

# 38年および39年結核実態調査で分離された 人型結核菌の毒力に関する研究

## 第IV編 毒力と臨床事項などとの関連

岩崎竜郎・統木正大・青木正和・工藤賢治

結核予防会結核研究所

室橋豊穂・佐藤直行

国立予防衛生研究所

染谷四郎

国立公衆衛生院

受付 昭和40年7月20日

## THE VIRULENCE OF TUBERCLE BACILLI NEWLY ISOLATED FROM JAPANESE PATIENTS\*

### IV. Relation between Virulence and Laboratory Data

Tatsuro IWASAKI, Masahiro TSUZUKI, Masakazu AOKI, Kenji KUDOH,

Toyoho MUROHASHI, Naoyuki SATOH and Shiro SOMEYA

(Received for publication July 20, 1965)

The virulence to mice and guinea-pigs of 43 strains of tubercle bacilli isolated from Japanese tuberculous patients were reported in the previous papers. Ten strains out of 43 were highly virulent to mice as well as to guinea-pigs (Group A). Three strains were moderately virulent to mice and highly virulent to guinea-pigs (Group B). Twelve strains had moderate virulence to both animals (Group C). Three strains were moderate to mice and low to guinea-pigs (Group D). Five strains had low virulence to mice and moderate virulence to guinea-pigs (Group E). And, ten strains of bacilli showed low virulence to both animals (Group F).

These tubercle bacilli were isolated from the patients who were newly discovered by "Tuberculosis Prevalence Survey 1963~64". In this report, relation between the virulence and the laboratory or clinical data were examined. The results were summarized as follows:

1. There was no correlation between the virulence and the weeks of the first appearance of colonies on culture media in the isolation of bacilli from sputum or laryngeal swab (Fig. 1).

2. No mutual relation was observed between the virulence of bacilli and the number of colonies of bacilli isolated at the time of selective culture (Fig. 2).

3. Eleven strains out of 43 were resistant to SM, PAS or INH, in spite of the fact that the bacilli were newly isolated from the patients who had no treatment before isolation culture. All of the five INH resistant strains showed low virulence to guinea-pigs as well as to mice. SM resistant strains and PAS resistant strains were not always low, but moderately or highly virulent to guinea-pigs and to mice (Fig. 3).

4. As these bacilli were isolated at "Tuberculosis Prevalence Survey", the patients were

\* From Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose-machi, Kitatama-gun, Tokyo, Japan.

distributed in all areas of Japan. Geographic distribution of bacilli with various virulence was observed (Fig. 4). Low or high virulent strains were found in the northern or southern area of Japan.

5. No correlation was observed between the sex or age groups of the patients and the virulence of tubercle bacilli (Fig. 5).

6. There was no mutual relation between the virulence and the patient's radiographic finding (Fig. 6). There was no connection with the virulence and the NTA classification of the patient's radiograms, too.

緒 言

第I～III編<sup>1)~3)</sup>で結核実態調査分離人型結核菌のマウスおよびモルモットに対する毒力の実験成績を報告した。検討した43菌株のうち、10株はマウスにもモルモットにも毒力はきわめて強いと判定され、10株はいずれに対しても毒力が比較的弱いと判定された。

このような毒力の強い菌、あるいは弱い菌の国内分布はどうかっているだろうか。また臨床との関連はどうかであろうか。幸い、今回検討した菌は結核実態調査のさい、未治療患者から分離された菌なので、菌検索時の患者の状態について資料を揃えることができた。そこで本編では毒力と臨床所見との関連、国内での地理的分布などについて検討を試みた。

研究 方法

1) 毒力の判定と分類

第III編<sup>3)</sup>で述べた成績に従って、43株の実態調査分離菌を次のごとく分類した。

A群：マウスに対しても、モルモットに対しても毒力がきわめて強いと判定された菌、10株(5, 18, 25, 31, 50, 61, 73, 105, 110 および 116 番菌の10株)。

B群：マウスに対しては中等度または軽度の毒力をもつと判定されたが、モルモットに対しては毒力が強いとされた菌、3株(64, 121 および 155 番菌の3株)。

C群：マウスに対しても、モルモットに対しても毒力中等度と判定された菌、12株(14, 33, 37, 41, 65, 90, 104, 108, 111, 122, 127 および 137 番菌の12株)。

D群：マウスに対しては中等度、モルモットに対しては軽度の毒力をもつと判定された菌、3株(89, 129 および 173 番菌の3株)。

E群：マウスに対する毒力は軽度とされたが、モルモットに対しては中等度とされた菌、5株(3, 57, 68, 79 および 109 番菌の5株)。

F群：マウスおよびモルモットのいずれに対しても毒力が弱いとされた菌、10株(1, 67, 85, 93, 94, 102, 154, 156, 172 および 185 番菌の10株)。

以上の分類に従って検討を行なった。

2) 細菌学的所見、臨床所見など

すべて厚生省結核実態調査での調査、判定成績によつた。

研究 成績

1) 細菌学的性状との関連

①分離培養時のコロニー初発時期との関連。分離培養のさい、大部分の菌は4週ないし6週で菌の発育をみたが、一部2週、あるいは8週で発育をみた菌もあつた。しかし図1にみるごとく、コロニー初発時期の早い、遅いと毒力との関連は認められなかつた。

Fig. 1. Correlation between the Virulence and the Weeks of the First Appearance of Colonies on Culture Media in the Isolation of Bacilli from Sputum or Laryngeal Swab

Group*	Viru- lence** to mice	Viru- lence** to g-p	Period of cultivation (weeks)			
			2	4	6	8
A	h	h	●	●●●●	●●●●	●
B	m	h		●●●●		
C	m	m	●	●●●●	●●●●	
D	m	l		●●	●	
E	l	m	●	●●●●		
F	l	l	●	●●●●	●●●●	

\*A.....High virulence to mice and guinea-pigs  
 B.....Moderate virulence to mice and high virulence to g-p  
 C.....Moderate virulence to mice and g-p  
 D.....Moderate virulence to mice and low virulence to g-p  
 E.....Low virulence to mice and moderate virulence to g-p  
 F.....Low virulence to mice and g-p  
 \*\*h.....high m.....moderate l.....low

②分離培養時のコロニー数との関連。図2にみるごとく分離培養時のコロニー数と毒力との間にも関連はみられなかつた。

③薬剤耐性との関連。すでに述べたごとく、今回検討

Fig. 2. Virulence of Tubercle Bacilli and Number of Colonies of Bacilli Isolated at the Time of Selective Cultures

No. of colonies	Virulence*					
	A	B	C	D	E	F
1/2~1	●●		●●●	●	●	●●
1 1/2~9	●●●		●●●	●	●	
10~99	●	●	●	●		●●
100~199	●		●●		●●	
200~∞	●	●	●		●	●
Unknown	●	●				●●●

\* A, B, C.....are the same designation as Fig. 1.

を行なつた菌はいずれも未治療患者より分離された菌のみである。しかし、これらのうちには SM, PAS, INH などに耐性を示す菌もみられた。薬剤耐性と毒力との関係を見ると図3のごとくであつた。

SM 耐性菌、あるいは PAS 耐性菌の毒力は感性菌と同様に、A~F の各群にまたがって分布していた。しかし、INH 耐性の5株はいずれも F 群に属し、INH 耐性菌では全例で明らかに毒力の低下が認められた。

2) 日本国内での地理的分布

これらの菌の日本国内での地理的分布をみると図4のごとくである。いずれの地方にも強毒菌、あるいは弱い毒力の菌が多いという傾向はみられなかつた。

3) 臨床所見との関連

①患者の性・年齢との関連。性・年齢と毒力との関係を見ると図5のごとくである。男性では30人の未治療

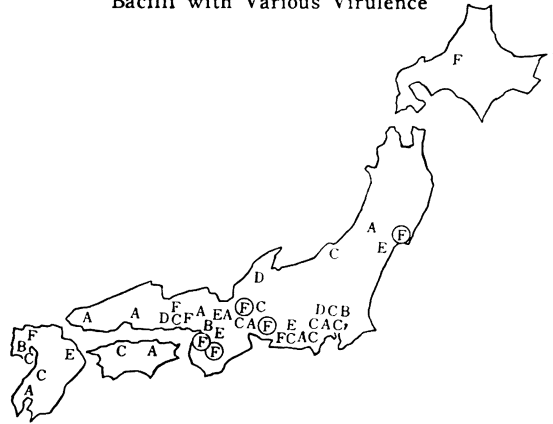
Fig. 3. Correlation between the Virulence of Tubercle Bacilli and the Sensitivity to SM, PAS and INH

No. of strains	Drugs and drug concentration (mcg/ml)						Virulence*					
	SM		PAS		INH		A	B	C	D	E	F
	10	100	1	10	0.1	1						
Omission	—	—	—	—	—	—	●●●	●●	●●●	●●	●●	●●
90	r**	—	—	—	—	—			●			
104	R	R	—	—	—	—			●			
85	R	R	—	—	—	—						●
110	r	—	r	—	—	—	●					
109	r	—	r	r	—	—					●	
111	r	—	r	r	—	—			●			
1	—	—	r	—	r	—						●
102	—	—	—	—	R	r						●
172	r	—	r	r	R	r						●
156	R	—	R	R	R	r						●
154	R	R	R	r	R	r						●

\* a, B, C.....are the same designation as Fig. 1.

\*\* r.....resistant in completely R.....resistant completely

Fig. 4. Geographic Distribution of Tubercle Bacilli with Various Virulence



A, B, C.....are the same designation as Fig. 1.

○.....shows the resistance to INH.

患者中5人、女性では13人中5人が強毒菌を排菌したと判定された。強毒菌の占める比率は女性で高かつたが、もちろん有意の差ではない。

年齢別にみても一定の傾向は認められなかつた。

②学会分類との関連。図6にみるごとく、該当者の中には学会I型に属するものはなく、II型11名、III型22名、IV型4名、V型3名、その他が3名みられた。

空洞の認められた11名中3名が強毒菌であり、5名がBないしE群で中等度の毒力菌、3名がF群で毒力の比較的弱い菌を排出していると判定された。また非空洞型32例中7例は強毒菌であつた。

これだけの症例では、毒力と病型との間に一定の傾向を見出すことはできなかつた。

③NTA分類との関連。図7でNTA分類と毒力との関係を検討した。図でみるようにNTA分類別にみても毒力との間に一定の関係は認められなかつた。

考案および総括

第三編<sup>1)~3)</sup>までに述べてきた成績に従つて、43株の実態調査分離菌を5群に分け、臨床事項などとの関連について検討を行なつた。

マウスおよびモルモットのいずれにも強毒の菌群(A)、いずれにも中等度の菌群(C)、およびいずれにも毒力の弱い菌群(F)の分類は適当であろうが、その他の群(BDE)は43株の分類としては小分類にすぎると思われる。しか

Fig. 5. Correlation between Sex or Age Groups of the Patients and the Virulence of Tubercle Bacilli

Age group	Sex	Virulence*					
		A	B	C	D	E	F
0~24	M	●		●●			●
	F	●					
25~49	M	●●●●	●	●●●●●●●●	●	●●●●	●
	F	●●●●●●		●		●	●●●●
50~74	M	●		●	●	●	●●●●●●
	F		●	●	●		●●●●●●
75~	M		●				●
	F						●
Total	M	●●●●●●	●●	●●●●●●●●	●●	●●●●●●	●●●●●●●●
	F	●●●●●●	●	●●	●	●	●●●●

\* A, B, C.....are the same designation as Fig. 1.

Fig. 6. Correlation between Roentgenographic Classification of the Patients and the Virulence of Bacilli

Roentgenological classification	Virulence*					
	A	B	C	D	E	F
I Far-advanced cavitory tbc.						
II Cavitory tbc. other than I	●●●●	●	●		●●●●	●●●●
III Non-cavitory unstable type	●●●●●●	●●	●●●●●●●●	●	●	●●●●●●
IV Non-cavitory stable type			●●●●		●	
V Healed type	●●			●		
0 Other type				●		●●

\* A, B, C.....are the same designation as Fig. 1.

Fig. 7. Correlation between NTA Classification of the Patients and the Virulence of Tubercle Bacilli

NTA classification	Virulence					
	A	B	C	D	E	F
Far-adv.					●	●
Modr.	●●●●	●●	●●●●●●●●	●	●●●●	●●●●●●
Min.	●●●●●●	●	●●●●●●●●	●	●	●
Others	●●●●		●●●●	●		●●

レインドの毒力の低い菌に対応する菌はこの分類に従えばD群に当たるし、このような分析はほとんど行なわれていないので、今回は5群に分けて検討を試みた。

しかし細菌学的性状、地理的分布、臨床所見などの項目について検討した結果、INH 耐性との関連以外は、いずれも毒力との関係がみられなかつた。菌株数が少なすぎること、断面調査で経過との関連がみられなかつたことなどが、陽性の成績の得られなかつた一つの理由かもしれない。

Mitchsonら<sup>4)</sup>はインドの患者で毒力と臨床事項との関連について広汎に研究を行なつてゐる。この成績でも、

結核菌の毒力と性・年齢、一般全身状態、赤沈値、病変の拡り、急性慢性の別、空洞の有無、その数や大きさなどに関連はみられなかつたという。また XP 上の改善率、空洞の消失率、菌陰性化率などの経過をみても、INH 7.8~9.6mg/kg 単独群や PAS との併用群では毒力の差による影響はみられなかつた。INH の量が少ない 3.9~5.5 mg/kg の単独投与群ではじめて毒力の低い菌を排出する患者と、高い毒力の菌を排出する患者の間に差がみられ、XP 上の改善率も、菌所見改善率も低毒力菌群で優れていたという。

戦前、46 人の患者の菌の毒力を検討し経過との関連を検討した渡辺<sup>5)</sup>の報告でも、毒力と経過との間に直接の関係は見出されなかつた。しかし経過良好の患者からは毒力の低い菌が排出される頻度が高かつたので、毒力も一つの因子となるだろう、と結んでいる。

このような成績や、今回のわれわれの成績から少なくとも次の点は指摘しえよう。すなわち、モルモットあるいはマウスに対して毒力の低い菌でも、ヒトに結核症を発症させることができることである。耐性菌排出患者と初回耐性患者の頻度の分析から島尾<sup>6)</sup>が結論したように、INH 耐性菌での発病の頻度は、他の耐性菌に比較すれば低いだろう。感染、発病の頻度や低毒力菌による発病

の機構など、今後の研究が望まれる。

以上、全編を通じて、未治療肺結核患者から新たに分離された人型結核菌の毒力はけつして一様に強いものではなく、強弱かなりの幅があることを報告した。この毒力の強弱は、マウスでもモルモットでも一致して強い、あるいは弱いことから、ヒトに対しても同様であろうと推論した。毒力の低い菌の頻度はインドに比較すればわが国でははるかに少ない。しかし感性菌のうちもつとも毒力の弱いものは INH 耐性菌とはほぼ同様であつた。臨床との関連は今回の検討では明らかにしえなかつたが、結核症の感染、発病、進展の解明という立場から、さらに研究をすすめることが望ましい。

#### 結 語

結核実態調査分離菌 43 株の毒力判定成績と、これらの菌を排菌した患者の臨床所見などとの比較を行なつて次の結論を得た。

①分離培養時のコロニー初発時期、コロニー数と毒力とは関連がみられない。INH 耐性菌と毒力との関連は密接で、5 株の全例とも毒力が弱いと判定された。

②これらの菌の日本国内での地理的分布を検討したが、一定の傾向はみられなかつた。

③患者の性・年齢、学会分類、NTA 分類と毒力との関連を検討したが、毒力の強弱との間に一定の関連は認められなかつた。

本編の要旨は第 40 回日本結核病学会総会で発表した。集計、解析は青木が担当した。なお本研究は厚生科学研究補助金の援助を受けた。

#### 文 献

- 1) 岩崎竜郎・続木正大・青木正和他：結核, 40:359, 1965.
- 2) 岩崎竜郎・続木正大・青木正和他：結核, 40:427, 1965.
- 3) 岩崎竜郎・続木正大・青木正和他：結核, 41:1, 1966.
- 4) Ramakrishnan, C. V., Bahtia, A. L., Fox, W. et al.: Bull. Wld Hlth Org., 25:323, 1961.
- 5) 渡辺喜海：結核, 18:101, 131, 1940.
- 6) 島尾忠男：第 40 回結核病学会総会特別講演, 1965.