

Aminobenzyl penicillin との併用に於ける抗生物質耐性腸球菌製剤 (Enteronon-R) の使用経験

高場誠司・小林祐一郎・鈴木 一・長嶺安哉

昭和大学医学部第一内科教室 (主任：川上保雄教授)

(昭和 48 年 4 月 23 日受付)

緒 言

抗生剤療法の進歩，発展は感染症の様相を変貌させるとともに，罹患率をも著しく低下させてはいるが，いつぼうでは抗生剤による医療原性疾患も少なからず出現し，その予防対策は医療の領域において大きな課題となっている。また最近では感染症の変貌の 1 つとして生じた opportunistic infection も感染症の診断や，治療の実施面で配慮しなければならない¹⁾。以前，菅野，小沢等²⁾は赤痢，急性大腸炎およびサルモネラ症などの下痢を伴う疾患に対する抗生剤などと多剤耐性腸球菌製剤 (BIO-4 R 株：市販商品名 Enteronon-R) との併用療法では投与菌が腸内に着床し易く，便性の改善，下痢回数の正常化を促進させるのに役立つと報告した。我々は Aminobenzyl-penicillin (以下，AB-PC と略す) に対する Enteronon-R の効果を追試し，AB-PC 単独投与との比較を臨床学的観察と糞便培養による細菌学的観察を行ない，若干の知見を得たので報告する。

材料および方法

1) 対象：当科入院，抗生物質療法を必要とした患者に AB-PC および Enteronon-R 併用群と AB-PC 単独群に分け，ともに経口投与を行なった。投与量は AB-PC 1.0 g (250 mg × 4)，Enteronon-R 3.0 g (1 g × 3) を投与量とした。

2) 方法：臨床学的には投与前と後の腹部症状を観察した。細菌学的には投与前と後の適当な間隔で約 2 週間追跡し直接採便法により，腸内細菌叢の変動を観察した。すなわち採取試料 (糞便) を S-S 寒天培地，BTB 乳糖寒天培地，馬血加 HI 寒天培地に塗布し，得られたコロニーをさらにそれぞれの同定法により，Table 2 に示すような菌種を同定した。

成 績

臨床：全例とも経過中に血液学的，生化学的および血清学的に悪化例は認めなかった。本稿に於いては Table 1 のように腹部症状についてだけ経過観察を行なった。AB-PC および Enteronon-R 併用群に於いて投薬後，便通異常，食欲不振になつた例はなく，症例 5 のように良好となり，投薬前，腹痛を訴えていたが第 2 病日から消失している。症例 1 に於いても一時期嘔気を訴えたが

翌日は軽快している。AB-PC 単独群にては症例 7 および 11 のように腹部症状の出現および悪化を認めたものがあつた。

細菌：Table 2 参照。

S. aureus：AB-PC および Enteronon-R 併用群と AB-PC 単独群に於いて，投薬前，陽性 4 例，陰性 7 例にて，陰性例の投与後，陽性化も経過に於いて特に一貫性がなく，両群における差も明らかでない。

Pseudomonas, Proteus, Klebsiella 等のグラム陰性桿菌 (大腸菌群を除く)：AB-PC および Enteronon-R 併用群に於いて症例 1, 2, 3 および 4 は経過中ほとんど陰性であり，症例 5 および 6 に於いても経過後期に陽性を示すが，AB-PC 単独群に於いては投与前，陰性で投与後，陽性 3 例，1 例が投与後，菌の増量を示し，1 例は投与前，陽性で投与後期に陰性化している。

Candida：AB-PC および Enteronon-R 併用群に於いて症例 1 および 2 に陽性例があるが 1 日だけで消失している。AB-PC 単独群に於いては症例 10 だけ陽性を示すが，他例は陰性である。

総 括

化学療法剤を内服投与すると腸内細菌の変動が起り，菌交代症をしばしば経験するが，現代感染症の原因菌が各種薬剤に対してどのくらい耐性菌になつているか知ることにも必要である^{3, 9)}。ここに投与抗生物質耐性を含む多剤耐性病原菌が侵入し opportunistic infection¹⁾ や菌交代現象が起り⁴⁾，今まで病原性を示さなかつた或る種の菌が病原性を発揮したり^{5, 6)}，*Candida* 症を起したり^{7, 8)}，あるいはビタミン B 群合成菌が死滅しビタミン B 不足の状態になつたり，下痢が増悪する場合がある⁷⁾。

抗生物質は抗菌域が広がれば広いほど菌交代症の発生率が高いことがあげられ⁹⁾，その中で AB-PC は PC 類の中でも広い抗菌スペクトルを示し，*Staphylococcus* や *E. coli* の産生する PC-ase によって抗菌力の失効があると言われている。

Enteronon-R は人の糞便中から分離した腸球菌を継代培養し，SM, CP, TC, EM, KM および FRM などの抗生物質に人工的に耐性化した菌種 *Str. faecalis* B 10-4 R

Table 1 Clinical observation
(1) Group administered AB-PC and Enteron-R in combination

case, name, age	disease	sex	diarrhea before after treatment		
(1) K.K. 60	diabetes	♂	—	—	No change was recognized in either fecal condition or in appetite. Nausea was observed on the 13th hospital day.
(2) T.K. 47	Felty's syndrome, gastric cancer	♀	—	—	Abdominal pain and fecal irregularity were not recognized, and appetite became better from the 7th hospital day.
(3) M.A. 26	nephropylitis	♀	—	—	Constipation observed before drug administration turned normal from the 3rd hospital day. No abdominal pain and no change in appetite.
(4) S.S. 24	nephropylitis	♀	—	—	No remarkable change in abdominal symptoms.
(5) M.N. 65	Kimmelstiel syndrome, nephropylitis, chronic colitis, cerebromalacia	♀	+++	++	15-18 times/day of defecation of loose stool were complained of before drug administration, but the defecation decreased to 5-6 times/day from the 4th hospital day. Anorexia was improved on and after the 2nd hospital day, and abdominal tenderness was also released. (combined use with Predonin 30 mg)
(6) S.K. 36	chronic bronchitis, asthma bronchial	♂	—	—	No remarkable change in abdominal symptoms.
(2) Group administered AB-PC alone					
(7) Y.T. 36	ulcerative colitis	♀	+++	+++	Before and after administration 15-20 times/day of watery and mucous stools continued. Abdominal pain and anorexia also continued. Mucous and bloody stools were recognized for 3 days from the 7th hospital day.
(8) T.K. 74	bronchopneumonia	♂	—	±	Diarrhea was complained of once on the 9th day after drug administration, without other notable change.
(9) K.N. 16	asthma bronchial	♂	—	—	Any marked abdominal symptoms were not seen.
(10) Y.Y. 45	chronic lymphocytic leukemia	♂	—	—	No remarkable change in abdominal symptoms. (combined use with Predonin 40 mg)
(11) D.K. 73	cancer of lung	♀	—	—	Diarrhea before drug administration and a tendency toward constipation from the 4th hospital day after administration was recognized. Anorexia appeared in and after the 2nd hospital day. Abdominal pain(-)

Table 2. Bacteriological observation
(1) Group administered AB-PC and Enteronon-R in combination

case	hospital day	S. aureus	Gram. neg. (<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i>)		Candida		* other
(1)	1	-	-	-	-	-	-
	4	-	+++	-	+	-	-
	6	-	-	-	-	-	-
	9	-	-	-	-	-	-
	11	+++	-	-	-	-	-
(2)	1	-	-	-	-	-	-
	4	+	-	-	-	-	-
	7	-	+	-	-	-	-
	10	-	-	-	-	-	-
	15	±	±	-	+	-	-
(3)	1	+	-	-	-	-	-
	2	+	-	-	-	-	-
	5	-	-	-	-	-	-
	8	##	-	-	-	-	-
	11	+	+	-	-	-	-
(4)	1	-	-	-	±	-	-
	4	-	-	-	-	-	-
	11	+++	-	-	-	-	-
	14	-	-	-	-	-	-
(5)	1	-	-	-	-	-	-
	4	+	-	-	-	-	-
	7	+++	-	-	-	-	-
	8	+	-	-	-	-	-
	10	##	##	-	-	-	-
(6)	1	+++	+++	-	-	-	-
	3	+++	±	-	-	-	-
	8	+++	+	-	-	-	-
	10	-	+++	-	-	-	-
	15	-	+	-	-	-	-

(2) Group administered AB-PC alone

case	hospital day	S. aureus	Gram. neg. (<i>Ps. aeruginosa</i> <i>Proteus</i> <i>Klebsiella</i>)		Candida		other
(7)	1	-	-	-	-	-	-
	3	-	-	-	-	-	-
	4	-	-	-	-	-	-
	5	+++	-	-	-	-	-
	12	+++	-	-	-	-	-
	14	##	±	-	-	-	-
	17	-	+++	-	+	-	±
(8)	1	±	+	-	-	-	±
	2	+	+	-	-	-	-
	6	+	+	-	-	-	-
	8	+	+	-	-	-	±
	10	-	-	+	-	-	-
	13	-	-	##	-	-	-
	16	-	-	##	-	-	-
(9)	1	-	-	-	-	-	-
	2	-	-	+++	-	-	-
(10)	1	##	±	-	±	-	±
	2	##	±	-	-	+++	±
	4	##	±	-	-	-	±
	7	##	±	-	-	-	-
	9	+	±	-	+	-	-
(11)	1	##	±	-	-	-	-
	3	-	##	-	-	-	-
	5	-	+++	-	-	-	-
	8	+++	+++	-	-	-	-
	11	-	+++	-	-	-	-
	14	-	-	-	-	-	-
	17	-	-	-	-	-	-

Note (1) * *Corynebacterium, B. subtilis, etc.*
(2) In the 1st hospital day, fecal sample was collected before drug administration.

を製剤にしたもの¹⁰⁾で、従来の整腸剤に比較して全く新しいアイデアによるものである。本剤は 1.0g 中には *Str. faecalis* B 10-4 R 菌が 10^7 以上含有され抗生物質投与により腸内細菌叢に乱れが生じるので、本剤を併用することにより、速やかに腸管内に着床して、菌交代症を防ぐとされている。

前にも述べたが、Table 2 のとおり、グラム陰性桿菌が AB-PC および Enteronon-R 併用群では症例 1, 2, 3 および 4 に於いては実験観察中有意に陰性、また症例 5 および 6 に於いても実験観察後期にだけ陽性を示し、AB-PC 単独群の一貫性を欠くことを比較し、我々は本菌について AB-PC および Enteronon-R 併用群と AB-PC 単独群のグラム陰性桿菌の陽性度を平均値の差による有意性の検定を検したが、両群の平均陽性度の差は推計学的には有意でなかつた。

以上のように、Table 2 からは Enteronon-R の増量により症例 5 および 6 の後期陽性を防ぐことが出来るのではないかと、また Table 2 から本剤の併用により AB-PC 使用の際、菌交代現象が抑制的に働く可能性があるのではないかと考えられる。Table 1 に於いて臨床的に AB-PC と本剤の併用により腹部症状の軽快をみ、AB-PC 単独群に於いては一部悪化例があることは本剤が細菌学的検査と相俟つて菌交代現象に対してある程度の抑制的意義をもっているのではないかと思う。しかし症例も少なく今後の追試が必要であろう。

なお症例 10 に於いて *Candida* が著明に出現しているが、本例は Steroid を比較的長期使用している例であり、Steroid の使用が菌交代現象に助長的に作用すると一般にいわれていることに関係があると思われる。逆

に症例 5 のように、Steroid の使用量は少ないが、Steroid を使用していても本剤を併用した例では *Candida* が陰性であつたことも興味あることである。しかし、これも症例が少ないので決定的なことはいえない。

結 語

1) 本剤は AB-PC との併用により *Ps. aeruginosa*, *Proteus*, *Klebsiella* 等のグラム陰性桿菌の異常増殖を抑制し、菌交代現象を防止または長期間抑制させる可能性があると思う。

2) 本剤は腹部臨床症状を改善すると思われる。

3) 本剤は抗生剤と Steroid の併用に際しても、腸内細菌叢に生ずる *Candida* の出現防止という点で今後検討の余地があると考えられる。

稿を終るにあたり、御協力いただいた当院臨床病理学教室 新井蔵吉先生に深謝致します。

文 献

- 1) 菅野, 小沢ら: 第 15 回日本化学療法学会中日本支部総会, 1967
- 2) 清水ら: 臨床検査 8 : 1019, 1964
- 3) 三橋ら: 日本医事新報 No.2232, 69, 1967
- 4) 市橋ら: 小児科 4 : 15~22, 1963
- 5) FARRAR, W. E. et al. : J. Bact. 92 : 496~501, 1966
- 6) PROHASKA, J. V. et al. : Arch. Surg. 72 : 977~983, 1956
- 7) SEELING, M. S. : Am. J. Med. 40 : 887~917, 1966
- 8) SEELING, M. S. : Bacterial Res. 30 : 442~454, 1966
- 9) 斉藤ら: 治療 49 : 8, 1967
- 10) 守尾: 小児科診療 33 : 123~127, 1970
- 11) 蝶良ら: 日本医事新報 No.2462, 9~13, 1971

EFFECT OF ENTERONON-R ON TREATMENT OF INFECTIOUS DISEASE WITH AB-PC

SEIJI TAKABA, YUICHIRO KOBAYASHI, HAJIME SUZUKI and YASUYA NAGAMINE

First Department of Internal Medicine, Showa University School of Medicine, Tokyo

(Director : Prof. YASUO KAWAKAMI)

It is known that the broad spectrum antibiotics may cause abnormal growth of gram-negative bacilli such as *Ps. aeruginosa*, and fungi in digestive tract. And also the antibiotics can provoke some abdominal complications. In this respect we examined whether Enteronon-R (a drug resistant¹⁾ enterococcal preparation) could suppress the above described side reactions in case of treatment with AB-PC. The results were summarized as follows: Combined use of Enteronon-R with AB-PC appeared to be favorable to suppress the overgrowth of and superinfection with gram-negative bacilli such as *Ps. aeruginosa*, *Klebsiella* and others, and fungi.