

マウスの実験的サルモネラ症に対する Nitrofuran 剤 および常用抗生剤の治療効果の比較検討

善養寺 浩・寺山 武・池島伸至・小野川 尊

東京都立衛生研究所微生物部細菌第1研究科

(昭和48年12月15日受付)

急性下痢症の原因菌の中で、サルモネラの占める比率がかなり高く、近年それはますます顕著になりつつあることが指摘されている(斉藤ら¹⁾、丹治ら²⁾、杉山ら³⁾)。また、健康保菌者検索において見出されるサルモネラ保菌者数も年々増加の傾向があり、それは小児において、特に著しいことが小野川ら⁴⁾によつて報告されてきた。

こうしたサルモネラ腸炎患者や保菌者に対する治療には、各種の抗生剤が使用されているが、サルモネラを完全に除菌することはきわめて困難であるとされている(谷垣・杉山⁵⁾、深谷ら⁷⁾、丹治ら²⁾、KOHLE⁸⁾)。谷垣・杉山は、サルモネラ腸炎患者の中にはいちおう症状が快癒した後200日以上も保菌し、しばしば再発する例もみとめられると報告している。

腸管内サルモネラの抗生剤などによる除菌の困難な理由については、現在もお解明されていないが、一般に感染サルモネラは *in vitro* で常用抗生剤に感受性であつて、必ずしも耐性菌でないことが注目に価する。

われわれは、サルモネラが治療に用いられる抗生剤に感受性でありながら除菌されにくいという機構を解明し、ひいてはサルモネラ感染症の治療を容易にするための研究を行なつてきた。本報では、マウス対 *Salmonella enteritidis* の実験的サルモネラ症に対するニトロフラン剤および常用抗生剤の治療効果を比較検討した成績を報告する。

実験材料および方法

使用菌株：

Salmonella enteritidis RB₁ 株を用いた。この菌株は慶応大学医学部微生物学教室の斉藤和久教授から、三共中央研究所の小此木博士を介して分与された。*S. enteritidis* RB₁ 株は Rough 型菌であり、本菌株は 10⁷ 個の生菌をマウスの腹腔内に注射してもマウスをたおさない弱毒変異株である。本菌株は実験に供試したニトロフラン剤および抗生剤に対して *in vitro* での抗菌試験において、FT : <0.20 μg/ml, ABPC : <0.20, KM : 3.12, CP : 0.78, CER : 3.12 の感受性を示した。

接種菌量および経路：

全実験を通して、普通寒天培地に37°C18時間培養した菌苔をかきとつて生理食塩液に4~8×10⁷/mlの割合に浮遊した菌液を0.5 ml あてマウスの腹腔内に注射した。

実験動物：

ICR 系の SPF として市販(日本クレア)されている、5~7週令マウスを雌雄の別なく用いた。4週令マウスを購入後、1~3週間、固型飼料(オリエンタル酵母)と水道水で飼育したマウスを実験に供した。実験には1群5匹のマウスを用い、同一ケージに5匹あて入れて飼育した。

供試薬剤および投与方法：

ニトロフラン剤としてパンフラン-S (FT) を、抗生剤として硫酸カナマイシン (KM)、クロラムフェニコール (CP)、セファロジジン (CER) およびアミノペニシリン (ABPC) を用いた。FT は 0.2 ml を経口的に投与し、KM, CP, CER および ABPC は 0.1 ml を大腿筋肉内に注射した。特に記載のないかぎり、治療には各薬剤とも1日1回2 mg を各マウスに投与した。

感染マウス肝臓内サルモネラ生菌数の測定法：

マウスをエーテルで麻酔死させ、無菌的に肝臓を摘出した。その肝臓の全量をガラスホモジナイザー(20 ml 用)に入れ、10 ml の滅菌ブレンハートインフュージョンブロー(BHI) を加えてホモジナイズした。肝臓ホモジネートを原液とし、さらにこれを10倍段階希釈し、その原液および各希釈液の0.1 ml あてを DHL 寒天平板に塗抹して37°Cで24時間培養を行なつた。培養後生じた集落を数え、さらに、そのいくつかの集落について生化学的性状試験を行ない、それが実験に用いたサルモネラであることを確認した上で、肝臓内サルモネラ生菌数を求めた。菌数測定には各希釈について2枚あての DHL 寒天平板を用い、2枚の平均値をとつた。

残りの肝臓 BHI 乳剤は滅菌試験管に移し、37°C18時間培養を行ない、ついでその1白金耳を DHL 寒天平板に塗抹、37°C24時間培養してサルモネラの存在の有無を

Table 1 Evaluation of therapeutic effects of antimicrobial agents, in comparison with the inhibitory effect on increasing of weights of the spleens in mice infected with *Salmonella enteritidis*. (Treatment was begun immediately after infection)

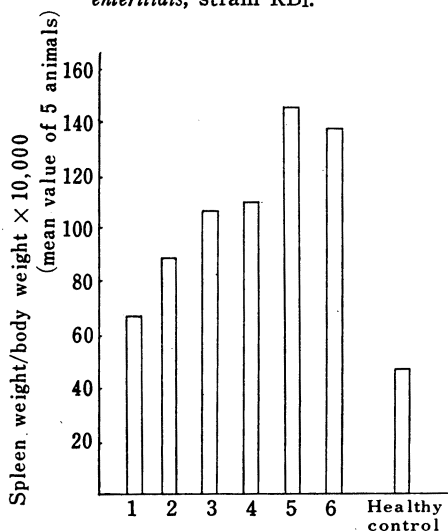
Treatment	A Weight of mouse (g)	B Weight of spleen (g)	$\frac{B}{A} \times 10,000$
CP	22.1 (20.2-24.6)	0.192 (0.15 -0.245)	85.8 (71- 99)
KM	23.0 (21.4-23.9)	0.156 (0.119-0.23)	67.2 (50- 99)
CER	23.0 (22.1-23.9)	0.222 (0.146-0.288)	95.8 (73-122)
ABPC	25.0 (23.7-26.3)	0.24 (0.207-0.276)	95.6 (84-116)
FT	20.9 (17.6-22.6)	0.138 (0.13 -0.151)	65.6 (61- 72)
Without treatment	23.4 (21.3-25.1)	0.222 (0.165-0.29)	95.2 (77-115)
Healthy control	25.8 (24.8-27.5)	0.156 (0.1 -0.19)	60.6 (41- 77)

Drugs were each administrated with 2.0 mg per mouse once a day for 4 days.

A total of 5 mice was used in each of treatment groups.

Note Numbers in the table are mean value and numbers in the parenthesis indicate minimum and maximum values.

Fig. 1 Increasing of weights of the spleens in the mice after the infection of *Salmonella enteritidis*, strain RB₁.



Days after inoculation of *Salmonella enteritidis*

確認した。肝臓 BHI 乳剤の増菌培養によりサルモネラが確認され、DHL 寒天での菌数計算でサルモネラが認められなかつた場合には、肝臓内サルモネラ菌数を 100 個以下とみなして <100 と表示した。DHL 寒天での菌数計算でサルモネラが認められず、さらに増菌培養でもサルモネラが確認されなかつた場合には肝臓内サルモネラ菌数を 0 とした。

治療効果の有意差検定法：

FT および各抗生剤の治療効果の検定は、くり返し数の等しい一元配置法によつた。すなわち、1 群 5 匹のマウスを実験に用い、それぞれの動物数をくり返し数とみ

なし、マウスの肝臓内サルモネラ数と脾臓重量を分析素因として検定した。脾臓重量についての検定においては、各個体の体重差による誤差をなくすために、脾臓重量を体重で除し、さらにその値を計算を容易にするために 10,000 倍して正の正数とし、この値を素因として各薬剤治療群の平均値を求めた。この平均値から一元配置法によつて全治療薬剤間に有意差があるかないかを求めると共に、各群間の治療効果を TUKEY の Q 検定にしたがい検定した。肝臓内サルモネラ生菌数についての検定は菌数計算によつて得られた値を常用対数で表わし、各治療群ごとの平均値を出して一元配置法によつて全治療薬剤間の有意差を求めると共に、TUKEY の Q 検定により治療効果を判定した。

実験成績

1. サルモネラ感染マウスの脾臓重量の検討

サルモネラ感染マウスの脾臓重量が感染後どのような経過で増大し、どの時点で脾臓重量の変化を指標とした有意差検定をしたらよいかを決めるために実験を行なつた。

Fig. 1 は 1 群 5 匹のマウスの脾臓重量の平均値をサルモネラを感染させてから、1~6 日後の値を示したものである。マウス脾臓重量はサルモネラを感染させた後 1~5 日までほぼ直線的に増大して約 5 日後に最大値に達した。この時点ではマウス脾臓重量は無処置健康マウスの脾臓の約 2.5 倍にも腫大し、サルモネラ感染治療実験において、その効果を判定する基準として脾臓重量を比較検討する意味があるものと考えられた。そこで、以後の実験では、サルモネラを感染させた後マウスの脾臓重量がほぼ最大に達する 5~6 日後にマウスを殺し、治療

Table 2 Evaluation of therapeutic effects of antimicrobial agents, in comparison with the inhibitory effect on increasing of weights of the spleens in mice infected with *Salmonella enteritidis*. (Treatment was begun 24 hours after infection)

Treatment	A Weight of mouse (g)	B Weight of spleen (g)	$\frac{B}{A} \times 10,000$
CP	24.3 (21.2-26.0)	0.23 (0.177-0.257)	94.0 (73-108)
KM	24.5 (22.4-26.6)	0.232 (0.211-0.238)	95.2 (85-116)
CER	22.9 (20.7-24.7)	0.239 (0.19-0.297)	103.6 (86-113)
ABPC	21.5 (20.3-22.7)	0.218 (0.167-0.284)	106.6 (82-125)
FT	21.8 (18.2-26.0)	0.172 (0.105-0.252)	80.8 (57-96)
Without treatment	23.4 (21.3-25.1)	0.222 (0.165-0.29)	95.2 (77-115)
Healthy control	25.8 (24.8-27.5)	0.156 (0.1-0.19)	60.6 (41-77)

Drugs were each administrated with 2.0 mg per mouse once a day for 4 days.

A total of 5 mice was used in each of treatment groups.

Note Numbers in the table are mean value and numbers in the parenthesis indicate minimum and maximum values.

Fig. 2 Statistical analysis on the evaluation of therapeutic effects of antimicrobial agents, based on the results obtained from the comparison of weights of the spleens in the mice.

A Treatment immediately after infection	B Treatment 24 hours after infection
CER	CER
- ABPC	- ABPC
- - CP	- - CP
- - - KM	- - - KM
* * - - FT	- - - - FT
- - - - * Cont.	- - - - - Cont.
* * - - - H-cont.	** ** * * - * H-cont.

Note ** : $P < 0.01$, * : < 0.05 , - : not significant

Keys for abbreviation ; CER : Cephaloridine, ABPC : Aminobenzylpenicillin, CP : Chloramphenicol, KM : Kanamycin, FT : Panfuran-S, Cont. : infected mice without treatment, H-cont. : Healthy control.

効果を判定することにした。

2. サルモネラ感染マウスに対する各種薬剤の治療効果の検討

1) 脾臓重量を指標として検定した場合 :

マウス腹腔内に 2×10^7 個のサルモネラ生菌を接種してから直ちに薬剤を投与した場合と、菌接種してから24時間後に治療を開始した場合の各薬剤の治療効果を検討した。Table 1は菌接種後直ちに治療を開始し、1日1回各マウスに2mgの薬剤を5日間投与し、6日目にマウスを殺してその脾臓重量を計量した成績を示したものである。この成績をもとに、一元配置法により治療効果の有意差を検定した成績を Fig. 2 A に示した。すなわ

ち、菌を接種して何ら治療を行なわなかつた群と、CER, ABPC, CP または KM で治療した群との間には有意差が認められないのに、FT で治療した群との間には5%危険率で有意差が認められた。また菌を接種しない健康マウス群と比較した時、菌接種無処置対照群, CER, ABPC 群との間に有意差が認められたが、FT, CM, KM 群との間には有意差が認められなかつた。この結果から、菌接種直後に治療を開始した実験においては、FT の治療効果は明らかに認められ、CP および KM でも推計学的に有意差を認めるほどではないが、わずかに脾臓重量の増大を抑制する効果を示した。ABPC および CER では治療効果はまったく認められないといえる。

Table 3 Evaluation of therapeutic effects of antimicrobial agents, in comparison with the inhibitory effect on increasing of weights of the spleens and viable counts of *Salmonella* in the livers in mice infected with *Salmonella enteritidis*. (Treatment was begun immediately after infection)

Treatment	A Weight of mouse (g)	B Weight of spleen (g)	$\frac{B}{A} \times 10,000$	Viable count of <i>Salmonella</i> in liver
CP	23.5 (22.2-24.1)	0.317 (0.27-0.349)	134.8 (112-115)	2.2×10^8
KM	23.6 (22.3-25.1)	0.336 (0.208-0.426)	127.4 (82-160)	<100
CER	22.0 (20.8-23.7)	0.355 (0.277-0.38)	146.8 (109-171)	1.2×10^4
ABPC	23.0 (22.2-25.0)	0.381 (0.323-0.447)	164.6 (143-194)	3.7×10^4
FT	19.0 (15.5-21.8)	0.131 (0.1-0.154)	69.6 (58-96)	<100

Drugs were each administrated with 2.0 mg per mouse once a day for 4 days.

A total of 5 mice was used in each of infected groups.

Note Numbers in the table are mean value and numbers in the parenthesis indicate minimum and maximum values.

Fig. 3 Statistical analysis on the evaluation of therapeutic effects of antimicrobial agents, based on the results obtained from comparison of viable counts of *Salmonella*.

A Treatment immediately after infection					B Treatment 24 hours after infection				
CER					CER				
-	ABPC				-	ABPC			
-	-	CP			-	-	CP		
*	*	*	KM		-	-	*	*	KM
**	*	*	*	- FT	**	*	*	*	FT

Note ** : $P < 0.01$, * : $P < 0.05$, - : not significant

Keys for abbreviation ; CER : Cephaloridine, ABPC : Aminobenzylpenicillin
CP : Chloramphenicol, KM : Kanamycin, FT : Panfuran-S.

Table 2 および Fig. 2 B は、菌を接種してから24時間後に治療を開始した実験結果を示したものである。菌接種24時間後に治療を開始した場合にも、菌を接種していない健康マウス群と FT で治療した群との間には脾臓重量に有意の差は認められないのに、その他の薬剤および菌接種後治療をしてない群との間には明らかな有意差が認められた。このことは、菌を接種してから24時間経過した後に治療を開始しても、菌接種直後に治療をはじめたのと同様に FT にその効果があることを示している。

同様な実験を3回行なったが、FT の治療効果はどの実験においても安定して認められた。これに対して、その他の薬剤、とくに KM 投与実験群において効果の認められる場合もあつたが、3回の実験で安定した効果を示すものではなかつた。

2) 肝臓内サルモネラ生菌数を指標として検定した場合

マウスにおける実験サルモネラ症では、菌は肝臓内で増殖し、チフス結節(チフォーム)を形成する。そこで、この感染実験においては、感染マウスの肝臓内生菌数を測定し、一元配置法により各薬剤による治療効果を検討した。脾臓重量についての検定と同様に、菌接種直後と24時間後に治療を開始した群について実験を行なった。Table 3 は菌接種直後に治療を開始した場合の肝臓内サルモネラ生菌数を対数値で表わし、その平均値を示したものである。また、脾臓重量についても同時に調査したので併せて表示した。この成績をもとに、肝臓内生菌数を指標として各薬剤の治療効果を一元配置法によつて検定した結果を Fig. 3A に示した。FT で治療を行なった場合には、KM との間には有意差はなかつたが、他の薬剤で治療した群との間に1%危険率で有意差を認めた。いつぼう、KM 治療の場合は、CP および ABPC 群との間に1%危険率で、CER 群との間に5%の危険

Table 4 Evaluation of therapeutic effects of antimicrobial agents, in comparison with the inhibitory effect on increasing of weights of the spleens and viable counts of *Salmonella* in the livers in mice infected with *Salmonella enteritidis*. (Treatment was begun 24 hours after infection)

Treatment	A Weight of mouse (g)	B Weight of spleen (g)	$\frac{B}{A} \times 10,000$	Viable count of <i>Salmonella</i> in liver
CP	19.6 (18.6-21.2)	0.311 (0.287-0.322)	158.8 (135-169)	4.6×10^5
KM	21.8 (20.9-24.2)	0.5 (0.417-0.624)	230.8 (183-290)	6.6×10^8
CER	20.4 (18.0-22.0)	0.318 (0.222-0.469)	155.4 (100-218)	4.6×10^4
ABPC	20.6 (17.7-21.9)	0.474 (0.415-0.549)	230.0 (198-250)	1.1×10^5
FT	22.6 (19.6-24.8)	0.192 (0.143-0.312)	86.0 (51-139)	<100

Drugs were each administrated with 2.0 mg per mouse once a day for 4 days.

A total of 5 mice was used in each of treatment groups.

Note Numbers in the table are mean value and numbers in the parenthesis indicate minimum and maximum values.

Fig. 4 Statistical analysis on the evaluation of therapeutic effect of Panfuran-S by the administrated dosis based on the results obtained from comparison of weights of the spleens of the mice. (Treatment was begun 24 hours after the inoculation of *Salmonella enteritidis*)

2.0 mg									
—	1.0 mg								
**	—	0.5 mg							
**	—	—	0.25 mg						
*	—	—	—	0.125 mg					
**	—	—	—	—	0.06 mg				
**	**	—	—	—	—	0.03 mg			
**	**	*	*	**	*	—	0.015 mg		
**	**	*	*	**	*	—	—	0.007 mg	
**	**	—	—	—	—	—	—	—	without treatment

Note **: $P < 0.01$, *: $P < 0.05$, —: not significant.

率で有意差を認めた。

菌接種24時間後に治療を開始した場合の成績を Table 4 に示した。この成績をもとに一元配置法によつて各薬剤治療群の有意差検定を行なつた結果は Fig. 3B のとおりである。この図から明らかなように、FT で治療をした場合には CP, ABPC, CER で治療した群との間にそれぞれ 1% 危険率で有意差がみられ、さらに KM 治療群との間にも 5% 危険率で有意差を示した。以上の成績は、FT で治療した場合には菌接種直後でも 24 時間経過後に治療を開始した場合でも安定した治療効果を認めるが、KM で治療した場合には菌接種直後に治療を開始した場合のみ治療効果を示し、菌接種24時間経過治療を開始したのでは、その効果がなく、また、CER, ABPC

および CP にはいずれの場合にも治療効果が認められないことを示すものである。

3. FT の投与量別治療効果の検討

上記の実験において、FT 投与の場合だけ安定した効果のあることが確認されたので、FT の治療効果が投与量を変えた場合にどのような成績を示すか検討を加えた。Fig. 4 は菌を接種してから24時間後に治療を開始した場合のマウス脾臓重量の変化を指標として、FT の投与量別治療効果を比較した成績を示したものである。これからわかるように、FT の効果は、2 mg および 1 mg を 1 日 1 回それぞれ投与した群と、菌接種無処置対照群および FT を 0.5 mg 量以下投与した群との間に明瞭な有意差が認められた。すなわち、この実験では FT の

Table 5 Evaluation of therapeutic effect of Panfuran-S, observed through the inhibitory effect on the increasing of the weights of the spleens and viable counts of *Salmonella* in the livers in mice infected with *Salmonella enteritidis*.

Treatment	A Weight of mouse (g)	B Weight of spleen (g)	$\frac{B}{A} \times 10,000$	Viable count of <i>Salmonella</i> in liver
1 time	23.4 (22.1-24.3)	0.146 (0.131-0.167)	62.0 (56- 68)	<100
Control	23.6 (22.5-24.6)	0.16 (0.128-0.183)	66.8 (56- 77)	5.5×10^2
2 times	24.6 (23.5-25.7)	0.175 (0.150-0.185)	70.8 (62- 76)	<100
Control	24.8 (23.8-26.3)	0.205 (0.181-0.236)	82.4 (68- 97)	9.7×10^2
3 times	23.6 (22.3-25.3)	0.126 (0.098-0.17)	52.4 (43- 68)	<100
Control	21.0 (20.4-22.2)	0.188 (0.66 -0.247)	89.2 (74-117)	1.0×10^3
4 times	23.4 (22.2-25.8)	0.145-(0.128-0.16)	61.8 (49- 71)	<100
Control	25.7 (24.6-27.7)	0.258 (0.189-0.309)	99.8 (76-119)	1.0×10^3
5 times	23.1 (18.2-25.3)	0.142 (0.13 -0.159)	61.4 (52- 71)	<100
Control	26.4 (24.8-27.9)	0.245-(0.178-0.347)	92.2 (65-124)	3.9×10^2

Treatment was begun 24 hours after the inoculation of *Salmonella enteritidis*.

The drug was administrated orally with 2.0 mg per mouse once a day.

A total of 5 mice was used in each treatment and control groups.

Note Controls in the table are the infected mice without treatment.

Fig. 5 Statistical analysis on the evaluation of therapeutic effect of Panfuran-S by the administrated dosis based on the results obtained from comparison of viable counts of *Salmonella* in the livers of the mice.

(Treatment was begun 24 hours after the inoculation of *Salmonella enteritidis*)

2.0 mg

— 1.0 mg

— — 0.5 mg

* * — 0.25 mg

** * — — 0.125 mg

** ** * — — 0.06 mg

** ** ** — — — 0.03 mg

** ** ** ** * — — 0.015 mg

** ** ** ** * — — — 0.007 mg

** ** ** — — — — without treatment

Note ** : $P < 0.01$, * : $P < 0.05$, — : not significant.

治療効果は1日1回1mg以上投与したとき治療効果を示すといえる。

Fig. 5はマウス肝臓内サルモネラ生菌数を指標として検討した成績を示したものである。この場合には、FT 0.5 mg 以上を1日1回投与した群はその他の群に対して明瞭な治療効果を示した。FT の治療効果はマウス脾

臓重量の変化を指標として検定したときよりも、肝臓内サルモネラ生菌数を指標として検定した時のほうが半量の薬剤投与で効果に有意差のあることを示している。

4. 投与回数別 FT の治療効果

FT を1日1回2mgを各マウスに投与した場合に、何回投与したら治療効果を現わすかを検討した成績を

Table 5 に示した。この実験では *S. enteritidis* RB₁ 株の生菌を 2×10^7 /マウス、腹腔内に注射してから24時間後に第1回の治療を行ない、以後1日1回あて薬剤を投与した。1回治療群は薬剤を投与してから24時間後、すなわち、サルモネラ感染から48時間後に5匹のマウスを殺し、脾臓重量と肝臓内生菌数を測定した。対照には、菌接種後薬剤を投与しないまま48時間経過したマウス5匹をあて、それらを屠殺したのちの所見と比較した。以下、2～5回治療群はそれぞれ薬剤を投与してから24時間後に屠殺して脾臓重量および肝臓内生菌数を測定した。また、各治療回数群と菌感染後同時日を経過したマウスについて調べたものがそれぞれの対照とされた。したがって、各治療回数群のマウスはサルモネラ感染後の時日が異なっているため、マウスの脾臓重量の変化を各群ごとに比較することができないので有意差検定を行なわなかつた。

Table 5 の成績から明らかとなり、肝臓内サルモネラをそれぞれの治療回数群の対照群と比較した時、FT 1回治療ですでに明瞭な治療効果が示された。脾臓重量の変化をみた場合にも、第1回治療ですでに対照群に比して効果が示されており、それは時間の経過とともにより明瞭となつた。

考 察

サルモネラの弱毒生菌を接種されたマウスはへい死することなく長期間生存することが知られている。この場合、接種されたサルモネラは肝臓や脾臓などに定着して一時的に増殖し、長期間これらの臓器内に生残する^{9,10}。われわれはこの実験系を応用して各種抗生剤の実験的サルモネラ症に対する治療効果を比較検討した結果を本報で述べた。実験には、ニトロフラン剤として FT、抗生剤として KM、ABPC、CER および CP を用いた。各薬剤の治療効果をマウス肝臓内サルモネラ生菌数と脾臓の腫大抑制効果を推計学的に比較検討することによつて表わした。その結果、FT を投与したマウス群の脾臓重量は無処置対照群マウスの脾臓重量と差異がないのに対して、CER、ABPC、CP 治療群のそれは対照群に比して著明に腫大していた。抗生剤の中で、KM 投与群では、菌を接種してから直ちに治療を開始した場合には脾臓の腫大を抑制したが、菌接種後24時間経過してから治療を開始したのでは対照群と有意差を示すほどの効果が認められなかつた。

肝臓内サルモネラ生菌数を指標として比較した場合にもまったく同様な成績が得られた。FT 投与群では、むしろ肝臓内生菌数を指標として比較したときのほうが高い治療効果を示した。

実験的サルモネラ症に対して抗生剤の治療効果を比較検討した報告はあまり見られない。五島¹¹は *S. enteritidis* の弱毒変異株を感染させたマウスに SM を投与した実験成績を報告しており、その実験では、サルモネラ感染後18時間以内に薬剤を投与した場合には、肝臓内でのサルモネラの増殖を阻止することができるが、18時間以後に投与したのでは治療効果を示さないと述べている。われわれの実験でも、KM 投与群ではほぼ同様な成績が得られている。したがって、SM や KM は同じような治療効果を示すものかも知れない。しかし、実際のヒトのサルモネラ症を想定した場合には、菌接種後24時間を経過したもので治療効果を示さないような抗生剤は実用的ではなく、この点 FT のように24時間経過後も治療効果を示す薬剤が治療剤として期待されよう。

事実、ヒトのサルモネラ腸炎において、常用抗生剤によるサルモネラの完全除菌が非常に困難であることが指摘されており、こうした症例において、抗生剤に対して、その患者由来菌株が耐性である場合には当然のことと理解できるが、その菌株が使用抗生剤に感受性でありながら除菌されないことが多いといわれている^{6,7,8}。われわれの実験的サルモネラ症においても、供試菌株はすべての使用薬剤に感受性であり、しかもマウス継代後もその MIC に変化が認められていないことから、生体内に侵入したサルモネラが治療薬剤に抵抗を示す機構はなんらかの別の要因によるものと考えられる。ただし、われわれの実験において、FT だけに治療効果が認められたことから、こうしたサルモネラの生体における抗生剤への抵抗機構解明に手がかりを与えてくれたものといえよう。

結 論

S. enteritidis の弱毒変異株をマウスに感染させた実験的サルモネラ症に対して FT、KM、CER、ABPC、CP の治療効果を比較検討した。

FT はサルモネラ感染直後および24時間後に投与しても著明な治療効果を示した。KM は菌接種直後に投与した場合には治療効果を示したが、24時間後に治療を開始した場合には効果を示さなかつた。CER、ABPC、CP はいずれの場合にも治療効果を示さなかつた。

FT の治療効果は 0.5 mg/マウス/日以上投与した時にだけ認められ、また 2 mg を投与した場合には1回の投与で著明な効果が認められた。

参 考 文 献

- 1) 齊藤誠, 山口剛, 佐藤肇: 臨床診定赤痢患者における各種病原細菌の検出実態。日伝染会誌 39: 102~106, 1965

- 2) 丹治汪, 平山顕, 高山康雄, 今川八束, 大木久, 板倉志津子, 林勝利: サルモネラ菌による急性下痢症の散発発生例について。日伝染会誌 42: 161~167, 1968
- 3) 杉山茂, 谷垣利幸, 保井英憲, 中村念: サルモネラ症患者の臨床。Media Circle 12: 465~472, 1967
- 4) 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
- 5) 小野川尊, 天野祐次, 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, 第2報, 保菌率の年次別推移と保菌者の症状の有無。日伝染会誌 46: 52~59, 1972
- 6) 谷垣利幸, 杉山茂彦: サルモネラ患者の退院後の追跡。Media Circle 14: 13~23, 1969
- 7) 深谷一太, 友利玄一, 庄司紘史: サルモネラ感染症に関する臨床的観察。日伝染会誌 43: 91~98, 1969
- 8) KOHLER, P. F.: Hospital salmonellosis. JAMA 189: 6~10, 1964
- 9) 深井孝治: 実験的チフス症の研究, *Salmonella enteritidis gärtneri* のマウス肝に対する病原性についての病理組織学的研究。北関東医学 8: 54~64, 1961
- 10) 境野宏治: 実験的チフス症に関する電顕的ならびに蛍光抗体法による研究。北関東医学 17: 499~516, 1967
- 11) 五島瑳智子: 腸炎菌感染に関する実験的研究—特に宿主体内における腸炎菌の生態について。日新医学 44: 313~321, 1957

EVALUATION ON THERAPEUTIC EFFECTS OF A NITROFURAN
DERIVATIVE AND SEVERAL ANTIBIOTICS FOR EXPERIMENTAL
SALMONELLOSIS IN MICE

HIROSHI ZEN-YOJI, TAKESHI TERAYAMA, NOBUYUKI IKEJIMA
and TAKASHI ONOGAWA

Department of Microbiology, Tokyo Metropolitan Research Laboratory of Public Health.
24-1, 3 chome, Hyakunin-cho, Shinjuku-ku, Tokyo

Comparative studies were made on the therapeutic effects of several antimicrobial agents, such as Panfuran-S (FT), Chloramphenicol (CP), Kanamycin (KM), Aminobenzylpenicillin (ABPC) and Cephaloridine (CER), for experimental salmonellosis in mice infected with an avirulent variant strain of *Salmonella enteritidis*, RB₁.

Of them, FT was found to have the most significant therapeutic effect ($P < 0.01-0.05$), when more than 0.5 mg of the drug per mouse once a day was administered orally at 0 and 24 hours after the infection. KM exhibiting the effect next to FT was effective only when it was administered *via* the intramuscular route immediately after infection, however, it was no longer effective if it was administered 24 hours after the infection. None of the CER, ABPC and CP showed therapeutic effect on experimental salmonellosis in mice.