

実験的家兎肺結核に於ける薬剤耐性結核菌の出現に関する研究

鈴 木 修

大阪大学医学部第三内科教室 (主任 堂野前維摩郷教授)

(昭和 30 年 4 月 25 日受付)

本論文の要旨は昭和 28 年日本化学療法学会近畿支部第 1 回総会, 昭和 29 年第 29 回日本結核病学会総会, 並びに文部省科学研究費結核研究班化学療法研究科会, 昭和 28 年度第 2, 3 分科会, 昭和 29 年度第 1 回分科会に於いて発表した。

第 1 章 緒 言

従来結核菌の薬剤耐性の問題は, 試験管内実験並びに臨床成績に於いては其の報告極めて多く一々枚挙に暇がない程である。然し, 動物の実験的結核症に対する抗結核剤療法に於いて早期に適確に耐性菌を証明した報告に乏しく, 此のために耐性菌出現の問題を実験的に解明するのに多大の支障があつた。一方臨床的に有空洞例に耐性菌出現が早期且高率であることが一般に認められて居る。そこで私は先ず家兎に結核性肺空洞の作成を試み, それによつて得られた有空洞結核家兎にストレプトマイシン(以下 SM), イソニコチン酸ヒドラジド(以下 INAH), 及びパラアミノサリチル酸(以下 PAS)を投与して, 動物体内に於ける薬剤耐性結核菌出現の問題を検討した。

第 2 章 実験方法

[1] 使用家兎並びに空洞作成方法

動物に結核性空洞を作成した報告は, 古く BAUMGARTEN¹⁾, ORTH²⁾, 青山³⁾より最近の神山⁴⁾, 山村⁵⁾等に至るまで若干あるが, 私も, 其の作成成功率が高く, しかも以下の本実験に利用し得る如き条件を備えた空洞の作成を目標として, 先ず墨汁或いはエバンス ブリュエ溶液を気管内及び側胸壁を通じて肺内に注入し, 其の注入方法並びに注入された液体の拡散状況等を予め検討した後,

第 1 表の如き一連の実験を試みた。表に見る如く実験 H は於いては約 60% の作成率を収め, 而も此の群の家兎に於いては, 注射部位に当る 1~2 肺葉の病変が激しく 1 肺葉全部に及ぶ様な巨大空洞を作りながら, 他の肺葉の病変は軽度なものが多く, 且肺以外の臓器には肉眼的に病変を認めぬか或いは極めて軽度である。そのためか再感染後も体重の減少等が著しくなく, 150 日に及ぶ可成り長い観察期間中にも斃死するものが殆んどなかつた。又之等空洞は病理組織学的検査により, 結核性肉芽層, 結合織による分割化, 壊死部の弾力線維の残存, 空洞内及び壁に於ける多数の結核菌(之は培養により生菌であることが確かめられた)の存在等, 結核性空洞の特性を備え, 更に其の大部分は概ね再感染後 4~5 週間にては X 線写真により空洞陰影として認められ, 以後の X 線写真による追及が可能である(第 1~6 図)。以上の諸点より実験 H に用いた方法, 即ちツベルクリン反応陰性の体重 2.5 kg 前後の家兎に, 強毒人型結核菌戸田株 5 mg を大腿皮下に初接種し, 30~45 日後にツベルクリン反

第 1 表 空洞作成実験

実験番号	菌 株	初 感 染		再 感 染			使用家兎数	空洞証明家兎数	空洞証明率
		菌 量	接種方法	菌量	菌 液	接種方法			
A	牛型三輪株	5 mg	皮下	10 mg	生理食塩水 5 cc	気管内	10	2	20%
B	牛型三輪株	0.2 mg	皮下	5 mg	生理食塩水 0.5 cc	肺内	3	0	0%
C	牛型三輪株	0.2 mg	皮下	5 mg	10%ゼラチン液 1 cc	肺内	6	3	50%
D	人型戸田株	5 mg	皮下	25 mg	生理食塩水 5 cc	気管内	9(25)	2(5)	22%(20%)
E	人型戸田株			25 mg	生理食塩水 1 cc	肺内	3	0	0%
F	人型戸田株	5 mg	皮下	25 mg	生理食塩水 1 cc	肺内	11	3	27%
G	人型戸田株	5 mg	皮下	25 mg	流動パラフィン 1 cc	肺内	3	0	0%
H	人型戸田株	5 mg	皮下	25 mg	10~15%ゼラチン液 0.5~1 cc	肺内	10(66)	6 (37)	60%(56%)

(註) (1) 初感染の菌浮游液はすべて生理食塩水, 実験 B のみ 0.5 cc 他はすべて 1 cc 使用。

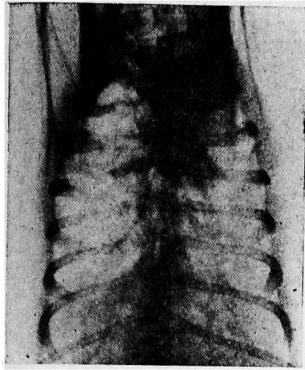
(2) 気管内注入は頸部にて経皮的に行い, 頭部を約 30° 高く, 更に右側を下にして約 45° 傾斜させた。

(3) 肺内注入は右側胸部第 4 肋間より行つた。

(4) 屠殺部検は再感染後 50~60 日。

(5) ()内は一連の空洞作成実験とは別に, 後に他の目的に使用された家兎(屠殺部検は再感染後 80~150 日)をも含めた数。

第1図 X写真(普通)



第2図 X写真(断層)

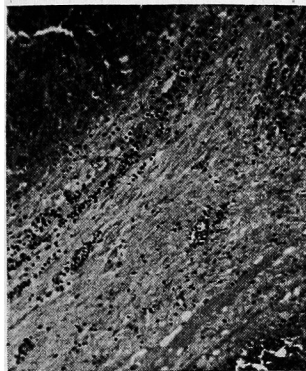


第3図 剖検所見(右中葉の巨大空洞)



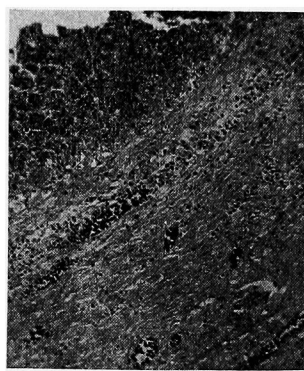
第4図 空洞壁

(ヘマトキシリン・エオジン染色)



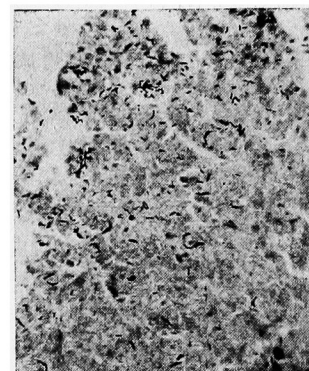
第5図 空洞壁

(マロリー染色)



第6図 空洞壁

(チール ネールゼン染色)



(註) 全写真 同一家兎 第1, 2図 肺内再感染後 55 日目
第3~6図 肺内再感染後 61 日目
第4~6図 殆んど同一部位

(各写真の左上方が空洞内腔)

応の陽転を待つて、同株 25 mg を 10~15% ゼラチン液に浮游した右側胸部第4肋間より肺内に注入、かくして得られる実験的結核性肺空洞を本実験に使用した。

[II] レ線写真による追及

家兎の実験的肺結核症に於いて、之を胸部レ線写真により検討した報告は SOPER⁶⁾, BURKE⁷⁾, 神山⁴⁾, STEENKEN⁸⁾ 等に見られるが、私は、前記諸家によつてなされた普通背腹撮影の他に、更に断層撮影をも併用して一層の正確を期した。撮影条件は下記の如くである。

普通撮影

装置：東芝医療 K.X.O.

8 型

ロータリー管球、電子

管タイマー

二次電圧：50 KV

二次電流：200 mA

断層撮影

装置：島津製作所簡易ト

モ

二次電圧：45 KV

二次電流：50 mA

時間：1 sec.

距離：75 cm

時間：0.06 sec.

角度：65°

距離：2 m

体位：匍匐位

体位：人の場合と同様

実験開始時より屠殺まで 1~2 週間隔で撮影を行い、空洞形成状況、薬剤投与中の病状の推移等を観察し得て実験遂行上多大の便宜を得たが、特に薬剤投与群、対照群の組分けに極めて好都合であつた。

[III] 薬剤投与方法

結核菌の肺内再感染後約 50 日、レ線写真にて空洞形成を確かめた後、夫々下記の方法で 1 日 1 回毎日連続筋肉内に注射した。

- 1) SM: 1 日量 50 mg, 投与日数は 35 日, 60 日及び 80 日の 3 種類
- 2) INAH: 1 日量 10 mg, 投与日数は 35 日, 55 日及び 90 日の 3 種類
- 3) PAS: 1 日量 500 mg, 投与日数は 60 日,

及び 90 日の 3 種類

【IV】 屠殺及び其の後の検査方法

何れの実験群も薬剤投与終了後 7 日目に屠殺剖検した。先ず肉眼的に病変を観察し、肺の種々の部分、肝、脾、腎等の組織学的検査を行う一方、之等の材料について結核菌の塗抹検鏡、小川法⁹⁾による定量培養、更に発育集落に就いては夫々投与薬剤に対する耐性検査を行った。耐性検査は定量培養の際直接法でも試みたが、対照培地（薬剤非附加）の集落数が少数或いは不揃のため、更に此の対照培地上の集落の可及的全部より 1 mg/cc の菌液を作り、之の 0.1 cc を夫々 SM, INAH, PAS を種々の濃度（SM は培地の加熱凝固による力価の減弱を見越して予め予定濃度の 3 倍量加えた）に含む 1% 小川培地上に培養し、28 日目に判定した。尚一部の家兎に於いては咽頭粘液から得た結核菌について同様な接法で耐性検査を行った。

第 3 章 実験成績

【I】 肉眼的剖検並びに組織学的所見

SM, INAH 投与群では、空洞以外の部分に於いて病巣の数、程度が対照群に比し若干軽度であるが、空洞に於いては投与、対照両群の間に大差を認めない。組織学的検査にて、之等薬剤投与群は、病巣周囲の線維組織の層が対照群に比し若干厚いように見られるが、空洞に於いては両者間に差異を認めず、薬剤投与群の空洞内に於いても多量の壊死物質、無数の抗酸性菌を認めた。唯、一部の空洞（SM 80 日、INAH 55 日及び 90 日投与）に於いて、気管枝の上皮が空洞気管枝接合部を越えて空洞内に入り込んで居るのが見られるが、之も接合部を越えた僅かの所で壊死物質に妨げられて止つて居る。そして其の壊死物質は勿論、気管枝内容物にも多数の抗酸性菌を認めた。

PAS 投与群にては肉眼的にも組織学的にも対照群との間に殆んど差を認めなかつた。

尚、以上何れの薬剤投与群にても、空洞に治癒傾向が殆んど認められなかつたのは、本実験の目的が最初から家兎に於ける薬剤耐性結核菌の出現の追及にあり、接種菌量が極めて多く、且薬剤投与量が少量であつたためと思われる。

【II】 各臓器内結核菌の塗抹検鏡及び定量培養成績

肺の空洞以外の部分、肝、脾、腎からは、薬剤投与群対照群の別なく、直接塗抹或いは組織粥の塗抹何れに於いても抗酸性菌を認めることは困難であつた。之に反し空洞内容物、初感染部の皮下膿瘍の膿からは、薬剤投与及び対照両群共、常に多数（GAFFKY-BROWN 6~9 号）の抗酸性菌を認めた。

第 2 表 SM 投与群臓器内の結核菌定量培養成績

実験群	臓器培養 家兎番号	肺			肋膜腔内の膿	肝, 脾 腎	初感染部 (大腿下の膿)
		空洞	融合せざる病巣	肉眼的に認めざる部分			
投与日数 35 日							
投与群	76	Ⅲ, 107	121, 32	0		0	Ⅲ 48 190
	79	156, 45	40			0	
	80		6, 5		Ⅲ	0	
対照群	75		119, 48			0	∞
	77		170, 61			71	
	78	Ⅲ, Ⅲ, 93	Ⅲ, 10			Ⅲ	
投与日数 60 日							
投与群	98	Ⅲ, Ⅲ, 6	Ⅲ	0, 0		0	Ⅲ Ⅲ
	99		69	2		0	
	101	Ⅲ, Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ		0	
	103		Ⅲ	12		0	
対照群	97		10	Ⅲ		0	Ⅲ
	100		Ⅲ	Ⅲ		Ⅲ	
	102	∞, ∞	Ⅲ	∞	∞	0	
投与日数 80 日							
投与群	104	Ⅲ, 78	163	4, 0	149	18, 0	130 ∞
	106	∞, Ⅲ	Ⅲ, 78	Ⅲ, 0		23, 0	
	107	∞, Ⅲ	45	64		5	
対照群	108	∞	Ⅲ	Ⅲ		14	Ⅲ
	109	∞, Ⅲ	Ⅲ	Ⅲ		Ⅲ, 62	

（註）（1）判定は培養後 35 日目

（2）表中各数字或いは記号は夫々同一材料についての 4 本の培地の平均集落数を示す但し 200 以下は実数それ以上は下記の記号で表わす

Ⅲ……多数（大略 200~500）

Ⅲ……甚だ多数にて数えられないもの

∞……培地斜面に余す所なく発育したもの

以下の表も之に準ず

各臓器よりの結核菌定量培養成績を第 2~4 表に示したが、表に見る如く、SM, INAH 投与群にては、肺の空洞以外の部分、肝、脾、腎に於いて集落数が対照群に比し多少共少く、此の関係は INAH 90 日投与群で特に著明である。之に反し、空洞、初感染部の膿瘍等に於いては、薬剤投与期間の如何にかかわらず、対照群と同様に極めて多数の集落発生を認めた。

PAS 投与群にては対照群との間に著明な差を認めない。

【III】 各臓器内結核菌の薬剤耐性検査成績

第3表 INAH 投与群臓器内の結核菌定量培養成績

実験群	培養器 家兎番号	肺				肋膜腔内の臓器	肝, 脾 腎	初感染部 (大腿下の臓器)
		空洞	融合せる病巣	肉眼的に認めざる部分				
投与日数 35 日								
投与群	122		冊	0, 0	∞	0		19
	123	∞, 冊	0	19		12, 0		
	124	∞	冊, 92	8		0		
	126		冊	0		0		冊
対照群	120	∞, ∞	冊, 160	60, 5		45, 0		
	121		冊	91		8, 0		∞
	125		∞, 冊	0, 0	冊	0, 0		86
投与日数 55 日								
投与群	81	∞, 114	0, 0	0		0		
	82		冊	0		63	0	
	85		0, 0	0			0	
	86	冊, 130	3	2			0	冊
	90	冊, 95, 64, 8	9	1	冊		0, 0	67
対照群	83		冊, 冊	0			1	
	84	∞, 冊	0	0			6	
	87		冊	7	冊		0, 0	200
	88	冊, 冊	6	8			0, 0	
	89		200	2			0	
投与日数 90 日								
投与群	110	∞, ∞, 冊, 冊	0	19, 0		0, 0, 0		
	113	11, 8	0	0		0, 0, 0		1
	115		冊	0	135	0, 0, 0		
	118	∞, 冊	0	0		0, 0, 0		78
対照群	112	∞, ∞	∞	0		10, 0, 0		
	114		0	141	冊	0, 0, 0		冊
	116		冊	40		6, 0, 0		冊
	117	∞, 冊	72	3		0, 0, 0		

間接法による成績を第5～12表に示した。SM, INAH 共に 35 日投与(第5, 8表)では、投与群と対照群の間に余り差を認めないが、SM 60 日(第6表)及び INAH 55 日投与群(第9表)の臓器からは、夫々 SM 或いは INAH を 10 mcg/cc に含んだ培地上に於いても多数の集落が発生し明らかに対照群との間に差を示し、特に空洞に於いて高率であつた。此の関係は SM 80 日(第7表)、INAH 90 日投与群(第10表)に於いて更に著明となり、両者共空洞にて夫々薬剤非附加培地と同程度に発育する 10 mcg/cc 耐性株を認め、前者にては 100 mcg/cc 耐性株をも証明した。

第4表 PAS 投与群臓器内の結核菌定量培養成績

実験群	培養器 家兎番号	肺			肋膜腔内の臓器	肝, 脾 腎	初感染部 (大腿下の臓器)
		空洞	融合せる病巣	肉眼的に認めざる部分			
投与日数 60 日							
投与群	128		0	0, 0	冊	17, 0, 0	冊
	130	冊, 43	冊	57	冊	0, 0, 0	4
	131	∞, 冊	冊, 冊	34, 0		0, 0, 0	
対照群	129		冊, 冊	62, 0		13, 0, 0	31
	133	冊, 16	冊	87		0, 0, 0	冊
投与日数 90 日							
投与群	136		91, 45	0	冊	0, 0, 0	
	138	∞, 冊, 冊	0, 0	32		0, 0, 0	冊
	139		冊, 0	0, 0		0, 0, 0	47
対照群	134	冊, 冊	73, 0	0		23, 0, 0	
	135	∞, 122	冊, 88	47		0, 0, 0	77
	137		冊, 140	0, 0		0, 0, 0	170

PAS 投与群に於いては、60 日(第11表)、90 日投与(第12表)の何れに於いても PAS 加培地に集落の発生を見なかつた。

尚 INAH 90 日投与群に於いては、薬剤投与開始後毎週、綿棒に結びつけた滅菌ガーゼにて家兎の咽頭後壁の可及的深部から粘液を採取、之より分離し得た結核菌について INAH 耐性を調べたが、分離培養にて結核菌集落の発生を見ること少く、耐性株発生の経過を精細に追及することは出来なかつた。唯、No. 110 の家兎の投与 50 日後の咽頭粘液より INAH 10 mcg/cc 耐性株を証明した。

第4章 総括並びに考按

動物の実験的結核症の抗結核剤療法に於いて薬剤耐性結核菌を証明した報告は極めて少なく、僅かに FELD-MAN⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾, YOUMANS⁽¹²⁾⁽¹³⁾ 等の報告が見られる程度で、前者はモルモットの SM 治療に於いて、60 日投与にては耐性菌を認めなかつたが、146 日或いは 206～215 日の長期投与の後高度耐性菌を証明し、後者はマウスの 155 日或いは 183 日 SM 治療後に高率に耐性菌を証明して居る。而して両者共、動物に於ける SM 耐性菌の発生は緩慢なるため長期の薬剤投与を必要とすると述べて居る。

一方、STEENKEN⁽¹⁴⁾⁽¹⁵⁾ が結核モルモットの 125 日或いは 300 日の SM 治療後耐性菌を全く証明出来なかつたと報じたのを始め、BLOCH⁽¹⁶⁾, KARLSON⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾, 神

第5表 SM 35 日投与群の耐性検査成績

実験群	家兎 番号	培養臓器		培地中 SM 濃度 (mcg/cc)				
		位 置	病 変	mcg	mcg	mcg	mcg	mcg
				0	1	5	10	100
S M 投 与 群	76	右肺上葉	空洞内容	∞	卅	10	6	0
		右肺上葉	空洞壁	∞	卅	0	2	0
		右肺外側下葉	融合せざる病巣	∞	105	ザ	ザ	ザ
		左肺上葉	融合せざる病巣	∞	181	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	卅	卅	7	0	0
	79	右肺中葉	空洞内容	∞	163	3	0	0
		右肺中葉	空洞壁	∞	卅	7	5	0
		右肺上葉	融合せざる病巣	∞	84	20	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	洞	ザ	卅	22	1	0
	80	右肺外側下葉	融合せざる病巣	∞	85	0	0	0
		左肺下葉	融合せざる病巣	∞	163	0	0	0
		肋膜腔	膿	∞	卅	41	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	卅	0	4	0
		腎	融合せざる病巣	∞	68	0	0	0
対 照 群	75	右肺上葉	融合せざる病巣	∞	卅	0	0	0
		左肺上葉	融合せざる病巣	∞	卅	4	0	0
	77	右肺外側下葉	融合せざる病巣	∞	卅	0	0	0
		左肺下葉	融合せざる病巣	∞	45	2	0	0
		腎	融合せざる病巣	∞	90	0	0	0
	78	初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	ザ	7	0	0
		右肺中葉	空洞内容	∞	卅	0	1	0
		右肺中葉	空洞壁	∞	81	3	0	0
		右肺外側下葉	空洞内容 空洞壁	∞	151	1	0	0
		右肺上葉	融合せざる病巣	∞	28	0	0	0
		左肺下葉	融合せざる病巣	∞	169	4	0	0
		腎	融合せざる病巣	∞	68	0	0	0

(註) (1) 判定は培養後 28 日目。

(2) 各数字或いは記号は夫々 2 本の培

地の平均集落数。(3) 記号は第 2 表と同じ、但しザは雑菌にて判定不能を示す。

以下の表も之に準ず。

第6表 SM 60 日投与群の耐性検査成績

実験群	家兎 番号	培養臓器		培地中 SM 濃度 (mcg/cc)				
		位 置	病 変	mcg	mcg	mcg	mcg	mcg
				0	5	10	100	100
S M 投 与 群	98	右肺上葉	空洞内容	∞	卅	卅	0	
		右肺上葉	空洞壁	卅	17	36	0	
		右肺中葉	空洞内容 空洞壁	卅	114	5	0	
		右肺外側下葉	融合せざる病巣	∞	98	20	0	
	99	右肺外側下葉	融合せざる病巣	ザ	0	0	0	
		左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	∞	2	2	0	
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	4	38	0	
	101	右肺中葉	空洞内容	∞	14	83	0	
		右肺中葉	空洞壁	∞	∞	70	0	
		右肺外側下葉	融合せざる病巣	∞	12	3	0	
		左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	∞	0	1	0	
		右肺外側下葉	融合せざる病巣	卅	0	0	0	
	103	左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	∞	4	0	0	
		初感染部 (大腿皮下)	膿	卅	卅	4	0	
		腎	肉眼的に 病変認めず	∞	0	0	0	
対 照 群	97	右肺中葉	融合せざる病巣	∞	0	0	0	
		左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	∞	15	0	0	
		初感染部 (大腿皮下)	膿	卅	19	0	0	
	100	右肺上葉	融合せざる病巣	∞	0	0	0	
		左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	∞	11	4	0	
		肋膜腔	膿	∞	10	0	0	
		腎	肉眼的に 病変認めず	∞	0	0	0	
	102	右肺中葉	空洞内容	∞	7	0	0	
		右肺中葉	空洞壁	∞	ザ	0	0	
		右肺外側下葉	融合せざる病巣	∞	0	6	0	
		左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	∞	0	0	0	
		腎	肉眼的に 病変認めず	∞	0	0	0	

第7表 SM 80 日投与群の耐性検査成績

実験群	家兎 番号	培養臓器		培地中 SM 濃度 (mcg/cc)			
		位 置	病 変	mcg 0	mcg 5	mcg 10	mcg 100
S M 投 与 群	104	右肺上葉	空洞内容	∞	40	89	0
		右肺上葉	空洞壁	∞	卅	卅	0
		左肺下葉	融合せざる 病巣	∞	2	0	0
		左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	卅	0	4	0
		肋膜腔	膿	∞	∞	卅	0
		肝	肉眼的に 病変認めず	卅	8	0	0
	106	右肺上葉	空洞内容 空洞壁	∞	∞	∞	5
		右肺中葉	空洞内容 空洞壁	∞	∞	∞	0
		左肺下葉	融合せざる 病巣	卅	40	14	0
		左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	∞	22	ザ	0
		肝	肉眼的に 病変認めず	卅	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	卅	41	0
	107	右肺中葉	空洞内容	∞	卅	卅	0
		右肺中葉	空洞壁	∞	147	135	0
		右肺 外側下葉	融合せざる 病巣	∞	110	卅	0
対 照 群	108	右肺上葉	空洞内容 空洞壁	卅	0	0	0
		右肺 外側下葉	融合せざる 病巣	∞	1	0	0
		左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	∞	0	7	0
		肝	肉眼的に 病変認めず	卅	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	3	3	0
	109	右肺上葉	空洞内容	∞	10	0	0
		右肺上葉	空洞壁	卅	0	0	0
		右肺 外側下葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0
		左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	∞	3	0	0
		肝	肉眼に 病変認めず	∞	1	0	0
対 照 群		左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	卅	0	3	0
		肝	融合せざる 病巣	∞	24	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	42	1	0

第8表 INAH 35 日投与群の耐性検査成績

実験群	家兎 番号	培養臓器		培地中 INAH 濃度 (mcg/cc)				
		位 置	病 変	mcg 0	mcg 1	mcg 5	mcg 10	mcg 100
I N A H 投 与 群	122	右肺上葉	融合せざる 病巣	∞	32	3	0	0
		肋膜腔	膿	卅	0	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	13	0	0	0
	123	右肺中葉	空洞内容	∞	7	0	0	0
		右肺中葉	空洞壁	∞	2	0	0	0
		左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	卅	0	0	0	0
	124	肝	肉眼的に 病変認めず	∞	7	0	0	0
		右肺 外側下葉	空洞内容 空洞壁	∞	79	19	0	0
		右肺上葉	融合せざる 病巣	∞	10	0	0	0
	126	左肺上葉	融合せざる 病巣	∞	6	0	0	0
		左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	卅	16	3	0	0
		右肺上葉	融合せざる 病巣	∞	9	0	0	0
	125	初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	19	0	1	0
対 照 群	120	右肺上葉	空洞内容	∞	2	0	0	0
		右肺上葉	空洞壁	卅	0	0	0	0
		右肺 外側下葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	∞	4	0	0	0
		肝	肉眼的に 病変認めず	∞	8	1	0	0
	121	右肺上葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	卅	7	0	0	0
		腎	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	1	1	0	0
		右肺上葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		右肺中葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
	125	肋膜腔	膿	∞	15	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	0	0	0	0

第9表 INAH 55 日投与群の耐性検査成績

実験群	家兎番号	培 養 臓 器		培地中 INAH 濃度 (mcg/cc)					実験群	家兎番号	培 養 臓 器		培地中 INAH 濃度 (mcg/cc)				
		位 置	病 変	mcg 0	mcg 0.1	mcg 1.0	mcg 10.0	mcg 100.			位 置	病 変	mcg 0	mcg 0.1	mcg 1.0	mcg 10.0	mcg 100.
I N A H 投 与 群	81	右肺中葉	空洞内容 空 洞 壁	冊	冊	139	127	0	対 照 群	83	右肺中葉	融合せざる 病 巣	冊	3	0	0	0
		右肺 内側下葉	空洞内容 空 洞 壁	冊	66	13	10	0			右肺 内側下葉	融合せざる 病 巣	冊	4	2	0	0
	82	右肺中葉	融合せざる 病 巣	冊	5	2	0	0			脾	肉眼的に 病変認めず	冊	2	1	0	0
		肋 膜 腔	膿	冊	22	1	1	0			右肺中葉	空洞内容 空 洞 壁	冊	3	2	0	0
	86	右肺中葉	空洞内容	∞	冊	6	2	0		84	右肺 内側下葉	空洞内容 空 洞 壁	冊	4	3	0	0
		右肺中葉	空 洞 壁	∞	冊	10	3	0			脾	肉眼的に 病変認めず	冊	3	0	0	0
		右肺上葉	融合せざる 病 巣	∞	冊	3	1	0		87	右肺 外側下葉	融合せざる 病 巣	∞	22	9	1	0
		左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	冊	13	2	0	0			右肺中葉	肉眼的に 病変認めず	冊	5	1	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	冊	22	5	0			肋 膜 腔	膿	∞	14	8	0	0
	右肺中葉	空洞内容	∞	116	32	6	0	初感染部 (大腿皮下)			膿	∞	9	4	0	0	
	90	右肺中葉	空 洞 壁	∞	冊	137	32	0		88	右肺 内側下葉	空洞内容	冊	24	9	0	0
		右肺 外側下葉	空洞内容	∞	冊	124	15	0			右肺 内側下葉	空 洞 壁	冊	30	2	0	0
		右肺 外側下葉	空 洞 壁	冊	∞	冊	冊	0			右肺 外側下葉	融合せざる 病 巣	∞	2	0	0	0
		右肺上葉	融合せざる 病 巣	∞	152	9	1	0			左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	∞	17	8	0	0
		左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	∞	6	2	0	0		89	右肺中葉	融合せざる 病 巣	∞	16	6	0	0
		肋 膜 腔	膿	冊	82	8	5	0			右肺 外側下葉	肉眼的に 病変認めず	∞	10	2	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	冊	3	0	0									

(註) 家兎番号 81, 82, 83, 84 の各培養に限り 22 日
目に判定

(註) 家兎番号 81, 82, 83, 84 の各培養に限り 22 日目に判定

他は 28 日目に判定

津²⁰⁾以下多数の報告は何れも、モルモット、マウスの実験的結核症の SM, INAH 或いは PAS 治療に於いて、それ等薬剤に対する耐性菌の出現が皆無或いは稀なことを述べて居る。

PAS はさておき、臨床的に極めて迅速且高度に SM, 或いは INAH に耐性を獲得する結核菌が、同じ生体内でありながら、かくの如く実験動物に於いては容易に耐

性とならないのは如何なる理由によるのであろうか。此の点に関し WOLINSKY²¹⁾ はモルモット最長 575 日、マウス最長 198 日、家兎最長 16 カ月に及ぶ SM 或いは PAS 治療に於いて殆んど耐性菌の発生が見られなかつたことから、動物の実験的結核症に於いては、宿主側の或る因子が、人体の場合と異り、高度耐性菌の発生を抑制するのだらうと述べ、之等の因子を探索することが薬

第 10 表 INAH 90 日投与群の耐性検査成績

実験群	家兎番号	培養臓器		培地中 INAH 濃度 (mcg/cc)				
		位 置	病 変	mcg 0	mcg 1	mcg 5	mcg 10	mcg 100
I N A H 投 与 群	110	右肺上葉	空洞内容	冊	75	85	69	0
		右肺上葉	空洞壁	冊	64	75	81	0
		右肺中葉	空洞内容	∞	∞	∞	∞	0
		右肺中葉	空洞壁	∞	∞	∞	∞	0
		右肺外側下葉	肉眼的に病変認めず	∞	9	0	5	0
	113	右肺中葉	空洞内容	∞	43	3	9	0
		右肺中葉	空洞壁	∞	112	11	5	0
		初感染部(大腿皮下)	膿	∞	78	10	11	0
	115	左肺下葉	融合せざる病巣	∞	11	0	0	0
		肋膜腔	膿	冊	43	10	0	0
	118	右肺上葉	空洞内容	∞	冊	冊	冊	0
		右肺上葉	空洞壁	冊	147	89	128	0
		初感染部(大腿皮下)	膿	∞	∞	冊	37	0

耐性の全現象の理解を拓めるだらうと結論して居る。尙最近、安田²²⁾は、SM 137 日、INAH 123 日の長期間同一マウスは治療を行つても耐性菌の発生を見ず、30～70 日づつの治療を継代マウスに行つた場合のみ INAH にては第 2 代、SM の場合は第 4 代に耐性菌の出現を見たことから、WOLINSKY のいわゆる宿主の因子を首肯して居り、牛場²³⁾は、病変の高度なマウスより少数ではあるが早期に高度 SM 耐性菌を証明し、宿主の差が絶対的な要素でないことを示して居る。

さて、現在までの多くの此の種実験は、其の殆んどがモルモット或いはマウスを使用し結核菌の感染方法として皮下或いは静脈内接種が採用されて居る。此の場合肺に於ける病巣形成は当然血行性であり、人体の肺結核症に於けるそれが主として管内性転移によるのと大いに趣を異にして居る。更に人体に於いても有空洞例に耐性菌

実験群	家兎番号	培養臓器		培地中 INAH 濃度 (mcg/cc)				
		位 置	病 変	mcg 0	mcg 1	mcg 5	mcg 10	mcg 100
対 照 群	112	右肺中葉	空洞内容	∞	9	0	0	0
		右肺中葉	空洞壁	∞	6	0	0	0
		左肺下葉	融合せざる病巣	∞	2	2	0	0
		肝	肉眼的に病変認めず	∞	0	0	0	0
	114	右肺外側下葉	肉眼的に病変認めず	冊	0	0	0	0
		肋膜腔	膿	∞	3	0	0	0
	116	初感染部(大腿皮下)	膿	∞	8	0	0	0
		右肺中葉	融合せざる病巣	∞	0	0	0	0
		左肺下葉	肉眼的に病変認めず	∞	2	0	0	0
		腎	肉眼的に病変認めず	∞	1	0	0	0
	117	初感染部(大腿皮下)	膿	冊	0	0	0	0
		右肺上葉	空洞内容	冊	0	3	0	0
		右肺上葉	空洞壁	∞	1	0	0	0
		右肺外側下葉	融合せざる病巣	∞	1	0	0	0
	117	左肺下葉	肉眼的に病変認めず	∞	11	0	0	0

が出現し易いことは HOWARD²⁴⁾、HOWLETT²⁵⁾、MITCHLL²⁶⁾等の報告以来周知のことであり、又同一患者にても病巣の位置、種類により薬剤耐性の程度が異なり、空洞に高度であることも知られて居る²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾。以上の点より私は家兎に結核性肺空洞を作り、それに SM、INAH、PAS の投与を試みた。其の結果、SM 60 日、INAH 55 日の投与に於いて既に多数の夫々 10 mcg/cc 耐性株の発生を認め、特に空洞に於いて高率であつた。此の關係は投与日数が長くなると更に高度で、SM 80 日投与群では 100 mcg/cc 耐性株をも認めた。之等空洞は SM 80 日、INAH 90 日投与後に於いても殆んど治療傾

第 11 表 PAS 60 日投与群の耐性検査成績

実験群	家兎 番号	培養臓器		培地中 PAS 濃度 (mcg/cc)				
		位 置	病 変	mcg 0	mcg 1	mcg 5	mcg 10	mcg 100
PAS 投 与 群	128	肋膜腔	膿	冊	0	0	0	0
		肝	融合せざる 病巣	冊	0	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	0	0	0	0
	130	右肺中葉	空洞内容	∞	0	0	0	0
		右肺中葉	空洞壁	∞	0	0	0	0
		右肺外側下葉	融合せざる 病巣	冊	0	0	0	0
		左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	∞	0	0	0	0
		肋膜腔	膿	冊	0	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	0	0	0	0
	131	右肺上葉	空洞内容	冊	0	0	0	0
		右肺上葉	空洞壁	∞	0	0	0	0
		右肺外側下葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		左肺下葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	冊	0	0	0	0

実験群	家兎 番号	培養臓器		培地中 PAS 濃度 (mcg/cc)				
		位 置	病 変	mcg 0	mcg 1	mcg 5	mcg 10	mcg 100
対 照 群	129	右肺上葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		右肺中葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		左肺下葉	肉眼的に 病変認めず	∞	0	0	0	0
		肝	肉眼的に 病変認めず	冊	0	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	冊	0	0	0	0
	133	右肺上葉	空洞内容	冊	0	0	0	0
		右肺上葉	空洞壁	∞	0	0	0	0
		左肺下葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	∞	0	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	冊	0	0	0	0

第 12 表 PAS 90 日投与群の耐性検査成績

実験群	家兎 番号	培養臓器		培地中 PAS 濃度 (mcg/cc)				
		位 置	病 変	mcg 0	mcg 1	mcg 5	mcg 10	mcg 100
PAS 投 与 群	136	右肺上葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		右肺中葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		肋膜腔	膿	冊	0	0	0	0
	138	右肺中葉	空洞内容	∞	0	0	0	0
		右肺中葉	空洞壁	∞	0	0	0	0
		右肺外側下葉	空洞内容	冊	0	0	0	0
		左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	冊	0	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	0	0	0	0
	139	右肺上葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	0	0	0	0

実験群	家兎 番号	培養臓器		培地中 PAS 濃度 (mcg/cc)				
		位 置	病 変	mcg 0	mcg 1	mcg 5	mcg 10	mcg 100
対 照 群	134	右肺中葉	空洞内容	冊	0	0	0	0
		右肺中葉	空洞壁	∞	0	0	0	0
		右肺外側下葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		脾	肉眼的に 病変認めず	冊	0	0	0	0
	135	右肺中葉	空洞内容	∞	0	0	0	0
		右肺中葉	空洞壁	∞	0	0	0	0
		右肺上葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
		左肺下葉	融合せざる 病巣	冊	0	0	0	0
		左肺上葉	肉眼的に 病変認めず	∞	0	0	0	0
	137	初感染部 (大腿皮下)	膿	冊	0	0	0	0
		右肺中葉	融合せざる 病巣	冊	0	0	0	0
		右肺外側下葉	融合せざる 病巣	∞	0	0	0	0
	137	初感染部 (大腿皮下)	膿	∞	0	0	0	0

向を示さず、大部分其の中に未だ流動性或いは半流動性の膿様物を満たし、それから多数の結核菌が培養でも塗抹検鏡でも証明された。此のことは本空洞内に於ける結核菌の増殖の旺盛なる事実を示し、此の部より多数の耐性菌が発生したと表裏の関係をなすと思われる。

そもそも生体内に於ける耐性菌出現の機序は極めて複雑で、種々雑多な要素が働くと思われるが、少くとも本実験より、動物の体内に於いても、人体に於ける例えば空洞の如き、菌の旺盛な増殖、適当な薬剤濃度等耐性菌産生母地として適当と考えられる条件を備えた病巣が与えられれば、其所より可成り高率に耐性菌が発生するものと考えてよく、此のことは結核菌の薬剤耐性の問題が実験動物によつても研究し得る可能性を示すものと思われる。

第5章 結 論

体重 2.5 kg 前後の家兎を予め強毒人型結核菌戸田株 5 mg で感作した後、同株 25 mg を 10~15% ゼラチン液に浮遊し側胸部より肺内に注入、かくして得られる実験的肺結核空洞を有する家兎に、夫々 SM 1 日量 50 mg, INAH 1 日量 10 mg, PAS 1 日量 500 mg を連続投与し、次の結果を得た。

1) SM 60 日投与群並びに INAH 55 日投与群の臓器からは、夫々 SM 或いは INAH を 10 mcg/cc の濃度を含む培地上に於いても多数の結核菌集落が発生し、対照群との間に著明な差を示したが、之は特に空洞に於いて高率であつた。

2) 此の関係は SM 80 日投与群並びに INAH 90 日投与群に於いて更に著明で、前者にては SM 100 mcg/cc 加培地上に発育する集落の発生をも認めた。

3) PAS 投与群にては、60 日及び 90 日投与後の何れに於いても、PAS 加培地に発育する集落の発生を認めなかつた。

擧筆するにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師 堂野前教授、並びに河盛助教授に深く感謝致します。

文 献

1) V. BAUMGARTEN: Verh. Deutsch. Path. Ges.,

4 Tag., 2, 73, 1902.

2) ORTH: Berl. Klin. Wschr., (20): 645, 1906.

3) 青山敬二: 結核, 2: 495, 大 13.

4) 神山英明, 他: 結核, 26: 384, 昭 26.

5) 山村雄一, 他: 結核, 29: 143, 昭 29.

6) SOPER, W.B., *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 15: 88, 1927.

7) BURKE, H.E.: Am. Rev. Tuberc., 32: 343, 382, 1935.

8) STEENKEN, W., Jr., *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 68: 65, 1953.

9) 小川辰次, 他: 結核, 24 (2): 13, 昭 24.

10) FELDMAN, W.H., *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 56: 346, 1947.

11) FELDMAN, W.H., *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 57: 162, 1948.

12) YOUMANS, G. P. *et al.*: Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 70: 36, 1949.

13) WILLISTON, E.H. *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 62: 156, 1950.

14) STEENKEN, W., Jr.: Am. Rev. Tuberc., 56: 382, 1947.

15) STEENKEN, W., Jr. *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 66: 194, 1952.

16) BLOCH, R.G., *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 59: 554, 1949.

17) KARLSON, A.G., *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 62: 149, 1950.

18) KARLSON, A.G., *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 68: 75, 1953.

19) KARLSON, A.G., *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 68: 575, 1953.

20) 神津克己, 他: 医療, 7: 436, 昭 28.

21) WOLINSKY, E., *et al.*: J. Bact., 66: 229, 1953.

22) 安田正憲: 結核, 30: 89, 昭 30.

23) 牛場大蔵, 他: 結核, 30: 114, 昭 30.

24) HOWARD, W.L., *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 59: 391, 1949.

25) HOWLETT, K.S., Jr. *et al.*: Am. Rev. Tuberc., 59: 402, 1949.

26) MITCHELL, R.S.: The New England Journal of Medicine, 241: 450, 1949.

27) McDERMOTT, W., *et al.*: Ann. Int. Med., 27: 769, 1947.

28) PFUETZE, K. H., *et al.*: J. A. M. A., 139: 634, 1949.

29) 小酒井望: 結核, 26: 279, 昭 26.