

実験結核症にあらわれる病理学的基本形態と化学療法による修飾

第2報 諸種化学療法剤および数種の Benzothiazole

誘導体の抗結核作用について (その2)

佐々木正道

神戸医科大学病理学第一講座 (指導 家森武夫教授)

受付 昭和31年10月24日

1. 緒言

DABT と CABT とは、先に Freedlander ら<sup>1)</sup> が Benzothiazole 誘導体中、動物実験においても比較的効果的であったと報告したもので、特に DABT は 4, 4'-Diaminodiphenylsulfone の約2倍、SMの約3/4の効果を示したと述べているものである。私は Freedlander らの実験を追試して、第1実験で得た BT-a の効果と比較する目的で第2実験をおこなった。

また、第1実験の結果、BT-a がかなりの治療効果を示すことを知ったが、この薬品は悪臭があり、かつ口腔粘膜を強く刺戟するので実際には服用し難く、多量になると胃腸粘膜にも或程度の悪影響が想像されるので、6の位置の Amino 基を Acetyl 化することによつてこの欠点を除去したが、やや溶解度が悪くなるだけで、試験管内の菌発育抑制力は BT-a とほぼ同じ値を示した<sup>2)</sup>。また BT-c はやはり Benzothiazole の誘導体で、稲葉の実験により、約1万倍の菌発育抑制力を示したものである。この BT-b と BT-c の治療効果を知るために第3実験を行った。INAH と SMとは、新合成剤と治療効果を比較する意味で実験に加えた。

2. 第2実験、2-6-Diaminobenzothiazole (DABT) と 2-Chlor-6-aminobenzothiazole (CABT) との結核感染動物に対する治療実験

(1) 実験方法

ほぼ第1実験と同様である。

まず LD<sub>50</sub> 決定のための実験を行ったが、その結果は表1の通りである。

表1 LD<sub>50</sub> 2-6-Diaminobenzothiazole

薬品量 (mg/10g)	6	7	8	9	10	11	12	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
1群5匹中死亡数	0	1	2	4	5	5	5	810

2-Chlor-6-aminobenzothiazole

薬品量 (mg/10g)	8	10	12	14	16	18	20	22	24	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
1群5匹中死亡数	0	1	2	2	2	3	3	3	5	1660

この結果より、第1実験と同様 50mg 経口投与とした。皮下投与は前実験の経験から、今度は全く行わなかった。DABTは水溶液であるが、CABTは水に溶け難いので、前回と同様に Propylenglykol を混ぜた水の懸濁液として胃内に注入した。

実験動物については前回と同様であり、各群10匹ずつとして3群に分ち、2群をそれぞれ治療群、残りの1群を無処置対照群とした。

実験期間、途中の観察方法等は前実験と同様である。実験中、DABT群とCABT群でともに3匹ずつ、対照群で1匹が非結核性の肺炎のために死亡した。

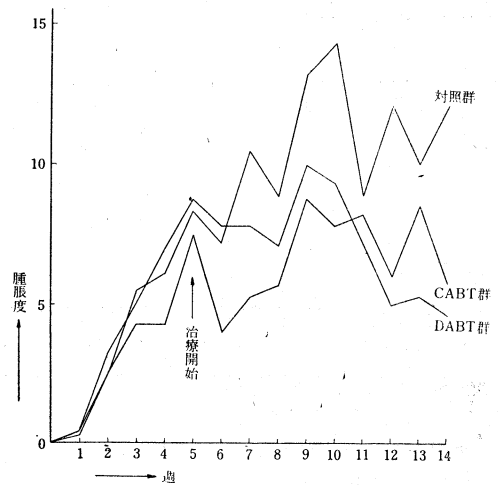
(2) 実験結果

(a) 体重の変動は各群とも大差がなかった。

(b) 初感染群リンパ腺腫脹の変遷

各群の平均について図1にグラフで示す。グラフの作製方法は前実験と同様である。

図1 第2実験 初感染群リンパ腺腫脹の変遷



すなわち、第1実験に見られた程、対照群と治療群との間に顕著な差が見出だせないが、やはり治療群は対照群に比し軽度ながら治癒傾向が見られるようである。

(c) 剖検時肉眼的所見について

治療第10週目の剖検時に得た肉眼的観察の結果を第1

実験と同様な方法で表2に示す。

表2 第2実験 各臓器の肉眼的所見

		DABT						
		動物番号						
臓器	動物番号	45	48	49	50	51	53	54
鼠径部リンパ腺		+	+	+	+	+	-	+
腸骨部リンパ腺		±	+	+	±	+	+	+
門脈部リンパ腺		+	+	+	+	+	±	+
右気管分岐部リンパ腺		+	+	+	+	+	-	+
左気管分岐部リンパ腺		+	+	+	+	-	-	+
脾臓		±	+	±	+	±	+	±
肝臓		-	+	-	-	-	-	-
肺臓		+	-	-	-	-	-	-

		CABT						
		動物番号						
臓器	動物番号	56	57	58	60	61	62	64
鼠径部リンパ腺		+	+	+	+	+	±	+
腸骨部リンパ腺		+	+	+	+	+	±	+
門脈部リンパ腺		+	+	+	+	+	+	±
右気管分岐部リンパ腺		+	+	+	+	+	+	+
左気管分岐部リンパ腺		+	+	+	+	+	+	+
脾臓		+	+	+	+	+	±	±
肝臓		-	+	-	-	+	-	-
肺臓		-	+	-	-	-	-	-

		対照群								
		動物番号								
臓器	動物番号	65	66	68	69	70	71	72	73	74
鼠径部リンパ腺		+	+	+	+	±	+	+	+	+
腸骨部リンパ腺		+	+	+	+	±	+	+	+	+
門脈部リンパ腺		+	+	-	-	+	+	+	+	+
右気管分岐部リンパ腺		+	+	+	+	+	+	+	+	+
左気管分岐部リンパ腺		-	+	+	+	+	+	+	+	+
脾臓		±	+	±	-	±	+	+	+	+
肝臓		-	-	-	+	-	+	+	-	+
肺臓		-	+	-	-	-	+	+	+	+

病変が主としてリンパ腺に見られるのは前実験と同様である。脾臓の病変はDABT群では余り大きな病巣は見られないが、CABT群では米粒大から小豆大に至る大きな病巣が見られ、特に動物番号57の脾臓は対照群の66, 70, 71, 74に見られたものと同じくらい病巣も大きく、臓器の肥大も高度であった。もちろんこのようなものには乾酪性壊死も見られた。

(d) 脾臓からの結核菌定量培養について

培養および判定の方法は前実験と同様である。その成績を表3に示す。

培養陽性頭数はDABT, CABTはともに3匹、対照群は4匹であるが、集落数について見ると、各群の平均は

表3 第2実験 脾臓よりの菌培養成績

		DABT 群						
		動物番号						
試験管	動物番号	45	48	49	50	51	53	54
I		0	0	0	0	0	0	0
II		1	0	0	14	0	74	0
III		0	0	0	17	0	75	0
IV		0	0	0	1	0	0	0
重量		610	950	940	740	800	700	870

		CABT 群						
		動物番号						
試験管	動物番号	56	57	58	60	61	62	64
I		42	2	0	0	0	0	0
II		24	1	0	0	0	0	0
III		59	92	0	25	0	0	0
IV		22	132	0	48	0	0	0
重量		1050	5600	800	500	840	400	740

		対照群								
		動物番号								
試験管	動物番号	65	66	68	69	70	71	72	73	74
I		0	82	0	0	0	26	0	0	6
II		0	124	0	0	0	36	48	0	135
III		0	310	0	0	0	0	72	2	4
IV		0	13	0	0	0	0	24	0	92
重量		670	3000	690	570	750	2350	4700	850	2270

DABT 26, CABT 63.9, 対照群 102.7である。肉眼的所見と培養結果とは、対照群では大体一致しているが、治療群では前実験と同様一致しない例が見られる。このことに関しては、前実験と同様な原因が考えられる。なおCABT群の61では+++で培養陰性であり、その不一致が目立つが、顕微鏡検査では、この脾臓は壊死を含まない類上皮細胞結節が少数見られただけであった。肉眼的にリンパ濾胞の肥大を見誤つたものかも知れない。

なお脾臓平均重量は DABT 群 801.4mg, CABT 群 1418.6mg, 対照群 1761.6mg であった。

(e) 病理組織学的所見

大体において前実験の組織像と同様である。すなわちリンパ腺の病変は一般に治療性であるが、対照群にあつては比較的壊死巣が多く見られた。ただCABT群では肉眼的に相当高度な病変が見られ、組織学的にも結核結節の数が多かつたが、大きな壊死巣はほとんど見られず、膠原線維化はむしろ他の2群より高度であつた。類上皮細胞よりなる繁殖型反応はCABT群の腸骨リンパ腺に軽度に見られた。完全な硝子様化巣は見られなかつたが、それに近いものがDABT群とCABT群に少数見られた。



表 5 第3実験 脾臓よりの菌培養成績

		BT-b 群								
		動物番号								
臓器		95	96	97	98	100	101	102	103	104
鼠径部リンパ腺		±	-	+	+	-	-	-	-	-
腸骨部リンパ腺		+	-	±	-	+	-	±	±	-
門脈部リンパ腺		+	-	±	±	-	-	+	±	-
右気管分岐部リンパ腺		+	+	+	+	+	+	±	+	+
左気管分岐部リンパ腺		-	-	-	-	±	±	±	-	+
脾臓		-	+	-	-	-	-	-	-	-
肝臓		-	-	-	-	-	-	-	-	-
肺臓		-	-	-	-	-	-	-	-	-

		BT-c 群							
		動物番号							
臓器		105	106	107	108	110	111	113	114
鼠径部リンパ腺		+	±	-	+	-	+	+	+
腸骨部リンパ腺		±	+	+	+	-	+	±	+
門脈部リンパ腺		±	-	+	+	-	+	+	+
右気管分岐部リンパ腺		+	+	+	+	+	+	+	+
左気管分岐部リンパ腺		+	+	+	±	±	±	-	-
脾臓		-	±	-	-	-	-	-	+
肝臓		-	-	-	-	-	-	-	-
肺臓		-	-	-	-	-	-	-	-

		対 照 群							
		動物番号							
臓器		115	116	117	119	120	121	122	123
鼠径部リンパ腺		-	+	-	+	+	+	±	-
腸骨部リンパ腺		-	+	-	+	+	+	±	-
門脈部リンパ腺		+	+	-	+	+	-	+	-
右気管分岐部リンパ腺		+	+	+	+	+	+	+	-
左気管分岐部リンパ腺		+	+	±	+	±	-	-	-
脾臓		-	+	-	±	-	-	±	-
肝臓		-	-	-	-	-	-	-	-
肺臓		-	-	-	-	-	-	-	-

この表からも、対照群も含めて全般的に病変が軽度であるということが言える。特に肺臓と肝臓は全群に肉眼的には病変が皆無であつた。脾臓には対照群と BT-c および BT-b におそらく濾胞の肥大と思われるものが見られたが、はつきりした結核結節は見られなかつた。

(d) 脾臓からの結核菌定量培養について  
前実験と同様にして、成績を表5に示す。  
この成績では、対照群が陽性動物数も集落数ももつとも多く、これについてBT-c群である。SM群とBT-b群では、むしろ後者の方が成績がよい。なお INAHは培養陽性のもは皆無であつた。

各群の平均集落数は、INAH 群 0、SM群 3.9、BT-b 群 1.9、BT-c 群 17.3、対照群 55.8である。また各群の脾臓平均重量は INAH 群 597.8mg、SM群 551.3mg、

		INAH 群								
		動物番号								
試験管		75	77	78	79	80	81	82	83	84
I		0	0	0	0	0	0	0	0	0
II		0	0	0	0	0	0	0	0	0
III		0	0	0	0	0	0	0	0	0
IV		0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓重量		420	530	450	780	400	700	900	600	600

		SM 群							
		動物番号							
試験管		87	88	89	90	91	92	93	94
I		0	4	0	0	1	0	0	0
II		0	0	0	0	3	0	0	0
III		0	3	0	0	4	0	0	0
IV		0	8	0	0	6	0	0	0
脾臓重量		400	700	600	400	520	490	700	600

		BT-b 群								
		動物番号								
試験管		95	96	97	98	100	101	102	103	104
I		0	5	0	0	0	0	0	0	0
II		0	5	0	0	0	0	0	0	0
III		0	7	0	0	0	0	0	0	0
IV		0	0	0	0	0	0	0	0	0
脾臓重量		750	400	600	670	550	650	450	1150	600

		BT-c 群							
		動物番号							
試験管		105	106	107	108	110	111	113	114
I		0	3	0	0	0	14	0	0
II		0	4	0	0	0	20	0	0
III		0	7	10	0	0	32	0	0
IV		0	6	17	0	0	25	0	0
脾臓重量		580	530	550	900	550	370	650	600

		対 照 群							
		動物番号							
試験管		115	116	117	119	120	121	122	123
I		0	0	0	4	79	0	20	0
II		0	1	0	5	63	0	2	0
III		0	15	0	0	130	0	34	0
IV		0	10	0	21	45	0	36	0
脾臓重量		880	1200	600	1050	800	450	600	500

BT-b 群 646.7mg、BT-c 群 591.3mg、対照群 760mg いずれも正常範囲内である。

## (e) 病理組織学的所見について

前実験の所見と大体同じであるが、強いて言えば、リンパ腺において、同じ治癒性の病巣でも膠原線維反応がやや軽度なようである。いわゆる繁殖型組織反応は対照群とBT-b, BT-cに見られ、硝子様化巣は完全なものBT-bに、不完全なものが対照群にごく少数見られた。

脾臓には結核性の組織像は全く見られず、培養陽性であったものでも、鬱血、瀰胞の肥大、特にその反応中心の拡大が見られたにすぎない。このような脾臓にはZiel-Heidenhein 染色法により、褐黒色調に染つた結核菌が赤髄部に極く少数見られた。

肝臓には、肉眼では見逃す程度の、Langhans 氏巨細胞を混えた類上皮細胞からなる小さな結節が、主として対照群、BT-c群およびBT-b群に見られた。なお例外的に、ほとんど病変の見つからなかつた INAH 治療群のうち、77の鼠径部リンパ腺にのみ大きな乾酪壊死巣が見られ、結核菌も多数染め出された。

腎臓には全例に変化を認めなかつた。

## (3) 小括

治療成績のもつとも良かつたのは INAH で、SM はややおとり、BT-b がこれにつぐ。ただし、結核菌の培養成績では、BT-b 群の方が SM 群よりむしろよいくらいである。肉眼的所見のヒストグラムを見ると図4の通りである。

図4 第3実験 各群病変度の比較

INAH群	1.4
SM群	2.4
BT-b群	2.8
BT-c群	6.1
対照群	5.3

BT-cは対照群よりも治癒程度が悪く、このことは図5の初感染群リンパ腺の推移からもうかがえる。ただこの実験で成績を判定する上に考慮しなければならないことは、全般的に結核罹患状態が軽度であつたことである。すなわち、対照群の病変は前実験の $\frac{1}{2}$ 程度の数を示しているにすぎない。これはおそらく何かの原因で結核菌の毒力が低下していたものと思われるが、このような軽度の感染では自然治癒力が大きな役割を演じてくるため、薬品の効果はその陰にかくれて、各群の治癒状態の差が接近してくる可能性が充分考えられるのである。BT-cの場合は、薬品そのものの毒性によるものか、あるいは、毎日カテーテルを挿入することによる機械的負荷のために全身的に衰弱して、かえつて無処置群より成績が悪くなつたのではないかと思う。

なお組織学的に、膠原線維反応が前実験のものよりやや貧弱であつたことは、やはり感染が弱く、初期の滲出反応が比較的軽度であつたことを物語るものであろう。

結局、この実験から薬品の効果をはつきり断定することはやや危険であると思うが、BT-bにはある程度の治療効果があり、BT-cには全くないということは言えるであろう。

## 文 献

- 1) B.L. Freedlander : Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 66: 362, 1942.
- 2) 冢森・稲葉: 京大結研年報, 2: 171, 昭26.
- 3) 稲葉: 京大結研紀要, 2: 82, 86, 昭28.
- 4) A.G. Karlson : Am. Rev. Tbc. 68: 75, 1953.
- 5) E. Grunberg : J. Tbc. Chr. Pul. Dis. 13: 1952.
- 6) 岡本: 京大医学会雑誌, 3: 12, 昭27.