

結核療法剤とツベルクリンの併用に関する実験的研究

第5篇 全篇の総括, 考按及び結論

若井喜久哉

札幌医科大学病理学教室 (指導 新保教授・小野江教授)

Joint Therapy with Tuberculin and Antituberculous Drugs in Experimental Tuberculosis

V. Discussion and Conclusions

By

KIKUYA WAKAI

Department of Pathology, Sapporo University of Medicine
(Prof. K. SHIMPO & Prof. T. ONO)

この研究の目的は第1篇の緒言でくわしく述べたところであるが、要約すると従来の化学薬剤の治癒効果をツベルクリン併用によつて、一層増強せしめようとするにある。化学療法で最も望ましいことは、いうまでもなく病巣部に達する薬剤の濃度が特に高まることである。Kochの研究以来結核病巣を有するものにツベルクリンを注射すると、いわゆる病巣反応を起して充血、出血や壊死を伴う炎症が起ることが知られている。

この場合に化学療法を併用したならば薬剤が病巣に富化局在化されて、治癒効果がより一層増強されるのではあるまいかと考えた。さらにこのツベルクリンを連続的に注射すると、いわゆる脱感作されて結核病変の治癒に好影響を与えることも知られている。

このように化学療法剤とツベルクリンを併用すると病巣部に薬剤が富化局在化され、同時に免疫的立場からするも治癒効果をもたらすものとすれば、正に一石二鳥の効果が期待されることになる。

本研究は、INAHの出現を機として、以上のような考え方から出発着手したのであるが、その後岩崎¹⁾等(1951年秋着手, 1953年発表)及びBallou²⁾(1952)が同様な実験をストレプトマイシンとの併用において、行つていたことを知つた。しかし後で述べるように、この両氏のツベルクリン使用は、1週2回程度で、脱感作の点は考慮されていないところが著者と異なるのである。

著者はINAH及びSMを使用し、同時に併用したツベルクリン注射は脱感作方式にしたがつて連日行つた。その結果は前篇でのべたように、臨床的見地からするも病理組織学的所見からするも、それぞれ単独使用例に比較して、

いずれも治癒効果の著明な増強が見られた。

次に著者の行つた実験成績から化学療法剤とツベルクリン併用療法の治癒機転を解析的に検討して見たい。

従来行われた化学療法剤の研究発表は極めて多数にのぼるもので、直接必要な文献のみを引用することにする。

先づ順序として、岩崎¹⁾等の実験成績を比較検討の意味で要約してみる。

実験動物は天竺鼠47匹、人型結核菌H株の0.0001mgを側腹皮下に注射し、感染8週後5匹の剖検により病変を確めて後治療を始めている。SM毎日1回10mg、100倍旧ツベルクリン0.5cc1週2回皮下注射を7週間継続し、初感染から15週たつて一齊に全例を剖検している。

氏の成績によると、SM、旧ツベルクリン併用注射群において病変は最も少なく、感染局所の皮膚潰瘍は他のどの群よりも早く且つ完全に治癒し、内臓及びリンパ節の病変も少なく、臓器内結核菌も定量培養によつて測定すると非常に少なくなる。

SM単独投与群でも効果はかなり著明であるが、SM及びツベルクリンの併用群に及ばないと述べている。

即ち剖検所見によると、SM、ツベルクリン併用例は内臓及びリンパ節の変化は極めて軽度である。SM単用例は対照より勿論著しく軽度であるが、病変はやや強く、殊に脾は治療開始時(8週目)より進んでいるという。

ツベルクリン群では病変の程度はまちまちで軽度なものもあるが、過半数は重症で殊に脾の病変が対照より遙かに強いという。

また、組織学的にSM、ツベルクリン併用療法と単独療法と比較すると、前者は病変が軽度であるという外に質的差

異とみなすべきものは、前者においてリンパ節に硝子様結節の現われることを強調している。その他の点では両者間に差を認めていないようである。

以上岩崎等の成績を要約してみたが、ツベルクリンの使用法はことなるが、SM では併用療法が単独療法より治療効果がより著明に見られることは、著者の研究成績と全く一致するものである。しかし各臓器の病変程度及び組織学的所見を仔細に比較検討すると、若干の点において相違する。

このことは動物、結核菌の種類、毒力、量やツベルクリンの使用条件、処置開始時期及び治療期間等の諸条件によるもので、いずれが正、いずれが誤とすべき問題ではないと思われる。ここに結核性病変の複雑さが存するのである。ただ併用療法は単独療法より治療的効果が増強されるという結論の一致で満足すべきものであろう。

また氏は SM 及びツベルクリンの特に治療効果の著明なことは、ツベルクリンの比較的大量注射によつて特異的に起る病巣反応があずかつて力あるものと説いている。そして人体への応用を示唆している点にも共鳴するものである。

Ballon²⁾ も Cairns³⁾ 等の結核性脳膜炎の SM, ツベルクリン併用療法にヒントを得て同様な実験を行つている。

実験には海馬 50 匹、人型 H 37 Rv 皮下感染で感染 2 週間後より治療を開始している。SM 皮下 5 mg 毎日、PPD 0.00001~0.001 mg, 3~4 日間隔、いずれも 6 週後剖検している。

対照では全身性結核症を認め、ツベルクリン単用例は死亡率はたかく、体重の減少も著しく有害的に作用する。SM 単用では肉眼的に病変を認めるが、上述の 2 群に比較すると病変は非常に弱い。SM, ツベルクリン併用では肉眼的はもとより組織学的にも病変は弱いという。また PPD 処置ではツベルクリン脱感作の傾向もみられ、SM, PPD 処置ではツベルクリン反応は減弱するが、最後の 4 週間の反応程度は一定性で、脱感作の増強は見られなかつたという。

即ち Ballon の成績も、SM, ツベルクリン併用療法は SM 単用例に比して治療効果がより増強されるという点で、岩崎及び著者らの成績と一致するが組織学的変化の記載の簡略は遺憾である。

INAH, ツベルクリン併用療法の研究に関する文献は見あたらなかつた。

さて次にこれ等諸先人の成績を念頭におきながら著者の成績を吟味してみよう。

度々のべたように化学療法剤とツベルクリン併用療法を行う時は、いずれも単独療法よりも治療効果が増強される。しかし、INHA と SM を比較すると両者間にある程

度の差異が見られるようである。

即ち、SM, ツベルクリン併用例は SM 単用に比較して治療効果の増強程度はかなり著明である。しかし INAH, ツベルクリン併用例では、INAH 単用例より優るけれども、その程度的差異が前者程著明でないようである。

殊に肺では初期に INAH 単用例に優る治療像を示すが、後期には滲出性病変の出現によつて病変は却つてより高度に見える。

このことは INAH, SM の作用機序にある程度の差異が存することを示唆するものではあるまいか。これについては後で再びふれることにするが、先づ前提として、単独使用における INAH と SM の比較から始めるべきであろう。

薬剤の治療効果の比較検討はかなりむずかしい問題で、両者は全く同一条件でなされねばならないし、またおのおのの薬剤の量的関係が十分考慮されねばならない。

これに関する文献を見ると、INAH が優るとするもの(石渡⁴⁾、反対に SM と同等かまたは効果が劣るとするもの(平沢⁵⁾、青木⁶⁾、川村⁷⁾、田中⁸⁾及び田島⁹⁾等)があるが後者に諍する者がやや多いように思われる。また INAH では各臓器に充出血が起ることを佐藤¹⁰⁾、武内¹¹⁾、川村⁷⁾、内田¹²⁾等が報告している。このことは著者の実験でも見られたところである。

SM 及び INAH 療法をうけた組織学的所見については人体及び動物について多数の報告がある。

教室の新保¹³⁾、Silberthorne et al.¹⁴⁾、Muschenheim et al.¹⁵⁾、Mahon¹⁶⁾等は化学療法による特異的治療組織像は存在するものではなく、自然治療過程を促進ないし修飾するものであると主張している。

殊に新保¹³⁾は滲出型及び増殖型いずれでも、その作用する時期的関係が組織像の表現に重要な意味を有することを述べ、結節について模型的解説を試みている。岩崎¹⁷⁾等も同様な見解を發表している。

さらにまた動物と人体結核に差異のあることを説き、前者は急性で繁殖炎が主体で病巣の完全な吸収が可能であり、後者では慢性結核で結合織の増殖を主要とする増殖炎なるため硝子様化が促進され、寧ろ癥瘕化が増強されるという。

さてこのような見地から SM, INAH 単用例の治療の組織像を追求してみると共通所見として、(1) 類上皮細胞の空泡状崩解による結節の疎性化ないし網膜形成 (2) 類上皮細胞の萎縮ないし類リンパ球化による結節の縮小 (3) ラ型巨細胞の異物型化 (4) リンパ球ないし形質細胞の浸潤 (5) 結節の線維化 (6) 乾酪巣の濃縮、及び結合織性被包等である。

これ等の諸変化中 SM 及び INAH に共通的に最も主要

なものは、(1)及び(2)の類上皮細胞に現われる変化である。その他の所見はこれらに比較すると遙かに軽度である。しかしSMではリンパ節の治癒は遷延し(5)及び(6)の変化がINAHよりやや著明に見られた。著者の実験に関する限りINAHの治癒作用はSMよりやや優るかの如き印象をうけた。またINAHでは初期に病巣周囲の充血及び滲出性周囲炎を認めるもので、いわゆるヘルクスマイマー現象の理論によつて、説明されるものであろう(著者の論文「INAH投与により結核患者に発現するヘルクスマイマー反応類似現象の発生機転に関する実験的研究」(札幌医学雑誌掲載予定)参照)。

また病巣中の結核菌はSM、INAHの作用をうけるときはいずれも変性萎縮して次第に消失するが、INAH例では病巣周囲の菌の消失がSMより速かに起る。これはヘルクスマイマー現象を裏付けるものであり、Monaldiの如くINAHの有する強力な殺菌力にもとづくものであるまいか。

著者の実験で治癒組織像の中核をなすものは類上皮細胞の変化である。類上皮細胞の空泡変性ないし萎縮は諸先人によつて既に注目せられている(杉原¹⁸⁾、Mahon¹⁶⁾、木村¹⁹⁾、岡²⁰⁾。またこれに伴つてラ型巨細胞の異物型転化も認められている(島村²¹⁾、Schmidtman²²⁾、Liebal²³⁾)。

このような類上皮細胞の変化は化学薬剤の直接作用であろうか。または結核菌が先ず作用をうけて細胞は二次的に変化するかの問題がある。

Schmidtman及びLiebalは類上皮細胞に直接作用すると主張するが、総ての場合これによると限らないようである。何故なれば自然治癒でもこの類上皮細胞の空泡化ないし萎縮はみられるからである。但し自然治癒ではこの類上皮細胞の空泡化ないし萎縮等の変化は病巣中の菌の消失と平行的に起る。

化学療法でも同様であるが、時に両者は平行的関係を示さないことがある。

病巣に菌があるに拘わらず類上皮細胞が消失減少する現象は自然治癒にはみられず、化学療法に見られる跛行的現象である。著者の例ではこのような所見が単独療法をうけた20日目のリンパ節に認めることが出来た。

以上のような治癒過程を示す化学療法にツベルクリンを併用すると、病変は如何なる影響をうけるであろうか。これには先づツベルクリン単用例の所見を吟味しなければならない。

ツベルクリンを使用した研究業績はKoch以来多数みられるが、その用法はある一定の間隔をおく場合と、間隔は短く漸増量連日注射によるいわゆる脱感作を目的とする場合がある。いずれも病巣反応を起すが、病変の治癒

悪化に差異を生ずるようである。これはツベルクリンの注射間隔にもよるが、量的関係も十分考慮されなければならない。

例えば3~4日の間隔でツベルクリン注射を行つたBallonの例では結核病変は対照より悪化し、1週2回の割に行つた岩崎の例では病変の程度が動物によつてかなりの変動を示し、軽度なものもあるが過半数は重症な変化で殊に脾の腫脹著しく、結核結節も多数で壊死の傾向は対照よりもはるかに強いという。

脱感作を目標に行つた場合の所見は、Willis²⁴⁾等の異論もあるが、Rich、武田・新保²⁵⁾、安在等は病変が対照より軽度なることを報告している。特にこれについては当教室の安在は脱感作機構に関する研究(IV)で詳述している。

著者の実験では臓器組織によつて多少の差異はあるが、共通所見として著明な充血と病巣周囲の滲出反応(肺に強い)を認め、初期に病変は一時的に増悪せられるように見えるが、後期の病変はいずれも対照より軽減されている。岩崎の如く脾の病変が、特に増強されることはなかつた。

いずれにせよツベルクリン脱感作処置は結核病変にある程度の治癒効果をもたらすということが出来る。

そこでこのツベルクリン脱感作を化学療法剤と併用したなら病変は如何に影響されるかという点、INAH及びSMはいずれも程度の差異はあるが治癒効果は増強される成績を得た。

次に個々の臓器組織の変化を検討してみよう。INAH、ツベルクリン併用実験の肺病変は10日後既に著明な治癒現象がみられ、結節の縮小が著明で類上皮細胞も萎縮性で不規則な形をとる。20日目ではさらに吸収が進んで肺胞壁の肥厚を認める程度となる。しかるに40日後突然滲出性病変がみられる。このような滲出性現象はINAH単用例には起きないが、40日目のツベルクリン単用例にみられるもので、20日ないし30日目から連続的に起きたというより、たまたまこの例だけがツベルクリンによる病巣反応が強くなり起きたものと考えたい。

一面からするとINAHはこのような病巣反応を抑制する作用が弱いということも考えられる。

SM、ツベルクリン併用実験では10日目の肺病変はINAH、ツベルクリン併用例よりやや強く結節萎縮、肺胞壁の肥厚がみられ、類上皮細胞は変性崩解する。20日後この類上皮細胞の変性崩解は増強し、周囲に類リンパ球の浸潤を認める。30日後類上皮細胞は殆ど消失してその部分に網状の結合繊維を認める。40日目の肺では類リンパ球よりなる小さな萎縮性結節がのこる程度である。

このように肺では、INAH併用例では類上皮細胞の萎縮、

SM 併用例では類上皮細胞の変性崩解時に類リンパ球化が目立っているようである。

いずれにせよ先づ類上皮細胞に変化がおきて格子線維がおくられて消失し、遂には瘢痕を残さないで吸収されると考えてもよいようである。

ただ SM 例で気のついたことは、血管を中心とするリンパ球の結節様細胞浸潤は結節のようにどンドン吸収されないで最後までかなりの程度にのこっていることである。これは恐らくは化学療法をうけた人体結核病巣のリンパ球の増加と意味を同じくするものであろう。

脾についてみると、INAH、ツベルクリンでは 10 日後結節の萎縮がみられ、20 日後数箇の類上皮細胞の集り程度となり、40 日後全く結節は消失する。SM、ツベルクリン例でも殆ど同様の経過を示すが、ただ 40 日目の 2 例中の 1 例は結合織で被包された、石灰沈着した乾酪巣を認めた。この 1 例は他の諸臓器にも病変が見られ、治療が遷延したと考えられるものである。また脾では主にリンパ濾胞に結節が出来るため、治療とともに速やかにこれの再生が起る。

感染局所リンパ節では INAH、ツベルクリン併用例では 10 日後うすい結核性肉芽組織で被包された大乾酪巣がみられる。治療像は殆どみられないが、20 日後乾酪巣のない萎縮性結節をみとめる。類上皮細胞は空泡化し、結合織が増殖し、40 日後病巣は全く消失している。SM、ツベルクリン併用例では 10 日後結節の乾酪巣は濃縮して石灰沈着が見られ、類上皮細胞の空泡化が著明である。20 日後乾酪巣を有する大きな類上皮細胞結節巣が見られる。30 日後乾酪変性結核巣を認め、2 例中 1 例は軟化して膿瘍状となり、他の 1 例では乾酪巣は著しく濃縮し、類上皮細胞の空泡変性及び結合織の増殖が見られる。40 日後 1 例では病変は殆ど消失し、他の 1 例では膿瘍状で菌を証明する。

このようにリンパ節の変化は不同で連続的に病巣の推移を追求することは困難である。全体としてみると、INAH、ツベルクリン例より治療傾向は弱く、SM 単用より治療効果はやや優る程度である。

次に肝についてみると、INAH、ツベルクリン併用例では 10 日後肝小葉及びグリッソ鞘内に萎縮性結節をみとめ、20~40 日後殆ど病変は消失する。SM、ツベルクリン併用例でも 10 日後結節は著しく萎縮し、20 日後殆ど病変を認めたい点は前者と殆ど同様である。

以上の如く INAH、SM のツベルクリン併用を比較すると個々の臓器組織によつて多少の強弱はみられるが、全体を通じてほぼ似た治療効果を示すものと考えてよいようである。

また併用例の治療の組織学的変化は前述の単独使用例と本質的差異を認め難いが、類上皮細胞の空泡変性による結

節の網眼形成ないし疎性化よりも、類上皮細胞の萎縮により縮小して行く型が多いようである。この場合も格子線維は次第に吸収されて膠原化ないし硝子様化はみられない。

一般に結合織の増殖は強いが、治療の遷延するときに見られた。乾酪巣はそのまま吸収される場合、濃縮して乾燥状になる場合、膿瘍状に軟化する場合、SM、ツベルクリン 2 例のリンパ節のように石灰沈着を認める等、乾酪巣の運命は一定していない。

このように異つた状態が見られるのは、岡のいう如く、乾酪物質の性状は一樣でなく、壊死の起る時の炎症の質と炎症の過程によつて異ると考えるべきであるが、ツベルクリン併用により治療が促進されるとともにこれ等の現象の出現は時間的に促進されるように見える。

最後に考えねばならないことは、SM、INAH はツベルクリン併用療法により治療効果は増強されるが、それぞれの単用例に比較すると INAH より SM の方がより増強されるように見える。このことは次のように考えられる。

第 1 に INAH を結核患者に使用すると、たまたま一過性に発熱症状を示すヘルクスマイマー反応類似の現象を起すことが知られている。著者は実験的に本現象の発生機転を追求した結果、殺菌力の強い INAH が病巣部(周囲)の菌破壊とともに毒素又は分解産物を生じ(いわゆる tuberculinisation)、これが一種のアレルギー反応を起すものであるという結論に達した。この際組織学的に病巣周囲に充血、白血球浸潤等の滲出現象がみられた。

このように INAH 単独使用でも病巣部に一種のアレルギー反応を起して充血ないし滲出炎が起きるとその結果 tuberculin 使用例と同様になることは当然考えられる。この Herxheimer 様反応のみによつても化学薬剤の富化局在化が起るので、tuberculin によるいわゆる薬病反応による影響があまり目立たないものと思われる。したがつて対照の tuberculin 非使用例との間に著しい差異が生じないものと考えられる。

しかし SM 例ではこの Herxheimer 反応様現象が殆ど現われないので、tuberculin のみによる薬剤の富化局在化が起るとすれば、対照の単独使用例に比較して治療効果が差異を生ずる理由が一応理解出来るようである。

さらにこの tuberculin 併用は連続的注射によるもので、いわゆる脱感作処置と看做すことが出来る。この脱感作処置は結核病変の治療に好影響を与えるもので、この作用もみのがすことは出来ない重要な因子と考えられる。このように化学療法に tuberculin を併用すると病巣部に薬剤の富化局在化が起り、同時に免疫学的治療効果相乗より治療が促進されると思われる。かかる観点から従来診断のみ使用された tuberculin は再び治療面に応用すべきものと

考えるのである。

結 論

結核海猿に化学療法剤特に INAH, SM とツベルクリン併用療法を行い、臨床的及び剖検ないし組織学的所見を総合的に検討して次の如き結論を得た。

1) 放置群：感染後何ら処置を施さないもので、病変は時日の経過とともに漸次進行するが、後期では病勢はやや静止状に見えた。病変は局所リンパ節、肺、脾、肝の順で腎には病変を生じなかつた。

2) ツベルクリン使用群：初期には病変は一時的に増強せられるが、後期病変は放置群より軽かつた。

3) INAH または SM の単独療法を行うと放置対照群またはツベルクリン単用群に比較して著明な治癒現象を認める。両者の治癒効果の判定は難しいが、INAH が優るごとく見える。また INAH では初期に病巣周囲の充血、滲出性炎が見られ、また病巣周囲の菌の消失が SM より速かに起るように見えた。

治癒の組織像は数多くあげられるが、この中最も主要な変化は、類上皮細胞の空泡状変性による結節の疎化ないし網眼形成で、結合織を残すことなく吸収される。

SM 群のリンパ節では菌の存在するに拘わらず類上皮細胞が消失するという跛行的治癒現象が見られた。

4) INAH または SM とツベルクリン併用群：臨床的にも体温上昇抑制、体重増加等好影響が見られ、剖検及び組織学的検索よりするも、薬剤単独使用群に比して何れも治癒効果の増強がみられた。治癒の組織像はそれぞれ単独使用例とほぼ同様であるが、類上皮細胞の空泡変性より、萎縮ないし類リンパ球転化による結節の縮小吸収が強く見られた。

5) INAH, SM とツベルクリン併用療法はそれぞれ単独療法効果は増強せられるが、この増強の度合は SM の方がより強いように見える。このことは、INAH 単用ではへ

ルクスハイマー反応様現象によりアレルギー反応としての病巣周囲充血ないし炎症が起るため、ツベルクリン注射と同様な結果を生じたものと考えられる。

6) ツベルクリン併用療法が化学療法剤の効果をつたかめるということは、病巣反応によつて薬剤の病巣部に富化局在化されるということと、さらにまた脱感作処置による免疫学的効果の相乗によつておこるものであらうと考えられる。

(昭和 30. 9. 29 受付)

文 献

- 1) 岩崎：日誌 12, 413 (1953).
- 2) Ballou et al. : Thor. Surge. 23, 2, 176 (1952).
- 3) Cairns : J. A. M. A. 144, 92 (1950).
- 4) 石渡：日病誌 42, 555 (1953).
- 5) 平沢：日病誌 41, (地), 297 (1952).
- 6) 青木：日病誌 42, 566 (1953).
- 7) 川村：日病誌 42, 563 (1953).
- 8) 田中：日病誌 42, (地), (未刊), (1953).
- 9) 田島：日病誌 42, 561 (1953).
- 10) 佐藤：日病誌 41 (地), 172 (1952).
- 11) 武内：東医誌 69, 11, (1952).
- 12) 内田：日病誌 42, 576 (1953).
- 13) 新保：結核 26, 10 (1951).
- 14) Silberthorne et al. : Am. Rev. Tub. 61, 325 (1950).
- 15) Muschenheim et al. : Ann. Inn. Med. 27, 989 (1947).
- 16) Mahon : Am. Rev. Tub. 61, 543 (1950).
- 17) 岩崎：臨牀 4, 4, 104 (1951).
- 18) 杉原：日病誌 38, 15 (1949).
- 19) 木村：広島医学 4, 39 (1951).
- 20) 岡：綜合医学 9, 2 (1952).
- 21) 島村：結核 28, 108 (1953).
- 22) Schmidtman : Virch. Arch. 332, 601 (1952).
- 23) Liebaltd : Virch. Arch. 322, 622 (1952).
- 24) Willis et al. : Am. Rev. Tub. 38, 10 (1938).
- 25) 武田・新保：日病誌 33, 70 (1943).

Summary

In the preliminary papers (1~4), clinical and pathohistological findings were reported on tuberculous guinea-pigs treated with a combination of antituberculous drugs and tuberculin.

The results are summarized as follows:

1) A more significant curative effect on tuberculous changes was demonstrated both by treatment with streptomycin plus tuberculin and by treatment with INAH plus tuberculin, than by a single treatment with any one of these drugs. In curative effect, however, the treatment with streptomycin plus tuberculin surpassed that of INAH plus tuberculin.

2) The fact that, the antituberculous drugs showed an increased curative effect on tuberculosis, administered in combination with tuberculin, may be attributed, first, to the enrichment and localization of the drugs in tuberculous lesion, owing to the focal reaction to tuberculin, and, second, to the desensitizing effect of tuberculin which intensifies resistance in tuberculous animals.

(Received Sept. 29, 1955)