

## Lincomycin (Lincocin) による赤痢排菌の治療

内藤伝兵衛・今井千尋・野々内保孝  
服部忠順・佐古伊康・山内立夫  
京都市立病院伝染病科

(昭和 42 年 5 月 2 日受付)

1963 年米国 Upjohn 社研究室の MASON, DIETZ および DEBOER によつて発見され, HERR, BERGEY によつて化学的物理的性状の明らかにされた Lincomycin (Lincocin) は *Streptomyces linconensis* var. *linconensis* sp. n. から産生された新抗生物質である。Lincomycin (以下 LCM と略す) はブドウ球菌, 肺炎球菌, 溶連菌等, 主としてグラム陽性菌に対して強い抗菌力を有し, その抗菌スペクトルは Macrolide 群抗生物質のそれと近似しており, pH がアルカリ側に移るにしたがつて抗菌力の増強が見られることも類似しているが, 必ずしも交叉耐性を示さない点が特徴とされている。

最近の細菌性赤痢はこの数年の間に急激に大きな質的変貌を来した。すなわち *Sh. flexneri* の著しい減少とこれに代つた耐性 *Sh. sonnei* の著しい増加であつて, この流行菌型の変遷に伴ない赤痢の臨床症状はそのほとんどが軽症型となつた。したがつて赤痢治療の主眼は臨床症状に対するよりもむしろ排菌の治療に重点がおかれ, KM, NA その他の交叉耐性のない薬剤の外に Macrolide 群抗生剤が使用されてその治療効果が認められている。しかしながら LCM を赤痢に使用した報告は未だ少数例に過ぎない。私共は昨昭和 41 年京都市内の赤痢多発の機会に本剤を赤痢の治療, 特にその除菌効果を期待して多数例に試用した結果予期以上の好成績を収め, さらに KM を併用することによつて排菌に対する治療成績を向上させることができた。本稿では現在までにえられた LCM による治療成績を中心とした臨床的観察について報告する。

## 試験管内感受性検査成績

検査方法は寒天平板法によつた。検査に使用した菌株はすべて最近の患者, 保菌者から分離したものでその大部分は常用抗生剤耐性菌であり, *Sh. flexneri* が減少して *Sh. sonnei* が大多数を占めるようになった現在, 供試株のほとんどが *Sh. sonnei* となつたのは止むを得ない。その成績は表 1 に示すとおり, LCM の赤痢菌に対する MIC はすべて 100 mcg/ml 以上であり, 200~400 mcg/ml を示す菌株が最も多かつた。*Sh. sonnei* にくらべて *Sh. flexneri* の菌株が余りにも少かつたため *Sh. flexneri* と *Sh. sonnei* の感受性の差を比較検討するこ

とができなかつた。

## 培地の抗菌作用に及ぼす影響

次に上記と同方法により培地 pH を種々に変えて感受性検査を行ない, 抗菌作用に及ぼす培地 pH の影響を観察した結果, 表 2 をえた。すなわちアルカリ側で抗菌力の増強が認められ, この点は従来の Macrolide 群抗生物質と類似している。

## 治療成績

前述のとおり最近の赤痢はそのほとんどが *Sh. sonnei* による軽症患者であり入院時すでに下熱しており下痢回数も少なく, 自覚症状の乏しい例が多く, また発病後時日を経過して病後保菌の状態入院して来る例がしばしばあり, 薬剤の臨床症状に対する効果判定が困難なことが多い。したがつて以下 LCM の排菌に対する効果のみについて述べることにする。

## I. LCM 単独使用による治療成績

患者(保菌者を含む) 45 例に LCM の成人 1 日量 2.0 g を 5 日間投与して排菌停止に要する日数を調べると,

表 1 赤痢菌の Lincomycin 感受性検査成績

菌 型	検 査 株 数	MIC (mcg/ml)			
		800	400	200	100
B	2 a	2			2
	2 b	1		1	
	3 a	7	3	2	2
	4	1		1	
	計	11		3	4
D	127	7	84	35	1

表 2 培地 pH の抗菌作用に及ぼす影響

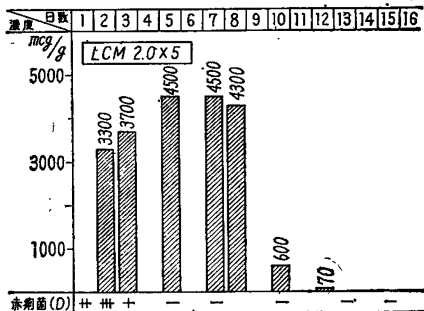
*Sh. sonnei* T. 株

pH	mcg/ml	800	400	200	100	50	25	12.5
		8.0	—	—	—	—	+	+
7.5	—	—	—	+	+	+	+	
7.0	—	—	+	+	+	+	+	
6.5	—	—	+	+	+	+	+	
6.0	+	+	±	+	+	+	+	

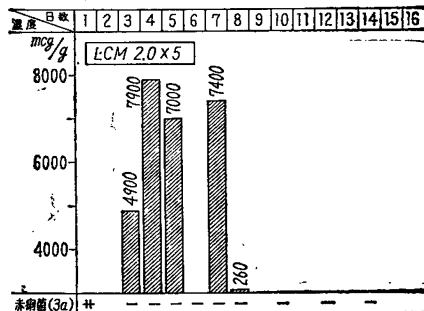
表 3 排菌停止に要する日数

薬剤別	日数	日数							停止 せず	計
		1	2	3	4	5	6	7		
LCM	例数	5	17	17	4	1	1		0	45
	陰性率	11.1	48.9	86.7	95.6	97.8	100.0			
KM	例数	102	103	43	6	2			6	262
	陰性率	38.9	78.2	94.7	96.9	97.7				
Mac	例数	29	40	23	14	6	2	4	2	120
	陰性率	24.2	57.5	76.7	88.3	93.3	95.0	98.3		
NA	例数	23	12	10	6	5	2	1	10	69
	陰性率	33.3	50.7	65.2	73.9	81.2	84.1	85.5		

症例 1 M.S. 38才♀



症例 2 H.K. 15才♂



症例 3 O.M. 42才♂

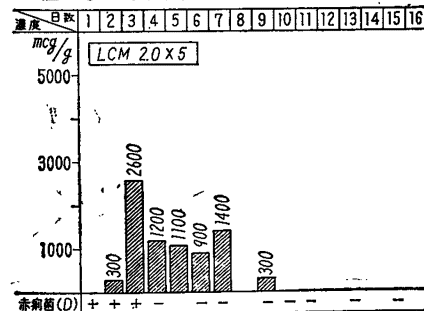
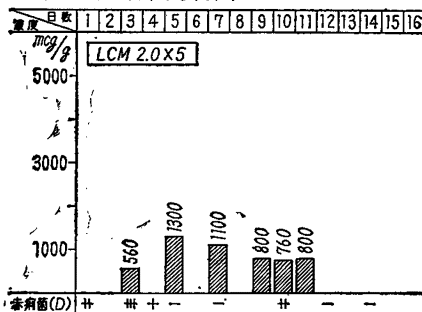


表3に示すとおり、概ね 2~3 日で菌陰性化し6日以内に全例排菌が停止した。これを同表に示すとく、他の薬剤 KM, Macrolide, NA をそれぞれ単独使用した場合

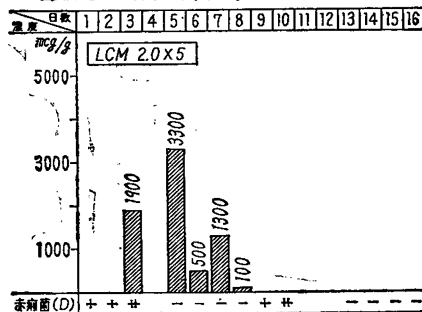
表 4 持続排菌, 再排菌例

薬剤	例数	持続排菌例		再排菌例	
		例数	%	例数	%
LCM	45	0		5	11.1
KM	262	6	2.3	52	19.8
Mac	120	2	1.7	6	5.0
NA	69	10	14.5	10	14.5

症例 4 K.K. 31才♀



症例 5 T.T. 14才♀



とくらべると KM に次いで排菌停止が早い。しかしながら持続排菌例, 再排菌例を見ると、表4に見られるとおり、LCM 使用例では持続排菌例がなかつたのに対し、他剤特に NA 投与例において持続排菌例が多い。排菌の治療に最も重要視される再排菌例は LCM 投与 45 例中 5 例 (11.1%) で、KM, NA 使用例よりも低率であったが Macrolide 使用例よりも高かつた。

II. LCM 単独使用例における便中濃度と菌の消長との関係

LCM で治療した患者 5 例について糞便内の LCM 濃度を測定した成績と赤痢菌の消長を図示すると症例 1~5 の通りである。平板上に純培養状に全面にコロニーの見られるのを(卍)、コロニー数の 100 以下のを(+), 両者の中間のを(卅)で表わした。LCM の同量を投与しているにも拘らず症例により個人差があり、症例 1, 2 においては 3,000~7,000 mcg/g に及ぶ極めて高い便中濃度が検出され、最初の菌量が多かつた例にも拘らず再

表5 LCM と KM の試験管内併用試験

*Sh. flexneri* 3a A. Y. 株

LCM KM	濃度						
	400	200	100	50	25	12.5	0
6.25	-	-	-	-	-	-	-
3.12	-	-	-	-	-	-	+
1.56	-	-	+	+	+	+	+
0.78	-	-	+	+	+	+	+
0.39	-	+	+	+	+	+	+
0.20	-	+	+	+	+	+	+
0	-	+	+	+	+	+	+

*Sh. sonnei* S. M. 株

LCM KM	濃度						
	400	200	100	50	25	12.5	0
6.25	-	-	-	-	-	-	-
3.12	-	-	-	-	-	-	-
1.56	-	-	-	+	+	+	+
0.78	-	-	+	+	+	+	+
0.39	-	-	+	+	+	+	+
0.20	-	-	+	+	+	+	+
0	-	-	+	+	+	+	+

表6 排菌停止に要する日数

薬剤別	例数	日数							計
		1	2	3	4	5	6	7	
LCM	618	165	282	111	49	7	2		
KM	618	26.7	72.3	90.3	98.2	99.4	99.7	2	618
Mac	367	123	158	54	31	1			
KM	367	33.5	76.6	91.3	99.7	100.			367
NA	110	51	36	12	6	3	2		
KM	110	46.4	79.1	90.0	95.5	98.2	100.		110
NA	205	61	60	33	28	7	2	3	
Mac	205	29.8	59.0	75.1	88.8	92.2	93.2	94.6	11

排菌なく治療に成功した。この高度の便中濃度は MIC の 10 倍以上にも達しているわけである。症例 3 は便中濃度は前 2 例よりも低く、1,000~2,000 mcg/g 程度であつたが入院当初から菌量が少なく投与開始後 3 日目から陰性化し、再排菌なく済んだ。症例 4 は便中濃度が終始最も低く、LCM 2.0 g 5 日間の投与によつても最初の大量の排菌を消滅せしめえずして投与終了後 4 日目に再排菌を来した。症例 5 は薬剤投与中一時濃度は上昇したが中止直後急に下降し、3 日目に LCM 濃度が 0 となつたとたんにと再排菌を来した。

III. LCM, KM の試験管内併用試験

上記の成績から LCM 単独使用によつてかなりの除菌

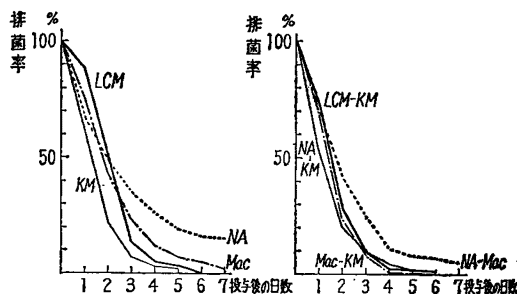
表7 持続排菌, 再排菌例

薬剤	例数	持続排菌例		再排菌例	
		例数	%	例数	%
LCM-KM	618	2	0.3	24	3.9
Mac-KM	367	0		33	9.0
NA-KM	110	0		7	6.4
NA-Mac	205	11	5.4	9	4.4

表8 投与終了後再排菌までの日数

薬剤	日数	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1K	計
		LCM-KM		5	5	4	3	3	2		1	
Mac-KM	7	4	5	4	2	4	2	1			4	33
NA-KM					2	2	1				2	7
NA-Mac	2	2	1				1	1			2	9

図1 LCM 単独投与と KM 併用時の排菌に及ぼす影響 (他剤使用例との比較)



効果を示すことが明らかとなつたが、なお完全に再排菌を防止しえないので KM の併用を試みんとし先ず試験管内で併用効果の有無を検査した。供試株 2 株について行なつた成績を表 5 に示す。これによると LCM と KM の併用は著明な協力効果を示していない。

IV. LCM, KM 併用による治療成績

患者 (保菌者を含む) 618 例に対し LCM 1.0 g KM 1.0 g を成人 1 日量として 5 日間投与して排菌停止に要する日数を調べ、同時に Macrolide+KM, NA+KM, NA+Macrolide 併用の場合の成績を示すと表 6 となる。これによると菌陰性化は LCM 単独の場合よりも明らかに早く、持続排菌例は僅かに 2 例を見たが、次の表 7 に見られる通り再排菌例は 3.9% に低下し、他剤の併用における再排菌率にくらべて最も低率であつた。投与中止後再排菌を来すまでの日数は概ね 3~8 日であつて他剤の併用の場合とくらべて著明な差は見られなかつた (表 8)。

LCM 単独使用の場合と他剤単独使用の場合並びに LCM, KM 併用の場合と他剤併用の場合の排菌曲線 (日別菌検出率) を図 1 に示す。LCM 単独よりも KM 併用

の場合のほうが菌陰性化が早い事実が窺われる。

#### 副 作 用

上記の如く LCM を多数例に使用したにも拘らず私共の行なつた5日間の投与では薬剤の副作用と思われるものは全く見られなかつた。

#### 考 察

昭和41年の京都市における赤痢散発例の90%以上が *Sh. sonnei* であり、その90%以上が耐性菌であつた。換言すれば従来の流行赤痢菌であつた *Sh. flexneri* が *Sh. sonnei* によつて置き換えられ、しかもその殆んどが耐性化してしまつたといふことができる。また集団発生18件の中1件だけが耐性 *Sh. flexneri* 2a で他はすべて *Sh. sonnei* による集団であり、その中1件だけが感性菌で他はすべて耐性菌による集団であつた。この耐性 *Sh. sonnei* による赤痢の治療に際しては如何にして早期に排菌を値止せしめ、持続排菌をなくし、再排菌を防止するかに重点を置いて既述の通り種々の薬剤の単独、併用療法を行ないその治療成績を検討した結果、LCM, KM 併用療法が最もすぐれた除菌効果を示したのである。

LCM はもともと球菌類に対する強力な抗菌力から、ブドウ球菌、肺炎球菌、連鎖球菌等の感染症に対する幾多のすぐれた臨床成績が示されているが、これを赤痢の治療に試みた報告は僅かに深谷らの7例、中沢らの18例に対する治療成績に過ぎない。私共の試みたような多数例についての報告はこれが最初と思われる。LCM が赤痢排菌に奏効する有力な要因は深谷、中沢らも指摘している通り MIC の10倍を越える便中高濃度のえられることである。LCM は腸管から吸収されるが故に再排泄と再吸収を繰返し、蓄積作用を示してよく便中高濃度を招来するものと考えられる。私共が便中濃度を測定したのは僅かに5例ではあつたが再排菌のなかつた例と再排菌を来した例とについてその便中濃度と排菌の量的関係を合せ観察すると便中濃度の個人差と再排菌の有無との密接な関係が窺われるのである。

以上の事実は先に星野らが EM が赤痢排菌に効果を示す原因を便中濃度の高きにあることを説いたのと軌を一にするものであるが、LCM が Macrolide 群抗生剤と同様に赤痢排菌に奏効する要因を単に便中高濃度に帰することなく、複雑な腸内菌叢の変動、腸管内局所 pH のアルカリ移行、胆汁酸の抗菌作用増強等幾多の因子を考へて検討しなければならない。しかしながら上記のごとき私共の臨床的観察から、赤痢菌に対し抗菌力の弱い LCM がすぐれた除菌効果を示す有力な要因の1つは LCM 内服によつて極めて高い便中濃度が得られることであるといふことができる。

#### む す び

- 1) LCM の赤痢菌に対する MIC は主として 200~400 mcg/ml であつた。
  - 2) LCM の抗菌作用はアルカリ側で抗菌力増強が見られる。
  - 3) LCM の成人1日量 2.0 g 5日間投与により除菌効果が見られるが、再排菌例が45例中5例(11.1%)あつた。
  - 4) LCM 単独投与例における便中濃度を測定すると個人差はあるが 3,000~7,000 mcg/ml に及ぶ高濃度が検出された。再排菌例では再排菌のなかつた例にくらべて便中濃度は低かつた。
  - 5) LCM, KM の試験管内併用試験を行なうと両剤の相乗作用は認められなかつた。
  - 6) LCM 1.0 g, KM 1.0 g を成人1日量として併用すると菌陰性化が早く、再排菌は618例中24例(3.9%)であつた。この成績は KM+Macrolide, NA+KM, NA+Macrolide 各併用例にくらべて最もすぐれていた。
  - 7) 副作用は全く見られなかつた。
- (本論文の要旨は第9回日本伝染病学会中日本地方会、第41回日本伝染病学会に報告した。)

#### 文 献

- 1) MASON, D. J.; A. DIETZ & C. DEBOER: Lincomycin, a new antibiotic. I. Discovery and biological properties. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 1962: 554~559, 1963
- 2) HERR, R. R. & M. E. BERG: Lincomycin, a new antibiotic. II. Isolation and characterization. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 1962: 560~564, 1963
- 3) 深谷一太, 谷荘吉, 友利玄一: Lincomycin の細菌性赤痢に対する使用経験. *J. Antibiotics, Ser. B* 18: 506~508, 1965
- 4) 中沢進, 岡秀, 佐藤肇, 山岸正己, 斎藤誠: 細菌性赤痢に対するリンコマイシン投与の影響(特に排菌持続症例, 保菌者に対する成績). *日伝会誌* 40: 409~416, 1967
- 5) 星野重二, 加藤貞二: 赤痢における EM 投与時の糞便内濃度と細菌叢の変動について(会報). *日伝会誌* 37: 185, 1963

## TREATMENT OF BACTERIAL EXCRETION IN BACILLARY DYSENTERY WITH LINCOMYCIN (LINCOCIN)

DENBEYE NAITO, CHIHIRO IMAI, YASUTAKA NONOUCHI,  
TADANOBU HATTORI, YOSHIYASU SAKO & TATSUO YAMAUCHI  
Department of Infectious Diseases, Kyoto City Hospital

A new antibiotic, lincomycin, has been discovered in fermentation broths of *Streptomyces linconensis* var. *linconensis* sp.n. by MASON, DIETZ and DEBOER, and characterized by HERR and BERGEY in 1963 in Research Laboratories, The Upjohn Company.

Lincomycin shows *in vitro* activity comparable to that of macrolide group antibiotics mainly against gram-positive microorganisms, and it is not cross-resistant with any of the major known antibiotics. Consequently, the case reports on bacillary dysentery treated with lincomycin are rare yet in Japan. Numerous bacteriologically confirmed cases of shigellosis were treated with lincomycin alone or lincomycin in combination with kanamycin.

It proved excellent on trial. The results obtained were as follows :

- 1) The minimal inhibitory concentration of lincomycin against *Shigella* strains was mostly 200 to 400 mcg/ml.
- 2) The antibacterial activity of lincomycin increased at alkaline pH.
- 3) When used for the treatment of bacillary dysentery in dose of 2.0 g daily for an adult for a period of 5 days, lincomycin exerted a favorable effect on the appearance of bacilli in the stool. However, the bacterial reappearance cases were seen in 5 of 45 cases treated with the antibiotic (11.1%).
- 4) The stool levels of lincomycin following oral administration of 2.0 g of the drug daily were found to be, though varying significantly depending on individuals, an extremely high concentration reaching 3,000 to 7,000 mcg/g. The stool levels of the antibiotic were lower in bacterial reappearance cases than in non-reappearance cases.
- 5) No synergism was found in the test of *in vitro* activity of lincomycin combined with kanamycin.
- 6) Disappearance of bacilli was earlier in cases treated with combined use of 1.0 g of lincomycin and 1.0 g of kanamycin daily for an adult than in cases treated with lincomycin alone. The bacterial reappearance cases were found in 24 of 618 cases treated with lincomycin combined with kanamycin (3.9%). The result was most excellent compared with several other combined treatments such as macrolide and kanamycin, nalidixic acid and kanamycin or nalidixic acid and macrolide.
- 7) No side effects were observed in all the treated cases.