

海猿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3編〕 SM, INH 及び PAS の3剤による長期
併用療法に於ける SM 及び INH の連日
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

海猿の実験的結核症を対象として、SM・INH・PAS の3剤併用治療に於ける、毎日投与法と、SM・INH 週2日のいわゆる間歇投与法との効果の差を検討する事を企図し、1年にわたつて行なつた化学療法の後剖検し、肺、肝、脾について病理組織学的検索を行なつた結果、S 毎 I 毎 P 毎投与法が S₂ I₂ P 毎投与法に比べて明らかにすぐれた治療効果を發揮するのを認めた。

第1章 緒 言

先に著者は海猿の実験的結核症を対象として1年間にわたり各種間歇並に毎日併用療法を行つた後に剖検し病理組織学的検索を行ない、第1篇に於ては SM・PAS の併用療法、第2篇では INH・PAS の併用療法の病理組織学的な所見の差を報告した。本篇に於ては第1篇と同様な条件にて SM・INH・PAS の3剤の併用療法の毎日投与法といわゆる間歇投与法の治効の差について検討したのでその成績を報告する。

3剤を使用して化学療法を行う場合、主剤となる SM と INH の組合せについては、E. Freeksen¹⁾ は併用療法の実験的基礎についていろいろの考察の結果を發表しているが、その中で同時に併用する薬剤が多い程抗菌力が大であると云う意見は必ずしもそのまゝ正しくはないと云い、INH のある誘導体では SM の併用によりかえつて効果が下つたと云う報告を示し、更に家兎を用いて実験し、SM, INH, PAS の単独

あるいは2者併用の効果を主に動物の生存日数のみで判定し、成績は INH 群が最もよく、次で PAS, SM 併用群、最も成績の悪かつたのは PAS 群であつたが、この場合 INH に SM を併用しても大して効果を増さなかつたと結論している。A.G. Karlson²⁾らは海猿を用いて INH 及び SM についてそれぞれ単独投与群と併用群について各種の投与量で61日間実験を行い、併用群によい成績を得たが INH 0.5mg 単独投与群と INH 0.5mg, SM 2mg 併用群では効果が近似していると述べている。又3者併用の臨床的実験に於いては本邦では熊谷^{3,4)}の報告があり、SM, INH 週2日・PAS 毎日投与法が最良の併用療法と推賞している。又最近では熊谷等⁵⁾は S₂ I₂ P 毎の方式の3者併用療法の効果を主として切除肺病巣の病理解剖学的及び細菌学的な所見より I 毎 P 毎、あるいは I₂ 毎 S₂ P 毎の各併用療法と比較し、特に空洞の治癒型式に関する I₂ S₂ P 毎投与の治療効果が傑出し、かえつて S 毎 I 毎 P 毎投与による治療は好ましくないと云つてゐる。しかし、教室の前川等⁶⁾は SM, PAS, INH の3剤併用による結核化学療法に於いて、INHを連日投与する方法と週2日のみ投与する方法との間に臨床的效果及び副作用について検討を試みたところ、喀痰中の菌の陰転化に於いても、胸部X線写真所見の改善に於いても更に更他の臨床症状の改善に於いても INH 毎日投与した群の方にすぐれた成績が見られた。又副作用の点では何れも特に注意を要すると思われる副作用を見なかつたと云つてゐる。養谷

⁷⁾は3者併用療法の S₂I₂P 毎投与法と S 毎 I 毎 P 毎投与法との比較実験を海狸の実験的前眼部結核症の観察及び臓器内結核菌定量培養により検討し熊谷⁵⁾とは反対に S 毎 I 毎 P 毎投与法が S₂I₂P 毎投与法に比較して明らかにすぐれた治効を示したと報告している。著者は海狸の実験的結核症を対象として1ケ年の治療実験を行ない後剖検し、病理組織学的に検討し3者併用療法に於いて SM 及び INH の毎日投与と間歇投与法との治効上の相違を検討した次第である。

第2章 実験材料及び実験方法

第1篇第2章に記述した如く、体重 500g 前後の健康海狸を使用し、接種菌株其の他実験方法は前編と同様な方法で行なつた。

表1 実験群の編成

群	匹	投与の方法	略記
第Ⅰ群	9	SM, INH, PAS 毎日投与	S 毎 I 毎 P 毎
第Ⅱ群	9	SM, INH, 週2回, PAS毎日投与	S ₂ I ₂ P 毎
第Ⅲ群	12	無処置	Control
		SM 10mg/kg 皮下注射 INH 6mg/kg 経口投与 PAS 200mg/kg 経口投与	

治療群の編成及び投薬方法は表Ⅰに示す如く、実験海狸9匹を1群とし3群を編成し、Ⅰ群より1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、投薬量は SM 10mg/kg, INH 6mg/kg, PAS 200mg/kg とした。

治療終了後剖検し、各動物の内臓々器をフォルマリン固定した後、Paraffin 包埋法により組織切片を作製し、Haematoxylin-Eosin 染色、Elastica-Van Gieson 染色、Bielshowskey の赤崎氏変法に依る鍍銀染色を行ない、各臓器の病理組織学的所見を、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、線維増殖或は乾酪化の高度なものの多数を(++)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記載した。

第3章 実験成績

1 対照群

表2 臓器の病理組織所見 (H・E染色, EVG 染色, 鍍銀染色)

投与法	事項 No	生存期間 W	病理組織所見		
			脾	肺	肝
S 毎 I 毎 P 毎	75	52W	—	+	—
	89	52W	—	+	—
	79	52W	—	—	—
	45	36W	—	—	—
	9	26W	—	—	—
S ₂	93	52W	—	—	—
	85	52W	+	+	+
	41	52W	—	+	+
I ₂	86	52W	—	—	—
	40	52W	—	+	—
	68	52W	—	—	++
P 毎	94	52W	+	+	—
	73	52W	—	—	—
対 照 群	17	32W	++	++	++
	59	26W	++	++	++
	44	22W	++	++	++
	24	18W	++	++	++

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が強く一部膿瘍を形成せるものを認めた。類上皮細胞は原形質の豊富な細胞が多く変形萎縮したものは少ない。線維細胞の増殖は著明であり結節を円周性或は求心性にかこんで増殖している。又周囲のリンパ球及び小円形細胞の炎症性反応も著明に認められた。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

a) 肺

S 毎 I 毎 P 毎は全例を通じて殆んど病変らしきものを認めない。対照例に見るような結核結節はなく、治癒の非常に進んだリンパ球と中心部が空隙の多い類上皮細胞との混合からなる小集簇が認められるだけで、外側のリンパ球だけ

の浸潤は非常に軽度であり、結節の類上皮細胞層の外側の膠原線維、嗜銀線維の増殖も殆んど認められない。肺胞壁細胞の増殖も軽度であるか或いは全くなく、毛細血管の拡張充血も殆んど認められない。血管周囲の線維細胞の増殖は少しく認められる程度で病変は痕跡の程度に治癒している。(写真2)

$S_2 I_2 P$ 毎群は S 毎 I 毎 P 毎群に比してやゝ異常所見が多い。即ち全般的に肺胞隔細胞の増殖、嗜銀細胞の増殖及び毛細血管の拡張及び充血も中等度に認められる。又無気肺の部も一部に見られる。結核結節としては1例に於いてではあるが、2～3ケのリンパ球及び塩基性単核細胞を中心として其の外側に相当強い変性をおこした、層の薄い類上皮細胞がとりかこむ小さな結節を認めた程度である。一般に病巣のあつたと思われる場所に線維細胞の一部増殖しているところがあるが、其の場所はリンパ球浸潤は全然認められない。たゞ血管の周囲にリンパ球の小集簇が認められる処がある。(写真1) 上記の所見以外には病変なく肺胞構造は正常に保たれて居るが、治癒傾向は S 毎 I 毎 P 毎に比較すると弱い。

即ち両治療群共に治癒度が非常によく、比較は困難であるが、やはり S 毎 I 毎 P 毎治療群がやゝすぐれているようである。

b) 肝

S 毎 I 毎 P 毎群は肺に於けると同様殆んど病変は認められない。

$S_2 I_2 P$ 毎群は約半数例に小葉内に、中心部が硝子化し、その周囲に嗜銀線維及び膠原線維の軽度に増殖したものを認め又小葉間組織が1部増殖し小葉内に侵入しているのを認める(写真3) 程度で全体的に治癒度が高い。然し毎日群の方が僅かながらすぐれて居る様に思われる。

c) 脾

脾に於ては両治療群共に非常に治癒傾向が強く殆んど認むべき異常所見がない。特に S 毎 I 毎 P 毎群は全例に於て痕跡の程度に全く治癒している。

$S_2 I_2 P$ 群にても2例に乾酪化のない、中心部に空隙の多い、殆んどリンパ球及び小円形細胞

よりなつた小集簇を各1個認めただけで殆んど病変らしいものは認められなかつたが1例に病変の高度なものがあつた。(写真4) 即ち毎日投与群が僅かにすぐれた成績を示したのである。

以上 S 毎 I 毎 P 毎治療群と $S_2 I_2 P$ 毎治療群の病変について記述したが、両群共に治癒度が高く再燃病巣と思われるものは認められなくて、再群を比較するのに困難を感じた。しかし全般的に見るとやはり S 毎 I 毎 P 毎群が $S_2 I_2 P$ 毎群に比較してやゝすぐれているようである。

第4章 総括及び考按

以上述べた実験成績を総括すると S 毎 I 毎 P 毎群は $S_2 I_2 P$ 毎群に比較して、病理組織学的所見より見て少々すぐれた治効を得た。しかし両群共に強力な病変治癒を示し、1ケ年の治療期間を通じて毫も増悪再燃は認められず、治療終了後の病変は痕跡的であつた。このため両群の比較は非常に困難であつたが、 S 毎 I 毎 P 毎群が病理組織学的には幾分すぐれた治効を示した。蓑谷⁷⁾の報告した前眼部結核症の成績並に臓器内結核菌定量培養の成績では S 毎 I 毎 P 毎群の成績が一段とすぐれていると報告して居る。著者の成績では毎日投与群が間歇投与群に比べて非常にすぐれていると云う成績は出なかつたが、其でも毎日群の方が幾分すぐれていると云える。欧米に於ては現在併用療法に際しては、 SM は週2日、 INH 及び PAS は連日投与と云う方法が慣用され、本邦では、 SM , INH を週2日投与、 PAS のみを連日投与する方法⁸⁾が一般に採用されており、他の二者併用に比して効果が顕著であるとされている。本実験に於ては S 毎 I 毎 P 毎投与群が病理組織学的な所見の上では間歇投与した群より少々良好な効果を示す成績を得た。結核化学療法の臨床に於ては、 SM は主としてその副作用の点から週2日投与の制約をうけることは止むを得ないとしても、熊谷⁹⁾の云う如く、 INH を週2日に止むべきかどうかはかなり大切な問題と思われる。この点については著者は本論文第2篇に於て、 $INH \cdot PAS$ 併用に於ける INH の投与方法による効果の差を検討して INH 連日投与の効果が INH 間

歇投与に比べて病理組織学的所見の上でもすぐれていることを報告した。現在の欧米の三者併用方式の $S_2 I$ 毎 P 毎法も本邦の方式である $S_2 I_2 P$ 毎法も主として各研究者の臨床経験から実施普遍化されて来た様であり、今後尚十分に検討される必要があり、第2篇及び本篇に於ける著者の実験成績が蓑谷⁷⁾の報告と共に一つの拠りどころを与えるものとなれば幸である。又、 SM と INH との併用についての拮抗或いは相乗的な作用の有無は本実験は PAS を併用しているため明らかにし得なかつたが、本実験の成績から見て各薬剤間の拮抗的な作用はないように思われる。

第5章 結 論

海猿の実験的結核症を対象として、長期化学療法を行なつた後剖検し、肺、肝、脾について病理組織学的検索を行ない、 S 毎 I 毎 P 毎投与法と $S_2 I_2 P$ 毎投与法との効果を比較した結果、 S 毎 I 毎 P 毎投与法が $S_2 I_2 P$ 毎投与法に比較して少々すぐれた所見を示し、先に蓑谷⁷⁾が発表した海猿の前眼部結核症の経過に関する実験成績と同傾向の成績を認めた。第2篇に報告した如く $INH \cdot PAS$ 併用実験で INH を毎日使用した群がすぐれて居ることが明かとなつたが、

本篇に於ける SM, INH, PAS 投与法に於いても毎日法が幾分好成績を示したのである。即ち著者の実験成績の範囲では結核化学療法に於いて、二者併用及び三者併用療法を行う何れの場合でも INH を毎日積極的に使用する方が幾分なりとも有利のように考えられる。

(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) Freerksen E.: Beritr. Klin. Tuberk., III, 6, 6, 1954.
- 2) Karlson A.G. et al.: Amer. Rev. Tuberc., 68, 9, 1953.
- 3) 熊谷岱藏, 岡捨己, 鈴木千賀志: 日本医事新報, 1625号, 2699, 1955.
- 4) 熊谷岱藏: 第14回日本医学総会特別講演集
- 5) 熊谷岱藏外: 日本臨床結核, 16, 特別号, 1957.
- 6) 前川暢夫外: 日本臨床結核, 17, 2号, 1957.
- 7) 蓑谷健比古: 胸部疾患, 2, (9) 417, 昭和33年



写真1 S_2I_2P 毎投与例の肺, H・E染色。
殆んど病変は認められないが血管の周囲にリンパ球の小集簇及びリンパ球及塩基性単核細胞の浸潤が認めらる。

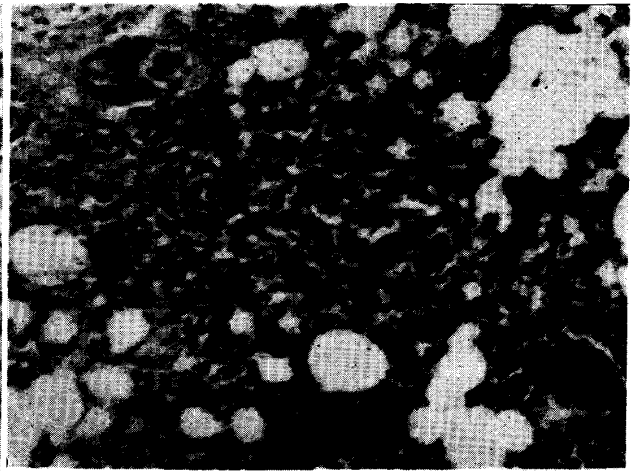


写真2 S 毎 I 毎 P 毎投与例の肺, H・E染色。
リンパ球集簇巣で中央部は線維細胞が侵入して吸収が著明である。

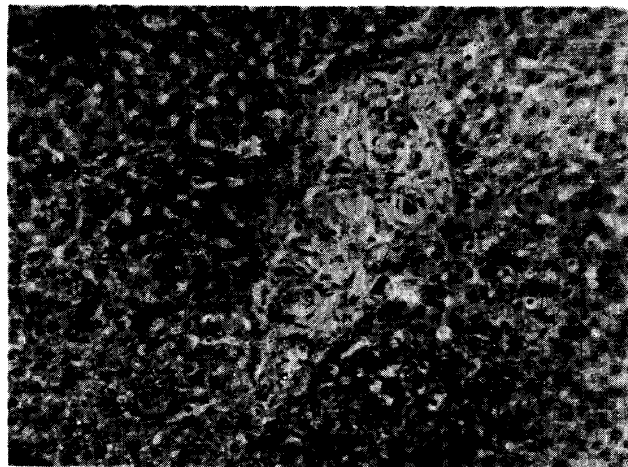


写真3 S_2I_2P 毎投与例の肝, H・E染色。
中心部は変性消失せんとする類上皮細胞が残存するが, 周辺部より塩基性単核細胞, 嗜銀細胞, 内皮細胞, リンパ球が侵入し結節は縮小している。



写真4 S_2I_2P 毎投与例の脾, H・E染色。
中央部の線維乾酪巣は線維の増殖は著明であり周辺部にはリンパ球及び小円形細胞の浸潤も著明である。