

抗結核剤とツベルクリンの併用療法に 関する実験的研究

第 1 報

PAS, o-Aminophenol および SM と OT あるいは
o-Aminophenol Azo-Tuberculin との併用療法

金沢大学結核研究所細菌免疫部（主任：柿下正道教授）

今 井 利 平

（受付：昭和33年12月27日）

緒 言

Koch による Old Tuberculin(以下 OT と略記)の創製は当時結核症の治療に対し大きな希望をいだかせたが、以後の研究成績では他の刺戟療法と著しく異なるところがなく、その効果は全く悲観的なもので期待されたところとははなはだ遠かつた。すなわち OT の治療有効域は狭く、かつ OT に対する個体差が大きくて、使用量の適正を期し難く、やゝもすると過量の使用に傾き強い病巣反応を惹起し、その結果病勢の増悪を招来するものごとくであつた。しかるに近年すぐれた結核化学療法剤のあいつぐ発見は活動性結核症の治療に有力な手段を提供するに至り、ツベルクリン療法が再び新しい意義を持つて考えられるようになった。

すなわち抗結核剤の効果の限界とみられる陳

旧性病巣に対する抗結核剤とツベルクリンとの併用投与の問題である。ツベルクリンによつて病巣反応を惹起せしめこゝに抗結核剤を投与すれば、ツベルクリンの過大刺戟による病巣の悪化も防ぎ、かつツベルクリンの免疫的效果を発現せしめうるのではないかということである。こゝにおいて私は当研究所において創製せられた o-aminophenol azo-tuberculin (以下 OA-Azo-T と略記)は OT に比較して毒性がきわめて弱い事実¹⁾²⁾に着目し、モルモットの実験的結核症に対して OA-Azo-T と各種抗結核剤の併用治療実験を行い抗結核剤単独治療またはこれと OT との併用治療の成績と比較検討したのでここに報告する。

実 験 I

実 験 方 法

使用ツベルクリン：

OT および OA-Azo-T とともに教室保存のものをを用いた。

使用薬剤：

o-aminophenol (OM 金大結研製), SM および

PAS

実験の概要：

あらかじめ10倍 OT 0.1ml による R5mer 反応陰性なることを確かめた体重 300 gm 前後のモルモットを一定期間一定条件下に飼育した後、Sauton 培地 3

過培養のヒト型結核菌“H”₂株の1.0 mgを皮下に感染せしめ、2週後Römer反応の陽転を確かめて第1実験では7群に分ちそれぞれOM, OM+OT, OM+OA-Azo-T, PAS, PAS+OT, PAS+OA-Azo-T治療群および対照群とした。その詳細は第1表のごとくである。

観察事項：

毎週体重の測定、菌接種局所および所属淋巴線の観察を行い、また2週ごとにRömer反応を施行し、剖

検時には肺、肝、脾および淋巴線の肉眼的所見を観察するとともに、肺、肝および脾臓内結核菌の定量培養を行った。

臓器内結核菌定量培養検査：³⁾

被検臓器の一部を無菌的に採取し、滅菌乳鉢内で細挫し、1% NaOH液を加えて希釈した後、各臓器の10 mg相当分を1%小川培地に流注し、6週後の集落数を算定した。

実 験 成 績

(1) 体重の経過

第1図に示したごとく、各群とも感染時に比し、剖検時には体重の増加が見られた。しかし対照群と治療群との間でその増加率に有意な差があるとは認められなかつた。

(2) ツベルクリン反応の経過

100倍OTをもつて実施したが、各治療群間はいうまでもなく治療群と対照群の間にも差異は認められなかつた。(表は省略)

(3) 剖検時における各臓器の肉眼的所見

第2表に一括表示し、第2図には対照群各臓器の平均病変度を100として各治療群の臓器の平均病変度を示したものである。

すなわち対照群に比し治療群の病変は軽度であり、治療群のうちではOM投与群でもPAS

投与群でも病変の強さはそれぞれOM投与群<OM+OT投与群<OM+OA-Azo-T投与群、およびPAS投与群<PAS+OT投与群<PAS+OA-Azo-T投与群の順でいずれも単独投与群の病変が最も軽度であつた。

(4) 臓器内結核菌定量培養成績

第3表に一括表示した。すなわち対照群に比し治療群では一般に臓器内菌数の減少が認められ、かつPAS治療群の臓器内菌数はおよそ肉眼的病変度と並行しPAS単独投与群で最も少なくPAS+OTあるいはPAS+OA-Azo-T投与群では多かつた。しかるにOM治療群では肉眼的病変度に反し、OM単独投与群に比しOM+ツベルクリン投与群特にOM+OT投与群の臓器内菌数は少なかつた。

小 括

以上の実験成績を要約すると次のごとくである。

(1) OTのOMに対する併用効果は不明確であり、PASに対する併用効果は全く認められないのみならず、かえつて併用によりPAS単独の治療効果を低下せしめた。

(2) OA-Azo-TのOMおよびPASとの併用ではそれぞれOMおよびPASの単独治療効果を低下せしめた。また

(3) 一般にツベルクリン併用群の成績は一定の傾向を示さず個体による差が大きかつた。

実 験 II

第1実験ではツベルクリン使用量が多量に過ぎたため、強い病巣反応が惹起され抗結核剤の

効果が認められなかつたのではないかと考え、その使用量を減じて以下の実験を行った。

実験方法

第1実験におけると異なるところは、ツベルクリンの1回投与量を、OTは1万倍および100万倍0.5ml、OA-Azo-Tは0.005 γ および0.000,05 γ とし、かつ投

与間隔を5日に1回とした点にある。

実験の詳細を表示したのが第4表である。

実験成績

(1) 体重の経過

第3図に示したごとく、各群とも感染時に比し剖検時には体重の増加がみられたが、対照群と治療群との間でその増加率に有意な差があると認められるものはなかつた。ただ、OMあるいはPASとOA-Azo-Tとの併用群ではOA-Azo-Tの0.005 γ より0.000,05 γ 投与群の方が大きい体重増加の傾向を示すようであつた。

(2) ツベルクリン反応の経過

100倍OTをもつて実施したが各群の間に著明な差は認められなかつた。(表は省略)

(3) 剖検時における各臓器の肉眼的所見

その成績は第5表に一括表示し、第4図には平均病変度の比較を示した。すなわち主なる点を摘記するとOMおよびPASともそれぞれ単独ですぐれた治療効果を示し、かつOM投与群ではOM+OA-Azo-T(0.000,05 γ)併用群はOM単独群より一層病変軽度であり、またPAS

投与群ではPAS単独群の病変とPAS+OA-Azo-T(0.005 γ)併用群の病変がだいたい等しかつた。なおOTを併用したものはその1万倍使用群の方が、100万倍使用群より病変度が少ない傾向を示した。

(4) 臓器内結核菌定量培養成績

その成績は第6表に一括表示した。OM治療群ではOM単独投与群に比し1万倍および100万倍OTを併用せる両群、ならびにOA-Azo-T 0.005 γ 併用群では臓器内菌数が多く、OA-Azo-T 0.000,05 γ 併用群では少なく肉眼的所見と並行した。

PAS治療群ではPAS単独投与群の臓器内菌数が最も少なく、OA-Azo-T 0.005 γ 併用群ではほぼPAS単独群と等しい結果であつた。なおOM投与群に比しPAS投与群では同一群内の各動物間での成績の差が大きいような傾向が認められた。

小

括

以上の実験成績を要約すると次のごとくである。

(1) OTはきわめて低濃度でもOMあるいはPASと併用されるとOMあるいはPAS単独の治療効果を低下せしめ、

(2) OA-Azo-T 0.000,05 γ とOMとの併用投与は臓器の肉眼的所見および臓器内結核菌定量培養成績からみてもOM単独投与にまさる治療

効果を示した。

またOA-Azo-TとPASとの併用ではOA-Azo-T 0.005 γ の場合PAS単独投与と治療効果において差が認められず併用効果は不明確であつた。

(3) 一般にツベルクリンを併用した場合の成績は抗結核剤単独使用時に比し、個体による差が大きいことは実験Iと同じであつた。

実験Ⅱ

100倍OT 0.5mlあるいはOA-Azo-T 0.5 γ をOMあるいはPASと併用した実験Iの成績にかんがみきわめて微量のOT(1万倍または

100万倍, 0.5ml)あるいはOA-Azo-T(0.005 γ または0.000,05 γ)とOMあるいはPASと併用投与して実験Ⅱを行つたところ、OM+OA-

Azo-T (0.000,05 γ)との併用投与の治療効果が最もすぐれていることを知った。しかしながら実験Ⅰおよび実験Ⅱでは感染菌量が多量であつたので感染菌量を減ずればなお一層ツベルクリン併用の有無による治療効果の優劣の判定が明

確となるのではないかと考えた。よつて本実験では感染菌量を減じ、かつ投与抗結核剤としてOMおよびSMを用い、これらにOA-Azo-Tの上記の量を併用して実験を行つた。

実験方法

第7表に表示したごとく今回は抗結核剤としてはOMとSMを用い、併用には実験Ⅱで効果の認められたOA-Azo-Tのみを用いた。

実験Ⅱと異なる重要な点は、

- (1) モルモットの感染菌量を0.5 mgとしたこと
- (2) Römer 反応を治療中は実施しなかつたこと

- (3) OA-Azo-T 単独投与の効果をみたこと、および
- (4) 病理組織学的検査一肺、肝、脾をフォルマリン固定、パラフィン切片とし、H-E染色ならびに鍍銀染色標本による一を実施したこと、などである。

実験成績

(1) 体重の経過

第5図に示すごとく各群とも感染時に比し剖検時には体重の増加がみられたがその増加率は対照群に比しOA-Azo-T 単独投与群では小で、OM投与群およびSM投与群ではともに大で、特にOA-Azo-Tとの併用群の増加率は著明であつた。

(2) ツベルクリン反応の成績

Römer 反応検査は使用するツベルクリンが病巣を刺戟する事を避けるため、治療開始直前と剖検時にのみ行つた。成績は第8表に示した。すなわち治療開始直前に比し剖検時の反応の強いのは対照群およびOA-Azo-T 単独投与群で特に後者では全例に水泡や壊死が見られた。これに反しOM投与群およびSM投与群では治療開始前に比して剖検時には反応の減弱傾向が認められたが、特にOA-Azo-T 併用群でこの傾向が強いとは判断できないようである。

(3) 剖検時における各臓器肉眼的所見

各臓器の病変度は第9表に一括表示し、第6図には各治療群の平均病変度を示した。なお各動物の剖検時における脾は第7図に示した。

すなわち無処置対照群ならびにOA-Azo-T 単独投与群では肺、肝、脾においてともに結核結節は多数でありかつ大結節が多かつた。こと

にOA-Azo-T 単独群では融合したと思われる巨大な結節が多数目立つて存在した。これに対してOMおよびSM投与群では結節も小さくかつ少数で、ことにSM+OA-Azo-T 併用群では病変が著しく軽度で、なかには小結節すらほとんど認められないものもあつた。

こゝで注目を要するのは、本実験における使用量のごとき少量のOA-Azo-Tでも単独では病勢を増悪せしめたこと、およびこの量をOMあるいはSM、ことに後者と併用するとその治療効果が大きくなることである。

(4) 病理組織学的所見

第10表に示したごとく一般に肉眼的所見と一致していた。

肺：対照群およびOA-Azo-T 単独群では結節多数でかつその中心部に乾酪変性を認めることが多かつた。更に肺胞内に肺胞上皮の脱落、線維素の折出等が見られた。

OMおよびSM使用群では結節の中心に乾酪変性を認めるものはなく、類上皮細胞結節の型を示し、その中心部では類上皮細胞の疎性化および空胞変性が認められた。

OMあるいはSMとOA-Azo-Tとの併用投与群では明らかに結核結節といえるものはほとんど無く、ことにSM+OA-Azo-T 併用群では

所々に少数の類上皮細胞の集合がみられるのみであつた。

なお全群において血管周囲に円形細胞浸潤、すなわち間葉性反応の像が目立つたが、これとともOMおよびSM使用群では比較的少なかった。

また血管充えいの像はOMおよびSM使用の有無にかゝらずOA-Azo-Tを使用した群に多い傾向が見られた。

肝：一般に結核結節はグリソン氏鞘の部分に多く、細葉の中心に近い程病変は軽く、肝細胞排列がわずかに乱れている程度のものが多かった。また仮性胆管増生がしばしば見られた。

対照無処置群ことにOA-Azo-T単独群の病変は肺よりは軽度であつたが結核結節は大きくかつ多数で、結節中心部に乾酪変性を認める例が多かつた。これに反してOMあるいはSMとOA-Azo-Tとの併用群では結節数は非常に少なく、あつても小さく中心部の乾酪変性も認められなかつた。

脾：一般に病変度は肺より軽く肝より重い傾向であつた。

小 括

以上の実験成績を要約すると次のごとくである。

(1) OMあるいはSMとOA-Azo-T(0.000, 05 γ)との併用はそれぞれの単独投与群より治

対照無処置群およびOA-Azo-T単独群では結核結節が相当数存在し、かつ大きく中心部の乾酪変性も認められた。

これに対しOMあるいはSM使用群では結節数は非常に少なく小さかつた。ことにSMとOA-Azo-Tとの併用群ではこの傾向が強かつた。

以上肺、肝、脾を通じて、OMあるいはSM使用群と非使用群とを比較するに、類上皮細胞結節数は一般に後者に多かつたが、反対に類上皮細胞変性の像は前者の方に強い傾向が見られた。これは結核結節の治癒傾向を示しているものと考えられる。

(5) 臓器内結核菌定量培養成績

第11表に示すように大体肉眼的所見に並行した成績であつた。すなわち集落数の発生は無処置対照群およびOA-Azo-T単独群に比しOMあるいはSM単独投与群では明らかに少なく、更にOA-Azo-Tとの併用群の方が一層少なかつた。

臓器内菌数の最も少なかつたのはSM+OA-Azo-T併用群であつた。

療効果がすぐれ、ことにSMとOA-Azo-Tとの併用が最もすぐれていた。

(2) OA-Azo-T(0.000, 05 γ)単独投与群の病変は無処置対照群より更に強かつた。

総括ならびに考案

モルモットの実験的結核症において抗結核剤とツベルクリンを併用投与し、ツベルクリンが抗結核剤の治療効果を助長しうる事は、岩崎⁴⁾(SM連日+100倍OT 0.5 ml 週2回)、川上⁵⁾(PAS連日+10倍OT 0.1 ml→0.5 ml 週2回)、若井⁶⁾⁷⁾⁸⁾(SMあるいはINAH連日+10倍OT 0.1 ml→0.4 ml 連日)、足立⁹⁾(PAS連日+10倍OT 0.1 ml→0.5 ml 隔日)、橋本¹⁰⁾(SM連日+100倍OT 0.5 ml 週2回)、およびBallou¹¹⁾

(SM連日+PPD 0.000, 01mg→0.001mg 週2回)らの認めるところである。

一方久保¹²⁾はウサギの実験的結核症に対しOTを単独投与したところ、1,000倍0.1 ml/kg あて4~5日に1回投与では病変の増大、100万倍ないし1,000万倍0.1 ml/kg あて4~5日に1回投与では病変が抑制され治癒傾向が大となつたと報告している。

前川¹³⁾はウサギの前眼部結核に対してSMあ

るいは PAS と 1,000 倍 OT 0.1ml を週 2 回併用したところ OT はむしろ悪影響を及ぼしたと報告し、河崎¹⁴⁾はモルモットの前眼部結核に SM と 100 倍 OT 0.5 ml を週 2 回併用したが OT 併用の有無による差は認め難いという結果を得ている。

著者はモルモットの実験的結核症に対し OM, PAS, および SM と OT または OA-Azo-T を併用投与した結果

(1) OM および PAS (連日)に 100 倍 OT 0.5 ml あるいは OA-Azo-T 0.5 γ (3~4 日に 1 回) を併用しても OM および PAS の治療効果を助長せず、かえって低下せしめた。ついで

(2) その使用量を極端に減量、OT は 1 万倍ないし 100 万倍、OA-Azo-T は 0.005 γ ないし 0.000,05 γ を用いたところ、OT ではなくとも悪影響があつたが OA-Azo-T は OM に対し明らかに併用効果を示すことが認められた。

(3) そこでモルモットの感染菌量を減じ、OM あるいは強力な速効性抗結核剤である SM を連日投与し、これに OA-Azo-T 0.000,05 γ を 5 日に 1 回併用したところ更に著明な効果が認められた。

かくのごとく報告者によつて抗結核剤に対するツベルクリンの併用効果に関する成績が区々であるのは実験条件が異なるためと考えられる。著者と前記諸氏との実験条件の大きな相違をみると、岩崎⁴⁾、川上⁵⁾、若井⁶⁾、足立⁹⁾、橋本¹⁰⁾、Ballou¹¹⁾の感染菌量は 0.000,1 mg—0.25 mg であるのに対し著者は 0.5 mg—1.0 mg の大量であつた。そのため諸氏が認めた高濃度 OT の併用効果が著者では認められなかつたのであろう。このことは著者の実験 II と感染量を減じた実験 III の OM+OA-Azo-T 併用群における成績の比較からも推定されるところである。

さてツベルクリン併用によつて抗結核剤の効果が助長される原因を若井⁶⁾⁷⁾⁸⁾はツベルクリン

によつて惹起される適当な病巣反応のため病巣内への抗結核剤の侵入が容易となり結核菌の増殖が阻止されるほか、ツベルクリンによる脱感作に求めている。若井の OT 使用法は毎日 10 倍 OT 0.1ml よりはじめて漸次増量するもので著者とは著しく異なつておりツベルクリンの併用効果が脱感作による免疫力増強に由来する点を直ちに認容しえない。かつ橋本¹⁰⁾も脱感作に至るツベルクリン投与が免疫力を高めるとしても、抗結核剤にツベルクリン併用を行つた場合の治療効果の主体は病巣反応にあると考えると論じている。

すなわち抗結核剤出現以前は OT によつて強い病巣の滲出性変化が惹起されその結果結核菌の散布を招来し、病勢が増悪するのを傍観するのみであつたのが抗結核剤の出現によつて OT による適当な病巣反応を利用しうることになつた。しかしながら著者の一連の研究成績の結果からみるとツベルクリンの併用効果を期待するためには

- (1) 感染量があり多量でないこと
 - (2) ツベルクリンが適量であること
 - (3) 抗結核剤も速効的なものがよいこと
 - (4) OT より OA-Azo-T が適当であること
- などのことが判明するに至つた。

なお OT より OA-Azo-T が適当であることは当研究所において行われた両者の生物学的試験の結果からも予想されるところである。

これを要するに抗結核剤の出現はツベルクリン療法の適応範囲を著しく拡大したがなお使用ツベルクリンの種類と、その量には充分な注意が払われなければならない。

抗結核剤とツベルクリンとの併用療法を臨床に応用した報告も既に Vollum¹⁵⁾ 川上⁶⁾¹⁶⁾、足立¹⁷⁾によつてなされているが、その適応の選び方や使用法などはなお今後多くの研究にまたねばならないであらう。

結

モルモットの実験的結核症に対して OM, PAS および SM に OT あるいは OA-Azo-T を併用投与し次の結果を得た。

(1) OA-Azo-T は OM および SM に併用してその治療効果を高め得た。OA-Azo-T の本実験における適量は 0.000,057 あて 5 日に 1 回

論

の投与であつた。しかし PAS に対する併用効果は判然としなかつた。

(2) OT は 100 万倍を使用するもなお病巣反応が強く、本実験においては OM, PAS および SM のいずれに対しても併用効果は認められなかつた。

文

- 1) 藤田繁松：金大結研年報，8（上），73，1949.
- 2) 伊藤亮，他：十全会誌，51，136，1947.
- 3) 小川辰次：結核菌の検索の基礎と応用，健康同人社，東京，1952.
- 4) 岩崎龍郎：日結，12，413，1953.
- 5) 川上保雄：日新医学，40，615，1953.
- 6) 若井喜久哉：札幌医学誌，7，247，1955.
- 7) 若井喜久哉：札幌医学誌，8，231，1955.
- 8) 若井喜久哉：札幌医学誌，9，30，1956.
- 9) 足立 喬：結核の臨床，2，269，1954.
- 10) 橋本芳郎：結核

献

- 研究の進歩，20，121，1957. 11) Ballon, H. C. : Thoracic Surg., 23, 176, 1952.
- 12) 久保久俊：結核研究の新しい展開，南山堂，東京，124，1948. 13) 前川暢夫：京大結研年報，3，98，1952.
- 14) 河崎 弘：胸疾，4（4），160，1957. 15) Vollum, S. : Cf. 結核診療室，4，41，1953.
- 16) 川上保雄：結核，28，281，1953. 17) 足立 喬：Chemotherapy, 3, 1, 1955.

第2表 実験Ⅰの肉眼的所見と脾重量

群別	臟器別 動物番号	肺	肝	脾	淋巴腺								脾臟重量	脾重 — 體重%
					深鼠蹊		淺鼠蹊		仙骨部	腸間膜	肝門部	氣管支分岐部		
					右	左	右	左						
OM	1	+	+	+	—	—	+	—	+	+	+	+	1.0	0.48
	2	++	—	++	±	+ ^C	++	++	++	++	+	3.0		
	3	++	++	++	—	++	++	++	++	++	++	1.7		
OM + OT	1	++	+	++	—	—	++	++	++	++	++	++	2.9	0.47
	2	++	++	+	—	+	+	++	++	++	+	0.85		
	3	+	++	不明	—	—	+	+	+	+	++	+	不明	
OM + OA-Azo-T	1	++	++	+	—	—	++	+	++	+	+	+	0.9	0.53
	2	++	++	++	—	+ ^C	+	±	+	++	++	++	4.0	
	3	+	++	++	—	—	+	+	—	+	++	+	2.1	
PAS	1	+	++	+	—	+	+	+	+	—	+	—	0.7	0.18
	2	+	++	+	—	+ ^C	+	+	+	+	+	+	0.8	
	3	+	+	+	—	—	+	—	+	+	++	+	1.0	
PAS + OT	1	+	+	+	—	—	+	+	++	—	+	—	0.8	0.24
	2	++	++	+	—	++ ^C	++	++	+	—	++	+	0.8	
	3	+	++	+	—	+ ^C	+	++	++	+	++	+	1.5	
PAS + OA-Azo-T	1	++	++	++	++	++	—	—	++	—	+	+	2.7	0.43
	2	+	++	++	—	+ ^C	+	++	++	+	++	+	1.1	
	3	÷	+	+	—	—	+	+	++	+	+	+	1.8	
對 照	1	++	++	++	—	—	++	+	+	+	++	+	3.0	0.46
	2	++	++	++	—	—	+	+	+	+	+	+	1.3	
	3	++	++	++	—	—	+	—	+	+	++	+	2.3	

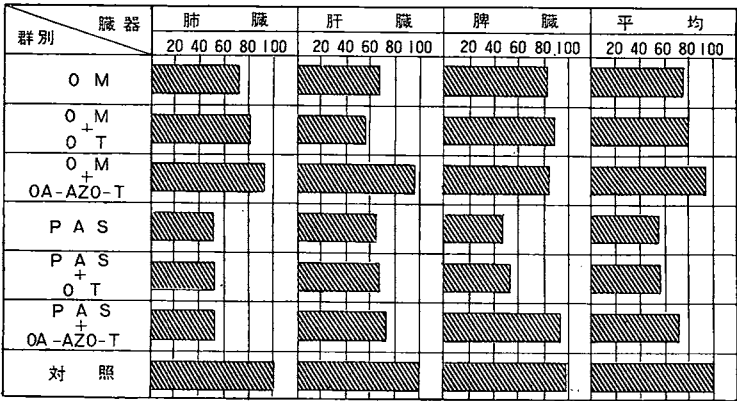
内臓病変度の記載法

- 病変の全く認められぬもの
- ± 軽度の変化あるも結節の認めがたいもの
- +
- ++ 結節も少数認められるもの
- +++ 結節やや多数に認められるもの
- ++++ 結節多数に認められるもの
- +++++ 結節はなただ多数で臓器全体に及ぶもの

淋巴腺病変度の記載法

- 腫大、硬結を全く触知せざるもの
- ± 米粒大未満の硬結
- +
- ++ 米粒大～小豆大の硬結
- +++ 大豆大の硬結
- ++++ 大豆大～豌豆大の硬結
- +++++ そら豆大以上の硬結

第2図 実験Ⅰの肉眼的所見平均病変度



第3表 実験Ⅰの臓器内結核菌定量培養成績

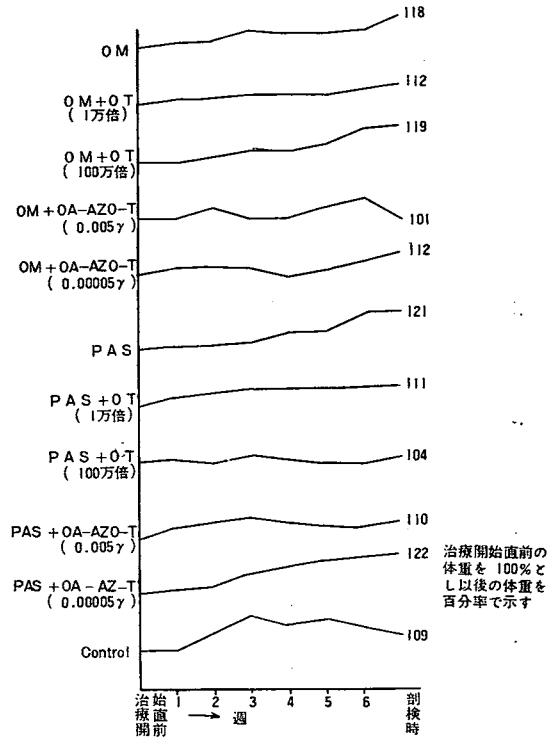
群 別	臓器別 動物 番号	肺	肝	脾
OM	1	++	≡	++
	2	∞	≡	≡
	3	≡	∞	∞
OM + OT	1	+	—	—
	2	+	+	+
	3	—	+	不 明
OM + OA-Azo-T	1	≡	≡	≡
	2	—	++	++
	3	≡	∞	≡
PAS	1	—	+	—
	2	—	+	++
	3	—	—	—
PAS + OT	1	+	+	++
	2	≡	≡	≡
	3	+	+	+
PAS + OA-Azo-T	1	≡	++	≡
	2	—	++	+
	3	—	+	—
対 照	1	≡	∞	≡
	2	≡	∞	≡
	3	≡	≡	≡

(—) 0 (++) 51~100
 (+) 1~10 (≡) >100
 (++) 11~50 ∞ 無 数

第4表 実験Ⅱの実験方法の概要

ヒト型結核菌 “H ₂ ” 株 1.0 mg 右大腿内側皮下接種		投与方法 投与薬剤		1 回投与量	投与間隔 (日)	投与経路	投与回数 (回)	全 治 療 期 間 (日)	最終投与後 剖検までの 期間 (日)
2 週 間	OM	50 mg	1	皮 下	50	50	7		
	OM + OT	50 mg 1 万倍 0.5 ml	1 5	皮 下 皮 下	50 10	50	7		
	OM + OT	50 mg 100万倍 0.5 ml	1 5	皮 下 皮 下	50 10	50	7		
	OM + OA-Azo-T	50 mg 0.005 γ /0.5ml	1 5	皮 下 皮 下	50 10	50	7		
	OM + OA-Azo-T	50 mg 0.000,05 γ /0.5ml	1 5	皮 下 皮 下	50 10	50	7		
	PAS	50 mg	1	皮 下	50	50	7		
	PAS + OT	50 mg 1 万倍 0.5 ml	1 5	皮 下 皮 下	50 10	50	7		
	PAS + OT	50 mg 100万倍 0.5 ml	1 5	皮 下 皮 下	50 10	50	7		
	PAS + OA-Azo-T	50 mg 0.005 γ /0.5ml	1 5	皮 下 皮 下	50 10	50	7		
	PAS + OA-Azo-T	50 mg 0.000,05 γ /0.5ml	1 5	皮 下 皮 下	50 10	50	7		
	対 照	•	•	•	•	•	•		

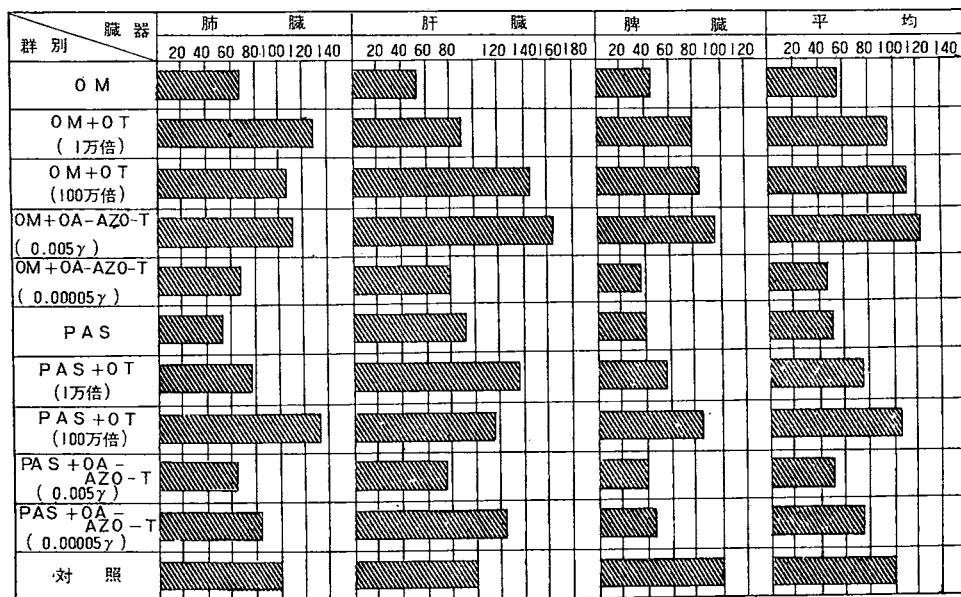
第3図 実験Ⅱの体重経過



第5表 実験Ⅱの肉眼的所見と脾重量

群 別	臓器別 動物番号	肺	肝	脾	淋 巴 腺							脾臓重量	脾重 — 体重 %
					深鼠蹊		浅鼠蹊		仙骨部	腸間膜	肝門部	気管支分岐部	
					右	左	右	左					
OM	1	+	+	+	++C	—	+++C	++	++	—	++	++	1.6
	2	++	+	++	++C	—	+++C	++C	++	+	++	++	2.4
	3	+	+	+	—	—	++C	—	+	—	+	+	1.1
OM + OT (1万倍)	1	++	+	++	+++C	—	++	++	++	—	++	+	2.7
	2	+++	++	++	++C	—	++C	++	+	++	++	++	9.5
	3	++	++	++	++C	—	++	+	+	+	++	++	5.1
OM + OT (100万倍)	1	++	++	++	+	—	+++C	++	++	—	++	++	3.2
	2	++	++	++	++C	—	++C	+	+	++	++C	++	7.5
	3	++	++	++	++C	—	++	++	+	++	++	++	5.0
OM + OA-Azo-T (0.005 γ)	1	++	++	++	+++C	—	++	++	++	++	++	+	8.8
	2	++	++	++	++C	—	++	+	+	—	++	+	4.8
	3	+++	+++	+++	++C	—	++C	++C	++C	++	++	++	10.2
OM + OA-Azo-T (0.000,05 γ)	1	+	+	+	++C	—	++	++	++	++	++	+	1.2
	2	++	+	++	++C	—	++	++	—	++	++	++	1.9
	3	+	+	+	—	—	+	—	÷	+	+	+	3.3
PAS	1	+	—	+	+	—	—	—	—	—	++	+	0.7
	2	++	++	++	++C	—	++	++	+	—	++	++	1.9
	3	+	++	+	++C	—	++	+	+	++	++	—	1.1
PAS + OT (1万倍)	1	++	++	++	+	—	+	—	+	+	+	+	2.1
	2	++	++	++	+	—	+	—	+	+	+	+	0.6
	3	++	++	++	+	—	+	—	—	+	+	++	1.7
PAS + OT (100万倍)	1	+++	++	+++	++C	++	+++C	—	++	+	++	+	7.5
	2	+++	++	+++	++C	—	+++C	++	++	+	+	+++	7.2
	3	++	+	++	++C	—	++	—	—	+	++	++	2.6
PAS + OA-Azo-T (0.005 γ)	1	++	++	++	++C	—	++	+	—	+	++	++	3.8
	2	++	++	+	+	—	+	—	—	—	+	+	1.1
	3	+	±	±	+	—	+	—	+	+	+	—	1.0
PAS + OA-Azo-T (0.000,05 γ)	1	+	++	—	++C	—	+	—	—	—	++	+	0.9
	2	+++	++	+++	+++C	—	+++C	+	+	+	++	+	6.5
	3	+	++	+	++C	—	+++	++	++	+	++	++	1.1
対 照	1	++	++	+++	++C	—	++	++	—	+	++	++	5.6
	2	++	+	+++	++C	+	++	++	++	++	+++C	+++	4.5
	3	++	+	+++	++C	—	++	—	++	++	++	++	8.0

第4図 実験Ⅱの肉眼的所見平均病変度



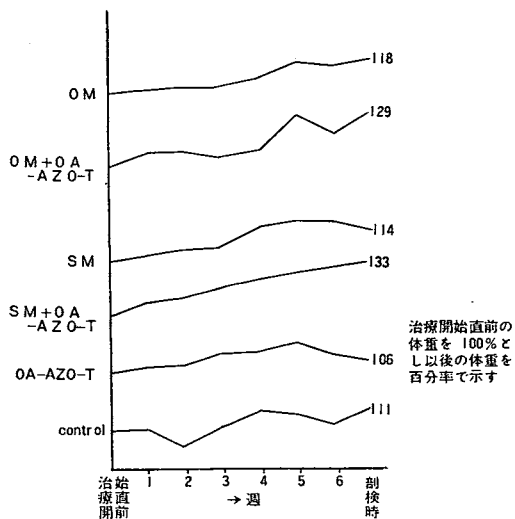
第6表 実験Ⅱの臓器内結核菌定量培養成績

群 別	臓器別 動物 番号		肺	肝	脾
OM	1		+	+	++
	2		+	++	+++
	3		+	+	++
OM + OT (1万倍)	1		+	+++	++
	2		+++	+	+++
	3		++	++	+++
OM + OT (100万倍)	1		+	+	—
	2		+++	++	+++
	3		+++	++	∞
OM + OA-Azo-T (0.005 _r)	1		+++	+++	∞
	2		++	++	+
	3		∞	++	∞
OM + OA-Azo-T (0.000,05 _r)	1		+	+	+
	2		+	+	++
	3		+	+	+
PAS	1		+	—	—
	2		+++	++	++
	3		—	+	+
PAS + OT (1万倍)	1		++	+++	+++
	2		++	+++	+++
	3		++	+++	∞
PAS + OT (100万倍)	1		+++	++	∞
	2		+++	++	+++
	3		++	+	+++
PAS + OA-Azo-T (0.005 _r)	1		++	+	+++
	2		+	++	+
	3		+	+	++
PAS + OA-Azo-T (0.000,05 _r)	1		—	—	+
	2		+++	+++	+++
	3		+++	++	++
対 照	1		++	+++	+++
	2		++	+++	+++
	3		∞	+++	+++

第7表 実験Ⅲの治療法の概要

感方 染法	投与 方法 薬剤	1 回 投 与 量	投与間隔 (日)	投与経路	投与回数 (回)	全治療 期 (日)	最終投与後 剖検までの 間 (日)
ヒト型結核菌 “H ₂ ”株 0.5 mg 右大腿内側皮下接種	2 週 間	OM	50 mg	1	皮下	50	7
		OM + OA-Azo-T	50 mg 0.000,05 γ /0.5ml	1 5	皮下 皮下	50 10	7
		SM	15 mg	1	皮下	50	7
		SM + OA-Azo-T	15 mg 0.000,05 γ /0.5ml	1 5	皮下 皮下	50 10	7
		OA-Azo-T	0.000,05 γ /0.5ml	5	皮下	10	50
	対 照	•	•	•	•	•	•

第5図 実験Ⅲの体重経過



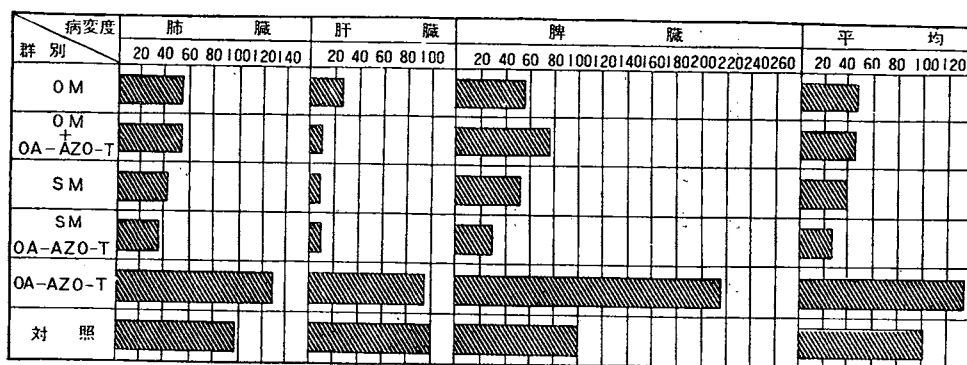
第8表 実験Ⅲの“ツ”反応

治療群別	O M					OM+OA-Azo-T				
動物番号	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
治療開始直前	16×18	12×14	13×15	12×13	11×12	17×22	18×20	16×18	15×16	23×26
剖検時	10×12	12×15	18×25	12×12	12×12	12×13	22×25	14×15	15×18	17×18
治療群別	S M					SM+OA-Azo-T				
動物番号	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
治療開始直前	20×22	20×23	20×25	21×23	20×21	23×25	22×26	21×24	24×28	19×22
剖検時	15×17	12×13	17×18	18×18	11×14	18×21	15×18	10×11	17×18	18×18
治療群別	OA-Azo-T					対 照				
動物番号	1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
治療開始直前	15×17	19×23	20×22	19×23	14×15	20×21	15×18	18×20	17×18	16×18
剖検時	25×26	22×23	24×25	32×40	32×35	23×24	18×20	22×22	15×17	13×15

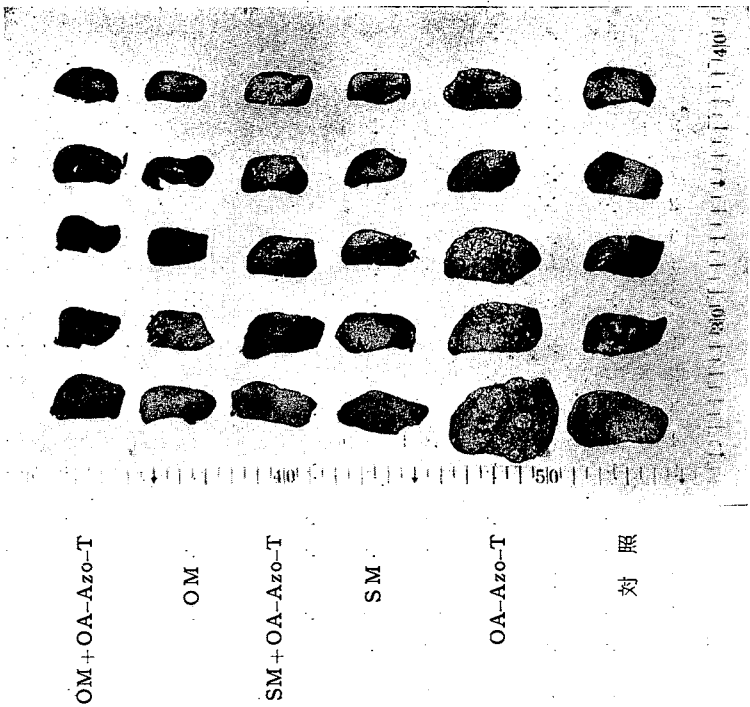
第9表 実験Ⅲの肉眼的所見と脾重量

群 別	臟 器 別 動 物 番 号	肺	肝	脾	淋 巴 腺								脾 臟 重 量	脾 重 — 体 重 %
					深 鼠 蹊		淺 鼠 蹊		仙 骨 部	腸 間 膜	肝 門 部	氣分 管 岐 支部		
					右	左	右	左						
OM	1	÷	—	÷	—	—	—	÷	—	—	—	+	0.9	0.20
	2	÷	—	—	—	—	÷	—	—	—	—	—	0.9	
	3	÷	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	1.1	
	4	+	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	1.5	
	5	+	+	+	—	—	—	—	—	—	—	—	1.3	
OM + OA-Azo-T	1	÷	—	++	—	—	+	—	—	±	—	—	0.8	0.21
	2	+	+	÷	—	—	+	—	—	+	÷	+	0.9	
	3	÷	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	1.0	
	4	+	—	+	+	—	—	—	—	—	—	+	1.5	
	5	—	÷	+	—	—	—	—	—	—	—	÷	1.1	
SM	1	÷	÷	—	÷	÷	—	—	—	—	—	—	0.9	0.22
	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0.6	
	3	÷	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	1.9	
	4	—	+	++	÷	++	—	÷	—	—	—	—	1.2	
	5	—	+	++	++	++	—	—	—	—	—	—	1.8	
SM + OA-Azo-T	1	—	—	—	—	—	÷	—	—	—	—	—	0.9	0.25
	2	—	—	—	—	—	÷	÷	—	—	—	—	1.6	
	3	+	+	+	—	—	—	÷	—	—	—	—	1.7	
	4	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1.5	
	5	+	—	—	—	—	—	—	—	÷	—	—	1.5	
OA-Azo-T	1	÷	++	++	—	—	++	+	+	+	++	++	2.5	0.64
	2	+	÷	++	++	+	+	÷	++	—	++	—	1.2	
	3	++	++	++	+	+	—	—	+	++	++	++	3.0	
	4	++	++	++	—	++	—	—	++	—	++	++	6.4	
	5	++	+	÷	+	—	—	—	—	—	+	÷	1.5	
對 照	1	+	++	++	++	+	+	—	+	+	++	+	2.5	0.34
	2	—	++	÷	+	÷	—	—	—	÷	++	+	1.2	
	3	+	++	++	—	—	++	÷	++	++	++	+	1.7	
	4	++	++	+	—	—	÷	—	—	—	—	÷	1.4	
	5	++	++	+	—	—	÷	—	+	÷	++	—	1.5	

第6図 実験Ⅲの肉眼的所見平均病変度



第7図 実験Ⅲの脾臓



第 10 表 実験Ⅲの病理組織学的所見

(1) 肺 臓

群 別	動物 番号	病 変 部 位			浮 腫	血 管 充 え い	結 核 結 節							
		血 管 周 囲	気 管 支 周 囲	肺 胞			結 節 数	小 円 形 細胞	類 上 皮 細胞	ラ 氏 巨 細胞	乾 酪 変 性	毛 新 細 血 管 生	好 銀 線 維	膠 原 線 維
OM	1	÷	÷	÷	—	—	÷	+	+	—	—	—	÷	—
	2	÷	÷	÷	—	—	÷	+	÷	—	—	—	—	—
	3	—	÷	+	—	÷	÷	+	+	—	÷	—	—	—
	4	+	÷	+	—	÷	+	+	+	÷	÷	—	+	÷
	5	+	÷	+	—	÷	+	+	+	÷	—	—	+	—
OM + OA-Azo-T	1	÷	÷	÷	—	÷	—	+	÷	—	—	—	—	—
	2	÷	÷	+	—	+	+	+	+	—	—	—	÷	—
	3	÷	÷	÷	—	÷	—	+	÷	—	—	—	—	—
	4	÷	+	+	—	÷	+	+	+	—	—	—	—	—
	5	÷	÷	÷	—	÷	—	+	÷	—	—	—	—	—
SM	1	÷	÷	+	—	—	+	+	+	—	—	—	÷	—
	2	—	—	÷	—	—	÷	+	—	—	—	—	—	—
	3	÷	÷	÷	—	—	÷	+	÷	—	—	—	—	—
	4	+	+	+	÷	+	÷	+	+	+	+	—	+	—
	5	÷	—	÷	—	÷	÷	+	÷	—	—	—	—	—
SM + OA-Azo-T	1	—	—	÷	—	—	÷	+	—	—	—	—	—	—
	2	—	—	÷	÷	÷	÷	+	÷	—	—	—	—	—
	3	+	÷	+	—	+	+	+	+	—	—	—	+	—
	4	—	—	÷	—	—	÷	+	÷	—	—	—	—	—
	5	÷	÷	÷	—	÷	+	+	+	—	—	—	÷	—
OA-Azo-T	1	+	+	+	÷	+	++	++	++	+	÷	—	+	÷
	2	+	+	++	÷	÷	++	++	++	—	—	—	+	—
	3	++	+	++	+	+	++	+	++	+	÷	—	+	—
	4	++	+	++	+	+	+++	++	++	+	÷	—	+	÷
	5	++	+	++	÷	+	++	++	++	+	÷	—	+	÷
対 照	1	+	+	+	—	+	+	+	+	÷	—	—	÷	—
	2	÷	÷	+	—	÷	+	+	+	—	—	—	÷	—
	3	+	÷	+	—	+	+	+	+	—	—	—	÷	—
	4	++	+	++	÷	+	++	++	++	+	÷	—	+	—
	5	++	+	++	÷	+	++	++	++	+	—	—	+	—

(ロ) 肝 臓

群 別	動物 番号	病 変 部 位				結 核 結 節						
		グ 氏 鞘	外 層	中 層	内 層	融 合 傾 向	小 円 形 細 胞	類 上 皮 細 胞	ラ 氏 巨 細 胞	乾 酪 変 性	好 銀 線 維	膠 原 線 維
O M	1	÷	÷	—	—	—	+	÷	—	—	—	—
	2	÷	—	—	—	—	+	÷	—	—	÷	—
	3	+	+	+	÷	—	+	+	—	—	+	—
	4	÷	÷	÷	—	—	+	÷	—	—	—	—
	5	+	+	+	+	—	+	+	+	÷	+	÷
O M + OA-Azo-T	1	÷	÷	÷	—	—	+	+	—	—	+	—
	2	÷	÷	—	—	—	+	÷	—	—	÷	÷
	3	÷	÷	—	—	—	+	÷	—	—	—	—
	4	—	÷	—	—	—	+	÷	—	—	—	—
	5	÷	+	—	—	—	+	+	—	—	+	÷
S M	1	÷	÷	—	—	—	+	+	—	—	÷	—
	2	÷	÷	—	—	—	+	÷	—	—	—	—
	3	—	÷	—	—	—	+	÷	—	—	—	—
	4	÷	÷	—	—	—	+	—	—	—	—	÷
	5	÷	+	—	—	—	+	+	—	—	÷	—
S M + OA-Azo-T	1	—	÷	—	—	—	+	—	—	—	—	—
	2	÷	÷	—	—	—	+	÷	—	—	—	—
	3	÷	÷	—	—	—	+	—	—	—	—	—
	4	÷	÷	—	—	—	÷	÷	—	—	—	—
	5	÷	÷	—	—	—	+	÷	—	—	—	—
OA-Azo-T	1	+	+	+	+	—	+	+	+	÷	+	—
	2	+	+	+	+	—	+	+	—	—	÷	—
	3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	÷
	4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	5	+	+	+	+	—	+	+	+	—	÷	—
対 照	1	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
	2	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	÷
	3	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	—
	4	+	+	+	+	—	+	÷	—	—	+	—
	5	+	+	+	÷	—	+	+	—	—	+	—

(ハ) 脾 臓

群 別	動物 番号	病 変 部 位		結 核 結 節						
		淋 巴 ろ 胞	脾 髓	融 合 傾 向	小 円 形 細 胞	類 上 皮 細 胞	ラ 氏 巨 細 胞	乾 酪 変 性	好 銀 線 維	膠 原 線 維
O M	1	+	÷	—	+	+	—	—	—	—
	2	+	÷	—	+	÷	—	—	—	—
	3	++	+	—	+	+	÷	—	+	÷
	4	++	++	+	+	+	÷	—	+	÷
	5	++	++	÷	+	+	—	—	÷	—
O M + OA-Azo-T	1	++	++	÷	++	+	—	—	+	—
	2	+	—	—	+	+	—	—	÷	—
	3	++	+	—	+	+	—	—	÷	—
	4	+	+	—	+	+	—	—	—	—
	5	++	+	—	+	+	—	—	÷	—
S M	1	÷	—	—	+	—	—	—	—	—
	2	÷	—	—	+	—	—	—	—	—
	3	++	+	—	+	+	—	—	+	—
	4	÷	+	—	+	+	—	—	—	—
	5	++	++	+	+	++	+	÷	+	÷
S M + OA-Azo-T	1	÷	—	—	÷	—	—	—	—	—
	2	÷	—	—	÷	—	—	—	—	—
	3	++	+	÷	+	+	—	—	÷	—
	4	÷	÷	—	+	—	—	—	—	—
	5	+	+	—	+	+	—	—	+	÷
OA-Azo-T	1	+++	+++	+	+	+++	++	+	+	÷
	2	+++	+++	+	+	+++	+	+	+	÷
	3	+++	++	+	+	++	+	+	+	—
	4	+++	+++	+++	++	+	+++	++	+	÷
	5	++	++	÷	+	++	+	+	+	÷
対 照	1	+++	++	+	+	+++	+	+	+	÷
	2	+	+	—	+	+	—	—	—	—
	3	++	++	+	+	++	+	+	+	—
	4	++	++	—	+	++	+	÷	÷	—
	5	—	++	—	+	++	+	+	+	÷

第 11 表 実験Ⅲの臓器内結核菌定量培養成績

群 別	臓 器 別 動 物 番 号	肺	肝	脾
O M	1	+	+	++
	2	+	+	—
	3	+	+	++
	4	++	++	+++
	5	+	+	+
O M + OA-Azo-T	1	+	+	+
	2	+	+	+
	3	+	+	+
	4	+	—	++
	5	+	+	+
S M	1	+	+	—
	2	—	+	+
	3	+	—	+
	4	++	+	+
	5	+	—	+
S M + OA-Azo-T	1	—	—	—
	2	+	+	—
	3	+	+	+
	4	—	—	+
	5	+	+	+
OA-Azo-T	1	++	+	+++
	2	+++	++	++
	3	+	++	+
	4	+++	+++	+++
	5	++	+	++
対 照	1	+	+++	+++
	2	+	+++	+
	3	++	+++	+
	4	++	+	+
	5	++	+	+