

海狸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4編〕 SM, INH 及び PAS の2者及び3者
による併用療法を行つた海狸の組織内
結核菌の検索

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

内 容 抄 録

海狸の実験的結核症を対象として、1ヶ年にわたつて、SM 毎日・PAS 毎日、SM 週2日・PAS 毎日、INH 毎日・PAS 毎日、INH 週2日・PAS 毎日、SM 毎日・INH 毎日・PAS 毎日、SM 週2日・INH 週2日・PAS 毎日の各投与法にて長期化学療法を行ない、治療終了後一定期間放置し剖検して、肺、肝、脾について、矢崎氏の方法にて Auramin 染色を行ない螢光顕微鏡にて組織内結核菌を検索した結果、二者併用群では、INH・PAS 併用群が SM・PAS 併用群に比較して相当すぐれているが、二者併用群の内では間歇群と連日群との差は著明でなかつた。三者併用群即ち SM 毎日・INH 毎日・PAS 毎日群と SM 週2日・INH 週2日・PAS 毎日群の2群共に二者併用の群に比較して成績がすぐれていた。又3剤使用群の間では連日投与群が間歇群より僅かにすぐれて居た。

第1章 緒 言

著者は結核長期化学療法に於ける各種併用療法の病理組織学的所見に及ぼす効果について、第1篇から第3篇迄 SM・PAS 併用、及び INH・PAS 併用の二者併用と、SM・INH・PAS の三者併用療法とに就いて、各々間歇投与と毎日投与との治療効果の差違を病理組織学的に検索し、その所見を報告して来た。本篇に於いてはこれらの実験海狸の各臓器内結核菌を螢光顕微鏡法により検索した結果を報告し、併せて既に報告した病理組織学的検索の所見との関聯を検

討したので其の点についても述べたい。長期化学療法に関する業績のうち、治療終了後臓器内結核菌を検索した成績は、Steele¹⁾、岡²⁾等の報告した如く数多くあるが、結局は化学療法期間と結核菌の検出率の成績は一致するように云われているようである。箕谷³⁾⁴⁾⁵⁾が海狸の実験的結核症を対象して長期化学療法を行なつた成績でも S 毎 I 毎 P 毎治療群で1例の肺に培養陽性を認めたのみであつたという良好な成績以外は、SM, INH, PAS による二者併用及び S₂ I₂ P 毎併用に於ては各群共或る程度の結核菌培養陽性を示していることは注目し得る。臨床的には INH・PAS, INH・SM・PAS, SM・PAS 等の併用化学療法をうけた患者で約1/3の例に於て塗抹陽性で、しかも培養陰性であつたという報告が1952年 Medlar, Bernstein⁶⁾ 等によつてなされている反面、化学療法によつて病巣の治癒機転が促進され、殆んど組織学的に治癒に近いものからでも結核菌の検出を認めている事からも結核化学療法の如何に困難であるかが知られるのである。先に著者は病理組織学的に各種併用療法の効果を検討したが、病理組織学的所見と組織内結核菌検索成績とを比較検討することは、化学療法を長期に施行した際の効果を判定するに當つて一つの実験的根拠を与えると考える次第である。

第2章 実験材料及び実験方法

第1節 実験材料

第1編乃至第3編に報告した全実験群の海狸

表 1 実 験 動 物 の 編 成

実 験 群	治 療 の 種 類 及 び 投 与 量	使用動物数
第 I 群	SM 10mg/kg 毎日+PAS 200mg/kg 毎日	9
第 II 群	SM 10mg/kg 週 1 日+PAS 200mg/kg 毎日	9
第 III 群	INH 6mg/kg 毎日+PAS 200mg/kg 毎日	9
第 IV 群	INH 6mg/kg 週 2 日+PAS 200mg/kg 毎日	9
第 V 群	SM 10mg/kg 毎日+INH 6mg/kg 毎日+PAS 200mg/kg 毎日	9
第 VI 群	SM 10mg/kg 週 2 日+INH 6mg/kg 週 2 日+PAS 200mg/kg 毎日	9
第 VII 群	無 処 置 (対 照)	9

表 2 組織標本の Fluorochromierung (Paraffin 標本切片)

- 1) 脱 Paraffin ; Benzol (1) Benzol (2) Alkohol (3)
- 2) 5% Phenol 0.1% Auramin 20分染色 (37°C Incubator)
- 3) 脱水 (水道水) → 1% HCl-Alkohol にて分別→水洗→後染色
- 1) Haematoxylin 1~2分染色水道水10分位色出し流動 Paraffin にて封入す

について (表 1) 52週の長期にわたる化学療法終了後剖検し、各動物の内臓々器をフォルマリン固定した後、後述の手技によつて観察に供した。

第 2 節 観察方法

前篇迄に述べた如く (表 1) 治療終了後、1週間放置した後に剖検し、肺、肝、脾を摘出して肉眼的な結核病変を観察した後、Paraffin 包埋法により組織切片を作製し、表 2 の矢崎氏の方法にて Auramin 染色を行ない、蛍光顕微鏡 (矢崎式簡易蛍光顕微鏡装置) にて結核菌を検索した。又組織内結核菌の陽性度は 1 標本全体に多数の菌を認めたものを (卅) とし、菌 1 ケを認めたものを (+) とし、その中間を (卅) として標示した。

第 3 章 実験成績

実験成績を述べると、対照群に於ては表に示す如くに、肺、肝、脾共に相当高度の結核菌陽性率を示しているが、各治療群に於ては何れも肺、肝、脾共に菌の陽性率は少なかった。各治療群について検討すると次の如くである。

1) 二者併用治療群

A) SM 毎日・PAS 毎日群及び SM 週 2 日、PAS 毎日群

表 3 組織内結核菌蛍光顕微鏡検査成績 (Auramin o 染色)

投与法	No	生存期間 W	検 鏡 所 見		
			脾	肺	肝
S 毎	78	52W	(卅)	(卅)	(+)
	3	52W	(卅)	(卅)	(+)
	91	52W	(+)	(+)	(+)
	92	52W	(-)	(+)	(-)
P 毎	80	52W	(-)	(-)	(-)
	81	52W	(-)	(-)	(-)
	32	52W	(-)	(-)	(-)
S ₂	98	52W	(+)	(+)	(+)
	33	52W	(-)	(+)	(+)
	10	52W	(-)	(+)	(-)
	14	52W	(-)	(卅)	(-)
P 毎	83	37W	(-)	(+)	(+)
	52	37W	(+)	(-)	(-)
	39	26W	(+)	(-)	(-)
対 照 群	17	32W	(卅)	(卅)	(卅)
	59	26W	(+)	(+)	(卅)
	44	22W	(卅)	(卅)	(卅)
	24	18W	(卅)	(+)	(卅)

表 3 に示す如く SM 毎日・PAS 毎日群では 3 例に肺、肝、脾に相当多くの結核菌が認められた。それ以外の例では比較的軽度であつた。

SM 週 2 日・PAS 毎日群では特別に高い陽性度を示すものはなかつたが、全体的に陽性度が

表4 組織内結核菌螢光顕微鏡検査成績
(Auramin o 染色)

投与法	No	生存期間 W	検 鏡 所 見		
			脾	肺	肝
I 毎	51	52W	(—)	(—)	(+)
	96	52W	(—)	(+)	(—)
	48	52W		(+)	(—)
	47	52W		(+)	(—)
P 毎	88	52W		(—)	(—)
	27	52W	(—)	(—)	(—)
	97	52W	(—)	(—)	(—)
I ₂	16	52W	(+)	(+)	(+)
	90	52W	(—)	(—)	(—)
	69	52W		(—)	(—)
P 毎	26	52W	(—)	(—)	(—)
	15	52W		(—)	(—)
対 照 群	17	32W	(+)	(+)	(+)
	59	26W	(+)	(+)	(+)
	44	22W	(+)	(+)	(+)
	24	18W	(+)	(+)	(+)

高かつた。従つてSM毎日・PAS毎日群とSM週2日・PAS毎日群との差を論ずるのは少々困難である。

表5 組織内結核菌螢光顕微鏡検査成績
(Auramin o 染色)

投与法	No	生存期間 W	検 鏡 所 見		
			脾	肺	肝
S 毎	75	52W	(—)	(+)	(+)
	89	52W	(—)	(—)	(—)
I 毎	79	52W	(—)	(—)	(—)
	45	36W	(—)	(—)	(—)
P 毎	9	26W	(—)	(—)	(—)
S ₂	93	52W		(+)	(+)
	85	52W	(—)	(—)	(+)
	41	52W		(+)	(—)
I ₂	86	52W	(—)	(—)	(—)
	40	52W	(—)	(—)	(—)
P 毎	68	52W	(—)	(—)	(—)
	94	52W	(—)	(—)	(—)
	73	52W	(—)	(—)	(—)
対 照 群	17	32W	(+)	(+)	(+)
	59	26W	(+)	(+)	(+)
	44	22W	(+)	(+)	(+)
	24	18W	(+)	(+)	(+)

B) INH 毎日・PAS 毎日群, 及び INH 週2日・PAS 毎日群。

2 群共に肺, 肝, 脾に菌の陽性度がかなり低く, この両群間の優劣はつけがたいが, SM 毎日・PAS 毎日群, 及び SM 週2日・PAS 毎日群に比べて明らかにすぐれた成績である。

2) 三者併用治療群 (SM 毎日・INH 毎日・PAS 毎日群, 及び SM 週2日・INH 週2日・PAS 毎日群)

両群共に肺, 肝, 脾共に菌の陽性度は全治療群を通じて非常に低かつた。組織内結核菌数からは著者の成績ではS 毎P 毎より明かにすぐれI 毎P 毎投与した場合との差は3 剤毎日投与群がすぐれているようであつたが著明ではない。三者併用群の間では連日群の成績が間歇群よりすぐれて居た。

次に全例について之等の成績を二三の観点か

表6 臓器別結核菌検出率

結核菌 臓器	陽 性			陰 性 (%)	計 (%)
	多 (+)(+)	少 (+)(+)	小 計 (%)		
肺	3	13	16 (41%)	23 (59%)	39 (100%)
脾	2	5	7 (22%)	25 (78%)	32 (100%)
肝	2	9	11 (28%)	28 (72%)	38 (100%)
計	7	27	34 (30%)	76 (70%)	110 (100%)

表7 臓器病変と結核菌

結核菌 病変	臓器	陽 性			陰 性 (%)	計 (%)
		多 (+)(+)	少 (+)(+)	小 計 (%)		
主	肺		9	9 (39%)	14 (61%)	23 (100%)
	脾		1	1 (20%)	4 (80%)	5 (100%)
増	肝	1	5	6 (46%)	7 (54%)	13 (100%)
	肺	1	3	4 (66%)	2 (34%)	6 (100%)
混	脾	2	3	5 (55%)	4 (45%)	9 (100%)
	肝		1	1 (100%)		1 (100%)
主	肺	2	1	3 (75%)	1 (25%)	4 (100%)
	脾		1	1 (100%)		1 (100%)
滲	肝					
	肝					

らまとめて見ると以下の如くである。

i) 臓器別にみた結核菌の検出率

臓器と結核菌との関係を見ると(表6), 肺に41%, 肝に28%, 脾に22%に検出され, 肺に一番検出率が高いといえる。

ii) 臓器病変の性状と結核菌検出率との関係

各臓器病変の病理組織学的性状と結核菌との関係を見ると(表7), 肺では主増殖型に39%, 混合型に66%, 主滲出型に74%に検出され, 主増殖型が一番検出率が低かつた。脾では主増殖型に20%, 混合型に55%, 主滲出型に100%に検出された。又肝では主増殖型に54%, 混合型に100%であるが主滲出型の症例がないため比較が困難であるが, 各臓器共に主増殖型が一番検出率が低かつた。

iii) 臓器病変の程度と結核菌検出率との関係

臓器病変の程度と結核菌検出率の関係をみると(表8), 当然の事ながら各臓器共病変の強い

表 9

結核菌 乾酪化	臓器	陽 性			陰 性 (%)	計
		多 (+++)	少 (++)	小計 (+)(±)		
有	肺	1	3	4 (66%)	2 (34%)	6 (100%)
	脾		1	1 (100%)		1 (100%)
	肝	2	5	7 (77%)	2 (23%)	9 (100%)
無	肺	2	10	12 (39%)	21 (61%)	33 (100%)
	脾	2	8	10 (26%)	28 (74%)	38 (100%)
	肝				23 (100%)	23 (100%)
計	肺	3	13	16 (41%)	23 (59%)	39 (100%)
	脾	2	5	7 (22%)	32 (78%)	32 (100%)
	肝	2	9	11 (30%)	28 (70%)	110 (100%)

程検出率が高いようである。しかし病変の殆んどないと思われる(±)の病変に肺, 肝, 共に各1例, 又正常と思われる(一)の肝に3例の多きに菌の陽性を認められたことは注目すべきことであると思う。

iv) 臓器病変の乾酪化と結核菌検出率との関係

臓器病変の乾酪化の有無と結核菌との関係を見ると(表9), 各臓器共に乾酪化のないものは

表 8 臓器病変の程度と結核菌検出率との関係

結核菌 乾酪化 の程度	臓器	陽 性			陰 性 (%)	計
		多 (+++)	少 (++)	小計 (+)(±)		
(++)	肺	3	2	5 (71%)	2 (29%)	7 (100%)
	脾	2	5	7 (77%)	2 (23%)	9 (100%)
(++)	肝		2	2 (66%)	1 (34%)	3 (100%)
(十)	肺		10	10 (71%)	4 (29%)	14 (100%)
	脾				2 (100%)	2 (100%)
	肝		5	5 (83%)	1 (17%)	6 (100%)
(±)	肺		1	1 (7%)	12 (93%)	13 (100%)
	脾				5 (100%)	5 (100%)
	肝	1		1 (33%)	2 (67%)	3 (100%)
(一)	肺				5 (100%)	5 (100%)
	脾				16 (100%)	16 (100%)
	肝	1	2	3 (11%)	24 (89%)	27 (100%)

乾酪化のあるものに比して検出率は極めて低い。然し乾酪化が強く見られる病巣と比較的軽度の病巣との間では結核菌の検出率にあまり差は認められなかつた。又検出された菌量の点から見ると乾酪化の有無によつては有意の差は認められなかつた。

第4章 総括及び考按

著者は化学療法剤 SM, INH, PAS による二者及び三者併用療法を52週間の長期にわたつて施行した後の結核海狸について, Paraffin 切片を作製し, 各臓器内の結核菌を螢光顕微鏡法(矢崎氏法による)により検索した結果次の様な成績を得た。即ち二者併用群に於いては, SM・PAS 併用群では相当高度に結核菌が検出され, INH・PAS 併用群が SM・PAS 併用群に比較してすぐれているが, SM 或は INH を毎日投与した場合と間歇的に投与した場合との差は著明ではなかつた。これ等の結果は龔谷³⁾⁴⁾⁵⁾の成績の臓器内結核菌定量培養の結果と略々一致している。三者併用群即ち SM 毎日・INH 毎日・PAS 毎

日群及び SM 週 2 日・INH 週 2 日・PAS 毎日群の 2 群は、いずれも二者併用の何れの群と比較しても成績はすぐれていた。三者併用群の間では三者毎日併用群がすぐれているようであった。

又臓器別に見た結核菌の検出率では肺に最も多くの検出率を示し脾に最低の検出率を示したが、脾では 2 例に高度の検出率を示したものがあり、必ずしも脾内の結核菌が少ないとは思われない。臓器病変と菌の関係では主増殖型に検出率が最も低く、主滲出型に最も多く検出されたのは当然であろう。又病変の程度と菌との関係を見たが、殆んど完全に治癒していると思われる臓器に菌を検出したことは如何に結核の治療の困難であるかを思わせるものである。又乾酪化の有無と菌の関係では乾酪化のある臓器程菌の検出率が高かった。

以上本編に於いて得た組織内結核菌所見と前 3 編の病理組織学的所見から併せ考えるとやはり、抗結核剤を使用する場合、薬剤の副作用は勿論考慮に加えなければならないが効果の点から見れば連用投与法が幾分なりとも有利であると云える。これ等の成績は熊谷⁷⁾の云う S₂ 毎 I₂ 毎 P 毎の方式についても考えなければならない点を示唆していると思う。

第 5 章 結 論

抗結核剤 SM, INH, PAS を使用して二者及び三者併用療法を 52 週間施行した実験海鼠につ

いて剖検後組織内結核菌を螢光顕微鏡法（矢崎氏法）にて検索した結果、S 毎 I 毎 P 毎の三者併用群が最も成績がよく、S₂ P 毎併用群が最も成績が悪く、I 毎 P 毎併用群は三者併用群より少々劣る結果となつた。S 毎 P 毎と S₂ P 毎との差及び I 毎 P 毎と I₂ P 毎との差は著明ではなく、三者併用では毎日法が少々すぐれていた。

（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) Steele, J.D., Narodick, B.G. and Cadden, A.V. : J. Thorac. Surg., 1953, 26, 459.
- 2) 岡捨己他：結核長期化学療法，結核新書，34，190，1956，医学書院。
- 3) 蓑谷健比古：胸部疾患，2，（7），昭和33年
- 4) 蓑谷健比古：胸部疾患，2，（8），昭和33年
- 5) 蓑谷健比古：胸部疾患，2，（9），昭和33年
- 6) E.M. Medlar, S. Bernstein et al : Amer. Rev. Tuberc., 66, 36, 1952.
- 7) 熊谷岱藏外：日本臨床結核，16，特別号，1957.

（本論文の要旨は第 9 回通信医学総会に於て発表した。）

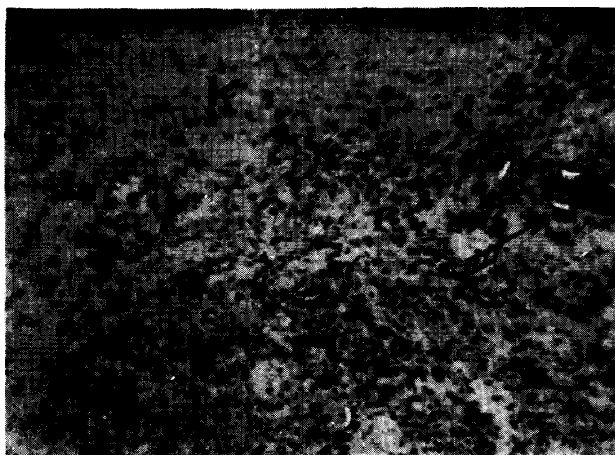


写真1 対照例の肺, H・E蛍光染色。
類上皮細胞は変性萎縮していて乾酪巣(K)の
部より周辺部に菌が見られる。

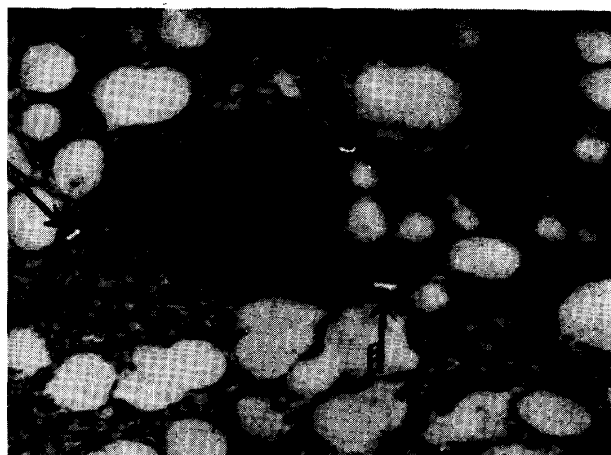


写真2 I 毎P 毎投与例の肺, 螢光,
H・F染色。

血管の周辺部に殆んど病変のない部にも菌が
証明される。

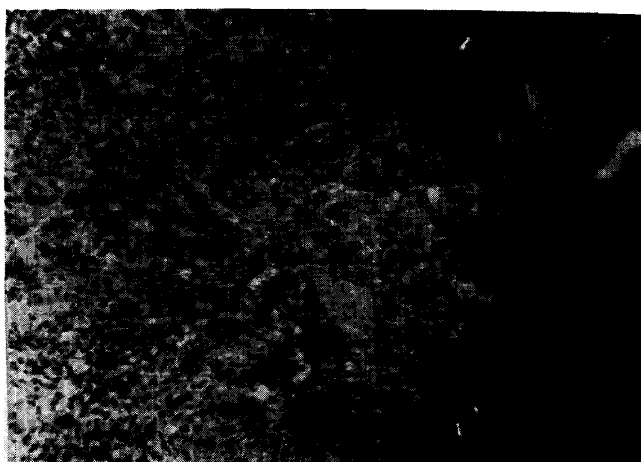


写真3 S₂I₂P 毎投与例の肺, 螢光,
H・E染色。

乾酪巣(K)の部には菌は認められなかった
が, 周辺部リンパ球の浸潤部に菌を認める。