

細菌の薬剤耐性に関する研究

第 1 報

結核菌の各種抗結核剤に対する耐性に関する研究

第 3 編 SM 並びに PAS 耐性結核菌による実験的結核
海狸に対する SM, PAS, O·M の効果に就て

金沢大学結核研究所細菌免疫部 (主任 : 柿下正道教授)

松 田 知 夫

(受付 : 昭和29年10月18日)

**Tomoo MATSUDA : STUDIES ON THE RESISTANCE OF MICROORGANISMS
AGAINST THE VARIOUS CHEMICALS REPORT I.**

Studies on the Resistance of Tubercle Bacilli Against the Various Kind of
Chemotherapeutics

Part 3. Streptomycin, para-Aminosalicylic Acid and ortho-Aminophenol in Experimental
Tuberculosis of Guinea Pigs Infected with Tubercle Bacilli Resistant to Streptomycin and
para-Aminosalicylic Acid.

*Department of Bacteriology and Immunology, Research
Institute of Tuberculosis, Kanazawa University.*

(Director : Prof. Masamichi KAKISHITA)

(Received for publication: Oct. 18, 1954.)

緒 言

私は先に結核菌が Streptomycin (以下 SM と略記) に対して容易に耐性となることを試験管内実験¹⁾並びに臨床的²⁾に証明した。そこで、一旦結核菌が SM に耐性となつた場合の治療対策は重要な研究課題となつて来る。

此の問題に関して、SM 耐性菌は他の抗結核剤に対しては試験管内に於て感性菌と同様な感受性を有する³⁾ので SM 耐性結核症に対し之等薬剤との切り換え或は併用が提唱されて居り、事実 INAH については実験的に著明な効果を認めた報告が多い^{4) 5)}。

一方小林等⁷⁾は海狸の SM 感性菌による実験的結核症に対して o-Aminophenol (以下 OM と略記) が優れた効果を有することを認めている。

そこで私は第 2 報⁸⁾に於て述べた如く、SM 及び PAS を以て夫々単独に治療せる一肺結核患者より SM 並びに PAS に対して耐性を有する人型結核菌荒永株を分離したので、今回は本菌株による実験的結核海狸に対し、SM, PAS, OM を以て治療を試みその効果の比較検討を行つたのでここに報告する。

第1章 荒永株に就て

前に述べた如く PAS 2,257g, SM 43g, OM 84.35g を夫々単独に投与せる結核患者より分離した SM 並びに PAS 耐性の人型結核菌荒永株を海狸に接種し、之に対し治療実験を行うに当り、荒永株の各種抗結核剤に対する感受性並びに海狸に対する毒力を検した所、その成績は次の通りであつた。

I) 各種抗結核剤に対する感受性の測定
 間接法により Kirchner 液体培地を用い測定した成績は第1表の通りで、SM では100倍でも尙旺盛な発育を認め PAS に対しては80,000倍より発育するのを認めたが、INAH, Tbl, OM では対照の感性菌“H₂”株と同様の感受性を有していることを知つた。

第1表 各種抗結核剤の荒永株に対する試験管内に於ける発育阻止力

抗結核剤の種類 菌株	Streptomycin	PAS	o-Aminophenol	Tbl	INAH
荒永株	[1: 100]*	1: 40,000	1: 1,280,000	1: 40,000	1:10,240,000
人型結核菌“H ₂ ”株	1: 640,000	1: 5,120,000	1: 1,280,000	1: 40,000	1:10,240,000

* 100倍でも尙発育することを表わす。

又荒永の死後剖検の際に肺臓内各種病変部並びに脾臓より分離せる菌株について夫々同様の測定を行つたが、その結果は第2表に示す通り

で生前に喀痰中より分離せる菌株と殆んど差異を認めなかつたので以後の実験には生前喀痰より分離せる菌株を使用した。

第2表 肺結核患者荒永の剖検時に於て各種病変部より分離せる結核菌に対する抗結核剤の試験管内に於ける発育阻止力

抗結核剤の種類 菌分離部位	Streptomycin	PAS	o-Aminophenol	Tbl
空洞壁	[1: 100]	1: 20,000	1: 1,280,000	1: 40,000
肺浸潤部	[1: 100]	1: 40,000	1: 1,280,000	1: 20,000
肺門淋巴腺	[1: 100]	1: 40,000	1: 1,280,000	1: 20,000
脾臓	[1: 100]	1: 20,000	1: 1,280,000	1: 20,000
人型結核菌“H ₂ ”株	1: 640,000	1: 5,120,000	1: 1,280,000	1: 40,000

II) 海狸に対する毒力に就て

海狸3頭宛の3群に対し夫々荒永株の0.1, 1.0, 5.0mg を鼠蹊部内側皮下に接種し1カ月後に撲殺しその結核病変を比較した所0.1, 及び1.0mg 接種群では肺臓, 脾臓, 肝臓共に定型的な結核結節少く、且結核菌の定量培養成績に於ても全く集落の発生を見ないか僅に数個の集落を認めたのみであつたが、5mg 接種群に於てはじめて各臓器に多数の結核結節が認められ定量培養に於ても可成の集落発生が見られた。又渡辺⁸⁾等の方法により人型結核菌“H₂”

株と荒永株の0.1mg を夫々3頭宛の海狸の脳内に接種しその生存日数を観察した所、“H₂”株を接種せるものの平均生存日数は27日であつたのに対し荒永株接種群では2カ月を経過するも死亡せず。3カ月目に至り撲殺しその脳より結核菌培養を試みた所多数の集落発生を認めた。

SM 耐性結核菌の毒力に関しては多くの報告があり毒力に差を認めずとするもの⁹⁾低下を認めるもの¹⁰⁾等必ずしも意見の一致を見ていない。又薬剤耐性とは無関係に結核患者より新し

く分離した結核菌でもその海猿に対する毒力は 0.1mg 脳内接種で生存日数に18日前後より2カ月迄の開きがあると云う報告⁸⁾もある。然し荒永株の場合には化学療法開始前の菌についての毒力検査を行つてないので薬剤耐性による毒

力の低下であるか否かは決定出来ないが明かに毒力の低下せる菌株であることは間違いはないので前述の成績に基き以後の実験には 5mg 皮下接種を行つた。

第2章 SM 並びに PAS 耐性結核菌荒永株感染海猿に 対する SM, PAS, OM の効果に就て

実験方法

1) 実験動物：100 倍旧 ツベルクリンで皮内反応陰性の海猿24頭を6頭宛の4群に分ち夫々対照群(非治療群), SM 治療群, PAS 治療群, OM 治療群とした。

2) 感染方法：荒永株の Kirchner 液体培地3週間表面培養の菌を採り、滅菌濾紙を以て可及的に水分を除去して、秤量之より滅菌生理的食塩水を以て 5mg/0.1cc の浮遊液を作成しその 0.1cc を全海猿の右大腿

内側皮下に接種した。

3) 治療方法：各海猿は感染後 100 倍倍旧ツベルクリンによる皮内反応が完全に陽性となるのを確め(約2週後)治療を開始した。治療方法としては所謂“Depot-Therapy”を採用し小林等⁷⁾の方法により1%ゲラチン加生理的食塩水を各薬剤の溶媒として使用した。使用せる薬剤の種類, 1回の投与量, 投与方法, 投与回数等は第3表に示す通りである。

第3表 治療方法

群	別	動物数	使用薬剤	1回の投与量	投与方法	投与回数
治療群	SM 治療群	6	SM (塩野義)	40mg *	脊部皮下**(1日1回毎日)	50
	PAS治療群	6	PAS(武田)	200mg	脊部皮下 (1日1回毎日)	50
	OM 治療群	6	OM (金大結研)	50mg	脊部皮下 (1日1回毎日)	50
対照群		6	1% Gelatin 加食塩水を毎日治療群と同様に注射した。			

* 各薬剤の所用量を 1% Gelatin 加食塩水 1.0cc を溶媒として注射, その際 SM, PAS は完全に溶解するか; OM では完全に溶解せぬので半懸濁液として使用した。

** 時々部位を変えて潰瘍の発生を防いだ。

4) 経過観察：毎週体重測定, 全身状態, 菌接種局所並びに隣接淋巴腺の観察を行い, 2週毎に100倍旧ツベルクリンによる皮内反応を行つた。

5) 剖検所見：各薬剤投与50回終了後直ちに撲殺剖検, 肉眼的に各臓器並びに淋巴腺の病変度を観察すると共に肺臓, 肝臓, 脾臓を10%ホルマリン固定後組織標本を作成し, その病理組織学的所見をも比較検討した。

6) 各臓器内結核菌の定量培養：各動物の肺臓, 肝臓, 脾臓に就てその一定部位を 0.2g 宛切り小川¹¹⁾の方法により1%苛性曹達2ccを以て磨細均等化したもの 0.1cc を夫々小川1%培地に接種し 37°C で5週間観察しその集落発生数を比較した。尙夫々の治療群の各臓器より分離せる結核菌につき, 各抗結核剤に対する抗菌力をも測定した。

実 験 成 績

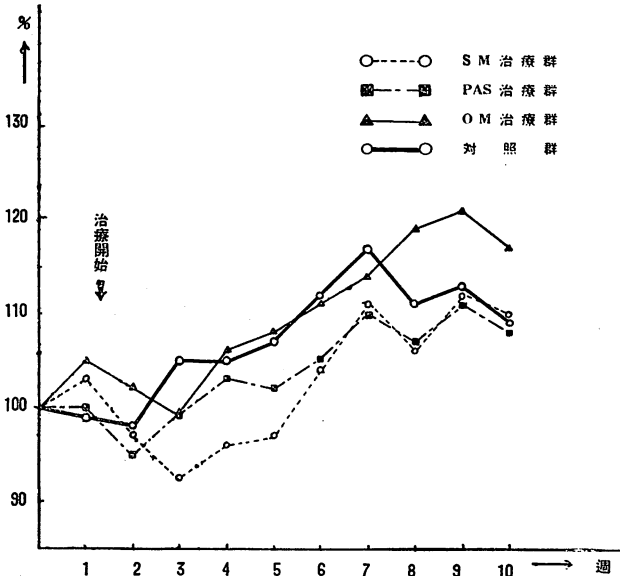
各群に於ける実験成績を項目別に述べると以下の通りである。

A) 経過観察に於ける成績

1) 体重の経過： 第1図は菌接種前の各群の平均体重を100%とし、各群の体重増減経過をグラフに表わしたものである。之によればOM治療群は治療開始後漸次増加し撲殺時には約17%の増加を見た。対照群は大体OM治療群と同様の経過を辿るも第7週より漸次体重減少を始め撲殺時の体重増加率は9%であつた。SM治療群並びにPAS治療群では治療開始後5~8%の減少を認め、その後次第に増加し撲殺時には対照群と同様の増加率であつたが、途中の経過では常に対照群より少なかつた。

即ち体重増加率はOM治療群最も良くPAS並びにSM治療群は対照群より僅に劣つていた。

第1図 体重増加曲線



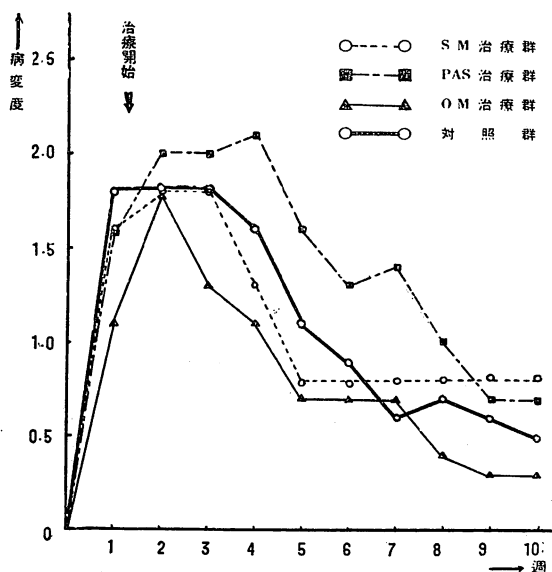
第4表 菌接種局所並に隣接淋巴腺の病変度判定基準

部位 程度	菌 接 種 局 所	隣 接 淋 巴 腺
一	全く変化なきもの。	腫大、硬結を全く融和せざるもの。
±	硬結不明確なるもの又は略々完全に治癒したもの。	米粒大未満の硬結。
+	硬結小豆~大豆大のもの又は瘰癧形成をなし囊孔再開の恐れなきもの。	米粒大~小豆大の硬結。
++	示指頭大以下の硬結或は膿瘍形成のもの又は痂皮形成或は囊孔閉鎖は見たが、再開の恐れあるもの。	大角豆大の硬結。
+++	拇指頭大の膿瘍形成あるもの又は囊孔或は潰瘍の現存するもの。	大豆大~豌豆大の硬結。
		蚕豆大以上の硬結。

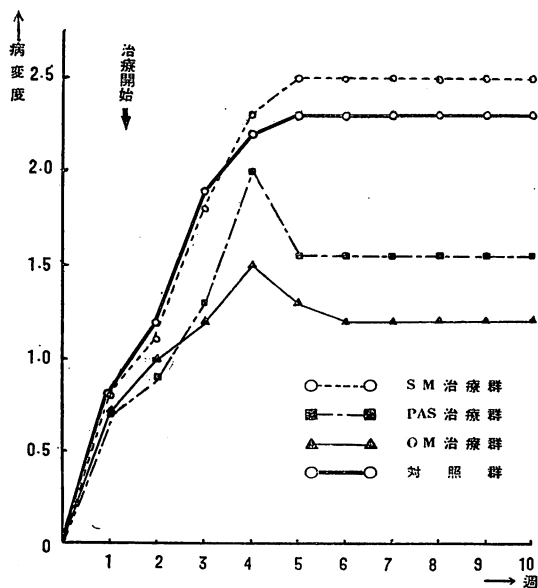
2) 菌接種局所並びに所属淋巴腺の平均病変度： 第4表の基準により各群の病変を観察

した。その経過を各群の平均病変度を以て図示すれば第2図並びに第3図の通りである。

第2図 菌接種局所の平均病変度



第3図 菌接種部所属リンパ腺の平均病変度



即ち菌接種局所の病変は各群共感染後3週頃を頂点として急速に治癒の傾向を辿つて居り、各群の間に著明な差は認められないが、その治癒傾向はOM治療群>対照群>PAS治療群>SM治療群の順であつた。

所属リンパ腺腫脹の程度は各群共4~5週目に最高となり、SM治療群が最も著明で次で対照群より僅に小さく共に縮小の傾向なく撲殺時に至つて居る。PAS治療群は最高時に於ても対照群より相当小さく、又OM治療群は更に軽度で共にその後1~2週の間僅に縮小したがそのまゝ撲殺時に至つて居る。

3) ツベルクリンアレルギー：100倍旧ツベルクリンを以てせる皮内反応成績は第5表の通りであるが、各群の間に特に差異は認められなかつた。

B) 剖検時に於ける成績

1) 肉眼的所見：各臓器の病変度は第6表に示した通りであるが、之より対照群の各臓器の平均病変度を100%とした時の各治療群の肺臓・肝臓・脾臓・菌接種部リンパ腺の平均病変度を求むれば第7表の通りである。之を各臓器別に述べれば以下の如くなる。

第5表 「ツ」反応の成績表 使用ツベルクリン 100倍 O.T.

群別	反応度	前	2	4	6	8	10	群別	反応度	前	2	4	6	8	10
			週	週	週	週	週				週	週	週		
S M 治療群	—	6	0	0	0	0	0	O M 治療群	—	6	0	0	0	0	0
	±	0	0	0	0	0	1		±	0	2	0	0	0	2
	+	0	2	2	4	2	1		+	0	2	4	5	5	2
	++	0	4	4	2	4	3		++	0	2	2	1	1	2
	+++	0	0	0	0	0	1		+++	0	0	0	0	0	0
++++	0	0	0	0	0	0	++++	0	0	0	0	0	0		
PAS 治療群	—	6	1	0	0	0	0	対照群	—	6	0	0	0	0	0
	±	0	0	1	0	0	0		±	0	1	0	0	0	0
	+	0	2	4	4	3	5		+	0	4	5	6	5	4
	++	0	3	1	2	3	1		++	0	1	1	0	1	2
	+++	0	0	0	0	0	0		+++	0	0	0	0	0	0
++++	0	0	0	0	0	0	++++	0	0	0	0	0	0		

— 0~4mm ± 5~9mm + 10~14mm
 ++ 15~19mm ++ 20~24mm +++ 25< mm

第6表 各海猿の肉眼的所見

群別	海猿番号	臓器の種類	菌接種局所	肺臓	肝臓	脾臓	大網	腹膜	深胤蹙腺		浅胤蹙腺		膝巴腺下淋		仙骨部淋巴腺	腸間膜腺	肝門腺	気管支腺	浅頸部淋巴腺
									右	左	右	左	右	左					
S M 治療群	1	+	++	++	+	—	—	—	—	++	++	—	++	++	+	++	+	+	—
	2	+	++	+	±	—	—	±	+	+	++	—	++	++	±	++	+	+	—
	3	±	++	+	++	—	—	—	+	+	++	—	+	++	±	++	+	+	—
	4	—	+	++	++	+	—	—	++	+	++	—	++	++	±	++	+	+	—
	5	++	++	+	++	—	—	—	—	++	++	—	++	++	+	++	+	+	—
	6	—	++	++	±	—	—	—	++	++	++	—	++	++	+	++	+	+	—
	平均病変度	0.8	2.0	1.9	1.6	0.2	0	0.1	1.2	1.7	2.5	0	3.2	2.1	1.3	2.5	3.2	0.3	
PAS 治療群	1	+	±	++	+	—	—	—	+	+	++	—	+	+	—	++	+	—	
	2	—	++	+	+	—	—	—	+	+	++	—	++	+	+	+	+	—	
	3	+	++	++	++	—	—	—	—	+	—	—	++	++	++	++	+	++	
	4	—	++	++	++	—	—	—	+	—	++	—	++	++	++	++	+	+	—
	5	—	++	++	±	—	—	—	—	+	—	—	+	+	++	++	++	+	—
	6	++	+	++	+	—	—	—	++	++	++	—	++	+	+	++	++	++	—
	平均病変度	0.7	2.0	2.7	1.5	0	0	0	1.0	0.8	1.8	0	2.2	1.3	1.5	2.3	1.5	0.8	
O M 治療群	1	++	+	+	+	—	—	—	+	—	+	—	—	+	—	++	+	—	
	2	—	++	±	++	—	—	—	+	+	—	—	+	+	++	+	+	—	
	3	—	++	+	+	+	—	—	—	+	+	—	—	+	+	++	+	—	
	4	—	++	++	±	—	—	—	+	+	+	—	++	+	+	++	+	—	
	5	—	±	—	+	—	—	—	+	+	++	—	++	++	+	++	+	—	
	6	—	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+	—	
	平均病変度	0.3	1.6	1.3	1.3	0.2	0	0	0.5	0.7	1.0	0	0.8	1.0	0.7	2.0	0.8	0	

対 照 群	1	—	+	++	+++	++++	—	—	++	+++	++++	—	—	++	+++	++++	—	—
	2	±	+	++	+++	++++	—	—	++	+++	++++	—	—	++	+++	++++	—	—
	3	±	+	++	+++	—	—	—	+	++	+++	—	—	++	+++	—	—	—
	4	±	++	+++	++++	—	—	—	—	++	+++	—	—	++	+++	—	—	—
	5	±	+	++	+++	—	—	—	—	++	+++	—	—	++	+++	—	—	—
	6	+	++	+++	—	—	—	—	++	+++	—	—	+	++	+++	—	—	—
	平均病変度	0.5	2.2	2.8	2.6	0.7	0.2	0	1.0	1.8	2.6	0	0.8	1.8	1.8	2.9	0.8	0

第7表 肉眼的所見

群 別	臓 器	肺 臓	肝 臓	脾 臓	接 種 部 腺
S M 治療群		90.8%	67.2%	73.5%	103.8%
P A S 治療群		90.1%	94.6%	57.4%	79.8%
O M 治療群		71.0%	44.6%	49.0%	42.3%
対 照 群		100.0%	100.0%	100.0%	100.0%

a) 肺臓： PAS 治療群, SM 治療群はほぼ同程度で(約90%) 対照群より僅に良好であり OM 治療群は更に良好であつた。(約70%)

b) 肝臓： 治療群中 PAS 治療群が最も悪く(約95%) 次で SM 治療群(67%) OM 治療群(45%) の順であつた。

c) 脾臓： 一般に対照群に比し良好で, その内 OM 治療群最も良く(50%) 次で PAS 治療群(57%) SM 治療群は最も悪かつた。(74%)

d) 所属淋巴腺： SM 治療群は対照群より僅に悪く(104%) OM 治療群は最も良好で(42%) PAS 治療群はその中間の値を示した。(80%)

e) 各臓器の平均重量の比較： 各群別に著明な差は認められないが, 肝臓は一般に各群を通じて大きく殊に SM 治療群に著明であつた。脾臓では各治療群の間に余り差は無かつたが, 何れも対照群よりは小さかつた。(第8表並びに附図参照)

第8表 各臓器の平均重量の比較

群 別	臓器別	肺 臓	肝 臓	脾 臓
S M 治療群		4.4g (1.06)*	37.1g (8.88)	1.7g (0.40)
P A S 治療群		5.1g (1.28)	30.0g (7.59)	1.6g (0.40)
O M 治療群		4.9g (1.18)	30.1g (7.30)	1.4g (0.35)
対 照 群		5.6g (1.29)	30.3g (7.02)	2.1g (0.47)

* () 内は体重に対する%を表わす。

f) 各群の感染指数の比較： 海猿の最大病変度を100とし之を肺臓30, 肝臓25, 脾臓35, 所属淋巴腫10の割とした時の海猿の各臓器の病

変度の総和をその動物の感染指数とした。此の方法により各群の平均病変度より夫々の感染指数を求めると第9表の通りである。

第9表 結核の感染指数

	肺 臓 (最大30)	肝 臓 (最大25)	脾 臓 (最大35)	接 種 部 淋 巴 腺 (最大10)	感染指数 (最大100)
S M 治療群	13.5	11.8	16.7	4.6	46.6
P A S 治療群	14.8	16.5	13.0	3.5	47.8
O M 治療群	11.5	7.8	11.1	1.9	32.3
対 照 群	16.4	17.5	22.5	4.4	60.8

即ち SM 治療群 46.6, PAS 治療群 47.8 で
余り差はなく対照群の 60.8 より良好であつた。
又 OM 治療群は 32.3 で最も 良好であつた。

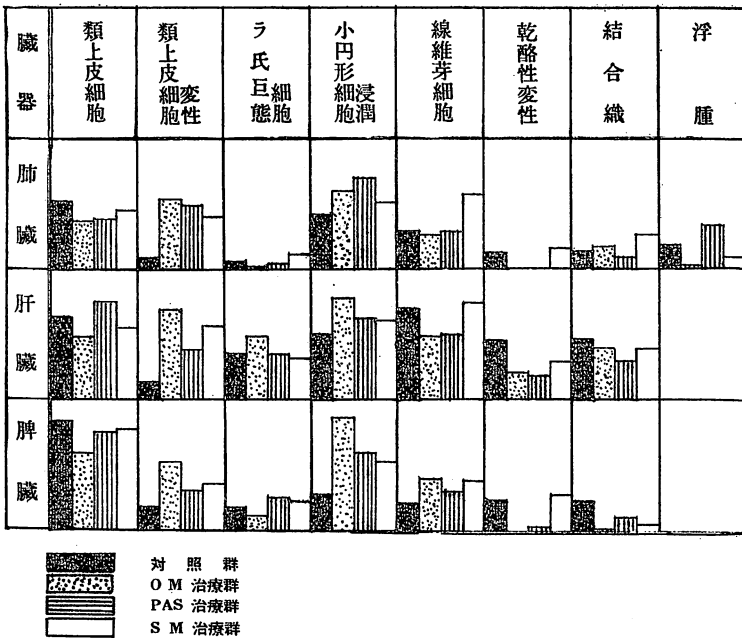
2) 病理組織学的所見

一般に肉眼的所見と一致して居り, 肺臓では

OM 治療には滲出型病変は見られず他の群では
何れも滲出型病変を認めた. 又肝臓では各群と
も病変強く内層にまで及ぶ変化が見られたこと
が特異な点であつた。

第4図は各臓器別に主要な所見を比較したも

第4図 病理組織学的所見



ので之によれば一般に治療群は対照群に比し類
上皮細胞浸潤少く殊に OM 治療群は 少なかつ
た. 然し類上皮細胞の変性については全く逆の
関係が見られた. 巨態細胞の出現は概して肝臓
に多く見られたが, 各群の間には著明な差は認
められなかつた. 小円形細胞の浸潤は治療群に

多く対照群に少く 治療群の間では OM 治療群
>PAS 治療群>SM 治療群の順で唯肺臓に於て
は PAS 治療群の方が OM 治療群より 著明で
あつた. 線維芽細胞は各臓器を通じて SM 治療
群に多く 認められた. 乾酪変性は各臓器とも
SM 治療群・対照群に強く 認められ他の群には

全く認められぬか僅に認められたに過ぎなかつた。結合織の増殖は全般を通じて余り著明な差は認められなかつた。又肺臓に於ける浮腫の状態は PAS 治療群に最も著明で次で対照群に認められたが、SM 治療群、OM 治療群には余り認められなかつた。

C) 定量培養成績

集落発生数は SM 治療群、PAS 治療群、対照群の間には著明な差は認められなかつたが、OM 治療群では之等よりも明かに少なかつた。(第10表参照) 更に各臓器より分離せる菌につき SM, OM, PAS に対する感受性の測定を行った所実験前の荒永株について測定したものと全く同様であつた。

第10表 各臓器中の結核菌定量培養成績

		肺 臓	肝 臓	脾 臓			肺 臓	肝 臓	脾 臓
SM 治 療 群	1	(+)	(+)	(++)	OM 治 療 群	1	(+)	(###)	(+)
	2	(++)	(###)	(###)		2	(-)	(+)	(-)
	3	(+)	(++)	(##)		3	(+)	(++)	(##)
	4	(-)	(++)	(##)		4	(+)	(-)	(-)
	5	(-)	(+)	(###)		5	(+)	(++)	(++)
	6	(+)	(##)	(###)		6	(-)	(-)	(+)
PAS 治 療 群	1	(-)	(+)	(++)	対 照 群	1	(+)	(++)	(+)
	2	(###)	(++)	(+)		2	(-)	(##)	(##)
	3	(+)	(###)	(##)		3	(-)	(++)	(##)
	4	(-)	∞	(###)		4	(##)	(###)	(##)
	5	(+)	(###)	(-)		5	(-)	(##)	(++)
	6	(++)	(###)	(+)		6	∞	(###)	(##)

(-) 0 (+) 1~10 (++) 11~50
 (##) 51~100 (###) 100< ∞ 無 数

総括並びに考按

以上の実験成績により明かな如く、経過観察、剖検時の肉眼的所見並びに定量培養成績に於て OM 治療群に最も著明な治療効果を認めることが出来る。此の事は病理組織学的所見に於ても OM 治療群は他の群に比して肉芽性増殖性結核の傾向強く、且類上皮細胞の変性が著明であり、肺臓に於て浮腫が認められなかつた点より裏付けられる。

一方荒永株は SM に対しては試験管内に於てその 100 倍溶液中でも発育する様な高度 SM 耐性菌であり治療実験に於て SM が直接菌に作用するとは思われなにもかゝりならず SM 治療群は対照群に比して病変が軽度であつたことは注目さるべきであると思う。之を病理組織学

的所見より見れば、SM 治療群では類上皮細胞、巨態細胞の出現、乾酪変性の強さ等では対照群と殆んど同程度であつたのに対し、類上皮細胞の変性、線維芽細胞の増殖、小円形細胞の浸潤等が対照群より著明であり明かに治癒傾向の強いことが認められた。又 SM は一般的な生体防衛機能を昂進させると云う報告も多い^{12,13)}。即ち SM は結核菌に直接作用する以外に結核病変に対する自然治癒の傾向を増強させる作用を有する為ではないかと思われる。之等の事は又 SM 耐性の結核患者に対して SM 治療が或程度有効であると云う臨床的事実の実験的根拠の一つとなり得ると考える。

結 論

結核患者より分離せる SM 並びに PAS 耐性の人型結核菌を接種せる海狸に対し, SM, PAS, OM を以て治療を施し, 経過観察, 剖検時の肉眼的並びに病理組織学的検索, 臓器内結核菌の定量培養を行い次の成績を得た.

1) 各群中 OM 治療群に最も著明な治療効果

を認め, PAS 治療群は之に次ぐ成績であつた.

2) SM 治療群に於ても尙その病変は対照群より軽度であつた.

3) 治療終了後各臓器より分離せる菌は, SM PAS, OM に対して夫々海狸接種前の菌と同様の感受性を示した.

文 献

1) 松田知夫 : 金大結研年報, 10 (下), 61, 1952. 2) 松田知夫 : 金大結研年報, 12 (中), 57, 1954. 3) 柳沢謙 : 日本医事進報, 1487, 8, 1952. 4) Alfred, G. Karlson, et al., : Am. Rev. Tbc., 66 (4), 477, 1952. 5) 柳沢謙, 他 : 結核研究の進歩, 1 (1), 42, 1953. 6) 神津克巳, 他 : 医療, 7 (7), 30, 1953. 7) 小林喜順, 他 : 金大結研年報, 10 (上) 193, 1952. 8) 渡

辺喜海 : 結核, 18 (12), 1050, 1944. 9) 小酒井望, 他 : 医学と生物学, 19 (2), 93, 1951. 10) Alfred, G. Karlson : Brit. Med. J., 1009, 1948. 11) 小川辰次 : 結核菌検索の基礎と応用, 194. 12) 野中宏 : 日本病理学会々誌, 39 (地方会), 16, 1950. 13) 尾関一郎 : 結核, 27 (5), 5,; 27 (6), 1,; 27 (7), 22, 1952.

Summary

A strain of human-type tubercle bacillus resistant in vitro to streptomycin (SM) and to p-aminosalicylic acid (PAS) was isolated from a pulmonary tuberculosis patient receiving SM and PAS.

Comparative experiments in relation to the antituberculous effect of o-aminophenol (OM), SM and PAS were carried out upon the experimental tuberculosis in guinea-pigs infected with the SM- and PAS-resistant tubercle bacillus.

Twenty-four guinea-pigs infected with the resistant organism were divided into four groups of 6 each as follows: 1) animals for control; 2) those treated with a daily dose of 40mg SM; 3) those treated with a daily dose of 200mg sodium salt of PAS; and 4) those treated with a daily dose of 50mg OM. SM and PAS were dissolved in 1% gelatine-saline, and OM was suspended in 1% gelatine-saline. The drugs were injected subcutaneously once daily. The period of treatment started on the 14th day of infection and continued for 50 days. Findings of autopsy made on the 64th day of infection were as follows:

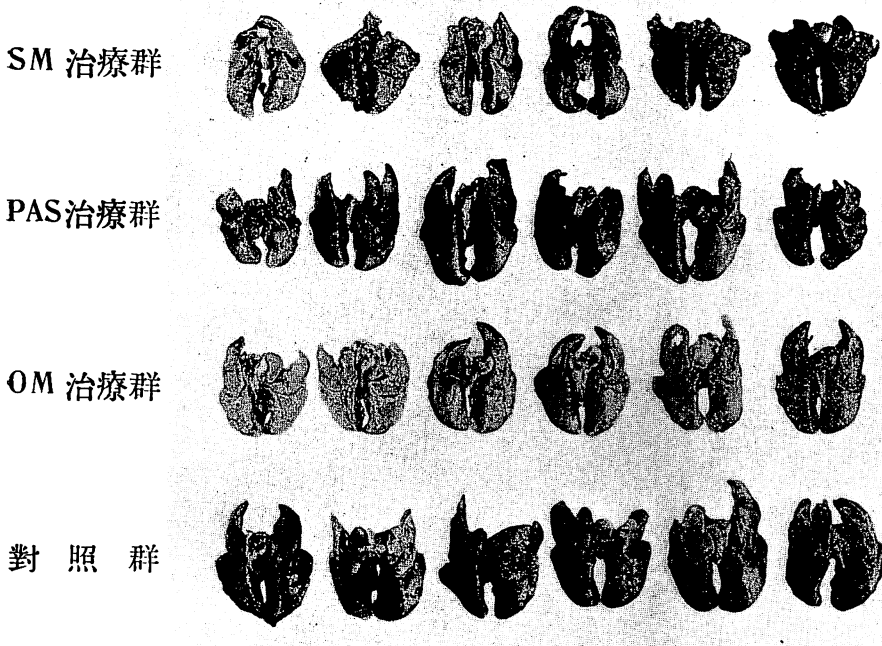
1) As compared with the untreated control animals, the group of animals treated with OM showed far less degree of tuberculous lesions of visceral organs.

2) However, PAS-treated animals and SM-treated animals showed against the control animals only slight inhibition of the spread of tuberculosis infection.

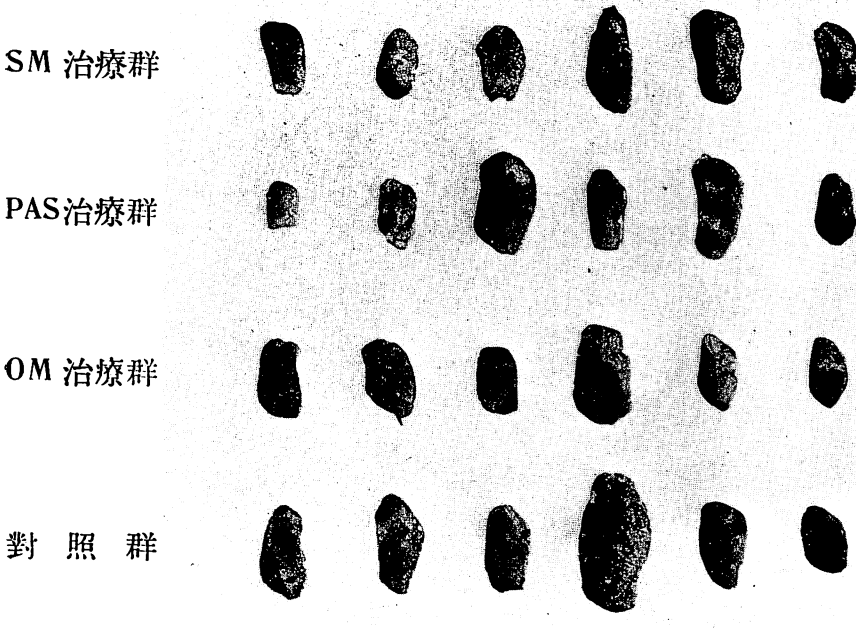
Further, a series of comparative tuberculo-bacteriostatic in vitro tests were carried out with the original SM- and PAS-resistant strain and the tubercle bacilli isolated from each organ of the experimental animals; all the isolated organisms tested were found to be resistant to SM and PAS, but highly sensitive to OM, as was in the tests with the original strain.

松田論文附圖 (1)

附圖 1 肺臟所見



附圖 2 脾臟所見



附圖 3 肝臟所見

