

細菌性赤痢のコリマイシン S 療法

都立本所病院 (院長 箆弓之助博士)

林 修一・安藤俊朗・丹治 汪

まえがき

細菌性赤痢に対する抗生物質療法に関しては既に諸家の報告があり、その臨床成績については周知の如くであるが、一方最近赤痢菌のクロラムフェニコール (CM), ストレプトマイシン (SM), テトラサイクリン (TC) 等に対する耐性について小酒井¹⁾, 御簾納²⁾³⁾, 牛場⁴⁾, 長岐⁵⁾⁶⁾, 落合⁷⁾, 川島⁸⁾, 金野⁹⁾, 小張¹⁰⁾ 等の報告があり、このことは昨今細菌性赤痢の治療上重要な問題として注目されるに至った。著者等もまた従来よりこの点については関心を持ち、細菌性赤痢の抗生物質療法において投与量, 投与期間, 抗生物質相互の併用等を考慮しつつ治療を行つて来たが、その成績は諸家のそれと大同小異であった。

然るに最近コリマイシン—S (科研) (以下 Co-S と略称) なる抗生物質を入手したので、本剤を細菌性赤痢に投与してその臨床に並びに他の抗生物質耐性赤痢菌に対して如何程の効果を呈するか否かを検討した。

Co-S は *Aerobacillus polymixa var colistinus* のブイヨン培養濾液より抽出されたコリマイシンなる抗生物質のメタンズルフォン酸 Na 塩で、母体であるコリマイシンの硫酸塩であるコリスチンは既に細菌性赤痢に試みられ、滝上¹¹⁾, 土屋¹²⁾, 秋葉¹³⁾, 内藤¹⁴⁾ 及び CM, SM, TC 高度耐性赤痢に用いた長岐・櫻井⁶⁾ の発表があるが、その成績は区々であり、未だに一定の結果を得ていない。

又 Co-S は試験管内実験において赤痢菌, チフス菌, パラチフス A 菌・B 菌, 百日咳菌その他一般に Gram 陰性菌に極く微量でその発育を阻止するといわれているが、著者等の赤痢患者よりの分離菌, 殊に CM, SM, TC 等に耐性を有する赤痢菌についての追試において後述の如く略く同様

の成績を得た。

以下著者等の観察し得た Co-S の細菌性赤痢における臨床的, 細菌学的成績の概要を報告する。

I 治療の対象

治療の対象は昭和33年1月より同年7月迄都立本所病院に送院された細菌性赤痢43例 (♂30例, ♀13例, 3~73才) で入院前何等薬剤投与を受けず入院時赤痢菌を検出し得たもので軽症23例, 中等症17例, 重症3例であった。

II Co-S 投与法

Co-S は錠剤として製せられているが、今回はその粉末を (力價 12000u/mg) 使用して単独, 併用の2群に分ち、前者は Co-S 1日量体重毎 30mg/kg, 後者は前記 Co-S 量に SM 体重毎 20mg/kg 併用し、何れも1日量を5包に分ち毎4時間 (深夜は服用せず) 5日間経口投与を行つた。尚何れも服用困難又は不能認めなかつた。

III 治療成績

(1) 臨床諸症状について

Co-S 単独投与群16例及び Co-S・SM 併用投与群27例における臨床成績は第1表に示す如く、投与開始後便回数2回以下となつた日数は平均 2.9日及び 2.8日, 便中血消失日数は平均 3.8日, 及び 2.8日, 粘液消失日数は平均 9.9日及び 8.3日, 有形便となつた日数は平均 6.2日及び 5.8日, 下熱に要した日数は平均 1.8日及び 1.6日であり、Co-S 単独投与群と Co-S・SM 併用投与群との間には著明な差異を認めなかつた。尚両群とも Co-S 投与後臨床症状の再燃は1例も認めなかつた。

(2) Co-S 投与後の排菌状態について

菌検索は入院時より退院前日迄 S S 培地及び乳糖加 B T B 培地を並行的に使用, 連日検便を行い、排菌の消長を観察したが、投与開始後一旦菌の消失迄の日数は第1表の如く Co-S 単独投与群では

平均 2.7日, Co-S・SM 併用投与群では 1.9日であり, 前者では最長 5日, 後者では最長 6日であった。

投与終了後の再排菌は第 2表に示す如く Co-S 単独投与群では 16例中 8例, Co-S・SM 併用投与群では 27例中 2例という成績を得た。

IV 赤痢菌の Co-S に對する感受性について

既にまえがきにおいて述べた如く赤痢菌の抗生物質に対する耐性が問題となつており, 就中この現象が逐年増大の傾向を示していることが注目されているが, 著者等は今回の症例中 Co-S 単独投与群及び Co-S・SM 併用投与群の中より検出された赤痢菌 12株と, Co-S投与を行わず CM, SM, TC 単独又は CM 或は TC と SM との併用療法を行ったに拘らず便中より菌の消失しなかつた症例より得た赤痢菌 13株につき Co-S, CM, SM, TC に対する感受性を寒天稀釈法¹⁵⁾により追及したが, その成績は第 3表に示す如く Co-S に対しては 25菌株の全部が 0.39γ/cc~1.56γ/cc で感受性を示し, CM, SM, TC に対しては 12株 (No. 1~No. 12) が感受性を, 他の 13株 (No. 13~No. 25) が三者の中何れか, 又は全部に高度耐性を示したが, Co-S はこれら三者との交叉耐性をも呈さなかつた。

V 總括並びに考按

著者等は *Aerobacillus polymixa* var. *colistinus* のブイオン培養濾液から抽出された抗生物質 コリマイシンのメタンズルフォン酸 Na 塩である コリマイシン S を細菌性赤痢に投与して, その

臨床的, 細菌学的觀察を行い, Co-S 単独投与群及び Co-S・SM 併用投与群につき検討を行った。

臨床的には両群の間に著明な差異は認められず, 又この成績を同季節における CM 14例, SM 13例, TC 19例の各単独投与群及び CM・SM 併用投与群 22例と比較すれば (第 1表参照), Co-S 投与群 (SM 併用も含めて) は他の抗生物質に比し, 下痢回数減少及び便中病的分泌物消失という点で若干日数の延長を呈した如き印象を受けた。

次に細菌学的に Co-S 投与終了後の再排菌について単独・併用両群を比較すると Co-S 単独投与群では 16例中 8例に再排菌を見たが, Co-S・SM 併用投与群では 27例中 2例の再排菌を認めたのみで前者に比し良好な成績を得ているが, これは恰も CM 単独投与と CM・SM 併用投与との比較と極めて相似的な關係の如くに見られたことは興味あることと思う。(第 2表参照)

更に Co-S に対する赤痢菌の感受性に関する著者等の実験成績からいえば, Co-S は他の抗生物質 CM, SM, TC に高度耐性を有する赤痢菌においても明かに感受性を示し且つ交叉耐性も見られなかつた。即ち試験管内においては Co-S は赤痢菌に対して確かに勝れた抗生物質であると言えようが, この現象が現在のところ赤痢菌が Co-S に対し全く処女的であるためであるか, 又は Co-S の細菌に対する生化学的作用に由来するためであるか不明であるが, 以上のことは Co-S の臨床的・細菌学的治療成績に関連させて考える時, 生体

第 1表 各種抗生物質療法に於ける細菌性赤痢の臨床成績

薬 剂 別	Co-S	Co-S+SM	SM	CM	CM+SM	TC	
症 例	16 (♂12 ♀4)	27 (♂18 ♀9)	13 (♂6 ♀7)	19 (♂8 ♀11)	22 (♂12 ♀10)	19 (♂8 ♀11)	
年 令	6~67才	3~73才	2~35才	2~48才	3~71才	4~77才	
病 型	重 1 中等 9 軽 6	重 2 中等 8 軽 17	重 1 中等 4 軽 8	重 2 中等 9 軽 8	重 2 中等 11 軽 9	重 1 中等 8 軽 10	
投与開始病日	1~7 (2.9)	1~10 (3.4)	1~5 (2.5)	1~4 (2.2)	1~8 (2.7)	1~6 (2.1)	
投与前便回数	3~28 (12.0)	1~30 (7.4)	1~21 (7.9)	3~70 (14.6)	3~35 (11.8)	1~20 (7.7)	
投与開始後幾日	便回数 2 回以下	1~7 (2.9)	1~7 (2.8)	1~5 (2.0)	1~6 (2.1)	1~4 (1.9)	1~4 (1.6)
	血液消失	1~8 (3.8)	1~7 (2.8)	3~5 (3.7)	1~9 (3.3)	1~5 (2.2)	1~5 (1.4)
	粘液消失	1~25 (9.9)	2~21 (8.3)	2~17 (6.6)	1~18 (8.1)	2~12 (6.2)	2~8 (4.3)
	有形便	1~15 (6.2)	2~11 (5.8)	2~10 (5.0)	3~15 (7.5)	3~13 (6.7)	3~8 (4.7)
	下熱	1~6 (1.8)	1~3 (1.6)	1~2 (1.5)	1~3 (1.6)	1~3 (1.6)	1~3 (1.6)
	菌消失	1~5 (2.7)	1~6 (1.9)	1~8 (2.0)	1~6 (2.3)	1~3 (1.5)	1~5 (1.6)

第2表 各種抗生物質投与後における再排菌

薬 剂 名	Co-S	Co-S+SM	SM	CM	CM+SM	T C
再 排 菌	$\frac{8}{16}$ (50.0%)	$\frac{2}{27}$ (7.4%)	$\frac{4}{13}$ (30.7%)	$\frac{9}{19}$ (47.4%)	$\frac{1}{22}$ (4.5%)	— (0%)
投与終了後 再排菌迄の 日数	1日 } 2日 } 5日 } 平均 5日 } 5.8日 7日 } 8日 } 8日 } 10日 }	3日 } 7日 } 平均 5.0日	6日 } 7日 } 平均 8.5日 10日 } 11日 }	5日 } 6日 } 6日 } 平均 7日 } 9.9日 8日 } 8日 } 9日 } 10日 } 10日 }	8日	

第3表 赤痢菌の各薬剤感受性

症 例	菌 型	感 受 性 (γ /cc)				備 考
		Co-S	CM	SM	T C	
No. 1	2a	0.78	0.78	6.25	0.78	再排菌 (Co-S 投与)
2	2a	0.78	0.78	6.25	0.78	再排菌 (Co-S 投与)
3	2a	0.78	0.78	6.25	1.56	
4	2b	0.78	0.78	6.25	1.56	
5	2b	0.78	0.78	12.5	0.78	
6	2a	0.39	0.78	6.25	1.56	
7	2a	0.78	0.78	6.25	1.56	
8	2b	0.78	0.78	6.25	0.78	
9	1b	0.78	1.56	12.5	1.56	再排菌 (Co-S 投与)
10	Son I	1.56	3.12	6.25	1.56	
11	2a	0.78	0.78	6.25	0.78	再排菌 (Co-S 投与)
12	2b	0.78	0.78	12.5	1.56	
13	2b	0.78	250	1000	250	CM・SM・TC全く無効
14	2b	0.39	250	1000	250	〃
15	2b	0.39	250	1000	250	〃
16	2b	0.39	250	1000	250	〃
17	2a	0.78	250	1000	250	〃
18	2a	0.78	250	>1000	250	〃
19	Son I	0.78	6.25	12.5	25.0	再排菌
20	Son I	0.78	250	1000	250	CM・SM・TC全く無効
21	Son I	0.78	500	>1000	50.0	〃
22	Son II	0.78	500	500	50.0	〃
23	Son I	0.78	500	500	50.0	〃
24	Son I	1.56	12.5	25.0	12.5	
25	Son I	0.78	500	250	250	CM・SM・TC全く無効

註：Co-S：コリマイシンS(12000u/mg)， CM：クロラムフェニコール
SM：ストレプトマイシン TC：テトラサイクリン

内における Co-S の生化学的作用の方面を検討する上に何等かの示唆を与えるものではなからうかと考えられた。

以上の諸成績より細菌性赤痢に対する Co-S の

治療効果を綜括すれば、単独療法では他の抗生物質に比し臨床症状の改善に若干の遅延を認め且つ投与終了後の再排菌が起り易いという難点があるが、SMとの併用療では略々その欠点を補足し得

るようであり、他の抗生物質の単独療法における成績に鑑みても認むべき成績を表している如き印象を受けたが更に症例を追加して検討を加えたいと思う。

むすび

(1)Co-S (30mg/kg)単独療法は再排菌という点で他の抗生物質に劣る成績を得た。

(2)Co-S・SM併用療法はCM, SM, TC耐性赤痢菌感染に際し此等抗生剤の投与中止の止むなき場合においても一応試みらるべきであると考えられる。

文 献

- 1) 小酒井望：細菌の薬剤耐性，東京，医学書院，(昭30)。—2) 御簾生孝次郎：日伝染会誌，27(9

- 10)：344—353, 昭28。—3) 御簾生孝次郎ほか：日伝染会誌，29(4)：178—179, 昭30。—4) 牛場大蔵ほか：昭和28年度総合研究報告集録，医学及び薬学編，11，昭29。—5) 長岐佐武郎ほか：昭和医学会誌，14(6)：416, 昭30。—6) 長岐・桜井薫ほか：日本医事新報(1735)：14—21, 昭32。—7) 落合国太郎ほか：日本医事新報，(1727)：12—23, 昭32。—8) 川島明：日本医事新報，(1735)：22—25, 昭32。—9) 金野安昌：治療，39(12)：1367—1369, 昭32。—10) 小張一峰：日本医事新報，(1783)：3—6, 昭33。—11) 滝上正ほか：総合医学，11(6)：392—395, 昭29。—12) 土屋一進：日本内科学会誌，43(7)：539, 昭29。—13) 秋葉亨ほか：日本化学療法学会誌，3(2)：29—32, 昭30。—14) 内藤寛ほか：医療，9(9)：738—739, 昭30。—15) 小酒井望：日本医事新報(1783)：15—23, 昭33。

Treatment of Bacillary Dysentery with Colimycin-S

Shuichi HAYASHI, Shunro ANDO and Hiroshi TAJIMI

The Honjo Hospital

(Director: Yuminosuke EBIRA)

Fourty three patients of bacillary dysentery were given sodium methansulfonicum of colimycin, extracted from the filtrate of broth culture of *Aerobacillus polymixa* var. *colistinus* for the purpose of clinical and bacteriological studies of this antibiotic. Thirty miligrams per Kg of body weight daily were given in the interval of 4 hours for 5 days. Sixteen cases were treated with Co-S alone, and 27 cases combined with streptomycin (SM) in the dosis of 20 mg/Kg. The results were as follows.

1. Regarding the frequency of diarrhea and the duration of pathological secretion in stools no significant difference or rather a slight protraction was noted, as compared with chloramphenicol (CM), tetracyclin (TC) alone or the combined use of CM and SM.

2. Dysentery bacilli in the stool disappeared with Co-S in as many days as with other antibiotics. The re-excretion of the bacilli after the conclusion of the therapy was observed in 50% with Co-S alone, 7.4% with the combined use of Co-S and SM. This therapeutic effect is better than that of the other antibiotics except TC and almost the same as that of the combined use of CM and SM.

3. All the 25 strains, of which 13 were highly resistant to CM, SM and TC, demonstrated sensitivity of 0.78 γ /cc—1.56 γ /cc against Co-S in vitro.

4. Conclusively, Co-S in alone use proved to be more effective against bacillary dysentery than the sulfonamides and, though less effective than the other antibiotics, it is worthwhile to apply if combined with SM in the cases with CM-, SM- and TC-resistant strains.