認められている Dextran 等の血漿増量剤との併用による腎障害の発生は本剤では認められなかった。

3. 薬剤感受性検査成績

臨床的に患者の膿・分泌物・尿等から分離し得た細菌について各種抗生物質に対する薬剤感受性検査を行なって得られた成績は Table 5 のとおりである。

本研究と同時期に本院の患者から分離されたすべての細菌について同様にその薬剤感受性検査を行なった成績に基づいて諸種の細菌の感受性分布を観察し Table 6 の結果を得た。

臨床例においては *Pseudomonas aeruginosa* の膿中消失は症例 47, 87 および 88 においては全く得られず、*Klebsiella* による膀胱炎には奏効し、*E. coli* に対しては成否半ばした。院内分離菌感受性分布から見ると、DOTC については *Staph. aureus* は感受性が極めて高く、グラム陰性菌では *Klebsiella*、次いで *E. coli* が感受性が高いが *Pseudomonas* や *Proteus* はそれほど高くない。

4. 血中濃度

DOTC (I. V.) 100 mg を静脈内に投与しその直前、投与後 30 分、1 時間、3 時間、6 時間、12 時間、24 時間に血中濃度を測定した。

第 1 回および第 2 回投与後の血中濃度の測定成績は Table 7 に示すとおりである。症例は 14 例であるが、このうち第 1 回および第 2 回の投与後の血中濃度をひきつづいて測定し得た 6 例(症例 26, 37, 37, 29, 43 および 36)の成績を見ると、第 1 回投与後 30 分には 2.3~4.1 (3.2 ± 0.7), 1 時間には 1.8~3.2 (2.5 ± 0.5) 3 時間には 1.1~2.9 (2.1 ± 0.7), 6 時間すなわち第 2 回投与直前には 0.7 ± 2.4 (1.7 ± 0.7) μ g/ml の値を示し、第 2 回投与後 30 分には 3.9~8.0 (5.4 ± 1.5), 1 時間には 2.9~6.2 (4.4 ± 1.3), 3 時間には 2.5~6.2 (4.1 ± 1.4), 6 時間には 2.1~5.8 (3.7 ± 1.4) μ g/ml の値を示した。

第3回以降の本剤投与後の血中濃度の測定成績は Table 8 および 9 に示すとおりである。症例数は 31 例であるが、投与直前、投与後 30 分、1 時間、3 時間、6 時間、12 時間、および 24 時間に測定し得た 6 例 (症例 26, 43, 21, 5, 4, 84 および 36) の成績を主として表示したのが Table 8 であり、直前、投与後 30 分および投与後 24 時間の成績を表示したのが Table 9 である。すなわち 24 時間間隔で反覆投与した場合の血中濃度は前記 6 例において、投与直前 1.8~3.7(2.7±0.6)、投与後 30 分 4.7~11.4(7.3±2.0)、1 時間 3.6~6.7(5.4±1.1)、3 時間 3.3~6.7(5.4±1.1)、6 時間 2.1~6.1(4.8±1.3)、12 時間 2.0~5.5(3.9±1.3)、24 時間 1.2~3.6(2.4±0.9) の値を示し、また、投与後 30 分と 24 時間とでの測定値だけを見ると 31 例において直前 1.3~4.8(2.9±1.0)、30 分 3.1~11.4(6.8±2.1)、24 時間 1.2~6.3(2.9±1.3) $\mu\text{g/ml}$ の値を示した。

これらの変動を図示すると、Fig. 10 のとおりである。DOTC(I.V.) 100 mg を第 1 回投与の後 6 時間で第 2 回

Fig. 10 Serum level of DOTC(after administration of each 100 mg of DOTC)

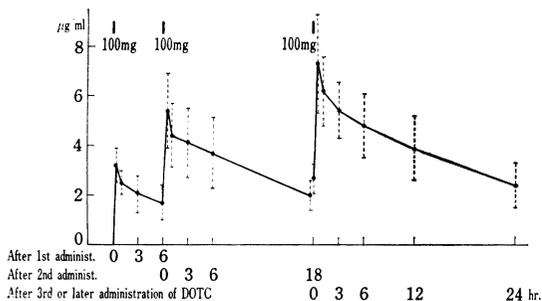
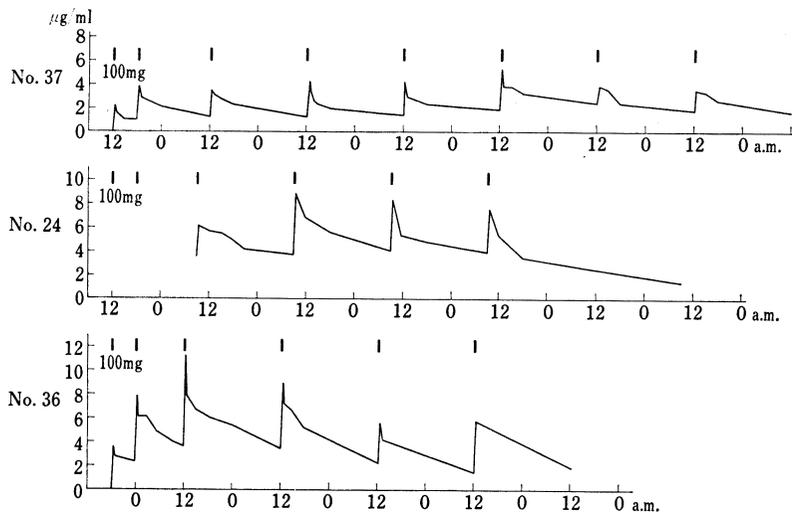


Fig. 11 Serum level of DOTC(after repeated intravenous administration (single injection) of each 100 mg of DOTC)



投与し、その後 12, 15 または 18 時間に第 3 回投与し、以後 24 時間毎に反覆投与する場合、DOTC 血中濃度は投与後 30 分以内にピーク値を示し、次の投与までの間は比較的長い半減期を保ちつつ緩徐に減少する。第 2 回および第 3 回の投与後のピーク値は前回投与後のそれよりも高いレベルとなり、その後は緩徐に減少してゆく。第 3 回以降の投与ではピーク値は 5~9 $\mu\text{g/ml}$ を示し、血中濃度はこの値から漸減して 24 時間後には 1.5~3.3 $\mu\text{g/ml}$ の値となる。ここに行なっている投与方法、すなわち第 1 回投与後 6 時間に第 2 回投与、第 2 回投与後 12, 15 または 18 時間後に第 3 回投与、その後は 24 時間間隔で反覆投与する方法は、DOTC 血中濃度を長時間にわたってよく有効濃度に保たせ得た。

症例 37, 24 および 36 において上記間隔をもって DOTC(I.V.) 100 mg の静注投与を反覆した場合の血中濃度の変動を Fig. 11 に示した。

DOTC (I.V.) 100 mg 静注後 48 時間の血中濃度は、No. 24, No. 43 および No. 20 においてそれぞれ 1.5 $\mu\text{g/ml}$, 0.4 $\mu\text{g/ml}$ および痕跡的 (0.25 $\mu\text{g/ml}$ 以下) の値を示し、本剤は静注後 3 日頃には著しく減少して血中から消失するようになると思われる。

考 按

DOTC の経口投与に関する臨床的報告はその数が多く、本邦においては Chemotherapy 第 17 巻第 2 号 (1969) がその特集号として発行されている²⁾。それによれば DOTC の経口投与では外科的感染症に対し 60~90% に有効であると考えてよい。しかし経口投与であるが故に悪心・嘔吐・腹痛・下痢等の消化管に対する副作用が若干例に認められている。

DOTC の静脈内投与に関しては, HACKETT & AXELROD(1972)⁹⁾ は初日 200 mg, 第 2 日以降は 1 日 100 mg ずつの静注により尿路感染に 93%, 軟部組織感染に 88%, 下部気道感染に 88%, 上部気道感染に 100%, 腹膜炎や卵管炎に 100% に有効であり, 副作用は全 646 例中で悪心 4, 嘔吐 1, 下痢 1, 皮膚発赤 5, じんま疹 4 例, 静注による静脈炎 59, 静注部硬結 13, 注入時灼熱感 36 例を認めたと報告し, BENEVENTI(1972)¹¹⁾ は 1 日 100~200 mg の静注を行なって治療し敗血症 100%, 軟部組織感染 83.3%, 尿路感染 80.9% の有効率を認め, 副作用は 52 例において皆無であったと報告し, KLASTERSKY *et al.*(1972)⁶⁾ は 1 日 200 mg の静注投与を行なって 56 例の感染症で 66% の有効率を認め静注時の悪心と皮膚発赤を少数例に経験している。また, SCHOOG *ら*(1971)¹⁰⁾ は, 初日 200 mg 1 回, 以後 100 mg 1 日 1 回の方法によって 128 例中で良効 112, やや有効 9, 無効 1, 不明 6 例の成績を得ており, 静注の局所の副作用として静脈炎 (0.59%), 硬結 (0.59%), 劇痛 (1.19%), 発赤 (1.19%), 疼痛 (2.38%) などが合計 10 例の者に見られ, 静注速度の速すぎるために起る副作用として悪心 (7.7%), 異常味覚 (5.35%), 熱感 (2.38%), 頭部刺痛感 (0.59%), 呼吸抑制感 (0.59%), 耳鳴 (0.59%) の訴えが合計 29 例にあったと報告している。また, SCHOOG, DIMMLING *ら*(1971)⁹⁾ は健康人 106 名で本剤 100 mg を 2 分間以内に静注した場合に味覚脱失を主とする副作用が数例に認められたに過ぎず, 全体として副作用はほとんどなかったと述べている。

諸家の結論では DOTC 静注投与が経口投与に比して優るとも劣らぬ治療方法であり得ると述べている。著者の 91 例の外科領域の症例における臨床的効果を見ると, 初日 200 mg (分 2), 以後 100 mg 1 日 1 回静注によって感染症治療に 62.5%, 手術後感染防止に 90.4% に有効であり, 副作用は皆無であった。

DOTC は, 経口投与であっても静注投与であっても, 少量の投与量でしかも少数の投与回数で多くの感染菌の MIC を超える血中濃度を維持し得ることに 1 つの特徴がある。本剤の静注投与は経口投与と同様に臨床的に有効であり, しかも副作用は皆無または極めて少ない。静注時の直接的な副作用, すなわち悪心・味覚異常・熱感・頭痛・呼吸抑制・耳鳴・血管痛等は, 本剤 100 mg を 20% ブドウ糖注射液に混和して 5 分間を費して緩徐に one shot 静注することによって全く回避し得た。静注による注射時の直接的な副作用は極めて稀なものであるが, 注入時間 100 mg につき 2 分以内という速度の場合に起り得るといわれている⁹⁾。

次に, DOTC (I. V.) 投与後の臨床検査成績について

検討する。

HACKETT *ら*⁹⁾ は 646 例に DOTC 100~200 mg 静注を行ない末梢血の Hb 量, Ht および白血球数に著しい異常化を認めたものは皆無または 0.2% 以下であったといい, SCHOOG *ら*¹⁰⁾ は 215 例で初日 200 mg, 第 2 日以降 100 mg の静注を行ない赤血球数, Hb 量, 白血球数および白血球分類には何ら異常化を認めず, Quick テストにおいてその%値が低下したものが 2 例あったが統計学的には無意味であったと述べている。SCHOOG, DIMMLING *ら*⁹⁾ は健康人 106 名について初日 100~200 mg, 第 2 日以降 100 mg の静注を行ない Quick テストには何ら異常を認めなかったといっている。著者の成績においても末梢血検査ではとくに著しい異常化を認めていない。

肝機能検査成績に関しては, HACKETT *ら*⁹⁾ は DOTC 静注後に成績が異常上昇 (悪化) したものは GOT で 1/566, GPT で 0/94, Al-P で 1/413, 総ビリルビン量で, 0/324, CCF で 0/3, TTT で 0/2 であったといい, KLASTERSKY *ら*⁶⁾ は 1 日 200 mg 静注を 56 例に行なって GOT, GPT, Al-P および総ビリルビン量には全く上昇を認めなかったと述べており, SCHOOG *ら*^{9), 10)} も GOT, GPT, Al-P および総ビリルビン量には統計学的に有意な変化はなかったといっている。

著者の症例における成績では, DOTC 投与前に肝機能検査成績に若干の異常値を示したものを除けば本剤投与後に肝機能検査成績の悪化を来たしたものは症例 30 だけで, 他には悪化を認めたものはなかった。症例 30 では投与前に白血球分類の好酸球が 0% であったのが投与後に 7% に増し, しかも GPT は投与前 21 が投与後 43 に上昇している。投与後 15 日では GPT は 34 であった。CCF, TTT, ZTT, 血清総ビリルビン量, GOT, LDH, Al-P および Cholin esterase は, 投与前にはそれぞれ, 2.1, 8.4, 0.5 mg/dl, 25, 260, 10.7, および 0.80 (Δ pH) であり, 投与後 7 日にはそれぞれ, 1.6, 8.8, 0.7 mg/dl, 32, 250, 12.9 および 0.82, 投与後 15 日にはそれぞれ, 1.5, 8.4, 0.3 mg/dl, 31, 350, 10.9 および 0.94 であった。好酸球は投与後 15 日には 0% となっている。本症例における DOTC 投与日数は 6 日であって, 好酸球と GPT には本剤投与に応じた推移が見られる。本例は, DOTC 投与により薬物過敏の状態が起って肝障害の徴候を示し投与終了とともにそれが消退したものと考えられなくもない。つまり薬物過敏の点を除けば, 投与前に何らかの肝障害の既存を否定できなかった症例では投与後に同系統または別の系統の肝障害の発生または増強の起り得ることが認められると同時に, 投与前に肝障害の無かった症例では本剤投

与に由来する肝機能検査成績の悪化はほとんど起らないものと考えられる。すなわち本剤投与に当っては投与前の肝機能検査成績ないし肝障害の存否に応じて投与の適応を判断し、しかも投与後には肝障害あるいは肝機能検査成績の推移を看取しなければならない。

尿に関する検査成績では、HACKETT ら⁵⁾は本剤静注投与後に尿蛋白の異常増量を来したものは501例中皆無であったといい、BUNの異常上昇も553例中皆無であったとっており、SCHOOG ら¹⁰⁾も215例で尿蛋白、尿糖、BUN、クレアチニンは全く異常を示さずと述べ、KLASTERSKY ら⁶⁾もBUNおよびクレアチニンは上昇を示さなかったと述べている。著者の症例における検尿成績およびBUN測定成績ではとく本剤投与に由来したと考え得る異常な変動は明らかにされなかった。また、Dextran 40 輸注の併施による腎障害の発生も明らかではなかった。すなわち、本剤投与には既存または合併する腎障害について考慮しなければならないが、一般には腎障害を惹起する毒性は認められないものと考えられる。

次に、臨床例におけるDOTC(I.V.)の細菌学的奏効について見ると、HACKETT ら⁵⁾は *Staphyloc. aureus* の感染症では2/30に、*Streptoc. hemolyt.* の感染症では4/4に、*E. coli* の感染症では60/79に、*Klebsiella* の感染症では24/28に、*Pseudomonas* の感染症では5/8に、*Proteus* の感染症では6/12に有効であったと報告し、BENEVENTI¹¹⁾は *Staphyloc. aureus* で12/14、*E. coli* で18/23、*Klebsiella* で3/3、*Pseudomonas* で5/7、*Proteus* で4/6に有効であったと述べている。いずれも本剤投与によって病巣液培養の結果が陰性または抑制と判定されたものを有効として観察した。また、KLASTERSKY ら⁶⁾は、*St. aureus* 感染症で有効4/4、*St. hemolyt.* で2/2、*E. coli* で3/5、*Klebsiella* で5/12、*Pseudomonas* で1/1、*Proteus* で2/11と述べている。起炎菌の種類による有効率の状況は、経口的に本剤を投与した場合のそれとよく一致した傾向が認められる。著者の症例における観察でも、*St. aureus* には有効であり、*Klebsiella* による膀胱炎にも有効であったが、*E. coli* によるものには効果は半ばし、*Pseudomonas* には無効であって、その軌を同じくしている。

また、院内分離菌の薬剤感受性検査の結果を見ると、DOTCはTCに比べてすべての菌において感受性が強く示され、しかもDOTCに対する感受性の(一)である菌は見られなかった。この点からも諸家の報告および著者の症例の観察結果とよく合致するものと考えられる。

最後に、DOTC(I.V.)静脈内投与後のDOTC血中濃度の測定成績について考按する。経口投与においては

DOTCは消化管から極めて高率に吸収され⁹⁾、血清中での蛋白結合が大であってしかも一部は尿細管から再吸収されることによってその血中濃度の半減期は著しく長いとされている。

LEIBOWITZ *et al.* (1972)⁸⁾は、健康人12名でDOTC(I.V.)投与後の血中濃度を測定して、第1回静注で100mgを投与した後1時間では2.46 $\mu\text{g/ml}$ 、12時間で0.80 $\mu\text{g/ml}$ 、このとき第2回静注で100mgを投与してその後2時間で2.40、12時間で1.47となり、ここで第3回静注で100mgを投与してその後12時間で1.73、24時間で1.16となり、ここで第4回静注で100mgを投与してその後1時間で3.66、13時間で1.67、24時間で1.02、36時間で0.70、48時間で0.43、60時間で0.25 $\mu\text{g/ml}$ となったと述べ、また他の12名の被検者においては第1日に200mgをone shotで静注してその後1時間に2.53 $\mu\text{g/ml}$ 、24時間に1.05 $\mu\text{g/ml}$ 、この時に第2回、すなわち第2日の静注100mgを与えるとその後1時間に3.87、24時間に0.91、ここで第3回、すなわち第3日の静注100mgを与えるとその後1時間に3.34、24時間に1.13 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示したと述べている。

深谷氏⁴⁾は健康人6名でDOTC(I.V.)100mgを3分間で静注投与したところ、15分後に4.30、30分後に3.63、1時間後に3.07、24時間後に0.75 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示したといい、熊本氏ら⁷⁾は健康人6名で第1日に初回としてDOTC200mgを静注しその後5分に8.9、30分に5.5、1時間に4.7、24時間に1.3、ここで第2日の静注100mgを行なって、その後5分で5.5、1時間で3.6、24時間で1.0、ここで第3日の静注100mgを行なって、その後5分で4.8、1時間で3.2、24時間で1.0 $\mu\text{g/ml}$ の血中濃度を示したと述べ、いずれもDOTC(I.V.)投与後の血中濃度が高い値で維持されることを認めた。また、SCHOOG ら¹⁰⁾は健康人10名において第1日に200mg1回、以後1日1回100mgを静注投与した場合、血中濃度は24時間値が0.9~1.0 $\mu\text{g/ml}$ であったと述べ、また、200mgを3分間で静注した場合に最高血中濃度は注射後2~16分に出現しその値は6.38~15.44 $\mu\text{g/ml}$ であったと述べている。

KLASTERSKY ら⁶⁾は、感染症の症例で1日200mgずつの静注を行なった場合、血中濃度のピーク値は5~6 $\mu\text{g/ml}$ 、反対に最低濃度値は1~2 $\mu\text{g/ml}$ であり、静注後72時間には血中から消失すると報告している。

著者のDOTC(I.V.)投与の方法、すなわち初回100mg、6時間後第2回として100mg、その後12~18時間に第3回として100mg、以後24時間間隔で100mgずつ静注する方法においては、DOTC血中濃度はピーク

値(静注後 30 分) 5~9 $\mu\text{g/ml}$, 最低値(同 24 時間) 1.5~3.3 $\mu\text{g/ml}$ の値を示し有効濃度をよく維持し, この成績は前述の諸家のそれと軌を同じくしている。

以上, 述べて来たところを総括すると, DOTC (I. V.) 100 mg を 20% ブドウ糖注射液 200 ml と混和して 5 分間で静注する投与方法で, 第 1 回第 2 回, 第 2 回第 3 回のそれぞれの投与の間隔を 6 時間, 12~18 時間としその後の投与間隔を 24 時間として静脈内投与した 91 例での臨床成績は, 感染症治療においては 62.5%, 術後感染防止においては 90.4% に有効であり, 全身的ないし局所的副作用は認められなかった。また, 臨床検査成績では, 投与前に肝腎機能障害の認められた症例を除けば末梢血液, 肝機能, 尿所見等にとくに重大な異常化を認めたものはなかった。各種細菌の本剤に対する感受性分布の状況と本剤静注後の血中濃度の推移とから見ると, 一般感染症治療および術後感染防止の目的で 1 次選択的に本剤を上記投与方法で投与することは有意義かつ安全であろうと考えられる。

結 論

(1) DOTC (I. V.) 100 mg を 20% ブドウ糖注射液 20 ml と混和し 5 分間で静脈内に投与した。その間隔は第 1・2 回間を 6 時間, 第 2・3 回間を 12~18 時間, 以後 24 時間とし, 投与量は第 1 日 200 mg, 第 2 日以降 100 mg とした。

(2) 感染症治療には 62.5%, 術後感染防止には 90.4% に有効であった。

(3) 全身的ないし局所的副作用はなかった。

(4) 末梢血液, 肝機能, 尿所見等には異常を認めなかった。しかし投与前に肝または腎に障害のある症例については適応に慎重でなければならない。

(5) 本剤に対する細菌の感受性の点から見て, 本剤

は臨床的に 1 次選択の抗生物質として使用し得るものと考えられる。

(6) 本剤投与後の血中濃度は長時間にわたって有効濃度を保たれる。

(7) DOTC (I. V.) は臨床的に用い得る有効かつ有意義な薬剤である。

(本論文の要旨は, 第 22 回日本化学療法学会(昭和 49 年 6 月, 東京) および第 29 回国立病院療養所総合医学会(昭和 49 年 10 月, 大分) において分割発表された。)

文 献

- 1) BENEVENTI, F. A.: *Curr. Therap. Res.* 14(7): 367~371, 1972
- 2) *Chemotherapy* 17(2): 1969
- 3) FARBE, J., MILEK, E., KALFOPOULOS, P. & MERIER, G.: *Schweiz. Med. Wschr.* 101(17): 593~598, 1971
- 4) 深谷一太: 台糖ファイザー株式会社, PT-122 M 概要, p. 37~40, 1973
- 5) HACKETT, E. & AXELROD, M.: *Curr. Therap. Res.* 14(9): 626~637, 1972
- 6) KLASTERSKY, J., CAPPEL, R., RENS, B. & DANEAU, D.: *Curr. Therap. Res.* 14(2): 49~60, 1972
- 7) 熊本悦明, 水戸部勝幸, 西尾 彰, 宮本慎一: 台糖ファイザー株式会社, PT-122 M 概要, p. 41~44, 1973
- 8) LEIBOWITZ, B. J., HAKES, J. L., CAHN, M. & LEVY, E. J.: *Curr. Therap. Res.* 14(12): 820~832, 1972
- 9) SCHOOG, M., DIMMLING, T., WINKLER, E. & WEIH, H.: *Arzneim.-Forsch.* 21(10): 1459~1462, 1971
- 10) SCHOOG, M., WINKLER, E. & WEIH, H.: *Arzneim.-Forsch.* 21(10): 1463~1465, 1971

CLINICAL STUDIES ON INTRAVENOUS DOXYCYCLINE IN THE SURGICAL FIELD

KICHIRO ISOBE

Department of Surgery, Nagoya National Hospital

Intravenous doxycycline (abbreviated as DOTC (I.V.)) in ampule form prepared for intravenous use containing 100 mg of DOTC in 5 ml of solvent, was given to 91 surgical patients (52 males and 39 females), ranging from 14 to 84 years of age, the average being 49.6 years. As a slow direct intravenous injection, 100 mg of DOTC (I. V.), mixed in 20 ml of 20% glucose, were administered. On the first day, DOTC (I. V.) was administered as 2 intravenous injections of 100 mg at intervals of 6 hours, and on the next day 12, 15 or 18 hours after the second injection the third intravenous administration of 100 mg was performed. And on subsequent days 100 mg of DOTC (I. V.) were given daily. The average duration of intravenous therapy was 5.64 days (ranging from 3 to 13 days).

DOTC(I.C.) was clinically effective both in all of 4 cases of pyogenic acute infection and in one of 4 cases of chronic infection. And for the purpose of prevention of postoperative infection it was effective in 75 cases. No side effects were recognized.

Excepting the cases with pre-existing hepatorenal injuries, there were observed no abnormal findings in the post-administrative laboratory investigation of peripheral blood and hepatorenal function.

The DOTC sensitivity of clinically isolated organisms, both from cases of this study and from patients in our hospital in the same period to the former, revealed that, on bacteriologic basis, DOTC was effective on *Staphyloc. aureus*, *Strept. hemolyt.*, *Klebsiella* and *E. coli* in this order, but not so effective on *Pseudomonas* and *Proteus*.

Serum level of DOTC in peripheral blood was measured. After the intravenous administration of 100 mg of DOTC, the peak level was $7.3 \pm 2.0 \mu\text{g/ml}$, ranging from 4.7 to 11.4 $\mu\text{g/ml}$, 30 minutes after injection, and the valley level was $2.4 \pm 0.9 \mu\text{g/ml}$, ranging from 1.2 to 3.6 $\mu\text{g/ml}$, 24 hours after injection.