

結核動物に対するツベルクリン脱感作 および化学療法との併用処置の影響

林 久 子

国立予防衛生研究所結核部 (部長 柳沢 謙)

受付 昭和 32 年 2 月 12 日

緒 言

結核菌感染モルモットのツベルクリン脱感作に関し著者が先に行つた実験¹⁾では、結核病巣の軽減および病巣内結核菌の著しい減少が認められた。これよりさらに岩崎²⁾は、人型結核菌を接種して8週を経過したモルモットにストレプトマイシン (以下SMと略) 1日10mgを連日皮下注射し、同時に100倍の旧ツベルクリン (以下「ツ」と略) 0.5cc あて1週2回皮下注射し、7週間処置を続け、SM単独注射群および「ツ」単独注射群と比較した結果、SM+「ツ」群が肉眼的所見においても臓器内結核菌の定量培養成績においても著しく菌数が少なかったと報告している。また Ballon³⁾は人型菌接種モルモットを感染2週後から6週間、SM 5mgあてを連日皮下注射、また「ツ」(PPD)を3~4日間隔で0.0001~0.001mg増量皮下注射の各単独群と、その併用群とを対照動物と比較した結果、「ツ」(PPD)の単独注射は結核症を増悪させるが、SMと併用した場合は、SM単独注射よりも結核病変が軽度であると報告している。著者の実験では「ツ」頻回注射によって結核症の軽減を認めたが、「ツ」注射によって初めは相当強い炎症性反応が病巣に影響を与えるであろうことは当然考えられるし、その場合、化学療法を併用したならば、病巣内の結核菌へ薬剤の抗菌作用がより強力に働くのではないと思われる。

著者は今回、結核モルモットについて「ツ」脱感作を行い、SMおよびヒドラジット (以下INHと略)の治療を併用してそれぞれの単独処置群と比較したので、ここに報告する次第である。

実験方法

10倍「ツ」に陰性のモルモット60匹を使用して実験を行つた。感染にはH₂の凍結乾燥菌 (生菌単位、 5×10^{-6} mg)を用いた。すなわち0.1mgを0.5ccの生理食塩水に浮遊させて左下腹部の皮下に注射して感染した。感染2週後、すべての動物が100倍「ツ」に陽性を示してから、それぞれ10匹あて6群に分けた。すなわち、(1)対照群、(2)「ツ」注射群、(3)SM注射群、(4)SM+「ツ」注射群、(5)INH投与群、(6)INH+「ツ」注射群に分けて実験を進めた。

1) 対照群: 感染後無処置のもの。

2) 「ツ」群: 旧「ツ」10倍稀釈液 0.1cc より始め、2倍液 2ccに至るまで「ツ」の濃度と量を動物の一般状態を観察しつつ増量して、半数は7週、半数は10週間連日皮下注射した。

3) SM群: 1日10mg あてを水溶液として、連日腋窩皮下に注射。

4) SM+「ツ」群: (2)および(3)の併用処置。

5) INH群: 1日INH 2mg あてを小麦粉の団子に混ぜて経口的に投与。

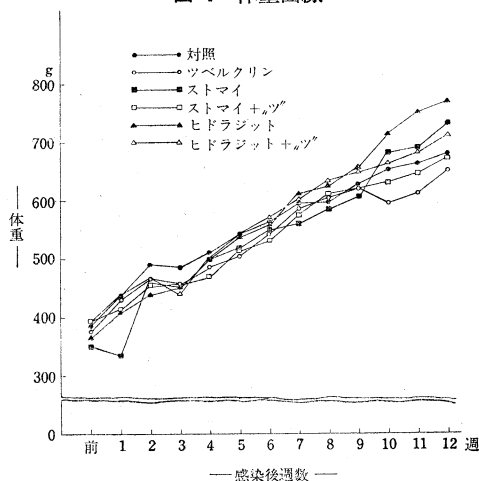
6) INH+「ツ」群: (2)および(5)の併用処置。

実験中は動物の体重、感染局所および所属リンパ腺、「ツ」反応の推移について観察し、感染後9週 (治療開始後7週) および12週 (治療開始後10週) で各群の半数ずつを致死解剖し、各臓器の肉眼的所見を観察し、さらに肺、肝、脾について結核菌の定量培養を小川法により行つた。

実験成績

1) 体重 (図1): 各治療群とも対照群との間に明らかな

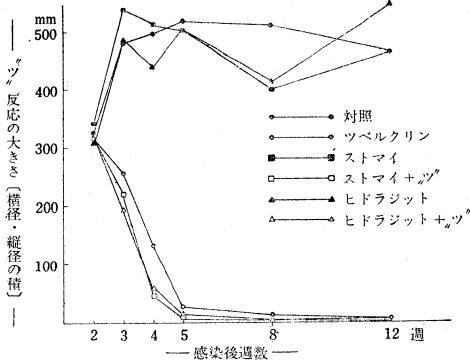
図1 体重曲線



な差を認めなかつた。「ツ」群および化学療法+「ツ」群もあまり体重の減少することなく実験を進めることができた。

2) 「ツ」反応(図2): 対照群およびSM, INH群が

図2 ツベルクリン・アレルギーの推移



感染後3週間で高度のアレルギーを示し、最後まで同様の状態を示したのに対し、治療開始後2週目において「ツ」群ではすでに半数が、SM+「ツ」群およびINH

+「ツ」群ではそれぞれ80%がアレルギーの消失を認め、3週後には「ツ」群および「ツ」注射と化学療法との併用群はすべてが「ツ」アレルギー陰性を示した。「ツ」単独注射と化学療法併用処置とを比較すると、「ツ」の単独注射よりSMまたはINHと併用した方がやや早くアレルギーの消失を示すようであった。

3) 感染局所の変化: 対照群に比較して、いずれの群も変化が軽度で、早く治癒したが、ことに「ツ」注射単独および化学療法と「ツ」の併用群は変化が軽く、約半数は全く変化を認めないほどであった。とりわけINH+「ツ」群は最も変化が少なかった。

4) 感染局所リンパ腺の変化: 対照群が最後まで相当高度の変化を示したのに対し、INH+「ツ」群が最も変化が少なく、感染後5週にはほとんど変化を認めないほどであった。他の群も感染後6週には約半数が、変化が消失したが、やはり「ツ」注射と併用した方が変化が軽度であった。

表1 感染9週後の剖検所見

群別	動物番号	局所	リンパ腺										内臓						
			膝		鼠		腋		後腹		門脈	気管	後胸	肺		肝	脾	脾の重量	
対照	1	A	⊕	-	-	-	-	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	1.2
	25	A	+	-	-	-	-	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	1.9
	26	A	⊕	-	±	-	-	-	+	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	4.9
	28	A	⊕	-	-	-	-	-	+	-	+	⊕	⊕	+	-	-	+	+	0.8
	30	A	⊕	-	+	-	-	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	1.6
ツベルクリン	7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	1.2
	9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	⊕	-	+	+	+	+	+	1.8
	27	-	+	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	+	+	±	±	1.0
	29	A	-	-	+	-	-	-	+	-	-	+	+	-	-	-	-	±	1.3
	54	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	±	1.0
ストマイ	8	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.9
	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0
	11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	±	-	-	-	-	0.7
	12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	-	+	0.9
	32	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	+	-	-	0.7
ストマイ+「ツ」	39	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0.9
	40	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	+	1.0
	41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	±	0.9
	42	A	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	+	-	-	-	0.9
	56	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	1.0
ヒドラジット	24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	+	+	-	-	1.0
	43	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	0.7
	44	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	1.1
	45	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	0.9
	46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.8
ヒドラジット+「ツ」	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	1.0
	37	A	-	-	-	-	-	-	-	-	±	+	-	-	-	-	-	-	1.1
	38	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	0.7
	47	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	0.8
	48	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	1.0

注: 局所 A…膿瘍。リンパ腺 +…米粒大 ⊕…小豆大 ⊕…大豆大 ○…乾酪化を示す。
内臓 +…結節極めて少数 ⊕…結節数個 ⊕…結節中等度 ⊕…結節高度 ○…乾酪化を示す。

表 2 感染12週後の剖検所見

群別	動物番号	局所	リンパ腺										臓内					
			膝		鼠		腋		後腹		門脈	気管	後胸	肺	肝	脾の重量		
			左	右	左	右	左	右	左	右				左	右			
対照	2	A	⊕	-	-	-	-	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.0
	3	A	⊕	+	+	-	-	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.8
	4	A	⊕	-	-	-	-	-	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	3.5
	5	A	⊕	+	-	-	⊕	+	⊕	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	5.8
	6	A	⊕	+	+	+	-	-	+	-	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	2.0
ツベルクリン	49	-	⊕	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-	±	-	1.7
	50	-	-	-	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	+	+	+	1.7
	51	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2
	52	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	1.5
	53	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	1.5
ストマイ	31	A	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	-	-	-	1.0
	33	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.5
	34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.4
	35	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.4
	36	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.4
ストマイ十「ツ」	55	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2
	57	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	1.6
	58	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2
	59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.2
	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.4
ヒドラジット	19	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.9
	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	1.0
	21	A	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	1.4
	22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.9
	23	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.4
ヒドラジット十「ツ」	14	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.9
	15	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.9
	16	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.0
	17	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1.4
	18	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	0.8

5) 肉眼的剖検所見(表1および表2): 感染9週後の剖検所見は表1に示すように対照群のリンパ腺および内臓に比較的高度の結核性変化がみられたのに対し、「ツ」群、化学療法群および両者の併用群は病変が軽度であり、脾の重量でも対照群との間に差を認めた。しかし各治療群のうちでは「ツ」単独注射群がやや強いようであったが著明な差ではない。

感染後12週の剖検所見では、対照群は9週の剖検所見より病変が進行しているが、各治療群はいずれも前に比較して病変が軽減しており、特に「ツ」+化学療法併用群は変化が軽度であるように感じられたが、一般にあまりに病変が少なかったため、著明な差を認めることはできなかった。「ツ」の単独注射は他の治療群に比較して、前と同様、やや病変が多いようであった。

6) 臓器の定量培養成績(表3): 感染9週後および12週後の肺、肝、脾の定量培養は、大体肉眼的所見と一致し、対照群は集落数が多いが他の群は非常に少なく、とくに感染12週後の成績ではSMあるいはINHと「ツ」

表 3 培養成績

群別	感染後9週				感染後12週			
	モルNo.	内臓			モルNo.	内臓		
		肺	肝	脾		肺	肝	脾
対照	1	0	0.3	0.3	2	10	60	520
	25	0.3	3	231	3	250	10	680
	26	68	16	418	4	80	3	420
	28	0	3	3	5	630	380	510
	30	72	5	124	6	10	10	140
ツベルクリン	7	0	0	4	49	0	0	0
	9	1	0.3	0	50	46	1	1
	27	3	34	8	51	0	0	0
	29	0	0.3	6	52	0	5	1
	54	0	0.3	8	53	0	0	8
ストマイ	8	0	0	0	31	0	0	0
	10	0		0	33	0	0	0
	11	0	0	0	34	0	0	0
	12	0	0	12	35	0	2	0
	32	0	0.3	0	36	0	0	0

スト マイ シ ン + 「 ツ 」	39	0	0	0	55	0	0	0
	40	0	0	10	57	0	0	0
	41	0	0	3	58	0	0	0
	42	0	0	0	59	0	0	0
	56	8	0	0	60	0	0	0
ヒ ド ラ ジ ッ ト	24	0	1	0	19	0	0	0
	43	0	0	0	20	0	0	0
	44	0	0	0	21	0	0	0.3
	45	0	0	0	22	0	0	0
	46	0	0	0	23	0	0	0
ヒ ド ラ ジ ッ ト + 「 ツ 」	13	0	0	0	14	0	0	0
	37	0	0	0	15	0	0	0
	38	0	0	0	16	0	0	0
	47	0	0	0	17	0	0	0
	48	0	0	0	18	0	0	0

注：臓器10mg中における培地5本の平均集落数

とを併用した群および9週後のINH+「ツ」群では全く集落発生を認めなかった。「ツ」単独注射でも対照群に比較すると集落数は非常に少なく、化学療法を単独に用いた場合と、「ツ」と併用した場合の差は、すでに化学療法単独治療で相当集落数が減少しているために、この実験では、やや併用した方が集落数が少ない程度で、あまり明らかな差として認められなかった。

総 括

人型結核菌接種モルモットを「ツ」単独注射群SM、INH各単独群、SM+「ツ」INH+「ツ」併用群および対照群に分け、処置群はそれぞれ感染後2週から12週まで処置を行った。

「ツ」反応は感染6週後で「ツ」注射を全く行わない対照群およびSM、INH単独治療群と「ツ」注射群およびSM、INHと「ツ」注射の両併用群との間に明らかな差がみられた。すなわち前者では感染12週後まで終始強い「ツ」アレルギーが認められたが、後者では3週後にすべての動物が皮内反応陰性を示した。

次に感染局所および所属リンパ腺の変化は、対照群を除いて他の単独治療群あるいは「ツ」との併用群はいずれも変化が軽度であった。

感染後9週および12週の剖検所見では、各処置群は対

照群に比較して肉眼的所見および臓器の定量培養成績において非常に病変が軽度であった。「ツ」群も、他の処置群に比較すれば、やや病変が強度ではあるが、対照群よりもすべての所見が軽度であった。処置群各群の間では、いずれも非常に変化が少なく、とくに明らかな差として認められないが、岩崎の成績²⁾ではSM+「ツ」の併用処置では単独にSMを用いた場合に比較して非常に良い結果を得ることを報告しているが、これは初めの感染の程度や、処置の条件で多少異なるかもしれない。この実験では薬剤の効果が極めて顕著だったので「ツ」の併用の効果がわからなかったというべきであろう。とにかくこの実験でも、結核動物の「ツ」連続注射は、そのものの単独で行っても相当良い結果を期待できると考える。注意深く行えば、体重もあまり減少しないで実験が進められた。

前の実験でもこの実験でも「ツ」の単独注射、または化学療法との併用は結核動物の病変を軽減した。

結 論

結核菌感染モルモットに対し、(1)「ツ」の単独連続注射およびストレプトマイシン、ヒドラジットとの併用処置は病変を軽減した。「ツ」単独注射でもかなりの好結果を得た。

(2) ストレプトマイシン、ヒドラジットの単独処置と、それぞれ「ツ」注射を併用した場合の差はあまり明らかでなかった。

稿を閉じるに当たり、終始御懇篤な御指導を賜った柳沢部長に心からの謝意を表し、また御協力をいただいた金井興美博士に感謝いたします。

文 献

- 1) 林 久子：結核，31，8，477～482，1956.
- 2) 岩崎龍郎：日本臨牀結核，12，6，413～419，1953.
- 3) Ballon, H.C., Guernon, A., Simon, H.A. : J. of thoracic Surg., 23, 176～182, 1952.