

岡山県井原市民病院入院 S M O N 患者の細菌血清学的検査成績

1. *Salmonella infantis* を分離した 1 死亡例を含む大便の細菌学的検査*

中谷林太郎, 山崎恵子, 吉田洋子, 中野英一, 犬上洋子, 後藤延一 (国立公衆衛生院衛生微生物学部) 島田宣浩 (岡山大学医学部第一内科教室) 広田滋, 高木新, 岩野郁造 (岡山県井原市民病院内科) 甲野礼作, 石井慶蔵 (国立予防衛生研究所ウイルス中央検査部)

I はじめに

S M O N に病原腸内細菌が関与しているかどうかを調べることを目的として, 岡山県井原市民病院に 1969 年後半に入院していた S M O N 患者の大便について, 主としてサルモネラ・赤痢菌その他の病原菌の分離培養を試みた。

S M O N の病原および発症機序に関しては多くの研究が行なわれてきているが, まだ決定的な結論は出されていない。また S M O N 患者についての従来の細菌学的検査も日常検査の域をはずし, 既知病原細菌の関与の有無についても決定的な成績が発表されていない。小沢ら¹⁾は S M O N 死亡例から *Salmonella meleagridis* を分離し, この菌に対する血清凝集素価を S M O N 患者ならびに非 S M O N 例について測定した。その結果, S M O N 患者血清は *S. meleagridis* を比較的よく凝集することをみいだした。

われわれも以下に述べる検査において, 30 例の S M O N 患者のうちの 1 例の大便から *Salmonella infantis* を分離した。この症例がサルモネラ検出 15 日後に死亡した事実から, S M O N 経過中にサルモネラその他の腸管系病原菌の感染に対する監視の必要性を強調する意味において, 本症例を中心に検査成績を述べる。

なお, 今回検査対象となった患者から, 採便とほぼ時期を同じくして採取された血清について, サルモネラ・赤痢菌に対する凝集素価を測定し, S M O N 患者におけるこれらの菌による感染を血清疫学的に調査した成績に関しては次報に報告する。

II 材料と方法

対象患者と検体: 表 1 に示すように, S M O N 30 例からの 69 検体, 同じ病院入院患者で非 S M O N 2 例からの 2 検体, 計 71 検体の大便について検査を実施した。これらの大便は採便後 -20℃ で凍結保存されていた。

細菌学的検査: 大便を室温溶解後, その一部は直接に分離培養に供し, 一部は亜セレン酸塩培地に加えて 43℃ で 1 夜増菌後, また他の一部は G N ブイヨンに加えて 37℃ 4~6 時間増菌後, 分離培養を行

* (医学のあゆみ 75(3):120-122, 1970.)

表1 対象患者と検体

患者	例数	性		年齢	大便 検体数/例数 (採便期間)
		男	女		
SMON	30	7	23	17~62	69/30 (1969. 6. 16~12. 15)
非SMON	2	0	2	40, 64	2/2 (1969. 8. ~ 9. 30)
計	32	7	25		71/32

なった。分離培地として、BTB乳糖寒天、DHL、SS、TCBS、NACの平板培地を使用した。このうちTCBSとNACは直接分離培養にのみ使用した。検査実施時期は1970年3月であった。分離菌の同定は腸内細菌同定法²⁾によった。

III 成績

病原腸内細菌の分離：SMON患者1例(HK)の大便から*Salmonella infantis*が分離された。また非SMON患者1例(YS)より、*S. typhimurium*が検出された。

赤痢菌、腸炎ピブリオなどの病原菌はすべての例において陰性であった。なお、SMON患者1例から緑膿菌が検出された。

症例

46歳 女 SMON.

1969年2月初旬から腰痛があり、2~3日後から下腹部痛を訴え軟便を伴った。2月に病院内科で受診。腹部圧痛、膝反射亢進、下肢振動覚低下を認め、SMONと診断されステロイド投与が始められた。2月入院、以後経過良好で4月退院、外来加療を受けていたが、4月末頃から足裏の知覚異常が出現した。5月頃から再び腹痛が始まり、6月より腹部症状が増悪したため、再燃として再入院し、ステロイドの増量投与が行われた。しかし以後しだいに神経症状が増悪し、6月より歩行不能となった。7月末には上肢にもしびれ感が出現、以後上肢の脱力が進行した。8月初旬に言語障害を認めるようになった。8月に39.4℃までの発熱あり3日で下熱したが、下痢は伴わなかった。7月に両側とも1.2であった視力が8月には右0.2、左0.3に低下した。8月より再び38.7℃までの弛張性の発熱あり、死亡2日前の8月頃まで持続した。8月より意識障害が出現し、しだいに昏垂状態となり、8月死亡の転帰をとった。家族のうち長男は同じ頃SMONにかかったが軽症でほぼ全快し、他の3人は健康であった。臨床検査成績では、白血球数が8月4日11,200、

8月23日19800と増加を示したこと，8月21日頃肉眼的血尿を認めたこと，および症状の進行とともにほぼ正色素性の血清鉄低下を示さない貧血が認められたが，その他には特記すべき所見はなかった。

8月13日採便の大便是緑褐色有形便で，これを検査した結果，直接分離培養に使用したDHL培地上にのみ*S. infantis*の集落が6コ純培養の状態で見出された。本菌はクロラムフェニコール，テトラサイクリン，ストレプトマイシン，カナマイシン，アミノベンジルペニシリンに感受性であった。なお8月13日採血の血清は本菌ならびに他のサルモネラ・赤痢菌に対する凝集素を含まなかった。

症例

38歳 女 非SMON

1969年8月中旬頃から腹痛を訴え，過敏性大腸として加療中，9月 腹痛・発熱(38.8℃)のため 入院，抗生剤投与で下熱し，以後腹痛軽快し，10月 に退院した。神経症状の発現はみられなかった。父親がSMONであったが，他の家族3人は健康であった。

9月30日採取の大便是黄褐色軟便で，分離培養の結果，*S. typhimurium*が見出された。本菌はテトラサイクリンに耐性を示したが，他の上記の薬剤には感受性であった。

大便の色調と性状：SMON随伴症状の一つとして緑毛舌³⁾，緑便⁴⁾があるが，最近SMON患者の多くに投与されているキノホルムは塩化第二鉄と反応し緑色を呈することが明らかにされ，またSMON患者緑便からキノホルムが見出されるにいたって，キノホルムとSMONとの関係が問題になっている⁵⁾。われわれは，保存されていた大便検体の細菌検査に際して，その色調と性状を観察したので，結果を表2に示す。SMON患者では58%の例が緑便ないし緑色調便を排出しており，同一患者から2～4回採取されたものを含めた全検体中の48%は緑便ないし緑色調をおびた便であった。またSMON患者では泥状便が多いような印象を受けた。

表2 大便の色調と性状※

患者と検体数		色 調		性 状			計
		緑便 緑色調便	その他	軟	泥 状	有 形	
SMON	例 数	17	12	4	12	13	29
	検体数	28	30	8	20	30	58
非SMON	例 数	1	1	1	0	1	2
	検体数	1	1	1	0	1	2

※ 同一患者で2回以上採便された例では，色調に関しては1回でも緑便または緑色調便を排出したものは緑便・緑色調便の例に含め，性状に関

しては1回でも軟便または泥状便を排出した例はそれぞれの例に含めた。なおSMON患者で例数・検体数とも表1より少ないのは、大便の色調・性状を調べなかった例が除外されているからである。

IV 考 察

SMONの必発症状の1つとして腹部症状があげられている。その原因はまだ明らかでないが、われわれは胃腸炎、大腸炎の原因となる既知の病原菌が関与しているか否かを探る目的で今回の検査を実施した。今回はかなり長期間保存された大便検体について細菌学的検査を行なったので、サルモネラや赤痢菌、とくに腸炎ビブリオの検出には必ずしも良好な条件ではなかったと考えられる。しかし、30例のSMON患者のうち1例から*S. infantis*が検出された。また非SMON患者2例中に1例の*S. typhimurium*による胃腸炎を発見できた。*S. infantis*を分離したSMON例は、本菌検出15日後に死亡しているが、その直接原因がサルモネラ感染であったかどうかは不明である。しかし、本菌検出前後に発熱をみたことからサルモネラ感染症を伴っていたことは推定できる。小沢ら¹⁾のサルモネラ検出SMON例も死亡していることと今回の症例を考えあわせ、またSMONの経過が長期にわたり、腹部症状の再燃例も多く、ステロイドの投与も頻繁であることなどを考慮すれば、SMON経過中にサルモネラ感染を監視し、迅速適切な治療を試みる事が重要であると思われる。

われわれは現在までにSMON患者につき約100例近くの細菌検査を行ってきたが、サルモネラを含む既知病原菌の検出例は上記の1例のみである。一方、小野川ら⁶⁾によれば1966～1967年の東京都内の小中学生および食品取り扱い者の健康保菌者検索におけるサルモネラ陽性率はそれぞれ、0.14%と0.05%であった。SMON患者におけるサルモネラ保菌率が高いかどうかを決めるにはまだ資料が不足であるが、少なくともサルモネラがSMONの一次的な病因であるとは考えにくく、むしろSMON経過中にサルモネラ感染をおこすと不幸な転帰を招く可能性があることを指摘したい。

V ま と め

岡山県井原市民病院に1969年後半に入院していたSMON患者30例および非SMON例2例について、その大便から病原腸内細菌の分離同定を試みた結果、SMON患者1例から*Salmonella infantis*を検出し、非SMON例(胃腸炎)1例から*S. typhimurium*を検出した。赤痢菌その他の病原菌は検出されなかった。

検査した大便は58%の例で緑色ないし緑色調をおびており、また泥状便が多い感じをうけた。

サルモネラ検出SMON例は検出15日後に死亡した例である。SMON経過中のサルモネラ感染の監視の必要性について考察を加えた。

文 献

- 1) 小沢 敦, 後藤甚作, 小島逸子, 片岡喜久雄: SMON患者糞便より分離された *Salmonella meleagridis* とその凝集抗体。本誌. 74: 71-72, 1970.
- 2) 中谷林太郎, 坂崎利一訳: 腸内細菌同定法 (Edwards & Ewing 著). 一成堂, 1964.
- 3) 高須俊明, 井形昭弘, 豊倉康夫: SMON患者にみられる緑毛舌について。本誌. 72: 539-540, 1970.
- 4) 井形昭弘, 高須俊明, 豊倉康夫: SMON患者糞便中の緑色物質 (予報)。本誌. 72: 637-638, 1970.
- 5) 吉岡正則, 田村善蔵: SMON患者の緑色色素の本態。本誌. 74: 320-322, 1970.
- 6) 小野川 尊, 寺山 武, 坂井千三: 健康保菌者検索によるサルモネラ保菌の実態について—主として小中学生を対象とした場合。日伝染会誌. 43: 225-231, 1969.

岡山県 S M O N 患者の細菌血清学的検査成績

2. サルモネラ・赤痢菌に対する血清凝集素価

中谷林太郎，山崎恵子，吉田洋子，犬上洋子，扇和子，中野英一，後藤延一（国立公衆衛生院衛生微生物学部）島田宣浩（岡山大学医学部第一内科教室） 広田滋，高木新，岩野郁造（岡山県井原市民病院）甲野礼作，石井慶蔵（国立予防衛生研究所ウイルス中央検査部）

I はじめに

さきに岡山県井原市民病院入院 S M O N 患者の大便からのサルモネラ・赤痢菌等の分離同定を実施した成績を報告した¹⁾。ここではその時の患者の血清と，その後別の患者および対照例から採取された血清とについて，サルモネラ・赤痢菌による感染を調べる目的で抗体保有状態を検査した成績を報告する。

II 材料と方法

対象患者と血清検体：表 1 および表 2 に示すように，井原市民病院に 1969 年後半から 1970 年 8 月までに入院中の S M O N 患者（50 例），岡山大学第一内科入院 S M O N 患者（10 例）から採取された血清と非 S M O N 例（60 例）からの血清について検査した。1969 年の井原市民病院 S M O N 患者 36 例からは，採便と平行して¹⁾，時期を異にして数回採血されていたので，実際に検査した血清検体数は 106 検体であったが，本稿に示す成績の中には各例について 1 検体のみの値を取って集計した。対照例は健康者，非 S M O N 患者から構成されていたが，性別分布が S M O N 群とやや異なっていた。血清は検査するまで -20℃ に凍結保存されていた。

表 1 サルモネラ・赤痢菌に対する血清抗体価検査の対象と検体数

対 象	例数	性		採 血 時 期	地 域 域	検体数
		男	女			
S M O N	60	16	44	1969年6月～ 1970年8月	井原市 岡山市	130
非 S M O N	60	32	28	1968年12月～ 1970年10月	井原市 岡山市 東京都	60
計	120	48	72			190

抗原；サルモネラ；つぎの 3 株を用いた。 Salmonella meleagridis H6 1 (抗原構造, 3, 10

: e, h-l, w) (国立東京第2病院 SMON 死亡例由来²⁾, 小沢敦博士から分与された)。 S. ty-
phimurium 339 (1, 4, 5, 12: i-1, 2) (井原市民病院非 SMON 症例 由来¹⁾)。 S. in-
fantis 392 (6, 7: r-1, 5) (井原市民病院 SMON 死亡症例 由来¹⁾)。 O 抗原は penas-
say 寒天 (Difco) 培養菌を生理食塩液に浮遊し, 100℃, 1時間加熱後洗浄し, 1万倍マーズン
生理食塩液に再浮遊し, O. D. を 0.45 (波長 650m μ) にあわせて使用した。 H 抗原は各菌株の第 1
相と第 2 相を誘導したものを別々に Penassay ブイヨン (Difco) に培養し, ホルマリンを 0.3% に
加え, 両相菌液を等量に混合して使用した。

赤痢菌; Shigella flexneri 2a および S. sonnei の 2 菌株を用い, 感染性腸炎研究会が東芝
工業物生理化学研究所に依頼試作した菌液を, O. D. を 0.45 に希釈して使用した。

凝集素価測定法: 血清を 1 万倍マーズン生理食塩液で 10 倍から 80 倍まで倍数希釈し, 各希釈液
を 0.25 ml ずつ小試験管に分注した。これらに上記の各菌液を等量加えてよく混和したのち, 水浴中で
1 夜反応させた。 SMON 患者血清の場合, S. meleagridis に対する凝集反応価は, 37℃と 52
℃とで異なることがあるといわれているので (小沢敦, 私信), サルモネラ抗原を用いる反応は同一血
清で 2 組作り, 保温を 37℃と 52℃との両方で実施した。赤痢菌抗原を加えた反応液は 52℃のみで
保温した。判定は肉眼で行ない, 血清を含まない生理食塩液に菌液を加えたものを対照とした。凝集素
価は凝集が陽性に出た最終血清希釈倍数で表わした。なお, サルモネラ抗体価は, 37℃で反応させた
場合と 52℃での場合と大差がなかったことと, 標準法としては 52℃での反応が用いられていること
から, 以下の成績には 52℃での測定値のみをとりあげた。平均凝集素価を求めるときには, 凝集素価
20 倍以下のものは 10 倍とみなし, 160 倍またはそれ以上のものは 160 倍として, 幾何平均によ
って計算した。

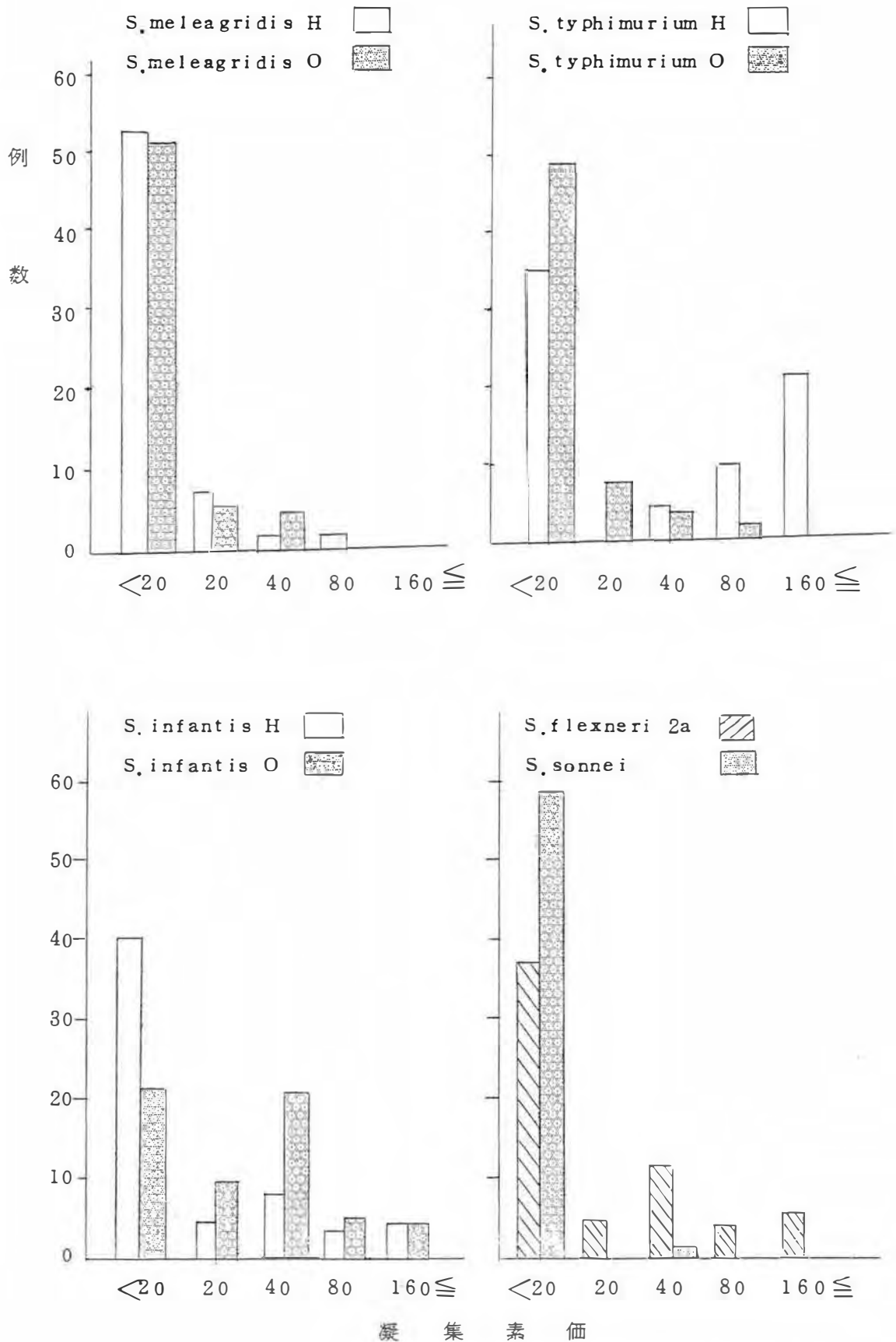
III 成 績

抗体価の分布: 図 1 に SMON 患者群 60 例 (A), 非 SMON 例群 60 例 (B) の各菌型に対する凝集素
価別の度数分布が示してある。また表 2 には対象群別の各菌型に対する凝集素価の平均値が示してある。

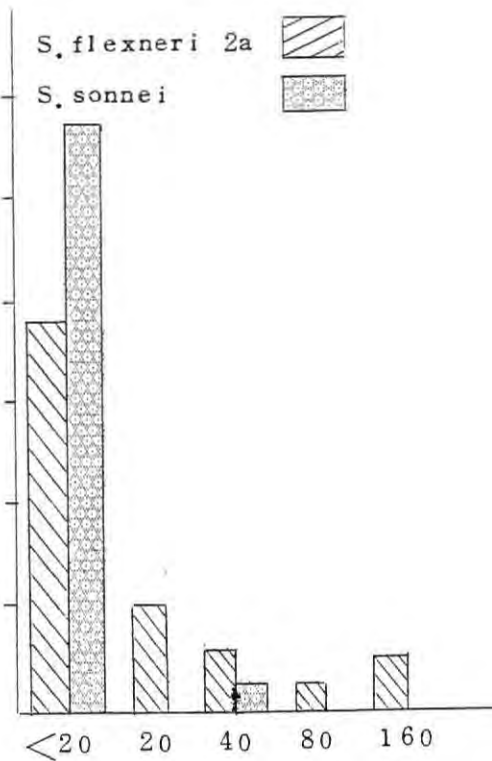
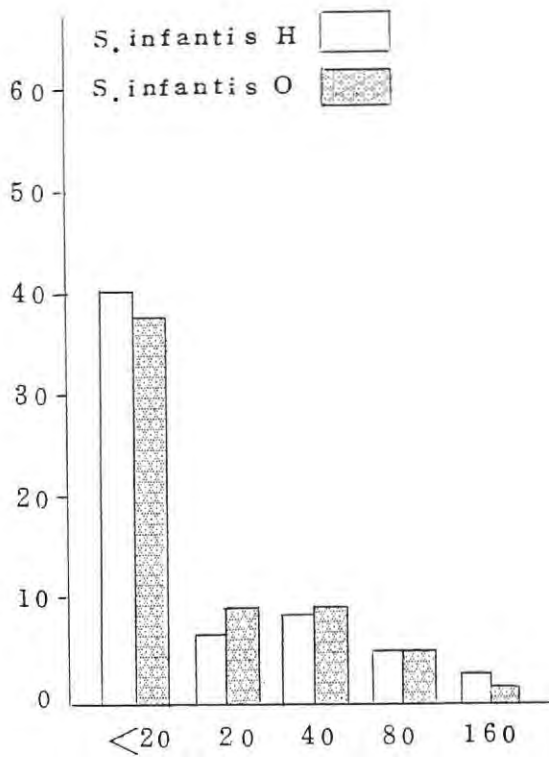
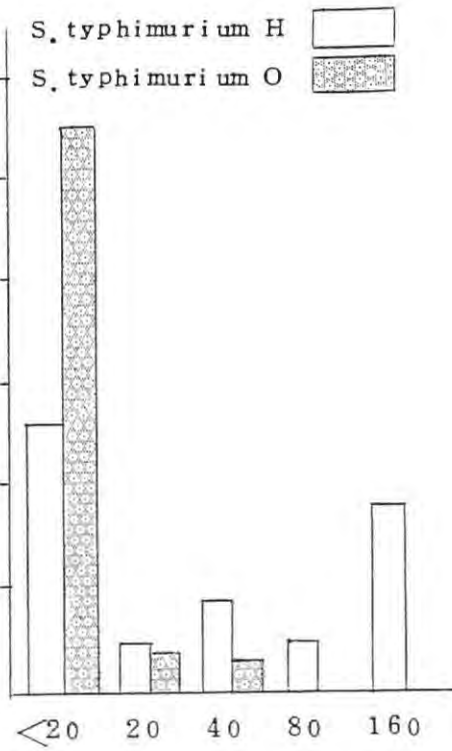
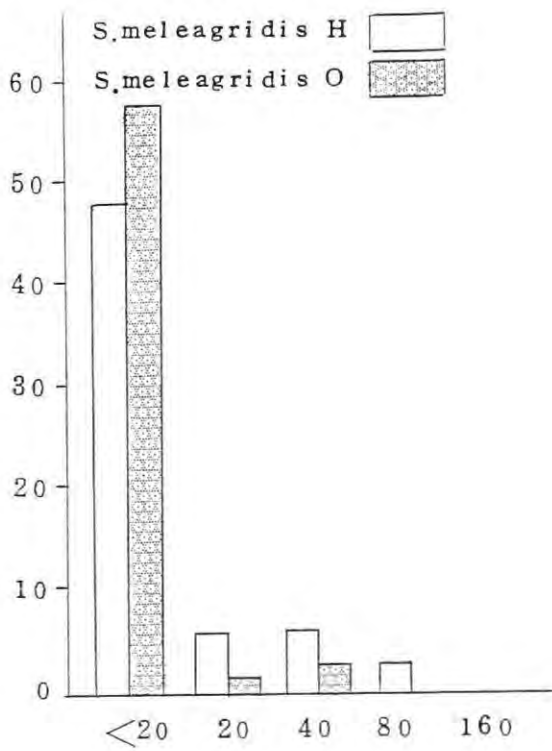
S. meleagridis O および H 抗体価が 20 倍以上あった例は両群ともに少数で, 平均凝集素価も 20
倍以下であった。S. typhimurium O 抗体価についても同様であった。これに対し, H 抗体価は両群
ともに半数以上の例が 20~160 倍程度の値を示し, 平均凝集素価も SMON 群 41 倍, 非 SMON
群 33 倍であった。この値の間には有意差があり ($P < 0.01$), SMON 群の方が高かった。S.
infantis O 抗体価は SMON 群に高いものが多く, その平均凝集素価は 25 倍で, 非 SMON 群の
値 (17 倍) との間には有意差が認められた ($P < 0.01$)。 S. infantis H 抗体価は両群とも低い
ものも多く, 平均凝集素価も 20 倍以下であった。

赤痢菌に対しては, 両群間の抗体分布に明確な差は認められなかったが, 注目すべきことは S. so-
nni に対して 40 倍の凝集素価を示した例が SMON 群に 1 例, 非 SMON 群に 2 例検出されたこと

図1 サルモネラ・赤痢菌に対する血清抗体価の分布



A SMON患者(岡山県, 1969~1970年, 60例)



凝 集 素 価

B 非SMON例(岡山県・東京都, 1968~1970年, 60例)

である。これらの例にはノンネ菌感染があったことをよく示唆する。すなわちSMON患者の中にも赤痢感染経過者が混在していると考えられる。

表2 SMON患者および非SMON例の地域別・年次別に見たサルモネラ・赤痢菌に対する平均血清抗体価

対 象	例数	平均凝集素価 ※						
		<u>S. meleagridis</u>		<u>S. typhimurium</u>		<u>S. infantis</u>	<u>S. flexneri</u>	<u>S. so nnei</u>
		O	H	O	H	O H	2a	
SMON 井原-69	36	12	12	12	19	22 17	16	10
非SMON 井原-69	3	10	16	10	10	10 20	13	10
SMON 井原-70	14	11	11	12	132	46 14	31	10
非SMON 井原-70	11	11	13	11	27	13 17	19	10
SMON 岡山-70	10	12	12	12	130	21 19	23	10
非SMON 岡山-70	8	12	12	13	134	24 16	17	10
非SMON 東京	38	10	13	10	30	17 16	18	11
SMON (総計)	60	12	11	12	41	25 17	19	10
非SMON(総計)	60	11	13	11	33	17 16	17	11

※ 血清希釈倍数

地域別・年次別の抗体価：上のようなSMON群と非SMON群における、一部の菌型もしくは抗原に対する抗体価が高い事実は、地域的・年次的な偏りに基づくものか否かを検討する意味で、表2のように対象を区分し、平均凝集素価の比較を行なってみた。これから明らかなように、S. typhimurium H抗体価は1970年の井原市民病院SMON群に高かったこと、第一内科の例では両群ともに高かったことである。また非SMON群東京の場合もやや高い平均値を示した。S. infantis O抗体価にも同じ傾向がみられ、井原市民病院の1970年SMON群でとくに高かった。以上のことから、SMON群と非SMON群を全体として比較したときに認められた抗体価の有意差は、主として井原地区SMON患者、とくに1970年の患者によるものであることが明らかになった。

サルモネラ分離患者の血清抗体価：SMON症例 (S. infantis 分離, 死亡例)¹⁾ の死亡前15日前に採血した血清の凝集素価は、いずれの抗原に対しても20倍以下であった。非SMON症例 (S. typhimurium 分離) より、腹痛・発熱のみられた日から2日後(1969年9月26日)に採血された血清について調べた結果では、S. meleagridis H抗原に対し40倍、S. flexneri 2aに20倍の値が示されたのみで、他の抗原に対しては20倍以下であった。この採血日より4日後に採便された大便から、今回の実験で抗原のひとつに用いたS. typhimurium

菌株が分離されたのであるが、これに対する抗体上昇は、採血時点ではまだ認められなかった。

IV 考 察

サルモネラや赤痢菌に対する血清凝集素価を測定することによって、これらの菌による感染の有無を retrospective に診断できる。とくにO凝集素価の上昇は、かなり特異的に1~3カ月以内における感染を疑わせる。また菌体凝集反応を用いれば、*S. sonnei* 感染の場合は抗体の存在を検出できたときには、かなり確実な診断が下せる。一方、H抗体は特異性が高いが、抗体持続期間が長期にわたるため、たとえ上昇があっても最近の感染を疑う資料としてはあまり適当ではない。

今回の検査成績では、SMON患者群の*S. typhimurium* 抗H(i-1, 2)抗体価が対照群に比しても高いこと、*S. infantis* 抗O(6, 7)抗体価も高いことが観察された。抗H(i-1, 2)抗体価は、1970年の井原市民病院SMON群と非SMON群との間で差が著明であり、第一内科の両群ではともにも高い値を示し差が見られなかった。一般に抗(1, 2)抗体はH抗原(1, 5)ともつよい交差反応を示すが³⁾、今回の成績では*S. typhimurium* 抗H抗体価の高い例でも*S. infantis* H抗原(1-1, 5)に対する抗体価の高いものは少なかった。もし*S. typhimurium* H抗体中に抗(1, 2)抗体が含まれていれば、*S. infantis* H抗体価も平行して高くなっているはずである。ところが実際にはこれが高くなかったわけで、したがって*S. typhimurium* H抗体価の高い例の血清中には、抗(1, 2)抗体以外の抗(i)抗体または他の非特異的凝集素が存在していたと考えねばならない。したがって1970年の井原市民病院SMON群および第一内科のSMON群、非SMON群の中には、そのような抗体産生を刺激するなんらかの原因が加えられた例があったと思われるが、それが何であったかは不明である。一方、*S. infantis* O抗体価は井原市民病院SMON群でもっとも高値を示し、第一内科では両群ともほぼ等しい値であった。この事実は、井原市民病院SMON患者群には1969年の死亡例から分離された*S. infantis*、またはそれと同一O抗原をもつ菌の感染をうけた例があった可能性を考えさせる。

SMONの病因に関してはキノホルム中毒説⁴⁻¹¹⁾が有力になってきたが、われわれはSMON患者の腸内細菌叢の変化¹²⁾、およびキノホルム服用と腸内細菌叢異常との相関関係¹³⁾などを明らかにしてきた。今回の研究はSMON発症の前駆腹部症状の本態を明らかにする目的で実施されたものの一部である。最近までの諸研究を総合して考察すると、SMON患者に特異な腸管感染症が見当たらず、SMON患者の腹部症状は非SMON例でもみられると同様な各種の病原体の感染による胃腸炎や、非特異的な腹部症状が混在している可能性がつよいと考えられ、これにキノホルム服用が関与してSMONのおもな成因を構成するものと思われる。

V ま と め

岡山県のSMON患者60例、同地区および東京の非SMON60例の血清について、3型のサル

モネラと2型の赤痢菌に対する凝集素価を測定した。

SMON群では、Salmonella infantis O凝集素価、およびS. typhimurium H凝集素価が、非SMON群に比較して高い値を示した。この傾向は井原市民病院患者につよくみられた。これは同病院SMON患者の中にはO抗原(3, 10)をもつ菌の感染を経過したものがあつた可能性を示唆する。他の菌型ないし抗原に対しては両群間に差はなく、値も低かつた。

両群にShigella sonneiに対する抗体価を認めたものが1~2例ずつあり、これらは本菌による感染があつたことをつよく示す。

細菌血清学的検査知見からみたSMONの発生機序について考察をのべた。

(非スモン患者血清のご分与を載いた順天堂大学医学部小酒井望教授に深謝する。)

文 献

- 1) 中谷林太郎, 山崎恵子, 吉田洋子, 中野英一, 犬上洋子, 後藤延一, 島田宣浩, 広田滋, 高木新, 岩野郁造, 甲野礼作, 石井慶蔵: 岡山県井原市民病院入院SMON患者の細菌血清学的検査成績. I. Salmonella infantis を分離した1死亡例を含む大便の細菌学的検査. 医学のあゆみ. 75: 120-122, 1970.
- 2) 小沢敦, 後藤甚作, 小島逸子, 片岡喜久雄: SMON患者糞便より分離された Salmonella meleagridis とその凝集抗体. 医学のあゆみ. 74: 71-72, 1970.
- 3) 中谷林太郎, 坂崎利一訳: 腸内細菌同定法 (Edwards & Ewing 著). 一成堂, 1964.
- 4) 井形昭弘, 藤原研司, 西忠博, 島山正巳: 肝および腎にキノホルム沈着をみた1症例(予報). 医学のあゆみ. 75: 491-492, 1970.
- 5) 井形昭弘, 長谷部碩, 辻昭雄: SMON患者の緑色色素—緑色尿を呈した2症例—. 日本医事新報. №2421: 25-28, 1970.
- 6) 井形昭弘, 豊倉康夫: キノホルムによる神経障害に関する研究—キノホルム静注家兎における末梢神経障害. 医学のあゆみ. 75: 309-310, 1970.
- 7) 高須俊明, 井形昭弘, 豊倉康夫: SMON患者にみられる緑毛舌, 神経症状とキノホルムの関連. 日本医事新報. №2427: 24-32, 1970.
- 8) 田村善蔵: スモンとキノホルム. フアルマシア. 6: 788-791, 1970.
- 9) 椿忠雄: SMON. 診療と保険. 13: 33-37, 1971.
- 10) 吉岡正則, 田村善蔵: SMON患者の緑色色素の本態. 医学のあゆみ. 74: 320-322, 1970.
- 11) 吉武泰男, 井形昭弘: 腹部手術後に発症したSMONの検討 — キノホルム投与との関連. 医学のあゆみ. 74: 598-599, 1970.
- 12) 中谷林太郎: SMONの細菌血清学的研究. 日本臨床. 29: 759-765, 1971.

- 13) 中谷林太郎, 中野英一, 山崎恵子, 吉田洋子, 犬上洋子, 扇和子, 後藤延一, 光岡知足, 井形昭弘, 小沢敦, 後藤甚作, 大村一郎: スモン患者の腸内細菌叢とキノホルム. スモン調査研究協議会病原班研究報告. 第1集, 1971 (印刷中).

SMON患者における細菌血清学的検索

小沢 敦，後藤甚作，小島逸子，片岡喜久雄（国立東京第二病院）

I はじめに

SMONという病気の病因については感染説をはじめとしてビタミン欠乏，代謝障害，薬物中毒などいろいろな仮説が論議されているが，いまだにその本態については結論が出されていないのが現状であろう。一般的にいつて腹部症状（腹痛，下痢など）が神経症状にかならず先行するということがSMONに特徴的な一つの臨床像であることから，われわれは患者糞便中の細菌叢を定量的に追跡して，これを正常健康人糞便中の細菌叢の生態学的解析の結果と比較検討するとともに患者血清中の免疫グロブリンの定量と各種血清反応による抗体価の追跡をこころみたのでそれらの結果について報告したいと思う。

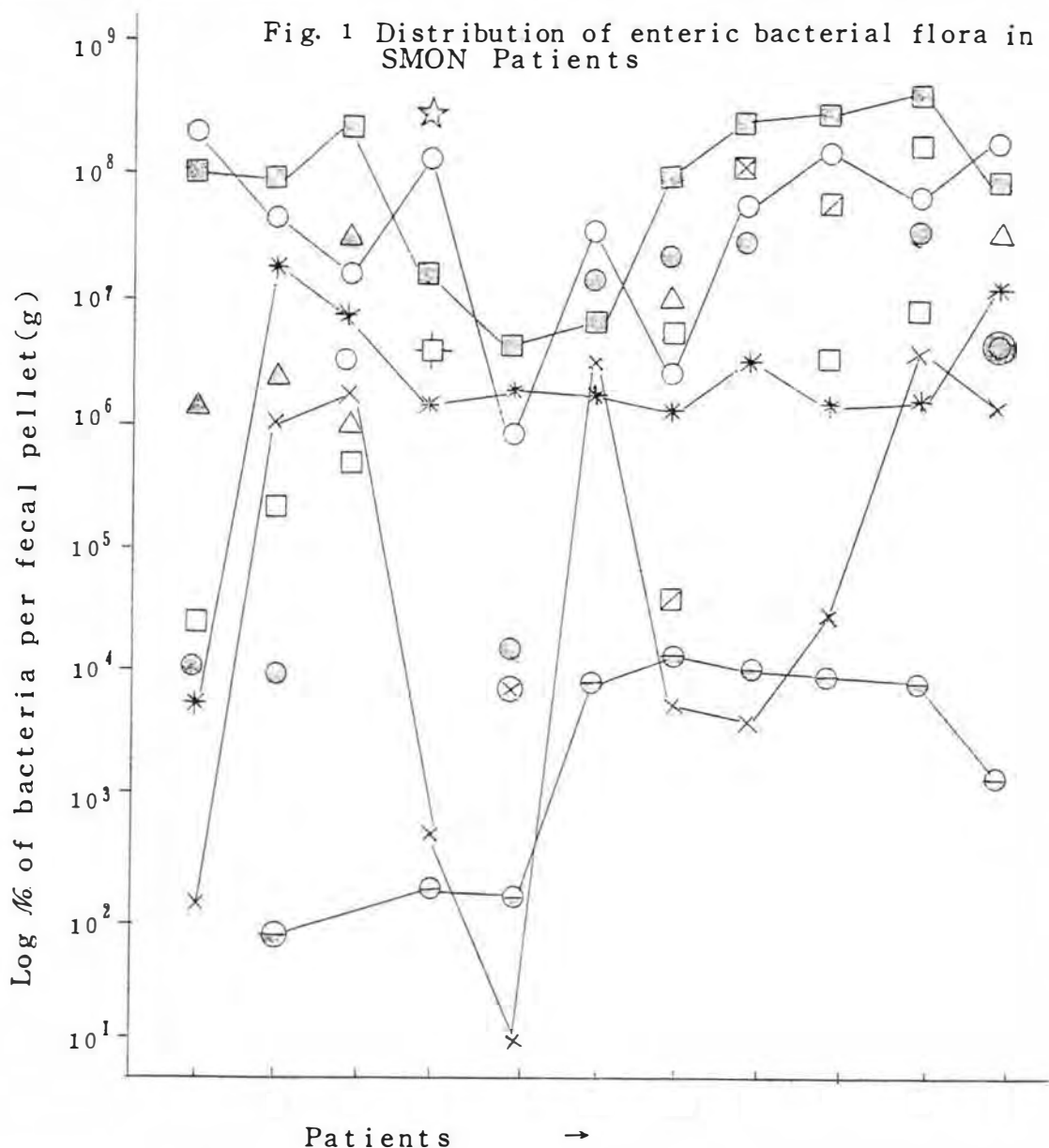
II 方 法

国立病院 SMON 共同研究班診断基準にもとづいて確実に SMON と診断された患者について排出糞便中の各種細菌叢 (obligate anaerobes を含めての検索であるが Bacteroides, Catenabacterium, Veillonella 等の無芽胞嫌気性菌についての積極的な検索はしなかつた) を定量的に評価しこれを正常健康人のものと比較検討した。そして SMON 患者で両側性沈降性肺炎を合併して死亡した 1 例の糞便から Salmonella meleagridis を分離したので該菌と SMON 患者 46 例の血清および健康人 23 例，肺結核患者 8 例，糖尿病患者 8 例，下痢患者 7 例の血清を用いて定量的凝集反応を実施しその凝集素価を比較検討した。血清学的検索としては患者血清を用いて ASLO 反応，CRP テスト，寒冷凝集反応，Paul-Bunnell 反応，LE テスト，RA テスト，Widal 反応，梅毒血清反応を施行すると同時に総蛋白量の測定，オキシド膜電気泳動法による血清蛋白分画，免疫電気泳動，薄層ゲル濾過法 (TLG) およびパルチゲンによる免疫グロブリンの定量を実施した。

III 成 績

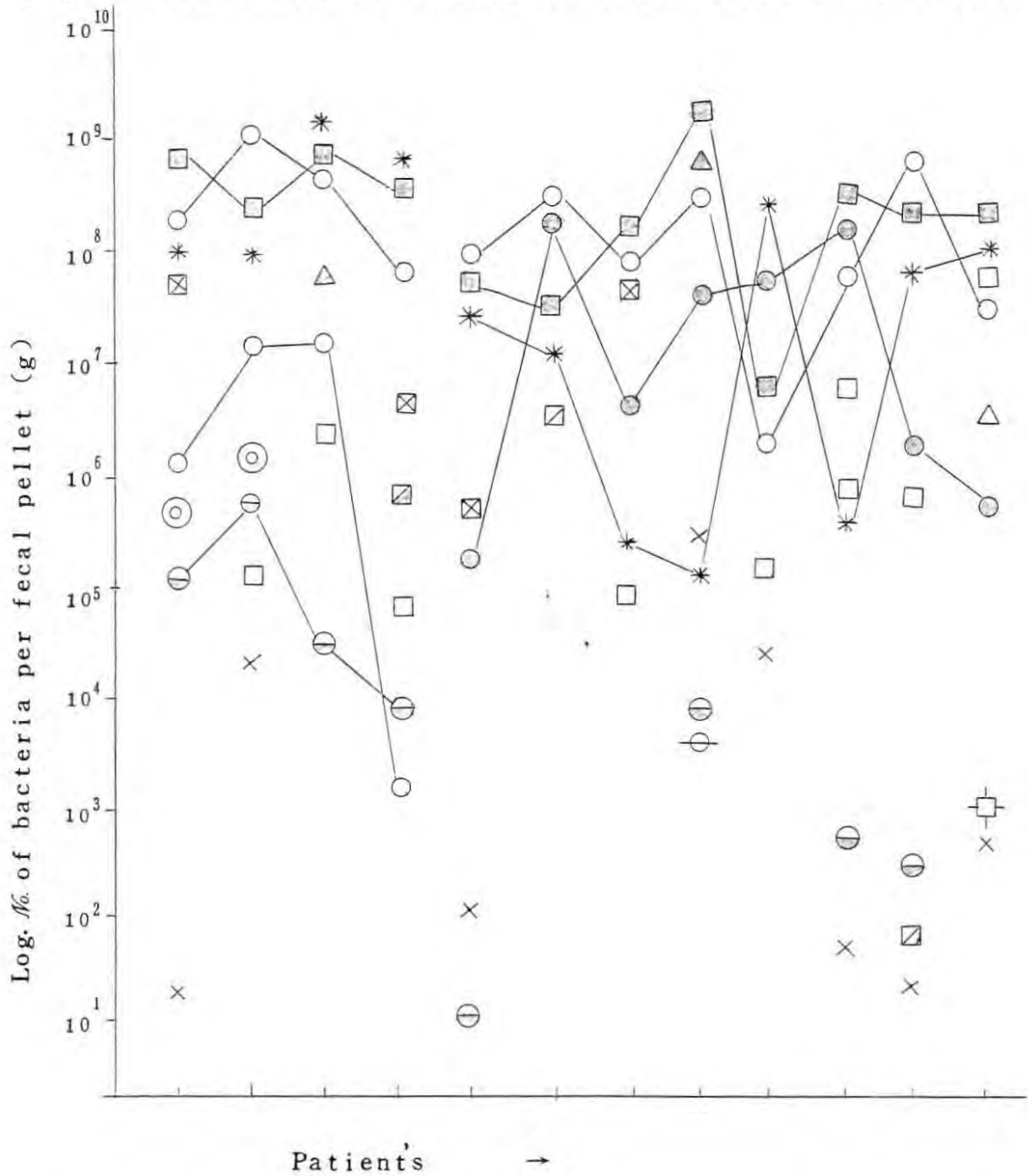
(1) 細菌学的検索：SMON 患者の 20 例についての糞便 1 g 当りの各種細菌叢を定量的に追跡した結果 E. coli，Enterococcus，Lactobacillus はすべての患者から検出され $10^6 \sim 10^8$ の幅をもつて菌数の変動を示した。一方，Klebsiella は 20 例中 17 例に検出され 10^4

$\sim 10^8$ の幅をもって変動し、Staphylococcus epidermidis は20例中18例において検出され $10^1 \sim 10^6$ の間で大きく動揺している。Candida は20例中14例において検出され $10^2 \sim 10^5$ の間で動揺していた。その他Clostridium perfringens(20例中5例)、Proteus vulgaris、Proteus mirabilis、Citrobacter 等が出没しているのが観察される。そして2例のSMON患者の糞便からSalmonella meleagridis が 10^7 個 Salmonella bredeney が 10^6 個検出された。(Fig. 1,2)



○ : E. coli, ⊙ : Klebsiella, △ : Proteus vulgaris, □ : Citrobacter
 ■ : Enterococcus, ▲ : Proteus mirabilis, × : Staphylococcus epidermidis, ⊖ : Staphylococcus aureus, ☆ : Rettgerella, ◻ : Pseudomonas,
 * : Lactobacillus, ⊕ : Candida, ◻ : Clostridium perfringens
 ⊗ : Enterobacter, ⊠ : Morganella, ⊙ : Salmonella meleagridis.

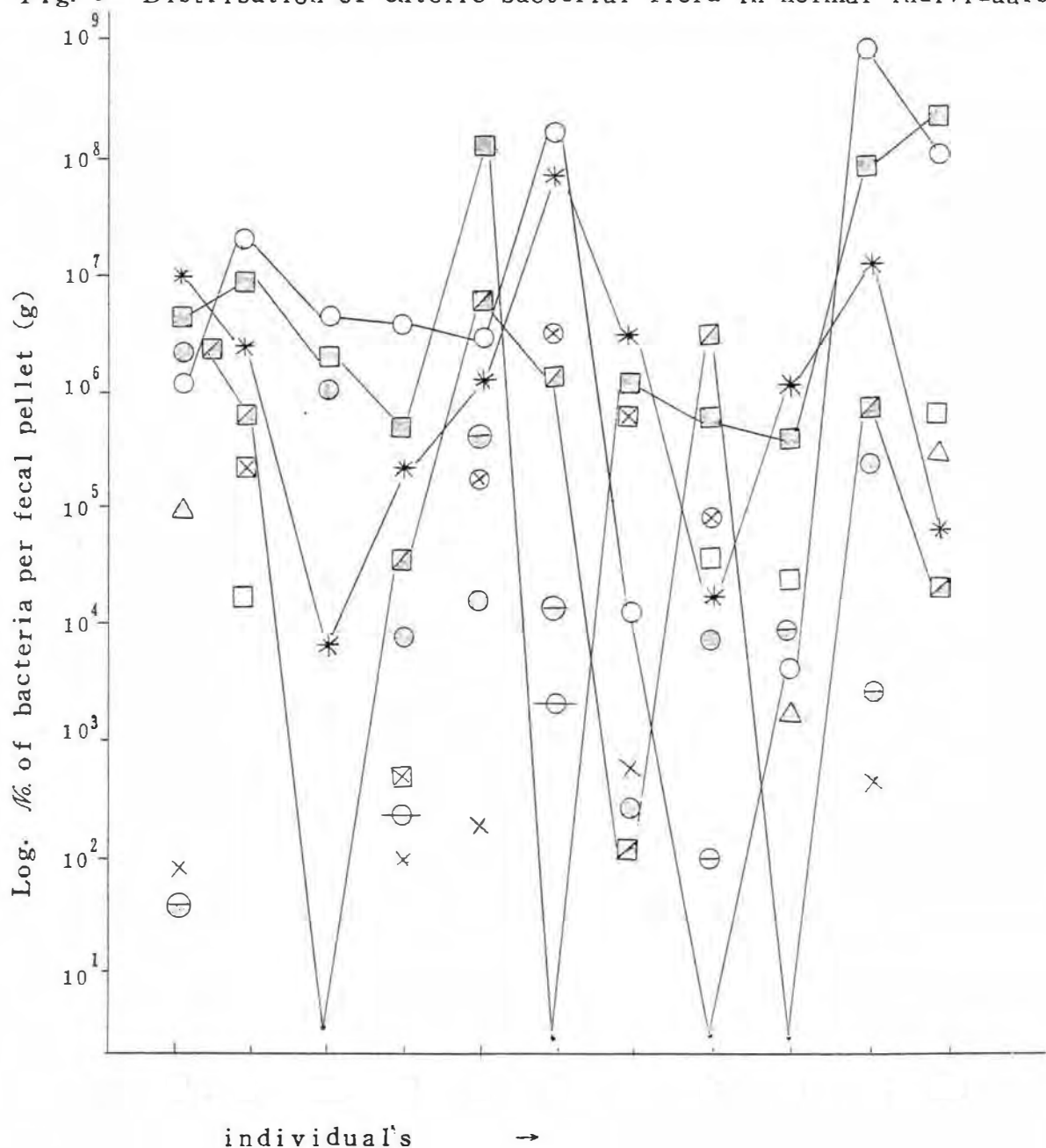
Fig. 2 Distribution of enteric bacterial flora in SMON patient



○: *E. coli*, ⊙: *Klebsiella*, △: *Proteus vulgaris*, □: *Citrobacter*,
 ◻: *Enterococcus*, ▽: *Proteus mirabilis*, ×: *Staphylococcus epider-*
midis, ⊖: *Staphylococcus aureus*, ◻: *Pseudomonas*, *: *Lactobacillus*,
 ⊖: *Candida*, ◻: *Clostridium perfringens*, ⊗: *Morganella*,
 ⊙: *Salmonella bredeney*

つぎに正常健康人（40才～50才の女性）11例の糞便1g当りの各種細菌叢を定量的に追跡した結果SMON患者の場合と比較してその様相が異なり菌叢の上になかなら動揺がみられた。すなわちE. coli, Enterococcus は11例中10例において検出されたが、菌叢の動揺ははげしくかなりなばらつきがみとめられた。Lactobacillus は全例から検出されたが $10^4 \sim 10^8$ の幅をもつて動揺していた。そしてClostridium perfringens は11例中9例から検出され $10^2 \sim 10^7$ の幅で動揺を示していた。その他Staphylococcus epidermidis（11例中5例において検出）、Candida（11例中6例において検出）、Klebsiella, Citrobacter, Staphylococcus aureus などが出沒していた。（Fig. 3）。

Fig. 3 Distribution of enteric bacterial flora in normal individuals



(2) 血清学的検索

前述したように死亡したSMON患者糞便より分離された *Salmonella meleagridis* の生菌と100°C 1時間加熱死菌(菌液の濃度は540mμのフィルターで透過率61%にあわせた)を用いてSMON患者46例の血清との間で定量的凝集反応を実施し(37°Cの温浴中で1昼夜放置後判定)その凝集抗体価を追跡した。その結果,46例中40例に凝集抗体がみとめられ加熱死菌にたいする抗体価は生菌のそれより高く評価される傾向にあつた。そのうち80倍以上の抗体価を示したものが32例ありそのうち160倍以上の抗体価を示したものが16例あつた。(Fig. 4, 5)

これに反し,正常健康人23例,肺結核患者8例,糖尿病患者8例,下痢患者7例,計46例の血清における *Salmonella meleagridis* にたいする凝集抗体価を検討すると46例中19例に凝集抗体価がみとめられそのうち80倍以上の抗体価を示したものは下痢患者血清1例のみであつた。(Fig. 6, 7)。

以上のようにSMON患者血清中には非SMON患者に比較して *Salmonella meleagridis* にたいしてかなり高い凝集抗体がみとめられたが,これらの凝集抗体は50°Cの温浴中で凝集反応をおこなつた場合に強く抑制される傾向がみとめられた(Fig. 8)。

一方血清蛋白分画の分析により免疫グロブリンの定量的追跡をおこなつた結果, IgG の増強をみとめたもの7例, IgG の減少をみとめたもの7例, IgM の増強をみとめたもの8例, IgM の減少をみとめたもの1例, IgA の減少をみとめたもの1例あつた。その中の一部の成績はTable 1 に示される通りである。

また各種血清反応においては特にみとむべき変化はなかつたがCRP陽性のものが2例, RAテスト陽性のもの4例, Widal 反応で比較的高値を示したものが5例みとめられた(Table 2, 3, 4, 5)。

Table 1. Serum protein analysis on SMON patients

Patient's	Sex and age	Total Protein (g/dl)	Serum Protein fractions					Immuno-electrophoresis	T L G mg/dl			partigen mg/dl		
			Alb	α_1	α_2	β	γ		A-fr	G-fr	M-fr	IgG	IgA	IgM
	♀45	7.6	55.4	5.4	10.1	12.1	16.9	IgM ↗	4260	1880	1480	960	920	300.0
	♀31	7.2	53.5	6.4	12.8	13.4	15.9	IgM ↗	5150	1290	960	592.5	213.6	233.5
		6.8	65.0	3.9	9.4	10.0	11.7	Normal	4580	1340	880	980.0	176.0	175.0
		6.8	55.8	6.7	12.5	9.2	15.8	IgG ↘	4850	2750	893	720.0	232.0	157.5
	♀62	6.5	65.7	4.6	11.4	9.2	9.2	IgM ↘ IgG ↘	4700	1120	625	510	264	50
		7.2	66.0	4.6	7.8	7.0	14.7	Normal	4410	1950	835	1180	142	100
		7.8	53.3	4.3	9.8	13.6	19.0	IgG ↗	4920	2280	585	1600	480	120
		7.5	68.8	2.5	3.3	10.7	14.7	Normal	4320	2220	965	1320	328	102.5
	♀56	8.3	59.2	6.0	7.6	10.9	16.3	IgA ↘ IgM ↘	4600	1970	824	876	920	90.0
	♀57	6.5	58.6	5.3	8.3	11.3	11.5	IgG ↘	4500	1300	710	860	280	187.5
	♀49	6.3	73.5	3.8	5.2		9.5	IgG ↘	3710	1550	1030	735	244	142.5

Fig. 4. Agglutinating antibodies against *Salmonella meleagridis* appearing in the sera derived from SMON patients.

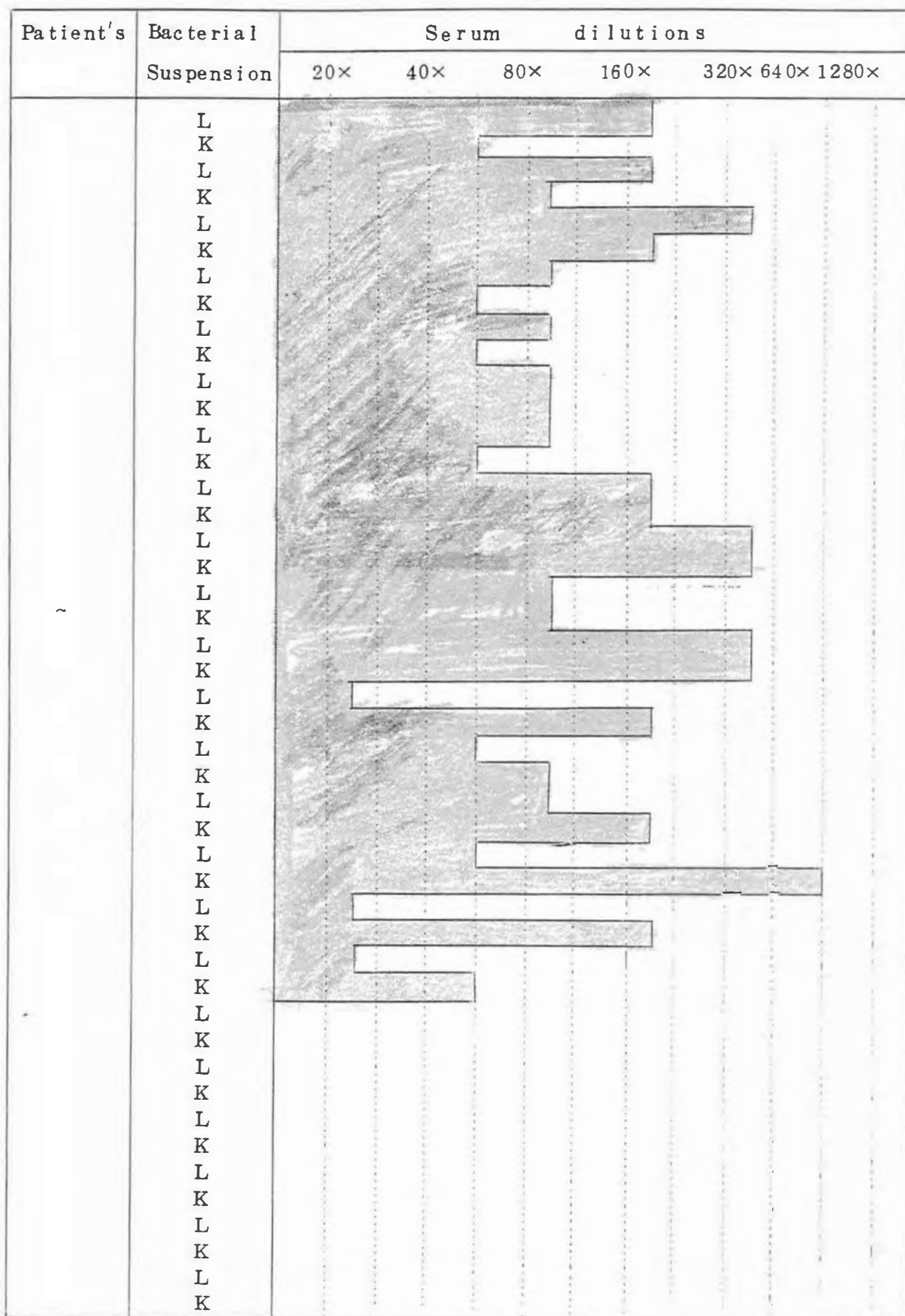


Fig. 6. Agglutinating antibodies against *Salmonella meleagridis* appearing in the sera derived from normal individuals.

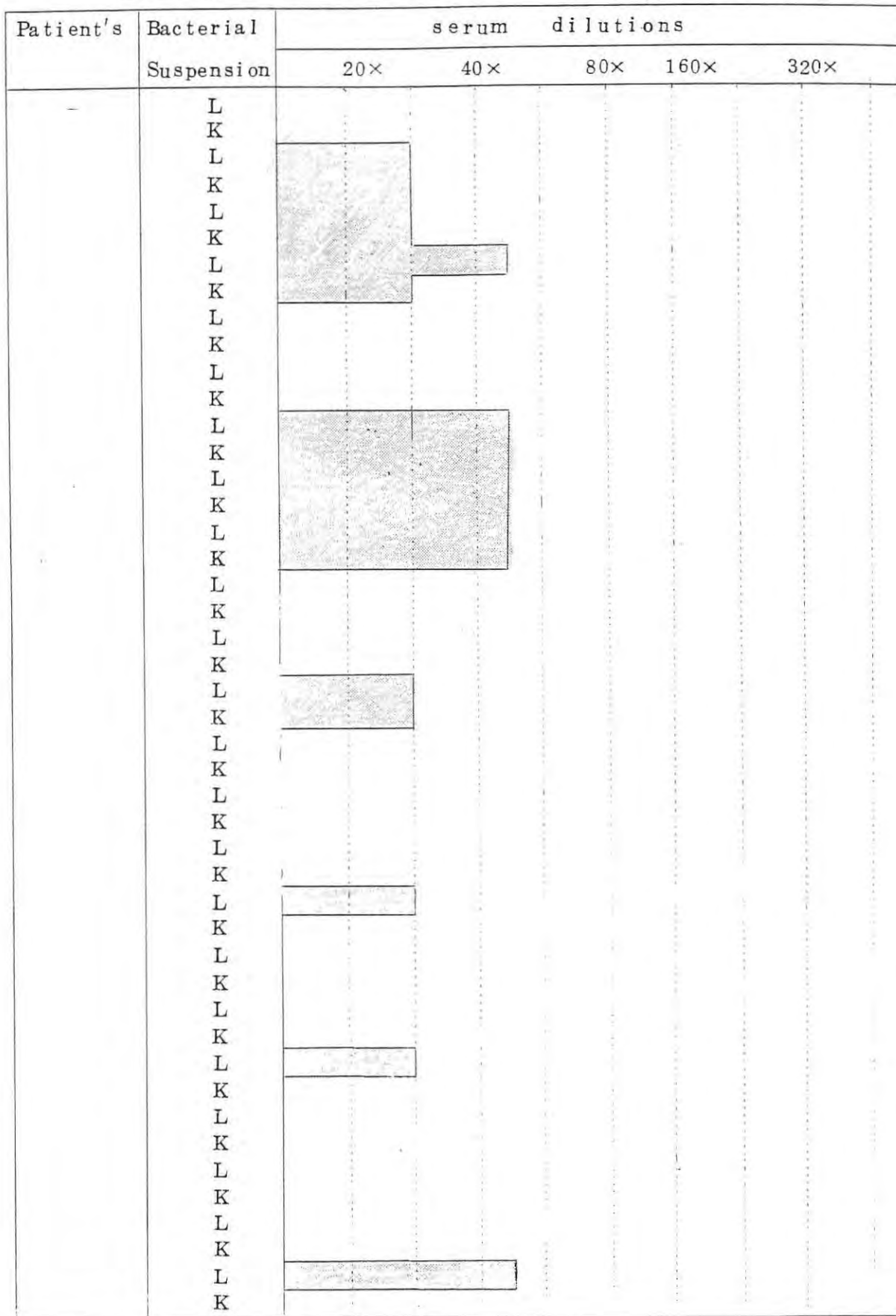


Fig 7. Agglutinating antibodies against *Salmonella meleagridis* appearing in the sera derived from the patients with pulmonary tuberculosis, diabetes mellitus and diarrhoea.

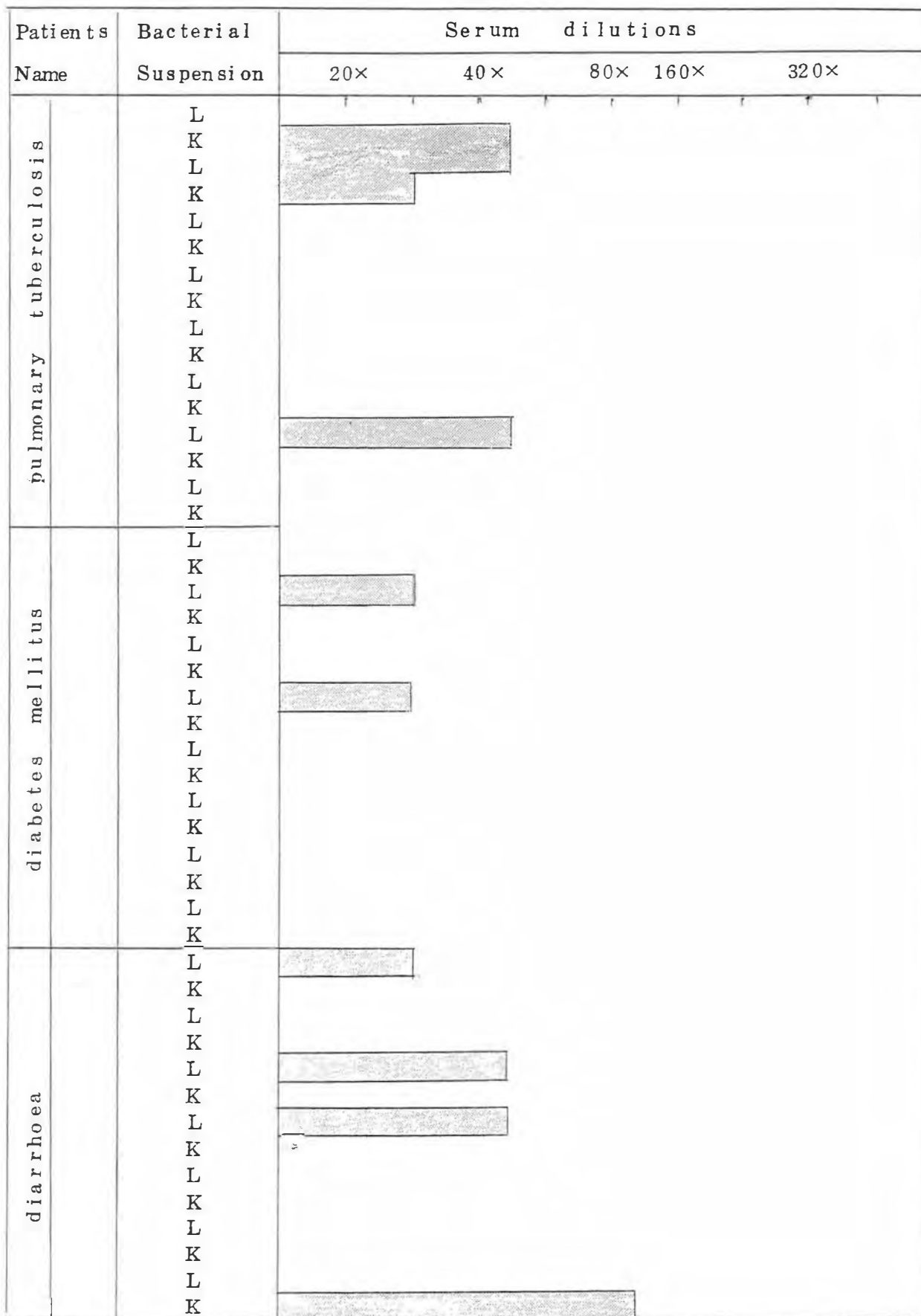
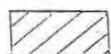


Fig. 8. Disappearance of agglutinating antibody against *Salmonella meleagridis* in 50°C incubation.

Patient's	Incubation temperature	Serum dilutions						
		20×	40×	80×	160×	320×	640×	1280×
	37 °C	■						
	50 °C							
	37 °C	■						
	50 °C	▨						
	37 °C	■						
	50 °C	▨						
	37 °C	■						
	50 °C							
	37 °C	■			■			
	50 °C							
	37 °C	■						
	50 °C							
	37 °C	■						
	50 °C	■						
* Rabbit anti-Ser	37 °C	■						
	50 °C	▨						
Rabbit anti-Ser	37 °C	■						
	50 °C	▨						
Rabbit anti-Ser	37 °C	■						
	50 °C	▨						



: Titers in 37°C



: Titers in 50°C

* anti rabbit serum againsts *Salmonella meleagridis*.

Table 2. Serological reactions on the sera derived from SMON patients.

Patient's Name	Sex and age	CRP	ASLO	Widal reaction				S. T. S.		
				T	PA	PB	Vi	Comp. fixation	Slide	TPHA
		-	166	20>	20>	20>	20>	-	-	-
		-	50>	20>	20>	20>	20>	-	-	-
		-	50>	20>	20>	20>	20>	-	-	-
		-	50	20>	20>	20>	20>	-	-	-
		-	125	20>	20>	20>	20>	-	-	-
		-	333	20>	20>	20>	20>	-	-	-
		2+	125	20>	20>	20>	20>	-	-	-
	♀62	1+	50>	20>	20>	20>	20>	-	-	-
	♀64	-	50>	20>	20>	20>	20>	-	-	-
		-	100	20>	20>	20>	20>	-	-	-
	♀49	-	50	20>	20>	20>	20>	-	-	-
	♀15	-	250	20>	20>	20>	20>	-	-	-
	♀40	-	125	20>	20>	20>	20>	-	-	-

Table 3. Serological reactions on the sera derived from SMON patients.

Patient's	Widal reaction							Cold agglutination	Paul-Bunnell	R.A.	L.E
	T-OH	T-O	Vi	PA-OH	PA-O	PB-OH	PB-O				
	160	20>	20>	20>	160	20>	20>	20>	40	-	-
	20>	20>	20>	20>	20>	160	20>	20>	40	-	-
	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	-	-
	20>	20>	20>	20>	20>	40	20>	20	20	-	-
	20>	20>	20>	20>	20>	20>	80>	40	40	-	-
	80>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	80	-	-
	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20	20	-	-
	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	80	+	-
	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	+	-
	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20	-	-
	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	0	20>	-	-
	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	40	20>	-	-
	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20	20	-	-
	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20>	20	20	-	-

Table 4. Serological reactions on the Sera derived from SMON patients.

Patient's	Widal reaction							Cold agglutination	Paul-Bunnell	R.A.	L.E.
	T-OH	T-O	Vi	PA-OH	PA-O	PB-OH	PB-O				
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	-	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	40	20 >	20 >	20	-	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	40	+	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	20	-	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	-	-
	80	40	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	20	-	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	-	-
	40	40	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	-	-
	40	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	-	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	+	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	40	-	-
	160	40	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	-	-

Table 5. Serological reactions on the Sera derived from SMON patients.

Patient's	Widal reaction							Cold agglutination	Paul-Bunnell	R.A.	L.E.
	T-OH	T-O	Vi	PA-OH	PA-O	PB-OH	PB-O				
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	-	-
	80	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	-	-
	20	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	40	-	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	-	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	20	+	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20	+	-
	320 <	320 <	20 >	20 >	20 >	320	160	20 >	20	-	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	160	20 >	20 >	20 >	-	-
	40	20 >	20 >	20 >	20 >	80	80	20 >	20 >	-	-
	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	40	-	-
	40	20 >	20 >	20 >	20 >	80	40	20 >	20	-	-
	40	40	20 >	80	20 >	320 <	320 <	40	20 >	-	-
	80	40	20 >	40	20 >	80	40	20	40	-	-
	40	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	20 >	40	-	-

IV 考 察

1つの病気の病因を解析するにあたって病気を生体のなかでおこる現象として把握追求する立場とその個体が生活している集団の中で病気の消長経過をとらえてゆく立場とがある。このような立場に立てて臨床、疫学、病理、病原的方面からのSMONへの積極的な挑戦が展開されてきたにもかかわらずこの病友の本態はいまだ解明されないまゝで残されているのが現状である。感染説の視点からその病因追求への銚先はもつぱらウイルス感染にむけられそれに関する報告および仮説¹⁾⁻⁵⁾がその論議の中心となってきたが最近になつてキノホルムがスモンの病因に密接に関連するという成績が相次いで報告されている⁶⁾⁻⁷⁾。われわれは臨床、疫学、病理組織学的研究の事実から提出された問題点をふまえてSMONに感染ということが何らかの形で関与しているのではないかという考え方の上になつて細菌学的、血清学的な面からの追跡を企図し、それらの成績を提示した。SMON患者の腸管内細菌叢の質的、量的な解析の結果を正常健康人のそれと比較検討した結果、それらの菌叢の変動のpatternの上になかなか差がみとめられresident floraと考えられるE. coli, Enterococcus, Lactobacillusなどの菌叢の変動はSMON患者においては比較的動揺は少なく安定していたが、正常健康人においてはかなりの幅の動揺を示しており、またClostridium, Candidaの出没のpatternの上にも差がみとめられた。このように正常健康人においてもそのfecal floraはかなりの変動がみとめられることはGorbachら⁸⁾によつても報告されているが、と同時にenteric floraの動きは年齢、食事および各個体のintestinal movementの差によつても影響される⁹⁾⁻¹³⁾ということ念頭に於いてさらに例数を追加した腸管内細菌叢の動態的追跡が推進されるべきであろう。またSMON患者においては正常健康人および非SMON患者に比較してSalmonella meleagridisにたいする凝集抗体価がかなり高く評価されたことが何を意味するかは今後さらに解析をすゝめてゆかなければならない問題点であろうかとも思われる。と同時に免疫グロブリンIgG, IgMにおける変化が何を物語るかまたこれが虫垂切除者にSMONが多発するという臨床疫学的事実¹⁴⁾と虫垂が抗体産生の中樞制御器管でありIgM抗体産生に中樞的な役割をもつリンパ組織である¹⁵⁾ということと如何なる関係をもつかは今後の検討にまきたい。

SMONの病理組織像がビタミンB complexのdeficiencyのそれに類似していることと¹⁶⁾ニコチン酸、ビタミンB₆, B₁₂, パントテン酸などが腸内細菌によつて合成されるという事実、また、Hartmann¹⁷⁾が広域性抗生物質投与による菌交代症の一つであるブドウ球菌性腸炎の発症に腸管内細菌叢の攪乱によるパントテン酸の欠乏ということが大きく関与していることを強調していることなどをあわせてSMONの発症機序を考えると、細菌であれ、ウイルスであれそれらの持続感染による腸管内細菌叢の攪乱とそれによつてもたらされるビタミン合成障害、吸収障害がその基盤に存在して、その症状にたいする一つの引金役を演じているのではないかという発想が生れてくるように思われる。したがつてSMONのethiology, pathogenesisという問題を追求する場合、病原側の要因と同時にこれと平行して生体側の要因の分析が臨床、疫学、病理学的視野から追跡され、宿主寄

生体関係 (Host-parasite relationships) の上に立つた総合的な解析こそ本態解明への重要な課題であることを認識して地道な努力が積みかさねられるべきであろう。

いままでえられた細菌血清学的追跡による成績を土台として、さらに動態的な腸管内細菌叢の質的、量的な解析すなわち fecal microecological な研究を推進して臨床的に多彩な病像を示す SMON の病因解明への足掛りを抽出してゆきたいと考える。

V 結 論

SMON に感染ということが何らかの形で関与しているのではないかという考え方の上に立つて SMON 患者糞便中の各種細菌叢の質的、量的な解析を実施し、これらの fecal flora の pattern は正常健康人のそれとはかなりな差がみとめられたことを示唆する成績が提示された。このことは今後さらに多くの SMON 患者について fecal microecological な研究を推進してゆく必要性を提起するものと思われる。また 2 例の SMON 患者糞便より *Salmonella meleagridis*, *Salmonella bredeney* が分離されたが、SMON 患者においては正常健康人および非 SMON 患者に比較して *Salmonella meleagridis* にたいする凝集抗体が高く評価された事実が何を意味するかは今後解析をすゝめてゆかなければならない一つの問題点と思われる。

おわりに患者血清をこころよく分与して下さった国立呉病院大村博士、国立国府台病院津金沢博士、国立大蔵病院横田博士に深く感謝致します。

文 献

- 1) 新宮正久: SMON における ECHO 21 型ウイルスの役割, 最新医学, 24(12), 2407-2411, 昭和44年。
- 2) 井上幸重他: スモン患者糞便より高率に分離された新しいウイルス, 医学のあゆみ, 72(6), 321-322, 昭和45年。
- 3) 俵寿太郎: 培養細胞による病原体分離のこころみ, SMON 病原班会議, 昭和45年2月16日。
- 4) 武内忠男他: スモン剖検4例の消化器所見について, スモン調査研究協議会, 第2回病理班会議, 昭和45年3月19日。
- 5) 甲野礼作: SMON 病因論, 感染説の立場から, 最新医学, 24(12), 2403-2406, 昭和44年。
- 6) 椿忠雄他: SMON の原因としてのキノホルムに関する疫学的研究, スモン調査研究協議会班会議研究報告プログラム, 23-25, 昭和45年11月13日。
- 7) 井形昭弘他: キノホルム投与家兎における末梢神経障害, スモン調査研究協議会班会議研究報告プログラム, 27, 昭和45年11月14日。
- 8) Gorbach, S.L. et al: Studies of Intestinal Microflora, I Effects

of diet, age and periodic sampling on numbers of fecal microorganisms in man, *Gastroenterology*, 53(6), 845-855, 1967.

9) Haenel, H. & W. Müller-Beuthow: Vergleich der faekalen Mikrokologie verschiedener Personengruppen. *Ernaehrungsforchung*, 8, 263-275, 1963.

10) Ketyi, I. & K. Barna: Studies on the human intestinal flora. I. The normal intestinal flora and the stability of its constituents. *Acta Microbiol. Acad. Sci. Hung.*, 11, 173-183, 1964.

11) Rettger, L. F. & H. A. Cheplin: A treatise on the transformation of the intestinal flora with special reference to the implantation of *Bacillus acidophilus*, Yale University Press, New Haven, Connecticut, 1921.

12) Haenel, H., W. Feldheim, W. Müller-Benthow & H. Ruttloff: Versuche zur Umstimmung der faecalen Flora des gesunden Erwachsenen. *Zbl. Bakt. (Orig.)*, 137, 76-96, 1958.

13) Thomson, S.: The role of certain varieties of *bacterium coli* in gastroenteritis of babies. *J. Hyg. (Camb)*, 53, 357-367, 1955.

14) 近藤喜代太郎, 椿忠雄; いわゆる腹部症状を伴う脳脊髄炎症と虫垂切除, *臨床神経*, 8, 143-151, 昭和43年。

15) 花岡正男: 抗体産生中枢制御器管としての虫垂, 第11回日本医学会シンポジウム, 免疫グロブリン, その構造と産生機構, 昭和44年6月13日。

16) 松山春郎他: SMONの病理, *最新医学*, 24(12), 2469-2478, 昭和44年。

17) Hartmann, H. A. & Angevine, D. M.: Pseudomembranous colitis complicating prolonged antibiotic therapy. *Amer. J. Med. Sci.*, 232, 667-673, 1956.