

人工骨関節結核に対する I.N.A.H. (イソニコチン酸ヒドラジッド) の効果に関する実験的研究

京都大学医学部整形外科科学教室 (近藤鋭矢教授 指導)

研 究 生 大 石 宏

EFFECTS OF ISONICOTINIC ACID HYDRAZID (I.N.A.H.) UPON EXPERIMENTAL JOINT TUBERCULOSIS

by

HIROSHI ŌISHI

From The Orthopedic Division, Kyoto University Medical School
(Director : Prof. Dr. EISHI KONDO)

I. Effects of I. N. A. H. upon experimental Joint tuberculosis following visceral organ tuberculosis.

The author observed the effects of I. N. A. H. upon experimental joint tuberculosis caused by injection of tubercle bacilli (human type F. stock) into the knee joints of non-infected guinea pigs. Administration of the drugs was commenced in the 5th week after inoculation and was continued for 17 weeks, i.e. until the 22nd week after inoculation. The author examined the results carefully comparing them with two other groups, untreated and treated with streptomycin, observing general and local signs, radiological and histological findings and results obtained by quantitative culture of tubercle bacilli from the visceral organs of the infected guinea pigs throughout the experimental course. The experimental animals were divided into the following 5 groups :

- 1st group : receiving no treatment.
- 2nd group : receiving 5,000γ streptomycin daily.
- 3rd group : receiving 1 mg I. N. A. H. per kg. daily.
- 4th group : receiving 3 mg I. N. A. H. per kg. daily.
- 5th group : receiving 5 mg I. N. A. H. per kg. daily.

A summary of the results obtained follows :

1) The general condition of the animals was not so severely influenced that marked differences between the groups could not be observed through the whole experimental period. The body weight of animals in every group decreased during the 2nd or 4th week after inoculation and increased again during the 6th or 7th week and was restored in the 13th week to the pre-inoculation weight, and then tended to show a gradual increase.

2) In regard to local signs, swelling of the affected joints reached a maximum in the 4th or 6th week after inoculation, and gradually subsided by the 15th or 17th week in the group with no treatment, and in the 7th or 8th week in the

groups with treatment. But no marked difference could be observed between the groups treated with streptomycin and with I. N. A. H. Limping of animals in the treated groups disappeared one week earlier than those in the group with no treatment.

3) Radiological findings showed pictures of fine and transparent bone atrophy in the 9th or 11th week in the group with no treatment, and in the 6th or 8th week in those receiving treatment.

Sclerotic pictures appeared in the 13th or 15th week in the group with no treatment, and in the 8th or 11th week in the groups receiving treatment. The groups treated with I. N. A. H. seemed to show more rapid transition of the pictures mentioned above than those treated with streptomycin.

4) Histological examination of the affected joints in the treated groups showed such evidences of healing as disappearance of tubercles, round cell infiltration, hyperplasia of connective tissue and calcium deposits. The effect of the drugs upon the healing process was most marked in the 5th or 7th week, and then remained in a similar state during the rest of the experimental course. The groups treated with I. N. A. H. showed more marked tendencies to hyperplasia of connective tissue and bone tissue than those treated with streptomycin, especially the groups treated with large amounts of I. N. A. H. But a marked difference could not be seen in the groups between administration of streptomycin and a small amount of I. N. A. H.

Healing tendencies in the treated groups, whether they were treated with streptomycin or with I. N. A. H., showed definite superiority to those with no treatment, but no morphological characteristics could be seen in the histological findings of tuberculous foci.

5) Histological examination of visceral organs revealed that the spleen showed the most marked changes, and next came the lung, then the liver. These findings correspond to the results obtained by quantitative culture of tubercle bacilli. The spleen of the treated group showed little tendency to caseation, diminution of tubercles, hyperplasia of connective tissue. These healing tendencies were most marked in the groups treated with I. N. A. H., especially in the 5th group.

6) Quantitative culture of the spleen, the lung and the liver resulted in the development of very small numbers of colonies in the treated groups. In the early stage of treatment, the groups which received large amounts of I. N. A. H., showed more favorable results than those treated with streptomycin, but in the later stage (after 7 weeks' treatment) the group treated with streptomycin was slightly superior to the groups treated with I. N. A. H. In the course of the disease the group receiving no treatment also showed a gradual decrease in the number of colony.

II. Effects of I. N. A. H. upon contamination of the operative wounds with tubercle bacilli.

Administering I. N. A. H. during 7 weeks to the guinea pigs, whose operative wounds were contaminated with a certain amount of tubercle bacilli (2 drops of

0.1mg/cc and 1mg/cc tubercle bacilli suspension), the author investigated the effects of the drug in comparison with two other groups, one receiving no treatment and the other receiving streptomycin, in regard to the prevention of opening of the operative wounds sutured and of ulcer or sinus formation.

The experiment consisted of the following 8 groups :

1st group : receiving no treatment

2nd group : receiving 5,000 γ streptomycin daily

3rd group : receiving 0.15mg I. N. A. H. daily (0.5mg per kg)

4th group : receiving 0.3mg I. N. A. H. daily (1mg per kg)

5th group : receiving 0.6mg I. N. A. H. daily (2mg per kg)

6th group : receiving 0.9mg I. N. A. H. daily (3mg per kg)

7th group : receiving 1.2mg I. N. A. H. daily (4mg per kg)

8th group : receiving 1.5mg I. N. A. H. daily (5mg per kg)

A summary of the results obtained follows :

1) The general condition of the animals was not greatly influenced by the administration of I. N. A. H. or streptomycin.

The operation affected the general conditions of the animals, only slightly with decrease in body weight. But 2 or 3 weeks after operation body weight was regained and it began to increase after 4 or 5 weeks. Animals with complicating ulcers or sinuses showed a retardation or recovery in their general condition, which was promoted by their healing.

Therefore the general condition seemed to be greatly influenced by the presence of ulcers or sinuses.

2) Swelling of regional lymph nodes was observed in every animal with contaminated wounds and persisted throughout the period observed. The degree of swelling was marked in animals with ulcers or sinuses.

3) 5 out of 8 guinea pigs treated with streptomycin had ulcers or sinuses, which healed in a much shorter time than those of animals with no treatment.

4) All the groups treated with I. N. A. H. had no opening of the contaminated sutured operative wounds, or formation of ulcers or sinuses. Administration of 0.5mg per kg I. N. A. H. seems to be sufficient to prevent the opening of operative wounds contaminated by tubercle bacilli and the formation of ulcers or sinuses.

5) As far as the author's experiments were concerned, the results of treatment were not markedly different, whether the operative wounds were contaminated by 1mg/cc or 0.1mg/cc suspensions of tubercle bacilli.

第1編 人工関節結核及之に続発せる臓器結核に對する I. N. A. H. の効果

目 次

第1章 緒 言

第2章 実験方法

第1節 関節結核作製法

第2節 実験群

第3節 化学療法剤投与方法並に観察方法

第3章 実験成績

第1節 一般状態並に体重・小括

第2節 関節の腫脹並に跛行・小括

第3節 レ線学的所見・小括

第4節 局所病理組織学的所見・小括

第5節 臓器(脾)病理組織学的所見・小括

第6節 臓器(脾, 肺, 肝)結核菌定量培養・小括

第4章 総括並に考按

第5章 結 語

第1章 緒 言

近時、ストレプトマイシン(以下 S.M. と略す)及びバス、テイビオン等の結核菌に対する抗生物質或は結核化学療法剤が相次いで登場し、結核治療界に輝やかしい寄与をなしつつあるが、更に I.N.A.H. の出現によりひととき結核症治療に対する希望の光が点ぜられるに至つた。I.N.A.H. は既に1912年オーストリアに於て Meyer. H., 及び Mally. J. により合成せられたものであるが、最近に至る迄治療的应用に対する臨床的或は実験的資料なく、長期に亘つて顧みられる所がなかつた。然るに1951年米国の Hoffmann-La-Roche 及び Squibb 両会社、及び独乙の Bayer 社に於て、殆んど同時に I.N.A.H. が結核症治療に対し有効である事が確認され、Roche 社は Rimifon, Squibb 社は Nydrazid, 又 Bayer 社は Neoteben と命名し実地に応用せられるに至つた。本剤の結核症に対する効果に関する研究としては Domagk, Robitzek, Selikoff, Grumberg 及び Bosworth 等の報告を始めとし、米国或は吾国に於ても多数の報告に接する現況であるが、骨関節結核に対する効果に就ての実験的研究報告は未だ極めて少く、漸くその緒についたばかりの観がある。著者は非免疫モルモットに於ける実験的関節結核に対する I.N.A.H. の治療効果を S.M. と対比しつつ検討し、既に昭和28年2月近畿結核外科集談会並に同年4月日本整形外科学会総会に於て発表した、同様の研究は同じく日本整形外科学会総会に於て伊藤、武田氏の発表に接したとけであり内外を通じて未だ此の他の報告をみない。勿論、著者の行つた人工関節結核は飽く迄モルモットに於けるものであり、又関節に於ける初感染病変より発展したものであつて人類に於ける骨関節結核とは感染方法も異り、又アレルギー学的にも、又その他の条件に於ても人類にみる骨関節結核と同列に論ずる事は出来ない。然し化学療法剤そのものの治療効果判定の資料としては一応の目的を達し得るものと期待して、次の如く直接関節腔内に結核菌を注入し、人工関節結核を起さしめたモルモットに就て I.N.A.H. の効果を検索した。

第2章 実験方法

第1節 関節結核作製法

実験動物: 350 g前後の未感染健康雄モルモット(約3週間飼ひならしたツベルクリン反応陰性のもの)。

結核菌: 京都大学結核研究所細菌血清学部所有の人間型F株結核菌を使用し、ソートン培地に4週間培養せる菌苔を1cc 滅菌生理的食塩水中に1mg含有する如く菌浮遊液を調製した。

膝関節内結核菌注入法: 上記の菌浮遊液 0.1cc (菌量 0.1mg) を一側膝関節(本実験に於ては主として左側を採つた)に於て、膝蓋骨の下外方より関節腔内に注入した。

第2節 実 験 群

第1群: 無治療

第2群: S. M. 5000 γ 連日投与

第3群: I.N.A.H. 体重 1kg 当り 1mg 連日投与

第4群: I.N.A.H. 体重 1kg 当り 3mg 連日投与

第5群: I.N.A.H. 体重 1kg 当り 5mg 連日投与

第3節 化学療法剤投与方法並に観察方法

投与方法: 山ノ内製薬の I.N.A.H. (ピリナール)、第一製薬の S. M. (デイヒドロストレプトマイシン) を使用し、夫々生理的食塩水溶液として腹壁皮下に注射、結核菌接種後第5週より開始、其の後11週間に亘り連続投与し、菌接種後22週間に及ぶ経過を観察した。

一般状態: 食欲、元氣、運動性、毛の光沢、腹壁の緊張状態等を綜合観察すると共に、1週に1回体重測定を行つて参考とした。

局所症状: 関節の腫脹、拘縮、跛行の状態を詳細に観察した。

レ線学的観察: 第1群(無治療群)は菌接種後5, 6, 7, 8, 9, 11, 13, 15, 19, 22週に、第2群, 第3群, 第4群及び第5群の治療群に於ては、治療開始後1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 15, 18週にレ線撮影を行つた。撮影方法は両膝関節を比較対照観察するため腹位照射とし、左手で骨盤部、右手で両足関節部を持ち充分牽引固定して撮影した。撮影にはフィルムを直接黒紙で包

み使用し、特に増感紙を使用せず。撮影条件は 80 Volt, 40mA, 50cm, 0.7 秒露出した。

剖検；第2群，第3群，第4群及び第5群の治療群は治療開始後1, 2, 3, 5, 7, 9, 11, 15, 18週に，その対照として第1群（無治療群）は菌接種後5, 6, 7, 9, 11, 13, 15, 19, 22週に夫々2匹宛剖検し，膝関節，脾，肺，及び肝は10%フオルマリン固定，骨標本はリツチマン氏電気脱灰後型の如くツエロイジン包埋，其の他はパラフィン包埋後切片作製，ヘマトキシリンエオジン重染色を行つた。

臓器（脾，肺，肝）結核菌定量培養；第2群，第3群，第4群及び第5群の治療群は治療開始後3, 7, 11週に，その対照として第1群（無治療群）は菌接種後7, 11, 15週に夫々2匹宛行つた。即ち被検臓器実質を0.5～1g見当を無菌的に採取し（此の際採取部位を一定した），之に対し5倍量の1%苛性ソーダを加え，ホモジナイザーにかけて均等化し，此の原液を更に1%苛性ソーダで10倍，20倍，200倍に稀釈し，夫々0.1cc宛小川氏培地に培養した。培地は各稀釈に付き夫々4本宛使用した。培養期間は6週間で，培養成績判定は培地の集落数の平均値の多寡により，卅（50個以上），卅（10～50個），十（1～10個），±（0.1～1個），—（無発育）として判定した。

第3章 実験成績

第1節 一般状態並に体重

第1群（無治療群）

結核菌を注入感染せしめたに拘らず，一般状態の悪化は全経過を通じてほとんどみられず，感染前との著明の差は認め得なかつた。体重は一般に菌接種後2～4週で著明に減少するが（約50～100g），6～7週頃より漸進的な増加傾向を辿り，13週前後より感染前の体重に復元して以後徐々に増加する。

第2群（S.M. 投与群）

第1群の如く結核菌感染による影響，S.M. 投与による障害作用も証明せず，全経過を通じて一般状態に著明な変化は認めなかつた。体重の消長に関しても第1群同様6～7週（治療開始後2～3週）頃より増加傾向に向う。感染前の体重に復元するのはS.M. 投与に拘らずやはり13週前後（治療9週）で，それ以後の増加度も第1群と大差はない。

I.N.A.H. 投与群（第3群，第4群，第5群）

各群共 I.N.A.H. の副作用として一般状態に対する

障害は証明されず，全経過を通じての観察でも感染前，投与前との間に著変が認められず，且つ第1群，第2群とも大差はない。体重は第1群の如く菌接種後2～4週で著明に減少するが，治療2～3週（菌接種後6～7週）頃より漸進的な増加をきたす。感染前の体重に復するのはやはり第1群，第2群と变りなく13週（治療9週）前後で，その後の増加程度も他群と大差はない。各群を通じ投与量による著明な相違は認め得ない。特に大量投与の第5群にも I.N.A.H. の副作用による障害は証明しなかつた。

小 括

全群を通じ一般状態並に体重の消長は略々同様の経過を辿り各群間に著明な差を認め得なかつた。特に I.N.A.H. 大量投与群にも副作用による障害は証明しなかつた。即ち全群共一般状態は感染前，投与前，投与後と大なる障害を証明せず，体重は菌接種後2～4週で一旦減少するが，（約50～100g），6～7週頃より一律に漸進的な増加傾向を示し，13週前後に至つて感染前の体重に復し，其れ以後の増加の程度も各群間に大差はない。即ち S.M., I.N.A.H. 投与によつても，体重の消長は第1群の無治療群との間に大差を認めなかつた。

第2節 関節の腫脹並に跛行

一般に菌接種後1～2週頃より関節は軽度の腫脹をきたし，それと同時にモルモットは股及び膝関節を屈曲して跛行するに至る。この状態は4～5週頃より高度となる。

第1群（無治療群）

上記の関節の腫脹は益々高度となつて菌接種後13週頃迄継続し，15～17週頃より消退し，20週頃に至つてほとんど消失する。跛行は菌接種後7週頃より軽快して，9週頃ではほとんど正常の歩行に復す。

第2群（S.M. 投与群）

関節の腫脹は治療開始後3～4週（菌接種後7～8週）頃より減退して，治療7週（菌接種後11週）では著明に消退するが完全に消失するに至らない。然し治療開始後11～13週（菌接種後15～17週）になると腫脹はほとんど認められない。跛行の状態は治療開始後2週（菌接種後6週）頃より著明に軽快して，治療3～4週（菌接種後7～8週）で正常歩行にかえる。

第3群（I.N.A.H. 体重 1kg 当り 1mg 投与群）

治療開始後3～4週（菌接種後7～8週）頃より関節の腫脹は減退し始め，治療7週（菌接種後11週）に

至つて著しく消退するが、軽度の腫脹は消失しない。然し治療開始後11~13週(菌接種後15~17週)にはほとんど消失する。跛行は治療2~3週(菌接種後6~7週)で著明に軽快して、治療3~4週(菌接種後7~8週)でほとんど正常の歩行に復する。

第4群 (I.N.A.H. 体重 1kg 当り 3mg 投与群)

関節腫脹の減退時期はやはり治療開始後3~4週(菌接種後7~8週)で、治療7週(菌接種後11週)では著明に減退するがやはり完全消失には至らない。治療開始後11~13週(菌接種後15~17週)に至つて始めて消失する。跛行は治療2~3週(菌接種後6~7週)で軽快、治療3~4週(菌接種後7~8週)で歩行は正常となる。

第5群 (I.N.A.H. 体重 1kg 当り 5mg 投与群)

関節の腫脹は治療開始後3~4週(菌接種後7~8週)で減退し始める。治療7週(菌接種後11週)に至ると始めて著明に消退するが完全には消失するに至らない。この状態が治療開始後11~13週(菌接種後15~17週)に至つて始めて完全消失の状態になる。跛行の状態は治療2~3週(菌接種後6~7週)頃より著明に軽快して、治療3~4週(菌接種後7~8週)で正常歩行に復する。

小 括

第1群に於ては関節の腫脹は4~6週頃が最高度でその状態は13週頃迄継続し、15~17週に至つて消退し始め、20週に至つて始めて消失する。之に反し第2、第3、第4及び第5群の治療群は何れも治療3~4週(菌接種後7~8週)で減退し始め、治療7週(菌接種後11週)で著明に消退はするが完全消失には至らない。併し之も治療開始後11~13週(菌接種後15~17週)に至り漸く消失する。腫脹の完全消失の時期に関しては第1群(無治療群)との間に著明な差は認められない。

跛行に関しては第2、第3、第4及び第5群の治療群に於ては、治療3~4週(菌接種後7~8週)で正常歩行に復し、第1群(無治療群)より約1週間早い。又 S.M. 投与群及び I.N.A.H. 投与群共にその経過及び治療効果に大差は認められず、更に I.N.A.H. の投与量を異にする第3群、第4群及び第5群の間にも一般経過に著明な相違は認められなかつた。

第3節 レ線学的所見

第1群 (無治療群)

結核菌接種後4~5週に於ては尙膨脹たる骨萎縮像

が認められ、之は主として大腿骨並に脛骨骨端部に著明で時日の経過と共にこの萎縮像は高度となるが、9~11週で緻密な骨梁が発現し全般として所謂澄明像に移行する。更に此の澄明化は漸次増強され、13~15週で骨梁部は肥厚して骨硬化像が認められ、22週では骨硬化は著しく増強されている。然し全般として改善の程度は全経過を通じて左程高度ではないが、腐骨形成等の像は認められない。

第2群 (S.M. 投与群)

治療1週(菌接種後5週)では未だ膨脹たる骨萎縮像が残存しているが、第1群に較べて軽度止まり、治療2~4週(菌接種後6~8週)で緻密な骨梁が出現し澄明像に移行する。骨硬化像の出現は治療5~7週で(菌接種後9~11週)認められ漸次増強される。即ち全体として骨萎縮の程度は非常に軽度止まり、腐骨像等は全く認められない。

第3群 (I.N.A.H. 体重 1kg 当り 1mg 投与)

治療2~3週(菌接種後6~7週)で緻密な骨梁が出現して澄明像に移行して行く。特に治療1週で澄明像に移行した1例を経験した。(4例中1例)。治療4~7週(菌接種後8~11週)で早くも骨硬化像の出現を認め其の後益々増強される。

第4群 (I.N.A.H. 体重 1kg 当り 3mg 当与群)

治療1週(菌接種後5週)では第1群の如き膨脹像は認められず、骨萎縮は非常に軽度であるが骨梁の出現は見られない。しかし全般的には骨構造は判然としている。治療4~7週(菌接種後8~11週)で骨硬化像に移行し漸次増強される。

第5群 (I.N.A.H. 体重 1kg 当り 5mg 投与群)

治療2~3週(菌接種後6~7週)で緻密な骨梁が出現して澄明像に移行する。治療1週に於ても第1群の如き膨脹像は認められず全般的に骨構造は判然としている。硬化像の発現は治療4~7週で早くも現われ時日の経過と共に増強される。

小 括

全般的な膨脹像は菌接種後4~5週で認められるが、第2、第3、第4及び第5群の治療群に於ては治療1週で第1群の如き膨脹像は全く見られず、全般的に骨構造が判然としている。尙第2群の S.M. 投与群は治療2~4週で、第3、第4及び第5群の I.N.A.H. 投与群は治療2~3週で早くも澄明像に移行する。I.N.A.H. 投与群が S.M. 投与群より一見促進されているかのように思われるが、両者の間に大差がある訳で

第1表 レ線学的所見

発現時期 実験群	澄 明 像	硬 化 像
第 1 群	9～11週	13～15週
第 2 群	6～8週 (治療2～4週)	9～11週 (治療5～7週)
第 3 群	6～7週 (治療2～3週)	8～11週 (治療4～7週)
第 4 群	6～7週 (治療2～3週)	8～11週 (治療4～7週)
第 5 群	6～7週 (治療2～3週)	8～11週 (治療4～7週)

はない。即ち治療群に於ては無治療群より腫脹期は3～4週短縮され、又その程度は非常に軽度に至る。骨硬化像の出現は第2群は治療5～7週、第3、第4及び第5群は治療4～7週で早くも認められるが、特に第5群の I.N.A.H. 大量投与群が最も早期且つ高度であるように思われた。この事実が病変の鎮静化と密接な関係を有するものと窺われるが、後述の局所組織学的所見と略々一致する。

第4節 病理組織学的所見

第1群 (無治療群)

菌接種後5週で関節腔内に結核性肉芽が充満し、此等の肉芽は関節嚢を破つて連続的に周囲の軟部組織にまで増殖する。そして大腿骨及び脛骨の骨幹部の周囲に至るまで結核性肉芽が認められ、所々乾酪化に陥る。又一方では関節腔内の結核性肉芽は大腿骨及び脛骨の関節軟骨及び骨皮質 (特に十字靱帯附着部) を破壊し骨端内部に侵入している。肉芽組織は主として類上皮細胞から成り、少量の小円形細胞、線維芽細胞、線維細胞の浸潤乃至増生を認めるが、線維化の傾向はきわめて弱い。関節軟骨及び骨皮質を破壊侵入した肉芽は骨髓腔にまでおよび、骨梁を破壊して之を消失せしめ、結核性肉芽でおきかえられているものもある。骨端軟骨部に於ては結核特有の病変は認めないが、此の部の化骨現象は全く障碍されている。又大腿骨及び脛骨の骨幹部部に於ては骨膜は健存しているに拘らず、骨膜下部に結合組織の増生がみられ、骨皮質内に破壊侵入しているが骨髓内にはおよんでいない。又骨幹部骨髓内には結核性病変を認めない。

菌接種後7週に至るも第5週の組織像と大差はない。関節腔内の結核性肉芽はやゝ少くなつた感があるが、周囲の軟部組織には所々にかなり広範囲な乾酪化巣が存在し、結核性肉芽の線維化の傾向は依然として

弱い。又大腿骨及び脛骨骨端部の破壊程度も、侵入した結核性肉芽の状態も、ほとんど第5週の所見と変わらない。骨端軟骨部にも結核性病変がみられず、化骨現象は依然として障碍され骨増殖の傾向は全く認められない。骨幹部部の骨膜下に結合組織の増生がみられ、骨皮質を破壊しているが、骨髓内には侵入せず結核性病変も認めない。

菌接種後9～11週に至ると、関節腔内及び周囲軟部組織には結核性肉芽が非常に少くなり、之等の肉芽組織には線維芽細胞、線維細胞の増生がきわめて著明で、線維化の傾向が強い。然し周囲軟部組織中には乾酪化巣 (主にリンパ節) を証明する。骨端部に於ては肉芽組織により、関節軟骨、骨皮質、及び骨梁の一部は破壊消失しているが、骨梁の一部は太くなり増殖の傾向を示し、又一部では軟骨層の肥厚を認めるものもある。又骨幹部部には骨膜下に結合組織の増生を見、骨皮質内に侵入しているが、骨髓内には著変を認めない。

菌接種後13～15週に至ると、関節腔内の結核性肉芽組織は線維芽細胞、線維細胞が主で浸潤細胞はきわめて少く、表層は一層乃至数層の内皮細胞で完全に被包され表面はよく清浄化している。周囲軟部組織にはやはり乾酪化巣 (主にリンパ節) が存在しているが、結合組織によつて強固に包まれている。大腿骨及び脛骨の骨端部では、破壊消失した関節軟骨層及び骨皮質の部分に結合組織が直接骨皮質と接して骨端をおおい、又骨組織は肥厚増殖して、骨髓内への結合組織、肉芽の侵入に対して殆ど阻止するかの観を呈する。更に骨梁は著しく肥厚し増殖傾向を認める。又骨幹部部に於ては骨膜下に結合組織の増生が軽度に見られ骨皮質内に侵入しているが、一方では骨皮質の肥厚も認められる。骨髓内には著変を認めない。

菌接種後19～22週では関節腔内の結核性肉芽は線維芽細胞、線維細胞を主とし、浸潤細胞は極めて少く、表面は上皮細胞に被われて著しく清浄化しているが、周囲軟部組織に於ては乾酪化を伴う結核結節 (主にリンパ節) が認められる。大腿骨及び脛骨の骨端部では破壊消失した関節軟骨、骨皮質の部分は結合組織によつて置きかえられ、残存増殖せる骨皮質、骨梁に接して骨端部を被覆している。尚骨皮質、骨梁の著明な増殖を認める。骨幹部部に於ては骨膜下に結合組織の増生、骨皮質内侵入を見るが、一方では骨皮質の肥厚増生を認める。

第2表 第1群病理組織学的所見

結核菌接種後 (週)	關節腔			周圍軟部組織			骨端部					骨幹端部						
	浸潤	線維化	乾酪化	浸潤	線維化	乾酪化	浸潤	線維化	乾酪化	骨梁破壞	實質消失帶	骨增殖	浸潤	線維化	乾酪化	骨梁破壞	實質消失帶	骨增殖
5	卅	士	十	卅	士	卅	卅	士	—	+	+	—	—	士	—	—	—	—
7	卅	士	士	卅	士	卅	卅	士	—	+	+	—	—	+	—	—	—	—
9	卅	+	士	卅	+	+	+	+	—	+	+	士	—	+	—	—	—	—
11	卅	+	士	卅	+	+	+	+	—	士	士	+	—	+	—	—	—	—
13	+	卅	—	+	卅	+	—	卅	—	—	—	+	—	+	—	—	—	士
15	+	卅	—	+	卅	+	—	卅	—	—	—	+	—	+	—	—	—	士
19	+	卅	—	+	卅	+	—	卅	—	士	士	+	—	+	—	—	—	士
22	+	卅	—	+	卅	+	士	卅	—	士	士	+	—	+	—	—	—	士

要 之

結核菌接種後5～7週が結核病変の最も旺盛な時期で、中心部乾酪化せる結核結節を伴う線維化傾向のきわめて強い結核性肉芽が関節腔内に充満し、之等の肉芽は周囲軟部組織及び骨端部に連続的に侵入しており、骨端部に於ては関節軟骨、骨皮質、骨梁まで破壊して骨髓内に侵入増生する。しかし9～11週頃より結核性肉芽の線維化、骨組織の増殖傾向が現われ、13～15週に至つて病巣は被包化され、骨端部の欠損部は結合織によつて置きかえられて骨端部を被覆し、新生骨によつて分界せられるに至る。しかし周囲軟部組織中の乾酪化巣（特にリンパ節）は結合織によつて高度に被包化されるが消失するに至らない。

第2群 (S.M. 投与群)

治療1週（菌接種後5週）では関節腔内は結核性肉芽が充満しているが、第1群よりは著しく少ない感がある。之等の肉芽組織は連続的に周囲の軟部組織、大腿骨及び脛骨骨端部（特に十字靱帯附着部）に侵入増生するのが認められる。骨端部に侵入せる結核性肉芽は関節軟骨、骨皮質、或は骨梁までも破壊して骨髓内に増生し、表面は内皮細胞に被われている部が多い。関節内の結核結節はその中心部は軽度乾酪化しているものもあり、その周囲には主に類上皮細胞、少量の線維芽細胞、線維細胞及び小円形細胞の浸潤を認める。又周囲軟部組織に於ては著明な乾酪化を伴う結核結節

を多数認める。骨端軟骨部に於ては結核性病変は認められないが、此の部の化骨現象は全く障碍されている。又大腿骨、脛骨の骨幹端部の骨膜下に結合織増生による破骨現象がみられるが骨髓内には著変を認めない。

治療3週（菌接種後7週）に至ると関節腔内の結核性肉芽の増殖は軽度であるが、周囲の軟部組織には結核性肉芽組織はかなり多数に認められる。然し乾酪化傾向は非常に少く、類上皮細胞及びわずかの小円形細胞を混じ、線維芽細胞、線維細胞の増殖が著明である。骨端内部に侵入した結核性肉芽は関節軟骨、骨皮質及び骨梁を破壊しているが、結合組織の増生が著明で、又骨梁の増殖並に軟骨層に1部肥厚傾向を認める。骨幹端部に於ては骨膜下の結合織が増生して骨皮質内に侵入しているが、骨髓内には波及せず著変を認めない。

治療5～7週（菌接種後9～11週）に至ると関節腔内には血管新生を伴う結合織が増生し、線維芽細胞、線維細胞の増生が特に著明である。周囲軟部組織には中心部乾酪化せる結核結節を少数認めるが、結合織の増生は著しく結核性肉芽は著しく縮小している。大腿骨及び脛骨骨端部は関節軟骨、骨皮質及び骨梁の一部をも破壊消失しているが、骨梁の増殖が認められ、骨梁が連続的に骨皮質状となつて骨髓と侵入せる結合織とを境している。大腿骨及び脛骨の骨幹端部に於ては

骨膜下に結合織の骨皮質内侵入を認めるが、一方では骨皮質の肥厚増生がやゝ著明に認められる。骨髓内には結核性病変は認められない。

治療9～11週（菌接種後13～15週）では関節腔内には結核性病変が殆んど認められないようになり結合織の増生は著明であるが、周囲軟部組織には中心部乾酪化せる結核結節を多数認め、関節腔とは結合織で境されている。しかし軟部組織の結核性病巣には線維芽細胞、線維細胞の増生が強い。大腿骨及び脛骨の骨端部では関節軟骨及び骨皮質が破壊消失しているが、その部は結合織で置換えられ、直接増生した骨組織を被覆している。軟骨層の肥厚、骨梁の増殖はきわめて著明に認められる。11週治療に於て骨幹端部より皮質を破壊し骨髓内に結核病巣を作り、乾酪化の非常に強い1例を経験した。

治療開始後15～18週（菌接種後19～22週）に至るも治療9～11週の組織像と大差なく、関節腔内は結合織の増生が著明で、骨端部の関節軟骨及び骨皮質の破壊された欠損部には結合織が増生置換して直接肥厚増殖された骨組織を被覆しているが、一部には結核性肉芽の骨髓内侵入を認めるものもあり、又骨髓内にかなり厚い結合織で包まれた主として類上皮細胞よりなる結核結節像の認められるものもある。周囲の軟部組織にも中心部乾酪化せる結合織で包まれた結核性病変が多い。然し骨端部及び骨幹端部では骨組織の肥厚増生が

著明に認められる。

要 之

治療1週（菌接種後5週）では関節腔内は結核性肉芽が充満し、此の肉芽は中心部乾酪化せる結核結節を伴い、線維化傾向が非常に弱い。之等の肉芽は連続的に周囲軟部組織や骨端部に侵入増殖するが、治療3週（菌接種後7週）で関節腔内は結合織の増生がきわめて著明となり、軟骨層の肥厚、骨梁の増殖傾向が現われる。治療5～7週（菌接種後9～11週）に至ると関節腔並に周囲軟部組織には結合織の増生が益々著明となり、骨端部の関節軟骨層の肥厚、骨梁の増殖が旺盛となり、連続的に骨皮質状となつて骨髄組織と結合織とを境するに至る。治療9～11週（菌接種後13～15週）と経過するに従ひ結合織の増生、骨組織の肥厚増殖は益々増強されるが、其の後に至つても周囲の軟部組織には中心部乾酪化せる結核結節が認められるし、骨髓内にも結合織で包まれた結核性病変が認められ観察期間中には消失するに至らない。

第3群（I.N.A.H. 体重 1kg 当り 1mg 投与群）

治療1週（菌接種後5週）では関節腔内には類上皮細胞及び小円形細胞より形成される結核結節を伴う肉芽組織が充満している。之等の結核結節はわずかに中心部が乾酪化しているが、周囲は結合織によつてとりまかれている。之等の結核性肉芽は関節囊外軟部組織及び骨端部に連続的に破及し、周囲の軟部組織には広

第3表 第2群病理組織学的所見

結核菌接種後 (週)	治療開始後 (週)	関 節 腔			周 围 軟 部 組 織			骨 端 部						骨 幹 端 部					
		浸	線	乾	浸	線	乾	浸	線	乾	骨	実	骨	浸	線	乾	骨	実	骨
		潤	維	酪	潤	維	酪	潤	維	酪	梁	質	増	潤	維	酪	梁	質	増
		化	化	化	化	化	化	化	化	化	破	消	殖	化	化	化	壊	失	殖
5	1	卅	土	+	卅	土	卅	卅	土	土	+	+	-	-	+	-	-	-	-
7	3	卅	+	-	卅	+	+	+	+	-	+	+	土	-	卅	-	-	-	-
9	5	+	卅	-	+	卅	+	+	卅	-	+	+	+	-	卅	-	-	-	土
11	7	+	卅	-	+	卅	土	土	卅	-	+	+	+	-	+	-	-	-	土
13	9	土	卅	-	+	卅	土	土	卅	土	+	+	+	-	+	-	-	-	土
15	11	土	卅	-	+	卅	+	土	卅	土	+	+	+	土	+	土	土	土	土
19	15	土	卅	-	+	卅	+	土	卅	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-
22	18	土	卅	-	+	卅	-	土	卅	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-

範な乾酪化巣を伴う結核性病変と結合組織の著明な増殖を認める。骨端部(特に十字靱帯附着部)に侵入増殖せる結核性肉芽組織は関節軟骨及び骨皮質を破壊し、一部に於ては骨梁までも破壊消失している。又骨髓表層部には結核結節を認め、一部には中心部わずかに乾酪化も認めるが、此の乾酪化巣をとりまいて類上皮細胞、網状細胞があり、その外層を小円形細胞及び結合組織がとりかこんでいる。骨髓深層部には結核性病変を認めない。又一部では骨梁の軽度の増殖がおり、骨髓組織と結核性肉芽組織とは骨組織によつて境されているものも認められる。骨端軟骨部では著変を認めないが、その部の化骨現象は著しく障碍されている。骨幹端部に於ては結合組織の骨膜下骨穿孔を認めるが骨髓内には侵入しておらず且つ結核性変化も認められない

治療3週(菌接種後7週)に至ると関節腔内には少数の結核結節を伴う結合組織が増殖し、一部の結核結節は軽度の乾酪化を伴うが、之等は結合組織によつて厚く包被されている。周囲の軟部組織は治療1週のものと同大差なく、中心部乾酪化せる結核結節と結合組織の増殖を認めるが、結節は結合組織によつて厚く包まれている。骨端部に侵入せる結核性肉芽は関節軟骨及び骨皮質を破壊し骨髓内に侵入しているが、乾酪化の傾向は少く、結合組織によつて骨髓組織と境されている。又骨髓内に散在性に主として類上皮細胞よりなる結核結節を認めるものもある。骨幹端部に於てもやはり骨膜下

に結合組織の増生、骨皮質内侵入を認める。然し骨髓内には結核性変化を認めない。

治療5～7週(菌接種後9～11週)に至ると関節腔内には内皮細胞で覆われた結合組織の増生が著しく、結核結節は非常に少い。又乾酪化の傾向も認められない。周囲の軟部組織特にリンパ節に於ては乾酪化巣を認めるが、結合組織の増生が甚だ著明で、乾酪化巣の周囲を厚く被包している。大腿骨及び脛骨の骨端部に於ては関節軟骨、骨皮質及び骨梁の一部は破壊消失しているが、骨梁の肥厚増殖を認め、結核性肉芽の骨髓内侵入は認められない。即ち骨組織の増殖によつて骨髓組織と肉芽組織とは判然と境されている。又骨髓内には結核性変化は認められない。骨幹端部に於てはやはり結合組織の増生が著明で骨皮質内に侵入しているが、治療7週例で骨皮質の肥厚を認めた。

治療9～11週(菌接種後13～15週)では関節腔内には血管新生を伴う結合組織が増殖し、わずかに結核結節を認めるのみである。周囲の軟部組織には中心部乾酪化せる結核結節を多数認め、乾酪化巣も存在するが、かなり強い結合組織の増生も認められる。骨端部に於ては関節軟骨、骨皮質及び骨梁の一部は破壊消失しているが、その部は結合組織で置換され直接骨組織を被覆している。又軟骨層の肥厚及び骨梁の増殖はきわめて著明に認められ、骨髓内には結核性変化はみられない。骨幹端部に於てはやはり骨膜下に結合組織の骨皮質穿孔

第4表 第3群病理組織学的所見

結核菌接種後(週)	治療開始後(週)	關節腔			周圍軟部組織			骨端部						骨幹端部					
		浸潤	線維化	乾酪化	浸潤	線維化	乾酪化	浸潤	線維化	乾酪化	骨梁破壞	實質消失帶	骨增殖	浸潤	線維化	乾酪化	骨梁破壞	實質消失帶	骨增殖
5	1	+	+	+	+	+	+	+	+	±	+	+	±	-	+	-	-	-	-
7	3	+	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	±	-	+	-	-	-	-
9	5	±	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
11	7	±	+	-	+	+	+	-	+	-	±	-	+	-	+	-	-	-	±
13	9	±	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	±
15	11	±	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	±
19	15	±	+	-	+	+	±	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	±
22	18	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	±

を認めるが、一方では骨皮質が肥厚増生している。

治療開始後15～18週（菌接種後19～22週）に至るも内皮細胞で覆われた結合組織が増殖しており、結核結節は依然として消失しない。しかし乾酪化は全くみられない。周囲軟部組織も治療9～11週の所見と大差なく、乾酪化せる結核結節及び乾酪化のない結核結節が認められる。しかし結合組織の増生は著明である。骨端部に於ては関節軟骨、骨皮質の消失をきたしているが、その部は殆んど結合組織で充足され、肥厚増殖した骨組織を直接被覆し、骨梁の著しい増殖を認める。骨髓内には全く結核性病巣は見られない。骨幹端部には骨膜下に結合組織の骨皮質内増生侵入を認めるが、一方では骨皮質は肥厚し、骨髓内には結核性変化はみられない。

要 之

治療1週（菌接種後5週）では中心部軽度乾酪化せる結核結節を伴う結核性肉芽が関節腔内に充満し、之等の肉芽は関節周囲の軟部組織、骨端部に連続的に破壊侵入しているが、結合組織増生は第1群、第2群より著明である。治療3週（菌接種後7週）では結合組織の増生が益々著明となり、治療5～7週（菌接種後9～11週）に至ると関節腔内及び周囲軟部組織は結合組織の増生がきわめて旺盛で、結核結節は非常に少数となり乾酪化の傾向はきわめて少い。同時に骨梁の肥厚増殖を認め、骨髓組織と結核性病巣とは判然と境されるに至る。治療9～11週（菌接種後13～15週）と経過するに従い結合組織の増生、骨組織の肥厚増殖は益々増強されるが、軟部組織には乾酪化巣を有する結核結節が多数認められ（主にリンパ節）其の後に至つても結核結節は消失するに至らない。然し骨髓内には結核性病変は認められず、関節腔内の結合組織とは増殖した骨組織によつて判然と境されるに至る。

第4群（I.N.A.H. 体重 1kg 当り 3mg 投与群）

治療1週（菌接種後5週）では関節腔内に中心部乾酪化し類上皮細胞、小円形細胞等の浸潤を伴う結核結節が多数に存在しているが、その周囲の結合組織の増生は著明である。かかる結核性肉芽は関節囊外軟部組織、大腿骨及び脛骨骨端部に破壊侵入している。周囲の軟部組織に於ても著明な乾酪化を示す増殖性の結核性病巣を認めるが、結合組織の増生も著明である。骨端部（特に十字靱帯附着部）に侵入せる結核性肉芽は関節軟骨、骨皮質及び骨梁の一部まで破壊して、骨髓内に中心部乾酪化せる結核結節を形成しているが、結合

組織の増生も認められる。骨端軟骨部に於ては化骨現象は著しく障碍されている。骨幹端部に於ては骨膜下に結合組織の増生を認め、骨皮質内に侵入している。そのために骨皮質はきわめて菲薄となり骨梁も萎縮している。然し骨髓内には結核性病変を認めない。

治療3週（菌接種後7週）では関節腔内の結核性肉芽は殆んど結合組織化され、僅かに小円形細胞の浸潤を認める部が存在する。周囲軟部組織には乾酪化巣を有する結核結節を多数認め、その周囲は結合組織で被包化されている。骨端部の侵入破壊部は関節軟骨及び骨皮質は消失しているが、その部は結合組織が侵入し増生連続せる骨梁の表面を覆っている。又やゝ肥厚した骨組織によつて骨髓組織と境され、残存骨髓内には結核性病変を認めない。骨幹端部は治療1週例と大差はない。

治療5～7週（菌接種後9～11週）に至ると関節腔内は殆んど結合組織で充たされ、僅かに小さい結核結節を認めるのみで、その結節にも乾酪化は証明しない。周囲軟部組織には中心部乾酪化せる結核結節がやゝ多く認められるが、結合組織の増生も著明に認める。骨端部の破壊消失部は結合組織が増生して其の部を充足し骨組織を直接被つている。又増殖した骨梁によつて骨髓組織と完全に境され、骨髓内には結核性病巣は認められない。骨幹端部に於ては骨膜下に結合組織の増生並に骨皮質内侵入を認め皮質は菲薄となつている。

治療9～11週（菌接種後13～15週）に於ては関節腔内は結合組織の増生がきわめて著明で殆んど結合組織でみだされている。然し結核結節を認めるものもあるが、ごく少数且つ小さいもので乾酪化は全く認められない。周囲軟部組織に於ては結合組織の増生は著明であるが、中心部乾酪化せる結核結節（主にリンパ節）を少数認める。骨端部の破壊消失部は結合組織で充たされ、増殖した骨組織を直接被覆している。骨梁は肥厚増殖著明で、骨髓内には結核性病変は認められない。骨幹端部では結合組織の骨膜下増生及び骨皮質内侵入を認めるが、一方骨皮質は肥厚し骨梁の増生も認められる。

治療開始後15～18週（菌接種後19～22週）に至るも結合組織の増生は著明であるが、周囲の軟部組織には結節を伴つた結核性病巣は消失するに至らず、又乾酪化巣も認められる。然し関節腔内は結合組織で充たされて殆んど結核性病変は認められない。骨端部に於ても骨梁の肥厚増殖、結合組織並に骨組織の増殖によつて骨髓組織を完全に被覆し、骨髓内には全く結核性病巣を認

第5表 第4群病理組織学的所見

結核菌接種後(週)	治療開始後(週)	関 節 腔			周囲軟部組織			骨 端 部						骨 幹 端 部					
		浸 潤	線 維 化	乾 酪 化	浸 潤	線 維 化	乾 酪 化	浸 潤	線 維 化	乾 酪 化	骨 梁 破 壊	実 質 消 失 帶	骨 増 殖	浸 潤	線 維 化	乾 酪 化	骨 梁 破 壊	実 質 消 失 帶	骨 増 殖
5	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
7	3	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-
9	5	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	-
11	7	+	+	-	+	+	+	+	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-
13	9	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
15	11	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
19	15	-	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+
22	18	-	+	-	+	+	-	-	+	-	-	-	+	-	+	-	-	-	+

めない。骨幹端部では結合織の骨皮質内侵入を認めるが、骨皮質の肥厚も認められる。

要 之

治療1週では中心部乾酪化を有する結核結節を伴う結核性肉芽が関節腔内に充満しているが、他方結合織の増生も著明である。之等の結核性肉芽は連続的に周囲の軟部組織、骨端部に侵入しているが、治療3週では関節腔内は殆んど結合織で充され、結核結節も少数となり乾酪化も認められない。又骨梁の肥厚、骨組織の増殖によつて骨髄組織とは判然と境されるに至る。然し周囲軟部組織は治療1週例と大差ない。治療5～7週（菌接種後9～11週）に至ると関節腔内並に周囲軟部組織の結合織化は益々増強され、骨組織の肥厚増殖も促進されるが、軟部組織には乾酪化巣を有する結核結節が多数に認められる。之等の状態が治療9～11週（菌接種後13～15週）と経過するに従い関節腔内の結合織化、骨端部の骨増殖は増強されるが、関節周囲軟部組織には依然として中心部乾酪化せる結核結節は消失するに至らず、治療開始後15～18週（菌接種後19～22週）に於ても消失しなかつた。

第5群 (I.N.A.H. 体重 1kg 当り 5mg 投与群)

治療1週（菌接種後5週）では関節腔内には結核性肉芽及び結合織の増生があり、乾酪化を伴う結核結節を多数認める。この結節は類上皮細胞、僅かの小円形細胞よりなり結合織で包まれている。結核性肉芽の表

面は内皮細胞で被われ、線維芽細胞、線維細胞、新生血管が多く、ごくわずかに小円形細胞を認める。之等の結核性病変は周囲の軟部組織並に大腿骨及び脛骨の骨端部に破壊侵入しているが、周囲軟部組織には中心部乾酪化せる結核結節を多数認め、何れも結合織によつて包まれている。骨端部に侵入せる結核性肉芽は関節軟骨並に骨皮質（特に十字靱帯附着部）を破壊して骨髄内に侵入し、所々に結核結節を形成しているが乾酪化は殆んど見られない。之等の結節は類上皮細胞、ラングハンス型巨細胞、網状細胞よりなり小円形細胞はきわめて少い。骨端軟骨部では化骨現象は著しく障碍されており、骨幹端部に於ては骨膜下に結合織増生あり骨皮質内に侵入している。そのため骨皮質は非常に菲薄となつている。骨髄内には結核性病変を認めない。

治療3週（菌接種後7週）では関節腔内は結合織の増生が著明で、之等の結合織は血管の新生が著明で、殆んど線維芽細胞、線維細胞よりなり、小円形細胞はわずかに認められる。周囲軟部組織には中心部乾酪化せる結核結節を多数認めるが、その周囲の結合織増生は著明である。大腿骨及び脛骨の骨端部の関節軟骨、骨皮質の破壊消失部には結合組織が侵入している。然し骨髄組織内には結核性病変は認めない。骨幹端部に於ては治療1週例と大差はない。

治療5～7週（菌接種後9～11週）に至ると関節腔

内には結合組織の増生を著明に認め、結核結節を包囲している。結核結節は中心部乾酪化を認めるものは少い。周囲軟部組織に於ては中心部乾酪化せる結核結節は多く、乾酪化巢の周囲には類上皮細胞、小円形細胞の浸潤を認め、その外層には血管新生を伴える結合組織が著明に増生している。骨端部を破壊侵入せる結合組織は直接増殖した骨組織を被っているが、一部骨髓内に結核結節を形成したものも僅かに見られた。骨髓内結節は類上皮細胞、小円形細胞よりなり、その周囲に結合組織がかなり著明に増生している。又乾酪化の傾向は少い。骨幹端部に於ては結合組織の骨皮質内侵入増生が見られ骨皮質は菲薄となつてゐるが、骨髓内には著変を認めない。

治療9～11週（菌接種後13～15週）に至ると関節腔は線維芽細胞、線維細胞の増生がおこり、炎症性細胞の浸潤はきわめて少い。表面は内皮細胞に被われ清浄な結合組織で充たされている。然し周囲軟部組織には乾酪化を伴う結核結節（主にリンパ節）を認めるが、結合組織の増生被包も著明である。骨端部に於ては関節軟骨、骨皮質の破壊消失部に結合組織の増生を認めるが、増殖せる骨梁によつて判然と境されている。又骨髓内には結核性病変は認められない。骨幹端部に於ては骨膜下に結合組織の骨皮質内侵入を認めるが、骨皮質の肥厚、骨組織の増殖は見られない。

治療開始後15～18週（菌接種後19～22週）では関節

腔内は結合組織が僅かに存するのみで関節部が広く、著明な結核性肉芽は全く見られない。周囲軟部組織には乾酪巣が存在するが、著明な結合組織で厚く被包されている。骨端部の関節軟骨、骨皮質の破壊消失部は結合組織によつて置換えられ、骨皮質及び骨梁は著しく肥厚増殖して骨髓組織とは完全に境されている。且つ骨髓組織内には全く結核性病変は認められない。骨幹端部は骨膜下に結合組織の皮質内侵入をみるが、一方骨組織は増生して全般的に肥厚している。又骨髓内には結核性病変は認められない。

要 之

治療1週（菌接種後5週）では関節腔内は乾酪化を伴う結核結節を有する結核性肉芽と著明な結合組織の増生が見られ、之等の病変が連続的に周囲軟部組織、骨端骨髓に侵入し、夫々結核結節を形成しているが、治療3週（菌接種後7週）では結合組織は益々著明となり、治療5～7週（菌接種後9～11週）に至ると骨端部を破壊侵入せる結合組織は直接増殖した骨組織を被つて、肥厚した骨梁によつて骨髓組織と境されるに至る。治療9～11週（菌接種後13～15週）になると関節腔の結合組織は清浄化し、骨梁の増殖も益々著明となり、骨組織と結合組織との分界も判然とする。然し周囲軟部組織は結合組織の増生著明であるが、乾酪化を伴う結核結節は消失しない。治療開始後15～18週（菌接種後19～22週）に至ると関節腔内は著明な結核性肉芽は

第6表 第5群病理組織学的所見

結核菌接種後 (週)	治療開始後 (週)	關節腔			周圍軟部組織			骨端部					骨幹端部						
		浸潤	線維化	乾酪化	浸潤	線維化	乾酪化	浸潤	線維化	乾酪化	骨梁破壞	實質消失帶	骨增殖	浸潤	線維化	乾酪化	骨梁破壞	實質消失帶	骨增殖
5	1	±	+	-	±	+	±	±	+	±	±	±	-	+	+	-	-	+	-
7	3	±	±	-	+	±	+	±	±	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-
9	5	±	±	-	+	±	+	+	±	±	±	±	+	-	+	-	-	-	-
11	7	±	±	-	+	±	+	+	+	-	±	±	±	-	+	-	-	-	-
13	9	-	±	-	+	±	+	-	±	-	±	±	±	-	+	-	-	-	-
15	11	-	+	-	+	±	+	-	±	-	-	-	±	-	+	-	-	-	-
19	15	-	+	-	-	+	±	-	+	-	-	-	±	-	+	-	-	-	+
22	18	-	+	-	-	±	+	-	+	-	-	-	±	-	+	-	-	-	+

全く認められず、結合織が僅かに存するのみで好転度は著しい。骨梁並に骨皮質の肥厚増殖も益々増強され、骨髓内には全く結核性病巣は認められなくなる。然し関節周囲軟部組織中の乾酪巣は結合織による被包化が増強されるが消失するに至らない。

小 括

S.M. 投与群及び I.N.A.H. 投与群に於て最も顯著に治療効果の認められるのは関節腔内及び骨端部に侵入せる結核性病変が好転し、之に伴い骨組織の肥厚増殖が見られる事である。即ち I.N.A.H. 投与群では第1群、第2群に較べて結核性病変の結合織化が著明で、特に第4群、第5群の I.N.A.H. 大量投与程その効果は著しい。即ち治療9週では関節腔内並に骨端部の結核結節乃至細胞の浸潤は殆んど認められなくなり、著明な結合織増生が起り、その表面は内皮細胞で覆われるもの多く清浄となる。又 S.M. 投与群、I.N.A.H. 投与群共治療3週以後には関節腔内の結核性病巣の乾酪化は殆んど認められず、特に I.N.A.H. 大量投与群(第5群)は全例に於て全く認められなかつた。又骨梁の肥厚増殖は治療群に於ては治療2~3週頃より認められ、レ線学的所見と略々一致する。組織学的所見を全般的に見てモルモットに於ける余の実験では第5群、第4群に於ける如き I.N.A.H. 大量投与群が最も治療効果が大きかつたように思われた。然し周囲軟部組織に於ては I.N.A.H. 投与群、S.M. 投与群共結合織の増生は第1群に較べると非常に初期から促進されて居るように認められるが、全観察期間を通じ結核性病変が全く消失するには至らず、此の点第1群と大差はない。治療群では何れも治療開始後5~7週迄の治療効果は著明であるが、其の後の治癒過程は非常に緩慢である。又自然治癒と化学療法剤による治癒との間には組織学的には量的差異が認められるに過ぎず質的相違は見られなかつた。

第5節 臓器(脾)病理組織学的所見

臓器の結核病変に関しては脾の他に肺及び肝に就ても検索したが、肝には殆んど結核性病変を認めず、肺の病変も極めて軽度であつた。脾に於て病変は最も強くみられたので、他臓器病変の代表として脾の組織変化に就て詳述することにした。

第1群(無治療群)

菌接種後5~7週ではリンパ節内或はそれに近接せる脾髄内に類上皮細胞を主としラングハンス氏型巨細胞を交えた大小種々の結核結節がみられるが、その或

ものは数個癒合して大結節を形成したり、中央部乾酪化しているものも多数認められる。その周囲のリンパ球は非常に少く、在来のリンパ組織は消失し菲薄となる。然し9~11週になると結核結節は非常に数少く、結核結節を認めないものもある。又乾酪化の認められないものも存在する。それ以後に於ても結核結節の認められるものがあるが、その結節は非常に小さく且つ乾酪化の傾向は少い。

第2群(S.M. 投与群)

治療1週(菌接種後5週)ではリンパ小節内に類上皮細胞を主としラングハンス氏巨細胞を混えた大小種々の結核結節を多数認めるが、乾酪化の傾向は非常に少く、その結節周囲のリンパ層は非常に菲薄である。治療2週(菌接種後6週)では結核結節は非常に少く且つ小さくなり、その周囲のリンパ球の浸潤は非常に少いか、又は全く認められない。又乾酪化は殆んど認められない。治療3~5週(菌接種後7~9週)以後では結核結節は非常に少く、その結節も非常に小さい。又乾酪化は全く認められない。治療7週(菌接種後11週)以後では結節らしきものは殆んど認められなかつた。わずかに治療11週の1例に於てリンパ小節内に周囲に細胞反応のない限局性の小壊死巣を取りまき僅かに結合織の増生せる治癒像らしきものが認められたにすぎない。

第3群(I.N.A.H. 体重1kg 当り1mg 投与群)

治療1週(菌接種後5週)ではリンパ小節内外に類上皮細胞からなる結核結節が大小種々存在し、その或るものは癒合して大結節を形成しているが乾酪化の傾向は非常に少い。治療2~3週(菌接種後6~7週)に至ると大結節は見られず、結節は極めて小さく又その数も少くなつて乾酪化も殆んど認められない。治療5~7週(菌接種後9~11週)以後では殆んど結節像らしきものは認められず、吸収像、癒痕治癒像が認められる。然し治療開始後18週(菌接種後22週)の1例に於て一部のリンパ小節内に類上皮細胞を主とせる結核結節を認めた。此の結節は巨細胞をわずかに混え、中央部はごく小範囲に乾酪化しており、リンパ球の反応は殆んど認められない。

第4群(I.N.A.H. 体重1kg 当り3mg 投与群)

治療1週(菌接種後5週)ではリンパ小節内外に類上皮細胞、ラングハンス氏型巨細胞を混えた大小種々の結核結節を認め、その中央部が乾酪化しているものも証明す。又此の様な結節に対する周囲の細胞反応は

きわめて弱い。治療2~3週(菌接種後6~7週)では結節は非常に小さく且つ少くなっているが、一部に於ては中央部がごく小範圍に乾酪化しているものも認められる。治療5~7週以後に於ては殆んど結節像らしきものは認めなかつた。

第5群 (I.N.A.H. 体重 1kg 当り 5mg 投与群)

治療1週(菌接種後5週)ではリンパ小節内外に類上皮細胞を主とする結核結節が大小種々認められるが、結節は周囲の細胞反応がきわめて弱く、中央部が極く小範圍に乾酪化しているものもある。治療2~3週(菌接種後6~7週)では結節は少く且つ小さくなっているが、乾酪化巢周囲の類上皮細胞層は非常に嚢祖となつており、その周囲に結合織性の細胞が著明に増生して結節を輪状に取りまいてゐる。即ち結節の結合織の増生は他群に比して著しく旺盛である。治療5~7週(菌接種後9~11週)以後に於ては殆んど結節像らしきものは認めなかつた。

小 括

内臓器の中で最も早く且つ高度の転移病巣をきたすのは脾で、次いで肺、肝の順である。さて第2群のS.M. 投与群並に第3群、第4群及び第5群のI.N.A.H. 投与群の治療1週では第1群(無治療群)に較べて大差は認められないが、S.M. 投与群では無治療群、I.N.A.H. 投与群に較べて乾酪化の傾向は非常に少い。又周囲のリンパ層がきわめて菲薄である。尤も第3群、第4群及び第5群のI.N.A.H. 投与群は無治療群に較べれば乾酪傾向ははるかに軽度であるが、S.M. 投与群に比すれば又強い。I.N.A.H. 投与群相互間では大差は認められない。治療2~3週(菌接種後6~7週)ではS.M. 投与群、I.N.A.H. 投与群共無治療群に較べて結核結節は非常に少く且つ小さくなっているが、I.N.A.H. 投与群は総じて癒合性結節はなく、むしろ縮小化する傾向を示し、特に第5群のI.N.A.H. 大量投与群に於ては結合織の増生がみられる。S.M. 投与群並に第4群及び第5群のI.N.A.H. 投与群は治療7週以後には結節像らしきものは全く認められない。然し第3群のI.N.A.H. 最小量投与群に於て治療開始後18週の1例に小さな結節を認めた。総じてS.M. 投与群、I.N.A.H. 投与群との間には効果上大なる相違はないが、強いて言えばS.M. 投与群、I.N.A.H. 大量投与群が幾分有効であつたように思う。

第6節 臓器(脾、肺、肝)結核菌定量培養

第1群(無治療群)

病理組織学的所見では脾の病巣は最も高度であるが、それと略々同じく、結核菌定量培養に於ても脾は肺及肝に比し生菌数も格段に多い。即ち、菌接種後7週の試験管4本の平均集落数は第1例に於ては、脾：5倍稀釈(5×と略す)77, 50倍稀釈(50×と略す)5, 100倍稀釈(100×と略す)0.8, 1000倍稀釈(1000×と略す)0.5, 肺：5×1.5, 50×0.2, 肝：5×0.2。第2例脾：5×45, 50×3, 100×1.2, 1000×0.5, 肺及肝：無発育。菌接種後11週では、第1例脾：5×2, 肺：5×0.3, 肝：5×0.3。第2例脾：5×6, 50×0.8, 肺：5×0.2, 肝：無発育。菌接種後15週では、第1例脾、肺、肝：共に無発育。第2例脾：5×1.5, 50×0.2, 肺：5×5, 50×0.5, 肝：無発育。

第2群 (S.M. 投与群)

治療3週(菌接種後7週)では、第1例脾、肺、肝：共に無発育。第2例脾：5×4, 50×0.2, 肺及肝：無発育。治療7週(菌接種後11週)では、第1例、第2例共に脾、肺及び肝無発育。治療11週(菌接種後15週)では、第1例脾、肺、肝：共に無発育。第2例脾：5×0.5, 肺及肝：無発育。

第3群 (I.N.A.H. 体重 1kg 当り 1mg 投与群)

治療3週(菌接種後7週)では、第1例脾：5×0.5, 肺及肝：共に無発育。第2例脾：5×0.5, 肺：5×9, 50×1.5, 100×1, 肝：5×3, 50×0.5, 100×0.2, 治療7週(菌接種後11週)では、第1例、第2例共に脾、肺及び肝無発育。治療11週(菌接種後15週)では、第1例脾、肺、肝：共に無発育。第2例脾及肺：共に無発育、肝：5×1。

第4群 (I.N.A.H. 体重 1kg 当り 3mg 投与群)

治療3週(菌接種後7週)では、第1例脾、肺、肝：共に無発育。第2例脾：5×1.5, 50×0.3, 100×0.2, 肺：無発育、肝：5×2, 50×0.5, 100×0.2。治療7週(菌接種後11週)では、第1例脾、肺、肝：共に無発育。第2例脾及肝：共に無発育、肺：5×1, 50×0.3, 100×0.2。治療11週(菌接種後15週)では、第1例、第2例共に脾、肺及び肝無発育。

第5群 (I.N.A.H. 体重 1kg 当り 5mg 投与群)

治療3週(菌接種後7週)では、第1例、第2例共に脾、肺及び肝無発育。治療7週(菌接種後11週)では、第1例脾及肺：共に無発育、肝：5×1。第2例脾：5×7, 50×1, 100×0.8, 肺及肝：共に無発育。治療11週(菌接種後15週)では、第1例脾、肺、肝：共に無発育。第2例脾及肝：無発育、肺：5×0.5。

第7表 臓器結核菌定量培養

結核菌接種後	稀釋 倍 数	第 1 群 (無治療)					第 2 群 (S.M.50000 γ) (連日投與)			第 3 群 (I.N.A.H. per Kiro 1 mg) (連日投與)			第 4 群 (I.N.A.H. per Kiro 3 mg) (連日投與)			第 5 群 (I.N.A.H. per Kiro 5 mg) (連日投與)		
		第 1 例		第 2 例		治療開始後	第 1 例		第 2 例		第 1 例		第 2 例		第 1 例		第 2 例	
		脾	肺	肝	脾		脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝
7 週	5×	卅	+	+	+	3 週	—	—	—	+	—	—	+	+	—	—	—	—
	50×	+	+	+	—		—	—	+	—	—	—	+	+	—	—	—	—
	100×	+	—	—	—		—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—
	1000×	+	—	—	—		—	—	—	—	—	—	+	+	—	—	—	—
11 週	5×	+	+	+	+	7 週	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—
	50×	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+	—
	100×	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
	1000×	—	—	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—
15 週	5×	—	—	+	+	11 週	—	—	+	—	—	—	+	—	—	—	—	+
	50×	—	—	+	+		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

小 括

治療群では集落の発生は極めて少数か或は全く認められず、臓器への病巣転移は非常に少く且つ軽度である。特に S.M. 投与群に於ては治療 7 週以後では集落数は零に近く、I.N.A.H. 投与群より有効に働いているかに思われたが、治療初期に於ては I.N.A.H. 大量投与がはるかに優つている様に思われた。然し第 1 群の無治療群でも菌接種後 11 週、15 週と経過するに従い集落数は非常に減少して行くので、期間の経過と共に自然治癒即ち生菌数が漸次減少して行くものである事を考慮しておく必要がある。

第 4 章 總括並に考按

骨関節結核に及ぼす I.N.A.H. の効果に関する実験的研究は前述の如くその報告極めて少く、僅かに著者及び伊藤、武田の報告をみるのみで、内外を通じてその他の報告に接しない現状である。時代の脚光をあびて結核治療界に華々しく登場した I.N.A.H. の整形外科的方面に於ける臨床的応用化に当つて、実験的根拠なく徒らに盲目的に使用されることは飽く迄避けらるべきであり、充分の実験的研究並びに検討が要請される。茲に於て著者は人工骨関節結核に対する I.N.A.H. の効果に関して実験的研究を行つたことは意義なしとしない。本研究に於ては健康モルモットの膝関節腔内に直接結核菌注入を行い人工関節結核を惹起せしめた

のであるが、これが人体にみられる関節結核とは幾分その様相を異にすることは論を俟たない。然し化学療法剤の直接効果の判定には一応の目的を達し得ると考え、敢えて上述方法による人工関節結核に於ける I.N.A.H. の効果について検討した。効果判定の基準としては上述の如く一般状態、局所症状、局所 X 線像、組織像及び培養所見について観察し、その所見については前章各節に小括した通りである。更に治療効果について総括的に考察を加えると次の如くである。

I.N.A.H.、S.M. を投与した場合に、局所に於て最も顕著に治療効果の認められるのは関節腔内及び骨端部に侵入せる結核性病変の好転並に骨組織の増殖であるが、I.N.A.H. 投与群に於ては治療 1～2 週で線維化傾向が著明且つ 2～3 週で早くも骨梁の肥厚増殖を認める。即ち結核病巣の浸潤の減退、線維化、結合組織の増殖、骨組織の肥厚増殖は無治療群よりはるかに早期且つ高度である。S.M. 投与群も I.N.A.H. 投与群に略々匹敵するが、線維化傾向の発現並にその程度はわずかにおくれ且つ弱くように思われる。全般的に見て I.N.A.H. 大量投与が最も効果的であつたと思われる。此の事實は動物の肉眼的所見からもよくうかがわれるが、X 線学的所見の骨萎縮像の点からもかなり明瞭に知り得る。此の腫脹、澄明、硬化像に就ては、山田、林は詳細に報告しているが、澄明像から硬化像への移行は無治療群に対しては著明に、S.M. 投与群に

対してもやゝ促進されている。著者が実験的に初感染後5週経過の動物に対して治療効果の判定を行つたのは、人類に於ける慢性の骨関節結核に対する化学療法剤の効果の判定に資せんとする考えをも含めたものであるが、此の様な時期より始めた抗生物質の効果と云うものは相当長期間(11週)の投与に関らず、或る程度の軽快の治療効果をもたらしたに過ぎず、抗生物質の投与のみでは完全治癒の段階に導き得ないと云う事を知つた。即ち周囲軟部組織の膿瘍乾酪巣に対してはさしたる効果もなく、消失せしめるに至らない事実からして、慢性期に与えた所の抗生物質の効果と云うものは治療当初3～5週間に限られ、其の後の効果は緩慢であると言ふ事は特に注目に値する事である。此の事実は局的の組織学的所見にも又実質臓器の組織学的検査、並に定量培養にも窺ひ知る事が出来る。仍て内臓器の組織学的所見並に定量培養の結果からすると、I.N.A.H.の効果は無治療群に対して著しくすぐれておるとは言え、S.M.投与群に対してはさしてすぐれておるとは言い得ない。細菌学的にはむしろ生体内に於けるその殺菌力に於て不徹底のそりをまねがれ得ないものゝ如くである。この事は組織学的所見に於てS.M.群に於けるよりも線維化促進傾向が強いと言ふ事実にも幾分の関係を有するかも知れないが、未だ不明な点も数多く包含されるように思われる。余のモルモットに関する限りではI.N.A.H.はS.M.に匹敵するのみならず、大量投与の場合はS.M.を凌駕するが如き感をうけた。然しI.N.A.H.に於てもS.M.同様耐性菌発生と言ふ問題があり、I.N.A.H.とS.M.或は他の化学療法剤との併用が耐性菌発生防止と言ふ点に於て、如何なる地歩を占めるか将来の研究に待つべきものがある。

第5章 結 語

1) 非免疫モルモットの膝関節腔内に結核菌(人型F株)を注入して人工関節結核を起さしめ、これにI.N.A.H.を菌接種後第5週より11週間投与し、菌接種後22週間の間、無治療群及びS.M.投与群と対比しつつ一般状態、局所症状、及びレ線所見を観察し、又経過を追つて組織像を追求し、同時に諸臓器より結核菌定量培養を試み、I.N.A.H.の治療効果に関する実験的研究を行つた。

2) 実験群は次の如く分類した。

第1群：無治療

第2群：S.M. 5,000 γ 連日投与

第3群：I.N.A.H. 体重 1kg 当 1mg 連日投与

第4群：I.N.A.H. 体重 1kg 当 3mg 連日投与

第5群：I.N.A.H. 体重 1kg 当 5mg 連日投与

各群は菌接種後第5週より第22週に亘つて9回、夫々屠殺、組織学的検索並に結核菌定量培養(3回)行つた。

3) 全群共一般状態は感染前、感染後、治療開始前及び治療開始後何れの時期に於てもその障碍は顯著なものではなく、又各群の間にも著明な差異を認められない程度のものであつた。又、体重の消長は結核菌接種後2～4週で著明に減少し、6～7週より漸増、13週前後に感染前の体重に復元、以後増加の傾向を示したが、各群共同様の経過を示した。

4) 局所症状として関節の腫脹は第1群に於ては4～6週で最高に達し、15～17週に至つて消退するが、治療群は4～6週に至り最高に達するもその持続期間は第1群に比し遙かに短く、菌接種後7～8週(治療3～4週)より消退し始める。然し腫脹の完全消失する時期を明確に知ることは困難であつたが無治療群及び治療群の間に大差を認めなかつた様に思う。又S.M.投与群及びI.N.A.H.投与群の間に著明な差異は認められなかつた。尚、跛行に関しては無治療群に比し治療群は約1週間早く正常歩行に復帰するのを認めた。跛行回復に関してもS.M.投与群及びI.N.A.H.投与群の間に大差は認められなかつた。

5) 罹患関節部のレ線像所見では無治療群に於て澄明像の出現するのは9～11週であり、13～15週に至つて漸次硬化像に移行する。之に反し治療群に於ては澄明像に移行するのは6～8週(治療2～4週)で無治療群より早期に起り、又硬化像への移行時期も早く、8～11週(治療4～7週)より認められた。I.N.A.H.投与群に於てはS.M.投与群に比しやゝ早く上記所見を示す感があつた。

6) 罹患関節部の組織学的検索では治療群に於ては結核結節の消失、浸潤細胞消失、結合組織増生、骨組織増生等の治癒過程がみられるが、薬剤投与後5～7週迄の間の治療効果は著明であるが、その後の治癒過程は緩慢であつた。I.N.A.H.投与群はS.M.投与群に比し結合組織増生、骨組織増殖その他の所見がやゝ著明に認められ、殊にI.N.A.H.大量投与群(第5群)に於て治療効果が著明であつた。併しS.M.投与群とI.N.A.H.少量投与群の間には著明な差は認められな

かつた。勿論、I.N.A.H., S.M. を問わず、無治療群の自然治癒過程に比する時は遙かに上述の治癒過程所見は著しく、又時期的にも早期より認められた。自然治癒と化学療法剤による治癒像との間に質的即ち形態学的差異は認められなかつた。

7) 他臓器の組織学的検索は脾、肺及び肝に就て行つたが、脾の病変最も強く次いで肺病変、肝病変の順であり、結核菌定量培養成績とよく一致する。一般に脾に於ては治療群は乾酪化の傾向少く、結核結節の縮小、消失或は時に結合組織の増生等を見るが、I.N.A.H.

投与群中第5群及び S.M. 投与群に此等の治癒傾向は特に著明であつた。

8) 脾、肺及び肝に就て結核菌定量培養を行つたが、治療群に於ては結核菌集落の発生は極めて少く或は全く認めなかつた。治療初期に於ては I.N.A.H. 大量投与群は S.M. 投与群に比し幾分効果的であり、治療7週以後に於ては S.M. 投与群は集落数零に近く I.N.A.H. 投与群に比しやゝ効果的であつた。無治療群に於ても経過と共に集落数の減少を認めた。

第2編 切開創の結核菌汚染に対する I.N.A.H. の効果

目 次

第1章 緒 言

第2章 実験方法

第3章 実験成績

第1節 一般状態並に体重の消長

第2節 リンパ腺の腫脹の消長

第3節 手術創所見

第4章 総括並に考按

第5章 結 語

第1章 緒 言

ストレプトマイシン (S.M.と略す) パス、テイビオン等の結核菌に対する抗生物質や結核化学療法剤の登場によつて、結核の治療界に一段の躍進をみるに至つたが、特に手術療法の領域に於いて此等の薬剤併用により、一つの新しい時代を画すに至つた事は周知の通りである。殊に余等の専門とする骨関節結核の分野に於いても、手術療法に著しい進歩をもたらした事は申すまでもない。吾が教室に於いても昭和26年4月第24回日本整形外科学会総会席上で、近藤教授、山田助教授が S.M. 併用手術療法 (病巣廓清術) の治療効果の優秀性を発表している。然しかゝる抗生物質並に化学療法剤の出現以前に於いては、骨関節結核に手術的侵襲を加えた際には、手術創に撒布された結核菌により屢々結核性潰瘍、或は瘻孔の発生をみている。教室の森山はこの潰瘍、瘻孔の発生防止と云う点に於いて、S.M., パス、テイビオンを用いた動物実験を報告しているが、著者は I.N.A.H. の新なる登場によつてその効果を期待し、第1編に於いて人工関節結核に対する I.N.A.H. の効果に就いて報告したが、如何程大量長期の投与を行つても、根治的效果を期待する事は殆んど不可能に近い事を知つた。依つて骨関節結核治療には S.M. 同様 I.N.A.H. 等の化学療法剤を用いると同時に手術的療法採用の必要が痛感される。従つて余は

I.N.A.H. が果して手術創の結核菌汚染に伴う結核性潰瘍或は瘻孔の発生を防止する事が出来るか否かを究明するために森山と同様の方法により実験を行い I.N.A.H. の効果を検討せんとした。

第2章 実験方法

実験動物：約3週間飼ひならしたツベルクリン反応陰性の 300g 内外の健康雄白色モルモット。

結核菌：京都大学結核研究所細菌血清学部所有の人類 F 株結核菌を使用し、ソートン培地に4週間培養せる菌苔を 1cc 滅菌生理的食塩水中に 0.1mg, 1m 含有する如く2種の菌浮遊液を調製した。

実験術式：エーテル全身麻酔のもとに腰背部に約 1.5cm の皮膚切開を加え (手術部はあらかじめ脱毛消毒を行つておく)、筋膜及び筋肉を切離し、上記結核菌液を2滴々下した後縫合し、無菌ガーゼに被いコロデオンエーテルガーゼにて被覆し1週後抜糸した。

実験群

第1群：無治療、7匹

第2群：S.M. 5000) 連日投与、8匹

第3群：I.N.A.H. 0.15mg 連日投与、6匹
(体重 1kg 当り 0.5mg)

第4群：I.N.A.H. 0.3mg 連日投与、4匹
(体重 1kg 当り 1mg)

第5群：I.N.A.H. 0.6mg 連日投与、7匹

(体重 1kg 当り 2mg)

第6群: I.N.A.H. 0.9mg 連日投与, 5匹

(体重 1kg 当り 3mg)

第7群: I.N.A.H. 1.2mg 連日投与, 5匹

(体重 1kg 当り 4mg)

第8群: I.N.A.H. 1.5mg 連日投与, 7匹

(体重 1kg 当り 5mg)

薬品: 山ノ内製薬の I.N.A.H. (ビリナール), 第一製薬の S.M. (ダイヒドロストレプトマイシン)。

投与法並に観察方法: 上記薬剤を夫々滅菌生理的食塩水溶液として, 手術日より1日1回腹壁皮下に7週間連続注射し, 術後13週間観察した。一般状態は動物の食慾, 元氣, 運動性, 毛の光沢, 腹壁の緊張状態等を綜合観察すると共に, 1週1回体重測定を行つて参考とした。同時に所屬リンパ腺である左右の膝髌リンパ腺を触診により検査した。

第3章 実験成績

第1節 一般状態並に体重の消長

各群共手術後1~3週間はほとんど全例に於いて軽度の体重減少をみたが, 第4~5週頃より漸進的な増加傾向を辿り, 一般状態も術後2~3週頃より著しく好転する。然し潰瘍瘻孔を作つたものは体重増加の程度はきわめて低い。一般状態も体重の消長と略々同様で, 潰瘍瘻孔が消失治癒すると同時に著しく好転する。即ち全経過を通じて一般状態並に体重の消長には潰瘍瘻孔の発生に依る影響が最も大きく, I.N.A.H, S.M. 投与に依る 効果影響には余り大差なく, 特に I.A.N.H. 大量投与でも 副作用的障碍作用は見られなかつた。

第2節 リンパ腺腫脹の消長

リンパ腺の腫脹は各群全例に認めた。そのうち潰瘍瘻孔を生じた第1群(無治療群)並に第2群(S.M. 投与群)の一部のものはその腫脹はきわめて強かつた。即ち潰瘍瘻孔の状態に依じてその腫脹も併行する。然し潰瘍瘻孔を生じなかつたものでも全経過観察期間中にはリンパ腺腫脹は消失しなかつた。

第3節 手術創の所見

第1項 0.1mg/cc菌液を以て汚染した場合

第1群 (無治療群)

3例中1例は抜糸直後手術創哆開して潰瘍を形成し, 第9週で瘻孔を残して創は縮少し10週に至つて癒痕性に治癒した。今1例は抜糸3日後より手術創が発

第 1 表

手術創の所見 (0.1 mg/cc 菌液の場合)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
I N A H	0.15 mg	1												
		2					+							
		3										+		
	0.3 mg	5												
		6												
		9												
	0.6 mg	10					+							
		11					+							
		12										+		
	0.9 mg	13												
		14												
		17												
S M	1.2 mg	18												
		19									+			
		21												
	1.5 mg	22												
		23											+	
		24										+		
	5000 γ	25												
		26												
		27												
	無治療	29												
		30												
		31												

□ --- 治癒 + --- 斃死
 ▨ --- 瘻孔 ■ --- 潰瘍

赤腫脹し, 第3週より瘻孔を形成し, 第4週中頃より瘻孔が創全体の潰瘍に変じ観察期間中には消失しなかつた。他の1例は抜糸直後瘻孔を形成し, 4日で一旦瘻孔は閉鎖したが, 第3週より創部が発赤腫脹して創全体が潰瘍となり, 9週中頃まで治癒しなかつた。

第2群 (S.M. 投与群)

4例中1例は全経過中全く潰瘍瘻孔の発生をみなかつたが, 2例は抜糸直後手術創哆開して一旦潰瘍を形成したが, 何れも4~5週で癒痕性に治癒している。残りの1例は手術創は第一期癒合をみたが, 4週中頃より瘻孔を形成し, 第8週より潰瘍となり, 第11週に至つて始めて癒痕性に治癒した。

I.N.A.H. 投与群 (第3~第8群)

各群全例共手術創は第一期癒合を営み, 経過観察中には全く潰瘍瘻孔の発生を認めなかつた。

第2項 1mg/cc菌液を以て汚染した場合

第1群 (無治療群)

4例中2例は抜糸後4日より手術創部が浮腫性に発赤腫脹し, 第2週より潰瘍を形成し観察期間中は治癒消失しなかつた。今1例は抜糸後瘻孔を遺残し, 5日後一旦閉鎖したが, 第4週より再び瘻孔を形成し第10

第 2 表

手術創の所見 (1mg/cc 菌液の場合)		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
I.N.A.H.	0.15mg	35												
		36												
		37												
	0.3mg	38												
		39												
		41												
	0.6mg	42												
		43												
		44												
	0.9mg	45												
S.M.		46												
	1.2mg	47												
		48												
		50												
	1.5mg	51												
		52												
		53												
	5000γ	54												
		55												
		56												
無治療		57												
		58												
		59												
		60												

過迄閉鎖しなかつた。他の 1 例も抜糸直後瘻孔を遺残し、10日後一旦閉鎖して治癒したかに見えたが、第 5 週より再び瘻孔を形成し、第 6 週中頃より癒合した手術創全体が潰瘍となり第 10 週で始めて癒着性に治癒した。

第 2 群 (S.M. 投与群)

4 例中 2 例は手術創は第一期癒合を営み全く潰瘍瘻孔の発生をみなかつたが、他の 2 例は抜糸後手術創哆開して潰瘍を形成した。然し 1 例は 6 週、他の 1 例は 3 週で夫々癒着性に治癒した。

I.N.A.H. 投与群 (第 3 ~ 第 8 群)

各群全例共手術創は第一期癒合を営み、観察期間中全く潰瘍瘻孔の発生を認めなかつた。

第 4 章 総括並に考按

手術創に対する結核菌汚染によつて生ずる結核性潰瘍並びに瘻孔の発現防止を目的とした化学療法剤投与の実験に関しては、教室の森山氏は、S.M.、バス、テイピオンに就いて、単独或は併用投与の実験を詳細に報告しているが、I.N.A.H. に関しては余の調査し得た範囲では見当らない。

余のモルモットに関する実験成績からすれば、I.N.A.H. は S.M. に比較して一段と優秀性を有するようと思われる。森山氏は S.M. 5,000γ 投与によつても、4 例中 2 例に於いて瘻孔或は潰瘍の発生をみているが、余の S.M. 5,000γ 投与群にも 8 例中 5 例に於いて潰瘍或は瘻孔の発生を認めた。然し何れも無治療群に

較べて著しく短期間で治癒している。I.N.A.H. は全群全例に於いて潰瘍瘻孔の発生を防止する事が出来た。Iomagh, Robitzek, 掌野前, 岩崎, 柳沢氏等を始めとして研究者の多数は試験管内並に動物実験の基礎実験に於いて、何れも I.N.A.H. は S.M. に比較して治療効果は絶大であつたと報告しているが、余のモルモットに対する実験にも同様の結論を得た。この原因は S.M. が主として发育抑制的に作用するものとされており、I.N.A.H. は結核菌に対して殺菌的に作用すると言われている事とも関係を持つものかも知れない。兎も角余の実験では手術創を結核菌で汚染した当日より投与されていると云う事実が好成绩の原因とも考えられる。即ち結核感染の極く初期に於いては I.N.A.H. は結核に対し特に著明に作用するものと想像出来る。此の事実は余の第一編に於いて述べた慢性期の関節結核の治療効果に徴しても理解し得ると考える。

其れ故手術当日より投与を開始すれば最も効果的と考えられ、手術創汚染に対しては体重 1kg 当り 0.5mg 投与により之に続発すべき潰瘍瘻孔の発生を防止する事が充分可能であると思われる。更に余の実験は初感染動物に対するものである故、免疫力の有する二次的結核症に対しては投与量を更に節減する事も可能であると考えられる。

第 5 章 結 語

1) 体重 300g 内外の未感染モルモットの新鮮手術創に結核菌の一定量 (0.1mg/cc, 1mg/cc, 菌液 2 滴) を接種し、その当日より I.N.A.H. を 7 週間連続投与し、接種後 13 週間の間無治療群及び S.M. 投与群と対比しつゝ、創の哆開、潰瘍及び瘻孔の発生防止効果を検討した。

2) 実験群は次の如く分類した。

- | | |
|---|-----|
| 第 1 群：無治療 | 7 匹 |
| 第 2 群：S.M. 5,000γ 連日投与 | 8 匹 |
| 第 3 群：I.N.A.H. 0.15mg 連日投与
(体重 1kg 当り 0.5mg) | 6 匹 |
| 第 4 群：I.N.A.H. 0.3mg 連日投与
(体重 1kg 当り 1mg) | 4 匹 |
| 第 5 群：I.N.A.H. 0.6mg 連日投与
(体重 1kg 当り 2mg) | 7 匹 |
| 第 6 群：I.N.A.H. 0.9mg 連日投与
(体重 1kg 当り 3mg) | 5 匹 |
| 第 7 群：I.N.A.H. 1.2mg 連日投与 | 5 匹 |

(体重 1kg 当り 4mg)

第8群: I.N.A.H. 1.5mg 連日投与 7匹

(体重 1kg 当り 5mg)

3) I.N.A.H., S.M. 共にその投与のみでは一般状態に大した影響を与えなかつた。手術後は一般状態の悪化, 体重の減少をみるが, 一般状態は2~3週頃より好転し, 体重は4~5週で漸増を認める。然し潰瘍瘻孔の発生例はその経過は緩慢で消失治癒と共に著しく好転する。即ち一般状態並に体重の消長は潰瘍瘻孔の発生有無にかなり影響される事を知つた。

4) 所属リンパ腺の腫脹は全群全例共に認められ, 潰瘍瘻孔の発現をみなかつたものも全経過中には消失せず, 潰瘍瘻孔の程度によつて腫脹度は著しい。

5) S.M. 投与群に於いて8例中5例に於いて潰瘍

瘻孔の発生を認めたが, 無治療群に較べて著しく短期間で治癒した。

6) I.N.A.H. 投与群に於いては全群全例に於いて手術創の哆開, 潰瘍及び瘻孔の発生を防止し得た。依つて I.N.A.H. 体重 1kg 当り 0.5mg 投与する事により手術創の哆開, 潰瘍及び瘻孔の発生は防止出来ると考えられる。

7) 余の実験範囲では 1mg/cc, 0.1mg/cc 菌液を以て汚染した場合でも実験成績の上では殆んど大差が認められなかつた。

稿を終るに臨み御懇篤なる御指導, 御校閲を賜つた恩師近藤鋭矢教授に深謝し, 終始御指導, 御鞭達を戴いた山田憲吾助教授並に御指導を戴いた植田三郎教授, 上坂一郎助教授に衷心より感謝致します。

文 献

1) Robitzek, E. H. I. J. Selikoff, and G. G. Orunstein. The Quarterly Bulletin of Sea View Hospital 13, 1, 1952. 2) Bosworth, D. M., H. A. Wright, and J. W. Fielding: The Quarterly Bulletin of Sea View Hospital, 1, 13, 1952. 3) 日野原: 日本医学新報: 1463, 昭27. 4) Steenken, W. Jr. and Emanuel Wolinsky: Am. Rev. Tbc. 644, 1952. 5) Domagk, G., H. A. Offe, W. Siefken: Deutsche Medizinische Wochenschrift, 5, 1952. 6) Klee: P. Deutsche Medizinische Wochenschrift, 5, 1952. 7) 岩崎・他5名: 日本臨床結核, 11, 7, 昭27. 8) 北本他4名: 日本臨床結核, 11, 7, 昭27. 9) 宮本: 医学と生物学, 25, 1, 昭27. 10) 林: 日整外誌, 26, 1, 1952. 11) 山田: 結核新論, 昭27. 12) 片山: 結核の化学療法, 東西医学, 1952. 13) 有泉: 日整外誌, 27, 2, 昭28. 14) 伊丹他3名: 日整外誌, 27, 2, 昭28. 15) 有泉: 外2名: 日整外誌, 27, 2, 昭28. 16) 有泉: 日整外誌, 27, 1, 昭28. 17) Bosworth, D. M. H. A.

Wright, and J. W. Fielding: The Journal Bone and Joint Surgery, 34A, No 3, 1953. 18) Murphey, J. D. Takeshi Okano: Ame. Rev. Tbc. 18, 4, 1953. 19) 伊藤・武田: 日整外誌, 27, 34, 昭28. 20) 伊丹: 日整外誌, 27, 3, 4, 昭28. 21) 大石: 日整外誌, 27, 3, 4, 昭28. 22) 大谷: 日本外科宝函, 22, 5, 昭28. 23) 植田: 結核菌検査の実際, 南江堂, 昭25. 24) 小川: 結核, 24, 2, 昭24. 25) 岩崎: 結核の進歩, 1, 昭28. 26) 勝沼: 結核の進歩, 1, 昭28. 27) 柳沢: 結核の進歩, 1, 昭28. 28) 山村: 結核の進歩, 1, 昭28. 29) 小酒井: 結核の進歩, 1, 昭28. 30) 貝田: 結核の進歩, 1, 昭28. 31) 近藤・山田・森山: 結核の進歩, 1, 昭28. 32) 森山: 抗菌物質研究, 6, 1, 昭28. 33) 小川: 日本医事新報, 1495, 昭27. 34) 武内: 臨床と研究, 30, 1, 昭28. 35) 宮本: 医学と生物学, 26, 1, 昭28. 36) 宮本: 医学と生物学, 27, 5, 昭28. 37) 近藤・山田: 日整外誌, 25, 3, 4, 5, 昭26. 38) 堂野前他5名: 最新医学, 7, 6, 1952. 39) 堂野前他: 最新医学, 7, 1, 2, 1952.

写 真 説 明

Fig 1: 結核菌接種後4週 (治療前) 腫脹像
Fig 2: 第1群 第9週 澄明像
Fig 3: 第2群 第7週 (治療3週) 澄明像
Fig 4: 第2群 第11週 (治療7週) 硬化像
Fig 5: 第3群 第9週 (治療5週) 硬化像
Fig 6: 第4群 第9週 (治療5週) 硬化像
Fig 7: 第5群 第7週 (治療3週) 澄明像

Fig 8: 第5群 第9週 (治療5週) 硬化像
Fig 9: 第1群 第7週

関節腔は多数の結核結節及び増生した結合組織を以て充滿している。又結核性肉芽は関節軟骨及び骨組織を破壊し骨髓内に侵入し, 骨端部の變形著明である。

Fig 10: 第1群 第13週

関節周囲軟部組織に於いては著明な乾酪化巣を伴う



Fig 1



Fig 5



Fig 2

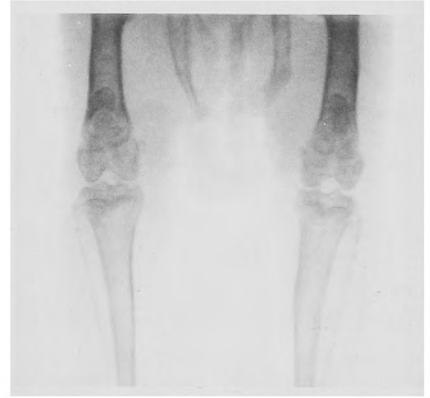


Fig 6



Fig 3



Fig 7



Fig 4

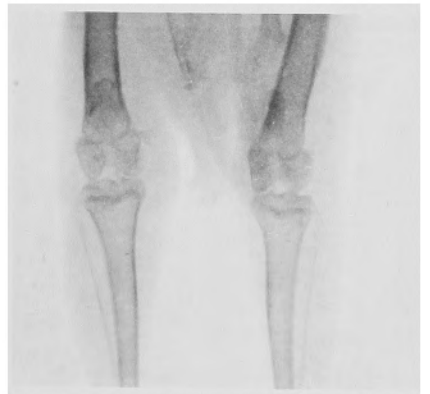


Fig 8

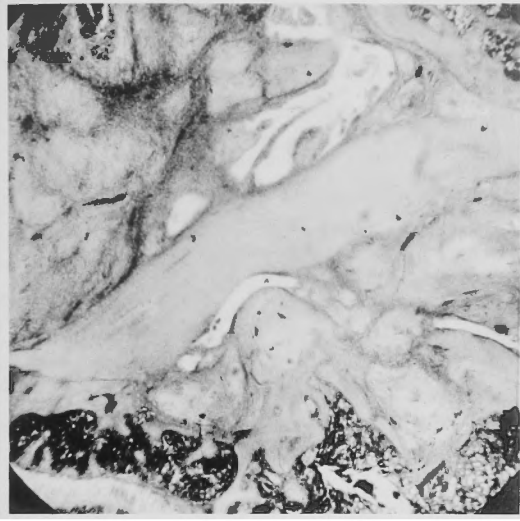


Fig 9

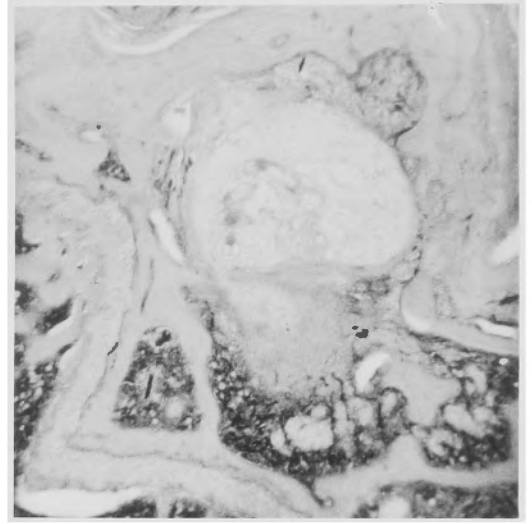


Fig 12

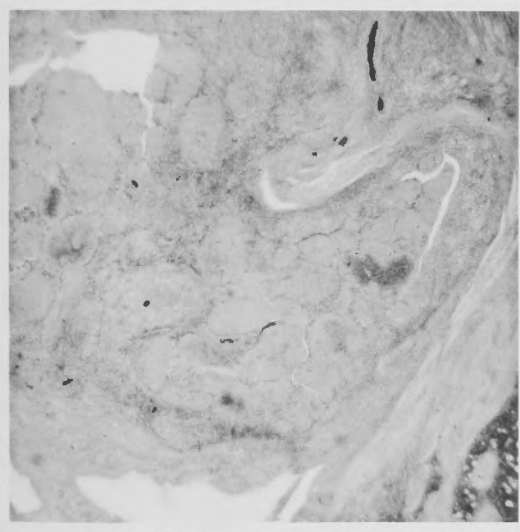


Fig 10

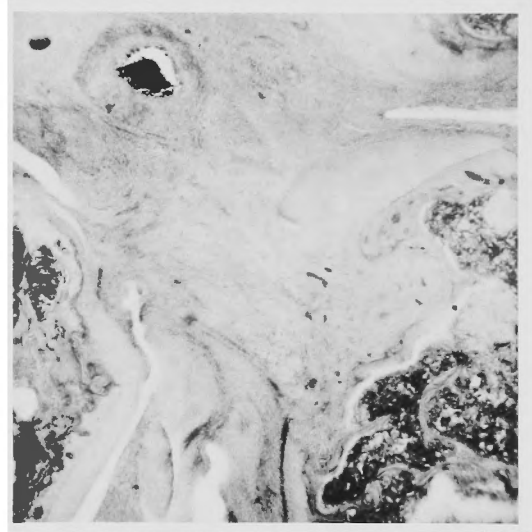


Fig 13

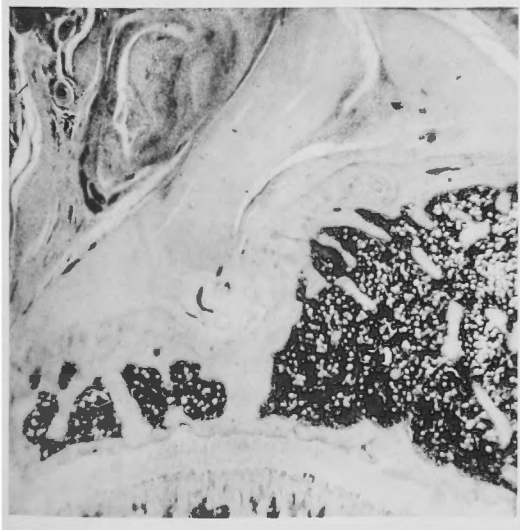


Fig 11

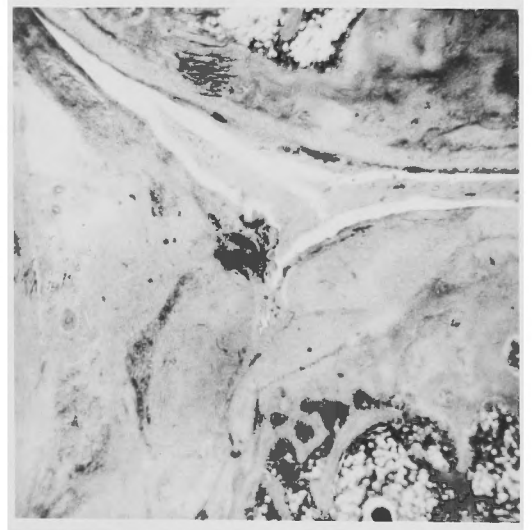


Fig 14

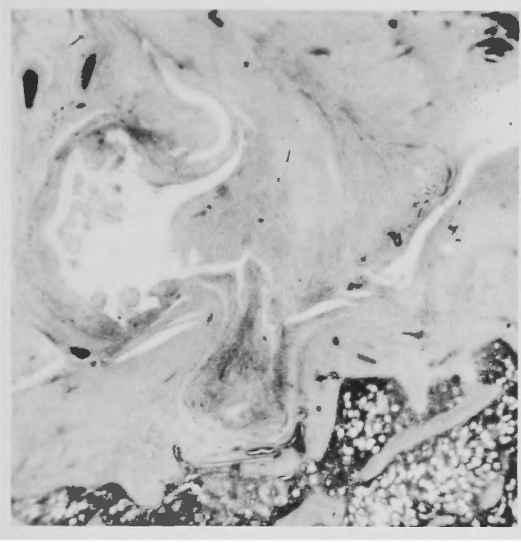


Fig 15

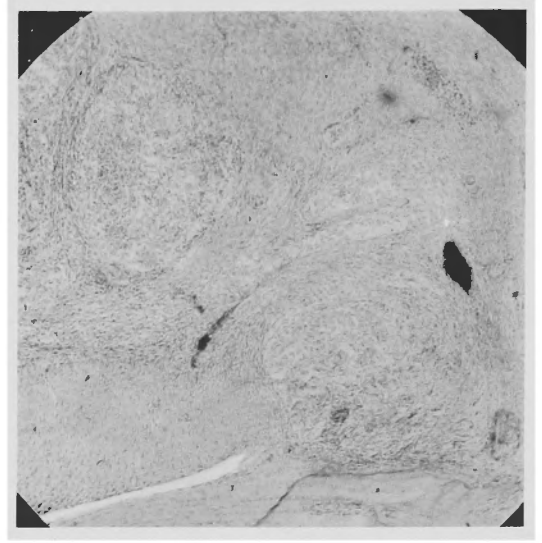


Fig 18

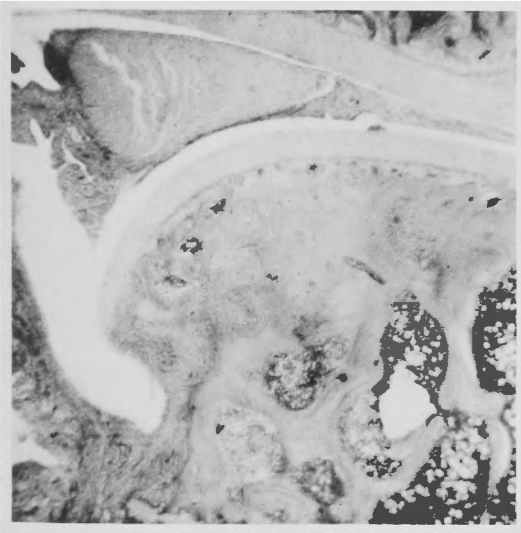


Fig 16

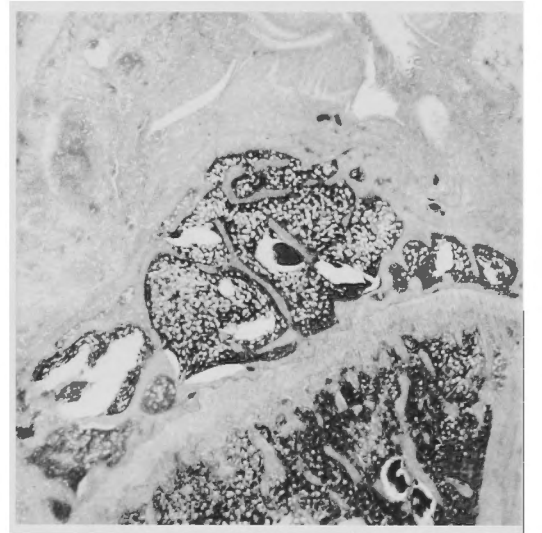


Fig 19

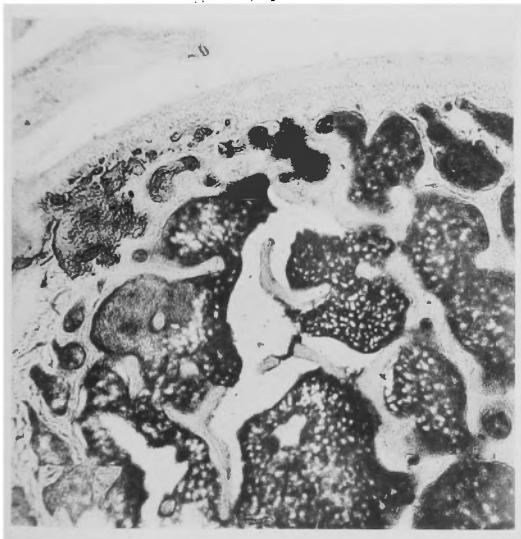


Fig 17

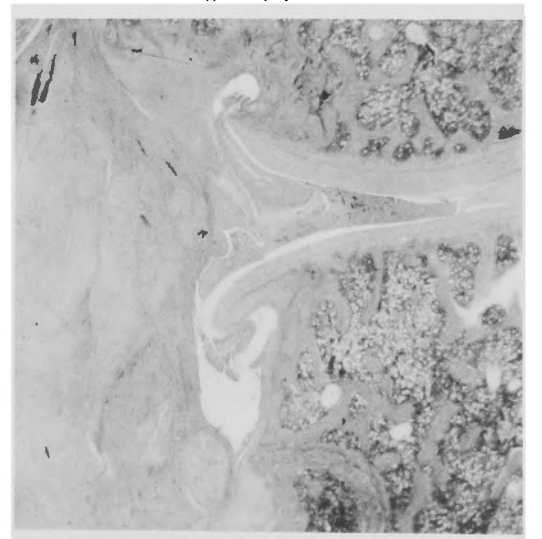


Fig 20

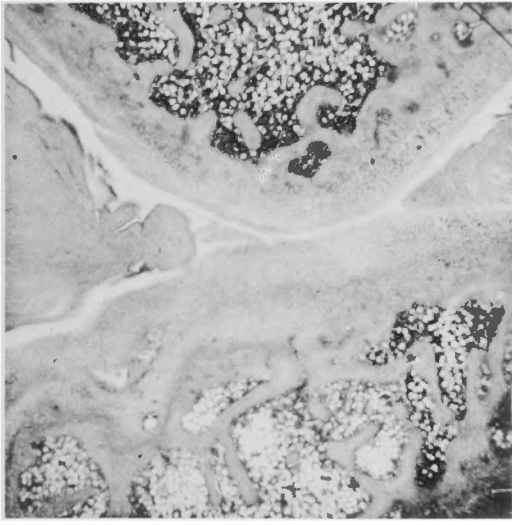


Fig 2 1

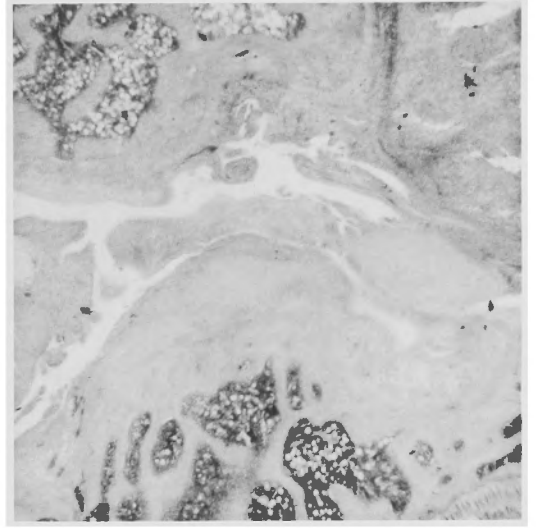


Fig 2 4

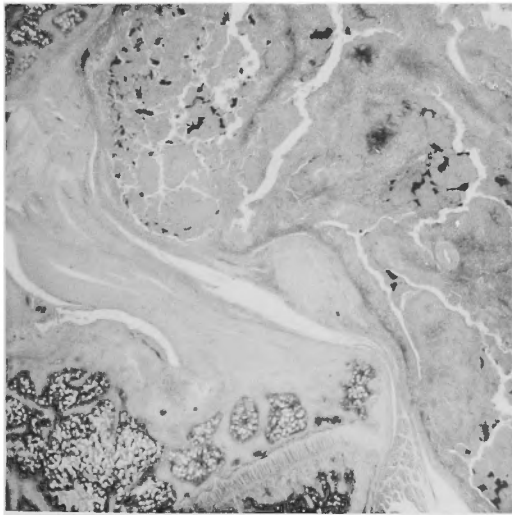


Fig 2 2

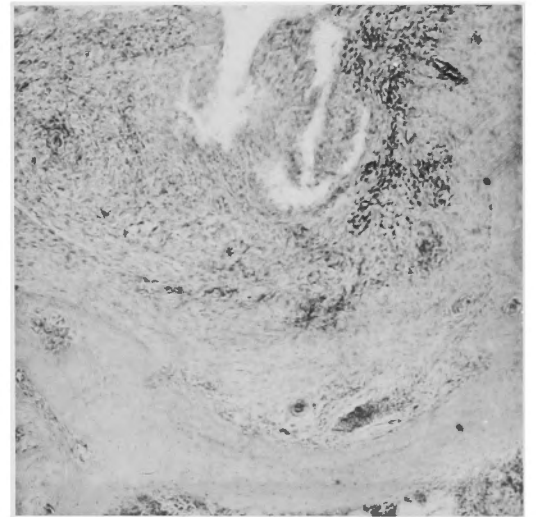


Fig 2 5

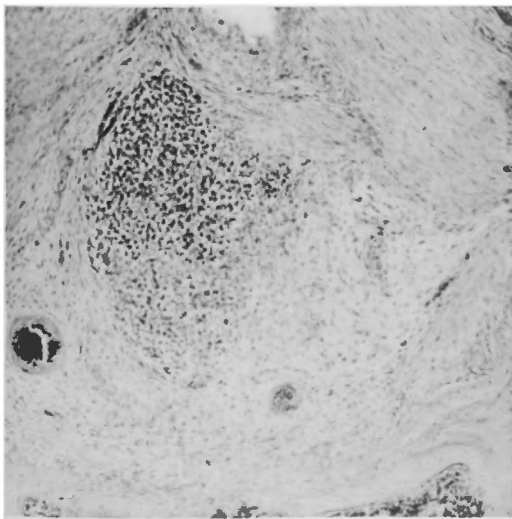


Fig 2 3

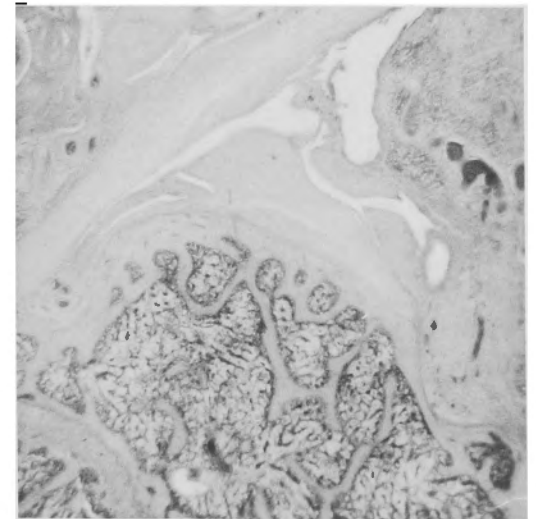


Fig 2 6

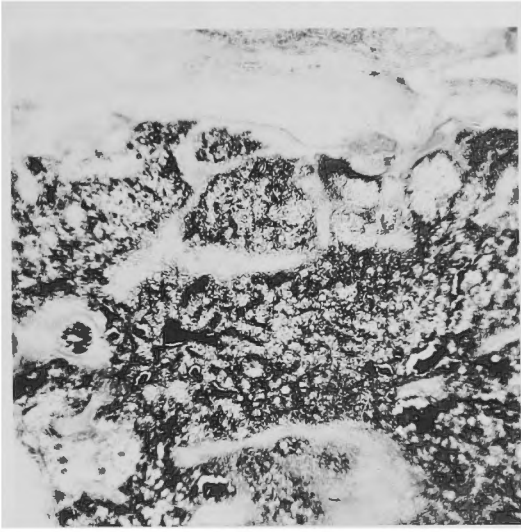


Fig 27

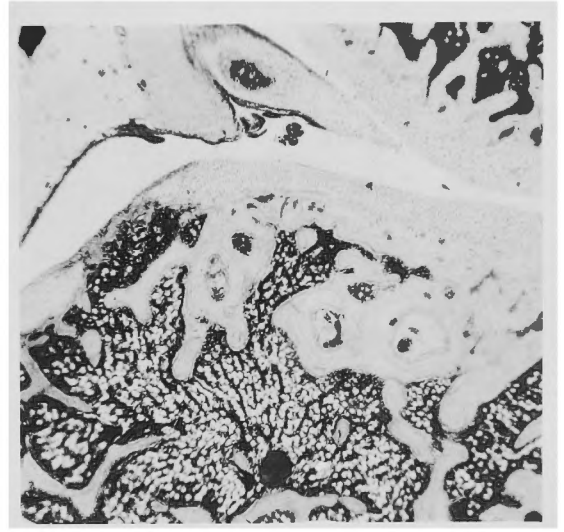


Fig 30



Fig 28

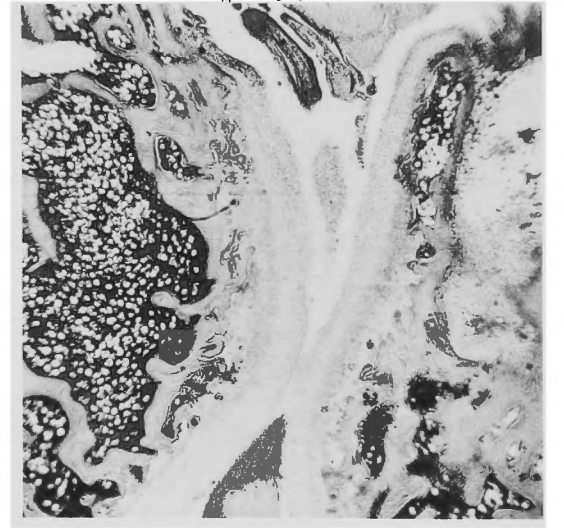


Fig 31

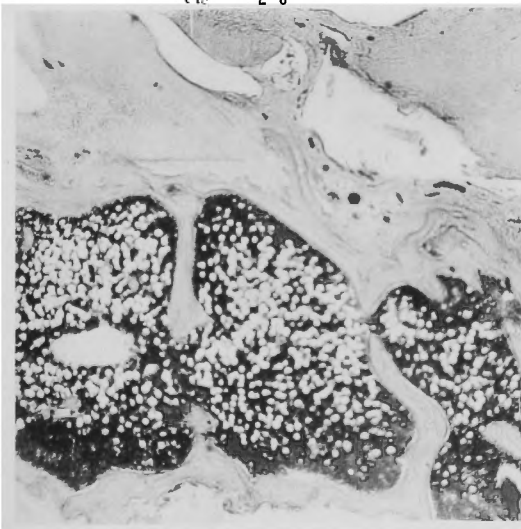


Fig 29



Fig 32 A B

結核性肉芽がみられる。結合組織の増生も窺われる。

Fig 11: 第1群 第15週

関節腔は結合組織で充たされており、十字靱帯附着部附近に於いては結合組織が関節軟骨及び一部の骨組織を破壊し骨端内に侵入している。然し骨組織の増生が起り、結合組織と骨髄組織とは骨組織により分界されている。

Fig 12: 第1群 第22週

著明な骨増殖、骨端部の変形をみるが、骨髄内に結合組織の増生を伴う結核結節が尙残存する。関節軟骨は全く消失し直接骨組織の表面を結合組織が覆っている。

Fig 13: 第2群 第5週 (治療1週)

関節腔内には血管新生を伴う結合組織が増生しているが、炎症性細胞浸潤は極めて少い。結合組織は関節腔より連続的に骨端内に向つて増生しているが、骨組織によつて骨髄組織とは境されている。又骨髄組織内に粟粒結核結節が散在しているが乾酪化は認めない。

Fig 14: 第2群 第7週 (治療3週)

関節腔内への結合組織増生は軽度、周囲軟部組織に於いては著明な結合組織増生を伴う結核病巣を認めるが乾酪化は起つていない。これ等の結合組織は一部の骨端表層へ侵入している。軽度の骨組織増生も認められる。

Fig 15: 第2群 第11週 (治療7週)

関節腔内に結合組織の増生をみるが結核特有の病変は認めない。骨端表層へ結合組織が侵入しているが骨組織の増生により骨髄組織とは分界されている。関節軟骨は消失し結合組織に置換えられている。

Fig 16: 第2群 第15週 (治療11週)

関節腔内への結合組織増生は軽度である。関節軟骨の表層はきれいで、軟骨層は肥厚している。一部より結合組織は骨端内部に侵入。骨組織の増生も著明である。

Fig 17: 第2群 第22週 (治療開始後18週)

十字靱帯附着部より僅かに結合組織が骨端内に侵入しているが、関節腔及び骨端表面は一般に清浄となつている。

Fig 18: 第3群 第5週 (治療1週)

関節周囲軟部組織に於ける結核結節が結合組織により包被されている。乾酪化は認められない。

Fig 19: 第3群 第11週 (治療7週)

関節腔内への結合組織侵入は軽度、周囲軟部組織には乾酪化がみられる。周囲より増殖せる肉芽が骨端部表層へ侵入している。関節腔内では骨端表層に沿つて結合組織が増生している。骨髄内には結核性病変を認めない。

Fig 20: 第4群 第7週 (治療3週)

関節腔内への結合組織増生は軽度で結核特有の病変は認めない。周囲軟部組織内では著明な結合組織増生を伴う結核結節を認めるが乾酪化はみられない。一部骨端

内に結合組織が軽度に侵入し、欠損部は結合組織により置換えられている。

Fig 21: 第4群 第9週 (治療5週)

骨端表層部の欠損部位に結合組織の増生がみられるが結核結節は存しない。関節軟骨の軽度の肥厚を認める

Fig 22: 第4群 第11週 (治療7週)

関節周囲軟部組織の著明な乾酪化を認める。一部十字靱帯附着部附近に主に小円形細胞よりなる結節が骨端内に侵入している。

Fig 23: 第4群 第11週 (治療7週)

上写真強拡大。小円形細胞よりなる小結節は著明な結合組織増生により包被されている。

Fig 24: 第4群 第13週 (治療9週)

関節腔内への結合組織増生は軽度で関節腔はかなり清浄化している。一部増生結合組織が骨端内部に侵入しているが、増生した骨組織により骨髄組織とは分界されている。

Fig 25: 第4群 第13週 (治療9週)

上写真強拡大。骨端表層部の結合組織内には結核結節を証明しない。結合組織層に内皮細胞をみる。

Fig 26: 第4群 第19週 (治療開始後15週)

関節腔内の結合組織増生は軽度、欠損部は結合組織で置換えられている。腔内の結合組織中には結核性病変をみないが、周囲軟部組織中には依然乾酪化巣が認められる。

Fig 27: 第5群 第5週 (治療1週)

関節軟骨部は結合組織の増生侵入をみる。又骨端内部に結核結節を少数認める。

Fig 28: 第5群 第9週 (治療5週)

関節軟骨及び骨組織を破壊して血管新生を伴う結合組織が骨髄内に侵入するが、骨組織によつて骨髄組織とは明確に分界されている。又骨梁増殖がみられる。関節腔に於いても結合組織の増生をみるが結核結節は認められない。

Fig 29: 第5群 第13週 (治療9週)

十字靱帯附着部附近に於いて軟骨組織は結合組織に置換えられているが、肥厚せる骨組織により骨髄組織とは分界されている。関節腔内もかなり清浄となり結合組織の量は少く、結核結節は全く認められない。

Fig 30: 第5群 第19週 (治療開始後15週)

関節腔は殆んど空虚、骨端表面も清浄化している。一部関節軟骨は結合組織に置換しているが骨髄内には侵入を認めない。骨梁増殖は著明で、結核結節は全く認められない。

Fig 31: 第5群 第22週 (治療開始後18週)

前図同様結核結節は全く認められない。骨梁増殖も著明に認められる。

Fig 32 A: 手術創の潰瘍 **B:** 潰瘍の瘢痕治癒