

3. ドキシサイクリンについて

平 井 輝 生

(台糖ファイザー株式会社農産事業部)

Doxycycline

Teruo HIRAI

Agricultural Division of Pfizer Taito Co., Ltd.

開発の経緯

ドキシサイクリン(DOXY)は、1962年ファイザー社がオキシテトラサイクリン(OTC)からメタサイクリンを経て合成したテトラサイクリン(TC)系抗生物質で、OTCとの化学構造上の相違点はC-6位に結合する側鎖が、OTCではメチル基(-CH₃)と水酸基(-OH)であるのに対し、DOXYではメチル基(-CH₃)であることであり、開発に際しては、メタサイクリンのC-6位の側鎖のメチレン基(-CH₂)の還元によって得られたものである。

本剤は経口投与でよく吸収され、体内での持続性がよいことから、最初医療用の経口剤として応用されたが、マイコプラズマに対する抗菌力が優れていることから後に動物用医薬品とし

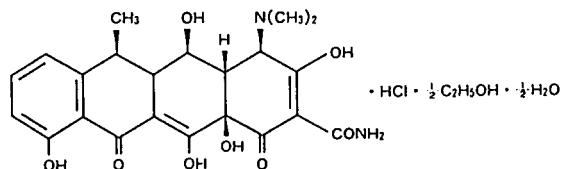
て開発が進められ、わが国においても1981年、鶏のマイコプラズマ病を対象疾病とした経口剤の製造が承認された。ドキシサイクリンを主成分とする動物用医薬品にはこのほかに水産用の製剤⁵⁾があるが、本稿では鶏の疾病に対する応用について述べる。

1. 物理化学的性状

DOXYは両性抗生物質であり、金属および酸と付加塩を形成する。塩酸塩は水によく溶けるので製剤には塩酸塩が用いられている。塩酸ドキシサイクリン(DOXY・HCl)は結晶するとき水およびエタノールを附加してハイクレートを形成する。その化学構造、物理恒数、化学性状は以下に示すとおりである^{6, 8)}。

1) 化学構造および物理恒数

- 日 抗 基 名 : 塩酸ドキシサイクリン
化 学 名 : α -6-deoxy-5-hydroxytetracycline hydrochloride hemiethanolate hemihydrate
分 子 式 : $C_{22}H_{24}N_2O_8 \cdot HCl \cdot \frac{1}{2}C_2H_5OH \cdot \frac{1}{2}H_2O$
分 子 量 : 512.94
化 学 構 造 :



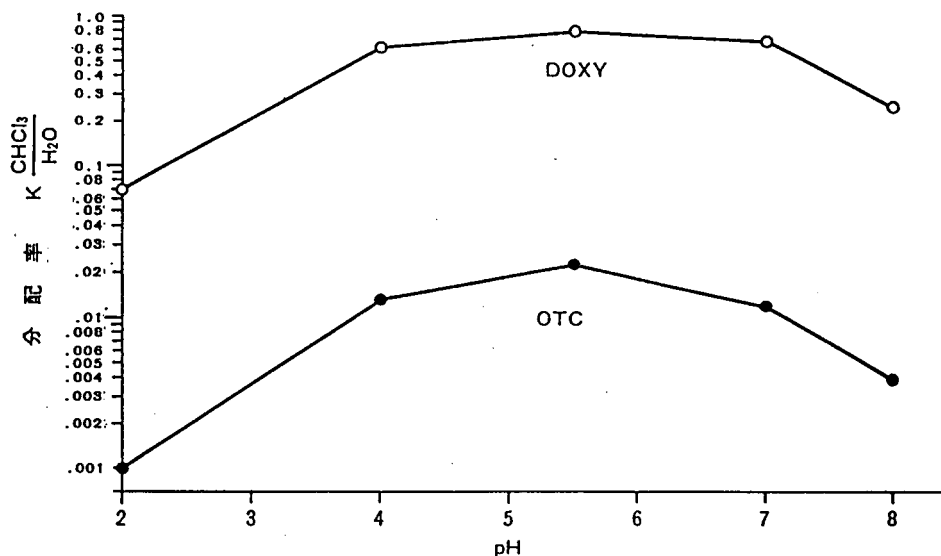


図1 OTCおよびDOXYのクロロホルム/水 2相溶液に対する分配率 (25°C)⁷⁾

(Schack von Wittenau *et al.*, 1963)

2) 性状

本品は黄色～暗黄色の結晶または結晶性粉末で、臭いはなく、味は苦い。水またはメタノールに溶けやすく、アセトンに溶けにくく、エーテルまたはクロロホルムにほとんど溶けない。

3) 安定性

原体、製剤とも自然条件下で安定で、密閉容器中で遮光して室温に保存したものは、2年間力価の低下、性状の変化を認めなかった(下平正文, 1978, 社内資料)。また、水溶液中でも安定であり、水道水を用いて200 ppm (濃度の単位は力価, 以下同じ)の濃度に溶かした溶液も室温48時間の保存で力価の低下を認めず、pH3.0の緩衝液中では5°Cの保存で60日間力価の低下を認めず、37°Cの保存においても半減期は約50日であった(室井克幸ほか, 1978, 社内資料)。このように水溶液中、特に酸性溶液中で安定であることは、飲水投与や酸性の胃内通過を必要とする動物用の経口投与剤に使用するのに好適な性状を備えた抗生物質であるといえる。

4) 脂溶性

DOXYの物理化学的性状はOTCのそれと

類似しているが、クロロホルム/水の2相溶液に対する分配比はDOXYがOTCに比べ数十倍高い価を示す⁷⁾。この分配比は薬剤の脂溶性を表わすときの指標としてしばしば用いられるものであるが、DOXYは他のTC系に比べ脂溶性が高いことから細胞膜透過性が良く、これが抗菌力の鋭さに関連しているものと考えられている。

表1はその例証の1つで、DOXYの細菌細胞膜透過性をTCを対照として調べたときの成績である。TC感性的な*E. coli* Bを各種濃度のTCまたはDOXYに2時間感作させ、細菌細胞内に取り込まれた薬剤濃度を測定したものであるが、いずれの薬剤濃度においても、DOXYのほうがTCより多く細胞内に取り込まれている(ファイザー研究所資料, 1971)。

2. 作用機序

DOXYの抗菌作用機序はOTCと同様、細菌の蛋白合成阻害である。表2はDOXYの作用機序を*E. coli* Wの原形質による無細胞系で、OTCを対照として調べたときの成績であ

表1 DOXYの細菌細胞膜透過性

使用菌株: *E. coli* B (TC感性)
 培 養: 栄養源 + Mg, 2時間
 検 出: 蛍光光度法

薬剤濃度 (μ M)	細胞内濃度 (m μ M/mg)	
	TC	DOXY
4	0.77	1.76
20	3.98	5.65
100	31.0	191.0
500	295.0	660.0

1 μ M \equiv 0.45 μ g / ml (ファイザー研究所)

表2 DOXYの作用機序

——細菌蛋白質の合成阻害——
 試験条件: *E. coli* w 原形質抽出液
 m-RNA: ポリウリジル酸
 薬剤濃度: 20mg/mgリボソーム
 基 質: フェニルアラニン

抗生物質	阻害率(%)	MIC (μ g/ml)
DOXY	66	1.56
O T C	42	6.25

(ファイザー研究所)

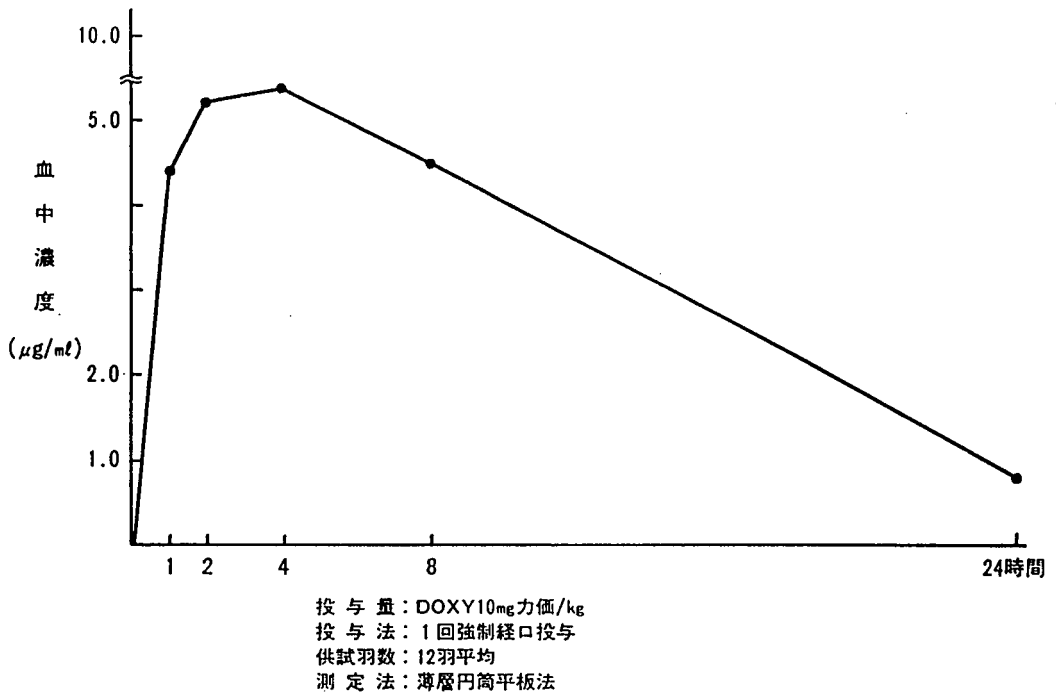


図2 DOXYの鶏血中濃度 (原田良昭ほか, 1981, 社内資料)

る。m-RNAとしてポリウリジル酸を用い、フェニルアラニンを基質としたときに形成されるフェニルアラニンのポリマーに対する阻害率をDOXYとOTCについて調べたものであるが、DOXYはOTCと同様ポリフェニルアラニンの形成を強く阻害し、その阻害率はOTCより大であった(ファイザー研究所資料, 1971)。このことはDOXYの作用機序がOT

Cと同様、蛋白質の合成阻害であることを示すとともに、その作用がOTCより強いことを示唆している。

DOXYの抗菌作用は一般にOTC, TCに比べ *in vitro* のMIC値でも $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ の鋭い値を示すが、その原因は細胞膜透過性の良さと蛋白合成過程に対する阻害作用がOTCより強いことによるのではないかと考えられる。

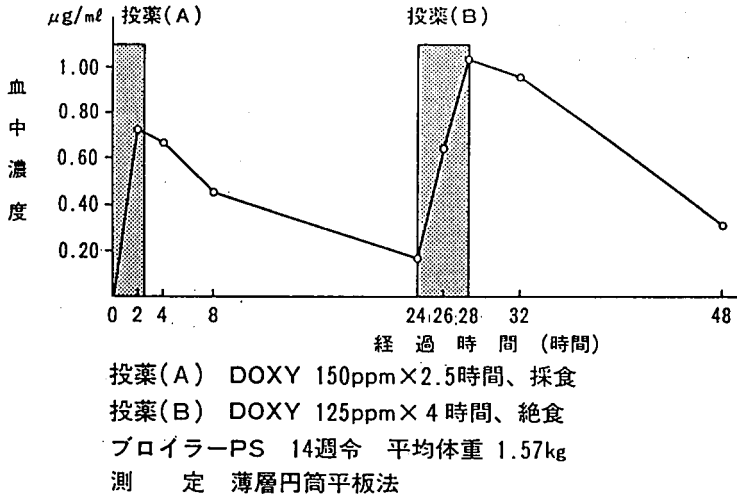


図3 DOXY 10%製剤の野外飼育鶏における血中濃度(原田良昭ほか, 1981, 社内資料)

3. 毒性

DOXYの毒性は少なく、マウスおよびラットを用いた急性毒性LD₅₀は経口および皮下投与ではおおむね1200~2500 mg力価/kg, B.W., 腹腔内および静脈内投与ではおおむね170~200 mg力価/kg, B.W.で、種差、性差はみられていない(野口晏弘ほか, 1968, 社内資料)。

長期毒性試験では、ラットを用いた6カ月の経口投与で、1日体重kg当たり400 mg力価以下の投与では毒性変化を認めなかった(富沢摂夫ほか, 1968, 社内資料)。またウサギおよびラットを用いての催奇形性試験においても催奇性は認められていない(大脇康雄ほか, 1968, 社内資料)。

4. 吸収, 分布, 排泄

1) 血中濃度

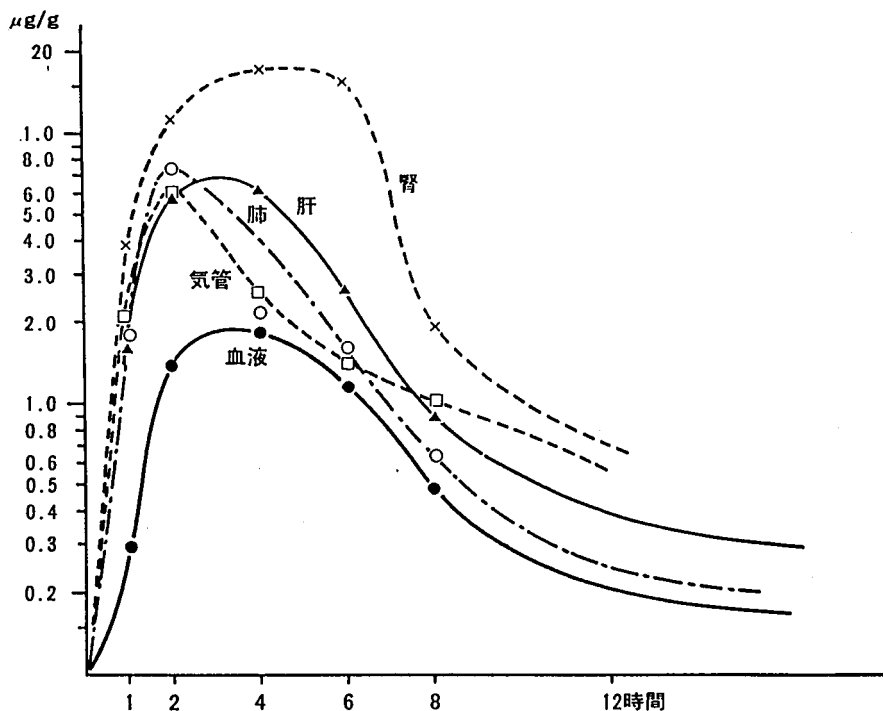
図2はDOXYを鶏に体重kg当たり10 mg力価1回投与したときの血中濃度の推移を示したものである。血中濃度は投与2~4時間後に最高濃度に達し、その後ややゆっくり減衰し、24時間後にも約1.0力価/mlの濃度を示した(原田

良昭ほか, 1981, 社内資料)。

図3はDOXYの10%製剤を野外における通常条件下で飲水投与したときの血中濃度を例示したものである。DOXYの体内動態がやや持続型であることから、150 ppmの溶液を2時間半自由摂取させた場合でも24時間後に検出可能な血中濃度が維持されており、さらに給餌を停止して125 ppmの溶液を4時間自由摂取させると、より高い水準で血中濃度が維持されることが示された(原田良昭ほか, 1982, 社内資料)。

2) 体内分布濃度

図4は鶏にDOXYを体重kg当たり10 mg力価1回経口投与したときの血中および主要臓器への分布濃度を示したものである。DOXYは肺、気管をはじめ主要臓器に血中より高い濃度で分布する(丸山昭治ほか, 1978, 社内資料)。これはDOXYが経口投与による吸収性に優れ、細胞膜透過性がよいことによるものと考えられる。この性質によってDOXYは鶏の気囊のように血管の少ない部位にもよく分布するものと思われ、そのような部位に病巣を作りやすいマイコプラズマ等に対しても好適な性質を備えた抗生物質であるといえよう。



投与量：DOXY 10mg力価/kg
 投与方法：1回強制経口投与
 供試羽数：2羽平均
 測定法：薄層円筒平板法

図4 DOXY鶏体内分布 (丸山昭治ほか, 1977, 社内資料)

表3 抗菌スペクトラム⁴⁾

(中沢ら, 1969)

菌種	µg/ml		菌種	µg/ml	
	TC	DOXY		TC	DOXY
<i>Staphylococcus aureus</i> 209-P	3.12	1.56	<i>Aerobacter aerogenes</i>	6.25	12.5
<i>S. aureus</i> E46 東大岩田教授分与株	6.25	1.56	<i>Escherichia coli</i> 医科研	6.25	1.56
<i>S. albus</i>	6.25	1.56	<i>E. coli</i> NIH	6.25	3.12
<i>Streptococcus hemolyticus</i> S23	1.25	1.25	<i>Salmonella typhi</i> T-287	6.25	1.56
<i>S. viridans</i>	0.09	0.045	<i>S. enteritidis</i>	12.5	12.5
<i>S. faecalis</i>	0.19	0.09	<i>Shigella dysenteriae</i>	6.25	6.25
<i>Sarcina lutea</i>	6.25	3.12	<i>S. sonnei</i>	12.5	6.25
<i>Diplococcus pneumoniae</i> III	12.5	3.12	<i>S. flexneri</i> 2c 2a	12.5	6.25
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	3.12	3.12	<i>S. boydii</i>	12.5	6.25
<i>Bacillus anthracis</i>	1.56	0.78	<i>Clostridium tetani</i>	0.19	0.09
<i>B. subtilis</i> PCI-219	1.56	0.78	<i>C. welchii</i>	0.09	0.045
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	0.09	0.09	<i>C. botulinum</i>	1.56	0.39
<i>N. meningitidis</i>	0.19	0.19			
<i>Proteus vulgaris</i>	25.	6.25			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.12	3.12			

研究室保存の標準菌種に対するDoxycycline (DOXY) の抗菌力を Tetracycline (TC) を対照として日本化学療法学会感受性測定法に準じて実施。

4. 抗菌力

1) 抗菌スペクトラム (表3)

DOXYの抗菌域は他のTC系と同様広範囲である。各種標準株を用いて調べたDOXYの試験管内抗菌力はTCに比べやや鋭く、MIC価で $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ の値を示した⁴⁾。

2) 生体内抗菌力

表4はマウスを用いた*S. aureus* 実験感染治療試験の結果である。DOXYのED₅₀値は皮下投与と経口投与であまり大きな差はなく、対照として用いたTCと比較すると、皮下投与よりも経口投与によるED₅₀の違いが大きい²⁾。

表4 *S. aureus* 感染マウスに対する治療効果

(川上ら, 1969)

動物: ddN系マウス (15~20g)
 菌株: *S. aureus* 2089
 感染: 10MLDを静注
 投薬: 40分, 6, 24時間に全投薬量の1/3
 ED₅₀ ($\mu\text{g}/\text{匹}$)

投与経路	TC	DOXY	TC/DOXY
皮下	151 (± 39.4)	61.5 (± 11.8)	2.46
経口	740 (± 39.0)	94.3 (± 19.5)	7.85

(三橋ら)

表5 種鶏由来 *M. gallisepticum* (35株) の薬剤感受性

(原田ら, 1984)

薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)														
	≤ 0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
TC				7	23	5(1)									
OTC						6	18	10(1)	1						
DOXY		7	21(1)	7											
EM			1	4(1)	13	3	2	3			4	1	1		3
OL					2	16(1)	4	3	1				1		8
SPM					3	15(1)	8			2	4	3			
TS		1	16(1)	8	1	6	3								

(1)はPG31株

日本化学療法学会感受性測定法に準拠

表6 種鶏由来 *M. synoviae* (15株) の薬剤感受性

(原田ら, 1984)

薬剤	MIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)														
	≤ 0.013	0.025	0.05	0.1	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	>100
TC			1	(1)	10	4									
OTC				1	1		9(1)	4							
DOXY		1	3(1)	5	6										
EM											1			4(1)	10
OM											1			1	13(1)
SP									10	5(1)					
TS		1	3(1)	11											
CP									1	10(1)	4				
SPE								2	13(1)						
DSM											5	6	4(1)		
KM								2	3	9(1)	1				
NM											2		3		10(1)
CL															15(1)
PZ		1	2	1	11(1)										

(1)はWVU1853株

日本化学療法学会感受性測定法に準拠

表7 *Haemophilus paragallinarum* HA陽性株の感受性分布⁹⁾

(内田ら, 1978)

抗生物質	MIC (μg/ml)								
	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100
ドキシサイクリン	2	22							
オキシテトラサイクリン	2	4	9	6			1	2	
エリスロマイシン	5		13	6					
タイロシン				2	7	14			1
スピラマイシン					1	7	4	12	

※表中の数字は株数を示す。○はH.pg221株の成績 - はピークのMIC

Hpg HA陽性株の薬剤感受性は4農場24菌株で実施
日本化学療法学会感受性測定法に準拠

表8 *Haemophilus paragallinarum* HA陰性株の感受性分布⁹⁾

(内田ら, 1978)

抗生物質	MIC (μg/ml)										
	0.2	0.39	0.78	1.56	3.13	6.25	12.5	25	50	100	100 <
ドキシサイクリン	7	16	7	13	4						
オキシテトラサイクリン		15	6	14	7	3	2				
エリスロマイシン	4	16	11	11		2		1		2	
タイロシン		1	4	14	8	19	1				
スピラマイシン		2	1	3	8	9	10	7	3		4

※表中の数字は株数を示す。○はH.pg221株の成績 - はピークのMIC

Hpg HA陰性株の薬剤感受性は15農場47菌株で実施

日本化学療法学会感受性測定法に準拠

これはDOXYが経口投与によってもよく吸収されて、皮下投与と大差ない治療効果が期待できることを示唆している。

3) 野外分離株に対する効果

(1) *Mycoplasma gallisepticum*

表5は1979年~1983年にかけて日本各地のCRD罹患鶏から採集した*M. gallisepticum* 35株の各種抗生物質に対する感受性の分布を示したものである。DOXYに対しては他のTC系に対するより鋭い感受性を示し、そのレベルはおおむねタイロシン(TS)の感性域と同程度であり、その分布は1峰性であった¹⁾。

(2) *Mycoplasma synoviae*

表6は1979年~1983年に日本全国の病鶏から分離した*M. synoviae* 15株の感受性分布を示したものである。DOXYに対しては他のTC系に対するより鋭く、その分布範囲はほぼTSのそれと同程度であった¹⁾。

(3) *Haemophilus paragallinarum*

表7および表8は1976~78年に病鶏から分離した*H. paragallinarum* A型株およびC型株の感受性分布である。DOXYに対してはOTC, マクロライド抗生物質に対するより鋭い感受性を示した⁹⁾。

(4) *Staphylococcus aureus* および *Escherichia coli*

S. aureus および *E. coli* のDOXYに対する*in vitro*の感受性域は幅広く、採取される菌株によって大きな差があるが、感受性域にある菌株に対するDOXYのMIC値は*S. aureus*ではおおむね1.56 μg/ml以下、*E. coli*では25 μg/ml以下である。

図5は1976年に病鶏から採取した*S. aureus* 54株のDOXYおよびOTCに対する感受性を比較したものであるが、*S. aureus*を例にとれば、OTC感受性株(MIC値1.56~3.12 μg/ml)に対してDOXYはほぼ1/4の濃度(0.39~0.78 μg/ml)で阻止したが、一方、OTC耐

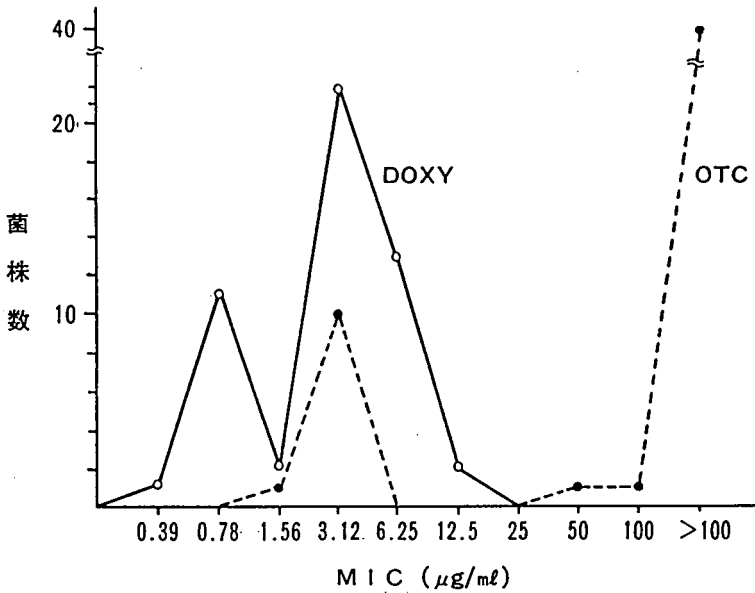


図5 鶏由来 *S. aureus* 54株の感受性分布 (原田良昭ら, 1978)

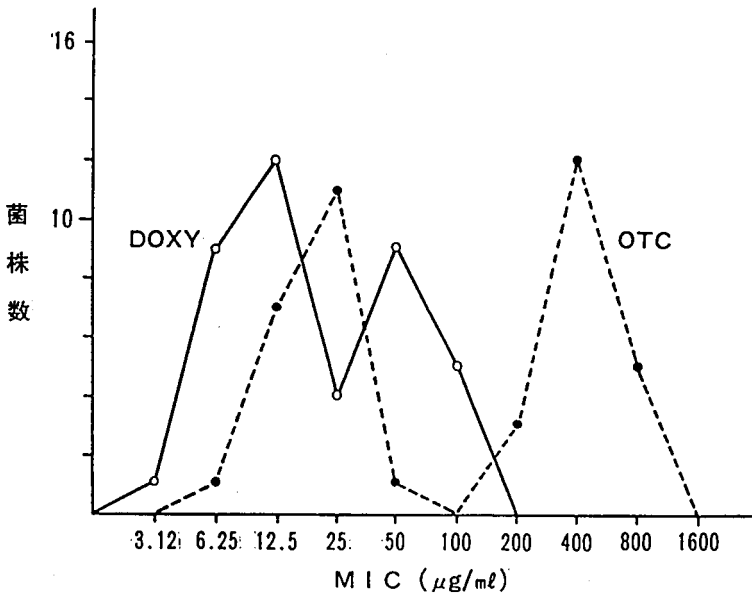


図6 鶏由来 *E. coli* 40株の感受性分布 (内田幸治ら, 1978)

性株 (MIC値 >100 μg/ml) に対してはDOXYはほぼ1/16以下の濃度 (1.56~12.5 μg/ml) で阻止したことは注目すべき点である。

図6の大腸菌の場合にも上述と同様の現象が認められており、DOXYの抗菌力がOTC感受性株に対する場合よりもOTC耐性株に対す

る場合のほうが相対的に鋭くなることを示している。この現象はDOXYの細胞膜透過性に関係があるものと考えられる。すなわち、TC系に対する主な耐性機構は細胞膜の透過性の低下とされているが、細胞膜透過性がよい感受性株ではOTC、DOXYとも菌体内によく取り込

表9 MG, *E. coli* 人工感染鶏に対するDOXYの予防効果 (試験結果要約)

(大久保ら, 1981)

項目及び成績	試 験 区 分		
	感染・無処置	DOXY 50 ppm・3日	TS 500 ppm・3日
供 試 羽 数 (羽)	15	15	15
観 察 期 間 (日)	30	30	30
成 績 [*]			
臨 床 症 状	無	無	無
病 変 所 見	5 / 5 ^a	2 / 5 ^b	0 / 5 ^b
M G 回 収 (気管)	5 / 5 ^a	1 / 5 ^b	2 / 5
<i>E. coli</i> 回 収 (胆嚢)	1 / 5	2 / 5	2 / 5
血 清 抗 体	5 / 5	5 / 5	5 / 5

*菌接種後10日目の成績, 数字は羽数を表わす。

a, b間に有意差あり

供試鶏: 50日齢ヒナ (♀)

まれるので, 両薬剤のMIC値の差は大きくない。これに対してOTCの透過性が低下した耐性株ではOTCの菌体内取り込みは阻害されるが, DOXYは透過性がよいため, OTCほどの阻害を受けず, 多くの量が菌体内に取り込まれるので, DOXYとOTCの間ではMIC値に大きな差が生ずるものと考えられる。

上記の成績はまたDOXYとOTCの菌体内取り込みには単に細胞膜の透過性の良否のみでなく異なった取り込みの機構もあることをうかがわせている。

5. 生体内効果

表9は *M. gallisepticum* (MG) および *E. coli* 実験感染鶏に対して, DOXY 50 ppm 溶液を3日間自由摂取で飲水投与したときの予防効果を, TS 500 ppm 溶液の3日投与を対照として調べたときの成績である。本試験は感染無投薬群も斃死がみられなかった軽度の感染であるが, DOXY 50 ppm 3日の投与は, TS 500 ppm 3日投与とほぼ同等の効果を示した (大久保信宏ほか, 1981, 社内資料)。

表10は感染無投薬群の鶏群では95%が斃死する重度のMG, *E. coli* 混合実験感染に対するDOXY 200~400 ppm, 3~5日投与による予防効果を, TS 500 ppm 5日投与を対照として調べた試験の成績である (大久保信宏ほか, 1981, 社内資料)。DOXY 400 ppm 3日投与は斃死を免れ, 増体を改善し, 病変を著し

く軽減した。DOXY投与群ではいずれの投与段階でも *E. coli* の分離率の著しい低下が観察された。本試験に使用した *E. coli* のDOXYに対するMICが200 µg/mlであったにもかかわらず, 生体内では病巣で当該菌の消失が観察され, 病変の改善がみられたことは *E. coli* のDOXYに対する感受性が *in vitro* と *in vivo* で大きく異なることを示すものとして注目される。

表11はTSによるMIC値が10 µg/mlである *M. gallisepticum* S 4 A株 (農水省家畜衛生試験場より分与を受けたもの) を用いた実験感染に対してTS 500 ppm, OTC 500 ppm, DOXY 50 ppmの飲水投与による予防効果を調べたときの成績である。DOXYおよびOTCの投与は感染を予防し, 増体を改善したが, TSの投与は効果が認められなかった (大久保信宏ほか, 1981, 社内資料)。

一般的に *in vitro* の抗菌力は必ずしも *in vivo* での治療効果を反映するとはいえないが, マクロライド耐性のMG菌株による感染に対しては, 耐性が交差しないTC系では効果が認められたが, TSは生体内においても効果はなく, 表10で示した大腸菌に対するDOXYの例とは異なる結果を生じた。この相違は菌種の違いとそれぞれの抗生物質に対する耐性機構の違いなどによって生じたものと思われる。

表12は野外での自然感染の鶏群を対象に, DOXYを50 ppmの割合で溶解した飲水を3

表10 MG, *E. coli* 実験的混合感染に対するDOXYの予防効果 (試験結果要約) (村田ら, 1978)

項目及び成績	試 験 区 分				
	DOXY			T S	
	200ppm/ 4時間/日×3日	200ppm/ 4時間/日×5日	400ppm/ 4時間/日×3日	500ppm/ 終日×5日	感染無処置
供試羽数(羽)	20	20	20	20	20
観察期間(日)	28	28	28	28	28
死亡率(%)	2.5 ^{a,c,e}	4.0 ^{a,c}	0 ^{a,c,e}	6.0 ^{a,f}	9.5 ^b
増体重(g/28日)	631.1	598.6	687.2 ^a	548.4 ^b	328.7
(指標)	(192)	(182.1)	(209.1)	(166.8)	(100)
肉眼病変出現率					
左気嚢炎(%)	10/20(50) ^{a,c}	14/20(70)	4/20(20) ^{a,c,e}	16/20(50) ^d	13/20(65) ^b
心外膜炎(%)	5/20(25) ^c	5/20(25) ^c	6/20(30) ^{a,c}	10/20(50)	10/20(50) ^b
<i>E. coli</i> 分離率					
左気嚢(%)	4/20(20) ^{a,c}	6/20(30) ^{a,c}	1/20(5) ^{a,c,e}	12/20(60)	16/20(80) ^b
心嚢(%)	4/20(20) ^a	5/20(25) ^a	0/20(0) ^{a,c}	12/20(60) ^d	16/20(80) ^b

a - b 間, c - d 間, e - f 間に有意差あり

法: 200ppm / 4時間 / 日は50ppm / 終日 [16時間] 投与量に相当する。

400ppm / 4時間 / 日は100ppm / 終日 [16時間] 投与量に相当する。

供試鶏: プロイラー-初生

	感染量	感受性 ($\mu\text{g} / \text{ml}$)	
		DOXY	T S
<i>M. gallisepticum</i>	2×10^4 CCU	0.03	<0.1
<i>E. coli</i> TK18-A	6.4×10^5 CFU	200	>1000

表11 MG-TS 耐性株実験感染に対するDOXYの予防効果 (大久保ら, 1981)

実験群	処 置	供試 羽数	観察期 間(日)	増体量 (g/18日)	平均病変スコア		MG回収率%		
					左気嚢	右気嚢	左気嚢	右気嚢	気嚢
1	無 処 置	10	18	431 bc	0	0	0	0	0
2	感染無投薬	10	18	362 ad	2.6	2.2	100	80	80
3	OTC 500ppm	10	18	428 bce	0	0	10	0	30
4	DOXY 50ppm	10	18	442 bce	0	0	0	0	0
5	T S 500ppm	10	18	391 adf	3.2	3.0	100	100	100

M. gallisepticum S4A 感受性——OTC: 0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$, DOXY: 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$, TS: 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$

感 染 量: 10^7 c.c.u./ヒナ 接 種: 投薬開始日 左気嚢

供 試 鶏: SPF 7日齢プロイラーヒナ

投 薬: 7日間連続飲水投与 (自由摂取)

病変スコア: 0 = 正常, 1 = 混濁, 2 = 肥厚混濁, 3 = 一部チーズ様変性, 4 = 全面チーズ様変性

abcdef: 異符号間には有意差 (P < 0.05) があることを示す。

日間投与した場合と、5日間投与した場合の効果を比較したものであるが、投与日数に依存した症状および増体の改善、*Mycoplasma* の分離率の低下が認められ、自然感染においてはDOXY 50 ppm の飲水投与が有効であることを示した (合田光昭ほか, 1981, 社内資料)。な

お、本試験終了時に臨床症状を呈するものを集めて5群に分け、4群にはDOXY 50 ppm, 100ppm, 200 ppm およびTS 500 ppm 溶液を7日間飲水投与させた試験では、いずれの投与群も臨床症状、増体を改善し、*Mycoplasma* の分離率を低下させたが、その効果はDOXY

表12 鶏のマイコプラズマ感染症に対するDOXYの治療試験I (試験結果要約)

(合田ら, 1981)

項目および成績	試 験 区 分		
	DOXY 50ppm 終日 5 日	DOXY 50ppm 終日 3 日	無投薬対照
供 試 羽 数 (羽)	250	250	1,250
検 査 羽 数	40	40	200
観 察 日 数	7 日	7 日	7 日
臨 床 所 見			
鼻汁漏出 増減	0% ^a	+ 5.0% ^a	+47% ^b
顔面腫脹 増減	- 5.0%	- 2.5%	+ 6.0%
<i>Mycoplasma</i> sp. 分離例 増減	0%	-12.5%	+32.2%
増 体 重 (g/羽)	66.2	60.5	22.5
(指 標)	(294.2)	(268.9)	(100)

a - b 間に有意差あり + : 増加, - : 減少

供試鶏は77日齢採卵鶏

Mycoplasma の分離はFrey培地およびFrey培地よりβ-NADを除去した培地で実施表13 MG, MS, *E. coli* 複合感染症に対するDOXYの治療試験 (試験結果要約)

項 目 及 び 成 績	試 験 区 分		
	DOXY 200ppm /4時間/日×5日	TS 500ppm /終日×5日	無投薬対照
供 試 羽 数 (羽)	144	144	144
試 験 期 間 (日)	5	5	5
臨 床 所 見			
	投薬前 (%)	100	100
1. 鼻汁漏出	投薬後 (%)	23.3	93.3
	減少率 (%)	76.7 ^a	6.7 ^b
菌分離成績			0
	投薬前 (%)	60	80
1. <i>M. gallisepticum</i>	投薬後 (%)	20	80
	減少率 (%)	40	0
	投薬前 (%)	60	60
2. <i>M. synoviae</i>	投薬後 (%)	20	60
	減少率 (%)	40	0
	投薬前 (%)	60	60
3. <i>E. coli</i>	投薬後 (%)	0	60
	減少率 (%)	60	0
	投薬前 (%)	80	20
4. <i>S. aureus</i>	投薬後 (%)	0	40
	減少率 (%)	80	▲

▲増加 供試鶏: 105日齢採卵鶏

注: DOXY200ppm/4時間/日は50ppm/終日〔16時間〕投与量に相当する。

a, b 間有意差 (P < 0.05) あり

鼻汁漏出は各40羽について検査

病原菌の回収は各5羽について検査 (気管, 気嚢, 実質臓器)

(坂井ら, 1981, 社内資料)

表14 DOXYの鶏臓器における残留性

(合田ら, 1978, 社内資料)

DOXY濃度 (mg/kg/日)	臓器	休薬日数(日)(ppm)					
		0	5	7	8	9	10
DOXY 200ppm (10.8)	血液	0.11 ~ 0.32	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
	皮膚	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
	胸筋	< 0.05 ~ 0.10	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
	心臓	< 0.05 ~ 0.16	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
	肝臓	0.05 ~ 0.16	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05
	腎臓	0.10 ~ 0.42	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

120日齢の白色レグホン雌を使用

薬液は毎日調製し10日間自由摂取により飲水投与

1測定点当り3羽を使用

DOXYの検出は薄層円筒平板法による。検出限度0.05ppm, 回収率73-97%

100 ppm および200 ppm の投与が優れていた
(合田光昭ほか, 1981, 社内資料)。

表13はMG, MS, *E. coli* 複合自然感染に対してDOXY 200 ppmを1日4時間ずつ5日間飲水投与したときの効果をTS 500 ppm 5日間連続飲水投与の効果を対象にして調べた結果である。

投薬群は無投薬に比べ、いずれも臨床症状を有意に改善し、表に示した各種の病原菌の分離率を低下させたが、*M. gallisepticum* 以外の病原菌の除去効果は、広範囲抗生物質であるDOXYのほうがTSより良好であった(坂井利夫ほか, 1981, 社内資料)。

6. 安全性

DOXYの鶏に対する安全性試験では、500 ppm 10日間の連続投与で何ら異常を認めなかった(和田豊ほか, 1981, 社内資料)。また、組織残留性試験では最高用量であるDOXY 200 ppm 10日の連続飲水投与では、休薬5日以降、いずれの臓器、組織もDOXYは検出されなかった(合田光昭ほか, 1981, 社内資料)。なお、卵への移行が認められるので、食用卵を産卵中の鶏には投与しないよう定められている。

(参考) 鶏用のドキシサイクリン製剤には10%の経口服散剤がある。その承認事項は次のようである。

承認事項

製品名: ビブラベット

組成: 1g中 塩酸ドキシサイクリン
100mg力価

用法・用量: 鶏(除産卵鶏)

6~24mg力価/kg BW

50~200mg力価/ℓ 飲水

効能・効果: 有効菌種 マイコプラズマ、大腸菌、
ブドウ球菌

適応症 鶏: マイコプラズマ病

使用上の注意: 休薬 鶏: 7日間

その他 産卵鶏には使用しない。
飲水添加時に調製。

文献

- 1) 原田良昭, 内田幸治, 平元清和: 各地の種鶏群における *Mycoplasma gallisepticum* および *M. synoviae* の汚染実態と分離株の薬剤感受性. 日獣会誌, 37: 93-98 (1984)
- 2) 川上正也, 三橋進: マウスにおける急性細菌感染症のDoxycyclineによる治療実験. *Chemotherapy*, 17: 106-108 (1969)
- 3) 厚生省: 日本抗生物質医薬品基準
- 4) 中沢昭三, 小野尚子, 小林楨子, 小松初子: 新しいテトラサイクリン誘導体Doxycyclineに関する細菌学的研究. *Chemotherapy*, 17: 123-128 (1969)
- 5) 中村吉成: ドキシサイクリンのすべて. 魚

- 病研究, 17: 67-76 (1982)
- 6) Schack von Wittenau M., Beereboom J. J., Blackwood R. K. and Stephens C. R.: 6-Deoxytetracycline III. Stereochemistry at C₆; J. A. C. S. 84: 2645-2646 (1962)
- 7) Schack von Wittenau M. and Yeary R.: The Excretion and Distribution in Body Fluides of Tetracyclines after Intravenous Administration to Dogs; J. Pharmacology, 140: 258-266 (1963)
- 8) Stephens C. R., Beerboom J. J., Renhard H., Gordon P. N., Muri K., Blackwood R. K. and Schack von Wittenau M.: 6-Deoxytetracyclines IV. Preparation, C₆ Stereo-chemistry and Reactions; J. A. C. S., 85: 2643-2652 (1963)
- 9) 内田幸治, 高山公一, 古谷徳次郎, 原田良昭; コリーザ発生鶏から分離された *Haemophilus paragallinarum* の *in vitro* における薬剤感受性・鶏病研究会報, 15: 109-115 (1979)

<追加発言>

1) 初生ヒナにおける *Mycoplasma gallisepticum* および *Escherichia coli* による実験的混合感染に対する Doxycycline 飲水投与の予防効果について

村田 昌芳 (広島大, 生物生産, 家畜衛生)

初生ヒナにおけるMGおよび *E. coli* による実験的気嚢内混合感染に対する, DOXY 飲水投与の予防効果について検討した。

ブロイラー初生ヒナ(雄)に薬剤を飲水投与し, MG (2×10^4 CCU)・*E. coli* O-2 (6.4×10^5 CFU)の混合菌液を投薬開始24時間後に気嚢内に人工感染して4週間観察した。実験群としては, 1群20羽あてのヒナで, それぞれ無処置対照, 無投薬感染対照, DOXYの投薬条件を異にする3群(200mg力価/ℓ・4時間/日・3日, 同5日, 400mg力価/ℓ・4時間/日・3日), 対照薬剤としてのTS(500mg力価/ℓ・5日)をそれぞれ投与した合計6群を設定した。その結果, 下記の成績が得られた。

1) 全群死亡ヒナ以外には顕著な臨床症状はみられなかった。

2) 餌付から4週齢までの各ヒナ群における平均増体量は, 無処置対照群において最も高く, 次にDOXY投与の第5, 3, 4群の順に高かった。

3) 各薬剤投与ヒナ群における死亡率は, DOXY投与の第3, 4, 5群におけるほうが, TS投与の第6群におけるよりも低かった。

4) ヒナの内眼病変出現率は, 無処置対照群およびDOXY投与の第5群において低かった。

5) 実験ヒナ群におけるMG分離率は, 無処置対照群およびTS投与の第6群において低かった。

6) 各ヒナ群における *E. coli* 分離率は, DOXY投与の第3, 4, 5群におけるほうが, TS投与の第6群におけるよりも低かった。

以上の成績から, 初生ヒナにおけるMGおよび *E. coli* による実験的気嚢内混合感染に対するDOXYの飲水投与予防効果は, 本実験での薬剤力価および投薬期間の範囲で有効であることが知られた。

(本発言の一部は, 1978年9月, 第86回日本獣医学会において講演した)

2) ブタおよびウシ由来マイコプラズマのオキシテトラサイクリンおよびドキシサイクリンに対する感受性の比較

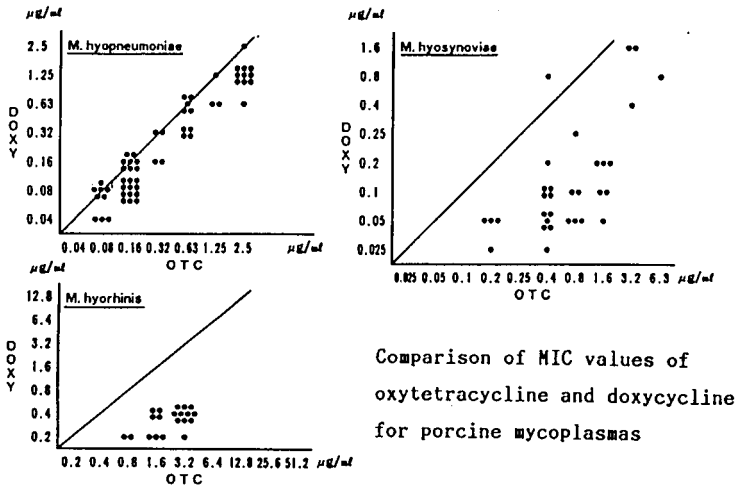
山本 孝史 (東京大学医学部附属動物実験施設)

ブタおよびウシ由来マイコプラズマのオキシテトラサイクリン (OTC) およびドキシサイクリン (DOXY) に対する感受性を、マイクロプレートを用いたBroth dilution methodにより実施し以下の成績を得た。

まずブタ由来マイコプラズマ中、*M. hyopneumoniae* では、供試した 56 株中 23 株が両薬剤に対して同一の最小有効阻止濃度 (MIC) を示したが、残りの 33 株は、DOXY に対し OTC よりも 2~4 倍高い感受性を示した。*M. hyorhinis* では供試した 20 株すべてが DOXY に対し 4~16 倍高い感受性を示した。さらに、*M. hyosynoviae* では、供試した 32 株中 31 株が同様に DOXY に対し 2~32 倍高い感受性を示した。

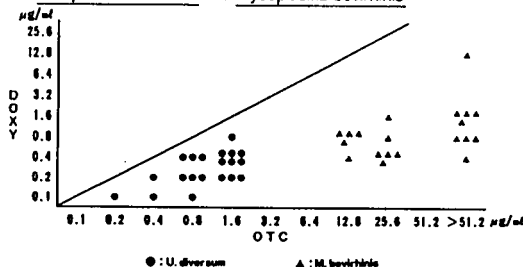
またウシ由来マイコプラズマのうち、*M. bovirhinis* は、供試した 20 株すべてが OTC に対しては 12.8 $\mu\text{g/ml}$ 以上の MIC 値を示したが、DOXY ではこれら 20 株中 19 株が 0.4~1.6 $\mu\text{g/ml}$ の MIC 値を示し、OTC 耐性の *M. bovirhinis* 菌株もそのほとんどが DOXY に対しては感受性を示すことが明らかとなった。*Ureaplasma diversum* においても、供試した 20 株すべてが OTC よりも DOXY に対し 2~8 倍高い感受性を示した。

以上のように供試したブタおよびウシ由来マイコプラズマのほとんどすべての菌株において、DOXY は OTC よりも高い抗菌活性を示したが、その程度において菌種間に差異の認められたことは興味深い。



Comparison of MIC values of oxytetracycline and doxycycline for porcine mycoplasmas

Comparison of MIC values of oxytetracycline and doxycycline for *Ureaplasma diversum* and *Mycoplasma bovirhinis*



● : *U. diversum* ▲ : *M. bovirhinis*