

Sulfonyl 尿素系経口糖尿病治療剤の腸内細菌叢 特に大腸菌に及ぼす影響について

昭和35年10月18日 受付

信州大学医学部戸塚内科 (指導: 戸塚忠政教授)

勝 又 昭 司 唐 沢 耕 平

Studies on the Effects of Oral Antidiabetics (Sulfonylureas) to the Intestinal Flora Especially to the Coli Group Bacteria

Shoji Katsumata and Kōhei Karasawa

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine

Shinshu University

(Director: Prof. T. Tozuka)

Insulin 注射に頼っていた糖尿病の薬物療法は最近多くの内服血糖降下剤の出現によつて大きな変貌を示し、就中 Sulfonyl 尿素剤は Insulin と併用、或は Insulin に代つて用いられ、糖尿病治療に新しい地位を占めるに至つている。

Sulfonyl 尿素剤は Sulfamin の誘導体であつて、初期に発表された IPTD 或は BZ55 は強い抗菌力を有し、発見当時はこの抗菌力を利用して、糖尿病に屢々合併する化膿性疾患の治療に有利であるとさえ考えられていたが、血糖降下剤として長期間連用するためには、抗菌力を有する事は患者体内の正常菌叢を攪乱するおそれがあり、又血糖降下作用と抗菌力とは平行しない事が明らかにされ、その後 Tolubutamide (D860), Chlorpropamide (P607) が発見され使用されるようになった。これらは血糖降下作用は先の Carbutamide (BZ55) と比べて、強いが抗菌力は殆どないと云われている。

一方化学療法の発展により菌交代症、或は耐性菌の発現等に関する知識も次第に深まり化学療法による正常菌叢の変化が重視されているが、Sulfonyl 尿素剤が Sulfamin の誘導体である事からすれば、その内服により当然大腸菌を始めとして、腸内の正常細菌叢に対し、量的にも質的にも影響を与える事は考えられる。

我々は Carbutamide, Tolubutamide, Chlorpropamide を使用した患者について、その腸内正常菌叢に対する影響をみるために、糞便中の大腸菌数を測定し、更にブドウ球菌、真菌の発現も併せて追求し Sulfonyl 尿素剤服用時に於ける正常菌叢の動態、並びに菌交代症の発現に関する若干の知見を得たので報告する。

実験方法

1. 検査対象は昭和33年8月より、昭和34年1月まで信州大学医学部附属病院戸塚内科に入院した糖尿病患者である。

2. 薬剤 使用薬剤は Carbutamide (以下 BZ55), Tolubutamide (以下 D860), Chlorpropamide (以下 P607) である。

投与方法は BZ55, D860 では服用第1日 3.0g, 第2日 2.0g, 第3日以後 1.0g とし、P607 は第1日 2.0g, 第2日 1.0g, 第3日以後 0.5g 経口投与を行なつた。

3. 菌数測定法 患者に糞便を滅菌シャーレに採らせ、これを上皿天秤で 1g 秤量し滅菌乳鉢で磨砕し生理的食塩水に懸濁する。これを10倍階段稀釈しその各段階毎に各々平板培地に 0.1cc 宛滴下し滅菌ガラス棒で塗抹、37°C に培養する。1平板に 10~100個の集落数を得た培地の稀釈度から糞便 1g 中の菌数を逆算した。

4. 使用培地は乳糖加 B. T. B. 培地、スタヒロコックス培地 (No. 110) 栄研、及びサブロー葡萄糖寒天培地を用いた。集落性状、鏡見所見等より、大腸菌、ブドウ球菌、真菌を区別し、一部疑わしい場合は純培養を行なつて決定した。

成 績

I 予備実験

1. 健康者の糞便中大腸菌数

糞便中の大腸菌数は生理的にも種々の変動があり^①、その検査方法によつても多少の相違が認められる^{②③}。

我々は最近に化学療法剤の投与を受けた事がなく、しかも胃腸障碍のない入院患者の糞便中の菌数を上記の方法により測定し、正常値を検討した。

その成績は第1表に示す如く、10例の測定中最高は

糞便 1g 中に 2.1×10^{11} , 最低は 1.2×10^9 の大腸菌を含み, 全例にブドウ球菌, 真菌は認めなかつた。

第1表 正常糞便中大腸菌数

症例	大腸菌	ブドウ球菌	真菌
1	3.0×10^8	(-)	(-)
2	1.2×10^9	(-)	(-)
3	1.4×10^9	(-)	(-)
4	1.0×10^8	(-)	(-)
5	4.1×10^8	(-)	(-)
6	2.6×10^9	(-)	(-)
7	4.0×10^{10}	(-)	(-)
8	1.9×10^7	(-)	(-)
9	2.1×10^{11}	(-)	(-)
10	4.5×10^{10}	(-)	(-)

(1g 中の菌数)

桑原^③或は仲原^④等は糞便中の大腸菌数を測定する場合は B.G.L.B. 醱酵管を用い, M.P.N. により測定できるとし, 糞便 1g 中 $10^{10} \sim 10^{12}$ 個の大腸菌を含むとしているが, 我々の方法ではやゝ少なく, 柳沢^⑤, 高橋等^⑥の成績と概ね一致している。

2. Sulfonil 尿素剤の大腸菌に対する発育抑制作用

上記正常細菌叢より分離した大腸菌 24 株に対し, BZ55, D860, P607 の最少発育阻止濃度を測定した。方法は混釈平板法により, 培地は Muller - Hinton 培地を用いた。成績は第 2 表に示す。

第2表 分離大腸菌の Sulfonil 尿素剤感受性

薬剤	最少発育阻止濃度 (mcg/cc)					計
	40	80	160	320	320以上	
BZ55	0	0	7	7	10	24*
D860	0	0	0	0	24	24
P607	0	0	0	0	24	24

* 株数

被検大腸菌 24 株中 BZ55 を 160mcg/cc の濃度を含む培地で発育を阻止された株は 7 株, 320mcg/cc の濃度で発育を阻止された株は 7 株, 残りの 10 株は BZ55 320mcg/cc を含む培地にも対照と同様の発育をみた。

D860, P607 では 24 株すべて 320mcg/cc の濃度の培地に発育可能であつた。

BZ55 はこれまでの Sulfamin に比しやゝ抗菌力は

弱い, 尚大腸菌に対し発育抑制を示すことが認められたが, D860, P607 は検査濃度の最高濃度まで菌の発育を抑える事なく, 大腸菌の発育抑制作用はきわめて弱いことが認められる。

II 本実験

1. BZ55 服用者の糞便中細菌数

BZ55 服用による糞便中の細菌数の変動を第 3 表に示す。

第3表 BZ55 服用者の腸内菌叢

氏名	検査日	大腸菌	ブドウ球菌	真菌	備考
M. I.	12.24	1.2×10^9	(-)	(-)	服用前
	12.27	1.4×10^9	(-)	(-)	服用前
	1.10	5.0×10^8	(-)	(-)	2 日目
	1.15	3.7×10^4	(-)	(-)	7 日目
Y. M.	2.5	4.0×10^{10}	(-)	(-)	服用前
	2.11	3.8×10^9	(-)	(-)	3 日目
	2.15	4.5×10^7	3.7×10^5	(-)	7 日目

第 1 例 M. I. では BZ55 服用前は糞便 1g 中 1.2×10^9 , 1.4×10^9 とほぼ同程度の菌数を示していた大腸菌が服用後 2 日目には 1g 中 5.0×10^8 , 7 日目には 3.7×10^4 と激減した。1g 中 10^8 個は我々の方法では測定の下限值でこれ以下の菌数は測定し得ない。

第 2 例 Y. M. では服用前には糞便 1g 中に 4.0×10^{10} であつた大腸菌数が BZ55 服用後 3 日目には 3.8×10^9 とやゝ減少し, 更に 7 日目には 4.5×10^7 と減少した。菌数は正常範囲にあるが, 服用前の菌数と比較すれば明らかに減少した事が認められる。

真菌は第 1 例, 第 2 例共認められなかつたが, 第 2 例に BZ55 服用後 7 日目にブドウ球菌が 3.7×10^5 出現するのが認められた。患者は特別な症状は訴えず, BZ55 の服用を 7 日で中止したため, 菌交代症に関係する異常は生じなかつた。しかし以上の例からして BZ55 服用による菌交代のあり得る事は考えられる。

2. D860 服用者の糞便中細菌数

D860 服用の場合の糞便中の菌数の変動は第 4 表に示す如く, 第 1 例 S. Y. では D860 服用前の大腸菌数は糞便 1g 中 2.0×10^{11} および 1.5×10^{12} であつたが, 服用 7 日目にも 3.2×10^{12} で殆ど変化なく, 第 2 例 Y. K. はで服用前の菌数は糞便 1g 中 4.5×10^{10} , 服用後 5 日目には, 1.3×10^8 と減少し, 以後 8 日目, 11 日目には夫々 2.1×10^8 , 2.0×10^8 と殆ど変化がない。

第 3 例 R. A. では服用前の大腸菌数は 1.3×10^9 で

第4表 D860服用者の腸内菌叢

氏名	検査日	大腸菌	ブドウ球菌	真菌	備考
S. Y.	3.11	2.0×10^{11}	(-)	(-)	服用前
	3.18	1.5×10^{12}	(-)	(-)	服用前
	3.28	3.2×10^{12}	(-)	(-)	7日目
Y. K.	4.17	4.5×10^{10}	(-)	(-)	服用前
	4.22	1.3×10^8	(-)	(-)	5日目
	4.25	2.1×10^8	(-)	(-)	8日目
	4.28	2.0×10^8	(-)	(-)	11日目
R. A.	4.17	1.3×10^6	(-)	(-)	服用前
	4.22	3.1×10^6	(-)	(-)	5日目
	4.25	1.7×10^{11}	(-)	(-)	8日目
	4.28	8.8×10^7	(-)	(-)	11日目

やや少なかつたが服用後5日目には 3.1×10^6 と変化なく、8日目には 1.7×10^{11} と増加し、11日目は 8.8×10^7 と回復したが、服用前の菌数と比較して増加した事が注目される。

ブドウ球菌、真菌は全例に認められなかつた。

以上の如く D860服用に際しては大腸菌数は殆ど正常であり、時には却つて服用前と比較して増加の傾向を示す場合もある事が経験せられた。

3. P607服用者の糞便中細菌数

P607服用による糞便中の菌数の変動は第5表に示す如く、第1例 K.K.では P607服用後6日目に糞便1g中の大腸菌数は 1.0×10^{11} 、25日目では 8.2×10^{11} で殆ど変化なく、第2例 K.I.は P607服用前の大腸菌数が 3.0×10^8 、服用後4日目にも 1.9×10^8 で変化がない。又第3例 M.H.では服用後15日目の大腸菌数は 1.5×10^7 であつて、服用前の対照を測定しなかつたので、増減は不明の点もあるが、正常範囲でありブドウ球菌真菌の出現は3例とも認められず、P607の菌叢に対する影響は殆どないものと考えられた。

第5表 P607服用者の糞便中細菌数

氏名	検査日	大腸菌	ブドウ球菌	真菌	備考
K. K.	8.30	1.0×10^{11}	(-)	(-)	6日目
	9.18	8.2×10^{11}	(-)	(-)	25日目
K. I.	9.10	3.0×10^8	(-)	(-)	服用前
	9.18	1.9×10^8	(-)	(-)	4日目
M. H.	9.10	1.5×10^7	(-)	(-)	15日目

考 按

1941年 IPTD の血糖降下作用が発見^⑦されて以来、

Sulfonyl 尿素剤は Insulin と並んで糖尿病治療に大きな役割りを果たすようになってきた。しかしその発現のいきさつから考えられる如く Sulfonyl 尿素剤が Sulfamin 誘導体である以上、これを長期に投与する場合は人体に対し、その抗菌力と関連した種々の影響、例えば正常細菌叢の攪乱、或は正常に存在する菌の Sulfamin 剤に対する耐性の獲得、更に菌交代症の発現等が推測され、これらについて充分検討されなければならない。

正常細菌叢、特に腸内菌叢に対して抗生物質が著明な影響を与える事は既に多数の研究^⑦によつて明らかにされ、また各種 Sulfamin 剤についても同様な事実が認められている^⑧⑨^⑩。

Sulfonyl 尿素剤として初期に発表された BZ55 は血糖降下作用と共に強い抗菌作用を示し、Achelis 等^⑪によれば、動物実験においてもすぐれた細菌発育阻止作用があり、肺炎或はアンギーナ等に対し最初1日2~3g、以後毎日1gの経口投与で有効である事が確かめられ、Franke u. Fuchs^⑫は糖尿病の際の外科的感染の治療に適していると述べている。

しかしこの様に抗菌力を有する事は副作用の原因になり得ると考えられ、特に正常細菌叢との関連が重視されるようになった。Presser u. Ritzenfeldt^⑬は BZ55服用により腸内細菌に対し、特に影響はなかつたとしているが、Panteln 等^⑭は BZ55使用100例中37例の腸内細菌叢をしらべ、胃酸過多症の場合ではグラム陽性菌の増加を認め、胃酸が正常、低酸および無酸症の場合では BZ55治療開始後に大腸菌が減少するのを認めた。

その後 BZ55 の抗菌力は血糖降下作用と無関係である事が明らかにされ、BZ55より抗菌力の弱い D860 が市販されるようになった。Ortel u. Mohnike^⑮によれば BZ55 はグラム陰性菌に発育抑制作用強く、グラム陽性菌には作用は弱い、D860 は高濃度でも大腸菌に対し、発育抑制作用はなく、グラム陽性菌に対し、多少の効果がある。我々の実験では BZ55 は大腸菌の発育を 160mcg/cc の濃度で抑制するが、D860、P607 は 320mcg/cc でも抑制することができなかつた。

Mehnert^⑯等は BZ55 及び D860 の腸内細菌叢に対する影響について検討し、BZ55 を服用して最初の数ヶ月は半数以上の患者に大腸菌の排泄が著明に減少するが、次の数ヶ月間は正常数の大腸菌の発育を示したと述べている。

しかし BZ55 投与から D860 投与に切換えたと大腸菌の排泄が著しく増加する事を指摘している。Bend-

feldt 等¹⁷も同様に BZ55 が大腸菌数を減少させる事を認めている。

本邦に於いては福岡等¹⁸は BZ55 服用患者では大腸菌著明減少 6 例、軽度減少 4 例を示したと報告し武市等¹⁹は BZ55 0.05g/kg 投与では大腸菌、腸球菌には影響を及ぼさないが、BZ55 0.5g/kg 投与では投与 7 日後頃より大腸菌、腸球菌共に減少し、投与中止と共に旧に復した事を報告している。

P607 に関しては特にその腸内細菌叢に対する影響を追求した報告は少なく、小川原²⁰が患者の細菌叢に変動がない事をふれたにすぎない。

我々の実験例では BZ55 服用例中 1 例には著明の大腸菌数の減少がみられ、他の 1 例においてもかなりの減少が認められ、しかも糞便中にブドウ球菌が多数認められた。これは直ちに所謂菌交代症の発現を示すわけでもなく、また臨床上にも不快な副作用の発現をみたわけでもないが、他の D860, P607 等と比較すれば、BZ55 は尚一般 Sulfamin 剤の特長を有している事を示すものであり、使用に当つては常に一般 Sulfamin 剤長期使用の場合と同様、菌交代症の発現の有無を顧慮しなければならない事を示すものであろう。

D860 では服用により大腸菌の著明な減少は認められず、却つて増加の傾向を示す症例を経験したが、これは D860 は大腸菌には発育抑制作用がないが腸球菌等のグラム陽性菌に対して発育抑制作用がある事実から考えると、D860 服用によるグラム陽性菌の減少に拮抗して大腸菌の発育が増加するとして説明することができるかも知れない。

P607 では糞便中の大腸菌、ブドウ球菌、真菌に対して何等の影響はなく、腸内菌叢を目標として考える限り、P607 は長期投与に適当した薬剤であると考えられる。

結 論

Sulfonyl 尿素系経口糖尿病治療剤の糖尿病患者の腸内細菌叢に対する影響をしらべ、次の結果を得た。

1) Carbutamide (BZ55) 服用により糞便中大腸菌数は明らかに減少を示す。

2) Tolubutamide (D860) 服用により糞便中大腸菌数は減少しない。やゝ増加の傾向を示した症例も経験された。

3) Chlorpropamide (P607) 服用により糞便中の大腸菌数は殆ど影響をうけなかつた。

4) BZ55 服用によりブドウ球菌出現の可能性を認めたが、真菌の出現は認められなかつた。

稿を終るに臨み、御指導、御校閲を賜つた恩師戸塚忠政教授並に松岡正俊助教授に深甚の謝意を表す。

尚御助言御協力いただいた畏友小川原博士に感謝する。

本論文の要旨は、第 24 回日本内科学会信越地方会に発表した。

文 献

- ①高橋忠雄・他：総合医学，10：14，1953。
- ②戸摩武人・本間 遜：小児科臨牀，3：3，1950。
- ③桑原章吾・他：日本臨牀，15，793，1957。
- ④仲原 寛：日細菌誌，11：973，1956。
- ⑤柳沢文徳・中高三之丞：臨内小，6：163，1951。
- ⑥Vonkennel, J. u. Kimmig, J.: Klin. Wschr., 20：2，1941。
- ⑦桑原章吾：菌交代症，1958。医学書院，東京。
- ⑧伊藤隆信：十全医誌，51：201，1949。
- ⑨木村 元・成沢四郎：臨内小，7：555，1952。
- ⑩野村節也：福岡医誌，41：38，1950。
- ⑪Achelis, J. D. u. Hardebeck, K.: Dtsch. Med. Wschrft., 80：1449，1955。
- ⑫Franke, H. u. Fuchs, J.: ibid., 80：1449，1955。
- ⑬Presser, W. u. Ritzenfeldt, W.: Med. Klinik, 51：1952，1956。
- ⑭Panteln, H., Schmidt, G., u. Vullers, R.: Arztl. Praxis, 48：9，1956。
- ⑮Ortel, S. u. Mohnike, G.: Dtsch. Med. Wschrft., 82：825，1956。
- ⑯Mehnert, H. u. Mehnert, B.: Münch. Med. Wschrft., 39：1325，1956。
- ⑰Bendfeldt, E., Ernst, O., Flügge, R. u. Otto, H.: Die Medizinische, 17：634，1957。
- ⑱福岡良男・鈴木和夫：日内分泌会誌，33：213，1957。
- ⑲武市政之・他：日消会誌，55：207，1958。
- ⑳小川原辰雄：臨内小，14：161，1959。