

# 乳児遷延性下痢症の細菌学のおよび治療的研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8640">http://hdl.handle.net/2297/8640</a>

# 乳児遷延性下痢症の細菌学のおよび治療的研究

金沢大学医学部小児科学講座(主任:中島博徳教授)

西 田 直 己

(昭和51年8月20日受付)

本論文の要旨は第78回日本小児科学会総会(1975)において発表した。

かつて小児科医を悩ませた乳児下痢症は、今日、ほとんど克服されたかにみえる。然るに、近年一般の治療に抵抗し、長期間下痢が続き、その結果、栄養失調に陥り、時には、死の転帰をとる幼若乳児の遷延性下痢症が注目されてきた<sup>1)~13)</sup>。金沢大学小児科でも、昭和44年~50年に、本症に該当すると考えられる、38例を経験し、そのうち32例は治癒したが、16.4%に当る、6例が死亡した。

ここで幼若乳児遷延性下痢症と呼ぶものは生後3カ月以内に、主として、人工栄養児に発病し、2週間以上の下痢が続き、特異的な病原微生物が見出されず、一般の治療に難行し、死亡率の高い、成因不明の疾患であり、Burkeら<sup>1)</sup>の monosaccharide malabsorption in early infancy, Averyら<sup>2)</sup>の intractable diarrhea 中の nonspecific enteritis, Hymanら<sup>4)</sup>の nonspecific protracted diarrheal syndrome of infancy などと、概ね同一範疇のものをさしている。

本症の成因は、種々想定され、腸管内感染、特に、病原大腸菌感染、糖質吸収不全、ミルクアレルギー、

栄養失調症、そしてこれらの悪循環などがあげられている。幼若乳児という特殊事情を考慮すると、本症の原因として、腸内菌叢の乱れ、特に、上部腸管における菌叢の変化が重要な役割を演じていることが、強く推定される。そこで私共は、

乳児遷延性下痢症の上部腸管と下部腸管の細菌学的研究、及び、乳児遷延性下痢症の治療的研究を行い若干の知見を得たので報告する。

## 〔1〕 乳児遷延性下痢症の上部腸管と下部腸管の細菌学的研究

### 研究 方 法

#### I. 対 象

昭和43年4月から昭和50年3月までの7年間に金沢大学小児科で乳児遷延性下痢症として取扱った患児38名(図1)の内、上部腸管と下部腸管の細菌学的検索を行った7例(表1)である。

表1 乳児遷延性下痢症の患児

No.	患 者	性	生下時体重	発病	入 院 時		栄 養	図 1 の 症例番号
					年 令	体 重		
1	上 ○	♀	3350 g	27日	57日	2890 g	人工	37
2	北 ○	♂	3080 g	30日	60日	4070 g	人工	20
3	山 ○	♂	3200 g	25日	53日	4180 g	人工	38
4	新 ○	♀	3670 g	28日	37日	3820 g	人工	24
5	森 ○	♂	4000 g	20日	40日	3980 g	人工	14
6	石 ○	♂	2800 g	14日	54日	3100 g	人工	25
7	竹 ○	♀	3150 g	3日	28日	2690 g	人工	26

Bacteriological and therapeutic approach to the protracted diarrhea in infancy, Naomi Nishida, Department of Pediatrics, (Director: Prof. H. Nakashima), School of Medicine, Kanazawa University.

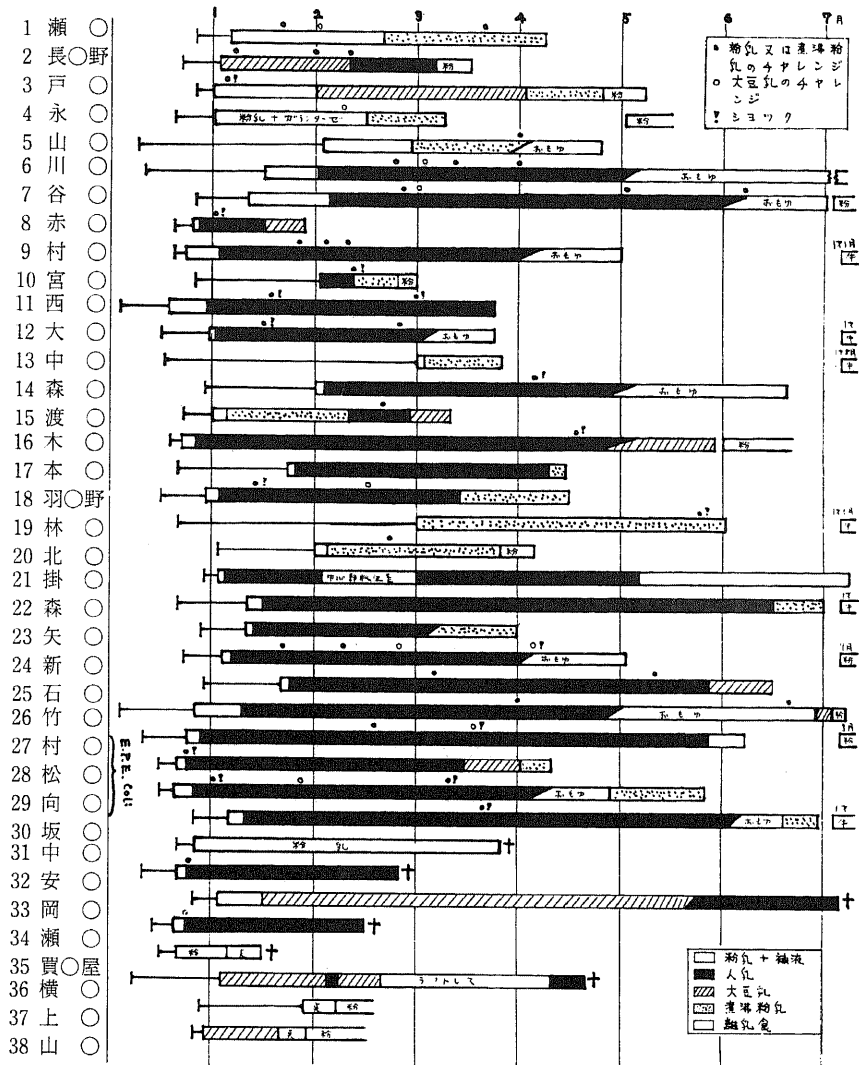


図1 乳児遷延性下痢症の Basic formula を中心とした経過

対照は1) 生後3か月以内の下痢をしていない乳児10名(表2)及び、2) 特殊な対照例として、生後3か月以内に発症した病原大腸菌性腸炎の5名(表3)及び、3) 急性下痢症として扱った乳児の内、上部腸管の細菌学的検索をなし得た6名(表4)である。

II. 十二指腸液採取

経鼻的に栄養ゾンデを挿入し、橙黄色アルカリ性の十二指腸液の流出をもって十二指腸内進入を確認した。ゾンデは滅菌済の多用途ポリビニルチューブ 6Fr (アトム)を用いた。ゾンデ挿入後、はじめの排出液は放棄し、約30分後に排出される液を検査に供した。

III. 採便

自然排便の一部を、可及的、無菌的に滅菌シャーレに採取し、2時間以内に検査に供した。

IV. pHの測定

東洋 pH 試験紙を用い、得られた十二指腸液、糞便の pH を測定した。

V. 菌数の算定

4.5mlの TGC 培地に採取した十二指腸液 0.5ml ないしは糞便 0.5ml (TGC の入った小試験管の 5ml のところに「しるし」をつけ、ピペットで 0.5ml を排除した後、エーゼで「しるし」のところまで糞便を入れる)

表2 対 照 乳 児

No.	名 前	性	日(月)令	栄 養	備 考
1	知 ○	♂	58日	人工	先天性胆道閉鎖症
2	永 ○	♀	2月	人工	肝 炎
3	中 ○	♀	3月	人工	
4	北 ○	♀	3月	人工	
5	亀 ○	♀	3月	人工	喉頭機能不全症
6	山 ○	♂	61日	人工	未熟児
7	北 ○	♂	10日	人工	
8	伏 ○	♂	14日	人工	
9	野 ○	♂	2月	人工	喉頭機能不全症
10	樫 ○	♀	2月	人工	喉頭機能不全症

表3 病原大腸菌性腸炎の患児

No.	患 者	性	生下時体重	発病	入 院 時		栄 養
					年 令	体 重	
1	西 ○	♀	3570 g	12日	13日	3215 g	人工
2	坂 ○	♂	3000 g	28日	36日	3005 g	人工
3	向 ○	♀	3200 g	15日	21日	3010 g	人工
4	長 ○	♀	3200 g	9日	30日	3040 g	人工
5	吉 ○	♂	3200 g	5日	14日	2790 g	人工

表4 乳児急性下痢症の患児

No.	患 者	性	月 令	栄 養
1	谷 ○	♂	9月	人工
2	橋 ○	♀	8月	人工
3	東 ○	♀	6月	人工
4	日 ○	♀	9月	人工
5	林 ○	♂	9月	人工
6	土 ○	♂	10月	人工

を投入混和し、さらに TGC 培地を用いて10倍希釈系列を作り、こうして出来た各段階の希釈液 0.1 ml を各培地に均等に塗抹して、発育した集落数から十二指腸液 1 ml 中ないしは糞便 1 ml 中の菌数を算出した。

#### VI. 使用した培地及び培養方法

好気性菌の分離は、ドルガルスキー改良培地（ニッスイ）、DHL 寒天培地（ニッスイ）、血液寒天培地を用

い、37°C 20時間培養後判定した。

嫌気性菌の分離は、GAM 寒天培地（ニッスイ）、LBS 寒天培地（BBL）、カナマイシン加ツアイスラ一培地を使用した。培養方法は飽和重曹水添加ピロガロール法を用い、37°C 72時間培養後判定した。

#### VII. 菌の同定

平板上、同一と思われるコロニーを算定し、その各々のコロニーを鉤菌し、グラム染色性、形態学的性状、培養性状、生物学的性状を検討した。ただし、好気性菌の同定は、ほぼ Burgeys' manual 第8版<sup>14)</sup>によった。

病原大腸菌血清型決定には診断用病原大腸菌抗家兔血清（北里研究所）を用いた。

嫌気性菌は以下のような規準で同定した。

Bacteroides : バクテロイデス培地（ニッスイ）に発育し、変法 FM 培地（ニッスイ）に発育しない嫌気性グラム陰性桿菌

Fusobacterium : 変法 FM 培地に発育し、バクテロ

イデス培地に発育しない嫌気性グラム陰性桿菌

Lactobacillus : LBS 寒天培地によく発育した、  
 スポアを持たないグラム陽性桿菌で、カタラーゼ試験  
 陰性のもの(含通性嫌気性)

Bifidobacterium- Eubacterium- Propionibacterium  
 group (以下 B.E.P と略す) : Lactobacillus 以外  
 のスポアを持たない嫌気性グラム陽性桿菌

Clostridium : 比較的大きい嫌気性グラム陽性桿菌  
 で、カナマイシン加ツアイスラー培地に発育したもの、  
 とくに Cl. perfringens に注意を払ったが、集計の段

階でその他の Clostridium も含めて Clostridium とし  
 て一括した。

Peptococcus : 嫌気性グラム陽性球菌で、連鎖状  
 配列を呈さず、カタラーゼ試験陽性のもの

Peptostreptococcus : 嫌気性グラム陽性球菌で、  
 連鎖しており、カタラーゼ試験陰性のもの

Veillonella : 嫌気性グラム陰性球菌

VIII. 咽頭粘液培養

口腔内菌叢の上部腸管への混入を知る目的で、十二  
 指腸液採取直前に、咽頭粘液の培養を心がけた。

表 5 乳児遷延性下痢症患児の腸内細菌叢

症 例	年令	十 二 指 腸 液			糞 便			備 考
		pH	細 菌 叢	pH	細 菌 叢			
37. 上 ○	2月	7.2	E. coli 4.7 Enterococcus 4.8 Staphylococcus 4.7 Lactobacillus 4.3 Neisseria 4.0 Candida 2.3	6.6	E. coli 9.8 Klebsiella 8.4 Proteus 8.2 Enterococcus 7.9 Lactobacillus 7.5 Clostridium 5.3			
20 北 ○	2月	7.4	E. coli 8.0 Staphylococcus 7.2 Klebsiella 6.8 Lactobacillus 4.8	5.0	E. coli 10.1 Lactobacillus 9.4 Klebsiella 7.8			
38 山 ○	2月	6.6	Klebsiella 4.5 Staphylococcus 5.7 Neisseria 6.0 Streptococcus 6.3 Bacteroides 6.6 B. E. P. 4.3 Lactobacillus 3.2 Corynebacterium 4.6	7.0	Klebsiella 9.0 E. coli 8.8 Proteus 7.5 Enterococcus 8.3 Bacteroides 9.5 Fusobacterium 9.5 Lactobacillus 5.0			
24 新 ○	37日	6.8	E. coli 7.2	5.6	E. coli 9.6			
14 森 ○	3月	6.8	E. coli 7.0 Klebsiella 6.8	5.8	E. coli 9.0 Klebsiella 8.0			
25 石 ○	2月	6.6	E. coli 4.1 Klebsiella 4.0 Alkaligenes 4.0 Staphylococcus 4.7 Peptostreptococcus 4.7 B. E. P. 5.2	6.2	E. coli 10.2 Staphylococcus 10.1 Enterococcus 10.0 Bacteroides 9.6 Citrobacter 9.0			
26 竹 ○	1月	6.8	E. coli 5.0 Lactobacillus 5.7 Enterococcus 4.0 Neisseria 3.6	6.0	E. coli 9.4 Klebsiella 7.9 Enterococcus 9.1	小腸切 除手術 後に発 病		

Bacterial counts : log / ml

B. E. P. : Bifidobacterium-Eubacterium-Propionibacterium

## 結 果

## I. 乳児遷延性下痢症

まず、下痢症状が続いている入院当初の上部腸管についてみると(表5)、十二指腸液中の総菌数は $10^5 \sim 10^8 / \text{ml}$ と異常な増加をみとめ、その菌叢は E. coli と Klebsiella が優位を占め、次いで Enterococcus, Staphylococcus, Lactobacillus, B. E. P., Neisseria, Candida, Bacteroides をみとめた。

次に、下部腸管についてみると、糞便中の総菌数は $10^9 \sim 10^{10} / \text{ml}$ で、その菌叢は Enterobacteriaceae が嫌気性菌群よりも優位な傾向を示し、次いで Bacteroides, Enterococcus, Lactobacillus をみとめた。

一方、入院治療の後、一般状態が改善し、下痢症状

の消失した時期について再び上部腸管の検索を行った(表6)。十二指腸液中の総菌数は $10^5 / \text{ml}$ 以下と、前回に比べ、極端に減少し、特に E. coli, Klebsiella 等の Coliform の減少、ないしは消失が目立ち、一方 Staphylococcus, Streptococcus, Candida 等の菌群は前回と同様にみとめた。但し、症例24は E. coli を $10^4 / \text{ml}$  みとめたが、同時に検索した咽頭粘液培養でも E. coli を多数検出した。

次に、下部腸管についてみると、糞便中の総菌数は $10^9 \sim 10^{10} / \text{ml}$ と前回に比べ大差なく、その菌叢は Coliform の比較的減少と嫌気性菌群の比較的増多をみとめた。

## II. 対 照 群

1) 下痢をしていない人工栄養の対照乳児(表7)

表6 乳児遷延性下痢症患児の治癒時の腸内細菌叢

症 例	年令	十 二 指 腸 液		糞 便		備 考 咽頭菌培養
		pH	細 菌 叢	pH	細 菌 叢	
37. 上 ○	4月	7.0	Staphylococcus 5.1 Streptococcus 4.6 E. coli 1.0		E. coli 9.3 Enterobacter 8.4 Citrobacter 8.4 Klebsiella 7.5	
20. 北 ○	3月	6.4	Enterococcus 3.4	6.2	Staphylococcus 10.9 Enterococcus 8.8 Lactobacillus 6.0	
38. 山 ○	3月	6.8	Candida 4.7 Staphylococcus 3.4 Lactobacillus 2.3	5.4	Citrobacter 9.1 Staphylococcus 9.0 Bacteroides 8.9 Streptococcus 8.7 B. E. P. 8.3 Lactobacillus 6.1 Candida 5.8	
24. 新 ○	4月	6.8	Enterococcus 4.1 E. coli 4.0	6.0	E. coli 10.2 Enterococcus 10.2 Bacteroides 10.0 Lactobacillus 5.8	咽 頭 E. coli(卍)
14. 森 ○	5月		Lactobacillus 2.6 Micrococcus 2.4 Enterococcus 2.1		E. coli 9.6 Enterococcus 9.4 Klebsiella 8.9	
25. 石 ○	4月	7.0	Staphylococcus 4.6 Enterococcus 4.3 Candida 4.1 Klebsiella 3.5 E. coli 2.5		Lactobacillus 10.0 B. E. P. 9.0 E. coli 7.8 Enterococcus 7.6 Clostridium 7.5	
26. 竹 ○	7月	7.4	E. coli 2.3 Candida 2.0	5.8	E. coli 9.1 Klebsiella 8.3 Proteus 9.1 Enterococcus 7.3 Lactobacillus 9.0 B. E. P. 8.0 Bacteroides 10.0	

Bacterial counts : log/ml

B. E. P. : Bifidobacterium-Eubacterium-Propionibacterium

表7 対照乳児の腸内細菌叢

症 例	年令	十 二 指 腸 液		糞		備 考 咽頭菌培養
		pH	細 菌 叢	pH	細 菌 叢	
1. 知 ○	58日	7.5	(検出されない)	5.6	E. coli 10.2 Klebsiella 9.0 Lactobacillus 3.0	
2. 永 ○	2月	7.0	Staphylococcus 5.0 Neisseria 5.0 Streptococcus 4.3 Lactobacillus 3.7	5.8	Enterococcus 9.0 E. coli 8.7 Klebsiella 7.4 Lactobacillus 7.0	
3. 中 ○	3月	7.0	Staphylococcus 2.3	5.2	Lactobacillus 8.0 Bacteroides 8.0 Enterococcus 7.4 E. coli 5.8	
4. 北 ○	3月	7.0	Streptococcus 1.3 Staphylococcus 1.0	6.4	E. coli 9.2 Bacteroides 8.9 Enterococcus 8.3	
5. 亀 ○	3月	6.8	Streptococcus 1.9 E. coli 1.4 Staphylococcus 1.0	8.2	E. coli 9.6 Enterococcus 9.3 Klebsiella 8.5 Proteus 7.8	
6. 山 ○	61日	7.2	Peptostreptococcus 5.6 Enterococcus 5.3 Staphylococcus 4.9 B. E. P. 3.3 Candida 2.5 E. coli 2.3 Klebsiella 2.0		Staphylococcus 10.2 E. coli 10.2 B. E. P. 9.5 Enterococcus 9.3 Enterobacter 9.1 Klebsiella 8.6 Clostridium 7.1 Candida 4.3	
7. 北 ○	10日	7.2	Staphylococcus 4.2	7.0	E. coli 10.0 Klebsiella 9.8 Staphylococcus 9.5	
8. 伏 ○	14日	7.0	Streptococcus 5.7 Candida 5.7 B. E. P. 4.7 Corynebacterium 4.6 Staphylococcus 2.3		Staphylococcus 10.7 E. coli 9.6 Streptococcus 9.0 Lactobacillus 9.0 Klebsiella 8.6 B. E. P. 7.2 Candida 8.0 Bacillus 8.0 Proteus 7.2	
9. 野 ○	2月	6.6	Enterococcus 5.8 Staphylococcus 4.5 Acinetobacter 3.8 Fravobacterium 3.6 Klebsiella 3.3 Candida 3.3		E. coli 9.1 Enterococcus 8.8 Neisseria 7.7 Klebsiella 7.5 Proteus 7.2	咽 頭 Klebsiella (+)
10. 櫻 ○	2月	7.4	Streptococcus 5.0 Klebsiella 4.9	6.2	Klebsiella 10.3 Bacteroides 9.7 Streptococcus 9.5 Neisseria 7.7 E. coli 8.8 Peptostreptococcus 8.5 Lactobacillus 6.5	咽 頭 Klebsiella (#)

Bacterial counts : log/ml

B. E. P. : Bifidobacterium-Eubacterium-Propionibacterium

10名について上部腸管の検索を行った。十二指腸液中の総菌数は $10^8$ /ml以下で、その菌叢は、Staphylococcus, Streptococcus, Neisseria, Candida が主であった。

次に、下部腸管についてみると、糞便中の総菌数は $10^8 \sim 10^{10}$ /mlで、その菌叢はいわゆる混合菌叢を示し、Enterobacteriaceae, Streptococcus, Lactobacillus, Bacteroides を優位にみとめた。

#### 2) 病原大腸菌性腸炎 (表 8)

5例の病原大腸菌性腸炎のうち1例について上部腸管の検索を行った。十二指腸液中の総菌数は $10^4$ /mlで、その菌叢は Staphylococcus, Candida に混じて $10^8$ /ml 台に E. coli をみとめ、その血清型は同時に糞便より検出した病原大腸菌 044 K 74と一致した。

次に、下部腸管についてみると、検索した5例の糞便中の総菌数は $10^8 \sim 10^{11}$ /mlで、その菌叢は病原大腸菌が圧倒的優位を示し、その他の構成菌群は極端に少なかった。

更に、本症の治癒時の上部腸管の検索はしなかったが、下部腸管についてみると、糞便中の総菌数は $10^8 \sim 10^{10}$ /mlとやや減少し、病原大腸菌は消失し、いわゆる正常大腸菌に置き替り、構成菌群の多様化をみとめた。

#### 3) 急性下痢症 (表 9)

6例の急性下痢症の上部腸管についてみると、十二指腸液中の総菌数は $10^4$ /ml以下で、その菌叢は Neisseria, Staphylococcus, Streptococcus, Candida であり、Coliform はみとめなかった。

次に、下部腸管についてみると、糞便中の総菌数は $10^8 \sim 10^{10}$ /mlで、その菌叢は Enterobacteriaceae, B. E. P., Bacteroides, Lactobacillus, Fusobacterium 等が優位を占め、いわゆる混合菌叢を呈していた。

#### (II) 乳児遷延性下痢症の治療的研究

乳児遷延性下痢症の腸内細菌叢を検索し、上部腸管において Coliform が異常増殖している事実をみとめた。

この事実が下痢を遷延化させる一つの重要な因子と考えられたのでこれらの Coliform の異常増殖を抑制することを主眼として、本症の治療的研究を試みた。

#### 研究 方法

##### I. 対 象

研究(I)において乳児遷延性下痢症の対象として取扱った7例の内、上述の知見に基づき、上部腸管の Coliform が感受性を持つ抗生剤を投与し得た3例(表10)である。

表 8 病原大腸菌性腸炎患児の腸内細菌叢

症 例	年 令	入 院 時				治 療 時		備 考
		十 二 指 腸 液		糞 便		糞 便		
		pH	細 菌 叢	細 菌 叢	細 菌 叢	細 菌 叢	病 原 大 腸 菌 血 清 型	
1. 西 ○	12日	6.6	E. coli* 3.7 Staphylococcus 4.0 Candida 4.3	E. coli* 9.2 Enterococcus 3.0 Candida 4.9	E. coli 9.0 Klebsiella 8.0	*044 K74		
2. 坂 ○	36日			E. coli** 9.0 Klebsiella 8.0 Proteus 5.9 Lactobacillus 5.7	E. coli 10.0 Pseudomonas 10.0 Enterococcus 3.0	**086 K62		
3. 向 ○	15日			E. coli** 9.0	Proteus 8.0 Enterococcus 7.7 E. coli 7.0 Lactobacillus 7.0	**086 K62		
4. 長 ○	9日			E. coli*** 11.0 B. E. P. 6.7 Bacteroides 6.6 Pseudomonas 5.3	E. coli 10.5 Enterococcus 8.7 Lactobacillus 7.6	***0125 K70		
5. 吉 ○	5日			E. coli**** 11.9	E. coli 8.9 Enterococcus 7.5 Klebsiella 6.8	****0127 K70		

Bacterial counts : log/ml

B. E. P. : Bifidobacterium-Eubacterium-Propionibacterium



表9 急性下痢症患児の腸内細菌叢

症 例	年 令	十 二 指 腸 液		糞 便	
		pH	細 菌 叢	pH	細 菌 叢
1. 谷 ○	9月	6.4	Neisseria 4.6 Streptococcus 4.3 Candida 3.5	6.4	E. coli 8.7 Klebsiella 8.1 Streptococcus 6.9
2. 橋 ○	8月	6.6	(検出されない)		Klebsiella 9.7 Enterococcus 9.2 E. coli 9.1 Fusobacterium 9.1
3. 東 ○	6月	6.4	B. E. P. 3.2 Streptococcus 3.0 Peptostreptococcus 2.9 Bacillus 2.6 Staphylococcus 2.3 Neisseria 2.3	6.4	Bacteroides 9.5 E. coli 9.2 Enterococcus 8.6 Bacillus 7.7
4. 日 ○	9月	7.4	Streptococcus 4.1 Staphylococcus 3.7 Lactobacillus 3.6 Bacillus 3.0	6.2	E. coli 10.8 B. E. P. 10.5 Enterococcus 9.5 Staphylococcus 9.0 Proteus 8.5 Lactobacillus 6.7 Bacillus 6.0
5. 林 ○	9月	6.6	(検出されない)	7.8	E. coli 10.6 Enterococcus 10.0
6. 土 ○	10月	6.2	Staphylococcus 2.6 Candida 2.6 Neisseria 2.5 Lactobacillus 2.0		B. E. P. 9.6 Lactobacillus 9.3 Enterococcus 9.3 Klebsiella 7.0 E. coli 5.0 Candida 5.5

Bacterial counts : log /ml

B. E. P. : Bifidobacterium-Eubacterium-Propionibacterium

表10 乳児遷延性下痢症の患児

No	患 者	性	生下時体重	発病	入 院 時		栄養
					年 令	体 重	
37	上 ○	♀	3350 g	27日	57日	4070 g	人工
20	北 ○	♂	3080 g	30日	60日	2890 g	人工
38	山 ○	♂	3200 g	25日	53日	4180 g	人工

II. 薬剤感受性試験

感性ディスク用培地 (ニッスイ) を用い、トリディスク (栄研) による平板拡散法によった。

判定は(++) (###) を感受性とし、(-)(+)を耐性とした。

III. 抗生剤の投与

当核菌に感受性を示す抗生剤の経口投与を原則とし、経口投与不可能な場合は、栄養ゾンデにて注入した。

結 果

I. 症例による治療効果の検討

1. 症例37 上○ 57日 女児 (図2)

生後27日目より嘔吐をみとめ、1週間続いて消失した。そのころより下痢が出現、次第に回数が増え、哺乳力不良となり、図に示すごとく体重減少著明となり、発病第21日目に当科を訪れた。入院時、体重は2890g

で、糞便は泥状粘液便で膿(++)、クリニテスト(-)であり、CRP (6+) であった。絶食と点滴を開始し、十二指腸液の検索を行ったところ E. coli  $5 \times 10^4$  /ml (Enteropathogenic E. coli (-)) と異常増加をみと

め、感受性を示したカナマイシン 150 mg (50mg/kg) を 9 日間経口投与したところ、便の性状は改善され、10 日後の十二指腸液検索では E. coli は原液 0.1ml 中 1 コロニーみとめたにすぎなかった。

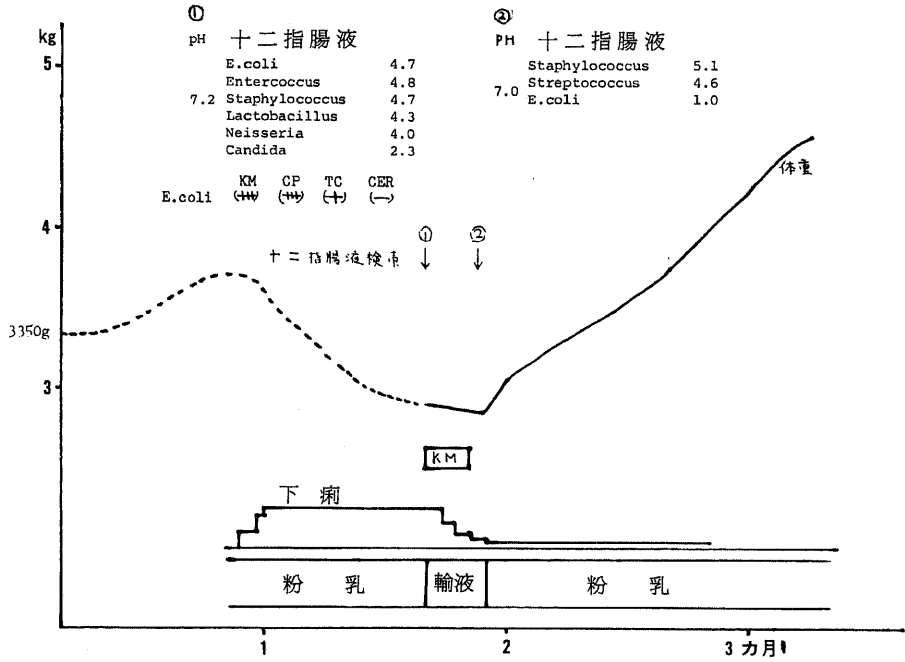


図2 症例 37 上 ○

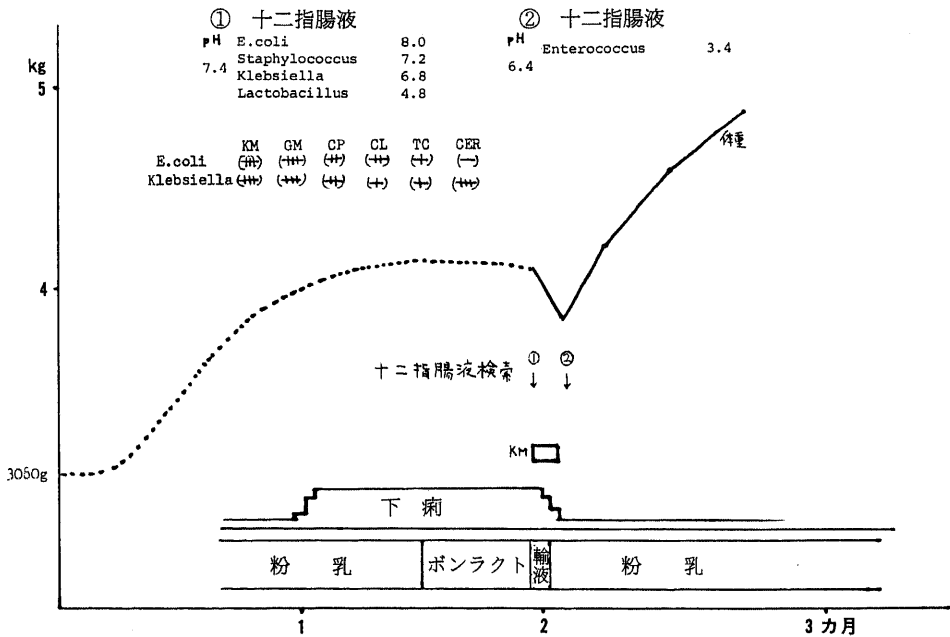


図3 症例 20 北 ○

その後、体重の良好な増加がみられ、入院1カ月後、4600gとなった。退院時、CRPは陰性で、その時点に行った十二指腸液検索ではE. coliは全く検出されなかった。

2. 症例20 北〇 60日 男児 (図3)

生後30日より1日5~7回の水様下痢便をみとめるようになり、止痢剤、抗生剤の投与、大豆乳栄養等の治療を受けたが軽快せず、入院5日前より嘔吐をみとめるようになり、入院前日より泣き声も弱くなり、傾眠傾向を呈し、発病第28日目に当科を訪れた。

入院時、便の性状は黄褐色粥状、酸臭あり、粘液(+)、膿(-)、クリニテスト(-)であった。

入院後、絶食とし、補液を開始した。同時に栄養ゾンデを挿入し、十二指腸液を採取し、細菌の検索を行ったところ、E. coli 10<sup>8</sup>/ml (Enteropathogenic E. coli (-)), Klebsiella 6.3×10<sup>8</sup>/mlと、Coliformの著明な増加をみとめた。そこで両者が感受性を示したカナマイシン 200mg (50mg/kg)を経口投与した。投与7日目より下痢は徐々に軽快し、体重増加をみとめた。この時期に再び、十二指腸液の検索を行ったところ、入院時にみとめたColiformは全く検出されず、その後は図に示すごとく、順調な体重増加をみとめた。

3. 症例38 山〇 53日 男児 (図4)

生後25日目より下痢が出現し、次第に頻回となり、その間テトラサイクリンの投与、止痢剤投与、大豆乳栄養等の治療を受けたが、改善みられず、図に示すごとく、哺乳力減退、体重減少傾向をみとめ、入院2日前より嘔吐をみとめるようになり、発病第25日目に当科を訪れた。

入院後、絶食と補液を開始し、十二指腸液の検索を行ったところ、Bacteroides, Neisseria, Staphylococcusを10<sup>6</sup>/mlみとめ、ColiformはKlebsiellaを10<sup>4</sup>/mlみとめた。E. coliは検出しなかった。

分離したKlebsiellaはカナマイシンに高い感受性を示したので、カナマイシン 250mg経口投与した。カナマイシン投与72時間目より便の性状は改善しはじめ、10日目に再び行った十二指腸液検索ではKlebsiellaは全くみとめず、Candida, Staphylococcus, Lactobacillusをみとめたにすぎず、体重増加も良好な経過をみた。

II. 本症の上部腸管より分離したE. coli, Klebsiellaの薬剤感受性

3例より分離したColiformが高い感受性を示したものは、KMとGMだけで、次いでCPに比較的高い感受性を示した。TCにはいずれも耐性であり、C-

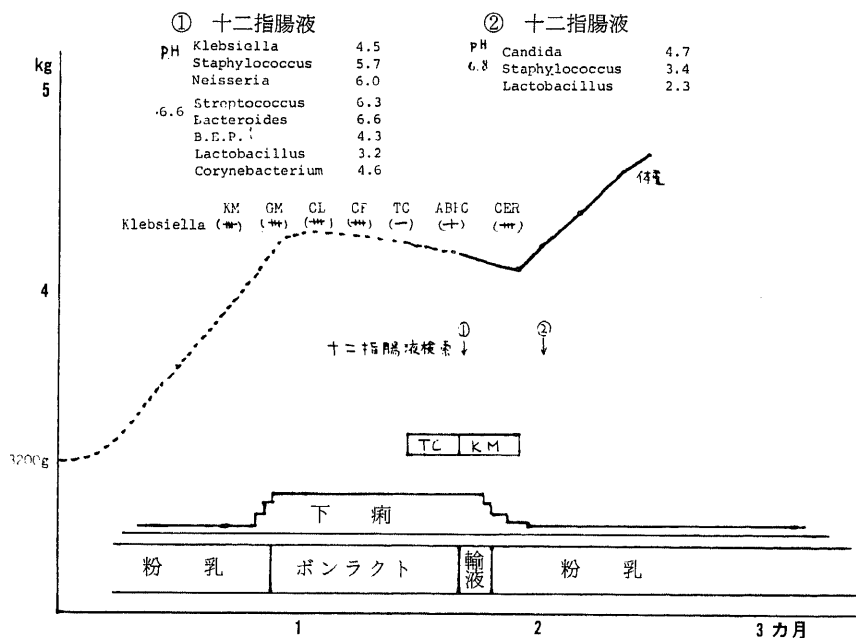


図4 症例38 山〇

表11 上部腸管より分離した Coliform の薬剤感受性

症 例	菌 名	KM	GM	CP	CL	TC	CER	ABPC
37 上 ○	E. coli	⊕	⊕	⊕		+	-	⊕
20 北 ○	E. coli	⊕	⊕	⊕	⊕	+	-	⊕
	Klebsiella	⊕	⊕	⊕	+	+	⊕	-
38 山 ○	E. coli	⊕	⊕	⊕	⊕	-	⊕	+

\*KM: Kanamycin GM: Gentamicin CP: Chloramphenicol CL: Colistin  
TC: Tetracycline CER: Cephaloridine ABPC: Ampicillin

表12 健康乳児の糞便より分離した Coliform の薬剤感受性

No		ABPC	SM	TC	CER	CP	KM	GM	CL	ET
1	E. coli									
2	E. coli									
3	E. coli									
4	E. coli									
5	E. coli									
6	E. coli									
7	E. coli									
8	E. coli									
9	E. coli									
10	E. coli									
11	E. coli									
12	E. coli									
13	E. coli									
14	E. coli									
15	E. coli									
16	E. coli									
17	E. coli									
18	E. coli									
19	E. coli									
20	E. coli									
21	E. coli									
22	E. coli									
23	E. coli									
24	E. coli									
25	E. coli									
26	E. coli									
27	E. coli									
28	E. coli									
29	E. coli									
30	Klebsiella									
31	Klebsiella									
32	Citrobacter									
33	Enterobacter									
耐 性 率 (%)		36.4	45.3	30.3	24.2	27.3	15.2	0	0	0

\*SM: Streptomycin FT: Nitrofurantoin — は耐性(トリディスクにて(-)(+))

ERには Klebsiella は感受性を示しながら E. coli は全く耐性であり、逆に、ABPCには E. coli は感受性を示しながら Klebsiella は全く耐性であった。

(表11)

III. 健康乳児の糞便より分離した Coliform の薬剤感受性試験

1才未満の29名の健康乳児の糞便より分離した E. coli 29株, Klebsiella 2株, Citrobacter 1株, Enterobacter 1株について、9種の抗生剤 (SM, TC, CP, ABPC, CER, KM, GM, CL, FT)に

対する感受性を調べた (表12)

E. coli について耐性率をみると、SMに44.8%、TCに31.0%、CPに31.0%、ABPCに34.5%、CERに20.7%、KMに13.8%、GMに0%、CLに0%、FTに0%の耐性のみとめた。次に、Klebsiella についてみると、ABPCには2株とも耐性であり、SM、TCには1株耐性であった。Citrobacter はSM、CERに耐性であり、Enterobacter はABPC、CERに耐性であった。

考 察

1966年 Avery ら<sup>2)</sup> は本症を

- 1) 生後3か月未満の乳児に発症
- 2) 2週間以上下痢が持続する

3) 病因となる特異的病原体(赤痢菌, サルモネラ菌, 病原大腸菌, 寄生虫など)をみとめない  
と定義している。しかし3)に関しては, 病原体の検出には当然糞便が用いられているので, 下部腸管についてのみ言われていることであり, 従って上部腸管については, 言及されていないことになる。確かに, 下部腸管をみるかぎり, 今回の検索でも, 対照と患児との間には, 何ら有意差を見出し得ない。ところが, 上部腸管についてみた場合, 明らかに異常と言える菌数増加をみとめ, 特に注目すべきは Coliform の増加であった。

一般に, 健康人の上部腸管は, 無菌的ないしは総菌数 $10^5$  / ml以下といわれており<sup>15)~24)</sup>, 存在する菌種は Streptococcus, Staphylococcus, Lactobacillus, Corynebacterium, Neisseria, Candida が主であり, 口腔内常在菌の混入が考えられ, Coliform はほとんどみとめないか, みとめても $10^2$  / ml以下である。本症での上部腸管での細菌数の増加を示した報告では, 糖質吸収障害との関係を強調した Burkeら<sup>1)</sup>, Gracyら<sup>27)</sup>, Coello-Ramirez ら<sup>15)</sup>の成績があり, Gracy ら<sup>27)</sup>は小腸内の嫌気性菌が, 抱合型胆汁酸を遊離型胆汁酸に分解し, この遊離された胆汁酸は単糖類の吸収障害

作用をもたらして, 下痢を促進すると述べている。

また, Coello-Ramirez ら<sup>15)</sup> は平均5.2か月の乳児50例の糖不耐性下痢症について, 十二指腸液と糞便の細菌学的検索をし, 上部腸管における細菌数の増加と糖質吸収不全の程度との相関を強調している。

また, 最近, Challacombe ら<sup>10)</sup>の報告があり, 乳児遷延性下痢症の上部腸管の Coliform の増加をみとめている。

1. 上部腸管内増殖の Coliform の検討

本症の上部腸管における Coliform の増殖は確定的であるが, それは宿主にいかなる影響を及ぼすであろうか。以下の4つの可能性が考えられる。(図5)

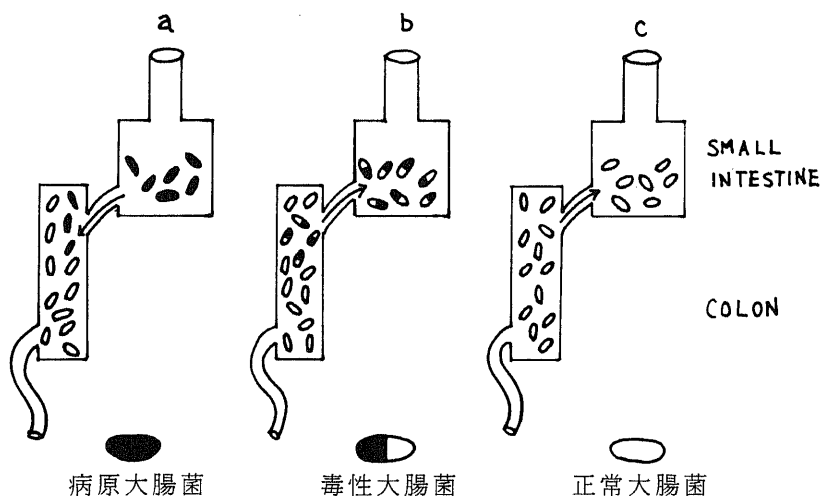
1) 病原大腸菌の感染(図5-a)

元来, 病原大腸菌は経口感染であり, 増殖して病原性を発揮する主たる場所は上部腸管であり, 大腸に定着するのはその一部にすぎない<sup>28)~31)</sup>。

Drucker ら<sup>32)</sup>は乳児下痢症の死亡例で, 培養では一度も検出されなかった病原大腸菌が蛍光抗体法で小腸壁に高率にみとめたと報告している。また, 病原大腸菌の血清型決定に用いられる抗血清は, 一般には高々20余種に過ぎぬので, 我々が同定できる病原大腸菌は限られている。以上より, 本症の成因として, 病原大腸菌感染の可能性は残されており, もし, その感染があれば当然, 重篤なる腸炎が招来される。

2) 毒性大腸菌の感染(図5-b)

従来, 大腸菌はエンテロトキシンを産生しないと考えられていた。しかし, Smith ら<sup>33)</sup>(1967)によって,



(病原大腸菌のシエーマは福見<sup>29)</sup>の Ninth Joint conf. on Cholera, 1973. の論文より引用した)

図5 上部腸管における大腸菌の増殖

エンテロトキシンを産出する株がはじめて見い出されて以来、Dupont ら<sup>34)</sup>や Sack ら<sup>35)</sup>、その他多くの学者により、下痢患者から分離され、これを毒性大腸菌と呼んで、他の大腸菌や病原大腸菌と区別するようになった。坂崎<sup>36)</sup>によれば、毒性大腸菌を健康人に投与しても腸炎を起こすことはできないが、ある特殊な感作が一次的に宿主に加わった時はじめて大腸より上行して小腸で増殖しうようになるのではないかと推定している。

Banwell ら<sup>37)</sup>は毒性大腸菌が小腸に達するルートは、口腔からと大腸からの上行との2通りある可能性を指摘している。いずれにせよ、毒性大腸菌はエンテロトキシンを産出する以外は、正常の大腸菌と変わらないので、エンテロトキシンの検出という手段によって区別されねばならない。

本症の成因として充分なる可能性を秘めていると考えられ、我々はその検索を行いつつある。

### 3) 正常大腸菌の上行 (図5-C)

大腸菌が上行して、上部腸管に達すれば、それが毒性がないものであっても、生理的に生息すべきでないところに増殖している事実は、明らかに病的と考えられる。殊に、宿主が幼児乳児という特殊状態を考えれば、猶更であろう。

### 4) クレブシエラの感染

本症患児の上部腸管より、クレブシエラも検出されたので、正常大腸菌と同様の意味で非生理的であり、その影響は否定できない。

Worfer ら<sup>38)</sup>は乳児下痢症の糞便より純培養的にクレブシエラを分離し、Klebsiella enteritis として報告しているが、今日では、2次感染菌として問題にさ

れているにすぎない。しかしながら、最近、Klipstein ら<sup>39)</sup>はスプルーの患者の空腸より分離したクレブシエラからエンテロトキシンを証明したので、これまた、毒性大腸菌と同様の意味で看過することができなくなった。我々は毒性大腸菌と平行して、その検索を進めている。

### 2. 本症の病態生理及び治療に関する検討

本症の38例の臨床症状を整理してみると、ほとんどすべてが人工栄養児であり、市販の調製粉乳で栄養が困難であるという共通点を持つが、

- 1) 腸管感染の様相の強いもの
- 2) 糖質吸収不全の様相の強いもの
- 3) 牛乳不耐症ないしはミルクアレルギーの様相の強いもの

に分けられる。

これらを一元的に説明し、かつ患児の上部腸管内の Coliform の増加という事実を考慮すれば、これらの症状は「上部腸管内感染による腸管粘膜の損傷」により生じたと推定することもできよう (図6)。

図1で示したように多くの症例でアナフィラキシーショックを思わせるような激烈なミルクアレルギー症状を示すが、これらの症状に伴いやすいアトピー性皮膚炎、蕁麻疹、紅斑、肛門周囲の発赤、多汗、鼻汁、喘鳴などのアレルギー症状は殆んどみられず、悪臭便、膿汁便、粘血便、好中球増多、CRP 強陽性といった腸管内感染を強く推察させる症状が表面に出ている。従って、ミルクアレルギーはあくまで2次的のものであろうと推定される。即ち、上部腸管の細菌感染による腸管粘膜の損傷、このために生ずる高分子蛋白(粉乳という異種蛋白)の吸収 = macromolecular abso-

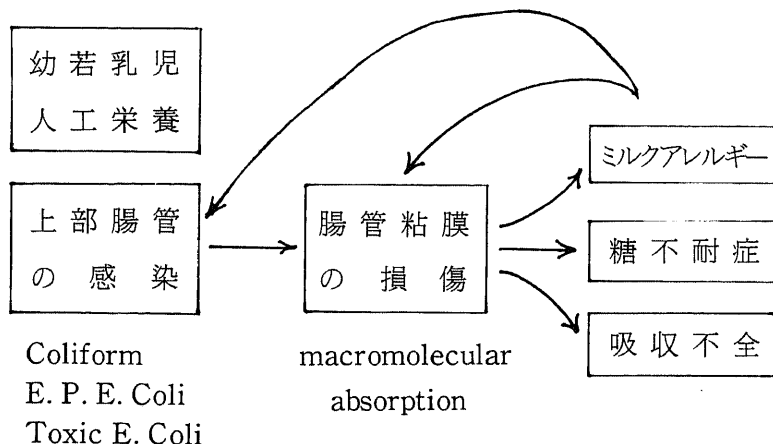


図6 乳児遷延性下痢症の成因

rption 40), その結果生ずる抗原抗体反応という一連の過程の結果生ずるものと考えている。

本症の治療について、私共は、各々の症例に程度の差こそあれ、まず、絶食と補液、更に適切な抗生剤の投与は不可欠と考えている。ここで絶食と補液を重視するのは、その修復に腸管粘膜の安静が必要であり、新たな侵襲からの保護が必要の為である。

今回、細菌学的検索を行った7例中6例は何ら原因なく、通常適正と思われる治療を受けながら、3週間以上も下痢が続いている。この間、抗生剤の投与の行われている例も多いのに何故に治療に抵抗したのだろうか。この疑問に対し、私共は、本症の上部腸管より分離した Coliform と更に、健康乳児の糞便より分離した Coliform の薬剤感受性試験を行ってみると、かなりの率で耐性を獲得していることがわかった。従って、抗生剤の選択の際には、十二指腸より分離した Coliform が感受性をもつことが必要である。その目的は上部腸管内の細菌増殖を阻止することであるから、腸管より非吸収性であることが望ましい。現在のところカナマイシンが第1選択のようである。

本症の症状にはいくつかの段階があり、初期段階をのがせば、「下痢→栄養失調→感染」の悪循環により、病状が進行すると考えられる。飯田ら<sup>7)</sup>はこの初期段階を重視し、この時期に総合的治療を行えば難治性でなくなる可能性を強調している。また、山内<sup>41)</sup>は「人の児は人の乳で育てるべきである」と母乳栄養の重要性をうたい、初乳中の Lactoferrin, 分泌型 IgA, 細胞成分などにより、本症が未然に防がれることを示唆している。

本症の発生、及び経過中にみられる、糖不耐症、吸収不全、牛乳不耐症等の多彩な病態は、幼弱乳児という特殊条件の下、上部腸管の Coliform の感染によって生ずる腸管粘膜の損傷に基づくものであろうと考える。

## 結 語

乳児遷延性下痢症の細菌学的、及び、治療的研究を行い、次の結論を得た。

1. 本症の上部腸管(十二指腸)内に、Coliform の異常増殖を確認した。
2. 下部腸管(糞便)では、対照と較べ、細菌叢に有意な変化をみとめなかった。
3. 上記の知見に基いて、適正なる抗生剤の投与により、上部腸管内 Coliform の異常増殖を消滅させ、腸管粘膜の修復をまつことにより、本症の3例を治療

せしめた。

4. 本症から分離した Coliform ならびに29名の健康乳児の糞便より分離した Coliform は、かなりの抗生剤に対して耐性を獲得していることがわかった。従って、本症の初期に、例え、抗生剤の投与が行われても、有効に働かない危険の多いことを知った。

稿を終るにあたり、終始御懇篤なる御指導と御校閲を戴いた恩師中島博徳教授に深く感謝の意を表します。

また、数々の御教示と御助力を戴いた高橋謙太郎講師をはじめ、治療的研究に際し多大の便宜を与えられた教室の諸先生方に厚く御礼申し上げます。

## 文 献

- 1) Burke, V., and Danks, O. M. : Lancet, 1, 1177 (1966).
- 2) Avery, G. B., Vielavencio, O., Lilly, J. and Randolph, J. G. : Pediatrics, 41, 712 (1968).
- 3) Harries, J. T. and Francis, D. E. M. : Acta Paediat. Scand., 57, 505 (1968).
- 4) Hyman, C. J., Reiter, J. and Drash, A. L. : J. Pediat., 78, 17 (1971).
- 5) 大野忠・金野公一・久保田恵・広岡豊・藤原慶之: 小児外科内科, 3, 29 (1971).
- 6) 中川洋・五十嵐裕・鈴木浩・今野多助: 小児科, 13, 480 (1972).
- 7) 飯田喜彦・門田正担・野瀬幸・甲斐浩: 日児誌, 77, 448 (1973).
- 8) 養島真一郎: 小児科, 15, 51 (1974).
- 9) 松田一郎: 日児誌, 78, 237 (1974).
- 10) Challacombe, D. N., Richardson, J. M. and Anderson, C. M. : Arch. Dis. Child., 49, 270 (1974).
- 11) 高橋謙太郎・西田直己・高堂松平・中島博徳: 日児誌, 78, 663 (1974).
- 12) 松田一郎: 乳児期初期の難治性下痢症, 現代小児科学大系年刊追補1975-b, 36頁, 東京, 中山書店, 1975.
- 13) 飯田喜彦: 小児科, 16, 331 (1975).
- 14) Buchanan, R. E. and Gibbons, N. E. : Bergeys' manual of Determinative Bacteriology, 8th. Ed. Baltimore, The Williams & Wilkins Company, 1974.
- 15) Caello-Ramirez, P., Lifshitz, F. and Zuniga, V. : Pediatrics, 49, 233 (1972).

- 16) Fingold, S. M. : California Medicine, 110, 445 (1969).
- 17) Draser, B. S., Shiner, M. and MeLeod, G. M. : Gastroenterology, 56, 71 (1969).
- 18) Haenal, H. : Am. J. Clin. Nutrition, 23, 1433 (1970).
- 19) Gorbach, S. L. : Am. J. Gastroenterology, 60, 1110 (1971).
- 20) 光岡知足 : 日本細菌学雑誌, 29, 773 (1974).
- 21) Challacombe, D. N., Richardson, J. M. and Anderson, C. M. : Arch. Dis. Child., 49, 264 (1974).
- 22) Davison, W. C. : Am. J. Dis. Child., 29, 743 (1925).
- 23) Barbero, G. J., Runge, G., Fischer, D., Crawford, M. N., Torres, F.E. and György, P. : J. Pediatrics, 40, 152 (1952).
- 24) Anderson, C. M., Langford, R. F. : British Med. J., 1, 803 (1958).
- 25) Kalser, M. H., Cohen, R., Arteaga, I., Yawn, E., Mayoral, L., Hoffert, W. R. and Frazier, O. : N. Engl. J. Med. 274, 500 (1966).
- 26) Hamilton, J. D., Dyer, N. H., Dawson, A. M., D'Grady, F. W., Vince, A., Fenton, J.C. B. and Mollin, D. L. : Quarterly Journal of Medicine, 39, 265 (1970).
- 27) Gracy, M., Burke, V. and Anderson, C.M. : Lancet, 2, 384 (1969).
- 28) Fukumi, H. : Some consideration on pathogenicity of Escherichia coli. Proceeding of the 9th joint conference, U. S. - Japan cooperative medical science program, p478, Cholera Panel, 1973.
- 29) Sakazaki, R., Tamura, K. and Saito, M. : Jap. J. Med. Sci. Biol., 20, 378 (1976).
- 30) Ogawa, H., Nakamura, K. and Saito, M. : Jap. J. Med. Sci. Biol., 21, 333 (1968).
- 31) 坂崎利一 : 臨床と細菌, 1, 145 (1974).
- 32) Drucker, M. M., Polliack, A., Yeivin, R. and Theodore, G. S. : Pediatrics, 46, 855 (1970).
- 33) Smith, H. W. and Halls, S. : J. Path. Bact., 93, 531 (1967).
- 34) Dupont, H. L., Formal, S. B., Hornick, R. B., Synder, M. J., Libonati, J. P., Sheahan, D. G., LaBrec, E. H. and Kalas, J.P. : N. Engl. J. Med., 285, 1 (1971).
- 35) Sack, R. B., Gorbach, S. L., Banwell, J. G., Jacobs, S., Chatterje, B.D. and Mitra, R. C. : J. Infect. Dis., 123, 378 (1971).
- 36) Sakazaki, R., Tamura, K. and Nakamura, A. : Jap. J. Med. Sci. Biol., 27, 7 (1974).
- 37) Banwell, J. G. and Sherr, H. : Gastroenterology, 65, 467 (1973).
- 38) Worfer, M. T., Furgason, W. W. : Am. J. Clin. Path., 21, 1097 (1957).
- 39) Klipstein, F. A., Horowitz, I. R., Engert, R. F. and Schenk, E. A. : J. Clin. Invest., 56, 799 (1975).
- 40) Walker, W. A. and Hong, R. : J. Pediatrics, 83, 517 (1973).
- 41) 山内逸郎 : 小児科臨床, 27, 5 (1974).

#### Abstract

This paper is composed of part I (bacteriological studies in the protracted diarrhea in infancy) and part II (therapeutic experience in it).

#### Part I ;

The microflora in duodenal juice was characterized by the overgrowth of coliform bacilli ( $10^4$ - $10^9$ /ml) in this disorder, but little or no growth of coliform bacilli was found in the control group and also the group recovered from diarrhea. On the other hand, there was no significant difference of microflora in the feces among patients with protracted diarrhea and the control group without diarrhea. But in case of diarrhea caused by enteropathogenic E. coli, microflora found in the feces was completely occupied by them.

#### Part II ;

Based on the presumption that upper intestinal tract infection by coliform bacilli could be one of the etiology of the protracted diarrhea in infancy, three protracted diarrheal



infants were treated by the appropriate antibiotics, which were able to fade out the overgrowth of coliform bacilli and subsequently diarrheal improvement was achieved. Strains of coliform bacilli isolated from three protracted diarrheal infants and twenty-nine healthy infants were resistant to several antibiotics. This finding suggests that the improvement of this disorder could be achieved in the incipient stage, if sensitive antibiotics to coliform bacilli in upper intestine are administered.

---