

I 細菌学的研究

A スモンと腸内細菌叢

Vioform経口投与によるマウス腸管内細菌叢の変動と宿主の反応

小沢 敦，後藤甚作

(国立東京第二病院 細菌科)

坂口 弘

(慶応義塾大学医学部 病理学教室)

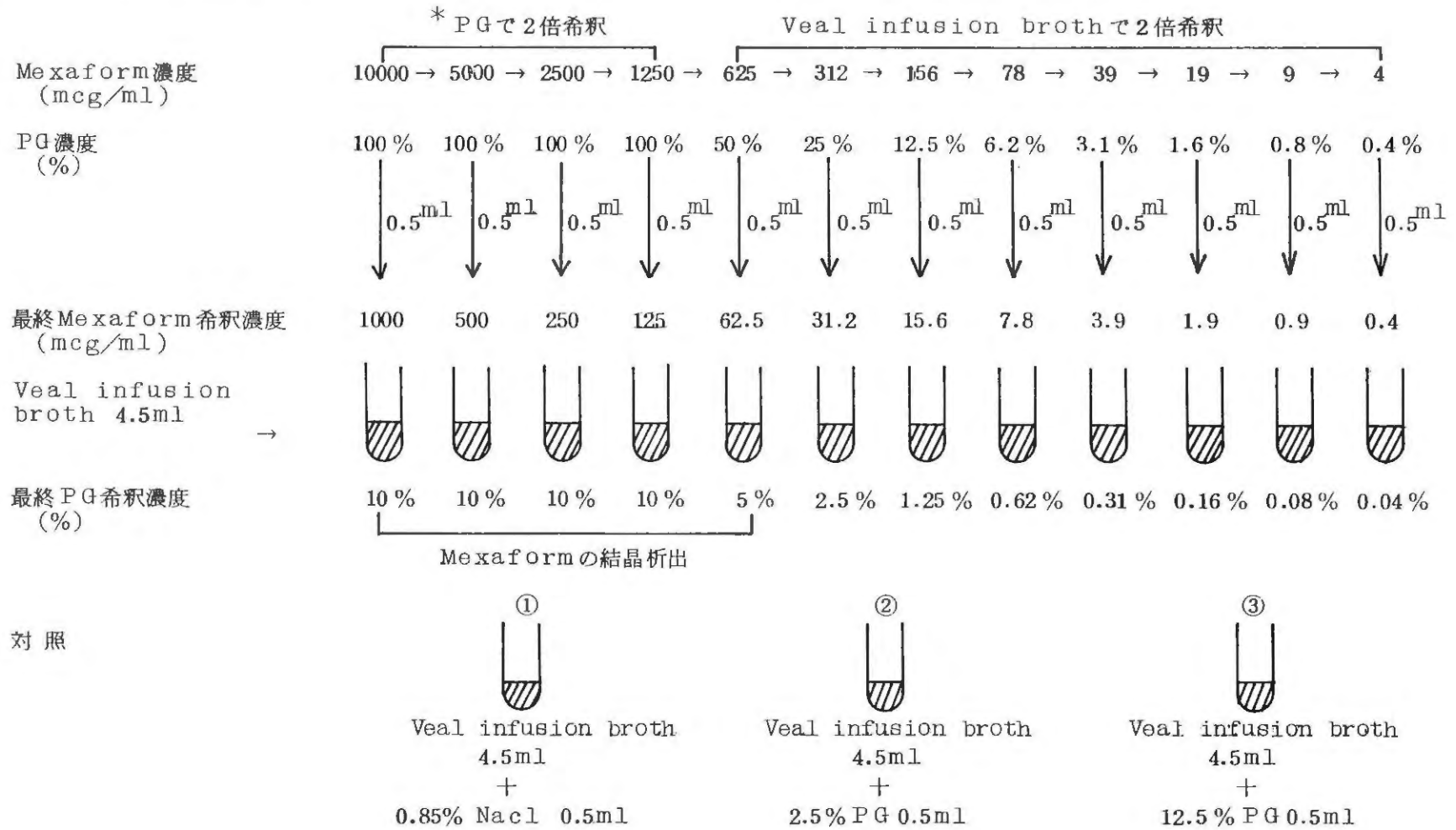
我々は、Mexaform およびVioform(5-chloro-7-iodo-8-hydroxyquinoline)の各種細菌にたいする抗菌作用とVioform経口投与によるマウス腸管内細菌叢の変動 および 宿主の反応について検討を加えたのでそれらの結果について報告したい。

実験方法

1) MexaformおよびViformの抗菌試験; MexaformはViform;Entobex=10;1の割合に混合して1-2propylene glycol(PG)に加温溶解して使用した。また使用した培地はveal infusion broth(Difco)である。Mexaformの抗菌試験の方法は図1に示すごとくであり mexaformの溶解度はPGの濃度とmexaformの濃度とに相関し、Mexaform 62.5mcg/ml 以上の濃度においてはMexaformの結晶が析出し、抗菌試験を実施することは不可能であったので、実験は 31.2mcg/ml 以下の濃度について実施された。なお対照として3本の試験管を用意し、PGそのものによる菌の増殖抑制効果を検討するため、2.5%PG含有veal infusion broth1.25%PGveal infusion brothと食塩液対照とを設けた。使用菌株は、スモン患者糞便由来、胆汁由来の各種菌株および非スモン患者由来の大腸菌(*E. coli*)を使用した。接種菌液は寒天平板培地24時間培養菌より菌液を作製し、光電比色計540 m μ のfilterを用い、透過率を61%に合わせたものを使用し、その0.1mlを接種して24~48時間後に増殖阻止効果を判定した。3本の対照群については、それぞれ菌の定量的評価を行なった。

2) マウス経口投与実験; 供試マウスは市販雑系(dd系)マウスおよび、*Salmonella enteritidis*に対して均一の感受性を示す近交系のDKIマウス(慶大医学部 微生物学教室より分与)の15~17gの体重のものを雌雄の別なく使用した。Vioformは0.85%NaCl液を用いて、0.24 mg per ml, 2 mg per ml, 10 mg per mlの3段階の濃度の懸濁液を作成し、上記のマウスに1mlづつ経口投与して、投与後経日的に糞便を採取し、糞便1コあたりの各種細菌叢(non-sporingのobligate anaerobesであるCatenabacteria, Veillonella Peptostreptococcusについての積極的な検討はしなかった。)の定量的評価をして、Vioform投与前のそれと比較検討した。また上記のように、Viformの各種濃

図1. Mexaformの抗菌試験方法



* : PG = 1,2-Propylene Glycolの略

度の懸濁液を経口投与されたマウス群の他に、つねに0.85% NaCl液のみの経口投与群設けて、対照群として経日的に糞便中の各種細菌叢の動態的観察をおこなった。死亡したマウスおよび適当な時期に屠殺したマウスの各臓器は10%ホルマリン液に固定し、病理組織学的検索用に供した。

成 績

1) MexaformおよびVioformの抗菌作用

mexaform のスモン患者および非スモン患者糞便由来の各種菌株に対する抗菌効果は、菌種の差により著名な差異は認められないようであり、その最小発育阻止濃度(MIC)は15.6~31.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間に認められた。また菌種によって2.5% PGそのものによっても部分的な増殖抑制効果が認められたが、この傾向はとくにCitrobacter, Klebsiella等の菌株において出現するように思われた。一方Vioformのみによる臨床材料(尿および胆汁)から分離されたE. coli, Pseudomonas, Klebsiella, Citrobacter, Proteus, mirabilis, Retlgerella等に対する抗菌作用はMexaform(Vioform:Entobex=10:1に含まれている)のそれと比較して差は認められず、その最小発育濃度は15.6~31.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間にあった。

2) マウス経口投与実験

雑系dd系マウスにVioform 0.24 mgが連日投与された場合の糞便内細菌叢の動態を経日的に追跡すると、投与前と比較して著明な細菌叢の攪乱は認められず、また対照群(NaCl液のみ連日投与された群)と比較しても菌叢の動きに差異は認められないようである。すなわち、Lactobacillus, Enterococcusは安定した変動を示し、 $10^7 \sim 10^8$ の菌数の幅で動揺していた。またCandidaも $10^5 \sim 10^6$ のレベルで動揺は少いが、E. coliは投与群で $10^4 \sim 10^8$ の幅で動揺を示し、対照群でも大体投与群と同様 $10^4 \sim 10^8$ の幅で、比較的変動が激しかった。E. coliの変動のパターンと類似した様相がStaphylococcus epidermidisにおいても観察され、その他Klebsiella, Citrobacter, Proteus vulgaris, Pseudomonasが出没し、Clostridiumは検出されなかった。また投与群6匹中2匹が投与後18日目、20日目に死亡したが、その中の1匹においてある種の神経症状の発現が認められたが、そのマウスの各臓器の病理組織学的所見では、著明な変化はみられなかった。

つぎにDKIマウス(純系マウス)にVioformを連日2 mg投与した場合の糞便中の各種細菌叢の定量的追跡を、かなり長期(約2カ月間)にわたって経日的に実施した。その結果、Vioform投与群と非投与群の対照マウスとの間の各種菌叢の、質的量的な変動のPatternに著明な差異は認められないが、投与群において投与開始後2週間目頃よりCandidaが出没している傾向が認められた。投与群、対照群において、Enterococcus, Lactobacillusの量的な動揺の幅は少く、 $10^7 \sim 10^8$ の間で比較的安定しており、E. coliおよびStaphylococcus epidermidisは投与群、対照群ともに量的変動の幅が大きく、 $10^1 \sim 10^7$ の幅で大きく動揺している。その中でPseudomonasが $10^2 \sim 10^5$ の幅で動揺しているのがみられた。Vioform投与マ

ウス8匹中1匹が、投与開始後41日目で死亡した。そして生残マウスは投与開始後60日目で屠殺、10%ホルマリン中に全臓器が固定され、病理組織学的所見の検策がなされた。

Vioform 2mg 連日投与期間中、5日目、13日目、19日目、26日目、34日目、53日目にマウス糞便から分離された E. coli の Vioform に対する感受性を Vioform 投与前にマウス糞便から分離された E. coli のそれと比較すると、それらの抗菌効果の上に著明な差はみとめられないようであるが、投与開始後19日目以降に分離された E. coli に対する Vioform の抗菌作用は、やや減弱されているように思われた。

さらにまた、DKIマウスに Vioform を連日 10mg 経口投与して動態的に糞便中の各種細菌叢を定量的に追跡した。Vioform 10mg 投与マウスは、全例(6匹)投与開始後12日目から51日目の間に死亡し、Vioform のDKIマウスに対する毒性が高く評価されたようである。死亡したマウスは、肉眼的に共通して腎の腫大が認められたのが注目された。

Vioform 10mg 投与群マウスおよび非投与対照群マウスの糞便中各種細菌叢の動態的追跡の結果、10mg 投与群マウスにおいては対照群マウスと比較して、E. coli の菌数(per, fecal, pellet) の著明な増加のパターンが観察され、このような E. coli の動きのパターンに相呼応して、Staphylococcus epidermidis の菌数の動きが認められ、E. coli の動きのパターンと、Staphylococcus epidermidis の動きのそれとは類似していた。投与群マウス糞便中の E. coli の菌数の増加は、投与前の $10^3 \sim 10^4$ のレベルから $10^7 \sim 10^8$ のレベルにまで増加していたが、対照群では $10^3 \sim 10^5$ のレベルで動揺していた。Enterococcus, Lactobacillus Bacteroides の糞便中の菌数は、投与群、対照群ともに著明な差異は認められず、Enterococcus, Lactobacillus は $10^8 \sim 10^9$ のレベルでの動揺で安定していた。

投与群の1例のマウスにおいては、糞便中の E. coli の菌数の増加が著明でなく、他のマウスと比較して死後の延長(51日目に死亡)が認められたのが注目されよう。

一方において、2mg 投与群、10mg 投与群、および対照群のマウスの各臓器の病理組織学的検策の結果、つぎのような所見が観察された。腎は対照群、2mg 投与群ではほとんど変化が認められない。間質の小円形細胞浸潤が見られたものもあるが、対照群にもみられるので、これは non-specific な変化と思われる。1例に水腎症がみられたが、これは薬剤の影響によるものでなく、実験以前からあった変化と思われる。他の1例は皮髄境界部(近位尿細管直部およびヘンレ係蹄大脚)に空泡変性がみられた。この部は最も薬剤の影響を受けやすい部分なので、キノホルムによる変化を否定できない。

10mg 投与群では、いずれも近位遠位尿細管、それ以下乳頭管に至るまで内腔の拡大が著しく、上皮は扁平、淡明となっており、腔内には近位では顆粒粉、遠位では硝子様円柱を入れている。ことに乳頭管では、やや黄色調の強い物質が腔内にみられる。(鉄染色陽性ならば、キノホルムの可能性があろうか)。いずれにしても全体の像は、ネフロン上部の細胞の変性崩壊物が腎内下部尿路、すなわ

ら乳頭管を機械的に閉塞し、尿細管内に尿の停滞したいわゆるnephrohydroseの像を示している。肝は10 mg 投与群では所々肝細胞原形質が濃縮、一部では細胞質の濃縮、核崩壊など軽い単細胞壊死(single cell necrosis)の所見を示している。また4例中3例はKupfferの星細胞に、ヘモジデリンと思われる褐色色素の沈着がみられる。その他10 mg 投与群では、肺にうっ血を増すものがやや多く認められたが、その他の臓器ではVioform 投与群と対照群との間に差はみとめられなかった。腎、肝における組織学的所見は表 1 に一括して示してある。なお脊髄などの病理組織学的所見の追跡はなされていない。

表 1 Vioform 2mg, 10mg 投与マウスの腎、肝における病理組織学的変化

Vioform 投与量	腎				備 考	肝				
	糸球体 ポーマン腔 拡大	近位尿細管 変 拡 円 性 大 柱	遠位尿細管 変 拡 円 性 大 柱	集合管・乳頭管 変 拡 円 性 大 柱		細胞濃縮 質 縮	脂肪変性	小円形細胞	出 血	星細胞 ヘモジデリン
2 mg	—	— — —	— — —	— + —	水腎症	—	—	—	—	—
2	—	— — —	— — —	— — —		—	—	—	—	—
2	—	+ — —	+ — —	— — —	皮髄界 空泡変性	—	—	—	—	—
2	—	— — —	— — —	— — —		—	—	—	—	—
10	—	+ 卍 +	+ 卍 +	+ 卍 +		+	—	+	—	+
10	+	+ 卍 +	+ 卍 +	+ 卍 +		+	—	—	—	+
10	—	+ 卍 +	+ 卍 +	+ 卍 +		+	—	—	—	+
10	—	+ + +	+ + +	+ + +	水腎症	卍	+	—	—	—
対 照	—	— — —	— — —	— — —		—	—	—	—	—
対 照	—	— — —	— — —	— — —		—	—	+	—	—

考 察

Sackmannら¹⁾がMexaformおよびVioformの各種菌株にたいする抗菌作用を検討し、MexaformおよびVioformのbacteriostatic activityは2~32 mcg/mlの間の幅で存在し、両薬剤の静菌作用は同程度に評価されたと報じている。さらに mexaform は Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, Salmonella typhi, Shigella sonnei, Candida albicansに対してVioformに比較して、相加的、あるいは相乗的のbactericidal activityを発揮したが、Pseudomonas aeruginosa, E. coli, Streptococcus faecalisに対してはbacteriostatic

activityは4~32^{mcg}/_{ml}の間で評価されたが、bactericidal activityは著明に低下しており、1000^{mcg}/_{ml}以上でも認められなかったとしている。私の実験においては、以上のようなMexaformの菌株の差によるselectiveなbactericidal activity に対する検討を行っていないが、Mexaformの溶媒であるPG(1,2-propylene glycol)の濃度が高くなれば、PGそのものによってもbactericidalな効果が出てくることを考慮に入れてbactericidal activityを評価すべきであり、Sackmanらの実験においてこれらのことが如何に反映されているかがひとつの疑問点として残されている。Vioformを漸次増量投与して、マウス腸管内細菌叢の反応を観察すると、小量(0.24 mg, 2 mg)連日投与した場合においては、総体的に対照群と比較して糞便中細菌叢の量的、質的な変化は認められず、また宿主にたいする障害作用も著明ではないが、大量(10 mg)投与の場合においては共通して、E. coliの著明な増加(E. coliの増加のパターンはStaphylococcus epidermidisの菌数の動きに類似していた)が認められ、宿主にたいする障害作用もかなり強く発現され、腎においては近位尿細管、遠位尿細管、集合管において変性と拡大を主徴とした変化がみとめられ、肝においては細胞にヘモジデリン色素の沈着が認められる結果が得られた。E. coliの菌数の著明な増加がVioformによる他の菌叢(Bacteroides, Enterococcus, Lactobacillus)の攪乱によってひきおこされたものであるのか、またVioformによる宿主側の要因が修飾された結果として発現したのかは、今後の解析に待たねばならないが、少なくとも提示された実験成績は、E. coli以外の菌叢の量的平衡状態が破れてその結果として、E. coliの菌数の増加がひき起こされたものであろうという考え方を積極的に支持するものではない。Eismanら²⁾は、ラットにたいするMexform投与実験において、Mexaformが糞便中のE. coliの菌数の増加とCandidaの増殖抑制効果を指摘し、これらの効果はnormal enteric floraが外来菌の感染に抵抗し、ecological barrierとしての役割に関連して重要であるとのべている。一方SackmannらはMexaformをラットに投与し、糞便中の細菌数が増加することを報じ、これはMexaformの各種菌株にたいするSelectiveなbactericidal activityによるものであろうとし、このようなMexaformのもつ選択的な抗菌スペクトラムが、腸管感染を支配する重要なFunctionであろうとしている。腸管内におけるnormal enteric inhabitantsが外来菌の感染に抵抗し、そのecological barrierとしての役割が高く評価されてきた一連の研究の流れの中で、Vioformの小量連続投与のenteric floraにたいするaction pattern, すなわちそのecologicalなbalanceを攪乱しないという一面をとりあげて考察するとき、Vioformのもつantibacterialなfunctionとenteric floraのもつ生態学的排除機構の和としてVioformの作用を評価していいではなからうか。一方においてVioformの大量連続投与がマウス腸管内細菌叢の攪乱とくにE. coli菌数の増加をもたらすと同時に宿主にたいして障害的に作用するという事実は、薬剤とnormal enteric floraお

よび宿主という3つの因子の相関の上について考察評価すべきであろうと思われる。E. coliの増加とVioformによる宿主障害作用とが如何に連関するかは、さらに解析的研究が推進されなければならないが生体に経口投与されたVioformの代謝に腸管内細菌叢の質的、量的な構成が関与しているであろうことを認識する必要性が提起されているように思われる。

文 献

- 1) Sackmann, W and Kraddfer, F: Antibakterielles Spektrum and Beeinflussung der Darmflora von Rattern durch Jodchloroxy-chinolin, Phenanthrolinchinon and deren Kombination. (Mexaform). Zbl. Bakt., 181, 539-550, 1961.
- 2) Eisman, P. C, Weerts, J, Jaconia, D. and Barkulis, S. S: The effect of Mexaform on the intestinal flora of rats. Antimicrob. Agents Ann., 224-230, 1960.

キノホルム投与によるSMON様症状発現に 対する腸管感染の意義

三輪谷 俊夫

大阪大学微生物病研究所

キノホルム投与によるSMON様症状発現に対する腸管感染の意義を検討するため、まず、ニワトリを用いてコントロール実験を行なった。

1. 孵化鶏卵に対するキノホルム毒性

オートグレーブにて120°C、10分間滅菌したキノホルム懸濁液10mg、1mg、および0.1mg/0.4mlを1群6コ、孵化6日卵の卵黄嚢内に0.4mlずつ1回注射した。10mg投与群では24時間ですでに血管は退化し、3日目には発育を中止した。キノホルム投与群のうち0.1mg投与群の1コのみ例外を除き、3～7日目に発育は中止し、孵化鶏卵に対してキノホルムは強い毒性を示した。

2. ニワトリの幼若ピナ（孵化3～7日目）に対するキノホルム投与実験

雑系ニワトリの予備実験後、孵化7日目のプロイラ用（ハバード種）の幼若ピナ（60～65g）、♂、♀、について1群10羽とし、キノホルム単独、CMCまたはポリエチレングリコールで乳剤にしたものの経口投与実験を行なった。

第1回目の実験（観察期間：2カ月）では最初の1カ月間は200mg/kg 1日1回投与、第2カ月目は400mg/kgを経口投与したが、特記すべき病変は認められなかった。

第2回目の実験では4カ月間キノホルムを次のように投与した。

第1カ月目	500mg/kg	（CMC、またはポリエチレングリコー
第2カ月目	1,000mg/kg	ルにより乳剤として経口投与した）。
第3カ月目～第4カ月目	2,000mg/kg	

の投与により3カ月目の終り頃からキノホルム投与群すべてに軽重の差こそあれ、歩行の異常をみとめた。歩行異常は漸次増悪し、4カ月の終りには視力障害をみとめるものもあった。投薬開始後4カ月半目に視力障害を認めたものを屠殺し、病理学的検索を行なった。

病理学的処見

1. 後根神経節の核濃縮、核消失、ノイロファギアが随所にみられた。
2. 坐骨神経：軸索線維の不規則化および髄鞘の不揃いがみられた。
3. 脊髄神経：対照に比し髄鞘の不揃いがみられた。ただし、対照にあっても哺乳動物に比べ末梢神経の髄鞘は粗であるため、投与群の髄鞘変化は哺乳動物の場合ほど顕著ではない。
4. 脊髄の病変：腰髄の灰白質部に限局性のstatus spongiosis（海綿様状態）を認めた。これは哺乳動物（イヌ、サル、ヒト）のキノホルム症には認められない変化である。

後索、側索には顕著な変化は認められない。これはミエリンが対照でも少ないことによるのかも知

れない。(以上の病理学的検索は共同研究者、谷口の協力によるものである。)

以上の結果から、キノホルム投与によるスモン様症状発現の機作を解明する動物実験系としてはニワトリは不適であると結論せざるをえない。(共同研究者：谷口春生 大阪府立成人病センター)

サル・ニワトリの腸内菌叢におよぼすキノホルムの影響

光岡 知足

(理化学研究所)

要 旨

サルおよびニワトリにキノホルムを経口投与し(サルでは, 300~400 mg/day, ニワトリでは, 1 g/kg/day), その腸内菌叢におよぼす影響を検討したところ, 対照群と比較し, キノホルム投与群において, 総菌数・Bacteroidaceae, Catenabacterium, Lactobacillus, Bifidobacteriumの減少とEnterobacteriaceaeの増加することが認められた。これは, SMON患者の腸内菌叢の変動においてみられた所見とよく一致した。

はじめに

さきにわれわれは,¹⁾ SMON患者の腸内菌叢が健康人のそれと比較し, 異常率が高いことを報告し, さらにその傾向は, キノホルム服用群において著しいことを認めた。今回は, ヒトに最も近似した腸内菌叢をもつサルとニワトリ(盲腸)にキノホルムを投与した場合, 腸内菌叢にいかなる影響をおよぼすかを検討し, これをスモン患者にみられた腸内菌叢の変動と比較した。

材料および方法

ニワトリは, ふ化後10日令のヒナを対照群(9羽), キノホルム投与群(9羽)の2群に分け, キノホルム投与群は, キノホルム1000 mg/kg/dayを抗生物質を含まない飼料に混じて連続投与し, 投与後2週目において, 対照群, 投与群各5羽, 5週目において各4羽をと殺し, その盲腸内容について菌叢の検索を行なった。

サルは, 予研江頭らがキノホルム300~400 mg/dayを連日投与した10匹で, そのキノホルム投与後22日目の大便を用いた。対照としては, キノホルム投与群とほぼ同一日令の10匹のサルの大便を用いた。

菌叢検索の方法はMITSUOKA et al.(1965), MITSUOKA(1969)に準拠した。

成 績

サルにおいては, キノホルム投与群と対照群の間に著しい差異が認められた(表)。すなわち, キノホルム投与群においては, 対照群に比して総菌数・Bacteroidaceae・Catenabacterium, Spirillaceae・Spirochaetaceaeの著しい減少~消失($P < 0.01$), Lactobacillusおよびyeastsの中等度の減少($P < 0.005$), Enterobacteriaceaeの著しい増加($P < 0.01$)が認められた。

一方, ニワトリにおいては, キノホルム投与群のうち2例は, キノホルム投与2~3日目に片脚の運動障害を起し, うち1例は, 14日目に食欲減退, 翼をたれ, 視覚障害を起した。他の1例では

SMON患者またはキノホルム経口投与動物における腸内菌叢の変動

菌種	Man(中谷ら) ¹⁾		Monkey		Chicken	
	Normal (35例)	SMON (51例)	Control (10例)	Chinoform (10例) 300-400mg/day	Control (9例)	Chinoform (9例) 1g/kg/dag
Total counts	10.7±0.4 ^a	10.1±0.7 **	10.9±0.4	10.2±0.5 **	10.4±0.4	10.0±0.4 *
Bacteroidaceae	10.2±0.6 (97) ^b	9.2±1.2 ** (96)	10.3±0.4 (100)	7.4±1.6 ** (80)	10.2±0.2 (100)	4.1±0.3 ** (22) **
Catenabacteria	9.7±0.7 (91)	8.7±1.4 ** (75) *	10.1±0.5 (100)	8.8±0.7 ** (60)	9.5±0.4 (100)	0 (0) **
Bifidobacteria	9.9±0.6 (94)	8.8±1.1 ** (82)	10.1±0.5 (100)	9.8±0.6 (100)	9.5±0.7 (100)	9.1±0.6 (78)
Peptostreptococci	8.6±2.0 (34)	8.3±1.0 (33)	9.8±0.5 (100)	9.2±1.0 (80)	9.0±0.5 (100)	0 (0) **
Lactobacilli	7.4±1.8 (100)	6.5±1.7 * (79)	9.5±0.4 (100)	8.8±1.0 * (100)	9.2±0.5 (100)	8.6±0.8 (100)
Streptococci	8.2±1.5 (100)	8.7±1.4 (100)	9.7±0.8 (100)	9.2±0.8 (100)	6.0±0.4 (100)	9.7±0.5 ** (100)
Enterobacteriaceae	8.2±1.3 (100)	8.4±1.3 (100)	8.1±0.7 (100)	9.1±0.7 ** (100)	7.4±0.4 (100)	9.2±0.5 ** (100)
Clostridia	6.1±1.5 (69)	5.9±2.2 (49)	10.4±0 (10)	0 (0)	3.2±0 (11)	5.5±0 (11)
Spirillaceae	n.t.	n.t.	9.6±0.3 (70)	0 (0) **	n.t.	n.t.
Spirochaetaceae	n.t.	n.t.	10.1±0 (20)	0 (0)	n.t.	n.t.
Weillonellae	4.5±1.7 (69)	6.9±2.0 ** (63)	6.8±0.4 (30)	5.6±1.0 (60)	0 (0)	0 (0)
Staphylococci	3.9±1.2 (94)	5.2±2.1 ** (61) *	4.3±1.0 (100)	4.3±1.7 (90)	2.7±0.7 (100)	2.7±0.8 (33) *
Yeasts	3.7±1.3 (74)	4.2±1.5 (69)	5.3±1.2 (100)	4.0±0.8 * (80)	1.7±0.8 (22)	2.0±1.0 (11)

*, **: SMON患者またはキノホルム投与群と対照群とを比較し、推計学的にそれぞれ5%および1%以下の危険率で有意差あり。 n.t. 検査せず
a: 全く検出されない場合を除き、検出された菌数の平均値のlog±標準偏差
b: 検出率 (%)

右脚の運動障害を起こしたが、その他の例では、とくに異常は認められず、体重増加も正常であった。キノホルム投与群の腸内菌叢は対照群と比較し明らかな変動が認められた(表)。すなわち、キノホルム投与群においては、総菌数の減少(P<0.05)、Bacteroidaceae、Catenacterium、Peptostreptococcusの著しい減少または消失(P<0.01)、StreptococcusおよびEnterobacteriaceaeの著しい増加(P<0.01)が認められた。なお推計学上有意差はなかったが、BifidobacteriumおよびLactobacillusにおいてもやや減少の傾向が認められた。

考 察

以上の成績を、SMON患者にみられた腸内菌叢の変動と比較すると、総菌数Bacteroidaceae、Catenacterium、Peptostreptococcus、Bifidobacterium、Lactobacillitsの減少、Enterobacteriaceaeの増加などほとんど両者の変動に一致が認められる。このことは、SMON患者にみられた腸内菌叢の変動が、キノホルム服用と関連をもつ可能性を示唆している。

文 献

1. 中谷林太郎, 中野英一, 山崎恵子, 犬上洋子, 吉田洋子, 後藤延一, 光岡知足, 小沢敦, 後藤

甚作, 井形昭弘, 大村一郎, (1971) SMON患者の腸内菌叢の変化とキノホルム, 医学のあゆみ 78 : 472 ~ 473.

2.. MITSUOKA, T, SAGA T, und YAMAMOTO S (1965) Eine verbesserte Methodik der qualitativen und quantitativen Analyse der Darmflora von Menschen und Tieren. zbl. f. Bakt. I. Orig. 195 : 445 ~ 469.

3. MITSUOKA T, (1969) An improved method for comprehensive investigation of intestinal flora. Proc. VIII International congress on Nutrition. Prague, Aug, 28 - Sept 5. 422 ~ 424.

キノホルムの健康人腸内細菌叢に及ぼす影響

中谷林太郎，山崎恵子，犬上洋子，吉田洋子

(国立公衆衛生院衛生微生物学部)

S MON患者の大便内細菌叢を調べた結果，異常を呈する例が多いことを見出し，すでに報告した(中谷ほか，1971)，(表1参照)。このような細菌叢の異常は，細菌叢構成細菌に対するキノホルムの直接的な発育抑制作用によることも強く考えられたので，健康人大便の細菌を分離同定する際，培地にキノホルムを加えると，各菌群の菌数ならびに検出率がどのように変化するかを調べ，キノホルムの各種菌群に対する発育抑制作用を検討した。

方 法

健康人大便7検体を使用した。腸内細菌叢の定量培養検査には従来どおり光岡らの方法を用いた。同時にキノホルムを5 μ g/ml および50 μ g/ml に加えた培地を使用し，キノホルムを含まない培地で測定された菌数や検出率と比較した。

結 果

表1に示すとおりである。

1. キノホルム含有培地で測定した菌数の変化

Catenabacteria, Peptostreptococci, Streptococci, Veillonellae 等ではかなり著明に菌数が減少し，また総菌数および他の菌群の多くも菌数減少傾向を示した。しかし Enterobacteriaceae ではほとんど影響がみられなかった。

2. 検出率の変化

キノホルム50 μ g/ml 含有培地では，一部の菌群が検出されない例が増加した。

3. S MON例との比較

キノホルム含有培地での総菌数，Catenabacteria 菌数の減少などはS MON患者の場合とよく似ている。また各種菌群の検出率の減少もS MON患者の場合と同様な傾向がみられた。

考 察

以上の結果は，S MON患者で観察された腸内細菌叢の異常状態の一部はキノホルムの直接効果と考えても矛盾しないことを示している。しかしキノホルムの抗菌力は弱いためS MON患者におけるほどの著明な変化はみられなかった。しかし，S MON患者では長期間キノホルムの投与を受けていた例も多いので，感受性菌は減少をつづけ，一方非感受性菌は変化しないか，増加するような可能性も十分想像される。その結果，キノホルムの弱い抗菌作用が増巾されて，菌叢の異常状態をきたしたと考えられよう。

表1. キノホルム含有培地における健康人腸内細菌叢構成菌群の発育の変化

菌 群	健 康 人 (7例) ^a						健 康 人 ^b (35例)		S M O N 患者 ^b (51例)	
	培 地 中 キ ノ ホ ル ム 含 有 量 (μg/ml)									
	0		5		50		菌 数	検 出 率	菌 数	検 出 率
	菌 数 ^c	検 出 率 ^d	菌 数	検 出 率	菌 数	検 出 率				
Total	10.6		10.3		10.1		10.7		10.1 ^{**}	
<u>Bacteroidaceae</u>	10.3	100	10.0	100	9.9	100	10.2	97	9.2 ^{**}	96
<u>Catenabacterium</u>	10.4	71	8.3	57	8.3	57	9.7	91	8.7 ^{**}	75 [*]
<u>Bifidobacterium</u>	9.4	100	9.3	86	9.0	86	9.9	94	8.8 ^{**}	82
<u>Peptostreptococcus</u>	9.2	71	8.2	71	8.3	71	8.6	34	8.3	33
<u>Lactobacillus</u>	6.1	100	6.2	100	5.9	100	7.4	100	6.5 [*]	79
<u>Streptococcus</u>	7.1	100	6.2	100	5.4	71	8.2	100	8.7	100
<u>Enterobacteriaceae</u>	7.1	100	6.8	100	7.1	100	8.2	100	8.4	100
<u>Clostridium</u>	5.5	86	4.8	86	4.8	57	6.1	69	5.9	49
<u>Veillonella</u>	6.7	86	6.7	86	4.2	57	4.5	69	6.9 ^{**}	63
<u>Staphylococcus</u>	3.7	43	3.6	29	2.3	14	3.9	94	5.2 ^{**}	61 [*]
<u>Bacillus</u>	4.1	57	2.8	43	0	0	3.1	6	6.4	20
Mold	0	0	0	0	0	0	2.5	14	3.2	2 [*]
Yeast	4.1	71	3.4	71	0	0	3.7	74	4.2	59

a 男4例(32~46才), 女3例(26~49才)

b 中谷ほか: S M O N 患者の腸内細菌叢の変化とキノホルム. 医学のあゆみ, 78: 472-473, 1971

c 大便1gあたりの菌数の対数平均値

d パーセント

数種類の腸内細菌叢構内菌群のキノホルム感受性

中谷林太郎，山崎恵子，犬上洋子，吉田洋子

(国立公衆衛生院衛生微生物学部)

S MON患者における腸内細菌叢の異常の原因としてキノホルムの作用が考えられるが，その作用を実験的に調べるためのひとつの方法として，ヒトの腸内細菌叢を構成する主な菌群のうちの数種類の菌群について，キノホルム感受性値を調べた。

方 法

局方キノホルム末をpolyethyleneglycolに5mg/mlの濃度に溶解し，希釈液を作り，これらをEG agarおよびBL agarにそれぞれ5，12.5，25，50 µg/mlになるように加えて平板とした。対照としてキノホルムを含まない培地を使用した。菌株は21株の偏性嫌気性菌と5株の通性

表1. 数種類の腸内細菌叢構成菌群のキノホルム感受性値

Bacterial strain	EG agar		BL agar	
	MIC	ID ₅₀	MIC	ID ₅₀
<i>Bacteroides fragilis</i> 6869	50	25	≥ 50	~ 25
<i>B. thetaiotaomicron</i> AS-126	> 50	~ 25	> 50	> 50
<i>B. distasonis</i> E-32	50	12.5	> 50	50
<i>B. vulgatus</i> F-92	50	12.5	> 50	> 50
<i>Bacteroidaceae</i> EBD 1/4a	5	< 5	5	< 5
<i>B.</i> EEF 59/96p	5	< 5	12.5	< 5
<i>B.</i> EBF 61/42	> 50	12.5	> 50	> 50
<i>B.</i> A 402-44	50	12.5	> 50	> 50
<i>Zuberella girans</i>	50	12.5	> 50	50
<i>Sphaerophorus funduliformis</i> 2377	5	< 5	> 50	> 50
<i>S. pseudonecrophorus</i> 2392	5	< 5	> 50	25
<i>Catenabacterium</i> sp. 62	50	12.5	> 50	> 50
<i>C.</i> 77	50	5	> 50	> 50
<i>C.</i> 2	5	< 5	5	< 5
<i>Bifidobacterium adolescentis</i> E 194 a	> 50	50	> 50	> 50
<i>B. adolescentis</i> A 202-16	> 50	> 50	> 50	> 50
<i>B. longum</i> E 1946	> 50	25	> 50	> 50
<i>B. bifidum</i> E 319	> 50	> 50	> 50	> 50
<i>B. infantis</i> S 12	> 50	25	> 50	> 50
<i>B. parvulorum</i> S 50	50	25	> 50	> 50
<i>B. sp.</i> IV	> 50	~ 25	> 50	50
<i>Streptococcus faecalis</i> H62	> 50	> 50	> 50	> 50
<i>Escherichia coli</i> K12 csH-2	> 50	> 50	> 50	> 50
<i>E. coli</i> 0136 633	50	~ 25	> 50	> 50
<i>E. coli</i> 0146 905/65-3	> 50	> 50	> 50	> 50
<i>E. coli</i> 0146 905/65-26	> 50	50	> 50	> 50

MIC Minimal inhibitory concentration (µg/ml)

ID₅₀, 50 per cent inhibition dosis. ~, およその値

嫌気性菌を用いた。(偏性嫌気性菌の大部分は光岡博士から分与を受けた, 表1)。平板培養菌を約 10^8 /ml に緩衝食塩液に浮遊したものを0.05 ml ずつ各種平板に塗布し, 37°C で2日間, CO₂ 置換スチールウール法によって嫌氣的に培養したのち, 発育集落数を数え, MICとID₅₀ を求めた。

結 果

結果を表1に示す。

1. 培地によるキノホルム感受性値の差

BL agarに較べるとEG agarの方が感受性が低い値にでる傾向が認められた。キノホルムはこれらの培地において溶解が悪いため, 50 µg/ml の濃度以下でのみ実験が可能であった。したがってEG agarを使用することが菌株間の感受性値を比較するのに便利であると思われる。

2. 各種菌群のキノホルム感受性

主としてEG agarにおけるID₅₀ 値によって判定し, 他の値を参考にして判断すると次の結果となる。Bacteroides とその近縁菌11株中4株は高い感受性を示し, 他の5株は中等度の感受性を示した。Catenabacterium 3株中の2株は高い感受性を示し, 1株は中等度の感受性を示した。これに対しBifidobacteria 7株, Streptococcus 1株, E. coli 4株はキノホルムに対し非感受性であった。

考 察

SMON患者の腸内細菌叢のうちBacteroides やCatenabacteria は健康人のそれらに比べて明らかに減少している事実が認められている。今回の実験で得られた結果は, これらの菌の多くがキノホルムに比較的感受性であることを示している。したがって, SMON患者の腸内細菌叢の変化がキノホルムの長期服用の影響によると考えても矛盾しないように思われる。ただ今回検査したBifidobacteria 菌株はキノホルム非感受性であったことは, SMON患者におけるこの菌群の減少の事実と一致しない。しかしこれは一部のSMON患者の常在菌である Bifidobacteria にキノホルム感受性のものがあるということも考えられるし, また, SMON患者における腸管の病的変化や細菌叢の変化に起因する二次的現象として本来はキノホルムに非感受性なBifidobacteria の菌数も減少したものとも考えられる。

一方, SMON患者においてStreptococciやEnterobacteriaceae の菌群の菌数にはほとんど減少が見られず, かえってやや増加の傾向にある事実は, これらの菌がキノホルムに対し非感受性であることから説明できよう。

総 括

Bacteroides 3株, Bifidobacteria 7株, Streptococcus 1株, E. coli 4株のキノホルム感受性を調べた。

1) キノホルム感受性検査にはEG agarのほうがBL agarより感度がよい。

2) Bacteroides やCatenabacteria はキノホルムに比較的感受性が高いが,

Bifidobacteria や Streptococci, Enterobacteria 非感受性である。

以上のことはSMON患者における腸内細菌叢の異常は、キノホルムに対する各種菌群の感受性の差を示すものと考えられる。

SMON剖検例の細菌学的検査成績

中谷林太郎，中野英一，山崎恵子，犬上洋子

(国立公衆衛生院)

井形昭弘

(東大神経内科)

青山友三

(東大医科研)

光岡知足

(理科学研究所)

1. 4例のSMON患者剖検例

1) 症例 57才 1970年3月11日剖検

病院 キノホルム(1969年12月30日～70年3月11日, エマホルム毎日2g)

髄液: 増菌〔カルチャー・ボトルNo.2(臨床用チオグリコレート培地), 以下同様〕により,
Corynebacterium sp. を検出。

胆汁・小腸内容・大腸内容: Klebsiella pneumoniae を検出。胆汁, 小腸内容からはほとんど純培養。

2) 症例 40才 1970年6月10日剖検

病院 (井形ら: 肝および腎にキノホルム沈着をみた1症例。医学のあゆみ, 75: 491, 1970)

髄液: 増菌により, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus を検出。

血液: 増菌により, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus を検出。

大便: (表1) 菌叢異常。

3) 症例 49才 1970年8月20日剖検

病院 (井形ら: SMON患者の緑色色素-緑色尿を呈した二症例-。日本医事新報, No. 2421: 25, 1970. 症例2) キノホルム(4月末～5月9日, 2g/日. 5月10日～6月26日, 5g/日
大便(生前, 5月26日): (表1) 菌叢きわめて異常。

大便(剖検時, 8月20日): (表1) 菌叢きわめて異常。

髄液: 増菌により, Enterobacteriaceae, Streptococcus, Staphylococcus,
Bacteroidaceae を検出。

胆汁: 増菌により, Acidophilus N, Lactobacillus fermenti I を検出。

4) 症例 73才 1970年9月6日剖検

病院 (症例 同一論文中の症例1)

キノホルム(2月25日～8月7日, 2g/日)

大便（生前，5月26日）：（表1）菌叢異常。

大便（剖検時，9月6日）：（表1）菌叢異常。Klebsiella pneumoniae を検出。

髄液：増菌により，Bacteroidaceae，Enterobacteriaceae（Proteus），Pseudomonas aeruginosa，Streptococcus，Clostridium，Staphylococcus，Lactobacillus を検出。

血液：増菌により，Bacteroidaceae，Enterobacteriaceae，Streptococcus を検出。

2. SMON患者髄液からの細菌検出例

症例 35才 1970年8月4日検査

病院 キノホルム〔検査前1週前より以後は（-）〕

髄液：増菌により，Staphylococcus epidermidis を検出。

大便：（表1）菌叢異常。

表1. 腸内細菌叢（剖検3例，患者1例）

菌種	症例（検査月日）					
	(6.10)	(生前) (5.26)(8.20)		(生前) (5.26)(9.6)		(8.4)
1. <u>Bacteroidaceae</u>	9.6*	4.0		6.9	8.8	9.0
2. <u>Catenabacterium</u>						9.5
3. <u>Bifidobacterium</u>	9.5			6.3		9.1
4. <u>Peptostreptococcus</u>		8.2				
5. <u>Lactobacillus</u>		2.6	5.0	6.3	9.4	3.0
6. <u>Streptococcus</u>	8.5	10.2	6.8	10.3	8.9	8.7
7. <u>Enterobacteriaceae</u>	9.9	8.8	7.4	9.3	8.9	8.8
8. <u>Clostridium</u>		7.3			7.9	5.2
9. <u>Veillonella</u>					6.8	6.0
10. <u>Staphylococcus</u>	7.4			4.8	8.6	8.2
11. <u>Bacillus</u>						
12. Mold						
13. yeast	4.3	3.3				3.7
Total	10.2	10.2	7.7	10.3	9.7	9.8
判定	異常	異常	異常	異常	異常	異常

*大便中1g当りの菌数のlog

3. 考 察

1) 髄液，血液，胆汁中から種々の菌が検出された。これらの菌が一次的病因であるとは考えられないが，i) 死後の侵入，ii) 材料採取時の汚染，iii) 増菌による正常にも存在しうる少数菌の検出等

も否定できないとはいえ、各種細菌の体内侵入に対する抵抗力の減少が一つの可能性として示唆される。

2) 剖検 3 例の腸内細菌叢は生前、死後を通じて異常であった。

3) 剖検 4 例中 3 例から Klebsiella pneumoniae が検出された。重症度と本菌の関連性が示唆される。

SMON患者の腸内細菌叢

—連続検査成績とキノホルム服用—

中谷林太郎，中野英一，山崎恵子，犬上洋子

(国立公衆衛生院)

光岡知足

(理科学研究所)

井形昭弘

(東大神経内科)

腸内細菌叢を2～3回にわたって調べることできたSMON患者6例と剖検例2例(中谷ら，前報)について，検査時におけるキノホルム服用と菌叢の異常との関係を検討した。

菌叢の検査成績を表1に示す。なお剖検例の成績は前報の表1に示した。

菌叢の正常・異常とキノホルム服用の関係をまとめて表2に示す。(1)検査当時にキノホルムを全く服用していなかった群2例，(2)検査期間中ひきつづき服用中の群2例，(3)最初の検査時には服用，のちには非服用の群4例にわけて示してある。

なお症例 3は人工肛門からの小腸内容と旧肛門内容を示べた特殊例である。その成績も同じ表に示してはあがるが，これは他の症例とは別に考える必要があると思われる。

キノホルム服用中の菌叢は5/7の割合で異常であり，非服用中のそれは3/8の割合で異常であった。

またキノホルム服用中で異常な細菌叢を示した例では，異常の度合がはなはだしい場合が多かった。

以上の所見はSMON患者でみられた腸内細菌叢の異常(中谷ら)はキノホルム服用と密接な関連を有することを強く推定させる。

表2. 腸内細菌叢連続検査例におけるキノホルム服用と菌叢の関係

キノホルム服用	症例	菌叢	備考
1. ⊖ → ⊖		⊖異 → ⊖正	
		⊖正 → ⊖正	
2. ⊕ → ⊕		⊕正 → ⊕正	
		⊕異 → ⊕異	
3. ⊕ → ⊖		⊕異 → ⊖正 → ⊖やゝ異	
		⊕異 → ⊖異	死亡(前述)
		⊕異 → ⊖異	死亡(前述)
		⊕? → ⊖?	人工肛門内容
		⊕異 → ⊖異	旧肛門内容

表1. 連続検査例の腸内細菌叢 (7例15検体)

菌種	症 例 (検査月日, キノホルム服用⊕, ⊖)														
	⊖ 5.26	⊖ 8.4	⊖ 7.7	⊖ 9.7	⊕ 7.19	⊕ 2.28	⊕ 7.20	⊕ 7.28	⊕ 7.14	⊖ 8.5	⊖ 8.20	人工肛門 ⊕6.16 ⊖7.6		旧肛門 ⊕6.16 ⊖7.6	
1. <u>Bacteroidaceae</u>	7.4	9.5	10.2	9.0	9.8	9.0		6.9	9.2	9.3	10.5	3.5		9.7	4.0
2. <u>Catenabacterium</u>		8.1	9.1	7.3	10.3	7.3			8.3	8.4	9.6			8.8	8.3
3. <u>Bifidobacterium</u>	9.2	8.5	9.7	8.4	9.8	8.3				8.6	9.9				
4. <u>Peptostreptococcus</u>					9.0										
5. <u>Lactobacillus</u>	5.2	4.3	4.0	4.7	8.6	7.0				6.1	8.5				7.8
6. <u>Streptococcus</u>	10.5	7.5	8.8	6.9	9.9	8.7	6.9	8.1	6.7	8.9	10.3	5.0	6.0	8.3	7.1
7. <u>Enterobacteriaceae</u>	9.7	8.6	7.3	8.0	8.6	6.8	4.7	7.4	7.9	7.2	10.0	4.9	5.0	9.0	8.9
8. <u>Clostridium</u>		6.0	4.3	8.6		4.6			7.8					4.6	10.1
9. <u>Veillonella</u>	4.6	9.2	2.3		8.6	7.4				8.0	10.1				5.4
10. <u>Staphylococcus</u>	3.6	6.5	2.5	4.6	4.0							5.3	4.1		2.6
11. <u>Bacillus</u>									3.2		8.8			8.4	
12. Mold															5.4
13. Yeast	3.7	4.8	2.8	4.6	2.3		4.0		2.7					3.6	9.8
Total	10.6	9.8	10.4	9.3	10.6	9.3	6.9	8.2	9.3	9.5	11.0	5.6	6.0	9.9	10.3
判定	異常	正常	正常	正常	正常	正常	異常	異常	異常	正常	やや異常	(異)	(異)	異常	異常

キノホルム投与中止1年後のSMON患者の腸内細菌叢の変化

中谷林太郎，山崎恵子，犬上洋子，中野英一

(国立公衆衛生院衛生微生物学部)

光岡知足

(理科学研究所)

井形昭弘

(東京大学医学部脳研神経内科・鹿児島大学医学部内科第3講座)

健康人の大便内細菌叢に比較すると，SMON患者では異常を呈する例が多く(表1参照)，この現象はキノホルムによる直接間接の影響によるものであろうと推察した。今回はキノホルム投与中止1年後に，1970年6～12月に検査した51例中の16例のSMON患者について，再検査したのでその結果を報告する。

方 法

16例のSMON患者の大便を1971年9月に，従来と同一方法を用いて検査した。患者は東京地域在住のものであった。

表1. キノホルム投与中と投与中止後1年後のSMON患者の腸内細菌叢の比較

菌 群	(a) SMON患者 (51例, 1970. 6~12)		(b) SMON患者 (16例, 1970.6~ 8.再掲)		(c) SMON患者 (16例, 1971.9)		(d) 健康人 (35例)	
	菌数 ^a	検出率 ^b	菌数	検出率	菌数	検出率	菌数	検出率
Total counts	10.1		10.3		10.6		10.7	
Bacteroidaceae	9.2	96	9.6	100	10.2	100	10.2	97
Catenabacteria	8.7	75	9.2	75	8.9	81	9.7	91
Bifidobacteria	8.8	82	9.2	81	9.7	81	9.9	94
Peptostreptococci	8.3	33	8.4	25	8.4	44	8.6	34
Lactobacilli	6.5	79	6.5	94	7.5	94	7.4	100
Streptococci	8.7	100	8.9	100	7.9	100	8.2	100
Enterobacteriaceae	8.4	100	9.0	100	8.4	100	8.2	100
Clostridia	5.9	49	6.3	32	7.1	81	6.1	69
Veillonellae	6.9	63	7.7	75	7.0	88	4.5	69
Staphylococci	5.2	61	6.1	56	3.4	56	3.9	94
Bacilli	6.4	20	5.9	19	5.1	19	3.1	6
Molds	3.2	2	0	0	0	0	2.5	14
Yeasts	4.2	59	3.9	63	4.0	81	3.7	74

(a), (d) : 中谷ほか, 1971. SMON患者の腸内細菌叢とキノホルム, 医学のあゆみ

(b) : (a)の中の16例 78:472~473

(c) : (b)の16例をキノホルム投与中止1年後(1971年9月)再検査したもの,
男6例(22~46才)女10例(33~64才)(年齢は1971年9月現在)。

^a 大便1gあたりの菌数の対数平均値. ^b パーセント.

結 果

1 腸内菌叢の比較(表1)

i) 菌数：キノホルム投与中止1年後〔表1(c)〕には1970のキノホルム投与中〔表1(b)〕に比べて、総菌数 Bifidobacteria, Lactobacilli, Clostridia が増加の傾向を示し、Streptococci, Enterobacteriaceae, Veillonellae, Staphylococci, Bacilli は減少の傾向を示した。このうち、Lactobacilli の増加と、Streptococci および Staphylococci の減少は著しかった。

なお、Catenabacteria の菌数は1年後の方がかえって減少していたが、この意義についてはよく分らない。

ii) 検出率：1年後〔表1(c)〕には Clostridia および Peptostreptococci の検出率は著明に上昇した。また、Catenabacteria, Veillonellae および Yeasts でもやや上昇の傾向にあった。

2. 異常細菌叢の改善傾向(表2, 3)

キノホルム投与中止1年後の細菌叢がどのように変化したかを各症例ごとに比較した結果を表2に示す。細菌叢の異常、やや異常、正常の判定は、健康人の細菌叢を基準として各症例の細菌叢のバランスを総合的に考慮して行なった。この結果によると、16例中9例(56%)に好転ないし改善がみられ、3例(19%)は不変、4例(25%)は悪化を示した。全体としては改善の傾向がみられたように考えられる。

表2. キノホルム投与中止1年後のSMON患者の腸内細菌叢の異常状態の改善傾向

腸内細菌叢 の変化	例数	変 化	
		1970年 → 1971年	例数
好転	9	異常 正常	3
		やや異常 正常	3
		異常 やや異常 ^a	3
不変	3	正常 正常	1
		やや異常 やや異常 ^b	1
		異常 異常	1
悪化	4	正常 やや異常	3
		やや異常 異常 ^c	1

a 1例は時々下痢。

b 3日間抗生物質投与中。 c 軟便下痢。

またこれら16例を各検査年度ごとにそれぞれ1集団とみなして比較してみたのが表3の結果である。これからみても、キノホルム投与中止1年後には異常例が減り、正常、やや異常の例数が増加している傾向が明らかである。しかしまだ健康人集団に比べると正常例は少ない。

表3. キノホルム投与中止1年後のSMON患者の腸内細菌叢の異常率の変化

SMON患者(16例)	異常(%)	やや異常(%)	正常(%)
1970年6～8月検査	7(44)	5(31)	4(25)
1971年9月検査	2(12)	7(44)	7(44)

3. 臨床症状の変化と腸内細菌叢の変化の相互関係(表4)

キノホルム投与中止1年後にこれら16例の臨床像がどのように変化したかを、腸内細菌叢の変化と対応させて集計した結果を表4に示す。この1年間に臨床症状がほぼ全治ないし軽快したものは9例(56%)で、不変5例(31%)、悪化2例(13%)となっている。しかし表4にみられるように、

表4. キノホルム投与中止後の臨床症状の変化と腸内細菌叢の変化の相互関係

臨床症状の変化	腸内細菌叢の変化			計
	好転	不変	悪化	
全治～軽快	4	2	3	9
不変	3	1	1	5
悪化	2	0	0	2
計	9	3	4	16

臨床症状の改善は必ずしも腸内細菌叢の改善と平行しているわけではなく、両者の間にはそれほど明確な相関関係はみられないようである。

考 察

キノホルム投与中止1年後のSMON患者の腸内細菌叢は、全体的な傾向として、各種菌群の菌数と検出率に改善がみられ、また異常例数も減少した。このことは先にキノホルム投与中にみられたSMON患者の高率で高度な腸内細菌叢の異常状態は、キノホルムによる直接的影響が強かったことを示唆している。

一方これらの症例では臨床症状にも改善傾向が認められたが、必ずしも腸内細菌叢の変化と平行していない。この事実は、腸内細菌叢の異常状態がキノホルムの直接的影響を強く受けて惹起されると考えられるのに対し、臨床症状の回復は単に腸内細菌叢の改善にのみよるものではなく、他の多くの要因の総合的結果として発現されると考えることによって説明できよう。

総 括

S M O N患者の16例について、キノホルム投与中と投与中止後1年後に大便内細菌叢の検査を行ない、菌数、検出率、菌叢異常率、臨床症状の対比を行なった。投与中止1年後の細菌叢は健康人のそれに近づいた傾向が明らかであった。しかし、臨床症状の改善との相関関係はそれほど明確でなかった。S M O N患者に認められた腸内細菌叢の異常には、投与されていたキノホルムの直接的影響が大きな要因として関与していたと考えられる。