

## モルモットの腸内菌叢に及ぼす抗生物質の影響

木村三生夫・足立卓郎

慶応義塾大学医学部小児科学教室（指導教授 中村文弥）

慶応義塾大学医学部臨床細菌研究室（指導教授 牛場大蔵）

（昭和 32 年 5 月 18 日受付）

## 緒 言

モルモットは Penicillin（以下 Pc と略す）に対して高度の感受性を有しており、Pc 注射を行うと数日後に死亡する。この点については我々の教室の森広<sup>(1)</sup>によつてすでに報告されているところであり、モルモットの体重当 kg 10,000 単位以下の量の Pc 注射に於ては死亡例は皆無であるが、100,000 単位以下では 46%、200,000 単位以下では 72%、200,000 単位以上では 75% の死亡を認め、死亡せる動物の大多数に肺臓出血、副腎の充血出血を見、又体温の下降を認めたと報じている。

TONUTTI 等<sup>(2)</sup>は Pc より死亡したモルモットの副腎、胸腺に解剖学的変化を見出し、特に腸管に著明な Enteritis の像を見ているが、この腸管壁の変化は直接 Pc の作用によるものではなく、Pc を脳内注射しても中枢神経系に強度の刺激をあたえ、循環障碍、滲出機転などを招来するとの成績より、Pc の注射後、神経系を介して腸管その他に変化を及ぼし、毒性を現わすに至るものであろうと述べている。このことは KOCH 等<sup>(3)</sup>によつても認められており、筋注せる Pc が脳内に容易に移行し、Pc と中枢神経系との接触により、その強度が強ければ痙攣などを起すが、少量では植物神経系に対する刺激作用を示し、特に腸管壁の血流を障碍して Enteritis を起させるものであろうと述べている。

一方 ROLLE 等<sup>(4)</sup>は健康モルモットの腸管内にはグラム陽性の乳酸桿菌に属すると思われる菌が多数常在し、大腸菌はほとんど見られないが、Pc の投与によつて常在菌が減少し大腸菌が優勢となり腸管の炎症が起ることを報告したが、最近 RUSCHMANN<sup>(5)</sup>も Pc 投与後 2～3 日の潜伏期の後にモルモット腸管内に大腸菌が増殖し、この大腸菌は特殊な病原性大腸菌ではないがモルモットは通常大腸菌を保有せず、大量の大腸菌に対しては高度の感受性を有するため Enteritis が起り、重症の中毒状態を引きおこし死亡せしめるものであろうと報告している。

これらの報告に鑑み、モルモットに Pc を投与してその後の腸内菌叢の変化を好気性、嫌気性に培養して追求を行い、動物死亡との関係について考察を試みたので、その結果をここに報告する。

## 実験方法

市販の 300 g 前後のモルモットを使用した。

オリエンタル固型飼料をあたえ、給水瓶により水分を補給して飼育した。但し実験（1）のみは通常の飼料によつた。

Pc は標準ペニシリン G Na 塩（予研）又は万有製品 100,000 単位可溶性ペニシリン G Na 塩を食塩水にて適当濃度に稀釈して使用した。

使用培地は好気性培養には 10% 馬血液加寒天平板又は BTB 培地を使用した。嫌気性培養には 1% 乳糖、シスチン、イーストエキス、カゼインダイジェストを加えた豚肝臓寒天平板を使用、黄磷を用いて嫌気性として培養した。

腸管内菌数の測定にあつては腸管各部（胃、小腸上部、小腸中部、小腸下部、上行結腸）を 1 g 宛切り取り、ホモジナイザーで磨砕し、糞便は秤量して磨砕攪拌し食塩水をもつて夫々を適当に稀釈、一定量を上記培地に塗抹し、好気性には 24 時間、嫌気性には 72 時間培養を行い、集落の性状別に平板上の菌数を測定、その各々についてグラム染色及びナイセル染色を行い、内容 1 g 当りの菌数を計算してその消長を検討した。

## 実験結果

## （1）Pc 筋注による影響

モルモットを無処置対照群 5 匹、生死観察群 7 匹、逐日屠殺群 10 匹に分けて実験を行つた。

対照群の腸管各部及び糞便中には血液平板上グラム陽性、陰性桿菌、陽性球菌が認められたが、その数は少なかった。しかし嫌気性培養を行うときはグラム陽性桿菌、特にナイセル染色により異染体を証明するビフィジス菌様の桿菌が非常に優勢に存在することが認められた（第 1 表 a, b）。

他の 2 群に対しては Pc, 30,000 単位宛連日 3 日間筋注を行つた。生死観察群に於ては、Pc 注射開始後翌日より元気がなくなり、食慾減退し、糞便排出が少くなりその後或るものは下痢を起し、注射開始後 3 日～8 日に全例が死亡し、4 日目に最も多く死亡した。死亡せるモルモットの肺には全例共、著明な充血、出血が見られ、腸管は肉眼的に濁腫脹し、充血が認められ、腸管内容は増量して液状となつていた。腸管内容の培養を行うに好気性嫌気性共にグラム陰性桿菌の著明な増加と陽性桿菌の減少が認められた。

第1表 Pc 30,000 単位連日3日間注射開始後逐日屠殺せる  
モルモットの腸管各部に於ける菌の消長

(a) 好気性培養 (血液平板)

		対照群	逐日屠殺群(投与開始後日数)					死亡群
			1日	2日	3日	4日	5日	
小腸 上部	Gram-Bacilli	2,477	3,568	5,230	6,431	55,44	5,176	7,361
	Gram+Bacilli	2,0	—	4,079	—	—	5,176	5,0
	Cocci	2,0	3,230	4,230	7,079	4,230	4,698	6,653
小腸 下部	Gram-Bacilli	3,278	4,505	4,544	7,857	7,0	5,505	7,462
	Gram+Bacilli	3,146	—	—	—	5,799	5,875	6,230
	Cocci	3,041	3,875	4,792	6,079	6,079	5,322	7,230
上行 結腸	Gram+Bacilli	4,176	8,977	9,278	7,579	8,755	7,939	7,939
	Gram+Bacilli	3,411	—	—	—	6,982	—	—
	Cocci	3,278	—	—	5,785	7,230	7,732	6,812

表中数字は 1g 当り菌数の常用対数値を示す  
対照群は無処置 5 匹の平均値, 逐日屠殺群は各 2 匹の平均値, 死亡群は 5 匹の平均値を示す  
横線は菌の認められなかつたものを示す

(b) 嫌気性培養 (肝臓寒天)

		対照群	逐日屠殺群(投与開始後日数)					死亡群
			1日	2日	3日	4日	5日	
小腸 上部	Gram-Bacilli	4,963	4,176	6,176	6,633	6,041	4,505	7,079
	Gram+ {異染体+}	7,146	—	—	—	5,146	3,698	—
	Bacilli {異染体-}	6,477	—	6,079	—	—	5,255	5,518
	Cocci	6,531	3,397	—	6,041	—	—	—
小腸 下部	Gram-Bacilli	3,0	5,397	—	7,963	7,544	6,397	7,278
	Gram+ {異染体+}	6,146	—	—	—	—	3,698	—
	Bacilli {異染体-}	6,079	—	—	6,079	—	6,255	6,146
	Cocci	6,845	4,778	4,176	—	—	3,875	6,146
上行 結腸	Gram-Bacilli	4,361	8,462	7,698	8,556	8,431	8,176	7,778
	Gram+ {異染体+}	7,322	3,875	—	—	—	—	5,973
	Bacilli {異染体-}	6,662	—	—	—	—	7,397	6,041
	Cocci	7,278	4,602	—	—	7,397	7,812	—

逐日屠殺群は Pc 注射開始後毎日 2 匹宛エーテルにて屠殺し, 腸管各部の菌叢を検討したが, 各部共注射翌日よりグラム陽性桿菌が減少し, 陰性桿菌が著明に増加した。嫌気性培養に於ては特に異染体を有するグラム陽性桿菌が消失するのが認められた。

(2) Pc 経口投与による影響

1 群 5 匹宛のモルモット 2 群に夫々 Pc 50,000 単位及び 10,000 単位宛 1 日 1 回連続 3 日間, 金属カテーテルを用いて経口投与し, 連日糞便を採取して培養し, 糞便 1g 当りの菌数の消長を検討した。好気性培養には BTB 培地を使用し, 同培地上のグラム陰性桿菌については IMVIC による検討を行った。

Pc 10,000 単位群では死亡例が認められなかつたのに対して, 50,000 単位群では投与開始後 4~5 日目に 5 匹

中 4 匹が死亡した。

Pc 投与前糞便を数回 BTB 培地に塗抹培養を行うも数コのカビ類を認めたに過ぎなかつたが, Pc 投与後に於ては何れの群に於てもグラム陰性桿菌の著明な増加が見られた。これらのグラム陰性桿菌は大腸菌群に属するものが最も多く, Aerobacter に属するものも相当数認められた。嫌気性培養に於てもグラム陽性桿菌の著明な減少と陰性桿菌の著明な増加が認められた (第 2 表 a, b)。

又死亡せる動物の腸管各部の内容に於ても同様の関係が認められた (第 3 表 a, b)。

(3) Pc 投与後の血液内, 糞便内, 脳内膿度

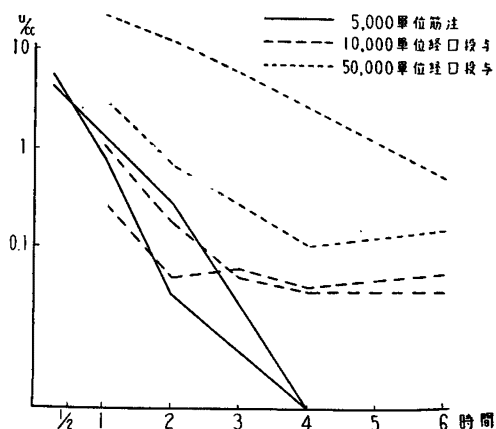
Pc の各濃度測定は重層法により, 試験菌は溶連菌 Cook 株を使用した。

(イ) 血中濃度

Pc 投与後, 一定時間を経て心臓穿刺により採血し測定を行つた (第 1 図)。

Pc 5,000 単位注射後 30 分に於て血清中濃度は 5~6 u/cc であり最高であつたが 4 時間後にはすでに検出できなかつた。Pc 10,000 単位経口投与後 1 時間には 0.3~1.0 u/cc に認められ, 6 時間後に於ても 0.06~0.09 u/cc に認められた。Pc 50,000 単位経口投与に於ては血中濃度は更

第1図 Pc 投与後の血中濃度の消長



第2表 Pc 10,000 単位及び 50,000 単位連続3日間経口投与後の糞便内菌数の消長  
(a) 好気性培養 (BTB 培地)

モルモット No.	菌種	投 与 開 始 後 の 日 数											
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日		
Pc 1 万 単 位 群	21	A	—	—	—	—	—	—	—	—	6,477	—	—
	B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Co	—	5.0	—	—	—	—	—	—	—	6,301	—	—
	22	A	—	—	7,371	7,672	—	6,778	6,397	—	—	—	—
B	—	—	6,875	6,845	—	—	—	6,544	—	—	—	—	
C	—	—	6,929	7,0	—	—	—	—	—	—	—	—	
Co	—	5.0	—	—	8.0	7.550	—	—	—	—	—	—	
23	A	—	6,414	6,290	—	—	7,447	5,698	—	—	—	—	
B	—	—	5,176	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
C	—	—	5,778	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Co	—	6,414	—	—	—	—	7,113	—	—	—	—	—	
24	A	—	4,698	7,008	7,653	6,903	6,954	5,698	6,477	—	—	—	
B	—	—	6,060	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
C	—	—	5,778	—	7,802	7,352	7,113	—	6,0	—	—	—	
Co	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
25	A	—	5,477	—	6,397	6,602	6,301	—	6.0	—	—	—	
B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
C	—	—	5,778	—	—	6,301	—	—	—	—	—	—	
Co	—	8,195	6,161	5,698	5,698	—	5,698	—	5,698	—	—	—	
Pc 5 万 単 位 群	26	A	—	—	6,096	6,977	—	—	—	—	—	—	
	B	—	—	6,190	—	—	—	—	—	—	—	—	
	C	—	—	6,397	—	—	死亡	—	—	—	—	—	
	Co	—	5,698	—	6,602	—	—	—	—	—	—	—	
	27	A	—	—	5,0	7,447	—	—	—	—	—	—	
B	—	—	6,602	—	—	—	—	—	—	—	—		
C	—	—	6,397	—	—	死亡	—	—	—	—	—		
Co	—	4,698	—	3,520	—	—	—	—	—	—	—		
28	A	—	—	6,190	—	—	—	—	—	—	—	—	
B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Co	—	—	—	6,397	—	—	—	—	—	—	—	—	
29	A	—	—	6,477	—	—	—	—	—	—	—	—	
B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
C	—	—	—	—	6,301	—	—	—	—	—	—	—	
Co	—	5,977	—	—	—	7,618	—	—	—	—	—	—	
30	A	—	—	6,740	6,477	—	—	—	—	—	—	—	
B	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
C	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Co	—	4,698	7,423	7,230	—	—	—	—	6.0	—	—	—	

A : Methyl Red 反応+Voges-Prosk. 反応-の Gram-の Bacilli  
 B : Methyl Red 反応-Voges-Prosk. 反応+の Gram-の Bacilli  
 C A, B 何れにも属さない Gram-の Bacilli  
 Co: Cocci

第2表 (b) 嫌気性培養 (肝臓寒天)

モルモット No.	菌種	投 与 開 始 後 の 日 数										
		1日	2日	3日	4日	5日	6日	7日	8日	9日	10日	
Pc 1 万 単 位 群	21	Gram - Bacilli	—	—	7,041	—	6,544	7,041	7.0	—	—	—
	Gram + 異染体 + Bacilli	7,947	7,301	7,049	—	7,799	8,100	7,676	8,698	7,511	7,531	
	Bacilli 異染体 - Cocci	4.0	7,342	7,342	8,301	—	—	—	7.0	7.0	—	6.0
22	Gram - Bacilli	—	—	7,895	7,301	7,763	8,204	—	7,423	—	—	
Gram + 異染体 + Bacilli	8,352	6,679	—	—	—	5,698	6,301	8,176	7,397	7,841		
Bacilli 異染体 - Cocci	5,397	—	8,130	—	—	—	—	—	—	—		
23	Gram - Bacilli	—	7,060	7,749	6,477	7,628	8,146	7,130	—	—		
Gram + 異染体 + Bacilli	7,528	—	—	—	7,230	8.0	8,021	8,365	8,749	7,414		
Bacilli 異染体 - Cocci	7,357	6.0	7,344	—	—	—	—	—	—	—		
		—	—	8,130	6.0	7,096	7,301	6,176	7,204	—	—	

位 群	24	Gram - Bacilli	—	—	7,361	8,267	7,352	8,198	—	6,903	—	—
		Gram + Bacilli Cocci	7,653 7,049	4,698 —	— 6,875	— 7,640	— —	7,301 —	7,877 —	7,653 7,397	7,763 —	7,537 —
群	25	Gram - Bacilli	—	5,931	6,176	6,698	6,875	5,698	5,698	7,711	—	—
		Gram + Bacilli Cocci	7,895 —	— 7,954	— 6,041	— 6,060	— 7,060	6,544 7,498	6,602 6,698	6,740 6,176	8,120 7,897	8,301 7,903
Pc 5 万 単 位 群	26	Gram - Bacilli	—	—	6,060	6,301	—	—	—	—	—	—
		Gram + Bacilli Cocci	8,352 5,544	8,041 —	— 6,301	— 6,301	— 7,332	— —	— —	— —	— —	— —
群	27	Gram - Bacilli	—	—	7,749	6,130	—	—	—	—	—	—
		Gram + Bacilli Cocci	7,954 7,352	5,301 5,602	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
群	28	Gram - Bacilli	—	—	7,829	5,698	—	—	—	—	—	—
		Gram + Bacilli Cocci	6,361 6,278	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
群	29	Gram - Bacilli	—	—	6,698	6,477	7,544	—	—	—	—	—
		Gram + Bacilli Cocci	6,397 —	5,602 5,929	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —	— —
群	30	Gram - Bacilli	—	5,778	7,895	7,267	7,113	6,301	—	—	—	—
		Gram + Bacilli Cocci	6,607 —	6,845 7,301	7,049 7,414	— —	6,740 7,021	— —	— —	6,176 8,359	8,301 7,903	8,903 —

第3表 Pc 50,000 単位投与群中死亡せる

モルモットの腸管各部の菌数

(a) 好気性培養 (血液平板)

モ ル モ ツ ト No.	菌 種	小腸上部	小腸下部	上行結腸
26	A	7,698	7,675	7,397
	B	—	—	—
	C	—	—	5,397
	Co	—	6,397	6,698
27	A	—	—	7,397
	B	—	—	—
	C	—	—	—
	Co	—	—	6,397
28	A	7,301	7,895	6,942
	B	—	—	—
	C	—	—	—
	Co	7,267	7,829	7,963
29	A	6,977	6,778	7,698
	B	—	—	—
	C	—	5,397	—
	Co	6.0	6,544	6,875

に高くなつたがやはり6時間後に検出された。

即ち、筋注によるときは血中 Pc は 30 分で最高値を示したが以後は急速に減少し、4 時間後にはすでに検出できなかつたのに対して、経口投与の方では、Pc の血中への移行は良好であつたがその減少率は緩徐であり6時間後に於ても相当高濃度に存在することが認められた。

(ロ) 糞便内への移行

2 匹宛 3 群のモルモットに夫々 Pc 10,000 単位筋注、

(b) 嫌気性培養 (肝臓寒天)

モ ル モ ツ ト No.	菌 種	小腸上部	小腸下部	上行結腸
26	Gram-Bacilli	7,552	8,336	9,190
	Gram+ Bacilli Cocci	—	—	—
	—	—	—	7,096
27	Gram-Bacilli	—	—	7,332
	Gram+ Bacilli Cocci	—	—	—
	—	—	—	5,678
28	Gram-Bacilli	7,781	7,371	7,409
	Gram+ Bacilli Cocci	—	—	—
	—	7,477	7,301	6,397
29	Gram-Bacilli	7,544	7,477	7,879
	Gram+ Bacilli Cocci	—	—	—
	—	6,397	7,397	7,788

又はPc 10,000 単位及び 50,000 単位経口投与を行い、4, 8, 24 時間後糞便を採取し HAMPFREY 及び JOURNAL<sup>(6)</sup> の抽方法によつて Pc 濃度を測定した。即ち、醋酸アミルにより糞便内 Pc を抽出し、これを1%重曹水に移行しめ、醋酸緩衝液にて pH7.0 とし、重層法により Pc 濃度を測定し、糞便 1g 当りの濃度を計算した。

4 時間後では 0.4~2.1 u/g, 8 時間後では 13~52 u/g の Pc が検出されたが 24 時間を経過するとほとんど検出されなかつた。即ち、筋注、経口何れの方法によつても Pc は相当高濃度に糞便内に移行し、投与方法による差違はあまり著明には認められなかつた (第4表)。

第4表 Pc 投与後の糞便内濃度 (u/g)

モルモット No.	対照	3時間後	8時間後	24時間後
37	0	2.0	51.8	
38	10,000単位筋注	0	0.85	13.7
				0
39	0	1.30		
40	10,000単位経口投与	0	0.8	25.0
				0
41	0	0.43	16.1	0
42	50,000単位経口投与	0	2.14	39.6

又 Pc 50 単位を脳内に注射し, 3, 6, 9, 24 時間後の糞便内 Pc 濃度を測定したが, この際は検出されなかつた。

(ハ) 脳内濃度

Pc 5,000 単位を2匹のモルモットに筋注し, 30 分後エーテルにて屠殺, 頸静脈より食塩水で脳を還流した後, 脳を取り出し, 等量の食塩水を加えてホモジナイザーにかけ, 遠沈, 上清中の Pc 濃度を測定した。その結果脳 1g 当り夫々 0.11, 0.66 単位の Pc が検出されたが, これは同時に行つた血中濃度の 2.7% 及び 6.1% に相当した。

(4) モルモット腸内菌の Pc 感受性

標準 Pc を使用し, 普通寒天好気性, 肝臓寒天嫌気性に靱線塗抹法によつて Pc 感受性を測定した。グラム陽性桿菌の大部分は Pc 感受性であり, 陰性桿菌は何れも Pc 耐性であつた。又球菌の中には Pc 耐性のものも認められた (第5表)。

第5表 分離菌の Pc 感受性 (発育阻止濃度)

(a) 嫌気性 (肝臓寒天)

菌株 No.	u/cc									対照
	0.01	0.025	0.05	0.1	0.25	0.5	1.0	10.0		
2	++	++	++	++	++	+	-	-	++	
3	++	++	++	++	-	-	-	-	++	
5	++	++	++	++	-	-	-	-	++	
6	++	++	++	++	-	-	-	-	++	
8 (Gram +)	++	++	++	+	-	-	-	-	++	
10 Bacilli	++	++	++	+	-	-	-	-	++	
13	++	++	++	++	±	-	-	-	++	
14 (異染体+)	++	++	++	++	+	+	-	-	++	
15	++	++	++	+	±	-	-	-	++	
16	++	++	++	++	++	-	-	-	++	
18	++	++	++	++	++	++	+	-	++	
19	++	++	++	-	-	-	-	-	++	
20	++	++	++	++	++	+	-	-	++	
7 (Gram +)	++	++	++	++	++	+	+	+	++	
12 Bacilli	++	++	++	++	++	++	-	-	++	
17 (異染体-)	++	++	++	-	-	-	-	-	++	
4 (Gram +)	±	-	-	-	-	-	-	-	+	
11 (Cocci)	++	++	++	++	++	++	+	+	++	

(5) Pc 脳内注射の腸内菌叢に及ぼす影響

食塩水 0.1 cc 当り Pc 0.5 u, 5 u, 50 u を含有するよ

第5表 (b) 好気性 (普通寒天)

菌株 No.	u/cc			
	1	10	100	対照
39	++	++	-	++
60	++	++	++	++
128	++	++	++	++
161	++	++	++	++
31	++	++	-	++
35	++	++	-	++
40	++	++	++	++
51	++	++	++	++
175	++	++	++	++
33	++	++	++	++
36	++	++	++	++
41	++	++	++	++
43	++	++	++	++
53	++	++	++	++
64	++	++	++	++
65	++	++	++	++
79	++	++	++	++
94	++	++	-	++
107	++	++	++	++
160	++	++	++	++

うに稀釈し, 夫々2匹宛のモルモットの右頭頂部脳内に注射を行い, 対照には食塩水 0.1 cc を注射し, 以後連日, 糞便を採取し, BTB 培地好気性, 肝臓寒天嫌気性に培養して経過を観察した。

好気性培養に於ては 5 u を注射せる1匹に2日後, 50 u を注射せるものに翌日と2日目にグラム陰性桿菌と陽性球菌の軽度の増加を認め, 嫌気性培養に於ても 5 u を注射せる1匹に4日後, 50 u を注射せる1匹に2日後, グラム陰性桿菌の増加を認めたが, その他のモルモット及び対照食塩水注射群にはほとんど変化が見られなかつた。

又これら脳内注射を行つたものに死亡せるものはなかつた。

考 按

一定量以上の Pc 投与をうけたモルモットが死亡することについては, すでに報告されているところであるが上記の如く, われわれもこれを確認することが出来た。この死亡の原因に関しては, 緒言においても述べたように, 神経系による影響を考慮するものと, Pc の腸内菌叢に対する直接作用を挙げるものと2者がある。我々の実験において, 筋注或は経口投与した Pc は相当高濃度に糞便内に移行することが認められたが, この点は ROLL, MAYER の報告するところである。その移行せる Pc の量は感受性測定成績より知られるように, モルモット腸管に常在するグラム陽性桿菌を抑制するに十分な量であり, 従つて Pc の直接作用によつてグラム陽性桿菌群が抑制され, グラム陰性桿菌, 特に大腸菌の増殖を

うながし、これが死の原因となるであろうとは充分考慮することである。この際に増殖せる大腸菌等の産生する毒素の影響も考慮の必要があろう。RUSCHMANNはこの毒素作用によつて肺、副腎等の変化が起るのであろうと述べている。又、SOMER等<sup>(7)</sup>も分離大腸菌の培養濾液をモルモット腹腔内に注射した成績より、Pc注射後の死亡の原因として大腸菌毒素及びグラム陽性菌消失によるビタミン類の不足を想定している。Pc注射後死亡するまでに数日の潜伏期のあることは死亡原因に細菌学的な要素を考慮させるものである。

一方、TONUTTI等、KOCH等は皮下、筋肉内、腹腔内等に投与したPcは容易に脳内に移行し、植物神経系を介して肺、腸管などの変化をおこすものであると主張しているが本実験においても筋注せるPcが容易に脳内に移行することが認められている。Pcを脳内に注射したとき、筋注等によつて投与した場合とでは脳内Pc濃度の持続期間も異なるではあろうが、脳内注射の実験において極く軽度ではあり、一時的ではあるが何等かの影響を腸内菌叢に与えることが認められた。脳内にPc 50uを注射した後の糞便内にPcを検出することは出来なかつたが、KOCH等は脳内注射後もPcは血中によく検出されることを報告しており、脳内注射によつてもPcが腸管内に移行し、腸内菌叢に直接作用を及ぼす点も否定は出来ないと思われる。我々の実験に於て脳内注射後の影響が軽微であつたことは、Pcのモルモットに及ぼす作用は自律神経系を介すとも云われていることから考えると脳内注射の部位的関係も検討の余地があろう。

Pc投与前のモルモット腸管内にはグラム陽性のピフイヅス菌様の嫌気性桿菌が優勢に存在するのに対して、Pc投与後はこれが著しい減少を示して、代りに大腸菌群が増加し、明らかに交代菌現象に属すると思われる菌の入替りがあるが、モルモットの死亡原因が交代菌現象のみによるかどうかは尙検討を加えるべきことである。

### 結 語

モルモットに一定量以上のPcを筋注又は経口投与すると数日の後に死亡する。モルモット腸管内には通常、グラム陽性嫌気性のゼフイヅス菌様桿菌が常在し、大腸菌群が優勢となり死亡する。

Pc投与後死亡せるモルモット及び逐日屠殺せるモルモットの腸管各部ではグラム陽性桿菌の減少と大腸菌群の増加が著明であり、腸炎の像を認め、肺にも充血、出

血が認められる。

Pcを脳内注射した実験でも腸内菌叢に対して何等かの影響があたえられる様ではあつたが著明ではなく、Pcのモルモットに及ぼす作用が神経系を介して出現するか、或は腸内菌叢に対する直接作用のみによつて起るかどうかは未だ断言出来ない。

擱筆するに当たり、終始御懇切なる御指導、御校閲を賜つた牛場教授、中村教授、佐々木助教に深甚の謝意を表する。

### 文 献

- (1) 森広一夫：実験的ジフテリアのペニシリン療法に関する研究。I. 健康海狸に対するペニシリン注射の影響。慶応医学 29 (6) 306~309, 昭和 27 年 6 月。
- (2) TONUTTI E. u. MATZNER K. H. : Über die neurotrophe Giftwirkung des Penicillins. Klin. Wschr. 28 (29/30) 516~517, 1950 (Aug.)
- (3) KOCH E., HEISS F. u., SCHNEIDER R. : Neurotoxische Enteritis als Penicillin-Gifteffekt. Die Medizinische 2 : 1184~1186, 1952 (Sept.)
- (4) ROLLE M. u., MAYER H. : Über das Wesen der Penicillinwirkung bei Meerschweinchen unter besonderer Berücksichtigung der Darmsymbioten. Arch. f. Hyg. u. Bakt. 137 : 596, 1953.  
ROLLE M. u. MAYER H. : Untersuchungen über die Darmflora des Meerschweinchens. Arch. f. Hyg. u. Bakt. 138 (7) 505~510, 1954.
- (5) RUSCHMANN E. : Tierexperimentelle Untersuchungen zur Frage der Penicillintoxizität. I. Der Einfluss des Penicillins auf den graviden Organismus insbesondere den des Meerschweinchens. Zschr. f. Hyg. u. Infektkrh. 140 (3) 248~263, 1954. II. Die Colienteritis des Meerschweinchens. ibid. 140 (3) 264~293, 1954. III. Serologische und biochemische Untersuchungen der Meerschweinchen-pathogenen-Coli-Stämme. ibid. 140 (4) 339~349, 1954.
- (6) HUMPHREY & JOULES, Lancet, ii 221, 1946 (梅沢純夫, 抗菌性物質 p. 200. 昭和 30 年より引用)
- (7) SOMER P. DE., H. VAN DE VOORDE, H. EYSSSEN and P. VAN DIJCK : A study on penicillin toxicity in guinea pigs. Antibiot. and Chemoth. 5 (9) 463~469, 1955 Sept.