

テラマイシンが白鼠の成長及び腸内菌叢に 及ぼす影響について

信州大学医学部小児科学教室 (主任 高津教授)

昭和27年3月12日受付

加藤 英夫、宮川 浩、飯沼 秀雄
内藤 博行、赤羽 太郎、山中 昭男
川村 周光

The Effects of Terramycin on the Growth Rate and the Intestinal Flora of the Albino Rat

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Shinshu University.
(Director. Prof. T. Takatsu)

Hideo Kato, Hiroshi Miyagawa, Hideo Iinuma, Hiroyuki Naito,
Taro Akahane, Teruo Yamanaka, Kanemitsu Kawamura

The growth and the intestinal flora of the white rats fed on wheat flour supplemented with Terramycin (50 mg/100 g of wheat flour), cabbage and water for 106 days from 27. Aug. to 10. Dec. 1951 were compared with those of the control rats. The result indicated the fact that the growth of Terramycin-group was slightly slower than that of control group and the intestinal flora of the former was remarkably different from that of the latter. The number of intestinal bacteria of the Terramycin-group was remarkably more than that of the control group, and *B. proteus vulgaris* in the intestinal flora of the form were more than in that of the latter. The lactosenegative *Coli* which has called by Nitsch, K. and Adamek, H., the other *B. coli* and *Enterococcus* in the former were relatively less than in the latter. The significance of the difference in their intestinal floras was discussed by the literatures.

1. 緒 言

最近微量の抗生剤を動物の飼料に加えると幼若な動物の成長を促進すると言われ、又小児科方面では乳汁に少量の抗生剤を加えることにより乳汁の腐敗を防ぐことが出来ると言う研究がある。私はかねて抗生剤、或は其の他の薬剤を用いて、乳児が絶対に下痢しないか、或は乳児の下痢を治すことが出来るよきな調製粉乳を作りたいと考えていたので、乳汁に少量の抗生剤を加えることにより、乳汁の腐敗、乳児の成長促進及び下痢の予防或は治療の三つの効果を期待しうるかもしれないと考えた。

そこで先づ動物実験によつて抗生剤が幼若な動物の成長を促進すると言う報告を追試することとした。実験動物は白鼠を用い、抗生剤としてはテラマイシンを用いた。又成長促進作用の一因は腸内の細菌叢が変化して、これが生体に良い影響を与えるのであらうと考えられており、又腸内菌叢は便秘及び消化不良症とも密接な関係があるので、テラマイシンが白鼠の腸内菌叢に如何なる変化を起させるかを検討したので、ここに報告する。

2. 文献的考察

抗生剤が幼若な動物の成長を促進すると言う作用は① Moore, P. R. et al (1946) がストレプトマイシンを与えられた雛が他のものよりも速かに成長したと言う偶然の観察から始り、② Mc Ginnis et al (1949) ③ Singsen et al (1949) ④ Slinger, S. J. et al (1950) は動物蛋白因子が雛の成長を著しく促進すると発表したが、⑤ Stockstad, E. L. R. et al (1949, 1950) はビタミン B₁₂ の成長促進作用は不純なものの方が遙かに有効であつたので、其の中に含まれるオーレオマイシンについて実験した結果、其の成長促進作用の著しいことを確かめた。⑥ Mc Ginnis (1950) はペニシリン、ストレプトマイシン、オーレオマイシン、及びテラマイシンが同様に雛の成長を促進すると発表した。この抗生剤の成長促進作用は注射した場合も有効であるとされているが、Groschke u. Evans (1950) 及び⑦ Whitehill, A. R. (1950) は注射では無効であるとしている。又⑧ Slinger, S. J. (1951) は動物蛋白因子、ペニシリン及びオーレオマイシンは共に七面鳥の栄養素の必需量を高めることを証明した。⑨ Mc Ginnis, J. et al (1951) はオーレオマイシン、ペニシリン、ストレプトマイシン及びテラマイシンは七面鳥の成長を促進するが、ペニシリンが最も優れていると言う。豚に対しては⑩ Juokes et al (1950) ⑪ Luecke et al (1950) ⑫ Brown et al (1950) ⑬ Whitehill, A. R. (1950) 及び⑭ Cumba, T. J. et al (1951) が抗生剤の成長促進作用を認めている。仔牛に対しては⑮ Bartley et al (1950) ⑯ Loosli et al (1950) 及び⑰ Rusoff, L. L. (1950) は抗生剤の成長促進作用を認めているが、⑱ Williams et al (1951) ⑲ Bell et al (1950) 及び⑳ Calby et al (1950) はこの事実を否定している。㉑ Rusoff, L. L. (1951) は仔牛の食餌を一日量としてオーレオマイシン 75—150 mg を添加した結果、四週間で体重は他のものに比して20% 多く増加し、食慾は増加し、下痢を予防出来たと言う。尙彼はこのような実験の成績には、動物の種類、食餌の種類、其の中の蛋白質の量及び抗生剤の量が関係すると述べている。

最近本邦に於ては⑳ 岩川教授 (1952) はテラマイシンが雛の成長を 10—20% 促進し、乳児の一例でも有効であつたと報告した。又㉒ 渡来氏はペニシリン及びストレプトマイシンを 30% 粉乳の中へ夫々 2u./c.c. 及び 10 r/c.c. 或はストレプトマイシンを 30 r/c.c. 入れて白鼠の成長を促進しなかつたと報告した。

この様な抗生剤の成長促進作用の機転は未だ明らかでないが、㉓ Whitehill, A. R. et al (1950) は雛で、㉔ Crovioto-Munoz, J. et al (1951) は白鼠で共にオ

ーレオマイシンはビタミン B₁₂ を節約すると言う。

㉕ Linkswiler et al (1951) は白鼠でオーレオマイシンはビタミン B₆ を節約すると言う。又㉖ Lih, H. et al (1951) はペニシリン、オーレオマイシン、ストレプトマイシン、クロロマイセチン、テラマイシン及び Sulfasuxidine 等が、ビタミン B₁ B₂ 及びパントテン酸を節約すると報告している。この抗生剤のビタミン節約作用については、㉗ Lichtmann, H. et al (1950) はオーレオマイシンがアデソン氏悪性貧血の 5 例を軽快せしめたことから、これは腸内の菌叢を変化させて、其の細菌が有用なビタミンを合成するのであらうとしている。抗生剤と腸内菌叢との関係については多くの研究がある(㉘ White, H., 1942; ㉙ Elvehjem, C. A., 1943; ㉚ Smith, D. G., 1945; ㉛ Robbins, W. C., 1951 ㉜ 高橋, 1950; ㉝ 杉山, 1950; ㉞ 柳沢 1951)。

又㉟ 中沢氏 (1951) はテラマイシン耐性の大腸菌が他の大腸菌に比してビタミン B₂ を合成する能力が一層強いと報告した。㊱ 牧野氏 (1952) はテラマイシンを与えた大黒鼠では腸内菌叢が変化して、インドールの産生が著しく少く、これがテラマイシンの成長促進作用の一因であらうとしている。㊲ 又森氏等によれば或る抗生剤は精子の生存期間を長くすると言うので、抗生剤そのものが生体の組織細胞を直接に刺戟することも考えうることである。

又一方反対に㊳ Melnick, D. et al (1947) は白鼠に合成食餌を与え、スルフアミン剤を加えるとビタミン不足症状を現はすとし、其後㊴ Leitner, Z. A. et al (1950), ㊵ Harris, H. J. (1950), ㊶ Gewin, H. M. et al (1951) は抗生剤でもビタミン欠乏症状を現わしうるとしている。㊷ Merliiss, R. R. et al (1951) は抗生剤による下痢を起した症例を報告し、これをビタミン不足症状であるとしている。

次に抗生剤による乳汁の防菌については、㊸ 太田教授の綜説に述べられている如く、㊹ 柳沢氏等 (1949) 兼松氏等 (1950) ㊺ 太田教授等 (1952), ㊻ Krinke et al (1950) 及び㊼ Linneweh, F. et al (1950) の報告がある。太田教授等は牛乳中へペニシリン及びストレプトマイシンを夫々 2u./c.c. 及び 5—10 r/c.c. 入れ㊽ Linneweh, F. und Poetschke, H. G. (1950) はストレプトマイシンを 20 r/c.c. 用いている。

尙抗生剤の乳児下痢症に対する治療効果は周知の事実であるが、私はかつて乳児が絶対に下痢を起さないような調製粉乳を作りたいと考えて、一昨年八月下旬より九月下旬にかけて東京都内の某乳児院で乳児 20 名を 2 群に分けて、一方には牛乳にモノフラシンを五万倍になるように加え、他方には加えないで対照群とし、一ヶ月後に両群の乳児の下痢した回数を数えた結果、対照群は合計 13 回であるのに対して、モノフ

ラシンを入れた群が却つて多く合計 18 回であつて、モナフラシンを入れた群の方が軟便となる傾向があつた。又実験前後に採つた糞便内の細菌数は普通寒天培地を用い、好気性培養によれば著しい差がなかつた。即ちモナフラシンを牛乳中に加えても乳児の下痢回数を減少させることは出来なかつた。しかし⑦ Rusoff, L. L. (1951) は仔牛に微量のオーレオマイシンを用いて、成長促進作用と共に下痢の予防効果を認めている。

3. 実験材料、方法及び成績

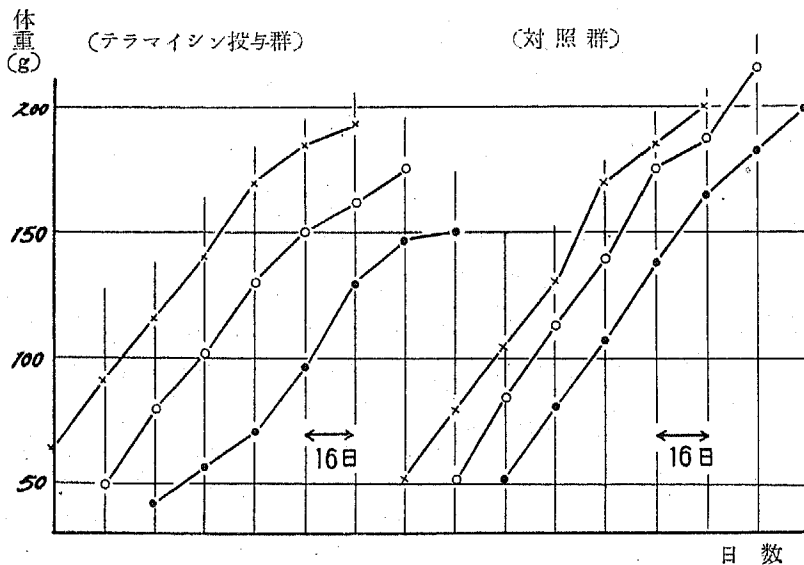
実験動物は生後 40—50 日で、体重 50g 前後の健康と思われる白鼠を用いた。その 13 匹を 7 匹と 6 匹の 2 群に分け、飼料は 7 匹の群は小麦粉 100g 当りテラ

マイシン 50mg を加え、他群は小麦粉だけとし、両群共にキャベツと水を十分に与え、飼料はすべて毎夕更新し、十分に与えた。

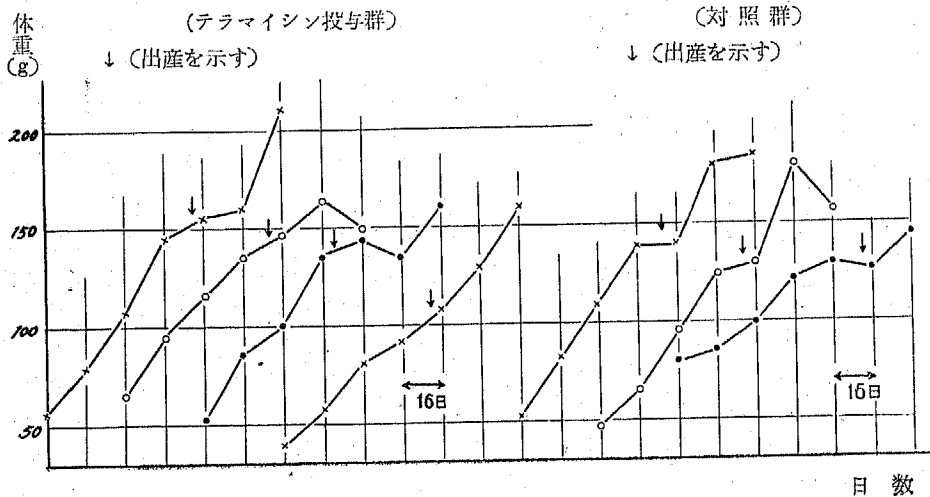
実験は 8 月 27 日より 12 月 10 日まで 106 日間行い、体重は 1 日おきに測定し、血液所見としては約 1 月おきに尾端より採血して、赤血球数及び血色素量を測定した。其の他、便性、食欲、運動、毛沢、脱毛、皮膚、腹部、目、鼻の状態及び臀部汚染、陰茎露出の有無を観察した。又生殖能力を観察するため雌雄を分けることなく各群毎に一つの箱に入れ、出産した時は直ちにその仔鼠を取除いた。

体重の増加は第一図及び第二図に示す如く、雌雄共にテラマイシンを添加した群は小麦粉だけの群よりやゝ劣り、従来の報告に反する成績であつた。

第一図 テラマイシンが白鼠の体重増加に及ぼす影響 (♂)



第二図 テラマイシンが白鼠の体重増加に及ぼす影響 (♀)



第1表 両群の白鼠の血液所見

群 別	テラマイシン群 (七匹の平均)		対 照 群 (六匹の平均)	
	赤 血 球 (万)	血色素 (ザーリ法 %)	赤 血 球 (万)	血色素 (ザーリ法 %)
26/Ⅲ	5 8 5	7 7	6 4 6	7 5
8/X	6 7 1	7 6	6 2 2	8 0
3/Ⅸ	8 2 2	9 5	7 1 7	9 5

両群の赤血球数、血色素量(第1表)及び繁殖率には大差がなく、又一般状態、食欲、運動其の他にも差異がなかつたが、便性はテラマイシンを加えた群がやゝ軟いようであつた。

腸内菌叢については、実験第9)日目より、両群の白鼠を一匹づつ摘み上げて、排出される糞便の約0.5gを無菌的に乳鉢ですりつぶし、これを 10^3 倍、 10^6 倍、 10^7 倍と段階的に稀釈し、夫々その1c.c.をドリガルスキー培地10c.c.と混ぜて培養し、24時間後、そのコロニーを数えた結果、糞便内菌数は対照群では糞便1mg中に 10^4 台であるのに対して、テラマイシン添加群では却つて多く 10^6 台であつた。

又糞便をドリガルスキー平板培地にまき、其の菌群を決定した。即ち、その成績は第2表に示すように、対照群ではドリガルスキー(B. T. B.)培地は黄変し、乳糖分解性の大腸菌及び腸球菌が多く、乳糖非分解性の菌は著しく少いのに対して、テラマイシン添加群では培地は青変し、乳糖非分解性の菌である変形菌が著しく多く、大腸菌及び腸球菌はやゝ少なかつた。Nitsch, K. und Adamek, H.の所謂乳糖非分解の大腸菌と思われる菌は両群共に見だされたが、対照群にやゝ多い様であつた。

尙菌群の同定は其のコロニーの性状、運動性、グラム染色、菌の形態、乳糖及びブドウ糖の分解能とガス産生の有無によつたが、所謂乳糖非分解の大腸菌とした菌はドリガルスキー(B. T. B.)培地上にやゝ大きい丸い、厚い、淡緑色の、混濁したコロニーを作り、グラム陰性で全く大腸菌と同形であり、乳糖非分解であるが、ブドウ糖を分解して、ガスを産生する。又Imvic-SystemではIntol(±), M. R. (+), V. P. (-) Cit. (-)であつて⊕ Nitsch, K. und Adamek, H. (1950)の所謂Lactosenegative Coliと全く其の性状が一致するので、一応この中へ入るものと考え(第3表)

変形菌はドリガルスキー培地上で、広がり易い、薄い、淡青色のコロニーを作る、グラム陰性の桿菌であり、運動性があり、Imvic-SystemではIndol(-),

第2表 テラマイシンが白鼠の腸内菌叢に及ぼす影響

菌 群	テラマイシン群	対 照 群
E. coli comm.	卅	卅
Lactosenegative coli	+	卅
Enterococcus	+	卅
B. Proteus vulg.	卅	-

卅 : 多い。
 卅 : かなりある。
 + : 少しある。
 - : ない。

第3表 白鼠腸内細菌群の生物学的性状

菌 群	検 査 事 項				ブ 乳 ド ウ 糖 糖
	イン ド ル	M R	V P	C I T	
E. coli comm.	±	+	-	-	⊕ ⊕
Lactose (-) coli	±	+	-	-	⊕ -
Enterococcus	-	+	-	-	+ +
B. proteus vulg.	-	+	-	-	⊕ -

+ : 糖分解
 ⊕ : 糖分解, ガス産生
 - : 糖非分解

M. R. (+), V. P. (-), Cit. (-)であつて、硫化水素を産生し、ブドウ糖を分解して、ガスを産生し、乳糖、Maltose, Salicin, Sultit, Adnitを分解しなかつた。(第3表)

実験終了後2週間を経て、再び同様の方法で、腸内菌叢を検索したが、テラマイシン群の菌群の割合は依然として対照群と著しい差異があつた。

4. 総括及び考按

(1) 幼若白鼠の一群は小麦粉 100g に対してテラマイシン 50mg を加えて与え、他群は小麦粉だけとし、其の他に両群共にキャベツと水を十分に与えて、8 月下旬より 12 月上旬まで 106 日間飼育した。其の結果、白鼠を小麦粉とキャベツで飼育した時には、テラマイシンには成長促進作用は認められなかつた。

⑦ Rusoff, L. L. (1951) の述べているように抗生剤の成長促進作用に関する実験の成績は、動物の種類、食餌の種類、其の中の蛋白質の量及び抗生剤の量が関係するので、この成績から直ちに乳児に対してもテラマイシンは成長促進作用はないと言うことは出来ないであらう。又この実験に基礎食として用いた小麦粉とキャベツは白鼠の食餌としては殆んど理想に近いものであるので、いづれかのビタミンが不足して、それがテラマイシンによつて節約されると言うことは殆んど考えられない。従つて、たとえテラマイシンの量を加減しても、その成長促進作用は認められないであらう。渡来氏 (1951) はストレプトマイシンを 30% 粉乳 1c.c. に対して 30 r 用いているが、白鼠の成長を促進しなかつた。粉乳も亦白鼠に対しては殆んど欠陥のない食餌であるためであらうと思う。

(2) 血液所見、一般所見、食慾、運動、繁殖率及び其の他の所見は両群の間に何等の差異がない。これはこの程度の量のテラマイシンを食餌に加えても、何等かのビタミンの不足を来すことはないと思われる。唯便性がやや軟便となる傾向があつた。これはテラマイシン添加群の腸内菌叢に変形菌が増加していたので、これが便性を軟くしたのであらうと思う。母乳栄養児では乳酸菌であるビフィズス菌が便性を軟くすると考えられる如く、変形菌は乳児下痢症の原因となることがあるとされているので、便性を軟くする可能性が考えられる。

(3) テラマイシン添加群は対照群に比して、糞便内菌数が著しく多い。一般に腸内の大腸菌が絶対的に優位である時には、他の細菌の定着或は増殖を明らかに

抑制すると考えられるのであるが、テラマイシンによつて、この大腸菌が抑制される時には、他の細菌が増殖して、菌数が一層多くなることが考えられる。この場合には変形菌が増殖して、そのため菌数が多くなつているものと思われる。

(4) テラマイシン添加群の腸内菌叢では対照群に比して、変形菌が著しく増加しており、大腸菌及び腸球菌は比較的減少している。② Herrell, W. E. (1950), ③ Baker, H. J. (1950), ④ Sayer, B. J. et al (1951), ⑤ 柳沢氏等 (1951), ⑥ Kalison, E. R. et al (1951) 其の他多くの人の実験によれば変形菌はテラマイシン及び其の他の抗生剤に対して耐性であり、これが増加することは当然であらうと思われる。尙 *B. proteus vulgaris* は ⑦ 藤田氏 (1949) によればビタミン B₂, B₆ パントテン酸、ビオチン、パラアミノ安息香酸を合成するとされているので、これ等のビタミンを含まない食餌で白鼠が飼育される時には成長を促進する可能性がある。

又 ⑧ 中沢氏 (1951) はテラマイシン耐性の *B. coli communior* はビタミン B₂ を合成する力が強いことを証明した。この実験においてもこのような大腸菌があつたであらうが、小麦粉キャベツと言う食餌は B₂ を十分に含んでいるので、特に効果が顕はれなかつたのであらう。乳汁も亦 B₂ を多量に含んでいるので、乳児においても、この大腸菌の効果を期待することは出来ないであらう。

糞便内には緑膿菌及び酵母菌株に *Candida albicans* は証明されなかつた。

要するにテラマイシンは白鼠の腸内菌叢に相当の変化を起させたが、その成長を促進しなかつた。抗生剤の成長促進作用が腸内菌叢の変化によつて、ビタミンの合成を介して起るものとすれば、白鼠の基礎食が不完全なものであることが先づ必要な条件でなければならないと考えられる。しかし抗生剤は毒素を産生する細菌或は有用な栄養素を消費する細菌を抑制するであらうと言う説については尙検討しなければならない。

5. 結 語

幼若白鼠を小麦粉 100g に対してテラマイシン 50mg を添加して飼育した結果、其の体重増加は対照群との間に差がなく、テラマイシンの白鼠に対する成長促進作用は認められなかつた。ビタミン不足と思われる症状はなく、便性は稍々軟かつた。腸内菌数は対照群より著しく多く、又菌の種類は対照群では乳糖分解及び非分解大腸菌と腸球菌があり、変形菌が殆どないのに対して、テラマイシン添加群では変形菌が著しく多く、大腸菌及び腸球菌は比較的少なかつた。尙このような腸内菌叢が如何なる意義を持つているかについて、文献的考察を行つた。

(筆をおくに当り、高津教授の御校閲と本学細菌学教室の田崎教授及び山本繁夫助教授の御援助を深謝します。本論文の要旨は昭和26年11月18日第二回長野県医学会にて発表した。)

引用文献

- (1) Moore, P. R. et al, *J. Biol. Chem.*, **165**: 437, 1949
- (2) Slinger, S. J. et al, *J. Nutr.*, **43**, 3, 1951
- (3) Stockstad, E. L. R. et al, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **73** : 523, 1950
- (4) Mc Ginnis et al, see (2)
- (5) Whitehill, A. R., *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **74** : 11 1950
- (6) Mc Ginnis, J. et al, *Nutrit. Rev.*, **9**, 12 : 359, 1951
- (7) Rusoff, L. L. et al, *J. Nutr.*, **45**, 2:289, 1951
- (8) Whitehile, A. R., see (5)
- (9) Cunba, T. J. et al, *Arch. Biochem.*, **30** : 269, 1951
- (10) 岩川, 児科診療, **15**, 2 : 19, 1952
- (11) 渡来, 第二回東日本小児科学会, 1951, X
- (12) Whitehill, A. R. et al, *Arch. Biochem.*, **29** : 334, 1950
- (13) Crovioto-Munoz, J. et al, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **77**, 1 : 18, 1951
- (14) Linkswiler et al, see (15)
- (15) Lib, H. et al, *J. Nutr.*, **45**, 1 : 143, 1950
- (16) Lichtmann, H. et al, *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **74** : 84, 1950
- (17) Robbins, W. C., *Proc. Soc. Exp. Biol. & Med.*, **77**, 1 : 158, 1951
- (18) 高橋, {治療, **32**, 1950
日本臨牀, **9**, 6 : 18, 1951
- (19) 杉山, 最新医学, **5**, 9 : 30, 1950
- (20) 柳沢等, 臨牀内科小児科, **6**, 4 : 163, 1951
- (21) 中沢, 京府医大雑誌, **49**, 5, 473, 1951
- (22) 牧野等, 医学と生物学, **22**, 6 : 226, 1952
- (23) Melnick, D. et al, *Nutrit. Rev.*, **9**, 9 : 283, 1951
- (24) Merliss, R. R. et al, *New England J. Med.*, **245**, 9 ; 328, 1951
- (25) 太田, 小児科臨牀, **5**, 2 : 4, 1952
- (26) Linneweh, F. und Poetschke, H. G., *Msohr. Kinderheilk.*, **98**, 4 : 177; **93**, 9 : 401, 1950
- (27) Nitsch, K. und Adamek, H., *Msohr. Kinderheilk.*, **98**, 1 : 21, 1950
- (28) Herrell, W. E.; Baker, H. J., *Terramycin Rev. of Clinical Literature*, Pfizer Co., 1951
- (29) Sayer, B. J., *Am. J. Med. Sci.*, **221**, 3 : 256, 1951
- (30) 柳沢等, see (20)
- (31) Kaidon, E. R. et al, *J. Ped.* **33**, 5 : 576, 1951
- (32) 藤田, 微生物とビタミン, 岩波, 14, 1949

乏塩人アルブミンの静脈内投与
非代償性肝硬変症34例に於ける効果

Intravenous Use of Salt-poor Human Albumin
Effects in Thirty-Four Patients with Decompensated Hepatic Cirrhosis

J. Post, J. v. Rose & S. M. Shore, New York

(*Arch. Int. Med.* 87, 6 : 775—788 Jun. 1951)

臨床的に非代償性肝硬変症と認められる34例の患者に、正常血清アルブミン濃度を維持するに充分な量の乏塩人アルブミンを静注し、かかる治療を数週にわたつて続けた。

21例に利尿作用を認め、之とともに臨床的改善が認められ、又16例の肝性昏睡患者の中9例は昏睡状態から回復し、この9例の中8例には利尿を認めた。

乏塩人アルブミンは、適当な食餌療法を行ひ得ない重篤な非代償性肝硬変症の治療剤として意義あるものと考えられる。

(信大岸本内科 佐竹抄)