

実験的前眼部結核症を対象とする 結核化学療法の研究

内 藤 益 一
前 川 暢 夫
津 久 間 俊 次

【本研究に関しては京都府衛生部より「ストレプトマイシン」の提供を受け、尚「ストレプトマイシン」科学研究費の補助を受けた。記して謝意を表す。(内藤益一)】

昭和24年11月、第1回近畿地方学会の席上に於て、実験動物への人型結核菌 (Frankfurt株) 前房内接種による前眼部結核症を対象として観察する方法を、單に結核の病巣反應の研究に止まらず、結核化学療法動物実験の一つの予備実験として利用し度いと言ふ考を述べたのであるが、其の後モルモットを用ひて簡単な実験を行ひ略一定の成績を得たので茲に概略を記載する。

文献によれば、1946年 Steenken, Wolinsky 及び Heise 等はモルモットの実験的前眼部結核症に対する Promin の効果を検査して殊にその初期の経過には或る程度の好影響を與へ、治療群の病像は一般に对照群のそれに比して軽度である事を認めて報告して居る。即ち、実験モルモットを有毒性人型菌 (H37 Rv株) 接種に依り感作を行ひ、2週間後20倍旧「ツベルクリン」液を用ひて皮内反應を試み陽性なる事を確かめたる後、更に1週間後右眼の前房内に同株浮游液を接種し、同時に Promin 投與を開始して其の治療効果を観察して居る。観察方法は2人の熟練した検査者が順序不同に然も其の動物の前回検査時の病変程度を知る事なしに検眼して、病変番号 (第1度より第5度に至る) を決定し其の群の病変番号の算術平均を以て其の群の其の時に於ける病変程度指数とし、6週間にわたり連続観察して之を表示して居るのである。又病変程度は、單なる帽針頭大の角膜溷濁及び虹彩の不整より成る最小の病変を第1度とし、高度の瀰蔓性角膜溷濁、壞死及び穿孔に至る第5度迄5段階を区別して居る。

最近に至つて Gardner, Rees 及び Robson 等 (1949) は、Rabbit Eye Test と称して、実験家兎の両眼前房内に有毒性牛型結核菌を接種し、其の一眼の前房内に抗結核性物質を注射しつゝ他眼を对照として治療効果を判定する方法を提唱して、実際に PAS 及び Streptomycin に依る治療実験を行つて此等両者がすぐれた治効を示した事を述べて居る。

更に Bietti (1950) はモルモットの前房内に有毒性人型結核菌 0.01mg を接種して前眼部結核症を惹起し、之に対して PAS 250~350mg 及び 500~600mg, Streptomycin 50mg を用ひて治療実験を約10週間にわたつて行ひ、前述の Steenken 等と同様に病変を微小病変から穿孔に至る5段階に区分して観察所見を表示して居るが、Bietti の成績によれば PAS 及び Streptomycin の両者を併用した場合に治効は最も良好で單獨に各々を用ひた場合には彼の投與量に於てはPASは稍々 Streptomycin に劣る事を認めたと報告して居る。

扱て、私共の行つた実験の概略を述べれば次の如くである。

6頭のモルモットを用ひて型の如く有毒性人型結核菌 (F株) 0.1mg を大腿部皮下に感作接種せる後3週間にして Römer 氏反應を試み陽轉せる事を確かめて、右眼の前房内に同株 0.001mg (0.1cc) を接種する事に依り実験的前眼部結核症を招來し、モルモットを2頭宛3群に分ち、夫々 PAS 治療群、

Streptomycin 治療群及び対照群として、前房内結核菌接種 2 週間後より治療実験を開始したのである。(前房内接種後、前眼部結核症の成立に至る経過は、既に述べた家兎に於ける場合と略々同様であるから茲には省略する。) 投與量は PAS は 300mg (5%, 6.0cc) Streptomycin は 15mg (0.3 cc) を 1 日量とし連日 1 回モルモットの背側皮下に注射して前眼部の観察を行ひ、体重は週2回以上計測した。治療実験は8週間にわたり継続した後、一齊に実験動物を剖検したが、中途にて斃死した動物は其の都度直ちに剖検して知見を記録し、各臓器は10倍フオルマリン液にて固定し組織標本作成に充てた。

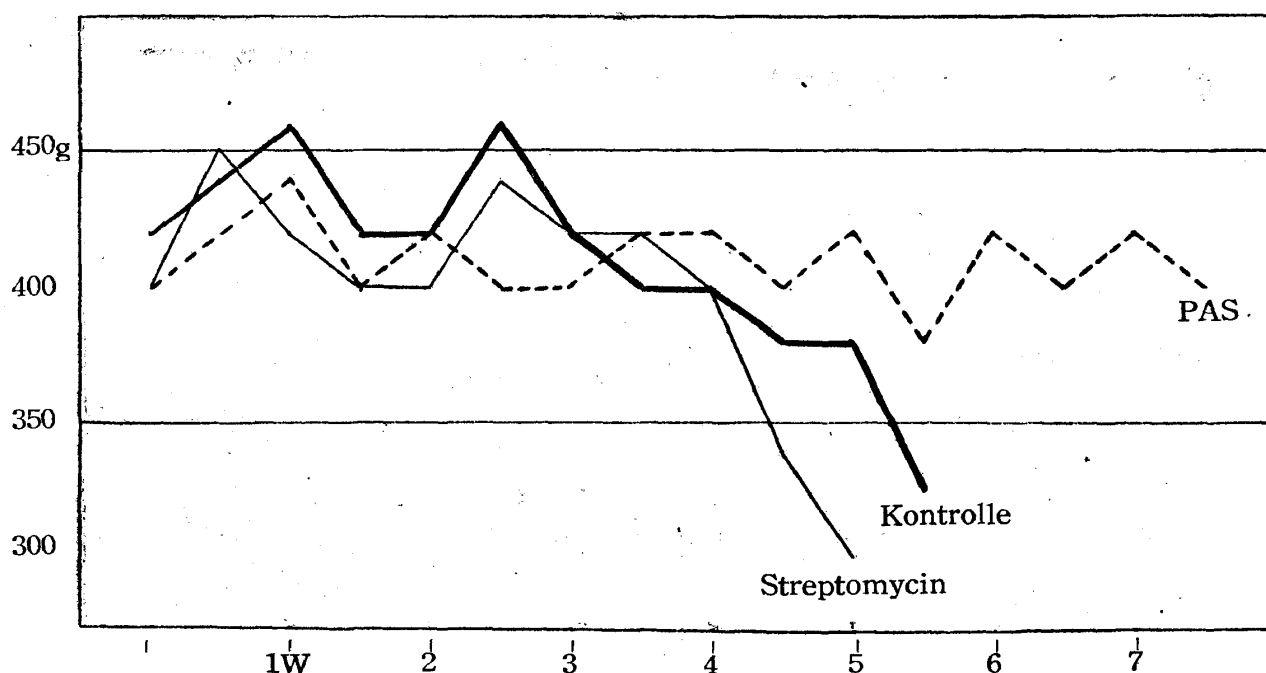
先づ前眼部結核症の経過に及ぼした PAS 及び Streptomycin による治療実験の影響に就いて述べると既に治療開始後第1週の終りから Streptomycin 治療群に於て前眼部病巣の進行が抑制せられ、対照群に比して角膜病巣部に新生せられた毛細血管網の吸収減少、角膜溷濁の部分的消退、角膜周攢充血の軽減等を認めるに至り、第2週以後殆ど病像の悪化を示さず停止性となりたる如く思はれる所見を一様に認める。又 PAS 治療群に於ては Streptomycin 群より稍々遅れて第2週の中頃乃至終りより、Streptomycin 群と同様に対照群に比して明らかな好影響を認め病像は停止して以後進行悪化を示さない。

之に反して、対照群は経過を追つて次第に病像の悪化を來し高度の結核性角膜実質炎の像を示すに至り、殊に第4週以後に於て治療群との差は著明である。

既に述べた如く Steenken 等の成績及び Bietti の所見等に於ては対照動物の角膜は高度の溷濁と壊死を來し穿孔に至る事が見られるが、自験例の対照動物に於ては、治療実験を打切る時期迄に1例も穿孔を経験しなかつた。この相違は主として使用せる結核菌株の毒力と前房内接種結核菌量の差に基づくものと思はれる。

治療実験の成績の概略は以上の如くであるが、実験モルモットの体重経過(第1表)に示す如く、Streptomycin 群のモルモットは前眼部病巣への良好な治療効果にも拘らず、対照動物よりも早く或は前後して第5週及び第6週の終りに急激な体重減少を來して斃死して居り、然も剖検所見(第2表)によつても明かな如く内臓諸臓器の結核性変化は極く微弱であつて対照動物のそれとの間には著明な差を認める。従つて此の群のモルモットの死因には Streptomycin の毒性との關聯が考へられるのではな

第1表 実験モルモット体重経過



第2表 実験モルモット剖検所見（各臓器に於ける結核性変化）

		肺	肝	脾	脾重量	腎	腹 膜	淋巴腺
P A S 群	1	(+)	(±)	(+)	0.8g	(-)	(-)	(+)
	2	(±)	(-)	(±)	0.7	(-)	(-)	(±)
Streptomycin群	3	(±)	(-)	(-)	0.6	(-)	(±)	(±)
	4	(±)	(-)	(±)	0.7	(-)	(-)	(±)
対 照 群	5	(卅)	(卅)	(卅)	1.3	(-)	(+)	(卅)
	6	(卅)	(+)	(卅)	1.5	(±)	(+)	(卅)

いかと思ふ。尙 PAS 治療群に於ては体重に殆んど急激な変化を示さず中途にて斃死せる動物も無く、剖検所見も亦、Streptomycin 群と同様に对照動物と比較して結核性変化は極めて弱い。唯 PAS 治療群のモルモットに於て注意を惹いた点は注射局所の皮下に著しい硬結を触れる事で其の爲に実験の中途に於て屢々注射部位を変更しなければならなかつた。剖検時、注意して此の注射部位の皮下組織を腹腔側より検した所、硬結を触知する部位に相当して廣範な且つ強い皮下出血斑を認め皮下血管の異常な新生と分枝とを認めたのである。これは既に言はれて居る如きPASの血管障害性に基くものであらう。

对照群のモルモットは病像の悪化に伴ひ、体重を次第に減じ第5週の中途に於て1匹は斃死した。又剖検所見に於ては何れも臓器の結核性変化は高度であつて殊に肺、脾に於て著明である。

以上、モルモットの実験的前眼部結核症を対象として Streptomycin 及び PAS を用ひて治療実験を行ひ、両者共に実験的前眼部病巣に対して好影響を與へる事、治効上 Bietti が認めた如き両者間の差は認めなかつた事、（但し此の点に於ては投與量の差が当然問題となるのであるが）治効発現の時期に多少の差を認めた事等を觀察する事が出来たので茲に其の概略を報告する。

同僚志保田や Vennesland 等の研究成績によると、試験管内に於ける結核菌の發育阻止力では Streptomycin に稍々劣る程度の PAS が人間に於ける投與量で Streptomycin の 10 倍を用ひても猶其効果が劣ると言ふ事実が決して注射と内服の差のみによるものではない事も本実験が立証するものであり、人間に於て PAS を以て Streptomycin 1 日 1 gr. 投與に比肩すべき効果をあげるには恐らく 20gr. 以上の 1 日内服量を必要とするであらうと想像せしめるのである。

尙、今後此の実験的前眼部結核症を対象として觀察する方法を、各種の物質の抗結核性を動物実験的に判定する簡単な方法の一つとして利用し度いと考へる。而も此の方法は実験の経過に依つては、中途に於て被檢物質の量を任意に増減して其の影響を一々剖検に依る事なく生体の儘で或る程度詳細に觀察出来る利点があるので他の方法に比して稍々便利ではないかと思はれるのである。

文 献

- 1) G. B. Bietti : Arch. Ophth. Vol. 43, No. 3 (1950)
- 2) Gardner, Rees a Robson : Amer. Rev. Tbc. Vol. 61, No. 1 (1950)
- 3) Steenken, Wolinsky a Heise : Amer. Rev. Tbc. Vol. 53, No. 2 (1946)
- 4) A. C. Woods : Amer. J. Ophth. Vol. 33, No. 2 (1950)
- 5) 大塚・保坂：治 療（昭和24年2月）