

結核の化学療法と刺戟療法の併用に関する研究

(第2報 臨床実験)

足 立 喬

東京大学医学部内科物理療法学教室

(主任 三沢敬義教授)

(昭和29年10月11日受付)

I. 緒 言

結核はその病巣が特異であるため、病巣深部への薬剤浸透が十分でなく、従つて化学療法だけでは十分な効果が得られない。そこで化学療法に刺戟療法を併用すれば、刺戟療法により病巣反応が起つて化学療法剤の浸透が容易になり、他方今までの刺戟療法の欠点であつた過大刺戟による増悪は化学療法により防止出来るであろう。更に刺戟療法による特異的乃至是非特異的防禦作用の増強とも相まつて、効果の増大が見られるのではないかと考えて、先ず動物実験を行つた。その結果は既に報告¹⁾²⁾³⁾⁴⁾したが、私の用いた実験条件では、紫外線又は赤外線と PAS の併用効果はみられず、X線と PAS の併用はやや有効で、BCG と PAS の併用効果は明でなかつたが、ツベルクリン(以下「ツ」と略す)と PAS の併用効果は著明であつた。そこで人体に併用療法を試みることにした。

「ツ」療法に関しては、1890年に KOCH⁵⁾が発表して以来多数の追試が行われ、翌年には VIRCHOW⁶⁾の反対があつた。その後、「ツ」製剤に種々な改良が試みられたが、往々にして増悪の危険があり、適応症の選択及び使用法の困難が伴うので、次第に行われなくなつた。比較的最近では、久保⁷⁾⁸⁾が動物及び人体実験で「ツ」の微量使用が有効であることを報告しているに止る。

動物実験の当時は、ストレプトマイシン(以下 SM と略す)の入手が困難で実験出来なかつたが、SM と「ツ」の併用については、BALLON⁹⁾、岩崎¹⁰⁾がいずれも、動物実験で併用効果を認めている。臨床実験実施当時は、PAS と SM の併用が一般的療法となりつつあつたので、両薬剤の単独又は併用患者に「ツ」療法を併用することにした。

临床上、SM 又は PAS と「ツ」の併用を試みたものとしては、BUENO¹¹⁾、JACOBS¹²⁾などがあり、いずれも肺結核についてその効果を認めている。更に CAIRNS¹³⁾は結核性髄膜炎で SM だけでは効果の得られなかつた3例について、「ツ」の髄腔内注入を併用し、2例に奇蹟的な効果を認め、死亡した1例についても髄膜炎が殆んど吸収されていたことを報告している。しかし我国では臨床的に結核の化学療法と「ツ」の併用を行つた文献は見当たらない。

私は肺結核患者について、化学療法と「ツ」の併用を試み、その臨床経過を観察すると共に、「ツ」反応の変化及び MIDDLEBROOK-DUBOS¹⁴⁾の赤血球凝集反応の変化を継続的に調べ、これら相互の関係について考察を試みた。

II. 基礎実験

多数例について実験を行う前に、少数例について次の様な基礎実験を行つた。

PAS 服用中の肺結核患者で、中等症、重症各1名について、「ツ」の2,000倍稀釈液0.1cc皮下注射から始め、1週2回毎0.1ccづつ増量した。「ツ」は伝染病研究所製の旧「ツ」原液を生理的食塩水で稀釈したものを用いた。

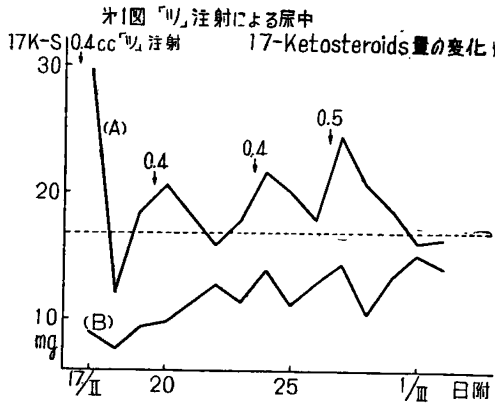
「ツ」量が0.4~0.5ccに達すると、注射の翌日に、37°C台の微熱を発し、頭痛、食欲不振を訴え、注射局所の発赤、腫脹、疼痛も強くなるので、慎重に増量して0.7ccまでに達し、6週間観察した。短期間の観察で軽快又は増悪の傾向を知る手段として、臨床症状の外に、赤血球凝集反応及び EAVOUR¹⁵⁾¹⁶⁾の白血球溶解反応を試みた。

更に CAIRNS¹³⁾にならつて、結核性髄膜炎の1例に、SMの筋注及び髄腔内注入と併用して「ツ」の髄腔内注入を試みた。即ち、初回量旧「ツ」原液の 2×10^6 倍液0.1ccを注入し、以後2日毎に0.1ccづつ増量して、 2×10^5 倍液0.9ccに及んだ。

以上3例の成績は第1表の通りである。赤血球凝集反応の方法は次章のべる通りであり、白血球溶解反応については、別に報告¹⁷⁾した通りである。症例 No. 1は中等症で、臨床症状不変であつたが、血沈及び白血球溶解反応はやや軽快の傾向を示し、「ツ」中止後臨床的にも軽快した。症例 No. 2は重症で血沈、白血球溶解反応共に増悪の傾向を示し、臨床的には胸部ラ音の増加を認め、喀痰結核菌は増加し、「ツ」中止後5日たつて血痰を見るに至つた。症例 No. 3は「ツ」注入の当夜又は翌日には、CAIRNS¹³⁾の言う如く、体温の上昇、頭痛、嘔気の増強等「ツ」による反応がみられた。しかし、臨

第1表 基礎実験成績

患者及び病名	経過 (週)	白血球 溶解反応 (減少率)	赤血球 凝集反応 (本数)	「ツ」反応	体温	体重	血沈	喀痰菌 (ガフキ -号数)
No. 1 23才 ♂ 肺結核 (左上野浸潤)	前	-6.8	1	22×44	37.0	53.0	12	0
	1	-7.6	3					
	3	+3.0	6	14×17	37.0	52.0	2	II
	6	-11.0	7		37.0	53.5	3	0
No. 2 21才 ♂ 肺結核 (両側空洞)	前	-6.0	5	25×35	36.8	49.0	10	I
	1	-25.0	5					
	3	-20.7	5	19×30	37.4	49.0	6	0
	6	-39.4	5		37.0	49.0	20	VII
No. 3 28才 ♀ 結核性髄膜炎	前	-44.0	4	12×14	38.5		35	0
	1	-28.8	4					
	3	-3.0	5	10×12	37.5		80	0
	6	-11.5	4		37.2		52	0



床的には僅に軽快しただけで、特に「ツ」の併用効果があつたとは考えられなかつた。赤血球凝集反応は、この3例では特別な傾向はみられず、「ツ」反応は減弱する傾向を認めた。

症例 No. 1 について、DREKTER¹⁸⁾の方法により毎日の尿中 17-ketosteroids 排泄量を測定したところ、第1図に示す通り著明な変動を示した。図の(A)が本症例で、(B)は対照としてえらんだ中等症の肺結核患者で化学療法だけを行っているものである。「ツ」注射の翌日は尿中 17-ketosteroids 排泄量の著明な上昇がみられる。点線は西川¹⁹⁾等が我国の健康人について測定した値の上限である。

III. 実験方法

以上の基礎実験にもとづき、佐倉厚生園入園患者について、年齢概ね 20~50 才の中等症の肺結核患者をえらび、これに化学療法として PAS, SM の単独または併用投与、更にごく一部にはイソニコチン酸ヒトラジッド(以下 INAH と略す)をも併用して、これに「ツ」注射の併用を試みた。対照としては、症状及び化学療法が同じような患者をえらび、いずれも 4 カ月間観察した結果

を比較することにした。

化学療法と「ツ」の併用群は 22 名、対照群は 20 名である。尚、化学療法を行わないで「ツ」注射のみを行ったものも 7 名ある。

治療は当時その患者に最も適していると考えられる方法をとつたので、気胸又は気腹を合せ行っているものもある。PAS は 1 日 10g 毎日服用、SM は 1 日 1g で単独使用の場合隔日 1 回、PAS と併用の場合は週 2 回筋注した。INAH は併用群、対照群各 1 名で SM と併用し、1 日 0.2g を連日投与した。

「ツ」は伝染病研究所製の旧「ツ」原液を生理的食塩水で 2,000 倍に稀釈したものを用いた。

併用群の症例 No. 1~No. 12 及び「ツ」単独群の症例 No. 31, 32, 33 は、最初の 1 カ月だけは「ツ」の 2,000 倍液 0.1cc 皮下注射から始めて週 2 回とし、漸増して 0.5cc に及んだが、副作用をみる事が多いので、以後は 0.1cc 皮内注射月 2 回ということにした。その他の症例はすべて 0.1cc 皮内注射月 2 回である。

この方法によると「ツ」注射は普通に行われている「ツ」反応検査と全く同じことになるから、毎回「ツ」注射の結果としての「ツ」反応を測定した。注射部位は前腓内側皮内で、毎回なるべく場所をかえるようにし、「ツ」反応の測定は 48 時間値で発赤の長短径の平均値(単位 mm)を記載した。

臨床症状については、概ね厚生省結核療法研究協議会の基準に従つて、体温、体重、血沈、喀痰中の結核菌及び X 線像について次のように判定し記載した。

体温は 37°C 以上を有熱とし、有熱の状態を続けるものを「有熱」、平熱の続くものを「平熱」、平熱から有熱になつたものを「発熱」、有熱から平熱になつたものを「解熱」とする。

体重は 2.5kg 以下の変動は「不変」とし、それ以上の増減を夫々「増加」、「減少」とする。

血沈は 1 時間値で判定し、男性は 10mm、女性は 15mm 以内を正常とし、1 時間値の半分以上の変化がある場合を夫々「遅延」又は「促進」とする。正常値内に止るものは「不変」とし、正常値以上に促進した状態で変化が半分以下のものは「(不変)」とした。

喀痰中の結核菌については、塗抹陰性の場合培養を行った。連続陽性のものを「陽性」、途中から陰性になつたものを「陰性化」、途中から陽性になつたものを「陽性化」と記載した。

X 線像の所見は、主病巣の著しい軽快を「軽快 I」、主病巣はあまり変化しないが全体として軽快像を認めるものを「軽快 II」とした。以上を総合して「軽快」、「不

変」,「増悪」の3つに判定した。

赤血球凝集反応は熊谷²⁰⁾の方法に従つて、人O型赤血球を伝研製日「ツ」で感作したものを抗原とした。本法によると血清は第1本目の試験管でM倍稀釈となり、以下倍々稀釈になるが、記載には凝集価の対数をとる意味で、凝集反応を認めた試験管の本数を示すことにした。従つて本数の1, 2, 3, 4, 5, 6, 7は凝集価の7, 14, 28, 56, 112, 224, 448倍に該当する。

IV. 実験成績

(1) 臨床効果

化学療法と「ツ」療法の併用群の臨床成績は第2表の通りである。判定の結果は、22例中、軽快12, 不変9, 増悪1である。これに対し、対照群即ち化学療法のみのものは、第3表の如く、20例中、軽快6, 不変13, 増悪1である。両群の判定結果をまとめると、第4表の如くなり、一見併用群の方が軽快がよいように思われる。

第2表 併用群の臨床成績

No.	患者名	年性 令別	X線像上の主病変	治 療	体温	体重	血沈	喀痰菌	X線像	判定
1.		29 ♂	両肺炎空洞	PAS. 気胸	不変	不変	不変	陰性	不変	不変
2.		23 ♂	右上野増殖性浸潤	SM. PAS	不変	不変	遅延	陰性	軽快I	軽快
3.		20 ♂	右上野滲出性浸潤	PAS. 気胸	不変	不変	不変	陰性	軽快II	不変
4.		38 ♂	右中野空洞	PAS. 気腹	不変	不変	不変	陽性化	不変	不変
5.		54 ♂	左上, 中野滲出性浸潤	SM	不変	増加	(不変)	陽性	軽快II	軽快
6.		29 ♀	右上野滲出性浸潤	PAS	不変	不変	不変	陰性	不変	不変
7.		30 ♀	右中野増殖性浸潤	SM. PAS	解熱	増加	不変	陰性	軽快I	軽快
8.		22 ♂	右上葉炎, 右肋膜炎	SM. PAS	不変	不変	遅延	陽性	不変	不変
9.		25 ♂	両上野増殖性浸潤	PAS. 気胸	不変	不変	遅延	陰性	不変	不変
10.		25 ♀	左肺門部空洞	SM. PAS	有熱	減少	(不変)	陽性	増悪	増悪
11.		33 ♂	右上葉炎	SM. PAS. 気胸	不変	不変	遅延	陽性	軽快I	軽快
12.		30 ♂	左中野空洞	PAS. 気胸	解熱	不変	不変	陰性	軽快I	軽快
13.		24 ♀	左上野増殖性浸潤	PAS	不変	不変	遅延	陰性	軽快I	軽快
14.		19 ♂	両上野空洞	PAS. 気胸	有熱	増加	(不変)	陰性化	軽快II	軽快
15.		46 ♂	両上野空洞	SM. PAS	解熱	増加	遅延	陰性化	軽快II	軽快
16.		23 ♂	右肺炎増殖性浸潤	PAS	不変	不変	促進	陰性	不変	不変
17.		27 ♂	右上葉炎	PAS. 気胸	有熱	減少	不変	陰性	軽快II	軽快
18.		36 ♂	左中野増殖性浸潤	SM. INAH	不変	増加	促進	陰性	軽快I	軽快
19.		27 ♂	両上野増殖性浸潤	SM. PAS	解熱	不変	遅延	陰性	軽快I	軽快
20.		25 ♀	左中野滲出性浸潤	PAS	解熱	不変	遅延	陰性	軽快I	軽快
21.		18 ♀	右上野巣状浸潤	PAS	不変	不変	促進	陰性	不変	不変
22.		20 ♀	右上野増殖性浸潤	PAS	不変	不変	不変	陰性	軽快II	軽快

第3表 対照群の臨床成績

No.	患者名	年性 令別	X線像上の主病変	治 療	体温	体重	血沈	喀痰菌	X線像	判定
51.		49 ♂	両上野滲出性浸潤	SM. 気胸	有熱	減少	促進	陽性	増悪	増悪
52.		27 ♂	右鎖骨下空洞	PAS. 気胸	不変	増加	不変	陰性	軽快I	軽快
53.		28 ♂	両上野増殖性浸潤	PAS	不変	増加	不変	陰性	不変	不変
54.		24 ♂	右肺炎空洞	PAS	有熱	不変	促進	陽性	不変	不変
55.		26 ♂	左鎖骨下空洞	SM. INAH	不変	不変	(不変)	陰性	不変	不変
56.		43 ♂	左上野滲出性浸潤	PAS. 気胸	不変	不変	不変	陰性	不変	不変
57.		35 ♂	右上野空洞	SM. PAS	有熱	不変	遅延	陽性	不変	不変
58.		30 ♂	右上野空洞	SM. PAS	不変	不変	不変	陰性	不変	不変
59.		41 ♂	左上野増殖性浸潤	SM. PAS	不変	不変	促進	陰性	軽快I	軽快
60.		24 ♀	左肺門部浸潤	SM. PAS	発熱	減少	不変	陰性	軽快II	不変
61.		19 ♀	右鎖骨下空洞	SM. PAS	不変	不変	遅延	陰性化	不変	軽快
62.		26 ♂	両上野増殖性浸潤	PAS. 気胸	有熱	不変	不変	陰性	不変	不変
63.		41 ♂	右上野空洞	SM. PAS	有熱	不変	不変	陰性化	軽快I	軽快
64.		19 ♂	右下野増殖性浸潤	SM. PAS	不変	不変	不変	陰性	不変	不変
65.		25 ♂	左上野滲出性浸潤	SM. PAS	不変	不変	不変	陰性	軽快II	不変
66.		32 ♂	右上野増殖性浸潤	PAS→SM	不変	不変	不変	陰性	不変	不変
67.		25 ♂	右下野巣状浸潤	PAS	有熱	不変	不変	陰性	軽快I	軽快
68.		32 ♂	左上野空洞	SM. PAS	不変	不変	不変	陰性化	不変	不変
69.		29 ♂	右上野空洞	PAS. 気胸	不変	不変	不変	陰性化	軽快I	軽快
70.		40 ♂	左上野滲出性浸潤	SM. PAS	有熱	不変	(不変)	陰性	不変	不変

第4表 併用群と対照群の効果比較

症状	療法		併用	対照	計
	軽快	不変			
軽快	12	6	18		
不変	9	13	22		
増悪	1	1	2		
計	22	20	42		

しかし、この表について、5以下の数字の項目を含んでいるが一応 χ^2 検定を行うと、 $\chi^2=3.43$ となり、自由度 $n=2$ に対して $P_r \{ \chi^2 > 5.991 \} = 5\%$ であるから、5%の危険率で有意の差があるとはいえない。不変と増悪とを一まとめにして、これに*

*対する軽快率を同様に検定しても、やはり有意ではない。

化学療法を行わず、気胸のみ又は特別の治療を施さない患者に「ツ」療法を行った結果は、第5表の通りで、7例中、軽快2、不変4、増悪1である。症例 No. 37は3カ月目に恐らく「ツ」療法のためではないかと思われる増悪を来したので、以後は中止した。これらの「ツ」単独療法群は、臨床的に直ちに化学療法を行うほどでない状態にある患者で、前2群より症状が軽い。従つて前2群と直接比較するわけにはゆかないが、それにしても成績はあまりよくない。

第5表 「ツ」単独群の臨床成績

No.	患者名	年性 令別	X線像上の主病変	治療	体温	体重	血沈	喀痰菌	X線像	判定
31.		24 ♀	左上野増殖性浸潤	気胸	不変	不変	不変	陰性	不変	不変
32.		36 ♂	右上野増殖性浸潤	気胸	不変	不変	不変	陽性	不変	不変
33.		23 ♂	両肺尖空洞	気胸	不変	不変	促進	陰性	不変	不変
34.		25 ♂	右上野増殖性浸潤	気胸	不変	不変	不変	陰性	軽快 I	軽快
35.		31 ♂	右中野増殖性浸潤	なし	不変	不変	不変	陰性化	不変	不変
36.		23 ♂	右上野増殖性浸潤	なし	解熱	不変	遅延	陰性	不変	軽快
37.		27 ♂	〃	気胸	不変	不変	促進	陽性化	増悪	増悪

体温、体重、血沈、喀痰中の結核菌等個々の症状をとりあげて検討してみるに、各群共に特に著明な傾向は認められない。

(2) 「ツ」反応

併用群の「ツ」反応の推移を表に示すと、第6表、第7表の如くなる。症例 No. 1より No. 12までは最初の1カ月間は皮下注射をしたため、「ツ」反応の成績はその後の3カ月間だけである。「ツ」単独群の成績は第8表の通りで、症例 No. 31, 32, 33は併用群と同様の理由で3カ月間である。**

第6表 併用群の「ツ」反応 (I)

月 No.	月							
	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4	
1	19	11.5	21.5	20	22.5	13	5	
2	13	21	18.5	17	16.5		17.5	
3	6.5	7	8	6.5	9	0		
4	16	27.5	36	12	12.5	13.5	10.5	
5	22	17.5	14	8.5	9	14	12	
6	13.5	9.5	6.5	9.5	0	11.5	10.5	
7	17	11	10	15.5	12.5	10	18	
8	17.5	18.5	11.5	8	13.5	12.5	12.5	
9	21	19.5	13.5	11.5	9	17	11.5	
10	35	22.5	25	7	25	17.5	18	
11	16.5	7.5	12.5	10.5	10	9	7	
12	23.5	12.5	17	13	12	17.5	15	
平均	18.4	14.9	16.2	11.6	12.6	13.9	12.5	

**併用群、単独群共に、個々の例では経過中に不規則な変動がみられるが、全体としての変動を平均値によつてみると、両群共に明かに減弱の傾向がみられる。個々の例について、最初と最後の「ツ」反応の大きさを比較し、5mm以上の増減を夫々増強、減弱とし、それ以内の変化を不変とすれば、併用群は22例中増強0、不変9、減弱13となり、「ツ」単独群では7例中増強0、不変4、減弱3となる。即ち、両群共に増強するものは全くなく、不変に止るものも5mmの範囲内で減弱の傾向を示すものが多く、全体として減弱の傾向は著明である。

第7表 併用群の「ツ」反応 (II)

月 No.	月								
	前	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
13	17.5	16.5	40	32.5	12.5	6	10	10.5	10
14	7	6.5	6	11.5	11	9	10.5	14.5	9
15	9	9.5	14	14.5	14	13.5	14	14	11.5
16	18	17.5	17	17.5	14.5	11.5	17.5		17.5
17	15	15.5	15	13.5	10	11	11	11	13.5
18	20	7.5	12.5	13.5	6	8	8	6	10
19	19	19	20	17.5	14.5	12.5	13	12.5	14.5
20	12	11	11.5	11	10.5	10.5	10.5	10.5	12.5
21	16.5	16	15	21.5	19.5	20	14	12.5	13.5
22	28	27.5	26	26	23	22.5	22.5	21.5	20
平均	16.2	14.7	17.7	17.9	13.6	12.5	13.1	12.7	13.2

第 8 表 「ツ」単独群の「ツ」反応

月	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
No.							
31	20.5	17.0	10	12.5	11.5	12	12
32	18	17.5	12	8.5	14.5	13.5	14
33	13	10.5	14.5	12	12	10.5	8
平均	17.2	15	12.2	11	12.7	12	11.3

月	前	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
No.									
34	16.5	10.5	10.5	7	13.5	6.5	9	7.5	4.5
35	14	21	14.5	17.5	13.5	15.5	15	14.5	13
36	14	12.5	13	10	10.5	11	10.5	3.5	8.5
37	13.5	13.5	11	10.5	10.5	10.5	(中止)		
平均	14.5	14.4	12.3	11.3	12	10.9	11.3	8.5	8.7

(3) 赤血球凝集反応

併用群の赤血球凝集反応は第9表の通りで、最初の12例は半カ月毎に検査したが、その平均値が示すように、短期間内での著変はなく、変動の経過を知るには1

第 9 表 併用群の赤血球凝集反応 (I)

月	前	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
No.									
1	3	3	4	4	4	4	4	4	3
2	4	2	2	3	2	1	0	0	0
3	1	3	4	5	4	3	2	3	2
4	5	3	4	2	3	3	3	3	3
5	1	3	3	3	3	3	4	3	
6	4	4	4	4	4	2	4	3	2
7	0	2	3	3	3	1	2	1	2
8	4	5	5	5	5	4	4		2
9	2	1	2	2	2	2	2	1	1
10	4	5	5	4	5	6	4	4	3
11	6	5	6	7	6	5	5	7	6
12	5	4	5	5	4	4	5	6	4
平均	3.3	3.3	3.9	3.9	3.8	3.2	3.3	3.2	2.6

カ月毎の測定で差支ないことが分つた。それで以後の例は1カ月毎に検査し、その結果は第10表の通りである。両表について全体の傾向を平均値によつてみれば、僅ではあるが一度上昇してのち下降する傾向を認める。個々の例について、凝集価の2倍以上の変化、即ち試験管本数で1本以上の変化を夫々増加乃至減少とすれば、2カ月後には増加8、不変9、減少5となり、4カ月後には増加5、不変6、減少11となる。

「ツ」単独群においても第11表の如く、略々同様の傾向がみられる。

第 10 表 併用群の赤血球凝集反応 (II)

月	前	1	2	3	4
No.					
13	4	4	3	3	3
14	1	2	2	4	3
15	2	3	1	2	2
16	3	3	3	2	2
17	3	3	3	3	3
18	2	2	4	3	2
19	2	2	2	2	1
20	2	2	2	3	3
21	3	3	3	2	3
22	3	2	3	2	2
平均	2.5	2.4	2.6	2.6	2.4

第 11 表 「ツ」単独群の赤血球凝集反応

月	前	0.5	1	1.5	2	2.5	3	3.5	4
No.									
31	3	3	4	4	3	4	3	3	3
32	4	4	5	6	5	5	5	5	4
33	4	4	3	3	3	2	2	2	2
平均	3.7	3.7	4.0	4.3	3.7	3.7	3.3	3.3	3.0

34	2	2	2	2	2	2		
35	5	4	3	4	4	3		
36	4	4	4	4	4	3		
37	2	2	2	(中止)				
平均	3.3	3.0	2.8	3.3	2.7			

(4) 症状の消長、「ツ」反応及び赤血球凝集反応の相互の関係

併用群について、症状の軽快、不変、増悪と、「ツ」反応の

ツ反応	症状との関係			
	軽快	不変	増悪	計
増強	0	0	0	0
不変	5	4	0	9
減弱	7	5	1	13
計	12	9	1	22

増減との関係を示せば第12表の通りで、症状の軽快と「ツ」反応の減弱が相伴う傾向が多少みとめられる。

第 13 表 症状と赤血球凝集反応との関係

凝集反応	症状との関係			
	軽快	不変	増悪	計
増加	4	1	0	5
不変	3	3	0	6
減少	5	5	0	11
計	12	9	1	22

症状と凝集反応との関係は第13表の如くで、特別な関係はないようである。「ツ」反応と凝集反応とは

第 14 表 「ツ」 反応と赤血球凝集反応との関係 (2カ月後)

凝集反応	ツ反応 増強	不変	減弱	計
増加	0	3	5	8
不変	0	5	4	9
減少	3	0	2	5
計	3	8	11	22

第 15 表 「ツ」 反応と赤血球凝集反応との関係 (4カ月後)

凝集反応	ツ反応 増強	不変	減弱	計
増加	0	3	2	5
不変	0	3	3	6
減少	0	3	8	11
計	0	9	13	22

と共に「ツ」を抗原とする反応であるが、前者は漸減の傾向を示し、後者は一旦上昇後下降する傾向を示している。そこで凝集反応の上昇した時 (2カ月後) と下降した時 (4カ月後) との2期において、「ツ」反応との関係のみをみると、第 14 表、第 15 表の如くで、2カ月後では、「ツ」反応の減弱と凝集価の増加、「ツ」反応の増強と凝集価の減少というように、相互に解離するような傾向がみられ、4カ月後では両反応共に減弱するものが多い。しかし、以上の関係はすべて推計学的に有意ではなかつた。

(5) 副作用

基礎実験を行つた肺結核患者 2 名の中、1 名は「ツ」2,000 倍液 0.2cc で、他の 1 名は 0.4cc で、注射の翌日に 37.1°C の微熱を発し、いずれも 1 日で恢復した。以後慎重に増量したが、0.6~0.7cc に至ると発熱の外に頭痛、食慾不振を訴えた。即ち PAS のみではかかる反応を抑え切れない。

更に本実験で併用群の No. 1 より No. 12 に至るものの中、「ツ」量が 0.5cc に及ぶと 12 名中発熱 4 名、血沈促進 2 名をみた。しかし以後 0.1cc に減量したので増悪を来すには至らなかつた。

「ツ」注射を 0.1cc 月 2 回にしたのちは次の 2 例を除き、特に副作用と思われるものをみなかつた。

併用群の症例 No. 10 は最初から微熱があつたか、途中で時々 38°C の熱が数日続き、空洞はむしろ縮小したが、新しい浸潤が現れ、喀痰菌量は増加した。「ツ」単独群の症例 No. 37 は増殖性浸潤が滲出性となり、血沈は促進し、喀痰の結核菌は陽性化した。

V. 考 察

「ツ」療法については、KOCH⁵⁾ の最初の報告においてもすでに強い全身反応及び病巣反応の記載があり、肺結核患者は特に敏感であるから「ツ」原液の 0.001cc から用い始めるとしている。しかしこの量では増悪する場合があります、その有里屏りの所見から VIRCHOW⁶⁾ が「ツ」

療法を指摘したのも当然な事と考えられる。

その後、「ツ」の副作用を少くし、効果を増大する目的で多数の「ツ」製剤が作られた。1912 年には北里²¹⁾ が無蛋白「ツ」を用いて 134 名中に 90% に効果があつたと報告しているが、空洞のあるものには無効であるといっている。1923 年には、有馬²²⁾ が結核菌をサポニン及びリパーゼで処理したもの、即ち「AO」を作り、「ツ」より毒性少く予防及び治療効果があると報告し、これは或程度広く用いられた。

近年に至つては、LIEBERMEISTER²³⁾、大谷²⁴⁾、GISEL²⁵⁾ が言う如く『最初考えられていたような「ツ」による免疫は得ることが出来ない。「ツ」は刺戟療法として病巣反応を起させると共に、治癒能力を亢進させるものである。「ツ」の大量は増悪を来し、少量では無効に終るので、適量の決定が非常に難しい。「ツ」製剤は多数あるが本質は同じで特にすぐれたものはない』と考えるのが一般的な見解のようである。この様な考で「ツ」を用いる場合、初回量は旧「ツ」の 1 千万~1 億倍稀釈液の 0.1cc から始める。これは若し強い病巣反応が起つた場合、従来はそれを押える方法がなかつたからである。

私は、化学療法を併用した場合、「ツ」による増悪の危険は相当に防ぎうるものと考え、どの程度まで耐えられるかを調べたが、2,000 倍液 0.5~0.5cc に至れば、化学療法の併用にも拘らず、発熱、食慾不振、血沈促進等の反応をみた。重症例にかかる量を与えることは、明かに増悪の危険がある。

2,000 倍液月 2 回の方法でも、「ツ」単独群の症例 No. 32 は恐らくそのためと思われる増悪を来し、「ツ」を中止して化学療法を行つたところ短期間で恢復した。併用群の症例 No. 10 の増悪も「ツ」によるものではないかと考えられる。しかし、化学療法群の中にも増悪例があるので、上記 2 例が「ツ」のためだけで増悪したかどうかは疑問で、病勢の自然の経過も関係していることが考えられる。

化学療法群の成績があまり著明でないのは本実験の患者の大多数がすでに或程度の化学療法又は虚脱療法を受けており、新鮮な病変ではなく、且つ観察期間が 4 カ月であつたためであると思われる。従つて更に化学療法を続けたものでは軽快するものが多かつた。しかし、4 カ月間の観察で、併用群に軽快例が多いということは、「ツ」療法が化学療法の効果を促進するのではないかと考えられる。

化学療法と刺戟療法との併用については、1948 年に福田²⁶⁾ がコンムニンとスルファミン剤又はペニシリンとを併用して、化膿性疾患に好結果を得ているのが注目値する。福田は『コンムニンの作用機序は十分明かではないが、化膿性疾患に対し大量では増悪を招き、少量では治癒的作用があり、組織反応を有利に導く』と言っている。これは結核における「ツ」と同様な作用機序であるといえる。

それ以前に、滝沢、三宅、緒方²⁷⁾²⁸⁾²⁹⁾等は動物の実験結核において、コンムニンの大量が増悪を、少量が軽快を来すことをみており、同じ頃から頼田³⁰⁾³¹⁾はヘテロザートが動物並びに人体の結核に有効であることを報告している。これは結核菌以外の細菌製剤であり、その作用は非特異的なものと考えられているが、「ツ」と或る程度類似の関係にあるものと考えられる。

最近、田中³²⁾はブドウ球菌感染による限局した病巣に対しトキソイドとペニシリンを併用して効果をもとめ、病巣内へのペニシリン滲透促進を実証している。「ツ」と抗結核剤との併用においても同様な実証がえられるかどうかは今後更に研究する予定である。

「ツ」と化学療法との併用を臨床的に試みたものとしては、国内文献は見当たらない。外国では、BUENO¹⁹⁾が肺結核に SM 又は PAS と「ツ」の併用を試みて有効であったと報告し、THOMAS³³⁾は腎結核に効果があるといっているが、共に原著について詳細を知ることが出来ない。JACOBS³⁰⁾も肺結核患者に SM と「ツ」を併用して在院期間を短縮し得たと報告しているが、具体的な成績の記載がない。

非特異的な刺激療法剤とみなされているヨードカリと化学療法を併用したものもあり、WOODY³⁴⁾は進行した慢性の肺結核患者にヨードカリと SM を併用して、空洞縮小の度合が SM 単独療法群に比べて有意の差があったと報告している。一方、LICHTENSTEIN³⁵⁾は慢性肺結核患者にヨードカリと PAS を併用して、PAS 単独との間に差がなかったといっている。

私の臨床実験では、動物実験で得たような著効は認められず、直観的にやゝ有効のようにみえるが、推計学的には有意とならなかった。人体は動物に比べて「ツ」に対し、非常に敏感であり、個体差も甚しいから、「ツ」製剤としては精製されたもの、例えば PPD などを用い、注射の量及び間隔について更に検討し、改善すれば、より一層の効果が期待出来るのではないかと考える。

「ツ」療法によつて「ツ」反応が減弱することはすでに衆知のことであり、この療法が一つには脱感作処置として理解されている所以である。しかし、「ツ」アレルギーと免疫については、武田³⁶⁾、馬杉³⁷⁾、染谷³⁸⁾の綜説にある如く諸説があつて未だ定説はない。最近大原⁴⁰⁾は動物実験において、「ツ」の反覆注射により「ツ」反応は減弱乃至消失し、血中の沈降反応抗体は増加し、生存日数がのびたと報告している。

併用群において、症状の軽快と「ツ」反応の減弱が幾らか関係があるようにみえるが、推計学的に有意ではなく、「ツ」反応の減弱は「ツ」療法による一般的な結果であると考えられる。症状の軽快は「ツ」療法と化学療法との併用の結果であり、「ツ」単独群では「ツ」反応は概ね減弱しているが、症状の軽快するものは少ない。

赤血球凝集反応については、SMITH⁴⁰⁾、HOLLANDER⁴¹⁾、吉田⁴²⁾はいずれも症状の軽重と凝集価の高さとの間には特別な関係がみられないといっている。一方、

矢追⁴³⁾、熊谷⁴⁴⁾は肺結核患者に化学療法を行つた場合、症状の軽快するものに凝集価の低下がみられることが多いことを報告している。又 SMITH⁴⁰⁾は凝集反応陰性の健康人に「ツ」反応を 1~数回行つたところ凝集反応が陽転するものが相当あつたことを報告している。安西⁴⁵⁾は家兎で「ツ」の少量頻回脱感作処置により、「ツ」反応の減弱と、沈降反応及び凝集反応の増強をみている。

私の実験においては、「ツ」療法を行つた群の凝集価は一旦上昇したのちに下降する傾向がみられた。この様な傾向は別に我々が行つた家兎及びモルモットについての実験においても認められた。

症状の消長と、凝集反応との間には特別な関係は認められなかつた。尚、化学療法の場合の凝集価の変動については、本実験と同様な条件で行つたが、特別な傾向は認められず、概ね不変に止るものが多かつた。

「ツ」反応と凝集反応との関係については、SMITH⁴⁰⁾、矢追⁴³⁾、吉田⁴²⁾らはいずれも関係がないといっている。これはすべて 1 回の「ツ」反応との比較であるが、私の実験では「ツ」反応が連続行われて減弱の傾向をたどり、又その「ツ」注射が凝集反応に影響を与えらるるので、両者の関係は複雑なものになるが、結果だけをみた場合著明な関係は認められなかつた。尚、秋葉及び田子⁴⁶⁾は「ツ」反応と凝集反応に関与する抗原は異なるであろうといっている。

「ツ」注射は一種の刺激として作用すると考えられているが、基礎実験において、1 例ではあるが、尿中 17-Ketosteroids 排泄量を測定したところ、「ツ」注射の翌日には毎回著明な増量を示した。これは明かに SELYE⁴⁷⁾のいう Stress として作用していることを示している。一方、コーチゾン及び ACTH は組織の炎症反応を抑制するから、これと化学療法を併用すれば、結核病巣深部への薬剤浸透がよくなり治療効果を増大するのではないかと考へて行われた動物実験がある。SPAIN 及び MOLOMUT⁴⁸⁾⁴⁹⁾はコーチゾンと SM の併用は却つて SM 単独より劣るといい、BACOS⁵⁰⁾は ACTH と SM の併用効果があると報告している。

「ツ」注射は相当な Stress であり、そのために ACTH 及び Corticoids が動員される結果、尿中の 17-Ketosteroids が増量するものと考えられる。しかし「ツ」療法は組織の反応を増強する作用があり、この点 ACTH やコーチゾンが組織の反応を抑制するのと逆な立場にあるのではないかと考えられる。

VI. 結 論

動物実験によつて、結核の化学療法と「ツ」療法との併用効果があることを知つたので、中等症の肺結核患者について、「ツ」と SM、PAS 乃至は INAH との併用を試み、次の結果を得た。

(1) 4 カ月間の観察において、併用群 22 名中、軽快 12、不変 9、増悪 1 に対し、化学療法だけの対照群 20 名中、軽快 6、不変 13、増悪 1 となり、幾らか併用群

がすぐれているが、推計学的には有意といえない。

(2) 「ツ」単独療法群では7名中、軽快2、不変4、増悪1で好結果とはいえない。

(3) 「ツ」反応は「ツ」療法によつて漸次減弱する傾向を認める。

(3) 「ツ」療法を行うと化学療法の併用の有無にかかわらず、赤血球凝集反応が僅ではあるが一旦上昇したのち下降する傾向が認められる。

(5) 症状の消長、「ツ」反応、赤血球凝集反応の相互の関係については特に著明なものはない。

(6) 「ツ」注射は相当強い刺戟であり、化学療法を併用しても大量注射は危険である。

終りに、御校閤を賜つた恩師 三沢敬義教授に厚く御礼申上げる。まよ御指導を戴いた川上保雄医局長、並びに御援助を戴いた教室員諸兄に深く感謝する。

文 献

- 1) 川上保雄, 佐々木智也, 足立喬: PAS そのほかの抗結核菌剤の試験管内実験, および PAS による臨床, 実験結核治療と光線併用について, 結核, 25(9): 584, 昭25.
- 2) 川上保雄, 足立喬, 勝田保男: 抗結核剤の研究と結核の化学療法と刺戟療法の併用に関する研究, 結核, 26(9): 574, 昭26.
- 3) 川上保雄, 足立喬, 清水保, 勝田保男: 結核の刺戟療法と化学療法との併用効果及びツベルクリン抗体の消長について, 日本温泉気候学会雑誌, 17(1): 40, 昭27.
- 4) 足立喬: 結核の化学療法と刺戟療法併用に関する研究(第1報 動物実験): 結核の臨床, 2(2): 269, 昭29.
- 5) KOCH, R.: Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen tuberculose, D.M. Wschr., (46 a): 1029, 1890.
- 6) VIRCHOW, R.: Über die Wirkung des Koch'schen Mittels auf innere Organe Tuberculöser, D.M. Wschr., (3): 131, 1891.
- 7) 久保久俊, 片桐誠司, 平田三男: 結核症を抑制乃至は促進する機転の実験的研究, (第1報), 日本病理学会誌, 33: 86, 昭18.
- 8) 久保久俊, 片桐誠司: 余等の新見地に立ちての結核症治療の自家経験例, 日本医学, (3365): 16, 昭19.
- 9) BALLON, H. C., GUERNON, A., & SIMMON, M. A.: Combined streptomycin and tuberculin therapy in experimental tuberculosis, J. Thorac. Surg., 23(2): 176, 1952.
- 10) 岩崎竜郎, 他: ストレプトマイシン及びツベルクリン併用療法に関する実験的研究, 日本臨床結核, 12(6): 413, 昭28.
- 11) BUENO, M. & BETTEGA, T. L.: Conceitos novos no tratamento da tuberculose pelos antibioticos mais ação da tuberculina, Clin. Tisiol., 4: 111, 1950. (Am. Rev. Tuberc., 63(4): Abstracts, 71, 1951).
- 12) JACOBS, E. C., & VIVAS, J. R.: Combined streptomycin tuberculin therapy in pulmonary tuberculosis, A pilot study: U.S. Armed Forces Medical Journ., 3: 115, 1952.
- 13) CAIRNS, H., SMITH, H. V., & VOLLUM, R. L.: Tuberculous meningitis, J. A. M. A., 144(2): 92, 1950.
- 14) MIDDLEBROOK, G. & DUBOS, R. T.: Specific serum agglutination of erythrocytes sensitized with extract of tubercle bacilli, J. Exp. Med., 88: 521, 1948.
- 15) FAVOUR, C. B. Lytic effect of bacterial products on lymphocytes of tuberculous animals, Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., 65(2): 269, 1947.
- 16) FAVOUR, C. B., FREMONT-SMITH, P., & MILLER, J. M.: Factors affecting the in vitro cytolysis of white blood cells by tuberculine, Am. Rev. Tuberc., 60(2): 212, 1949.
- 17) 川上保雄, 清水保, 渡辺俊夫, 足立喬, 勝田保男, 芦田昭夫, 高橋昭三: ツベルクリンによる白血球溶解並に其の生体反応的意義に就いて, 結核の臨床, 2(2): 203, 昭29.
- 18) DREKTER, I. J., PEASON, S., BARTZACK, E. & MCGAVACK, T. H.: A rapid method for the determination of total urinary 17-ketosteroids, J. Clin. Endocrin. 7(12): 795, 1947.
- 19) 西川光夫, 山田喜久馬, 井林博, 大野文俊: 副腎皮質機能検査法に関する二, 三の検討, 最新医学, 7(10): 1034, 昭27.
- 20) 熊谷直秀: ツベルクリンによる結核の血球凝集反応(1), 日新医学, 38(8): 481, 昭26.
- 21) 北星柴三郎: 結核ノ「ツベルクリン」療法ニ就テ, 細菌学雑誌, (199): 331, 明45.
- 22) 有馬頼吉, 青山敬二, 大綱寿郎: 結核免疫の研究(第三報)結核の特殊予防治療剤, 結核, 1: 17, 大12.
- 23) LIEBERMEISTER, G. Spezifische und unspezifische Tuberkulinwirkung, D.M. Wschr., (9): 3457, 1937.
- 24) 大谷彬亮: 刺戟療法, 第2版, 金原商店, 東京, 昭12.
- 25) GISSEL, H., & SCHMIDT, P. G.: Die Lungentuberculose, Georg Thieme, Stuttgart, 1949.
- 26) 福田保: 化学製剤とコンムニンの併用療法について, 日本臨床, 6(4): 214, 昭23.
- 27) 滝沢延次郎, 岡林篤, 唐笠正二, 緒方富雄: 結核症の免疫治療機転に関する基礎的研究(第1報告) シュワルツマン濾液による組織変調の結核症に対する影響について, 日本病理学会会誌, 30: 354, 昭15.
- 28) 滝沢延次郎, 三宅仁, 岡林篤, 阪井敏治, 唐笠正二, 緒方富雄: 同上(第2報告) シュワルツマン濾液に依る組織変調の結核症に対する影響について, 同上, 31: 477, 昭16.
- 29) 滝沢延次郎, 三宅仁, 岡林篤, 阪井敏治, 緒方富雄, 秋元寿恵夫, 鈴木鑑: 同上(第3報) シュワル

- ツマン濾液による組織変調の結核症に対する影響並びに無蛋白培養結核菌の蛋白質成分による免疫の結核症に対する影響, 同上, 32: 504, 昭17.
- 30) 額田晉, 木村哲二, 大場勝利, 外: 実験的家免結核の特殊異種細菌アウトリザートによる治療成績, 同上, 31: 474, 昭16.
- 31) 額田晉: ヘテロザートによる特殊変調療法, 日本臨床, 6(1): 24, 昭23.
- 32) 田中明: ブドウ球菌性膿瘍に対するトキシソイド, ペニシリン併用の治療効果について, 臨床外科, 8(11): 635, 昭28.
- 33) 土屋文雄: 第9回, 国際泌尿器科学会に列席して, 日本医事新報, (1510): 1305, 昭28. による。
- 34) WOODY, E., *et al*: The combined effects of potassium iodide and streptomycin on far advanced chronic pulmonary tuberculosis, *Dis. of Chest*, 19(4): 373, 1951.
- 35) LICHTENSTEIN, M. R.: Potassium iodide and PAS in chronic fibroid pulmonary tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc.*, 64(1): 77, 1951.
- 36) 武田勝男: アレルギーと結核, 東西医学社, 東京・昭和19.
- 37) 馬杉復三: 結核の病理とアレルギー, 寧楽書房, 東京, 昭21.
- 38) 染谷四郎: ツベルクリン, 臨床, 4(4): 342, 昭26.
- 39) 大原達, 中原駿一郎, 池端隆: 結核に於ける脱感作の研究, 特に結核アレルギーと免疫の問題に関連して, アレルギー, 1(1): 29, 昭27.
- 40) SMITH, D. T. & SCOTT, N. B.: Clinical interpretation of the Middle brook-Dubos hemagglutination test, *Am. Rev. Tuberc.*, 62(2): 121, 1950.
- 41) HOLLANDER, A. G., FROSBISHER, M. *et al*: Clinical evaluation of the hemagglutination reaction, *Am. Rev. Tuberc.*, 67(4): 497, 1953.
- 42) 吉田清一, 原沢道美: 結核症におけるツベルクリン感作赤血球凝集反応, 結核, 29(2): 55, 昭29.
- 43) 矢追秀武: 結核症に於ける感作赤血球凝集反応, 奈良医学雑誌, 2(3): 248, 昭27.
- 44) 熊谷直秀, 長沢誠司, 古賀良平: ツベルクリンによる結核及び癩の血球凝集反応, 結核, 27(9): 562, 昭27.
- 45) 安在貞吉: 脱感作機構に関する実験的研究(4), 結核家免のツベルクリン脱感作, 札幌医科大学紀要 2(5, 6): 289, 昭26.
- 46) 結核症の赤血球凝集反応を中心とする研究討論会, 日新医学, 39(8): 431, 昭27.
- 47) SELYE, H.: Stress, ACTA Inc., Canada, 1950.
- 48) SPAIN, D. M., & MOLOMUT, N.: Effects of cortisone on the development of tuberculous lesion in guinea pigs and on their modification by streptomycin therapy, *Am. Rev. Tuberc.*, 62(4): 337, 1950.
- 49) MOLOMUT, N., & SPAIN, D. M.: Effect of a minimal dose of cortisone combined with a subeffective dose of dihydrostreptomycin on experimental guinea pig tuberculosis, *Am. Rev. Tuberc.*, 67(1): 101, 1953.
- 50) BACOS, J. M., & SMITH, D. T.: The effect of corticotropin (ACTH), dihydrostreptomycin, and corticotropin-dihydrostreptomycin on experimental bovine tuberculosis in the rabbit, *Am. Rev. Tuberc.*, 67(2): 201, 1953.