



Title	患者より分離せる結核菌の毒力の検討：微量排菌株を中心として
Author(s)	樽松, 三郎; KUREMATSU, Saburo
Description	
Citation	結核の研究, 30, 79-96
Issue Date	1970
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/26806">https://hdl.handle.net/2115/26806</a>
Type	departmental bulletin paper
File Information	30_P79-96.pdf



# 患者より分離せる結核菌の毒力の検討

—— 微量排菌株を中心として ——

樽 松 三 郎

(国立北海道第二療養所)

(北大結核研究所予防部)

## 緒 言

抗結核薬の出現以来、外科的療法の進歩と相俟って肺結核の治療には刮目すべきものがある。しかし日常診療にあたって完治一步手前で足踏み状態に止まり、長期に亘って間歇的に所謂微量排菌を続ける患者に屢々遭遇する。このような患者では概ね胸部X線所見、および臨床一般所見は停止の状態であって、月一回以上の喀痰培養検査で時に数コロニーから数十コロニーの排菌が年余から数年に亘って観察されるのである。したがって患者は将来の悪化という不安のため容易に社会復帰への自信を持ち得ないことが多い。この点については Pottenger<sup>1)</sup>が厳重な検査によれば公衆衛生面よりみて、微量排菌者は周囲の人々に対する危険性はないと述べて以来、現在このような意見が支配的ではある。しかし微量でも頻回の接触の考えられる場合には必ずしも感染の危険を否定できないであろう。このような患者の菌の毒力については、現在までに幾つかの報告<sup>2)3)4)</sup>がなされているが、さらに検討すべき不明確な点が少なくないようである。

次に各種抗結核薬に対する耐性菌、とりわけ INH 耐性菌の毒力について現在までに多くの報告がなされている。更に2剤、乃至3剤耐性菌についての研究も少ない。そしてこれ等研究の多くのものは、INH 耐性菌は弱毒であり、その他種々の組合わせの耐性菌も、感受性菌に比して毒力の低下を認めると報告している。とくに近来は所謂二次抗結核薬耐性菌に研究の重点がおかれ、一次薬耐性菌の毒力についてのそれは極めて少くなっている。しかし二次薬の使用が広く行き亘っている現在、一次薬耐性菌の毒力がどのように修飾されているか、この点を検討することは意義あることと思われる。

第三にとり上げなければならない事は、長期間化学療法をうけながら喀痰中の結核菌が感受性を保ち続けている患者の問題である。この事実は一般に薬剤と菌との接触が殆んどないか患者が特異な代謝機構を有するか、又は薬剤の血中濃度が極度に低下しているなどと説明さ

れ、専らその原因が host 側に帰せられている。しかし果して菌の側に全く原因となる因子はないのであろうか。

著者は、所謂微量排菌例、一次薬耐性例、長期間の薬剤使用にかかわらず感受性を維持している例、その他2、3の特異な経過をとった症例から分離した抗酸菌について、動物に対する毒力を、主としてその増殖力の面から比較検討した。以下はその研究報告である。

## 実験材料並びに実験方法

### 1. 被検菌株

本実験に供した36株は、何れも肺結核患者より分離したもので、この中32株は国立北海道第二療養所から、4株は国立療養所旭川病院から得た。

36株は患者の排菌状態、治療経過、症状などにより次のように分けた。

a) 微量排菌株 17 : 小川培地上に1~42コロニーを示したもの。

b) 耐性株 13 : このうち SM, PAS, INH 耐性株 6, SH, INH 耐性株 2, PAS, INH 耐性株 1, INH のみ耐性株 2, INH のみ感受性株 2。

c) 感受性維持株 3 : SM, PAS, INH を少くとも2年以上使用後なおこれ等3剤に感受性を維持しているもの。

d) その他特に注意を引いた菌株 3 : この中、人型菌と思われるにかかわらずザナイアン(-)のもの1株、腸結核を併発して死亡した患者からの分離株1, 小川培地上約2週で発育、分離時集落が巨大で灰白色を呈し、中央に陥凹の見られた株1。

### 2. 菌浮游液の調製

大部分の菌株においては、小川培地に分離後一度同じ培地に継代し、ついで Tween 加 Dubos 培地に二回継代した後、実験に用いた。接種菌量は毒力測定の方法に従ってさまざまで、それぞれの実験の箇所て詳細に記載する。

表1 菌株の分離状況, 耐性の程度, 臨床的背景(微量排菌群)

症例 番号	性 年齢	治療 期間 (年)	被 検 菌 分 年 月 日 離 日	病 型 NTA	被検菌の 集 落 数	被 検 菌 の 耐 性	排菌の程度 (コロニー数)	転帰(その 後の排菌状 態)	肺手術の有無
No. 1	♂ 53	15.0	S 40.1.16	Min	36	SM 10007 PAS 10	4回/1年 40~65	加療中 (-)	なし
2	♂ 25	1 $\frac{1}{12}$	S 40.2.24	Mod. adv.	3	SM 10	1回/3ヵ月 4~8	加療中 (-)	なし
3	♂ 31	12 $\frac{4}{12}$	S 40.1.16	Mod. adv.	8	SM (10) PAS (10)	1回/4ヵ月 13~24	加療中 (+)	なし
4	♀ 38	13.0	S 40.5.10	Min	5	SM (10) INH (1) PAS (100)	2回/1年 3~4	軽快 (-)	左胸成術
5	♂ 67	3 $\frac{4}{12}$	S 40.3.17	Min	4	SM (10) PAS 1	2回/1年 4~10	治癒 (-)	なし
6	♀ 32	5.0	S 41.6.19	Min	11	SM 10 PAS 1	3回/1年 1~3	治癒 (-)	なし
7	♀ 31	8 $\frac{3}{12}$	S 41.6.25	Mod. adv.	34	SM 100 INH 1 PAS 10	4回/1年 4~20	加療中 (-)	右胸成術
8	♀ 35	17 $\frac{3}{12}$	S 42.9.14	Min	3	SM (1) PAS (1)	1回/8ヵ月 3~16	治癒 (-)	右胸成術
9	♀ 27	6.0	S 43.2.	Mod. adv.	10	PAS.5 INH.1 TH. 20 CS.40	2回/1年 1~22	加療中 (微量菌)	左上葉 S <sub>6</sub> 切除術
10	♂ 41	11.0	S 43.3.	Mod. ad.	1	SM.10INH0.1 CS20 EB7 TH17	1回/6ヵ月 1~8	加療中 (微量菌)	なし
11	♂ 39	6 $\frac{4}{12}$	S 43.5.	Mod. adv.	10	SM10 EB20 CPM10	1回/5ヵ月	加療中 (-)	なし
12	♂ 57	4.0	S 43.6.	Mod. adv.	8	不明	2回/1年 2~33	加療中 (-)	なし
13	♀ 20	4.0	S 43.1.19	Mod. adv.	42	※ —	1回/1年 4~52	治癒 (-)	なし
14	♂ 35	14.0	S 43.1.31	Mod. adv.	6	SM(10) INH0.1 TH(50) CS10	1回/4ヵ月	治癒 (-)	左上葉切除術
15	♀ 36	8 $\frac{7}{12}$	S 44.5.16	Mod. adv.	11	SM100 PAS1 INH 5 EB 5 CS40KM(10)	1回/4ヵ月 2~14	加療中 (+)	左, 右胸成術
16	♂ 39	20.0	S 44.6.17	Mod. adv.	9	SM(10) INH0.1 TH50 CS10 VM(10)	1回/3ヵ月	加療中 (+)	右胸成術
17	♀ 31	13.0	S 44.4.25	Min	10	SM(10) INH 5 EB 5	1~2回/1年	加療中 (-)	左胸成術

註: N. T. A. 病型分類の記載で Min は軽度, Mod. adv. は中等度進展, Far. adv. は高度進展, 被検菌の耐性の記載で ( ) 印で囲んだ数字は不完全耐性を表わす。

※ — は耐性なし。

\* 転帰は昭和44年9月末日又は退所現在, (+)は排菌有り, (-)は排菌なし。

図1 マウス静脈感染後の生死状態（微量排菌株）

菌 株	接種菌量	感 染 後 の 死 亡 状 態 (日)									マウス 生 残	TDM (日)
		10	20	30	40	50	60	70	80	90		
Ravenel	$2 \times 10^6$	•	•••••								0/15	14
No. 1	$9 \times 10^5$	•									10/15	>90
No. 2	$1 \times 10^4$		•••	•	•						6/15	38
No. 3	$4 \times 10^4$										15/15	>90
No. 4	$6 \times 10^5$				•••	•					10/15	>90
No. 5	$9 \times 10^5$			•	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	•••••	2/15	53
No. 6	$8 \times 10^6$			•••••	•••••	•••••					8/15	>90
No. 7	$2.3 \times 10^5$	•	•••••	•••••	•••••	•••••					0/15	24
No. 8	$3 \times 10^6$		•	•••	•••	•	•				5/12	38
No. 9	—	••			•		•				8/12	>90
No.10	—		•••	•	•	•	•	•			4/12	42
No.11	—		•		•		••				7/12	>90
No.12	—		•				•				10/12	>90
No.13	$3.1 \times 10^6$				•••	••	••				7/12	>90
No.14	$5 \times 10^6$			•	•	•	•				7/12	>90
No.15	$7.5 \times 10^5$			•	•						10/12	>90
No.16	$3 \times 10^6$										12/12	>90
No.17	$1 \times 10^6$										12/12	>90

### 3. 使用動物

モルモット：体重500g前後のハートレー系のもの。

マウス：北大結核研究所繁殖のCFI系、生後4～6週、体重20～30gのものを雌雄の別なく使用。

### 4. 感染方法および毒力測定法

#### a) マウスによる実験

原則として小川培地を用いて分離された菌をDubos培地に二回継代培養した菌液を約10倍に滅菌蒸留水もちいて稀釈し、その0.25mlを尾静脈より注射した。菌株によっては小川培地の菌から手振法で4mg/mlの菌浮遊液を作り、その0.25mlを同様にして静注感染した。

#### i) 生存期間と体重の推移

各菌株につき15匹のマウスを用い、菌感染後2週毎に体重の変動を観察しつつ生存日数をしらべた。

#### ii) 肺内生菌数

各菌株につき9～12匹ずつのマウスを用い、感染直後、2週、4週、6週目に毎回3匹ずつ殺し、肺を無菌的に切除し、小川培地を用いて定量培養法<sup>5)6)7)</sup>により臓器内の菌数をしらべた。なほ使用マウスに対し一定した毒力をもつことが分っているうし型Ravenel株を対照に用いた。

#### b) モルモットによる実験

#### i) 皮下感染法

マウスの実験に用いた菌浮遊液をさらに50倍に稀釈、その0.25mlを1菌株について6匹のモルモットを用い、その右下腹部皮下に注射、7週後にエーテルによって殺し、各臓器の肉眼的病変<sup>12)</sup>の観察、脾重量の測定、脾内生菌数の定量培養法による測定を行なった。なほ感染後3週目に100倍OTを用いてツ検査を行ない、24時間後の反応をしらべた。

#### ii) 脾細胞浮遊液培養法

小川培地から二度Dubos培地で継代した培養液（これから稀釈してマウス静注及モルモット皮下感染実験を行なった）をそのまま或は混濁度により適当に稀釈し、1菌株につきモルモット3匹を用い、その後肢静脈より注射感染させた。3日後に脾を無菌的に摘出し、有馬、山本の変法<sup>8)9)10)11)</sup>によって脾細胞浮遊液を作り、ガラス器内で培養した。3日後にチール、ネルセン法で染色鏡検し、細胞内外に認められる菌数を測定し、室温24時間放置の試料の菌数との比をもって菌増殖率とし、これをもって毒力を推定した。なほ脾1ヶについて試料2ヶを用い平均値を用いた。

以上のモルモットの実験では、北大結核研究所でモルモットに対する毒力が一定していることが確なヒト型仲

野株を対照菌株として用いた。

## 実験成績

### 1. 微量排菌株について

まづ表1に17株の分離状況、耐性の程度、患者の臨床的背景、ならびに転帰等について示した。

#### a. マウスの成績

#### 1) 生存期間と体重の推移

静注感染後のマウスの生死状態を図1に示した。図に明らかなようにウシ型菌Ravenel株ではT. D. M. (生存日数中央値)は14日であったが、被検株17中1株(No. 7)を除き観察期間90日を経ても相当数の動物は生存した。とくにNo. 3, No. 16, No. 17は全動物が90日間生存し続けた。尚全動物が死亡したNo. 7のT. D. M. は24日であった。

感染後体重の推移を各時点における動物の平均体重をもって示した。(図2)対照Ravenel株で体重の著明な減少がみられる他は何れの菌株でも体重の急激な減少は認められなかった。このことは前述のようにT. D. M. が24日であったNo. 7でも同様であった。

#### 2) 肺内生菌数の推移

図2 マウス体重の推移(微量排菌群)

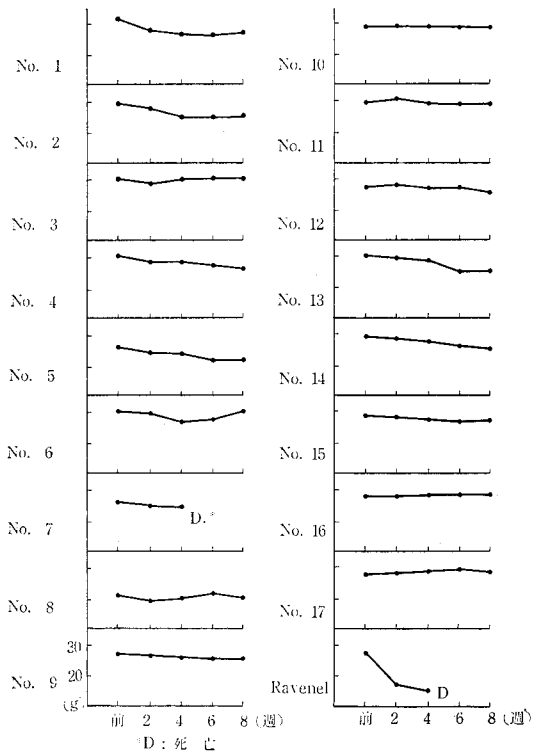
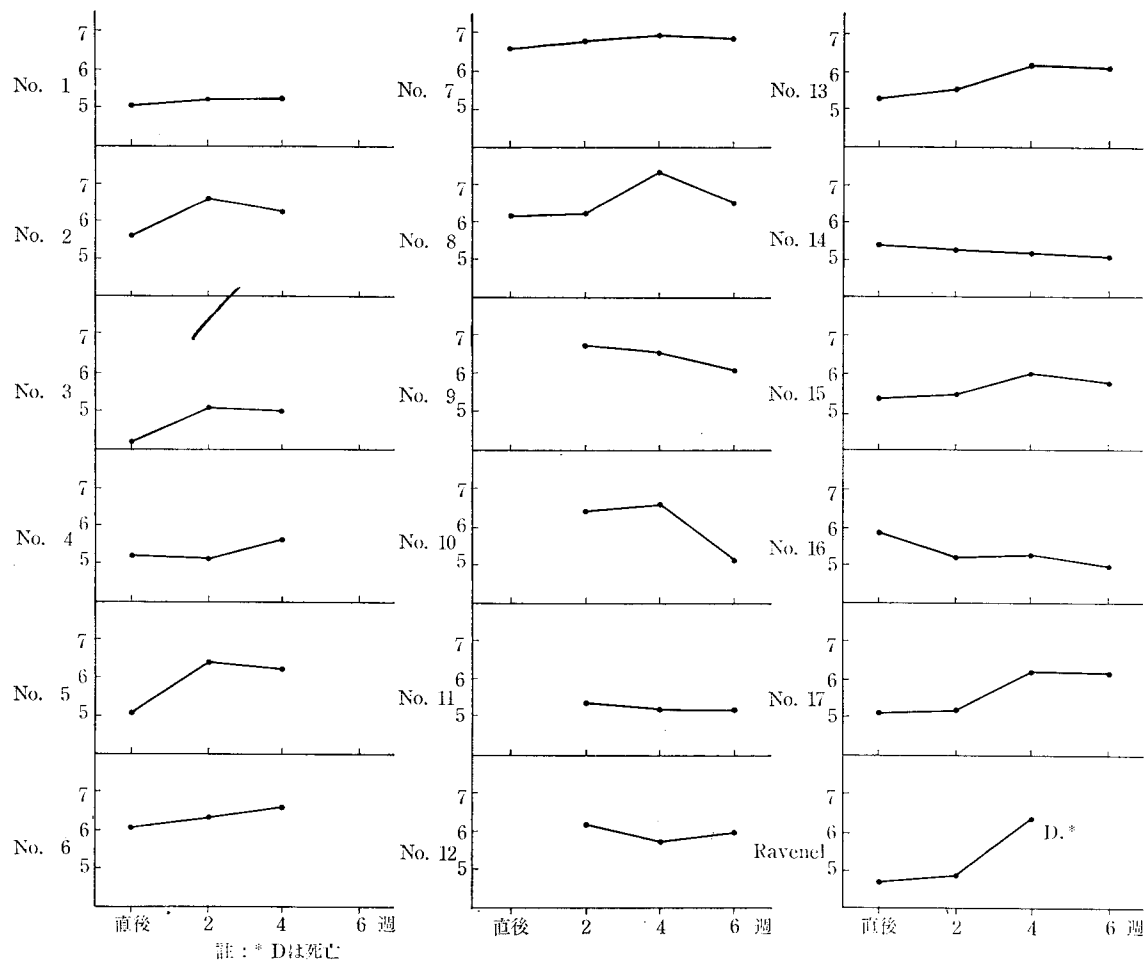


図3 マウス肺内生菌数の推移（微量排菌数の推移）（微量排菌群）肺組織1g中の菌数



成績を半対数表により図3に示した。対照の Ravenel 株では感染2週後に急激に菌増殖を来し、6週迄に全部の動物が死亡している。微量排菌株17中、感染後6週間に10倍以上の菌増殖を示したのは No.2, No.5, No.8, No.17の4株、これに反し著しい減少を示したのは No.9, No.10, No.16の3株で、その他の菌株その他の菌株の増殖カーブは緩慢で前述の2種の間のパターンを示した。以上マウスによる実験で各種測定値の上から菌の毒力を大なるものから小なるものへ4段階(卅, 卅, 十, 一)に分けて表現してみると表2の如くなる。この表からマウスにおける菌毒力を総合的に判断すると、比較的毒力の強い株は No.2, No.5, No.7, No.8の4株で、次で No.1, No.4, No.13, No.14がこれに続き、その他の株はきわめて弱毒という結果であった。

b. モルモットの成績

1) 皮下感染実験：肉眼的病変, 脾内生菌数, Spleen-index.

感染7週後の剖検成績の中, 脾, 肺, 肝, 各リンパ腺の肉眼的病変をヒストグラムにし図4に表わした。又剖検時, 脾の重量より Spleen-index<sup>19)</sup>を測定し, 次いで脾内生菌数を定量培養によって算定した成績をまとめて表3に示した。図4, 表3からみて多少とも毒力の強い傾向を示したのは No.13で, 他のは弱毒菌の所見であった。尚, 感染後3週目に行なったツ検査ではすべての菌株に陽性の成績を得た。

2) 脾細胞浮游液培養

静注感染3日後に行なった脾細胞のガラス器内培養の成績を表4に示した。脾細胞内外における菌増殖率から毒力を判定する方法では, さきにも有馬, 山本<sup>10)</sup>により, その値が3以上を中等度毒力菌, 3以下を弱毒菌乃至無毒菌と一応の判定規準が置かれているが, 本実験で増殖率3以上を示した株は No.2, No.5, No.13の3株で他は3以下であり, No.17は2以下の値であった。即ちこの方法によっても微量排菌株は概ね弱毒のことが窺われた。因にヒト型強毒菌仲野株の増殖率は5.2であった。

2. 耐性株, 感受性維持株, およびその他の菌株について

表5にそれぞれの菌株の分離状況, 耐性の程度, ならびに転帰等の成績を示した。

a. マウスの成績

1) 生存期間と体重の推移

感染後マウスの生存日数を図5に示した。耐性菌では SM, PAS, INH 耐性を示した6株中 No.18, No.19, No.22, 及び No.23の4株の生存期間は何れも短く, 対照

の Ravenel 株に近い成績を示した。INHのみ耐性株では, No.27は対照に比し生存期間が延び, 中等度毒力をもつものの如く, No.28は90日後迄総べての動物が生残した。INHのみ感性株 No.29は, 中等度の毒力を示し No.30は弱毒の結果を得た。同様な所見は SM, INH 耐性株 (No.24, No.25), PAS, INH 耐性株 (No.26)にも認められたが, 重耐性の種類と毒力の関係を論ずるべく余りに菌株数が少ないと云わなければならないのであろう。

表2 マウス実験成績のまとめ(微量排菌群)

測定法 菌 株	生存期間	肺生菌数	体 重
No. 1	+	+	+
No. 2	卅	卅	+
No. 3	-	卅	-
No. 4	+	+	+
No. 5	卅	卅	+
No. 6	卅	+	-
No. 7	卅	+	+
No. 8	卅	卅	-
No. 9	+	-	+
No. 10	卅	-	-
No. 11	+	-	-
No. 12	+	-	+
No. 13	+	卅	+
No. 14	卅	-	卅
No. 15	+	+	+
No. 16	-	-	-
No. 17	-	卅	-
Revenel	卅	卅	卅

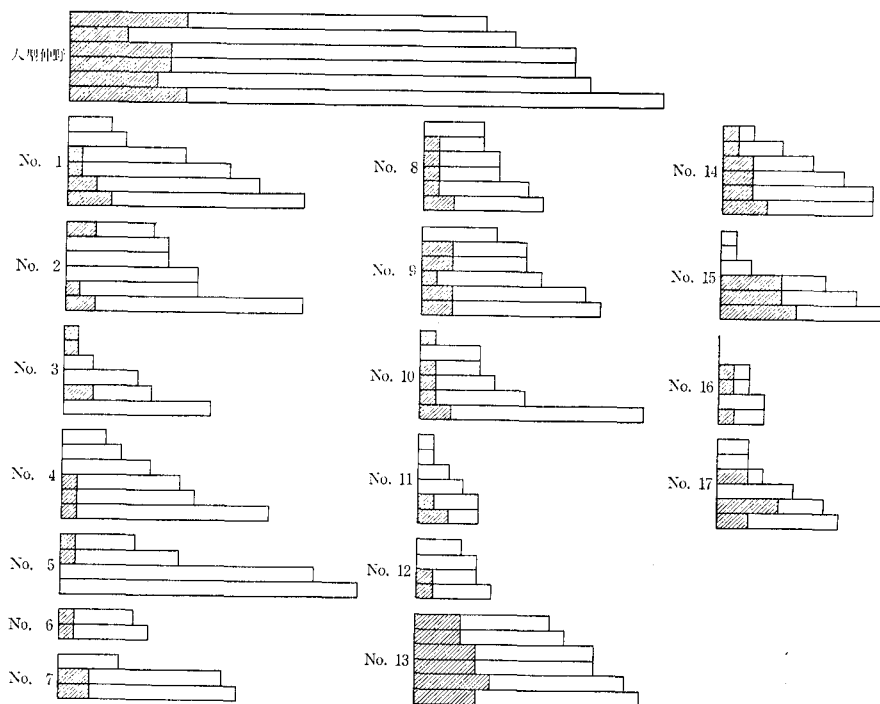
生存期間 { 卅 全死亡  
卅 半数以下死亡  
+ 半数以下死亡  
- 全生残 } 体重の減少 { 卅 >10g  
卅 3~10g  
+ 3g以下  
- 不変又は増加 }

肺生菌数の増加 { 卅 10倍~100倍  
卅 5倍~10倍  
+ 5倍以下  
- 不変又は減少 }

表3 脾内生菌数, Spleen index (微量排菌群)

菌株 番号	接 種 生 菌 数	脾内生菌数 (1g中)	Spleen index	菌株 番号	接 種 生 菌 数	脾内生菌数 (1g中)	Spleen index
No. 1	$3 \times 10^6$	$5 \times 10^3$	0.37	10	—	$12 \times 10^2$	0.35
2	$1 \times 10^4$	$2 \times 10^2$	0.37	11	—	$4 \times 10^3$	0.36
3	$1 \times 10^3$	$4 \times 10^2$	0.35	12	—	$9 \times 10^2$	0.36
4	$6 \times 10^5$	$20 \times 10^2$	0.39	13	$31 \times 10^5$	$6 \times 10^3$	0.42
5	$11 \times 10^6$	$13 \times 10^2$	0.44	14	$50 \times 10^5$	$14 \times 10^2$	0.41
6	$8 \times 10^6$	$8 \times 10^2$	0.37	15	$7.5 \times 10^5$	$60 \times 10^3$	0.39
7	$1.5 \times 10^6$	$3 \times 10^3$	0.37	16	$3 \times 10^6$	$16 \times 10^2$	0.33
8	$15 \times 10^5$	$16 \times 10^2$	0.35	17	$1 \times 10^6$	$2 \times 10^2$	0.33
9	—	$8 \times 10^2$	0.32	ヒト 仲野	$4 \times 10^5$	$2 \times 10^4$	0.6

図4 モルモット肉眼的病変のヒストグラム (微量排菌群)



註: ヒストグラムの斜線部は臓器病変(肝, 肺, 脾)  
ヒストグラムの白部はリンパ腺病変

感受性維持株3株中, No.31は中等度毒力を示し, 他の2株, No.32, No.33は何れも T. D. M. 20日以下で強い毒力を示した。

その他の菌に属する菌株中, Niacin (-)株No.34と腸結核合併患者分離株 No.35は, 対照の Ravenel 株にやや近い毒力を示し, T. D. M. はそれぞれ15日, 23日であった。非定型抗酸菌に属すると思われる菌株 No.36は全部のマウスが90日後迄生残した。

マウス体重の推移を図6に示した。これに明らかなように, SM. PAS. INH 耐性株6株中 No.18, No.19, No.22の体重減少は著明で, 他の3株 No.20, No.21, No.23

は体重に明らかな変化はみられなかった。INHのみ耐性株では No.27, No.28ともに体重の変動は明らかでなく INHのみ感受性株2株中 No.29のみ体重の減少が明かにみられた。SM. INH 耐性株2株中 No.24は生存日数も短く, 体重の減少も著明であった。No.25は体重の変化はみられなかった。同様に PAS. INH 耐性の1株 No.26も体重は不変であった。SM. PAS. INH 感受性維持の3株中 T. D. M が20日以内であった No.32, No.33は死亡前の体重減少は著明であり, No.31は殆んど変化がみられなかった。その他の菌株中 Niacin (-)株 No.34

表4 脾細胞浮游液培養成績(微量排菌群)

菌株 番号	菌 数		増 殖 率 (平均)		菌株 番号	菌 数		増 殖 率 (平均)	
	対 照 室温3日間	培 養 37°C 3日間				対 照 室温3日間	培 養 37°C 3日間		
No. 1	38	116	3.0	2.5	No. 10	20	38	1.9	2.4
	46	89	1.9			5	12	2.4	
2	113	341	3.0	3.0	11	31	59	1.9	2.1
	248	526	2.1			8	17	2.1	
	151	603	4.0			15	36	2.4	
3	53	120	2.2	2.4	12	10	12	1.2	2.3
	30	70	2.5			5	14	2.8	
	81	203	2.5			19	56	2.9	
4	77	189	2.4	2.9	13	9	28	3.0	3.2
	24	62	2.5			37	116	3.1	
	16	60	3.7			15	54	3.6	
5	28	78	2.7	3.2	14	10	22	2.2	2.5
	20	62	3.1			15	33	2.2	
	17	66	3.8			24	75	3.1	
6	12	20	1.6	2.1	15	36	81	2.0	2.3
	28	66	2.3			27	59	2.1	
	41	102	2.4			20	54	2.7	
7	16	23	1.4	2.3	16	14	24	1.7	2.1
	21	57	2.7			11	22	2.0	
	5	14	2.8			12	30	2.5	
8	22	40	1.4	2.2	17	10	14	1.4	1.8
	12	31	2.5			9	13	1.4	
	24	64	2.6			3	8	2.6	
9	62	137	2.2	2.7	ヒト仲野	27	136	5.1	5.5
	10	29	2.9			40	220	5.5	
	26	81	3.1			57	342	6.0	

図5 マウス静脈感染後の生死状態（耐性菌，その他の菌群）

菌株	接種菌量	感染後の死亡状態（日）									マウス 生残	T.D. M. （日）
		10	20	30	40	50	60	70	80	90		
SM PAS INH 耐性株	Ravenel	$2 \times 10^5$	●●●●●	●●●●●							0/15	14
	No.18	$2 \times 10^5$	●●●●●	●●●●●							0/15	14
	No.19	$7 \times 10^5$			●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●			1/15	28
	No.20	$14 \times 10^7$				●●	●				12/15	>90
	No.21	$4 \times 10^5$		●●●	●●●						6/12	25
	No.22	$3.3 \times 10^6$		●●●●●	●●●●●						2/15	18
	No.23			●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●			1/15	26
SM. INH 耐性株	No.24	$2.1 \times 10^7$		●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●			0/15	27	
	No.25	$1.5 \times 10^7$		●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●		3/15	25	
PAS. INH 耐性株	No.26	$1.5 \times 10^5$		●●●	●●●					6/12	48	
INH 耐性株	No.27	$1 \times 10^7$		●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	2/15	37	
	No.28	$9 \times 10^6$								15/15	>90	
INH 感性株	No.29	$2.5 \times 10^5$		●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	2/15	30	
	No.30	$3 \times 10^6$		●●●	●●●					11/15	>90	
SM. PAS. INH 感性維持株	No.31	$2 \times 10^5$		●●●●●	●●●●●		●●			4/15	26	
	No.32	$4.1 \times 10^6$	●●●	●●●●●	●●●●●					0/15	18	
	No.33	$2.3 \times 10^5$		●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●		0/15	19	
そ の 他	No.34	$8 \times 10^5$	●●●	●●●●●	●●●●●					0/15	15	
	No.35	$4.7 \times 10^7$		●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●	●●●●●		0/15	25	
	No.36	$6.3 \times 10^6$								12/12	>90	

表5 被検菌株の分離状況, 耐性の程度, 臨床的背景及び経過 (耐性菌, その他の菌群)

菌群	症例番号	性 年齢	被検菌 分離月日	病型 N. T. A	治療期間 (年)	被検菌の 集落数	被検菌の耐性 $\gamma/m\ell$		既往の二次薬の 種類と使用月数	排菌の程度 ガフキー号 数培養成績	転帰* (排菌状態)	肺手術	備考
							一次薬	二次薬					
SM・PAS・INH 耐性株	No. 18	♂ 37	44.4.13	Far. adv.	14	冊	SM 1000 INH 10 PAS 10	KM 100	KM.6 TH12. CS6. SF18. TB14.	G 6~G 9 冊~冊	死亡	なし	
	19	♂ 47	44.4.17	Far. adv.	14	冊	SM 100 PAS 10 INH 10	—※	TB.18. PZA ?	G 7~G10 冊~冊	加療中 (+)	なし	
	20	♂ 80	40.5.21	Mod. adv.	3	冊	SM 1000 PAS 10 INH 10	—	SF4.	G 4~G 9 冊~冊	加療中 (+)	なし	
	21	♂ 72	42.11.1	Mod. adv.	25	冊	SM 100 PAS 1 INH 1	KM(10). TH(50) CS10.	KM8. TH24. CS17. SF18. EB2. TB4.	G 6~G 8 冊~冊	加療中 (+)	なし	
	22	♂ 55	43.2.1	Far. adv.	9 $\frac{10}{12}$	+	SM 100 PAS 10 INH 5	KM(10) TH(12.5) EBL. VM(10) CS(20)	KM6. TH6. EB6. VM4. SF7.	G 3~G 4 +~冊	加療中 (+)	なし	
	23	♂ 59	44.5.16	Mod. adv.	8	+	SM 100 PAS 10 INH 5	KM10. EB5. VM10. CS10.	KM7. TH5. CS5. VM2. SF12.	G 0~G 2 +~冊	加療中 (+)	右胸成術	
SM・INH 耐性株	24	♀ 31	41.3.21	Far. adv.	2	冊	SM 100 INH 5 PAS (-)	—	未使用	G 3~G 5 冊~冊	加療中 (+)	なし	
	25	♀ 46	41.2.1	Mod. adv.	9 $\frac{12}{12}$	冊	SM 1000 INH 10 PAS (-)	—	未使用	G 4~G 6 冊~冊	軽快 (-)	なし	
PAS. INH 耐性株	26	♂ 30	42.10.16	Mod. adv.	12	冊	SM (-) PSA 10 INH 5	KM.100 TH50. CS10. EB1	KM29. TH28. CS7. EB6. SF7. TB6.	G 0~G 2 +~冊	加療中 (+)	なし	
INH 耐性株	27	♂ 40	40.7.17	Far. adv.	14	冊	INH 5 SM (-) PAS (-)	—	TH6. CS.6 SF36. TB6.	G 6~G 9 冊~冊	加療中 (+)	なし	
	28	♀ 71	41.6.10	Far. adv.	7	冊	INH 10 SM (-) PAS (-)	—	TH3. CS8. SF20.	G 4~G 7 冊~冊	加療中 (+)	なし	

INH 感性株	29	♀ 33	40.3.19	Far. adv.	5 $\frac{5}{12}$	冊	SN PAS 10 INH (-)	不 明	KM2. TH2. SF8. PZA6.	G 7~G10 冊~冊	死 亡	な し	
	30	♂ 47	40.8.5	Mod. adv.	11	冊	SM PAS 10 INH (-)	不 明	KM7. TH17.	G 3~G 8 冊~冊	死 亡	右充填術	
SM ・ PAS ・ INH 感性維持株	31	♂ 51	40.9.6	Far. adv.	6	冊	SM (-) PAS (-) INH (-)	KM10.	KM8. TH6. CS6. SF12.	G 3~G 6 冊~冊	死 亡	な し	SM 3年使用 PAS 4 // INH 6 //
	32	♀ 21	41.3.14	Far. adv.	5	冊	SM (-) PAS (-) INH (-)	不 明	TH18. CS18. SF23. PZA6.	G 2~G 6 冊~冊	死 亡	な し	PM 3 // PAS 2 // INH 5 //
	33	♀ 39	41.6.10	Far. adv.	10	+	SM (-) PAS (-) INH (-)	—	未 使用	G 0~G 2 +~冊	軽 快 (-)	左下葉切除	SM 5 // PAS 6 // INH 9 //
そ の 他	34	♂ 39	40.5.18	Far. adv.	11 $\frac{8}{12}$	冊	SM 100 PAS (10) INH(0.1)	不 明	KM3. SF10. PZA6.	G 4~G 9 冊~冊	死 亡	左>上葉 右>切除	Niacin (-)
	35	♂ 22	41.5.16	Far. adv.	5	冊	SM 1000 PAS (10) INH (-)	KM100. TH25 CS(10)	KM26. TH13 CS16. VM6.	G 8~G10 冊~冊	死 亡	な し	腸 結 核 併 発
	36	♂ 31	42.10.16	Far. adv.	9 $\frac{6}{12}$	冊	SM 10 PAS 10 INH 5	KM100.VM100. CS40.TH25. CPM100. EB1	SF8.	G 0 14~冊	加療中 (-)	な し	非 定 型 抗 酸 菌

註：N. T. A. 病型分類の記載では Mod. adv. は中等度進展，Far adv. は高度進展。

耐性の記載で（ ）印で囲んだ数字は不完全耐性度を表わす。※—は耐性なし。

\* 転帰は昭和44年9月末日又は退所（死亡）時現在，(+)は排菌有り，(-)は排菌なし。

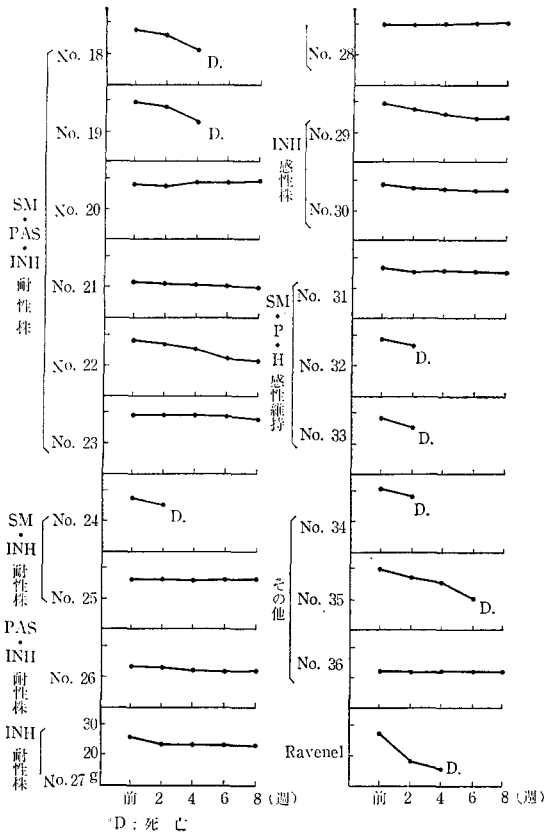
の体重減少は可成り著明であり、腸結核合併患者分離株 No.35 はきわめて顕著であった。非定型抗酸菌と思われる No.36 株の体重は不変に経過した。

2) 肺内生菌数の推移

図7はその成績である。すべての被検菌株を通して認められることは、マウスを90日以内に悉く死に到らした株 (No.18, No.24, No.32, No.33, No.34, No.35) は感染後一様に肺内の菌増殖が著しいこと、また INH 耐性が単独であれ (No.27, No.28), 同時多剤であれ (No.18~No.23 および No.24, No.25) INH 耐性にかかわらずマウス肺内の菌増殖のパターンはさまざまで、一貫したものがみられないことである。非定型抗酸菌と見なされる No.36 では感染後著明に菌数は減少した。

以上マウスの成績をまとめ表6に示した。この表からマウスにおける菌毒力を、微量排菌群の場合と同様に総合的に判断すると、No.18, No.19, No.22 No.23, No.24, No.29, No.32, No.33, No.34, No.35 は強毒であり、No.21, No.25 No.26, No.31 は中等度の毒力を示し、No.20, No.28, No.30 は弱毒というべく、No.36 は無毒菌であった。

図6 マウス体重の推移 (耐性菌, その他の菌群)



b. モルモットの成績

1) 皮下感染実験：肉眼的病変, 脾内生菌数, Spleen-index,

図8-(1,2)に感染後7週目剖検時の肉眼的病変をヒストグラムで示した。

SM, PAS, INH 耐性の6株では No.22 が対照の仲

表6 マウス実験成績のまとめ (耐性菌, その他の菌群)

測定法 菌 株	生存期間	肺生菌数	体 重
No. 18	卅	卅	卅
No. 19	卅	卅	卅
No. 20	+	+	-
No. 21	卅	卅	+
No. 22	卅	卅	卅
No. 23	卅	卅	+
No. 24	卅	卅	+
No. 25	卅	卅	-
No. 26	卅	+	+
No. 27	卅	卅	+
No. 28	-	卅	-
No. 29	卅	卅	卅
No. 30	+	-	+
No. 31	卅	+	+
No. 32	卅	卅	卅
No. 33	卅	卅	卅
No. 34	卅	卅	卅
No. 35	卅	卅	卅
No. 36	-	-	-
Revenel	卅	卅	卅

生存期間 { 卅 全 死 亡  
 卅 半数以上死亡  
 + 半数以下死亡  
 - 全 生 残 } 体重の減少 { 卅 >10 g  
 卅 3~10 g  
 + 3 g以下  
 - 不変又は増加 }

肺生菌数の増加 { 卅 10倍~100倍  
 卅 5倍~10倍  
 + 5倍以下  
 - 不変又は減少 }

図7 マウス肺内生菌数推移 (耐性菌, その他の菌数)

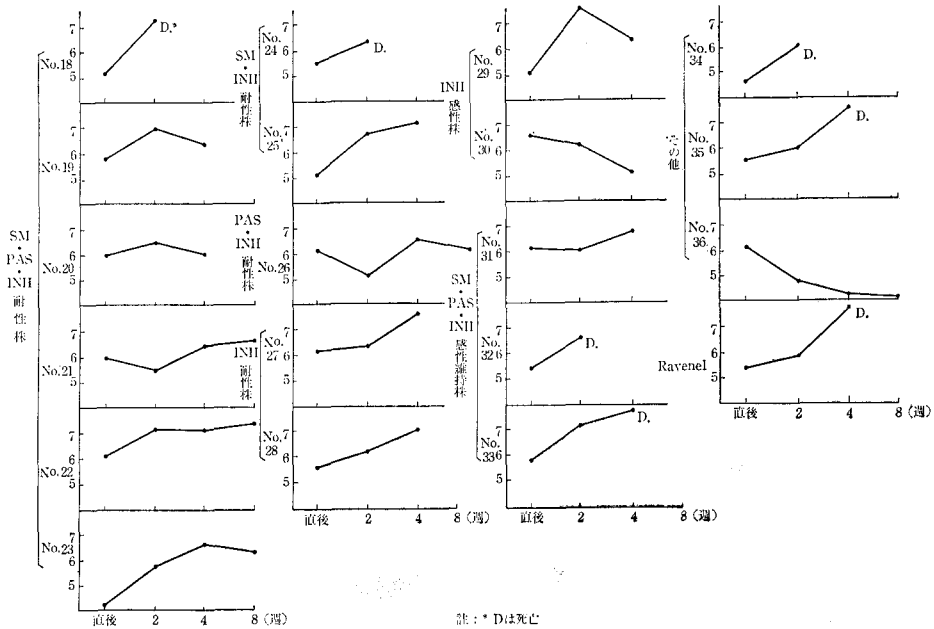


表7 脾内生菌数, Spleen index (耐性菌, その他の菌群)

菌群	菌株番号	接種生菌数	脾内生菌数 (1g中)	Spleen index	菌群	菌株番号	接種生菌数	脾内生菌数 (1g中)	Spleen index
SM・PAS・INH耐性株	No. 18	$2 \times 10^5$	$2.7 \times 10^8$	0.5	INH感性株	No. 29	$2.5 \times 10^5$	$3 \times 10^8$	0.46
	No. 19	$7 \times 10^5$	$9 \times 10^2$	0.36		No. 30	$3.2 \times 10^7$	$9 \times 10^4$	0.54
	No. 20	$1 \times 10^6$	$8.6 \times 10^2$	0.42	SM・PAS・INH感維持性株	No. 31	$2 \times 10^6$	$1.5 \times 10^8$	0.4
	No. 21	$4 \times 10^5$	$3.5 \times 10^8$	0.36		No. 32	$4.1 \times 10^7$	$2 \times 10^5$	0.59
	No. 22	$6.3 \times 10^6$	$2.1 \times 10^4$	0.53		No. 33	$2.3 \times 10^5$	$4 \times 10^4$	0.68
	No. 23	—	$7 \times 10^8$	0.39		その他	No. 34	$8 \times 10^5$	$6.3 \times 10^4$
No. 24	$2 \times 10^7$	$2 \times 10^2$	0.42	No. 35	$4.7 \times 10^7$		$4.5 \times 10^4$	0.58	
SM・INH耐性株	No. 25	$2.5 \times 10^4$	$2.5 \times 10^4$	0.44	他	No. 36	$1 \times 10^6$	—	0.32
PAS・INA耐性株	No. 26	$1.5 \times 10^5$	$2.3 \times 10^8$	0.49	対照	ヒト野	$4 \times 10^6$	$2 \times 10^4$	0.6
INH耐性株	No. 27	$9 \times 10^6$	$3 \times 10^4$	0.63					
	No. 28	$9 \times 10^6$	$8 \times 10^4$	0.44					

図8-(1) モルモット肉眼的病変のヒストグラム (耐性菌, その他の菌群)

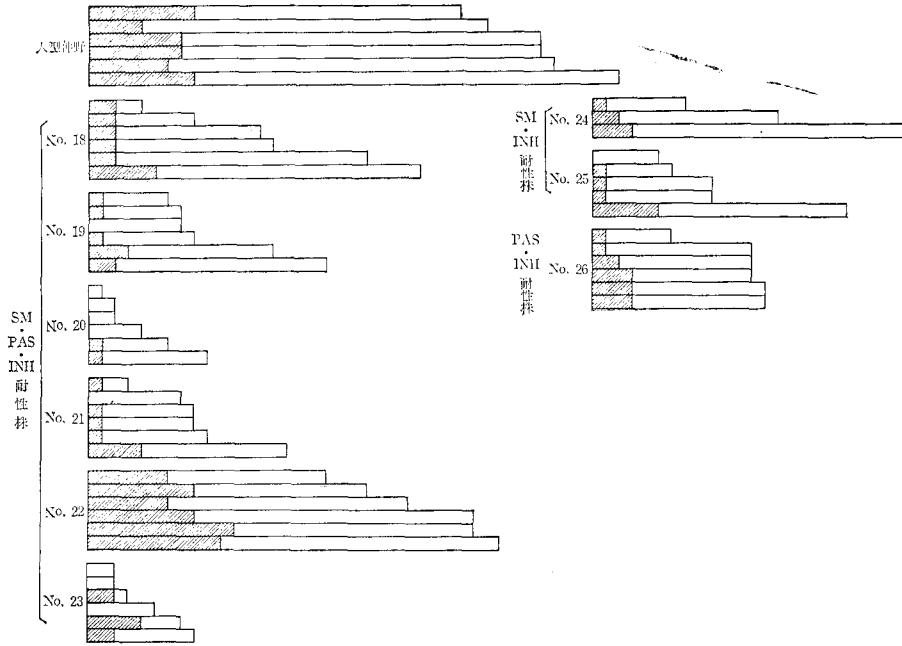
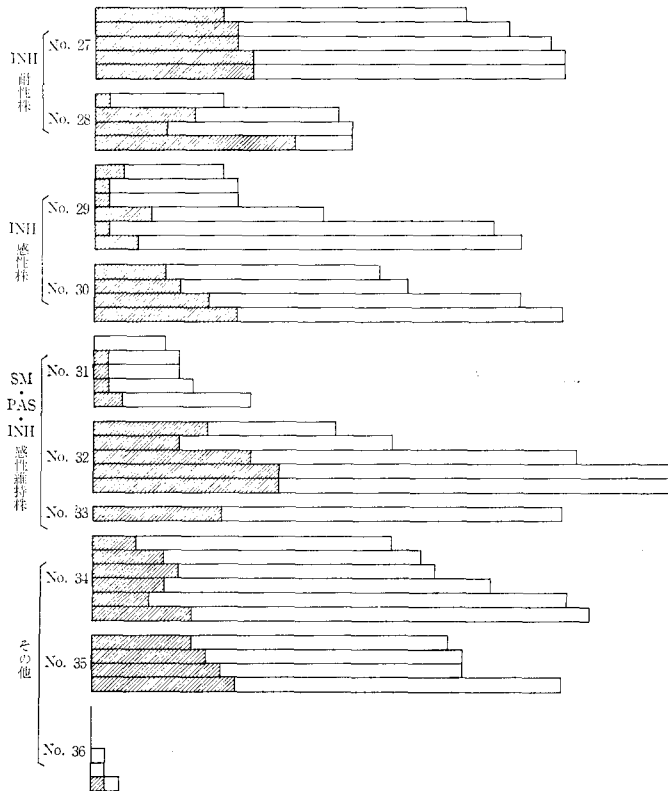


図8-(2) モルモット肉眼的病変のヒストグラム (耐性菌, その他の菌)



野株に匹敵する毒力を、又 No.18 が中等度毒力の成績を示した以外はすべて弱毒株の成績であった。SM, INH 耐性株 (No.24, No.25), PAS, INH 耐性株 (No.26) も弱毒の成績を示した。INH 単独耐性の 2 株中、No.27

では強毒、No.28 では弱毒の所見がみられ、INH のみ感受性の No.29, No.30 はともに中等度の毒力を示した。

SM, PAS, INH 感受性維持株では No.31 は弱毒、No.32 は強毒の成績であり、No.33 は実験半ばに結核以外の

表 8 脾細胞浮游液培養成績 (耐性菌, その他の菌群)

菌 群	菌 株 番 号	菌 数		増 殖 率 (平均)		菌 群	菌 株 番 号	菌 数		増 殖 率 (平均)	
		対 照 室 3 日 間	培 養 37°C 3 日 間					対 照 室 3 日 間	培 養 37°C 3 日 間		
SM ・ PAS ・ INH 耐 性 株	No.18	44	101	2.2	3.1	INH 感 性 株	No.29	5	15	3.0	3.6
		24	131	5.4				15	54	3.6	
		52	97	1.8				13	56	4.3	
	No.19	26	113	4.3	3.0		No.30	18	84	4.5	5.3
		26	86	3.3				14	96	6.5	
		12	20	1.6				29	146	5.0	
	No.20	34	119	3.5	2.3	SM ・ PAS ・ 感 性 維 持 株	No.31	12	36	3.0	2.8
		52	84	1.5				9	20	2.2	
		34	68	2.0				22	72	3.2	
	No.21	8	24	3.0	2.9		No.32	52	194	3.8	4.7
		13	30	2.4				23	96	4.1	
		5	17	3.4				18	111	6.1	
No.22	33	126	3.8	4.1	No.33	11	36	3.2	3.8		
	21	94	4.6			18	62	3.4			
	36	144	4.0			10	48	4.8			
No.23	9	15	1.6	1.8	そ の 他	No.34	4	19	4.7	5.6	
	17	30	1.7				32	192	6.0		
	4	9	2.2				44	207	6.0		
SM ・ INH 耐 性 株	No.24	42	100	2.3		2.9	No.35	26	126	4.8	5.6
		26	76	2.9				14	48	6.0	
		8	22	2.7				30	182	6.0	
No.25	21	30	1.4	2.4	No.36	—	—	—	—		
	12	26	2.1			—	—	—			
	19	71	3.7			—	—	—			
PAS. INH 耐性株	No.26	20	40	2.0	2.4	対 照	ヒ ト 仲 野	27	136	5.1	5.1
8	27	3.3	40	220				5.5			
10	19	1.9	57	342				6.0			
INH 耐 性 株	No.27	21	112	5.3	5.4						
		10	64	6.4							
		23	104	4.5							
	No.28	41	90	2.1	2.8						
		12	37	3.0							
		19	63	3.3							

疾患で斃死する動物が多く明確な成績を得られなかった。その他の3株中、Niasin(-)のヒト型株と思われるNo.34、及び腸結核合併患者分離株No.35は強毒であり、非定型抗酸菌と思われるNo.36株では殆んど病変が認められず無毒菌の所見を示した。

脾内生菌数と Spleen-index の成績を表7に示した。上述の肉眼的病変と多少の喰違いがあるが、凡そ平行する成績であった。ここでもINH 単独耐性のNo.27, No.28の2株がともに可成りの毒力をもつ所見であった事は注目に値すると思われた。尚感染後3週目に行ったツ検査では、No.36株を除いてすべての菌株に陽性の成績を得た。

## 2) 脾細胞浮游培養

表8によって明らかのように菌増殖率の成績は、剖検時の肉眼的病変の程度によく一致し、SM. PAS. INH 耐性株ではNo.22が強毒、No.18, No.19が中等度の毒力を示し、SM. INH 耐性株 (No.24, No.25), PAS, INH 耐性株 (No.26) は弱毒、INH 単独耐性株 No.27 は強毒、No.28 は弱毒、INH 感受性株ではNo.29は中等度、No.30は強毒であり、又 SM. PAS. INH 感性維持株ではNo.31は弱毒、No.32, No.33はともに強毒の成績であった。最後のその他の群に属する株中、Niacin(-)のヒト型株と思われるNo.34と腸結核合併患者分離株No.35はともに増殖率5.6と対照の仲野株に比敵する高値を示し、この成績でも強毒なることがうかがわれた。

非定型抗酸菌と思われるNo.36では被検細胞試料中に菌を認めることすら出来ず増殖率は得られなかった。

## 総括ならびに考按

結核の臨床に携わっている者にとって常に誰しもが強く興味をひかれるのは、患者の臨床症状に結核菌自体がどの程度の重味をもって関係しているかということであろう。

今回著者が取り上げた微量排菌の問題にしても、又長期間化学療法を受けながら、なお薬剤感受性を持ち続ける患者の問題にしても、結核症という極めて長い経過をへて、しかもその間多種多様の薬剤を長期間受けることにより非常に複雑な病態を生ずる慢性疾患を、それぞれの時点において、生体と菌との相互関係を明確に把握してはじめて解明するべきものであろう。即ちこのためには一方では宿主の種々なる関連因子、例えば病巣の解剖学的、組織的狀態又生体内における薬剤の運命が追及されつつ、一方では菌の薬剤感受性、その酵素活性をも含めて菌の側の諸因子が明らかにされねばならないと思

われる。

著者が今回手がけたのは、ひとまずこの後者の一因子、即ち菌の毒力の点をモルモットとマウスを用いて、主として臓器内或は細胞内での増殖力の点から明らかにしようと試みたものである。

まず微量排菌株について考察してみよう。微量排菌を体系的に論じたのは本邦では砂原<sup>16)17)</sup>であり、現在排菌量の限度については尚論議があるが、今回の実験ではひとまず3%小川培地に分離時コロニー50以下を微量排菌例として取扱った。著者の実験成績によると、マウスでは表2に見る如く生存期間、体重及び肺内生菌数の推移の3つの方法を総合した成績の結果はNo.2, No.5, No.7, No.8は比較的毒力が強く、次いでNo.1, No.4, No.13, No.14がこれに次ぎ、その他の菌株は毒力がきわめて弱かった。これに反してモルモットでは被検株17中1株 (No.13, No.14)を除いて、皮下接種法と脾細胞浮游培養法とも一致して弱毒の成績であった。

文献的には近時、微量排菌の毒力についての報告は殆どないが栗栖<sup>2)</sup>はモルモット実験で25コロニー以下の微量菌では毒力の減弱がみられると述べ、永井<sup>3)</sup>はマウス静注後の臓器培養の結果、毒力を判定すべき一定の傾向が見られなかったと述べている。

今回の実験で、モルモットに対しては弱毒を示しながら、マウスでは測定方法による成績の不一致が見られたことは、毒力試験にマウスを使用する時、その成績判定には充分留意せねばならないことを示すものであり、著者は少なくとも今回行った3つの測定法による総合判定が必要と考える。

次に微量排菌患者について菌の毒力と菌分離時の臨床的背景との関係を検討してみよう。今回の17株の内訳は胸成群6株 (No.4, No.7, No.8, No.15, No.16, No.17), 肺切除群2株 (No.9, No.14), 化学療法のみ群9株 (No.1, No.2, No.3, No.5, No.6, No.10, No.11, No.12, No.13)であったが、マウスの成績でみると、毒力の比較的強かった菌株は胸成群で6株中3株 (No.4, No.7, No.8), 化療群で9株中4株 (No.1, No.2, No.5, No.13)であり、モルモットの成績では、化療群のNo.13のみ毒力が強かった。このような成績は月居<sup>4)</sup>が胸成術後の微量排菌株の毒力が、化学療法のみ群の菌株のそれと比較して明かに弱いと述べている成績と一致しなかった。

次に微量排菌株の毒力と検査時点以後の臨床経過、とくに排菌状態の関係をみると、陰性化した者12例、微量排菌を持続した者2例、排菌量の増加した者3例であった。(表1) この中微量排菌を続けたNo.9, No.10株、

排菌量の増加した No.15, No.16 株の毒力は、菌陰性化した株 (No.1, No.2, No.4, No.5, No.6, No.7, No.8, No.11, No.12, No.13, No.14, No.17) のそれとを比較して差違は見出されず、何れもマウス、モルモットに弱毒であった。

一方モルモットに強毒を示した No.13 株、マウスに強毒を示した No.2, No.5, No.7, No.8 はともに菌陰性化の成績を示した。この点については、被検株の殆んどが約 10 種に及ぶ薬剤の何れかに単独乃至多剤耐性を有していたこと、又菌分離時点後の化学療法として EB (Ethambutol) を使用したこと等も菌陰性化の重大な因子と考えられ、そして何より患者の病変の程度が大きな影響を与えるものと考えざるを得ない。

次に二次薬使用後、一次薬耐性菌株の毒力がどのように修飾されたかという問題である。この点については、同一患者について二次薬使用以前の菌株の実験が実施されていない現在、文献的に比較考察する他はないであろう。そして一次薬耐性菌の毒力についての文献の多くは、1953 年 Middlebrook, Cohn<sup>21)</sup> 以来 INH 耐性菌のモルモットに対する毒力の低下を報じている。これらの報告のうち Barnett<sup>22)</sup>, Mitchison<sup>23)</sup> らは INH 耐性度に比例してモルモット及びマウスに対する菌の毒力が低下すると述べ、一方 Bloch<sup>24)</sup> はマウスで毒力の低下を否定し佐藤<sup>25)26)</sup>, 小野<sup>27)</sup> はモルモットとマウスの毒力が必ずしも平行しないと述べている。又毒力減弱の現象については、結核菌が Catalase 活性を失うためと云われているが<sup>28)29)</sup>, いずれにせよ現今では INH 耐性菌の弱毒化は定説となっていると云えよう。今回の実験で INH 単独耐性を示した 2 株中 1 株 (No.28) が、マウスのみならずモルモットに対して極めて強毒を示したことは、注目すべきことであろう。しかし果して使用した 2 次薬 (表 5) が如何なる役割を演じているかは想像する外はない。数種類の 2 次薬投与による薬剤耐性の有無についてはデータは得られてないが、たとえ耐性を獲得していたとして、その事は INH 耐性菌の毒力を低下せしめることはあっても、毒力を維持させ、或は増強させることは到底考えられないであろう。著者はむしろ多剤耐性の場合、INH 耐性が菌毒力を規定する dominant な因子であるとの考え方<sup>31)</sup> にたつとき、今回 INH 耐性・強毒株を得た事は従来の考え方に及省を与える重要な知見と考えるものである。

次に長期化学療法後には使用薬剤に感受性を維持している菌株の毒力の問題であるが、検索した 3 株は何れも臨床的には Far advanced の患者より分離されたもので、そのマウス及びモルモットに対する毒力は、3 株中

2 株 (No.32, No.33) は強く、他の 1 株 (No.31) は弱かった。しかしこのような毒力の強弱ということは、感受性維持の結果でこそあれ決してその原因たり得るとは考えられず、むしろ感受性維持の問題は host の側にその主因があると考えるべきであろう。即ち薬剤の病巣内透過性、或は体内での不活性化乃至排泄の速度などが主な原因と思われる。

次に臨床的に極めて稀な症例、或は細菌学的に興味をひいた 2~3 の症例から得た菌株の毒力にふれてみよう。化学療法中腸結核を併発し、きわめて急激な転帰をとった患者よりの分離株 No.34 は、マウスおよびモルモットに対して極めて強毒であった。Niacin(-)の No.35 株は、その他の細菌学的所見、たとえばコロニーの性状、発育温度並びに速度、ツベルクリン感作原性の点で明らかにヒト型結核菌と思われる菌株で、その毒力はマウス、モルモットともに極めて強い結果を得た。

次に培地上の諸性状がヒト型菌のそれと可成り異っていた No.36 株は、マウス、モルモットともに極めて毒力弱く、菌は体内で消失の一途をとり、又モルモットに対してツベルクリン感作原性もみられなかった。なお臨床的には、同一の性状を示す菌が反復して分離されたこと、胸部 X 線所見で肺結核とやや異った陰影がみられたこと等から、この症例の病原菌とみてよいであろう。然して山本の criteria<sup>30)</sup> に準拠してこの菌は、非定型抗酸菌の non-photo chromogen に属するものと考えられる。

最後に今回の実験で試みた毒力測定法について考察を加えたい。

マウスはモルモットに比し、結核に対する感受性は著しく低い、近時近交系や純系のものが比較的安価に入手出来るようになってからは結核実験に広く用いられる様になった。今回の実験では、肺内菌増殖測定及び生存期間を指標とする測定を行ない、この両法で得られた成績は表 2、表 6 に示したが、微量排菌群で特にその成績が平行しない傾向が見られた。そこで表示の如く毒力の強弱の基準を設定し、体重の推移の成績と併せて総合的に毒力を判定した。肺内菌増殖測定は 2 週毎に行いその菌増殖曲線を求めたが、種々のパターンを示したこと、生存期間の成績では観察期間の 90 日迄に生残した動物が多かったこと等から、毒力の判にはかなり曖昧さを免がれ得なかった。

次にモルモットの実験では、conventional な従来広く行われている皮下接種法と、これに追試の目的も兼ねて有馬、山本の脾細胞浮游液培養法とを併せて実施した。皮下接種法では肉眼病変、脾内生菌数、Spleen index

の成績は概ね平行した結果が得られた。脾細胞浮游液培養法は、極めて短時日にて又少数の動物で成績が得られる方法であるが本実験での成績は、前記皮下接種法の成績とよく一致し、優れた方法であることが再度実証された。

結論的に言うならば、結核菌の毒力測定法としては、モルモットに依る脾細胞浮游液培養法及び肉眼病変を主とし、マウス肺内菌増殖測定を従とし、これに他の数種の方法を補助的に組合せて総合的に判断すべきものと考える。

## 結 語

肺結核患者より分離した微量排菌株、各種耐性菌、感受性維持菌、その他臨床上特殊な経過をとった症例よりの分離株、或は細菌学的に興味ある2～3の菌株について、モルモットおよびマウスを用いて毒力を検討し次の結論を得た。

- 1) 微量排菌株はモルモットに対しては弱毒であるが、マウスに対しては必ずしも毒力の低下を認めず、むしろ強毒と思われるものがあつた。
  - 2) 微量排菌株の菌力と菌分離後の臨床経過、特に排菌状態の間には関連性は認められなかつた。
  - 3) INH 耐性菌は僅か2株であつたが、この中1株はモルモット、マウスに対して、ともに強毒で、且つその耐性は5γ以上完全耐性であつた。
  - 4) SM, PAS, INH 3剤の長期使用にかかわらず感受性を維持した3株については、モルモット、マウスとともに強毒であつたもの2株、他の1株はモルモットには弱毒、マウスには或る程度の毒力を示した。
  - 5) 化学療法により経過中、腸結核を併発死亡せる患者株、ヒト型 Niacin (-)結核菌と思われる菌株はモルモット、マウスともに本実験被検株中最強の毒力を示し、ヒト型強毒仲野株(保存株)のそれと匹敵した。
  - 6) 細菌学的諸性状から非定型抗酸菌と思われる1株を得たが、そのモルモット、マウスに対する毒力はきわめて弱かつた。
  - 7) モルモット脾細胞浮游液培養法、皮下接種法(肉眼的病変度、Spleen index)による毒力測定法は、その成績がよく一致した。しかし、これらの成績とマウスの3種の測定法(肺内菌増殖測定、生存期間、体重推移)とは必ずしも平行しなかつた。
- 本稿を終るにあたって、御校閲を賜つた北大結核研究所高橋義夫教授、終始ご懇切なご指導をいただいた有馬純助教授、山本健一助教授に対して深謝致すとともに、終始ご鞭達頂いた国立北海道第二療養所近藤角五郎

所長、久世彰彦副所長に衷心よりお礼を申し上げ、同僚並びに研究検査科諸兄に深く感謝致します。

(本論文の要旨は日本結核病学会北海道地方会、第19回総会(昭和43年)、および日本結核病学会、第44回総会(昭和44年)において発表した。)

## 文 献

- 1) Pottenger : Ame. Rev. Tuberc, 48, 279, 1943.
- 2) 栗栖 孜 : 医療, 9(3), 186, 昭30.
- 3) 永井 喬 : 結核, 32(6), 299, 昭32.
- 4) 月居典夫 : 胸部疾患, 6(7), 922, 昭37.
- 5) 小川辰次, 他 : 結核, 25, 647, 昭25.
- 6) 染谷四郎, 他 : 結核, 26, 74, 昭26.
- 7) Pierce, G. H. et al : J. Exp. Med. 97(2), 189, 1953.
- 8) 有馬 純, 他 : 医学と生物学, 49, 237, 昭33.
- 9) 小野英夫, 他 : 結核の研究, 12, 1, 昭34.
- 10) 有馬 純, 他 : 医学と生学, 55, 197, 昭35.
- 11) 山本健一, 有馬 純, 他 : 結核の研究, 27. 28, 11, 1963~1969.
- 12) 青木正和, 他 : 結核, 36, 355, 昭36.
- 13) Youmans, G. P., et al : Ame. Rev. Tuberc, 64, 534, 1951.
- 14) Youmaus, G. P., et al : Ame. Rev. Tuberc, 64, 541, 1951.
- 15) 佐藤直行 : 結核, 42, 31, 1967.
- 16) 砂原茂一 : 日結, 6(4) 224, 昭22.
- 17) 砂原茂一 : 日結, 7(1) 12, 昭23.
- 18) 永井 喬 : 日本臨床結核, 16, 923, 昭32.
- 19) 栗栖 孜 : 医療, 9, 41, 1955.
- 20) 竹下 博 : 結核, 31, (1), 36 昭31.
- 21) Middlebrook, G. and Cohn, M. L. : Science, 118, 297, 1953.
- 22) Barnett, M. : Brit. J. exp. path., 34 568, 1953.
- 23) Mitchison, D. A. : Brit. Med. J., 4854, 128, 1954.
- 24) Bloch, H. : Ame. Rev. Tuberc., 68, 734, 1953.
- 25) 佐藤直行 : 結核, 30, 247, 1955.
- 26) 佐藤直行 : 結核, 30, 455, 1955.
- 27) 小野英夫, 他 : 結核の研究, 12, 1, 1959.
- 28) Middlebrook, G. : Ame. Rev. Tuberc., 69, 471, 1954.
- 29) Cohn, M. L., Ame. Rev. Tuberc., 70, 641, 1954.
- 30) 山本正彦 : 日本胸部臨床, 21(8), 589, 1962.
- 31) 相谷勝一 : 岡山医学会雑誌, 73 (4. 5. 6.), 373, 昭34.