

原 著

実験的非定型抗酸菌症に関する研究

4. *Mycobacterium kansasii* 感染マウスに対する抗結核薬の単剤治療効果

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 12 月 12 日

A STUDY ON EXPERIMENTAL MYCOBACTERIOSES PROVOKED
BY ATYPICAL MYCOBACTERIA4. Single Antituberculous Drug Chemotherapy against Conventional
Mice Infected Intravenously with *Mycobacterium kansasii*

Youngchol LEE*, Fumiyuki KUZE, Nobuo MAEKAWA and Yasuhiro SUZUKI

(Received for publication December 12, 1981)

The therapeutic effects of antituberculous drugs were evaluated in vivo using conventional mice (dd white strain) infected intravenously with *Mycobacterium kansasii* (KMC 1113 strain, isolated from sputum of a patient). The drugs evaluated were RFP, INH, EB, SM and TH, which were all administered to the animals in dosages roughly comparable with clinical use except INH. Successive viable units of bacilli in the lungs as well as in the spleens of mice were counted on 1% Ogawa media using 10-fold dilution technique of the homogenized organs at one, three, six, nine and fifteen weeks after challenge of the bacilli, while the administration of the drugs was continued for eight weeks, in six days a week, starting one week after challenge. The histopathological findings were observed in gross pathology and in histologic sections of lung, liver, spleen and kidney as well.

The control untreated mice, at 6 weeks after infection, showed about 100-fold increased viable units of bacilli in 10 mg of lungs, as well as about 10-fold increased viable units of bacilli in 10 mg of spleen, which regressed gradually to the same level of initial viable units at the end of the experiment. During early phase of the treatment, SM, RFP, TH and EB treated mice showed decrease of viable units of bacilli both in lungs and spleens. However, at the end of the experiment, there was no significant difference in viable units of lungs between untreated and treated mice.

The main histopathological findings of the organs of infected mice were diffuse proliferative and granulomatous changes in lungs, and granuloma formation in the liver. Among the treated mice, the mice treated with SM or RFP revealed less significant histopathological changes in lungs compared with control untreated and the mice treated with the drugs other than SM and RFP.

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

序 論

M. kansasii は本邦における肺非定型抗酸菌症原因菌の 2~6% を占めており¹⁾²⁾, *in vitro* で RFP をはじめ TH, CS 等の抗結核薬に感受性が認められ³⁾⁴⁾, 臨床的にも抗結核薬の併用による治療効果が期待できると言われている⁴⁾。マウスを使用した治療実験で Shronts ら⁵⁾ は, RFP・SM の併用治療が有効であつたと報告しているが, 抗結核薬の単独術式ならびに併用術式についてはなお検討の必要があると考えられる。

今回私共は本症患者からの分離株を用いマウスの尾静脈に感染させた後, 諸種の抗結核薬の単剤投与を行ない, 主として臓器重量および臓器内還元生菌数を指標として治療効果を検討したのでその成績を報告する。

I. 実験材料ならびに方法

本実験の材料および方法を表 1 にまとめて示した。

(1) 実験動物

均一系 dd 雄 white conventional mouse で生後 6 週, 体重 30 g 前後のものを用いた。飼料は市販の固型飼料を用いた。

Table 1. Material and Method

- [1] Animal: dd white strain male mice, 6 weeks old, mean B.W. 30 g.
- [2] Mycobacteria: *M. kansasii*, KMC 1113 (disease-associated strain, isolated at Chest Disease Research Institute, Kyoto University).
- [3] Characteristics of strain KMC 1113
 - 1) Species: *M. kansasii*
 - 2) History of isolation: Human sputum, disease-associated, isolated at Chest Disease Research Institute, Kyoto University in 1979.
 - 3) In vitro observations
 1. Speed of growth: Slow
 2. Colony characteristic: SR
 3. Pigment production: no pigment in darkness, photoreactivity positive
 4. Niacin: Negative
 5. Tween 80 hydrolysis: Positive
 6. Nitrate reduction: Positive
 7. Semiquantitative catalase: >45 mm
- [4] Inoculation: intravenous, tail vein
0.2 ml of bacillary solution (ca. 1.3×10^6 v.u.)
- [5] Treatment
 - 1) Control (no treatment)
 - 2) RFP 250 μ g/mouse
 - 3) INH 30 μ g/mouse
 - 4) EB 400 μ g/mouse
 - 5) SM 400 μ g/mouse
 - 6) TH 200 μ g/mouse

Table 2. In Vitro Sensitivities of *M. kansasii* Strains against Antituberculous Drugs (MIC, μ g/ml)

Drug	Medium	Inoculum : 0.01 mg						
		KMC 1114	KMC 1113	KMC 1104	KMC 1103	KMC 1102	KMC 1106	KMC 1108
SM	D+	0.78	0.10	>100	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1%O ⁺	50	25	>100	25	25	25	12.5
PAS	D	>100	>100	>100	>100	>100	>100	100
	1%O	7.8	15.6	1.9	7.8	<1.9	<1.9	<1.9
INH	D	6.25	100	50	6.25	50	100	25
	1%O	1.56	0.78	1.56	0.78	0.78	3.13	3.13
KM	D	3.13	0.78	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1%O	200	200	50	200	200	50	50
EVM	D	0.78	0.78	0.78	0.2	0.1	0.1	<0.1
	1%O	25	25	25	25	50	25	50
EB	D	1.56	0.78	0.39	0.39	1.56	1.56	0.2
	1%O	3.13	1.56	3.13	3.13	6.25	3.13	3.13
VM	D	1.56	0.78	0.39	<0.1	0.39	0.2	<0.1
	1%O	50	50	50	50	100	50	50
RFP	D	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
	1%O	25	12.5	25	12.5	25	25	50
TH	D	6.25	12.5	25	25	12.5	25	50
	1%O	3.13	3.13	3.13	3.13	6.25	3.13	6.25
CS	D	25	25	25	50	12.5	25	12.5
	1%O	12.5	12.5	12.5	12.5	6.25	6.25	6.25

+ : D=Dubos Tween albumin liquid medium

† : 1%O=1% Ogawa medium

(2) 使用菌株

今回使用した KMC 1113株は1979年に本研究所附属病院入院患者より分離したものである。ナイアシン試験陰性で光発色陽性、Tween 80 水解試験陽性、硝酸塩還元試験陽性、半定量カタラーゼ試験 45 mm 以上等⁶⁾の性状を示し *M. kansasii* と同定された菌株である。分離後は1%小川培地で継代され -20°C で保存されたものである。表2に使用菌株である KMC 1113 を含め研究室に保存中の *M. kansasii* 7株の抗結核薬に対する試験管内感受性を示した。Dubos Tween-albumin 液体培地および1%小川培地の両者を使用した成績で、KMC 1113 株は RFP・TH・SM・EB の各薬剤に比較的良好な感受性がみられた。

(3) 実験方法

1%小川培地で3週間培養した培養菌を用い、ガラス玉コルベンで磨砕し滅菌食塩水を添加して均等な菌液(約 1.0 mg/ml)を作成しその 0.2 ml (生菌単位数 $ca. 1.3 \times 10^6$) をマウスの尾静脈より接種した。菌接種後1週間マウスを無処置で放置した後、8週間治療を継続した。治療内容は下記の通りである。

- 1) 対照群 (生理的食塩水を投与)
- 2) RFP 250 μ g/mouse
- 3) INH 30 μ g/mouse
- 4) EB 400 μ g/mouse
- 5) SM 400 μ g/mouse
- 6) TH 200 μ g/mouse

投与方法はいずれも週6日、1日1回投与で、注射薬である SM は1回量を 0.2 ml に調整し背部皮下に投与し、他の薬剤は1回投与量がいずれも 0.2 ml になるように薬液を作成し経口ゾンデで胃内に投与した。各治療群25~30匹のマウスを用い治療開始直前、開始後2週・5週・8週および治療終了後6週(一部では11週まで)と経時的に平均体重の推移を観察するとともに、各群より5匹ずつ屠殺剖検し、肉眼的臓器病変、臓器重量を観察したうえで、うち3匹を用い肺および脾臓の定量培養を実施した。定量培養には日本精機ユニバーサル・ホモゲナイザーを使用し、2% NaOH で臓器を10倍に磨砕希釈し、更に2% NaOH を用いて臓器懸濁液の10倍希釈系列を作成、1%小川培地で培養し臓器内生菌単位数を算定した。残り2匹は肺・脾・肝・腎臓をホルマリン固定後、Hematoxylin-Eosin 染色にて光学顕微鏡下で病理組織学的に検討した。

II. 実験成績

(1) 体重と観察

図1に体重の経過を示した。全経過を通じ対照群および SM 投与群は他の治療群と比べわずかに体重増加が抑制されていた。なお、実験全経過中に死亡したマウス

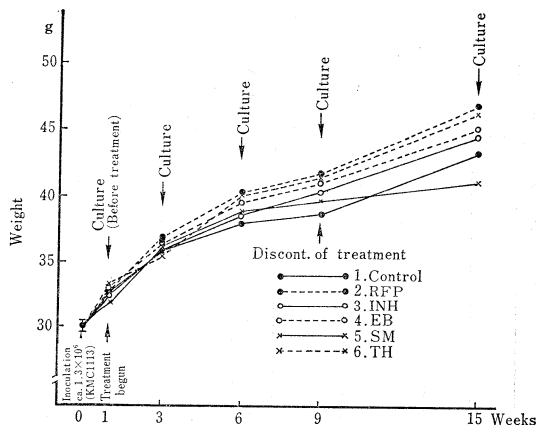


Fig. 1. Body weight.

はなかつた。

(2) 臓器の肉眼的観察

表3に総括して示した。病変の程度は各臓器の表面にみられる異常所見(主として結節性病変)の程度に応じてⅠからⅢの段階に分けて表示した。肝表面はほとんど変化なく、脾では軽度から中等度の腫大が各群ともに認められた他には特記すべき変化はみられなかつた。肺の肉眼的所見は SM 投与群で最も軽微であり、RFP 投与群がそれに次いで比較的軽い病変を示していた。腎の変化は非治療対照群および各治療群ともに軽度であり各群の間に明らかな差はみられなかつた。

(3) 各臓器重量とルート比肺重およびルート脾指数

表4に対照群および各治療群での脾・肺・腎の平均重量と、ルート脾指数およびルート比肺重のそれぞれ平均値を示した。青木⁷⁾によると

ルート脾指数 $\sqrt{\frac{\text{脾重(g)}}{\text{体重(g)}}} \times 100$ はモルモットでの実験結

核症で、ルート比肺重 $\sqrt{\frac{\text{肺(mg)}}{\text{体重(g)}}} \times 10$ はマウスの実験結

核症で、それぞれ病変の客観的評価に有効とのことである。RFP 投与群および SM 投与群は全経過を通じルート脾指数が 0.8 以下で、かつルート比肺重が 10 以下であり、他の治療群と比べ低値を示していた。また SM 投与群での平均ルート比肺重は治療終了後6週に 8.390 と 7.0 以上の値を示した以外は全経過を通じ 7.0~8.0 の間にあつた。これは同一条件下で飼育した無処置の正常マウス5匹の平均ルート比肺重とほぼ同様の値であつた。

(4) 臓器内還元生菌数の推移

表5に各群での肺および脾 10mg 中の還元生菌数の経時的推移を表示し、図2, 3にそれらを図示した。対照群では治療開始後5週に肺で約 10^2 倍、脾で約10倍の生

Table 3. Macroscopic Finding at Autopsy —Single drug regimens—

Regimens	1. Control		2. RFP		3. INH		4. EB		5. SM		6. TH		
	Lu*	Li* S* K*	Lu	Li S K	Lu	Li S K	Lu	Li S K	Lu	Li S K	Lu	Li S K	
Before treatment	(3) ⁺ — (5) — (5) — (1) — (1)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)
2 weeks	— (2) — (3) — (3)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)
5 weeks	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)
8 weeks	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)
6 weeks after discount.	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)	— (5) — (5) — (5)
11 weeks after discount.	— (2) — (7) — (5)	— (7) — (6) — (1)	— (7) — (7) — (7)	— (7) — (7) — (7)	— (8) — (8) — (8)	— (8) — (8) — (8)	— (9) — (9) — (9)	— (9) — (9) — (9)	— (7) — (7) — (7)	— (7) — (7) — (7)	— (7) — (7) — (7)	— (9) — (9) — (9)	— (9) — (9) — (9)

* : Abbreviations, Lu=Lung, Li=Liver, S=Spleen, K=Kidney
 + : The number of mice which showed the respective pathology —, ±, +, †, ‡, #: Grades of macroscopic pathological findings.

Table 4. Mean Weights and Indices of Organs

—Single drug regimens—

Regimens	Parameters	Before treatment	2 weeks	5 weeks	8 weeks	6 weeks after discont.	11 weeks after discont.
1. Control	S*	0.20	0.31	0.28	0.21	0.33	0.26
	\sqrt{S} *	0.773	0.906	0.893	0.736	0.879	0.757
	Lu*	0.23	0.31	0.40	0.36	0.51	0.44
	\sqrt{Lu} *	8.493	9.117	10.576	9.632	11.020	9.920
	K*	0.58	0.67	0.58	0.61	0.69	0.67
2. RFP	S		0.19	0.22	0.19	0.16	0.16
	\sqrt{S}		0.713	0.773	0.670	0.561	0.347
	Lu		0.23	0.26	0.34	0.35	0.30
	\sqrt{Lu}		7.806	8.367	9.115	8.320	7.965
	K		0.68	0.64	0.70	0.74	0.69
3. INH	S		0.25	0.24	0.20	0.29	0.18
	\sqrt{S}		0.849	0.806	0.713	0.811	0.618
	Lu		0.27	0.45	0.40	0.46	0.38
	\sqrt{Lu}		8.89	11.020	10.06	10.31	9.043
	K		0.62	0.64	0.62	0.67	0.75
4. EB	S		0.29	0.26	0.33	0.32	0.24
	\sqrt{S}		0.897	0.822	0.879	0.822	0.732
	Lu		0.25	0.35	0.43	0.51	0.41
	\sqrt{Lu}		8.267	9.569	10.050	10.35	10.05
	K		0.67	0.57	0.70	0.79	0.76
5. SM	S		0.20	0.18	0.17	0.26	0.17
	\sqrt{S}		0.735	0.664	0.654	0.794	0.621
	Lu		0.23	0.23	0.24	0.29	0.26
	\sqrt{Lu}		7.927	7.516	7.799	8.390	7.742
	K		0.58	0.67	0.59	0.69	0.76
6. TH	S		0.31	0.32	0.27	0.25	0.26
	\sqrt{S}		0.930	0.884	0.801	0.750	0.719
	Lu		0.24	0.34	0.43	0.35	0.48
	\sqrt{Lu}		8.221	9.060	10.180	8.910	9.769
	K		0.66	0.70	0.69	0.76	0.72
Normal mice	S		0.13	0.12	0.13	0.11	0.09
	\sqrt{S}		0.585	0.558	0.550	0.512	0.469
	Lu		0.22	0.24	0.23	0.24	0.25
	\sqrt{Lu}		7.675	7.813	7.385	7.560	7.809
	K		0.58	0.71	0.66	0.73	0.74

* Abbreviations, S: Mean weights of spleens,

$$\sqrt{S}: \text{Root spleen index} = \sqrt{\frac{\text{Spleen(g)}}{\text{Body weight(g)}} \times 100}$$

Lu: Mean weights of lungs

$$\sqrt{Lu}: \text{Root index of lung} = \sqrt{\frac{\text{Lung(mg)}}{\text{Body weight(g)}} \times 10}$$

K: Mean weights of both kidneys

菌単位数の増加が認められるが、RFP, SM, TH 投与群では肺・脾ともに対照群の約1/10もしくはそれ以下の菌数を示した。治療終了時では SM 投与群が肺・腎とも

最も少ない還元生菌数を示していた。

(5) 臓器の病理組織学的所見

表6は全屠殺剖検マウスの病理組織学的所見を簡単に

Table 5. Average Viable Counts of Mycobacteria from 10 mg of Organs of Mice Infected with *M. kansasii* (KMC 1113) —Single drug regimens—

Regimens	1. Control		2. RFP		3. INH	
	Lung	Spleen	Lung	Spleen	Lung	Spleen
Before treatment	$6.5 \times 10^{2*}$	1.9×10^2				
2 weeks	8.2×10^3	1.4×10^3	4.1×10^2	2.6×10^2	2.9×10^3	2.1×10^3
5 weeks	1.5×10^5	2.9×10^3	2.1×10^4	3.4×10^2	1.4×10^5	1.7×10^4
8 weeks	2.9×10^4	7.1×10^3	3.7×10^4	1.1×10^3	1.7×10^4	1.5×10^4
6 weeks after discont.	2.9×10^3	4.5×10^2	3.7×10^4	1.7×10^3	3.2×10^3	1.5×10^3

Regimens	4. EB		5. SM		6. TH	
	Lung	Spleen	Lung	Spleen	Lung	Spleen
Before treatment						
2 weeks	5.0×10^3	3.0×10^2	1.6×10^3	2.5×10^2	2.8×10^3	2.1×10^3
5 weeks	2.0×10^4	1.5×10^3	9.0×10^3	5.2×10^2	1.0×10^4	2.9×10^2
8 weeks	1.0×10^4	1.1×10^3	1.4×10^3	2.7×10^2	1.4×10^4	1.6×10^3
6 weeks after discont.	3.9×10^3	4.0×10^2	3.7×10^3	3.5×10	1.6×10^3	1.2×10^2

* Each number represents the average value for 3 mice.

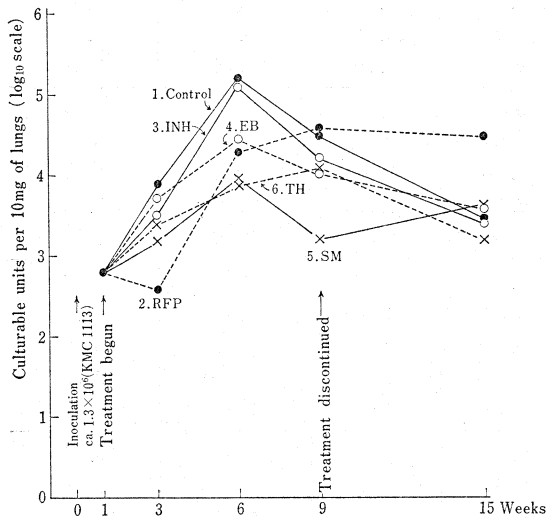


Fig. 2. Average viable counts of Mycobacteria from lungs of mice infected with *M. kansasii* (KMC 1113). Each point represents the average value for 3 mice.

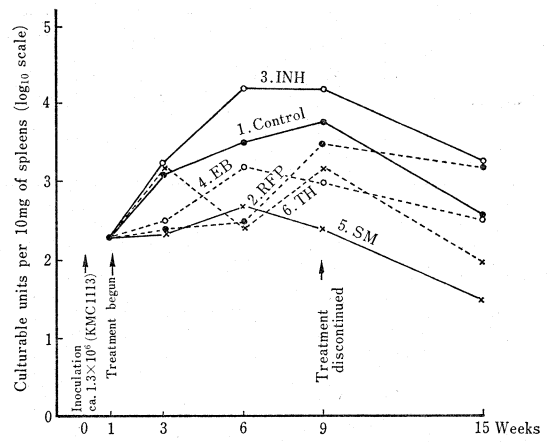


Fig. 3. Average viable counts of mycobacteria from spleens of mice infected with *M. kansasii* (KMC 1113). Each point represents the average value for 3 mice.

総括したものである。対照群の肺では、治療開始後5週より図4に示したように単核球の浸潤 (mononuclear cell infiltration) やマクロファージの浸潤 (macrophage infiltration), 更に類上皮細胞 (epithelioid cell) の出現もみられ、びまん性繁殖型⁸⁾の病変を示している。肝臓では図5に示したような小さな類上皮細胞性肉芽腫 (epithelioid granuloma) が治療開始後2週よりみられた。更に脾臓では図6に示した類上皮細胞の集合

(epithelioid cell aggregate) がみられた。SM および RFP 投与群では治療期間中での肺病変は他群と比べ比較的軽度であった。INH および EB 投与群での肺病変は対照群と同様に強い変化を示しており、肉芽腫型の病変もみられた。腎では RFP 投与群以外の一部のマウスに主として単核球の浸潤がみられたがいずれも軽度の変化であった。

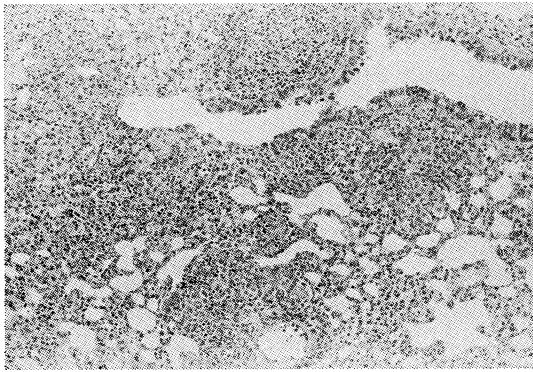


Fig. 4. Lung of untreated mouse, 6 weeks after inoculation with *M. kansasii* (KMC 1113), showing proliferation of alveolar macrophages and mononuclear cells, as well as aggregation of epithelioid cells. Diffuse proliferative pattern. (H.E. $\times 100$)

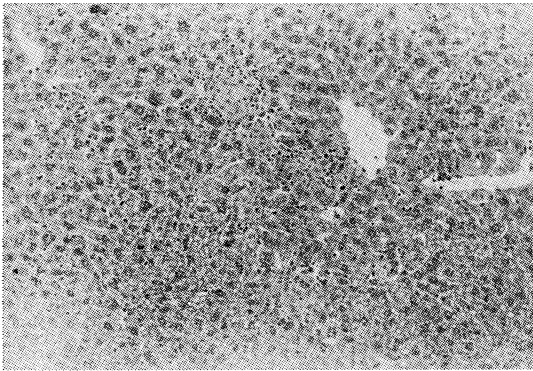


Fig. 5. Liver of untreated mouse, 6 weeks after inoculation with *M. kansasii* (KMC 1113), showing small epithelioid granulomas. (H.E. $\times 100$)

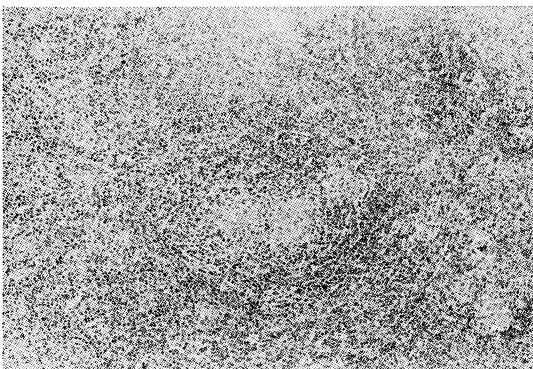


Fig. 6. Spleen of untreated mouse, 6 weeks after inoculation with *M. kansasii* (KMC 1113), showing epithelioid cell aggregates. (H.E. $\times 100$)

III. 考 察

実験的非定型抗酸菌症の作成にあつたつての問題点として Burjanová ら⁹⁾ は再現性にむ実験モデルの作成が困難であることを指摘し、病原性があるとされる菌種においても病変の進行は緩慢で、病変の自然消退の傾向がみられることがあると述べている。*M. kansasii* に関しては一般に *M. intracellulare* よりも実験動物に対する病原性は強いとされており Wolinsky¹⁰⁾ や Shronts ら⁵⁾ は *M. kansasii* をマウスで尾静脈的に感染させることにより感染後、肺・腎での生菌数の増加を認め、また抗結核薬による治療効果も明らかであつたと報告している。今回の私共の成績も感染後5週で、肺では約 10^2 倍、脾で約10倍の生菌数の増加がみられた。しかしその後は対照群も含め還元生菌数の漸減傾向がみられた。前回報告した *M. intracellulare* 感染マウスに対する抗結核薬の併用効果の成績¹¹⁾ におけると同様に *M. kansasii* 感染マウスにおいて臓器内生菌数の減少傾向が認められた。

今回の成績では、臓器重量、肺・脾内還元生菌数の推移等の成績を総合すると治療終了時では SM 投与群が最も良好な治療効果を示していた。RFP 投与群は臓器重量による指標や病理組織学的所見では SM と同様に治療効果が認められたが、肺および脾内還元生菌数の推移をみると、治療開始後2週、5週までは対照群と比べ生菌数の減少がみられた後に再び生菌数の増加がみられた。INH 投与群での肺・脾内還元生菌数および病理組織学的所見は対照群と比べ明らかな差はみられず治療効果は認められなかつた。Shronts ら⁵⁾ の実験でも INH 投与群では肺・腎での生菌数は対照群よりも多い傾向があり治療効果は認められていない。しかし私共の実験では INH の投与量が少ないのも考慮に入れるべきであろう。治療終了後6週放置後の脾内還元生菌数では SM, TH, EB の各治療群ともに対照群とほぼ同様の生菌数を示しており治療効果の限界を示唆している。

今回の *M. kansasii* 経尾静脈感染での肺病変は前回報告した *M. intracellulare* での成績¹¹⁾ に比べるとより強いびまん性変化を示しており、*M. kansasii* では経尾静脈感染により *M. intracellulare* におけるよりはより良好な感染モデルが作成されると考えられる。しかし *M. kansasii* でも臓器内還元生菌数がいつたん増加した後、漸減傾向を示しており *M. tuberculosis* 感染後の成績とは異なつた態度が認められ治療効果の判定に際しては今後充分考慮する必要があると考えられた。

IV. 結 論

M. kansasii (患者分離株, KMC 1113) を尾静脈より感染させたマウスを用いて、主として臓器内還元生菌数の経時的な推移により抗結核剤の単剤治療効果を検討した。

Table 6. Histopathological Findings of the Organs of Mice

Regimens	Course of treatment					
	Before treatment	2 weeks	5 weeks	8 weeks	6 weeks after discount.	
Control	Lu#	Mφ infil. + (2)* PMN infil. + (2)	Mφ infil. + (1), + (1) PMN infil. + (1), + (1) Sep. th. + (1)	Mφ infil. + (1), + (1) Mono. infil. + (1), + (1) Ep. c. agg. + (1), + (1)	Mφ infil. + (1), + (1) Mono. infil. + (1), + (1)	Mφ infil. + (2) Mono. infil. + (1)
	Li#	Mono. infil. + (1) PMN infil. + (1)	Ep. gl. + (1)	Ep. gl. + (1), + (1)	Mono. infil. + (2) PMN infil. + (1)	Ep. gl. + (2)
	S#	n.p.	Ep. c. agg. + (1)	Ep. c. agg. + (1)	Ep. c. agg. + (1)	Ep. c. agg. ± (1)
	K#	n.p.	n.p.	n.p.	Mono. infil. + (1)	n.p.
RFP	Lu	Ep. gl. Sep. th.	Ep. gl. + (1) ± (1)	Mφ infil. + (1), + (1) PMN infil. + (1) Sep. th. + (1), + (2)	Mφ infil. + (1), + (1) Mono. infil. + (1), + (1)	Mφ infil. + (2) Ep. c. agg. + (1) Mono. infil. + (2)
	Li	n.p.	n.p.	PMN infil. + (1) Mono. infil. + (1)	Mono. infil. + (1)	PMN infil. + (1) Mono. infil. + (1)
	S	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	Ep. c. agg. ± (1)
	K	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
INH	Lu	Abscess. Sep. th. Ep. gl.	± (1) ± (1) ± (1)	Mφ infil. + (2) Mono. infil. + (2) Ep. gl. + (2)	Mφ infil. + (2) Mono. infil. + (2) Ep. gl. + (2)	Mφ infil. + (2) Mono. infil. + (2) Ep. gl. + (2)
	Li	PMN infil. Mono. infil. Ep. gl.	+ (1) + (1) + (1)	Ep. gl. ± (1), + (2)	Mono. infil. & PMN infil. + (1) Ep. gl. + (1)	Ep. gl. + (1), + (1)
	S	Ep. c. agg.	+ (1)	Ep. gl. + (1)	Ep. gl. + (2)	n.p.
	K	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	Mono. infil. + (1)

Regimens	Course of treatment							
	Before treatment	2 weeks	5 weeks	8 weeks	6 weeks after discount.			
EB	Lu	Mφ infl. PMN infl. Ep. c. agg.	+(1), +(1) +(1), +(1) +(1)	Mφ infl. Mono. infl. & PMN infl. Ep. c. agg.	+(1), +(1) +(1) +(1)	Mφ infl. Mono. infl. Ep. c. agg.	##(2) ##(2) ##(2)	
	Li	Mono. infl. & PMN infl. Ep. gl.	±(1) +(1)	Mono. infl. Ep. gl.	±(1) +(1), +(1)	Mono. infl. Ep. gl.	+(1) +(1)	+(1) +(2)
	S	Ep. c. agg.	±(1)	n.p.	n.p.	Ep. c. agg.	+(1)	+(1)
	K	n.p.	n.p.	Mono. infl.	±(1)	Mono. infl. & PMN infl.	±(2)	±(2)
SM	Lu	Mφ infl. PMN infl. Sep. th.	+(1) +(1) +(1)	Mφ infl. PMN infl. Ep. c. agg.	+(1), +(1) +(1) +(1)	Mφ infl. Mono. infl. Ep. c. agg.	±(1), +(1) ±(1), +(1) ##(1)	##(2) ##(2) ##(1)
	Li	Ep. gl.	+(1)	PMN infl.	+(1)	Mono. infl. Ep. gl.	+(1) +(1)	±(1) +(1)
	S	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	Ep. c. agg.	±(1)	+(2)
	K	Mono. infl. & PMN infl.	+(1)	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.	n.p.
TH	Lu	Mφ infl. Mono. infl. & PMN infl. Ep. c. agg.	+(2) +(1) +(1)	Mφ infl. Mono. infl. & PMN infl. Ep. c. agg.	+(2) +(1) +(1)	Mφ infl. Mono. infl. Ep. c. agg.	##(2) ##(2) ##(2)	+(1) +(2) +(1)
	Li	Ep. gl.	+(1), +(1)	Mono. infl. Ep. gl.	+(1) +(2)	Mono. infl. Ep. gl.	+(1) +(1)	±(1)
	S	Ep. c. agg.	+(2)	n.p.	n.p.	Ep. c. agg.	+(1)	+(1)
	K	n.p.	n.p.	Mono. infl.	±(2)	n.p.	n.p.	n.p.

* : The number of mice which showed the respective pathology.

+ : ±, +, ++, ## : Grades of pathological findings.

: Lu=Lung, Li=Liver, S=Spleen, K=Kidney

Abbreviations : Mφ infl.= Macrophage infiltration, PMN infl.= Polymorphonuclear cell infiltration, Mono. infl.= Mononuclear cell infiltration, Sep. th.= Septal thickening, Ep. gl.= Epithelioid granuloma, Ep. c. agg.= Epithelioid cell aggregate.

1) *M. kansasii* によるマウス経尾静脈感染により治療効果の判定に耐えうる実験モデルの作成は可能であると考えられた。

2) 治療期間中, SM, RFP, TH, EB に早期の治療効果が認められたが, 実験終了時には治療効果は明らかでなかつた。

3) *M. kansasii* 静脈感染でも *M. intracellulare* 静脈感染と同様非治療対照群においても臓器内還元生菌数の経時的漸減傾向が示唆された。

稿を終るにあたり, 病理組織標本の作製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。

本論文の要旨は第56回日本結核病学会総会において発表した。

文 献

- 1) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 「非定型抗酸菌症」発生率の地域差について, 結核, 51: 447, 1976.
- 2) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班: 肺非定型抗酸菌症に関する研究—国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 1977~1978年度報告, 結核, 54: 393, 1979.
- 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) 下出久雄: 日本における *M. kansasii* 症, 結核, 52: 577, 1977.
- 5) Shronts, J.S. et al.: Rifampin Alone and Combined with Other Drugs in Mycobacterium kansasii and Mycobacterium intracellulare Infection of Mice, Am Rev Respir Dis, 104: 728, 1971.
- 6) 内藤祐子他: 抗酸菌の臨床細菌学的同定に関する考察, 結核, 54: 481, 1979.
- 7) 青木正和: 結核菌の毒力, その測定法と臨牀的意義(第42回日本結核病学会総会シンポジウム, 結核菌の毒力), 結核, 42: 301, 1967.
- 8) 上田雄幹: 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(第51回日本結核病学会総会シンポジウム, in vivo で生育した抗酸菌の化学, 生物学, 病理学), 結核, 51: 491, 1976.
- 9) Burjanová, B. and Urbanick, R.: Experimental Chemotherapy of Mycobacterioses Provoked by Atypical Mycobacteria, Adv Tuberc Res, 17: 154, 1970.
- 10) Wolinsky, E.: Chemotherapy and Pathology of Experimental Photochromogenic Mycobacterial Infections, Am Rev Respir Dis, 80: 522, 1959.
- 11) 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.