

Ofloxacin と Chloramphenicol を併用し 治癒した腸チフスの 2 症例

国立呉病院臨床研究部

栗村 統 市村 宏 甲田 徹三

本田 繁則 田村偉久夫

国立呉病院臨床検査科

土 井 秀 之

(平成 1 年 10 月 2 日受付)

(平成 1 年 11 月 2 日受理)

Key words : typhoid fever, ofloxacin, chloramphenicol

要 旨

最近 OFLX 単独投与では臨床症状が改善されず、CP succinate 2.0g/日を 6 日間併用して治癒した腸チフスの 2 例を経験したので報告する。2 例とも男性で年齢はそれぞれ 21 歳、17 歳である。ともに OFLX 900mg/日を投与したが解熱傾向が認められず、それぞれ 3 日目、4 日目より CP succinate 2.0g/日を併用し、両例とも 3 日目より平熱となった。CP succinate の投与は 6 日間で終了したが、OFLX は 14 日間投与した。1 例は併用中 OFLX を 600mg/日に減量した。両例とも副作用は見られず、6 カ月後まで再発、再排菌はみられない。

呉市近郊の一地区では腸チフスがくりかえし小流行的に発生し、その患者あるいは保菌者の大部分は呉地方伝染病棟に隔離される。最近本邦において腸チフスは輸入伝染病と考えられているが、呉地方にとっては重要な感染症の一つである。我々はすでに腸チフス患者ならびに保菌者の治療に norfloxacin (NFLX)¹⁾、ofloxacin (OFLX)²⁾ を使用し、そのすぐれた臨床効果および除菌効果について報告してきた。しかし最近臨床効果に対する OFLX の効果が充分でなく、chloramphenicol (CP) を比較的短期間併用することにより治癒した 2 症例を経験したので報告する。

症例 1. MM, 21 歳, 男性

主訴: 発熱, 下痢

現病歴: 1988 年 8 月 12 日より頭痛があり、翌日

には体温が 40.5℃ に上昇したため某医を受診した。種々の治療を受けたが軽快せず、8 月 18 日より下痢が出現した。8 月 20 日に国立呉病院に紹介され、腸チフスがつよく疑われて 8 月 22 日に入院となった。

入院時現症: 身長 180cm, 体重 82.5kg, 脈拍 72/分整, 血圧 130/60mmHg, 体温 39.7℃, 意識清明。結膜に貧血, 黄疸をみとめず。体表淋巴節の腫脹をみとめず。肝脾ふれず、軀幹に数個のバラ疹をみとめる。

入院時の各種検査成績を Table に示した。末梢白血球数は 8,400/mm³ と正常範囲内で, GOT 130 IU/l, GPT 159 IU/l, γ -GTP 93 IU/l, LAP 105 IU/l, LDH 1,235 IU/l と胆道系を含む軽度の肝機能異常を示した。CRP 値は 12.0mg/dl と高値であった。

入院後経過: 入院当日 1 回, 第 2 病院日に 2 回

別刷請求先: (〒737) 呉市青山町 3-1

国立呉病院臨床研究部

栗村 統

Table Laboratory data on admission

| Peripheral blood | | Case 1 | Case 2 |
|------------------|-------------------------------|----------|----------|
| RBC | ($\times 10^4/\text{mm}^3$) | 430 | 508 |
| Hb | (mg/dl) | 12.6 | 15.2 |
| Ht | (%) | 36.4 | 44.2 |
| WBC | ($/\text{mm}^3$) | 8400 | 7000 |
| St | | 64 | 63 |
| Sg | | 6 | 3 |
| E | | 0 | 0 |
| B | | 0 | 0 |
| L | | 20 | 22 |
| M | | 10 | 12 |
| Urine | | | |
| pH | | 6 | 6 |
| protein | | — | + |
| Sugar | | — | — |
| Sed. | | np | np |
| Blood chemistry | | | |
| LDH | (IU/l) | 1235 | 841 |
| GOT | (IU/l) | 130 | 38 |
| GPT | (IU/l) | 159 | 47 |
| γ -GTP | (IU/l) | 93 | 17 |
| ALP | (KAU) | 8.0 | 8.3 |
| Na | (meq/l) | 139 | 142 |
| K | (meq/l) | 3.0 | 4.2 |
| Cl | (meq/l) | 103 | 104 |
| TP | (g/dl) | 6.2 | 7.8 |
| Alb | (g/dl) | 3.7 | 4.5 |
| BUN | (mg/dl) | 8.1 | 9.2 |
| Cr | (mg/dl) | 0.9 | 0.9 |
| CRP | (mg/dl) | 12.0 | 9.4 |
| ESR | (mm/h) | 23 | 38 |
| Blood culture | | positive | positive |

静脈血培養を行い、その後 OFLX900/mg/日の投与を開始した。第3病院日に血液培養よりグラム陰性桿菌を検出し、同日呉地方伝染病棟に転棟した。後日この菌株はチフス菌と同定された。OFLXの投与はそのまま継続した。OFLX投与3日後の第5病院日には入院時頻回にみられた下痢は泥状となり、回数も日に1回程度に改善され、体温もやや解熱傾向を示したが、なお39.7℃と高く、OFLXに併せて CP sodium succinate (CP succinate) 2.0g/日を点滴静注で投与した。翌日の最高体温は38.5℃、第7病院日には平熱となった。CP succinateの併用は6日間で中止し、第11病院日より再び OFLX 単独による治療を継続し、第16病院日に OFLX の投与を終了した。便状が正常と

なったのは第15病院日である。第19病院日に超音波による胆嚢の検査をおこなったが、胆石はみとめられなかった。治療終了後再発、再排菌ともになく、第36病院日に退院した。今回の治療による副作用、検査値異常はみとめられなかった。経過の概要を Fig. 1 に示した。

症例2. TM, 17歳, 男性

主訴：発熱, 下痢

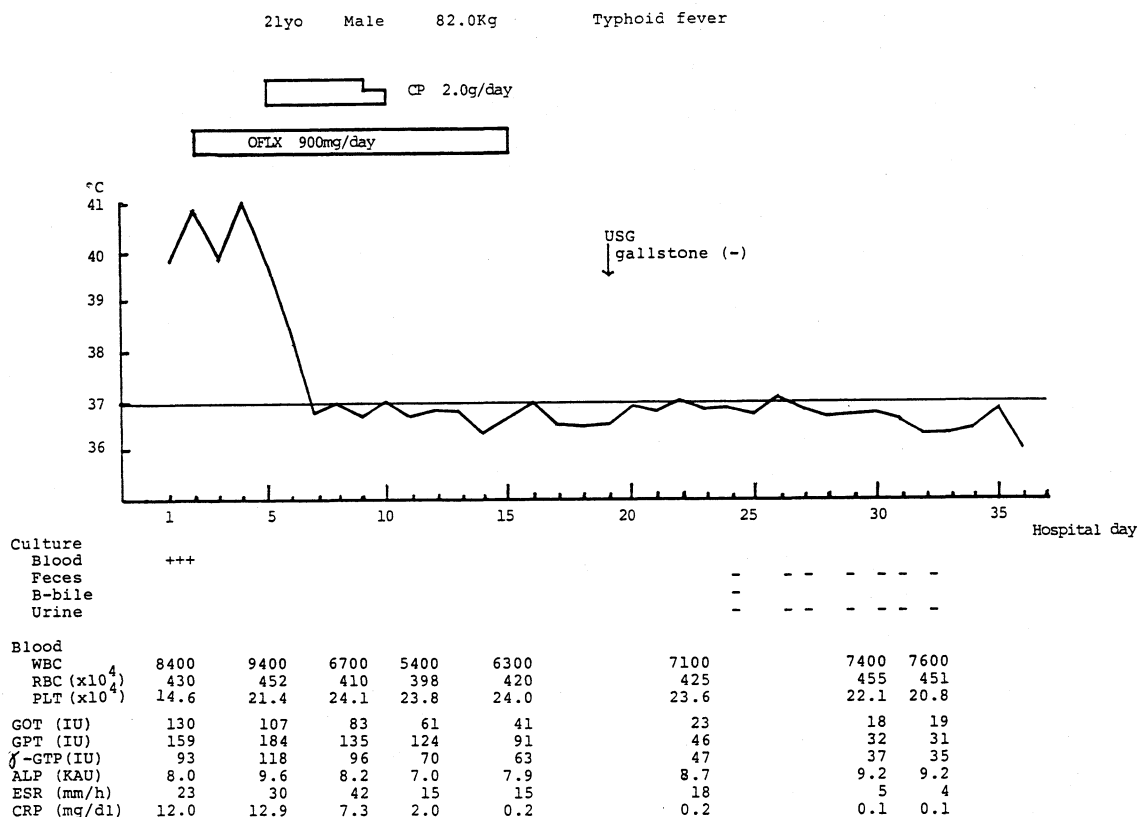
現病歴：1988年8月13日より37.5℃程度の発熱があり、某医を受診し感冒の診断のもとに治療を受けたが軽快しないため、他医に転院した。8月20日より下痢が出現したため国立呉病院に来院し、8月22日に入院となった。

入院時現症：身長165cm, 体重54.5kg, 脈拍100/分整, 血圧110/62mmHg, 体温39.6℃, 意識清明。結膜に貧血, 黄疸をみとめず。体表淋巴節の腫脹をみとめず。バラ疹をみとめず。肝脾ふれず。

入院時の各種検査成績を Table に示した。末梢白血球数は7,000/ mm^3 と正常であった。尿蛋白陽性。GOT 38IU/l, GPT 47IU/l, γ -GTP 17IU/l, LAP 66IU/l, LDH 84IU/l, CRP 9.4mg/dl であった。

入院後経過：入院当日に Widal 反応, 静脈血培養1回施行, 第2病院日にも静脈血培養を2回施行した。第2病院日にチフス菌に対する凝集価が $\times 640$ と判明, 同日呉地方伝染病棟に転棟した。すべての静脈血培養からチフス菌が証明された。転棟後ただちに OFLX 900mg/日の投与を開始した。第3病院日の最高体温は40.5℃, 第4病院日は40.3℃, 第5病院日の早朝も39.6℃を示したため、OFLX の効果は充分でないと判断し、同日より CP succinate 2.0g/日の点滴静注による投与を開始した。OFLX の投与は継続したが、1日投与量を600mg に減量した。第6病院日の最高体温は37.3℃と著明に改善された。その後発熱をみることはなかった。CP succinate の投与は第11病院日の朝で中止するとともに OFLX を再び900mg/日に増量し、16病院日に投与を終了した。主訴の一つである下痢は入院時はさほど強くなく、泥状で1日に2ないし3回程度であったが、便状がまったく正常化したのは第11病院日であった。入

Fig. 1 Clinical course of case 1



院時陽性であった尿蛋白は第8病院日には陰性化した。第19病院日に施行した超音波検査では、胆石は証明されなかった。治療終了後再発、再排菌はみられず、第36病院日に退院した。今回の治療による副作用、検査値異常はみとめられなかった。経過の概要を Fig. 2 に示した。

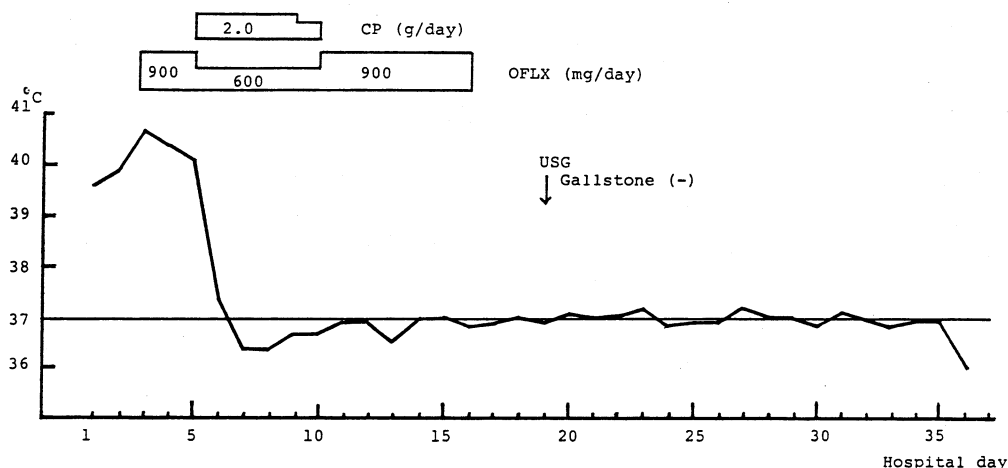
考 案

本邦では激減し輸入伝染病とされている腸チフスではあるが、呉地方ではなお断続的に発生し、その治療には重大な関心を寄せざるを得ない。感染源となる保菌者の検出には当該保健所をはじめ諸機関の継続的な努力が払われているにもかかわらず、いまだこの地方の腸チフスを制圧するに至っていない。したがって腸チフスの治療にあたっては、症状の改善はもとより除菌にもより強い関心をもつことが必要である。現在まで我々は NFLX および OFLX が腸チフスに対して一部特

殊な症例を除き臨床的にも、また細菌学的にもすぐれた効果を示すことを報告してきた¹⁾²⁾。また最近諸外国からも腸チフスに対する NFLX, OFLX の効果に関する報告が散見されるようになってきた^{3)~5)}。しかし今回我々が経験した2症例はすでに報告した例とは異なり、臨床症状に対し OFLX の効果はさほど著明でなく、CP の併用により急速に改善された。この2症例はともに既報告例ではみられなかった強い下痢を伴ったが、これが OFLX の吸収に与えた影響を検討するため、両例について OFLX 投与2時間後(午前9時30分)の血清中の同剤の濃度を測定した(エスアールエル社に依頼)。症例1では5.35 μ g/ml、症例2では3.06 μ g/mlであった。我々がすでに報告した症例では、この時刻の血清中の OFLX の濃度は2.18 μ g/ml から3.53 μ g/ml に分布したが²⁾、強い下痢を伴ったにもかかわらず本報告例では同程度かあ

Fig. 2 Clinical course of case 2

17yo Male 54.5Kg Typhoid fever



Culture
Blood + ++
Urine -
Feces -

- - - - -

| | | | | | | | |
|--------------------|------|------|------|------|------|------|------|
| Blood | | | | | | | |
| WBC | 7000 | 8800 | 5300 | 5500 | 5300 | 5800 | 5800 |
| RBC $\times 10^4$ | 508 | 469 | 468 | 477 | 422 | 435 | 440 |
| PLT $\times 10^4$ | 44.2 | 29.7 | 45.9 | 44.8 | 33.6 | 31.5 | 32.3 |
| GOT (IU) | 38 | 32 | 73 | 53 | 17 | 18 | 21 |
| GPT (IU) | 47 | 46 | 118 | 134 | 50 | 42 | 41 |
| γ -GTP (IU) | 17 | 18 | 16 | 19 | 16 | 16 | 16 |
| ALP (KAU) | 8.3 | 7.5 | 7.2 | 8.7 | 7.7 | 8.1 | 8.3 |
| ESR (mm/h) | 38 | 43 | 15 | 45 | 18 | 13 | 12 |
| CRP (mg/dl) | 9.4 | 7.4 | 0.2 | 0.1 | 0.1 | 0.2 | 0.1 |

るいはむしろ高かった。したがって本報告例で OFLX に満足できる臨床効果がみられなかった理由としての吸収障害は否定的となった。

つぎに OFLX の分離菌に対する抗菌力の低下が臨床効果に影響した可能性を検討するため、最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。併せて OFLX と CP の相乗作用の有無についても検討を加えた。方法は渡辺らの報告に従った⁶⁾。希釈には Brain heart infusion broth を使用、接種菌量は 10^4 CFU/ml とした。症例 2 の分離株については同希釈法で、checkerboard dilution method により OFLX および CP の併用効果についても検討した。OFLX および CP の分離株に対する MIC は、症例 1 ではそれぞれ $0.2 \mu\text{g/ml}$ 、 $3.13 \mu\text{g/ml}$ であった。症例 2 では OFLX の MIC は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、CP の MIC は $3.13 \mu\text{g/ml}$ であったが両剤併用によりそれぞれ 1 管低下し $0.05 \mu\text{g/ml}$ および 1.56

$\mu\text{g/ml}$ となった。したがって fractional inhibitory concentration index は 1.0 となり相乗効果はなく、相加的な傾向がみられたのみであった。すでに報告した OFLX 有効症例から分離された菌株に対し化学療法学会標準法で⁷⁾測定した OFLX の MIC は $0.05 \mu\text{g/ml}$ および $0.1 \mu\text{g/ml}$ に分布したが²⁾、測定法は異なるものの本報告例より分離された菌株に対する OFLX の MIC と大差はなく、起炎菌に対する OFLX の抗菌力の低下が臨床効果に影響したとは考えられない。OFLX の吸収も、また分離菌に対する抗菌力も有効例と差がみられず、本報告例の臨床症状に対する OFLX の効果が既報告例に比して劣った理由は判然としない。同時期に同一機関から収容された患者であり、腸チフスに他の因子が介入している可能性も考えられる。Woodward の報告以来腸チフスの治療には CP が第一選択剤として投与さ

れ、すぐれた臨床効果をあげているが⁹⁾、投与量は一日量として3.0g から4.0g と比較的大量である⁹⁾。また除菌の面からはその効果はいま一つで、特に胆石保有例での除菌は殆ど期待できない¹⁰⁾。我々はNFLX およびOFLX が腸チフスに対して臨床的にもまた細菌学的にもすぐれた効果をあげると報告してきたが¹²⁾、そのなかでも除菌効果について特に強調してきた。青木らもtosufloxacin tosilate がサルモネラ腸炎に対して、臨床的に著効例はなかったもののすぐれた除菌率を示すと報告した¹¹⁾。今回我々が投与したCP succinate の一日量は2.0g と比較的少量であり、投与期間も6日間と比較的短く、一日量900mg のOFLX を2週間併せて投与しても特に副作用は認めていない。隔離を必要とする腸チフス患者の治療は、精神的負担も考慮して出来るかぎり短時間で完了することが望ましい。この点より臨床的にすぐれた効果を示すCP と、除菌効果のつよいOFLX をはじめとするいわゆる新キノロン系抗菌剤の併用により、腸チフスの治療がより効率化されることは想像に難くない。今回報告した2症例についても、退院後6カ月経過した時点で再発、再排菌ともに認めていない。OFLX と併用することによりCP の一日投与量をより少なく、投与期間をより短く出来たと考えているが、CP の副作用を考えると望ましいことと言えよう。CP とOFLX の併用は相乗効果はみられなかったものの、CP 感受性菌による腸チフスの治療には、除菌を含めて合理的かつ強力な手段と言えるであろう。今後も機会があればOFLX、CP のより適切な投与量、投与期間等についてさらに検討を加えて行きたい。

文 献

- 1) 栗村 統, 佐々木英夫, 荒谷義彦, 金藤英二, 西川嘉郎, 荒光義美, 苗村政子, 高田和夫, 村井知也, 野崎公敏, 小坂 勤, 丸山泰助, 土井秀之, 島瀬公一: 腸チフス及びチフス菌保菌者に対するAM-715の効果—統報一. *Chemotherapy*, 30: 1286—1296, 1982.
- 2) 栗村 統, 市村 宏, 椿尾忠博, 本田重則, 田村偉久夫, 大村素子, 土井秀之: 腸チフス患者ならびに保菌者に対するOfloxacinの臨床的、細菌学的効果に関する検討. *感染症誌*, 63: 623—632, 1989.
- 3) Gotuzzo, E., Guerra, J.G., Benavente, L., Palomio, J.C., Carrillo, C., Lopera, J., Delgado, F., Nalin, D.R. & Sabbaj, J.: Use of norfloxacin to treat chronic typhoid carriers. *J. Infect. Dis.*, 157: 1221—1225, 1988.
- 4) Velmonte, M.A. & Montalban, C.S.: Norfloxacin in the treatment of infection caused by *Salmonella typhi*. *Scand. J. Infect. Dis. (Suppl.)*, 56: 46—48, 1988.
- 5) Lo, W.L.: Ofloxacin in treatment of typhoid fever: A preliminary study. *J. Antimicrob. Chem.*, 21: 681—682, 1988.
- 6) 渡邊正人, 三橋 進, 井上松久: *Staphylococcus aureus* に対するcefpiramide と cefotetan の併用効果. *Chemotherapy*, 37: 406—411, 1989.
- 7) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法, 再改訂について. *Chemotherapy*, 29: 76—79, 1981.
- 8) Woodward, T.E., Smadel, J.E. & Ley, H.L. Jr.: Chloramphenicol and other antibiotics in the treatment of typhoid fever and typhoid carriers. *J. Clin. Invest.*, 29: 87—99, 1950.
- 9) Woodward, T.E. & Smadel, J.E.: Management of typhoid fever and its complications. *Ann. Intern. Med.*, 60: 144—157, 1964.
- 10) 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—. *感染症誌*, 50: 52—58, 1976.
- 11) 青木隆一, 松原義雄, 相楽裕子, 富沢 功, 滝沢慶彦, 新田義朗, 瀬尾威久, 上村 誠, 増田剛太, 根岸昌功, 楊 振典, 今川八束, 大西健児, 佐久一枝, 清水長世, 山口 剛, 辻 正周, 細谷純一郎, 星野重二, 天野富貴子, 中村千尋, 村元 章, 小林祥男, 金 龍起, 今井千尋, 赤尾 満, 藤堂彰男, 藤見勝彦, 相坂忠一, 新見正信, 松尾利子, 斉藤 誠, 中谷林太郎, 後藤延一, 堀内三吉, 稲垣好雄, 高野秀子: 感染性腸炎に対するT-3262の臨床的研究. *感染症誌*, 63: 593—605, 1989.
- 1) 栗村 統, 佐々木英夫, 荒谷義彦, 金藤英二, 西川嘉郎, 荒光義美, 苗村政子, 高田和夫, 村井知也, 野崎公敏, 小坂 勤, 丸山泰助, 土井秀之, 島瀬公一: 腸チフス及びチフス菌保菌者に対するAM-715の効果—統報一. *Chemotherapy*, 30:

Combination Therapy with Ofloxacin and Chloramphenicol against Typhoid Fever

Osamu KURIMURA, Hiroshi ICHIMURA, Tetsuzo KODA, Shigenori HONDA & Ikuo TAMURA

Institute of Clinical Research, Kure National Hospital

Hideyuki DOI

Department of Clinical Laboratory, Kure National Hospital

Recently we experienced two male typhoid patients who required additional treatment with CP sodium succinate (CP succinate) to OFLX therapy. Although both of the cases were administered 900 mg/day of OFLX orally for three and four days, respectively, the clinical efficacies were not sufficient. We added 2.0 g/day of CP succinate intravenously for six days, although a lasting high fever returned to normal level in a few days. The administration of OFLX was continued up to 14 days. The daily doses of OFLX during the co-medication with CP succinate were 600 mg in one case and 900 mg in the other case. In both cases no recurrence was observed clinically and bacteriologically for six months after their discharge.

No adverse reaction was observed throughout the therapy.