Tetracycline系抗生物質による恙虫病の化学療法 再発防止を加味した投与法の改良

新潟大学医学部木下内科教室（主任 木下康民教授）

山 作 房 之 輔

CHEMOTHERAPY OF TSUTSUGAMUSHI DISEASE WITH TETRACYCLINES A NEW METHOD FOR THE PREVENTION OF RELAPSE

Fusanosuke YAMASAKU

The Second Department of Internal Medicine, Niigata University, School of Medicine

(Chief: Prof. Yasutami Kinoshita)

概要 恙虫病の化学療法に際し、病初から治療を開始し、速やかな下熱をはかるとともに再発を起こさない投与法の改善を試みた。R. orientalis 接種マウスを5日目からdemethylchlortetracyclineで治療すると、5 mg/day、3日間投与群は全例再発して死亡したが、さらに引続き0.5 mg/dayずつ3～5日間投与群は再発することなく完全に治癒した。恙虫病患者5例に第1～3病日からtetracycline, demethylchlortetracyclineおよびmethacyclineを600～1000 mg/dayの普通量3日間、引続き60～150 mg/dayの少量を7日間経口投与する減量10日間法を行ない、全例円滑に治癒し再発を認めなかった。本法は従来の少量長期投与法に比べ投薬日数は約 $\frac{1}{2}$ で、早期から下熱する点が優れており、再発防止効果も確実であった。

緒 言

かつて高い死亡率を示した恙虫病も化学療法が行なわれるようになって以来、死亡率が零となった反面、自然経過をとって治癒した過去の症例にはみなかった再発が非常にしばしば認められるに至った。しかし桂^{1)~6)}の創案によるtetracycline（以下TCと略す）の少量長期投与法により本病はほぼ完全に再発なく治癒しううようになった。本法は再発防止の立場からはきわめて優れた方法であるが、投薬期間が3週間の長期にわたるため回復期患者が服薬を怠るおそれのあること、1日量が少ないために下熱の遅れることがある点に改良の余地があると思われる。

そこでわたくしは速やかな下熱をはかり、投薬期間を短縮し、再発を確実に防止できる方法につ

いて検討し、一応の成績をえたので報告する。

動物実験

I. 実験方法

R. orientalis 加藤株感染マウスの肝、脾 100倍乳剤1 ccをDD系マウス腹腔内に接種し、接種5日目からdemethylchlortetracycline（以下DMCTと略す）を水溶液としてゾンデにより1日1回胃内に注入した。投与量は5 mg/dayを大量投与、0.5 mg/dayを中等量投与、0.05 mg/dayを少量投与と呼ぶことにして、各投与量を組合わせて毎日、あるいは隔日に与えた。マウスは1群を5～10匹とし、接種後30日間観察して延命効果を検討した。

II. 成績

1) 4日投与と3日投与の生存日数の比較(図1)

Fig. 1. Influence of durations of DMCT administration on the survival days of mice inoculated with *R. orientalis*.

Fig. 1~Fig. 5 NT: No treatment

L: Administration of daily single 5 mg dose of DMCT

M: Administration of daily single 0.5mg dose of DMCT

S: Administration of daily single 0.05 mg dose of DMCT

わたくしはすでに抗生物質の抗恙虫病リケッチア作用の検討にあたり、4日投与を行ない、TCを用いた場合大量群は過半数が生存し、少量群はほぼ無治療対照群と同様に全例死亡し、中等量群の成績は両者の中間であることを認めている⁸⁾そこで投与日数を1日短縮して3日にした際の生存日数を4日投与群と比較した。大量4日投与群は5匹全例30日間生存したが、3日投与群は15~29日目に全例死亡し、中等量4日投与群の成績より劣った。中等量3日投与群は13~14日目に全部死亡し、少量群は3日投与群も4日投与群も10~12日目に全例死亡した。4日投与群と3日投与群の差は大量群および中等量群の間で顕著で、たとえば大量投与を行なつても3日以下では再発を防ぎえないことを認めた。

2) 連続投与と間歇投与の生存日数の比較 (図2)

4日間投与の場合について比較した。大量群では連続投与群も1日おきの間歇投与群も全例30日間生存したが、中等量群では連続投与群は5匹中

Fig. 2. Influence of intervals of DMCT administration on the survival days of mice inoculated with *R. orientalis*.

Fig. 3. Influence of large single dose of DMCT administration followed by middle dose or small dose for 3 to 4 days on the survival days of mice inoculated with *R. orientalis*.

2匹30日間生存したのに対して間歇投与群では11~19日目に全例死亡した。投与間隔が長くなると抗生物質による恙虫病リケッチアの発育阻止力が不完全となり再発を起こし易いことが、この成績から示唆された。

つぎに、最初の間は大量投与を行ない、後、減量した場合について検討した。

3-a) 初回のみ大量投与を行ない、2回目から減量した際の生存日数の比較 (図3)

大量4日間投与群は全例生存し、2回目から中等量を4日間与えた群は5匹中4匹生存し、2回

Fig. 6. Oral administration of usual dose of tetracyclines for 3 days followed by small dose for 7 days in 5 cases of tsutsugamushi disease.

日間、計10日間、2.85gを用いた。

II. 成績 (図6)

症例 1. S.W., 32才 女, 農業。

第2病日初診, 38.7°C, *R. orientalis*分離, 第2～第4病日TC 1回 250mgずつ1日4回内服, 第5～11病日TC 1回50mgずつ1日2回内服した。熱は服用翌日に37°C台に, 4日目には平熱となり, TC内服終了後も再発することなく治癒した。

症例 2. M.K., 59才 女, 農業。

第2病日初診, 38.5°C, *R. orientalis*分離, 第2病日夜より第5病日昼までTC 1日 250mgずつ1日4回, 第5病日夜から第12病日朝までTC 1回50mgずつ1日2回内服した。熱は服用翌日から平熱となり, 内服終了後も再発することなく治癒した。

症例 3. H.T., 59才 女, 農業。

第1病日初診, 38°C, *R. orientalis*分離, 第1～3病日TC 1回 500mgずつ1日2回内服, 第4～10病日TC 1回50mg 1日2回内服した。熱は服用翌日から37°C台に, 5日間から平熱となり, 内服終了後も再発することなく治癒した。

症例 4. R.T., 79才 男, 農業。

第3病日初診, 38.8°C, *R. orientalis*分離, 第3病日夜から第6病日朝までDMCT 1回 300mgずつ1日2回内服した。熱は服用翌日から平熱となり, 内服終了後も再発することなく治癒した。

症例 5. K.S., 29才 女, 農業。

第3病日初診, 39.4°C, 全身に発疹を認め, *R. orientalis*を分離, 第3～5病日MTC 1回 300mgずつ1日2回, 第6～12病日までMTC 150mg 1日1回内服した。熱は服用翌日から37°C台となつたが微熱が続き, 平熱となつたのは10日目であつた。発疹はMTC使用翌日から急速に消退し, 8日目にはほぼ完全に消失した。内服終了後も再発することなく治癒した。

以上5例の臨床例を小括すると抗生物質使用開始は第1～3病日で早期から治療を行なつており, その際の発熱は38°C～39.4°Cで全例高熱を呈し, 自覚的に相当苦痛の強い状態であつたが, TC系抗生物質普通量内服により, 翌日には全て37°C台に下熱し, 自覚症状は著明に軽減した。36°C台の平熱に回復したのは抗生物質使用翌日2例 (例2, 例4), 4日目1例 (例1), 5日目1例 (例3), 10日目1例 (例5)であつた。このうち症例5は全身に発疹を呈する重症例であつたこと, MTCの小児用製薬を入手できず内服4日目からMTC 150mgを1日1回内服を行ない, 他の例が1日2回内服したのに比較して間歇的な使用を行なつた影響とも考えられた。

考 案

恙虫病に最も有効な抗生物質はTC系抗生物質とchloramphenicol (以下CPと略す)であるが, とくにTC系抗生物質が優れていると考えられている¹⁾。これらの広域性抗生物質使用時には順調に下熱し, 一般状態も急速に改善するが, 治療を

中止すると数日後に再び体温が上昇し症状が再発することが多い。この再発は治療開始の時期が早いほど、最初大量の抗生物質を用いて速やかな下熱をはかるほど、使用する抗生物質の総量が少ないほど起こり易い²⁾³⁾。

治療開始の時期については桂によればchlor-tetracycline (以下CTCと略す)あるいはoxytetracycline (以下OTCと略す)を1日1gずつ3日間用いた場合、第2～3病日開始群は17例中13例再発、第5病日開始群は4例中1例再発したが、一方第8病日開始の6例は全例再発をみなかった。

速やかな下熱をはかる試みは、桂によれば3gのCTCを1回に与える方法、3日間に分服させる方法、1週間にわたって分服させる方法のいずれを用いても速やかに下熱する限り大部分再発している⁵⁾。

抗生物質総使用量と再発との関係は、桂の成績によると、第1～3病日からCTCなどを使用した場合、0.5～2gでは90.9%、2～3gでは54.1%、3～4gでは38.5%、4～12gでは7.1%再発し、総量の多くなるにつれて再発率が減少している⁶⁾。

恙虫病の化学療法で最も重要なことは再発を起こすことなく治療することであるが、たとえば抗生物質使用開始日を遅らせれば再発率は確かに減少するが、この間無治療で発熱を続けることは患者に苦痛を強いることになり実用的な方法ではない。桂はTC系抗生物質による少量抗生物質療法を創案し、有熱時には1日50mgずつ2回、下熱後は1回内服させおよそ3週間にわたり総量1.5gに達するまで与える方法を用い、病初から治療を開始しても再発率はきわめて低値であった^{1)~6)}。本法は少量の抗生物質を長期間与えてゆつくり下熱させ、臨床症状を現わさない程度の恙虫病リケッチアを組織内に存続させながら患者の免疫力の上昇をはかり、自然治癒に近い形で完全治癒せしめようとするものであるが、治療期間が長く、下熱が緩徐なためこの間患者に与える苦痛が大きい

という意見もある⁷⁾。しかしこの方法も発熱、一般症状ともに日毎に改善するので、わたくしはDMCTあるいはMTCを用い、本法をいつそう減量して1回量33mg、総量1gの少量で再発なく恙虫病を治療しうることを報告した⁶⁾。本法の難点はむしろ下熱して症状が消失してからさらに2週間近く服薬せしめるため、後半には患者が服薬を怠るおそれのあることで、治療期間の短縮が必要と思われた。

一方SmadelらはMalayaの恙虫病に対し1日量としてCPは50mg/kg体重、TCは25mg/kg体重の使用を基準としている。実際にはCPは初回量3g、ついで維持量に毎6時間毎0.5g用い、TCは初回量を増量することなく1日量を3～8時間毎に分服して用いている⁹⁾。この方法で治療すると患者はおおむね24時間以内に下熱するので、下熱後さらに24時間服薬を継続して治療を終了する。すなわち大量短期間投与法で、とくに発病初期から治療した群ではきわめて高率に再発が起こり、2病日から開始の際は約 $\frac{3}{4}$ に、4～6病日からの際は約 $\frac{1}{2}$ に再発を認めているが、7病日以後に治療を始めた群では再発をみない。このため再発の予想される例には治療終了後6日目にさらに3gを内服させて再発防止に努めている¹⁰⁾。しかし再発を起こす時期は恙虫病リケッチアの感染量、抗生物質の種類、量、開始病日、生体側の条件などにより必ずしも一定しないので、画一的に6日目に再投与してもそれ以前の再発は防止しえない。

恙虫病に罹患発症すると発熱、刺口の潰瘍形成、局所リンパ節腫脹とともに血液中にR. orientalisが証明され、免疫は第2週半ばに出現し、Proteus OXK菌に対するWeil-Felix反応で測定すると第3、4週にかけて凝集価が上昇し、以後次第に低下する²⁾⁴⁾⁵⁾。免疫をえた生体が発症に抵抗することは、7病日以後に治療を開始した例ではほとんど再発のないこと⁴⁾⁹⁾、再発時にはある程度免疫をえているので初発時に用いる数分の1の抗生物質によつて治療が奏効すること⁶⁾、本病の

回復後数カ月後に同一リケッチアを再接種すると血中のリケッチアは一時陽性となるが発症しないことによつて示される。動物実験で恙虫病リケッチアを接種し適当な処置によつて生存しえたマウスでは血液、肝、脳、腎から感染 610日後にリケッチアが分離され¹¹⁾、ヒトの恙虫病では感染15カ月後のリンパ節からリケッチアを分離した報告があり¹²⁾。当教室でも57病日のリンパ節からリケッチアの分離に成功した症例がある。このように恙虫病リケッチアを長期間体内に保有しても免疫を有する個体では一般に再発は起こらない。

恙虫病の化学療法に際して再発を起こすことなく治療する方法としては、理論的に二つの方法が考えられる。すなわちリケッチアそのものを撲滅制圧して治癒に導こうとする方法と、リケッチアの完全な撲滅をはかることを目的とせず、体内にリケッチアの残存を許しながら免疫が充分生ずるまでリケッチア血症の発生を防ぎ、症状を抑えておく方法である。少量抗生物質長期投与法の企図するところは後者で、当教室で少量抗生物質長期投与療法を行なつた患者では下熱後2～3週間を経て34病日および38病日に一過性の37.5～37.7℃の発熱をみて自然に下熱した2例があり、その際、血中から恙虫病リケッチアが証明されている。これは組織中にリケッチアが残存したまま治癒しており、何らかの原因で抵抗力が一時的に低下した際に微熱とともにリケッチアが血中出现したものと考えられる。Smadelらの大量短期投与法は大量の抗生物質を用いるので、リケッチアに及ぼす発育阻止作用は少量投与の場合より強く再発までの間隔は少量投与時に比べて延長するが、結局体内で再びリケッチアの活動が高まりリケッチア血症を起こして再発する。CP 3gの再投与による再発予防は再燃して来たリケッチアの活動を免疫の完成するまで抑えようとするもので、この方法も大量の抗生物質を用いながら最終的治癒は免疫に依存している。わたくしの行なつた減量10日間法は最初3日間TC系抗生物質をSmadelに匹敵する程度の普通量、すなわち1gず

つ用いてできるだけリケッチアを発育阻止し、ついで少量、すなわち100mgを7日間用いて免疫の生ずるまでの期間残存リケッチアの活動を抑制し、リケッチア血症の発生を抑えるものである。治療期間を10日間としたのは免疫発生の時期を考慮し、動物実験に用いた日数を若干延長したもので、本法により治療した5例は全て1～3病日の早期に治療を開始したにもかかわらず全例再発をみていないので十分な日数と考えられる。発病早期から大量の抗生物質を用いて急速に下熱した例のWeil-Felix凝集価は、自然経過例や少量長期療法例の如く長期間相当数のリケッチアが体内に存在した場合に比べて凝集価の発現が遅れ、最高値も低い²⁾⁵⁾。減量10日間法やSmadelの大量短期—6日後3g追加法によつて再発が予防される点から、再発防止に要する免疫価はそれほど高いレベルを要しないと思われる。Smadelは恙虫病リケッチア接種者にCPを予防投与した際、投与方法が適当な場合にはWeil-Felix反応最高値が20～40倍でも発症が防止され、Weil-Felix凝集価の低いことと抵抗は無関係であると述べている。

TC系抗生物質やCPはリケッチアに対して発育阻止的に作用する薬物であり¹³⁾。一方細菌に対して殺菌的作用を有するpenicillin系抗生物質、cephalosporin系抗生物質はR. orientalisには抗生作用がないので、現在のところリケッチアそのものの完全な殺滅をはかつて治癒に導くことは不可能であろう。

結 論

TC系抗生物質を用いて恙虫病の化学療法を行ない、発病初期から治療を開始し、速やかな下熱をはかり、再発を確実に予防し、少量抗生物質長期投与法より治療期間を短縮する方法について検討した。

動物実験では恙虫病感染マウスに接種後5日目からDMCTを5mgずつ3日間、ついで0.5mgずつ3～5日間経口投与すると、5mgずつ5～6日間用いた場合と同じく全例治癒生存することを認めた。

恙虫病患者5例に1～3病日からTCは1 g/day, DMCTおよびMTCはそれぞれ600 mg/dayずつの通常使用量を3日間, ついでTCは100 mg/day, DMCTは60 mg/day, MTCは150 mg/dayずつの少量を7日間用いる減量10日間法を行ない, 全例再発を起こすことなく円滑に治癒せしめた。

減量10日間法は最初通常量を3日間用いて恙虫病リケッチアの発育を強力に阻止し, ついで少量を7日間用いて免疫が獲得されるまでの期間組織中に残存するリケッチアの活動を引続き抑制しようとするもので確実に再発を防止できると思われる。

文 献

1) 桂重鴻, 葛西喜寿雄: 抗リケッチア剤, 診断と治療, 46 (8): 998—1005, 1958. —2) 桂重鴻: リケッチア症の臨床 恙虫病を中心として, 日内会誌, 46 (7): 669—706, 1957. —3) 桂重鴻: 恙虫病臨床方面 第15回日本医学会総会学術集会記録Ⅱ, 508—515, 1959. —4) 桂重鴻: 恙虫病の臨床, 日伝会誌, 27 (3—4): 1—19, 1953. —5) 桂

重鴻: 恙虫病並びに細菌性赤痢に対する小量抗生物質療法, 新潟医学会誌, 70 (11): 1085—1095, 1956. —6) 桂重鴻: 恙虫病の化学療法, Chemotherapy, 2 (4): 113—117, 1954. —7) 山本俊一: 恙虫病, 小児科学, 第15集, p. 27—46, 東西医学社. —8) 山作房之輔: 最近開発された抗生剤による恙虫病の化学療法 (Chemotherapyに掲載予定). —9) Smadel, J.E. & Elisberg, B.L.: Scrub Typhus Rickettsia. Viral and Rickettsial Infections of Man, 4th Ed., J.B. Lippincott Co., Philadelphia, Montreal, p. 1130—1143. —10) Smadel, J.E. et al.: Chloramphenicol in the Chemoprophylaxis of Scrub Typhus. IV Relapses of Scrub Typhus in treated Volunteers and their Prevention. Amer. J. Hyg., 51 (2): 229—241, 1950. —11) Fox, J.P.: The Long Persistence of Rickettsia orientalis in the Blood and Tissues of Infected Animals. J. Immunol., 59 (2): 109—114, 1948. —12) Smadel, J.E. et al.: Persistence of Rickettsia tsutsugamushi in Tissues of Patients Recovered from Scrub Typhus. Amer. J. Hyg., 56 (3): 294—302, 1952. —13) Smadel, J.E.: Influence of Antibiotics on Immunologic Responses in Scrub Typhus. Amer. J. Med., 17 (2): 246—258, 1954.