

肺結核に対する抗結核剤の大動脈弓内注射療法に関する研究

第2編 実験的家兔結核症に対する効果について

黒 岩 翠

国立岐阜療養所一指導 名古屋大学医学部教授 青山進午
指導 国立岐阜療養所所長 大野道夫

受付 昭和30年12月9日

第1章 緒 言

第1編において抗結核剤の大動脈弓内注射は筋肉内注射、静脈内注射に比べて遥かに高度の肺組織内濃度を保つことを明らかにしたので、さらに実験的肺結核家兔に対する治療効果を筋肉内注射例と比較した。結核に対する化学療法動物実験は多数の報告があり、その動物の選択、感染菌株の種類、感染方法、薬剤の投与方法、量、期間、感染と投与方法との間隔等によつて種々異なつた結果が発表されている。結核の動物実験において人型菌を使用する場合には兔を用いての実験は不適とされていた。しかるに最近わが国において神山、北沢¹⁾(1951年)等は人型菌を家兔の気道内に注入して実験的に肺結核症を惹起せしめ、この方法で1951年²⁾にはPASの治療効果を検討し、続いて1953年³⁾にはTB1の治療効果について報告し、一般の注目を集めた。この経気道内感染方法は古くから試みられているところで、家兔を使用する場合、感作家兔と非感作家兔では肺における病変の程度、経過が異なるといわれ、Soper⁴⁾、Burke⁵⁾、日下部⁶⁾、神山¹⁾等によると感作家兔においては非感作家兔に比し、レ線学的に陰影が早期に現われ、かつその陰影は大葉性とならずに間もなく消退するが、非感作家兔では陰影の発現は遅れるけれども発現した陰影は消退を示すことなく、剖見によつて高度の肺結核症を認めたと云っている。このような人型菌による家兔の実験的肺結核症は大動脈弓内注射の治療効果を検討する上にもつとも適当と考え私は神山、北沢¹⁾の方法にしたがつて次の実験を行つた。

第2章 実験材料ならびに方法

第1節 実験的家兔肺結核症の作製

人型結核菌 H₃₇Rv (1 mg/cc~2 mg/cc の生理的食塩水均等浮遊液)を用い、体重 2 kg 前後の健康非感作家兔に頸部切開を行つて、直接気管内に注入した。この際頭部を約40度傾斜させ、さらに左側を下にして約60度左に傾斜させ前記菌液を可及的に緩徐に(4~6 ccの菌液を5分以上要して)注入して左側の下葉に病変を限界させるにつとめた。

第2節 治療開始時の肺結核病変の確認

菌注入後3~5日間隔でレ線撮影を行い、異常陰影の発現を経過を追つて追求し、同時に経過を追つて適時屠殺し、結核症の進展とレ線陰影との関係をしらべ、さらに治療開始直前の対照として各1匹を屠殺し、肺結核病変を確認してから治療を開始した。

第3節 治療実験の方法

接種菌量、治療開始の時期により4群に分け、それぞれを大動脈弓内注射(以下動注と略)、筋肉内注射(以下筋注と略)、無処置について比較観察した。注射方法は動注では観血的手術により家兔の胸骨頭部および肋骨接着部の一部を切除し、以後動注の都度胸骨窩部付近を切開して大動脈弓部に刃針を用いて注入した。注射液は50%葡萄糖 0.5 cc に SM (単独またはPAS 0.1g を併用)を溶解して使用した。筋注は動注例と同様の注射液を同じ条件で大腿部に注射した。

第4節 効果の判定

群によつて異なるがおおむね3~5ヵ月にて治療を終了し、その1週後に屠殺して病理組織学的に検討した。またレ線撮影を毎週施行してその効果をレ線学的にも観察した。さらに第3群においては小川氏⁷⁾の方法にしたがつて病変のもつとも高度な肺の一片について肺組織内結核菌定量培養を施行した。

第3章 実験成績

〔第1群〕

無感作家兔に H₃₇Rv 人型結核菌を 10 mg 宛気管内に接種して、34日後より SM を毎回 50 mg 宛使用(始め7回迄は1週2回、以後1週1回施行)して治療を行つた動注例の治療効果を対照と比較検討した群を第1群とし、その治療概要等を第1表に表示した。本群のレ線陰影の推移を見ると全例とも菌接種2週後には左下葉に淡い陰影が現われ、第3週には均等性の大葉性肺炎の像を示し、さらに第4週にはその陰影は一層濃厚となつて左側全肺野に拡がり、その中の一部透亮影を思わせる像が現われてきた。この時期(菌注入後34日)より SM の動注を始め、その効果をレ線学的に追求したところ、無処置例および筋肉内注射例では左側の病変に加えて右側肺野にも病変が波及し、両側共に巨大な透亮影を示した。

第 1 表

	菌 接 種		治 療				生 存 期 間		備 考
	家兎	菌量	1 回 量	注射間隔	回数	全期間	菌接種より	死因	
無処置	IK ₁	10 mg					30日	屠殺	治療前対照として殺す
	IK ₂	"					70日	悪化	
動注例	IA ₁	"	SM 50mg	1 w 2回	9 回	33日	70日	屠殺	IK ₂ 死亡当日に殺す
	IA ₂	"	"	7回迄1w2回以後1w1回	17回	95日	134日	"	
	IA ₃	"	"	"	23回	150日	188日	"	
筋注例	IM ₁	"	"	1 w 2回	8 回	29日	64日	悪化	
	IM ₂	"	"	"	2 回	9 日	48日	"	

第 2 表

	菌 接 種		治 療				生 存 期 間		備 考
	家兎	菌量	1 回 量	注射間隔	回数	全期間	菌接種より	死因	
無処置	IK ₁	6 mg					140日	屠殺	
動注例	IA ₁	"	7回迄 SM 50 mg 以後100mg	1 w 1回	15回	107日	140日	"	
	IA ₂	"	"	"	14回	107日	132日	手術死	最終回の注射時死亡す
筋注例	IM ₁	"	"	"	15回	107日	140日	屠殺	
	IA ₂	"	"	"	15回	107日	140日	"	

第 3 表

	菌 接 種		治 療				生 存 期 間		備 考
	家兎	菌量	1 回 量	注射間隔	回数	全期間	菌接種より	死因	
無処置	IIIK ₂	4 mg					130日	屠殺	
治療前対照	IIIK ₁	"					14日	"	
筋注例	IIIM ₁	"	SM100mg PAS 0.1g	1 w 1回	15回	106日	130日	"	
	IIIM ₂	"	"	"	"	"	"	"	
動注例	IIIA ₁	"	"	"	"	"	"	"	
	IIIA ₂	"	"	"	"	"	"	"	
	IIIA ₃	"	"	"	"	"	"	"	
	IIIA ₄	"	"	"	"	"	"	"	
	IIIA ₅	"	"	"	"	"	"	"	

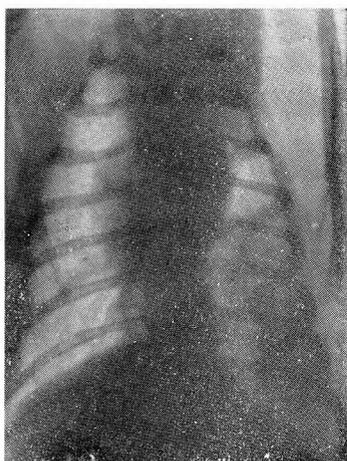
動注例は3例とも反対側への病変の波及は全く認められず、かつ治療回数進むにつれて陰影の増殖化、あるいは吸収、消失が認められ、特にIA₃例は著明の陰影の吸収、消失を示し、屠殺直前のレ線所見ではほとんど病的陰影を認めなかった。剖見所見では、対照（無処置ならびに筋注例）の両側下葉は過鶏卵大に腫大し、内部は巨

大な軟化性空洞を形成し、極めて高度の大葉性乾酪巣を呈し、組織学的にも非常に滲出性傾向の強い変化であった。動注例では対照の死亡した日に屠殺した例（IA₁）は左下葉が過鶏卵大に腫大し大葉性乾酪巣を形成していたが、その内部は濃縮された乾酪巣で軟化性空洞はなく、また治療17回に及んだ例（IA₂）ではさらに病巣の硬化の傾向が認められ、反対側の下葉その他にも対照の如き高度の病変は認められなかった。動注23回例（IA₃）では左下葉の下1/3に黄白色の萎縮傾向の強い病巣を認めたのみで、その内部は小葉性の被包化の強い乾酪巣と肺気腫とが入り混っており、組織学的に特異性、非特異性の肉芽の増殖が強く、対照（無処置および筋注例）に比して著しい被包化を認めた。

〔第2群〕

人型結核菌 H₃₇Rv 5 mg を気管内に接種して33日後より SM を1週1回宛（始めの7回迄は毎回50mg、後の8回は100mg）使用して治療を行った動注例の治療効果を対照と比較検討した群を第2群とした。第2群の治療概要等を第2表に表示した。治療開始直前のレ線像では左下葉に濃厚な均等性陰影（小葉性肺炎像）を認めた。動注2例の屠殺直前のレ線写真では、治療前に認められた異常陰影は吸収、消失を示したが、無処置例および筋注例では治療開始前に認められた均等性の陰影が依然として認められるばかりでなく、新たに波及したと思われる

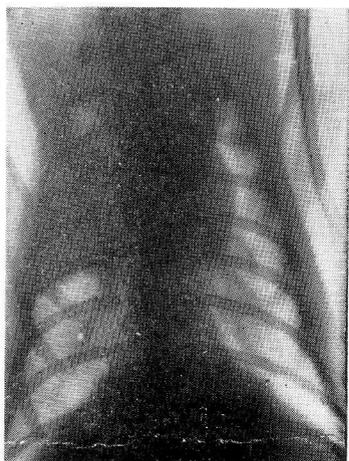
異常陰影をも認めた。剖見所見を比較すると、対照の無処置例がもつとも高度の病変を示し、次いで筋注例、動注例の順に軽度であった。特に動注例のうちIIA₁は肉眼的には結核性病変がなく、左下葉の一部の肺に萎縮、癭痕様の変化を認め、組織学的には無気肺硬化と肺気腫像が入り混った病変を示した。



〔IK₂〕 菌接種後1ヵ月左中, 下肺野に大葉性肺炎像を認める。



〔IK₂〕 死亡前(68日後) 病変は両全肺野に拡り下肺野の下方拡大ならびに巨大透光影を生ず。



〔IM₁〕 菌接種後1ヵ月SM50mg, 1w2回の筋注療法を始めた。(右上, 中肺野に大葉性肺炎像を認める)



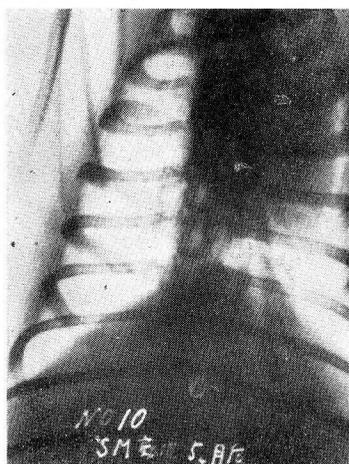
〔IM₁〕 死亡前(菌注入後60日) 病変は両側に拡った。SM筋注の効果はなかった。



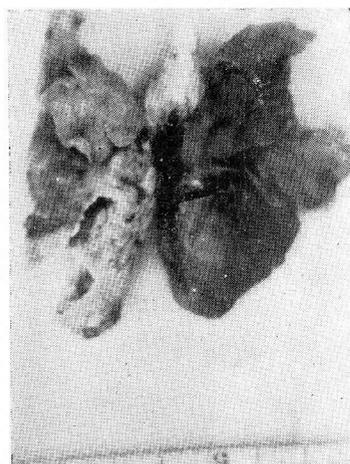
〔IM₁〕 剖見所見(右下葉, 左下葉) 両葉ともに巨大空洞を示す。



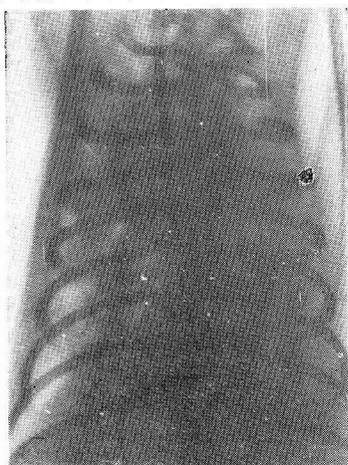
〔I A₃〕 菌接種後1ヵ月SM50mgを7回迄1w2回以後1w1回宛大動脈弓内に注射し始む。(左上, 中, 下肺野に均等性陰影を認む)



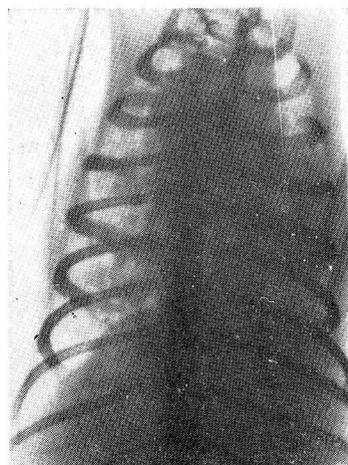
〔I A₃〕 動注5ヵ月後(全回数23回)治療前に認められた陰影は全く吸収消失した。



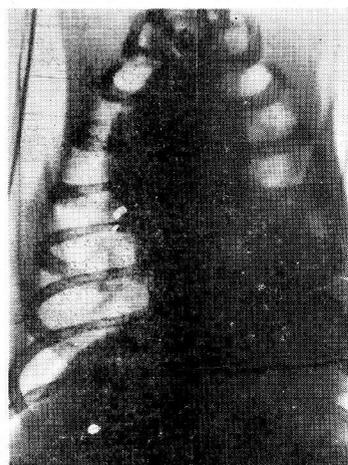
〔I A₃〕 剖見所見, 左下葉の下野程度に萎縮傾向の強い被包化巣を認める。



〔IV K₁〕 菌接種1ヵ月後左肺に均等性陰影を認め右肺中肺野にも滲出性陰影がある。



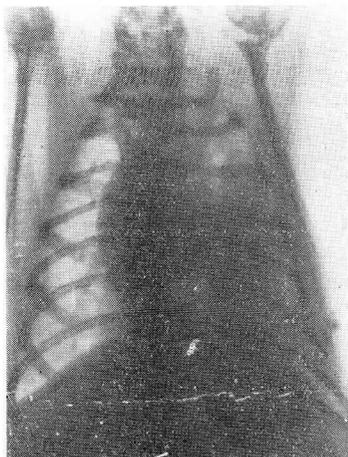
〔IV K₂〕 菌接種2.5ヵ月左肺の上肺野は明くなり右肺の病変も増殖性となる。(左下肺野下方拡大あり)



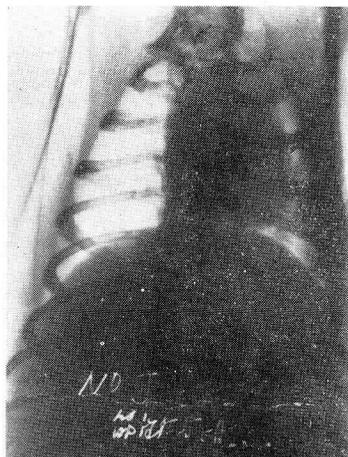
〔IV K₂〕 菌接種後5ヵ月左肺の上肺野は更に明るくなり右肺には殆ど陰影は消失す左肺の下方拡大した均等陰影がある。



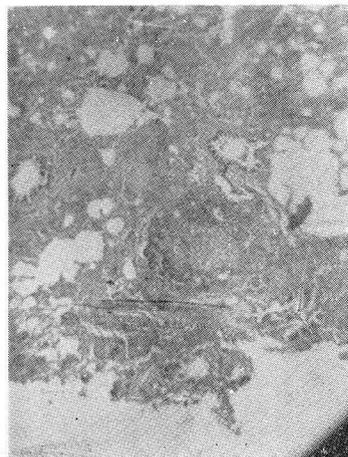
〔IV K₂〕 剖見所見(左下葉), (軟かい乾酪物質のつまつた軟化性空洞)



〔IVM₂〕 菌接種1ヵ月後左肺野に均等性陰影を認める。SM 200mg, P A S 0.1gの筋注を始めた。



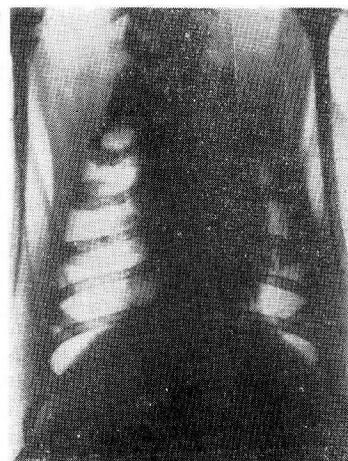
〔IVM₂〕 筋注5ヵ月後（全注射回数23回）左肺野の均等性陰影は著しく吸収したがなお右下肺野に異常陰影がある。



〔IVM₂〕 組織像(左下葉), 無気肺と肺気腫の変化の中に結核結節を認める。(中心は乾酪化していない)



〔IVA₁〕 菌接種1ヵ月後、左全肺野に均等性陰影を認め、さらに右中、下肺野にも均等性陰影を認める。SM 200mg, P A S 0.1gの動注を始めた。



〔IVA₁〕 動注5ヵ月後（全注射回数23回）両側全肺野とも異常陰影は吸収、消失した。



〔IVA₁〕 組織像(左下葉), 肉眼所見では全く病変なし組織学的には無気肺硬化と肺気腫を認めた。

〔第3群〕

人型結核菌 H₃₇Rv 4mg を気管内に接種し、菌接種後20日より、SM100mg, PAS 0.1g を1週1回大動脈弓内に注射して対照と比較検討した。第3群の治療実験概要を第3表に表示した。胸部レ線所見の推移を見ると、各例とも菌接種後2週ではほとんど異常陰影を認めなかった（この時期に屠殺剖見した例(ⅢK₁)は未だ乾酪化の認められない気管支肺炎の組織像を呈していた）が、菌接種後20日に至って左下肺野に概ね均等性の陰影を認めた。無処置例(ⅢK₂)は経過と共にその陰影は増強し、右肺にも軽度ながら波及し、屠殺直前の写真では左下肺野の陰影はやや下方に拡大して小さい透亮影を認めるに至った。動注例では各例とも治療開始時に認められた陰影の大部分は吸収、消失し、屠殺直前の写真ではほとんど陰影を認めなかった。筋注例は動注例程ではないが同様に陰影の吸収、消失の傾向を認めた。剖見所見について見ると、無処置例(ⅢK₂)は左下葉の肺門部より下方にかけて一部空洞を伴った融合せる乾酪巣を認めた。筋注例は2例とも左下葉の表面に粟粒大ないし米粒大の結節を多数に認めた。動注例では治療開始前のレ線所見

において特に著明な均等性陰影を認めた例(ⅢA₄)においては筋注例と同程度に粟粒大ないし米粒大の結節の散在を認めたが、他の例では肉眼的に全く結核性病変を認めないか、または2~4コ程度の粟粒大結節を認めたにすぎなかった。動注例では左下葉の一部に癭疽様の萎縮した病巣を3例(ⅢA₁, ⅢA₂, ⅢA₄)に認めたが、いずれも動注の効果を示す変化であると考えられる。組織学的には無処置例(ⅢK₂)は軟化性空洞の形成も多く、高度の乾酪性病変を形成していたが、筋注例では無処置例に比し病変は軽度で、小葉性の融合した乾酪巣(特異性、非特異性被膜の発達した)が見られたにすぎない。動注例では筋注例よりさらにその病変は軽度で、うち3例(ⅢA₁, ⅢA₃, ⅢA₅)の組織所見は無気肺硬化(結合組織の増殖によるものおよび小円形細胞浸潤によるもの)と肺気腫の像のみであった。他の2例においても無気肺硬化と肺気腫の組織像のほかに、2~3コの細葉性結節性結核結節を認めたにすぎなかった。この細葉性結節の中心部は乾酪化を示さず、膠原化の進んだ細胞よりなるものが多く、硬化性反応も著明に認められた。

肺組織内結核菌の定量培養成績：小川氏⁷⁾の法にしたがって病変のもつとも高度な肺の一片を採り、その1gを乳鉢中で磨砕し、1%苛性ソーダ水で10¹倍、10²倍、10³倍に稀釈し、それぞれを小川の1%酸性培地に3本宛培養してその平均集落数を比較すれば第4表の如くである。第4表より各例の肺組織0.1mg中の集落数を求め、さらに無処置例、筋注例、動注例の各総合平均を算出してそれぞれ比較すると無処置例は肺組織0.1mg中74,500集落を認めたが、筋注例は10,365集落であり、動注例は平均455集落で、無処置ならびに筋注例に比して著しい減少を示した。なお同時に病巣内結核菌のSM抵抗性を測定したが、いずれの例においても抵抗性を認めなかった。

第4表

	無処置		筋注例					動注例				
	ⅢK ₂		ⅢM ₁	ⅢM ₂	ⅢA ₁	ⅢA ₂	ⅢA ₃	ⅢA ₄	ⅢA ₅			
原液		∞	∞			2.5	0					7.2
10 ² ×	∞		82.3	125	6.5	0	0	15.3				0
10 ³ ×	74.5		4	9	0.5	0	0	0				0
10 ⁴ ×	7		0	0	0	0	0	0				0
0.1mg 中集落数	74500		8250	12500	650	25	0	1550				72
平均集落(総合)	74500		10365				455					

第5表

	菌接種		治療				生存期間		備考
	家兎	菌量	1回量	注射間隔	回数	全期間	菌接種より	死因	
無処置	IVK ₁	5mg					156日	屠殺	
筋注例	IVM ₁	"	SM200mg PAS 0.1g	12回迄1週2回 以後1週1回	25回	120日	"	"	
	IVM ₂	"	"	"	"	"	"	"	
動注例	IVA ₁	"	"	"	"	"	"	"	
	IVA ₂	"	"	"	"	"	"	"	
	IVA ₃	"	"	"	"	"	"	"	
	IVA ₄	"	"	"	"	"	"	"	
	IVA ₅	"	"	"	"	"	"	"	

〔第4群〕

無感作家兎に H₃₇Rv 人型結核菌を6mg宛気管内に接種し、菌接種後31日よりSM200mg, PAS 0.1g (始めの12回迄は1週2回、以後1週1回)を大動脈弓内に注射しその効果を対照と比較検討した。第4群の治療概要等を第5表に表示した。治療開始前のレ線写真では濃厚な均等性陰影をおおむね左全肺野に認め、少数例において右側肺野にも僅かに陰影を認めた。この陰影は第1群の治療前のレ線所見と同じ程度の均等性大葉性

肺炎の像であつた。治療終了時のレ線写真では、無処置例(IV K₁)は左下肺野における病変の下方拡大を示し、左中、下肺野に透亮影を含む高度の変化を認めたが、右肺野の陰影はやや吸収、増殖化の傾向を示した。筋注例では治療の進むにつれて陰影は次第に吸収、消失し、動注例ではさらにこれが著明で治療終了時にはほとんど異常陰影を認めなかつた。剖見所見では無処置例(IV K₁)の左下葉は過鶏卵大に腫大し、中に大きな空洞を有する高度の乾酪性病変を認め、第1群の対照(IK₂)とよく似た高度の病変を形成したが、組織学的にはその乾酪巢の被包化がやや強く認められた。筋注例は対照に比べて病変は非常に軽度で、うち1例(IV M₂)には癩痕様の変化も認められたが他の1例(IV M₁)はやや広範囲に融合した乾酪巢を貽していた。動注例では1例(IV A₄)に内部の小空洞化した乾酪巢を認めたが、その空洞壁は極めて固く、特異性肉芽が極めて貧弱で非特異性肉芽の発達の著明な組織像を示し、内腔は清浄化が進んでいた。他の動注例はいずれも結核性病変が筋注例よりもさらに少なく、肺の表面に結核結節が全く認められないものもあり、認めたものでも全肺葉に2~3ヶ程度にすぎなかつた。特に動注例では左側の下葉に灰白色を呈する癩痕様の変化を認めた。このような変化は第2群、第3群の動注例にも認められたが、それらに比べて一層著明であつた。組織学的には無処置例は小葉性の軟化性空洞形成の著しい乾酪巢であつたが、動注例では結合織の増殖による無気肺硬化の像が肺気腫と混在し、僅かに細葉性結節を認めた例でもその硬化性反応は強かつた。癩痕様組織の認められた肺側の肋膜は肥厚し、内部の肺組織は無気肺硬化が一層著明であつた。また一部には硝子化と思われる像も認められた。筋注例も組織学的には動注例とほぼ同様の変化を呈していた。

第4章 総括ならびに考案

人型結核菌 H₃₇Rv を無感作家兎の気道内に注入して肺結核症を惹起せしめ、抗結核剤を大動脈弓内に注射してその治療効果は無処置および筋肉内注射例と比較検討し次の結果を得た。

第1節 抗結核剤の投与量と治療効果

青木教授⁸⁾は結核の各種病巣の治療は直接、間接の菌の減少、死滅に基づく病機の上で相俟つて、病巣の種類、性状に応じて吸収、線維性癩痕化、硝子様化、あるいは被包化治療の過程を辿ると述べている。結核病巣の治療をはかるためには、まず病巣部の菌を減少、死滅させることが必要で、そのためには病巣内の結核菌の発育を阻止し、または死滅させるに足るだけの濃度の抗結核剤を作用させねばならない。肺の病巣内に作用する抗結核剤の濃度はその病巣部の病理学的変化によつて異なると思われるが、病理学的には大体病機、病型等が同じ場合に

は抗結核剤の1回宛の投与量および投与方法の相違によつて有効濃度に達するか否かの差異が生ずると考える。本実験における各群のSMの1回宛使用量を見るに、第1群と第2群は50mg、第3群は100mg、第4群は200mgを投与した。なお、第3群と第4群にはPASを0.1g宛使用した。第1群と第4群は始めは1週2回法を用い、途中から1週1回注射法に変更し、第2群と第3群は最初から1週1回注射法をとつた。このような抗結核剤の使用量の相違が実験成績にいかなる影響を及ぼすかを論ずるには各群の治療開始時の病変が同程度であることが必要である。レ線学的に各群の治療開始時の病変をみると、第1群と第4群はほとんど同程度の病変に対して治療を始めた(第1群と第4群はレ線上のおおむね左全肺野にわたる均等性の大葉性肺炎の像を示した)。第1群と第4群の筋注例および動注例のおのおのについてその治療効果を抗結核剤の投与量および投与方法から検討する。

筋注例……SMを1回50mg宛使用した第1群の筋注例はその病勢の進行を阻止することができず、治療開始より僅かに37日(菌接種より68日)で病死した。その剖見所見は無処置と同様に両側下葉に巨大空洞を有する極めて高度の病変を示した。しかるにSMを1回200mg宛使用し、さらにPASを1回0.1g宛併用した第4群の筋注例では治療開始時に認められたレ線上の陰影は殆んど吸収、消失し、剖見上の所見でも肉眼的に対照と比べて病変は極めて少なく、組織学的にも硬化性反応の強い病変で、中には無気肺硬化像も認められた。すなわち、筋注例ではSM50mg宛使用した第1群では全くその効果を認めえなかつたが、200mg宛使用(PAS0.1g併用)した第4群では著しい治療効果を認めた。

動注例……筋注例と同様に、SM50mg使用の第1群の治療成績よりSM200mgとPAS0.1gを併用した第4群の治療成績の方が著しく優れていたが、第1群の動注例においても対照および筋注例に比すれば相当の治療効果が認められた。すなわち、対照および筋注例では早期に斃死したが、動注例では1例も病死を逃げたものもなかつたばかりか、第4群とはほぼ同期間にわたつて治療した例においてはそのレ線上の陰影も第4群の動注例と同じようにほとんど吸収、消失し、剖見所見においても左下葉に著明な萎縮硬化巣を認められた。SMの1回使用量が50mgでも大動脈弓内に注射した場合は病巣内の結核菌の発育を阻止しえたと思われる効果を挙げえたが、50mgの筋肉内注射では発育阻止作用を期待できなかつた。しかしながら、200mgを筋肉内に投与した場合には相当な治療効果が認められた。

第2節 治療開始の時期と治療効果

人型結核菌の気道内感染によつて家兎に肺結核症を起させ、抗結核剤の効果を判定しようとする試みは比較的少なく、わが国においては北沢²⁾の実験的家兎肺結核症

に対するPASの効果、神山³⁾等のTB1による治療実験、光井⁹⁾等の実験的家兎肺結核症に対するINAHの治療効果等の報告がある。これらの実験報告によればPAS, TB1, INAH等いずれの薬剤も胸部レ線写真に陰影が発現する時期以後に投与した場合は効果がなく、それより以前から投与した場合は治療効果を認めると述べている。すなわち、北沢²⁾は初代人型菌5mg気道内感染家兎にPAS1日1g(人体適用量の5倍)を10%水溶液として朝夕2回皮下に38日間連続注射を行った場合、感染直後または早期より治療を開始したものでは発病ならびに進展を阻止するが、レ線像に大葉性肺炎の変化が出現した以後に治療を開始したものではほとんど治療効果がなかつたと述べている。また神山、北沢⁵⁾はTB1 200mgをプロピレンアルコールに溶解したものを皮下注射した群と100mgを経口投与した群のいずれにおいても感染直後より治療を開始したものに一定の効果を認めている。実験的肺結核症に対するSMの実験においても感染より治療開始迄の期間の長短によって効果に差が生ずることは当然考えられる。神山、北沢¹⁾(1951年)は初代人型菌(K-1号株)25mgおよび5mgの生理的食塩水浮遊液を非感染家兎の気道内にそれぞれ注入して肺結核症を発症せしめ、その経過をレ線学的に追求したが、レ線像における陰影の出現は感染後10~20日(25mgでは10日、5mgでは20日)以内で、その陰影が1側全肺野に亘る均等性陰影にまで発展するには感染後1カ月を要したと述べている。感染後1週迄は組織学的には細葉性ないし小葉性浸潤で、肉眼的には僅かの病巣を認めるにすぎないが、その後1~2日にして急速に広汎な病巣を形成し、大葉性肺炎、類壊死巣または乾酪巣を認めるに至る。その後、乾酪化の拡大と共にますます陰影は濃厚となり、陰影出現より約20日で頂点に達し空洞を認めると言っている。なお、両氏によれば菌量が5mgの場合にはレ線像に陰影が現われるのが25mgの場合より遅れるが、その後の経過は大差がないと述べている。私の実験においても両氏の報告と同様の結果を得た。すなわち、菌接種後第2週にして淡い陰影が出現し、この時期に屠殺、剖見した第3群の治療前対照(III K₁)は組織学的に気管支肺炎(小葉性)の像を示した。また、レ線像に広範囲の均等性陰影を認めた第3週後に屠殺した第1群の治療前対照(I K₁)では左下葉は肝臓様に腫大し、全体に硬く、組織学的にはすでに乾酪化の進んだ乾酪性肺炎の所見を呈していた。北沢が大葉性肺炎の所見がレ線像に認められた時期より以後にPASを使用したものでは効果を認めなかつたと述べているが、病巣が乾酪性肺炎を起せばPASを投与しても効果がないものと考えられる。私の本実験において明らかに大葉性肺炎のレ線像を示してから治療を開始したものは第1群および第4群であつたが、SMの使用量が50mg(人体適用量に当

る)の場合は、北沢のPASの実験成績の如く、筋注法では無処置との間に差異を認めることができなかった。しかしながら、使用量を増して200mg宛筋肉内に注射した例では、動注例と同じように効果を認めえた。レ線像上大葉性肺炎を示す迄に至らなかつた時期より治療を開始した実験例について見ると、第2群は小葉性肺炎様の陰影が発現してから数日後に治療を開始し、第3群は小葉性肺炎の陰影を呈する迄に至つていない時期に治療を開始した。第2群と第3群の菌の接種量は5mgおよび4mgで大差なく、治療期間、注射回数もほとんど同様で実験終了時の対照の病変もほぼ同程度であつた。両群の治療例の効果を比較して見ると、動注例では比較的早期に治療を始めた第3群の各例は第2群の各例に比してより病変が少なく、対照(無処置)との差が大であつた。筋注例でも動注例程ではないが早期に治療を始めた第3群において病変が軽度であつた。ただし、第3群のSM使用量は始めから100mgであり、さらにPAS 0.1gを併用したが、第2群では始め7回迄は50mgを用い、後の8回を100mgとし、PASを併用しなかつた点において治療法に差があるので、両群の治療効果の差異を単に治療開始の時期のみで論ずることは妥当でないが、治療開始の時期も相当影響したものと考える。

第3節 筋肉内注射と大動脈弓内注射との効果の比較

筋注と動注との効果の比較を4群に分けて行つた実験成績から比較検討すれば次の如くである。第1群は人体適用量(1g)に該当するSM(50mg)を1回量として使用したが、筋注例ではその治療効果が認められず、治療開始37日にして死亡したが、動注例では3例とも死亡せず、ことに23回にわたつて治療した例はレ線像の陰影が全く消退し、剖見上でも病変は左下葉の下1/3に局限し、該病巣部は肉眼的に強く萎縮して癥痕化の傾向を示し、組織学的にも被包化が強く見られた。第2群では最初は50mgを1週1回宛投与し後に100mg宛に増量したが、レ線学的に未だ大葉性肺炎像を示さない小葉性肺炎の時期から治療を始めたためと、接種菌量が少なかつたためもあつて筋注例も動注例も共に第1群に比して病変は軽度であつたが、剖見上動注例は筋注例より明らかに病変が少なく、うち1例は肉眼的に病変が全くなく組織学的にも無気肺硬化と肺気腫を認めたにすぎなかつた。第3群では第2群よりさらに治療開始が早かつたためと、SMの1回使用量が人体適用量の2倍に該当する100mgを最初から使用し、これにPAS 0.1g宛を併用したため、筋注例においても病変は非常に軽度であつたが、なお肉眼的に相当多くの小病巣を認めた。肺組織内の定量培養の成績でも肺組織0.1g中10,365の集落で、無処置の74,500集落に比して大差を認めなかつた。動注例では剖見上5例中1例にのみ肉眼的に筋注例と同じ程度の小病巣を認めたが、その他の例では全く結核病変を認めない

か、または全肺葉に2~4コ程度の粟粒大結節をその表面に認めたにすぎない。また定量培養においても平均455集落の結核菌を認めたにすぎなく、対照、筋注に比べて明らかに効果の差が認められた。第4群においては、第1群と同様明らかに大葉性肺炎の像を認めた時期より治療を開始し、1回に人体適用量の4倍に該当する200mgのSMをP A S 0.1gと併用したところ、筋注例、動注例共に対照と比較して肉眼的にも組織学的にも著しい効果の差を認めた。以上の成績を総合して筋注と動注の効果と比較すると、抗結核剤(SM)の1回の使用量が人体適用量(1回1g)に換算して2倍以下の場合には筋注の治療効果は動注に比して著しく劣り、その1回使用量が人体適用量の4倍という大量を投与すれば、両者共に著しい効果が認められる。第1編の実験成績の示す如く筋肉内注射における肺組織内濃度は大動脈弓内注射に比較して低いため、50mgまたは100mg程度の使用量では病巣部の結核菌に対する発育阻止作用が弱く、かつその発育阻止作用時間も短かいから病変の進展を阻止することができなかつたものと考えられる。これに反して大動脈弓内注射は50mg宛の使用でも相当に高い肺組織内濃度が得られ、したがって病変の進展を阻止し、自然治癒を促進することが可能である。

第4節 レ線所見と治療効果

William Steeker¹⁰⁾(1953年)は有毒牛型結核菌Ravenel株を家兎の耳静脈に注射して広汎な粟粒結核症を惹起せしめ、レ線所見から各種抗結核剤治療効果を観察する方法を報告している。私は菌注入後おおむね1週毎にレ線撮影を施行し、治療経過に伴うレ線像の変動を観察しその治療効果をレ線所見から検討した。治療前のレ線写真において左側の全肺野に均等性陰影を認めた第1群第4群の対照例におけるレ線所見の推移を見ると、過と共に均等性陰影の中に透亮影があらわれ、その上肺野はやや明るくなったが、反対に下肺野では下方拡大が高度に認められた。この下方拡大は剖見時の下葉に見られた過鶏卵大の腫瘤に該当し、均等影中に認められた透亮影は空洞(巨大)に一致していた。特に、第1群の対照では急速に反対側の右肺野にも同様の均等性陰影(透亮影を含む)が出現し、右下肺野への拡大を示したが、剖見所見においても右側下葉に左側肺下葉と同様の高度の変化が存在し、経過と共に急速に反対側への病変が進展した。第2群の対照(ⅡK₁)は菌注入後3週では左下肺野に小葉性肺炎の陰影を認めたのみであつたが、経過と共に左上肺野にも陰影を生じ、さらに右肺の上中野に肺紋理の著しい乱れを認めるに至つた。剖見所見においては左下葉のみならず左の上葉にも相当広い乾酪巣があり、右側中、下葉にも粟粒大結節を多数認めた。また、第4群の対照(ⅣK₁)は左肺の均等性陰影のほか菌注入後第3週のレ線写真においては右中肺野にも滲出性の

散布像を認め、第5週においてはその陰影は増殖性の限界の明らかな粟粒大の陰影に変わり、5ヵ月後においては僅かに異常陰影らしき痕をとどむる程度となつた。その剖見所見では右肺の上、下葉に粟粒大ないし米粒大の結節を認めたが比較的境界の明らかな被包化の進んだ細葉結節で、その数も余り多くなく、家兎肺結核症の自然治癒過程をレ線写真によつて追求しえた。下肺葉の下部に非常に高度の病変を示した例では下方拡大の像を認めたが、その病変が小さい場合は腹部の陰影にかくされてその発見が困難であつた。例えば第3群の対照(ⅢK₂)は剖見所見では左下葉の下部に融合したやや大きい乾酪巣(下葉の拡大)を認めたが、その屠殺直前のレ線写真では左の横隔膜との境界が反対側より多少暗くなつている程度の所見しか得られなかつた。また、第1群の動注例(ⅠA₃)では治療経過と共に左側肺野の広汎な陰影は次第に増殖性となり、遂には吸収、消失して屠殺直前のレ線写真ではほとんど陰影が認められずレ線学的には全く治癒したと思われたが、剖見所見では左下葉の下葉になお乾酪巣(萎縮癆瘵様変化の強い)を認めた。治療例では第1群の筋肉内注射例を除けばおおむね各群のレ線陰影は治療の経過にしたがつて増殖性となり、次第に吸収、消退を示した。特に第1群の動注例(ⅠA₃)および第4群の筋注例および動注例において顕著であつた。しかしながら、剖見所見では肉眼的に全く病変の認められないものもあつたが、粟粒大ないし米粒大の結節を多少認めたものもあり、したがってレ線所見による観察は必ずしも絶対的ではないが、レ線所見と病変度はおおむねよく一致し、治療効果を充分判定することができた。

第5章 結 論

人型結核菌 H₃₇Rv の経気道感染による実験的家兎肺結核症に対する抗結核剤、特にSMの大動脈弓内注射の治療効果をSM使用量および治療開始の時期等により4群に分けて筋肉内注射および無処置と比較検討し、次の結論を得た。

1) 各群とも大動脈弓内注射例は剖見および肉眼所見における病変が軽度で、無処置例に比して著しい治療効果を認め、筋肉内注射例との比較においてもその効果が優れていることを認めた。

2) 肺組織内結核菌の定量培養成績について見るに、肺組織0.1mg中の結核菌集落数は、無処置例、筋肉内注射例に比して、大動脈弓内注射例では著明に少ない。

3) 大動脈弓内注射例では人体適用量程度のSMをレ線上大葉性肺炎像を認めた時期より使用し始めてもその病変の進展を阻止し、相当の治療効果を認めたが、筋肉内注射例では全く治療効果を認めなかつた。このような効果の差異は両注射法における肺組織内濃度の相違によるものとする。また1回の注射量をSM100mg(人体

適用量の2倍)以上とし、これにPAS0.1g宛を併用した大動脈弓内注射例ではさらに著しい治療効果を収め、剖見上肺表面は萎縮癆瘵様の所見を呈し、組織学的にも繊維化治癒の強い像を示した。

4) 筋肉内注射例においては、人体適用量の2倍以下のSMを毎週1回または2回使用する方法ではその治療効果が大動脈弓内注射例に比して著しく劣るが、人体適用量の4倍量(200mg)をPAS0.1gと併用した例では大動脈弓内注射例と同様その治療効果が大きであった。

5) 実験的肺結核症の病変の推移を胸部X線写真で追求したが、これらは治療の経過ならびに効果を判定する上に役立つ、そのX線像の推移はおおむね剖見所見と一致した。

文 献 (第2編)

- 1) 神山・北沢：結核, 26巻8号, 384~390 (1951)
- 2) 北沢：日本病理学会会誌, 40—総会
- 3) 神山・北沢：結核, 28巻3号, 128~131 (1953)
- 4) Soper, et al. : Am. Rev. Tbc. Bd. 15, No. 1, 88~110 (1927)
- 5) Hugh E. Burke : Am. Rev. Tbc., Vol. 321, No. 4 (1935)
- 6) 日下部英之：日本病理学会雑誌, 27: 308~311 (昭12年)
- 7) 小川：小川著 結核菌検索の基礎と応用, 194~198 (1952)
- 8) 青木：結核の臨床, 3巻3号, 3~4
- 9) 光井：第29回日本結核病学会報告(結核29巻特別号)
- 10) William Stehker et al. : Am. Rev. Tbc., 68-1, 65~74 (7. 1953)