

ティピオンによる結核の化学療法

(第1報) 患者白血球の食能より観たる結核防衛機序への影響

信州大学医学部戸塚内科教室 (指導 戸塚 忠政教授)

鳥 羽 増 ・ 人

(昭和 27 年 10 月 2 日受付)

I 緒 言

ティピオン(以下 TB₁ と略記)による結核の化学療法に就ては、すでに幾多の報告^{1)~19)}が発表され、TB₁が、結核治療に役立ち得るであろうことは一応い得られる所である。しかしながら、その際 TB₁ 投与は、結核菌自体の TB₁ 感受性の変化(Russel²⁰⁾, 河盛²¹⁾, 小酒井²²⁾)と、さらに結核免疫勢力ないし防衛機序への直接間接の影響等を考慮して実施すべきであり、従つて結核症の種々なる型に対し、それぞれ有効な投与方法及び本剤と他の化学療法剤ないし治療方法との組合せが研究されなければならない。従来 TB₁ の投与方法に関して諸家の報告を見ると、TB₁ はスルフォアミド剤やペニシリン治療と異なり血中濃度を急激に、またできるだけ高く保つ必要はなく(Sturm²³⁾), むしろ結核病巣が完全に治癒するまでまたは再発を防ぐために(Domagk, Delfs)充分長期に使用することが必要であるといわれ、A. Mertens, R. Bunge⁷⁾等は TB₁ の連続投与によつて臨床症状が消失し、菌が陰性化してもなお少なくとも6カ月は続けなければならぬといひ、Klee はできるだけ長期に亘つて続けるべきで、長きは486日に及んだといつている。福島²⁴⁾は1日量 20 mg より漸増する方法よりも、衝撃的に120~150 mg を投与し、最大1週間をクールとしてこれを繰返す用法が有効であろうといつているが、Schürmann u. Radenbach⁵⁾は、中止期間を置くと個体の防衛力の明らかな低下を来し次回投与の効果を減弱するとし、Domagk は中止期間中に結核菌の回復及び増殖が見られるから好ましくないとして反対している。一般に多くの研究者は、1日量 20~50mg の少量から漸増して、100~200 mg に及び、6カ月或いはそれ以上に及ぶ連続投与方法がよいとしている。私は、かかる投与方法に対する吟味は、臨床成績に及ぼす影響とともに、患者の免疫勢力に対する影響をも考慮すべきものと考え、当教室に入院した結核患者 29 例(肺結核 26 例、結核性肋膜炎 1 例、同腹膜炎 2 例)について、経過を追つて、毎週又は隔週 Frankfurt 株結核菌に対する患者白血球の食能の測定を行い、TB₁ 投与に関する一つの示唆を得たので第1報として報告する。

II 実験方法

人血についての食菌能検査法はWright & Douglass²⁵⁾の Opsonin 法、Neufeld の Tropin 法、大谷²⁶⁾の血漿食菌法等があるが、食菌作用を行わしめる白血球の取り出し方からいへば白血球を予め分離しておき、被検血清または血漿の中へ加える方法〔Wright, Sauerbeck, Kämmerer, 大谷(血漿法), Rosselet, Sarian²⁷⁾²⁸⁾等〕と、白血球は被検全血液中に含まれるものを、そのまま用いる方法〔Platonow, Sabin, Dogeon u. Schattock, 大谷(枸橼酸ソーダ加血液法), 紺田²⁹⁾, 倉金³⁰⁾³¹⁾ 杉山³²⁾等〕とがある。これ等の諸法を比較検討するに、現在食能を左右する因子の所在については、免疫された白血球は、免疫されない白血球に比し食能が先進するとして、食細胞自身に差異の源泉を認むるもの(Dogeon u. Schattock³³⁾, Conti et Galassi³⁴⁾, Lurie³⁵⁾等)が一方にあるが、また他方には細胞外成分すなわち血清又は血漿中の Opsonin, Tropin, 又は食菌 Amboceptor などに食能を左右する因子のあると考えるもの(Wright, Neufeld, Meyer³⁶⁾, Böhme³⁷⁾, 大谷・小林³⁸⁾, Cowie & Chapin, Sleeswijk, Sarian²⁷⁾²⁸⁾等)が仲々少なくない。化学療法剤の影響を患者の経過を追つて追及する場合、患者の免疫勢力の変動によつて、その白血球自身が賦活される強さに相違のあり得ることは、一応予想されることであるので、私は患者全血液を用い、その中に含まれる白血球を以て食菌を営ませた。又従来多くの研究者は血液凝固阻止に 1.5% の枸橼酸ソーダを用いているが、Sarian²⁷⁾によれば枸橼酸又はその塩類を加えること(Citration)は、食能に対して相当の Handicap であるという。しかし Sarian の用いた濃度(A.C.D. Solution, 2.2% 枸橼酸ソーダ)については、すでに 1.5% 以上では白血球の破壊が強いという実験がある²⁶⁾。私は同一群患者の経過につき調査し、Citration の影響は共通なので 1.5% の枸橼酸ソーダを用いた。さらに食作用は使用する菌の Virulenz により差を生ずることは、Bürgers³⁹⁾, 大谷・山本・今泉⁴⁰⁾, 戸塚⁴¹⁾の認めるところであるので、私は結核死菌を用いることとし、次の如き方法で実験した。

Sauton 培地上に 6 週間培養し、充分菌膜の發育した人型 Frankfurt 株結核菌を採り、100°C 45 分間ずつ

3 回間歇滅菌したものを乾燥保存し、用に臨んで湿菌 10mg 量(湿菌 10mg は乾菌 2.5mg に相当した)を秤量しこれを瑪瑙乳鉢中にて約 10 分間磨砕しつつ、1.5% 枸橼酸ソーダ加 0.85% 食塩水 0.5cc を加えて均等な懸濁液とし、標準硫酸バリウム比色液 (0.4% 硫酸バリウム 0.6cc, 乳酸 0.4cc, 水—Cl 含量 18.9mg/l—15cc にて全容 16.0cc としたもの)と同調となる迄さらに枸橼酸ソーダ加食塩水を以て補正した後、その 0.25cc をスピッツグラスに採る。患者肘静脈よりの血液 0.5cc をこれに注加し、軽く振盪混和して直ちに 37°C, 30 分間孵卵器中にて食菌を行わしめる。次で取出して、1000 回転 5 分間遠心沈澱し、分離した上清液及び沈下した血液の上層部を棄て、毛细管ピペットで静かに吸引して塗抹標本を作製し、メタノールで 30 分間固定する。染色は Anilin-Fuchsin 液¹⁾で室温 15 分間、塩酸アルコール脱色後 0.1% 醋酸メチル紫液で 30 秒間染色し、水洗鏡検した。食菌能の判定には、中性白血球、単球 100 箇を数えて、食菌を行つた白血球数を食菌百分率とし、白血球 1 箇の中に平均して貪喰される結核菌数を平均食菌度としてこの両値から食能を判定した。ただし、1 箇の白血球中に 8 コ以上及び菌叢として貪喰された場合の菌数はすべて 10 として計算した。

なお TB_i を服用しない比較的長期入院中の結核患者についても同様に食能の検査を行い、比較検討した。

III 実験成績

A) TB_i 3 カ月以内投与の場合(第 1 表)

TB_i 服用患者 29 例(肺結核 26 例, 結核性肋膜炎 1 例, 同腹膜炎 2 例)及び対照として、TB_i を服用しない肺結核患者 4 例につき食能を追及すると、服用 3 カ月以内では、2 例 (No. 28, 29) は期間中に食能低下を来し、2 例 (No. 7, No. 18) は食能の上昇を来したが、他の 25 例は TB_i 投与の前後を通じてほぼ不変で食能は旺盛に維持せられ高い値を持続した。すなわち、かかる比較的短期間投与においては TB_i 投与の免疫勢力に対する悪影響は概して見られず、一方、臨床成績は不変の者もあつたが、又中には著しい症状の改善、例えばガフキーの陰性化、喀痰の減少、体重の増加等を示した例 (No. 2, 6, 8, 10, 15, 16, 18, 21, 24 の 9 例) もある。反対にこの期間中に臨床症状の増悪を来したものは 1 例もなかつた。対照例では、終始食能の変化は見られなかつた。

た。

B) TB_i 3 カ月以上 10 カ月間投与の場合(第 2 表)

この場合の TB_i 服用患者 19 例(肺結核 18 例, 結核性腹膜炎 1 例)に就いて食能を追及すると、内 17 例は 4~6 カ月に至つて食能の明かな低下を認め、比較的短期服用の 2 例 (No. 18, 19) のみ食能に変化がなかつた。食能の低下した 17 例は更に TB_i 投与を続けても、依然食能は低下のまま、7~9 カ月に至つて、食思不振・嘔気・嘔吐・腹部膨満感・腹痛などを来して、TB_i の服用を中止しなければならなくなつた。かかる副作用は、5 カ月以上の TB_i 服用者 12 例中 5 例 (No. 1, 2, 3, 4, 8) に出現した。17 例が食能低下を来すまでの期間は、投与開始後 4 カ月までが 11 例で最も多く、5 カ月までが 4 例、6 カ月までが 2 例で、又食能低下までの TB_i 服用量は 10g 内外が多いが、中には 4.5g で低下した者 (No. 11) もあり、反対に 19g に及んで初めて低下の認められた結核性腹膜炎の 1 例 (No. 12) もある。その際 1 日服用量の多少と食能低下を来す遅速との間には関係がみられなかつた。又食能低下は、臨床経過の良好、不変乃至増悪とも関係なく出現するように思われた。但し臨床経過良好な場合では 70% 以下の如き甚だしい食能の低下は稀であることが認められた。対照の 2 例は、第 1 例は粟粒結核症で、(約 3 カ月後腹膜炎併発)、第 2 例は滲出性肋膜炎で、第 1 例は当初ストレプトマイシンと併用して TB_i を 7 週間投与したがその後中止し専ら薬剤注射を行い、第 2 例は化学剤は何も用いなかつた。両例とも食能成績は日を経るに従つて上昇するか(第 2 例)又は少なくとも不変であつた(第 1 例)。

C) 3 カ月以上の服用者に投薬を中止した場合

(第 3 表)

TB_i 3 カ月以上服用者で、食能の低下のみられた 6 例と、低下の見られなかつた 1 例、計 7 例について、TB_i の休薬を行つて、食能の変化のあらわれ方を追及した。まず休薬前までに食能の低下しなかつた 1 例 (No. 1) では休薬しても、前同様の値を持続した。休薬前、食能の低下していた 6 例の中 4 例 (No. 2, 5, 6, 7) は概ね 1 カ月の休薬により食能の回復が認められたが、他の 2 例 (No. 3, 4) では休薬 1 カ月ではなお回復がみられなかつた。このことから、連続投与を続けて食能の低下した場合には、休薬によつて間もなく回復する場合もあるが、

第 1 表 TB_i 3 カ月以内投与の場合の食能

症例	患者名	年齢, 性	病名	TB _i 1 日量 mg	食 能 値 (食菌率/平均食菌度)										臨 床 経 過				
					投与前	1 週	2	3	1 月 4	5	6	7	2 月 8	9		10	判 定		
1	■	27 早	結核性肋膜炎	20	94 6.5	87 7.0										85 5.8		不変	不変
2	■	36 合	肺結核	60	92 5.7	92 5.9				90 5.8						84 5.9		85 5.5	好転

3	████	25	♀	〃	60	80 5.0	89 6.7	87 6.4	88 6.1	84 5.6		78 5.1	〃	不 變	
4	████	24	♂	〃	20~60	80 5.3		80 5.0	85 6.2	85 5.2		87 4.7	〃	〃	
5	████	44	♂	〃	60	76 5.0	77 4.5		退院				〃	〃	
6	████	23	♂	〃	100	83 4.4	85 4.5	83 4.9		82 5.0		87 4.9	〃	好 轉	
7	████	24	♂	〃	60	78 4.7		83 4.9		87 6.9			上 昇	好 轉	
8	████	40	♀	肺 結 核 喉 頭 結 核	60	81 5.3		76 4.7	87 6.0		78 3.5		不 變 (低 下 の 傾 向 ?)	好 轉	
9	████	32	♀	肺 結 核	60	86 5.6	86 5.4	86 5.4	92 6.8		82 5.5		不 變	不 變	
10	████	21	♀	結 核 腹 膜 性 炎	100~200	81 6.2		82 6.2	88 5.6		80 6.3		85 4.6	〃	好 轉
11	████	25	♂	〃	60	80 6.6		90 6.8	退院				〃	不 變	
12	████	32	♂	肺 結 核	60	90 6.5		93 7.0		85 5.8			〃	〃	
13	████	25	♂	〃	60		95 6.4		84 4.9	84 5.0	86 6.1		〃	〃	
14	████	28	♀	〃	60	81 5.3		77 5.7	72 4.9		76 4.1		78 4.2	〃	〃
15	████	48	♀	肺 結 核 糖 尿 病	100	91 6.4	93 6.3	88 6.2		91 7.0			88 5.0	〃	好 轉
16	████	25	♂	肺 結 核	60	86 5.5	85 6.3	92 6.7			82 5.0		83 3.4	〃	好 轉
17	████	24	♂	〃	60	82 5.4	82 4.7	84 5.1	82 5.0				86 4.9	〃	不 變
18	████	17	♀	〃	100	76 5.0	82 5.4		87 5.7				90 5.2	上 昇	好 轉
19	████	32	♂	〃	60	85 5.9	80 6.4	83 5.6	77 4.9		81 5.3		85 4.8	不 變	不 變
20	████	17	♀	〃	60	88 6.0		91 5.8		86 4.9			81 5.3	〃	〃
21	████	25	♀	肺 結 核 腸 結 核	20~40	88 5.1		86 4.8		80 4.2			88 6.1	〃	好 轉
22	████	34	♂	肺 結 核	20	86 4.8		81 4.9		82 4.6				〃	不 變
23	████	38	♂	〃	60	81 4.2		85 4.7	80 3.9		83 3.7			〃	好 轉
24	████	48	♂	〃	20	81 4.9		77 4.2	80 4.6				85 5.0	〃	不 變
25	████	46	♂	〃	60	79 4.8			82 6.1				75 4.2	〃	〃
26	████	22	♀	〃	40	77 4.0		71 4.3	73 3.7	85 5.1			77 4.1	〃	〃
27	████	31	♀	〃	60	86 5.3		80 5.0	89 4.8		80 3.6		80 4.5	〃	〃
28	████	23	♂	〃	60	90 6.9		91 6.3	84 4.8				74 3.8	低 下	〃
29	████	19	♂	〃	40	83 4.5			82 4.9	75 4.0			73 3.3	低 下	〃
I	████	36	♀	〃	対 照	81 5.0		85 5.3		83 4.9			82 4.9	不 變	〃
II	████	18	♀	〃	〃	84 4.6		79 4.1		79 4.6			85 4.0	〃	〃
III	████	42	♂	〃	〃	93 6.4		8.7 5.0		90 6.1			86 4.7	〃	〃
IV	████	24	♂	〃	〃	84 5.6		80 4.6		83 5.2			81 5.6	〃	〃

第 2 表 TB₁ 3~10 カ月投与の場合の食能

症 例	患 者 名	年 令 性	病 名	1 日 量 mg	食 能 値										判 定	休薬の原 因 (副作用)	食能低下 までの		臨 床 経 過	
					投 与 前	投 与 後 1 月	2 月	3 月	4 月	5 月	6 月	7 月	8 月	9 月			10 月	期 間 月		用 量 g
1	■	36 合	肺結核	60→ 40	92 5.7	92 5.9	84 5.9	85 5.5		84 5.0	77 4.2	57 2.5	65 3.3	休	低下	食思不振 便秘	6	10.5	不良	
2	■	24 合	〃	50→ 20	80 5.3	85 6.2	85 5.2	87 4.7	78 3.6	61 2.7	55 2.8	44 3.5	休	〃	食思不振 悪心	4	8.0	不変		
3	■	23 合	〃	100	83 4.4	83 4.9	82 5.0	87 4.9		66 3.3		52 2.4	60 2.7	休	〃	悪心嘔吐	5	13.0	不良	
4	■	40 ♀	肺結核 喉頭結核	60	81 5.3	86 6.0	78 3.5	85 4.7		60 3.3	54 3.1	61 3.1	休	〃	食思不振 悪心	5	10.0	不変		
5	■	32 ♀	肺結核	60	81 6.2	82 6.2	80 6.3	83 5.5	62 4.7		64 4.0	咯血 死亡		〃	—	4	8.5	不良		
6	■	25 合	〃	60	95 6.4	84 4.9	84 5.0	86 5.0		69 4.4	79 4.6	73 3.1	休	〃	—	5	9.0	良好		
7	■	48 ♀	肺結核 糖尿病	100	91 6.4	88 6.2	91 7.0	88 5.0	72 3.3	64 4.0	79 4.7	82 3.9	80 3.5	77 4.0	71 3.7	〃	—	4	11.0	良好
8	■	25 合	肺結核 胸腺	100→ 60	86 5.5	82 5.0		83 3.4	72 3.1	75 3.3	52 2.5	57 3.2	59 3.7	59 2.8	休	〃	悪心 腹痛	4	9.0	不良
9	■	17 ♀	肺結核	100	76 5.0	77 4.9		90 5.2	70 4.5	67 3.5	4.5 2.1	70 3.9	67 3.4	78 4.4		〃	—	5	14.0	良好
10	■	23 合	〃	60	90 6.9	87 5.7		74 3.8	71 3.4	休薬後 再投与		66 4.3	78 4.0	82 4.7	低下 休薬より 上昇	食思不振	3	5.5	不変	
11	■	48 合	〃	20~ 60	81 4.4	80 4.6	85 5.0	82 4.8	70 3.3	76 3.4	71 3.8	70 3.5	73 3.1	休	低下	食思不振 後恢復	4	4.5	良好	
12	■	21 ♀	結核性 腹膜炎	100→ 200	88 5.4	88 5.6	85 4.6	92 5.8	85 5.0	80 4.4	82 4.9	76 3.8	78 4.0	82 4.9	75 4.1	〃	—	7	19.0	良好
13	■	31 ♀	肺結核	20~ 80	86 5.3	89 4.8	80 3.6	78 4.2	70 3.2	75 3.7	休				〃	食思不振	4	7.0	不変	
14	■	32 合	〃	100	90 6.5	93 7.0	85 5.8	77 4.3	72 3.9	退院					〃	—	4	8.0	〃	
15	■	28 ♀	〃	100	81 5.3	72 4.9	78 4.2		72 3.8	退院					〃	—	4	11.0	良好	
16	■	19 合	〃	40	83 4.5	82 4.9	73 3.3	73 3.4	休						〃	—	3	5.5	不変	
17	■	46 合	〃	60	79 4.8	82 6.1	75 4.2	68 3.8	休						〃	—	3	5.0	良好	
18	■	22 ♀	肺結核 胸腺	40	77 4.0	73 3.7	8.5 5.1	77 4.1	76 4.0	87 5.0	82 3.8	休			不変	食思不振 悪心	—	—	不変	
19	■	38 合	肺結核	60	81 4.2	80 3.9	83 3.7	77 4.0	76 3.7	休					不変	食思不振	—	—	不変	
I	■	21 ♀	粟粒結核	—	—	86 5.3	68 4.2	83 5.7	78 4.9	85 5.3	87 6.0	78 4.6	85 5.0	94 5.3	不変	—	—	—	良好	
II	■	20 ♀	滲出性 肋膜炎	—	—	81 3.6	82 3.4		87 4.9	87 4.6		92 4.3	退院		上昇	—	—	—	〃	

又容易には恢復し難い場合のあることが認められる。

D) 休薬後 TB₁ 再投与をした場合(第3表)

3例の患者(No.1, 2, 3)につき, TB₁ 投与を1カ月中止した後, 再投与すると, 食能にそれ迄変化のなかつた1例(No.1)ではそのままの値を持續した。休薬前食

能低下し, 休薬によつて食能の恢復した1例(No.2)では再投与しても, 休薬中に恢復した高い値をそのまま持續して, 8週間後もなお食能の再低下は見られなかつた。食能が一旦低下し1カ月の休薬では恢復しなかつた1例(No.3)では再投与の期間中に反つて漸次食能の向上す

る傾向が見られた。すなわち食能の低下のない場合には中途で休業ないし再投与を行つても前後になんの影響もなく、連続投与のために食能の低下した場合には、休業及び再投与を1カ月毎に繰返してみると、休業が食能の恢復を直ちにもたらす場合と、休業しても容易には食能が恢復しない場合とある。さらにその後の再投与は、直ちに食能の再低下を来さなかつた。しかしながら症例が少なく、又ただ1回の間歇投与の試みであるので、さ

らに追究する必要があると考える。

E) 喀痰中ガフキー数との関係(第4表)

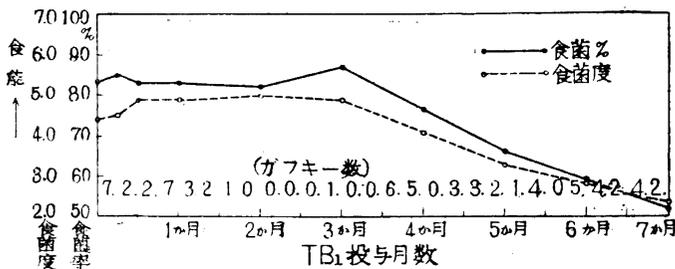
喀痰中ガフキー数陽性の患者に TB₁ を投与すると一旦1~3カ月でガフキー数著減乃至陰性化し、順調にガフキー数減少を続けるか、又は0を持續するもの(第1表, No. 15, 24)もあつたが、中にはさらに TB₁ 投与を続けても再びガフキー陽性ないし増加を来すもの(第1表, No. 2, 6, 8, 16)が認められた。かかる患者の食

第3表 TB₁ 3カ月以上投与後休業又は再投与を行つた場合の食能

症例	患者名	年齢	病名	TB ₁ 1日量	中投与中止		食能値					判定			
					中止前	投与前	中止期間						再投与期間		
							3日	1週	2週	3週	4週		4週	8週	10週
1	■	38合	肺結核	60	4	81 4.2	76 3.7	73 4.7	79 4.9	72 3.8	78 5.1	60 4.7	85 4.7	79 4.3	↑ ↓
2	■	46合	〃	60	3	79 4.8	68 3.8	86 4.6	70 3.6	79 4.6	80 5.4	86 5.2	84 5.5	↑ ↓	
3	■	23合	〃	60	5	90 6.9	71 3.4	69 4.7	71 3.7	77 3.9	66 4.3	78 4.5	83 5.3	85 5.7	↑ ↓
4	■	36合	〃	60	8 1/2	92 5.7	65 3.3	72 3.6	70 3.4	64* 2.8	60 4.7	60 4.7	60 4.7	60 4.7	↑
5	■	25合	〃	60	8 1/2	86 5.5	59 2.8	61 3.3	76 4.4	82* 4.7	60 4.7	60 4.7	60 4.7	60 4.7	↑
6	■	40♀	肺結核 喉頭結核	60	8	81 5.3	61 3.1	71 4.2	76 4.4	83* 4.9	60 4.7	60 4.7	60 4.7	60 4.7	↑
7	■	24合	肺結核	60→20	6	80 5.3	44 3.5	74 4.3	76 4.2	60 4.7	60 4.7	60 4.7	60 4.7	60 4.7	↑

備考：*印は5~6週の成績

第4表 ガフキー数と食能成績一患者 ■



能を追及してみると、丁度ガフキー陰性化の時期には、食能が高い値を示していたが、TB₁ 服用3~4カ月以後ガフキー数増加とともに再び白血球の食能が著明に低下を示した。一例を図示すれば第4表のようである。

IV 総括並びに考按

TB₁ の適正投与方法については、結核菌自体の TB₁ 感

受性の変化に関する研究と相俟つて、今後さらに研究さるべきであり、結核症の種々なる型に対して、それぞれ有効な投与方法及び本剤と他の化学療法剤との組合せが考慮されなければならないが、私は TB₁ の連続投与が結核の防衛機序に無影響であり得るか否かを知る一法として、患者白血中の白血球の対結核菌食能を追及した。抑々食作用と結核免疫との関係については、Loewenstein⁴³⁾, Turban, Bandelier u. Roepke

44) 等によれば、食菌能の比較的高き者は経過及び予後の良好なものが多く、反対に食菌少なき者は予後も不良なものが多いとした。大谷²⁶⁾は血漿食菌法の研究において、枸橼酸ソーダ加血液又は血漿は、結核感染又は免疫と特殊な関係にあり、免疫学的に特異反応であると報告し、今泉⁴⁰⁾等は、中川氏菌による結核初感染の研究に

において、食能検査成績の陽性度はツ反応の陽性度と平行するとし、桑原⁴⁶⁾は各種の結核免疫元の注射により食能の亢進することを報告し、紺田²⁹⁾はツベルクリンを血液に作用せしめると、感染後ある時期に至る間、白血球機能の甚だしい障害を受けることを報告した。結核の病状乃至経過と、食能との関係については、Veitsch は Opsonin 法により急性結核症の食能は慢性結核症よりも低いといひ、今村⁴⁵⁾は軽症、中等症及び重症別では、重症肺結核は、軽症・中等症に比し、食能が低下し又食能低きものは予後が多くは不良であることを報告している。最近福島⁴⁷⁾も結核の重症者においては、白血球の走化性ととも食能の低下することを認めている。すなわち、食作用は、今日、Metschnikoff⁴⁸⁾のいつた如き抗体産生とは別個な生体の防衛機能と考えられており、貪喰した病原菌は必ずしもこれを総て滅殺せず(高橋・芦村⁴⁹⁾)、又毎常、生体に有利な合目的性を有するものではないと考えられるが(渡辺⁵⁰⁾)、なお且つ個体の免疫勢力と密接な相関関係にあり、Long 及び Kolmer 等によれば一般に抗菌性製剤の治効作用が生体に出現する場合はまず病原体の生体内発育阻止作用が現われ、次いで免疫の細胞学的表現として、宿主食細胞の食能の亢進が認められるが、反対に食能の低下は、病勢の悪化すなわち免疫力乃至防衛力の低下と関連するものであると考えられる。

私は当教室の入院患者 29 例につき、TB₁ を投与しつつ、患者白血球の食能を追及したが、その結果、TB₁ 服用者の白血球食能は、連続服用当初は不変で旺盛であるが、4~6 カ月後になると、明らかに低下することが認められた。また ガフキー 数陽性の患者の中に、一旦 TB₁ 1~3 カ月投与でガフキー 陰性化した後再び陽性になり以後 TB₁ を連用しても陽性を続ける患者においては、恰も、その陽性化の時期にはほぼ一致して患者白血球の食能は低値を示すことを観察した。この事は TB₁ 投与が結核菌自体の感受性に变化を与える可能性についても考慮すべきであるが、又一面、患者個体の免疫ないし防衛勢力が TB₁ の長期投与によつて直接間接の影響を蒙り、生体の防衛反応の弱められる事実とも関連を有するものように思われる。食能低下は連用 4~6 カ月目で、TB₁ 1 日服用量と食能低下の遅速とは、関係がみられなかつた。次に長期服用者が休業すると、食能は 6 例中 4 例までは 4~6 週間で回復したが、2 例はかかる短期間内には回復しなかつた。回復のみられなかつたこのような例でもさらに休業を続ければ回復を来すか否か、どの位の期間を要して回復するか、又は遂に回復を来さない程に防衛勢力の疲労を来すか等の点に関しては、第 2 報に述べたい。

更に約 1 カ月の休業後 TB₁ を再投与すると、食能がそれ迄に低下していなかつた場合では、終始食能は高く旺盛に維持され、休業や再投与による食能の影響は全く

見られなかつた。休業によつて一旦低下した食能の回復した 1 例では、再投与 1 カ月内外では食能の再低下を来さなかつた。しかしこの点は症例を増し数回の再投与を重ねて、さらに追究を要するものと考えられる。

TB₁ 投与が連続 6 カ月以上 9 カ月に及んだ患者群の約半数は食思不振・悪心、時に嘔吐・腹痛などを訴えて、休業の止むなきに至つた。これ等の副作用は TB₁ 服用開始当時の胃腸障害と比べると、相当に頑固で持続性があり、減量しても消失することなく患者に苦痛を与え、又 TB₁ 服用当初は日を経るに随つて漸次軽快ないし消失したのに対し、長期服用後の場合には、そのような慣れが全く見られなかつた。

以上 TB₁ 服用患者の流血中白血球の対結核菌食能成績から、TB₁ の連続投与は一定期間(3~4 カ月)を超えると、多くの場合、個体の防衛機能を低下せしめると考えられるので、この面からすれば、TB₁ 投与を 1 日量 20 mg の少量から漸増して 60~200 mg として 3~4 ヶ月、長くても 6 カ月投与したら一応そこで投与を中止し、少なくとも 4~6 週間、症例によつてはそれ以上の休業を行うか、又は他の化学療法剤を使用し食能回復後、さらに TB₁ の再投与を行うというように中止期間を置く間歇投与法を肺結核の TB₁ 療法の一法として考慮したい。なお初回に食能の低下を来す速さは、1 日服用量には比例せず出現すると思われるので、連続投与中の用量は 20~40mg の少量よりも、可及的に 100mg 前後を投与したい。TB₁ 再投与を行う期間については、当教室の唐沢⁵¹⁾は、Slide Cell Culture によつて検討し、TB₁ の再投与 1 カ月にして、患者の全血液内結核菌発育阻止力は明らかに再低下をしたと報告している。これに従えば TB₁ 再投与は高々 1~2 カ月に留めるのが適当と思われるが、この点はさらに検討を要するものと考えられる。

V 結 論

肺結核・結核性肋膜炎及び腹膜炎の患者 29 例に TB₁ を投与して、毎週又は隔週に、患者流血中白血球の対結核菌食能を測定して次の結果を得た。

1) 3 カ月以内の TB₁ 投与では患者の大多数(29 例中 27 例)において食能は旺盛な高値を持続した。

2) 3 カ月以上 10 カ月の長期に亘る TB₁ 連続投与では、患者の大多数(19 例中 17 例)において、食能は服用 4~6 カ月目に到つて低下を示し、その後引き続き TB₁ 投与を続けても食能は依然低下したままで回復しなかつた。この場合、食能低下を来す早さは、TB₁ の 1 日服用量の多少とは関係がない。TB₁ 服用 4 カ月総量 10g 前後で低下するものが多かつた。

3) 前項の如き長期服用者に TB₁ 投与を中止すると、休業 4~6 週間で食能が服用前の高値に回復する者が多かつた(7 例中 5 例)が、中には(2 例)かかる短期間の休業では回復の見られない者もあつた。

4) 前項の如き休業患者3例に TB₁ を再投与すると、1~2 カ月の再投与では食能の再低下は見られなかつた。

5) ガフキー数陽性の患者の中一旦、ガフキー 1~3 カ月で陰性化した後再び陽性となるような例では、ガフキーが陰性化する迄は食能も旺盛に維持されていたが、ガフキー再び陽性となる頃より食能も著しく低下するに至つた。

6) 以上より TB₁ の長期連続投与は、個体の結核免疫勢力ないし防衛機序に無影響であり得ないと認められる。故にこの意味からすれば TB₁ 投与を当初 20mg より漸増して 60~100mg に達せしめ、3~4 カ月、長くても 6 カ月を限度に一応投与を中止した後、少なくとも 4~6 週間、場合によつてはそれ以上の休業期間を設けるか、又は他の化学療法剤を使用し、しかる後再び TB₁ 投与を行う間歇投与法を肺結核の TB₁ 療法の一法として考慮したい。

(本論文の要旨は昭和 26 年 6 月第 8 回日本内科学会信越地方会にて発表した。終りに臨み終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師戸塚教授に深甚な感謝の念を捧げます。)

文 献

- 1) Domag K.G.: Am. Rev. Tbc. 61, 8, 1950.
- 2) Simmonds, G., Hobson, L. B. et al: Am. Rev. Tbc. 62, 128, 1950.
- 3) Behnisch, R., Mietsch, F., & Schmidt, H.: Am. Rev. Tbc. 61, 1, 1950.
- 4) Hinshaw, H. C. & Mc Dermott, W.: Am. Rev. Tbc. 61, 145, 1950.
- 5) Radenbach, K. L.: Zschr. f. Tbk. 98, 1—2, 11, 1951.
- 6) Spain, D. M., Childress, W. G. & Fishler, J. S.: Am. Rev. Tbc. 62, 2, 144, 1951.
- 7) Mertens, A. Bunge, R.: Am. Rev. Tbc. 61, 20, 1950.
- 8) 戸塚忠政・鳥羽増人: 総合医学, 8 巻, 3 号, 11, 昭 26, 2.
- 9) 戸塚忠政・鳥羽増人: 日本臨床, 9 巻, 10 号, 50, 昭 26, 10.
- 10) 楠五郎雄: 臨床と研究, 27 巻, 10 号, 昭 25, 10.
- 11) 楠五郎雄: 最新医学, 6 巻, 10 号, 26, 昭 26, 10.
- 12) 奥津 汪: 総合医学, 8 巻, 2 号, 19, 昭 26, 1.
- 13) 矢追秀武: 総合医学, 8 巻, 5 号, 8, 昭 26, 3.
- 14) 北本 治: 治療, 33 巻, 3 号, 13, 昭 26, 3.
- 15) 佐々貫之: 治療, 33 巻, 1 号, 1, 昭 26, 1.
- 16) 島本多喜雄: 日本臨床, 9 巻, 4 号, 54, 昭 26, 4.
- 17) 堂野前維麻郷: 日本臨床, 8 巻, 9 号, 16, 昭 25, 9.
- 18) 中川 諭: 日本臨床, 9 巻, 1 号, 65, 昭 26, 1.
- 19) 佐藤彦次郎: 日本医事新報, 1361 号, 17, 昭 26, 1.
- 20) Russel, M., Bush, D. & Hurwitz, C.: Am. Rev. Tbc. 62, 6, 638, 1950.
- 21) Sturm, A.: Dtsh. med. Wschr. 23, 726, 1949.
- 22) 河盛勇造他: 第 26 回日本結核病学会総会, 昭 26, 4.
- 23) 小酒井望: 日本臨床結核, 10 巻, 6 号, 57, 昭 26, 6.
- 24) 福島 寛: 総合医学, 8 巻, 4 号, 昭 26, 2.
- 25) Wright & Douglass: Lancet, 1, II, 1138, 1904.
- 26) 大谷彬亮: 細菌学雑誌, 262, 517, 大 6, 7.
- 27) Sarian, J. N.: Am. J. Roent. & Rad. Therapy, 65, 3, 465, 1951.
- 28) Sarian, J. N.: Am. J. Roent. & Rad. Therapy, 65, 6, 940, 1951.
- 29) 紺田孫助: 結核, 11 巻, 12 号, 346, 昭 8.
- 30) 倉金五郎: 結核, 13 巻, 12 号, 1692, 1701, 昭 10.
- 31) 倉金五郎: 結核, 15 巻, 11 号, 1351, 昭 12.
- 32) 杉山繁輝: 血液及組織の新研究とその方法, 南江堂, 昭 16.
- 33) Dogeon u. Schattock.: D. m. Wschr. 1039, 1909.
- 34) Conti et Galassi: Zbl. f. Gesamt. Tbk. 16, 410, 1922.
- 35) Lurie, M. B.: J. exp. med. 75, 247, 1942.
- 36) Meyer: Berl. Kl. Wschr. 951, 1908.
- 37) Böhme: Münch. m. Wschr. 1117, 1909.
- 38) 小林健児: 結核, 1 巻, 2 号, 256, 大 12.
- 39) Bürgers: Zbl. f. gyn. 602, 1910.
- 40) 今泉透他: 結核, 14 巻, 9 号, 836, 昭 11.
- 41) 戸塚忠政・鳥羽増人: 総合医学, 7 巻, 17 号, 35, 昭 25, 9.
- 42) 隈部英雄: 生体内に於ける結核菌の研究, 保健同人社, 1949.
- 43) Loewenstein, E.: Münch. m. Wschr. 11, 1662, 1930.
- 44) Roepke: Zschr. f. Tbk. 64, 1—2, 1932.
- 45) 桑原忠実: 日本臨床結核, 7 巻, 11 号, 471, 昭 23, 11.
- 46) 今村荒男: 結核, 12 巻, 4 号, 157, 昭 9.
- 47) 福島寛四: 日本血液学会雑誌, 14 巻, 4 号, 5, 昭 26, 8.
- 48) Metschnikoff.: Zbl. f. Bakt. X, 764, 1891.
- 49) 高橋三千彦・芦村隆造: 結核, 8 巻, 12 号, 1504, 昭 4.
- 50) 渡辺 漸: 血液学討議会報告, 3 輯, 76, 昭 25, 9.
- 51) 唐沢利之: 第 10 回日本大学医学会総会, 昭 26, 10.