

# 薬剤による結核発病阻止の研究

## 第 3 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 30 年 12 月 9 日)

(本論文の要旨は第 14 回日本医学会総会第 20 分科日本結核病学会で発表した)

### 第 1 章 緒 言

結核感染認知後の発病防止対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先に第 1 報<sup>1)</sup>、第 2 報<sup>2)</sup>において発表した。第 1 報は人間の場合に擬しツベルクリン (以下「ツ」と略記) 反応陽転認知後投薬を開始した場合について、第 2 報は動物実験では通常結核菌の感染は発病の成立を意味するとの考えで結核菌感染前より投薬を開始した場合について抗結核剤の海獣における結核病変出現阻止効果ならびに臓器組織内結核菌の薬剤に対する耐性度について実験した。今回は結核菌感染と同時に投薬を開始した場合の成績について発表する。最近同様に結核の発病防止を意図した動物実験的研究に柳沢他<sup>3)</sup>があり、人体について戸塚他<sup>4)</sup> 岡田他<sup>5)</sup>の研究があるが、なおいずれも研究途上の段階にある。

### 第 2 章 実験方法

実験方法は第 1 報、第 2 報におおむねしたがったので

第 1 表 薬剤投与計画

製造所	薬品名	使用量 (Per kg, Per day) 及動物数			
武田	Dihydrostreptomycin	0.05mg 3匹	0.2mg 3匹	5.0mg 3匹	計 43 匹
田辺	Sodium paraaminosalicylate	20.0mg 3匹	40.0mg 3匹	100.0 mg 3匹	
武田	4-Acetylaminobenzaldehyde thiosemicarbazone	0.05mg 3匹	0.2mg 3匹	5.0mg 3匹	
武田	Isonicotinic acid hydrazide	0.05mg 3匹	0.2mg 3匹	5.0mg 3匹	
対照	生理的食塩水	7 匹			

第 2 表 体重、一般状態、生存期間

薬品名及び 体重 1kg 当 1 日投与量	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 ( $\frac{W^1 - W}{W}$ )							生存期間			
	減 少 少 し	5W 前	5~6 W	6W 以後	恢 復 せ ず	減 少	0~10 %	10~20 %	20~30 %	30~40 %	40% 以上	10W 迄	10~20 W	20~30 W	実 験 終 了 迄	
S 0.05mg	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2	1	0	
M 0.2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3	
M 5.0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	1	2	
P 20.0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	
A 40.0	0	0	1	2	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	2	
S 100.0	0	0	2	0	1	0	0	0	0	0	1	0	2	0	1	
T 0.05	0	1	2	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0	0	2	
B <sub>1</sub> 0.2	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	
B <sub>1</sub> 5.0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	0	2	
I 0.05	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	0	3	
N 0.2	0	0	3	0	0	0	0	1	0	0	2	0	0	0	3	
A 5.0	0	1	2	0	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	3	
対 照	0	0	2	5	0	0	0	0	0	1	3	0	2	1	4	

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<sup>1</sup> = 実験終了時体重を示す。

概略記述するとどめる。

第1節 実験動物

購入後約4週間観察飼育し、Römer 反応陰性であることを確かめた健康な雄性の体重 400~450 g の海猿 43 匹を実験に供した。

第2節 感染結核菌、菌量および感染方法

Sauton 培養2週の人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株 0.01 mg を経気道感染せしめた。感染結核菌の Viable Unit は10<sup>-8</sup> 稀積で 58 (小川培地 5 本の集落数の平均値)、薬剤耐性は全く認められなかつた。

第3節 薬剤

実験に供した薬剤および投与計画は第1表の如くで第1報、第2報と同様、SM. PAS. TB<sub>1</sub>. INAH の4種薬剤で薬量は第2報と同量としたが、PAS のみさらに高濃度の 100.0 mg per kg per day 投与群を含めた。

投薬は結核菌感染と同時に開始し、24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、一般状態の推移および生存期間実験中動物の一般状態に注意し、週1回可及的一定時間に体重を測定した。

第2項 肉眼的剖検所見

実験途中で斃死したものはその都度、実験終了の24週まで生存したものはその時に全例屠殺し、所属肺門リンパ腺の腫張度、肺、肝、脾、腎の肉眼的結核性変化の程度を検し脾重量を測定した。

第3表 肉眼的剖検所見

動物番号	薬剤	体重1 kg 相当1日投与量	肺門リンパ腺	肺	肝	脾	腎	脾重量	
1(21)	S	0.05mg	冊	冊	冊	冊	-	1.7	
2(11)		0.05	-	+	-	-	-	0.2	
3(12)		0.05	-	+	-	-	-	0.5	
4		0.2	-	-	-	-	-	0.7	
5		0.2	+	+	-	-	-	0.9	
6		0.2	+	-	-	+	-	0.7	
7(22)	M	5.0	+	-	-	-	-	0.5	
8		5.0	-	-	-	-	-	0.5	
9		5.0	-	-	-	-	-	0.6	
10	P	20.0	冊	冊	冊	冊	-	2.2	
11(15)		20.0	冊	冊	冊	冊	-	0.6	
12(17)		20.0	冊	冊	冊	冊	-	1.1	
13(17)		40.0	冊	冊	冊	冊	-	0.4	
14		40.0	冊	冊	冊	冊	+	1.0	
15		40.0	-	+	-	-	-	0.2	
16(15)		S	100.0	-	+	-	-	-	0.5
17		100.0	-	+	-	-	-	-	0.7
18(10)	100.0	+	+	-	-	-	-	0.5	
19	T	0.05	+	-	-	+	-	0.7	
20(10)		0.05	冊	冊	冊	冊	-	0.5	
21		0.05	冊	冊	冊	冊	-	0.7	
22		0.2	冊	冊	冊	冊	-	1.2	
23		0.2	冊	冊	冊	冊	-	0.7	
24(11)	B	0.2	冊	冊	冊	冊	-	0.2	
25		5.0	-	-	-	-	-	0.9	
26(13)		5.0	-	+	-	-	-	0.5	
27	I	5.0	-	-	-	-	-	0.5	

28	I N A H	0.05	+	+	-	+	-	0.7
29		0.05	冊	冊	冊	冊	-	0.9
30		0.05	-	-	-	-	-	0.7
31		0.2	+	+	-	-	-	0.5
32		0.2	-	-	-	-	-	0.5
33		0.2	-	-	-	-	-	0.7
34		5.0	-	-	-	-	-	0.5
35		5.0	-	-	-	-	-	0.4
36	5.0	-	-	-	-	-	0.4	
37	対     照		冊	冊	冊	冊	-	16.0
38			冊	冊	冊	冊	-	1.0
39(13)			冊	冊	冊	冊	-	2.5
40			冊	冊	冊	冊	-	0.5
41(18)			冊	冊	冊	冊	-	5.0
44(23)			冊	冊	冊	冊	-	12.5
45			冊	冊	冊	冊	-	1.2

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ことを示す。脾重量は g 単位である。

表中各記号：

肺門リンパ腫張度(冊)そら豆大。冊豌豆大。冊大豆大。冊米粒大。以下) 諸臓器結核結節の状態(冊)極めて多数。冊多数。冊 10 個程度。冊漸く発見し得るもの。冊発見困難なもの)

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 染色を行い鏡見した。

第4項 臓器組織内結核菌定量培養

肺門リンパ腺、肺、肝、脾について各 10 倍稀釈組織液を 1% 第一磷酸カリ培地に培養、5 週間後、発生せる集落数を比較した。

第5項 血清蛋白分層値の変動

チセリウス電気泳動装置で実験前、第 13 週、第 24 週に行つた。Phosphate Buffer を用い泳動条件は 100 Volt, 10m. Amp., 60 分泳動とし各分層値の測定は下降脚像で重量法によつた。

第6項 「ツ」アレルギーの推移

実験前、第 3 週は 10 倍、第 8、18、24 週は 100 倍稀釈旧「ツ」液(人型菌青山 B 株の Sauton 培養 8 週より作製)で行い、「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

臓器組織の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 0Y. 1Y. 5Y. 10Y. 100Y とし結核菌の発育を示す最高の薬剤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、一般状態の推移および生存期間(第2表)

結核菌感染後の体重減少の回復は投薬群は一般に 5~6 週で回復を示すが対照群は遅延の傾向を示した。しかしながら各投薬群間には著差はみられなかつた。実験終了

第4表 病理組織学的所見

動物番号	薬剤	体重1kg 当1日投 与量	肺	肝	脾
1	S	0.05mg	卄	卅	卄
2		0.05	—	—	—
3		0.05	—	—	—
4		0.2	—	●	—
5		0.2	—	●	—
6	M	0.2	± ●	—	卄
7		5.0	—	—	—
8		5.0	—	—	—
9		5.0	—	—	—
10	P	20.0	卄 ○卄	卄 ○+	—
11		20.0	+	—	—
12		20.0	±	—	—
13	A	40.0	— ●	卄	—
14		40.0	+	卄	—
15	S	40.0	—	—	—
16		100.0	+	— ●	—
17		100.0	±	—	—
18		100.0	— ●	—	/
19	T	0.05	+	+	—
20		0.05	—	—	—
21		0.05	+	●	—
22	B	0.2	+	—	—
23		0.2	— ●	+	卄 ○+
24		0.2	+	—	—
25		5.0	—	—	—
26		5.0	—	—	—
27	I	5.0	+	—	—
28	I N A H	0.05	+	—	—
29		0.05	— ●	—	— ●
30		0.05	—	—	—
31		0.2	+	○+	±
32		0.2	—	—	—
33		0.2	—	—	—
34		5.0	—	—	—
35		5.0	—	—	—
36		5.0	—	—	—
37	対		卄 ○+	卄	卄
38			+	+	+
39			+	卄	+
40			+	—	—
41			卄	卄 ○卄	卄
44	照		+	卄 ○卄	卄 ○卄
45			— ●	卄 ○+	—

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 門 淋巴腺	肺	肝	脾
1	S	0.05mg	207.5	0	0	0
2		0.05	204	2	0	0
3		0.05	2	0	0	3.5
4		0.2	0	0	0	0
5		0.2	240.5	0	0	0
6	M	0.2	27	0	0	68
7		5.0	0	0	0	0
8		5.0	0	0	0	0
9		5.0	0	0	0	0
10	P	20.0	228	654	28.5	9.5
11		20.0	0	0	0	0
12		20.0	10.5	4	0	0
13	A	40.0	140	5	0	0
14		40.0	17	11	0	0
15	S	40.0	3	0	0	1
16		100.0	0	0	0	0
17		100.0	0	0	0	0
18		100.0	74	12	0	0
19	T	0.05	43.5	0	0	2
20		0.05	181.5	3	1	12
21		0.05	129	0	3	96
22	B	0.2	12	0	0	0
23		0.2	85	1	5.5	318
24		0.2	205	17	0	0
25		5.0	4.5	0	0	0
26		5.0	53.5	1	0	0
27	I	5.0	31.5	0	0	0
28	I N A H	0.05	24.5	4	0	0
29		0.05	225.5	0	1	58
30		0.05	0	0	0	0
31		0.2	86.5	1.5	0	229
32		0.2	8.5	0	0	0
33		0.2	0	0	0	0
34		5.0	0	0	0	0
35		5.0	0	0	0	0
36		5.0	0	0	0	0
37	対		263	100.5	94	120.5
38			321	2	1.5	22
39			274.5	2	9	42.5
40			166	0	0	4
41			298.5	178.5	286	140.5
44	照		714	204.5	103	454.5
45			315.5	1	2.5	58

表中の+卄卅は結核性病変の程度を示す。記号○は乾酪化、●は非特異性病変をあらわし併記の+卄卅はその程度を示す。

時の体重増加率は投薬群、対照群間に著差はなかつた。生存期間も投薬群対照群間に著差はみられなかつたが、INAH 投与群は他の投薬群に比し全例実験終了時まで生存した。一般状態の良否は体重の増減に概ね平行していた。

第2節 肉眼的剖検所見(第3表)

投薬群は対照群に比し所属肺門淋巴腺の腫張が軽度で、肺、肝、脾の結核結節の形成も少なかつた。殊にSMの5.0mg per kg per day(以下5.0mgと略記)投与TB<sub>1</sub>の5.0mg INAHの0.2,5.0mg投与では結核性変化は肉眼的にほとんど認められないか極めて軽度であつた。対照群、PAS群殊に前者に脾重量が顯著

表中の数字は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を示す。

に大なるものがあつた。

第3節 病理組織学的所見(第4表)

対照群は投薬群に較べ、病巣が多く、結核結節が大きく、乾酪化を伴う定型的な、程度の強いものがみられた。これに対し、SM投与群はほとんど病巣がみられず、たとえ結核結節をみとめても、小さく、非定型的で乾酪化はみられず、なかには線維化をみとめるものがあつた。殊にSMの5.0mg投与では非特異性病変をみとめなかつた。PAS群は対照群に比すれば結核病変の程度が軽く、殊に100.0mg投与ではかなり病巣の発生が少なかつたが他の20.0mg、40.0mg投与では比較的強度の病変がみとめられた。TB<sub>1</sub>群はPAS群よりは病変が少なかつた。INAH群は一般に病巣が

第6表 血清蛋白分層値の比較

(その1) 菌感染後第13週と実験前対照との比較

(その2) 実験終了時(菌感染後第24週)と実験前対照との比較

薬品名及び 体重1kg当 1日投与量	TP	AI	$\alpha$ G	$\beta$ G	$\gamma$ G	薬品名及び 体重1kg当 1日投与量	TP	AI	$\alpha$ G	$\beta$ G	$\gamma$ G
	+ - ≡	+ - ≡	+ - ≡	+ - ≡	+ - ≡		+ - ≡	+ - ≡	+ - ≡	+ - ≡	+ - ≡
S M	0.05mg	100	010	010	100	S M	0.05mg	300	201	030	201
	0.2	210	120	120	111		0.2	200	200	011	020
	5.0	102	111	021	210		5.0	200	200	011	020
P A S	20.0mg	003	030	210	210	P A S	20.0mg	001	010	010	100
	40.0	102	120	111	012		40.0	002	020	110	200
	100.0	002	020	200	101		100.0	001	010	001	100
T B <sub>1</sub>	0.05mg	101	020	200	011	T B <sub>1</sub>	0.05mg	011	011	110	200
	0.2	101	020	200	020		0.2	011	020	101	110
	5.0	011	110	101	011		5.0	011	110	110	110
I N A H	0.05mg	003	120	111	300	I N A H	0.05mg	003	111	120	210
	0.2	012	300	030	210		0.2	102	300	030	300
	5.0	003	210	120	210		5.0	201	300	030	300
対 照	304	070	511	043	700	対 照	202	040	310	121	400

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7表 「ツ」アレルギーの推移

薬品名	体重1kg 当1日投 与量	実験前	3W	8W	18W	24W
		10×	10×	100×	100×	100×
S M	0.05mg	0	8.3	3.3	—	—
	0.2	0	7.5	2.1	9.0	7.5
	5.0	0	7.3	4.0	7.3	8.0
P A S	20.0	0	9.0	6.6	—	—
	40.0	0	7.6	5.5	6.5	8.5
	100.0	0	7.3	4.5	—	—
T B <sub>1</sub>	0.05	0	6.5	3.1	5.5	7.2
	0.2	0	6.8	5.6	8.0	8.0
	5.0	0	8.5	2.5	6.2	4.7
I N A H	0.05	0	6.6	3.5	8.5	6.5
	0.2	0	8.5	6.3	8.0	6.1
	5.0	0	9.3	5.8	7.0	4.0
対照		0	8.2	5.2	7.7	7.8

表中の 10×, 100× は旧「ツ」液稀釈培養で数字は発赤腫脹の平均値 mm を示す。

極めて少なく, 殊に 5.0mg 投与では非特異性病変をも含めて全く病変はみとめられなかつた。

第4節 臓器組織内結核菌定量培養成績(第5表)

対照群は肺門淋腺, 肺, 肝, 脾いずれも集落の発生が顕著であつたが, SM の 5.0mg, INAH の 5.0mg 投与では全く集落がみられなかつた。PAS 群, TB<sub>1</sub> 群

は対照群に比すれば集落の発生は少なかつた。

第5節

血清蛋白分層値の変動

(第6表)

第13週と実験前対照を比較すると, 対照群は Alubumin

(以下 AI. と略記)は減少,

$\alpha$ -Globulin (以下  $\alpha$ -G. と略記)

は増加,  $\beta$ -Globulin(以下  $\beta$ -G. と略記)は不変ないし減少を示

し,  $\gamma$ -Globulin (以下  $\gamma$ -G. と略

記)は顕著に増加を示した。しかしながら投与群中, INAH の 5.0mg 投与では AI. の増加  $\alpha$ -G. の減少,  $\gamma$ -G. の不変ないし減少の傾向がみられた。しかし投与群中の他のものは程度の差はあるが, 対照群と同様の傾向がみられた。実験終了の第24週においては対照群はなお強度に第13週の傾向を維持していたが, SM の 0.2, 5.0mg, INAH の 0.2, 5.0mg 投与は AI. の増加,  $\alpha$ -G. の減少,  $\gamma$ -G. の不変ないし減少の傾向を示した。

第6節 「ツ」アレルギーの推移(第7表)

第8週の100倍稀釈「ツ」液による反応は対照群, 投与群とも第3週の10倍稀釈「ツ」液による反応より弱く, 第18週(100倍稀釈「ツ」液)では第8週におけるより対照群, 投与群とも反応が強くあらわれた。第24週(100倍稀釈「ツ」液)には対照群はおおむね第18週と同程度の強度を示したが投与群中 INAH 投与群は減弱の傾向がみられた。

第7節 臓器組織内結核菌の薬剤耐性度(第8表)

10Y の耐性度を示したのは SM 投与群の肺門淋腺, 脾から得た集落だけで, PAS, TB<sub>1</sub> ではすべて5Y ないしそれ以下の耐性度であつた。INAH は 1Y の耐性度を示しただけであつた。しかし 100Y の耐性度を示したのは全体を通じて1例もなかつた。

第4章 考 案

結核発病阻止の動物実験的研究の第3報として結核菌感染と同時に投薬を開始した場合の SM, PAS, TB<sub>1</sub>, INAH

第8表 臓器組織内結核菌の薬剤耐性度

臓器	薬劑	培養量		耐性度				
		0Y	1Y	5Y	10Y	100Y		
肺門	SM			0.05(11) 0.05(12) 0.2 (24)	0.05(21) 0.2 (24)			
	PAS		20.0(24) 20.0(17) 40.0(17) 40.0(24) 100.0(10)					
	TB <sub>1</sub>	0.05(10)	0.05(24) 0.05(24) 0.2 (24) 0.2 (11)					
	INAH		0.05(24) 0.2 (24) 0.05(24) 0.2 (24)					
肺	SM			0.05(11)				
	PAS	20.0(17)	20.0(24) 40.0(17) 100.0(10)	40.0(24)				
	TB <sub>1</sub>		0.2(24) 0.2(11)	0.05(10) 5.0 (13)				
	INAH		0.05(24) 0.2 (24)					
肝	SM							
	PAS		20.0(24)					
	TB <sub>1</sub>		0.05(24) 0.2 (24)	0.05(10)				
	INAH		0.05(24)					
脾	SM			0.05(12)	0.2(24)			
	PAS		40.0(24)	20.0(24)				
	TB <sub>1</sub>		0.05(10)	0.05(24) 0.05(24) 0.05(24)				
	INAH		0.2 (24) 0.05(24)					

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

の結核病変出現阻止効果とともに臓器組織内結核菌の薬剤耐性度について実験した。第 1 報は人間の場合に擬し「ツ」反応陽転認知後投薬を開始し、第 2 報は動物実験では結核菌の感染はすなわち発病の成立を意味するとの考えで、結核菌感染前より投薬を開始した。感染菌量および投与薬量は第 2 報(「感染前投薬」と略称)、第 3 報(「同時投薬」と略称)、は同様であつたが第 1 報(「感染後投薬」と略称)は異なるため三者間の実験成績を一概に論ずることは当を得ていない点もあるけれども一応これらを

比較検討してみるとまず、体重、一般状態および生存期間の点では菌感染後の一時的な体重減少の回復状態は対照群は投薬群に比し遅延していたが投薬群間では著差はみられなかつた。また INAH 投与群は他の投薬群に比し全例実験終了時まで生存した。これらの関係は「感染前投薬」「同時投薬」の場合に顕著であつた。肉眼的剖検所見は「感染後投薬」の場合には、「感染前投薬」「同時投薬」の場合に比し強い病変がみられた。しかし「感染前投薬」「同時投薬」では SM、INAH の 5.0mg 投与には肉眼的にほとんど結核性病変はみとめられなかつた。病理組織学的所見は「感染後投薬」の場合には SM、INAH、TB<sub>1</sub> 投与に膠原化がみられ宮川<sup>6)</sup> 田嶋<sup>7)</sup> 等の述べている病巣形成後に薬剤が作用した治癒像(人休屍)の特色がみられたが「感染前投薬」「同時投薬」の SM、INAH 投与殊にそれらの 5.0mg 投与では全く病巣がみられず病巣の発生は抑制されていた。なおそれ以下の投与量でたとえ病巣がみられても非定型的な結核結節で小さく、線維化を伴い自然治癒に近い所見がみられた。次に臓器組織内結核菌の定量培養成績についてみると「感染前投薬」では SM の 5.0mg、INAH の 0.2, 5.0mg 投与に、「同時投薬」においては SM、INAH の 5.0mg 投与に全く集落の発生はみとめられなかつた。血清蛋白分層値の変動は対照群は Al. の減少、γ-G. の顕著な増加が目立ち、これに対し SM、INAH 投与、殊にその 0.2, 5.0mg 投与ではこれと逆に Al. の増加、γ-G. 値の不変ないし減少の傾向が「感染前投薬」の場合も「同時投薬」の場合にも同様に見られた。「ツ」アレルギーの推移については Feldman et al.<sup>8)</sup> は SM 投与に Wessing<sup>9)</sup> は TB<sub>1</sub> 投与で減弱するとしているが「感染後投薬」「感染前投薬」の場合に 10 倍稀釈田「ツ」液を用いたが顕著な傾向がみとめられなかつたので「同時投薬」の際は 100 倍稀釈を用いたが実験終了の第 24 週において INAH 投与ではやや減弱する傾向を示したがさらに観察を要するものと考ええる。なお、臓器組織内結核菌の薬剤耐性であるが「感染後投薬」の場合、SM に 100Y、INAH に 10Y の耐性を示したものがみられたが「感染前投薬」「同時投薬」では SM に 10Y、INAH、TB<sub>1</sub>、PAS では 5Y ないしそれ以下で殊に「同時投薬」の場合 INAH 1Y の耐性を示しただけであつた。すなわち長期間単独使用したにもかかわらず耐性度の高度なものはみられなかつたがこの点動物実験における Wolinsky et al.<sup>10)</sup> の所見と同一である。なお「同時投薬」について Djouritch et al.<sup>11)</sup> Monardi,<sup>12)</sup> Gruneberg et al.<sup>13)</sup> も INAH を菌感染と同時に投与した場合、菌の伝播を阻止し、病巣は全く出来なかつたといつている。著者の実験をとおして、「感染後投薬」の場合には結核病巣の発生抑制効果は顕著でなかつたけれども、「感染前投薬」「同時投薬」の場合には明らかに結核病変の出現が阻止されていた。しかし両二者

間には病変出現阻止の程度に著差はうかがわれなかつた。著者の実験方法によつては SM, PAS, TB<sub>1</sub>, INAH の中結核病変出現阻止効果ならびに臓器組織内結核菌の薬剤耐性度からみて INAH 投与が最も意図に沿い得るものと考えらる。

## 第 5 章 結 論

海猿に H<sub>37</sub>Rv 株 0.01mg を経気道性に感染せしめると同時に SM, PAS, TB<sub>1</sub>, INAH を各単独に 24 週間投与した結果次の如き結論を得た。

(1) INAH 投与群は対照群および他の投薬群に比し、全例が実験終了時まで生存し、一般状態も極めて良好であつた。

(2) 臓器組織内結核菌定量培養成績からみると、INAH, SM 投与が最も優れ、それぞれ 5.0mg の投与では全く集落はみとめられなかつた。

(3) 肉眼のおよび病理組織学的所見から、病巣形成抑制効果は SM, INAH 投与に最も優れ、次いで TB<sub>1</sub>, PAS 投与の順であつた。病理組織学的所見は対照群は乾酪化を伴う定型的な結核結節が多くみられたが、SM, INAH の 5.0mg 投与では全く結核結節をみとめなかつた。それ以下の投与量で結核結節があつても非定型的で小さく、線維化をみとめるものがあつた。

(4) 血清蛋白分層値の変動から、結核菌の侵襲は SM, INAH の高濃度投与には少ないと思われた。

(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 投与では低かつた。

以上の諸成績から結核病変形成阻止効果ならびに臓器

組織内結核菌の薬剤耐性度からみた予防効果はこの実験の如き薬剤量では INAH 投与が最も優れていると考えらる。

終りに臨み終始御懇篤な御指導を賜つた岡田博教授に深謝し、併せて、病理組織学的検索に多大の御教示を賜つた本学第一病理官川正澄教授ならびに田嶋基男学士に感謝します。

## 文 献

- 1) 大西積守：結核，30；64，昭 30.
- 2) 大西積守：結核，30；105，昭 30.
- 3) 柳沢謙他：日本公衆衛生雑誌，2（増刊号）446 昭 30.
- 4) 戸塚忠政他：結核診療，6；214，昭 29.
- 5) 岡田博他：日本公衆衛生雑誌，2（増刊号）：444，昭 30.
- 6) 官川正澄他：日本病理学会々誌，39；275，昭 25.
- 7) 田嶋基男：結核，28；182，昭 28.
- 8) Feldman, W. H. and Hinshaw, H. C.: Am. Rev. Tbc., 51；582, 1945.
- 9) L. Wessing: Beitr. Klin. Tbk., 106；66, 1951.
- 10) E. Wolinsky et al.: J. Bact., 66；229, 1953.
- 11) Djourichitch et al.: Presse méd., 61-5；82, 1953.
- 12) V. Monardi: Arch. di Tisiol., 7, 343, 1952.
- 13) E. Gruneberg et al.: Dis. of Chest, 21；369, 1952.