

非定型抗酸菌に関する研究

第10報 非定型抗酸菌症の発生機序に関する一実験

小川 辰次・本村 恵子

北里研究所

受付 昭和46年5月13日

STUDIES ON ATYPICAL MYCOBACTERIA*

X. Experimental approach to the etiology of atypical mycobacteriosis

Tatsuji OGAWA and Keiko MOTOMURA

(Received for publication May 13, 1971)

Although it has been proposed that atypical mycobacteriosis developed after a prolonged chemotherapy for pulmonary tuberculosis may due to the microbial alternation, convincing proof for this is not yet obtained.

The present study was designed to clarify whether an appropriate combination of anti-tuberculosis drugs, when administered to the mice infected both with tubercle bacilli and atypical mycobacteria, enables the latter to survive solely in vivo.

Experiment I. Mice of dd-N strain were injected intravenously with a mixture of each 0.1 mg of strain H₃₇Rv and strain Mori, non-photochromogen²⁾³⁾. They were divided into two groups; one served as a control without chemotherapy and the other received two successive combined regimens of chemotherapy with the following daily doses: INH 0.1 mg + SM 0.4 mg + CS 0.15 mg for the first one and half months and KM 0.8 mg + EB 0.5 mg + PAS 4 mg for the next five and half months. These combinations were devised on the basis of a previous experiment⁶⁾, which showed the therapeutic effect of seven months' single administration of drugs on mice infected with strain Mori as follows: INH, slight or no; SM, marked; CS, KM, EB, and PAS, adverse (i. e. worse). Animals were sacrificed three, five, and seven months after injection and viable bacterial units contained in each 1 mg tissue of lungs and spleen were calculated by Ogawa's method for quantitative cultivation⁸⁾. The nonphotochromogens were differentiated from tubercle bacilli by growth on media containing 1 mcg/ml PAS. The results were summarized in Table 1. The ratio of nonphotochromogens to tubercle bacilli in the spleen of the control mice tended to decrease gradually whereas the ratio in the treated animals maintained a very high level throughout the whole period of chemotherapy. On the other hand, all the bacilli obtained from the lungs of the control mice at three and five months were tubercle bacilli, but the ratio of nonphotochromogens to tubercle bacilli in the lungs of the treated animals increased gradually and reached to the high level after seven months of chemotherapy.

Experiment II. Male mice, dd-N strain, were injected intravenously with a mixture of each 0.1 mg of nonphotochromogens strain Morita⁴⁾ and strain H₃₇Rv. They were divided into two groups one week later; one without treatment and the other treated with two successive regimens of chemotherapy consisting of INH 0.1 mg + SM 0.4 mg + EB 0.5 mg for two months and then INH 0.1 mg + PAS 4 mg + CS 0.15 mg + sulfamethoxypyrazine (SF) 0.4 mg for two

* From the Kitasato Institute, 5-9-1, Shirogane, Minato-ku, Tokyo 108 Japan.

and half months. In the previous experiment⁷⁾ therapeutic effects of the single use of drugs for four and half months on mice infected with strain Morita were as follows: INH, adverse; SM, marked; EB, slight; PAS, adverse; CS, slight; and SF, adverse. Animals were sacrificed two, three and half, and four and half months later. Differential viable counts were made on the lungs and spleen as described in Exp. I. As shown in Table 2, almost all the bacilli recovered from the lungs and spleen of the control mice especially from the latter were tubercle bacilli. On the contrary, the tissues of the treated mice were or became almost occupied by the nonphotochromogens at the later stage. Drug sensitivity tests were carried out on colonies isolated from the treated and non-treated animals after four and half months' observation. Colonies grown on PAS medium were regarded as nonphotochromogens and those of R-form on drug-free medium as tubercle bacilli. Table 3 shows that all the tested colonies, except one, were very similar in their drug-susceptibility to their original strains, i.e. strain Morita and H₃₇Rv. One colony, c-2, was found to be a mixture of tubercle bacilli and nonphotochromogens.

The results of these experiments seem to support the assumption that development of atypical mycobacteriosis after a prolonged combined chemotherapy for tuberculosis is a phenomenon of the microbial alternation.

1. 緒 言

われわれのように主として肺結核症を診ている医者には、前歴に肺結核症があつて、長年の化学療法によつて喀痰中の結核菌が消失し、肺の病巣は残つているが、しかし安定している状態で、非定型抗酸菌症の発病をみることが多い^{1)~4)}。これは化学療法による菌交代現象と推定している学者が多いが、これを証明した学者はまだない。

われわれはさきに、非定型抗酸菌症の発生機序⁵⁾について、マウスを用いて実験したことがあるが、まだ完成するまでにはいたつていなかった。そこでわれわれはまず、マウスに実験的非定型抗酸菌症を作り、多数の抗結核薬を長期にわたつて使用し、抗結核薬の示す態度⁶⁾⁷⁾をみた。その結果は感染に用いた株々によつて異なるが、しかし一定の傾向を示すことが分かつた。すなわち抗結核薬には、著効を示すもの、軽度の効果を示すもの、効果を示さないもの、増悪させるもの等、種々であることを認めた。そこでこの実験を基礎にして、さらに、人の肺結核症における化学療法による菌交代的現象を、マウスの実験により解明しようと思い、マウスに非定型抗酸菌と結核菌を同時に感染して、この実験的非定型抗酸菌症および実験的結核症マウスに、抗結核薬の適当な併用による化学療法を行なつて、臓器中の結核菌を追い出し、非定型抗酸菌を増殖させて、ついには非定型抗酸菌のみに転換することができるのではなからうかと思ひ、実験を行なつたので、ここに発表する次第である。

2. 実験の方法および成績

第1実験 非定型抗酸菌の森株と、結核菌の H₃₇Rv 株

の感染マウスの化学療法による実験

① 菌株の性状および感染の方法：森株²⁾は Non-photo 菌で、性状については以前に発表したことがあるが、集落は S 型で、PAS 耐性である。H₃₇Rv 株に比べると毒力は弱いが、0.1 mg を静脈より感染すると、3 カ月後には肺に結節様のものを作る⁸⁾。H₃₇Rv 株は保存結核菌で、集落は R 型であり、PAS 感性である。

森株、H₃₇Rv 株、ともに 1% 小川培地に 3 週間培養の集落で、別々に 1 mg/ml の菌浮遊液を作り、これを同量宛混入した浮遊液の 0.1 ml ずつを ddN 系の 20 g 前後の 3 のマウスの静脈に接種感染した。森株は PAS 1 mcg 混入した 1% 小川培地に発育するし、H₃₇Rv 株は発育しないので、この 2 種類の培地を用いて、森株と H₃₇Rv 株の分別を行なつた。すなわち PAS 入りの 1% 小川培地に発育した集落は森株、そして 1% 小川培地に発育した集落数より、森株の集落数を引いたものは H₃₇Rv 株と推定した。このようにして接種した菌浮遊液の 0.1 ml 中の生菌単位を計算すると、森株は 21×10^5 、H₃₇Rv 株は 3×10^5 であつた。

② 化学療法：マウスを化学療法群と対照群に分け、化学療法群には、最初の 1 カ月は INH 0.1 mg, SM 0.4 mg, CS 0.15 mg の 3 者を、後の 5.5 カ月は、KM 0.8 mg, EB 0.5 mg, PAS 4 mg の 3 者を 0.1 ml に含ませて、胸部皮下に、日曜、祭日を除いて毎日注射した。抗結核薬の 1 日の使用量は、人の体重 50 kg と仮定して、人の 1 日使用量を、マウス体重 15 g と仮定して換算したものである。これらの抗結核薬の森株感染マウスに対して、肺の菌数の増減によつて効果を判定すると、次のようになる⁹⁾。

治療期間	INH	SM	CS	KM	EB	PAS
1カ月	△	◎	○	×	×	△
3カ月	○	◎	○	×	△	○
5カ月	△	◎	×	△	×	×

◎ 著効, ○ 軽度効果, △ 効果なし, × 増悪

この化学療法は、臓器中の $H_{37}Rv$ 株を、抗結核薬により追い出し、森株に対して増悪的に働く抗結核薬により、森株だけに転換しようと計画したものである。

③ 判定：化学療法群 15 匹、対照群 10 匹に分けて飼育し、毎週体重をはかり、化学療法後、3カ月、5カ月および7カ月に、4~5 匹ずつ屠殺剖検し、肉眼的に病変をみるとともに、脾、肺を無菌的に取り出し、臓器中の単位量中の菌数を出し、さらに森株と $H_{37}Rv$ 株を分別するために、1% 小川培地と PAS 1 mcg 入りの 1% 小川培地を併用して、小川⁸⁾の定量培養法を行なった。すなわち臓器を滅菌乳鉢に入れてすり、滅菌した 1% NaOH 液で処理して均等液をなし、脾、肺ともに $10^2 \sim 10^4$ 倍に希釈して、滅菌したメスビペットで各希釈段階を 0.1 ml ずつ接種し、37°C に培養した。培養後は毎週観察し、発育した集落数をかぞえ、1カ月後に発育した集落数を基準にして、 10^2 倍希釈、0.1 ml 接種、すなわち臓器 1 mg 中の集落数に換算して森株と $H_{37}Rv$ 株に分け、さらに臓器の全菌数中の森株の占める率を計算した。

④ 成績：体重は化学療法群、対照群ともに次第に増加して、7カ月の化学療法群では平均 34 g、対照群では

32 g を示した。このことは、化学療法が正しく行なわれたことを暗示している。剖検したときの肉眼病変、脾の重さなどは、今回の目的には不必要と思われるので省いた。

表 1 は化学療法群と対照群の個々のマウスの脾、肺の 1 mg 中の森株と $H_{37}Rv$ 株の菌数、その平均、さらに森株と $H_{37}Rv$ 株の全菌数中の占める率を、化学療法後の 3カ月、5カ月、7カ月の 3 回にわたって示したものである。なお対照群の 3カ月および 5カ月のマウスは 3 匹であるが、これは実験の途中で死亡したためである。また 7カ月は化学療法群だけである。表 1 で示すように、脾の全菌数中の森株の占める率は、対照群では次第に減少するが、化学療法群では、いずれの時期においても、その大部分を占めるようになった。次に肺では、対照群はいずれの時期においても、 $H_{37}Rv$ 株で占められているが、化学療法群では森株の占める率は次第に増加し、7カ月では全菌数の半分以上を占めるようになった。

第 2 実験 非定型抗酸菌の森田株と結核菌の $H_{37}Rv$ 株の感染マウスの化学療法による実験

非定型抗酸菌が森田株⁴⁾であることと、化学療法群の最後の剖検において分離した森田株と $H_{37}Rv$ 株の耐性検査を行なったことが第 1 実験と異なる。

① 菌株の性状および感染の方法：森田株の性状に関しては以前に報告したことがある。Non-photo 菌で、集落は S 型、PAS 耐性である。毒力は森株に比してさらに弱い。 $H_{37}Rv$ 株は前述のようである。森田株、 $H_{37}Rv$ 株

Table 1. Viable Mycobacterial Counts of the Lungs and Spleen of Mice Infected with Mixture of Two Cultures of Nonphotochromogen Mori and *M. tuberculosis* $H_{37}Rv$ and Treated with Combined Regimen of Antituberculous Drugs for Seven Months

Months after initiation of chemotherapy	Animals sacrificed	Spleen				Lungs			
		Treated group		Non-treated group (Control)		Treated group		Non-treated group (Control)	
		Nonphotochromogen	T. B.	Nonphotochromogen	T. B.	Nonphotochromogen	T. B.	Nonphotochromogen	T. B.
3	1	92	12	ne*	ne	1	229	ne	ne
	2	410	0	7	27	13	596	0	705
	3	855	16	12	48	11	489	0	485
	4	5,400	250	120	228	3	122	0	195
		1,639	70	46	101	5	359	0	462
	Av.	(96.0)	(4.0)	(31.3)	(68.7)	(1.4)	(98.6)	(—)	(100)
5	1	71	2	25	113	5	20	0	4,300
	2	10	3	ne*	ne	0	100	ne	ne
	3	100	5	50	22	75	37	0	3,600
	4	42	6	3	375	30	40	0	7,500
		56	4	26	170	28	49	0	5,150
	Av.	(93.3)	(6.6)	(13.3)	(86.7)	(36.4)	(63.6)	(—)	(100)
7	1	350	50	—	—	30	210	—	—
	2	60	1	—	—	60	28	—	—
	3	6	3	—	—	11	0	—	—
	4	11	2	—	—	22	5	—	—
	5	260	36	—	—	225	10	—	—
	Av.	137	18			70	51		
		(88.4)	(11.6)			(57.9)	(42.1)		

Note: 1) Number indicates viable units of either acid-fast bacilli in 1 mg of the tissue.

2) Number in parenthesis shows per cent.

3) ne*=Not examined because of death at an earlier time.

ともに3週間培養のもので別々に型のごとく1 mg/mlの菌浮遊液を作り、これを同量ずつ混入した。この菌浮遊液の0.1 ml ずつを20 g 前後の♂の ddN 系のマウスに静脈より接種感染した。両菌の分別に1% 小川培地と PAS 1 mcg 入りの1% 小川培地を用いて、0.1 ml 中の生菌単位をみると、森田株は 24×10^4 , H₃₇Rv 株は 7.5×10^5 であった。

② 化学療法：化学療法群と対照群に分けて、感染1週後より化学療法を行なった。すなわち初めの2カ月は、INH 0.1 mg, SM 0.4 mg, EB 0.5 mg の3者を、後の2.5カ月は INH 0.1 mg, PAS 4 mg, CS 0.15 mg と別に Sulfamethoxypyrazine 0.4 mg (以下 SF と略記す) をそれぞれ 0.1 ml に含ませて同時に4者を胸部皮下に毎日注射した。SF を別にしたのは、SF を混ぜると沈殿がみられたからである。1日の使用量は第1実験に準じた。これら抗結核薬の森田株感染マウスに対する態度⁷⁾ は前に報告したが、これを略記すると次のようになる。

化学療法 の期間	INH	SM	EB	PAS	CS	SF
1カ月	△	◎	○	◎	○	○
3カ月	×	◎	○	◎	○	◎
5カ月	×	◎	○	×	△	×

◎ 著効, ○ 軽度効果, △ 効果なし, × 増悪

この化学療法も第1実験と全く同様に、これらの抗結核薬の併用によって、臓器中の H₃₇Rv 株を追い出し、

森田株を増悪させる抗結核薬によって、森田株だけに転換することを期待したものである。

(3) 判 定

イ. 臓器中の森田株の占める率：臓器中の森田株と H₃₇Rv 株の分別には、混合浮遊液の分別の場合と同様に、1% 小川培地と、PAS 1 mcg 入りの1% 小川培地を併用した。感染1週後に4匹を屠殺剖検し、脾、肺を無菌的に取り出し、小川の定量培養法に準じて、乳鉢ですり、1% NaOH 液で、 $10^1 \sim 10^4$ 倍まで希釈して、その0.1 ml ずつを、2種類の培地に接種した。さらに化学療法後、2カ月、3.5カ月、4.5カ月に、化学療法群と対照群を、それぞれ2～3匹ずつ屠殺剖検し、脾と肺を取り出し、2カ月では $10^2 \sim 10^4$ 倍、3カ月および4.5カ月では、脾は $10^2 \sim 10^4$ 倍、肺は $10^3 \sim 10^4$ 倍ずつに希釈して、各希釈段階の0.1 ml ずつを両培地に接種し、第1実験同様、 10^2 倍希釈、0.1 ml 接種、すなわち臓器1 mg 中の森田株と H₃₇Rv 株の菌数を出し、さらに森田株の占める率を計算した。

ロ. 耐性検査：最後の剖検、すなわち4.5カ月の化学療法後の臓器の定量培養で、PAS 1 mcg 混入の1% 小川培地に発育した集落を森田株と推定して、その中で孤立した集落を、化学療法群より4株、対照群より3株を分離した。また1% 小川培地に孤立して発育した集落の中で、R型を示すものを H₃₇Rv 株と推定して、化学療法群より4株、対照群より3株分離した。これらの分離した株はさらに1% 小川培地に継代し、ナイアシンテス

Table 2. Viable Mycobacterial Counts of the Lungs and Spleen of Mice Infected with Mixture of Two Cultures of Nonphotochromogen Morita and *M. tuberculosis* H₃₇Rv and Treated with Combined Regimen of Anti-tuberculous Drugs for Four and Half Months

Months after initiation of chemotherapy	Animals sacrificed	Spleen				Lungs			
		Treated group		Non-treated group (Control)		Treated group		Non-treated group (Control)	
		Nonphoto- chromogen	T. B.	Nonphoto- chromogen	T. B.	Nonphoto- chromogen	T. B.	Nonphoto- chromogen	T. B.
0 (Before)	1	—	—	490	165	—	—	2	35
	2	—	—	1,005	0	—	—	11	13
	3	—	—	500	70	—	—	5	41
	4	—	—	705	25	—	—	11	24
	Av.			675 (91.2)	65 (8.8)			7 (20.0)	28 (80.0)
2	1	63	3	185	435	1	93	0	7,650
	2	170	7	85	170	0	100	0	8,600
	3	93	5	0	600	4	11	0	5,500
	Av.	109 (95.6)	5 (4.4)	90 (18.3)	402 (81.7)	2 (2.9)	68 (97.1)	0 (—)	7,250 (100)
3½	1	315	0	0	170	1	1	0	6,400
	2	144	5	0	23	275	1	0	23,000
	Av.	230 (98.7)	3 (1.3)	0 (—)	97 (100)	138 (99.3)	1 (0.7)	0 (—)	14,700 (100)
4½	1	145	0	4	354	13	0	0	66,500
	2	16	3	0	33	0	0	0	8,950
	3	15	1	1	71	715	0	0	55,500
	Av.	59 (98.3)	1 (1.7)	2 (1.3)	153 (98.7)	243 (100)	0 (—)	0 (—)	43,650 (100)

Note: 1) Number indicates viable units of either acid-fast bacilli in 1 mg of the tissue.

2) Number in parenthesis shows per cent.

トを行なつてみると、森田株と推定した株は全部陰性を示したし、H₃₇Rv 株と推定した株は全部陽性を示した。3週間培養のもので菌浮遊液を作り、結核菌検査指針に従い、10⁻⁸ mg を接種して耐性検査を行なつた。

④ 成績：体重は化学療法群、対照群ともに増加し、化学療法 4.5 カ月後には、化学療法群は平均 28 g、対照群は平均 25 g であった。この成績は化学療法が正しく行なわれたことを示している。なお肉眼病変、脾の重さ等は省略する。

イ、臓器中の森田株の占める率：表 2 は化学療法前、化学療法後の 2 カ月、3.5 カ月、および 4.5 カ月の個々のマウスの脾、肺の 1 mg 中の菌数を森田株と H₃₇Rv 株に分けて並べ、さらに平均数を出し、森田株と H₃₇Rv 株の全菌数中の占める率を計算して、化学療法群と対照群とを対比したものである。表 2 で示すように、まず脾では、対照群の森田株の占める率は、次第に減少してくるが、化学療法群では、化学療法の期間の如何にかかわらず、森田株がその大部分を占めるようになった。

肺では、対照群の森田株は、化学療法以前には少数みられたが、化学療法 2 カ月以降は全部消失し、H₃₇Rv 株だけで占められた。しかし化学療法群では、森田株は 2 カ月以後に増加して、3.5 カ月、4.5 カ月では、そのほ

とんどを占めるようになった。

ロ、耐性検査：化学療法群より分離した森田株を a-1, a-2, a-3, a-4 株とし、対照群より分離した森田株を b-1, b-2, b-3 株とした。また H₃₇Rv 株の化学療法群より分離したものを c-1, c-2, c-3, c-4 株、対照群より分離した株を d-1, d-2, d-3 株と名づけた。そして化学療法に使用した抗結核薬の INH, SM, PAS, CS, EB, SF に対する耐性検査を行なつたのが表 3 の成績である。

まず森田株をみると、PAS, EB では対照群より分離した菌株が、最高の濃度まで耐性を示しているの、化学療法群より分離した株が耐性を獲得したかどうかは分からない。その他の INH, SM, CS, SF に対しては、新たな耐性を獲得した成績は得られていない。次に H₃₇Rv 株では c-2 株が INH, SM, PAS, EB に対して耐性を示した。しかしこれらの抗結核薬の最高濃度の培地に発育した菌株を 1% 小川培地に継代して、ナイアシンテストを行なつてみると、いずれも陰性を示した。それで c-2 株は、H₃₇Rv 株に少量の森田株が混入していて、耐性検査培地によって森田株だけが選択されて発育したものである。

以上の成績から、H₃₇Rv 株もわれわれの実験では耐性

Table 3. Drug Sensitivity of Colonies Isolated from Mice Which Had Been Infected with Mixture of Two Cultures of Nonphotochromogen Morita and *M. tuberculosis* H₃₇Rv and Treated or Non-treated with Anti-tuberculous Drugs for Four and Half Months

Drug	Conc. in medium (mcg/ml)	Isolates as nonphotochromogen							Isolates as tubercle bacilli						
		From treated mice				From non-treated control mice			From treated mice				From non-treated control mice		
		a-1	a-2	a-3	a-4	b-1	b-2	b-3	c-1	c-2	c-3	c-4	d-1	d-2	d-3
INH	5	—	+2	—	—	—	+1	—	—	—	—	—	—	—	—
	1	+2	+	+1.5	+	+15.5	+2.5	+	—	—	—	—	—	—	—
	0.1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	+++	—	—	—	—	—
SM	100	—	+	+4	+	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—
	10	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	+++	—	—	—	—	—
PAS	10	+++	+++	+	+++	+	+	+++	—	+++	—	—	—	—	—
	1	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	—	+++	—	—	—	—	—
CS	40	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	20	+12.5	+10	+1.5	+1	—	+1	+1	+7.5	—	—	—	—	—	—
	10	+	+	+6	+	+50.5	+28.5	+	+22.5	+2.6	+16.5	+33.5	+49	+52.5	+30.5
EB	10	+	+++	+	+	+++	+	+	—	+	—	—	—	—	—
	5	+	+++	+	+	+++	+	+	—	+	—	—	—	—	—
	2.5	+++	+++	+	+	+++	+	+	—	+	—	—	—	—	—
	1	+++	+++	+++	+++	+++	+	+	+++	+++	+++	+++	+++	+	+
SF	50	—	—	—	—	—	—	+1	—	—	—	—	—	—	—
	25	—	+5.5	+2	—	—	—	+4.5	—	—	+1	—	+1.5	—	—
	12.5	+	+31	+6.5	+10	+50	+2.5	+21.5	+1	+2.5	+10.5	—	+2	—	+0.5
Control	0	+++	+++	+++	+++	+++	+	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

Note: The signs and figures indicate the number of colonies according to the following scale:

- +++ innumerable and completely confluent colonies over the surface of medium
- ++ innumerable but separated colonies over the surface
- ++ uncountable colonies
- + countable colonies with actual number
- no growth

を獲得したものはない。

3. 考 察

われわれは非定型抗酸菌と結核菌を同時にマウスに感染し、これに抗結核薬による化学療法を行なうことにより、脾、肺中に定着した非定型抗酸菌と結核菌の2種類の菌の中から結核菌を追い出して、非定型抗酸菌のみにかえようとする実験を2回行なった。われわれがこの実験を長期間にわたって行ない、抗結核薬の3者あるいは4者併用を行なったり、抗結核薬の変更を行なつたのは、人の肺結核症の化学療法に準じて行なつたものである。その結果は、2回の実験ともに、脾、肺における非定型抗酸菌の占める率が、結核菌の占める率を凌駕した。ことに第2実験においては、そのほとんど全部が非定型抗酸菌で占められるようになった。肺結核症患者が長期の化学療法によつて、病状の安定した後に非定型抗酸菌症に移行するのは、菌交代現象であろうと推定されておつたが、われわれは、このような現象のありうることを実験的に証明しえたものと思う。第1実験が予想に反して、肺における非定型抗酸菌の占める率が少なかったのは、われわれの実施した併用のまずさを示したものであろう。第1実験、第2実験ともに、複雑な併用でなしに、初めから非定型抗酸菌症マウスに増悪的に働く抗結核薬だけを、併用の変換を行なわずに実施したほうが、さらにすつきりした成績を示したかもしれない。なおこれらの成績は脾と肺だけであつて、その他の臓器については行なっていないし、また菌数は 10^2 倍希釈、0.1 ml/接種、すなわち臓器1 mg中の菌数として計算しているけれども、実際には $10^3 \sim 10^4$ 倍希釈の3段階を接種している所もあるから、菌数が零を示したからといつて、この部分では本当に零であるかどうかは分からない。しかしたとえ菌が陽性であつたとしても、非常に少ないことは推定できよう。したがつて、われわれの成績は、割引して考える必要があろうが、化学療法によつて、前述のような傾向を示すことは間違いはない。

最後に森田株による第2実験において、非定型抗酸菌と結核菌が、化学療法によつて耐性を獲得するかどうかをみたのであるが、耐性の獲得はみられなかつた。しかし分離して検査に用いた菌株は少ないし、それに非定型抗酸菌単独感染のマウスではない。また化学療法は併用を行なつていたので、William Steenken ら⁹⁾の非定型抗酸菌の耐性獲得が速やかに行なわれたとする報告と比較することはできない。

4. 総 括

肺結核症後の非定型抗酸菌症の発病の機序を解明する

ために、マウスによる実験を行なつた。

第1実験：非定型抗酸菌の森株と結核菌のH₃₇Rv株をマウスに同時に感染し、化学療法群と対照群に分け、化学療法群にはINH 0.1 mg, SM 0.4 mg, CS 0.15 mg および KM 0.8 mg, EB 0.5 mg, PAS 4 mg の3者併用を実施し、化学療法後、種々の時期に屠殺剖検し、脾、肺の1 mg中の森株とH₃₇Rv株の菌数を出し、さらに森株の全菌数中の占める率を計算した。その結果、脾では、対照群はH₃₇Rv株が次第に増加して、その大部分を占めるのに、化学療法群では森株が大部分を占めるようになった。肺では対照群は、その全部がH₃₇Rv株で占められたが、化学療法群では森株が次第に増加して、ついにはその半数以上を占めるようになった。

第2実験：非定型抗酸菌の森田株とH₃₇Rv株を同時にマウスに感染し、化学療法群と対照群に分け、化学療法群には、INH 0.1 mg, SM 0.4 mg, EB 0.5 mg および INH 0.1 mg, PAS 4 mg, CS 0.15 mg, Sulfmethoxyprazine (以下SFと略す) 0.4 mg の3者、および4者併用を実施し、種々の時期に屠殺剖検し、脾、肺1 mg中の森田株とH₃₇Rv株の菌数を出し、さらに森田株の占める率を計算した。その結果、対照群では、脾、肺ともにH₃₇Rv株で占められるのに、化学療法群では、森田株によつて占められるようになった。次に4.5カ月の化学療法後に、化学療法群のマウスより分離した森田株とH₃₇Rv株の使用抗結核薬に対する耐性検査を行なつたところ、耐性となつた菌株はみられなかつた。

以上2つの実験成績から、肺結核症後の非定型抗酸菌症の発生機序の1つとして、菌交代現象がありうることを証明できたものと思う。

文 献

- 1) 小川辰次・足立達也：結核，40：79，昭40.
- 2) 小川辰次・片桐鎮夫他：結核，41：531，昭41.
- 3) 小川辰次・片桐鎮夫他：結核，41：575，昭41.
- 4) 小川辰次・三浦修他：日本胸部臨床，27：283，昭43.
- 5) 小川辰次：第17回日本医学会総会学術講演集，第2巻：630，昭42.
- 6) Tatsuji Ogawa and Sadako Hiramatsu：Kitasato Arch. of Exp. Med., 42：69，1969.
- 7) Tatsuji Ogawa and Minako Hiraki：Kitasato Arch. of Exp. Med., 42：83，1969.
- 8) Tatsuji Ogawa and Naozo Saito et al.：Kitasato Arch. of Exp. Med., 33：9，1960.
- 9) Steenken, W. and Smith, M.M. et al.：Am. Rev. Tbc. and Pulmo. Dis., 78：454，1958.