

Minocycline にかんする基礎的ならびに 臨床的検討

山口大学医学部泌尿器科学教室（主任：酒徳治三郎教授）

桐 山 啓 夫
小 金 丸 恒 夫
酒 徳 治 三 郎

LABORATORY AND CLINICAL EVALUATION ON MINOCYCLINE

Tadao KIRIYAMA, Tsuneo KOGANEMARU and Jisaburo SAKATOKU

From the Department of Urology, Yamaguchi University Medical School

(Chairman: Prof. J. Sakatoku, M.D.)

This report deals with the laboratory and clinical assessment of minocycline on urinary tract infection.

The results obtained were summarized as follows.

1) MIC of minocycline against 254 strains of bacteria which were isolated from urinary tract infection during the late four months period in our clinic, was determined by plate dilution method. This determination revealed that *Staphylococcus aureus* was more sensitive to minocycline than any other bacteria, and that this MIC was not more than 1.56 mcg/ml in about three fourths and was less than 0.39 mcg/ml in about a half of these cocci.

The MIC was less than 12.5 mcg/ml in 60.9 % of *Staphylococcus epidermidis*, in 48.9 % of *Enterococcus*, in 46.2 % of *Klebsiella*, in 58.3 % of *E. coli*, in 14.3 % of *Cloaca*. It was impossible to find out *Pseudomonas aeruginosa* and *Proteus mirabilis* having MIC less than 12.5 mcg/mg.

2) Cross-resistance between minocycline and TC was estimated on *Staphylococcus*, *E. coli* and *Enterococcus*. The cross-resistance was demonstrated in the case of *Staphylococcus aureus*, while it was unlikely to be proved in the case of the latter two.

3) Serum concentration following a peroral administration of 200 mg in two healthy adults reached a peak level of 1.7 mcg/ml in average four hours later. Urinary recovery was 6.7 % for 24 hours.

4) Of nineteen patients suffering from urinary tract infection, eleven were effectively treated without significant side-reactions by peroral administration of 200 mg a day for 5 to 7 days.

結 言

tetracycline (TC) 系抗生物質は、こんにち広く使用されている抗生物質の一つであるが、尿路感染症においてしだいに高度耐性菌の検出される率が高まり、そのため最近ではその魅力

は少なくなっている。

minocycline (7-dimethylamino-6-deoxy-6-demethyltetracycline) は1967年 Martell and Boothe¹⁾ により発表された新しい tetracycline 誘導体で、TC 耐性菌やグラム陰性桿菌にも有効であるなど興味のある抗生物質である。今回

泌尿器科領域における本剤の有用性を知るため試験管内抗菌作用、血清および尿中濃度、臨床効果について検討をおこなう機会を得たので、その成績をここに報告する。

試験管内抗菌作用

最近4ヵ月間に山口大学医学部付属病院泌尿器科に

おいて尿路感染症より分離された164株および教室保存90株、計254株に対する minocycline の最少発育阻止濃度 (MIC) を平板希釈法により測定した。測定方法は日本化学療法学会標準法に準じ、感受性測定用培地には主として Heart infusion agar (栄研) を、一部には Mueller-Hinton 培地 (栄研) を使用した。増菌用培地にはトリプトソイブイオン (栄研) を使用し

Table 1. Susceptibility of bacteria isolated from urinary tract infection to minocycline (plate dilution method)

	No. of strains	MIC (mcg/ml)											
		0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	≥200
<i>Staph. aureus</i>	53	2	11	13	9	7	4	3	3	1			
<i>Staph. epidermidis</i>	23	4	2	1	1	2		1	3	6	2		1
<i>Enterococcus</i>	45	4	2	3		2	2	3	6	14	6	3	
<i>Pseud. aeruginosa</i>	24											6	18
<i>Klebsiella</i>	26						1	3	8	2	1	9	2
<i>E. coli</i>	48					4	7	9	8	10	4	3	3
<i>Proteus mirabilis</i>	12									1	4	7	
<i>Citrobacter</i>	9			2		2	1		1	3			
<i>Cloaca</i>	14							1	1	5	1	3	3

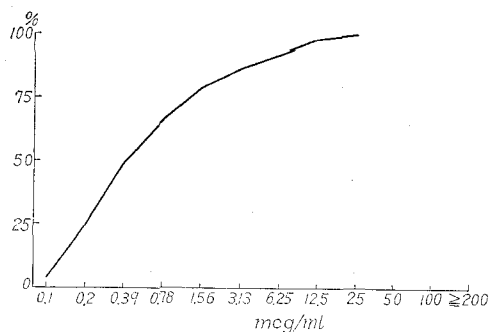


Fig. 1. Cumulative distribution of susceptibility of *Staphylococcus aureus* to minocycline (53 strains)

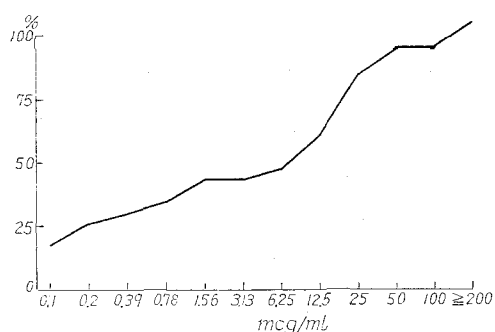


Fig. 3. Cumulative distribution of susceptibility of *Staphylococcus epidermidis* to minocycline (23 strains)

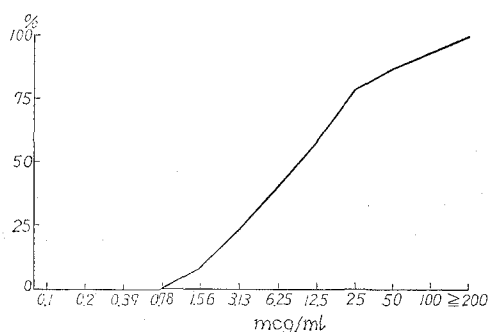


Fig. 2. Cumulative distribution of susceptibility of *E. coli* to minocycline (48 strains)

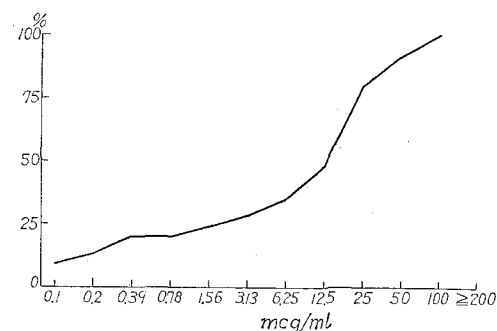


Fig. 4. Cumulative distribution of susceptibility of *Enterococcus* to minocycline (45 strains)

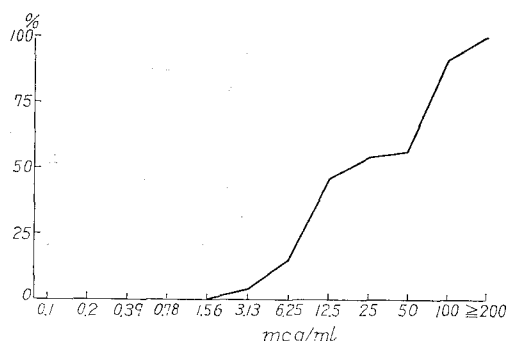


Fig. 5. Cumulative distribution of susceptibility of *Klebsiella* to minocycline (26 strains)

た。その成績は Table 1, Fig. 1~5 のごとくであった。*Staphylococcus aureus* 53株に対する minocycline の感受性分布は、0.39 mcg/ml を頂点とする 1 峰性のゆるやかな分布を示し、50 mcg/ml の MIC を示す菌株は検出されなかった。約 4 分の 3 が 1.56 mcg/ml 以下の、約半分が 0.39 mcg/ml 以下の MIC を示した。*E. coli* 48 株に対しては、0.78 mcg/ml 以下の MIC を示す菌株はなく、その大部分 (71%) は広く 3.13 mcg/ml から 25 mcg/ml にわたってほぼ同一に分布する plateau を形成した。*Staphylococcus epidermidis* 23 株, *Enterococcus* 45 株, *Klebsiella* 26 株に対する minocycline の感受性分布はいずれも 2 峰性を呈し、うち前 2 者はいずれも 0.1 mcg/ml, 25 mcg/ml を頂点とする相似の曲線を描くが、累積曲線が示すごとく *Staphylococcus epidermidis* のほうがより感性であった。これら 2 菌種に比べると *Klebsiella* は感受性が低く累積分布曲線が右寄り、急峻であった。*Pseudo-*

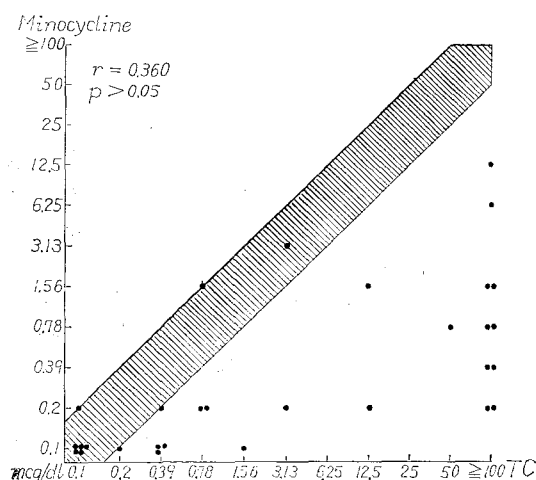


Fig. 6. Cross resistance between minocycline and TC (*Staphylococcus aureus*)

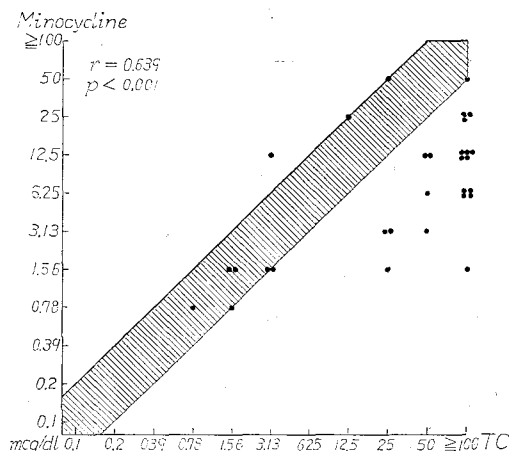


Fig. 7. Cross resistance between minocycline and TC (*E. coli*)

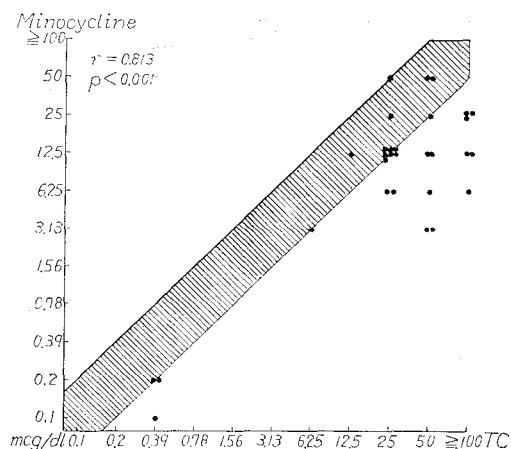


Fig. 8. Cross resistance between minocycline and TC (*Enterococcus*)

monas aeruginosa, *Proteus mirabilis* には感性なものは少なく、これに比べると *Citrobacter* には一部に感性なものが認められた。なお *Staphylococcus aureus* 209P, *E. coli* NIHJ の MIC はそれぞれ 0.2, 1.56 mcg/ml であった。

TC との交叉耐性

前述の二次性尿路感染症より分離された教室保存の *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus* および *E. coli* の各 30 株, 計 90 株について, minocycline と同時に同じ方法で TC の MIC を測定し, その成績を比較した。その成績は Fig. 6~8 のごとくで, *Staphylococcus aureus* に対しては minocycline と TC との間に明らかな交叉耐性を認めることはできないが, *E. coli* および *Enterococcus* では交叉耐性が成立し, この両

Table 2. Serum levels and urinary recoveries
(peroral administration of 200 mg in healthy males)

Volunteer	Serum concentration (mcg/ml)					Urine			
						Concentration (mcg/ml)			Recovery (24 hrs) (%)
	2 hr	4 hr	6 hr	12 hr	24 hr	0~6 hr	6~12 hr	12~24 hr	
1	1.8	1.7	1.1	0.5	0.2	9.8	13.0	18.3	7.7
2	1.3	1.6	0.5	0.2	0.1	8.1	22.6	23.4	5.7
mean	1.55	1.65	0.8	0.35	0.15				6.7

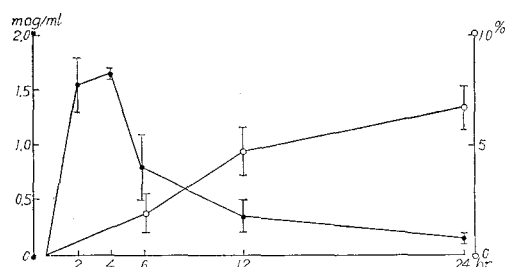


Fig. 9. Serum level and total urinary recovery (peroral administration of 200 mg in healthy males)

者の相関係数の間に有意の差が認められず ($t=1.432$), したがって交叉耐性の程度には差がないようである。

抗菌力の差が4倍あるとマウスの実験的 *E. coli* 感染症の ED_{50} に差が生ずることを考慮に入れて考えると, 図において斜線部にはいる菌株に対しては minocycline, TC のいずれをも選択しうが, これより右下にある菌株に対しては minocycline を選択すべきである。この minocycline を選択すべき割合を計算すると *Staphylococcus aureus*, *E. coli* ではいずれも 66.7% であった。 *Enterococcus* では 46.7% であった。 いっぽう逆に TC を選択すべき割合は *E. coli* で 3.3% とみられたのみで他は minocycline, TC のいずれを選択しても治療効果に優劣を認めがたいであろう。

血中濃度および尿中回収率

健康な成人男子 2 名に空腹時に minocycline 200mg を 1 回投与し 2 時間, 4 時間, 6 時間, 12 時間, 24 時間後に採血して血清濃度および 6 時間, 12 時間, 24 時間目に採尿して尿中濃度と尿中回収率を測定した。標準 minocycline 液希釈系列の作成には pH 7.4 リン酸緩衝食塩水で希釈し, *Bacillus subtilis* PCI-219 を検定菌とした薄層カッパ法で測定した。その成績は Table 2, Fig. 9 のごとくであって, 4 時間後に最高濃度となり, その値は平均 1.7 mcg/ml であり, 24 時間後においても 0.2 mcg/ml の値を示した。いっぽう

尿中への排泄は少なく 24 時間尿中回収率は平均 6.7% にしかなかった。しかし水分摂取, 尿量とも関連すると考えられるが尿中への排泄が遅いこともあってしだいに尿中濃度が上昇してくることは, minocycline の連日投与という実際の治療にあたって今後検討すべき問題と考えられる。

臨床的検討

1) 投与対象

minocycline 投与の対象となった症例は 19 例で, このうち 12 例は急性単純性膀胱炎であった。症例 8 は右腎結核, 症例 9 は low-grade の papillary cancer, 症例 10 は第 1 期前立腺肥大症の治療中に発生した急性膀胱炎であった。症例 12, 14, 15, 16 の 4 例は, いずれも泌尿器科的経尿道的処置をおこなったあとの機械的または細菌性膀胱炎であった。症例 17, 18, 19 の 3 例は急性単純性腎盂腎炎であるが, うち症例 19 は前立腺肥大症で尿道膀胱撮影後に併発した腎盂腎炎であった。

年令的には, 症例 3 が 2 才の幼児であった以外はいずれも成人であった。

2) 投与方法

原則として, 1 日 200mg を朝夕 2 回に分割して 7 日間投与した。投与 3~4 日で所見がほとんど消失した一部の症例では, minocycline の投与を中止し, 薬効がより緩和な尿路消毒剤に代えたものもある。また症例 3 では 1 日投与量を 100 mg とし, これを 1 日 3 回に分与した。

併用薬剤として止血剤などを一部の症例に使用したが, minocycline の効果になんらかの影響をおよぼすような薬剤の併用は起こっていない。

3) 効果判定基準

急性単純性膀胱炎に対する効果判定は, 大越らおよび高安ら⁹⁾ の効果判定基準に準拠した。他の経尿道的処置後に発生した膀胱炎に対しては, 桐山ら⁶⁾ の二次性尿路感染症に対する効果判定基準を準用した。腎盂

Table 3. Clinical evaluation of minocycline on infection of urinary tract

case	sex	age	diagnosis	before administration			3 days after administration			1 week after administration			side effect	effectiveness
				urine			urine			urine				
				symptom	WBC	culture (microscope)	symptom	WBC	culture (microscope)	symptom	WBC	culture (microscope)		
1	female	48	acute cystitis	+2	+3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	+1	(—)	—	—	(—)	—	+
2	female	24	acute cystitis	+3	+3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	—	—	(—)	—	—	(—)	—	+
3	female	2	acute cystitis	+2	+3	(+2)	—	—	(—)				—	+
4	female	58	acute cystitis	+2	+2	(+3)	—	—	(—)				—	+
5	female	24	acute cystitis	+3	+2	negative	—	—	(—)				heartburn	+
6	female	23	acute cystitis	+3	+3	<i>E. coli</i> 10 ⁵	+2	+2	(+1)	—	÷	(—)	—	—
7	male	39	acute cystitis	+2	+1	(+3)	—			—	—	(—)	heartburn	+
8	male	28	acute cystitis	+2	+4	<i>E. coli</i> <i>Klebsiella</i> 10 ⁶	—	÷	(—)	—	+	(—)	—	+
9	male	67	acute cystitis	+1	+3	(+2)	+1	—	(—)	—	—	(—)	—	+
10	male	67	acute cystitis	+2	+3	(—)	+2	+2	(—)	—	+	(—)	heartburn	—
11	female	25	acute cystitis	+3	+5	<i>Citrobacter</i> 10 ⁵	—	—	(—)				vertigo	+
12	male	51	after cystolitho- tripsy	+3	+4	?	—	+	(—)	—	÷	(—)	—	÷
13	male	68	acute cystitis after prostatec- tomy	+2	+3	(+3)	—	—	(—)	—	—	(—)	—	+
14	male	72	after TUEB	+1	?	?	+1	+1	(+1)	—	+1	(—)	—	—
15	male	18	after internal urethrotomy due to stricture	+1	+4	(+2)	+1	+4	(+2)	+1	+4	(+1)	—	—
16	male	18	acute cystitis after bouginage	+1	+4	(+3)	+1	+2	(—)	—	+1	(—)	—	÷
17	female	30	rt. acute pyelonephritis	+2	+3	(+1)	+1	+2	<i>E. coli</i> 10 ⁸	—	+1	(—)	—	÷
18	male	51	lt. acute pyelonephritis	+2	+2	(+2)	—	+1	(—)	+1	+2	(—)	—	—
19	male	68	BPH lt. acute pyelonephritis	+3	+3	(+1)	+1	+1	(—)	—	÷	negative	—	+

*(-) 0~2/HPF (÷) 3~5/HPF (+1) 6~10/HPF (+2) 10~20/HPF (+3) 20~50/HPF
(+4) many (+5) innumerable

腎炎に対する効果判定は前記の高安らの基準を斟酌し、7日目の所見で効果を判定した。

4) 成績

19例のうち有効(+)と判定されたものは11例(57.9%)、効果あり(÷)と判定されたものは3例(15.8%)、無効(-)と判定されたもの5例(26.3%)であった。これを治療の容易な急性単純性膀胱炎12例にのみ限ってみると、有効は10例(83.3%)、無効は2例(16.7%)であった。

5) 副作用

胸やけなどの胃腸症状を呈したものは3例で、うち1例は投薬を中止せざるをえなかった。

考 察

minocyclineの抗菌スペクトルは従来のTCとほぼ同様である¹⁰⁾が、その抗菌力はグラム陽性菌、とくにTC耐性菌に対する抗菌力の強さが強調されている。*Staphylococcus aureus*に対するMICは大部分は1.56 mcg/ml以下であり、散在性に12.5 mcg/mlぐらいまでの菌株が存在しているにすぎない^{8,5,7,8,10~13)}。この*Staphylococcus aureus*に対するminocyclineの抗菌力はTC, DOTC, DMCT, MOTCのそれよりも強く、2~8倍ほど優れていると報告され^{4,5,10,12,13)}、交叉耐性は認められていない。

これに対してグラム陰性桿菌についてはおもに *E. coli* で検討されているが、これらの成績からは交叉耐性がはっきりと否定されず^{8,10,12,13}、とくに minocycline の優位性が強調されていない。以上の点については、われわれの成績もほぼ同様であった。最近、尿路感染症において *Enterococcus* の分離される割合が増加し問題とされているが、この菌種に対する minocycline と TC との間の交叉耐性について検討している報告はない。この問題についてのわれわれの成績からは交叉耐性が成立し、とくに minocycline の優位性を認めることはできなかった。これらの Minocycline の抗菌力の菌種による差については、たんに試験管内のみでなく、実験的感染症の治療成績からも認められている^{5,7,10}。

TC は各種の金属イオンと chelate 結合をしてその抗菌力を失活するが、minocycline においても Ca^{++} , Mg^{++} , Al^{+++} , Fe^{++} との接触により、TC と同程度の失活が認められ、このなかでとくに Fe^{++} の影響が大きい^{5,12}。また pH 5, 6 ぐらいの酸性側で抗菌力の増強がみられている¹⁰。

この minocycline の抗菌力は MIC の濃度では静菌的に作用しているが、 $4 \times \text{MIC}$ の濃度になると殺菌的に作用し、この点についても TC にはない特長を有している¹⁰。

試験管内耐性獲得についての検討からは、*Staphylococcus aureus* では TC, DMCT より遅く、*E. coli* では早い¹⁰とされている。これらの点からみるとグラム陰性桿菌とくに大腸菌感染症に対しては従来の TC よりとくに有利とは思われないが、ブ菌感染症に対しては圧倒的に有利と考えている。minocycline 200mg 経口投与後の血清濃度は3時間前後に最高値となり $0.70 \sim 2.6 \text{ mcg/ml}$ の値となり^{4,5,7,8,12,13}、24時間尿中回収率は $3.5\% \sim 9.9\%$ ぐらいで TC よりは低値である^{7,8,12,13}。

動物実験による minocycline の生体内臓器分布は報告者によってかなりの差はあるが、肝、腎で高く、肺、血清がそれに続き、心、脾、筋はそれよりも低いようで^{3,4,5,10,12}この点では腎盂腎炎の治療に適している。

尿路感染症に対する実際的な治療成績については、急性膀胱炎を主とした24例で75.0%が有効であったと石神ら²⁾は述べている。つぎに臨床的に重要な副作用については、TC にみられる胃腸障害は少ないが、まれにめまいを訴える症例があり^{4,5,7}、このような症例はわれわれの19例中にも1例みられた。この点については北本ら⁹⁾は使用するにさいして意を払う必要があると述べている。

結 語

尿路感染症より分離された254菌株に対する minocycline の MIC, *Staphylococcus aureus*, *E. coli* および *Enterococcus* における tetracycline との交叉耐性の有無、正常成年男子における minocycline 200 mg 服用後の血中濃度、尿中回収率を検討した。これらの結果を斟酌して急性膀胱炎を主とした単純性尿路感染症19例に対して、1日 200 mg, 7日間の投与をおこなったところ、全体では57.9%に、急性単純性膀胱炎のみでは83.3%に明らかな効果を認めた。

文 献

- 1) Martell, M. J. and Boothe, J. H.: The 6-deoxytetracyclines. VII. Alkylated aminotetracyclines possessing unique antibacterial activity. J. Med. Chem., 10: 44~46, 1967.
- 2) 石神襄次・ほか: 尿路感染症に対する Minocycline の応用. Jap. J. Antibiotics, 12: 501~506, 1969.
- 3) 石山俊次・ほか: 外科領域における Minocycline. ibid., 12: 463~469, 1969.
- 4) 大久保 滉・ほか: Minocycline の基礎的臨床的研究. ibid., 12: 430~434, 1969.
- 5) 北本 治・ほか: 抗微生物剤の生体内動態に関する研究. 7-Dimethylamino-6-deoxy-6-demethyl-tetracycline (Minocycline) について. ibid., 12: 435~444, 1969.
- 6) 桐山畜夫・ほか: Gentamicin の二次性グラム陰性桿菌尿路感染症に対する臨床的検討. 泌尿紀要, 15: 596~600, 1969.
- 7) 五味二郎・ほか: Minocycline の基礎ならびに臨床的研究. Jap. J. Antibiotics, 12: 422~425, 1969.
- 8) 柴田清人・ほか: 外科領域における Minocycline の基礎的および臨床的研究. ibid., 12: 458~462, 1969.
- 9) 高安久雄・ほか: 化学療法剤の効果判定基準について. 日泌尿会誌, 57: 491~495, 1966.
- 10) 中沢昭三・ほか: 新しいテトラサイクリン誘導体 Minocycline に関する細菌学的研究. ibid., 12: 411~416, 1969.
- 11) 藤井良知・ほか: 小児科領域における Minocycline の基礎的臨床的検討. ibid., 12: 451

～457, 1969.

- 12) 真下啓明・ほか：Minocycline の基礎および臨床的検討. Chemotherapy, 18: 339～346, 1970.

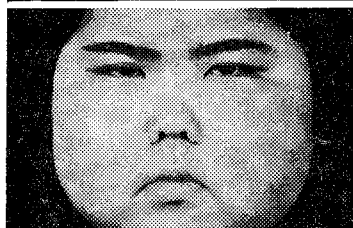
- 13) 三木文雄・ほか：Minocycline にかんする基礎的ならびに臨床的研究. Jap. J. Antibiotics, 12: 445～450, 1969.

(1972年2月26日受付)

医学教育 スライド 泌尿器科学

大阪大学・泌尿器科
カラー 152コマ

竹内正文先生
¥18,000



クッシング症候群の顔貌

内 容

総論・各検査法・腎臓・尿管
後腹膜腔・膀胱・前立腺 精
囊腺・尿道・睪丸の各疾患・
尿路結核症・尿路結石症・婦
人科的尿路疾患・半陰陽 等



陰 茎 癌

推薦のことば……………本スライドは、泌尿器科学臨床の総てがよく網羅されており、一般病院の医師にとつて大いに役立つものと信ずる。また、外科系のみならず内科系研修医の教育材料としても理想的である。更には看護婦・保健婦・レントゲン技師・医療検査技師の専門教育用教材として最も有益なものとしておすすめしたい。……………

……………大阪大学 泌尿器科教授 園田孝夫先生

特殊教材抜萃品

人体解剖模型・泌尿器系模型・腎臓模型・腎臓泌尿器実物標本・男子生殖器模型・女子生殖器模型・三臓模型・等各解剖病理模型・医学各科スライド……………
眼科・歯科・産婦人科・整形外科・皮膚科・性病学・病原微生物学 他

—— 総合カタログ資料贈呈 ——



医学教育
標本模型

株式
会社

坂本モデル製作所

京都市左京区下鴨東高木町34
TEL (075)701-1135(代) 〒606