

## 原 著

## 実験的非定型抗酸菌症に関する研究

6. 実験的 *Mycobacterium fortuitum* 症作成と治療の試み

久 世 文 幸・李 英 徹・前 川 暢 夫

京都大学結核胸部疾患研究所内科 I

鈴 木 康 弘

京都大学結核胸部疾患研究所病理

受付 昭和 58 年 1 月 26 日

A STUDY ON EXPERIMENTAL MYCOBACTERIOSES PROVOKED  
BY ATYPICAL MYCOBACTERIA6. A Study on Experimental Murine *Mycobacterium fortuitum*  
Infection and a Trial of Chemotherapy

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

(Received for publication January 26, 1983)

Chemotherapeutic effects of sulfisoxazole (SIZ), KM·TH, and KM·SIZ were evaluated on a murine experimental *M. fortuitum* infection using large intravenous inocula of *M. fortuitum*, TMC 1529 (ATCC 6841).

The strain produced highly uniform and advanced kidney lesions (abscess) two to four weeks after the infection, and "spinning disease" was observed in some of the mice, though the incidence was relatively low. Body weights of the mice decreased conspicuously shortly after the infection and the nadir was observed around two to three weeks after the infection. The gradual uprise was observed thereafter, although they never reached normal levels during the experimental period. Spontaneous regressions of the kidney lesions were suggested by frequent recognitions of cicatricial residues at the final autopsy (at the 7th week after infection). These findings were demonstrated also in the three treated groups, and the *in vivo* effects of KM·TH, SIZ and KM·SIZ were all equivocal and definite conclusions were not obtained, although macroscopic kidney lesions as well as microscopic liver, spleen and kidney lesions tended to be less extensive in the groups treated with KM·TH and KM·SIZ. The number of culturable bacilli in the kidney beyond 5 days after the infection differ widely from kidney to kidney even in the untreated group, and it was difficult to use the numbers of recovered bacilli from kidneys as an index of *in vivo* effects of the regimens tested.

An additional evaluation of culturable bacilli from lungs, spleens and kidneys of ddY conventional mice at more frequent intervals in a relatively short period of time after infection demonstrated a rapid decrease of culturable bacilli in these three organs simultaneously and recovered bacilli were negligible beyond seven days after the infection.

Macroscopic kidney lesions could be used as an index for future *in vivo* evaluation of the drugs against *M. fortuitum* infection, although meticulous comparisons between untreated and treated mice seem to be necessary. However, the tendency of spontaneous regression of

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

the kidney lesions, and of a rapid decrease of culturable bacilli from the organs of mice in a week or so with unpredictable recoveries of bacilli from kidney beyond the period demonstrated in the two experiments herein presented demand further studies for making more suitable models of *M. fortuitum* infection.

## 序 論

非定型抗酸菌症 (AM症) の中で速育菌による *Mycobacterium kansasii* 症<sup>1)</sup> と *M. avium-M. intracellulare* 症<sup>2)3)</sup> については臨床像の解析が進みつつあり、治療術式についての検討<sup>4)~6)</sup> も開始されつつある現状であるが、速育菌である *M. fortuitum* と *M. chelonae* による感染症<sup>7)~9)</sup> に関しては罹患頻度の小さいこともあって肺感染症領域における臨床像の解明が充分ではなく、多くの課題を残している。非定型抗酸菌 (AM) に含まれる他の菌種と比較すると、抗結核薬等に対して最も感受性の低い *M. fortuitum*, *M. chelonae* が起炎菌となれば、今後その治療法が重要な研究課題になるであろうことは明らかである。当然実験動物による感染モデルの作成も必要となる。AMの実験動物に対する病原性が全般に低いことは周知の事実であり、この点でも大きな困難が予想される。現在までの私どもの検討<sup>10)</sup> では、マウス尾静脈感染による病原性の観察で *M. fortuitum* の大量感染によって腎病変がみられたことが *M. fortuitum* 感染モデル作成にあたっての唯一の手掛りである。

今回の実験は前回の成績をふまえ、*in vivo* 治療効果の判定のための感染モデルとしての有用性を、より詳細に検討するのを目的とした。なお、抗結核薬を対象とした私どもの試験管内制菌力の成績<sup>11)</sup> では、Kanamycin (KM), Ethionamide (TH) に *M. fortuitum*, *M. chelonae* 両菌種とも、他の薬剤と比較すると感受性が強かったので、Sulfisoxazole (SIZ) が全身性 *M. chelonae* に効果があったとの Tice<sup>12)</sup> らの報告も参考にして治療実験を試み、今後の問題点を明らかにしたいと考えた。

## 1. 実験材料と実験方法

### 1) 実験動物

ddY 系雄 conventional マウスで5週齢、体重28g前後のものを使用し、飼料は市販の固形飼料を用いた。

### 2) 使用菌株および接種菌液の作成

Trudeau Institute より供与された Trudeau Mycobacterial Culture Collection (TMC) に含まれる TMC 1529株 (ATCC 6841) を使用した。1975年7月に供与されてから1%小川培地で5代継代を重ね、-20°Cで保存された菌株である。1937年人体膿瘍より分離されたもので、1968年以来 Trudeau Institute で保存されてきた。接種菌液作成には1%小川培地上に旺盛に発育

した培養1週後の菌を用い、その10白金耳 (径5mmの白金耳で可及的大量) をメノウの乳鉢にとり、滅菌生理的食塩水を徐々に加えながら磨砕し、最終的に100mlの菌液を作成し、30分間静置後その上清を使用した。使用菌液は作成直後滅菌生理的食塩水でその10倍希釈系列を作成、1%小川培地にそれらの0.1mlずつを接種し、37°C 7日間培養後生菌単位数を算定した。

### 3) 実験方法

#### (i) 治療実験

上記マウス20匹ずつ (非治療菌接種群は28匹) 5実験群を作成し、*M. fortuitum* (TMC 1529) の濃厚菌液0.2ml (生菌数約 $6.0 \times 10^7$  v.u.) を4実験群のマウス88匹の尾静脈に接種した。残りの20匹は正常マウス群として比較対照に使用した。菌接種後5日目より4実験群に次の治療を開始し、約6週間治療を継続した。

第1群 非治療菌接種群

第2群 KM 800 $\mu$ g/mouse · TH 200 $\mu$ g/mouse

第3群 SIZ 800 $\mu$ g/mouse

第4群 KM 800 $\mu$ g/mouse · SIZ 800 $\mu$ g/mouse

第5群 正常マウス (非治療, 菌接種せず)

治療はいずれも週6日の連続投与で、経口投与では投与量が全体として0.2mlになるように薬剤懸濁液を作成 (約等量のアラビアゴムを使用) し、経口ゾンデで胃内に投与した。KMは1回注射量が0.2mlになるとく調整して背部皮下に投与した。

尾静脈菌接種後24時間、治療開始直前 (5日目)、治療開始後9日目 (接種後2週)、23日目 (接種後4週)、および44日目 (接種後7週) に各実験群の5匹から8匹のマウスを屠殺剖検し、臓器の肉眼的観察を行なうとともに3匹のマウスの両側腎、脾を一括、また治療開始後は他の2匹のマウスの左腎をも同様一括し、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、更に2% NaOH を用いて臓器10倍希釈系列を作成、1%小川培地へそれぞれ0.1ml接種の上、発育集落数により臓器内平均生菌単位数算定を行なった。なお、治療開始前には、肝・肺の培養、また7週目の剖検時には肺の培養を追加している。残余の臓器は病理組織学的検索に供した。なお、菌接種後週2回平均体重の推移を観察している。

(ii) ddY 普通マウスにおける *M. fortuitum* の臓器内消長 (追加検討)

治療実験では、菌接種後の臓器培養回数が少なく、臓器内生菌単位数の経時的推移の詳細な解析には不充

分と考えられたので、更に本項目の実験を追加した。50匹の ddY 普通マウスに前述の方法で作成した *M. fortuitum* (TMC 1529) の濃厚菌液 0.2ml (約  $2.3 \times 10^8$  v.u.) を尾静脈に接種し、接種直後 (3時間以内)、24時間後、2日目、3日目、4日目、5日目、7日目、9日目、11日目、14日目の10回にわたり、各5匹ずつのマウスを屠殺剖検し、3匹の両腎、脾、肺をそれぞれ一括して2% NaOHで10倍に磨碎希釈し、前回実験と同様な方法で臓器内生菌単位数の算定を行なった。残りの2匹は病理組織学的検索に供した。

II. 実験成績

1) 治療実験

(i) 体重の経過と観察

図1に各実験群の平均体重の経過を示した。正常マ

ウスの体重の増加と比較すると菌を接種した4実験群の体重の減少は明らかで、菌接種直後より急激な減少がみられ、菌接種後2週目から3週目頃体重は最低値を示し、実験開始時の84%から90%となった。菌接種後3週以後より再び体重の増加がみられるが、実験終了時も正常マウスと比較すると有意の減少を保ち、平均体重にして4gから5gの差が認められた。しかし、3治療群相互の差は明らかでなく、体重の推移からは治療効果の判定はできなかった。

なお、体重の減少は菌接種後極めて早期から観察され、感染症そのものによる影響の他に、菌体あるいはその代謝物による toxic な作用も否定できないと考えられた。

表1に実験期間中に死亡したマウスならびに、いわゆる“spinning disease”を示したマウスを記載した。

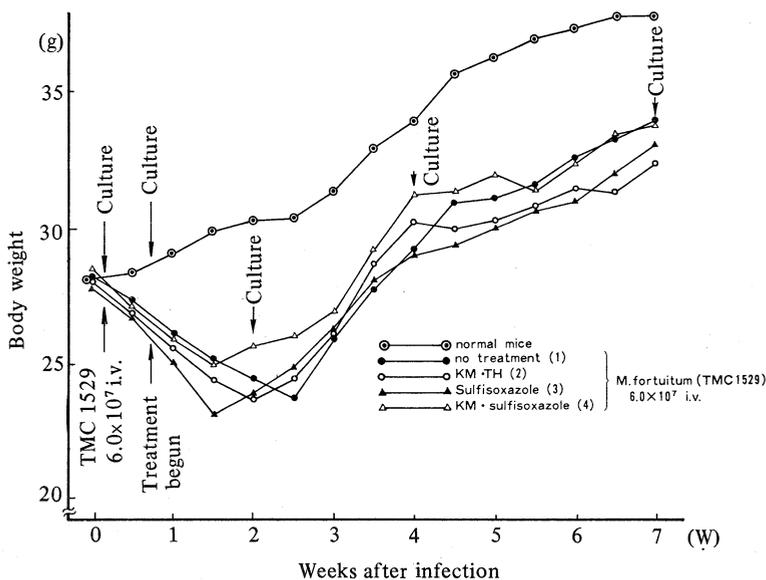


Fig. 1. Body weight.

Table 1. “Spinning Disease” and Death during Experiment

Group	<1w. after inoculation			1w.-2w. after inoculation		2w.-7w. after inoculation		macroscopic findings of dead mice
	S	S	S					
1 no treatment	S	S	S			S	D <sub>4</sub>	D <sub>4</sub> (20d.): Pneumonia
2 KM-TH	S	S	S	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	S		D <sub>2</sub> (9d.): Pneumonia D <sub>3</sub> (10d.): Pneumonia
3 SIZ	S	S	S			S		
4 KM-SIZ	S	S				S		D <sub>1</sub> (4d.): numerous tubercles on both kidneys

S: “Spinning Disease”  
 D: Death.  
 ( ): Survival (days) after inoculation.

菌接種後 1 週以内に “spinning disease” を示すマウスが多いが、必ずしも頻度は大きいものではなく観察時の主観にも左右されると考えられた。表 1 で S と記載したマウスは、尾の先端を持って垂下した時、激しい廻転運動のみられたものである。“spinning disease” を示したマウスは一般状態の悪いものが多いが、早期に剖検されたマウスもあるので今回の実験では長期経過の詳細は明らかにできなかった。また 4 実験群相互の発現頻度差も明らかにしえなかった。実験期間中 4 匹の死亡がみられたが、剖検時の肉眼的所見では 3 匹に肺炎が認められ、1 匹に両腎の多数の小結節（膿瘍）が観察された。

(ii) 臓器の肉眼的観察

表 2 に剖検時の両側腎の平均重量と標準偏差、両腎の肉眼的所見を示した。全体として腎重量の増加傾向はうかがわれるが、非治療菌接種群と 3 治療群の間に差はなく、治療群相互間にも差は認められなかった。なお、正常マウスの両側腎重量は、最終剖検時  $0.55 \pm 0.1g$

で他の実験群との差は認められず、治療効果の指標としては適当でないと考えられた。

腎の肉眼病変は、今回の実験では極めて高度に認められ、また個体差が比較的少なく、今後治療効果の指標として使用できる可能性が大きいと考えられた。しかし、非治療菌接種群の経時的観察でも明らかのように、菌接種後 2 週、4 週で病変は高頻度に認められるが、7 週目では自然治癒の傾向が明らかで、病変は殆んど認められず、腎皮質の陥凹としてみられる治癒癒痕が観察されるのみであった。治癒癒痕は SIZ, KM-SIZ 治療群に多く観察された。

腎病変は肉眼的には膿瘍と考えられる病変で、表 2 には、10 個以下の微小結節（皮質小膿瘍）(+), 10 個以上の微小結節（皮質小膿瘍）(++)、腎の 1/2 以下を占める大膿瘍(≡), 腎の 1/2 以下の大膿瘍に加うるに微小結節の存在(≡≡), 腎の殆んど全体を占める大膿瘍(≡≡≡)の 5 段階にて示した。この記載方法によると、菌接種後 2 週では、非治療菌接種群で 6 匹中 4 匹が ≡ 以上の病変を

Table 2. Macroscopic Lesions of the Kidneys

Regimens	Parameters	1 day after inoculation	5 days after inoculation	14 days after inoculation	28 days after inoculation	49 days after inoculation
1. no treatment	K <sup>1)</sup>	0.46±0.04	0.50±0.09	0.45±0.06	0.49±0.05	0.53±0.08
	K.l. <sup>1)</sup>	l <sup>1)</sup>	— — — —	+* + ++ + + ≡≡ ≡≡ ≡≡ ≡≡	+ ++ ≡≡' ≡≡' —	— — — —
		r <sup>1)</sup>	— — — —	+ — + ++ + + ≡≡ ≡≡ ≡≡ ≡≡	≡≡' + ≡≡' ≡≡' —	— — — —
2. KM·TH	K			0.50±0.04	0.49±0.05	0.55±0.09
	K.l.	l.		+ — + ++ — + + ++ ≡≡' ≡≡' —	— — — —	
		r.		++ ++ ≡≡ ++ + — ≡≡' ≡≡ ≡≡ ≡≡ +	— — — —	
3. SIZ	K			0.34±0.05	0.53±0.08	0.49±0.06
	K.l.	l.		+ + + — ≡≡ + ≡≡≡ ≡≡ — + ≡≡ +	+ + — — ≡≡ + + +	
		r.		— + + — ≡≡ + ≡≡ ≡≡' — + ≡≡ ≡≡	+ + + — ≡≡ + — +	
4. KM·SIZ	K			0.40±0.05	0.52±0.04	0.51±0.11
	K.l.	l.		++ ++ ++ + + ++ — + ≡≡' — — +	— — — — ≡≡ ≡≡ ≡≡ ≡≡ +	
		r.		+ + + — + ++ ≡≡ ≡≡ ++ + ≡≡ ≡≡	+ + + — — — — —	

\*; —, +, ++, ≡≡, ≡≡', ≡≡≡: Grades of the Lesions (Abscess).

†; Healed Lesions, N denotes one cicatricial residue.

1) Abbreviations; K: Weights of both Kidneys (g), K.l.: Lesions of the Kidney, r: right kidney, l: left kidney.

示したが、KM・TH 治療群では6匹中1匹、SIZ 治療群で同じく6匹中1匹と少なく、さらにKM・SIZ 治療群では卅以上の病変は認められていない。しかし、菌接種後4週では各群間の差は明らかでなく、各群とも高頻度に卅以上の病変が認められた。効果としては弱いがこの3治療術式に治療効果がみられたのであろうか。

表3に脾重量とルート脾指数 (root spleen index) を示した。各治療群相互間にも、非治療菌接種群との比較においても有意の差があるとは考えられないが、KM・TH、KM・SIZ 2治療群において最終剖検時脾重量の少ない傾向はうかがわれる。

肉眼的肺病変は、実験期間中に死亡したマウス以外に、菌接種後2週の後非治療群の剖検で、6匹中2匹にそれぞれ全肺の結節、臍胸を伴う全肺の肺炎、SIZ 治療群における同時期の6匹中5匹にみられた1葉ないし2葉の硬化 (consolidation)、KM・SIZ 治療群のこれも同時期の6匹中1匹にみられた2葉の硬化 (consolidation) が存在したが、それ以外のマウスでは明らかなものではなかった。

肝の肉眼的病変は比較的高頻度に認められ、全実験期間を通じ非治療菌接種群で11匹、KM・TH 治療群で5匹、SIZ 治療群で5匹、KM・SIZ 治療群で3匹に小結節の散在が認められた。

(iii) 臓器内生菌数の推移

表4に主として腎と脾の生菌単位数の推移を示した。菌接種後24時間後と5日後の成績でも明らかのように臓器内生菌数は菌接種後急速に減少していく傾向がある。治療開始後は、それぞれの実験群でマウス3匹の両腎、脾、更に他の2ないし3匹のマウスの左腎を一括して培養した成績であるが、この成績からはKM・SIZ 治療群に治療効果を推測するに止った。自然治癒傾向の存在が、治療効果があったとしてもその判定を困難に

している。

更に表4にみられるように、治療開始後の腎の還元菌数は非治療菌接種群においても、マウス毎にかなり差があることを推測させるものがあり、臓器内生菌数消長のより詳細な検討が必要である。

(iv) 臓器の病理組織学的所見 (図2)

腎では膿瘍と間質性腎炎が主病変で時に肉芽腫性病変が認められた。肝では高度な肉芽腫性病変が存在し、時に壊死が伴っていた。脾も肉芽腫性病変が主体であった。肺では、肉芽腫性病変、類上皮様細胞の集簇、マクロファージ、リンパ球浸潤などが混在して認められた。菌接種後7週の所見で、全治療群に脾の所見が、またKM・TH群とKM・SIZ群ではこれに加え肝、腎の所見が非治療菌接種群より軽度な傾向が認められたが、その差は顕著なものではなかった。

2) ddY 普通マウスにおける *M. fortuitum* の臓器内消長 (追加検討)

図3に *M. fortuitum* (TMC 1529) を約  $2.3 \times 10^9$  生菌単位数尾静脈に接種した時の肺、脾、腎の生菌単位数の経時的変化を示した。菌接種後3時間以内の臓器内生菌単位数の分布は、臓器10mg当り、肺  $3.7 \times 10^4$  v. u., 脾  $3.3 \times 10^3$  v. u., 腎  $7.7 \times 10^2$  v. u. であったが、時間の経過とともにほぼ同一速度で急速に減少し、7日以後では3臓器とも生菌数は無視しうるまでに減少した。治療実験での観察で、非治療菌接種群においても自然治癒の傾向がみられたことを裏付ける成績と考えられるが、治療実験で比較的長期間腎からの培養が可能であったのに比較し、本実験で早期に培養ができなくなった理由は明らかではない。また、腎病変の出現と治癒は臓器内生菌数の急速な減少が既に認められてから観察されており、生菌単位数の推移によって腎病変の程度を推測するのは不相当と考えられた。臓器の病理組織学的

Table 3. Mean Weights of Spleens and Root Spleen Index

Regimens	Parameters	1 day after inoculation	5 days after inoculation	14 days after inoculation	28 days after inoculation	49 days after inoculation
1. Control	S*	0.182	0.364	0.472	0.503	0.526
	$\sqrt{S}$ †	0.809	1.143	1.452	1.359	1.259
2. KM・TH	S			0.828	0.566	0.298
	$\sqrt{S}$			1.821	1.440	0.961
3. SIZ	S			0.258	0.711	0.835
	$\sqrt{S}$			1.215	1.608	1.096
4. KM・SIZ	S			0.423	0.677	0.243
	$\sqrt{S}$			1.363	1.654	0.854

\* Mean Weights of the Spleens.

† Root Spleen Index =  $\sqrt{\frac{\text{spleen weight (g)}}{\text{body weight (g)}}} \times 100$

Table 4. Average Viable Counts of Bacilli from 10mg of Organs of Mice Infected with *M. fortuitum*(TMC 1529)

Group & Regimens		Group 1 no treatment	Group 2 KM·TH	Group 3 SIZ	Group 4 KM·SIZ
24 hrs after inoculation	L	$3.0 \times 10^5$ *			
	S	$1.2 \times 10^5$			
	Li	$5.0 \times 10^5$			
	K	$8.5 \times 10^3$			
5 days after inoculation (before treatment)	L	$9.9 \times 10^2$			
	S	$2.0 \times 10^2$			
	Li	80			
	K	6.7			
14 days after inoculation	K	$1.8 \times 10^3$	0.3	$4.0 \times 10^2$	16
	Kl	$1.0 \times 10^2$	13	$4.4 \times 10^2$	26
	S	0	0	0.3	8
28 days after inoculation	K	$1.8 \times 10^4$	$1.6 \times 10^2$	13	31
	Kl	33	0	1.3	0.3
	S	0	1.7	0	0
49 days after inoculation	K	8.6	$1.7 \times 10^3$	$1.0 \times 10^3$	9.4
	Kl	$4.0 \times 10^3$	0	13	1.0
	S	0	0	0.3	0
	L	0	0	10	5.3

L: lung, S: spleen, Li: liver, K: both kidney, Kl: left kidney.

\*: mean viable counts of two to three mice.

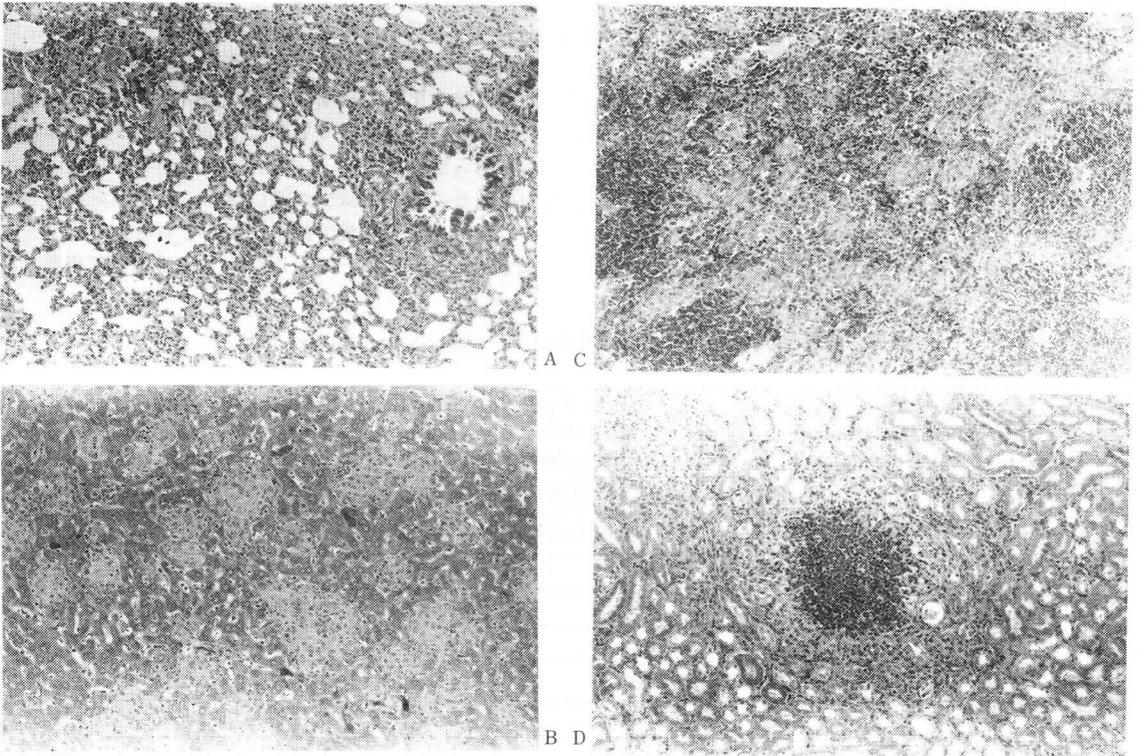


Fig. 2. Representatives of the histopathological findings of the mice infected with *M. fortuitum* (TMC 1529).

A. lung, septal thickening and diffuse proliferation.  
B. liver, multiple granulomata.

C. spleen, multiple granulomata.  
D. Kidney, abscess.

(continue)

所見は、前記治療実験の非治療菌接種群にみられたものと大差なく、腎の膿瘍、肝の肉芽腫性病変が主体であったが、脾の病変は軽度であった。

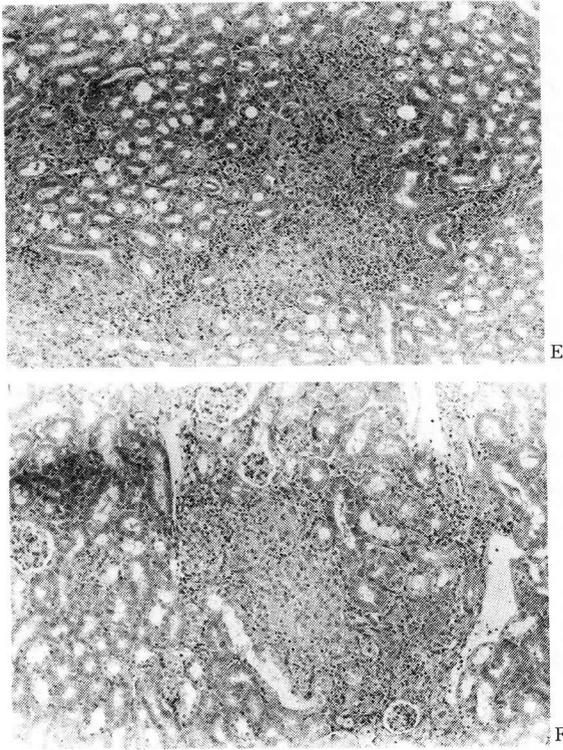


Fig. 2. (continue)  
E. kidney, interstitial nephritis.  
F. kidney, granulomatous lesion.

### III. 考 察

Wellsら<sup>13)</sup>は1女性の頸部リンパ節より分離した *M. fortuitum* を用いて、そのTween-albumin 5日培養菌液を0.01mlから0.2ml静脈内に接種し、全てのマウスに肉眼的腎病変を認めている。所見は多発性膿瘍で腎全体に及び、病理組織学的には他の化膿性膿瘍と異なる所はなく、腎尿細管にそって無数の抗酸菌を証明したというが、同時に菌株による病原性の差異も認めている。また、死亡したマウスは全て頭部の“rolling” (spinning disease) の現象を起こしたことを観察している。他の臓器には病変を認めていない。腎のみに病変がみられるのは極めて特徴的であると、*Pseudomonas pyocyanea* の感染でも同様な腎病変がみられること、またGorrill<sup>14)</sup>が *Pseudomonas pyocyanea* と *Nocardia* の一種に“spinning disease”の出現を報告しているのに言及している。Kushnerら<sup>15)</sup>も *M. fortuitum* のマウス尾静脈感染の成績を報告しているが、主要病変は腎、肺、リンパ節にみられたとし、腹腔内感染においては肝、脾に主病変が認められたのと比較し、大きな差があったとしている。しかし、感染成立マウスの頻度は比較的小さく全体として27%と報告している。Saitoら<sup>16)</sup>は *M. fortuitum* と *M. abscessus* の病原性の比較検討で、両菌種ともに腎病変と“spinning disease”の発現を認め、*M. fortuitum* では98%に腎病変、74%に菌接種後10日までに“spinning disease”を認め、内耳病変の存在を明らかにしている。また *M. fortuitum* ATCC 6841株の腎病変は軽度であったと記載し、菌株による病原性の差を示唆している。

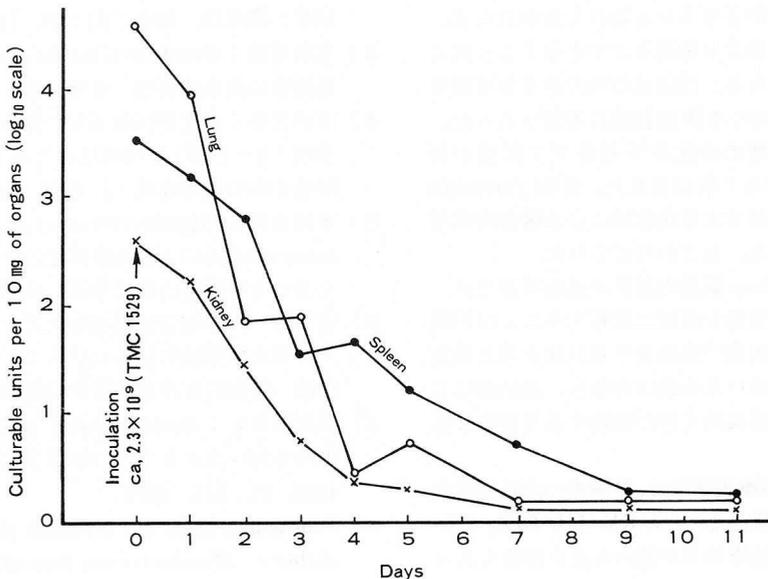


Fig. 3. Average viable counts of bacilli from organs of mice infected with *M. fortuitum* (TMC 1529). Each point represents the average value for 3 mice.

上述の諸家の成績と今回の私どもの実験成績とは基本的に一致している。マウスに対する尾静脈感染で、均一で高度な腎病変を起こすことができ、ある%で“spinning disease”がみられ、他に肝、脾の病変、時に肺病変がみられたわけである。肉眼的に高度の腎病変が再現性を示すことは他のAMによるマウスの実験的感染症と比較して特徴的で*M. kansasii*の腎病変<sup>17)</sup>にもその傾向はあるが、私どもの印象では*M. fortuitum*の腎病変により再現性があると思われた。

しかし一方、薬剤の治療効果判定のための*M. fortuitum*感染モデルという観点から私どもの成績を検討するとなお種々の問題点がある。まず、菌株による病原性の差である。私どもの使用した接種菌量は $6.0 \times 10^7$  v.u.から $2.3 \times 10^9$  v.u.で、実験手技上の点でこれ以上の菌量接種は実際的ではないと考えられ、より高度で進行性の病変を得る目的には、私どもの使用した菌株よりもより菌力の強い菌株の検索が必要であろう。私どもの今回の治療実験の成績で菌接種後2週から4週で一様に高度な腎病変が得られたにもかかわらず、7週後には自然治癒の傾向がみられたことは、この感染モデルが厳密な意味で進行性の病変を示すとはいいがたい。この欠点は菌株の検索である程度補える可能性はあるが、治療効果の判定には実験継続期間も慎重に考慮し、非治療菌接種群との綿密な比較をおろそかにできないと考えられる。この点で*M. fortuitum*消長の追加検討でみられた臓器内生菌数の急速な減少は問題点の一つで、今回の私どもの実験では、臓器内生菌数を治療効果の指標に用いることは不適当であると思われた。また接種菌量として、 $6.7 \times 10^7$  v.u.を用いた治療実験と、 $2.3 \times 10^9$  v.u.を用いた臓器内菌消長の追加検討で、後者において接種生菌数がより多かったにもかかわらず、むしろより早期に臓器より菌還元ができなくなったことは1つの問題点である。理由は不明であるが可能性としては(i)使用菌液の生菌数測定に不備があった、即ち濃厚菌液内での菌の分散が不十分で生菌数が治療実験で実際より少なく判定された、(ii)*M. fortuitum*臓器内消長の追加検討で大量菌接種による臓器内菌増殖の抑制<sup>18)</sup>がみられた、などが考えられた。

しかし、*M. fortuitum*臓器内消長の追加検討では、観察期間が短く、両実験を厳密に比較することは困難である。即ち、追加実験で感染後7日以後の還元菌数は無視しう程度とはいえず少数は存在し、感染後時日の経過とともに、腎病巣内で再び増殖する可能性は否定できない。

なお、今回試みた治療実験では、腎病変の肉眼的観察、臓器の病理組織学的所見などからKM・TH, SIZ, KM・SIZの投与で軽度の治療効果が認められた印象もあったが、実験モデルの不完全さのため結論は控えたい。

#### IV. 結 論

*M. fortuitum* TMC 1529 (ATCC 6841) 株を用い、ddY系雄マウスに尾静脈感染を行ない、治療効果の判定に用いる実験的*M. fortuitum*症作成という観点から病原性の再検討ならびに治療実験を試み、次の結果を得た。

- (1) 治療実験では、菌接種後より3週にかけて、治療群を含め、体重の著明な減少、2週から4週にかけて一様で高度な腎病変(膿瘍)が認められた。また菌接種後早期に集中して“spinning disease”が認められた。
- (2) 上記腎病変は7週後には自然治癒の傾向が認められた。また*M. fortuitum*臓器内消長の追加検討では肺、脾、腎の生菌数は菌接種後急速に減少した。
- (3) 今回の感染モデルによる治療効果の判定には菌接種後2週から4週の腎病変の出現を指標とするのが適当と考えられた。しかし、強い自然治癒傾向があり、判定には慎重を要する。
- (4) KM・TH, SIZ, KM・SIZの治療効果は明らかでなく結論できなかった。

#### 謝 辞

病理切片作成にあたり、本研究所病理学部門松下隆寿氏の御助力を得ました。深く感謝いたします。

#### 文 献

- 1) 下出久雄：日本における*M. kansasii*症，結核，52：577，1977。
- 2) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：*Mycobacterium avium-intracellulare* Complexによる肺感染症の臨床像，結核，51：41，1976。
- 3) 東村道雄：*Mycobacterium intracellulare*による肺感染症の臨床的研究，日胸，32：23，1973。
- 4) 下出久雄：非定型抗酸菌症の臨床的研究—第13報多剤(4～5剤)併用療法による*M. intracellulare*肺感染症の治療成績—，日胸，40：669，1981。
- 5) 東村道雄他：*Mycobacterium avium-Mycobacterium intracellulare*による肺感染症に対するMinocyclineを含む化学療法の臨床効果，結核，56：57，1981。
- 6) 吉本録一：非定型抗酸菌症に対するセファロsporin系化学療法の試みについて，結核，55：185，1980(第55回日本結核病学会総会講演集)。
- 7) 田坂博信他：*Mycobacterium chelonae*による肺疾患の2例—主としてその細菌学的方面について—，日胸，31：515，1972。
- 8) Tsukamura, M. et al.: Isolation of *Mycobacterium chelonae* (*Mycobacterium borstelense*) from pulmonary lesions of 9 patients, Am Rev Resp Dis, 108:683, 1973.
- 9) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班：*M. fortui-*

- tum*呼吸器感染症の臨床像, 結核, 56:587, 1981.
- 10) 久世文幸他: 実験的非定型抗酸菌症に関する研究, I. 非定型抗酸菌のマウスに対する病原性について (i)一経尾静脈感染の成績一, 結核, 53:39, 1978.
  - 11) 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.
  - 12) Tice, A. D. and Solomon, R. J.: Disseminated *Mycobacterium chelonae* Infection: Response to sulfonamides, Am Rev Resp Dis, 120:197, 1979.
  - 13) Wells, A. Q. et al.: *Mycobacterium fortuitum*, Am Rev Resp Dis, 72:53, 1955.
  - 14) Gorrill, R. H.: Spinning disease in mice, Path Bacteriol, 71:353, 1956.
  - 15) Kushner, D. S. et al.: Atypical acid-fast bacilli II. *Mycobacterium fortuitum*: Bacteriologic characteristics and pathogenicity for laboratory animals, Am Rev Tuberc Pul Dis, 76:108, 1957.
  - 16) Saito, H. and Tasaka, H.: Comparison of the pathogenicity for mice of *Mycobacterium fortuitum* and *Mycobacterium abscessus*, J Bacteriol, 99:851, 1969.
  - 17) 李 英徹他: 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, 結核, 57:369, 1982.
  - 18) Forget, A. et al.: Differences in response among inbred mouse strains to infection with small doses of *Mycobacterium bovis* BCG, Infection and Immunity, 32:42, 1981.