

## 結核に対する X 線療法と化学療法との併用

## 第 2 報 実験結核症に対する X 線療法と Streptomycin (SM)・Isonicotinic Acid Hydrazide (INH)・Para-Aminosalicylic Acid (PAS) 療法、あるいは INH・PAS 療法、あるいは SM・PAS 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

私は先に<sup>1)</sup>、実験結核海狸に対して X 線照射療法と Streptomycin (SM)・Para-Aminosalicylic Acid (PAS) 療法との併用を試みた。その結果、X 線照射と SM・PAS 療法との併用は SM・PAS 療法のみ比べて治療効果が大きいことを知った。現在結核とくに肺結核の治療には、SM・Isonicotinic Acid Hydrazide (INH)・PAS 併用が行なわれていて、これは SM・PAS および INH・PAS 併用よりも一般に治療効果が優れているとされている<sup>2)</sup>。そこで私はこの度実験結核海狸に対して X 線照射と SM・INH・PAS 療法、あるいは INH・PAS 療法、あるいは SM・PAS 療法との併用を試みた。

## 実 験 方 法

500 g 前後のツベルクリン反応陰性の海狸 46 頭を 6 群に分ち、各群 7~8 頭とした。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 浮遊液を作り、この 0.1 cc を全海狸の右大腿部皮下に接種した。菌接種 5 週の始めより以下の群に分けて取扱った。すなわち

〔第 1 群〕 無処置群

〔第 2 群〕 X 線治療群

〔第 3 群〕 X 線治療・INH・PAS 治療群

〔第 4 群〕 X 線治療・SM・PAS 治療群

〔第 5 群〕 SM・INH・PAS 治療群

〔第 6 群〕 X 線治療・SM・INH・PAS 治療群

X 線照射方法は前報と同様の方法<sup>1)</sup>を用い、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。

SM は週 2 日、1 日 1 回 10 mg 皮下注射し、INH は 4% 水溶液を週 2 日、1 日 1 回 0.1 cc 宛を、すなわち 4 mg 宛を注射器にて経口投与し、PAS は 40% ナトリウム塩水溶液の 0.5 cc 宛を、すなわち

0.2 g 宛を毎日ネラトンカテーテルで経口投与した。SM・INH・PAS 投与群では、SM と INH とは同日に投与された。

体重の増減、ツベルクリン反応の推移、所属淋巴腺の腫脹の変動等を観察し、菌接種後およそ 29 週にして剖検した。各群間の病変の程度を肺、肝臓、脾臓、淋巴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等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 週ごとに行なわれた。

## 実 験 成 績

## 1. 生存日数

第 1 群すなわち菌接種だけの対照群では 8 匹のうち 5 匹が治療開始後 35~110 日の間に死亡し、第 2 群すなわち菌接種・X 線群では 7 匹のうち 4 匹が 57~107 日の間に死亡した。第 4 群すなわち X 線・SM・PAS 群では 7 匹のうち 2 匹が治療開始後 84 日ごろに相ついで死亡した。この 2 匹では脾臓の腫大が著明であった。しかし混合感染の所見はみられなかった。第 3 群すなわち X 線・INH・PAS 群、第 5 群すなわち SM・INH・PAS 群および第 6 群すなわち X 線・SM・INH・PAS 群では治療開始から実験の終了する 175 日まで死亡例はなかった。

## 2. 体重の変化

治療開始直前より撲殺直前までの各群の平均体重は、59~124 g 増加したが、体重の増加については、各群間に推計学的に有意の差は見当たらなかった。

## 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 週で全例陽性となったが、実験終了まで各群間にその大きさにはあまり差は認められなかった。しかし第 1 および第 2 群ではツベルクリン液注射局所に中心性壊死を生じたものが多かったが、第 3、第 4、第 5 および第 6 群ではそのような壊死はみられなかった。

#### 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た。第 1, 第 2 および第 4 群ではおよそ 12 週ごろ最大に達し以後その大きさにはあまり変化はみられなかった。第 3, 第 5 および第 6 群では治療開始後次第に縮小する傾向がみられ、およそ菌接種後 21 週ごろには外部からほとんど触知困難となつた。第 4 群では、第 1 および第 2 群に比べてその大きさはやや小さい程度であつて、明らかな差はみられなかった。

#### 5. 剖検時肉眼的所見 (表 1)

##### a) 淋巴腺および菌接種局所

所属淋巴腺は第 1 および第 2 群では腫大して膿瘍化しているものが多かつた。第 4 群では腫大は、第 1 および第 2 群について明らかであつたが、膿瘍化はみられなかった。第 3 群では 2 例、第 5, 第 6 群では各 1 例に小豆大以下の腫大が認められたにすぎなかつた。接種局所には、第 1 および第 2 群では潰瘍、痂皮形成等が強くみられたが、他の治療群では局所は癰疽化して潰瘍はみられなかった。

##### b) 肺

第 2 群の 1 例を除いて、第 1 および第 2 群では多数の結核結節が認められ、その中心部が壊死に陥つているものが多かつた。第 4 群では結節は少なかつたが、それでもかなりの結節がみられた。第 3 群では 3 例、第 5 群では 4 例、第 6 群では 5 例に結核結節がみられなかったが、これらの群では他の群に比べて明らかに結節が少なかつた。

すなわち結節は第 1 群と第 2 群にもつとも多く、第 4 群これにつき、第 3, 第 5 および第 6 群においてはもつとも少なかつた。

##### c) 肝臓

第 1 および第 2 群ではその変化は高度であり、第 4 群これについた。第 3 群ではやや軽度であり、第 5 および第 6 群ではさらに明らかに軽度であつた。

##### d) 脾臓

第 1 および第 2 群ではその変化は高度であつた。とくに第 1 群において強度であつた。第 4 群ではかなりの変化がみられ、とくに死亡した 2 例では変化が著明であつた。第 3 群では 4 例、第 5 および第 6 群では各 5 例に結節がみられなかった。第 6 群では第 5 群とほぼ同程度の変化であつた。

各群の平均脾重量および体重 100 g に対する脾重比は、第 1 群 8.22 g および 1.15, 第 2 群 7.20 g および 0.98, 第 3 群 1.17g および 0.14, 第 4 群 4.86 g および 0.66, 第 5 群 1.01 g および 0.12, 第 6 群 0.97 g および 0.10 であつた。第 1 および第 2 群では脾臓は著明に腫大していた。とくに第 1 群においてやや著しいようであつた。第 4 群ではかなりの腫大が

みられた。第 5 および第 6 群では非常に小さかつた。なお第 4 群の 1 例 (30.0 g) は Thompson の棄却検定法に従つて除外した。

#### 6. 結核菌培養成績

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 および第 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 4 群では 1 例に強陽性、2 例に微量の菌が認められたにすぎなかつた。第 3, 第 5 および第 6 群ではすべて陰性であつた。

##### b) 肝臓

第 1 群では全例陽性であり、第 2 群では、1 例を除いて他はみな陽性であつた。第 4 群では 3 例に陽性であつた。第 3, 第 5 および第 6 群ではすべて陰性であつた。

##### c) 脾臓

第 1 および第 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 4 群では 5 例に陽性であつた。第 3 群では 1 例に微量の菌が認められたのみであつた。第 5 および第 6 群ではすべて陰性であつた。すなわち第 1 および第 2 群では陽性率が明らかに高くまた集落数が多かつた。第 4 群においてもかなりの陽性率が認められた。

培養成績を通観すると、結核菌は第 1 群と第 2 群、とくに第 1 群にもつとも多く、次には第 4 群であり、第 3 群では脾臓において 1 例に微量の菌が認められたのみであり、第 5 および第 6 群では全く認められなかった。第 3, 第 5 および第 6 群の肉眼的に変化を認められる例においても、その培養は全例に陰性であつた。第 4 群では、とくに肺と肝臓において病変のあるにもかかわらずその培養成績の陰性のものが多かつた。

#### 7. 病理組織学的所見 (表 2)

##### a) 肺

乾酪壊死は第 1 および第 2 群に多くみられたが、他の各群に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 群これにつき、第 4 群はその次に多く、第 3, 第 5, 第 6 群においては少なかつた。なお第 3, 第 4, 第 5 および第 6 群では結節は一般に萎縮傾向を示していたが、とくに第 3, 第 5 および第 6 群においてこの傾向が強くなり、またこれらの 3 群においては結節は全体としてみると小さかつた。線維化は第 1, 第 2 群に多く、ついで第 4 群に多く、第 3, 第 5, 第 6 群では少なかつた。出血は各群間に大差なかつた。浮腫は第 2 群においてやや強かつた。結核菌は大池<sup>3)</sup>の方法によつて作られたパラフィン切片を Fite<sup>4)</sup>法によつて染色して、検索されたが、第 1 および第 2 群に多く、第 3 および第 4 群では微量に認

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		脾重量 g	脾重平均 脾体重比	所属淋巴腺	
		M	C	M	C	M	C				
第1群 (对照)	1	±	卅	卅	卅	卅	卅	6.2	8.22 g	卅	
	2	卅	100	卅	8	卅	+	5.5		卅	
	3	卅	卅	卅	16	卅	卅	8.6		卅	
	4	±	-	±	1	±	-	2.0		卅	
	5	卅	+	+	47	卅	+	4.0		+	
	6	卅	卅	卅	卅	卅	卅	4.1		1.15	卅
	7	卅	卅	卅	卅	卅	卅	11.2		卅	
	8	卅	卅	卅	+	卅	卅	24.2		卅	
第2群 (X線)	9	-	-	±	-	±	-	1.1	7.20 g	±	
	10	卅	卅	卅	7	±	27	2.2		+	
	11	卅	卅	卅	卅	卅	卅	3.7		卅	
	12	卅	卅	卅	13	卅	卅	19.4		±	
	13	卅	96	卅	5	卅	22	4.6		卅	
	14	+	19	+	34	卅	卅	4.2		0.98	卅
	15	卅	卅	卅	5	卅	卅	15.2		卅	
第3群 (X線・ INH・ PAS)	16	-	-	±	-	-	-	1.1	1.17 g	-	
	17	-	-	-	-	-	-	1.0		±	
	18	±	-	-	-	±	-	1.0		-	
	19	±	-	±	-	-	-	1.0		-	
	20	-	-	±	-	-	-	0.9		-	
	21	±	-	±	-	±	-	0.9		0.14	-
	22	±	-	±	-	±	4	2.0		+	
	23	±	-	+	-	+	-	1.5		-	
第4群 (X線・ SM・ PAS)	24	-	-	-	-	±	-	0.9	4.86 g	卅	
	25	卅	11	卅	-	±	21	0.9		卅	
	26	+	2	卅	8	卅	卅	13.6		+	
	27	±	-	卅	+	卅	卅	(30.0)		+	
	28	-	-	-	-	-	-	1.0		±	
	29	卅	卅	卅	卅	卅	卅	8.2		0.66	+
	30	+	-	+	-	卅	+	4.6		±	
第5群 (SM・ INH・ PAS)	31	-	-	-	-	±	-	1.0	1.01 g	-	
	32	±	-	-	-	-	-	0.9		-	
	33	±	-	±	-	-	-	1.1		-	
	34	-	-	-	-	-	-	0.8		-	
	35	-	-	±	-	±	-	1.3		±	
	36	-	-	-	-	-	-	0.8		-	
	37	±	-	±	-	-	-	1.0		0.12	-
	38	±	-	-	-	±	-	1.2		-	
第6群 (X線・ SM・ INH・ PAS)	39	-	-	-	-	-	-	0.8	0.97 g	±	
	40	-	-	-	-	-	-	1.0		-	
	41	-	-	±	-	-	-	1.0		-	
	42	±	-	±	-	±	-	1.2		-	
	43	-	-	-	-	-	-	0.8		-	
	44	-	-	-	-	-	-	0.9		-	
	45	±	-	-	-	±	-	1.0		0.10	-
	46	±	-	±	-	±	-	1.2		-	

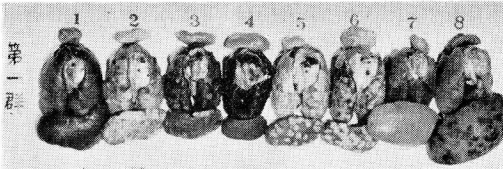
M: 肉眼的所見

C: 結核菌培養成績

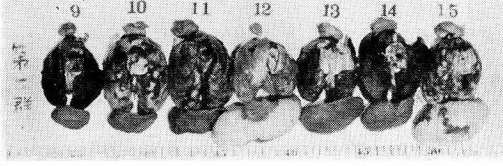
表 2 病理組織学的所見

	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 (对照)	1	±	+	+	-	-	±	±	+	+	-	±	+	+	+	-	+
	2	+	+	+	+	-	+	±	+	+	-	+	+	+	+	-	+
	3	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+
	4	-	±	±	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	5	-	+	+	±	-	±	-	+	±	-	-	-	±	+	-	+
	6	-	+	+	-	-	+	-	+	+	-	±	±	±	+	-	+
	7	-	+	+	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	-	+
	8	+	+	+	±	-	±	-	+	+	-	+	+	+	+	-	-
第2群 (X線)	9	-	±	±	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	10	±	+	+	±	-	-	+	±	+	-	+	+	-	+	-	±
	11	±	+	+	+	-	+	+	+	+	-	-	+	±	+	-	+
	12	-	+	+	+	-	-	-	+	+	-	+	+	±	+	-	+
	13	+	+	+	±	-	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	±
	14	-	±	±	-	-	±	-	±	+	-	+	±	+	+	-	+
	15	+	+	+	±	-	+	+	+	+	-	+	±	+	+	-	+
	第3群 (X線・INH・PAS)	16	-	±	±	±	-	±	-	-	±	-	-	-	-	-	-
17		-	±	±	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
18		-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
19		-	±	+	-	-	+	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-
20		-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
21		-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-
22		-	±	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-
23		-	±	±	±	-	-	-	±	±	-	-	-	-	±	-	-
第4群 (X線・SM・PAS)	24	-	±	±	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	25	-	±	±	±	-	-	-	±	±	-	-	-	-	±	-	-
	26	-	+	+	±	-	+	-	-	±	-	±	-	±	+	-	±
	27	-	+	±	-	-	±	-	-	+	-	±	-	±	+	-	+
	28	-	-	-	-	-	+	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-
	29	-	+	+	±	-	±	±	±	+	-	±	±	-	+	-	±
	30	-	±	±	±	-	±	-	-	±	-	-	±	-	+	-	±
	第5群 (SM・INH・PAS)	31	-	±	±	-	-	+	-	-	±	-	-	-	-	-	-
32		-	±	±	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
33		-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
34		-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-
35		-	±	±	±	-	±	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-
36		-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
37		-	±	±	-	-	+	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-
38		-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
第6群 (X線・SM・INH・PAS)	39	-	-	±	-	-	+	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	40	-	-	±	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	41	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	42	-	±	±	±	-	±	-	-	±	-	-	-	-	±	-	-
	43	-	±	±	±	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	44	-	-	-	-	-	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	45	-	±	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	±	-	-
	46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

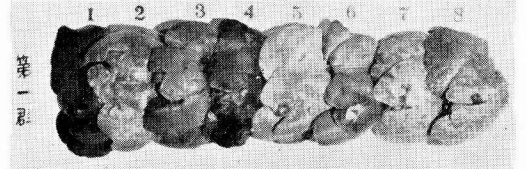
对照



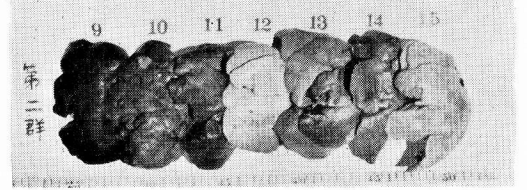
X線



对照



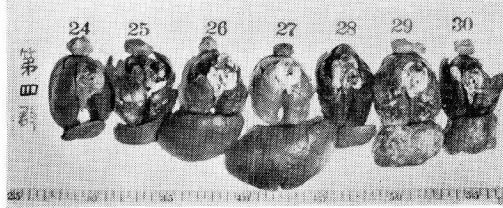
X線



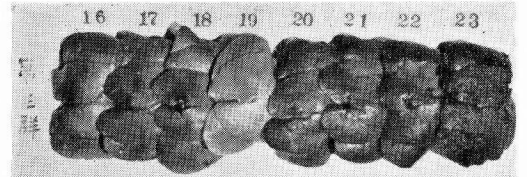
X線  
INH  
PAS



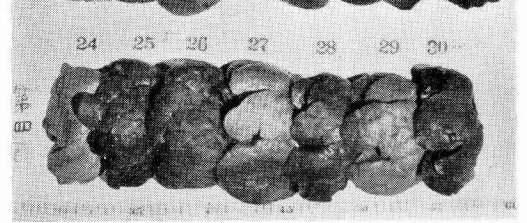
X線  
SM  
PAS



X線  
INH  
PAS



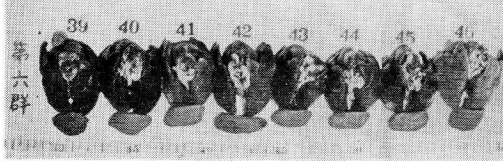
X線  
SM  
PAS



SM  
INH  
PAS



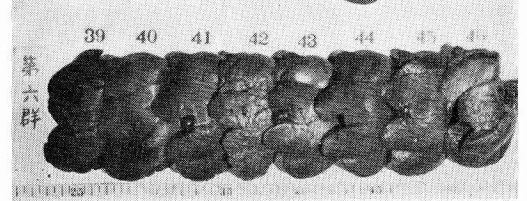
X線  
SM  
INH  
PAS



SM  
INH  
PAS



X線  
SM  
INH  
PAS



められた。第5および第6群には見出だされなかつた。

#### b) 肝臓

結核結節は第1群にもつとも多く、第2群これにつき、第4群ではさらにその次に多かつた。第3、第5群では同程度であり、第6群ではもつとも少なかつた。なお第3、第4、第5および第6群では結節は一般に萎縮性であつた。第1および第2群の Glisson 氏鞘内にみられた結節は膠原化の傾向を示していた。偽胆管の増生は、第1群に多く、第2群ではそれよりもやや少ないようであり、第4群では明らかに少なく、第3、第5および第6群では全く認められなかつた。染色された結核菌は、第1および第2群にもつとも多く、第4群には微量認められ、第3、第5および第6群には全く認められなかつた。

#### c) 脾臓

壊死、結核結節、結核菌等は、第1群にもつとも多く認められ、第2群これにつき、第4群ではこれについて多くみられた。第3、第5および第6群では、壊死はみられず、結節もほとんど見当たらないほどに少なかつた。

### 総括ならびに考案

前報<sup>1)</sup>におけると同様にして、実験結核症に対する X 線療法と SM, INH, PAS の2者あるいは3者療法との併用の効果を追求した。すなわち海狸に有毒人型菌を接種したのち、5週目からこれらの併用療法を同時に開始して25週間続行した。そしてただちに剖検した。

X 線照射は、臨床的に肺結核の治療に用いられている方法に従つて行なわれたが、X 線の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 であつた。X 線照射の治癒機転は、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<sup>5)</sup>から、この度の X 線量は治療効果のある量と考えてよからう。

SM は、週2日、1日1回 10 mg を、INH は SM 投与の日と同じ日に1日1回 4 mg を、PAS は毎日 0.2 g を投与した。

実験動物の生存日数、所属淋巴腺腫脹の経過等から眺めるならば、菌接種後に X 線照射を行なつても特別の影響はなく、また SM・PAS・X 線照射は結核に有効であるがしかし INH・PAS・X 線照射、SM・INH・PAS 治療あるいは SM・INH・PAS・X 線照射ほどには効果的でなく、また後3者はもつとも効果的であるといえる。

剖検時肉眼的所見としては、菌接種だけの群あるいは菌接種・X 線照射の群において結核性の変化が強かつたが、脾臓においては後者すなわち X 線照射を行なつた

群に結核性変化がやや弱く、また脾の重量も軽かつた。すなわち X 線照射は、私の行なつたような方式によれば、結核に対して効果的であることを知つた。SM・PAS・X 線照射群では、INH・PAS・X 線照射群、SM・INH・PAS 治療群あるいは SM・INH・PAS・X 線照射群に比して結核性の変化が強かつた。後3者においては、とくに後2者においては変化が軽度であつた。すなわち肉眼的観察だけによれば SM・INH・PAS の3者併用にさらに X 線照射療法をつけ加えて行なつても、結核に対して特別の影響はみられなかつた。

組織中の結核菌の培養ないし染色検出の成績から眺めると、菌は肉眼的所見の多少と同傾向を示して、菌接種だけの群にもつとも多く見出だされ、それに X 線照射を行なつた群においてはやや少なかつた。すなわち X 線照射は結核に有益であることをうかがわせた。しかし SM・INH・PAS 群と SM・INH・PAS・X 線照射群とでは、菌検出率に差は見出だしがたかつた。

病理組織学的には、やはり菌接種後に X 線照射を行なつたものにおいては、菌接種だけのものに比べて、その変化は軽度であり、X 線照射が結核に有効であることを思わせた。また SM・INH・PAS 治療に X 線療法を併用したものにおいては、SM・INH・PAS 治療群に比べて、やはり変化がやや軽度であるようであつて、X 線照射の有利であることを思わせた。この度の実験では、SM・PAS・X 線照射群においては、INH・PAS・X 線照射群に比べてその変化は明らかに強く、SM に比して INH の優秀性が認められた。INH・PAS・X 線照射は SM・INH・PAS 療法と同程度の効果を示した。

以上肉眼的所見、結核菌培養成績および病理組織学的所見等を通観するに、SM・INH・PAS・X 線群においてもつとも治癒傾向が大であるといえる。また前報<sup>1)</sup>におけると同様に、菌接種したものに X 線照射を行なうことは有益であることを知つた。

INH・PAS・X 線群は SM・PAS・X 線群に比し明らかに治癒傾向が大であつたが、これは SM と INH では結核性病巣への作用機序がやや異なる<sup>2)</sup>によるものであるか、あるいは INH または SM の投与量の如何によるものであるかは不明である。

### 結 語

実験結核海狸に対し、X 線照射と SM, INH, PAS 等とを併用して、次の結果を得た。

1) SM・INH・PAS 治療と X 線治療とを併用することは、たとえその結核が急性・浸出性であつてもその治療には有利である。

2) SM・PAS 治療と X 線治療との併用は、I

NH・PAS と X 線との併用よりも治療効果が劣る。

3) INH・PAS・X 線療法は SM・INH・PAS 療法とほぼ同程度の治療効果がある。

4) 化学療法剤を用いずにただ単にこの様式の X 線照射を行なつても、急性・浸出性の結核に悪影響を及ぼすことがなく、かえつてその治療に有益である。

#### 文 献

- 1) 福井新：結核, 34 : 793, 昭34.
- 2) 熊谷岱藏 他：日結, 15 (特集号) : 197, 昭31.
- 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) 西岡清春 他：日医放会誌, 17 (5号抄録) : 569, 昭32.