

作用が、2次的に結核菌の發育に對して影響するものとの2つの影響の總和を考える事が出来る。前者の影響としての培地のpHの變化が、大きな役目を演ずるものである事は、前述の實驗に於て證明されている。我々は結核菌の發育を良くする爲には、此の兩面に注意を向ける事が肝要である。即ち結核菌自身への直接の影響は、處理時間を短くし、又處理液の濃度を低くする事によつて避ける事が出来るし、又培地のpHの影響は磷酸鹽の種々のものを種々の量に加える事によつて、發育の適當なpHにする事が出来る事を知つた。尙我々の實驗に於ては、前處理液の培地への影響は、pHに關するのみでない事は、同じ程度のpHの場合でも、聚落數に於て、其の間にかんりの差がある事でもわかる。我々は磷酸鹽の適量と云う様なものがあるのではないかと考へている。

我々は前述の實驗により、前處理する場合には、其の液の種類により、又其の濃度により、最も適當な、培地を選び出す事が出来る様になつた。

V. 結 論

1. NaOH 水で處理したものを培養する場合には、 KH_2PO_4 や NaH_2PO_4 の様な酸性の磷酸鹽のみの混入された培地がよく、そして NaOH 水の濃度の濃いもので處理したものを植えるのには、酸性の磷酸鹽の量の多いものが良いし、濃度の低いもので處理する場合には、少量の磷酸鹽の混入された培地がよい。

2. 酸で處理したものを培養する場合は、1% H_2SO_4 水の前處理では、岡片倉培地が良いが、2% 以上の濃度のもので前處理する場合には、アルカリ性の磷酸鹽である Na_2HPO_4 の入つた培地が良く、そして處理液の濃度の低い場合は、 Na_2HPO_4 の少量に入つた培地が良く、濃度の高いもので處理する場合には Na_2HPO_4 の多量に入つた培地がよい。

3. 是等の磷酸鹽の大きな役目の一つは緩衝作用である。

文 獻

1) 小川、佐波：結核、24：13, 昭 24.

肺結核症に對する 303 製劑

(オルト・アミノフェノール)療法の研究

(第一報) 臨床的觀察

結核予防会保生園

佐藤彦次郎 織田恒彦

303-製劑は金澤醫大結核研究所岡本教授の創製にかかわるもので、其の基礎醫學的研究からして結核の化學療法劑として卓絶した特性を持つてゐることを報告されている。鈴木教授等は多數の結核患者の治療に應用して、其の臨床的總括治療成績を次の如く述べている⁽²⁾。即ち、治療開始前の胸部 X-線所見を Turban—Gerhardt の分類に従つて觀察し、第Ⅰ期患者では治療 1~3 ヶ月で總て輕快又は治癒の経過を示し、第Ⅱ期患者では治療 3~6 ヶ月で諸症狀著しく輕快し、増悪経過をとつた者がない。第Ⅲ期患者では 6~8 ヶ月治療を加えた後に於ては其の約半數に於て症狀好轉の傾向

が見られたと。更に細部に涉つて喀痰中の結核菌の消長を見るに、第Ⅰ期患者の菌陽性者 5 名は治療 2 ヶ月にしてすべて陰性化し、第Ⅱ期患者の菌陽性者 14 名は 4 ヶ月連續注射後 9 名が陰性化し第Ⅲ期患者では菌陰性化は困難であるが、少くとも良好の傾向(減少したものが多)にあることを觀察した(以上陰陽の決定は培養成績による)。

以上は昭和 20 年 7 月から昭和 21 年 3 月に至る 8 ヶ月の治療成績で、多くは 1 回 0.5~2.0cc 宛毎日又は隔日に筋肉注射を行つた結果である(余等の今回の注射量は教授等の第 1 回實驗例より多量に用いたものが多い)。其の後鈴木氏等は大量を筋

注又は靜注をなすことによつて從來よりも格段に良好な成績を擧げつつある。

余等は兩教授の御好意により 303- 製劑 (5% オルト・アミノフェノール液) の御惠與を得て、昭和 22 年 3 月から當園入園患者中、何等醫學的選擇を加えることなく、ただ患者の希望に従つて 29 例の肺結核患者に應用するの機会を得たので茲に報告する。當時入園者は外科的療法の適應並びに希望する者多く、自然本療法を希望する者は重症なる者が多いと云う結果になつた。

第 1 章 対象及び實驗方法

第 1 表 患者の性別・年齢別

年 齡	男	女	計
17~19		1	1
20~29	13	5	18
30~39	4	4	8
40~49	1		1
50~59	1		1
合 計	19	10	29

第 2 表 注射期間と注射前胸部 X-線 T-G 分類

X-分類 期間	I 期 II 期 III 期 計				備 考
	1ヶ月以内			2	
2ヶ月 "			1	1	
3ヶ月 "	1		7	8	
4ヶ月 "		1	2	3	} 11 (38%)
5ヶ月 "			4	4	
6ヶ月 "		2	2	4	
7ヶ月 "		1	1	2	} 2 (7%)
8ヶ月 "					
9ヶ月 "					
10ヶ月 "			2	2	} 5 (17%)
11ヶ月 "			2	2	
12ヶ月 "		1		1	
合 計	1	5	23	29	

患者の性及び年齢別は第 1 表の如く、亦、注射開始前の觀察期間 (すべて入園後) は 2~3 ヶ月 3 例、4~6 ヶ月 13 例、7~9 ヶ月 6 例、1~1 $\frac{1}{2}$ 年 3 例、2 年 2 ヶ月から 5 年 9 ヶ月 4 例である。

使用法は概ね 2cc 宛毎日 (少数例では隔日) 1 回筋注したのであるが、最高 10cc 隔日 1 回筋注したのものもある。原則として休薬期を設けずに連續注射をしたのであるが、患者の状態によつては一時用量、回数を加減したのも數例ある。

其の注射期間は第 2 表の如く、3 ヶ月以上 12 ヶ月

第 3 表
303 製劑注射全量 (cc)

注射量 (cc)	例 数
12~50	2
50~100	3
100~150	7
150~200	5
200~250	2
250~300	3
300~350	3
350~400	1
400~450	1
450~500	
500~550	1
550~600	
600~650	1

第 4 表
注射期間+後觀察期間

期 間	例 数	
1~2 ヶ月	2	
2~3 "	} 12	
3~4 "		4
4~5 "		5
5~6 "		1
6~7 "		3
7~8 "	2	
8~9 "	} 7	
9~10 "		
10~11 "		
11~12 "	2	
1~1 $\frac{1}{2}$ 年	4	
1 $\frac{1}{2}$ ~2 "	} 10	
2~2 $\frac{1}{2}$ "		4
2~2 $\frac{1}{2}$ "	2	

のものが 29 例中 18 例を占めている。本劑の注射全量と例数との關係は第 3 表に示してある。又、注射開始後、輕快退園或は他の療法に移る迄、或は死亡迄の期間 (即ち、注射期間に後觀察期間を加えた期間) は第 4 表の如くである。

即ち、6 ヶ月未滿 12 例、6~12 ヶ月 7 例、1~2 $\frac{1}{2}$ 年 10 例となる。而して、注射終了後自然の経過を 6 ヶ月以上觀察し得たもの、6~12 ヶ月 4 例、1~1 $\frac{1}{2}$ 年 3 例、1 $\frac{1}{2}$ ~2 年 5 例、小計 12 例あるが、後觀察期間を一應 6 ヶ月に區切つて、成績の判定

第5表 胸部 X-線所見に及ぼす影響

轉 歸	岡分類 T-G分類	播種狀 (II型)		氣管支 肺炎型 (III型)			肺 炎 型 (IV 型)		硬 化 型 (V 型)		混合型 (VI型)	合 計
		II 期	III 期	I 期	II 期	III 期	II 型	III 型	III 型			
良 變		1							2	3	1	7
不 變			1		1	3			1	4		10
惡 變		1	1	1	1	2					4	10
合 計		2	2	1	2	5			3	7	5	27
					8				10			

を行うことにした。

本劑の應用と共に人工氣胸術を施したもの5例
横隔膜神經捻除術を加えたもの1例ある。

第2章 胸部 X-線所見

毎月1回以上撮影することを原則として観察した。

X-線所見を岡教授の分類に従い、更に鈴木教授等に倣つて Turban-Gerhardt の分類をも加えて検討して見ることにした。

第5表に示す如く、岡教授の第II型に屬する者は良變、惡變各1例、第III型及び第IV型に於ては不變と惡變が相半している。第III型に於ては惡變が多い。一般に、肺炎型病巣を持つてゐるもの(第III、IV型)の自然経過は、屢々 Schub を起し又は空洞化するものではあるが、以上の實驗成績から觀て少くとも303-製劑はこれ等の惡變化を強力に阻止することは不可能であるとは云い得る。次にV型(硬化型)に於ては良變、不變相半し、惡化例がない。これ等良變5例を更に分析してみると、

第6表 空洞の変化

注射前 X-線所見	空洞の 變化	治療の 前後空 洞を認 めぬ もの	空洞 消失	空洞縮 少又は 不鮮明 化	有空洞 で不變 のもの	空洞増 加又は 増大
重		2		1	7	8
中 等		1			2	
輕		5				1
合 計		8		1	9	9

硬化性主病巣或は空洞はすべての例に於て不變であつて、其の細葉性結節性撒布巣のみが稍く吸收された程度で、かかる細葉性結節性病巣は大氣安靜療法によつてもよく吸收されるものであると云う事實を考える時(而もこれ等の例に於ても結核菌の減少を認めなかつた)上記のX-線所見の變化を直ちに本劑の効果と斷定するのは早計に失すると思われる。

X-線上空洞の變化は第6表に示す如く、不變(終始空洞を認めなかつたもの8例を含む)17例、注射2ヶ月後から縮少を來したものの1例、反之、却つて空洞の増大又は數を増したものが9例ある。

以上の成績から硬化型肺結核症の主病巣には著しい影響がないこと、次に新鮮な肺炎型病巣の場合には Schub を起し又は空洞化することを強力に阻止することは不可能であると云える。のみならず、却つて新鮮な肺炎型病巣の崩潰を促進したのではないか、或は周局炎を起したのではないかと思われる數例を経験したのであるが、これ等は病理解剖學的所見を精査した上で再考したいと思う。

X-線上輕い6例、即ち、Turban-Gerhardt の第I期1例、第II期5例の経過は、第I期の1例は惡化し、第II期良轉2例、不變2例、惡化1例で鈴木教授等の如き好成績は得られなかつた。

私共の例は前述の如く、自然重症者が多い結果となつて14例の死亡者を出しているが、これ等14例に就いても注射期間3~7ヶ月13例、更に注射開始後大多數に於いて4~12ヶ月間觀察してい

るような次第で、或期間本療法を加え得たものである。ただ 1 例のみは治療開始後 32 日目に死亡した。

第7表 連続注射3ヶ月後における赤沈の動搖

注射前 注射後	mm				
	1~10	11~25	26~40	41~80	81~130
1~10mm		1			1
11~25	2	3			
26~40		1	3	1	
41~80	1		2	7	2
81~130				1	2

第3章 赤血球沈降速度

毎週 1 回早朝空腹時採血し、Westergaen 氏法に據り、37°C 恒温装置内にて測定し、2時間の平均値を以て表わした。

鈴木教授等は第 1 期患者では注射開始 1 ヶ月、第 II、第 III 期患者では注射 2~3 ヶ月頃から漸次赤沈値の減少するを觀たと。

連続注射 3 ヶ月後に於ける赤沈値を相關表で示せば第 7 表の如く、又これを鈴木教授等の増減規準（結研年報第 5 年 123 頁、昭 21）に略々做つて表現すれば不変 19 例、遅延 5 例、促進 3 例となる（教授等は 1 時間値を測定した）。

第 8 表 注射前と療法後の赤沈の變化

注射前 X-所見	赤沈 値	少しく 遅延	不変	促進	
				少しく	著しく
重		2	9	2	5
中等			1	1	1
輕		1	2		3
合計		3	12	3	9

死戰期に於て一時遅延した値は之を除外した。

次に、注射開始前と療法後の比較は第 8 表の如くである。尙、経過中波状をなして動搖しているものもあるが、その型に一定の傾向は認められない。而して、X-線上胸部所見の輕い 6 例中 3 例（第 I 期 1 例、II 期 2 例）に於ては却つて値が増加した。

第 4 章 體 重

毎週 1 回朝食前測定して其の變動を見た。

鈴木教授等は治療 2 ヶ月頃から體重漸増の経過を示した症例が甚だ多數存在したと。

余等の対象は就床安静療法を續けたものが多かつたために、頻回計測し得たものが僅かに 9 例に過ぎない。1kg 以内の増減を不変と見做す時は不変 3 例、減少 6 例で、増加例はない。減少 6 例を詳述すれば、2~2.5kg 減少 2 例、4~6.5kg 3 例、14kg 減少 1 例である。

第 5 章 咯痰中結核菌

鈴木氏等は第 I 期、第 II 期患者に於て前述のような好成績をおさめ、且つ第 III 期患者に於ても少くとも良好の傾向にあることを觀取したと。

結核の化學療法の効果の判定には結核菌の消長が大きな役割を演ずるものと思惟し、特に精密なる觀察をした。

即ち、小川・佐藤法⁽⁹⁾による結核菌定量培養法を主として用い、之に檢鏡及び岡一片倉培地に於ける培養を附加えた。

即ち、毎月 1 回早朝時の咯痰を用いて、單塗標本檢鏡及び定量培養を行い、合せて單塗檢鏡陰性なる時は岡一片倉培地に型の如く培養した。注射開始前及び治療終了間近には夫々少くとも 3 日間以上連続培養した。尙、入園後相當期間の注射前觀察期間の菌の消長を参考にしたことは勿論である。

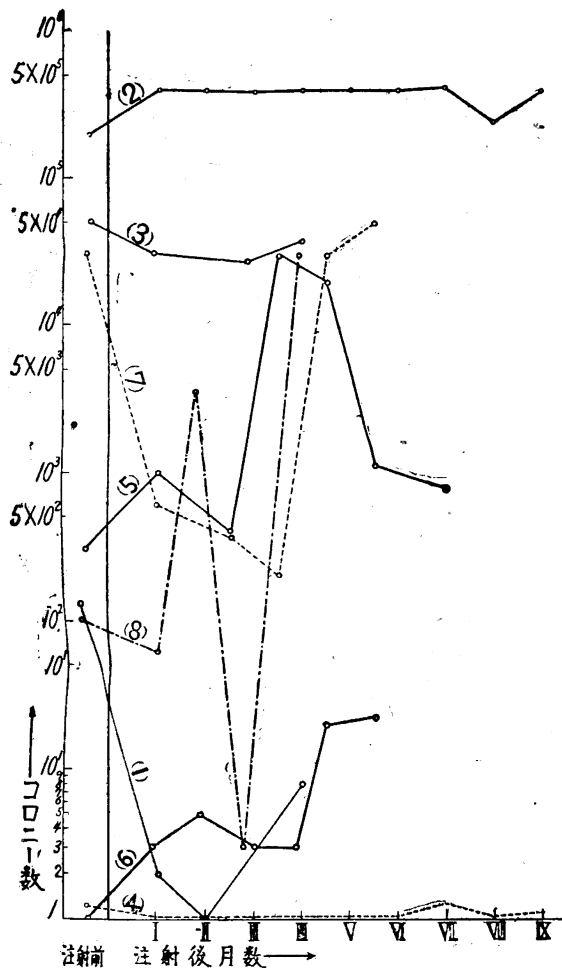
短期間觀察の 2 例を除いて 27 例の注射前の咯痰中結核菌は、檢鏡及び培養共に陰性なるもの 3 例、培養のみ陽性 2 例、檢鏡にて陽性なる 22 例中、ガフキー II 號 3 例、III 號 3 例、V 號 5 例、VI 號及び VII 號各 3 例、VIII 號 4 例、IX 號 1 例である。

これ等の例の菌の消長を定量培養法により生ずるコロニー數より推測し、その経過を次の 7 型に分類することが出来る。

漸減例	1 例
不変型	菌數多く、経過中略々不変のもの 8 例
水平型	注射前より陰性又は極少數にて略々水平線を畫くもの 3 例

△型	注射後漸増し、後減少したもの	1例
漸増型		8例
V型	漸減→増加	4例
W型	漸減→増加→減少→増加	2例

第1圖 303 製劑注射による結核菌の消長



註 I. 培養陰性の場合にはコロニーと見做して表示した。

II. (1)漸減型 (2)(3)不變型 (4)水平型 (5)△型
(6)漸増型 (7)V型 (8)W型

而して、一部症例の菌の消長は第1圖に示す如くである。10mg 喀痰より生えるコロニー数を半對數グラフで示したものである（培養陰性の場合には便宜上コロニーと見做して表示した）。

漸減型の1例は腎臓結核を合併した胸部 X-線所見の軽い29歳の男子で、注射前喀痰 10mg 中

203 集落の発生を見、注射1ヶ月目2、2ヶ月目1、4ヶ月目には8集落に減少した。然し、腎臓結核悪化し、延いて結核性脳膜炎を起して、注射3ヶ月半にして死亡した。

△型の1例及びW型の2例に就いて注射前と後観察期間とを比較する時は却つて菌が増加した結果になつた。

V型の4例はいづれも注射1ヶ月目より減少したが、3~4ヶ月目から再び増加したもので、菌数は結局に於て不變3、増加1例となる。

漸増型の8例を仔細に観察するに、注射前の菌数は檢鏡及び培養共に陰性なるもの1例、培養のみ陽性1例、ガ氏Ⅱ號2例、Ⅳ~Ⅶ號4例である。注射後1~4ヶ月目より漸増し、その増加の時期は一定していない。胸部 X-線所見と比較検討するに、注射中、細葉性結節の少しく吸収されたもの3例、不變1例、X-所見の悪化したもの4例ある。

以上の成績を注射前と療法後（後観察期間を含む）とを比較して概観すれば、菌の減少したもの1例、不變14例、増加12例となる。

従つて、本劑は喀痰中結核菌の減少を招來するものとは云えない。

第6章 體 温

本劑は動物實驗に於いて相當強力なる解熱作用を兼備している。鈴木教授等は第Ⅰ、Ⅱ期患者に於ては體温に有効に作用するが、第Ⅲ期患者では熱型上の好轉は見られなかつたと。

余等は毎日4回檢温して経過を観察した。

平熱 36.9°C 以下のもの

微熱 37°C~37.5°C の熱型を示すもの

輕熱 1日間の熱變動が 37°C より 38°C の間を彷徨するもの、

高熱 日差 1°C 以下で 38°C 以上のもの

弛張高熱 1日中に 38° 以上に及び、日差 1°C 以上のもの

以上の如く略々鈴木教授等に従つて分ける時は注射開始前の熱型は第9表の如くである。

観察期間の短い1例を除いて28例中、23例の熱型は略々不變に経過した。

第9表 注射開始前の熱型

平熱	微熱	輕熱	高熱	弛張高熱
5	7	5		12

注射後著明に解熱した1例がある。それは、右肺上葉殆ど空洞化し、腸並びに喉頭結核を合併した37歳の末期症状を呈した男子である。數ヶ月前から $36.5\sim 39^{\circ}\text{C}$ の弛張熱繼續していたが、1cc宛筋注し、3日目から頓みに解熱し、 $36.5\sim 37.8\sim 38^{\circ}\text{C}$ に下つた。然し、第1回注射時から注射後1~2時間にして激しい腹痛を訴えるので12回で注射を中止したが、再び熱の上昇することなく注射開始後32日で遂に死亡した。

反之、注射療法中 37°C 及び 37°C に至る微熱を發し、之を中止する時は再び平熱に復した2例がある。

1例は注射中腎臓結核を併發し、他の1例は結核性膿胸が悪化し、弛張性高熱を發した(いづれも死亡)。

大量注射例、即ち、4cc宛毎日注射した2例(X-所見重く死亡した)及び5cc宛30日間、その後隔日に10cc宛20回筋注した1例(同上)に於ても熱型に好影響を及ぼさなかつた。以上要するに少くとも本劑は體温に一定の好影響を認めることは出来ない。

第7章 咳嗽及び喀痰

注射が直接原因して咳嗽の増減、喀痰の量及び性質に及ぼす影響は見られなかつた。病狀の経過と共に變動したものは勿論存する。

第8章 肺出血

頻回血痰或は喀血を繰返したものが14例ある。その中、所謂大喀血を來たしたものが2例、その中1例は喀血死を來した。

鈴木教授等は本劑の止血作用を認めているが、余等は止血作用を促進したと思われる例に遭遇しなかつた。

第9章 打聽診所見並びに患者の一般狀態

食慾、氣分、倦怠感等は主觀的要素が加わることも多く、嚴密な判断を下すことは困難であるがこれ等一般症狀並びに胸部打聽診所見には、本劑による一定の變化は認められなかつた。

第10章 血液検査

4例に就いて注射開始前3回、注射後1、2、3、4週、2、3、4、5、6ヶ月毎に血液検査をなした。

白血球數はいづれも注射開始後減少し、1~2週にして最小に達し、その後漸増する。赤血球數も同様に減少し、1~3週に最小に達し、その後漸増する。血色素は赤血球に略々平行して増減する。各種白血球の百分率の變化は、エオチン嗜好細胞が注射5週後から増加したもの1例、中性嗜好細胞の核の左方推移が右方に移動したもの2例(1週、5週後)、リンパ球が稍増加したもの1例(5週後)、反之、全身衰弱と共にリンパ球が減少したものの2例ある。以上の變化はいづれも輕度のものである。モノチーテンには著變を認めない。

第11章 臨床的綜合所見

以上のX-線所見、赤沈、體重、喀痰中の結核菌の消長、血液像その他の臨床的症狀の推移、患者の外見的-一般症狀等によつて臨床的綜合判定を下せば次の如くである(1例不詳)。

28例中3例が稍輕快し(注射前輕症1例、中等症2例)、不變9例、稍惡化したもの2例(いづれも注射前から重症)、死亡14例である。死亡14例中、12例は注射前から早晚死亡を豫測された症例であるが、2例は注射前輕症であつた。その中1例は注射後結核性腦膜炎を、他の1例は注射後腎臓結核を併發して(喉頭結核も惡化した)死亡した。

注射前輕症と思われた6例中、前記2例は死亡し、他の2例はSchubを起し又は空洞化し、残りの2例は不變である。

第12章 結核性合併症に対する影響

1 重い腸結核症を合併した10例に於ては著明な影響を見なかつた。

2 5例の喉頭結核症にも認むべき影響がなかつた。

3 本剤注射は多量に尿中に排泄されると云う。従つて腎臓結核に對して治療的效果を期待したのである。

注射開始前から腎臓結核を認めた2例及び本療法中腎臓結核の症状が現れて來た1例（既往歴に結核性副睾丸炎がある）に於ては、自覺的及び他覺的所見（殊に尿の顯微鏡的並びに細菌學的所見）に好影響を見なかつた。

4 結核性膿胸を合併した3例、及び

5 結核性中耳炎を合併した2例にも好影響を認めなかつた。

第13章 副作用

注射局所に硬結を作ること多く、連続注射の障碍をなした。注射2時間後より頻脈、心悸亢進を來たした1例がある。

更に、胸部 X-線所見については病理解剖學的所見と照し合せて考察して見たいと思う。

第14章 むすび

303 製剤を29例に應用した結果、肺結核症の自然の経過に著しい治療的影響を認めなかつた。

本稿は昭 23・4・3 第 23 回日本結核病學會に於て演説した内容を、更に後観察期間を充分に加えて少しく補正したものである。

文 獻

1. 金沢医科大学結核研究所年報 第2年(1944)-3-4-5-6年(1948).
2. 鈴木外7氏 金沢医学会講演要旨 昭21-11.
3. 鈴木外3氏 第23回結核病学会講演要旨 結核 23卷 9-10号 昭23.
4. 鈴木 日本臨床 6卷9号、昭23.
5. 西部外2氏 治療 30卷10号、昭23.
6. 鈴木 日本臨床結核 7卷12号、昭23.
7. 岡本 化学療法とホルモン療法 1卷8号、昭23.
8. 鈴木外5氏 第24回結核病学会講演要旨 昭24-4.
9. 佐藤 第42回日本内科学会總會講演 昭21-4.
10. 佐藤 慶應医学 25卷 4・5・6 合併号、昭24.