# 腸チフス及びチフス菌保菌者に対する AM-715 の効果―続 報―

栗 村 統・佐々木英夫・荒 谷 義 彦 金 藤 英 二・西 川 嘉 郎 国立呉病院内科

荒 光 義 美・苗 村 政 子・高 田 和 夫 国立呉病院小児科

村 井 知 也·野 崎 公 敏 国立呉病院放射線科

小 坂 勤・丸 山 泰 助 国立呉病院薬剂科

土 井 秀 之·島 瀬 公 一 国立呉病院研究検査科

(昭和 57 年 3 月 12 日受付)

今回新たに 13 例の腸チフス患者と, 12 例の保菌者に AM-715 を投与した。患者は8例が成人で, 5 例は 15 歳以下の小児である。保菌者は全例が成人で, 4 例に胆石が証明された。

腸チフス患者に対しての 1 日投与量は,成人では 1,600 mg が 3 例,2,000 mg が 5 例である。小児例に対しては,1,200 mg が 3 例,1,600 mg が 2 例である。1,600 mg を投与した成人例のうち 1 例は無効であった。保菌者に対しての 1 日投与量は,1,200 mg が 1 例,1,600 mg が 1 0例,1,600 mg が 1 0例。1 000 mg が 1 例である。1,000 mg が 1 例である。1,000 mg が 1 例である。1,000 mg を投与した例は,退院後 1,000 mg が 1 例である。1,000 mg を投与した例は,退院後 1,000 mg が 1 例である。1,000 mg を投与した例は,退院後 1,000 mg が 1 例 1,000 mg が 1 の 1,000 mg が 1 例 1,000 mg が 1 の 1,000 mg が 1,000

副作用としては、投与を中止せざるをえない程のものはみられなかった。 検査値異常として、成人例でトランスアミナーゼ値の異常が2例、好酸球増多を伴った血清総ビリルビン値の 軽度上昇が1例にみられたが、すべて1週後には正常値に復した。 小児例では1例で好中球減少、1例で血小板減少を, さらに1例に血小板減少を伴う好中球減少がみられた。 血小板減少を伴う好中球減少例のみ、血小板減少が2週以上つづいた。

前回治療を行なった8例の、その後の追跡調査結果についても併せて報告した。

腸チフスを初めとしてサルモネラ症の治療は、Chloramphenicol(CP)、Ampicillin(ABPC) などが使用され、その効果については疑う余地はない。しかし再発例もしばしばみられ、治癒後に排菌がつづく例も多い。特に胆石を保有する患者からの除菌は、極めて困難な場合がある $1^{-6}$ 0

広島県では特定地域で腸チフスが多発し、同時に保菌者も多数検出されている。われわれはこれらの例を対象として、現在までに Cefotaxime (CTX) および AM-715 の治療効果ならびに除菌効果について報告した $^{7.8}$ )。

今回はその後に収容された腸チフス患者, および保菌者に対する AM-715 の効果について報告すると共に,

既に報告した AM-715 投与例の, その後の排菌の有無についての追跡調査の結果を報告する。

## I. 対象および方法

#### 1. 対象

前回は 12 例について報告した。今回新たに AM-715 を投与した症例は,腸チフス患者 13 例,保菌者 12 例 である。腸チフス患者 13 例中 5 例は 15 歳以下である。保菌者はすべて成人であり,その 4 例に胆石が証明された。

症例はすべて呉市伝染病院に収容されたが、その経過中に血液または糞便からチフス菌が証明され、疑い症例はない。成人例については、全例レ線および超音波によ

って胆石の有無を検討した。

#### 2. 投与量

AM-715 の1日当りの投与量は、成人の腸チフス患者に対しては、1,600 mg が3例、2,000 mg が5例である。15 歳以下の腸チフス患者に対しては、1,200 mg が3例、2,600 mg が2例である。保菌者に対しては、1,200 mg が1例、1,600 mg が10例、2,000 mg が1例である。毎食後および就寝前の4回に分割服用させた。

投与日数は、4日間投与して臨床症状の改善がみられなかった1例を除き、14日から26日である。

15 歳以下の例には、1 例を除き AM-715 の投与と併せて、Cefmetazole(CMZ) または ABPC が 6 乃至 15 日間投与されている。

#### 3. 培養方法

胆汁, 糞便および尿は, いずれも直接培養と増南培養を同時に行なった。直接培養は SS寒天培地および DHL 寒天培地で, 37℃ 1 夜加温し, 次いで TSI, SC, SIM 培地に培養, 続いて各種同定用確認培地に培養した。 増菌培養はセレナイト培地で, 42℃ の 恒 温水槽中に 1 夜培養し, 以下直接培養と同じ行程で行なった。

## 4. 効果判定

AM-715 投与後 3 乃至 4 日を経過しても、臨床症状の改善がみられない例は無効と判定し、AM-715 に変えて他剤を投与した。AM-715 を 継続 して投与した例では、投与終了後 6 乃至 7 日の休薬期間 を おいて、48時間間隔で糞便および B 胆汁を 3 回、次いで、さらに1回糞便の培養を行ない、チフス菌が検出されないことを確認したうえで退院させた。一部胆汁採取不能例および小児の例では、B 胆汁の培養ができなかったが、その場合には1 例を除き糞便の培養回数を 6 回にした。退院後は月に1回糞便の培養を,また一部の例では尿の培養も併せて施行した。胆石保有例の一部は、月に 2 回糞便の培養を行なった。

## II. 結果

#### 1. 症例

症例 13 から症例 20 までは成人の腸チフス患者で、症例 33 から症例 37 までは 15 歳以下の腸チフス患者である。症例 21 から症例 32 までは糞便よりチフス菌が分離された保菌者である。Table 1 および Table 2 に示す。

## 1) 有症例に対する治療効果

症例13:発症後8日目に入院した58歳の女性である。AM-715を1日量として1,600 mg,14 日間投与した。体重1kg当り27.1 mgになる。6日目より体温は正常となり治癒した。退院後6か月まで再排菌はみ

られず、有効と判定した。

**症例14:65 歳の女性である。発症後近医で1日腫1.0** g の ABPC の投与を7日間受けたが解熱せず、11日日に入院した。AM-715 を1日監として1,600 mg、14日間投与した。体重1 kg 当り35.6 mgとなる。3日日から体温は正常となり治癒した。退院後3か月まで再排南はみられない。入院前のABPCの投与最も充分でなく、AM-715 が効果的に作用したものと考え、有効と判定した。

症例15:発症 12 日目に入院した 47 歳の女性である。 AM-715 を 1 日量と して 1,600 mg, 3 日間投与したが 臨床症状の改善がみられず、1 日量を 2,000 mg に増量した。体重 1 kg 当り 43.5 mg となる。5 日目より体温は正常となり治癒した。退院後6か月まで再排菌はみられない。AM-715 による治療開始時期が 第2病週の終りでもあり、1,600 mg 投与にもあまり反応しなかったことにより、自然治癒の可能性も全く否定することはできず、臨床効果についての判定は保留した。

症例16:61 歳の男性である。発症後近医で諸 種 の抗生物質の投与を受けたが、症状は改善されず、28 日目に薬病院に入院し、チフス菌が検出されたため収容された。発症以来 53 日目である。AM-715 を 1日量として 2,000 mg、14 日間投与した。 体重 1 kg 当り 28.6 mg になる。順調に経過して治癒した。退院後6か月まで再排菌はみられない。AM-715 による治療開始時期が発症後 53 日目であるため、この例についても自然治癒の可能性も否定できず、臨床効果についての判定は保留した。

症例17:発症後5日目に入院した64 歳の男性である。AM-715 を1日量として1,600 mg 投与した。体重1 kg 当り29.1 mgとなる。投与後4日を経過しても臨床症状の改善がみられず、AM-715 の投与を中止し、CP投与にきりかえて治癒した。AM-715 の効果がみられなかった例である。

症例18:45 歳の女性である。発症後 Thiamphenicol, Dibekacin の投与が行なわれたが解熱 せず 16 日目に収容 された。AM-715 を1日量として 2,000 mg, 16日間投与した。体重 1 kg 当り 39.2 mg となる。4日目より体温は正常となり治癒した。退院後 6 か月まで再排菌はみられない。この例も発症後 2 病週を過ぎてから治療を開始したので、AM-715 の 臨床効果 は、自然治癒の可能性も否定できず、判定を保留した。

症例19:発症後 15 日目に収容された 54 歳の女性である。AM-715 を 1日量として 2,000 mg, 17 日間投与した。体重 1 kg 当り 47.6 mg となる。7日目より体温は正常となり治癒した。退院後6か月まで再排菌はみ

Table 1 Clinical and bacteriological effects of AM-715 on typhoid fever and fecal excretor of typhoid bacilli

`ase No.	Name	Age	Sex	Body weight	Diagnosis	Daily dosas (mg)	Duration (day)	Gall stone	Effic Clin.	Bact.	Clin. result	Adverse reaction
1	€. M.	21	F	(kg) 44	Typhoid fever	800	4	=				
2	I K	46	F	45	Typhoid fever	800	4	_	_			
3	N. N.	61	M	44	Typhoid fever	1,200	4		_			
,, ,	S. K.	47	M	51	Typhoid fever	1,200	5		+			_
5	N. I.	26	F	48.5	Typhoid fever	1,600	14		l		Cured	-
6	В. О.	27	M	61.5	Typhoid fever	1,600	14		+	4	Cured	
7	S. M.	70	F	65.5	Typhoid fever	1,600	14		! : P	l .	Cured	-
8	A. M	72	F	47	Fecal excret.	1.200	14	_	!	+		_
	T. O.	65	! M	53.5	Fecal excret	1,260	14		:	: 	1	
4		"'		33.5	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,	1,200	21			+		<del>-</del>
10	Т. К.	57	M	60	Fecal excret	1,200	14	-	 	4		***
11	K. K.	12	M	37.5	Fecal excret.	800	22					
12	т. н.	80	F	40	Fecal excret.	1 200	21			+		
		30		1	S paratyphi B				<u> </u>			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
13	H. S.	58	F	59	Typhoid fever	1,600	14		, <u>+</u>	+	Cured	_
14	S.K.	65	F	45	Typhoid fever	1,600	14	<u> </u>	+	+	Cured	
15	S. K.	47	F	46	Typhoid fever	1,600 2,000	17	_	P	· · +	Cured	-
16	S. T.	61	M	70	Typhoid fever	2,000	14		P		Cured	_
17	Н. К	64	M	55	Typhoid fever	1,600	4		· –			-
18	S.K.	45	F	51	Typhoid fever	2,000	16		P	+	Cured	_
19	Y Y.	54	F	42	Typhoid fever	2,000	17	-	P	+	Cured	
20	K. K.	33	M	→ 64 -	Typhoid fever	2,000	14	=	+	+	Cured	GPT
21	T. N	68	M	16	Fecal excret.	1.660	14	+		+		GOT GPT
22	Н. І.	48	M	52	Fecal excret.	1,600	14			+	<u> </u>	_
23	Y. M.	56	F	63	Fecal excret.	2,000	, 14	+		-		-
24	M. S.	52	М	59	Fecal exceet	1 600	14	+	i	+	1	_
25	s.s.	79	F	39	Fecal exerci	1.200	14	-		+	1	- :
26	K. K.	62	F	53	Fecal exerct	1,600	19	,		+		_
27	Н. М.	68	M	50	Fecal excret.	1,600	14		:	+	1	
28	H.N.	62	F	. 56	Fecal excret.	1,600	14	-	-	+		_
29	T. I.	44	F	45	Fecal excret.	1,600	14	-	!	+		-
30	Т. К.	51	М	63	Fecal excret.	1,600	14	-		+		_
31	О. К.	89	F	47	Fecal excret.	1,200 1,600	20	+		+		_
32	S.K.	48	M	51	Fecal excret.	1,600	19	-		+	<del> </del>	EOS BIL
33	Н. О.	14	F	51	Typhoid fever	1,600 (CMZ	17 4,000 6)		P	+	Cured	Granulo- Thrombocytope
34	Y. S.	12		33	Typhoid fever	1,200	21		+	+	Cured	Thrombocytope
35	T. M.	15	M	41.5	Typhoid fever	1,600 (ABPC	22		P	+	Cured	Granulocytopen
36	R. O.	10	F	30	Typhoid fever	1.200	26 1,000 15)	1	P	+	Cured	_
37	N. I.	10	M	27	Typhoid fever	900	14	<del>                                     </del>	-	<del>  -</del>	Relapsed	_
						·	14 (1,000 8)		P	+	Cured	_

P: Judgement pending.

Table 2 Effects of AM-715 on the eradication of S. typhi

Case No.		Cultures of B-bile and feces Days after the last medication										Cultu Mont	res o	f fece	s and	urine harge	)		
140.		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15		1	2	3	4	5	6
13	F B						_				_		F U	_	-	=	-	_	=
14	F B				_	_			-	_			F U	-	_	-			
15	F B				_		_		_	-			F	-	_	_	=	=	_
16	F B			-		=		=		-			F U	_	_	_	_	_	_
17	F B												F						
18	F B				=		_	-	_		_	-	F U	=	_	-	_	_	_
19	F B				_		=		-	_			F U	-	-	_	_	_	_
20	F B	-		_	_	_	_		-	-			F	_			-		
21	F B		=		_	=		_					F					<del>-</del> -	
22	F B					=		-		-		_	F	_	-	_	_	_	_
23	F					_		-		_	_	_	F	_	_	=	_	++	
24	F B						-		_		_		F U	_	_	_	_	_	=
25	F B				_	_	_		_	_	_		F U	_	_	-	_	_	_
26	F B				=		=		_		_		F	_	_	_	_		_
27	F B				=			_		=		_	F U	_	_	_	_	_	_
28	F B				_					=		_	F	_	_	_	_	_	
29	F B				_			_		=		_	F	_	_	_	_		_
30	F B				_					_		_	F	_	_	_	-	_	_
31	F B			_	_		_	_	_	_	_		F ·						
32	F B			· · · · · · · ·			=		_		_	-	F U		_	_	_	_	
33	F B		<del></del>		_		-						F	-	-	_	_		_
34	F B				-	_			-				F	_	_			_	_
35	F B					_			_			_	F	_	_	_			
36	F B			_		_		_					F U	_	_	_	_	_	_
37	F B				_			_	_	_			F U			_	_		

F: Feces, B: Bile, U: Urine

られない。この例も治療開始の時 期 か ら, AM-715 の 臨床効果については判定を保留した。

症例20: 発症後3日目に収容された 33 歳の男性である。AM-715 を1日量として 2,000 mg, 14 日間投与した。9日日より体温は正常となり治癒した。体重 1 kg 当り 31.3 mg となる。退院後1か月しか追跡できていないが、有効と判定した。

症例33:14 歳の女子である。発症後3日日に入院した。AM-715 を1日量として1,600 mg 投 り した。体重1 kg 当り31.4 mg となる。同時に CMZ を1日量として4.0g 投与した。5日日には体温は正常となり、CMZ の投与を中止し、その後は AM-715 の み で治療を行ない、17 日間で投与を終了し治療した。退院後6か月まで再発、再排菌はみられない。CMZ が 入院当初併用されているため、AM-715 の臨床効果に ついては判定を保留した。

症例34:12 歳の男子である。入院後の体温の経過などを Fig.1 に示す。頭痛、発熱および嘔吐で発病した。翌日近医で感冒の診断のもとに治療を受けたが軽快せず、38.0℃ 乃至 40.0℃ 程度の発熱がつづいた。この例はチフス菌を確認する以前に、腸チフスの疑いで入院した。入院後は CP v1日量として 1.5g, さらに AB PC を点滴静注で1日 6.0g 併せて投与した。体温は 4日目に正常となり ABPC の投与は5日目に中止した。それ以降は CP のみ 15日目まで投与し治療を終ってした。しかし 19日目に再び 39.0℃ の発熱をみた。翌日より AM-715 v1日量として v1,200 mg 投与した。体重 v2 kg 当り v3 kg 当り v4 mg となる。v5 日日および v6 目に行なった静脈血培養からチフス菌が証明された。AM-715 投与後 v4 万至 5日目より解熱しはじめ、v9 日目より

発熱をみなくなった。21 日間で AM-715 の投与を終了した。その後再燃、再発、再排簡をみることなく、入院後 60 日目に退院した。退院後 6 か月まで再排菌はみられない。再発後は AM-715 のみの治療であり、臨床的に有効と判定した。

虚例35:発症後5日目に収容された 15 歳の男子である。CP を1日量として 2.0g を投与した。8日目より体温は正常となった。CP の投与は 19 日で終了した。その後 10 日目に再び 39.8°C に連する発熱をみた。そこで AM-715 を1日量として 1,600 mg 投与した。体重 1 kg 当り 38.6 mg になる。AM-715 と同時に AB PC を1日量として, 1,500 mg 併せて投与した。7日日より体温は正常となったので、ABPC の投与は9日間で中止し、以降 AM-715 のみで治療をつづけ、22日間で終了した。退院後6か月まで再発、再排繭はみられない。ABPC の併用があるため、AM-715 の臨床効果については判定を保留した。

症例36:発症後9日目に収容された10歳の女子である。CPを1日量として1.5g投与した。体温は4日目より平常となり、17日間で投与を終了した。投与終了後6日日より再び発熱した。この時に行なった静脈血培養からもチフス菌が証明された。AM-715を1日量として1,200mgの投与を開始した。体量1kg当り40.0mgとなる。AM-715投与と同時にABPCを1日量として1.0g併せて投与した。6日目より体温は正常となり、ABPCの投与は15日間で中止し、AM-715の投与は26日目まで継続した。その後は発熱することなく治癒した。退院後6か月まで再発、再排菌はみられない。この例もABPCとの併用であり、AM-715の臨床効果についての判定は保留した。

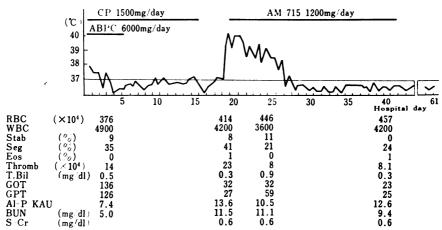


Fig. 1 Case No. 34, Y. S. 12 y. o., male, Typhoid fever

症例37:発症後8日目に入院した10歳の男子である。 1日量として CP を 1.5g 投与したが, 3日経過して も解熱せず、3日目から CMZ を1日量として 4.0g 併用した。CMZ 併用後3日目に平熱となった。その後 は CP, CMZ の投与を中止し, AM-715 を1日量とし て 900 mg の投与に切りかえた。体 重 1 kg 当り 33.3 mg となる。14 日間投与して治療を終了した。入院後 38 日目に退院したが、3日後に再び発熱し再度収容さ れた。静脈血培養でチフス菌が証明された。ABPC を1 日量として 3.0g 点滴静注で投与 したが、解熱傾向は みられず, 4日目より AM-715 を1日量として 1,200 mg 併用した。体重 1 kg 当り 44.4 mg となる。AM-715 併用後2日目に体温は正常となった。しかし8日目 に全身に発疹が出現したため、ABPC の 投 与 を中止し た。発疹は ABPC の投与中止後3日で消失した。その 後は AM-715 のみで治療を行ない, 14 日間投与して終 了し治癒した。退院後6か月目まで再発,再排菌はみら れない。AM-715 の 900 mg 投与では 再発し, 再入院 後は 1,200 mg の投与で治癒したが、8日間 ABPC が 併用されていること も あって、AM-715 の臨床効果に ついての判定は保留した。

#### 2) 保菌者に対する効果

症例 21 より症例 32 までは保菌者である。全例糞便からチフス菌が証明された。AM-715 の投与量は体重1 kg 当り 25.5 mg から 35.6 mg に分布している。投与日数は 14 日が 9 例, 19 日が 2 例, 24 日が 1 例である。症例 21, 23, 24 および 31 で胆石が証明された。

症例31:昭和51年より糞便中からチフス菌が証明されている永続排菌者である。胆のう内に径約7mmの胆石が2個存在することが確認されている。昭和51年3月6日に収容され、ABPCを1日量として4.0g、12日間投与したが、投与終了後7日目の糞便からチフス菌が証明されたため、さらに同抗生物質を同量で14日間投与した。投与終了後11日目の糞便より再びチフス菌が検出された。当時84歳であり外科的処置は行なわれなかった。軽い精神障害を来したため、排菌状態のまま退院し、自宅で管理されていた例である。AM-715を1日量として1,200mg、4日間、次いで1,600mgを20

Table 3 Effects of AM-715 on the eradication of S. typhi and S. paratyphi B

Case No. 5 6 7 8		Cultures of B-bile and feces Days after the last medication												Cultures of feces Months after the discharge																	
		5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	20	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
Е	F						_						-		_	_						******		_					_		
ð	В				_		-		_																						
G	F				_		_		_	_																					
0	В												_	_					_				_								
7	F						-			_			-					_	-												
,	В								_																						
8	F			_									-			_	_	_						namo				_	-		_
0	В			_		_																									
	F			_		_		_				-	+																		
0	В							-																							
9	F							_					_		_	_	-	-									_				
	В			_																											
10	F				_				_		_		-			_	_		_				_		_						
10	В																														
11	F												-													_					
11	В																														
12	F			_							_		-			_		_													
14	В																														

F: Feces, B: Bile

Table 4 Laboratory findings before and after the administration of AM-715

$\begin{array}{c c} \textbf{Case} & \textbf{RBC} \\ \textbf{No.} & (\times 10^4) & \begin{array}{c} \textbf{1 nromoo} \\ \textbf{cyte} \\ (\times 10^4) \end{array} & \textbf{WBC} & \begin{array}{c c} \textbf{Stab} \\ (\%) \end{array} & \begin{array}{c c} \textbf{Seg} \\ (\%) \end{array} & \begin{array}{c c} \textbf{Eos} \\ (\%) \end{array} & \begin{array}{c c} \textbf{Bil} \\ (\textbf{mg/d}) \end{array}$	GOT GPT ALP	BUN S-Cr (mg/dl) (mg/dl)	CRP BSR (/hr.)
13 B 358 29 5,900 6 65 1 0.4	85 81 8.7	12.6 1.0	3+
A 405 38 4,000 1 67 1 0.8	20 5 4.5	14.8 0.8	- 50
14 B 442 21 6,800 11 36 1 0.5	44 25 17.7	14.0 0.8	2.5+ 58
A 430 29 4,100 4 47 0 0.4	16 15 10.8	12.2 0.6	- 11
B 406 17 6,900 11 32 0 0.3	119 92 21.2	11.6 0.9	2.5+ 57
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	17 16 5.5	11.7 0.8	- 24
B 365 31 4,200 5 49 0 0.7	53 48 14.6	15.3 1.2	3+
16 A 346 20 5,200 1 48 1 0.6	23 24 7.7	17.0 1.2	
B 477 8.2 5,800 32 50 0 0.7	83 51 8.6	15.8 1.0	5+ 8
17 A 434 11 4,300 14 57 0 0.4	81 89 9.7	0.9	5 + 10
B 485 30 7,200 7 57 0 0.4	34 30 10.4	12.4 0.8	3.5+ 75
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	<b>22</b> 24 5. <b>2</b>	17.8 0.6	- 5
B 416 26 8,360 16 42 0 0.4	28 24 4.7	14.2 0.9	4.5+ 40
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	26 17 3.9	14.8 0.6	- 20
B 508 15 7,100 26 46 0 0.6	22 31 8 4	13.5 1.0	3.5+ 17
20 A 446 26 7,300 7 28 1 0.6	25 72 10 8	14.9 0.4	- 15
B 451 26 5 600 5 59 2 0.7	24 29 4.1	15.6 0.8	- 2
21 A 547 29 8,700 2 75 2 0.4	59 132 11.0	15.1 0.9	-
B 415 21 5 100 17 37 0 0 2	13 20 7.2	12.0 0.9	2 + 25
22 A 417 34 6,000 14 69 0 0.5	27 37 8.6	15.0 0.9	- 17
R 333 42 4 800 4 35 4 0 4	19 9 4.1	15.3 0.8	0.5+ 80
23 A 383 13 6,300 1 52 1 0.4	19 14 4.6	15.4 1.0	- 26
B 406 38 6 600 13 71 0 0 4	50 25 16.3	13 6 0.7	2.5 + 12
24 A 456 26 6,400 9 50 0 0.4	30 35 9.0	9.7 0.7	_
B 334 16 + 400 25 25 0 0 3	23 4 8.9	24.0 0.6	- 8
25 A 370 33 3,600 17 34 2 0.4	11 20 4.7	19.1 0.5	- 10
B 415 6 8 700 0 60 0 0 3	15 31 4.7	12.1 0.8	0.5+ 40
26 A 403 29 6,700 1 52 0 0.6	17 16 4.1	14.0 0.7	- 10
B 434 14 5 400 11 63 0 0 4	16 13 7.5	13.3 0.7	2+ 17
27 A 454 20 5,800 3 43 4 0.6	23 30 8.1	13.0 0.8	_
B 374 22 4,800 3 32 3 0.4	17 8 6 3	14.3 0.6	- 7
28 A 411 28 6,800 3 54 3 0.6	22 30 7.0	13.5 0.7	- 15
B 455 17 3,900 13 70 0 0.3	24 10 5.9	13.8 0.6	1 + 15
29 A 453 38 5,700 2 63 3 0.8	39 24 6.1	13.6 0.6	-
B + 490   25   + 6,700   1   60   1   0.8	$\frac{23}{22}  \frac{24}{34}  \frac{6.1}{6.3}$		- 6
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$		1	_   0
B 363 23 +6,800 8 74 0 0.7	$ \begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	16.3 0.7 13.1 0.5	_
A 374 22 6,300 2 82 0 0.8	24 25 8.0	14.8 0.8	
32 B 454 3,200 3 17 0 0.8	23 24 7.7	13.7 1.0	- 6
A 479 23 6.500 5 41 9 1.8	20 28 6.8	16.4 0.9	- 3
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	52 49 9.0	13.3 0.5	23
A 474 19 5,700 4 49 0 0.9	29 27 9.4	11.4 0.7	7
34 B 414 23 4,200 8 41 1 0.3	32 27 13.6	11.5 0.6	55
A 458 8.1 4,200 0 24 1 0.3	23 25 12.6	9.4 0.6	22
35 B 406 29 5,000 7 53 0 0.9	42 45 13.8	15.0 1.0	3+ 12
A 401 23 6,500 0 20 0 0.5	18 32 19.2	10.2 0.6	
36 B 393 18 4,400 9 53 2 0.9	21   26   17.1	10.1 0.5	1+
A 472 30 7,500 2 24 4 0.9	32 36 20.1	11.7 0.5	
37 B 451 4,300 16 59 0 0.4	77 18 13.7	19.6 0.6	
A 433 60 6,300 3 27 4 0.5	27 26 16.1	14.1 0.5	

日間投与した。体重 1 kg 当り 34.0 mg になる。 糞便 培養を7 回施行し,菌の陰性化を確認のうえ 退院 させた。 この例については退院後の糞便培養を半月ごとに行なったが,6 か月まで再排菌はみられない。

症例32:症例4と同じ例である。前回は腸チフス患者として入院した。AM-715 を 1 日量として 1,200 mg, 5 日間投与し,解熱効果をみたため一応効果があったものとして,その後は CP を 1 日量 3.0 g, 14 日間投与して治癒した例である。胆石は認められない。退院後17 か月目に排菌が確認されたため再収容された。今回は AM-715 を 1 日量として 1,600 mg, 19 日間投与した。体重 1 kg 当り 31.4 mg となる。退院後6か月まで再排菌はみられない。

**症例21**は退院後5か月まで再排菌のないことが確認されている。

症例23は退院後5か月目に再排菌がみられて、再度収容された。

その他の保菌者例は退院後 6 か月まで再排菌は認められない (Table 1, Table 2)。

前回の報告の中で、AM-715 のみで治療を行なったのは、腸チフス患者3例およびパラチフスB1例を含む保菌者5例である。その後の排菌の有無についての追跡調査の結果を Table 3 に示す。症例5から症例12までである。症例5は18か月、症例6は12か月、症例7は13か月、症例8は19か月、症例9は15か月、症例10は13か月、症例11は16か月までそれぞれ排菌は認められていない。症例12はパラチフスB保菌者で胆石を保有する例であるが、6か月以降追跡調査は行なわれていない(Table 3)。

## 2. 副作用

前回の報告例を含めて、投与を中止しなければならない程の副作用はみられなかった。検査値異常は5例にみられた。症例 20 で GPT 値の軽度上昇がみられたが、投与終了後1週目には正常値に復した。症例 21 ではGOT, GPT 値に軽度の上昇がみられたが、投与終了後1週目には正常に復した。症例 32 では総ビリルビン値の軽度上昇と、好酸球増多がみられたが、共に投与終了後1週目には正常に復した。症例 34 では好中球と血小板の減少がみられたが、投与終了後2週目に好中球数は正常化したが、血小板数の増加はみられなかった。血小板についてのその後の追跡は行なわれていない。症例35 では好中球の減少がみられたが、投与終了後1週目には正常に復した。検査が行なわれた例では、結晶尿は認められなかった(Table 4)。

#### III. 考 案

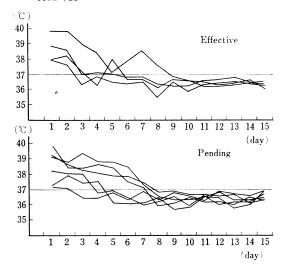
前回われわれは AM-715 がチフス菌に対して示す極

めて強い抗菌力から、腸チフスに対する AM-715 の治療効果について検討した。その結果、1日量 1,600 mg 14 日投与で安定した治療効果が得られ、保菌者に対しては、1日量として1,200 mg の投与で除菌が可能であると報告した。したがって今回も有症例には、1日量としてAM-715,1,600 mg の投与を行なったが、症例 17で臨床効果が判然とせず、5日日より CP 投与に切りかえざるをえなかったことから、その後は成人例については、1日の投与量を2,000 mg に増量した。保菌者については、前回報告例中の症例 9 で、1日量として1,200 mg を 14 日間投与し、再排菌が認められて再収容されたことから、今回は除菌効果を更に確実にするために、1日量を1,600 mg に増量した。

この投与量を体重 1 kg 当りについてみると, 1日 量1,600 mg を投与した群では, 27.1 mg から 35.6 mg に分布し, 平均すると 31.0 mg 弱となる。2,000 mg 投 与群では, 28.6 mg から 47.6 mg に分布し, 平均すると 36.8 mg となる。1,200 mg 投与群では平均すると 22.3 mg となる。症例 37 は判定保留例ではあるが, 体重 1 kg 当り 33.3 mg を投与したが, 再治療時には 44.4 mg に増量して治癒したことから, AM-715 により腸チフスを治療するためには, 体重 1 kg 当り 40 mg 前後の投与が必要ではなかろうか。

腸チフスは最近では激減し、一般には比較的稀な疾患となったため、診断が確定するまでにかなりの日数が経過する。本報告中でも発症してから 53 日目に収容された例がある。したがって腸チフスの自然経過で治癒に向かう第3病週前後に収容される例も多い。このような例

Fig. 2 Course of the daily maximum temperature of typhoid patients who were treated with AM-715



も大部分はまだ高熱が続いているため、無投薬で様子をみるわけにもいかず、今回は AM-715 を投与した。全例治癒し再排菌もみられないが、AM-715 の臨床効果については、一応判定を保留した。AM-715 で治療した腸チフス患者のうち成人は、前回報告した例も含めて11 例である。その臨床効果は、有効4例、保留6例そして無効1例となった。無効であった1例を除いて、10例を有効群、保留群に分けて、体温の経日的推移をFig.2 に示した。有効群は9日目、保留群は8日目以降は体温は37.0℃以下となり、両者間に臨床経過の差異はみられなかった。保留例を無処置で経過をみたとすると、全例がこのような pattern を示したかどうか、かなりの症例で AM-715 が有効に作用したと考える方が妥当ではなかろうか (Fig. 2)。

胆石のある保菌者の除菌が困難なことは衆知の事実で、腸チフス中央管理委員会も、胆のう摘出が最善の方法であるとしている<sup>9</sup>。しかし症例によっては、外科的な方策がとれない場合もある。前回の報告例も併せて、AM-715 で治療した保菌者は、ベラチフスBの1例を含めて17例であるが、その中の5例で胆石が証明された。この5例について投与薬剤と治療後の糞便中の菌の消長をTable5に示した。症例23は退院後5か月目に再排菌がみられた。症例21および症例24は、それぞれ退院後5か月目、6か月目まで排菌は認められていない。症例12および症例31は持続保菌者で、年齢は80歳と89歳である。症例12はABPC、CP、CTXで治療を行なったが、投与終了後7日乃至10日で再排菌がみられた。AM-715投与後は、6か月目まで再排菌

はみられない。症例 31 は ABPC で2回治療を行なったが除菌できず,AM-715 投与後は6か月目まで排菌はみられない。ABPC 等の抗生物質の投与期間がやや短い点は問題であるが $^{10}$ ,AM-715 の優れた除菌効果を示しているといえよう。両者ともに高齢であり,外科的手段によらずに除菌できたとすれば,まことによろこばしいことである。しかし完全に除菌できたというには,6か月はあまりにも短く,さらに追跡調査をつづける必要のあることはもちろんである $^{11}$ 。AM-715 が in vitro では,CP, ABPC に比べはるかに優れた抗菌力を示すにもかかわらず,臨床症状に対する効果はややにぶい。しかしながら,保菌者に対しては強い除菌作用を示す。これは AM-715 の血中濃度が低く,逆に胆汁中の濃度が高いためかもしれない $^{12\sim 14}$  (Table 5)。

腸チフスの治療に用いた AM-715 の量は,他の感染症に対する投与量に比べてはるかに大量である。投与を中止しなければならない程の副作用はなかったが,軽度の検査値異常は出現した。治療前にみられた肝機能異常は,症状の改善とともに正常化した。これはいわゆるtyphoid hepatitis と考えられ,AM-715 とはもちろん関係はない $^{15}$ 。AM-715 の投与によると想定される検査値異常は成人では肝機能に,小児では好中球および血小板にみられた。しかし,その殆んどは1週後には正常に復していることから,AM-715 はまず安全な抗菌剤といえよう。

近来,腸チフスは減少し治療する機会は少ないが,他のサルモネラ症は増加の傾向にあり,社会的な問題となっている $^{18,17}$ 。前回われわれはサルモネラ症に対する

Table 5	Serial	cultures	ot	feces	of	typhoid	carriers	with	gall	stone	after	the	medication
---------	--------	----------	----	-------	----	---------	----------	------	------	-------	-------	-----	------------

Case No.	Name	Drug	Daily dosis	Dura- tion		Γ	)ays	aft	er tl	he n	nedi	catio	on				onths dis			
			( <b>g</b> )	(day)	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	1	2	3	4	5	6
		ABPC	3.0	10		+	+-	-												******
12	T 11	CP	2.0	14		+		+												
12	Т.Н.	CTX	4.0	7		+														
		AM-715	1.2	21													_			
21	T.N.	AM-715	1.6	14	-		_	_		_										
23	Y.M.	AM-715	2.0	14						_	-		_	_					+	
24	M.S.	AM-715	1.6	14			_				_				_		_	_		
		ABPC	4.0	12		+	+		*****										-teritotomore -	
0.1	0.17	ABPC	4.0	14		_				+										
31	O.K.	AM-715	1.2	4																
			1.6	20		_	_					_		İ						

AM-715 の治療効果も報告したが、今後 腸 チフスを含めて、サルモネラ症全体について AM-715 の 有用性の検討をすすめていくことは、サルモネラ症対策として意義あるものと考えられる。

退院後6か月以降の追跡調査は、広島県海田保健所で施行されているものであることを付記するとともに、御助力をいただいた関係各位に深謝するものである。

## 1 文

- TYNES, B. S. & J. P. UTZ: Factors influencing the cure of Salmonella carriers. Ann. Intern. Med. 57: 871~882, 1962
- WOODWARD, T. E. & J. E. SMADEI: Management of typhoid fever and its complication. Ann. Intern. Med. 60: 144~157, 1963
- BULLOCK, W. E.: Ampicillin therapy of Salmonella carriers: A summary of laboratory and clinical observation. Amer. J. Med. Sci. 246: 42~47, 1963
- 4) 安原美王暦:腸チフス,パラチフス保菌者の成立 機転とその治療。 日伝染会誌 38:80~85,1964
- 5) MERSELIS, J. G.; D. KAYE, C. S. CONNOLLY & E. W. HOOK: The typhoid carrier state: Quantitative bacteriology and preliminary observations on therapy. East. Afr. Med. J. 41:219~227, 1964
- 6) 加藤政仁,北浦三郎,天野富貴子,戸谷徹造,山本俊幸,春日井將夫,菅 栄,永坂博彦,南条邦夫:除菌出来なかったパラチフスB菌胆道系保菌者より分離した菌に対する各種抗生剤の感受性。感染症学雑誌 52:164~169,1978
- 7) 栗村 統,玉木和江,佐々木英夫,小林春秋男,野崎公敏,森岡裕介,土井秀之:胆石を有する腸チフス,パラチフスB無症候排菌者を中心とした症例並びに腸チフスに対する cefotaxime 及びその他の抗生物質の効果。感染症学雑誌 54:109~115,1980
- 8) 栗村 統,定本和江,佐々木秀夫,村井知也,野

- 崎公飯, 小坂 動, 森岡裕介, 土井秀之, 矢口博 美, 横田和子, 下中秋子: 腸チフス及びそれ以外 のサルモネラ症に対する AM-715 の効果。Chemotherapy 29(S-4): 343~352, 1981
- 9) 腸チフス中央管理委員会:腸チフス,パラチフス 管理報告-1970~1972 年の管理カードの分析一。 感染症学雑誌 50:52~58,1976
- 10) SIMON, H. J. & R. C. MILLER: Ampicillin in the treatment of chronic typhoid carriers, report on fifteen treated cases and a review of the literature. New Engl. J. Med. 274: 807~815, 1966
- 11) PETTERSON, T.; E. KLEMORE & O. WAGNER: Treatment of acute cases of Salmonella infection and Salmonella carriers with ampicillin and neomycin. Acta. Med. Scand. 175: 185~190, 1964
- 12) 斉藤敏明, 山田良成, 新井健之: AM-715 の胆 汁中排泄および肝・胆嚢組織内濃度ならびに外科 領域における臨床的検討。 Chemotherapy 29(S-4):631~637, 1981
- 13) 平山 隆, 菊地金男:胆道感染症に おける AM-715 の基礎的臨床的検討。 Chemotherapy 29(S-4):655~662, 1981
- 14) 山本泰寛, 井原隆昭, 志村秀彦: 外科領域における AM-715 の基礎的・臨床的検討。 Chemotherapy 29(S-4): 663~668, 1981
- 15) RAMACHANDRAN, S.; J. J. GODFREY & V. F. PERERA: Typhoid hepatitis. JAMA 230: 236~ 240, 1974
- 16) BAUER, H.: Growing problem of Salmonellosis in modern society. Medicine 52:323~330, 1973
- 17) CHRISTOPHER, P. J.; P. D. CLAXTON, D. C. DOR-MAN, B. F. O'CONNER, R. W. PROUDFORD & R. G. A. SUTTON: Salmonellosis: An increasing health hazard. Med. J. Aust. 1:337~341, 1974

# FURTHER CLINICAL STUDIES OF AM-715 ON THE PATIENTS WITH TYPHOID FEVER AND TYPHOID CARRIERS

OSAMU KURIMURA, HIDEO SASAKI, YOSHIHIKO ARATANI
EIJI KANETO and YOSHIRO NISHIKAWA
Department of Internal Medicine, Kure National Hospital

YOSHIMI ARAMITSU, MASAKO NAEMURA and KAZUO TAKADA
Department of Pediatrics, Kure National Hospital

Tomoya Murai and Kimitoshi Nozaki Department of Radiology, Kure National Hospital

TSUTOMU KOSAKA and TAISUKE MARUYAMA
Department of Pharmacy, Kure National Hospital

HIDEYUKI DOI and KOICHI SHIMASE
Department of Bacteriology, Kure National Hospital

In this study, AM-715 was administered to 13 typhoid patients and 12 asymptomatic typhoid carriers. Of the typhoid patients 8 cases were adults and the remaining 5 cases were children. All of the carriers were adults, and in 4 cases gall stone were observed.

Daily doses of AM-715 were administered to the adult typhoid fever patients: 1,600 to 3 patients and 2,000 mg to the other. Three of the children were administered 1,200 mg and 2 were given 1,600 mg of the drug. Except in the case of one adult patient who showed no sign of improvement with the administration of the drug, duration of the treatment extended over 14 days. Clinical and bacteriological effects were observed in all cases with the exception of the above-mentioned case.

For the typhoid carriers, daily doses of the drug were: 1,200 mg in one case, 1,600 mg in 10 cases and 2,000 mg in one. Treatment was continued for over 14 days in these cases too. One female carrier relapsed 5 months after her discharge.

No major adverse reaction was recognized, but the following slight abnormalities occured in laboratory findings: elevated transaminase activity in 2 cases, eosinophilia and elevation of serum bilirubin value in one case, granulocytopenia in one case, granulocytopenia with thrombocytopenia in one case and thrombocytopenia in one case. One of the cases of thrombocytopenia still showed abnormality after 2 weeks, but in the other case abnormalities disappeared in a week.

The results of further follow-up study of 8 cases formerly reported were also described.