

ば、recombination とでも考えるか。

〔質問〕 堀 道紀（神戸市衛研）

落合氏へ。

耐性菌株による感染菌の耐性の際の耐性菌株の耐性度 (mcg/cc) を教示されたい。秋葉等は、大腸菌で類似の実験を行なつて、耐性株による Sensitizer の能力は 1,000 mcg/cc 以上で著明であると述べている。

〔回答〕 落合国太郎（名古屋東市民病院）

川俣氏へ。

耐性化の頻度については正確に検討していないが、担当者の記憶によればだいたい 10^{-4} 位であるが、菌株による差がある。

堀氏へ。

耐性菌とは総て 100 mcg/cc 以上で、SM では 1,000 mcg/cc 以上である。しかし、お話のような超高度耐性とはいえないかもしれない。

〔質問〕 下平正文（塩野義研）

大城氏へ。

(1) スルファミン剤の抗菌力が接種菌量によつて極度に变化する現象について、その原因と考えられる点に関し、次の3つの可能性について、どう考えるか。

a) 薬剤感受性赤痢菌においては、その菌集団中にスルファミン高度耐性菌が存在して、これが接種菌量の稀釈倍率の函数として感受性に現われるのか。

b) ス剤の拮抗物質の持込みによる影響と考えてよいか。

c) あるいは、その他の機序によるものか。

(2) 抗生物質の抗毒性と細菌耐性について話されたが、この点についてもう1度説明を。

〔回答〕 大城俊彦（兵庫県衛研）

下平氏へ。

(1) 午前中のブ菌の場合も同様で、サルファ剤感受性ブ菌も接種菌量の多いときは耐性のような、少いときは感受性のような態度を示しているが、ブ菌の場合は大量のベタ塗り培養のときは PABA の産生が耐性菌の産生する程度に大量であるため感受性菌でありながら耐性の態度を示すようになるのではないかと想像する。赤痢菌の場合はまったく分らないが、それに似たような現象があるのではないか。

(2) 細菌の薬剤耐性の遺伝的性質の獲得について研究することは、癌細胞の遺伝的性質の獲得という複雑な機作の研究に、極めて初歩的の或る示唆を与えはしないかというのである。

(IV) 赤痢の化学療法

座長 大久保 滉

(1) 最近の抗生物質耐性赤痢の臨床

内藤 伝兵衛

市立京都病院

1. 抗生物質耐性赤痢菌の年次の推移

細菌性赤痢の化学療法は最近の抗生物質耐性赤痢菌の急激な増加によつて重大な段階に立ち入った。市立京都病院に於いては昭和 28 年に初めて SM 耐性菌を発見以来、逐年赤痢菌の抗生物質感受性の推移を観察して来たが、昭和 30 年には最初の TC 耐性菌を分離し、爾後 SM 耐性菌は殆ど増加を見ないに拘らず TC 耐性菌は徐々に増加の傾向を示し、昭和 31 年には僅少なながら TC-SM 2 種耐性菌をも発見した。然るに昭和 32 年秋に入り従来我々の経験しなかつた CM·TC·SM 3 種耐性菌を保菌者より分離するに至り、赤痢菌の抗生物質耐性化近しの感を抱かしめ、我々の注意を喚起したのである。越えて翌昭和 33 年には SM·TC 各単独耐性又は TC·SM 2 種耐性菌は前年或は前々年と較べて大差ないのに反し CM·TC·SM 3 種耐性菌は急激な増加を示し、更に本年に入るや 3 種耐性菌は飛躍的な激増を見、赤痢菌の耐性機序の問題及び臨床に赤痢の治療面に重要な課題を提供している (3 種耐性菌は昭和 32 年 0.5%, 33 年 3.2%, 34 年 1~8 月 11.1%)。

更に耐性菌の出現状況を月別に観察すると、昭和 33 年 5 月以降急激な増加を示し、就中 3 種耐性菌の顕著な増加を来して就中 3 種耐性菌の顕著な増加を来して本年に及び、昭和 34 年 8 月末現在で既に本年の耐性菌出現率は昨年 1 年間の約 2 倍に達している。

2. 耐性菌と菌型との関係

これ等の耐性菌を菌型別に観察すると、昭和 33 年には *Sh. flexn.* 1b, 2a, 2b, 3a, VX, *Sh. sonnei* 等最も普遍的なすべての菌型に分布し、特別の菌型との関係は見られない様である。然しながら本年に入つて従来検出率の低かつた然もサルファ剤にも感性であつた *Sh. flexn.* 4 の 3 種耐性菌を見たこと、又稀にしか分離されない *Sh. flexn.* 1a の耐性菌の存することは注目される (此の場合両者共サルファ剤にも耐性)。尙前述の如く本年に入つて 3 種耐性菌が圧倒的に多く、又 3a の耐性菌の多いのは集団発生があつたからである (3a の 3 種耐性株 17)。

3. 同一集団に於ける赤痢菌の抗生物質感受性の差異及び同一平板上のコロニーによる抗生物質感受性の差異

同一感染源によると考えられる感性菌による集団発生病例に於いてその一部症例(48例中2例及び10例中1例)の菌株に耐性菌を証明し、然も同一平板上に耐性菌(3種耐性)と感性菌のコロニーが混在しているのを認めた事実、又 CM・TC・SM 3 種耐性菌の分離された同一平板上に CM・SM 2 種耐性菌の混在を証明した事実がある。後者は1つの平板から5個以上のコロニーを拾って検査した3種耐性菌 33 例中の1例であつた。

4. 耐性赤痢患者の臨床症状

耐性菌患者の臨床症状は幸にして今日迄一般に感性菌患者と同様で軽症例が多く、中等症は之に次ぎ、重症例は稀である。又疫痢症状を呈したものは未だ1例も経験していない。

5. 感性菌→耐性菌証明症例

入院当初抗生剤投与前には感性菌を証明したに拘らず抗生剤投与後再排菌の菌株が耐性菌であつた症例がある。即ち、TC 投与後では3種耐性菌を証明したものが2例、TC 単独耐性菌を認めたものが2例あり、CS 投与後には3種耐性菌を証明したものが1例、TC・SM 2 種耐性菌を認めたものが1例である。使用薬剤と後に現われる耐性菌との関係は更に症例を重ねた上で検討して見たい。

6. 耐性菌保菌者の治療

我々臨床家にとて最も頭を悩まされるのは耐性菌患者の治療である。以下昨年から本年8月末迄の耐性菌患者の治療成績についてその概要を述べる。

先づ健康保菌者に於いては排菌の治療が目標となる。健康保菌者 35 例中3種耐性菌は 19 例でその中 CS 又は TC の投与(成人1日量 1.0, 3 日間)のみで排菌の消失したものが8例あり、初回治療だけでは菌陰性とならず排菌が遷延して他の抗生剤 KM (Kanamycin, 内服)、COM (Colimycin S) の2~3 次投与によつて辛うじて排菌の停止したものが6例ある。最初から COM, KM を投与した例では後排菌(抗生剤服用中止後引き続き排菌のあるもの)、再排菌なく治癒したものが4例、COM 投与後再排菌を来し KM により菌消失したものが1例ある。

之に対し1抗生物質にのみ単独耐性である場合には感受性抗生剤を投与すれば治療効果は従来通り期待される。即ち、TC 単独耐性菌保菌者(計 13 例)に CS を与えて菌陰性化することは言うまでもないが(3 例)、之に TC を投与しても排菌が停止するという薬剤の抗菌作用に矛盾する症例も観察された(5 例)。尤も TC 投与で排菌消失せず CS の使用により菌陰性となつた例もある(1 例)。又 TC・SM 併用例では全例共菌消失を見て(4 例)。SM 単独耐性の場合に CS を使用して菌

消失を見たものと、服薬も服薬中止後も連続排菌があり、COM を与えて漸やく菌陰性となつた例が各々1例あり、TC・SM 2 種耐性菌に対して TC・SM を使用して菌消失を見た1例がある。

7. 耐性菌赤痢患者の治療

(1) CM・TC・SM 3 種耐性菌赤痢の治療

先づ CM・TC・SM 3 種耐性菌赤痢患者に於いては CS 又は TC を投与しても臨床的の治療効果は認められない症例が多い。唯急性期に CS を投与した場合速やかに解熱し且排便回数減少して臨床的に著効ないし有効と判断される症例が 26 例中6例(昨年5例、本年1例)観察された。然しながらこれ等臨床の有効例に於いても排菌に対しては殆ど無効であつて抗生剤服用中にも亦服用中止後も連続排菌があり、他の薬剤を使用して排菌の治療を行なわねばならなかつた。即ち TC, COM, KM の2~3 次投与により初めて菌陰性となつた。CS 投与だけで後排菌もなく再排菌をも見なかつた1例は耐性菌と感性菌とが混在していた症例である。之に対し初期に CS を投与した場合でも臨床的にも排菌に対しても無効若しくは効果不確実(軽症で入院時発熱なく排便回数少く臨床的効果の明かでない例)と認められる症例が大多数を占め(26 例中 20 例)、臨床的には日を追つて排便回数減少し、便の性状が回復しても排菌が止まず他の抗生剤 TC, COM, KM 或はニトロフラン誘導体 PD (Puradin) の投与により漸やく菌消失を見た例が 20 例中 18 例で其大部分を占めている。CS のみで排菌停止したのは僅かに2例に過ぎない。又 CM 単独投与を試みた3例では臨床的には全例無効で後排菌があり他の抗生剤(TC, COM, KM)を以て2次治療を行なつて治癒した。

之に反して急性期に TC を使用した16例では臨床的に明かに有効と判定される症例は1例も経験しなかつたが排菌に対しては良好な成績を示し、初回 TC 投与のみで服薬中排菌があつても後排菌、再排菌がなく、又後排菌があつても無処置で排菌消失し、再排菌もなく治癒した症例が10例観察された。残り6例は TC 治療のみでは菌消失せず KM 其他の薬剤の投与が必要であつた。其他 TC・SM 併用を試みて無効に終つた1例、最初から COM を用い臨床的治効は不確実であつたが排菌には顕著な効果を収めた1例がある。

(2) TC 単独耐性菌赤痢の治療

TC 単独耐性菌赤痢の場合には CS を使用して臨床的にも排菌に対しても著効を奏し(10 例)、再排菌を見たものは1例もない。之に対し TC を投与した5例中1例は臨床的には有効と認められたが排菌が続いて CS により治癒し、4 例は臨床的には無効でその中2例は後排菌又は再排菌があつて CS の投与を要したが2例は排菌

なく治癒した。TC・SM 併用を試みた1例は臨床的には無効であつたが排菌は速やかに停止した。

(3) SM 単独耐性菌赤痢の治療

CM 単独投与で著効を呈したが再排菌を見た1例, CS 投与又は CM・TC 併用により著効ないし有効を示し, 排菌に対しても有効であつた各1例, CS, サルファ剤を使用して何れも無効で後排菌又は再排菌のあつた各1例がある。

(4) TC・SM 2 種耐性菌赤痢の治療

TC 投与で臨床的に無効, 排菌が続き CM で治癒した1例がある。

8. KM を赤痢急性期に使用した場合の治療成績

KM の内服は前述の如く排菌の治療には好成績を得たが, 之を急性期に用いた場合には臨床的効果即ち解熱, 排便回数減少, 便性の回復の諸点に対して満足な結果は得られない様である。然しながら排菌に対しては良好な成績を得ている。

総 括

1. 昭和 28 年初めて SM 耐性菌を発見したが, このものは其後増加の傾向はない。
2. 昭和 30 年初めて TC 耐性菌を発見以来, 徐々に増加の傾向が見られる。
3. 昭和 31 年 TC・SM 2 種耐性菌を見て以来, このものも増加の傾向はない。
4. 昭和 32 年 CM・TC・SM 3 種耐性菌の出現を見て後, 昨年から本年にかけて急激な増加を来している。
5. 耐性菌は流行菌の殆どすべての菌型に分布している。
6. 感性菌による集団発生例に於いてその一部に耐性菌を証明する場合がある。
7. 抗生剤投与前感性菌であつた症例で抗生剤投与後再排菌の菌株が耐性菌である場合がある。
8. 耐性菌赤痢は臨床的には軽症例が多く, 中等症例が之に次ぎ重症例は少ない。
9. 3 種耐性菌と雖も CS を使用すると臨床症状改善に TC を用いると排菌に対して有効であることがあるが, 多くの場合従来の抗生剤を以てしては後排菌, 再排菌のため治癒が遅延し入院期間の延長を余儀なくされる場合が少なくない。
10. 1 抗生物質単独耐性又は 2 種抗生物質耐性の場合には感受性抗生剤を使用すれば従来通り効果は期待される。
11. KM, COM 或は PD 等は耐性菌排菌の治療に効果を収め得るが, KM 単独で急性期に投与した場合(内服)臨床的に満足な効果は期待されない。
12. 今後耐性菌の増加は必須と考えられ赤痢の化学療

法は重大な段階に達している。早急に従来の感性菌赤痢の治療に於いて挙げ得た様な卓効のある治療剤ないし治療法或は赤痢菌の耐性化予防法の出現を希うものである。

(2) 赤痢の臨床症状に及ぼす抗生剤の影響と抗生剤耐性赤痢の治療

山上 茂・杉山茂彦

桃山病院

1. はじめに

一般に伝染病患者は減少して来ているにかかわらず, 赤痢患者のみは減少せず, 却つて増加の傾向を示している。桃山病院に於ける赤痢患者の入院数は昭和 30 年 2,052 名であつたが, 昨昭和 33 年は 2,744 名と著しく増加している。私達は本年 8 月末までの入院患者 1,125 名について, その臨床症状に及ぼす抗生剤の影響と, 抗生剤耐性赤痢患者に対して試みた治療成績及び昨年秋の大阪市に於ける学童集団赤痢に対する抗生剤の治療効果等について報告する。

薬剤の治療効果判定には重症, 軽症によつて自からその効果が異なるにより判定基準も異にせなければならない。その為は何れを重症とするか, 何れを軽症とするかについての基準を次の如く定めた。即, 重症とは血(膿)便を排泄し, この他に体温 $38^{\circ}5'$ 以上, 排便回数 1 日 11 回以上, 著明なる循環器障碍の 3 者のうち 1 つ以上を有するものを言い, 中等症とは血(膿)便を排泄し, この他に体温 $38^{\circ}4'C \sim 37^{\circ}5'C$, 排便回数 1 日 4 回 ~ 10 回の 2 者のうち 1 つ以上を有するものを言い, 軽症とは重症にも, 中等症にもあらざるものを言うこととし, この基準によつて重, 中等及び軽症の別に分けた処, 患者 1,125 名中, 重症が 165 名, 中等症が 460 名, 軽症が 500 名となつた。

薬剤の治療効果判定については内山氏の 방법이従来使用されて来たが, この基準は少々寛に過ぎる如く考えられるので概ねこれに準じて一部変更し, 次の如き基準により判定した。即, 軽症では治療開始後, 血(膿)便消失までの日数は 2 日まで有効, 3 日では無効, 粘液便消失までの日数は 4 日まで有効, 5 日以上は無効, 排便回数の減少(1 日 2 回以下)までの日数は 4 日まで有効 5 日以上無効, 解熱 ($37^{\circ}C$ 以下)までの日数は 1 日が有効で 2 日以上は無効とし, 中等症では治療開始後血(膿)便消失までの日数は 3 日まで有効, 4 日以上無効, 粘液便消失までの日数は 5 日まで有効, 6 日以上無効, 排便回数減少(1 日 2 回以下)までの日数は 6 日まで有効, 7 日以上無効, 解熱 ($37^{\circ}C$ 以下)は 2 日まで有効,

3 日以上無効とし、重症では治療開始後、血（膿）便消失までの日数は3日まで有効、4日以上無効、粘液便消失までの日数は6日まで有効、7日以上無効、排便回数減少（1日2回以下）までの日数は8日まで有効、9日以上無効、解熱（37°C以下）までの日数は3日まで有効、4日以上無効とした。勿論投薬中止後菌を証明したものは無効とした。この基準による時には内山法より幾分厳となるものと判断されたい。

次に使用抗生剤の投与方法及び検便の方法は次の如く行なつた。薬剤投与量は1日量25~35 mg/kgで、2~3日間投与した。検便は入院第1日、第5日、第8日、第10日、第12日に行ない、5、8、10、12日に陰性であれば退院せしめ、何れかで陽性であれば又薬剤投与を行ない検便は5日以後と同じ様にくりかえし行なつた。この方法は過去5年間行なつて来た方法であるが、大阪市水道局の職員についての年々の検便の結果と比較して、本法によつて菌陰性となつた保菌者は、退院後も毎月1回検便を継続しているが、昭和31年以来再排菌したものを認めていない成績から妥当なものと考えられる。

2. 赤痢の臨床症状に及ぼす抗生剤の影響

以上の条件の下に於てクロランフェコール（CM）、テトラサイクリン（TC）及びオキシテトラサイクリン（OTC）の治療効果をみると、次の如くである。即、CMで77.0%有効、TCで66.6%有効、OTCで77.0%有効の成績を得た。一般に抗生剤の治療効果は、最近稍稍低下の傾向が認められる。

次に赤痢患者の臨床症状に及ぼす各抗生剤の影響をみるに、発熱、裏急後重、嘔吐、腹痛は一般に何れの症例に於ても速やかに消失することが多く、この症状のみをもつてすれば、殆んどの患者に対して有効であると言ひ得る。これに反して、最近血膿便或は粘液便の消失、排便回数の減少等の病日の遷延するものが多くなつて来た様に見受けられる。特に抗生剤に対し、耐性を有する菌を入院時分離した患者に於て顕著の如くである。各症状消失の平均値をみるに、次の如くである。即、解熱、裏急後重、嘔吐、腹痛等は重症、軽症の別なく、殆んどが2日以内に消失することが認められるが、血膿便の消失、排便回数の減少、粘液便の消失についてみると、重症に於て遷延し、軽症との間に相当の差が認められる。投薬中止後排菌するものは割合少いが、矢張り重症例に於て多いことが認められる。再発例は我々の治療方法によれば極めて少いことが認められる。薬剤の副作用についても殆んど認められない。

次に菌型によつて軽重の差があるかどうかを知らんとして、重症、中等症、軽症の別に各出現菌型の百分率をみたところ、概ね著しい差は認められないが、ただB2a

菌では、重症例中50%、中等症例中47%、軽症例中29.4%を占め重症例に多いことが認められる。B1b菌、D菌に於ては重症例中に夫々10%、中等症例中11.0%、11.8%、軽症例中16.0%、16.3%を占め、軽症例に多いことが認められる。

3. 保菌者の菌消失に対する諸種薬剤の効果

保菌者359名について諸種薬剤の菌消失に対する効果をみるに、次の如くである。即、CMでは117例中111例に於て有効であり、TCでは184例中182例に於て有効であり、OTCでは16例全例有効であり、カナマイシン（KM）では25例中23例が有効であり、ブラジジン（PZ）では17例全例が有効であった。

4. 集団発生に於ける保菌者の菌消失に対する抗生剤の効果

昨年秋から年末にかけて大阪市の西南部に起つた学童の集団赤痢患者を収容治療した際の抗生剤の治療効果についてみるに、次の如くである。本集団発生はD型菌によるものであるが、検便の結果B型菌も相当発見されたが、ここにD型菌のみ1,305例についての統計をみるにCM、TC共にその治療効果が著しく劣ることが認められた。即、学童で有効率がCM48.3%、TC40.8%、家族で有効率CM73.1%、TC61.2%であつた。この際カナマイシン（KM）或いはCM・TC、CM・KM、TC・KM併用例に於ては著効を奏することが認められた。即、学童に於ける有効率はKM94%、CM・TC併用93.8%、KMとCM或いはTCとの併用96.7%であつた。以上の成績からCM、TCについてみるに共に其の治療効果が著しく低下していることが認められるが、特に興味あることは学童と家族の間に於ても著しい差があることである。これ等の患者は発病後収容まで相当日数が経過している結果、入院時殆んど症状を認めず、それ故治療効果判定は総て投薬終了後の菌が陽性か否かによつて決めたものである。これを一般保菌者の治療効果と比較する時余りにも差があり、而もこの集団のD菌は42株を除き総て抗生剤感性菌であつたことからして、抗生剤の治療効果と言うものは、治療に際し単に抗生剤の投与のみを考え、他の条件を考慮に入れないで判断することは重大な誤を来すものと認められる。

この集団発生時の学童は外観上健康者であつた為に、学業の中断を恐れ、又運動不足になることを危懼する父兄の要望により毎日学習或は運動を行ない栄養の不足することを恐れる父兄の要望により普通食を給与して治療した為に、食餌、安静療法を欠いた結果この様な悪い結果を招いたものと考えられる。これは同時に収容した家族保菌者は安静臥床せしめていた為に、比較的良効果を示していることと比較する時尙一層明らかである。しか

しながら同一条件に於て2者併用或はKM単独治療例が著効を奏した点からみて、これ等の方法は尙将来用う可き方法であると考えられる。

5. 耐性菌に対する薬剤の治療効果

耐性菌についてみるに学童集団発生時1,305株のD菌中に42株の耐性菌を認めた。このうち3者耐性菌は5株で、TC・SM耐性菌が37株であった。これ等の患者について詳細に調査した結果、入院前抗生剤服用者は9例で、服用しないものが33例であった。この点よりしても、抗生剤を服用するから耐性菌が出来るのだと言う説には全面的には賛成し兼ねるものである。本年に入つてからCM, TC, SM3者耐性菌を入院時分離した患者について入院前CM, TC, OTCの服用状況を調査した。即、症例69例中、入院前CM服用者9例、TC服用者6例、OTC服用者1例、服用しないもの37例、服用不明が16例で、3者耐性菌は抗生物質の使用増加と共に出現して来ていることから抗生物質の使用とは関係ありと考えられるが、短期間の服用とは密接な関係は認められない。又何れの抗生剤を服用する時より多く起るかと言う点についても明らかな結果を得ることが出来なかつた。

入院時抗生剤耐性赤痢菌を分離した患者について薬剤の治療効果をみた。即、CM 63.8%、TC 65%、OTC 50%、PZ (ブラジジン) 100% であつた。OTC (2例)、PZ (7例) は例数が少いで結論することは出来ないがCM (28例)、TC (25例) では耐性菌に対しても60%以上の治療効果を認めることが出来る。その治療効果は感性菌のそれより稍々劣るかと思われる程度で、現在のところ、余り両者に差なく、サルファ剤に於ける薬剤と耐性菌との関係の如く、耐性菌に対しては全く無効であると言うが如き成績は認められなかつた。

尙感受性度500mcg/cc以上の耐性菌を分離した患者について抗生剤の治療効果をみるに例数は少いがCMで11例中5例有効45.4%、TCで7例4例有効57.1%で効果が稍々低下することを認めた。

6. Furazolidone (ブラジジン) について

我々は患者の治療には入院時まず抗生剤を用い、無効の場合ブラジジン或はカナマイシンを用いている。抗生剤を投与する時、耐性菌である場合無効のことがあるのは先に述べた処であるが、感性菌でも無効の場合がある。これ等無効例にブラジジン或いはカナマイシンを投与することとしている。カナマイシンについては我が国で発見された新しい抗生剤として既に御承知の方が多いと思うので、Furazolidone (ブラジジン) について説明する。

ブラジジンは、安定な黄色結晶で、融点255°C、水に対しては難溶で溶解度は4mg/dlである。投与量は1日

16mg/kgで3日間投与した。本剤に対する赤痢菌の感受性度は0.5~2.0mcg/ccである。抗生剤耐性菌も感性である。

7. 抗生性無効例に対するブラジジン及びカナマイシンの効果

入院時抗生剤を投与したが無効であつた為にブラジジン(PZ)或はカナマイシン(KM)を投与した結果、次の如き成績を得た。即、ブラジジン投与例にみるに、抗生剤耐性例27例に於て有効率88.7%、抗生剤感性例19例に於て有効率94.7%、感受性度不明例26例に於て有効率80.9%、これ等を総括する時、投与例72例中63例が有効で有効率87.5%である。カナマイシン投与例に於ては全例感受性度は明らかではないが、11例に投与して10例に有効であり、有効率が90.9%である。共に著効を奏していることが明らかである。

8. おわりに

1. 抗生剤無効例について、各臨床症状を観察すると、発熱、裏急復重、腹痛、嘔吐等の症状に対しては尙著効を奏している様にみえるが、粘液液、血膿便の消失或いは排便回数減少に対しては効果のないものが多い。

2. 赤痢患者、保菌者の治療に当り、安静、食餌療法が重要な要素を占めるものであり、この点を考慮せず抗生剤の治療効果をみる時には、その治療効果に相当著しい差異が生ずる。

3. 最近抗生剤耐性の赤痢患者が増加して来ているが、耐性発現と抗生剤服用との関係は明らかにすることが出来なかつた。

4. 入院時耐性菌を分離したものと雖も60%以上は抗生剤が有効である。

5. CM, TC, OTC耐性赤痢患者に対しブラジジン投与が著効を奏することを認めた。

(3) 赤痢の化学療法における最近の経験

山本琢三・角田沖介
神戸市立伝染病院

(1) 赤痢の概念と化学療法の目標

赤痢は言う迄もなく赤痢菌の人への感染によつて起り、臨床的には発熱粘血便裏急復重等を伴う定型なものから単純な下痢のみに終るごく軽症な型更には全く無症状で赤痢菌を排出する所謂保菌者に至る迄、一連の様な段階が存在しているが、これら臨床症状発現の相異は感染症におけるHost-parasite-relationshipの問題として理解せらるべきものであると考える。従つて今日赤痢の治療は臨床症状の速やかな消褪をはかることは勿論

であるが、臨床症状消失後も長く排菌をみるものがあり所謂健康保菌者と共に、これらが重要な感染源となつている現在では、臨床症状の消失のみならず排菌の停止に対する確認を必要とし、化学療法の目標はこの2点に要約されると考える。

(2) 化学療法剤の変遷

赤痢の化学療法を述べるに当り、聊かその変遷をふりかえつてみたい。近代的な赤痢の化学療法は1940年MARSHALLがSulfaguanidinも推奨したに始まる。その後相ついで多数のサルファ剤が出現したがそれらは本症の治療に際し劇的な効果をもたらしたのであつた。然るに1949年頃からサルファ剤耐性の赤痢菌が出現し始め、ひいてはサルファ剤の治療効果が漸時失われて行つたのであつた。1951年頃からはSM, CP, TC等の抗生剤が使用され始め、その顕著な効果により一応赤痢の化学療法は解決されたかにみえた。尤もサルファ剤使用時代の末頃から抗生剤使用時代の初期にかけてNitrofuran系の製剤が試用されたが、大量に用うれば有効であることが認められていたけれども、副作用のためと、既に出現した抗生剤の赫々たる偉効の前に終に日の目を見ずに今日に及んだのであつた。然るに最近には抗生剤耐性菌が漸く増加し始め、抗生剤が曾つてのサルファ剤の運命をたどる予想も杞憂とは言えない形勢に立至つた。一方新しいサルファ剤として持続性サルファ剤が次々と現れて来たり、Nitrofuran系の治療剤としてFurazolidoneが登場し、又抗生物質ではKanamycinが耐性菌赤痢の治療に用いられるようになって来たことはまことに興味ある変遷といわねばならない。

(3) 赤痢に対するサルファ剤療法

最近のわれわれの経験では、検出赤痢菌の約9割がサルファ剤耐性あり、実際にサルファ剤を赤痢に投与してもその効果を認めることが出来ない。新しい持続性サルファ剤についても、われわれはSulfamethoxypyridazine及びSulfadimethoxinを10例の患者及び保菌者に対して使用したが症状の顕著な3例については症状改善がみられず、排菌停止に対しては10例中8例が無効であつた。今月の段階では実地臨床家は赤痢の治療に当り、サルファ剤への未練は潔く捨てるべきものであると考える。

4) 赤痢に対する抗生物質療法

神戸市立伝染病院で昭和33年12月から昭和34年8月末迄に収容した赤痢820名の中から入院当初において分離した抗生剤高度耐性菌株(>100 mcg/ccとす)は98株であつて入院赤痢の11.9%に当り集団例を除くと9.7%に当る。即ち耐性赤痢菌は約1割程度であるから赤痢の化学療法の主体をなすものは依然としてCP

及びTC系剤を中心とした抗生物質療法ということになる。

(a) 入院患者の臨床症状に対するCP, TCの治療効果

抗生剤感受性赤痢菌を検出した患者57例にCP系剤を、又83例にTC系剤を投与して症状好転に要した平均日数を求めると下熱についてはCP, TC共に1.1日排便回数減少はCP 1.5日TC 1.7日、便性回復はCP 3.6日、TC 4.0日でCP, TC共に極めて効果的で両者の間に殆んど差異が認められない。

(b) 入院患者保菌者の抗生剤治療後における再排菌について

耐性菌赤痢を除く患者64名にCPを投与し治療終了後に9名(14.1%)に再排菌を、又95名にTCを投与し、治療終了後4名(4.2%)に再排菌をみた。即ちCPにおいてTCよりも再排菌が多くみられたが、両者に有意の差は認められない。又保菌者については57名にCPを、55名にTCを投与し、何れも4名(CP: 7.2%, TC: 7.3%)に再排菌をみた。即ち保菌者群では両者に差異が認められなかつた。

(c) 集団事例における抗生剤治療後の再排菌について

昭和34年8月から9月にかけて神戸市内の某工場に総数644名に達する集団赤痢が発生した。此の集団赤痢において20才前後の女子工員のみを対称として次の4種の抗生剤を使用した(1回500mg 1日3回毎8時4日間計6g服用を1クールとした)、1クール終了後における再排菌はCP(ビタミン添加)182名中38名(20.9%), CP 104名中25名(24.0%), TC(メタ燐酸ソーダ添加)129名中1名(0.7%), TC(グルコサミン添加)98名中2名(2.2%)の割でみられた。即ち、この集団事例における観察ではCP投与群に再排菌が多くTC投与群との間に有意の差が認められたのである。

入院患者における再排菌と集団事例における再排菌とに何故このような著明な差異が現れたかについて若干の考察を加えるならば、両者の相違点は投薬方法の相異もある(入院では1日4回毎6時服用とした、但し総量に差はない)、第1に入院患者では可なり厳格に食餌その他の一般療法が行なわれているに反し、集団の場合は寮に隔離して治療した関係上、食餌その他の一般療法が必ずしも充分でなかつたことが挙げられる。第2は此の工場の治療室では従来腸管系疾患及びその他の疾患に対して抗生剤としては、専らCPのみが多く用いられていた事実を見逃すわけには行かないのである。尙当集団赤痢の起因菌はフレクシネル4型であつて入院当初分離したものは抗生剤感受性であり(再排菌をみたものの中に

は後に耐性化したものもみられた) 当集団発生は感受性菌による集団発生と考えられるのであるが, 感受性菌による赤痢であつても, それ迄に最も屢々使用されて来た抗生剤に対しては諸種の要素が作用し, その抗生剤に対する感受性の低下することが有り得るのではないかと考えるのである。

(5) 抗生物質療法における障害

(a) 菌交代症

われわれは広域抗生物質による赤痢治療中に出現する耐性ブドウ球菌腸炎については未だ経験していない。本症が病院内におけるブドウ球菌の耐性獲得と関係のあることがいわれているので, われわれの病院における勤務者及び入院患者の鼻腔内ブドウ球菌の抗生剤感受性を調査した。即ち勤務者 37 名と患者については各病室の比較的長く入院しているもの 28 名を選び検査した結果, コアグラゼ陽性ブドウ球菌高度耐性株 (>100 mcg/cc) は勤務者については PC, SM に対し 0 で EM に 3 名 (8.1%), CP に 1 名 (2.7%), TC に 3 名 (8.1%), 又入院患者については EM に 2 名 (7.1%) あつた他 PC, SM, CP, TC に対しては全然耐性株は検出せられなかつた。

(b) 赤痢菌の耐性獲得

(i) 高度耐性菌検出状況

昭和 33 年 12 月より昭和 34 年 8 月末迄に当院に入院した赤痢 820 名から入院当初に検出された高度耐性菌 (>100 mcg/cc) は 98 株であつて入院赤痢の 11.9% に当る。

(ii) 入院時検出菌の感受性の推移

入院時検出した 314 株(但し高度耐性株を除く)の抗生剤感受性は CP で 6.25 mcg/cc 以上のものなく TC で 25 mcg/cc 1 株その他は 6.25 mcg/cc 以下であつたが, SM に対しては 50 mcg/cc 1 株, 25 mcg/cc 11 株, 12.5 mcg/cc 28 株を検出した。即ち CP, TC では感受性株と高度耐性株との中間に位するものが殆んどみられないが, SM ではその中間に位するものがみられた。

(iii) 抗生剤使用前後における検出菌の感受性の変化
抗生剤投与前及投中又は後に菌を検出した 55 例(但し抗生剤投与前における高度耐性株を除く)について感受性試験を行なつたが 9 例 (16%) に感受性の低下を認めた。

(6) 耐性菌赤痢の化学療法

(a) 3 種抗生剤高度耐性菌赤痢に対する CP, TC の影響

CP, TC, SM 3 者高度耐性菌赤痢の 14 例に CP を又 10 例に TC を投与した成績について症状好転に要した平均日数を求めてみると下熱については CP 2.4 日, TC

1.2 日, 排便回数減少は CP 3.3 日, TC 2.3 日, 便性恢復は CP 3.8 日, TC 3.7 日で共に大差なく感受性菌による赤痢の場合と比較して多少遅延しているようにみえるが, 有意の差はみられない。然し排菌についてみると排菌停止をみないものが CP 8 例 (57%), TC 3 例 (30%) にみられ感受性菌による場合と異なる。又耐性菌赤痢に CP, TC を投与して症状の増悪を来したと思われる症例には遭遇しなかつた。

(b) フラゾリドン使用成績

(i) 赤痢菌のフラゾリドン感受性

抗生剤感受性菌及び耐性菌の各 16 株についてフラゾリドン感受性をハートインフュージョン培地を用いて検査したが, 感受性菌において 0.5 mcg/cc 感受性を示すもの 3, 1.0 mcg/cc 10, 2.0 mcg/cc 2, 4.0 mcg/cc 1 株を, 又耐性菌については 0.5 mcg/cc 感受性を示すもの 4, 1.0 mcg/cc 7, 2.0 mcg/cc 4, 4.0 mcg/cc 1 株を得た。

(ii) 排菌阻止作用

耐性菌赤痢の 26 例に本剤を 1 日量 8~16 mg/kg の割で 5 日間投与し, 有効率 84.6% において排菌阻止作用のあることを認めた。

(c) カナマイシン使用成績

(i) 赤痢菌のカナマイシン感受性

前述の 32 菌株についてカナマイシン感受性を検査したが総べて 12.5~25.0 mcg/cc の感受性を示した。

(ii) 排菌阻止作用

耐性菌赤痢の 10 例に内服用カナマイシンカプセルを 1 日量 50 mg/kg の割で 4 日間投与し排菌阻止の点において無効例をみなかつた。

(7) 結 語

(i) サルファ剤耐性菌赤痢は約 9 割に達し 1 日 1 回服用の新しい持続性サルファ剤も臨床的には無効と判断する。

(ii) 投生剤耐性菌赤痢は約 1 割において存在するが現在迄のところ抗生剤の投与によつて臨床症状の好転がみられ, 特に症状増悪を来したと思われる症例は経験していない。従つて CP・TC 系抗生剤は依然赤痢治療剤の主体をなすことに変化はないと考える。然しながら排菌停止の問題については, 耐性菌赤痢だと感受性菌赤痢だとを問わず尚検討すべき点が多く, 抗生剤の使用に当つては特に慎重を期する必要がある。赤痢治療における抗生剤の選択は検出赤痢菌の感受性を考慮することが勿論必要であるが, 患者の既往の疾患における抗生剤治療との関聯においても考慮せられるべきものではないかと考える。

又抗生剤治療に当つて, 食餌療法その他一般療法が軽

視されるようなことがあつてはならない。

(iii) 赤痢の抗生物質治療中に出現する耐性ブドウ球菌腸炎については未だ経験していない。

(iv) 耐性菌赤痢の治療剤としてフラゾリドン及びカナマイシンは有効である。

(4) 赤痢の化学療法

戸谷徹造・亀井 敦・上床 博

名古屋東市民病院

I. まえがき

赤痢治療剤としてサルファ剤の出現は劇的な効果を示したが耐性菌の出現によりその効果は減少した。Sulfa 剤に変わつて昭和 25 年以降抗生物質が出現し之亦劇的な効果を示した。しかし乍ら我々は Sulfa 剤の如く直ちに耐性菌の多数出現する事を恐れていたが、昭和 26 年以降耐性菌の報告はあつても極めて少数であつて、この分では先づ安心してよいと考えていた矢先、昭和 32 年以降耐性菌の報告が増加し、抗生物質耐性菌赤痢の治療が問題になつて来た。本年 8 月までに我々の経験した耐性菌赤痢は、本年度赤痢菌検出例 699 株中 116 株 16.59% となり、今後増加の傾向を示している。

II. 昭和 32・33 年の 2 年間における赤痢の治療成績

われわれが昭和 32・33 年の 2 年間に確実に赤痢菌を検出した例では、総計 1,369 例、内感性菌 1,274 例、強耐性菌 83 例、弱耐性菌 12 例である。初発時の症状に就いては、感性菌症例と耐性菌症例の間に特に著明な差を認めない。又抗生剤治療を行なつた場合に、時に耐性菌の場合に症状の悪化する場合もあるが殆んどの場合においては著明な差を認めないが排菌の停止に要する日数が耐性菌患者においては延長し、無効例が感性菌患者においては 1,274 例中僅かに 1 例 0.09% に反し、耐性菌患者においては 83 例中 17 例 18.68% と多い。又感受性のある抗生物質と耐性を示す抗生物質を同一の耐性を示す者に用いた場合によりよい効果を示す事は当然の事であるが、患者が入院して来て直ちに感性菌患者であるか耐性菌患者であるかという判定は今日の処では不可能で、少くも 1 兩日を要するので耐性を示す薬剤を用いる場合がある。今 TC 100 mcg/cc 耐性 2b 菌による集団発生例に CM を投与した例と TC を投与した例について見ると解熱に 0.7 日、便回数の正常化に 1.08 日、便性の回復に 1.53 日、排菌の停止に 1.59 日の差があることとなる。即ち耐性を示す薬剤の治療による症状の改善は延長される。次に感性菌赤痢と耐性菌赤痢の抗生物質 1 クール治療後の排菌率は感性菌では 3.7% であるが強耐性菌では 36.49%、弱耐性菌では 47.32% となり耐性

菌患者では約半数近くに後排菌が認められる。この様な状態よりして耐性菌患者の治療、特に再排菌の防止には何か適当な治療剤が望まれる。

III. 耐性菌治療剤に就いての検討

耐性菌治療剤として今日用いられている薬剤には抗生物質としては Kanamycin, Colimycin があり、化学療法剤としては Furan 誘導体, Chinolin 誘導体, Arsenic acid の誘導体等が考えられる。

Kanamycin は実際によく奏効するが我々の経験では使用前 1.56 mcg/cc の抵抗性を示したものが使用中 25 mcg/cc の弱耐性を示した例に遭遇しているし、又相当大量に投与しないと後排菌が屢々認められる。Colimycin は之亦後排菌が屢々あり、我々の例では 22.7% に認めている。次に Furan 誘導体については昭和 25 年以降今日迄に Monafuracin, Furaskin, Guanofuracin, Panazon, z-Furan, Puradin 等に就いて検討して来たが多くのものに副作用として特に胃部障害があり、充分な量の使用が困難なものが多い。Chinolin 誘導体としては Chinoform, Emaform, Enterovioform 等が挙げられるが、治療効果が Kanamycin 等に比しやや劣る。又 Arsenic acid の誘導体として Thiocarbamisin は後排菌かやや多い。以上述べた如くそれぞれに欠点はあるが、われわれは今回以上の内 Chinolin 誘導体として Emaform, Furan 誘導体として Panazon 及び Puradin につき本年の患者に使用した成績を報告し御参考に供する。

IV. Emaform による赤痢の治療

Emaform は成人 1 日 1.5 g を分 4 とし毎 6 時間に 4 日間連続投与し 1 クールとした。

治験例は 15 例で解熱に要した日数は使用開始時 37°C 以上の発熱のあつた 13 例について見るに 1~4 日で解熱し 3 日以内に 11 例 84.6% が解熱した。便回数の正常化は使用開始時 3 回以上の排便のあつたもの 13 例が 1~5 日で 1~2 回となり内 8 例 69.2% が 3 日以内に正常回数となつた。又便性の回復は使用開始時下痢を呈したものが 13 例あつたが 2~7 日で有形便となり内 10 例 76.9% が 4 日以内に有形便となつた。排菌の停止には 15 例が 1~6 日で排菌の停止を認め内 13 例 86.6% が 4 日以内に排菌の停止を見た。

V. Panazon による赤痢の治療

Panazon は成人 1 日 1.0 g を乳糖にて 5 倍散とし 1 日 4 回に分服 4 日間投与を 1 クールとした。

治験例は 17 例で解熱に要した日数は使用開始時 37.0°C 以上の発熱のあつた者 9 例は 1~3 日で解熱し、便の正常化には使用開始時 3 回以上のもの 9 例が 1~9 日に正常化し 9 例中 3 例 33.3% が 3 日以内に正常化し

た。便性の回復は使用開始時下痢のあつた 16 例について見ると 2~14 日を要し回復し内 10 例 62.5% が 4 日以内に有形便となつた。又排菌の停止には 17 例に就いて見るに 1~6 日で排菌の停止を認め、内 14 例 83.4% が 4 日以内に排菌が停止した。しかして感性菌例と抗生剤耐性菌例の間においては耐性菌例が早期に諸症状の改善を認めた。

VI. Puradin による赤痢の治療

Puradin は成人 1 日 400 mg を 4 回に分服 4 日間に使用した群と 800 mg を使用した群の 2 群につき検討した。

a) Puradin 400 mg 群の治療成績

Puradin 400 mg 使用群 9 例には有熱者なく便回数の正常化に要した日数は使用開始前 3 回以上のもの 3 例が総て 1 日で 1~2 回となつた。便性の回復は下痢のあつた 2 例中 1 例は 1 日で有形便となつたが他の 1 例は 6 日を要した。排菌の停止は 9 例中 8 例 88.9% が 3 日以内に残りの 1 例が 6 日目に排菌の停止を認めた。

b) Puradin 800 mg 群の治療成績

Puradin 800 mg 使用群は 24 例で使用開始時 37.0°C 以上の発熱のあつた 12 例は 1~2 日で総てが解熱し、便回数の正常化は 3 回以上便回数のあつた 9 例については 1~5 日を要し正常化し内 8 例 88.8% が 3 日以内に 1~2 回となつた。便性の回復には使用開始時下痢のあつた 19 例について見ると 1~6 日で有形便となり、内 16 例が 4 日以内に回復した。排菌の停止は 24 例につき検討するに内 22 例 91.8% が 4 日以内に排菌の停止を認め、残りの 2 例は 5 日目及び 6 日目に排菌が停止した。しかして感性菌例と耐性菌例の間に特に差違は認められなかつた。

VII. Emaform, Panazon, Puradin 治療による平均諸症状消褪日

以上 3 種の薬剤による治療効果を各薬剤別症状別に検討すると、解熱効果は Puradin 800 mg 群の 1.3 日、Panazon 群 2.0 日、Emaform 群 2.2 日となり、便回数の正常化に要する日数は Puradin 400 mg 群 1.0 日、Puradin 800 mg 群 2.3 日、Emaform 群 2.6 日、Panazon 群 5.0 日となる。便性の回復に要した日数は Puradin 800 mg 群 2.9 日、Puradin 400 mg 群 3.5 日、Emaform 群 4.0 日、Panazon 群 4.8 日となる。排菌の停止に要した日数は Puradin 400 mg 群 2.0 日、Puradin 800 mg 群 2.8 日、Panazon 群、Emaform 群共に 3.1 日であつた。

VIII. 赤痢保菌者の上記 3 種薬剤による治療成績

上記 3 種の薬剤を使用し Emaform 群では 4 例 (内 1 例 CM·TC 2 種耐性 3b 菌) では 4 日以内に全例排菌

停止し、その平均排菌停止日数は 2.8 日であつた。Panazon 群では 10 例に使用し何れも 4 日以内に排菌の停止を認め、その平均排菌停止日数は 2.9 日であつた。Puradin 400 mg 群 22 例 (内 3a の SM·CM·TC 3 種耐性菌 2 例を含む) ではいずれも 4 日以内に排菌の停止を認めその平均排菌停止日数は 2.4 日であつた。又 800 mg 群においては 5 例中 1 例を除き、他の 4 例は 4 日以内に排菌停止し、1 例も 5 日目に排菌の停止を認めた。その平均排菌停止日数は 2.4 日であつた。

IX. 治療 1 クール後の後排菌率

赤痢治療において抗生物質及び他の化学療法剤を用いた場合 1 クール治療終了後再び排菌を見る事がある。われわれはこの後排菌の有無を赤痢治療上極めて重視している。

試みに昭和 32・33 年の 2 年間における後排菌は抗生物質治療を行なつた感性菌患者 1,350 例中 50 例 3.7%、強耐性菌では 137 例中 50 例 36.49%、弱耐性菌では 19 例中 9 例 47.32% で感性菌と耐性菌では著明な差がある。今回の Emaform 群では患者 15 例中 2 例 13.3%、保菌者にはなく、全体 19 例中 2 例 10.5%、Panazon 群では患者 16 例中 6 例 37.5%、保菌者 10 例にはなく、全体としては 26 例中 6 例 23.08%、Puradin 400 mg 群では患者 9 例中 2 例 22.2%、保菌者 22 例中 3 例 13.6%、全体として 31 例中 5 例 16.1%、Puradin 800 mg 群では患者 24 例中 1 例 4.5%、保菌者 3 例にはなく全体として 27 例中 1 例 4.5% で最も優れていた。

X. 試験管内抵抗性試験

次に上記 3 種の薬剤につき試験管内抵抗性試験を行なつた。その結果は標準菌種 7 株、患者より分離した抗生物質感性菌 7 株、耐性菌 10 株、計 24 株について見るといずれの薬剤も抗生物質耐性菌との間に交叉耐性は認められず、Emaform は 1.56 mcg/cc~50 mcg/cc、Panazon は 12.5 mcg/cc~50 mcg/cc、Puradin は 0.78 mcg/cc~3.13 mcg/cc の間で発育を阻止した。

XI. 結 語

以上、赤痢治療に際し特に耐性菌赤痢の治療を目的にした化学療法について述べたが Puradin, Emaform, Panazon 等は之等耐性菌治療剤としての役割をはたすものと考えられ、今後より優秀な耐性菌治療剤の出現を望むものである。

〔追加〕 大久保 滉・藤本安男・鉄谷多義子

(関西医大第 1 内科)

フラゾリジンについて、若干の経験例を追加する。症例は 8 例で、そのうち 2 例の抗生物質高度耐性菌の例はフラゾリジン 1 日 400 mg では無効であつたが、800 mg にかえると排菌が止まつた。排菌を主として効果をみる。

と、8例中6例に有効、他の1例は1日量400mgで無効、また他の1例は1,200mgまで増量投与したが無効であった。一般に1日量400mgでは効果不十分で800mgを必要とするようである。なお、フラゾリジンの副作用として、嘔気および食思不振が3例にみられた。この副作用を示したのは、いずれも1日量800mg以上投与の場合であった。

(V) 総合討議

座長 熊谷謙三郎

あいさつ

終戦後法定急性伝染病は著しく減少し、ある種の伝染病は1/10~1/20に減少したにも拘らず、ひとり赤痢のみが独断的に流行を続けている。かかる際に本会の堀田会長はこの赤痢問題を大きく取り上げ各方面のそれぞれの専門大家に依頼して今日のシンポジウムを行なつた事は最も時機に適した賢明な企てで深甚の敬意を表する。

先づ一般的解説として川俣教授にお願いし、現に名古屋、京都、大阪及び神戸の4大都市に於ける赤痢菌薬剤耐性問題を取り上げ、各地の権威者が蘊蓄を傾けて過去10カ年以内の変遷を報告し、次で「赤痢菌の薬剤耐性に関する基本的実験研究」を4大都市の権威者をお願いし、最後に最も大切な「赤痢の化学療法」について4大都市伝染病院長の豊富な経験を承つたのである。

斯様なわけであるから聴衆の皆様が非常に興味を持たれた事と信じる。これからのパネルディスカッションには御質問は簡明にお願いし、お答えは懇切鄭重に願う。それでは質問に移る。

〔質問〕 山本郁夫（伝研）

赤痢撲滅に対する根本対策について

(1) 化学療法に依存する限り、現状の悪循環を繰り返すにすぎぬのではないか。

(2) そうだとすれば、赤痢を撲滅するにはどうしたらよいか。

〔回答〕 川俣順一（阪大微研）

（座長指名）

免疫のことは全くしていないので、その方面からの発言はできない。ただ、赤痢の流行には、何かまだわれわれの知らないような因子が働いているのではないかと考えている。次に、薬剤耐性の問題でも、新しい化学療法剤の発見も必要であるが、耐性上昇を阻止する方法、あるいは治療最初から併用療法を行なうのもよいのではないかと思う。しかし、究極的には、赤痢の撲滅は、やはり糞便対策ではないかと考える。

〔回答〕 堀田 進（神戸医大微生物）

（座長指名）

薬剤耐性の細菌が出現することは、生物学的必然の現象と考えられる。治療的な見地からすれば、常に新しい抗生物質を探索して行くのが止むを得ない手段であり、事実そのような方向に進んでいるのが現状である。ただ“撲滅”という問題になると、やはり能働免疫が必要となる。赤痢ワクチンの研究は古くから多くの人々によつて熱心に行なわれておるが、現在のところなお確定的な結論に達したとは言えないようである。要するに、赤痢は現在の細菌学で未解決の複雑な要因を含んでおり、医学的にはもちろん純生物学的にみても極めて重要かつ興味ある問題と思える。

〔回答〕 大城俊彦（兵庫県衛研）

（座長指名）

同じ伝染経路をとる消化器系伝染病の腸チフスは昭和23年頃から急激に減少しているが、これが手洗い運動や保菌者検査或いは食品衛生、環境衛生の指導改善の結果であるとしたら、赤痢も同様に減る筈である。また、クロランフェニコールその他の抗生剤の効果であるとしたら、赤痢も同じに減る筈である。

しかも腸チフスはクロランフェニコールが我が国に導入される以前に著減を示している。予防対策上、腸チフスの場合と赤痢の場合との間で異なる最も明確な点は、前者には予防接種があるが後者にはそれが無いという点にある。戦後腸チフスワクチンは、菌株も製法も戦前と全く異なり、その予防効力も国家検定により一定程度以上に確保され、接種対象も昭和22~23年頃迄はG. H. Q.の指示によりその後も予防接種法によつて、国民全般に拡大され、戦前の腸チフス予防接種と較べるとその効力と範囲において、雲泥の差がある。現在でも保菌者検査をすると、戦前と同様2,000~3,000人に1人の割合に必ずチフスの保菌者が検出される。戦前はチフスの保菌者のある所には必ずチフス患者が発生したが戦後はこの様なことは殆んど見られない。即ち、国民全般の腸チフスに対する免疫状態が戦前のそれに較べて非常に強く、且つ広範囲にわたっていることがわかる。戦前腸チフス予防接種が不完全であった時代には現在赤痢防疫の為に講じられている手洗い運動、保菌者検査、食品衛生、環境衛生の指導改善等の方法では、腸チフスのしょうけつを防圧することは出来なかつた。今や赤痢の防疫も国民全体が考え直さねばならない時期に到達していると思う。患者が発生するのを待つて之を隔離し治療するという前時代的方法に止るべきでなく、赤痢菌に対しても腸チフス同様国民全般を免疫状態にしなければならぬ。

ところで赤痢には果して免疫の現象があるのであろう

か。同一人が1~2年の間に2度も赤痢にかかることがあるという理由で、赤痢には免疫がないという人もあるが、よく調べてみると、第1回の赤痢と第2回の赤痢とは感染菌の菌型が違う場合が多い。又赤痢の集団発生のあつた所にはそれと同一菌型の保菌者は沢山いるけれども、その菌型の赤痢の流行は数年間は殆んどみられない。それで赤痢には同一菌型の間であるならば発病を防止する程度の免疫は存在するとみられる。ジフテリアにしてもシック反応陰性であればジフテリア菌が喉にいても発病せず、結核にしてもツベルクリン反応陽性で結核菌が体内に巣くつていても、免疫が出来ていれば発病しない。即ち免疫のある人にはジフテリア菌も結核菌も無害菌と同様であり、赤痢菌の場合でも国民全般の免疫を強化拡大したならば、腸内大腸菌なみに成り得るわけである。

即ち我国の赤痢防疫の第1段階の措置としては先づ免疫学的予防法を講じ、腸チフス同様患者を減少せしめ、続いて保菌者の発見と治療及び糞便の合理的処理によって感染源を断つことであると思う。

ここにおいて安全で且つ有効な赤痢ワクチンが赤痢防疫のきめ手となり得るわけであるが、私共は昭和27年以来赤痢ワクチンの研究を行ない、年々改良して、昭和33年迄に17万3,000人に赤痢予防接種を行ない、その間副作用は軽微であつていむべき事故の発生は全くなく、相当の予防効果をおさめたものと信じている。なお本年度からの赤痢ワクチンは菌体ワクチンに豚胃消化液体培地で得た赤痢菌の精製ホルマリントキソイドも加味して力価の高い赤痢ワクチンを作つている。

む す び

それでは時間も大分過ぎたので一応質問を打ち切り、これまで各講師諸氏の述べられた事及び質疑のあつた事を要約して申し上げる。

第1に「4大都市に於ける薬剤耐性赤痢菌の推移と分布」であるが、薬剤中スルファミン剤に対する赤痢菌耐性は4大都市とも過去10年近くより多数に現われ最近では検出菌の9割迄はスルファミン剤耐性となつている。

抗生剤耐性赤痢菌の年代的推移。抗生剤に対する耐性中ストレプトマイシン(SM)耐性は最も早く現われ昭和28年より名古屋も、大阪市も、神戸市も耐性菌を検出している。ところがクロロマイセチン(CM)、オーレオマイシン(CTC)、テラマイシン(OTC)、アクロマイシン、テトラシン(TC)等の抗生剤に対しては耐性赤痢菌が見当らなかつた。昭和31年になつて初めて京都市ではSM, CTC, OTCに対し、大阪市ではSM, CTC, OTC, CM, TCに対し、100 mcg/cc以上の赤痢耐性菌を

発見し、昭和32年にはこれ等の1剤又は2剤に対して赤痢菌の耐性を発見したのは名古屋、京都市及び大阪市であつた。昭和33年になり4大都市に1剤耐性、2剤耐性、3剤耐性菌が現われ本年になつてその度は一層多くなつた。

患者並びに保菌者より分離した赤痢菌中耐性菌の出現率は各都市とも大約10%前後で何所の都市は特に多いと言うことはなかつた。また各都市で特定の地域にのみ耐性菌が集中発見されたと言う事はなかつた。本年になつて調べたところによると、赤痢菌耐性中3剤耐性菌が一番多く、次で1剤耐性で、最も少ないのは2剤耐性赤痢菌であつた。この間特に興味あるはCM1剤耐性菌は4都市とも発見し得ず、またCM, TC2剤耐性菌も割合少なかつた。また赤痢菌型と耐性との頻度を各都市とも調べたが殆んど菌型2耐性が一樣に現われている。強いて申せば2a菌型が一番多いように感じられた。

ここに面白い事実は山上、橋本両博士が入院赤痢患者の最初に1平板培養基より10個の集落をとり、その凡てについて感性度を調べた。その結果は32例中29例(290株)は凡ての抗生剤に対し全く同一感性であつたが3例では10個の菌株中1~4株は感性度が異なる赤痢菌株を発見した。即ち赤痢患者の内、或る患者は感性菌も耐性菌も混合して排泄する事を証明したのである。これは神戸の山本博士も同様な事を報告している。集団赤痢発生時又は家族赤痢発生時又抗生剤感受性は必ずしも一定せず、感性菌も耐性菌も交つて発見される事を各都市で報告している。即ち同一流行、同一菌型、同一感受性とは言い切れぬことになつた。

次に重要なことは、赤痢患者を抗生剤で治療した時に赤痢菌の抗生剤感受性は治療前と治療後に何うかと言う事を山上、橋本両博士は59例の赤痢患者について調べている。その結果は耐性株→耐性株27例、感性株→感性株27例、所が4例は感性株→耐性株、1例は耐性株→感性株となつた。これは神戸でも堀博士が報告している。抗生剤を服用して耐性菌が感性菌に変わった事は理解出来ないように思うが、事実は事実として尊重すべきものと思う。神戸の堀博士及び共同研究者は赤痢耐性菌と感性菌との毒力を比較検討している。動物試験及びその他の試験を試みたが両者の間に差異はなかつた。

第2に「薬剤耐性菌に関する実験的研究」で京都の鈴木教授は電頭を用いて感性菌及び耐性菌の形態をカーボンブリカ法によつて検査し、神戸の大城博士はスルファミン剤や抗生物質耐性赤痢菌について色々の実験的研究をしたり、中沢教授は赤痢菌の交叉耐性に関する基礎的研究をしたり、それぞれ興味ある発表をしたが、特に名

古屋の落合、山中博士等は細菌の遺伝学的方面より研究し、耐性菌とソルビットを用いフレキシネル 3a 菌を耐性化させる事に成功した等は注目をひいた。

最後の「赤痢の化学療法問題」は 4 大都市の多年経験ある各伝染病院長より詳細報告され興味を喚起した。スルファミン剤耐性赤痢患者は略 9 割近くにあり、これに如何なるスルファミン剤を用いても著効を認めなかつたと山本博士は強く主張していた。

赤痢患者に対し諸種の抗生剤 (SM, CTC, OTC, CM, TC) を投与する時は臨床に大多数は著効を認めた。これは感性赤痢患者でも、また耐性赤痢患者でも同一程度に効いている。特に発熱、腹痛、嘔吐、裏急後重等には効く、ただし便の性質 (粘血、粘膿) の平常化及び便の回数の平常化は延長する、赤痢患者の小數例は各種抗生剤に無効な場合が屢々ある、例令感性菌赤痢患者でも有効な時がある。斯様な時には 2 種抗生剤 (SM+CM, CM+TC) を同時に与える時、カナマイシン (KM) を与える時、フラン誘導体の「ブラジン」(PZ) を与える時は凡て著効を奏した。これは 4 大都市の報告者は一致している。

斯く抗生物質は臨床上赤痢患者に対し薬効はあるが排菌停止に就ては屢々不十分な場合がある。かかる際 KM, PZ を与えるか、2 つの抗生剤を併用する事によつて排菌停止の目的が達せられる。以上報告者の要点を取りまとめたが、1~2 の考慮す可き点がある。

第 1 はスルファミン剤耐性赤痢患者に諸種のスルファミン剤を 4 時間毎、又は改良薬剤で 1 日 1 回を投与しても無効なるに反し、多年経験者が一致して述べた様に CM, TC 等の抗生剤は感性赤痢患者は勿論のこと耐性赤痢患者に投与しても今尙臨床の効力を失わぬ事である。この事實は何故か。深く考えさせられるのである。

スルファミン剤の薬剤耐性限度は 1,000 mcg/cc ときめている。然るに抗生剤の耐性限界は 100 mcg/cc と定められている。恰度 1/10 になつている。この耐性限界の差異が両剤の臨床的効果に差異を及ぼしているのではないか。抗生物質耐性限界を今迄通り 100 mcg/cc でよいのか、又は 500~1,000 mcg/cc までのぼる必要はないか等、将来考究す可き点だと思われる。山上、杉山博士は 500 mcg/cc の赤痢患者に対する抗生剤治療は僅か効力低下していると報告している。第 2 は赤痢感性菌と耐性菌は形態学的にも (電顕で) 生物学的にも、また毒力の点でも未だ明かな区別点を発見する事は出来なかつたと報告している。しかし尙お一歩進んで抗体、抗原の方面から、また両者の菌フェージの検討の方面から、または酵素学的方面から探究して見たら、或いは耐性菌と感性菌との区別を発見することも出来るのではないか等と思ひ浮べられた。

長時間申し上げたが、これで総合討議の座長の役目を終らしていただく。