腸炎菌マウス経口投與による感染性の研究

牛 場 大 藏 佐々木 正 五 湯 本 誠
大 野 シヅ子 北 里 武次郎

慶応義塾大学医学部細菌学教室 (主任 牛場大藏)

〔受付: 7月7日 1954年〕

チフス症の自然感染において外界から腸管に達した病原菌が、腸壁を通過して体内増殖のための足場を作るまでの間における *host-parasite relationship* については不明の点が多い。われわれはこの時期における感染の過程を感染性 (*infectivity*) なる概念で把握し、従来いわれる病原菌の侵襲性 (*invasiveness*) (即ち体内増殖能)、または伝達性 (*communicability*) とは、感染研究における別箇の対象とすることの必要性を感じ、マウスにおける腸炎菌経口投与実験によつてこの問題を追究した (感染性の概念の考察はすでに著者等の1人、牛場¹²⁾によつてなされた)。

病原菌が腸壁に接触してからそれを通過し、体内増殖の足場を作るまでには腸管内における宿主側の諸種因子例えば pH の変動を伴う諸酵素液や抗菌性物質の化学的影響、または蠕動等による物理的影響等との交渉が行われようが、われわれはそれらの他に、常時存在する腸内細菌叢との交渉をまず研究対象にとりあげてみた。この報告はその結果をのべ、感染機序の研究における感染性の意義を考察するものである。

実験方法

使用菌株: 腸炎菌 (*S. enteritidis*) No. 11 株を用いた。そのマウス腹腔内接種の毒力は過去の保存中安定して極めて強く、数個の菌によつても10日前後で大半のマウスをたおす (図1参照)。しかし投与時の毒力を可及的一定にするために、肉水寒天18時間培養をブイヨン浮游液 (約100 mg/ml) としたもので同時に凍結乾燥した多くのアンプルを用意し、実験の都度肉水寒天斜面に2代継代、2代目の18時間培養のものから白金鉗で計量して食塩水に浮游せしめた。同時に平板上の分離培養で集落性状を確認したこと、もちろんである。

使用動物: 教室繁殖の dd 系 ♀マウス (オリエンタル固形飼料及び水にて飼育) の6~8週日令のもの (平均20 g 前後で、17 g 以下のものは除いた) のみを用い、菌投与後は1匹1箱に飼育し、室温17°~20°C のもとに

飼育管理を充分に行つた。

菌経口投与方法: 長さ4.5 cm のビニール製ゾンデを注射針の先に接着し、その先端を仰臥位のマウス (麻酔せず) の口から可及的胃内へ挿入せしめ、0.2 ml 食塩水中の所要菌量を注入した。先端は門歯から約3 cm 以上は体内に挿入されたが、充分に胃内に到達したか否かは不明である。しかし注入菌液が逆流することはなかつた。

糞便培養方法: 糞便の採取は毎朝飼料投与後数時間以内に行い、各マウスを滅菌ガラスびん中に入れて自然排出をまつか、あるいは直接肛門から滅菌ピンセットにて採取する方法によつた。1個の糞便は平均20 mg 前後であることを知つたので、2 ml 食塩水中 (試験管内) で太いニクロム線棒で磨砕、浮游せしめたものを原液とし、その0.1 ml を遠藤培地上にコンラージ棒で平等に塗抹、そこに生じた大腸菌群または感染菌等の集落数を糞便1 mg 中に含まれるそれぞれの菌数とみなした。同時に原液の10倍、100倍、1,000倍液についても同様に培養し、菌数の多い時にはそれらの集落数から換算した。

培養菌判定方法: 感染菌は遠藤培地上の集落性状及びためし凝集反応により判定した。その他の常在腸内細菌については、一応好気性に遠藤上に発育し得る集落すべてを観察したが、その大部分を占める大腸菌群及びプロテウス菌のみを本文には記載した (ここに大腸菌群というのは広い *Escherichiae* (Kauffmann) の意味で、その判定は生物学的にのみ行い、また個々の場合については

USHIBA, Daizo, SASAKI, Shogo, YUMOTO, Makoto, OHNO, Shizoko and KITASATO, Bujiro: Studies on the infectivity in the oral administration of *Salmonella enteritidis* to mice. Department of Bacteriology, School of Medicine, Keio University. —Jap. J. of Bact., 9(12), 1069—1076, 1954.

必ずしも厳格には行っていない)。

X線照射方法：マウス 20～25 匹を 1 群として直径 25 cm, 深さ 20 cm のガラス円筒に入れ, 全身照射を行った。照射条件は計器電圧 155～168 V, 管球最高電圧 180 kV, 4 mA の深部治療用管球にて 0.5 mm Cu 及び 0.5 mm Al の濾過板を通し, 照射距離を 50 cm とした。1 分間入射量は 12.5 r で照射時の室温, 湿度, 並びに二次線量は考慮に入れなかつた。

ストレプトマイシン (Sm) 投与方法：硫酸ジヒドロ Sm (タケダ) 結晶 1 g を 5 ml 食塩水に溶解, 1 回所要量 (2,000 μ g) を 0.2 ml 中に希釈して, 菌投与と同じ方法で経口投与した。

実験成績

正常マウスへの経口投与実験

まず No. 11 株の各種細菌量を正常マウスへ経口投与して 3 週間観察すると 1 mg 以上の投与ではすべてのマ

ウスを感染致死せしめるが, 10^{-1} mg 以下では必ずある程度の生存者を見る。それらの中 10^{-1} mg (やゝ大量) と 10^{-5} mg (少量) 投与群の代表的実験例を表 1, 2 に示した。即ち, やゝ大量の場合は 6 時間後にはすべてのマウス糞便中に感染菌が証明されるが, まもなく消失するもの多く, 感染致死前に再び現われてくる。この実験例では結局 13 匹中 7 匹感染致死したが, 6 匹は 3 週日生存して体内に感染菌を証明し得なかつた (表 1)。これに対し少量投与の場合は 6 時間後でも糞便内に菌を証明するものなく, 感染致死 3 匹中 2 匹のみに末期になってそれが証明されたにすぎない。全体として 14 匹中 11 匹の生存, 非保菌者を出した (表 2)。 10^{-2} ～ 10^{-4} mg 間菌量の投与ではまちまちの結果を示し, 10^{-6} mg 以下の菌投与では 1 匹も感染致死をみていない。

そこでわれわれはこれら生存, 非保菌者において果して菌が腸壁を通過したか否か, また通過しなかつたとす

第 1 表 10^{-1} mg 経口投与実験

マウス No.	菌 ↓	菌 投 与 後 の 日 数											
		6 時	2 日	4	6	8	10	12	14	16	18	20	21
1	(+++) —	(++) ++	(++) ++	(++) ++	(++) ++	(++)* D							
2	(++) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) —	(++)* D							
3	(++) ++	(—) +	(+) ++	(—) ++	(+) ++	(++)* D							
4	(+++) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(++) ++	(++)* 10 D							
5	(++) —	(—) —	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(+) ++	(++)* D						
6	(++) ++	(—) +	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) +	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) +	(—) +		(—)* S
7	(++) +	(—) +	(—) ++	(—) +	(—) +	(—) +	(—) +	(—) +	(—) ++	(—) ++	(—) +		(—)* S
8	(10) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++		(—)* S
9	(++) +	(—) ++	(—) ++	(++) ++	(++) ++	(++)* D							
10	(++) —	(—) ++	(—) ++	(++) —	(++) —	(++)* D							
11	(++) ++	(—) ++	(—) +	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++			(—)* S
12	(++) +	(+) ++	(+) +	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++	(—) ++			(—)* S
13	(10) —	(—) —	(—) +	(—) ++	(—) —	(—) 10	(—) ++	(—) ++	(—) +	(—) +			(—)* S

各マウスにつき糞便培養成績：上段 () 内は投与菌 No. 11 株, 下段は大腸菌群及びプロテウス菌につき糞便 1 mg 中。集落 1～10：実数。 10～100：+。 100～1,000：++。 1,000～10,000：+++ 10,000以上：++++。 D：死亡。 S：生存, カッコ内 * は剖見による体内感染菌の培養成績

第2表 10⁻⁵mg 経口投与実験

マウス No.	菌 ↓	菌 投 与 後 の 日 数											
		6時	2日	4	6	8	10	12	14	16	18	20	21
1		(-) -	(-) ++	(-) +	(++) D	*							
2		(-) +++	(-) +++	(-) ++	(-) ++	(++) D	*						
3		(-) ++	(-) ++	(-) +	(-) +	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) +	(-) +	(-) +	(-)* S
4		(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) +	(-) -	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) +	(-) +	(-) +	(-)* S
5						(-) +	(-) +	(-) ++	(++) ++	(++) ++	(++) D	*	
6						(-) ++	(-) ++	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) -	(-) ++	(-)* S
7						(-) ++	(-) +++	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) +	(-) ++	(-)* S
8						(-) -	(-) ++	(-) ++	(-) +	(-) +	(-) +	(-) +	(-)* S
9						(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-)* S
10		(-) ++	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) -	(-) -	(-) ++	(-) ++	(-) ++			(-)* S
11		(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) ++			(-)* S
12		(-) ++	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) +	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) ++			(-)* S
13		(-) ++	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) ++			(-)* S
14		(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) ++			(-)* S

7日目糞便培養: 投与菌 (++) , 大腸菌群 (-)

ればいかにしてこの通過を助長し, 腸壁からの感染率を高めることができるかを旨として以下の実験を進めた。

X線全身照射後の菌投与実験

まず菌が腸壁を通過したか否かの推定に300 r X線全身照射後24時間目に経口投与 (10⁻⁴mg 及び 10⁻⁵mg) を行つた。その理由は, 別の腹腔内接種実験によつて, 図1に示す如く, 無処置対照群では数匹の生存, 非保菌または保菌者を出すにかゝわず, 300 r X線を照射した群では微量菌の接種といえども例外なくマウスを感染致死せしめることを見たからである。(X線照射がマウスのネズミチフス菌その他の注射感染感受性を高めることはすでに知られている²³⁾⁴⁾)。もし腹腔内に入れられた菌と, 腸壁から腸管淋巴腺へ達した菌との体内増

第1図 X線 (300 r) 照射マウスへの24時間後腹腔接種実験

黒線は感染致死マウスの生存期間
斜線は15日生残, 保菌マウス

白線は15日生残, 非保菌マウス

殖性に著差がなければ、300 r X線照射によつて経口感染に対して（もし菌が腸壁を通過しているならば）同様の効果が期待される（Shechmeister et al.⁵⁾ は X線照射がマウスのレンサ球菌飛沫感染の感受性を高めることを見た）。しかしわれわれの実験の結果は 300 r X線照射によつても表 1, 2 に示した成績と殆んど同様であつて、感染率の上昇を見ることはできなかった。

従つておそらく生存者にあつては菌が腸壁を通過し、局所淋巴腺に足場を作らなかつたものであらうと推定され、それを助長する方法が企図された。従来大量の X線全身照射はそれのみによつて動物の死を来し、その時腸内常在菌による敗血症のしばしば見られること、またその敗血症死が抗生物質、脾臓乳剤等の注射によつて防禦されうることが知られている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。われわれは X線の大量照射が菌の腸管内増殖及び腸壁通過を促し、その結果感染率を高めはしないかとの予想の下に、750 r 全身照射後 3 日目に No. 11 株 (10^{-4} mg 及び 10^{-5} mg) を経口投与した。その結果は、照射後糞便内大腸菌群の著し

い増加を認め、すべてのマウスは 8 日以内に死亡したが感染菌の糞便内出現は 10^{-1} mg 投与では 7/9 匹に証明され、 10^{-5} mg 投与では 10 匹中 1 匹にも証明されなかつた。また死亡マウスの体内感染菌保菌（感染率）も 10^{-1} mg 投与では 6/9、 10^{-5} mg 投与では 0/10 であり、X線照射による常在腸内菌の急速な増殖のために、却つて感染菌は抑制されたことを思わせる如き成績であつた。なお X線死を来したマウスからは大部分に大腸菌その他が血液中から培養された。

Sm 経口投与及び X線全身照射後の菌投与実験

上記実験の結果から常在腸内菌を Sm 経口投与によつて減少せしめたところへ感染菌を投与することによつて、感染率の上昇が達せられないであらうかの想定がなされた。Sm は 1 日 1 回 2,000 μ g を 3 日間投与し、中止 48 時間後（この時はすでに糞便中に Sm が証明されない）に No. 11 株 10^{-5} mg が投与された（この実験以後は感染率上昇を確実に判定するために、少量菌投与のみを行つた）。X線は Sm 投与第 2 日目に 1 回全身照射し

第 3 表 Sm, X 線処置後の 10^{-5} mg 経口投与実験

マウス No.	1 日	2	3	4	5	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	27
		Sm	Sm	Sm		菌 ↓	菌 投 与 後 の 日 数										
			X				2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	21
1	冊	冊	冊	+	—	—	(++) +	(++) D									
2	++	冊	++	—	—	+	(冊) 冊	(冊) D									
3	++	++	冊	—	—	—	(冊) —	(冊) —	(冊) —	(++) D							
4	冊	冊	++	—	—	—	(冊) —	(冊) —	(冊) —	(—) D							
5	++	冊	—	+	—	冊	(冊) 冊	(++) —	(冊) 冊	(++) D							
6	冊	冊	冊	冊	—	冊	(冊) 冊	(++) 冊	(—) 冊	(++) D							
7	冊	冊	—	—	—	—	(冊) —	(++) P++	(++) P++	(+) D							
8	冊	冊	冊	—	—	—	(冊) P++	(++) P++	(++) —	(++) D							
9	冊	冊	冊	10	—	—	(冊) —	(++) —	(—) —	(—) —	(—) D						
10	冊	冊	—	—	—	—	(—) 10	(—) +	(—) —	(—) —	(—) —	(—) —				(—) +	(—) S

Sm: ストレプトマイシン 2,000 μ g (1 回量) 経口投与

X: X線 600 r 全身照射

P: P はプロテウス菌のみ培養されたことを示す

その他表 1 に同じ

第 4 表 Sm 処置後の 10^{-5} mg 経口投與実験 (1)

マウス No.	1 日	2	3	4	5	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	27
		Sm	Sm	Sm		菌 ↓	菌 投 与 後 の 日 数										
							2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	21
1	冊	冊	冊	冊	+	冊	(冊) -	(冊) -	(-)冊	(-)D*							
2	冊	冊	-	-	-	10	(冊) -	(冊) +	(+)冊	(冊) -	(冊) D						
3	冊	冊	+	+	-	-	(冊) -	(+)冊	(+)冊	(+)冊	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(冊) D*
4	冊	冊	-	-	-	-	(冊) -	(冊) -	(10) -	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(+)冊 S
5	冊	冊	+	-	-	10	(冊) -	(-)冊	(10) +	(+)冊	(+)冊	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(冊) -	(+)冊 S
6	冊	冊	冊	冊	-	冊	(+)冊 +	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(+)冊 冊	(冊) 冊	(+)冊 冊	(+)冊 冊	(+)冊 冊	(-)冊 冊	(+)冊 S
7	冊	冊	冊	-	-	-	(+)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 -	(+)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 10	(-)冊 10	(+)冊 -	(+)冊 -	(+)冊 S
8	冊	冊	冊	-	-	-	(+)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 -	(-)冊 S
9	冊	冊	冊	+	冊	冊	(+)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 S
10	冊	冊	冊	冊	10	-	(-)冊 +	(-)冊 -	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 冊	(-)冊 S

第 5 表 X 線処置後の 10^{-5} mg 経口投與実験

マウス No.	1 日	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	20	22...	28
		X					菌 ↓	菌 投 与 後 の 日 数								
									1	3	5	7	9	11	13	15...
1	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	(++) [*] D								
2	++	++	++	++	++	++	++	(-)++	(++) +++	(-)++						
3	++	++	++	++	++	++	++	(-)++	(-)++	(-)++	(++) [*] D					
4	++	++	+++	++	++	++	+++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++	(++) [*] D			
5	++	++	++	++	++	+++	+++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++	(++) [*] D			
6	++	++	+++	++	++	++	++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++		(++) [*] D		
7	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++				(-)++ [*] S
8	+	++	+	++	+++	++	++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++				(-)++ [*] S
9	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++				(-)++ [*] S
10	+	++	+++	++	++	+++	+++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++	(-)++				(-)++ [*] S

たが、その量は致死量以下で、かつなるべく感染率を高めようとの目的から、600 r, 500 r, 400 r (確実なX線のLD₅₀は測っていないが、600 r は大体最少致死量(30日観察)附近と見なされる)が試みられた。それらの結果はほぼ同様の傾向を示したが、便宜上成績の最も判然とした600 r 照射実験群を表3に示す。即ち常在大腸菌群は投与によつて48時間後には著しい減少を示し、丁度その時に投与された No. 11 株は直後から多数に糞便内に認められて、あるマウスでは殆んど純培養の状態であつた。大部分のマウスは6日以内に死亡して体内に感染菌を証明したが、死亡9匹中2匹は糞便内に多数の投与菌を証明したにかゝらず、体内菌陰性であつたことは注目された。また1匹は終始投与菌を証明せず、感染も認められなかつた。(従つて感染率は7/10となる)。

一方Sm投与のみ及びX線照射のみのマウス群が実験されたがその成績は表4, 5に示された。(X線照射のみの群は時期を異にしたため、照射後菌投与までの期間が120時間となつたが、X線影響の性質から考えて48時間と本質的の差はないと考えられよう)。表4に見る如く、Sm投与のみの群では表3の成績と同じく大腸菌群の減少と共に、投与菌は殆んどすべてのマウス糞便中に投与1日後から見出された。しかしマウスの大部分は

長期間生存し、その間糞便内菌出現もまちまちであるが3週日目屠殺剖検によれば感染率は6/10を示して表3のそれと殆んど一致する。こゝでも糞便内に投与菌多数を見出しながら感染を示さなかつたマウスが1匹あつた(No. 1)。これに反し、表5 (X線照射のみ)では投与菌の糞便内出現はマウス死直前を除いて全く認められず感染率も3/10にすぎない(No. 1は菌投与翌日死亡したため感染とはみなさなかつた)。つぎに表6に示す如くSm 3日間投与後再び糞便内大腸菌々数の増加が起つた時(96時間後)をねらつて菌を投与すると、表4の実験(48時間後菌投与)とは異つて投与菌腸内増殖は全く認められず、感染率上昇も比較的軽度であつた。ただこの場合、死亡または屠殺前1回も投与菌が糞便内に証明されなかつた4匹に感染の認められたことは注目されよう。

考 案

マウスのネズミチフス菌または腸炎菌経口感染において、菌は腸壁を通過した後はまず腸管淋巴腺を占居、増殖し、ついで淋巴血行を介して全身臓器に到達することは、すでに古く Ørskov et al.⁹⁾ Ørskov and Moltke¹⁰⁾ 窪田¹¹⁾等によつて証明された。今回われわれの実験でやや大量菌投与の場合に、マウス糞便中に初期に見出され

第 6 表 Sm 処置後の 10⁻⁵mg 経口投与実験 (2)

マウス No.	1日	2	3	4	5	6	7	8	10	12	14	16	18	20	22...	28
	Sm	Sm	Sm				菌 ↓	菌 投 与 後 の 日 数								
								1	3	5	7	9	11	13	15...	21
1	++	++	+	-	-	++	++	(-) P++	(-) P++	(-) ++	(++)* D					
2	++	++	10	-	-	P++	++	(-) +	(-) ++	(-) ++	(-) +	(++)* D				
3	++	-	-	-	++	++	++	(-) +	(-) -	(-) -	(-) +	(-) +	(-) -	(++)* -	(++)* D	
4	+++	+	-	-	++	++	++	(-) ++	(-) +++	(-) ++	(-) ++	(-) ++				(++)* S
5	+++	++	-	-	-	-	++	(-) ++	(-) +++	(-) ++	(-) ++	(-) ++				(+) S*
6	++	-	+	++	+++	+++	+++	(-) +++	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) ++				(-) S*
7	++	10	-	-	-	+	-	(-) 10	(-) -	(-) ++	(-) -	(-) 10				(-) S*
8	+++	+	++	++	+++	+++	+++	(-) P++	(-) P++	(-) ++	(-) ++	(-) ++				(-) S*
9	+++	-	-	-	++	+++	+++	(-) +++	(-) ++	(-) ++	(-) ++	(-) ++				(-) S*
10	+++	-	-	-	-	++	+++	(-) +++	(-) P++	(-) ++	(-) ++	(+) ++				(-) S*

る投与菌がまもなく消失するもの多く、感染致死直前に再び現われることも Ørskov et al. の成績と全く一致するものである (表1)。

しかし従来のマウス経口感染実験はすべて相当大量菌を用いたものであり、少量菌投与の場合にその低い感染率をいかにして上昇せしめるかの問題は顧慮されていなかったといえる。われわれはチフス症自然感染の機序を知る上に、この点を追究することの必要性を信じ、緒言にのべた感染性の概念を導入して上記の実験を行つたものである。

まず 300 r X線全身照射を応用して、No. 11 株の経口投与後生存、非保菌マウスではおそらく菌が腸壁を通過しなかつたであろうことを推定した後、Sm 経口投与と X線全身照射とを併用した少量菌投与においても著しく投与菌の腸内増殖を強め、かつ感染率を高めることができることを見出した。即ちこのことによつて、マウスにおけるチフス症の感染過程を感染性の段階において明らかにコントロールすることができたと考える。この感染率の上昇は、異常な投与菌腸内増殖とともに、いままでかつて認められなかつたことであり、これが果して Sm 投与と X線照射の何れによつてもたされたものか、考案されねばならない。この検討は表 4, 5 に示した実験によつて推定できる如く、感染率を高めたのはおそらく Sm 投与の影響であり、その影響とは常在腸内菌を一時的に減少せしめることによつてそこに投与された菌の増殖を容易ならしめたことが主なものであらうと考えられる。そして X線照射は感染マウス抵抗性を低下せしめることにより感染致死を早期に、かつ一齊に來さしめたものといえよう。しかし表 5 に見る如く、X線照射のみによる感染率の多少の上昇もまた見逃しえない。

また以上の実験の再現性については、表に示した 600 r X線照射の他、500 r, 400 r 各照射につき同様のマウス群 (Sm+X線, X線のみ, Sm のみ) 実験を行い、ほぼ同じ傾向の結果をえた。たゞこれらの場合、X線照射のみによる感染率の上昇は 600 r によるものよりさらに軽度であつた。また Sm 投与による腸内菌減少が投与菌腸内増殖に最も強く関与するであらうことは、表 6 に示した実験結果からも裏書きされよう。

ここで顧慮すべきことは、以上の推定、考案はすべて糞便内の主として大腸菌群の消長を対象として行われたものであり、実際にチフス症の感染門戸と考えられている小腸における状況は如何という問題である。これについてわれわれは別途の実験を行つた。その詳細は別報するが (湯本等¹²⁾、大要はつぎの如くである。即ち 1 群

10 匹のマウスを正常対照群と X線 (750 r) 全身照射後 6, 24, 48, 72 時間毎に屠殺してその小腸上部及び下部大腸内容及び糞便を血液寒天及び遠藤培地を用いて好気性に培養精査した結果、正常マウス的小腸には相当多くの大腸菌以外の菌種、また下部には少数の大腸菌が存在するが、その中グラム陽性桿菌及び大腸菌が X線照射により著しく増加すること、またそれらの消長は糞便内大腸菌の消長とかなりよく並行すること等を知つた。なお各菌種の代表株につき *in vitro* の Sm 感受性をブイヨン法で測定したところ、イースト様菌を除いて大部分のものが 1~10 µg/ml で発育阻止されることを見た。これらのことから糞便内大腸菌消長を対照としてきた実験結果の推定に大きな誤りのないであらうことがいえる。

常在腸内菌の減少に伴つて投与菌が増殖し感染率の上ることは、感染成立の前提として菌の腸管内増殖を必要とする如くにも思われるが、それが必ずしもそうでない場合のあることは表につき本文でのべた如く、糞便内投与菌の多数認められるにかゝらず感染の起らない例のあること (例えば表 3 の Nos. 7, 8 マウス, 表 4 の No. 1 マウス等)、また逆に、感染マウスの糞便内に必ずしも菌の見出されないこと (表 6 の Nos. 1, 2, 4, 5 マウス等) から考えられる。即ち一見、腸管内定着性に似た如き増殖と、感染成立とは別個の如き感が時に見られたが、この問題の解決は将来に残されたものである。また緒言にもふれた如く、腸内菌叢以外の多くの因子が感染成立に関与するであらうし、それらについてはいままでは何ら具体的研究はなされていないといえよう。

最後に一言ふれておきたいことは、本実験成績は投与菌感染に対し常在腸内菌の菌数そのものが重要な影響を与える如く感じさせるが、本実験方法ではすべての腸内菌を検討しているものでもなく、この際はむしろ固有腸内菌叢の常時の生体とのバランスを Sm 投与という方法によつて乱したことが、感染成立に重要であつたと考案したい。これらはまた赤痢等局所性腸管伝染病の成立にも重要な影響をもつものと考えられるが (牛場¹³⁾ 参照)、いずれにおいてもなお将来の追究にまつべき点が多い。

結 論

1. 強毒腸炎菌 No. 11 株をマウスに経口投与すると一定量以下の菌量では生存者を出し、それらにおいては投与菌が腸壁を通過しなかつたであらうことが推定された。

2. マウスに大量の X線を全身照射すると常在腸内菌

が著しく増加し、その時に投与した No. 11 株の感染率は上昇しない。

3. あらかじめストレプトマイシンをマウスに経口投与して腸内菌を減少せしめた時に No. 11 株を与えると投与菌の著しい腸内増殖及び感染率の上昇が認められる。この時中等量 X 線照射前処置を併せ行くと、感染マウスは早期に一齊に死亡してくる。しかし X 線照射単独の感染率上昇は軽度であり、それは投与菌の腸内増殖を助長しない。

4. このようにして実験チフス症経口感染における感染性 (infectivity) をある程度コントロールすることができたことを基礎として、その感染機序につき若干の考察を試みた。

本実験に当り、X 線照射に便宜を与えられた本学医学部放射線科教室の春名教授及び大図助手に感謝する。また本実験の一部は文部省科学研究費 (腸内細菌総合研究) の援助によつたことを附記する。

本文の要旨は第 27 回日本細菌学会総会 (昭和 29 年 4 月、東京) 交見演説「感染と免疫」の席上、牛場によつて口述された。

文 献

- 1) 牛場大蔵: (a) 感染経過の分析的研究—特にチフス症における感染性について—, 日本医事新報, 1575, 10~13, 昭 29 (1954). (b) 感染の面から見た腸内菌叢の意義, 臨床消化器病学, 2, 115~122, 昭 29 (1954).
- 2) Gowen, J. W. and Zelle, M. R.: Irradiation effects on genetic resistance of mice to mouse typhoid, J. inf. Dis., 77, 85~91, 1945.
- 3) Marston, R. Q., Gonschery, L., Alderman, I. M. and Smith, W. W.: Experimental infection and streptomycin treatment in irradiated mice, Amer. J. Physiol., 172, 365~371, 1953
- 4) Shechmeister, I. L., Paulissen, L. J. and Fishman, M.: Sublethal total body X-irradiation and susceptibility of mice to Salmonella enteritidis and Escherichia coli, Proc. Soc. exp. Biol. a. Med., 83, 205~209, 1953.
- 5) Shechmeister, I. L., Bond, V. P. and Swift, M. N.: The susceptibility of irradiated mice to infection as a function of post-irradiation time, J. Immunol., 68, 87~95, 1952.
- 6) Miller, C. P., Hammond, C. W. and Tompkins, M.: The incidence of bacteremia in mice subjected to total body X-radiation, Science, 111, 540~541, 1950.
- 7) Smith, W. W., Smith, F., Ruth, H. J., Canter, N. Y., and Grenan, M. M.: Prophylactic antibiotic therapy in X-irradiated animals, Amer. J. Physiol., 172, 351~358, 1953.
- 8) Gonschery, L., Marston, R. Q. and Smith, W. W.: Naturally occurring infections in untreated and streptomycin-treated X-irradiated mice, Amer. J. Physiol., 172, 359~364, 1953.
- 9) Ørskov, J., Jensen, K. A. and Kotayashi, K. Studien über Breslauinfektion der Mäuse, speziell mit Rücksicht auf die Bedeutung des Retikuloendothelialgewebes, Z. Immunit. forsch., 55, 34~68, 1928.
- 10) Ørskov, J. and Moltke, O.: Studien über den Infektions-mechanismus bei verschiedenen Paratyphus-infektionen an weissen Mäusen, Z. Immunit. forsch., 59, 357~405, 1928.
- 11) 窪田幸記: 鼠チフス菌のバクテリオファージ抵抗性菌の生菌を以てせる予防接種試験の効力に就て (第三編), 細菌学雑誌, 445, 338~368, 昭 8, (1933).
- 12) 湯本誠, 大野シズ子, 橋本一男: マウスに於ける X 線大量全身照射による腸内細菌叢の変動に就て (実験動物彙報発表予定).