

〔臨床報告〕

腸チフスに合併した菌交代症の1例

東京女子医科大学三神内科教室

教授 三 神 美 和
ミ カミ ミ ワ

東京女子医科大学中央検査室

助教授 長 田 富 香
オサ ダ フ カ

(受付 昭和38年5月9日)

緒 言

1929年 Fleming のペニシリン発見以後、相ついで登場した抗生物質の普及により感染症の治療は目ざましい進歩をとげつゝあることは衆知の事実であるが、一方抗生物質療法に伴つて生体側に起る様々な副現象については Weinstein¹⁾、久保²⁾、石山³⁾らが早くから注目している。特にビタミン合成、あるいは消化吸収を助長する酵素作用等の有用な作用を行なっている正常腸内細菌叢の変動については、常に細心の注意をもつて経過を観察しなければならない。われわれは最近高熱患者にクロラムフェニコールを投与し、腸内細菌叢に菌交代現象をみ、特異な経過をしめた腸チフスの1例に遭遇したので報告する。

症 例

患者：市○菊○，51才，男，出版業。

主訴：高熱

家族歴：父は胸椎カリユスにて43才で死亡，その他特記すべきことなし。

既往歴：13才の時先天梅毒といわれサルバルサン治療を行なう。34才の時虫垂炎に引きつづき肋膜炎，次いで半年後に腎周囲膿瘍，46才流行性肝炎，49才急性中耳炎に罹患す。

現病歴：昭和35年1月18日風邪気味で頭痛あり，午後11時頃悪寒とともに発熱39°C，咽頭痛なし，咳嗽・喀痰

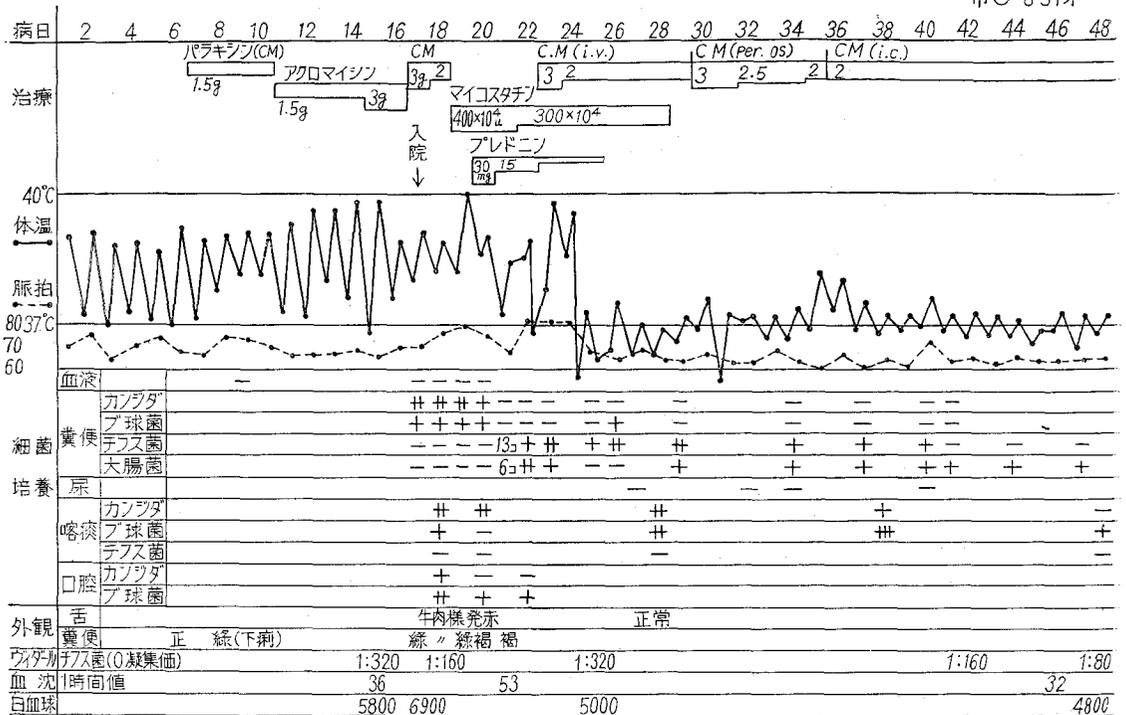
なし。翌日は昼間仕事に従事したが夕方再び39°C発熱，ルルなど服用したが解熱せず，1月25日医師の診察をうけパラキシン（CM）を初回2錠，2回目から1錠ずつ4時間おきと6時間おきと交互に3日間服用したが解熱を見ず，翌日頃から緑色泡沫性の下痢1日2—5回を数う。1月28日よりアクロマイシンを5日間4時間おきに2錠ずつ服用したが連日38.5°C—39.8°Cの弛張熱が持続し，2月3日（発病第17病日）本院を訪れ三神内科に入院した。

入院時所見：体格中等度，栄養普通，受動的仰臥位，顔貌苦悶状，顔面蒼白，脈拍整76，呼吸整，体温38.4°C，意識明瞭，咳嗽・喀痰なし。血圧105—70，眼球結膜・眼瞼結膜正常，瞳孔反射迅速。舌は乾燥・発赤し厚い灰白色の舌苔におおわる。頸部リンパ節触知せず。肺肝境界第6肋間，心濁音界正常，胸部は打聽診上異常なし。腹部は軽い鼓腸を呈し，廻盲部に圧痛を認む。肝1横指触知す。脾は触知せず。腱反射は正常で，病的反射を認めず。

検査成績：赤血球数457万，血色素80%，白血球数6900，桿状核25%，分葉核33%，好酸球0，単球2%，リンパ球40%。血沈1時間値53mm，血液梅毒反応陰性。

尿検査：蛋白（—），糖（—），ウロビリノーゲン（+），沈渣異常なし。

Miwa MIKAMI (Mikami Clinic, Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical College)
& Fuka OSADA (Central Clinical Laboratory, Tokyo Women's Medical College): A Typhoid patient complicated with candidiasis.



第 1 図

第 1 表 分離菌 (S. typhi) の薬剤感性度

薬剤種類	6/II		12/II	
	最小発育 阻止濃度 mcg/ml	感性度	最小発育 阻止濃度 mcg/ml	感性度
クロラムフェ ニコール	5.0	++	9.0	++
オーレオマイ シン	1.7	++	3.3	++
テラマイシン	3.3	++	5.0	++
アクロマイシ ン	3.2	++	4.9	++
ストレプトマ イシン	27.0	+	32.0	+
コリスチン	0.13	+++	0.13	+++
サイアジン	0	-	0	-

血液培養：胆汁，ブドウ糖アイオン，チオグリコレート培地ともに7日間培養後陰性。

ヴィダール反応：チフス 320倍，バラチフス A 20倍，バラチフス B 40倍。糞便培養：緑色泡沫性下痢便の細菌培養で，カンジダの集落を殆んど純培養の状態に認め，ブドウ球菌の集落少数のほか

は大腸菌その他の腸内細菌の発育を認めなかつた。

入院後経過：入院後はそれまで使用したアクロマイシンを中止し，クロロマイセチンを投与した。すなわち入院第1日（第17病日）は500mgずつ4時間おき，第2日は500mgずつ6時間おきに服用したが，悪寒強く38°C～40.2°Cの弛張熱がつづき，入院前よりの熱経過よりみてクロロマイセチン，アクロマイシンは無効と考えられた。緑色泡沫性下痢便の培養にてカンジダの集落を殆んど純培養の状態に認め，腸内細菌を全く認めず，また舌はますます発赤を増し牛肉様紅色を呈したため，クロロマイセチンを一時中止し，マイコスタチン1回 100万単位ずつ1日4回投与し，同時にプレドニンを投与した。プレドニン20mg投与後より著しい発汗を伴って数時間後には39.6°Cから35°C台に分利し，一時軽度の譫妄状態を呈した。翌日プレドニンは1回5mgずつ1日3回投与に減量し，体温は37.2°C～38.3°Cにとどまったが再び次

第2表 糞便培養成績

分離培地 菌種	S S			Endo		
	Candida	S. typhi	E. coli	Candida	S. typhi	E. coli
培養日						
4/II	—	—	—	卅	—	—
5/	—	—	—	卅	—	—
6/	—	—	—	—	+(13コ)	+(6コ)
7/	—	+(10%)	+(80%)	—	+(10%)	卅(80%)
8/	—	+(^{70コ} 100%)	—	—	卅(50%)	卅
10/	—	+(100%)	—	—	+(2コ)	卅
11/	—	卅(100%)	—	—	+(1コ)	卅
14/	—	卅(100%)	—	—	+(10%)	卅
20/	—	+(50%)	—	—	—	卅
24/	—	+(数コ)	+	—	—	卅
26/	—	+(数コ)	+	—	—	卅
27/	—	—	+	—	—	卅

注：() 内集落数

第に上昇の傾向を見せた。マイコスタチン服用後、便は次第に褐色調を加え、同時に培養によりカンジダは消失し、これに代るにチフス菌集落13個および大腸菌集落6個の出現を認めた。直ちにプレドニンにクロロマイセチンを併用した。はじめ500mg 4時間毎に投与したが、再び39.3°Cに上昇し一般状態悪化せるため、クロロマイセチンサクシネート1gずつ1日3回静注し、翌日は1日2gとし、プレドニンは1日7.5mg 2日間、5mg 1日間と減量したが、クロロマイセチン再度使用後5日目で37°C台に下熱をみた。この頃から漸く下痢は止まり、黄褐色の有形便となり、舌の発赤も消失した。マイコスタチンは1日300万単位に減量し7日間服用後中止したが、一般状態の改善のためか糞便のサブロー培地による真菌培養により再びカンジダを認めることはなかつた。糞便の細菌培養成績によると、初期にはS S培地では無菌、遠藤培地にはカンジダ(卅)、および少数のブドウ球菌を認め、グラム陰性桿菌の発育を認めなかつた。セレナイト培地によりサルモネラの増菌を行なつたが、この場合にもサルモネラの発育は認められなかつた。カンジダ治療後は糞便培養上S S培地では無菌、遠藤培地にはチフス菌集落13個、大腸菌集落6個のみ発育し、次いで翌日にはS S、遠藤培地ともに全体の集落中チフス菌集落

は約10%、大腸菌集落は約80%、更に翌日の培養ではS S培地にはチフス菌が100%、遠藤培地は50%となり、次第に腸内菌叢中の大腸菌の占める割合の増加とともに、S S培地でのみチフス菌集落少数が検出され、遠藤培地にはチフス菌陰性となり、第42病日以後は完全に陰性となつた。分離チフス菌の各種抗生剤に対する感受性度については第1表にみるごとく、昭和ディスクを用いて検査した結果によると、クロロマイセチンに対する最小発育阻止濃度は5.0 mcg/ml、感性度は(卅)でかなり感受性の程度をしめし、更に1週間後の分離菌はクロロマイセチンに9.0 mcg/mlの最少発育阻止濃度を示した。すなわち分離チフス菌はクロロマイセチンに対し始めからやゝ耐性を示めし、クロロマイセチン治療により耐性度は上昇しつゝあることを知つた。喀痰および咽頭培養も初期にはカンジダを認めたがチフス菌は終始陰性であつた。血液培養は第10、17、18、19病日に行ない、尿培養は第20、27病日に行なつたが、いずれも陰性であつた。クロロマイセチンサクシネートは3g 1日、2g 3日静注後、2g 3日皮下注射し、之を内服に変更したところ6日目に、胃障害が次第に増強したため再び皮下注射にかえ、2g 5日間使用した後は糞便培養でチフス菌は陰性となつた。以後12日間すなわち第52病日迄皮下注射

1日2gを継続し、一般状態の改善を見たのでその後は内服1gずつとし、第65病日まで総計79g投与後中止した。以後順調に快復し、糞便の性状も正常となり、入院後68日(発病より84日目)後に全治退院した。

Widal 反応の経過は入院時(第17病日)チフス菌に320倍を示したが、第25病日は同じく320倍、42病日160倍、70病日にはすでに80倍に低下した。

考 察

1) 腸カンジダ症について

本例はパラキシチン服用の翌日頃から緑色泡沫性の下痢を訴え、また2年前急性中耳炎の治療にクロロマイセチンを服用した時も、2日後より同様な症状を呈し、クロロマイセチン服用を中止することにより治癒した。この緑色泡沫性の下痢は今回糞便の真菌培養によりカンジダ症によることが明らかになった。われわれは入院時既にWidal反応320倍、白血球減少、除脈等により、先行感染症として腸チフスを疑い検査を進めた結果、このカンジダ症はクロロマイセチン服用により菌交代症を呈しているものと考えた。菌交代症発現の機作に関しては、各種の要因が考えられ、すべてが解決されてはいないが、正常菌叢の存在する部位の疾患の場合には特に菌の交代が行なわれ易く、また正常菌叢による菌交代症は組織の深部に蔓延せず表在性のものが多いと言われている。本例においても40°Cの高熱のもとに一般状態は極めて不良の状態にあつたが、クロロマイセチンを一時中止し、マイコスタチンを服用することにより2日目には培養陰性となり、便は褐色調を帯び、容易にカンジダの消失を見たことは、表在性感染の状態にあつたためと思われる。老木⁴⁰⁾によれば、糞便中のカンジダ検出率は抗生剤非投与群31.4%に対し、投与群には55.3%であり、殊にクロラムフェニコール、テトラサイクリン投与群に高率に認められた。

本例の場合は極めて早期に腸内菌叢の交代菌現象を呈する素因を有していたものと考えられる。

2) 糞便よりのチフス菌検出の推移について(第2表参照)

入院当初より腸チフスを疑い、SS・遠藤培地およびセレナイト培地による増菌培養も試みたが、第2回迄はカンジダと少数のブドウ球菌のみ検出され、腸内細菌叢を形成するグラム陰性桿菌の発育を認めなかつた。マイコスタチンによる真菌症の治療とクロロマイセチン投与の中止により、第3日目にカンジダおよびブドウ球菌の集落が消失すると同時に、遠藤培地にのみチフス菌集落13個を認め、同時に大腸菌集落6個の出現を見て原病の診断が確定した。次で翌日の培養ではSS培地上にもチフス菌の発育を認め、腸内菌叢に大腸菌の割合が増加するに従つて、SS培地と遠藤培地のチフス菌の分布は逆になり、SS培地上のチフス菌の集落数は次第に増加し、遠藤培地では大腸菌の旺盛な発育に押えられてチフス菌の検出率は低下し、遂にはSS培地でのみ検出され、やがて全くチフス菌は陰性となつた。すなわち糞便中に大腸菌の分布が少ない場合にはSS培地に比し遠藤培地の検出率は良好である。ことに抗生剤投与により菌の増殖が阻止されているような場合にはこの傾向は強い。すなわちこれはSS培地には大腸菌の発育を阻止する目的で発育阻止剤が加えられているため、大腸菌の発育のみならず、抗生剤により弱体化された病原菌の発育も困難となるためである。大腸菌が増加し、病原菌が減少するに従つて、病原菌は大腸菌の旺盛な発育に抑えられて検出が困難となり、SS培地にのみ検出し得ることを観察した。以上の経過より腸内感染症においては、広域抗生剤の使用により、宿主の感受性によつては極めて早期に腸内正常菌叢が菌交代現象を呈し、真の病因が隠されていることがあるため、注意深く腸内菌叢の変動を追及すること、また培養に際しては適切な選擇培地の併用により検出率を高めることに努めなければならないことを知り得た。また糞便培養で正常菌叢が認められず、菌交代現象を呈している場合は一時抗生剤を中止し、交代菌症の治療をすることにより真の病因が解明され、以後適切な抗生剤治療が行なえる場合のあることを観察し得た。

3) 菌交代症の発現について

桑原³⁾の記述によれば、Mc Vay & Carroll

(1952), Johansen & Erickson (1950), Mc Vay (1953) らが, クロールテトラサイクリンをそれぞれ11カ月, 21カ月, 12カ月, 20カ月投与し, なんらの異常を認めていない. これに反し Geiger (1948), Cawley (1947) の報告に, カンジダ症の死亡例をみるほか多くの菌交代症の報告がある. 菌交代症の発現には菌叢の変動以外に宿主側の様々の要因が考えられ, いわゆる host-parasite-relation-ship を念頭におかなければならない. すなわち抗生剤使用時は, 個々の症例について患者の綿密な観察を行ない, 菌交代現象に常に留意し, 時宜に応じた化学療法を行ない, その効果を十二分に発揮させようとしなければならない.

結 語

高熱を主訴とする患者が, 入院時腸カンジダ症

を呈し, 本症の治療後, 第20病日に糞便培養によりチフス菌を検出し原病の診断が確定した重症腸チフスの1例を報告した.

本例は腸内細菌叢の菌交代現象による感染症の特異な経過を示した興味ある1例と考えられた.

終りに御指導御校閲を賜わった平野憲正教授に厚く御禮申し上げます.

本稿の要旨は第33回日本細菌学会総会において発表した.

文 献

- 1) Weinstein, L.: New Eng. J. Med. 235 101 (1946)
- 2) 久保郁哉ら: 日本臨床 13 (1) 1 (1955)
- 3) 石山俊次: 第15回日本医学会総会学術集會記録II 299 (1959)
- 4) 老木英男: 内科の領域 2 (11) 713 (1954)
- 5) 桑原章吾: 菌交代症 医学書院 東京 (1958) 52頁