

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2編〕 INH・PAS による長期併用療法に於ける
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

内 容 抄 録

INH 及び PAS を併用する場合、INH 週 2 日・PAS 毎日投与する場合と INH 毎日・PAS 毎日投与する場合との治療効果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、52 週間の治療を行ない、治療終了後一定期間放置し剖検を行ない、肺、肝、脾について、病理組織学的検索を行つた結果、INH 毎日・PAS 毎日投与群が INH 週 2 日・PAS 毎日投与群に比較して明らかにすぐれた効果を示すのを知つた。

第 1 章 緒 言

第 1 編に於て SM 及び PAS の併用治療実験に於いて、SM 毎日・PAS 毎日投与群が SM 週 2 日・PAS 毎日投与群に比較して病理組織学的所見の上で明らかに良い成績を収めたことを報告した。本編に於いては前編と殆んど同様な方法で INH 毎日・PAS 毎日投与法と、INH 週 2 日・PAS 毎日投与法との比較実験を企図し、海獺の実験的結核症を対象として、52 週間に亘つて治療実験をなし、治療終了後剖検し、肺、肝、脾について病理組織学的に検索したので報告する。

薬剤の効果を低下せしめずに、むしろ増強せしめつゝ一方に於て薬剤耐性菌の出現を遅延する方法として、Tempel¹⁾ 等の SM 及び PAS の併用療法を端緒として数多くのすぐれた実験報告がなされて来た。Isonicotinic Acid Hydrazide (INH) が登場するに及び INH を主剤として併用治療実験も数多く報告され、その効果はすぐ

れていると発表された。即ち Scadding²⁾ は INH と PAS の併用の効果を高く評価し、Muschenheim³⁾ も INH・PAS 連日併用が種々の点で有利であると認めている。又 INH 及び PAS の使用方法については、厚生省結核療法研究協議会⁴⁾(療研) に於て 324 例に、A) PAS 10g 毎日・INH 0.2g 毎日、B) PAS 10g 毎日・INH 0.2g 週 2 日、C) INH 単独 0.2g 週 2 日、D) SM 1g 週 2 日・INH 0.2g 週 2 日なる 4 群にわかれ、3 ヶ月投与後の結果では、喀痰中結核菌陰性化では A 群が最もよく X 線所見も A 群がよく、耐性菌出現でも又 A 群がすぐれているといつてゐる。諸家の報告では、INH 毎日・PAS 毎日群がすぐれているように見られるが、耐性菌出現等ではあまり効果は変わらないと云う人⁵⁾ もある。そこで私は前述せるように長期化学療法を行なつた場合に、INH 毎日・PAS 毎日投与法と INH 週 2 日・PAS 毎日投与法のいずれがすぐれた効果を示すかを病理組織学に検索した。同僚蓑谷⁶⁾ は INH・PAS 併用療法に於いて、海獺の実験的前眼部結核症を対象として観察した結果と臓器内結核菌定量培養の結果とを併せた成績で INH 毎日・PAS 毎日投与法が INH 週 2 日・PAS 毎日投与法より明かにすぐれていと述べて居るが、著者は之を更に病理組織学的に検討した次第である。

第 2 章 実験材料及び実験方法

第 1 編第 2 章に記述した如く、体重 500g 前後の健康海獺を使用し、接種結核菌株其の他実

表1 実験群の編成

群	匹	投与の方法	略記
第Ⅰ群	9	INH・PAS 毎日投与	I 毎 P 毎
第Ⅱ群	9	INH週2回 PAS毎日投与	I ₂ P 毎
第Ⅲ群	12	無 処 置	Control
INH 6mg/kg 経口投与 PAS 200mg/kg 経口投与			

験方法は前編と同様である。

治療群の編成及び投与方法は表Ⅰに示すように実験海狸各9匹を1群とし3群を編成し、Ⅰ群とⅡ群は治療群とし、Ⅲ群は無処置対照群とした。治療群は各群共に52週間とし、投薬量はINH 6mg/kg 及び PAS 200mg/kg とした。

観察方法は治療終了後、1週間放置してから剖検し、肺、肝、脾について肉眼的な結核病変を観察した後に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、Bielschowsky の赤崎氏変法による鍍銀染色をなし、各臓器の病理組織学的所見を、類上皮

表2 臓器の病理組織所見 (H・E染色, EVG 染色, 鍍銀染色) p.10.

投与法	No	生存期間 W	病 理 組 織 所 見		
			脾	肺	胞
I 毎	51	52W	—	+	—
	96	52W	+	—	—
	48	52W	—	+	—
	47	52W	—	—	—
	88	52W	—	—	+
P 毎	27	52W	—	—	—
	97	52W	—	—	—
I ₂ P 毎	16	52W	—	+	+
	90	52W	—	—	—
	69	52W	卅	+	+
	26	52W	—	+	+
	15	52W	—	+	—
対 照 群	17	32W	卅	卅	卅
	59	26W	卅	卅	卅
	44	22W	卅	卅	卅
	24	18W	卅	卅	卅

細胞或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(卅)とし、その中間に属するものを(++)として概括的に表に示し、詳細なる組織学的所見は別に、膿瘍形成部結核肉芽層及びその周囲組織に分けて記述した。

第3章 実験成績

1. 対照群

第1編第3章に記述した如く、肺、肝、脾共に全例を通じて病変は高度で、結核結節は乾酪化の傾向強く一部膿瘍を形成せるものを認める。類上皮細胞は原形質の豊富な細胞が多く変性萎縮したものが少なく、膠原線維細胞の増殖は著明であり、結節に於いて円周性或は求心性に増殖している。(写真1) 又周囲のリンパ球及び小円形細胞等の炎症性反応も著明に認められ、(写真2)肺胞壁の肥厚及び毛細血管の拡張充血も著明であり、治癒傾向は非常に弱い。

2. 治療群

1) 肺

I 毎 P 毎の所見は全般に軽度で殆んど病変らしきものを認めない。全例を通じて、対照群に見られる様な結核結節は認められない。たゞ1例の肺に於て、治癒の非常に進んだと思われる小集簇のみが見られた。例えばリンパ球及び塩基性単核細胞からなる小集簇、類上皮細胞の萎縮及び変性を示し、且つ細胞間隙が疎らにして巨細胞を含む小集簇、或は中心部はリンパ球及び小円形細胞よりなる小集簇の如きである。又肺胞壁の肥厚も軽度で嗜銀線維の増生と膠原線維の増殖も極めて軽度であるが、血管の充血は中等度に認められ血管外出血も認められる。(写真3) 以上の如くこの治療群は治癒傾向が非常に強い。

I₂ P 毎治療群も全体的に見ると治癒の傾向は強いが、I 毎 P 毎治療群に比しては弱いようである。全般に肺胞壁の肥厚、毛細血管の拡張充血及びリンパ球或は小円形細胞の浸潤は群に比して強い。結核結節としては血管を中心としてリンパ球の小集簇が認められる程度で、類上皮

細胞は萎縮し細胞間隙は疎になつてゐる。嗜銀細胞及び膠原線維の増殖も軽度である。たゞ1例に於いては中心部が乾酪化し、一部膿瘍化し、膿瘍の中には小円形細胞が少しく混在していた。膿瘍の外側は空隙の多い核の薄い、細胞間が疎らになつた類上皮細胞よりなり、層は厚かつた。又嗜銀線維は乾酪巣中に入りこみ、増殖が高度であつた。(写真4) 肺胞壁の嗜銀線維の増殖も著明であつたが、リンパ球の浸潤は割合に少なかつた。以上を総合判定すると I_2 P 毎群は I 毎 P 毎群に比し治癒傾向が劣るようである。

2) 肝

I 毎 P 毎投与群の病変は軽度で殆んど病変らしきものを認めない。小葉内に硝子化したものだけが残存し、周囲に少数の小円形細胞だけが浸潤し、嗜銀線維の増殖も軽度である。 I_2 毎 P 毎投与群は I 毎 P 毎投与群に比較して異常所見が多く見られ、主として萎縮した結節即ち、リンパ球と塩基性単核細胞よりなる小集簇及び胞体内に空泡の多い殆んど変性萎縮した類上皮細胞よりなる結節が見られる。少数には嗜銀線維の増殖軽度である小集簇と変性萎縮した結節の中央部が硝子化したものだけが残存し、周囲に正常肝細胞の認められる病巣があるが、全体的に病変は軽度で治癒傾向は強いが、I 毎 P 毎群には劣る。

3) 脾

I 毎 P 毎治療群は全体的に治癒傾向が強く見られる。濾泡部の結核結節としてはリンパ球及び小円形細胞の小集簇と、層の薄い類上皮細胞で巨細胞を含むものとがある。たゞ1例に於いて中心部が一部乾酪化し類上皮細胞は殆んど認められず、外側にリンパ球浸潤のみのある病変を認めたが其以外では一般に治癒傾向が非常に強い。

I 毎 P 毎群は全般に I 毎 P 毎と同様な所見であるが、1例に於て全体にわたつて病変の高度なものが見られた。即ち結節は多数のものが融合して、類上皮細胞層に於ては膠原線維の増殖が著明にして、膠原線維が乾酪巣内に侵入して居り、外側のリンパ球の浸潤は中等度であつた。又リン球と類上皮細胞との薄い層からなる

結節も存在するが、細胞浸潤は高度ではなかつた。即ち一般に病変は軽度である。

以上の如き結果より見ると、肺、肝、脾共に I 毎 P 毎投与群は I_2 P 投与群に比較して治癒傾向は少しくすぐれているようである。

第4章 総括及び考按

INH についての病理組織学的作用に就いては Ibiapina⁷⁾ 等は INH は浄化作用強く、SM は線維化作用が強いと述べ、本邦に於ては、岩崎⁸⁾ は SM 又は INH の投与により肺胞内の滲出は速やかに減じ胞隔にのみ浸潤を残すが、これも次第に消失し、殆んど完全治癒が出来ると云い、類上皮細胞結節が主体である細葉性肺結核には化学療法の影響は顕著であると云つてゐるし、黒羽⁹⁾ は、INH は結核病巣の著しい充血や滲出現象を現し、此のため乾酪物質は軟化して誘導気管枝より排出されるが、SM や PAS では乾酪物質の濃縮が著しいと云い、更に病巣が治癒すると非特異性の瘢痕となるから、化学療法の目的は特異性を非特異炎に変えることであつて INH は乾酪巣の特異性肉芽組織を変える作用が著明であると述べてゐる。大里¹⁰⁾ は乾酪質の排除は INH だけが持つている作用でなく、安静のみでも 15.4%、SM+PAS 療法で 47.1%、INH+PAS 療法で 66%、INH+PAS+SM 療法で 66% の排除が見られるが、しかし一般に INH 投与群に高率であると認めている。三井¹¹⁾ も又浄化空洞の成立に INH が重要であると述べてゐる。以上結核病巣に対する化学療法剤の作用に関する諸家の考えを要約すると、SM は病巣の線維化が強く、INH は乾酪物質の融解作用の強いことが多くの人に認められている様であるが、動物実験に於て、INH 毎日・PAS 毎日投与法と INH 間歇、PAS 毎日投与法との効果を病理組織学的立場から比較した成績はあまり見あたらない。又特に長期化学療法のものはいずれもないようである。たゞ蓑谷⁶⁾ は前述せる2投与方法の治療効果の比較実験を海狸の実験的前眼部結核症と臓器内結核菌定量培養より検討し、INH 毎日・PAS 毎日投与群が INH 週2日、PAS 毎日群に比較して明らかにすぐれた

効果を収めたと報告して居る。

著者は病理組織学的検索を企図して、蓑谷⁶⁾と同様に海猿を使用して、52週間に亘つて治療実験を行い剖検し、肺、肝、脾について上記方法にて実験を行ない上述の結果を得た処、蓑谷⁶⁾が捕えた様な著明な差違は認められなかつたが、肺、肝、脾の何れに於いてもI 毎P 毎はI₂P 毎より或る程度勝れた成績を示したのである。第1編で述べたように2剤併用による治療を行なう場合、1剤を間歇的に使用するような消極的な方法より積極的に2剤を連日投与する方法の方が望ましいと考えられる。殊にINHはSMと違つて重篤な副作用が認められないのであるから此の感は一層深いのである。

第5章 結 論

海猿の実験的結核症を対象として、INH 毎日・PAS 毎日投与法及びINH 週2日・PAS 毎日投与の2種の併用療法を約1ケ年行つた後その内臓の結核病変を病理組織学的に検討した結果、INH 毎日・PAS 毎日投与群がINH 週2日・PAS 毎日に比較して或る程度すぐれた効果を示した。

(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寮養所長小松知爾博士に深謝する。)

文 献

- 1) Tempel C.W. et al : Amer. Rev. Tuberc., 63, 295, 1952.
- 2) Scadding J.G. : Lancet II, 99, 1955.
- 3) Muschenheim C. : Amer. Rev. Tuberc., 72, 1, 1955.
- 4) 厚生省療研：日本医事新報，1540，4215，昭和28年
- 5) 堂野前維摩郷：日本結核全書6，199，昭和32年，金原出版株式会社
- 6) 蓑谷健比古：胸部疾患，2，(8)，1957.
- 7) A. Ibiapina et al : 13th Conf. of the International Union Against Tuberculosis. Co-Reports on the first Subject. 13, 1954.
- 8) 岩崎竜郎：結核，30，増刊号，1，1955.
- 9) 黒羽武：日本結核全書6，245～246，昭和32年，金原出版株式会社
- 10) 大里敏雄：結核研究の進歩，13，47，1956.
- 11) 三井美澄：結核研究の進歩，14，188，1956.

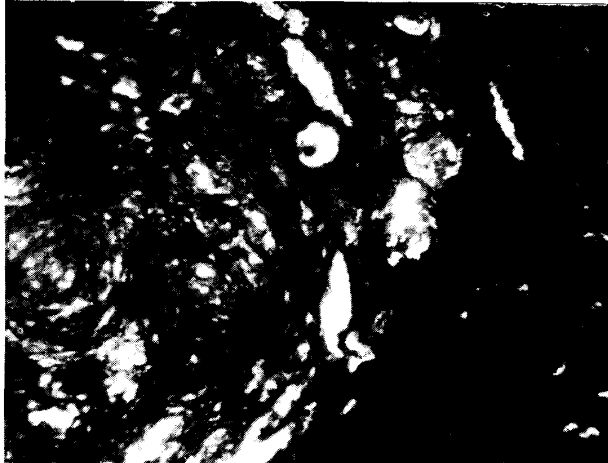


写真1 対照例の脾，鍍銀染色。
結節周囲に増殖した線維は輪状の方向を示している。

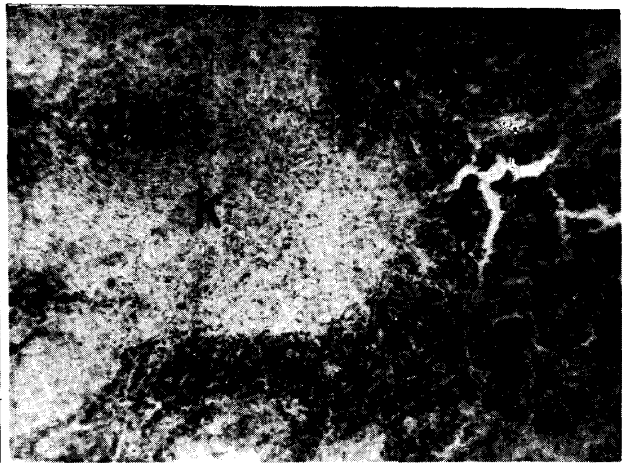


写真2 対照例に於ける脾，H・E染色。
乾酪巣(K)は写真1に示す様な著明な線維増殖が認められる。周辺部には類上皮細胞は認められずリンパ球と出血(B)が認められる。

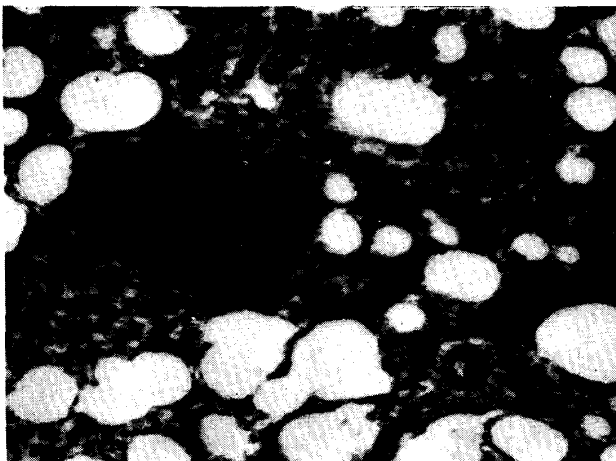


写真3 I 毎P 毎投与例の肺，H・E染色。
血管には充血が見られ周囲に出血が見られ，リンパ球が混在している。

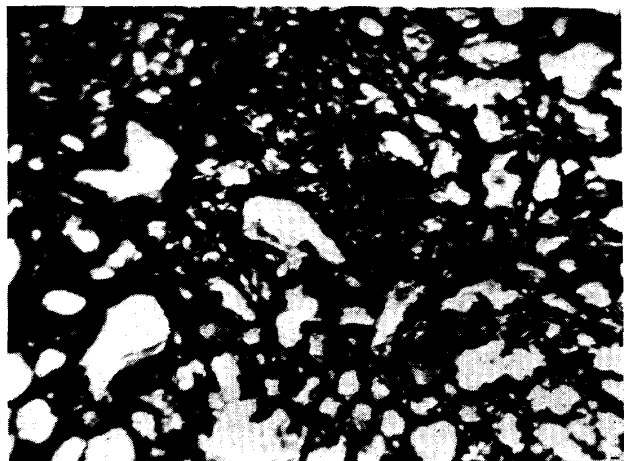


写真4 I₂P 投与例の肺，鍍銀染色。
乾酪巣の嗜銀線維の増殖である。肺胞壁の嗜銀線維の増殖は著明であり，乾酪巣の部分にも嗜銀線維の存在が認められる。