

イソニコチン酸ヒドラジッド (INH) 耐性結核菌の研究

第2報 モルモットとマウスに対するウィルレンスの比較

永 島 誠

国立村山療養所

受付 昭和35年9月3日

緒 言

INH 耐性結核菌のモルモットに対する弱毒化を Middlebrook ら¹⁾, Steenken ら²⁾ が 1953 年に報じて以来、多くの研究者によりこの問題が論ぜられている。そして一般に、INH 耐性結核菌がモルモットに対するウィルレンスを減弱していることが認められているが、マウスに対してはしばしばウィルレンスを保持していたことが報告されている。このように INH 耐性菌のウィルレンスが動物の種の相違により異なつて現われるということは興味のある問題であり、モルモットとマウスが INH 耐性菌感染に対する感受性において質的に異なるとすれば、INH 耐性結核菌のこれら両種動物に対する病原性を比較検討することにより、モルモットおよびマウスの結核菌感染機転の差を解明する手掛りを見出ださうの可能性も生ずると考えられる。

ところで、INH 耐性菌をもつてする実験結核症の研究においては、使用菌株について INH 耐性に関する population 構成を十分分析したうえで実験成績を評価すべきである。さらに、菌株のカタラーゼ活性についてはウィルレンスと直接の関係はないとする研究者³⁾⁴⁾もあるが、なおなんらかの関係の存在することも推定しうる⁵⁾⁶⁾ので、この属性についても検討する必要がある。

私は第1報⁷⁾において述べたごとく、人型結核菌黒野株より population 構成、カタラーゼ活性等の明らかな INH 耐性株を数株、試験管内において得ているので、これらの株を使用してモルモットとマウスに対するウィルレンスを主として感染後の臓器内菌数の推移により比較検討した。

実験 I INH 耐性結核菌接種モルモット (6週まで) およびマウス (15週まで) の臓器内生菌数の消長

実験材料および実験方法

使用動物：300 g 前後の白色短毛、ツベルクリン皮内反応陰性の雌モルモットおよび 15~20 g の SM 系雌マウス (実中研)。

使用菌株：人型結核菌黒野株 (慶大細菌学教室保存株) およびそれより試験管内にて分離した数株の INH 耐性株で、それらの INH 耐性に関する population 構成、カタラーゼ活性に関しては第1報⁷⁾において述べたが、簡単に説明すると次のごとくである。

IR₁ 株：黒野株より INH 1 γ/ml 含有 1% 小川培地で one step selection により分離後、INH 1 γ/ml 含有小川培地に 10 代継代してもなお不均一な INH 耐性 population 構成を示す菌株で、カタラーゼ活性は population を構成する菌のほとんどすべてが微弱陽性を示した。

IR₅₀₋₀ 株：INH 50 γ/ml 含有小川培地で one step selection により分離 (IR₅₀ 株) 後 INH を含有しない培地に継代した菌株で、継代初期においては 50~100 γ まで full resistant であつたが、次第に感受性菌と 50 γ 以上の耐性菌との混合 population となり、カタラーゼ活性も中等度陽性菌と陰性菌の混合を示した。

IR₅₀₋₀₋₁₀₀ 株：IR₅₀₋₀ 株を動物接種直前に 100 γ/ml 含有培地に移植して INH 耐性菌のみを select せんとした菌株で 100 γ まで full resistant、すべての菌がカタラーゼ陰性であつた。

IR₅₀₋₁₀₀ 株：IR₅₀ 株を 50 γ あるいは 100 γ/ml 培地に継代した株で 50 γ あるいは 100 γ まで full resistant、すべての菌がカタラーゼ陰性であつた。

以上の黒野原株および INH 耐性 4 株の 1% 小川培地 (INH 含有か否かは菌株により異なる) の 3 週培養菌より、ガラス玉入り磨砕コルベンを用い、手振法により蒸溜水浮游菌液を作り、軽く遠沈、粗大菌塊を除き、光電比色計により一定濁度に規制したのち、0.5 ml を実験動物の静脈内に接種した。なお、接種菌液については INH 耐性に関する population 構成、カタラーゼ活性を検査し上記各株の性状を保持することを確かめた。

感染後、モルモットは 1 日、1, 2, 4, 6 週目に、マウスは 1 日、2, 4, 6, 8, 10, 15 週目にそれぞれ 2 匹ずつ屠殺、肺、肝、脾について小川の方法⁸⁾に準じて定量培養 (各臓器を 1% NaOH を用い 50 倍の ho-

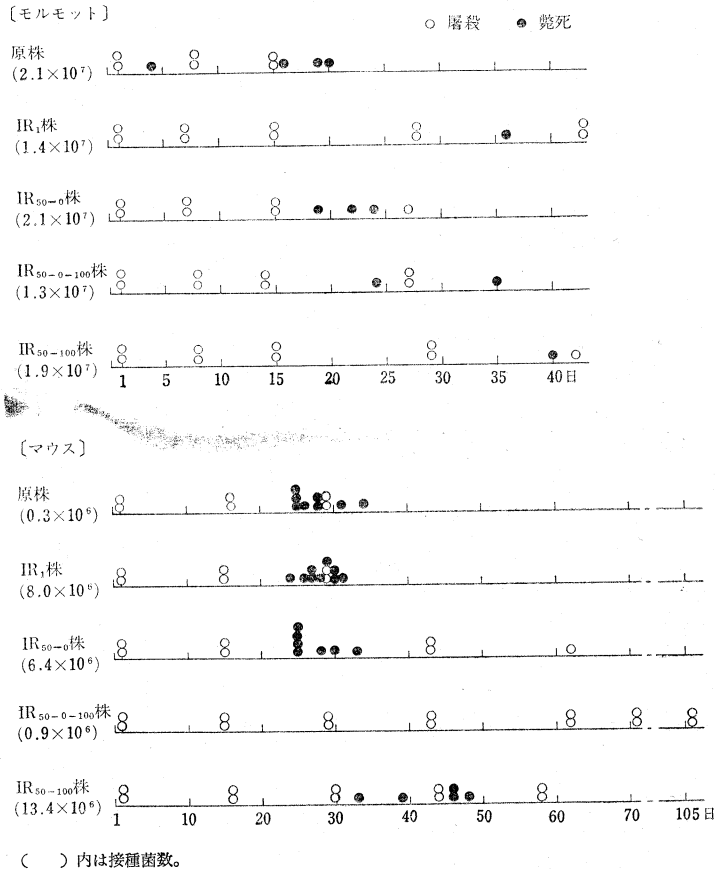
mogenate を作り、その 10 倍および 1,000 倍稀釈液について 2 本ずつの小川培地(使用)し、4 週培養後集落数を算定した。また、屠殺動物および斃死動物の肺の肉眼的病理所見を動物実験法⁹⁾の記載の基準により観察した。

実験成績

1. 動物の死亡状況

各菌株感染後のモルモットおよびマウスの死亡状況を図 1 に示した。モルモットの実験とマウスの実験は時を異にして行なわれたので両動物に対する接種菌量が異なっており、また感染後屠殺に供せられている動物があるので感染死の様相を正確に示すものとはいえないが、菌

図 1 人型結核菌黒野株および I N H 耐性株静脈内接種動物の死亡状況



株のウィルレンスを推察するのにある程度参考に供しうらむと思われる。

これで見ると、原株はモルモットを 3 週間後で、マウスを 4 週間後で多く斃死せしめている。I R₁ 株はモルモットに対しては原株に比し弱毒化が想像されるが、マウスに対しては原株と大体同時期に斃死せしめている。I R₅₀₋₀ 株はモルモットおよびマウスのいずれに対しても原株よりもやや劣る程度のウィルレンスを示し、I R₅₀₋₀₋₁₀₀ 株はモルモット、マウスいずれに対しても弱毒化していると考えられた。I R₅₀₋₁₀₀ 株はモルモットに対しては弱毒化しており、マウスに対しても原株に比しかなり劣るウィルレンスを想像せしめた。

2. 臓器内菌数の消長

感染モルモットあるいはマウスの逐次屠殺定量培養に

より肺、肝および脾全臓器に分布する生菌数を求めた結果を図 2 および図 3 に示した。

a. モルモット臓器内生菌数の消長 (図 2) : モルモット肺における接種 1 日後の生菌数は、各株の接種菌数の差に比べてやや大きな差をもつて検出された。その後、原株、I R₅₀₋₀ 株、I R₅₀₋₀₋₁₀₀ 株は週をおつて菌数を増しており、原株は 4 週以後、他の 2 株は 6 週以後の菌数は感染死のため追究しえなかつた。これらに反し I R₁ 株および I R₅₀₋₁₀₀ 株は 1 週の菌数は 1 日目の菌数より減じており、以後さしたる増加の傾向もなく経過した。肺における菌数の消長からみると、原株、I R₅₀₋₀ 株、I R₅₀₋₀₋₁₀₀ 株の群と I R₁ 株、I R₅₀₋₁₀₀ 株の群に分けられるが、これら 2 群は肝および脾における菌数の推移においてもそれぞれ異なつた

図2 モルモット臓器内生菌数の消長(6週以内)

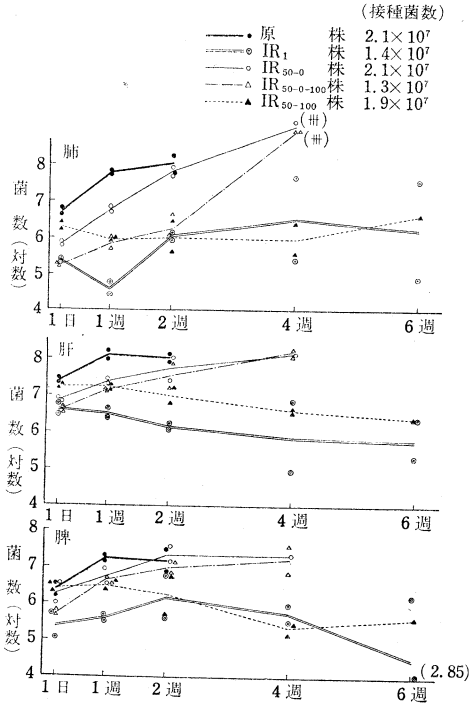
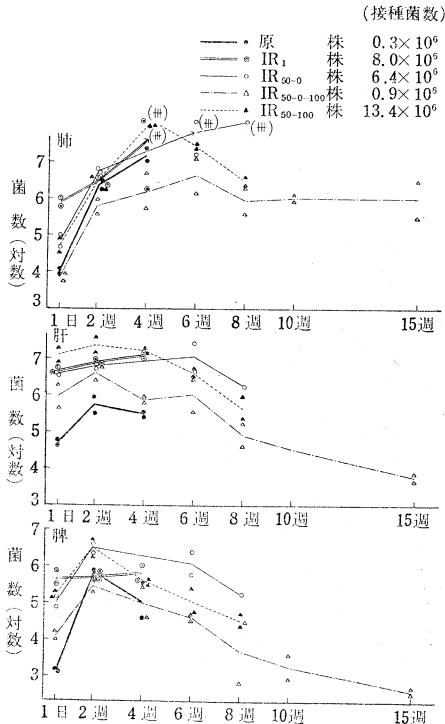


図3 マウス臓器内生菌数の消長(15週以内)



態度をとり、前者の群は肝、脾においても接種後週をおつて菌数増加の傾向を示すに反して、後者の群では肝、脾において増加することなく、むしろ減少の傾向を示し

た。

b. マウス臓器内生菌数の消長(図3)：マウスの臓器内生菌数の推移についてみると、各株の接種菌数の差が大きかつたが1日目の各臓器菌数はおおむねその多少に応じていた。

肺における菌数は、その後いずれの菌株においても2週、4週と著しく増加し、菌株間における菌消長曲線の形の差はほとんどみられなかつた。それ以後においては原株およびIR₁株では感染死のため菌数はみられなかつたが、IR₅₀₋₀株は8週においても菌数減少はみられず、IR₅₀₋₀₋₁₀₀株およびIR₅₀₋₁₀₀株においても菌数減少の傾向は少なかつた。

肝、脾においても各菌株とも2~4週の間は接種菌数に応じた菌数をもつて増減し、菌株間における菌消長曲線の形に差を見出だしえなかつた。

3. 感染動物の肺肉眼所見

表1に示したごとくモルモットは感染1週後すでに肺表面に結核結節を見出だしたのもあつたが、明瞭な病変の出現は2週以後にみられた。原株およびIR₅₀₋₀株は高度の病変を早期に形成、また、IR₅₀₋₀₋₁₀₀株は原株に比し病変の進行がやや遅かつたが、病変の程度はほとんど同様であつた。これらに反しIR₁株およびIR₅₀₋₁₀₀株は原株に比し病変の進行も、その程度も一般に劣つていた。これらの結果は肺における菌数増加の程度と大体一致していた。なお死亡動物の肺は一般に病変が強かつたが、必ずしもすべてが最大の病変を示すとはかぎらなかつた。

感染マウスの肺は1週目には観察しえなかつたが、2週の肺では接種菌数の少なかつたIR₅₀₋₀₋₁₀₀株が比較的病変が少ないのみで、他の株は原株と大差が認められなかつた。その後においてもIR₅₀₋₀₋₁₀₀株のみが病変の程度が軽かつたほかは、すべてきわめて強い病変を示し、菌株間の差は認められなかつた。死亡マウスの肺はすべて強度の病変を示していた。

小 括

肺、肝、脾内菌数の消長と肺病変の肉眼的所見とを比較すると、モルモット、マウスいずれにおいてもよく平行していた。死亡状況の観察の成績は不十分なものではあるがこれも前2者の結果をある程度裏書きするものと考えられる。しかしモルモットとマウスとで弱毒化のpatternを比較すると種々の異なつた点を見出ださう。第1にはモルモットにおいては、弱毒化していたIR₁株およびIR₅₀₋₁₀₀株は肺、肝、脾いずれの臓器においても原株と異なつた菌数の推移を示し、明らかに菌の生体内増殖能が低下していることを思わせた。これに反しマウスでは、原株とINH耐性諸株の間に肺、肝、脾の菌数の推移に著しい差がみられず、ことに肺においては感染後4~6週まではいずれも著しい菌数の増

表1 感染動物の肺肉眼所見

菌 株		屠殺時期								斃 死 例
		1週	2週	4週	6週	8週	10週	15週		
モ ル モ ット	原 株	± ±	卅 卅	※	※	/	/	/	16日 卅 19日 卅 20日 卅 (4日 -)	
	I R ₁ 株	- -	卅 卅	卅 卅	卅 +	/	/	/	26日 卅	
	I R ₅₀₋₀ 株	卅 -	卅 卅	卅	※	/	/	/	19日 卅 22日 卅 24日 卅	
	I R ₅₀₋₀₋₁₀₀ 株	+ -	卅 +	卅 卅	※	/	/	/	24日 卅 25日 卅	
	I R ₅₀₋₁₀₀ 株	± -	+ -	卅 +	卅	/	/	/	40日 卅	
マ ウ ス	原 株	/	卅 卅	卅 卅	※	※	※	※	24日 卅 卅 卅 卅 23日 卅 28日 卅 卅 卅 31日 卅 卅 34日 卅	
	I R ₁ 株	/	卅 +	卅 卅	※	※	※	※	24日 卅 卅 26日 卅 卅 27日 卅 卅 卅 28日 卅 29日 卅 卅 30日 卅 卅 卅 31日 卅	
	I R ₅₀₋₀ 株	/	卅 ±	- 卅	卅 卅	卅	※	※	25日 卅 卅 卅 卅 卅 28日 卅 30日 卅 卅 33日 (不明)	
	I R ₅₀₋₀₋₁₀₀ 株	/	+ ±	卅 卅	卅 卅	卅 卅	卅 卅	卅 卅		
	I R ₅₀₋₁₀₀ 株	/	卅 +	卅 卅	卅 卅	卅 卅	※ 卅	※ 卅	33日 卅 卅 39日 卅 卅 41日 卅 卅 48日 卅	

1) 1日目屠殺動物肺にはすべて病変が認められない。

2) ※ 生残動物がなかった。

加をみた。

第2にはモルモットに対して弱毒化した株とマウスに対して弱毒化した株とが異なっていることである。すなわち、I R₁ 株、I R₅₀₋₁₀₀ 株はモルモットに対しては明らかに弱毒化していたが、I R₁ 株はマウスに対して原株とほとんど同様なウィルレンスを示し、I R₅₀₋₁₀₀ 株もマウスに対する弱毒化はあまり著明でなかった。また、マウスに対し弱毒化していた I R₅₀₋₀₋₁₀₀ 株はモルモットの臓器内では原株と類似した菌数の消長を示し、その他の成績もモルモットに対して弱毒化しているとはいいがたい。しかしモルモットとマウスの感染に用いた菌が各株の異なつた継代数の菌を用いたためにウィルレンスの動揺が生じた可能性もあるので、この点を顧慮し以下の実験は同一菌液を用いて同時に感染せしめるようにした。

実験II INH 耐性結核菌接種モルモットおよびマウスの接種後早期(6日まで)の臓器内生菌数の消長

実験IにおいてはINH耐性結核菌感染動物の死亡まで、あるいは肉眼的病変が十分発達するころまでの相当長期間の臓器内生菌数の消長を追究したのであるが、各臓器内生菌数が感染初期に運命づけられるものであるか否

かをみるために実験IIが行なわれた。

実験材料および実験方法

実験Iと同様であるが、12匹ずつのモルモットおよびマウスに同時に同一菌液を0.5 ml ずつ静脈内接種し、15分、1時間、15時間、1日、2日、3日および6日に2匹ずつ屠殺、肺、肝、脾について定量培養を行なつた。

実験成績

モルモットの肺、肝、脾定量培養による全臓器内生菌数の消長を図4、マウスのものを図5に示す。

a. モルモットにおける菌数の消長：肺においては、すべての株が15~24時間まではその菌数を減じたが、1~2日以後の菌数の推移には二様の傾向が示された。すなわち、原株およびI R₅₀₋₀ 株は6日まで次第に菌数を増したのに対し、I R₁ 株、I R₅₀₋₀₋₁₀₀ 株、I R₅₀₋₁₀₀ 株はほとんど不変のまま推移した。

肝、脾の菌数は各株とも接種菌量に応じて多少の動揺はあるが、6日目まで徐々に増加する傾向がみられた。そして、肺における菌数の消長と対比して接種直後より15~24時間の間に、各株とも相当著明な菌数増加のみられたことが注目された。

b. マウスにおける菌数の消長：肺においては原株、I R₅₀₋₀ 株は接種後15時間までに菌数がやや増加し

図4 モルモット臓器内生菌数の消長(6日以内)

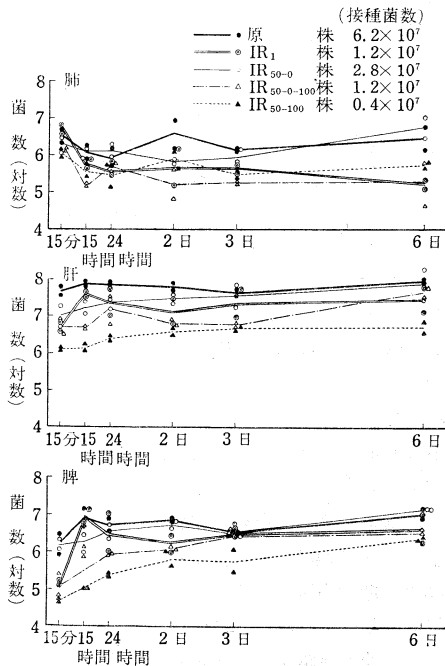
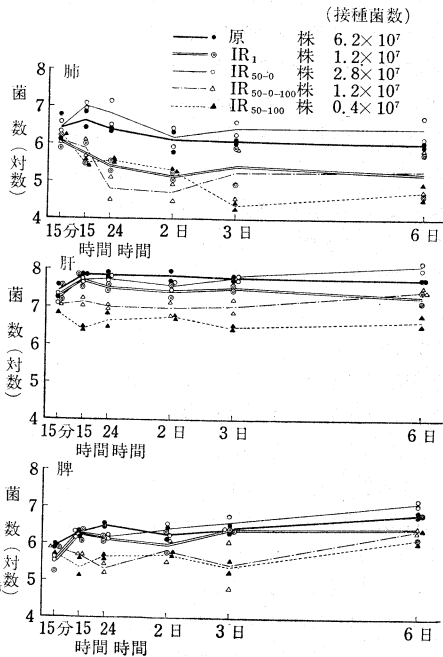


図5 マウス臓器内生菌数の消長(6日以内)



たが、以後3日目まで漸減し6日まで同程度の菌数を維持した。これらに対しIR₁株、IR₅₀₋₀₋₁₀₀株、IR₅₀₋₁₀₀株では接種後2~3日までの菌数減少がかなり著明にみられ、以後6日までほとんど不変の菌数を維持した。しかしこれら各株の6日目における菌数はほぼ接種菌数に比例していた。

肝においては接種後、各株とも菌数の変化がさしてみられず6日目まで推移したが、脾においては各株とも徐々ではあるが増加の傾向がみられ、またその消長は接種菌量に比例していた。

小括

INH 耐性結核菌を接種して、その初期(6日以内)のモルモットおよびマウスの肺、肝、脾内の菌消長で著明に菌株間の差がみられたのはモルモット肺においてであった。マウス肺においてもやや差はみられるようではあるが、接種菌量の差に支配されたためとも考えられ、あまり判然としたものではなかつた。肝、脾における菌消長には、マウス、モルモットともに菌株間の差を見出しえなかつた。

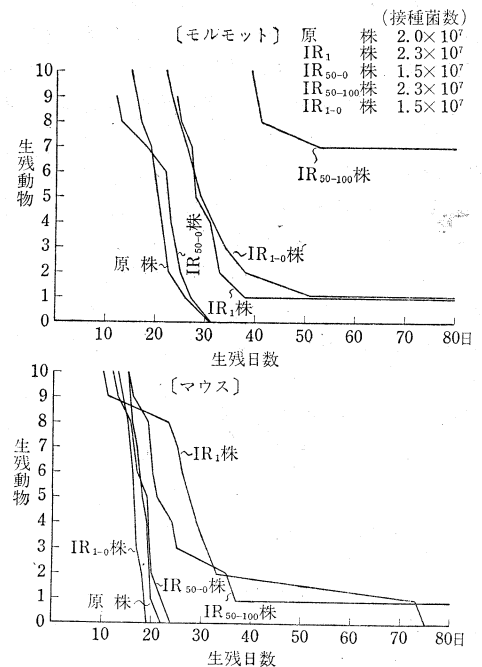
実験III 感染動物の生残日数

実験I, IIよりINH 耐性結核菌にはモルモットあるいはマウスの臓器内生菌数の推移において原株と異なる株がみられることが明らかに示され、またモルモットとマウスの臓器内生菌数の消長の状態に異なつた傾向が認められた。これらのさい、動物の死亡状況は実験Iにおいてある程度推察できたが、さらに一定数の動物にINH 耐性諸株を感染せしめて生死観察を行ない、ウィルレンスの総合的判断を得たいと考え実験IIIを行なつた。

実験材料および実験方法

使用菌株は実験I, IIにおいて使用した黒野株およびINH 耐性諸株で、他にIR₁株をINHを含有しない培地に2代継代した株(IR₁₋₀株)を加えた。

図6 感染動物の生残曲線



マウスはこの実験においては雌性の CF#1系(実中研)を用いた。動物をそれぞれ 10 匹の群に分け、実験 I, II と同様にして調製した蒸溜水浮游菌液を 0.5 ml 静脈内接種して、80 日まで生死を観察した。

実験成績

図 6 に各株の接種菌数および生残曲線を示した。I R₁ 株と I R₅₀₋₀ 株接種モルモットは接種後 6 日または 1 日にそれぞれ 1 匹非結核死と思われる死亡があつたが、これらは成績から除外した。

原株の平均生残日数はモルモット 22.0 日、マウス 18.6 日で、両種動物とも急速に死亡し、十分強いウィルレンスが示された。I R₅₀₋₀ 株は両種動物に対して原株とほとんど同様なウィルレンスを示したが、この株は population 構成上カタラーゼ陽性の感受性菌とカタラーゼ陰性 50% 耐性の菌との混合 population であり、Meissner¹⁰⁾ は 5% の感受性菌の混在で感受性株と大差ないウィルレンスを示すというが、本株の場合感受性菌の比率はさらに著しく大であることが知られているのでウィルレンスが原株と大差ないのは当然のことと思われる。I R₁ 株、I R₁₋₀ 株および I R₅₀₋₁₀₀ 株はモルモットに対して弱毒化しており、とくに I R₅₀₋₁₀₀ 株は平均生残日数 69.4 日となり、観察を打ち切つた 80 日になお 7 匹が生存を続け、弱毒化は著明であつた。I R₁₋₀ 株はマウスに対して I R₅₀₋₀ 株とともに原株と同等あるいはそれ以上ともみられるウィルレンスを示したが、I R₁ 株および I R₅₀₋₁₀₀ 株は弱毒化していた。

小 括

本実験に用いられたマウスは CF#1系であり、各株の平均死亡日数は SM 系マウスで行なわれた実験 I の死亡日数より少なくなり、CF#1系マウスは SM 系マウスより結核菌感染に対して感受性が大であることが示された。

モルモットに対して I R₁ 株および I R₅₀₋₁₀₀ 株は実験 I と同様に弱毒化しており、I R₁₋₀ 株もまた I R₁ 株とほとんど同様に弱毒化していた。マウスに対しても I R₁ 株、I R₅₀₋₁₀₀ 株は弱毒化していたが、この I R₁ 株は実験 I においては SM 系マウスに対して原株と同様なウィルレンスを示していたことから考えると、これは 1% INH 含有培地継代によりウィルレンスの減弱をきたしたものと考えられる。そして一方 I R₁₋₀ 株が CF#1系マウスに対して強いウィルレンスを示したことは、このことを裏付けるものと考えられる。

総括ならびに考察

結核菌が示すウィルレンスは、菌対宿主の関係において論ぜられるべきものであつて、菌の生物学的性状とウ

ィルレンスを関連づけようとする試みはいろいろ行なわれているが、まだ生物学的性状のみをもつてその菌株のウィルレンスを示す尺度とすることは成功していない現況である。それは菌の有する数多くの属性と宿主の菌に対する反応が互いに影響しあつて、その宿主の生活あるいは生存に不利な結果をもたらす現象を追究せねばならないからであろう。たとえば古くより結核菌は菌型によつてモルモットあるいは家兎に対するウィルレンスが異なることは、よく知られているように、動物の種も感染症の成立を左右する重要な因子として認めねばならない。さらにまた、同種動物内においても系統によつて菌のウィルレンスの現れ方が異なることもある。その他の宿主側の条件も感染症成立を規定する因子として除外する訳にはゆかない。

小川ら¹¹⁾、水之江¹²⁾ はマウスに結核菌を静脈内感染せしめ、肺、肝、脾等の菌数の消長を経時的に観察、また Pierce ら¹³⁾ もマウスに種々の程度のウィルレンスを有する数株の結核菌を種々の経路で接種し、臓器内菌数の推移を追究し、その増減の程度がウィルレンスと平行することを認め、菌の消長よりウィルレンスを 3 段階に分け、virulent, attenuated および avirulent とした。一方築谷ら¹⁴⁾ は皮下接種によるモルモット臓器内の菌増殖の状況を観察し、強毒株は弱毒株より肝および肺において増殖が著明であつたと述べ、橋本ら¹⁵⁾ も種々のウィルレンスを有する結核菌を静脈内接種されたモルモットの臓器内菌数の消長を観察している。

私の行なつた実験では INH 耐性結核菌のウィルレンスの強弱を、主としてこの生体内増殖能の面より観察したのであるが、感染方法としてはすべて静脈内接種を用いた。これは菌のウィルレンスを規定する因子の 1 つである感染性、あるいは局所限局性等を除外して問題を生体内あるいはさらにおそらくは細胞内の増殖力のみを観察したいがためであつた。そして実験 I, II における臓器内菌消長、肺肉眼的所見、動物の生死、実験 III における動物の生死観察の結果は、それら相互の間の関連性を明らかに示した。それらの実験成績を総合すると、INH 耐性株の多くはモルモットおよびマウスに対し原株に比し減弱したウィルレンスを示した。ただ INH 50% 含有培地において one step で分離後、INH を加えない培地に継代した I R₅₀₋₀ 株はモルモット、マウスいずれにも弱毒化が著しくなかつたが、これは INH 50% 耐性菌と感受性菌の混合 population であつたためであろう。また、INH 1% 培地で one step で分離後 INH 1% 培地に継代された I R₁ 株が実験 I においてモルモットに対しては弱毒化していたのに、マウスに対してはウィルレンスが強かつたことが注目されたが、実験 III においてはマウスに対しても弱毒化していたので、その理由を明らかにすることはできなかつ

た。このINH耐性株の弱毒化は実験I, IIの臓器内菌消長の結果からみると、モルモットとマウスとでは趣を異にした増殖能で現わされたといえる。すなわち、実験IIの感染後早期の臓器内菌消長からみると、INH耐性弱毒株の動物肺への定着性は原株との間にあまり差はみられず、接種菌量に支配されるようであつた。ただマウス肺において、接種後15分～15時間の間に、弱毒化したINH耐性株は菌数が減少しているのに反し、原株および弱毒化しないINH耐性株では増殖がみられたことが注目された。そして接種後6日目における肺内菌数はモルモットにおいては弱毒化した菌株のほうが強毒菌株よりもやや少ないようであつたが、マウスにおいては大体接種菌量に比例した菌数がみられた。しかし実験Iの成績から明らかなように、以後の菌数消長にはモルモットとマウスの間には著明な差がみられたことはきわめて注目に値する。すなわち、肺に定着した菌はモルモットでは強毒株に比し弱毒株の増殖はあまり著明ではないのに反し、マウスの場合2週以内に菌株のウィルレンスの程度に関係なく著明な増殖がみられた。さらにモルモット肝、脾においては弱毒株は原株より劣つた増殖能しか示さなかつたが、マウスの肝、脾の菌数にはこれらの差が示されなかつた。これらの成績はINH耐性株の弱毒化の現れ方がマウスとモルモットの間には差のあることを示すもので、少なくともマウスにおいては体内増殖の減弱が弱毒化の主な原因とは思われなかつた。

Mayerら¹⁶⁾は大きな菌塊を含む菌液を静脈内接種することにより、マウス肺における菌と細胞の関係を追究して、筋層の欠如した細動脈に停留した菌塊は、間もなく血管内に多核白血球の集合を惹起せしめ、すでに1時間後には血管壁の破壊により肺実質内に出て単核細胞の処理を受けるといい、一方Raleighら¹⁷⁾、Stewart¹⁸⁾はよく分散された菌液の静脈内接種によつて肺内の菌を追究すると感染後数日以内に一たん顕微鏡的には見えなくなり、1週ころより再び認められるようになるという。いずれにしても動物の血中に接種された結核菌が最初に接触する細胞は、多核白血球および単核細胞と考えて差し支えないであろう。そしておそらくは、モルモットでもマウスでもこのことには変りないと思われる。本実験において6日以内に肺内に起こる現象は、この多核白血球および単核細胞との関連において考察すべきものと考えられる。原株に比し、INH耐性弱毒株接種後マウス肺に起こつた菌数の減少はモルモット肺におけるよりも著明であり、Macknessら¹⁹⁾がBCG株接種マウス肺においてみた、24時間以内の菌数減少に相当するのであろう。INH耐性弱毒菌は食細胞による被食菌数が低いために、食菌されなかつた菌がさらに流血中に混じて脾等に集積されるのであろうか。マウス

脾に多少この傾向がみられたが著明なものではなかつた。

牛場ら²⁰⁾はin vitroの実験においてモルモット単球を使用してINH耐性菌の細胞内増殖能を観察したが、INH耐性菌は細胞内増殖能が原株に比しかなり劣つていと結論している。私の実験はin vivoの実験であるが、肺に定着したINH耐性弱毒菌の増殖はモルモットにおいては著明に阻止されているが、マウスの肺においては6日～2週の間には原株との差がほとんどみられなかつた。これから想像すると、in vitroではいかなる結果を示すかは即断できないが、マウス食細胞のINH耐性弱毒菌に対する食菌力も、食菌した菌に対する処理能も小さいと仮定できないであろうか。

最後にカタラーゼ活性とINH耐性株のウィルレンスの関係についてふれるとpopulationを構成する菌のほとんどすべてが微弱陽性を示したIR₁株がモルモットに対し弱毒化しており、カタラーゼ活性とウィルレンスを直接関連づけることはできなかつた。

結 論

人型結核菌黒野株および試験管内にて得た数株のINH耐性株のウィルレンスを、モルモットとマウスについて比較検討して次のごとく結果を得た。

1) 菌接種後、動物臓器内における菌消長、動物の生死、肺肉眼所見から総合的に判定して、多くのINH耐性株はマウス、モルモットいずれに対しても弱毒化していたが、モルモットに対しては弱毒化しているがマウスに対しては強毒な株と、モルモット、マウスいずれに対しても弱毒化が著明でない菌株があつた。しかし両動物に対し弱毒化が著明でなかつた菌株は、INH耐性菌と感受性菌の混合populationを示していたので、INH耐性株のウィルレンスを現わすものとは思われず、INH耐性菌株のウィルレンス判定にpopulation構成の検討が重要であることを示した。

2) モルモットに弱毒化したINH耐性株は肺への定着性には著明な差はみられなかつたが、肺、肝、脾において原株より劣る増殖力を示した。

3) マウスに弱毒化したINH耐性株は肺における感染初期の菌数減少が原株に比しやや大であつたが、2～4週以内には原株と同様な菌数の増加がみられた。

4) 一般的にはINH耐性弱毒株に対して、マウスはモルモットに比し感受性が大であると思われるが、モルモットに対する弱毒化とマウスに対するそれとは機序が異なることが、臓器内菌数消長の形式に明らかな差が示されたことにより推察された。また両種動物の弱毒化が平行しないこと等もモルモットとマウスの結核菌感染機転に差があることを示すものと考えられる。

稿を終わるにのぞみ、御懇篤なる御指導と御校閲の労を賜わつた慶応義塾大学医学部細菌学教室牛場大蔵教授、斎藤和久講師および終始御助言と御鞭撻を下さつた国立村山療養所田中堅輔所長、小坂久夫医務課長、前田謙次研究検査科医長に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Middlebrook, G. & Cohn, M. L. : Science, 118 : 297, 1953.
- 2) Steenken, W. Jr. & Wolinsky, E. : Am. Rev. Tuberc., 68 : 548, 1953.
- 3) 金井興美 : 医学と生物学, 35 : 105, 昭30.
- 4) 高橋正雄 : 日本細菌誌, 12 : 315, 昭32.
- 5) Cohn, M.L., Kovitz, C., Oda, U. & Middlebrook, G. : Am. Rev. Tuberc., 70 : 641, 1954.
- 6) Peizer, L. R. & Widelock, D. : Am. Rev. Tuberc., 72 : 246, 1955.
- 7) 永島誠 : 結核, 35 : 861, 昭35.
- 8) 小川辰次 : 結核, 24 (2) : 19, 昭24.
- 9) 安東洪次・田島嘉雄篇 : 医学研究動物実験法, 朝倉書店, 東京, 昭31.
- 10) Meissner, G. : Beit. Klin. Tuberk., 113 : 62, 1955.
- 11) 小川辰次・工藤祐是・高倉廉・岩崎龍郎・橋本芳男・村瀬貞男 : 結核, 25 : 647, 昭25.
- 12) 水之江公英 : 日本細菌誌, 7 : 195, 昭27.
- 13) Pierce, C.H., Dubos, R.J. & Schaefer, W.B. : J. Exp. Med., 97 : 189, 1953.
- 14) 染谷四郎・川村達・江頭清之 : 結核, 26 : 24, 昭26.
- 15) 橋本達一郎 : 結核, 30 : 461, 昭30.
- 16) Mayer, E., Jackson, E.R., Whiteside, E.S. & Alverson, C. : Am. Rev. Tuberc., 69 : 419, 1954.
- 17) Raleigh, G.W. & Youmans, G. P. : J. Infect. Dis., 82 : 205, 1948.
- 18) Stewart, G.T. : Brit. J. Exper. Path., 31 : 5, 1950.
- 19) Mackaness, G.B., Smith, N. & Wells, A.Q. : Am. Rev. Tuberc., 69 : 479, 1954.
- 20) 牛場大蔵・小沢敦 : 日結, 17 : 618, 昭33.