

細菌性赤痢患者および同保菌者の Aminosalicylic Acid (AMD) による治療

戸谷 徹造 天野 富貴子 三宅 董

名古屋市立東市民病院

I. はじめに

Aminosalicylic Acid (AMD) は 1959 年イタリアで *Streptomyces chrestomiticus* より分離された新しい抗生物質である。

今回、われわれは AMD を用いて赤痢患者および保菌者の治療を行なったのでその成績を報告する。

II. AMD 使用症例

AMD を用いた症例は赤痢患者 21 例、保菌者 15 例、計 36 例である。以上の内赤痢患者は男 1 例を除く 20 例はすべて女子でその年齢は 10 才~79 才に及んでいる。検出菌型は *Sh. flex.* 2 a 2 例, *Sh. flex.* 3 a 11 例, *Sh. sonnei* 8 例で検出菌はすべて SM, CP, TC, SA 耐性菌であった。また保菌者は 13 才~45 才にわたり男 4 例, 女 11 例計 15 例で検出菌型はすべて *Sh. sonnei* でいずれも SM, CP, TC, SA 耐性菌であった。

III. Aminosalicylic Acid の使用例および使用方法

AMD 使用開始病日は患者群では第 1 病日 5 例, 第 2 病日 7 例, 第 3 病日, 第 4 病日および第 9 病日各 2 例, 第 6 病日, 第 7 病日各 1 例である。

使用開始時の症状は 37℃ 以上有熱のもの 18 例であるが 37~37.4℃ 8 例, 37.5~37.9℃ 3 例, 38.0~38.9℃ 2 例, 39~39.9℃ 2 例, 40℃ 以上 3 例で他の 3 例は 36℃ 台であった。

排便回数は 4 回以下のもの 7 例, 5~10 回のもの 11 例, 11~20 回のもの 3 例であった。

表 1 症状

症状	例数	
発熱	37.4℃以下	11
	37.5~38.0℃	3
	38.1~39.0℃	2
	39.1℃以上	5
下痢回数 (1日最高)	4回以下	7
	5~10回	11
	11~20回	3
	21回以上	0
便性状	膿粘血	1
	粘血	8
	粘液	9
	無形軟便	3
	有形便	0

便性状は膿粘血便 1 例, 粘血便 8 例, 粘液便 9 例, 長形軟便 3 例であった (表 1)。

これを滝上の赤痢判定基準による重篤度をみると重症 (8 点以上) 1 例, 中等症 (7.6 点) 6 例, 軽症 (5 点以下) 14 例となる

表 2 重篤度

点	例数
重症 (8 点以上)	1
中等症 (7.6 点)	6
軽症 (5 点以下)	14

(表 2)。

以上の患者に AMD を 40 mg/kg ずつを 1 日量として毎 6 時間に 5 日間投与した。すなわち体重 60 kg の場合 2.0 g 1 日量, 5 日間, 計 10 g を投与したことになる。

IV. 治療成績

患者群の治療成績

先に述べたごとき症例に AMD を投与した結果,

i) 解熱に要した日数

37.1℃ 以上の有熱患者 17 例の解熱に要した日数は 11 例が 1 日で解熱し, 2 日を要したもの 5 例, 3 日 1 例でその平均解熱日数は 1.41 日であった。

ii) 排便回数正常化に要した日数

投与開始時 4 回以上の下痢を認めた症例 16 例につき検討すると服薬開始後排便回数が 3 回以下になるのに要した日数は 1 日で正常化したもの 5 例, 2 日を要したものの 6 例, 3 日を要したもの 3 例, 4 日を要したものの 1 例, 6 日を要したものの 1 例でその排便回数正常化に要した日数は 2.25 日であった。

iii) 便性状の正常化に要した日数

便性状のうち異常成分中血液の消失に要した日数を服薬開始時血便を認めた 9 例についてみると 1 日で血便の消失したものの 3 例, 2 日で消失したものの 5 例, 3 日で消失したものの 1 例でその平均血便消失に要した日数は 1.78 日であった。しかし有形便形成までの日数は 21 症例についてみると 2 日で下痢停止せるもの 1 例, 3 日を要したものの 7 例, 4 日を要したものの 4 例, 5 日および 6 日各 1 例, 7 日を要したものの 6 例, 9 日を要したものの 1 例となりその平均有形便形成までに要した日数は 4.89 日であった。

以上臨床症状の改善状態を滝上の判定基準による臨床経過判定基準に従って判定すると滝上のいごとき血便を認め得る症例の減少せるため判定可能な症例は 9 例のみであるが, これを下痢回数 11 回以上の群 (3 例) と 10 回以下の群 (6 例) についてみると表 3, 表 4 のごとくなり, 臨床効果いずれも 100% 有効な成績を得た。

V. 除菌効果

つぎに AMD の除菌効果につき患者症例 21 例につき検討すると 1 日で排菌停止を認めたもの 5 例, 2 日を要したものの 7 例, 3 日を要したものの 8 例, 6 日を要した

表3 臨床経過判定
下痢 11 回以上 (3 例)

		下痢停止										
		+				+				-		
		1	2	3	4(日)	5	6	7	8	9(日)	≥10日	
血便消失	+	1	2	日		+ 2(66.6%)				+ 1(33.3%)		- 0
	+	3	4	5	日	+ 0				+ 0		- 0
	-	≥ 6日		-		0				-		- 0

下痢 10 回以下 (6 例)

		下痢停止										
		+			+				-			
		1	2	3(日)	4	5	6	7(日)	≥8日			
血便消失	+	1	2	日	+ 4(66.7%)			+ 1(16.7%)			- 0	
	+	3	4	5	日	+ 0			+ 1(6.7%)			- 0
	-	≥ 6日		-		0			-			- 0

表4 臨床経過判定成績

下痢回数	+	+	-
>11回 (3 例)	66%	33.3%	0
	100%		
≥10回 (6 例)	66.7%	33.3%	0
	100%		

もの 1 例であつたが再排菌症例が 5 例あつた。再排菌症例の再排菌病日は服薬終了後 3 日目のもの 4 例, 14 日目のものが 1 例であつた。

服薬開始後平均排菌停止に要した日数は 2.33 日であつた。また再排菌率は 23.8% となる。

これを滝上の総合経過判定基準よりみると排菌停止と下痢停止の項 (A) では表 5 のごとくなり, (+) のもの 6 例 28.6%, (+) 10 例 47.6%, (-) 5 例 23.8% となる。

また排菌停止と血便消失の項 (B) では表 5 のごとく (+) 4 例 44.4%, (+) 4 例 44.4% となり (-) は 1 例 11.1% となり, 表 6 に示すごとく AMD の赤痢治療効果は A 項で 76.2%, B 項で 88.9% 有効となり, 赤痢治療の適合抗生物質といえる。

VI. 保菌者の治療成績

保菌者 15 例 (いずれも *Sh. sonnei* 菌症例) に患者と

表5 総合経過判定基準

(A) (21 例)

		下痢停止										
		+				+				-		
		1	2	3	4(日)	5	6	7	8	9(日)	≥10	
排菌停止	+	1	2	日		+ 6(28.6%)				+ 5(23.8%)		- 0
	+	3	4	5	日	+ 3(14.3%)				+ 2(9.5%)		- 0
	-	≥ 6日, 再		-		3(14.3%)				2(9.5%)		- 0

(B) (9 例)

		血便消失										
		+			+				-			
		1	2	(日)	3	4	5(日)	≥6				
排菌停止	+	1	2	日	+ 4(44.4%)			+ 1(11.1%)			- 0	
	+	3	4	5	日	+ 3(33.3%)			+ 0 0			- 0
	-	≥ 6日, 再		-		1(11.1%)			0 0			- 0

表6 総合経過判定成績

成績	+	+	-
A	28.6%	47.6%	23.8%
	76.2%		
B	44.4%	44.5%	11.1%
	88.9%		

表7 患者分離赤痢菌株の AMD に対する MIC

菌種 (株) 別	MIC mcg/ml
<i>Sh. dysenteriae</i> 1	1.56
<i>Sh. flexneri</i> 1 a	1.56
" 1 b	1.56
" 2 a	1.56
" 2 b	1.56
" 3 a	1.56
" 4 a	1.56
" var. X	1.56
<i>Sh. boydii</i> type 5	1.56
<i>Sh. sonnei</i>	1.56
"	1.56
"	1.56

同様に AMD を 40 mg/kg ずつ 5 日間投与を行なつた。

表8 AMD, KM, PRM の感受性

菌種	株数	薬剤別	最少発育阻止濃度 (mcg/ml) 別株数									
			100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0.19
<i>Sh. dysen.</i> 1	1	AMD	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
		KM	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
		PRM	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
<i>Sh. flex.</i> 1 a	1	AMD	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
		KM	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
		PRM	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
<i>Sh. flex.</i> 1 b	5	AMD	—	—	—	—	—	—	5	—	—	—
		KM	—	—	—	—	—	—	5	—	—	—
		PRM	—	—	—	—	—	—	5	—	—	—
<i>Sh. flex.</i> 2 a	5	AMD	—	—	—	—	—	—	5	—	—	—
		KM	—	—	—	—	—	—	5	—	—	—
		PRM	—	—	—	—	—	—	5	—	—	—
<i>Sh. flex.</i> 2 b	6	AMD	—	—	—	—	—	—	6	—	—	—
		KM	—	—	—	—	—	—	5	1	—	—
		PRM	—	—	—	—	—	—	6	—	—	—
<i>Sh. flex.</i> 3 a	2	AMD	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—
		KM	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—
		PRM	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—
<i>Sh. flex.</i> 4	4	AMD	—	—	—	—	—	—	4	—	—	—
		KM	—	—	—	—	—	—	4	—	—	—
		PRM	—	—	—	—	—	—	4	—	—	—
<i>Sh. flex.</i> var. x	1	AMD	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
		KM	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
		PRM	—	—	—	—	—	—	1	—	—	—
<i>Sh. boydii</i> type 5	2	AMD	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—
		KM	—	—	—	—	—	—	1	1	—	—
		PRM	—	—	—	—	—	—	2	—	—	—
<i>Sh. sonnei</i>	27	AMD	—	—	—	—	—	1	26	—	—	—
		KM	—	—	—	—	—	—	27	—	—	—
		PRM	—	—	—	—	—	—	27	—	—	—

その結果は1日で排菌停止したもの9例、2日を要したもの4例、3日を要したもの2例でその平均排菌停止に要した日数は1.53日であった。しかしながら再排菌例が3例20.0%にあつた。再排菌は服薬終了後7日目2例、16日目1例であつた。すなわち保菌者治療中15例中12例80.0%に有効であつた。

VII. 基礎的事項

以上、臨床的検討によりAMDは赤痢治療剤として有効であることを認めたが、基礎的検討としてつぎのことを行なつた。

すなわち赤痢菌の菌型別に抗菌スペクトラムを検討したこれらの菌株はすべてわれわれの分離して保存してある株を用いた。その検討にはハートインフュージオン平板で倍数希釈法によつた画線培養法で行なつた。その成績は表7に示すごとく、いずれの株も1.56 mcg/mlのMICを示した。

つぎにKM, PRMとAMDとの抗菌スペクトラムを比較する目的で表8に示すごとく、54株の赤痢菌株につき比較検討を行なつたがこれら3種類の抗生物質ではその抗菌性はきわめてよく相似していた。

表9 既知抗生剤との交叉試験

菌 型 別	株 番 号	感 受 性 mcg/ml								
		SM	CP	TC	EM	AB-PC	KM	PRM	AMD	
<i>Sh. dys.</i>	1	H.S. 16	100	0.78	1.56	12.5	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>Sh. flex.</i>	1 a	H.S. 908	1.56	0.78	3.13	12.5	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>Sh. flex.</i>	1 b	H.S. 104	100	100	100	12.5	1.56	1.56	1.56	1.56
"	"	H.S. 48	100	100	100	12.5	1.56	1.56	1.56	1.56
"	"	H.S. 901	1.56	0.78	100	6.25	1.56	1.56	1.56	1.56
"	"	H.S. 902	100	0.78	12.5	3.13	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>Sh. flex.</i>	2 a	H.S. 922	1.56	0.78	100	3.13	0.78	1.56	1.56	1.56
"	"	H.S. 923	100	0.78	12.5	25	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>Sh. flex.</i>	2 b	H.S. 905	100	0.78	3.13	6.25	0.78	1.56	1.56	1.56
"	3 a	H.S. 925	100	100	3.13	12.5	0.78	1.56	1.56	1.56
"	"	H.S. 926	1.56	0.78	50	25	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>Sh. flex.</i>	4	935	100	1.56	3.13	25	1.56	1.56	1.56	1.56
"	"	936	100	1.56	3.13	25	1.56	1.56	1.56	1.56
<i>Sh. flex.</i>	var. x	932	1.56	0.78	50	12.5	0.78	1.56	1.56	1.56
<i>Sh. boyd.</i>	5	勝 田 株	1.56	0.78	3.13	12.5	3.13	0.78	1.56	1.56
"	"	小 川 株	1.56	0.78	3.13	12.5	3.13	1.56	1.56	1.56
<i>Sh. sonnei</i>	"	H.S. 102	100	100	100	25	3.13	1.56	1.56	1.56
"	"	H.S. 103	100	100	100	25	3.13	1.56	1.56	1.56

また表9に示すごとく、既知抗生剤であるSM, CP, TC, AB-PC, EM などとの交叉耐性の有無を検討したが交叉耐性は認め得なかつた。

VIII. む す び

以上、われわれはAMDにつきこれを赤痢患者および保菌者計36例に投与しその臨床効果の検討を行なうと共に2, 3の基礎的実験を行ないAMDは赤痢治療剤として有効な適合抗生物質であることを知ると共に既知抗生物質であるSA, CP, TCなどとの交叉耐性はな

くKM, PRMと同様に赤痢菌に対し1.56~3.13 mcg/mlでその発育を阻止することを知つた。

以上、われわれの知見を報告し、ご参考に供する次第である。

主 要 文 献

- 1) 滝上 正：日伝会誌, 39, 107~108, 1965
- 2) 滝上 正：医人, 14, 367~196, 1965
- 3) Aminisidine 文献, 協和醸酵 K.K.

THE TREATMENT OF BACILLARY DYSENTERY AND ITS CARRIERS WITH AMINOSIDINE

TETUZO TOTANI, FUKIKO AMANO & TADASU MIYAKE
Municipal Higashi Shimin Hospital, Nagoya City, Japan

Aminisidine is a new broad-spectrum antibiotic produced by *Streptomyces chrestomyceticus* isolated from soil sample of Massa Marittim (Italy) in Farmitalia Research Laboratory.

In general, aminisidine possessed equally potent bacteriocidal activity Gram negative as well as Gram positive pathogens.

Aminisidine was applied to 21 patients of bacillary dysentery and 15 cases of healthy carriers.

Daily dose of 2.0 gram in adult was administrated every 6 hours for 5 days. Follow up observation was about 14~21 days on the average.

Result

a) Clinical effect;

Remission of fever was seen in 1.15 days, normalization of the defecation frequency was in 2.25 days, disappear of bloody feces was in 1.17 days, recovery of the stool findings was in 4.89 days on the average.

b) Effect for the duration of bacilli discharge;

The bacilli disappeared within 2.33 days after administration of the medicine but reappearance of bacilli was observed 23.3% in total.

c) The sensitivity test of *Shigella* to aminosidine was carried out in 54 strains. The minimal inhibitory concentration (MIC) was 3.13~1.56 mcg/ml. This concentration was almost the same as another oligosaccharide antibiotics—kanamycin, paromomycin *etc.*

d) The usefulness of new antibiotic aminosidine in the treatment of bacillary dysentery was confirmed.