

実験的家兎混合感染肺膿瘍に関する研究

高 松 健 次

大阪市立大学医学部第一内科学教室

(主任：塩田憲三教授)

(昭和 56 年 11 月 21 日受付)

Staphylococcus aureus 死菌にて感作した家兎肺内に、*S. aureus* と *Klebsiella pneumoniae* (ともに生菌) を混合して経気道的に注入することにより、実験的混合感染肺膿瘍の作製を試みた。孤立性肺膿瘍形成率は、注入菌量 *S. aureus* 10^9 CFU と *K. pneumoniae* 10^6 CFU を混合接種した場合 57%、*S. aureus* 10^9 CFU と *K. pneumoniae* 10^3 CFU では 64% と、いずれも *S. aureus* 単独感染実験より高率を示した。肉眼所見では、*S. aureus* のみによる肺膿瘍に比べて、混合感染肺膿瘍では炎症が広範囲に広がる傾向を認めた。*S. aureus* と *K. pneumoniae* の混合感染肺膿瘍内における生菌数は、*S. aureus* 単独感染肺膿瘍と同様に、膿、壁、周囲組織の順に多数認められた。しかし、*S. aureus* 10^9 CFU と *K. pneumoniae* 10^6 CFU 接種群では、いずれの部位においても *K. pneumoniae* が *S. aureus* より生菌数が多く、*S. aureus* 10^9 CFU と *K. pneumoniae* 10^3 CFU 接種群では、いずれの部位でも *S. aureus* が *K. pneumoniae* より多数の生菌数を認め、それぞれ *K. pneumoniae* 優位の混合感染肺膿瘍、*S. aureus* 優位の混合感染肺膿瘍を作製しえた。経過に伴う生菌数の推移を 1 週から 4 週まで観察すると、いずれの部位においても経過とともに生菌数は減少するが、どちらの群も 1 週後に劣性であった方の菌の減少の程度が著しく、2~4 週後には消失する膿瘍もみられた。しかし、両群とも *K. pneumoniae* は *S. aureus* と比べて膿瘍壁内に長く残存しやすい傾向を認め、治療に際して投与抗生剤の膿瘍壁内への移行性を考慮に入れる必要が示唆された。

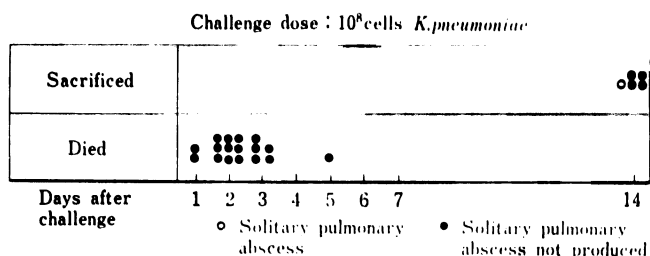
近年、化学療法の進歩により、肺膿瘍の治療に際し従来のように外科的に切除を余儀なくされる症例は激減し^{1,2)}、ほとんどが抗生剤により内科的に治療され、経過の短縮、死亡率の低下を認めるようになった。一方、化学療法の進歩とともに最近の感染症病像には、かなりの変化がみられている。すなわち、人口の高齢化により、肺癌や慢性気道感染症に続発するいわゆる続発性肺膿瘍の増加傾向がみられ³⁾、起炎菌の面では宿主抵抗力減弱患者の増加とあいまって、グラム陰性桿菌感染症の増加が周知の事実とされており、これらグラム陰性桿菌による続発性肺膿瘍が難治感染症の一部をなしているのが現状である。

感染症に対する化学療法の原則は、起炎菌の確実な把握または推定、起炎菌の抗生剤に対する感受性および抗生剤の臓器移行性、抗生剤の副作用、さらには生体側の諸条件をも考慮に入れて、投与抗生剤を選択することであるとされている⁴⁾。治療すべき感染症が複数種の起炎菌によるいわゆる混合感染である場合には、起炎菌同士がその病巣内で増殖する際、協力関係にあるのか拮抗関係にあるのかといった生態学的条件、菌種による炎症巣

組織内分布の相違、あるいは投与抗生剤に対する不活化物質を産生する菌が、起炎菌の一員として存在するか否かといったことにより、単一菌感染症の治療よりさらに問題は複雑となる。事実、混合感染は呼吸器感染症⁵⁾、尿路感染症⁶⁾、敗血症⁷⁾などにおいて難治化要因の一つと目されており、その一因として上記のような治療上の問題点を考えねばならない。

従来より肺膿瘍においては、単一菌によるものより 2 種ないしは 2 種以上の菌による混合感染の多いことが諸家により指摘されており、肺膿瘍の化学療法に際し混合感染肺膿瘍に関する知見の集積を役立てる必要があると思われる。

著者の教室では、従来よりヒトの肺膿瘍に近似した実験感染症として、家兎に何らの切開処理を加えることなく経気道的に生菌を注入することにより、黄色ブ菌による実験的家兎肺膿瘍を高率に作製することに成功し、種々研究を続けてきた⁸⁻¹⁰⁾。そこで、今回著者はこの方法を応用し、*Staphylococcus aureus* (以下黄色ブ菌と記す) と *Klebsiella pneumoniae* (以下肺炎桿菌と記す) を用いて、実験的家兎混合感染肺膿瘍を作製し、混合感

Fig.1 Incidence of lung abscess by intrabronchial challenge of *K. pneumoniae* aloneTable 1 Sensitivity to some antibiotics of the strains of *S. aureus* and *K. pneumoniae*

Strain	<i>S. aureus</i>		<i>K. pneumoniae</i>	
	10^8 /ml	10^6 /ml	10^8 /ml	10^6 /ml
PCG	0.1	0.1	100<	100<
GM	0.39	0.2	0.39	0.2
CEZ	0.39	0.39	3.12	1.56
TC	0.78	0.78	6.25	3.12
CP	12.5	12.5	12.5	12.5
MIC(μ g/ml)				

染肺膿瘍における両菌の動態とその意義に関して検討を行ない、混合感染肺膿瘍の病態の一部を明らかにせんとした。

I. 実験的家兎混合感染肺膿瘍

A) 実験対象ならびに実験方法

a) 実験対象動物

体重 3~4 kg の白色家兎を用い、雌雄の別は問わないことにした。なお、実験に先だち 2~3 週間固型飼料にて飼育観察し、健康を確認しえたもののみを実験に使用した。

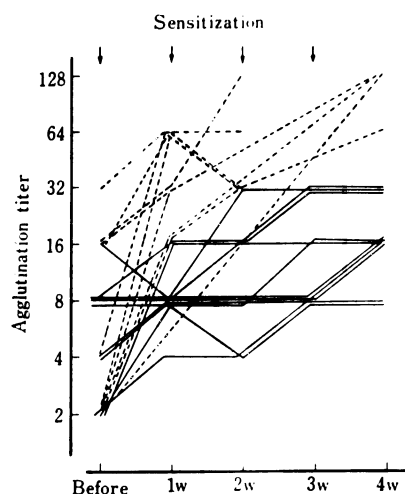
b) 使用菌株

本実験に使用した黄色ブ菌および肺炎桿菌は、いずれも患者から分離した教室保存菌株で、Benzylpenicillin に対する感受性が黄色ブ菌は $0.1 \mu\text{g/ml}$ 、肺炎桿菌は $100 \mu\text{g/ml}$ 以上と大きく異なり、Table 1 に示したように Cefazolin, Gentamicin, Tetracyclin, Chloramphenicol に対してはともに感性である。

これら両菌株を週 1 回 5% 家兎血液加 Heart infusion agar(HIA 栄研)(以下血液寒天培地と略す)に継代培養し、氷室内に保存し、用に臨んで血液寒天培地に 37°C 約 20 時間培養後使用した。

c) 黄色ブ菌による家兎の感作方法

上記、血液寒天培地に発育した黄色ブ菌を、湿菌量 20 mg/ml の濃度に滅菌生理食塩液に浮遊させ、 60°C 45 分間加熱し死菌液とした。この死菌液と等量の Freund's

Fig.2 Agglutination titer for *S. aureus* and *K. pneumoniae* in rabbit serum after sensitization with each sterilized organisms

incomplete adjuvant とを十分に良く混和し、最終的に菌量 10 mg/ml の感作液を作製し、 1 ml ずつ週 1 回、連続 4 回家兎大腿皮下に注射した。

なお予備実験として、黄色ブ菌感作と同様の方法により肺炎桿菌加熱死菌にて感作した家兎に、肺炎桿菌 10^8 CFU (colony forming unit) と adjuvant を混じて経気道的に注入し、肺膿瘍形成の有無を検討した結果、Fig. 1 のように肺膿瘍形成家兎は 22 羽中 1 羽(4.5%)にとどまり、17羽(77%)がきわめて激しい肺炎を惹起し 1 週以内に死亡することが認められ、この一因として、肺炎桿菌感作による抗体価の上昇が Fig. 2 のように 8 倍~32 倍と、黄色ブ菌感作による抗体価上昇に比べ低いことが考えられ、本混合感染肺膿瘍作製実験においては、黄色ブ菌のみにて感作することにした。

d) 菌液の家兎肺内注入方法

実験的家兎黄色ブ菌肺膿瘍作製において、注入菌量を 10^9 CFU とすると肺膿瘍形成率が最も高いことが寺田により報告されている¹¹⁾。そこで黄色ブ菌と肺炎桿菌に

よる混合感染肺膿瘍作製に際し、黄色ブドウ菌量は 10^6 CFU とした。

肺炎桿菌注入菌量は、上記肺炎桿菌単独注入予備実験により 10^8 CFU ではきわめて激烈な肺炎が惹起されることが判明したので、さらに菌量を少なくすることとした。黄色ブドウ菌に比べて肺炎桿菌菌量を少なくして同時に接種した場合、実際に混合感染を惹起するか否かを検討するため、予め黄色ブドウ菌 10^7 CFU と肺炎桿菌 10^8 CFU を混合してマウス皮下に接種し、形成された皮下膿瘍内での両菌の発育を観察し、全例とも黄色ブドウ菌と肺炎桿菌両菌の発育を認め、この菌量比においても混合感染の成立する成績を得た。以上の成績を基にして肺炎桿菌注入菌量は 10^8 CFU および 10^9 CFU とした。

肺への注入前、連続3回マウス通過を行ない、マウス(d-d系第4週令、♀、体重 14 ± 1 g)に対する LD_{50} がほぼ黄色ブドウ菌 1.2×10^8 CFU、肺炎桿菌 1.5×10^8 CFU に達するまで毒力を増強した後、下記の生菌混和液を作製した。

生菌混和液 (充分によく混和)

黄色ブドウ菌 10^8 CFU (湿菌重量 5 mg)

肺炎桿菌 10^8 CFU (湿菌重量 1×10^{-2} mg)、および 10^9 CFU (湿菌重量 1×10^{-3} mg)

滅菌生理食塩液 0.25 ml

Freund's incomplete adjuvant 0.25 ml

感作開始4週間後(最終感作1週間後)の家兎をネンブタールで静脈麻酔した後、固定台に背臥位に固定し、ミラー型1号喉頭鏡で声門を直視しながら外套チューブ(心臓カテーテル用 Courmand カテーテル 8F を 30 cm に切断したもの)を主気管支(大部分は右側)まで挿入し、さらに外套チューブ内にポリエチレンチューブ(Polyethylene tubing No. 15 IGARASHI IKA KOGYO)を挿入し、ポリエチレンチューブ先端をほぼ2次

気管支まで到達させた後、上記生菌混和液 0.5 ml を該ポリエチレンチューブを通じて注入した。

e) 肺膿瘍の形態的、細菌学的検査法

菌注入1週、2週、さらに4週間後に脱血により家兎を屠殺し開胸した後、胸水、胸膜癒着の有無を観察し、直ちに肺を摘出した。その後、膿瘍存在側の肺を、膿瘍部分の最大径を通る線上で、矢状方向に滅菌されたメスにて切断し、膿瘍内容物の一部を採取し、次いで膿瘍内容物中の細菌がメスに付着して膿瘍壁断面に混入する可能性を避けるため、メスの最初に入った部の膿瘍壁より小切片を採取し、さらにその周辺組織、対側肺よりも小切片をそれぞれ採取し、その重量の9倍量の滅菌生理食塩液とともにガラスホモジナイザーにて充分ホモジナイズした。そのホモジネート液をさらに滅菌生理食塩液にて10倍段階希釈したあと、PCG 5 単位/ml 含有 HIA とスタヒロコッカス培地 110(榮研)それぞれ約 20 ml に、1 ml ずつ混和し、37°C にて HIA は約 20 時間、スタヒロコッカス培地 110 は約 40 時間培養後、発育コロニー数を数え各組織 1 g 当りの生菌数を求めた。なお、開胸後のこれらの操作はすべて無菌的に行なった。発育した菌株については各種抗生剤に対する感受性を測定し、注入菌株の感受性パターンと比較し同一菌株であることを確認した。

菌数測定のための小切片を採取した残りの肺を 10% ホルマリン液にて固定し、断面にて色が変化し弾性硬の性状の部分に病巣範囲とし、さらにその中において弾性がなく容易にくずれる壊死に陥っている部分を膿瘍部分として、それぞれノギスにて上下径と前後径を計測した。その後パラフィン包埋にて組織切片標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、エラスティカ・ファンギーソン染色、アザンマロリー染色にて組織学的検討を加えた。

Fig. 3 Incidence of lung abscess by intrabronchial challenge of both *S. aureus* and *K. pneumoniae*

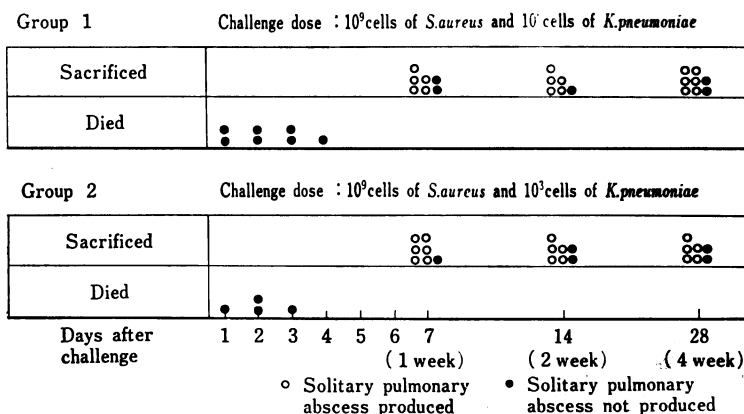


Photo. 1 Experimentally produced pulmonary abscess in rabbit lung by mixed infection of *S. aureus* and *K. pneumoniae*. (right lung-lower back)



B) 実験成績

a) 黄色ブ菌 10^9 CFU と肺炎桿菌 10^6 CFU 混合接種群 (I 群と称する)

1) 膿瘍形成頻度

生菌注入後の経過は、Fig. 3 上段のように 28 羽に注入し、1日後2羽、2日後2羽、3日後2羽、4日後に1羽の合計7羽が死亡した。1週後に脱血屠殺し剖検した7羽のうち5羽に、2週後は6羽中5羽、4週後は8羽中6羽、合計生菌注入家兎 28 羽中 16 羽 (57%) に孤立性肺膿瘍を認めた (Photo. 1)。

死亡例はすべてが1週以内の死亡であり、1週以後に死亡したものは認められなかった。死亡した7羽のうち5羽について剖検し、全て両側肺の全葉にわたる大葉性肺炎の像を認め、3羽では少量のやや粘稠性のある粘液血性の胸水を両側に認めた。また、3羽には右肺のほぼ全面をおおう著しいフィブリンの付着を認め、1羽では右肺に軽度の胸膜癒着を認めた。同時に行なったこれら5羽の生菌数測定では、右肺から組織 1g 当り $10^9 \sim 10^4$ CFU の黄色ブ菌と $10^8 \sim 10^5$ CFU の肺炎桿菌の発育を認め、左肺からも全例両菌の発育を認め、 $10^5 \sim 10^3$ CFU の黄色ブ菌と $10^6 \sim 10^3$ CFU の肺炎桿菌を認めた。胸水貯留を認めた3羽のうち2羽の胸水から黄色ブ菌と肺炎桿菌の両菌の発育を認めたが、他の1羽では肺炎桿菌のみの発育を認めた。また、剖検例全例について心臓穿刺血の培養を実施したが、このうち2羽では両菌の発

育を認め、1羽では肺炎桿菌のみの発育を認め、2羽では両菌とも発育を認めなかった。以上のように両側肺の広範囲な肺炎ないしはそれに伴う敗血症が死因と考えられた。

屠殺剖検し孤立性膿瘍形成の認められなかった5羽のうち、2羽では右肺全葉の肺炎、1羽は右肺上葉の肺炎、1羽では右肺下葉の陳旧性肺炎が存在し、1羽では全く炎症所見を認めなかった。

2) 膿瘍形成部位

孤立性肺膿瘍は16羽中14羽では右下葉に認められ、残り2羽では左下葉に認められた。

3) 胸水、胸膜癒着の存在

1週後剖検の1羽に約 10 ml の淡黄褐色の混濁したやや粘稠性を有する粘液血性の胸水を認めた以外、他の15羽では胸水貯留を認めなかった。なお、この胸水からは肺炎桿菌のみの発育を認めた。

胸膜癒着は1週後の5羽中1羽に中等度に、3羽では軽度に認められ、1羽では全く認められなかった。2週後では1週後に比べて胸膜癒着は強くなり、5羽中1羽では高度の、2羽では中等度の、1羽では軽度の胸膜癒着が認められた。4週後には6羽中1羽に高度の、2羽に中等度の、2羽では軽度の胸膜癒着を認め、1羽では全く胸膜癒着を認めなかった。すなわち、16羽中13羽 (81%) において胸膜癒着が認められた。

4) 炎症病巣、膿瘍部分の大きさ

固定肺の矢状方向剖面にて計測した病巣範囲は Fig. 4 のように、1週後では 2.2×1.2 cm $\sim$ 4.2×1.9 cm、平均 3.2×1.6 cm であり、2週後 2.8×1.6 cm $\sim$ 3.6×1.6 cm、平均 3.3×1.7 cm、4週後 2.4×1.6 cm $\sim$ 4.0×2.8 cm、平均 2.8×1.9 cm と経過にともなう増大または縮小傾向は認められなかった。膿瘍部分については、1週後 1.0×0.8 cm $\sim$ 1.6×1.1 cm、平均 1.3×0.9 cm、2週後 1.2×1.0 cm $\sim$ 2.7×1.2 cm、平均 1.9×1.5 cm、4週後 1.0×0.6 cm $\sim$ 3.6×2.4 cm、平均 1.9×1.2 cm と1週後に比べ2週、4週後は増大する傾向が認められ、1週後と4週後の膿瘍部分の大きさには有意差が認められた ($P < 0.05$)。

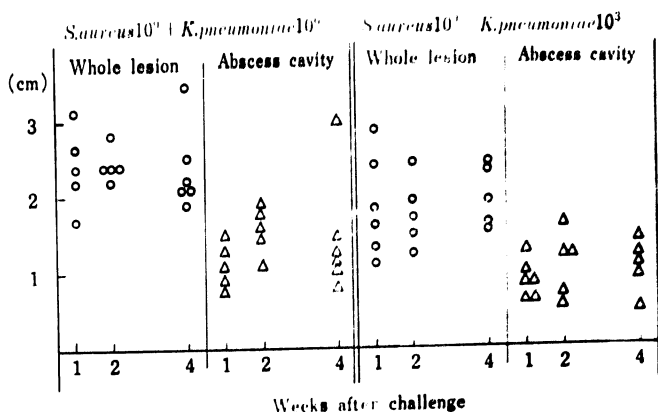
5) 膿瘍内容物の肉眼的性状

膿の色調は灰白色ないし淡黄色のものが多く、チーズの溶けたような粘性を示すものが多く認められた。時期による差は特に認められなかった。なお膿は膿瘍壁に囲まれて充満し、空洞の存在は認められなかった。

6) 組織学的所見

1週後すでに膿瘍中央部の肺構造は破壊され壊死に陥り、著明な膿性炎症細胞の遊出を認める。その周囲にはすでに薄い肉芽組織よりなる膿瘍壁の形成がわずかなが

Fig. 4 Size of experimentally-produced-lung-abscess. (mean of horizontal and vertical diameter in sagittal section of the lung fixed with 10% formalin)



ら認められた。さらにその周囲には広い範囲にわたり、肺胞内ならびに肺胞壁に、大食細胞、偽好酸球の浸潤を中等度に、リンパ球、形質細胞の浸潤増生を軽度に認め、肺胞構造もごくわずかに破壊される実質性、間質性肺炎の像を認めた。2週、4週と経過を追うに従い、膿瘍中心部の壊死が進行し、膿瘍壁は厚さを増し、線維の増殖も著明となり大食細胞、偽好酸球の浸潤増生が少なくなり形質細胞の出現を認めるようになる。周囲の肺炎部にも4週後になると線維芽細胞の出現も認められるようになり、浸潤増生細胞の種類も、偽好酸球が減少し、リンパ球、形質細胞を多く認めるようになる。なお肉眼的に胸膜癒着などを認めなかったものにも、組織学的には全例胸膜炎像が認められた。以上の組織像およびその経過による変化を、黄色ブドウ球菌単独感染肺膿瘍のそれと比較すると、周囲の肺炎病変の範囲が広いことが認められたが、基本構造には差異は認められなかった (Photo. 2, 3), (Table 2)。

7) 細菌学的所見

1週後における膿瘍各部位の生菌数は、Fig. 5のように、膿瘍内容物では黄色ブドウ球菌が $2.3 \times 10^5 \sim 1.0 \times 10^6$ CFU/g, 平均 4.0×10^5 CFU/g, 肺炎桿菌は $2.0 \times 10^6 \sim 2.7 \times 10^8$ CFU/g, 平均 5.0×10^7 CFU/g を示し、壁では黄色ブドウ球菌が $2.7 \times 10^4 \sim 8.6 \times 10^5$ CFU/g, 平均 1.3×10^5 CFU/g, 肺炎桿菌は $1.2 \times 10^5 \sim 1.9 \times 10^7$ CFU/g, 平均 8.7×10^5 CFU/g, 周囲組織では黄色ブドウ球菌が $4.2 \times 10^3 \sim 5.1 \times 10^4$ CFU/g, 平均 1.6×10^3 CFU/g を示した。さらに対側肺でも黄色ブドウ球菌が5羽中2羽において 1.7×10^2 CFU/g, 5×10^1 CFU/g に認められ、5羽平均で 6.1 CFU/g を示し、肺炎桿菌を5羽中4羽において $1 \times 10^2 \sim 8 \times 10^2$ CFU/g, 平均 1.7×10^2 CFU/g に認めた。すなわち、膿瘍内容物>壁>周囲組織の順に多数の菌の発

育を認め、いずれの部位においても肺炎桿菌菌数が黄色ブドウ球菌数を上回ることが認められた。2週後では Fig. 6のように、膿瘍内容物では黄色ブドウ球菌は $1 \times 10^2 \sim 5 \times 10^5$ CFU/g, 平均 2.4×10^4 CFU/g, 肺炎桿菌 $1.4 \times 10^4 \sim 2.5 \times 10^8$ CFU/g, 平均 3.9×10^6 CFU/g, 壁では黄色ブドウ球菌 $6 \times 10^2 \sim 1.3 \times 10^6$ CFU/g, 平均 2×10^4 CFU/g, 肺炎桿菌 $1.4 \times 10^4 \sim 3.5 \times 10^8$ CFU/g, 平均 3.8×10^5 CFU/g, 周囲組織では黄色ブドウ球菌 $0 \sim 7.2 \times 10^4$ CFU/g, 平均 1.1×10^3 CFU/g, 肺炎桿菌 $2 \times 10^2 \sim 2.4 \times 10^5$ CFU/g, 平均 1.1×10^4 CFU/g の発育を認め、各部位の生菌数は1週後と同様に肺炎桿菌菌数が黄色ブドウ球菌数を上回ったが、各部位の両菌菌数は1週後より減少していることが認められた。なお、対側肺では1羽においてのみ肺炎桿菌 8.2×10^2 CFU/g の発育が認められた。4週後になると Fig. 7のように、膿瘍内容物では黄色ブドウ球菌を $0 \sim 4 \times 10^3$ CFU/g, 平均 2.5×10^1 CFU/g, 肺炎桿菌を $7 \times 10^1 \sim 4.4 \times 10^6$ CFU/g, 平均 5.5×10^4 CFU/g に認め、壁では黄色ブドウ球菌 $0 \sim 5.8 \times 10^3$ CFU/g, 平均 5×10^1 CFU/g, 肺炎桿菌 $1.2 \times 10^3 \sim 8.6 \times 10^5$ CFU/g, 平均 8.7×10^4 CFU/g, 周囲組織では黄色ブドウ球菌 $0 \sim 2.5 \times 10^3$ CFU/g, 平均 7.9×10^0 CFU/g, 肺炎桿菌 $0 \sim 1.9 \times 10^4$ CFU/g, 平均 7.1×10^2 CFU/g の発育を認め、2週後よりさらに菌数が減少し特に黄色ブドウ球菌の減少が著しく、6羽中3羽では病巣各部位に黄色ブドウ球菌の発育を全く認めず、肺炎桿菌のみからなる肺膿瘍を認めた。なお対側肺では全く菌の発育を認めなかった。

b) 黄色ブドウ球菌 10^6 CFU と肺炎桿菌 10^8 CFU 混合接種群 (II群と称する)

黄色ブドウ球菌 10^6 CFU と肺炎桿菌 10^8 CFU を混合して接種することにより、1週後の病巣内生菌数において肺炎桿菌菌数が黄色ブドウ球菌数を組織1g当たり 10^2 程度上

Photo. 2 A specimen of lung abscess 2 weeks after challenge 10^9 cells of *S. aureus* and 10^8 cells of *K. pneumoniae*. (H. E. stain $\times 1$).

Necrotizing lesion (pus), abscess wall, pneumonia surrounding abscess wall are clearly distinguished, and these structures are essentially same as the lung abscess by challenge of 10^9 cells of *S. aureus* and 10^8 cells of *K. pneumoniae*

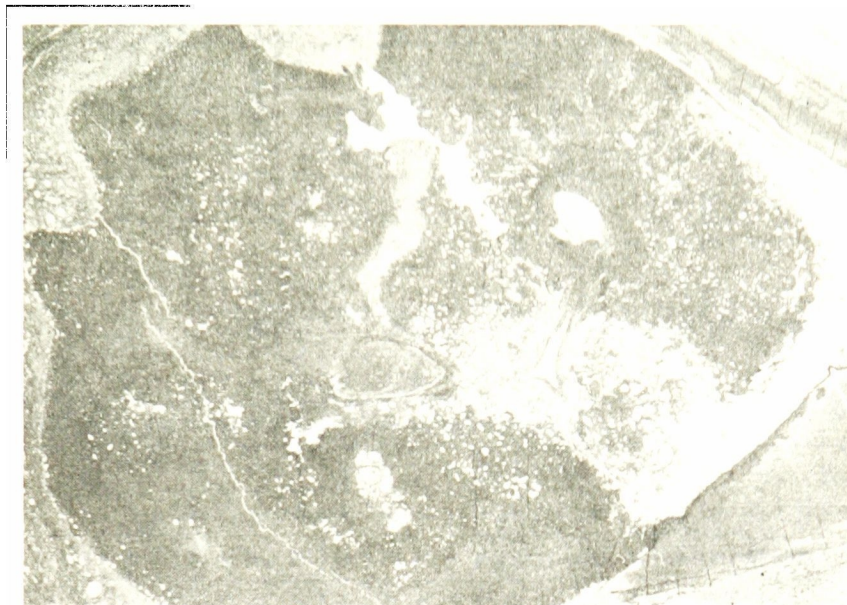


Photo. 3 Microscopic finding of the lung abscess 2 weeks after challenge of 10^9 cells of *S. aureus* and 10^8 cells of *K. pneumoniae*. (H. E. stain $\times 100$).

Thick fibrous structure surrounds the necrotizing mass. This finding is the same as that of the lung abscess produced by challenge of 10^9 cells of *S. aureus* and 10^8 cells of *K. pneumoniae*

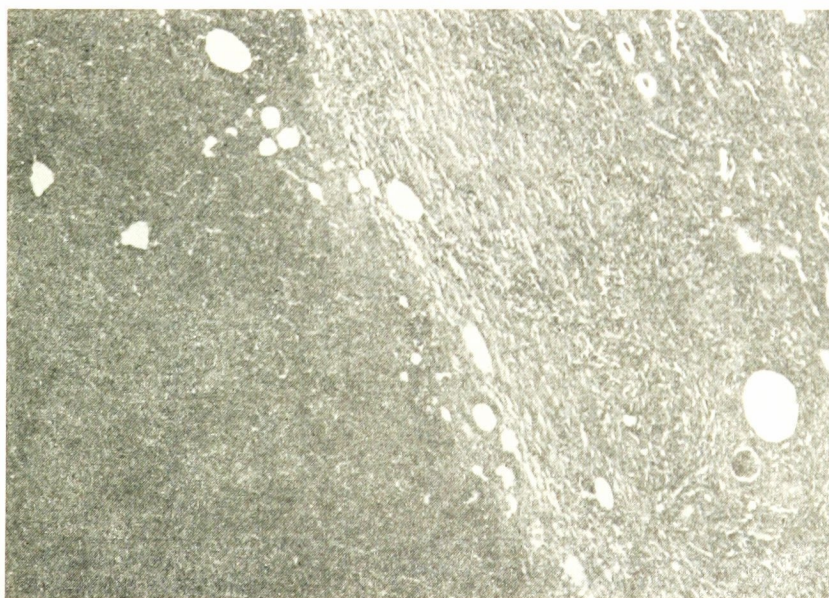


Fig. 5 Viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* in various lung tissues 1 week after challenge of 10^9 cells of *S. aureus*, and 10^6 cells of *K. pneumoniae*

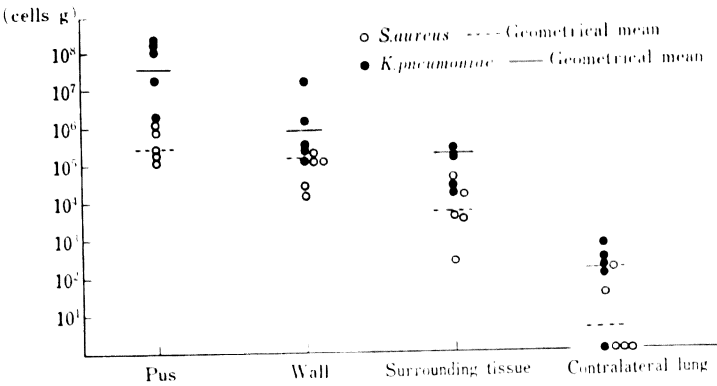


Fig. 6 Viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* in various lung tissues 2 weeks after challenge of 10^9 cells of *S. aureus* and 10^6 cells of *K. pneumoniae*

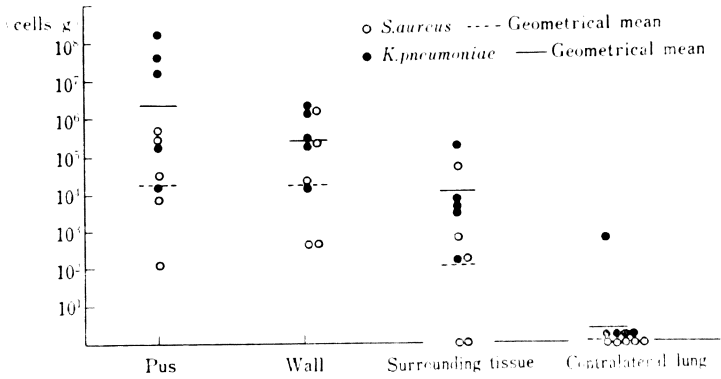
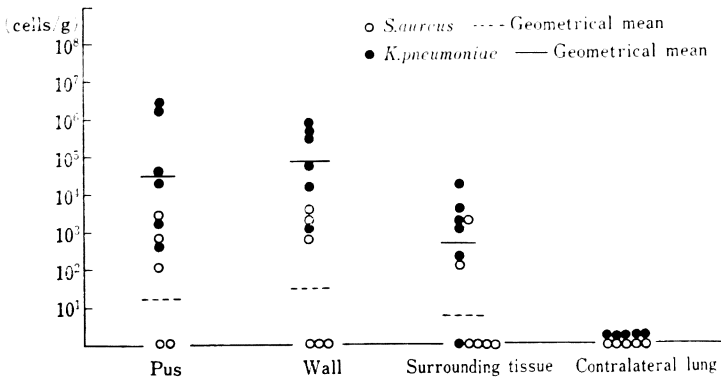


Fig. 7 Viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* in various lung tissues 4 weeks after challenge of 10^9 cells of *S. aureus* and 10^6 cells of *K. pneumoniae*



回る肺炎桿菌優位の混合感染肺膿瘍の形成が認められたので、肺炎桿菌の接種量をさらに減じることにより、逆に黄色ブドウ菌数が肺炎桿菌数を上回る黄色ブドウ菌優位の混合感染肺膿瘍を作製しうるのではないかと考え、黄色ブドウ菌 10^8 CFU と肺炎桿菌 10^8 CFU を混合して注入した。

1) 膿瘍形成頻度

生菌注入後の経過は Fig. 3 下段のように、25羽に注入し1日後に1羽が、2日後に2羽、3日後に1羽、合計4羽が死亡した。1週後に脱血屠殺した7羽中6羽に、2週後では7羽中5羽に、4週後では7羽中5羽に孤立性肺膿瘍の形成を認めた。すなわち生菌注入25羽中16羽(64%)に肺膿瘍を作製しえたことになり、I群の57%を上回る孤立性肺膿瘍形成率が得られた。

死亡例はすべて3日以内の死亡であり、以後4週までに死亡したものは存在しなかった。死亡した4羽のうち3羽を剖検し、すべて両肺全葉にわたる大葉性肺炎像を認め、右肺から組織1g当り $10^8 \sim 10^9$ CFU の黄色ブドウ菌と 10^7 CFU の肺炎桿菌の発育を認め、左肺からも全例に両菌の発育を認め、組織1g当り 10^8 CFU の黄色ブドウ菌と $10^7 \sim 10^8$ CFU の肺炎桿菌を認めた。胸水は1日後に死亡した家兎の右側に認められ、培養により黄色ブドウ菌と肺炎桿菌の両者の発育を認めた。心臓穿刺血培養は、実施した3羽すべてにおいて菌の発育は陰性であった。

屠殺剖検し孤立性膿瘍形成の認められなかった5羽の内訳は、1週、2週、4週各1羽では全く病変を認めず、2週後の1羽では右上葉に胸膜癒着を伴う右肺全体の肺炎が認められ、4週後の1羽では右肺全体が、うちに灰白色液状の膿を容れた一つの膿瘍腔と化していた。

2) 膿瘍形成部位

膿瘍形成16羽中11羽は右下葉に、2羽では右上葉に、3羽では左下葉にそれぞれ孤立性肺膿瘍が認められた。

3) 胸水、胸膜癒着の存在

1週後屠殺剖検した1羽において右側に少量の淡黄色透明の胸水貯留を認め、その胸水より肺炎桿菌のみの発育を認めた。

胸膜癒着は1週後6羽中2羽に認められ、1羽は軽度、1羽は中等度であり、2週後では5羽中3羽に認められ、うち2羽は軽度、1羽は中等度であった。4週後では5羽中2羽に認められ、1羽は軽度で1羽は中等度であった。以上のようにI群では16羽中13羽に胸膜癒着を認めたのに対し、肺炎桿菌を 10^8 CFU として注入したII群では、胸膜癒着は16羽中7羽(44%)に認められたにすぎなかった。

4) 炎症病巣、膿瘍部分の大きさ

炎症病巣範囲は Fig. 4 のように、1週後 1.1×1.1 cm $\sim 3.2 \times 2.4$ cm, 平均 2.2×1.3 cm, 2週後 1.5×0.8 cm $\sim 3.2 \times 1.6$ cm, 平均 2.1×1.1 cm, 4週後 2.0×1.0 cm $\sim 3.2 \times 1.6$ cm, 平均 2.6×1.4 cm であり、膿瘍部分は1週後 0.6×0.6 cm $\sim 1.4 \times 1.1$ cm, 平均 1.0×0.7 cm, 2週後 0.8×0.5 cm $\sim 1.6 \times 1.6$ cm, 平均 1.3×0.8 cm, 4週後 0.5×0.5 cm $\sim 1.6 \times 1.2$ cm, 平均 1.2×0.9 cm と病巣範囲、膿瘍部分には経過による増大、縮小傾向は特に認められなかった。II群の肺膿瘍の大きさをI群のそれと比較すると、有意差は認めなかったもののII群の方が病巣範囲がやや小さい傾向が認められた。

5) 膿瘍内容物の肉眼的性状

膿瘍内容物の粘性はチーズ様からヨーグルト様のものまで種々であったが、色調はI群に比べてやや黄色味が強い傾向にあった。また、1週後、4週後に屠殺剖検したもののうちそれぞれ1羽ずつには、膿瘍内容物の一部が気道より排出されたためにできたと思われる空洞が認められた。

6) 組織学的所見

I群と同様、1週後において肺構造は破壊され著明な膿瘍炎症細胞の遊出をみる膿瘍中央部、その周囲をとり巻く肉芽組織よりなる膿瘍壁、さらにその周囲の肺炎病変が認められた。2週、4週を経過に伴う変化はI群と同じく、膿瘍中心部の壊死の進行、膿瘍壁の厚さの増大と線維化の進行、膿瘍壁と周囲の肺炎病巣中の偽好酸球の減少と形質細胞、リンパ球の増加が認められた(Table 2)。

7) 細菌学的所見

膿瘍各部位における1週後の生菌数は、Fig. 8 のように膿瘍内容物では黄色ブドウ菌 $4.5 \times 10^4 \sim 6.9 \times 10^7$ CFU/g, 平均 3.3×10^5 CFU/g, 肺炎桿菌 $3.0 \times 10^3 \sim 2.8 \times 10^8$ CFU/g, 平均 9.3×10^4 CFU/g で、さらに膿瘍壁では黄色ブドウ菌 $5.2 \times 10^3 \sim 1.8 \times 10^8$ CFU/g, 平均 1.0×10^5 CFU/g, 肺炎桿菌 $1.0 \times 10^2 \sim 9.6 \times 10^3$ CFU/g, 平均 3.9×10^3 CFU/g, 周囲組織では黄色ブドウ菌 $2.8 \times 10^2 \sim 9.0 \times 10^4$ CFU/g, 平均 5.0×10^3 CFU/g, 肺炎桿菌 $0 \sim 2.7 \times 10^4$ CFU/g, 平均 7.4×10^2 CFU/g と、膿瘍内容物>膿瘍壁>膿瘍周囲組織の順に多く認められた。そして各部位ともすべて黄色ブドウ菌数が肺炎桿菌数を上回り、黄色ブドウ菌が優位を占める混合感染肺膿瘍の形成が認められた。膿瘍形成側の反対側肺では、両菌の発育は全く認められなかった。

2週後になると Fig. 9 のように、膿瘍内容物中生菌数は黄色ブドウ菌が $1.0 \times 10^2 \sim 2.4 \times 10^4$ CEU/g, 平均 5.2×10^3 CFU/g であるのに対し、肺炎桿菌は全く発育を認

Fig. 8 Viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* in various lung tissues 1 week after challenge of 10^9 cells of *S. aureus* and 10^3 cells of *K. pneumoniae*

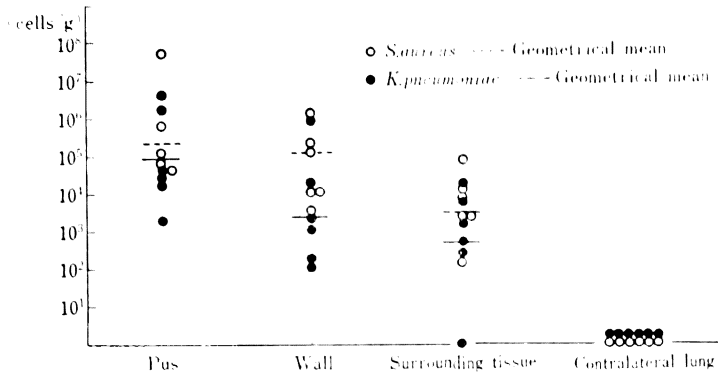


Fig. 9 Viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* in various lung tissues 2 weeks after challenge of 10^9 cells of *S. aureus* and 10^3 cells of *K. pneumoniae*

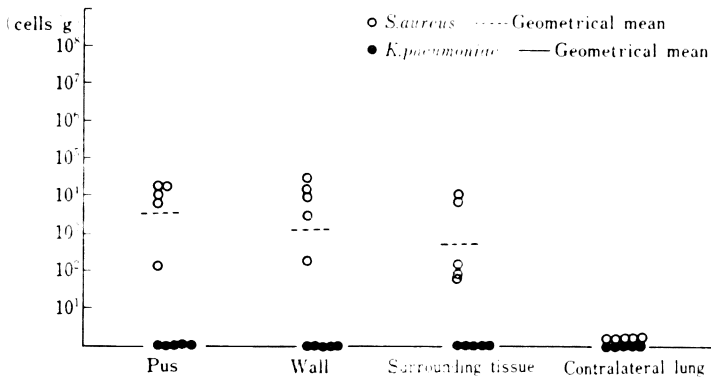
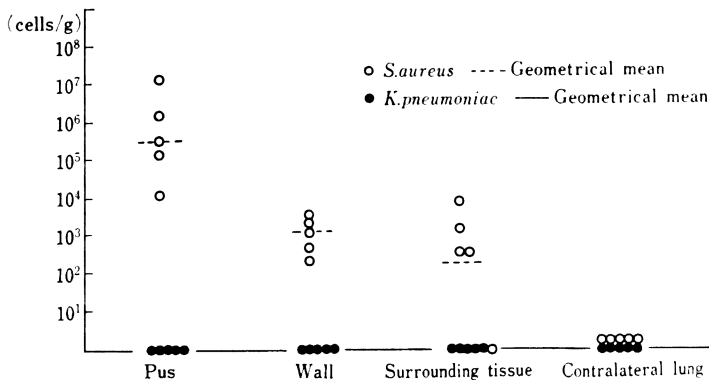


Fig. 10 Viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* in various lung tissues 4 weeks after challenge of 10^9 cells of *S. aureus* and 10^3 cells of *K. pneumoniae*



めず、膿瘍壁、膿瘍周囲組織において黄色ブドウ菌はそれぞれ $3.0 \times 10^2 \sim 5.0 \times 10^4$ CFU/g, 平均 1.0×10^3 CFU/g, $9.0 \times 10^1 \sim 1.2 \times 10^4$ CFU/g, 平均 7.2×10^3 CFU/g に発育が認められたが、肺炎桿菌はわずか1羽の膿瘍周囲組織において 2.0×10^1 CFU/g に認められた以外、全く発育が認められなくなった。膿瘍形成反対側肺では1週後と同様、両菌の発育は認められなかった。

4週後になると Fig. 10 のように、膿瘍内容物、膿瘍壁、膿瘍周囲組織に黄色ブドウ菌がそれぞれ、 $1.2 \times 10^4 \sim 1.3 \times 10^7$ CFU/g, 平均 5.2×10^6 CFU/g, $4.0 \times 10^2 \sim 5.4 \times 10^3$ CFU/g, 平均 1.5×10^3 CFU/g, $0 \sim 9.6 \times 10^3$ CFU/g, 平均 3.4×10^3 CFU/g の発育が認められるのみで、肺炎桿菌は発育が全く認められなかった。

II. 液体培地中での混合培養菌の動態

実験的家兎肺膿瘍では、黄色ブドウ菌 10^3 CFU に対して肺炎桿菌を 10^6 CFU あるいは 10^8 CFU に混合して接種した場合、形成された肺膿瘍内での両菌菌数の動態が異なることが観察された。この場合、接種された黄色ブドウ菌と肺炎桿菌の量的差の影響の他に、黄色ブドウ菌による感染の影響がどのようなものであるかについても考えねばならない。そこでこの項では、試験管内において同一液体培地中に両菌を混合接種して培養した場合、いかなる菌数の推移をたどるか、黄色ブドウ菌感染による特異免疫的な因子が、黄色ブドウ菌と肺炎桿菌が同時に増殖する場合にいかなる影響を与えるかを検討するために、黄色ブドウ菌感染および非感染家兎血清を添加した培地内での両菌の発育を観察した。

A) 実験方法

実験的混合感染肺膿瘍作製に使用したのと同じ黄色ブドウ菌ならびに肺炎桿菌の菌株を、

- 1) 黄色ブドウ菌 10^3 CFU/ml
- 2) 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml
- 3) 肺炎桿菌 10^8 CFU/ml
- 4) 黄色ブドウ菌 10^3 CFU/ml + 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml
- 5) 黄色ブドウ菌 10^3 CFU/ml + 肺炎桿菌 10^8 CFU/ml

の濃度となるように Heart infusion broth (HIB, DIFCO) それぞれ 15 ml に接種し、 37°C にて静置培養を行ない、培養開始後1週間までは24時間ごと、その後2週間までは48時間ごと、さらに、その後は72時間ごとに0.5 ml ずつ各培地を採取し、PCG 5単位/ml 含有 HIA とスタヒロコックス培地 110 を用いて両菌の菌数を測定した。なお生菌数測定のための培地の一部採取に際して、培地内菌数を均一化するため培地を振盪したが、その影響を同一にするため1週以後も1日1回振盪を継続した。また一方において、黄色ブドウ菌感染血清(抗黄色ブドウ菌抗体価 64 倍、抗肺炎桿菌抗体価 8 倍、非

働化せず) 20% 添加 HIB, ならびに非感染家兎血清(抗黄色ブドウ菌抗体価 4 倍、抗肺炎桿菌抗体価 8 倍、非働化せず) 20% 添加 HIB それぞれ 15 ml に、

- 1) 黄色ブドウ菌 10^3 CFU/ml
- 2) 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml
- 3) 黄色ブドウ菌 10^3 CFU/ml + 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml

になるように接種し、血清非添加 HIB におけると同様の操作により、経時的に培地内生菌数測定を実施した。なお、血清非添加 HIB 培養による生菌数推移の観察は、同一実験を2回反復実施し、その相乗平均値をもって成績とした。

B) 実験成績

a) 血清非添加 HIB での培養成績

1) 黄色ブドウ菌 10^3 CFU/ml 単独培養

1日後 1.2×10^8 CFU/ml, 2日後 4.6×10^7 CFU/ml と減少し、以後27日後まで $1.5 \sim 7.3 \times 10^7$ CFU/ml と 10^7 オーダーの菌数を維持した (Fig. 11)。

2) 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml 単独培養

1日後 3.8×10^8 CFU/ml と菌数が増加し、以後9日後まで $1.6 \sim 4.2 \times 10^9$ CFU/ml と 10^9 オーダーを維持し、11日後 6.3×10^7 CFU/ml に減少しそのまま27日後まで $2.7 \sim 6.3 \times 10^7$ CFU/ml と 10^7 オーダーを維持した (Fig. 11)。

3) 肺炎桿菌 10^8 CFU/ml 単独培養

1日後 3.3×10^8 CFU/ml に増加し、7日後まで $1.8 \sim 3.7 \times 10^8$ CFU/ml, その後27日後まで $1.5 \sim 9.5 \times 10^7$ CFU/ml と、肺炎桿菌 10^6 CFU/ml 単独培養の場合とほとんど同じ菌数の推移を示した。

以上のように、黄色ブドウ菌も肺炎桿菌もそれぞれ単独で HIB に培養した場合、少なくとも4週間後までは 10^7 オーダーの菌数を維持することを認めた (Fig. 11)。

4) 黄色ブドウ菌 10^3 CFU/ml + 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml 混合培養

混合培養1日後黄色ブドウ菌 3.5×10^8 CFU/ml, 肺炎桿菌 2.7×10^8 CFU/ml となり、その後肺炎桿菌は6日後まで $2.1 \sim 4.7 \times 10^8$ CFU/ml と 10^8 オーダーを保持し、その後 5.1×10^7 CFU/ml に減少し27日後まで $1.7 \sim 9.1 \times 10^7$ CFU/ml と 10^7 オーダーを保持し、肺炎桿菌単独培養の場合と同様の推移を示した。一方、黄色ブドウ菌は2日後 2.6×10^7 CFU/ml に減少し、さらに3日後 6.1×10^6 CFU/ml, 5日後 2.1×10^5 CFU/ml, 6日後 3.7×10^4 CFU/ml となり、その後13日後まで 10^4 オーダーを維持するが、15日後 2.2×10^3 CFU/ml とさらに減少し、18日後 1.0×10^2 CFU/ml, 21日後 9.3×10^1 CFU/ml となり、27日後には黄色ブドウ菌の発育を認めなくなった。すなわち黄色ブドウ菌 10^3 CFU/ml の濃度

Fig. 11 Viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* growing in continuous culture. (single culture) (medium: HIB, temperature: 37°C)

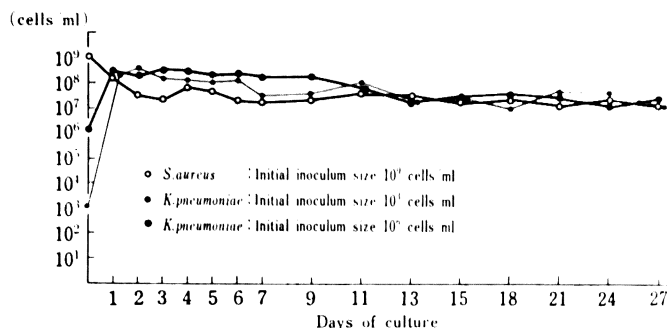
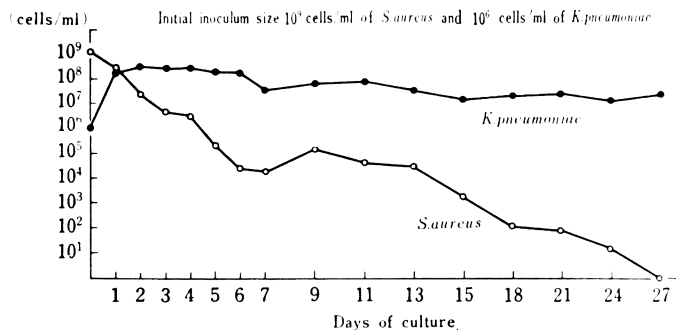


Fig. 12 Viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* growing in continuous culture. (mixed culture) (medium: HIB, temperature: 37°C)



と肺炎桿菌 10^6 CFU/ml の濃度で混合して培養した場合、黄色ブ菌の発育が抑制される結果が得られた (Fig. 12)。

5) 黄色ブ菌 10^9 CFU/ml + 肺炎桿菌 10^3 CFU/ml の混合培養

培養 1 日後黄色ブ菌 4.5×10^8 CFU/ml、肺炎桿菌 2.3×10^8 CFU/ml と、黄色ブ菌 10^9 CFU/ml + 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml の混合培養における 1 日後の両菌の菌数とはほぼ同じになり、その後肺炎桿菌は 6 日後まで $2.6 \sim 3.7 \times 10^8$ CFU/ml と 10^8 オーダーを維持し、7 日後 5.3×10^7 CFU/ml に減少し、そのまま 21 日後まで $5.5 \sim 9.1 \times 10^7$ CFU/ml と 10^7 オーダーを維持、24 日後 7.2×10^6 CFU/ml と少し減少するが 27 日後には 2.6×10^7 CFU/ml と、肺炎桿菌単独培養や黄色ブ菌 10^9 CFU/ml + 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml 混合培養時の肺炎桿菌菌数と同じ推移を示した。一方、黄色ブ菌は 2 日後 2.7×10^7 CFU/ml に減少、3 日後さらに 6.1×10^6 CFU/ml となりそのまま 10^6 オーダーを維持、6 日後、9 日後、11 日後は 10^7 オーダーを示したが、13 日後には 4.7×10^5 CFU/ml とさらに減少し、18 日後には 2.7×10^2 CFU/

ml、25 日後 1.7×10^1 CFU/ml となり 27 日後には黄色ブ菌の発育を認めなくなった。すなわち黄色ブ菌 10^9 CFU/ml + 肺炎桿菌 10^3 CFU/ml と肺炎桿菌を減少させて混合培養しても、黄色ブ菌 10^9 CFU/ml + 肺炎桿菌 10^3 CFU/ml 混合培養の場合と同様、黄色ブ菌の発育が抑制される結果が得られた (Fig. 13)。

b) 非感作家免血清添加 HIB での培養成績

1) 黄色ブ菌 10^9 CFU/ml 単独培養

培養開始翌日 6.8×10^8 CFU/ml に減少し、以後 10^7 オーダーを維持した (Fig. 14)。

2) 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml 単独培養

1 日後から 7 日後まで $1.4 \sim 7.6 \times 10^8$ CFU/ml と 10^8 オーダーを維持し、9 日後 10^6 CFU/ml 台に減少するも 11 日後からは $1.4 \sim 6.2 \times 10^7$ CFU/ml と 10^7 オーダーを持続した (Fig. 15)。

3) 黄色ブ菌 10^9 CFU/ml + 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml 混合培養

肺炎桿菌は 1 日後から 4 日後まで $1.2 \sim 3.7 \times 10^8$ CFU/ml と 10^8 オーダーを維持、5 日後 6.5×10^7 CFU/ml と減少し、途中 7 日後 1.3×10^8 CFU/ml、9 日後 7

Fig. 13 Viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* growing in continuous culture. (mixed culture) (medium: HIB, temperature: 37°C)

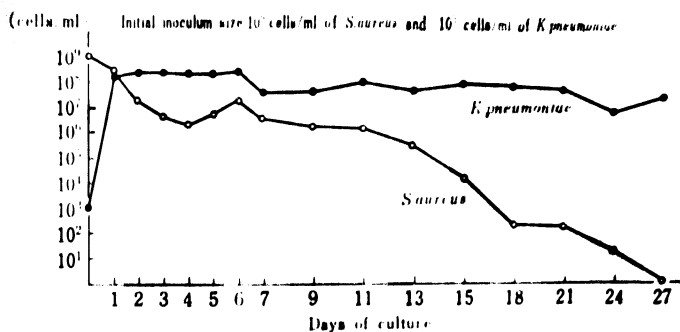


Fig. 14 Viable cell counts of *S. aureus* growing in continuous culture. (medium is HIB with rabbit serum after or before sensitization with *S. aureus*, temperature: 37°C)

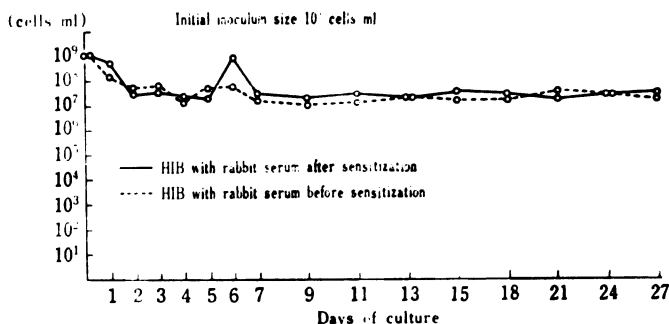
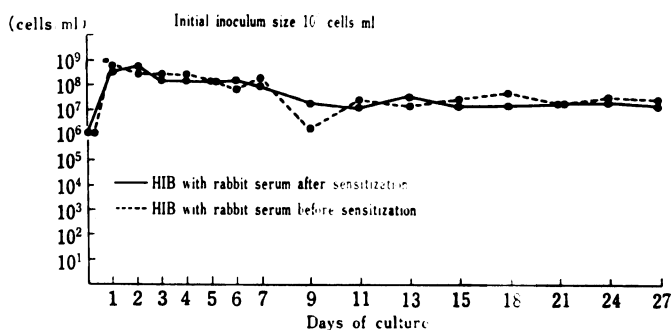


Fig. 15 Viable cell counts of *K. pneumoniae* growing in continuous culture. (medium is HIB with rabbit serum after or before sensitization with *S. aureus*, temperature 37°C)



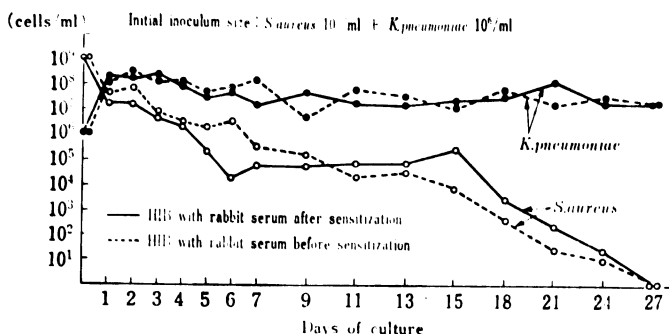
$\times 10^6$ CFU/ml とやや増減はあるが 10^7 オーダーを持続したのに対し、黄色ブドウ球菌は1日後すでに 6.6×10^7 CFU/ml と、血清非添加 HIB の場合と比較し 10^1 オーダー低い数値を示したが、その後は2日後 8.9×10^7 CFU/ml、3日後から6日後まで $2.4 \sim 7.7 \times 10^6$ CFU/ml、7日後 2.5×10^5 CFU/ml、11日後 3.4×10^4 CFU/ml と

なり、15日後 8.6×10^2 CFU/ml、18日後 7.1×10^1 CFU/ml、21日後 5.0×10^1 CFU/ml、27日後は0と順次減少消失し、血清非添加 HIB の成績と大差を認めなかった (Fig. 16)。

c) 感作家兎血清添加 HIB での培養成績

1) 黄色ブドウ球菌 10^8 CFU/ml 単独培養

Fig. 16 Viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* growing in continuous culture. (mixed culture) (medium is HIB with rabbit serum after or before sensitization with *S. aureus*, temperature: 37°C)



培養開始翌日 6.2×10^5 CFU/ml と減少し、2日後 4.0×10^7 CFU/ml とさらに減少したあとは、そのまま 10^7 オーダーの菌数を維持した (Fig. 14)。

2) 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml 単独培養

培養開始翌日 5.2×10^5 CFU/ml に増加し、6日後まで $1.2 \sim 5.4 \times 10^5$ CFU/ml と 10^5 オーダーを維持し、その後は 10^7 オーダーを維持した (Fig. 15)。

3) 黄色ブドウ球菌 10^3 CFU/ml + 肺炎桿菌 10^6 CFU/ml 混合培養

黄色ブドウ球菌は翌日 2.1×10^7 CFU/ml に減少し、3日、4日後は 10^6 オーダー、5日後 2.5×10^5 CFU/ml、6日後から13日後まで $2.4 \sim 8.8 \times 10^4$ CFU/ml と 10^4 オーダーを維持し、15日後一度 10^5 オーダーとなるが、18日後 4.5×10^3 CFU/ml と減少し、21日後 3.7×10^2 CFU/ml、25日後 3.0×10^1 CFU/ml となり27日後には消失した (Fig. 16)。

以上のように、家兎血清非添加 HIB、正常家兎血清添加 HIB、および黄色ブドウ球菌家兎血清添加 HIB の三者にそれぞれ黄色ブドウ球菌単独培養、肺炎桿菌単独培養、および黄色ブドウ球菌と肺炎桿菌の混合培養を行なって、日を追ってそれぞれの生菌数を比較したところ、それぞれの菌単独接種では、感作、非感作血清添加の如何にかかわらず、菌増殖は血清非添加培地におけると同様の増殖を示した。他方、混合培養ではいずれの場合においても黄色ブドウ球菌は日を追って減少し、27日後には生菌を認めなくなり、これに対して肺炎桿菌は単独培養とほぼ同程度の増殖が認められた。

III. 総括ならびに考按

肺膿瘍の起炎菌に関する研究においては、従来より単一菌によるものより2種ないしは2種以上の菌による混合感染の多いことが指摘されている。すなわち、江本¹²⁾は切除された肺膿瘍病巣中にグラム染色にて種々な形態

の細菌の混在を認め、野村ら¹³⁾は肺膿瘍に伴った胸水の培養にて、発育した菌を肺膿瘍の起炎菌と推定した7例において、延べ15菌株の発育を認め、混合感染の存在を指摘している。また BARTLETT ら¹⁴⁾の経気管吸引(TTA)による起炎菌検索にても、26例中20例に複数菌種の同時発育を認め、CHIDI ら¹⁵⁾は90例の肺膿瘍症例の略痰、ならびに気管支鏡にて直接病巣より採取した気管支分泌物の培養にて、1種のみを分離したものは18例にすぎず、67例に多種菌を同時に分離したと報告している。この他にも、肺膿瘍では複数菌種による混合感染が多いとする成績が少なからず認められるが、その多くの成績は単に略出痰をそのまま培養して起炎菌を推定したものであり¹⁶⁻¹⁸⁾、上気道常在菌の汚染を考慮すると、複数菌種の発育を認めても必ずしも混合感染であるとはいい切れず、起炎菌検索のうえから肺膿瘍における混合感染の意義が、まだ十分に解明されたとはいえない。

一方、混合感染の治療に関しては、種々困難な問題点が存在している。まず、感染の成立、維持において同一病巣内の異種菌同士が、いかなる生態学的な関係にあるかにより、いずれの菌を目標として化学療法を行なうかが問題となる。混合感染を構成するすべての菌が感受性を示すように、併用してでも抗菌スペクトラムを広げた抗生剤を投与するべきであるとする混合感染腹膜炎の治療に関する文献がある^{19,20)}。一方、GORBACH ら²¹⁾はグラム陽性やグラム陰性の種々な好気性菌と嫌気性菌との混合感染により惹起された、種々な部位の深部膿瘍11例を、Clindamycin のみにて治療し、起炎菌の中には Clindamycin に感受性を有しない好気性菌が多く認められたにもかかわらず、すべて有効であったと報告し、混合感染に対する抗生剤の選択に関して異なる成績を示している。また、MADDOCKS ら²²⁾は、*Haemophilus influenzae* を原因菌とする慢性気管支炎患者の ABPC 治

療時に、グラム陰性桿菌が共存すると略痰中に ABPC が検出されず、*Haemophilus* も消失しなかったが、グラム陰性桿菌が検出されなくなるとともに略痰中に ABPC が認められるようになり、同時に *Haemophilus* も消失したと報告し、グラム陰性桿菌の産生する β -lactamase が略痰中の ABPC を不活化して疾患の治療を妨げたと解釈し、このグラム陰性桿菌を "indirect pathogen" と定義している。富岡ら²⁰も *in vitro* 混合培養実験系にて同様のことを証明し、グラム陰性桿菌を含む複数菌よりなる病巣での、抗生剤とくに β -lactam 系抗生剤療法の特異性を指摘している。肺膿瘍の治療成績に関して、Flier ら²¹はその起炎菌と予後との関係を検討し、グラム陰性桿菌のみによる肺膿瘍では 11 例が内科的治療に成功し、失敗が 8 例、黄色ブドウ菌単独感染では同じく成功 5 例、失敗 3 例であるのに対し、黄色ブドウ菌とグラム陰性桿菌の混合感染では、逆に成功 2 例、失敗 5 例であったとし、黄色ブドウ菌とグラム陰性桿菌混合例では予後が悪いことを強調している。

そもそも、抗生物質の作用が微生物と接触して初めて発揮されることから考えて、抗生剤が実際の感染病巣内にどのような濃度に到達するかという点とともに、その感染病巣内において起炎病原菌が如何なる分布状態を示すかということは、きわめて重要な問題である。抗生剤の組織内濃度に関する研究は数多く行なわれており、教室の川合⁸は、肺膿瘍において膿瘍内容物、膿瘍壁内、膿瘍周囲組織内では、抗生剤濃度とその動態が異なることを指摘している。しかるに一方、肺膿瘍内において起炎菌がいかなる分布状態を示すかを検討した成績は、2, 3 散見されるのみで、しかもそれらはグラム染色標本による検討であり生菌か死菌かの区別がつかず、まして混合感染による肺膿瘍において、複数の菌種別に病巣内分布の違いや、時間的な菌数の変動などを検討した成績は見当らない。これはヒトの感染症では、直接病巣内から検出用資料を採取することが不可能なことが多く、また一方では、動物でヒトの感染症に近似した実験モデルを作ることの困難性によることも、その一因をなしていると考えられる。

教室の川合⁸、寺田¹¹は前もって黄色ブドウ菌の加熱死菌と Freund's incomplete adjuvant の混和液にて感作した白色家兎に、何らの切開処理を加えることなく経気道的に黄色ブドウ菌の生菌を注入することにより、ヒトの肺膿瘍にきわめて近似した病理組織像を示す実験的肺膿瘍を高率に作製することに成功した。

著者は、この実験的家兎黄色ブドウ菌肺膿瘍作製と同一の方法により、肺膿瘍の起炎菌として分離されることの多い黄色ブドウ菌と肺炎桿菌による混合感染肺膿瘍を作製し、

病巣各部位において両菌の動態を観察し、治療上の一助にせんと試みた。

混合感染肺膿瘍作製にあたって、いかなる注入菌量をもってするかは、肺膿瘍形成率に大きくかわる問題である。黄色ブドウ菌に関しては、前処置として黄色ブドウ菌加熱死菌にて感作することと、注入菌量として湿菌重量 5 mg すなわち 10^8 CFU とすることにより、高い肺膿瘍形成率を認めることが確認されている¹¹。しかるに肺炎桿菌の動物肺に対する起病性について検討した報告はわずかであり²²⁻²⁷、しかも、家兎に対する成績はなく、接種方法も噴霧感染や経皮的直接気管内接種であり、肺炎は作製しえても孤立性肺膿瘍を作製したとの報告はみられない。そこで、混合感染肺膿瘍作製に先立ち、同一の方法にて肺炎桿菌のみを注入することにより、家兎肺に対する起病性を検討した。その結果、黄色ブドウ菌 10^8 CFU と同じ湿菌重量を示す肺炎桿菌 10^8 CFU を接種した場合、きわめて激しい肺炎を惹起し、1羽 (4.5%) には孤立性肺膿瘍の形成を認めるも、77% が1週以内に死亡することが認められた。すなわち、肺炎桿菌 10^8 CFU は孤立性肺膿瘍を形成するには、多すぎる菌量であると考えられた。一方、死菌感作による前処置の有する意義について考察すると、山村²⁸は結核死菌にて感作した家兎に牛型結核菌を接種することにより、実験的結核空洞の作製に成功し、さらに結核死菌にても空洞形成を起こしうることを報告している。小川²⁹はさらに黄色ブドウ菌について検討し、黄色ブドウ菌死菌にて感作した家兎に、同死菌を肺内に注入すると空洞ができることを報告し、川合⁸は、それらの際に作働した免疫メカニズムが黄色ブドウ菌感染にもあてはまることを期待して、あらかじめ家兎を黄色ブドウ菌死菌により感作後、菌を肺内に注入し、非感作の場合と比べて明らかに高率に孤立性肺膿瘍を作製しうる事実を認めた。同様のことは、ブドウ球菌によるマウス皮下膿瘍作製実験においても認められている。すなわち田所³⁰は、黄色ブドウ菌、表皮ブドウ菌、大腸菌のそれぞれの死菌にて前処置として感作し、黄色ブドウ菌あるいは表皮ブドウ菌をマウス背部皮下に接種すると、感作死菌の種類を問わず非感作群に比べて膿瘍形成が著明となることを観察しており、感作により生体の反応性が増強するものと解釈している。著者は、これらのことが肺炎桿菌感染症にもあてはまることを期待して、肺炎桿菌死菌感作を前処置として行なったが、抗体価の上昇が最高 32 倍と、黄色ブドウ菌感作による抗体価の上昇に比べて低く、接種菌量にも問題があるものの膿瘍形成率はきわめて低く、感作の明らかな意義を認めえなかった。SARFORD³¹ らも、実験的腎盂腎炎作製に際して、前処置として接種菌と同一菌の加熱死菌にて感作する方法を用い

ているが、大腸菌、変形菌と異なり、肺炎桿菌では死菌感作によっても有意な血中凝集素価の上昇を認めず、急性腎盂腎炎を作製しえなかったと報告している。以上の事実ならびに諸報告をもととして、混合感染肺膿瘍作製に際しては、前処置として黄色ブ菌のみによる感作を行ない、肺炎桿菌には行なわないことにした。

予め実施した予備実験成績より、混合感染肺膿瘍作製に際し肺炎桿菌注入量は 10^8 CFU 以下にする必要があると考えられた。しかし、黄色ブ菌 10^9 CFU に対して肺炎桿菌菌量を少なくして混合接種した場合に、実際に生体内において混合感染を惹起しえるか否かが疑問となる。この点を検討するため、黄色ブ菌と肺炎桿菌の比率を1対1および10対1として混合して、マウス皮下に接種し膿瘍作製を試み、膿瘍内両菌生育の有無を検討した。黄色ブ菌 10^7 CFU 単独接種では平均 14×10 mm と、田所³²⁾の成績とほぼ一致する大きさの皮下膿瘍を認め、肺炎桿菌 10^7 CFU 単独接種では平均 10×6 mm と黄色ブ菌皮下膿瘍に比較し小さく、周囲の充血も乏しい皮下膿瘍を認めた。一方、両菌の 10^7 CFU ずつの混合接種では平均 18×12 mm とそれぞれ単独接種の場合より大きな膿瘍を認めたが、膿からは肺炎桿菌のみの発育を認め、明らかに混合感染が惹起されたか否かは不明であった。これに対して、黄色ブ菌 10^7 CFU に対して肺炎桿菌を 10^6 CFU に減じて混合接種した場合、平均 17×15 mm の大きさで比較的強い周囲の充血を有する皮下膿瘍を認め、さらに膿からは両菌の発育を認めた。以上のように、黄色ブ菌に対して肺炎桿菌の量を少なくしても、あるいはむしろ少なくした方が、混合感染が起こりやすいと考えられる成績が得られたので、実際の混合感染肺膿瘍作製においては、接種菌量を黄色ブ菌 10^9 CFU に対して肺炎桿菌を 10^6 CFU あるいは 10^3 CFU とすることにした。

黄色ブ菌と肺炎桿菌混合感染による肺膿瘍形成率は、黄色ブ菌 10^9 CFU+肺炎桿菌 10^6 CFU 接種群では28羽中16羽(57%)、黄色ブ菌 10^9 CFU+肺炎桿菌 10^3 CFU 接種群では25羽中16羽(64%)と高率であり、黄色ブ菌 10^9 CFU 単独接種による43.5%の川合の成績⁹⁾、あるいは48.3%の寺田の成績¹¹⁾を上回る成績が得られた。岡ら³³⁾は家兎を使って、胸壁を通じて直接肺内に菌を接種することにより実験的肺膿瘍を作製し、黄色ブ菌1mg単独接種あるいは溶血性連鎖球菌1mg単独接種によっても肺膿瘍の形成がみられなかったが、黄色ブ菌1mgと溶血性連鎖球菌1mgを混合接種した場合、10羽中9羽(90%)の高率に肺膿瘍形成を認めたとし、喜多³⁴⁾も、開胸直视下に直接肺内に生菌を注入することによる実験的家兎肺膿瘍作製の実験におい

て、黄色ブ菌5mg単独感染群と、黄色ブ菌5mgと連鎖球菌1mgの混合感染群とで、死亡率はともに0%で差がなく、しかも膿瘍形成率は、単独感染群の8羽中5羽(62.5%)に比べ、混合感染群では12羽中10羽(83.3%)ときわめて高率であったと報告している。佐藤・篠井³⁵⁾も、経胸壁直達法による実験的家兎肺膿瘍作製を種々なる菌を用いて行ない、好気性菌単独感染では16%、嫌気性菌単独感染では24.3%の肺膿瘍形成率であるが、好気性菌と好気性菌、あるいは好気性菌と嫌気性菌の種々なる組み合わせによる2菌種混合感染では、76%の高率に肺膿瘍を作製しえたとしている。以上のように、今回行なった経気道の感染成績、あるいは文献にみられる直達感染いずれの成績をみても、肺膿瘍における混合感染の役割の重要性は明らかである。

著者の方法で混合感染により作製した肺膿瘍は、ほとんどが右下葉に局限し、その肉眼的にみた炎症病巣の範囲は、黄色ブ菌 10^9 CFU+肺炎桿菌 10^6 CFU 群(I群)では、平均1週後 3.2×1.6 cm, 2週後 3.3×1.7 cm, 4週後 2.8×1.9 cm, 黄色ブ菌 10^9 CFU+肺炎桿菌 10^3 CFU 群(II群)では、平均1週後 2.2×1.3 cm, 2週後 3.3×1.7 cm, 4週後 2.6×1.9 cm に及び、有意差はなかったものの肺炎桿菌接種菌量の多い方が、大きな病巣を形成することを認めた。一方、中に膿を容れる実際の膿瘍部分の大きさは、I群では平均1週後 1.3×0.9 cm, 2週後 1.9×1.5 cm, 4週後 1.9×1.2 cm, II群では同じく1週後 1.0×0.7 cm, 2週後 1.3×0.8 cm, 4週後 1.2×0.9 cm と両群間であまり差を認めなかった。胸水はI群で1週後1羽に貯留を認め、またII群でも1週後1羽に認められた。胸水からは肺炎桿菌のみの発育しか認められず、黄色ブ菌の発育は認められなかった。胸水貯留の出現頻度は両群ともに16羽中1羽(6.2%)と低率であるが、黄色ブ菌 10^9 CFU 単独感染群では1羽も認められていない¹¹⁾。胸膜癒着はI群では16羽中13羽(81%)に認められ、うち6羽は軽度、5羽は中等度、2羽は高度であった。II群では16羽中7羽(44%)に認められ、うち4羽は軽度、3羽は中等度であった。黄色ブ菌単独感染群では、14羽中11羽(79%)に胸膜癒着が認められており、このうち5羽は軽度、3羽は中等度、3羽は高度であったと報告されている¹¹⁾。以上のように著者の混合感染肺膿瘍は病巣が大きく、膿胸を合併しやすい成績が得られた。この成績は、一般に massive gangrene と呼ばれるような巨大な肺膿瘍には、肺炎桿菌の関与していることが多いと言われているのと、同傾向の成績と考えられる。SOLOMON³⁶⁾は肺炎桿菌肺炎の慢性期には25%に膿胸を合併したとし、FRASER³⁷⁾もその著書に、肺炎桿菌による肺炎は他の肺

炎に比べ膿胸の合併が多いと記載している。一方、黄色ブドウ球菌肺炎での膿胸合併率は諸家の報告によりまちまちであるが、WILTAら¹⁰⁾の集計では0%~27.7%とされている。著者の成績においては、混合感染肺膿瘍で胸水貯留を認めた2羽いずれも、胸水より肺炎桿菌のみの発育を認め、肺感染に伴う胸水貯留に肺炎桿菌の役割の大きいことが示唆された。なお、黄色ブドウ球菌と肺炎桿菌による混合感染肺膿瘍の病理組織学的所見は、黄色ブドウ球菌単独感染肺膿瘍と比較して、遊出する炎症細胞の種類やその程度には、特に差異は認めなかった。

肺膿瘍病巣における細菌の分布状態、およびその経時的推移を検討した結果、I群では1週後の生菌数は、膿瘍内容物、膿瘍壁、膿瘍周囲組織の各部位でいずれも肺炎桿菌が黄色ブドウ球菌を上回り、肺炎桿菌優位の混合感染肺膿瘍を認めた。両菌の生菌数は膿瘍内容物>膿瘍壁>膿瘍周囲組織の順に多く、黄色ブドウ球菌単独感染肺膿瘍の生菌分布¹¹⁾と同様の成績であった。2週後、4週後と経過を追って観察すると、両菌とも経過に従って菌数の減少が認められたが、特に黄色ブドウ球菌の減少が著しく、4週後になると6羽中3羽で肺膿瘍各病巣より黄色ブドウ球菌は全く消失し、肺炎桿菌のみからなる肺膿瘍となった。また、優位である肺炎桿菌は、膿瘍内容物、膿瘍周囲組織に比べて、膿瘍壁での経過に従う減少の程度がゆるやかで、4週後の生菌数は6羽中3において各組織内生菌数は、膿瘍壁>膿瘍内容物>膿瘍周囲組織の順となり、6羽の平均値でも同様の順序を示した。黄色ブドウ球菌単独感染肺膿瘍における黄色ブドウ球菌生菌数が、1週、2週、4週いずれの時期においても膿瘍内容物>膿瘍壁>膿瘍周囲組織の順となる¹¹⁾の異なる成績であり、肺膿瘍病巣において肺炎桿菌は膿瘍壁内に長期間生存する傾向にあることが認

められた (Fig. 17)。一方、II群では、1週後の生菌数は6羽中2羽の膿瘍内容物中生菌数において若干肺炎桿菌菌数が黄色ブドウ球菌数を上回ったが、他の部位では黄色ブドウ球菌数が肺炎桿菌数を上回り、また、他の4羽の家兎では各部位とも黄色ブドウ球菌数が肺炎桿菌数を上回り、I群とは異なり黄色ブドウ球菌優位の混合感染肺膿瘍であることが認められた。なお両菌生菌数は膿瘍内容物>膿瘍壁>膿瘍周囲組織の順に分布し、黄色ブドウ球菌単独感染肺膿瘍、肺炎桿菌優位の混合感染肺膿瘍 (I群) と同様であった。2週、4週と経過を追うに従い生菌数は減少するが、1週後優位であった黄色ブドウ球菌と劣勢であった肺炎桿菌の減少の程度は大きく異なり、肺炎桿菌の減少が特に著明であり、2週後には、1羽の膿瘍周囲組織に 2×10^1 CFU/g の肺炎桿菌の生存を認める以外、他のすべての家兎の各病巣部位より肺炎桿菌は消失した。このように、肺炎桿菌優位膿瘍において劣勢である黄色ブドウ球菌が、4週後においても6羽中3羽でなお発育を認めた成績と比較し、黄色ブドウ球菌優位膿瘍において同じく劣勢である肺炎桿菌の減少は、さらに速やかであることが認められた。一方、優位である黄色ブドウ球菌は、1週後から2週後にかけては膿瘍内容物で 10^5 CFU/g から 10^4 CFU/g へ、膿瘍壁では 10^5 CFU/g から 10^4 CFU/g へ、膿瘍周囲組織では 10^5 CFU/g から 10^2 CFU/g へと、肺炎桿菌優位膿瘍での黄色ブドウ球菌の減少とほぼ同程度の減少を示すが、肺炎桿菌がほとんど消失した2週後から4週後にかけては、膿瘍内容物で 10^3 CFU/g から 10^4 CFU/g へと逆に増加し、膿瘍壁、膿瘍周囲組織ではほぼ同一菌数が持続することが認められた (Fig. 18)。この成績を黄色ブドウ球菌単独感染肺膿瘍における黄色ブドウ球菌数の推移¹¹⁾と比較すると、黄色ブドウ球菌優位混合感染肺膿瘍における黄

Fig. 17 Changes of viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* in various lung tissues of rabbits with experimentally-produced lung-abscess. Challenge dose is 10^8 cells of *S. aureus* and 10^6 cells of *K. pneumoniae*

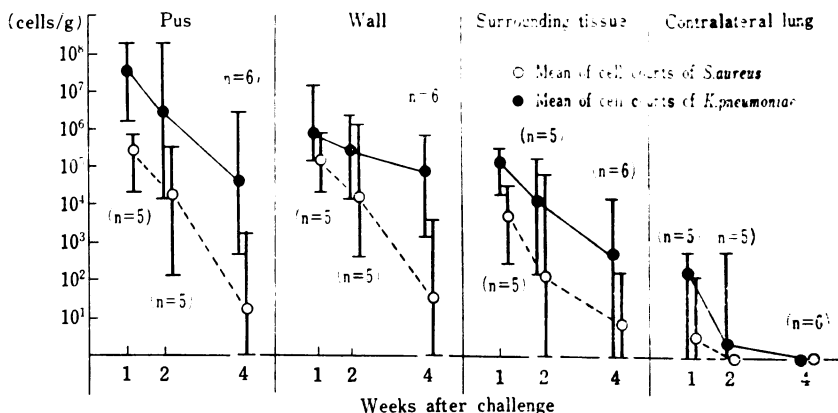


Fig. 18 Changes of viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* in various lung tissues of rabbits with experimentally-produced-lung-abscess. Challenge dose is 10^9 cells of *S. aureus* and 10^8 cells of *K. pneumoniae*

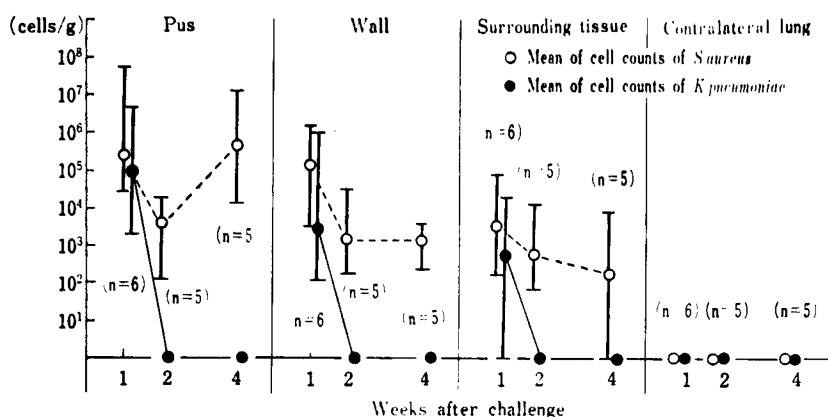
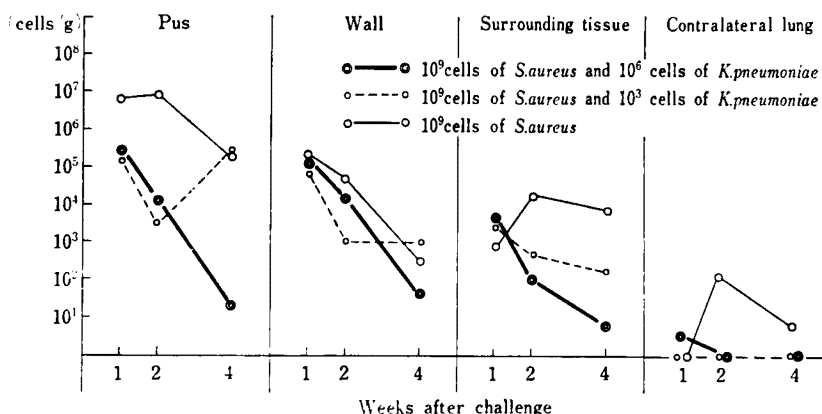


Fig. 19 Changes of viable cell counts of *S. aureus* and *K. pneumoniae* in various lung tissues of rabbits with experimentally-produced-lung-abscess. Challenge dose is 10^9 cells of *S. aureus* (O—O), 10^9 cells of *S. aureus* and 10^8 cells of *K. pneumoniae* (●—●), and 10^9 cells of *S. aureus* and 10^8 cells of *K. pneumoniae* (O—O)



色ブ菌菌数は、1週後、2週後では黄色ブ菌単独感染より少ないが、2週以後は膿瘍壁、膿瘍周囲組織ではほとんど減少せず、膿瘍内容物ではむしろ増加する結果、4週後においては黄色ブ菌単独感染肺膿瘍の黄色ブ菌菌数とはほぼ同数となった (Fig. 19)。このように黄色ブ菌優位混合感染肺膿瘍では、1週後から2週後に肺炎桿菌の減少が著しく、2週後には肺炎桿菌が消失し、一方、黄色ブ菌は肺炎桿菌の存在している期間を経過とともに菌数は減少するが、肺炎桿菌の共存がなくなれば逆に菌数の増加あるいは減少の停止が認められ、肺炎桿菌の共存が黄色ブ菌の増殖を抑制する原因になっていたと考えられる。

実験動物を用いた混合感染実験における病巣内生菌数の推移に関して、肺膿瘍については未だその報告をみない。芦刈²⁰⁾は、*S. aureus* と *E. coli*, *S. aureus* と *Proteus* をそれぞれ 10^8 CFU ずつ混合して白色家兎の腹腔内に接種することにより、実験的混合感染腹膜炎を作製し、腹水中の両菌菌数の経時的推移を検討しており、*S. aureus* と *E. coli* の組み合わせでは24時間後 *S. aureus* は 10^7 CFU/ml, *E. coli* は 10^8 CFU/ml と、*E. coli* が優位となり、*S. aureus* と *Proteus* の組み合わせでは24時間後 *S. aureus* 10^8 CFU/ml, *Proteus* 10^8 CFU/ml と、*S. aureus* が優位となり、同じ *S. aureus* 10^8 CFU の接種においても、同時に接種した菌

の種類により 24 時間後の生菌数が異なることを報告し、菌と菌との相互作用の存在を証明している。HENTGEN⁴⁰⁾も腸管感染実験において、*Shigella flexneri* と *E. coli*, *P. vulgaris*, *A. aerogenes* あるいは *P. aeruginosa* を同時に 10^7 CFU ずつ接種して混合感染を起こさせ、*E. coli*, *P. vulgaris*, *A. aerogenes* は *Shigella* に対し増殖抑制作用を示し、*P. aeruginosa* は増殖抑制作用を示さないと報告している。著者が行なった実験的混合感染肺膿瘍では、黄色ブドウ菌 10^6 CFU に対して肺炎桿菌を 10^6 CFU と菌数を減じて接種しても、1 週後の肺膿瘍病巣では肺炎桿菌菌数が黄色ブドウ菌数を上回り、黄色ブドウ菌 10^6 CFU に対して肺炎桿菌を 10^6 CFU まで減じて接種すると、黄色ブドウ菌数が肺炎桿菌数を上回る成績が得られた。この場合、混合感染肺膿瘍作製実験においては前処置として黄色ブドウ菌のみにて感作しているもので、黄色ブドウ菌に対する血中抗体価の上昇が病巣内生菌数に何らかの影響を与えている可能性を否定することはできない。この影響を *in vitro* において検討する目的で、液体培地中での生菌数の推移が、抗黄色ブドウ菌抗体価の上昇した感作血清を添加した場合、抗体価の低い非感作の家兎血清を添加した場合、あるいは全く血清を添加しない場合で相違するか否かの検討を行なった。血清を全く添加しない HIB を用いて黄色ブドウ菌と肺炎桿菌を混合培養すると、肺炎桿菌は単独培養と変わらない菌数の推移を示すのに対して、黄色ブドウ菌は単独培養の場合と比較明らかに減少し、遂には消失する成績が得られた。しかもこの事実は、初期接種量を黄色ブドウ菌 10^6 CFU/ml に対して肺炎桿菌を 10^6 CFU/ml, 10^8 CFU/ml と変化させても変わらず、黄色ブドウ菌は肺炎桿菌により増殖の抑制を受けることが認められ、この事実は、HIB に抗黄色ブドウ菌抗体価の上昇した感作家兎血清、あるいは抗体価の上昇していない非感作家兎血清を添加しても、ほとんど差異を示さないことからみて、肺炎桿菌により黄色ブドウ菌の増殖が抑制されるのは、これら両菌間に何らかの拮抗作用が介在しているものと考えられた。一般に細菌間の拮抗現象の原因として、pH や酸化還元電位の低下、抗菌性物質の存在、栄養素の奪取など⁴¹⁾が挙げられている。*in vivo* においてはそれぞれの菌と宿主との相互関係を当然考慮に入れねばならないが、さらに加えて感染菌数の多寡が大きな因子となることが判明した。

肺膿瘍における病巣内細菌の存在分布に関して、佐藤・篠井²⁵⁾はヒトの剖検肺による検討において、空洞壊死巣、空洞壁には紡錘状桿菌や θ 型桿菌が主に存在し、その周囲の化膿性肺炎の部分には逆に球菌が主として認められるとし、施⁴²⁾も 32 例の切除肺肺膿瘍病巣内における細菌の出現状況を検討すべく、病巣の組織を空洞壁

部(空洞壁の壊死層およびこれを圍繞する組織層)、空洞下層部(化膿性肺炎像を呈する部分)、深層部(比較的健常部)の 3 つに分けて、存在する菌形を観察した結果、球菌類は空洞壁部には 20 例(62%)に、下層部には 16 例(50%)に、深層部には 4 例(13%)にそれぞれ認められるが、深層部には全く認められないことより、空洞壁部には桿菌類、球菌類がともに多く存在するが、深層部へ行くに従って細菌は減少し、特に桿菌類は深層部にはほとんどみられないとしている。中田⁴³⁾は切除肺と剖検肺の検索により、球菌、紡錘状桿菌、スピロヘータなどの混在を空洞壁細胞浸潤巣を中心に認めたもの 12 例、空洞内破砕片組織を中心に認めたもの 6 例、両方に同等に認めたもの 4 例と、膿瘍壁に多数の細菌の存在を認めたとしている。しかし、これらの成績はいずれも固定染色標本による死菌をも含めての細菌分布を検討したものであり、実際の病巣内生菌数分布を正しく示しているとはいえない。著者が今回検討した肺膿瘍病巣各部位の生菌数分布の成績は、膿瘍内容物>膿瘍壁>膿瘍周囲組織の順に多くの細菌の発育を認め、佐藤・篠井の報告と一致するものであった。また、球菌と桿菌の各部位における存在分布の差異は、黄色ブドウ菌と肺炎桿菌の混合感染でみる限りどちらが優位の混合感染においても、2 週後までは両菌とも膿瘍内容物>膿瘍壁>膿瘍周囲組織の順に多い成績を得たが、肺炎桿菌優位膿瘍の 4 週後においては、肺炎桿菌は膿瘍壁>膿瘍内容物>膿瘍周囲組織の順に多く、肺炎桿菌が膿瘍壁に多数存続することが認められた。これは佐藤・篠井の壁内には主に桿菌を認めるとする成績と一致するものである。各種抗生剤の肺膿瘍各組織での動態を研究した川合⁴⁴⁾の成績によれば、PCG は負荷後 2 時間でも膿瘍内容物内、膿瘍壁内濃度ともに真値を持続するのに対し、肺炎桿菌感染症に対して選択投与される CEZ の組織内濃度は、負荷後 30 分では膿瘍壁>膿瘍周囲組織>膿瘍内容物の順に高く、比較的膿瘍壁へ良好な移行を示すが、3 時間後には膿瘍壁と膿瘍周囲組織内濃度は著減し、膿瘍内容物内濃度より低くなることが明らかにされている。この組織内抗生剤濃度の推移の事実に対して、今回得られた混合感染肺膿瘍における肺炎桿菌が膿瘍壁に長期間生存するという成績は、混合感染肺膿瘍に対する治療の困難性の一部を示すものと考えられる。

IV. 結 語

混合感染肺膿瘍の病態、特にその病巣内細菌の動態を検討する目的で、実験的に家兎肺内へ黄色ブドウ菌と肺炎桿菌を経気道的に接種し、混合感染肺膿瘍を惹起させ、その病変を黄色ブドウ菌単独感染肺膿瘍と比較するとともに、両菌の病巣内分布を経時的に検討した結果、以下の結論

を得た。

1) 家兎肺内への接種菌量を黄色ブドウ菌 10^6 CFU+肺炎桿菌 10^6 CFU とした場合 (I 群) は 28 羽中 16 羽 (57%) に、黄色ブドウ菌 10^6 CFU+肺炎桿菌 10^3 CFU とした場合 (II 群) は 25 羽中 16 羽と、黄色ブドウ菌単独感染実験より高率に孤立性肺膿瘍の形成を認めた。

2) 黄色ブドウ菌と肺炎桿菌の混合感染肺膿瘍は、黄色ブドウ菌単独感染肺膿瘍に比較し、病巣範囲が大きく、肺炎桿菌による膿瘍の合併例も存在した。組織学的にも、膿瘍壁肉芽層周囲の肺炎病変が、広範囲にわたることが認められた。

3) 菌接種 1 週後の病巣内生菌数は、I 群 II 群いずれにおいても、黄色ブドウ菌、肺炎桿菌ともに膿瘍内容物>膿瘍壁>膿瘍周囲組織の順に多く存在し、生菌数の部位別順位は黄色ブドウ菌単独感染肺膿瘍と差を認めなかった。

4) I 群では肺炎桿菌が黄色ブドウ菌より病巣内生菌数において優位を示し、II 群では逆に黄色ブドウ菌が肺炎桿菌より病巣内生菌数で優位となる混合感染肺膿瘍を認めた。以後経過とともに病巣内生菌数は減少するが、I 群、II 群ともに、1 週後優位を示す菌の方が長く残存し、特に I 群において肺炎桿菌が膿瘍壁中に多数残存する傾向を認めた。

本論文の要旨は、第 25 回日本化学療法学会総会 (1977 年)、第 26 回日本化学療法学会総会 (1978 年)、第 27 回日本化学療法学会総会 (1979 年)、第 19 回日本胸部疾患学会総会 (1979 年) および大阪市医学会第 201 回例会 (1979 年) において発表した。

稿を終えるにあたり、終始ご懇篤なご指導とご校閲を賜った恩師塩田憲三教授に深甚なる感謝の意を捧げます。また、種々ご教示、ご助言を賜りました三木文雄助教授に深謝し、ご協力を頂いた久保研二博士、他化学療法研究グループ諸氏に感謝致します。

さらに、病理組織学的検討に際し、ご懇篤なご教示を賜りました本学第一病理学教室小林庸次講師に深謝の意を表します。

文 献

- 1) 河村一太、桜内運起、新妻雅行、早田義博：肺化膿症。診断と治療 65：417~420, 1977
- 2) 早田義博、吉岡孝明、熊倉 稔、桜内運起、木村佑介、高橋信孝：外科よりみた難治性肺感染症。日胸 30：26~32, 1971
- 3) 松本慶蔵、荒井澄夫、西岡きよ、木村久雄：肺化膿症、気管支拡張症。内科 29：1332~1338, 1972
- 4) 三木文雄：内科感染症と化学療法剤の選び方。Medicina 7：1668~1673, 1970
- 5) 尾崎達郎：いわゆる慢性感染症における化学療法

の問題点、1) 呼吸器系。Chemotherapy 24：1531~1533, 1976

- 6) 根橋敏行、原田祐輔、辻 明良、金子康子、五島 瑛智子：尿路感染症の分離菌例からみたセファロスポリン剤投与による菌交代現象の解析。Chemotherapy 27：704~711, 1979
- 7) HERMANS, P. E. & J. A. WASHINGTON: Polymicrobial Bacteremia. Ann. Intern. Med. 73：387~392, 1970
- 8) 川合龍英：肺膿瘍内への抗生剤の移行にかんする実験的研究。Chemotherapy 23：3141~3165, 1975
- 9) 川合龍英：Antibiotic concentration in experimentally produced lung abscess. 第 8 回 International Congress of Chemotherapy 発表, 1973
- 10) 寺田忠之：実験的家兎肺膿瘍に関する基礎的検討、第 24 回日本化学療法学会総会発表, 1976
- 11) 寺田忠之：実験的家兎肺膿瘍に関する基礎的研究。感染症学雑誌 54：447~470, 1980
- 12) 江本俊秀：肺化膿症のペニシリン療法特に空洞内注入療法に関する研究 (其の 2)。日本外科学会雑誌 54：974~986, 1954
- 13) 野村利夫、佐竹辰夫、龍華一男、原 通広、笠間清士、石川能正、石川 裕、高納 修：原発性肺膿瘍 72 症例の臨床的検討。最新医学 29：317~324, 1974
- 14) BARTLETT, J. G.; S. L. GORBACH, F. P. TALLY & S. M. FINEGOLD: Bacteriology and Treatment of Primary Lung Abscess. Amer. Rev. Resp. Dis. 109：510~518, 1974
- 15) CHIDI, C. C. & H. J. MENDELSON: Lung abscess. A study of the results of treatment based on 90 consecutive cases. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 68：168~172, 1974
- 16) HEWITT, W. L.: Antibiotic therapy of the abscess of the lung and bronchiectasis. Calif. Med. 76：319~324, 1952
- 17) GRACE, E. J.: Topical and systemic chemotherapy of suppurative lung disease. Int. Rec. Med. 169：631~635, 1956
- 18) RUMBAUGH, I. F. & J. A. PRIOR: Lung abscess—A review of forty-one cases. Ann. Intern. Med. 55：223~239, 1961
- 19) WEINSTEIN, W. M.; A. B. ONDERDONK, J. G. BARTLETT, T. J. LOUIE & S. L. GORBACH: Antimicrobial therapy of experimental intraabdominal sepsis. J. Infect. Dis. 132：282~286, 1975
- 20) CHOW, A. W.; J. K. OTA & L. B. GUZE: Clindamycin plus gentamicin as expectant therapy for presumed mixed infections. Can. Med. Assoc. J. 115：1225~1229, 1976
- 21) GORBACH, S. L. & H. THADEPALL: Clindamycin in pure and mixed anaerobic infections. Arch. Intern. Med. 134：87~92, 1974
- 22) MADDOCKS, J. L. & J. R. MAY: "Indirect pathogenicity" of penicillinase-producing

- enterobacteria in chronic bronchial infections. Lancet 1: 793~795, 1969
- 23) 富岡 一, 増田剛太, 内田 博: グラム陰性桿菌が産生する β -lactamase 抗生剤不活化物質の混合感染症に及ぼす影響に関する実験的考察. 感染症学雑誌 48: 237~243, 1974
- 24) FIFER, W. R.; K. HUSEBYE, C. CHEDISTER & M. MILLER: Primary lung abscess analysis of therapy and results in 55 cases. Arch. Intern. Med. 107: 669~680, 1961
- 25) SALE, L. & W. B. WOOD: Studies on the mechanism of recovery in pneumonia due to Friedlander's bacillus. J. Exp. Med. 86: 239~248, 1947
- 26) BERENDT, R. F.; G. G. LONG, F. B. ABEL, P. G. CANONICO, M. R. ELWELL & M. C. POWANDA: Pathogenesis of respiratory *Klebsiella pneumoniae* infection in rats; Bacteriological and histological findings and metabolic alterations. Infect. Immun. 15: 586~593, 1977
- 27) BERENDT, R. F.: Relationship of method of administration of respiratory virulence of *Klebsiella pneumoniae* for mice and squirrel monkeys. Infect. Immun. 20: 581~583, 1978
- 28) YAMAMURA, Y.; S. YASAKA, M. YAMAGUCHI, K. ENDO, H. IWAMURA, S. NAKAMURA & Y. OGAWA: Studies on the experimental tuberculous cavity. Med. J. Osaka. Univ. 5: 187~197, 1954
- 29) 小川弥栄, 坪井圭之助, 仁士賢一, 高啓一郎, 中井睦雄, 小久保勲, 但野道臣: ブドウ球菌による実験的空洞. アレルギー 9: 619~628, 1960
- 30) 田所一郎, 森田茂男: ブドウ球菌のマウス皮下膿瘍形成に対する各種代謝産物および免疫の影響について. 日本細菌学雑誌 20: 450, 1965
- 31) SANFORD, R. & J. A. BARNETT: Immunologic responses in urinary-tract infections. JAMA 192: 587~592, 1965
- 32) 田所一郎: ブドウ球菌のマウス皮下感染実験法. モダンメディア 13: 110~118, 1967
- 33) 岡 清己, 北島栄一, 長山栄男, 工藤 徹, 川守田 淳: 肺膿瘍の実験的研究. 抗酸菌病研究雑誌 14: 179~189, 1959
- 34) 喜多省三: 肺膿瘍形成におよぼす胸部自律神経遮断の影響に関する実験的研究, 第1編 実験的肺膿瘍作成法の検討. 四国医学雑誌 21: 492~509, 1965
- 35) 佐藤清一郎, 篠井金吾: 日本に於ける肺膿瘍. 日本外科学会雑誌 42: 1709, 1942
- 36) SOLOMON, S.: Chronic Friedlander infections of the lungs. JAMA 2: 1527~1536, 1940
- 37) FRASER, R. G. & J. A. P. PARE: Diagnosis of the disease of the chest. 2nd Ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia chapter 6. infectious diseases of the lungs: 657~860, 1979
- 38) WIIITA, R. M.; R. R. CARTWRIGHT & J. G. DAVIS: Staphylococcal pneumonia in adults a review of 102 cases. Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 86: 1083~1091, 1961
- 39) 芦刈 誠: 細菌性腹膜炎の化学療法に関する実験的研究. 名古屋市医誌 18: 110~129, 1967
- 40) HENTEGES, D. J. & R. FRETER: *In vivo* and *in vitro* antagonism of intestinal bacteria against *Shigella flexneri*. J. Int. Dis. 110: 30~37, 1962
- 41) 森下芳行: 腸内細菌叢の発育制因子. 最新医学 33: 1998~2002, 1978
- 42) 施 山海: 肺化膿症における化学療法の研究. Chemotherapy 6: 361~370, 1958
- 43) 中田 勇: 慢性肺化膿症・肺膿瘍の病理. 日本医事新報 2192: 31~35, 1966

STUDIES ON EXPERIMENTAL LUNG ABSCESS CAUSED BY MIXED INFECTION IN RABBIT

KENJI TAKAMATSU

The 1st Department of Internal Medicine, Osaka City University Medical School

Solitary lung abscess was produced by inoculating intrabronchially both *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* mixed with Freund's incomplete adjuvant through a tube inserted perorally to one lung of a rabbit which had been sensitized with mixture of killed *Staphylococcus aureus* and Freund's incomplete adjuvant. After the inoculation, macroscopic and histological findings of lung abscess and viable cell counts in the various tissues of the lung were investigated at several times. The results were compared with those of lung abscess due to *Staphylococcus aureus* alone. The results obtained were as follows.

1) In rabbits inoculated with 10^9 CFU of *Staphylococcus aureus* and 10^4 CFU of *Klebsiella pneumoniae* (group I), lung abscess were produced in 57% of them. In rabbits inoculated with 10^9 CFU of

Staphylococcus aureus and 10^3 CFU of *Klebsiella pneumoniae* (group II), abscess formation was observed in 64%. Either of these incidences of abscess formation in rabbits with mixed infection was higher than that in rabbits with infection due to *Staphylococcus aureus* alone.

2) Lesions due to *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* were larger than those due to *Staphylococcus aureus* alone.

3) In both group I and II, viable cells of *Staphylococcus aureus* and *Klebsiella pneumoniae* in tissues were counted in the order of decreasing number; most in pus > abscess wall > least in surrounding tissues. The numerical order of viable cells in the above was the same as that of viable cells in the lung abscess due to *Staphylococcus aureus* alone.

4) In group I viable cells of *Klebsiella pneumoniae* in the lesion was predominant in number, while *Staphylococcus aureus* was predominant in group II.

5) As time passed by, viable cells in the lesion decreased gradually and the bacteria which were predominant in one week after inoculation survived longer than the other in both group. In group I, the tendency was observed that large number of *Klebsiella pneumoniae* survived longer in the abscess wall.