

結核菌の Virulence に関する研究

第 3 報 INH 耐性菌のモルモットに対する毒力

高 崎 宗 陽

北里研究所 (指導 水之江公英部長)

受付 昭和 34 年 12 月 17 日

緒 言

結核の化学療法において、今日その隘路ともいわれるべきものは薬剤耐性の問題で、耐性獲得の機序、耐性上昇防止または耐性菌の毒力などの解決に多くの努力が払われ、その結果多くの報告が発表されている。

同研究室の渡辺¹⁾は、結核菌のマウス体内での INH 耐性獲得は、その菌株により異なり、毒力の強いものすなわちマウス体内で増殖の強いものに早くかつ多く見出だされること、また INH 耐性菌の毒力が、マウスの尾静脈内感染では原株に比して低下していること、また低耐性株の中には不安定のものがあつて、逆変異を起こすものもあることなどを報告している。

私は渡辺と同様マウス体内で得た INH 耐性菌の毒力を、モルモットの皮下および静脈内に感染させ、生死、臓器の大きさ、臓器内の生菌単位などを測定し、次のごとき結果を得たのでこれを報告し、大方の御批判を仰ぎたい。

実験材料ならびに方法

1. 実験材料

使用菌株：当研究所保存の強毒人型結核菌黒野株感染マウスに、経口的に INH を投与してマウス体内で INH 耐性を獲得した、INH 10 γ および 100 γ 耐性株で、おのおの INH 10 γ および 100 γ 耐性培地から INH を含有しない培地に植えついだものを、また対照として INH 感性黒野株を使用した。菌液には各株 10 日間培養のものを用いた。Catalase は発泡法によつた。

使用培地：小川培地を用い、耐性測定にはこの培地による 0 γ , 1 γ , 10 γ , 100 γ の系列を用いた。

使用動物：モルモットは雄の 420 g 前後のものを用いた。

2. 実験方法

モルモットに Catalase 陰性の INH 10 γ , 100 γ 耐性黒野株、および Catalase 陽性の INH 感性黒野株の 1 mg/ml 菌液の 0.1 ml を、皮下および静脈内に感染せしめ、その後週 2 回体重測定ならびに淋巴腺

腫脹の状態を観察した。また皮下感染群は、感染第 6 週後、10 週後および 14 週後に、静脈内感染群の場合には、感染第 5 週後までは毎週、その後は 8 週後にそれぞれ屠殺剖見し、肺、脾、肝、腎の重量を測定、各臓器の 1 g をホモジナイザーを用いて乳剤とし、小川培地の INH 0 γ , 1 γ , 10 γ , 100 γ の系列を用いて定量培養を実施し、臓器内の生菌単位とその耐性の分布状態を観察した。

実験成績

A) モルモットの皮下感染実験

感染菌液の生菌単位、および INH 耐性は表 1 のごとし。

表 1 INH 感性ならびに耐性株モルモット皮下感染菌液の生菌単位および耐性

菌株名	稀釈		10 ⁻⁴				10 ⁻⁶			
	培地 INH(γ)	0	1	10	100	0	1	10	100	
INH 10 γ 耐性黒野株 Catalase (-)		94.5	110	105	0	6.5	3	1	0	
INH 100 γ 耐性黒野株 Catalase (-)		104.5	93	48	26	4	3	0	1	
原株黒野株 Catalase (+)		84	0	0	0	5	0	0	0	

(1) モルモットの斃死状態

感染第 14 週後までの実験中、第 11 週および 14 週後に原株 INH 感性黒野株感染群 (以下原株群と略) モルモットに斃死をそれぞれ 1 匹宛認めた。

(2) モルモットの体重の増加状態

体重の変化は、INH 10 γ 耐性株感染群 (以下 10 耐群と略)、および INH 100 γ 耐性株感染群 (以下 100 耐群と略) では、感染第 4 週後に体重の増加がほとんど止まっている。原株群は 3 週後に体重の減少がもつとも著しく、4 週後でもほとんど増加がみられない。各群ともそれ以後は週を経過するにつれて大体増加して

いる。

(3) 鼠蹊淋巴腺の腫脹状態

各群の中でも個体差によって異なつたが、一般に原株群がもつとも早く触知されかつ大きく、すなわち感染第3週後位より触れはじめ、5週後では小指頭大の腫脹を認めた。10 耐および 100 耐群では 6 週後くらいより淋巴腺腫脹が触知できた。9 週後では原株群に小豆大2コくらい、10 耐群は米粒大1コくらいの淋巴腺の腫脹が触知できた。しかし 100 耐群ではほとんど触れなかつた。

(4) 各臓器の重量 (表 2)

肺の重量は感染第 6 週後で、原株群が他の 2 群よりすでに 1g 前後重くなっている。その後は各群とも週を経るに従つて重くなっている。すなわち 10 耐群では、6 週後より 10 週後では約 0.5g、さらに 14 週後でも約 0.5g 増加している。100 耐群では、6 週後から 10 週後には約 1g の増加がみられたが、その後 14 週後にかけてほとんど増加がみられなかつた。原株群では 6 週後から 10 週後には約 0.5g、10 週後から 14 週後に約 0.6g の増加を示した。

脾の重量は 10 耐群では、6 週後から 10 週後には 0.86g、さらに 14 週後には 0.74g 増加している。100 耐群では 6 週後から 10 週後にかけて約 0.1g の増加がみられたが、その後 14 週後にはほとんど増加がみられなかつた。原株群では 6 週後から 10 週後ではかえつて重量の減少がみられたが、14 週後になると、ほぼ 6g 以上 7g 近くの増加がみられた。

肝の重量は耐性株 2 群ともほとんど増加がみられなかつたが、原株群では 6 週後から 10 週後にかけて 1.6g、さらに 14 週後には約 10g の増加が認められた。

腎では原株群で 6 週後から 14 週にかけて 1.36g 増加、他の耐性株 2 群でも若干の増加が認められたが、原株群ほど著明でなかつた。

局所淋巴腺では、原株群は第 6 週後すでに 2.78g 膨大して、10 週および 14 週後とかえつて小さくなつて、一方 10 耐群では、14 週後になつて若干の増加がみられたが、100 耐群ではほとんど重量の増加が認められなかつた。

(5) 肺、脾の生菌単位 (表 3)

10 耐群では、肺における生菌単位は、6 週後から 10 週後にいたつて約 10 倍の増加が、また 10 週後から 14 週後ではほとんど増加がみられなかつた。脾における生菌単位は、6 週後から 10 週後で約 2 倍に、さらに 10 週から 14 週後にいたつて前者の約 5 倍の増加がみられた。これに反して 100 耐群の肺では 14 週後に、わずかに菌を証明したのみであつた。また脾でも 6 週後に、わずかに、すなわち 10^{-2} 稀釈で集落 1 コ、その後は培養によつて菌を証明することはできなかつた。原

表 2 INH 感性ならびに耐性株皮下感染モルモットの各臓器の重量

経過週・感染群の重量 (g)		臓器				
		肺	脾	肝	腎	淋巴腺
第 6 週後	INH 10 γ 耐性株感染群	3.72	1.10	23.05	4.23	1.45
	INH 100 γ 耐性株感染群	3.60	0.68	23.05	3.92	0.55
	黒野株感染群	4.63	2.15	24.35	4.02	2.78
第 10 週後	INH 10 γ 耐性株感染群	4.20	1.96	24.11	4.32	1.40
	INH 100 γ 耐性株感染群	4.67	0.80	25.04	4.61	0.17
	黒野株感染群	5.19	1.85	25.96	4.94	1.82
第 14 週後	INH 10 γ 耐性株感染群	4.74	2.70	22.76	4.89	2.02
	INH 100 γ 耐性株感染群	4.38	0.79	20.08	4.34	•
	黒野株感染群	5.81	8.83	36.24	5.38	1.44

株群では肺の生菌単位は、6 週後から 10 週後では若干の増加が、10 週から 14 週後ではほとんどその増加がみられなかつた。脾の生菌単位は 6 週、10 週、14 週後の間にほとんどその差が認められなかつた。10 耐群と原株群との間の肺および脾の生菌単位の比較では、6 週後でそれぞれ 1.1×10^3 、 7.6×10^3 、および 2.5×10^4 、 9.5×10^4 と若干の差を認めたが、その後ほとんど差を認められなかつた。

耐性の変動 (表 3) は、10 耐群では 6 週後に、肺において完全 INH 10 γ 耐性を、脾では不完全 INH 10 γ 耐性がみられた。10 週後では、モルモット 2 匹中の 1 匹の脾の 10^{-4} 稀釈で培養したものに INH 10 γ 耐性集落 1 コ、他にはそれを認めることができなかつた。また感染第 14 週ではやはりモルモット 2 匹中の 1 匹の脾の 10^{-2} 稀釈で培養したものに INH 10 γ 耐性集落 1 コ、他にはそれを認めなかつた。100 耐群では、菌数が少ないために耐性菌の変動を云々することができなかつた。

B) モルモットの静脈内感染実験

感染菌液の生菌単位および INH 耐性は表 4 のごとし。

(1) モルモットの斃死状態

感染第 5 週後の原株群では、斃死のため生残モルモットはみられなかつたが、INH 耐性株 2 群では 8 週後までの観察期間中斃死モルモットはなかつた。

(2) 各臓器の重量

表3 INH 感性ならびに耐性株皮下感染モルモットの肺, 脾の生菌単位および耐性

経過週・感染菌株		肺, 脾の耐性 分布状態		肺				脾								
				10 ⁻²				10 ⁻²				10 ⁻⁴				
				INH (γ)				INH (γ)				INH (γ)				
				0	1	10	100	0	1	10	100	0	1	10	100	
第 6 週 後	INH 10 γ 耐性株感染群	1	12×10 ²	12	1	5	0	1.5×10 ⁴	121	1	2	0	1.5	0	0	0
		2	10×10 ²	10	0	3	0	3.5×10 ⁴	154.5	4	1	0	3.5	0	0	0
	INH 100 γ 耐性株感染群	1	0×10 ²	0	0	0	0	0×10 ²	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0×10 ²	0	0	0	0	1×10 ²	1	0	0	0	0	0	0	0
	黒野株感染群	1	56×10 ²	56				9×10 ⁴	+				9			
		2	96×10 ²	96				10×10 ⁴	+				10			
第 10 週 後	INH 10 γ 耐性株感染群	1	127×10 ²	127	0	0	0	2×10 ⁴	+	0	0	0	2	0	0	0
		2	150.5×10 ²	150.5	0	0	0	8.5×10 ⁴	+	1	0	0	8.5	0	1	0
	INH 100 γ 耐性株感染群	1	0×10 ²	0	0	0	0	0×10 ²	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0×10 ²	0	0	0	0	0×10 ²	0	0	0	0	0	0	0	0
	黒野株感染群	1	12×10 ²	12				0×10 ²	0				0			
		2	217×10 ²	217				2.5×10 ⁴	+				2.5			
第 14 週 後	INH 10 γ 耐性株感染群	1	328×10 ²	328	0	0	0	56×10 ⁴	+	0	1	0	56	0	0	0
		2	49×10 ²	49	0	0	0	2.5×10 ²	2.5	0	0	0	0	0	0	0
	INH 100 γ 耐性株感染群	1	1×10 ²	1	0	0	0	0×10 ²	0	0	0	0	0	0	0	0
		2	0×10 ²	0	0	0	0	0×10 ²	0	0	0	0	0	0	0	0
	黒野株感染群			193×10 ²	193				7.5×10 ⁴	+				7.5		

表4 INH感性ならびに耐性株モルモット
静脈内感染菌液の生菌単位および耐性

菌株名	稀 釈 培地 INH (γ)	10 ⁻⁵			
		0	1	10	100
INH 10 γ 耐性株 Catalase (-)		3.5	4	5	0
INH 100 γ 耐性株 Catalase (-)		15.5	27	25	5
原 株 (黒 野 株) Catalase (+)		3.5	0	0	0

肺の重量は、10 耐群では感染第 1 週後より 3 週後までは 2.60 g から 2.78 g の間でほとんど増加がみられなかつたが、4 週後には約 0.5 g 前後の増加、さらに 8 週後にいたつて 1.4 g 増量している。100 耐群では 1 週後より 3 週後まではわずかに、4 週後になると 0.25 g の増量、さらに 5 週後になると約 1.5 g の増加がみられた。原株群では、1 週後は他の 2 群と差のない 2.2 g であつたが、2 週後には約 0.4 g、3 週後には 0.34 g、さらに 4 週後では 0.13 g と増加している。

脾の重量は 10 耐群では、1 週後では 0.42 g であつ

たが、2 週後では 1.11 g と 2 倍以上に、さらに 3 週後では 0.46 g 増加して 1.57 g に、以後 4 週および 5 週後とかえつて減少しているが、8 週後には 3.14 g と膨大している。100 耐群では、1 週後は 0.5 g、2 週後には 3 倍強の 1.59 g、さらに 3 週後には約 1 g 増加の 2.62 g、以後は若干減少しているようにみえる。原株群でも 1 週後は 0.5 g で、前 2 群とほとんど変わらないが 2 週後には 4 倍強の 2.1 g、3 週後にはさらに若干大きくなつていて、4 週後になると 3.2 g の大きさに達している。

肝の重量は、脾と同様の経過で、2 週後には原株群 8.2 g、100 耐群 4.2 g、10 耐群 1.2 g の順に、また 3 週後には原株群 9.16 g、10 耐群 8.28 g、100 耐群 5.15 g の順に増加した。しかし 4 週後には 3 群とも減少した。そして 8 週後には、100 耐群が 9.44 g、10 耐群が 4.2 g と再び増量した。

腎の重量は、各群とも感染 3 週後まで大きくなつていくが、その後は増減をみないようである。

(3) 各臓器の生菌単位

表 5, 6 に示すごとく、肺の生菌単位は、1 週後では、原株感染群がもつとも多く、ついで 100 耐群、そして 10 耐群では 10⁻² 稀釈で集落がみられなかつた。10 耐群では、1 週後より 2 週後になると 100 倍以上

の生菌単位の増加がみられ、以後 4 週までほとんど変化がなく、5 週後には約 1/10 になっているが 8 週後になると約 10^4 倍の増加がみられた。100 耐群では、1 週後から 2 週後には約 10 倍、3 週にはさらに 2 倍、4 週後では 3 週の約 25 倍、そして 5 週では 4 週の約 3 倍、第 8 週後になつて約 1/2,500 になっている。原株群では 1 週後から 2 週後では約 25 倍に増加、3 週では 2 週の約 1/2 に、4 週後では 3 週の約 20 倍に増加している。

脾の生菌単位は、1 週後では原株群がもつとも多く、ついで 100 耐群、もつとも少ないのは 10 耐群であつたが 3 者間に著しい差はなかつた。10 耐群では 1 週後から 2 週後には約 100 倍、以後 3 週は 2 週の約 1/10、4 週は 3 週の約 1/10、5 週も 4 週の約 1/10 と減少したが、8 週後では約 10^4 倍くらいの生菌単位がみられた。100 耐群では、1 週後から 2 週は約 10 倍、以後 2 週から 3 週は約 1/10 に、4 週は 3 週と同様で変化なく、5 週になると 4 週の 30 倍に増加しているが、8 週後になつて 5 週の約 2×10^8 倍の生菌単位をみた。原株群では 1 週後から 2 週後は約 20 倍の増加、以後 3 週、4 週とほとんど増減がみられなかつた。

肝の生菌単位は、10 耐群と原株群では 1 週後から 2 週には約 10 倍の増加が、以後はほとんど前者は 8 週後まで、後者は 4 週後まで増減がみられなかつた。100 耐群は 1 週後から 4 週までほとんど増減がなく、5 週になつて 4 週の約 20 倍に、そして 8 週後では 5 週の約 1/40 に減少した。

腎の生菌単位は、1 週後では原株群がもつとも多く、100 耐群がこれにつぎ、10 耐群がもつとも少なかつたが 3 者の間に著しい差はなかつた。10 耐群では、1 週後から 2 週は約 10 倍に、2 週から 3 週は 1/2 に、3 週から 4 週はほとんど変化なく、5 週では 4 週の 2 倍に、そして 8 週後では 5 週の 100 倍の生菌単位を示した。100 耐群では 1 週後から 2 週は約 3 倍に、3 週は 2 週の約 1/3 に、4 週は 3 週よりほとんど増減なく、5 週には 4 週の約 5 倍であつたが、8 週後では 5 週の約 1/2.5 の生菌単位を示した。原株群では 1 週後から 2 週は約 10 倍に、3 週は 2 週とほとんど増減なく、4 週では 3 週の約 2 倍の生菌単位を示した。

(4) 各臓器内の菌の耐性

表 5, 6 のごとく、INH 耐性株 2 群の感染第 1 週、2 週、3 週、4 週、5 週および 8 週後におけるモルモット各臓器内の菌の耐性の population が感性へ復帰したような傾向はみられなかつた。

考 察

INH 耐性菌の毒力の問題については、幾多の報告が発表されている。

北本³⁾、高橋⁴⁾らはモルモットを用いた実験において、全般的に弱毒化の傾向を示しているが、一部にはまだかなりの毒力を保持していることを述べ、なお INH 耐性菌でも菌株により、その毒力が原株に比して低下度が異なる点を指摘している。

INH 耐性菌と Catalase については、Middlebrook⁵⁾は INH 50 γ 以上耐性株が Catalase 陰性で、モルモットに対しては高度減毒または無毒であつたと報告。Peizer⁶⁾らは耐性度が高いほど Catalase 反応は弱くなる傾向にあり、また耐性度の高い菌はモルモットに対する毒力は一般に弱いようであると述べている。Nassau⁷⁾らも INH 高耐性菌の 4/5 は Catalase 反応陰性であり、毒力もかなり減毒していると、また平野^{8) 9)}は INH 耐性菌のモルモットに対する毒力が 50 γ 耐性でほとんどその病原性を失つていると述べている。

耐性度と毒力の関係について、Rieux¹⁰⁾らはモルモットの実験で INH 0.05 γ 感性の菌では毒力は落ちないが、0.05 γ 耐性、0.5 γ 感性菌では毒力は落ち、さらに 5 γ 耐性菌になると毒力は非常に落ちている。しかし高度耐性菌でも依然毒力の強いものもあつたと報告している。Morse¹¹⁾はモルモットの 2 カ所の成績を比較して、一方の実験では 0.2 γ 程度の INH 耐性菌も毒力の減弱がみられたが、他方の実験成績では INH 100 γ 耐性菌の感染によつて進行性の病変と斃死例を認めたと報告、INH 100 γ 耐性菌感染モルモットより分離した菌の耐性を測定してみると、INH 0.2 γ に感性であつたことから、後の実験では耐性菌中に感性菌が混入したためであろうと考察している。Peizer⁶⁾は INH 治療患者からの分離菌の Catalase とモルモットに対する毒力とは一致するが耐性と Catalase またはモルモットに対する毒力は一致しない。また患者の喀痰から直接検査法で得た耐性菌の中には感性菌が混在していて、感染モルモットから感性菌が分離されたことも報告している。

以上のごとく、INH 耐性菌のモルモットに対する毒力は、一般に無毒^{12) 13)}か、または減毒^{14) 16)}しているというのが現在の状況であろう。また一方 Catalase 陰性の INH 耐性菌のモルモットに対する Virulence の減弱度は菌株により異なり、各耐性菌の親株である感性原株の Virulence の強弱によつて異なると報告されている¹⁷⁾。

本実験に用いた強毒人型結核菌黒野株(マウス体内で耐性を獲得した)の Catalase 陰性の INH 10 γ 、100 γ 耐性株、および原株である Catalase 陽性の INH 感性株をモルモットに接種した感染実験で、その斃死状態を観察すると、モルモットの皮下感染においては、原株群の 11 週および 14 週後にそれぞれ 1 匹宛の斃死

表5 I NH 感性ならびに耐性株静脈内感染モデルモットの臓器の生菌単位および耐性 (感染後第1, 2週)

経過週・感染群	臓器の重量・培養成績																									
	肺					脾					肝					腎										
	重量 生菌単位	10 ⁻⁴		10 ⁻⁴		重量 生菌単位	10 ⁻⁴		10 ⁻⁴		重量 生菌単位	10 ⁻⁴		10 ⁻⁴		重量 生菌単位	10 ⁻²		10 ⁻²							
		0γ	1γ	10γ	100γ		0γ	1γ	10γ	100γ		0γ	1γ	10γ	100γ		0γ	1γ	10γ	100γ						
体重 (g) 番号	0×10 ⁴		0.39		3×10 ⁴		3		0 2 0		15.58		3×10 ⁴		3		3×10 ²		3 0 2 0							
第1週	I NH 10γ 耐性株 Catalase (-)	420	2.77	0×10 ⁴	0	0	0	0	0.39	3×10 ⁴	3	0	2	0	15.58	3×10 ⁴	3	2	0	3.22	3×10 ²	3	0	2	0	
	I NH 100γ 耐性株 Catalase (-)	440	2.42	0×10 ⁴	0	0	0	0	0.45	7×10 ⁴	7	3	4	0	15.77	7×10 ⁴	7	3	4	5	3.24	2×10 ²	2	1	0	0
第1週	I NH 100γ 耐性株 Catalase (-)	420	2.10	0.5×10 ⁴	0.5	0	2	0	0.57	8×10 ⁴	8	17	13	0	14.12	16×10 ⁴	16	10	5	0	2.87	4.5×10 ²	4.5	8	2	
	I NH 100γ 耐性株 Catalase (-)	430	2.53	1.5×10 ⁴	1.5	0	1	0	0.43	22.5×10 ⁴	22.5	75	31	20	14.58	25.5×10 ⁴	25.5	45	19	33	3.27	9×10 ²	9	1	5	1
後	原株感性黒野株 Catalase (+)	410	2.39	5.5×10 ⁴	5.5				0.57	23×10 ⁴	23				14.39	14×10 ⁴	14				2.77	5.5×10 ²	5.5			
	原株感性黒野株 Catalase (+)	410	2.00	2×10 ⁴	2				0.43	44.5×10 ⁴	44.5				11.55	24×10 ⁴	24				2.55	11×10 ²	11			
第2週	I NH 10γ 耐性株 Catalase (-)	420	2.42	0.5×10 ⁴	0.5	1	2	0	0.77	78×10 ⁴	78	91	102	1	13.85	26.5×10 ⁴	26.5	43	30	0	2.80	21.5×10 ²	21.5	13	10	0
	I NH 100γ 耐性株 Catalase (-)	440	2.67	2.5×10 ⁴	2.5	2	0	0	1.45	44.5×10 ⁴	44.5	89	33	0	19.90	40×10 ⁴	40	21	35	0	3.25	13.5×10 ²	13.5	8	6	0
第2週	I NH 100γ 耐性株 Catalase (-)	420	2.34	18×10 ⁴	13	26	20	1	1.67	66×10 ⁴	66	52	2	19.70	6.5×10 ⁴	6.5	32	26			2.53	17.5×10 ²	17.5	15	9	1
	I NH 100γ 耐性株 Catalase (-)	400	2.65	4×10 ⁴	4	11	6	1	1.50	25×10 ⁴	25	101	35	3	17.40	21×10 ⁴	21	90	36	8	3.15	32.5×10 ²	32.5	32	30	1
後	原株感性黒野株 Catalase (+)	410	2.65	38×10 ⁴	38				2.57	1,400×10 ⁴	1,400				21.47	56.5×10 ⁴	56.5				3.52	72×10 ²	72			
	原株感性黒野株 Catalase (+)	410	2.57	37.5×10 ⁴	37.5				1.69	300×10 ⁴	300				19.02	44×10 ⁴	44				3.35	63.5×10 ²	63.5			

表6 INH 感性ならびに耐性株静脈内感染モルモット

経過週・感染群		臓器の重量・培養成績		肺										重量		生菌単位	
				重量	生菌単位	10 ⁻²				10 ⁻⁴							
						0γ	1γ	10γ	100γ	0γ	1γ	10γ	100γ				
第3週後	INH 10γ 耐性株	1	420	3.01	5.5×10 ⁴	+	+	+	0	5.5	6	6	0	1.29	5.5×10 ⁴		
	Catalase (-)	2	380	2.54	2×10 ⁴	133.5	142	151		2	2	0		1.85	50×10 ⁴		
	INH 100γ 耐性株	1	370	2.82	44×10 ⁴	+	+	+	89	44	66	66	1	1.87	15×10 ⁴		
	Catalase (-)	2	400	2.47	4×10 ⁴	+	+	+	+	4	8	5	0	3.37	30×10 ⁴		
	原株 感性黒野株	1	360	3.21	41.5×10 ⁴					41.5				2.18	100×10 ⁴		
	Catalase (+)	2	380	2.68	47.5×10 ⁴					47.5				2.54	1,200×10 ⁴		
第4週後	INH 10γ 耐性株	1	450	3.20	2×10 ⁴	+	298	279	0	2	2	0	1	1.33	2×10 ⁴		
	Catalase (-)	2	440	3.18	2×10 ⁴	+	+	+	+	2	11	10	0	0.87	5×10 ⁴		
	INH 100γ 耐性株	1	410	3.00	81×10 ⁴	+	+	+	+	81	77	133	190	2.14	13.5×10 ⁴		
	Catalase (-)	2	440	2.79	5.5×10 ⁴	+	+	+	+	5.5	4	3	15	2.27	6.5×10 ⁴		
	原株 感性黒野株	1	340	2.45	850×10 ⁴					850				2.34	1,150×10 ⁴		
	Catalase (+)	2	390	3.70	1,250×10 ⁴					1,250				4.05	660×10 ⁴		
第5週後	INH 10γ 耐性株		400	3.10	26×10 ³	26	30	25	0	0	1	0	0	0.45	28×10 ³		
	Catalase (-)		310	5.47	2,000×10 ⁴	+	+	+	+	2,000	1,200	1,400	100	2.05	300×10 ⁴		
第8週後	INH 10γ 耐性株		360	4.50	1,300×10 ⁴	+	+	+	+	1,300	2,400	1,300	200	3.14	1,600×10 ⁴		
	Catalase (-)		390	4.63	79×10 ³	79	95	51	14	0	1	0	0	2.41	2×10 ⁴		

例を、また静脈内感染では5週後で原株群に斃死のため生残モルモットはみられなかった。しかし INH 耐性株 2 群は、皮下感染では、感染後 14 週まで、静脈内感染では 8 週まで観察した結果、斃死モルモットを認めることができなかつた。このことは INH 10γ、および 100γ 耐性株は原株 INH 感性黒野株に比して、その毒力の弱いこと、および結核死にいたらしめるような進行性病変を起こさないことを示しているといえよう。平野⁹⁾はモルモットの人型 INH 50γ 耐性株の皮下感染において、感染 10 週後の剖見では、原株感染群のほうは著明な結核性病変を示したが、耐性株感染群のほうはほとんど変化を認めなかつたと、また培養試

験でも、原株群では内臓から多数の菌を証明できたが、耐性株感染群のほうは淋巴腺の乾酪様物質から結核菌を証したのみであると述べている。

著者の行なつたモルモット皮下感染実験中、100 耐群では、肺で感染 14 週後に 10⁻² 稀釈でただ 1 コの集落を、また脾でも 10⁻² 稀釈で 6 週後に 1 コの集落を認めたのみで、その後は培養によつて菌を証明することはできなかつた。また臓器中でも肺、脾および淋巴腺の重さは、他の 2 群に比してきわめて軽かつた。10 耐群では、肺、脾および淋巴腺の大きさは原株群に比すとやや小さいが、100 耐群のものよりもかなり重い。10 耐群の肺ならびに脾の生菌単位でも、感染 6 週後では原

トの臓器の生菌単位および耐性 (感染後第 3, 4, 5, 8 週)

脾				肝								腎											
10 ⁻²		10 ⁻⁴		重量	生菌単位	10 ⁻²				10 ⁻⁴				重量	生菌単位	10 ⁻²							
0γ	1γ	10γ	100γ			0γ	1γ	10γ	100γ	0γ	1γ	10γ	100γ			0γ	1γ	10γ	100γ				
		5.5	5	7	0	20.69	23.5×10 ⁴	+	+	+	6	23.5	22	27	0	4.02	2×10 ⁹	2	1	0	0		
		50	41	40	0	23.25	21×10 ⁴	+	+	+	4	21	19	21	0	3.65	16×10 ⁹	16	12	15	0		
		15	22	11	0	19.85	36.5×10 ⁴	+	+	+	+	36.5	56	44	2	3.52	9.5×10 ⁹	9.5	14	12	0		
		30	37	49	2	21.78	14.5×10 ⁴	+	+	+	+	14.5	10	19	0	3.62	4.5×10 ⁹	4.5	5	6	0		
		100				24.57	46×10 ⁴					46				3.92	90.5×10 ⁹	90.5					
		1200				25.93	107.5×10 ⁴					107.5				3.93	77.5×10 ⁹	77.5					
+	+	+	224	2	9	5	0	20.28	14×10 ⁴							4.05	1.5×10 ⁹	1.5	1	0	0		
+	+	+	0	5	11	14	0	17.30	33.5×10 ⁴							3.25	12.5×10 ⁹	12.5	16	9	8		
+	+	+	+	13.5	15	13	0	18.05	20×10 ⁴							3.77	6×10 ⁹	6	10	7	6		
+	+	+	+	6.5	2	6	5	17.80	1×10 ⁴							3.29	1.5×10 ⁹	1.5	5	4	1		
+				1150				17.47	93×10 ⁴							3.17	51×10 ⁹	51					
+				660				24.71	101.5×10 ⁴							4.57	309×10 ⁹	309					
28	12	30	0	0	0	0	0	18.67	1.5×10 ⁴	131	93	112	0	1.5	0	1	0	3.80	15×10 ⁹	15	0	0	0
卍	卍	卍	291	300	810	420	0	19.08	100.5×10 ⁴	卍	卍	卍	+	100.5	73	113	6	3.28	17.5×10 ⁹	17.5	5	21	9
卍	卍	卍	卍	1600	2000	900		23.96	53×10 ⁴	卍	卍	卍		53	+	46	5	3.47	1500×10 ⁹	1500	1510	1811	300
57	63	95	2	2	0	1	0	28.52	7×10 ⁴	+	+	+	4	7	12	16	0	4.85	4.5×10 ⁹	4.5	5	6	0

株群よりは少ないが、10 週、14 週後にいたるとほとんど変わらない生菌単位を示した。

耐性の変動は、100 耐群では培養された菌が少ないため、感性への復帰が起こったかどうか判然としないが培養された菌の間接法による I NH 耐性測定では、100 γ 完全耐性を示した。すなわち感性への復帰は起こらなかったのではなからうか。一方 10 耐群では、肺は感染6 週後のみ、脾は 6 週、10 週、14 週後にわずかに 10 γ 耐性菌を証明することができた。その耐性菌の数が全菌数中きわめて少数であるところからみると、感性への復帰を考えざるをえない。

静脈内感染では、I NH 100 γ 耐性株は皮下感染と

同一株、I NH 10 γ 耐性株は上記のように感性への復帰がみられたので、新たに黒野株を感染せしめて、I NH をもって治療したマウスより分離した菌株を用いた。その結果は、耐性株感染 2 群は原株群に比してやや臓器の生菌単位が少ない程度であつた。その臓器内の菌の耐性は表 5, 6 のごとく感性への復帰はほとんどみられなかつた。

以上皮下感染では、安定した I NH 100 γ 耐性株はほとんど無毒に近いことが、また低耐性の I NH 10 γ 耐性株は先に渡辺²⁾ がマウスを用いた実験で報告したように、感性への復帰が起こり、その感性菌による変化、および生菌単位の増加が認められた。しかし安定し

た I N H 100 γ 耐性菌でも静脈内感染では、臓器内、とくに肺ならびに脾では生菌単位の増加が認められ、少なくともモルモットに対して無毒であるとは考えられない。低耐性の I N H 10 γ 耐性 2 株を皮下、および静脈内感染せしめ、1 株は皮下感染で感性への逆変異がみられ、他株では静脈内感染で全然みられなかつた点より、低耐性菌の中でも不安定なもの安定したものがあり、前者は動物体内で感性への変異を起こし、後者はそのまま耐性の変化を動物体内で起こさないものであつて、感染方法によつて感性への逆変異の有無が起るとは考えられない。

結 論

1) 安定した I N H 100 γ 耐性株のモルモット皮下感染では、ほとんど無毒に見えるが、静脈内感染では臓器内の生菌単位の増加等によつて無毒であるとは考えられない。しかしこの場合でも感性原株に比してその毒力は弱い。

2) 低耐性 I N H 10 γ 耐性株には安定したもの、不安定のものがあり、前者はモルモット体内で感性への逆変異を起こさないが、後者は逆変異を起こし、動物体内で相当な生菌単位の増加をきたす。

本稿発表まで御指導、御校閲、御鞭撻を頂いた水之江部長、慶大医学部牛場教授ならびに北研水之江研究室諸氏に深謝いたします。

文 献

- 1) 渡辺元洋：結核，34：503，昭34.
- 2) 渡辺元洋：結核，34：533，昭34.
- 3) 北本治：結核，32（特別号）：2，昭32.
- 4) 高橋正雄：日本細菌学雑誌，12：315，昭32.
- 5) Middlebrook, G. : Am. Rev. Tuberc., 69 : 471, 1954.
- 6) Peizer, L.R. & Widelock, D. : Am. Rev. Tuberc., 72 : 246, 1955.
- 7) Nassau, E. & Hamilton, G.M. : Tubercle, 36 : 281, 1955.
- 8) 平野憲正：東京女子医科大学雑誌，25（11）：1，昭30.
- 9) 平野憲正：東京医事新誌，70（7）：19，昭28.
- 10) Rieux, C.H.G. : Ann. Inst. Pasteur de Lille, 6（4）：1，1953.
- 11) Morse, W.C., Weiser, O.L., Kuhns, D.M., Fusillo, M., Dail, M.C., & Evans, J.R. : Am. Rev. Tuberc., 69 : 464, 1953.
- 12) 福永慶子：東京女子医科大学雑誌，25：153，昭30.
- 13) 井上幾之進：大阪医科大学雑誌，10：403，昭33.
- 14) 米山英子：九大結研紀要，2：179，昭30.
- 15) Koomi, Kanai : Japanese Journal of Medical Science & Biology, 8 : 413, 1955.
- 16) Cestnik, I. : Tbk-Arzt. 9 : 136, 1955.
- 17) 深津睿知：結核，33：666，昭33.