

原 著

数種腸内細菌の毒物產生に及ぼす食餌性因子の影響

昭和28年10月31日受付

信州大学医学部小児科学教室 (主任 高津忠夫教授)

加 藤 英 夫 小 出 五 郎 井 上 二 郎
 青 木 久 宮 川 浩 保 刈 康
 (修練生) 大 沢 亮 林 郁 雄

The Effects of Dietetic Elements on the Production of Toxic Substances by Several Intestinal Bacteria

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

Hideo Kato, Goro Koide, Jiro Inoue, Hisashi Aoki, Hiroshi Miyagawa,
 Yasushi Hokari, Ryo Oosawa and Ikuo Hayashi

Pepton water separately containing honey, β -lactose, dextrin-maltose, shōyu (soybean sauce), hydrolyzed tōnyu (soybean juice), hydrolyzed whole egg were inoculated with *E. coli* O₁₁₁ B₄ (Stoke-W and Yazima strain), *E. coli* O₅₅ B₅ (18027a and Yoshizawa strain), *E. coli* O₂₆ B₆ (Hall strain), *E. coli* communiar (Oc and Tc strain), *E. coli* communis (Kc and Sc strain) and *E. coli* neapolitana (Mc strain), and then incubated anaerobically for 72 hours at 37°C. H₂S, histamine and tyramine were qualitatively tested; indole, phenol, NH₃ and pH were quantitatively determined.

The growth of bacteria in these media was also detected. The results are given in Table 1, 2, 3, 4, 5 and 6.

1. 緒 言

腸内で細菌によつて產生される物質の種類と量は、腸内細菌の種類と、そこに与えられる食餌の種類によつて変化することは当然であるが、一方その人のとる食餌によつて、腸内細菌叢は著しく変化させられるので、従つて腸内で產生される物質の種類と、その量を予知することは現在では極めて困難である。又更に人の個体差によつて、即ち生体の消化器系の機能の良否、胃腸、脾、肝の分泌物の質的な、或は量的な、変化が腸内細菌叢を変動させるようである。① 従つてこの三者の相互関係如何によつて、腸内細菌によつて產生される物質、従つて、その中の毒物の質と量は変化するのであらうと思われる。

腸内で產生される物質の中で、生体に対して多少とも毒性をもつていると考えられる物質は数多くあるが肝機能が正常である限り、それら一つ一つは、それだけでは、生体に対して、それ程大きな毒作用を及ぼす

ものとは思われないが、何らかの原因で、多種類の毒物が同時に発生し、一時に吸収されて、相乗的に生体に作用し、その時、他の原因で生体の肝機能が障碍されていたならば、或は一層肝機能の障碍をおこす原因となつたり(東大. 高橋忠雄助教授), ② 或はアチドーゼの原因となつて、ビタミンB₁の利用不全をおこしたり、(新大. 高頭氏), ③ 或は腸内腐敗がビタミンB₁₂の利用不全を来して、貧血の原因となつたり、(九大. 友田教授, ④ 或は消化不良性中毒症の誘因となつたり(高津忠夫教授)⑤することも考えられることであると思う。

そこで私達は複雑な腸管内の現象を推測する前段階として、試験管内で、10種の大腸菌株と2種の腸球菌株に、いろいろの含水炭素或は蛋白質性の食餌を与えて、その時の毒物、即ちインドール、フェノール、アンモニア、硫化水素、ヒスタミン及びチラミンの產生が如何に変化するか、更にその時pHの変化及び菌の

増殖の程度について検討したので報告する。

2. 実験材料及び方法

使用した細菌は、E. Coli O₁₁₁ B₄ (Stoke-W, 矢島株), E. Coli O₅₅ B₅ (18027-a, 吉沢株) E. Coli O₂₆ B₆ (Hall株), E. Coli Communiur (Oc, Te株), E. Coli Communis (Kc, Sc株), E. Coli neapolitanum (Mc株) 及び Enterococcus (E₁, E₂株) であり、E. Coli O₁₁₁, O₅₅ 及 O₂₆ 以外の株は健康乳幼児より分離したものである。

培地はすべて4% ペプトン水を用い、添加した含水炭素は、前回⑥ブドウ糖、市販乳糖、蔗糖及び穀粉を用いたので、今回は蜂蜜、β乳糖及び滋養糖を4%に用いた。又蛋白質性食餌としては、味噌のエキスと言う意味で、正油を、食塩の含有量を考慮して5.2%に又豆腐の代用として、豆腐の製造途中の豆乳を、蛋白質量として4% 添加するため25%に、全鶏卵を、蛋白質量として4% 添加するため7.25%に添加して培地を作った。

基礎培地としては、なるべく牛乳の組成に近からしめるため4%のカゼイン水解物を用いたいと思つたが一応費用の関係で、今回は4%ペプトン水を用うこととした。尚豆乳及び全卵はペブシン及びトリブシンにて、38°Cで1時間ずつ水解して、4%ペプトン水に添加した。尚その時のpHの修正は塩酸及び炭酸ソーダを用いた。これを10ccずつ試験管に分注し、その上に流動パラフィンで2ccずつ重層して、100°C.30分1日1回で3回滅菌した。

The bacteria used in this experiment

E. coli : O₁₁₁ B₄ — Stoke-W, Yuzima
O₅₅ B₅ — 18027-a, Yoshizawa
O₂₆ B₆ — Hall
Communiur — Oc, Te
Communis — Kc, Sc
Neapolitanum — Mc
Enteroc : E₁, E₂

細菌の接種は夫々の細菌を普通寒天の斜面培地に37°Cで24時間培養し、その菌苔をとつて、これを10ccの生理的食塩水に浮游しその浮游液を2滴ずつ夫々の培地中に滴下して、直ちに37°Cにして培養した。即ち菌量は約0.1mgずつ接種したことになる。その後培養翌日、第2日、第3日目に1本ずつ取出し、pHは東洋濾紙pH試験紙で、硫化水素は綿陰にはさんだ鉛糖紙の黒変度で、アミンはペーパー・クロマトグラフィで定性した。インドールは沢田氏法、フェノールはDeichmann-Scott氏法、アンモニアはKrüger氏法で夫々定量した。菌量は比濁計を用いて、その対数値を求めた。尚pHを調べたのは腸敗産物の産生に密接

な関係があるからであり、菌数を調べたのは、産物の量に関連があると考えたからである。

3. 実験成績及び考按

(1) pHは蜂蜜、β乳糖、滋養糖の順に高くなり、蜂蜜が最も醗酵し易いと思われる。滋養糖は前回行つた蔗糖よりもpHが高い。正油、豆乳及び全卵ではpHは余り下らず。腸球菌は大腸菌より一層蜂蜜、β乳糖を強く醗酵させるようである。

前回の実験も考え合せると、乳酸或は糞便を酸性ならしめるのは、ブドウ糖、蜂蜜、ゼイツで慮過したβ乳糖、3回間歇滅菌した市販乳糖、蔗糖、滋養糖及びビオスメールの順であり、腸球菌が多い程pHは低いであろう。平田教授⑦はβ乳糖は市販乳糖より難醗酵性であるとしているので、私達の成績は一見その逆になつた。これはβ乳糖はゼイツの濾過器で濾過したものであり、市販乳糖はペプトン水に添加してから、3回間歇滅菌したものであるので、このような成績となつたのであろう。尚その後乳糖をカラメル化すると著しく難醗酵性となることを確かめたが、これについては、更に検討するつもりである。

pHのこのような変化は、Tryptophanase, Deaminase 或は Decarboxylase 等の活性に大きく影響し、従つて産生される物質の質及び量に著しい変化を及ぼすことは言うまでもない⑧

(2) インドールの産生は蜂蜜、β乳糖及び滋養糖がある時は全く認められないが、正油、豆乳及び全卵が添加された時はインドールが産生される。正油と豆乳の時はペプトン水だけの時よりやや少く、全卵ではやや多くなつてゐる。腸球菌はインドールを産生しない。18027-a株は目立って、インドールの産生量が少く、其の他の菌では大きな差がない。

腸内でインドールが産生されるのは醗酵性の含水炭素がない時、或は吸収されてなくなつた部位で、蛋白質性の食餌が残つてゐる時に始めて生ずるものであろう。蔗糖及び穀粉が、そのまゝ存在する時にはインドールの産生が多いのに対して、滋養糖では、これが少いのは臨床的にも理解される点である。

(4) フェノールの産生は全卵の時にやや増加するようであるが、その他では少い。豆乳では定量が困難であつたので表から省いた。

フェノールの産生はチロデンからアラニンがとれて生ずるとされているが、⑨ インドールと同様に醗酵性の含水炭素のある時は産生されないようである。インドールが産生される時はその量は少いが、平行して産生されていると考えてよいようである。

(4) アンモニアの産生は蜂蜜、β乳糖及び正油ではやや減少し、滋養糖、豆乳及び全卵ではやや増加する

傾向がある。尙腸球菌では大腸菌に比して、その産生量は少い。

脱アミノ反応は至適 pH は 8 であるとされているので、⑩ pH が低い程少く、即ち醗酵性の含水炭素があればアンモニアの産生は減少する。又 *E. coli* O₁₁₁, O₅₅ 及び O₂₆ は他の大腸菌に比して、やゝアンモニアの産生量が多いようであり、18027-a 株はインドールの産生量が少ないのに、アンモニアの産生量は特に多くなっている。菌の株により、このような差がある事実は興味あり、今後更に検討する必要がある。もしこのような事実があるとすれば、同一食餌をとつている人でも、アンモニアの腸内での産生が多い人と少ない人とある筈であり、私達は同一食餌をとつている乳児で、このような例を認めた。これについては後に報告したいと思つている。

(5) 硫化水素の産生は蜂蜜 β 乳糖、滋養糖及び正油では抑制されるが、豆乳及び全卵ではやゝ増加している。*E. coli* communior Tc 株は硫化水素の産生量が多く、β 乳糖及び正油を添加した時も硫化水素を産生した。腸球菌は硫化水素を産生しなかつた。

(6) ヒスタミン及びチラミンの検出はペーパー・クロマトグラフィで行つたが、ペプトンの中には既に相当量のチラミンと少量のヒスタミンがあつて、これに細菌を作用させた時に、これらのアミンが増加することを問題にしなければならなかつたので正確を期しがたいのは残念であつた。しかし全般的にみて、腸球菌

Table 1. The effect of various dietetic elements on pH of the pepton media inoculated by several intestinal bacteria in 24 hours

Diet	Honey	β-Lactose	Dextrin-maltose	Shōyu	hydrolyzed Tōnyu	hydrolyzed whole egg
Bacteria						
Stoke-W	4.8	5.2	6.0	6.6	7.6	6.8
Yazima	4.4	5.0	6.2	6.4	7.0	6.8
18027-a	3.8	5.4	6.4	6.4	7.2	6.6
Yoshizawa	4.0	5.4	6.2	6.4	7.6	6.8
Hall	3.8	5.0	6.2	6.4	7.4	6.6
Oc	4.0	4.6	6.0	6.6	7.4	6.6
Tc	3.8	4.6	6.0	6.6	7.4	6.8
Kc	3.8	5.0	6.0	6.8	7.6	6.6
Sc (Mc)	4.0	4.8	6.2	6.8	(7.4)	(6.8)
E ₁	3.6	4.8	—	6.2	8.2	7.4
E ₂	3.6	4.4	—	6.8	7.4	6.8
Bac (—)	6.6	7.0	7.0	7.4	8.4	7.6

Honey, β-Lactose, Dextrin-maltose, Shōyu, hydrolyzed Tōnyu and by hydrolyzed whole eggs were respectively added into pepton media by 4, 4, 4, 5.2, 25 and 7.25%

Table 2. The effect of various dietetic elements on the amount of indole produced in pepton media inoculated by several intestinal bacteria in 48 hours

Diet	Honey	β-Lactose	Dextrin-maltose	Shōyu	hydrolyzed Tōnyu	hydrolyzed whole egg
Bacteria						
Stoke-W	0	0	0	0.6	3.4	6.9
Yazima	0	0	0	0.9	4.1	4.6
18027-a	0	0	0	0.3	0.3	0.3
Yoshizawa	0	0	0	0.9	4.1	3.7
Hall	0	0	0	1.3	4.5	6.2
Oc	0	0	0	1.3	4.1	2.7
Tc	0	0	0	0.9	4.1	5.5
Kc	0	0	0	0.9	4.8	8.2
Sc (Mc)	0	0	0	1.3	(4.8)	(6.7)
E ₁	0	0	0	0	0	0
E ₂	0	0	0	0	0	0
Bac (—)	0	0	0	0	0	0

Table 3. The effect of various dietetic elements on the amount of phenols produced in pepton media inoculated by several intestinal bacteria in 48 hours

Diet	Honey	β-Lactose	Dextrin-maltose	Shōyu	hydrolyzed whole egg
Bacteria					
Yazima	0.23	0.11	1.07	0.20	0.24
Yoshizawa	0.22	0.14	0.67	0.21	0.20
Hall	0.23	0.15	0.70	0.20	0.25
Oc	0.23	0.15	1.09	0.18	0.18
Kc	0.18	0.14	0.72	0.17	0.27
Bac. (—)	0.23	0.12	1.11	0.09	0.12

は大腸菌に比してチラミンを産生し、大腸菌は醗酵性の含水炭素があつて pH が低い程産生され易いようであつた。即ち乳糜或は糞便が酸性となるような時はアミンが産生され易くなるであろう。

(7) 菌量はその培地中における細菌の増加の程度を知るようになるが、第 1 日目には β 乳糖では蜂蜜より大腸菌の増殖に適しているようであるが、第 2 日目には、その差が殆んどなかつた。豆乳及び全卵では混濁が強くて、菌量を測ることは困難であつた。如何なる含水炭素或は蛋白質を供つた時、大腸菌或は腸球菌がよく増殖するかは、腸内における細菌の定着性と関係があると考えられ、臨床的にも興味あることであると思う。このような現象についても些が実験を続けている。

腸内腐敗に関する以上のような実験成績は臨床上多くの示唆に富むものであると思うが、これを実際に応用するためには尙多くの実験を続けなければならぬ

い。今後更に培地と細菌の増殖の関係、これと細菌の定着性との関係 2 種の細菌の混在する時の毒物産生、人の個体差と腸内菌叢の関係等について検討を進めたいと思つている。

Table 4. The effect of various dietetic elements on the amount of NH_3 produced in pepton media inoculated by several intestinal bacteria in 48 hours

Diet Bacteria	Honey	β -Lactose	Dextrin-maltose	Shoyu	hydrolyzed Tonyu	hydrolyzed whole egg
Stoke-W	1.7	1.7	3.4	1.7	4.3	2.6
Yazima	1.7	0.7	3.4	0.9	5.1	2.6
18027-a	2.6	1.7	3.4	2.6	5.1	4.3
Yoshizawa	0.9	1.7	2.6	0	2.6	1.7
Hall	0.5	0.5	2.6	0	3.4	1.7
Oc	1.7	0.5	2.6	0	2.6	0
Te	0.9	1.7	0.9	0	7.7	2.6
Kc	0.9	0	1.7	0	2.6	0.9
Sc (Mc)	0	0	1.7	0	(1.7)	(1.7)
E ₁	0.9	0.3	—	0	3.4	0
E ₂	0	0	—	0	2.6	1.7
Bac. (—)	0	0	0	0	0.9	0

Table 5. The effect of various dietetic elements on the amount of H_2S produced in pepton media inoculated by several intestinal bacteria in 72 hours

Diet Bacteria	Honey	β -lactose	Dextrin-maltose	Shoyu	hydrolyzed Tonyu	hydrolyzed whole egg
Stoke-W	—	—	—	—	+	+
Yazima	—	±	—	—	+	+
18027-a	—	—	—	—	+	+
Yoshizawa	—	—	—	—	+	+
Hall	—	—	—	—	+	±
Oc	—	—	—	—	+	+
Te	—	+	—	+	+	+
Kc	—	—	—	—	+	+
Sc (Mc)	—	—	—	—	(±)	(+)
E ₁	—	—	•	—	—	—
E ₂	—	—	•	—	—	—
Bac. (—)	—	—	—	—	—	—

Table 6. The effect of various dietetic elements on the growth of several intestinal bacteria in pepton media in 24 hours

Diet Bacteria	Honey	β -Lactose	Dextrin-maltose	Shoyu
Stoke-W	21	42	49	23
Yazima	29	43	39	14
18027-a	21	43	37	10
Yoshizawa	21	42	47	22
Hall	22	43	27	16
Oc	20	43	41	17
Te	23	39	37	12
Kc	19	43	28	14
Sc	21	45	22	14
E ₁	44	57	—	22
E ₂	48	54	—	15
Bac. (—)	0	0	0	0

These figures indicate $\log \times 10^3$ of number proportional to the growth of bacteria

4. 総括及び結語

E, coli O₁₁₁ B₄, E, coli O₅₅ B₅, E. coli O₂₆ B₆, E. coli communior, E. coli communis, 或は E. coli neapolitanum 及び Enterococcus が蛋白質を腐敗させて産生する毒物、即ちインドール、フェノール、アンモニア、硫化水素、ヒスタミン及びチラミンの量が、蜂蜜、 β 乳糖、滋養糖、正油、水解した豆乳及び水解した全卵によつて、いかなる影響を受けるかを知るために、4%ペプトン水に蜂蜜、 β 乳糖、滋養糖、正油、水解した豆乳、水解した全卵を夫々 5.0, 4.0, 4.0, 5.2, 25.0 及び 7.25% に添加して、試験管に分注し、夫々の細菌を接種して、これを 37°C で嫌気性に培養し、24時間後、48時間後、72時間後の毒物の産生量を測つた。

その結果、前回の実験成績と取りまとめると、次の如くなる。

(1) 大腸菌の毒物産生に食餌性因子は著しい影響を及ぼす。酵溶性の含水炭素は腐敗性毒物、即ちインドール、フェノール、アンモニア及び硫化水素の産生を抑制し、アミンの産生を促す。非酵溶性の含水炭素は、その反対に、腐敗性毒物の産生を促し、アミンの産生を抑制する。蛋白質性食餌は腐敗性毒物の産生を促す傾向がある。

(2) 含水炭素の酵溶性は、大体ブドウ糖、蜂蜜、 β 乳糖、局方乳糖 (3回間歇滅菌したもの)、蔗糖、滋養糖、ビオスメールの順である。

(3) 大腸菌 O₁₁₁, O₅₅, 及び O₂₆ は其の他の大腸菌よりもアンモニアの産生量が多い。

(4) 腸球菌は腐敗性毒物を殆んど産生しないが、チラミンを著しく産生する。酸酵性は大腸菌より強い。

(5) 全卵は豆乳より、大腸菌によるインドール及び硫化水素の産生を促すようである。

(6) *E. coli* O₅₅:18027-a 株はインドールの産生量が少く、アンモニアの産生量が特に多い。*E. coli* communior: Te株は硫化水素の産生量が目立つて多い。

(筆をおくにあたり高津教授の御指導と御校閲を深謝し、細菌学教室田崎教授、山本助教及び勝又助手の御助力を感謝します。)

(本論文の要旨は昭和28年10月11日第4回東日本小児科学会で発表した。)

引用文献

(1) von Tr. Baumgärtel et al, Deutsch. Med. Woc-

henshr, 78, 18; 658, 1953; 友田正信, 日本医事新報, 1514; 40, 1953; 真砂孝吉, 臨床小児医学, 1, 3; 194, 1953 (2) 高橋忠雄, 総合医学, 10, 1; 14, 1953, 最新医学, 8, 6; 37, 1953, 第50回日本内科学会宿題報告, 1953 (3) 高頭敬子, ビタミン, 5, 4; 368; 5, 5; 479, 486, 1952 (4) 友田正信, 第15回日本血液学会宿題報告, 1953 (5) 高津忠夫, 児科診療, 26, 2; 69, 1951; 第56回日本小児科学会總會, 1953 (6) 加藤英夫等, 信州医誌, 2, 3; 190, 1953 (7) 平田美穂, 小児科臨床, 6, 3; 23, 1953 (8) M. Stephenson, Bacterial Metabolism, 1949, E. F. Gale, Chemical Activities of Bacteria, 本田書店, 1953 (9) 市原碩, 蛋白質及びアミノ酸の生化学, 372 1948 (10) Gale, Bacterial Metabolism (M. Stephenson) 121—127, 1949

精神病者の脳下垂体副腎系機能と種々の精神病 特殊療法が該機能に及す影響

(特に血液エオジン細胞の消長を中心として)

昭和28年11月10日受付

信州大学医学部神経科 (主任 西丸教授)

関 守 関 俊 子 寺 島 剛

Eosinophil Counts in Patients with Psychosis

Mamoru Seki, Toshiko Seki and Tsuyoshi Terashima

Department of Neurology, Faculty of Medicine, Shinshu University.

We consider the upper and lower limit of normal count of eosinophils in the circulating blood to be 83 and 23 per 3.2mm³ with Fuchs-Rosenthal chamber. (Here the blood is drawn to the mark of 1.0 of the standard white cell pipette.)

The level of eosinophils is not different by the kinds of diseases, symptoms or prognosis, but insufficient nutrition and poor appetite may cause eosinopenia.

Specific therapies of psychosis (e. g., fever therapy, insulin therapy, electric shock therapy, sleep therapy and lobotomy) and stresses (epileptic spontaneous fits, cerebral haemorrhage etc.) also decrease cell counts.

It is quite likely that there might be close connection between these therapies and adrenal-gonadotrophic systems.

1. 緒 言

最近脳下垂体副腎系の機能が各科の臨床に重視されている。精神医学の分野でも此の方面の研究はある

が、大別して精神病者の該機能の交調を認める人と認めない人とがある。

即ち、ALTSCHULE 等によれば、精神病者の大部