

# コリスチンに依る細菌性赤痢治療

秋葉 亨・村井昭一・田村登輝子

札幌市円山病院（主任 院長 富沢 武雄）

（昭和 29 年 12 月 27 日受付）

## I. まえおき

*Aerobacillus* である *B. polymixa* var. *colistinus* F & K より抽出された抗生物質コリスチンは、グラム陰性菌に選択的に抗菌性を有するといわれ、種々の疾患に治効をもつことが知られている。コリスチンによる細菌性赤痢治療も既に試みられているが、その治療効果は他の抗生物質に較べ劣るものとされていた。<sup>1)2)</sup> 私共もコリスチン 25 万単位錠又は 50 万単位錠を用い 1 日量 100 万単位～200 万単位を 3 日間使用する方法で治療を試みたことがあるが、その効果は期待されたものではなかつた。

併し、最近精製法の進歩から純度の高いコリスチンが得られるようになり高単位の製品が作られたので、従来考慮すべき余地として残されていた使用量の増加を容易に試みる事が出来るようになった。それで私共は最近入手した 150 万単位錠及び 300 万単位糖衣錠を用いて、使用量を増加した場合の治療効果について検討を試みた。その結果 150 万単位錠を 40 錠又は 300 万単位錠を 20 錠、総量 6,000 万単位（コリスチン 2 万単位は 1 mg に相当するので 6,000 万単位は 3 g である）を 3 日間に使用した群（36 例）は特に糞便中の赤痢菌消失に対し無処置群と較べ著明の効果が認められた。以下私共のコリスチンに依る細菌性赤痢治療の成績について報告する。

## II. コリスチンの赤痢菌に対する感受性

分離株 46 株、標準株 28 株について、八洲化学株式会社より分与された結晶コリスチン 1 mg、2 万単位のものを使用し、腸内細菌研究会議提案に依る平板法<sup>3)</sup>で検査された。その成績は第 1 表に一括して示してあるが、分離株、標準株共に 1.56 mcg/cc～0.78 mcg/cc の濃度で発育が阻止されている。唯分離株の中 1 株だけ 3.13 mcg/cc の濃度で発育したものがあつた。此の成績（駒込病院<sup>4)</sup>及び群馬県衛生研究所<sup>5)</sup>の報告に一致しており、コリスチンの赤痢菌に対する感受性がクロラムフェニコール（6.25 mcg/cc～0.78 mcg/cc 1953 年円山病院）、クロルテトラサイクリン、オキシテトラサイクリン（共に 6.25 mcg/cc～0.78 mcg/cc）等細菌性赤痢に対する治効の明らかな抗生物質に劣らないことを示している。

## III. 治療実験方法

1. 使用薬剤：コリスチン 150 万単位錠及び試供品として新に作られた 300 万単位糖衣錠を用いた。なお、コリスチン 2 万単位は 1 mg に相当する。

第 1 表 コリスチンの赤痢菌に対する感受性最小発育阻止濃度

		6.25	3.13	1.56	0.78	計
		mcg/cc	mcg/cc	mcg/cc	mcg/cc	
≡ A 3					2	2
<i>Sh. flexneri</i>	1 a			2	2	4
"	1 b				1	1
"	2 a	1		4	4	9
"	2 b			1	6	7
"	3 a			6	5	11
"	var. X				1	1
"	var. Y				4	4
<i>Sh. sonnei</i>	I				4	4
	II			1		1
計		1		15	30	46
<i>Ew.</i>	10				1	
<i>Ew.</i>	40				1	
<i>Ew.</i>	14			1		
<i>Ew.</i>	33				1	

註 1. ≡ A 3 は血清学的にのみ *Sh. dysenterie* 3 に一致するが生物学的性状を異にする菌。

註 2. 検査株は 1954 年 3 月～5 月に札幌市円山病院に於て分離されたものである。

2. 治療実験患者：札幌市円山病院に 1953 年 9 月から 1954 年 9 月迄に入院した成人細菌性赤痢患者の一部で確実に赤痢菌を検出した 96 例である。これらの患者は任意に選ばれたが、薬剤使用開始時既に便性状は恢復し、排便回数も減少しているものが多かつた。

3. 治療方法：使用量によつて次の 3 群に区別される。

1) 150 万単位錠 12 錠、即ち 1,800 万単位 900 mg を 3 日間に使用する方法。40 例に試みられた。以下 900 mg 使用群という。

2) 150 万単位 40 錠又は 300 万単位錠 20 錠即ち 6,000 万単位 3 g を 3 日間に使用する方法。36 例に試みられた。以下 3 g 使用群という。

3) 300 万単位錠 15 錠、即ち 4,500 万単位 2.25 g を 3 日間に使用する方法。20 例に試みられた。以下 2.25 g 使用群という。

4. 薬剤の効果判定方法：私共は薬剤の細菌性赤痢に対する効果を判定する場合、個々の症例について効果を判定せず、便性状の恢復、排便回数の減少、糞便中赤痢菌消失に対する影響について別々に別表の如き分布図を

作製し無処置群（化学療法剤，抗生物質を投与しないもの）と比較している。<sup>6)</sup> 即ち横軸に便性状恢復迄の日数，排便回数減少迄の日数をとり縦軸に症例数をとつた。糞便中赤痢菌消失に対する影響については次に述べるa, b, c, d'の4つの区分により，横軸にa, b, c, dの順にとり縦軸に症例数をとつた。

- a. 薬剤使用の翌日以後の検便はすべて赤痢菌陰性であつたもの。
- b. 薬剤使用中は陽性であつたが，薬剤使用中最後の検便は陰性となつたもの。
- c. 薬剤使用中止1日目迄陽性であつたが以後の検便は陰性となつたもの。
- d. 薬剤使用中止2日目以後1回でも陽性のもの。

無処置群は薬剤の使用が大多数に於て入院2日目から開始され3日間にわたつてゐることを考慮し，入院2日目から薬剤が使用されたと仮定して分布図を作製した。

IV. 治療実験成績

1. 便性状恢復及び排便回数減少に対する影響について

便性状恢復については粘血便消失迄の日数について，排便回数減少については排便回数が1日3回以内となる迄の日数について分布図を作製した。ただし薬剤使用当日粘血便のないもの，又排便回数1日3回以下の症例は集計から除いた。かようは分布図では効果ある薬剤程早い日数に症例数が多くなるはずである。

第1図について便性状恢復に対する影響をみると900mg使用群は無処置群に較べて効果があるとは考えられない。この点を確かめる為に粘血便消失迄に3日以上の日数を要したものを無効例として $\chi^2$ 検定法でしらべると危険率は30% >  $\infty$  > 20%であつて有意の差を認めない。即ち900mg使用群は無処置群と変りなく無効であると考えられる。3g使用群は分布図から無処置群に較べ稍効果がある様に思われたのであるが，無相関検定法でしらべると危険率は8.5%で5%の有意水準より

稍大きい。しかし症例数が多くなれば危険率が小さくなる望がななわけではない。この点は更に症列を重ねると共に使用量も増加して検討を加えたい。排便回数減少に対する影響（第2図）も便性状恢復に対する影響に似た傾向を示している。2.25g使用群は症例数が少ないので，更に例数を重ねてから検討したい。

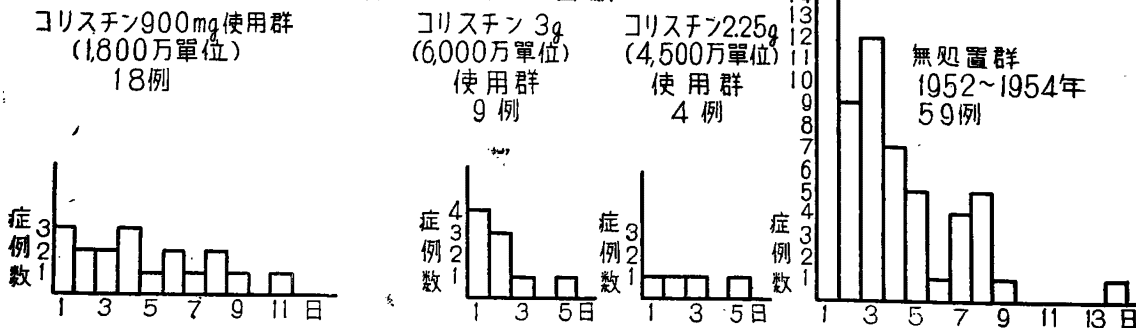
2. 糞便中赤痢菌消失に対する影響について

1) 検便方法：直接採便で行い，培地は必ずSS培地，遠藤培地を併用し，分離菌の同定は経過中の検出菌株すべてについて赤痢菌実態調査要綱に示された方法による生物学的検査及び血清学検査を経て行われた。

コリスチンを使用した患者の菌型は種々であるが，3g使用群36例の菌型は1a2株，1b1株，2a12株，2b6株，3a6株，4.2株，var. X 2株，var. Y 2株，Sonne I 3株であつた。

2) 検便回数：薬剤の糞便中赤痢菌消失に対する影響を検討する場合，検便方法及び検便回数が常に問題になる。私共は現在離日検便を行い，薬剤使用中止後離日5回の陰性で一応糞便中の赤痢菌が消失したものとしている。抗生物質の使用によつて臨床症状は速かに消失しながら糞便中の赤痢菌が容易に消失しない例のあることは既に知られて居り，抗生物質使用例の排菌状況について詳細な研究が報告されている。その一つである阿部等<sup>7)</sup>の報告によると，抗生物質を使用した患者の赤痢菌検出率は抗生物質の影響によつて3病日以降は急激に低下し12~13病日頃は4~12%の菌検出率を示すにすぎないが，これを過ぎると菌陽性率は幾分上昇し3病週末には15%内外になるという。この報告から考えると，抗生物質を使用した症例では12~13病日以後になれば菌陽性率が大体最小限度に低下するものと考えられる。そうすれば私共の薬剤使用中止後離日5回の検便は最終検便日が16~18病日となるので，陽性例はかなり検出されようである。勿論私共は5回の検便回数で満足している

ホ1図 便性状恢復に対する影響 (粘血便消失迄の日数)



### ホ2図 排便回数減少に対する影響

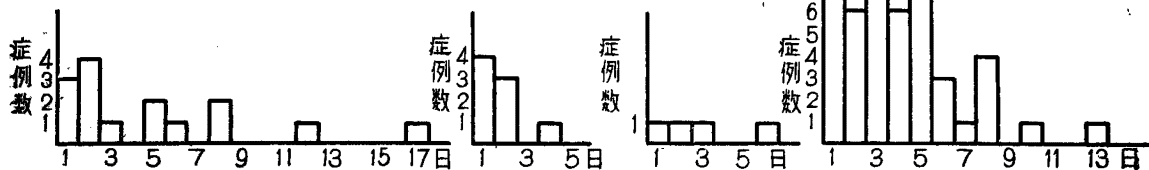
(排便回数1日3回以下となる迄の日数)

コリスチン900mg使用群  
(1,800万単位)  
15例

コリスチン3g  
(6,000万単位)  
使用群 8例

コリスチン2.25g  
(4,500万単位)  
使用群 4例

無処置群  
1952~1954年  
52例



のではない。

3) 治療効果: 第3図の分布図により効果を検討する。かかる分布図では効果ある薬剤程, a に症例数が多く b に症例数が少くなるはずである (a 及び b については薬剤の効果判定法の項参照)。

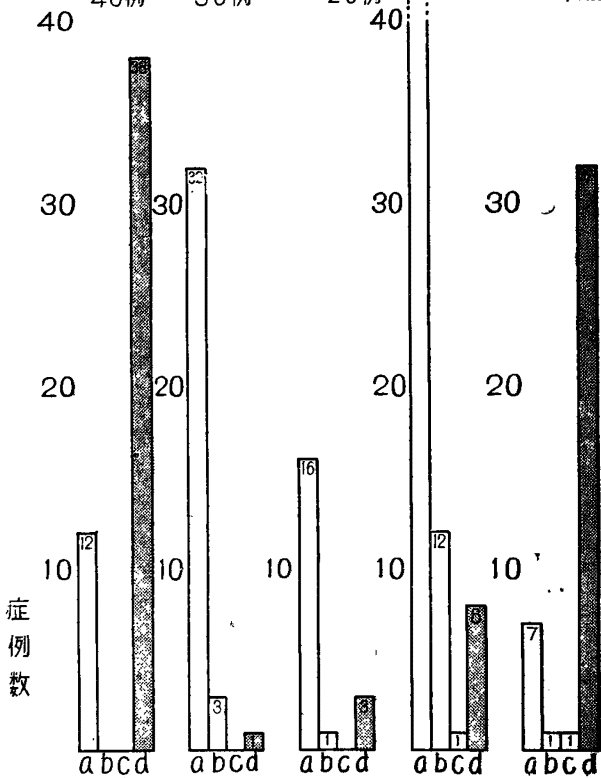
分布図によると 900 mg 使用群は無処置群と同じような分布状態を示しており, 糞便中赤痢菌消失に対しても, 便性状回復, 排便回数減少に対すると同様に効果を認めない。一方 3g 使用群は無処置群に較べ著明の効果が認められる。これは推計学的検討を加えるまでもなく分布図を一見して無処置群との著しい差を認めることができる。又コリスチン 3g 使用群をクロラムフェニコール 5g を3日間に使用した群に較べると, 無相関検定法で危険率 19% であり有意の差を認めない。即ち, コリスチン 3g 使用群は糞便中赤痢菌消失に対してクロラムフェニコール 5g 使用群と同様の効果が認められる。2.25g 使用群は経済的な理由から出来るだけ最小の有効使用量を知るべく試みられた方法であるが, 20 例中 3 例に薬剤使用中止後の再排便を認め無効例と考えられた。しかし推計学的には, 3g 使用群と較べ危険率 12% で有意の差がないといえる。この 2.25g 使用群については更に症例を重ねて検討する考えであるが, 私共の成績では 3g 使用群でさえ便性状回復, 排便回数減少に対する効果は特に著明であるとはいいたくないので目下のところ臨床症状の著明な症例には 2.25g 使用法より 3g 使用法が出来ればそれ以上の量を使用した方が良いのではないかと考えている。

### 3. 副作用

150 万単位錠を使用した患者の中で, 嘔気, 嘔吐のあるものがあり, 2 例では内用を中止しなければならなかった。この 2 例は治療実験の成績集計から除いた。しかし 300 万単位糖衣錠は内用も容易であり, 特に副作用を認めなかった。

### ホ3図 糞便中赤痢菌消失に対する影響

コリスチン 900 mg (1,800万単位) 使用群 40例  
コリスチン 3g (6,000万単位) 使用群 36例  
コリスチン 2.25g (4,500万単位) 使用群 20例  
クロラムフェニコール 5g 使用群 61例  
無処置群 1954年 41例



- a: 薬剤使用の翌日以後の検便は全て赤痢菌陰性であったもの。
- b: 薬剤使用中は陽性であったが, 薬剤使用中止後の検便は陰性のもの。
- c: 薬剤使用中止1日目まで陽性であったが, 以後の検便は陰性のもの。
- d: 薬剤使用中止2日目以後, 1回でも陽性のもの。

### V. 考 按

コリスチンによる細菌性赤痢治療についての報告はかなりあり, 使用量を増加すれば効果があるとの報告が多

い。中沢<sup>9)</sup>は4~8才の病後保菌者に1日150万単位使用して効果を認め、湯浅等は成人病後保菌者に総量250万単位~500万単位を用いて効果を認めている。又全国保健所長会議の報告<sup>11)</sup>では82名の赤痢菌保菌者に治療を行い11才以上の者に900万~1,200万単位を使用して効果があると報じ、沖波<sup>12)</sup>は赤痢菌保菌者197名に治療を行い成人1日量300万単位4日間使用して効果を認めている。又滝川<sup>13)</sup>は10万単位/kgの使用量が良いと報告している。全国保健所長会議の報告、沖波の報告には使用量総量1,000万単位以上を用いたものであるが、私共の900mg使用群、即ち1,800万単位を使用した群では便性状回復排便回数減少、糞便中赤痢菌消失のいづれに対しても無処置群に較べ効果を認めなかつた。これは上述の諸報告が保菌者に使用したものであり、保菌者と臨床症状を伴った患者では菌量の点からも、菌の発育環境の点からも、又腸内の病理学的変化の有無或はその程度の点からもかなり違ふのを考慮する必要がある。

私共が今回の治療実験で効果を認めた3g使用群は、6,000万単位に相当する量を使用する方法であつて従来報告で使用された量に較べ著しく増量されたものである。しかし私共はこの使用量が多すぎるとは考えていない。コリスチンの赤痢菌に対する感受性が他の抗生物質に較べ余り差がないという私共の感受性測定成績は駒込病院、<sup>4)</sup>群馬県衛生研究所<sup>5)</sup>の報告に一致するが、滝川<sup>13)</sup>はコリスチンの赤痢菌に対する感受性はクロラムフェニコール等と推計的に比較すると少しく劣ると報告しており、細菌性赤痢の治療の場合、コリスチンの使用量がクロラムフェニコール等他の抗生物質の使用量に較べて著しく少い量で効果をあげることが出来るとは考えられない。コリスチン6,000万単位、即ち、3gは現在クロラムフェニコール等を成人細菌性赤痢に使用する場合の最小使用量であろう。

私共は主として経済的な理由から、3g使用群に較べ減量した2.25g(4,500万単位)を使用する方法も試みたが、糞便中赤痢菌消失に対する影響は3g使用群に較べて推計的に有無の差を認めなかつた。しかし便性状回復、排便回数減少に対する影響については症例数が少なくて検討が出来ず細菌性赤痢の治療に広く使用されるべき方法であるかどうか決定出来なかつたのであるが、3g使用量群でも便性状回復、排便回数減少に対する影響は無処置群に較べ推計的に危険率8.5%であつて有意水準5%より大きく著明の効果があるとは考えられず、勿論症例を重ねることが必要であるが、使用量も3g、即ち6,000万単位以上使用すべきではなからうか。

しかしながら最近の細菌性赤痢患者の中に臨床症状も軽く、且何等特別の薬剤を使用しなくとも臨床症状は速

かに恢復するが、糞便中の赤痢菌が相当長期間にわたり検出される症例が多いことを考えると、コリスチン3g(6,000万単位)使用群は糞便中の赤痢菌消失に対し著明の効果をも認めるから、コリスチンが国産抗生物質であることから広く賞用されて良いものと考えられる。又製剤としては300万単位糖衣錠が内用も容易であり、副作用も認められず又高単位である等、優れた点が多いので本剤を賞用したい。尚又出来れば更に高単位の製品及び乳幼児用の製品が希望される。

## VI. むすび

成人細菌性赤痢患者96例にコリスチンに依る治療を試み便性状の恢復、排便回数の減少、糞便中赤痢菌消失についてその影響を観察した。

900mg(1,400万単位)を3日間に使用した群は無処置群に較べ効果を認めなかつた。

3g(6,000万単位)を3日間に使用した群は無処置群に較べ糞便中赤痢菌消失に対し著明の効果をも認めた。

2.25g(4,000万単位)を3日間に使用した群は3g使用群に較べ糞便中赤痢菌消失に対し推計的に有意の差を認めなかつた。 $\alpha=12\%$ 。

便性状回復、排便回数減少に対する影響は2.25g使用群では症例数が少いので検討をさけたが、3g使用群は無処置群と較べると推計的に危険率8.5%であつて有意水準5%より稍大きいので症例数を増加すること或は使用量の増加が必要であると考えられた。

最近臨床症状の著明でない細菌性赤痢患者が多く、その治療にコリスチン(3g, 6,000万単位用法)は賞用すべきものとする。

拙筆するに臨み、御懇篤な御指導と御校閲を賜つた院長 富沢武雄博士に、又薬剤の効果判定法に就て種々御助言を戴いた札幌医大微生物学教室 植竹久雄教授に深甚な謝意を表す。

尙本治療実験の為にコリスチンを分与され文献その他種々御配慮を戴いた八洲化学株式会社並に中村滝商店に厚く御礼申しあげる。

## 引用文献

- 1) 藤井：日本医事新報 1474, 2508, 1952.
- 2) 原：日本内科学会雑誌 40, 6, 1951.
- 3) 福見外：日本医事新報 1513, 1598, 1953.
- 4) 駒込病院：コリスチン「ヤシマ」文献集 1953.
- 5) 群馬県衛生研究所：コリスチン「ヤシマ」文献集 1953.
- 6) 富沢外：日本伝染病学会雑誌 27, 5~6, 140, 1953.
- 7) 阿部外：日本医事新報 1470, 2082, 1952.
- 8) 阿部：日本医事新報 1532, 3458, 1953.
- 9) 中沢：コリスチンレポート 5, 1950.
- 10) 湯浅外：日本伝染病学会雑誌 26, 1~3, 9, 1952.
- 11) 全国保健所長会議要旨中村滝商店編 1951.
- 12) 沖波：コリスチンレポート 1954.
- 13) 滝上外：日本伝染病学会雑誌 26, 1~3, 56, 1952.