

肺結核に対する刺戟療法の実験的並びに臨床的研究

〔第2篇〕 肺結核症に対する刺戟療法の実験的研究

京都大学結核研究所外科療法部（主任 教授 長石 忠三）

貝塚千石荘（荘長 城 鉄男博士）

大 井 公 雄

目 次

緒 言
第1章 検討対象並びに検討方法
第2章 検 討 成 績
第1節 レ線所見の変動
第2節 血清反応の所見
第3節 病理学的所見
第3章 綜括並びに考按
結 論

緒 言

第1篇では、実験的肺結核に罹患せしめた家兎に対して、「ツ」及び「グ」による所謂「刺戟療法」を行ない、これらについて種々の面から検討考察を加え、示唆にとむ成績を得た。そこで、これらの結果に基いて、臨床的にこの刺戟療法の効果を検索したいと考えるに到つたのである。

前篇でも述べたが、ここに云う刺戟療法という意味は、変調療法の一部門を構成すると考えられるもので、刺戟により一時的の炎症の増悪を招来せしめ、これを契機として炎症巣の瘢痕性治癒を招来せしめんとするものである。

云うまでもなく、人体の場合では、より複雑な因子が伴うことが予想される。特に刺戟療法に当つては、その投与時期や、投与量、投与期間等が問題となることは勿論、その他副作用や合併症の点を十分に考慮しなければならない。

そこで著者は、第1篇に述べた動物実験の成績より、「ツ」を以てした場合の余りにも強い

周焦炎又は副作用を考慮して、これは今後の問題として保留し、とりあえず「グ」を用い、同時にI N A Hを併用する方法について検索した。

問題となる刺戟剤の使用量についてであるが、著者は文献的にみて、刺戟剤として使用されたものではないが、各種の効果発現の最少量である1日40mgを採用し、一部にはより大量を使用した。又、これと同時に経時的にレ線撮影を行ない、特に前篇に於いてのべた結核血清反応の動態を追求し、これによつて生体がうける影響を研究すると共に、血清反応が刺戟療法時の刺戟量の決定に有用であるか否かについて考察を加えた。

その他、この検討中に於いては、副作用や合併症等についても調査した。

更に、「グ」とI N A Hの併用療法後に肺切除術を行なつた症例については、それ等切除肺の病理組織学的検索をも併せ行ない、これを前記の各種所見と比較し、考察を加えた。

以下、これら諸検討成績について記述する。

第1章 検討対象並びに検討方法

検討対象となつた肺結核患者は、当貝塚千石荘及びその他施設に入院中のもので、何れも発病以来、既に長期間化学療法を行なつて来たものであり、従つて、胸部レ線所見上では、学研分類のC型が大部分で総数82例中69例、B型と認められるものは13例であつた。

全症例総数82例は殆んど基準として、「グ」を1日40mg とINHを1日30mg～50mg 併用しているが、それらのうち8例が、「グ」を1日40mg 以上200mg を使用し、7例がストマイを併用している。

著者は、この刺戟による影響の検索を主として胸部レ線所見、並びに前篇の如き結核血清反応の変動に求めた。刺戟期間は約1カ月から2カ月間である。又これら検討症例のうち、44例が刺戟療法後に切除されたので、それらの切除肺について、肉眼的並びに病理組織学的検索を加え、特に結核病巣の瘢痕化率を中心に検討した。尚その他、検討中に於ける副作用や、合併症の有無について、肝機能検査、血液その他尿等の一般臨床検査を行なった。

第2章 検 討 成 績

第1節 レ線所見の変動

検討対象となつた刺戟療法施行症例のレ線所見を追求するにあたり、特に刺戟による影響を判定することを目的としたために、刺戟療法施行前のレ線所見に比較して、刺戟施行後のレ線所見で、陰影の縮少、範囲の減少、あるいは透亮像消失等の好転所見が認められたものと、更

第1表 検討対象となつた肺結核患者の
主病巣のレ線所見の学研分類

総数82例、()内は切除数

	B.	Kb.c.	C.	T.	Kx.y.z.	計
例 数	3	10	24	20	25	82
	(2)	(10)	(11)	(8)	(13)	(44)

に陰影の増強、範囲の拡大、透亮像の拡大等のいわゆる悪化所見が認められたものを含めてレ線所見上変化ありとした。これに反し全く変化のみられないものを、レ線上変化なしとし、これによつて全症例を分類した。全症例82例の学研分類は第1表に示した通りである。この症例を、レ線所見の変化の有無及び「グ」の使用量に従つて分類すると第2表のようになる。即ち、レ線上変化をみているものは、B型では10例でそのうち3例は2400mg 以上を使用しており、C型では27例に変化をみているが、そのうち17例が2400mg 以上を使用している。これらは殆んどが1日40mg を基準として使用されているが、8例のみ1日40mg 以上を使用されている。これらの症例は、既に化学療法を施行して一応病巣が安定した状態に達したと思われるようなものであるが、それでも尚「グ」使用により、45.1%に変化が認められている。

又、全症例のうちで、刺戟療法施行後44例が切除されているが、それらの切除例について夫々、レ線所見の変動を追求してみると、第3表に示しているように、51.1%に変化がみられている。

第2節 血清反応所見

全検討症例のうち、10例について、著者は、前篇にのべた如く刺戟による生体の影響を観察するために、結核菌蛋白を抗原として血清反応

第2表 全検討症例のグリチロン使用量とレ線変化の有無

レ線所見 の 変 化	「グ」使用量	主病巣	B.	Kb.c.	C.	T.	Kx.y.z.	計
な し	2400mg 以上		0	2	9	10	13	34
	2400mg 以下		0	1	3	5	2	11
	小 計		0	3	12	15	15	45
	%		0%	30%	50%	75%	60%	54.9%
あ り	2400mg 以上		3	0	7	3	7	20
	2400mg 以下		0	7	5	2	3	17
	小 計		3	7	12	5	10	37
	%		100%	70%	50%	25%	40%	45.1%
合	計		3	10	24	20	25	82

第3表 切除例44例の「グリチロン」使用量によるレ線変化の有無

レ線所見 の 変 化	主病巣		B.	Kb.c.	C.	T.	Kx.y.z.	計
	「グ」使用量							
な し	2400mg 以上		0	2	4	2	6	14
	2400mg 以下		0	1	0	4	2	7
	小 計		0	3	4	6	8	21
	%		0%	30%	44.5%	75%	50%	48.9%
あ り	2400mg 以上		1	7	0	1	4	7
	2400mg 以下		0	7	4	2	8	16
	小 計		1	7	5	2	8	23
	%		100%	70%	55.5%	25%	50%	51.1%
合	計		1	10	9	8	16	44

第5表 刺戟前後に於ける血清抗体値の変動

(稀釈倍数)

氏 名	病 型	レ線所見の変化		刺 戟 前	2 週 後	4 週 後
山 〇	B ₁ Kb ₁	C ₁ T ₁	沈 降 抗 体 値	32×	32×	16×
			補体結合抗体値	8×	4×	4×
堂 〇	B ₁ Kb ₁	C ₁ Kd ₁	沈 降 抗 体 値	32×		16×
			補体結合抗体値	8×		8×
浜 〇	B ₁ Kb ₂	C ₁	沈 降 抗 体 値	32×		16×
			補体結合抗体値	8×		8×
下 〇	C ₁ Kc + C ₁	C ₁ + C ₁	沈 降 抗 体 値	32×	32×	32×
			補体結合抗体値	4×	4×	8×
塩 〇	C ₂	C ₂ 不変	沈 降 抗 体 値	64×	16×	32×
			補体結合抗体値	16×	8×	16×
櫃 〇	B ₁ Kb ₁	C ₁ T ₁	沈 降 抗 体 値	32×		32×
			補体結合抗体値	16×		8×
小 〇	B ₂ Kb ₁	C ₁ T ₁	沈 降 抗 体 値	4×	32×	
			補体結合抗体値	4×	4×	
梶 〇	C ₁ + C ₂ Kx ₂	C ₂	沈 降 抗 体 値	16×		32×
			補体結合抗体値	32×		32×
福 〇	B ₁ Kb ₁	C ₁ T ₁	沈 降 抗 体 値	64×	32×	32×
			補体結合抗体値	4×	4×	8×
市 〇	B ₂ Kb ₁	C ₁ T ₁	沈 降 抗 体 値	64×	16×	
			補体結合抗体値	4×	8×	

を行ない、血中の補体結合抗体値、沈降抗体値の変動を追求した。検討成績は第5表に示したとおりである。実験家兎の場合に比して、刺戟前の状態に於いては、両抗体値共に一般に比較的低い値であるが、これは病巣の極度に安定していることを示すと解される。

全般的にみて、この刺戟療法開始後、2週乃至4週後にそれぞれ血中抗体の変動をみているようである。即ち補体結合抗体値は変動しないもの6例、下降しているもの2例、上昇しているもの2例で、沈降抗体値は下降しているものが多く、6例、変化しないもの2例、上昇しているもの2例である。

いま2, 3の症例について、レ線所見の変動とこの血清反応所見の変動について調べてみる。

症例(1), 堂○, 26才の男子, 「グ」1日40mgとI N A H併用30日間。

発病は2年前で、肺結核と診断され、既にSM, PAS, I N A Hの三者併用療法2クールを施行しており、刺戟前のレ線所見は学研分類にてB₁kb₁の病巣陰影を右上野に認めている(写真1)。刺戟開始後40日目のレ線所見では病巣陰影はC₁kd₁とみられる(写真2)。この症例の血中抗体についてみると、刺戟前では沈降抗体値は1:32であるが、刺戟開始後4週には1:16に下降している。しかし補体結合抗体値は、刺戟前の1:8のままで4週後に至っても変動はしていない。

症例(2), 下○, 28才の男子, 「グ」1日40mgとI N A H併用40日間。

発病は7年前で、既に化学療法はSM, PAS併用1クール, Pas, I N A H併用2クール, SM, Pas, I N A H三者併用療法1クール, ピラマイドとI N A H二者併用療法2クールとかなり長期にわたり施行されている。刺戟前のレ線所見で、右上野にC₁Kc+C₁の病巣陰影並びに左中野にC₁と両側ともかなり硬化性の陰影を認めている。刺戟開始後40日目のレ線所見では右側の陰影C₁Kc+C₁はC₁+C₁と変化をみているが左側陰影は変動していない。この血清抗体の変動をみると、刺戟前沈降抗体値は1:32で、刺戟後2週目、4週目とも不変のままその値を保っているが、補体結合抗体値は2週後に於ては1:4のまま変動せず4週後に稍上昇、1:8となっている。これは血清学的には余り変動のない症例と思われる。

症例(3), 小○, 21才女子, 「グ」1日40mgとI N A H併用30日。

発病は3年前で、既にこの症例も、SM, PAS, I N A Hの三者併用療法を3クールにわたり施行されているが、尚レ線所見にて右上野にB₂Kb₁の病巣陰影が認められる。30日間の刺戟療法後のレ線所見ではC₁T₁に変動している。この血清反応所見は、沈降抗体値は刺戟前1:4で比較的低値であるが刺戟後2週では1:32に上昇しているが、補体結合抗体値は刺戟前1:4の低値のままで、刺戟後も変動がみられない。

以上要約すると、補体結合抗体値は変動しないか、或は下降の傾向がみられ、沈降抗体値は下降しているものが多い結果である。この成績は前篇で家兎について得られたものと符合するものである。

第3節 病理学的所見

全検討症例のうち、44例が既に肺切除されており、それらの切除肺所見について、肉眼的並びに病理組織学的に考察を加えた。特に癥痕化の状態を観察することが主目的であつたため、まず病巣の癥痕化の結果を、0度、I度、及びII度、III度の4段階に分類した。即ち、主病巣及び他の病巣等が完全に癥痕化したもの、及び浮化空洞と認められたものはIII度とし、主病巣がなお癥痕前期にあるもの、及び主病巣がなお充分には癥痕化していなくても他の病巣が明らかに癥痕化しているものはII度とした。又主病巣が乾酪巣である場合に、明らかな軟化融解像、又は被膜部の強度の炎症等が認められたものはI度とし、被包化が著明であり、被膜部の炎症が全く認められないものは0度とした。

この様にして、それぞれ切除肺を剖検所見により分類してみると、第7表、第8表に示したようになる。即ち20.4%が癥痕性治癒、第III度となっており、25%が第II度、即ち癥痕前期の状態にあると考えられる。尚、被包化が著明であり、将来更に本療法を続行しても癥痕性治癒をのぞみ得ないと考えられる症例、即ち0度に属するものが29.6%である。

以上要約すると、この刺戟療法によつて、癥痕化、又は癥痕前期の状態に達せしめ得たものは合計約45%に達しているといつても過言では

第7表 グリチロン・I N A H併用の切除例
44例の切除肺所見による癍痕化程度

癍痕化程度	0	I	II	III	計
主病巣					
B. K.b.c.	1	6	3	1	11
C. T.k.d. Kx.y.z.	12	5	8	8	33
合 計	13	11	11	9	44
%	29.6%	25%	25%	20.4%	

第8表 切除例44例の癍痕化の程度

グリチロン 使用量	主病巣	癍痕化の 程度	0	I	II	III	計
2400mg 以上	B.		0	1	0	0	1
	K.b.c.		0	1	1	0	2
	C.		4	0	0	1	5
	T.k.d.		1	0	2	0	3
	Kx.y.z.		3	1	1	5	10
	小 計		8	3	4	6	21
2400mg 以下	B.		0	0	0	0	0
	K.b.c.		1	4	2	1	8
	C.		0	1	3	0	4
	T.k.d.		1	2	1	1	5
	Kx.y.z.		3	1	1	1	6
	小 計		5	8	7	3	23
合 計			13	11	11	9	44
%			29.6%	25%	25%	20.4%	

ないようである。

第3章 総括並びに考按

以上、本篇では臨床例82例についての「グ」とI N A Hの併用療法による影響を検討した。先ずレ線所見の変化について追求した結果、レ線所見上変化ありと思われたものが45.1%、変化なしとみられるものが54.9%であった。又切除例44例についてのみ、レ線像の変化の有無を追求してみても51.1%に変化をみている。試み

にこの成績を、堂盤⁴⁾の検討による非硬化性病巣と硬化性病巣に対するI N A Hの切回治療がもたらすレ線像上の変化の率と比較してみると、第4表の様になる。即ち、比較的硬化しているとみられる病巣に対する影響は、明らかに「グ」とI N A Hを併用した方が優れている。堂盤⁴⁾によると、比較的硬化しているとみられる病巣に対するI N A H治療は、12.5%の変化を示したのに比較して、「グ」I N A H併用例では、34.8%の変化をみているのである。又、未だ硬化していない病巣に対する影響も、「グ」I N A H併用例の期間が比較的短いことを考慮に入れると、I N A H初回治療例に比しても劣らない変化をみているといい得るのである。

次に、血清反応の成績についてみると、10例の観察成績では、「グ」1日40mgをI N A Hと併用することにより、2週後に於いて、既にそれぞれその値の変動をみている。その際、補体結合抗体値は大部分は不変、又は下降しており、病勢鎮静の傾向が認められる。一方沈降抗体値は、本療法により下降の傾向をもつものが多くみられ、又症例によつては一時的な上昇をみたものもあつた。但し沈降抗体値は、その変動だけでは意味するところがないもので、発病から治癒の全経過を観察すると、始めには上昇し、次に下降することが臨床例でも動物実験でも知られている⁸⁾。又症状増悪時にも本抗体値は下る。しかし、増悪時には、補体結合抗体の上昇が必ず随伴するものである。故にここで観察された血清像、即ち、補体結合抗体値と沈降抗体値が同時に降下するのは、病巣の鎮静に伴う患体の修復作用の増強とも解することができよう。この見解は切除肺所見及び動物実験の成績からも裏付けされていると思われる。

第4表 堂盤によるI N A H初回治療例とのレ線変化の比較

病 型	I N A H 初回治療例		グリチロン・I N A H 併用例		同 切 除 例	
	E.A.B. Kb.c.	C. T. Kx.y.z.	B. Kb.c.	C. T. Kx.y.z.	B. Kb.c.	C. T. Kx.y.z.
レ線所見上変化あり	32/38	2/16	10/13	27/69	8/11	14/33
%	84.2%	12.5%	76.9%	34.8%	72%	45.5%

次に、切除肺44例についての病理組織学的検索の結果で、第7表に示したように、この「グ」とI N A Hの併用療法で、レ線硬化性及び比較的硬化せる病巣とみられたるものが、癒痕化、又は癒痕前期の状態に達しているとみられるものが45%のかなり高い率をみるのである。

いま、常盤の検討した非硬化性病巣並びに硬化性病巣に対してのI N A H初回治療例の切除肺所見の癒痕化の成績（第6表）と比較してみ

第6表 I N A H初回治療例39例の切除肺所見による癒痕化程度。

(常盤による)

癒痕化程度	0	I	II	III	計
主病巣					
A. B.	12	0	1	10	23
Ka.b.c.					
C.	13	0	2	1	16
T.k.d. Kx.y.z.					
合 計	25	0	3	11	39
%	64.1%		7.7%	28.2%	

る。即ち、これによると癒痕化、又は癒痕前期の状態にもたらし得たのは合計36%であるとされているが、しかしそれでも尚難治性の陳旧性病巣では16例中3例(18.7%)にすぎず、「グ」とI N A Hの併用療法では硬化性病巣に対し33例中16例(48.4%)に癒痕化がみられるのである。これらのことから、「グ」による刺戟療法が硬化性病巣に対しても、予想以上の作用があることが暗示さたのである。

尚、これらの検討例は、その使用期間が一般に短いのであるが、この期間中には、特にみるべき合併症がなかったことを附記したい。従つて、更にこの期間を長くすることによつても、尚効果を強め得るのではないかと考えられる。

結 論

既化学療法施行で、レ線所見上主病巣がB型に属するもの13例、C型に属するもの69例、計82症例に対し、「グ」とI N A Hを併用しその影響について検討した。それらのうち75例が「グ」を1日40mgを基準量とし、これにI N A Hを併用した。残りの7例は基準量として1日200mgを使用している。これらの例を検討し

た結果、次のような所見を得た。

(1) 既に充分な化学療法を施行していた例に対しても、「グ」1日40mgとI N A Hを併用することにより、レ線所見上、45%に変化がみられたが、この率は再治療例を主とした本症例群としては、予想外の高いものである。

(2) この症例の中、10例について、血清反応の変動を検討した。その結果、血清学的にみて病勢増悪を示す補体結合抗体値の上昇は僅少で、むしろ不変、又は下降しており、全般的に病勢鎮静の血清像をみた。沈降抗体値は一般に下降をみたが、なかには上昇をみたものもあつた。沈降抗体値の低下と補体結合抗体値の低下が同時にみられることは、病巣刺戟の減少に伴う患体の修復機転の発来を暗示するもので、肺結核が治癒に近づいた時に最もしばしばみられるものである。

(3) 切除例の44例についての病理組織学的検索では、約20%の完全癒痕化率を得たが、これらは更に期間を長くすれば、なほ癒痕化率を高めることができるのではないと思われる。

(4) 臨床所見では、特にのべるべき合併症はみられなかつた。

(5) 以上より、「グ」を刺戟剤としてI N A Hを併用する方法は、肺結核に対する一新治療法として、かなりの期待をもちうと思われる。

(6) その機序の本質は、病理学的には癒痕への促進、血清学的には病巣の鎮静化と患体の反応性の低下と云えよう。

全 篇 結 論

以上、著者が行なつた肺結核症に対する刺戟療法の実験的並びに臨床的研究の成績について記述したが、それらを総括し結論としてみると次のようになる。

(1) 動物実験的に、家兎を肺結核に罹患せしめ、一定期間ストマイ治療を行なうことにより、人の陳旧性肺結核病巣に近似した硬化性病巣を作成し得た。

(2) これに、坂本⁵⁾等によつて有効なる刺戟剤であることが認められている「ツ」と「グ」

とを夫々単独及び I N A H を併用して用い、それらの宿主に及ぼす影響を血清学的、並びに病理組織学的に観察した。

(3) それらの成績は次の通りである。

(a) 「ツ」刺戟の場合では、血清学的には病巣反応と思われる一時的増悪像をみた。又、I N A H を併用した場合でも、ほぼ同様な結果であつた。又これらの病巣の病理組織学的所見でも、病巣の破壊像が目立っていたが、I N A H を併用した場合に一部修復像がみられていた。

(b) 「グ」を刺戟剤とした場合には、血清反応の所見の結果としては、病勢はむしろ鎮静されているようである。一方、病理組織学的所見でみると、病巣破壊像よりもむしろ結締組織の増殖で代表される修復機転が強くあらわれている。I N A H を併用した場合には特にこの傾向が強い。これらの所見は個体の反応性低下の傾向を暗示しているように思われる。

(4) 以上の動物実験の成績より考慮して、臨床的には、「ツ」よりも「グ」を刺戟剤とし、これに I N A H を併用する方がより安全であると思われたので、これについて検討した。

(5) 「グ」と I N A H との併用療法の臨床的検討に当つては、「グ」1日 40mg と I N A H 1日 0.3~0.5g を投与し、全82例について、レ線所見の観察と共にそれらのうち10例について血清反応の変動をも追求した。

(6) これらの臨床検討例は、いずれも既に化学療法を行なつており、比較的安定した病巣を有する例が大部分であつた。それにもかかわらず、レ線所見の観察では、「グ」と I N A H 併用2ヵ月後では、約45%に病巣の拡大、縮小、透亮化或いは空洞の充実化等の変動をみてい

る。このレ線像所見の変化が数多くみられるといふことは、かなり注目すべきことといえるのである。この成績からみると、「グ」と I N A H を併用する本療法は一種の刺戟療法であると思われる。

(7) 血清学的所見としては、動物実験の成績と同様に、沈降抗体値の下降、補体結合抗体値の下降の所見が多くみられている。

(8) 尚、切除例の44例についての病理組織学的検索の結果では、20%が癰痕性治癒を来し、25%が癰痕前期の状態にあると考えられた。即ち、「グ」I N A H 併用では、癰痕化、又は癰痕前期の状態にもたらし得たのは合計45%である。一方常盤⁴⁾の検討成績では、I N A H 初回治療例の切除肺所見で癰痕化、又は癰痕前期の状態にもたらし得たのが36%である。なかでも特に硬化性病巣に対しての I N A H 初回治療の癰痕化、又は癰痕前期の状態にもたらし得たのは18.7%であるのに対し、「グ」と I N A H 併用での硬化性病巣に対しての癰痕化は48.4%であることは注目すべきことである。

(9) 以上のことから、「グ」を刺戟剤として I N A H と併用する方法は、血清学的にみて病巣の鎮静化と患体の反応性の低下であり、病理学的にみれば癰痕への促進をもたらす刺戟療法であるといえるのである。

引用文献

- 1) 長尾, 笹沼, 中島: Annals of tuberculosis, 2: 36, 1951.
- 2) 長尾: Ibid., 6: 40, 1955.
- 3) 田村他: Ibid., 8: 72 1958.
- 4) 堂盤: 京大結研紀要, 8, 22, (昭34).
- 5) 坂本: 京大結研紀要, 7, 285, (昭34).

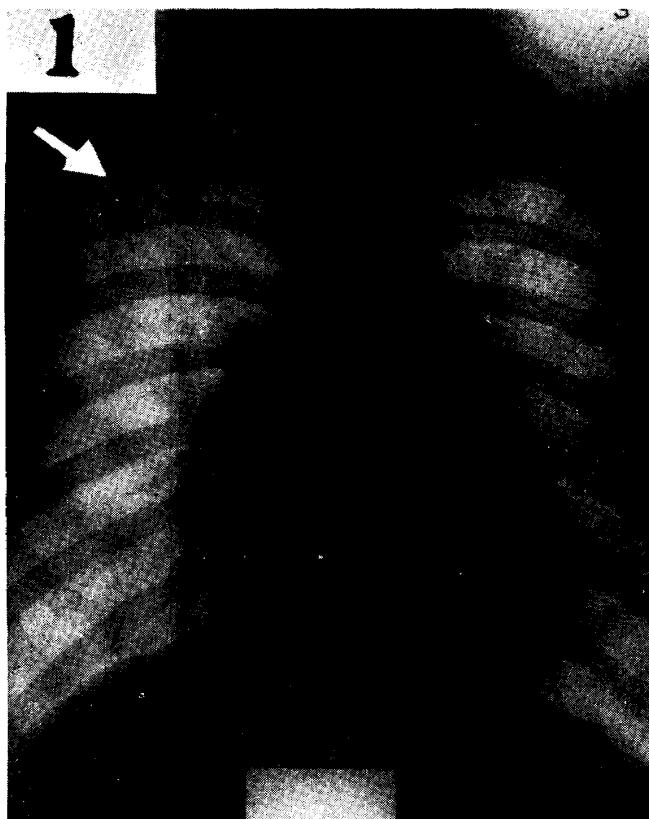


写真1 症例(1) 堂○ 刺戟療法前のレ線所見,
右上野に B₁ K b₁ の病巣陰影

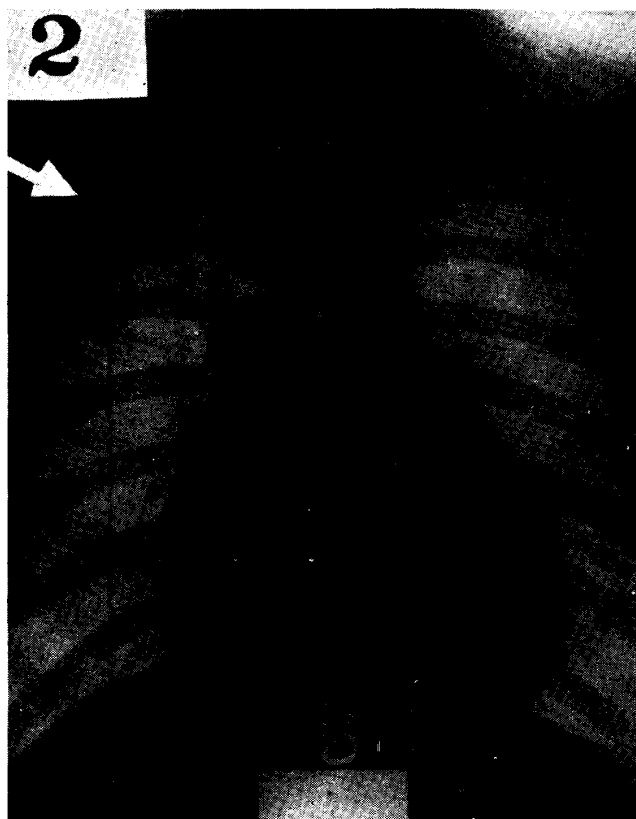


写真2 症例(1) 堂○ 刺戟療法後のレ線所見,
C₁ K d₁ の病巣陰影



写真3 症例(1) 堂○ 切除肺剖検所見, 癍痕化, I 度

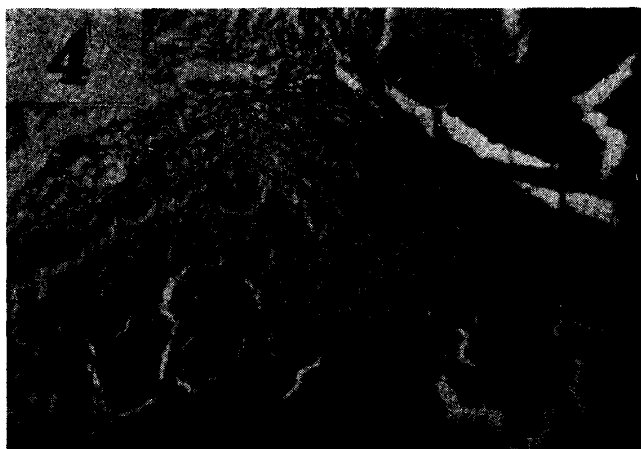


写真4 症例(1) 堂○ 主病巣壁の組織学的所見

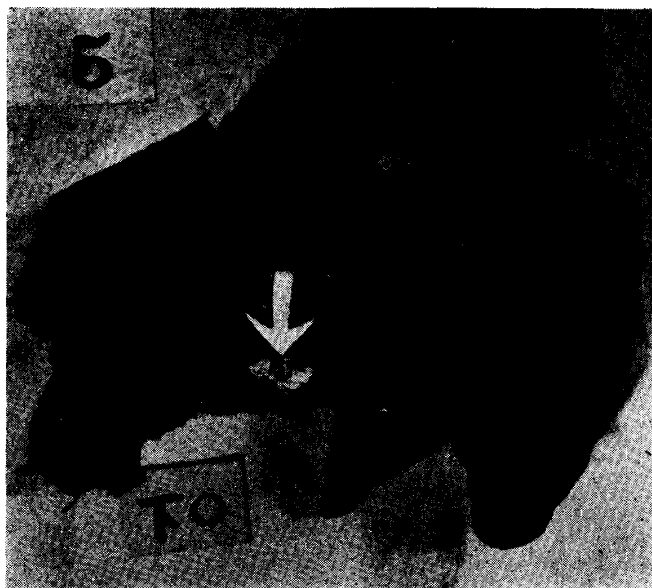


写真5 症例(2) 下○ 切除肺の剖検所見，癍痕化，Ⅱ度

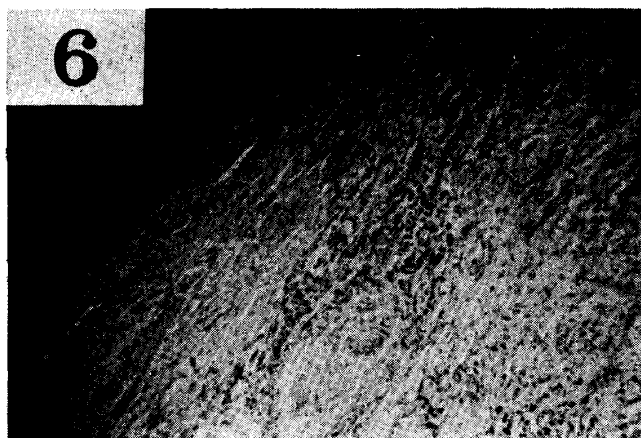


写真6 症例(2) 下○ 病巣壁外層の組織学的所見．疎となり細胞浸潤にとむ



写真7 症例(2) 下○ 病巣内の組織所見．線維芽細胞の病巣内への侵入