

薬剤による結核発病阻止の研究

第 1 報

名古屋大学医学部予防医学教室 (指導 岡田博教授)

大 西 積 守

(受付 昭和 29 年 9 月 15 日)

(本論文の要旨は第 28 回日本結核病学会総会で発表した)

第 1 章 緒 言

結核感染認知後の発病阻止対策については結核の両親より生れた子供、家族或いは家系に結核患者を有する人達にあつては殊に切実な問題であるに拘らず、従来より過労の防止、栄養の改善等の謂わば消極的対策がとられているのみであつて積極的施策のみるべきものがなかつたのである。この問題は今日結核の発病者の大部分が感染後一年以内と考えられているので感染認知後短期間における何等かの積極策を従へせしめるものである。そこで結核感染認知後の積極策の一つとして所謂抗結核剤を少量一定期間投与することにより発病阻止が達せられないかと考え基礎的研究として動物実験を行つた。使用した薬剤としては、Streptomycin (以下 SM と略記)、Paraaminosalicylic acid (以下 PAS と略記)、4-Acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone (以下 TB₁ と略記)、Isonicotinic acid hydrazide (以下 INAH と略記) の 4 種である。これら薬剤の動物実験的研究は SM については Feldman et al.¹⁾²⁾³⁾⁵⁾⁹⁾, Steenken et al.⁴⁾, Corper et al.⁷⁾, Edison et al.⁸⁾, Smith et al.¹⁰⁾ 柳沢他¹¹⁾, 日置¹²⁾, Kolmer¹³⁾, Karlson et al.¹⁴⁾ 等, PAS については Lehman¹⁵⁾¹⁷⁾, Youmans et al.¹⁶⁾, McClosky et al.¹⁸⁾, 近藤¹⁹⁾等, TB₁ については Domagk²⁰⁾ 宮本他²¹⁾, 矢迫他²²⁾, 大國²³⁾, 山下²⁴⁾, Childress et al.²⁵⁾等, INAH については Grunberg et al.²⁶⁾, Bernstein et al.²⁷⁾, Steenken et al.²⁸⁾, Lewis et al.²⁹⁾, 北本他³⁰⁾, 柳沢他³¹⁾, 岩崎他³²⁾, 堂野前他³³⁾, 岡他³⁴⁾, の研究がある。しかしながら従来までの諸研究は主として薬剤の治療効果と副作用及び耐性菌出現阻止を目的とする使用方法の研究であり結核予防の観点から抗結核剤を使用した研究はみられない。結核症の発病が結核感染の認知, すなわちツベルクリン反応 (以下「ツ」反応と略記) の陽性転化後一年以内に多いことは小林³⁵⁾, 千葉³⁶⁾ の研究により認められている。従つて自然感染間もない時期における発病防止策は結核予防対策の中核の一つであると考えられる。かかる意図のもとに基礎的研究として予防的薬療法を実施した。

この場合薬剤の副作用, 耐性出現度について充分考慮

すべきは当然であるとする。勿論動物実験では通常結核菌の感染の成立はすなわち発病の成立を意味するものであつて人間の場合の感染発病の様態と異なるものであるがかかる実験により病変発展の阻止程度を観ることは大いに参考となり得るものとする。

第 2 章 実験方法

第 1 節 実験動物

購入後 4 週間にわたり観察飼育し Römer 反応陰性であることを確めた健康な雄性的の体重 450~500 g の海狼 35 匹を実験に供した。

第 2 節 感染結核菌, 菌量及び感染方法

Sauton 培養 2 週の人型結核菌 H 37 RV 株の 0.2mg per cc の菌液を作製しその 0.5 cc を海狼の頸部正中切開で気管を露出し輪状気管軟帯より 1/4 注射針を刺入, 点滴注入し経気道性に感染せしめた。感染結核菌の Viable Unit は 10⁻⁶ 稀釈で 10 (小川培地 5 本の集落数の平均) 薬剤耐性は全く認められなかつた。手術創は Penicillin (1 万単位/2 cc) 洗滌を行い二次感染を予防し 1 週間後に抜糸した。

第 3 節 薬 剤

実験に供した薬剤及び使用量の関係は下表の如くで薬剤はすべて生理的食塩水に溶解し (TB₁ は懸濁液) 腹部皮下注射によつて投与し対照群には溶媒の生理的食塩水のみを注射した。薬剤は Römer 反応陽転後 21 週間 1 日 1 回, 週 6 回持続投与した。

製造所	薬品名	使用量(per kg, per day,)及び動物数						
武田	Dihydro-streptomycin	0.5 mg	2 匹	10 mg	2 匹	30 mg	2 匹	総計 35 匹
田辺	Sodium Paraaminosalicylate	2 mg	2 匹	20 mg	2 匹	60 mg	2 匹	
武田	4-Acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone	0.1 mg	3 匹	1 mg	2 匹	10 mg	3 匹	
武田	Isonicotinic acid hydrazide	0.1 mg	3 匹	1 mg	2 匹	10 mg	2 匹	
対照群	生理的食塩水	8 匹						

第 4 節 観察事項

第 1 項 体重, 一般状態及び生存日数

毎週1回可及的一定時間に体重の測定を行い同時に動物の動作, 毛並, 毛光沢, 腹部緊張度, 排便等を参考として総合的に一般状態をA, (可良), B(稍劣), C(劣)の3段階に分けた。

第2項 肉眼的剖検所見

実験途中で斃死したものはその時に, 実験終了の24週まで生存したものはエーテル麻酔のもとに屠殺し, 肺門淋巴腺, 肺, 肝, 脾, 腎の肉眼的結核病変を検索した。淋巴腺はその大きさと病変の程度により米粒大(+), 大豆大(++) , 豌豆大(+++) , そら豆大(++++)とし臓器の結核病変の程度を主として結核結節の数と大きさの増すに従つて, 数個発見し得るもの(+), 10個程度のもの(++), 20~30個程度のもの(+++), 極めて多数のもの(++++)に分け観察した。

第3項 病理組織学的所見

肺, 肝, 脾, 腎について10% Formalin 固定, Paraffin 切片とし Haematoxylin-Eosin 染色, Van Gieson 染色で鏡検した。結核病変の標本における概観(「病巣」と略記), 病巣中の乾酪化(「乾酪化」と略記), 乾酪巣周辺の結合組織(「被包化」と略記), 病巣内部の膠原化を含めた意味の治癒傾向(「線維化」と略記), 結核性変化と断定出来ないが正常でないすべての病変(「非特異性病変」と略記)等についてその程度を観察した。

第4項 臓器組織内結核菌定量培養

小川³⁷⁾の方法に従い肺門淋巴腺, 肺, 肝, 脾, 腎の10⁻⁵稀釈組織液を各4本の1%第一磷酸カリ培地に5週間培養後発生せる集落数を比較した。

第5項 血清蛋白分層値の測定

血清蛋白分層値の変動を HT-B 型日立製チセリウス電気泳動装置により実験前, 第13週, 第24週に行い追求した。総蛋白量の測定には日立製屈折蛋白計を用い, Buffer は pH=7.8, $\mu=0.14$ の Phosphate Buffer を用い血清を24時間水室にて透析, 110 Volt, 10 m. Amp., 60分泳動にて可及的条件を一定にし各分層値は下降脚像で重量法によつて測定した。

第6項 Römer 反応

10培養積旧ツベルクリン液(人型菌青山B株, Souton培養8週より製作)により実験前, 第2, 3, 8, 18, 24週に実施し, 判定は48時間後の発赤腫脹の縦横径及び潰瘍, 出血をも参照し佐藤³⁸⁾の分類により下表の如く分け

記号	反応の程度
卅	発赤 25 mm 以上のもの及び中心部潰瘍形成あるもの
++	発赤 15 mm 以上 25 mm 以下又中心部出血を伴うもの
+	発赤 5 mm 以上 15 mm 以下のもの
±	発赤 5 mm 以下のもの
-	発赤腫脹を全くみとめないもの

観察した。

第7項 結核菌の薬剤耐性度

昭和26年結核治療研究協議会細菌協議科会で協議決定された方法に概ね従つた。定量培養によつて得た集落につき Kirchner-sy-ser 培地を用い培地の薬剤含有量を各薬剤とも0r, 1r, 5r, 10r, 100r, 1000r, とし結核菌の発育を示す最高の濃度をもつて該薬剤に対する耐性度とした。

第3章 実験成績

第1節 体重, 一般状態及び生存日数(第1表)

結核菌感染後の体重の減少及び一般状態の悪化は投薬群では一般に5~7週で概ね実験前の状態に回復し以後次第に増加の傾向を示すが対照群ではかなり著しく遅延しているようである。実験終了時の体重は実験前に比し投薬群は対照群より増加率が高かつた。各薬剤薬量間に体重一般状態の点では顕著な差異はみられなかつた。対照群は一般状態が悪化し大部分が実験途中で斃死したが投薬群では一般に生存日数が長く殊に INAH 投与群は実験終了時まで生存したものが他の投薬群に比し多かつた。

第1表 体重の推移及び生存期間

薬品名	体重1投与当量mg	菌感染後の体重減少の恢復状況			実験終了時体重増加率 $\left(\frac{W'-W}{W}\right)$					生存週数			
		5W前	5W7W	7W以後	0%10%	10%20%	20%30%	30%40%	40%以上	8W迄	12W迄	12W23W迄	実験迄終
S	0.5	0	1(1)	1	0	0	0	1	0	0	1	0	1
	10.0	0	1(1)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
	30.0	0	1(1)	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1
PAS	2.0	0	1(1)	0	0	1	0	0	0	0	1	0	1
	20.0	0	1(1)	0	0	0	0	1	0	0	1	0	1
	60.0	0	1(1)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0
T	0.1	0	2(1)	1	0	1	0	0	0	0	2	0	1
	1.0	0	0(2)	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0
	10.0	0	2(1)	0	0	0	1	1	0	1	0	0	2
INAH	0.1	0	2(1)	0	0	0	1	1	0	1	0	0	2
	1.0	0	2(0)	0	0	0	2	0	0	0	0	0	2
	10.0	1	0(1)	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1
対照		0	0(8)	1	1	0	0	0	0	4	2	1	1

- 表中の数字は例数を示す。 ii. 菌感染後の体重減少の恢復状況の項の()内数字は5~7週において実験前体重に達しないものの例数を示す。
- 実験終了時体重増加率の項の W=実験前体重, W'=実験終了時体重を示す。

第2節 臓器の肉眼的剖検所見(第2表)

対照群に比し投薬群では一般に肺門淋巴腺の腫脹が軽度で肺, 肝, 脾, 腎の結核結節の形成も少なく殊に実験

終了の第 24 週まで観察し得た SM の 0.5 mg per kg per day, 10 mg per kg per day, 30 mg per kg per day (以下 0.5 mg, 10 mg, 30 mg, と略記) TB₁ の 10 mg, INAH の 1 mg, 10 mg 投与ではこの傾向が強かった。脾重量は対照群投薬群間に顕著な差異はみられなかったが対照群には 6.0 g に達したものがあつた。

第 2 表 臓器の肉眼的剖検所見

動物番号	薬品名及び投与量	観察週数	肺門線	肺		肝	脾	腎		脾重量(g)
				右	左			右	左	
SM										
9	0.5mg	12W	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.5
10	0.5	24	+	卅	+	-	-	-	-	0.7
11	10	12	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.0
12	10	24	+	+	+	-	-	-	-	0.5
13	30	10	卅	卅	卅	-	+	-	-	1.0
14	30	24	+	+	+	-	-	-	-	0.5
PAS										
22	2mg	24W	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.0
23	2	9	卅	卅	卅	-	-	-	-	0.5
24	20	11	++	++	+	-	-	-	-	0.6
25	20	24	++	++	+	-	-	-	-	0.6
26	60	20	卅	卅	卅	-	-	-	-	0.8
27	60	10	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.2
Tb ₁										
28	0.1mg	10W	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.2
29	0.1	12	卅	卅	卅	-	+	-	-	1.0
30	0.1	24	卅	卅	卅	-	+	-	-	3.5
31	1	12	卅	卅	卅	-	-	-	-	0.7
32	1	9	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.0
33	10	5	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.0
34	10	24	+	+	+	-	-	-	-	0.5
35	10	24	+	+	+	-	-	-	-	0.8
INAH										
15	0.1mg	24	++	++	++	-	-	-	-	0.8
16	0.1	24	++	++	+	-	-	-	-	1.0
17	0.1	6	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.0
18	1	24	++	++	+	-	-	-	-	0.6
19	1	24	+	++	++	-	-	-	-	0.9
20	10	10	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.2
21	10	24	+	++	+	-	-	-	-	0.1
対照										
1		4W	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.0
2		24	卅	卅	卅	卅	++	-	-	1.5
3		4	卅	卅	卅	-	-	-	-	0.5
4		11	卅	卅	卅	-	+	-	-	6.0
5		16	卅	卅	卅	-	-	-	-	0.8
6		6	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.5
7		8	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.0
8		10	卅	卅	卅	-	-	-	-	1.5

観察週数 24 は実験終了の 24 週で屠殺せるもの。それ以下はその週数で斃死せるもの。

淋巴腺: +(米粒大), ++ (大豆大), 卅 (豌豆大), 卅 (そら豆大)。

臓器: +(結核結節を数個発見し得るもの), ++ (10 個程度のもの), 卅 (2, 30 個程度のもの), 卅 (極めて多数)。

第 3 節 臓器の病理組織学的所見(第 3 表)

対照群は一般に肺の結核性病変が高度で他臓器への播種が多く認められた。PAS 群は対照群との間に著差をみとめないが各量投与とも線維化は多く, SM 群はそれより病巣の数及び程度が軽少で各量投与とも被包化, 線維化をみるものがあり, INAH 群, TB₁ 群は最も病巣

が少なく程度も軽かつた。SM, INAH, TB₁ 群は肝, 脾, 腎の病巣が PAS 群及び対照群より少なかった。

第 3 表 病理組織学的所見

動物番号	薬品名及び投与量	観察週数	臓器名	病変	被包化	線維化	非特異性病変	動物番号	薬品名及び投与量	観察週数	臓器名	病変	被包化	線維化	非特異性病変
10	SM 0.5 mg	24	肺肝脾腎	+	-	-	+	35	TB ₁ 10mg	24	肺肝脾腎	+	+	-	+
11	SM 10mg	12	肺肝脾腎	+	-	-	+	15	INAH 0.1 mg	24	肺肝脾腎	++	+	-	+
12	SM 10mg	24	肺肝脾腎	+	-	-	+	16	INAH 0.1 mg	24	肺肝脾腎	++	-	-	+
13	SM 30mg	10	肺肝脾腎	+	-	-	+	17	INAH 0.1 mg	6	肺肝脾腎	++	+	-	+
14	SM 30mg	24	肺肝脾腎	++	+	-	+	18	INAH 1mg	24	肺肝脾腎	+	-	-	+
22	PAS 2mg	24	肺肝脾腎	卅	+	+	+	19	INAN 1mg	24	肺肝脾腎	++	+	-	+
23	PAS 2mg	9	肺肝脾腎	卅	+	-	+	20	INAH 10mg	10	肺肝脾腎	++	+	-	+
24	PAS 20mg	11	肺肝脾腎	++	+	+	+	21	INAH 10mg	24	肺肝脾腎	+	-	-	+
25	PAS 20mg	24	肺肝脾腎	++	+	+	+	1	対照	4	肺肝脾腎	卅	+	-	+
26	PAS 60mg	20	肺肝脾腎	++	+	+	+	2	対照	24	肺肝脾腎	卅	++	-	+
27	PAS 60mg	10	肺肝脾腎	++	+	+	-	3	対照	4	肺肝脾腎	+	-	-	+
28	Tb ₁ 0.1 mg	10	肺肝脾腎	++	+	-	+	4	対照	11	肺肝脾腎	+	-	-	+
29	Tb ₁ 0.1 mg	12	肺肝脾腎	++	+	-	+	5	対照	16	肺肝脾腎	卅	++	-	-
30	Tb ₁ 0.1 mg	24	肺肝脾腎	++	+	-	+	6	対照	6	肺肝脾腎	++	+	-	-
31	Tb ₁ 1mg	12	肺肝脾腎	++	+	-	+	7	対照	8	肺肝脾腎	++	-	-	-

32	Tb ₁ 1mg	9	肺 肝 脾 腎	+	+	-	-	+	+	8	対 照	10	肺 肝 脾 腎	+	+	-	-	+	+
33	Tb ₁ 10mg	5	肺 肝 脾 腎	+	+	-	-	-	+										

第4節 臓器組織内結核菌定量培養成績 (第4表)

SMの0.5mg, 10mg, 30mg, TB₁の10mg, INAHの10mg投与は対照群に比し集落の発生が著しく少なかった。PASの60mg投与も対照群に比すれば集落の発生が少なかった。実験終了時まで観察し得たものの中で定量培養により全く集落の発生しなかつたのはSMの

第4表 臓器組織内結核菌定量培養成績

動物番号	薬品名 投与量 及 日数	観察週数	肺門 淋 巴 腺		肺		肝		脾		腎	
			右	左	右	左	右	左	右	左		
SM												
9	0.5mg	12	0	41	25	1	0	0	0	0	0	0
10	0.5	24	1	26	0	0	0	0	0	0	0	0
11	10	12	0	23	39	0	0	0	0	0	0	0
12	10	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	30	10	0	8	31	0	0	0	0	0	0	0
14	30	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
PAS												
22	2mg	24	0	42	17	0	0	0	0	0	0	0
23	2	9	0	76	0	1	0	0	0	0	0	0
24	20	11	54	89	143	8	2	0	0	0	0	0
25	20	24	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0
26	60	20	0	10	12	3	0	0	0	0	0	0
27	60	10	13	7	18	0	0	0	0	0	0	0
Tb ₁												
28	0.1mg	10	17	0	63	0	0	0	0	0	0	0
29	0.1	12	38	63	113	3	4	0	0	0	0	0
30	0.1	24	2	247	173	1	0	0	0	0	0	0
31	1	12	0	57	32	0	0	0	0	0	0	0
32	1	9	6	36	16	0	0	0	0	0	0	0
33	10	5	25	114	90	15	10	0	0	0	0	0
34	10	24	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0
35	10	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
INAH												
15	0.1mg	24	0	23	3	0	2	0	0	0	0	0
16	0.1	24	0	8	2	0	0	0	0	0	0	0
17	0.1	6	46	154	169	6	4	0	0	0	0	0
18	1	24	5	40	15	2	0	0	0	0	0	0
19	1	24	2	57	7	0	0	0	0	0	0	0
20	10	10	1	0	24	0	0	0	0	0	0	0
21	10	24	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
対照												
1			435	71	123	13	6	0	0	0	0	0
2			2497	44	29	238	0	0	0	0	0	0
3			456	77	117	16	19	0	0	0	0	0
4			112	247	150	1	0	0	0	0	0	0
5			1662	72	28	1	6	0	0	0	0	0
6			66	40	35	3	7	0	0	0	0	0
7			818	25	96	0	3	0	0	0	0	0
8			104	14	24	8	6	0	0	0	0	0

表中の数字は4本の小川増地に5週間培養後の集落数の平均値

10mg, 30mg, TB₁の10mg, INAHの10mg投与であつた。

第5節 血清蛋白分層値の変動 (第5表)

対照群ではAlbuminの減少, α-globulinの増加, β-globulinの減少, γ-globulinの著明な増加がみられ実験終了時にもなおこの傾向は強かつたがSMの10mg, 30mg, TB₁の10mg, INAHの10mg投与では実験前に比しAlbuminの増加, α-globulinの減少がみられ, γ-globulinは実験前の値と大差はみられなかつた。この傾向は第13週にも実験終了の第24週においても概ね同様であつた。β-globulinでは一定の傾向はみられなかつた。

第5表 血清蛋白分層値の変動の比較 (第13週及び第24週と実験前対照の比較)

動物番号	薬品名 投与量 及 日数	観察週数	比較	Total Protein	Albumin	α- Globulin	β- Globulin	γ- Globulin	Globulin Total	r/G	A/G
10	SM 0.5 mg	24	②-① ③-①	+0.2 -0.2	+1.0 +1.9	-0.8 -6.8	-2.1 +2.7	+1.9 +2.0	-1.0 -2.1	+0.05 +0.06	+0.04 +0.08
12	SM 10mg	24	②-① ③-①	0 +0.6	+2.6 +7.9	-0.3 -1.1	-0.7 -3.4	-1.1 -0.4	-2.6 -7.9	-0.01 -0.02	+0.10 +0.34
14	SM 30mg	24	②-① ③-①	+0.4 +0.2	+2.0 +7.0	-3.5 -5.7	+2.3 -0.3	-0.8 -0.6	-2.0 -7.0	0 +0.01	+0.10 +0.33
22	PAS 2	24	②-① ③-①	-0.2 0	-4.1 -3.6	+0.9 -1.6	-1.0 +0.6	+4.2 +4.6	+4.1 +3.6	+0.05 +0.06	-0.15 -0.13
25	PAS 20	24	②-① ③-①	+0.4 +1.2	-2.6 +5.1	-0.7 -2.8	+2.8 -6.6	+0.5 +0.3	+2.6 -5.1	-0.01 +0.04	-0.11 +0.26
26	PAS 60	20	②-①	+0.4	-1.5	-1.2	+1.0	+1.7	+1.5	+0.02	-0.06
30	TB ₁ 0.1	24	②-① ③-①	+0.4 +0.2	-4.3 -5.9	+3.5 +3.0	-2.4 -1.3	+3.2 +4.2	+4.3 +5.9	+0.03 +0.04	-0.16 -0.21
34	TB ₁ 10	24	②-① ③-①	+0.2 +0.8	+1.6 +2.2	+6.5 -0.5	-4.2 0	-0.9 -0.7	-1.6 -2.2	-0.05 -0.02	+0.07 +0.10
35	TB ₁ 10	24	②-① ③-①	+1.0 +0.6	+4.9 +3.4	-4.9 -3.2	-0.4 -0.3	+0.4 +0.1	-4.9 -3.4	+0.04 +0.02	+0.22 +0.15
15	INAH 0.1	24	②-① ③-①	+1.0 +0.8	-2.0 -8.7	-4.4 -1.7	+4.4 +8.4	+2.1 +2.0	+2.1 +8.7	+0.03 -0.01	-0.10 -0.34
16	INAH 0.1	24	②-① ③-①	+2.6 +2.2	-4.8 -31.4	-5.2 -10.3	+6.4 +40.9	+4.6 +0.8	+4.8 +31.4	+0.06 -0.12	-0.24 -0.99
18	INAH 1	24	②-① ③-①	+0.4 +0.8	-5.0 -7.5	+2.6 0	-1.2 +5.5	+3.6 +2.4	+5.0 +7.9	+0.05 +0.01	-0.25 -0.38
19	INAH 1	24	②-① ③-①	+0.6 +1.2	-3.0 +0.5	-4.5 -8.8	+3.7 +6.4	+3.8 -1.9	+3.0 -0.5	+0.06 +0.04	-0.11 +0.02
21	INAH 10	24	②-① ③-①	+0.4 +0.6	+5.6 +4.3	-0.5 -5.2	-2.5 +3.4	-0.6 -0.5	-5.6 -4.3	-0.02 -0.03	+0.21 +0.15
2	対照	24	②-① ③-①	+1.8 +3.0	-11.3 -12.4	+3.8 +1.7	-6.5 -4.9	+14.0 +15.6	+11.3 +12.4	+0.17 +0.19	-0.38 -0.41
5	対照	16	②-①	+1.7	-6.1	+3.5	-8.2	+10.8	+6.1	+0.16	-0.25

表中 ②-① は第13週と実験前対照の差
③-① は第24週と実験前対照の差を示す

第6節 Römer 反応の推移 (第6表)

結核菌感染後2週で一部陽転を示すが3週後にはすべて陽転した。対照群、投薬群間に「ツ」反応強度に顕著な差異はなく又投薬持続によつて「ツ」アレルギーに増強、減弱等の一定の傾向はみられなかつた。

第6表 Römer 反応の推移

動物番号	薬の投与 品名 投与量 及一日	観 察 週 数	実 験 前	第 2 週	第 3 週	第 8 週	第 18 週	第 24 週
SM								
9	0.5mg	12	-	-	++	+		
10	0.5	24	-	-	++	+		++
11	10	12	-	-	++	++		
12	10	24	-	±	++	++	++	++
13	30	10	-	++	++	++		
14	30	24	-	-	+	++	+	++
PAS								
22	2mg	24	-	-	++	++	++	++
23	2	9	-	-	++	++		
24	20	11	-	+	++	++		
25	20	24	-	+	++	++	++	++
26	60	20	-	-	++	++	++	
27	60	10	-	-	++	++		
TB ₁								
28	0.1mg	10	-	-	+	+		
29	0.1	12	-	-	++	++		
30	0.1	24	-	-	++	++	+	+
31	1	12	-	-	++	++		
32	1	9	-	-	+	+		
33	10	5	-	-	++			
34	10	24	-	+	++	+	+	+
35	10	24	-	+	++	++	++	++
INAH								
15	0.1mg	24	-	-	++	++	++	++
16	0.1	24	-	-	++	++	++	++
17	0.1	6	-	±	+			
18	1	24	-	+	++	++	++	+
19	1	24	-	-	++	++	++	++
20	10	10	-	-	+	++		
21	10	24	-	-	++	++	+	+
対照								
1		4	-	-	++			
2		24	-	-	++	++	++	+
3		4	-	-	++			
4		11	-	±	++	++		
5		16	-	-	++	++	++	
6		6	-	-	++			
7		8	-	-	+	++		
8		10	-	-	++	++		

表中の記号は10倍旧ツベルクリン液による48時間後判定の発赤腫脹の大きさ25mm以上(++)、15mm以上25mm以下(++), 0.5mm以上15mm以下(+), 5mm以下(±), 全くみとめないもの(-)

第7節 臓器組織内結核菌の薬剤耐性度 (第7表)

培地の薬剤含有量10rにおいて集落の発生ををみたものは肺におけるSMの10mg, 30mg, INAHの10mg投与のみでSM, INAHの他の薬量及びPAS, TB₁投与では薬剤耐性は顕著でなく10r以下であつた。100r以上の耐性を示したものはSMの10mg投与の1例のみであつた。

第4章 考 按

実験方法の体系は岡, 柳沢等³⁹⁾の方法を参考としたが結核病変の発展阻止程度を体重, 一般状態の推移, 生存

第7表 臓器組織内結核菌の薬剤耐性度

臓器名	培地薬剤含有量 薬品名	0r (mg)	1r (mg)	5r (mg)	10r (mg)	100r (mg)	1000r (mg)
肺	SM			0.5(9) 0.5(21)	10(9) 30(7) 30(21)	10(21)	
	PAS	60(7)	2(6) 20(8) 20(21) 60(17)	2(21)			
	TB ₁	0.1(7) 0.1(9) 10(2)	0.1(21) 1(9) 1(6)	10(21)			
	INAH		10(7)	1(21)	10(21)		
肝	PAS 2(6) 20(8) 50(17)	INAH 0.1(3) 1(21)					
	TB ₁ 0.1(9) 10(2)						
脾	INAH 0.1(21)						
	PAS 20(8)						
	TB ₁ 0.1(5) 10(2)						()内は薬剤を投与した総週数 薬量は体重1kg当 1日投与量を示す

日数, 肉眼的乃至組織学的変化, 定量培養所見, 血清蛋白分層に与える影響等を指針とし更に薬剤使用上の観点から結核菌の薬剤耐性度を考慮して実験を進めた。従来までの抗結核剤の動物実験的研究においては結核菌感染と投薬開始時期との関係は各研究とも区々で一定の規準によつてはいるわけではない。動物の実験的結核をもつて人間の自然感染になぞらえることは勿論不可能であるが一応第1報はその目的から「ツ」反応陽転認知後投薬を開始した。Youmans et al.¹⁶⁾はPASについて感染前日から投薬を開始しているがその理由はつまびらかでない。結核菌の感染方法はSteeken et al.⁴⁰⁾は脳内に片山他⁴¹⁾は膝関節腔内に各々特殊の目的で接種している他多くは腹部皮下, 静脈内に感染せしめている。著者は人間の感染様式に擬し経気道性に感染せしめた。一般状態の点では対照群は実験途中で斃死したものが多かつたが投薬群殊にINAH投与群は実験終了時まで生存したものが多かつた。

経気道性に感染せしめたため手術創の治療に相当の日数を要し二次感染予防のためPenicillin洗滌を行つたので手術創の化膿したものは一例もなかつたが菌感染後の体重の減少の回復及び一般状態の悪化の回復が投薬群は対照群に比し一般に早かつた。抗結核剤投与後の病理的組織学的研究には宮川他⁴²⁾⁴³⁾, 岡⁴⁴⁾, 岩崎⁴⁵⁾等のSMに

づいての研究, PAS について江頭他⁴⁶⁾, TB₁ について奥津他⁴⁷⁾, 成瀬他⁴⁸⁾, 田嶋⁴⁹⁾等, INAH について武内他⁵⁰⁾, 等の研究があるが著者の成績では SM 群は病巣の数及び程度が軽く被包化, 線維化をみるものがあり, 治癒傾向を示している。PAS 群は対照群との間に著差を認めないが治癒傾向である線維化は多くみられた。TB₁ 群, INAH 群は最も病巣が少なく程度も軽かった。結核化学療法の動物実験の一判定指針とし臓器中の結核菌数を比較することは岡・柳沢⁵¹⁾, Ferdman and Hinshaw⁵¹⁾ がとりあげている。小川他⁵²⁾は臓器中の菌数は病変の差のみられない時期にも既に差を現わすとしている。著者の実験では SM の 0.5 mg 以上の投与, TB₁, INAH の 10 mg の投与では対照群に比し著明に集落の発生が少なく殊に SM の 10 mg, 30 mg, TB₁, INAH の 10 mg では全く集落の発生をみなかったが PAS 投与群も対照群に比すれば集落の発生は少なかった。しかしながら一般に病変の程度と臓器中の菌数とは必ずしも平行しない感があつた。抗結核剤投与後の電気泳動法による血清蛋白分層の変動について SM では橋本他⁵³⁾, 金上他⁵⁴⁾, PAS では藤田⁵⁵⁾, 田中⁵⁶⁾, TB₁ では向井他⁵⁷⁾, 中岡⁵⁸⁾ INAH については近藤他⁵⁹⁾ 等の臨床的な研究があるが一般に抗結核剤投与後, 総蛋白量は増加, 減少, 著変なしとするもの区々で, Albumin は一致して増加するとし, α-globulin が減少を示すことも一致し, β-globulin は総蛋白量の場合と同じく見解区々である。γ-globulin は一様に正常値に近づくとし各薬剤による特徴は一般にみられないと云っている。著者の実験では薬剤個々の特徴はみられず総蛋白量はやや増加の傾向を示し, Albumin の増加, α-globulin の減少, β-globulin に一定の傾向なく γ-globulin は実験前の値と大差を示さなかつた。これに対し対照群も総蛋白量については増加の傾向を示すが Albumin の減少, α-globulin の増加, γ-globulin の著明な増加がみられた。このことは鶴見・岡田他⁶⁰⁾, 等の成績と一致した傾向であつた。而して投薬群における γ-globulin 分層の変動が対照群に比し少ないことは侵襲の少ないことを示すものと思惟する。Feldman et al.⁵¹⁾ は「ツ」反応は SM 治療によつて減弱するとし Wessing⁶¹⁾ は TB₁ 治療後「ツ」感受性は低下し治療中止後も相当期間この傾向は続くと言っているが著者の 10 倍稀釈旧「ツ」液を使用した成績では「ツ」アレルギーに一定の傾向はみられなかつたが「ツ」稀釈度によつてこの関係は更に検討を要するものと考え。抗結核剤投与後の菌耐性度について SM では河盛⁶²⁾, 小酒井⁶³⁾, 柳沢他⁶⁴⁾ 等, PAS については守屋等⁶⁵⁾, TB₁ については Colwell et al.⁶⁶⁾, 小酒井⁶⁷⁾, 等, INAH については Steenken et al.⁶⁸⁾, Buck et al.⁶⁹⁾ 堂野前他⁷⁰⁾, 小川⁷¹⁾等の研究がある。

これらを総合すると一般に SM は耐性出現が最も早く

容易でしかも高度であり, PAS は最も出現し難いが長期間使用すれば耐性を現し, TB₁ も長期間の投与で耐性菌が出現し時に高い耐性を示し INAH も SM と耐性出現については概ね同様な態度を示すものと考えられている。本実験で 10 γ 以上の濃度で集落の発生を示すのは SM の 10 mg 以上の投与, INAH の 10 mg 投与である。Wolinsky et al.⁷²⁾ は動物実験では耐性の出現は極わめて稀であるとしているが動物実験における耐性をどの程度のものとするかは問題であろう。最も顕著な耐性を示したのは 100 γ における SM の 10 mg 投与であつた。TB₁, PAS は SM, INAH に比すれば顕著ではなかつた。

第5章 結 論

結核感染認知後の積極的発病阻止策の一方法として, SM, PAS, TB₁, INAH を各単独に経気道性に結核菌を感染せしめた海狼の Römer 反応陽転認知後 21 週間持続投与した結果次の如き結論を得た。

1) 投薬群は対照群に比し菌感染後の体重の減少の恢復, 一般状態の悪化の恢復が比較的早く体重の増加率も高く, 生存日数も長かつた。殊に INAH 投与群は実験終了時まで生存したものが他の投薬群のいずれよりも多かつた。

2) 肉眼的剖検所見は投薬群は対照群に比し肺門淋巴腺の腫脹が軽度で各臓器の結核結節の形成が少なくなつたが投薬群間の優劣は顕著でなかつた。

3) 臓器の病理組織学的所見は INAH, TB₁ 投与群に最も病変が少なく軽度で SM 群も被包化, 線維化の治癒傾向がみられ, PAS 群は対照群と大差がなかつたが治癒傾向である線維化は多くみられた。

4) 臓器組織内結核菌定量培養成績は投薬群は対照群に比し著明な集落の発生が少なく, 殊に SM, TB₁, INAH の高濃度投与では集落の発生をみなかった。

5) 血清蛋白分層に与える影響は対照群は Albumin の減少, α-globulin の増加, β-globulin の著明な増加を示すに対し, 投薬群では Albumin の増加, α-globulin の減少を示し, γ-globulin は実験前の値と大差を示さなかつた。この傾向は SM, TB₁, INAH の高濃度投与群に殊に顕著であつた。

6) 臓器組織内結核菌の薬剤耐性度は SM 投与に最も顕著で INAH これに次ぎ PAS TB₁ 投与では著るしくなかつた。

7) Römer 反応は投薬群と対照群で著差はうかがわれなかつた。

8) SM, PAS, TB₁, INAH いずれも投与量の関係はあるとしても対照群に比し結核性病変を軽度にとどめ得た。しかしながら著者の目的とする発病予防の見地から薬剤耐性を考慮すれば TB₁, PAS, INAH が本目

的にそい得るものと思考する。なお結核菌感染と薬剤投与開始時期との関係を考慮して目下研究中である。

終始御懇篤な御指導を賜った岡田博教授に深謝し併せて病理組織学的検索について御教示を賜った本学第一病理宮川正澄教授、田嶋基男学士に感謝する。

文 献

- 1) Feldman, W. H. et al.: Am. Rev. Tbc., 52; 269, 1945.
- 2) Feldman, W. H. et al.: Am. Rev. Tbc., 55; 428, 1947.
- 3) Feldman, W. H. et al.: Am. Rev. Tbc., 55; 435, 1947.
- 4) Steenken, W. J.R. et al.: Am. Rev. Tbc., 56; 227, 1947.
- 5) Feldman, W. H. et al.: Am. Rev. Tbc., 56, 346, 1947.
- 6) Steenken, W. J.R. et al.: Science, 106; 638, 1947.
- 7) Corper, H. J. et al.: J. A. M. A., 137; 357, 1948.
- 8) Edison, A. D. et al.: Am. Rev. Tbc., 58; 487, 1948.
- 9) Feldman, W. H. et al.: Am. Rev. Tbc., 58; 494, 1948.
- 10) Smith, M. I. et al.: Am. Rev. Tbc., 60; 1, 1949.
- 11) 柳沢謙他: 臨床, 2; 419, 昭 24; 臨床, 2; 554, 昭 24; 臨床, 3; 412, 昭 25.
- 12) 日置陸典夫: 結核, 25; 388, 昭 25.
- 13) Kolmer, A.: Am. Rev. Tbc., 64; 102, 1951.
- 14) Karlson, A. G. et al.: Dis. of Chest., 20; 469, 1951.
- 15) Lehman, J.: J. Lancet, 250; 15—16, 1946.
- 16) Youmans, G. P. et al.: J. Bact., 54: 409, 1947.
- 17) Lehman, J.: Chemi. Abstracts, 41: 1334, 1947.
- 18) Mc Closky, W. T. et al.: J. Pharmacol. & Exper. Therap. 92; 447, 1948.
- 19) 近藤市一郎: 四国医学雑誌, 1; 105, 昭 25.
- 20) Damagk, G.: Am. Rev. Tbc., 61; 8, 1950.
- 21) 宮本泰他: 臨床, 4; 493, 昭 26.
- 22) 矢追秀武他: 総合医学, 8; 158, 昭 26.
- 23) 大國音三郎: 医学研究, 21; 974, 昭 26.
- 24) 山下善啓: 福岡医学雑誌, 42; 989, 昭 26.
- 25) Childress, W. G. et al.: Am. Rev. Tbc., 65; 692, 1952.
- 26) Grunberg, E. et al.: Am. Rev. Tbc., 65; 692, 1952.
- 27) Bernstein, J. et al.: Am. Rev. Tbc., 65; 357, 1952.
- 28) Steenken, W. J.R. and Wolinsky, E.: Am. Rev. Tbc., 65; 365, 1952.
- 29) Lewis, R. A. and Zieper, I.: Dis. of Chest., 21; 378, 1952.
- 30) 北本治他: 日本臨床結核, 11; 408, 昭 27.
- 31) 柳沢謙他: 臨床, 5; 682, 昭 27.
- 32) 岩崎竜郎他: 日本臨床結核, 11; 430, 昭 27.
- 33) 堂野前維摩郷他: 最新医学, 7; 950, 昭 27.
- 34) 岡捨己他: 治療, 34; 749, 昭 27.
- 35) 小林義雄: 結核, 9; 781, 昭 6; 結核, 10; 491, 昭 7.
- 36) 千葉保之・所沢政夫: 結核初感染の臨床的研究, 保健同人社, 東京, 昭 23.
- 37) 小川辰次: 結核菌検査の基礎と応用, 保健同人社, 東京, 昭 26.
- 38) 佐藤 稔: 結核, 20; 13, 昭 17.
- 39) 岡治道・柳沢謙他: 日本臨床結核, 7; 47, 昭 23.
- 40) Steenken, W. et al.: Am. Rev. Tbc., 64; 87, 1951.
- 41) 片山良亮他: 日本臨床, 9; 1092, 昭 26.
- 42) 宮川正澄他: 日病理誌, 39; 275, 昭 25.
- 43) 宮川正澄: 日本臨床結核, 9; 572, 昭 25.
- 44) 岡 治道: 総合医学, 9; 2, 昭 27.
- 45) 岩崎竜郎: 臨床, 4; 410, 昭 26.
- 46) 江頭端之他: 日病理誌, 40; 365, 及び 367, 昭 26.
- 47) 奥津汪他: 東京医事新誌, 67—12; 18, 昭 25.
- 48) 成瀬昇・小林竜吉他: 結核, 26; 537, 昭 26.
- 49) 田嶋基男: 結核, 28; 182, 昭 28.
- 50) 武内忠男他: 東京医事新誌, 69—11; 11, 昭 27.
- 51) Ferdman, W. H. and Hinshaw, H. C.: Am. Rev. Tbc., 51; 582, 1945.
- 52) 小川辰次他: 結核, 26; 219, 昭 26.
- 53) 橋本敏雄他: 化学療法研究所彙報, 4; 75, 昭 25.
- 54) 金上晴夫他: 抗酸菌病研究雑誌, 6; 222, 昭 25.
- 55) 藤田篤雄: 慶応医学, 28; 315, 昭 26.
- 56) 田中元一: 通信医学, 4; 194, 昭 27.
- 57) 向井寿徳他: 生物物理化学, 1; 30, 昭 26.
- 58) 中岡司夫: 福岡医学雑誌, 42; 887, 昭 26.
- 59) 近藤正義他: 名古屋医学, 66; 321, 昭 27.
- 60) 鶴見三三・岡田博他: 東京医事新誌, 68—7; 9, 昭 26.
- 61) L. Wessing: Beitr. Klin. Tbk., 106; 66, 1951.
- 62) 河盛勇造他: 最新医学, 5; 994, 昭 25.
- 63) 小酒井望: 結核, 26; 279, 昭 26.
- 64) 柳沢謙・宮本泰他: 臨床, 5; 39, 昭 27.

- 65) 守屋邦男: 日本医事新報, 1415; 1558, 昭 26.
66) Colwell, C. A. et al.: J. of Labor. and Clin. Med., 39; 761, 1952.
67) 小酒井望: 日本臨床結核, 10; 307, 昭 26.
68) Steenken, W. et al.: Am. Rev. Tbc., 65; 754, 1952.
69) Buck, M. et al.: Am. Rev. Tbc., 65; 759, 1952.
70) 堂野前維摩郷他: 臨床 5; 842, 昭 27.
71) 小川辰次: 日本医事新報, 1945; 4275, 昭 27.
72) Wolinsky, E. et al.: J. Bact., 66; 229, 1953.