原 著

肺結核に對するストレプトマイシン肺内注射療法に 關する實驗的並に臨床的研究

神戸醫大第一内科 中院孝圓, 安田 正, 生駒純一郎

Experimental and Clinical Studies on Injection Treatment in to the Lung
of Streptomycin against Pulmonary Tuberculosis.

Takamaro Nakanoin, Tadashi Yasuda, Junichiro Ikoma.

肺結核に對するス療法は一般に筋注に依つてゐるが、次の如き不利な關係があると考える。即ち 1) 一旦血中に入つて後肺組織に到達する事と血行を介して全身に分布する爲に實際に肺病巣に作用するス量は極めて微量である事、2) 其の吸収、排泄が急速で、肺病巣に對する作用時間が短い事、3) 從來行われた生体色素攝取試験に於て色素の皮下或は靜脈内注入時には一般諸臓器、組織の網内細胞其の他に色素の攝取、沈著は高度であるに拘らず、肺に於ては肺中隔等に於て僅かの組織球性細胞に之を認めるも、肺胞壁及び腔内等には殆ど之を認めない。然るに直接肺組織内に注入時に於ては、一般諸臓器組織に於ける局所注入時同様注射局所及び周邊には濃厚な色素の攝取、沈著が高度で且つ長時間持続するのみならず、特に肺組織に於ては組織球性細胞の外、肺組織に特有なる大單核細胞が肺胞壁に多數出現して多量の色素攝取、沈著を來すものである。本細胞に就ては古來幾多の研究が行われ、種々論争を繰り返されたものであるが當教室に於て、大高、中村、杉沼等が夫々異なる觀點から研究した結果、貪食及び遊走機能旺盛なる肺組織固有の特殊細胞種で組織球性細胞とは別種のもので肺胞上皮細胞に由來するものと認められる。その意味で吾々は特にPneumocyten と稱しているが、結核其他種々の肺病變

時に極めて活潑且つ重要な役割を営むものと認められる。上述の諸關係に鑑みて肺結核に對するス療法は筋注よりも肺病巣内直接注入療法が遙に有利、有効であろうと推定せられる。吾々は數年來本療法に就て動物實驗的並に臨床的研究を重ねて來たのでその概略を報告する。

肺病變に對する藥物の直達療法としては、肺壞疽等に對するペニシリンの氣管内注入、肺結核に對する抗結核劑の氣管内(Zorini, Omodei, 矢部, 大野, 前田等), 又は空洞内注入等が試みられたが氣管内注入に於ては一定の病巣に限局して注入する事は困難であり、且つ患者に不快感或は苦痛を與える等の欠点があり、空洞内注入では喀痰内結核菌の陰性化は低率であり、且つ新鮮のもの以外では其の閉鎖は困難で Monaldi 氏吸引療法或は胸廓成形術の併用を必要とする場合が多いとされている。次に肺内注射に於ては、古くはSir James Robert (1938~39) の石炭酸及びグリセリン液, Hunter, Peill and Wilson (1943) のゲラチン, アクリフラビン, 塩化カルシウム液を以てせる治療試験等があるが、昨年堂野前教授の上野空洞に對しては氣管内注入は屢々無効であるので直接肺病巣内注入を試みた所、有効であるとの報告があつた。

1. スの肺實質内注射と筋注との兩者に

於けるスの血中及び尿中濃度の比較

余等はス50瓩の1蚝蒸溜水溶液を8頭の家兎右第2肋間から肺實質内に注射し(A群)又同量のス

を8頭に筋注射した(B群)兩場合に就て、表記の如き各時間毎に血中及び尿中ス濃度を測定した。計測は村田氏法に據る。

第1表 血中濃度 (r/cc)

		5'	15'	30'	1h	3h	6h	9h	18h	24h
筋肉内	最高	5.4	7.6	20.0	51.5	10.8	0.82	0.1	±	—
	最低	2.8	2.5	4.5	20.0	5.3	0.3	±	—	—
	平均	4.2	5.0	9.4	35.5	7.88	0.56	0.1>	±	—
肺内	最高	3.5	9.6	12.0	21.6	21.2	5.4	2.5	0.4	0.2
	最低	0.56	0.92	5.3	5.7	12.3	3.6	0.6	0.2	—
	平均	1.52	3.58	8.2	15.6	17.2	4.5	1.18	0.2	0.1>

第2表 尿中濃度 (r/cc)

		1h	3h	6h	12h	24h
筋肉内	最高	871	5000<	374	39.5	2.7
	最低	100	933	132	±	±
	平均	613.3	2267.8	282.5	26.6	1.35
肺内	最高	151	5000<	5000<	199	135
	最低	±	174	199	85	25
	平均	56.8	1593.5	1649.5	138	57

以上の實驗成績に據れば、B群に於ては注射後30分乃至1hに於てスの吸収、血中移行は最高潮に達し、尿中への排泄は1乃至3hに於て最大となるに反し、A群に於てはスの吸収、血中への移行は3h前後に最高潮に達し、尿中への排泄は3乃至6h或は後に於て最大に達するものと認められる。殊に重要な事はB群に於ては3h以後は急速に血中及び尿中濃度が減少し血中では9h以後、尿中では12h以後は之を證明し得ないのに對して、A群では12h、24h以後に於ても尚可成りの量を血中及び尿中に證明し得る事である。此の事實は筋注射ではスが急速に吸収、排泄せられるに反して、肺内注射では其の吸収、排泄が遙かに緩慢であつて、12h乃至24h以後に至るも尚可成りのス量が肺實質内に残留する事を推定せしむるものである。

2. 生体染色に於ける色素液注射方式の相違と肺組織内色素攝取、沈着の状態

肺組織に於ては他臓器の組織に於けると大に其の趣を異にして、生体染色色素液の注入方式の差によりて色素の攝取沈着状態が著しく異なる事、並に主として色素攝取を営むものが組織球性細胞に非ずして肺組織特有のPneumocytenである事は前述の如くである。余等は此の關係を更に明確に

するため、2%リチオンカルミン液2蚝宛を各3頭宛の家兎の肺實質内(a)氣管内(b)及び筋肉内(c)に注入し、24時間後に剖検、肺實質内色素の攝取、沈着の状態を比較検討した。(a)群に於ては注入部及び其の周邊肺組織に於ては既に肉眼的に著色を認めると共に組織學的には肺胞壁及び腔に多量の色素攝取顆粒を有する大單核細胞即ち所謂Pneumocyten並に組織球性細胞の出現を認めたが、(b)群では氣管支壁周囲には色素攝取顆粒を有する組織球性細胞を相當認めたに拘らず肺實質内及び肺胞腔内には色素攝取細胞を多くは認め得ず、殊に(c)群では全然色素沈着を認め得ない。

3. 家兎の實驗的肺結核に對するス水溶液の肺實質内注入時と筋注射時に於ける病理組織學的所見並に組織内結核菌培養成績の比較

20頭の家兎右肺實質内に牛型結核菌液(1蚝2瓩含有)を第2肋間腔を通じて注入し、2週後毎日ス50瓩宛を肺實質内(8頭)、氣管内(4頭)、及び筋肉内(5頭)に夫々注射し、對照としてス非注射群3頭を置いた。而して實驗群は54~56日後撲殺、對照群は35及び41日目に死亡した。此等動物の肺病巣部及び其の周邊部の肉眼的及び組織學的並に結核菌所見の大略を表記すれば次表の如くである。

今各實驗群に於ける所見を總括的に觀れば、

1) 肺實質内ス注射群に於ては一般に結節は孤立してをり、その周囲には結合織、リンパ球様細胞の増殖浸潤が著明であつて既に結核性病變はその進行を停止したと見られる組織像が特有となつている。而も結節の周囲より中心部へ向つて結合

第3表 家兎肺組織所見表

実験区分	動物番 号	死亡種類 及び 菌接種後 の日数	肺 臓 の 病 變 像						全体としての 病變種類	結核菌
			乾酪 及び 壊死	巢 死	結 合 増 殖	リンパ 球の浸 潤	ラングハ ンス巨 細胞	空洞形成		
肺内注射	1	54日目撲殺	+	++	++	+	+	—	孤立性混合型	+
"	2	"	+	++	++	+	+	—	孤立性増殖型	++
"	3	"	+	++	++	+	+	—	孤立性増殖型	+
"	4	"	+	++	++	+	+	—	増殖性	—
"	5	"	+	++	++	+	+	—	増殖性	—
筋肉注射	6	56日目撲殺	++	++	++	+	+	—	混合型	++
"	7	"	+	++	++	+	+	±	滲出型大部分	++
"	8	"	+	++	++	+	+	—	混合型	++
気管内注射	9	55日目撲殺	++	+	++	++	++	±	乾酪性肺炎様	++
"	10	"	++	++	++	+	++	—	滲出型	++
"	11	"	++	++	++	+	+	±	滲出型	++
對 照	12	35日目斃死	++	+	++	—	—	±	乾酪性肺炎様	++
"	13	41日目斃死	++	+	+	+	+	—	滲出性一部肺炎様	++

組織細胞が入りこんで行く像があり、結節の一部に硝子様の變性が生じて來ており、明らかな病巢の治癒化が認められる。結核菌は結節の中央部に於て少數に見られるが、それ以外の場所では殆ど證明されない。只ス注射部位から離れた部分に於ては、結節の周囲には未だ結合織化が充分でなく多核白血球浸潤も著明で一部は乾酪化し尙病變の進行を思わせる像がある。即ち同じ肺臓内に於て、一方は治癒機轉が營まれ、一方では尙病機が残存が認められる。

2) 筋肉内ス注射群に於ては、大きな乾酪化せる病巢が散在し、然も中心部は壊死に陥っているものがある。結節の周囲には類上皮細胞、リンパ球様細胞の増殖が見られ結合織増殖像が存在するが、その層は左程厚くなく、尙此等細胞に混つて多核白血球、ラングハンス氏巨態細胞が見られる。而し一部は既に滲出性の傾向を失い、増殖性の像に代つている部分も見られ、又血管周囲には特にリンパ球様圓形細胞の浸潤が、著明に見られる。乾酪性肺炎の像を呈している部分も一部に認められるが極く一部分で、菌接種部位から離れた部分に於ける病巢の状態は肺實質内注射の場合と大差がない様である。尙空洞形成の傾向は著明でない。結核菌は乾酪壊死巢の中心部に多數に見られるが、その他の部分では案外少數にしか認められない。

3) 気管内注射群に於ては、結節は融合して乾酪化せる大結節となつているものが多く、全体として乾酪性肺炎の像を呈するものも認められる。特に No. 9 の如きは右肺上葉、中葉共に全体に一つの大きな肺炎巢の觀を呈し、一部に空洞形成も存在する。類上皮細胞、多核白血球に混つて多數の巨態細胞の出現があり、結節周囲には結合織の増殖やリンパ球様圓形細胞の増殖、浸潤は不十分で、結節の内部へも此等細胞の侵入像は殆どなく、先ず治癒機轉が認められないものが多い。結核菌も病巢の内外に相當多數に見られる。即ち気管内注射に於ては病巢部位にスが十分に浸透しないのではないかと考えられる程、病變は肺内注射或は筋肉注射群に比し高度である。

4) 對照群に於ては、3頭の中2頭が剖検を待たずして斃死したが、その中の No. 12 は菌接種後35日目であるため、病巢の程度は豫想した程高度ではなかつた。然し乍ら菌接種部位に相當せる部分は純然たる滲出性で而も乾酪化せる像が著しく、その中心部は壊死に陥り中に多數の結核菌が認められる。一部に空洞形成の傾向を認め、概して乾酪性肺炎の像を呈するが、一部には又リンパ球様細胞の浸潤によつて割合に増殖性に見える個所も見られる。剖検迄生存していた例では、病變は極めて高度で完全に肺全体が結節の集合体の如くなり、且つ乾酪性肺炎の像を呈し、結節の中心部は

殆ど壊死巣となり、又結節周囲の結合織層は極めて不十分且つ全然欠除している部分も少くない。多核白血球の浸潤が著しく、各結節は更に周囲へ擴大し、肺全体が高度の結核性病變に陥れる傾向を認める。結核菌は肺組織の至る所に無數に存在し、治癒傾向は全然存しない。

5) 肺組織内結核菌定量培養より觀たス注射方法の差異による効果の比較に就ては、菌接種部位の肺組織を切除し、その0.5瓦を秤量し滅菌生理的食塩水で磨碎、遠心沈澱し、更に之を100倍稀釋したものを岡、片倉培地で5週間培養、生じた聚落數を計算したがその結果は第4表の通りである。

第4表 菌定量培養表

培地	動物	肺内注射群				筋肉注射群				對照群	
		83	94	96	100	85	88	92	81	84	
I		1	0	0	0	3	1	0	4	3	
II		0	2	0	1	3	2	4	3	0	
III		0	2	0	1	0	0	1	5	1	

(註: ザは雜菌混入)

即ち肺内注射群が明らかに優秀な結果を示している。尤も此の成績は菌接種部位、從つてス肺内注射部位に相當する個所に限られる。他の個所に於ては前に組織像に就て述べた通り、特に肺内注射が優れているとは認め難い結果を示し、更に又肺内注射が限局された肺病巣に用いられる事を目的としたので、培養を上述の如く臓器の一定部位に限つたものである。

4. ス・ゲラチン浮游液とス水溶液の肺内注射時に於ける血中並に尿中濃度の比較

以上の諸實驗により、肺結核病巣に對するス水溶液の肺内注射の効果は、其の氣管内及び筋肉内注射に比し種々の關係に於て有利なる事を知つたが、更に水溶液の代りに他の比較的吸収困難なる溶媒を應用すれば一層スの肺内滯留時間を延長し其の効果を大ならしめ、從つてス注射の量を節約し、注射間隔を大ならしめる事が可能であるまいかとの考の下に20%ゲラチン液にスを浮游せしめたものの使用を試み、果して所期の目的を達し得

るか否かに就て、ス水溶液と比較検討した。

1) 家兎に於ける實驗成績 使用ス量は50疋を各1疋の20%ゲラチン及び蒸溜水に混和浮游著しくは溶解せしめたものである。

a) 肺内注射

第5表 血中濃度(r/cc)

		1h	3h	6h	9h	12h	24h
ス水溶液	最高	28.2	28.2	5.3	0.9	0.3	—
	最低	5.5	4.1	1.0	±	—	—
	平均	19.27	19.12	3.42	0.42	0.06	<—
ス・ゲラチン浮游液	最高	13.2	16.8	10.0	5.9	1.2	0.7
	最低	1.2	2.3	1.0	±	±	±
	平均	6.97	9.24	4.49	2.07	0.59	0.2

第6表 尿中濃度(r/cc)

		1h	3h	6h	12h	24h
ス水溶液	最高	151	10000	5000	199	135
	最低	36	174	199	85	—
	平均	99.75	4043.5	1649.5	138	57
ス・ゲラチン浮游液	最高	371	7760.0	396	153	16
	最低	±	40	200	48	2.5
	平均	132.75	3635.0	283	74.75	6.88

此の成績は所期の如く、ス・ゲラチン浮游液の場合はス水溶液の場合に比べて、スの吸収排泄がより一層緩徐であつて12時間殊に24時間に於ても尙前者では後者に比して其の吸収排泄が行われる事從つて肺組織内に相當のスの停留がある事を推定せしめるものである。

b) 筋肉内注射

第7表 (r/cc) ス使用量は(a)と同様

		1h	3h	6h	9h	12h	24h
血中濃度	最高	70.8	100.0	4.7	1.3	1.1	0.4
	最低	15.0	6.3	1.4	0.25	0.16	±
	平均	35.98	33.35	2.72	0.79	0.65	0.2
尿中濃度	最高	871	5000	<1990		12.5	±
	最低	61.2	871	63		±	±
	平均	430.0	3216.5	651.5		5.88	±

本實驗成績をスの同量の水溶液を筋注した場合の夫れ(第1, 2表)と比較するとスの吸収排泄は幾分緩徐であるが、然し肺内注射時に比較すると其の程度は輕微である事が解る。

2) 人体に於ける實驗

a) 肺内注射

第8表 血中濃度(肺内注射)

		1h	3h	6h	9h	12h	24h
水溶液	最高	56.4	56.4	8.6	2.4	0.6	±
	最低	4.8	4.6	3.2	0.4	±	—
	平均	31.02	30.06	6.25	1.26	0.1<	±
ゲラチン浮游液	最高	34.7	29.5	22.9	20.0	12.6	5.25
	最低	1.1	9.6	12.6	12.6	8.1	±
	平均	16.82	21.5	19.1	16.2	10.3	1.31

第9表 尿中濃度(肺内注射)

		1h	3h	6h	12h	24h
水溶液	最高	1000<	1000<	∞	∞	114.1
	最低	40.8	387.8	1000<	971.4	±
	平均	86.8	662.9	1000<	1000<	102.4
ゲラチン浮游液	最高	100	1000<	∞	466.5	239.5
	最低	40	200	1000<	199.0	15
	平均	65.25	535.2	1000<	290.1	60.95

本実験に於ても家兎に於けると大体同様の成績を得た。而してス・ゲラチン浮游液の肺内注射は水溶液同様何等の危険と苦痛を伴う事は無い。

b) 気管内注射 本実験に於ては表記の如くゲラチン浮游液の方が水溶液に較べて其の吸収、排泄は緩徐ではあるが、肺内注射時の如くスの肺組織内停留時間が期待する程遅延せぬ事を推定せしめた。

結 論

以上余等は種々の観点より研究した結果、ス注

第10表 気管内注射の血中濃度

		1h	3h	6h	12h	24h
水溶液	最高	14.8	303.3	303.6	10.32	±
	最低	3.3	30.8	0.16	±	±
	平均	12.0	98.2	247.6	8.35	±
ゲラチン浮游液	最高	±	125.9	500<	100.0	±
	最低	±	4.17	5.89	0.32	±
	平均	±	32.4	251.4	24.8	±

第11表 尿中濃度

		1h	3h	6h	12h	24h
水溶液	最高	48.0	∞	1000<	36.2	28.2
	最低	±	12.6	180	±	±
	平均	15.2	∞>	12.6	447.5	9.85
ゲラチン浮游液	最高	44.7	72.5	948.9	48.9	48.9
	最低	±	6.8	97.1	±	±
	平均	13.9	22.5	254.5	18.87	18.87

射方法は気管内或は筋肉内注射よりも肺内注射、殊にス・ゲラチン浮游液による肺内注射法が、血中濃度、尿中濃度より見て吸収排泄が緩徐であり、従つて肺組織内の停留時間が遅延され、更に又病理組織學的にスも肺内注射が有利である事を認めた。

主要文献

- 1) Zorini: Am. Rev. Tbc. 1950.—2) Omodei: Am. Rev. Tbc. 62, 97, 1950.—3) 矢部: 結核, 25, 1950.—4) 大野: 結核, 25, 1950.—5) 前田: 結核, 25, 1950.—6) 堂野前: 臨床, 3, 1950. 2, 1950. 臨床, 4, 1951.—7) Sir. James Robert: E. Afr. med. J. 14, 221 & 251.—8) Hunter. Peill and Wilson: Tubercle. 24.