

## 原 著

## 実験的非定型抗酸菌症に関する研究

3. マウスを対象とした *Mycobacterium intracellulare* 吸入感染の試み

李 英 徹・久 世 文 幸・前 川 暢 夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科学第I

鈴 木 康 弘

京都大学結核胸部疾患研究所病理

受付 昭和 56 年 5 月 26 日

A STUDY ON EXPERIMENTAL MYCOBACTERIOSES  
PROVOKED BY ATYPICAL MYCOBACTERIA3. An Attempt of Airborne Infection with *Mycobacterium*  
*intracellulare* to Conventional Mice

Youngchol LEE\*, Fumiuyuki KUZE, Nobuo MAEKAWA and Yasuhiro SUZUKI

(Received for publication May 26, 1981)

An experimental attempt to induce *Mycobacterium intracellulare* infection in white conventional mice was made by means of an airborne infection apparatus. *Mycobacterium intracellulare*, TMC 1469 strain (provided by the U.S.-Japan Cooperative Medical Science Program-NIAID in 1975), was grown in Dubos Tween albumin liquid medium for ten days and stored at 4°C until each airborne challenge. The exposure apparatus used was an Airborne Infection Apparatus, Model A42, TRI-R Instruments, INC (New York, U.S.A.). At each airborne challenge, the bacillary culture was diluted five fold in distilled water (ca.  $1.4 \times 10^7$  v.u./ml) to be placed in the nebulizer, and the animals were exposed for 40 minutes to a cloud of fine droplet nuclei containing the bacilli. The mice were divided in three groups and each group underwent airborne challenge respectively for single, five and fourteen times. After the airborne infection, mice were sacrificed and quantitative culture of lungs and histopathological examinations of main organs were performed at different intervals.

In the single airborne challenge group, the viable units of bacilli in 10 mg of lung was  $3.0 \times 10^2$  immediately after the challenge, and decreased gradually to roughly one-hundredth of the count at fourteen weeks after the challenge. In the groups of five and fourteen times airborne challenges, the number of viable units were between  $1.4 \times 10^3$ – $3.1 \times 10^3$  and  $9.3 \times 10^2$ – $5.2 \times 10^3$  respectively during the experimental periods. Thus no significant increase in the number of viable units in lungs was recognized in the three groups.

The histological changes were exclusively seen in the lungs of mice which underwent five and fourteen times airborne challenges. Mononuclear cell aggregates at various sites were most frequently seen. One mouse, sacrificed at five weeks after five times challenge, showed a granulomatous lesion. Neither proliferative nor diffuse exudative lesions were revealed, and the histological changes were

\* From the First Department of Medicine, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606 Japan.

thought to be weaker and less significant compared with those of infection by *M. tuberculosis*.

In view of these results, further endeavours would be necessary to induce experimental *Mycobacterium intracellulare* disease.

## 序 論

本邦における非定型抗酸菌症の大部分は *Mycobacterium intracellulare* 症であり、その内科的治療には抗結核薬の多剤併用が行なわれているが、臨床効果は必ずしもすぐれたものではないのが現状である。著者らは非定型抗酸菌の *in vitro* での抗結核薬に対する感受性を検討した成績について数回にわたり報告<sup>1)~3)</sup>してきたが、*M. intracellulare* に対し抗結核薬を単独に作用させたときの阻止力は、結核菌の場合に比較すると格段に弱く、多剤を併用した場合に術式によつては臨床的な効果もある程度期待できそうであるという印象を得たに止まっている。このような状況下で臨床上の治療術式の検討に耐えうる実験的非定型抗酸菌症の作成は抗結核薬の多剤併用の有効性を検討するうえでも、また今後期待される *M. intracellulare* に対する有効な薬剤の開発に関しても少なからぬ意義を有するものと考えられる。私どもは前回 *M. intracellulare* のマウス経尾静脈感染の成績を報告<sup>4)</sup>したが、今回は実験的非定型抗酸菌症作成の一環として吸入感染装置 (Airborne Infection Apparatus Model A42, TRI-R Instruments, INC) を用い、マウスを対象として *M. intracellulare* を吸入感染させ、主として臓器内還元生菌数および臓器病理組織所見を検討したのでその概要を報告する。

### I. 実験材料ならびに方法

#### 1) 実験動物

均一系 dd 雄 White conventional マウスで生後5~8週、体重25~30gのものを使用し、飼料は市販の固型飼料を用いた。

#### 2) 使用菌株

Trudeau Institute より供与された Trudeau Mycobacterial Collection (TMC) に含まれる TMC 1469 株を使用した。これは前回の経尾静脈感染<sup>4)</sup>に用いたものと同菌株である。1975年7月に供与をうけてから1%小川培地で継代を重ねながら、-20°Cで保存された菌株である。これは *M. intracellulare* 症患者喀痰からの分離株で、分離は1960年、送付時の記載によると oleic-albumin agar 培地上的集落形態は "Smooth, pyramidal, thick center, transparent entire edge" とある。今回の実験ではあらかじめ Dubos Tween albumin 液体培地で約10日間同一条件で培養した菌液 (5.0 ml) を多数作成し、4°Cにて保存したものを吸入感染に際して滅菌蒸留水にて約

5倍に希釈して使用した。なお使用菌液の生菌単位数は約  $1.4 \times 10^7$  v. u./ml であった。

#### 3) 吸入感染装置

Airborne Infection Apparatus, Model A42, TRI-R Instruments, INC (New York, U. S. A.) を使用した。操作は所定の standard operation に準じた。すなわち preheat period 10分, nebulizing time 40分, cloud decay time 30分, decontamination time 15分, main air flowmeter 119 (28 L/min), compressor air flowmeter 70 (4 L/min) の条件である。

#### 4) 実験方法

*M. intracellulare* 吸入感染を1回あるいは多数回 (5回および14回) 実施したマウスを経時的に屠殺してその主要臓器 (肺・脾・肝・腎) の重量を記載し、肉眼的病変を観察するとともに、10%ホルマリン固定後、Hematoxylin-Eosin 染色にて光学顕微鏡下で病理組織学的に検索した。さらにマウス3匹または2匹ずつの全肺を一括して定量培養を実施し、肺還元生菌単位数の経時変化を検討した。1回および14回吸入感染マウスについては脾・肝・腎臓でも定量培養を行なった。定量培養は2% NaOH で臓器を10倍に磨砕希釈 (日本精機ユニバーサルホモゲナイザーを使用) し、さらに同様2% NaOH を用いて10倍希釈系列を作成し1%小川培地に一定量を接種し、発育した集落数により臓器内生菌単位数を算定した。表1に1回および多数回吸入感染マウスの第1回吸入感染より屠殺までの期間と屠殺したマウスの匹数を示した。すなわち1回吸入感染マウスでは吸入感染直後、1日、3日、1週、2週、4週、6週、8週、10週におのおの11匹を屠殺しそのうち9匹 (3匹の全肺を一括して磨砕したので計3組) で肺定量培養を実施し、残り2匹は各主要臓器を病理組織学的に検討した。14週後は3匹で肺定量培養を行なった。多数回吸入感染ではまず47匹のマウスを週約2回の頻度で3週間に計5回吸入感染を行ない、さらにこのうち16匹は5週放置後に同頻度で9回の吸入感染を追加し計14回を13週間にわたり吸入感染させた。5回吸入感染マウス31匹は第1回吸入感染後より、6、8、11、13、16週 (最終吸入感染後より、3、5、8、10、13週) にそれぞれ屠殺し3匹の全肺を一括して前述のごとく肺定量培養を行ない、さらに3匹 (16週のみ4匹) に関して病理組織学的に検討した。14回吸入感染マウス16匹では第1回吸入感染後20、23、27週にそれぞれ屠殺し、2匹 (27週は3匹) の全肺を一括して定量培養を行ないそれぞれ3匹で病理組織学的検索を行

Table 1. Experimental Design of Airborne Infection with *M. intracellulare* (TMC 1469)  
—Time relations between the first airborne challenge and each autopsies, and number of mice examined—

Frequency of challenge	Single										Multiple							
	Five					Fourteen												
Days, weeks after 1st challenge	Immed.	1d	3d	1w	2w	4w	6w	8w	10w	14w	6w	8w	11w	13w	16w	20w	23w	27w
											(3†)	5	8	10	13)	(6†)	9	13)
No. of mice V.U. examined H. P.	(3)*×3	(3)×3	(3)×3	(3)×3	(3)×3	(3)×3	(3)×3	(3)×3	(3)×3	(3)×1	(3)×1	(3)×1	(3)×1	(3)×1	(3)×1	(2)×1	(2)×1	(3)×1
	2	2	2	2	2	2	2	2	2	—	3	3	3	3	4	3	3	3

† Weeks after the last challenge.

\* Number in parentheses is the number of animals sacrificed at each homogenization for viable units of bacilli in lungs.

V.U. : Viable units.

H.P. : Histopathology.

Table 2. Summary of Mean Body Weight and Weight of Organs  
—Airborne challenge with *M. intracellulare* (TMC 1469), mice—

Freq. of challenge	Single										Five					Fourteen		
Days, weeks after 1st challenge	Immed.	1d	3d	1w	2w	4w	6w	8w	10w	14w	6w	8w	11w	13w	16w	20w	23w	27w
											(3*)	5	8	10	13)	(6*)	9	13)
No. of mice	11	11	11	11	11	11	11	11	11	3	3	3	3	4	5	5	6	
Body weight (g)	24.1	25.8	27.8	29.0	33.9	36.0	38.6	38.0	38.4	48.0	36.5	38.2	39.5	40.7	43.6	32.0	36.3	33.0
Lung (g)	0.18	0.19	0.22	0.21	0.24	0.20	0.21	0.21	0.21	0.21	0.20	0.20	0.25	0.22	0.25	0.36	0.31	0.20
†Root index	8.69	8.41	8.95	8.44	8.38	7.33	7.49	7.51	7.51	6.82	7.55	7.18	8.93	7.03	7.47	10.31	9.13	7.81
Spleen (g)	0.14	0.17	0.18	0.15	0.16	0.14	0.18	0.12	0.16	0.12	0.10	0.10	0.13	0.10	0.11	0.12	0.13	0.13
††Root index	0.75	0.80	0.80	0.71	0.69	0.62	0.68	0.56	0.62	0.61	0.55	0.51	0.65	0.48	0.50	0.60	0.59	0.60
Liver (g)	1.34	1.70	1.87	1.82	2.06	2.19	2.08	1.76	1.85	2.21	1.73	1.90	1.77	2.40	2.28	1.60	1.84	1.51
Kidney (g)	0.36	0.38	0.47	0.52	0.64	0.61	0.65	0.60	0.70	0.85	0.43	0.58	0.47	0.50	0.64	0.44	0.55	0.56

\* Weeks after the last challenge.

$$\dagger \sqrt{\frac{\text{Lung (mg)}}{\text{B.W. (g)}} \times 10}$$

$$\dagger\dagger \sqrt{\frac{\text{Spleen (g)}}{\text{B.W. (g)}} \times 100}$$

なつた。なお実験中は水および飼料を自由に摂取できるようにし、体重の変動も記録した。

## II. 実験成績

### 1) 体重および臓器重量の変化

表2に1回、5回および14回吸入感染を行なつたマウスの第1回吸入感染後よりおのおのの剖検までの期間を示すとともに、剖検マウスの平均体重、肺・脾・肝・腎臓の平均重量を表示した。さらに肺および脾臓に関しては

$$\text{ルート比肺重} \dagger \sqrt{\frac{\text{肺 (mg)}}{\text{体重 (g)}} \times 10}$$

$$\text{ルート脾指数} \dagger\dagger \sqrt{\frac{\text{脾 (g)}}{\text{体重 (g)}} \times 100}$$

のそれぞれの平均値も併記した。1回吸入感染マウスでは良好な体重増加を示したが、14回吸入感染マウスでは

1回および5回吸入感染マウスに比べ体重増加は少なかった。平均肺重量は1回吸入感染マウスでは0.18~0.24gであり、14回吸入感染の20週および23週ではそれぞれ0.36g、0.31gと他と比べやや増量しており、ルート比肺重も10.31および9.13と比較的高値を示した。平均脾重量は全剖検を通じ0.1~0.18g(ルート脾指数では0.5~0.8)であり3群の間に明らかな差はみられなかつた。なお全経過中に死亡したマウスはなかつた。

### 2) 臓器の肉眼的所見

1回吸入感染マウスでは各臓器に病的所見は認められなかつた。5回および14回吸入感染マウスで少数に一葉から全葉にわたる肺炎様変化がみられたが、結節形成は認めなかつた。さらに脾、肝、腎には特記すべき所見はなかつた。

### 3) 肺定量培養の成績

Table 3. Number of Viable Units Recovered from Lungs of Mice after Airborne Challenge with *M. intracellulare* (TMC 1469)  
—Viable Units in 10 mg of the Lungs—

Freq. of challenge	Single										Five					Fourteen		
	Immed.	1 d	3 d	1 w	2 w	4 w	6 w	8 w	10 w	14 w	6 w	8 w	11 w	13 w	16 w	20 w	23 w	27 w
Days, weeks after 1st challenge											(3†)	5	8	10	13)	(6†)	9	13)
Viable units†† (× 10 <sup>2</sup> )	3.4	4.1	3.3	2.3	2.3	0.51	0.23	0.057	0.033	0.02	6.3	31.0	3.5	26.0	0.14	52.0*	9.3*	16.0
	3.1	5.0	2.6	2.2	1.3	0.98	0.26	0.03	0.76	—								
	2.4	3.7	3.8	1.7	1.6	0.63	0.27	0.6	0.053	—								
Mean (× 10 <sup>2</sup> )	3.0	4.3	3.2	2.1	1.7	0.71	0.25	0.23	0.28	0.02								

† Weeks after the last challenge. †† Each value represents the viable units recovered from lungs of three mice.  
\* Viable units recovered from lungs of two mice.

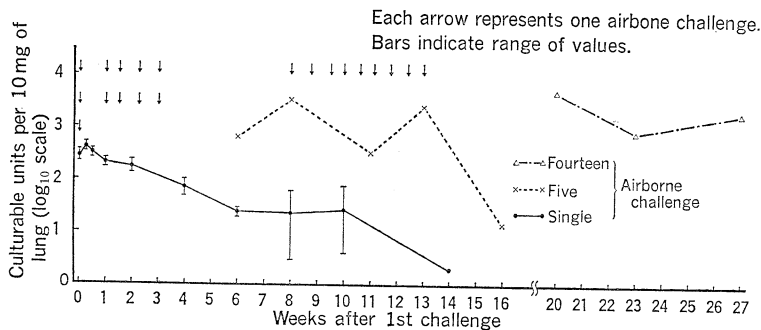


Fig. 1. Number of viable units recovered from lung of mice after airborne challenge with *M. intracellulare* (TMC 1469).

Reprinted in a modified form from "In vitro and in vivo effects of various drugs against atypical mycobacteria" by Kuze et al. in September-October issue (1981) of Rev. Inf. Dis. by permission of The University of Chicago Press.

Table 4. Histopathology of Lung of Mice  
—Airborne challenge with *M. intracellulare* (TMC 1469)—

Frequency of challenge	Weeks after 1st challenge	Mouse number	Mononuclear cell aggregate				Granulomatous lesion	Broncho-pneumoni
			Peribronchial	Perivascular	Subpleural	Parenchymal		
Five	6	1, 2, 3	No. 3(†, 1) * †			No. 2(†, 1) (+, 1)		
	8	4, 5, 6		No. 4(+, 1)		No. 4(†, 2) No. 5(+, 1)	No. 4(2†)	
	11	7, 8, 9	No. 7(†, 7)	No. 7(†, 3) No. 8(+, 2)	No. 7(†, 1) No. 8(†, 1)	No. 7(†, 2) No. 8(†, 1) No. 9(+, 2)		
	13	10, 11, 12				No. 10(+, 1) No. 12(†, 2) (+, 2)		
	16	13, 14, 15, 16	No. 13(+, 3) No. 14(+, 1)				No. 15 No. 16	
Fourteen	20	1, 2, 3	No. 2(†, 5) No. 3(†, 1)	No. 2(†, 2) No. 3(†, 3)	No. 2(†, 2)		No. 1	
	23	4, 5, 6	No. 4(†, 4) No. 5(†, 2)	No. 4(†, 2) No. 5(†, 2)		No. 4(†, 2) No. 5(†, 1)	No. 6	
	27	7, 8, 9	No. 7(†, 1) No. 8(†, 5)	No. 7(+, 4) No. 8(+, 3) No. 9(+, 5)	No. 8(†, 4)	No. 8(†, 4)		

\* Grade of the lesion is shown by (+) and (†). † Number of lesions.

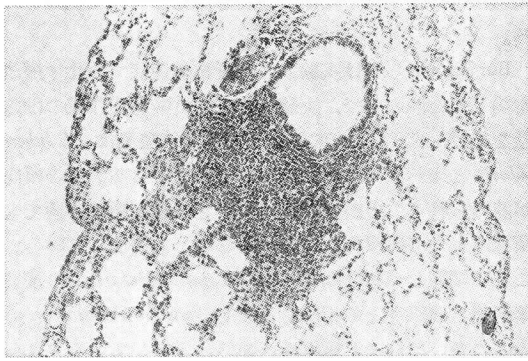


Fig. 2. Lung, five airborne challenges with *M. intracellulare*. Six weeks after the 1st challenge (No. 3). A large peribronchial mononuclear cell aggregate (grade [++]). (H. E.  $\times 100$ )

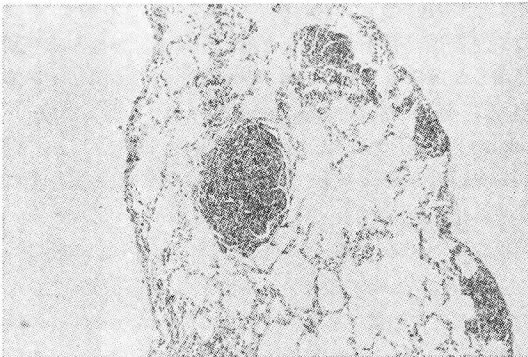


Fig. 3. Lung, fourteen airborne challenges with *M. intracellulare*. Twenty-seven weeks after the 1st challenge (No. 8). Showing one large parenchymal mononuclear cell aggregate (grade [++]), two small subpleural and one small perivascular mononuclear cell aggregates (grade [+]). (H. E.  $\times 100$ )

表3および図1に1回、5回、14回吸入感染での経時的な肺定量培養成績を肺10mg中の還元生菌単位数で示した。1回吸入感染では吸入感染終了直後に平均  $3.0 \times 10^2$  v. u. が還元され、6週後には  $2.5 \times 10$  v. u. と約1/10に減少し、さらに14週後には約1/100に減少している。5回吸入感染では第1回吸入感染より6から13週までのおおよそ  $10^2 \sim 10^3$  v. u. 以上の還元生菌数を示したが16週では  $1.4 \times 10$  v. u. と減少した。14回吸入感染では第1回吸入感染後20週より27週で  $10^2$  から  $10^3$  v. u. 以上の還元生菌数がみられた。なお1回吸入感染マウスで10週および14週に脾臓について同様に還元培養を行なったが、菌の発育は認められなかった。さらに14回吸入感染マウスで各剖検ごとに脾・腎・肝臓について定量培養を実施したが、いずれにも菌は還元されなかった。

#### 4) 病理組織学的所見

1回吸入感染マウスでは肺を含め各臓器に特記すべき所見はみられなかった。5回および14回吸入感染マウス

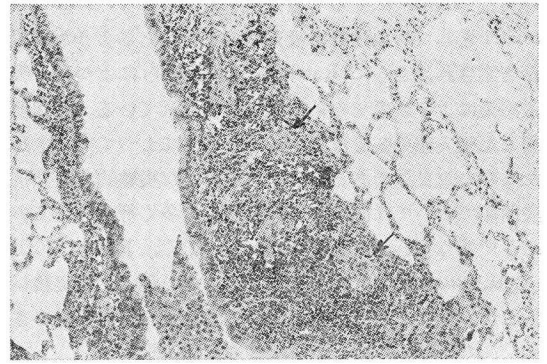


Fig. 4. Lung, five airborne challenges with *M. intracellulare*. Eight weeks after the 1st challenge (No. 4). Peribronchial mononuclear cell infiltration including two groups of large mononuclear cells with light cytoplasm (shown by arrows). (H. E.  $\times 100$ )

では病変は肺に限られて認められ脾・肝・腎臓には特に所見はなかった。表4は5回および14回吸入感染マウスの肺にみられた病変を要約したものである。最も頻回にみられた所見は mononuclear cell aggregate であり、peribronchial, perivascular, subpleural, および一見気管支や血管と関係のない部位 (parenchymal) でみられた。なお aggregate の大きさの程度を (+) と (++) の2段階に区別した。図2に5回吸入感染マウスでみられた peribronchial mononuclear cell aggregate を示した。図3には14回吸入感染マウスでみられた parenchymal, perivascular, および subpleural の mononuclear cell aggregate を示した。granuloma 様の変化は5回吸入感染マウスの1匹 (No. 4) にみられた (図4)。5回および14回吸入感染マウスのおおの2匹に一葉以上に及ぶ気管支肺炎がみられた。肺胞内に alveolar macrophage が多数遊離している所見は計4匹に認められた。なお対照として菌を含有しない Dubos Tween albumin 液体培地の5倍希釈液をマウスに同様の方法で5回および14回吸入させ、それぞれ前述の時期に7匹ずつ屠殺し肺の病理組織学的検索を行なったが、計56匹のうち granuloma 様変化を示したものはなく、軽度の気管支肺炎が12匹にまた (++) 程度の mononuclear cell aggregate を示したものが15匹に認められた。

### III. 考 案

今日の肺結核治療の研究の進歩に実験的肺結核症の果たした役割は大きい。実験的結核症の作成にあつての感染経路としては経静脈感染が主としてその簡便さのために頻用されてきたが、臨床的に肺結核症が経気道感染により成立し、しかも初回感染部位が肺であることがほとんどであることから、吸入感染による実験的肺結核症の作成も重要と考えられる。吸入感染に必要な装置につ

いては Wells<sup>6)</sup> によつて被検菌を定量的にかつ droplet nuclei として対象動物に吸入感染を行なえるような装置が考案され、さらに Ratcliffe, Lurie<sup>8)</sup> らによつても吸入感染による家兎での結核症が報告されている。今回使用した吸入感染装置は Middlebrook<sup>9)</sup> によつて考案されたものの改良型である。マウスを用いた実験的非定型抗酸菌症においては従来、経静脈感染が多く行なわれているが<sup>10)~14)</sup>、吸入感染の試みは少なく、下出ら<sup>15)</sup>による *M. kansasii* を用いたモルモットでの吸入感染実験があるが、私共は治療実験のための感染モデル作成をめざした *M. intracellulare* の吸入感染実験を試みた。

今回の *M. intracellulare* 1回吸入感染での肺還元生菌数の観察では、生菌数の有意義と考えられる増加はなく漸減を示した。これは結核菌 ( $H_{37}Rv$ ) を家兎に吸入感染させた Lurie<sup>16)</sup> やモルモットに吸入感染させた下出<sup>17)</sup> らの報告でみられる肺還元生菌数の推移と比較してみると、対象とした実験動物は異なるが著しい差がみられる。すなわち結核菌吸入感染の場合では、肺還元生菌数は感染後1週は増加せず、2~3週目で著明に増加し、3週以後では平衡状態となる。また下出ら<sup>15)</sup>による *M. kansasii* のモルモットに対する吸入感染での肺還元生菌数をみると感染後1週までに軽度の増加がみられた後、漸次減少している。私共の検討した *M. intracellulare* 吸入感染後の肺還元生菌数の推移は *M. intracellulare* の感染力の弱さを反映しているものであろう。今回の吸入感染に使用した同一菌株で私共はマウスでの経尾静脈感染の試み<sup>4)</sup> をすでに報告しているが、肺還元生菌数の漸減傾向は経尾静脈感染でも同様にみられている。*M. intracellulare* を5回、14回と頻回に吸入感染をくり返すことで肺還元生菌数は比較的長期にわたり  $10\sim 10^3$  台を持続したが、経時的な増加はみられなかつた。

肺病理組織では5回および14回吸入感染マウスで mononuclear cell aggregate 等の所見がみられたが、対照とした Dubos Tween Albumin 液体培地のみの吸入群でも頻度は少ないながら同様の変化が、特に観察経過の長いマウスでみられており、長時間にわたつた実験期間中の非特異的感染による影響を考慮する必要がある。5回吸入感染マウスの1匹に granuloma 様の変化がみられたが動物モデルとしては満足のいく頻度ではない。今回みられた肺病理組織所見はマウスに結核菌、特に強毒株を感染させた場合にみられるびまん性繁殖性病変や、滲出壊死性病変<sup>18)</sup> と比べるとその病変は著しく乏しいものであつた。これに関連して人体での *M. intracellulare* 症の肺病理組織は肺結核症と比較して本質的な差は認められないという報告<sup>19)</sup> があり、さらに人体での *M. intracellulare* 症の多くに何らかの呼吸器疾患または非呼吸器疾患が既往症もしくは合併症として比較的高率に認められること<sup>20)</sup> を考えると、実験的 *M. intracellulare* 症作成

にあつて宿主側の条件の重要さがあらためて認識される。

Burjanová ら<sup>21)</sup> は実験的非定型抗酸菌症での化学療法を論じた総説の中で、実験的非定型抗酸菌症作成の困難性を指摘している。すなわち非定型抗酸菌は *M. tuberculosis* と比べ概して病原性が弱く病変の自然消退の傾向が認められることが多いという。さらに同種類の菌でも菌株によつて病原性に差異があることも指摘している。これに関連し Dunbar ら<sup>22)</sup> は *M. intracellulare* での菌集落形態と病原性との相関を示唆し、smooth thin type の比率の多い菌株ほど病原性が強いと報告している。さらに最近 Kajioka ら<sup>23)</sup> は opaque form が transparent form に比して数種の抗生物質に対する感受性が高いと報告している。このような菌集落形態と病原性の関係がより一層明らかになれば、ひいては病原性の高い菌株が確立されることが実験的 *M. intracellulare* 症作成での病原体側の条件として不可欠なことと考えられる。ちなみに今回使用した菌株の corn meal agar 培地上で検討した集落形態の観察では transparent colony 15.8%, opaque colony 84.2% の比率であり、諸家の報告による thin transparent colony type または久世ら<sup>24)</sup> が報告したIV型集落の比率は比較的小さいものであつた。

実験的 *M. intracellulare* 症の作成にあたり、実験動物の *M. intracellulare* に対する抵抗力の適当な減弱化を工夫することが重要であり、さらに *M. intracellulare* の集落形態を中心とした病原性の高い菌株の確立も今後の課題と考えられる。

#### IV. 結 論

*M. intracellulare* TMC 1469 株 (米国株) をマウスに吸入感染させ実験的 *M. intracellulare* 症の作成を試みた。

1) 肺還元生菌数は、1回吸入感染では有意義な増加はみられず全観察期間を通じ漸次減少した。多数回の吸入感染では比較的長期にわたり  $10\sim 10^3$  台を持続したが経時的な増加はみられなかつた。

2) 肺病理組織所見では mononuclear cell aggregate が最も頻回にみられた所見であり、1匹で granuloma 様の変化がみられたが、マウスでの実験的肺結核症と比べると所見は乏しいものであつた。

3) 今回の試みでは充分な動物モデルは作成できなかった。実験動物および病原体の両者の条件に関してさらに検討が必要であると考えられた。

稿を終るにあたり、病理組織標本の作成等に御協力いただきました松下隆寿 (病理部門)、本間トキエ、西尾貞子 (内科I部門) の各氏に深謝いたします。

なお、本論文の要旨は第55回日本結核病学会総会で発表された。

## 文 献

- 1) 久世文幸他：非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性。I. 抗結核剤に対する感受性，結核，49：151，1974.
- 2) 久世文幸他：非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性。III. *Mycobacterium intracellulare* に対する抗結核剤の併用効果について，結核，52：331，1977.
- 3) 久世文幸他：非定型抗酸菌の諸種薬剤に対する感受性。IV. 抗結核剤の試験管内併用効果について(米国株についての検討)，結核，52：505，1977.
- 4) 久世文幸他：実験的非定型抗酸菌症に関する研究。2. *Mycobacterium intracellulare* (米国株) 感染マウスに対する抗結核薬の併用効果—経尾静脈感染の成績，結核，54：453，1979.
- 5) 青木正和：2. 結核菌の毒力。その測定法と臨床的意義，結核，42：301，1967.
- 6) Wells, W. F.: Scientific apparatus and laboratory methods, Science, 91：172, 1940.
- 7) Ratcliffe, H. L. and Wells, W. F.: Tuberculosis of rabbits induced by droplet nuclei infection. I. Initial response to infection, J Exp Med, 87:575, 1948.
- 8) Lurie, M. B. et al.: An evaluation of the method of quantitative airborne infection and its use in the study of the pathogenesis of tuberculosis, Am Rev Tuberc, 61：765, 1950.
- 9) Middlebrook, G.: An apparatus for airborne infection of mice, Proc Soc Exp Biol Med, 80：105, 1952.
- 10) Steenken, W., Jr. et al.: In vitro and in vivo effect of antimicrobial agents on atypical mycobacteria, Am Rev Tuberc, 78：454, 1958.
- 11) Hokama, S. et al.: Systemic chemotherapy in mice experimentally infected with *mycobacterium marinum*, Jap J Tuberc Chest Dis, 17：62, 1971.
- 12) Mayer, R. L. et al.: The chemotherapeutic activity upon chromogenic mycobacteria of certain derivatives of thiocarbanilide (SU 1906), thiazoline (SU 3068), and thiazolidinone (SU 3912), Am Rev Tuberc, 77：694, 1958.
- 13) Wolinsky, E.: Chemotherapy and pathology of experimental photochromogenic mycobacterial infections, Am Rev Resp Dis, 80：522, 1959.
- 14) Shronts, J. S. et al.: Rifampin alone and combined with other drugs in *mycobacterium kansasii* and *mycobacterium intracellulare* infection of mice, Am Rev Resp Dis, 104：728, 1971.
- 15) 下出久雄・豊原希一：非定型抗酸菌の実験的研究。1. *M. kansasii* のモルモットにおける吸入感染初期像，および珪酸注入，BCG 接種の影響，結核，46：13, 1971.
- 16) Lurie, M. B.: The reticuloendothelial system, cortisone, and thyroid function: their relation to native resistance to infection, Ann NY Acad of Sci, 88：83, 1960.
- 17) 下出久雄・豊原希一：吸入感染による結核菌感染初期像の細菌学的病理学的研究。第1編 吸入感染装置と微量菌吸入感染の経過について，結核，41：329, 1966.
- 18) 上田雄幹：1. 抗酸菌の細胞内寄生性と組織反応の型—マウスの実験結核を中心として，結核，51：491, 1976.
- 19) 塚田直敬他：*Mycobacterium intracellulare* 症の1剖検例，日胸，34：608, 1977.
- 20) 久世文幸・前川暢夫：*Mycobacterium intracellulare* 症の臨床像—発症要因に関連して，日胸，34：11, 1975.
- 21) Burjanová, B. and Urbancik, R: Experimental chemotherapy of mycobacterioses provoked by atypical mycobacteria, Adv Tuberc Res, 17：154, 1970.
- 22) Dunbar, F. P. et al.: *Mycobacterium intracellulare* maintenance of pathogenicity in relationship to lyophilization and colony form, Scand J Resp Dis, 49：153, 1968.
- 23) Kajioka, R. and Hui, J.: The pleiotropic effect of spontaneous single-step variant production in *mycobacterium intracellulare*, Scand J Resp Dis, 59：91, 1978.
- 24) 久世文幸他：非定型抗酸菌の性状(II)—平板培地上における集落観察の試み(i)，京大胸部研紀要，8：99, 1975.