

赤痢および赤痢類似疾患における Aminodeoxykanamycin の内服効果

山上 茂・杉山 茂彦・赤尾 満

大阪市立桃山病院

I. はじめに

Aminodeoxykanamycin (AKM) の各種感染症に対する治療成績は今まで多く発表されているが、これらの治療はあくまで注射による成績である。しかし腸管感染症に関しては内服による難吸収性の薬剤でも治療効果のある薬剤がある。現在腸内細菌の大半が CP, TC, SM, SA の多剤耐性菌であるが、この菌による感染症、特に赤痢および赤痢様あるいは胃腸炎型を呈する下痢症に対し、強力な抗菌力を有する AKM の内服によるその治療効果を検討し、同時に便中濃度の測定を行なったので、ここに報告する。

II. 症例ならびに実験方法

1) 患者症例および投与方法 患者は桃山病院に赤痢および赤痢類似疾患患者として入院した 38 名について行なつた。その内訳は赤痢患者 9 例、赤痢保菌者 3 例、サルモネラ患者 (赤痢様型) 9 例、腸炎ピブリオ性腸炎患者 2 例および赤痢症状 (粘血便) を呈したが菌陰性例の 15 例である。

投与方法 1 回平均 20 mg/kg 5 日間経口投与を行なつた。

2) 抗菌力 患者および保菌者から分離した赤痢菌 81 株について AKM の試験管内抗菌力を日本化学療法学会標準法により測定し、かつ Kanamycin の抗菌力との比較検討を行なつた。

3) 血中濃度 患者 8 例について 250~750 mg 経口投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間の血中濃度を枯草菌を検定菌とした重層法により測定した。

4) 便中濃度 枯草菌を検定菌とした重層法にて測定した。糞便はその重量を測り pH 7.0 の磷酸バッファーにて 10 倍に稀釈し 100°C、30 分消毒後重層法を施行したが、磷酸バッファー稀釈 AKM は 100°C、30 分加温により力価が 20% 低下したから standard も同様加温処理した溶液を使用した。

III. 実験成績

1) 各種薬剤の抗菌力 患者および保菌者から分離した *Sonnei* 菌 52 株, 2a 24 株, 3a 3 株, VX 1 株, VY 2 株, 計 81 株について各種薬剤および KM, AKM に対

する試験管内抗菌力を HIA 平板稀釈法により測定し、その抗菌力を比較検討した。その結果は表 1 のとおり、81 株中 CP, JC, SM に対する 100 mcg/ml 以上の耐性株は 50 株、CP, SM 2 剤の耐性株は 22 株、SM 単独の耐性株は 1 株、CP, TC, SM に感性株は 8 株であつた。KM, AKM は CP, TC, SM に交叉耐性は認められなかつた。KM と AKM に対する抗菌力を見ると KM は 6.25~12.5 mcg/ml にて発育阻止した株は 79 株で 25 mcg/ml で阻止したのが 2 株あつた。

AKM は 3.12~6.25 mcg/ml で発育阻止した株が 80 株あり 12.5 mcg/dl でおさえた株が 1 株あつた。

2) KM および AKM に対する感受性分布 これは図 1 に示すとおり、明らかに KM と AKM の間に 1 段階の差が認められた。

3) 患者分離赤痢菌の KM および AKM に対する感受性の比較 これは図 2 に示すとおり、明らかに 1~2 段階の差はあるが正相関を示し、交叉耐性が存在する。なお 100 mcg/ml 以上の 1 株は昭和 43 年 10 月に発生した集団発生から分離した株で KM および AKM ともに 500 mcg/dl 以上の耐性を示した。

4) AKM の血中濃度 健康者 3 名、患者 8 名について AKM 250~750 mg を経口投与後 30 分、1 時間、2 時間、4 時間の血中濃度を測定したが、いずれも検出不能であつた。

5) AKM の便中濃度 赤痢患者の便中濃度は便採取量および採取部位について問題点があるが、患者 3 例について AKM 1 日 1 g、5 日間経口投与し、その間に排泄時の便を採取し、これを枯草菌を検定菌として重層法にて測定した結果は図 3 の示すとおりであり、太線は磷酸バッファー稀釈糞便の沈渣中濃度から換算した値であり、細線は上清中の濃度から換算した値である。成人 1 日 1 g 投与した場合、最低値で 100 mg/g、最高値で 500 mcg/g を越える値を認めた。

6) 臨床成績

a) 赤痢患者および保菌者に対する治療成績 表 2 のとおり、第 6 例までは患者であるが 6 例ともに臨床症状の改善、除菌共に有効性が認められた。ただ第 6 例は 1 才の男子であるが入院時に KM 1 日量 600 mg と AB-PC の併用療法を行なつたが除菌できず、ついでパロモマイシンと AB-PC の併用療法を行なつても効なく、第 3 回目

表 1 (その1)

氏名	性別	分離月日	菌型	薬剤感受性度 (mcg/ml)												
				KM	AKM	CP	TC	SM	CO	FZ	SA	AB-PC	EM	PF	PM	NA
	♂	1.15	D	12.5	6.25	500	250	500	6.25	1	200<	10	50	0.5	10	50<
	♀	1.15	D	12.5	3.12	500	250	500	6.25	1	200<	10	50	0.5	10	50<
	♀	1.23	D	6.25	3.12	10	100	10	6.25	1	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♂	2. 1	D	6.25	3.12	500	250	500	6.25	1	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♂	2. 2	D	6.25	3.12	500	250	500	6.25	2	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♀	2.12	D	12.5	3.12	500	250	500	25	1	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♂	2.15	D	12.5	6.25	500	250	500	25	0.5	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♂	2.15	D	12.5	3.12	500	250	250	10	0.5	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♀	2.16	D	12.5	6.25	500	250	250	6.25	0.5	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♀	2.16	D	6.25	3.12	500	250	250	100	2	200<	10	50	0.5	100	1.56
	♂	2.16	D	6.25	3.12	10	10	10	6.25	1	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♀	2.22	D	6.25	3.12	500	250	250	25	0.5	200<	10	25	0.5	10	1.56
	♂	2.27	D	6.25	3.12	500	250	500	1.56	1	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♂	2.28	D	6.25	3.12	500	250	500	1.56	0.5	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♀	1.28	D	12.5	3.12	500	250	500	1.56	1	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♀	2.26	D	12.5	6.25	500	250	500	1.56	1	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♀	3. 6	D	12.5	6.25	500	250	250	1.56	0.5	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♀	3.31	D	12.5	3.12	500	250	500	1.56	1	200<	10	100	0.5	10	1.56
	♀	3.31	D	12.5	3.12	500	250	500	1.56	1	200<	10	100	0.5	10	1.56
	♂	4. 8	D	12.5	3.12	500	250	500<	1.56	2	200<	10	100	0.5	10	1.56
	♀	4. 8	D	12.5	3.12	500	250	500<	1.56	2	200<	10	100	0.5	10	1.56
	♀	4. 8	D	12.5	3.12	500	250	500<	1.56	2	200<	10	100	0.5	10	1.56
	♀	4.10	D	12.5	6.25	500	250	500<	1.56	2	200<	10	100	0.5	10	1.56
	♂	4.10	D	12.5	6.25	500	250	500	1.56	2	200<	10	100	0.5	10	1.56
	♀	3.26	D	12.5	6.25	10	10	500	25	2	200<	10	100	0.5	10	1.56
	♂	1.20	2a	6.25	3.12	250	100	500	1.56	2	200	10	10	0.5	10	1.56
	♂	1.21	2a	6.25	3.12	250	100	500	1.56	2	200	10	10	0.5	10	1.56
	♂	1.22	2a	6.25	3.12	250	100	500	1.56	2	200	10	10	0.5	10	1.56
	♂	1.24	2a	6.25	6.25	250	100	500	1.56	2	200	10	10	0.5	10	1.56
	♂	1.28	VX	6.25	3.12	500	250	500<	6.25	2	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♀	1.31	2a	6.25	6.25	250	100	500	1.56	1	200	10	10	0.5	10	1.56
	♂	2. 2	3a	6.25	6.25	10	10	10	1.56	1	200<	10	10	0.5	10	1.56
	♂	2. 3	3a	12.5	3.12	250	250	500	1.56	1	200<	10	10	0.5	10	1.56
	♂	2. 2	2a	12.5	6.25	250	100	500	1.56	2	200	10	10	0.5	10	1.56
	♂	2. 6	2a	12.5	3.12	250	100	500	6.25	2	200	10	10	0.5	10	1.56
	♂	2.22	2a	6.25	6.25	500	100	500	6.25	1	200	10	10	0.5	10	1.56
	♀	3. 1	2a	25	12.5	250	100	500	6.25	2	200	10	25	0.5	10	1.56
	♂	3. 1	2a	6.25	3.12	250	100	500	6.25	2	200	10	25	0.5	10	1.56
	♂	3. 1	2a	6.25	3.12	250	100	500	6.25	2	200	10	25	0.5	10	1.56
	♂	3. 9	2a	6.25	6.25	250	250	500	1.56	1	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♂	3.10	2a	6.25	3.12	250	100	500	1.56	1	200<	10	50	0.5	10	1.56
	♀	3.21	2a	6.25	3.12	250	100	500	1.56	2	200<	10	25	0.5	10	1.56
	♀	3.22	2a	6.25	6.25	250	100	500	1.56	2	200<	10	25	0.5	10	1.56
	♂	3.25	2a	6.25	3.12	250	100	250	1.56	2	200	10	25	0.5	10	1.56
	♀	4. 6	2a	6.25	3.12	500	100	500	6.25	2	200	10	25	0.5	10	1.56

表 1 (その2)

氏名	性別	分離月日	菌型	薬 剤 感 受 性 度 (mcg/ml)											
				KM	AKM	CP	TC	SM	CO	FZ	SA	AB-PC	EM	PF	PM
♀	4.23	2a	6.25	6.25	500	100	250	6.25	2	200<	10	25	0.5	10	1.56
♂	2.26	D	12.5	6.25	500	250	500	6.25	1	200<	10	100	0.5	10	1.56
♀	2.26	D	6.25	3.12	500	250	500	6.25	1	200<	10	100	0.5	10	1.56
♂	2.26	D	6.25	6.25	500	250	500	1.56	1	200<	10	100	0.5	10	1.56
♂	2.26	D	12.5	3.12	500	250	500	1.56	1	200<	10	100	0.5	10	1.56
♂	2.26	D	12.5	6.25	500	250	500	1.56	1	200<	10	100	0.5	10	1.56
♂	2.26	D	6.25	3.12	500	250	500	1.56	1	200<	10	100	0.5	10	1.56
♂	2.26	D	6.25	3.12	500	250	500	6.25	1	200<	10	100	0.5	10	1.56
♂	2.26	D	6.25	3.12	500	250	500	1.56	1	200<	10	100	0.5	10	1.56
♀	2.26	D	6.25	3.12	500	250	250	1.56	1	200<	10	100	0.5	10	1.56
♂	2.29	2a	6.25	3.12	250	100	500	6.25	1	200	10	25	0.5	10	1.56
♂	3.1	2a	6.25	3.12	250	100	500	6.25	1	200	10	25	0.5	10	1.56
♀	3.1	2a	6.25	3.12	250	100	500	6.25	1	200	10	25	0.5	10	1.56
♂	3.1	2a	6.25	3.12	250	100	500	6.25	1	200	10	25	0.5	10	1.56
♀	5.28	D	6.25	3.12	500<	250	500<	1.56	1	200	10	100	0.5	10	1.56
♀	6.7	D	6.25	3.12	500	250	500<	1.56	2	200	10	50	0.5	10	1.56
♂	6.10	D	12.5	3.12	500<	250	500<	1.56	2	200	10	100	0.5	10	1.56
♀	6.12	D	6.25	3.12	500<	250	500<	1.56	2	200	10	100	0.5	10	1.56
♀	6.19	D	12.5	6.25	500<	250	500<	1.56	4	200	10	100	0.5	10	1.56
♂	6.21	D	12.5	6.25	500<	250	500<	1.56	2	200	10	100	0.5	10	1.56
♀	6.24	D	12.5	3.12	500	250	500	1.56	4	200	10	100	0.5	10	1.56
♀	6.24	D	6.25	3.12	500<	250	500<	1.56	2	200	10	100	0.5	10	1.56
♀	6.24	D	12.5	6.25	500	250	500	1.56	4	200	10	100	0.5	10	1.56
♂	6.24	D	6.25	6.25	500	250	500<	1.56	2	200	10	100	0.5	10	1.56
♂	6.24	D	12.5	6.25	500	250	500	1.56	2	200	10	100	0.5	10	1.56
♂	6.24	D	12.5	3.12	500<	250	500<	1.56	2	200	10	100	0.5	10	1.56
♀	6.24	3a	6.25	3.12	10	10	10	1.56	2	200	10	100	0.5	10	1.56
♂	7.2	D	6.25	3.12	500	250	500<	1.56	2	200	10	50	0.5	10	1.56
♀	7.13	D	12.5	3.12	500	250	500<	1.56	2	200	10	25	0.5	10	1.56
♀	7.13	Vy	12.5	6.25	10	10	10	1.56	2	200	10	25	0.5	10	1.56
♀	7.20	Vy	6.25	3.12	10	10	10	1.56	2	200	10	25	0.5	10	1.56
♀	7.21	D	12.5	6.25	10	10	10	1.56	2	200	10	50	0.5	10	1.56
♂	7.23	2a	25	6.25	250	250	500<	100<	4<	200	10	50	0.5	10	1.56
♀	7.27	2a	6.25	3.12	250	100	500	1.56	4	200	10	50	0.5	10	1.56
♂	8.10	B4	12.5	3.12	10	100	10	100<	4<	200	10	100	0.5	10	1.56
♂	8.26	1b	6.25	3.12	250	250	500	1.56	4	200	10	50	0.5	10	1.56

に1日量 400 mg の KM とパロモマイシンの併用について、パロモマイシン単独投与を行なつても除菌できず、最後に AKM 1日量 800 mg 5日間投与を行ない菌の消失を見た例であるので臨床効果の判定は不能であるが除菌効果は認められた。第7例から9例までは保菌者であるが、いずれも除菌効果は有効であつた。表3は昭和43年10月に西成区の簡易宿泊所街に発生した集団赤痢の患者で KM および AKM に 500 mg/ml 以上の耐性

を示した3症例に使用したものであるが、2例は除菌効果無効であつた。

b) サルモネラ症の治療成績 表4は赤痢型または胃腸炎型を示したサルモネラ症9例に対する治療成績であるが、臨床効果は9例いずれも有効であつたが除菌効果は有効2例、無効7例であつた。

c) 急性腸炎の治療成績 表5は粘血便をともなつたが検便により病原菌を検出できなかった腸炎15例につ

図1 患者分離赤痢菌の KM および AKM に対する感受性分布

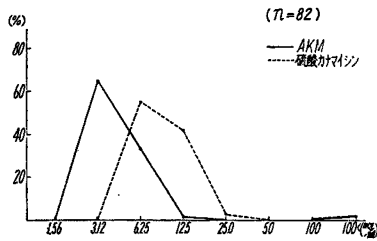
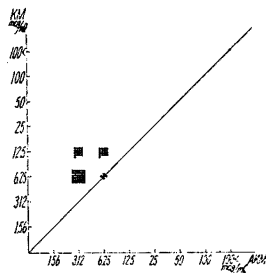


図2 患者分離赤痢菌の KM および AKM に対する感受性の比較



いての成績であるが、血液は2日以内に粘液消失は1例をのぞき4日以内に消退し、すべて臨床効果は有効であった。また各症例36例ともAKMの経口投与による副作用は認められなかつた。

IV. 総括および考察

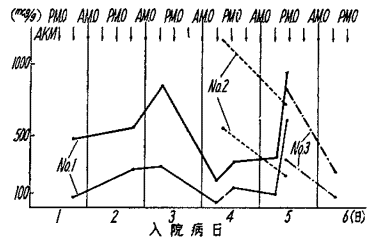
AKMの経口投与による腸内細菌感染症の治療実験を行なつたが最近の赤痢菌はほとんどがCP, TC, SM, SAの4剤耐性であるので患者に用いた臨床および除菌効果は卓効を示した。AKMがKMよりも抗菌価が1~2管高い点から見ても、KM以上に有効性があると推考

表3 赤痢保菌者に対するAKMの効果

No.	入院病日													薬剤感受性度					細菌効果
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	AKM	KM	CP	TC	SM	
40才 ♀ 体重 74 kg AKM 1.5 g/day																			
1	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	500<	500<	500<	250	500<	有効
37才 ♀ 体重 39 kg AKM 1.0 g/day																			
2	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	500<	500<	500<	250	500<	無効
25才 ♀ 体重 54 kg AKM 1.0 g/day																			
3	-	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	500<	500<	500<	250	500<	無効

—: AKM, +: 菌陽性, -: 菌陰性

図3 AKMの便中濃度



される。薬剤耐性赤痢研究会における全国の分離赤痢菌株のKM耐性株の出現率はまだきわめてまれであり、特に京阪神においては1株も検出されていなかったが、昨年大阪の西成区の簡易宿泊所街からKM耐性をともなつた集団発生があり、この発生患者のAKM使用例では有効性を示さなかつたが、その後京阪神にはKM耐性菌の発生は認めていないし、また全国的にも拡がる様相を示めていないから、最近の赤痢および保菌者に対してAKMはすぐれた薬剤と考察される。また菌検索において菌陰性であつたが粘液便をともなつた腸炎患者での使用効果は粘液の消失および臨床改善に有効性をしめした。サルモネラ症に関しては、この疾患がいかなる抗生物質に対しても無効であることの報告が多くなされているが、AKMもやはり有効性は認められなかつたが、この疾患は今後の課題であらうと推定される。またAKMの糞便濃度は、その便性および下痢回数の頻度等の検討は必要であるが、そうとう高い濃度を認めたことは、これら腸管感染症に対する使用にはすぐれた薬剤と考察される。

V. 結 語

AKMの経口投与による細菌性腸管感染症の治療実験で次の成績を得た。

表 5

No.	氏名	年齢	性別	入院病日													1日量 (g)	投与 日数	効果
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13			
1		31	♀	-----													1.0	5	有
2		41	♂	-----													1.2	5	有
3		7	♀	-----													0.5	5	有
4		4	♂	-----													0.4	5	有
5		51	♂	-----													1.0	5	有
6		22	♀	-----													1.0	5	有
7		50	♀	-----													1.0	5	有
8		49	♂	-----													1.2	5	有
9		4	♂	-----													0.4	5	有
10		14	♂	-----													1.0	5	有
11		47	♂	-----													1.0	5	有
12		37	♂	-----													1.0	5	有
13		32	♂	-----													1.0	5	有
14		43	♂	-----													1.0	5	有
15		9	♂	-----													0.6	5	有

——: AKM, ———: 血便, - - - - - : 粘液便

- 患者および保菌者からの分離赤痢菌はほとんどが 3.12~6.25 mcg/ml で発育阻止を認めた。
- AKM は KM より 1~2 段階抗菌力が高い。
- 経口投与では血中濃度は検出不能であった。
- 糞便濃度は成人 1日 1g 投与した場合 100 mcg/g から 500 mcg/g を超える濃度を示した。
- 赤痢の臨床効果ならびに除菌効果には卓効性がみとめられた。
- KM 耐性赤痢菌株またはサルモネラ症には有効性は認められなかった。

参考文献

- 薬剤耐性赤痢研究会 日本伝染病学会雑誌 Vol. 41, No. 2, 99~107, 1967
- 長谷川秋彦, 高橋武見: 日本伝染病学会雑誌 Vol. 35(9), 607, 昭和 36 年 12 月
- グラム陰性桿菌感染症研究会 Chemotherapy Vol. 15, No. 5, 581~587, 1967
- 梅沢浜夫: 日本医事新報 No. 1985, 昭和 37 年 5 月 12 日
- 谷 莊吉: 日本伝染病学会雑誌 Vol. 35, No. 10, 630~639, 1962
- 御簾納孝次郎: 日本伝染病学会雑誌 Vol. 37, No. 9, 347~351, 1963

EFFECT OF ORAL AMINODEOXYKANAMYCIN IN DYSENTERY AND DYSENTERY-LIKE DISEASE

SHIGERU YAMAGAMI, SHIGEHICO SUGIYAMA & MITSURU AKAO
Osaka Municipal Momoyama Hospital

Aminodeoxykanamycin (AKM) has been administered orally to the patients of bacterial infection of intestinal tube, and the following results were obtained.

- (1) Dysentery bacillus isolated from patients and carriers was inhibited the growth mostly by 3.12~6.25 mcg/ml of AKM.
- (2) Antibacterial activity of AKM is 1~2 grades higher than that of kanamycin.
- (3) No blood concentration of AKM was detected with the oral administration.
- (4) AKM concentration in feces demonstrated 100~500 mcg/g after the administration of 1 g per day.
- (5) Clinical effect of AKM in dysentery as well as eliminable effect exhibited an excellent efficacy.
- (6) No effect was observed in kanamycin resistant dysentery bacillus or Salmonellosis.