

## 各種抗生剤投与による腸内細菌叢の変動 (小児科領域にみられる影響について)

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, Urinary tract infection, Opportunistic infection*

### 要 旨

抗生剤治療における菌交代やopportunistic infection等の副現象は感染症治療を困難にしている。そこで菌交代の生ずる問題点の1つとして腸内細菌叢に着目し、臨床例の抗生剤投与時における腸内細菌叢の変動を検討した。又、尿路感染症 (UTI) 治療時の菌交代の出現頻度と使用抗生剤との関連についても合わせて検討した。その結果胆汁排泄の少ないと言われるCET投与例では腸内細菌叢の変動は明らかでなかった。ABPC, CEZ投与例ではそれぞれ感受性菌の*St. faecalis*, *Clostridium*と*E. coli*の減少を認めるのみで、他の細菌の変動は認めなかった。広域スペクトルを有し、抗菌力の優れた新しいCephem系薬剤であるCMZ, LMOX, CMXの投与例では、投与後3日目には*St. faecalis*, *Yeast*を除いて他の好気、嫌気性菌は検出されなくなり、同時に下痢症状を高頻度に認めた。特にCMX投与例では*St. faecalis*のみが糞便から検出された。この傾向は乳児で特に著明であった。投与中止後、嫌気性菌の回復は迅速であり、好気性菌は遅れる傾向であった。下痢症状は投与を中止しなければ回復せず、腸内細菌叢の変動との深い関係が示唆された。又UTI治療時の菌交代は腸内細菌叢への影響が明らかでないCET, Aminoglycosidesの投与では認めなかった。それに反して、腸内細菌叢への影響が認められるABPC, CEZ, Cephem系の薬剤の使用例ではUTI治療時における菌交代の出現は6/23 (26%)であり、腸内細菌叢への影響はUTI治療時の菌交代の出現頻度との間に関連を認めた。

近年の抗生剤の進歩は著しく、従来難治性であった感染症に対しても、有効な例が増加している。しかし、抗ガン剤や免疫グロブリン製剤等の進歩は、悪性腫瘍、白血病、免疫不全症等の患者の延命が期待できる様になった。一方、続発する感染症の為、死亡する例が現在も少なくない。この様な症例では感染が重症化し易く、抗生剤の使用にもかかわらず菌交代症やopportunistic infection<sup>1)~3)</sup>、偽膜性腸炎<sup>4)~6)</sup>、さらには出血傾向の出現等の副作用が発現し、感染症の治療を困難にしているものと思われる。そこで、これらの副作用を最小限に抑える事が感染症の治療において

### Abbreviation used

#### Antibiotics

ABPC	: Ampicillin
GM	: Gentamicin
CET	: Cephalothin
CEZ	: Cefazolin
CMZ	: Cefmetazole
LMOX	: Latamoxef
CMX	: Cefmenoxime

は重要な課題であり、この点についての検討は意義のある事と思われる。著者は菌交代を起こす問題点の1つとして腸内細菌叢に着目し、この腸内細菌叢を出来るだけ変動させない様な抗生剤の投与方法を検討する為に第一報にて報告した無菌マウスを使用した実験系の結果に基づいて、臨床例

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

についても検討したので、ここに報告する。

### 対象と方法

#### I. 抗生剤の腸内細菌叢に及ぼす影響

##### ① 対象

感染症の治療の為に当院に入院した小児、特に乳児を対象として、各抗生剤が3～5例で1群になる様に抗生剤を非経口的投与し、その時の腸内細菌叢の変動を検討した。

##### ② 使用抗生剤

小児科領域で一般に広く使用されている薬剤、Ampicillin, Cephalothin, Cefazolinと新しく開発されたCephem系薬剤である。Cefmetazole, Latamoxef, Cefmenoximeを使用した。

##### ③ 投与量及び投与方法

各抗生剤共に1日量体重(kg)当り100mgとし1日3～4回に分けて、3～5分間かけて静脈内へ投与した。

##### ④ 糞便中細菌数の検討方法

抗生剤投与開始後、連日糞便の性状を観察し、又、抗生剤投与前、投与後3, 5, 7日目、投与中止直前、投与中止後3日目に糞便1gを採取し、その内に含まれる細菌の同定及び菌数の測定を行い、腸内細菌叢の変動を検討した。方法は糞便1gをケンキポーターに採取し、直ちにGifu Anaerobic Medium Broth (GAM Broth) (日水) 9mlに入れ、駒込ピペットにて、泡をたてずに静かに攪拌し、GAM Broth 4.5mlを希釈液とした10倍希釈系列を作り、Table 1に示した如くの平板を用いて、好気性菌は37℃、24時間、嫌気性菌はGas Pack法を用いて、37℃、48時間培養し菌数計算を行った。細菌の同定は好気性菌はColonyの性状、Gram染色、パイルチューブNo. 1, No. 2 (栄研)、SF培地、Coagulase等に基づいて行った。嫌気性菌はColonyの性状、Gram染色、芽胞の有無、

minitek system (BBL), ガスクロマトグラフィー (島津製GC-4CM (PF) 30091 S, カラム温度130～150℃, 検出器温度220℃, カラム: 3mm×2m ガラスカラム, 10% Peoplex 400 on chromosorb W(AW), 60～80%メッシュ, 検出器F.I.D) を用いて同定を行った。

#### II 尿路感染症と菌交代

##### ① 対象

昭和51年より昭和56年迄に慶応大学病院小児科に尿路感染症Urinary Tract Infection (UTI) にて入院し、抗生剤の静脈内投与を受けた38例について検討を行った。内訳は男児23例、女児15例で年齢分布は男児は、生後1日より8歳、女児は生後1日より14歳であった。レントゲン上4例がGrade I～IIIの膀胱尿管逆流現象Vesicouretral Reflux (VUR) を認め、1例は神経因性膀胱であった。

##### ② 診断

UTIの診断は、中間尿培養、ハルンバック採尿培養で菌数が $10^5$ /ml以上検出されるか、導尿培養又は恥骨上穿刺吸引尿培養で菌が陽性である事に加えて尿沈渣、血沈、白血球及び臨床症状を考慮して決定することとした。

### 実験結果

#### I 抗生剤の腸内細菌叢へ及ぼす影響

ABPC投与例で腸内細菌叢の変動が典型的と思われる症例を示す (Fig. 1)。図に示した如く好気性菌では投与開始後4日目より*St. faecalis*が $10^9$ より著明な減少を示し検出されなかった。嫌気性菌では*Bacterodes*が5日目に軽度の減少を示し、*Clostridium* groupは5日目には著明に減少し検出されなくなった。代って*Yeast*は投与後4日目より検出される様になった。ABPC投与中止後4日目には再び投与前の細菌叢に回復した。全経過中便の性状には変化を認めなかった。

CET投与例で腸内細菌叢の変動が典型的と思われる症例を示す (Fig. 2)。症例は8カ月、男児でbronchitisの診断で入院し、CET 100mg/kg/dayの投与を受けた例である。図に示した如く、CET投与前、投与中、投与後において、好気性、嫌気性菌共に著明な変動を認めなかった。便の性

Table 1 Bacteriological medium

- |   |
|---|
| 1) Modified Drigalski Agar (BTB Agar) (Eiken)     |
| 2) Phenylethyl Alcohol Agar (PEA Agar) (Nissui)   |
| 3) Sabouraud Dextrose Agar (Eiken)                |
| 4) Mannit-Salt Agar (Eiken)                       |
| 5) Blood Agar Base (Difco)                        |
| 6) Gifu Anaerobic Medium Agar (GAM Agar) (Nissui) |

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

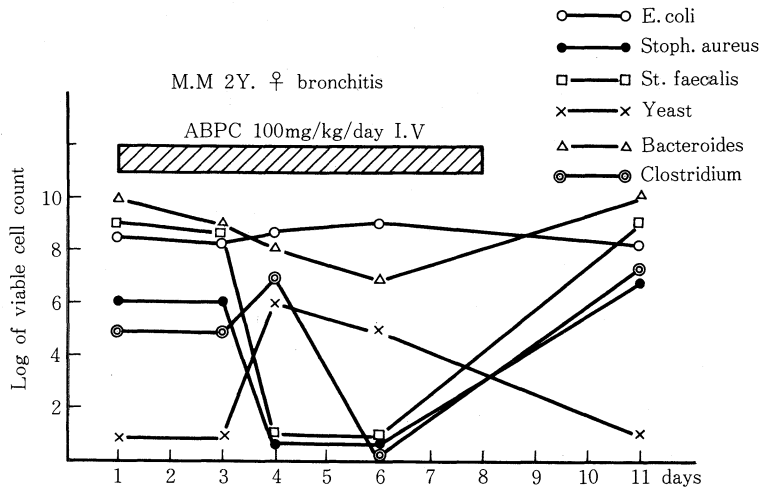
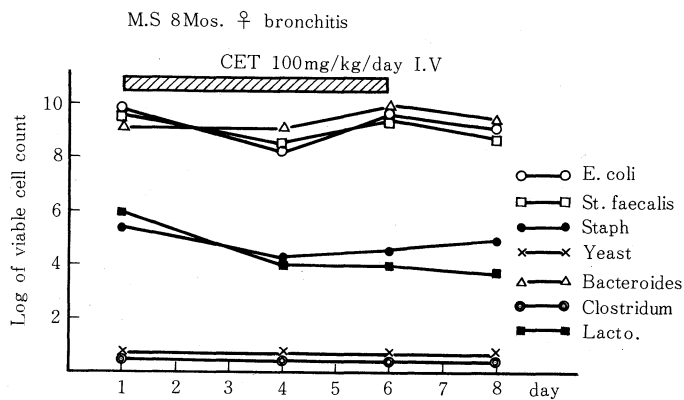


Fig. 2 Changes of viable cells in feces following administration of antibiotics



状は全経過を通じて、特に変化を認めなかった。

CEZ投与例で腸内細菌叢の変動が典型的と思われる症例を示す(Fig. 3)。症例は12歳、男児で meduloblastomaで入院中、発熱を認め、sepsisの疑いにてCEZ 100mg/kg/dayの投与を受けた例である。図に示した如く嫌気性菌は投与中著明な変動を示していないが、好気性菌の*E. coli*は投与後3日目までは変動を認めなかったが9日目の糞便中には著明に減少し検出されなかった。*St. faecalis*, *Staphylococcus* (Staph.)等は特に変動を認めなかった。糞便の性状には特に変化を認めなかった。

CMZ投与例で、腸内細菌叢の変動が典型的と思われる症例を示す(Fig. 4)。図に示した如く、

CMZ投与後3日以降には好気性菌の*St. faecalis*を除いて、*E. coli*, *Staph. aureus*さらには嫌気性菌は著明に減少し検出されなかった。一方*Yeast*はCMZ投与開始後3日目に $10^5$ まで上昇した。しかしCMZ投与中止後2日目には*Bacteroides*, *Bifidobacterium*等の嫌気性菌は $10^8 \sim 10^9$ に回復したが、好気性の*E. coli*, *Staph. aureus*などの回復は速やかでなかった。症例によっては投与中止後3日目にも好気性菌は*St. faecalis*以外、全く検出されない例を認めた。便の性状は、投与開始後3日目より水様便を5~6回/日認める様になった。止痢剤、食事療法にもかかわらず便の回数はやや減少したのみで性状は回復しなかった。しかし、CMZ投与中止後3日目より正常便が認められ

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

K.Y. 12Y ♂ meduloblastoma

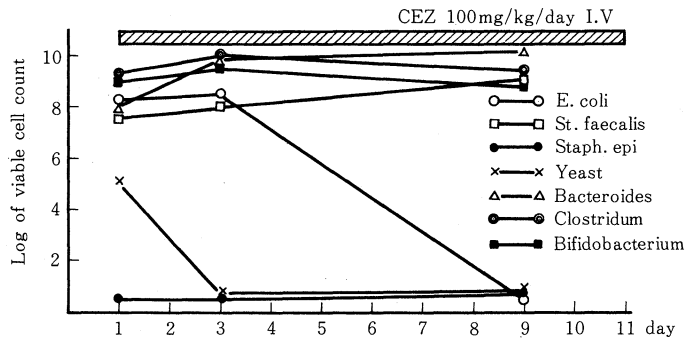


Fig. 4 Changes of viable cells in feces following administration of antibiotics

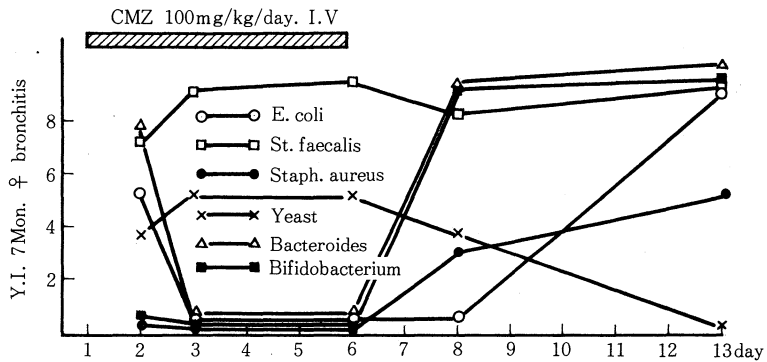
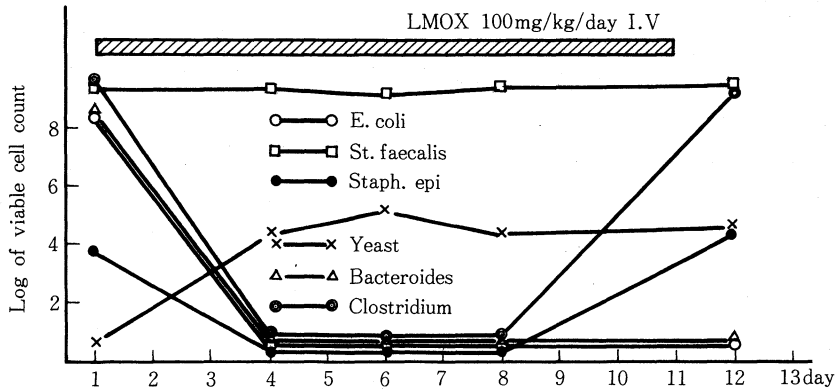


Fig. 5 Changes of viable cells in feces following administration of antibiotics

Y.K 10Mon. ♀ Pneumonia

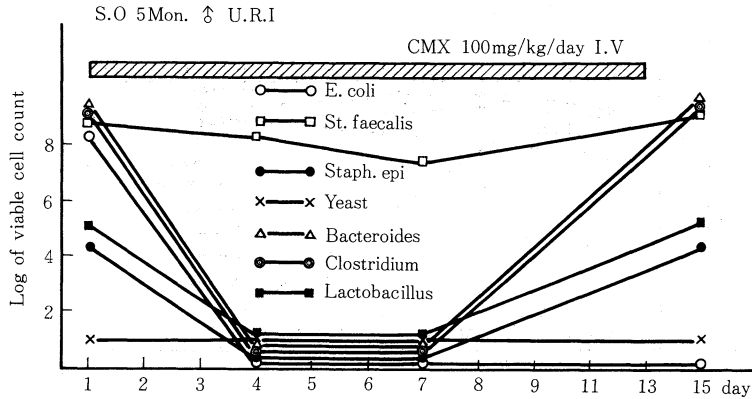


る様になった。

LMOX投与例で腸内細菌叢の変動が典型的と思われる症例を示す (Fig. 5)。図で示した様に投与開始後4日目には *St. faecalis* が  $10^9$ 、*Yeast* が  $10^4$

認める以外、他の好気性、嫌気性菌は検出されず、著明な腸内細菌叢の変動が認められた。LMOXの投与中止後2日目には *Clostridium* が  $10^9$ 、*Staph. epidermidis* が  $10^4$  に回復したが、他の細菌はまだ

Fig. 6 Changes of viable cells in feces following administration of antibiotics



検出されなかった。便の性状は、投与開始後3日目より水様となり、便の回数も5~6回/日に増加し、投与中止後3日目まで持続した。

CMX投与例で、腸内細菌叢の変動が典型的と思われる症例を示す (Fig. 6)。CMX投与開始後4、7日には *St. faecalis* を除いて、他の全ての好気性、嫌気性菌が検出されなかった。 *St. faecalis* は  $10^9$  より  $10^7$  に軽度菌数減少を認めた。一方CMX投与中止後3日目には、 *Clostridium*、 *Bacteroides* が  $10^9$ 、 *Lactobacillus* (Lacto.)、 *Staph. epidermidis* が  $10^4$  に回復したが、 *E. coli* は検出されなかった。便の性状は投与開始2日目より水様便となり、投与中止と同時に便性の改善を認めた。

II 尿路感染症の治療と菌交代

UTI 38例について検討し、原因菌の内訳を Table 2、抗生剤の種類と菌交代の頻度を Table 3 に示した。原因菌の第1位は *E. coli* 26例、 *Klebsiella* 8例、 *Pseudomonas* (Ps.) 3例、 *Proteus mirabilis* 3例、 *Enterococcus* 2例であった。又使用薬剤を Table 3 で示した如く I~IV群に分けてそれぞれの菌交代の頻度を示したが、I群は0/16(0%)、II群は2/10(20%)、III群は0/2(0%)、IV群は4/11(36%)であり、II~IV群を合計すると6/23(26%)であった。菌交代はII群で2例 *Klebsiella* に、IV群で2例が *Enterococcus* に他に *Pseudomonas*、 *Candida* に菌交代した。

考案

近年の抗生剤の著しい進歩は、感染症治療の様

Table 2 Organisms identified in the Urine

Organism	Number of cases
<i>E. coli</i>	26
<i>Pseudomonas</i>	3
<i>Klebsiella</i>	8
<i>Proteus mirabilis</i>	3
<i>Enterococcus</i>	2

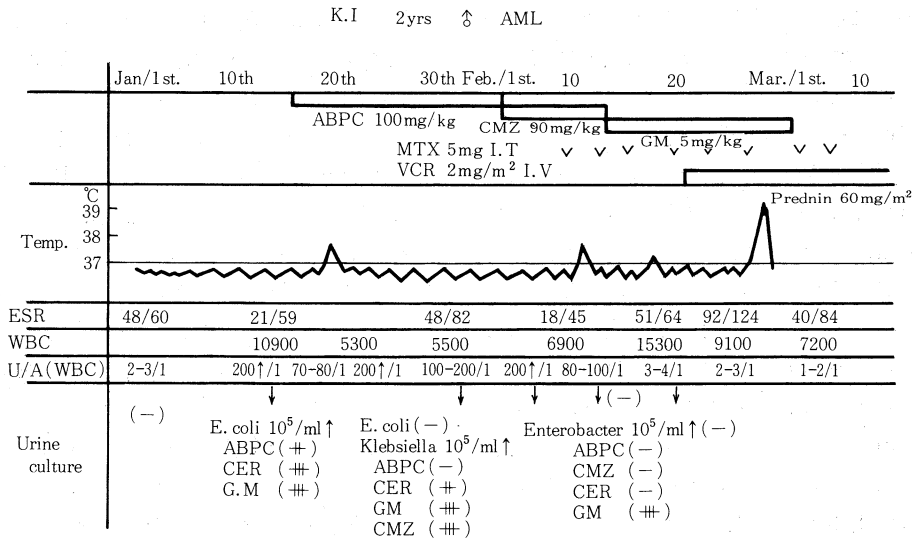
Table 3 Superinfection in relation to kinds of antibiotics

Antibiotics	cases	Super-infection Cases	frequency	
I	CET	4	0	0/16 (0%)
	GM	5	0	
	TOB	5	0	
	AMK	1	0	
	AMK+CET	1	0	
II	ABPC	6	2	2/10 (20%)
	ABPC+GM	3	0	
	ABPC+AMK	1	0	
III	CEZ	2	0	0/2 (0%)
IV	CMZ	4	1	4/11 (36%)
	CTM	2	1	
	CXM	2	0	
	LMOX	2	2	
	CTX	1	0	

TOB: Tobramycin AMK: Amikacin  
CTM: Cefotiam CTX: Cefotaxime

相を一変した。すなわち、広域スペクトルで抗菌力の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症に対しても有効な例がみられる様になった。しかし、その一方ではこれ

Fig. 7 Superinfection in relation to kinds of Antibiotics



らの薬剤の乱用が耐性菌の出現頻度を増加させ、常在細菌叢を乱し菌交代症やopportunistic infectionの機会が多くなり感染症の治療を困難にしている。さらに最近、抗生剤投与中に出現する偽膜性腸炎や出血傾向など、抗生剤治療時の副現象が大きな問題となっている。そこで、これらの諸問題の原因を検討し、これらの諸問題の解決又は予防する方法を検討する必要があると思われる。そこで著者は腸内細菌叢に注目し、抗生剤投与時の変動について検討した。環境を一定にして諸因子の影響を出来るだけ少なくする目的でIsolator内で無菌マウスを飼育し1, 2, 4種感染マウスを作成し、ABPC, GM, CET, CEZ, CMZ, LMOX, CEXを筋肉内へ投与した時の腸内細菌叢の変動を検討し、第一報として報告した。その結果、少なくともGM, CETのように胆汁排泄の非常に少ないといわれている薬剤は腸内細菌叢への影響は明らかでなく胆汁排泄の良い薬剤は投与抗生剤に感受性を示す菌の減少をひきおこし、耐性菌のみが増加、残存するという事が認められた。特にこの傾向は新しい薬剤であるCephem系薬剤に著明であった。この様な動物実験の結果に基づいて臨床例について同様の薬剤を用いて腸内細菌叢の変動について検討したところCET投与例では腸内細菌叢の変動は好気、嫌気性菌ともに全経過中認

めなかった。ABPC投与例では感性菌である*St. faecalis*, *Clostridium* groupが投与後3~5日目頃より著明に減少したが、他の細菌には影響が及ぼさなかった。CEZ投与例では*E. coli*の減少が認められた以外は著明な変動は認められなかった。一方新しい薬剤であるCMZ, LMOXは投与後3~4日目頃より*St. faecalis*を除いて、他の好気、嫌気性菌は著明に減少し、検出されなかった。*Yeast*は3~4日目頃より10<sup>2</sup>~10<sup>5</sup>にまで増加した。投与中止と共に嫌気性菌、特に*Clostridium*の回復は速やかに認められたが、偽膜性腸炎との関連は今後の課題であろう。好気性菌では*E. coli*の回復がやや緩徐の傾向であった。これは新生児の腸内細菌叢の形成パターンと異り、その理由は不明であった。又この様な腸内細菌叢の変動と一致して便性状の変化や下痢症状が認められた。CMXの投与例ではCMZ, LMOXの投与例と同様に*St. faecalis*を除いて、投与後、3~4日目より他の細菌は著明に減少し、それと同時に便性状の変化や下痢症状を認めた。又、*Yeast*の増加も認めなかった。以上、臨床例においても、第一報と同様に広域スペクトルを有し効菌力が優れ、胆汁排泄の良好な薬剤を投与した時の腸内細菌叢の変動は著明で、特に新しい薬剤であるCephem系薬剤では投与中*St. faecalis*, *Yeast*を除いて好気、嫌気性菌共

に著明に減少し検出されなかった。又、これらの腸内細菌叢の著明な変動と一致して下痢症状の出現が大部分の例で認められ、特に乳児ではこの傾向が著明であった。

1945年Reyniersらが無菌動物を作り出して以来、急速に腸内細菌叢の研究が進歩し腸内細菌叢の生体に対する役割についても解明される様になり、胆汁酸代謝、尿素分解とアンモニア生成<sup>7)</sup>やビタミン産生等に深いかかわりあいがある事が証明された。しかも、これらの役割の主役を演ずる細菌は、*Bifidobacterium*, *Bacteroides*等の嫌気性菌である。その為、これらの嫌気性菌の減少は種々の代謝にも障害を与えると予想される。この内胆汁酸の代謝異常はCephem系薬剤の投与時に認められた下痢症状の出現の主要因の1つとして考えられる。すなわち肝内で抱合された一次胆汁酸は残存する*St. faecalis*により脱抱合される<sup>8)9)</sup>が、二次胆汁酸への変換を行う*Bacteroides*等<sup>10)11)</sup>の嫌気性菌の減少は大腸内の一次胆汁酸の増加を促し、これが、水分吸収を阻害し、さらに腸粘膜面から水分の腸腔内への分泌を亢進し下痢症状が出現すると考えられる。又Vitamin K (VitK)の合成に主要な役割を演ずるといわれる腸内細菌叢の大きな乱れは合成の低下を導き、さらに食事摂取ができない様な状況が重なればVitKの不足による出血傾向の<sup>13)14)</sup>出現は十分に予想され、今後さらに、この問題は検討しなければならぬと思われた。さらに広域スペクトルを有し、抗菌力のある薬剤を非経口的投与すると、胆汁排泄の良好な場合、腸内細菌叢へ影響を与え、その薬剤に感受性のある菌は減少し、耐性を示す細菌は残存又は増加しいわゆる菌交代が行なわれている。この菌交代によって優勢となった細菌により、新たに感染症を引き起こす可能性は十分に考えられる。そこで、臨床面において、我々がしばしば、菌交代に遭遇し、又、原因となる菌が腸内細菌叢の変動と深い関連のあるUTIに注目した。UTIの成因は諸説があげられるが、原因菌の大部分が腸内細菌であり、原因菌としての*E. coli*と便中の*E. coli*の抗原が一致したという報告<sup>15)</sup>等は、上行性感染症を支持するものである。腸内細菌の変動とUTI治療時の菌

交代との関連性の報告<sup>16)</sup>も散見される。そこでUTI治療時の菌交代の発現と使用抗生剤<sup>17)</sup>との関連を検討し、腸内細菌叢への影響の明らかでないCETやAminoglycosidesの使用例では菌交代は16例中1例も認めず、腸内細菌叢への影響があると思われるABPC, CEZ, Cephem系使用例でそれぞれ菌交代は2/10 (20%), 0/2 (0%), 4/11 (36%)の割合で認め、合計すると6/23 (26%)との結果を得た。症例の少なかったCEZ使用例は別として、これらの薬剤の使用例では菌交代を高頻度で認め、特に腸内細菌叢への影響の大きいCephem系では最も、その傾向が見られた。菌交代した細菌はABPC使用例で*Klebsiella*, Cephem系で*Enterococcus*, *Pseudomonas*, *Candida*でこれらは抗生剤の投与時に腸管内で増加を示す菌と一致しており興味深いものであった。腸内細菌叢の面から考えるとUTI治療には原因菌が感受性を示せば、これら腸内細菌叢への影響の少ないCETやAminoglycosidesを選択して、静脈内投与する事が菌交代を防ぐには最良の方法であると考えられる。Fig. 7に示した症例は、この意見を支持する典型的な一例である。症例は2歳の男児で急性骨髄性白血病(AML)の治療中尿培養で*E. coli*が $10^5$ /ml以上出現した為、感受性のあるABPCを投与開始したが、*Klebsiella*に菌交代した。その為、さらに抗生剤をCMZに変更したが、再び*Enterobacter*に菌交代した為GMに変更した所、*Enterobacter*は消失し、検尿所見は改善した。この様に患児はAMLの治療中で、いわゆるCompromised hostであり、菌交代症が出現しやすい状況にあったにもかかわらず、腸内細菌叢への影響の少ないGMの投与によって菌交代を阻止する事ができた例の1つと思われる。

以上述べた様にUTIを例にとり、抗生剤投与時の腸内細菌叢の変動により、菌交代症をひき起こす可能性を示した。さらには、著者らは在胎週数26週の未熟児で気管内挿管した例でABPCを使用した所、正常な腸内細菌叢が形成されず、ABPCに耐性な*Ps. aeruginosa*のみが糞便中に検出され、それによるSepsisにより死亡した例を経験している。これは抗生剤投与により腸内細菌叢が大きく

乱れ、さらには未熟児で免疫機能が低下している状態であった為にSepsisに進行したと考えられる。この様な経験から考慮しても、腸内細菌叢を大きく乱す事によって起こりうる問題は多岐に及び、内には致命的なものになりうる可能性を備えている。その為腸内細菌叢を大きく乱す様な薬剤であるCephem系薬剤の選択は慎重にすべきであり、菌交代を起こしやすい様な新生児、乳児、さらには免疫低下等のあるCompromised host等に対しての使用は特にひかえるべきである。しかし、Cephem系薬剤は臨床的意義のある薬剤である為、これらの薬剤を投与しなければならぬ機会は今後増加する事が予想され、多剤耐性の*Lactobacillus*や*Bifidobacterium*等の投与によって腸内細菌叢の変動を予防する等の試みや、宿主の免疫機能を改善し菌交代をひき起さない様な方法の検討を早急に行なわなければならない。

### 結 語

抗生剤の進歩は著しいが、この反面菌交代やopportunistic infection等の副現象は感染治療を困難にしている。そこで、菌交代がおこる問題の1つとして腸内細菌叢に着目し、臨床例において抗生剤投与時におけるその変動について検討した。又UTI治療時の菌交代の発現と使用抗生剤との関連についてもあわせて検討し、以下の様な結果を得た。

① 胆汁排泄の少ないといわれるCET投与例では腸内細菌叢の変動は認められなかった。

② ABPC投与例では、感受性菌である*St. faecalis*, *Clostridium*の菌数の減少を認めたが他の菌の変動は認めなかった。

CEZ投与例では*E. coli*のみ菌数が減少し、他の好気、嫌気性菌の変動は認めなかった。

③ CMZ, LMOX, CMX等の新しいCephem系薬剤投与例では投与3～4日目には*St. faecalis*, *Yeast*を除いて好気、嫌気性菌は著明に減少し全く検出されなくなった。CMX投与例では*Yeast*も著明に減少し、*St. faecalis*のみとなった。又投与中止後、嫌気性菌、特に*Clostridium*の回復が速やかであり、反して好気性菌の、特に*E. coli*の回復は遅れる傾向であった。

④ Cephem系薬剤投与後3～4日目には下痢症状が高頻度で出現し、止痢剤等の投与にもかかわらず抗生剤投与を中止するまで持続した。このことは腸内細菌叢の変動と下痢発現との関連が深い様に思われた。又、この傾向は特に乳児で著明であった。

⑤ UTI治療時の菌交代の頻度は腸内細菌叢への影響が明らかでないCET, Aminoglycoside投与例では16例中1例も認めなかった。一方ABPC, CEZ, Cephem系薬剤投与例では2/10 (20%), 0/2, 4/11 (36%)の割合で認めた。症例の少なかったCEZ投与例は別として、腸内細菌叢への影響の大きい薬剤は菌交代を高頻度に認めた。

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55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) Klainer, A.S. & Beisel, W.R.: Opportunistic infection, A Review. Am. J. Med., Sciences, 258: 431—456, 1969.
- 3) 小沢 敦: II細菌感染症1. 概説. 小児科臨床, 29: 96—102, 1976.
- 4) 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.
- 5) Larson, H.E.: The experimental Pathogenesis of antibiotic related colitis. Scan. J. Infect. Dis. suppl., 22: 7—10, 1980.
- 6) Allen, S.D., Dunn, G.D., Page, D.L. & Wilson, F. A.: Bacteriological studies in a patient with antibiotic-associated pseudomembranous colitis. Gastroenterology, 73: 153—163, 1977.
- 7) Levenson, S.M., Crowley, L.V., Horowitz, R. E. & Malm, O.J.: The metabolism of Carbo-labeled urea in the germfree rat. J. Biological Chemistry, 234: 2061—2062, 1959.
- 8) 進藤邦彦: 腸内細菌による抱合胆汁酸分解作用に



- ついでの研究. 日消会誌, 70 : 1311—1319, 1973.
- 9) Shindo, K. and Fukushima, K.: Deconjugation of bile acids by human intestinal bacteria. *Gastro. Japonica*. 11 : 167—174, 1976.
  - 10) Bokkenheuser, V.: Bacterial 7-dehydroxylation of cholic acid and allocholic acid. *J. Lipid. Res.*, 10 : 421—426, 1969.
  - 11) Carin, S.: Action of intestinal microorganisms on some steroids of biological interest. *Prog. Biochem. Pharmacol.* 2 : 62—72, 1967.
  - 12) Mekhjian, H.S., Phillips, S.F. & Hoffmann, A. F.: Colonic secretion of water and electrolytes induced by bile acid, perfusion studies in man. *J. Clin. Invest.*, 50 : 1569—1577, 1971.
  - 13) Pineo, G.F., Gallus, A.S. & Hirsh, J. Hamilton, ont. : Unexpected vitawin K deficiency in hospitalized patients. *CMA Journal*, 109 : 880—883, 1973.
  - 14) Bokkenheuser, V., Hoshita, T. & Mosbach, E. H.: Bacterial 7-dehydroxylation of cholic acid and allocholic acid. *J. Lipid. Res.*, 50 : 421—426, 1969.
  - 15) Andersen, H.J., Lincoln, K., Ørskov, F., Ørskov, I. & Winberg, J.: Studies of urinary tract infections in infancy and child hood, V.A. comparison of the *E. coli* antibody titer in pyelonephritis measured by means of homologous urinary and fecal *E. coli* antigens. *J. Ped.*, 67 : 1073—1079, 1965.
  - 16) 南里清一郎: 抗生剤経口投与の腸内細菌叢に及ぼす影響. 第二編. 腸内細菌叢の変動と尿路感染症. *感染症誌*, 54 : 780—788, 1980.
  - 17) 永井隆雄: 種々な患者群における尿路感染症の原因菌と抗生物質に対する感受性について. *感染症誌*, 53 : 704—712, 1979.

### The Change in Intestinal Flora by Administration of Antibiotics

Hironobu AKITA

Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

Epiphenomenon such as superinfection and opportunistic infection, which were caused by administration of broadened spectrum antibiotics, makes it difficult to treat infectious disease. Considering that superinfection often occurs in intestinal flora, the change in intestinal flora by administration of antibiotics in clinical cases was discussed. Also the relation between the frequency of superinfection in Urinary Tract Infection (UTI) and the fluctuation of bacteriae in feces by administration of antibiotics was discussed.

The results were as follows :

- 1) No change in the number of organisms was observed by administration of Cephalothin (CET).
- 2) By administration of Ampicillin (ABPC), a remarkable decrease in ABPC sensitive *St. faecalis* and *Clostridium* was observed. On the other hand, no change was observed in the number of other kinds of bacteria. By administration of Cefazolin (CEZ), no change was observed in the number of organisms except for a decrease in *E. coli*.
- 3) By administration of Cephems such as Cefmetazole (CMZ), Latamoxef (LMOX) and Cefmenoxime (CMX), a remarkable decrease was observed from 3rd-4th day in all kinds of organisms except for *St. faecalis* and *Yeast*. Especially by administration of CMX, only *St. faecalis* was detected. Viable cell count of anaerobic bacteria, especially the *Clostridium* group, returned to the previous level soon after the discontinuance of Cephems. As for cell count of aerobic bacteria, especially *E. coli*, it returned slowly.
- 4) Diarrhea was often observed during the administration of Cephems, and it never stopped until the administration of Cephems was discontinued, especially in infants cases. From this result, it can be considered that the relation between diarrhea and the change in intestinal flora is very close.
- 5) Frequency of super-infection occurring during antibiotics therapy of UTI was discussed from the investigation of 38 patients during the period of 5 years. The results were the following : 0/16 by administration of CET and Aminoglycosides, giving few influence on intestinal flora. On the other hand, 2/10 (20%), 0/2, 4/11 (36%) by administration of ABPC, CEZ and Cephems, respectively. The results suggest that superinfection occurs more frequently during the administration of antibiotics, which give much influence on intestinal flora.