

# 原 著

## 薬剤による結核発病阻止の研究

### 第2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）

（本論文の要旨は日本結核病学会東海地方学会第6回総会で発表した）

### 第1章 緒 言

結核予防対策の一中核と考えられる結核感染認知後の積極的発病阻止策の一つとして抗結核剤を使用しての動物実験的研究は既に第1報として報告した。最近ツベルクリン（以下「ツ」と略記）反応陽転時の積極的発病阻止策の一つとして抗結核剤を使用するところみが人体において岡田<sup>1)</sup>、千葉<sup>2)</sup>、等の諸学者により取りあげられつつある。又江頭<sup>3)</sup>は発病防止を意図して動物実験の研究を行つている。著者は今回は結核菌感染と投薬開始時期との関係を考慮し若干研究方法を変えて実験した。勿論人間の場合と動物実験では感染発病の様態を異にするであろうが第1報では一応人間の場合に擬し「ツ」反応陽転認知後投薬を開始した。しかしながら動物実験では通常感染の成立は発病の成立を意味するとの考えのもとに結核菌感染前より投薬を開始し該薬剤の動物における結核病発出現阻止効果更に臓器組織内結核菌の各薬剤に対する耐性度について実験した。

### 第2章 実験方法

実験方法は第1報にやや詳細に記述したので前回と異なる事項を主に記載するととどめる。

#### 第1節 実験動物

購入後約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の体重 400~450 g の海豚 45 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<sub>37</sub>RV 株の 0.02 mg/cc の菌液を作りその 0.5 cc すなわち 0.01 mg を経気道性に感染せしめた。感染結核菌の Viable Unit は 10<sup>-3</sup> 稀釈で 52（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。

#### 第3節 薬 剤

実験に供した薬剤及び投与計画は第1表の如くで、す

べて生理的食塩水に溶解し（但し TB<sub>1</sub> は懸濁液）腹部皮下注射によつて投与し対照群は溶媒の生理的食塩水のみを注射した。投薬開始は結核菌感染の2週間前より感染後24週まですなわち計26週間、1日1回週6回持続投与した。

#### 第4節 観 察 事 項

##### 第1項 体重、一般状態の推移及び生存日数

週1回可及的一定時間に体重を測定し同時に動物の一般状態に注意した。

##### 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、実験終了時まで生存したものは屠殺し、所属肺門淋巴腺の腫脹度、肺、肝、脾、腎の肉眼的結核性変化の程度、脾重量を測定した。

##### 第3項 病理組織学的所見

肺、肝、脾について10% Formalin 固定、Paraffin 切片とし Haematoxylin-Eosin 染色、Van Gieson 染色で鏡検した。

##### 第4項 臓器組織内結核菌定量培養

肺門淋巴腺、肺、肝、脾の各10倍稀釈組織物を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1表 薬剤投与計画

| 製造所 | 薬 品 名                                       | 使用量 (Per kg Per day) 及び動物数 |                |                | 計       |
|-----|---------------------------------------------|----------------------------|----------------|----------------|---------|
|     |                                             | 0.05 mg<br>3 匹             | 0.2 mg<br>3 匹  | 5.0 mg<br>3 匹  |         |
| 武田  | Dihydrostreptomycin                         |                            |                |                | 45<br>匹 |
| 田辺  | Sodium Paraaminosalicylate                  | 2.0 mg<br>3 匹              | 20.0 mg<br>3 匹 | 40.0 mg<br>3 匹 |         |
| 武田  | 4-Acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone | 0.05 mg<br>3 匹             | 0.2 mg<br>3 匹  | 5.0 mg<br>3 匹  |         |
| 武田  | Isonicotinic acid hydrazide                 | 0.05 mg<br>3 匹             | 0.2 mg<br>3 匹  | 5.0 mg<br>3 匹  |         |
| 対照  | 生 理 的 食 塩 水                                 | 9 匹                        |                |                |         |

## 第5項 血清蛋白分層値の変動

チセリウス電気泳動装置により実験前、感染後13週、24週に行つた。Phosphate Buffer を用い 100 Volt, 10 m, Amp, 60 分泳動で可及的条件を一定にし各分層値の測定は下降脚像で重量法によつた。

## 第6項 Römer 反応の推移

10倍稀釈旧ツベルクリン液(人型菌青山B株のSauton培養8週より作製)により実験前、感染後2,3,4,8,18,24週に行い「ツ」アレルギーの推移をみた。

## 第7項 臓器組織内結核菌の薬剤耐性度

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  $0.1 \times 10^7$  100% 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2表)

結核菌感染後の体重の減少、一般状態の悪化は投薬群は5~6週で一般に回復を示すが対照群はやや遅延していた。実験終了時の体重はPAS 40 mg Per kg Per day (以下40 mg と略記) 投与の1例が減少し、他はすべて増加した。しかしながらその増加率は各投薬群間、及び対照群と投薬群間に著差はみられなかつた。生存日数は INAH 投与群はすべて実験終了時まで生存し得たが一般に投薬群、対照群間に著差はみられなかつた。一般状態は体重の増減に概ね平行していた。

第2表 体重、一般状態の推移及び生存日数

| 薬品名              | 体重1g投与当量 | 菌感染後の体重減少の回復状況 |     |      |      | 実験終了時の体重増加率 $\left(\frac{W^0 - W}{W}\right)$ |       |        |        |        |       | 菌感染後の生存週数 |        |        |       |
|------------------|----------|----------------|-----|------|------|----------------------------------------------|-------|--------|--------|--------|-------|-----------|--------|--------|-------|
|                  |          | 減少なし           | 5W前 | 5~6W | 6W以後 | 減少                                           | 0~10% | 10~20% | 20~30% | 30~40% | 40%以上 | 10W迄      | 10~22W | 22~23W | 実験終了迄 |
|                  |          | mg             |     |      |      |                                              |       |        |        |        |       |           |        |        |       |
| S M              | 0.05     | 0              | 0   | 3    | 0    | 0                                            | 0     | 1      | 0      | 1      | 0     | 0         | 0      | 1      | 2     |
|                  | 0.2      | 0              | 0   | 3    | 0    | 0                                            | 0     | 0      | 0      | 1      | 1     | 0         | 1      | 0      | 2     |
|                  | 5.0      | 0              | 0   | 2    | 0    | 0                                            | 0     | 0      | 1      | 0      | 0     | 1         | 1      | 0      | 1     |
| P A S            | 2.0      | 0              | 0   | 3    | 0    | 0                                            | 1     | 1      | 1      | 0      | 0     | 0         | 0      | 0      | 3     |
|                  | 20.0     | 0              | 0   | 3    | 0    | 0                                            | 2     | 0      | 0      | 0      | 0     | 0         | 0      | 1      | 2     |
|                  | 40.0     | 0              | 0   | 3    | 0    | 1                                            | 1     | 0      | 1      | 0      | 0     | 0         | 0      | 0      | 3     |
| T B <sub>1</sub> | 0.05     | 0              | 0   | 3    | 0    | 0                                            | 0     | 2      | 1      | 0      | 0     | 0         | 0      | 0      | 3     |
|                  | 0.2      | 0              | 0   | 1    | 2    | 0                                            | 1     | 1      | 0      | 0      | 0     | 1         | 0      | 0      | 2     |
|                  | 5.0      | 0              | 0   | 3    | 0    | 0                                            | 0     | 2      | 0      | 0      | 0     | 0         | 0      | 1      | 2     |
| I N A H          | 0.05     | 0              | 0   | 2    | 1    | 0                                            | 2     | 1      | 0      | 0      | 0     | 0         | 0      | 0      | 3     |
|                  | 2.0      | 1              | 0   | 2    | 0    | 0                                            | 0     | 1      | 1      | 0      | 0     | 0         | 0      | 0      | 3     |
|                  | 5.0      | 0              | 0   | 3    | 0    | 0                                            | 2     | 1      | 0      | 0      | 0     | 0         | 0      | 0      | 3     |
| 対照               |          | 0              | 0   | 1    | 6    | 0                                            | 2     | 0      | 3      | 0      | 1     | 0         | 0      | 2      | 6     |

表中の数字は例数を示す。実験終了時の体重増加率の項の  $W$  = 実験前体重,  $W^0$  = 実験終了時体重を示す。

## 第2節 肉眼的剖検所見(第3表)

一般に投薬群は対照群に比し所属肺門淋巴腺の腫脹が軽度で肺、肝、脾、腎の結核結節の形成が少なかつた。殊に SM, INAH の 0.2 mg 及び 5.0 mg 投与では殆んど肉眼的に結核性変化はみとめられなかつた。次いで TB<sub>1</sub> 投与で PAS は対照群に比すれば変化は少ないが投薬群間では最も強い病変がなおみとめられた。PAS 群、対照群には脾重量 1.0 g 以上に達したものがあつたが殊に後者には 3.9 g を示したものがあつた。

## 第3節 病理組織学的所見(第4表)

対照群は病巣の少ない例は主に上皮様細胞のみからなる結節で、多い例は個々の病巣そのものも大きく又、巨細胞を認め、乾酪化を伴う定型的なものが多かつた。被包化、線維化などは全くみられなかつた。SM 群は殆んど病巣はみられず殊に 5.0 mg 投与では非特異性変化をみることもなかつた。PAS 群は比較的病変が強く又投与量による差異はつけ難かつた。TB<sub>1</sub> 群は PAS 群より病変が少なかつたがこれも投与量と病変の間に一定の傾向を求めることはやや無理であつた。INAH 群は SM 群に次いで病変が少なく殊に 5.0 mg 投与では病変は認められなかつた。

## 第4節 臓器組織内結核菌定量培養成績(第5表)

投薬群は対照群に比し一般に集落の発生が少なかつたが投薬群間では PAS 投与群が最も劣り対照群と顕著な差異はみとめられなかつた。

集落の発生を全くみなかつたのは SM の 0.2 mg

5.0 mg 投与, INAH の 0.2 mg, 5.0 mg 投与, TB<sub>1</sub> の 5.0 mg 投与であつた。

## 第5節 血清蛋白分層値の変動(第6表)

感染後第13週と実験前対照を比較すると対照群は Total Protein (以下 T. P. と略記) は一般に増加, Albumin (以下 Al. と略記) 減少,  $\alpha$ -Globulin (以下  $\alpha$ . G. と略記) も一般に減少し,  $\beta$ -Globulin (以下  $\beta$ . G. と略記),  $\gamma$ -Globulin (以下  $\gamma$ . G. と略記) は増加の傾向を示した。これに対し投薬群は T. P. は一般に著差なく、その fraction は程度の差はあれ、概ねなお対照群と同様の傾向を示した。しかるに実験終了の第24週では実験前に比し対照群は T. P. には一定の傾向なく、Al. は減少,  $\alpha$ . G. は増加,  $\beta$ . G. には一定の傾向なく、 $\gamma$ . G. は顕

第3表 肉眼的剖検所見

| 動物番号               | 薬剤               | 体重1kg当1日投与量 | 肺門<br>淋巴腺 | 肺   | 肝   | 脾   | 腎 | 脾重量 |
|--------------------|------------------|-------------|-----------|-----|-----|-----|---|-----|
| 1.                 | S<br>M           | mg          |           |     |     |     |   |     |
| 2 <sup>(23)</sup>  |                  | 0.05        | +         | +   | -   | +   | - | 0.6 |
| 3                  |                  | 0.05        | +         | +   | -   | +   | - | 0.8 |
| 4                  |                  | 0.2         | +         | +   | -   | +   | - | 0.5 |
| 5                  |                  | 0.2         | -         | -   | -   | -   | - | 0.5 |
| 6 <sup>(19)</sup>  |                  | 0.2         | -         | -   | -   | -   | - | 0.5 |
| 7 <sup>(19)</sup>  |                  | 5.0         | +         | -   | -   | -   | - | 0.6 |
| 32                 |                  | 5.0         | -         | -   | -   | -   | - | 0.5 |
| 9                  | P<br>A<br>S      | 2.0         | +++       | +   | -   | +++ | - | 1.7 |
| 10                 |                  | 2.0         | ++        | +   | -   | ++  | - | 0.6 |
| 11                 |                  | 2.0         | ++        | +   | -   | ++  | - | 1.1 |
| 12                 |                  | 20.0        | +         | +   | -   | -   | - | 0.5 |
| 13 <sup>(24)</sup> |                  | 20.0        | +++       | +++ | +++ | +++ | - | 1.3 |
| 14                 |                  | 20.0        | +         | -   | -   | +++ | - | 0.5 |
| 15                 |                  | 40.0        | ++        | +   | +++ | +++ | - | 0.5 |
| 16                 | T<br>B<br>1      | 40.0        | -         | +   | -   | -   | - | 0.6 |
| 33                 |                  | 40.0        | ++        | +   | -   | +++ | - | 0.9 |
| 17                 |                  | 0.05        | +         | +   | -   | -   | - | 0.6 |
| 18                 |                  | 0.05        | +         | +   | -   | -   | - | 0.6 |
| 19                 |                  | 0.05        | +         | +   | -   | -   | - | 0.7 |
| 20                 |                  | 0.2         | +         | +   | -   | +   | - | 0.6 |
| 22 <sup>(10)</sup> |                  | 0.2         | ++        | ++  | -   | ++  | - | 0.8 |
| 23                 | I<br>N<br>A<br>H | 0.2         | -         | +   | -   | +   | - | 0.7 |
| 31 <sup>(24)</sup> |                  | 5.0         | +         | -   | -   | -   | - | 0.5 |
| 34                 |                  | 5.0         | -         | -   | -   | -   | - | 0.9 |
| 35                 |                  | 5.0         | -         | -   | -   | -   | - | 0.5 |
| 37                 |                  | 0.05        | +         | -   | -   | -   | - | 0.5 |
| 39                 |                  | 0.05        | +         | -   | -   | +   | - | 0.7 |
| 41                 |                  | 0.05        | -         | -   | -   | -   | - | 0.5 |
| 42                 | 対<br>照           | 0.2         | -         | -   | -   | -   | - | 0.4 |
| 44                 |                  | 0.2         | -         | -   | -   | -   | - | 0.3 |
| 45                 |                  | 0.2         | -         | -   | -   | -   | - | 0.6 |
| 46                 |                  | 5.0         | -         | -   | -   | -   | - | 0.5 |
| 48                 |                  | 5.0         | -         | -   | -   | -   | - | 0.4 |
| 49                 |                  | 5.0         | -         | -   | -   | -   | - | 0.3 |
| 24                 |                  |             | +++       | ++  | +++ | +++ | - | 3.9 |
| 25 <sup>(24)</sup> |                  |             | ++        | +   | +   | +   | - | 0.4 |
| 26                 |                  |             | ++        | ++  | -   | ++  | - | 1.0 |
| 27                 |                  |             | ++        | ++  | -   | ++  | - | 0.8 |
| 28                 |                  |             | ++        | ++  | +++ | ++  | - | 0.9 |
| 30 <sup>(24)</sup> |                  |             | ++        | +   | +   | ++  | - | 0.5 |
| 36                 |                  |             | +++       | ++  | -   | +   | - | 0.5 |
| 100                |                  |             | +++       | ++  | -   | +   | - | 0.7 |

動物番号に併記の ( ) 内数字は生存週数を示し、記載なきは実験終了時まで生存したものである。脾重量はg単位である。

表中各記号：

淋巴腺腫脹度 (+++ そら豆大。++ 豌豆大。+ 大豆大。f 米粒大。- 以下)

結核結節の状態 (+++ 極めて多数。++ 多数。+ 10個程度。+ 漸く発見し得るもの。- 発見困難のもの)

著な増加を示した。これに対し投薬群は T.P. は一般に著差を示さず、A l. は増加、α. G. は減少、β. G. に一定の傾向なく、γ. G. は実験前の値と大差を示さなかつた。かかる傾向は殊に SM の 0.2mg, 5.0mg 投与、INAH の 0.05mg, 0.2mg, 5.0mg 投与、TB<sub>1</sub> の 0.2mg, 5.0mg 投与に顕著であつた。

#### 第6節 「ツ」アレルギーの推移 (第7表)

結核菌感染後2週で陽性を示したのは4例/45例、3週後は投薬群22例/36例、対照群は1例(±)で他はすべて陽性を示した。第4週には投薬群、対照群すべて陽性を示した。その後の Römer 反応の強度、推移には対

第4表 病理組織学的所見

| 動物番号 | 薬品名<br>体重1kg当1日投与量         | 肺         | 肝  | 脾                   | 動物番号 | 薬品名<br>体重1kg当1日投与量        | 肺         | 肝               | 脾                    |
|------|----------------------------|-----------|----|---------------------|------|---------------------------|-----------|-----------------|----------------------|
| 1    | SM<br>0.05 mg              | - 非特<br>+ | -  | -                   | 20   | TB <sub>1</sub><br>0.2 mg | -         | -               | -                    |
| 2    | SM<br>0.05 mg              | - 非特<br>+ | -  | -                   | 23   | TB <sub>1</sub><br>0.2 mg | +         | +               | 線維化<br>+++ 乾酪化<br>++ |
| 3    | SM<br>0.05 mg              | +         | -  | -                   | 31   | TB <sub>1</sub><br>5.0 mg | - 非特<br>+ | -               | ±                    |
| 4    | SM<br>0.2 mg               | - 非特<br>+ | ±  | -                   | 34   | TB <sub>1</sub><br>5.0 mg | -         | +               | 線維化<br>+             |
| 5    | SM<br>0.2 mg               | - 非特<br>+ | -  | - 非特<br>-           | 35   | TB <sub>1</sub><br>5.0 mg | -         | -               | -                    |
| 6    | SM<br>0.2 mg               | -         | -  | -                   | 37   | INAH<br>0.05 mg           | +         | -               | -                    |
| 7    | SM<br>5.0 mg               | -         | -  | -                   | 39   | INAH<br>0.05 mg           | +         | -               | -                    |
| 8    | SM<br>5.0 mg               | -         | -  | -                   | 41   | INAH<br>0.05 mg           | +         | -               | -                    |
| 32   | SM<br>5.0 mg               | -         | -  | -                   | 42   | INAH<br>0.2 mg            | -         | -               | -                    |
| 9    | PAS<br>2.0 mg              | +         | +  | +                   | 44   | INAH<br>0.2 mg            | -         | -               | -                    |
| 10   | PAS<br>2.0 mg              | +         | +  | 乾酪化 + 非特<br>+ 乾酪化 + | 45   | INAH<br>0.2 mg            | +         | -               | -                    |
| 11   | PAS<br>2.0 mg              | +         | +  | 乾酪化 + 非特<br>+ 乾酪化 + | 46   | INAH<br>5.0 mg            | -         | -               | -                    |
| 12   | PAS<br>20.0 mg             | +         | +  | 線維化 +               | 48   | INAH<br>5.0 mg            | -         | -               | -                    |
| 13   | PAS<br>20.0 mg             | +         | ++ | +                   | 49   | INAH<br>5.0 mg            | - 非特<br>+ | -               | -                    |
| 14   | PAS<br>20.0 mg             | +         | -  | - 非特<br>+ 乾酪化 +     | 24   | 対 照                       | +         | +               | -                    |
| 15   | PAS<br>40.0 mg             | +         | ++ | 線維化 + 乾酪化 +         | 25   | 対 照                       | - 非特<br>+ | -               | - 非特<br>+            |
| 16   | PAS<br>40.0 mg             | +         | -  | -                   | 26   | 対 照                       | +         | ++              | +                    |
| 33   | PAS<br>40.0 mg             | +         | -  | -                   | 27   | 対 照                       | +         | -               | ± 非特<br>+            |
| 17   | TB <sub>1</sub><br>0.05 mg | ++        | +  | -                   | 28   | 対 照                       | +         | 乾酪化 + 線維化 +     | +++ 乾酪化 +            |
| 18   | TB <sub>1</sub><br>0.05 mg | +         | +  | -                   | 30   | 対 照                       | +         | +++ 乾酪化 + 線維化 + | +++ 乾酪化 +            |
| 19   | TB <sub>1</sub><br>0.05 mg | -         | -  | -                   | 36   | 対 照                       | +         | -               | -                    |

表中の - ± ++ +++ は結核性病変の概観を程度により分けた。又「非特」は非特異性病変を示す。

第5表 臓器組織内結核菌定量培養成績

| 動物番号               | 薬剤               | 体重1kg当1日投与量 | 肺  | 肺門<br>淋巴腺 | 肝   | 脾   |
|--------------------|------------------|-------------|----|-----------|-----|-----|
| 1                  | S<br>M           | 0.05 mg     | 2  | 9         | 0   | 1   |
| 2 <sup>(23)</sup>  |                  | 0.05        | 4  | 3         | 0   | 0   |
| 3                  |                  | 0.05        | 3  | 5         | 0   | 1   |
| 4                  |                  | 0.2         | 0  | 0         | 0   | 4   |
| 5                  |                  | 0.2         | 0  | 0         | 0   | 0   |
| 6 <sup>(19)</sup>  |                  | 0.2         | 0  | 0         | 0   | 0   |
| 7 <sup>(19)</sup>  |                  | 5.0         | 0  | 0         | 0   | 0   |
| 32                 |                  | 5.0         | 0  | 0         | 0   | 0   |
| 9                  | P<br>A<br>S      | 2.0         | 26 | 221       | 2   | 109 |
| 10                 |                  | 2.0         | 11 | 68        | 0   | 0   |
| 11                 |                  | 2.0         | 18 | 232       | 11  | 190 |
| 12                 |                  | 20.0        | 10 | 9         | 0   | 0   |
| 13 <sup>(24)</sup> |                  | 20.0        | 54 | 286       | 138 | 144 |
| 14                 |                  | 20.0        | 8  | 214       | 0   | 0   |
| 15                 |                  | 40.0        | 16 | 6         | 0   | 0   |
| 16                 | T<br>B<br>I      | 40.0        | 10 | 234       | 48  | 193 |
| 33                 |                  | 40.0        | 6  | 80        | 0   | 50  |
| 7                  |                  | 0.05        | 12 | 78        | 9   | 22  |
| 18                 |                  | 0.05        | 3  | 7         | 0   | 0   |
| 19                 |                  | 0.05        | 1  | 49        | 0   | 0   |
| 20                 |                  | 0.2         | 3  | 2         | 0   | 0   |
| 22 <sup>(10)</sup> |                  | 0.2         | 9  | 0         | 0   | 33  |
| 23                 | I<br>N<br>A<br>H | 0.2         | 3  | 9         | 2   | 19  |
| 31 <sup>(24)</sup> |                  | 5.0         | 0  | 1         | 0   | 0   |
| 34                 |                  | 5.0         | 0  | 0         | 0   | 0   |
| 35                 |                  | 5.0         | 0  | 1         | 0   | 0   |
| 37                 |                  | 0.05        | 2  | 121       | 0   | 0   |
| 39                 |                  | 0.05        | 6  | 59        | 0   | 7   |
| 41                 |                  | 0.05        | 1  | 22        | 0   | 0   |
| 42                 | 対<br>照           | 0.2         | 0  | 0         | 0   | 0   |
| 44                 |                  | 0.2         | 0  | 0         | 0   | 0   |
| 45                 |                  | 0.2         | 0  | 0         | 0   | 0   |
| 46                 |                  | 5.0         | 0  | 0         | 0   | 0   |
| 48                 |                  | 5.0         | 0  | 0         | 0   | 0   |
| 49                 |                  | 5.0         | 0  | 0         | 0   | 0   |
| 24                 | 対<br>照           |             | 3  | 182       | 2   | 142 |
| 25 <sup>(24)</sup> |                  |             | 6  | 2         | 5   | 1   |
| 26                 |                  |             | 4  | 90        | 0   | 21  |
| 27                 |                  |             | 9  | 8         | 6   | 19  |
| 28                 |                  |             | 4  | 97        | 0   | 2   |
| 30 <sup>(24)</sup> |                  |             | 14 | 266       | 4   | 206 |
| 36                 |                  |             | 17 | 105       | 1   | 0   |
| 100                |                  |             | 7  | 4         | 1   | 9   |

表中動物番号に併記の( )内数字は生存週数で記載なきは実験終了時まで生存したことを示す。又表中の各組織の数字は10倍稀釈組織液を5本の小川培地に培養5週後の集落数平均値である。

第6表 (その1) 血清蛋白分層値の比較  
菌感染後第13週と実験前対照との比較

| 薬品名及び体重<br>1kg当1日投与量    | T. P. | A. I. | $\alpha$ . G. | $\beta$ . G. | $\gamma$ . G. |
|-------------------------|-------|-------|---------------|--------------|---------------|
| SM 0.05 mg              | 2 0 1 | 0 2 1 | 0 3 0         | 1 0 2        | 2 0 1         |
| 0.2                     | 3 0 0 | 0 2 1 | 0 3 0         | 3 0 0        | 2 0 1         |
| 5.0                     | 1 0 1 | 0 2 0 | 0 2 0         | 2 0 0        | 1 0 1         |
| PAS 2.0 mg              | 1 2 0 | 1 1 1 | 1 2 0         | 0 1 2        | 3 0 0         |
| 20.0                    | 0 2 1 | 1 2 0 | 1 2 0         | 2 1 0        | 3 0 0         |
| 40.0                    | 0 0 3 | 0 3 0 | 1 2 0         | 2 1 0        | 3 0 0         |
| TB <sub>1</sub> 0.05 mg | 0 0 3 | 2 1 0 | 1 1 1         | 0 2 1        | 1 2 0         |
| 0.2                     | 0 0 2 | 2 0 0 | 0 2 0         | 1 1 1        | 1 1 0         |
| 5.0                     | 0 1 2 | 0 3 0 | 0 3 0         | 2 1 0        | 2 1 0         |
| INAH 0.05 mg            | 0 0 3 | 1 1 1 | 1 1 1         | 1 1 1        | 2 0 1         |
| 0.2                     | 0 0 3 | 1 1 1 | 1 1 1         | 2 1 0        | 1 1 1         |
| 5.0                     | 0 0 3 | 0 3 0 | 2 1 0         | 1 1 1        | 2 1 0         |
| 対 照                     | 6 0 2 | 0 6 2 | 2 5 1         | 7 0 1        | 6 1 1         |

表中↑は1%以上の増加, ↓は1%以上の減少, ≡は1%以内の増減を示し数字は例数を示す。

第6表 (その2) 血清蛋白分層値の比較  
実験終了時(感染後第24週)と実験前対照との比較

| 薬品名及び体重<br>1kg当1日投与量    | T. P. | A. I. | $\alpha$ . G. | $\beta$ . G. | $\gamma$ . G. |
|-------------------------|-------|-------|---------------|--------------|---------------|
| SM 0.05 mg              | 0 0 2 | 2 0 0 | 0 1 1         | 1 1 0        | 0 1 1         |
| 0.2                     | 0 0 2 | 2 0 0 | 0 2 0         | 1 1 0        | 0 1 1         |
| 5.0                     | 0 0 1 | 1 0 0 | 0 1 0         | 0 1 0        | 0 0 1         |
| PAS 2.0 mg              | 1 0 2 | 1 2 0 | 0 3 0         | 1 1 1        | 2 1 0         |
| 20.0                    | 0 0 2 | 1 0 1 | 0 2 0         | 2 0 0        | 2 0 0         |
| 40.0                    | 0 0 3 | 2 0 1 | 0 3 0         | 1 2 0        | 1 1 1         |
| TB <sub>1</sub> 0.05 mg | 0 0 3 | 3 0 0 | 0 2 1         | 0 3 0        | 0 1 2         |
| 0.2                     | 1 0 1 | 2 0 0 | 0 2 0         | 0 2 0        | 0 0 2         |
| 5.0                     | 0 0 2 | 2 0 0 | 0 2 0         | 1 1 0        | 0 0 2         |
| INAH 0.05 mg            | 1 0 2 | 2 0 1 | 0 3 0         | 2 1 0        | 0 0 3         |
| 0.2                     | 0 0 3 | 3 0 0 | 0 2 1         | 1 1 1        | 0 0 3         |
| 5.0                     | 0 0 3 | 3 0 0 | 0 3 0         | 1 1 1        | 0 0 3         |
| 対 照                     | 2 1 3 | 0 6 0 | 5 0 1         | 2 3 1        | 6 0 0         |

第7表 「ツ」アレルギーの推移

| 動物<br>番号 | 薬剤               | 体重1kg<br>当1日投<br>与量 | 菌感染後の週数 | 実験<br>前 | II週 | III | IV | VIII | XVIII | XXIV |
|----------|------------------|---------------------|---------|---------|-----|-----|----|------|-------|------|
| 1        | S<br>M           | 0.05 mg             | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 2        |                  | 0.05                | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 3        |                  | 0.05                | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 4        |                  | 0.2                 | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 5        |                  | 0.2                 | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 6        |                  | 0.2                 | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 7        |                  | 5.0                 | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 32       | P<br>A<br>S      | 5.0                 | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 9        |                  | 2.0                 | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 10       |                  | 2.0                 | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 11       |                  | 2.0                 | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 12       |                  | 20.0                | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 13       |                  | 20.0                | -       | -       | ±   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 14       |                  | 20.0                | -       | -       | ±   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 15       | T<br>B<br>I      | 40.0                | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 16       |                  | 40.0                | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 33       |                  | 40.0                | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 7        |                  | 0.05                | -       | ±       | ±   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 18       |                  | 0.05                | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 19       |                  | 0.05                | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 20       |                  | 0.2                 | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 22       | I<br>N<br>A<br>H | 0.2                 | -       | +       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 23       |                  | 0.2                 | -       | +       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 31       |                  | 5.0                 | -       | +       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 34       |                  | 5.0                 | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 35       |                  | 5.0                 | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 37       |                  | 0.05                | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 39       |                  | 0.05                | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 41       | 対<br>照           | 0.05                | -       | +       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 42       |                  | 0.2                 | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 44       |                  | 0.2                 | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 45       |                  | 0.2                 | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 46       |                  | 5.0                 | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 48       |                  | 5.0                 | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 49       |                  | 5.0                 | -       | -       | ±   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 24       | 対<br>照           |                     | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 25       |                  |                     | -       | ±       | ±   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 26       |                  |                     | -       | ±       | ±   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 27       |                  |                     | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 28       |                  |                     | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 30       |                  |                     | -       | +       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 36       |                  |                     | -       | ±       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |
| 100      |                  |                     | -       | -       | +   | +   | +  | +    | +     | +    |

冊: 発赤 25 mm 以上

+: 発赤 15 mm 以上 25 mm 以下

+: 発赤 5 mm 以上 15 mm 以下

±: 発赤 5 mm 以下

-: 発赤, 腫脹をみとめざるもの

照群、投薬群間に著差はみられなかった。

#### 第7節 臓器組織内結核菌の薬剤耐性度 (第8表)

培地の薬剤含有量  $10r$  で集落の発生をみたのは SM の肺門淋巴腺、脾におけるもののみで INAH, TB<sub>1</sub>, PAS, 投与ではすべて  $5r$  以下でこれらは耐性度の点では著差はうかがわれなかった。  $100r$  以上の耐性度を示したものは一例もなかった。

第8表 臓器組織内結核菌の薬剤耐性度

| 臓器<br>薬剤 | 培地含有量            |           | 0 r | 1 r                                                          | 5 r                                 | 10 r                  | 100 r | 1000 r |
|----------|------------------|-----------|-----|--------------------------------------------------------------|-------------------------------------|-----------------------|-------|--------|
|          |                  |           |     |                                                              |                                     |                       |       |        |
| 肺門淋巴腺    | SM               |           |     | 0.05 (23)<br>2.0 (26)<br>20.0 (26)<br>20.0 (24)<br>40.0 (26) | 0.05 (26)<br>20.0 (21)<br>5.0 (26)  | 0.05 (26)             |       |        |
|          | P A S            | 2.0 (26)  |     |                                                              |                                     |                       |       |        |
|          | T B <sub>1</sub> |           |     | 0.05 (26)<br>0.2 (26)<br>5.0 (26)                            |                                     |                       |       |        |
|          | INAH             |           |     |                                                              | 0.05 (26)                           |                       |       |        |
| 肺        | SM               |           |     | 0.05 (26)<br>2.0 (26)<br>20.0 (24)<br>20.0 (26)<br>40.0 (26) | 0.05 (26)<br>0.05 (23)<br>40.0 (26) |                       |       |        |
|          | P A S            | 2.0 (26)  |     |                                                              |                                     |                       |       |        |
|          | T B <sub>1</sub> | 0.05 (26) |     | 0.05 (26)<br>0.2 (26)                                        | 0.2 (10)                            |                       |       |        |
|          | INAH             |           |     | 0.05 (26)                                                    | 0.05 (26)                           |                       |       |        |
| 肝        | SM               |           |     |                                                              |                                     |                       |       |        |
|          | P A S            |           |     | 2.0 (26)<br>20.0 (24)<br>40.0 (26)                           | 2.0 (26)                            |                       |       |        |
|          | T B <sub>1</sub> |           |     | 0.05 (26)                                                    | 0.2 (26)                            |                       |       |        |
|          | INAH             |           |     |                                                              |                                     |                       |       |        |
| 脾        | SM               |           |     |                                                              | 0.05 (26)                           | 0.05 (26)<br>0.2 (26) |       |        |
|          | P A S            |           |     | 2.0 (26)<br>40.0 (26)                                        | 2.0 (26)<br>20.0 (24)<br>40.0 (26)  |                       |       |        |
|          | T B <sub>1</sub> |           |     | 0.05 (26)<br>0.2 (26)                                        | 0.2 (10)                            |                       |       |        |
|          | INAH             |           |     |                                                              | 0.05 (26)                           |                       |       |        |

表中の ( ) 外数字は体重  $1kg$  当 1 日の薬剤投与量, ( ) 内数字は薬剤投与週数を示す。

#### 第4章 考 按

第1報では人間の場合に擬し Römer 反応陽転認知後投薬を開始したが今回は動物実験では通常感染の成立は即ち発病の成立を意味するとの考えのもとに一応菌感染 2 週間前より投薬を開始し該薬剤の結核性病変出現阻止効果をみた。使用した薬剤の投与量は前報の場合より PAS 投与を除いては更に少量投与とした。そのため感染結核菌の量を前報の  $1/10$  の  $0.01mg$  とし病変出現阻止効果を期待した。その結果結論的にはかなりみるべき成績を得たと信ずる。菌の感染方法は人間の場合に擬し経気道性に感染せしめた。この点について江頭<sup>3)</sup>は動物実験で人体における発病防止の研究をするためには噴霧

法による経気道感染や実験動物として犬猿を選べばかなり人間の場合に近づかしめ得ることをあげている。人間の場合の「ツ」反応陽転時の薬剤投与については PAS 投与で千葉<sup>2)</sup>は対照群からは発病者があつたが投薬群からは 1 名の発病のみみられなかったとしている。目的は異なっているが動物実験的に Djourichitch et al.<sup>4)</sup> は菌感染後直ちに 120 日間、INAH を投与した場合は菌の伝播は明らかに不能となり剖検でも結核性変化をみとめなかったと云っている。又 V. Monardi<sup>5)</sup> はやはり INAH について動物に菌を接種すると同時に薬剤投与を開始すれば病変は全くできないが、ある日時を経てから投薬を開始する時は病変の停止はおこらないと述べている。本実験では菌感染 2 週間前より投薬を開始したが SM、INAH 投与では臓器組織の結核菌定量培養成績、臓器の肉眼的剖検所見、臓器の病理組織学的所見等から総括して高度に病変出現阻止効果があつたものと考ええる。

なお実際問題として結核菌の薬剤耐性度が問題となるわけであるが Wolinsky et al.<sup>6)</sup> は動物体内では慢性膿瘍を作るが如き条件でも耐性出現は極めて稀であると云っている。本実験では少量投与ではあるが 26 週間と云う長期間使用したにもかかわらず人間の場合、かなり短期間の間に相当高度の耐性示すと云われる SM、でも  $10r$  程度の耐性で INAH 投与では TB<sub>1</sub>, PAS と著差を示さずすべて  $5r$  以下の耐性であつた。

なお第1報の「ツ」反応陽転認知後投薬を開始した場合との優劣は感染菌量、投薬量を異にする関係で一様には論じ得ないと考える。

#### 第5章 結 論

海狸に H<sub>37</sub>RV 株  $0.01mg$  を経気道性に感染せしめる 2 週間前より SM, PAS, TB<sub>1</sub>, INAH, を各単独に少量宛計 26 週間持続投与した結果、次の如き結論を得た。

1) 臓器組織の結核菌定量培養成績からみると INAH, SM, 投与が最も優れ、次いで TB<sub>1</sub>, PAS の順であつた。

2) 臓器の肉眼的剖検所見から病変は SM, INAH, 投与に最も少なく、次いで TB<sub>1</sub>, PAS の順であつた。

3) 病理組織学的所見から病変発生抑制効果は SM 投与に最も優れ次いで INAH, TB<sub>1</sub>, PAS の順であつた。

4) 血清蛋白分層値の変動の点からみると結核菌の侵襲は SM, INAH, TB<sub>1</sub> の高濃度投与群に少ないと思われる成績であつた。

5) 臓器組織内結核菌の薬剤耐性度は SM 投与に最も高く、INAH, TB<sub>1</sub>, PAS 投与では高度ではなかった。

以上の諸成績から結核病変の出現阻止効果並びに結核菌の薬剤耐性出現度からみた予防効果は INAH 投与が最も優れていると考えられる。

終りに臨み、終始御懇篤な御指導を賜った岡田博教授に深謝するとともに病理組織学的検索に多大の御教示を賜った本学第一病理宮川正澄教授並びに田嶋基男学士に感謝する。

#### 文 献

- 1) 岡田藤助: 小児科臨床, 6: 659, 昭 29.
- 2) 千葉保之他: 結核, 29 (特別号): 35, 昭 29.
- 3) 江頭靖之: 結核診療, 6: 150, 昭 29.
- 4) Djourichitch et al.: Presse méd., 61~5: 82, 1953.
- 5) V. Monardi: Arch. di Tisiol., 7: 343, 1952.  
(結核文献の抄録速報, 4: 176, 昭 28. より引用).
- 6) E. Wolinsky et al.: J. Bact., 66: 229, 1953.