

各種抗生剤投与による腸内細菌叢の変動（無菌動物を用いた実験）

慶應義塾大学医学部小児科学教室（主任：小佐野 満教授）

秋 田 博 伸

（昭和57年 7月20日受付）

（昭和57年 9月14日受理）

Key words : Antibiotics, Intestinal bacterial flora, Germfree mouse

要 旨

抗生剤抗与による副現象は現在まだ避け難いものとして多くの問題も残しているが、その内、腸内細菌叢の変動は临床上よく遭遇するものである。著者はこの変動を検討する為に Isolator 内で、同一飼料にて飼育した無菌マウスを使用し、腸内細菌叢の主要構成菌、Gram 陽性、陰性、嫌気性のうち4種を選択し、下記の如く、単一、2種、4種感染マウスを作成し、従来 Gram 陰性菌に対して用いられた ABPC、GM と現在、尚開発の盛んな Cephem 系薬剤を筋肉内へ投与した時の腸内細菌叢の変動を検討した。

① E. coli 単一感染マウス

② E. coli, Lacto. 2種感染マウス

③ E.coli, St. faecalis, Lacto, Bac. 4種感染マウス

その結果、胆汁排泄の少ないといわれる GM, CET の投与例では、菌の減少は認めなかった。ABPC 投与例では単一感染マウスで E. coli に対する ABPC の MIC 値の上昇を投与2日目より全例に認め菌数の変動は認めなかったが、2種、4種感染マウスでは MIC 値の上昇は認めず、E. coli, Lacto. で菌数減少を認めた。CEZ 投与例では E. coli の著明な減少を認めたが、Bac は著明に減少する例と、軽度減少する例とを認めた。St. faecalis の減少は認めなかった。CMZ, LMOX, CMX 投与では、投与3日目より E. coli, Bac. の著明な減少を認め、CMX 投与例では Lacto. も同時に著明に減少した。St. faecalis は菌の減少を認めなかった。

以上の結果、胆汁排泄が良く、広域スペクトルを有する抗生剤を筋肉内投与すると、感受性菌の減少、耐性菌の残存という菌交代を惹起させる傾向を認めた。

近年のめざましい抗生剤の発達は、感染症治療の進歩において大きな役割を果たしている。その反面、広域スペクトルを有する抗生剤の出現は常在細菌叢の変動や耐性菌の出現等、いわゆる菌交代症や opportunistic infection¹⁾ という感染症治療において歓迎できない、やっかいな問題を惹起した。ことに、最近では抗生剤の投与によると思われる偽膜性腸炎の発生²⁾³⁾、出血傾向の出現⁴⁾⁵⁾ の報告が数多くなされ、抗生剤投与時の腸内細菌叢への影響について注目される様になって来た。抗生

剤の腸内細菌叢への影響は種々の抗生剤の持つ特性、すなわち経口投与時における薬剤の腸管内での吸収の程度の相違、非経口投与時の薬剤の腸管内への分泌程度、各種臓器への親和性、代謝過程、排泄経路等により相違すると考えられる。そこで、これらの問題の解明の手段の1つとして、無菌マウスに各種ヒト腸内細菌叢を構成する主要細菌を用いて単一感染マウス、2種又は4種感染マウスを作成し各種抗生剤を非経口的に投与し、その時の腸内細菌叢への影響を糞便及び消化管各部について検討を行ったのでここに報告する。

実験材料

I) 使用動物及び飼育法

別刷請求先：（〒160）新宿区信濃町35

慶応大学病院小児科

秋田 博伸

Table 1 Susceptibility to various antibiotics

Organism	Minimal Inhibitory Concentration ($\mu\text{g}/\text{ml}$)						
	ABPC	GM	CET	CEZ	CMZ	LMOX	CMX
<i>E. coli</i>	12.5	3.13	12.5	1.56	1.56	0.2	0.1
<i>St. faecalis</i>	3.13	50	25	25	100 <	100 <	100 <
<i>Lactobacillus acidophilus</i>	1.56	1.56	50	50	100 <	100 <	25
<i>Bacteroides fragilis</i>	25	100 <	100 <	50	12.5	50	50

(Inoculum size : $10^8/\text{ml}$)

日本クレア社より購入した、生後4～6週齢の雄のICR系CD-1無菌マウスを使用した。無菌マウスの飼育は、Trexler型⁶⁾に多少改良を加えた日本クレア社製のVinyl Isolator内で、1ゲージ、一匹宛の条件で、佐々木ら⁷⁾の方法と同様に行った。使用した固型飼料は、3.0Mrad放射線滅菌CE-2(日本クレア社)で、水及びその他の資材は全て、121°C、20分で滅菌した。マウスの無菌試験は、Wagnerの方法⁸⁾に準じて行った。

II) 使用菌種

① *E. coli*

② *Streptococcus faecalis*

③ *Lactobacillus acidophilus* (以下 Lacto. と略)

④ *Bacteroides fragilis* (以下 Bac. と略)

E. coli, *St. faecalis* は北里研究所より、Lacto. は日研化学株式会社より、Bac. は岐阜大微生物学教室より分与を受けたものである。これらの細菌に対する各種抗生剤の最小発育濃度 Minimal Inhibitory Concentration (MIC) は Table 1 の如くである。

III) 使用抗生物質

① Ampicillin(ビクシリン, 明治製菓, ABPC)

Abbreviations used

Antibiotics

ABPC : Ampicillin

GM : Gentamicin

CET : Cephalothin

CEZ : Cefazolin

CMZ : Cefmetazole

LMOX : Latamoxef

CMX : Cefmenoxime

Bacteriae

Lacto. : *Lactobacillus acidophilus*Bac. : *Bacteroides fragilis**St. faecalis* : *Streptococcus faecalis*

② Gentamicin(ゲンタシン, 塩野義製薬, GM)

③ Cephalothin(ケフリン, 塩野義製薬, CET)

④ Cefazolin(セファメジン, 藤沢薬品, CEZ)

⑤ Cefmetazole (セフメタゾン, 三共, CMZ)

⑥ Latamoxef (シオマリン, 塩野義製薬, LMOX)

⑦ Cefmenoxime (ベストコール, 武田薬品, CMX)

上記の抗生剤を0.1mlが1回の投与量となる様に滅菌蒸留水を調整して使用した。

IV) 使用培地

① Modified Drigalski Agar (BTB Agar) (栄研)

② Phenyl Alcohol Agar (PEA Agar) (日水) 馬脱線維血(日本培養テスト研究所)を5%となる様に加えて使用

③ Tomato Juice Agar (栄研)

④ Gifu Anaerobic Medium Agar (GAM Agar) (日水)

⑤ Gifu Anaerobic Medium Broth (GAM Broth) (日水)

実験方法

一実験期間、マウスは1 Isolator, 5～6匹とし1ゲージ1匹宛の条件で行った。感染マウス作製は以下の方法で行った。*E. coli*, *St. faecalis* はBTB Agar上に37°C, 24時間分離培養し、その1 colonyを3mlの滅菌生食水に浮遊して、その0.1mlを経口的に投与した。Lacto.はTomato juice agar上に、Bac.はGAM Agar上にGas Pack法を用いて37°C, 48時間分離培養し、その1 colonyを3mlのGAM Brothに浮遊させ、その0.1mlを経口的に投与した。糞便中の菌数の測定は、糞便1個を試験管にとり、Bac.を含む場合にはGAM

Broth 1ml, それ以外の場合では, 生食水1 ml を加えて浮遊液を作製し, 10倍希釈系列を作り, BTB Agar (*E. coli*, *St. faecalis*) PEA Agar (Bac.) Tomato juice Agar (Lacto.) を使用し, *E. coli*, *St. faecalis* は好氣的に37°C, 24時間, Lacto. Bac. は Gas Pack 法にて37°C, 48時間培養し菌数の測定を行った。

I) *E. coli* 単一感染マウスへの ABPC, GM, CET, CEZ の投与

糞便中 *E. coli* が $10^7 \sim 10^8$ に安定した, 単一感染マウスに抗生剤をそれぞれ0.1ml が, ABPC 100 mg/kg, GM 25mg/kg, CET 100mg/kg, CEZ 100mg/kg となる様に作製し, 1日1回, 5日間連日筋肉内へ投与し連日, 抗生剤投与直前の糞便1個中の細菌数及び検出された菌に対する MIC 値の変動を測定した。MIC 値の測定は日本化学療法学会の平板法⁹⁾ に準じて行った。

II) *E. coli*, Lacto. 二種感染マウスへの ABPC, GM, CET, CEZ の投与

糞便中細菌数が *E. coli* $10^7 \sim 10^8$, Lacto. $10^6 \sim 10^7$ に安定した2種感染マウスに(I)と同様

の方法で糞便中の細菌数及び MIC 値の変動を測定した。

III) *E. coli*, *St. faecalis*, Lacto., Bac. 4種感染マウスへの ABPC, CET, CEZ, CMZ, LMOX, CMX の投与

糞便中細菌数が *E. coli* 及び *St. faecalis* $10^7 \sim 10^8$, Lacto. $10^6 \sim 10^7$, Bac. $10^8 \sim 10^9$ に安定した4種感染マウスに(I)と同様の方法で糞便中の細菌数及び MIC 値の変動を測定した。尚 CMZ, LMOX, CMX は共に, 1回投与量0.1ml が100 mg/kg となる様に抗生剤を作製し, 1日1回, 5日間筋肉内へ投与した。

IV) 消化管各部の菌数の変動

I) II) III) の実験系の抗生剤最終投与後3~4時間目にマウスを屠殺し, 消化管各部, すなわち胃, 小腸上部, 小腸中部, 小腸下部, 大腸部の菌数を測定した。小腸上部とは胃幽門部より約2~3 cm 下部, 小腸中部とは胃幽門部と回盲部との中間, 小腸下部とは回盲部より約2~3 cm 上部, 大腸部とは肛門部より最も近い糞便を含んだ部分である⁷⁾。菌数測定の方法は, 消化管各部を約

Fig. 1 Changes of viable cells in feces following administration of antibiotics

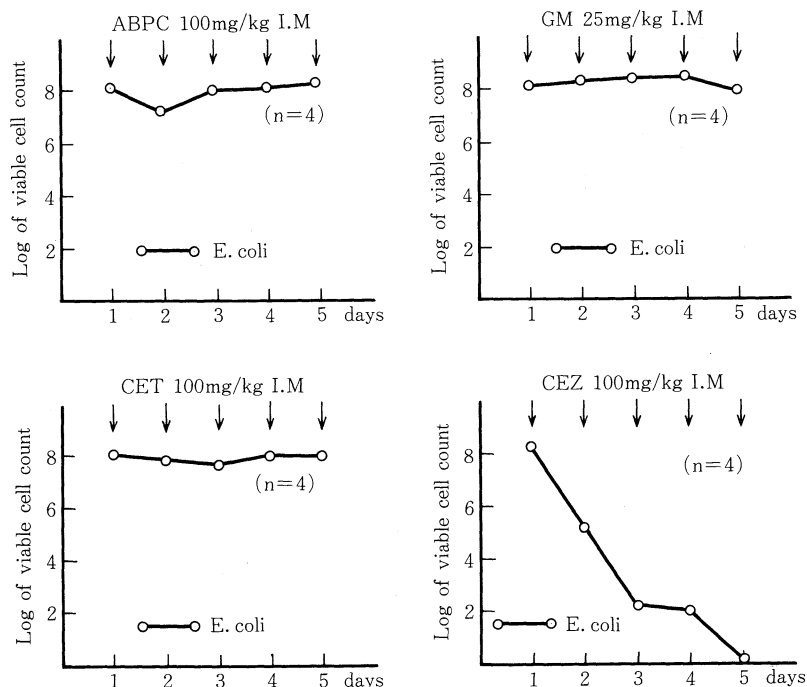


Fig. 2 Changes of viable cells in feces following administration of antibiotics

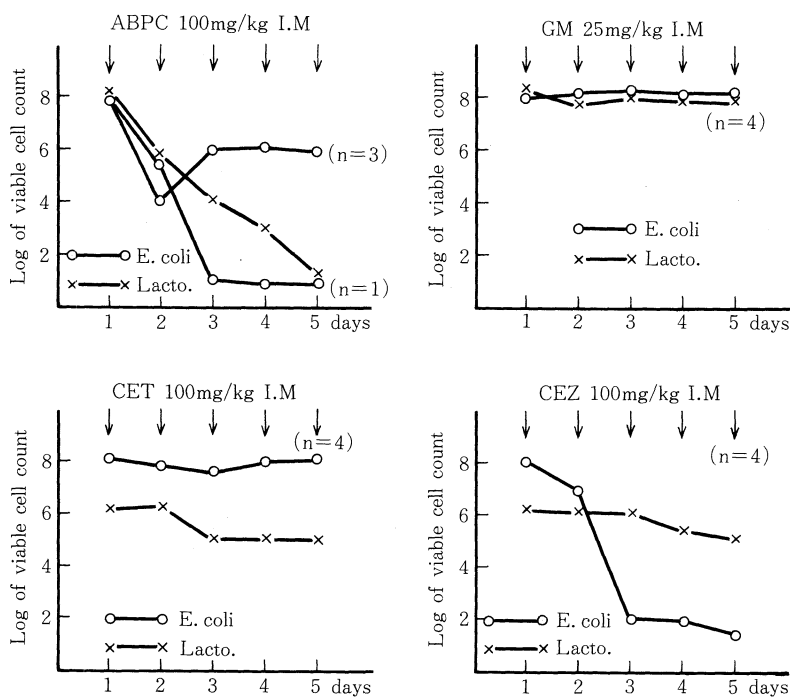


Fig. 3 Changes of viable cells in feces following administration of antibiotics

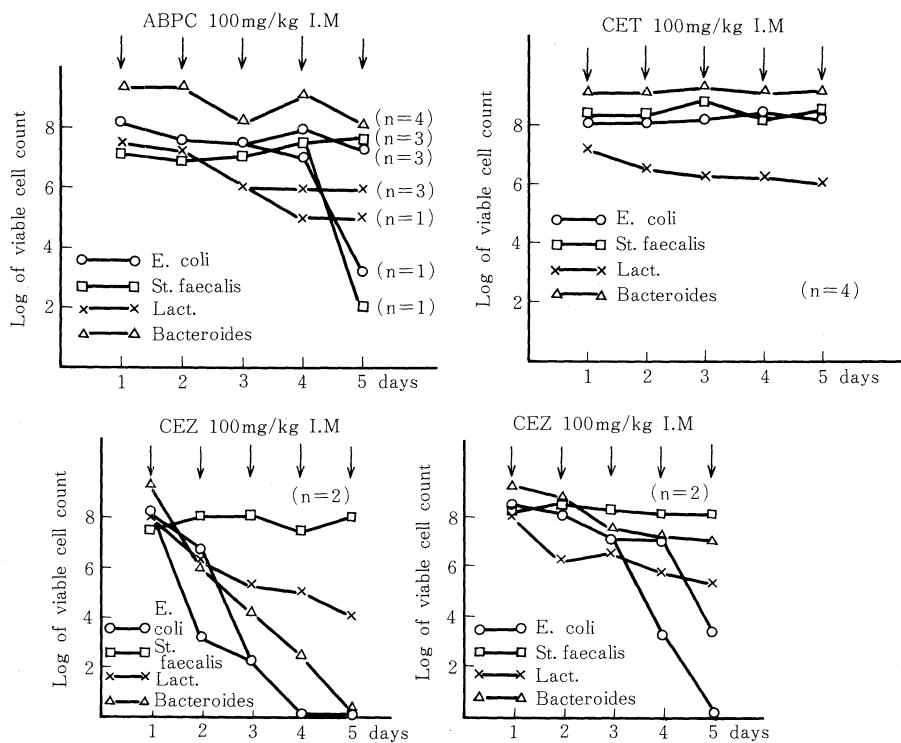
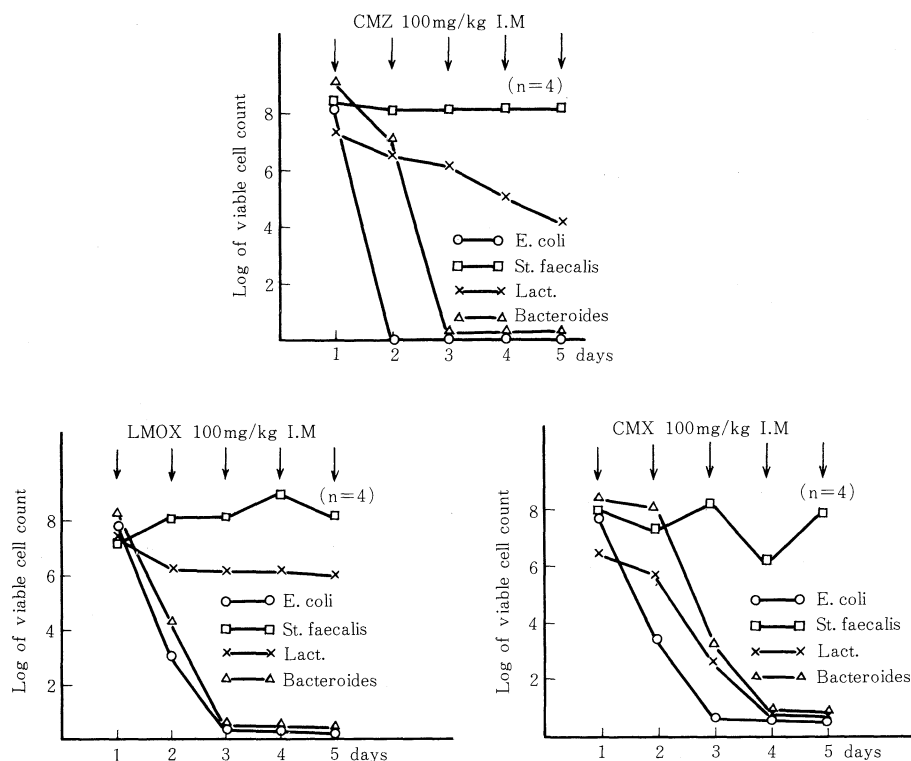


Fig. 4 Changes of viable cells in feces following administration of antibiotics



1 cm 切除し, I) II) の場合滅菌生食水 3 ml, III) の場合 GAM Broth 3 ml を加え, ホモジナイザーですりつぶし, 糞便中の菌数測定と同様の培地, 方法で測定した。

実験結果

I) *E. coli* 単一感染マウスへの ABPC, GM, CET, CEZ の投与後の糞便中細菌数 (Fig. 1)

ABPC 投与例では, 著明な糞便中の細菌数の変動は認めなかった。 *E. coli* に対する ABPC の MIC 値は全例, 投与 2 日目以降 $12.5 \mu\text{g/ml}$ より $100 \mu\text{g/ml}$ 以上に上昇した。 GM, CET 投与例では全例糞便中の細菌数の変動, MIC 値の変動は認めなかった。 CEZ 投与例では, 投与後 2 日目以降糞便中の細菌数は減少し始め, 5 日目には全く菌は検出されなかった。 *E. coli* に対する CEZ の MIC 値の変動は認めなかった。

II) *E. coli*, *Lact.* 2 種感染マウスへの ABPC, GM, CET, CEZ の投与後の糞便中細菌数 (Fig. 2)

ABPC 投与例では *Lact.* の細菌数は投与日数

の経過とともに徐々に低下した。 *E. coli* は 1 例のみ投与後 3 日目より急激な菌数の低下がみられたが, 他の 3 例は投与後 2 日目に細菌数が 10^8 より 10^4 に低下したが, 3 日目より 10^6 程度の菌数を認めた。 *E. coli* に対する ABPC の MIC 値の変動は認めなかった。 GM, CET 投与例では糞便中の細菌数の変動, MIC 値の変動は認めなかった。 CEZ 投与例では *E. coli* は投与後 2 日目より細菌数の減少を認め, 3 日目以降, 著明な細菌数の減少を認めた。 *E. coli* に対する CEZ の MIC 値の変動は認めなかった。 *Lact.* は投与後 3 日目より軽度の減少を認めた。

III) *E. coli*, *St. faecalis*, *Lact.*, *Bac.* 4 種感染マウスへの ABPC, CET, CEZ, CMZ, LMOX, CMX の投与後の糞便中細菌数 (Fig. 3, 4)

ABPC 投与例では, *Bac.* は細菌数の変動は認めなかった。 *Lact.* は日数の経過と共にやや減少した。 *E. coli* と *St. faecalis* は 5 日目の 1 例のみ, 著明な細菌数の減少を認めたが, 他の例は菌数の

Fig. 5 Distribution of intestinal bacterial flora following administration of antibiotics

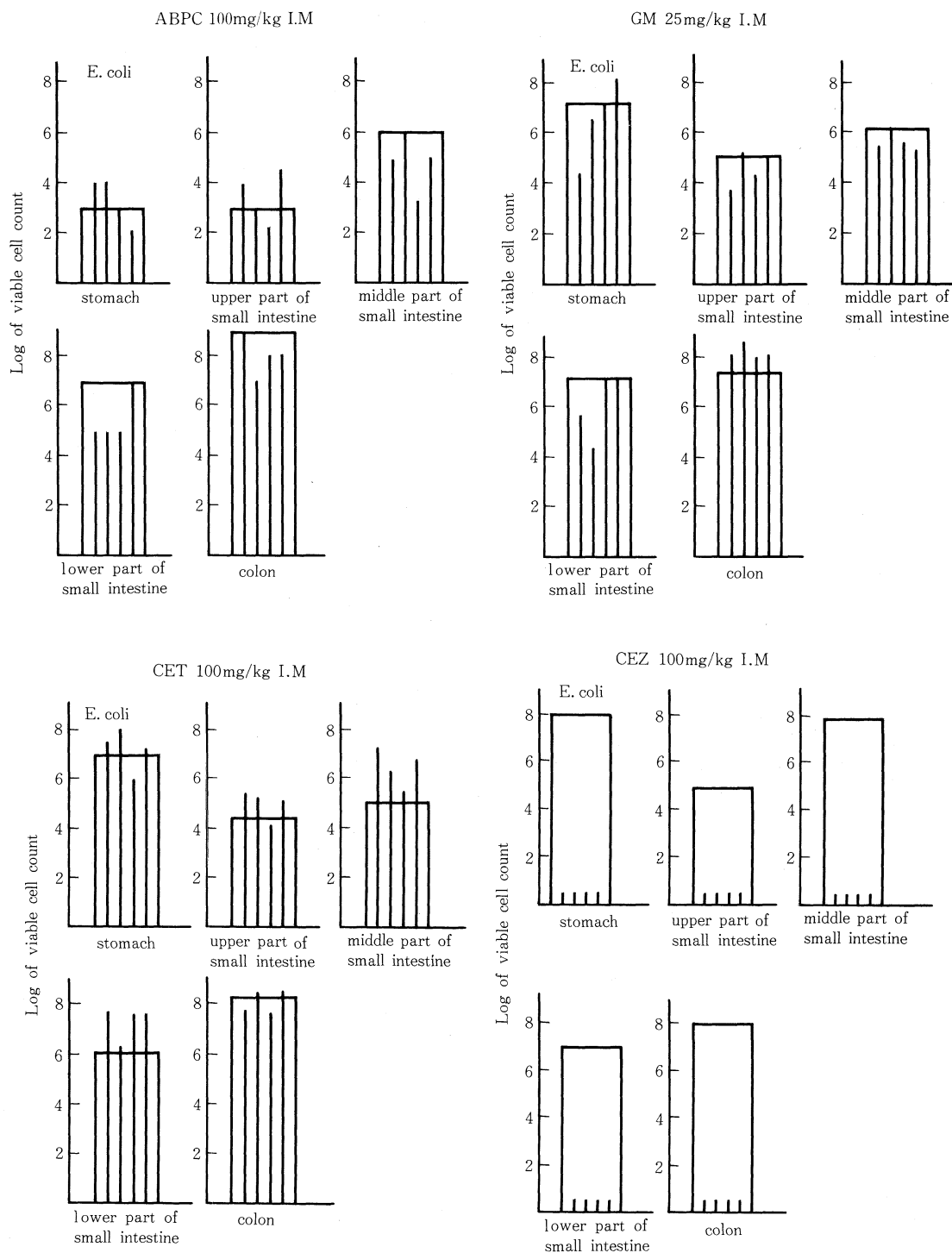


Fig. 6 Distribution of intestinal bacterial flora following administration of antibiotics

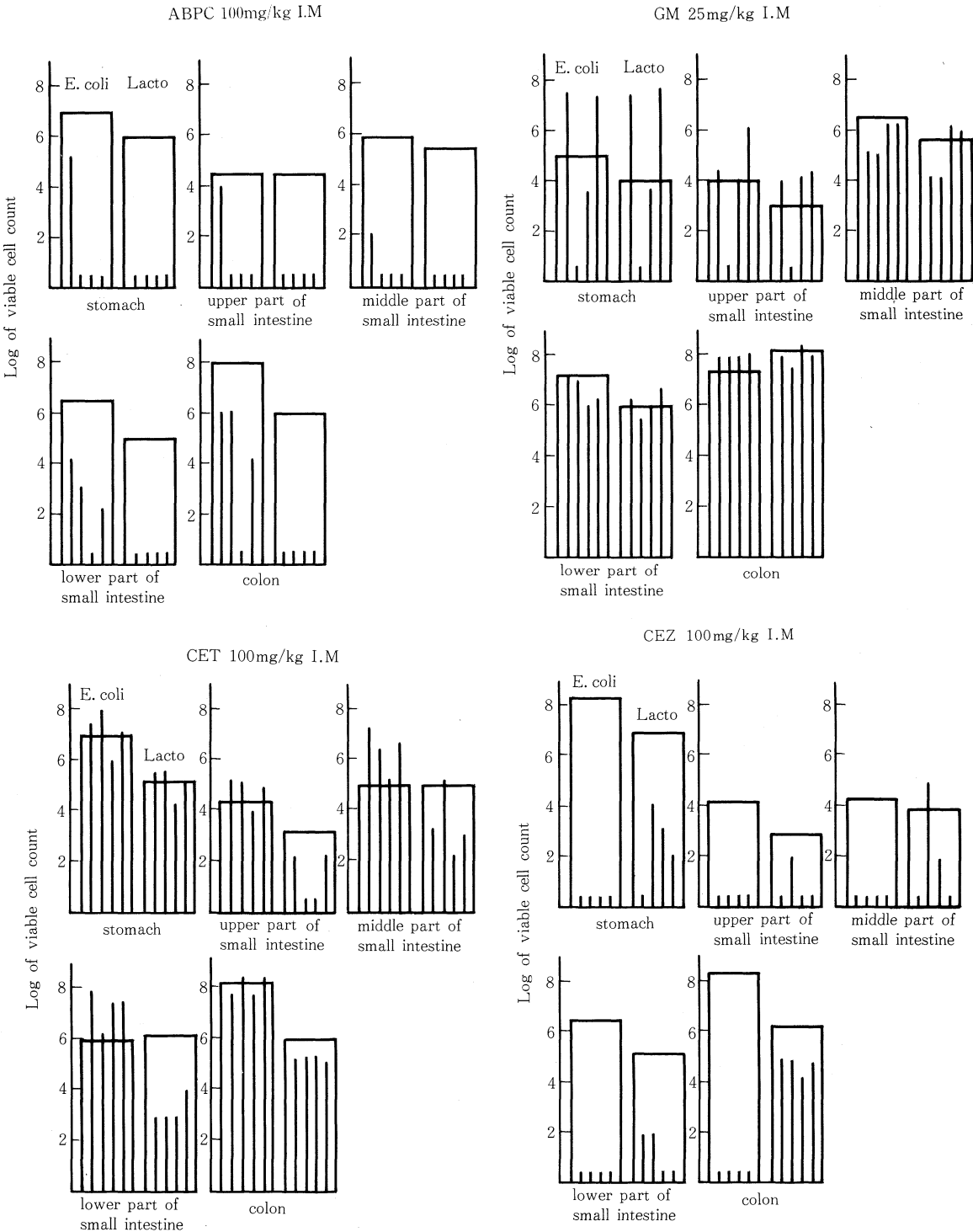
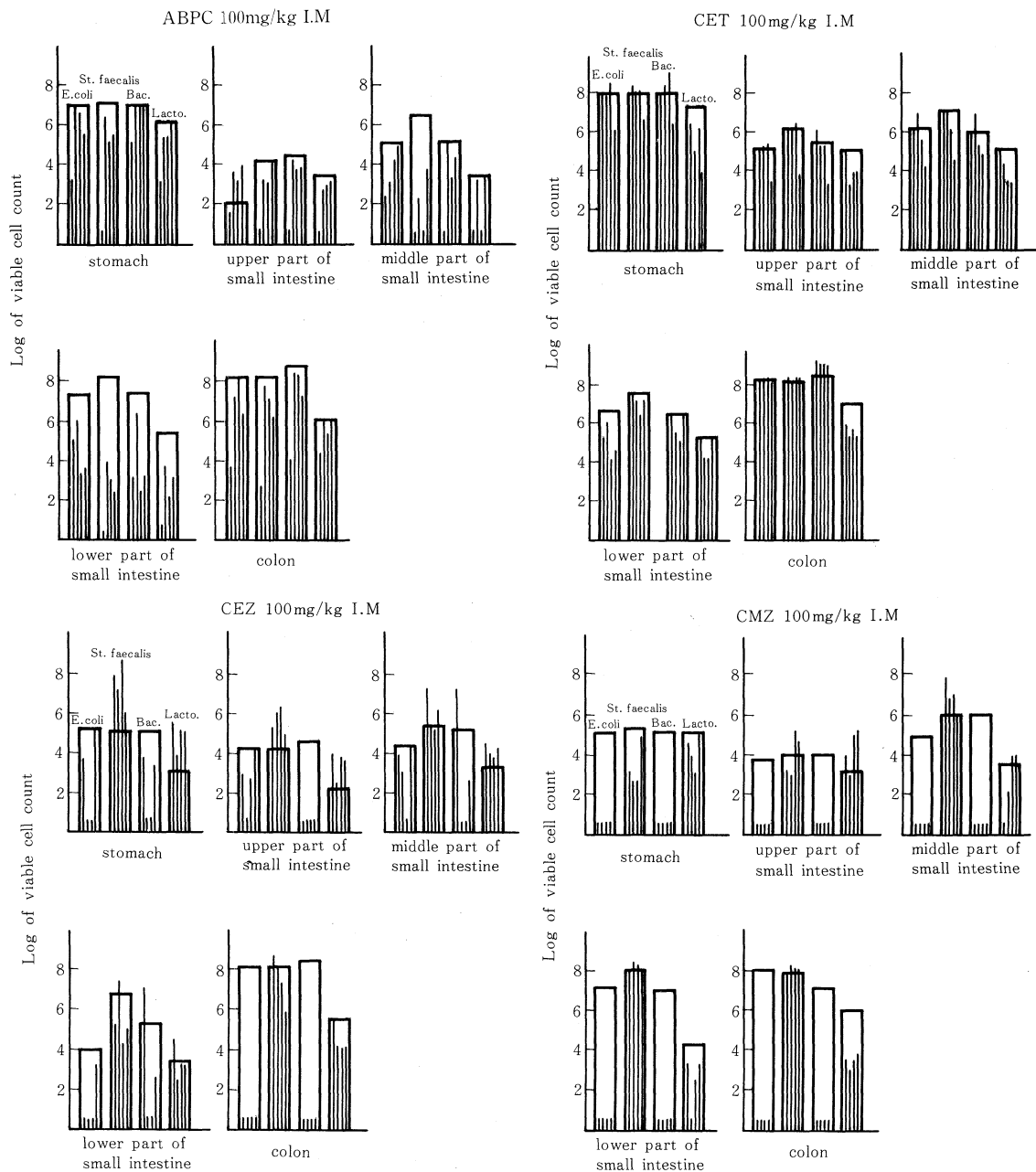


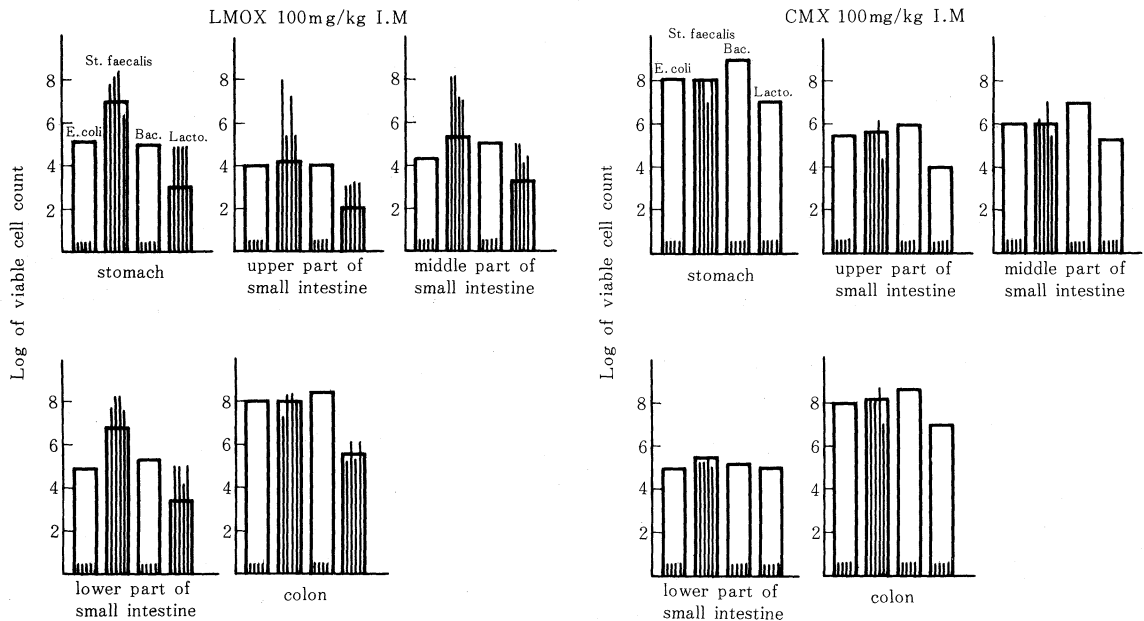
Fig. 7 Distribution of intestinal bacterial flora following administration of antibiotics



変動を認めなかった。 *St. faecalis*, *E. coli* に対する MIC 値の変動は、どちらの例も認めなかった。 CET 投与例では各種菌数、MIC 値の変動は認めなかった。 CEZ 投与例は 4 例中 2 例は *E. coli*, Bac. が投与後 3 日目より著明に菌数が減少し、5

日目には菌は検出されなかった。 Lacto. は日数の経過と共に徐々に菌数が減少した。 *St. faecalis* は菌数の変動を認めなかった。 一方、他の 2 例では *E. coli* のみ投与後 4 日目より菌数の減少を認めた。 CMZ と LMOX の投与例では同様の菌数変動

Fig. 8 Distribution of intestinal bacterial flora following administration of antibiotics



を認めた。すなわち、*E. coli*, *Bac.* は投与後2日目より菌数が減少し始め、3日目には全く菌を認めなくなった。*Lacto.* は日数の経過と共にやや菌数が減少した。*St. faecalis* は全く菌数の変動を認めなかった。CMX投与例では*St. faecalis* は投与後4日目に、軽度の菌数減少を認めたが、5日目には投与前の菌数に回復した。*E. coli*, *Bac.*, *Lacto.* は投与後3日目に著明に菌数が減少し、4日目には全く菌を検出出来なかった。*St. faecalis* に対するCMXのMIC値の変動は認めなかった。

IV) 消化管各部の菌数の変動

Fig. 5~Fig. 8の大きな四角は、抗生剤を投与していないcontrolのマウスの菌数の平均を示し、棒線は抗生剤を投与したマウスの菌数である。菌が検出されなかった場合 10^2 以下の棒線で示した。

i) *E. coli* 単一感染マウスへのABPC, GM, CET, CEZの投与後の腸管各部細菌数 (Fig. 5)

E. coli 単一感染マウスにABPCを投与した時の腸管各部の菌数は全腸管を通じて著明な菌数の減少を認めなかったが、*E. coli* に対するABPC

のMIC値は全て $12.5\mu\text{g/ml}$ より $100\mu\text{g/ml}$ 以上に上昇した。CET, GM投与例では、ABPC投与例と同様に全腸管を通じて著明な菌数の変動を認めなかったが、*E. coli* に対するMIC値の変動は全く認めなかった。CEZ投与例では*E. coli* は著明に菌数が減少し、全腸管を通じて菌は検出されなかった。

ii) *E. coli*, *Lacto.* 2種感染マウスへのABPC, GM, CET, CEZの投与後の腸管各部細菌数 (Fig. 6)

E. coli, *Lacto.* の2種感染マウスにABPCを投与した時の腸管各部の菌数では*Lacto.* は全腸管を通じて著明に菌数が減少し、*E. coli* は全腸管を通じて著明な菌数の減少を示した1例と変動を示さなかった1例を除いて2例は小腸部で菌数の減少を認めた。*E. coli* に対するABPCのMIC値は全例とも、変動は見られなかった。CET, GM投与例では*E. coli*, *Lacto.* 共に全腸管を通じて著明な変動を認めなかった。CEZ投与例では*E. coli* は全腸管を通じて著明な菌数の減少を示した。*Lacto.* は1例を除いて小腸各部で著明な菌数の減少を認めたが大腸部では菌数の減少は著明でな

かった。

iii) *E. coli*, *St. faecalis*, Bac., Lacto. 4種感染マウスへのABPC, CET, CEZ, CMZ, LMOX, CMXの投与後の腸管各部細菌数 (Fig. 7, 8)

E. coli, *St. faecalis*, Bac., Lacto. の4種感染マウスにABPCを投与した時の腸管各部の菌数は4種菌ともに小腸中部, 下部で菌数の減少を認めたが, 大腸部では, 著明な変動を認めなかった。又, *E. coli*, *St. faecalis* に対するABPCのMIC値の変動も認めなかった。CET投与時は全腸管を通じて, 菌数, MIC値共に変動は全く認めなかった。CEZ投与時は*E. coli*, Bac. が全腸管を通じて著明に減少し, Lacto. は大腸部でやや菌数の減少が認められた。しかし, *St. faecalis* は全腸管を通じて菌数の変動は認めなかった。*E. coli*, *St. faecalis* に対するCEZのMIC値の変動も認めなかった。CMZ, LMOX, CMX投与時では, *E. coli*, Bac. は全腸管を通じて菌数が著明に減少し, 菌を検出できなかった。*St. faecalis* は菌数の変動, MIC値の変動は認めなかった。Lacto. はCMZ投与時は小腸下部, 大腸部で軽度菌数減少を認めたが, CMX投与時では全腸管を通じて菌数の著明な減少を認め, 菌を検出できなかった。一方LMOX投与時では逆に全腸管を通じて, 全く菌数の変動は認めなかった。MIC値の変動はCMZ, LMOX, CMXともに認めなかった。

考 案

抗菌スペクトルが広域で, かつ抗菌力が優れた抗生剤の出現は, 従来難治性と考えられていた細菌による感染にも有効な手段として使用される様になってきた。しかし, その反面, この様な広域スペクトルを有する抗生剤の乱用は, 常在細菌叢を乱し, 耐性菌による菌交代症や, 弱毒菌によるopportunistic infectionを惹起する様になって来た。ことに, 抗生剤投与時における偽膜性腸炎や出血傾向の出現は近年数多くの報告がなされているが, これは抗生剤投与による腸内細菌叢の変動が主要因の1つと考えられる。しかし種々の抗生剤投与時における腸内細菌叢の変動を詳しく示した論文は少ない^{10)~12)}。そこで, 著者は腸内細菌叢の変動に影響を与える複雑な細菌間のかかわり合

い, 種々の因子を出来るだけ一定にする事と簡便にする為, 一定の環境状態で飼育できる無菌マウスを使用し, 単一, 2種と4種感染マウスを作成し, 各抗生剤を非経口的投与した時の腸内細菌叢への影響を検討し以上の様な結果を得た。

すなわちGM, CET投与例では単一, 2種感染マウス共に, 菌数の変動, MIC値の上昇は認めなかった。一方CEZ投与例では単一, 2種感染マウス共に*E. coli*の著明な菌数減少を認め, Lacto. も減少傾向を認めた。ABPC投与例では, 単一感染マウスにおいて, 菌数の変動は認めなかったが, 投与2日目よりMIC値の著明な上昇を認めた。2種感染マウスでは, *E. coli*, Lacto. の軽度減少を認め, MIC値の変動は認めなかった。使用した*E. coli*に対するABPC, GM, CET, CEZのMIC値は, それぞれ12.5, 3.13, 12.5, 1.56 μ g/mlであった。この*E. coli*に対して4種の抗生剤は全て感受性を示しているにもかかわらず, 前記の様な差異が見られた。これについて吸収, 排泄ではABPCが最も胆汁排泄が優れ, 血中濃度の10倍位といわれるが, CEZは血中濃度の3倍程度であり, GM, CETでは血中濃度の1%前後ではほとんど胆汁よりの排泄はないと考えられている。この点から考えると, 単一, 2種感染マウスに抗生剤を投与した場合, 胆汁への移行の良いといわれるCEZ, ABPC例では*E. coli*の菌数の減少が著明な例や, 耐性菌が出現する例等, 腸内細菌叢への影響を認め, 一方移行のほとんどないといわれるGM, CETは菌数の変動や耐性菌の出現等の腸内細菌叢への影響が認められなかったと考えられる。耐性菌の出現はABPCの単一感染マウス投与例で認められたが, Lacto. との2種感染マウスでは耐性菌は出現せず, 耐性菌の出現には, 単に抗生剤側の因子のみならず共存する細菌, すなわちLacto. の存在が大きな要因である事が示唆された。これは, Lacto. の存在による腸管内のpHの変動, 代謝産物である脂肪酸の存在等により, *E. coli*の増殖が, 単一感染の場合と比較して抑制される事が1つの要因であると考えられる。

以上の如く抗生剤の非経口投与時において感受性菌の減少や耐性菌の残存など腸内細菌叢への影

響は胆汁移行の良否が大きな要因であり、広域なスペクトルを有する抗生剤は、腸内細菌叢への影響が非常に大きいと考えられる。そこで、近年開発された抗菌スペクトルがさらに拡大した Cephem 系薬剤である CMZ, LMOX, CMX について 4 種感染マウスで、従来の薬剤である ABPC, CET, CEZ と比較検討した。

CET は単一、2 種感染マウスと同様に菌数の変動、MIC 値の変動は認めなかった。ABPC 投与例では糞便中の菌数の変動は Lacto. のみ軽度菌数減少を認める以外、1 例を除いて他の菌の菌数減少は認めなかった。しかし、腸管内の変化をみると、小腸中部、下部ですべての菌の菌数減少が認められた。使用した 4 種の菌に対する ABPC の MIC 値は低値であり、胆汁移行が良好であり、細菌叢への影響が糞便中にまで反映すると考えられる。これは、胆汁より排泄された ABPC が小腸内で大部分再吸収された為¹³⁾、糞便中にその影響が反映しなかったのではないかとと思われる。一方 CEZ 投与例では、*E. coli* の菌数の減少は著明であり、Lacto. は軽度菌数の減少を認めた。Bac. は菌数の減少が著明な例と軽度な例とが認められた。これは、Bac. に対する CEZ の MIC 値は低値であることから、共存する細菌間の影響が要因の 1 つであろうと思われる。*St. faecalis* は著明な変動を認めなかった。これに反して Cephem 系薬剤の CMZ, LMOX, CMX の投与例では投与 2 日目より著明な細菌叢の変動を認めた。すなわち *E. coli*, Bac. の著明な菌数の減少が認められ、投与 5 日目には全腸管を通じてこれらの菌は検出されなくなった。最近腸内細菌叢の変動防止に使用される Lacto.¹⁴⁾ の存在は、これらの変動の結果からあまり影響がないことを示しているものと思われる。*St. faecalis* は全経過を通じて変動は認めなかった。これは従来言われている Cephem 系薬剤の *St. faecalis* に対する抗菌力と一致していた。Cephem 系薬剤は抗菌スペクトルが Gram 陰性桿菌において、さらに拡大し、抗菌力が非常に強い。さらに胆汁への移行は CEZ と同様か、それ以上といわれ、腸内細菌叢への影響は十分予想され、その事を確認する事となった。

無菌マウスは conventional mice と比較し、盲腸部位の肥大が著明である事と、免疫グロブリンの産生が低下している事が特徴^{15)~17)} であり、免疫能としては新生児期に一致する所が多い。このような特徴を持つ無菌マウスに複雑な腸内細菌叢を構成する嫌気、好気性菌の内より、主要な構成菌である Bac., Lacto., *E. coli*, *St. faecalis* を選択し感染マウスを作成し、種々の抗生剤を非経口的に投与し、以上の様な結果を得た。この結果をそのまま臨床例にあてはめる事に関しては、特殊な実験モデルの結果であり疑問点はあるが、少なくとも胆汁排泄の良好な広域スペクトルを有する抗生剤を非経口的に投与する事は、感受性のある細菌が減少し、耐性菌が生き残るという菌交代を惹起する 1 つの要因になる事は明らかである。殊に Cephem 系薬剤には、この傾向が強いと思われる。そこで、この結果を踏まえ、臨床例での検討と菌交代やその他の副作用を含めての研究が今後の重要な課題と考えられる。

結 語

無菌マウスに各種の細菌を用いて単一感染マウス、2 種又は 4 種感染マウスを作成し、ABPC, GM, CET, CEZ, CMZ, LMOX, CMX を筋肉内投与した時の腸内細菌叢への影響を糞便及び消化管各部について検討し、以下の結果を得た。

① 胆汁排泄の少ないといわれる GM, CET 投与例では腸内細菌叢の変動は著明でなく、MIC 値の変動も認めなかった。

② ABPC 投与例では *E. coli* 単一感染マウスにおいて菌数の変動は認めず、投与後 2 日目より著明な MIC 値の上昇を認めた。2 種感染マウスでは *E. coli*, Lacto. の菌数低下を認めたが、MIC 値の変動は認めなかった。4 種感染マウスでは Lacto. のみが軽度の減少をし、他の菌の変動は認めなかったが、消化管各部での変動をみると小腸中部、下部で 4 菌すべて菌数の減少を認めた。

③ CEZ 投与例では単一、2 種又は 4 種感染マウスで共に、著明な *E. coli* の減少を認め、Lacto. も軽度減少傾向を認めた。4 種感染マウスで Bac. は著明に減少する例と軽度減少する例を認めた。

④ 4 種感染マウスへの CMZ, LMOX, CMX

の投与例では、*E. coli* Bac. は投与3日目より著明に減少し、5日目には全腸管を通じて検出されなくなった。*St. faecalis* はCMX投与例で投与後4日目に軽度減少傾向を示したが、CMX, LMOX投与例では変動が認められなかった。*Lacto.* はCMZ, LMOX投与例では軽度減少したが、CMX投与例では著明に菌数が減少した。

5) 胆汁排泄が良く、広域スペクトルを有する抗生剤を非経口的投与すると、感受性のある細菌は減少し、耐性菌が生き残るという菌交代を惹起させる傾向を認めた。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲をいただきました恩師、市橋保雄前教授ならびに小佐野満教授に深謝いたします。また終始御指導、御助言をいただいた砂川慶介講師、並びに南里清一郎博士に深謝いたします。

尚、本論文の要旨は、第53, 54回日本感染症学会、第12回国際化学療法学会に於て発表した。

文 献

- 1) Louis Weinstein & Richard B. Brown.: Colonization, Suprainfection and Superinfection, Major Microbiologic and Clinical problems. The Mount Sinai J. Med., 44: 100—112, 1977.
- 2) Louis S. Saco, Kevin J. Herlihy, Don W. Powell & Chapel Hill, N.C.: Pseudomembranous (antibiotic-associated) colitis. J. Am. Acad. Dermatol., 4: 619—629, 1981.
- 3) Larson, H.E.: The experimental pathogenesis of antibiotic related colitis. Scan. J. Infect. Dis, Suppl., 22: 7—10, 1980.
- 4) Pineo G.F., Gallus, A.S., Hirsh, J. & Hamilton, ont.: Unexpected vitamin K deficiency in hospitalized patient CMA Journal, 109: 880—883, 1973.
- 5) David J. Hentges.: Nutrition review, 38: 341—343, 1980.
- 6) Trexler, P.C.: The use of plastics in the design of isolator systems. Annals New York Academy of Science, 78: 29—36, 1955.
- 7) Sasaki, S., Onishi, N., Nishikawa, T., Suzuki, R., Maeda, R., Takahashi, T. & Usuda, M.: Monocontamination with bacteria in the intestines of germ-free mice. Keio J. Med., 19: 87—101, 1970.
- 8) Morris Wagner.: Determination of germfree mice. Annals New York Academy of Sciences, 78: 89—101, 1957.
- 9) 日本化学療法学会: 最小発育阻止濃度測定法. Chemotherapy, 23: 1—2, 1975.
- 10) 竹本忠良: 抗生物質による腸内菌叢の変動とそれに関連する交代菌症について. 最新医学, 8: 502—513, 1953.
- 11) 伊藤機一: 腸内細菌叢の変動に関する研究. 第一報. 抗生剤服用による健康人ふん便細菌叢およびふん便ウロビリニン・ビリルビン比の変動. 感染症誌, 46: 367—377, 1972.
- 12) Sydney. M. Finegold.: Interaction of antimicrobial therapy and intestinal flora. Amer. J. Clinical Nutrition, 23: 1466—1471, 1970.
- 13) 大久保滉, 藤本安男, 岡本綾子, 東田二郎, 牧野純子: Aminocyclohexyl penicillin の基礎的, 臨床的研究. J. J. A., 23: 60—68, 1970.
- 14) 砂川慶介, 原 典良, 神吉耕三, 菊池辰夫, 酒井美智, 老川忠雄, 市橋保雄: 抗生物質の腸内細菌叢に及ぼす影響について (多剤耐性乳酸菌製剤との併用に関して). 感染症誌, 50: 38—45, 1976.
- 15) Stewart Sell & John L. Fahley.: Relationship between γ -globulin metabolism and low serum γ -globulin in germfree mice. J. Immunol., 93: 81—87, 1964.
- 16) Stewart Sell.: γ -globulin metabolism in germfree guinea pigs. J. Immunol., 93: 122—131, 1964.
- 17) 宮川正澄: 無菌動物. 医歯薬出版, 東京, 1963.

The Change in Intestinal Flora by Administration of Antibiotics

Hironobu AKITA

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

Whilst development of antibiotics is remarkable, there are only few reports available concerning their change in intestinal flora by administration of antibiotics. Moreover, pseudomembranous colitis and bleeding tendency considered to be caused by Vitamin K deficiency are current topics in antibiotics therapy. Therefore, mono, di and tetra contaminated mice were produced from ICR 4-6 week old male germ free mice, and the change in intestinal flora by intramuscular administration of antibiotics were discussed.

The results were as follows:

1) No change was observed both in the number of organisms and Minimal Inhibitory Concentration (MIC) by administration of Gentamicin and Cephalothin.

2) No change was observed in the number of organisms when Ampicillin (ABPC) was administered to mice mono contaminated with *E. coli*. MIC of ABPC against *E. coli* rose from 6.25 μ g/ml to more than 100 μ g/ml from the 2nd day. In mice di-contaminated with *E. coli* and *Lactobacillus* (Lacto.), a slight decrease in both organisms was seen, but no change was observed in MIC of ABPC against *E. coli*. In mice tetra-contaminated with *E. coli*, Lacto., *St. faecalis* and *Bacteroides fragilis* (*Bacteroides*), a slight decrease was observed only in Lacto. in feces, but a marked decrease in all kinds of bacteria was observed in the middle and lower parts of the small intestine.

3) A marked decrease in *E. coli* and a slight decrease in Lacto. were observed when Cefazolin was administered to mono, di and tetra contaminated mice. In tetra contaminated mice cases, a marked or a slight decrease in *Bacteroides* were observed

4) A marked decrease was observed in *E. coli* and *Bacteroides*, and these bacteriae could not be detected from the 4th day when Cephems such as Cefmetazole (CMZ), Latamoxef (LMOX) and Cefmenoxime (CMX) were administered to tetra-contaminated mice. No change was observed in the number of *St. faecalis*. A slight decrease was observed in Lacto. by administration of CMZ. and LMOX. On the other hand, a marked decrease was observed by administration of CMX.

5) A decrease in sensitive organisms and an increase in resistant organisms were observed by parenteal administration of antibiotics such as Cephems, in which Bacterial spectrum is broadened and large quantities are discharged from bile.
