

## 腸管出血性大腸菌によるマウス腸管感染モデルに対する抗菌薬の影響

－第2報 Fosfomycin 高用量投与群における治療効果－

小林 寅詰<sup>1)</sup>・村岡 宏江<sup>1)</sup>・松崎 薫<sup>1)</sup>・雑賀 威<sup>1)</sup>・西田 実<sup>1)</sup>  
秋田 博伸<sup>2)</sup>・岩田 敏<sup>3)</sup>・佐藤 吉壮<sup>4)</sup>・砂川 慶介<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> 三菱化学ビーシーエル・化学療法研究室\*

<sup>2)</sup> 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院小児科

<sup>3)</sup> 国立霞ヶ浦病院小児科

<sup>4)</sup> 総合太田病院小児科

<sup>5)</sup> 国立病院東京医療センター小児科 (現: 北里大学医学部感染症学講座)

(平成 10 年 7 月 13 日受付・平成 10 年 9 月 16 日受理)

ICR 系, IQI 無菌マウス (5 週齢, 雄) に verotoxin 1 および 2 を産生する *Escherichia coli* O157: H7, NK2 株を経口的に接種し, 菌が定着した 3 日後に fosfomycin (FOM), 600 mg/kg を 1 日 2 回, 6 日間連続で経口投与を行った。投与前, 投与中および投与後 7 日間毎日糞便を採取し, 試験菌数の推移と糞便中の FOM 濃度を測定した。その結果, 投与前に約  $10^{10}$  CFU/g 存在した *E. coli* O157: H7 は, FOM の投与 1 日目には  $10^3$ ~ $10^4$  CFU/g にまで減少し, 投与 2 日目から投与期間中はまったく検出されなかった。またこの間, 糞便中の verotoxin は全例から検出されなかった。糞便中に FOM は投与 1 日目に全例 (34.6~47.4  $\mu$ g/g), 投与 6 日目に 2 例 (62.4, 131.1  $\mu$ g/g) に検出された。以上のことから, マウスに対し実験的に FOM を大量投与することによって, 腸管出血性大腸菌 O157: H7 の verotoxin を遊離することなく感染菌数を著明に減少させることが確認された。

**Key words:** *E. coli* O 157: H7, fosfomycin, verotoxin, mouse infection

*Escherichia coli* O157: H7 の verotoxin はある種の抗菌薬によって誘導産生および菌体外へ遊離されることが報告されている<sup>1-3)</sup>。特に fluoroquinolone 系抗菌薬<sup>1)</sup>はこの傾向が他の抗菌薬<sup>2)</sup>に比べ強いと言われている。

前報で著者らも verotoxin を産生する *E. coli* O157: H7 を無菌マウスに感染定着後, fosfomycin (FOM) および norfloxacin (NFLX) を経口投与したが NFLX 投与群で腸管内 verotoxin 量が著しく増加し死亡マウスが生じることを報告した<sup>4)</sup>。しかし FOM 投与群では腸管内 *E. coli* O157: H7 の菌量の減少効果は見られなかったが, 腸管および糞便中の verotoxin は検出されず, 死亡するマウスは認められなかった。また腸管内 FOM 濃度は検出限界以下であった。

これらの事実から FOM の吸収性が動物種により異なり, マウスではヒトより FOM の腸管吸収性がよいことが関連していると考えられる。そこで腸管内 *E. coli* O157: H7 の菌量減少がみられる臨床に近いモデルでの検討を目的として FOM 高用量投与群における試験菌の腸管および糞便よりの消失と verotoxin 量について検討したので報告する。

### I. 材料と方法

#### 1. 使用菌株

前報<sup>4)</sup>で使用した VT1 および VT2 両者を産生する *E. coli* O157: H7, NK2 株を使用した。なお用いた菌株は当研究室でスキムミルク中に  $-80^{\circ}\text{C}$  で保存し, Trypticase Soy agar (BBL) にて前培養を行い使用した。

#### 2. 使用マウスおよび飼育条件

ICR 系, IQI 無菌マウス (5 週齢, 雄, 日本クレア社) を実験動物として用いた。

マウスは Aero Clean Bench (ニッコー) 内の 1 ゲートに 1 匹を割りふり無菌的に飼育した。固形試料は放射線滅菌した CL-2 (日本クレア社) を使用した。水およびその他の資材はすべてあらかじめ  $121^{\circ}\text{C}$ , 20 分間の高圧蒸気滅菌をした。

#### 3. *E. coli* O157: H7 試験菌株の感染と同定<sup>5)</sup>

*E. coli* O157: H7, NK2 株を滅菌生理食塩水に約  $1.0 \times 10^8$  CFU/ml 懸濁し, ゾンデを用いて無菌マウスに 0.5 ml 経口接種した。翌日, マウスから自然排泄便を採取し, 定量培養を行い *E. coli* O157: H7 の定着を確認した。すなわち採取した糞便重量を正確に計測し, 5 ml の Brain Heart Infusion Broth (BHIB, Difco)

中に入れ、ボルテックスミキサーで激しく混和後、新しい同 broth で 100 倍の希釈系列を作成した。各糞懸濁液 0.05 ml をソルビトールマッコンキー寒天 (OXOID) にコンラージ塗抹し、18 時間培養後、ソルビトール非分解集落を数え、その中から数個を釣菌し同定した。同定には VITEK system (bioMeluex) を使用して大腸菌の確認を行い、大腸菌 O157 検出キット「UNI」(OXOID)<sup>6)</sup> を用いて O157 の血清型を確認した。

#### 4. 抗菌薬と投与方法

明治製菓株式会社より供給をうけた fosfomycin-Na 塩を用い滅菌蒸留水で 24 mg/ml の濃度に調製した。溶液を一群 3 匹の感染マウス (菌接種 3 日目) に 0.5 ml ずつ、1 日 2 回 (合計 1,200 mg/kg) 6 日間連続して経口投与した。

#### 5. 糞便中および腸内容物中の verotoxin の測定

薬剤投与中の 6 日間、朝の投与の直前に糞便を前記のとおり採取して verotoxin 量を測定した。verotoxin の定量には糞便または腸内容物を正確に秤量し、5 ml の BHIB に入れ十分に混和後、3,000 r.p.m., 30 分間、4°C で遠心分離し、その上清を VTEC-RPLA「生研」(デンカ生研) を用いて逆受け身ラテックス凝集反応により定量した<sup>7)</sup>。また薬剤投与終了後 7 日間連続で毎朝糞便を採取し、上記同様に測定した。

#### 6. 腸管内の感染定着 *E. coli* O157: H7 および verotoxin の分布

治療実験終了後マウスを解剖し、腸管を摘出し、腸上部 (胃から約 3 cm・十二指腸部分)、腸中部 (盲腸より上部約 3 cm)、腸下部 (大腸部分) から内容物を無菌的に採取して、*E. coli* O157: H7 菌数および verotoxin を定量した。対照として薬剤無投与群 (n=3) から糞便または腸内容物を採取し、同様に測定を行った。またマウスの腸内の出血を観察し、肉眼的に異常のない場合はオルトリジン法により潜血の有無を判定した。

#### 7. 糞便中 FOM 濃度

採取した糞便を 5 ml の BHIB に入れ、十分に混和後

FOM 濃度を *Proteus* sp. MB838 を検定菌とした disc 拡散法による bioassay 法で行った<sup>8)</sup>。本測定における FOM の検出限界値は 0.25 μg/ml × 100 倍 (希釈倍率) の 25 μg/g であった。

## II. 結 果

### 1. *E. coli* O157: H7 感染定着マウスにおける FOM 治療と糞便中 *E. coli* O157: H7 菌量および verotoxin 量

Table 1 に *E. coli* O157: H7 感染マウスに FOM を 1 日 2 回、合計 1,200 mg/kg 経口投与した (マウス No. 1~3) 成績を示した。FOM 投与群およびコントロール群の投与前糞便中 *E. coli* O157: H7 菌量は、 $4.0 \times 10^9$  から  $3.0 \times 10^{10}$  CFU/g で FOM 投与 1 日目には  $2.5 \times 10^9$  ~  $1.5 \times 10^9$  CFU/g と著しく減少し、投与 2 日目以降投与期間中、すべてのマウス中菌量は  $< 2.0 \times 10^3$  CFU/g と検出限界以下であった。マウス No. 4~6 の無投与のコントロール群の糞便中の菌数は 7 日間  $3.4 \times 10^9$  ~  $3.0 \times 10^{10}$  CFU/g と観察中多くの菌量が維持された。FOM 投与終了後 7 日間での糞便中 *E. coli* O157: H7 菌量を Table 2 に示した。マウス No. 1 では投与終了後 1 日目に *E. coli* O157: H7 菌量は  $8.0 \times 10^6$  CFU/g、終了後 2 日目には  $4.0 \times 10^9$  CFU/g と投与前レベルの菌量が検出された。一方マウス No. 2 および No. 3 においては投与終了後 4 日目および 2 日目まで検出されず、その後投与前レベルの *E. coli* O157: H7 菌量を認めた。

FOM 投与中および投与終了後の同一糞便試料で測定した verotoxin は、表には示さないが FOM を投与したいずれのマウスからもまったく検出されず、マウス No. 4~6 のコントロール群と同じ成績であった。

投与終了後 7 日目に解剖し測定した腸管上部、中部および下部における腸内容物の *E. coli* O157: H7 菌量と verotoxin 量を Table 3 に示した。腸管上部における *E. coli* O157: H7 菌量は FOM の投与、コントロール群ともに他の腸管各部に比べ、少ない傾向にあった。一方腸管下部ではコントロール群を含みいずれのマウスにおいても高菌量が認められた。また腸管各部のいずれの内容物からも verotoxin は検出されず出血は見られ

Table 1. Bacterial cell counts in feces of mice infected with *Escherichia coli* O157: H7 NK2 before and during oral dosing with fosfomycin for 6 days

Mouse no.*	Before	Days of dosing					
		1	2	3	4	5	6
1	$6.0 \times 10^{10}$ **	$2.5 \times 10^9$	N.D.**	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	$8.0 \times 10^9$	$5.0 \times 10^9$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
3	$8.0 \times 10^9$	$1.5 \times 10^9$	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
4	$4.0 \times 10^9$	$1.2 \times 10^9$	$4.0 \times 10^9$	$2.0 \times 10^9$	$6.0 \times 10^9$	$6.0 \times 10^9$	$1.0 \times 10^{10}$
5	$2.0 \times 10^{10}$	$1.6 \times 10^{10}$	$2.0 \times 10^9$	$2.0 \times 10^{10}$	$5.0 \times 10^9$	$4.0 \times 10^9$	$4.0 \times 10^9$
6	$3.0 \times 10^{10}$	$2.0 \times 10^9$	$1.4 \times 10^{10}$	$2.0 \times 10^{10}$	$6.0 \times 10^9$	$3.4 \times 10^9$	$3.4 \times 10^9$

\*Mice nos. 1 to 3 were treated with 1,200 mg/kg/day of fosfomycin and nos. 4 to 6 were not treated

\*\* CFU/g    \*\*\* N.D.:  $< 2.0 \times 10^3$

Table 2. Bacterial cell counts in feces of mice infected with *Escherichia coli* O157: H7 NK2 after the final oral dosing with fosfomycin

Mouse no.*	Days after final dosing						
	1	2	3	4	5	6	7
1	$8.0 \times 10^{10}$ ***	$4.0 \times 10^9$	$4.0 \times 10^9$	$5.0 \times 10^9$	$1.6 \times 10^9$	$2.0 \times 10^9$	$1.0 \times 10^{10}$
2	N.D.***	N.D.	N.D.	N.D.	$2.0 \times 10^9$	$2.0 \times 10^9$	$2.0 \times 10^9$
3	N.D.	N.D.	$1.6 \times 10^9$	$2.0 \times 10^9$	$2.0 \times 10^9$	$4.0 \times 10^9$	$6.0 \times 10^9$
4	$5.0 \times 10^9$	$6.0 \times 10^9$	$3.0 \times 10^9$	$3.0 \times 10^9$	$5.0 \times 10^9$	$4.0 \times 10^{10}$	$3.0 \times 10^9$
5	$2.8 \times 10^9$	$4.0 \times 10^9$	$1.0 \times 10^9$	$2.0 \times 10^9$	$2.4 \times 10^9$	$3.0 \times 10^9$	$4.0 \times 10^9$
6	$1.9 \times 10^9$	$4.0 \times 10^9$	$3.0 \times 10^9$	$4.0 \times 10^9$	$1.6 \times 10^9$	$3.0 \times 10^9$	$3.0 \times 10^9$

\*Mice nos. 1 to 3 were treated with 1,200 mg/kg/day of fosfomycin and nos. 4 to 6 were not treated

\*\*CFU/g \*\*\*N.D.:  $< 2.0 \times 10^9$ Table 3. Bacterial cell counts and verotoxin in the intestinal contents of *Escherichia coli* O157: H7-infected mice sacrificed 7 days after the final fosfomycin treatment

Mouse no.*	Viable cells and verotoxins of intestinal contents								
	upper intestine			middle intestine			lower intestine		
	cell	VT1	VT2****	cell	VT1	VT2	cell	VT1	VT2
1	$4.0 \times 10^{10}$ ***	N.D.	N.D.***	$3.0 \times 10^7$	N.D.	N.D.	$1.0 \times 10^{10}$	N.D.	N.D.
2	$4.0 \times 10^9$	N.D.	N.D.	$8.0 \times 10^7$	N.D.	N.D.	$2.0 \times 10^9$	N.D.	N.D.
3	$2.5 \times 10^9$	N.D.	N.D.	$1.0 \times 10^9$	N.D.	N.D.	$6.0 \times 10^9$	N.D.	N.D.
4	$1.4 \times 10^9$	N.D.	N.D.	$1.6 \times 10^7$	N.D.	N.D.	$3.0 \times 10^9$	N.D.	N.D.
5	$1.3 \times 10^9$	N.D.	N.D.	$4.0 \times 10^9$	N.D.	N.D.	$4.0 \times 10^9$	N.D.	N.D.
6	$2.0 \times 10^9$	N.D.	N.D.	$4.0 \times 10^9$	N.D.	N.D.	$3.0 \times 10^9$	N.D.	N.D.

\*Mice nos. 1 to 3 were treated with 1,200 mg/kg/day of fosfomycin and nos. 4 to 6 were not treated

\*\*CFU/g \*\*\*N.D.:  $< 78$  ng/g \*\*\*\*VT1, VT2: verotoxin 1, verotoxin 2Table 4. Fosfomycin concentrations in feces and intestinal contents of mice infected with *Escherichia coli* O157: H7

Mouse no.*	Before	Days of dosing					
		1	2	3	4	5	6
1	N.D.***	34.6**	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
2	N.D.	35.1	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	62.4
3	N.D.	47.4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	131.1
4	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
5	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
6	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.

\*Mice nos. 1 to 3 were treated with 1,200 mg/kg/day of fosfomycin and nos. 4 to 6 were not treated

\*\* $\mu\text{g/g}$  \*\*\*N.D.:  $< 25$ 

なかった。

## 2. 糞便および腸管内容物中 FOM 濃度

実験マウスの FOM 投与前および投与中 6 日間連続で採取した糞便中 FOM 濃度を Table 4 に示した。FOM 投与 1 日目の各糞便から FOM は  $34.6 \sim 47.4 \mu\text{g/g}$  検出された。その後投与 2 日目から 5 日目までいずれの糞便からも FOM は検出限界以下で投与 6 日目にマウス No. 2 の糞便から  $62.4 \mu\text{g/g}$ 、マウス No. 3 から  $131.1 \mu\text{g/g}$  検出された。投与終了後の各糞便および腸管内容物から FOM は検出されなかった。

## III. 考 察

われわれはさきは無菌マウスを用いて *E. coli* O157: H7 の腸管感染モデルを作製し、抗菌薬投与時の verotoxin の腸管内への遊離または糞便中への排泄、さらにマウスに対する障害について報告した<sup>1)</sup>。すなわち NFLX の  $6 \text{ mg/kg/日}$ 、6 日間の投与群において菌量の減少に伴い糞便中 verotoxin 量の著しい増加および腸管内出血、さらには死亡を確認した。それに対し FOM の  $50 \text{ mg/kg/日}$ 、6 日間の投与では、糞便中 *E. coli* O157: H7 菌量は変動なく、verotoxin も検出されなかった。この要因として FOM のヒト腸管での低い吸収

性<sup>11)</sup>と異なり柳沼ら<sup>12)</sup>が示したラットにおける本薬の高い吸収性に由来する腸管内濃度の低さが考えられる。すなわちこのことは佐藤ら<sup>13)</sup>が報告した FOM の高いヒト糞便中濃度とは異なる現象である。

今回前報<sup>14)</sup>と同様の実験モデルを用いて、FOM の通常量投与時のマウス腸管内濃度の低いことを考慮して、高用量 (1,200 mg/kg/日) 投与における腸管内または糞便中 *E. coli* O157: H7 への影響および verotoxin 産生性について検討した。その結果 1,200 mg/kg/日、6 日間連続投与した 3 匹の感染マウス糞便中において、投与 1 日目より *E. coli* O157: H7 菌量は著しく減少し、投与前の 1/100,000 以下となり投与 2 日目には検出限界以下と明らかな除菌作用を認めた。その後、投与期間中いずれのマウス糞便からも *E. coli* O157: H7 は検出できなかった。またこの期間中には糞便に verotoxin はまったく検出されなかった。今回の高用量の FOM 投与群には NFLX 治療で観察された腸管内 verotoxin の遊離作用はまったく認められなかった。すなわち FOM は至適量の経口投与により腸管内 *E. coli* O157: H7 を殺菌し減少させる作用がみられた。また本薬は NFLX のように殺菌作用に伴った verotoxin の遊離は認められないことが判明した。抗菌薬の verotoxin 遊離作用については多くの議論<sup>15-17)</sup>があるが今回の成績はわれわれがさきに報告した *in vivo* における実験<sup>14)</sup>や高田ら<sup>18)</sup>が示した FOM の verotoxin 非誘導説を裏付けるものである。また FOM 投与終了後に 1 例は翌日から *E. coli* O157: H7 が検出され、翌々日には投与前 *E. coli* O157: H7 菌量とほぼ同程度となった。他 2 例は投与終了後 2 日目および 4 日目まで *E. coli* O157: H7 は検出されず、その後速やかに投与前 *E. coli* O157: H7 菌量に達した。これらの理由として今回用いた実験マウスが germ free であることから同一ケージ内での再感染または、投与薬剤のフラッシュアウトによる残存菌の再増殖などが考えられるが、現時点では解明することはできない。また 2 例で感染菌の検出が遅れた現象は FOM 投与 6 日目に糞便中 FOM が高濃度に認められ、FOM が再感染または再増殖を遅らせたものと推測される。糞便中 FOM 濃度が投与 1 日目に全例より、投与 6 日目に 3 例中 2 例からのみ検出された点に関しては、採取した糞便量がきわめて少なかったことによる必要希釈倍率が高かったこと (検出限界 25  $\mu$ g/g) も一因であろう。実際にはそれ以上の比較的高い濃度の FOM が存在していたものと思われる。これらのことから今回設定した投与量は大量ではあったが糞便中 FOM 濃度から判断すると、マウスを用いた実験としては適当であったと考えられる。一方、光岡ら<sup>19)</sup>は腸管病原細菌の腸管内への定着防御や排泄に正常腸内細菌叢が生物学的防御作用を働いていると述べている。すなわち FOM の投与によって一度検出限界以下となった *E. coli*

O157: H7 が再度腸管内より検出されたことは、germ free マウスでは他の正常腸内細菌叢が存在しないという事実に関連するかも知れない。このことに関連して入交ら<sup>20)</sup>も感染性腸炎患者に対し抗菌薬の治療によって起炎菌とともに除菌または減少した正常腸内細菌叢は治療後速やかに回復し、起炎菌の再増殖を防いでいる成績を報告している。

以上のことから *E. coli* O157: H7 腸管内感染マウスに対し FOM 投与によって腸管内にある程度の FOM が存在した場合、verotoxin 遊離を抑制しつつ、感染菌の減少または殺菌する効果が認められた。またこれらの成績は FOM が臨床において *E. coli* O157: H7 の感染症の治療に安全かつ有用であることを実験的に証明した。

#### 文 献

- 1) 高田利彦, 田端麻紀子, 菅野由美子, 他: 腸管出血性大腸菌 O157 に対する各種抗菌薬の抗菌力と verotoxin 遊離作用の検討。日化療会誌 45: 265~269, 1997
- 2) 伊藤輝代, 秋野恵美, 平松啓一: 腸管出血性大腸菌 O157 に用いる抗生物質の検討。感染症誌 71: 130~135, 1997
- 3) Walterspiel J N, Ashkenazi S, Morrow A L, et al.: Effect of subinhibitory concentrations of antibiotics extracellular shiga-like toxin I. Infection 20: 25~29, 1992
- 4) 小林寅詰, 村岡宏江, 松崎 薫, 他: 腸管出血性大腸菌によるマウスの腸管感染モデルに対する抗菌薬の影響—抗菌薬による腸管内 verotoxin の遊離とマウスの致死作用について—。日化療会誌 46: 112~118, 1998
- 5) Forbes B A, Granato P A: Processing specimens for bacteria. In Manual of Clinical Microbiology 6th ed. (Murray P R et al. ed.), p.265~281, American Society for Microbiology, Washington D. C., 1995
- 6) March S B, Ratnam S: Latex agglutination test for detection of *Escherichia coli* serotype O157. J Clin Microbiol. 27: 1675~1677, 1989
- 7) 甲斐明美, 山田澄夫, 松下 秀, 他: ラテックス凝集反応による大腸菌 Verocytotoxin 1 及び 2 の検出とその応用。日細誌 44: 434, 1989
- 8) 清水辰典, 高木康夫, 斉藤永憲, 他: Fosfomycin-Na に関する研究。Chemother 23: 3316~3326, 1975
- 9) 石沢孝之, 友野法子, 仲山武実, 他: Fosfomycin の消化管吸収に及ぼす溶解性と胃酸の影響。明治製菓研究年報 31: 17~21, 1992
- 10) 柳沼恵一, 早坂洋司, 村田信二郎, 他: Fosfomycin・カルシウム塩のラット経口投与後における体内挙動。薬剤学 35: 199~208, 1975
- 11) 佐藤 肇, 中西好子, 鈴木博之, 他: Fosfomycin 内服による感染性腸炎に対する有用性の検討—*Campylobacter jejuni* 腸炎を中心に—。小児科臨床 37: 2189~2204, 1984
- 12) 光岡知足: 腸内菌の世界。叢文社, 東京, 1980
- 13) 入交昭一郎, 他 (19 施設および関連施設): 感染性腸炎に対する grepafloxacin の臨床的研究および感染性腸炎患者における糞便中薬剤濃度と腸内細菌叢の検討。日化療会誌 43 (S-1): 319~329, 1995

## Therapeutic effect of fosfomycin against interstitial infection with *Escherichia coli* O157: H7 in a mouse model

Intetsu Kobayashi<sup>1)</sup>, Hiroe Muraoka<sup>1)</sup>, Kaoru Matsuzaki<sup>1)</sup>, Takeshi Saika<sup>1)</sup>,  
Minoru Nishida<sup>1)</sup>, Hironobu Akita<sup>2)</sup>, Satoshi Iwata<sup>3)</sup>,  
Yoshitake Sato<sup>4)</sup>, Keisuke Sunakawa<sup>5)</sup>

<sup>1)</sup> Chemotherapy Division, Mitsubishi-Kagaku Bio-Clinical Laboratories, Shimura 3-30-1, Itabashi-ku, Tokyo 174-8555, Japan

<sup>2)</sup> Department of Pediatrics, St. Marianna University, Yokohama City Seibu Hospital

<sup>3)</sup> Department of Pediatrics, Kasumigaura National Hospital

<sup>4)</sup> Ota General Hospital

<sup>5)</sup> National Tokyo Medical Center (Department of Infectious Disease, School of Medicine, Kitasato University)

The therapeutic effect of fosfomycin at a large oral dose against intestinal infection with *Escherichia coli* O157: H7 was investigated in a mouse model previously described. Three ICR strain (IQI, germ free) mice aged 5 weeks were challenged orally with a verotoxin-producing strain NK2 of *E. coli* O157: H7. The high levels of viable cells,  $3.0 \times 10^{10}$ - $3.4 \times 10^8$  CFU/g, were excreted into the feces of the untreated mice for 3-10 days after bacterial challenge. Fosfomycin was given at an oral dose of 600 mg/kg twice a day for 6 days to 3 mice infected with *E. coli* O157: H7, beginning 3 days after the challenge, to investigate changes in viable cell counts and to measure fecal concentrations of fosfomycin. Results were that the viable cells decreased markedly, (from about  $10^{10}$  CFU/g before dosing) to  $10^3$ - $10^1$  CFU/g on day 1 of dosing, and no viable cells were detected in the feces from day 2 of dosing onwards. During the period, no verotoxin was detected in fecal samples collected from all 6 test mice (including 3 control mice). Concentrations of fosfomycin in the feces after dosing were 34.6-47.4  $\mu$ g/g in all the mice on day 1 of dosing, and 62.4 and 131.1  $\mu$ g/g in 2 of the mice on day 6 after dosing, but nondetectable otherwise. These results suggested that a marked decrease in viable cells without the liberation of verotoxin was observed in the feces of infected mice after fosfomycin was given orally in a massive dose.