

原 著

実験的非定型抗酸菌症に関する研究

5. *Mycobacterium kansasii* 感染マウスに対する抗結核薬の併用治療効果

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 MYCOBACTERIA5. Combined Antituberculous 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 three combined antituberculous regimens were evaluated in vivo for conventional mice (dd white strain) infected intravenously with *Mycobacterium kansasii* KMC 1113 strain, isolated from sputum of a patient. The strain was passed through a mouse before inoculation. The evaluated regimens were RFP alone, INH·SM·RFP, EB·SM·RFP and TH·SM·RFP, which were all administered to the animals in dosages roughly comparable with clinical use except INH. Serial enumeration of viable units of bacilli in lungs and spleens of mice were performed on 1% Ogawa media using 10-fold dilution technique of the homogenized organs at one, three, six, nine and fifteen weeks after infection. The therapy was started after a delay of one week and was continued for eight weeks, six days a week. Evaluation of therapeutic results was based mainly on serial counts of viable units in the organs, weights of organs, extent of gross lesion, and histopathological examination.

In the control untreated mice, the counts of viable units of bacilli remained almost constant for the entire experimental period, at approximately 1.0×10^5 in 10 mg of lung, while the counts of viable units of bacilli in spleen spontaneously regressed to 2.5×10^3 at the end of the experiment, which was 5.3×10^4 at the start of the treatment. In the groups treated with EB·SM·RFP and TH·SM·RFP, the counts of viable units of bacilli both in lungs and spleens decreased considerably during the treatment and remained virtually constant after the discontinuation of the treatment.

Gross kidney lesions were observed only in the control untreated and RFP-treated mice, which suggested a superiority of therapeutic effects of combined regimens. The main histopathological findings of the organs of mice infected with KMC 1113 were diffuse proliferative changes in lungs as well as granulomatous changes in the liver, spleens and kidneys. The groups treated with EB·SM·

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

RFP and TH·SM·RFP showed less significant histopathological changes in lungs compared with other mice.

In the present experiments, the combined regimens of EB·SM·RFP and TH·SM·RFP were more effective than RFP alone and INH·SM·RFP.

序 論

M. kansasii は RFP をはじめ, TH, CS 等の抗結核薬に感受性があり¹⁾²⁾, 抗結核薬による併用治療による治療効果が期待できるといわれている。Shronts ら³⁾ はマウスに経尾静脈的に *M. kansasii* を感染させ, 抗結核薬による併用治療効果を検討し, SM·RFP の併用治療が有効であつたと報告しているが, 抗結核薬の他の併用術式については更に検討の余地があると考えられる。

先に私共は本症患者喀痰からの分離株を用いマウスに経尾静脈感染させた後, 抗結核薬の単剤治療効果を報告している⁴⁾。今回私共はさきの治療実験⁴⁾ に使用された同一菌株を用い同様の手技にてマウスに感染させた後, 抗結核薬の併用投与を行ないその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

実験材料および方法は表1に総括して示した。

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 (recently passed through a mouse)
- [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. 1.2×10^7 v.u.)
- [5] Treatment
 - 1) Control (no treatment)
 - 2) RFP 250 μ g/mouse
 - 3) INH 30 μ g · SM 400 μ g · RFP 250 μ g/mouse
 - 4) EB 400 μ g · SM 400 μ g · RFP 250 μ g/mouse
 - 5) TH 200 μ g · SM 400 μ g · RFP 250 μ g/mouse

(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。

(2) 使用菌株

使用した KMC 1113 株は1979年に本研究所属病院入院患者の喀痰より分離したもので, 前回報告⁴⁾ した実験で使用された菌株と同一のものである。ナイアシン試験陰性, 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⁵⁾ を示し *M. kansasii* と同定された。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。今回の実験に際しては同菌株をマウスに1代通過させた肺からの還元菌を使用した。

(3) 実験方法

前述のマウス体内通過菌を 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生理的食塩水を添加して均等な菌液 (約 1.0 mg/dl) を作成しその 0.2 ml (生菌単位数 ca. 1.2×10^7) 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週間治療を行なつた。治療内容は下記の通りである。

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

治療はいずれも週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回投与量が全体として 0.2 ml になるように混合懸濁液を作成し, 経ロゾンデで胃内に投与した。各治療群25匹を用い, 治療開始前, 開始後2週・5週・8週および治療終了後6週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, うち3匹で肺および脾臓の定量培養を実施した。定量培養はさきの実験⁴⁾ と同様の方法で行なつた。すなわち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 を用いて前記臓器懸濁液の10倍希釈系列を作成し 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, 肝, 脾, 腎をホルマリ

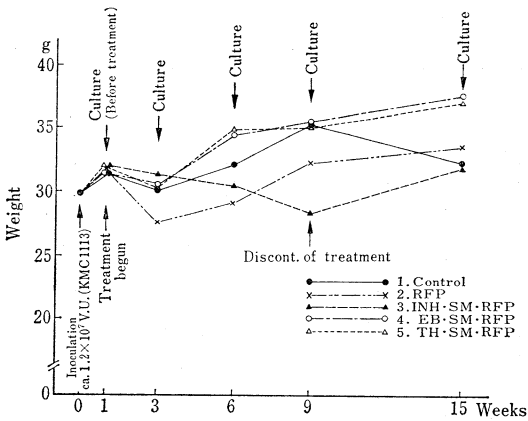


Fig. 1. Body weight

ン固定後, Hematoxylin-Eosin 染色にて光学顕微鏡下で病理組織学的検討に使用した。

II. 実験成績

(1) 体重と観察

図1に体重の経過を示した。治療開始後5週より EB·SM·RFP および TH·SM·RFP 投与群は他の3群に比べ体重増加傾向が明らかであった。一方、非治療対

照群, RFP 単独群, INH·SM·RFP 投与群では実験終了時にも体重増加は著明ではなかった。

全実験経過中に死亡したマウスは対照群39匹中2匹, RFP 単独群31匹中7匹, INH·SM·RFP 群31匹中6匹, EB·SM·RFP 群31匹中2匹, TH·SM·RFP 群は31匹中1匹であった。

(2) 臓器の肉眼的病変

表2に剖検時の各臓器の肉眼的所見を一括して示した。単剤治療実験⁴⁾と同様に病変の程度を±からⅢの各段階に分けて表示した。肝および脾では腫大以外には各群ともに臓器表面の明らかな変化はみられなかった。腎病変は対照群の治療開始後5週以後の全例と RFP 単独投与群の一部にみられたが併用治療の3群にはみられなかった。肺病変は併用治療の3群において対照群および RFP 単独投与群に比べると比較的軽度であった。

(3) 各臓器重量, ルート脾指数およびルート比肺重

表3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⁶⁾ およびルート比肺重⁶⁾ の各群での平均値を示した。TH·SM·RFP 投与群のルート脾指数は他群と比べわずかに低値であったが, 著明な差はみられなかった。ルート比肺重では治療開始後8週以後の EB·SM·RFP および TH·SM·RFP 投与群が比較的低

Table 2. Macroscopic Findings at Autopsy

—Combined drug regimens—

Regimens	1. control				2. RFP				3. INH·SM·RFP				4. EB·SM·RFP				5. TH·SM·RFP			
Organ	Lu*	Li*	S*	K*	Lu	Li	S	K	Lu	Li	S	K	Lu	Li	S	K	Lu	Li	S	K
Before treatment	— (5) [†]	— (5)	— (5)	— (5)																
2 weeks	Ⅲ (5)	— (5)	— (5)	— (4) + (1)	Ⅱ (1) Ⅲ (4)	— (5)	— (5)	— (5)	Ⅱ (3) Ⅲ (2)	— (5)	— (5)	— (5)	Ⅱ (5) Ⅲ (5)	— (5)	— (5)	— (5)	+	— (5)	— (5)	— (5)
5 weeks	Ⅲ (5)	— (5)	— (5)	Ⅱ (4) Ⅲ (1)	Ⅱ (4) Ⅲ (1)	— (5)	— (5)	— (4) + (1)	± (1) + (1) Ⅱ (3)	— (5)	— (5)	— (5)	+	— (5)	— (5)	— (5)	+	— (5)	— (5)	— (5)
8 weeks	Ⅱ (4) Ⅲ (1)	— (5)	— (5)	Ⅱ (3) Ⅲ (2)	Ⅱ (4) Ⅲ (1)	— (5)	— (5)	— (5)	+	— (5)	— (5)	— (5)	+	— (5)	— (5)	— (5)	+	— (5)	— (5)	— (5)
6 weeks after discont.	Ⅱ (4) Ⅲ (1)	— (5)	— (5)	Ⅱ (4) Ⅲ (1)	+	— (5)	— (5)	— (4) + (1) Ⅲ (1)	+	— (5)	— (5)	— (5)	± (1) + (3) Ⅲ (1)	— (5)	— (5)	— (5)	± (1) + (4)	— (5)	— (5)	— (5)

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

Table 3. Mean Weights and Indices of Organs

—Combined drug regimens—

Regimens	Parameters	Before treatment	2 weeks	5 weeks	8 weeks	6 weeks after discont.
1. Control	S*	0.32	0.39	0.47	0.56	0.53
	$\sqrt{S^*}$	1.008	1.162	1.162	1.336	1.291
	Lu*	0.25	0.46	0.54	0.54	0.67
	$\sqrt{Lu^*}$	8.983	12.797	12.679	13.206	14.569
	K*	0.57	0.53	0.66	0.66	0.70
2. RFP	S		0.28	0.51	0.35	0.46
	$\sqrt{S}$		0.949	1.278	1.040	1.117
	Lu		0.37	0.48	0.44	0.54
	$\sqrt{Lu}$		10.986	12.478	11.701	12.249
	K		0.64	0.56	0.61	0.67
3. INH·SM·RFP	S		0.27	0.41	0.25	0.29
	$\sqrt{S}$		0.956	1.217	1.018	0.936
	Lu		0.31	0.63	0.46	0.47
	$\sqrt{Lu}$		10.501	15.163	13.931	12.168
	K		0.51	0.51	0.39	0.52
4. EB·SM·RFP	S		0.34	0.48	0.48	0.32
	$\sqrt{S}$		1.032	1.214	1.118	0.910
	Lu		0.32	0.48	0.38	0.43
	$\sqrt{Lu}$		10.155	12.155	9.986	10.936
	K		0.54	0.72	0.67	0.60
5. TH·SM·RFP	S		0.25	0.40	0.37	0.30
	$\sqrt{S}$		0.924	1.030	1.001	0.870
	Lu		0.27	0.47	0.34	0.37
	$\sqrt{Lu}$		10.045	11.294	9.740	9.995
	K		0.45	0.70	0.68	0.61

* Abbreviations. S : Mean Weights of Spleens.

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

Lu : Mean weights of Lungs.

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

K : Mean Weights of both Kidneys

Table 4. Average Viable Counts of Mycobacteria from 10 mg of Organs of Mice Infected with M. kansasii (KMC 1113)

—Combined drug regimens—

Regimens	1. control		2. RFP		3. INH·SM·RFP		4. EB·SM·RFP		5. TH·SM·RFP	
	Lung	Spleen	Lung	Spleen	Lung	Spleen	Lung	Spleen	Lung	Spleen
Before treatment	7.1×10^4 *	5.3×10^4								
2 weeks	1.7×10^5	1.5×10^5	1.7×10^4	2.6×10^4	1.9×10^4	2.5×10^4	7.9×10^3	6.2×10^3	3.9×10^3	2.2×10^4
5 weeks	6.8×10^4	5.7×10^3	9.0×10^3	1.4×10^4	6.5×10^3	1.0×10^4	1.6×10^4	1.3×10^3	3.9×10^3	2.7×10^3
8 weeks	1.2×10^5	8.5×10^3	6.2×10^3	7.5×10^3	3.2×10^3	2.4×10^3	3.4×10^3	3.7×10^2	1.3×10^3	8.0×10^2
6 weeks after discont.	2.3×10^4	2.5×10^3	1.7×10^4	2.2×10^3	1.5×10^4	8.3×10^3	1.5×10^3	4.8×10^2	3.8×10^3	9.3×10^2

* Each number represents the average value for 3 mice.

値を示していた。

(4) 臓器内還元生菌数の推移

表4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一括して表示し、図2, 3にそれぞれの推移を図示した。非治療対照群の肺では菌接種後9週まで $6.8 \times 10^4 \sim 1.7 \times 10^5$ V.U. とほぼ同様の生菌数が還元された。脾では接種後3週に 1.5×10^5 V.U. に増加した後に漸減傾向を示した。EB・SM・RFP および TH・SM・RFP 投与群では対照群に比べ全経過を通じ肺・脾の還元生菌数の明らかな減少が認められた。RFP 単独および INH・SM・RFP 投与群では肺において治療終了時ま

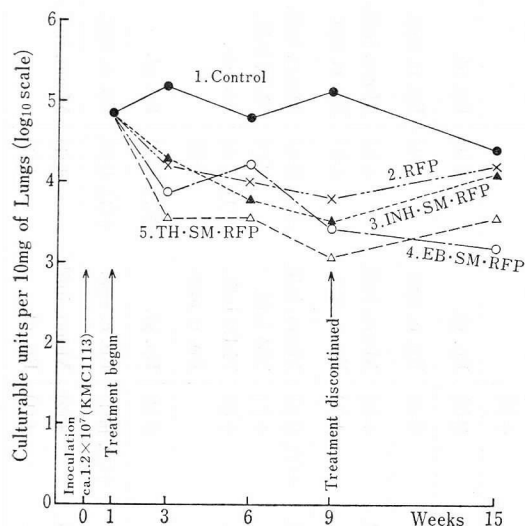


Fig. 2. Average viable counts of mycobacteria from lungs of mice infected with *M. kansasii* (KMC 1113). Each point represents the average value for 3 mice.

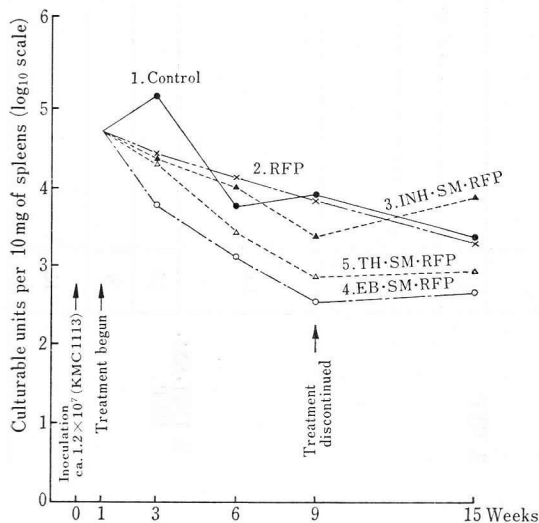


Fig. 3. Average viable counts of mycobacteria from spleens of mice infected with *M. kansasii* (KMC 1113). Each point represents the average value for 3 mice.

では上記2群とほぼ同様の菌数減少を示したが、治療終了後6週では再び増加傾向がみられ対照群とほぼ同様の値を示した。

(5) 臓器の病理組織学的所見

表5は剖検マウスの病理組織学的所見を総括したものである。RFP 単独群の治療開始後5週ならびに8週、更に INH・SM・RFP 投与群での治療開始後8週に限り剖検は1匹のみ実施している。対照群の肺では治療開始後2週より単核球の浸潤 (mononuclear cell infiltration) やマクロファージの浸潤 (macrophage infiltration), および時に少数の多核白血球の浸潤 (polymorphonuclear cell infiltration) がみられ、多くはびまん性繁殖型⁷⁾の病変を示していたが、類上皮細胞の集合 (epithelioid cell aggregate) もみられ肉芽腫性病変も示唆された。肝、脾、腎では類上皮細胞性肉芽腫 (epithelioid granuloma) がみられている。図4, 5, 6, 7に対照群にみられた治療開始後8週の肺、肝、脾、腎の病変をそれぞれ示した。治療群でも対照群と同種の病変がみられたが、肺では

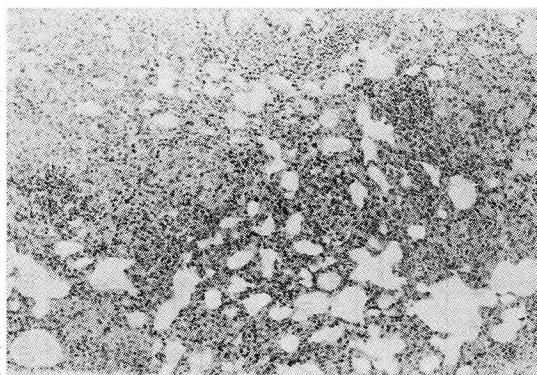


Fig. 4. Lung of untreated mouse, 9 weeks after inoculation with *M. kansasii* (KMC 1113), showing diffuse infiltration of mononuclear cells, alveolar macrophages and epithelioid cell.

Diffuse proliferative pattern.

(H.E. $\times 100$)

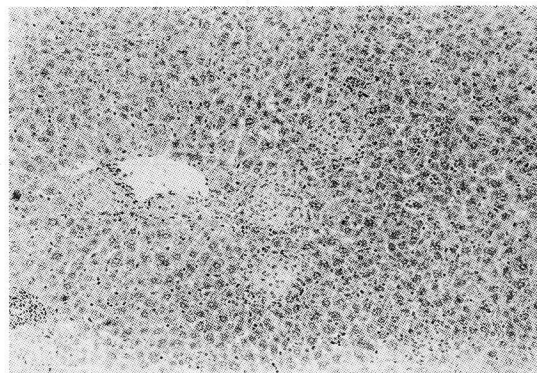


Fig. 5. Liver of untreated mouse, 9 weeks after inoculation with *M. kansasii* (KMC 1113), showing small epithelioid granulomas.

(H.E. $\times 100$)

Table 5. Histopathological Findings of the Organs of Mice

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

4. EB·SM· RFP	Lu		Mono. infl. Ep. c. agg.	++(2) +(1), ++(1)	Mono. infl. Mφ infl. Ep. c. agg.	+(1), ++(1) +(2) +(1), ++(1)	Mono. infl. Ep. c. agg.	+(1), ++(1) +(1) +(1), ++(1)	Mono. infl. Ep. c. agg. Abscess.	+(1) +(2) +(1)
	Li		Ep. gl.	++(1)	Ep. gl.	++(2)	Ep. gl.	++(2)	Ep. gl.	++(2)
	S		Ep. c. agg.	++(2)	Ep. c. agg.	++(2)	Ep. c. agg.	++(2)	Ep. c. agg.	+(2)
	K		Mono. infl. Ep. c. agg.	±(1), +(1)	Mono. infl. Ep. c. agg.	±(1), +(1) +(1)	Mono. infl. Ep. c. agg.	+(1) +(1)	Mono. infl. Ep. c. agg.	+(2) +(1)
5. TH·SM· RFP	Lu		Mono. infl. Ep. c. agg. Sep. th.	+(2) ++(1) ++(1)	Mono. infl. Mφ infl. Ep. c. agg.	++(2) +(1), ++(1) +(1), ++(1)	Mono. infl. Mφ infl. Ep. c. agg.	+(2) +(2) +(2)	Mono. infl. Mφ infl. Ep. c. agg.	+(2) +(2) +(2)
	Li		Ep. gl.	+(1), ++(1)	Ep. gl.	++(2)	Ep. gl.	++(2)	Ep. gl.	++(2)
	S		Ep. c. agg.	+(1), ++(1)	Ep. c. agg.	+(2)	Ep. c. agg.	+(2)	Ep. c. agg.	+(2)
	K		Mono. infl.	±(2)	Mono. infl.	±(2)	Mono. infl.	±(1)	Mono. infl. Ep. gl.	+(1) +(1)

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

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

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

Abbreviation : 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



Fig. 6. Spleen of untreated mouse, 9 weeks after inoculation with *M. kansasii* (KMC 1113), showing epithelioid granulomas. (H.E. $\times 100$)

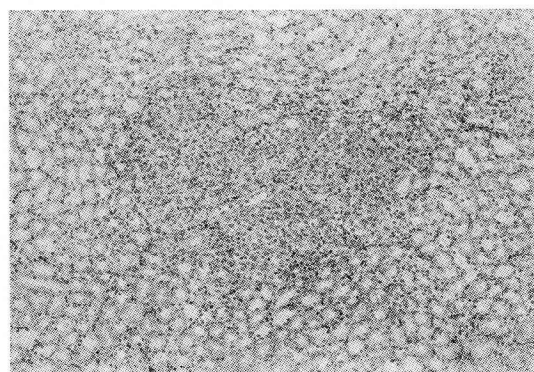


Fig. 7. Kidney of untreated mouse, 9 weeks after inoculation with *M. kansasii* (KMC 1113), showing epithelioid granulomas. (H.E. $\times 100$)

EB・SM・RFP および TH・SM・RFP の2群が対照群に比べ病変が軽度であつた。TH・SM・RFP 投与群の腎病変は他群に比べ比較的軽度であつた。

III. 考 察

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が強いといわれており、Wolinsky⁸⁾ や Shronts ら³⁾ は *M. kansasii* を経尾静脈的にマウスに感染させ抗結核薬による治療実験を行なつている。今回の私共の成績によると、対照群において脾からの還元生菌数はいつたん増加した後に漸減傾向を示したが、肺は感染後15週まで感染初期とほぼ同等度の生菌数を保持し、更に肺を含む各臓器の病理組織学的所見では相当強い変化がみられることより治療実験モデルとして評価できるものと考えられる。

今回の実験では対照群ならびに各治療群で死亡マウスがみられ、更に各群で多少とも体重増加が抑制されていたが、これはおそらく接種菌数が比較的高値であつたことと、またマウス体内通過菌を使用したことにより、病原性の増加があつたことも考えられる。Shronts ら³⁾ は

M. kansasii 感染マウスでの治療実験で肉眼的腎病変の有無を1つの有効な治療効果判定の指標と考えているが、今回の実験において対照群および RFP 単剤投与群にのみ肉眼的な腎病変が認められ、3剤併用治療群では肉眼的腎病変がみられていない。これは3剤併用治療がRFP 単剤治療よりも優れていることを示唆しているものと思われる。併用治療の3群を比較すると EB・SM・RFP、および TH・SM・RFP 投与群は INH・SM・RFP 投与群に比べ治療終了時および治療終了後6週で肺、脾での還元生菌数は低値であつた。同様にルート脾指数・ルート比肺重も EB・SM・RFP および TH・SM・RFP 投与群は INH・SM・RFP 投与群に比べ比較的低値を示しており、EB・SM・RFP および TH・SM・RFP 投与は INH・SM・RFP 投与に比べ有効であると考えられる。このことは先の単剤治療実験⁴⁾ で INH の治療効果が乏しかつたことから説明されるが、INH 投与量を増加して再検討する必要があると考えられる。なお EB・SM・RFP 投与群と TH・SM・RFP 投与群の間では治療効果の有意な差はみられなかつた。

今回の実験では対照群で菌接種マウス39匹中2匹が死亡したが、人型結核菌をマウスに経尾静脈感染させた場合には大多数のマウスが死亡するのが通例であると考えられ、この点に関して *M. kansasii* を含め非定型抗酸菌の毒力の低さが改めて認識される。Burjanová ら⁹⁾ は実験的非定型抗酸菌種の作成にあつた問題点として再現性にとむ実験モデルの作成が困難であり、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、自然消滅の傾向があると指摘している。今回の実験でも対照群の肺、脾からの還元生菌数はほぼ一定かまたはいつたん増加した後に漸減しており、経尾静脈感染にて *M. kansasii* 症治療実験モデルが作製されたと一応は考えられるものの、治療効果の判定に際しては非治療対照群での還元生菌数の推移や病変の経過に充分考慮する必要がある。

IV. 結 論

M. kansasii (患者分離株 KMC 1113) のマウス体内通過菌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併用治療効果を検討した。

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が得られた。

2) 今回検討した抗結核薬を用いた3種類の併用治療は腎病変がみられなかつたことならびに治療終了後の生菌数の抑制が認められたことよりいずれも RFP 単剤治療よりも有効であつたと考えられる。

3) 併用治療術式相互間では EB・SM・RFP および TH・SM・RFP の2術式が INH・SM・RFP よりも治療

効果が優れていた。

4) *M. kansasii* 尾静脈感染においても臓器内還元生菌数の経時的漸減が示唆された。

稿を終わるにあたり、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) 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.
- 2) 下出久雄：日本における *M. kansasii* 症, 結核, 52: 577, 1977.
- 3) Shrouts, 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.
- 4) 李 英徹他：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, 結核, 57: 343, 1982.
- 5) 内藤祐子他：抗酸菌の臨床細菌学的同定に関する一考察, 結核, 54: 481, 1979.
- 6) 青木正和：結核菌の毒力, その測定法と臨床的意義(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.
- 7) 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.
- 8) Wolinsky, E.: Chemotherapy and Pathology of Experimental Photochromogenic *Mycobacterial* Infections, Am Rev Respir Dis, 80: 522, 1959.
- 9) Burjanová, B. and Urbanick, R.: Experimental Chemotherapy of *Mycobacterioses* Provoked by Atypical *Mycobacteria*, Adv Tuberc Res, 17: 154, 1970.