

急性感染性腸炎に対する Panfuran-S と Kanamycin の併用療法について

松原義雄・鶴飼新一郎・飯村 達・柳下徳雄
清水長世・平石 浩
都立豊島病院

(昭和 48 年 12 月 15 日受付)

はじめに

各種疾患の治療薬剤のうち、急性感染性腸炎なかんずく細菌性赤痢の治療薬剤は近年もつとも激しい変遷をかさねたものの1つであろう。戦後間もなく登場し、いわゆる赤痢の常用抗生剤と呼ばれたストレプトマイシン(SM)、クロラムフェニコール(CP)、テトラサイクリン(TC)の3剤はいわゆる耐性赤痢菌の著しい増加のため、最近では少なくとも細菌性赤痢の治療に関してはほとんどその価値を失った感がある。そこでこれらの薬剤にかわるものとして、ナリジキシン酸(NA)、カナマイシン(KM)、アミノベンジルペニシリン(ABPC)、フラゾリドン(FZ)、ジハイドロオキシメチルフラトリジン(FT)——パンフラン-S、メタコリマイシン、パロモマイシン、リンコマイシン、マクロライド系薬剤などが用いられている。しかしながら上記薬剤の単独投与ではいずれも確実な除菌効果は期待しにくく、しばしば再排菌が見られるため、われわれは近年主として2剤併用法を行なっているが、この際、経口投与によって腸管から吸収されやすいものと吸収されにくいものの組合わせを用いている。

これらの薬剤のうち、ニトロフラン系薬剤はかなり古くから赤痢の治療に用いられ、すぐれた抗菌力があること、交叉耐性が認められないことなど注目されていたが、胃腸障害を主とする副作用の現われる症例が多いためあまり使用されなくなった。

パンフラン-Sについても1962年ごろから細菌性赤痢に用いられ、多くの報告¹⁻⁷⁾があるが、そのいずれも従来の多くのニトロフラン系薬剤にくらべて副作用の発現に関してはかなり改善されたことを認めてはいるが、なお時に胃腸障害などの副作用を見るもの²⁻⁴⁾があり、その他、臨床症状の改善がおそいこと²⁾、単独投与では対排菌効果が必ずしも満足するほどでなかつた²⁾ことなどがあげられている。

いつぼう、これらの報告のうち、柳下ら⁷⁾はフィルム・コーティングされたパンフラン-Sを投与した場合は、悪

心、上腹部不快感を主訴とする胃障害などの副作用の発現頻度は、従前のコーティングされないものと比べて約1/2に低下したことを認め、これによつてパンフラン-Sの有用性がさらに増したと述べている。また神田ら⁶⁾もこのパンフラン-Sを32例の赤痢症例に用いて、なんら認むべき副作用を経験しなかつたと述べている。

それにもかかわらず、ニトロフラン製剤＝副作用という過去の悪いイメージと、相次ぐ他の抗菌剤の登場などのためパンフラン-Sは広く感染性腸炎に用いられるに至らなかつた。

しかしながら、その後赤痢の病像はさらに変化し、とくに流行菌型の著しい変遷とともにその臨床症状が軽微化し、無症状保菌者が多くなつたこと、またSM、CP、

Table 1 Incidence of isolation of *Shigella* strains resistant to antibiotics

Department of Microbiology, Gunma University School of Medicine (1971)

Drug	Selected concentration (μg/ml)	No. of resistant strains	Incidence of Isolation (%)
CP	12.5	281	71.3
TC	12.5	267	67.8
SM	6.25	307	77.9
SA	25	355	90.1
KM	6.25	7	1.8
PRM	6.25	7	1.8
FRM	6.25	6	1.5
GNT	1.6		
ABPC	12.5	60	15.2
CBPC	12.5	60	15.2
NA	12.5	2	0.5
CL	1.6		
FT	1.6		
FZ	6.25		
CER	12.5	2	0.5

(394 strains examined)

Table 2 Grouping of treated cases by age

1972

			KM-FT	KM-NA	
Sporadic cases	negative organism	Suckling babies	2	4	
		Infants	6	4	
		Children	4	6	
		Adults	14	11	
		Total	26	25	
Dysentery	Outbreak cases	patients	Suckling babies		3
			Infants		1
			Children	3	
			Adults	7	5
		Total	10	9	
	carriers	Suckling babies	2	7	
		Infants		1	
		Children	4	2	
		Adults	24	28	
	Total	30	38		
	Sporadic cases	patients	Suckling babies	1	1
			Infants		1
Children					
Adults			3	5	
Total		4	7		
carriers		Suckling babies			
		Infants	2		
	Children		2		
Adults	5	3			
Total	7	5			
Sub-total			51	59	
Total			77	84	

TC, についての耐性菌だけでなく, それら耐性菌による赤痢に用いられる機会の多い ABPC, KM, NA などにも耐性を示す菌が最近ぼつぼつ現われるようになったことなどから, 従来のニトロフラン系薬剤, とくに抗菌力のすぐれたパンフラン-Sが再評価されようとしている。

1962年に小張ら¹⁾は他の抗生物質に対する高度耐性菌も本剤に対してはすべて感受性であったと報告し, 1967年には柳下ら²⁾も常用抗生剤耐性赤痢菌89株のいずれもパンフラン-Sに感受性であったと述べている。また山井ら³⁾は, 赤痢菌だけでなく *Staphylococcus aureus*,

Escherichia, *Klebsiella* などについてもパンフラン-Sの感受性をしらべ他の薬剤に比していずれの菌についてもすぐれた感受性を示したと報告している。

感染性腸炎研究会の1971年の資料⁴⁾によれば, 群馬大学微生物学教室で検査した都市立伝染病院分離赤痢菌株の諸種薬剤についての耐性株分離頻度は FT, FZ とともに0%であつて, 多くの薬剤の中でこれらニトロフラン系薬剤が抗菌力の点で現在最もすぐれていることが示されている (Table 1)。

このような事実からわれわれは細菌性赤痢に再びパンフラン-Sを試みることにし, すでにわれわれが使用し

Table 3 Standard dosages of KM-FT combination therapy 1972

1. Suckling babies 0-2 year-old	Kanamycin	0.3
	Panfuran-S-gr*(20%)	1.5
2. Infants 3-5 year-old	Kanamycin	0.4
	Panfuran-S-gr	2.0
3. Children 6-11 year-old	Kanamycin	0.5
	Panfuran-S-gr	2.5
4. Adults 12-year-old	Kanamycin	1.0
	Panfuran-S (250 mg, 4 tab.)	1.0

Administered 4 times a day (every 6 hours)
for 5 days.

* Granules

て比較的安定した成績を示す NA, KM 併用療法と比較検討するため、従来のパンフラン-S 単独使用で必ずしもよい成績が得られなかつた点を考慮して、今回はパンフラン-S と KM を併用投与することにした。

また赤痢あるいは赤痢疑似症として伝染病棟に収容される患者のうち、最近ではサルモネラもしくは腸炎ビブリウムが分離される症例が多く、これらについても上記の治療を行なつたので併わせて報告する。

サルモネラの治療に関しても多くの問題点があつて、その治療効果なかつて対排菌効果は必ずしも薬剤の *in vitro* における感受性とは一致せず、確実な除菌は赤痢以上に困難とされている。最近パンフラン-S の細胞

内活性が注目され、この点からも効果を期待したわけである。

対象症例

1972年1～12月に都立豊島病院に赤痢または赤痢疑似症として入院した120例にパンフラン-Sを投与した。このうち菌陰性の散発例26, 赤痢菌陽性例51 (*sonne* 48, *flex*, 2 a 3), サルモネラ症例6, 腸炎ビブリオ症例14について KM との併用療法を行なつた。このほかに投与中止例6とパンフラン-S 単独投与の赤痢症例2 (いずれも *sonne*), 腸炎ビブリオ症例1がある。

このうち、菌陰性の散発腸炎例26, 赤痢菌陽性例51については同じ期間に行なつた KM と NA の併用投与症例それぞれ25, 59との比較を行なつた。各治療群の構成は Table 2 のとおりである。

またサルモネラによる腸炎は同じく KM, NA 併用を行なつた4例と比較した。

投与方法および投与量

すべて経口的に投与した。12才以上は成人とみなし、KM 250 mg 1カプセル、パンフラン-S 250 mg 1錠を1回量とし1日4回6時間ごとに5日間(サルモネラでは一部7日間、腸炎ビブリオでは一部3日間)連続投与した (Table 3)。

12才未満は学童、幼児、乳児とわけ、それぞれ表のようにパンフラン-S の顆粒を用い、KM はカプセルを外して散薬として用いた。

副作用その他の理由で5日間の投与を行ない得なかつたもの、および投与終了後2日間以内に他の抗菌剤を投与した症例は検討から除外することとした。

Table 4 Number of days required till disappearance of symptoms from the beginning of administration

1972

		KM-FT	KM-NA
Sporadic cases, negative culture	Defeverescence	1.6 (17 cases)	1.8 (18 cases)
	Decrease of evacuation	3.4 (22 cases)	2.2 (18 cases)
	Recovery of stool character	6.2 (27 cases)	3.7 (21 cases)
Outbreak cases of dysentery	Defeverescence	2.0 (1 case)	1.2 (5 cases)
	Decrease of evacuation	2.9 (8 cases)	1.7 (7 cases)
	Recovery of stool character	4.9 (10 cases)	4.3 (9 cases)
Sporadic cases of dysentery	Defeverescence	2.0 (1 case)	1.4 (5 cases)
	Decrease of evacuation	4.0 (4 cases)	1.8 (6 cases)
	Recovery of stool character	6.3 (4 cases)	5.3 (7 cases)
Total	Defeverescence	1.6 (19 cases)	1.6 (28 cases)
	Decrease of evacuation	3.3 (34 cases)	2.0 (31 cases)
	Recovery of stool character	5.9 (41 cases)	4.1 (37 cases)

Table 5 Criteria for evaluation of effectiveness in bacterial elimination (Toshima Hospital, April 1963)

Survey should be limited to cases with positive cultures at the beginning of therapy. No other drug should be administered for at least 2 days after the end of administration. As a rule, stools should be examined every day.

1. Culture became negative the day after commencement of administration; no causative organisms were detected thereafter.

(A) ←----→
+----- - - - - -

2. Culture became negative 4 days after commencement of administration; no causative organisms were detected thereafter.

(B) ←----→ ←----→
++++-----, +- +---- -

3. Culture became negative 6 days after commencement of administration; no causative organisms were detected thereafter.

(C) ←----→
++++----- - - -

4. Culture became negative but thereafter causative organisms were detected transiently and subsequently no organisms were detected without administration of any other drugs, or culture was positive till the 6th day of administration but became negative thereafter.

(X) ←----→
+++ ------+ - - - - -

←----→
++++----- - - - - -

5. Organisms were detected sporadically during and after administration of the drug, or the culture became negative but organisms were detected again later and another drug was administered.

(Y) ←----→ ←----→
+++ +-----+-----

←----→
+-----+----- -

6. Organisms were detected almost continuously even after 7 or more days after commencement of administration.

(Z) ←----→
++++-----+-----

Fig. 1 Rate of *Shigella* discharge before and after administration. (Patients with dysentery and *Shigella* carriers, 1972)

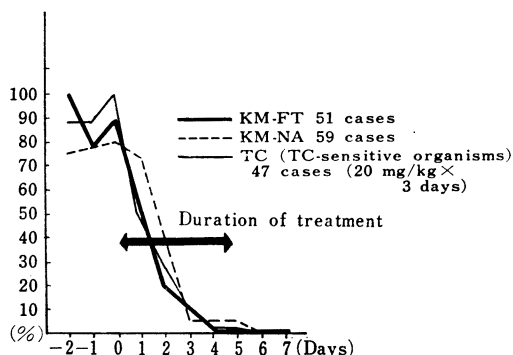


Fig. 2 Comparison of the effectiveness of various drug combinations in elimination of bacteria (1972)

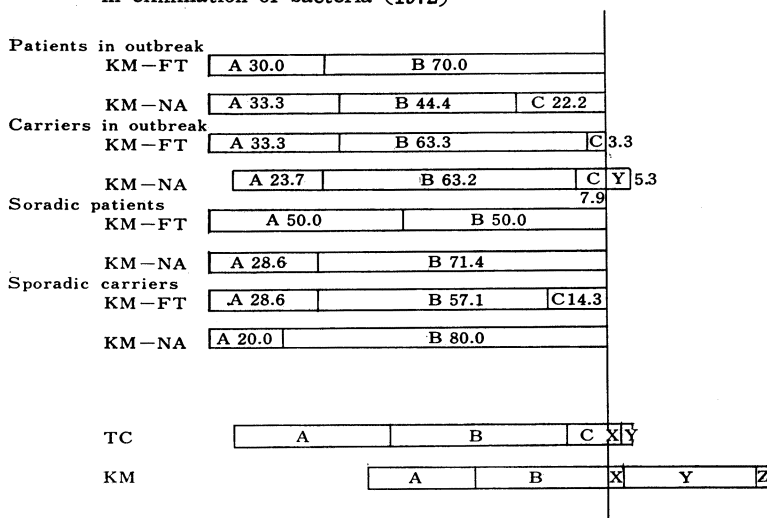


Table 6 Results of *Salmonella enteritis* (1972)

(KM+FT)	8 cases (ceased administration to 2 "unknown" cases)	
1. <i>S. saint-paul</i>	5 f. After 1 day of the treatment, symptoms were severe, so treatment was switched to ABPC but organisms were detected again.	—Unknown
2. <i>S. typhimurium</i>	38 f. Symptom improved. Organism, "A"*	—Effective
3. <i>S. B group</i>	31 f. Symptom improved. Organism, "B"	—Effective
4. <i>S. typhimurium</i>	2 f. Vomiting was observed on the 1st day, so treatment was switched to EM, CP, and ABPC, but organisms were detected again.	—Unknown
5. <i>S. enteritidis</i>	58 f. Symptom improved. Organism, "A"	—Effective
6. <i>S. enteritidis</i>	19 m. Symptom improved, Organism, "B"	—Effective
7. <i>S. enteritidis</i>	49 m. Symptom improved. Organism, "B"	—Effective
8. <i>S. typhimurium</i>	24 m. Symptom improved. Organism, "Y" (Organism detected)	—Ineffective
(KM+NA)	4 cases	
1. <i>S. enteritidis</i>	66 m. Reappearance of organisms. Switched to ABPC+KM but organisms were detected again.	—Ineffective
2. <i>S. enteritidis</i>	3 f. Reappearance of organisms	—Ineffective
3. <i>S. infantis</i>	28 m. Symptom improved. Organism, "A"	—Effective
4. <i>S. typhimurium</i>	2 f. Symptom improved. Organism, "A"	—Effective

*: Effectiveness in bacterial elimination (See Table 5.)

治療効果の検討

a. 菌陰性腸炎患者および赤痢患者の臨床症状におよぼす影響

前に述べたように、最近の赤痢は治療開始当時すでに排便回数5~6回以下という軽症例が多く、薬剤の症状

に対する効果を判定することは困難であるが、菌陰性の散発患者、集団赤痢患者、散発赤痢患者にわけて、投与開始後、下熱、便回数減少、便性回復までの日数を調べてみると Table 4 のとおりである。

いずれの群についても KM, NA 群に比して KM, FT

Table 7 Result of treatment of *Vibrio parahemolyticus* enteritis (14 cases)

	Duration of administration (day)	Symptom	Organism
1. 18 year-old f.	3	improved	A
2. 50 year-old f.	5	improved	A
3. 21 year-old f.	5	improved	B
4. 20 year-old f.	3	improved	A
5. 44 year-old f.	3	improved	A
6. 25 year-old m.	5	improved	A
7. 20 year-old m.	5	improved	A
8. 23 year-old m.	5	improved	A
9. 25 year-old m.	5	improved	A
10. 51 year-old m.	5	improved	B
11. 12 year-old m.	5	improved	B
12. 24 year-old m.	5	improved	A
13. 18 year-old m.	5	improved	A
14. 27 year-old m.	5	improved	A

群のほうがわずかではあるが平均所要日数が多い傾向がうかがわれ、後者の対症状効果は必ずしもよいとはいえない。

b. 赤痢患者、保菌者における対排菌効果

投薬開始前から終了後にかけて、原則として連日直接採便による検便を行ない、菌陰性となつた場合もなるべく10日間以上検査を続行し、やむを得ず早く退院した場合にも退院1週間後に来院を求めて検便した。

投与開始の2日前から10日間の、毎日の検便例数に対する菌検出例の百分率をグラフに示すと、Fig. 1のようである。

KM, FT 群では KM, NA 群よりもカーブがやや急激に下り、比較のために示した、TC 感受性菌による赤痢症例に TC を投与した場合のそれとほぼ同じカーブを示していることは注目される。

症例の個人表についてみると、今回のわれわれの症例では KM, FT 群には投薬開始後3日目に菌陽性であつたものは3例だけで、それ以後に菌を検出したものは1例もなく、また投薬終了後再排菌をみたものも1例もない。

このようなことは従来どの薬剤の治験でも見られなかつた特筆すべき所見である。

この成績を1963年に著者らのひとり松原が作製した細菌性赤痢に対する薬剤の対排菌効果判定基準¹⁰⁾にあてはめてみると、Table 5, Fig. 2のとおり、有効率は100%で、対照の KM, NA 群とともにきわめてすぐれた成績を示した。

今回の症例はたとえ軽症患者が多かつたとしても、1集団、1年令層を対象としたものではなく、かつ年間を通じて行なつた治療であつただけにかなり信頼すべき成績といえよう。ただ、従来われわれが行なつた治療実験とくらべて、軽症赤痢患者の場合、最近はどうしても長期間入院観察ができず、投薬終了後の検便が従来ほど長期間行ない得なかつた関係で、再排菌が多少見逃されることがあつたかもしれない。しかしながら現時点での赤痢治療としてはこの程度では満足できるものと思う。

c. サルモネラ腸炎治療成績

サルモネラを検出した下痢患者については、Table 6のとおりで、対排菌効果だけでみれば所定の期間投薬できた6例のうち有効5例(83.3%)、KM, NA 群では4例中2例(50.0%)が有効であつた。

各種の抗生剤をもつてしても除菌の困難なサルモネラ腸炎患者でかなりよい成績を得たが、例数も少ないので、今後の検討にまちたい。

d. 腸炎ビブリオ食中毒治療成績

腸炎ビブリオ検出症例に KM, FT を投与した成績は、Table 7のとおりで、いずれも短期間に症状好転し、排菌もすべて投薬開始4日目以内に停止した。しかし本疾患では他の多くの薬剤ではほぼ同じような成績が得られ、必ずしも以上のことから本薬剤がとくにすぐれているとはいえない。

e. パンフラン-S 単独使用例

今回の症例中赤痢2例、腸炎ビブリオ1例にパンフラン-S 単独投与を行ない、いずれも良好な成績であつた。

Table 8

a) Drug-discontinued cases

1. A patient with enteritis in which no pathogenic germ was detected; the combination therapy was administered for 2 days but evacuation did not decrease, so therapy was switched to another drug.
2. A patient with enteritis in which no pathogenic germ was detected, (3 years old): Severe vomiting was observed, so therapy was discontinued after 3 day's administration.
3. A carrier of dysentery (2 years old): Therapy was discontinued because of patient's strong hatred of taking medicine.
4. A patient with sporadic dysentery (*Shigella flex*, 2a, 8 years old): Combination therapy was administered for 3 days but frequency of evacuation did not decrease so therapy was switched to another drug.
5. A patient with *Salmonella* (5 years old): The drug was administered for 1 day, but symptoms were severe, so therapy was switched to another drug.
6. A patient with *Salmonella* (2 years old): Severe vomiting was observed so therapy was discontinued.

b) Patients administered Panfuran-S alone

1. Carrier of *Shigella sonnei* (3 years old)——“C”
2. Carrier of *Shigella sonnei* (2 years old)——“B”
3. Patient with *Vibrio enteritis* (2 years old)——“A”

c) Incidence of side-effects

Vomiting was observed as a side-effect in 2 out of 120 cases including 26 of sporadic germ negative cases, 51 of dysentery, 6 of *Salmonella enteritis*, 14 of *Vibrio enteritis*, 6 with drug discontinuance and 3 with administration with Panfuran-S alone. The two patients experiencing the side-effect were infants, and incidence of side-effect was 1.7%.

f. 投与中止例および副作用

投与中止例の内訳は Table 8 のとおりであった。副作用が見られたものは 120 例中 2 例、いずれも嘔吐で幼児にだけ見られた。幼児では腸溶錠の投与が困難なので顆粒を用いたためと考えられるが、腸溶錠を投与した成人には副作用は 1 例もみられず、1 日 4 錠の投与では副作用の心配はまずないといつてよいであろう。

この点、従前のニトロフラン系薬剤＝副作用というイメージを打ち消すに足る成績といえよう。

分離赤痢菌の FT 感受性について

KM, FT 治療を行なった赤痢患者 51 例から入院時分離された赤痢菌のうち 41 株について SM, CP, TC, AB-PC, KM, NA, FT に対する感受性を標準ディスク法により検査したが、FT にはすべて感受性であった。

その他の薬剤については、SM, CP, TC, ABPC, NA 耐性 4 株、SM, CP, TC 耐性 31 株、SM, CP, NA

耐性 1 株、CP, TC 耐性 1 株、感受性株 4 株であった。

ま と め

1) 細菌性赤痢患者、保菌者 51 例に KM, FT 併用療法を行ない、対排菌効果では全例で投薬後 4 日目までに菌消失し、再排菌は 1 例も認められなかった。またこの排菌に対する影響の点では対照の KM, NA 群よりもやや良好に見受けられた。

2) 菌陰性下痢患者 26、細菌性下痢患者 51 例についての臨床症状におよぼす影響では、対照群の KM, NA 投与症例にくらべて KM, FT 投与群で症状消退日数がやや遅延する傾向がみられた。

3) サルモネラ腸炎患者 8 例では、対排菌効果に関して、83.3%が有効を示した。

4) 腸炎ビブリオ食中毒患者 14 例では全例に有効であった。

5) 副作用は 120 例中 2 例に嘔吐がみられた。

文 献

- 1) 小張一峰, 田尻稻穂: パンフラン-Sによる赤痢治療成績。日伝染会誌 36 (9): 444~453, 1962
- 2) 丹治 汪, 今川八束: 細菌性赤痢に対する新しい Nitrofuran 誘導体 3-Di (hydroxymethyl-amino-6 (5-nitrofurylethenyl)-1, 2, 4-triazine (パンフラン-S) 療法 (予報) 特に副作用並びに排菌を中心として。日伝染会誌 36 (9): 454~459, 1962
- 3) 山上 茂, 杉山茂彦, 土肥恪夫: パンフラン-S (SD-100-2) による細菌性赤痢に対する治療成績について。臨床内科・小児科 18 (6): 731~735, 1963
- 4) 丹治 汪, 矢倉道子, 今川八束: 細菌性赤痢に対するパンフラン-S療法。日伝染会誌 37 (5): 182, 1963
- 5) 中井正彦, 渡辺啓助, 大竹末雄: 細菌性赤痢に対する Panfuran-S の使用効果について。診療と新薬 2 (5): 125~126, 1965
- 6) 神田勝夫, 春川章次, 和田豊治: 細菌性赤痢に対するパナゾンおよびパンフラン-Sの使用経験。診療と新薬 3 (9): 163~164, 1966
- 7) 柳下徳雄, 岡島重孝, 御簾納孝次郎, 川上稔: 細菌性赤痢に対するフィルム・コーティングを施したパンフラン-Sの治療成績。日伝染会誌 41 (3): 122~125, 1967
- 8) 山井運次, 金沢利八郎, 伊藤光昌: 一部細菌に対する新フラン誘導体「Panfuran-S」と在来各種抗菌性物質との抗菌力の比較検討。診療と新薬 2 (12): 165~168, 1965
- 9) 感染性腸炎研究会: 急性感染性腸炎に関する研究。1971年資料
- 10) 平石克平, 平石 浩, 飯村 達, 松原義雄, 矢作浩道, 角田孝穂: 常用抗生剤以外の各種薬剤による赤痢の治療成績。日伝染会誌 37 (4): 153, 1963

COMBINATION PANFURAN-S AND KANAMYCIN THERAPY IN ACUTE INFECTIOUS ENTERITIS

YOSHIO MATSUBARA, SHINICHIRO UKAI,
TATSU IIMURA, TOKUO YANAGISHITA,
NAGAYO SHIMIZU and KO HIRAISHI
Tokyo Metropolitan Toshima Hospital

Combination Panfuran-S (FT) and Kanamycin (KM) therapy was administered to 120 patients with dysentery and suspected dysentery to examine its effectiveness in bacterial elimination.

- 1) As a result of the administration of combination FT and KM therapy to 51 patients with bacillary dysentery and *Shigella* carriers, the causative organisms disappeared in all cases by the 4th day of administration and no reappearance of the organisms was observed. The FT-KM group was slightly more effective in the disappearance of organisms than the KM-NA group used as the control.
- 2) A study on the clinical effects of FT-KM therapy in 26 patients with diarrhea in which cultures were negative and 51 patients with bacillary dysentery showed that it took a little longer period of treatment for symptoms to disappear in the KM-FT group than in the KM-NA group.
- 3) In 8 patients with *Salmonella* enteritis, KM-FT combination therapy showed good effectiveness in bacterial elimination with an efficacy rate of 88.3%.
- 4) The therapy showed good effectiveness in 14 cases of *Vibrio parahemolyticus* enteritis.
- 5) Vomiting was observed as a side-effect in 2 out of 120 cases.