

結核化学療法の基礎的研究

第 68 報

結核マウスを用いての研究

第 1 篇

結核マウスに対する各種抗結核剤単独治療の効果について

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下正道教授）

毛 利 正

（受付：昭和33年5月3日）

緒 言

Raleigh & Youmans¹⁾, 岩崎²⁾, 水之江³⁾および教室の三枝, 吉田⁴⁾らによつてマウス結核症の様相が詳細に報告されて以来, 結核化学療法の基礎的研究に実験動物としてマウスが使用されるようになり, 岡⁵⁾, 柳沢⁶⁾および Feldman⁷⁾らはこの際, 治療効果の判定に臓器内結核菌の消長を指針とすることが適當であると述べている. 多くの研究者は3~6週間という短い期間に薬剤の有効性を予備的に検査する Screening test にマウスを用い, 結核感染の翌日より連日投薬を行つている. しかるに当教

室の丘村⁸⁾および板沢⁹⁾らは薬剤によつてはツベルクリン・アレルギーの出現前後では治療効果の異なることがあると報告しているので, 私は感染後3週間放置し,* 以後連日当研究所創製の o-Aminophenol およびその他の抗結核剤を短期間より長期間に至るまで投与した各マウスの臓器内菌数の消長ならびに耐性菌発現の状況について観察し, 各薬剤のマウス結核症に対する治療効果を判定した. 以下その成績について述べる.

実 験 方 法

- 1) 使用動物：体重 15gm 前後の市販の雑系マウスを用いたが, o-Aminophenol 投与実験に際しては一部に体重 400gm 前後のモルモットを使用した.
- 2) 感染方法：ヒト型結核菌 H₂ 株の10%ウシ血清加 Kirchner 培地 3 週培養の菌たいを採り, 滅菌ろ紙

にて可及的に水分を除去しメノウ乳鉢中にて十分に細挫し, 滅菌生理的食塩水をもつて 10mg/ml の均等浮遊液を作製し, その 0.1ml をマウスでは尾静脈内に, モルモットでは大腿皮下に注射した.

- 3) 使用抗結核剤および投与方法

* マウスでは「ツ」アレルギーが惹起されないと報告されているので, 丘村の実験に従い, 一応放置期間を3週間とした.

使用薬剤 (略号)	使用動物	感染より 投薬までの 期間	投与部位	1日投与量	投与日数	休薬より 剖検までの 日数	動物数	
Dihydrostreptomycin (SM)	マウス	3週	大腿部下	1mg	1-20週	1日	60	
p-Aminosalicylic acid (PAS)	マウス	3週	大腿部下	3mg	30日	1-13週	1日	39
						1週	3	
						2週	3	
Isonicotinic acid hydrazide (INAH)	マウス	3週	大腿部下	200 γ	30日	1-10週	1日	30
						1週	3	
						2週	3	
o-Aminophenol (OM)	マウス	3週	大腿部下	1mg	1-12週	1日	36	
	モルモット	3週	大腿部下	50mg	30日	1日	5	
					60日	1日	5	

OMは小林¹⁰⁾の Depot-therapie に従い1%ゲラチン加生理的食塩水で10mg/ml懸濁液とし、他は投与量を0.1mlの生理的食塩水に溶解して用いた。

- 4) 臓器内結核菌定量培養法：直接法には1%小川培地、間接法には1%小川培地およびKirchner培地を用い、これに次のように薬剤を含有せしめた。

薬 剤	培地1ml中に含有せしめた薬剤量 (γ)				
SM	0,	1,	5,	10,	100,
PAS	0,	1,	5,	10,	100,
INAH	0,	1,	5,	10,	•
OM	0,	1,	5,	10,	•

注：• = 用いなかった

実 験 成 績

I SM投与実験

第1表はマウスにH₂株感染後4週目から毎日SM1mgを最短1週間、最長20週間投与し、毎週臓器内の結核菌を直接法によつて定量培養した成績である。すなわちいずれの臓器において

i) 直接法；マウスは投薬開始後毎週3匹あてクロロホルムで殺し、肝、肺、脾を取り出しホモジナイザーで磨細し10倍量の1%NaOH溶液を加え、その0.1mlあてを前記のごとく薬剤を含有する1%小川培地に移植した。

ii) 間接法；直接法でSMおよびPAS5 γ 、INAH1 γ 、OM1 γ 以上の薬剤含有培地に发育した菌を手振り法で1mg/ml生食水浮遊液としその0.1mlを上記のごとく薬剤を含有する1%小川培地およびKirchner培地に接種した。

菌发育の有無は1週ごとに観察し最終判定を直接法の場合は12週、間接法の場合はSMおよびOM投与群については4週、PASおよびINAH投与群については6週後に行つた。

も菌はSM投与4～5週以降減少し、肝では18週以降は陰性となつたが、肺および脾では20週後でも、なお陽性の成績を示した。しかししてSM含有培地で发育する菌数についてみると、SM投与後7週頃までに比較的多く、なかんず

く3~4週に最も多く、投与量の増加に従い、全発育菌数が減少するとともに減少し、薬剤投与量の増加とは特に関係が見当たらず、かつ、SM 10 γ /ml 含有培地に発育したものは肺から4例、肝から2例、脾から5例計11例であつたが、100 γ /ml 含有培地で発育したものは認められなかつた。第2表は直接法でSM 5 γ /ml 含有培地に発育した菌について、更に間接法で培養を行つた成績である。すなわち直接法で肺、肝および脾からSM 5~10 γ /ml 含有培地に発育したものはそれぞれ12, 2および8コロニーであつた。その内、間接法でSM 10 γ /ml 含有小川培地*に発育したものはわずかに1例で、この菌はSM 5 γ Kirchner 培地にも発育した。またSM 5 γ 小川培地に発育したものは2例で、これはともにSM 1 γ Kirchner 培地で陰性であつた。その他SM 1 γ 小川培地に発育したものは5例で、この内、SM 1 γ Kirchner 培地には4例発育した。

薬剤含有 Kirchner 培地にのみ発育したものは認められなかつた。

II PAS 投与実験

第3表はマウスにH₂株感染後4週目から毎日PAS 3mgを1週間ないし13週間投与し、毎週臓器内の結核菌を直接法によつて定量培養した成績である。すなわちいずれの臓器においても菌数はPAS投与後5~6週目まで漸増、以後著変を示さなかつた。しかしPAS含有培地で発育した菌はPAS 2週間投与後のものに認められたが、その後は10週間投与群の1例において肺から10 γ 培地に発育したものがあつたのみでPAS投与量とPAS含有培地内発育菌との間に関係は証明されなかつた。第4表は直接法でPAS 5 γ /ml 含有培地以上に発育した菌について、更に間接法で培養を行つた成績である。すなわち直接法で肺、肝および脾からPAS 5~10 γ /ml 含有培地に発育したそれぞれ3, 1および2例中、間接法で発育の認められたものは、PAS含

有 Kirchner 培地にはなく、PAS 1 γ 小川培地でわずかに1例を認めたに過ぎなかつた。第5表はマウスにH₂株感染後、4週目から毎日30日間PASを投与した後、1, 2および3週間放置群に分けて行つた臓器内菌の直接法による定量培養成績である。すなわち2~3週間放置群(投与開始後5~6週)では1週間放置群に比較して発育菌数は多いが、前記の連続5~6週PAS投与群との間に差があるとは考えられない。

PAS含有培地での発育菌もまた認められなかつた。

III INAH 投与実験

第6表はマウスにH₂株感染後4週目から毎日INAH 200 γ を、1週間ないし10週間投与し毎週臓器内の結核菌を直接法によつて定量培養した成績である。すなわち初期よりいずれの臓器においても菌は比較的少く、かつ、漸次減少の傾向を示しているが10週間投与群でもなお陰性にならなかつた。しかしINAH 1 γ /ml 含有培地に発育の認められたのは8週間投与群においてのみであつた。第7表はこの1 γ 含有培地に発育した菌を、更に間接法で培養した成績で、直接法で肺、肝および脾から発育の認められたそれぞれ1, 2および2例中、間接法で発育の認められたのは1 γ Kirchner 培地には1例5 γ Kirchner 培地に1例で1 γ 小川培地では2例であつた。しかし5 γ Kirchner 培地に発育した1例はINAH含有小川培地上で発育が認められなかつた。対照として直接法でINAH含有培地に発育の認められなかつた6例9コロニーについて観察したところ、2コロニーは1 γ Kirchner 培地に発育したがINAH含有小川培地では全く発育が認められなかつた。第8表はマウスにH₂株感染後、4週目から毎日30日間INAHを投与した後、1, 2および3週間放置群に分けて行つた臓器内菌の直接法による定量培養成績で、2~3週間放置群では1週間放置群に比較して発育菌数は増加を示してい

* SM10 γ /ml 含有小川, Kirchner 培地を以下 SM10 γ 小川, Kirchner 培地のごとく略記する。その他もこれに準ずる。

る。この成績は連続5～6週投与群と明らかに異なっている。また2週放置群において、肺から5r/ml含有培地に発育した1例が認められた。

Ⅳ OM投与成績

第9表はマウスにH₂株感染後4週目より毎日OM 1mgを、1週間ないし10週間投与し、毎週、臓器内の結核菌を直接法によつて定量培養した成績である。すなわち臓器内菌数は全観察期間を通じてほとんど不変であつた。またOM含有培地で発育する菌についてみると、OM 1r培地での発育もほとんど全期にわたつてほぼ同程度に認められ、OM投与量との間に関係は証明されなかつた。第10表は直接法で1r培地に発育したものの内、36コロニーについて更に間接法で培養を行つた成績であるが、1r Kirchner培地に1コロニー、5r小川培地に1コロニー、

1r小川培地に2コロニーの発育が認められるにすぎなかつた。第11表はモルモットにH₂株感染後4週目より30日および60日投薬後それぞれ直接法により臓器内定量培養を行つた成績であるが、30日投与群では対照群と著差なく60日投与群ではやや菌数の減少が認められた。OM 1r/ml含有培地における発育も30日投与群では全例に認められ、5r/ml含有培地にまで発育の認められるものもあつた。60日投与群では5r/ml含有培地での発育は認められなかつた。第12表は直接法で1r/ml含有培地に発育した10コロニーについて、更に間接法で培養を行つた成績であるが、1r Kirchner培地に2例、1rおよび5r小川培地にそれぞれ2例および1例の発育が認められた。

総括ならびに考按

私はまずマウスにヒト型結核菌H₂株を感染して3週間放置した後、4群に分ち、4週目より各群にそれぞれSM 1ないし20週、PAS 1ないし13週、INAH 1ないし10週およびOM 1ないし12週間投与し、毎週各群3匹ずつについて肺、肝および脾臓内結核菌の定量培養を行つた。その成績を総括すると菌はSMおよびINAH投与によつて漸減するが、完全に消失せず、OMでは全経過を通じて著変無く、PASでは5～6週まで漸増し以後著変を示さなかつた。また各薬剤投与の該当薬剤含有培地での発育について直接法(1%小川培地)で観察するとSM投与群では投与初期の全菌数の多い時に多く、全菌数の減少とともに減少し、OM投与群では全経過にわたつて同程度に認められ、PAS投与群では投与2週後に認められたのみで全菌数の増加にもかかわらず全く認められず、INAH投与群では8週目にわずかに認められたにすぎなかつた。

その発育可能最高濃度はSMおよびPASでは10r/mlが2例、OM 5r/mlで1例、INAH 1r/ml 1例であつた。しかして間接法(1%小川培地

およびKirchner培地)で再び観察すると発育の証明されなくなるものも多く、証明されても一般に発育は直接法に比し、薬剤含有濃度の低い所のみ認められ、とくにKirchner培地を用いた場合にその感が深い。直接法と間接法、小川培地とKirchner培地における成績の不一致については異論のあるところであるが、以下間接法で、薬剤含有小川培地で発育した菌を一応耐性菌として考察するならばSMは10r/ml耐性菌は1例、5r耐性菌は2例、1r耐性菌は5例、PASは1r耐性菌1例、INAHは1r耐性菌2例、OMは5r耐性菌1例、1r耐性菌2例に認められたにすぎず、耐性度は一般に低く、その出現の時期についても薬剤投与量と特に関係が証明されなかつた。

さて、文献に徴するに、

i) SM投与実験では水之江³⁾、Mitchison¹¹⁾、およびMc Dermott¹²⁾らも菌の消滅の困難なことを指摘している。Wolinsky¹³⁾らは3種のヒト型結核菌を用いて160日間SM単独治療を行つた結核マウス54匹中3匹(5%)において中等度ないし高度のSM耐性菌を認めている。

安田¹⁴⁾は耐性菌の出現は1代では見られないがマウスに継代接種を行つてSMを投与し4代目に10r耐性菌を認めている、また、Williston & Youmans¹⁵⁾は155日間連日SM 1,500r単独投与で89.4%の高率にSM耐性菌の出現を認めている。牛場¹⁶⁾も黒野株を感染したマウスを用いての実験で毎日SM 100rを投与し、24日という短期間で高度の耐性菌を認めたと報告し、手塚¹⁷⁾も同じく黒野株 0.1 mgを感染した後4カ月間SM治療を行つたマウス15匹中7匹(47%)の肺から耐性菌の出現をみ、内1匹に100r耐性菌を認めている。しかし北本¹⁸⁾はSMにはいくら耐性化傾向を示すが完全耐性菌ができないといい、私の実験でも20週間のSM投与を行つたが、治療による菌数の減少を認めながら、かなりの菌が培養で証明され、しかも耐性を獲得したと思われる菌が比較的少なかつた。このことはSMのマウス体内での作用機序の特異な点と考えられる。直接法と間接法との間でみられた菌の薬剤耐性度の不一致については、耐性は代々遺伝するものとされているから、間接法で認められたものが、2代目においてもSM含有培地に発育したものであるゆえ、本当の耐性を獲得したと認めるべきであると考え。小川培地とKirchner培地の間でみられた不一致については、間接法に用いた菌は直接法の対照培地からとつたものであるが、小川培地で陽性、Kirchner培地で陰性のものは小川培地に発育した菌数の少いものばかりであつた。従つて今回は間接法で小川培地に発育した菌だけを耐性菌と考えて考察を加えたい。この耐性菌の出現は投与期間といかなる関係にあるかという点について見るに、期間が長くてもかならずしも耐性菌が多いということはなく、むしろ投与期間が短く、マウス体内に菌がなお多数に認められる時期に、より多く耐性菌の出現を認めた。すなわち病変が高度で菌の旺盛な発育の行われるような条件下では耐性菌の出現の機会が多いようで、この点は牛場¹⁶⁾、Howard¹⁹⁾およびHowlett²⁰⁾の述べているところと一致した成績

が得られた。次に投与期間が長くなつた際にかえつて耐性菌が少くなるのはWolinskyの考えるように、マウス体内のある因子が人体の場合と異なつて耐性菌の出現を抑制するように働いて、長期間SM投与を行つても、菌の薬剤耐性化が惹起され難く、更に上記のように私の実験では治療初期に出現した耐性菌が、いづれも比較的弱い耐性度しか持たず、かつ、SM連日1mgの投与でマウス体内のSM濃度はかなり高くなるので初期において低濃度の耐性菌の発育をも阻止しうるほどの濃度にあるものと考えられる。しかしてその際にも体内の結核菌は消失せず、SM感受性の状態で臓器内に生存していることはMitchison, Walshの成績と一致している。

ii) PAS投与実験；結核モルモットにPASを投与しPAS耐性菌の出現を認めた報告は多いが結核マウスにPASを投与して臓器内菌量の変化ならびに耐性菌の消長を検討した報告は少ない。水之江²¹⁾は結核マウスにPAS連日3mg投与を行つても、著明な菌数の減少を認めず、投与を中止すると急激に菌は増加すると報告している。私も13週にわたつてPAS投与を行つたが臓器内の結核菌は減少せず、かえつて徐々に増加する傾向が認められた。次にPAS耐性菌出現に関し、Bloch²²⁾、Karison²³⁾、Wolinsky¹³⁾、神津²⁴⁾、安田¹⁴⁾らはいずれも耐性菌の出現し難いことを報じ、私も間接法でPAS 1r含有培地に発育するものをわずかに認めたにすぎなかつた。このように一般に結核マウスに対するPAS投与は菌のPAS耐性を惹起し難いものと思われる。

iii) INAH投与実験；Bernstein²⁵⁾、Steenken²⁶⁾らは管内実験およびモルモットを用いての実験においてINAHの殺菌作用を唱えている。またGrunberg²⁷⁾は感染マウスにINAHを投与し同じく殺菌作用を認めている。しかし岩崎²⁸⁾、小川²⁸⁾らはマウスの結核症にINAHを用い、その殺菌作用を否定しており、Fisher²⁹⁾ 30)は代謝の面からINAHの作用を検討し、INAHの殺菌作用を否定している。しかしいづれにしる

INAH は抗結核剤としてきわめて優秀で、私の実験においても INAH 投与によりマウス臓器内の結核菌は次第に減少した。しかし、INAH が動物体内に入ると比較的早くアセチル化されて無効になることはよく知られていることであつて³¹⁾、従つて同一量の INAH を同じ期間内に投与する場合、分割して投与回数を増すか、または IHMS を用いれば更に効果的であることが考えられるので研究を進める考えである。次に INAH 耐性菌については安田¹⁴⁾、島村³²⁾らはその出現を否定している。しかしながら INAH 耐性菌を論ずるに当つては多くの吟味すべき条件がある。すなわち第1に INAH 耐性菌は合成培地で発育が悪く³³⁾、また、従来用いられている卵黄培地は耐性測定用としては不適であることが指摘されており³⁴⁾、小川³⁵⁾は血清を入れた培地を用いる必要があるといひ、第14回国際結核会議では適当な方法があれば固形培地でよいが耐性測定用としては液体培地のほうがよいと報告されている³⁶⁾、第2には INAH 感性菌と耐性菌との培地上における発育の速度についてであるが、安淵³⁷⁾、G. Meissner³⁸⁾ は両者間の差は見かけ上の耐性低下を示すことがあるといつている。これに反して三浦³⁹⁾、⁴⁰⁾ は耐性菌と感性菌の発育速度に差はないとし、かつ往々 INAH 耐性菌が感性復帰し

たような成績を示すことは back-mutatin ではなく、耐性を保有しながら INAH 含有培地に発育しにくい事のあることを認めている⁴¹⁾。

いずれにしろ INAH 耐性菌についてはなお検討すべき点が多いが、私の今回の実験で INAH 含有 Kirchner 培地に発育したものを INAH 耐性菌と考えると結核マウスに INAH を投与して軽度の耐性菌の出現を認めた事となる。そして耐性菌は投薬を中止して放置しておいたマウスの臓器内で、菌が再び増加した時期においても認められた。

vi) OM 投与実験；小林¹⁰⁾、松田⁴²⁾、⁴³⁾らはモルモットを用いての OM の化学療法に関する基礎的研究においてその優秀な効果を認めている。しかし私のマウスを用いての実験では上記の成績に比して劣るようである。しかし本実験でも OM の効果は SM および INAH には劣るが、PAS にはまさるとも劣らない成績が得られた。耐性菌の出現について見ると、OM 5γ/ml 含有小川培地で発育したのも Kirchner 培地では、はるかに低濃度 (1γ/ml) で発育が認められるにすぎなかつた。はたしてどちらの培養における成績が正しいかという点については、なお充分検討しなければならぬが一般に OM 耐性菌は出現し難いものとする。

結 論

結核マウスに SM, PAS, INAH, OM をそれぞれ単独使用して次の結果を得た。

1) 薬剤の効果を比較すると $INAH \geq SM > OM \geq PAS$ の関係にあるものと思われた。

2) 臓器内結核菌は SM および INAH 投与が進むにつれて、次第に減少してゆくが、完全

な消滅は認められなかつた。

3) 各薬剤耐性菌の出現は僅少で、耐性の程度は軽度であつた。

4) 結核マウスに対する OM 投与実験の成績は結核モルモットの場合と顕著な差を示さなかつた。

文 献

- 1) Raleigh, G. W. & Youmaus, G. P. : J. Inf. Dis., 82, 197, 1948.
- 2) 岩崎龍郎 : 日本臨牀結核, 117, 430, 1952.
- 3) 水之江公英 : 日本細菌学雑誌, 7, 195, 1952.
- 4) 三枝

- 慶一郎, 他 : 金大結研年報, 15(上), 73, 1957.
- 5) 岡 治 道 : 日本臨牀, 4, 674, 1946.
- 6) 柳 沢 謙 : 日本医事新報, 1887, 1952.
- 7) Feldman, W. H. : Am. Rev. Tbc., 56,

- 346, 1947. 8) 丘村欽也 : 金大結研年報, 12 (上), 193, 1954. 9) 板沢 伝 : 金大結研年報, 15 (中), 127, 1957. 10) 小林喜順 : 金大結研年報, 10 (上), 193, 1951. 11) **Mitchison, D. A., et al.** : *Am. Rev. Tbc.*, 74 (2-2), 109, 1956. 12) **McDermott, W., et al.** : *Am. Rev. Tbc.*, 74 (2-2), 100, 1956. 13) **Wolinsky, E.** : *J. Bact.*, 66, 229, 1953. 14) 安田正憲 : 結核, 30, 89, 1955. 15) **Williston, E. H., & Youmans, G. P.** : *Am. Rev. Tbc.*, 62, 156, 1950. 16) 牛場大蔵 : 結核, 30, 89, 1955. 17) 手塚 孝 : 結核, 31, 17, 1956. 18) 北本 浩 : 結核, 29, 133, 1954. 19) **Howard, W. L.** : *Am. Rev. Tbc.*, 59, 391, 1949. 20) **Howlett, K.S., et al.** : *Am. Rev. Tbc.*, 59, 402, 1949. 21) 水之江公英 : 日本細菌学雑誌, 7, 293, 1952. 22) **Bloch, R. H.** : *Am. Rev. Tbc.*, 59, 554, 1949. 23) **Karlson, A. G.** : *Am. Rev. Tbc.*, 62, 149, 1950. 24) 神津克巳 : 医療, 7, 436, 1953. 25) **Bernstein, J., et al.** : *Am. Rev. Tbc.*, 65 (4), 357, 1952. 26) **Steenken, W., et al.** : *Am. Rev. Tbc.*, 65, 365, 1952. 27) **Grunberg** : *Quar. Bull. Sea View Hosp.*, 13 (3), 11, 1952. 28) 小川辰次 : 日本医事新報, 1459, 1950. 29) **Fisher, M. W.** : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 85 (4), 538, 1954. 30) **Fisher, M. W.** : *Am. Rev. Tbc.*, 69, 469, 1954. 31) 五味二郎 : 日本結核病学会総会, 1957. 32) 島村喜久治 : 日本臨牀結核, 12, 173, 1953. 33) **Fisher, M. W.** : *Am. Rev. Tbc.*, 66, 627, 1952. 34) **Meissner, G.** : *Beitr. Klin. Tbc.*, 110 (6), 538, 1954. 35) 小川辰次 : 日本臨牀結核, 14, 564, 1955. 36) XIV 国際結核会議 : 結核文献抄録速報, 8, 214, 1957. 37) 安淵義男 : 日本臨牀結核, 14, 987, 1955. 38) **Meissner, G.** : *Beitr. Klin. Tbc.*, 110(6), 538, 1954. 39) 三浦幸二 : 結核, 31, 616, 1956. 40) 三浦幸二 : 医学と生物学, 40 (6), 214, 1956. 41) 安淵義男 : 日本臨牀結核, 14, 987, 1955. 42) 松田知夫 : 金大結研年報, 10 (下), 61, 1953. 43) 松田知夫 : 金大結研年報, 12 (中), 57, 1954.

第 1 表 SM单独投与群の臓器内菌定量培養成績

治 療 週 数	臓器別 薬剂 濃度 r/ml 動物 番号	肺					肝					脾				
		0	1	5	10	100	0	1	5	10	100	0	1	5	10	100
1	1	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	40	-	30	-
	2	+	+	-	-	-	+	5	-	-	-	+	-	-	-	-
	3	+	+	-	+	-	10	-	-	-	-	+	-	-	-	-
2	4	+	28	-	+	-	12	-	-	-	-	30	-	-	28	-
	5	+	-	-	-	-	36	-	-	-	-	+	38	-	-	-
	6	38	18	-	-	-	32	5	-	-	-	+	-	-	-	-
3	7	+	+	+	-	-	+	12	-	-	-	+	26	-	-	-
	8	+	20	+	-	-	24	14	-	-	-	+	8	8	-	-
	9	+	30	6	-	-	+	34	-	-	-	+	24	4	4	-
4	10	+	+	-	-	-	+	24	-	-	-	+	+	-	-	-
	11	35	12	-	-	-	34	-	-	-	-	+	3	-	-	-
	12	+	46	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
5	13	+	-	-	-	-	+	14	-	17	-	+	-	-	-	-
	14	+	-	-	-	-	32	-	-	-	-	6	-	-	-	-
	15	+	4	-	-	-	25	-	-	-	-	4	-	-	-	-
6	16	38	7	-	-	-	2	-	-	-	-	3	-	-	-	-
	17	+	38	-	-	-	18	6	-	-	-	14	-	-	-	-
	18	+	38	-	-	-	+	26	-	-	-	+	-	-	24	-
7	19	6	8	2	-	-	+	7	-	3	-	38	-	-	-	-
	20	12	-	-	-	-	+	+	-	-	-	8	2	-	-	-
	21	+	18	4	4	-	34	-	-	-	-	4	-	-	-	-
8	22	5	-	-	-	-	16	-	-	-	-	8	-	-	-	-
	23	30	-	-	-	-	14	-	-	-	-	3	-	-	-	-
	24	30	-	-	-	-	14	-	-	-	-	5	-	-	-	-
9	25	12	8	-	-	-	+	7	-	-	-	+	-	-	-	-
	26	+	-	-	-	-	+	30	-	-	-	8	-	-	-	-
	27	+	20	14	6	-	+	-	-	-	-	4	-	-	-	-
10	28	+	17	-	-	-	15	-	-	-	-	31	-	-	-	-
	29	+	-	-	-	-	14	-	-	-	-	3	-	-	-	-
	30	+	+	-	-	-	+	-	-	-	-	+	3	-	-	-
11	31	4	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	32	+	-	-	-	-	6	-	-	-	-	6	3	-	-	-
	33	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
12	34	+	-	-	-	-	18	-	-	-	-	16	-	-	3	-
	35	7	-	-	-	-	3	-	-	-	-	5	-	-	-	-
	36	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-

13	37	14	-	-	-	-	10	-	-	-	-	18	-	-	-	-
	38	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	-	-	-	-
	39	26	-	-	-	-	15	-	-	-	-	36	-	-	-	-
14	40	+	-	-	-	-	19	-	-	-	-	37	-	-	-	-
	41	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
	42	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
15	43	6	-	-	-	-	2	-	-	-	-	3	-	-	-	-
	44	12	-	-	-	-	19	-	-	-	-	2	-	-	-	-
	45	+	-	3	-	-	-	-	-	-	-	卅	-	14	-	-
16	46	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	2	-	-	-
	47	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	48	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-
17	49	-	-	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	50	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3	-	-	-	-
	51	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	5	-	-	-	-
18	52	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	53	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-
	54	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-
19	55	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	56	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	57	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-
20	58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
	59	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	60	11	-	6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

※ 1. 小川培地	(-) 0, (+) 50~100 (卅) 100< (卅) 無数 1~50の場合は数えた
2. キルヒナー培地	(+) 試験管の底にのみ発育したもの (卅) 培地の表面に少量発育したもの (卅) 培地表面の全体に菌膜の広がったもの (卅) 菌膜が試験管管壁にまではい上ったもの

第 2 表 第 1 表中 SM 5r/ml 含有培地に発育した菌に
ついて SM 感受性試験成績

動物 番号	培地 臓器 菌検出 SM濃度 (γ /ml)	キルヒナー培地					小川培地 (1%)				
		0	1	5	10	100	0	1	5	10	100
1	脾	冊	-	-	-	-	4	-	-	-	-
2	肺 肝	冊	-	-	-	-	冊	-	-	-	-
		冊	-	-	-	-	+	-	-	-	-
3	肺	冊	+	-	-	-	冊	冊	-	-	-
4	肺 脾	冊	-	-	-	-	12	-	-	-	-
		冊	-	-	-	-	冊	-	-	-	-
5	脾	冊	-	-	-	-	+	-	-	-	-
7	肺 肝	冊	冊	+	-	-	34	8	3	12	-
		冊	-	-	-	-	+	-	-	-	-
8	肺 脾	冊	-	-	-	-	+	46	3	-	-
		冊	-	-	-	-	冊	-	-	-	-
9	肺 肝 脾	冊	-	-	-	-	29	-	-	-	-
		冊	-	-	-	-	冊	-	-	-	-
		冊	冊	-	-	-	冊	+	-	-	-
10	肺 肝 脾	冊	-	-	-	-	+	-	-	-	-
		冊	-	-	-	-	冊	-	-	-	-
		冊	-	-	-	-	冊	-	-	-	-
13	肝	冊	-	-	-	-	冊	11	14	-	-
18	肺 脾	冊	+	-	-	-	冊	+	-	-	-
		冊	-	-	-	-	冊	-	-	-	-
21	肺	冊	-	-	-	-	冊	-	-	-	-
25	肺 肝	冊	+	-	-	-	冊	冊	-	-	-
		冊	-	-	-	-	冊	冊	-	-	-
27	肺	冊	-	-	-	-	12	-	-	-	-
30	肺	冊	-	-	-	-	3	-	-	-	-
34	脾	冊	-	-	-	-	冊	-	-	-	-
45	肝	冊	-	-	-	-	冊	14	-	-	-
46	脾	冊	-	-	-	-	冊	-	-	-	-
60	肺	冊	-	-	-	-	冊	-	-	-	-

第 3 表 PAS 単独投与群の臓器内菌定量培養成績

治 療 週 数	臓器別 動物 番号	肺					肝					脾				
		0	1	5	10	100	0	1	5	10	100	0	1	5	10	100
1	1	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	2	+	-	-	-	-	14	-	-	-	-	37	-	-	-	-
	3	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	26	-	-	-	-
2	4	+	9	2	5	-	-	-	-	-	-	+	22	-	24	-
	5	13	-	4	-	-	4	-	-	-	-	+	-	4	-	-
	6	+	15	-	-	-	3	2	1	-	-	28	1	-	-	-
3	7	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	2	-	-	-	-
	8	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	9	卅	-	-	-	-	24	-	-	-	-	26	-	-	-	-
4	10	卅	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	11	6	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	12	卅	-	-	-	-	+	-	-	-	-	2	-	-	-	-
5	13	卅	-	-	-	-	卅	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	14	卅	-	-	-	-	+	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
	15	+	-	-	-	-	36	-	-	-	-	+	-	-	-	-
6	16	卅	-	-	-	-	24	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	17	+	-	-	-	-	12	-	-	-	-	48	-	-	-	-
	18	卅	-	-	-	-	18	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
7	19	卅	-	-	-	-	16	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	20	卅	-	-	-	-	卅	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
	21	卅	-	-	-	-	14	-	-	-	-	+	-	-	-	-
8	22	卅	-	-	-	-	+	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
	23	卅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	30	-	-	-	-
	24	卅	-	-	-	-	+	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
9	25	卅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40	-	-	-	-
	26	卅	-	-	-	-	卅	-	-	-	-	42	-	-	-	-
	27	卅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
10	28	卅	-	-	2	-	18	-	-	-	-	42	-	-	-	-
	29	卅	-	-	-	-	26	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
	30	卅	-	-	-	-	卅	-	-	-	-	14	-	-	-	-
11	31	卅	-	-	-	-	46	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
	32	38	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	33	卅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-
12	34	卅	-	-	-	-	38	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
	35	卅	-	-	-	-	卅	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
	36	卅	-	-	-	-	27	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
13	37	卅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	38	卅	-	-	-	-	-	-	-	-	-	卅	-	-	-	-
	39	8	-	-	-	-	+	-	-	-	-	38	-	-	-	-

第 4 表 第2表中5r/ml含有培地以上に發育した菌についてのPAS感受性試験成績

動物 番 号	培 地 菌検出 臓器別 培地の PAS濃度 (γ/ml)	キルヒナー培地					小川培地 (1%)				
		0	1	5	10	100	0	1	5	10	100
4	肺 脾	卍	-	-	-	-	卍	16	-	-	-
		卍	-	-	-	-	+	-	-	-	-
5	肺 脾	卍	-	-	-	-	卍	-	-	-	-
		卍	-	-	-	-	卍	-	-	-	-
6	肺 肝 脾	卍	-	-	-	-	+	-	-	-	-
		卍	-	-	-	-	卍	-	-	-	-
		卍	-	-	-	-	+	-	-	-	-
28	肺	卍	-	-	-	-	卍	-	-	-	-
14	肺 脾	卍	-	-	-	-	卍	-	-	-	-
		卍	-	-	-	-	卍	-	-	-	-
26	肺 肝	卍	-	-	-	-	卍	-	-	-	-
		卍	-	-	-	-	+	-	-	-	-
36	脾	卍	-	-	-	-	卍	-	-	-	-

第 5 表 PAS単独投与群における治療後放置期間と臓器内菌の定量培養成績

治療(30日) 後放置日数	菌検出 臓器別 動物番号 培地の PAS濃度 (r/m)	肺					肝					脾				
		0	1	5	10	100	0	1	5	10	100	0	1	5	10	100
1 日	1	卍	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	2	6	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	3	卍	-	-	-	-	+	-	-	-	-	2	-	-	-	-
1 週	4	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-
	5	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	6	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	-
2 週	7	卍	-	-	-	-	8	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	8	卍	-	-	-	-	卍	-	-	-	-	卍	-	-	-	-
	9	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-
3 週	10	卍	-	-	-	-	12	-	-	-	-	36	-	-	-	-
	11	卍	-	-	-	-	2	-	-	-	-	+	-	-	-	-
	12	卍	-	-	-	-	16	-	-	-	-	18	-	-	-	-

第 6 表 I N A H 単独投与群の臓器内菌定量培養成績

治 療 週 数	臓器別 動物 番号	薬劑 含有 γ/ml	肺				肝				脾			
			0	1	5	10	0	1	5	10	0	1	5	10
1	1		35	-	-	-	24	-	-	-	35	-	-	-
	2		12	-	-	-	-	-	-	38	-	-	-	
	3		30	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
2	4		+	-	-	-	20	-	-	-	24	-	-	-
	5		+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	
	6		+	-	-	-	30	-	-	-	8	-	-	-
3	7		10	-	-	-	-	-	-	35	-	-	-	
	8		19	-	-	-	9	-	-	5	-	-	-	
	9		10	-	-	-	12	-	-	27	-	-	-	
4	10		+	-	-	-	19	-	-	-	31	-	-	-
	11		39	-	-	-	14	-	-	7	-	-	-	
	12		46	-	-	-	2	-	-	9	-	-	-	
5	13		18	-	-	-	7	-	-	-	26	-	-	-
	14		20	-	-	-	-	-	-	14	-	-	-	
	15		6	-	-	-	5	-	-	2	-	-	-	
6	16		40	-	-	-	3	-	-	-	4	-	-	-
	17		-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	
	18		-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	
7	19		-	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	
	20		-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	
	21		11	-	-	-	7	-	-	18	-	-	-	
8	22		18	-	-	-	21	-	-	-	3	3	-	-
	23		14	22	-	-	14	26	-	-	7	-	-	-
	24		18	-	-	-	8	14	-	-	16	5	-	-
9	25		20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	26		12	-	-	-	8	-	-	5	-	-	-	
	27		-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	
10	28		7	-	-	-	-	-	-	8	-	-	-	
	29		36	-	-	-	8	-	-	12	-	-	-	
	30		4	-	-	-	5	-	-	18	-	-	-	

第 7 表 第 6 表中 I N A H 1 γ /ml 含有培地に發育した菌についての I N A H 感受性試験成績

動物 番 号	菌檢出 臟器別	培地 の I N A H 濃度 (γ /ml)	キルヒナー培地				小川培地 (1%)			
			0	1	5	10	0	1	5	10
4	肺		卍	+	-	-	+	-	-	-
	肝		卍	+	-	-	+	-	-	-
5	肺		卍	-	-	-	卍	-	-	-
10	肺		卍	-	-	-	+	-	-	-
	肝		卍	-	-	-	+	-	-	-
	脾		卍	-	-	-	+	-	-	-
13	脾		卍	-	-	-	+	-	-	-
16	肺		卍	-	-	-	卍	-	-	-
21	肺		卍	-	-	-	+	-	-	-
22	肺		卍	-	-	-	+	-	-	-
	脾		卍	-	-	-	+	-	-	-
23	肺		卍	-	-	-	卍	24	-	-
	肝		卍	+	+	-	+	-	-	-
	脾		卍	-	-	-	+	-	-	-
24	肝		卍	-	-	-	+	-	-	-
	脾		卍	-	-	-	+	2	-	-

第 8 表 I N A H 単独投与群の治療後放置期間と臟器内菌の定量培養成績

治療後 (30 日) 放置日数	動物 番号	菌檢出 臟器別	培地 の I N A H 濃度 (γ /ml)	肺				肝				脾			
				0	1	5	10	0	1	5	10	0	1	5	10
1 日	1		7	-	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-	
	2		8	-	-	-	7	-	-	14	-	-	-		
	3		2	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-		
1 週	4		16	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-		
	5		34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	6		9	-	-	-	18	-	-	19	-	-	-		
2 週	7		卍	-	14	-	-	-	-	+	-	-	-		
	8		30	-	-	-	卍	-	-	卍	-	-	-		
	9		卍	-	-	-	2	-	-	+	-	-	-		
3 週	10		卍	-	-	-	+	-	-	卍	-	-	-		
	11		+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-		
	12		卍	-	-	-	5	-	-	15	-	-	-		

第 9 表 OM单独投与群の臓器内菌の定量培養成績

治 療 週 数	臓器別 動物 番号	肺				肝				脾			
		0	1	5	10	0	1	5	10	0	1	5	10
1	1	卅	+	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
	2	卅	17	-	-	-	-	-	-	卅	+	-	-
	3	+	17	-	-	-	-	-	-	21	-	-	-
2	4	卅	-	-	-	卅	-	-	-	卅	-	-	-
	5	+	-	-	-	+	-	-	-	18	-	-	-
	6	+	-	-	-	-	-	-	-	25	-	-	-
3	7	26	-	-	-	+	+	-	-	卅	+	-	-
	8	+	+	-	-	+	-	-	-	卅	+	-	-
	9	卅	+	-	-	+	+	-	-	卅	-	-	-
4	10	卅	-	-	-	卅	6	-	-	卅	-	-	-
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-
	12	卅	卅	-	-	26	+	-	-	38	-	-	-
5	13	卅	-	-	-	6	-	-	-	卅	+	-	-
	14	卅	+	-	-	16	-	-	-	卅	28	-	-
	15	卅	-	-	-	+	-	-	-	卅	-	-	-
6	16	+	20	-	-	-	-	-	-	43	34	-	-
	17	卅	卅	-	-	卅	+	4	-	+	36	-	-
	18	卅	+	-	-	卅	-	-	-	+	+	-	-
7	19	卅	卅	-	-	4	-	-	-	12	9	-	-
	20	卅	+	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	21	卅	-	-	-	14	-	-	-	+	-	-	-
8	22	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	23	卅	+	-	-	4	-	-	-	+	6	-	-
	24	卅	+	-	-	+	-	-	-	+	6	-	-
9	25	+	-	-	-	26	-	-	-	45	-	-	-
	26	+	+	-	-	36	16	-	-	34	-	-	-
	27	卅	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
10	28	卅	26	-	-	+	-	-	-	卅	-	-	-
	29	卅	36	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
	30	卅	-	-	-	18	-	-	-	+	10	-	-
11	31	卅	+	-	-	+	-	-	-	+	38	-	-
	32	卅	-	-	-	20	-	-	-	卅	38	-	-
	33	卅	16	-	-	10	-	-	-	+	-	-	-
12	34	46	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	-
	35	+	30	-	-	-	-	-	-	4	-	-	-
	36	卅	-	-	-	-	-	-	-	38	-	-	-

第 10 表 第 9 表中 OM 17/ml 含有培地に发育せる菌に
 ついての OM 感受性試験成績

動物 番 号	培地 菌検出臓器	培地の OM濃度 (γ /ml)	キルヒナー培地				小川培地 (1%)			
			0	1	5	10	0	1	5	10
			1	肺	冊	-	-	-	冊	-
2	肝 脾	冊	-	-	-	冊	-	-	-	
		冊	-	-	-	冊	-	-	-	
7	肝 脾	冊	-	-	-	+	-	-	-	
		冊	-	-	-	+	-	-	-	
8	肺 肝 脾	冊	-	-	-	冊	-	-	-	
		冊	-	-	-	+	-	-	-	
		冊	-	-	-	冊	+	-	-	
9	肺 肝	冊	-	-	-	冊	-	-	-	
		冊	-	-	-	冊	-	-	-	
10	肝	冊	-	-	-	+	-	-	-	
11	肝	冊	-	-	-	+	-	-	-	
12	肺 肝	冊	-	-	-	冊	-	-	-	
		冊	-	-	-	冊	-	-	-	
13	脾	冊	-	-	-	+	-	-	-	
14	肺 脾	冊	-	-	-	+	-	-	-	
		冊	-	-	-	+	-	-	-	
16	肺 脾	冊	-	-	-	冊	-	-	-	
		冊	-	-	-	+	-	-	-	
17	肺 肝 脾	冊	冊	-	-	冊	-	-	-	
		冊	-	-	-	冊	+	-	-	
		冊	-	-	-	冊	-	-	-	
18	肺 肝 脾	冊	-	-	-	冊	冊	+	-	
		冊	-	-	-	冊	-	-	-	
		冊	-	-	-	+	-	-	-	
19	肺 脾	冊	-	-	-	冊	-	-	-	
		冊	-	-	-	冊	-	-	-	
20	肺	冊	-	-	-	+	-	-	-	
23	肺	冊	-	-	-	+	-	-	-	
24	肺 脾	冊	-	-	-	冊	-	-	-	
		冊	-	-	-	冊	-	-	-	
26	肺 肝	冊	-	-	-	冊	-	-	-	
		冊	-	-	-	冊	-	-	-	
28	肺	冊	-	-	-	+	-	-	-	

30	脾	卅	-	-	-	+	-	-	-
31	肺	卅	-	-	-	+	-	-	-
	脾	卅	-	-	-	卅	-	-	-
32	脾	+	-	-	-	+	-	-	-
33	肺	卅	-	-	-	+	-	-	-
	肝	卅	-	-	-	+	-	-	-
	脾	卅	-	-	-	卅	-	-	-

第 11 表 結核モルモットに対するOM単独投与期間と臓器内菌の定量培養成績

治 療 日 数	臓器別 動物番号	培地の OM濃度 (γ/ml)	肺				肝				脾			
			0	1	5	10	0	1	5	10	0	1	5	10
30 日	1		卅	+	-	-	+	56	-	-	卅	+	-	-
	2		卅	26	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
	3		卅	20	-	-	+	25	-	-	卅	+	-	-
	4		卅	卅	+	-	+	+	-	-	卅	+	-	-
	5		卅	+	-	-	8	-	-	-	卅	-	-	-
60 日	6		+	-	-	-	+	-	-	-	卅	+	-	-
	7		卅	+	-	-	+	20	-	-	+	-	-	-
	8		+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
	9		+	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
	10		卅	-	-	-	+	-	-	-	卅	-	-	-
対 照 群	30生 日存	11	卅	-	-	-	+	-	-	-	卅	-	-	-
		12	卅	-	-	-	+	-	-	-	+	-	-	-
	50生 日存	13	+	-	-	-	11	-	-	-	+	-	-	-

第 12 表 第11表中OM 1 γ/ml 含有地に発育せる菌についてのOM感受性試験成績

動 物 番 号	菌 検 臓 出 器	培 地 培地の OM濃度 (γ/ml)	キルヒナー培地				小川培地 (1%)			
			0	1	5	10	0	1	5	10
1	肺		卅	-	-	-	卅	-	-	-
4	肺		卅	+	-	-	卅	+	20	-
	肝		卅	-	-	-	卅	-	-	-
	脾		卅	-	-	-	卅	-	-	-
5	肺		卅	-	-	-	+	-	-	-
	肝		卅	-	-	-	+	-	-	-
	脾		卅	-	-	-	卅	-	-	-
7	肺		卅	-	-	-	+	-	-	-
	肝		卅	+	-	-	卅	8	-	-
	脾		卅	-	-	-	卅	+	-	-