

INH 高度耐性菌の毒力について

— 吸入感染後1年間の観察 —

下出久雄*・豊原希一**

* 国立療養所東京病院

** 結核予防会結核研究所

受付 昭和37年9月5日

I 緒言

INH 高度耐性カタラーゼ反応陰性結核菌のモルモットに対する毒力の低下については、すでに多数の実験報告があるが、わが国では吸入感染による毒力の検討は行われていない。われわれは吸入感染による毒力の検討を行なってきたが、過去の実験ではやはり毒力の低下が認められた¹⁾。しかし感染後5~8週ではINH耐性カタラーゼ陰性菌によつても、かなりの乾酪性病変が肺に認められ、皮下、静脈内接種等における病変に比し高度な病変が形成され、INH感性菌との毒力の差異が著しくなかつた²⁾。このような接種法による毒力の差異は他の細菌にも認められるところであるが、INH耐性結核菌の場合、接種法の差異により毒力が相違する原因は獲得抵抗性形成の速さ、強さの差、および菌の定着部位による増殖力の差等にあるのではないかと考えられる。すなわち吸入感染では菌定着部位は主として肺胞内であり、菌は増殖しやすく、他臓器への菌の定着は少なく、個体全体としての感染菌量は微量(500~1,000コ)であるから、アレルギーや特異的、非特異的抵抗性の形成は菌が肺内である程度増殖してから起こり、したがつて菌の増殖が比較的長期間抑制されないと考えられる。逆に静脈内感染では肺に比し多数の菌が肝脾等全身各臓器に定着し、比較的早期に抵抗性が獲得され、菌の増殖が阻止されると考えられる。したがつて吸入感染においても感染後時を経るに従い抵抗性が強くなつてくれば、菌の増殖は阻止され、病変が退行するのではないかと考えられ、この点を明らかにするため今回の実験ではINH耐性菌を吸入感染させて、5時間、5、10、20、35、50週後の病変の推移を観察した。

II 実験方法ならびに材料

1) 使用菌株

H₃₇R_v株のINH感性株とそれより試験管内でINH 50r/ccに完全耐性化、カタラーゼ反応陰性化された菌株を使用した。

2) 実験動物

体重465~650gのツ反応陰性白色モルモット41匹を用い、これを2群に分け第1群(21匹、以下S群とよぶ)はH₃₇R_v、INH感性株を吸入感染させ、第2群(20匹、以下R群とよぶ)は上記のINH耐性菌を吸入感染させた。

3) 感染方法

吸入感染方法はすでにたびたび報告したので省略する³⁾。噴霧に用いた菌液は上記両菌株ともにSauton培地2週間培養菌の5mg/ccの蒸留水浮游液をつくり、これを2,500回転/分、10分間遠沈し、上清を濾紙で濾過して調製した。噴霧菌液1cc中の生菌数は感性株では 13×10^6 耐性株では 4.15×10^6 であり、噴霧菌液量はS群9.5~13cc(大部分10cc)R群9~14cc(大部分10cc)で、噴霧吸入時間はS群6~8分(ほとんど7分)R群6~9分(ほとんど7~8分)噴霧圧は20~25 pound/sq. inchで、吸入中のモルモットの呼吸数はS群70~112/分、R群68~118/分で両群の感染条件はほぼ等しい。

4) 検索方法

両群ともに感染直後、5、10、20、35、50週後に各3匹宛屠殺剖検し病理学的、細菌学的検索を行なつた。すなわち肉眼的観察の後、肺脾の重量を測定し、右肺全体をホモジナイザーで均等化したものおよび肝脾の一部を1%小川培地で菌定量培養を行ない、R群ではINH 50r/cc含有1%小川培地にも培養し、左肺は組織学的検索に用いた。ツベルクリン反応は100倍、ツ液により感染後2、4、9、15、19、25、30、40、50週目に行ない、同時期に体重を測定した。

III 実験成績

Hisao SHIMOIDE and Mareichi TOYOHARA (Tokyo National Chest Hospital, Kiyosemachi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan): Studies on the Virulence of Isoniazid Highly Resistant Tubercle Bacilli for Guinea Pigs in the Airborne Infection. — Kekkaku, 38 (1) : 23~29, 1963.

1) ツベルクリン反応ならびに体重の推移 (図1~2)

ツ反応はS群では感染2週後にはすべて10mm以上の発赤硬結を示し、硬結径の平均値は2週後18.5mm, 4週後25.9mm, 9週後21.0mm, 15週後19.6mm, 19週後24.7mm, 25週後19.8mm, 30週後21.6mm, 40週後21.1mm, 50週後21.0mmで、これに対しR群では感染2週後に5匹, 4週後には残りの全例が陽転した。硬結径の平均値は2週後7.8mm, 4週後24.9mm, 9週後16.5mm, 15週後18.4mm, 19週後18.2mm, 25週後18.6mm, 30週後19.7mm, 40週後19.5mm, 50週後16.6mmであ

Fig. 1. Changes in Tuberculin Reaction

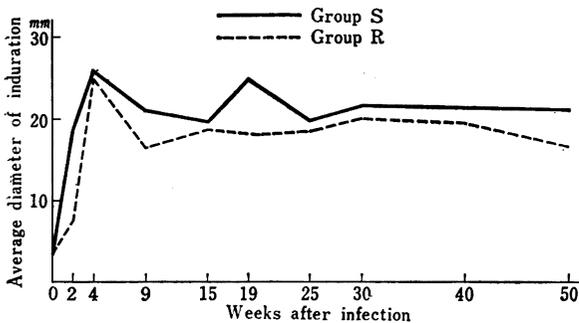


Fig. 2. Changes in Body Weight

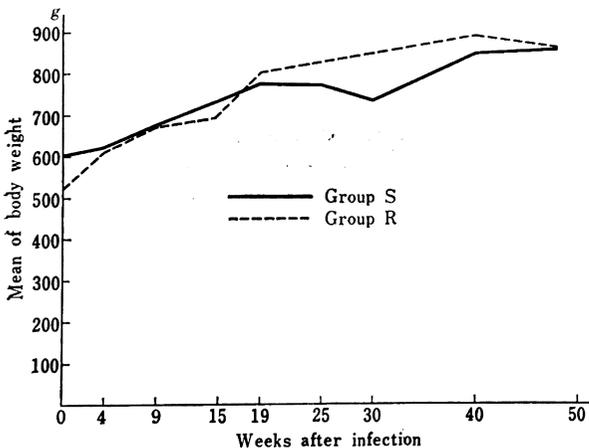
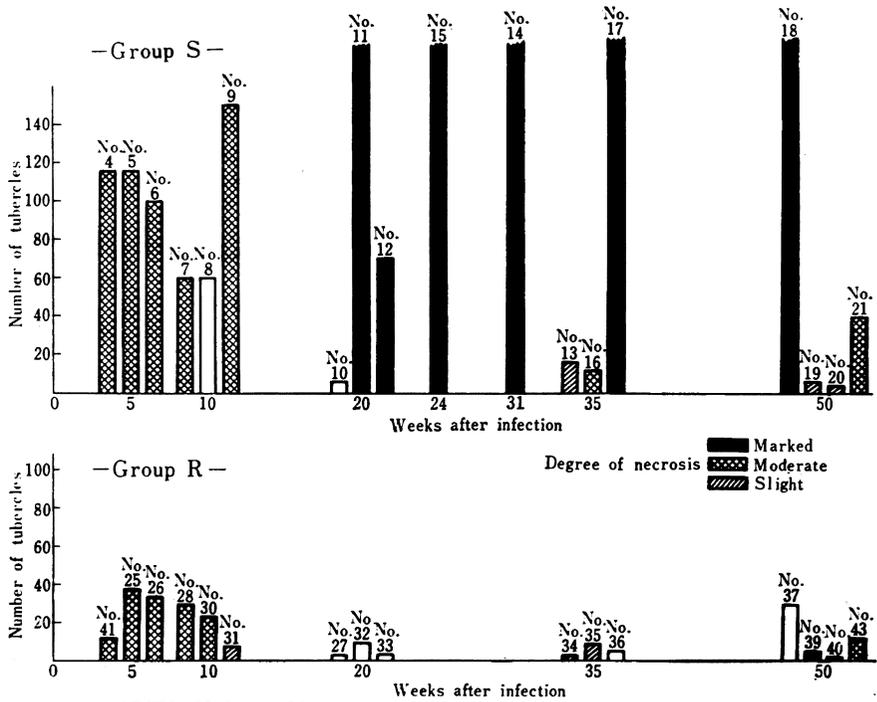


Fig. 3. Macroscopic Findings of the Lung



つた。すなわちR群はS群に比し陽転がややおそく反応がやや弱い。しかしR群でも感染後1年間陽性が持続し、著明な減弱は認められなかつた。

平均体重の推移は図2のごとくで、感染後19週まではS, R両群ともにはほぼ同様に増加を示したが、S群はその後30週目まで減少し、以後再び増加した(ただしS群では感染後24, 31週目に各1匹が結核病変のため死亡して脱落している)。これに対しR群では感染後1年間次第に増加する傾向を持続し結核死は1例もなかつた。

2) 剖検所見ならびに臓器内結核菌定量培養成績 (図3~4, 表1)

i) 感染後5時間剖検群

各臓器10mg中の生菌数の平均はS群では肺0.42, 肝脾0, R群では肺0.66, 肝, 脾0であつた。肺重量はS群3.5~4.8g, R群3.4~5.3gであつたから感染菌数はS群約170, R群約280である。脾重量はS群0.75~0.9g, R群0.55~0.8gであつた。

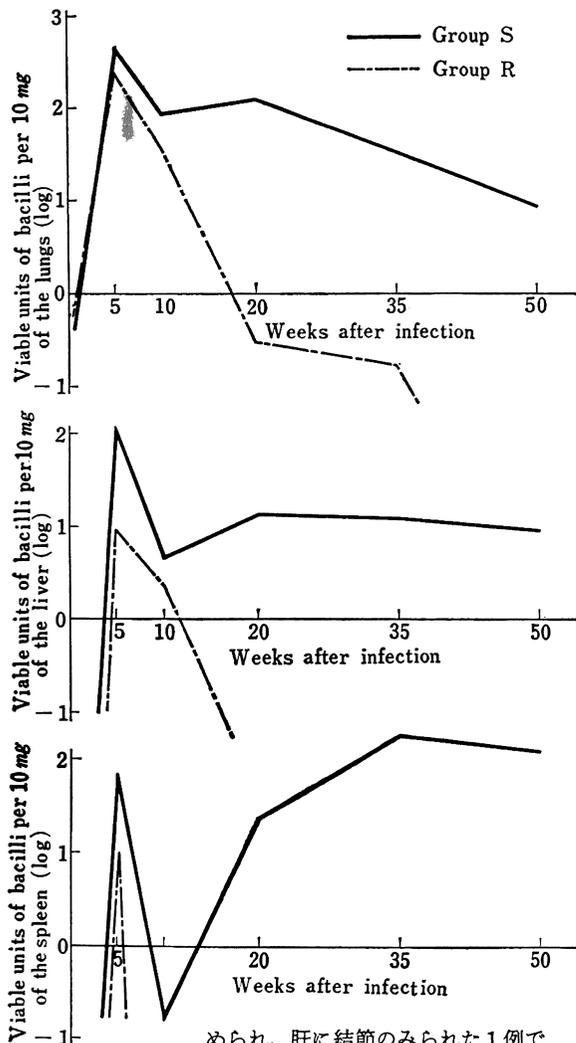
ii) 感染5週後剖検群

a) S群

肉眼的所見としては3匹ともに肺に100コ以上の結節が認められ、中心壊死がみられた。脾にも小数(1例では多数)の結節がみられ、肝には1例に多数の小結節がみられた。

気管リンパ節には全例に著明な腫脹と乾酪化が認

Fig. 4. Changes in Viable Units of Bacilli per 10mg of Each Organ



められ、肝に結節のみられた1例では門脈リンパ節の著明な腫脹、腸間膜腺の軽度の腫脹がみられた。肺重量は7.7~9.8gで感染直後より著明に増加し、肺重量は1.0~1.65gで軽度の増加がみられた。

組織学的所見では肺には多数の融合した類上皮細胞結節が認められ、中心壊死の中には多数の抗酸菌が認められた。また一部に滲出性の反応もみられた。肝には1例では多数の類上皮細胞結節がみられたが、他の2例ではきわめてわずかな結節しか認められず、脾でも1例を除き他は結節数は少なく、肝脾ともに菌を認めえなかつた。気管リンパ節は著明な類上皮細胞の増殖と広汎な壊死がみられ、少数の菌も認められた。門脈腺（腫脹のあつた例）には壊死が認められ、少数の菌も認められた。

各臓器 10mg 中の生菌数の平均は肺 435, 肝 109, 脾 66.2 で感染直後より著しく増加していた。

b) R 群

肉眼的所見では、4週目に死亡した1例は肺の結節数

は12コであつたが、他の2例は34~38コで、3例ともに結節の中心には壊死が認められた。しかし肝脾には全く病変をみなかつた。気管リンパ節は1例では高度の腫脹と広汎な壊死が認められたが他の2例では中等度の腫脹を示し、壊死も軽度であつた。門脈腺の腫脹が2例にみられ、うち1例には壊死が認められた。肺重量は5.3~7.6gで軽度ないし中等度の増加を示し、脾重量は0.95~1.25gで、軽度の増加がみられた。組織学的にはS群に比しやや小さい類上皮細胞結節が比較的少数肺内に認められた。しかしNo.25のモルモットでは壊死の強い病巣が多く、かなり多数の抗酸菌が認められた。肝脾には微小な類上皮細胞結節がわずかにみられたものが多く、菌は認められなかつた。気管リンパ節は類上皮細胞の増殖の著しいもの、少ないもの、壊死の強いもの、弱いもの等種々の程度のものがあつたがいずれもS群よりは軽度であつた。各臓器10mg中の生菌数の平均は肺235.2, 肝9.5, 脾10.8で肺ではかなり著しい増加がみられS群より増加率はやや低かつた。

iii) 感染10週後剖検群

a) S 群

肉眼的所見では肺の結節数は60~150で軽度の壊死が認められ、肝、脾には全く病変を認めなかつた。気管リンパ節の腫脹も比較的軽度のものがあつた。肺重量は6.5~7.0g, 脾重量は0.85~1.0gで、ともに感染5週後より少なかつた。

組織学的にも感染5週後に比し肺の類上皮細胞結節の数、大きさ、壊死の程度、壊死巣中の菌数等において病変が軽度であつた。また一部には壊死巣の線維性被膜形成の傾向が認められた。

各臓器 10mg 中の生菌数の平均は肺 90.7, 肝 4.7, 脾 0.17 で感染5週後よりある程度減少が認められた。

b) R 群

肉眼的所見では肺の結節数は8~30でかなり少なく、結節の大きさも小さいものもあつたが、比較的大きく壊死の強いものも認められた。肝、脾には全く病変なく、気管リンパ節はすべて中等度の腫脹を示し、軽度の壊死の認められたものは1例であつた。肺重量は4.7~5.95g, 脾重量は0.85~1.2gでともに感染5週後より減少していた。

組織学的にも肺の類上皮細胞結節は数が比較的少ないものがあつたが、大きさはかなり大きく融合したものもあり、すべての例の壊死巣中には比較的多数の抗酸菌が認められた。またいずれの例にも壊死巣の線維性被膜形成の傾向が認められた。肝、脾にはきわめてまれに萎縮した微小な類上皮細胞結節が認められたにすぎない。

各臓器 10mg 中の生菌数の平均は肺 35.5, 肝 2.5, 脾 0 で、S群同様感染5週後に比し減少した。

以上の成績からみると、感染10週後においてもR群

Table 1. Viable Units of Bacilli per 10 mg of Each Organ

Times after infection	Group-S			Times after infection	Group-R			
	No. of animal	Lung	Liver		Spleen	No. of animal	Lung	Liver
5h.	1	1/8	0	0	22	0.25 (0.75)	0 (0)	0 (0)
	2	0.5	0	0	23	0 (1)	0 (0)	0 (0)
	3	0.6	0	0	24	0.75 (0.25)	0 (0)	0 (0)
5w.	4	345	26	67.5	41	210	0.5	9.5
	5	640	26	46	25	480 (590)	39.5 (39)	22.5 (19)
	6	320	275	95	26	15.5 (7)	5.5 (7.5)	0.5 (0.5)
10w.	7	32	1	0	28	22 (18.5)	7	0
	8	86	2	0.5	30	49.5 (39)	0.5	0
	9	154	11	0	31	35 (38)	0	0
20w.	10	0	0	0	27	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	11	52	0.5	0	32	0.5 (1)	0 (0)	0 (0)
	12	312.5	25.5	73	33	0 (0)	0 (0)	0 (0)
24w.	15	1915	0	220				
31w.	14	3135	9	4				
35w.	13	0.5	0	0	34	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	16	3.5	36	0	35	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	17	91.5	1	505	36	0.5 (0)	0 (0)	0 (0)
50w.	18	25	35	220	37	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	19	0	0	0	39	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	20	0	0	0	40	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	21	9	0.5	265	43	0 (0)	0 (0)	0 (0)

(): The results of cultures by the medium containing 50mcg/ml of INH.

はS群より病変が軽度で臓器内生菌数も少ないが、5週後同様両群間の差は著明とはいいがたく、両群ともほぼ平行した病変の消長が認められた。

iv) 感染 20 週後剖検群

a) S 群

肉眼的所見では1例はわずかな病変しか認められなかったが、他の2例は全身に高度の病変を認めた。肺には多数の融合した結節が認められ、壊死も強く、肝脾にも多数の結節が認められるものがあつた。

気管リンパ節の腫脹、壊死も強く、門脈腺、腸間膜腺にも壊死のみられるものがあつた。肺重量は高度の脾病変が認められ、衰弱した1例ではむしろ少なく4.95g

であつたが、他は8.1~10.95gで著明な増加を示し、脾重量は肺重量の大きいものでは0.7~1.3gで少なかつたが他の1例は7gに達していた。

組織学的には肺に融合した多数の類上皮細胞結節の認められるものが2例、疎鬆な小さい結節のみのものが1例で、線維増殖の強いものもあり、一般に小円形細胞の浸潤が比較的多く、巨細胞が認められ、石灰沈着が一部に認められるものもあつた。壊死は比較的少なく、抗酸菌はあまり多くは認められなかつた。

肝では肺病変の軽いものにはほとんど病変なく、小円形細胞の集簇を主とした微小結節が僅かにみられたのみであり、一方肺病変の高度な例ではきわめて多数の大きな比較的疎鬆な類上皮細胞結節が認められた。

脾の所見は、肝とはほぼ同様であつた。気管リンパ節は肺病変高度な例では多数の融合した類上皮細胞結節がみられたが、疎鬆で線維増殖が強く、壊死は広汎ではなく、菌はわずかで一部に石灰沈着が認められた。

b) R 群

肉眼的所見では全例ともに肺に4~10コの微小な結節を認めたにすぎず、肝、脾、リンパ節にはほとんど病変を認めなかつた。肺重量は5.3~6.85g、脾重量は0.65~1.3gでわずかな増加がみられるものがあつたにすぎない。

組織学的には肺に小円形細胞が多数混在するきわめて疎鬆な微小な類

上皮細胞結節が少数認められたものが2例、ほとんど結核性病変を認めないものが1例であつた。肝脾は全く病変なく、気管腺にもほとんど病変なく軽度の線維増殖がみられたにすぎない。

各臓器 10mg 中の生菌数の平均は肺 0.3、肝脾はともに0で各臓器ともにほとんど生菌を認めえず、肺でも感染 10 週後に比し著しい減少を示した。

v) 感染 35 週後剖検群 (24 週 31 週後死亡例を含む)。

a) S 群

肉眼的所見では感染後 24、31 週目に死亡した2例はともに肺に高度な乾酪性病変を有し、結節数はそれぞれ

169, 180 であつた。肺重量は 20.4g, 16.6g, 脾重量は 4.8g, 4.85g で、肺, 脾ともに著しい増加を示し、肝, 脾にもきわめて多数の結節がみられ、気管腺, 後胸骨腺の著明な腫脹が認められた。感染 35 週後に剖検した 3 例中 1 例は上記の死亡例とほぼ同様な高度な病変が認められ、肺および脾重量の著明な増加がみられた。(肺 19.5g, 脾 11g)。気管腺, 肝の病変は比較的軽度であつた。しかし他の 2 例では肺の結節は小さく、中心にわずかな壊死を認めるのみで、結節数も 16, 12 にすぎなかつた。No. 13 では気管腺の腫脹を除き、他臓器にはほとんど変化を認めず、No. 16 では肝に多数の結節を認め、脾にも少数の小結節を認めた。これらの 2 例では肺および脾重量の増加は著明ではなかつた。

組織学的には肺では壊死を伴つた広汎な類上皮細胞の増殖が認められたもの (No. 14, 15, 17) と比較的小さい孤立した類上皮細胞結節が少数認められたもの (No. 13, 16) とがあり、病巣内の菌もかなり多いものとほとんど認められないものとがあつた。一般に類上皮細胞結節は疎鬆なものが多く、巨細胞がかなり認められた。肝には 3 例に類上皮細胞結節が認められ、結節数のかなり多いもの、大きな結節中に少数の菌の認められるものがあり、脾は No. 15, 17 では融合した結節がきわめて多数認められた。気管リンパ節は No. 15, 16, 17 では広汎な類上皮細胞の増殖と線維増殖が認められた。

各臓器 10mg 中の生菌数の平均 (死亡例を除く) は肺 31.8, 肝 12.3, 脾 168.3 であつたが、個体差がきわめて大きく、死亡例では肺にきわめて多数の生菌が認められた。

S 群の感染 35 週剖検群は 20 週後と同様、病変の程度、臓器内生菌数にきわめて大きな個体差が認められた。

b) R 群

肉眼的所見では 3 例ともに小さな結節が 4~10 認められ、中心にわずかに乾酪化と思われる部分がみられ、うち 2 例では他臓器に全く病変なく、他の 1 例 (No. 36 両側上葉に非結核性肺炎あり) には気管リンパ節の腫脹がみられた。肺および脾重量は No. 36 を除き、ほとんど増加がみられなかつた。

組織学的には肺では foamy cell 様の細胞からなる小結節が認められたにすぎず、肝, 脾, リンパ節には病変を認めなかつた。

各臓器 10mg 中の生菌数は No. 36 の肺に 0.5 を認めたのみで、他はすべて 0 であつた。

vi) 感染 50 週後剖検群

a) S 群

肉眼的所見では肺には 1 例 (No. 18) に広汎な融合した結節が認められたが、他の 3 例では少数の小さな結節が認められたにすぎなかつた。肝には No. 18 では大きな壊死性の結節が果々と認められたが、他の例には結節

が認められず、脾には 2 例に壊死を伴つた結節が多数認められた。No. 18 では全身のリンパ節に腫脹が認められたが、他の例にはほとんど病変は認められなかつた。肺および脾重量 (肺 7.0~9.4g, 脾 0.75~3.35g) は 35 週剖検群に比し著差はなかつた。

組織学的所見は 35 週剖検群に類似しているが、壊死は少なく、抗酸菌はあまり認められない。臓器 10mg 中の生菌数の平均は肺 8.5, 肝 8.9, 脾 121.3 で 35 週剖検群に比し各臓器ともに減少した。

b) R 群

肉眼的には肺では 35 週目に比しやや大きい中心壊死を有する結節が 2~30 認められ、結節の中心部は乾燥して固いものが多かつた。他の臓器、リンパ節にはほとんど病変が認められなかつた。肺および脾重量 (肺 6.0~8.05g, 脾 0.85~1.1g) はともに S 群に比し軽いものが多く、35 週剖検群と著差はなかつた。

組織学的には肺では 4 例ともに結節の中心の壊死部には石灰沈着が認められ、菌はわずかに認められるものが多かつたが、中にはかなり多数の菌が認められる結節もあつた。肺以外の臓器、リンパ節にはほとんど病変はみられない。

臓器 10mg 中の生菌数は肺, 肝, 脾ともに 0 であつた。

IV 総括ならびに考案

Fig. 2 のごとく体重の推移は感染後 19 週までは S, R 両群ともに同様な増加を示した。しかしその後 R 群は増加を続けたが、S 群は減少し、2 匹が結核病変のため死亡した。しかし生存を続けた動物の体重は増加を続け、感染 50 週後の平均体重は両群間に差はなかつた。このような体重の推移は病変の推移とほぼ相関しており、Fig. 3 のごとく S 群では感染 20 週以後も病変は進展し全身臓器への転移がみられ、2 匹が死亡した。しかし S 群でも一部の動物では感染 5~10 週後から病巣が萎縮し病変の個体差は著明となつた。これに対し R 群では 10 週までは S 群とほぼ同程度の病変が認められたが、20 週以後には病巣の萎縮が全例に著明に認められた。臓器内生菌数の推移も病変の推移とほぼ平行しており、Fig. 4 のごとく感染 10 週後までは S, R 両群間に著明な差は認められなかつたが、20 週以後は R 群では各臓器の生菌数は著減し、50 週後にはすべて 0 となつた。これに対し S 群では 20 週以後もあまり減少せず、肝ではかなりの増加がみられた。Fig. 4 で肺の生菌数に減少がみられるが、これはこの図にはもつとも多数の生菌の認められた死亡例の数値が加えられておらず、また病変の個体差が次第に著しくなり、高度の病変を有するものは死亡して脱落し、比較的病変の軽度のものが長期観察に残されたからでもある。

ツ反応はR群はS群よりやや弱かつたが、感染 50 週後にも著明な減弱はみられず、他の報告者⁴⁾⁵⁾の成績と異なっていた。このことは吸入感染では比較的微量菌の感染でも長期間ツ・アレルギーが保持されることを意味するかもしれない。

以上の成績から、既報のごとく INH 耐性菌のモルモットに対する毒力の低下は吸入感染においても認められることが再確認され、またさらに感性菌感染群と耐性菌感染群の差は感染 20 週後になつて著明となることが明らかにされた。このように INH 耐性菌の吸入感染では他の感染法に比し比較的高度な病変が形成され、比較的長期間臓器内に生菌が認められる原因としては、緒言にも述べたごとく、他の感染法に比し感染菌量が少なく、抵抗性が獲得されるのがおそいことと、また一方肺胞内の環境が菌の増殖にとって有利なことが考えられる。これら 2 つの因子の役割を分析する一つの試みとして、同一のモルモットに吸入と静脈内の 2 つの経路から同時に感染させた場合の病変について現在検討中である。すなわち同時に両経路から感染させた場合、吸入感染単独の場合に近似した病変が形成されれば、感染菌の定着部位の因子が重視され、逆に静脈内感染単独の場合に近似した結果が得られれば、感染菌量や獲得抵抗性形成の速さの因子を重視してよいのではないかと考えられる。また感染菌量との関係については、種々の菌量による吸入実験も必要と思われる。

V 結 論

1) INH 高度耐性カタラーゼ陰性の人型結核菌を吸

入感染させたモルモットのツ反応は、感性菌感染の場合よりやや弱いのが、感染 50 週後も著明な減弱を示さない。

2) INH 耐性菌の吸入感染により形成される肺病変の程度は感染後 10 週までは感性菌感染の場合と著差は認められないが、感染 20 週以後には耐性菌による病変は著明に萎縮し、感性菌感染の場合との差は著明となる。

3) INH 耐性菌吸入感染後の肺内生菌数の推移は感染 10 週後までは感性菌感染の場合と著差は認めないが 20 週以後には著明に減少し、感染 50 週後には 0 となつた。

終りに、国療東京病院長砂原茂先生の御校閲を感謝致します。また常に実験の御指導を賜わつています結核予防会結核研究所長岩崎竜郎先生に厚く御礼申しあげます。本実験に直接御協力戴いた結研細菌学研究室の塚越高橋両技師ならびに東療川端山本両技師に心から感謝致します。本報告の要旨は第 37 回日本結核病学会総会で報告した。

文 献

- 1) 下出久雄・豊原希一：結核，36：727，昭 36。
- 2) 下出久雄・豊原希一：結核，36：776，昭 36。
- 3) 下出久雄：呼吸器診療，13：848，昭 33。
- 4) Peizer, L. R., et al.: Amer. Rev. Tuberc., 70: 728, 1954.
- 5) 岡田 博：日本胸部臨床，20：701，1961。

Studies on the Virulence of Isoniazid Highly Resistant Tubercle Bacilli for Guinea Pigs in the Airborne Infection

(Introduction)

It has been reported by many investigators that the virulence of the INH-resistant, catalase negative strain of tubercle bacilli for guinea pigs is attenuated. However, in our previous experiment with guinea pigs, the degree of this attenuation was less obvious when examined by airborne infection than when other infection routes were employed. In that study, observations were made only up to 8 weeks after the infection. In the present study, the observation period was extended up to 50 weeks after the infection.

(Materials and Methods)

Twenty one guinea pigs (Group S) were infected

with the INH-sensitive, catalase positive strain of human type tubercle bacilli ($H_{87}Rv$ strain). The other guinea pigs (Group R) were infected with the INH-resistant, catalase negative strain $H_{87}Rv$ which had acquired the resistance to 50mcg/ml of isoniazid in vitro ($H_{87}Rv$ INH R strain). Two week cultures on Sauton medium of both strain were used in each infection experiment. All guinea pigs were infected by the inhalation of a nebulized suspension of bacilli using the method previously reported. Tuberculin tests were performed with 0.1 cc of 1:100 dilution of old tuberculin 9 times 2 to 50 weeks after the infection. Three guinea pigs in each group were sacrificed at 5 hours, 5, 10, 20, 35 and 50 weeks after the infection and examined pathologically and bacteriologically.

(Results)

1) Changes in tuberculin reaction are shown in Fig. 1. The difference in tuberculin reaction between the Group S and R was not distinct. The average diameters of induration were smaller in Gp. R than in Gp. S. But even in the Gp. R, the average diameter was over 15 mm 50 weeks after the infection.

2) Macroscopic findings of the lung are shown in Fig. 3. In general, the lesions in the GP. S were more severe than those in the Gp. R. However, 5 to 10 weeks after the infection, the difference between the two groups was not distinct. In both groups, multiple caseous lesions were observed. But 20 to 50 weeks after the infection, some guinea pigs in the Gp. S had multiple large lesions in the lung, liver and spleen. Whereas, in almost all guinea pigs of the Gp. R, only a few very small lesions were observed in the lung and gross caseous lesions observed in the lung of certain guinea pigs in this group were calcified.

3) By the quantitative culture methods as shown in Fig. 4 and Table 1, the difference of viable units of bacilli in the lungs between the two groups was not distinct 5 to 10 weeks after the infection. But

in the Gp. R, viable units of bacilli in each organ decreased remarkably 20 to 50 weeks after the infection, and no viable bacilli was found in each organ 50 weeks after the infection. In the Gp. S, viable units of bacilli in each organ did not decrease 20 to 50 weeks after the infection.

(Conclusion)

The difference in pathological and bacteriological findings between the guinea pigs infected with the INH-sensitive strain and with the INH resistant strain was not distinct 5 to 10 weeks after the infection. But 20 to 50 weeks after the infection, only a few atrophic or calcified lesions were observed in the lung and a few or no viable bacilli was found in the organs of guinea pigs infected with the INH-resistant strain. In contrast, in the guinea pigs infected with the INH-sensitive strain multiple large lesions and many viable bacilli were found in each organ. The difference in tuberculin reaction between the two groups was not distinct. From the results mentioned above, it may be concluded that also in the airborne infection, the attenuation of the virulence of the INH-resistant strain for guinea pigs takes place to some extent.