

スピラマイシンに関する臨床的研究

北本 治・滝上 正・高山久郎

深谷一太・野村孝義

東京大学伝染病研究所内科学研究部

(主任 北本 治教授)

(昭和 38 年 1 月 11 日受付)

スピラマイシン (SP) は、北フランスの土壌よりとれた放線菌の 1 種 *Streptomyces ambofaciens* の培養濾液より得られた抗生物質^{1,2)}である。

ブドウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、ナイセリア、百日咳菌、コリネバクテリウム、或種のクロストリジウム、スピロヘータ、リケッチア及び若干のウィールスの発育を阻止し、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、ノボビオンなどと共にマクロライド系抗生物質の 1 員で、中域スペクトラム抗生物質に属する。

われわれは、すでに、SP に関する基礎的及び臨床的成績を発表したことがあるが^{3,4)}、ここでは、主として臨床上の応用面に関して報告する。

I. ブドウ球菌感染症

本報告においてブドウ球菌 (ブ菌) というものは、ブドウ球菌培地 No. 110 に発育を示し、コアグラーゼ陽性を示すもののみを指す。測定に供したブ菌は、主として昭和 36 年後半に、東大伝研付属病院検査室において、各種臨床材料より分離されたブ菌を任意にとりあげ、その中からファージ型別の可能であつたもの 88 株である。

測定には、寒天平板培地による稀釈法を用いた。測定

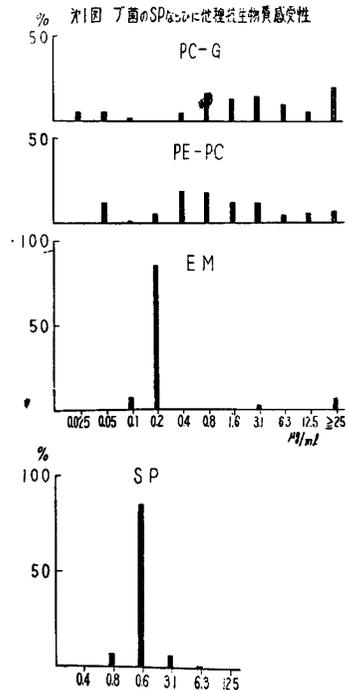
に供した抗生物質は、SP (Base) の外に、比較のためペニシリン G (PC-G)、フェノキシエチルペニシリン (PE-PC)、およびエリスロマイシン (EM: アイロタイシン) で、予研又は製薬会社より提供された力価既知の標準品である。これらの抗生物質を倍数稀釈し、更にハートインフュージョン寒天 (市販の乾燥培地を使用し、一社の製品に限定) で稀釈して 10 倍量になるようにする。そして寒天平板培地内の最終濃度は第 1 表又は第 1 図に示す如き値となるようにした。

被検菌株は、ペプトン水で 18~24 時間培養し、その 1 白金耳 (内径 1 mm 前後) を上記の抗生物質含有平板培地に割線塗抹し、37°C に 18~24 時間培養後、対照 (抗生物質を含まない培地) とほぼ同等の発育を示す最高濃度を以て抵抗性値、発育を認めない最低濃度を以て感受性値 (最小発育阻止濃度) をあらわす。

以上の方法により測定したブドウ球菌 209 P 株の感受性値は次の如くである。

第 1 表 ブ菌の SP ならびに他種抗生物質感受性

抗生物質	PC-G	PE-PC	EM	SP
感受性値 (mcg/ml)				
0.025	5			
0.05	5	11		
0.1	2	1	6	
0.2		5	74	
0.4	5	16		
0.8	15	16		6
1.6	12	11		75
3.1	13	11	2	6
6.3	9	4		1
12.5	5	6		
25.0		.1	1	
≥ 50.0	17	6	5	
計	88	88	88	88



第2表 猩紅熱の SP その他の抗生物質療法

抗生物質	投与方法	投与量 (1日量/kg)	投与までの期間 (平均)	投与期間	咽頭溶連菌消失までの期間 (平均)	解熱までの期間 (平均)	発疹持続期間 (平均) (入院後)	再発/総数 (%)	腎炎/総数 (%)
スピラマイシン	経口	50~70 mg	0~4日 (1.6日)	5~7日	1.6日	2.5日	5.4日 (4.1日)	2/19 (10.5%)	1/19 (5.3%)
ペーシリンV	経口	3~8万単位	1~5日 (2.0日)	5~7日	1.3日	2.9日	6.7日 (4.6日)	5/19 (26.3%)	2/19 (10.5%)
ペーシリンG	筋注	1~4万単位	0~4日 (1.7日)	4~8日	1.5日	3.4日	5.6日 (4.0日)	3/35 (8.5%)	1/35 (2.8%)
			0~6日 (2.2日)	<3日	2.0日	2.1日	5.6日 (3.6日)	8/15 (53.3%)	2/15 (13.3%)

日以内に解熱し、咽頭溶連菌は1~2日の間に一旦消失し、発疹も5~6日以内に完全に消失し、どの治療法の間にも優劣の差はつけ難い。又これらの抗生物質使用により一旦解熱し、臨床症状も寛解した後、再び発熱、アングーナ、発疹、溶連菌出現をみるものを一括して再発とすると、PC短期筋注群では、症例の約半数にこれを見ることは第2表の如くである。溶連菌は、健康者咽頭においてもかなり高率に認められ、又猩紅熱において、抗生物質使用後の

溶連菌の再出現は、厳密な意味での再発の外に、再感染という事も考えられる。われわれの症例では、溶連菌の菌型決定は行なっていないので、この点を明確には出来ない。溶連菌の再出現を再発に一括するには勿論、慎重であらねばならぬとしても、同一の規準で各治療群を比較した場合、SP治療群の再発率は、PC-G長期群のそれと共に、PC-G短期群に比し、明らかに低いことが推計学的に証明された。しかし、PC-V群とPC-G短期群の間には、再発に関し、有意の差はない。合併症の1つである腎炎の発生については、各治療群の間には有意の差はなく、又、腎炎の予後はすべて良好であった。

III. チフテリー

溶連菌に対すると同じく、コリネバクテリウムのSPに対する感受性から考えて、SPはジフテリーに対し、治療効果を期待出来る筈である。

細菌学的にもジフテリーと診定された5名を含めて、計6名の咽頭ジフテリー患者にSPを使用した成績を一括すれば、第3表の如くである。解熱効果は、ジフテリーにEM(アイロタイシン)を使用した著者らの成績や、EM又はプロピオン酸EM(アイロゾン)を使用した他の成績(平均要解熱日数2~3日)¹²⁾と比較した場

第3表 咽頭ジフテリーのSP療法

患者	治療		解熱までの期間 (日)	偽膜消失までの期間 (日)	備考
	抗毒素血清 (単位)	SP (g)			
23才女	10,000×1	3.0×7	2	7	解熱傾向全くなくEMに変更
5才男	10,000×1 +5,000×2	1.5×5	2	5	
10才男	10,000×1 +5,000×1	2.0×6	4	6	
29才男	10,000×1	2.0×5	(-)	3	
30才男	10,000×1	2.0×1 +3.0×2	>3	9	
29才男	10,000×1	2.0×4	1	5	

合、ほぼ匹敵するものと思われるが、1例においてはSPを3日内服させても、全く解熱傾向なく、偽膜その他の臨床症状も好転を示さず、治療をプロピオン酸EMに変更して全治せしめ得た。偽膜の消失に関しては、上記の諸成績(平均偽膜消失日数2~4日)と比較して、やや遅延する傾向がある。全例において、再発、合併症、後遺症なく、全治した。

以上よりジフテリーに対し、SPは抗毒素血清と併用して、一応用い得る抗生物質と思われるが、その治療効果を高めるため、更に検討が望まれる。

IV. リケッチア

マウスに *Rickettsia orientalis* を感染させた直後の発病防止実験、および同じく感染後、潜伏期を経て発病した時の治療実験に、それぞれSPは有効で、且つ治療には発病防止に比し、SPは2倍量を要すること、および、経口投与の方が、皮下注射に比し、優れた成績を得ると言う報告¹³⁾があり、又、発疹チフスにSP(1日量4g)を投与して全治せしめ得たと言う臨床報告がある¹⁴⁾。

著者らは、神経梅毒の治療に当り、発熱療法を行なう時には、かねてから、種々のリケッチア接種による発熱療法をも施行しており、これにても、充分その目的を達

して来た。第3図に示す症例は51才の男で、脊髄癆のため、*R. tamiyai*¹⁵⁾接種による発熱療法を行なった。即ち、*R. tamiyai* 北海道13株感染マウスの肝脾 10^{-3} 乳剤の0.1mlを患者の前膊皮内に接種した所、図に示す如く、接種前9日より明らかな発熱を示すに至つた。その後、連日39°Cに近いか又はそれを越す発熱が続いた。発疹は、第4日に主として軀幹に、米粒大ないし豌豆大の淡紅色丘疹が散発的に発生し、約4日間続した。接種局所は、第5日より発赤を示し、それは徐々に増大して最大直径14×14mmとなり、第10日には中央部に膿疱形成、その後は、発赤は大きさを徐々に減じ、第18日には、この部に痂皮を形成するのみとなつた。所属の左腋窩リンパ腺も、最盛期には、拇指頭大に腫脹し、圧痛を示した。発熱時には、全身倦怠感、頭痛、四肢痛なども著明にみられた。以上の経過は、*R. tamiyai*を接種した他の症例¹⁶⁾のそれとほぼ同様である。尚、第13日に患者血液より、マウスを用いてリケッチアの復元に成功した。

解熱の目的で、第15日に、SP 3gを経口投与した所、翌第16日には、既に解熱傾向がみられ、第17日には完全に解熱し、SP 3日間、計9gの投与で、その後の再発をみることなく経過した。以上の事実より、SPはリケッチア症の治療には、充分用い得るものである。

V. 呼吸器感染症及びその他

SPは溶連菌感染症と並んで、肺炎球菌感染症には優れた適応である¹⁹⁾。老人性肺炎にもSPは短時日の間に奏効する¹⁷⁾。体温は急速に下り、自、他覚的所見も速かに改善される^{18~20)}。

ウイルス性肺炎の中にも、SPの有効なものがある¹⁴⁾。気管支拡張症にSPを用いると、痰は著明に減少し、機能的にも、自覚的にも所見は改善される¹⁷⁾。又、鼻咽頭炎、急性扁桃腺炎、急性気管支炎、急性中耳炎などに用いても著効がある²¹⁾。SPは胆汁内に濃縮されて排泄され、胆道感染症にも適応がある²²⁾。

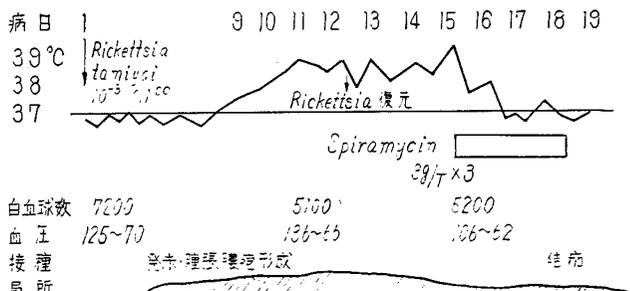
以下、SPによる治療経験の中より著効を取めた自験例2例を紹介したい。

第1例 61才、男(第4図)

相当の酒客である。入院6日前に、雨にぬれ、同じく3日前には、咳、左胸痛、発熱をみるに至つた。入院時(第6病日)に胸部レ線写真(側面写真、断層写真を含む)により、主として左S₃における病変を認め、痰の細菌学的検査よりは、病原菌を明かにし得なかつたが、原発性異型肺炎、オウム病、アデノウィルス肺炎などは否定され、又、インフルエンザの合併も血清学的に否定された。血沈、好中球増多を伴う白血球増多症などよ

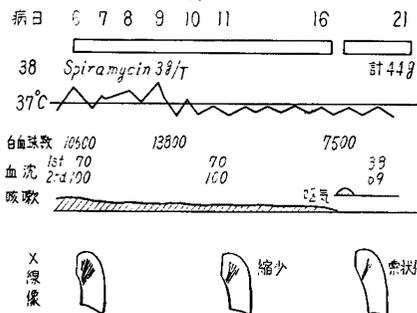
第3図 リケッチア症におけるSP症例

51才の脊髄癆



第4図 肺炎におけるSP症例

61才の肺炎



り、細菌性肺炎と診断し、直ちにSP 3gを投与した所、数日後第10病日に至り、完全に解熱し、咳も減少して臨床症状は著しく改善された。投与を10日間続けた所で、軽いはきけがあつた為、1日投与を中断して再投与を続けた所、異常を訴えることなく、総量44gの内服で、投与を打切つた。

第2例 11才、男(第5図)

生後1年2カ月に“肺炎”に罹患したと言う。以来、咳、痰が多く、3才の時には“肺壞疽”といわれ、クロールテトラサイクリンを内服して、一時、咳、痰は減じたことがある。以後、一進一退を繰返しながら、学業を続けていた。昭和33年11月に当院に第1回目の入院を行ない、気管支造影法により、ふくろ状に拡張した気管支が、蜂窩状に密接する像を得て、気管支拡張症と診断された。又、喀痰の細菌学的検査により、ブ菌を多数証明した。SPを1日1.5g投与した所、喀痰量は速かに減少し、殆んどその喀出をみなくなつたので、一旦SPを中止した。しかし、その後再び、痰の量が増加し、SP 1.5gの再投与により、再度、速かに痰の量は減じた。即ち、SPの投与により、気管支拡張症に一応、好影響をみた症例である。

SPはブ菌による皮膚化膿症、外科的感染症^{23,24)}、肺感

染症、敗血症、髄膜炎、ブ菌性腸炎などに有効である。著者らは、コリスチンによる細菌性赤痢の治療に当り、1日量1gのSPを5日間、コリスチン(1日600万単位宛、5日間)と併用して、コリスチン併用時にみられるブ菌性腸炎の発生を予防し、併せて、赤痢菌の再排菌を防止し得ている。この点は別に発表する予定である。

尚、以上の外に、扁桃腺炎、胆のう炎などにSPを用いて効果を得た症例もあるが、その詳細は省略する。

VI. 考 察

SPの経口投与量に関しては、必ずしも統一された見解があるとは思われない。例えば、病原細菌の違いにより、肺炎球菌性肺炎では、1日量3g又はそれ以下の量で優れた成績を得るが、溶連菌感染症では、その量では効果は劣り、ブ菌感染症では、この量では、成績は更に劣ると言う¹⁰⁾。又、対象を呼吸器感染症に限つても、諸家の報告を通覧すると、その投与量は1日1.5~4.0gとかなり幅のあるものである^{10,14,18~21,25)}。

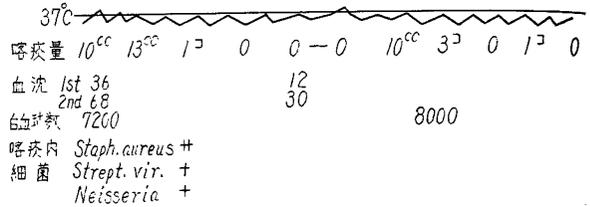
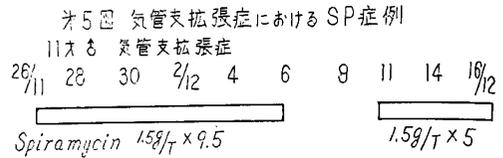
SPに対する病原細菌の感受性は、勿論、同じでなく、従つて、病原菌のSPに対する感受性や、更にはSPの罹患組織への移行、該組織におけるSPの不活性化など考慮して、その投与量は決定さるべきものであろうが、著者らは成人1日量を、主に3g(分4)として経験を重ねた。十分な治療効果の得られなかつた一部の症例を考慮したとき、著者らは、成人1日量は3gとするのがよいかと考えるが、著者らの経験も決して充分なものでなく、この点は更に今後の検討にまらたい。

SPの毒性に関する薬理学的研究は、本報告の目的ではないので省略するとして、上述の如き範囲の内服により、SPはヒトの胃腸、肝、腎機能、血液像などには影響は与えず¹⁷⁾、又、腸内菌叢に与える影響も極めてわずかであると言う^{18,25)}。又重症のブ菌性肺感染症患者に1日3g宛、4カ月間の長きにわたり、内服させても、胃腸障害はおこらなかつたとも言う²⁵⁾。

SPに関する臨床報告の大部分は、それが副作用の極めて少い安全な内服抗生物質である点を指摘している。著者らもSPは副作用の少い抗生物質であるという点には何ら異存はないが、前述の如く、1例に、はきけをみたものがあり、同様の報告は他にも見られる^{20,26)}。SPの持つ強い苦味が、内服上の難点となつている事実をも考慮して、剤型に改良の加えられることが望まれる。

結 語

スピラマイシンは、マクロライド系抗生物質の1つとして、それらと同等の臨床的效果がみられ、別報の如く、肺内濃度、肝内濃度が他のマクロライド系より高い傾向



を有すること、胃液内の力価低下が少いと考えられる点から、肺及び肝の感染症により多く有用と考えられる。

文 献

- 1) S. PINNERT-SINDICO : Annales de l'Institut Pasteur 87 : 702, 1954
- 2) S. PINNERT-SINDICO et al. : Antibiotics Annual 724 : 1954~55
- 3) Société des Usines Chimiques Rhône-Poulenc : Brevet français 703, 670 du 30.11.55
- 4) 北本ら : 第7回日本化学療法学会総会, 東京, 昭34
- 5) 北本ら : 第8回日本化学療法学会東日本支部総会 東京, 昭36
- 6) 北本ら : 日本医事新報, No. 1974, 昭37
- 7) ラウンドテーブルディスカッション : 日本化学療法学会東日本支部第8回総会, 東京, 昭36
- 8) 北本ら : 未発表論文
- 9) S. PINNERT-SINDICO : Therapie 11 : 308, 1956
- 10) 小酒井ら : 日新医学, 15 卷 (臨) 2, 昭35
- 11) M. H. LEPPER : The Practitioner 178 : 363, 1957
- 12) RENE MARTIN et al. : Presse Médicale 63 : 1615, 1955
- 13) 山上 : 日伝会誌, 34 : 829, 昭35
- 14) M. BARMO : Bulletin de la Société de Pathologie Exotique 49 : 1085, 1956
- 15) G. RENOUX et al. : Journées Thérapeutiques de Paris p. 534, 1956
- 16) 川村ら : 日本医事新報 No. 1611, 昭30
- 17) 松村 : 日伝会誌, 33 : 695, 昭34
- 18) M. PESTEL : Laval Médical 22 : 54, 1957
- 19) J. PIERI et al. : Revue Médicale de France 63 : 295, 1956
- 20) J. SOULAGE et al. : La Presse Médicale 64 : 103, 1956
- 21) J. FLAMANT et al. : La Semaine des Hôpitaux de Paris 32 : 252, 1956
- 22) DALLOZ-BOURGNIGNON A. : ibid 32 : 443, 1956
- 23) v. G. MUHLHARDT : (協和醗酵, SP 報告抄録集 98 頁より)
- 24) E. MARCHIS et al. : La Riforma medica 18 : 499, 1958 (協和醗酵, SP 報告抄録集より)
- 25) A. MALDAGUE : Scalpel 110 : 463, 1957 (")
- 26) C. BRIGNOLI et al. : Minerva Pediatrica 10 : 757, 1958
- 27) D. BARBIERI : (協和醗酵, SP 報告抄録集 39 頁より)