

実験的家兎混合感染肺膿瘍に関する研究

—嫌気性菌による肺膿瘍について—

別 府 敬 三

大阪市立大学医学部第一内科学教室

(主任：武田忠直教授)

(昭和59年12月21日受付)

Staphylococcus aureus 死菌感作家兎肺内に、*S. aureus* 10^8 CFU と *Bacteroides fragilis* 10^8 CFU 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を作製し、経時的に病巣各部位の生菌数、病態の変化を観察し、その成績を *S. aureus* 単独、*S. aureus* と *Klebsiella pneumoniae* 混合感染肺膿瘍の成績と対比し、さらに PCG 3万単位/kg/day あるいは LCM 60 mg/kk/day を菌注入1週後より7日間投与した場合の治療成績とも対比した。

1. *S. aureus*+*B. fragilis* 群は、*S. aureus* 群や *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群に比べて、膿瘍形成率が極めて高率(78.8%)であり、胸水および胸膜癒着など胸膜病変の出現も高率であり、炎症病巣の範囲も大きいことが認められた。

2. 膿瘍内容物での *S. aureus*、*B. fragilis* の生菌数は、1週後では両菌はほぼ同数であり、2週後にかけて両菌とも著明に増加し、以後、漸減傾向を示すが、*B. fragilis* の生菌数がより速やかな減少を示した。膿瘍壁、膿瘍周辺組織とも、ほぼ同傾向の変動を示した。

3. LCM 投与群では、2週後、4週後ともに *B. fragilis* は全く消失し、*S. aureus* は2週後のみにわずかな発育を認めるものがあり、一方、PCG 投与群では、1週後から2週後にかけて *S. aureus* は著明に減少するとともに、*B. fragilis* もやや減少傾向を示し、4週後では *S. aureus* はほとんど消失し、*B. fragilis* もさらに減少する傾向が認められた。

以上より、*B. fragilis* は *S. aureus* と共生する形で病巣内で増殖し、肺膿瘍の進展をもたらすものと考えられた。

感染防御能の低下した宿主、いわゆる compromised host において、2種以上の病原体による感染症が増加し、これが難治要因の一つをなしていると考えられている¹⁾。呼吸器感染症においても、複数菌感染は少なからず存在し、特に肺膿瘍では単一感染より2種あるいは2種以上の菌種による感染の多いことが指摘されている^{2,3)}。

一方、近年いわゆる弱毒グラム陰性桿菌による感染症は個体の抵抗性の減弱や各種の医原的要因を背景に、いわゆる opportunistic infection として問題となっているが、そのなかで *Bacteroides fragilis* をはじめとする無芽胞嫌気性菌による感染症も少なからずみられ、その発症予防、治療対策が重要視されている。肺膿瘍においても、起炎菌検索を施行した場合、無芽胞嫌気性菌が分離されることが古くから知られているが⁴⁻⁷⁾、これら無芽胞嫌気性菌が本症の起炎菌として重要であることを認識され始めたのは近年になってからである。

ヒトの肺膿瘍に類似した感染モデルの作製の試みに関

する報告は少なくない⁸⁻¹²⁾。しかしながら、複数菌感染によって単一菌感染の場合と比べて肺膿瘍をより高率に作製し得たとする報告や¹³⁻¹⁵⁾、好気性菌単独により惹起させた肺膿瘍と好気性菌同士の混合感染により惹起させた肺膿瘍について、形態学的所見の対比検討成績の報告は見受けられるが¹⁵⁾、嫌気性菌を含めた複数菌感染肺膿瘍について、感染後経過を追って病巣内生菌数の動態や形態学的所見を検討した成績、特に単一菌感染による肺膿瘍や好気性菌同士の混合感染による肺膿瘍におけるそれらの成績と比較した報告は見受けられない。

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モデルとして、家兎肺内に経気道的に生菌を注入することにより、*Staphylococcus aureus* (以下 *S. aureus* と略す) 単独あるいは *S. aureus* と *Klebsiella pneumoniae* (以下 *K. pneumoniae* と略す) 混合感染肺膿瘍を作製することに成功し、種々研究を重ねてきた¹⁶⁻¹⁸⁾。著者は、従来の方法に準じて *S. aureus* と *Bacteroides fragilis* (以下 *B. fragilis* と略す) を用

いて、好気性菌と嫌気性菌の混合感染による実験的家兎肺膿瘍を作製し、それについて経過を辿って形態学的、細菌学的検討を行ない、この成績を、寺田¹⁾の *S. aureus* 単独、高松の *S. aureus*+*K. pneumoniae* 混合感染肺膿瘍の成績と対比し、さらに、この実験的混合感染肺膿瘍に対する抗生剤投与の影響を併せ検討することによって、肺膿瘍における嫌気性菌と好気性菌の混合感染の意義の実験的な解明を試みた。

I. 実験的家兎混合感染肺膿瘍の病態

A) 実験対象および実験方法

a) 実験対象動物

実験に先立ち体重 3~4 kg の白色家兎(雌雄不問)を 2~3 週間飼育し、健康を確認し得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 *S. aureus* は、患者より分離した教室保存株であり、週 1 回 5% 家兎血液加 Heart infusion agar (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。*B. fragilis* は、岐阜大学医学部嫌気性菌実験施設より分与を受けた菌株であり、GAM 半流動高層培地(ニッスイ)にて継代培養し、用に臨んで GAM 寒天培地(ニッスイ)に 37°C 約 48 時間嫌気培養後使用した。なお、酵素産生能については検討を加えていない。

c) *S. aureus* による家兎の感作方法

血液寒天培地に発育した *S. aureus* を、湿菌量 20 mg/ml の濃度に滅菌生理食塩水に浮遊させた後、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 incomplete adjuvant (以下 FIA と略す) とを充分によく混和し、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。

d) 菌液の家兎肺内注入方法

感作家兎肺への注入に先立って、連続 3 回マウス通過を行ない、マウス (d-d 系第 4 週齢、体重 14±1 g) に対する LD₅₀ が *S. aureus* では約 1.3×10⁷ CFU/mouse、*B. fragilis* では約 2.9×10⁷ CFU/mouse に達するまで毒力を増強させた後、下記の生菌混和液を作製した。なお、*B. fragilis* については、あらかじめ湿菌量 4 mg/ml および 8 mg/ml の濃度に滅菌嫌気性菌希釈液に浮遊させた後、10 倍段階希釈を行ない、最終的に湿菌重量 1 mg、1.0×10⁻³ mg、1.0×10⁻⁶ mg を含む混和液を作製した。

生菌混和液

- ① *B. fragilis* 10³ CFU (湿菌重量 1.0×10⁻⁶ mg)
滅菌嫌気性菌希釈液 0.25 ml
Freund's incomplete adjuvant(以下FIA)0.25 ml

- ② *B. fragilis* 10⁶ CFU (湿菌重量 1.0×10⁻³ mg)
滅菌嫌気性菌希釈液 0.25 ml
FIA 0.25 ml
- ③ *S. aureus* 10⁶ CFU (湿菌重量 5 mg)
B. fragilis 10³ CFU (湿菌重量 1 mg)
滅菌嫌気性菌希釈液 0.25 ml
FIA 0.25 ml
- ④ *S. aureus* 10⁶ CFU (湿菌重量 5 mg)
B. fragilis 10³ CFU (湿菌重量 1×10⁻⁶ mg)
滅菌嫌気性菌希釈液 0.25 ml
FIA 0.25 ml

(注:嫌気性菌希釈液とは、リン酸1カリウム:4g,リン酸ナトリウム:6g,Tween 80:1g,L-システイン塩酸塩:1g,寒天:1gに蒸留水1,000 mlを加えて、オートクレーブにて滅菌後、水酸化ナトリウム水溶液(1N)にてpHを7.2に調節したものである)

感作開始 4 週間後(最終感作 1 週間後)の家兎をネプタール(大日本製薬)で静脈麻酔後、家兎固定台に固定し、ミラー型 1 号喉頭鏡で声門を直視下におき外套チューブ(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(多くの場合右側)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がほぼ 2 次気管支に到達するように挿入後、上記生菌混和液 ①, ②, ③あるいは④をそれぞれ 0.5 ml 注入した。

e) 肺膿瘍の形態学的、細菌学的検査法

生菌注入後、*B. fragilis* 10³ CFU および 10⁶ CFU 単独群では 1 週後に、*S. aureus* 10⁶ CFU+*B. fragilis* 10³ CFU 混合群では 1 週、2 週、4 週後に、*S. aureus* 10⁶ CFU+*B. fragilis* 10³ CFU 混合群では 1 週、2 週、4 週、6 週、8 週後に脱血により家兎を屠殺し開胸後、胸水の有無、胸膜癒着の程度および肺表面の観察を行ない、直ちに肺を摘出した。その後、膿瘍が存在する側の肺を、膿瘍部分のほぼ最大径を通る線上で、矢状方向に滅菌されたメスにて剖面を入れ、膿瘍内容物の性状について観察を行なった後、膿瘍内容物の一部、膿瘍壁、膿瘍周辺組織の小片を採取した。膿瘍壁および膿瘍周辺組織を採取するにあたっては、膿瘍内容物中の細菌がメスに付着して膿瘍壁や膿瘍周辺組織に混入することを避ける配慮を行なった。また、対側肺からも小片を採取し、それぞれの検体の量に応じて、滅菌嫌気性菌希釈液を用いてその重量の 10 倍、20 倍、25 倍あるいは 50 倍希釈液を作製し、最終容量が約 5~6 ml になるように調整し、これをホモジナイザー(AM-1 NISSEI)を用いて anaerobic box(平沢製作所製)内にて、十分にホモジナイズ

し、そのホモジネートを、滅菌嫌気性菌希釈液を用いて10倍段階希釈を行なった後、anaerobic box外に取り出し、Heart infusion agar培地（以下HIAと略す）とGM 50 µg/ml含有GAM寒天培地（以下GM加GAMと略す）それぞれ約20mlに、1mlずつ混釈し、HIAは37°C約20時間好気培養し、GM加GAMは37°C約48時間嫌気培養し、HIAでは*S. aureus*の発育コロニー数を、GM加GAMでは*B. fragilis*の発育コロニー数を数え、各組織1gあたりの両菌の生菌数を測定した。なお、開胸後のこれらの操作はすべて無菌的に行なった。

生菌数測定のための小片を採取した残りの肺を10%ホルマリン液にて固定し、剖面の肉眼的観察で色調が変わっていて弾性硬の性状の部分炎症病巣部分、さらにその中において弾性がなく容易にくずれる壊死部分を膿瘍部分として、それぞれノギスにて上下径と腹背径を測定した。その後これをパラフィン包埋を行ない、組織切片標本を作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、エラストイカ・ファンギゾン染色、アザンマロリー染色を施し、膿瘍中央部の膿性遊出細胞層の範囲と細胞遊出の程度ならびに中心壊死層の範囲と壊死の程度、膿瘍壁の厚さと浸潤増生細胞の種類とその細胞浸潤の程度ならびに線維化の程度、膿瘍周辺組織については炎症の範囲と浸潤増生細胞の種類とその細胞浸潤の程度、線維化の程度ならびに肺胞構造の破壊程度を観察し、さらに胸膜炎の有無とその程度を観察した。

なお、1羽において複数個の膿瘍が認められた場合は、生菌数測定の場合では最も多いものを、大きさの測定の場合には最も大きいものをもってそれぞれ記録し、膿瘍内容物の性状については個々の膿瘍について観察記録した。

B) 実験成績

a) 膿瘍形成頻度

生菌注入後の経過は、Fig.1のように*B. fragilis* 10⁶ CFUあるいは10⁹ CFU単独では、肺炎を呈した家兎が前者では3羽中2羽、後者でも3羽中2羽に認められたが、いずれも肺膿瘍形成は認められなかった。*S. aureus* 10⁹ CFU+*B. fragilis* 10⁹ CFU混合群では、菌注入1週以内に死亡するものが34羽中11羽と多く存在し、膿瘍形成は34羽中10羽29.4%にすぎなかった。

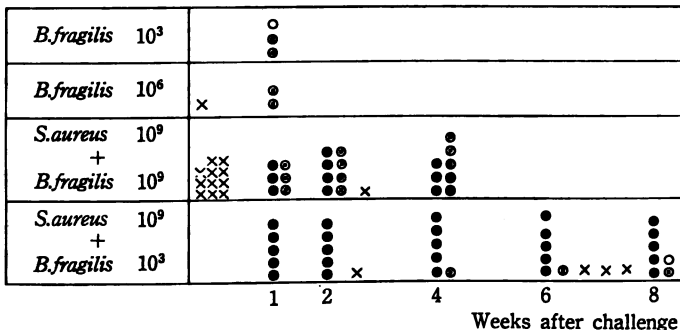
S. aureus 10⁹ CFU+*B. fragilis* 10⁶ CFU混合群では、Fig.1のように菌注入のうち1週以内に死亡するものはみられず、1週後に屠殺した5羽中5羽に、2週後でも5羽中5羽に、4週後では6羽中5羽に、6週後では6羽中5羽に、8週後では7羽中5羽に肺膿瘍形成が認められた。なお、18日後、45日後、48日後、53日後に各1羽ずつ計4羽が死亡し、うち18日後に死亡した家兎では、膿胸を伴う肺膿瘍が認められた。すなわち、生菌注入33羽中26羽(78.8%)と高率に肺膿瘍形成が認められた。

死亡家兎4羽中18日後に死亡したもの以外の家兎3羽では、剖検時、両側膿胸を呈していた。

屠殺剖検し、肺膿瘍形成の認められなかった4羽の内訳は、4週、6週の各1羽、8週の2羽中1羽では肺炎を呈し、8週後の他の1羽では正常肺所見であった。4週後の1羽は、右肺全体にわたる大葉性肺炎像を呈し、6週後の1羽は、両肺に及ぶ大葉性肺炎像を呈し、8週後で肺炎の認められた1羽は、右肺全体に及ぶ大葉性肺炎像を呈していた。

以上のように、*B. fragilis*単独では肺膿瘍の形成は認められず、*S. aureus* 10⁹ CFU+*B. fragilis* 10⁹ CFU混合群では生菌注入1週以内に死亡する家兎が多く、しかも膿瘍形成率が低く、*S. aureus* 10⁹ CFU+*B. fragilis* 10⁶ CFU混合群では死亡するものが少なく、かつ高率に肺

Fig.1 Incidence of lung abscess in rabbits by intrabronchial challenge of single infection with *B. fragilis* alone or mixed infection *S. aureus* and *B. fragilis*



○ Sacrificed (● Lung abscess produced, ⊙ Pneumonia produced)
× Died

膿瘍の形成が認められた。したがって、以下の検討は *S. aureus* 10^8 CFU + *B. fragilis* 10^8 CFU 混合群について実施した。

b) 膿瘍形成部位

斃死した家兎のうち肺膿瘍形成の認められた1羽を含めた26羽について、肺膿瘍形成の部位をみていくと、右下葉12羽、左下葉2羽、右中葉下葉の両葉に及ぶもの4羽、右肺全体に及ぶもの5羽、右上葉と右下葉の2か所に認められたもの1羽、右下葉内に2か所認められたもの1羽、ほぼ右肺全体と左下葉の2か所に認められたもの1羽であった。一葉を超えるものは、1週後、2週後、4週後各1羽、6週後、8週後各3羽と18日後斃死の1羽に認められた。

c) 胸水、胸膜癒着の存在

胸水の存在が認められたのは、1週後2羽、2週後4羽、4週後1羽計7羽であった。これらのうち、胸水が採取可能であった家兎は3羽で、他の4羽では肉眼的に胸水の存在を確認し得たが、貯留量が微量であったためその採取は不可能であった。採取し得た3羽についてみると、1週後屠殺した1羽は約3mlの血性混濁の胸水、2週後屠殺した2羽のうち1羽は約2mlの血性混濁の胸水、他の1羽は約20mlの血性混濁の胸水をそれぞれ認めた。さらに、18日後斃死家兎で肺膿瘍に膿胸を呈した1羽を加えると26羽中8羽(30.8%)に胸水貯留が認められたことになる。

胸膜癒着の程度は、剝離の困難性の多寡により非常に剝離が困難であったものを高度、剝離が容易であったものを軽度とし、その中間を中等度とし、癒着の認められなかったものを癒着なしと表現した。胸膜癒着は、1週後では5羽中4羽に認められ、その内訳は癒着なし1

羽、軽度1羽、中等度2羽、高度1羽、2週後では5羽中5羽に認められ、軽度3羽、中等度1羽、高度1羽、4週後では5羽中4羽に認められ、癒着なし1羽、中等度2羽、高度2羽、6週後では5羽中5羽に認められ、中等度3羽、高度2羽、8週後では5羽中5羽に認められ、中等度1羽、高度4羽であった。胸膜癒着の程度は、経時的に増強する傾向が認められた。また、18日後斃死の家兎も胸膜癒着が認められ、これを加えると26羽中24羽(92.3%)に胸膜癒着が認められたことになる。

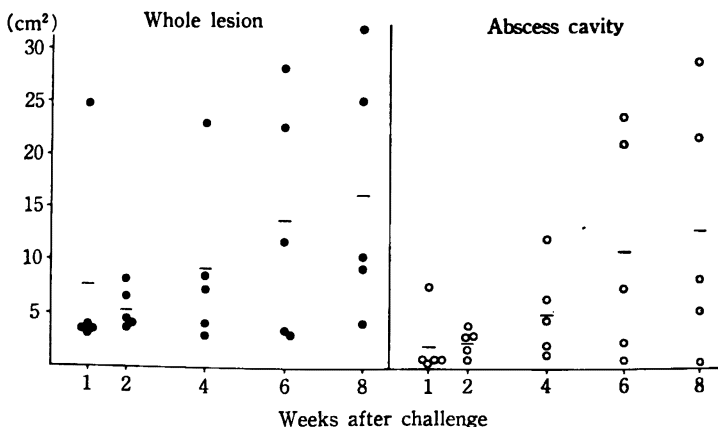
胸水の存在と合わせて、胸膜病変は26羽中24羽(92.3%)と高率に認められた。

d) 炎症病巣、膿瘍部分の大きさ

固定肺の矢状方向断面にて計測した炎症病巣の大きさは、1週後では 2.8×1.2 cm ~ 6.6×3.6 cm、平均 3.4×1.8 cm、2週後では 2.8×1.2 cm ~ 3.5×2.3 cm、平均 3.2×1.6 cm、4週後では 2.7×1.0 cm ~ 8.0×2.9 cm、平均 4.2×2.0 cm、6週後では 2.4×1.3 cm ~ 8.0×3.5 cm、平均 4.6×2.6 cm、8週後では 3.6×1.2 cm ~ 8.1×3.9 cm、平均 5.4×2.9 cmであった。この大きさを上下径と横背径の積で表わすと Fig. 2 に示すように菌注入1週後より2週後まではほとんど不変であるが、2週後以後有意差はないものの増大傾向が認められた。

膿瘍部分の大きさは、1週後では 0.7×0.5 cm ~ 5.5×1.4 cm、平均 1.9×0.9 cm、2週後では 1.3×0.6 cm ~ 2.0×2.0 cm、平均 1.9×1.3 cm、4週後では 1.5×0.8 cm ~ 5.1×2.4 cm、平均 2.9×1.6 cm、6週後では 1.4×0.5 cm ~ 7.6×3.1 cm、平均 4.1×2.1 cm、8週後では 1.1×0.5 cm ~ 7.9×3.7 cm、平均 4.4×2.4 cmであった。経時的にみると、Fig. 2 に示すように有意差はないものの経過を追って増大する傾向が認められた。

Fig. 2 Size of experimentally-produced-lung-abscess (the production of horizontal and vertical diameter in sagittal section of the lung fixed with 10% formalin)



e) 膿瘍内容物の肉眼的性状

膿の色調は、1週後では5羽すべてが灰白色を呈し、うち1羽では2個の膿瘍が認められ、2個とも灰白色を呈していた。2週後では5羽中3羽が灰白色、他の1羽が白色を呈し、残りの1羽では1個の膿瘍内に灰白色を呈する部分と白色を呈する部分が認められた。4週後では5羽すべてが白色を呈し、うち1羽では2個の膿瘍が認められ、2個とも白色を呈していた。6週後では5羽中4羽が白色、残りの1羽が灰白色を呈し、8週後では5羽中2羽が灰白色、他の2羽が白色を呈し、残りの1羽では2個の膿瘍が認められ、うち1個は灰白色、他の1個は白色を呈していた。

膿の性状は、水分の多寡により最も水分が多く流動性のあるものをホワイトソース様とし、水分が少なく採取した際に粘稠性の乏しいものをチーズ様とし、その中間を粘土様と表現した。1週後では5羽中3羽がチーズ様、他の1羽が粘土様を呈し、残りの1羽では2個の膿瘍が認められ、うち1個は粘土様、他の1個はホワイトソース様を呈していた。2週後では5羽中3羽が粘土様、他の1羽がホワイトソース様を呈し、残りの1羽では1個の膿瘍内に粘土様を呈する部分とホワイトソース様を呈する部分が認められた。4週後では5羽すべてがホワイトソース様を呈し、うち1羽では2個の膿瘍が認められ、2個ともホワイトソース様を呈していた。6週後では5羽中4羽がホワイトソース様、残りの1羽が粘土様を呈しており、8週後では5羽中4羽が粘土様を呈し、残りの1羽では2個の膿瘍が認められ、うち1個は粘土様、他の1個はホワイトソース様を呈していた。なお、空洞が認められたものは、2週後2羽、4週後1羽の計3羽であった。

f) 組織学的所見

生菌注入後、各時期における組織学的所見を Table 1 に示した。1週後では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が認められた。その周囲には不完全ながら薄く形成された膿瘍壁が認められ、その壁内での浸潤増生細胞は偽好酸球が主体であり、さらにその周囲には広い範囲にわたって、肺胞内および肺胞壁に、偽好酸球、大食細胞の浸潤増生が中等度に、リンパ球、形質細胞の浸潤増生が軽度に認められ、肺胞構造が破壊されている実質性、間質性の肺炎像が認められた (Photo. 1, 2)。2週、4週、6週と経過とともに、膿瘍中央部の中心壊死層は広範囲となり、壊死の進行が認められ、膿瘍壁の厚さおよび壁の線維化の程度も増し、壁における浸潤増生細胞は大食細胞や偽好酸球が減少し、形質細胞や線維芽細胞が増加する傾向が認められた。8週後になると、膿瘍自体の大きさが増し、壁の線

維化もさらに進行する傾向が認められた (Photo. 3, 4)。

肉眼的に胸膜癒着などの胸膜病変が認められなかったものを含めて菌注入各時期とも全例に、組織学的には胸膜炎所見が認められた。

g) 細菌学的所見

膿瘍各部位における1週後の生菌数は平均値で見ると、Table 2 に示すように膿瘍内容物では *S. aureus* 群が 2.5×10^4 CFU/g、*B. fragilis* 群が 1.2×10^4 CFU/g、膿瘍壁では *S. aureus* 群が 3.9×10^3 CFU/g、*B. fragilis* 群が 5.5×10^3 CFU/g、膿瘍周辺組織では *S. aureus* 群が 2.8×10^3 CFU/g、*B. fragilis* 群が 2.0×10^3 CFU/g と、*S. aureus*、*B. fragilis* ともに、膿瘍内容物中が最も多く、次いで膿瘍壁、膿瘍周辺組織の順であった。次に各部位別に *S. aureus* と *B. fragilis* の生菌数を比較すると、膿瘍内容物と膿瘍周辺組織では *S. aureus* が *B. fragilis* より多く、膿瘍壁では *B. fragilis* が *S. aureus* を上回っていたが著明な差は認められなかった。なお、対側肺からの培養では両菌の発育はまったく認められなかった。

2週後の生菌数の平均値は、Table 2 に示すように、各部位における生菌数の順位は両菌とも、1週後と同じく膿瘍内容物>膿瘍壁>膿瘍周辺組織の順であった。また、各部位ともに *B. fragilis* の生菌数が *S. aureus* のそれを上回っていた。なお、対側肺から5羽中1羽のみに菌の発育が認められた。

4週後の生菌数の平均値 (Table 2) では両菌ともにその菌量は膿瘍内容物>膿瘍壁>膿瘍周辺組織の順であった。各部位ともに *S. aureus* の生菌数が *B. fragilis* のそれを上回るもののその差は僅少であった。なお、対側肺からの培養では両菌ともその発育は認められなかった。

6週後の生菌数の平均値 (Table 2) では両菌ともにその菌量は膿瘍内容物>膿瘍壁>膿瘍周辺組織の順であった。また、各部位ともに *S. aureus* の生菌数が *B. fragilis* のそれを上回っており、4週後に比べてその差異はやや増大した。なお、対側肺からは両菌の発育はまったく認められなかった。

8週後の生菌数の平均値 (Table 2) では両菌ともに膿瘍内容物>膿瘍壁>膿瘍周辺組織の順であった。各部位ともに *S. aureus* の生菌数が *B. fragilis* を上回っており、その差異は6週に比べてさらに増大する傾向が認められた。なお、対側肺からは両菌の発育はまったく認められなかった。

以上のように、膿瘍各部位での生菌数は、各時期を通じて一部に例外は存在するが、*S. aureus*、*B. fragilis* いずれも膿瘍内容物で最も多く、次いで膿瘍壁、膿瘍周辺組織の順であった。両菌の生菌数の推移は Fig. 3 のように膿瘍内容物では1週後で *S. aureus* と *B. fragilis* は

Photo. 1 A specimen of lung abscess 1 week after challenge (H. E. stain) $\times 4$

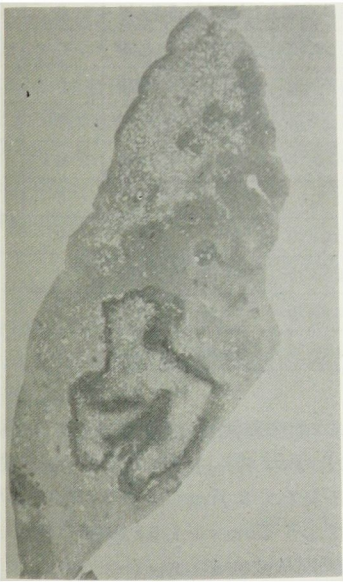


Photo. 3 A specimen of lung abscess 8 weeks after challenge (H. E. stain) $\times 4$

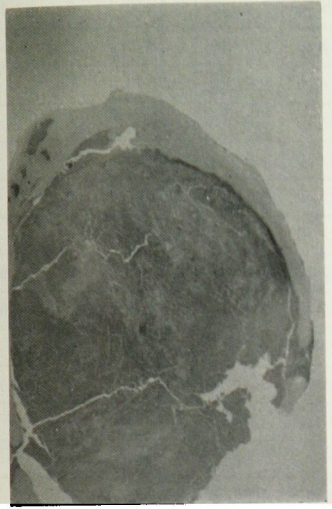


Photo. 2 Microscopic finding of the lung abscess 1 week after challenge (H. E. stain) $\times 100$

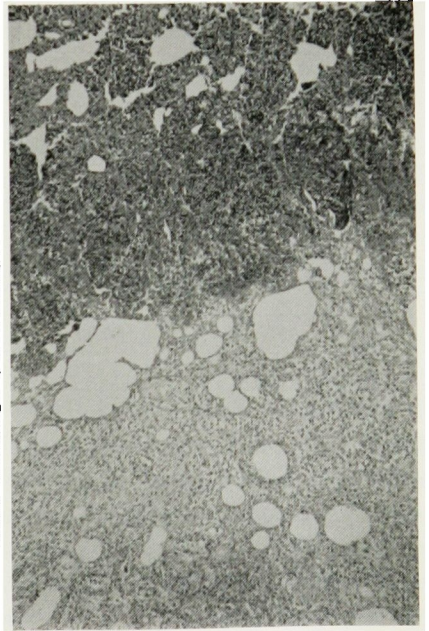


Photo. 4 Microscopic finding of the lung abscess 8 weeks after challenge (H. E. stain) $\times 100$

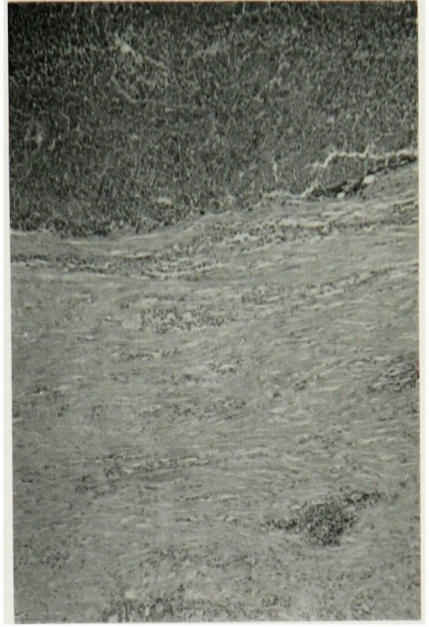


Table 2 Viable cell counts of *S. aureus* and *B. fragilis* in various tissues of the rabbits with experimentally-produced-lung-abscess. Challenge dose is 10^9 cells of *S. aureus* and 10^3 cells of *B. fragilis*.

Weeks after Challenge	Rabbit No.	<i>S. aureus</i>					<i>B. fragilis</i>				
		P	W	S	L	E	P	W	S	L	E
1 w	1	9.6×10^6	3.3×10^6	4.8×10^4	0	0	1.6×10^6	2.4×10^6	2.8×10^4	0	1.0×10^6
	7	2.0×10^4	9.6×10^3	3.2×10^2	0	—	2.4×10^3	1.6×10^3	5.2×10^2	0	—
	18	2.2×10^3	3.1×10^3	8.0×10	0	—	1.4×10^3	1.6×10^2	1.0×10	0	—
	21	2.6×10^3	8.0×10	1.0×10	0	—	1.3×10^3	2.0×10^2	1.0×10	0	—
	23	9.0×10^4	1.2×10^3	3.0×10^2	0	—	3.6×10^3	4.0×10^4	2.0×10^2	0	—
	Av.	2.5×10^4	3.9×10^3	2.8×10^2	0	—	1.2×10^4	5.5×10^3	2.0×10^2	0	—
2 w	2	2.4×10^4	2.4×10^6	7.2×10^3	0	—	7.2×10^4	9.6×10^6	9.6×10^4	0	—
	8	7.2×10^7	4.8×10^7	2.8×10^6	0	0	2.4×10^6	9.6×10^6	4.8×10^5	0	1.0×10
	9	9.6×10^7	4.8×10^7	4.8×10^4	4.8×10^2	1.0×10	7.2×10^7	2.4×10^6	2.4×10^4	2.4×10^2	1.0×10^2
	12	3.8×10^7	3.8×10^6	9.6×10^3	0	—	1.9×10^6	5.7×10^7	4.5×10^4	0	—
	34	3.2×10^7	6.0×10^5	7.6×10^3	0	—	4.8×10^7	8.4×10^6	3.0×10^3	0	—
	Av.	1.8×10^7	1.0×10^6	3.7×10^4	3.4	—	3.9×10^7	4.0×10^6	4.3×10^4	7.5	—
4 w	3	3.0×10^4	1.6×10^4	1.0×10^3	0	—	1.0×10^6	3.6×10^5	3.8×10^4	0	—
	4	6.0×10^5	7.6×10^3	1.0×10^3	0	—	3.0×10^3	1.9×10^2	8.0×10	0	—
	6	1.9×10^6	3.0×10^4	1.9×10^3	0	—	9.5×10^6	2.0×10^4	7.2×10^4	0	—
	11	8.0×10^6	2.1×10^5	5.7×10^4	0	—	1.6×10^6	3.0×10^5	1.9×10^3	0	—
	29	3.0×10^5	2.0×10^3	8.0×10^2	0	—	5.0×10^4	8.0×10^2	7.0×10^1	0	—
	Av.	6.1×10^5	1.7×10^4	3.5×10^3	0	—	3.0×10^5	1.3×10^4	2.0×10^3	0	—
6 w	13	3.6×10^5	6.0×10^5	4.0×10^4	0	—	2.4×10^5	4.8×10^4	2.0×10^2	0	—
	14	2.4×10^6	2.5×10^4	2.4×10^3	0	—	3.6×10^4	5.0×10^3	4.8×10^2	0	—
	19	4.0×10^4	9.6×10^2	2.0×10^2	0	—	8.0×10^3	4.8×10^2	6.0×10	0	—
	24	3.2×10^4	4.8×10^3	2.4×10^2	0	—	1.6×10^6	2.4×10^3	1.0×10^2	0	—
	30	7.0×10^3	3.0×10^2	0	0	—	5.0×10^3	6.0×10^2	3.0×10	0	—
	Av.	9.5×10^4	7.3×10^3	3.4×10^2	0	—	2.2×10^4	2.8×10^3	1.2×10^2	0	—
8 w	15	1.3×10^5	2.0×10^3	3.0×10	0	—	7.2×10^2	2.1×10^2	1.0×10	0	—
	20	2.2×10^4	1.0×10^3	4.1×10^2	0	—	0	0	0	0	—
	27	1.0×10	0	0	0	—	2.0×10	0	0	0	—
	32	7.0×10^2	3.0×10	1.0×10	0	—	4.5×10^2	2.4×10^2	7.0×10	0	—
	33	5.0×10	1.0×10	0	0	—	4.0×10	1.0×10	0	0	—
	Av.	9.9×10^2	5.7×10	1.0×10	0	—	4.8×10	1.3×10	3.7	0	—

(P: Pus, W: Wall, S: Surrounding tissue, L: Contralateral lung, E: Effusion)

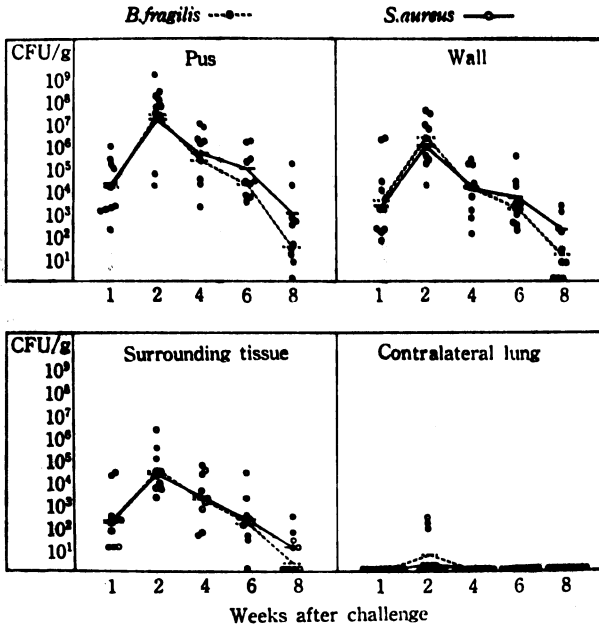
ほぼ同数を示し、1週後から2週後にかけて両菌ともに著明に増加し、以後漸減傾向を示したが、4週以後は *S. aureus* の生菌数に比べて *B. fragilis* の生菌数はやや速やかに減少する傾向を認めた。膿瘍壁や膿瘍周辺組織においては、生菌数の絶対数は膿瘍内容物より少なく、経時的な菌数の変動は膿瘍内容物におけるのと同様の傾向が認められた。

胸水貯留が認められた家兎のうち、胸水を採取可能で

あった3羽における胸水中の生菌数は、1週後屠殺した1羽では *B. fragilis* のみ 1.0×10^3 CFU/ml、2週後屠殺した2羽中1羽では *B. fragilis* のみ 1.0×10 CFU/ml、残りの1羽では *S. aureus* が 1.0×10 CFU/ml、*B. fragilis* が 6.0×10^2 CFU/ml を示した。

肺炎を呈した3羽における肺炎部の生菌数についてみると、4週後の1羽では *S. aureus* のみ 3.0×10^2 CFU/g の生菌数が認められ、6週後、8週後の各1羽では、*S.*

Fig. 3 Changes of viable cell counts of *S. aureus* and *B. fragilis* in various lung tissue of rabbits with experimentally-produced-lung-abcases



aureus, *B. fragilis* ともに菌の発育はまったく認められなかった。

II. 実験的家兎混合感染肺膿瘍に対する抗生剤投与の影響

I. において作製した実験的肺膿瘍に対して、*S. aureus* のみに抗菌力をもつ抗生剤として Benzylpenicillin (PCG) を投与した場合と *S. aureus*, *B. fragilis* 双方に抗菌力をもつ抗生剤として Lincomycin (LCM) を投与した場合の形態学的、細菌学的検討成績を、非治療群の成績と対比した。

A) 実験対象ならびに実験方法

a) 実験対象動物

I. における実験的混合感染肺膿瘍を作製した際と同一条件の家兎を用いた。

b) 使用菌株

I. で用いたものと同一の菌株を用いた。

c) 膿瘍作製方法

S. aureus による感作および生菌混和液 (*S. aureus* 10⁹ CFU + *B. fragilis* 10³ CFU) の注入は、I. に準じて行なった。

d) 抗生剤投与方法

生菌注入1週後より7日間、3 × 10⁴ U/kg/day のプロカイン PCG, あるいは 60 mg/kg/day の LCM を1日2回に分けて、家兎大腿筋肉内に注射した。

e) 肺膿瘍の形態学的、細菌学的検査法

生菌注入2週後(抗生剤投与開始1週後)および4週後(抗生剤投与開始3週後)に脱血屠殺し、I. の方法に準じて形態学的ならびに細菌学的検討を行なった。

f) 血清および肺内各部位の抗生剤濃度測定法

i) 材料の採取方法

II. の(d)と同様に生菌注入1週後より7日間プロカイン PCG あるいは LCM の投与を行ない、最終抗生剤投与後、PCG 投与群の場合はその2時間後および5時間後に、LCM 投与群の場合はその1時間後および5時間後に脱血屠殺し、直ちに開胸後肺を摘出し、膿瘍内容物、膿瘍壁、膿瘍周辺組織、対側肺を分離採取した。

ii) 抗生剤濃度測定法

血液については、脱血採取後約1時間室温に放置後 2,200 rpm 10 分間遠沈し、分離した血清について抗生剤濃度を測定し、肺組織各部位については4倍あるいは9倍重量の pH 7.2 1/15 M リン酸緩衝液を加え、冷却しながらホモジナイズし、4°C に約8時間放置後 2,200 rpm 10 分間遠沈し、上清について抗生剤濃度を測定した。抗生剤濃度測定に際しては PCG の場合は *B. subtilis* ATCC 6633 を検定菌とする重層法にて、LCM の場合は *M. luteus* ATCC 9341 を検定菌とするカップ法にて bioassay を行なった。その際、標準曲線用の試料は pH 7.2 1/15 M リン酸緩衝液にて抗生剤を希釈して作製した。

B) 実験成績

a) 膿瘍形成頻度

Fig. 4 Incidence of lung abscess in rabbits by intrabronchial challenge of both *S. aureus* and *B. fragilis* in PCG-administered, LCM-administered and control group

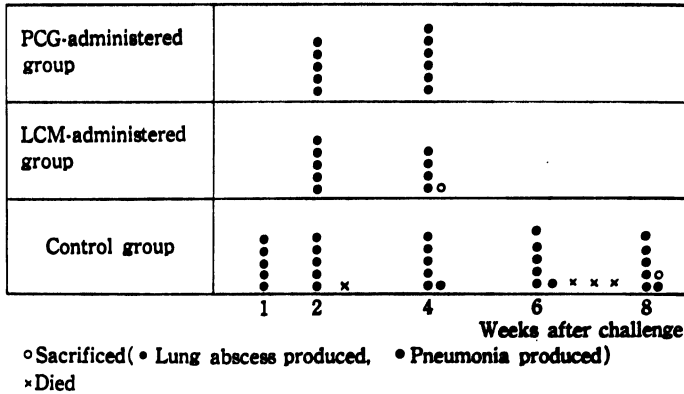


Fig. 4 に示したように、PCG 投与群では、2 週後 5 羽中 5 羽、4 週後 6 羽中 6 羽、計 11 羽中 11 羽 (100%) に肺膿瘍形成が認められた。

LCM 投与群では、2 週後 5 羽中 5 羽、4 週後 5 羽中 4 羽、計 10 羽中 9 羽 (90%) に肺膿瘍形成が認められた。4 週後に膿瘍形成の認められなかった 1 羽は肉眼的に正常肺所見を呈していた。

b) 膿瘍形成部位

膿瘍形成部位は、PCG 投与群では右下葉 2 羽、右上葉 1 羽、左下葉 3 羽、左上葉 3 羽、左上下葉の両葉に及ぶもの 2 羽であった。

LCM 投与群では右下葉 7 羽、左下葉 1 羽、左上下葉の両葉に及ぶもの 1 羽であった。

両葉とも複数個の膿瘍が存在したものは認められなかった。

c) 胸水、胸膜癒着の存在

PCG 投与群では、胸水の存在は 11 羽中 2 週後に屠殺した 1 羽のみに認められた。胸膜癒着は 2 週後では 5 羽中 5 羽に認められ、その内訳は軽度 3 羽、中等度 1 羽、高度 1 羽であり、4 週後では 6 羽中 6 羽に認められ、軽度 3 羽、中等度 3 羽であった。

LCM 投与群では全例胸水は認められなかった。また、胸膜癒着は 2 週後では 5 羽中 4 羽に認められ、その内訳は軽度 3 羽、中等度 1 羽、4 週後では、4 羽中 4 羽に認められ、軽度 2 羽、中等度 2 羽であった。

d) 炎症病巣、膿瘍部分の大きさ

炎症病巣の大きさについてみると、PCG 投与群では 2 週後において $1.7 \times 1.3 \text{ cm} \sim 7.2 \times 3.0 \text{ cm}$ 、平均 $4.8 \times 1.7 \text{ cm}$ 、4 週後になると $1.5 \times 0.5 \text{ cm} \sim 2.7 \times 1.2 \text{ cm}$ 、平均 $2.0 \times 0.9 \text{ cm}$ であった。

LCM 投与群では 2 週後において $0.8 \times 0.8 \text{ cm} \sim 5.4 \times 1.8 \text{ cm}$ 、平均 $3.0 \times 1.4 \text{ cm}$ 、4 週後になると 2.0×0.8

$\text{cm} \sim 3.3 \times 2.3 \text{ cm}$ 、平均 $2.4 \times 1.4 \text{ cm}$ を示した。

非治療群において、Fig. 5 に示すように 2 週後から 4 週後にかけて炎症病巣の大きさが増大傾向を示したのに対して、PCG 投与群、LCM 投与群ではともに縮小傾向を示した。菌注入 2 週後と 4 週後の各時期における炎症病巣の大きさを非治療群と抗生剤投与群について比較した場合、2 週後ではほとんど差異がなく、4 週後では有意差はないものの非治療群に比べて、PCG 投与群、LCM 投与群ともに小さかった。

膿瘍部分の大きさについてみると、PCG 投与群では 2 週後において $0.6 \times 0.7 \text{ cm} \sim 6.9 \times 2.5 \text{ cm}$ 、平均 $3.6 \times 1.2 \text{ cm}$ 、4 週後になると $0.1 \times 0.1 \text{ cm} \sim 1.3 \times 0.8 \text{ cm}$ 、平均 $0.7 \times 0.4 \text{ cm}$ を示した。

LCM 投与群では 2 週後において $0.1 \times 0.1 \text{ cm} \sim 4.9 \times 0.9 \text{ cm}$ 、平均 $1.8 \times 0.7 \text{ cm}$ 、4 週後では $0.9 \times 0.3 \text{ cm} \sim 1.5 \times 1.5 \text{ cm}$ 、平均 $1.1 \times 0.7 \text{ cm}$ を示した。

膿瘍部分の大きさは、Fig. 6 に示すように非治療群では経時的に増大傾向が認められたのに対して、PCG 投与群、LCM 投与群ともに縮小傾向が認められた。菌注入 2 週後と 4 週後の各時期における膿瘍部分の大きさを非治療群と抗生剤投与群について比較した場合、2 週後では有意差はなく、4 週後では非治療群が平均 5.16 cm^2 であるのに対して、PCG 投与群が平均 0.38 cm^2 、LCM 投与群が平均 0.83 cm^2 であり、非治療群と PCG 投与群との間、非治療群と LCM 投与群との間にそれぞれ有意差 ($P < 0.05$) が認められた。

e) 膿瘍内容物の性状

膿の色調についてみると、PCG 投与群では 2 週後において、5 羽中 2 羽が灰白色、他の 1 羽が灰黄色を呈し、残りの 2 羽はともに 1 個の膿瘍内に灰白色の膿と灰黄色の膿が存在していた。4 週後では 6 羽中 3 羽が灰白色を、残りの 3 羽が灰黄色を呈していた。

Fig. 5 Size of whole lesion of experimentally-produced-lung-abscess in control, PCG-administered, and LCM-administered group

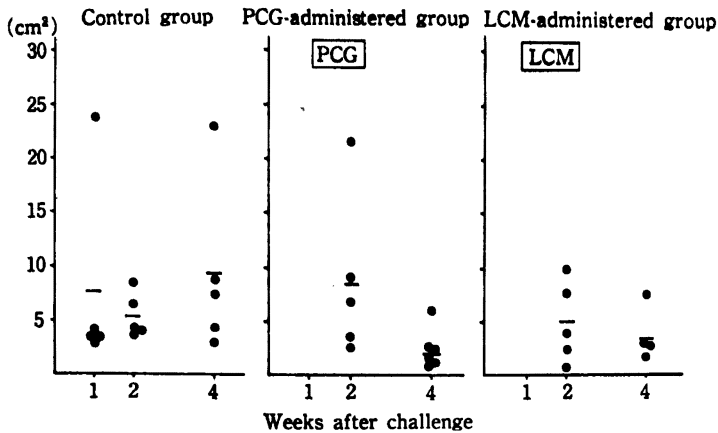
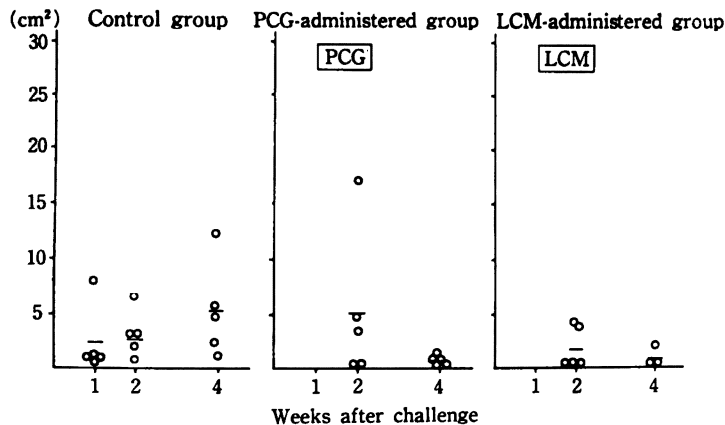


Fig. 6 Size of abscess cavity of experimentally-produced-lung-abscess in control, PCG-administered, and LCM-administered group



LCM 投与群では、2週後において5羽中4羽が灰白色を呈し、残りの1羽は1個の膿瘍内に灰白色の膿と灰黄色の膿が存在した。4週後では4羽中2羽が灰白色、他の1羽が白色、残りの1羽が灰黄色を呈していた。

膿の性状についてみると、PCG 投与群では2週後において5羽中3羽が粘土様を呈し、残りの2羽では1個の膿瘍内に粘土様の膿と非治療群においては認められなかった混濁した液状の膿（以下水様と表現）が認められた。4週後になると6羽中3羽がチーズ様、他の2羽が粘土様、残りの1羽がホワイトソース様を呈していた。

LCM 投与群では、2週後の5羽中4羽が粘土様、残りの1羽が1個に膿瘍内に粘土様と水様の2種の性状の膿が認められ、4週後の4羽中3羽が粘土様、残りの1羽がホワイトソース様を呈していた。なお、空洞が認め

られたものは、2週後1羽、4週後1羽の計2羽であった。

f) 組織学的所見

生菌注入2週後および4週後における組織学的所見をTable 3に示した。PCG 投与群では、2週後において膿瘍中央部の肺構造は破壊され壊死に陥り、膿性炎症細胞の遊出が認められた。膿瘍壁の形成も認められ、さらにその周囲には偽好酸球が主体の浸潤増生が認められた。4週後になると、膿瘍壁に囲まれた膿瘍中央部の縮小傾向ならびに周辺部の炎症の範囲の縮小傾向が認められ、浸潤増生細胞は偽好酸球が減少し、形質細胞や線維芽細胞が増加する傾向が認められた。

LCM 投与群においても、PCG 投与群の場合と比べて、各時期とも差異はほとんど認められなかった。

Table 4 Viable cell counts of *S. aureus* and *B. fragilis* in various tissues of the rabbits with experimentally-produced-lung-abscess in PCG-administered and LCM-administered group

Antibiotic administered	Weeks after challenge	Rabbit No.	<i>S. aureus</i>					<i>B. fragilis</i>				
			P	W	S	L	E	P	W	S	L	E
Procaine PCG	2 w	51	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
		52	0	0	0	0	—	3.8×10^4	4.8×10^3	9.0×10	0	—
		53	0	0	0	0	0	6.0×10^4	7.6×10^3	2.0×10	0	2.0×10^3
		54	2.0×10^3	5.0×10	0	0	—	2.0×10^3	9.0×10	2.0×10	0	—
		55	7.3×10^3	6.0×10	0	0	—	2.4×10^4	3.2×10^3	2.5×10^2	0	—
		Av.	1.1×10	4.9	0	0	—	2.6×10^3	2.5×10^3	2.5×10	0	—
	4 w	56	0	0	0	0	—	5.7×10^4	5.8×10^3	2.5×10	0	—
		57	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
		58	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
		59	0	0	0	0	—	9.8×10^3	2.0×10	1.0×10	0	—
		60	2.0×10	1.0×10	0	0	—	7.2×10^2	4.0×10	1.0×10	0	—
		61	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
		Av.	1.6	1.5	0	0	—	8.6×10	8.8	3.5	0	—
LCM	2 w	64	9.6×10	0	0	0	—	0	0	0	0	—
		65	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
		66	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
		67	1.1×10^2	3.8×10	0	0	—	0	0	0	0	—
		68	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
	Av.	6.4	2.1	0	0	—	0	0	0	0	—	
	4 w	69	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
		70	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
		71	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
		73	0	0	0	0	—	0	0	0	0	—
Av.		0	0	0	0	—	0	0	0	0	—	

(P: Pus, W: Wall, S: Surrounding tissue, L: Contralateral lung, E: Effusion)

g) 細菌学的所見

PCG 投与群では、Table 4 に示すように、2 週後の生菌数の平均値は、膿瘍内容物では *S. aureus* 群が 1.1×10^3 CFU/g、*B. fragilis* 群が 2.6×10^3 CFU/g、膿瘍壁では *S. aureus* 群が 4.9 CFU/g、*B. fragilis* 群が 2.5×10^2 CFU/g、膿瘍周辺組織では *S. aureus* 群は全例 0 CFU/g、*B. fragilis* 群が 2.5×10 CFU/g であった。病巣各部位の生菌数の順位は、*S. aureus*、*B. fragilis* とともに膿瘍内容物、膿瘍壁、膿瘍周辺組織の順であった。部位別に *S. aureus* 群と *B. fragilis* 群の生菌数を比較すると、各部位ともに *B. fragilis* 群が *S. aureus* 群を上回る成績が得られた。4 週後になると、膿瘍内容物では *S. aureus* 群が 1.6 CFU/g、*B. fragilis* 群が 8.6×10 CFU/g、膿瘍壁では *S. aureus* 群が 1.5 CFU/g、*B. fragilis* 群が 8.8

CFU/g、膿瘍周辺組織では *S. aureus* 群は全例 0 CFU/g、*B. fragilis* 群は 3.5 CFU/g であった。病巣各部位の生菌数の順位は、膿瘍内容物、膿瘍壁、膿瘍周辺組織の順であった。病巣各部位別に *S. aureus* 群と *B. fragilis* 群の生菌数を比較すると、各部位とも *B. fragilis* 群が *S. aureus* 群を上回る成績が得られた。また、2 週後において胸水の認められた 1 羽の胸水では *B. fragilis* 群のみ 2.0×10^2 CFU/ml の発育が認められた。なお、対側肺からは 2 週後、4 週後ともに両菌の発育はまったく認められなかった。

LCM 投与群では、Table 4 に示すように *B. fragilis* 群の発育はまったく認められず、*S. aureus* 群は 2 週後のみ 5 羽中 2 羽に菌の発育が認められ、うち 1 羽では膿瘍内容物で 1.1×10^2 CFU/g、膿瘍壁で 3.8×10 CFU/g、

Table 5 Antibiotic levels on 14th day after challenge of both *S. aureus* and *B. fragilis* in various tissues of the rabbits with experimentally-produced-lung-abscess in PCG-administered group.

Time after injection	No. of rabbit	Serum (u/ml)	Pus (u/g)	Wall (u/g)	Surrounding tissue (u/g)	Contralateral lung (u/g)
2 hrs.	82	3.2	trace	2.08	1.7	2.3
	83	3.1	0.29	2.18	0.78	1.85
	84	7.1	0.46	5.9	1.5	1.3
	Av.	4.47	0.25	3.38	1.33	1.82
5 hrs.	89	trace	trace	1.23	0.35	0.31
	90	0.76	trace	0.56	0.68	0.37
	91	0.18	trace	0.88	0.54	0.37
	Av.	0.31	—	0.89	0.52	0.35

Table 6 Antibiotic levels 14th day after challenge of both *S. aureus* and *B. fragilis* in various tissues of the rabbits with experimentally-produced-lung-abscess in LCM-administered group

Time after injection	No. of rabbit	Serum (u/ml)	Pus (u/g)	Wall (u/g)	Surrounding tissue (u/g)	Contralateral lung (u/g)
1 hr.	80	17.8	3.64	5.33	7.47	7.8
	81	24.6	3.33	3.0	5.27	8.27
	85	7.4	4.73	3.27	4.67	6.0
	Av.	16.6	3.90	3.87	5.8	7.36
5 hrs.	86	10.4	0.55	2.37	2.8	2.1
	87	8.4	0.68	2.07	3.27	2.6
	88	25.27	0.88	3.6	3.47	2.8
	Av.	14.69	0.70	2.68	3.18	2.5

残りの1羽では膿瘍内容物で 9.6×10 CFU/g に認められたのにすぎなかった。

h) 血清および肺内各部位の抗生剤濃度

i) PCG 投与群

Table 5 に示すように、プロカイン PCG 投与2時間後の PCG 濃度の平均値は、血清では 4.47 U/ml、膿瘍内容物では 0.25 U/g、膿瘍壁では 3.38 U/g、膿瘍周辺組織では 1.33 U/g、対側肺では 1.82 U/g であった。5時間後の平均値は、血清では 0.31 U/ml、膿瘍内容物では全例 trace であり、膿瘍壁では 0.89 U/g、膿瘍周辺組織では 0.52 U/g、対側肺では 0.35 U/g であった。

ii) LCM 投与群

Table 6 に示すように、LCM 投与1時間後の LCM 濃度の平均値は、血清では 16.6 μ g/ml、膿瘍内容物では 3.90 μ g/g、膿瘍壁では 3.87 μ g/g、膿瘍周辺組織では 5.80 μ g/g、対側肺では 7.36 μ g/g であった。5時間後の平均値は、血清では 14.69 μ g/ml、膿瘍内容物では 0.70 μ g/g、膿瘍壁では 2.68 μ g/g、膿瘍周辺組織では 3.18 μ g/g、対側肺では 2.50 μ g/g であった。

III. 総括ならびに考按

肺膿瘍の起炎菌に関しては、多くの報告がなされており、単一の菌によるものより2種ないし2種以上の菌による複数菌感染が多いことが指摘されている。BARTLETT²⁾ は、本症 45 症例について気管内吸引法を用いて起炎菌検索を行なっているが、その成績によると一症例あたり嫌気性菌は平均 2.4 菌種、好気性菌は平均 0.6 菌種分離されており、45 症例中 35 例 (77.1%) において複数菌種が分離され、そのうち 59.4% は好気性菌と嫌気性菌の組み合わせであったと述べている。ESTRENA³⁾ は、同じく気管内吸引法にて肺膿瘍患者の菌検索を行ない、好気性菌と嫌気性菌の組み合わせで分離されたものが 32 症例中 26 例 (81.2%) であったと報告しており、他にも本症において複数菌感染が高率に存在し、嫌気性菌の関与も高率に存在するという報告がみられる¹⁹⁻²¹⁾。

このように、肺膿瘍においては嫌気性菌を含めた複数菌を患者より高率に分離した報告が少なくないが、これらの分離菌が果して真の起炎菌か否かの疑問も存在し、また、たとえ真の起炎菌であったとしても肺膿瘍形成の

上で嫌気性菌と好気性菌の間に明らかに synergism が認められるのか否かについてはこれまで必ずしも明確にされてはなかった。

複数菌感染における synergism を解明する目的で、種々な動物実験が古くからなされている。MELENY ら¹⁰⁾は、マウスを用いて2種以上の菌種を混合感染せしめることによって、個々の菌では致死量以下の菌量にて致死性腹膜炎を惹起し得たと述べている。JUSTEBEN ら¹¹⁾は、好気性菌単独、嫌気性菌単独あるいは好気性菌と嫌気性菌の混合感染にて肝膿瘍の作製を試み、好気性菌単独では全く作製し得ず、嫌気性菌では 16.7% の形成率であったのに対して、好気性菌と嫌気性菌の混合感染ではその形成率が 83.3% と非常に高率であったと述べている。他にも、複数菌種により実験的に膿瘍を作製する場合、嫌気性菌が関与することによって、膿瘍の形成率が高率であったという報告も多い¹²⁻²⁰⁾。しかしながら、これらの報告は皮下膿瘍あるいは腹腔内膿瘍における成績が主であり、肺膿瘍を嫌気性菌と好気性菌の複数菌感染により作製した研究は未だ多くをみないのが現状である。佐藤、橋井ら¹³⁾は、経皮的肺穿刺により菌を注入する方法によって肺膿瘍の作製を試み、好気性菌単独では 16.0%、嫌気性菌単独では 24.3% しか膿瘍形成が認められなかったのに対して、嫌気性菌を含めて2種の菌を注入した場合には 76.0% の高率に膿瘍形成が認められたと述べている。このように実験的肺膿瘍においても好気性菌と嫌気性菌を混合感染させることにより膿瘍形成率を高めることが認められているが、作製した肺膿瘍について感染後経過を追って病巣内の好気性菌と嫌気性菌の生菌数の動態、形態学的所見などについて観察した報告は見受けられず、さらに好気性菌と嫌気性菌による混合感染について単一菌感染や好気性菌同士による混合感染の場合と比較した成績の報告は未だ見受けられない。

今回著者は、以前から教室で研究を重ねてきた実験的肺膿瘍作製方法により、*S. aureus* 死菌にて感作した家兎に *S. aureus* 生菌とともに嫌気性菌を同時に注入することによって、好気性菌と嫌気性菌の混合感染による肺膿瘍の作製を試み、形成された肺膿瘍についての形態学的、細菌学的検討成績を、寺田¹⁴⁾の *S. aureus* 単独感染肺膿瘍（以下 *S. aureus* 群と略す）、高松¹⁵⁾の *S. aureus* と *K. pneumoniae* の混合感染肺膿瘍（以下 *S. aureus* + *K. pneumoniae* 群と略す）の成績と対比し、さらに PCG 投与によって *S. aureus* のみに対して治療した場合の成績、LCM により *S. aureus* と嫌気性菌双方を攻撃治療した場合の成績を併せ検討することにより、肺膿瘍における嫌気性菌の病原的意義をさらに明らかにすべく、本

研究を実施した。なお、嫌気性菌としてはヒトの肺膿瘍より高率に分離され、さらに抗菌剤に対して特異な感受性を示す *B. fragilis* を用い、予備実験の結果攻撃菌量を *S. aureus* 10⁸ CFU と *B. fragilis* 10⁸ CFU とすることが高率に膿瘍形成を認めることを明らかにしたこの方法での肺膿瘍形成頻度は、*S. aureus* + *B. fragilis* 群では 33 羽中 26 羽 (78.8%) と高率に肺膿瘍を作製することが可能であった。この成績は *S. aureus* 群での 83 羽中 43 羽 (48.3%)¹⁶⁾、*S. aureus* + *K. pneumoniae* 群での 25 羽中 16 羽 (64.0%)¹⁷⁾ に比較してかなり高率である。このように、*S. aureus* 感作家兎に経気道的に生菌を注入する実験的肺膿瘍作製においても、*S. aureus* に嫌気性菌である *B. fragilis* を加えて感染を惹起せしめたことにより、膿瘍形成率はかなり高率となり、肺膿瘍形成における *B. fragilis* 関与の意義が改めて確認された。

膿瘍形成部位は、気管支内にチューブを挿入した場合、通常右主気管支内に入ることと関連して *S. aureus* + *B. fragilis* 群においても *S. aureus* 群や *S. aureus* + *K. pneumoniae* 群と同様に主として右下葉であった。

胸水は、*S. aureus* + *B. fragilis* 群では 1 週後 2 羽、2 週後 4 羽、4 週後 1 羽、18 日後発死の 1 羽を加え計 33 羽中 8 羽 (30.8%) に認められた。これは、*S. aureus* 群では皆無、*S. aureus* + *K. pneumoniae* 群では 16 羽中 1 羽 (6.2%) の頻度に比較してかなり高率であった。

胸膜癒着は、*S. aureus* + *B. fragilis* 群では 26 羽中 24 羽 (92.3%) と極めて高率に認められた。この成績は *S. aureus* 群での胸膜癒着の合併率 26 羽中 22 羽 (84.6%)、*S. aureus* + *K. pneumoniae* 群での胸膜癒着の合併率 16 羽中 7 羽 (43.8%) に比較して高率であり、しかもその程度は軽度 4 羽、中等度 9 羽、高度 11 羽であり、著明な癒着が認められたものが多く、経時的にも癒着の程度は増強する傾向が認められた。呼吸器感染症に膿胸の合併する頻度は、起炎菌が *S. aureus* の場合では 0~27.7%²⁰⁾、*K. pneumoniae* では 25%²¹⁾、嫌気性菌では 33.3~58.0% と嫌気性菌による呼吸器感染症において膿胸合併率が高いとの報告がみられる²²⁾。しかしながら、これらの報告はそれぞれ肺炎、慢性肺炎、肺膿瘍と疾患が異なるので直接の比較は困難と考えられる。今回の *S. aureus* + *B. fragilis* による肺膿瘍作製実験成績は、同一条件で作製した *S. aureus* 単独あるいは *S. aureus* + *K. pneumoniae* による肺膿瘍と比較して膿胸合併率が高く、嫌気性菌が関与することにより、肺膿瘍と膿胸が高率に合併することを示唆するものである。

肉眼的にみた炎症病巣の大きさについて、*S. aureus* + *B. fragilis* 群と高松の *S. aureus* + *K. pneumoniae* 群¹⁵⁾を対比すると、1 週後では *S. aureus* + *B. fragilis* 群が平均

3.4×1.8 cm, *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群が平均 2.2×1.3 cm, 2週後では *S. aureus*+*B. fragilis* 群が平均 3.2×1.6 cm, *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群が平均 2.1×1.1 cm, 4週後では *S. aureus*+*B. fragilis* が平均 4.1×2.0 cm, *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群が平均 2.6×1.4 cm と, 各時期ともに *S. aureus*+*B. fragilis* 群が *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群より大きく, さらに *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群では1週後から4週後にかけて, ほとんど増大縮小傾向は認められなかったのに対して, *S. aureus*+*B. fragilis* 群では経過とともに炎症病巣が増大する傾向が認められた。膿瘍部分の大きさについては, 1週後では *S. aureus*+*B. fragilis* 群が平均 1.9×0.9 cm, *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群が平均 1.0×0.7 cm, 2週後では *S. aureus*+*B. fragilis* 群が平均 1.9×1.3 cm, *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群が平均 1.3×0.8 cm, 4週後では *S. aureus*+*B. fragilis* 群が平均 2.9×1.6 cm, *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群が平均 1.2×0.9 cm とこれまた各部位ともに *S. aureus*+*B. fragilis* 群が *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群より大きく, *S. aureus*+*B. fragilis* 群では経時的に増大する傾向が認められた。

このように好気性菌単独である *S. aureus* 群, 好気性菌同士の混合感染である *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群に比べて, 今回実施した好気性菌と嫌気性菌の混合感染である *S. aureus*+*B. fragilis* 群では高率に肺膿瘍形成が認められ, 胸膜病変も高頻度に認められ, 膿瘍は大きくかつ経時的に増大する傾向が認められた。胸膜病変が高率に認められたのは, 病巣が拡大し, それに伴って胸膜にまで炎症が波及したものかあるいは嫌気性菌が胸膜に特に親和性をもち, 胸膜炎を惹起したものが考えられるが, いずれにしても嫌気性菌が関与することにより肺膿

瘍の自然治癒傾向は乏しく, 炎症病巣の限局化が抑制され膿瘍の拡大が認められ, 嫌気性菌の肺膿瘍形成に果たす意義は極めて大きいものであると考えられた。

嫌気性菌は菌体外に hyaluronidase, protease, elastase などの酵素を放出する。特に, *B. fragilis* ではその活性も高いという報告が上野ら¹⁰⁾ によってなされている。今回得られた実験的肺膿瘍において, *B. fragilis* が関与することにより病巣の拡大が認められた原因として, *B. fragilis* のこのような菌体外酵素も関与しているものと考えられる。

組織学的所見は, *S. aureus*+*B. fragilis* 群と *S. aureus* 群や *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群とは基本的には差異は認められなかった。しかし, 肉眼的所見と合致して *S. aureus* 群や *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群に比べて, 膿瘍中央部の範囲や膿瘍周辺組織の範囲が広く, これらの範囲が経時的に増大する傾向が認められた。

感染病巣内における2種以上の病原体の相互関係を明らかにするためには, 感染モデルにおいて, 病原体の生菌数の推移を観察することが必要であると考えられるが, 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ついての報告は, サンプルングが容易な血液²⁴⁾や腹水²⁵⁾についての報告は少なくないが, 肺膿瘍については高松¹⁰⁾の報告のみであるのが現状である。

今回得られた病巣内生菌数の4週後までの推移を, *S. aureus* 群および *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群の生菌数の推移と比較すると Fig. 7~9 のように, 1週後から2週後にかけて *S. aureus*+*B. fragilis* 群では *S. aureus*, *B. fragilis* ともに著明な増加を示し, この *S. aureus* の増加は *S. aureus* 群における *S. aureus* の増加に比べてかなり著明であった。また, 複数菌感染であっても *S.*

Fig. 7 Changes of viable cell counts in pus in *S. aureus*+*B. fragilis*, *S. aureus* only, and *S. aureus*+*K. pneumoniae*

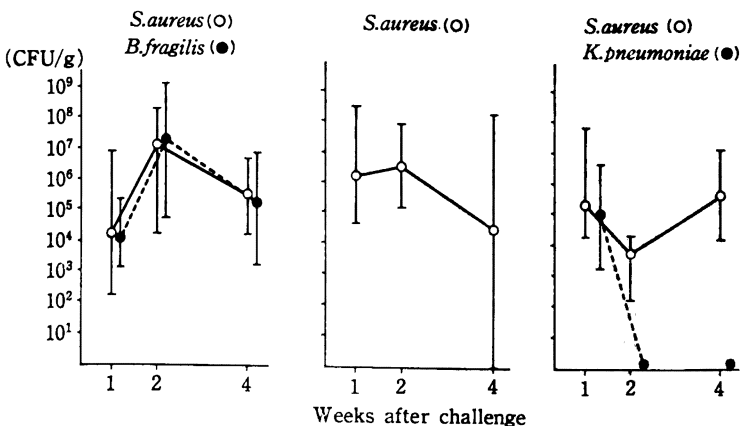


Fig. 8 Changes of viable cell counts in wall in *S. aureus*+*B. fragilis*, *S. aureus* only, and *S. aureus*+*K. pneumoniae*

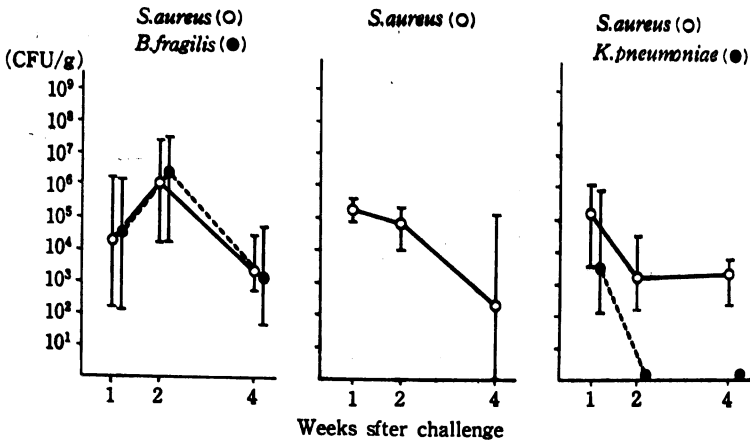
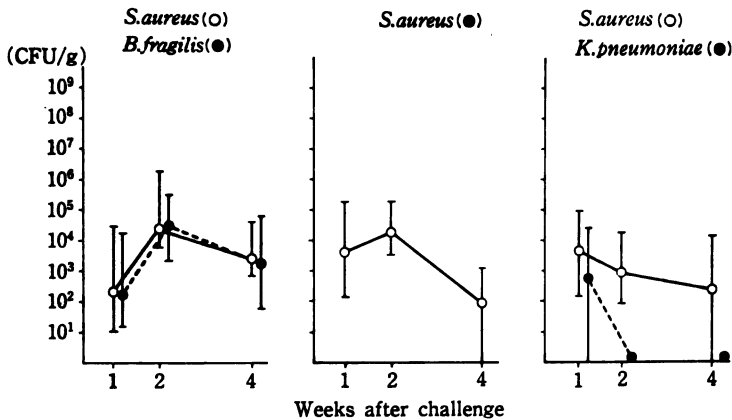


Fig. 9 Changes of viable cell counts in surrounding tissue in *S. aureus*+*B. fragilis*, *S. aureus* only, and *S. aureus*+*K. pneumoniae*



aureus+*K. pneumoniae* 群では1週後から2週後にかけて菌の増加はなく、かえって減少を示し、特に *K. pneumoniae* は著減し、2週後から4週後にかけて *K. pneumoniae* が消失すると初めて *S. aureus* が増加することが認められている。このような成績に対して *S. aureus* +*B. fragilis* 群では、当初から *S. aureus*, *B. fragilis* ともに明らかな増加を示した。*S. aureus* と *B. fragilis* は共同作用的に病原性を発揮し、肺膿瘍の増悪をきたすものと推測される。

S. aureus+*B. fragilis* 群では前述のように病巣が拡大していくことが認められたが、病巣各部位での生菌数の分布においては、*S. aureus* 群や *S. aureus*+*K. pneumoniae* と基本的に差はなかった。

このように *S. aureus* 単独感染あるいは複数菌感染であっても *S. aureus*+*K. pneumoniae* 群に比べて、明らかに感染症状の増悪が認められた *S. aureus* と *B. fragi-*

lis による実験的混合感染肺膿瘍に対して、*S. aureus* のみに抗菌力をもつ PCG を投与した場合の *S. aureus*, *B. fragilis* の生菌数の動態や形態学的な変化についての成績を、*S. aureus*, *B. fragilis* 双方に抗菌力をもつ LCM を投与した場合の成績や非治療群の成績と対比することにより、*S. aureus* と *B. fragilis* が果して共同作用的に病原性を発揮しているのかどうかの検討を加えた。

膿瘍形成頻度は、両抗生剤投与群ともに高率で非治療群と差は認められなかった。これは、抗生剤投与をすでに肺膿瘍が形成されている菌注入1週後から開始したことや抗生剤投与を7日間に限定して行なったことにより、炎症病巣が充分修復されなかったことに起因すると考えられる。

胸膜病変についてみると、LCM 投与群は非治療群に比べて軽度であるが、PCG 投与群においても軽度であることが認められた。

Fig. 10 Changes of viable cell counts in pus in control, PCG-administered, and LCM-administered group

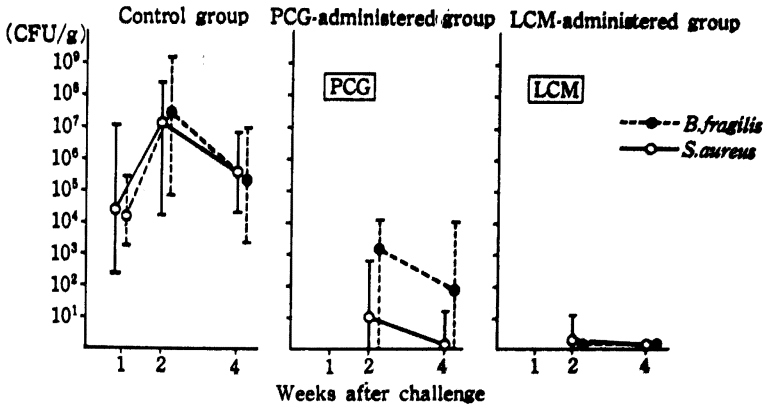


Fig. 11 Changes of viable cell counts in wall in control, PCG-administered, and LCM-administered group

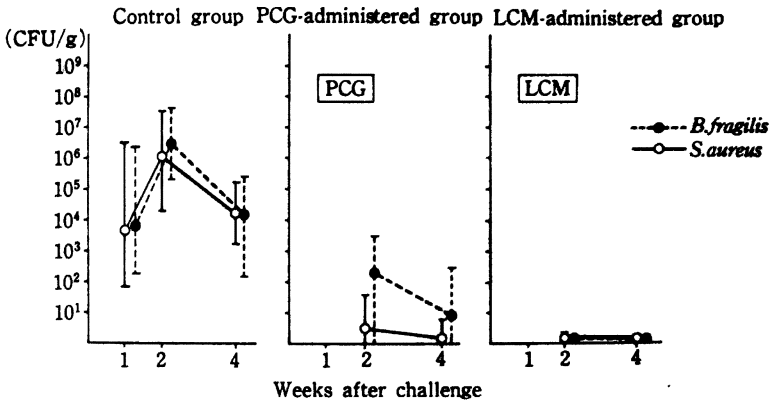
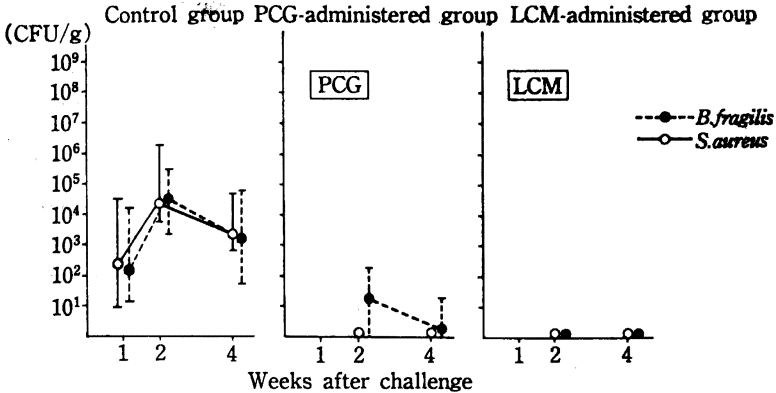


Fig. 12 Changes of viable cell counts in surrounding tissue in control, PCG-administered, and LCM-administered group



肉眼的にみた炎症病巣の大きさについてみると、Fig. 5に示すように4週後では有意差は認められないもののLCM投与群のみならずPCG投与群においても非治療群に比較して小さいことが認められた。また、2週後から4週後にかけて、非治療群では炎症病巣の増大傾向が認められたのに対して、LCM投与群だけでなくPCG投与群においても縮小する傾向が認められた。膿瘍部分の大きさについては、Fig. 6に示すように、4週後ではLCM投与群だけでなくPCG投与群においても非治療群に比べて有意差($P < 0.05$)をもって小さかった。

S. aureus, *B. fragilis* の両菌に抗菌活性を示すLCMにより治療した場合は、胸膜病変が軽度であり、膿瘍の縮小が認められるのは当然の結果と考えられるが、*B. fragilis* に対して抗菌力のないPCGにより治療した場合においてもLCM投与群とほとんど変わらない成績が得られた。

病巣各部位の生菌数についてみると、Fig. 10~12に示すようにLCM投与群では*S. aureus*は2週後のみわずかな生存が認められたにすぎず、一方、*B. fragilis*は各時期ともに発育はまったく認められなかった。これに対して、PCG投与群での2週後の生菌数は*S. aureus*の減少のみならずPCGに感受性を示さない*B. fragilis*も非治療群に比べて明らかに減少していることが認められ、4週後になると*S. aureus*はほとんど消失し、*B. fragilis*もさらに減少する傾向が認められた。

以上のように、PCGの投与により病巣各部位において*S. aureus*菌数が減少するに伴い、PCGに感受性を示さない*B. fragilis*の生菌数も減少するという成績が得られ、それと同時に胸膜病変が軽度となり、膿瘍の縮小傾向を示す事実が認められた。

抗生剤非投与実験において、*S. aureus*と*B. fragilis*の混合感染により、肺膿瘍の限局化の抑制、病巣の拡大が認められ、病巣内生菌数も*S. aureus*, *B. fragilis*ともに著明に増加し、*B. fragilis*の関与により肺膿瘍の増悪が明らかに認められ、*S. aureus*と*B. fragilis*が病原性の上でsynergisticに働くことが示唆されたが、PCG投与により*S. aureus*のみならず*B. fragilis*も減少し、病巣の縮小が認められたことより、*B. fragilis*は*S. aureus*の存在の下に*S. aureus*と共生する形で病巣内で増殖し、肺膿瘍の進展をもたらすものと考えられる。好気性菌が増殖することにより、病巣内の酸化還元電位の低下をもたらす、嫌気性菌発育の良好な場を形成したり、好気性菌が嫌気性菌の増殖を助長する発育因子を提供するなどの基礎的研究成績もみられるように、今回の*S. aureus*と*B. fragilis*による実験的家兎肺膿瘍においても好気性菌である*S. aureus*の存在が嫌気性菌である

*B. fragilis*の病原性を発揮する上に重要な役割を果たしていることが明らかにされた。好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染の多い肺膿瘍の治療に際しても、これら両菌の相互関係を考慮に入れて化学療法を実施することが重要であると考えられる。

IV. 結 語

肺膿瘍における好気性菌と嫌気性菌の複数菌感染の意義を検討する目的で、*S. aureus*死菌感作家兎肺内に、*S. aureus* 10^8 CFUと*B. fragilis* 10^8 CFUを混合して経気道的に注入し、*S. aureus*と*B. fragilis*の混合感染肺膿瘍を作製し、形態学的、細菌学的検討を行なった。この成績を、*S. aureus*単独感染肺膿瘍ならびに*S. aureus*+*K. pneumoniae*混合感染肺膿瘍の成績と対比することにより以下の結果を得た。

1) *S. aureus*と*B. fragilis*の混合感染により、*S. aureus*単独あるいは*S. aureus*+*K. pneumoniae*混合感染に比較して極めて高率(78.8%)に肺膿瘍形成が認められた。

2) *S. aureus*+*B. fragilis*混合感染により、胸水、胸膜癒着などの胸膜病変の合併が高率に認められた。

3) *S. aureus*+*B. fragilis*混合感染により、肺膿瘍の大きさは経時的に増大する傾向が認められた。

4) 組織学的には、*S. aureus*単独感染あるいは*S. aureus*+*K. pneumoniae*混合感染肺膿瘍と比較して基本的構造上特に基異は認められなかった。

5) 病巣内の*S. aureus*の生菌数は、菌注入2週後まで、*S. aureus*単独感染、*S. aureus*+*K. pneumoniae*混合感染の場合と比較して著明な増加が認められ、以後漸減傾向が認められた。*B. fragilis*の生菌数も*S. aureus*と同様に菌注入2週後まで著増し、以後は*S. aureus*に比べてやや速やかに減少する傾向が認められた。

6) *S. aureus*+*B. fragilis*混合感染肺膿瘍家兎に対して、LCM(60 mg/kg/day)を7日間投与した場合、病巣の生菌数は*S. aureus*, *B. fragilis*ともに著減し、肺膿瘍の縮小、胸膜病変の軽減が認められた。

7) PCG(3×10^4 U/kg/day)7日間投与の場合においても病巣内生菌数は*S. aureus*のみならず*B. fragilis*も減少し、LCM投与群と同様に肺膿瘍の縮小、胸膜病変の軽減が認められた。

以上の成績より、実験的家兎混合感染肺膿瘍において*B. fragilis*は*S. aureus*の存在の下に*S. aureus*と共生する形で病巣内で増殖し、肺膿瘍の進展をもたらすものと考えられる。

本論文の要旨は、第28回日本化学療法学会総会(1980年)、第29回日本化学療法学会総会(1981年)、第30回日本化学療法学会総会(1982年)および大阪市医学会

第226回例会(1982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わった恩師、武田忠直教授、塩田憲三名誉教授に深甚なる感謝の意を述べます。また種々ご教示、ご助言を賜りました多根総合病院副院長 三木文雄先生に深謝し、ご協力を頂いた化学療法研究グループ諸氏に感謝いたします。

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大阪市立小児保健センター病理検査科長 小林康次先生に深謝の意を表します。

文 献

- 1) 三木文雄：複数菌感染の臨床。臨床と細菌 8：123~128, 1981
- 2) BARTLETT, J. G. & S. M. FINEGOLD: Anaerobic infections of the lung and pleural space. Amer. Rev. Resp. Dis. 110: 56~76, 1974
- 3) ESTRENA, A. S.; M. R. PLATT, L. J. MILLS & R. R. SHOW: Primary lung abscess. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 79: 275~282, 1980
- 4) 上野一恵：無芽胞嫌気性菌。Medicina 15: 954~960, 1978
- 5) PILOT, J. & D. J. DAVIS: Studies in fusiform bacilli and spirochetes. Arch. Int. Med. 34: 313~354, 1924
- 6) LAMBERT, A. D. & J. A. MILLER: Abscess of lung. Arch. Surg. 8: 446~456, 1924
- 7) COHEN, J.: The bacteriology of abscess of the lung and methods for its study. Arch. Surg. 24: 171~188, 1932
- 8) CUTLER, E. C. & S. A. SCHLUETER: The experimental production of abscess of the lung. Ann. Surg. 84: 256~270, 1926
- 9) SMITH, D. T.: Experimental aspiratory abscess. Arch. Surg. 14: 231~239, 1927
- 10) ALLEN, D. S.: Etiology of abscess of the lung. Arch. Surg. 16: 179~191, 1928
- 11) 岡 捨己, 北島栄一, 長山英男, 工藤 穰, 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
- 12) 小川弥栄, 坪井圭之助, 仁土腎一, 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
- 13) 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: 1758~1762, 1942
- 14) 喜多青三: 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。四国医学雑誌 21: 492~509, 1965
- 15) 山部快太郎: 気管痰よりの検出菌による実験的肺化膿症の研究。横浜医学 19: 211~225, 1968
- 16) 高松健次: 実験的家兎混合感染肺膿瘍に関する研究。Chemotherapy 30: 888~909, 1982
- 17) 川合植英: 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
- 18) 寺田忠之: 実験的家兎肺膿瘍にかんする基礎的研究。感染症学雑誌 54: 447~470, 1980
- 19) 池本秀雄: 嫌気性菌呼吸器感染症。最新医学 34: 2623~2629, 1979
- 20) TARRY, F. P. & S. L. GORVACH: Clinical aspect of anaerobic infection. Journal of Infection 1: 25~37, 1979
- 21) JOHANSON, W. G. & G. D. HARRIS: Aspiration pneumonia, anaerobic infections, and lung abscess. Medical Clinics of North America 64: 385~394, 1980
- 22) MELENEY, F. L.; J. OLPF, H. D. HARVEY & H. ZAYTSEFF-JERN: Peritonitis. Arch. Surg. 25: 709~721, 1932
- 23) JUSTESEN, T. & M. L. NIELSEN: Anaerobic infection of the liver and biliary tract in experimental common duct occlusion. Scand. J. Infect. dis. suppl. 19: 35~41, 1979
- 24) HITE, K. E.; M. LOCKE & H. C. HESSELTINE: Synergism in experimental infections with nonsporulating anaerobic bacteria. J. Inf. Dis. 84: 1~9, 1948
- 25) MERGENHAGEN, S. E.; J. C. THONARD & H. W. SCHERP: Studies on synergistic infections. J. Inf. Dis. 103: 33~44, 1958
- 26) SOCRANSKY, S. S. & R. J. GIBBONS: Required role of *B. melaninogenicus* in mixed infections. J. Inf. Dis. 115: 247~253, 1965
- 27) HILL, G. B.; S. OSTERHOUT & P. C. PRATT: Liver abscess production by non-spore-forming anaerobic in a mouse model. Infect. Immun. 9: 599~603, 1974
- 28) WILKINS, T. D.; C. B. WALKER, D. NITZEN & A. A. SALYERS: Experimental infections with anaerobic bacteria in mice. J. Inf. Dis. 135: s13~s17, 1977
- 29) KELLY, M. J.: Wound infection: A controlled clinical and experimental demonstration of synergy between aerobic (*E. coli*) and anaerobic (*B. fragilis*) bacteria. Annals of the Royal College of Surgeons of England 62: 52~59, 1980
- 30) WIITA, R. M.; R. R. CARTWRIGHT & J. G. DAVIS: Staphylococcal pneumonia in adults. Am. J. Roentgenol. Radium. Ther. Nucl. Med. 86: 1083~1091, 1961
- 31) SOLOMON, S.: Chronic Friedlander infections of the lung. JAMA 115: 1527~1536, 1940
- 32) FINEGOLD, S. M.: Respiratory tract and other thoracic infections. Anaerobic bacteria in human disease, Academic press, 1977
- 33) 上野一恵, 渡辺邦友: 嫌気性菌の病原的意義。最新医学 34: 1429~1434, 1979
- 34) 辻 明良, 二橋 進, 五島差智子: *In vitro* における菌種優位性と多菌種によるマウス実験感染

- における菌力の変化について。第 54 回日本細菌学会総会, 1981
- 35) 声刈 誠: 細菌性腹膜炎の化学療法に関する実験的研究。名市大医誌 18: 110~129, 1967
- 36) 那須 勝: 嫌気性菌感染症。日本医事新報 2840: 13~18, 1978
- 37) MCGOWAN, K. & S. L. GORBACH: Anaerobic in mixed infections. J. Inf. Dis. 144: 181~186, 1981
- 38) 小澤 敦: 臨床細菌学。日本医事新報 2917: 47~52, 1980

STUDIES ON EXPERIMENTAL LUNG ABSCESS CAUSED BY MIXED INFECTION WITH *S. AUREUS* AND *B. FRAGILIS* IN RABBIT

KEIZO BEPPU

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

For the purpose of investigating the role of the mixed infection with both aerobic and anaerobic bacteria on the formation of lung abscess, experimental lung abscess was produced by inoculating intrabronchially both *Staphylococcus aureus* and *Bacteroides fragilis* mixed with Freund's incomplete adjuvant through a tube inserted perorally to one site of the lung of a rabbit which had been sensitized with mixture of killed *S. aureus* and Freund's incomplete adjuvant.

After the inoculation, morphological and bacteriological findings of lung abscess were investigated at several times.

The results were compared with those of lung abscess due to *S. aureus* alone and due to *S. aureus* and *Klebsiella pneumoniae* mixed, and investigated the effects of penicillin G and lincomycin administration.

The results obtained were as follows.

- 1) In rabbits inoculated with 10^9 CFU of *S. aureus* and 10^8 CFU of *B. fragilis*, lung abscess formation was observed in 78.8% of them. Lesions due to *S. aureus* and *B. fragilis* were larger than those due to *S. aureus* alone and those due to *S. aureus* and *K. pneumoniae*.
- 2) Viable cells of both *S. aureus* and *B. fragilis* in lesion increased in two weeks after inoculation, and as time passed by, gradually decreased. The tendency was observed that the cells of *B. fragilis* decreased faster than those of *S. aureus*.
- 3) In the group of lincomycin administration, viable cells of both *S. aureus* and *B. fragilis* in the lesions eliminated fastly. In the group of penicillin G administration, viable cells of *B. fragilis* decreased with that of *S. aureus* decreasing. Those results demonstrated that viable cells of *B. fragilis* in lesions increased as symbiote of *S. aureus* and contributed to enlargement of lesions.