

細菌性赤痢, 殊に耐性赤痢に対する Dextromycin と Puradin の併用治療について

— 各種抗生剤併用療法との比較検討 —

大橋 亘・相坂 忠一
折免 昭雄・古元 祐
広島市舟入病院

(昭和 40 年 2 月 11 日受付)

Chloramphenicol, Tetracycline 等の常用広域抗生剤のいずれにも高濃度に抵抗性を有する赤痢 (耐性赤痢—以下同じ) が細菌性赤痢の 50% を凌駕する今日¹⁾, その治療のために各種の第 2 次抗生剤が登場し, 試験管内試験においても, かなりすぐれた感受性を示すと共に臨床症状の改善, 及び糞便中の排菌停止等では, 概して良好な効果を示しているが, 再排菌, 再発は依然として比較的高率で, 臨床細菌学的治効の面ではまだ多くの問題を残している。従つて既存の各種抗生剤, 又は抗菌剤の併用による相加, 相乗作用をねらつた療法が試みられ, 基礎的, 並びに臨床的に検討^{2-6, 9)}が行なわれているが, 我々もこれらの 2 者併用療法について, 試験管内試験と共に, 臨床効果について検討^{7, 8)}を重ねてきたが, 今回, 放線菌の 1 種 *Streptomyces fradiae* 及びその類縁菌より

産生される塩基性抗生物質の硫酸塩である硫酸デキストロマイシン (DM と略す) の腸溶錠と, Nitrofurantoin 誘導体 Furazolidone (3-(5-Nitro-2-furfurylidene)-3-Amino-2-Oxazolidon) を主成分とする Puradin 腸溶錠又はシロップ (Pur. と略す) の併用投与はすぐれた治効を示したが, この臨床治効についていささかの検討を加えた。

投与方法並びに効果判定

併用投与は DM 20 mg/kg/日 と Pur. 5 mg/kg/日 とを 6 時間宛分服, 4 日間連続投与を行ない, 単独投与の場合は, それぞれ上記の倍量, すなわち, DM 腸溶錠は 30~40 mg/kg/日 にて 4 日間連続投与, Pur. は主として腸溶錠 (乳幼児にはシロップ剤) を 12~16 mg/kg/日 で, 4 日間連続投与を行なつた。効果判定基準は表 1 に

表 1 効果判定基準

臨床症状並びに細菌学的検査		臨床的治療効果							細菌学的治療効果	
		治療開始後							投薬中止後	
		解熱までに要した日数	頻回の下痢消失に要した日数	膿粘血便の消失に要した日数	テネズムスの消失に要した日数	便性の正常化に要した日数	糞便中排菌の停止に要した日数	臨床症状の再悪化	菌出現	
有効	++ +	1日 2	2日 3	2日 3	2日 2	4日 6	2日 4	- -	- -	
無効	-	3~	4~	4~	4~	7~	5~	+	+	

表 2 薬剤感受性成績

薬剤	感受性 500 ≤ mcg/ml	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	被検株数
		CP	19					3		1	
TC		19			8	1					28
SM	18		1			1	8				28
DM				1	10	16	1				28
Pur.					1	4	11	12			28
DM+Pur(5:2)						15	9	4			28

註: CP=Chloramphenicol, TC=Tetracycline, SM=Streptomycin, DM=Dextromycin. Pur.=Puradin.

表 3 DM+Pur. 併 用 例

((DM 20 mg/kg/日+Pur. 6 mg/kg日)×4日)

投与例数	解熱に要した日数(平均)	頻回の嘔吐に要した日数(平均)	下痢の回復に要した日数(平均)	便性の回復に要した日数(平均)	糞便の排出停止に要した日数(平均)	+	+	再排菌	再燃	臨床症状改善による無効	副作用
	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	
感性赤痢	10例	1.0日	2.3日	5.3日	1.1日	70.0	20.0		10.0		便性軟化 4例 投薬中止後 褥麻疹 2例 胃部不快 1例 胃痛 1例 過酸症状 1例
耐性赤痢	21	1.5	1.5	4.7	1.7	71.4	19.0	4.8		4.8	
計(平均)	31	1.3	1.9	4.9	1.5	71.0	19.4	3.2	3.2	3.2	
						90.3					

表 4 DM, Pur. 単 独 投 与 例

薬剤	投与方法	菌の感受性 (in vitro)		例数	解熱に要した日数(平均)	頻回の嘔吐に要した日数(平均)	下痢の回復に要した日数(平均)	便性の回復に要した日数(平均)	糞便中の排菌停止に要した日数(平均)	有効率		再排菌	再燃	臨床症状改善の遅延無効
		当該薬剤に対する	他剤に対する							+	+			
				(例)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
DM	30~40 mg/kg/日 × 4日	感性	感性	15	2.0日	2.7日	6.0日	1.8日	60.0		13.3	—	26.7	
			耐性	20	1.7	2.5	5.5	1.7	40.0	20.0				
Pur.	12~16 mg/kg/日 × 4日	感性	感性	12	2.0	2.5	3.4	1.2	74.9		16.7	8.4	—	
			耐性	27	1.9	2.9	5.3	3.1	66.7	8.2				
									77.8		7.4	—	14.8	
									51.9	15.9				

表 5 CP 又は TC 単独投与例 (感性菌例のみ)

薬剤	投与方法	菌の感受性 (in vitro)	例数	解熱に要した日数(平均)	頻回の嘔吐に要した日数(平均)	下痢の回復に要した日数(平均)	便性の回復に要した日数(平均)	糞便中の排菌停止に要した日数(平均)	有効率 (+)以上 (%)	再排菌	再燃	臨床症状改善の遅延による無効
				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
CP	30~40 mg/kg/日 × 3日 ≤	感性	108 (25)	1.3日	3.1日	5.9日	1.9日	84.3 (88.0)	2.8 (—)	1.8 (4.0)	11.1 (8.0)	
		感性なるも他剤に耐性	6					83.3	—	—	16.7	
TC	25~35 mg/kg/日 × 3日 ≤	感性	149 (12)	1.3日	3.1日	5.9日	1.9日	87.9 (91.7)	1.4 (—)	— (—)	10.7 (8.3)	
		感性なるも他剤に耐性	18					66.6	5.6	5.6	22.2	

() はシロップ, パルミテート, 顆粒, 又は散剤投与例の別掲

表 6

薬 剤	投与方法	菌の感受性 (<i>in vitro</i>)		例 数	有 効 ((+)以上) (%)	再 排 菌 (%)	再 燃 (%)	臨床症状改善 の遅延による 無効 (%)
		当該薬剤 に対して	他 剤 に 対して					
KM	30~40 mg/kg/日 × 3 日 ≤	感 性	感 性	7 (4)	85.7 (100.0)	— (—)	14.3 (—)	— (—)
			耐 性	14 (23)	71.5 (49.5)	7.1 (30.4)	— (7.1)	21.4 (13.0)
Col-S	25~30万- u/kg/日 × 4 日	感 性	感 性	12	66.6	16.7	—	16.7
			耐 性	19	84.3	5.2	5.2	5.3
AB-PC	30~40 mg/kg/日 × 4 日	感 性	感 性					
			耐 性	7	42.9	28.6	—	28.6
TAO	30~40 mg/kg/日 × 4 日	甚だ劣	感 性	15	86.7	—	—	13.3
			耐 性	37	70.3	10.8	2.7	16.2

KM=Kanamycin, Col-S=Metasulfonate Colistin, AB-PC=Aminobentyl Penicillin, TAO=Triacetyl Oleandomycin () はシロップ, パルミテート, 顆粒, 又は散剤投与例の別掲

表 7 各種薬剤の併用投与例

薬 剤	投与方法	併用効果 (<i>in vitro</i>)	菌の感受性 (<i>in vitro</i>)	例 数	有 効 ((+)以上) (%)	再 排 菌 (%)	再 燃 (%)	臨床症状の 改善遅延に よる無効 (%)
TC+KM (Kanacyclin)	単独投与量 の各 $\frac{1}{2}$ 量宛 × 4 日	相 加	いずれにも 感 性	8	75.0	—	—	25.0
			TC 耐性	24	62.0	12.5	8.3	16.7
TC+TAO (Sigmamycin)	"	相 加	いずれにも 感 性	10	80.0	—	—	20.0
			TC 耐性	15	60.0	13.3	6.7	20.0
CP+TAO (Chlotaon)	"	相 加	いずれにも 感 性	10	100.0	—	—	—
			CP 耐性	10	60.0	20.0	20.0	—
TC+DM	"	無関係	いずれにも 感 性	7	100.0	—	—	—
			TC 耐性	11	63.6	18.2	9.1	9.1
TC+Cd-S	"	無関係	いずれにも 感 性	1	100.0	—	—	—
			TC 耐性	6	16.6	50.0	16.7	16.7
CP+KM (Kanaphenicol)	"	無関係	いずれにも 感 性	21	85.6	4.8	4.8	4.8
			CP 耐性	19	73.7	15.8	—	10.5
KM+Pur.	"	無関係		24	75.0	8.3	—	16.7
KM+DM	"	拮 抗		12	66.6	8.3	16.6	8.3
KM+Col-S	"	拮 抗		9	66.7	11.1	—	22.2
Col-S+TAO	"	?		3	66.7	—	—	33.3
DM+TAO	"	?		5	100.0	—	—	—
DM+Col-S	"	?		4	50.0	25.0	25.0	—

示す如く、駒込病院の判定基準に準じ、さらに抗生剤投与後の菌排出の有無による細菌学的判定をも加味して判定した。なおまた治療開始時の臨床症状の重篤度、並びに年令的要因をも考慮した^{7,8)}。

薬剤感受性成績

腸内細菌研究班提案の心浸出液加4%寒天倍地平板稀釈法¹⁰⁾により、昭和39年、当院に入院した赤痢患者より分離した赤痢菌株28株に対するDM, Pur., 及びDM+Pur. (5:2混和)の薬剤感受性分布は、表2のとおりで、常用広域抗生剤に対する感性、又は耐性の如何にかかわらずDMは6.25~25.0 mcg/mlに、Pur.は1.56~6.25 mcg/mlに主として分布し、Chloramphenicol (CPと略す)、Tetracycline (TCと略す)、Streptomycin (SMと略す)と交叉耐性を有しない。

DM+Pur.は試験管内試験では、むしろ拮抗作用を示すが^{5,6)}、平板稀釈法では3.13~6.25 mcg/mlに主として分布し、Pur.に相似したかなりの感受性を示している。

治療成績並びに考按

(1) 昭和39年1月以降、広島市舟入病院に入院した常用広域抗生剤に感性の赤痢10例、及び耐性赤痢21例に前記投与方法で、DMとPur.を併用投与した場合の治療成績は表3に示すように、臨床効果は甚だ秀れており、耐性赤痢21例中、11例においては、耐性を有する薬剤投与に引きつづいて投与したが、感性赤痢と耐性赤痢との間にも、さしたる優劣の差はみられず、全体として、治療開始後、平均1.3日で解熱し、1.9日で頻回の膿粘血性下痢、及びテネスマスは消失、便性は約5日で正常化し、糞便中排菌も1.5日で陰性化する。また(+)以上の有効率は、感性、耐性赤痢とも90%を凌駕し、臨床症状の改善の遅延した無効例は全体で3.2%にすぎず、殊に耐性赤痢で再排菌は4.8%にみられたのみで、全体として3.2%と極めて卓越した成績を示した。

(2) DMもしくはPur.の単独投与の場合の治療成績は表4に示すように、DMでは、臨床効果の面では、解熱、糞便中排菌停止効果は在来の第1次抗生剤に劣らない、すぐれた効果を示すが、頻回の下痢の減少、及びテネスマス消失、及び便性回復効果は若干劣り、有効率も比較的低く60~65%で、再排菌率もすべてに感受性の赤痢で13.3%、耐性赤痢(DM以外の薬剤に耐性)で10.0%で比較的高く、臨床症状の改善の遅延する無効例も比較的多い。

Pur.単独投与例でも、大体同様の傾向を示し、頻回の下痢の減少、テネスマス消失、及び便性回復効果はDM程度であり、糞便中の排菌停止効果も幾分遅延するものの、有効率は70%以上と比較的高く、再排菌率も

依然として高率である。しかも内服投与により、嘔気、嘔吐、胃部不快等の副作用が割に認められる欠点を有している。

(3) 細菌性赤痢に対する第1次抗生剤として、殊に感性赤痢に対して極めて秀れた治効を奏していたCP、もしくはTC単独投与例の臨床的治効、並びに細菌学的治効をDMとPur.の併用例の治効と比較しても表5に示すように、いささかも遜色みられない結果を示している。

(4) 耐性赤痢の治療のために、Kanamycin (KMと略す)、Metasulfonate Colistin (Colimycin S, Col-Sと略す)、Amino-bentyl Penicillin (AB-PCと略す)、Triacetyl Oleandomycin (TAOと略す)等の各種の第2次抗生物質が開発され、臨床的にも多用されているが、これの単独投与における治療効果は表6の如く、臨床的效果では若干の優劣はあるものの、AB-PCを除いて、いずれも70%をこす、かなりの有効性を示すが、再排菌、再燃は10%以上にも及び、大きい問題を残している。

(5) 各種抗生剤の単独投与量の各1/2量宛の併用効果は表7に示すように、既に製品化され、しかも、試験管内試験で、相乗、もしくは相加作用を示すものでも^{5,6)}臨床例投与にあつては必ずしも卓越した効果を示すとは限らず、臨床的治効では、かなり高率の有効性を示すものの、再排菌・再燃は依然として10%にも及ぶものが多く、細菌性赤痢治療の最大な難関は解決されていない。

(6) この点、DMとPur.の併用投与は、当該菌が常用広域抗生剤に感性であると耐性であるとを問わず、臨床症状の改善、糞便中排菌停止を主体とする臨床的效果ではCP、TCの従来感性赤痢に対する治効にも匹敵する有効性を示すと共に、殊に耐性赤痢治療において最も重要で、しかも近年次々に登場するCol-S, AB-PC, TAO, DM等の第2次抗生剤、又はPur., Panfuran S等によつても完全に解決しえない再排菌・再燃の問題もDMとPur.の併用で卓越した有効性を示すことは興味深いことである。臨床的治効の改善、及び再排菌等の細菌学的治効の改善と耐性化の防止^{4,5)}のため、近年、TCとKM (Kanacyclin)、TCとTAO (Sigmamycin)、CPとTAO (Chlotaon)等、試験管内試験では相乗ないしは相加作用を呈するものが開発、製品化され登場しているが、臨床的治効では、前記の問題を解決するにはまだまだ、程遠い現状であり、他薬剤各種の相互併用の試みも大いになされているが、まだ決定的なものがない現状では、試験管内試験ではむしろ拮抗作用を呈するようなDMとPur.の併用がこの点の解決に大きく前進し

たものと云える。

(7) なお、DM と Pur. 併用の場合の副作用は表 3 にみられるように、当該投与方法では殆んどみるべきものではなく、投与中に便性が、一層軟化すること、胃痛、過酸症状、投薬終了後蕁麻疹の出現をわずかにみとめる程度で、症状も軽く、特記すべき副現象、及び障害作用は認められなかつた。

結 語

細菌性赤痢（赤痢保菌者をも含む）の抗生剤療法にあつて、DM 20 mg/kg/日 と Pur. 6 mg/kg/日 の 4 日間連続、経口併用投与は、試験管内試験では、むしろ拮抗作用を呈するにもかかわらず、それぞれの倍量相当の単独投与方法によるものよりすぐれた臨床的、並びに細菌学的効果を示す。さらに各種第 2 次抗生剤抗菌剤の単独投与例、及び各種併用投与例との比較検討においても卓越した治効を示すことを明らかにした。ために本併用療

法は近年増多する耐性赤痢の治療において、大いに試みられるべきものと考えられる。

文 献

- 1) 阿部実ほか：日本医事新報，2115，21，昭和 39 年。
- 2) JAWETZ, E.: Arch. Int. Med., 103, 289, 1959.
- 3) FURESZ, S.: Antibiotics and Chemotherapy, 7, 571, 1958.
- 4) 御籬納孝次郎：日本医事新報，1894，11，昭和 35 年。
- 5) 御籬納孝次郎：日伝会誌，36，495，昭和 37 年。
- 6) 落合国太郎ほか：Chemotherapy, 12, 92, 昭和 39 年。
- 7) 大橋 亘ほか：日伝会誌，37，174，昭和 38 年。
- 8) 大橋 亘ほか：第 19 回中四国内科学会総会にて口演。昭和 39 年 10 月。
- 9) 御籬納孝次郎：日伝会誌，37，347，昭和 38 年。
- 10) 川島 明：日伝会誌，32，903，昭和 33 年。