

海獺の結核症に於ける連日並びに間歇長期併用 化学療法 of 病理組織学的並に細菌学的研究

〔第1編〕 SM・PAS による長期併用療法における
SM 連日投与と間歇投与との病理組織学的比較

京都大学結核研究所化学療法部（主任教授 内藤益一）

河 野 博 臣

（受付 昭和32年12月20日）

内 容 抄 録

抗結核剤 SM 及び PAS を使用して、SM 毎日・PAS 毎日投与と SM 週2日・PAS 毎日投与法との長期化学療法の治効の差を検討するために、海獺の実験的結核症を対象として1ケ年に亘つて上記併用化学療法を行ない、治療終了後一定期間放置し剖検をなし、肺、脾、肝について病理組織学的検索を行つた結果、SM 毎日・PAS 毎日投与法が SM 週2日・PAS 毎日投与法に比較して明らかにすぐれた成績を得た。

第1章 緒 言

結核症の治療剤に関する動物実験は Koch¹⁾ の結核菌発見以来数多くの報告があるが、Streptomycin (SM) 発見以前は全て臨床に役立つには至つて居ない。然し、1944年 Feldman, Hinshaw²⁾ は Waksman, S.A. により提供された少量の SM により、海獺4匹について動物実験を試み、その効果を認め報告した。この事は更に試験管内実験、臨床観察と相俟つて、結核化学療法が凡そ可能である事を立証した記念すべき動物実験である。次いで Para-Aminosalicylic Acid (PAS) については Youmans³⁾ (1946) が、Para-Acetylaminobenzaldehyde Thiosemicarbazone (TBI) については Domagk⁴⁾ (1950) が、更に Isonicotinic Acid Hydrazide (INH) については Grunberg⁵⁾ (1952) が夫々動物実験を試み、以来結核症に対するこれ等有効な化学療法

に関する実験は多い。

化学療法を行うにあつての重要問題は、如何にして化学療法の効果を増強せしめ一方に於いては耐性結核菌の出現を防止するかと云うことであり、この目的のために併用療法が考えられて来た次第である。既に1913年併用化学療法について Ehrich⁶⁾ が論じているが、結核に用いられたのは SM が発見されてからである。Smith, McClosky⁷⁾ 等が海獺の結核症に SM 及び Promin を併用したのが最初であり、SM・PAS の併用療法は Karlson 及び Hinshaw⁸⁾ 等の実験が端緒となり、Youmans⁹⁾ 等はマウスを用い食餌中に PAS を混じて SM との併用実験を行い、4週間の観察ではあるが薬剤を単独にした場合よりも併用療法を行なつた群が効果が大きかつたと報告している。一方 Swedberg¹⁰⁾ はマウスと海獺を使用した実験で、SM と PAS とを併用しても SM 単独の場合と比べて著明な効果はなかつたと云い、又 Karlson¹¹⁾ 等も海獺を使用して SM・PAS の併用を行ない SM 単独より優れていないと云つて居る。しかし、Tucker¹²⁾ は SM 連日投与に PAS を併用することにより耐性菌の出現を遅延せしめ得ると報告し、Tempel¹³⁾ 等は SM 間歇 PAS 併用療法を行なうことに依り、その効果は SM 単独、或は PAS 単独に比し最も優秀であり耐性菌の出現も認められないと云つて居る。我が国に於いては、岡、柳沢、宮本¹⁴⁾ 等が特に臓器内結核菌定量培養検

査の重要性を力説し大量の海狸を使用して、一定の効果判定基準にのつとつて、結核菌接種動物に対して長期間にわたり SM 及び PAS の単独及び併用療法を行ない、治療終了後一定期間放置した後に各動物を屠殺し剖検所見及び諸臓器の組織学的検索を行ない、更に臓器から結核菌の定量培養を行ない、SM と PAS との併用効果の優越性を報告している。以上の如き動物実験及び臨床観察の曲折を経て今日では併用療法の優秀性は一般に認められ、併用療法は結核治療の常識となつた。

さて、SM・PAS の併用療法の投与方法について見ると米国の Veterans Administration, Army and Navy (V.A.A.N.)¹⁵⁾ の研究者達は SM 0.5 g~1.0g 毎日・PAS 12g 毎日併用 (SM・PAS 連用) と SM 1g 週2回・PAS 12g 毎日 (SM 間歇 PAS 連用) との比較では効果はほぼ等しいが、耐性菌の出現が後者に少いと発表し、Tucker¹⁶⁾ は開放性結核患者を対象としての臨床成績で SM 間歇 PAS 毎日併用の効果は SM 毎日 PAS 毎日併用に匹敵すると云い、更に、SM・PAS 毎日と SM 週2回 PAS 毎日の治療効果は等しくて、12ヶ月治療成績は 8ヶ月治療成績にまさり、18~24ヶ月治療成績は有意義ではないが12ヶ月より良好であつたと報告している。又 Mount¹⁷⁾ も治療期間の延長につれて治療効果の向上するのを認め長期化学療法の優秀性を立証している。以上の如き実験の結果、SM 間歇 PAS 連用の併用療法が広く行なわれるようになって来たが、しかし最近になつて2種以上の化学療法剤を併用するにあつて、一方のみを間歇に用いる方法について尚充分なる検討が必要であると云う考え方が起つて来ている¹⁸⁾。英国¹⁹⁾ に於いては、SM・PAS の併用は両者の連用が行われているようである。勿論、他の薬剤は別としても、SM については臨床的に第8神経障害が最も重大な副作用であるためこれを防止する為の量的な制限も充分考慮に加えなければならない。

先に養谷²⁰⁾ は SM・PAS の長期併用治療実験に於いて、SM 間歇投与と SM 連用投与の比較を海狸の実験的前眼部結核症を対象として実験

を行ない、治療終了後の臓器肉眼所見並びに臓器内結核菌定量培養を併せ調べた結果 SM 連用投与が SM 間歇投与より僅かに有利な成績を収めた事を報告した。著者は SM・PAS 併用療法の SM 連用投与方法と SM 間歇投与方法との比較を病理組織学的所見より検討し略々一定の結果を得たので報告する。

第2章 実験材料及び実験方法

第1節 実験材料

A) 実験動物

実験動物としては体重 500g 前後の成熟せる健康な白色赤眼の海狸を選び、予め Römer 反応を試みて、陰性なることを確かめ、一定期間実験条件に飼育した後に実験に供した。

B) 接種結核菌株

当研究室に於て継代培養している有毒性人型結核菌 H37Rv 株を Sauton 培地に培養し、植継ぎ後 3 週間の発育良好な菌膜を釣取使用した。

第2節 実験方法

前述せる有毒性人型結核菌 H37Rv 株の菌体を採取し、滅菌濾紙に挟み瞬温にて約30分間乾燥した後、化学天秤にて秤量し、滅菌せる硝子玉入り小川氏肉厚丸底コルベンに移し手振りにて菌塊を磨砕し、滅菌生理食塩水を加えて 1cc 中に 1mg の乾燥菌量が浮遊する様に調製した。この 0.1cc 即ち菌量 0.1mg を実験海狸の大腿皮下に接種し、約 1 週間後に Römer 反応陽転を確かめた後に実験に供した。

表1 実験群の編成

群	匹	投与の方法	略記
第I群	9	SM・PAS 毎日投与	S 毎 P 毎
第II群	9	SM 週2日・毎日投与	S ₂ P 毎
第III群	9	無 処 置	Control
		SM 10mg/kg 皮下注射	
		PAS 200mg/kg 経口投与	

第3節 治療群の編成及び投薬方法

表 I に示す如く実験海狸各 9 匹を 1 群とし 3

群を編成した。I 群より II 群迄は治療群とし、III 群は無処置対照群とした。治療期間は各群共に52週間とした。投薬量は長期にわたり治療を行う目的とするため、動物に対する毒性も考慮に入れて、SM に於いては前川²¹⁾等の行なつた SM 15~20mg 連日投与では動物に対して毒性があるのではないかとの成績にかんがみ本実験では SM 10mg/kg 投与とし、又 PAS に於いては、岡、柳沢²²⁾等の実験に準じて 200mg/kg とした。投与方法は SM は動物の背側皮下へ注射、PAS は経口投与とし、尚 SM は滅菌蒸溜水にて1%溶液とし、PAS は20%溶液として投与前に動物の体重を計り、それぞれの体重の割合に従つて投与した。

第4節 観察方法

観察方法は治療終了後、1週間放置した後剖検し、肺、脾、肝を摘出して肉眼的な結核性病変を観察した後、10%局方 Formalin で固定し Paraffin 包埋法に依り組織切片を作製し、Haematoxylin-Eosin 染色、Elastica-Van Gieson 染

色、Bielshowsky の赤崎氏変法に依る鍍銀染色をなした。各臓器の病理組織学的所見は、類上皮細胞或いはその萎縮消失に傾いたもの小数を認めた病変を(+)とし、線維性増殖或は乾酪化の高度なもの多数を(++)とし、その中間に属するものを(+)として概括的な所見を表に示し、詳細なる組織学的所見は別に、膿瘍形成部、結核肉芽層、その周囲組織に分けて、それ等の相互の関係、膿瘍内容の性状、血管の状態、類上皮細胞の性状、混在せる細胞、それ等の細胞と血管との関係及び血液細胞との関係及び結合組織並に嗜銀線維、新生した非特異性肉芽組織について観察した。

第3章 実験成績

1. 対照群

対照群は6ヶ月以内にことごとく死亡したので、それについて検討した。

1) 肺

肺に於いては全例を通じて結核性病変は高度であつた。大多数の結核結節は中心部が乾酪化及び壊死化に陥つたものであり、その壊死の内容は核の崩壊物と多形核白血球よりなるが、その割合は各例によつて異なつて居て、嗜銀線維の増殖は殆んど認められなかつた。又一部に石灰沈着が認められた。乾酪巣をとりまく類上皮細胞層は概ね原形質の豊富な類上皮細胞よりなるが、一部原形質が空泡化し細胞間隙の疎らになつているものもある。この類上皮細胞層には膠原線維の増殖が著明で輪状及び求心性に増殖しているのが見られ、又多数の多形核白血球及びリンパ球を混在するが、典型的な巨細胞は認められない。その他外側のリンパ球及び小円形細胞の浸潤は高度である。上記の如き結核結節は多数融合して大きな病巣を形成し、(写真1)健康なる組織を圧迫したようなかたちになつている。全般的に肺胞壁には細胞成分が増殖し肥厚している像が見られ線維染色では嗜銀線維の増殖は見られるが、膠原線維の増殖は高度である。(写真2)又肺胞壁の肥厚のために無気肺が認められ、又毛細管は高度に拡張し充血が著明に見られ正常細胞は殆んど認められない。

表2 臓器の病理組織所見 (H・E染色; EVG染色, 鍍銀染色)

投薬法	事項 No	生存期間 W	病理組織所見		
			脾	肺	胞
S 毎	78	52W	++	++	—
	3	52W	++	++	—
	91	52W	++	+	—
	92	52W	+	+	—
P 毎	80	52W	+	+	—
	81	52W	+	+	—
	32	52W	—	+	—
S ₂	98	52W	+++	+	—
	33	52W	+++	++	—
	10	52W	—	+	—
	14	52W	—	++	—
P 毎	83	37W	++	+++	+++
	52	37W	+++	++	+
	39	26W	+++	++	—
対照群	17	32W	+++	+++	+++
	59	26W	+++	+++	+++
	44	22W	++	+++	++
	24	18W	+++	++	++

2) 肝

肝では、小葉内に類上皮細胞結節が見られ、中心部は乾酪化を起し、これに隣接する類上皮細胞は変性萎縮をおこし空隙を多く認める。乾酪巣の外側には膠原線維の増殖が著明であり、嗜銀線維も中心部へ増殖している。このような高度な病変のため正常肝細胞は結節の間に圧迫されて居り、又小葉周辺部に偽膽管の増殖が見られる。

3) 脾

脾では病変は濾泡に一致した部に最も多く見られ、病変は肝より高度である。結核結節は乾酪性壊死をおこしているものが多く、類上皮細胞は原形質の空泡などを認められない。又嗜銀線維の増殖は肝に比して軽度であるが、類上皮細胞間に増殖し一部中心部まで延びている。又膠原線維は高度の乾酪性壊死巣をとりかこんで増殖しているが、その他の部では一般にあまり高度な増殖は認められなかつた。

2. 治療群

1) 肺

SM 毎日、PAS 毎日投与群は全例を通じて病変は軽度である。結核結節は殆んど認められなくて、対照群に見られるような結節はない。写真3に示す如く、類上皮細胞は殆んど消失するか、あつても非常に少なく変性萎縮している。又リンパ球及び小数の塩基性単核細胞の混在せる小集簇と、血管を中心としてリンパ球のみの一層治癒の状態にあると思われる小集簇が認められ、他の細胞の認められないものがある。又1例にリンパ球集簇の中に結締織の侵入しているのが認められた。全例を通じて肺胞壁の肥厚及び嗜銀線維の中等度の増殖が認められ、無気肺の状態のものが一部に認められ、毛細血管の拡張、充血が中等度に認められた。一般的に治癒の傾向に非常に強い。

SM 週2日、PAS 毎日投与群は SM 毎日、PAS 毎日に比較して約半数例に於て病変は高度である。結核結節は中心部に於て乾酪化の傾向が非常に強く、少数の多形核白血球及びリンパ球が認められる。上皮細胞層は薄く大部分の細

胞は萎縮して空隙を生じ細胞間は疎であるが、一部の類上皮細胞は核の濃い豊富な細胞からなっているものも認められた、一方数ケの結節が融合して類上皮細胞は線維細胞と混在して判然としない病変の高度な例もあつた。全般に乾酪巣の嗜銀線維の増殖は軽度であるが、膠原線維の増殖は著明であり、乾酪巣に求心性に侵入して居る。又周囲のリンパ球及び小円形細胞の浸潤は高度で、炎性反応が強い。又肺胞壁の細胞増殖は著明で特に嗜銀線維の増殖は著明に認められる。無気肺の部分も割合に多く認められる。又一方半数例に治癒傾向の強いと思われるリンパ球のみの集簇も認められるが、一般的に、SM 毎日・PAS 毎日投与群に比し治癒傾向は弱いように見られた。

2) 肝

SM 毎日、PAS 毎日群は全例を通じて殆んど病変は認められない。即ち痕跡のない程度迄に治癒している。SM 週2日、PAS 毎日投与群では、1例に於て小葉周囲に偽胆管の増殖が認められたが嗜銀線維の増殖は軽度であつた。又小葉内にリンパ球及び塩基性単核細胞よりなる小集簇で周囲に変性萎縮した類上皮細胞の薄い層のあるものと、リンパ球及び類リンパ球のみからなる小集簇で正常肝細胞に圧迫されているものが混在している例が認められた。一般的に SM 毎日投与に比し SM 間歇投与法は治癒傾向は弱い。

3) 脾

SM 毎日、PAS 毎日投与群は全般的に病変は軽度である。結核結節は全例にわたつて少数しか認められないが、濾泡部に一部中心部が乾酪化せるものがあるが、大部分が石灰化している。類上皮細胞は殆んど消失しているか萎縮している。周囲の線維細胞の増殖は割合に少なく、リンパ球及び小円形細胞の浸潤も殆んど認められない。従つて治癒傾向は非常に強い。

SM 週2日、PAS 毎日投与群は全般的に病変は高度で、結核結節が融合して殆んど臓器全体が病巣であるものが多数例にある。結節の中心部は乾酪化の傾向が強く一部膿瘍形成が認められる。(写真5) 類上皮細胞層の増殖は著明であ

るが、類上皮細胞は変性しているものが少なく、膠原線維と混在し、膠原線維は増殖が著明で、乾酪化巣をとりまいて増殖し、一部乾酪化巣に侵入し、縦横に走っている。リンパ球及び小円形細胞の浸潤も強くて病変は高度であつた。一般に SM 間歇投与群は SM 毎日投与群に比較して治癒傾向は劣るようである。

第4章 総括及び考按

著者は SM 毎日、PAS 毎日投与法と SM 週2日、PAS 毎日投与法との比較を海猿の実験的結核症を対象として試みた。即ち52週間に亘つて長期化学療法をなし、治療終了後一定期間放置してから剖検し、肺、肝、脾について病理組織学的に検討した。

化学療法の病理組織学的研究は既に Baggenstoss, Feldman 及び Hinshaw²³⁾, Steenken²⁴⁾, Auerbach²⁵⁾ 等の先駆的業績について数多くの発表がある。

Ibiapina²⁶⁾ は化学療法は乾酪巣の液化吸収を促進し、又反面乾酪巣を被包する性質を有し、小乾酪化巣を硝子様組織に変える性質を持ち、之を抗結核剤別に見ると、SM は線維化作用が強いと述べて居る。又岩崎等²⁷⁾ はモルモットに比較的弱毒の人型結核菌陸 F 株 0.1mg を皮下に接種し、感染後3週間してから SM 毎日6mg 6週間投与したところ、治療開始前には、肺、肝、脾、体壁及び内臓に所属するリンパ腺にかなりの結核結節からなる病巣が認められ、これ等の結節は類上皮細胞の繁殖よりなり格子線維の増殖は未だ認められず、6週間治療後はすべての結節は萎縮消失の傾向を示し、硝子化は見られなかつたと云っている。同様な動物実験で岩崎等²⁷⁾ は PAS 投与による影響を見ているが、PAS はあまり効果がないように見られ、事実新しい病巣は治療に拘らず多少共に進展を続け、一方古い病巣の線維化を促進し、結節の周囲に著明なる膠原線維化の起ることが多く、又リンパ腺周囲の結締組織及び結核性変化のない肺の血管周囲などに結締組織の増殖が著しい。以上のような実験から岩崎等²⁷⁾ は PAS の単独使用では充分なる治療効果を期待することは無理である

と述べている。赤崎等²⁸⁾ は SM 単独使用に比して SM, PAS 併用例に於いては血行性播種の少ないこと、肺、肝、脾に於ける治癒状態として、類上皮細胞及びラ氏型巨細胞の濃縮、時に異物巨細胞への転化像が見られるが、SM 単独例と異なり、細胞内のこの種の細胞が消失してしまう傾向が極めて少なく、線維性結節は認められるが、硝子様乃至はリンパ球浸潤は SM 単独より稀であると報告している。又青木等²⁹⁾ は海猿の実験的結核症に於ては類上皮細胞結節のみならず、乾酪巣、線維化巣すらも SM, PAS, INH 等の抗結核剤の治療により痕跡なしに治癒すると云っている。以上の如き報告より見ると SM の方が PAS よりも病理組織学的に有効であり、PAS は併用に役に立つと考えられる。しかし SM 間歇、PAS 連日投与と SM 連日、PAS 連日投与とについて病理組織学に比較した報告は見あたらない。たゞ、先に養谷²⁰⁾ は海猿の前眼部結核症の経過に対しては、SM 間歇投与が SM 連日投与より少しく有利であると云っているが、著者の観点からの比較では明らかに SM 連日投与が有利である。即ち対照群に於いては肺、肝、脾共に高度の結核性病変を示し、乾酪化の傾向が強く、又膠原線維の増殖が強く、肺、肝には嗜銀線維の増殖が著明であり、リンパ球及び小円形細胞の浸潤も又著明であつたのに対して治療群を見ると、SM 連日投与群に各臓器共に成績が良好で、僅少の痕跡に止まる程度に治癒した像がある。即ちリンパ球及び塩基性単核細胞からなる小集簇よりなる結節と、リンパ球及び塩基性単核細胞と類上皮細胞の萎縮変性を起した層の薄い類上皮細胞よりなる、結節が同一組織標本の中に見られ、又前に結節があつたと思われる場所に嗜銀線維の増殖のみがあり、他に特別の変化の認められないものがあり、青木²⁹⁾ 等の云う治癒型式が裏づけされている。一般に SM 連日投与群では、肺には乾酪化を有する結節は殆んど認められなかつた。脾では硝子様化が1例に認められたが、肝では殆んど異常所見はなかつた。これに反し SM 間歇投与群は SM 連日投与群に比し、一般に病変が高度で肺、脾共に結核結節は乾酪化の強いものがあり、類

上皮細胞も萎縮変性したものが少なく、周囲の非特異性炎症も強いように見られた。特に脾では乾酪化が高度で膠原線維反応が強かつたことは注目に値する。即ち脾では最も治癒傾向が弱いように思われる。但し肺に於ける肺胞壁細胞の増殖、毛細血管の拡張及び充血、並に無気肺の存在については両治療群の間に大差は認められなかつた。又肝では間歇投与群の1例に、空泡が中心部に多くて且つ変性の強い類上皮細胞からなる結節で、周囲に高度の膠原線維の増殖のあるのが見られ、又小葉周辺部は偽胆管増生が一部に認められ、リンパ球及び小円形細胞の浸潤が強いものがあり治癒傾向が弱いと思われた。斯様な例は連日投与群では全然認められなかつたのである。

以上総括して見ると、著者の実験ではSM連日投与群はSM間歇投与群に比較して明らかに有利の様に思える。然しながら結核化学療法の実際に於てSMを週2日投与に止めることは、その副作用の発現を幾分でも阻止すると云う利点があるであろう。但しその効果と云う点に問題を限定すれば併用療法に於ける薬剤間歇投与の効果はやはり連日投与に及ばないのである。

併用療法によつて菌の薬剤耐性化を阻止又は遅延せしめ得る事実は、Tempel¹³⁾の報告以来、経験的にも知られて来たところである。併用療法が何故耐性菌の出現を防止するかについては、現在尚必ずしも充分な説明がされていない。河盛¹⁶⁾等は臨床的には耐性菌を一旦証明し得た患者が再び感受性菌を喀出する状態にまで戻る場合が相当の率に証明される実例をあげ、其の解釈については、その一は2個以上の病巣から異なつた感受性の菌が排出されていたとし、今一つは感受性菌と耐性菌の混在下における、後者の自然淘汰、殊に他種薬剤に対する感受性の僅かな差違による増殖遅延等、薬剤耐性菌の生物学的性状の変化に基くものであらうとし、後者の条件を試験管内実験によつて証明を企て、予め試験管内継代によつてSM・PAS又はINHに対して耐性とした人型結核菌H37Rv株を、他種抗結核剤を最小発育阻止濃度以下に含有する小川培地上で更に継代し、各代毎に種

々な耐性度の個体の分布を追究した結果感受性復帰を認めており、これより2種薬剤の併用を行なつた場合何れか一方に対して耐性個体の出現を見ても、他の薬剤の最小発育阻止濃度以下がある程度選択的に感受性個体の中から耐性個体のみを淘汰する事によつて菌株の耐性化を防止していると説明し、この時勿論各々の薬剤の組織内濃度が十分に高い値を維持しておれば、他種薬剤に感受性である個体にも又耐性ある個体にも一様に発育阻止的に作用するにちがいないと考え、2剤併用の際は1剤のみを間歇的に投与する如き消極的な方法はこの立場からかえつて不利であり、両薬剤の積極的な投与により十分に菌の発育阻止を計つた方が有利であらうと述べている。著者の実験の場合、菌の薬剤耐性獲得の問題はさておき、病理組織学的所見より考察すれば明かに2剤併用の場合、1剤のみを間歇的に使用するよりも、2剤共連日投与による積極的な治療を行なう方が有利であると思われたのである。

第5章 結 論

海獺の実験的結核症を対象として、SM及びPASで約1ケ年に亘りSM毎日・PAS毎日投与及びSM週2日・PAS毎日投与の2種の併用化学療法を行い、其の治効の程度を、肺、肝、脾の病理組織学的所見について無処置対照群と比較検討した結果、SM毎日・PAS毎日群がSM間歇PAS毎日群よりも明らかにすぐれた効果を示したのである。

(稿を終るに臨み終始御指導、御援助を戴いた前川助教授に深甚の謝意を表し、併せて病理組織標本作製及びその検査に何かと御指導、御援助を戴いた、安平助教授、小原幸信博士に深謝する。又実験の推進に何かと便宜を戴いた、明石通信療養所長小松知爾博士に深謝する。)

文 献

- 1) Koch, R. : Berlin. Klin. Wschr. Nr. 15 (1882)
- 2) Feldman, W.H. & Hinshaw H.C. : Proc. Staff Meet. Mayo Clinic. 19, 26, 591-599 (1944)

- 3) Younans, G.P. & Younans, A.S. : J. Bact., 54, 409-416 (1947)
- 4) Domagk, G. : Georg. Theime (1950)
- 5) Gurunberg, E. et al. : Quart. Bull. Sea. View Hosp., 13, 311 (1952)
- 6) Ehrlich P. : Lancet, 2, 1913.
- 7) Smith H.I., Mc Closky W.T. : Pub. Health. Rep., 60, 1945.
- 8) Karlson A.G., Hinshaw H.C. : Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic., 24, 1949.
- 9) Youmans G.P., Youmaus A.S., Osborne R. : Lacet, 67, 11, 1947.
- 10) Swedberg, B. Widstrom G. : Acta Med. Scandinav. 131, 116, 1948,
- 11) Karlson A.G., Gainer J.H. : Amer. Rev. Tbc., 62, 149, 1950.
- 12) W.B. Tucker : Minutes VII SM Conter., 171, 1949.
- 13) C.W. Tempel, F.J. Hughes et al. : Am. Rev. Tbc., 63, 295, 1951.
- 14) 宮本泰 : 臨床, 4, 307, 昭, 26.
- 15) D.G. Livings : Transact, 14th Conf. Chemoth. Tbc., 22, 1955.
- 16) Tucker W.B. : Amer. Rev. Tbc., 27, 718, 1955.
- 17) Mount F.W., Ferebee S.H. : Amer. Rev. Tuberc. 70, 521, 1954.
- 18) 河盛勇造 : 結核研究の進歩, 14, 23, 昭, 31.
- 19) Daniels M., Hill A.B. : Brit. Med. J., 4769, 1162, 1952.
- 20) 蕨谷健比古 : 胸部疾患, 271957.
- 21) 前川暢夫 : 京大結研紀要, 1, 1, 1953.
- 22) 柳沢謙 : 結核, 29, 196, 1954.
- 23) Baggenstoss, A.H. Feldman, W.H. & Hinshaw, H.C. : Amer. Rev. Tbc., 55, 54~76, 1947.
- 24) Steenken, W.H. & Wolinsky, E. et al. : Amer. Rev. Tbc., 66, 194~212, 1952.
- 25) Auerbach, O. Katz, H.L. & Small, M.J. : Amer. Rev. Tbc., 67, 173~200, 1953.
- 26) A. Ibiapina et al : 13th Conf. of the International Union Against Tuberculosis., CO-Reports on the first subject. 13, 1954.
- 27) 岩崎竜郎 : 結核の化学療法, 57~85, 1953, 医学書院.
- 28) 熊谷岱藏, 岡治道 ; 日本医事新報, 1522, 3-4, 昭28年
- 29) 久田太郎 : 青木貞章編, 肺結核治療の病理, 171~236, 昭和31年, 医学書院.

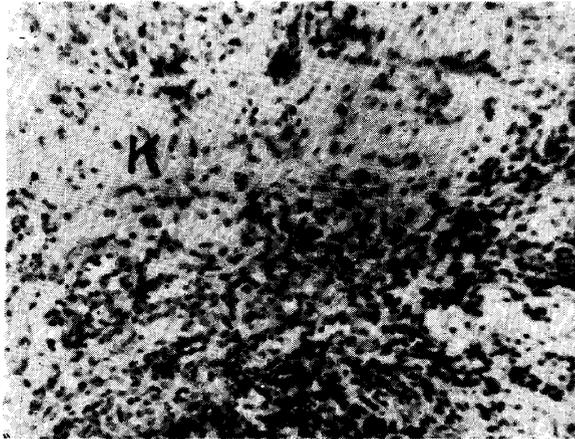


写真1 対照例の肺, H・E染色。
肺の乾酪化巣(K)で線維の増殖も見られ, 類上皮細胞は萎縮変性し, リンパ球, 塩基性単核細胞が出現する。

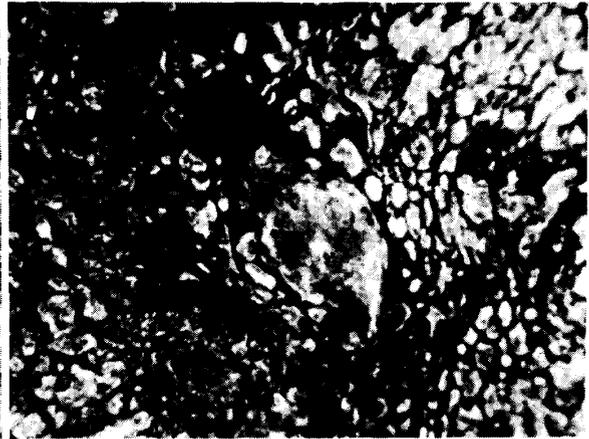


写真2 対照例の肺, 鍍銀染色。
中央部は乾酪化で嗜銀線維の侵入はないが周囲の類上皮細胞巣には鍍銀染色で黒く染まる嗜銀線維の増殖が著明。

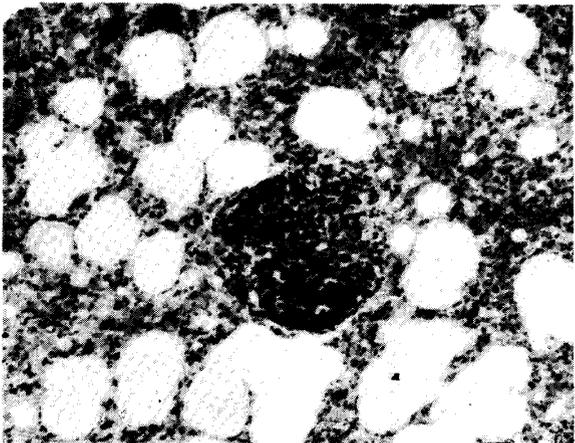


写真3 S 毎P 毎投与例の肺, H・E染色。
血管Gを中心として, リンパ球集簇が認められるが, 他の細胞は殆んど認められない。

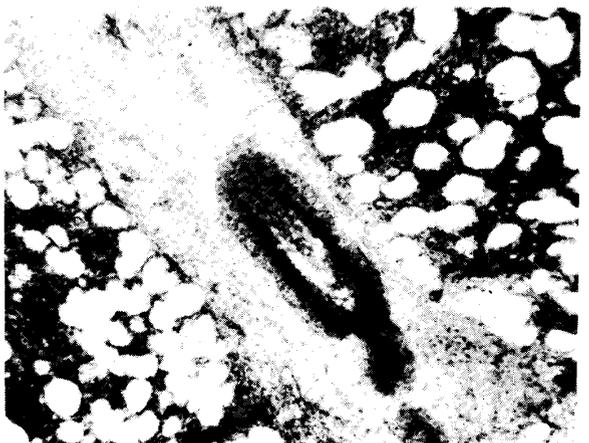


写真4 S₂ P 毎投与例の肺, H・E染色。
血管周囲の結締織の増殖は著明, 又リンパ球のみの集簇も見られる。

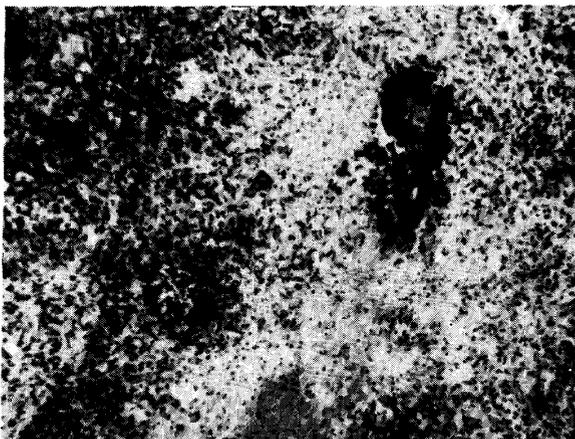


写真5 S₂ P 毎投与例の脾, H・E染色。
中央部は乾酪化し1部膿瘍形成をなし, 類上皮細胞は変性萎縮し, リンパ球及び塩基性単核細胞が出現している。

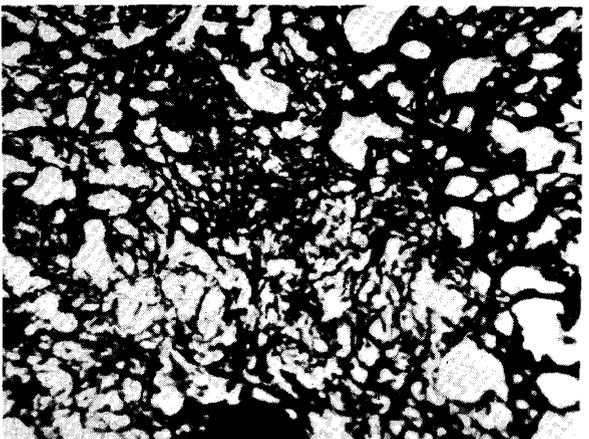


写真6 S 毎P 毎投与例の肺, 渡銀染色。
肺胞壁の嗜銀線維の増生, 膨大は著明, 銀染色で黒色に染まる。乾酪巣(K)でも肺胞構造の破壊は比較的少ない, これは動物結核症の特徴であると思える。