

Furazolidone に対する赤痢菌の感受性

国立台湾大学 合弁 台湾血清疫苗研究製造所
台湾省政府
許 書刀・高 繁雄・林 道生
スウ シツタオ カオ ファンシユン リン タオシユン
台北市衛生院試験室
蔡 秀 華
ツアイ シウ ファ

(受付 昭和39年3月2日)

緒 言

1898年に志賀が赤痢菌を発見して以来すでに半世紀以上の時日が過ぎたが、赤痢の問題は依然として解決されておらず、たえずわれわれに新しい問題を提示している。Robert Kochによれば一種の伝染病は一種の病原菌によつて起こるとされているが、赤痢は一種の病原菌のみでなく多種の一群の細菌によつて起こり、その分類に関しては幾多の方法があつて統一されていながつたが、1950年に到つて国際分類法が確立された¹⁾。志賀の発見せる赤痢菌は *Shigella dysenteriae* 1 に属し、今日では稀にしかみられないが、この菌属は前世紀の末頃には流行していたものと思われる。近年日本および台湾で常に発見される赤痢菌は、その大部分がB群 *Shigella flexneri* に属し、約全体の70~90%を占めているが、英米ではD群 *Shigella sonnei* が多いといわれている⁴⁾。D群は台湾においては10%前後しか見出されていない²⁾³⁾、C群 *Shigella boydii* は発見されていない。

赤痢の化学療法の歴史はかなり古いが、Sulfa剤の発見をもつて眞の成功といえる。Sulfa剤は第二次世界大戦前後より赤痢の治療に使用されてきたが、使用当初効果顕著なるものがあつたが、使い古るされると共に効かなくなり、1949年では日本の赤痢菌の70~90%が薬剤耐性となつてしま

つた。台湾においても1960年度分離された赤痢菌の90%は Sulfa 剤耐性となつていた⁵⁾。1950年頃より抗生物質が赤痢の治療に用いられてきた。Streptomycin (SM), Aureomycin (TC), Terramycin および Chloramphenicol (CP) が赤痢の治療に用いられてきたが、1955年頃までは赤痢菌の抗生物質耐性問題はそれ程嚴重ではなかつた。SM, TC および CP 三剤耐性に関する研究は多くないが、許瑞雲⁷⁾、および許沢清⁸⁾、は Paper disc を使用して当地の赤痢菌が上記三者の抗生物質に対して驚くべき高率の耐性を示していることを報告している。著者らも Agar plate dilution method を使用してこの問題を検討し、70~80%の赤痢菌が上記薬剤耐性になつていたことを指摘し、赤痢の治療には上記の薬剤以外の新しい有効な薬剤の導入が目下の急務であることを感じている。

Kanamycin, Colistin および Neomycin は著者らの去年の研究では赤痢に対して有効であつたが、治療中にしばしば再排菌の現象が見られた⁹⁾。Nitrofurantoin 誘導体は1938年に Stillman によつて合成されてより、現在までに約百種の誘導体が得られた¹⁰⁾が、そのうち Furazolidone は腸管内感染に有効であるといわれている¹¹⁾¹²⁾。著者らはこの新しい薬剤の赤痢菌に対する効果を検

Shu-Tao HSU, Fan-Hsiung KAO, Tao-Sheng LIN and Hsiu-Hua TSAI (Taiwan Serum Vaccine Laboratory, Shilin, Taipei, Taiwan): Sensitivity of shigella to furazolidone.

討して下記の結果を得たので報告する。

検査方法および材料

A. Agar plate dilution method を使用し、日本学術研究会推薦の方法に則つて赤痢菌の Furazolidone に対する感受性を調べた。

1) 培養基

Heart Infusion Agar がなかつたので著者らは福見、落合らの方法により普通寒天を使用した。

2) 薬剤

Furazolidone は日本山之内製薬会社の Medaron を粉末の状態でもらい、培養基中に下記の濃度に加えた。すなわち 6, 3, 1.5, 0.75 γ および 0 γ per ml。

3) 試験用菌種

1956, 1960 および 1961 年に分離せる赤痢菌 121 株を使用した。これらは凍結乾燥されて保存されたものであるが、SM, TC, および CP には 70~80% の耐性菌があつた。

4) 接種量

37°C, 20 時間培養の Bouillon より 1 白金耳をとつて普通寒天の上に劃線培養をした。

5) 判定

37°C に 24 時間後培養してから菌の発育の有無をもつて結果の判定をした¹⁰⁾。

B. Paper disc sensitivity Test

1) 培養基

2% の普通寒天を使用した。pH は 7.2 であつた。

2) 菌株

Agar plate で比較的抵抗力のあつた菌 10 株を使用した。

3) Paper disc

a. Tetracyclin 昭和薬品化学工業株式会社製

Disc 直径 8 mm, 各 Disc 中に TC 250 γ 含有。

b. Kanamycin 昭和薬品製

Disc 直径 8 mm, 各 Disc 中 Kanamycin 50 γ 含有

c. Colistin 昭和薬品製

Disc 直径 8 mm, 各 Disc 中 Colistin 5 γ 含有。

d. Neomycin Difco 製

Disc 直径 6 mm, 各 Disc 中 Neomycin 10 γ 含有。

e. Furazolidone (FX) BBL 製

Disc 直径 6 mm, 各 Disc 中 FX 100 γ 含有。

4) 判定

37°C, 24 時間培養後、明確なる発育阻止帯 4 mm 以上あるものを感性とした。但し Disc の来源および規格がまちまちであつたので、同一平板上での各薬剤の優劣を定

めることはできなかつた。

検査成績

A) Agar plate dilution 法による感受性試験
検査せる 121 株の赤痢菌は 1956 年のものが 20 株、1960 年 83 株、1961 年 18 株で、その中 109 株は *Shigella flexneri* 群に属し、12 株は *Shigella sonnei* 群に属していた。

Furazolidone は大部分の赤痢菌に対して著効があつた。すなわち 95.8% の赤痢菌は 6 γ per ml の Furazolidone で発育を阻止されたし、またその中 90.0% は 3 γ per ml 以下で阻止される感性菌であつた。最小阻止濃度 (M.I.C.) が 6 γ per ml 以上なのは 4.1% のみであつた。Furazolidone は水に難溶なるため 6 γ per ml 以上は試験をしなかつた。

菌型および Furazolidone 感受性の関係は図 1 の通りで、台湾でよく見られる *Shigella flex.* 2a は FX (Fursyoldone) に対し少し抵抗力があるが、Paper disc method によればこれらの菌も Fx に対しては感性菌の範囲内であつた。

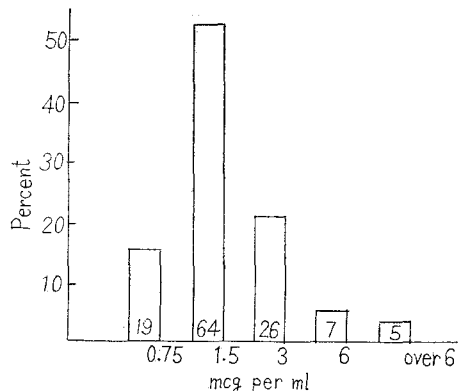


Fig. 1. Distribution of Sensitivity of 121 *Shigella* Strains to Furazolidone

B) Paper disc method による感受性試験
検査せる 10 株の赤痢菌は、Agar plate dilution method では Fx に対し割に抵抗力のあつたものであるが、Paper disc method 法では未だ Fx に対して相当感受性があつた。その成績は表 I および図 II に示す通りである。

考 按

Sulfa 剤および抗生物質は発見当初、非常によ

Table 1. Diameters of Zone of Inhibition in mm.

Strain	Antibiotics	Colistin	Tetracyclin	Furazolidone	Neomycin	Kanamycin
	Dose per Disc	5 mcg	200mcg	100mcg	10mcg	50mcg
	Diameter of Disc	8 mm	8 mm	6 mm	6 mm	5 mm
Sh. flex. 1a		17	—	21	15	21
Sh. " 3a		15	15	21	17	20
Sh. " 2a		15	—	21	18	22
Sh. " 2a		17	—	23	19	24
Sh. " 1a		15	—	22	15	18
Sh. sonnei		12	—	14	16	20
Sh. flex. 2a		18	—	30	16	22
Sh. " 2a		16	—	20	18	22
Sh. " 6		16	19	20	20	28
Sh. " 2a		13	—	17	20	24

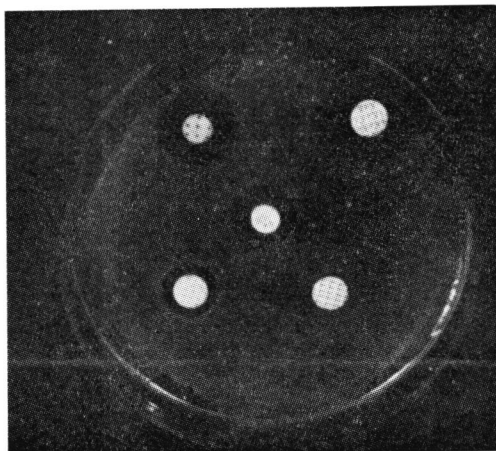


Figure 2. Paper Disc Sensitivity Test on *Shigella sonnei*. Fx-Furoxone-Furazolidone. Ka-Kanamycin. K-Colistin. T-Tetracycline. :-Neomycin.

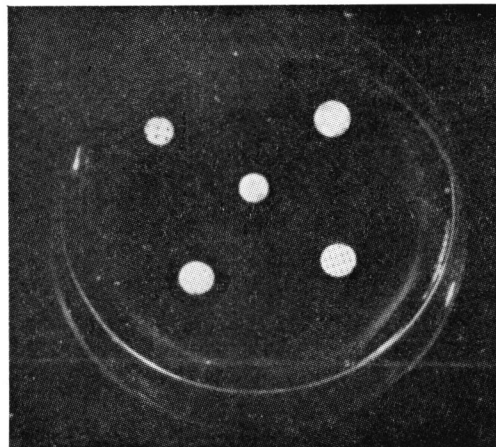


Figure 2. Paper Disc Sensitivity Test on *Shigella flexneri* 1a.

く効いたため、赤痢の治療はたいして難かしい事であるとは思われなかつたが、数年の使用後、元来感性であった赤痢菌はだんだん耐性になつてきた。そのうち高度耐性菌や多種薬剤同時耐性菌が急速に増加している。1956年に林華興¹³⁾は台湾医学会の席上で赤痢の治療が次第に難かしくなつてきたことを報告した。それらの赤痢菌は凍結乾燥されてきたので検査したところ、TC に対しては45%、SM、CP に対しては各80%の耐性率を示した。許瑞雲⁷⁾、許沢清⁸⁾および黄金江⁹⁾は1956～1961年の間に経験せる赤痢菌のうち TC、CP に

耐性なるものが70～90%あつた。したがつて、わが赤痢菌の薬剤耐性率は長岐(1959)¹⁴⁾、落合(1960)⁴⁾ および Joquin et Torre (1959) らの報告よりも数倍高くなつている。本省における赤痢の治療には TC、SM、CP 以外の薬剤を求める必要がある。著者らの去年における研究では、Kanamycin、Neomycin および Colistin が概して赤痢菌に有効であつたが、惜しむらくは治療中またはその後の再排菌を抑えることができなかつた。またこれらの抗生物質は普遍的に使用するには余りに高価である。

Furazolidone は広域に抗菌力のある Nitrofuran 誘導体の一種で、Salmonella、Shigella およ

び病原大腸菌に著効があり、また Nitrofuran 剤に対する耐性菌の発生可能性も少ない他の抗生物質との交叉耐性もない¹⁰⁾。Furazolidone はまた養鶏、養鴨方面にも伝染病の予防に利用されており、副作用も少ないので赤痢治療上に新しい武器となりうる¹⁶⁾¹⁷⁾。

結 論

1) 著者らは1956, 1960および1961年に台北で赤痢菌 112株を分離したが、それらは TC, SM および CP に対して70~80%の耐性菌を含んでいた。また菌型別には *Shigella flexneri* (B group) が 109株で、*Shigella sonnei* (D group) は12株あつた。2) Furazolidone に対し agar plate dilution method でこれら 112株の赤痢菌の感受性を試験したところ、M.I.C. (最小阻止濃度) が

- 0.75 γ /ml 以下 19株 (15.7%),
- 1.5 γ /ml 以下 64株 (52.89 %),
- 3 γ /ml 以下 26株 (21.49%),
- 6 γ /ml 以下 7株 (5.78%),
- 6 γ /ml 以上 5株 (4.13%),

であつた。

そのうち、比較的抵抗性のあつた菌株を Paper disc method で調べたところ、悉く Furazolidone に対して感性であつた。

3) Furazolidone に対しては、赤痢菌は他の抗生物質耐性に關係なく一律に感性であり、抗生物質との交叉耐性が見られなかつた。

文 献

- 1) Report of the Enterobacteriaceae Subcommittee to the Nomenclature Committee: Proceeding of the 5th International Congress of Microbiologists Rio de Janeiro (1950)
- 2) 中村敬三・秋葉朝一郎編: 細菌学 初版 南山堂 東京 (1955) 221頁
- 3) HSU, Shu-Tao: J Formosa Med Ass 61 149 (1962)
- 4) 落合国太郎: 日本臨床 18 101 (1960)
- 5) 許 喬木: 台湾薬会誌 12 77 (1960)
- 6) 落合国太郎: モダンメディア 7 317 (1961)
- 7) 許 瑞雲ら: J Formosa Med Ass 56 25 (1957)
- 8) 許 沢清ら: J Formosa Med Ass 59 1354 (1960)
- 9) 黄金江・許 書刀ら: Acta Paediatr Sinica 12 24 (1961)
- 10) 北本 治・滝上 正: 新薬と治療 51 1 (1960)
- 11-12) Massa, A.: Medaron 錠文献集 (山之内製薬) 1960年7月
- 13) 林 華興: J Formosa Med Ass 56 26 (1957)
- 14) 長岐左武郎: 日本の医学 5 327 (1957)
- 15) Joaquin, A. et al.: Pediatrics 23 1136 (1959)
- 16) Belloff, G.B. et al.: Poultry Science 37 224 (1958)
- 17) Lucas, F.R.: J Amer Vet Med Ass 129 529 (1956)