

抗生物質によるエル・トールコレラ患者の治療、 特に排菌量の消長と便の色調変化

長崎大学風土病研究所病理学部（主任：福見秀雄教授）

高 平 好 美
たか ひら よし み

Quantitative Determination of Vibrios in Stool of El Tor Cholera Patients while on Antibiotic Therapy and Observations on Change in Color of It

Yoshimi TAKAHIRA

Department of Pathology, Research Institute of Endemics, Nagasaki University

(Director : Prof. Dr. H. Fukumi)

Received for publication December 22, 1965

Abstract : The present study was made at San Lazaro Hospital in Manila, Philippines in a period from June to September, 1965. Among 16 patients observed, 3 cases were treated intravenously with Chloramphenicol, 2 intravenously with Tetracycline, each one orally with Chloramphenicol and Tetracycline respectively, 4 with orally with Kanamycin, 2 orally with Erythromycin, and the others (3 cases for controls) only palliatively without using any antibiotic.

The number of vibrios is around $10^8 \sim 10^9$ per ml of watery stools at the first day of illness in all cases, and no remarkable decrease was observed in the cases of control group as far as diarrhea is continueing for 4 days or more. In the majority of antibiotic-treated cases, on the contrary, the number of vibrios reduced to 10^3 or 10^4 shortly after the start of treatment, and no vibrio was found in 1 ml of stools after the second administration. By using peptone water for enrichment, however, vibrios were detectable sometimes in the second or third day in these cases. But they could not be found afterwards, excepting 2 cases treated with Kanamycin ; inabsorbable antibiotics such as Kanamycin seem to be inferior to the other in this respect. The intravenous antibiotic-treatment was more effective than oral application in general.

Time relationships between the symptoms of cholera and the change in color of "rice water" stools of the cases was observed in addition. It can be considered that secretion of the bile into stools is related to recovery of the disease ; black-green stools are observed as a rule before ceasing bowels.

緒 論

コレラ患者の治療には、Robert A. phillips (1960) (1)(2)の輸液方式が応用されてからその致命率は著しく低下した(3)。この事実に基づいてコレラ患者の治療は輸液だけで充分であり抗生物質の投与は不要であるという考えを支配するまでになった。

しかし、*in vitro*における抗生物質の効果に関して Felsenfeld (1951.52.64) (4)5を始め多くの業績(6)(7)がある一方、最近特に Greenough *et al.* (1964), Carpenter *et al.* (1963, 1964) 等によってコレラ患者の抗生物質による治療効果が認識されるようになり、また日比WHO共同研究(1964)によって得られた総合成績によれば、排菌期間の短縮と総輸液量の節約効果という観点から、輸液と同時に抗生剤投与を行なうべきことが強調され、クロラムフェニコール、アミノペンジール・ペニシリン、エリスロマイシン、カナマイシン、テトラサイクリンは抗菌の治療剤としてその使用が充分に考慮されるべきであると述べられている(8)(9)。

コレラの病態生理には未解決な問題が多い。その中でも、コレラ菌は腸管内のどの部位でどのようにして増殖するか、また何故に米のとぎ汁様下痢便がはげし

く起るかを知ることは、コレラ感染症の病態を解明するためにも、どのような治療を行うべきかという実際的な面からも極めて重要なことと考えられる。

この問題に対処する一つの方法として、患者便中の菌の定量検査と米のとぎ汁様下痢便の変色を病症の経過に応じて時間的に観察することが考慮される。もちろん便中の菌量や排泄便の変色がそのまま完全に腸内の状態を示すとは考えられないが、時々刻々と菌定量検査と便の変色観察を行なうことによってある程度は腸管内のコレラ菌増殖の実態及びそれらの機序をうかがうことも出来よう。また投与した抗生物質の効果判断するためにも排菌量の定量的測定は重要な資料となる。しかも薬剤投与後の排菌量の消長は直ちにコレラの防疫につながる問題でもある。

著者はエル・トールコレラ日比WHO共同研究に参加して、マニラのサンラザロ伝染病院で6ヶ月間コレラ患者の診療ならびに細菌学的検査を行なう機会を得た。特に抗生物質の種類とその投与方法並びに排菌量の消長と患者の回復の指標ともなる便の性状変化について追究したのでその結果を報告する。

研 究 方 法

(1) 検体採取法

(A) 患者の選定

コレラ病棟に、臨床診断上エル・トールコレラの診断のもとに入院して来た患者について、次の条件によって選定した。

- i 入院前に抗生物質投与のないもの
- ii 臨床症状が重症でかつ大量の下痢便を排泄しつつあるもの
- iii 血液または血漿比重が高いもの
- iv 出来るだけ入院直後のもの
- v 発病から入院までの期間の短いもの

以上の条件が満たされた患者をスペシャル・ケースと決めて以下の作業を行なった。

(B) 便の時間的採取

患者が選定されると、抗生物質の投与時間間隔に応じて採便時間を決定した。先ず投与前の採便を1時間間隔で2回採取した後、初日の24時間は1～3時間間隔で行ない、その後は、1日に1回カテーテルを直接肛門に約10cm挿入して、500ml入りの瓶に採取した。下痢持続時は各時間における排泄量と便の色を観察記

載し、下痢が止まった後には自然排泄便を採取または綿棒で採便(スワブ)し、ペプトン水で増菌の後、排菌の有無の判定を行なった。

(2) 菌数計算法

選定した患者が、正しくコレラ感染症であったか否かを細菌学的に同定5)を行ないながら菌数計算を進めた。その方法は、0.1%ペプトン加生理食塩水で各時間毎に採取した便を10倍段階希釈し、よく乾燥させたTCBS寒天培地上に各種積液の0.1mlをコンラッヂ棒で全面に平等に塗株した。塗株後よく乾燥させたあと37°C18時間培養しその集落を数えた。菌数の算定は各種積濃度のうち1平板中30～3,000個の集落(3)が発生したものについて行なった。自然排泄便(軟便または普通便)は、ウオーリングブレンダーを用い、0.1%ペプトン加生理食塩水で希釈便を作って上記と同じ方法で実施した。便の採取が出来なかった場合は、肛門に綿棒を挿入して採便し、ペプトン水で増菌培養後に排菌の有無のみを判定した。

(3) 抗生物質の種類と投与方法

(1) コントロール

- (Placebo 三共製, 乳糖錠 C S 200) 経口のみ 3例
 (IV) テトラサイクリン (TC) 静注と経口 3例
 (II) クロラムフェニコール (CM) 静注と経口 4例
 (V) エリスロマイシン (EM) 経口のみ 2例
 (III) カナマイシン (KM) 経口のみ 4例

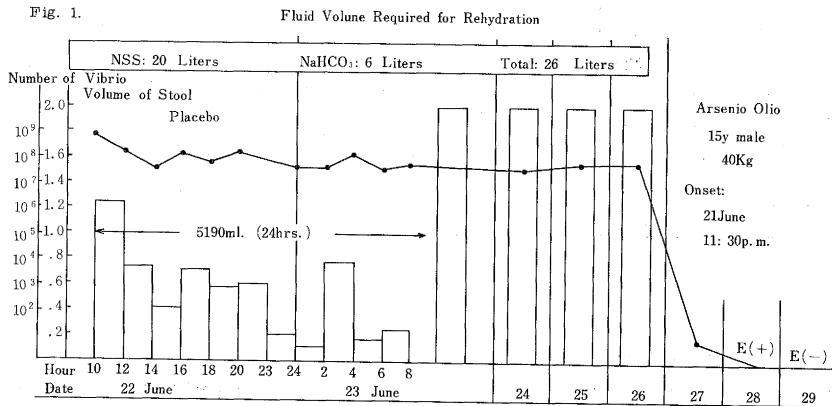
研 究 成 績

(I) Placebo 投与例

症例1 (Fig. 1). 水様性下痢便中の 1 ml 当りのビブリオの菌量は第1 図 Number of Vibrio に示される. 入院直後(6月22日午前10時)の菌数は $8.3 \times 10^8/ml$, 2 時間後(6月22日正午) $2.0 \times 10^8/ml$ を示し以後下痢が持続した 5 日間は $10^8/ml$ 程度の菌量がほとんど恒常的に排泄された. 入院初日の排泄便量は 5, 120 ml であった. 7 日後(6月28日)ではペプトン水による増菌で陽性であったが, 8 日後から陰性となった患者である.

抗生物質を用いない患者では, 水様性下痢が続くかぎり $10^8/ml$ 程度の排泄菌量が持続するが, 下痢が止ると菌量は急激に減少して 2 日程度で自然に排菌はみられなくなった.

米のとき汁様の便は入院直後から 6 時間続きその後僅かに胆汁の混入をみとめた. 胆汁の排泄を肉眼で観察しえたのは発病から約 18 時間目である. この症例の排泄水様便は入院後 12 時間で黄褐色, 18 時間で黒褐色に変化した. (写真 No. 1 参照)



症例2 (Fig. 2). この症例は発病から入院までの間に既に 2 日間を経過していることを考慮すると排菌期間は症例 1 と大差ない. 入院後 2 日間(8月10日, 8月11日)は $10^8/ml$ の排菌量であるが, 水様便の色調

が黄褐色から暗緑色に変化するにつれて 3 日目(8月12日)には $2.0 \times 10^7/ml$ 4 日目(8月13日)には $0/ml$ となった. (表 1)

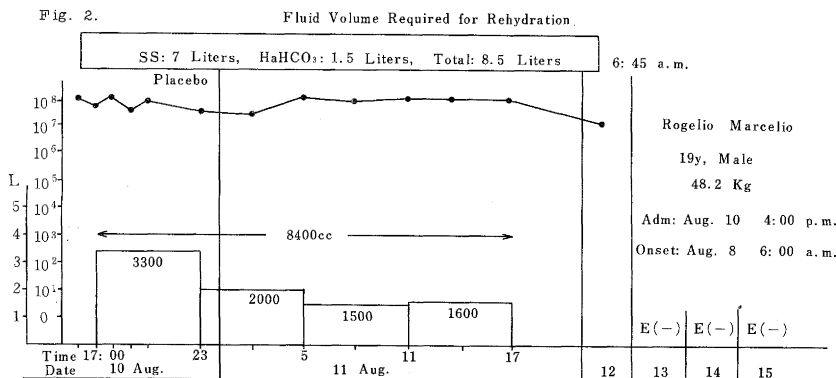


Table 1. Protocol of a case (Case No. 1)
 Name : Regelio Marcelo 19 years. Male, 48.2kg
 Adm. Aug.10. 4:00 pm Onset Aug.8. 6.00 am

Date and time	Colony counts							Character of stool	Amount of stool	Medication
	10 ³	10 ⁴	10 ⁵	10 ⁶	10 ⁷	10 ⁸	Number /ml			
10. 16:00	Conf.	∞	109	11	0	0	1.1 × 10 ⁸	Light-yell-owish, rice water		
10. 17:00	Conf.	∞	97	7	2	0	9.7 × 10 ⁷	"		Placebo CS200, 2 Tab.
10. 18:00	Conf.	∞	125	11	0	0	1.2 × 10 ⁸	"		
10. 19:00	Conf.	∞	82	7	0	0	8.2 × 10 ⁷	"		
10. 20:00	Conf.	∞	119	10	0	0	1.1 × 10 ⁸	"		
10. 23:00	∞	310	53	5	0	0	5.3 × 10 ⁷	"	3,300ml	Placebo 2T.
11. 2:00	Conf.	∞	52	3	0	0	5.2 × 10 ⁷	Yellow		
11. 5:00	Conf.	∞	193	31	3	0	3.1 × 10 ⁸	"	200	Placebo 2T.
11. 8:00	Conf.	∞	265	10	1	0	2.6 × 10 ⁸	Yellowish brown		
11. 11:00	Conf.	∞	∞	32	5	0	3.2 × 10 ⁸	"	1,500	Placebo 2T.
11. 14:00	Conf.	∞	221	19	1	0	2.2 × 10 ⁸	"		
11. 17:00	Conf.	∞	∞	23	2	0	2.3 × 10 ⁸	Greenish dark	1,600 (8,400ml, 24 hrs)	
12. 14:00	∞	∞	20	1	1	0	2.0 × 10 ⁷			
13. 14:00	0	0	0	0	0	0	0	E(-) D(-)		

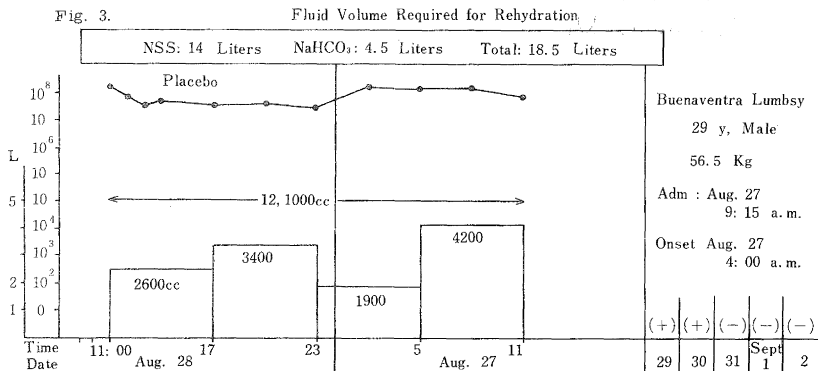
Conf. = confluent ∞ = 300 >

Results of columns 10⁹ 10¹⁰ 10¹² and 10⁹ are omitted

症例3 (Fig. 3). 本症例は発病して入院後2日目までは10⁸/mlの排菌があった。入院後3日目(8月29日)は菌数計算をしていないが下痢がなお続いていた。しかし発病から4日間(8月31日)で排菌が消失

した。

一般に抗生物質を投与しない患者の排菌期間は平均1週間であることが知られている(1964年, 日比WHO共同研究 Dr. Dixon 発表)。



コレラ患者の便の変色

No. 1

写真の瓶 (450 ml) はコレラ患者の肛門にカテーテルを挿入して採取した便である。

症例1 (Placebo 投与例) の患者の入院直後より24時間目までの便の変色である。
入院後6時間米のとき汁様便が続き (左2本)、ついで少量の胆汁排泄をみ (左から3本目)、更に入院直後12時間で褐色 (左から4本目)、18時間後に黒褐色となり大量の胆汁の排泄をみた。(左から6, 7本目)

No. 2

症例4 (CM静注) の患者の入院直後より24時間目までの便の変色である。

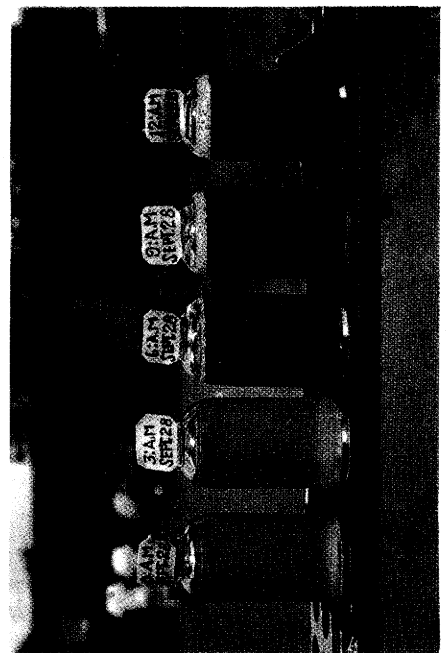
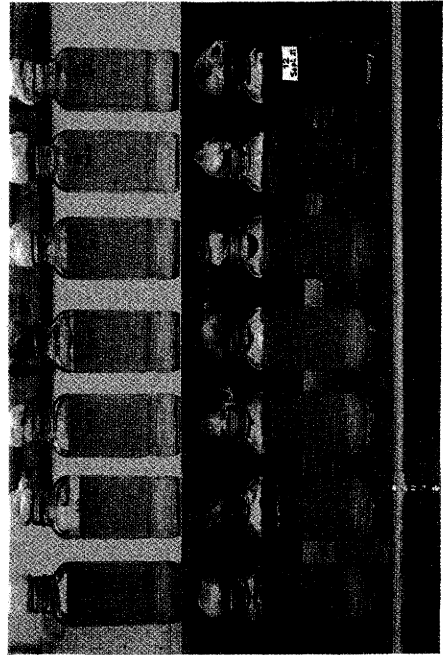
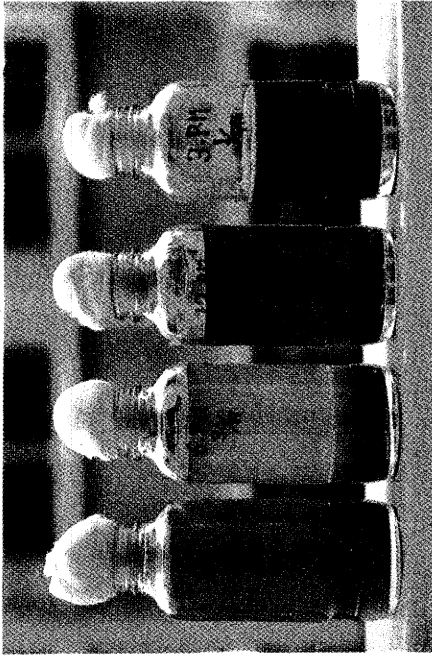
重症なコレラ患者に多くみられる血性 (肉汁様) 便である。時間的变化は瓶に記入されたごとくであるが、血性成分が稀薄になるに従って胆汁が濃くなりその濃度の増加は症例1 (Placebo 投与例) よりも早かった。

No. 3

症例12 (TC静注) の患者の入院後14時間目から26時間目までの便の変色である。
透明に近い水様便が入院後17時間続き (28日午前3時)、その後美しいグリーン色となり3時間毎に胆汁の排泄が急速に増加した。

No. 4

症例10 (KM経口) の患者の入院直後より26時間目までの便の変色である。
入院直後は強度の脱水状態により米のとき汁様便が濃縮されmucusが多く、輸液後にその便は稀薄になった。
入院後24時間目 (21日午前10時) で微量の胆汁をみ、その後わずか2時間 (21日午前12時) に大量の胆汁の排泄をみた。



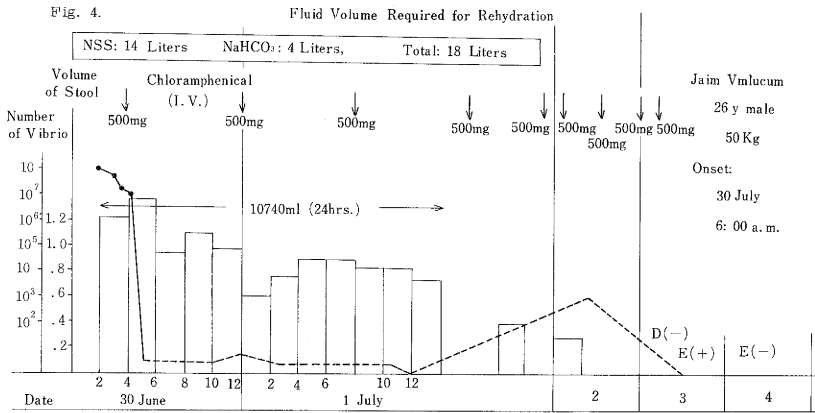
(II) クロラムフェニコール (CM) 投与例

症例 4 (Fig. 4). 本例は CM500mg 静注を 8 時間毎に 3 日間持続した。CM 静注前 (6 月 30 日午後 2-4 時) は $1 \times 10^8/ml$, $8 \times 10^7/ml$, $3.7 \times 10^7/ml$, $2.7 \times 10^7/ml$ の排菌量であったが抗生物質投与後 1 時間で $10^2/ml$ 以下に減少した。本例は最初の薬剤投与例であったので菌量減少の時間的推定が当を外れ，入院当日 (6 月 30 日) は $10^2/ml$ 以下の測定を実施せず正確な菌数値が測定出来なかった。しかるに，抗生物質投与後 20 時間 (7 月 1 日正午) で $0/ml$ の除菌効果を示したものが，7 月 2 日再び排菌し 7 月 3 日にはペプトン水増

菌法で陽性，翌 7 月 4 日再び陰性となった。入院初日には抗生物質を正確に投与したがそれ以後の投与を他にゆだねたためにこのような不連続な排菌をみたものと推察された。

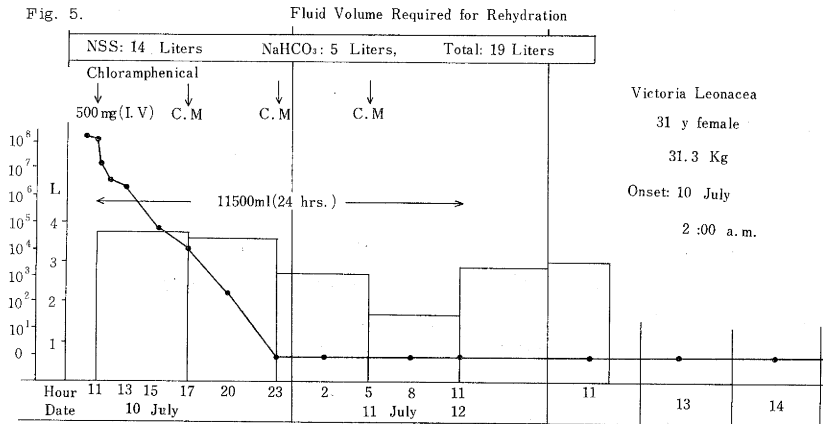
この症例の下痢便は最初血性の米のとき汁様 (肉汁) 便がみられ，細菌性又はアメーバ赤痢とコレラの重複感染症をも考慮し病原検索を行なったが，エル・トル菌以外は検出されなかった。初日の 24 時間の排泄便の総計は $1,070 ml$ でやや重症の患者であった。

(写真 No. 2 参照)



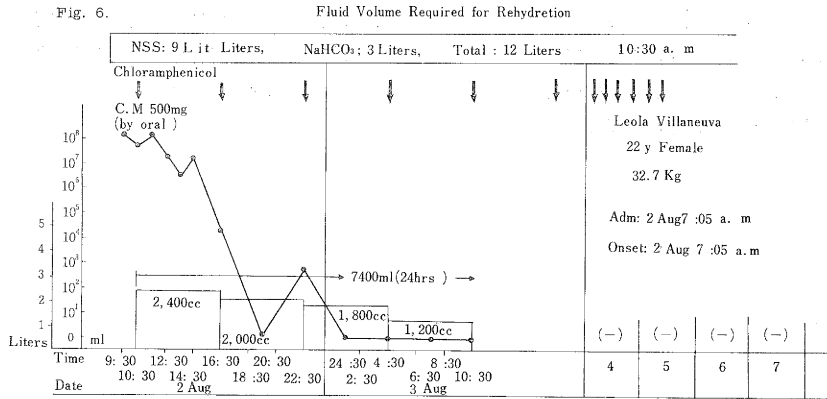
症例 5 (Fig. 5). CM500mg 静注を 6 時間毎に 1 日間投与したものである。投与前の排菌は $2 \times 10^8/ml$, $1.5 \times 10^8/ml$ の菌量が投与 2 時間後で $6 \times 10^6/ml$, 4 時間後 $8.4 \times 10^4/ml$, 6 時間後 (第 2 回投与前) で $2.4 \times 10^4/ml$, 更に 9 時間後で $4.0 \times 10^2/ml$ と排菌が階段状に減少し除菌効果が緩徐であった症例である。7 月 13

日，ペプトン水増菌法(㊦)で菌陽性であったが翌 7 月 14 日以後の排菌は認められなかった。本例の下痢便は 24 時間で $11,500 ml$ 排泄され，血性米のとき汁様 (肉汁) 便を呈し胆汁の混入は入院後 16 時間 (発病から 24 時間) で観察された。



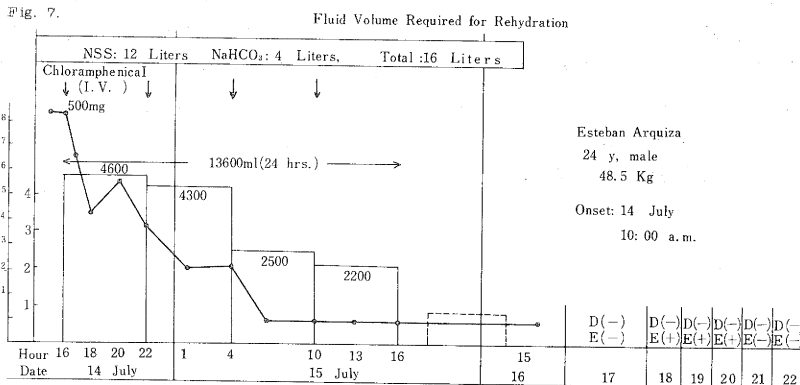
症例6 (Fig. 6). CM500ml 静注を6時間毎1日間投与した例である。CM投与前 $1.8 \times 10^8/ml$, $2.2 \times 10^8/ml$ の排菌量は図に示された様にゆるやかに減少し、15時間後に0/mlになった。7月18日~20日までの間ペプトン水増菌法(E)のみで陽性となり1日CM2gで投

薬中止の場合には完全な除菌効果がみられず投与中止後2日で再び陽性となった。本症例は、入院直後から下痢便中に微量な胆汁の混入が認められ、排便の色調は黄色、褐色、緑褐色と大略6時間毎に変化した。1日の排泄総量は13,600mlであった。



症例7 (Fig. 7). 本例は CM500mgの経口を6時間毎に3日間持続した。患者は入院当初から嘔吐を3~4時間続けていたのでCM内服の効果は遅延し投与後

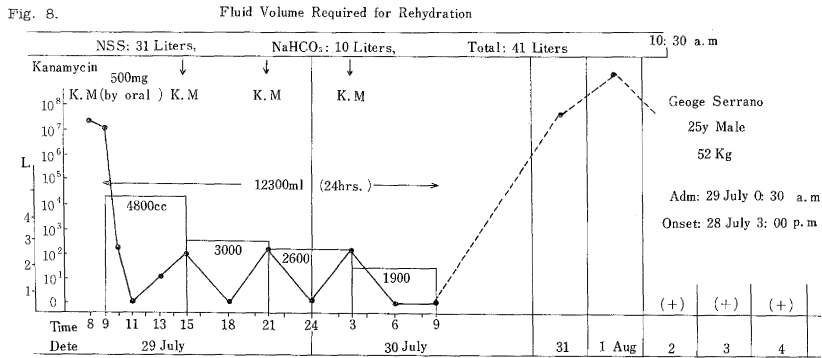
15時間後で除菌されたが、それ以後の菌排泄はみられなかった。



(III) カナマイシン (KM) 投与例

症例8 (Fig. 8). KM500mgの経口を6時間毎に1日間投与した。図8にみるように、カナマイシンの投与効果は他の薬剤と異り患者の排菌状態は特異な経過をたどった症例である。吸収されないKMが腸管を通過する速度は排泄便量に左右される。KM投与後2時間で既に菌量は0/mlとなったものが6時間後に再び

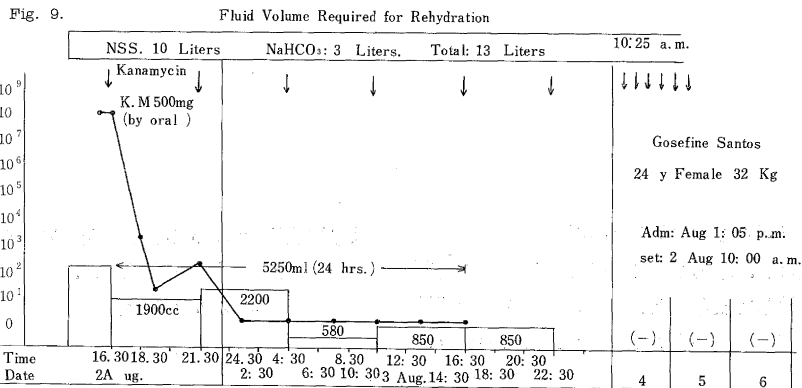
増菌し $2 \times 10^2/ml$ に上昇したが第2回目の投与より3時間後に再び0/mlとなった。排泄量の増減の同じ型の山を3回繰り返した後KM投与中止後1日で菌量は再び入院直後の $10^8/ml$ に戻った。本例では入院後6日間陽性が続き7日目から陰性となり Placebo 投与の排菌期間7日 (Fig. 1) と同様であったことが注目された。



症例9 (Fig.9). KM500mgの経口投与を6時間毎に3日間続した。本症例はKMの効果認められた唯一の症例である。投与後9時間で除菌され、以後排菌はみられなかった。この症例は24時間の排泄便量5,250mlであって症例8の1/2以下である。この両症例は除菌効果と排泄便量との比較に興味ある対象であった。即ち水様便の多量な症例8では、腸管から吸収されないKMは腸内の液体に洗い流されてその効果は

一時的であるのに対して、便量の少ない症例9では初回投与後一旦排泄菌量の減増の傾向を示しかけたが再び投薬の効果があらわれて除菌されている。

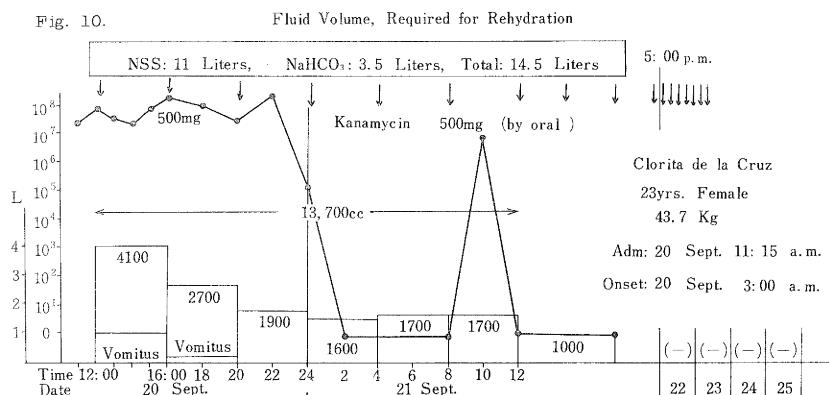
便の変化は米のとぎ汁様(入院後5時間持続)から淡黄色(5時間持続),黄褐色(6時間持続),緑褐色と次第に変化した。胆汁が大量に排泄され緑褐色の便が排泄されると下痢は止まる傾向にあった。



症例10 (Fig.10). 本例はKM500mgを経口的に4時間毎に3回投与した。本例ではKM投与の時間を4時間毎に短縮し薬用量を1日3gとした。初回投与後と第2回投与後に嘔吐があり投薬の効果は緩除であったが、一旦除菌されたにもかかわらず再び排菌量が増加し(6.8×10⁷/ml), 異例と思われたので追試をし確認した症例である。

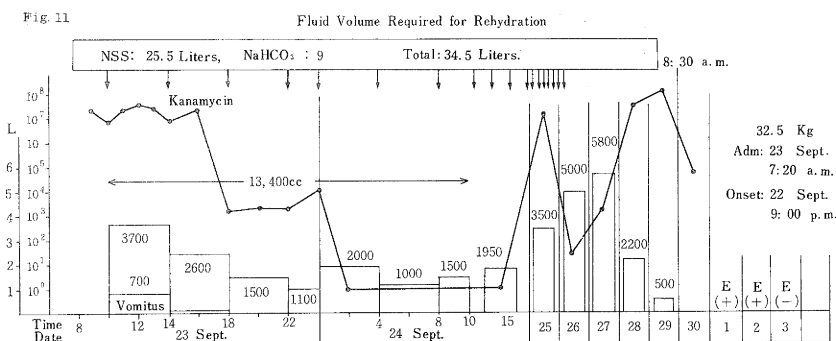
便の変化にも興味ある所見を示し米のとぎ汁様便が永く続き(発病から25時間)突如として黒緑便が排泄された。これは高濃度の胆汁が一時に排泄され下痢便に混入したものであった。一般に下痢便に混入する胆汁はその量が増加するにつれて下痢が止まるものであることを多くの症例で一致して認めた。

(写真No. 4 参照)



症例11(Fig.11). KM 500mgの経口投与を4時間毎に3日間持続投与した。本症例にみられるようにKMは4時間毎に投薬してもその効果は、静菌作用程度である。初回投与後に1,000ml, 次回に約100mlの嘔吐が

あり菌減少は遅く、かつ一旦除菌されたにもかかわらず再び排菌量が増し10日間もの間排菌された。不確実な治療はかえって排菌期間を長びかせて回復を遅らせるようである。

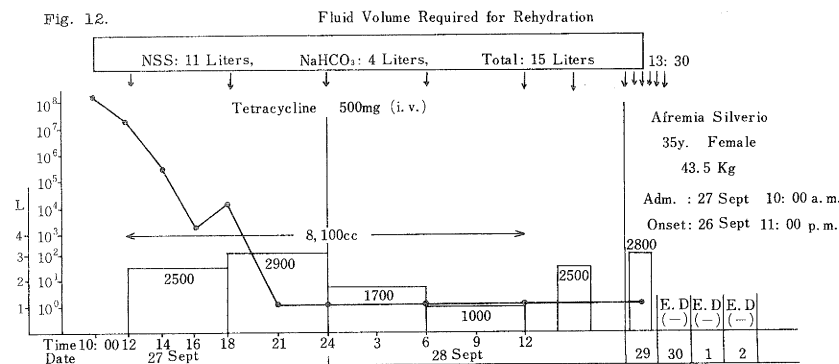


(VI) テトラサイクリン (TC) 投与例

症例12(Fig.12). 本例はTC 500mgの静注を6時間毎に3日間持続して投与した。患者は入院後9時間目で除菌され以後排菌はみられなかった。この症例は、

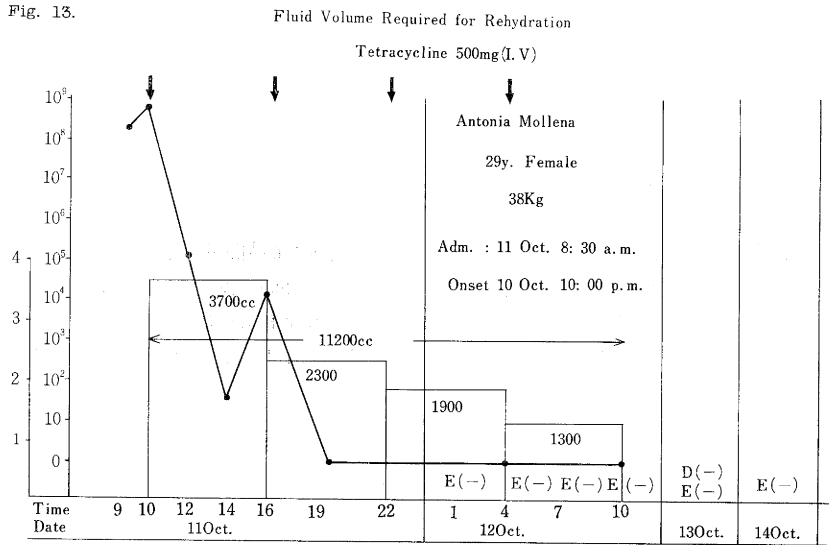
別葉写真 No. 3のように美しい水様便が3時間毎に胆汁の混入で緑色に変色した。

(写真No. 3 参照)



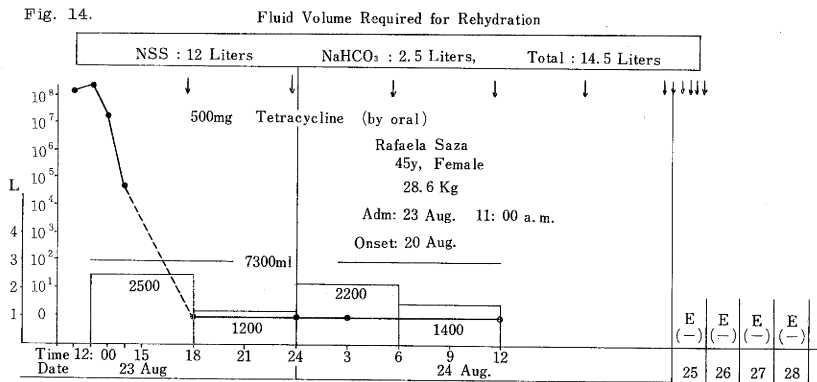
症例13 (Fig.13). TC 500mgの静注を6時間毎に1日間投与した。患者は，TC投与後9時間で排菌を認めなくなって，13時間以後もペプトン水増菌法(E)によってなお陰性であった。本例でもCM静注の場合と同様にその効果は意外に著しいことを知りえた。1日投

与で中止した後も排菌がみられなかった点では他の抗生物質より抜群の効果をみとめた。TCの静注による治療は治験例数を増してその著しい有効性を再確認し，本症の治療に用いるべきであると考えられた。



症例14 (Fig.14). TC 500mgを経口6時間毎に3日間投与した。投与前 $1.4 \times 10^8/ml$ ， $4.3 \times 10^8/ml$ の排菌量はTC投与2時間後で $2.7 \times 10^7/ml$ ，4時間後で7

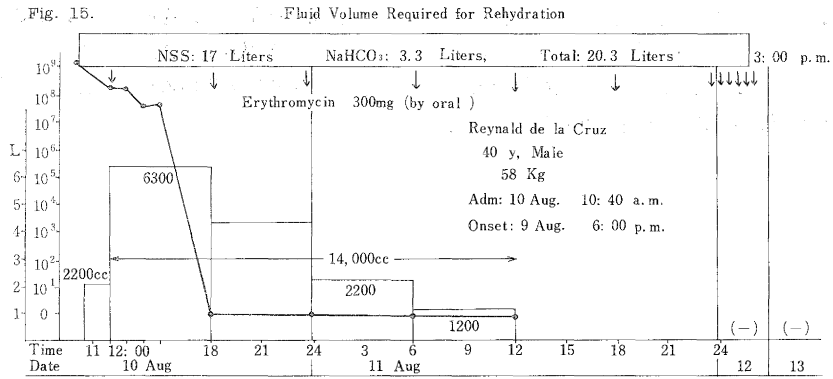
$\times 10^4/ml$ と減少し，6時間で $0/ml$ となり以後排菌はみられなかった。



(V) エリスロマイシン (EM) 投与例

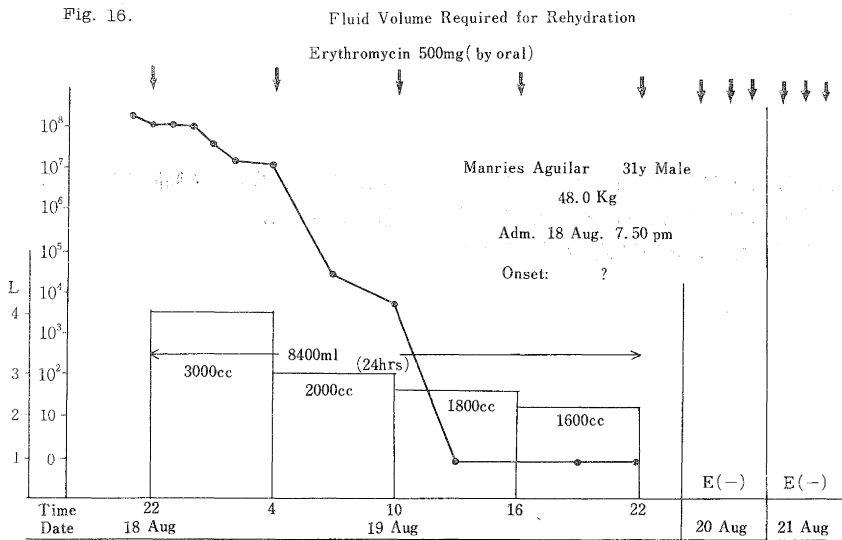
症例15 (Fig.15). EM300mgを経口で6時間毎に3日間投与を続けた。投与前の $1.2 \times 10^9/ml$ ， 2.3×10^8

$/ml$ の排菌量は6時間後に $0/ml$ にまで急減し以後排菌はみられなかった。



症例16 (Fig.16). 本例はEM500mgの経口投与を6時間毎3日間持続した。EMは通常多くて1回投与量が300mg投与のほか、他の抗生物質と量を一致させるため1回500mgを投与して比較検討した。しかるに

300mg投与で6時間目に除菌効果 (Fig.15) を示したの比して500mg投与で15時間目に菌陰性となったことから考えてEMの使用量を増してもすぐれた除菌効果をあらわすものではないことを知った。



考 按

コレラ感染症において菌が腸管のどのあたりで増殖するかについては正確な知見はない。しかしそれはおそらく回腸下端であろうと考えられている。またコレラ患者に特有な米のとぎ汁様の下痢便は一体腸管のどのあたりで産生される液体なのかということについてもきわめて不確かな知識しかない。それは回腸下端以下即ち大腸で産生されるものではないことは確かである。

そうするとコレラ患者の下痢便は少なくともコレラ菌増殖の場所を通過して来たものと考えられる。この見解に立てば患者の水様便の中のコレラ菌の量はある程

度腸管内の菌の増殖状態を反映しているものと考えてよい。

まず *Placebo* 投与の3名の症例はそれぞれ10数回の排菌量の計算において下痢が続いているかぎり水様下痢便1ml中に 10^8 内外の菌量を示し各症例とも排菌期間中の菌量に著しい差をみとめない。おそらく腸管の中においてコレラ菌の増殖は、 $10^8 \sim 9/ml$ で極限に達したものと推察される。腸管内容の液体がおえればコレラ菌は更に増殖するが、すぐ *Maximum* に達してしまうに違いない。したがって排泄される液体中の菌量はいつも大体同じ程度ではないかと考えられる。

更に *Placebo* 投与の3例について一致することは下痢が止まると急激に菌数の減少をみることである。これに関しては、種々の説¹⁰があり流血中の抗体、バクテリオファージ、糞便抗体 (*Coproantibody*) 等が挙げられているが今後の問題として残されている。

コレラ患者の腸管で一旦生じた *Sodium pump inhibition theory* (11) によって下痢は直ちには止まらないであろうが、抗生物質投与後多くの症例で3時間程度で排菌量は劇的な減少をみた。そして治療効果の早い症例では初回投与後6時間で下痢便 0.1ml 当りにもはや1個の菌もみられなくなった一方、効果が緩やかな症例でも15時間で排菌は消失した。この場合薬剤が同時に便中に含まれていてそれをも同時に培地に塗抹するので菌の発育が抑制されるだろうという考え方も成り立つ。しかし10倍階段稀釈法に従って算定された集落数はほとんど正確に約10分の1つつ減少している所見が得られているのであるから抗生剤の混在の影響は除外して考えることが出来ると思う。(表1参照)

コレラ患者の治療に当って意外に思えたのは、静脈内注射が著しい効果をもたらしたことである。従来静脈注射による抗生剤の体内分布のうち腸管内への移行は極めて僅かな量であるとされていたのが常識であった。しかしコレラという特異な病態のために腸管内に体液が異常に移行するであろうから腸管内の薬剤濃度はかなり高くなっていくことは十分に考えられる。

CM静注とTC静注については数少ない症例ではあるが、CMに関しては2g、1日投与のみでは使用薬剤量は充分でないように考えられ、再排菌がみられた。一方TCは除菌効果も早く2g 1日使用のみでも再排菌が認められなかったが、治験例数が少ないのでこのTCの効果の優越を結論することはさしひかえない。

コレラ患者の治療に際して抗生物質の経口投与はコレラ症の特異な病態のゆえに内服した薬剤は平常よりはるかに早く体外へ排泄されてしまうことは疑いない。1日8ℓ以上の下痢を認めるコレラ患者にカルミン色素を内服させてその排泄時間を判定した実験¹²によると内服後90~140分で肛門から排泄されている。薬剤もこれに準ずると考えるとき、腸管の各部分が薬剤と接触している時間は数秒間に過ぎないということになる。したがって全く腸内で吸収されないカナマイシンの薬剤の効果の不確実なことは当然の事態であろう。カナマイシンの効果が腸内殺菌ではなくて、静菌作用を示したことは、初日の24時間総排泄便量が12~13ℓの症例からも理解出来よう。

CM, TC, EMの三者の経口投与における効果の差はひとめなかつたが、嘔吐のある患者において経口投与の効果が遅延するのをみたことは当然の所見であろう。従ってコレラ患者の入院当初における Shock 状態や嘔吐のある患者には初めの間は、TC又はCMの静注投与とし、全身状態の回復を待って経口投与に切り代えるのが最も理想的と考えられる。

既述の各症例で示したように定量試験で稀釈しない水様便中 0.1ml(D)中に1個のコレラ菌も証明出来ない場合も *Rectal swab* をペプトン水で増菌(E)することによって極く少量の菌が発見されることがある。また抗生剤投与の菌数に及ぼす影響は静脈内および経口投与あるいは抗生剤の種類によりそれぞれ異なった治療所見を示した。これは今後におけるコレラ症の治療方法並びにその効果の判定に必要な参考資料を指示すると共に、化学療法はその病態に応じて考慮されるべきであることを示している。

定型的な米のとぎ汁様便の成因について、Dr. D. Barua (Professor, Department of Bacteriology, School of Tropical Medicine, Calcutta) によると

(1)便中に胆汁が欠除されること。

(2)ビプリオの増殖による代謝産物の作用。

(3)胆汁は排泄されていても、腸内容液体が多量であることにより稀釈されて胆汁が認められなくなる。等の説があげられているが、今回の観察結果によれば胆汁が混入し始める時間は大略発病後24時間で抗生物質投与には関係しない。しかもに大量の胆汁が短時間に排泄されるとその下痢便に *Mucus* の混入が増して下痢は止まる傾向にある。従ってその間の長短即ち胆汁が僅かに混入され始めてから大量の胆汁の排泄により便の色が黒緑色に変化するまでの時間が抗生物質の作用により短縮される症例が多かった。このような所見はコレラ感染症における米のとぎ汁様下痢便が胆のう及び腸管の機能障害と深い関係があって、胆汁の排泄が一時的に欠除されることに基因するのではないかと推察された。

血性(肉汁様)下痢便についても、二元的(重複感染症等)には、種々の成因が挙げられるが、一元的コレラには、腸管壁の高度の充血と腫脹により腸粘膜の血管の透過性を著しく亢進させることによるものであろう。このことは Dutta の試験¹⁰で動物実験においても認められているところである。

以上のようにコレラ感染症における水様便の色調の変化は病態の経過を表示する一助ともなることに注意する必要があることを強調したい。

総 括 お よ び 結 語

著者は日比WHO協同研究に参加し、マニラのサンラザロ伝染病院でエル・トールコレラの患者の診療並びに細菌学的検査を行なう機会を得た。特に抗生物質の種類とその投与方法並びに排菌量の消長と、患者の回復の一指標ともなる便の性状変化について追究したので、その結果を述べた。

抗生物質の種類と投与方法

- (I) Control (placebo) 3例
 (II) CM 静注3例 経口1例 計4例
 (III) KM 経口4例
 (IV) TC 静注2例 経口1例 計3例
 (V) EM 経口2例

成績を要約すると次のようである。

- (1) 発病初日の水様便中の菌量は $10^8 \sim 10^9/ml$ で抗生物質を投与しなかった例では、4～5日間大差なくこの菌量が持続する。 $10^8 \sim 10^9/ml$ の菌量は腸内におけるコレラ菌の増殖の極限であろうと推察される。そして下痢が止まるに従って急激に菌量が減少して、その後2日程度で菌は陰性となる。
- (2) 抗生物質投与例では、クロラムフェニコール、テトラサイクリン、エリスロマイシンの3剤は初回投与で菌量は著しく減少し、多くの症例では6時間後に0.1ml当り便中に菌は見られず、効果の遅い症例でも15時間で除菌される。
- (3) 腸内から吸収されないカナマイシンは、他の抗生物質に比較して排菌量減少効果が悪く、その治療効果

は不確実である。これは恐らく腸管内の液体に洗い流されるためと考えられる。

(4) 意外に思われたのは、静脈内注射の著しい治療効果である。コレラの特異的病態においては、体液が腸管腔へ移行する速度が著しく速いためであろうと推定される。

(5) コレラは正に時間单位的な疾患であろうと考える。米とき汁様の便が時々刻々と変色するが胆汁の排泄と回復とは関連があるものと考えられ、下痢が止まるに先立って胆汁の混入による黒緑色の便が排泄される。

稿を終るに際しエル・トールコレラ日比WHO共同研究の一員として比国派遣に御尽力の労をとられた恩師福見秀雄教授ならびに、御懇篤なる御指導と御校閲を賜りました本学医学部細菌学教室青木義勇教授および半ヶ年の出張の御便宜を授かりました恩師箴島四郎教授に心から深謝致します。

更に種々、御指導と御校閲を賜りました当研究所病理学部高橋庄四郎助教授、林薫助教授に厚く御礼申し上げます。

本研究は、WHOコンサルタントとして比国に派遣されました小張一峰博士（東京都駒込病院）が酷暑マニラで徹夜不眠の作業を率先して御指導下さいました日夜を回顧するとき感謝の念で胸の熱くなる想いでございます。

文

- (1) PHILLIPS, ROBERT A. : The dehydration of cholera - therapeutic implications - United States Naval Medical Research Unit No.2 Taipei, Taiwan Research Report MR005.09-1040. 1. 5. 1960.
- (2) WALLAGE, CRAIG K. et al. : The Treatment of Cholera. Chinese M.T., Republic of China, 9: 15-23, 1961.
- (3) WALLAGE, CRAIG, K. et al. : Therapeutic Aspects of the 1961-1962 Cholera Epidemic in the Philippine Islands. United States Naval Medical Research Unit No.2. Pectune and Review Series. Report No.62-3, 1962
- (4) FELSENEELD, O. : In Vitro Sensitivity of

献

- Recently Isolated Cholera Vibrio to Ten Antibiotics., Proc. Soc. Exp. Biol. (N.Y.) 77: 287, 1951
- (5) FELSENFELD, O. : Cholera : A Challenge to Research : WHO Seminar on Cholera Control Manila, 12-18, November 1964.
- (6) 高 繁雄 : 抗生物質に対するE1 Tor コレラ菌の感受性, 長崎医学会雑誌, 39(1) : 44-44, 1964.
- (7) 神中寛他 : E1 Tor コレラ菌とアジアコレラ菌の抗生剤とくにボワミキシン B に対する感受性の比較, 日本伝染病学会雑誌, 39(1) : 1964.
- (8) KODORI, K. : Treatment of Cholera E1

Tor with Antimicrobial Drugs, Proceedings of the Cholera Resarch Symposium, 1965, A Publication of the Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service U.S.

(9) TAUANESE COMMITTEE: Interin Report on the Cholera El Tor Studies. Joint Philippines - Japan - WHO Cholera El Tor Research Project. in 1964.

(10) 和気 朗: 最近のコレラ, 生物科学, 16

(1), 19-28, 1964.

(11) HUBER, G. S. AND PHILLIPS, R. A. : Cholera and the Sodium pump. United States Naval Medical Research Unit No. 2. Taipei, Taiwan. Resarch Repart MR 005.09-1040, : 1-7, 1960.

(12) 小張一峰: コレラの症状と治療, 臨床と研究, 41(8): 39-44, 1964.

(13) 伝染病研究所学友会: 細菌学実習 提要, P.164 丸善, 東京, 1958.

1965.12.22.受付