

結核に対する X 線療法と化学療法との併用

第 1 報 実験結核症に対する X 線療法と

Streptomycin・Para-Aminosalicylic Acid 療法との併用

福 井 新

弘前大学医学部第二内科学教室 (主任 大池彌三郎教授)

受 付 昭和 34 年 5 月 27 日

緒 言

結核に対する X 線療法については、Küpfeler und Bacmeister¹⁾ は実験結核症においては X 線療法を行なえば結核の増殖性変化を促すと報告している。中島²⁾ は結核に対する自然治癒力を促進させようとする 1 つの刺激療法として、この X 線療法を推奨している。しかし結核とくに肺結核に対する X 線療法は結核の滲出性病変を悪化させるので従来あまり行なわれていない。

近來結核に対する化学療法が発達して比較的的安全にかつ確実に結核を治療することができるようになった。したがって一種の刺激療法とも考えられるこの X 線療法を化学療法と併用するならば、結核病巣を悪化させる危険なしに X 線療法のよい面ばかりを利用することができるかもしれない。

かような考えから、私は実験結核海獣に Streptomycin (以下 SM と略) と Para-Aminosalicylic Acid (以下 PAS と略) とを投与し、同時に X 線照射を行なつてみた。

実 験 方 法

400 g 前後のツベルクリン反応陰性の海獣 24 頭を用意した。岡・片倉培地に 21 日間培養の有毒人型結核菌石田株を用いて 1/100 mg 浮游液を作り、この 0.1 cc を全海獣の右大腿部内側皮下に接種した。菌接種 5 週の始めより以下の 4 群に分けて取扱つた。すなわち

〔第 1 群〕 無処置群

〔第 2 群〕 X 線治療群

〔第 3 群〕 SM・PAS 治療群

〔第 4 群〕 SM・PAS 治療・X 線治療群

X 線照射にあつては、海獣の前面左右肺に 1 野ずつ、後面左右肺に 1 野ずつ、計 4 野を設け、週 1 回 1 野ずつ順次に X 線量を増加しながら照射していった。すなわち最初前面右肺野に 20 r、7 日後前面左肺野に 30 r、さらに 7 日後後面右肺野に 40 r というように週 10 r ずつ増量してゆき、100 r に達すれば以後

増量することなく実験終了までそのまま続行した。照射回数は計 25 回である。結局皮膚表面への総入射量は右肺では 1,100 r、左肺では 1,040 r に達した。X 線照射条件は 180 kV、6 mA、焦点皮膚間距離 30 cm であり、0.7 mm Cu + 0.5 mm Al 濾過板を使用し、1 放射野は 2×1.5 cm であつた。

SM は週 2 日、1 日 1 回 10 mg 皮下注射し、PAS は 40% ナトリウム塩水溶液の 0.5 cc 宛すなわち 0.2 g を毎日ネラトンカテーテルで経口投与した。

体重の増減、ツベルクリン反応の推移、所属リンパ腺の変動等を観察し、菌接種後およそ 29 週にて剖検した。各群間の病変の程度を肺、肝臓、脾臓、リンパ腺等について肉眼的変化、病理組織学的変化および各臓器の結核菌培養成績の諸点から比較検討した。体重は週 1 回測定し、ツベルクリン反応 (1:10, 24 時間) は 2 ないし 3 週ごとに行なつた。

実 験 成 績

1. 生存日数

各群 6 例のうち、第 1 群すなわち菌接種だけの対照群では治療開始後 52~150 日の間に 4 匹死亡し、第 2 群すなわち菌接種・X 線照射群では 49~135 日の間に 4 匹死亡した。第 3 群すなわち SM・PAS 治療群および第 4 群すなわち SM・PAS・X 線照射群では実験終了の 175 日後にいたるまで死亡例はなかつた。

2. 体重の変化

治療開始直前より撲殺直前までの体重の増減をみるに各群の平均体重は 66~240 g 増加した。SM・PAS・X 線照射群においては X 線照射のみの群に比べて体重の増加が大であつた (危険率 5%)。他の各群間には推計学的に有意の差は見当たらなかつた。

3. ツベルクリン反応の推移

ツベルクリン反応は菌接種後 3 週で全例陽性となり、およそ 6 週ころ最大に達した。実験終了まで各群間にその大きさには差は見当たらなかつた。しかし第 1、第 2 群ではツ液注射局所に中心性壊死を生じたものが多く、

第3, 第4群ではそのような壊死はみられなかつた。

4. 所属淋巴腺の腫大

各群の所属淋巴腺は菌接種後3週で腫脹をきたし次第に増大し、およそ12週ころ最大に達した。以後その大きさにはあまり変化はみられなかつた。第3, 第4群では第1, 第2群に比しその大きさはやや小さい程度で明らかな差はみられなかつた。

5. 剖検時肉眼的所見 (表1)

a) 淋巴腺および菌接種局所

淋巴腺の変化は各群においてほぼ同程度であつたが、第1, 第2群では膿瘍化しているものがやや多かつた。接種局所は第1, 第2群では潰瘍、痂皮形成等が強くみられたが、第3, 第4群では癩痕化して潰瘍は認められなかつた。

b) 肺

結核結節は第1群にもつとも多く、第2群がこれにつぐようであつた。両群ともに結核結節の中心部が壊死に陥つているものが多かつた。結節は第3群ではさらに少なく、第4群ではもつとも少なかつた。また第4群では第3群に比し病変がやや軽度のものであつた。

c) 肝臓

第1, 第2群では第3, 第4群に比しその変化は強度であつた。第3, 第4群の各2例には結核結節がみられず両群の変化はほぼ同程度であつた。

d) 脾臓

第2群の1例には変化がみられなかつたが、全般的にいつて第1, 第2群ではその変化は強度であつた。とくに第2群においては強度のものであつた。第3, 第4群では各1例に強度の変化が認められたにすぎず、また各2例に結核結節がみられなかつた。第4群では第3群に比べて病変がやや軽度であつた。

各群の平均脾重量および体重100gに対する脾重比は第1群7.61gおよび1.11, 第2群9.81gおよび1.59, 第3群2.79gおよび0.40, 第4群1.50gおよび0.21であつた。第1, 第2群では脾臓は著明に腫大していた。とくに第2群において著しいようであつた。なお第3群の1例(25.5g), 第4群の1例(20.2g)はThompsonの棄却検定法に従つて除外した。

6. 結核菌分離培養成績 (表1)

各臓器のなるべく肉眼的所見のある場所を選んで、結核菌の定量培養を行なつた。

a) 肺

第1, 第2群では各1例が陰性であつたが、他の例では強陽性のものが多かつた。第3群では3例, 第4群では2例に陽性であるにすぎなかつた。

b) 肝臓

第1群では2例, 第2群では1例陰性であつた

が、残りの全例では陽性であつた。第3群では2例, 第4群では1例に陽性であるにすぎなかつた。

c) 脾臓

第1群では全例陽性であり、第2群では1例のほかはみな陽性であつた。第3群では2例に、第4群では3例に陽性であるにすぎなかつた。第1, 第2群では陽性率が明らかに高くまた集落数が断然多かつた。

培養成績を通観するに、結核菌は第1, 第2群にもつとも多く、次には第3群であり、第4群においてはもつとも少ないようであつた。なお第3, 第4群においては、肉眼的変化を認めるにもかかわらず培養陰性の例がかなりあり、このことはとくに肺と肝臓において著明であつた。

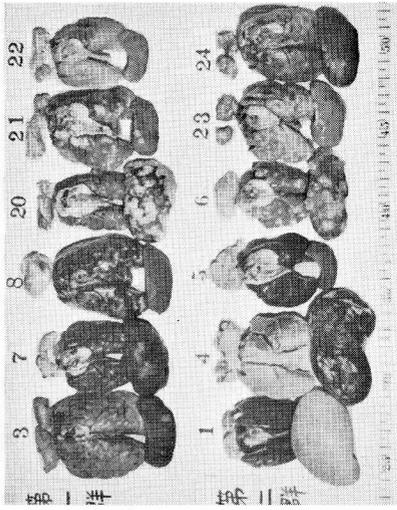
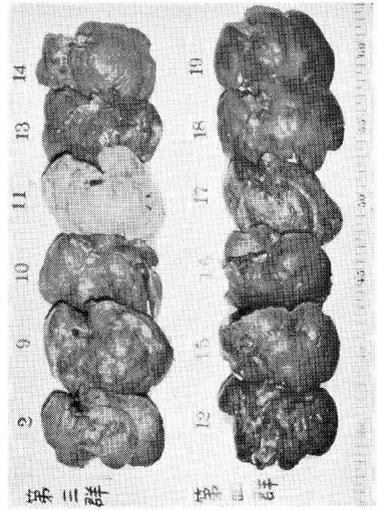
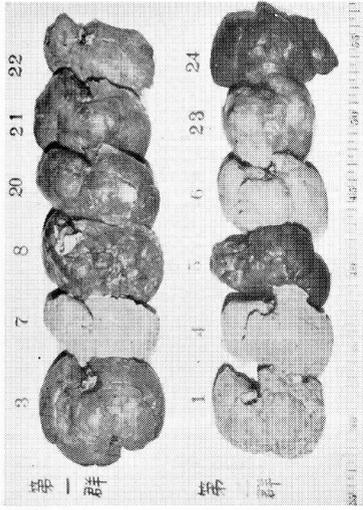
表1 剖検時肉眼的所見ならびに組織中の結核菌培養成績

動物番号	所見	肺		肝		脾		脾重平均 脾体重比 g	所属淋巴腺	
		M	C	M	C	M	C			
第1群 (对照)	3	+++	+++	+++	+	++	+++	3.5	7.61g 1.11	+++
	7	+++	+++	+	+++	+++	+++	10.5		++
	8	+++	+++	+++	18	++	34	9.0		+++
	20	+	○	+++	○	+++	++	19.0		+++
	21	++	+++	++	13	++	20	2.2		+++
	22	+	18	+	○	±	+++	1.5		+++
第2群 (X線)	1	+	+++	++	+++	+++	+++	22.0	9.81g 1.59	+
	4	+	+++	++	++	+++	+++	22.5		++
	5	-	14	±	○	-	○	1.3		+++
	6	++	○	++	++	+++	++	5.1		+++
	23	+++	46	+++	22	++	51	4.0		++
	24	+++	+++	+++	2	+++	34	4.0		++
第3群 (SM・PAS)	2	-	○	-	○	-	○	1.5	2.79g (25.5) 0.40	±
	9	+	6	+	○	++	++	7.5		++
	10	++	○	+	○	++	○	4.25		+
	11	+++	+++	+++	+++	+++	++			+++
	13	+++	++	++	17	+	○	2.5		+++
	14	-	○	-	○	-	○	1.0		+++
第4群 (SM・PAS・X線)	12	++	○	++	○	+	75	2.0	(20.2) 0.21	++
	15	+	○	+	○	±	○	2.5		++
	16	-	○	±	○	-	○	1.0		+
	17	++	++	+++	++	+++	+++			+
	18	-	○	-	○	-	○	1.0		+++
	19	-	4	-	○	±	7	2.5		+++

M: 肉眼的所見 C: 結核菌培養成績

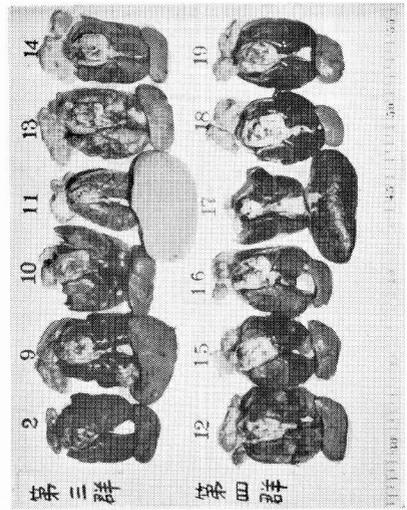
7. 病理組織学的所見 (表2)

a) 肺



对照

X 線



SM
·
PAS

SM
·
PAS
·
X 線

表2 病理組織学的所見

	動物番号	肺							肝				脾				
		壊死	結節	細胞浸潤	線維化	硝子化	出血	浮腫	結核菌	結節	硝子化	偽胆管	結核菌	壊死	結節	硝子化	結核菌
第1群 (対照)	3	+	卅	卅	+	-	+	±	卅	卅	-	+	+	卅	卅	-	卅
	7	-	卅	卅	-	-	+	-	卅	+	-	±	卅	±	卅	-	卅
	8	±	+	卅	±	-	+	-	卅	卅	-	+	卅	-	+	-	+
	20	±	卅	卅	±	-	+	-	±	卅	-	-	±	卅	卅	-	+
	21	+	卅	卅	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-
	22	-	+	卅	+	-	+	±	±	卅	-	+	±	-	±	-	±
第2群 (X線)	1	-	±	±	-	-	-	-	卅	卅	-	+	卅	+	卅	-	卅
	4	-	±	±	-	-	-	±	-	卅	-	-	卅	+	卅	-	卅
	5	-	+	±	卅	-	+	+	-	±	-	-	-	-	-	-	-
	6	+	卅	卅	+	-	+	±	±	+	-	+	±	卅	卅	-	±
	22	-	卅	+	+	-	-	+	±	+	-	-	±	-	卅	-	±
	24	-	-	卅	+	-	+	+	+	+	-	+	±	-	+	-	±
第3群 (SM・PAS)	2	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	9	±	卅	+	+	-	±	-	±	±	-	±	±	±	卅	-	±
	10	-	-	-	-	-	-	+	±	-	-	-	-	-	+	-	-
	11	-	卅	卅	+	-	±	±	卅	卅	-	+	卅	+	卅	-	卅
	13	±	卅	卅	+	-	±	-	+	卅	-	+	±	-	+	-	-
	14	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
第4群 (SM・PAS・X線)	12	-	+	卅	+	-	+	-	+	+	-	±	-	±	±	-	±
	15	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	16	-	-	±	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	17	-	+	+	-	-	+	+	±	卅	-	+	±	+	卅	-	+
	18	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±
	19	-	±	±	+	-	+	-	-	±	-	-	-	-	-	卅	-

表2に示すように、乾酪壊死は第1、第2群に比し第3群においてはやや少なく、第4群においては全く認められなかった。結核結節と細胞浸潤とは第1群にもつとも多く、第2、第3群これにつき、第4群においてはもつとも少なかった。なお第3、第4群では結核結節は一般に萎縮傾向を示していた。線維化は各群間に大差なかったが、第4群においてやや少ないようであった。出血は第2、第3群において少なく、第1、第4群においてやや強いようであった。浮腫は第2群においてやや強いようであった。

組織中の結核菌は、大池³⁾の方法によつて作られたパラフィン切片を Fite 法⁴⁾によつて染色して、検索されたが、第1群にもつとも多く、第2、第3群これにつき、第4群においてはもつとも少なかった。

b) 肝臓

第1、第2群では結核結節は全例にみられ、Glisson 氏鞘内にみられる結節は膠原化の傾向を示すものが多か

つた。偽胆管の増生は第1、第2、第3群にかなりみられたが、第4群には割合に少なかった。第3、第4群においては結節は比較的少なくなかつ萎縮性であつた。壊死は第1群の1例にみられただけであつた。切片中の結核菌は第1、第2群の順に少なくなつたが、第3群においてはさらにやや少なく、第4群ではほとんど見出せなかつた。

c) 脾臓

壊死、結核結節、結核菌等は第1、第2群に多くみられたが、第3、第4群には少なかった。

総括ならびに考察

結核に対する放射線療法は有益ではあるがしかし刺激療法である²⁾ので結核の滲出性病巣を悪化させる危険がある⁵⁾。したがつて放射線療法は一般に肺結核に対してはその増殖期の場合にだけ行なわれてきた⁶⁾。

私は海溟に有毒人型菌を接種したのち、5週目からX

線照射療法と SM・PAS 療法とを同時に開始して 25 週間続行した。そしてただちに剖検した。

X 線照射方法は臨床的に肺結核の治療に用いられている方法²⁾に準じた。X 線照射による治癒機転は実験結核症においては 500 r 内外で現われるとされている⁸⁾。この実験では皮膚表面への総入射量は右肺では 1,100 r, 左肺では 1,040 r であるから X 線照射による効果が得られた量と考えてよい。

SM は週 2 日, 1 日 1 回, 10 mg, PAS は毎日 0.2 g を投与した。

菌接種後 X 線照射の群においては, 菌接種だけの対照群に比べて, 脾臓では肉眼的の結核性変化が強くまた脾の重量もより大であったが, 肺においては逆に肉眼的変化は軽度であった。動物の生存日数, 体重の増減, ツ反応の大きさ, 菌接種局所, 淋巴腺, 肝臓等の肉眼的変化, あるいは結核菌培養成績等からは, 両群間に差は見出だしがたかった。病理組織学的には X 線照射群に一般に結核性変化が少なく, また菌染色で菌は少なかった。

X 線照射を行えば, 組織の増殖性変化を促すといわれている¹⁾⁸⁾。この実験では X 線照射の 1 例において増殖性変化すなわち線維化が明らかであったが, しかし一般には両群における線維化は同程度であった。

結核菌接種後に SM・PAS を投与した群あるいは SM・PAS・X 線療法を行なった群においては, 菌を接種しただけの対照群あるいは菌接種後 X 線療法を行なった群に比べて, 明らかに全体として結核性変化が少なく, それらの療法の優れていることを知った。

肉眼的には, SM・PAS・X 線群においては, SM・PAS 群に比べて, 肺と脾臓の結核性変化が少なく, また脾臓の重量も明らかに少なかった。肺, 肝臓, 脾臓等について結核菌の定量培養を行ない, またそれらのパラフィン切片の結核菌染色を行なったが, SM・PAS・X 線群においては SM・PAS 群におけるよりも結核菌が証明されがたく, この点からも前者の優れていることが認められた。

顕微鏡所見としては, 肺と肝臓とにおいては, SM・PAS・X 線群においては SM・PAS 群に比べて, やや結核性変化が少なかった。しかし脾臓においては, 両群間に差はみられなかった。

いずれにせよ, SM・PAS・X 線群においては SM・PAS 群に比べて結核の所見が少なく, SM・PAS 療法と X 線療法とを併用することは SM・PAS 療法よりも結核の治療法として優れていることが分かった。

この実験では, 結核菌接種 5 週目から X 線療法が

行なわれたが, 菌接種 5 週目ではまだその結核は急性で浸出性である。一般に浸出性の結核に X 線を照射すれば, その病巣が悪化する危険がある⁵⁾といわれているが, この実験においてはその悪影響はほとんどみられなく, かえって X 線照射は結核に有効であった。さらにそのような急性・浸出性の結核に対して, SM・PAS 療法を行ないながら X 線療法を併用するならば, X 線照射による悪影響が全くみられないばかりでなく, X 線照射を併用することによって結核の治療が著明に促進されることを知った。

X 線照射は結核海猿の肺野に行なわれたのであるが, 肝臓と脾臓とは一般に肺野の中に含まれているので, したがってこの両臓器は肺と同様に直接に X 線照射を受けたことになる。

生体が X 線照射を受けると, 照射局所ばかりでなく生体の全体に影響を受けるのであるが, この実験においては, X 線の直接作用が有効なのか, あるいはその間接作用が有効なのか, あるいはその両作用がともに有効なのか, あるいは両作用が相重なつて有効なのかは不明である。

結 語

海猿を用いて実験を行ない次の結論を得た。

1) 結核に対して, X 線療法が SM・PAS 療法と併用されるならば, たとえその結核が急性・浸出性であったとしても, 結核を悪化させることがないばかりでなく, かえって結核の治療を促進させるので, この両療法を併用することは有益である。

2) 急性・浸出性の結核に対して X 線単独療法を行なつても, 必ずしも悪化させるものではなく, かえって有益である。

文 献

- 1) Küpferle und Bacmeister: Dtsch. med. Wsch., 39: 1581, 1913.
- 2) 中島良貞: 日医放会誌, 3: 67, 昭17.
- 3) 大池彌三郎: 抗研誌, 5: 1, 昭24.
- 4) Fite, G.L.: J. Laboratory and Clinical Medicine, 25: 743, 1939~40.
- 5) 宮川米次・岡西順二郎: 肺結核, 490, 南山堂, 昭30.
- 6) 入江英雄: 日結, 8: 451, 昭24.
- 7) 猶林和之: 日医放会誌, 6: 1, 昭22.
- 8) 西岡清春 他: 日医放会誌, 17 (5号抄録): 569, 昭32.