テトラサイクリン・トリコマイシン併用投与の尿中カンジダの出現に及ぼす影響

斎 藤 誠
都立荏原病院

(昭和 35 年 6 月 16 日受付)

はじめに

広域性抗生物質の登場は各種感染症の治癒を容易にし，低率の副作用と相まつて広く賞用されている。その一面，これらの広域性抗生物質登場発初は殆んど予想されなかつた所謂抗生物質アレルギー、或いは耐性菌の生体内増殖による菌交代症等の問題が，新らたに関心を惹いている。特に菌交代症の誘発は生体内菌交代現象を場として，抗生物質投与中或いは投与中止直後に症状が出現し，原病の緩解をみても後に誘発した菌交代症で死亡する症例もあり，従つて化学療法における重要な課題となりつつある。その原因菌はすべて抗生物質に感受性のない真菌類，プロテウス，緑膿菌，或いは耐性を獲得したブドウ球菌等であることが知られている。このような現況であるため今日の抗生物質療法に際しては，これらの菌群による菌交代現象，ひいては菌交代症を防止するためテトラサイクリンとエリスロマイシン，オレアンドマイシン或いはカナマイシンの併用が主としてブドウ球菌を対象にし，またクロランフェニコール或いはテトラサイクリンとナイスタチンの併用がカンジダを対象として行なわれ，その効果が論ぜられている。

そこで私は細菌性赤痢の広域抗生物質療法において，ブドウ球菌のほかにしばしばカンジダの出現を認めることが多いので，その出現頻度と併せてトリコマイシン併用の意義について検討を行なつたので，その概要について述べてみたい。

実験成績

1) 症例及び実験方法

対象とした症例は成人及び小児の赤痢患者 37 例で，抗生物質はすべてテトラサイクリンを1日量 20 mg/kg を4日間にわたつて投与し，ほぼ連日的にサブロー培地及びカンジダ GS 培地を併用して尿中カンジダの検索を行ない，その消長を追求した。

この 37 例のうち 21 例は各種投与量のトリコマイシンの併用をテトラサイクリン投与中持続した。

2) 実験成績

i) テトラサイクリン投与のカンジダ出現に及ぼす影

表 1 テトラサイクリン投与のカンジダ出現に及ぼす影響

	姓	名	Tc					5					10					15					19
			経過日数																				
1	Y.	T				−	−	−	(+)	−	(+)		−	−	(+)	−	−	−		−	−
2	H.	M					⧻	⧻	⧻	(+)	(+)	−		−	−	(+)	−	−	(+)	(+)	−
3	T.	M	−	−		−	−	−	−	−	−		−	−	−	−	−				
4	M.	E	−	−	−		−	−	−	−	−	−		−	−	−	−				
5	S.	K	−	−	−	(+)	⧻	⧻	⧻	+	⧺	−	−	+	+						
6	I.	K	−	−	−		⧻	⧻	+	−	−	(+)		−	+						
7	H.	K	−	−	(+)	(+)	⧻	⧻	⧻	+	+	−	−	(+)	−	−	−		−	−	(+)
8	M.	H		−	(+)	⧺	⧻	+	⧺		+	+	+	+		−	−				
9	I.	M	−	−	−	−	⧺	−	−		−	−	−		−	−	−				
10	W.	S	−	(+)		⧻	⧻	⧻	(+)	⧻	+	−	+								
11	M.	S	−		−		−	−	−	⧺	−	−		−	(+)	−	−		−		
12	Y.	H	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−							
13	W.	I	−	⧻	⧻	⧻	⧻	⧻	−		−	−	−	−	−	−		−			
14	Y.	S	−	−	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−	−		−	−			
15	A.	M	−	−	⧻	+	+	+	+	⧺	+	+	+	+	−	−	−				
16	K.	H	−	−	−	−	−	−	−			−	−		−	−					

響

テトラサイクリンのみを1日量 20 mg/kg, 毎6時分4で4日間にわたつて投与した 16 例について，カンジダの消長を眺めてみると経過中にカンジダを全く認めなかつたのは4例にすぎず，他はすべて培地上の増殖程度に差はあるがカンジダの出現を明らかにした。

カンジダの状態をテトラサイクリンの投与経過に従つて観察すると，投与第2日頃より出現を認め，投与第3日頃より卄～卅程度の培地上の増殖程度を示す症例が増加する。さらに投与第4日頃より投与中止後しばらくの間は，カンジダの出現が著明となり，これより後は一般に減少傾向を示し陰性例が増加し，テトラサイクリン投与中止後の日時の経過に従いカンジダ陰転傾向が顕著となる（表1参照）。

このカンジダの消長は，腸内菌叢における大腸菌群の消失及び出現し始める時期にほぼ一致し，且つカンジダの優位性は大腸菌群が腸管内で増加するとともに失われていくことが充分に窺える。

これらの所見を臨床症状から窺つてみると，カンジダの増殖が短期間ではあるが優位を示した症例（表1-No. 2, 5, 6, 7, 10, 13）にあつても，テトラサイクリン投与に伴なう赤痢症状の改善及び緩解が遅延する傾向はみられず，またカンジダに由来すると思われる症状の出現も観察しなかつた。しかし細菌性赤痢の抗生物質療法の経過中に腸管カンジダ症による死亡例の報告[1]もあるので，一般的にはカンジダによる症状の発現をみなくても，カンジダによつて惹起される菌交代現象を防遏する方策について無関心であつてはならないことを示している。さらに岡島[2]も赤痢患者の抗生物質療法におけるカンジダの検索で，抗生物質非投与群にくらべ検出率が著明に上昇することを指摘していることも想起する要があると思われる。

ii) トリコマイシン併用投与のカンジダの出現に及ぼす影響

先に述べたようにテトラサイクリンの投与に際しカンジダの出現が顕著に認められ，且つその増殖程度も投与中及び投与中止後しばらくの間は，他の腸内細菌群にくらべ優位性を示すので，この状態を防遏する方策の検討

表 2 テトラサイクリン トリコマイシン併用投与のカンジダ出現に及ぼす影響

	姓 名	Trichomycin 1日投与量	Trichomycin u/kg	経過日数 Tc+Tr	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
1	O. K	4万	2600	卅	−	−	−	−		−	−	−	−	−									
2	I. K	〃	2200	−	卄	+	−	(+)	(+)	卄	+	+	卄	−	−	−	−	−					
3	M. Y	〃	1500	−	−	+	−	+	−	−	−		−	−	−		−	−	−				
*4	T. T	8万	1500	−	卅	−	−	−		−	−	−	−	−		−		−	−				
*5	S. T	〃	1500	−	(+)	−	−	−		−	−	−	−	(+)		(+)		−	−				
*6	D. K	〃	1500	−	(+)	−	−	−	−	(+)	−		−	−	−	−	−						
*7	O. I	〃	1500	−	−	(+)	−	(+)		(+)	+	−	+	−	−	−		+	−	−	−	−	
*8	A. H	〃	1500	−	−	−	−	−	−	−	(+)	卄	+	+		−	−				−	−	
*9	I. K	〃	1600	−	−	−			−		−		−	−	−		−		−	−			
10	T. K	〃	3000	−	−	−	(+)	(+)	−	−	−	−	−	−		−							
11	S. U	〃	3000	−	−	(+)	卅	+	+	−	−	−	−	−		−				−			
12	F. K	〃	3600	−	−	−	−	−	−	−		−	−	−	−	−	−		−	−			
13	K. Y	〃	3600	−	−	−	−	−	−		−		−	−	−	−		−		−	−		
14	W. T	〃	4000	−	−	−		−		−	−	−		−	−		−		−		−		
15	S. Y	〃	4300	−	−	−	−	−	−	−	−	−			−			−	−		−		
*16	M. K	20万	3600	−	−	−	−	−		−	−	−	−	−	−	−	−	−			−		
*17	K. K	〃	3600	−	−		−	−	−		−	−		−		−	−	−		−			
*18	Y. T	〃	3600	−	(+)	−	−		−	−	−	−		−		−		−		−	−		
*19	Y. S	〃	4000	−	−	−	−	−	−		−	−	−	−	−	−		−	−		−		
20	K. A	〃	5100	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−		−	−	−	
21	K. Y	〃	7400	−	−		−	−	−	−	−		−	−	−		−	−	−				

(i) 卅, 卄, +, (+)：カンジダ増殖の程度を現わす
(ii) 症例はすべて細菌性赤痢
(iii) *：成人を示し，他は小児投与例

を行なつた。そのために抗カンジダ抗生物質として知られているトリコマイシンを，小児，成人の区別なく一応1日量4万，8万，20万単位投与の3群にわけ，テトラサイクリン投与中は併用した。

その結果は第2表に示したように，夫々の投与群においてカンジダの出現をみないか，また出現をみても増殖程度はテトラサイクリン単独投与群にくらべ著しく抑制されていることが明らかであり，さらにカンジダ出現持続日数も短縮されている傾向が認められる。

投与量別にみると8万単位投与群の12例中4例，20万単位投与群の6例中5例で，その検索期間のすべてを通じてカンジダの出現を認めず優れた抑制効果を示すことを明らかにした。従つて小児，成人の区別を一応考慮外として投与量を検討すると，1日量20万単位をテトラサイクリンと併用するならば，少なくともカンジダによる尿中菌交代を防遏しうる充分な投与量と考えられた。

この効果を体重別に考慮すると，概ね1kgあたり3,600単位以上を投与した症例では，一過性にカンジダの出現を認めた1例を除き，他はすべて全経過にわたつてカンジダの出現を抑制し，3,600単位以下の症例にくらべ明らかに効果がすぐれている。

従つてトリコマイシンの1日の併用量は成人にあつては20万単位，小児にあつては年令によつて異なるが8万単位前後が妥当な有効量と判定された。

このようにトリコマイシンを成人及び小児を通じて，1日量4万より20万単位の間で21例に経口投与を4日間にわたつて持続したが，すべての例で副作用を経験しなかつた。

おわりに

細菌性赤痢に対するテトラサイクリンの投与は，その経過中にカンジダの顕著な増殖，すなわ菌交代を現わすが，トリコマイシンを1kgあたり3,600単位（成人約20万単位）を併用することにより，なんらの副作用を伴なうことなくカンジダの出現を防止することが可能である。

文献

1) 浅野修，平井拓造：日伝染会誌 28：154，昭29
2) 岡島雪男：日伝染会誌 33：125，昭34