Streptomycin 依存性結核菌の分析に基いた結核症の感染と免疫に関する実験的研究

第3報 Streptomycin 依存性菌 18-b 株の菌力について

（国立予防衛生研究所結核部 部長 柳沢 謙）

橋本達一郎

（受付 昭和30年3月18日）

Streptomycin (SM) 依存性菌 18-b 株に由来する SM 要求を失つた変異菌には菌力の強いものが多いことを第2報に述べたが，このことから 18-b 株の病原性の喪失は，SM 要求という一栄養要求変異のために生体内増殖力を失つたことによるという可能性が強くなつた。これを最も直接に確かめるには，大量の SM 投与を行つて生体内で 18-b 株が菌力を恢復するか否かを再び検討する必要があるが，その前に，菌力の恢復がいかなる形でおこるかを明瞭に把握するためには，てんじくねずみに対する 18-b 株自体の菌力を種々の角度から分析しておかねばならぬと思う。

その上，SM 依存性という理論的には極めて簡単な因子によつて増殖不能となり，菌力の完全な喪失を来たしたと考えられる結核菌が，感染後生体内でどのような運命をたどり，またその消長が従来の弱毒菌 BCG，無毒菌 H 37 Ra 株，非病原性抗酸性菌 Mycobacterium phlei のそれとくらべていかなる相違を示すかを調べることは，結核菌の菌力，病原性の考察に一つの拠点を与えることにもなるであろう。また菌力と密接な連関をもつと考えられる抗菌免疫賦与力の考察にとつても必要であると思われる。

この報告では他の菌株と比較しつつ 18-b 株のてんじくねずみに対する菌力を種々の角度から検討するとともに，適当な菌力測定の方法をえらんで，大量の SM 投与がどのように 18-b 株の菌力の恢復をもたらすかを観察したのでその成績を述べようと思う。

実験方法

各実験に用いた 18-b 株は SM 含有 Kirchner 寒天に継代各第 22, 25, 27 代で，200 γ/ml SM-Kirchner 寒天培養菌を凍結乾燥したものを用いた。18-b 株との菌力の比較に用いた菌株は，強毒人型結核菌として H_2 株（予研保存株），H 37 Rv 株（1951年 Mayo Foundation より分与），弱毒結核菌株として BCG（予研保存株），H 37 Ra 株（1952年 Trudeau Laboratory より分与），非病原性抗酸性菌として Mycobacterium phlei（1951年 Mayo Foundation より分与）の5株である。

実験対象とした動物は結核菌感染に高い感受性をもち，ツベルクリン・アレルギーを発現する点で人間と共通点をもつてんじくねずみのみに限定し，体重 400 g 前後の Römer 反応陰性の動物を用いた。感染方法は皮下，静脈内および脳内の3経路をえらび，それぞれの方法および結果の判定法は前報に記載した通りに行つた[1]。しかし 18-b 株を臓器から分離培養する場合には，すべて SM 200 γ/ml-Kirchner 寒天を用い，他の菌株では小川培地を使用した。

実験成績

I 皮下感染による菌力の検討。

18-b 株第 22 代の 1 mg (11.6×10^6 生菌単位) をそれぞれ6匹の動物の皮下に接種後8週間放置すると，全部の動物が強いツベルクリン・アレルギーを発現するが，体重は平均 90 g 増加し一匹も死亡しない。屠殺後の肉眼的所見ではすべての動物のリンパ腺系および内臓に結核性病変を認めず，脾からは SM を含む培地にも含まない培地にも培養によつて集落を分離することができなかつた。これは第1報[2]の第4代 18-b 株 1 mg 皮下接種の場合と同じである。

上記の方法では 18-b 株が皮下から速やかに臓器に侵入して病変をつくり，8 週間の経過の中に消退してしまうという可能性が否定できない。そこで皮下接種された 18-b 株（第 25 代）が皮下から脾え侵入し，脾の中で消長する動態を H_2 株（Sauton 培地 14 日培養）および BCG（Sauton 培地9日培養）の2株と比較した。各株 1 mg (0.2 ml) ずつ各動物の右下腹部皮下に注射し，以後一定期間毎に各群から3匹ずつ殺して剖検し，脾の定量培養を行つた。

その結果，表1に示すように，18-b 株は接種後 7 日迄は強毒菌 H_2 株以上に脾において増加するが，10 日以後は減少の一途をたどり6週目には菌を証明できない。これに対し H_2 株は，10 日以後菌数を著明に増加し 14 日には最高値に達するが，以後6週迄次第に菌数を減じてゆく。この場合内臓の結核性病変は肉眼的には 14 日目にはじめて出現するが弱く，少数の小結節が散在する

程度で，菌数減少の過程にある 28 日目が最も病変が著しい。H_2 株接種部位は 10 日目から硬く腫脹融合した

表 1 SM 依存菌 18-b 株，BCG および強毒人型菌 H_2 株の各 1 *mg* をてんじくねずみに皮下接種後各時期に，脾 10 *mg* 中に出現する生菌数の消長

皮下接種後経過日数（日）	18-b 株 (39.4×10^6 接種)	BCG 株 (41.8×10^6 接種)	H_2 株 (44.4×10^6 接種)
1	0 0 0	0 0 0	0 0 0
3	2 13 2	0 0 0	2 1 2
7	100 530 5	0 1 0	30 36 12
10	7 5 10	14 0 0	440 600 160
14	8 17 4	2 0 1	2400 5200 1100
21	1 1 1	3 1 0	770 290 250
28	1 100 0	0 62 1	680 670 600
42	0 0 0	0 0 0	58 35 100

注 各菌数を右下腹部皮下に接種後，各時期に 3 匹ずつ動物を殺し脾を培養した。

所属リンパ腺をふれ，14 日目には小潰瘍を生じ 21 日ではそれがさらに拡大して膿を排出し 6 週後迄潰瘍を持続していた。18-b 株および BCG 接種動物では全期間を通じ内臓の肉眼的病変を認めることができず，接種部位所属リンパ腺の腫脹は軽微であり，接種部位もほとんど無変化であつた。BCG 接種動物の脾では，菌数がはなはだすくなく不安定であるが，18-b 株に比し接種生菌数が約 1/10 であることを考慮に入れねばなるまい。

なお別に小川培地 2 日培養の Myc. phlei を 1 *mg* (生菌 31.6×10^7) 皮下に接種して同様に 7 日迄脾に出現する菌数を観察したが，接種後 2 日迄は脾 10 *mg* 中に数個の菌が出現したが，5 日および 7 日目には，接種部位の皮下病変からは多数の菌が培養されるにもかかわらず，脾には菌を証明することができなかつた。

II 静脈内注射による菌力の測定

静脈内接種菌量を大小に分けて，18-b 株の病変をおこす力，脾および肺内の生菌数の消長をみた。各菌株の菌力の比較を行つた脾における生菌数の消長では，接種後初期の菌数増加率および臓器内に持続する菌数に菌力測定の目標をおき，静脈内注射後各時期に動物 2 匹ずつ殺し臓器の定量培養を行つた。18-b 株群のみは SM 200 *γ/ml*-Kirchner 寒天と SM を含まない小川培地を同時に併用したが，その他の各株は小川培地のみに培養した。比較に用いた各菌株は次のように培地，培養日数および生菌量（カツコ内）がことなつている。H_2 株: Sauton 培地 14 日培養 ($10.4\times10^6/mg$)，BCG: Sauton 培地 8 日培養 ($29.0\times10^6/mg$)，Myc. phlei: 小川培地 2 日培養 ($31.6\times10^7/mg$)，H 37 Ra 株: 小川培地 13 日培養 ($67.6\times10^5/mg$)，H 37 Rv 株: 1 *mg* 接種では Sauton-potato 14 日培養 ($21.2\times10^6/mg$)，0.01 *mg* 接種では小川培地 10 日培養 ($36.5\times10^5/mg$)。

表 2 は 18-b 株の臓器 10 *mg* 中の消長を示し，1 *mg* 接種では肺，脾共に臓器内菌数は減少する一方で 8 週目

表 2 SM 依存菌 18-b 株 1 *mg* 又は 0.01 *mg* 静脈内注射後，てんじくねずみの各臓器 10 *mg* 中における生菌数の消長。

静脈内注射後経過時日	18-b 株 (22 代) 1 *mg* 接種				18-b 株 (25 代) 0.01 *mg* 接種	
	肺		脾		脾	
	SM (+) 培地	SM (−) 培地	SM (+) 培地	SM (−) 培地	SM (+) 培地	SM (−) 培地
1 日	60,000 130,000	0 0	140,000 140,000	0 0	590 870	0 0
1 週	12,500 16,500	0 0	21,000 8,000	0 0	320 150	0 0
2 週	2,300 2,600	0 0	3,000 1,000	0 0	140 85	0 0
3 週	1,200 1,100	0 0	470 800	0 0	33 110	0 0
4 週	420 120	0 0	710 130	0 0	24 120	0 0
6 週	12 8	0 0	53 3	0 0	32 16	0 0
8 週	0 3	0 0	4 0	0 0	3 3	0 0

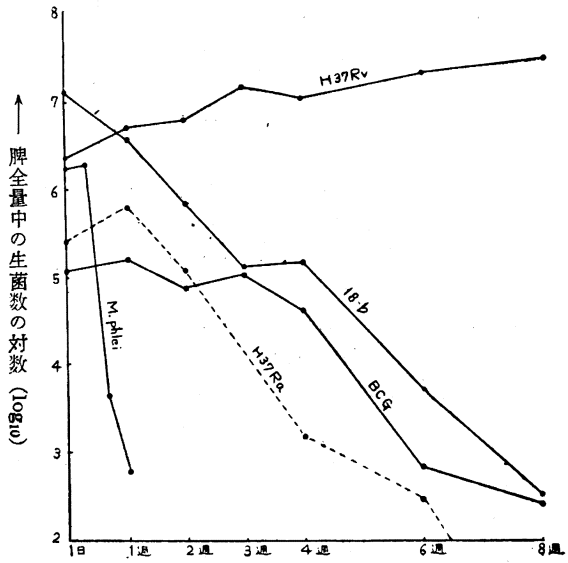
注 1) 18-b (22 代) 1 *mg*: 14.0×10^6
18-b (25 代) 0.01 *mg*: 31.5×10^4
2) 静脈内注射後，各時期に 2 匹ずつ動物を屠殺
3) SM(+) 培地: 200 *γ/ml* SM Kirchner 寒天
SM(−) 培地: SM を含まない小川培地

には数個の生菌が生残するにすぎない。0.01 *mg* 接種でも脾に散布された菌は同様に減少するのみであるが，大量接種の場合よりも減少率が小さく，徐々に消滅してゆくために時日が経過すると生残菌数はほぼ同じになる。いずれの場合にも，8 週間のどの時期においても，増殖に SM を必要としない変異菌を培養することができなかつた。また 1 *mg* 接種動物のツベルクリン・アレルギーは 1 週目には弱いが，2 週目には強く出現し 10 週後でもわからなかつた。

図 1 は各菌株 1 *mg* 接種した場合，脾内全生菌数の消

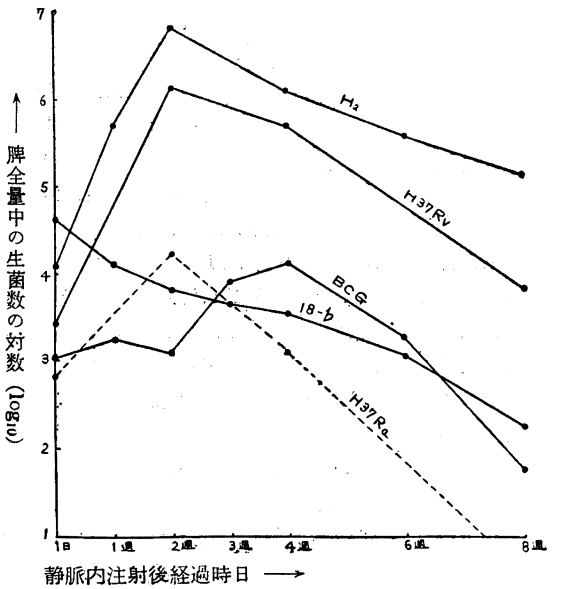
長を比較したものである。BCG および H 37 Ra 株は接種後しばらくの間，弱い増殖によると思われる菌数の

図 1　各菌株 1*mg* をてんじくねずみ静脈内注射後，脾全量中の生菌数の消長



上昇や持続が認められるが，18-b 株にはそれが認められずほぼ同じような速度で菌数が減少している。しかし BCG および H 37 Ra 株も減少し始めると 18-b 株とほぼ同じかむしろやや速やかに減少し，8 週目にはいずれも少数の菌が残存するのみとなるが，以上の 3 株は Myc. phlei のように急激に消滅することはない。これに対し強毒菌 H 37 Rv 株は徐々に菌数を増加しながら 4 週以後にも高い生菌数を維持し，これに伴つて各臓器

図 2　各菌株 0.01*mg* をてんじくねずみ静脈内注射後，脾全量中の生菌数の消長



の著しいびまん性の病変が高度の脾腫と共に持続し，動物は甚しく衰弱して死亡数が増加する。H 37 Ra, BCG, 18-b の 3 株では，接種後しばらくの間は脾腫があり組織学的には壊死のない多数の類上皮細胞結節が認められるが，ほとんど 3 株間に差がなくまた強毒菌とくらべても量的にすくないだけで本質的な差異がない。しかし時のたつとともに組織学的には結節が消失し脾腫がなくなり肉眼的には 3 週以後ほとんど病的変化を認めず動物が衰弱しない点，強毒菌との差異があきらかになつてくる。

図 2 は各株 0.01*mg* 接種の場合である。脾の散布菌数がすくなくなると，各菌株の増殖力の差異が大菌量接種の場合より一層あきらかになるために，生体内抗菌性環境の充分に発展しない接種後 1～2 週迄の各菌株の増加率によつて，菌力の比較をかなり細かく行うことができる。

この場合も 18-b 株は，はじめから菌数の増加なく 1*mg* 接種の場合よりはおそいがほぼ一定の速さで菌数の減少がみられる。BCG および H 37 Ra 株は 1*mg* 接種の場合よりさらにはつきりと菌数の増加を示した後，速やかな減少をおこし 8 週では 18-b 株と同程度に生残するようになる。これに対し強毒菌の H_2 株および H 37 Rv 株は 2 週目を頂点としてはなはだしい菌数の増加をおこし，以後やはり菌数の漸減をみるが 8 週でも弱毒菌群にくらべて高い菌数水準を維持している。強毒菌は接種菌数がすくないとてんじくねずみの肺では著しい増殖の抑制をうけるが，BCG, H 37 Ra 接種動物の肺でも接種菌量の大小にかかわらず常に脾よりも菌数がすくない。いずれにしても弱毒菌群または 18-b 株接種動物の内臓は内眼的には全く無変化に経過するのに対し，強毒菌接種の場合には 2 週以後多数の隆起した壊死を伴う結核結節を生じ肉眼的にも明らかな区別を生ずる。

Ⅲ　18-b 株の脳内接種成績

各程度の菌力をもつ菌株と 18-b 株(第 22 代) との脳内接種による比較成績はすでに速報したが[3]，それによると脳内接種法によつて判定される 18-b 株の菌力の水準は BCG と同列にあり，強毒又は中等度菌力の諸株とは明瞭に区別された。それぞれ 18-b 株 0.1*mg* (生菌 15.0×10^5) の脳内注射をうけた 4 匹の動物は，3 カ月間，体重を平均 240*g* 増加し何等の臨床症状を呈することなく全部生存し，3 カ月目に剖検したが，脳，肺脾から生菌を培養することもできなかつた。これに対しもとの SM 感受性 H_2 株を 10.0×10^5 (0.1*mg*) 接種すると動物は平均 22.7 日で死亡し，脳をはじめ各臓器に多数の菌を証明した。しかしこの方法では 18-b 株と BCG の菌力を区別することはできなかつた。

Ⅳ 大量の SM 投与が 18-b 株の菌力に及ぼす影響

18-b 株（第 27 代）を 0.01 *mg* (38.8×10^4) 各動物の静脈内に注射し，半数にはただちに SM（明治製 Dihydro-SM）を1匹につき 100 *mg* ずつ腋窩部皮下に注射して以後2週間連日 100 *mg* ずつ投与を続けた後中止し，それから1週間投与せず放置した。他の半数は無処置のまま3週間観察した。

接種後1週，2週および3週目に各群の動物を3匹ずつ殺して剖検するとともに，脾を 200γ/*ml* SM-Kirchner 寒天で定量培養した。なお3週目の培養には SM を含まない小川培地をも併用した。

結果は表3に示す如くである。SM 投与群は投与期間中は非投与群より常に多い菌数を示していたが，もとの H_2 株のように急激な増加はなかつた。ところが SM 投与停止後1週目の成績では，内臓の肉眼的病変も脾の菌数も SM の投与を行つた群の方が顕著に高度である。しかもこの場合投与群の脾からは小川培地に全く集落を分離できなかつたので，病変の発現および菌数の上昇は SM 依存性菌のみによるものと考えられる。また3週目の剖検動物の脾の組織学的所見は次の如くである。SM を投与した3匹の動物からの3個の脾にはほとんど同様の分布で多数の結核結節が認められた。主としてリンパ沪胞内にあるいはその周辺に大小の類上皮細胞結節が存在し，所により互に融合したり中心部に壊死がおこつているものもあり，類上皮細胞の性状も強毒菌による結節のそれとほとんど同じであつた。これに対し SM を投与しなかつた3匹の動物の脾には結節をみつけることができなかつた。

表3 SM 依存菌 18-b 株 0.01 *mg* をてんじくねずみに静脈内感染後，直ちに SM 100 *mg*/日 2週間連続投与を行つた場合における 18-b 株の菌力の変化

依存菌 0.01 *mg* (38.8×10^4) 静脈内注射後経過時日	SM 非投与群					SM 投与群				
	肉眼的結核性病変				脾 10 *mg* 中の SM 依存菌生菌数	肉眼的結核性病変				脾 10 *mg* 中の SM 依存菌生菌数
	肺	肝	脾	脾重量		肺	肝	脾	脾重量	
				(*g*)					(*g*)	
1日	−	−	−	0.85	110					
	−	−	−	0.90	110					
	−	−	−	0.60	430					
1週	−	−	−	0.95	100	−	−	−	0.46	700
	−	−	−	0.68	160	−	−	−	0.49	640
	−	−	−	0.60	180	−	−	−	0.58	450
2週	−	−	−	0.93	119	−	−	−	0.75	590
	−	−	−	0.60	190	−	−	−	0.74	550
	−	−	−	0.62	180	−	−	−	0.83	530
3週	−	−	−	0.92	82	++	−	+++	1.35	7,100
	−	−	−	1.07	42	++	−	+++	1.72	4,600
	−	−	−	0.81	116	−	−	+++	1.87	2,300

注 1) SM 投与は感染後2週迄継続し，以後中止したまゝ3週迄放置。
2) 感染後の各時期に各群の動物を3匹ずつ屠殺。
3) 肉眼的結核性病変。 ——：変化なし，++：数個の結核結節散在，+++：微細な結節が全面に存在（多数）

考　察

てんじくねずみの皮下に結核菌を接種し，リンパ腺系および内臓に生ずる結核性病変の程度を肉眼的に観察して，接種菌の菌力を表現する方法は古くから用いられてきた。しかしこの場合には体の各部における菌の増殖力の外に，体内における菌の移動が考慮されねばならない。Woodruff 等は[4]，皮下に接種された菌が脾に出現する迄に要する時間が短い程接種菌の菌力が強いとのべている。著者の成績によると 18-b 株は皮下接種後7日迄は増殖力の極めて強い H_2 株よりもむしろ多数に脾に出現しているので，この点から 18-b 株は接種後しばらくの間は H_2 株に劣らず強い菌力を発揮するのではあるまいかとも考えられ，Herzberg 等[5]も SM 依存性菌が細胞内に含む SM のために動物体内で暫時増殖を行うことを想定している。

しかし大量菌の皮下接種では Woodruff 等[4]は1日後に脾に，Soltys 等[6]は1時間後に各臓器に菌が到達しうることを報告しているところからみて，おそらく極めて早期の臓器内侵入は菌力とは関係なく，主として接種菌数の大きに支配されると考えてもよいであろう。臓器内で菌がほとんど生存をつづけることのできない Myc. phlei が早期に脾に出したことも，この考察を支持すると思われる。

また脾に侵入した 18-b 株が初めの7日迄でもほとんど増殖を行い得ないであろうことは静脈内接種成績からも推定されるが，そうすると皮下接種後7日迄の脾における菌数の増加は持続的な侵入のみによるもので，10日以後はこれも停止し，単に生残菌が消滅してゆくのみと考えられる。H_2 株が 10 日以後は 18-b 株と脾の菌数の消長を異にしているのは，単なる侵入のみでなく旺盛な臓器内での増殖が伴うためであろう。

皮下接種法にくらべて結核菌を静脈内に注射して，各臓器中の菌数の消長を追求する方法は，菌の増殖力をも

つとも直接的にはかり得る意味においてすぐれているが，接種菌量と対象臓器を限定せねばならぬことはいう迄もない[7]。この実験では強毒菌の増殖に好適で肉眼的に結核性病変のみやすい脾を主な対象とし，この臓器環境において接種量を変えて各菌株の菌力の比較を較みたが，菌力比較の基準として菌の増加率と生体反応の発展した環境に安定し持続する菌数水準の2つを選んだ。

この2つの基準からみれば，接種菌数の大小にかかわらず脾の中の菌が消滅まで減少の一途をたどる 18-b 株の消長は，もとの H_2 株とは全く異り，感染初期においても増殖することなく生残菌が単に死滅してゆく無毒結核菌の最も典型的な運命と考えられる。ここに用いた BCG，H 37 Ra 株は若干の増殖を営むことができるという意味で 18-b 株よりは菌力の強い弱毒結核菌の範囲に入れてもよいであろう。しかしこの群の菌にもその増殖力の強弱に，catalase 反応陰性の isonicotinic acid hydrazide 耐性結核菌群[8]や著者の分離した 9-b，10-c 株（第2報）から 18-b 株にいたる種々の移行的段階があることは多数の研究者が報告しているが[9)~13)]，この段階の菌力を区別することは皮下接種法や脳内接種法ではほとんど不可能である。

18-b 株から種々の程度の限定された増殖力をもつ弱毒菌群をへて強毒菌にいたる各結核菌株の菌力の諸段階を，その栄養要求変異の面から統一的にながめてみることも可能であろう。すなわち菌の増殖に伴つて推移する宿主寄生体関係の変化の中で，菌が発育に要求する物質またはその依存性の程度によつて規定される増殖力の大小が，菌力の強弱となるという推察である。この推察によれば，結核菌の菌力の弱化または喪失については菌の栄養要求変異に関係したあらゆる面が考えられるので，結核菌の病原性喪失の機序は多様になるであろう。無論生体内での増殖の停止は菌の栄養要求のみに帰着されえないが，個々の菌の菌力の差異がこの考察によりかなり具体的に説明される可能性は大きい。

接種経路をとわず 18-b 株の感染動物から SM を含まない培地に集落が分離されないことは 18-b 株の大きな生体内安定性を意味するが，また分裂増殖を行わないことの証明でもあろう。抗結核剤投与動物の体内で結核菌が増殖を阻止されたまま根絶されずに長く持続する現象からみても，18-b 株が示すような分裂しないままの臓器内生残を結核菌の特色と考えるならば，速やかに脾から消滅する Myc. phlei によつて代表される非病原性抗酸性菌のグループとは明らかな一線が劃されると思われる。

各種の菌力測定法の比較から，SM 大量投与の 18-b 株の菌力に及ぼす影響をみるには 18-b 株の小量(0.01*mg*)を静脈内注射後2週迄の期間に脾内生菌数の比較を行う方法がもつとも合理的であると結論される。もし完全に菌力が恢復すれば，図 2 における H_2 株と 18-b 株の顕著な差異となつてあらわれるであろうし，たとえその独特な感染状態のために SM の効果が充分発揮できなかつたとしても，弱い増殖があれば，それを把捉することができるはずである。

結果は表3に示すように大量の投与にもかかわらず，18-b 株の投与期間中著明な増殖をおこさず，菌力の完全な復帰は認められなかつたが，投与中止後1週間の間に顕著な SM 依存性菌の増殖がおこり，これに伴つて H_2 株によるのとほとんど変らない病変が発現した。これは他面生体内の感染結核菌に SM が作用する様式を示唆していると思われる。McCune 等は[14]，はつかねずみの脾において，SM を感染と同時に投与始めても初期の菌増殖を抑制できないことを指摘しているが，このことからも投与された SM が直ちに菌の増殖環境に到達して作用するのでなく，徐々に濃度を増して菌に働き，しかも菌の増殖環境におけるある程度の蓄積を考えさせるのである。しかし，第1報の実験から SM 投与量が1日 20 *mg* に減少すると，3 カ月間の連続投与にもかかわらず 18-b 株の増殖を可能にするような条件ができないと考えられる。Suter[15] や Mackaness[16] 等の，組織培養単核細胞内の感染結核菌に対し細胞外の高濃度の SM が作用し難いという報告も生体内の感染菌に対する SM の作用が単純でないことを意味するものである。

SM の作用様式に疑問を残すとはいえ，SM 大量投与により 18-b 株が或程度菌力を恢復し，強毒菌として強い病原性を示すことは確実となつた。したがつてこれで 18-b 株の菌力の喪失は SM 依存性変異のみによることが明確に証明されたわけである。

SM 依存性菌の菌力の恢復における Vanderlinde 等[17]，Herzberg 等[5]の失敗は依存性菌の SM 要求量が低いにもかかわらず，SM 投与量のすくないことが主因であろうと思われるが，Doane 等[18]が著者と同じく SM を連日 100 *mg*，2 カ月間投与しても依存性結核菌の菌力の上昇がみられなかつた理由には次の2点が考えられる。1つは菌力検査の方法が不適であつたこと，他は SM 依存性以外の菌力因子の変異が伴つて菌力の喪失がおこつたという想定である。

以上の成績から 18-b 株は，強毒の逆変異菌の出現を顧慮することなしに，SM の投与により意のままに菌力をコントロールできるので，動物に対して結核性病変の形成または治癒を任意に行うことが可能であり，結核菌の病原性の研究に寄与しうる面が多いと考えられるのである。

結　論

皮下，静脈内，脳内の3経路を経て，てんじくねずみに感染を行い 18-b 株の菌力の分析および他の菌株との

比較を行つた。SM 依存性 18–b 株は動物の体内では増殖せず，生残菌は次第に死滅しながら減少するが，一部は8週迄生存をつづけ，しかもはじめの SM 依存性を維持している。18–b 株が臓器に惹起する組織学的または肉眼的な結核性変化は永続せず消失してゆくので，この意味で病原性の喪失もまた著明である。18–b 株の臓器内生存力は菌力を失つた結核菌の特色と考えられ，速やかに消滅する非病原性抗酸性菌群とはあきらかに区別されるようである。

また適当な菌力検査法をえらんで大量 SM 投与の 18–b 株菌力におよぼす影響をしらべた結果，18–b 株の菌力はある程度恢復され，強毒結核菌として病原性を発揮しうることが認められた。したがつて 18–b 株の菌力の喪失が SM 依存性変異のみによることが明確に証明され，結核菌の病原性はその増殖に関する一因子によつても左右されることが結論された。

そこで菌の栄養要求における種々の変異が，宿主寄生体関係の変化に伴う感染菌の増殖環境に相応してその増殖力を規定し，結核菌の菌力の諸段階が生じうることを考察した。

終りにのぞみ，柳沢部長の御指導，室橋主任の御校閲を感謝し，組織学的検索について御教示された予研江頭病理部長に感謝する。

なお本研究の一部は文部省科学研究費によつたことを附記して謝意を表する。

文　献

1) 橋本達一郎：結核，印刷中.
2) 橋本達一郎：結核，30：4～8，1955.
3) 橋本達一郎，高橋 宏：医学と生物学，32：1～4，1954.
4) Woodruff, C. E., Kelly, R. G. & Leaming, M. A.: Am. Rev. Tuberc., 51: 574～581, 1945.
5) Herzberg, M. & Elberg, S.: J. Bact., 66: 585～599, 1953.
6) Soltys, M. A. & Jennings, A. R.: Am. Rev. Tuberc., 61: 399～406, 1950.
7) 橋本達一郎，加藤允彦：医学と生物学，33：97～101，1954.
8) Cohn, M. L., Kovitz, C., Oda, U. & Middlebrook, G.: Am. Rev. Tuberc., 70: 641～664, 1954.
9) Suter, W. E. & Dubos, R. J.: J. Exp. Med., 93: 559～571, 1951.
10) 橋本達一郎，山口 登：医学と生物学，31：239～243，1954.
11) Pierce, C. H., Dubos, R. J. & Schaefer, W. B.: J. Exp. Med., 97: 189～205, 1953.
12) Mackaness, G. B., Smith, N. & Wells, A. Q.: Am. Rev. Tuberc., 69: 479～494, 1954.
13) Karlson, A. G. & Ikemi, Y.: Proc. Staff Meet. Mayo-Clin., 29: 119～124, 1954.
14) Mccune, R. & Tompsett, R.: Tr. 13 th Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, and Navy: 168～170, 1954.
15) Suter, E.: J. Exp. Med., 96: 137～150, 1952.
16) Mackaness, G. B. & Smith, N.: Am. Rev. Tuberc., 67: 322～340, 1953.
17) Vanderlinde, J. & Yegian, D.: Am. Rev. Tuberc., 63: 96～99, 1951.
18) Doane, E. A. & Bogen, E.: Am. Rev. Tuberc., 64: 191～195, 1951.