

実験結核症における運動負荷と化学療法の影響について

湯沢 健児・新海那賀子・平沢玄佐吉

小関 勇一・橋本 芳郎・岩崎 龍郎

結核予防会結核研究所

受付 昭和31年7月13日

I 緒 言

最近の結核治療の進歩は“労働と結核”の問題を新しくとりあげつつある。(結核研究の進歩—労働と結核—特輯号¹⁾ならびに小田俊郎著:運動の生理と臨床—呼吸器疾患と運動²⁾参照)これに伴い、外来または就労下の化学療法についての成績が五味³⁾、小池⁴⁾、本堂⁵⁾、木下⁶⁾、宮川⁷⁾、酒井⁸⁾、藤田⁹⁾、岩鶴¹⁰⁾、内藤¹¹⁾、大淵¹²⁾、金井¹³⁾らによつて報告された。これによるとすでに岩崎¹⁴⁾の指摘する如く化学療法の効果について病変の種類、病型の相違を考慮すれば前記条件下の化学療法は軽症の早期患者、新しき病巣の浸潤型結核症に効果良好なること、ただし悪化の頻度は働く者に多き傾向ありという。厚生省の結核療法研究協議会は1955年度の研究課題として“外来化学療法の効果の限界について”というテーマをとりあげその研究に入っている。著者らはある一定の運動負荷ならびにこれに伴う化学療法が実験結核症にいかなる影響をもつかを明らかにせんと本研究を試みた。

II 実験方法

- 1) 実験動物: 購入後1ヵ月にわたり飼育観察し、「ツ」反応陰性を確かめ健康雄性的の天竺鼠(体重約400g)。
- 2) 感染結核菌, 菌量および感染方法
ソートン培地培養約3週間の人型結核菌KH 1株をもつて菌液を作成しこの菌液0.5cc(菌量0.01mgを含む)を動物の腹部に皮下注射し感染せしむ。
- 3) 薬剤: 実験に供せし薬剤…ストレプトマイシン(SM)およびイソニコチン酸ヒドラジド(INAH)その使用量は各頭毎回10mg SMおよび INAH 2mgを溶液とし毎週2回腹部に皮下注射す。
- 4) 運動負荷: 早川氏回転装置¹⁵⁾による。運動負荷量は毎分4回, 毎日3時間, この運動量は正常において2週間継続すれば爾後一般状態, 体重増加等の点において順調に推移しほとんど負荷の影響を認めず。
- 5) 観察期間および観察事項

観察期間はSM実験は6月初旬より8月下旬までINAH実験は9月下旬より12月上旬までともに約9週間観察を行う。

観察事項 i) 体重一般状態および生存日数

毎日1回可及的一定時間に運動せしめその前後体重の測定を行い, 同時に動物の動作, 毛並, 毛光沢, 腹部緊張度, 排便, 食餌摂取量等を参考とし総合的に一般状態を観察す。

ii) 肉眼的解剖所見

実験中に斃死したるものはその時に, 実験終了の時まで生存せしものは撲殺し, 肺, 肝, 脾, 体内各所の淋巴腺を所定の方法をもつて(岡, 岩崎, 柳沢らの化学療法剤の判定方法)¹⁶⁾観察記載しヒストグラムをつくり判定す。

iii) 臓器組織内結核菌定量培養¹⁷⁾

小川氏の方法に従い結核菌培養を肺肝の臓器について行い発育増殖せし集落数を比較す。

iv) 病理組織学的所見(目下検討中)

6) 実験のすすめ方

本実験実施には天竺鼠40頭を使用しこれを10頭宛4群となし, 第1群より第3群まではそれぞれ正常状態において2週間前記運動量を負荷し歩行せしめ, 第4群は前記運動群の対照群となした。2週間経過後これらの動物を上記の結核菌により感染せしめ第1群, 第2群, 第3群はひきつづき運動を継続せしめ第4群は対照群として使用する。3週間経過後前記薬剤を投与す。第1群は投与とともに運動を中止し, 第2群は投与しつつ運動を継続し, 第3群は薬剤非投与群とし運動を続行す。第4群は薬剤非投与群としひきつづき運動に対する対照群とす。薬剤処置後6週間においてすべての動物を撲殺し剖見を行う。

III 実験成績

A) SM処置群の実験成績

1) 実験経過中における実験動物の一般状態の変化とその死亡数

a) 正常状態における運動負荷の2週間

この期間においては大体4群ともに順調の体重増加をつづけ1匹も死亡するものなし。一般状態も可良なり。

b) 結核感染における運動負荷の3週間

感染18日目に実施せる「ツ」反応により全動物の陽転を認めた。感染後の運動経過中死亡数は第1群より3匹(16日目, 17日目, 21日目), 第2群より1匹(2日目),

第3群より3匹(3日目, 5日目, 18日目), 第4群よりは1匹もなし。体重の増減は死亡動物を除けばすべての群に顕著なる差異なし。

c) 運動負荷における化学療法の6週間

第1群はSM注射後運動を中止せる群にして死亡数2匹(28日目, 49日目), 第2群はSM注射後運動継続せる群にしてこのうち1匹は次の第3群へまわしこれは25日目に死亡, 第3群はSM注射をうけず最初の運動を継続せる群にして前記1匹を加えてこの期間中4匹死亡(25日目, 50日目, 51日目), 第4群はSM非注射群にしてこの期間5匹の死亡をみた(34日目, 42日目, 44日目, 47日目)。これを表1に一括すれば次の如し。

表1 実験経過中における死亡数

	正常状態における運動2週間	結核状態における運動3週間	治療状態における運動6週間
第1群	0	3	2
第2群	0	1	0
第3群	0	3	4
第4群(安静)	0	0	5

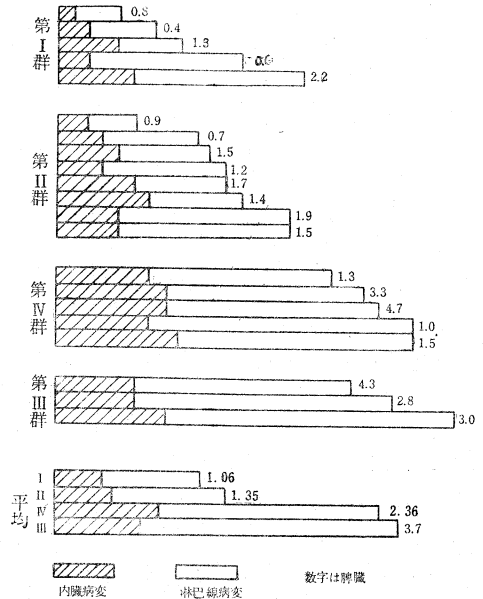
第4群対照群に多数の死亡数を見出した理由は動物管理の責任者たりし新海が止むをえざる事情のため休暇をとりし頃のことにして管理不良によると推定せらる。

ii) 病理解剖学的所見

別表(図1)のヒストグラムによればSM抗結核効果は

SM注射群とSM非注射群との間に顕著の差異を示す。しかるに注射群非注射群の両群において前記の負荷運動量による影響を認めえなかつた。

図1 病理解剖所見(SM)



iii) 臓器組織内結核菌定量成績

病理解剖所見の場合と同じくSM処置群と非処置群の間に顕著なる差異を認めたるも前記の運動負荷量による差異を認めえなかつた。次の表2の如し。

表2 臓器定量培養成績

非 治 療 群						S M 治 療 群					
安 静			運 動			安 静			運 動		
臓器 番号	肺	肝	臓器 番号	肺	肝	臓器 番号	肺	肝	臓器 番号	肺	肝
55631	Ca 900	39	55621	Ca 500	67	5561	3	207	55611	0	10
55636	Ca 1,000	300	55622	Ca 900	500	5562	0	0	55612	0	0
55637	Ca 600	150	55628	Ca 600	18	5563	0	0	55614	0	1/3
55639	352	66				5564	0	30	55615	0	1/3
55640	153	175				5565	7	22	55616	0	7
									55618	4	3
									55619	4	Ca 700
									55620	0	82

(臓器10mg 生菌数) 培地3本平均

iv) 要約

a) SM処置群は非処置群に比し肉眼的病理解剖学的所見ならびに臓器組織内結核菌定量培養成績において従来見られし如く著明のSM抗結核効果を示した。

b) SM処置群間および非処置群間には前記負荷運動量による差異を前記所見ならびに前記成績において認めえなかつた。

c) 9週間の観察期間を通じ負荷運動群の死亡数は対照群のそれより多数である。ただし実験終了に近き感染40日目前後に対照群にひきつづき5匹の死亡を出した。これは飼育管理不良によるものと推定す。

B) INAH 処置の実験成績

i) 実験経過中における実験動物の体重の変化とその死亡数

iv) 要約

a) INAH注射群は非注射群に比し肉眼的病理解剖学的所見ならびに臓器組織内結核菌定量培養成績において従来見られし如く著明のINAH抗結核効果を示した。

b) INAH注射群間および非注射群間には前記負荷運動量による差異を前記所見ならびに前記成績において認めえなかつた。

c) 9週間の観察期間を通じ負荷運動群の死亡数は対照群のそれより多数である。回転装置の故障のためか感染期間の負荷運動による死亡は少なかつた。

IV 結 語

著者らは天竺鼠を結核菌の一定量をもって感染せしめ一定の運動負荷を与えつつ、SMおよびINAHを注射し次の成績を得た。

i) 薬剤投与群は薬剤非投与群に比し従来見らるる著明の抗結核効果を示した。

ii) 前記運動負荷量は薬剤投与群ならびに薬剤非投与群のそれぞれ運動負荷群およびその対照群に対し前記判定法による結核病変の差異を惹起せしめえなかつた。

iii) 9週間の観察期間を通じ運動負荷群の死亡数は対照群のそれに比し多数である。

このことは結核動物の運動能力ならびに運動量（運動

の強度×運動の時間）の点について、また運動によっておこる体内の変化について更に検討を要す。

終りに臨み御教示と研究上便宜を与えられたる隈部所長に感謝致します。

文 献

- 1) 結核研究の進歩 “結核と労働” 特輯号, 昭30年12月 (1955), 1.
- 2) 小田俊郎教授著 運動の生理と臨床 “呼吸疾患と運動” 昭30年10月 (1955), 64.
- 3)4)5) 結核, 31 (1956), 59, 48, 58.
- 6) 日本臨床結核, 15巻, 430 (昭31.6).
- 7)8) 久留米医学会雑誌, 19巻, 728, 708 (昭31.1).
- 9) 日本臨床結核, 15巻, 11 (昭31.1).
- 10)11)12)13) 日本臨床結核, 14巻, 395, 400, 403, 406 (昭30.5).
- 14) 結核, 30 (1955), 1.
- 15) 結核予防会研究業績, 3巻 (昭29).
- 16) 日本臨床結核, 7巻 (1948).
- 17) 小川辰次著: 結核菌検索の基礎と応用 (昭26) 112.

(外国文献省略 上記論文の文献参照)