

患者より分離した非定型抗酸菌(桜井株)による
マウス感染症に関する研究

—CER の治療効果と CER の影響と思われる腎の変化—

丹羽季夫・喜多川 浩・河原裕憲
桜井 博・松岡健平・高野守夫
中田義雄・高橋康之

東京都済生会中央病院

秋山武久

慶大医学部微生物学教室

受付 昭和 43 年 3 月 18 日

STUDIES ON EXPERIMENTAL INFECTION OF MICE WITH
ATYPICAL ACID-FAST BACILLI (SAKURAI STRAIN)
ISOLATED FROM A PATIENT*

—Effect of cephaloridine and histological change
of kidney caused by it—

Sueo NIWA, Hiroshi KITAGAWA, Hironori KAWAHARA, Hiroshi SAKURAI,
Kempei MATSUOKA, Morio TAKANO, Yoshio NAKADA,
Yasuyuki TAKAHASHI and Takehisa AKIYAMA

(Received for publication March 18, 1968)

A strain of mycobacteria (Sakurai strain) was isolated from a patient and was classified into non-photochromogenic group. This strain was incidentally revealed by dilution method *in vitro* to be sensitive to cephaloridine (CER). The present study was undertaken to evaluate the efficacy of CER *in vivo* by administering it to mice inoculated both with Sakurai strain and with two known acid-fast bacilli. During the course of this experiment, one group of mice showed a certain histological change of renal tubules, which was similar to that previously described by Atkinson et al. as a toxic effect of CER.

(1) The Sakurai strain of atypical acid-fast bacilli was resistant to most of the known anti-tuberculosis agents, but was revealed as sensitive to CER by the disc method. The CER sensitivity examined by Kirchner's liquid media showed partial inhibition with 12.5 mcg/ml and complete inhibition with 50 mcg/ml of CER.

(2) In order to compare the virulence of Sakurai strain with that of other known strain of tubercle bacilli, hybrid mice of ddy strain were divided into three groups, and group 1 was inoculated with strongly virulent Kurono strain (human type), group 2 with BCG and group 3 with Sakurai strain. A part of the last group was administered with daily dose of 250 mg/kg of either CER or cephalothin (CET) for three weeks, the remaining group of animals being used as a control without treatment. In each group, the bacilli were inoculated through the caudal vein. Consequently, the Sakurai strain was found to be moderately virulent for mice.

* From Tokyo-to Saiseikai-Chuo Hospital, 1-4-23 Mita, Minato-ku, Tokyo, Japan.

As to CER, a certain degree of therapeutic effect was observed for the infection with Sakurai strain, whereas CET revealed no therapeutic effect.

(3) Inbred mice of DK1 strain were divided into two groups, and one was inoculated with Sakurai strain, the other with Kurono strain. Furthermore, each group was divided into four subgroups, and the first group received 250~1,000 mg/kg of CER, the second group 200 mg/kg of ethambutol (EB), the third group the same dose of CER and EB, and the last group served as a control. The drugs were daily administered for five weeks. The result showed that CER was effective for the group with Sakurai strain but not for the group with Kurono strain.

(4) Histological study on the kidney of DK1 inbred mice was also performed to study the therapeutic effect and toxicity of CER. Daily doses of 500 mg, 1,000 mg and 1,500 mg/kg of CER were given subcutaneously to mice divided into three groups. The histological change was similar to that reported by Atkinson et al., which showed a reversible necrotic degeneration of epithelial cells of proximal tubules following one injection of CER intravenously.

緒 言

最近、非定型抗酸菌症の症例が数多く報告されるようになるにつれて、本症に対する関心がようやく高まってきたが、非定型抗酸菌が従来使用されてきた諸種抗結核剤に対して、程度の差こそあれ耐性を示すことは、本症の治療に問題を投げかけている。

一方試験管内実験で、広い抗菌スペクトラムを示す Cephaloridine (CER) または Cephalothin (CET) が、臨床的にも諸種化膿性疾患や数種のグラム陰性菌感染症に対して明らかな治療効果を持つていることは、すでに多くの研究者によつて確かめられてきた。しかしこれらの薬剤の結核菌に対する抗菌力は弱く、実験的結核症に対しても明らかな治療効果を示しえなかつたということが報告^{1)~4)}されてからは、他の Mycobacteria の本剤に対する感受性を検討しようという試みまでが捨て去られてしまつたように思われる。

われわれは一患者より新鮮分離された nonphotochromogen に属する非定型抗酸菌の1株(以下単に桜井株と略す)が、希釈法で CER に対して感受性を示すことをたまたま知りえた。この試験管内効果が、はたして生体内でも実証しえられるか否かを確かめるために、桜井株を感染させたマウスに CER を投与してその治療効果を検討した。なお一部の実験では、桜井株の毒力を調べるために、すでに毒力の分かっている結核菌2株のマウスにおける感染像と比較することを試みた。さらにこれらの実験の途上で、Atkinson ら⁵⁾が CER の毒力として、すでに報告した一連の腎尿細管の変化と類似した腎所見を一部の動物に認めたので、その点についてもあわせて検討を加えた。

実験材料と実験方法

動物：近交系の DK1 あるいは非近交系の ddy (静岡) マウスの雌、4~5 週齢、体重 17~18 g のものを使用した。なお日本クレア製の CE-2 (固型) と水のみで飼育した。

菌株：桜井株は、われわれが患者より分離した抗酸性菌で Runyon の分類に従うと nonphotochromogen に属する。その由来と諸性状については後述するが、発育速度、発育温度、光発色試験、ナイアシン試験、抗煮沸試験、コード形成試験の成績は、すべて微生物検査必携⁶⁾に記載された方法によつた。

人型結核菌黒野株と BCG 株は、それぞれ強毒ならびに弱毒結核菌を代表すべく取り上げられたもので、これらの菌のマウスに対する毒力の程度は既往の実験⁷⁾によつて確かめられている。

感染実験：いずれの菌株も、1% 小川培地に 37°C で 4 週間培養後に発育した菌苔から手振り法で菌液を作製し、いつたん軽く遠沈して菌塊を除いた後に、比較的均等の菌浮遊液を集めて原液とした。これを所定濃度(後述)に生理的食塩水で希釈した後に、マウスの尾静脈より接種した。接種菌株の毒力ならびに投与薬剤の治療効果を判定するためには、1) 連日マウスの体重を測定してその消長を追求した。2) 所定日時(後述)に一部マウスを屠殺して肺、脾、腎を剔出し、それらの 50 mg ずつを 1% 苛性ソーダ液中でホモジナイズ(日本精機製ホモジナイザー HA 型使用)して、その階段希釈列の 0.1 ml ずつを 1% 小川培地に流し込むことによつて生菌単位を測定した。実際には数匹のマウスの生菌単位の幾何平均値の対数を求めて各群の生菌単位とした。3) 定量培養に用いた残りの組織を、10% ホルマリン液に投じ

Table 1. Sensitivity to CER (Examined with Kirchner's liquid media)

Dilution of drug (mcg/ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	Control
Sakurai strain	—	—	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++
Kurono strain	—	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
H ₃₇ Rv strain	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
H ₂ strain	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Bovine-10 strain	—	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Sensitivity to CET (Examined with Kirchner's liquid media)

Dilution of drug (mcg/ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	Control
Sakurai strain	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Kurono strain	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
H ₃₇ Rv strain	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
H ₂ strain	+	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
Bovine-10 strain	+	++	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

なお5週目における桜井群の脾の重量が、顕著な増加を示したことは印象的であった。肺重量は黒野群で3週以後に著明な増加が認められたのみで、BCG群、桜井群での増加は明らかでなかった。また腎重量は3群間に特別な差異を認めなかった。

臓器内の生菌単位は図2に示すごとく、1週目では脾において黒野群と桜井群とが、BCG群よりはるかに高い値を示した。しかし肺、腎においては黒野群が最高値で、ついでBCG群となり、桜井群は最低の値を示した。なお同様の傾向は3週と5週でも認められており、桜井株の脾親和性がうかがわれた。

病理組織学的には表2のごとく、1週では各群とも特異的な病変をまだ認めない。3週以後になつて黒野、BCG両群で、肺と脾に類上皮細胞結節が出現した。桜井群においては、脾に選択的に病変が強く認められ、病巣内に高率に菌を証明した(写真2)。また3~5週目では黒野群の肺に著明な類上皮細胞結節が認められ、BCG群の変化がこれに続いたが、桜井群の肺の所見はごく軽度であった。腎では全観察期間を通じて、各群とも皮質および間質に非特異的と思われる細胞浸潤を認めた。し

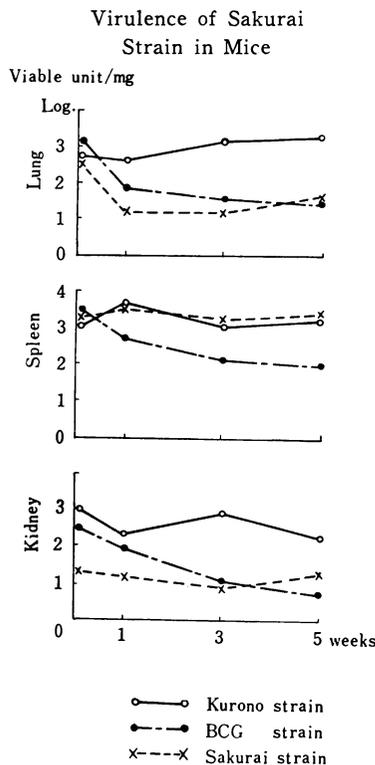
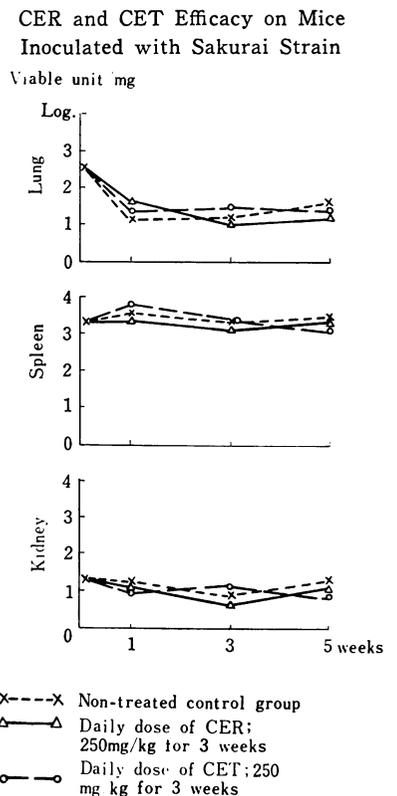


Fig. 2



かし類上皮細胞結節の形成は全く認められなかった。

(ii) CER, CETの治療効果: 体重の増加は、未治療群, CER群, CET群の3群間に著差はなかった。またCER群, CET群では、未治療群に比して脾の重量増加率の低減をみたが、他の臓器においては差異を認めなかった。

各臓器内での生菌単位は、図2のごとくで、肺、脾、腎において、1週目は明らかでないが、3週目のCER

Table 2. Histological Findings of Lung, Spleen and Kidney of Each Mouse Group with Inoculation of Acid-fast Bacilli (The first experiment)

	Time after inoculation	1 week			3 weeks			5 weeks		
		Lung	Spleen	Kidney	Lung	Spleen	Kidney	Lung	Spleen	Kidney
Inoculated with	Kurono strain	-	-	-	###	##	-	###	##	-
	BCG strain	-	-	-	##	##	-	##	##	-
	Sakurai strain	-	-	-	+	##	-	+	##	-
	Sakurai strain followed CET	-	-	-	-	##	-	+	##	-
	Sakurai strain followed CER	-	-	-	-	+	-	+	##	-

Nodular formation of epithelioid cells: ### Marked, ## Moderate, # Mild, + Slight, - No changes

Pathological changes in each group

3 weeks: Group; Kurono strain>group; BCG strain>group; Sakurai strain>

group; Sakurai strain received CET>group; Sakurai strain received CER

5 weeks: Group; Kurono strain>group; BCG strain>group; Sakurai strain

=group; Sakurai strain received CET≠group; Sakurai strain received CER

群の生菌単位が未治療群より低い値を示した。しかし CET 群では未治療群との間に差異を認めえなかつた。また投薬を中止して2週を経過した5週目の成績では、CER 群でも治療効果は消失して、生菌単位の上昇が観察された。

病理学的所見は表2のごとく、生菌単位の消長をほぼ裏書きするような成績である。すなわち3週の CER 群において、脾の類上皮細胞結節の出現が明らかに抑制されている所見が得られたが、CET 群では抑制効果は認められなかつた。なお5週目の成績も定量培養のそれとほぼ並行しており、両治療群と未治療群との間に明らかな差を認めることはできなかつた。

3) 桜井株ならびに黒野株を感染させたマウスにおける CER の治療効果を調べた実験

(第2回実験)

前回の実験で桜井株がマウスに中等度の毒力を示し、本株のマウス感染症に対して、CER がある程度の治療効果を示すという成績が得られたので、これを再確認するために次の実験を試みた。

近交系 DK1 マウスに桜井株、あるいは黒野株を接種し、おのおのを次の4群に分けて、CER の治療効果を検討した。

- CER 単独投与群
- EB 単独投与群
- CER, EB 併用投与群
- 薬剤非投与群 (対照群)

これらの各群には9匹ずつのマウスを分配した。

菌液の接種経路ならびに成績の判定方法は前回と同様に行なつたが、桜井株の接種量は湿菌量にして約 0.5 mg と増量し、黒野株の5倍量とした。なお菌攻撃後1週目の屠殺は省略して、攻撃直後、3週後、5週後の3回に分けて毎回各群3匹ずつを屠殺した。

治療方式は前回と大幅に違っている。すなわち CER

を可及的大量に投与することを意図したために、菌攻撃の日より1週間は、1,000 mg/kg 体重を試みた。しかしマウスの体重が著明に減少してきたので、2週目は250 mg/kg 体重と減じた。再び体重が回復してきたので、3週以後は500 mg/kg 体重を1日量として5週間連続して皮下に投与した。EB は終始 200 mg/kg 体重を1日量として、菌攻撃の日より5週間連続して皮下に投与した。CER と EB の併用群では、上記の用量を併せ投与した。なお併用群をも含めて2週以後では、すべての群において体重は順調な増加を示し、外見的な副作用の出現は観察されなかつた。

別出臓器の重量消長は、3、5週とも桜井株接種群においては、未治療群と EB 単独投与群とが顕著な脾の増量を示した。これに対して CER 単独投与群と CER, EB 併用投与群とで脾の重量増加が軽度であることが注目された。黒野株接種群においては、未治療群と CER 単独投与群で肺、脾の重量増加が高度であり、これに対して EB 単独投与群と EB, CER 併用投与群では肺、脾の重量増加は軽度であつた。

臓器内の生菌単位は桜井株接種群においては、図3のごとく前回の実験と同様に、未治療群では脾にきわめて高い生菌単位が得られた。CER 単独投与群、とくに CER, EB 併用投与群では3週、5週目ともに肺、脾、腎における生菌単位の低下が観察された。なお EB 単独投与群では、肺の生菌単位は未治療群のそれと有意の差異を認めえなかつたが、脾、腎ではわずかながら治療効果が観察された。かように桜井株に対しては CER は明らかな制菌力を発揮しており、EB と併用した場合にはいつそう顕著な治療効果が認められた。黒野株の感染症に対しては CER はほとんど反応することなく、桜井株に効果の低かつた EB が強い制菌力を発揮した。

病理組織学的所見は、前回の実験と同様に臓器内生菌単位の消長をよく反映していた。すなわち桜井株接種群

では、脾に選択的に強い類上皮細胞結節の形成を認めたのが印象的であつた。治療効果を類上皮細胞結節形成の程度から眺めると、表3のごとく肺、脾とも CER 単独投与群と EB 単独投与群とで抑制効果が認められ、両群間では CER 単独投与群のほうがいく分効果が強いように思われた(写真3, 4, 5, 6)。CER, EB 併用投与群では、それぞれを単独に投与した群より明らかに強い抑制効果が認められた。

黒野株接種群においては、肺、脾のいずれにも高度の類上皮細胞結節の形成が認められた。CER 単独投与群では病変を抑制する効果は全くみられず、EB 単独投与群や CER, EB 併用投与群において明らかな抑制効果が観察された。ただし後2者間に有意差はなく、EB のみの治療効果と考えるのが至当と思われた。

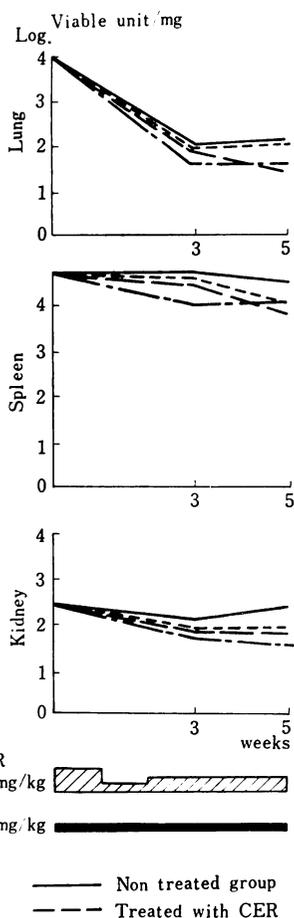
4) CER の影響と思われる腎の変化 (第3回実験)

第2回実験で CER 1,000 mg/kg 体重を連日投与したマウスが、1週後著明な体重減少と全身衰弱を来したので、その2匹を屠殺

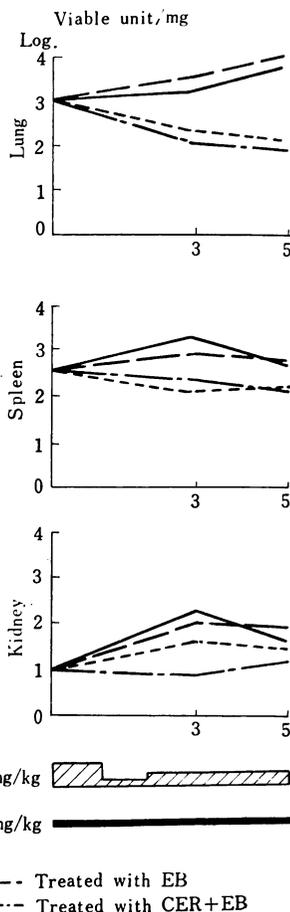
して、主要臓器を検索したところ、腎の近位尿細管に凝固壊死に類する著明な変化が認められた(写真7)。また3週後、5週後で屠殺した群においても、CER 投与群に限って例外なく腎尿細管の変性壊死、Cast 形成に始まり、再生像、石灰化巢形成にいたる一連の変化が認

Fig. 3

Efficacy of Drugs on Mice Inoculated with Sakurai Strain



Efficacy of Drugs on Mice Inoculated with Kurono Strain



められた。そこで CER の腎に及ぼす影響をみる目的で、第2回実験と同じ近交系 DK1 マウスを用いて、次の2つの実験を試みた。

(i) まず菌液の接種が腎尿細管変化の成立に影響を及ぼす可能性を考慮して、マウスを3群に分け、黒野株

Table 3. Histological Findings of Lung, Spleen and Kidney of Each Mouse Group with Inoculation of Acid-fast Bacilli (The 2nd experiment)

The organ studied		Lung		Spleen		Kidney	
		3 weeks	5 weeks	3 weeks	5 weeks	3 weeks	5 weeks
Mice inoculated; Sakurai strain	Non treatment	++	++	++	+++	-	-
	Treated with CER	-	+	++	+	-	-
	" EB	-	+	++	++	-	-
	" CER · EB	-	-	+	+	-	-
Mice inoculated; Kurono strain	Non treatment	++	+++	+++	+++	-	-
	Treated with CER	++	+++	++	+++	-	-
	" EB	+	++	+	+	-	-
	" CER · EB	-	++	-	+	-	-

Nodular formulation of epithelioid cells: +++ Marked, ++ Moderate, + Mild, - No changes

Table 4. Change of Renal Tubules after Administration of CER (1)

Daily dose of CER : 1,000 mg/kg	Necrotic Degeneration	Cast	Regeneration	Calcification
1 day	+	+	-	-
3 days	≡	≡	-	-
1 week	≡	≡	≡	-
2 weeks	+	≡	≡	+
3 weeks	+	≡	≡	≡
5 weeks	-	+	≡	≡
6.5 weeks	-	+	≡	≡
8 weeks	-	-	±	+

Degree of pathological changes : ≡ Marked, ≡ Moderate, ≡ Mild, + Slight, - No changes

接種群, 桜井株接種群のほかに菌を接種しない群を加えた。CER を 250 mg/kg 体重投与した第1回実験では, 腎尿管の変化がみられなかったことから, 変化の出現の確実を期して, CER 投与量を 1,000 mg/kg 体重とし連日皮下に注射した。投与を開始してから 24 時間後, 3日後, 1週後, 2週後, 3週後, 5週後, 6.5 週後, および 8 週後に各群おのおの 3 匹ずつを屠殺して諸臓器を取り出した。これを 10% ホルマリン固定, パラフィン切片とし, H-E, PAS, Mallory, 鍍銀, 一部に Sudan III による脂肪染色を行ない, さらに Kossa 法および西山法による石灰染色を行なつて鏡検した。

腎の変化は表4のごとくすでに 24 時間後から, 近位尿管上皮の核濃縮を主とする類壊死の形で一部のものに現われた。3日後には近位尿管の大部分は, 各群とも例外なく凝固壊死に陥り, またその内腔はしばしば著明に拡張して, PAS 強陽性の Cast でみとされた。しかし尿管基底膜は壊死の強い部分でもよく保たれていた。遠位尿管は Cast によつて拡張され, 上皮細胞の扁平化がしばしばみられたが, 壊死は認められなかった。糸球体は正常構造を維持していた(写真8)。

1 週後には壊死部に核の大きな好塩基性大型細胞の集団が現われ, 盛んな再生像がみられたが, 一方には壊死像や Cast も強く残存し壊死と再生とが同一標本内に併

存して認められた。なおこの時期に相当して, マウスの体重は減少した。

2 週後には再生尿管に囲まれて壊死部に石灰化が現われた(写真9)。3 週後には再生尿管の好塩基性がいく分低下し, 細胞の配列も正常に近づいた。Cast はなおかなりみられたが壊死像は軽微となり, 再生像が優位を示した。この時期にマウスの体重は回復に向かった。

5 週後になると壊死像は再生像と石灰化巣によつて完全に置換されてしまい, Cast も散見するにすぎなくなった。6.5 週後ではなお再生尿管の軽微な好塩基性が認められた。8 週後ではその好塩基性も全く消失し, 拡張した尿管と散在する小石灰化巣を除いては正常像と区別しえないまでになった(写真10)。

石灰化は壊死に陥つた上皮細胞に微細な顆粒状の沈着としてまず現われ(写真11), 次第に集合増大して著明な散在性石灰化巣を形成するにいたる過程が観察された(写真12)。壊死部ないし石灰化巣周辺の線維増生は明らかでなかった。

以上の変化の程度ならびに過程は, 表5のごとく CER を投与した各群の間でほとんど差がなく, わずかに菌接種群のほうが非接種群に比べて変化が早くから現われ, 引き続いて修復像の出現も早くからみられる傾向がうかがわれたのみであった。

(ii) 別の実験として, CER 投与量による変化の程度の差をみるために, 菌を接種しないマウスを3群に分け, それぞれ CER 500 mg/kg, 1,000 mg/kg, 1,500 mg/kg 体重を投与し, 3 週後および 5 週後に各群 3 匹ずつ屠殺し, 主要臓器を検索した。

尿管の変化は CER 500 mg/kg 体重投与群にも認められた。病変の性質は各群全く同じで, 病変の程度は CER 投与量の多い群ほど高度であった。

以上の2つの実験では, 腎の他に同時に心, 肺, 肝, 脾, 膵の組織標本を作成し, H-E 染色で検索を行なつたが, CER 投与の影響と思われる変化は認められなかった。

Table 5. Change of Renal Tubules after CER Administration in Each Mouse Group Inoculated either with Kurono Strain or with Sakurai Strain (2)

Days of administration	Inoculated strain Daily dose of CER : 1,000 mg/kg	Kurono strain		Sakurai strain		Non inoculated control group	
		Necrotic degeneration and cast	Regeneration Calcification	Necrotic degeneration and cast	Regeneration Calcification	Necrotic degeneration and cast	Regeneration Calcification
1 day		+	-	+	-	-	-
3 days		≡	-	≡	-	≡	-
1 week		≡	≡	≡	≡	≡	≡
2 weeks		+	≡	+	≡	≡	≡
3 weeks		+	≡	+	≡	≡	≡
5 weeks		-	≡	-	≡	+	≡

Degree of pathological changes : ≡ Marked, ≡ Moderate, ≡ Mild, + Slight, - No changes

考 察

ここに報告した一連の実験は、非定型抗酸菌の感染が疑われた患者（本院勤務者）より分離した nonphotochromogen の1株（桜井株）が、CER にのみ感受性を示したという偶発の発見が動機となつて、いくつかの予期しなかつた成績が得られたものである。

2回に分けて行なわれたマウスの治療実験では、桜井株に対して CER のみが有効で CET には治療効果が認められないということが確かめられた。これに対して、対照としてもうけられた人型結核菌黒野株を感染させたマウスでは、すでにその抗結核作用が認められている EB を投与した群にのみ治療効果が認められて、CER には全く反応を示さなかつた。かかる成績は試験管内におけるこれら薬剤の桜井株ならびに黒野株に対する制菌力の差異を一応忠実に反映したものであつたが、期待した以上の成績であつたことも否定することはできない。

被検結核菌4株が、いずれも試験管内感受性試験で CER に耐性を示した——この4株のうちでは黒野株が比較的感受性であつた——ことから（表1）、CER に対する結核菌の耐性はその保有する β -ラクタマーゼの作用として説明されるべき⁹⁾¹⁰⁾ ものと思われる。CER に対する感受性を仮に β -ラクタマーゼのみによつて説明しようとするためには、桜井株にこの酵素の保有量が少ないことを証明しなければならぬ。われわれは現在、桜井株を含めた各種の非定型抗酸菌の β -ラクタマーゼ活性を菌株数をふやして測定中である。

ついで非定型抗酸菌症の治療薬としての CER の価値について考察してみたい。われわれは nonphotochromogen と同定された1株を使つた実験的感染症の治療を試みたにすぎない。したがつてこのささやかな実験の成績から、非定型抗酸菌症に対する CER の治療効果を云々することはあまりにも早計であるという諷りを免がれないであろうことも承知しているが、本感染症に対する CER の有効性を期待したい。EB が非定型抗酸菌感染症に対してある程度奏効することは、すでに一部の研究者によつて報告⁹⁾¹⁰⁾ されている。また試験管内感受性試験¹¹⁾¹²⁾ や動物実験¹³⁾ の成績からもその有効性が裏書きされている。本報のマウスの感染実験でも、多少の効果のあることが明らかにされた。われわれは桜井株を感染させたマウスに CER を投与すると同時に、EB と CER との併用投与をも試みたが、両薬剤の間に併用効果が成立することを認めた。このことから非定型抗酸菌感染症に対する EB と CER の併用療法を臨床的にも検討する価値があると考えている。われわれの経験した症例では、右上葉切除の前後において、CER 1日2g と EB 1日0.5g を併用したが（図1）、手術後経過は良好で軽快退院させることができた。

なおわれわれの行なつた治療実験の成績について再考を加えておきたい。桜井株の感染症に対してのみ CER の治療効果が認められたことを報告したが、主要臓器の生菌単位は未治療群のそれに比して減少が認められたわけで、結核菌感染に対して第一次抗結核剤を投与したさいに認められる生菌単位の減少の程度とは大きなひらきがある。しかしながら生菌単位の差がよく病理組織の変化の違いとして反映されていたことは、やはり CER の治療効果を裏付けたものと考えておきたい。

次に CER の投与量と副作用についても言及しておかねばならぬ。われわれがマウスに投与した CER の量は、ヒトに投与する量に比べていかにも多いようにみえる。しかし、このような考えは比体重として両投与量を比較したためで、ヒトとマウスの体表面積/体重の差異を考慮すれば、あなたがち無量とはいへないのではなからうか。すなわち投薬量を一方的に比体重で換算するのは合理的でなく、むしろ体表面積と体重の比として計算されるべきではないかと考えている。もつとも1,000 mg/kg 体重を連用した期間には、体重減少と同時に腎の近位尿管をめぐつて壊死性の変化が出現した。これは Atkinson らの報告⁵⁾ の内容と規を一にするものであつたが、第3回実験では投与量を1,500 mg/kg 体重として連日投与した群においても、なお速やかに再生修復像への移行が認められている。腎尿管上皮の変化が CER を連日投与しているにもかかわらず修復されてくる理由は明らかではないが、あるいは生体側に薬剤に対する慣れが生ずるのかもしれない。

最後に桜井株を接種されたマウスの主要臓器内での生菌単位の消長パターンと結核菌接種の場合のそれとを比較することによつて、非定型抗酸菌と結核菌との生態学的差異について考えてみたい。きわめて印象的であつたのは、桜井株を接種したマウスの肺と脾の生菌単位に格段の差のあることであつた。このことは毎回の実験で確認されたところであつて、攻撃後1週から5週まで終始100倍前後の差を保つて脾が優位を占め、その差は病理組織学的にも証明された。かかる成績は強毒結核菌をマウスに接種したときに観察される初期脾優位——後期肺優位という関係とは本質的に違つたものといわなければならない。最近にいたつて類似の現象が小川ら¹⁴⁾ によつても報告されていることに気付いたが、非定型抗酸菌の特異な生態を示唆しているように思われてならない。

結 論

1. 患者より新鮮分離された nonphotochromogen に属する非定型抗酸菌桜井株は、従来の抗結核剤に対して耐性を示したが、ディスク法により CER に高度感受性であつた。またキルヒナー液体培地による希釈法で測定した CER の感受性は12.5 mcg/ml で部分阻止、50

mcg/ml で完全阻止が認められた。

2. 非近交系 ddy マウスに桜井株と、対照として強毒結核菌黒野株あるいは BCG 株を接種し、おのおのの感染像を比較して、桜井株の毒力を調査した。桜井株接種群においては、未処置群のほかに CER あるいは CET を 250 mg/kg 体重ずつ連日皮下に3週間投与する群をもうけて、桜井株感染症に対する CER および CET の治療効果を検討した。その結果桜井株がマウスに中等度の毒力を示し、これに対して CER がある程度治療効果を有することを認めたが、CET には治療効果は認められなかった。

3. 近交系 DK1 マウスに桜井株と、対照として黒野株を接種し、おのおのを次の4群に分けて、CER の治療効果を検討した。

a) CER 単独投与群 (1日量: 第1週 1,000 mg/kg 体重, 第2週 250 mg/kg 体重, 第3週以後 500 mg/kg 体重)

b) EB 単独投与群 (1日量: 200 mg/kg 体重)

c) CER, EB 併用投与群

d) 薬剤非投与群 (対照群)

a), b), c) の3群には、菌攻撃の日より5週間連続して、薬剤を投与した。

その結果、CER は、桜井株接種群には治療効果を示したが、黒野株接種群には治療効果を認めることはできなかった。

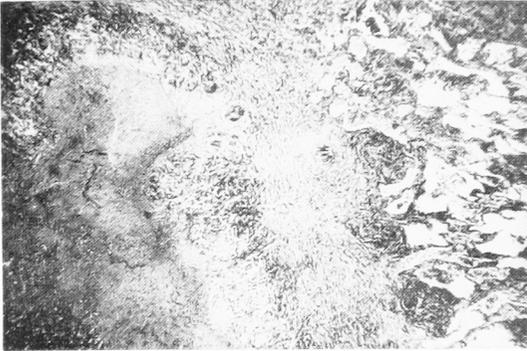
4. 近交系 DK1 マウスに CER 500 mg/kg, 1,000 mg/kg および 1,500 mg/kg 体重を連日皮下注し、その影響と思われる腎の変化を検討した。すでに Atkinson ら

は、CER の1回静注法で腎近位尿細管の壊死と、これに引き続いての修復像を観察したが、われわれの行なつた連日皮下注の実験においても、Atkinson らと類似の成績を得た。

本論文の一部は、第15回日本化学療法学会総会(名古屋 42.6.2) および第14回日本化学療法学会東日本支部総会(札幌 42.10.8)において発表した。

文 献

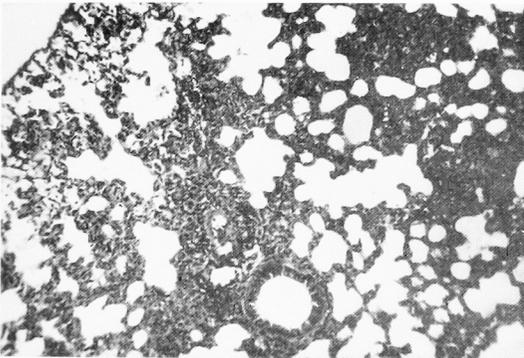
- 1) Jago, M. and Heatley, N. G.: Brit. J. Pharmacol., 16: 170, 1961.
- 2) Muggleton, P. W. et al.: Brit. Med. J., II: 1234, 1964.
- 3) Kasik, J. E.: Antimicrob. Agents & Chemoth., 1964: 315, 1965.
- 4) 河盛勇造: 日本胸部臨床, 26: 143, 昭 42.
- 5) Atkinson, R. M. et al.: Toxicol. Appl. Pharmacol., 8: 398, 1966.
- 6) 柳沢謙編: 微生物検査必携第1版, p. 317, 日本公衆衛生協会, 昭 41.
- 7) 浅葉義一・秋山武久他: 結核, 39: 55, 昭 39.
- 8) Pollock, M. R.: Antimicrob. Agents & Chemoth., 1964: 292, 1965.
- 9) 馬場真: 結核, 40: 551, 昭 40.
- 10) 山口智道・豊原希一: 結核, 42: 245, 昭 42.
- 11) Karlson, A. G.: Amer. Rev. Resp. Dis., 84: 905, 1961.
- 12) 合田忠・坂本竜夫: 結核, 40: 154, 昭 40.
- 13) 坂本竜夫・合田忠: 結核, 41: 233, 昭 41.
- 14) 小川辰次他: 結核, 40: 85, 昭 40.



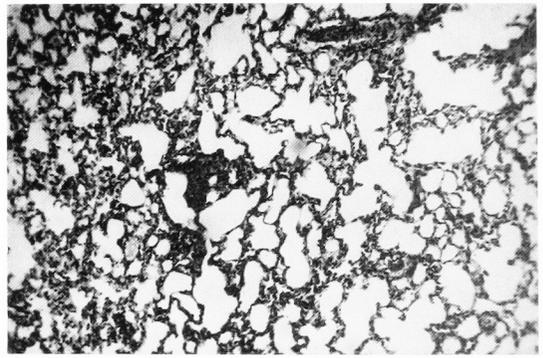
1. Resected lung of a patient showing a lesion of infection with Sakurai strain
($\times 40$, H-E staining)



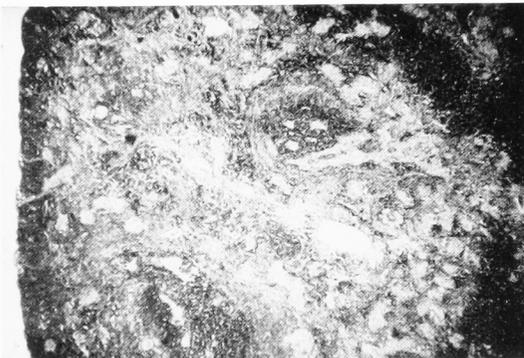
2. Atypical mycobacteria in a lesion of spleen of a mouse (5 weeks)
($\times 900$, Ziehl-Neelsen staining)



3. Lung of a mouse 5 weeks after inoculation of Sakurai strain without treatment
($\times 100$, H-E staining)



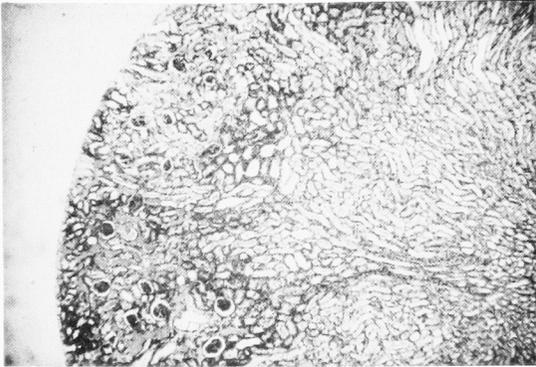
4. Lung of a mouse treated with 1,000 mg/kg daily dose of CER for 5 weeks after inoculation with Sakurai strain
($\times 100$, H-E staining)



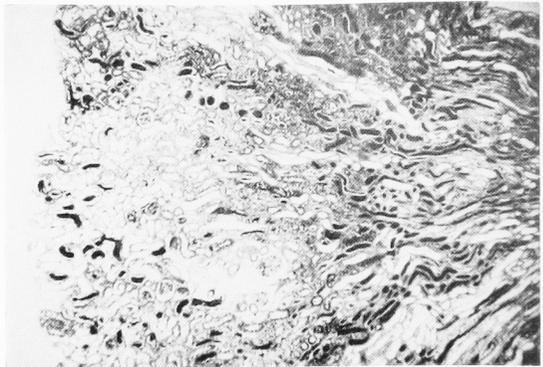
5. Spleen of a mouse 5 weeks after inoculation of Sakurai strain without treatment
($\times 40$, H-E staining)



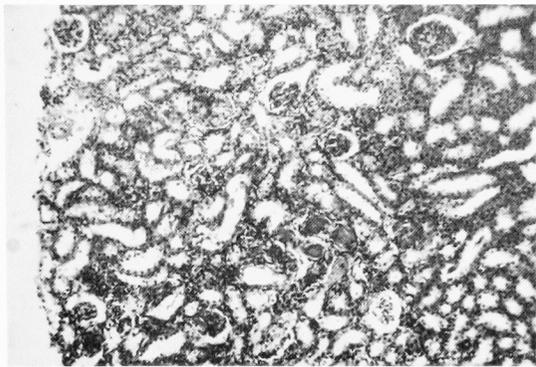
6. Spleen of a mouse treated with 1,000 mg/kg daily dose of CER for 5 weeks after inoculation with Sakurai strain
($\times 40$, H-E staining)



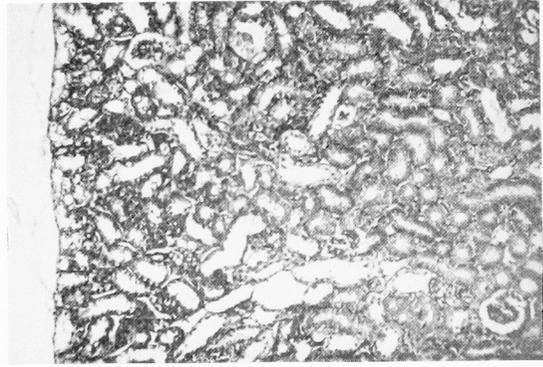
7. Necrotic degenerations of proximal tubules seen 1 week after administration of 1,000 mg/kg daily dose of CER
($\times 40$, H-E staining)



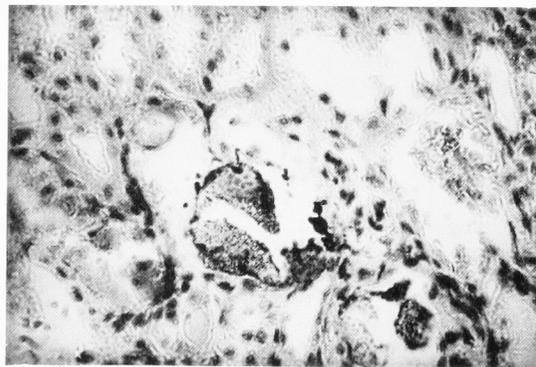
8. Kidney of a mouse 3 days after administration of 1,000 mg/kg daily dose of CER
($\times 40$, PAS staining)



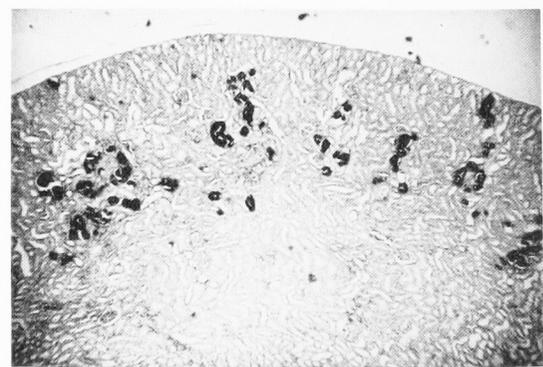
9. Kidney of a mouse 2 weeks after administration of 1,000 mg/kg daily dose of CER
($\times 100$, H-E staining)



10. Kidney of a mouse 8 weeks after administration of 1,000 mg/kg daily dose of CER
($\times 100$, H-E staining)



11. Early calcified lesions after administration of 1,000 mg/kg daily dose of CER
($\times 400$, Nishiyama's method of staining)



12. Advanced calcified lesions after administration of 1,000 mg/kg daily dose of CER
($\times 40$, Kossa's method of staining)