

# 切除肺結核病巣の細菌学的並に病理学的研究

## 第 3 報

### 切除肺病巣内結核菌の海狸に対する病原性について

金沢大学結核研究所診療部（主任：卜部美代志教授）

出 口 国 夫

（受付：昭和31年9月30日）

#### 緒 言

Dubos の Tween albumin 培地<sup>1)</sup>、小川の 1%KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 培地<sup>2)</sup> 等のすぐれた結核菌培地は、結核菌の培養に際して動物接種法と比較して勝るとも劣らない成績をあげている。又 Hobby<sup>3)</sup> 等の提唱した長期液体培養法は病巣内結核菌の分離に於て卓越した成績を示している。近年、INH耐性菌の動物に対する病原性の低下

の報告が多く、動物接種法は結核菌の毒力の面から再検討が加えられてきている。

著者は切除肺病巣について病理学的並に細菌学的検索を併行して結核菌の生死の問題<sup>32)</sup> 並に薬剤耐性<sup>33)</sup> について報告したが、今回はこれら切除肺病巣内結核菌の毒力について検索を行った成績を報告する。

#### 材料並に方法

金沢大学結核研究所診療部に於て手術によつて得た切除肺病巣 168 について結核菌の培養と海狸接種とを同時に施行した。病巣内結核菌の培養法は、無菌的に取扱つた切除病巣に滅菌生理食塩水 4~5 ml を加えて碎挫し、その乳様物 0.1 ml 宛を 6~10 本の 1% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (小川) 培地面に注ぎ、培養 20 週迄観察した。約半数例に就ては更に岡・片倉培地、Löwenstein 培地、10%血清加 Kirchner 培地をも併用した。海狸接種法もすでに報告した。<sup>32)</sup> 即ち、Römer 反応陰性の海狸を用い、被検材料は大腿内側皮下に接種した。4 週毎に O. T. 100 倍液を以て「ツ」反応測定を行い、体重測定及び接種局所、所属淋巴腺の病変を記録した。死

亡せる海狸はその都度剖検を行い、生存せるものも 6 ヶ月後には全部屠殺して剖検を行った。各臓器は肉眼的に病変度を判定し、更に疑わしいものについては組織学的に検索を行った。

病変度は次の如く分類した。

- I 型：肺、肝、脾、淋巴腺等の全身的結核のあるもの。
- II 型：I 型よりも病変は軽いが、全身的結核が認められるもの。しかし結核による死亡例はないもの。
- III 型：接種局所の膿瘍形成及び所属淋巴腺の腫大を認めるが、全身的核結節は稀にしか認めないもの。
- IV 型：体の如何なる部位にも結核性病変がないもの。

#### 成 績

##### 1) 海狸接種法と培養法との成績比較。

全体として培養法による結核菌陽性率は 168 病巣のうち 94 病巣 (56%) であるのに対して海狸接種法による結核菌陽性率は 101 病

巣 (60%) であつて、海狸接種法は培養法よりやゝ高い陽性成績を得た。全病巣を病理学的所見より空洞病巣と非空洞病巣に大別して、夫々について培養法と海狸接種法による成績

を比較したのが第1表である。即ち空洞病巣、非空洞病巣何れに於ても海狸接種法は培養法よりやや高い陽性成績を示している。

次に病巣内結核菌を接種した海狸の病変度と培養成績を比較すると第2表の如くである。即ち海狸接種法でI型及びII型の病変を示した病巣内結核菌は101例中3例のみが同時に施行した培養法で陰性であり、他はすべて培養法で陽性であった。之に反し、海狸の局所病変が主であるIII型では42例中9例が培養法陰性成績を示した。更に海狸接種法陰性成績のIV型では67例中62例が培養陰性である。

以上の成績から、海狸接種成績が陽性的の場合に培養成績陰性例があり、逆に海狸接種成績陰性的の場合に培養成績陽性例があるが全体としては海狸接種法は培養法よりやや勝る成績を得た。

## 2) 病巣内結核菌を接種せる海狸の体重並に「ツ」反応の推移。

第1図に示す如く、各群共病巣菌接種後体重の増加を認めるが、III型、IV型では増加の度合が著しいのに反して、I型、II型では増

加の度合はやや緩慢である。

又、「ツ」反応の推移は第2図に示す如く、I、II、III型では病巣菌接種後平均4週で陽転しそのまま持続する。之に反して、IV型では接種後4週で弱陽性を呈することがあるが、その後反応は減弱し、8週後には消失する場合が多い。

## 3) 病巣内結核菌の薬剤耐性と海狸の病変度との関係。

第3表に示す如く、SM、PAS耐性を示す場合には、何れも同時に行つた海狸接種成績に於て強い病変を呈するものが多い。之に反して海狸接種成績でIII型、IV型の如き弱毒乃至無毒を示す場合INH耐性を示すことがやや多い傾向にある。しかしINH耐性を示した20例中、14例は海狸に対して強い病変を惹起せしめている。

以上からINH耐性菌は海狸に対して毒力がやや低下しているものがあるが、SM、PAS耐性菌と全く同様、海狸に対して強い病変を惹起せるものが多かつた。

## 考 按

従来人型結核菌の同定は海狸に対する病原性によつて行われてきている。即ち培養法で人型結核菌なることが疑わしい場合に動物接種を行つて確める方法がとられてきた。従つて、海狸接種法は結核菌の検出の点に於て培養法よりも優越性を認められてきているのは当然である。Hasenclever & Mckee<sup>29)</sup>は1948~1954年間に6613例の尿、喀痰、組織、胃液等について培養法と海狸接種法を併行した結果、447例の陽性例を得たが、動物接種法は培養法よりも陽性率が高かつたと報告している。病巣内結核菌について培養と海狸接種を併行したBeck & Yegian<sup>30)</sup>も、動物接種法は培養法よりやや陽性率が高いと報告した。兎がHall & Gleason<sup>31)</sup>は培養法は動物接種法よりやや勝ると報告し、更にHobby等<sup>3)</sup>は、病巣内結核菌について長

期液体培養法により培養成績の著しい向上を認め、培養法は動物接種法よりも遙かに高い成績を得たと報告している。

著者の検索例では、全体として海狸接種法は培養法よりもやや高い成績を得たが、前報の如く<sup>32)</sup>培地の種類によつて陽性率に若干の差異があり、液体培地は固型培地よりやや高い陽性率を得る点から考えて培養法の改良により従来 of 培養成績よりも更に高い陽性率を得るであろうと考えられる。この点について前述のHasenclever等の成績に於てもCorperの培地を用いた場合よりもHolmのLöwenstein-Jensen改良培地を用いた場合の方が陽性率が高く、培養陽性率が海狸接種陽性率に接近することからも充分窺われる。

近年、抗結核剤INHの登場により、INH耐

性菌についての報告が多い。中でも実験的にINH耐性を獲得せしめた結核菌は海狸に対して毒力が低下乃至消失しているとの報告が多い。4) 6) 7) 8) 9) 10) 11) 13) 15) 18) 23) 24) しかし、臨床的にINH治療患者から分離されたINH耐性菌のINH耐性化と弱毒化との間の平行関係については必ずしも意見の一致をみていない。即ち Meissner<sup>14)</sup>はINH耐性が高い程毒力の弱い例が多くなり、またINH使用期間と毒力との間には多少の平行関係があつたとし、Kazlowski<sup>16)</sup>はINH治療患者の肺病巣内結核菌について0.2 $\gamma$ /ml以上のINH耐性菌には海狸に対して毒力の低下しているものが多いことを報告している。しかし之に反して、Steenken & Wolinsky<sup>5)</sup>, Oestricher & Middlebrook<sup>17)</sup>, Meissner<sup>12)</sup>, Hinshaw<sup>25)</sup>, 佐藤<sup>22)</sup>等はINH耐性化と弱毒化は必ずしも平行しないとしている。

一方かかるINH耐性菌の毒力低下は海狸に対してのみ認めるものであつて、廿日鼠に対し

ては毒力の低下を認めないとの報告が多い。11)21)24)

以上の如く、実験的に作製したINH耐性菌は海狸に対して毒力を失う場合があることは確からしいが、INH投与患者から分離したINH耐性結核菌についての海狸に対する毒力低下は明らかではない。

著者の症例に於てはINH耐性の病巣内結核菌は同時に施行した海狸接種で陰性の成績を得る場合が少数例ながら存在した。しかし Hinshaw<sup>25)</sup>も述べている如く、INH投与前の感受性菌で海狸に対して毒力を消失していた例があることから考えて、海狸に対する結核菌の毒力は決して一様でないものと思われる。更に結核菌の毒力は、その対象が海狸、廿日鼠、人の場合によつて夫々異つている点から、海狸に対する毒力の低下を以て直ちに人体にあてはめるのは早計であろう。この点については山村<sup>28)</sup>, 小川<sup>26)</sup>, 牛場<sup>27)</sup>, Kazlowski<sup>16)</sup>等も全く同様に述べている。

## 結 論

病巣内結核菌の培養と海狸接種を同時に施行した結果、次の成績を得た。

- (1) 海狸接種法による陽性率は60%、培養法による陽性率は56%であつて、海狸接種法は培養法よりやや高い成績を得た。
- (2) 病巣内結核菌は海狸に対して病原性の低下を示すものが多く、全身的結核を来して斃

死するものは海狸接種陽性例中の30%であつた。

- (3) 病巣内結核菌のうち、INH耐性を示すものの中には、海狸に対して病原性の低下或は無毒化を示すものがあるが、多くの例では尚強い病原性を有していた。

## 文 献

1) Dubos, R. J., & Middlebrook, G. : Am. Rev. Tuberc., 57, 335, 1947. 2) 小川辰次 : 結核菌検索の基礎とその応用, 1951, 3) Hobby, G. L., et al. : Am. Rev. Tuberc., 70, 191, 1954. 4) Peizer, L. R., et al. : Am. Rev. Tuberc., 68, 290, 1953. 5) Steenken, W. Jr., & Wolinsky, E. : Ibid., 68, 290, 1953. 6) Peizer, L. R., et al. : Ibid.,

69, 1022, 1954. 7) Peizer, L. R., et al. : Ibid., 70, 728, 1954. 8) Middlebrook, G., & Cohn, H. L. : Science, 118, 297, 1953. 9) Barnett, M., et al. : Lancet, 1, 314, 1953. 10) Stewart, S. M. : Am. Rev. Tuberc., 69, 641, 1954. 11) Morse, W. C., et al. : Ibid., 69, 464, 1954. 12) Meissner, G. : Beitr. Klin. Tbk., 110, 538, 1954. 13)

Meissner, G. : Ibid., 113, 63, 1955. 14)  
 Meissner, G. : Ibid., 113, 280, 1955. 15)  
 Czanik, P., et al. : Ibid., 114, 304, 1955.  
 16) Kazlowski, J. P., et al. : Am. Rev. Tuberc., 73, 266, 1956. 17) Oestricher, R., & Middlebrook, G. : Ibid., 71, 390, 1955. 18) 金井興美 : 医学と生物学, 34, 248, 1955. 19) 金井興美 : 同誌, 35, 105, 1955. 20) Cohn, M. L., et al. : Am. Rev. Tuberc., 70, 641, 1954. 21) Bloch, H., et al. : Ibid., 68, 734, 1953. 22) 佐藤直行 : 結核, 30, 247, 1955. 23) 佐藤直行 : 同誌, 30, 455, 1955. 24) 福永慶子 : 東京女子医大雑誌, 25, 153, 1955. 25) Hinshaw, H. C.,

et al. : Transactions of the 12th Conference of the Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration, Army, Navy, Feb. 1953, P. 117. 26) 小川辰次 : 日結, 14, 564, 1955. 27) 牛場大藏 : 結核の臨床, 3, 1, 1955. 28) 山村雄一, 他 : 同誌, 3, 575, 1955. 29) Hascenclever, H. F., & Mckee, A. P. : Am. Rev. Tuberc., 72, 687, 1955. 30) Beck, F., & Yegian, D. : Ibid., 66, 629, 1952. 31) Hall, W. H., & Gleason, D. F. : Tr. 12th Conf. on the chemo. of Tuberc. P. 219. 32) 出口国夫 : 金大結研年報, 13 (下), 63, 1955. 33) 出口国夫 : 同誌, 1956 (印刷中)

第1表 病巣内結核菌の培養と海猿接種成績との比較

病巣	検出法	陽性数	陰性数
空洞 55	培養法	49	6
	海猿接種法	51	4
非空洞 113	培養法	45	68
	海猿接種法	50	63

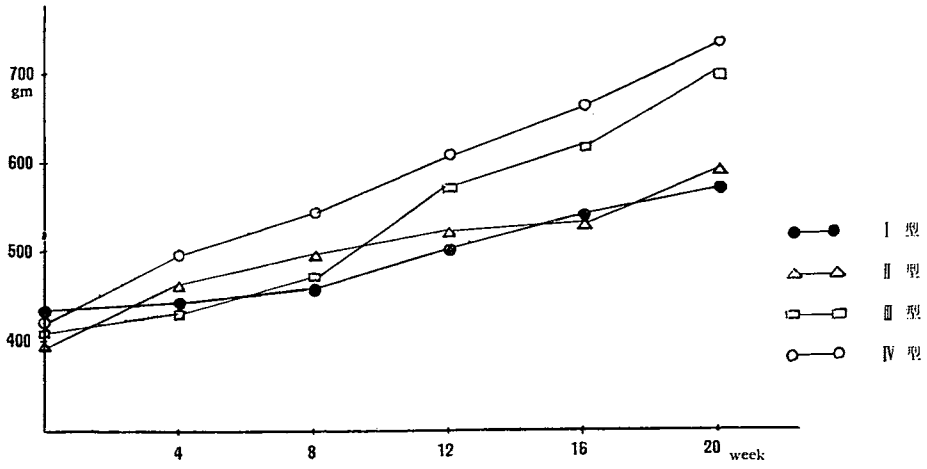
第3表 病巣内結核菌の薬剤耐性と海猿病変度との関係

病変度	S M		PAS		INH	
	耐性	感受性	耐性	感受性	耐性	感受性
I	13	21	8	26	9	25
II	7	14	3	18	5	16
III	1	32	0	33	5	28
IV	0	5	0	5	1	4

第2表 病巣内結核菌を接種せる海猿の病変度と培養成績との関係

病変度	例数	培養陽性数	培養陰性数
I型	34	33	1
II型	25	23	2
III型	42	33	9
IV型	67	5	62

第 1 図 病巣内結核菌を接種せる海猿の体重の推移



第 2 図 病巣内結核菌を接種せる海猿の「ツ」反応の推移

