

実験的サルモネラ症に対する Nitrofuran および
各種抗生物質の治療効果の組織学的検討

深井孝治・箭内敬子・本間 香
杏林大学医学部病理学教室・杏林短大病理学教室

(昭和 48 年 12 月 15 日受付)

われわれはマウス対 *Salmonella enteritidis* の関係における実験的サルモネラ症において、感染、発症、免疫の機構を形態学的に研究してきたが¹⁻⁷⁾。今回はサルモネラ菌感染マウスに対するニトロフラン剤と常用各種抗生剤の治療効果を組織学的に比較検討したので報告する。

実験材料および方法

使用菌株：*Salmonella enteritidis* RB₁ 株。本菌株は生菌数 10⁷ 個をマウス腹腔内接種してもマウスを致死させない弱毒変異株である。本菌株は実験に使用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。

接種菌量および感染経路：普通寒天培地に 37°C 18 時間培養した菌苔をかきとつて生食水に 4~8×10⁷/ml の割合に浮遊した菌液の 0.5 ml ずつをマウス腹腔内に注射

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。

供試薬剤と投与方法：実験動物を 2 群にわけ、第 1 群には菌接種後ただちにニトロフラン剤としてパンフラン S (FT) を 0.2 ml 経口的に、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), セファロリジン (CER) およびアミノベンジルペニシリン (ABPC) の 0.1 ml を大腿筋肉内に注射し、第 2 群は菌接種 24 時間後にどのように薬剤を投与した。各薬剤の量は 1 日 1 回 2 mg である。治療薬剤は両群ともに 4 日間連続投与後、5 日目に屠殺した。

組織標本の作製法；菌数計算に供した肝の残部を Zenkerformol 固定し、型のとおりパラフィン切片を作製し、H-E 染色、PAS 染色などを施して検鏡した。

Table 1 Treated groups 24 hours after inoculation of *Salmonella enteritidis*

	living vaccine nodule			reaction of Kupffer's cell	focal necrosis of liver cell	thrombus
	abscess type	histiocytic type	monocytic type			
1. CP treated group	±	卅	+	++	-	±
2. KM treated group	±	+	+	+	-	-
3. Control	+	++	+	++	±	±
4. ABPC treated group	+	++	+	++	-	±
5. FT treated group	-	±	+	++	-	-

Table 2 Treated group within 24 hours after inoculation of *Salmonella enteritidis*

	living vaccine nodule			reaction of Kupffer's cell	focal necrosis of liver cell	thrombus
	abscess type	histiocytic type	monocytic type			
1. CP treated group	+	+	±	+	-	-
2. KM treated group	±	±	±	+	-	-
3. CER treated group	±	+	+	++	-	-
4. ABPC treated group	-	±	±	+	-	-
5. FT treated group	-	±	±	+	-	-

Fig. 1 Abscess type of living vaccine nodule; Nodules of abscess type were mainly composed of neutrophils and a few histiocytic cells. (H-E stain)

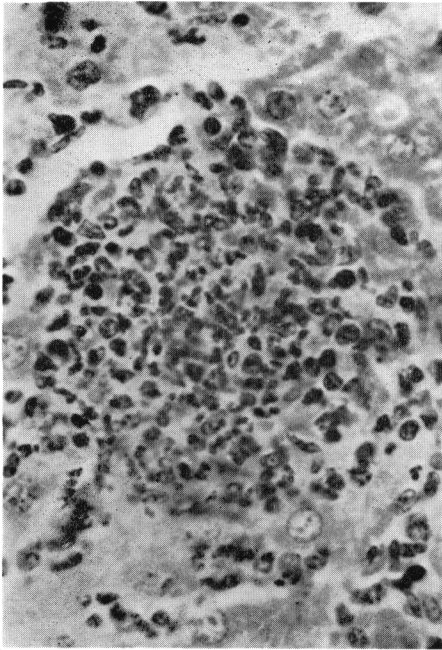


Fig. 2 Histiocytic type of living vaccine nodule; Nodules of histiocytic type consisted of histiocytic cells and epithelioid cells. (H-E stain)

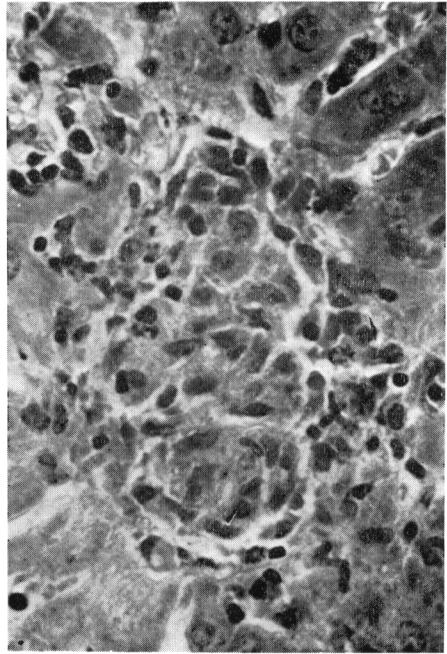


Fig. 3 Monocytic type of living vaccine nodule; Nodules of monocytic type were composed of monocytic cells with small round cytoplasm and pycnotic round nuclei. (H-E stain.)

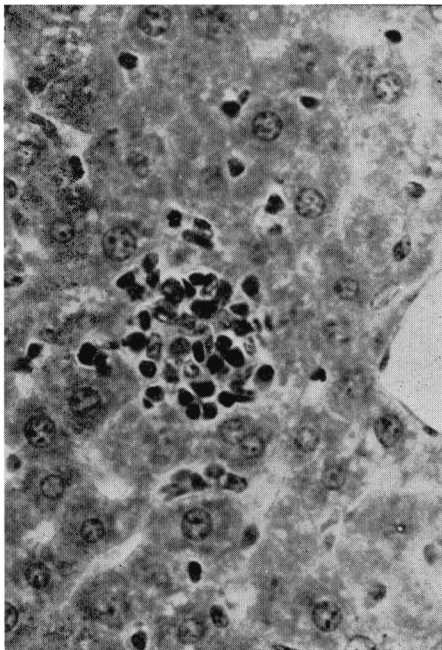
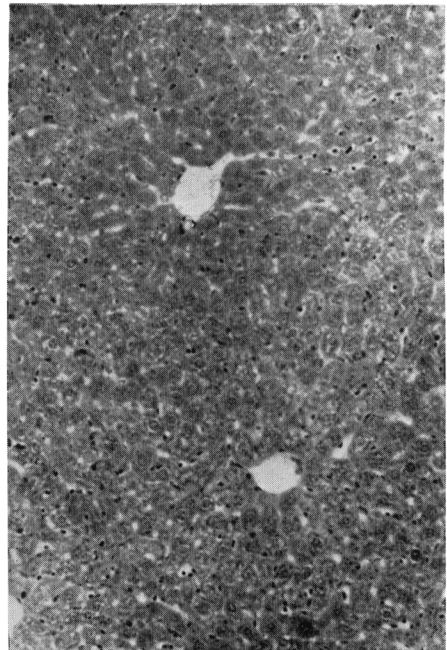


Fig. 4 The liver of mice treated with FT; Hypertrophy of Kupffer's cells was noticed but few nodules were found.



治療薬の効果判定法：治療効果の判定には肝に形成されたチフス結節の多寡と種類，星細胞の反応，肝細胞の壊死などを参考にした。すなわち，従来われわれは実験的チフス症においてマウスの肝，脾などに形成されるチフス結節を生菌結節と死菌結節にわけたが，今回は治療効果を厳密に判定するために，生菌結節をさらに3型に分類した。①好中球の関与の多い膿瘍型 (Fig. 1)。②明るく大きい胞体と淡明な核を有する組織球性細胞を主成分とする組織球型 (Fig. 2)。③核質に富む円形ないし楕円形核と乏しい胞体を有する細胞からなり小型の結節を形成する単球型 (Fig. 3) である。これら3種の結節間には多少の移行型がみられるが分類は容易で混乱することはない。

実験成績

実験成績を総括して Table 1, 2 に示した。菌接種後24時間内治療群では膿瘍型結節は ABPC, FT 両群では認められず，CP 群に最も多く形成されていた。組織球型結節は CP, CER 群に多く KM, ABPC, FT 群には少なく，単球型結節は全群を通じて出現し薬剤間に差異を認めない。チフス結節の数は治療群が対照群に比して遙かに少なくまた肝細胞の壊死もみられなかつた。

菌接種24時間後治療群においては，チフス結節の数は前群に比して全般的に増加している。結節の種類をみると FT 治療群では膿瘍型結節は全く形成されず，また組織球型結節数も全群中で最も少ない。前群で結節形成抑制効果を示した ABPC, KM 群も，24時間後治療を開始した場合は無処置対照群に比してほとんど有意の差を示さず多数の結節が形成されている。しかし肝細胞の壊死については対照群では認めた例もあるのに反し，治療群では全くみられなかつた。

膿瘍型生菌結節は宿主側に比して寄生側の勢力が強い場合，たとえば強毒生菌注射や，大量の生菌を注射した場合に形成される。組織球型結節は宿主側と寄生側の間に1種の均衡状態が保たれているような場合，たとえば弱毒生菌の適量を投与して動物も死亡せず，しかも菌も長期にわたり生体内で生存を続けるような場合に形成されることが多い。単球型結節は細胞や組織の傷害に対する宿主の反応と考えることができる。

チフス結節の数と結節の種類などを基準として薬剤の治療効果を検討すると，24時間内治療群では ABPC と

FT が最も治療効果が高く，2位が KM，3位が CER で CP が最下位である。24時間後治療開始群でも FT が最もすぐれ，2位 KM，3位 ABPC と CP で，前実験群でかなり優秀な効果を示した ABPC は本群では対照群に比してほとんど差がなく，膿瘍型を含む多数のチフス結節形成を許している。したがって，全実験群を通じて最も治療効果の高いのは FT で，ついで KM とされる (Fig. 4)。

結 論

1. マウス対 *Salmonella enteritidis* の関係における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。

2. 治療効果の判定基準にはマウス肝に形成されるチフス結節の組織学上の種類と数を用いた。

3. その結果，総合的に FT が最もすぐれた治療効果を示し，ついで KM であるが，その効果は遙かに低い。

文 献

- 1) 深井孝治：S. *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 8：54～64，1958
- 2) TAKASHI OKONOJI & KOUJI FUKAI：Pathological studies of experimental typhoid. Mechanism of infection and immunity of cytopathogenic bacteria. Yamamoto Shoten Tokyo, p. 51～58, 1959
- 3) T. OKONOJI, K. FUKAI, S. MITSUHASHI, M. NAGAI & M. KAWAKAMI：Studies on the experimental typhoid. III. Histopathological study of the mice liver infected with virulent or attenuated *S. enteritidis* strain. Jap. Jour. Exp. Med. 29：71～78, 1959
- 4) 小此木丘，深井孝治，須田昭男：実験的チフス症の病理，感染のシンポジウム。南江堂，東京。p. 59～69，1959
- 5) 小此木丘，深井孝治，三橋進，川上正也：実験的チフス症の研究，第1報，*Salmonella enteritidis* 生菌及び死菌免疫におけるマウス肝の反応の相違について。日細誌 16：887～893，1961
- 6) 深井孝治，小此木丘，三橋進，川上正也：実験的チフス症の研究，第2報，大腸菌死菌ワクチン注射によるマウス肝の結節形成について。日細誌 16：933～936，1961
- 7) 深井孝治：実験的チフス症の研究，マウスの *S. enteritidis* 感染および免疫の病理組織学的研究。免疫のシンポジウム p. 35～38，1962

HISTOPATHOLOGICAL STUDY OF THERAPEUTIC EFFECT OF FT
(DIHYDROXYMETHYL-FURATRIZINE) AND OTHER ANTIBIOTICS
IN EXPERIMENTAL SALMONELLOSIS

KOJI FUKAI, KEIKO YANAI and KAORI HONMA

Department of Pathology, Kyorin University School of Medicine

Kyorin College, School of Medical Technology

The therapeutic effect of FT and other antibiotics administered to the mice in experimental Salmonellosis was histologically evaluated. The judgement of the effect was made according to the presence, size and kind of typhoid nodules produced in the animal's livers.

As a result, it was found that the FT-treated group showed the best therapeutic effect forming the least nodules, with the KM-treated group second on the list. But the effects of KM and the others were found far less than that of FT.