

## 赤痢患者及び保菌者に対するパロモマイシン（フマチン）の効果

山上 茂・橋本 博

大阪市立桃山病院

(昭和 35 年 8 月 28 日受付)

## (1)

近頃赤痢患者からクロラムフェニコール (CM), テトラサイクリン (TC), ストレプトマイシン (SM) に対する耐性赤痢菌分離の増加が各地から報告されている。桃山病院入院患者から入院時分離した赤痢菌について、これ等の抗生物質に対する耐性を検査した成績によつても最近著しく増加を来していることが認められる。又患者の治療に際してもこれ等の抗生物質で臨床症状の軽快しないものや、軽快しても菌の消失しないものが増加して来ていることは否み難い。斯かる症例に対し新なる抗生物質としてコリマイシン S や、カナマイシンが用いられている。

最近新しく報告されたフマチン (Paromomycin) は放線菌の 1 菌株が産生する抗生物質で、化学構造は未だ不明であるが、白色無晶形で、水溶性塩基性物質である。毒性は比較的 low、マウスに経口投与して、その LD<sub>50</sub> は 2,000 mg/kg 以上である。本剤は経口投与によつて消化管から吸収され難く、猿にフマチン硫酸塩 200 mg/kg 1 回投与でその血中濃度は 2 時間後 2.4 mcg/cc, 4 時間後 1.6 mcg/cc, 6 時間後 0 の成績が報告されている。Shigella に対する発育阻止濃度は 12.5 mcg/cc である。ROSS の報告によると Shigella 感染症 7 例に 50 mg/kg/day を 4 分して毎 6 時間に投与、6~8 日間治療した結果 5 例は 1~4 日で排菌陰性化し、1 例は 7 日後に陰転、1 例のみが陽性に止まつたと。CONLIN 等も Shigella の保菌者 4 例に同量投与して有効であつたと言う。

以上の成績からフマチンが最近特に多くなつた CM, TC, SM 耐性菌に応用し得るのではないかと考え、桃山病院入院患者に試用した処、有効な成績を得たので報告する。

## (2)

桃山病院入院赤痢患者 44 名及び保菌者 13 名に対しフマチン単独或は CM と併用投与した。

投与量は成人では主として 1 日 1.2 g (1 カプセル 150 mg 8 カプセル) で 4 等分して毎 6 時間に内服せしめた。小児には年令に応じて減量した。CM 併用例では半量で 1 日 0.6 g とした。

## (3)

赤痢患者 44 例、同保菌者 13 例、計 57 例の菌型は B 群 50 例、D 群 7 例である。B 群のうち 3a 菌が最も多く 19 例で、次いで 2a 菌 15 例、1b 菌 6 例、2b 菌 4 例である。CM, TC, SM に対する耐性は B 3a 菌最も多く 14 例を示している。

これ等の症例に対してフマチン単独投与と、フマチンと CM との併用投与療法を行なつた。特にフマチン単独投与例については CM, SM, TC に対する耐性菌症例と感菌症例の 2 群に分けて観察した。

## (A) フマチン単独投与例——CM, TC, SM に対する感菌症例 (第 1 表)

赤痢患者重症 3 例、中等症 3 例、軽症 9 例、同保菌者 7 例、計 22 例で、分離菌株は総て CM, TC, SM に対して感菌株である。

入院当初からフマチンを投与せるもの 14 例、他の抗生物質投与無効の為フマチンを投与せるもの 8 例である。フマチン投与前臨床症状を認めたもの 11 例は全例フマチン投与によつてその軽快を認めた。投与前菌陽性であつたもの 20 例のうち菌消失したもの 17 例 (有効率 85%)、無効 2 例、効果明らかでないもの 1 例である。

投与全例に於て副作用は認められない。

## (B) フマチン単独投与例——CM, TC, SM に対する耐性菌症例 (第 2 表)

赤痢患者重症 2 例、中等症 1 例、軽症 8 例、同保菌者 5 例、計 16 例で、分離菌株は CM, TC, SM に対し耐性であるもの 14 例、TC, SM に対し耐性であるもの 2 例である。

最近 B<sub>3a</sub> 菌の耐性菌症例が著しく増加の傾向にあり、本症例中に於ても大部分が B<sub>3a</sub> 菌である。耐性菌と雖もその多くは抗生物質によつて臨床症状軽快するものなるが、菌の消失し難いものも多く認められる。入院当初からフマチンを投与したもの 2 例、抗生物質投与後フマチンを投与したもの 14 例であつて、この 14 例中臨床抗生物質の効果なきもの 4 例で、他の 10 例は臨床上有効であつた。4 例についてフマチン投与後の耐床効果は全例有効であつた。当初からフマチンを投与した 2 例を併せフマチンの臨床効果は 6 例中 5 例有効と言うことになる。無効 1 例は TC, SM 耐性菌を分離したもの

第1表 Humatin 単独投与例 (CM, TC, SM に対する感性菌症例)

No.	氏名	年齢	性	体重	菌型	フマチン		薬剤感受性度 mcg/cc			効果		副作用	備考
						1日 投与量	総投 与量	CM	TC	SM	臨床	細菌		
1		27	♂	60	3a	1.2g	2.4g	1.56	6.25	12.5	有効	有効	無	赤痢軽症
2		74	♀	40	2a	1.2g	3.6g	0.78 0.78	12.5 12.5	6.25 12.5	無効	無効	無	赤痢中等症
3		18	♂	59	2b	1.2g	2.4g	1.56	6.25	6.25	有効	有効	無	赤痢重症 (CM 3.0g SM 1.0g 使用)
4		17	♀	43	D	1.2g	2.4g	3.12	6.25	3.12	有効	有効	無	赤痢軽症
5		20	♂	60	1b	1.2g	2.4g	1.56	3.12	3.12	有効	無効	無	赤痢軽症
6		21	♀	52	2a	1.2g	3.6g	0.39	6.25	6.25	有効	有効	無	赤痢軽症
7		39	♀	47	2a	1.2g	2.4g	0.78 0.78	3.12 3.12	3.12 3.12	有効	有効	無	赤痢軽症
8		80	♀	31	1b	1.2g	2.4g	1.56	3.12	6.25	有効	有効	無	赤痢中等症
9		17	♂	46	2b	1.2g	2.4g	1.56	3.12	6.25	有効	有効	無	赤痢中等症
10		29	♂	60	1b	1.2g	3.6g	1.56	6.25	12.5		有効	無	赤痢軽症
11		43	♂	50	2a	1.2g	3.6g	0.78	3.12	3.12		有効	無	赤痢重症
12		28	♂	62	3a	1.2g	3.6g	1.56	6.25	6.25	有効		無	赤痢軽症
13		31	♀	43	D	1.2g	2.4g	6.25	12.5	6.25		有効	無	赤痢保菌者
14		19	♂	54	D	1.2g	2.4g	3.12 0.78 3.12	6.25 3.12 6.25	3.12 3.12		不明	無	赤痢保菌者
15		8	♂	24	2a	0.6g	1.8g	1.56	6.25	12.5		有効	無	赤痢保菌者
16		48	♀	43	2b	1.2g	3.6g	1.56	6.25	3.12		有効	無	赤痢保菌者
17		16	♀	43	X	1.2g	3.6g	3.12	6.25	6.25		有効	無	赤痢保菌者
18		42	♂	64	D	1.8g	5.4g	0.78	3.12	6.25		有効	無	赤痢保菌者
19		35	♀	52	2a	1.8g	5.4g	0.78	3.12	3.12		有効	無	赤痢保菌者
20		30	♂	55	2a	1.2g	3.6g	0.78 0.78 0.39 0.39	6.25 6.25 6.25 6.25	3.12 3.12 3.12 6.25		有効	無	赤痢軽症
21		43	♂	46	1b	1.2g	3.6g	1.56	3.12	6.25		有効	無	赤痢重症
22		41	♂	56	BV	1.2g	3.6g	3.12 1.56	6.25 6.25	3.12 3.12	有効		無	赤痢軽症

(症例3)である。耐性菌症例では抗生物質投与によつて臨床症状は軽快するも菌の消失しないものが多く、これ等の症例15例にフマチンを投与し、有効と認めたもの13例(有効率86.6%)、明らかに無効のもの1例(症例9)、効果不明のもの1例である。

全例に於て副作用を認めていない。

(C) フマチン, CM 併用例(第3表)

赤痢患者重症2例, 中等症5例, 軽症9例, 同保菌者1例, 計19例で, 感性菌を分離したもの13例, CM, TC, SM 耐性1例, CM, SM 耐性2例, TC, SM 耐性1例, SM 耐性2例である。

薬剤投与は毎4時間フマチン2回に対しCM1回とし1日投与量CM 0.5g(2コ), フマチン0.6g(4

コ)である。

治療効果は投与前臨床症状を認めたもの17例中有効15例(有効率88.2%)、無効2例である。無効のうち1例はCM, SM 耐性症例(症例18)である。

細菌学的効果は19例中有効15例(有効率78.9%)で、無効2例、不明2例である。無効例はCM, SM 耐性例(症例18, 19)である。

この点からCM, フマチン併用はCM, SM 耐性例に対しては適当でないことが認められる。

症例9 17才♂ 体重46kg

病名 赤痢(菌型2b)(図1参照)

発病日および其後の状況: 昭和34年12月9日下痢頻回粘血便排出し, 裏急後重著明, 口渇あるため12月

第2表 Humatin 単独投与例 (CM, TC, SM に対する耐性菌症例)

No.	氏名	年齢	性	体重	菌型	フマチン		薬剤感受性度 mcg/cc			効果		副作用	備考
						1日 投与量	総投 与量	CM	TC	SM	臨床	細菌		
1		16	♂	45	D	1.2g	2.4g	500	250	1000	有効	有効	無	赤痢軽症
2		18	♂	65	2a	1.2g	2.4g	0.78	250	100	有効	有効	無	赤痢重症
3		24	♀	46	2a	1.2g	3.6g	0.78	50	500	無効	不明	無	赤痢軽症
4		31	♀	49	3a	1.2g	3.6g	0.78	50	500				
								125	250	500		有効	無	赤痢軽症
								125	250	500				
5		17	♀	52	3a	1.2g	3.6g	250	250	500		有効	無	赤痢軽症
								250	250	500				
								500	250	250				
6		8	♂	26	D	0.6g	1.8g	500	125	250	有効	有効	無	赤痢軽症
								250	125	250				
7		49	♂	43	3a	1.2g	3.6g	100	3.12	100			無	赤痢中等症
								100	6.25	50		有効		
8		38	♀	40	3a	1.2g	3.6g	250	250	500	有効		無	赤痢軽症
9		47	♀	45	3a	1.2g	3.6g	250	250	250	有効	無効	無	赤痢重症
								250	250	250				
								250	6.25	250				
10		27	♂	54	3a	1.2g	3.6g	500	250	500				
								100<	100<	100<		有効	無	赤痢軽症
								100<	100<	100<				
11		41	♀	45	3a	1.2g	3.6g	250	250	250		有効	無	赤痢保菌者
12		4	♀	19	3a	0.6g	1.8g	250	250	250		有効	無	赤痢保菌者
								125	125	125				
13		50	♀	48	3a	1.2g	3.6g	250	250	250				
								125	250	500		有効	無	赤痢保菌者
								250	250	500				
								250	250	500				
14		10	♀	27	3a	0.6g	1.8g	250	250	500				
								100	250	250		有効	無	赤痢保菌者
								125	250	500				
								250	250	250				
15		50	♀	52	3a	1.2g	3.6g	250	250	500				
								100	250	500		有効	無	赤痢保菌者
								100	250	500				
								250	250	250				
16		29	♂	62	3a	1.2g	3.6g	100<	100<	100<				
								100<	100<	100<		有効	無	赤痢軽症
								以下同	以下同	以下同				

10 日上記病名によつて当院に入院した。

入院時症状：体格中等，栄養良，意識明瞭，体温 37.5°C，脈搏 84，胸部，腹部特異所見はみとめられなかつた。

治療開始後の経過：入院後直ちにフマチン 300 mg 毎 6 時間 2 カプセル宛内服投与した。内服総量は 2.4 g である。内服後便性状次第に好転し全身状態は平常に復した。又入院時検便で赤痢菌 2b を検出したがフマチン

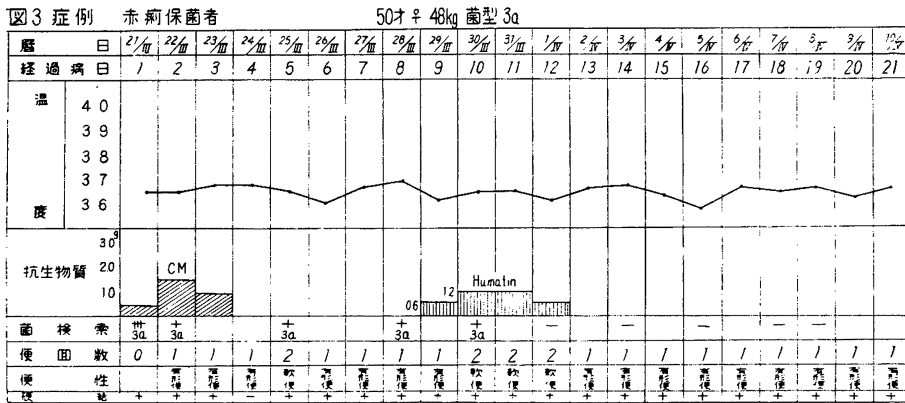
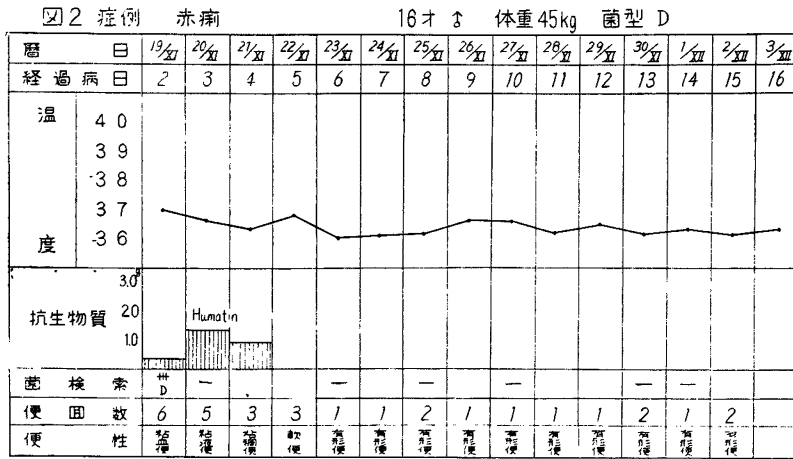
治療後赤痢菌陰性となり第 18 病日 12 月 25 日全治退院した。

症例 1 16 才♂ 体重 45 kg

病名 赤痢 (菌型 D) (図 2 参照)

発病日および其後の状況：昭和 34 年 11 月 18 日発熱 (38.3°C)，水様下痢頻回にあり腹痛裏急後重著明，嘔気，嘔吐はなく，19 日早朝より粘血便となり口渇，全身倦怠あり同日当院に入院した。





入院時症状：体格中等，栄養普通，意識明瞭，体温 36.8°C，脈搏 78，呼吸安静，心音，呼吸音正常，腹痛，及びS字状部硬結認められず。

治療開始後の経過：入院後直ちにフマチン 300 mg 毎 6 時間 2 カプセル宛内服投与した。フマチン総量 2.4 g である。入院当日粘血便であつたが翌日は粘液便となり，内服後便性は平常に復した。又入院時検便で赤痢菌 D を検出したが以後検便 6 回とも赤痢菌陰性となり同年 12 月 4 日第 17 病日全治退院した。

症例 13 50 才♀

病名 赤痢保菌者（菌型 B3a）（図 3 参照）

入院前の状況：患者は調理士で定期検便により赤痢菌保有者として昭和 35 年 3 月 21 日当院に入院した。入院前下痢，発熱，腹痛等の症状は認められなかつた。

入院時症状：体格中等，体重 48 kg，栄養中等，全身状態異常認められず，胸部，腹部特異所見はなかつた。尚 S 字状部硬結を触知した。

治療開始後の経過：入院後直ちにクロラムフェニコール 250 mg 毎 4 時間 1 錠宛経口投与した。2 日間計

3 g を内服せしめたが，入院時及びクロラムフェニコール投与後も赤痢菌 B3a が検出されたため 29 日第 9 病日より 3 日間フマチン 300 mg 毎 6 時間 2 錠宛経口投与した。フマチン総計 3.6 g 投与後の検便では赤痢菌は検出されなくなつた。昭和 35 年 4 月 12 日全治退院した。

症例 16 29 才♂ 体重 62 kg

病名 赤痢（菌型 3a）（図 4 参照）

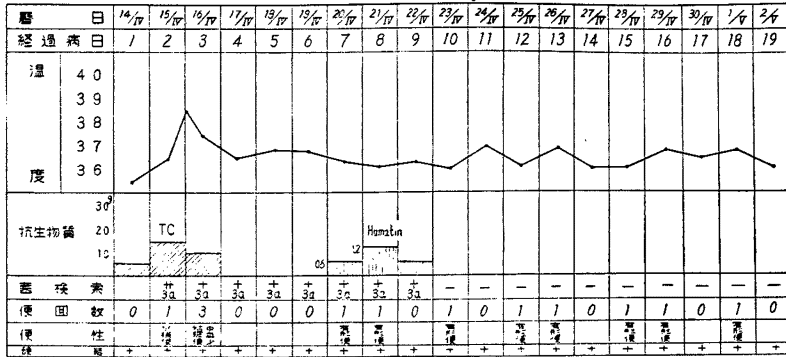
入院前の状況：昭和 35 年 4 月 9 日の定期検便により赤痢保菌者として昭和 35 年 4 月 14 日当院に入院した。入院前下痢，腹痛，発熱等の症状はみとめなかつた。

入院時症状：体格中等，栄養良好，意識明瞭，体温 36°C，脈搏 84，胸部，腹部異常所見はみられなかつた。便は有形便で S 字状部硬結を触知した。

治療開始後の経過：入院後直ちにテトラサイクリン 250 mg 毎 4 時間 1 カプセル宛経口投与した。2 日間計 3 g を内服せしめたが，入院翌日及び翌々日発熱（38.5°C）下痢し，粘稠便中血液混ず。糞便中より赤痢

図4 症例 赤痢

29才 ♂ 体重 62kg 菌型 3a



菌 3a を入院時及びテトラサイクリン投与後も検出されたため 4 月 20 日第 7 病日よりフマチン 300 mg 毎 6 時間 2 カプセル宛 3 日間に亘つて総計 2.4 g 内服投与した。その後糞便中より赤痢菌は検出されなくなり第 20 病日 5 月 3 日治癒退院した。

症例 1 67 才 ♀

病名 赤痢 (菌型 BX) (図 5 参照)

発病日およびその後の状況：昭和 34 年 12 月 17 日夕方より腹痛，下痢頻回となり粘液便を排出す。12 月 18 日裏急後重著明，発熱 (39°C)，嘔気，口渴，食慾不振，粘血便となり，同日当院に入院した。

入院時症状：体格中等，体重 60 kg，栄養中，意識明瞭，体温 39.0°C，脈搏 100，顔貌正常，口唇乾燥，舌白苔，心音，呼吸音正常，腹部平坦柔軟，S 字状部圧痛著明，S 字状部硬結を触知した。便性は粘膿血便であつた。

治療開始後の経過：入院後直ちにフマチン 150 mg 毎 6 時間 1 カプセル宛及びクロロマイセチン 250 mg 毎 12 時間 1 錠宛同時に内服投与した。

フマチン 3 日間計 1.8 g，クロロマイセチン 3 日間 1.5 g を内服せしめた。入院当日発熱 39°C，嘔気，裏急後重，腹痛，粘血便が認められたが翌日より平熱となり粘血も消失し症状著しく好転した。尙薬剤投与後には便性並びに一般状態が平常に復した。又入院時検便によつて赤痢菌 BX を検出したが以後検便 6 回とも赤痢菌は陰性となり同年 12 月 29 日治癒退院した。

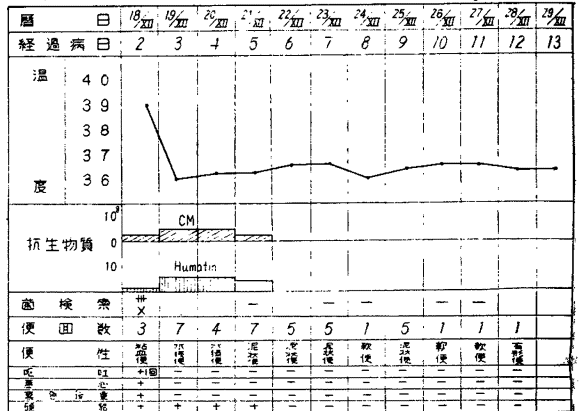
(4)

分離菌株のフマチンに対する感受性度と CM, TC, SM 感受性度とを比較すると第 4 表の如くである。

CM, TC, SM 耐性株 11 例に対しフマチンは総て感性である。TC, SM 耐性株 2 例中 1 例がフマチンに対し 250 mcg/cc の感受性度を有し耐性菌である事が認められた。又 TC 耐性株 5 例中フマチンに対し耐性を示したものの 2 例，疑耐性を示したものの 1 例で，SM 耐性

図5 症例 赤痢

67才 ♀ 体重 60kg 菌型 X



1 例はフマチン感性である。CM, TC, SM 感性株に対しては総て感性である。

感受性度の測定からみて TC 単独或は TC, SM 耐性株はフマチンに対しても耐性を示す傾向がある。

(5)

桃山病院入院の赤痢患者 44 例，同保菌者 13 例についてフマチン単独或はフマチン，CM 併用療法を施行した。

1. CM, TC, SM 感性菌症例 22 例に対しフマチンを投与した結果，臨床効果は全例に於て有効であつた。細菌学的効果は有効率 85% であつた。

2. CM, TC, SM 耐性菌症例 16 例に対しフマチンを投与した結果，臨床効果は 83.3% で，細菌学的効果は 86.6% の有効率を示した。

3. CM とフマチンの併用例 17 例の臨床効果は有効率 88.2% で，無効のうち 1 例は CM, SM 耐性例であつた。細菌学的効果は 19 例中 15 例が有効で (有効率 78.9%)，無効の 2 例は CM, SM 耐性例であつた。

4. 患者よりの分離菌株について CM, TC, SM と

第4表 赤痢菌株の Humatin に対する感受性度

菌株 No.	氏 名	性	年 令	分 離 日	菌 型	薬 剤 感 受 性 度 mcg/cc				備 考
						CM	TC	SM	Huma- tin	
1890		♂	5	6/XI	D	500	250	250	6.25	3 剤 耐 性 株
1291		♂	26	3/IX	2 b	250	250	1000<	6.25	"
1225		♂	3	27/VIII	2 a	250	250	1000	6.25	"
1230		♀	50	30/VIII	2 a	500	250	1000<	6.25	"
1232		♀	17	29/VIII	2 b	125	250	1000<	3.12	"
1311		♀	23	1/IX	2 b	250	250	1000<	3.12	"
1744		♀	4	26/X	2 b	100	250	1000<	3.12	"
1960		♀	31	17/X	2 a	3.12	250	125	250	2 剤 耐 性 株
2117		♂	18	1/XI	2 a	0.78	250	125	6.25	"
1530		♂	17	4/X	2 a	1.56	250	6.25	250	1 剤 耐 性 株
1814		♀	8	31/X	2 b	3.12	250	50	100	"
1679		♀	36	20/X	2 a	25	250	6.25	50	"
1209		♀	48	23/VIII	2 b	0.78	250	6.25	6.25	"
1207		♀	69	23/VIII	2 a	0.39	250	6.25	6.25	"
2129		♂	50	18/XI	3 a	3.12	6.25	6.25	6.25	感 性 株
2025		♂	27	26/XI	3 a	1.56	6.25	12.5	6.25	"
2022		♂	29	24/XI	3 a	1.56	12.5	6.25	6.25	"
1231		♂	22	27/VIII	2 b	0.78	3.12	6.25	6.25	"
2014		♂	16	19/XI	D	500	250	1000	6.25	フマチン使用例 3 剤 耐 性 株
2051		♀	24	2/XI	2 a	0.78	50	500	6.25	フマチン使用例 1 剤 耐 性 株
460		♀	31	21/II	3 a	125	250	500	6.25	フマチン使用例 3 剤 耐 性 株
504		♀	17	24/II	3 a	250	250	500	6.25	フマチン使用例 3 剤 耐 性 株
742		♀	50	21/III	3 a	250	250	250	6.25	フマチン使用例 3 剤 耐 性 株

フマチンの感受性度を比較した処, CM, TC, SM 3 者耐性株はフマチンに対しては感性であるが, TC, SM 耐性株或は TC 単独耐性株はフマチンに対して耐性の傾向を示す。患者に対する効果に於ても TC 単独或は TC, SM 耐性症例はフマチン無効のことがあるのと比較して興味ある事実である。

## 文 献

- 1) Parke Davis 社研究所 Data
- 2) 山上茂: 日本化学療法学会近畿支部総会演説予講集 (1959)
- 3) 山上茂, 他: 綜合臨床, 第 8 卷第 9 号 1737 頁 (1959)
- 4) 山上茂, 他: 綜合臨床, 第 9 卷第 4 号 787 頁 (1960)
- 5) 山上茂, 他: コリマイシン S 錠文献集 I (1959)