

肺結核に対するツベルクリン刺戟療法と 化学療法との併用効果について

国立京都療養所（所長 蒲田 小吉博士）

常 盤 太 助

（昭和39年8月10日受付）

緒 言

周知のように、肺結核は現行の SM や INH 等の抗結核剤でよく治癒する。しかし、たとえ初回治療例であっても、それらの症例のすべてが完全に、即ち、癥痕性に治るわけではない。特に、所謂長期化学療法を行っても、尚、その効果が不十分であると思われる病巣を、更に化学療法を繰り返すことによって、癥痕性に治癒せしめることは極めて困難だと言い得る。

一般に、このような治り難い、或いは X 線的にみて吸収され難い乾酪性病巣は、これを切除してみると、膠原線維によって完全に被包化されているか、又は、被包化されている部分が非常に多い病巣である。

これに対して、化学療法のみで治りうると思われる病巣は、病巣被膜における膠原線維の形成が不十分な箇処が多いのである^{1),2)}。

そこで寺松らは、前述のような治り難い病巣を何かで刺戟して炎症をおこさせ、治り易い病巣に変えようとしたのである³⁾。

このような考えのもとに、寺松らと共に、いろいろな刺戟剤や刺戟方法について、実験的に又は臨床的に検討した結果、ほぼ我々の目的に合致する刺戟剤の一つとしてツベルクリンがあることを知ったのである⁴⁾。

そこで我々は、昭和34年以降、計 109 例の肺結核患者に対して、抗結核剤として INH を、刺戟剤としてツベルクリンを併せて投与し、その効果を実地臨床的に検討してみた。

抗結核剤として INH を併用したのは、我々が先に得ている知見の一つに、INH は他の抗結核

剤に比較して、軟化融解や吸収排除を促進する作用が強いということがあるからである^{2),5),7)}。

これらの成績の一部は、既に数次の学会や雑誌等に発表しているが^{3),6)}、それらで述べておいたことは、ツベルクリンは刺戟剤としては有用であるが、副作用が強く、実地臨床的には尚解決されるべき問題が多く残されているということである。

今回は、ツベルクリンを刺戟剤として、これを INH 併用下に投与した場合の臨床成績を纏めて報告すると共に、副作用をより軽くし、効果はより大きくするツベルクリンの投与方法についての我々の成績を述べ、併せて、本併用療法の臨床的価値についての我々の見解を述べてみたいと思う。

研究対象：

研究対象は、国立京都療養所に入所していた肺結核患者109例である。これらは NTA 分類で軽症から中等症までのもので、表(1)に示す

表1 研究対象：既往化学療法期間別分類

症例群	既往化学療法の期間				計
	3~6ヵ月	6~12 ヵ月	1~2年	2~7年	
A	1	18	16	5	40
B	4	4	1	9	18
C	1	7	13	6	27
D	2	2	8	12	24
計	8	31	38	32	109

A群…1000倍 [ツ] 0.5cc. 毎日、隔週、1ヵ月間。

B群…1000倍 [ツ] 0.5cc. 週2回 3ヵ月間。

C群…1000倍 [ツ] 0.5cc. 週2回 1ヵ月間。

D群… 100倍 [ツ] 0.5cc. 週2回 1ヵ月間。

表2 研究対象：LツI INH 併用療法開始時における病型別分類(学研分類)

病型 症例群	非硬化性		硬化性			計
	浸潤乾酪型	空洞	線維乾酪型	結核腫	空洞	
A	2	0	22	4	12	40
B	0	1	7	0	10	18
C	0	4	10	0	13	27
D	0	3	10	0	11	24
計	2	8	49	4	46	109

A群…1000倍 LツI 0.5cc, 毎日, 隔週, 1カ月間.
 B群…1000倍 LツI 0.5cc, 週2回, 3カ月間.
 C群…1000倍 LツI 0.5cc, 週2回, 1カ月間.
 D群…100倍 LツI 0.5cc, 週2回, 1カ月間.

表3 LツI INH 療法開始前, X線学的効果の認められなかった期間

症例群	症例数	X線学的効果の認められなかった期間			
		3カ月以上	4カ月以上	5カ月以上	6カ月以上
A	40	0	0	3	37
B	18	0	3	0	15
C	27	0	2	0	25
D	24	2	0	0	22
計	109	2	5	3	99 (91%)

通り何れもかなり長期の化学療法が行われたものである。又, 表(2)に示す通り, 109例中99例までが, 学研分類の硬化性病巣に属しているものである。更に, 表(3)に示す通り 109例中99例(91%)は, 今回の治療開始前の6ヵ月間には, それまでの化学療法によるX線学的効果が殆んどみられなかった症例である。

薬剤の投与方法並びに研究方法

このような症例に対し, 表(4)に示すようないろいろな方法でツベルクリンを筋注した。そ

表4 旧ツベルクリンの投与方法

1回授与量	授与方法	症例数
1000倍 0.5cc	毎日, 隔週	1カ月間 40…A群
	週2回	3カ月間 18…B群
		1カ月間 27…C群
100倍 0.5cc	週2回	1カ月間 24…D群

併用化学療法 INH 0.5g} 毎日, 4カ月間.
 S I 3.0g}

の際, INH 毎日 0.5g を4ヵ月間, SI 3.0g と共に内服せしめた。

そして, 治療開始後4ヵ月間, 主としてX線的にその経過を観察すると共に, 後に肺切除術が施行された症例の切除肺については病理組織学的にも検討してみた。

研究成績並びに考按

まず, 全症例の, 治療開始後4ヵ月目に判定したX線学的効果を一括して示すと, 表(5)の通りである。即ち, 非硬化性病巣例では全例に, 硬化性病巣例では, 洞化乃至薄壁化5例を含み, 99例中48例(48.8%)に病巣陰影の縮小乃至濃縮等の改善がみられている。特に, 硬化壁空洞のみについてみると, 46例中30例(65%)という高い改善率であることが目立つ。しかも, このようなX線学的効果は, 表(6)に示す通り, 治療開始後1ヵ月以内の極めて早期に出現する場合が多い。

表5 X線学的効果(治療開始後4ヵ月目)

()内は%

症例群	非硬化性		硬化性		
	浸潤乾酪型	空洞	線維乾酪型	結核腫	空洞
A	2/2 (100)	0	4/22 (18)	1/4 (25)	6/12 (50)
B	0	1/1 (100)	4/7 (55)	0	7/10 (70)
C	0	4/4 (100)	3/10 (33)	0	8/13 (62)
D	0	3/3 (100)	6/10 (60)	0	9/11 (82)
計	2/2 (100)	8/8 (100)	17/49 (33)	1/4 (25)	30/46 (65)
	10/10 (100)		48/99 (48.8)		

表6 LツI INH 併用療法開始後, X線学的効果の出現する時期

症例群	症例数	X線学的改善例	X線学的効果の出現時期			
			2週目	1カ月目	2カ月目	3カ月目
A	40	13	10	1	0	2
B	18	12	7	5	0	0
C	27	15	11	3	0	1
D	24	18	17	1	0	0
計	109	58	53 (91%)	2	1	2

これら症例の殆んどが、少くとも治療開始前の6ヵ月間では、化学療法によるX線の効果がみられなかったものであるから、このようなツベルクリン、INH併用療法は、かなり優れた治療効果を発揮しているといえよう。

次に、治療開始後1乃至3ヵ月目に肺切除術が施行された症例20例の切除肺について、ツベルクリンによる病巣の変化を、病理組織学的に検討した成績を一括して述べると次の通りである。

即ち、病巣壁、特に空洞壁では、乾酪性物質に接した肉芽組織中に、豊富な毛細血管の増殖や充血及び出血などがみられ、又、同じ場所に、小円形細胞の著明な浸潤がみられる。更に、乾酪性物質が、この肉芽層から剝離されつつある所見も認められている。又、病巣被膜での、著明な出血による破壊像や、病巣被膜から豊富な毛細血管を伴った新しい肉芽組織が巣内に向かって進入しつつある所見なども屢々認められる。

以上のように、ツベルクリン、INH併用例では、病巣壁における毛細血管の増殖や充血及び出血並びに著明な小円形細胞の浸潤などを伴った新しい炎症像と共に、乾酪性物質の融解排除及び肉芽組織の進入などの修復像がみられるのが特徴的である。このような所見は、X線的に変化のみられなかった症例の切除肺にもみられるが、X線的改善のみられた症例において特に著明である。

このような病理組織学的所見は、INH初回単独投与例でも屢々認められているが⁵⁾、その程度は、ツベルクリンを併用した今回の方が遙かに著明である。従って、我々の方法でツベルクリンを投与すると、かなり激しい炎症が病巣被膜に惹起されることが明らかになったわけであり、この点、ツベルクリンは、我々が期待した刺戟的效果を發揮しているということが出来る。

以上の諸成績から、ツベルクリンは、我々の所謂刺戟剤の一つとして応用しうるものと思われる。その臨床的效果も優れていることは、INH初回単独投与法のX線的效果と比較した表(7)からも十分にうかがえる。

処で、我々の今までの例では、INHを併用し

表7 硬化性病巣に対するINH初回単独療法とツベルクリン・INH併用療法のX線学的効果の比較

治療方式	INH初回単独	ツベルクリン・INH併用
線維乾酪型	1/7 (14.3%)	17/49 (33%)
硬化壁空洞	1/7 (14.3%)	30/46 (65%)

ているためか、ツベルクリンによる刺戟で病巣が拾収不可能な程に拡大したり、新しい病巣が発生したりした症例は、現在までの処1例も経験していない。

表8 INH併用下におけるツベルクリンによる副作用の発現率

ツベルクリン		症例数	副作用	
濃度	投与方法		(+)	(-)
1000倍	毎日法	40	31 (81%)	6 (19%)
0.5cc	週2回法	45	36 (80%)	9 (20%)
100倍	週2回法	17	16 (94%)	1 (6%)

副作用	ツベルクリン投与方法	1000倍群				100倍群	
		毎日法		週2回法		週2回法	
		例数	%	例数	%	例数	%
発熱		26	65.0	22	48.8	14	82.0
倦怠感		24	60.0	12	26.6	6	35.2
頭痛		17	42.5	10	22.2	4	28.4
胸痛		1	2.5	0	0	0	0
不眠		1	2.5	1	2.2	0	0
心悸亢進		3	7.5	1	2.2	0	0
咳嗽		2	5.0	3	6.6	6	35.3
喀痰		3	7.5	5	11.0	6	35.3
血痰		2	5.0	3	6.0	1	7.1
胃腸障害		6	15.0	2	4.0	1	7.1
皮膚発疹		3	7.5	0	0	0	0

しかしながら、ツベルクリンを投与すると表(8)に示す通り、発熱や頭痛などの副作用が約80%程度にみられる。これらは、ツベルクリンの濃度が高い程、又、投与間隔が短い程高率かつ激しく認められる傾向がある。従って、本併用療法では、ツベルクリンの刺戟効果を十分に發揮せしめながら、しかも副作用を出来るだけ軽減せしめるような投与方法が工夫されねばな

らない。

表9 各症例群のX線学的効果の比較

症例群	ツベルクリンの投与方法		X線学的効果		
			線維乾酪型 硬化壁空洞		
A	1000倍 0.5cc	毎日	1ヵ月間	4/22 (18%)	6/12 (50%)
B		週 2回	3ヵ月間	4/7 (55%)	7/10 (70%)
C	1ヵ月間		3/10 (33%)	8/13 (62%)	
D	100倍 0.5cc	週 2回	1ヵ月間	6/10 (66%)	9/11 (82%)

このような観点から、著者が行った方法をそのX線の効果と副作用の出現率の点から検討してみる。表(9)に示す通り、1000倍ツベルクリン 0.5cc を使用した症例群中、これを毎日投与したA群では、週2回群のB、C群に比較して、格別そのX線の効果が優れていないにもかかわらず、副作用がより高率に、又、より強く出現する傾向がある。

これに対して、週2回投与方法は、副作用の現われ方からみて遙かに使い易く、しかも、その効果も、毎日投与群のそれよりも反って優れているので、1000倍旧ツベルクリンを週2回投与方法は、実地臨床上使い得て、しかも効果的な方法だといえる。しかもX線の効果が出現する時期は、この方法では、治療開始後1ヵ月以内のことが多いことは注目すべきである。1ヵ月以上にわたってツベルクリンの投与を続けても、その後、X線の改善が招来される例は極めて少ないのであるから、副作用の点などを考慮するならば、ツベルクリンの併用期間は1ヵ月以内、つまり、ツベルクリンの投与回数にして、7乃至8回までで十分であろうと考える。

更に、同じく1ヵ月間投与したC、D群をみると、100倍溶液を使ったD群の方は、1000倍溶液を使ったC群よりも刺戟効果が強く、特に、乾酪巣に対しては、優れた成績が得られるようである。ただ、副作用の点で1000倍群に比して難点があると思われる。

従って、我々の経験からすると、刺戟剤としてのツベルクリンの投与方法としては、先ず、1000倍溶液 0.5cc を週2回1ヵ月間筋注し、

それで全く効果がないか、たとえ効果はあっても尚不十分と思われる場合には、適当な休止期間の後に、改めて100倍溶液を週2回1ヵ月間筋注してみるという方法が最も使い易く、しかも効果的な方法のように思われる。このような方法でも尚十分な効果を収め得ない場合には、更に高濃度のツベルクリンを投与してみるのも一つの方法だと考えられるが、副作用のことなどを考えると、このような症例は、矢張り外科的療法にきりかえるのが賢明だろうと思われる。

以上のことから分かるように、我々の方法で行う刺戟療法は、実地臨床上使用する価値のある方法だと考える。

しかしながら、本療法を行う場合には、尚かなりの副作用が認められるので、重症例はこの療法の適応から除外することが望ましいと考える。最もよい適応としては、NTA 分類の軽症から中等症までの、浸潤乾酪型や硬化性乾酪巣、及び硬化壁空洞を有する症例であろうと思われる。

又、ツベルクリン刺戟療法を行う時期については、病巣が陳旧化してしまう以前の適当な時期に、在来の化学療法の間にはさんで本療法を行うのが最も望ましいのではないかと考える。何故なら、このよう方法を用いて病巣の改善が著明に促進された症例をかなりの多数例に経験しているからである。

尚、陳旧性の病巣に本療法を行う場合、喀痰中結核菌のINH耐性のことが当然問題となる。表10に示す通り、我々の経験では、かなりの高度耐性例からもX線の改善が得られている。しかし、その改善度からみると、耐性度の低い方

表10 喀痰中結核菌のINH耐性度とX線学的改善との関係 (ツベルクリン・INH併用療法)

X線所見の改善	INH耐性度					
	0	0.1γ	1γ	5γ	10γ	100γ
+	1	6	9	4	2	0
-	0	2	0	3	0	1

が矢張り効果は良好である。従って、このような高度耐性例に対しては、1314THなどの感性の抗結核剤を使用することが望ましいと思う。

しかしながら、ツベルクリンをもってする刺戟療法について考慮すべき点が今一つある。それは、従来から云われているように、ツベルクリンは、本質的には病巣に対して組織障壁的な作用を呈するものであるということである。このことは、我々の切除肺所見からも十分にうかがわれるところである。即ち、ツベルクリンの投与により生じた組織障壁的な反応が、INHの投与に伴って、逆に治癒促進的に利用されるとはいいいながら、症例によっては、病巣被膜の破壊像が極めて顕著なものも認められている。従って、ツベルクリンを休むことなく継続的に投与する時には、場合によっては收拾のつかぬ悪い結果を生ぜしめることも考えられる。従って、我々が行った方法のように、一度ツベルクリンで刺戟して、その効果が出現した場合には、その後のツベルクリンの投与は中止して抗結核剤のみを与え、組織の修復を図る期間を設けることが必要となるわけである。その際、積極的に組織の修復を促進せしめる作用をもつといわれるグリチルリチンなどの薬剤を併わせ投与することは極めて合理的であると思われる。又、我々は、未だ少数例ながら、実際にそのような方法を用いて優れた成績を得ている。

従って、化学療法の効果を増強せしめることを目的とした、我々の所謂肺結核刺戟療法の後の方角としては、先ず、ツベルクリンによって短時日の間に病巣改善のきっかけを与え、しかる後に、グリチルリチン等²⁾を併用して、病巣の癒痕化を促進せしめる方向に進むのが最も望ましいのではないかと考える。

結 論

国立京都療養所に入所していた肺結核患者109例に対して、ツベルクリン、INH併用療法を行い、その臨床成績を主としてX線学的に検討した結果、次の結論を得た。

1) ツベルクリンによる刺戟療法と、INHによる化学療法との併用療法は、従来の化学療法

のみでは最早や効果を期待し難くなった病巣に対しても、かなり優れた治療効果を発揮する。従って、本療法は、このような症例に対して試みてよい方法だと考える。

2) ツベルクリンの投与方法としては、先ず1,000倍旧ツベルクリン0.5ccを週2日筋注し、それによってX線的作用が現われた場合には、そこでツベルクリンの投与を打ち切り、抗結核剤のみを投与して経過を観察する。そして、X線的作用が次第に停止してきたら、適当な時期をみはからって再びツベルクリンの投与を開始する。尚、効果不十分の場合には100倍ツベルクリン溶液を使用する。このような方法が現在のところ妥当のように思われる。

3) 本療法の適応として、我々は比較的軽症例を選んだが、重症例にこの種療法のよい適応があるとは考え難い。

4) ツベルクリンを投与する時期としては、学研分類のB型及びC型の像を呈する時期が妥当のように思われる。特にBC型の時期が最も効果的である。そして、乾酪巣よりは空洞の方が治療効果はより判然とする。

5) INHを併用したためか、我々の経験では、ツベルクリンによる刺戟効果のゆき過ぎ、即ち、新しい病巣の出現や、病巣の拡大などの悪化はみられなかった。従って、ツベルクリン、INH併用療法は、一般に、かなり安心して行うことが出来るものと考えられる。

6) しかし、本療法では、発熱や頭痛などの副作用が尚かなりの高率に出現する。従って本療法を実際に行うに当たっては、予め、患者の不安を除いておくことが必要である。

本論文は、第29回日本結核病学会近畿地方会における特別講演の要旨である。特別講演の機会をお与え頂いた吉村英一会長に深甚の謝意を表すると共に、本研究に対し御協力を頂いた国立京都府療養所蒲田所長をはじめとする医務課の方々、及び、元厚生省刺戟療法研究班の班員の方々に厚くお礼を申述べます。最後に本研究に対して御指導を賜った恩師長石教授及び寺松助教授に深くお礼を申し上げます。

文 献

- 1) 寺松孝：肺，第3卷第2号，昭31.6.
- 2) 寺松孝：週刊「医学通信」第13卷，第565号，昭33.9.17.
- 3) 寺松孝他：結核研究の進歩，第30号，昭36.11.1
- 4) 坂本昌久：京大結研紀要，第7卷，第2号増刊号昭34.3
- 5) 常盤太助：京大結研紀要，第8卷第1号，昭和34.4
- 6) Tokiwa, T. et al: Acta Tuberc. Jap., 12(1) 11-18, 1962.
- 7) 宮林美福：京大結研紀要，第8卷第1号増刊号第2号，昭34.5
- 8) 山本利雄：日本胸部外科学会雑誌，第4卷第5号昭31.5
- 9) Aoki, K. et al: Acta Tuberc. Jap., 12 (1) 32-39, 1963.