

## ヒト腸内菌叢・糞便性状におよぼす sultamicillin の影響

常岡 健二

日本医科大学

上野 一恵

岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設

加藤 岸夫

杉石病院内科

川崎 賢二・坂口 正之・下岡 新雄

台糖ファイザー株式会社新薬開発センター

健康成人男子8名に sultamicillin(SBTPC) 375mg 錠を1回1錠, 1日3回, 5日間連続経口投与し, 糞便性状の変化, 腸内菌叢の変動, および糞便中薬物濃度をプラセボ投与時と比較した。

SBTPC 投与により糞便菌叢の総生菌数はやや減少し, 特に嫌気性菌群の著明な菌数低下が認められたが Enterobacteriaceae は逆に増加傾向を示した。嫌気性菌の中, *B. fragilis* group は速やかに再増殖し, SBTPC 5日間投与翌日の糞便では8例中6例でプラセボ投与時と大差ない菌数が認められた。Bifidobacteria, Eubacteria および Peptococcaceae の菌数増加は *B. fragilis* group に比べ遅かったが, SBTPC 投与終了後10日目にはボランティア全例に認められた。また, *C. difficile* は5例で検出され, 糞便中に *C. difficile* D-1毒素が検出された例もあったが, 本実験期間中に軟便・下痢の発生はみられなかった。糞便中薬物濃度はSBTPC 投与継続に伴い, 低下する傾向が認められた。

糞便重量はプラセボ投与前に比べ, SBTPC 投与時には約80gの増加がみられ, 糞便中水分含量が79%から85%へ増加した。

健康人の消化管内に棲息する細菌群は極めて恒常性に富む生態系を構成しており, 各細菌群の菌数の変動は少なく, 構成菌種は一定のバランスを保持していると言われている<sup>1)</sup>。腸内菌叢の恒常性を乱す要因として, 宿主の生理・年齢・食餌・薬物・衛生状態などが挙げられるが, 抗生物質, 特に経口抗生物質投与の影響が大きいことが報告されている<sup>2)</sup>。

今回我々は, 健康成人ボランティアに sultamicillin tosilate (以下 SBTPC と略す) を連続経口投与し, 糞便菌叢の変動を調べると同時に, 糞便中薬物量及び糞便性状の変化に特に注目して検討したので, その成績を報告する。

### I. 実験材料及び方法

#### 1. 対象

健康成人男子8名(年齢27~48歳, 体重50~70kg)のボランティア(A, B, C, D, E, F, GおよびH)を対象とした。

#### 2. 使用薬剤および投与方法

SBTPC 375mg 錠および外観上それと識別困難なプラセボ錠を用意し, ボランティアには単純盲検試験であ

る旨説明したが, 実際にはボランティア全員共通にまずプラセボを1回1錠, 1日3回, 毎食後30分に5日連続投与した。2日間の投与休止期間においてSBTPC 錠をプラセボと同様な用法で5日間投与した。食事の糞便に対する影響をできるだけ均一にするため, プラセボ投与開始時からSBTPC 錠投与終了時まで2日間の投与休止期間を除いて毎食全員共通の食事を摂取させた。

#### 3. 検体および検査法

糞便の採取は, プラセボ投与開始初日(プラセボ0日), 3日目(プラセボ2日), 5日目(プラセボ4日), SBTPC 投与開始初日(SBTPC 0日), 3日目(SBTPC 2日), 5日間のSBTPC 投与終了翌日(SBTPC 5日)および投与終了後10日目の計7回行った。

検査当日早朝の排泄直後の糞便全量をビニール袋にとり, 総重量を測定した。全体が均質となるように十分に混ぜた後, 一部を採取し, 速やかに各種検査に供した。

形状・硬度および色調の観察, 水分含量の測定, 食物残渣の顕微鏡的観察, 細菌検査,  $\beta$ -lactamase 活性の測定および *Clostridium difficile* D-1毒素(Enterotoxin)の定量は採取検体すべてについて実施した。SBTPC

2日およびSBTPC 5日の糞便についてはSBTPC, ampicillin (以下ABPCと略す), sulbactam (以下SBTと略す) および *p*-toluenesulfonic acid (以下PTSと略す)濃度を測定した。その他、プラセボ投与開始前およびSBTPC投与終了後3日目に血液を採取し、*C. difficile* D-1毒素抗体価を測定した。

各検査法の詳細は下記の通りである。

#### (1) 糞便性状検査

形状・硬度および色調の判断基準として、形状・硬度は固形便、有形軟便、泥状便、水様便に区別し、色調を黒褐色、黄褐色、黄色、その他に区別し、記録した。

水分含量は糞便を約1g採取、正確に秤量し、100°C、72時間常圧乾燥後の重量を測定し算出した。

食物の消化状態をみるために、糞便の塗抹標本を作製し、筋線維、中性脂肪、澱粉について顕微鏡的観察を行った。筋線維は30%酢酸処理標本について観察し、中性脂肪はスダン III 染色、澱粉はマルゴール染色を施し、観察した。

#### (2) 糞便菌叢検査

嫌気性菌検出用培地として非選択培地であるEG agarおよびBL agar, 選択培地としてBBE agar, ES agar, BS agar, Modified LBS agar, Modified VS agar, NN agar 及びCCFA agarを用いた。これらの培地は使用2日前に作成し、嫌気条件下に保存して還元処理した後に使用した。

好気性菌検出用培地としては、非選択培地にBHI agar, 選択培地にはDHL agar, Azide blood agar, E F agar, Egg salt agar およびGS agarを用いた。

採取した糞便を秤量し、直ちに9倍量の嫌気性希釈液を加えて嫌気性培養装置 (Anaerobic System Model 1024, Forma 社)内へ移した。糞便10倍希釈液より10倍段階希釈系列を作成し、これを装置外へ取り出して直ちに前述の嫌気性菌用平板培地9種類、好気性菌用平板培地6種類へ0.1ml ずつ塗布した。嫌気性菌用平板は嫌気性培養装置内で35°C、48時間培養し、また好気性菌用平板は37°C、24時間好気培養した。

平板培地上の集落形態、グラム染色標本の鏡検、好気発育試験、各種生化学的性状試験により同定を行った。一部の通性嫌気性菌と偏性嫌気性菌については、1%ブドウ糖加GAM半流動培地中での産生脂肪酸をガスクロマトグラフィーで分析し、同定の確認を行った<sup>3)</sup>。平板上の集落数を数え、糞便1g中の菌数(N)を算出し、対数( $\log_{10}N$ )で示した。

分離株のSBTPCおよびABPCに対する感受性は

日本化学療法学会標準法に従って測定した<sup>4)</sup>。接種菌量は $10^6$  cells/mlとした。

#### (3) *C. difficile* D-1毒素の定量

糞便に等量の0.1M トリスアミノメタン-塩酸緩衝液(pH8.0)を加えて混和後、12,000rpm, 4°C, 20分間遠心した。上清液を0.45 $\mu$ mのミリポアフィルターで濾過しこれを検液とした。D-1毒素の定量はLatex 試薬を用いて、Latex-photometric immunoassay system 法-LPIA 装置 (三菱化成 K.K. モデル L-1) により行った<sup>5)</sup>。

#### (4) 糞便中薬物濃度の測定

ABPCおよびSBTの濃度測定はbioassayにより行った。糞便1gに3mlのメタノールを加えホモジナイズし、さらに3mlの0.1Mリン酸塩緩衝液(pH7.0, 以下PBSと略す)を加え、再度ホモジナイズし、遠心分離後の上清をbioassayの検体とした。ABPCには*Micrococcus luteus* ATCC9341を、SBTには*Escherichia coli*273を検定菌として用いた<sup>6)</sup>。

SBTPCおよびPTSの濃度測定は高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法により行った。糞1gに3mlの0.1MPBS (pH7.0) および10mlのクロロホルムを加えてホモジナイズした。クロロホルム層中のSBTPCを0.1N塩酸で逆抽出した後、HPLCに供した。一方、水層のPTSは1% tetrabutylammonium hydroxide (pH6.0)を添加した後、ジクロルメタンで抽出し、溶媒留去後の残渣をHPLC用移動相に溶解してHPLCに供した。測定条件は下記の通りである。

装置: 島津製 HPLC-4 A, Chromatopak C-R 2 AX

カラム:  $\mu$ -Bondapak C<sub>18</sub> (4 mm i. d.  $\times$  30cm length, Waters Associates)

移動相: SBTPC用; 緩衝液(pH4.5)\*-

アセトニトリル(5:1)

PTS用; 緩衝液(pH4.5)\*

検出: 218nm 紫外吸光度測定

流量: 1 ml/min

\*Tetrabutylammonium hydroxide(TBAH), pentanesulfonic acid (PSA) および NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>を蒸留水に溶解し、1M H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>を用いてpHを4.5に調整した。TBAH, PSA および NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>の濃度はそれぞれ最終濃度で0.005M, 0.005M, 0.05Mとした。

#### (5) 糞便中 $\beta$ -lactamase活性の測定

糞便10gを10mlの精製水に懸濁し、直ちに冷却遠心して(10,000rpm, 30分), 上清を得た。上清1mlに

ABPC64 $\mu$ g/ml 溶液 1 ml を加え (最終濃度32 $\mu$ g/ml), 35°C に30分保った後, 残存 ABPC 力価を bioassay にて測定, 下記のごとく判定した。

残存力価	$\beta$ -lactamase 活性
>30 $\mu$ g/ml	0+
15~30	1+
8~14	2+
2~7	3+
<2	4+

(6) *C. difficile* D-1 毒素に対する血中抗体価測定  
血清を56°C, 30分間処理して非動化した後, 生理食塩液で20倍に希釈し, 以後2倍希釈法で1280倍まで希釈した。精製 D-1 毒素 (500ng/ml) の25 $\mu$ l をスライドグラス上に滴下し, 次いで各希釈段階の血清25 $\mu$ l を滴下してよく混合した。2分間静置した後, D-1 毒素 Latex 試験液100 $\mu$ l を滴下してよく混合し, 3分後に凝集の有無を判定した。血中抗体価は500ng/ml の D-1 毒素を中和した最大血清希釈倍数で示した。

## II. 実験結果

### 1. 糞便性状検査

糞便の形状はプラセボ投与時, SBTPC 投与時および SBTPC 投与終了10日目のいずれも正常で軟便, 下痢等の異常は認められなかった。色調も特に異常は認められなかった。排便回数は8例全例1日1回であり, 排便回数が増加した例はなかった。

1日総糞便重量, 水分含量および食物残渣の顕微鏡的

観察の成績を Table 1 に示した。プラセボ投与0日目, SBTPC 投与0日目及び SBTPC 投与終了10日目の成績はボランティアの食事を一定にしなかったため, まず食事を共通にしたプラセボ投与時 (投与2日目, 4日目) と SBTPC 投与時 (投与2日目, 5日目) とを比較した。糞便重量はプラセボ投与時には約140g/日であったが, SBTPC 投与時には約220g/日に増加した。水分含量も約79%から85%に増加した。しかし SBTPC 投与終了後10日目には, 食事条件は異なるがプラセボ投与時と有意な差はみられず, 糞便重量は123g, 水分含量は81%となった。

食物の消化状態をみるため糞便塗抹標本の顕微鏡的観察を行った。筋線維, 中性脂肪および澱粉には, プラセボ投与時, SBTPC 投与時ともに差はみられず, SBTPC を投与しても消化状態には大差はみられなかった。

### 2. 糞便菌叢の変動

ボランティア8例の糞便1g 当りの総菌数と各菌群菌数をそれぞれ Table 2~9 に示した。

プラセボ投与による糞便菌叢の大きな変動は認められず, 主要構成菌種の生菌数はプラセボ投与期間を通じ, 安定した値を示した。SBTPC 0日すなわち SBTPC 投与直前に10.1~10.3/g 検出された総菌数は SBTPC 2日に4.9~9.4/g へ減少したが, SBTPC 5日には増加傾向がみられ, 生菌数は8.1~9.9/g の範囲であった。

SBTPC 0日に10.1~10.3/g 認められた偏性嫌気性菌群は SBTPC 2日には4.7~7.6/g へと減少し, ボランティア B, C および D では *Bacteroides fragilis*

Table 1 Effect of SBTPC on fecal weight, water content and remnants of undigested food of volunteers

Day after treatment	Feces		Remnants of undigested food* (No. of incidence)									
	Weight (g/day)	Water content (%)	Muscle fibers			Neutral fat			Starch			
			$\pm$	$\pm$	+	++	+++	$\pm$	+	++	+++	
Placebo	2	140.4	77.8	8	5	1	2	0	3	0	3	2
	4	139.5	79.9	8	1	5	2	0	3	4	1	0
SBTPC	2	215.4	85.3	8	0	7	1	0	1	0	3	4
	5	233.3	84.3	8	3	2	3	0	0	4	4	0

SBTPC was administered orally for 5 days from day 0 through day 4 (3 doses of 375 mg per day) for 8 volunteers. Fecal specimens were collected just before the first dose of the day.

\* Microscopic observation ( $\times 400$ ):  
 $\pm$  occasional  
 + few  
 ++ many  
 +++ great many

Table 2 Effects of SBTPC on fecal microflora, concentration of drugs and  $\beta$ -lactamase activity in the fecal specimens of volunteer A

Organism		Day of Study						
		Placebo			SBTPC*			10 days after SBTPC treatment
		0	2	4	0	2	5	
Total count		9.7**	10.0	9.6	10.1	8.6	9.7	10.1
Anaerobes	<i>B. fragilis</i> group	9.7	9.8	9.4	9.7	5.9	9.0	9.9
	Non spore-forming GPR	9.3	ND	9.0	ND	5.9	<2.0	9.5
	Gram (+) cocci	9.0	ND	8.6	ND	4.8	<2.0	9.3
	Gram (-) cocci	6.4	ND	6.8	ND	<2.0	3.9	7.2
	Clostridia	8.4	ND	8.5	ND	2.7	7.2	8.8
	<i>C. difficile</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	2.7	5.9	2.6
Total anaerobes		9.7	10.0	9.6	10.1	5.9	9.0	10.1
Aerobes	Enterobacteriaceae	6.7	6.5	6.5	5.8	8.6	9.7	7.6
	<i>K. oxytoca</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0
	Streptococci	7.6	8.2	8.1	6.6	3.4	7.2	6.6
	Lactobacilli	4.8	ND	3.5	ND	<2.0	<2.0	3.1
	Bacilli	<2.0	ND	2.0	ND	7.5	3.0	2.6
	Staphylococci	<2.0	ND	<2.0	ND	2.0	<2.0	<2.0
	Yeasts	6.3	ND	<2.0	ND	3.2	<2.0	2.6
Total aerobes		7.7	8.3	8.1	6.7	8.6	9.7	7.7
Concentration of drugs in feces ( $\mu\text{g/g}$ )	SBTPC	ND	ND	ND	ND	<5.0	<5.0	ND
	ABPC					0.49	<0.07	
	SBT					2.94	<2.1	
	PTS					11.1	4.7	
$\beta$ -lactamase activity in feces		0+	0+	0+	0+	1+	4+	0+

\* : SBTPC was administered orally for 5 days from day 0 through day 4 (3 doses of 375 mg per day). Fecal specimens were collected just before the first dose of the day.

\*\* : Log viable count per gram of wet stool.

(ND: Not determined.)

Table 3 Effects of SBTPC on fecal microflora, concentration of drugs and  $\beta$ -lactamase activity in the fecal specimens of volunteer B

Organism		Day of Study						
		Placebo			SBTPC*			10 days after SBTPC treatment
		0	2	4	0	2	5	
Total count		9.8**	9.9	10.3	10.2	9.4	9.7	10.0
Anaerobes	<i>B. fragilis</i> group	9.3	9.0	9.4	9.7	5.2	9.5	9.8
	Non spore-forming GPR	9.5	ND	10.2	ND	<2.0	<2.0	9.3
	Gram(+) cocci	8.3	ND	8.9	ND	<2.0	<2.0	8.9
	Gram(-) cocci	8.5	ND	8.7	ND	<2.0	3.5	6.6
	Clostridia	8.3	ND	8.8	ND	<2.0	8.5	8.6
	<i>C. difficile</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	3.5
Total anaerobes		9.8	9.9	10.3	10.2	5.2	9.5	10.0
Aerobes	Enterobacteriaceae	7.5	7.2	7.3	7.8	9.4	9.2	8.8
	<i>K. oxytoca</i>	<2.0	5.4	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0
	Streptococci	7.5	7.6	8.2	7.8	4.5	5.9	7.4
	Lactobacilli	6.5	ND	6.0	ND	<2.0	<2.0	6.7
	Bacilli	<2.0	ND	2.6	ND	<2.0	2.5	6.0
	Staphylococci	<2.0	ND	2.6	ND	<2.0	<2.0	<2.0
	Yeasts	4.8	ND	5.5	ND	6.8	6.1	4.1
Total aerobes		7.8	7.7	8.2	8.1	9.4	9.2	8.8
Concentration of drugs in feces ( $\mu\text{g/g}$ )	SBTPC	ND	ND	ND	ND	<5.0	<5.0	ND
	ABPC					0.13	0.11	
	SBT					<2.1	<2.1	
	PTS					11.0	25.3	
$\beta$ -lactamase activity in feces		4+	4+	4+	2+	4+	2+	1+

\* SBTPC was administered orally for 5 days from day 0 through day 4 (3 doses of 375 mg per day). Fecal specimens were collected just before the first dose of the day.

\*\* : Log viable count per gram of wet stool.

(ND: Not determined.)

Table 4 Effects of SBTPC on fecal microflora, concentration of drugs and  $\beta$ -lactamase activity in the fecal specimens of volunteer C

Organism		Day of Study						
		Placebo			SBTPC*			10 days after SBTPC treatment
		0	2	4	0	2	5	
Total count		9.8**	9.9	9.7	10.3	7.3	9.3	9.9
Anaerobes	<i>B. fragilis</i> group	9.6	9.0	9.2	9.8	5.7	8.8	9.6
	Non spore-forming GPR	9.3	ND	9.4	ND	<2.0	8.1	8.8
	Gram (+) cocci	8.3	ND	8.3	ND	<2.0	7.5	8.6
	Gram (-) cocci	7.8	ND	6.3	ND	<2.0	6.6	8.5
	Clostridia	8.4	ND	8.3	ND	<2.0	8.8	8.7
	<i>C. difficile</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	2.3
Total anaerobes		9.8	9.9	9.7	10.3	5.7	9.1	9.8
Aerobes	Enterobacteriaceae	7.2	7.0	7.9	6.6	7.3	8.7	8.1
	<i>K. oxytoca</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0
	Streptococci	6.9	7.3	7.3	6.7	2.0	3.1	7.4
	Lactobacilli	6.2	ND	3.5	ND	<2.0	2.0	6.0
	Bacilli	3.3	ND	2.5	ND	<2.0	3.0	3.0
	Staphylococci	<2.0	ND	<2.0	ND	2.3	<2.0	<2.0
	Yeasts	<2.0	ND	2.3	ND	4.3	3.4	2.5
Total aerobes		7.4	7.9	8.0	6.9	7.3	8.7	8.2
Concentration of drugs in feces ( $\mu\text{g/g}$ )	SBTPC	ND	ND	ND	ND	<5.0	<5.0	ND
	ABPC					19.46	0.42	
	SBT					67.2	3.99	
	PTS					27.6	3.40	
$\beta$ -lactamase activity in feces		0+	0+	0+	0+	0+	1+	1+

\* : SBTPC was administered orally for 5 days from day 0 through day 4 (3 doses of 375 mg per day). Fecal specimens were collected just before the first dose of the day.

\*\* : Log viable count per gram of wet stool.

(ND : Not determined.)

Table 5 Effects of SBTPC on fecal microflora, concentration of drugs and  $\beta$ -lactamase activity in the fecal specimens of volunteer D

Organism		Day of Study						10 days after SBTPC treatment
		Placebo			SBTPC*			
		0	2	4	0	2	5	
Total count		10.0**	9.9	10.1	10.2	9.0	9.2	9.8
Anaerobes	<i>B. fragilis</i> group	9.7	9.6	9.8	9.9	6.5	5.7	9.7
	Non spore-forming GPR	9.5	ND	9.5	ND	<2.0	<2.0	9.1
	Gram (+) cocci	9.1	ND	9.5	ND	<2.0	<2.0	8.5
	Gram (-) cocci	7.4	ND	7.3	ND	<2.0	<2.0	8.2
	Clostridia	7.4	ND	8.3	ND	<2.0	2.3	8.5
	<i>C. difficile</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	6.1
Total anaerobes		10.0	9.9	10.1	10.2	6.5	5.7	9.8
Aerobes	Enterobacteriaceae	6.5	6.7	7.4	6.6	9.0	9.2	8.3
	<i>K. oxytoca</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	7.0	7.7	<2.0
	Streptococci	5.3	7.3	8.1	7.6	5.7	5.7	8.3
	Lactobacilli	8.2	ND	8.5	ND	<2.0	<2.0	5.6
	Bacilli	<2.0	ND	4.0	ND	2.6	<2.0	<2.0
	Staphylococci	2.6	ND	4.8	ND	3.5	3.1	<2.0
	Yeasts	2.3	ND	<2.0	ND	7.6	6.0	3.8
Total aerobes		8.2	7.4	8.7	7.6	9.0	9.2	8.6
Concentration of drugs in feces ( $\mu\text{g/g}$ )	SBTPC	ND	ND	ND	ND	<5.0	<5.0	ND
	ABPC					0.13	0.14	
	SBT					<2.1	<2.1	
	PTS					18.8	13.3	
$\beta$ -lactamase activity in feces		0+	0+	0+	0+	1+	1+	1+

\* : SBTPC was administered orally for 5 days from day 0 through day 4 (3 doses of 375 mg per day). Fecal specimens were collected just before the first dose of the day.

\*\* : Log viable count per gram of wet stool.

(ND: Not determined.)

Table 6 Effects of SBTPC on fecal microflora, concentration of drugs and  $\beta$ -lactamase activity in the fecal specimens of volunteer E

Organism		Day of Study							
		Placebo			SBTPC*			10 days after SBTPC treatment	
		0	2	4	0	2	5		
Total count		10.1**	10.2	10.4	10.3	8.2	9.8	10.0	
Anaerobes	<i>B. fragilis</i> group	9.7	9.6	9.7	9.5	6.3	9.6	9.4	
	Non spore-forming GPR	9.6	ND	10.2	ND	7.6	<2.0	9.6	
	Gram (+) cocci	8.9	ND	9.5	ND	6.5	<2.0	9.6	
	Gram (-) cocci	7.4	ND	5.3	ND	3.1	2.6	6.0	
	Clostridia	8.8	ND	6.6	ND	<2.0	3.1	3.2	
	<i>C. difficile</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	
Total anaerobes		10.0	10.2	10.4	10.3	7.6	9.6	10.0	
Aerobes	Enterobacteriaceae	7.4	7.2	7.0	8.1	5.3	9.1	7.8	
	<i>K. oxytoca</i>	<2.0	<2.0	<2.0	6.0	<2.0	<2.0	<2.0	
	Streptococci	8.5	6.8	7.1	7.1	5.4	9.0	7.1	
	Lactobacilli	<2.0	ND	<2.0	ND	<2.0	<2.0	2.9	
	Bacilli	7.4	ND	6.4	ND	8.1	6.4	7.0	
	Staphylococci	<2.0	ND	<2.0	ND	<2.0	6.1	<2.0	
	Yeasts	<2.0	ND	<2.0	ND	6.4	8.0	3.9	
Total aerobes		8.6	7.4	7.4	8.8	8.1	9.4	7.9	
Concentration of drugs in feces ( $\mu\text{g/g}$ )		SBTPC	ND	ND	ND	ND	<5.0	<5.0	ND
		ABPC					2.73	<0.07	
		SBT					39.41	<2.1	
		PTS					13.3	<0.5	
$\beta$ -lactamase activity in feces		4+	1+	1+	1+	0+	0+	1+	

\* : SBTPC was administered orally for 5 days from day 0 through day 4 (3 doses of 375 mg per day). Fecal specimens were collected just before the first dose of the day.

\*\* : Log viable count per gram of wet stool.

(ND: Not determined.)

Table 7 Effects of SBTPC on fecal microflora, concentration of drugs and  $\beta$ -lactamase activity in the fecal specimens of volunteer F

Organism		Day of Study						10 days after SBTPC treatment
		Placebo			SBTPC*			
		0	2	4	0	2	5	
Total count		9.9**	9.6	9.8	10.2	9.1	9.9	10.2
Anaerobes	<i>B. fragilis</i> group	9.2	9.4	9.4	9.6	6.0	9.6	9.9
	Non spore-forming GPR	9.7	ND	9.3	ND	<2.0	<2.0	9.3
	Gram (+) cocci	9.1	ND	9.1	ND	<2.0	<2.0	9.8
	Gram (-) cocci	3.1	ND	4.0	ND	<2.0	7.1	<2.0
	Clostridia	8.0	ND	8.0	ND	5.8	8.6	8.3
	<i>C. difficile</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0
Total anaerobes		9.9	9.6	9.8	10.2	6.2	9.6	10.2
Aerobes	Enterobacteriaceae	6.9	5.8	7.0	7.2	9.1	9.5	7.0
	<i>K. oxytoca</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0
	Streptococci	7.4	7.9	8.1	6.8	6.1	8.6	7.1
	Lactobacilli	<2.0	ND	<2.0	ND	<2.0	<2.0	<2.0
	Bacilli	3.3	ND	<2.0	ND	3.7	3.0	3.2
	Staphylococci	<2.0	ND	5.8	ND	<2.0	3.2	2.3
	Yeasts	<2.0	ND	<2.0	ND	3.1	<2.0	<2.0
Total aerobes		7.6	8.0	8.1	7.3	9.1	9.6	7.4
Concentration of drugs in feces ( $\mu\text{g}/\text{g}$ )	SBTPC	ND	ND	ND	ND	<5.0	<5.0	ND
	ABPC					1.65	<0.07	
	SBT					3.15	<2.1	
	PTS					59.3	0.8	
$\beta$ -lactamase activity in feces		4+	4+	1+	4+	1+	4+	2+

\* : SBTPC was administered orally for 5 days from day 0 through day 4 (3 doses of 375 mg per day). Fecal specimens were collected just before the first dose of the day.

\*\* : Log viable count per gram of wet stool.

(ND: Not determined.)

Table 8 Effects of SBTPC on fecal microflora, concentration of drugs and  $\beta$ -lactamase activity in the fecal specimens of volunteer G

Organism		Day of Study						
		Placebo			SBTPC*			10 days after SBTPC treatment
		0	2	4	0	2	5	
Total count		9.7**	9.8	10.2	10.1	4.9	8.1	10.1
Anaerobes	<i>B. fragilis</i> group	9.3	9.4	9.7	9.7	2.0	<2.0	9.5
	Non spore-forming GPR	9.3	ND	9.9	ND	<2.0	<2.0	9.2
	Gram (+) cocci	8.3	ND	9.3	ND	<2.0	<2.0	9.8
	Gram (-) cocci	5.4	ND	7.1	ND	<2.0	<2.0	8.0
	Clostridia	8.6	ND	8.6	ND	4.7	<2.0	9.4
	<i>C. difficile</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	5.3
Total anaerobes		9.7	9.8	10.2	10.1	4.7	<2.0	10.1
Aerobes	Enterobacteriaceae	6.8	5.9	5.4	6.4	<2.0	7.4	8.4
	<i>K. oxytoca</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0
	Streptococci	6.8	6.5	6.6	6.6	<2.0	<2.0	6.8
	Lactobacilli	6.0	ND	<2.0	ND	<2.0	<2.0	<2.0
	Bacilli	<2.0	ND	3.4	ND	3.0	<2.0	3.9
	Staphylococci	<2.0	ND	2.8	ND	<2.0	<2.0	<2.0
	Yeasts	6.0	ND	<2.0	ND	4.3	8.0	<2.0
Total aerobes		7.1	6.6	6.6	6.8	4.3	8.1	8.4
Concentration of drugs in feces ( $\mu\text{g/g}$ )	SBTPC	ND	ND	ND	ND	<5.0	<5.0	ND
	ABPC					54.25	<0.07	
	SBT					106.89	<2.1	
	PTS					10.8	<0.5	
$\beta$ -lactamase activity in feces		1+	4+	4+	4+	0+	1+	1+

\* : SBTPC was administered orally for 5 days from day 0 through day 4 (3 doses of 375 mg per day). Fecal specimens were collected just before the first dose of the day.

\*\* : Log viable count per gram of wet stool.

(ND: Not determined.)

Table 9 Effects of SBTPC on fecal microflora, concentration of drugs and  $\beta$ -lactamase activity in the fecal specimens of volunteer H

Organism		Day of Study						10 days after SBTPC treatment	
		Placebo			SBTPC*				
		0	2	4	0	2	5		
Total count		9.4**	9.9	9.8	10.2	8.7	9.8	10.3	
Anaerobes	<i>B. fragilis</i> group	8.2	9.4	9.2	9.7	2.8	9.4	10.0	
	Non spore-forming GPR	9.0	ND	9.1	ND	4.9	7.6	9.9	
	Gram (+) cocci	8.5	ND	9.3	ND	<2.0	<2.0	9.3	
	Gram (-) cocci	5.1	ND	8.1	ND	<2.0	6.7	7.0	
	Clostridia	8.1	ND	9.0	ND	<2.0	7.1	9.0	
	<i>C. difficile</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	
Total anaerobes		9.2	9.9	9.8	10.2	4.7	9.4	10.3	
Aerobes	Enterobacteriaceae	8.0	6.9	7.0	6.3	8.7	9.6	7.9	
	<i>K. oxytoca</i>	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	<2.0	
	Streptococci	8.9	7.5	6.1	5.8	4.2	7.5	7.3	
	Lactobacilli	5.8	ND	3.5	ND	<2.0	3.9	4.3	
	Bacilli	3.8	ND	2.6	ND	2.6	<2.0	2.9	
	Staphylococci	<2.0	ND	2.0	ND	3.3	3.0	<2.0	
	Yeasts	3.9	ND	<2.0	ND	3.8	<2.0	3.1	
Total aerobes		9.0	7.6	7.1	6.4	8.7	9.6	8.0	
Concentration of drugs in feces ( $\mu\text{g/g}$ )		SBTPC	ND	ND	ND	ND	<5.0	<5.0	ND
		ABPC					2.49	0.32	
		SBT					53.2	<2.1	
		PTS					25.9	2.0	
$\beta$ -lactamase activity in feces		0+	0+	0+	0+	1+	4+	1+	

\* : SBTPC was administered orally for 5 days from day 0 through day 4 (3 doses of 375 mg per day) Fecal specimens were collected just before the first dose of the day.

\*\* : Log viable count per gram of wet stool.

(ND: Not determined.)

groupのみが検出された。SBTPC 5日にボランティア 8例中6例にみられた偏性嫌気性菌群の生菌数の増加は、*B. fragilis* groupの再増殖に起因するもので、嫌気性無芽胞グラム陽性桿菌の検出例は2例、嫌気性グラム陽性球菌の検出例は1例にすぎなかった。しかし、SBTPC投与終了後10日目にはボランティア全例において嫌気性菌群の増加が認められ、糞便菌叢構成菌種および各菌の生菌数はSBTPC投与前のものと同差はなかった。

*C. difficile*はボランティアAからSBTPC 2日、SBTPC 5日及びSBTPC投与終了後10日目にそれぞれ2.7/g, 5.9/g, 2.6/gの菌数で検出された。投与終了後10日目にはボランティアB, C, DおよびGからもそれぞれ3.5/g, 2.3/g, 6.1/g, 5.3/gの菌数が検出された。

好気性菌群の中、*Lactobacillus* spp.および*Streptococcus* spp.はSBTPCの影響を受け、嫌気性菌群と同様にSBTPC投与による菌数減少、投与終了後の速やかな菌数増加が観察された。一方、EnterobacteriaceaeはSBTPC投与期間中に菌数増加を示し、減少した嫌気性菌群に代って優勢となった。

*Klebsiella oxytoca*はボランティアBからプラセボ2日に5.4/g、ボランティアDからSBTPC 2日およびSBTPC 5日にそれぞれ7.0/g, 7.7/g、またボランティアEからSBTPC 0日に6.0/g検出された。

### 3. 糞便からの分離株の薬剤感受性

ボランティアの糞便より分離された*B. fragilis* group 5菌種、*Eubacterium* 2菌種、*Bifidobacterium* 2菌種、*Streptococcus intermedius*、*Clostridium* 3菌種、*Lactobacillus* 3菌種、*E. coli* 及び *K. oxytoca* に対するSBTPCおよびABPCの最小発育阻止濃度(MIC)をTable10に示した。

*Eubacterium*、*Bifidobacterium*、*S. intermedius*、*Clostridium* および *Lactobacillus* はすべてABPCに高感受性を示し、ABPCのMICは1.56 $\mu$ g/ml以下に、SBTPCのMICは3.13 $\mu$ g/ml以下に分布した。*B. fragilis* groupにはABPC高度耐性を示す株が認められ、ABPCのMICは0.78 $\mu$ g/mlから800 $\mu$ g/ml以上の幅広い範囲に分布したが、SBTPCは100 $\mu$ g/mlで*B. fragilis* group全分離株の発育を阻止した。

*E. coli* および *K. oxytoca* に対するABPCのMICは0.78 $\mu$ g/mlから800 $\mu$ g/ml以上に、またSBTPCのMICは1.56 $\mu$ g/mlから200 $\mu$ g/mlの範囲に分布した。

### 4. 糞便中の *C. difficile* D-1 毒素量と血清中 D-1 毒素抗体価

Table11に示すようにボランティア4名10検体から

*C. difficile* D-1毒素が検出されたが、糞便1g当りの毒素量は最高でも563ngにすぎず、*C. difficile* 生菌数との相関は明らかではなかった。

またTable12に示すように、ボランティアA, B, FおよびGは試験開始前より40~640倍のD-1毒素抗体価を有していた。他のボランティアの抗体価は試験期間中を通じて20倍以下であり、本試験による抗体価の変動は認められなかった。

### 5. 糞便中薬物濃度と $\beta$ -lactamase 活性

SBTPC 2日およびSBTPC 5日の糞便中薬物濃度測定結果をTable2~9に示した。

糞便中薬物濃度は個体間の差が大きく、SBTPC 2日のABPCの最高濃度は54.3 $\mu$ g/g (ボランティアG)、最低は0.13 $\mu$ g/g (ボランティアBおよびD)、SBTの最高濃度は107 $\mu$ g/g (ボランティアG)、最低は2.1 $\mu$ g/g以下 (ボランティアBおよびD) であった。またボランティアBおよびDの糞便中薬物濃度はSBTPC 2日、SBTPC 5日共にほぼ同じレベルにあったが、他の6例ではSBTPC 2日に高い薬物濃度が検出された。SBTPCの検出例はなく、PTSはSBTPC 2日およびSBTPC 5日の糞便中に5~60 $\mu$ g/g認められた。

糞便中の $\beta$ -lactamase活性の変動をTable2~9に示した。

ボランティアB, E, FおよびGでは、SBTPC投与前より糞便中に $\beta$ -lactamase活性が認められ、SBTPC投与による $\beta$ -lactamase活性の低下傾向が観察された。ボランティアAおよびHの糞便中 $\beta$ -lactamase活性はSBTPC投与前には認められず、SBTPC 2日に1+へ、SBTPC 5日には4+へと上昇した。ボランティアC, DにおいてもSBTPC投与に伴う $\beta$ -lactamase活性が認められた。

## III 考 察

SBTPCを投与した時の糞便性状の大きな変化として、糞便重量の増加、水分量の増加、糞便菌叢中の嫌気性菌群の著明な減少及びSBTPC耐性*E. coli*の菌数増加が観察された。これらの変化は、いずれもSBTPC投与終了後10日目には認められず、糞便の性状はほぼ投与前の状態に戻った。

糞便重量は、プラセボ投与前に比べ、SBTPC投与時には約80gの増加がみられた。糞便中の水分および乾燥重量を算出すると、プラセボ投与時では水分量110g、乾燥重量29gであった。一方、SBTPC投与時では水分量190g、乾燥重量33gの割合であり、プラセボ投与時に比べ、乾燥重量には差がみられなかったが、水分量が約80

Table 10 Drug susceptibility of various bacteria isolated from feces of 8 volunteers

Organism	Drug	Distribution range of MIC on strains isolated						
		Placebo		SBTPC			10 days after treatment	
		Day 0	Day 4	Day 2	Day 5			
<i>B. distasonis</i>	SBTPC	1.56-6.25*	1.56-6.25	1.56-100	1.56-25	3.13-25	(5)**	(6)
	ABPC	0.78-25	1.56-3.13	0.78->800	0.78-100	3.13-100		
<i>B. vulgatus</i>	SBTPC	0.78-12.5	0.78-12.5	1.56-12.5	3.13-12.5	1.56-12.5	(8)	(8)
	ABPC	1.56-200	1.56-400	0.78-400	25-800	3.13-200		
<i>B. fragilis</i>	SBTPC	1.56-3.13	1.56-6.25	3.13	50	1.56	(4)	(3)
	ABPC	1.56-6.25	1.56-400	1.56	800	6.25-12.5		
<i>B. ovatus</i>	SBTPC	1.56	0.78-3.13	3.13		0.78-6.25	(1)	(3)
	ABPC	25	6.25-25	25		6.25-400		
<i>B. thetaiotaomicron</i>	SBTPC				50		(0)	(0)
	ABPC				400			
<i>E. aerofaciens</i>	SBTPC	0.39-1.56	0.39-1.56	0.39		0.39-1.56	(8)	(8)
	ABPC	0.20-0.78	0.20-0.78	0.20		0.20-0.78		
<i>E. limosum</i>	SBTPC			0.39-0.78		0.39-0.78	(0)	(2)
	ABPC			0.20-0.39		0.20-0.39		
<i>B. adolescentis</i>	SBTPC	0.20-6.25	0.20-1.56	0.78	1.56	0.20-1.56	(8)	(7)
	ABPC	0.10-3.13	0.10-0.78	0.39	0.78-1.56	0.10-0.78		
<i>B. longum</i>	SBTPC	3.13	3.13	3.13		1.56-3.13	(1)	(2)
	ABPC	1.56	1.56	1.56		0.78-1.56		
<i>S. intermedius</i>	SBTPC	0.39-1.56	0.78-1.56	1.56	0.78	0.39-1.56	(8)	(8)
	ABPC	0.20-1.56	0.39-0.78	0.78	0.39	0.39-1.56		
<i>C. clostridiiforme</i>	SBTPC	0.39-3.13	0.39-3.13		0.39-1.56	0.39-3.13	(8)	(7)
	ABPC	0.20-1.56	0.20-1.56		0.20-1.56	0.39-1.56		
<i>C. innocuum</i>	SBTPC			0.78	0.78-1.56	0.78	(0)	(1)
	ABPC			0.39	0.39-0.78	0.39		
<i>C. difficile</i>	SBTPC			1.56	1.56	1.56	(0)	(5)
	ABPC			0.78	0.78	0.78		
<i>L. fermentum</i>	SBTPC	0.39	0.39		0.39	0.20-0.39	(2)	(3)
	ABPC	0.20-0.39	0.20-0.39		0.20	0.20-0.39		
<i>L. acidophilus</i>	SBTPC	0.78	0.78		0.78	0.78-1.56	(3)	(3)
	ABPC	0.78	0.78		0.78	0.78		
<i>L. plantarum</i>	SBTPC	1.56	1.56			1.56	(1)	(3)
	ABPC	0.78	0.78			0.78		
<i>E. coli</i>	SBTPC	1.56-100	1.56-50	100-200	50-200	1.56-50	(7)	(8)
	ABPC	0.78->800	0.78->800	>800	50->800	1.56-400		
<i>K. oxytoca</i>	SBTPC			25	25		(0)	(0)
	ABPC			50	50			

\* MIC ( $\mu\text{g/ml}$ ) determined by agar dilution method.

\*\* Number of strains isolated.

Table 11 *C. difficile* D-1 toxin content in feces of 8 volunteers

Volunteer	Day of Study						10 days after SBTPC treatment
	Placebo			SBTPC			
	Day 0	Day 2	Day 4	Day 0	Day 2	Day 5	
A	0* (ND)**	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	563 (2.7)	432 (5.9)	0 (2.6)
B	324 (ND)	60 (ND)	76 (ND)	56 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	452 (3.5)
C	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (2.3)
D	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (6.1)
E	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)
F	234 (ND)	156 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)
G	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	563 (5.3)
H	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)	0 (ND)

\* D-1 toxin content (ng/g)

\*\* Viable cell count of *C. difficile* (cells/g in log.).

ND : not detected

Table 12 *C. difficile* D-1 toxin neutralizing antibody titers in the serum of 8 volunteers

Volunteer	Titers on the day	
	Placebo Day 0	3 days after SBTPC treatment
A	× 320	× 640
B	× 40	× 40
C	< × 20	< × 20
D	< × 20	< × 20
E	< × 20	< × 20
F	× 640	× 640
G	× 40	× 40
H	< × 20	< × 20

D-1 toxin solution of 500 ng/ml was used for neutralizing test.

g 増加していた。これは SBTPC 投与時の糞便重量の増量と良く一致し、SBTPC 投与時の糞便重量の増加は水分量の増加によるものと思われる。しかしいずれの検査時にも、排便回数が多くなったり、軟便および下痢を呈する例は 1 例も見られなかった。

糞便菌叢の変動はプラセボ投与では認められず、SBTPC 投与により、偏性嫌気性菌群、および *Lactobacillus*、通性嫌気性連鎖球菌の菌数減少がボランティア 8 名に共通して観察された。SBTPC 2 日に著明に減少した偏性嫌気性菌群の中、*B. fragilis* group は SBTPC 5 日には他の菌種に比べて速やかに増殖し、ボランティア 8 例中 6 例で SBTPC 投与前とほぼ同程度の菌数が検出された。一方、*Eubacterium*、*Bifidobacterium* および *Peptococcaceae* の菌数増加は *B. fragilis* group に比べ遅かったが、SBTPC 投与終了後 10 日目にはボランティア全例に認められた。これら 3 菌種は *B. fragilis* group と共に健常人の腸内菌叢の主力を構成するもので、ABPC に例外なく高い感受性を示すことから、SBTPC 投与後にみられたこれらの著明な菌数低下は Penicillin 系経口剤投与時に共通の現象とみなされる。一

部のボランティアでは SBTPC 5 日の糞便中の菌叢はプラセボ投与時のそれに近く、このときの糞便中薬物濃度は SBTPC 2 日の値に比べ、低値であった。ABPC 濃度とはほぼ比例して SBT 濃度も低下していることから、糞便中薬物濃度の低下には、 $\beta$ -lactamase 活性以外の因子が関与していることが考えられた。

*C. difficile* は、ボランティア 5 例から検出された。このうち SBTPC 投与期間中に出現したのは 1 例のみで、他の 4 例では SBTPC 投与終了後 10 日目に分離されたが、糞便中の *C. difficile* D-1 毒素量は低値であった。この時の糞便菌叢はプラセボ投与時のそれに近く、*C. difficile* は検出されているが軟便・下痢は認められなかった。またボランティア 8 例の *C. difficile* D-1 毒素に対する血中抗体価をみると、半数の 4 例で 40 倍以上の抗体価が試験開始前より認められており、健康人の *C. difficile* 保有率は上野等の報告にもあるように相当高いことが示唆された<sup>7,8)</sup>。

*K. oxytoca* はボランティア 3 例から検出され、ボランティア D では SBTPC 投与中に 7.0~7.7/g の菌数で分離されたが、下痢等の異常は認められなかった。

臨床上、SBTPC の副作用としてみられた下痢は、SBTPC 投与開始日に起きることは稀で、投与開始後 3~4 日に発現する例が多い。SBTPC は 100 $\mu$ g/ml の高濃度ではモルモット摘出回腸標本で軽度な鎮痙作用（抗 acetylcholin 作用、抗 histamine 作用、抗 serotonin 作用）を示し、また、ウサギ摘出回腸の自動運動を抑制したが、10 $\mu$ g/ml 以下の濃度では特に作用は認められていない<sup>9)</sup>。また、マウスに 2000mg/kg 経口投与した時の小腸の炭末輸送能を軽度抑制し、これらいずれの成績からも SBTPC の直接作用が下痢を惹起するとは考えにくい。SBTPC 投与により腸内細菌叢の構成菌種を量的・質的に乱し、とくに偏性嫌気性菌群が減少し、これらの菌が貢献している食物消化・吸収に影響を与えたことも考えられる。すなわち、偏性嫌気性菌群のうちのある種の菌種の減少により、食物が吸収可能な大きさ、例えば単糖類、アミノ酸、脂肪酸などにまで消化が進まず、吸収されずに消化管内に残り、そのため消化管内浸透圧

が亢進して、水分を腸管内へ余分に保持したと推測すれば、ボランティアでみられた SBTPC 投与に伴う糞便重量の増加、とくに水分量の増加はよく説明できる。抗菌剤投与により糞便排泄重量が増加することは、クリンダマイシン、その他の経口抗菌剤においても同様に観察されることである。

## 文 献

- 1) MITSUOKA, T.; T. SEGA & S. YAMAMOTO: Eine verbesserte Methodik der qualitativen und quantitativen Analyse der Darmflora von Menschen und Tieren. Zbl. Bakteriol. I. Orig. 195: 445~469, 1965
- 2) NORD, C. E.; L. KAGER & A. HEIMDAHL: Impact of antimicrobial agents on the gastrointestinal microflora and the risk of infections. Am. J. Med. May 15: 99~106, 1984
- 3) 上野一恵, 光岡知足, 渡辺邦友, 小林とよ子, 磯野美登利: 嫌気性菌の分離と同定法。薬根出版 1982
- 4) 日本化学療法学会嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会: 嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) 測定法。Chemotherapy 27: 559~560, 1979
- 5) KOHNO, H.; T. KOBAYASHI & K. UENO: Latex immuno assay of *Clostridium difficile* toxins (D-1, D-2) in human feces. J. Clin. Microbiol. (in press)
- 6) 加納 弘, 竹居春実, 村上昌弘, 下岡新雄, 福島英明, 沖 俊一: Sultamicillin の実験動物における吸収, 分布, 代謝及び排泄。Chemotherapy 33(S-2): 128~153, 1985
- 7) 小林とよ子: 抗菌剤投与と *Clostridium difficile* による下痢症に関する研究。Jap. J. Antibiotics 36: 464~476, 1983
- 8) 上野一恵, 小林とよ子, 渡辺邦友: 薬剤性腸炎-細菌学的立場から。臨床成人病 14: 11~21, 1984
- 9) 石河醇一, 宗蓮司郎, 杉山美保, 鈴木 真, 大槻勲夫: Sultamicillin tosilate の一般薬理作用。Chemotherapy 33 (S-2): 122~127, 1985

## THE EFFECT OF SULTAMICILLIN ON HUMAN FECAL FLORA AND CHARACTERS OF FECES

KENJI TSUNEOKA

Nippon Medical School

KAZUE UENO

Institute of Anaerobic Bacteriology,

School of Medicine, Gifu University

KISHIO KATO

Sugiishi Hospital

KENJI KAWASAKI, MASAYUKI SAKAGUCHI and KIN-O SHIMOOKA

New Product Research Center, Pfizer Taito Co., Ltd.

Sultamicillin (SBTPC) was orally administered (3 doses of 375 mg/day) to eight volunteers for 5 days to investigate its effects upon the characters of feces and fecal flora, and their correlation to the fecal drug concentration, comparing with those of the placebo administration.

SBTPC caused the drastic reduction of the number of anaerobic bacteria in the fecal flora and the compensatory increase in number of the bacteria belonging to Enterobacteriaceae. Among anaerobic bacteria, *B. fragilis* group grew to normal level on 5th day of SBTPC administration in most cases. The numbers of *Bifidobacterium* spp., *Eubacterium* spp. and Peptococcaceae were virtually the same as were observed in the preadministration flora on 10th day after SBTPC administration was discontinued.

The lowering of concentration of the drugs in feces was noticed during SBTPC administration.

*C. difficile* was detected from 5 out of 8 cases, but the D-1 toxin content in feces was only about 500 ng/g or less. No diarrhoea was observed in any subjects during the period of study.

SBTPC caused significant increase of fecal weight and water content in feces.