

【 121 】

氏名	川 村 勝 かわ むら まさる
学位の種類	医学博士
学位記番号	論医博第93号
学位授与の日付	昭和38年6月25日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	耐性菌の感染病理に関する実験的研究 —テトラサイクリン系抗生剤耐性ブドウ球菌について—

論文調査委員 (主査) 教授 鈴江 懐 教授 岡本耕造 教授 田部井 和

論 文 内 容 の 要 旨

近年薬剤耐性菌さらにこれによる感染症の出現が感染性疾患の解明に新たな問題を提示しているが本実験はこれ等耐性菌の諸性状とこれが感染病理を究明することを目的として行なわれた。

実験に供した菌は *Micrococcus pyogenes* var. *aureus* 209 p 株とこれの chlortetracycline (Aureomycin), oxytetracycline (Teramycin), tetracycline (Acromycin) 各 300r 耐性菌である。実験成績によるこれ等耐性菌の形態、諸性状は次のごとく要約される。

- 1) 耐性菌は原株と明らかな差異を示し、これ等の差異は動物通過、継代培養によって変化せず安定である。
- 2) 耐性菌は膨大あるいは双球菌様形態を示し単染色では淡染性を示す。
- 3) 色素産生能を欠除し白色または灰白色の小さな Colonies を作る。
- 4) 菌力は $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{3}$ に減弱する。
- 5) 血漿凝固性、血球溶解性には大差を認めないがゼラチン溶解性は全く欠除している。
- 6) 各種 pH 培地、ペプトン水における発育は原株に比し低下を示す。
- 7) 拡散因子の拡散率はいずれも低下を示す。
- 8) 耐性菌相互間には完全交叉耐性が成立し Chloramphenicol, Sulfa 剤には、相当強く交叉耐性を、Penicillin, Erythromycin, Cyanin 系感光色素には感性を示す。
- 9) 耐性菌は原株と異なる抗原性を示す。殊に正常家兎、マウス人血清のいずれもが原株とのみ凝集し耐性菌とは全く凝集を示さなかったことは注目に値する。

次に耐性菌の感染病理を究明するためマウスの皮下ならびに腹腔内に一定量の菌を接種し、それぞれ皮下膿瘍、敗血症を発症させ皮膚および全身臓器の組織標本について検討した。皮下膿瘍の組織所見は原株と耐性菌との間に興味ある差異を示し、菌接種後3日目の標本では原株によるものは渗出性機転、細胞反応が顕著で浮腫、充鬱血、出血、好中球の浸潤、膿瘍の形成等が高度で好中球の浸潤は筋層や漿膜に及ん

でいるが、耐性菌によるものでは一般に菌の大集落を認め、滲出性反応を欠くかまたはきわめて軽度である。また菌接種後7日目の標本では原株によるものは著明な肉芽の形成、膿瘍の被包化、菌集落の凝固壊死を示すが耐性菌によるものは好中球の浸潤が著明で浮腫、充鬱血、出血等を認め好中球の浸潤は筋層、漿膜にも認められ肉芽の形成はほとんどみられない。

また敗血症を起こさせた主要臓器特に肺、肝、脾、骨髄については原株によるものは滲出性の細胞反応を認めいわゆる *defensive reaction* の所見を示し菌集落はみられず一方耐性菌によるものは全般に炎症性反応を示さず実質の変性と程度の差はあるがいずれも菌集落を認めいわゆる *degenerative changes* の所見を示している。その他の臓器についても一般に同様の所見を示した。

以上の実験成績ならびに所見から耐性菌は原株と異なる新種のものであって、その感染病理組織所見は初感染像でありしたがって *anaphylaxy* を示さずいわゆる遅延反応を示したものと思われる。

ブドウ球菌は広く自然界に存在し動物は勿論人もまた絶えずこれに暴露されており上述の人、マウス、家兎、血清の菌に対する態度からも、原株の病理組織所見が重複感染の像でありこれはかの Koch 氏現象のそれに比較さるべきものであると考えられる。

耐性菌感染の問題は、菌種により耐性度によりさらに耐性菌が感染したのか感染後耐性を獲得したのかにより、さらには *host* の諸条件により、極めて複雑であろう。しかしながら上述のようにこれが感染の成立には *allergy* (*hypersensitivity*) の問題が大きな要素であることは否めない。拡散因子の問題もあるがこれは感染においては二次的役割に過ぎないものと思われる。

論文審査の結果の要旨

第2次世界大戦以後、ペニシリンをその手始めとして、いろいろ多くの抗生物質がつぎつぎと発見報告せられ、かつては難治性の疾患とせられていたものが、現在ではもはやきわめて安易に治療し得る疾患と見なされるようになったものが少なくない。

ところが、このように難治性疾患克服の有力な武器となった抗生物質も、他の面において多くの新しい難問題を出現せしめている。著者が本研究において主題として取り扱っている耐性菌の問題などは、そのもっとも困難なところのものと考えられる。事実、耐性菌の問題は、いろいろな抗生物質の相つぐ出現と軌を一にして、つぎつぎと新しい耐性菌が生み出され、応接にいとまがないほどである。そうして、それについての臨床医学的ないし細菌学的研究は大いに進められているようであるが、その感染病理に関する基礎的研究はいまだかならずしも完全には遂行せられていない。

たまたま鈴江の教室では、実験室内で人工的に創生せられたテトラサイクリン系抗生物質に耐性をもつブドウ球菌があったのでこれらをもちいてその原菌と比較しつつ、マウスにおける感染病理の実験的研究をこころみたのである。その結果、じつに興味ある成績をおさめ得たのである。すなわち、昔からふつうに存在する原株菌による感染の病理像はまったく再感染、重感染の態度を示すが、実験室内で人工的に学新しく創生した耐性菌による感染はまさしく初感染の組織変化を示すのである。これは、また、血清免疫的に多種多様な面から検討してもゆるぎない事実であり、新しい蛍光抗体法による各種検査もこれを如実にうらがきしている。

以上のように耐性菌の感染病理はいまだかつて知られなかった新しい事実といえるのであって、将来のこの方面の研究に大きな示唆をあたえている。かくて本論文は医学博士の学位論文として価値あるものと認定する。