

各種グラム陰性桿菌による実験的尿路感染症に関する基礎的研究

大森 康男・小川 正俊・宮崎 修一・五島瑛智子

東邦大学医学部微生物学教室

(昭和 56 年 12 月 23 日受付)

抗菌剤の評価のため種々の感染モデル実験系が考案されているが、菌種、菌株によって感染部位、動物種における感染惹起能力に差があることが認められている。

マウス尿路感染症実験モデルにおいて、臨床由来のグラム陰性桿菌、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* 各 15 株について、感染惹起能力を比較し菌種による感染モデル設定の難易を検討した。自由給水マウス群で、5 匹中 3 匹以上のマウスの腎から菌の検出される株は、*K. pneumoniae* 14 株 (93%), *P. aeruginosa* 11 株 (73%), *E. coli* 6 株 (40%) および *S. marcescens* 1 株 (7%) であるのに対し、菌接種 20 時間前より給水を制限したマウス群では、*K. pneumoniae* 15 株 (100%), *P. aeruginosa* および *E. coli* 13 株 (87%) および *S. marcescens* 9 株 (60%) となり、感染惹起能力が増強された。

上記 4 菌種より腎から菌の検出され易い株を 1 株ずつ選び、実験的尿路感染症を作製し、菌接種後の腎内生菌数を追跡した結果、菌株により腎内生菌数の消長パターンは異なったが、腎病変は接種 2~3 日後に認められた。しかし血液、肺、肝および脾から感染菌は検出されず、死亡例を伴わない比較的穏かな局所の上行性尿路感染症モデルであり、急性期における抗菌剤の評価に有用なものと思われた。

抗菌剤の実験的評価法として、皮下¹⁻³⁾、尿路⁴⁻⁸⁾、気道⁹⁾および pouch 内感染¹⁰⁾モデルが考案され応用されている。また感染モデルを作製する場合、動物種や感染部位により、菌種、菌株間に感染惹起能力の違いがあることが認められている。

実験的尿路感染に対する菌種間の感染惹起能力の比較検討は大井¹¹⁾の尿管結紮家兎を用いた報告があるが、多数の株を用いて比較検討した報告は見られない。われわれは尿路感染症患者から分離頻度の高い、*E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* 各 15 株を用いて菌種による尿路感染惹起能力を比較し若干の知見を得た。さらにこの 4 菌種から腎より 100% 菌の検出される株を 1 株ずつ用いた実験的尿路感染症モデル成立条件についても検討した。

I. 材料ならびに実験方法

1. 使用菌株

尿路感染症患者由来の *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Serratia marcescens* および *Pseudomonas aeruginosa* 各 15 株を用いた。

2. 使用動物

ICR 系雌マウス、4 週齢、体重 17 ± 1 g のものを 1 群 5 匹として使用した。

3. 接種菌液の調製法

接種菌液は、上記菌株を普通寒天斜面 (栄研) で 37 °C, 18 時間培養後、約 10^8 CFU/ml になるように滅菌生理食塩液に懸濁し、さらに 10 倍段階希釈を行ない調製した。

4. 菌数測定培地

E. coli, *K. pneumoniae* および *P. aeruginosa* の生菌数測定には BTB 培地 (栄研), *S. marcescens* では 0.01 % トリイジンプルーを含む DNase 寒天培地 (Difco) を用いた。

5. 実験的尿路感染症マウスの作製

自由給水あるいは感染前 20 時間給水を止めたマウスをエーテル麻酔し、腹部を軽く圧迫し排尿させた。下腹部をエタノール消毒後、調製菌液 0.02 ml をポリエチレンカテーテルを用いて経尿道的に膀胱内に接種した。外尿道口を小型クリップで直ちに閉塞し、1 時間後に解除した。両群マウスへの給水は 2 時間後から行なった。

6. 感染成立の判定

菌液接種後 5、6 日目にマウスを断頭放血死させ、主要臓器を肉眼的に観察した後、両側腎を可及的無菌的に摘出した。腎内生菌数測定は各々のマウス腎 (左右の腎を含む) を 2 ml の滅菌生理食塩液でホモジナイズし、

これを原液として、10 倍段階希釈し、上記した培地を用い、37°C、24 時間培養して行なった。1 群5匹のマウス中、全身感染で死亡したマウスも含め3匹以上の腎から 10^8 CFU/kidneys 以上の菌が認められた菌株を感染陽性菌とした。

7. 病理組織学的検索

腎は摘出後直ちに10%緩衝ホルマリン液($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, 4.4 g/l, $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$, 16.4 g/l, ホルマリン, 100 ml/l) で固定を行ない、常法に従って包埋、薄

切を施し、ヘマトキシリン・エオジン染色を行ない鏡検を行なった。

II. 実験成績

1. 各種グラム陰性桿菌の実験的尿路感染惹起能力の検討

1) *E. coli* 感染 (Table 1)

自由給水群では5匹中3匹のマウスの腎から菌の検出される株は6株で、腎に肉眼的病変を認めるマウスも僅かて死亡例はなかった。

Table 1 Virulence of *E. coli* for urinary tract infection in mice¹⁾

Water intake	Test strain	Challenge dose ($\times 10^7$ CFU/mouse)	No. of dead mice	No. of mice formed abscess in kidneys	No. of bacteria detected from kidneys
Free	46	4	0	0/5	4
	48	3	0	0/5	3
	51	7	0	0/5	2
	63	6	0	1/5	2
	87	6	0	0/5	2
	102	10	0	0/5	4
	103	4	0	0/5	2
	111	4	0	0/5	2
	121	1	0	0/5	3
	130	3	0	0/5	0
	542	3	0	0/5	2
	K U 3	8	0	0/5	2
	718	9	0	1/5	4
	729	4	0	0/5	2
	830	7	0	0/5	4
Restricted ⁴⁾	46	4	0	1/5	4
	48	3	0	2/5	3
	51	7	0	0/5	2
	63	6	0	1/5	2
	87	6	0	1/5	4
	102	10	0	0/5	4
	103	4	2	0/3	5
	111	4	0	3/5	5
	121	1	0	0/5	3
	130	3	0	1/5	5
	542	3	0	1/5	4
	K U 3	5	0	4/5	5
	718	4	0	2/5	4
	729	9	0	4/5	5
	830	7	0	3/5	5

1) ICR female albino mice (17 ± 1 g, $n=5$) were transurethraally inoculated with 0.02 ml of bacterial suspension followed by urethral obstruction for 1hr.

2) Positive is that abscess was formed in kidneys of mice killed at 5 to 6 days after inoculation.

3) Positive is that the bacteria were recovered from kidneys of dead mice and mice killed at 5 to 6 days after inoculation.

4) Water restriction for 20 hrs before inoculation.

給水制限を行なった群では5匹中3匹以上のマウスの腎から菌が検出される株は13株と増加し、5匹中3匹以上のマウス腎に肉眼的病変が認められたのは、No. 111, KU 3, No. 729 および No. 830 株の4株であった。また No. 109 株では5匹中2匹が全身感染を起こして死亡した。なおマウスの死亡は感染2, 3日後に起こり、死亡マウス腎において肉眼的病変はほとんど認められなかったが、病理組織学的病変が認められたことから、このように死亡したマウスも尿路感染症が成立した

と判定した。

2) *K. pneumoniae* 感染 (Table 2)

自由給水群では5匹中3匹の腎から菌の検出される株は14株で *E. coli* より多く、腎に肉眼的病変を示す株も *E. coli* の場合より多く、No. 189 と No. 419 株が5匹中3匹以上に認められ、他の株はそれより少ないかあるいは全く認められなかった。死亡例は KU 8 株の1株のみで全身感染に移行し全例死亡した。

給水制限を行なうと15株すべてが5匹中3匹以上の

Table 2 Virulence of *K. pneumoniae* for urinary tract infection in mice¹⁾

Water intake	Test strain	Challenge dose ($\times 10^7$ CFU/mouse)	No. of dead mice	No. of mice formed abscess in kidneys	No. of bacteria detected from kidneys
Free	32	5	0	0/5	3
	35	3	0	1/5	3
	40	3	0	1/5	4
	43	5	0	0/5	5
	45	3	0	1/5	4
	KU 2	3	0	0/5	4
	85	6	0	2/5	5
	93	5	0	0/5	5
	154	5	0	1/5	4
	189	5	0	3/5	5
	366	7	0	1/5	2
	419	5	0	3/5	3
	504	3	0	0/5	5
	703	4	0	0/5	5
	KU 8	3	5	0/0	5
Restricted ⁴⁾	32	5	0	1/5	5
	35	8	0	1/5	4
	40	3	0	1/5	5
	43	5	0	1/5	5
	45	3	0	1/5	5
	KU 2	12	0	0/5	5
	85	6	0	4/5	5
	93	5	0	0/5	5
	154	5	0	4/5	5
	189	9	1	3/4	5
	366	7	0	2/5	3
	419	5	1	3/4	5
	504	8	0	1/5	5
	703	4	0	2/5	4
	KU 8	10	5	0/0	5

1) ICR female albino mice (17 ± 1 g, $n=5$) were transurethraally inoculated with 0.02 ml of bacterial suspension followed by urethral obstruction for 1hr.

2) Positive is that abscess was formed in kidneys of mice killed at 5 to 6 days after inoculation.

3) Positive is that the bacteria were recovered from kidneys of dead mice and mice killed at 5 to 6 days after inoculation.

4) Water restriction for 20 hrs before inoculation.

腎から菌が検出され、使用マウスの 80% 以上の腎に肉眼的病変が認められたのは No. 85, No. 154, No. 189 および No. 419 株の 4 株となった。また自由給水群で死亡例の認められなかった No. 189 と No. 419 株でも 1 例ずつ全身感染で死亡した。

3) *S. marcescens* 感染 (Table 3)

自由給水群では 5 匹中 3 匹以上の腎から菌が検出されるのは 1 株のみであった。腎の肉眼的病変は 5 株に認められるが例数は少なく、死亡例は認められなかった。

給水制限群においては 5 匹中 3 匹以上のマウスの腎から菌が検出される株は 9 株に増加し、肉眼的腎病変を認める株は 11 株に増え、特に No. 318 株では 5 匹中 3 匹のマウスに認められたが、死亡例は 1 株も見られなかった。

4) *P. aeruginosa* 感染 (Table 4)

自由給水群では、5 匹中 3 匹の腎から菌が検出された株は 11 株であり、肉眼的腎病変は 7 株に認められた。そのうち 5 匹中 3 匹のマウスに認められたのは No. 450,

Table 3 Virulence of *S. marcescens* for urinary tract infection in mice¹⁾

Water intake	Test strain	Challenge dose ($\times 10^7$ CFU/mouse)	No. of dead mice	No. of mice formed abscess in kidneys	No. of bacteria detected from kidneys
Free	233	8	0	0/5	0
	241	9	0	0/5	1
	247	11	0	0/5	1
	266	28	0	0/5	0
	270	12	0	1/5	2
	271	32	0	1/5	1
	273	26	0	0/5	0
	277	54	0	2/5	2
	282	29	0	1/5	2
	283	31	0	0/5	0
	293	25	0	0/5	0
	295	27	0	1/5	2
	308	8	0	0/5	2
	318	22	0	0/5	0
	K U21	28	0	0/5	4
Restricted ⁴⁾	233	3	0	0/5	0
	241	15	0	1/5	2
	247	20	0	2/5	2
	266	10	0	0/5	1
	270	8	0	1/5	3
	271	6	0	1/5	2
	273	4	0	0/5	3
	277	1	0	2/5	5
	282	4	0	1/5	4
	283	6	0	0/5	4
	293	4	0	1/5	5
	295	6	0	1/5	4
	308	9	0	2/5	2
	318	6	0	3/5	5
	K U21	13	0	2/5	5

- 1) ICR female albino mice (17 ± 1 g, $n=5$) were transurethrally inoculated with 0.02 ml of bacterial suspension followed by urethral obstruction for 1hr.
- 2) Positive is that abscess was formed in kidneys of mice killed at 5 to 6 days after inoculation.
- 3) Positive is that the bacteria were recovered from kidneys of dead mice and mice killed at 5 to 6 days after inoculation.
- 4) Water restriction for 20 hrs before inoculation.

4匹中2匹に現われたのは No. 469 と No. 762 株であった。死亡例は No. 469, No. 577, No. 762 株に1例ずつ認められた。

給水制限群では、菌検出陽性株は13株とやや増加した。肉眼的腎病変が認められる株も14株と増加し、試験動物数の50%以上に認められた株は KU1, No. 120, No. 150, No. 200, No. 375, No. 416, No. 450, No. 469, No. 762 株であった。死亡例は No. 375 株に4例, No. 200 株に3例, KU1, No. 120, No. 577, No. 762 株に2例

ずつ, No. 136, No. 150, No. 183, No. 469 株に1例ずつ認められ、自由給水群に比べ株数も死亡マウス数も増加した。

以上4種類のグラム陰性桿菌による実験的尿路感染惹起能力を Table 5 にまとめて示した。4菌種とも給水制限を行なうことにより5匹中3匹以上の腎から菌の認められる株が増加し、Table 1~4 に示すように死亡マウス数や腎に肉眼的病変を示すマウス数も増加した。自由給水および給水制限両群の成績から実験的尿路感染惹起

Table 4 Virulence of *P. aeruginosa* for urinary tract infection in mice¹⁾

Water intake	Test strain	Challenge dose ($\times 10^7$ CFU/mouse)	No. of dead mice	No. of mice formed abscess in kidneys	No. of bacteria detected from kidneys
Free	KU1	2	0	0/5	3
	120	11	0	0/5	2
	136	2	0	0/5	0
	150	2	0	1/5	3
	183	2	0	0/5	4
	200	6	0	0/5	3
	375	6	0	0/5	0
	381	1	0	2/5	4
	416	6	0	2/5	3
	430	3	0	0/5	3
	450	4	0	3/5	4
	469	2	1	2/4	4
	507	8	0	0/5	2
	577	2	1	1/4	3
	762	3	1	2/4	4
Restricted ⁴⁾	KU1	4	2	2/3	5
	120	11	2	2/3	4
	136	2	1	1/4	3
	150	2	1	2/4	4
	183	2	1	0/4	2
	200	8	3	2/2	5
	375	6	4	1/1	5
	381	1	0	2/5	2
	416	6	0	3/5	4
	430	9	0	1/5	4
	450	4	0	3/5	4
	469	2	1	2/4	3
	507	8	0	2/5	3
	577	2	2	1/3	3
	762	10	2	2/3	5

1) ICR female albino mice (17 ± 1 g, $n=5$) were transurethrally inoculated with 0.02 ml of bacterial suspension, followed by urethral obstruction for 1 hr.

2) Positive is that abscess was formed in kidneys of mice killed at 5 to 6 days after inoculation.

3) Positive is that the bacteria were recovered from kidneys of dead mice and mice killed at 5 to 6 days after inoculation.

4) Water restriction for 20 hrs before inoculation.

Table 5 Virulence of bacterial species for urinary tract infection in mice¹⁾

Species ²⁾	Water intake	No. of infected ³⁾ (%) strains
<i>E. coli</i>	Free	6 (40)
	Restricted ⁴⁾	13 (87)
<i>K. pneumoniae</i>	Free	14 (93)
	Restricted	15 (100)
<i>S. marcescens</i>	Free	1 (7)
	Restricted	9 (60)
<i>P. aeruginosa</i>	Free	11 (73)
	Restricted	13 (87)

1) ICR female albino mice (17 ± 1 g, $n=5$) were transurethraally inoculated with 0.02 ml of bacterial suspension (1×10^7 to 54×10^7 CFU/mouse) followed by urethral obstruction for 1hr.

2) Fifteen strains of each species were tested.

3) Bacteria were recovered from kidneys of more than three mice per five mice.

4) Water restriction for 20hrs before inoculation.

能力は、*K. pneumoniae* が最も強く、次いで *P. aeruginosa* > *E. coli* > *S. marcescens* の順であると考えられた。

2. 実験的尿路感染症成立条件の検討

前記の成績から4菌種のうちマウス実験的尿路感染症

を惹起しやすいと判断された、*E. coli* KU3株、*K. pneumoniae* KU2株、*S. marcescens* KU21株および *P. aeruginosa* KU1株を選び、給水制限条件下における尿路感染症成立条件を検討した。

1) 感染菌量による腎内生菌数の変動

各菌株についてマウス膀胱内に $10^4 \sim 10^7$ あるいは 10^8 CFU の菌量を感染させた時の6日後の腎内生菌数を Fig. 1 に示した。4菌株とも感染菌量が減少すれば、腎内生菌数も減少する傾向があり、*E. coli* KU3株と *P. aeruginosa* KU1株で顕著であった。また感染菌量の減少に伴い、同一群中においても個々のマウスの腎内生菌数の変動が大きくなる傾向がみられた。

2) 感染後の腎内生菌数の経時の変化

Fig. 1 に示した成績から、感染させたマウスすべての腎に平均 10^3 CFU/kidneys 以上の生菌が認められる感染菌量を用いて腎内生菌数の経時の変化を検討した (Fig. 2)。

E. coli KU3株では 8×10^8 CFU/mouse を感染させた時の腎内生菌数は、4日目まで対数的に増殖して 10^6 レベルに達し感染1週間後まで持続し、以後急速に消失した。病理組織学的な病変は感染3日後からみられ、間質の浮腫、好中球の浸潤、線維化ならびに尿細管内の白血球円柱を特徴としていた (Fig. 3)。極期は5~7日目にあったが、2週間目頃から正常の組織像が認められるようになった。

K. pneumoniae KU2株では 4×10^8 CFU/mouse を感染させた時、6時間後すでに $10^5 \sim 10^6$ の生菌が腎内

Fig. 1 Variation of viable cells in kidneys by challenge dose.

ICR female albino mice (17 ± 1 g, $n=5$) were given no water for 20hrs before transurethraally inoculated with 0.02 ml of bacterial suspension followed by urethral obstruction for 1hr.

Bacterial suspensions from slant cultures were prepared by 10-fold dilution with saline.

Kidneys of mice were bacteriologically examined at 6 days after infection.

Values are mean $\pm$ S. E.

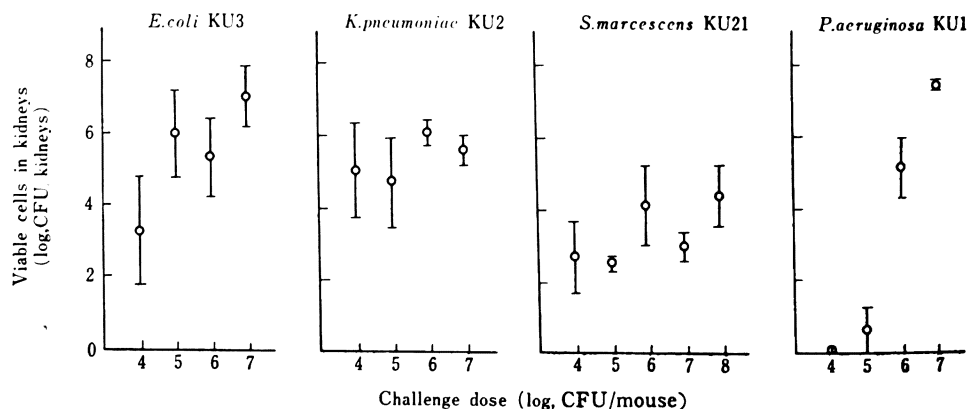


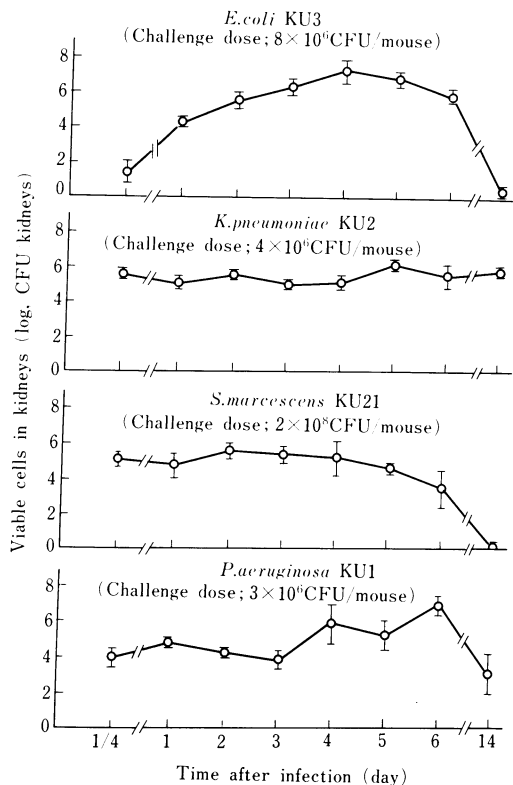
Fig. 2 Viable cells in kidneys of infected mice by urinary tract route.

ICR female albino mice (17 ± 1 g, $n=5$) were given no water for 20 hrs before transurethraly inoculated with 0.02 ml of bacterial suspension followed by urethral obstruction for 1 hr.

Tested strains and challenge doses are indicated in figure.

Mice were studied at intervals from 1/4 to 14 days after infection.

Values are mean $\pm$ S. E.



に認められ、この菌数が2週間後まで維持された。病理組織学的には (Fig. 4), *E. coli* の場合とほぼ同様間質の好中球浸潤、線維化、尿細管の白血球円柱や拡張を特徴とし、2週間を経ても病変が継続し比較的長期にわたって認められた。

S. marcescens KU 21 株では、他の菌株と異なり 2×10^8 CFU/mouse の大量の菌を感染させた場合、6時間後には 10^5 CFU/kidneys の生菌が認められ、5日目までこの菌数が維持されるが、以後減少し、2週間後には菌は検出されなかった。病理組織学的に病変が出現するのは2日目からで、間質における細胞浸潤および線維化がみられ (Fig. 5)、極期は3~5日目にあり、病変は間質に限定されず、広く尿細管や腎盂粘膜ならびに腎盂粘膜下に及んだ。しかし *E. coli* KU 3 株や *K. pneumo-*

niae KU 2 株で認められた尿細管における白血球円柱の出現頻度はやや低かった。

P. aeruginosa KU 1 株では 3×10^6 CFU/mouse を感染させた時、6時間後に 10^4 CFU/kidneys の生菌が認められ、その後3日目までこの菌数が維持され、4~6日目にさらに増殖し、 $10^5 \sim 10^6$ CFU/kidneys になった。しかし2週間後には 10^3 CFU/kidneys にまで減少した。病理組織学的病変は2日目から認められ、ピークは4日目頃であり、特徴としては *E. coli* KU 3 株や *K. pneumoniae* KU 2 株と同様、細胞浸潤、線維化、白血球円柱などが認められ (Fig. 6)、その他腎髄質の浮腫、腎盂移行上皮の増生と空胞変性、硝子様円柱が認められる腎もあった。

これら4菌株を用いた場合、血液、肺、肝、脾から感染菌は検出されず、死亡例がみられなかったことから、上記の条件下でマウスにおける局所の上行性尿路感染症が成立することが明らかとなった。

III. 考 察

尿路感染症患者から分離される菌は、急性、慢性にかかわらず80~90%がグラム陰性桿菌であり、その中で、急性では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, 慢性では *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. marcescens* の分離頻度が高い¹²⁾。これらの菌種は弱毒菌と考えられていたものであり、これらの菌種を用いた実験的尿路感染症惹起能力の検討は少数の菌株を用いて行なわれているだけである¹¹⁾。そのため本報では臨床由来の *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* および *P. aeruginosa* を各15株と多くの菌株を用い、尿路における感染惹起能力を比較し、菌種による感染成立の難易を検討した。

尿路感染症は腎盂腎炎に代表される上部尿路、および膀胱炎を主とする下部尿路の感染症に分類できるが、感染モデルとしては前者が多く取り上げられている。感染経路については血行性と上行性に大別できるが、臨床的には上行性の方が多く^{13,14)}、よりヒトの感染症に近いモデルを考えるならば、上行性の感染症モデルを作製することが有用である。上行性に感染症を惹き起こす方法としては、尿管狭窄を作製しその上位の腎盂に菌を注入する方法^{11,15~17)}、あるいは膀胱を露呈しガラス玉を封入して尿流を抑制する方法^{18,19)}があるが、両者とも手術的操作を必要とし、多数の動物に同時に感染させるには適していない。一方、手術的操作を必要としない上行性感染には細い管を用いて経尿道的に膀胱内に菌液を注入する方法^{20~23)}があり、手技が簡単で多数の動物を同時に扱うことが可能であることから、今回、われわれはこの方法を用いた。

Fig. 3 Photomicrographs of renal cortex (top) and medulla (bottom) 7 days after infection with *E. coli*. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 66$.



Fig. 4 Photomicrographs of renal cortex (top) and medulla (bottom) 3 days after infection with *K. pneumoniae*. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 66$.

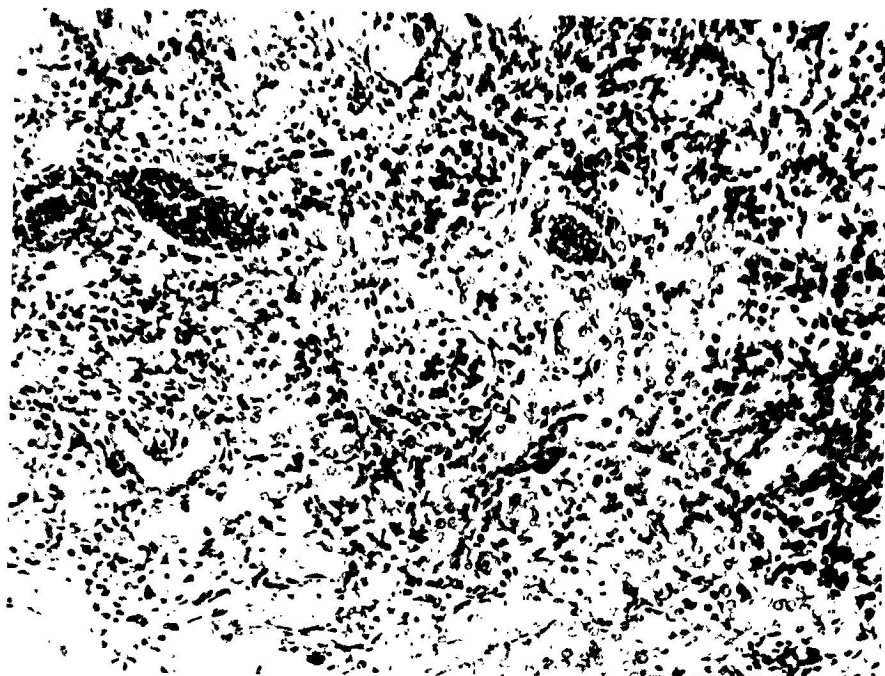


Fig. 5 Photomicrographs of renal cortex (top) and medulla (bottom) 3 days after infection with *S. marcescens*. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 66$.

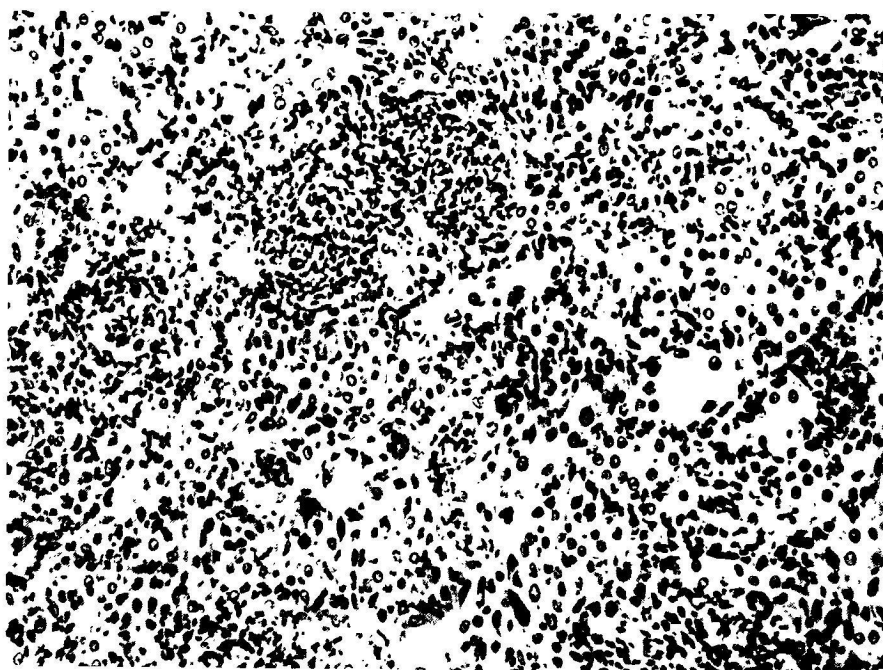
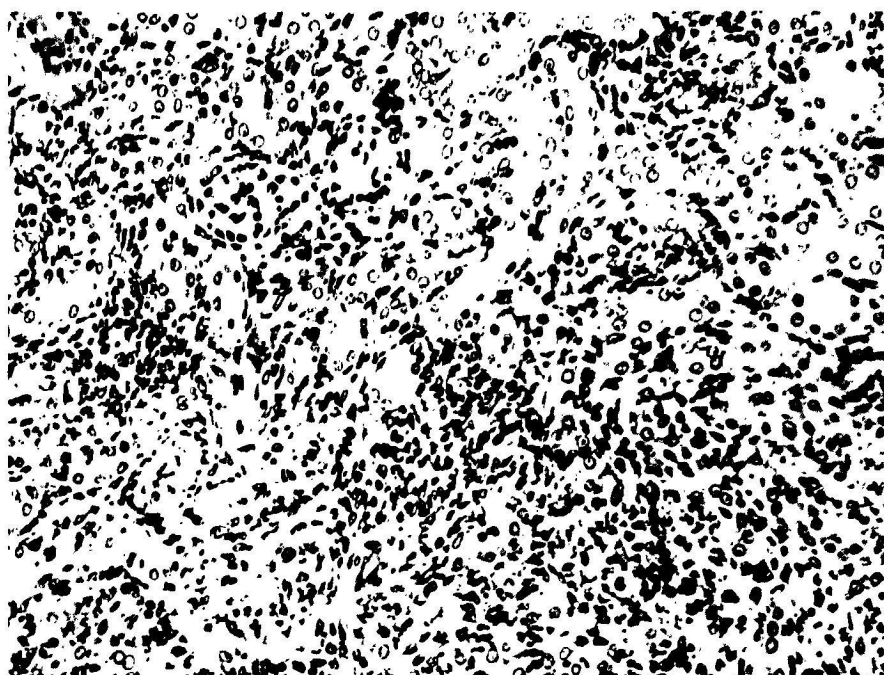
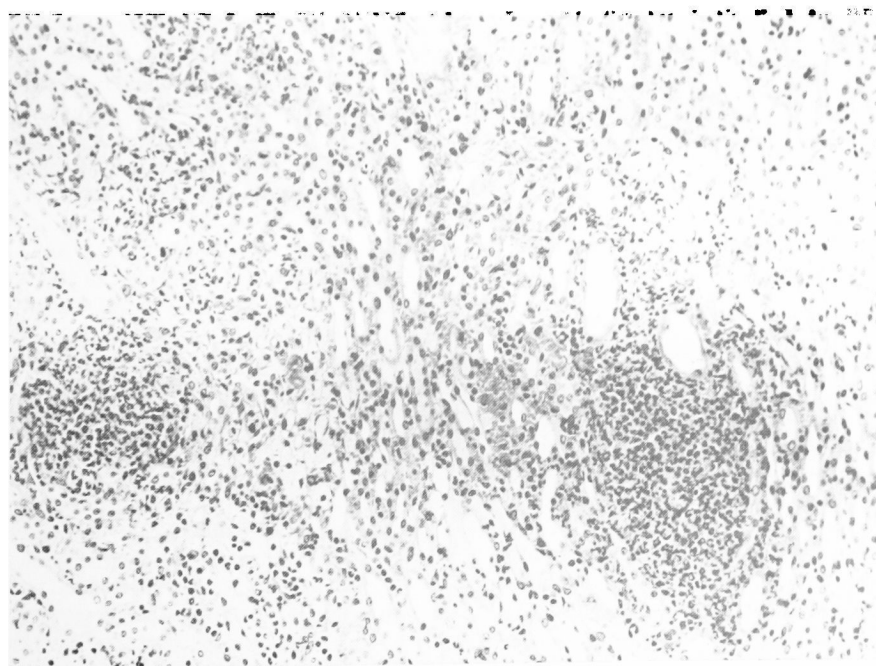
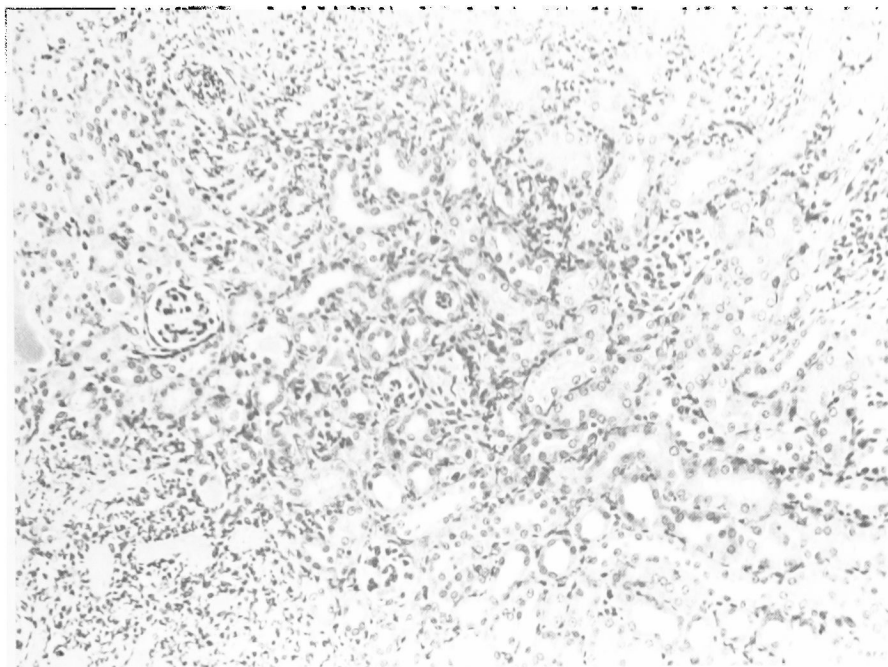


Fig. 6 Photomicrographs of renal cortex (top) and medulla (bottom) 4 days after infection with *P. aeruginosa*. Stained with hematoxylin and eosin. $\times 66$.



膀胱内に菌を接種しても膀胱尿管逆流により菌が上行性に腎に到達することは困難である。その原因として膀胱の排泄機能による排菌^{24,25)}、尿の浸透圧および pH による菌への影響^{26,27)}、血中抗体の抗菌作用^{28,29)}などがあげられている。そこで感染率を高めるために、感染後に膀胱をマッサージする方法³⁰⁾、利尿剤を投与する方法³¹⁾、宿主免疫能を低下させる方法³²⁾などが考案されている。また ANDRIOLE は給水制限によりラットの *E. coli* 上行性腎盂腎炎の感染率が上昇することを報告している³³⁾。そこでわれわれはマウスを用い自由給水群と給水制限群で検討したところ、感染を惹起する性は、自由給水群で、*K. pneumoniae* 93%, *P. aeruginosa* 73%, *E. coli* 40%, *S. marcescens* 7% であったのが、給水制限群で、*K. pneumoniae* 100%, *P. aeruginosa* および *E. coli* 87%, *S. marcescens* 60% となり、給水制限により感染惹起能が増強されることが明らかとなった。また上行性尿路感染症惹起能力は *K. pneumoniae* が最も強く、上行性尿路感染症から全身感染への波及率は *P. aeruginosa* が最も高いと考えられた。

ANDRIOLE³³⁾ は給水制限することにより腎髄質が高張となり、食菌作用や補体系の活性が阻害されるため感染率が上昇すると推論している。しかし福留³⁴⁾は *K. pneumoniae* の初感染において、病巣に集合する食細胞は有効な防禦機構とはなり得ないと報告している。われわれの成績でも *K. pneumoniae* を用いた場合、自由給水群でも感染惹起能力が高かったことと合致すると考えられた。

4 菌株を用いて作製した上行性の実験的尿路感染症はいずれも死亡例を伴わない急性で比較的穏やかなモデルであり、急性期における抗菌剤の評価に有用なものと思われた。

稿を終るにあたり、病理組織標本の作製に御助力下さった佐藤裕和、保坂雅喜両氏に謝意を表します。

(本論文の要旨は第 28 回日本化学療法学会東日本支部総会において発表した)。

文 献

- 1) NISHIDA, M.; T. MATSUBARA & N. WATANABE: Pyrrolnitrin, a new antifungal antibiotic. Microbiological and toxicological observation. J. Antibiotics, Ser A, 18: 211~219, 1965
- 2) GOLDSCHMIDT, F.: Reproducible topical staphylococcal infection in rats. Appl. Microbiol. 23: 130~134, 1972
- 3) PAMELA, A.; G. HANTER, N. ROLINSON & D. A. WITTING: Comparative Activity of Amoxycillin and Ampicillin in an Experimental Bacterial Infection in Mice. Antimicrob. Agents & Chemother. 4: 285~293, 1973
- 4) PAPLANUS, S. H.: Bacterial localization in the kidney, Yale J. Biol. Med. 37: 145~152, 1964
- 5) FIERE, J.; L. TALNER & A. I. BRAUDE: Bacteremia in the pathogenesis of retrograde *E. coli* pyelonephritis in the rat. Am. J. Pathology 64: 443~454, 1971
- 6) ROCHIA, H.; L. B. GUZE, L. R. FREEDMAN & P. B. BEESON: Experimental pyelonephritis. III. The influence of localized injury in different parts of the kidney on susceptibility to bacillary infection. Yale J. Biol. Med. 30: 341~354, 1958
- 7) TSUCHIDA, S.; H. SUGAWARA & S. ARAI: Ascending pyelonephritis in dogs induced by ureteral dysfunction. Investigative Urology 10: 450~457, 1973
- 8) 田中紀子, 宇 孟, 小河秀正: 尿路感染症の新しい展開, 実験的尿路感染症。臨床と細菌 7: 15~24, 1980
- 9) BERENDT, R. F.; G. G. LONG & J. S. WALKER: Treatment of respiratory *Klebsiella pneumoniae* infection in mice with aerosols of kanamycin. Antimicrob. Agents & Chemother. 8: 585~590, 1975
- 10) 村川武雄, 西田 実: ラットの炎症 Pouch 内感染実験系とセファロsporin 類の効果。Jap. J. Antibiotics, 26: 449~453, 1973
- 11) 大井好忠, 片平可也: 尿路感染症の病原性検討のための実験的腎盂腎炎。西日泌尿 32: 152~161, 1970
- 12) 蟹本雄右, 河田幸道: 尿路感染症の新しい展開, 尿路感染症の治療。臨床と細菌 7: 49~56, 1980
- 13) BEESON, P. B.: Factors in the pathogenesis of pyelonephritis. Yale J. Biol. Med. 28: 81~104, 1955
- 14) KASS, E. H.: Bacteriuria and pyelonephritis of pregnancy. Arch. Int. Med. 105: 194~198, 1960
- 15) 角田和之: 実験的腎盂腎炎における抗生剤の効果に関する研究。泌尿紀要 19: 931~962, 1973
- 16) 川島尚志: 緑膿菌性腎盂腎炎の化学療法に関する実験的研究。Chemotherapy 25: 2371~2386, 1977
- 17) 坂本日朗: 腎盂腎炎の化学療法にかんする実験的研究, 大腸菌性閉塞性腎盂腎炎による検討。Chemotherapy 28: 31~47, 1980
- 18) VIVALDI, E.; R. COTRAN, D. P. ZANGWILL & E. H. KASS: Ascending infection as a mechanism in pathogenesis of experimental non-obstructive pyelonephritis. Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.) 102: 242~244, 1959
- 19) 熊沢浄一: 基疾患を伴う実験的腎盂腎炎に対する化学療法の効果。西日泌尿 33: 183~189, 1971
- 20) COTRAN, R. S.; E. VIVALDI, D. P. ZANGWILL & E. H. KASS: Retrograde *Proteus* pyelonephritis in rats. Bacteriologic, pathologic and

- fluorescent-antibody studies. Am. J. Pathol. 43: 1~31, 1963
- 21) ANDERSON, B. R. & G. G. JACKSON: Pyelitis, an important factor in the pathogenesis of retrograde pyelonephritis. J. Exp. Med. 114: 375~384, 1961
 - 22) NISHI, T. & K. TSUCHIYA: Experimental urinary tract infection with *Pseudomonas aeruginosa* in mice. Infect. Immun. 22: 508~515 1978
 - 23) 岩日朋幸, 土屋皖司: *Proteus mirabilis* によるマウスにおける実験的尿路感染症について。感染症学雑誌 55: 254~261, 1981
 - 24) COX, C. E. & F. HINMAN, JR: Experiments with induced bacteriuria, vesical emptying and bacterial growth on the mechanism of bladder defense to infection. J. Urol. 86: 739~748, 1961
 - 25) PAQUIN, A. J.; J. PEREZ, JR, C. M. KUNIN & E. A. FOSTER: Does the bladder possess an intrinsic antibacterial defense mechanism. J. Clin. Invest. 44: 1084, 1965
 - 26) ASSCHER, A. W.; M. SUSSAMAN, W. E. WATERS, R. H. DAVIS & S. CHICK: Urine as a medium for bacterial growth. Lancet, 2: 1037~1041 1966
 - 27) 黒川一男, 桜井紀嗣, 香川 征: 尿路感染症と防禦機構。西日泌尿 38: 238~245, 1976
 - 28) ARANA, J. A.; V. M. KOZIJ & G. C. JACKSON: The immunologic status of the host and pyelonephritis. A study of retrograde *Escherichia coli* urinary infection in rats. J. Immunol. 94: 337~243, 1965
 - 29) HUNTER, B. W.; L. L. AKINS & J. P. SANFORD: The role of immunity in the pathogenesis of experimental retrograde pyelonephritis. J. Exp. Med. 119: 869~879, 1964
 - 30) HEPTINSTALL, R. H.: Experimental pyelonephritis, bacteriological and morphological studies on the ascending route of infection in rat. Nephron 1: 73~92, 1964
 - 31) FREEDMAN, L. R.: Experimental pyelonephritis XIII. The ability of water diuresis to induce susceptibility to *E. coli* bacteriuria in the normal rat. Yale J. Biol. Med. 39: 255~266, 1967
 - 32) 長田恭明, 中条正行, 小河秀正: 実験的尿路感染症の研究。日本細菌学雑誌 26: 553~561, 1971
 - 33) ANDRIOLE, V. T.: Water, Acidosis and Experimental Pyelonephritis. J. Clin. Invest. 49: 21~30, 1970
 - 34) 福留武郎, 光山正雄, 武谷健二, 野本亀久雄: 肺炎桿菌に対する感染防御機構の解析。日本細菌学雑誌 35: 292, 1980

FUNDAMENTAL STUDIES ON EXPERIMENTAL URINARY TRACT INFECTION WITH VARIOUS SPECIES OF GRAM NEGATIVE BACILLI

YASUO OOMORI, MASATOSHI OGAWA, SHUICHI MIYAZAKI and SACHIKO GOTO

Department of Microbiology, Toho University School of Medicine

Although various experimental infection model systems have been presented for evaluation of antibiotics, there is considered that bacterial species and strains make differences in infection ability using varied infection routes and varied animal species.

In this report, we compared infection ability of every fifteen strains of clinical isolated gram negative bacilli, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *S. marcescens* and *P. aeruginosa* in mice experimental urinary tract infection model to evaluate the difficulty for establishment of infection model.

In mice groups which were allowed access to water ad lib, it appeared that strains detected from kidneys of infected mice more than three fifth were 14 (93%) in *K. pneumoniae*, 11 (73%) in *P. aeruginosa*, 6 (40%) in *E. coli* and 1 (7%) in *S. marcescens*. On the other hand, in mice groups which were restricted water intake for 20 hrs before inoculation of bacteria, that of strains were 15 (100%) in *K. pneumoniae*, 13 (87%) in *P. aeruginosa* and *E. coli* and 9 (60%) in *S. marcescens*, and then infection ability was increased.

Using every one strain from each four bacterial species, experimental urinary tract infections were induced in mice. There were different variation patterns in viable cells of kidneys by infecting bacterial strains, but gross lesion was observed at 2 to 3 days after infection. No infected bacteria were detected from blood, lung, liver and spleen. This model was the relatively mild ascending urinary tract infection without instance of death, consequently useful for evaluation of antibiotics on the acute stage of that infection.