

セフェムおよびペニシリン系抗菌剤のヒト腸内細菌叢に及ぼす影響
—Cephalexin と Amoxicillin の比較—

小林 實 詰¹⁾・手塚 孝一¹⁾・草野 朱美¹⁾・佐藤 弓枝¹⁾・鈴木 美幸¹⁾
内野 卯津樹¹⁾・菅 沢 勝 治¹⁾・高橋 かおる¹⁾・西 田 実²⁾・五 島 達 智子²⁾

¹⁾ バイオス臨床検査センター化学療法研究室

²⁾ 東邦大学医学部微生物学教室

(昭和 62 年 4 月 10 日受付)

現在、最も広く臨床的に利用されている経口抗菌剤、CEX および AMPC の腸内細菌叢に及ぼす影響を検討した。健康志願者それぞれ 3 名に両薬を 250 mg, 1 日 3 回, 3 日間連続投与し、糞便中の好気性菌および嫌気性菌数の変化を観察した。

CEX の投与によって好気性菌の総数は著明に変化しなかった。また各症例においても特定の菌群の菌数が極端に減少することはなかった。一方、嫌気性菌の総菌数は CEX を投与した 3 例中 1 例において減少した。CEX を投与した 3 例のうち 1 例の糞便中の *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcaceae*, および *B. fragilis* group が中等度に減少した。また他の 1 例では *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcaceae* が著明に減少したが、いずれも薬剤の投与の中止にともなって回復した。これらの 3 例中 2 例では薬剤の投与中または投与後に *C. difficile* D-1 toxin が糞便中より検出された。

AMPC の投与により、好気性菌の総菌数は、3 例中 2 例で薬剤の投与直後に一過性に増加した。増加する菌群としては *Enterobacteriaceae*, グラム陽性桿菌群 (以下, GPR) であった。嫌気性菌の総菌数は薬剤の投与により 3 例中 1 例では中等度に減少したが、他の 2 例では増加傾向を示した。AMPC の投与後の各症例における菌群の変化は CEX の場合より激しかった。すなわち 3 例中 1 例はほとんどの菌群が大きく増加したのに他の 2 例では *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcaceae*, lecithinase (-) *Clostridium* などが激減した。また *C. difficile* の D-1 toxin は 3 例中 2 例の糞便中にも長期にわたり検出された。

Cephalexin (CEX) および Amoxicillin (AMPC) は現在まで代表的抗菌剤として広く臨床的に応用され、それらの臨床的効果についてはすでに一定の評価が確立している。しかし両薬剤の経口投与にともなう腸内細菌叢に対する影響については詳細な報告がまとめられていない。特に近年開発された新規抗菌剤については、それらの腸内細菌叢に対する検討が必須の課題として調査されているにもかかわらず、最も広範に使用されている CEX および AMPC に関しては充分な調査報告がない。

今回われわれは、健康成人に両薬剤をそれぞれ 250 mg, 1 日 3 回, 3 日間連続経口投与し、糞便中の細菌叢の変化を検査した。また糞便の β -lactamase 活性、薬剤濃度、*Clostridium difficile* D-1 toxin についても検討を加えたのでそれらの結果を報告する。

I. 実験材料および実験方法

1. 対象者

試験開始 3 か月前より抗菌剤の投与を受けていない健康な男性志願者 6 名を対象とした。Volunteer の詳細については Table 1 に示した。

2. 使用抗菌剤

Amoxicillin (AMPC, 武田薬品)

Cephalexin (CEX, 塩野義製薬)

以上経口 β -lactam 剤 2 薬剤を用いた。

3. 投与方法

Table 1 に示した志願者 6 名のうちそれぞれ 3 名に AMPC, および CEX を毎日朝, 昼, 夜の定時に 1 回 250 mg, 1 日 3 回 (合計 750 mg), 3 日間連続して経口投与を行なった。

4. 腸内細菌叢の検索方法

Table 2 に示すとおり、両薬剤とも投薬開始 1 日前、投薬後 1 日目、投薬終了 1 日目、投薬終了 10 日目および投薬終了 20 日目の計 5 回行なった。

Table 1 List of healthy volunteers and test drug

Subject No.	Name	Sex	Age	Weight(kg)	Drug
1	K. I.	Male	27	70	AMPC
2	A. F.	Male	27	63	
3	S. Y.	Male	25	58	
4	K. I.	Male	30	72	CEX
5	H. K.	Male	23	57	
6	K. T.	Male	27	56	

Table 2 Experimental schedule for drug administration and sampling of fecal specimens

Day of study						
0	1	2	3	1	10	20
Before	During medication			After		
☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
Microflora and <i>Clostridium difficile</i> and their toxins in feces						
☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
Drug concentration in feces						
☆	☆	☆	☆	☆	☆	☆
β -Lactamase activity of feces						

☆: Sampling

Table 3 Isolation of aerobic intestinal organisms from feces

Medium	Detected organism	Dilution of feces	Incubation period
MN salt agar	<i>Staphylococcus</i>	10^{-1} 10^{-2} 10^{-4} 10^{-6}	3 days
SF agar	D group <i>Streptococcus</i>	10^{-2} 10^{-4} 10^{-6} 10^{-8}	3 days
EF agar	<i>Enterococcus</i>	10^{-2} 10^{-4} 10^{-6} 10^{-8}	3 days
PEA agar	Gram positive cocci	10^{-2} 10^{-4} 10^{-6} 10^{-8}	3 days
CLED medium	<i>Enterobacteriaceae</i>	10^{-2} 10^{-4} 10^{-6} 10^{-8}	2 days
NAC agar	<i>Pseudomonas</i>	10^{-1} 10^{-2} 10^{-4} 10^{-6}	2 days
MGYM	Yeast like organisms	10^{-1} 10^{-2} 10^{-3} 10^{-5}	2 days
TS agar	Non-selective	10^{-3} 10^{-5} 10^{-7} 10^{-9}	2 days

1) 糞便の採取および保存

早朝自然排便を採取し、速やかにビニール袋に入れ BIO BAG TYPE A (マリオン社製)を用い直ちに嫌気的条件下にて 4°C で保存した。また、糞便採取より測定まで全操作を 4 時間以内で行なった。

2) 使用希釈液および使用培地

希釈液として上野の希釈液¹⁾を用いた。

【組成】

KH ₂ PO ₄	4.5 g
Na ₂ HPO ₄	6.0 g
L-cystein·HCl·H ₂ O	0.5 g
Tween 80	0.5 g

Agar

1.0 g

精製水

1,000 ml

各成分を加温溶解後、115°C、15 分間高温滅菌し、速やかに氷水の中で脱気を行ない、使用 2 日ないし前日に嫌気的条件下に保存して還元処理した後に使用した。

使用培地は好気性菌検索用として MN salt agar (日水)、SF agar (栄研)、EF agar (日水)、PEA agar (栄研)、CLED medium (OXOID)、NAC agar (日水)、TS agar (OXOID) および MGYM (極東) の計 8 種類、嫌気性菌検索用として、BL agar (日水)、EG agar (日水)、RFP Brucella blood agar (極東)、KM-CW egg yolk agar (日水)、Bacteroides agar (日水)、BBE

Table 4 Isolation of anaerobic intestinal organisms from feces

Medium	Detected organism	Dilution of feces	Incubation period
BL agar	<i>Bifidobacterium</i> , <i>Eubacterium</i>	10^{-3} 10^{-4} 10^{-7} 10^{-9}	7 days
EG agar	<i>Peptococcaceae</i> , <i>Clostridium</i>		
RFP Brucella blood agar	<i>Bacteroides</i> , <i>Fusobacterium</i>		
KM-CW egg yolk agar	<i>Clostridium</i> , <i>Eubacterium</i>	10^{-3} 10^{-4} 10^{-7} 10^{-9}	3 days
	Lec (+) <i>Clostridium</i>		
	Lec (-) <i>Clostridium</i>	10^{-1} 10^{-3} 10^{-4} 10^{-7}	3 days
Bacteroides agar	<i>Bacteroides</i>	10^{-3} 10^{-4} 10^{-7} 10^{-9}	3 days
BBE agar	<i>B. fragilis</i> group	10^{-3} 10^{-4} 10^{-7} 10^{-9}	3 days
FM modified agar	<i>Fusobacterium</i>	10^{-1} 10^{-2} 10^{-3} 10^{-5}	
CCFA modified agar	<i>C. difficile</i>	10^{-1} 10^{-2} 10^{-3} 10^{-5}	3 days
LBS modified agar	<i>Lactobacillus</i>	10^{-1} 10^{-2} 10^{-4} 10^{-6}	2 days

agar (極東), modified FM agar (日水), CCFA modified agar (OXOID) および LBS modified agar (OXOID) の計 9 種類, 合計 17 種類の培地を用いた (Table 3, 4)。また, 希釈液同様に嫌気性菌検索用の培地は使用 2 日ないし前日に嫌気的条件下に保存して還元処理した後に使用した。

3) 培養および定量

糞便を嫌気性菌培養装置 (Anaerobic System Model 1024, Forma Scientific 社製) 内で充分にもみほぐし, 正確に 1 g 秤量後 9 ml の希釈液に加え, 滅菌ガラス玉 3 号 (直径約 3 mm) を適量加えて充分に混和した。この液の 10 倍希釈系列を作製し検液とした。これを装置外へ取り出し速やかに各培地上にそれぞれ 0.1 ml 正確に滴下し, コンラージ棒でまんべんなく塗抹した。嫌気性菌検索用培地は上記装置内で 35°C, 48 時間から 1 週間培養し, 好気性菌検索用培地は 35°C, 24 から 48 時間培養を行なった。

4) 判定および同定

培養後, 平板培地上の集落形態, グラム染色標本の鏡検, 好気的条件下における発育試験および各種生化学的性状試験により同定を行なった²⁾。さらに偏性嫌気性菌については必要に応じてガス chromat グラフィーによる低級脂肪酸の分析結果より同定を行なった。

菌数測定は平板上の集落数をマニユアルコロニーカウンター MC-707 (メディコ) で測定し, 糞便 1 g 中の菌数に換算して対数で表わした。

5) 糞便中の *Clostridium difficile* 毒素の検出

糞便中の *C. difficile* 毒素の検出は, 糞便に等量の 0.1 M トリス塩酸緩衝液 (pH 8.0) を加え充分に混和した

後, 12,000 rpm, 4°C, 20 分間遠心し, その上清液を 0.45 μm の MILLEX フィルター HA (ミリポア) で濾過し, これを検液として用いた。D-1 毒素の検出には, D-1 ラテックス試薬 (ダイアマトロン社) を用いた LPIA 法³⁾により半定量測定を行なった。

6) 糞便中 β-lactamase 活性の定性

糞便に 9 倍量の 0.05 M リン酸緩衝液 (pH 7.0) を加え充分に混和し, 10,000 rpm, 4°C, 20 分間遠心し, その上清液を 0.45 μm の MILLEX フィルター HA (ミリポア) で濾過してこれを検液として用いた。検液 0.5 ml とニトロセフィン溶液 (500 μg/ml) 0.1 ml を反応させ, 10 分間で黄色から赤色に変わったものを陽性とした。

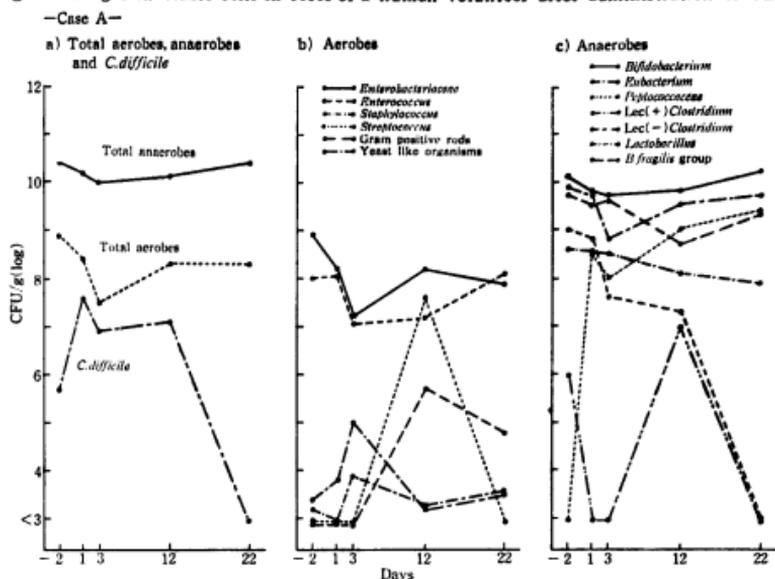
7) 分離菌株の薬剤感受性測定

好気性菌および通性嫌気性菌の最小発育阻止濃度 (MIC) は日本化学療法学会標準法で測定した。すなわち各菌株は Mueller Hinton broth (Difco) にて 35°C で一夜培養し, 各薬剤ごとにその希釈系列濃度をそれぞれ含む Mueller Hinton medium (Difco) に約 10⁸ CFU/ml の菌液を接種し, 35°C, 18 時間培養後判定した。嫌気性菌については, 嫌気性菌 MIC 測定法検討委員会の方法に準じた。各菌株は, 前培養に GAM broth (日水) を用い嫌気的条件下で 35°C, 24 から 48 時間培養し, 各薬剤ごとにその希釈系列濃度をそれぞれ含む GAM agar (日水) に約 10⁸ CFU/ml の菌液を接種し, 嫌気装置内で 35°C, 18 から 72 時間培養後判定した。

8) 糞便中薬剤濃度測定

糞便中の AMPC および CEX 濃度は, 糞便 1 に対しエタノールリン酸緩衝液 (80% エタノール含有) 5 を加

Fig. 1 Changes in viable cells in feces of a human volunteer after administration of CEX



え氷冷下で均一になるまで混和し、6,000 rpm、4°C、10分間遠心し、その上清液を0.45 μm の MILLEX フィルター HV (ミリポア) で濾過したものを検液とした。クエン酸ナトリウム培地を測定培地とし、*B. subtilis* ATCC 6633 (市販芽胞懸濁液、北研) を検定菌とした薄層ディスク法で行なった。検定菌を0.1% (V/V) の割合で接種した測定培地を直径90 mmの滅菌シャーレ(ニプロ製)に分注し固化させ、充分に乾燥したものを使用した。ペーパーディスクは東洋製作所製の直径8 mm(薄手)を用いた。標準液および検液を、上記ディスクに充分しみ込ませ、濾紙上に放置して余分な液を取り除き、速やかに測定用培地にはりつけ35°C、18時間培養後阻止円径を測定した。1種の検液につき3枚のディスクを用い、それぞれ3枚のシャーレを用いた。3個の阻止円径の平均値より濃度を求めた。

II. 実験成績

1. CEXの糞便中細菌に及ぼす影響

1) Case A

好気性菌の総菌数 (Fig. 1-a) は投与前の 9×10^8 CFU/g から投与第3日で 7×10^7 CFU/g と減少し、投与開始後12日で 4×10^8 CFU/g と回復して22日後においてもこの水準を維持する。その変動の内容は Fig. 1-b) のとおり、投与初期に著しい減少を示した菌群は *Enterobacteriaceae* および *Enterococcus* である。投与前

に $< 10^3$ CFU/g と菌数の少なかった *Streptococcus* および GPR が投与開始後12日にそれぞれ 5×10^7 CFU/g および 7×10^8 CFU/g と増加したのが顕著な変化である。しかし前者は投与開始後22日には $< 10^8$ と投与前の菌数に減少した。

一方、嫌気性菌の総菌数は投与前後を通して 10^{10} CFU/g の水準をほぼ一定に維持した (Fig. 1-a)。しかしその内容は Fig. 1-c) のとおり、*Peptococcaceae* が 10^8 CFU/g から投与第1日で 4×10^8 CFU/g に急増し、投与終了後もそのまま維持された。また、*lecithinase* (+) *Clostridium* は投与前 10^8 CFU/g より投与直後に $< 10^4$ CFU/g と減少し、投与終了とともに 10^7 CFU/g に回復したが、その後22日では $< 10^8$ CFU/g と著しく減少し、薬剤投与により著しい影響が認められた (Fig. 1-c))。 *C. difficile* は Fig. 1-a) のとおり、投与第1日で 7×10^8 CFU/g から 7×10^7 CFU/g と急増し、投与開始後12日まで 10^7 CFU/g の菌数を持続した。しかし第22日では $< 10^8$ CFU/g と減少した。この例において、*C. difficile* D-1 toxin (Fig. 2-a) は投与前は検出限界以下であったが、投与第1日で500 ng/g と一過性に増加し、その後は検出されなかった (Fig. 2-b))。

2) Case B

好気性菌の総菌数 (Fig. 3-a) は投与前の 10^7 CFU/g より投与第1日で 8×10^8 CFU/g と増加し、投与終了と

Fig. 2 Fecal concentration of *C. difficile* D-1 toxin and the drug in a human volunteer after administration of CEX

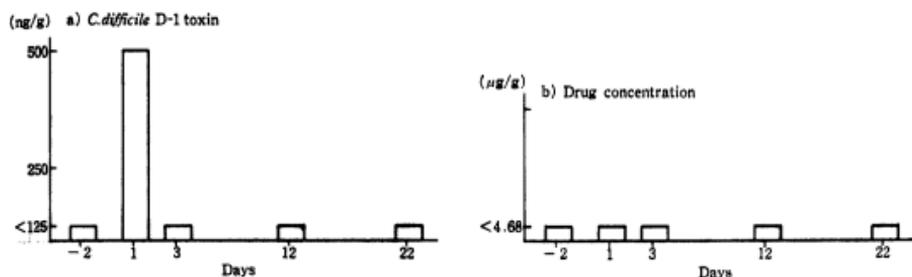
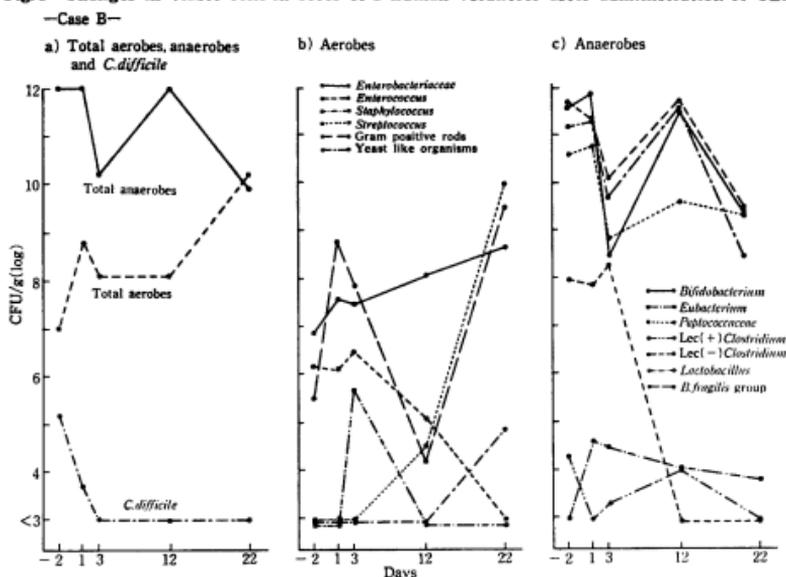


Fig. 3 Changes in viable cells in feces of a human volunteer after administration of CEX



ともに第 12 日まで 10^8 CFU/g の水準を維持し、その後第 22 日まで 2×10^{10} CFU/g と増加した。Fig. 3-b) のとおり、CEX の投与初期に著しい増加を示した菌としては GPR と *Staphylococcus* であるが、その後 12 日目でもとの菌数にまで減少した。また逆に *Streptococcus* は投与終了とともに $<10^4$ CFU/g より 10^5 CFU/g と増加傾向を示した。ただ *Enterobacteriaceae*, GPR, *Streptococcus*, Yeast like organisms は 12 日から 22 日において著しい菌数の増加が認められた。

次に嫌気性菌の総菌数 (Fig. 3-a) は、投与前の 10^{12} CFU/g より投与第 3 日で 2×10^{10} CFU/g に減少した

が、その後 12 日目にはほぼ回復し、第 22 日では 10^{10} CFU/g とまた低下傾向を示した (Fig. 3-a))。

Fig. 3-c) のとおり、CEX の投与により減少する嫌気性菌としては *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcaceae*, *B. fragilis* group があり、いずれも $10^8 \sim 10^4$ CFU/g 程度の減少が認められた。その他 lecithinase (-) *Clostridium* は投与終了とともに 12 日目には $<10^4$ CFU/g と激減した。*C. difficile* (Fig. 3-a)) は、投与前の 2×10^8 CFU/g から投与第 3 日で $<10^3$ CFU/g にまで減少し、22 日目まで検出限界以下であった。Case B において *C. difficile* D-1 toxin は投与第 1 および 3 日に

Fig. 4 Fecal concentration of *C. difficile* D-1 toxin and the drug in a human volunteer after administration of CEX

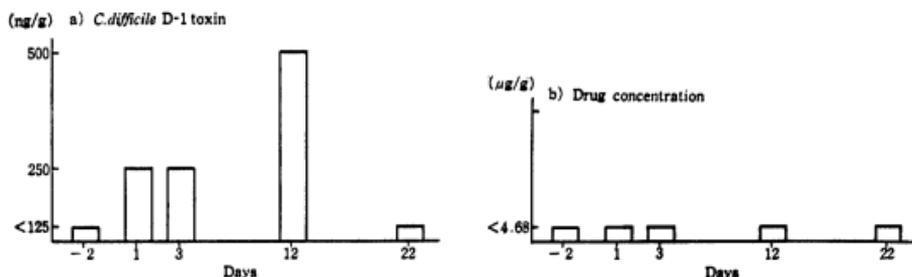
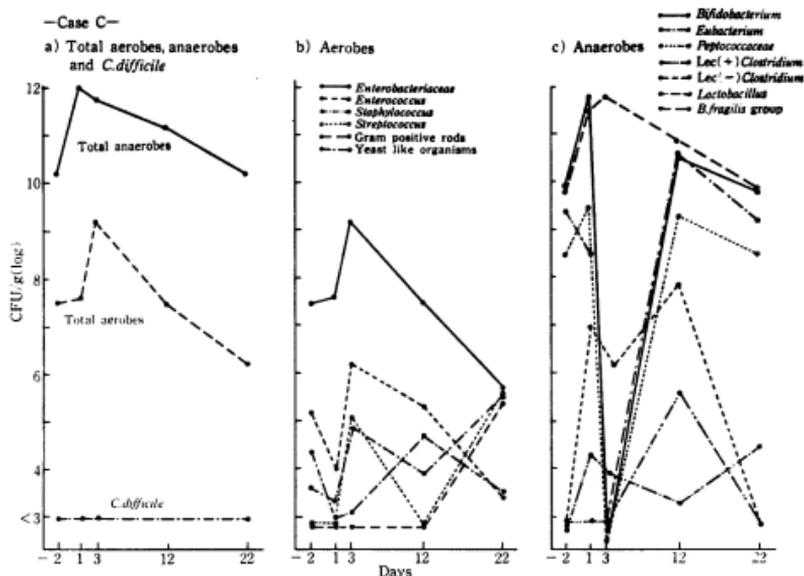


Fig. 5 Changes in viable cells in feces of a human volunteer after administration of CEX



250 ng/g, 12 日に 500 ng/g が検出された (Fig. 4)。しかし糞便中から薬剤は検出されなかった。

3) Case C

好気性菌の総菌数 (Fig. 5-a) は, CEX の投与により 5×10^7 CFU/g から第 3 日で 2×10^9 CFU/g と増加し, その後 22 日には 10^6 CFU/g 前後に減少する。好気性菌の変化の内容は Fig. 5-b) のとおり, *Enterobacteriaceae* は投与前の 5×10^7 CFU/g より投与第 3 日で 2×10^9 CFU/g と増加し, その後 22 日まで減少傾向をたどった。また *Enterococcus*, *Staphylococcus*, および Yeast like organisms は投与第 1 日で一過性の減少を示

したが, その後はいずれも投与前の菌数を回復した。また *Streptococcus* および GPR は投与終了日および 12 日目より増菌傾向を示した。

嫌気性菌の総菌数 (Fig. 5-a) は, 投与第 1 日から 3 日目にかけて 2×10^{10} CFU/g から約 10^{12} CFU/g と増加し, その後徐々に減少傾向を示した。

Case C における嫌気性菌の変化の内容は Fig. 5-c) のとおりで, 全般的に大きな変化が観察された。特に *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, および *Peptococcaceae* は投与前の $10^8 \sim 10^9$ CFU/g から, $<10^8$ CFU/g と CEX の投与によって菌数は激減し, 第 12 日目には投与

Fig. 6 Fecal concentration of *C. difficile* D-1 toxin and the drug in a human volunteer after administration of CEX

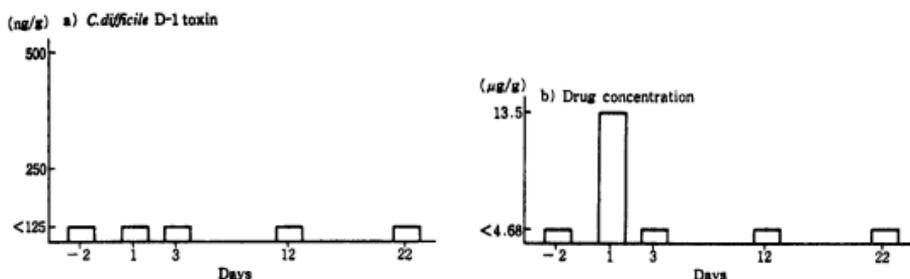
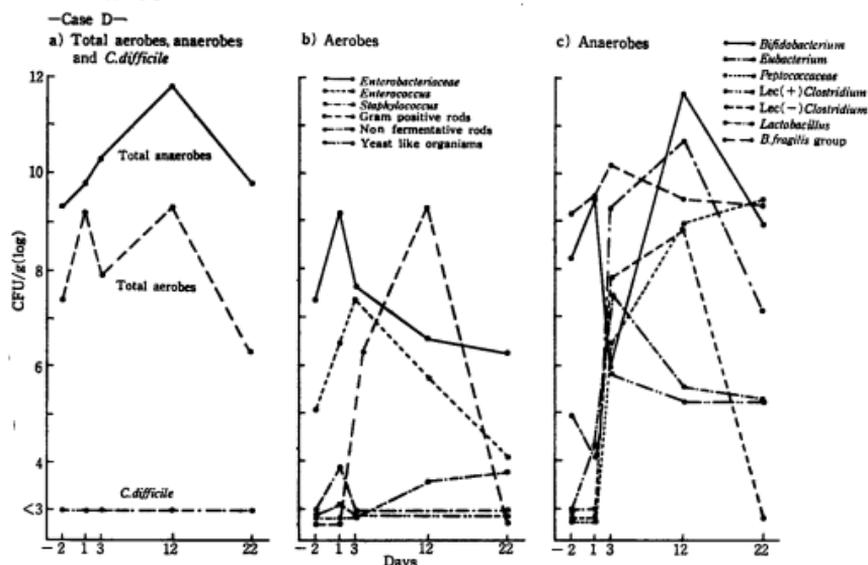


Fig. 7 Changes in viable cells in feces of a human volunteer after administration of AMPC



前の菌数またはそれ以上に増加した。これに対して *B. fragilis* group および lecithinase(-) *Clostridium* は CEX の投与と共に増菌傾向を示した。特にその傾向は lecithinase(-) *Clostridium* において顕著であった。また lecithinase(+) *Clostridium* は CEX の投与終了後 $<10^8$ CFU/g より 12 日目にかけて 6×10^8 CFU/g にまで増加し、22 日では検出限界以下に減少した。

Case C においては *C. difficile* D-1 toxin は投与前後を通じて全く検出されなかったが、糞便中へ CEX が投与第 1 日目に $13.5 \mu\text{g/g}$ 排泄された (Fig. 6)。

2. AMPC の糞便中細菌に及ぼす影響

1) Case D

総好気性菌数は AMPC の投与によって 4×10^8 CFU/g から 2×10^8 CFU/g と一過性に増加し、12 日目にもほぼこの菌数を維持するが、22 日目には 4×10^8 CFU/g まで減少する (Fig. 7-a)。

Fig. 7-b) に好気性菌の変化の内容を示した。最も大きな変動を示したものは GPR で投与前 $<10^8$ CFU/g から AMPC の投与 3 日目では 4×10^8 CFU/g に増加し、12 日目では 4×10^8 CFU/g に達し、その後 22 日目には投与前と同様 $<10^8$ CFU/g と減少する。AMPC の投与によって増加するものは *Enterobacteriaceae* と

Fig. 8 Fecal concentration of *C. difficile* D-1 toxin and the drug in a human volunteer after administration of AMPC

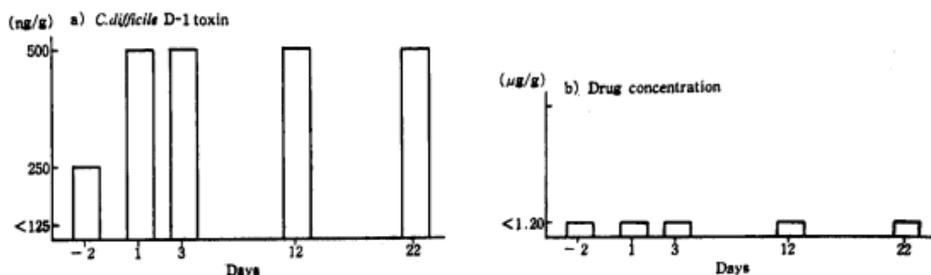
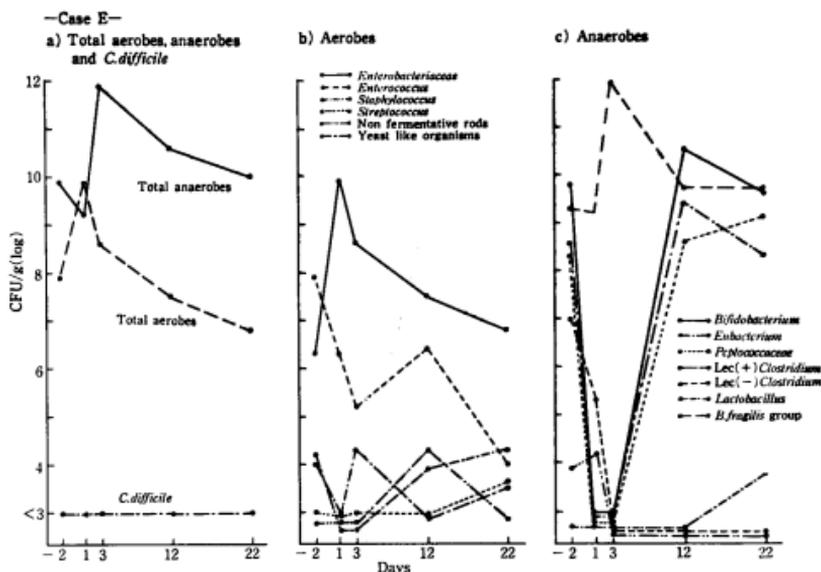


Fig. 9 Changes in viable cells in feces of a human volunteer after administration of AMPC



Enterococcus である。 *Staphylococcus*, NFR および Yeast like organisms はほとんど変化を示さなかった。

嫌気性菌の総菌数 (Fig. 7-a) は AMPC の投与後に増加傾向を示し、投与前の 3×10^9 CFU/g から投与開始後 12 日目に 8×10^{11} CFU/g に達し、22 日目には投与前の菌数に減少する。

嫌気性菌の変化の内容は Fig. 7-c) のとおりである。ただ *B. fragilis* group は投与前後でほとんど変動しない。*Bifidobacterium* は投与前の 3×10^8 CFU/g から投与 1 日目で 6×10^9 CFU/g とやや増加するが、3 日目で 9×10^9 CFU/g と激減し、12 日で 6×10^{11} CFU/g と増加

し、その後投与前の菌数にもどる。その他の菌は投与 3 日目で何れも増加し、*Lactobacillus* および *Eubacterium* ではこの傾向は顕著である。これらの菌数は投与前の $< 10^8$ CFU/g から 12 日目ではそれぞれ 10^8 および 10^{11} CFU/g にまで増加する。さらに lecithinase(-) *Clostridium* では投与 3 日目で $< 10^8$ CFU/g から 10^8 CFU/g と増加し、22 日でもとの菌数にもどる。

Fig. 8-a) のとおり、Case D では薬剤の投与後に糞便中に *C. difficile* D-1 toxin が検出され、投与 1 日目から終了時点の 22 日までの全検体中から 500 ng/g が検出された。しかし AMPC はそれらからは検出されなかつ

Fig. 10 Fecal concentration of *C. difficile* D-1 toxin and the drug in a human volunteer after administration of AMPC

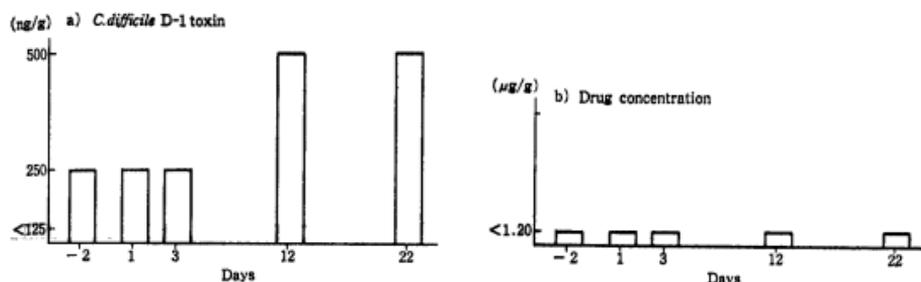
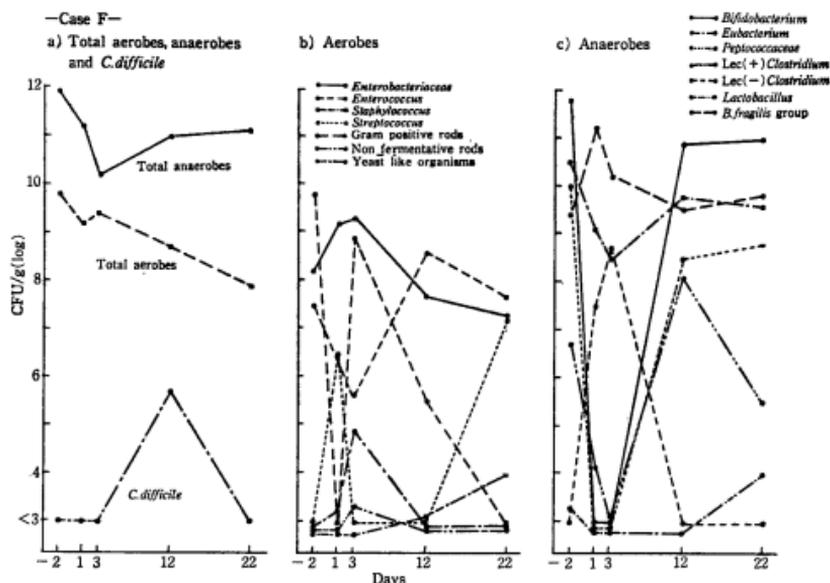


Fig. 11 Changes in viable cells in feces of a human volunteer after administration of AMPC



た。

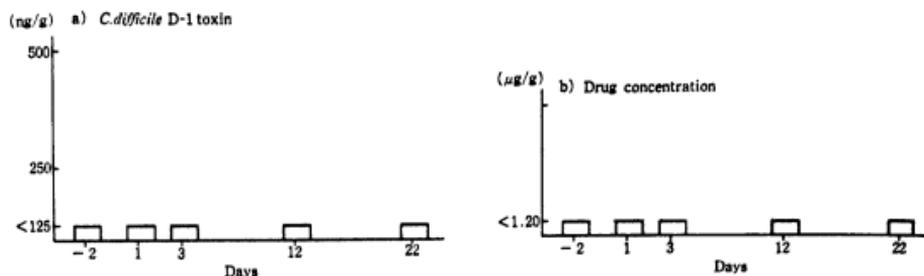
2) Case E

好気性菌の総菌数は投与前の 9×10^7 CFU/g から AMPC の投与第1日で 9×10^9 CFU/g に急増し、その後 22 日まで緩やかに減少して 8×10^4 CFU/g に低下する (Fig. 9-a)。

好気性菌の変化の内容は Fig. 9-b) のとおりである。*Enterobacteriaceae* は総菌数の変化に対応し、投与前の 4×10^8 CFU/g から AMPC の投与第1日で 9×10^9

CFU/g と急増し、その後は 22 日目まで緩やかに減少して投与前の菌数にもどる。これに対して *Enterococcus* は顕著に減少した。すなわち投与前の 9×10^7 CFU/g から投与 3 日目では 2×10^4 CFU/g になった。その他 *Staphylococcus*, *Streptococcus*, NFR および Yeast like organisms は全般的に大きな変化はなく、投与前の前後を通じて約 10^4 CFU/g 以下に推移した。嫌気性菌の総菌数 (Fig. 9-a) は、投与前の 9×10^9 CFU/g から投与 1 日目で一過性に減少するものの AMPC の投与 3 日目

Fig. 12 Fecal concentration of *C. difficile* D-1 toxin and the drug in a human volunteer after administration of AMPC



で 9×10^{11} CFU/g と増加し、その後 22 日目では 10^{10} CFU/g に減少した。

Fig. 9-c) に嫌気性菌の変動の内容を示した。*B. fragilis* group は総菌数の変化のパターンと対応し、投与 3 日目で 9×10^{11} CFU/g まで急増し、その後 22 日目では約 10^{10} CFU/g と緩やかに減少傾向を示した。その他では *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcaceae*, および lecithinase(-) *Clostridium* の 4 種は激しい変化を示し、投与前の約 $10^7 \sim 10^{10}$ CFU/g から $< 10^8$ CFU/g と投与 1 日、3 日と AMPC の投与中は激減し、lecithinase(-) *Clostridium* を除き投与終了と共にほぼ投与前の菌数を回復した。

Case E の場合、AMPC の投与によって *C. difficile* は全く認められなかった (Fig. 9-a))。しかし *C. difficile* D-1 toxin は薬剤投与後の 12 日および 22 日の検体から 500 ng/g 検出されたが (Fig. 10-a))、AMPC は糞便から検出されなかった (Fig. 10-b))。

3) Case F

好気性菌の総菌数 (Fig. 11-a)) は、投与前の 8×10^9 CFU/g から AMPC の 3 日間の投与後緩やかに減少し、22 日目で 9×10^7 CFU/g に低下する。

好気性菌の変化の内容は Fig. 11-b) のとおり、最も激しい変化は GPR, *Streptococcus*, および *Enterococcus* にみられる。特に GPR は投与前 8×10^9 CFU/g から第 1 日には $< 10^8$ CFU/g となり、3 日目には 9×10^7 CFU/g に急増し、その後再び $< 10^8$ CFU/g に減少する。*Streptococcus* は投与第 1 日で一過性に急増し、3 日後に元の菌数にもどるが、さらに 22 日目に 10^7 CFU/g 以上のレベルまで増加を示す。また *Enterococcus* は投与前の 5×10^7 CFU/g から AMPC の投与により減少し、3 日目では 6×10^8 CFU/g となり、12 日目では 6×10^9 CFU/g と増加する。*Enterobacteriaceae* は薬剤の投与後に軽度増加し、その後経日的に投与前の菌数に回

復する。

嫌気性菌の総菌数 (Fig. 11-a)) は投与前の 9×10^{11} CFU/g より、投与 3 日目で 2×10^{10} CFU/g に減少し、その後回復傾向を示す。嫌気性菌の変動の内容は Fig. 11-c) のとおりである。AMPC の投与により最も顕著に減少した菌は *Bifidobacterium*, *Peptococcaceae*, および lecithinase(+) *Clostridium* で、これらの菌群はいずれも薬剤の投与後 $< 10^8$ CFU/g と検出限界以下となる。その後経日的に菌数は回復する。*Eubacterium* は AMPC の投与により 5×10^{10} CFU/g より約 10^8 CFU/g に減少し、投与終了とともに回復する。

また逆に AMPC の投与によって急増したものは lecithinase(-) *Clostridium* である。投与前 $< 10^8$ CFU/g から投与 3 日日目では 6×10^8 CFU/g に急増し、投与終了とともに再び $< 10^8$ CFU/g に低下する。*B. fragilis* group は投与 1 日目に一過性に増加し、終了とともに最初の菌数にもどる。*C. difficile* は AMPC の投与終了時の 12 日目の糞便中に 6×10^8 CFU/g 検出されたが、22 日目の検体からは検出されなかった。

Fig. 12 には糞便中の *C. difficile* D-1 toxin および AMPC の濃度を示したが、いずれも検出限界以下であった。

3. ヒト糞便分離菌の CEX および AMPC 感受性

Fig. 13 は本実験の健康志願者の薬剤投与前の糞便より分離した各種嫌気性菌属または菌種の CEX および AMPC 感受性を比較したものである。*Peptococcaceae*, lecithinase(+) *Clostridium* および *B. fragilis* に対しては CEX と AMPC の抗菌力には大差がなく、同等の平均 MIC を示した。しかしその他の菌に対しては AMPC は CEX よりも強い活性を示した。特に *Bifidobacterium* および *Eubacterium* に対する AMPC の活性は強く、平均 MIC は $0.1 \mu\text{g/ml}$ またはそれ以下であった。また *Eubacterium*, lecithinase(-) *Clostridium*, *Lacto-*

Fig. 13 Mean MIC and MIC range of cephalixin and amoxicillin against intestinal anaerobes from feces

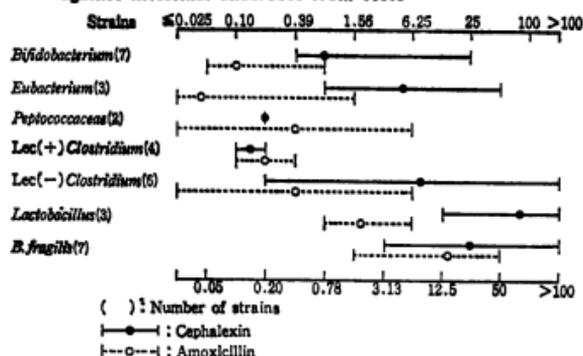
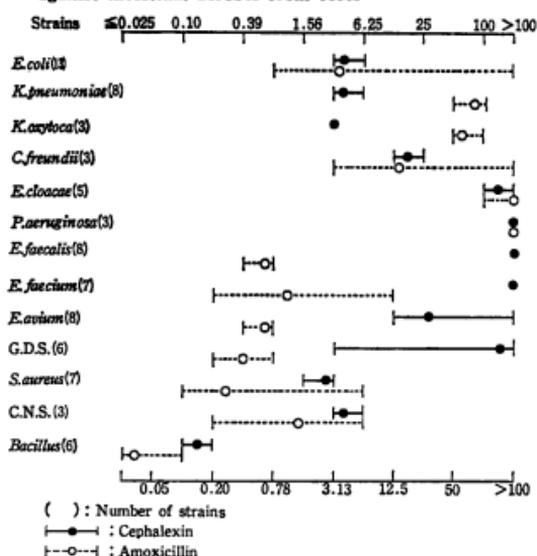


Fig. 14 Mean MIC and MIC range of cephalixin and amoxicillin against intestinal aerobes from feces



bacillus および *B. fragilis* には CEX に比較的高度耐性菌が存在した。

E. coli を含む好気性菌 13 種の分離菌では (Fig. 14), *K. pneumoniae* および *K. oxytoca* は AMPC に耐性であったが, CEX の平均 MIC は 3.13~6.25 $\mu\text{g/ml}$ と両薬剤の感受性に大きな差異が認められなかった。反対に *E. faecalis*, *E. faecium*, *E. avium* および他の D 群 *Streptococcus* は AMPC に感受性であるが CEX には耐性を示し, 両薬剤に対する感受性は大きな相違が認められ

た。また, *E. cloacae* は両薬剤とも高度耐性, その他の菌種には両薬剤とも同等の抗菌活性を示し, それらうち *S. aureus*, コアグラセ陰性ブドウ球菌, *Bacillus* は両薬剤に比較的感受性であった。

III. 考 察

抗菌剤の投与が腸内細菌叢を攪乱し, 特定の細菌の減少, 異常増殖, 菌体毒素の産生などによる下痢, 消化器異常を惹起することはよく知られている。特に抗生物質に起因する大腸炎 (antibiotic associated colitis) は臨床

的に問題となっている^{4,5)}。抗菌剤によるこの種の疾患の発症は、当然抗菌剤の腸管内への排泄、腸内細菌群に対する抗菌スペクトルおよび抗菌力によって影響されると思われる。われわれが今回、検討対象とした AMPC および CEX は前述のとおり最も広範に臨床的に利用されている経口抗菌剤であるが、腸内細菌叢に与える影響については十分な成績がまとめて報告されていない。両薬剤は経口投与後の吸収性、腸内移行および抗菌作用、特に腸内の主要菌である嫌気性菌群に対する抗菌力には相当な差異がある。すなわち CEX は経口投与後、大部分が急速に吸収されるが AMPC では投与量の約 60% が吸収される。したがって AMPC の腸管への移行量は CEX に比較して多いと推定される。ただ糞便中には *B. fragilis* を含む各種の腸内細菌の産生する β -lactamase が存在するため、糞便検体からの両薬剤の検出はほとんど不可能であった。一方、本報の成績でも明らかなおと、各種の嫌気性菌群に対する AMPC の抗菌作用は CEX に比較して全般に強い。このような傾向は沢らの成績でも認められている⁷⁾。このような事実は両薬剤の投与後の腸内細菌叢の変化に反映し、CEX 投与群に比較して AMPC 投与群では *Bifidobacterium* その他の嫌気性菌数の減少傾向は顕著であった。またこれらの薬剤の投与後、糞便中における *C. difficile* の D-1 toxin は、両薬剤とも 3 例中 2 例に 500 ng/g 程度に検出された。しかし AMPC では CEX の投与後より糞便中に D-1

toxin が長期に排泄される傾向が認められた。以上の結果から 3 日間、合計 2.25 g の AMPC および CEX の投与により腸内細菌叢にはかなりの影響を与えるが、両者の比較では AMPC の場合によりその影響が強いことが示唆された。

文 献

- 1) 上野一恵, 光岡知足, 渡辺邦友: 嫌気性菌の分離と同定法. 細菌学技術叢書 3, p.94, 葉根出版, 1985
- 2) 光岡知足: 腸内菌の世界. 叢文社, 1980
- 3) BANNO, Y.; T. KOBAYASHI, H. KONO, K. WATANABE, K. UENO & Y. NOGAWA: Biochemical characterization and biologic actions of two toxins (D-1 and D-2) from *Clostridium difficile*. Rev. Inf. Disease 6: S 11~S 20, 1984
- 4) 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: 1039~1049, 1984
- 5) 中塩哲士, 中村正夫: *Clostridium difficile* 腸炎. 抗生剤投与により誘導される下痢症とその起因菌 *Clostridium difficile* について. 聖マリアンナ医科大学雑誌 9: 105~120, 1981
- 6) 上野一恵, 小林とよ子, 渡辺邦友: 抗菌剤による偽膜性大腸炎. 細菌感染症と抗菌剤 (上田 肇, 清水喜八郎編), pp. 25~44, 中外医学社, 1981
- 7) 沢 勝代, 小林とよ子, 神野英毅, 渡辺邦友, 上野一恵: Cefixime の嫌気性菌に対する抗菌力について. Chemotherapy 33 (S-6): 59~73, 1985

EFFECT OF A CEPHEM AND A PENICILLIN ON HUMAN
INTESTINAL BACTERIAL FLORA : COMPARISON
OF CEPHALEXIN AND AMOXICILLIN

INTETSU KOBAYASHI^{1),2)}, KOICHI TEZUKA¹⁾, AKEMI KUSANO¹⁾, YUMIE SATOH¹⁾,
MIYUKI SUZUKI¹⁾, UTSUKI UCHINO¹⁾, KATSUJI SUGAWA¹⁾, KAORU TAKAHASHI¹⁾,
MINORU NISHIDA²⁾ and SACHIKO GOTO²⁾

¹⁾ Chemotherapy Division, Bios Clinical Research Laboratories

²⁾ Department of Microbiology, School of Medicine, Toho University

The changes in the intestinal bacterial flora in humans after administration of cephalexin (CEX) or amoxicillin (AMPC) have not been described in any detail. In this study, CEX or AMPC were given orally to 3 healthy volunteers each in a daily dose of 250 mg, 3 times a day for 3 days, and changes in the bacterial flora in the feces, the fecal contents or *C. difficile* D-1 toxin, of the drug and of β -lactamase activity were examined.

On the whole, anaerobes were more susceptible than aerobes. *Bifidobacterium*, *Eubacterium* and *Peptococcaceae* decreased in one subject treated with CEX, and markedly so in another. However, the cell counts returned to normal after the drug was discontinued. *C. difficile* D-1 toxin was present in the feces of two of the three volunteers during and after administration of CEX. On the other hand, all fecal bacteria in one of the volunteers treated with AMPC greatly increased, while *Bifidobacterium*, *Eubacterium*, *Peptococcaceae* and lecithinase(-) *Clostridium* decreased markedly in the other two. *C. difficile* D-1 toxin was detected in the feces of the latter two volunteers, and excreted for about 20 days. β -lactamase activity was found in all fecal specimens.