

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3編 肺結核患者に対する治療効果

黒 岩 翠

国立岐阜療養所 指導一名古屋大学医学部教授 青山進午

指導一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

Wacksman によつて発見されたSMが結核症の治療に用いられて以来、各種の化学療法剤が相次いで発見され、結核に対する化学療法は驚異的の進歩をとげたが、なおこれらの化学療法剤のみでは結核症を根治せしめない現状である。これは結核症が極めて複雑、かつ特異的な病理学的形態をとること、化学療法剤そのものが種々の欠点を持つていること、これらの化学療法剤が生体内で結核菌を殺滅的に、あるいは発育抑制的に働くとしても、多分に生体の防禦力に依存せざるをえないこと等がその理由の一端である。これらの障害を克服してその効果を挙げるためにあらゆる方面から多数の人々によつて研究が進められている。抗結核剤の長期併用療法は1952年頃より Trudeau Society¹⁾や Am College of Chest Physician²⁾らの公式の見解として薦められ、その治療効果の優秀性は広く認められている。他方SMの筋肉内注射の効果はその病型が増殖型にかたむくほど少ないためかかる形の病巣に対してはSMを直接病巣に作用させようとする研究が行われてきた。すなわち、Segel³⁾(1948年)らの吸入療法、Zorini⁴⁾、Omodai⁵⁾の空洞内注射等があり、わが国でも矢部⁶⁾の気管注入療法、大野、前田⁷⁾の気道注入療法、堂野前教授⁸⁾らのSM肺実質内注射法等がある。私⁹⁾は粟粒結核から結核性脳膜炎を続発した患者にSM 0.1gを40%葡萄糖20ccと共に内頸動脈内に衝撃的に注射して著効を治め、その後症例を増して結核性脳膜炎の一つの治療方法として報告したが、このようにSMの動脈内注射は筋注その他の方法に比して少量で有効に作用するものと考え、さらに重症の腸結核を合併する肺結核患者にSMを1週1回、 $\frac{1}{3}$ g宛大動脈弓内に高張糖液とともに注射したが、僅かに全量8gにして腸結核症状はもちろん一般症状も良好となり、胸部レ線所見にも著しい改善を示した症例を経験したので、第1編、第2編の基礎実験の成績と共に高張糖液加抗結核剤の大動脈弓内注射療法が肺結核に有効と考え、37例の症例について臨床的観察を試みたのでその成績について述べる。

第2章 症例ならびに実施方法

第1節 症例

実験対象は国立岐阜療養所入所中の肺結核患者37例で、これを米国式の分類によつて分けると病変の拡がりが高度なもの28例、中等度7例、軽度2例、うち活動性35例、停止性と考えられるもの2例である。合併症は明らかな腸結核9例、喉頭結核2例、肺門淋巴腺結核1例、頸部淋巴腺結核1例で空洞は31例において1ないし数コを認め、34例は開放性であつた。

第2節 実施方法

長さ7cm、太さ $\frac{1}{1}$ よりやや太い注射針を、中山教授の方法に基いて肋骨上窩より大動脈弓部に穿刺し、薬剤の注入は10秒以内に終る如くに行つた。注射針は必ず尖端の鋭いものを選び、血管の損傷を防いだ。抗結核剤は50%葡萄糖液20ccに溶解して用いた。SM使用量、間隔および使用期間等は表1の如くで、SM使用量は平均8.5gで使用期間は平均4.5カ月である。

表1

注射間隔	1 週 2 回					1 週 隔日	合 計	
	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6~8カ月	6カ月		5カ月
全SM量	5g		6~10g	15g		8g		
1回使用量	$\frac{1}{3}$ g	例	6	18	2	1	27例	
全SM量			10g	15g		20g以上	34g	
1回量	$\frac{1}{2}$ g	例	2	1		6	1	10例

また、パスナール(PAS 3g)を1回1本宛併用したもの9例で、さらに2.5% INAH 注射液2ccを併用したもの5例、PAS内服併用は6例、内科的虚脱療法の無効例に併用したもの4例、成形術後の患者に施行したものの1例であつた。

第3章 成 績

肺結核患者37例に対する抗結核剤の大動脈弓内注射療法(以下動注群と略)の臨床成績を厚生省結核療法研究

協議会¹⁰⁾の発表によるSM, PAS併用療法の400例(以下SM, PASの筋注併用群と略)の成績を対照として比較検討した。筋注併用群の400例はすべてSM1回1g, 毎週2回筋肉内注射とPAS1日10g宛を併用し, SM全量35g, PAS全量1,200gを4カ月間に使用した成績である。

〔体温に及ぼす影響〕(表2)

表2

	例数	解熱して平温	下降	上昇	不変	始めより平熱	計
		%	%	%	%	%	
筋注併用群	115	61	1	89	136	400	
	%	28.2	15.3	0.3	22.2	34.0	
動注群	28	2	0	0	7	37	
	%	75.7	5.4			18.8	

動注群では上昇不変全くなく, 全例に解熱効果を示す。筋注併用群では28.2%の平熱化を見たのみである。

〔体重に及ぼす影響〕(表3)

表3

	例数	著しく増加	増加	不変	減少	初めより肥満	計
		%	%	%	%	%	
筋注併用群	46	147	179	7	5	400	
	%	12.0	38.3	46.6	1.8	1.3	
動注群	9	17	7	4	0	37	
	%	24.4	45.9	18.9	10.8	0	

体重増加率は筋注併用群の50.3%に対し動注群は70.3%であった。

〔赤沈に及ぼす影響〕(表4)

表4

	例数	正常値以下	遅延	不変	促進	始めより正常値	不検	計
		%	%	%	%	%	%	
筋注併用群	102	131	97	12	48	10	400	
	%	26.1	33.5	24.8	3.1	12.5	0	
動注群	2	30	0	0	5	0	37	
	%	5.4	81.0	0	0	13.5	0	

動注例では異常値を示した全例に改善が認められたが併用群では33.5%に改善が認められるにすぎなかった。

〔肺活量に及ぼす影響〕(表5)

病変の高度なものでは肺活量の増減は余り差がない。中または軽症のものに増加したものがやや多かつた。末梢血液像に及ぼす影響

動注群の9例における大体2週間毎の耳血検査成績を見ると, 赤血球は9例中2例がやや貧血を呈していたが

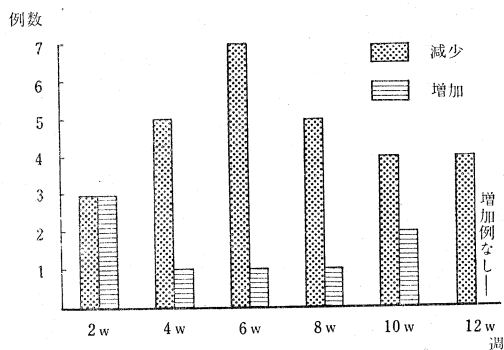
表5

病変例	高 度			中または軽度		
	増加	減少	不変	増加	減少	不変
~ 500 cc	8	11		4	2	
~1,000 cc	2	0		2	0	
~1,000以上	0	1		1	0	
小 計	10	12	2	7	2	4
合 計	24			13		

治療の進むにつれて回復し, 全例中増加5例, 不変2例, 減少2例であった。白血球に対する影響を好中球, 淋巴球, 好酸球のおのおのに分けてその推移をみると次の如くである。

〔好中球の推移〕(図1)

図1

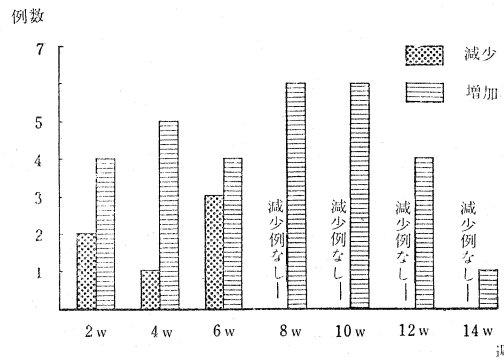


治療経過とともに減少したものが多かつた。

〔淋巴球の推移〕(図2)

治療の経過とともに増加の傾向を示すもの多く, 治療開始8週後にはすべての例に増加がみられ最高24.5%で, 10%以上増加が9例中5例にみられた。

図2



〔好酸球の推移〕(図3)

治療前比較的 normal 値より高い値のもの多かつた。経

過中著明に増加，減少したものはなかつたが中間期に増加したものが多かつた。

図3

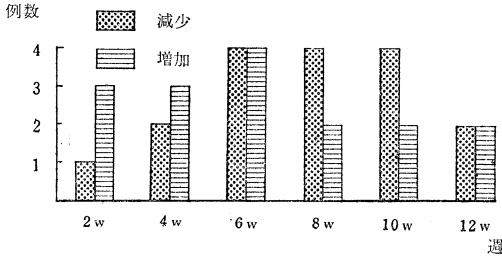


表6

		陰性化		減少		不変		増加		初めより陰性		計
		培養鏡検	培養鏡検	培養鏡検	培養鏡検	培養鏡検	培養鏡検	培養鏡検	培養鏡検	培養鏡検	培養鏡検	
筋注併用群	例	50	63	2	61	2	10	0	4	3	92	397
	%	12.9	16.2	0.5	15.7	0.5	28.4	0	1.3	0.8	23.7	
動注群	例	9	11	0	11	0	3	0	0	0	3	37
	%	24.3	29.75	0	29.75	0	8.1	0	0	0	8.1	
		54.05		29.75		8.1		0		8.1		

表8

	陰性化		減少		不変		増加		初めより陰性		不検	合計	
	筋注併用群	動注群	筋	動	筋	動	筋	動	筋	動		筋	動
活動性変化を認めず	0	3 [3] (75.0)	0	0	0	0	0	0	0	1 (25.0)	0		4
軽快 I	9 [5] (36.0)	6 [4] (54.5)	4 (16.0)	3 (27.3)	1 (4.0)	0	0	0	11 (44.0)	2 (18.2)	3	28	11
軽快 II	45 [24] (41.7)	8 [1] (66.6)	14 (12.9)	2 (16.7)	21 (19.5)	2 (16.7)	1 (0.9)	0	27 (25.0)		4	112	12
不変	60 [27] (25.7)	3 [1] (30.0)	42 (17.9)	6 (60.0)	79 (35.8)	1 (10.0)	2 (0.9)	0	51 (21.8)		6	240	10
悪化	3 [1] (15.0)	0	2 (10.0)	0	11 (55.0)	0	2 (10.0)	0	2 (10.0)		0	20	0
合計	117 [57] (30.2)	20 [9] (54.05)	62 (16.1)	11 (29.75)	112 (29.0)	3 (8.1)	5 (1.2)	0	91 (23.5)	3 (8.1)	13	400	37

動注群では軽快 I 以上のものの菌陰性化率は60%であり，筋注併用群では36%であつた。すなわち動注群のX線陰影の改善は筋注併用群に比し質的にも量的にも著しい高率を認められたばかりでなく，菌の陰性化を伴つたものが多い。

〔空洞に対する影響〕

〔喀痰中結核菌に及ぼす影響〕(表6)

表の如く筋注併用群では培養陰性化は12.9%で，動注群では24.3%を示した。減少傾向は動注群の83.8%に認めたが，筋注併用群は45.3%にすぎなかつた。

胸部X線所見に及ぼす影響(表7)

治療終了後1~3ヵ月後の所見をもつてレ線効果を判定した。これを筋注併用群と比較すると表の如くである。なおX線判定は厚生省結核研究協議会X線読影委員会¹¹⁾の規準によつた。筋注併用群ではレ線所見上「活動性病変を認めず」は1例もなく，「軽快 I」も僅かに4%すぎず，「軽快 II」とあわせて35%であつたが，動注群には，「活動性病変を認めず」10.8%，「軽快 I」29.8%で，73%に軽快改善を認めた。

表7

		活動性病変なし		軽快 I	軽快 II	不変	悪化	計
		例	%					
筋注併用群	例	0		28	112	240	20	400
	%	0	7.0	28.0	60.0	5.0		
動注群	例	4		11	12	10	0	37
	%	10.8	29.8	32.4	27.0	0		

〔喀痰中結核菌の消長とX線推移〕(表8)

空洞は37例中31例に見られ，総数は44コである。動注療法の効果を治療前後の断層写真ならびに菌培養を参考として判定した。空洞の大きさが明らかに1/2以下に縮小したものを縮小とし，消失または完全に被包化治療したものを空洞消失として判定すると，消失14コ(31.8%)，縮小9コ(20.5%)，不変21コ(47.7%)で筋注併用群の

成績に比較すると、同群の空洞消失2.4%、縮少18.3%に比して消失例が非常に多い。また Tempel¹²⁾のSM, P A S併用剤の空洞消失率 20.5%に比べても動注群の消失率の方が優つている。

〔大動脈弓内注射の総合効果と遠隔成績〕

1) 治療終了時のレ線所見、喀痰中結核菌、臨床所見を総合した治療効果は表9の如くである。

表9

	効果判定規準			計	%
	臨床所見		喀痰中結核菌		
	X線	塗抹	培養		
著効	好転	-	-	11	29.8
有効	好転	-	+	14	37.8
やや有効	好転	+	+	12	32.4
無効	不変	+	+	0	0
合計				37	

2) 遠隔成績ならびに予後：1カ年以上最長4カ年の

表11

病型	総例数		活動性病変なし		軽快 I		軽快 II		不変		増悪	
	筋注併用群	動注群	筋	動	筋	動	筋	動	筋	動	筋	動
I	1 (0.25%)	1 (2.7%)				1 (100%)						1
II	8 (2.0%)	1 (2.7%)		1 (100%)	2		2		4			
III	8 (2.0%)	2 (5.4%)				1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	4			2
IV	193 (48.25%)	2 (5.4%)	16 (8.3%)	1 (50%)	16 (8.3%)	1 (50%)	68 (35.6%)		104 (53.8%)			5 (2.6%)
V	5 (1.25%)						1		4			
VI	9 (2.25%)	2 (5.4%)					2		2	2 (100%)		
VII	174 (43.5%)	29 (78.4%)		2 (6.9%)	9 (5.2%)	8 (27.6%)	37 (21.2%)	11 (38.0%)	116 (66.7%)	8 (27.6%)	12 (6.9%)	
VIIA							1		1			
合計	400 (100%)	37 (100%)	16	4	28	11	112	12	240	2	20	

表中動注例の混合型(VII型)は全例の78.4%に相当する29例で、レ線写真の効果を見ると「軽快II」以上の好転を示したものは72.4%で増悪は全くなかったが、筋注併用群では「軽快II」以上は26.4%にすぎず増悪例が6.9

観察期間をもつて遠隔成績をみると表10の如くである。すなわち動注終了後外科の手術を施行した18例および内科的虚脱療法を行った4例ならびにシユープを起したので再び動注を施行した1例を除けば、著効8例、有効2例、やや有効1例はそれぞれ動注の効果を持続し、2例に咯血死が見られた。

表10

終了時総合効果例数	予 後							
	著効	有効	やや有効	外科的手術	内科的虚脱療法	死亡	1カ年未	再動注
著効 11	8	0	0	2	0	0	1	0
有効 14	0	2	0	9	2	1	0	0
やや有効 12	0	0	1	7	2	1	0	1
合計 37	8	2	1	18	4	2	1	1

〔病型分類による効果〕

1) 結核治療指針により病型を分類しそのレ線所見の推移を見ると表11の如くである。

%あつた。

2) 同様に病型別に動注例の総合効果を見ると表12の如くである。

表12

病 型	総例数	著 効	有 効	やや有効	無 効
I c	1 (2.7%)	1 (100%)			
II	1 (2.7%)	1 (100%)			
III	2 (5.4%)		2 (100%)		
IV Bbl	2 (5.4%)	2 (100%)			
VI B	2 (5.4%)			2 (100%)	
VII	29 (78.4%)	7 (24.2%)	12 (41.4%)	10 (34.4%)	
合 計	37 (100%)	11	14	12	0

(付) 効果判定規準

効 果	臨 床 X 線 所 見	咯 痰 中 結 核 菌	
		塗 抹	培 養
著 効	好 転	-	-
有 効	好 転	-	+
やや有効	好 転	+	+
無 効	不 變	+	+

〔治療前の病変の拡りと動注後における外科的療法の適応〕

症例中病変が両側にあるものは21例(56.7%)、片側のもの16例(43.3%)であり、さらに病変の拡り(米国次の分類法)は高度28例(76.5%)、中等度7例(18.9%)で、軽度は僅かに2例(4.6%)にすぎない。しかも主病巣が1側肺の5/7以上(外科的療法の可能範囲を越えている)を示すものは80%を占めた。これらのうち動注療法後外科的あるいは内科的虚脱療法を実施しうる状態となり、しかも虚脱療法が成功した症例は22例で、さらに虚脱療法を必要としない著効を示したものが9例(高度に属したものが6例、中等度1例、軽度2例)であった。

〔動注療法施行前における化学療法実施の有無と動注療法の効果〕

1) 動注療法施行前にSM, PASの使用例は17例である。抗結核剤の種類、使用法と総合効果の関係を見ると、i) SM単独使用(5例): 著効2例, 有効3例。ii) PAS単独使用(5例): 著効3例, 有効3例。iii) SM-PAS併用(4例): 著効1例, 有効2例, やや有効1例。iv) SM-PAS-INAH併用(3例): 著効2例, やや有効1例。すなわち、動注療法前の化学療法の種類、

使用法、ならびに量の如何にかかわらず同じ程度の効果を示した。

2) 動注療法前にSM, PASを使用した17例と全く使用しなかつた20例についておのおのの総合効果を比較すると、i) 使用群(17例): 著効8(47.1%), 有効7(41.2%), やや有効2(11.8%), ii) 非使用群(20例): 著効3(15.0%), 有効7(35%), やや有効10(50.0%)であった。すなわち、前使用群ではその約半数が著効で、やや有効は僅かに11.8%にすぎなかつたが、非使用群では著効が少なく15.0%で、やや有効が50%を占めた。

〔合併症に対する効果〕

動注例37例の合併症は腸結核9例、喉頭結核2例、肺門淋巴腺結核1例、頸部淋巴腺結核1例であった。これらのうち頸部淋巴腺結核に対しては効果が認められなかつたが、他のものには著しい効果を示し、すべて全治した。特に腸結核は1カ年後においても1例の再発もなく、2例に治療後腸狭窄を高度に認めた。肺門淋巴腺結核の1例は動注前に施行したSM筋注, PAS, INAH内服による3者併用(治療5ヵ月)は全く効果を認めなかつたが、3者併用による動注療法(SM1回500mg, PAS3g, INAH50mg)を1週2回、全施行回数20回で全治した。

〔動注によるSM抵抗性〕

動注施行例中23例についてSMの抵抗性を小川氏の培地を使用して測定したが、耐性(10⁷以上)を認めたものは8例であった。耐性例はいずれもSM単独動注例(23例中SM単独使用は12例)であった。耐性を認めなかつたものは残りの15例で、パスナール(PAS3g)を同時に混合動注したものが8例、PASの内服を併用したものは3例であった。すなわちPASを併用した例では全く耐性を認めなかつた。

〔動注療法の副作用〕

注射時軽度の顔面、胸部、腹部の熱感があり、軽い後頭部の頭痛を訴えたものが21例、軽い胸部圧迫感を訴えたものが9例を認めたが、いずれも注射の慣れるにしたがつて消失した。SMによる副作用は筋注法に比して少ない。僅かに注射直後に眩暈を訴えたものが(12例)あつたが注射回数の進むにつれて消失した。難聴、アタキシ、血液像の病的化等は全くなかつた。全例37例、全回数844回の注射を施行したが注射後、嘔吐、脈膊緩徐、チアノーゼ等のいわゆる虚脱症状を2回経験した。これは心臓内に注射したためと考える。

〔病理解剖例〕

第1例: 動注終了後(全回数30回, SM全量10g)4ヵ月に成形手術施行の経過悪く死亡した症例で、病型はIII Aであつた。上葉が鶏卵大に縮少し、全体に硬化性結核の型を呈し、その一部に肺気腫を認め、特に上葉の中層に結核性肉芽で完全に癒合閉鎖した灌注気管支を伴な

う被囊巢を認めた。動注前には喀痰中結核菌塗抹陽性で、 \vee 線上で上葉炎の定型的な像を示し、空洞影を認めたが、動注後の \vee 線陰影では僅かに肺尖部に気管支拡張の影を見るにすぎなかつたことから、この被囊化巢は動注療法によつて被囊化治癒した空洞と考えられる。

第2例：混合型（VII型）で腸、喉頭結核を合併した例である。動注全回数34回、SM全量30g終了後4カ月にして咯血死をとげた。剖見所見では小さい病巣は硝子癍痕化し、左右の肺尖部に強い結締織の増殖が見られ、さらに気管支粘膜下の結節が癍痕治癒化の傾向を示していた。左肺門部に大きな空洞があり乾酪物質、血塊を認めたが結締織が増生して硬化性となつている。

第4章 総括ならびに考案

37例の肺結核患者に対しSM単独またはPAS併用により大動脈弓内注射療法の治療成績を厚生省結核研究協議会の報告例（SM筋注、PAS内服）の成績と比較して次の結果を得た。

1) 一般臨床効果

下熱効果、体重増加、血沈の回復はおおむね全例に認められ、その成績は筋注併用群に比し著しく優れ、動注療法の効果を示した。

2) 末梢血液像

貧血が回復し、単葉核の正常化を示したが、淋巴球は著明に増加し、好中球は治療中間期に増加するが以後は恢復に向つた。このような血液像の変化は久金¹³⁾のSM筋注時の末梢血液の動的観察の報告とほぼ一致するが、特に動注群は好酸球の増加と動注の効果との間には関連性を認めなかつた。

3) 喀痰中結核菌、胸部 \vee 線所見および空洞に対する効果

喀痰中結核菌の培養陰性化は24.3%で、減少傾向は83.8%であつた。胸部 \vee 線所見の軽快は73%に認められた。空洞は37例中44ヶを認めたが消失または被包化治癒したものは31.8%、縮少は20.5%であつた。これらの成績に対し、筋注併用群の成績は、喀痰中結核菌の陰性化、減少傾向、ならびに胸部 \vee 線所見の軽快率はともに $\frac{1}{2}$ 以下の低値を示し、空洞消失率は僅かに2.4%、縮少13.3%で、遙かに動注群の成績は優れていた。 \vee 線陰影の好転と菌陰性化率も動注群はよく平衡し、かつ高率であつた。

4) 病型分類による効果

i) 病型を結核治療指針により分類し、各型に対する動注療法の \vee 線写真の効果を見ると硬化型（VI型）の2例はいずれも不変であつたが他の病型にはいずれも効果を認めた。特に混合型（VII型）が37例中29例（78.4%）で、その \vee 線陰影の好転は72.4%で、不変は27.6%であつたが、筋注併用群では不変が66.7%、増悪6.8%で軽

快（好転）は26.4%にすぎなかつた。混合型の \vee 線陰影には言うまでもなく増殖性の古い病巣が多数に含まれていたが、これに対し著しい好転を示したことは動注が増殖性の古い病変にも著しい効果があることを示す。

ii) \vee 線所見の好転ならびに臨床所見の好転と結核菌が培養陰性化したものを著効とし、前2者の好転と菌鏡見陰性化を示したものを有効とし、臨床所見のみの好転を示したものをやや有効として、動注療法の総合効果を判定すると無効例は全くなく、著効29.8%、有効37.8%を認めた。これを混合型（VII型）のみについて見ると、有効以上の成績を示したものは65.6%で、前述の \vee 線陰影のみの成績よりやや劣るがなお、動注療法の混合型肺結核症に対する有効性を示している。

5) 治療前の病変の拡がり動注後における外科的療法の適応

37例の症例はほとんどが主病巣はもちろん、それ以外の病巣の範囲も非常に広く（主病巣が1肺野の $\frac{1}{2}$ を越えるもの80%）、しかも古い空洞（37例中34例に空洞を認めた）を有しており、外科的療法を施行することができない症例であつた。これらのうち動注療法後虚脱療法を実施しうる状態となり、しかも虚脱療法が成功した症例は22例で、さらに手術療法を必要とした症例で、虚脱療法を必要としない程度まで著効を示したものが6例であつた。すなわち動注療法を外科的虚脱、直達療法の前処置として実施すれば、少量の抗結核剤の使用によつて短時日の間に病巣の吸収、消失を促がし、ために外科的療法の適応範囲が拡められ、かつ手術施行の時期を早め、その効果を一層充めることができると信ずる。

6) 動注療法施行前における化学療法実施の有無と動注療法の効果

動注施行前に何等かの化学療法を受けていたものは17例であつたが、その種類、使用法、使用量の如何にかかわらず動注療法は同じような効果を示した。また化学療法を受けていない例と受けたことのある例との動注療法の総合効果を見ると、使用群では著効47.1%、有効41.2%でやや有効が最も少なく11.8%であつたのに非使用群では著効は15.1%にしか認められず、やや有効が50%であつた。この成績は一見矛盾したように考えられるが、使用群は動注を行つた時期より比較的近い過去に化学療法を受けたものが大部分で、未使用群に比べて比較的新鮮な病変をもつていたものが多い。一方未使用群は広範囲の古い病変を多くもつた症例であつた。使用群に著効が多く、非使用群にそれが比較的少なかつたことは、動注療法でも新しい病巣により効果が多いことを示しているが、使用群が筋注、内服法で期待された効果を示さなかつた例ばかりであるのに、動注により著効を47.1%も認めたことは、非使用群のような始めより化学療法（筋注内服法）の効果に期待できなかつた症例においても著

効、有効を合せて50.0%の効果が認められたことと、ともに大いに意義あるものと信ずる。またSM筋注、PAS、INAH内服の長期療法が全く効果を示さなかつた症例に対して動注療法が顕著な効果を示したことから本注射の特異的な作用を窺うことができる。

7) 合併症に対する効果

腸結核の9例は全例とも完全に治癒し、1カ年以上の後にも再発を全く見なかつた。島村¹⁴⁾によれば、SM 40g以下の使用では3ヵ月後までに65%もの再発を見るという、またSM中止時になお排菌を示す者は半年後に85%以上再発すると言っている。しかし私の動注例におけるSM平均使用量は8.5gにすぎなかつたが、このように再発が全くなく、2例が腸狭窄症状を起し手術の際強い癒痕狭窄を認めたことは、動注療法が極めて少量のSMで完全に治癒せしめうることを示すものと考えられる。肺門リンパ腺結核(重症例)の症例は3者併用による長期療法が全く無効であつたが、僅かに20回の動注により全治した。このことは気管支動脈と肺門気管支周囲のリンパ腺との解剖学的関係から当然のことと考えられる。頸部リンパ腺結核に対しては効果がなかつた。

8) 動注によるSM抵抗性の発現

SMに対する抵抗性の発現は、SM単動注例12例のうち8例に認めたが、PAS併用例(PAS同時混注あるいは内服)では認めなかつた。すなわちPASの同時使用により完全に防ぎうる。なお単独使用に抵抗性が多く見られたのは動注により肺病巣内に高濃度のSMが移行するためと考えられる。

9) 副作用

注射時軽度の後頭部の頭痛を訴えるものがあつたが慣れるにしたがつて全く無症状となる。SMによると思われる副作用は筋注法より少ない。また動注による特別の危険例例えば大動脈弓部の損傷等は全くなく、極めて安全に、簡単に施行できる。

第5章 第3編に対する結論

37例の肺結核患者に抗結核剤の大動脈弓内注射療法を施行し、その臨床的効果を種々の角度より検討したがその治療成績はSM筋注、PAS内服併用群に比べて秀れ、副作用等も全く認められなかつた。

第6章 全編に対する総括ならびに考案

抗結核剤の大動脈弓内注射に関する基礎的実験と家兎肺結核症に対する治療実験および臨床実験を施行し、その成績を3編にわたつて述べたが、全編を総括すれば次の如くである。

[1] SM, PASを家兎の大動脈弓内、筋肉内、静脈内に注射しそれぞれの血中濃度と注射後4時間の肺組織内濃度を比較したところ、大動脈弓内注射においては、

筋注、静注に比して肺組織内濃度は遙かに高く、血中濃度も長時間高濃度に保たれた。このような差異は大動脈弓内注射においては抗結核剤が直接気管支動脈を介して肺組織内に流入し、かつ長時間停留することによる。青木教授は結核病巣の治癒過程は直接、間接に菌の減少、死滅による病巣の停止と相俟つて病巣の種類、性状によつて種々の形をとるが、大略その治癒所見は病巣の菌所見と一致しているといっている。したがつて、臨床的に抗結核剤の最大治療効果を挙げるためには如何にして病巣内結核菌の発育を阻止し、減少させ、死滅させるかということが不可欠の問題となる。E. Freerksen¹⁶⁾は動物実験により、SMの臓器内濃度を追究し、肺、腹膜で有効濃度を示したのは3時間以内であつたといひ、さらに血中濃度でなく組織内濃度を抗生物質の有効度の尺度とすべきであり、有効濃度以下または作用時間が短かい時は中止後再び菌は繁殖すると述べている。またE. Bernardは、試験管内実験で結核菌はSMの接触により繁殖が阻止され、この阻止作用の持続時間はSMの濃度に比例する事実を確認し、東村¹⁷⁾も結核菌はSMの殺菌作用を示す濃度に準ずる高濃度に一定時間さらされるとSMを含まぬ環境においても一時発育が抑制されると述べている。すなわち、結核菌の発育を抑制し、減少させ、死滅させるためには病巣部に高濃度の抗結核剤を長時間作用させることが必要である。かかる意味において、大動脈弓内注射は筋肉内、静脈内注射に比べて高濃度の肺組織内濃度をうることができ、しかも長時間停留するので極めて効果的な方法である。さらに亜急性または慢性に移行した肺結核症においては病巣内の肺動脈が退化、消失を示すが、反対に気管支動脈は著しく発達し、その流血量の増加が見られ、病巣の自然治癒が促進されると言われるが、このような気管支動脈の内腔の拡張と流血量の増加は臨床的に抗結核剤の病巣部への移行を一層容易にするので、大動脈弓内注射の意義は一層高められる。さらに高張糖液の動脈弓内衝撃療法としての特異的な作用によつて白血球、組織球等の細菌貪喰度を昂進させ、病巣部の有毒物質、浮腫を除去する等の生体防禦作用を亢進させ、自然治癒を一層助長できる。また、SMの浸透性が高張糖液の物理的作用によつて強化され、気管支動脈の発達と相俟つて病巣内深くまで移行させることができる。

[2] 以上のように種々の特異的な作用をもつと考えられる本療法が実験的家兎結核症に如何なる効果を示すかを検討したところ、動注例は剖見所見において対照無効例に比して著しく病変が軽度で、著明な治癒像を認めた。筋肉内注射例と比較してもその効果は優れていた。このことは肺組織内結核菌定量培養の成績によつても明らかであつた。特に菌接種後一定時間を経て病変がある程度(レ線学的に大葉性肺炎を認めた時期)進行してか

ら治療を始めた場合において、しかもSMの使用量が少ない場合には、筋注例では全く効果を認めなかつたが動注例では相当の効果を認めた。このような大きな差の生じたのは動注と筋注とによつて得られる肺組織内濃度の差にもとずくと考えられる。なおSMの使用量を人体適用量の4倍程度に増し、PASを併用すれば筋注例も動注例と同様著しい効果を認めた。

[3] さらにSM単独またはPAS,あるいはINAH併用による大動脈弓内注射療法を37例の肺結核患者に施行し、その臨床的効果を種々の角度より検討したが、その成績はいずれもSM筋注、PAS併用群(厚生省結核研究協議会の報告)の成績に比べて著しく優つていた。また動注療法はSM筋注、PAS、INAHの内服併用療法の奏効しなかつた症例に対しても効果を治め、腸結核、肺門淋巴腺結核等の合併症に対し著効を認めた。さらに少量の抗結核剤の使用により、病巣の早期かつ高度の吸収、消失により、外科的療法の適応を拡めその効果を充めえた。SMの抵抗性はPASの同時混注によつて阻止でき、危険な副作用は全くなく、極めて簡単に施行できる。

第7章 全編に対する結論

以上の基礎的実験ならびに実験的肺結核症および肺結核患者における治療成績の示す如く、抗結核剤の大動脈弓内注射療法は肺結核の治療法として大いに価値あるものと信ずる。

本研究の要旨は第6回医務局発表会、第5回日本結核病学会東海地方会、第9回医務局研究発表会において分割発表した。

御懇篤なる御指導、御校閲を賜つた恩師青山教授、岸

川助教授、国立岐阜療養所長大野道夫博士ならびに病理学教室宮川教授に心からなる謝意を表す。また種々御教示を賜つた細菌学教室阿多助教授に深謝す。

文 献

- 1) Trudeau Society : Ibid. 63 : 617, 1951.
- 2) Am. College of Chest Physicians : Dis. of Chest, 23 : 217, 1953.
- 3) Segel, M.S., Lewinson, L. & Breakery, J. F. : Dis. of Chest, 14 : 386, 1948.
- 4) Zorini, A.O. : Rev. de la tbc., 14, 251, 1950.
- 5) Omodai, A. & Botari, D. : Rev. espan de Tbc., No. 170, 327, 1949.
- 6) 矢野 : 結核, 25 : 555, 1950.
- 7) 大野・前田 : 結核, 25 : 556, 1950.
- 8) 堂野前 : 臨床, 3 : 489, 1950.
- 9) 青山外 : 日本臨床結核, Vol. IX : 1950.
- 10) 厚生省結核療法研究協議会 : 日本医事新報, No. 1525, 4~10, 1953.
- 11) 厚生省結核療法研究協議会 X線読影委員会 : 日本医事新報, No. 1525, 4~10, 1953.
- 12) Tempel et al. : Am. Rev. Tbc., 63 : 490, 1951.
- 13) 久金 : 医療, 4巻10号, 40.
- 14) 島村 : 島村喜久治著 結核の新しい治療, 第3章 P. 135.
- 15) 青木 : 結核の臨床, 第3巻 第3号, 4~5.
- 16) E. Freerksen : Beitr. Klini. Tbk., 106 : 81~90.
- 17) 東村 : 医学と生物学, 22 : 1, 41~43, 昭27.