

第 2 表

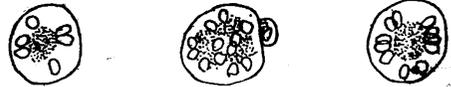
肉芽腫細胞の種々相(黒点は中性赤顆粒)



bloodmonocyte micromonocyte monocytoid

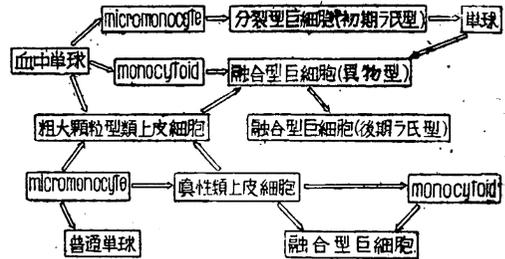


true epitheloid cell great-granulated epitheloid cell pseudoepitheloid cell



dividing type of foreignbody giant cell type of giant cell Langhans' type of giant cell (late stage)

第 3 表 単球の分化



結核皮内反応の研究 (第3報)

乾酪性肺炎の家兎肺組織抽出物による皮内反応によりみたストレプトマイシンの結核治療

北大医学部第2内科教室(主任中川教授)

高 崎 五 郎 佐 藤 哲 司
 安 倍 保 正 今 井 尙 明

第1章 緒 言

近時ストレプトマイシン(以下「スト」と略称す)の発見と前後して結核化学療法剤は劇期的進歩をみるに至つたが之等の薬剤による治療中の結核患者の予後判定及び治療の目標は色々な臨床所見によつても極めて困難なことが少なくない。「スト」の投与をうけて経過のよい患者が突然に再発したり、或は一見そう順調にすすんでいると思われない患者が驚くべき著効をえたというようなことは、私共が日常経験するところである。

かかる現況に於いて相当確実且つ簡単に予後判定に役立つ他の方法が切望されている。

courmont 及び協同実験者等りは「スト」で治療された粟粒結核 28 例に結核菌凝集反応を繰返し試み、予後判定に相当に役立つたと報告している。

さきに高崎²⁾は乾酪性肺炎の家兎肺組織抽出物による皮内反応の意義について報告したが、この反応の予後判

定上の価値については、ただ1回の検査のみでは不十分と思われたので敢て結論することをさけたのである。本実験では「スト」で治療した結核患者 28 例につき、この反応及びツベルクリン反応(以下ツ反と略称す)と臨床症状との相互関係を観察すると共に試験管内実験を試みた。

使用した「スト」は米国から好意により輸入されたもの及び在米邦人から送られたものである。

第2章 実験方法

「スト」の使用量及び使用法は当局の指定により1日 1~0.5g を 4~12時間毎に筋肉内に注射し、髄液内には 100mg を注入し、総量 40~20g を使用した。

「スト」使用中は理学的検査、体温、赤沈値、X線写真、検尿、検便、体重、検痰等の臨床所見を観察した。皮内反応は第1報に報告したように乾酪性肺炎を発生させた家兎の肺組織から抽出した物質(多糖類を主とし、

微量の蛋白を混ざる)の約3万倍溶液を作り、力価検定して、その0.2ccを用いた。

旧ツベルクリンは北里製2000倍溶液を0.1cc用い、前膊皮内に注射し、48時間後の発赤に浸潤の大きさを加味して判定し、陰陽の判定基準は便宜上次の如く定めた。

0~9mm(-), 10~14mm(±), 15~19mm(+), 20~24mm(++) , 25mm~(+++).

ただ稀釈に際し、両反応共に0.5%の割に石炭酸を加えることを改め、0.25%の割に石炭酸を加えた生理的食塩水を用いた。

第3章 実験成績

I. 乾酸性肺炎の家兎肺組織抽出物による皮内反応の成績

「スト」を投与した23例の結核患者に於ける反応の変化は大體次の4種類に分けることが出来る。

1. 陰性から陽性に転化し、以後陽性を続けるもの。
2. 陰性又は弱陽性を続けるもの。
3. 陽性を続けるもの。
4. 陽性から陰性に転化し、以後陰性を続けるもの。

その割合は

1. 6例
2. 8例
3. 6例
4. 3例

例数が少く、この割合を確実とするわけにはいかないと思うが、2が最も多く、1、3は之に次ぎ、4が最も少かつたのは注目すべきであろう。「スト」療法を行つた患者についての臨床成績は後日詳細に報告される予定であるので、その機会にゆづり、以下之等の4型について主として予後判定及び治療の目標の立場から記せば次の如し、

1. 陰性から陽性に転化し、以後陽性を続けるもの。

之に属するものは粟粒結核2例、血行撒布2例、腎臓結核兼滲出型肺結核2例であつて、之等は「スト」の投与をうけて、急性進行性の状態から脱し、軽快乃至やや軽快した例であるが、粟粒結核の2例は治療途中で副作用として発疹を生じ、治療を中止し、血行撒布の1例は表の例1に示す如く治療中は、経過がよく、この反応も陰性から陽性に転化し、以後+~±の成績を示していたが、治療終了2ヶ月後突然再発し、短時日のうちに死亡した。この際この反応を検査することが出来なかつたのは遺憾である。

以上の所見から、この群に属するものは予後不定であると思う。

2. 陰性又は弱陽性を続けるもの。

これに属する者は結核性脳膜炎1例、結核性脳膜炎兼右足関節結核1例、結核性脳膜炎兼粟粒結核4例、喉頭結核兼滲出型肺結核1例、他に腸結核兼肺尖結核1例であつて、之等は治療前急性進行性のものであつて、「スト」の投与によつて一時経過がよくなつたものが多いがこの反応は陽性に転化するに至らず、治療中1例は死亡し、4例は治療終了後死亡し、2例はまだ生き長らえているが、この中1例は結核性脳膜炎患者で髄液は終始病的でありながら、自覚症状は著るしく軽快して、退院したが治療中この反応のみでなく、ツ反も陰性を続けた。(表例2)

以上の所見から、この群に属するものは予後極めて不良であると思う。

ただ例外として、驚くべき著効をえて退院した腸結核の1例では、この反応が終止陰性を続けた。果して陽性に転化した時期を逃したのか、他の機転によるかは今後の研究に俟ちたい。

3. 陽性を続けるもの。

これに属するものは滲出型肺結核2例、喉頭結核兼滲出型肺結核1例、結核性瘻孔兼気管枝淋腺結核1例、肋骨カリエス兼肺結核兼右葉間肋膜炎1例、他に結核性腹膜炎1例であつて、之等は何れも治療前闘争旺盛なものが多く、「スト」の投与によつて下熱、食欲の亢進、気分の改善がみられ、滲出型病変によく作用し、結核の進展に対し抑圧の効果があつたが、治療停止には至らなかつた例が多い。強陽性を呈した2例は共に闘争極めて旺盛と思われる例であつて、その経過を注目したが、1例は軽快して退院し、(表例4)他の1例は、治療中は表例3に示す通りであるが、終了後病状は漸時悪化し、この反応及ツ反も弱くなつてきている。

4. 陽性から陰性に転化し、以後陰性を続けるもの。

之に属するものは結核性上葉炎2例、結核性脳膜炎1例であつて、結核性上葉炎の2例は驚くべき著効をえた例で、この中1例は咯血を主訴とし、急性進行性の病勢を呈し、この反応は陰性を呈したが、20g投与後病状は著るしく好転し、この反応は中等度陽性となり、40g投与後体重は増加し、X線上極く小部分の古い病竈を残して、滲出性陰影は全く消失し、咯痰中の結核菌は培養でも陰性となり、この反応は再び陰性に転化し、以後陰性または弱陽性を続けて退院した。(表例5)

他の1例も20gの投与によつて、X線上極く小部分の古い病竈を残して、滲出性陰影は全く消失し、咯痰中の結核菌も陰性となり、この反応は陰性に転化し、経過を観察しているが、終了後8ヶ月に至つても陰性または

「スト」 治療成績

実験番号	年性 令別	病名	治療直前評	体温の化	ガの フキ 1化	赤の 沈変 値化	体化 重の(kg) の変	治療判定	此応の 皮肉消 反長	ツ消 反の長	使用 量(g)	備考
1	19 ♂	血行撒布型肺 結核	急性 進行	39.5° } 37° } 36.8°	Nr8 } Nr7 } 18/30	46 } 22 } 15	43.7 } 44.2 } 45.6	概ね良好	- ± +	± ± +	40	治療二ヶ月 後再発死亡
2	27 ♀	結核性脳膜炎 兼結核性足関 節炎	急性 進行	39.5° } 38.4° } 37.7°	(-) } (-) } (-)	10 } 30 } 7	? } 33.4 } 33.7	無効	- - ±	± ± ±	40	治療終了一 ヶ月後死亡
3	67 ♂	滲出型肺結核	闘争旺盛	33.4° } 36.5° } 36.5°	Nr2 } 3/30 } 21/30	134 } 82 } 67	56.7 } 55.7 } 56.9	無効	+ ± ±	± ± ±	40	治療終了後 弱くなる 共に
4	17 ♀	結核性瘻孔兼 気管枝淋巴腺 結核	闘争旺盛	37.4° } 37° } 37°	(-) } (-) } (-)	46 } 28 } 12	42.2 } 43.2 } 43.6	良好	± ± ±	± ± ±	40	
5	23 ♂	結核性上葉炎	急性 進行	36.8° } 36.5° } 36.5°	21/30 } 7/30 } (-)	31 } 14 } 12	45.8 } 45.7 } 47	著効	- ± -	± ± ±	40	
6	48 ♀	結核性上葉炎	闘争旺盛	37° } 36.8° } 36.6°	20/30 } 2/30 } 0	36 } 10 } 20	41.2 } 42 } 41.7	著効	+ - ±	± ± ±	40	治療終了後 増加一三 ヶ月後体 重kg
7	34 ♂	結核性脳膜炎 兼粟粒結核	急性 進行	39° } 37.5° } 38°	(-) } (-) } (-)	40 } 40	/	無効	- + -	± ± -	40	死亡

赤沈値は1時間値とする

弱陽性を続け、体重は治療前に較べ 13kg の増加をみている。(表例6)

結核性脳膜炎の1例は初め陰性であつたが、治療によつて経過がよくなるにつれて、この反応は陽性に転化し治療終了後病状が再び悪化すると共に、この反応は再び陰性に転じ、死亡した。(表例7)

以上の所見から、この群に属するものは予後極めて良好なものと、不良のものがあると思う。

II ツベルクリン反応の成績

23例の結核患者につき、この反応と共にツ反を連続検査し、その変化は大體次の4種類に分けることが出来る。

1. 陰性から陽性に転化し、以後陽性を続けるものと再び陰性に転化するもの。
2. 陽性から陰性に転化したもの。
3. 陽性を続けるもの。
4. 陰性を続けるもの。

その割合は次の如し

1. 3例
2. 1例
3. 15例
4. 4例

3が最も多い点は注目すべきである。

陰性から陽性に転化し、以後陽性を続けた2例は共に

粟粒結核で、治療によつて1例は軽快し、他の1例はやや軽快した。陰性から陽性に転化し、再び陰性に転化した1例は結核性脳膜炎兼粟粒結核で治療により、一時経過がよくなつたが、治療終了後死亡した。

陽性を続けつつ治療後陰性に転化した1例は粟粒結核で入院した患者で、当時ツ反は陽性であつたが組織抽出物による皮内反応は陰性を呈し、経過を注目していたが脳膜炎を併発し、「スト」投与の効なく死亡した。

陰性を続けた4例中、2例は結核性脳膜炎兼粟粒結核で、この中1例は治療中、他の1例は治療後死亡し、1例は結核性脳膜炎で、治療5ヶ月後の今日も生き長らえ他の1例は喉頭結核兼滲出型肺結核であつて、喉頭結核は軽快したが、胸部所見はやや軽快したのみで退院した。

陽性を続けた15例中には、既述した著効をえた3例が含まれているが、かかる例に於いてもツ反が陰性とならなかつたのは注目すべきである。

Ⅲ 試験管内実験

乾酪性肺炎の家兎肺組織抽出物の3万倍溶液1ccにつき「スト」1mgの割合に加えたものを孵卵器(37°C)に一昼夜保存し、之を「スト」を加えない対照液と同時に結核患者12例はつき皮内反応を試みたが、両者共に陽性9例、共に陰性3例であつて、何れか一方のみ陽性を呈した例はなく、反応度にも著明な差異を認めることは出来なかつた。ただ「スト」を加えたことによつて多少の注射局部の皮膚搔痒感を訴えた例がある。

第4章 総括並びに考察

以上の成績を一括して考按を試みたい。

この反応は病勢が急性進行性の時は多くは陰性を呈するが、「スト」の投与によつて急性進行性の病勢を阻止し、個体が闘争力を有するようになれば、この反応は陰性から陽性に転化し、驚くべき著効を得て、殆ど治癒停止状となれば、再び陰性に転化し、「スト」の投与によつても病勢の進行を阻止しえない場合は、陰性を続ける例が多く、二、三の例外はあるが、繰返してこの反応を行い他の臨床所見を参考にすれば、結核の予後判定及び治療の目標に役立つと思う。

次にこの反応を同時に行つたツ反と比較すれば、急性進行性となれば、ツ反が陰性に転化する以前にこの反応は陰性であり、治癒停止状となれば、ツ反は陽性を続けるが、この反応は陰性を続ける例が多い点に於いて、両反応は臨床的意義を明らかに異にすると思う。

田村³⁾は「スト」治療を試みた2例の粟粒結核につきツ反の消長を検し、「スト」の投与によつて陽性に転化し

た例をえて、「スト」は体細胞に対する賦活作用とも見るべき作用を有するのではないかと述べている。

何れにしるツ反の予後判定上の意義は、大体に於いて慢性重症結核が漸時増悪して陰性アレルギーを呈する場合、予後は殆ど常に不良であるという点に置かれており、大して期待をもつことは出来ないことは既に明らかにされている。

Courmont及び協同実験者等⁴⁾「スト」治療中凝集反応が強陽性を続ける例は予後良好であると述べているが、私共が本実験に於いて最も注目したのは、驚くべき著効を得た結核性上葉炎の2例に於いて、本反応が中等度陽性から陰性に転化したことであつて、その経過を長期に亘り観察しているが、更に多数のかかる例について検討したい。

次に「スト」は結核症に対して如何なる機転で作用するか、果して真の化学療法剤であるか否かについては一部批判的実験が試みられつつあり、HinshawとM C Dermott⁵⁾も「スト」は病型によつては、結核の進展に決定的打撃を与えるものでなく、抑制するようであると最初の経験で述べているが、私共がこの反応によつてみた「スト」療法の効果についても同様な見解をいだかせるものである。

Corper及びCohn(1948)は⁶⁾「スト」は結核菌自身に作用するよりも、生体の組織に一定の作用を与え、これにより間接的に化学療法としてでなく結核症に作用するとの一部の実験を試み、岡は⁷⁾「スト」は化学療法剤として結核症に作用するというよりも、「スト」が生体殊に臓器組織に反応形成に及ぼす一種刺戟療法乃至変調剤としての面を検討することが必要であることを指摘し、竹広は如何なる化学療法でも個体反応形成を考えずに用いる道理はない。結核症に於いてはとりわけアレルギーの消長を無視することは化学療法剤の使用にあたり危険であると述べている。

何れにしても試験管内で試みた一部の実験が陰性に終つたのに拘らず、「スト」が生体内では如何なる機転によつて既述したような役割を演ずるかは、今日何等断定すべき材料をもたない。然しながらこの反応が多くは陰性を呈する滲出型及び血行型では、「スト」の投与によつて陽性に転化することからみても、「スト」が何らかの機転によつて、之等の病巣の吸収をうながし、中毒症状をさらしめ、この反応が陽性になるのをさまたげる因子—それが結核に特異的であろうと、非特異的であろうが一を除去せしめ、個体の防禦力の増長をうながすことは、本実験によつて言いうるのではないかと思う。

第5章 結 論

「スト」で治療した結核 23 例につき、乾酪性肺炎の家兎肺組織抽出物による皮内反応及びツ反の消長を追求して得た結果は次の如く要約される。

1. この皮内反応は急性進行性では陰性を呈する例が多いが、「スト」の投与によつて、之を抑制し、闘争旺盛となれば陽性になり、更に治癒停止状となれば陰性になり、再び悪化すれば陰性となる例が多い。
2. 随つてこの皮内反応の連続的検査は、臨床所見を参考にすれば、予後判定及び治療の目標に役立つと思ふ。
3. この皮内反応とツ反との消長の関係は不定である。
4. この抽出物の3万倍溶液 1cc 対し、「スト」を 1mg の割合に加えても、この皮内反応には殆ど影響がな

い。
稿を終るに臨み御指導と御校閲を賜つた、恩師中川教授に満腔の謝意を表わします。

文 献

- 1) P. Coursmont, P. Sedallian, M.M. Schmitt, G. Deres : Bull. Acad. nat. méd 133 : 386, 1949.
- 2) 高崎五郎 : 結核, 25 : 85, 昭 25
- 3) 田村彰 : 日本臨牀結核, 8 : 117, 昭 25
- 4) H.C. Hinshaw & W. MC Dermott : J.A.M.A. 132 : 4, 1446 : 132 70, 1946.
- 5) H.J. Corper & M.L. Cohn : J.A.M.A. 137 : 357, 1948
- 6) 島本多喜雄 : 臨牀, 2 : 43, 昭 24
- 7) 竹広登 : 日本臨牀結核, 7, 2, 昭 23

結 核 菌 の 毒 力 に 関 す る 研 究 (第3報)

(人型・牛型結核菌の静脈内感染による「マウス」臓器内における生菌の消長)

国立公衆衛生院衛生微生物学部

染 谷 四 郎 ・ 林 治

国立予防衛生研究所獣疫研究部

田 島 嘉 雄 ・ 遠 藤 元 清

1 緒 言

さきに著者等^(1,2)は結核菌の毒力に関する研究において人型結核菌感染モルモット臓器の結核性病変及び動物体内における生菌の消長を観察し、その結果分離直後の結核菌はその毒力が極めて強く、分離後継代培養を経るにしたがつて毒力の低下すること、さらに強毒菌は弱毒菌に比して動物体内における増殖力が著しいことを報告した。従つて各種抗酸性菌の動物に対する病原性を検討する場合実験に用いる菌株の培養条件が極めて重要な影響を示すことを知つた。

抗酸性菌の各種動物に対する病原性の差異から菌型が鑑別出来るということは一般に言われているところであるが、結核菌の菌型を鑑別する目的で行つた実験は少ない。例えば Stempel⁽³⁾ Bequignon⁽⁴⁾ 等は「マウス」静脈内、腹腔内或は脳内接種により、動物の斃死期間及び臓器病変をもつて、人型並びに牛型を鑑別せんと

試みたのであるが、その成績よりして両型を正確に鑑別することは不可能の様である。しかしその後 Lurie⁽⁵⁾ は家兎を用い、Wessels⁽⁶⁾ は「ラツテ」を用いて各種菌型結核菌の間に病原性の差異があることを報告している。

著者等は本問題の検討を「マウス」を用いて行つた。すなわち「マウス」の静脈内に各型結核菌を接種し、接種結核菌の毒力と菌型との関係を感染動物臓器の定量培養によつて体内における生菌の消長と肉眼的観察による臓器の病変により比較した。こゝにその成績の概略を報告する。

2 実験方法

本実験に用いた結核菌は人型結核菌 5 株 (フランクフルト、馬場、H37、芝 157、芝 157 MⅢ)、牛型結核菌 2 株 (牛 10、牛 263) 及び著しく弱毒化した鳥型結核菌 1 株、計 8 株である。