腹部手術後抗生物質投与中 *Proteus morganii* により赤痢症状を呈した症例

成田嘉則
名古屋大学医学部今永外科教室
加藤延夫
名古屋大学医学部細菌学教室
日比野内科教室

(昭和32年1月7日受付)

WEINSTEIN[1] (1946) がペニシリンまたはストレプトマイシン使用時鼻咽腔内細菌叢は著しく変動し，新しく優勢となつた菌種によつて続発症を起した事実を報告して以来，抗生物質投与時の交代菌現象及び交代菌症が注目されている[2)3)]。かかる交代菌現象に基ずく新感染症の発生或は原疾患の増悪は呼吸器及び泌尿生殖器系 *Candida* 症に於て特に注目され，全身感染を惹起した症例も多く報告されている[4)]。

腸内細菌叢の抗生物質による変動[2)3)] は既に内外の多くの研究者により報告されている如く抗生物質特にテトラサイクリン系のものを投与すると，感受性菌である大腸菌群等は速やかに消失し抵抗性を示す *Proteus*, *Pseudomonas*, *Candida* 或は *Staphylococcus* 等が優勢を示す様になる。そして新しく優勢になつた菌は生体側に抵抗力減弱を来すなんらかの条件が存在する時には新しい感染症を惹起する可能性がある。耐性葡萄球菌による重症腸炎乃至赤痢の発現は KRAMER[5] (1948) の発表以来多くの報告があり，我が国においても長岐等[6] (1954)，棚橋等[7] (1955) の報告がある。

最近我々は腹部手術後，テトラサイクリン (TC)，ペニシリン (PC) 療法中1週間目に発熱，腹痛，粘血便等の赤痢症状を呈し，その粘血便から *Proteus* を純培養状態に検出し，TC，PC を中止しクロランフエニコール (CM) 投与に代えることにより治癒せしめた症例を経験した。その後の検索により該 *Proteus* は *Proteus morganii* であることが判明した。*Proteus morganii*[8)9)] は 1906 年 MORGAN によつて夏期の下痢患者の便からはじめて分離されたもので，時に赤痢或は小児下痢症の原因菌と目された報告もあるが，その病原性に関しては一般に異論が多く，病原性が発現するためには生体側の何らかの条件の関与が必要であろうとされている。細菌の病原性は固定したものでなく宿主の抵抗力との相互関係によつて決定されるものである。かかる観点に立つ時，本症例においては抗生物質特に TC 投与によつて腸内細菌叢の平衡が乱れ，異常に増殖した *Proteus morganii* が腸管手術後の低栄養状態の基礎の上に発症を惹起したものと考えられる。交代菌現象としても，また *Proteus morganii* の病原性を考える上にも興味ある症例と考え，ここに報告する。

症　例

患　者　　男子 30 才。

家族歴：特記すべき疾患は認めない。

既往歴　昭和 27 年 10 月虫垂炎の診断にて虫垂切除術を受く。

現病歴　昭和 27 年 5 月頃より軽度の胃腸障碍あり，昭和 27 年 10 月某医により虫垂炎の診断の下に虫垂切除術兼盲腸縫縮術を受けた。しかし，以後時々特に寒冷時に手術創を中心として右下腹部に牽引痛を訴えていた。昭和 30 年 7 月中旬頃より，疲労後同部の疼痛が強くなり特に同年 8 月中旬頃長途の自動車旅行後激しくなり以後疼痛が続いていた。便通は下痢，便秘を繰返す。30 年 11 月 2 日名大附属病院今永外科に入院した。

主　訴　右下腹部の牽引痛。

現　症：

入院時全身所見：体格中等度，栄養可良。体温 36.5°C，脈搏 80，整，緊張良好。血圧 120～60。心臓及び肺臓に異常を認めない。

局所所見：腹部軽度膨隆し，廻盲部に圧痛があり，圧迫によりグル音を聴く。蠕動不穏及び腹壁緊張を認めない。

血液所見：赤血球数 425 万，血色素量 98% (ザーリー)，白血球数 6,200。

肝機能：高田反応陰性。Bromsulphalein test (30 分値) 5% 以下。

尿：黄色透明，弱酸性。蛋白，糖共に陰性，ウロビリノーゲン正常。

便：黄褐色，消化良好。潜血反応，寄生虫卵共に陰性。

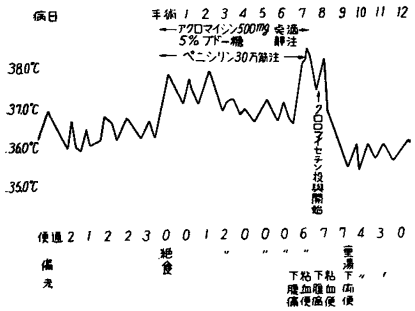
臨牀診断　移動性盲腸。

手術所見：昭和 30 年 11 月 9 日施行。右副直腹筋切開により開腹，腹水は認めない。盲腸は移動性が著しく，盲腸及び上行結腸の腸間膜リンパ節数個に小指頭大

の腫張が認められた。移動性盲腸として廻腸末端の約10 cm 口側より横行結腸中央部に至る迄切除し廻結腸吻合術を行い腹壁を縫合閉鎖して手術を終つた。

経過並に処置：（第1表）入院直後より手術当日迄4日間 20% ロヂノン＋V. B_1 10 mg＋V. C 200 mg＋V. K 50 mg＋メチオニン 5 ml 毎日注射，術前2日前より1日1回輸血 250 ml を術後7日間続け，5% ロヂノン 500 ml＋AC 500 mg 点滴静注，PC 300,000 units 筋注，リンゲル 500 ml＋V. B 10 mg＋V. C 200 mg＋V. K 50 mg＋メチオニン 5 ml 皮下注射を術後毎日施行した。術後3日目に少量のガス排出あるも腹部膨満強く，この為術後絶食を続けていた所，7日目の午後 38.5°C の発熱があり同時に下腹痛を訴え，便は粘血便（同日夜までに6回）を呈した。交代菌現象の発現を考え TC，PC の投与を中止すると共に，粘血便を SS 寒天，普通寒天平板及び TC を 100 mcg/ml の濃度に加えた寒天平板の3種に培養した。翌日より CM 250 mg 1日4回，パンビタン投与にきりかえた所，投与当日の午後より解熱し始め2日後には平熱に復した。便の性状も次第に恢復し CM 3 日間の投与にて正常便となつた。以後順調な経過をたどり術後 20 日で退院した。

第1表　臨牀經過



細菌学的検索

前述の如く，赤痢症状を呈した第1日目の粘血便を SS 寒天平板，普通寒天平板及び TC を 100 mcg/ml の濃度に含んだ寒天平板の3種の培地に粘血便を種々の程度に稀釈して培養した所，何れの培地にも略々同数の同一コロニーを認め分離菌は TC に対して高度に耐性であることを示した。大腸菌，赤痢菌のコロニーは全く認められなかつた。分離菌の生物学的性状は第2表，第3表に示す如くで生物学的性状は *Proteus morganii* に一致した。第4表に示す血清学的分類（新潟県衛生研究所斎藤孝一博士の御好意による）では同所の分類による *Proteus morganii* 30：1 と同定された。該菌の各種抗生物質感受性をブイヨンを試験培地として検査し第5表の如き成績を得た。CM を除く他のすべてに 100 mcg/ml 以上の耐性を示し，CM のみに或る程度の感受性を示している。CM 投与によつて速やかに赤痢症状が恢復した臨牀的事実とよく一致しており，CM を選んだことは幸であつた。

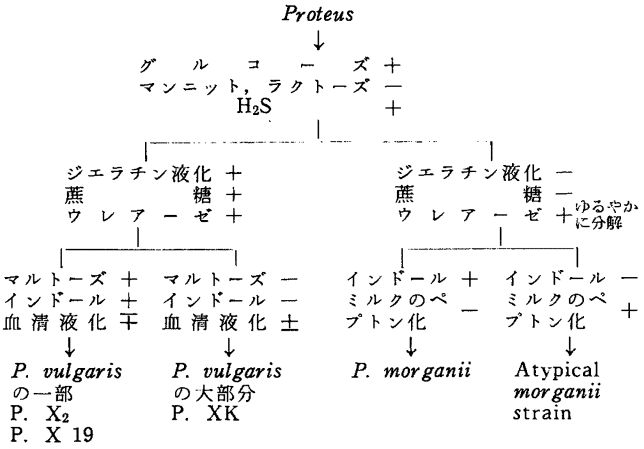
第2表　分離菌の生物学的性状

形態	桿菌
グラム染色	−
鞭毛	周毛性
運動性	＋
乳糖	−
ブドー糖	＋酸形成ガス発生
H_2S	＋
ウレアーゼ	＋
インドール反応	＋
クエン酸培地	＋
Voges-Proskauer 反応	−
メチールレッド反応	＋
ジエラチン液化	−

第3表　分離菌の糖分解

ブドー糖	酸形成ガス発生
ガラクトーズ	−
果糖	酸形成ガス発生
乳糖	−
麦芽糖	−
蔗糖	−
イヌリン	−
グリセリン	−
マンニット	−
ズルシット	−
デキストリン	−
サリシン	−

第4表　*Proteus* 属の生物学的鑑別



「Topley & Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity (1948) による」

相磯等[10)11)]は近年我が国各地に発生したサンマ桜干し中毒は，魚肉中に増殖した *Proteus morganii* のヒスチ

第5表 分離菌の抗生物質感受性

種類＼濃度	u/ml 0.01	0.1	1.0	10.0	100.0
ペニシリン	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋
	mcg/ml 0.01	0.1	1.0	10.0	100.0
クロロマイセチン	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋
アイロタイシン	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋
アクロマイシン	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋
テラマイシン	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋
オーレオマイシン	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋
ストレプトマイシン	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋

＋＋ 薬剤を含まない対照と同程度の発育
＋ 軽度発育阻止
－ 完全発育阻止

ヂン脱炭酸の結果産生されたヒスタミンがその主因であるとし，*Proteus morganii* は他菌種に例を見ない程活性の高いヒスチヂン脱炭酸酵素を有することを指摘している。我々の分離菌のヒスタミン産生能は名大細菌学教室 田中[12]によると対照の *E. coli* に比し活性が高く至適 pH は 6.0～6.5 の間にあり，pH 7.2 でも或る程度のヒスタミン産生が認められ，*E. coli* の至適 pH より高く且範囲が広いことが判明した。この知見は相磯等の報告と略々一致している。細菌が腸内で増殖して腸炎乃至赤痢を発症せしめる場合，同菌の有するアミノ酸脱炭酸酵素が如何なる役割を演ずるかは明らかではないが，腸管内で大量有毒アミンが形成されたり，或は食品中で既に該菌の汚染があり，大量の有毒アミンが形成されている場合には中毒症状の発現は容易に推定されることである。

本症例においては赤痢症状以外に有毒アミン中毒を思わせる全身症状は著明ではなかつた。食品中に既に菌の汚染があり該菌のアミノ酸脱炭酸酵素によつて大量のアミンが形成されている場合の中毒症状の発現は，真の意味の細菌感染による発症ではなく toxin type の食中毒と解すべきであり，本症例の如く絶食中，腸管内で異常に増殖した *Proteus morganii* によつて赤痢症状を発症した場合と厳密に区別すべきであろう。この両者の場合の細菌の有するアミノ酸脱炭酸酵素の発症に関する意義は自ら相違すると考えられる。

考 察

前述の如く，*Proteus morganii* は始め夏期の小児下痢患者から分離されたもので，以来小児の下痢患者や赤痢患者の糞便から分離された報告もあるが，正常人の糞便中にも存在しその病原性に関しては異論のある所であり，*Proteus morganii* 感染の発症には生体側に抵抗力減弱を来す，なんらかの条件が重要な因子と考えられている。勿論，細菌の病原性は菌の毒力のみによつて1次的に決定されるものではなく宿主側の抵抗力を左右する諸種の因子との相互関係の上に成立するものであるから，従来所謂病原菌と見做されている細菌についてもその病原性の発現には生体側の条件が関与することは明らかである。従来，非病原性と考えられた菌，病原性の疑わしい菌，或は病原性の明らかな菌等の差違は絶対不動のものではなく，これらの細菌の病原性の発現には如何なる程度宿主側の抵抗力減弱の条件が関与するかという量的な差違を示すものと解すべきであろう。*Proteus* 群の細菌は元来腸管内常在菌であるが，成人の正常腸内細菌叢内では優勢菌は常に大腸菌群であり，本症例の如く *Proteus* のみが純培養状態に異常増殖したのは抗生物質特に TC 投与の影響と考えられる。

上述の観点に立つと，本症例の赤痢症状は TC のために大腸菌群の代りに新しく優勢となつた *Proteus morganii* の異常増殖と腹部手術後1週間に及ぶ絶食による低栄養状態に起因する宿主側の抵抗力減弱の2つの因子の相互交渉の上に成立したものと考えるのが妥当と思う。更に抗生物質投与中ビタミンB群の欠乏症状を呈する場合のあることが多く報告[13]されており，ビタミンB群特に葉酸欠乏の腸管感染における意義[14)15)16]を考える時，ビタミンB群の欠乏も生体側の抵抗力減弱に一役演じていると見做される。本症例及び従来の報告[8)9)17]から推察すると，*Proteus morganii* は，腸内細菌叢が正常の平衡を維持しており生体側に抵抗力減弱を来す条件を欠く時には非病原性の腸管内常在菌として存在するが，なんらかの理由により腸内細菌叢の平衡が乱れ更に生体側に抵抗力減弱の条件が加わる時には発症を惹起し易い細菌であろうと考えられる。夏季の小児の下痢患者から分離される例が多いのもこの理由に基くものであろう。

従来報告されている抗生物質投与中或は投与後の耐性葡萄球菌による重症下痢或は赤痢症状は，多く腹部手術後，重症消耗性疾患或は老齢等の生体側に抵抗力減退がある時に発生している[2)8]。本症例も腹部手術後の低栄養状態時に発症していることから，交代菌現象によつて新しく優勢菌となつた細菌の病原性の発現には生体側の条件の関与を重視しなければならない。抗生物質投与時，かかる不測の疾患の発生を当然考慮すべきであるが，特に生体側の抵抗力減弱を来す条件が存在する場合には常に細心の注意を払うべきである。耐性葡萄球菌性赤痢に関しては，既に我が国に於ても報告されているが，抗生物質投与によつて誘発されたと考えられる *Proteus* による赤痢症状の発現は未だ文献に報告を見ない。今後抗生物質療法によつて腸炎或は赤痢が誘発された症例に遭

遇する場合には，耐性葡萄球菌のみならず *Proteus* による発症も考慮されなければならないであろう。

結　語

移動性盲腸にて廻盲結腸切除兼廻結腸吻合術を施行後，TC, PC 療法中1週間目に赤痢症状を呈し，その粘血便から純培養の状態に *Proteus morganii* を検出し，CM 投与により治癒せしめた症例を報告した。本症例は，腹部手術後の低栄養状態の基礎の上に，交代菌現象によつて異常に増殖した *Proteus morganii* が発症を惹起したものと考えた。本症例の経験から *Proteus morganii* の病原性に関して若干の考察を試みた。

分離菌の同定を願つた新潟県衛生研究所 斎藤孝一博士に感謝すると共に，御指導，御校閲を賜わつた今永教授並に細菌学教室 小笠原教授に感謝の意を表する。

（本論文の要旨は，昭和31年5月16日，第4回日本化学療法学会総会に於て発表した。）

文　献

1) WEINSTEIN, L.: New Eng. J. Med. 235: 101, 1946, Am. J. Med. Sci, 214: 56, 1947.
2) 竹本忠良： 最新医学，8: 502, 1953.
3) 久保郁哉　抗生物質の半面，49, 1955.
4) 堂野前維摩郷，山上朗，山本実，螺良英郎　日本臨牀 11: 29, 1953.
5) KRAMER, I. R. H.. Lancet, 2: 646, 1948.
6) 長岐佐武郎，阿部実，斎藤誠，石井慶蔵，富岡一，南沢康雄　日本医事新報，1584: 3673, 1954.
7) 棚橋貞雄，野々村卯太郎，徳丸隆士，落合国太郎，沢田牧： 臨牀外科 10,. 705, 1955.
8) ZINSSER's Textbook of Bacteriology, 9 th Ed, Appleton-Century-Crofts Inc., New York, p. 440, 1948.
9) WILSON, G. S. & MILES, A. A.: Topley & Wilson's Principles of Bacteriology and Immunity, 3 rd Ed., Edward Arnold & Co., London, p. 651, p. 1569, 1948.
10) 相磯和嘉，柳沢文徳　日本医事新報，1625:2727, 1955.
11) 相磯和嘉，豊浦秀世，藤田久稔： 日本細菌学会雑誌，10: 12, 1955.
12) 田中定平　未発表
13) 久保郁哉，山田喜久馬，尾山彰，東郷靖，横山巖，竹本忠良，志賀恵珠，二宮春忠　日本臨牀，13: 1, 1955.
14) JONATA, M. & DECK, G. M.: J. Inf. Dis., 65, 219, 1939.
15) 古川玉男： 名古屋医学，70: 261, 1955.
16) OGASAWARA, K.: Advances in study of Ekiri in Japan, 丸善，p. 43, 1955.
17) NETER, E. R. & FARRAR, R. H.: Am. J. Digest, Dis. & Nutrition, 10: 344, 1943.