

腎臓結核の化学療法に関する実験的研究

大阪大学医学部皮膚科泌尿器科教室（主任 谷村教授）

助 手 蔭 山 亮 市

Experimentelle Untersuchungen über die Chemotherapie
der Nierentuberkulose

Ryoichi KAGEYAMA

*Aus der Dermato-Urologischen Universitätsklinik Osaka**(Director : Prof. T. Tanimura)*

Zusammenfassung :

Verf. infizierte experimentell die Niere der Kaninchen mit Tbc und untersuchte nach chemotherapeutischer Behandlung histologisch die dabei erzielten Erfolge.

1) Verf. injizierte Typus bovinus in Nierenparenchym, um experimentelle Nieren-Tbc zu erhalten. Beim alleinigen Verabreichen von PAS, Promin bzw. Tibione (TB 1) beobachtete Verf. mehr oder weniger Wucherung des Bindegewebes der Herde, somit auch jedesmal eine heilende Tendenz. Jedoch stellte Verf. fest, dass die alleinige Dosierung jedes Chemotherapeuticums keine endgültige Erfolge erzielen konnte.

2) Verf. injizierte Typus bovinus in die Nierenarteria der vorher mit BCG behandelten Kaninchen, wodurch chronische Nieren-Tbc mit käsiger Degeneration experimentell verursacht wurde. Diesen Versuchstieren verabreichte Verf. Tibione kombiniert mit Streptomycin, Minophagen AT oder PAS und untersuchte die Resultate histochemisch.

3) Die käsigen Herde waren histochemisch Feulgen-positiv und Verf. beobachtete pyroninophile und methylgrün-positive Kernbruchstückchen sowie die Pyknose. Während das Cytoplasma der infiltrierten Lymphozyten der Kontrolltiere Feulgennegativ und pyroninophil war, erwies sich das der mit den Chemotherapeutica kombiniert behandelten Tiere als Feulgen- und methylgrün-positiv.

4) Verf. stellte ferner fest, dass von behandelten Tieren diejenige Gruppe, die die Kombinationsbehandlung von Tibione und Streptomycin bekam, im Vergleich zu den anderen Gruppen bessere Erfolge zeigte.

第 1 篇 腎実質内結核菌直接注入法による実
験的家兎腎結核の治療

本論文要旨は昭和26年 4 月第39回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

I 緒 言

結核に対する化学療法の実験的研究に関しては Rich 及び Follis (1938年)¹⁾ 以来多数試みられているが、腎病変は殆んど顧みられていない。

殊に腎結核の化学療法の実験研究に就ては僅かに臓器酵素による化学製剤の加水分解を検討した鮎川 (昭和5年)²⁾ の研究があるのみである。

最近学会の注目を惹いている新結核剤或は抗生物質による結核の治療については他臓器は別として、腎結核に対しては数氏の報告があるが未だ充分なる検討が加えられていない。

況んや実験的腎結核に対する各種治療剤の作用に関する組織学的所見に関する研究は極めて興味あるものであるが、未だ何人も之に手をつけていない現状である。

ここに於て余は家兎腎臓に結核を起さしめ、之にパス、プロミン、チビオンの3種化学剤を以て治療を加え、之等の腎結核に及ぼす影響について、殊にその病理組織学的所見に検討を加えた。

II 実験方法

体重 3 kg 内外の成熟雄性白色家兎の左側腎臓を手術的に露出し、腎外側略々中央に於いて注射針を約 1 cm の深さで腎盂方向に向つて刺入し、竹尾結核研究所保存の強毒牛型結核菌三輪株培養3週間目のものを生理的食塩水にて 1,000倍浮游液として、その菌液

0.1 cc 注入した。その後約 1 カ月を経て次の3種類の化学剤を投与した。即ちパスは10%溶液 5 cc を皮下注射し、プロミンは50%溶液 0.2 cc を毎日同じく皮下注射し、チビオンは Pro kg 4 mg 即ち 0.1 cc を毎日経口的に投与し、猶対照には生理的食塩水を毎日皮下注射した。

その後 1 カ月乃至 2 カ月を経て、動物を空気栓塞で致死せしめ、仔細に病変を観察し、更に組織を型の如く処理して染色し病理組織学的に検索した。

III 実験成績

各実験例については附表及び写真を以て示すこととし、以下総括的所見についてのみ記載する。

A. 対 照 群

5 頭の家兎に就て行い、菌注射のみで、治療を行わなかつた。

肉眼的所見：被膜は一般に稍々肥厚し、1 例に於て髓質に小結節をみたが、他例では何れも腎実質全層に跨る巨大乾酪巣を発生していた。

組織学的所見：病変は異常に大なる結核結節及び多数の融合結節より成り、その中心は著明な凝固壊死に陥っている。其他の上皮様細胞のみで乾酪変性を示さない部分もある。乾酪巣は巨細胞を混じた上皮様細胞縁をもつてとりまかれ、更にその周囲にはリンパ球多数の形質細胞を伴う浸潤を認め、殊にその部に多数の拡張せる毛細血管が存在する。

このような構造を有する病巣が大小種々互に集簇してみられる。結核巣に遠い部分では、血管の充血、出血ないし比較的疎な細胞浸潤、細尿管上皮の空胞変性、硝子様円柱等がみられた。

対 照 群

動物 番 号	体 重		菌接種 日 時	死 亡 日 時	接種後 生 存 日 数	肉眼的所見				組 織 学 的 所 見						
	試験前	試験後				被膜 肥厚	結節形成			乾酪 変性	巨細胞	上皮 様細胞	リン パ球	形質 細胞	結締 組織	細尿管 上皮変性
							皮	髓	境							
No. 1 ♂	2,400 g	2,200 g	6月21日	7月21日	30日	—	—	+	—	+	—	+	+	—	—	+
No. 2 ♂	2,480 g	2,150 g	6月21日	8月11日	51日	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+
No.21 ♂	3,180 g	2,270 g	6月21日	8月1日	41日	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+
No.29 ♂	2,820 g	1,470 g	6月21日	7月21日	30日	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+
No.37 ♂	2,830 g	1,800 g	8月18日	9月29日	42日	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—	+

B. パス群

5頭の家兎を使用し、毎日10%パス溶液 5 cc を注射した。注射回数30~95回、投与総量15 g ~47.5 g、平均 22.3 g。

肉眼的所見：腎被膜は一般に相当肥厚し、腎表面に半米粒大ないし大豆大の結節あり。剖面に於て、米粒大の結節が髓質にまた皮髓両質の境より更に深く髓質に渉つて多数の結節が散在する。なお1例に於て髓質

中にクサビ型に乳頭尖端に及ぶ大きな結節の存在を見た。

組織学的所見：結節の中心は乾酪壊死に陥り、2例に於て所々石灰沈着を示し、結締組織増殖は相当著明である。細胞浸潤はリンパ球を主とし、少数の形質細胞より成り、隔壁を形成しているものもある。また巨態細胞、上皮様細胞浸潤も相当著明、なお多少周辺の血管は拡張し充血著しい。

パス群

動物番号	体 重		菌接種 日 時	死亡 日 時	接種後 生存 日 時	接種後 薬剤投与 回数	接種後 総量	肉眼的所見		組織学的所見					
	試験前	試験後						被膜 肥厚	結節形成 皮 髓 境						
No. 5 ♂	3,180 g	3,100 g	6月21日	8月21日	62日	35	18.5 g	—	+	+	+	+	+	+	+
No.32 ♂	2,830 g	2,150 g	7月29日	11月25日	119日	95	47.5 g	+	+	+	+	+	+	+	+
No.34 ♂	3,250 g	2,580 g	7月29日	9月21日	54日	31	15.5 g	+	+	+	+	+	+	+	+
No.49 ♂	2,740 g	1,900 g	9月28日	11月27日	61日	30	15.0 g	+	+	+	+	+	+	+	+
No.56 ♂	2,850 g	2,100 g	9月28日	11月27日	61日	30	15.0 g	+	+	+	+	+	+	+	+

チビオン群

動物番号	体 重		菌接種 日 時	死亡 日 時	接種後 生存 日 時	接種後 薬剤投与 回数	接種後 総量	肉眼的所見		組織学的所見					
	試験前	試験後						被膜 肥厚	結節形成 皮 髓 境						
No.15 ♂	2,750 g	1,800 g	9月28日	11月27日	61日	30	0.3	+	+	+	+	+	+	+	+
No.25 ♂	2,800 g	1,750 g	9月28日	11月27日	61日	30	0.3	+	+	+	+	+	+	+	+
No.27 ♂	2,950 g	2,840 g	7月29日	9月20日	53日	30	0.3	+	+	+	+	+	+	+	+
No.50 ♂	3,000 g	2,460 g	7月29日	10月20日	83日	60	0.6	+	+	+	+	+	+	+	+
No.53 ♂	3,100 g	2,600 g	7月29日	10月20日	83日	60	0.6	+	+	+	+	+	+	+	+

ブ ロ ミ ン 群

動物番号	体 重		菌接種 日 時	死 亡 日 時	接種後 生 存 日 数	薬 劑 投 射 注 入 数 総 量	肉眼的所見			組 織 学 的 所 見															
	試験前	試験後					被膜肥厚	結節形式	乾酪変性細胞	三態上皮細胞	リンパ球細胞	形質細胞	結合組織	石灰沈着	細尿管壁拡張	管腔内血液									
No.11 ♂	2,750 g	1,640 g	9月28日	11月27日	61日	30	1.8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No.31 ♂	3,150 g	2,100 g	9月28日	11月27日	61日	30	1.8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No.48 ♂	2,950 g	2,500 g	9月28日	11月27日	61日	30	1.8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No.54 ♂	2,740 g	2,300 g	7月29日	10月20日	83日	60	3.6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
No.55 ♂	3,100 g	2,700 g	7月29日	10月20日	83日	60	3.6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

C. チ ビ オ ン 群

5頭の家兎を使用し、毎日チビオンを1頭につき0.01gを内服せしめ30～60日に及んだ。

投与総量0.3g～0.6g平均0.42g。

肉眼的所見：腎臓の被膜肥厚、腫脹は一般に著しい。表面に大豆大の腫瘍を示すものあり、剖面に於て菌注射部位に相当して米粒大から大豆大の結節を腎実質の各層に認めた。

組織学的所見：髓質深部にまで及ぶ巨大結節を示す

ものもあり、また大小種々の乾酪巣が多発し互に集合せるもの等がある。結節の中心は乾酪変性を示すものが多く、その周辺に細胞浸潤を見るが、上皮様細胞及びリンパ球は比較的少く、形質細胞浸潤は極めて軽い。結核組織増殖は存在するが、バス群に比較して軽度である。血管の拡張、充血は一般に比較的軽少である。

D. プ ロ ミ ン 群

5頭の家兎を用い、1頭につき毎日30%プロミン0.2ccを注射した。注射回数30～60回投与総量1.8g～3.6g平均2.52g

肉眼的所見：腎被膜肥厚は軽く、米粒大ないし大豆大の結節は皮質より髓質に多く認められる。

組織学的所見：皮質から乳頭部に及ぶ巨大結節を示すものもあるが、一般に皮髓境から髓質深部に多数の結節が散在する。その中心は強い乾酪壊死に陥り、リンパ球浸潤が強く、上皮様細胞少々少く、巨細胞、形質細胞は極めて僅少である。結核組織増殖は一般に少々強く現われている。

IV 総 括 と 考 按

腎結核の化学療法を検討するため、余は先づ実験的に家兎に腎結核を發症せしめ、之に化学療法を行い、その効果を比較検討した。

即ち先づ牛型結核菌を家兎腎実質内に直接注射して腎結核を起さしめ、次いで各種化学剤を投与してその作用を検査した。原田（昭和17年）³⁾は人型結核菌を直接家兎の左腎実質内に注入して皮質及び髓質に於ける結核性変化を観察しているが、家兎は人型結核菌に感受性少く自然治癒も起り得る点などあり、かかる実験には適當ではない。

故に余は家兎に感受性大なる牛型結核菌を用いた。文献を見るに Sporer 及び Greenberger (1950年)⁴⁾は家兎の腎実質内に強力な毒力を有する牛型結核菌 $\frac{1}{10000}$ mg～ $\frac{1}{500000}$ mg を

注入し、 $\frac{1}{500000}$ mg の微量によつてもなおよく他の臓器に広汎なる血行性播種を示しながら腎結核の発生を認め、腎結核の発病は菌量よりむしろ菌の毒力に左右されることの大なることを説いた。余は原田の法に従い、成熟雄性家兎の

一側腎（左側腎）実質内に強毒牛型結核菌三輪株培養3週間目のものの比較的大量（ $\frac{1}{10000}$ mg）を注入し、約1カ月後該腎並に他側腎及び他の臓器の変化を詳細に検査し、更に三輪菌を以て同様に前処置した家兎（実験的腎結核家兎）にパス、プロミン、チビオンの3種の薬剤を投与し、その作用を検討した。

対照群では注射側腎に肉眼的に粟粒大から大豆大の定型的結核節がみられ、その中心は乾酪壊死に陥っている。組織学的には定型的結核節像を示し、著明なリンパ球、上皮様細胞浸潤があり、中心は強く乾酪変性し、結締組織増殖は何所にも殆んど認めなかつた。

次に治療群では肉眼的病変は対照群と大差はないが、組織学検査により、結締組織増殖が対照よりも稍々著明で治癒的傾向は示すように思はれる。而してこれ等薬剤に於ける優劣はさまで著明ではないが、強いて云えばパス群に於て稍々著しく、チビオン群が最も軽くプロミン群ではその中間に位するを知つた。

なおパス群では乾酪変性を示した病巣内に石灰沈着を来したものの2例があつた。何れにしてもこれ等化学剤の単独投与では決定的効果を収め得ないものであらうと思はれる。

V 結 語

1) 家兎の腎実質内に牛型結核菌を直接注入して、実験的に腎結核を発症せしめ、これにパスプロミン、チビオンを投与し、その効果を組織学的に比較検査した。

2) 何れの薬剤にあつても多少とも結締組織増殖を来し、治癒的傾向を示すことを認めた。而してその作用はパス群に於て最も著しく、チビオン群最も軽く、プロミン群はその中間に位するをみた。なおパス群では2例に乾酪病変中に石灰沈着を来した。

3) 実験的腎結核に対しては以上の如き化学剤単独投与では決定的効果を収め得ない事がわかつた。

参 考 文 献

1) A. R. Rich and R. H. Follis Bull. Johns.

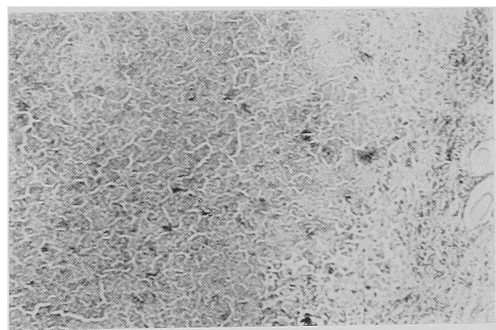
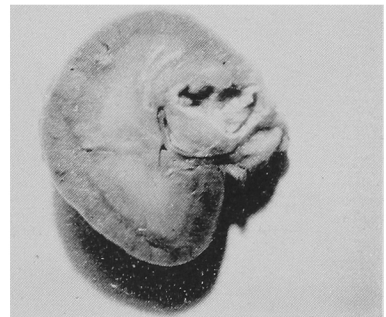
Hopkins Hosp., 62: 77, 1938.

2) 鮎川武一郎：皮尿会誌，30：1280，昭5.

3) 原田儀一郎：日泌会誌，32：197，昭17.

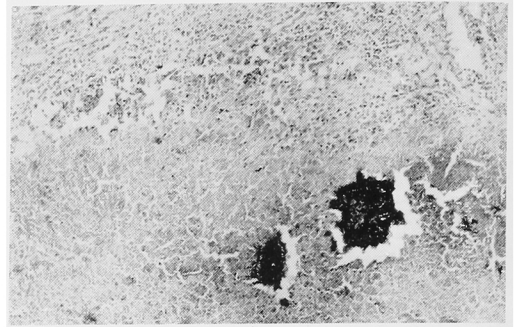
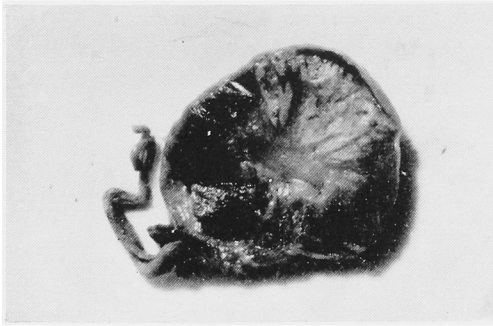
4) A. Sporer and M. E. Greenberger
Am. Rev. Tbc., 61: 4, 1950.

対 照 群



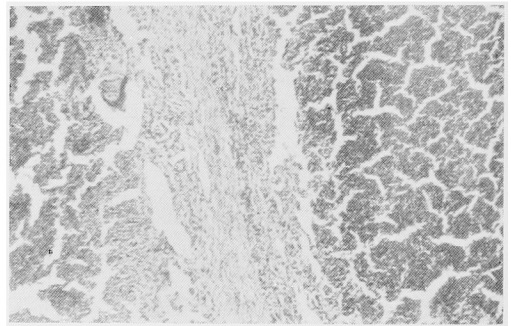
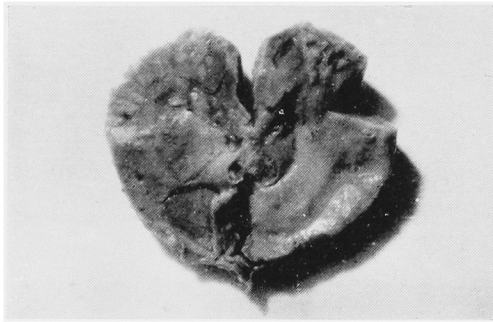
ヘマトキシリンエオジン染色（弱拡大）

パ ス 群

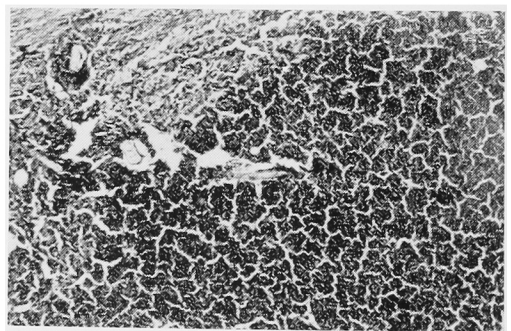
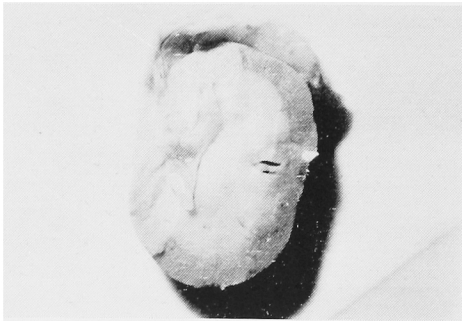


ヘマトキシリンエオジン染色（弱拡大）

チ ビ オ ン 群

ヘマトキシリンエオジン染色（弱拡大）
乾酪壊死をかこむ結締組織とリンパ球浸潤

プ ロ ミ ン 群

ヘマトキシリンエオジン染色（弱拡大）
結締組織隔壁

第2篇 腎動脈内結核菌注入法による実験的 家兎腎結核の治療

本論文の要旨は昭和28年4月第41回日本泌尿器科学会総会にて発表した。

I 結 言

前回の実験に於て余は家兎の腎実質内に直接牛型結核菌を注射して腎結核を発症させ、之に種々の化学療法を行つたが、菌の毒力が強かつた為か、病巣の破壊が甚しく、これ等化学剤単独投与では決定的の效果を知る事が出来なかつた。よつて今回はBCG前処置家兎の腎動脈内に牛型結核菌を注入して腎結核を起さしめ、之に種々の化学剤の合併投与を行い、その治効を検討した。

II 実験方法

実験動物には前回同様体重3kg内外のツベルクリン陰性白色雄性家兎を用い、その腹部皮内数カ所にBCG 4mgを接種すると、その後3週間前後にて10倍旧ツベルクリン皮内反応が陽性になる。その後一定期間を経て手術的に左腎を露出し直接腎動脈内に竹尾結核研究所保存の強毒牛型結核菌三輪株培養3週間目のもの $\frac{1}{10000}$ mgを注入した。即ち先ず $\frac{1}{1000}$ mg生理的食塩水浮游液を無菌的に作りこれに0.2%滅菌ゼラチンを加え、その0.1ccを用いた。

かくてその後約40日を経過すると動物は何れも体重著明に減少し、尿中蛋白陽性また赤血球を認めた。而して治療を行わない対照死亡群中には既に結核結節の発現をみたのでその後本実験を開始した。本実験は結核菌注入後概ね1.5～3ヵ月（一部は40日後）を経

て開始し、化学剤としてはチビオン1日量0.01gストレプトマイシン1日量0.05gパス1日量0.5gネオミノファージンAT1日量0.1ccなどを用い、殊にこれ等を合併使用してその効果を判定した。加療後多くは60日を経て（中にはなお少数日の数例もあつた）空気栓塞によつて致死せしめ、左腎臓を剔出し、病理組織学的に検索した。染色には通常の方法以外にチールネールセン染色、Feulgen 核酸反応、Brachetのピロニンメチル緑染色などを行つた。

III 実験成績

各実験例については附表、写真を以て示すこととし以下総括的所見についてのみ記載する。

A. 対 照 群

6頭の家兎を用い、BCG接種後菌注射のみを用い治療は施さなかつた。

肉眼的所見：腎表面、皮質、皮質髓質境界部などに半米粒大ないし小豆大の結節を認めた。

組織学的所見：該結節の中心部は壊死に陥り、Feulgen 反応陽性でピロニン、メチル緑染色でメチル緑好性のものと、ピロニン好性のものとが混在し、その周囲に上皮様細胞、リンパ球、形質細胞から成る細胞浸潤を示した。これ等の細胞の細胞質はFeulgen 反応陰性、ピロニン好性であつた。所々細尿管内にFeulgen 反応陽性でピロニン好性の尿円柱を証明した。また血管の拡張、充血と糸球体の充血とがあり、所々間質の血管にも充血が認められる。しかし結締組織の増殖は一般に軽度であつた。

第1表 対 照 群

動物番号	体 重		BCG 接 種 日 後	菌接種 日 時	屠 殺 日 時	菌接種 後生存 日 時	肉眼の所見				組織学的所見				
							被膜 肥厚		結節形成		乾酪 変性	上皮 様細胞	形質 細胞	リン パ球	結締 組織細胞
	試験前	試験後					皮	髓	境						
No. 5 ♂	3,300	1,850	3月22日	4月20日	7月4日	76	±	+	—	—	+	+	+	±	±
No.13 ♂	2,970	1,950	11月7日	12月21日	5月26日	157	±	+	—	+	+	+	+	±	±
No.15 ♂	3,150	2,000	11月7日	12月21日	2月25日	69	±	±	±	±	±	±	±	±	±
No.16 ♂	2,830	2,500	11月7日	12月21日	4月12日	113	±	±	—	±	±	+	+	+	+
No.17 ♂	2,950	1,500	11月7日	12月21日	4月28日	129	±	±	±	±	±	±	±	±	+
No.23 ♂	3,200	1,750	11月7日	12月21日	4月30日	131	±	±	±	±	±	+	±	±	±

組織化学的所見

	乾酪変性		上皮形質	リン	結締	尿管
	核破片	核濃縮	細胞質	細胞質	細胞質	
Feulgen 反応	+	+	-	-	-	+
ピロニン好性	++	+	+	+	+	+
メチル緑好性	++	+	-	-	-	-

B. 本実験群

1) ストレプトマイシン, チビオン併用群

5頭の家兎を使用し, 毎日チビオン 0.01 g とストレプトマイシン 0.05 g とを投与した. 投与回数60回, 投与総量チビオン 0.6 g, ストレプトマイシン 3 g.

肉眼的所見: 腎被膜は一般に相当強く肥厚し, 周囲

との癒着甚しく剝離困難であつた.

被膜にも数個の粟粒大の小結節があり, 断面に於ては皮質髓質深部に粟粒大ないし半米粒大の小結節を認めた.

組織学的所見. 皮質の中央に形質細胞とリンパ球との集合があり, 形質細胞の細胞質は Feulgen 反応陰性, ピロニン好性, リンパ球の細胞質は Feulgen 反応陽性, メチル緑好性である. その周囲に軽い結締組織増殖とその部の血管に強い充血拡張とが認められる. 髓質中の結節の中心は壊死に陥り, Feulgen 反応陽性でピロニン好性のものとメチル緑好性のものが混在し, その中に Feulgen 反応陽性でメチル緑好性の核濃縮像がみられる.

血管の周囲には形質細胞, リンパ球を混じた浸潤巣がありうちにラングスハンス巨細胞を混じるものあり, またその附近には一般に結締組織の増殖が著明である.

第2表 ストレプトマイシン, チビオン併用群

動物番号	体 重		BCG 接 種 日 時	菌接種 日 時	屠 殺 日 時	菌接種後 生存日数	薬剤投与 注射回数	与 薬 量	肉眼的の所見				組織学的の所見				
	試験前	試験後							被膜肥厚	結節形成			乾酪変性	上皮様細胞	形質細胞	リンパ球	結締組織細胞
										皮	髓	境					
No. 2 ♂	3,300	2,490	3月22日	4月20日	10月1日	164	60	ST T 3g 0.6g	±	+	—	—	—	+	+	+	±
No. 7 ♂	2,730	1,910	3月22日	4月20日	10月1日	164	60	ST T 3g 0.6g	+	—	+	+	+	+	卅	卅	卅
No.10 ♂	3,100	2,560	3月22日	4月20日	10月1日	164	60	ST T 3g 0.6g	卅	+	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅
No.18 ♂	3,200	2,100	11月7日	12月21日	5月30日	162	60	ST T 3g 0.6g	±	+	+	+	+	+	卅	卅	+
No.20 ♂	3,050	2,400	11月7日	12月21日	5月30日	162	60	ST T 3g 0.6g	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅

組織化学的所見

	乾酪変性		上皮形質	リン	結締	尿管
	核破片	核濃縮	細胞質	細胞質	細胞質	
Feulgen 反応	+	+	-	-	+	-
ピロニン好性	++	-	+	+	-	+
メチル緑好性	+	+	-	-	+	-

2) ネオミノファーゲンAT, チビオン併用群

5頭の家兎を使用し, 毎日チビオン 0.01 g とネオミノファーゲンAT 0.1 cc を投与した. 投与回数32~60回, 総量チビオン 0.32 g~0.6 g, ネオミノファーゲンAT 3.2 cc~6 cc

肉眼的所見: 腎被膜肥厚, 癒着強く, 断面に於ては, 皮質及び髓質に粟粒大ないし米粒大の小結節を認める.

組織学的所見. これ等小結節の中心は乾酪壊死に陥り, Feulgen 反応陽性の核片が存在し, ピロニン, メチル緑染色でメチル緑好性のものとピロニン好性のものとがある. Feulgen 反応陽性, メチル緑好性の核濃縮像を示した小結節の周囲にはリンパ球と形質細胞との浸潤があり, リンパ球の細胞質は Feulgen 反応陽性, メチル緑好性で, 形質細胞の細胞質は Feulgen 反応陰性, ピロニン好性である. また結締組織増殖は一般に著明であつた. 細尿管中には Feulgen 反応陽性でピロニン好性とメチル緑好性物質との混在した尿管栓を満すものあり.

第3表 ネオミノフアーゲンAT, チビオン併用群

動物番号	体 重		BCG 接 種 日 時	菌接種 日 時	屠 殺 日 時	菌接種後 生存 日数	薬剤 注射 回数	投 与 薬 量	肉眼的の所見				組織学的の所見				
	試験前	試験後							被 膜 肥 厚	結節形成			乾酪 変性	上皮 様細胞	形質 細胞	リン パ球	結締 組織細胞
										皮	髓	境					
No. 1 ♂	2,900	2,490	3月22日	4月20日	10月1日	164	60	NAT 6cc T 0.6g	++	++	++	++	++	++	++	++	
No. 8 ♂	2,890	1,960	3月22日	4月20日	7月10日	81	32	NAT3.2cc T 0.32g	+	+	—	+	+	+	+	+	
No.12 ♂	2,800	2,100	3月22日	4月20日	10月1日	164	60	NAT 6cc T 0.6g	++	++	++	++	++	++	++	++	
No.14 ♂	3,100	1,850	3月22日	4月20日	10月1日	164	60	NAT 6cc T 0.6g	++	++	++	++	++	++	++	++	
No.21 ♂	2,700	1,900	3月22日	4月20日	10月1日	164	60	NAT 6cc T 0.6g	+	+	—	+	+	+	+	+	

組 織 化 学 的 所 見

	乾酪変性		上皮 様細胞	形質 細胞	リン パ球	結締 組織細胞	尿門 柱
	核破片	核濃縮	胞質	胞質	胞質	胞質	胞質
Feulgen 反応	+	+	-	-	+	-	+
ピロニン好性	+	-	+	+	-	++	+
メチル緑好性	++	+	-	-	+	-	+

3) パス チビオン併用群

5頭の家兎を使用し、毎日チビオン 0.01 g とパス 0.5 g とを投与、投与20回～60回数、投与総量チビオン

0.2 g～0.6 g, パス 10 g～30 g.

肉眼的所見：腎腫脹，被膜肥厚軽く，割面に於ては，皮質髓質境界部に於て粟粒大の小結節を認めた。

組織学的所見：結節の中心は壊死に陥り，Feulgen 反応陽性の核片が存在し，ピロニン，メチル緑染色でピロニン好性のものとメチル緑好性のものとがあり，浸潤細胞は主としてリンパ球より成り，これに形質細胞を混じている。リンパ球の細胞質は Feulgen 反応陽性，メチル緑好性で，形質細胞の細胞質は Feulgen 反応陰性，ピロニン好性である。これ等の細胞浸潤は両質境界部並に髓質内に集合した結締組織は多少増殖の傾向を示した。なお所々 Feulgen 反応陰性でピロニン好性の尿門柱を見た。

第4表 パス, チビオン併用群

動物番号	体 重		BCG 接 種 日 時	菌接種 日 時	屠 殺 日 時	菌接種後 生存 日数	薬剤 注射 回数	投 与 薬 量	肉眼的所見				組織学的所見				
									被膜肥厚	結節形成			乾酪 変性 細胞	上皮 様細 細胞	形質 細胞	リン パ球	結締 組織 細胞
	皮	髓								境							
No. 3 ♂	2,600	1,800	3月22日	4月20日	7月15日	88	45	P 22.5g T 0.45g	—	+	—	—	—	+	+	+	+
No. 4 ♂	2,750	2,250	3月22日	4月20日	7月23日	96	53	P 26.5g T 0.53g	—	—	—	—	—	+	+	+	+
No. 9 ♂	3,500	2,360	3月22日	4月20日	10月1日	164	60	P 30g T 0.6g	—	±	±	±	—	—	+	+	+
No.11 ♂	3,250	2,120	3月22日	4月20日	10月1日	164	60	P 30g T 0.6g	—	±	±	±	—	—	+	+	+
No.19 ♂	2,800	1,900	7月3日	7月24日	10月21日	90	20	P 10g T 0.2g	+	+	+	+	++	++	++	++	++

組 織 化 学 的 所 見

	乾酪変性		上皮 様細胞	形質 細胞	リン パ球	結締 組織細胞	尿門 柱
	核破片	核濃縮	胞質	胞質	胞質	胞質	胞質
Feulgen 反応	+	+	-	-	+	+	-
ピロニン好性	+	+	+	+	-	-	+
メチル緑好性	+	+	-	-	+	+	-

IV 総括並に考按

余は腎結核の化学療法を検討するため、先づ実験的に家兎に腎結核を発症せしめ、之に化学薬剤を投与し、その効果を調べた。向井・中村（昭和25年）¹⁾はBCG前処置家兎の腎動脈内にBCG生菌及び同死菌を注入し、20日前後の

観察により腎皮質、殊に糸球体を中心に粟粒大の結節形成を認めたが特に強い乾酪変性は起らなかったという。余はBCG前処置家兎の腎動脈内に直接強毒牛型結核菌を注入して90日の長期間観察の後、強い乾酪変性を伴った結核結節の形成に成功し、之にチビオンとストレプトマイシン、チビオンとネオミノフアーゲンAT、チビオンとパスとの合併投与を約60日間行い、その効果を検査した。

以上実験成績を総括すると、対照群では定型的結核結節を認め、組織化学的には乾酪化病変部に於て、Feulgen 反応陽性、ピロニン好性の核破片を見た。Bunting³⁾ はリンパ腺結核の乾酪部にみられる核破片は Feulgen 反応陽性でリボスクレアーゼにより消化しないと述べて居り、また市川²⁾ は頸部リンパ腺結核結節の乾酪化病変部に DNA の低分子化した核破片 (Feulgen 反応陽性、ピロニン好性) の存在する事を認めている。なお重松⁴⁾ 等は腎結核の乾酪空洞部に低分子 DNA (Feulgen 反応陽性、ピロニン好性) の出現、高分子 DNA の低分子化、DNA 性尿円柱をみているが、余の行った実験成績も対照群は殆んど全くこれに一致している。ただ乾酪変性部に於て Feulgen 反応陽性ピロニン好性及びメチル緑好性の核濃縮像を認めた。

結締組織増殖は実験例に於ては対照群に比して一般に稍々著明であり、リンパ球と形質細胞との浸潤も高度であつた。このうちチビオンとストレプトマイシン併用群、チビオンとネオミノフアーゲンAT併用群に於ては形質細胞の浸潤がリンパ球浸潤よりは強かつたがチビオンとパス併用群ではリンパ球の浸潤が一層高度であつた。

V 結 語

1) BCG前処置家兎の腎動脈に牛型結核菌を注入し、乾酪変性を伴った慢性腎結核を実験的

に発症せしめ、これにチビオン、ストレプトマイシン、ネオミノフアーゲンAT、パス等を投与し殊にこれ等の併用療法による効果を組織化学的に検査した。

2) 治療群は対照群に比し一般に稍々著明なる結締組織増殖を来し、治癒的傾向を示すことを認めた。またこれ等治療例には形質細胞、リンパ球の浸潤が一般に著明で、このうちチビオン、ストレプトマイシン併用群並にチビオン、ネオミノフアーゲンAT併用群ではこの両細胞は同様に高度であるが、チビオン、パス併用群にはリンパ球浸潤が形質細胞浸潤よりは高度であつた。

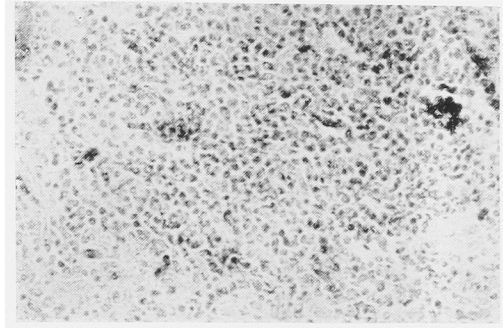
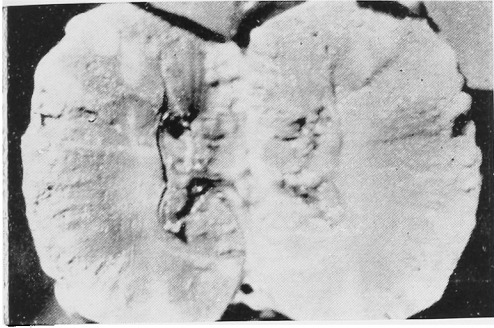
3) 組織化学的に乾酪化病変部には Feulgen 反応陽性でピロニン好性及びメチル緑好性の核破片、Feulgen 反応陽性、ピロニン好性、メチル緑好性の核濃縮像を認めた。浸潤細胞中形質細胞は Feulgen 反応陰性、ピロニン好性の細胞質を有し、リンパ球は対照群ではその細胞質は、Feulgen 反応陰性、ピロニン好性なるに反し、治療群では Feulgen 反応陽性、メチル緑好性であつた。

4) 実験的腎結核に於て以上の化学剤の合併投与が或程度の治療効果を示し、これ等化学剤併用群中チビオン、ストレプトマイシン併用例は他群に比して比較的治効をあげ得た。

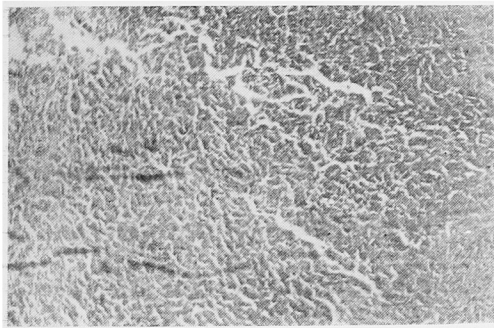
参 考 文 献

- 1) 向井寿徳、中村寿子：日新医学，37：9号，昭25。
- 2) 市川収，幸村孝：医学と生物学，19：4号。
- 3) Bunting, H: Yale J. of Biol. and Med., 22: 521, 1950.
- 4) 重松俊，高橋治：第24回日本生化学総会抄録。
- 5) 市川収，武田スミ，小森博武，小倉幸二，宮沢政栄，上田幹雄：綜合医学，10：2号，43。

対 照 群



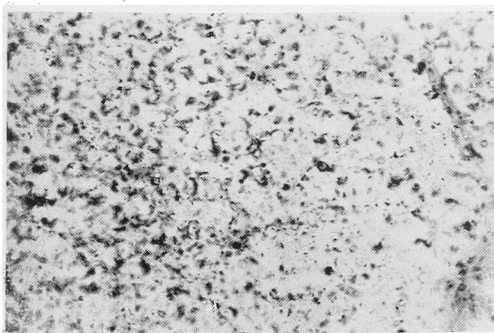
ピロニン，メチル緑染色（強拡大）
リンパ球，上皮様細胞がみられる
核質：メチル緑好性（黒色）
細胞質：ピロニン好性（淡黒色）



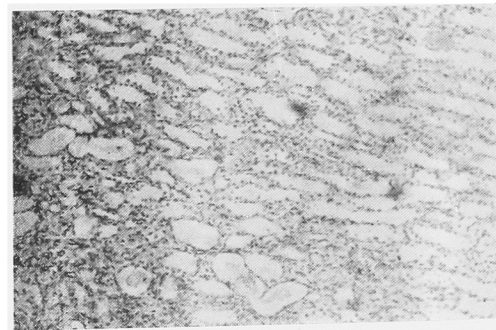
ヘマトキシリンエオジン染色（弱拡大）
乾酪壊死部



尿 円 柱
Feulgen 反 応 陽 性

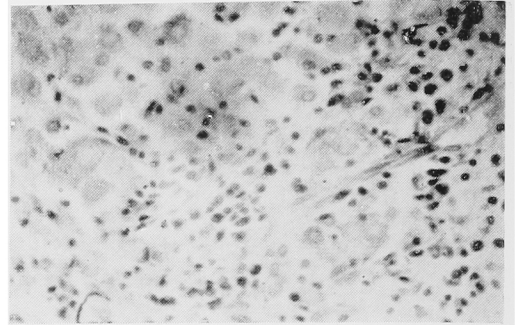
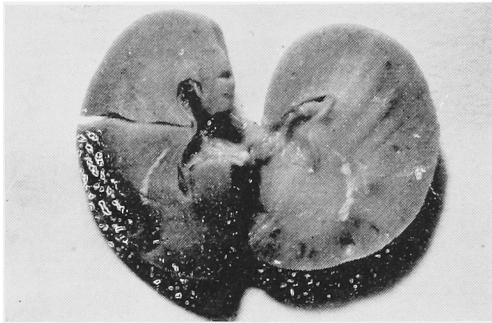


Feulgen 反応（強拡大）
乾酪壊死部
Feulgen 反応陽性（黒色）の核片及び
リンパ球の核質がみられる。



尿 円 柱
ピロニン，メチル緑染色
ピロニン好性

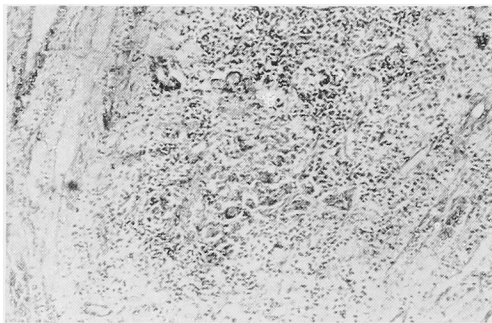
ストレプトマイシン，チビオン併用群



ピロニン，メチル緑染色（強拡大）

細胞質，ピロニン好性の上皮様細胞形，質細胞，結締組織がみられる。

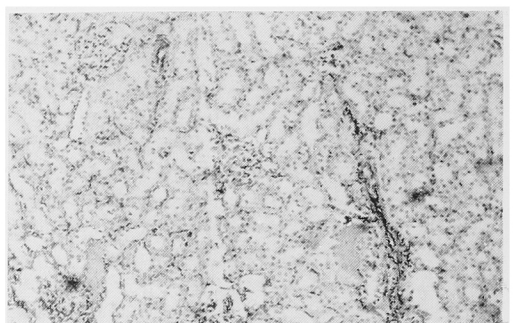
核質は何れもメチル緑好性，リンパ球の細胞質はメチル緑好性。



ヘマトキシリン，エオジン染色（弱拡大）

リンパ球形質細胞上皮様細胞浸潤がみられ，中心部に巨態細胞を混じている。

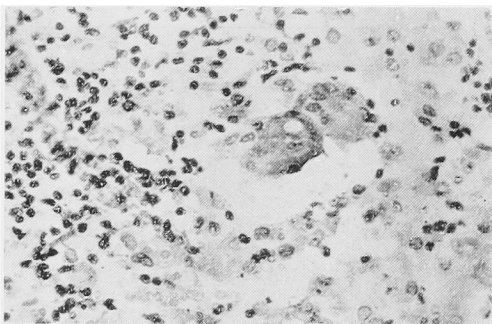
周辺部に結締組織増殖と血管の拡張が認められる。



尿 円 柱

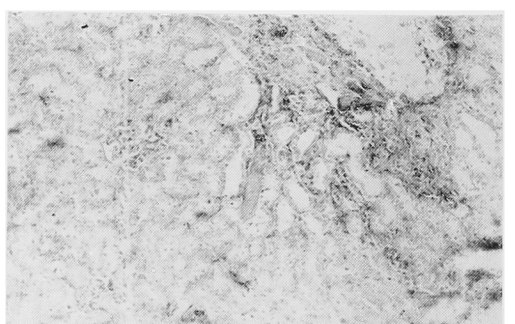
Feulgen 反応

Feulgen 反応陰性の尿円柱がみられる。



Feulgen 反応（強拡大）

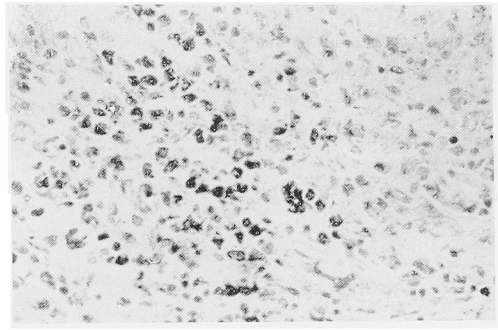
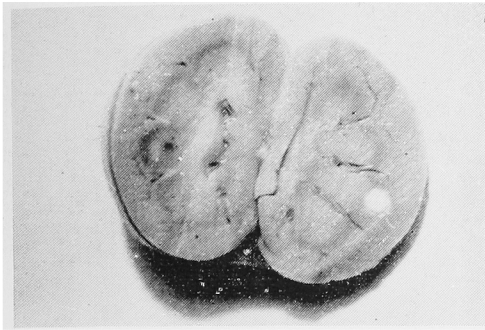
中央部に巨態細胞（核質 Feulgen 反応陽性）がみられ，それをとりかこんでリンパ球（Feulgen 反応陽性），形質細胞（核質のみ Feulgen 反応陽性）がみえる。



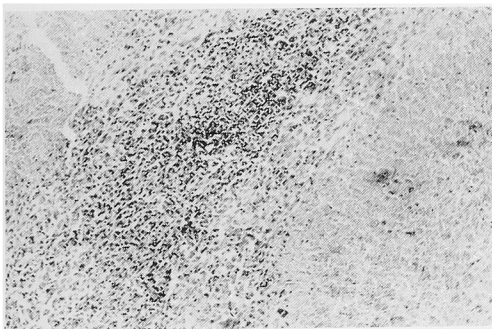
尿 円 柱

ピロニン好性の尿円柱がみられる。

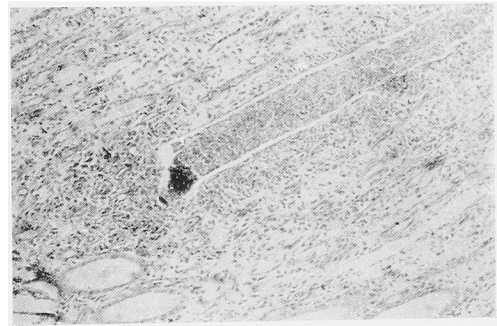
ネオミノファージンAT, チビオン併用群



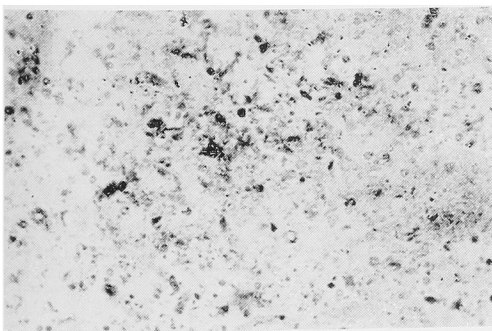
ピロニン, メチール緑染色(強拡大)
核質, メチール緑好性のリンパ球, 上皮様細胞, 形質細胞, 結締組織細胞がみられる。



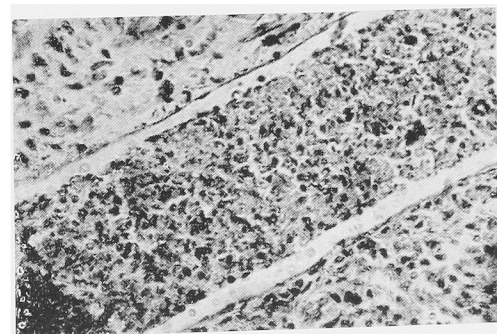
ヘマトキシリン, エオジン染色
乾酪化巣を貫いて, リンパ球, 上皮様細胞, 形質細胞, 結締組織細胞がみられる。



尿管柱
Feulgen 反応
Feulgen 反応陽性。

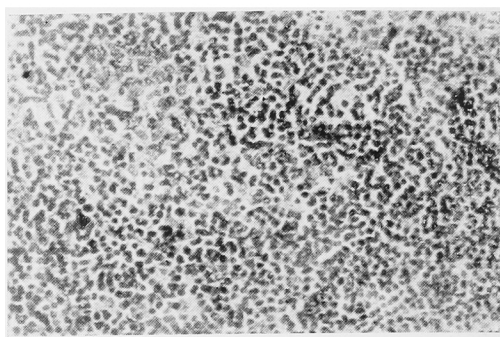


Feulgen 反応(強拡大)
乾酪壊死巣
Feulgen 反応陽性の核破片が散在す。

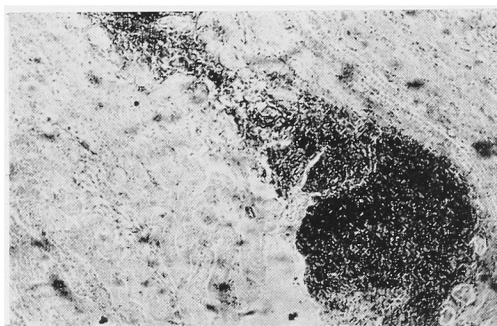


尿管柱
ピロニン, メチール緑染色。

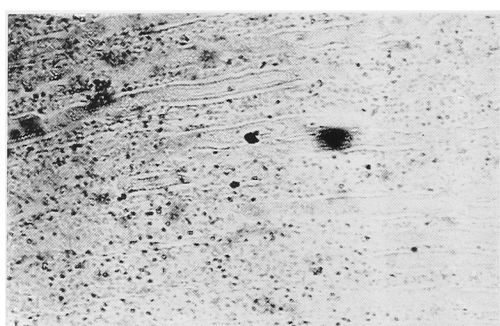
パス、チビオン併用群



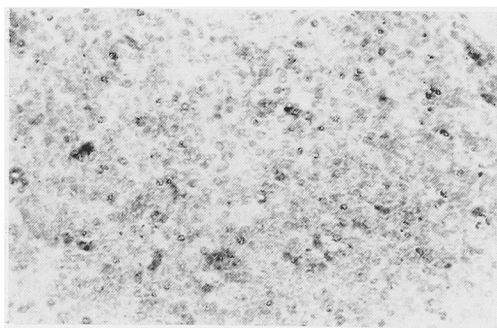
ピロニン，メチール緑染色（強拡大）
メチール緑好性のリンパ球が多数みとめられる。



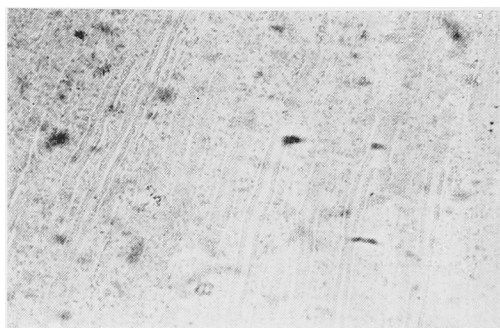
ヘマトキシリン，エオジン染色
結節の中心は壊死に陥入り，周囲にはリンパ球の浸潤が著明である。



尿円柱
Feulgen 反応
Feulgen 反応陰性。



Feulgen 反応（強拡大）
リンパ球浸潤部
Feulgen 反応陽性のリンパ球が多数みられる。



尿円柱
ピロニン，メチール緑染色
ピロニン好性。