一 般 演 説

病 理

1. 結核菌の吸入感染に関する実験的研究(第1報)吸入感染装置と家兎の吸入感染 下出久雄(結核予防会結研)

緒言：人の結核症の感染経路の大部分が、呼吸気道であり、初感染部位は肺であるから、感染、発病の機序の研究には、結核菌の吸入感染による動物実験が必要である。結核菌の吸入感染実験は米国では既に1941年頃から Wells, Rattcliffe, Lurie, らによつて定量的に行われるまでにいたっているが、わが国では、かつて、定性的実験が行われたにすぎない。私は簡単な吸入感染装置を試作し、吸入菌量そのものを絶対的に定量化しえないまでも、相対的に同一条件下で吸入感染せしめうるようにし、家兎に確実に感染をおこさせることができた。今回は、吸入感染方法と吸入感染によつて生じた肺内結核結節の数およびその肺葉別分布をBCG感作家兎と非感作家兎について報告する。実験方法：(1) 吸入感染装置—吸入感染装置は1図の如きものである。すなわち中央の直径10cm、長さ40cmのプラスチック製円筒の左端に塗装用噴霧器(スプレーガン)をはめこみ、右端には家兎用の吸入マスクをはめ、これに家兎の頭部を密着固定する。噴霧菌液はピュレットから一定の速度でスプレーガンに送られ、air compressor からスプレーガンに送られた圧搾空気によつて円筒内に噴霧される。一方吸入マスクの側方からは、円筒内の気圧を大気圧に等しく保つためにロータリーポンプで排気を行い、円筒とロータリーポンプとの中間では、気流中の結核菌を濾過、殺菌するために、約15cmの深さのガラス綿を混じたクロム硫酸の層を3回、さらに長さ10cmの綿の層を通過させ、最後に図には省略されているが、滅菌生理的食塩水の中を通過させ、この液を培養して、結核菌の有無を検査した。このような殺菌方法では約200lの空気を通過させた生理的食塩水の培養によつて100cc中に25コロニーを証明した。吸入実験室内には結核菌による空気の汚染を防ぐため、19Wの紫外線ランプを照射し、吸入実験中は実験室を密閉し、室外から観察、操作した。(2) 噴霧菌液—噴霧に用いた菌液の調製は次の如くである。人型結核菌 H37Rv 株の Sauton 培地 2 週間培養菌を用い、まず Tween 80 を 0.06% に加えた生理的食塩水 1cc 中、菌 10mg の濃度の菌浮游液を作り、次にこれを 2,000 回転 5 分間遠沈し、最後にその上清を No. 5 の濾紙 2 枚で濾過した濾液を噴霧に用いた。このようにして得られた菌浮

游液中の菌の分離状態は 2 図の如くであつて、90.5~93.7% が 1 個ずつに分離されており、他は 2~4 個の菌塊をなしてゐる。この菌液を噴霧したものを、吸入マスク中のオブジェクトグラスに附着せしめた場合にも菌の分離状態は同様であつた。噴霧菌液中の生菌数は 1cc 中 10^7 であつた。(3) 実験動物—ツ反応陰性の体重 2.3~2.9kg の雄の家兎 15 羽を 3 群にわけ、第 1 群 (4 羽) は吸入感染の 9 週間前に予め BCG 乾燥ワクチン 100mg を皮下に接種し、第 2 群 (6 羽) は BCG 接種を行わず吸入感染させ、第 3 群 (5 羽) は BCG 乾燥ワクチン 100mg を皮下接種したのみで吸入感染を行わなかつた。(4) 吸入感染条件—第 1 表に示すように、吸入時間は 3 分 18 秒~31 分 40 秒で、噴霧菌液量は大部分 20cc 前後であり、噴霧圧は、大部分 25~30 pound/sq. inch である。家兎の呼吸数は多くは吸入開始 1~5 分後には 1 分間 50 回、10~15 分後には 1 分間 80~90 回であつた。以上の如き吸入実験中およびその後剖検時まで、各家兎は毎日 7 時間、3~5 週間箱に入れて立位に保つた。実験成績：(1) ツベルクリン反応—ツベルクリン反応は BCG 感作家兎では、すべて BCG 接種後 5 週目から吸入感染時および剖検時まで陽性を持続し、非感作家兎では吸入感染後 2~4 週間で 5 例が陽転し、1 例は吸入感染後 1 週間で死亡、ツ反応を確認しなかつた。第 3 群では表から省略しているが、3 例は BCG 接種後 4 週目から剖検時 (13 週目) まで陽性を持続し、1 例は 8 週目に死亡するまで陽性を持続、他の 1 例は 3 週目に死亡、ツ反応は不明であつた。(2) 剖検所見—BCG 感作家兎では吸入感染 4 週目に 1 例、5 週目に 3 例を殺して剖検し、肺表面より肉眼的に観察しえた結核結節の数は 2~32 個で、平均 14.3 個、計 57 個であり、非感作家兎では、吸入感染後 1 週目に 1 例が死亡し、他は吸入感染後 3 週目に 1 例、4 週目に 4 例を剖検し、結核結節の数は、1~58 個、平均 18.2 個、計 109 個であつた。第 3 群では、肉眼的には結核結節は全く認めなかつた。以上に観察された肺病巣は、3 図の如きものであつて、個々の病巣の大きさは、大部分 2~4 mm である。次にこれらの病巣の肺葉別分布をみると、4 図の如くである。BCG 感作家兎では、上葉 16 個 (28.0%) 中葉 1 個 (1.8%) 下葉 38 個 (66.7%) 心臓葉 2 個 (3.5%) であり、非感作家兎では上葉 24 個 (22.0%) 中葉 9 個 (8.3%) 下葉 64 個 (58.7%) 心臓葉 12 個 (11.0%) であつた。図の中央および右側のパイ図表は、

さらに左右別にわけたものである。結語・以上の実験は、なお例数少なく断面的観察であり、また吸入菌量の定量化が不充分であるので、BCG感作の吸入感染巣の数および強さに対する影響を云々することはできないが、結核菌の吸入感染によつて生じた肺内結核結節の分布をみると、吸入感染によつて、一次的に生ずる病巣には、家兎を立位に保つても、BCG感作群、非感作群共に肺尖占位はみとめられず、肺葉容積を考慮すれば、各肺葉にほぼ均等に分布するものと思われる。おわりに吸入感染実験においては、実験の安全性が極めて重要であり、また感染菌量の定量化が困難であるが、今後この点について改量を加えたいと考えている。

2. 心臓内接種による結核症血行感染に関する研究

平沢幸佐吉・古久保文造・大石慧子 (結核予防会結核研)

結核症再感染に関する研究の一環として、SM 感性結核菌を‘てんじくねずみ’に皮下接種し、8 週後ツ反応の陽転をたしかめ、SM 耐性菌を心臓内に再接種して血中および各臓器(肺・脾・肝・腎・副腎・脳)内の SM 耐性菌の推移を時間的経過と共に各臓器内の SM 感作菌と対比しながら定量培養法によつて追求した。I 実験方法および実験成績:(1) 予備実験:心臓内接種後の結核菌が体内にいか分布されるかを見るため、次の如く実験を行った。BCG 乾燥ワクチンより調整した 0.005 mg/ml の菌液 0.2ml (生菌数 2×10^4) をてんじくねずみの心臓器内に接種し、3 および 12 時間後に屠殺、右心血液、各臓器内結核菌を定量培養法によつて求めた。すなわち臓器 emulsion の一定量を 1% 小川培地に接種発育してくる集落数を数え、臓器 10mg 当りの生菌数を決定した。血液中の菌数は 3 時間後に比し 24 時間には相当減少しているが、少数ながら証明しえた。脾と肝の菌数は、3 時間後に比し 24 時間後は増加の傾向にあるが、肺では増加が明らかでなかつた。菌は臓器単位重量あたり脾に最も多く、ついで肝・肺の順に分布され、腎・副腎からはほとんど証明しえなかつた。次に前回同様 BCG 乾燥ワクチン 0.001mg を、てんじくねずみ 6 匹に、3 匹は右心、3 匹は左心に接種し、24 時間後の菌の分布を比較した。右心へは胸骨左縁より、左心へは左腋窩線より注射し、動静脈血を血液の色によつて区別した。成績は左右心接種による各臓器内菌数の差は明らかではなかつた。(2) 本実験:てんじくねずみ 45 匹に、23 匹は有毒結核菌 F 株 0.1mg を皮下接種、(22 匹は対照)接種 8 週後、ツ反応陽転をたしかめ、対照と共に $H_{87}Rv$ SM1,000 γ /ml 耐性株(凍結乾燥せしめたもの)を 0.01mg (生菌数 5×10^4) を心内接種、24 時間、1, 2, 3 4 週後にそれぞれ数匹解剖検し、病理学的所見と共に、臓器内生菌数を求めた。すなわち臓器エマルジョンを SM 100 γ /ml 含有および非含有 1% 小川培地に一定量ずつ接種、

発育してくる集落数を数え、各臓器 10mg 中の SM 耐性菌(再接種したもの)と、SM 感性菌(初接種一免疫に用いたもの)の数を決定した。成績は 24 時間ですでに再感染群の臓器内生菌数は、対照(初感染)群のそれに比し、少なくなつている。すなわち平均肺芽、肝 1/15、脾 $\frac{1}{6}$ であつた。血液中からは、再感染群 4 匹中 3 匹に菌が証明されなかつたのに反し対照は 3 匹中 1 匹が菌陰性であつた。また再感染群では、肺または脾から菌が証明されなかつたものがおのおの 1 匹ずつあつた。接種 7 日後では対照群ではすでに菌の増殖傾向が見られるのに反し、再感染群では 24 時間に比しほとんどふえていない。4 週後の両群生菌数の差はさらに著しく再感染群の菌数は初感染群のそれに比しおおよそ 10 の対数で 2 段階程度低くなつている。特に副腎では再感染群の 3 匹共菌陰性であつたが、対照群では 4 匹共相当数の生菌が証明された。なお臓器の結核性病変、脾重量等でも両群の差にはいちじるしいものがあつた。次に臓器内の免疫に用いた SM 感性菌の数が多ければ多いほど、再接種の耐性菌の数は少ない傾向が見られたが、例数が少ないため統計学的に有意な逆相関は求められなかつた。II 考按:菌を右心から入れても左心から入れても、その分布に差が見られないこと、接種 24 時間後はもちろん、7 日後でもなお血流中より菌が証明されることよりして、血流中の菌がただ 1 回臓器を通過したのみで直ちにそこに促えられるとは考えられず、このことは Smith の Stream theory がすべての場合適応されるとは限らないことを示唆していると思う。次に再感染の場合、接種 24 時間ですでに菌数が減少していることの本態、死菌免疫と死菌免疫の問題等今後追求してゆきたい。

3. 結核の重感染に関する実験的研究(第 5 報) 大里俊吾・伊沢幸夫・大友友次郎(福島医大・中央研究所)

私達の中、大里、伊沢らは先に一旦 Streptomycin に対して耐性を獲得した結核菌は、永久に、その態度を変えないという点に着目し、これを重感染菌の行方を追求する目的に使用して実験を重ね、その都度報告してきた。すなわち海狸を用いて、初接種には、SM 感性結核菌を次で重感染には 1,000 γ 以上の SM 耐性菌を接種して経過を観察したが、それによると、再接種菌はほとんど、接種局所および局部リンパ腺で阻止される。しかし重感染に用いた菌量および、その毒力の異なる場合には、長い経過の後に、少数の重感染菌が内部臓器ならびに遠隔リンパ腺内に侵入しうることを観察した。また毒力や、菌量の多少にかかわらず接種する部位によつても侵入度に差異があることを認めた。すなわち第 2 次接種を肺内に直接行くと、その解剖学的関係により諸臓器への侵入度は幾分大となることを知りえた。今回は SM 耐性菌による単感染と重感染との SM 治療に対する態度を、比較検討することを主な目的として、次のような実験を行つ

た。実験方法：(1) 300gないし700gの健康海鼠35頭を選び、これを3群に分け第1群をSM感性菌初接種後、SM耐性菌による重感染群とし、第2群をSM感性菌による単感染群、第3群をSM耐性菌による単感染群とした。(2) 接種方法は、第1群は第1次接種として、SM感性 Frankfurt 株の100mg/ccの濃度の菌液を作り、これを $\frac{1}{2}$ 注射針のコンドリンの先端に附着させて、注射針の内部にひそめ、これを海鼠の右胸壁より経皮的に肺内に刺入した注射針の内部より、コンドリンを肺実質内に挿入して、菌液を接種した。コンドリンは、その後注射針内に納めてから抜去した。次で3週間後ツベルクリン反応の陽転をたしかめ、初感染後1ヵ月目に、同様の方法でSM耐性株菌を左胸壁より肺内に接種した。第2群はSM感性 Frankfurt 株を右胸壁より、第3群はSM耐性 Frankfurt 株を左胸壁より接種してそれぞれ3週間後、ツベルクリン反応を行い、その陽転をたしかめた。(3) 第1群は重感染後、また第2群および第3群はそれぞれSM感性菌あるいはSM耐性菌接種後1ヵ月目からSMを体重kg当り40mgの割合で連日注射し(ただし、1週間を6日として)1週より10週ないし11週に至るまで、各週1頭屠殺剖検した後、肺・肝・脾とリンパ腺を取出して磁製乳鉢で磨砕し4%苛性ソーダ水で前処理を行い、SMの0 γ 、10 γ 、100 γ 、1,000 γ 含有の3%第一磷酸加里培地に培養し、6週間後判定した。(4) 剖検所見および培養成績の判定は前報までの基準に従った。実験成績(スライド)：第1群は第1表のaとbに示す通りで、SM治療6週以後の剖検所見は5週目までの例に比較すると、内部臓器においても、リンパ腺においても少なくなる傾向を示した。培養成績は感性菌についてみると5週目までの例では肺・肝・脾ならびに肺門リンパ腺に、一部遠隔リンパ腺にも認められたが6週以上の例においても7週目の右鼠径腺、8週目、10週目の肝、10週目の腸間膜腺、11週目の右肺および右鼠径腺にわずかながら認められた。次に重感染せしめたSM耐性菌の侵入度をみると、SM治療を行わなかつた例では肺・肝・脾ならびにその所属リンパ腺にはもちろん、少数ながら遠隔リンパ腺にも認められた。一方SM治療例では1、3、9週を除く各週において極めて少数ではあるがSM耐性菌を認めることができた。第2群は第2表のaとbに示すようにSM治療を行わなかつた例では両肺・肝・脾はもちろん体内のすべてのリンパ腺において病変も接種菌も、共に著明に認められた。ただそのうち左腋窩腺、左右鼠径腺、腸間膜腺等の遠隔リンパ腺はその他のものに比べ、病変も接種菌も少なかつたようであつた。次にSM治療6週以後の例は5週目までの例に比べ、病変も集落数も少なく7週目の例においては右鼠径腺が米粒大2コ、腸間膜腺が半米粒大1コに腫脹しているのみであり、培養成績をみるといずれの臓器およびリンパ腺

からも集落は認められなかつた。しかし8週目には再び諸臓器およびリンパ腺に病変の増す傾向を示し、集落の認められる例が出てきた。なおこの第2群では11週目に至るまで10 γ 以上の耐性菌は認められなかつた。第3群は第3表のaとbに示すようにSMの治療効果は甚しく阻害され、病変も接種菌も体内の諸臓器およびほとんどすべてのリンパ腺に認められ、SMの治療効果は認めることができなかった。以上これらの3群の成績を総合すると、重感染菌が初感染菌の接種によつて、体内侵入を阻止されるが、さらにSM治療を行つても、なお体内に重感染菌がわずかながら証明され、SM治療効果が完全でないということがわかつた。しかしSM感性菌による単感染動物においても、この実験で行つたSM治療の方法で完全な治療効果を呈しなかつたことを申し添える。

4. 肺結核症の肺尖限局性に関する研究 貝田勝美・杉山浩太郎・田中健蔵・天本英世・桑野直迪・藤田貞文・坂上益夫(九大附屬結研)

成人肺結核が肺の上部ならびに背部に好発することに関しては、古来より諸説があるが、要約すると、肺尖部がLocus minorisであるということ、肺尖部に菌が附着し易いこと、の2つに大別される。われわれは諸説を検討し、肺結核の肺尖限局性は、先人の諸説の如く単一の理論によりこの問題を解明することは困難であり肺の生理学の複雑な機構の上に立ち、考えうる原因の総合的な組合せによつて、肺尖限局性の成因を考察すべきであることに着目し、この観点に立ち、われわれは、1936年 Medlarが発表した Upright theory および1954年 D.T. Smith, etc.の発表した Stream flow theory を追試しさらに両者の考えを総合し、肺尖限局性に関する実験を行い、いささかの知見を得たので発表する。I) 血流説に関する実験：1) 石松子による実験的肺栓塞。石松子の生理的食塩水による10%浮游液を作り、家兔を正常位、仰臥位、および立位の各体位に分け、さらにこれらを耳静脈注入群および股静脈注入群に分類し、石松子浮游液を0.05~0.06cc注入し、24時間後に屠殺し肋膜下に見られる出血性肺梗塞を肉眼的に上下葉別に数え体位と注入部位による分布率の比を見た。家兔が仰臥位の場合、耳静脈より注入すると、下葉の分布率が増加し、股静脈より注入すると、上葉の分布率が増加する。家兔を立位にすると、耳静脈から注入した場合、上葉の分布率が増加し、股静脈より注入すると下葉の分布率が増加する。すなわち、上下大静脈より血液はいままで常識的に考えられたように、右心室内で充分混合するのではなく右心房まで運ばれてくる経路とその時の動物の体位によつて右心内に流れる血流の血行力学的関係が変化することがわかる。2) 結核菌定量培養法による証明。流バラ死菌ワクチンおよびBCGをもつて感作した体重2~3kgの成熟家兔60匹を用い、流バラ感作群に対してはH₃₇

Rv 5mg/kg, BCG感作群に対しては 1mg/kg を血行性に感染させた。菌注射時の体位はいずれも立位で、注射部位を耳静脈および、股静脈より行い接種後5週までに死亡した実験家兎の上葉尖端と下葉下端の一部を取り秤量し磨碎し、滅菌蒸溜水で100倍に稀釈後0.1cc宛2本の1%小川培地に定量培養し、8週間後に判定し、上下葉の成績を比較した。耳静脈注入立位、耳静脈注入正常位、股静脈注入立位、股静脈注入正常位の順に従つて菌の分布が上葉より下葉に移行する傾向を示した。すなわち、以上のように体位による血流分布の変化が立位にある人間においては血行性に肺上葉に菌の散布を受け易く肺結核の肺尖限局性に対する一因をなしているものと思う。II) 立位説に関する実験：以上述べた如く血行感染の場合その注入部位および体位により菌の附着状態が異なる点と、Medlarの言う立位の場合肺尖がLocus minorisであるということ、を、総合し、結核菌定量培養の項で述べた如く、流バラ死菌ワクチンおよびBCGで感作した成熟家兎60匹を用いこれを4群に分け実験を行った。第1群、立位に家兎を保ち耳静脈より菌を注入しその後毎日8時間立位を保たしたもの、第2群、第1群同様耳静脈より菌を注入その後正常位に放置したものの、第3群、兎を立位を保ち股静脈より菌を注入その後毎日8時間立位を保たしたものの、第4群、第3群同様股静脈より注入正常位を保たしたものである。注入菌量は流バラ感作群には H₃₇ Rv 5mg/kg, BCG感作群には 1mg/kg の生理食塩水菌浮游液および、10%乾酪物質菌浮游液を用いた。〔成績〕1) 病巣の質的変遷の上下葉別比較。3週までに死亡した例は、浮腫充血等肺炎の像が強く各群の間に有意の差は認められない。4~8週間生存例においては、第1群は上葉に最も強く、第2群は下葉に移行の傾向を示し、第3群は上葉に移行の傾向があり、第4群は下葉に最も強く病変を起していた。また注射部位を考慮に入らず、注射後保つた体位によりその病巣進展度を見るに、立位を保たせたものは上葉に、正常位を保たせたものでは下葉に強く現われており、Medlarの立位説と、Dockらの言うLocus minorisの推定を実験的に実証した。III) 組織学的検討：われわれはさらに、家兎肺をフォルマリン固定を行い中心部より矢状方向に切断し、その切断面のパラフィンおよびチェロイジン固定標本作成しヘマトキシリンエオジンにて染色鏡見し、上下葉の病巣の質的比較を行った。第1群は上葉に高度の病変を見るもの最も多く、次いで第3群第2群、第4群の順に下葉に病変の強さは移行し、特に第2群第4群には上葉に強い病変を起した例は1例も認めなかつた。以上の成績よりV. subclaviaのVenen Winkelから結核菌が流れ込んだ場合、人間が立位であるために比較的肺尖に菌が附着し易く、さらに立位を保ち続ける人間の場合には、肺尖はLocus minorisになつ

ていると思われ病巣は肺上葉さらに肺尖に限局してることが充分推察される。すなわちSmithらのStream flow theoryは本実験によりその可能性をえ、またMedlarおよびDockの説をも立証し、さらに肺門リンパ腺の意義を加味した、二次結核症のLymphohaematogenの起り方に1つの立場をうることができた。

5. 各葉肺胞ガス組成と結核菌の発育(第1報) 貝田勝美・杉山浩太郎・長野準・岸川利行・倉富満・天本英世・柴田良一・浦田正知・田中恭之助・茂木鴻一・長田志郎(九大結研)

成人二次肺結核症が主として肺尖部ないしは肺上野に好発限局することについては、古来、細菌、病理学的にまた最近は病態生理学的にも究明せられて、多く先進諸家の報告がある。私達も肺動脈各部の血圧分布より血流分布に亘る研究において、肺尖部では立位において血流の乏しくなることを発表したが、今回はこれらの一環の試みとして、各葉肺胞ガス組成の立臥位時の変化を追求し、併せてそれぞれの肺胞ガス濃度における結核菌の発育状態を観察したので報告する。検査にはカフ付きメトラ氏ゾンデを用い、上葉枝、下葉枝各入口で固定、Endoexpiratory Methodeにて予め真空にしておいた「サンプリング・チューブ」に採気し、ガス分析は、シヨールンデル氏微量ガス分析器によつた。まず健康人12名については、立位で上葉のO₂ val%は、平均15.46で臥位の13.38に比し、2.08多く、CO₂は逆に立位で4.25、臥位で5.45となり、1.20だけ減少し、下葉の場合は丁度反対の結果を示した。これを立位の上下葉別で比較すると、上葉のO₂は15.46%、下葉は13.10%となり、上葉が2.36%高く、CO₂は逆に1.04%低値を示した。これは、つまり上葉特に立位の場合、ガス交換が十分行われないで、そのまま無駄に呼出される無効肺胞換気部分が増加することであり、反面その部位の肺胞血流分布が不良になることが考えられる。すなわち肺尖部がLocus minorisを形成するその一因子になると思われる。また成人二次肺結核が肺尖上野に好発する一因子として立位で上葉のO₂分圧が高いことも、すでに一部で指摘されているが、これを裏付ける実験として、結核菌の発育に及ぼす前述の各葉肺胞ガス濃度における影響を追求してみた。なお各種病型、術後諸例における各葉肺胞ガス組成の変化については、先に第8回結核病学会九州地方会で発表したので、ここでは割愛する。実験方法としては、おおよそ10cc容量のストマイ空瓶を利用し、1%小川培地に2週間後のH₃₇ Rv菌株を、ストマイ瓶1個につき、0.5×10⁻⁵mg宛注入した。成績はすべて培養3週間目におけるコロニー数をもつて計算し、菌の発育状態を知る一つの節とした。そして諸種ガス濃度の分類は次の8種類を作つて、比較対照とした。1) O₂7%, CO₂1% 2) O₂7%, CO₂7%, 3) O₂13%, CO₂5%, 4) O₂15

%, CO₂4%, 5) 外気(対照), 6) O₂25%, CO₂1%, 7) O₂25%, CO₂7%, 8) O₂100%。実験成績は対象とした外気の場合, コロニー数は平均 6.8個で, これを 100%として他の群と比較してみた。すなわち上下葉の肺胞ガス濃度に近い 3), 4), 群ではコロニー数 7.1, 6.8個で, %で示すと 96.7%と 92%でほとんど同じ値を示し, 有意の差を認めなかつた。次に O₂100%の高濃度 O₂分圧下では, 菌の発育は全然みられず, O₂25%の 6), 7), 群でも共にコロニー数は著しく減少を示した。しかしこの 6), 7), 群の中でも CO₂1%の 6) 群より CO₂7%の高 CO₂分圧下の 7) 群で菌の発育抑制がより強く認められたのは注目に値すると考えられる。このことは O₂7%で CO₂濃度が 1%と 7%である 1), 2), 群でも同様の差がみられた。また菌の発育をみた例では, 培養 3 週間後の培地内ガス濃度を分析した結果, O₂ の著明な減少と CO₂ の相当の増加を認めた。一方, 菌を注入しなかつたものでは, O₂, CO₂共に軽度の変化しかみられず, 密封状態を確かめたと考える。以上の成績より次のことが考察される。すなわち, 1) 結核菌の至適ガス濃度は, 肺胞ガス組成である O₂13~16%, CO₂4~5% でよく発育し, Novy や宇賀による O₂至適濃度 40~50% とはやや異なっているが, 海老名の成績には近い。これは実験方法の違いもあるであろう。2) もちろん, 上下葉別の肺胞ガス濃度では有意の差を認めなかつた。したがって Martin や Mattson らが推論したように, 成人二次肺結核が肺尖上野に好発する一因子としての肺尖部 O₂ 分圧が高いということは, なお検討の余地があると思う。3) また, 2), および 7), 群で結核菌の発育が抑制される傾向を認めたのは, 共に高 CO₂ガス分圧も関与しているものと考えられ, このことは CO₂6%で菌の発育はかえつて抑制されると述べた Corper の成績と類似している。なお, 今回は各葉肺胞ガス濃度を中心に限定したので, 各ガス濃度, 各菌株, 各種培地については, 今後詳しく検討して報告したい。

〔追加・質問〕 辻本兵博(奈良医大第 2 内科)

CO₂分圧, 7%で結核菌の増殖が抑制されると御報告されたが, われわれの実験成績からは, おそらく, 空气中, 継代の研究室保存株を用いたためと考えられる。もし生体病巣よりの分離菌(高濃度 CO₂を利用する菌)を用いると, CO₂7%では, 菌増殖抑制は起らないと考える。

〔回答〕 菌株は H₃₇Rv で培地内連続接種菌で培養後 2 週間目を使用している。

6. 結核素質に関する研究 平林隆夫・永島真佐恵

(東京慈恵会医大林内科)

結核に対する一様な感染に対して, その発病罹患が諸条件によつて著しく影響せられることは, 常によく経験されることである。すなわち, 自然治癒と進展悪化とが,

如何なる要約によつて決定的に分かれるものかということが, 結核の発病以前からの予防対策上の根本的な課題である筈である。今回は結核に罹患し易いならぬかの素質傾向を臨床的に予見する方法を考案したのでその概要を報告する。方法ならびに成績: (1) さて, 結核素質の濃厚さの程度は結核が発病した後になつて, 初めて確認されたものとなれば, 結核性既往症, 家族歴等を幾多の家系について調べれば, それらの有るものはないものに比べて概して素質が濃厚であるものと見做しうるのである。つまり, 漠として捕捉し難い内部的な反応様式の特異性を外面から素質の現われとしてすなわち視診上の特徴として探し出す訳であるから, 結果から見て過去に結核を有していた家系の本人等に共通する特徴を求めようにした次第である。約言すれば結核性既往症家族歴等のあるものをその素質濃厚のものに見做す訳である。すでに整理のついた 3500 家系について述べれば, 3 親等以内ここでは両親, 同胞ならびに両親の同胞等に結核家族歴のあるものは表 1 の 1 に示すごとく, 本人の既往ならびに現在に結核を有するものが著しく多い。ただし家族内感染を疑わしめるものは一切除外した筈である。(2) 次に結核患者には皮膚色素の分布異常が著しくしばしば認められることから色素の不完全脱失斑すなわち白斑に注目して見るとまず白斑の特徴は図のごとくである。それと本人の結核性既往症, 現症, ツ反応, 家族歴等との関係を調査したところ表 1 の 2 に見るごとく, 白斑と本人の結核とは関係の深いことが判り, 表 1 の 3 のごとく, 白斑はツ反応陽性者に多いがその陽性あるいは陽転の徴候ではなく, さらにまた表 1 の 4 のごとく, 白斑は結核家族歴との間に密接な関係が認められる。これらのことから白斑は結核性魚田, つまり結核の発病し易い素質の現われであると考えられる。(3) しかるに色素脱失斑の正反対の色素沈着斑すなわち肩胛部の色素斑が結核患者に著しく多いところから, 今回はこの色素斑に注目して種々の関係を求めて見た訳である。まず色素斑の徴候は図のごとくであり, これと本人の結核との関係は表 2 の 1 に見るごとく, 色素斑のあるものには明らかに結核が多く, 表 2 の 2 のごとく, 結核家族歴と色素斑とは相互に関係が深く, 色素斑もまた結核の発病し易い素質の現われの一つであるらしいことが判明した。しかるに白斑と色素斑とは少なくとも著明な同向性は認められず, 表 2 の 3 のごとく, かえつて合併するものが少なく, これらは互に独立した結核素質の現われであるかのごとくである。しかし白斑と色素斑との組合せと本人あるいは家族の結核について比較して見ると表 2 の 4, 5 のごとく, 両者の徴候を併有するものが, 本人, 家族の結核と最も密接な関係を有しいずれをも認めぬ者の家系が, 最も結核を保有する率が少ないようであり, すなわち白斑や色素斑等の皮膚色素の分布異常は結核素質の徴候である

と考えられる訳である。(4) 次に家族歴を有するものに発病者が多いことはすでに述べたが就中表3に見ることく本人の同胞に家族歴ある場合が最も重大であり、またその数の多い方がさらに重大でありまた表4のごとく、親に結核がある場合には子供の罹患者が多く、さらに両親の系統では母系結核家族歴の方が重大である。(5) 次には、結核の進展増悪期には尿 Millon 反応 Indican 反応ならびに Danis 反応等が陽性になることが、しばしば経験されるが、結核家族歴と、これら尿反応との関係を調べた結果が、表4の3のごとくであり、結核の増悪期には、特に Danis 反応はその Ether 層が帯紅紫色を呈するのに比べて、結核性魚田あるものと考えられる家族歴保有者の尿は Thyrosin 代謝異常の予想に反して Millon 反応は陰性であり、また Danis 反応は淡紫色に呈色するものが多く、Indican 反応はかえって陰性となるものが多いことを知りえた訳である。断案：ここに私

共は今回、感染を受けた個体が発病し易いものから、発病し難いものに至る素質的傾向の相異を簡単に識別するために、発病し易いと考えられる数多くの個体の呈する共通点に着目して、その発病以前からその危険性を予知する手段を考案した訳である。結核家族歴のあるものは、本人も結核を有する率が圧倒的に多いから結核家族歴に密接な関係を有する視診上あるいは検査上の反応の特徴の2つ以上を呈する場合はそれらのいずれか1つを有する場合よりも結核家族歴に一層関係が深い傾向があるから、結核性魚田に snntropic な特徴の2つ以上を具える場合を phthisiotropic syndrome と称することが適当であるとする次第である。以上結核性魚田の特徴、特に皮膚色素の分布異常すなわち白斑や色素斑を結核素質の現われと解した場合、診断学的に幾許か有用であるものと信ずる。

シンポジウム(1) 発病

7. 既陽性発病に関する臨床的研究 木下次子・東義国・草光宜平・浅羽陽・大里敏雄・小熊吉男・遠藤昌一 (結核予防会渋谷診療所)

I 対象および方法：昭和20年より26年8月までに結核予防会渋谷診療所に来所せる者20,000名中より、直接撮影にて無所見でツ反陽性、BCG歴のない者、および石灰化初感染巣(岡氏病型X型)のみを有する者を選出し、手紙で来所を求めてX線直接撮影を行い6~11年後の発病状態を調査した。住所変更のため手紙の返送されたもの約30%、来所者は32~38%で本集計の対象となった者は既陽性無所見283名(男144,女139),X型348名(男175,女173)である。なお対象の約30%の非来所者に対しては10%の任意抽出により訪問調査を行って来所者に発病歴の偏りのないことをたしかめた。次に対照として比較的感染機会が多いと思われる結核予防会結核研究所および保生園の従業員中より同様に選出した既陽性無所見53名、X型26名についての発病率を同時に調査して一般外来での成績と比較した。II 成績：(1) 一般外来では表1のように既陽性無所見者からは283名中発病18名、発病率は平均年間0.87%、X型からは348名中発病17名、発病率は平均年間0.7%でいずれも男女間に差はない。対象の約85~90%は初診時年齢が30才未満であるが、初診時年齢15才未満と16才以上の2群間でみても10才未満と11才以上の2群間でみても発病率の差

は認められなかった。最終検査時年齢別にみても15才未満と16才以上の間に有意差はない。(2) 結核保生園での成績。表2のように既陽性無所見からは53名中発病5名、平均年間発病率1.3%、X型からは26名中発病2名、平均年間発病率1.04%である。これを一般外来での成績と比較すると、既陽性無所見、X型とも両者間に有意差なく、既陽性無所見者群とX型所有者群との間にも有意差は認められなかった。(3) XAの大きさ、位置、数による発病頻度。XAを肺尖、上野、中下野に分けて発病率を見ると、平均年間発病率2.48%、1.08%、0.57%となり肺尖および上野に発病頻度の高い傾向がみられる。大きさを~2.5mm、~5mm、~10mm、10.1mm、数を1、2、3、以上の各群間で発病率を比較したが有意差は認められなかった。(4) XBについて。石灰化が気管支肺腺のみの群と傍気管支腺迄及んでいる群との間にも発病率に差はない。しかしこの場合大きさは考慮に入っていない。(5) XAと病巣の位置的關係。XAを有する発病例19例について病巣とXAの位置的關係をみるとXAと同側同肺野に発病しているもの9例(47.0%)、同側で異肺野3例、同側肋膜炎1例、両側1例、反対側に発病の5例中1例はXAと反対側でXBとは同側であり、したがって、X型と全く反対側にのみ発病せる症例は19例中4例で他の約80%はXAまたはXBと同側に発病しており、またXBのみを有する発病例3例はいずれもXBと

同側に発病している。(6) 肺外結核の頻度。来所者中、問診により肺外結核を有する者が、無所見者中より4名、X型より3名が認められ、療養所群ではX型から2名あり、いずれも胸部X線所見には異常は認められなかった。Ⅲ 結語：① 一般外来と比較的感染機会の多いと思われる療養所従業員との間で既陽性発病率を比較したが有意差は認められなかった。② 既陽性無所見者とX型所有者の間にも発病率に有意差を認めない。③ XAを有する発病例ではその約80%はX型と同側に発病をみていることはこれら発病例が石灰化初感染巣となんらかの関連のあることを示すものと思われる。④ 既陽性発病率が各年令層を通じ0.5~1.0%に認められることは全員の定期的な健康診断の必要性が痛感させられる。

8. 既陽性発病の頻度と発生機転 駒野丈夫(東京郵政局保健課) 中村正夫・鈴木龍郎(同健康管理室) 植田洋一(東京中央郵便局健康管理室) 山本宗三(浅草通信診療所)

前年にひきつづき集団における既陽性発病と陽転発病の実態を追求し、その発生機転の解明に努力した。対象集団は都内の大部分の郵便局および郵政局監察局の計40局12522人に殖やし、観察期間は昭和24年4月から31年12月まで7年半に延長した。X線の有病総数1638例(全人員の13.8%)をえ、そのうち1112例(有病総数の67.9%)は観察開始時すでに有病、61例は採用転入時すでに有毒、残りの観察期間中の発病465例を検討分敷し、既陽性発病294例、陽転発病150例、不明21例の結果を得た。既陽性陽転両者の発病の比は66:34であり、前回29年までの成績の60:40に比し、既陽性発病の占める割合が増加し、健康管理における既陽性発病の重要性が増大した。その頻度は年間全人員に対し0.3%、既陽性者に対し0.4%弱である。発病者のツ反歴を調べると、陽転期判明例203例、最初から陽性の例241例である。陽転期判明例中1年以内の発病106例、2年目の発病44例で、陽転後2年目までの多発が著明であるから、これを初感染の直接的影響による発病として陽転発病とし、陽転期を2年とすることができる。陽転後3年目発病3人、4年目12人、5年目5人、と、16年目まで発生は毎年跡を絶たない。最初から陽性の例も3年以後20年まで多数ある。このように長年ツ反陽性で発病するものは多数あるのである。発病の年次の推移をみると、陽転発病では26年以後毎年著明に減少し、30年31年に特に著明である。自然陽転明らかなものについて別に調査した成績では昭和25、26年5%(11:183)、29、30年2%(3:153)の結果であった。既陽性発病については年度による動きはほとんどないものごとくである。年令別の発病率は、7年半の総計陽転発病では15~20才5.1%、21~25才3.2%、26~30才2.1%で、30才以上は非常に少なくなる。既陽性発病では、15~19才2.3%、20才以後40才まで30

~35才を除き3.0%40才以後漸減し、56才以上少し増加する。病巣部位は陽転発病では肺尖鎖骨下等上野が70%、中野が20%、下野が10%、であり、既陽性発病では上野88%、中野11%、下野1%である。すなわち肺尖部限局性は陽転発病でもかなり高度にみられるが、既陽性発病ではそれがさらに高度である。初感染巣はほぼ肺の各部に平等に分布しているから、この肺尖鎖骨下の病巣は初感染に早期にできたものでも転移性の2次巣ということになる。すなわちいわゆる続初感染性初発病巣である。同様の意味から既陽性発病の肺尖鎖骨下病巣も2次巣ということになり、大部分内因性発生である。すなわち原発巣は、あるものはその部位またはその近接部位にそのまま進展するが、他のものは肺尖鎖骨下に主として気管支性に早期に転移して進展し、X線に写るほどに大きい病巣は陽転発病となる。転移した病巣の中にはX線に写らぬ小病巣も多数あり、これが長年そのまま潜伏しそれがあつた時期になんらの因子により急にまたは徐々に進展してX線に写るほどに拡大した時既陽性発病として認識されるものと考えられる。このように既陽性発病の本態はX線に写らぬ程の潜伏性小病巣があつた時期に急に拡大進展してきてX線に写るようになることにある。このように進展拡大してくるから間接撮影でも必ず撮れることができる。次に発病因子として勤務条件をみるため主として精神労働をして室内勤務する内勤と主として軽度または中等度の筋肉労働をする外勤とに条件の一定している現業36局を分けて観察した。内勤4399人、外勤4080人で、陽転発病は7年半の合計内勤85例(1.93%)外勤15例(0.37%)、すなわち内勤は外勤の5倍以上の発病率であり、これは内勤は若い年令層のものが外勤のほぼ2倍いる点を考慮しても2倍半の高い率ということになる。既陽性発病についてはそうした考慮は不要であるが、内勤124例(2.81%)、外勤45例(1.10%)の発病で内勤は外勤のやはり2倍半の発病率である。すなわち精神労働をするものに発病が多いのであり、さらに純粋管理事務を行い最も精神疲労を起すと思われる郵政局(1208人)では既陽性発病49例(4.06%)で明らかに高率である。次に既陽性発病の因子と思われる事項8項目を選定してアンケートを取つたところ、(a) 勤務に過労を感じた(内外勤)54.4%>対照34.2% (b) 娯楽に多くの時間を費した(内勤)15.5%>対照8.6% (c) 精神的過労があつた(内外勤)39.6%>対照29.6% (d) 睡眠が不足であつた(内勤)38.0%>対照28.8% (e) 帰宅時労働することが多い(内勤)42.3%>対照32.6%(外勤)51.6%>対照26.8% (f) 起床時だるいことが多い(内勤)31.0%>対照23.3%(外勤)45.2%>対照8.9%のように、精神的過労、私生活の不規則、疲労の蓄積等に関する事項において明らかに対照群より高率の自覚を有し、すべて有意差があり、これら事項が

既陽性発病の一因子であることは明らかと思われる。

9. 新規病巣発見者の耐性検査 千葉保之・有賀光・木内達彌・細田裕・実川浩(東鉄東京保健管理所)

緒言: 東鉄保健管理所では、長年にわたり鉄道従業員の集団健診を実施してきたが、昭和29年より集団健診の結果新に病巣を発見された者の喀痰について、結核菌のSMおよび INAH に対する耐性検査を行つている。現在まで以下のような成績を得た。検査方法: 小川氏の3% KH_2PO_4 培地に SM $1\gamma/cc$ $10\gamma/cc$ $100\gamma/cc$ および INAH $0.1\gamma/cc$ $1.0\gamma/cc$ $10\gamma/cc$ になるように薬剤を混入し、各濃度のもの2本宛さらに対照として薬剤を混入しない培地2本合せて計14本を1症例に用いて、主として直接法により耐性の検査を行つた。検査対象: 昭和29年以後の新規発見患者中主として浸潤型の病巣をみとめたものを対象とし、その数は250例であつた。そのうち結核菌陽性のもは74例であつた。対象の250例の「ツ」反応歴をみると、230例は既陽性で「ツ」反応陽転時期は明らかでなかつた。20例は最近に陽転を確認したものである。成績: 1. 250例中結核菌陽性のもは74例であつた。2. 結核菌の発育をいくらかでもみとめた SM-INAH 含有の最高濃度からみると、SM含有培地に全く菌の発育をみとめなかつたものは74例中50例、SM $1\gamma/cc$ で19例 $10\gamma/cc$ で4例 $100\gamma/cc$ で1例で菌の発育をみとめた。INAH 含有培地に全く菌の発育をみとめなかつたもの72例。 $0.1\gamma/cc$ で1例、 $1.0\gamma/cc$ で1例に発育をみとめた。3. 対照と同程度またはそれ以上に多くSM含有培地に菌の発育をみとめたものを見ると、SM $10\gamma/cc$ で1例、 $100\gamma/cc$ で1例であつたが、INAH 含有培地においては対照と同程度に発育をみとめたものはなかつた。4. 検査対象例の病巣発見とされた時よりも以前の間接フィルムをみなおすと、76%に病巣をうたがいがいた。以上より、SM $10\gamma/cc$ の耐性を示した2例も自然耐性菌の存在も考え合せる耐性菌の再感染とは考えることは難しい。

10. 接種結核症8年後に発病した肺結核症の4例について 田村政司(國療兵庫) 佐川一郎(京大結研) 岩崎龍郎(結核予防会結研)

11年前の昭和24年5月兵庫県下の一農村で、腸チフスクチンの注射が行われた。そのさい人型結核菌による接種結核症が集団的に発生した。われわれは現在まで検診を継ぎ、局所変化を生じた102名についてレ線検査を年2回ずつ現在まで23回にわたつて行い、それと共に肺外結核症の有無も調べた。局所変化を生じた後の発病状況を初発と続発とに区分すると、初発の発病例は24例、続発したものは20例で、つまり発病者の実数は24名、のべにすると44例になる。8年目までの発病については第29回の本会に報告したので、それ以後の肺結核発病例について述べる。第1例20才男。接種局所は切開を、

所属腋窩リンパ腺は摘出を受け治癒している。ツ反応は4年7月目に陰性を示したが、翌年から再び陽性となつている。1年4月目、右中野に一過性浸潤を認めたことがある。1年4月上旬頃より軽い全身倦怠感と右側胸痛があり、31年5月レ線写真で右鎖骨下の小葉性浸潤と右胸膜炎を認めた。溯つてレ線写真を精査すると、30年には撮影していないが29年11月すなわち接種後8年6月目のもの右鎖骨下に小さな浸潤像のあるのを発見した。この間本人は29年は高校野球部の主将として、30年には会社の野球部で活躍していた。頻回の喀痰培養を行つたが毎常陰性で化学療法で鎖骨下の浸潤像も漸次吸収されつつある。第2例20才女。接種局所は切開したが、小指頭大に腫脹した所属腋窩リンパ腺は漸次縮小し触知し難くなつた。ツ反応は毎年陽性に経過しており肺野にも異常所見を認めたことは一度もなかつた。30年9月すなわち接種後9年4月目ころより、咳嗽と粘液性喀痰が多く出るようになったと訴えて30年10月来所した。レ線写真に病的陰影を認めないが、血沈は1時間58、念のため喀痰培養を行つたところ結核菌を立証した。断層撮影、斜位方向の撮影でも病的陰影を認めず気管支鏡所見にも認むべき変化はなかつた。その後の頻回の喀痰培養は陰性に終つた。化学療法を行つたところ2ヵ月後には咳嗽喀痰は全く消失し、血沈値も漸次正常値となつた。第3例17才女。接種局所は切開を、所属腋窩リンパ腺は摘出を受け治癒している。ツ反応は7年7月目に一度疑陽性となつたが、翌年から再び陽性である。レ線写真には一度も異常陰影を認めたことはなかつたが、30年11月すなわち接種後9年6月目に左上野に広い浸潤像が出現した。自覚症状は全くなかつた。31年1月喀痰中結核菌を培養にて立証した。通学しながら化学療法を行つていたが、修学旅行後にシユープをきたし、目下入所加療中で、浸潤像は漸次吸収しつつある。第4例22才男。接種局所は切開を、所属腋窩リンパ腺は摘出を受け治癒している。2年7月までのツ反応は陽性である。これまで一度もレ線写真に異常所見を認めたことはない。自覚症状は全くなかつたが、31年3月集団検診で要精密検査といわれ、4月右鎖骨下に小葉性浸潤を認めた。溯つてレ線写真を精査すると30年11月すなわち接種後9年6月目のものに微細な浸潤像を発見した。喀痰中の結核菌は毎常陰性であるが、陰影は外来での化学療法中一時空洞像を示したことがある。入所せしめさらに化学療法を行い良好な経過をたどりつつある。以上、接種結核症に罹患し、接種局所および所属リンパ腺は治癒して、健康に生活していたものから、8年6月以後になつて肺結核を発病した4例について報告した。

〔追加〕 佐川一郎(京大結研)

既感染レントゲン正常の者が青年期に肺上野に病巣が出現している理由は不明である。

11. 石灰化巣と二次巣の発生との関連について 山木一郎 (結核予防会神奈川県支部)

「ツ」反陽転者からの発病頻度が高いことはすでに知られているが、陽転後長年経過した無所見者からのいわゆる既陽性発病も実際上少なくないように思われる。ところが最近B・C・Gの普及によつて「ツ」反陽転の確認が甚だ困難となつて来ているので、肺内および肺門の石灰化像を指標として既陽性発病について検討してみた。観察の対象は昭和27年9月以後の満3年間に集検および外来にて「レ」線直接撮影によつて石灰化像(岡氏X型)の認められた1460例で、男687例女773例である。このうち石灰化像のみのもの1131例(A群)、二次巣を有するもの329例(B群)の両群に分けて「レ」線像の差異を調査した。A群ではXAのみのもの302例、XBのみのもの208例、XAB 621例、B群ではXA 63例、XB 72例、XAB 194例であつた。XAについて見ると、個数はA群923例中、1個のもの66%、B群257例中、1個のもの60%で、2個以上のものはB群にやや多いが有意差はない。形状を円形、楕円形、不正形、有尾形に分けて観察するとA群では不正形のものB群より多い。(有意差あり)位置を見るとA群では肺尖および上野に多くなつてゐる。さらにA群をB・C・G接種の有無によつて分けて見ると、接種群では非接種群よりさらに肺尖および上野に多くなつてゐる。B群でも同様であるが接種群が少数で有意差とはいわれぬ。大きさを長短径の平均について見るとA群の方が大きく、肺尖のものが特に両群の差があるように思われる。XBについて見ると、個数はA群829例中、1個のもの48.3%、B群266例中、1個のもの42.5%で、2個以上のものはB群にやや多いが有意差はない。形状および位置は両群に差がなく、B群にポタロ腺がやや多く認められるように思われる。大きさはA群の方がやや大きいように思われるが有意差はない。肋膜癒着はA群に34%、B群に45%で明らかにB群に多いがこれは二次巣のためと思われる。両群共石灰巣と同側に多い。B群における二次巣の位置は右 S_1S_2 左 S_{1+2} が多数(80%)を占め、石灰巣と同側のものが多い。二次巣を病型別に見ると、男女差が認められ女では30才以上で硬化型が浸潤型より多いが、男は30才以後も浸潤型が多い。これは女で30才以後新発生が少なくなるためではないかと思われる。A群中年1回以上直接撮影を行い、1~8年経過を観察できたものが328例あつたが、このうち観察中新らしく二次巣出現を認めたものは14例(4.3%)で20才前後が多いように思われた。上述の14例以外に二次巣の発見後以前の写真を再検討して見落しと考えられたもの8例があつたが、これらの見落し例より小さい病巣または「レ」線可検域外の病巣が、二次巣出現の原因と思われた。

〔追加〕 木下次子 (結核予防会渋谷診療所)

XAの位置に関して、われわれが昭和30年夏、九州炭鉱の全員直接撮影による調査成績では、XAが肺尖および上野にあるものでは50例中、病巣を有するもの15例あり、XAが中下野の群では130例中20例が病巣を所有しており、XAの位置が肺尖および上野にある群の方が病巣所有率が高い傾向が認められた。

12. X線写真所見による石灰化原発巣の統計的観察 渡辺博・八尾猛 (結核予防会第一健康相談所) 今村昌耕・吉武洋海・久野周一 (結核予防会結研)

われわれは結核予防会第一健康相談所および結核研究所附属療養所の外来に健康診断のため来所し、直接撮影を行ったものうち、X線写真所見で石灰化巣(初感原発巣の石灰化とみなされるもの)他には肺門リンパ腺石灰沉着あるいは肋膜癒着像を有するのみで、肺に二次結核病巣を認めないもの1248例を任意に選び、主として石灰化巣の位置、数、形、大きさ等について統計的観察を行った。1248例のうち第一健康相談所の1000例についてしらべると、男が512例女は488例であつた。年齢では20才台のものが42.7%で最も多い。ツ反応は2000倍溶液で、ほとんど全例が陽性であつたが、2例(0.2%)のみが陰性であつた。1000例(1149個)のうち、石灰化巣とこれに対応する肺門部石灰化像を認めたものは537例(664個)肺門部石灰化像を認めえなかつたものは463例(505個)である。石灰化巣1個のみを有するものは、892例で、2個以上の石灰化巣を認めたものは、108例(10.8%)である。このうち2個を有するものは87例(8.7%)、3個は11例(1.1%)、4個4例(0.4%)、5個3例(0.3%)、7個1例、8個1例であつた。また初期変化群の対応した1組の石灰化巣が、同一例において両側肺に認められたものは8例(0.8%)であつた。左右を比較すると右側が643個、左側が506個で右側にやや多い。肺野を鎖骨下縁より上の肺尖部、鎖骨下縁より第2肋骨の胸骨端下縁に引いた水平線までの部分を上野、それより下部を下野と3つの部分に分割して、それぞれに分布する石灰化巣の数をみると、肺尖部に95個(8.3%)、上野271個(23.6%)、下野783個(68.1%)である。形は大部分が円形か楕円形であつて、不整形のものは1149個のうち98個(8.5%)で、このうち直径5mmに達しないものは30個、5mm以上のもの68個で直径の大きなものに不整形が多い。不整形のもの形は塊状、クローバ状、星形、金米糖形等その他さまざまの形をしている。次に、1248例のX線写真上において、ツ反応の大きさを判定するときに用いるカリバーを利用して、石灰化巣の大きさを測定した。直径の数値は長径短径の算術平均値をもつて示した。その結果、直径2mm以上4mm以下のものが大多数を占め、6mmを越えるとその数が急激に減少してくる。最大直径は14mmのものが1個であつた。この石灰化原発巣の大きさを上記の3つの肺野

について比較してみると、横軸に1mmから15mmまでの大きさをとり縦軸にそれぞれの大きさの現われる頻度をとって曲線を描くと、肺下野においては直径6mm以上のものが明らかに多い。そして、肺上野の石灰化巣の大きさの平均値は2.3mmで平均信頼限界は2.2mmと2.5mmの間にある。同様に肺下野では平均値が3.1mmで平均信頼限界は3.0mmから3.2mmの間にある。すなわち上野においては、直径の大きなものの数が少ないのに反して、肺下野では直径の大きなものの数が多い。これは統計学的に有意の差がある。これによつてみれば、肺下野における肺初感原発巣は、肺尖部および上野におけるものよりも比較的治癒し易いものであることが推定できる。なお、X線写真所見で、肋膜軽度癒着像の認められたものは190例で、そのうち石灰化原発巣と同側にあつたものは161例(84.7%)で大部分を占め、反対側に認めたもの18例、両側に認めたもの11例であつた。

[7. 8. 11. 12 に対する追加] 福田安平(東鉄管理局東京保健管理所)

全員直接撮影検査によつた2617名の集団では、石灰巣が533名発見された。そのうち肺野のものは344名であつた。部位別にみると病巣のともなつているものは石灰巣のみのものに比較し肺上野に多い傾向にあつた。

13. 肺結核症における気管支縦隔洞リンパ腺の気管支系に及ぼす影響について 藺田顕友(国療神奈川)

肺結核症における胸腔内リンパ腺の病理学的研究には、極めて多くの業績がある。またリンパ腺が気管支系へ破壊穿孔するという事実は古くから知られているところであり、多くの剖検報告が見られる。一方、気管支鏡検査が肺結核症の診断、治療に広く応用されるようになり臨床例の報告もまた少なくない。かつ、小児に多いとされていた気管支系への穿孔が、成人においても、またしばしば見られる事実であることも、近年報告されてきている。しかし、Schwartz その他、少数の報告を除けば、ほとんどが穿孔の事実のみの、1例報告の文献であり、病理組織学的検索を加えたものは、極めて少ない。私は、国立神奈川療養所において、135例の結核屍剖検例を検討し、気管支縦隔洞リンパ腺の気管支系への影響について、病理組織学的に検討した結果について報告する。

1. 検査材料：昭和18年より28年までの剖検例で、大部分は第二次結核症死亡例であり、男が113例、20才代が70%、30才代が17%である。2. 気管支縦隔洞リンパ腺の気管支系に及ぼす影響：Schwartzはその影響を4つに分類している。私もそれに従つた。(a) 圧迫。小児では、腫脹リンパ腺による気管支狭窄あるいは無気肺はしばしば見られるが、成人では比較的少ないとされている。135例中、気管支分枝腺の高度腫脹例は60例であつたが、圧迫のみによる気管支狭窄を認めたものは

なかつた。また気管支肺腺の高度腫脹例は62例に認められたが、肺葉および区域気管支以下に圧迫性狭窄を認めたものは23例であつた。しかし、その程度は比較的軽く、半数以上は正常内径の半分以上であつた。(b) 滲透(penetration)。リンパ腺の結核性病変に続発して、リンパ腺周囲炎を発生し、その炎症性変化が、連続的に気管支周囲ならびに気管支壁に滲透している状態を言い、気管支内穿孔の前段階である。135例中16例(12%)に見られた。Schwartzは肺結核に対する、個体のアレルギー状態に関係するともいつている。私も、リンパ腺自体には、必ずしも高度の乾酪化を認めない症例にも滲透を認めている。一般にリンパ腺被膜を越えて、小円形細胞浸潤が、気管支粘膜下結合織内へ侵入している像が明瞭に見られる。また肉眼的に必ずしもリンパ腺被膜の破壊を伴わない例においても、組織学的破壊像を認めることが少なくない。(c) 穿孔。Uhlingerは瘻孔性穿孔と広範性穿孔とに大別している。7例(6%)に見られたが各例の穿孔部所見は極めて区々である。リンパ腺空洞はなかつたが、リンパ腺が、直接気管支内に突出あるいは露出している症例が2例、気管支の深い潰瘍性瘻孔形成が4例、小粘膜瘻が1例である。すなわち粘膜面にかなり高度の潰瘍を有し、軟骨の破壊も認められ、明らかにリンパ腺との交通が見られるものから、肉眼的には極めて小さな粘膜潰瘍を有し、組織学的検索によつてのみ、結核性病変による滲透性穿孔を認めるものに至るまで、種々な程度の差が見られる。これは、各症例において結核性炎症に対する組織の反応程度に相違があること、リンパ腺の結核性病変進展の時期に相違があるためではないかと考えている。(d) 癩痕。局所の気管支粘膜に極めて小さな潰瘍を有し、リンパ腺周囲の滲透性病変との間に、癩痕を有する2例を認めた。これらの例は、かつてリンパ腺穿孔が存在し、穿孔部が部分的に治癒過程を示しているものと考えられる。また5例にリンパ腺穿孔後の癩痕を認めた。3. 気管支縦隔洞リンパ腺と気管支系に潰瘍を認めた症例は110例であり、43例は軟骨破壊を伴う深い潰瘍であつた。その深い潰瘍の直下に、腫脹あるいは乾酪化リンパ腺の存在を認め、肉眼的にリンパ腺と密接な関係があるように思われた症例は38例で、組織学的に16例にリンパ腺病巣からの滲透を認めた。従来、気管支結核の成因に関しては、多くの報告がある。連続感染説は、肺病巣に近い気管支潰瘍の成因としては、当然考えられるところであるが、単発性あるいは、辺在性潰瘍の成因を明らかにしているとは考えられない。また接着感染説は最も有力であるが、潰瘍形成の機転として、結核菌が侵入しうる何らかの粘膜変化が必要であるとしている。私も、結核菌が単に気管支粘膜に附着しただけでは、気管支潰瘍は出現するものではないと考えて

いる。このような粘膜変化をきたさしめる因子は、種々あるであろうが、有力な誘因の一つとして、リンパ腺病変の気管支に対する直接的影響を考慮する必要があると思われる。もちろんリンパ腺の気管支内穿孔は、必ず気管支潰瘍を形成するが、穿孔がなくとも、乾酪化リンパ腺からの滲透性病変の波及により、気管支粘膜の局所アレルギー性変化が起り、局所抵抗性の減弱をきたしうるのではないかと推測している。単発性あるいは辺在性気管支潰瘍の成立には、かかる機転による誘因が、接着感染を容易ならしめる場合があるのではないかと考えている。

14. 結核性リンパ腺の気管支穿孔の病理解剖学的研究 足立達 (北研附属病院)

肺門リンパ腺の気道への穿孔の問題は10年来病理学上では Schwartz 臨床上では気管支鏡検査を行つた諸家により重要視されるようになった。わが国でも剖検側で岩崎、北、島村らの報告はあるが私は下記の方法で特に詳細に本問題を検討した。1. 検査対象：結核予防会保生園の剖検例中昭和23, 24年度を主体として、男40例女29例計69例を検索した。結核屍67非結核屍2例で年齢1才1, 11~15才1, 16~20才13, 21~30才43, 31~40才7, 41~50才3, 51才以上1例である。2. 検査方法：肺、縦隔臓器の一塊を前額方向に約5mm厚さに切り、初期変化群リンパ腺巣とランケ第二期巣を求め、次に気道壁を検査し、穿孔またはその疑のあるところはもちろん、リンパ腺巣と気管支壁の強い癒着部をできるだけ連続切片法により検査した。3. 成績：①肉眼的に穿孔を確認できたもの6例(8.7%)で、組織学的に穿孔または同癒着を確認できたものは、炭粉沈着が気管支壁に露出している5例の全例、穿孔の疑ありの1例、肉眼的には疑いなくリンパ腺巣と気管支壁の強癒着例中2例である。すなわち穿孔と同癒着のある例は計14例(20.3%)で、結核屍では13例(19.4%)になる。その内訳は穿孔6例、癒着4例、両者共存2例、肺内小気管支へ穿孔1例である。②上記14例の穿孔数は15、同癒着11、Penetration 1 肺内小気管支穿孔1計28個である。穿孔、同癒着数は1個が最も多く9例、2個1例、3個2例、5個6個1例ずつである。③28個中肉眼的に穿孔確認9個と気管支壁に炭粉沈着露出9個は組織学的にも前者は穿孔、後者は同癒着であるが、穿孔、同癒着の疑あり(リンパ腺巣と強い癒着がある気管支壁に潰瘍、軽い陥没、小穴のあるもの、気管支壁に乾酪性変化の及んでいるもの、リンパ腺巣の軟化融解のあるもの)23個では穿孔6、Penetration 1、計7個(30%)が、リンパ腺巣と気管支壁とが強癒着部位50では穿孔1、同癒着2計3個(6%)が組織学的にそれぞれ確認された。④穿孔、同癒着の部位は気管1、主気管支では右1、左4、肺内気管支では右13左9である。⑤穿孔15個では広面性12、瘻孔3で、5mm以下大

のリンパ腺、同巣にも穿孔はみられ、腺内の乾酪性変化は腺全体を占めることが多く(11/15)、石灰化はない。⑥穿孔癒着では乾酪物質が完全に流出し癒着化したと思われるもの6個、乾酪物質が残存し空洞の閉鎖性治癒に相当するものは5個(4個に石灰沈着)である。癒着型はロート型2、盆地型4、扁平型3、丘状型1、肉眼的不明1である。⑦穿孔にによるリンパ腺空洞は3例(3個)にみられ、1例は肺内小気管支に穿孔し、他の1例の空洞壁は気管支よりの再生上皮で覆われ(化学療法は受けてない)、A⁷動脈の中膜まで炎症性に破壊されている。3個共肺実質に炎症が連続的に波及している。⑧穿孔と同癒着の有無は年齢別、性別、死因別(肺腸等主管内性結核症 7/45, 15.6%, 主血行性結核症 3/14, 21.5%, 手術死%, 非結核屍%に有)治療別(化学療法あり%6.7%, なし12/52 23%に有)、既往に肋膜炎の有無別、リンパ腺および乾酪性変化の大きさ別に特に深い関係を示さない。ランケの第1, 2期の病変のあるリンパ腺数では有穿孔+同癒着例は1個0/13, 2個2/16, 3個2/11, 4個2/7, 5個0/3, 6~10個4/9, 11~15個%, 15個以上3/4例にみられ、特に多数罹患例に多くみられる。次に発病より死亡まで(1年以内37.5% 一年以上11.5%)短い例、感染から発病までが短い例に(1年以内31%, 一年以上4.1%)穿孔率が高い傾向がみられる。⑨穿孔と肺結核症成立との関係では穿孔区~葉域に病巣のないのが1例、極めて軽微なのが1例(必ずしも穿孔のためとはいえないが)ある。穿孔例中肺病変が限局しているか、または最も古い病巣部位が推定可能の5例ではいずれも初感染巣、第二次初発病巣、穿孔は同一肺葉にあり、肺結核症が初感染巣、穿孔のいずれからか決定困難である。他の例は肺病変が複雑で穿孔と肺結核症成立との関係は決定できない。4. 結語：①結核屍69例(非結核屍2例を含む)中14例(20.3%)に結核性リンパ腺の気道への穿孔、同癒着を認めた。②穿孔と同癒着はランケの第1, 2期病変のあるリンパ腺数の少ないかつ病巣の小さい例にもあるが、特に罹患リンパ腺数の多い例に穿孔が多い傾向がみられた。③穿孔から肺結核症が成立することは上記所見からみてありうることであるが、これが肺結核症成立の主径路であるという Schwartz の説は、わが国の穿孔頻度(岩崎9.8%, 北10.9%, 島村4.3%)と本研究の連続切片検査法による頻度からみてわが国ではあてはまらないものと思われる。

15. 変死者の解剖に依る日本人健康生活者の肺における結核性病変の病理解剖学的並に組織学的研究 影山圭三・安見敏彦・吉川富士雄・浜野健二(慶大病理) 中島義蔵(東京都監察医務院)

私共は、成人肺結核症発病の、病理解剖学的ならびに組織学的研究に当つて、肺瘵死例を対象として本命題を究明することが、ほとんど不可能に近いとの結論に到達し

たので、次いで肺癆初期の剖検例、すなわち私共のいわゆる初発肺結核症例を対象に選び、昭和23年以降、東京都監察医務院において剖検された、中毒、災害死等の非結核急性死例の検討に着手したのである。総数11874例中、特に精査した1404例の中から159例の初発肺結核症例を見出した。これらはいずれも撒布巣が少なく、肺の2次結核症としては、比較的初期のものであり、ほとんどすべての例は、肺葉切除例の病巣に比べ、さらに早期のものであった。私共は肺病巣の中で最も大きくかつ最も活動性を示す病巣を初発病巣とした。検索がほとんど完了した100例について、初発病巣の肺区域別の分布をみると、両側上葉殊にS₁およびS₂に極めて高い頻度を示している。(右S₁ S₂計41%左S₁₊₂40%)初発病巣成立機転については、私共の例では、次の3群に整理される。すなわち第I群(初期変化群の増悪拡大によるもの)においては、初感染巣がその儘拡大して初発病巣となった例、および初感染巣の灌注気管支炎巣が初発病巣となった例が多く、他のすべての例においても、初感染巣に菌の撒布源となつたと考えられる陳旧化した崩壊像を認めたものであり、第II群(リンパ血行性によるもの)においては、初感染巣からの管内性撒布がほぼ否定され、静脈角リンパ腺に高度な病変を有するので、同部を介して血行中に菌が輸入したことが容易に想像され、しかも両側上肺野にほぼ同程度の新鮮病巣を認めた。第III群(外来性再感染)は肺およびリンパ腺に完備した初期変化群および二次変化群を有するものであった。陳旧病巣の再燃、およびリンパ腺病巣が気管支に穿孔して生じた初発肺結核例は認めなかつた。第I群が圧倒的に多く98例であり、第IIおよび第III群は各1例ずつである。第I群をさらに3型に分類した。すなわちI型は初発病巣が、初感染巣の拡大によるもので53例、II型は、初発病巣が初感染巣の灌注気管支炎である例で11例、III型は、初発病巣が初感染巣からの管内性転移巣である例で、34例であった。第I群における初発病巣と初感染巣との位置的関係については両者が同一肺区域内にある例76例(77.5%)同一肺葉内にある例は82例(83.7%)、同側肺内にある例は89例(90.8%)であった。わずかに9例において、初発病巣が初感染巣と反対側に認められた。次に幻燈により各群各型の実例の肉眼ならびに組織標本を供覧した。次いで私共は、これら初発病巣の拡大および増悪の機転について検討した結果、A型すなわち主として灌注気管支の方向に拡るものおよびB型すなわち、主として病巣周囲に拡るものに分類しえた。さらにB型は、1. 初期滲出炎の際に見られる肺炎様進展、2. 被膜形成後、被膜周辺に、リンパ行性進展を示すものおよび、3. 病巣の再乾酪化に分類された。100例を総括すると、A型62例、B型2例、両者の混合したA、B型は32例である。換言すれば、私共の例においては、初発病巣のほと

んどすべてが、灌注気管支の方向に拡大、進展することを示すと言える。このことは、初発病巣成立初期における気管支灌注部の病変の有無および程度が、極めて重要な役割を演ずることを推理せしめるので、この推論を実証するために、肺癆例および切除肺を用い、大きさ、および性状が区々である多数の撒布巣について、病巣と灌注気管支との関係を連続切片により追求した結果極めて小さな(粟粒大)病巣においても、しばしば灌注気管支炎を伴うもので、このような小病巣も、初発病巣となりうる可能性を示し、また管内性転移源となりうることが想像される。このことは、初発病巣成立の重要な因子の一として、病巣成立初期における灌注気管支病変の有無および程度があげられることを示すものである。従来唱えられてきた病巣の大きさに関する問題も、この点を考慮して再吟味する必要があると考える。

16. 肺のリンパ系の構造からみた肺結核の発生及びリンパ行性進展 岡田慶夫・柳原正典(京大結核外科療法部) 岩瀬敬治(京都厚生園) 仙田善朗(国療紫香楽園) 磯矢芳泰(大津市民病院)

牛の肺肋膜下リンパ管に色素液を注入すると、スライド⑩のようなリンパ管の形態が観察される。すなわち、リンパ管の最も末梢部は太きの変化が甚だしく、かつ弁を持つていない毛細管網からなっておりそこから流れ出したリンパ液は狭義のリンパ管を経て集合リンパ管に注ぐ。この部分には弁があつてリンパ液の逆流を防いでいる。人の肺のリンパ管においては各部分の外観の特徴はこれほどには明瞭ではない。また人の肺のリンパ管は比較的中枢部においてその管壁にスライド④のような平滑筋が認められることがあるが、大部分がスライド⑩のように一層の内皮細胞に囲まれた管腔である。次に個々のリンパ管の形態については、肺肋膜下リンパ管はスライド⑩のように肺肋膜下の私共が間質層と呼んでいる部位に分布しているが、これを剝離標本について表面から観察するとスライド⑩のように密なリンパ管網を作っている。小葉間のリンパ管はスライド⑩のように小葉間結合織のほぼ中央に位置しており、これを小葉の表面からみるとスライド⑩のように密なリンパ管網を作っている。肺静脈に伴うリンパ管はスライド⑩および⑪のように肺静脈を取り囲んでリンパ管網を作っている。以上述べた肺肋膜下リンパ管、小葉間リンパ管および肺静脈に伴うリンパ管の3つのリンパ管はスライド⑩に示したようにリンパの流れの上から一つの系統と見做しうるのであつて、私共は前にも述べたようにこれを間質系リンパ管と呼んでいる。気管支に伴うリンパ管は、軟骨を有するような太い気管支では、スライド⑩のように気管支軟骨の内側と外側、すなわち、気管支粘膜下と気管支外膜に分布しており、スライド⑩のようにおのおの一層のリンパ管網を作っている。軟骨を欠いている細い気管支ではスラ

イド⑧のように粘膜下に一層のリンパ管網が存在しているだけである。肺動脈に伴うリンパ管はスライド⑨のようによく発達しており、スライド⑩のように肺動脈を密に取り囲んでいる。気管支に伴うリンパ管と肺動脈に伴うリンパ管とはリンパの流れの上からみて、スライド⑩のように一つの系統と見做しうるのであつて、私共は前にも述べたようにこの系統を実質系リンパ管と呼んでいる。最後にリンパ管がどの程度末梢部まで分布しているかという問題であるが、間質系リンパ管はスライド⑨のように小葉内に比較的太い肺静脈枝に伴つてみられるが、細い静脈には伴っていない。実質系リンパ管はスライド⑩のように終末細気管枝附近の肺動脈枝に伴つて認められるが、それより末梢部には認められない。すなわち、肺胞壁にはリンパ管は存在していない。私共は以上述べたような所見に基いて、すでに申し上げたような肺結核の進展に関する考察を行つたわけである。

〔追加 既感染発病の成因に就て〕 近江明(富士銀行衛生管理室)

既感染発病の成因を調査するに当つて重要なことは、(1) ツ反応の陽転の時期を単なる問診ではなく継続的な結核管理によつて正確にとらえている対象をえらぶ(その理由はツ反応についての問診の信頼度が低い事実による。)、(2)陽転後長期にわたつて精密なレントゲン検診を実施している対象をえらぶ(その理由は初感染後に形成される微小な病変をとらえるため)の2点である。嘗て私は主として6×6間接撮影フィルムによつて観察された集団の既感染発病例をさかのぼつて検討したが、微小な病変の場合、間接フィルムでは正常肺紋理とすべきか病的陰影とすべきか客観的に判別しにくい例にしばしば遭遇し、既感染発病の成因を調査研究するに当つて多くの困難を経験した。そこで今回、私が管理している18才から55才までの成人によつて構成される集団の中から前述の(1)、(2)の条件をみたす対象、すなわち陽転の時期を確認し以後3年から5年の間精密に(主として直接撮影で年3~4回検診)観察した784例をえらびX線発病につき検討した結果、全発病例は83例である。この83例の実際管理における病巣発見の頻度は陽転の時期から年度が経過するにつれて低下するとはいへ全年度に及んでいる。すなわち陽転時に7.2%、0.5年15.6%、1年16.8%、1.5年13.2%、2年12%、2.5年13.2%、3年9.6%、3.5年8.4%と緩徐な曲線をえがき4年より急激に下降し1.2%となつている。しかしながらこれら83例をさかのぼつて再検討すると約90%が1年以内にその源となるべき病巣を認め2年度内が7%であり陽転より2年半以内にすべて病巣を発見した。要するに精細に観察した対象をえらんで既感染発病の成因を調査した場合、初発病巣は陽転の時期の近傍に大部分集積している。既感染発病の成因を調査研究する場合には前述の2条件をそなえた対

象をえらぶことが重要であることを痛感すると共にこの研究調査においては、既感染発病の原因が初感染早期に形成された小病巣からの進展であることを示している。実際の結核管理上の病巣発見の時期と再検討による発見時期との時間的ずれについては後にくわしく報告したい。

〔座長報告〕 座長 岩崎龍郎

シンポジウム第一の結論を申し上げる。肺結核の発病すなわちX線で病巣を発見することは初感染時につづいて起る場合以外にもつと後になつても起るということ、これは年間0.3%~0.8%位であることが山木さん木下さん駒野さんから発表された。これを陽転発病に対し既陽性発病と名づける。駒野さんの発表の如く発病率としては陽転発病の方が多いのであるが既陽性者の実数が多いので、既陽性発病の実数は多くなつてくる。駒野さんは陽転発病と既陽性発病の実数の比は40:60最近は35:65となつたと報告した。これは陰性者の多い集団と少ない集団で大きな差があることは明らかで一概には申せない。いずれにしてもツ反応既陽性者にも毎年X線検査が必要だという結論になつたのである。既陽性者からの発病のほんとの様相を把握するためには陽転から出発して長年月にわたる follow up が必要であることを近江さんが追加し、その成績によると、発病はやはり陽転に接近して累積し、いつまでたつても等しい%で起るものではないことが明らかになった。この問題は重要な問題であるので、近江さんのいわれるような follow up を多くの方がやつて下さることを希望する。次に既陽性発病の原因は何かという問題が論ぜられた。すなわち山木さん木下さん渡辺さん等により、石灰化した初期変化群と考えられる古い変化と新しく進展した二次病変との関連がX線的に追及された。そして古い病変と関連して第二次病変が内因性に進展する場合が多いという見解をとられたのである。すなわち長い間潜在したX線診断の可検域外の病巣から進展して可検域内に入り、既陽性発病として把握されると考える。有賀さんは耐性菌の重感染が少ないという事実から、外来性再感染の可能性を低率に見ている。道場村の接種結核の10年間の follow up から田村さんが興味ある事実を認めた。すなわち今まで接種局所である上膊と腋窩リンパ腺以外に変化がなく、無事経過していた例のうち8年目になつて慢性肺結核症の初期病巣を4例観察したことである。これは多くの問題を含んでいるが、接種後6年を経て外来性には達しない臓器に新しく病変が起つているものであるから今回の肺結核症も内因性に生じうると考えられる。内因性とすれば結核菌は随分長い間体内に潜在して後新しい進展が起るということである。この接種結核は皮下感染であつて、自然の感染経路とはちがう。自然感染については影山さんが多年の研究の Archiv を開いて示して下さい。こ

れはすでに過去の本学会および日本病理学会に報告されているので、くわしくはそれを御覧いただきたいのであるが、第二次結核症の成因を初感染巣からの内因的進展であるものが大部分であり、しかも管内性転移を重視している。もちろん外来性再感染による発病の可能性を否定しきつていのではないが、その Probability を極めて低く見ている。また第二次結核の初発病巣は大豆大位の小さいものが多いこと、そして治癒の段階がかなりに進んだものからの再燃の事実を示された。これらの小さい病巣から大きな病巣に拡って行く過程を標本をもって示説された。これはいわゆる既陽性発病に関する考え方に大きな示唆を与えるものだと思う。次に菌田さんと足立さんは肺門リンパ腺結核の気管支内崩潰について精しい検査の結果を報告された。穿孔とそれが治癒したと考えられる癩痕を合計して菌田さんは13%足立さんは20%

に穿孔を認めている。primary complex のリンパ腺病変の穿孔であるから、発病の因子として加るものであることは確実である。しかし Schwartz がトルコにおける剖検材料から出発して述べているように、肺結核進展の主経路ではないとは足立さんたちも確認しているところである。岡田さんは肺のリンパ管系について非常に精しい研究の成果を発表して下さった。それを根拠にして特発性肋膜炎が肺の Pr.H から直接に発生する可能性のあることおよび Pr.complex のリンパ腺巣は Pr.H からの菌の転移によつて生ずるよりも Pr.H と同時に別個に生じうること、第二次結核におけるリンパ行性転移について実験的成績を述べられた。このシンポジウムの総括が本日の午前のシンポジウムのそれとほとんど同じになったのであるが、これは現在この問題に関する見解が一般にこの辺に落ちついているということであろう。

シンポジウム(2) 結核症の予後経過

17. 結核後保護施設における医療管理 松田徳 (国療宮城)

結核の治癒判定が至難であり、再燃することが多いということを前提として、回復期およびそれ以後における管理は極めて重要であると考え。ことに既往の疾病の程度、経過などから再発の惧れの多いものに対しては、直ちに社会に復帰させることは不適當であり、これらには特に嚴重な医療管理のもとで労働の負荷と職業補導を行うことが結核対策の一環として必要なことである。われわれは昭和23年1月創設された山下更生園における後保護の状況を、主として医療面から検討し、実際の管理に関して得た知見を報告する。本園収容者は肺結核回復者を主とし、入園の医学的基準は、一般症状がなく、赤沈正常、胸部レ線像では病巣が吸収、または石灰化しているか、少なくとも停止状態にあり、入園前6カ月間培養によつても菌が陰性であるかまたは極めて稀に少数の集落を認めるもので、かつ作業を4カ月以上行い1日3時間以上の軽作業に堪えうると認められることを条件としている。作業種目としては工芸(竹およびあげび藁細工等)、印刷(謄写、活版、製本)、養鶏、養豚、縫工、木工、食養その他の班があり、病状と前職および将来の希望を考慮して配置し各人に応じて作業時間を処方している。昭和31年11月末までに収容したものは157名で男114名女43名であり、130名がすでに退園している。入園時

の年齢をみると25才~30才が最も多く約36%を占め、最低19才最高54才である。入園前に受けた治療法は胸廓成形術が最も多く肺切除その他を含め全員の約65%が外科療法を受け、このほか気胸気腹があり、いわゆる安静を主体としたものは10%であるが、これらは肺外結核が主病であるものが大半で化学療法のみによる回復者は数名にすぎない。なお入園時の胸部レ線像からみて、化学療法の普及される以前の収容者の中にはさらに積極的な治療を必要とするものがあつた。入園前の排菌状態を観察すると国立宮城療養所において作業療法を実施し退所後本園に収容した134名について入園前6カ月間毎月2回の喀痰または胃液培養の成績で毎常陰性であつたものは半数で、陽性者でも集落数は極めて少数のものが大半であつて、回数も2回以上というものは稀であるが、初期における収容者には排菌の多いものも例外的に少数認められる。また療養期間の長いものが多く、収容時の肺能力は-40%~-60%のものが半数を占め-60%以下に低下しているものが約10%ある。収容者の健康管理は3カ月に1回のレ線撮影、月2回の培養、月1回の赤沈、肺活量、体重等の測定と診断を定期的に行い、随時疲労度の測定を行つている。収容期間は原則として6カ月を1期とし、健康状態、作業能力、勤労意欲、本人の希望などを斟酌して、必要と認めた場合は4期(2カ年)まで延期しうる制度をとつているが前記退園者130名のうち在園

期間が1年以上のものが約68%で、特殊な事情で3年以上在園したものが8名あつた。退園の理由をみると再療養のため入院させたものが10名(うち1名は非結核合併症)、非結核による死亡1名を教え、入園料負担の経済的理由によるものが12名で、他は概ね良好な経過をとつて退園している。入院および死亡を除いた119名の退園時の作業時間は1日7時間のものが約60%で4時間未満のものは15%である。死亡退園および不明を除いた119名の退園後の健康状態は、現在就業しているもの84名(70.6%)、失業中のもの21名(18.5%)、療養中13名、死亡1名である。さらにこれら収容者の入園前および在園中の経過と退園後の健康状態との関係を検討したが胸部レ線像で、かつて広汎な病巣あるいは空洞を有していたものについては特に慎重な管理を必要とし、入園前1か年の排菌状態からみて、排菌の量を重視しなければならないと思われる。本園収容者では、いわゆる微量排菌者が相当多数認められるが、集落数の極めて少ないものの予後は必しも悪くないようである。なお作業種目は収容者の将来の生計を考慮して適職の補導を行うことはもちろんであるが、より十分な後保護施設の活用には、社会保障制度の強化と結核回復者に対する一般の理解が必要である。

18. シューブの臨床的考察 上杉憲和・黒川一男 (秋田中央病院)

われわれは昭和27年1月より31年10月までの間に当内科にて確実に経過を観察しえた362例中、レ線所見上シューブと認めたもの90例を調査して次の成績を得た。病巣の位置はスライド(1)の如く肺上野276例中シューブ77例、中下野86例中シューブ13例であり肺上野の病巣にシューブが多く見られた。レ線所見上明らかに空洞の認められるもの164例よりシューブ37例空洞の認められぬもの198例よりシューブ53例であり空洞の有無よりシューブの頻度は大差を認められない。病勢は軽症168例よりシューブ35例、中等症169例より49例、重症25例より8例のシューブが認められ、軽症からのシューブも相当ありシューブの頻度は病勢に比例していた。シューブの病巣は90例中63例が肺上野にあり浸潤型が多く認められた。原病巣より如何なる方向にシューブをきたしたかを検討すると表の如く同側肺野のシューブが多くこの場合原病巣が肺上野にあつて上野にシューブを認めたもの43例、中下野にシューブを認めたもの6例であり、中下野に原病巣があり、上中野にシューブをきたしたもの4例で、下野1例であつた。他側肺へのシューブを認めたものでは原病巣が肺上野にありそれより他側肺の上野にシューブを認めたもの15例、中野9例下野4例であり、中下野に原病巣があり上中野にシューブを認めたもの7例であつた。すなわち上野の病巣は上中下野の順に、中下野の病巣は上中野の方向にシューブを認めている。すなわち原

病巣の位置はどこにあつても、上野中野の方向にシューブが多いように思われる。排菌状態を検査しているもの343例中、シューブ77例について検討して見るとスライド(2)の如く菌陰性群182例中27例、微量排菌群107例中18例、菌陽性群54例中32例にシューブを認めている。排菌陽性のものからのシューブが多く見られた。菌陽性群からのシューブは空洞性浸潤型が多く見られた。シューブの推移を考察するに現在治療中のものを除いて72例について検討して見るとスライド(3)の如くシューブの吸収しない例は原病巣に空洞を認め菌陽性のものに多く、シューブ吸収した例では原病巣に空洞を認めず菌陰性のものに多く認められた。シューブ前後の赤沈値とシューブ発現の頻度とは関係は認められず、シューブ時は一般に赤沈値促進しシューブの病勢に比例していた。シューブ時臨床症状を有しないもの36例あり、これらは浸潤型であつた。肺結核症の経過を観察するにあたり、肺上中野に注意し、軽症のものも警戒する必要がある、また治療および予後を考える場合に排菌状態を考慮に入れるべきと思う。

19. 新しい病型と岡病型の比較および悪化との関係 松尾公三・下出久雄(結核予防会結研)

化学療法は従来の肺結核の経過の様相を一変せしめたが、肺結核症の分類もまたその影響を免れず、新しい分類法が要望されている。この種の試みは岩崎の、いわゆる Background Factor による分類に始まり、さらに昨年小池らの発表した新しい病型による悪化の分析となつてきた。この新しい病型とは、主体とする病変の性質、その広がり、最大病巣の大きさを組合せたもので次の如く分類する。病変の性質としてはA)肺炎型、B)浸潤型、C)やや硬い浸潤型、D)結節型、E)硬化型、F)撒布型、G)新しい空洞型、H)硬化性空洞型、I)肺癆型、に分ち、レ線上の主体とする病変の分類に重点を置く。広がりとしては1)1区域以内、2)3区域以内、3)1側肺以内、4)1側肺以上に分ち、最大病巣の大きさとしては1)小豆大、2)垂小葉大、3)小葉大、4)小葉大以上に分つものである。30年度に発表された結核実態調査にあたり、判定委員会は、以上の新しい分類の判定を岡病型に併せて行つた。われわれはこれらの成績を基礎として岡病型と新しい病型との関連性および経過についての両者の比較検討を行い両者の得失を分析した。対象は岡病型、および新しい病型の併記してある2156名であつて、悪化との関係をみたのは、その中の治療を行わなかつた1640名である。新しい病型と岡病型との関連性:岡病型のVIA型は、主として新しい病型のG.H型に、IVB型は同じくA.B.C型に、VIA型はC.E型にそれぞれ分散集中している。VII型は新しい病型の各型に分散する傾向があるが、この型も主としてC.I型に集中している。したがつてIV A型は新病型の2つの病

型に、IVB型は同じく3コの病型に、VI型、VII型も2コの病型に細分の可能性がある。岡病型のVI B型はC.E.Hのいずれかに分類され、病変の区分が明確になり、VII型はいわゆる混合型であつて新しい病型でみるといろいろの病型に分散されるのに対し、新病型では純粋の肺癆型としてI型をつくつてある。しかし一面新病型のB.C型の判定基準の微妙さに研究の余地が残されており、C型は岡病型でみるとIVBまたはVIAと判定されており、新病型の判定にあたりB型およびE型との区別に苦しみ場合もある。また新病型には初期結核型、肋膜炎型等が除外されている。病変の性質と広がりとの関係をみるとB.C型は広がり1.2にG.H. I型は3.4に集中し最大病巣との関係では前者は大きき2.3に後者は3.4にそれぞれ集中する傾向が認められる。病変の性質、広がり、最大病巣の大きさの3要素の組合せをみると、B型ではB-1-2、C型ではC-2-2およびC-1-2、G型ではG-3-4、H型ではH-3-4、I型ではI-4-4の組合せが最も多い。経過との関係：治療を行なかつた1640名を対象とし主として悪化の頻度から両型の比較検討を行った。前述の如く、岡病型を新しい病型より分類すると、岡病型はかなり性質の異なつた病型の集合であり、したがつて悪化の頻度がかなり異なつた症例が混在している。これに反し、新しい病型はほぼ同一の悪化の頻度をもつ症例より成立つているといえる。逆にいえば化学療法の効果からみるとほぼ同一程度の効果を想像しうる症例から成立つているといえる。新しい病型のC型は岡病型のIVB、およびVIAに分散するが、VIA型中のC型の悪化の頻度は新病型のE型のそれと著しい差があり、後者の約7倍の悪化がみられている。IVB型にはBおよびC型が含まれているが、C型の悪化の頻度は広がり1区域以下、最大病巣小葉大以内の時はB型との差はない。しかし広がり1区域を超え、最大病巣小葉大以上になるとB型の悪化の頻度が高くなる。したがつてBおよびC型の悪化の頻度の比較を行う時は広がり、最大病巣の大きさを考慮する必要がある。B型では広がり、最大病巣が大きくなると悪化が多くなり、特に広がり1区域、最大病巣が小葉大以上になると悪化の頻度は著しく高くなる。したがつて広がり1区域、大ききは小葉を境として以下、以上の2つに分類する必要がある。なおC型およびE型の悪化は広がり大きい関係はない。

20. 就労下の肺結核症の経過について(第二報) 小池昌四郎・小林栄二・村瀬貞雄・松尾公三・今村昌耕・木野智慧光・島尾忠男・下出久雄・富永仁示・檜川義親(結核予防会結研) 清水重也・難波穰(日本電信電話公社) 高橋暉良(埼玉県教育局保健課)

電々公社職員および埼玉県教職員を対象として、軽症結核症の経過を、特に医療の有無、程度と関連させて観察した。第一報においては、ある病型の持続している期間中

の悪化を、医療の有無、程度別、就労の有無別に観察したが、本第二報においては、ある病型と診断した時を観察開始の時期とし、その後病状が好転して他病型に変わつても観察を続け、観察開始後の年数別に、既往および観察開始後の医療の有無、程度別に悪化の頻度を観察した。ある病型として観察中に悪化が起つた時は、その病型としての集計はそこで打ち切つた。医療の程度は、虚脱状態良好な人工気胸および6カ月以上SMまたはINHあるいは両者を用いた場合を一応満足すべき治療を受けたものとし、上記以外の化学療法または人工気胸あるいは人工気腹を受けていた場合を不十分な治療とした。われわれが軽症結核症と考えるのは空洞の認められない型のものであり、このうちの浸潤型、硬化浸潤型、硬化型について今回は観察した。浸潤型のうち、診断時から浸潤型のもは既往に医療がなく、観察開始後も医療を加えない時は、最初の半年間に14.2%が悪化し、以後1年までに22.8%、1~2年に29.4%、2~3年に26.5%が悪化を起す。この病型が、医療を加えない場合、如何に不安定な病型かが分る。これに不十分な医療を加えながら観察すると、加療中および終了後を含めて、半年までに5.0%、1年までに6.7%、1~2年に9.2%、2~3年に13.0%、2~4年に11.9%が悪化する。不十分なものとはいえ、医療を加えることによつて悪化の頻度を半分以下に減らしうることが分る。満足すべき医療を加えた場合は、治療中および終了後を含めて、半年までに悪化はなく、1年までに2%、1~2年に1.8%、2~3年に3.2%、3~4年に7.4%悪化が起り、4~5年には悪化はなく、この結果からみて、満足すべき医療を加えることによつて、浸潤型の悪化を激減しうることが分る。同じ浸潤型でも、悪化して浸潤型になつた場合について観察すると、医療を加えない場合は半年までに24.3%が悪化しており、これは診断時に浸潤型の半年までの悪化率14.2%に比し極めて高く、シェーブ後半年以内は極めて不安定な再び悪化を起し易い時期であることが分る。半年~1年の悪化は20.0%でこれも高い値である。これに不十分な医療を加えると、半年までに5.3%、1年までに5.1%、1~2年に6.7%、2~3年に48%が悪化が起つている。満足すべき医療を加えると、最初の半年は悪化がなく、1年までに3.2%、1~2年に5.9%の悪化が見られるが、放置した場合に比して遙かに低く、シェーブを早く発見して処置を加えることの重要性が再確認されたわけである。次ぎに硬化浸潤型について観察すると、診断時既にこの病型の音を放置した場合は、半年までに3.6%、1年までに5.9%、1~2年に10.1%、2~3年に2.2%、3~4年に5.3%が悪化が起つており、浸潤型に比し少ないとはいえ、なおかなり高率に悪化が起つている。これに不十分な医療を加えると半年までに悪化はなく、1年までに4.5%、1~2

年に9.1%, 2~3年に9.4%に悪化が起つており, 満足すべき医療を加えた場合は, 3年まで悪化が起つていない。硬化浸潤型に化学療法を行つても, X線形態学的には著明な好転は見られないが, 悪化の阻止という点からみて著しい効果のあることが分る。診断時すでに硬化型のもは, 放置した場合半年までに1.0%, 1年までに2.1%が悪化し, その後3年までに悪化は見られていない。当然予想されるように, この病型は安定したものといえる。既往に医療のある硬化型の悪化については, 少数例のため確実なことはいえないが, 現在までの例数では悪化は認められていない。ここで観点を變えて, 浸潤型病巣が経過観察中に好転して, 硬化浸潤型に移つてゆく頻度を観察すると, 放置する時は半年までに2.2%, 1年までに3.1%, 1~2年に10.3%, 2~3年に26.4%が硬化浸潤型に変わるだけであるが, 不十分な医療を加えると, 半年までに1.4%, 1年までに9.6%, 2年までに23.5%, 3年までに45.0%, 4年までに52.4%が変り, 満足すべき医療を加えると, 半年までに6.2%, 1年までに24.6%, 2年までに30.4%, 3年までに44.7%, 4年までに64.8%, 5年までに80.0%が硬化浸潤型に移行しており, 医療の効果を物語つている。療養から勤務に移行する際, 直ちに普通勤務にするか, 暫く制限勤務の後普通勤務にするかによつて, 悪化の頻度に差があるか否かについても観察したが, 少数例のためはつきりした結論は出しえなかつた。しかし少なくとも, 復職のさせ方の差による著しい悪化率の差は観察されていない。

21. 肺結核療養既往者の就労に伴う運命に関する研究(第一報) 佐藤健治(大日本印刷健康保険組合診療所)

今回私は当社従業員中昭和20年以後昭和30年6月に至る間一定期間の療養を, 療養所, 病医院, 自宅のいずれかにおいて体験し, 現在就労中の者73名に関して, その就労後の運命について観察した。以下その成績を報告する。なお, 復職に当つては岩崎, 木村氏らの説く復職基準を設けることなく, しかしながら, 赤倉氏らの如く復職までの一般状態やX線所見, 検痰成績, 赤沈値経過に基いて推判し, 運命の決定に当つては, その後における定期検診, 精密検査成績, および日常来診時所見を参考として判定した。なおまた, 復職後における当社の就労条件はスライドIの如く, 私はこの調査においては一樣にCクラスの勤務内容と同等に扱つて集計した。したがつて本調査は, 復職と同時に相当の労働負荷にあるものの集計と見做すことができる。判定は昭和30年10月をもつて現在とした。(1) 療養期間と運命(スライドII): 私はこれを判定するに当り, X線学的運命, 赤沈値から見た運命, 細菌学的運命, 一般所見から見た運命の4項に亘つて調査した。まずX線学的運命に対する影響を見るに, そこには著明な関係は認められず, 概して療養期間の長

い者ほどその運命は良好なる如くであつた。また療養期間は赤沈値から見た運命に対しても影響因子とは言い難く, 細菌学的運命, 一般所見から見た運命に対してもまた同様であつた。(2) 治療の種類と運命(スライドIII): まずそのX線学的運命に対する影響は, 私の場合, 主外科的虚脱療法, 主切除療法, によるものの成績が最も良く, 他には著明な関係は見られなかつた。その他, 赤沈値から見た運命, 細菌学的運命, 一般所見から見た運命においても, 主外科的虚脱療法, 主切除療法のもの運命が最も良好であつた。(3) 性別と運命(スライドIV): これによれば女性は男性に比し, X線学的, 赤沈値上, 細菌学的, 一般所見上の運命は良好であつた。(4) 年令と運命(スライドV): スライドの如くこの間には著明な関係は見られなかつた。(5) 復職後の労働期間と運命(スライドVI): これによれば復職後1年未満の者の動揺が最も激しく, 労働期間の長さにおよびえた者ほどX線学的運命は良好であつた。概して3年以内にX線学的運命は決定されるものの如く, すなわち, 就労後3年間は定期的X線学的検査は必要ありと思われた。また赤沈値から見た運命も3年以内に決定されるものの如く, 1年未満のものが最も悪化の傾向が強くなつている。また細菌学的運命においても同様で, 少なくとも2年間は細菌学的検査を欠く訳には行かないものと思われる。一般所見上に関しても3年間はなお充分なる注意を要するものと思われた。(6) 病型と運命(スライドVII): 岡氏分類にしたがつて対象の復職時X線所見を分類すると, 1型B3名, 4型A4名, 4型B10名, 5型14名, 7型8名, 8型7名, 10型2名, 11型21名であつた。もちろん, 1型は療期3ヵ月以上を経過し7型は空洞所見を認めず, 8型は蓄水消退後半年以上を経たものである。すなわちX線学的には岩崎氏らの説く如く, 1型B, 5型, 10型が最も運命よく, 4型Aは不適當, 4型B, 7型はなお充分なる警戒を要するものと思われた。赤沈値から見た運命においても同様であり, 細菌学的運命においても1型B, 10型, 11型, は良好, 4型Aは半数に悪化を認め, 7型, 8型は充分なる監視を要するものと思われた。一般所見上の運命においても1型B, 10型のもは良好であり, 他はほとんど不安定な状態にあり, 充分なる監視を要するところである。

22. 肺結核化学療法の効果持続について 第三報

Target Point の意義の検討 瀬良好澄・高木善胤
(国療大阪厚生園) 岩崎祐治・覚野重太郎(国療大阪
奥村寛三・西沢夏生(国療福泉) 赤松松鶴・山本好孝
(国療愛媛) 岩田真朔・三宮茂人(国療奈良) 栗林忠
夫(国療松籙荘) 神沢憲一(日紡青葉荘) 吉川保路
(クリストロア病院) 堂野前維摩郷・河盛勇造・伊藤
文雄・井上宏(阪大第三内科)

さきにわれわれは化学療法を施行した肺結核患者のその

後の経過を観察し、長期に化学療法を施行したものが、再悪化する率の少ないことを報告した。今回はさらに、Target point に到達したものと、しからざるものとの、その後の経過を比較し、その再悪化の状況を検討することにより、化学療法の実施期間を再検討し、また Target point 到達例よりの再悪化例を分析することにより Target point の意義を考察する目的をもって本調査を行った。調査対象は上記諸施設にかつて入院し、化学療法により Target point に到達した後昭和29年11月までに退院したのを選び、対照として昭和29年11月までに化学療法を施行しながら、なんらかの理由により Target point に達しないままに事故退院した症例を選んだ。ただし化学療法施行前にすでに Target point に概当する状態にあつたものは除外した。かくて葉書により問合せを行った結果、返事のあつたものは Target point 到達群 (TP群) 141例、Target point 非到達群 (NTP群) 168例であつたが、その中各施設に来院して受診したものは両群おのおの 90 例ずつであつた。今回は受診して詳細に検査しえた 90 例ずつ、計180例につき、各種の検討を行った。これら TP 到達時 (TP群) および退院時 (NTP群) 以後現在までの経過年数は 2~6年である。まず TP 群と NTP 群の再悪化率を比較すると、TP 群 90 例中再悪化したものは 14 例 15.6%、NTP 群 90 例からの悪化は 35 例、38.9%で、TP 群の方が遙かに良好であつた。TP 群の中 6 カ月以上の長期化学療法施行例からの悪化は 12.9%で、6 カ月以下の短期化学療法施行例からのそれは 17.0%であり、長期の方が僅かに優れた成績を示したにすぎないが、NTP 群では長期施行例では 21.9%、短期施行例では 48.3%と、長期に亘つて化学療法を行ったものの方が遙かに悪化率が低率であつた。また TP 到達後化学療法を引続き施行したものと、しからざるものでは、前者は 11.4%、後者は 18.2%に再悪化を認めたに対し、NTP 例では退院後も化学療法を続行したものでは 29.2%、しからざるものでは 50%が再悪化を来した。すなわち Target point に達しない場合でも可及的長期に亘つて化学療法を行った方が有利であることが窺われる。TP 群からの悪化例 14 例を分析してみると、そのうち 8 例は短期化学療法を受け、しかも退院後治療していないものであり、その他は長期療法を受けたもの 4 例、短期療法で退院後も継続していたもの 2 例であつた。この事実も仮令 Target point に達しても、なおさらに可及的長期に化学療法を施行する必要があることを示唆している。それらの再悪化の状況は喀痰中結核菌の陽転したもの 2 例、X線像の増悪したもの 13 例、空洞の新生したもの 6 例である。その再悪化までの期間は 2 年まで 12 例、3 年まで 1 例、4 年まで 1 例であつた。NTP 群よりの再悪化例 35 例の分析は、喀痰中

結核菌陽転 14 例、X線像増悪 27 例、空洞の新生 7 例、同拡大 6 例であり、悪化までの期間はやはり 2 年までが 27 例で大部分を占めていた。以上化学療法を受けた肺結核患者の 2 カ年以上経過した現状を検討した結果 Target point に到達したのからの再悪化は Target point に達しなかつたものに比し遙かに少ないが、それでもなお 15.6%に再悪化がみられた。このことはわれわれが前から主張している如く、Target point というものは、化学療法の一つの目標点であり終点への一つの通路であることを示している。しかも長期療法施行者の再悪化は低率であることからみても、化学療法は可及的長期に行い、Target point 到達後もなお相当期間継続して治療する必要のあることを痛感する。一方再悪化時期をみても、治療終了後 2 カ年以内のものが多くことからしても、化学療法を終了して 2 カ年は特に嚴重な監督が必要であると考えらる。

23. 最近 7 年間における退所患者の動態 月岡和雄 中野弘雄・横山純夫 (国療梅毒光風園)

われわれは昭和24年から昭和30年に亘る間に本園を退所した患者約1,200名のうち、来訪者206名、アンケートの返事のあつたもの 423 名を基にして調査した結果を報告する。まず就職率は平均 70%で再発は退所後 6~7 年のものに最も多く 14%で以下漸次減少して退所後 1~2 年のものでは 4%であつた。また死亡率も減少して、退所後 8 年後のものうちの 19%が死亡して漸次少なくなり、退所後 2 年のものには死亡がなかつた。次にこれらの退所患者の病型を調査してみた。退所時病型が現在どのように変化しているかについては結研式の新しい病型を用いてみた結果によると、3 型すなわち硬化浸潤型からは 4 型すなわち結節型の治癒型に移行するもの多く、2 型の浸潤型からは、未だ種々の病型がみられる。なお 8 型の硬化空洞型は不変にとどまるものが多いといふことができる。次に退所時病型が現在どのように治癒しているかを、軽快度をもつて調べてみた。その結果、2、3 型は軽快度の幅広く不安定な状態を示すものであることが判つた。これに反し 4、5 型は比較的安定している病型といえると思う。なお 3 型からの悪化率は 14%であつた。これらからいえることは退所後もさらに治癒傾向を有することである。さらに軽快度の推移をみると、退所時 +1.5 程度に回復したものはその後も悪化少くわれわれは退時少なくとも +1.5 以上の軽快度を持ちたいと思う。逆にいえば医学的に +1.5 以上の軽快度があれば退所させてもよいということになると思う。次に退所後の健康管理の状況をみるに、退所後なお化学療法を受けるものが 51.5%で大分多く、しかもその化学療法の期間は 1 年以上のものが 41%もあり、その種類は 23.7%が INAH+PAS である。このことが何を意味するか。すなわち退所後化学療法をやつていながら働けば、悪くな

らないのかどうかに対しては結論とはならないが、しかし新しい傾向を示していると思う。次に退所後検痰を実施しているものを調べた結果では月に1回培養を受けているものが最も多く33.8%に及び、健康管理の普及を示すものといえると思う。しかしこれらの退所者の就職状況を見ると、退所時健保患者であったものは大企業への就職率が良いが、生保患者はほとんど小企業、個人に集中している。しかもこの大企業の就職のうちの97%は復職であり、大企業への新就職はわずかに3%である。これは健康管理の普及と共に回復者が大企業よりしめ出され、中小企業にシワ寄せされているという世論を裏書するものといえる。さらにわれわれはあまりにも嚴重なる健康管理の普及のために絶えず精神的圧迫を受けて自信をもつて働けない多くの患者をみる。これらは将来多くの問題として残る点であろうと思われる。最後に将来例数をかさねて、結核症の治療基準、復職基準、引ては健康管理のあり方等の決定に資するよう努力したいと思う。

143. 東京ガス株式会社における結核有所見者の3~12年の観察 堀越知之・他(東京ガス診療所)

われわれは東京ガス株式会社において要療養ないし要注意の管理を受け、現在もX線学的に経過の追求できる313例について観察を試み、主としてX線写真上に悪化の起る頻度を指標として肺結核症の推移を考究した。菌の検査についても一応記録はしたが今回の集計には含まなかった。悪化は悪化を起した月数(回数)と延観察月数との比をもつて現わした。治療なし群で最も悪化に及ぼす影響の大きいと思われるものは病型であつて、スライドIのように浸潤型、新しい空洞型においてはこの病型が続く限り悪化を起す頻度が多いことを知った。年齢別に観察すると浸潤型では39才までは2.61%、40才以上では0.78%の悪化を示し、年齢的に若い方に悪化が多いように思われる。主硬化型では年齢による差は特に認められない。また就労者では労働強度別、あるいは仕事の精神的・肉体的区別ではその間に特に差は見られない。健康管理をして行く上で、浸潤型および主硬化型で主病巣の大きさならびに拡りから見てどの程度のものに比較的悪化が少ないかを知る一つの試みとして、スライドIIのような定義を設けて見た。1. 葉門結合なしまたは軽度、2. 主病巣は小葉大または以下、3. 主病巣の数は小葉大3コ以内、42区域内。このような定義に一致するものとしからざるものとを浸潤型および主硬化型について比較した。浸潤型について見ると例数、観察月数がまだ少ないために有意の差と言えるところまでには至っていないが、観察例が増加すれば有意の差が出ると思われる程度の差異を示している。これは今後の観察月数増加に俟つ予定である。同じ定義例でも主硬化型については特に差は見られなかった。次のスライドは(スライドIII)

浸潤型に化学療法を施行した場合の施行中ならびに終了後の悪化の頻度を示したものである。すなわち治療なし群に比較して化学療法中ならびに化学療法終了後は悪化の頻度が減少しているのが見られる。ただ化学療法終了時にもなお浸潤型を示すような場合には治療なし群に比較して悪化の頻度が減少しているとはいえ健康管理上注意を要するようと思われる。したがって十分な化学療法によつて浸潤型を硬化の方向へ改善することが望ましいことである。気胸については観察例数の少ない上に気胸中の悪化を把握し難い点があるので、同様な比較が困難であるが、完全気胸によつて悪化が抑制されるように思われる。外科療法によつて復職したものについては比較的悪化が少ないように思われた。ことに成形術についてはその治療対象が化療切除群に比べ重いものが多いにもかかわらず、さして悪化が多くないことは注目に値する。すなわち治療なし群の浸潤型、空洞型ではそれぞれ1.66%、1.47%の悪化を見ているが、成形群では0.42%切除群では0.27%である。

〔座長報告〕 座長 植村敏彦

第19, 20, 23, 143の4題は、病型別による予後の分析、ことに化学療法時の経過の観察を行つている。しかも、いずれも昨年の本学会にて、結核予防会の試案として提案された新病型分類法に基いて検討を行つているので、あらかじめ第20題の小林氏がその分類法の説明を行つた。これらの発表は、いずれも化学療法の back ground factor を分析する目的には、この新病型の方が、岡氏病型に比し、より合目的的である、との結論であつた。現在、化学療法の効果の検討に当つて、この種の考慮が充分でないように思われるので、この新病型分類が、さらに追試検討され、完全なものとして速かに普及することが望ましい。第18題の上杉氏は、シニープをX線学的に検討し、肺上野より発するものが多く、また他葉のものも肺上野へ転移するものが多いと言い、また菌陽性のもよりのシニープが陰性のものに比し大であつたという統計を示した。第22題の高木氏らは、target point に達したものでも、退院後、化学療法を行わざれば、18%行つても11%悪化した。target point に達せざるものは、化学療法を続けても、22%悪化したと報じ、第23題の月岡氏らと共に、化学療法によつてある程度軽快したものに、社会復帰後も引続き化学療法を行う場合、あるものはそのまま軽快しうるが、なお相当数のものが悪化するので、化学療法をつづけつつ、社会復帰せしめる場合でも、少なくとも現在の基準の target point 程度では充分ではなく、今後その治療段階の規準を明らかにされる必要がある、との立場より、それに関するの見解が述べられた。第21題の佐藤氏は、印刷会社の従業員結核管理の10年余の経験を報じ、その具体的方法についての見解の発表があつた。第17題の松田氏は、後保

護施設の収容者および終了者の管理成績についての9年間の経験を報告し、微量排菌者および広汎なる病巣を有したもののよりの再発が多く、また大多数が高度の外科療法を受けているため、心肺機能の減退が著しく、ために補導により職業能力を附与しても、就職しえたものは殆どにすぎず、最近の治療法の進歩により増加しつつある呼吸機能減退者の再雇用対策の重要性を指適した。以上要

するに、最近の結核治療学の飛躍的進歩にかもかわらず、治癒と判定されたものの相当数が再発している状態である。これは、社会復帰の医学的規準が充分明らかになつていないことが一因と考えられる。これがためには、この種の詳細なる遠隔予後観察がさらに一般に行われる必要があると考えられる。

シンポジウム (3) INHの効果

24. 三者併用療法において INH を大量連日とする ことの優索性について(第一報 臨床効果の優索性)

大淵重敏・藤森岳夫・他11(東医歯大第二内科)

肺結核に対する化学療法は、各種の二者併用療法の時代を経て、現在は三者併用療法の時代に入ってきた。三者併用療法は確かにすぐれた効果があるが、その過程に若干の疑問を感じている。たとえば、三者併用のさいヒドラジドを連日投与とし、また、大量に使った方が良いと考えられる場合に、しばしば遭遇する。そこで、われわれは、これらの点を検討する目的で、三者併用療法において、そのなかのヒドラジドのみを連日大量投与として、従来の方と比較し、その臨床効果を詳細に観察した。連日投与したヒドラジドの量は、最初の1週が *pro kg 4mg*、2週目が *6mg*、3週目が *8mg* で以後 *pro kg 10mg* とした。従来のも三者併用の場合のヒドラジドの量は大体 *pro kg 3* ないし *6mg* で、しかも週2回であるから、ヒドラジドだけの量についていえば、われわれの場合は、従来の場合の約6ないし10倍量に当るわけである。このように大量のヒドラジドを投与する場合には、当然副作用の面で十分な注意を必要とするので、生理学的・生化学的・臨床的な30数項目におよぶ検査を、治療開始前より毎週施行して、生体に及ぼす影響も併せて観察したが、生体に及ぼす影響は意外に少ないことがわかった。今回は、時間の関係上、臨床効果の比較成績をあげ、連日大量法の優索性を述べたいと思う。対象には有空洞性浸潤型肺結核症の男子のみを選び、次の4群を比較した。A群は、最初から連日大量法を施行した群。B群は、三者間歇法から途中で連日大量法に変更した群。K群は、三者間歇法だけで経過した群。これに参考として、三者間歇法によつて空洞が濃縮化して結核腫の状態となつた時期に、連日大量法に変更した1群を加えC群とした。これら4群についてのX線所見好転経過を、結核予防会の改善度判定法によつてスライドに示した。第1図では、B群とK群を比較してあるが、B群は

4カ月目に連日大量法に変更した結果、それまではK群より効果が劣つていたが、次第に追付き、11カ月目以後はK群を凌駕している。第2図はA、B、K、C 4群の経過を比較しているが、効果の程度はA>B>K>Cの順位となつて表われている。X線所見の変化は、全例に毎月断層撮影を行つてわずかの变化にも注意したのであるが、治療開始後何カ月目頃に、最も効果が現われてくるかを比較するのに、改善度の毎月の差をもつて、第3図のように表わしてみた。この図においても、最高の山についてみると、先程のA>B>K>Cの順位は変らない。次に結核菌については、喀痰中の菌の陰転経過から見ても、三者併用から連日大量法へ変更すると、一段の改善を示す。しかもほとんどすべての例が、塗抹のみならず培養も陰転してしまつた結果、耐性の推移を把握することは困難であつた。われわれは空洞治療の目標を癥痕治療にしている。同じくX線所見上の透亮消失と言つても、濃縮化による場合と癥痕化による場合では、その意味が違ふわけだが、連日大量法ではほとんどすべてが癥痕化の過程を辿つていることが認められ、ふつう三者の場合と比べて癥痕化傾向の出現率は高くなつていゝる。このように濃縮化でなく癥痕化の過程をとる場合には、菌の耐性の問題も、濃縮化の場合ほど重視しなくてもよいのではないかと思う。赤沈値の経過、体重、痰量その他一般臨床症状の経過も勿論良好である。臨床的副作用としては、いわゆるストックングアンドグローブ型に近い末梢神経炎を、ただ1例だけに認めたが、それも軽度であつて、服薬を中止することなく消褪した。このようにヒドラジド連日大量群は各種の臨床効果において優秀であつたが、ただ、参考として附加したC群の場合、すなわち、かなり大きな空洞が濃縮化してすでに結核腫の状態となつた場合に、これを再空洞化させることは、9カ月まででは甚だ困難で、むしろ縮小による改善を期待する結果となつた。以上の成績よりみて、われわれは現在使用されている三者併用のなかのヒドラジドの

量が一般に少なすぎるのではないかと思うとともに、患者個人に応じた適量の決定が必要であろうと考えるものである。

25. INH 及び INH 誘導体の単独大量療法に関する実験的並びに臨床的研究 沢田藤一郎・鈴木九五・浦守正光・井上辰巳・高木成・舟橋昭 (九大第三内科) 中村秋彦・吉原政弘 (飯塚病院) 竹腰孝 (嘉穂療養所)

私共は数年来 INH 軽度耐性結核菌によるモルモットの実験的結核症に対し INH および INH 誘導体の治療効果を検討し報告してきたが、今回さらに知見を加え、かつ臨床的に昭和30年12月以来主として当科入院患者を対象として、INH 単独大量療法を行ってきたのでその成績を報告する。私共が大量というのは INH 10mg/kg IHMS 40mg/kg, I P40mg/kg で INHG は使用期間が未だ短期間であるが 60mg/kg 程度と考える。結核菌が INH およびその誘導体と接触すれば早晩耐性を獲得することは周知の如くでありまた INH 高度耐性菌がモルモットに対して毒力を減ずることも広く認められているが、臨床的に 1 γ /cc 以上の高度耐性菌を長期にわたり証明することは稀で 0.1~0.3 γ /cc のことが多い。この 0.1~0.3 γ /cc の耐性株は原株に比し著しい毒力の低下は認め難く、かつ実験的には頑固に INH 治療に抵抗する。さて菌と薬剤が接触する仕方が後に生ずる耐性菌の菌力と密接な関係があり私共が INH を 0.05~1.0 γ /cc に含む培地に感性菌を3代継代して生じた耐性菌の耐性度と菌力の関係を検討した結果によると、0.3 γ /cc 以上の培地で生じた耐性菌は、0.1 γ /cc 以下の培地で生じた耐性菌に比しいずれも 0.3 γ /cc の耐性を示すが菌力は著しく低下し、モルモットに対しほとんど病変を起さない。このことは菌を初期に大量の INH と接触せしめることが後に生ずる耐性菌の菌力の点から重要であると考えられる。S.C.C. 法により INH およびその誘導体を用いて血液の発育阻止力を見ると、INH 5mg/kg では服用後4時間で、10mg/kg では6時間でそれぞれ阻止力を失うが、IHMS, INH-G を大量に用いると6時間後にもなお阻止力を保っている。0.1 γ /cc の耐性株を用いて同様の実験を行うと INH, IHMS, INH-G いずれも全く無効である。すなわち大量投与は感性菌に対する有効血中濃度を長時間持続することができると考えられる。0.1 γ /cc, 0.3 γ /cc の諸種の耐性菌をモルモットに接種して INH およびその誘導体の治効を実験的に調べてみると、0.1 γ /cc 耐性の弱ないし中等度の毒力の菌株に対しては INH 10mg/kg, INH 40mg/kg が有効であり IHMS 40mg/kg も効果を認めうる。また Pyridinamide の併用も有効であるが、0.1 γ /cc の強毒株に対しては INH 20mg/kg, IHMS 40mg/kg も奏効せず、IHMS に PZA を併用しても無効である。0.3 γ /cc の耐性株を用

いると、あらゆる投与法も無効であり、INH に PAS を併用しても PAS 単独以上の効果は期待できないものようであり、PZA の併用も効果を認めえなかつた。すなわち実験的結核症に対し INH が有効である限度は少なくとも 0.3 γ /cc 以下の耐性であることが必要と考えられる。以上の実験成績から INAH は早期に大量投与を開始しこれを持続することが重要であると考え。さて、私共はさらに臨床的に大量単独療法を行つてみた。対象は既往に全く化学療法を受けたことのないもの、受けていても1カ月以内のもの30例 (以下初群と呼ぶ) 単独開始前二者あるいは三者併用療法を1カ月以上受け引続き単独療法に移行したもの52例計82例である。治療期間は3カ月12例6カ月以上70例で最長2年の例を有する。病型は岡氏分類によると、初群はⅢおよびⅣ型が30例中17例 (57%) Ⅶ型が8例 (26%) であり、その他は化学療法歴が長くなる程Ⅶ型が増し6カ月以上の既往歴を有する群ではⅣ型は34例中8例 (23%) Ⅶ型が25例 (73%) を占める。空洞は総数71個、堂野前氏分類によるⅠ型38個 (53%)、Ⅴ型16個 (22%) 残りを各型で占める。治療効果を陰影、空洞、排菌状態の変化を主として判定すると、初群6カ月の成績は、陰影の減少ないし消失は20例中15例 (75%) 不変5例 (25%) 空洞の消失または不明化は17例中9例 (53%) 不変2例、縮小3例、増大1例である。菌の陰転は12例中7例 (58%) に認めた。全例を通じて一時的の局所陰影の増加3例、空洞の増大9例を認めたが真の意味の悪化と言いうるものはほとんどなかつた。INH の投与期間および耐性出現と治効の持続とを検討すると投与開始後菌が陰転しない例では比較的早期に耐性菌の出現を見るにもかかわらずレ線上好転は続き1年後にもなお約半数は好転を続け2年に達する例もある。このことは高度耐性菌は人間に対しても菌力が低下しており軽度耐性菌にはなおINHの治効が期待できることによると考える。

26. 肺結核に対する長期化学療法の研究(第1報 臨床的検討) 上月景光・小西俊彦・市川季男・秋山喜昭 (大阪阿武山赤十字病院) 山下政行・井上スミ・原田誠 (京都厚生園) 長沢直幸・高橋潮 (京大結研外科療法部)

われわれは昭和28年2月以降、入院の状態での長期化学療法を行つた肺結核患者339名 (空洞、422個、結核腫51個) について、レ線直接ならびに断層撮影法を中心とした経過の観察を行い、長期化学療法の効果について臨床的に検討した。用いた薬剤は SM, PAS および INAH である。なお化学療法後の肺病巣のレ線所見の判読には切除肺や、実験的に病巣を形成せしめた動物肺についてのレ線所見と病理組織学的所見との比較成績を参考とした。まず空洞および結核腫に対する化学療法後の推移についてみると、〔表1〕のようである。著効例とはレ線

上索状ないし消失または径0.5cm以下の星芒状および径1cm以下0.5cmまでの塊状陰影となつたものであり、422個のうち、130個(30.8%)に当る。また非著効例とはレ線上、不変、拡大、縮小および径1cm以上の濃縮例である。著効例を従来の切除肺の病理組織学的所見と比較考察すると、星芒状、索状、または消失例では癥痕または癥痕前期のものが大多数で、塊状陰影となつたものもさらに化学療法を続けるならばこの形態に近づくものと考えられる。したがつてこのような症例では手術の対照からも除外されるべきである。かかる症例を病型別にみると中等大の比較的新しい空洞で肋膜癒着がほとんどないか、またはあつても部分的に軽度であると考えられ、この分類では壁の菲薄な孤立性の円形空洞のA型、類円形乾酪巣の一部が崩壊したと考えられる空洞B型および周囲に滲出性または増殖性の病巣を伴つた空洞C型のいずれかに属するものが多いという結果になつている。これに反し壁が比較的菲薄であるが固いと考えられる空洞D型、および周囲に広汎な硬変を有する空洞E型、ないし多房性空洞F型では著効例がほとんどない。結核腫様のT型では不変例が大部分で著効例は51個のうち、4個(8%)にすぎない。そこでA,B,C型3型について著効例を投与期間別に検討すると〔表2〕のように、投与期間が長期にわたるにしたがい著しく好転しているのがみられる。すなわち12ヵ月以上のものでは、40%以上となり9ヵ月以内の20.4%に比較して約2倍となつている。したがつて実地臨床上也少なくともA,B,C型空洞に対する化学療法の期間は1年ないし一年半をもつて見返り点とすべきではなからうかと考えられる。次にこれら著効例を各種投与方式別にみると〔表3〕のようにSM, PAS例は26例で純粋のINAH, PAS例のみのものは1例もなく多数例はSMを含む方式を用いているが各投与方式間に有意の差が認められない。さらに乾酪の排除をB型空洞と結核腫について検討すると〔表4〕のようにSM, PAS例は46.1%, SM, PASまたは3者併用からINAH, PASへの転換例は66.6%, 3者併用のみかまたはSM, PASから3者への転換例では52.2%に著効が認められる。SM, PAS例は例数の少ないことと9ヵ月以内のいわゆる短期治療群であつて厳密な比較検討を行うことは困難であるがSM, PAS例においてもかなりの内容排除が認められる。結核腫では例数が少ないが内容排除がほぼ同様にみられる。次に濃縮はSM, PAS例では28.2% INAHを含む方式では12.5%~29.5%にみられている。したがつてこれらの成績からみて程度の差こそあれ、SM, INAH両者に乾酪の内容排除および濃縮が認められ投与期間が問題になつてくると考えられる。

27. 結核の再発に関する研究—6~18ヵ月の化学療法終了後1年の遠隔成績 塩塚正一・他(東大伝研)

(I) 緒言：肺結核症の診療に際し、社会的適応を一応問題外として、ある程度の病巣に対して、ある化学療法をある期間施行して、一定の状態になれば、少なくとも何年間病状は安定しているものであるかあるいは全治に近いと判定してよいかということが解れば、化学療法か外科療法かの判断に対してもあるいは外科療法不適の患者の治療に対しても非常に便利である。私共は6ヵ月以上18ヵ月化学療法を施行し、その後化学療法を打ち切り1年以上治療しないで、経過を観察した326例について治療直前、終了時、1年後(1部2年)のX線像を主体として病巣の変化を比較追求して病巣の性状、進展度、化学療法の種類および期間等と再発の関係につき検討を加えた。(II) 調査対象および方法：調査対象は表の如くであり、調査方法は普通写真を主とし、断層写真を従として、全例について、同一人が判定を行い、その他細菌学的検査および血沈を参考にした。(III) 化学療法の期間および種類別にみた治療終了後悪化例の検討：326例についての今回の調査で40例(12.3%)の悪化を認めた。化学療法の期間および種類別にみた治療終了後の悪化率は第1図の如くで、治療期間別にみると6ヵ月施行群では103例中16例(15.5%) 9ヵ月施行群では60例中11例(18.3%) 12ヵ月施行群では94例中7例(7.4%) 18ヵ月以上施行群では69例中6例(8.7%)に悪化を認めた。すなわち、6~9ヵ月治療群に比し12~18ヵ月以上治療した群では悪化が著明に減少している。化学療法の種類別では症例数の少ないものもあるが、単独治療群では32例中5例(15.6%)の悪化が認められ、SM, PAS併用群は100例中17例(17.0%)の悪化で、最高の悪化率をなしなお三者併用12~18ヵ月以上施行した群は10例であるが、現在までのところ悪化を見ていない。(IV) 年齢・安静度・進展度別にみた治療終了後の悪化例の検討：年齢・安静度・進展度別にみると第2図の如くで年齢の間に特に有意の差は認められず、29才までの若年者に必ずしも再発が多いということにはなかつた。安静度別では安静群が特に悪化が少ないという傾向はなかつたが、安静群中の悪化は化学療法を短期間で打ち切つたものまた空洞例である。進展度別では、中等症と軽症を比較すると中等症に悪化が顕著である。(V) 個々病巣よりみた治療終了後悪化例の検討：第3図に示す如く、治療前X線写真上の陰影を個々の病巣に分類して治療終了後の悪化をみると細葉性陰影には悪化なく、細葉性結節性陰影では35個中1個(2.9%)に悪化を認め、また透亮を認めない浸潤性陰影では365個中32個(8.8%)の悪化で特に小葉性陰影に高い悪化率がみられた。なお第4図に示す如く、浸潤性陰影を単独に有する場合と他に病巣を合併する場合とに分けて観察すると単独の場合は、141個中7個(5.0%)の悪化であるが他に病巣を合併する場合は224個中25個(11.1%)またそのうち小葉性陰影につ

いては単独の場合は63個中5個(7.9%)他に病巣を合併する場合は62個中14個(22.6%)で、他に病巣を合併する場合は単独病巣の場合よりも悪化の頻度が高い傾向が見られた。空洞では例数が少ないのであるが、中空洞(4cm以下)14個中3個(21.3%)小空洞(1.5cm以内)は25個中4個(16%)全体として39個中7個(17.9%)に悪化を認めた。結核腫様陰影については、大結核腫(直径2.5cm以上)4個中1個(25%)中結核腫13個には悪化なく、小結核腫(直径1.5cm以内)47個では1年後の悪化はなく、2年後3個(6.4%)に悪化がみられた。すなわち比較的小さい結核腫は治療後1年間は安定をなし2年後少数に悪化を認めた。(VI) 化学療法の期間と治療終了時の個々病巣(浸潤性陰影)の所見からみた悪化例の検討:浸潤性陰影について化学療法の期間と治療終了時の改善の程度から悪化を眺めると、第5図の如くで、このうち、化学療法により消失したものについてみると6ヵ月治療の場合の悪化は28個中3個(10.7%)9ヵ月の場合には19個中3個(15.9%)12ヵ月の場合には31個中2個(6.4%)であるが、18ヵ月以上治療した28個からは悪化がみられなかった。すなわち消失をみた浸潤性陰影で、18ヵ月以上治療したものは安定度の高いものであると思われる。しかし陰影の減少程度では18ヵ月以上治療したのもでも50個中5個(10%)に悪化が認められるのでこの程度の改善では将来の再発に対し警戒を要するようである。(VII) 結論:以上は326例における化学療法終了後2年までの再発の状況であるが、現在のSM, PAS, INHを種々組合せた理想的に近い化学療法が普及されてからなお目が浅く、必要にして十分な化学療法を施行して1年以上観察できる例は調査すると非常に少ない。況やBackground Factorのおのおのを考慮して或る程度の結論をうるまでは今後年月を要するのではないかと思われる。したがって今回は調査の結果から得られた大体の傾向を述べるに止めたが、詳細はさらに例数を多くして別の機会に報告する予定である。

28. 結核腫様陰影に対する化学療法の効果に関する

検討 北本治・森毅・三井美澄(東大伝研附属病院) われわれは、虚脱療法を併用せず、SM, PAS, INHのいずれかを含む化学療法を6ヵ月以上大部分は1年半まで実施された63例86の結核腫様陰影について化学療法の効果を検討した。(1) 陰影の性状と化学療法の効果との関係:86の結核腫様陰影中以上の化学療法によつて消失したの10は11.8%, 著明な縮小を認めたもの12は14%であった。すなわち22は25.8%に改善が見られた。大きさとの関係:直径2.5cm以上の大きさを示したの4はすべて不変であった。直径2.4~1.5cmの中等大のものでは16中消失4は縮小5は計56%, 直径1.5cm以下のものでは66中消失6は縮小7は計19.8%の改善率を示した。次に円形ないし卵円形のものでは消

失および縮小は57中9は15.8%, 一方不正形のものである23中11は47.9%とより高い改善率を示した。次に巣門結合を認めなかつた60中では7は11.6%の改善率を示したのに対し、巣門結合を認めたもの20中では13は65%と高い改善率であった。透亮の有無との関係では、透亮を認めぬもの74中では16は21.6%であったのに比し透亮を認めたもの6中では4は66.6%の改善率を示したが両者の例数に大差があるので比較はさらに症例を増した後にしたい。(II) 発病または病巣発見から化学療法開始までの期間と改善率の関係:不詳例22を除いて1年以内に治療を開始したものでは36中消失9は縮小9は計18は50%の改善率であったが、1年以上経てから治療を始めたものでは28中消失1は縮小3は計4は14.3%を示したに止つた。(III) 化学療法の種類および期間と改善率の関係:化学療法を大別してINHを含む化学療法が実施された群と、INHを含まぬそれとの改善率を比較すると、INH使用群では49中17は34.9%INH非使用群では37中5は13.5%の改善率であった。これをさらに6~11ヵ月治療群と12ヵ月以上治療群に分けると、6~11ヵ月治療群ではINHを含む化学療法が行われたものでは20中4は20%, INH非使用群では26中3は11.5%の改善率を示した。12ヵ月以上治療群ではINH使用群29中12は42.9%, INH非使用群では11中3は27.2%に改善率が見られた。総計すると6~11ヵ月治療群では46中6は15.2%の改善率であるのに対し12ヵ月以上治療群では40中15は37.5%とより高い改善率を示した。またINHを1年以上含む化学療法を行つたものでは16中10は62.5%, これに対し1年以上化学療法は行われたがINHを使用しなかつた治療群では12中4は33.3%の改善率を示した。(IV) 結核腫様陰影の性状と化学療法の種類による効果の差について:結核腫中不正形のものあるいは透亮、または巣門結合を認めたものではINH使用群では23中12は52.3%, INH非使用群では12中5は41.5%の改善率を示したが、円形ないし卵円形でしかも透亮および巣門結合の認められなかつたものは45中改善を見たものは5は11.1%と前者に比し低いのであるが、このうちINH使用群23中では5は21.7%の改善率であったのに、INH非使用群22中では改善を認めたのは1個も見られなかつた。以上のことから総括して、1) 発病から1年以内に化学療法を開始されたものは1年以上経て開始された群に比し改善率が高かつた。2) 陰影の性状では不正形のもの、あるいは巣門結合を有したものはしからざるものに比し高い改善率を示した。3) 化学療法の面では6~11ヵ月治療群よりも12ヵ月以上治療群により高い改善率が見られた。INH使用、INH非使用による改善の率は前述のように各分析共INH使用群の方がパーセントの上では高い改善率を示すように見受けられたが結論は今後さ

らに症例数を増し、その検討の結果に待ちたい。

29. 所謂肺結核腫並びに結核腫型空洞の内容排除に関する臨床的研究 福本寿雄(門司鉄道病院呼吸器科)

近年抗結核剤INHが肺結核腫に対して軟化融解を起させ、乾酪物質を排除する作用のあることは一般に認められてきた。この問題を中心に私は門司病院呼吸器科に通院または入院した肺結核患者中、レ線ノ境界明瞭な孤立せる直径10mm以上の円形病巣519例を選び、そのうち478例に対して種々の化学療法を行い、3ヵ月ないし4ヵ年間経過を観察した。発見当初すでに結核腫中に空洞の認められたものおよび結核腫を観察中空洞化したもの(仮に結核腫型空洞と称す)193例についてその乾酪物質の排除の状態を臨床的に観察した。〔経過〕成因別にみた結核腫の経過は、空洞化したもの約12%、拡大4%縮小24%、消失したもの6%であつて不変のもの53%であつた。濃縮空洞については空洞化したもの14%で比較的多く、また一方縮小したもの約43%で非常に多かつた。滲出性病巣よりの消失したものもかなり著明であつた。結核腫478例についてその大きさを径20mm未満と20mm以上の2つに分けて断層撮影ならびに気管支造影にて誘導気管支の状態を精査した結果、径20mm未満で気管支内腔の明瞭のものは空洞化するものが多いが、縮小消失するものも非常に多くみられた。径20mm以上で誘導気管支の内腔明瞭のものは、約半数空洞化するが比較的少数例に縮小消失するものもあつた。〔化学療法による推移〕各薬剤投与の症例数が一定していないが径20mm未満も20mm以上においても共に三者併用投与群に縮小消失例が圧倒的に多かつた。しかしSM+PAS投与においても空洞化するものも、かなり認められた。治療期間別に経過を観察したがあまり著明な差違はみられないが1年より1年6ヵ月の間に空洞化がやや多く15%であつた。しかし2年以上の投与でも12%に洞化をみ、また縮小が33%で比較的多かつた。〔結核腫型空洞の内容排除〕結核腫型空洞193例について種々の化学療法を施行し、大里氏の分類を参考として乾酪物質の排除の状態を臨床的に観察したところ、著明排除は三者併用群に最も多く、PAS+INH投与群がこれに次ぎ、SM+PAS投与群に最も低率で21%であつた。著明排除と軽度排除を併せてもこの傾向は同様であつた。治療期間別に内容排除の状態をみると、三者併用群ならびにPAS+INH投与群共に6ヵ月ないし12ヵ月の間に於いて最も著明に排除された。また化学療法を投与しての薬剤の耐性についても過半数が陰転化したため検査可能な症例が少ないので省略する。諸種投与法中INHあるいはその誘導体の間歇的ならびに毎日投与法とに分けて内容排除の効果を観察したが毎日投与法が前者に比して著明排除がやや高率であると思われた。また既往に薬剤投

与の経歴のあるものと全くないものを比較すると後者に著明排除、軽度排除共に高率であつた。〔総括および結論〕私は10mm以上の結核腫519例について経過を観察し、特に化学療法を施行した478例の結核腫ならびに193例の結核腫型空洞についてその経過を観察して次の結論を得た。結核腫の経過については、1) 空洞より結核腫となつたものの経過は、空洞化、縮小消失するものがかかなり多くみられる故に化学療法を施行すべきであるが、縮小消失しないものに対しては外科的治療を行うべきであろうと思われる。2) 径20mm未満の結核腫で誘導気管支の門腔明瞭にして尾状陰影の認むるものは空洞化し縮小消失する傾向が大である。3) 径20mm以上のもので気管支内腔の明瞭なものについては、空洞化するものは多いが、縮小するものが比較的少ない故に外科的治療をすすめるべきではないかと思う。4) 結核腫に対する化学療法においては三者併用が最も空洞化し縮小消失する可能性が強かつた。結核腫型空洞の治療については、1) 三者併用群が最も著明なる排除を示し、PAS+INH投与群がこれに次ぎ、SM+PAS併用は最も低率であつた。2) 化学療法投与期間については6ヵ月ないし12ヵ月の期間において内容排除が著明であつた。3) INHの間歇的ならびに毎日投与法においては毎日投与法の方が僅かに著明排除が多かつた。4) 1年以上化学療法を行つても不変のものや透亮不明となつたもの等については外科的治療を行うべきであろうと思われる。

30. 空洞および乾酪巣に対する化学療法の影響 高橋欽一・綿引定昭(国療埼玉)

国立埼玉療養所に入所中の現在までに外科的療法を加えられていない患者にSMおよびINAHにPAS, Pyrazinamide, Thiasin等を併用した化学療法を6ヵ月以上行い空洞ならびに乾酪巣に対する影響を観察した。方法はレントゲン写真時に断層写真を主として経過を追つて観察した。症例数は148例、空洞数は158個、結核腫および乾酪巣は計35個であつた。症例中94例は初回治療であつた。①全空洞の治療終了時の判定では次の如くであつた。癥痕様化19.6%、浸潤様化6.3%、濃縮化10.8%、縮小19%、不変27.8%、壁菲薄化13.9%、拡大2.6%であつた。②全空洞の変化を月を追つて観察すると空洞の濃縮および縮小は比較的早期すなわち3ヵ月より、6ヵ月で最高に達し以後はかえつて減少している。この減少の主な原因は、治療をさらに続けることにより、その後癥痕様化、浸潤様化したためと思われる。癥痕様化、浸潤様化は経過と共に次第に増加しており15ヵ月で最高に達している。壁菲薄化も月を追つて次第に増加している。③空洞をSM使用群とINAH使用群に分け薬剤による差があるかどうかを観察した。癥痕様化と浸潤様化を加えたものはSM群、INAH群とも経過に

つれてほぼ同率に増加し治療終了時にはほぼ30%に達している。それに対し濃縮化はSM群では3カ月、28.6%、6カ月、2.5%、9カ月、11.1%、12カ月、9.1%、治療終了時6.4%、INAH群では、3カ月、11.4%、6カ月8.4%、9カ月、8.1%、12カ月、9.1%、終了時、5.6%であり、SM群において3カ月より6カ月にかけて濃縮化が多くなっている。しかし9カ月以後になると一度濃縮化したものが癥痕様化、浸潤様化してくるためにほとんど同率になつている。④ 次に乾酪物質が多いと思われる空洞、したがって薬剤の乾酪物質に対する影響を最も良く観察しようと思われる結核腫中の空洞、乾酪巢中の空洞のみについてSM群とINAH群を比較してみると、SM群では3カ月、6カ月において癥痕様化、浸潤様化したものはなく9カ月では41.7%、1年で56.6%、INAH群では3カ月、16.6%、6カ月、37.6%、9カ月、54.5%、12カ月、55.5%で、INAH群はSM群に比し早期より癥痕様化浸潤様化するものが多い。濃縮化をみるとSM群は3カ月、41.7%、6カ月、35.7%、9カ月、16.7%、12カ月、22.2%、INAH群では、3カ月、25%、6カ月、12.5%、9カ月、9.1%、12カ月ではない。両群を比較するとSM群の方が3カ月、6カ月で特に濃縮が多くなっている。⑤ X線写真上灌注気管支が認められるか、認められないかによつて濃縮化したものを分けてみると、認められるものは3カ月、16.7%、6カ月14.1%、9カ月、14%、12カ月、14.9%、終了時9.4%、不明なものは3カ月、32.3%、6カ月で34.8%、9カ月、23.7%、12カ月、16.7%、治療終了時、15.2%であり3カ月6カ月において特に不明なものに濃縮が多かった。⑥ 多房性空洞は治療によつて癥痕様化、浸潤様化、濃縮化した症例はなく、壁菲薄化したものがSM使用群では7個中1個、INAH使用群では、13個中5コあった。INAH群のうち9個はPZA、INAHを共に毎日使用した症例でそのうち、4個に壁菲薄化をみている。SM、INAH交互使用群では8個中2コに認めている。⑦ 結核腫および乾酪巢の洞化するものはSM群では13個中2個、INAH群では8個中2個あった。以上を要約すると、空洞の濃縮、縮小は比較的早期にみられ、それに対し癥痕様化、壁菲薄化は使用期間が長くなるに従つて次第に増加した。癥痕様化と濃縮化の割合をみると特に3カ月、6カ月において、SM群はINAH群に比して濃縮化が多く癥痕様化は少なかった。しかし灌注気管支のような他の因子も影響あるものと思われる。多房性空洞の壁菲薄化をPZA、INAH、毎日併用群に多く認めた。

31. Background を一定とせる各種結核化学療法
の比較検討(第2報)(特に INAH 及び INAH 誘導
体を連日投与する単独及び併用療法に就て 中院孝円
 ・阪本彩児・生駒純一郎・河本和・神弘久・本山新三

青山武雄・原井克彦・明瀬正彦(神戸医大第一内科)
 佐藤三郎・安井雅典(神戸製鋼玉津療養所) 蔭山勇・
 小林照雄(兵庫県立療養原庄)

われわれは昨年11月日本化学療法学会近畿地方会において、INAHまたはIP単独療法、INAH+PZA療法、IP+SM療法、SM+INAH+PAS療法、SM+PAS療法の5種類の結核化学療法の臨床効果を比較検討した成績を報告し、INAHまたはその誘導体を連日使用する併用療法は、SMを主体とする療法や、INAHを間歇的に使用する方法に比し、治効が速かに現われ、4カ月治療では前者は後者に対し、有意差をもつて著明に好転することを述べた。今回は、上記2種のINAHまたはその誘導体を連日使用する併用療法に加えて、INAH+Sulfaisoxazol 併用療法の臨床効果を比較し、これら3種の併用療法および、INAHまたはIPの単独療法について検討を加えたいと思う。比較の対称となる各群症例数は、INAHまたはIP単独群=1群=20例、INAH+PZA群=2群=42例、IP+SM群=3群=17例、INAH+Sulfaisoxazol 群=4群=15例、計94例である。これら各群患者の構成するBackgroundは、次の如くである。(1) 全例化学療法の初回治療例である。(2) 病変の拡がりは、各群共重症6%±1%、中等症75%±5%、軽症20%±3%である。(3) 疾患の傾向としては、各群共IV型75%±5%、VII型25%±5%で、IVおよびVII型以外の症例は除外した。(4) 有空洞症例と無空洞症例の比は、1群を除き、併用療法群では有空洞例が各群症例数の60%±5%を占めた。これら各群症例を下記の如く治療した。I群:INAH0.2gまたはIP1.0~2.0g連日内服。II群:INAH0.2g+PZA1.5g連日内服。III群:IP1.0g連日内服+SM1g宛週2回。IV群:INAH0.3g+Sulfaisoxazol 3.0g連日内服。治療成績の判定は厚生省療研の規準にしたがつて、治療開始前と治療4カ月後の成績を比較検討した。各判定項目についての詳細な治療効果は省略するが、各群の全例が有所見例であるレ線所見と、各判定項目を総括した所見である総合転帰について検討すれば、次の如くである。レ線の好転率は、1群=50%($b_1=20%$, $b_2=30%$)、2群=73%($b_1=38%$, $b_2=35%$)、3群=85%($b_1=50%$, $b_2=35%$)、4群=60%($b_1=33%$, $b_2=27%$)で、3群が最も優れ、次いで2群、4群、1群の順である。これらの好転率の間に有意差が認められるか否かを、Yate'sの修正を加える α^2 法で検定すると、2群および3群は1群に対し、有意な差で著明に好転しているといえるが、他の各群間に有意差は認められなかった。総合転帰における軽快率は、1群=50%、2群=74%、3群=75%、4群=73%で、併用療法の3群間には全く差が認められず、1群に比して、いずれも優れた成績を示した。以上の如き成績から、INAHまたはIP単独使用群を除

き、他の3種の併用療法では、いずれが優れているとも判定し難いが、レ線所見好転率の上からは、INAH + Sulfaisoxazol 療法は、INAH+PZA療法や、I P + SM療法にはやや劣ると考えられる。

32. 肺結核に対するPAS, SM, INAH及びPZAによる四者併用療法(第1報)

○大野松次・中林繁司・齋藤昭三郎・大沢温臣・武井典明・高野佐太夫・戸嶋シマエ・清水進・秦親憲・池田精孝(東京慈恵会医科大学附属第三病院山田内科)

結核の治療において、最も有力な抗結核菌剤であるPAS, SM, INAHに加えてPZAの登場を見るに至った。このおのおのはいずれもそれぞれ特長を有するが今までのところ併用療法によつて治療効果を挙げている。そこでPAS, SM, INAHおよびPZAの四者併用療法が化学療法の中で一つの坐を占めることができるか否かを検討する目的で、まずPAS毎日10g, SM1回量1g週2回, INAH1日量300mg週2日およびPZA1日量2g週2日の方法により当内科肺結核患者11例(入院10例, 外来1例)に四者併用療法を行い、3ヵ月ないし6ヵ月間臨床観察したので報告する。この11例は moderately advanced case 7例, minimal case 4例であり、過去にいずれの結核化学療法を受けたことのないもの10例およびPAS毎日10g, SM1回量1g週2回およびINAH1日量300mg週2日の三者併用療法中にSchubをきたしたものの1例である。しかしこのうちの1例は四者併用開始1ヵ月にして副作用のため中止の止むなきに至ったので、これを除いた10例の治療成績を述べると、開始前微熱のあつたものはすべて平熱化し、体重は全例増加、その著しいものでは3ヵ月間に6kg増加した。食欲は全例好転し、咳嗽あつた者は減少の傾向を示し、喀痰は減少した。血沈の促進せるものは4ヵ月以内に正常値を示すに至つたが開始後一過性に促進し間もなく復旧した3例を見た。喀痰中結核菌の消長は当初より塗抹培養共に陰性で経過したもの3例、塗抹陰性培養陽性で3ヵ月以内に陰性化したもの4例、塗抹陽性で3ヵ月で塗抹陰性培養陽性となりさらにその翌月より陰性化したもの1例、塗抹培養共陰性であつたものが経過中に一時塗抹陰性培養陽性化したもの1例および塗抹陰性培養陽性であつたものが開始翌月よりG4号~3号を示したものの1例であつた。すなわち開始前喀痰中結核菌陽性であつたものは6例であるがこのうち5例が4ヵ月以内に陰性化した。レントゲン所見は全例に改善を認めたがこのうちの6例は著しい改善を示し、なおこのうちの1例はPAS, SMおよびINAHの三者併用療法中にSchubをきたし、四者併用療法に変えたところ3ヵ月にしてこれがほとんど認めざるまでに消褪したもので、このSchubをきたしたときは培養陽性に転じ、耐性検査ではPAS, SMおよびINAHいずれにも耐性菌の出現を認め

ず、その後四者併用療法によりSchub影の消褪と共に再び陰性化した興味ある症例であつた。他の4例は大空洞および大乾酪巣を認めるもので、1例は4.5×4.3cmの空洞が約3ヵ月にして4.3×1.3cmに縮小、1例は径3cm大の円形空洞がPAS, SMの二者併用療法3ヵ月行つたところ、空洞壁厚くなり内腔狭少したが四者併用に変えたところ空洞壁菲薄化し空洞縮小(開始翌月より排菌急増例)、1例は径約3.5cm大の乾酪巣が3ヵ月後には融解径2.5×2.5cm大の空洞化し、これがさらに3ヵ月後には径1.5×1.5cmに縮小、1例は不正形鶏卵大の乾酪巣が3ヵ月後に融解し不正空洞化して縮小の傾向を示した。副作用としては関節痛を訴えたもの2例あり、1例は休薬せずに続行したところ間もなく消失し、1例は約2週間PZAを休薬し、その後続行したも訴えはなく経過し、いずれも一過性であつた。著しい肝機能障害をきたしたものは1例で四者併用療法開始したところ、1ヵ月を経ずして胃部不快感を訴え、B.S.Pで23%(45分值)、高田氏反陽性、モイレングラハト氏指数20を示し、PAS, PZAの服薬を中止した。その1ヵ月後症状の軽快をみたので試みにPAS1日量5gを2日間服薬せしめたところ再び胃部不快感強く訴え、B.S.P65%(45分值)を示した。本例は単にPZAのみによる副作用とは断じえないと思われる。以上の成績より観ずるにこの四者併用療法は今後検討されてしかるべきものと思ふ。

33. マウス結核症に対する各種化学療法剤併用間歇投与の治療効果に関する実験的研究(第2報)

三富和郎・山岡三郎・大和宏(横浜警友病院内科)

緒言:各種抗結核剤の組合せによる治療効果を比較するため、マウス実験的結核症に長期治療実験を行い、20週までの成績を第31回結核病学会総会で発表した。さらに30週まで治療を続けたので、その成績の概要を報告する。実験方法:平均体重20gのSM系雄マウス10匹を1群とし、強毒人型結核菌黒野株の菌液0.1mgを尾静脈より接種し、感染後3日目より治療を行つた。治療方法は第1報に述べたので省略する。20週以後生存したのは、A群(SM週2回, PAS毎日, INH週2回, 三者併用群)、D群(SM週2回, PAS毎日併用群)およびF群(PZA毎日, INH毎日併用群)のみであつた。薬剤投与量は、SM500γ, PAS5mg, INH100γで皮下に注射し、PZAは1mgをブンデを用い経口的に投与した。検索は、各群の体重、死亡状況とTDM、肺および脾の定量培養ならびに耐性検査、各臓器の重量および組織学的検査、組織内の結核菌の形態を観察し、これらを総合し判定した。なお、30週まで生存した治療群の肺より分離した菌を、さらにマウスに接種し、その毒力を検査した。実験成績:20週まで生存したA群、D群、F群をさらに30週まで治療し、屠殺剖検した。20週

より30週までの間、各群に死亡例なく、また、各群の体重にもほとんど増減がなかった。臓器の定量培養成績は、肺において、A群、D群共に20週より菌数明らかに増加し、それぞれ10倍、7倍となつて、病変は増悪していると思われる。しかし、F群のみ菌数やや少なくなり、漸次好転しているようである。脾において、A群、D群、F群の間に大差なく、また20週の成績とも差を認めなかった。臓器の重量ならびに組織学的所見でも同様で、病変の程度は、培養成績にほぼ平行した。なお、PZA、INH併用群の肝のグリコーゲン、リボ核酸、その他について精査したが、特別の所見は見られなかった。菌の耐性は、20週のA群では、2例ともSMに1 γ 、INHは1例に1 γ の耐性を見たにすぎなかったが、30週になると、すべてSMに10 γ ないし100 γ となり、INHにも10 γ の耐性を示した。D群でも同様に20週でSM1 γ が、30週では10 γ となつた。PAS耐性菌は全例に検出しなかつた。F群はINHに、20週で1 γ および10 γ 、30週では、3例に10 γ 耐性を示した。PZAは、3%小川培地では、原株を1000 γ でも発育を阻止しえなかつたが、pH6.8のキルヒナー培地では、125 γ で完全に発育を抑制したので、この培地を使用した。F群20週例では、250 γ および500 γ で発育を阻止したが、30週例では、2例は500 γ で発育阻止力を認めた。しかし、その他は、1000 γ でも菌発育を見た。30週後の各群の菌の毒力を見る目的で、A群、D群、F群の肺より分離した菌の21日培養、0.1mgをSM系マウスに接種した。これらの菌の生菌単位は、A群、 22×10^6 、D群 31×10^6 、F群 27×10^6 、対照(黒野原株) 42×10^6 であり、耐性は、A群はSM10 γ 、PAS(-)INH10 γ 、D群、SM10 γ PAS(-)、F群、INH10 γ 、PZA1000 γ 、対照は、SM(-)、PAS(-)INH(-)PZA125 γ であつた。カタラーゼ作用は、A群(-)、D群(+)、F群(-)、対照(+)であつた。4週後に屠殺した成績は、A群、F群は病変軽度で、臓器内菌数も著しく少ないが、D群は、病変は大差ないが、菌数は対照群に近い。このようにA群、F群の菌はほぼ同じ位に毒力が低下しているようである。総括ならびに考案：今回の実験では、PZA、INH併用群が最も顕著な効果を示し、SM、PAS、INH三者併用群、SM、PAS併用群が、これに次いだ。20週まで好成绩を示した三者併用群が、30週で増悪したのは、SMおよびINHに耐性が現われたためと思われるが、PZA、INH併用群でも、INHに10 γ 、PZAにも相当の耐性を得たと思われ、しかも、両群の菌の毒力に大差を認めないので、PZA、INH併用群が、20週から30週にかけ、勝れた治癒傾向を示した理由は不明であるが、三者併用のINHは週2回投与で、PZA、INH併用のINHは毎日投与していることが、一つの原因ではないかと考えられる。この点に関して、

さらに検索を続けている。

〔発言〕 熊谷岱蔵

只今の皆さんのお話しを承つて大変愉快に感じた。というのは皆さんのおつしやることは皆ほんとうである。私は昭和29年の末から147例ばかりの患者にINHを200~300mg毎日、PASと共に与えることを試み、そのうち30例ばかりはSMを週2回加えるものである。そのうちの半分は初回治療であつたが、その結果をみるとINHを多く用いて結果がよいということは簡単に言えない。INHを多く用いると空洞誘導気管支接合部に非常な炎症をおこして塞いでしまう。その結果とし菌が出なくなり、大げさな表現を用いるとプルトーザでおしつぶしたようなかつこうである。それは数年前のわれわれの用いた気胸療法と同じで空洞を閉じ込めて菌を出さなくするのと同じである。これでは空洞は癒痕治癒しない。われわれの理想とするのは空洞の癒痕治癒であるからINHは少量用いる必要がある。INHを大量に与えると誘導気管支を塞ぐもので早く効くように見えるが長くなると少量を与えた方がよりよく効く結果となる。少し良くなると少量の方が多く効き完全に治る率が多くなる。

〔追加〕 沼田至(国際東京)

(INHの乾酪質融解排除作用について) INH-PAS併用で、INH連日とINH間歇とを比較すると、INH連日特に、その1日1回投与法のごときものが、INH週2日法に比べて、空洞の清浄化、あるいは、被包乾酪巢の洞化の頻度が大である。これはINHの乾酪巢融解作用を示す一証さであると考えられる。

〔座長報告〕 座長 藤田真之助

10題の演題は1,2実験的研究を含むが、主として肺結核に対するINHおよびその誘導体を含む化学療法の効果に関する臨床的研究である。述べられている問題がそれぞれに関連があるので、まず各演者が5分ずつ話して、残りの30分余を討議に費した。同じくINHの効果にしても論ぜられた問題が多岐にわたつた関係上、次の3つのテーマに分けて検討した。1) INHの大量、連日ないし単独治療の効果：INHとその他の薬剤との二者併用ではINHの連日使用がよいという意見が多かつたが、SM・INH・PAS三者併用療法においてもINHの間歇使用よりもINHの大量連日使用が空洞性肺結核に対してより優れているという報告に対して、熊谷名誉教授から、空洞のある場合にはINHを大量用いると誘導気管支に炎症を起してその狭窄をきたす結果空洞の癒痕化を妨げるという発言があつた。この問題に関しては他の演者から特に意見の発表はなかつたが、なお今後の検討を要するであろう。INH単独でも大量用いれば初回治療では有効であるが、INH既使用ないし耐性菌出現の場合の効果についてはなお研究を要する。INH大量使用の副作用としては特に著しいものはない。2) 空洞お

よび乾酪巣に対する化学療法の効果、特にINHの特殊作用について：まず空洞ないし乾酪巣に対する化学療法の効果が現われる期間は6カ月以内が多いという発表に対して、6カ月での効果判定は早きにすぎるとする反論があつたが、これは空洞等に対するなんらかの反応が起ることによつてある程度見透しがつけられるという意味で、著しい意見の相違があるわけではない。化学療法のいわゆる target point の問題に関しては種々議論があるが、化学療法の効果が挙つている場合どの位の期間治療をつづけるべきかについては、再発の点からみても、また軟かい薄壁空洞、結核腫型空洞、周囲に滲出性および増殖性病変を伴つた空洞に対しても、1年ないし1年半以上を要するという成績が挙げられた。いずれにしてもこの際化学療法終了時にX線像の上で病巣が瘢痕化に近い状態に達せしめることが必要である。空洞ないし結核腫の中の乾酪物質の融解排除は誘導気管支が開放していることが前提となるわけであるが、X線像の上で葉門結合あるいは尾状陰影が認められるときには、化学療法

によつて病巣が縮小あるいは消失し易いということはほぼ一致した意見である。INHが乾酪融解ないし除去剤であるという確証は未だ得られてないという報告に対して、臨牀的にみて特に結核腫あるいは結核腫型空洞において消失または縮小をきたしたものは、三者併用療法ないしはINHを含む併用方式によるものが多いという報告、また結核腫陰影で葉門結合が明らかでない場合には、INH使用群がSM使用群に比して縮小、消失が多いという発表もあり、INHの特殊作用を認める意見が多いようである。なお長期治療ではSM使用群およびINH使用群のいずれにおいても索状化をきたすが、ただINHではその反応が速いともいわれ、この問題についてはなお検討を要すると思う。3) INHを含む各種化学療法方式の効果：INH・PZA併用療法とその他の方式との比較を実験的および臨牀的に行つた成績と、SM・INH・PAS・PZA四者併用療法の効果の報告があつたが、いずれもINH・PZA併用の効果を認め、特にその乾酪融解作用を挙げたものもある。

シンポジウム(4) PZA 併用療法

34. Prazinamide に関する研究 (マウスの実験的結核症に対する PZA, PAS, INH の単独及び併用効果について) 築谷四郎・林治 (国立公衆衛生院衛生微生物学部) 田嶋嘉雄・鈴木潔 (東大伝研) 江頭靖之・小河秀正 (国立予研病理部)

McCune らはマウスの実験で Pyrazinamide (PZA) と INH を併用すると脾臓中における結核菌を絶滅する場合もあることを報告し、このような成績から人体にも eradicated chemotherapy の可能性があることを示唆した。われわれはききに牛型結核菌感染マウスに PZA の 2.5mg および 5.0mg を皮下に連続4週間注射し、以後の生存日数を無処置対照群と比較した結果、治療効果は全くみられなかつた。以上の実験は McCune らの実験方法がいまだ詳細に知られていなかったために、われわれ独自の方法のもとで行つたのであるが、今回は McCune らの実験方法にほぼ準じて行つた結果次の如き興味ある成績が得られた。実験方法。ddN 系マウスの尾静脈に人型菌株の Dubos 液体培地 (栄研) 7日培養菌を生食水で適当に稀釈したものを接種した。(接種生菌単位、第1実験 15×10^6 、第2実験 46×10^5 mg) 第1実験。結核菌感染マウス60匹を次の如く4群に分け、直ちに薬剤を経口投与した。① 無処置対照群、②

PAS, 1.0%群 (固型飼料にPASを1%に混和したものを任意の量を自由に飼食できるようにした。以下の薬剤もこれに準ずる)、③ PZA, 0.3%群、④ PZA, 1.5%群。感染39日後まで観察して生き残つたものは以後の薬剤投与を中止して薬剤を含まぬ飼料を与え、68日後まで生存したものは屠殺、剖検、定量培養を行つた。第2実験。第1実験と同様に感染マウス90匹を4群に分けた。① 無処置対照群、② PZA, 1.5%群、③ INH, 0.03%群、④ INH, 0.03% + PZA, 0.3%併用群。(感染と同時に薬剤を経口投与した)、感染後1, 3, 6, 9週後に各群3匹宛、および9週後に各薬剤投与群をさらに2群に分け、A群は従前通り薬剤投与を続け、B群は中止して観察を続け、13, 15週後にこれもおのおの3匹宛を殺して肉眼的観察と肺、肝、脾の定量培養ならびに病理組織学的検査を行つた。実験成績。第1実験 (PAS, PZAの単独効果の比較)。無処置対照群は平均21.1日、PAS, 1.0%群は平均38.1日で全部が斃死した。しかしPZAの0.3%群は15匹中の10匹が平均22.2日で斃死したが残り5匹は68日後まで生き残つた。さらにPZA, 1.5%群では薬剤投与を中止した39日後までに斃死したのは1匹もなく、この時期に屠殺した8匹を除き残りの7匹は68日後まで生き残つた。なお39日後に屠

殺した1.5%群と68日後に殺した0.3%および1.5%群の剖検所見では、肺にごく少数の結節を認めるのみであったが、臓器10mg中における定量培養の結果は0.3%群において比較的多数で、1.5%群においても相当数の生菌が証明された。なお1.5%群の成績で、39日後の剖検所見と以後薬剤投与を中止した68日後の成績を比較すると、とくに病変が悪化した所見はみられず、また生菌数も増えていない。第2実験(PZA, INHの単独ならびに併用効果の比較)。感染1週より15週後までの肉眼的観察による剖検成績では、PZA, INH, およびこれが併用の3治療群の間に全く差がなく、病変は極めて軽度で、途中自然斃死した例は1例もない。無処置対照群では高度の結核性病変を示し感染後27日までにすべてのマウスが斃死した。定量培養の成績は、肝および脾では3群間に差がなく菌数は一路減少している。しかし肺においてはPZA単独の場合に他の2群よりも著しく菌数が多い。なお9週後に薬剤投与継続群と中止群に分けたものの比較では、継続群は減少の一途をたどるが、中止群では3群ともに一様に上昇する傾向がみられた。しかし各群各臓器ともに菌が全く証明されなかつた例が長期治療群において各薬剤ともに少数認められた。次に病理組織学的には、1および3週後の3治療群の間に病巣の量的および質的差異はみられない。無処置対照群では肺に広汎な滲出性壊死性病変がみられていた。6週後になると、PZA単独群では3週後より各臓器とも病巣の数が増してその性状もやや進行している。すなわち肺では主に血管周囲性に3週よりやや大きい結節性繁殖病巣が多く、肝および脾では定型的な成熟類上皮細胞結節や治療型結節が多数存在する。ただし病巣を構成する宿主細胞の変性崩壊ほどの臓器にもほとんどみられない。この傾向は9週後にも多少みられる。9週以後になると各群ともに極めて徐々であるが結核性病巣が消退していくようであるが、しかし15週後でも各臓器から全く病巣が消失することはない。要するに13および15週後では3群の間にほとんど差がなく、またINHとPZAの両単独群の間では病理学的に差は認められない。なおPZAそのものの生体に及ぼす影響はみられなかつた。次にMcCuneらは、PZAが牛型菌に対しては活性がないと報告しているので、われわれは人型10株、牛型8株について試験管内実験を行った結果(Dubos変法培地および1%小川培地使用)、PZAは人型菌に比して牛型菌に対しては極めて活性が弱いことを認めた。結論。結核菌感染マウスに対してPZA, PAS, INH, の各単独およびPZA+INHの併用効果を剖検所見、培養、病理組織学的に検討した結果。① PZA, 0.3%経口投与はPAS, 1.0%より幾分効果が強く、PZA, 1.5%ではより著明の治効作用を認めた。② PZA, 1.5%はINH, 0.03%とほぼ同等の効果を示す。③ PZ

AとINHとの併用効果はINH単独と比較してとくに差はみられなかつた。④ PZAは人型菌に比し、牛型菌に対しては活性が極めて弱い。

〔追加〕須子田キヨ(東京女子医大)

私もPyrazinamideのINHに対する併用効果を確かめるために、マウスの実験的結核について実験したが不成功に終わった。ところがモルモットの実験的結核についての実験では明らかに併用効果を証明することができたので追加する。モルモットの皮下にH₃₇Rvを0.01mg(生菌数17×10⁵/ml)を接種し、7週を経てからINH単独治療群とINH, PZM併用群とに分けて4週間治療し、5週目に剖検した。その結果によると、併用群においては各臓器における病変も培養成績も単独治療群よりも効果のまきつていることを示していた。この実験は2回行ったが2回とも大体同様の成績が得られたのである。治療に用いた量はINH 0.01g皮下PZM 0.1g per OSであった。以上の成績からPZMはINHの作用を増強すると考える。マウスとモルモットによつて成績が異なるのはマウスにおいてはPZMを注射しモルモットにおいてはper OSに与えたためかも知れない。また実験動物の異なるためかも知れない。この点についてはなお研究を要すると思う。

35. 実験的結核症に対するPyrazinamideの効果

佐川一郎・斎藤齊・江見勇・木口尙好(京大結核小児部)

初感染結核症—リンパ腺結核に対する治療は髄膜炎治療と共に、小児結核症の重要な問題である。われわれは、この疾患に対するPyrazinamide(PZA)の効果を病理組織学的に観察しようと試み、次の実験を行ったので、リンパ腺を主とし、他臓器を含めて報告する。A) 実験方法: 体重300g前後のAD系天然ねずみを用いた。これに人型結核菌H₃₇Rv株0.1mgを、左後肢皮下に接種した。そして、これらの動物を次の3群に大別し、接種同時治療群、接種3週後治療群、対照群、とし、治療群をさらにつぎの5群に分けた。PZA注射群、PZA経口投与群、INH注射群、PZA, INH注射群、PZA経口投与INH注射群。接種同時治療群は接種日より治療を開始した。INHはper kg 10mgを左腋下部に毎日注射し、PZAは、皮下注射、経口投与共、per kg 100mgを毎日投与した。治療6週間後に投薬を中止し、1週後、対照と共にクロロホルムで屠殺した。接種3週後治療群は接種後3週より治療を開始し、開始後6週目にエーテルで屠殺した。屠殺した動物の接種側リンパ腺、肺、肝、脾の各組織について1%小川培地を用いて、型の如く各臓器の定量培養を行い、また、リンパ腺および各臓器の病理組織学的検索を行った。B) 実験成績: 肉眼的病変と定量培養。接種後直ちに治療6週間 ① 成績は、スライドに示す通りであるが、ここで

一寸、スライドについて説明する。病変は、リンパ腺では、黒塗りは、そら豆大あるいはそれ以上、斜線は、大豆大から豌豆大位、点々は、米粒大位のものを見出し、臓器では、黒塗りは、結核結節極めて多数のもの、斜線は、10~30個程度のもの、点々は、数個発見しうるものを示す。また、左上の数字は体重、下の数字は脾臓の重量である。定量培養は4週判定である。病変所見では、PZA注射群は対照群よりは軽いが、相当の病変を呈しPZA経口投与群は、それよりも一層軽度であるが、それでも病変を認めた。他の3群は肉眼的には、ほとんど病変を認めなかった。定量培養では、PZA注射群は対照群に比べて生菌数少なく、稀釈培増 $10^3 \sim 10^4$ で、組織 0.1g 中の菌数を算定しうるが、対照群では算出しえず、 10^5 で始めて算出した。さらにPZA経口投与群はPZA注射群より菌数少なく、INH群以下と同様、0である。接種3週後より治療6週間 ② スライドの表示の仕方は前のスライドと同様であるが、病変では、接種後61日目に死亡した対照に比べ、治療群は、接種同時治療の場合と、ほぼ同様な差異を示し、PZA注射群、PZA経口投与群は、対照よりは軽度であるがかなりの病変を呈し、他の3群はリンパ腺腫脹を除いては、病変は僅かである。定量培養では、リンパ腺で、PZA経口投与群、PZA、INH注射群、INH注射群、PZA経口投与、INH注射群、の順で菌数が少なくなり、他臓器では、PZA経口投与群、PZA、INH注射群、PZA経口投与、INH注射群、INH注射群の順となり、PZA注射群はすべてが0であった。PZA注射群は病変と併せ考える時、やや不合理な成績となった。病理組織学的所見 ③ 所見の概要は、スライドに示す通りであるが、接種後直に治療6週間。対照は、リンパ腺、各臓器共結核性病変が高度である。PZA注射群は対照との間に著しい差を認めないが、病巣の数および程度が軽少のものがあ、幾分線維化の傾向があるのではないかと、思われた。PZA経口投与群以下の3群は病巣少なく、程度も軽度であった。ことに肝、脾の病巣が対照群より少数であった。接種3週後より治療6週間。結核性病変は肉眼的所見とほぼ比例する程度を呈し、リンパ腺を除いては、治療各群共接種同時治療群と大体同様な病巣数および程度であった。PZA注射群の病巣の少ない例は主に類上皮細胞のみからなる結節のものあり、多い例は個々の病巣そのものも大きく、乾酪化を伴う定型的なものもあつた。なお、線維化の傾向が認められた。INH注射群以下はほとんど病巣はみられなかった。なお、本実験については対照でさえ、リンパ球以外の細胞浸潤は、全般に少なかったようであつたことを申し添える。C) 結論：以上より、PZA単独はINH単独より劣り、両者併用はINH単独より僅かに優り、PZAについては、経口投与が注射よりも有効であるよう

に思えた。

36. Pyrazinamide 並に INAH の経口投与と生体内 Nicotin 酸代謝 野口英世(昭和医大第一内科)

Isonicotinic acid hydrazid がニコチン酸に対し拮抗作用を有することについては、Zatman, Kaplan, Colowick, および Goldman, Päti lä etc の報告があり、わが国においても平出教授らによる研究がある。私は INAH 投与による臨床例においても拮抗するや否やまた INAH と相似の化学構造を有する Pyrazinamide もまた同じく抗ニコチン酸作用を示すや否を確める目的を兼ねて同一検査例に日を異にしてこれら抗結核剤投与中にニコチン酸の負荷を行い血中濃度の推移を追求した。その一部は第4回化学療法学会総会において報告した。今回はさらに症例を増加し PZA, INAH 投与による血中ニコチン酸、血中 $Co_1 + Co_2$ および尿中 N メチの推移を追求し知見を得たので報告する。対照は肺結核患者15名内重症3名中等症6名軽症6名その他3名計18名。実験方法：第1の実験として、第1日、負荷前対照を採りニコチン酸 10mg 負荷し1時間目および2時間目採血検査、第2日、負荷前1時間 PZA 2.0g 投与1時間後対照を採り以後第1日の如く実施、第3日、負荷前1時間 INAH 200mg 投与1時間後対照を採り以後第1日の如く実施、なお各実験の間に各1日をおいた。血中ニコチン酸濃度測定には川島一永山法の桂変法を行い血中 $Co_1 + Co_2$ 総和の測定には Huff 法の能勢変法を、尿中 N メチの測定は Huff 法の能勢変法を実施した。結果：個々の例は省略するが18名の平均をとり対照負荷前を 100% とする対照群において1時間目 144% 2時間目 107% と上昇するに比し INAH 投与群においては 100%, 97%, PZA においては 120%, 107% となり、INAH 投与例において上昇抑制が見られた。次に血中 $Co_1 + Co_2$ の変動は対照時1時間 117%, 2時間 107% に比し、PZA 106%, 102%, INAH 97%, 96% と上昇抑制が見られた。次に尿中 N メチにおいては16名の平均において対照時 8.0mg PZA 8.9mg INAH 投与例 9.8mg で著明な排泄増加が見られない。上記尿 N メチの結果から見て INAH の血中ニコチン酸に対する抑制傾向は持続的なものなるや否やを検討する目的で、第2の実験として、INAH をニコチン酸負荷前1時間、2時間、3時間に投与し血中ニコチン酸および血中 $Co_1 + Co_2$ の推移を追求した。対照は軽症肺結核患者4名、負荷前1時間 INAH 投与例において4例中3例に上昇抑制が見られ、負荷前2時間投与例においては同じく4例中3例に上昇抑制が見られた。負荷前3時間 INAH 投与時には全例に上昇抑制が見られなかった。以上の結果、INAH 投与による血中ニコチン酸および $Co_1 + Co_2$ の抑制傾向は一時的なものではないかと推定する。この問題についてはさらに症例を増加し検討する予定である。第3の実験として、4名の肺結核患者に P

Z A 1日2.0g INAH 0.2g 毎日投与を3カ月また6例にはINAH 1日0.2gの単独投与を2カ月実施し血中 $\text{Co}_1 + \text{Co}_2$ の推移を追求した。併用者4名は中等症1名重症3名であり3例において自覚症状の好転とともに $\text{Co}_1 + \text{Co}_2$ の上昇が見られた。1名は不変、併用中止INAH単独にすると重症例においては $\text{Co}_1 + \text{Co}_2$ の減少が見られ中等症の1例は引続き $\text{Co}_1 + \text{Co}_2$ の増加が見られた。INAH単独投与例において中等症および軽症例においては増加あるいは不変が見られた。考案ならびに結論：① INAH PZA投与中にニコチン酸の負荷を行い血中ニコチン酸血中 $\text{Co}_1 + \text{Co}_2$ および尿中Nメチの推移を追求しINAH投与例において血中ニコチン酸の上昇抑制が見られ、PZA投与例においては抑制傾向は見られなかった。なお尿中Nメチは著明な排泄増加は認められなかった。② 負荷前1時間、2時間、3時間INAH投与により3時間目には全例に抑制傾向が見られずINAHの抑制傾向は一時的なものと推論した。③ PZA, INAH併用3カ月投与において重症例においても血中 $\text{Co}_1 + \text{Co}_2$ の増加が見られ、INAH単独にすると重症例において $\text{Co}_1 + \text{Co}_2$ の減少が見られた。

37. 結核のピラジナマイド・イソニコチン酸ヒドラジド併用療法に関する研究(第10報)特に長期観察成績及びピラジナマイド投与による血中尿酸値上昇とその臨床的意義について 島本多喜雄・前沢秀憲・名島啓太郎・仙波義夫(東京医歯大臨床生理)

PZA-INH併用療法をわが国に導入し、その治療効果および副作用に関する知見をすでに逐次報告してきた。今回は2年におよぶ長期投与の治療成績、および新しく血清トランスアミナーゼによる肝毒性の検討、さらに関節痛と関連して追求しているPZA投与による血中尿酸値上昇のメカニズムについて報告する。治療効果：観察対象は110例。その3分の2は重症。また3分の2はすでにINHを含む化学療法を受けたものである。胸部レ線像の好転率をみると、軽度改善例は1年までに最高の約70%に達するが、その後治療期間の延長と共に著明改善例が次第に増加しつつある傾向にある。空洞像については、1年の治療により消失せるものは全体の約10%以下であるが、縮小はおよそ70%の症例にみられた。喀痰中排菌の陰転は、レ線像の改善に比して早期に著明である。しかして陰転例は4カ月の投与によりすでに約40%となり、その後再陽転例もあるが、2年に至るまでほぼ同率を維持する。すなわち胸部レ線像の好転率をみると、PZA-INH療法は1年あるいはそれ以上の長期にわたり強力に継続することが有効と思われる。近時血清中トランスアミナーゼは急性肝障害のある場合に著しく増量することが知られている。われわれは対照および肺結核患者についてその測定を実施したが、PZA投与例では1例を除いて経過中僅かに増加の傾向をみに

すぎず、また少数例ではあるが投与中止後は正常化している。すでに数種の肝機能検査の成績から推論した如く、PZA投与により、肝機能検査値が僅かな変動を来すことはあつても、特に長期投与の障害とすべきものではないことが、本観察からもいえるようである。PZA投与時には、著明な血中尿酸値上昇がみられ、これが投与中止と共に正常化する可逆的变化であり、血中残余窒素あるいはクレアチニンの増加のないすなわちいわゆる一般的な腎不全と異つたものであることを先に報告したが、その発生機序が内分泌性および肝機能とは有意の関係が認められないことをも報告した。今回は腎性因子について尿酸およびクレアチニンクリアランスの成績を示す。PZA投与後クレアチニンクリアランスは不変あるいは増加するに反し、尿酸クリアランスは1例の不変を除いていずれも著明に減少する。すなわち全例において尿酸対クレアチニンのクリアランス比は著明に低下することを知る。換言すれば、PZA投与による血中尿酸値の上昇には腎における尿酸再吸収の著しい亢進が主要な原因となつていることが注目される。以上治療効果、肝毒性、尿酸値上昇に関する成績を報告した。

〔質問〕 阪本彩児(神戸医大第一内科)

われわれのPZA-INAH療法42例中、肝炎4例(黄直3例)を3カ月、4カ月に認めたが、PZA-ヒドロロンサン併用16例3カ月で肝障害を認めていない。またPZA-INAH法中特異体質と考えられるものは2例であつた。以上より考えヒドロロンサン併用が肝障害を防止するとも看做されるのでPZAの肝毒性が約10%にあると考えられるが如何。

〔回答〕 ヒドロロンサン併用の効果に対しては私の属する文部省試験研究班の部で研究されているが、まだ結論に対する症例数と観察期間がない。

〔追加〕 肺結核のPZA-INAH併用療法 草光宜平(結核予防会化学療法研究班)

昭和31年5月以来当会関係各施設で、浸潤型(B型)37例と、非硬化壁空洞を主体とする型(G型)47例、計84例に、PZA 1日2.0gr, INAH 1日0.3gr 毎日併用療法を2~9カ月間実施した。X線写真改善度および検痰成績でみると、SM・PAS・INAH併用療法と同等あるいはそれ以上の効果を認め、また4~6カ月でa型空洞72.7%, b型空洞46.2%, c型空洞38.5%の空洞閉鎖を認めた。これによつてPZA・INAH療法の初回治療の際の位置を大体示すことができたが、治療効果を見る場合にbackground factorsを同一にしなければならぬ点を特に強調したい。

38. PZA-INH 1日1回投与方法の臨床成績並びに切除肺病理所見 沼田至・横田英夫・梶田昭(国療東京) われわれは昭和30年3月以来PZA-INH併用療法を開始、以来PZA 2.0g, INH 0.3g 1日3回投与18例、

PZA 1.0~1.5g, INH 0.1~0.15g 1日1回投与65例計83例に及んでいるが、PZA-INH 1日1回法のうち現在までに治療期間4ヵ月以上に達したものが45例になるので、今回はその臨床成績とそのうち肺切除術を施行した6例の病理所見を報告、併せてこれらの観察所見から考えられる本治療の奏功機序についても少しく言及したい。〔投与方法〕 PZA 1.0~1.5g (約30mg/kg) INH 0.1~0.15g (約3mg/kg) 1日1回夕食後同時服用〔治療対象〕 N.T.A. の分類に従えば重症34例(75.5%)中等症10例(22.2%)、軽症1例(2.2%)ではほとんど全例空洞を存し、結核菌陽性、かつ全例とも以前に何らかの化学療法を施行不成功に終わったものである。ただしINHについては、未使用10例(22.2%)、既使用感性13例(28.9%)、耐性(1~100 γ /cc) 22例(48.9%)である。すなわち病状においても、過去における化学療法、特にINHに関する病歴からみても治療条件は良好でない。〔治療成績〕 本治療によって発熱下降、咳嗽喀痰の減少、食欲の増進、体重増加、血沈値遅延の傾向は全般的に見られ、特にINH未使用者において迅速かつ顕著であった。喀痰中結核菌の培養陰性化はINH未使用群8例(80%)、既使用感性群5例(38.4%)、耐性群8例(36.4%)計21例(46.6%)、排菌減少は各群それぞれ1例(10%)、3例(23.1%)、3例(13.6%)であった。レ線所見のかなり顕著なる改善は、INH未使用群7例(70%)、既使用感性群7例(54%)、耐性群8例(36.4%)計22例(48.9%)、空洞の消失ないし著明なる縮小はINH未使用群7例(70%)、既使用感性群7例(53.8%)、耐性群9例(40.9%)であった。以上の諸成績を総合して軽快と認められるものはINH未使用群9例(90%)、既使用感性群8例(61.6%)、耐性群10例(45.5%)計27例(60%)であつて、悪化は1例もない。以上を通じて注目されることは、INH未使用者の成績は特に優れているが、INH耐性者の成績も比較的的良好であることである。ただし菌陰性化等症状の改善はINH未使用者において極めて迅速なるに反し、INH耐性者では一般に緩慢であり、微量排菌の出没するものがあるが、従来の報告のごとく一応陰性化したものが治療中再陽性化する傾向は認められない。〔副作用〕 1日1回投与65例中関節痛20例(30.3%)、肝障害8例(12.3%)、血痰7例(10.8%)、咯血5例(9.7%)、胃腸障害5例(7.7%)であるが、大部分は一過性であり、B.S.P.値上昇のため治療を中止した5例も、すべて1~2ヵ月で正常値に復した。〔切除肺の病理所見〕 肉眼的に一般に線維性硬化が著しい。巨大空洞をふくむ広汎な変化が癩痕巣に転化したことは、第1,2例でも明らかであるが、特に第3例ではS⁶にある星形の小癩痕巣が誘導気管支の関係(B⁶bおよびc)から、かつての大空洞であつたことが判明する。既往の滲出性-乾酪性変化が吸収消失し

て、その結果線維性変化がとくに目立つたといえよう。この結核病巣の退行は第1に、乾酪物質の吸収排除、とくに管内性排除とその結果としての空洞壁の清浄化によるものであり、第2に類上皮細胞、巨細胞等結核性肉芽組織の萎縮、消失による。これとともに一般に充血、毛細血管の拡張、小血管の再疏通が所見として注目をひいたところである。〔PZA-INHの奏功機序に関する考察〕 PZAは試験管内抗菌力が微弱であるのみでなく、S.C.C.法でもPZA-INHはINH単独とほとんど異なることから、体内での抗菌力もさして強力であるとは考えられない。しかも上述のごとく、INH耐性のもに本併用療法を行う場合も、充分有効なるものが少くないこと、レ線所見で陳旧性厚壁空洞が著明に縮小消失するものがかかなり多いこと、かつ切除肺の病理所見でも空洞を含む広汎な病巣の萎縮癩痕化の傾向がINH-PAS療法に比し大であること等から、PZA-INHの病巣に対する特殊な作用機転をも一応考慮しなくてはならないのではないかと考えられる。なおINHの乾酪巣融解排除作用も治癒機転にあずかつて力あるものといえよう。〔総括〕 PZA-INH 1日1回投与4ヵ月に達した45例はすべて過去の何らかの化学療法の失敗例で、重症34例、INH既使用35例、うち耐性の認められるもの22例で治療条件はかなり不良なるにもかかわらず、その治療成績は全体として菌陰性化、レ線改善、転帰はそれぞれ21例(46.6%) 22例(48.9%) 29例(60%)でそのうちINH未使用群の成績は特に良好であるが、耐性群についても必ずしも悪くない。次にこれらの臨床所見をPZAの抗菌力、切除肺の病理所見等と併せ検討すると、PZA-INHの奏功機序として、病巣に対する特殊作用を考慮すべきもののように思われる。

〔質問〕 篠塚徹(化学療法研究所)

われわれもモルモットの実験的結核症に対するPZA、INHならびに両者の併用効果を3週間および22週間投与実験によって観察したが、細菌学的、病理解剖学的、病理組織学的にPZAの有効性を立証することは甚だ困難であつた。ただ長期実験において対照群に比しPZA群動物の生残率が高かつたことは認めた。かくの如く動物実験において強力なる抗結核作用を認めない本剤を結核の化学療法剤として人体結核症に使用した理論的根拠をうかがいたい。

〔回答〕 われわれは直接この質問に回答すべき何らの資料をも持たないが、当初McCuneらによるマウスを用いての臓器定量培養の成績等が、多分に臨床試験を促進した動機となつていよう。しかし、現実のPZA-INHによる臨床効果を裏づけるに足る動物実験の成績は未だ得られていないように思われるが、この点PZAが特にわれわれの関心と呼ぶ所以でもある。

39. ピラジナマイド・イソニコチン酸ヒドラジッド

併用療法に関する研究(第2報) 美甘義夫・村尾誠・百瀬達也・岡野正光・篠野脩一・本田一三・永見省・白石透・横山栄二(東大美甘内科) 山田二郎(関東中央病院) 渡辺良孝(厚生年金病院)

PZA-I NH併用療法のマウスの実験的結核症ならびに肺結核患者の喀痰中結核菌に対する効果に関する研究の結果について報告する。1) 純系マウス dd に人型結核菌 H₃₇Rv0.1mg を静注し結核に感染させ、PZA単独群、I NH単独群、PZA-I NH併用群、対照群の4群に分け、治療は感染翌日より行い、PZAは1mg、I NHは0.1mgを毎日皮下注射した。感染後1, 2, 4, 8, 12週に各群のマウス3~5匹を屠殺し、肺および脾の結核菌を定量培養し、薬剤の治療効果を比較検討した結果、PZA単独群は全く効果を認めず、I NH単独群では肺内結核菌は治療経過と共に減少し、8週および12週治療後には菌を証明し得ないものもあつたが、脾内結核菌の減少は極めて僅かであつた。PZA-I NH併用群はI NH単独群に比し、特に優れた効果を認めなかつた。また臓器より分離した菌のI NH耐性を測定したが、各群ともいずれの時期にいずれの臓器より分離した菌にもI NH耐性の上昇は認めなかつた。2) 次に本療法による肺結核患者の喀痰中結核菌の消長について述べる。症例は12~73才の中等症および重症肺結核患者62例で、その大部分は空洞を有し、本療法開始前に他の化学療法を6ヵ月以上行つたが排菌の続いていた例である。PZA 2~3g とI NH300mgを毎日投与し、3~15ヵ月治療した結果、28例(45%)が菌が陰性化し、そのうち20例(71%)は治療開始後3ヵ月以内に陰性化した。本療法前にSM+PASを使用した例では53%、未治療例では88%が陰性化した。I NHを含む治療を行つた例では17%が陰性化したにすぎなかつた。またI NH感性例では54%が陰性化した。耐性例(1γ以上)では6%が陰性化したにすぎなかつた。62例のうち、本療法を4~9ヵ月で中止し、他の治療法に変更後、4~15ヵ月に亘つて菌の消長を追及した44例を、菌の消長によつて、A群(本療法により菌が陰性化し、中止後も陰性のままのもの)、B群(本療法により菌は陰性化した。他の治療法に変更後、再び陽性化したもの)、C群(本療法により菌は陰性化せず、他の治療法に変更後、陰性化したもの)、D群(治療法により菌は陰性化せず、他の治療法に変更後も陰性化しないもの)の4群に分けて検討すると、病状別では、重症例ではA,B,C,D群が4, 3, 0, 14例であるのに対し、中等症例では12, 1, 1, 9例であつた。すなわち重症例では中等症例に比し効果が少なく、菌が一旦陰性化しても、他の化学療法に変更後再陽性化するものが多かつた。岩崎氏の種類による病型別では、新しい空洞を主体とする肺結核症(5型)ではA,B,C,D群が10, 0, 0, 3例であるが、硬化性空洞を主体とする肺結核

症(6型)では2, 1, 1, 6例であり、重症空洞性肺結核症(7型)では2, 2, 0, 13例で、7型に対しては本療法の効果は少なく、6型および7型には他の化学療法に変更後、菌が再陽性化するものがあつた。空洞についてみると、大空洞例ではA,B,C,D群が2, 0, 0, 9例、中空洞例では8, 1, 1, 10例、小空洞例では4, 2, 0, 3例、空洞の認められないものでは2, 1, 0, 1例で、空洞が大きくなるに従い効果は少なくなる。本療法前後の治療法の優劣を喀痰中結核菌の消長を指標として検討してみると、本療法中止後、本療法開始前と同一化療剤による治療を行つたものではA,B,C,D群が5, 2, 0, 14例であるが、異なる化療剤で治療を行つたものでは9, 1, 1, 2例で、本療法により菌が陰性化した例では後療法には前療法と異なる化療剤を使用した方が菌の再陽性化が少なかつた。後療法としてSM+I NH+PASの三者併用療法を行つたものには、再陽性化したものはなかつた。またPZA-I NH併用療法では菌が陰性化せず、三者併用療法に変更後陰性化した1例があつた。以上の成績から、(1) マウスの実験的結核症に対し、PZAは単独では効果を認めず、I NHとの併用もその効果はI NH単独との間に有意の差を認めなかつた。(2) PZA-I NH併用療法は肺結核患者の喀痰中結核菌の陰性化に有効であるが、重症空洞性肺結核症、I NH既使用例、ことにI NH耐性例には効果が少なかつた。本療法により菌が陰性化しても、他の治療法に変更後菌が再陽性化するものは、重症例で空洞を有する6型および7型に多い。本療法中止後の化学療法としては、本療法前に使用しなかつた薬剤を含む治療法、ことに三者併用療法が最も有効であつた。

40. 結核の化学療法に関する研究(第5報) 田坂定孝・高橋忠雄・吉植庄平・鈴木秀郎・岡繁樹・穂坂博明・伊藤保彦・内藤聖二・田中宏・岩本淳・田寺守・小笠原道夫・吉岡昭二・鈴木辰昭・山田律爾・中島重広・清水喜八郎・中島弘道・熊谷次男・松下勝・篠浦旭・田中勝次・余村吉一(東大田坂内科) 中川恭一・荒岡弘(いすず病院) 牛尾耕一・古川敏一(玉川病院) 諸橋芳夫(旭中央病院)

Pyrazinamide (PZAと略) および INAH の併用療法についてはたびたび報告したが、その後の長期の成績も判明し、効果のあることが証明されたので一括発表する。実験方法: 症例は肺結核その他111例で観察期間は1~3年におよび、投与量はPZAを毎日1.5~2.0g、INAHは0.2~0.3g 経口投与した。またGurururon酸毎日0.3~1.0g およびHydranson 毎日1.0g を多く後半の症例において用いた。実験成績:(1) 病型別によるPZA+INAH併用療法の比較。1) 軽症。11例で合併症はない。既往治療を行わないもの8例、既往でINAHを使用したもの2例、使用しないもの1例である。9ヵ月までの観察では軽快あるいは悪化例はないが、長期投

与の1例では当然ながら軽快した。2) 中等症。合計43例で既往に化学療法を行わないもの11例, 既往に INAH 使用23例, 既往に INAH を使用しないもの8例である。9カ月の最終判定では軽快11例, 不変23例, 悪化1例である。3) 重症。合計56例で, 既往治療を行わないものわずかに13例, 既往に INAH 使用28例, 既往に INAH を使用しないもの15例で, 既往に化学療法を行ったものが多いせいか, 9カ月の最終判定では軽快は6例で, 不変は33例に達し, 悪化はなく, 一時的軽快は3例にみられた。したがって病型別による効果の比較では軽症は症例の観察が期間の少ないため批判できないが, 中等症にもつともよい効果をもとめ, INAH 未使用群により有効である。また期間は9~12カ月あるいはそれ以上行つてもよいと考える。塗抹は6カ月の最終判定で85例中陰性は20例であり, また培養は78例中陰性化23例である。X線の9カ月の最終判定は87例中33例が軽快した。(2) 副作用。1) 軽症。11例中2例に関節痛および食欲不振がそれぞれみとめられ, 関節痛の1例は中止した。2) 中等症。食欲不振5例, 肝障害3例, 関節痛2例, 血痰2例が主なもので, 副作用のため中止した例は肝障害3例で, 食思不振, 関節痛, 頭痛, 肝炎, 眩暈はおのおの1例宛である。3) 重症。実に51例にみられ, 副作用のため中止した内容は肝障害2例, 頭痛2例, 肝炎, 血痰, 咯血, 呼吸困難は各1例であった。最近における使用例で副作用の少ないことが Guronson によるものかどうかは不明である。4) これらのうち肝臓への障害の有無は重要であり, モルモットに PZA を 15mg~100mg 投与した後の病理組織学的所見では必ずしも肝障害を証明できなかった。H₃₇Rv 注射群で PZA 18~32日投与群では治癒過程を示した。5) 臨床的に4カ月間 PZA + INAH 投与例の肝機能を調べた場合, 30例は特記すべき肝障害を認めなかったが, 1例は黄疸を発生し, その発生が PZA によるものかどうかは決定できなかった。また12カ月の長期投与例では臨床的にはなんらの訴えもなかったが, B.S.P., CCF, Zinc Sulfate, チモール混濁試験等のいずれかに異常値を示すものがあり注意を要する。6) 約1年 PZA を投与した8例は大部分 Guronson を 0.3~1.0g 併用投与しており, そのために黄疸の発生等肝障害を訴えなかったのかどうかは不明である。そのうち1例に肝機能検査で異常値がある。7) 合計15例は他の化学療法と PZA + INAH 併用療法とを合わせ平均3~4年の長期療法を行つているが, その経過中に黄疸の発生をみたものがない。8) したがってこれらの副作用の点からみて従来から強調している PZA + INAH の長期併用療法は注意して行えば意義があるものと考えられる。(3) INAH + PZA は初回治療に用うるべきか。合計81例の9カ月の観察で, 化学療法未使用の15例では軽快が5例, 不変10例であり, 既往に INAH 未使用の16

例中軽快が5例, 不変が8例であるのに比し, INAH を既往に使用した例は大部分が不変であることより, 少なくとも INAH + PAS と比べた場合初回治療として行うべきであろうが, SM + PAS 併用療法となれば, PZA + INAH を必ずしも初回治療として行わないでもよいと考える。しかるに平均12カ月の成績では化学療法未使用の8例中6例は軽快したのであつてこの成績よりすれば初回治療の意義は充分にみとめることができた。(4) INAH + PZA の前後に行うべき併用療法。われわれが行つた成績は SM + PAS を 4~6カ月, 次に INAH + PAS を 12カ月~18カ月, 最後に PZA + INAH を平均12カ月という群と, SM + PAS 12カ月, 次に PZA + INAH を 12~20カ月投与群の2群について観察したものである。これを全体の経過として見る時, 前者の群は PZA + INAH の投与時期としては INAH 耐性状態のところを用いたので必ずしも賢明ではなかつたのにもかかわらず, 大部分が軽快し, 後者の群は大部分が大変の結果に終つた。つまり前者のような方法では必ずしも PZA の有効性はあまり問題とならないのである。このことから PZA + INAH を含めた化学療法の順序は PZA + INAH → SM + PAS → INAH + PAS, あるいは INAH + PAS → SM + PAS → PZA + INAH の2つの方法が考えられる。結論: 以上を要約すると PZA + INAH は長期化学療法が可能と思われる。

41. PZA-INH 投与治験例の切除肺所見について

徳川博武・久保宗人・蒲吉次・山崎昭・中島弘之・原和美・北野正躬・武久良三(国病大蔵)

私共は SM-PAS 併用の上に, 同時に PZA-INH を加えた7例の治験例を経験して, また後にその例の切除肺の組織変化を検べた。臨床経過およびレ線写真の改善については諸君の成績と相似た効果を得たので残念ながらここには割愛することにして, 病巣の退縮して行く模様を側面像につき観察したところを述べたいと思う。レ線所見が退縮しつつある間の患者の咯痰を採つて排菌状態を小刻みに検べてみると, 第1表ガフキー表の幻燈のように, これは4例の成績であるが, いずれの例でもこの総合療法の以前に陰性化していたのに, 投与開始から約2週間経つた頃より塗抹または集菌で俄に陽性となつている。また病巣の退縮が終る頃に再び陰性に戻つた。それでこれらの病巣は菌と共に融解した Käse を咯出しながら収縮して行つたのだと思う。さらにその先どうなつているかを切除肺の組織標本で見るとこの例では Käse はとけてほとんど流出し, 後には図の右上方に見えるように極めて僅かが残つているばかりである。その際, 肉芽組織の態度如何と言うと特殊肉芽は血管の新生を伴つて盛んに發育し, 肉芽中の類上皮細胞は壊死機転に負かされずにのびのびと増殖している。次の例はさらに進んで Käse が全く流出してしまつた例である。病巣

は始めレ線写真では子供の手拳大の軟化性の結核腫であったがそれが治療の間に盛んに排菌を続けながら収縮して、終に消失した。組織標本では Käse がすっかり洗い出され裂隙として残っている。これは所属の気管支と連っている。そうして肉芽の治療機転はよく進んでおり類上皮細胞さえほとんど全く消失し、非特異性の肉芽に変っている。もしこのような内腔が外にある肋膜の肺臍や強い硬化性変化のために収縮が妨げられていなければ縮んで癆瘍になるであろうし、また収縮が不可能の場合には、気管支から上皮が匍い込んでいわゆる空洞の解放性治癒の形になると思う。かように、Käse の融解排除の Prozess によつて、PZA-INH の治効作用が現われるものと考えられるが、ところが PZA-INH 治療後未だ残っていた充実性病巣の Käse 内に石灰、およびコレステリン結晶を検べてみると、SM-PAS や INH 治療の場合に比べてその減少ないし消失が非常に目立った。また白血球が侵入して融解に導く像も見られてこれらの融解の兆しは病巣が未だ Solid でいるうちに早くから現われている。われわれの行つた総合治療の病状経過中では、結核菌を排出しながらも喀痰の培養成績はすべて陰性であるから PZA-INH のみならず他の併用した薬剤も菌体毒力を減弱させて、気道性撒布を抑制する上に協力したことだろうということは効果の1つとしてもちろん考慮に入れるべきであるが、PZA-INH の併用療法は INH 単独に比しても極めて強大な Chemo-therapeutic Casectomy の作用を持つことが特長だと思ふ。討論：肺結核の初回治療に施用することは大いに賛成である。また投与期間は切除標本を見ると治療過程の遅れている病巣も混つていたのでしたが、これに合せて少なくとも6ヵ月以上を要すると思う。

〔質問〕 沼田至 (国療東京)

治療対象はどんなものであるか、初回治療ならば如何なる程の病巣でも治療成績は良好なのが普通である。

〔回答〕 先程のべたように浸潤型37例、非硬化壁空洞を主体とする型47例計84例でいずれも初回治療である。初回治療の成績が再治療にくらべて良好であるということは御説の如く当然な話で私が申したのは、背景を統一しなくては各種治療法の比較が困難であるという点、およびこのような比較には一番治療効果のでてくる型で行つた方がよいという点である。

〔追加〕 隈部英雄・草光宜平・大里敏雄 (結核予防会化学療法研究班)

浸潤型 (B型) 37例と非硬化壁空洞を主体とするG型47例計84例の初回治療例にPZA 2.0g INAH 0.3g 毎日併用法を行つて、X線改善度ではB型G型共にSIPと同様な成績を得た。菌陽性率でも同様な効果を得た。空洞閉鎖率を life table 法でみると演題38に反し a 型の閉鎖が多い。なお効果判定には Background factors を同

一にする必要がある。

〔追加〕 吉田久 (東大小児科)

PZA, INH 併用療法に際する副作用の発現について。標記に関し、次の如き因子の重視さるべきことを述べたい。すなわち外来因子に対する反応の、1) 年令的差異、2) 個体・臓器における素因。その根拠 1) 小児37名にPZA, INH 併用療法を行つた結果、乳幼児で、これによると考えられた、肝障害は経験しなかつた。2) 25名の小児にIHMSの大量投与中、血液障害を認めた例は以前 Tibion の投与によつても同様の障害を見た。

〔追加〕 PZA-INH 併用療法の病理解剖学的研究
村瀬貞雄 (結核予防会結研)

PZA-INH 併用療法後、外科的に摘出した切除肺8例につき病理解剖学的検索を行つた。8例中6例はこれまで治療を受けたことのないものである。治療開始前のXPの病型は 1) 空洞を主体とする肺結核症6例、うち2例は硬化壁空洞と思われるもので1例は治療再開例である。2) 硬化型および気管支拡張症? 1例、3) その他肺膿瘍をも疑わしむる空洞1例 (治療再開例) であり、治療期間は多くは7~8ヵ月である。成績：臨床的ならびに病理組織学的にも著明な好転を示した。すなわち 1) 非硬化壁空洞と思われるもの1例は解剖学的治療、3例は濃縮化した。2) 硬化壁空洞は縮小を示したが、この型のものは従来の治療の場合と同様で、治療後の組織所見からも治療の状態には達せしめ難いものと思ふ。3) 周辺組織内にみられる萎縮性結核結節および線維性結核結節は従来の治療の場合にもみられるものでこれは治療開始時の病巣の性状に関係し結節に未だ線維増殖のない時に治療開始すれば萎縮性の結節となり、線維増殖がみられる時期に開始されれば結節は硝子化傾向が強いものと考えられる。4) 同様に濃縮空洞の被膜にみられる萎縮性または線維増殖著明な内膜の所見は上記結節の場合と同一の機転によるものと思ふ。5) 以上の諸点からPZA-INH 治療後の組織像は治療開始時の病変の性状に影響され、この点からPZA-INH 併用療法をみると、本療法に特異的な組織像をみることはできない。

〔座長報告〕 座長 島村喜久治

PZAおよびINH+PZAの実験結核に対する効果は、染谷他 (公衆衛生院)・佐川他 (京大結研)・美甘他 (東大) によつて確認された。マウスおよびモルモットの人型菌感染に対しては、PZA単独でも効果があるが、INH+PZAはINH単独に劣らない効果を示した。ただし、PZAの皮下注射は経口投与に比して劣るようであるが、この理由は不明である。また、染谷他によると、9週の薬剤投与では、その中止後、肺および脾内の結核菌に再増殖を始めている。INH+PZA療法

の病理組織学的効果については、池田他(国療東京)および徳川他(国病大蔵)によつて、切除肺の検索から、乾酪巣ないし空洞の乾酪排除・癥痕化および線維化傾向の強いことが報告されたが、村瀬(結核予防会)から、INH+PZA療法と雖も化学療法一般の例外でなく、それが開始された時の結核性組織変化の状態によつて各種の治癒形態が示されるものであろうという討論がなされた。この問題は、今後の課題であらう。次に、PZAの病態生理学的研究として、野口(昭和医大)は血中ニコチン酸およびCoenzyme (Co₁+Co₂)を、島本他(東函医大)に血中尿酸をそれぞれ測定し、前者はPZAによる低下を、後者はPZAによる上昇を認めたが、臨床的副作用との関連は明らかでない。最後に、INH+PZA療法に関する臨床成績は、島本他(東函医大)・沼田他(国療東京)・美甘他(東大)および田坂他(東大)によつて報告され、また吉田(東大小児科)・草光(結核予防会)から追加討論が行われた。いわゆる

background factorの調整は行われていないが、各報告者の成績は、排菌およびX線所見上かなりの効果を認めている。INH耐性患者や厚壁空洞例に対する効果は、報告者によつて必ずしも成績が一致しなかつたが、INH+PZA療法は、従来の各種併用化学療法に比肩するものであることについては、8名の全報告者の意見が一致した。なお、沼田他はINH・PZA共に1日1回投与法によつてすぐれた成績を得たとしているが、他の報告者は1日3回法で、1日量は2g以下がよいとしている。使用効果は6ヵ月~1年以上。ただし、美甘他は、6ヵ月以降排菌陰性化する例がないことから、排菌陰性化しない例の6ヵ月以上の継続を不要とし、またINH+PZA療法後のいわゆる三者併用をすすめている。副作用については、十分討議することができなかつたが、1日量2g以内では著明な副作用に生じていない。PZAによるINH耐性出現阻止についても討議する余裕がなかつた。

シンポジウム (5) 気管支病変

42. 小児結核性気管支炎の症状と経過 福島清・河西助蔵・樋田豊治・星野皓(都立清瀬小児療養所) 石原尙(国療清瀬病院)

われわれは5才から16才までの小児結核患者256名に気管支鏡検査を行い、結核性気管支炎64名(25%)を発見した。これらの患者に化学療法を行いつつ、さらに気管支鏡検査を実施して、気管支炎の経過と患者の症状、排菌、胸部レ線像との関係を検討した。1) 結核性気管支炎の発見された小児は男子111名中22名(20%)、女子145名中42名(29%)で、その年齢は5~7才9名、8~10才12名、11~13才23名、14~16才20名である。これらの患者のうち45名がすでに3ヵ月から3年間化学療法を施行されていた。発見された気管支炎の程度は清瀬病院の分類でIb(発赤高度で潰瘍に近いものおよび結核腫)39、II(潰瘍)4、IIIa(炎症性狭窄)8、IIIb(癥痕性狭窄)3、IVa(気管支リンパ腺穿孔)6、IVb(リンパ腺穿孔の癥痕)4である。気管支リンパ腺穿孔は全体の4%であつた。2) 胸部レ線像により病型を分類するとO(無所見)1、I(初期結核)5、X(初期結核の石灰沈着)6、IVA(慢性結核空洞有)30、IVB(慢性結核空洞無)19、XIF(肺切除侵襲像)3であつた。すなわち空洞を有するもの80名を検査して30名(37%)、初期結核患者26名を検査して5名(19%)に結核性気管支炎

を発見した。発見部位をみると左右の上葉支口が最も多かつたが、左右主気管支およびカーナにのみ変化のみられたものが11名あつた。このうち3名は気管支リンパ腺の穿孔1名はカーナの粟粒結節であつた。気管支炎の発見された気管支の支配肺区域の変化をレ線像でみると、空洞または浸潤等の病変のあつたものが37名(57%)であり、軽度の病変または無所見のものが24名(37%)であつた。軽度または無所見のものうち19名に肺門部に病変、が認められた。すなわち5名は肺門リンパ腺腫脹、10名はリンパ腺石灰沈着、4名は肺門部に異常陰影があつた。3) 結核性気管支炎の認められた患者の臨床症状は、成人の場合の特長といわれる4徴候(劇烈な咳、喀出困難な粘稠な痰、喘息様症状、胸骨下の不快感)は、われわれの例では極めて稀であつた。2例に血痰、1例に胸骨下の不快感を訴えるもの、1例に突発性の説明困難な発熱をみた。咳、痰、熱、赤沈値、胸部湿性ラ音、等について調べたが、他の患者と比べて特別な違いはみられなかつた。胃液培養等で排菌状態をみると、化学療法前に陽性で化学療法施行により陰性化したもの10名、化学療法を行つたにもかかわらず陽性を続けるもの35名、化学療法を行つていないで陽性のもの14名、始めから無排菌のもの5名であつた。また気管支炎発見時にSM、PASに10γ以上、INAHに1γ以上の

耐性を有していたものは14名で、気管支炎の経過中に耐性の出現したものは12名であった。4) 気管支炎の発見された全例にSM, P A S, INAHによる化学療法を、一部の患者にはV. M, IHMSによる噴霧も併用した。38名は6ヵ月から3年間気管支鏡的に追及した。気管支炎が治癒するまでに要した期間の最も短いものは6ヵ月(9名)であったが、この患者も気管支炎を発見する前から治療を継続していたものである。長いものでは2年間(4名)臨床的に無症状のまま気管支炎が続いていた。それらの多くは化学療法を施行していたにもかかわらず、排菌が認められた。レ線上空洞あるいは浸潤のみられた24名は6ヵ月から1年で大部分レ線上軽快した。すなわちレ線上では軽快したようにみえても微量排菌が認められる患者では気管支炎が治つていないという例が多くあった。またレ線上肺実質病変は軽度で肺門部にリンパ腺腫脹、石灰沈着、肺門異常陰影のみられた11名の気管支炎も、レ線上高度のものとは比べて必ずしも治り方は早いとはいえず、その治癒までに、かなり長い期間を要した。われわれの例では使用された化学薬剤の種類が治癒までの期間に及ぼす影響をはつきりさせることはできなかった。

〔追加〕 本院における結核性気管支炎の治療成績 久保田三郎・北住正雄・山崎俊幸(稲田登戸病院)

私共は昭和28年1月より30年8月までの間に、(稲田登戸病院)本院入院中の肺結核患者のうち527名に気管支鏡検査を行ったが、結核性気管支炎の発生頻度は285名42.7%で、その年次別推移をみると最近は次第に減少の傾向にあり、特にⅡ型、Ⅲ型の如き重症な結核性気管支炎の合併は極めて少なくなってきた。本症の治療としては、ストマイ、バス、ヒドラジッド等の化学療法剤を単独または併用により使用し、一部は気管内注入、またはネブライザーによる吸入を行ったが、いずれも有効であり、その大部分が治癒している。治療に要した期間は、本症発見後再検査までの期間が一定していないために一応再検査までの月数をもって表わした。すなわち2ヵ月以内では24例中11例が治癒していたが、未だ治癒に到らぬ例が多く、4ヵ月以内では87例中63例72.4%が治癒している。このうちには前に述べた2ヵ月以内の検査で未治癒のものを再度検査した例も含んでいるので、2ヵ月以内の治癒例に4ヵ月以内の治癒例を加えて治癒率を出すと、98例中74例、75.5%となる。同様にして6ヵ月以内および6ヵ月以上の治癒率をみると、おのおの117例中102例87.2%、125例中118例94.4%となるが、中には一度軽快治癒した結核性気管支炎が再び悪化する例もあると考えられるから、実際の治癒率はこれらの数字より多少少ないかもしれない。しかしながら6ヵ月以上治療してもなお治癒に到らぬものが7例あり、これらは肺内病巣の経過と密切な関係を有し、特に空洞残存例を多

く認めた。

〔追加〕 小児結核性気管支炎の症状と経過 野口純男(日医大第一病院小児科)

われわれは数年来、乳幼児を主体として気管支鏡検査をやつているが、肺門リンパ腺結核でも変化が意外に多いこと、すなわち40例中29例73%に認められたことが注目された。その変化の像は慢性結核に見られるところと異なつて一般に軽度で、粘膜の発赤、腫脹 Carina の肥厚を主変化とし、リンパ腺の気管支内穿孔の前時期と思われる肉芽等のわれわれの言つているリンパ腺性のものが17%あり、それが一部の例では穿孔、一部はそのまま軽快治癒した。治癒の状況は頻回の追求によつて極めて速やかであることが判り、3ヵ月後にはほとんど癍痕を残さず治癒するようである。肺門リンパ腺結核から進展して起るEpituberkulose、われわれのいう無気肺症では、その変化は100%で、しかし高度であり、気管支を閉塞することが多く、それを除去すること、化学療法で速やかに治つた。以上ごく小さい子供の気管支の変化は、年長児、成人と異なり特徴があることを認めた。

〔追加〕 高橋潮(京大結核外科療法部)

昭和30年5月以降、われわれもまた小児結核患者81名を対象として気管支鏡検査および気管支造影を行い、次の成績を得た。まず気管支鏡検査の成績について述べると、表1に示すように50例中14例(28%)に結核性と考えられる特異的变化が認められた。この成績をわれわれが成人二次肺結核症100例に対して気管支鏡検査を行い、うち20例(20%)に気管支病変を認めた成績に比較すると、年少者では成人に比べて気管支病変が認められる頻度が明らかに多く、肺門リンパ節に病変が証明されるものに気管支の変化が強いことが特徴的である。この点についてはすでに第31回結核病学会総会で報告したように、年少者では成人の場合と異なり、肺門リンパ節の病変が気管支病変の発生に重要な因子となることを示唆するものである。次に気管支造影の検査成績について述べると、その成績は表2に示す通りである。特に興味ある知見として、年少者では成人の場合と異なり、S³や中葉の領域に異常を証明する頻度が比較的多いことで、かかる領域における異常所見はいずれも初感染結核のリンパ節巣に続発した肺門部附近の気管支病変に起因するものである。以上のように、年少者における気管支病変は初感染結核の際の肺門リンパ節巣に由来するものが多く、したがって年少者の初感染結核症では肺門リンパ節巣の治療は重要な意義を持つものと考えられる。

43. 肺結核患者の気管支に関する研究 大池彌三郎・鳴海弘英・安田準三・新谷興平(弘前大大池内科) 相馬信夫(国病弘前) 松井哲郎(小鹿病院)

われわれは一般肺結核患者における気管支結核の頻度を検討する目的で、成年肺結核患者308例に定例検査とし

て気管支鏡検査を行った。40.6% (125例) に何らかの気管支病変を発見できたが、気管支結核の疑は15.9% (49例) に、粘膜下型は12.0% (37例) に、潰瘍肉芽型は6.8% (21例) に、癭痕狭窄型は5.9% (18例) に認められた。確実に気管支結核の診断を下しえたのは24.7% (76例) であり、特に重症と思われる潰瘍、肉芽、癭痕狭窄等の所見を有したものは12.7% (39例) であつた。従来の術前の気管支鏡検査や気管支結核を疑つて行つた検査成績に比べてこのわれわれの値は低率であつたが、一般肺結核患者に対する定例検査であつたためであろう。肺病型との関係を見れば、空洞性および空洞疑のものに頻度が高く、硬化性のものとか増殖性のものには低かつた。また性別では、女性の89例中何らかの病変を認めえたものは44例 (49.4%) である。男性の219例中の81例 (36.5%) に比べて明らかに女性に多かつた。この値は、特に女性に重症患者が多く、為に気管支結核の合併頻度も高かつたという訳ではない。すなわち男性では空洞性と空洞疑のものは219例中47.5%であり、女性の89例中46.1%に比べても男女間にそれほど肺病巣の軽重の差は見られなかつたからである。肺結核の罹病期間と気管支結核の頻度との関係についてみると、気管支結核は罹病後6カ月未満の患者には少なかつたが、6カ月以上を経過した患者には、気管支結核の疑を含めて大体45%であつた。また6カ月以上経過すれば1年未満、2年未満、2~5年等の群に区別して見てもその頻度に差は認められなかつた。気管支結核の各病型については、比較的初期の病変である粘膜下型 (気管支結核疑も含む) は、肺結核の罹病期間の長短とは関係なく約30%に見られたが、潰瘍肉芽型は2~5年の患者に多かつた。5年以上を経過した古い肺結核患者には癭痕狭窄型は16.6%に見られたが、これに反して罹病期間2年未満の肺結核患者には0.7%にすぎなかつた。肺結核そのものに対して結核化学療法剤、特にSMを用いた場合には、明らかに粘膜下型は減少し、逆に癭痕狭窄型が増加する傾向があつた。ただしSM25g以下では全く効果が認められず、少なくとも26~50g使用した場合にこの傾向が見られ、26g以上ではその使用量の増加にしたがつて気管支病変が少なかつた。気管支鏡検査と共に、一般肺結核患者235例に気管支造影を併用したが、造影剤は60%油性ウロコリンまたはズルファミン加ウロコリンを使用した。気管枝拡張は22.6%に発見され、気管枝狭窄は17%に発見されたが、定例検査のためか諸家の報告より少なかつた。特に肺病型の古いものに気管支の病変が多かつたのは諸家の報告と一致する。また気管支病変が気管支鏡で見られない時にもかなりの率に気管支造影で病変が発見される場合があつたので両者を併用する必要がある。われわれは気管支造影の際に、その深呼吸時と深吸气時とを1枚のフィルムに重複して撮影を行うことに

よつて、気管支の運動を計測した。造影剤としては、60%油性ウロコリンであると、深呼吸するために肺胞像が出易いので、われわれは60%油性ウロコリン10ccに0.5gの割合でズルファミンを混じて用いた。対象は入院患者220例である。深呼吸による主気管支の内径の変化は、深吸气時 (平均) 男子 右側 15.0mm 左側 11.5mm 女子右側 13.5mm 左側 10.2mm 深吸气時 (平均) 男子右側 15.3mm 左側 12.4mm 女子右側 13.6mm 左側 10.6mm であつた。主気管支内径としては、深吸气時と深吸气時との平均を取つたが、それは男子 右側 15.1mm 左側 11.9mm 女子 13.4mm 10.4mm であつた。また深呼吸による内径の変化は最大3.5mmであり、概して左側の変動が大であつた。気管支分岐角度は、男子は平均80.4°で、女子の84.2°に比して小であり、また深呼吸による角度の変化は平均3.8°であつた。手術施行例の角度の変化は1.4°で小であつた。分岐部の上下運動横の運動については、手術施行例と非手術例とにかかわらず、あまりその運動の制限はなかつた。上葉気管枝の運動には、胸廓運動が主に影響し、中葉では横隔運動と胸廓運動が影響し、下葉では横隔膜運動が主に影響して、その運動も最大であつた。気管支は、肺に病巣がある際に特によく断層写真によつて追求できる。右のB₁が最もよく追求できたが、その可能性は80%であつた。中下葉では追求が比較的困難であつた。断層写真によつて計測された気管支の内径あるいは長さは、気管支造影術によつて計測されたものとやや趣を異にしていた。

44. 肺結核症の気管枝造影像上の病変に関する問題

○渡辺三郎・長井省三・佐多和秀・前田暢彦・竹内邦良・富田利夫・多賀進 (稲田登戸病院)

肺結核症における気管枝病変の重要性は古くから認識せられてしながら、診断方法論的に問題があつた。しかるに近年吸収可能な優秀気管枝造影剤の研究によりこれが日常診断に用いられるようになってから実際に再認識せられた感が深い。しかるに気管枝病変の程度を分類する試みは1954年、K.M. Shaw氏のそれ以外余り見られない。われわれは同氏の分類に倣い、さらに一部規準を明確にし、気管枝造影像の病変を分類、これを臨床面より検討したので報告する。〔症例ならびに実施方法〕症例は昭和30年1月より31年10月までに本院において施行せる肺結核患者の気管枝造影のうち、胸部手術後の例を除き全枝を明確に造影しえた489例である。造影は全例、局麻の下に、種々のカテーテルをもつて経口法により実施、造影剤は主としてディオノジール、油性ウロコリンを使用した。〔K.M. Shaw氏による気管枝像病変分類規準〕第1度；(A)末梢気管枝の数珠状化 (B)気管枝のわずかな偏位ないし集合傾向 (C)末梢気管枝の閉塞、第2度；(A)末梢ないし中間気管枝の不規則拡張 (B)気管枝の中程度ないし高度の偏位および集合 (C)

気管枝の第2ないし第3分枝における閉塞、第3度；(A) 大なる嚢状気管枝拡張 (B) 大なる集合像 (C) 区域気管枝入口部における閉塞：われわれは (A) に関するものすなわち内腔の変化として拡張像、辺縁不正像、狭窄像、細小化像および空洞造影像を区別し辺縁不正像はすべて第1度とした。また (B) に関するものは偏位像、彎曲像、屈折像および集合像に区別し集合像を除き2カ所までの変化を第1度、集合像のみまたは他の3カ所までの変化を第2度、それ以上を第3度と規定した。〔成績〕上記の規準で分類すると総合的には全く病変を認めぬもの (0度)；3.3%，第1度；23.7%，第2度；60.5%，第3度；12.5%で第2度が最も多い。また個々の項目では内腔の変化 (A) を認めぬもの19.0%，偏位等 (B) を認めぬもの68.4%，閉塞像 (C) を認めぬもの10.0%を算した。なお総合的病変はA, B, Cがそれぞれ単独にまたは重複して関与しているが第1度では閉塞像 (C) の関与が88.8%で最も多く、第2度、第3度では拡張像 (A) のそれがおのおの72.6%，83.6%で最も多い。次に気管枝像の総合病度を臨牀的に種々の面から観察すると、① 左右別では症例の左右は丁度相半ばしているが第3度は左が41.0%，右が59.0%で左の方が第3度は少ない。② 性別に見ると男女間にほとんど差はない。③ 年齢別では大部分は第2度が最も多いが51才以上においては第3度が多くしかも0度、第1度はない。④ 発病より造影までの期間を見ると0度は50.0%が6カ月以内、第1度、第2度はそれぞれ53.5%，42.8%が1年以内のものでいずれも比較的新しいものが多いが第3度は5年以上経過した者が37.9%に及んでいる。⑤ 化学療法使用量はSM51g以上使用の頻度は0度；25.1%，第1度；36.5%，第2度；49.8%，第3度；57.3%と漸次高率であるが、INHでは19.1g以上使用せる者は、0度37.3%，第1度；19.1%第2度19.4%，第3度；18.0%で逆に病度低いものが高率に大量を用いている。⑥ NTAの分類による病巣進展度との関係は、軽症の百分率を見ると0度；66.7%，第1度；59.8%，第2度；48.1%，第3度；13.3%と病度の高い者ほど軽症は少ない。しかし重症でも気管枝像病変なきかまたは第1度程度のももあり必ずしも平行関係はない。⑦ 気管枝像病度別有空洞率は0度；25.0% 第1度；27.1%，第2度；38.4%，第3度；70.4%で病度高き者ほど高く、その大きさも0度は1cm以下、第1度は3cm以下であり、それ以上はいずれも第2ないし第3度を示した。⑧ 造影前のいずれかの時期の排菌陽性率を病度別に見ると43.7%，50.0%，60.8%，78.0%と病度の高い者ほど高く、造影後のそれも全く同様である。⑨ 以後の経過との関係を見ると、後に他の療法を加えた頻度は0度；6.2%，第1度；35.4%，第2度；49.7%，第3度；60.0%で高度病変例に高率であり、また造

影後1年以上を経過した者の就労状況は0度；100%，第1度；80.6%，第2度；78.6%，第3度；56.0%で病度と共に減少している。〔総括ならびに結語〕肺結核症における気管枝造影上の病変は3.3%のみが無所見であり、その病度を3度に分けると第1度；23.7%，第2度；60.5%，第3度；12.5%であり、これらは病巣の古さ、化学療法、就中SM使用量、NTAの分類による病巣の拡がり、空洞ならびに排菌の有無、さらに以後の経過と密接な関係が証明された。かかる分類は今後さらに普及すると考えられる肺結核症の気管枝造影像の経過を追って比較する上にも有用であろう。

45. 誘導気管支の臨床並に病理学的研究 (第3報)

栗田口省吾・海塩毅一・春原昭子・芦沢久子・一ノ宮道憲・石田栄子 (東北大抗研)

主としてSM, PAS, INAHの三者併用療法により長期治療を受け、肺切除術が行われた、肺結核空洞87例の術前の気管支造影所見を、空洞に製影剤が流入したか否かによつて大別すれば、流入例36例 (41.3%) 非流入例51例 (58.7%) であつた。流入例をさらにその造影所見によつて、(1) 流入誘導気管支がほとんど正常または拡張を示したもの、(2) 流入誘導気管支がほとんど正常で接合部のみ狭窄をみたもの、(3) 流入誘導気管支が拡張を示し接合部で狭窄がみられたもの、(4) 流入誘導気管支が全般にわたり不整形狭窄を示したものの、(5) 流入誘導気管支が接合部附近で高度の狭窄を示したものに分けた。(気管支拡張性空洞を除く) 切除肺では、(1) の例は浄化空洞があるいは乾酪物質の多い硬壁空洞が大多数で、臨牀的にも造影像と排菌状況をみれば両者の区別は可能であつた。なお別に、このような造影像を呈したもののうちには、その後空洞の癥痕化を起したのものや、乾酪腫の内容物が脱落し、半ば空洞化したものがみられた。(2) の場合は流入誘導気管支は軽度であるが、別の非流入誘導気管支は肉芽～癥痕閉鎖がみられ、1つの空洞でも誘導気管支の病変は必ずしも同一でなく、この場合病変の軽度なものは、造影剤が流入し易く、かつ空洞の拡大によつて、新に誘導気管支となつたものと考えられた。(3) の例は、いずれも陳旧性空洞で排菌は常に陽性で、流入誘導気管支は、乾酪性気管支炎や扁平上皮化がみられた。(4) は流入誘導気管支に広範囲にわたつて潰瘍ないしは乾酪性気管支炎があり、(5) は概ね肉芽性～線維性乾酪性気管支炎があり、狭窄を示していた。なお36例のうち、4例は造影剤が空洞に流入したが、切除肺では、誘導気管支の一部または全部に癥痕閉鎖がみられた。(造影一切除までの期間は1～4カ月) 次ぎに非流入例51例についてみれば、切除肺が誘導気管支が肉芽～癥痕閉鎖を起して製影剤の流入が到底不可能であつたと思われたものが16例、(非流入閉鎖例) 非流入であつたが切除肺では開放していたも

の24例(非流入開放例)空洞と思われたものが切除肺ではブラであったもの8例, 切除肺の十分な調査ができなかったものが3例あった。これらの例では, 造影所見のみでは, 非流入～閉鎖か開放は区別することはほとんど不能であった。なお, 非流入～開放の誘導気管支は組織学的には, 肉芽乾酪～線維乾酪性狭窄を示したものが75%を占めており, 前述の流入例では, このようなものは少なく, 正常～乾酪性気管支炎のものが80%であった。また排菌状態は, 非流入～閉鎖例では, 1年～6ヵ月陰性が62.5%, 非流入～開放例では, ととき陽性, 常に陽性が83.3%であった。以上を総括すれば, 空洞が急性に生じて, その誘導気管支の病変が, 粘膜下型～潰瘍型などの軽度なときには, そのまま修復され, したがって, 空洞は浄化空洞や癒痕治癒を営むことが多いが, 空洞が慢性化し, 誘導気管支の病変が深達性潰瘍や乾酪性気管支炎を起したときには, 癒痕治癒を営むか, または気管支上皮が扁平化し, 接合部が狭窄開放したまま陳旧性空洞となる。なお誘導気管支の閉鎖が空洞壁が浄化した時期におきれば, 閉鎖性浄化空洞ができる。このような変移は排菌状態を参照すれば, 造影法により, 臨床的にある程度追及することが可能であると思われた。

46. 血痰を主訴とせる患者の臨床的観察, 特に胸部X線所見陰性例について 河辺秀雄・下永誠・滝野賢一(聖路加国際病院)

血痰あるいは咯血を生ずる疾患はいろいろのものが考えられるが, 著者らはこの血痰あるいは咯血を主訴とした自家症例について統計的観察を試みると共に, このうち特に胸部X線写真に異常を認めなかつた症例について, その血痰の原因および部位に関し調査考案を行った。調査対照は昭和29年より31年末に至る間の聖路加国際病院外来および入院患者中血痰あるいは咯血を主訴とした症例総数118例である。これら症例に対してはX線検査はできるだけ多方向より撮影し病変の発見につとめ, また病況や患者の事情がゆるす限り気管支鏡検査, 気管支撮影を行った。疾患別にみると肺結核36例, 気管支炎14例, 気管支拡張症(非結核性)12例, 気管支癌11例, 気管支肺炎9例が主なものでその他に転移性肺悪性腫瘍3例, 肺膿瘍4例, 咽頭喉頭炎3例, 肺デストマ2例, 鬱血性心弁膜症4例, 血小板減少性紫斑病1例, 肺血栓症1例, 気管支静脈瘤1例, 肺結核による肺切除後6例, 肺拡張不全1例, 原因不明のもの10例がある。肺結核によるものは40歳までに多く, 気管支炎および気管支肺炎では30歳までに多く, 特にビールス肺炎と診断されたもの6例を含んでいる。気管支拡張症では40歳以上, 肺癌では50歳以上に多くなっている。全例の男女比は66対52で余り差がない。118例中気管支検査は44例に行った。その結果出血部位確認11例, 推定22例, 不明11例であった。胸部X線写真でほとんど変化を認めえなかつたもの

が118例中41例あり, その内わけは気管支炎14例, 気管支拡張症6例, 咽頭喉頭炎3例, 肺結核による肺切除後6例, 血小板減少性紫斑病および気管支静脈瘤のおおの1例, 不明の原因10例である。この41例中気管支検査を行ったものは18例でその結果出血部位の確認1例, 推定12例, 不明5例であった。出血部位を確認した1例は約3年前から中等量の咯血を年2ないし3回繰返している50歳の婦人で気管分岐部に近い右気管支粘膜に静脈の著明な怒張による限局性瘤状隆起を認め, この部の破綻により容易に多量の咯血を惹起しうることを確認しえた症例である。また胸部X線所見陰性の気管支炎14例については, その5例に気管支検査を行い気管または気管支粘膜に著明な発赤と腫脹を認めこれに触れると容易に出血することよりその出血部位を推定した。気管支拡張症12例中胸部X線所見のほとんど認められないもの6例あり, 出血部位の推定しえたもの6例である。これについても気管支検査により粘膜の発赤腫脹, 濃厚分泌液を証明し, 気管支造影により気管支拡張部位を確認し, その出血部位を全例につき推定しえた。また肺結核による肺切除を行った症例で数ヵ月後に血痰を認め, 胸部X線写真では加療変形以外には肺内病竈の認められないもの6例あり, このうち3例に気管支検査を行ったが3例とも出血部位は不明でわずかに1例に粘膜の軽度の発赤腫脹が認められただけであった。これら6例はすべて連続培養で結核菌陰性, また肺切除後の補正胸廓成形術を行っていない点などからしてあるいは残存健康肺の過膨張によることが出血の一部の原因になつたのでなからうかと疑われる。次に不明の原因によるもの10例については中3例について気管支検査を行い1例に気管支粘膜の局所的発赤腫脹が軽度に認められたが他の2例には全く異常が認められなかつた。結論: 当院の如く一般患者を取扱う病院にくる患者で血痰を訴えるものには結核によるものは少なく118例中36例にすぎなかつた。胸部X線写真ではほとんど異常を認めないで血痰を訴えた患者の中には気管支の炎症によるものが多くみられ, またしばしば気管支拡張症を伴っているから気管支鏡検査と気管支造影を行いその原因を確めるべきである。

47. 天然色映画による気管支病変の研究 高森時雄・宮永主基男・元木健二・吉田善彦・柿原宏・赤岩光・伊月豊度(徳大高森内科教室) 藤原等(徳大高橋外科教室)

気管支の運動は肺内運動と肺外運動に分けられる。肺内運動は気管気管支の呼吸性伸縮, 気管支分岐のなす角度の変化, 気管支の振れ運動, その他気管支の蠕動や線毛運動を挙げることができる。肺外運動としては, 嚥下運動の波及, 心臓大動脈の搏動等である。この気管支の運動を内視鏡的に観察し白黒映画で撮影した報告はすでに昭和27年4月の日本結核病学会で, 国立清瀬病院の神津

らが「眼でみた気管支の内部」という題名で報告した。昭和28年4月には日本医大橋本助教教授らは日本気管食道科学会で「気管、気管支の生理、特に気管支鏡的操作と肺機能」と題する宿題報告でも気管支内映画を供覧しておられる。アメリカでは Paul. H. Holinger らがすでに1947年に気管支鏡による気管支内部天然色映画の撮影に成功している。しかし、日本においては未だ気管支内部の天然色映画に成功したという報告を見ない。私達はすでに昨年2月の日本医師会雑誌、昨年5月の日本結核病学会総会等において「天然色撮影法による気管支病変の研究」について報告した。今回は永島医科器械株式会社製のシネエンドスコープにイーストマン、エダック社製16mm撮影器 Cine-Kodak Margazine 16を取付け、Ansochrome Color Film Tungsten Type (A S A 32)を用い、1秒間8ないし16駒で気管支内部の天然色映画撮影に成功したので、その撮影方法について報告すると共に天然色映画を供覧した。シネエンドスコープの光源は750W (100V)を使用し、凹面反射鏡、コンデンサー、吸熱硝子板、有孔反射鏡、エンドスコープからなっている。光源から出た光は凹面反射鏡で強められ吸熱硝子によって適度に吸熱された上コンデンサーにより気管支鏡頸部に集光され、気管支鏡の内面で数回反射を繰返した後、気管支鏡の先端約1cmのところ集中される。高さ約2mの架台にシネエンドスコープを取付けた後、気管支鏡を約40°Cに温め内面にシリコンを塗り呼吸により曇りができないようにして患者に挿入する。別に防曇用硝子を80°C以上の温湯につけて装着し、気管支鏡をシネエンドスコープに装着する。初め光源電圧は50V程度でファインダーを覗きつつ目標に焦点を合せ、ハンドルを押して撮影機に光線を送るがファインダーの方は暗くなくても十分観察ならびに焦点監視ができる。次に電圧を100Vに上げ撮影器をスタートする。この際防曇用硝子を用いると色調に変化をまたして肉眼で見た通りの色には撮影できない、もしセロファン紙を用いれば曇らないし、色温度にも影響を与えないが解像力が著しく劣るので、私達は撮影器をスタートする時のみ防曇用硝子を除き、Ansochrome Color Film Tungsten Type (A S A 32)を用いて初めて肉眼で見える通りの気管支内部天然色映画撮影に成功した。この気管支鏡的天然色映画撮影の成功により気管支の運動、分泌、病変を最も客観的に生体のまま観察することが可能となつた。私達の用いた撮影方法にさらに若干の工夫を加えるならば、食道、胃、膀胱、子宮内部の天然色映画撮影も近き将来可能となると思われるので、本法の応用分野は前途洋々たるものであると信ずる。私達は撮影状況、人間の気管支では正常人の気管支の複雑な運動、肺結核症における結核性気管支狭窄部位の運動の欠如、気管支の屈曲、粘膜の充血、先天性肺嚢腫のやや拡張せる気管支、左上顎

左肩胛骨、腰椎に転移を伴つた原発性肺癌の粘液膿性分泌物を多量に喀出する気管支、約1年間に3回原因不明の咯血をきたし気管支鏡検査により分岐部に深い潰瘍を認め咯血部位を明らかにし、かつ中葉支から多量の膿性分泌物が周期的に滝の如く落下流出し肺膿瘍の診断を確定できた症例の眼でみた通りの気管支の潰瘍、分泌、運動状況、さらに健康な犬の気管支内部の複雑な運動、気管支から粘液が泉の如く湧出している状況等を8分間に編集した16mm天然色映画を供覧した。

48. 気管支・枝運動の病態生理学的研究 (第1報)

神津克巳・朝野明夫・浜野年子 (聖隷保養園)

気管支・枝は単なる空気の通気管ではなく、肺内ガス交換のための呼吸の調節および異物喀出特に病的分泌物の排泄のために他動的ならびに自動的運動を営んでいる。まずこれらの運動が正常の場合どのように行われているかを知る目的で、健康肺の人間および動物で気管支造影を行い、透視、平面および側面撮影とその他に Image Intensifier を使用して映画に記録することによつて、種々なる観察を行つた。特に映画から一見してわかる運動は、(1) 胸廓ならびに横隔膜の呼吸運動に伴つて気管支は肺門部を中心とした翼状運動と伸縮運動を行うことであり、(2) 一部の気管枝はこの他に心臓搏動の影響を受けて前述の翼状運動よりさらに小さくかつ速い振り運動を行つていることである。呼吸にともなつて動く気管支の運動は、Traceしてさらに詳しく追跡することによつて、吸気時は上・下葉枝のうち体軸方向に向つて走る気管枝は分岐角度の減少を伴いながら伸展するが、水平方向に走る気管枝は分岐角度が増大しながら伸展することがわかつた。すなわち横隔膜の下降に伴つて肺が上下の方向に伸びるため上葉のB₁は上方に、下葉のB₇, B₈, B₉, B₁₀等は下方向に伸びる必要がある。この際各区域気管枝自身ならびにそれぞれの分岐は扇を閉じるように互に接近してその角度を減少する。しかし横隔膜の下降と同時に胸壁は外側方へ拡張するため、垂直方向から離れるほど、上記運動は減弱し、水平方向に近づくにつれ、側方に伸展するようになる。しかしこの伸び方は上・下方向の枝の場合ほど著しくはない。そしてこの時には分岐角度は逆に増大する。呼吸時には以上と反対な運動がみられる。分岐の開閉が水平方向枝と上・下方向枝とは逆になることは一見矛盾した現象のように考えられるが、肺は横隔膜運動の影響により側方よりも上下に余分に膨脹することを考えれば、このような気管枝角度の開閉と伸展の仕方は、かえつて肺全体からみれば肺各部の膨脹にとつて公平な方法であらうと思われる。次に心臓の搏動に伴つて起る気管枝の運動であるが、左右で共通な点では中下肺野にある前方向枝すなわち右の中葉のB₅、左舌区のB₆枝がそれぞれの側において最も著明に影響されていることである。右側ではB₅以外

の気管枝はほとんど影響を受けていないが、左側ではB₅以外にも下葉枝およびB₄、時にB₈にまでこの運動がみられる。左のB₁₀は前後方向に動くので側面からの観察でのみよくわかる。なお左主気管支にも搏動と一致して振幅運動が認められるが、これは大動脈の搏動伝達と考えられる。呼吸による気管支・枝腔の太さの相違も測定したが、正常の場合この太さの違いは肺葉気管支幹の場合でも1~2mm前後であつて、次にのべる病的狭窄像とは明らかに異なっている。正常気管支運動のうち蠕動運動はその有無について議論のあるところであり、したがつてその証明は容易ではないがわれわれはこの点についても検討を加えた。病的機能所見としてわれわれが経験したものは、咳嗽の多い肺結核、喘息、肺気腫等における気管支・枝全体の狭窄であつて、前記の呼吸による気管支・枝内腔の変化とは明らかに区別される。肺結核が活動性で咳嗽の強い時期に行つた造影中に、病巣部以外の気管枝においても全体の狭窄を起して、病状改善後撮影したもので正常の太さにもどつたものがあるが、われわれはかかる咳嗽の多い時期には気管支枝全体のTonusが昂進しているものと考えた。またわれわれは普通検査としては1側全体の造影を行つているが、肺結核に伴つて起つたと思われる代償性肺気腫の部分に同じような狭窄を証明することがあり、このような場合は狭窄の改善をみない。喘息患者の気管支像は病状に応じて狭窄の程度は種々である。この場合各種喘息治療剤によつてどの程度の狭窄の改善がみられるものか、この点に関しても若干の検索を試みた。この他局所的な機能的狭窄と思われる症例に相遇したが、この患者は特に神経質な患者であつて初回造影時右上葉支口部の限局性狭窄を起した。第2回目造影時は精神的不安が取除かれたためか、このような狭窄をみなかつた。Rienzo が述べているStrangulationの特別な場合と考えられた。以上の成績と症例を映画ならびにスライドによつて報告する。

49. 気道粘膜の組織化学的研究 山本馨(名大耳鼻科) 寛潔・中村和代・渡辺庸尙(国療八事)

各種侵襲を加えた際における気管および気管支粘膜の変化を組織化学的に追求した。染色方法：① H・E染色 ② Lillie氏PAS反応 ③ Pollister氏メチルグリーン・ピロニン染色 ④ 大野氏法によるメタクロマジー ⑤ 高松氏アルカリ性フォスファターゼ反応(以下A・P反応と略) ⑥ ミトコンドリア染色実験方法：試験には2kg前後の家兎を使用。1) 結核菌感染。A群(H₃₇Rv株1mgを気管内注入し1週後2mg注入1ヵ月後剖検)とB群(同菌10mgを注入2ヵ月後剖検)の2群。2) 肺静脈結紮。3) 肺動脈結紮。おのおの左側を結紮し、24時間および48時にて剖検。4) 気管支結紮。左主気管支後15日、1ヵ月、1ヵ月半にて剖検。実験成績：組織学的所見は結核群では肺に滲出性(A例)また

は増殖性病変(B群)を認めるが、気管支では1例にカタル性炎を認め、他は気管支周囲炎に留り、粘膜の結核性変化を認めなかつた。肺静脈結紮群は肺に高度の鬱血を、肺動脈結紮群でも肺出血を認めたが、共に気道粘膜には著変を認めなかつた。気管支結紮群では各時期共高度の無気肺を認め、1例では細胞性肺炎像を示し、気管支炎を認めた例が多かつた。PAS染色：PAS染色陽性の定型的杯状細胞は正常例ではいずれの部位においても認めなかつたが、結核群ではAB群共各部位殊に大気管支に多数認められた。肺動脈結紮群では定型的杯状細胞の増加は著明ではないが、陽染する円柱細胞が時々認められた。気管支結紮群では増加の傾向にあり、特に肺炎例の気管支は杯状細胞、円柱細胞共著明に赤染するが、一部の含空胞化化する細胞はむしろ染色性の低下を認めた。上皮先端または上皮表層部のPAS着染性は正常例では気管および分岐部において軽度の、気管支では弱い着染性を認めるが、結核群では著明に増強し、特にA群の方がより強い陽染度を示す傾向にある。他の実験群においても気管および分岐部に増強の傾向を認めた。以上の点より結核菌感染および気管支結紮の一部には粘膜に多量のPAS陽染物質の増加すなわち1.2グリコール基の増強を認めたが、大野氏法によるメタクロマジーを施行すると、正常例および他の実験群の大部分では弱いメタクロマジーを呈するに對し、結紮群(特にA群)および気管支結紮の一部では強度ないしは軽度の陽性を示す点より見て、本物質は酸性ムコ多糖類を主とするものと考えられる。なお一部に施行したヂアスターゼ消化によるグリコーゲン反応はいずれも陰性であつた。また粘膜下基礎膜のPAS陽染度は正常例および大半の実験群では分岐部においてやや強く、他の部分では弱く繊維様の着染を認めたが、結核群中B群および気管支結紮群ではときどき幅広く無構造に濃染する部分を認めた。これは処置期間の長期であることに原因するものと思われる。メチルグリーン・ピロニン染色：核のDNAは正常例では気管および分岐部において中等濃度の染色性を示し、末梢へ行くほど大型で淡染する傾向を認め、実験群でも大旨同様の染色性またはやや淡染核の増加を認めるが、結核群、気管支結紮のおのおの1例の気管支で小型の濃染するやや活性の減弱したと思われる核も認められた。胞体におけるRNA濃度は正常例では気管および分岐部より気管支に移行するに従い濃染性を増し、細胞基底部の顆粒性染色性も並行的な染色性を示した。結核群では気管、分岐部の顆粒性染色性の低下する例を認め、気管支では全般的に減弱傾向を認めた。他の実験群でも同様の所見を認めたが、気管支結紮中肺炎または気管支炎を呈する例はPAS同様RNA濃度は正常より増加する例も認めた。しかし気管支結紮中変化性状態にある細胞のピロニン好染性は低かつた。すなわち各種侵襲によ

り気道ごとに気管支粘膜のRNAはDNAに比し容易に変動をきたすものと思われる。A・P反応：正常例における気管および分岐部では活性は弱く、気管支ごとに大気管支において反応が強く、この反応は特に細胞表層部に著明に認められた。結核群ではA・B群共気管、分岐部では弱陽性または陰性であり、気管支においても胞体全体としては減弱傾向にあり、特に表層部の活性度は著しく減弱するが、これに反し基底部における活性が増加しているのが特長的である。また他の実験群でも気管および分岐部ではほとんど陰性、気管支でも減弱傾向にあり、各種侵襲によつて粘膜のA・P活性は減弱する所見を得た。ミトコンドリア染色：正常例、処置群共微細顆粒を認める細胞が存在するが特に一定傾向は見出し難かつた。なお手術例における対照側の各種染色性は正常例に近く、したがって術側に比較すると概して染色性は良好であつた。

〔座長報告〕 座長 牧野進

第1日の午後の最後に行われた、このシンポジウムには、8題の演題が集められたが、その演説内容からすれば、次の4つの方面に大体わけられるようであり、それぞれについて、演説終了後に討論が行われた。第1は、気管支鏡検査による肺結核患者の気管支病変についてであつて、まず東京都小児結核療養所の樋田は、小児結核患者についての検索結果を報告し、最近特に注目されている気管支リンパ腺による病変は4%にしか認められなかつたが、これは慢性肺癆型のものが多かつたためであるとした。これに対し日本医大、野口より乳幼児では大きな頻度で発見されたとの追加があつた。このように検索対象によつて気管支病変の頻度が相異なることは一般に承認されたところであるが、気管支結核については、化学療法の影響によつて、肺実質の病変の好転にもかかわらず、気管支病変の好転が認められないとの意見があ

り、稲田登戸病、久保田より、化学療法の普及により気管支病変の頻度の変化、ことに気管支病変の型に変化が生じてきたことが追加され、演者のうち、栗田口、神津よりも、この点についての討論が行われた。聖路加病、渡辺の報告も、肺結核患者でないものの気管支病変の種類についての報告があり、血痰喀血がこのような場合に注目すべき症状であることがのべられたが、時間の関係で、これらの点についての討論を行うことができなかつた。第2は、気管支造影法を用いて、その造影所見から肺病巣、気管支病変の診断を行つたものであつたが、稲田登戸病、渡辺、東北大抗研、栗田口、によつてのべられ、気管支造影所見の分類について神津の見解、気管支造影法による診断の限界について渡辺の意見の発表が行われたが、これもまた、時間不足で十分に討論を行うことができなかつたので、結論として報告すべきものがない。今後、再び取り上げられるべき問題であらう。第3には、気管支運動についての演題であつて、弘前大、大池、徳島大宮永、聖隷保養院、神津の三者により、それぞれ気管支造影の重複撮影法、天然色の気管内部撮影の映画、気管支造影の映画の方法によつて、気管支運動の観察分析を行つた結果についての発表があり、これらの観察法の優劣についての意見交換を企図したが、とにかく、今後共気管支運動の解明について努力すべきであると考えられた。第4に、名古屋大、山本により気道粘膜細胞の正常時および結核菌感染時の組織化学的研究の発表がのべられた。以上のように、このシンポジウムにおいては、多方面の演説内容が気管支病変の名の下に集められたために、討論時間の制限もあり、十分に討論を尽すことがきかず、各問題の限られた部分のみについて、わずかに名演者の意見交換をなしたに止つた次第である。

シンポジウム (6) 重症結核の適応

50. 重症肺結核の外科的療法の適応とその手術成績

三宅有・野沢直道・村田年男・陳崇礼・久米公夫・上野茂之・高橋守彦・小林秀夫・李相権・久米睦夫・鳴海康安・鈴木成男 (東医大篠井外科)

われわれがここで取扱う重症肺結核とは、図1(略)の如く1側の荒蕪肺と両側に比較的広汎な病巣を有し、また、肺機能の面では手術可能な最低限界と考えられるもので、その術前、術後の心肺動態を中心にして、X線病

理的に考察し、手術術式の適応を検討した。Destroyed lung の心肺機能と手術の適応：図2(略)に示すように1側全切除を必要とするような広汎な肺病巣を有するものを、X線病理学的に分類すると、A群；1側の不透明肺、B群；病巣が全葉におよび多房性空洞等いわゆる Destroyed lung といわれるもの、C群；肺の萎縮が著明ではないが病巣が広汎であるもの、D群；肺の病変と肋膜の病変が合併するものに分けられる。これら

の換気機能は、A、B、D群は不良である。循環面では個体差が大きい、1例を挙げると、図3(略)の如くで、肺動脈圧が上昇し、右心負荷の傾向にある。1側全別後の換気機能は反対側肺活量も200cc内外減少するので、他側肺活量が1200cc以上あれば安全である。両側性重症肺結核については、1側が区域切除でも、他側が肺葉切除を必要とする時、あるいは、両側とも肺葉切除を要する場合を重症肺結核と規定すると、その適応の決定は慎重でなければならない。図4(略)の如く両側切除の和が4区域以上のものにおいては、%肺活量の減少および残気率の上昇が著明で肺動脈圧が軽度上昇している。図5(略)には、その1例を示したが、手術終了後の肺活量の減少が少ないようであるが、換気量の増加、残気率の上昇および換気予備率の減少等の拘束性換気障害と血管床の減少によつて起る循環系の負荷があると考えられる。結果的には、両側切除を行いうる、術前の最低の肺機能は図6(略)の如くである。これは、術後の変動と対比して、術前の安全切除量と術後の機能保有量を決定したものである。なお両側切除を行った48例中、重症肺結核は23例で、われわれの最大切除量は1区域切除と他側全別である。両側重症肺結核に対する複合手術の適応について言うと、図7(略)に示す如く、肺機能の低下の甚だしいもの、すなわち、肺活量が1,500~2,000%肺活量が50%内外のものでは両側肺切除は適応しないので、改善の策として、手術侵襲の少ない術式を選択する必要がある、このような症例10例に対して、肺切除、胸成、空洞切開あるいは骨膜外充填術等を組合せることによつて、良好な結果を得た。図8(略)の例は、術前肺活量2,230、右1,620、左700、残気率54.6%、換気予備率75%である。両側切除を断念し、病巣の広汎な左側に胸成を加えたので、全体としては、術後の機能低下が軽度で済んだ。1年3ヵ月後、右側空洞切開を行い、現在肺活量1,600で事務に復職可能。手術成績：重症肺結核の手術の予後は、全別4.5%、両側広汎切除17.4%複合手術10%の死亡率である。今後、心肺機能の精査によつて、重症肺結核に対する手術的効果に希望をもち、Respiratory Crippleを極力防止し、完全なる社会復帰を計るべく研究をつづけたいと考えている。

〔追加〕重症肺結核症の外科的療法の適応とその手術成績 山本利雄(三重大高茶屋分院)

われわれが重症肺結核症に対して行った手術成績をのべる。X線像において、その全病巣面積が全肺野の1/2以上あるものの成績はスライド1の通りである。不成功例は19%に達している。そのうちX線像で前述の通りでしかも両側に手術対象となる病巣を有し、絶対安静期間3年以上、かつ%肺活量60%以下の28例の成績をみると、スライド2の通りである。不成功例は22%に達し、そのうち4例が死亡している。これらの成績からして、切開

排膿療法は、重症結核症の手術適応として、安全性が高くかつ成功率も高いと考えられる。しかしながら、重症結核症に対する手術は不成功率も甚だ高く、死亡率も高いので、心肺機能の検査を精密に行い、特に慎重な態度で臨まねばならない。

51. 七員環化合物の結核性肺空洞に対する局所的応用 古寺秀喜(国療内野)

結核性肺空洞をマウレル氏法にならないラミナリアを用いて経皮的に開放し、七員環化合物主としてHinokitiolを局所的に応用してきたが、最近の例につき述べる。症例I：56才男、1950年8月両側肺結核で入所、TB₁、SM、INAH等の化学療法を行ったが喀痰中結核菌は塗抹培養ともに陽性で変りなく、X線写真ではS①左の如く右上肺野に巨大空洞を認める。1956年4月18日この空洞を開放、Hinokitiol-Ca塩(以下Hi-Caという)の空洞内撒布を始めたところ始め膿胸を思わせる如き不潔黄色の膿汁は約3日後より激減し、局所の結核菌は塗抹で12日、培養では3ヵ月で陰性となつた。空洞はHi-Ca開始後約10ヵ月でS①右の如く縮小したので近く閉鎖手術予定である。症例II：30才男、1955年6月左肺結核で入所SM、PAS、INAHの併用療法を行ったが、喀痰中結核菌は塗抹培養ともに陽性でX線写真ではS②左の如く均等性陰影の中に空洞を認める。1956年4月18日この空洞を開放、Hi-Caを開始した。空洞内壁は白黄色の苔状物がとれて清潔となり結核菌は塗抹で2ヵ月培養で3ヵ月後に陰性となつた。空洞は6ヵ月後にはS②右の如く縮小したので1956年12月に成形術を加え空洞を閉鎖した。症例III：42才男、1956年11月入所、入所までにSM、PAS、INAHをくり返し使用し、喀痰中結核菌は概ね陰性をつづけたが、X線写真では右肺全体に撒布巣があるほかS左の如く左上肺野に空洞を認める。1956年12月5日空洞を開放、Hi-Caの局所的応用を始めた。空洞内分泌物中結核菌は13日目より陰性となり、空洞はS③右の如く縮小し近く閉鎖手術予定である。症例IV：58才男、1952年発病、1955年9月入所、SM、INAH、PASの化学療法を行い、喀痰中結核菌は次第に減少して塗抹培養ともに陰性となつたが、X線写真では空洞の縮小が認められない。S④左1956年4月18日空洞を開放、Hi-Caの局所的応用を始めた。空洞内壁は充血をきたし出血し易い状態となつた。空洞は約10ヵ月後にS④右の如く縮小したので本年1月と2月に成形術を加え空洞を閉鎖した。症例V：42才、女、1956年1月入所、入所までにSM、INAH、PASをくり返し使用したが喀痰中結核菌は塗抹培養ともに陽性でSM、1,000γ、INAH 100γ、の耐性を示し、X線写真では左肺に中等度の撒布巣のあるほかS⑤左の如く中肺野に巨大空洞を認める。1956年1月18日この空洞を背部より開放、Hi-Caの局所的応用を行った。空洞内壁の厚い苔状物はHi-Ca

開始後7日位でとれ充血を示し、分泌物中結核菌は塗抹で1ヵ月培養で2ヵ月で陰性となり、空洞は2ヵ月後にはS⑤中央の如く縮小した。本年1月13日筋肉を充填し空洞閉鎖をS⑤右の如く完了した。以上のべた如く結核性肺空洞を開放してHinokitoliを局所的に応用すると、多くの場合空洞内壁の清浄化、空洞壁の充血が起り、空洞の顕著な縮小を認める。他の症例のX線写真密着を展示したので御高覧いただきたい。私達の取扱つた症例は、肺結核で、明らかに空洞を有し、普通行われる化学療法で効果がなく、肺機能、耐性その他の点で積極的的外科療法を行うに若干の難点ありと考えられるものが多いのであるが、それ以外に他の療法の適応と思われるものもあるので、全部が全部ある定義の下における重症の範囲に入るのではないことをお断りしておく。空洞を対象としている私の立場からして、しいてのべれば、空洞が大きくて、数が余計あること、この場合重症と考える。後程スライドで、重症例は示す。

52. 重症肺結核の肺機能 〇渡辺誠三・芳賀敏彦・古賀良平・森岡亨・米田良蔵・浅井誠・吉田清一(国療東京)

化学療法と外科手術の進歩とともに、肺結核の治療は急速な進歩、発展をとげたが、今なお治療困難な重症肺結核患者の数は多く、しかも以前とことなり、病勢の進展をかなりおさえることができるので、長期間の治療をせまられる。軽症、中等症の肺結核の治療がほとんど可能となつた今日、いきおいこの重症肺結核の治療という問題が注目をうけるようになってきた。切除が可能であれば、どんな重症肺結核も治療しようと考えられる。肺切除術について、耐性菌や、それにとまう術後の気管支瘻などの問題がすべて解決されたわけではないが、大すじとしてどのような重症肺結核でも、術後の肺機能が社会復帰に可能な程度に残しうるならば、治療可能といふことができる。すなわち、社会復帰をさまたげる病巣をとり除くことと、社会復帰可能なだけの肺機能を残すということとのかねあひの問題である。この問題のはつきりした解答はとうてい短時日にできるものではない。数多い重症肺結核患者の肺機能検査の努力の集積のみが解決を与えうるのであり、重症肺結核患者をより多く社会復帰させようと考え、肺切除術を中心として重症肺結核患者の肺機能検査を行つている。検査症例を5群に分けると、第1は1側荒蕪肺、第2は1側無気肺、すなわち1側全肺切除を行う予定の症例、第3は両側切除をうけた症例、第4は特殊なものとして、2葉切除後成形を加えず過膨脹となつた症例、最後に第5として、とくに肺機能低下のいちじるしい両側人工気胸による肝臓形成患者の肺機能検査を行つた。以上5群の検査成績から得られた結果は次のようである。〔第1群 1側荒蕪肺〕安静時においては、換気量、 O_2 消費率、動脈血 O_2 、 CO_2

分圧等とくに異常なく、静脈血混合率の増大がみられる。肺活量、最大換気量の減少は著明で、安静時には、健常肺のみで肺機能は充分であるが、予備能力が減少している。病側肺の全切除は機能的に障害はなく、静脈血混合率などは、むしろ改善される可能性がある。〔第2群 1側無気肺〕安静時においては、換気量、 O_2 消費率、動脈血 O_2 、 CO_2 分圧等大きな異常はない。しかし呼吸死腔小さく、静脈血混合率の低いことは、無気肺においては、換気、肺血流ともにいちじるしく減少し、全くないに近い場合もあることが分り、切除により何等機能的損失はなく、積極的に切除を行うべきと考えられる。〔第3群 両側切除〕両側区域切除で、再膨脹良好な症例では安静時の検査は正常域にあり、予備力の減少はみられるが、機能的には満足すべき結果である。現在のところ切除最大限かと考えられる両側上葉切除症例では、安静時ではやはりほぼ正常域にあり、予備力の相当な減少がみられた。運動負荷による労働力の大小はなお長期の観察が必要である。〔第4群 2葉切除無成形〕安静時においては、残気率の上昇がみられるが、動脈血の O_2 、 CO_2 分圧は正常域で、静脈血混合率はやや上昇している。労働能力についての成形群との比較や、残存肺の過膨脹と肺気腫との関係については、なお追求されねばならない。〔第5群 両側人工気胸による肝臓形成〕肝臓形成の種度、横隔膜の可動性の程度が肺機能に最も大きな影響を与えることが分り、呼吸予備力の大幅な減少、呼吸数の増大、動脈血 O_2 分圧の低下、 CO_2 分圧の上昇、さらに静脈血混合率の増大のいちじるしいものがある。外科手術によるものとことなり、肋膜肝臓形成や、横隔膜の運動制限は、進行性にすすみ、機能的に不具者を最も作りやすいと考えられる。幸い近時人工気胸はほとんど行われなくなつたが、過去において人工気胸をうけたこの種症例は、治療困難なもの1つである。

53. 重症肺結核の研究(第1報) 木村武・野村実・東梅誠・湯村緑朗・小野寺喜久雄・鈴木茂(岩手医大第二内科)

〔緒言〕外科的治療の不可能な重症肺結核患者の病態生理を明らかにし、治療方針を設定し、かつ予後判定に資する目的にて、血清コリンエステラーゼ活性値(Ch-E)を測定し、病型、赤沈値、血糖および2~3の肝機能検査を実施し、これら相互の関係および血清Ch-E値の消長を確かめた。〔実験方法〕血清Ch-E値の測定法は根本・小原氏法により、光電比色計を用いて比色定量した。実験対象は岩手医大第二内科入院患者、65名に对照として健康者21名を測定した。〔実験成績〕1. 健康者との比較：健康者21名の血清Ch-E値は平均値 $M \pm \alpha = \Delta pH 1.11 \pm 0.24$ で、その分布状態は3段階区分で、その中間値は $\Delta pH 1.01 \sim 1.22$ である。これに対し肺結核患者47名の平均値は $\Delta pH 0.98$ で低下を認める。すなわち47名

中30名(63.8%)が減少値を示した。2. 肺結核病型との関係:病型の分類は病巣の広さを示すアメリカ法によったが、重症16名の平均値は $\Delta pH0.81$ で著明に減少している。そしてこの16名中15名(93.5%)が低値($\Delta pH1.00$ 以下)を示している。中等症17名の平均値は $\Delta pH0.91$ で減少が認められ、17名中11名(64.7%)が低値を示している。これらに対し軽症14名の平均値は $\Delta pH1.18$ で正常値を示すものが14名中10名(71.4%)である。3. 赤沈との関係:赤沈の正常範囲(0~9mm)のものの22名の平均値は $\Delta pH1.01$ でCh-E値も概ね正常値と示している。赤沈軽度促進者(10~29mm)12名平均値は $\Delta pH0.89$ で低値が認められ、赤沈中等度以上促進者(30mm以上)13名の平均値 $\Delta pH0.88$ でCh-E値が減少している。4. BSP-testとの関係:BSP-testは30分値をもつて判定したが、この肝機能正常者(0~4%)5名の血清Ch-E値の平均値は $\Delta pH0.93$ に対して、高度障害者(15%以上)8名の平均値 $\Delta pH0.66$ で著明に低下している。5. 高田反応との関係:肺結核患者19名について、血清高田反応を同時に検査した結果、絮状沈澱が3本以上の試験管に認められた場合を陽性として、血清Ch-E値との相関を調べると、高田反応陽性者12名の平均値は $\Delta pH0.81$ で減少が認められ、12名中11名(91.7%)が正常値以下の低値を示している。これに対して血清高田反応陰性または疑陽性群7名の平均値は $\Delta pH0.99$ を示し正常値に近い。6. 血糖との関係:肺結核患者19名の血糖量を早朝空腹時採血測定せる結果は12名(63.2%)に低血糖が認められたが、そのうち11名(91.6%)がCh-E値が低値($\Delta pH1.01$ 以下)を示している。なおCh-E値が正常値以下のもの14名の血糖の平均値は $55.5mg/dl$ で著しく低血糖に傾いていることが認められた。これに対しCh-E値正常範囲の結核患者5名の血糖値は平均 $75.6mg/dl$ で正常範囲である。7. 肺結核の経過と血清Ch-E値の変動:4~10カ月の経過をもつて血清Ch-E値を繰返し測定し、その動揺を見ると病状好転と共に血清Ch-E値の上昇が認められる。すなわち病状好転せる8名の血清Ch-E値の平均値は $\Delta pH0.87$ より $\Delta pH1.16$ に増加し正常範囲に上昇している。これに反し症状の不変または増悪せる8名においてはその平均値は $\Delta pH1.01$ より $\Delta pH0.99$ となり、血清Ch-E値は症状の悪化と共に減少する傾向を示す。〔結論〕肺結核入院患者65名につき、血清Ch-E値を測定し、病型、赤沈、2、3の肝機能および血糖との関係を明らかにし、かつ病状の推移と血清Ch-E値の消長を究明した。1. 肺結核患者の血清Ch-E値は健康者に比し減少している。2. 肺結核の病型分類によると軽重に従つて血清Ch-E値の減少が見られ、特に外科的治療の不可能な重症肺結核患者は著明に減少している。3. 肺結核患者の血清Ch-E値は赤沈の促進と共に減少する。4. 肺

結核患者の血清Ch-E値はBSP停滯試験による肺障害の程度と関係があり、高度障害者ほど減少する。5. 肺結核患者の中高田反応陽性者の血清Ch-E値は減少しているものが多い。6. 肺結核患者の血清Ch-E値の減少している者の血糖は低血糖を示す者が多い。7. 肺結核患者の経過の好転と共に血清Ch-E値は増加を示し、増悪と共に減少する傾向にある。

54. 重症肺結核の治療検討 熊谷謙二・宮田澄・佐藤武材・猿田栄助(国病東二)

軽症ないし中等症の肺結核の治療は、現在の進歩した化学療法をもつてすればかなり容易になつたが、一方高度に進展した重症肺結核の治療は依然として困難である。私どもは昭和28年7月より31年10月まで6ヵ月以上3者併用を行い、また手術を行つて退院した108名の重症肺結核と現在なお入院加療中の32名を合せ140例の重症肺結核患者の治療のあとを検討し今後の治療への反省をしたい。ここで私どもが重症肺結核というのはNTAによる分類で肺病変の拡がりが高度的のもので喀痰中の結核菌が恒に陽性かつ喀痰、咳嗽あり、体重の減少、赤沈の促進を伴う進行性、活動性の肺結核をいうのである。まず重症肺結核140例を3つの群に分けて検討して見るに、第1群は化学療法だけで菌が陰性化した49例35%である。このうち45例は病巣が癒痕化あるいは繊維化した。残りの4例は浄化空洞化していると思われる。SMの耐性の面から見ると耐性のないものは36例で10 γ の完全耐性が6例1000 γ が3例ある。これらのものでも三者併用で空洞は癒痕化しうるものである。また浄化空洞となつたものはSMの耐性のもはなかつた。気管支造影で空洞への誘導気管支の状態の変化を追求して見たが三者併用前空洞への気管支の接合部はいずれも閉鎖されているか狭窄された状態となつているが排菌が止り空洞が次第に閉鎖し癒痕化がおこつてくるにつれて気管支は末端まで造影され交通するに至るのが知られる。また浄化空洞はいずれも空洞へ造影剤が容易に入り込みこの誘導気管支が広く開通してくる状態を認めた。第2群は手術を施行した48例、35%でこのうち肺切除術31例、胸成術12例空洞切開術5例である。手術死亡は5例で10%を越すほど死亡率は高い。このうち4例は肺水腫を術後併発した。1例は気管瘻を合併し、それに大腸菌の混合感染を併発した。重症肺結核の喀痰中にしばしばグラム陰性の桿菌の混合感染がありこの点も警戒を要する。SMの耐性は10 γ が2例、1000 γ の完全耐性も2例あつた。手術後も依然として排菌のあるものが4例あり100 γ の完全耐性および1000 γ のものそれぞれ2例である。手術後菌が陰性化したものが21例ありこのうち耐性のないもの8例で10 γ が6例、100 γ 3例、1000 γ が4例ある。このように高度耐性のもので思い切つて手術することにより約3分の2は菌の陰性化を図りうるものである。また化学

療法により菌が陰性化した18例は病巣が広汎に残存しているために再発防止の意味で手術をした。このうち16例は耐性なく2例だけが10 γ の完全耐性であった。化学療法で菌の陰性化を見ない空洞の残存する例は気管支造影によりその経過を追求すると三者併用によってもその前後において誘導気管支は狭窄ないし閉鎖しておりほとんど影響をうけていないのを見た。切除肺についてこの病理学的検索によると、接合部気管支は不完全治癒を営みこの部分は依然として気管支結核の存在が認められる。第3群は三者併用によっても菌の陰性化を見なかつたものでこのうち10例死亡している。3例は癌の合併により、2例は髄膜炎により、2例は窒息(咯血)による。3例は呼吸不全により死亡している。また17例は手術の見込たらず現在入院治療中であり、同じく入院中の16例は手術すれば菌が陰性化する見込であるが手術による危険はかなり高率であろうと考えられる。SMの耐性から見ても死亡したものの5例は10 γ , 100 γ , 1,000 γ の完全耐性があり、耐性のないものは3例である。手術の見込の立たないものは1例をのぞき全例1,000 γ までの耐性がある。手術可能と思われるものでも5例だけが耐性なく、他は悉く1,000 γ までの高度耐性をもっている。気管支造影で追求した接合部の気管支はいずれも三者併用をもつてしても復帰しえないものであろうと考えられる。以上の140例の重症肺結核はほとんど全部が入院前SM, PASの併用を長期にわたって受けたものである。そして新たに三者併用を行つた結果前記の如き治療効果を見たのであるが、INHの導入されないSM, PAS二者併用は気管支造影および切除肺の病理学的検索からして接合部の不完全治癒のために該気管支の結核性病変の治癒が妨げられた結果空洞は癥瘕化ないし繊維化が妨げられ排菌はいずれも耐性を高度に獲得するに至り病像は次第に重症に進展したつたものと考えられる。

〔追加〕 ○磯部喜博・青木幸平・大家隆金(国療比良園)

X線からする病巣面積の実測値と手術成績との関係についての検討を追加する。検討の方法は、平面写真上で、主病巣と娘病巣に区別して、プラニメーターによりそれぞれの面積を測定し、全肺野の面積に対する百分率を算出した。この場合、病歴、X線所見、喀痰検査、および気管支鏡検査などから、排菌源ないし排菌源となる可能性の極めて大きい病巣を主病巣、その他を娘病巣と区分した。別表(略)16例中15例は、まず主病巣に対して切開排膿療法を行い全身状態の改善をまつて、残存病巣に対する切除術または胸成術等を施行した例であり、1例は最初から胸成術のみを行つた例である。これらを検討すれば、手術成績は全病巣の拡りの程度とはあまり関係がなく、主として主病巣の拡りの程度に関係が深いと思われる。全肺野に対する主病巣の拡りの程度が、最

小4.48%より最大8.38%に至る10例に、すなわち約10%以内の場合に手術目的が達成されている。残りの6例はその程度10.46%より18.2%であり排菌が残り不成功とみなされている。その故に、切開排膿療法を主体として手術を施行する場合には、その主病巣の拡りが全肺野の10%以内であることが必要と考える。しかし切除療法を主体とした場合のことは、症例が少ないので、確言できない。一般に重症肺結核を外科的に扱う場合には、切開排膿療法を主体とすることが多いのであるが、われわれはその際のX線的な条件として、全病巣の拡りの程度よりもむしろ主病巣の拡りの程度を重視する必要があること、および主病巣の拡りの程度が全肺野面積の10%以内であることが、現段階として、必要であると考えている。

〔討論〕 熊谷謙二・他(国病東二)

ここに示したスライドの患者は化学療法だけで菌が陰性化した49例のうち最も重症と考えられた1人であつて、入院時両足背に浮腫がありツ反応は陰性、羸瘦甚だしく予後もあと1ヵ月位というほどのものであつた。右上肺野に2×2cmの空洞3コ、左上肺野には4×6cmの巨大空洞がある。起き上れないで咳嗽、喀痰多く、赤沈高度促進、熱発39°Cである。肺活量は化学療法を始めてから2ヵ月後にやつと1,200(-71%)、喀痰の菌の耐性はSML1,000 γ 完全耐性、PASは10 γ 、INHは1 γ にそれぞれ完全耐性があつた。三者併用を18ヵ月継続した。8ヵ月目にやつと菌の陰性化を見てそれから現在まで全く排菌を見ない。退院後1年半になるが現在は料理屋の帳場で働いている。話しがまた前の重症肺結核の定義に戻るが、化学療法剤が用いられた以前の肺結核やまた化学療法をまだ受けない肺結核で腸結核、喉頭結核などを合併したものは外観全く極端に重症な状態になっているものである。このようなものは低蛋白を伴い蛋白分割の変動も著明、肝機能の低下を見られるし一種の栄養失調の状態を呈している。しかし現在ではこの合併症は全く減少してしまつたために肺が実に高度に犯されたものでも心肺機能以外は案外に病態生理の上から変化のないことが多いと思われる。したがつて重症肺結核を定義する場合にこのような合併症を除外して病変を肺にだけ限定して考える必要もあろうと思われる。

〔座長報告〕 座長 馬場治賢

このシンポジウムに編入されたものは内科から2題、外科から3題である。重症の定義は必ずしも一致していなかつたのであるが、問題の中心点はどの程度の重症ならどの治療法がよいか、またどの程度に治りうるかという点かと思われる。ただ例数も少なく症例がいろいろ違つているので、今のところは結論の時期ではなく、むしろこの方面の開拓の時代といえるかと思う。まず内側から東二の熊谷さんからNTA分類の重症例についての三

者併用の成績が発表された。全例 SM-PAS が相当期間使用されていて一部には SM に高度耐性がすでにできている、なおかつ重症の状態で入院してきた例である。このような149例に三者併用を6カ月以上行つたところ、その約半数に菌の陰性化をみた。全例を3群に分け第1群は約2/3で癒痕治癒または開放性治癒を思わせる所見があり、第2群は手術例で約2/3の数を占めている。このうち菌陰転後手術した例は全例良好の経過を辿つたが、菌陽性のまま手術した例ではその17%が死亡、13%が術後もなお菌陽性である。なお手術するかどうかの判定は入院三者併用開始後6カ月で行うとのことであつた。次で岩手医大の木村さんは血清 Ch-E 値が重症例に低下しているので、時に手術可能かどうかの参考となりうるが、これだけでは決定的なことはいえないとの報告があつた。外科側では東京医大の三宅さんから化学療法では期待できず、肺機能面では手術可能の最低限と考える症例70例の手術成績が発表された。その成績では片側 destroyed lung では8%、両側切除では17%の死亡がみられた。さらにより重症で切除はできないような例で、成形、充填、空洞切開等を種々組合せた手術を次善の策として行つたものであるが、これでは10%の死亡がみられた。この成績から考えられることは、このような重症例での両側切除は相当危険で、できるなら他の手術でも効果をあげようと思われるものはなるべくその方法

を選ぶべきことを痛感した。東療の渡辺さんは社会復帰できる程度の心肺機能が残っていればどんな重症でも治療ができるという意見であつた。そういう考から心肺機能をいろいろしらべた結果、1例の destroyed lung や無気肺は全摘がよい。両側切除の限度は両肺上葉切除が最大限であろう。全摘後の無成形は検討が必要である。両側気胸で両側にベンチを作つた例で検討し結局両側の横隔膜ならびに胸廓の運動が妨げられていることが心肺機能に最も大きい障害を与えていると結論した。最後に国際内野の古寺さんは巨大空洞を Maurer の方法で開放しヒノキチオールを塗布することによつて菌を陰転させ空洞を縮小させ、後補正成形を加えることによつて極めて好成績をあげた。この場合 SM, PAS, INH 等は全く使用せず専らヒノキチオールだけで治療したので SM 等に耐性があつても完全に、手術ができることとであつた。追加2題は比良園の磯部さんほか、三重大の山本さんから最重症例では空洞切開がより安全である旨の発言があつた。以上要するに重症の定義如何で治療法やその成績は左右されるわけであるが、内科としては遅くならねば手術ができない場合を充分検討する必要があると思われ、また外科としては手術を安全に行うこと、手術によつてより以上の重症にせぬための各症例についての術前の十分な検査検討が大切と思われる。

シンポジウム(7) 重症結核の手術手技

55. 肺結核巨大空洞に対する骨細片充填移植術に就いて 片岡一朗(日医大斎藤外科)

さきに肺結核巨大空洞で肺切除術の困難と思われる症例に適應を求めてモナルディ-吸引療法-胸成術-空洞切開、大胸筋弁充填術を行つた例の遠隔成績について報告したが、今回は胸成、空洞切開-骨細片充填移植術を行い好成績を収めているのでその術式および成績について報告する。術式：普通胸成術に従つて背側から空洞を中心とした肋骨を3~4本切除して空洞切開は空洞表面をなるべく広汎に切除した。空洞内容は軽く清拭して、SM, P粉末を撒布し、ガーゼ誘導を行つた。3~4日後から SM, PAS, INAH, サイアジンなどをそれぞれ適宜散布し、ガーゼ交換した。空洞が余りに大なる時には2次成形を行つた。3カ月目頃になると空洞壁は清浄化し縮小する。喀痰および空洞内分泌液中の結核菌は陰性となる。この時期に誘導気管枝開口している時は焼灼

あるいは被覆縫合などを行う。骨細片充填移植術は空洞周囲の肋骨を前面骨膜附着のまま切除して破砕し空洞内に充填し、表面は周囲よりの筋弁で被覆縫合閉鎖した。術後X線写真でみると、1~2カ月目までは骨細片は輪廓鮮明で散在性で空洞内をみたしているが、6カ月後になると骨片は癒合して一塊となり、輪廓は不鮮明となり萎縮する。本法は特に空洞壁、誘導気管枝が清浄化されていなければならない、誘導気管枝は閉鎖している必要がある。さもないと異物となつて排出され膿孔を残す。成績：1カ年を経た21例では空洞の位置は全症例とも肺尖野から上中野にわたる巨大空洞で、術前最大12×5cm 最小×64cm で、骨細片充填閉鎖手術時には著しく縮小して、最大4×2cm、最小2×1.5cm であつた。合併症の主なものは術後性シェーパ2例、遺残空洞1例、創哆開2例であつた。創哆開の2例は再手術で閉鎖した。その他に耐性菌ある3例には空切後、空洞壁は浄化されず

膿汁多量に排出し充填移植不能に陥つた。すなわち耐性菌例に空洞切開の如き直接病巣に操作を加える手術はその予後を不良とするので注意を要する。移植骨細片による障害は1例もない。検疫成績は術前すべてG5~8号の大量排菌例で、術後培養で6ヵ月目75%、1年目65%の陰転率であつた。現在療養中(軽快)13名、不変7名悪化死亡はない。以上の成績から本法は肺切除術の困難と思われる巨大空洞に対して優れた成績と思われる。すでに動物実験で肺内に骨細片を移植することについて報告した。すなわち肺内に骨細片はよく生着し一部には骨新生をみ、周囲肺組織にも骨膜性浸潤がおよび従つて一部には石灰化をきたすであろうと想像されるので、少なくとも結核肺には好影響をもたらすものと考えられる。しかし骨組織のない肺内に移植して永久に骨組織として生存するとは考えられないが、他組織と置換されるための一時的な充填物としても意義あると考える。なお動物実験において移植骨細片が肺に及ぼしたと同じ影響が結核肺にも及ぶかどうかは今後の問題である。

【質問】 山本(京大結研)

重症例では術野が汚染されたり外部の異物の刺戟を受けて空洞が開いてくるような経験はないか。

【回答】 重症肺結核で全身状態不良の患者には空洞切開、筋充填術は成功しにくい。骨細片充填移植術は勿論である。空洞、誘導気管枝の清浄化、誘導気管枝の閉鎖が成功への主要点であり、後療法として十分な化学療法を行うことにより質問の主旨は防げげらる。それ故、耐性菌あるものでは手術予後は不良となるので特に注意を要する。

56. 頻回に咯血を繰り返している重症肺結核に対する胸廓成形術 若林利重(東京警察病院外科)

大咯血後日が浅いか、あるいは咯血後まだ血痰がつづいている時期における肺結核の外科的治療の可否については種々議論のあるところであるが、従来大体において咯血ないし血痰がとまつて一応病勢が安定するのを待つて手術するという慎重な態度がとられてきた。条件さえ許せば勿論このような安全な方法を選ぶべきである。しかしすでに化学療法も限度まで施行して耐性を獲得したような重症肺結核でしかも頻回に咯血を繰り返かえしてほとんど体も動かさない状態にあり、内科からも外科からも比較的敬遠された形で長い間ただ絶対安静のみを守りつづけている結核患者が今日でもなお少数ながら取り残されている。このような患者に病勢の安定するのを期待することは極めて困難であり、遂には手術の機会を逸してしまうことにもなりかねない。陈旧性の病巣と同時に活動性の病巣も有するこの種の患者では全体として病勢は進展拡大しつつあるものが多く、全身状態も徐々に悪化し衰弱してゆくものが多いようである。またその間大咯血による失血とか窒息の危険もないわけではない。

こうした不幸な転機をとつた例には私もときどき遭遇した。咯血中の重症肺結核に対する手術の報告もないことはないが私は最近長期間にわたり極めて頻回に咯血を繰り返している重症患者で咯血直後ないし血痰がつづいている時期のものに対し胸廓成形術を施行した。まだ例数はわずか3例であり術後の期間も短いけれども成績は意外によいようである。患者はいずれも八塚氏、久留氏らの提案せる重症型に属し、しかも大咯血直後とか血痰がつづいている時期という悪条件下にあり、発病あるいは発見後5~6年経過して、年齢も比較的高令である。手術の時まで1年半ないし3年半も絶対安静をつづけていたものであり、中には寝返りをしても咯血がおこるといふ状態のものもあつた。その間長期にわたつて大量の各種化学療法を施行してほとんどすべてに耐性があり、結核菌は塗抹で毎回陽性であり、頻回の咯血と持続的血痰があり、咳嗽、喀痰は多く、全身状態もよくなかつた。術後の観察期間は短い、いずれも一次胸成後数日以内に咯血、血痰は劇的に消失し、ほぼ2週間で歩行可能となつた。喀痰量も著減し、咳嗽もほとんどなくなり、全身状態も術前に比較して非常によくなつた。また術後反対側病巣もみな好転している。手術前絶対安静下にあつたので正確に肺活量を測定することはできなかつたが、荒壊肺、多発性空洞、巨大空洞の病巣であるからいずれも術前に肺機能は低下していたが、術側肺はあまり肺機能に關与していないため術後の肺活量の減少は思つたより少ない。排菌は2例が陰性となり1例はまだ塗抹陽性である。症例1。[] 37女(大8.5.19生)。昭27.7.咳、痰多くX-Pで左上野に空洞発見、28.1手術をすすめられたが希望せず、29.12.発熱。30.1.初回咯血、入院。30.3~31.8に大咯血6回、その後も手術時まで血痰つづく。術前化学療法S M160g、P A S5,400g(INAHは痰がふえるといて患者の方から服用中止)。手術の時まで絶対安静1年6ヵ月。術前肺活量1,100、血沈1時間42、GⅧ、喘息様発作あり。咳、膿性痰多量。X-Pで左はほとんど荒壊肺で上中野に数々の大空洞あり、右は中下野に撒布巣。31.9.24左一次胸成(I-IV肋切)。肺尖剝離加えず。術後数日で血痰消失、喘息様発作もとまり、咳、痰著減、術後2週間より歩行。31.11.10二次胸成(V-VI肋切)。術後1ヵ月の肺活量1,000、血沈16、GⅡ、X-Pで遺残空洞あり。32.1.24三次胸成(VII-VIII肋切)。G₀、K(-)となつたが32.3.25前方より四次胸成(III-IV肋切追加)。現在G₀、肺活量750、血沈X-Pでは虚脱効果充分で全身状態も良好。症例2。

[] 34男(大11.6.19生)。幼時右肋膜炎。昭26.3.咯血、X-Pで右肺全野滲出性病巣。27.8.左シュエーブ。27.11.入院。28.4.手術と決定したがその直後大咯血。その後は4ヵ月に1回位の割合で咯血、その間は血痰つづく。29.11~30.1.大咯血数回、Hb30%で大量輸血。その

後は31.9まで1カ月に1回位の割で小咯血を繰り返し手術時までつづく。術前化学療法SM150g; PAS12,000g, INAH50gその他。手術の時まで絶対安静3年6カ月。術前肺活量2,050, 血沈1時間15, GX, 咳, 膿性痰多量。X-Pで右上葉炎で像でその中に蜂窩状多房性大空洞あり, 右胸廓萎縮し縦隔は極端に右方へ牽引され, なお中下野にも小撒布巣あり, 左は全体に小撒布巣。31.10.4右一次胸成(I-IV肋切), 肺尖剝離加。術後2~3日で血痰消失。咳, 痰著減。術後3週間で歩行。31.11.12二次胸成(V-VI肋切)。術後菌陰性化し, 6ヵ月後の現在もG₀, K(-), 肺活量1,850, 血沈3。X-Pで病巣の選択的虚脱良好, 左側も好転。全身状態もよい。症例3。47男(明42.8.6生)。20年位前に左胸痛。昭26.4血痰。X-Pで左上野に巨大空洞。手術をすすめられたが希望せず。その後もとときどき血痰。30.6咯血, 入院。小咯血ないし血痰つづく。30.10左肩関節結核。30.12大咯血。31.3大咯血, 輸血。その後小咯血つづく。31.11咯血し手術時まで血痰。術前化学療法SM約350g, PAS5,000g以上, INAH50gその他。手術の時まで絶対安静1年6カ月。術前肺活量1,500, 血沈1時間58, GX, 咳, 膿性痰極めて多量。X-Pで左は荒廃肺に近く上中野に広汎に蜂窩状多房性空洞, 右は全体に小撒布巣あり, 中野に指指頭大結核腫。31.12.8左一次胸成(I-IV肋切), 肺尖剝離加えず。術後数日で血痰は完全消失。咳, 痰著減。術後2週間で歩行。32.1.12二次胸成(V-VI肋切)。32.3.2三次胸成(VII肋切)。術後日は浅いが現在肺活量1,500, 血沈20, G₁。X-Pでは虚脱効果はほぼ良好で右側の病巣もよく吸収されてきており全身状態もよい。私は以上のような半ば見はなされていつまでもただ絶対安静のみをつづけている咯血重症患者の中には大咯血中でない限り積極的に胸成を施行することによって相当好結果の期待できるものがあるということを強調したい。これは単に咯血に対する対症療法にとどまらず, 予期以上に病巣に対する虚脱効果をも発揮するものであり, もし完全な成果の得られない場合でも, 肺切除の前処置ともなりうるので, かかる症例に対する胸廓成形術の施行は有意義と考えられる。今後経過を観察すると共に例数を重ねたいと思う。

〔追加〕 咯血時の骨膜外充填術 織本正慶(織本外科病院)

心肺機能が非常に低下しているということが, 重症の重症たる所以であるから, 重症手術は基本的には肋骨切除をできるだけききたい。まして咯血どめというような根治的でない対象の処置としての虚脱はなおさら肋骨切除をしたくないか, あるいはしてはならないと考える。したがって当然これに対しては骨膜外充填をもつて望むべきではないだろうか。事例…ポリビニールフォルマール

骨膜外充填術による。咯血どめ手術……5例, 自然気胸手術……1例。

〔追加〕 久留幸男(結核予防会保生園)

咯血時の緊急成形は私も経験が少ないので興味深きいた。呈示された症例に対して切除も考えられるが, 私は演者の適応に賛成である。

〔追加〕 森重福美(太刀洗療養所) 生島宏彦(京大結研)

私共は大咯血の最中に止血の目的も含めて空洞切開術を行い, 瀕死の状態を脱せしめた1症例を経験した。この症例は左上葉の巨大空洞例で, 昭和31年11月10日突然大咯血を起し, しかもそれが容易に止まらず, 状態が次第に悪化してゆくのので, 当日X線撮影の結果, 出血が左上葉の巨大空洞にあることを確かめて直ちに空洞切開術を行った。手術時の所見として, 空洞を切開すると, 空洞内を横断する索状の橋があり, その部の血管が破綻し噴水状に出血しているのが認められた。よって直ちに結紮切断し, 可及的に空洞内および気管内の血液の吸引除去に努め, 以後ガーゼを充填して開放処置をしたところ, 一般状態も次第に回復し, 以後の経過も順調であった。興味ある症例と思うので追加する。

57. 切開排膿療法に於ける導孔閉鎖術の検討 久保克行・山本利雄・石川治・吉本謙一・積木繁郎・袴田章二・西川常子(三重大高茶屋分院)

われわれはかねてから肺の結核病巣に対し, 病巣開放療法および空洞切開術等の切開排膿療法を行い良好な成績を挙げている。特に最近では他の如何なる外科的療法も行いえないと考えられる重症肺結核症にこれらの療法を応用し, しばしば著効を得ているので, その成績を報告すると共に, われわれの行っている術式について説明し諸兄の御指導を得たいと考える。いうまでもなく切除療法とは異なり, 切開排膿療法は, 切開後一定の開放期間を経て後筋肉充填により開放創を閉鎖しなければならない。特に重症肺結核症殊に巨大空洞および多発性空洞においては, 相当大きな誘導気管支が数多く開通しており, ために開放導孔が汚染され易く開放期間も長期にわたり, 筋肉充填後も大量咯血等の合併症を起し易い。そこでわれわれは閉鎖時に肺縫縮術を加味することにより, 開放期間を短縮しかつ術後の合併症の軽減をもみている。しかしながら開放時に肋膜外剝離が行つてであると, 閉鎖時に肺縫縮を行うための肋膜外剝離が困難でかつ出血も多い。そこでわれわれは重症肺結核症に切開排膿法を行う場合, 術前にすでに閉鎖時の方法を考慮して, 第1表に示した方法のいずれかをとることになっている。第1法は第1図のような病巣を, 第2図のように肋膜外に剝離し, 病巣部をできるだけ1つにまとめて切開し開放する方法, すなわち寺松の療法第1法に準ずるものである。この場合開放部位を切除肋骨間に引上げてくる際に第3

図に示すように糸は最初健常肺組織および肋膜に深くかけて充分密に肋間軟部組織につり上げて後さらに内側に糸をかけ、十分に肋間軟部組織と強く縫合しておかねばならない。この操作に充分の注意を払わないと開放期間中に開放導孔と肋膜外腔とが第4図のように交通し不愉快な経過に陥る。導孔内の諸浄化および比較的健常な肉芽組織の発育を待つて後、第5図の如く有茎性筋肉弁充填術を行う。使用する筋肉は主として軀幹直立筋である。重症例の場合、前述のように誘導気管支が開いているのでできるだけ丁寧に1つ1つ縫合閉鎖しておくことが望ましく、かつ第6図に示すように、最も深い所、多くの場合主導気管支開口部と筋肉弁の先端とを縫合して、筋肉弁の先に間隙の出るのを防いでいる。第II法は、第7図のような病巣に対して、その病巣に対して最短距離と考えられる肋骨を切除し第8図のように開放する。閉鎖時は第9図の如く肋膜外に剝離する。この場合最初は開放部位より一肋間上および下の健常部位より肋膜外に入ることになっている。縫縮の方法は症例により次の2つの方法をとっている。1つは第10図のように開放肺導孔辺より順次内部に巻き込んで行く方法であり、今1つは第11図のように開放肺導孔を密着せしめる方法である。いずれも縫縮前にできるだけ誘導気管支開口部を閉鎖しておくことが望ましい。胸成術は同時に加える場合およびさらに日時を経過して後加える場合がある。重症例の場合第1肋骨から切除しなければならない場合もある。第III法は開放処置までは第II法の通りで、閉鎖時、第12図のように肺縫縮を行って開放導孔を小ならしめて後筋肉弁充填を行う方法である。これらの方法も行った症例をX線像で追究すると第1法を行った例は第13図(開放前、開放中)および第14図(閉鎖直後および数ヵ月後)の通りである。第II法を行った症例は第15図および第16図の通りである。第III法を行った症例は第17図および第18図の通りである。当院において重症肺結核症に対して切開排膿療法を行ったものは28例であり、その成績は第2表の通りである。これらを術式別に分類すると第3表の通りである。全例の喀痰中結核菌の推移および血沈の変動は第4表に示す通りで、比較的良好的成績を得ている。現在なお塗染陽性のものはそのほとんどが反対側病巣からの排菌と推定されている。肺活量の推移は第5表の通りであり、やはり相当の減少はまぬがれない。結論：重症肺結核症に対し切開排膿療法を行い、その閉鎖時に肺縫縮を併用し良好の成績を得たので、われわれの行っている術式を報告し、併せて臨床成績をのべた。われわれは肺縫縮により好結果を得ているが、切開排膿療法の理想的な閉鎖方法はやはり原則として有茎性筋肉弁充填術であり、できうる限り本術式により閉鎖すべく努力すべきであると考え。ただ、重症結核症の場合には有茎性筋肉弁充填術では不十分であり、種々の合

併症を招来することがしばしばあるので、その時にはわれわれの行っている縫縮成形および筋肉弁充填縫縮の術式が著効を得ると考えている。故に重症肺結核症に切開排膿療法を行う場合、開放前にすでに閉鎖時の方法を講じて、われわれの提示したいずれの方法をとるべきかを決定することが望ましいと考える。

58. 重症肺結核に対する空洞導孔療法兼胸成術の治療成績 阪田泰正・梶山一彦・井上圭太郎・檜垣文男(国療畑賀)

空洞導孔療法というのは、胸壁を通じて空洞内に Laminaria 桿を挿入して、その吸湿膨脹性を利用して、空洞に通ずる導孔を漸進的に作り、これを通じて空洞内に化学療法剤を浸したガーゼを挿入して、これを交換することにより空洞の浄化を図り、空洞を癒痕治癒に導かんとするものである。ところで、その考案者である Maurer の方法は、小さい空洞、深部の空洞、肩胛骨下の空洞に対しては実施できない欠点があるので、私達は観血的空洞導孔療法とでもいうべきものの、すなわち大きく上脊部に皮膚切開を加え空洞直上の肋骨を数根切除して、空洞の位置を確かめてから、Laminaria 桿を挿入する方法を行い、Maurer 法の盲点を解決した。しかし、その成績を総合すると小さい空洞は閉鎖できるが、大きい空洞は縮小こそすれ閉鎖しない症例が多く、結局は胸成術空洞切開兼有茎性筋肉弁充填術を行わなければならないので、最近では胸成術と空洞導孔療法とを同時に行っているもので、その術式および成績について報告する。術式：まず術前手術部位の肋膜を完全に癒着させる必要がある。このために 10~15cc の自家血液あるいは、これに 5cc のゲラチンを混合して、肋膜腔内に注入すると大体 3~4 週間後には肋膜の癒着が完成する。胸成術に従って、脊側から空洞を中心とした肋骨を 3~4 本切除し、空洞をねらって注射針を刺すと、もし針先が空洞内に到達すれば、空気あるいは膿を吸出することができる。そこで穿刺孔を大きくするために套管針を入れ、これを抜き去ると同時に空洞導孔用 Laminaria 桿(水谷式)を挿入する。Laminaria 桿にゴム管をかぶせ創内には、ペニシリン溶液を撒布して創を閉鎖する。すると Laminaria 桿は水分を吹収して 24 時間後には著明に膨脹し、直径が原形の大体 3~5 倍程度になり、これを抜去すると相当の大きさの導孔ができ上る。以後はこの導孔を通じて、諸種化学療法剤、すなわち、SM, INAH, PAS あるいはペニシリンの溶液を浸したガーゼを毎日挿入する。すると喀痰中の結核菌は大体術後 1~2 ヶ月で陰性化し、創は 3~5 ヶ月後には閉鎖し、空洞も消失す。3 ヶ月後にも空洞閉鎖しない例は、導孔および誘導気管枝の閉鎖法として、ア・ア・シャリーモフのやつているような開放式および閉鎖式空洞切除術を行う。すなわち、開放式空洞切除術にあつては膿孔を通じて空洞を切開して、

その内容物を排除する。空洞壁に2~3回沃丁を塗布する。鋭利な槍状尖端をもつ剪刀で空洞被膜を完全に剪除する。この際、気管支の状態をよく検査し、もしも空洞が大気管支と連絡している場合には、気管支をこれから切離し、一重縫合を施すが、もし多数の小気管支と連絡している場合にはこれらを結紮する。またもし気管支がみえない位微細な場合には肺臓の創内へ50万単位のペニシリン末と1gのSMを撒布し腔を残さないように注意して創を縫合し、さらに細い絹糸で二重縫合を施す。閉鎖式空洞切除術では、空洞を切開せずにそのまま切除してしまうという点が異なるだけで、その他は開放式の場合と同様である。空洞切除術の困難なもの、空洞切開術兼有莖筋肉弁充填術を行う。術後1年以上経過した60例についてみると、本法のみで60%の空洞閉鎖を認めた。しかして空洞閉鎖例をさらに検討すると4.0cm以下の空洞は89%の閉鎖率を示すのに、4.1cm以上の空洞に対しては僅かに9%の閉鎖率を認めたにすぎないが、これを空洞導孔療法のみ行つたものと比較すると、胸成術を併用したものの方が遙かに好成績であることを認めた。さらに導孔および誘導気管支閉鎖法として、空洞切除術5例、空洞切開術兼有莖筋肉弁充填術7例行つたが、その成績は空切例は全例とも空洞消失、空洞切開兼有莖筋肉弁充填術例は、1例において空洞の再開を認めた。しかしこれを空洞導孔療法のみ行い、後日空洞切開兼有莖筋肉弁充填術を行つたものと比較すると、胸成術を併用した方が遙かに成績がよい。

〔追加〕 空洞切開術の失敗例 織本正慶 (織本外科病院)

私は28年29年30年と巨大空洞の切開術について胸部外科学会に報告したが、その中の失敗例について追加する。失敗の原因の第1は耐性の問題であり、第2は虚脱量不足の問題である。空洞切開術は、歴史的に言つて化学療法の進歩と共に発展したものであるから当然耐性については充分な注意が必要である。実例としては耐性を持った例の有莖筋弁充填に失敗してヴィオマイシン・サイアジンを使つて再充填を行い、かなり成功している。第2の虚脱量不足の問題。空洞切開術の魅力は第1に直達療法であり、局所的な癥瘕治癒をもたらすことができるということと、第2に肺活量をあまり減らさないということにあつた。だが実際にはあまり不充分的な虚脱ではなかなか成功しない。(スライド)このような症例は、右空洞の有莖筋弁充填に際して充分な肋骨切除による虚脱を作ることができないので9カ月後に空洞癭を発生した。これは極端な例ではあるが空洞切開を行つても充填術を成功させるためには成形程ではないがかなりの虚脱を加えなければならない。したがつて一方法として前方空洞切開→後方骨膜外充填→前方有莖筋弁充填という複合術式が考えられる。(スライド説明)

59. 重症肺結核患者に於ける外科的療法の研究—

(1) 骨膜外充填術による治療 春原昭子 (東北大抗研)

われわれの研究所では現在両肺に空洞を含む広汎な病巣を有し、一般状態ならびに心肺機能が高度に侵され、喀痰中に耐性菌が出現した「重症肺結核患者」あるいは「難治性肺結核患者」の治療に力を注ぎ、種々の薬物的および外科的療法の研究をおこなつているが、今回は骨膜外充填術による重症肺結核患者の治療経験についてのべる。骨膜外充填術の利点についてはすでにしばしば発表したが、肺萎縮が極度に選択的であり、かつ骨性胸廓を保存するため術後の呼吸障害は極めて軽度であり、また術後空洞穿孔、膿胸等の合併症がみられないという特長がある。われわれは昭和29年3月から現在までに上記のような定義が肺結核患者16名に骨膜外充填術をおこなつた。その適応症は次のようである。(1) 心肺機能が高度に減退しているものが11例で大半を占めており、そのうち(a)両側または対側に高度の肋膈膜形成のみみられたもの7例、(b)すでに対側に肺切除術、成形術または充填術等の外科的療法が加えられ対側肺機能が著しく減退しているもの4例である。そのうち3例は心カテテル検査によつて肺高血圧を指摘された。第2の適応症は喀痰中に高度に耐性菌が出現せるもので、SM(1,000 γ) + P A S (100 γ)の耐性菌出現例が2例、SM(1,000 γ) + I N H (100 γ)耐性菌出現例が1例、SM(1,000 γ)耐性菌出現例が2例、計5例であつた。これら16例はいずれも術前相当長期間にわたつて各種の治療を受けているが治療期間が1年以下のものは僅か4例のみで、1年以上3年のものが7例、3年以上最長5年7カ月にわたるものが5例あつた。両側充填術を行つたものが2例、左側または右側に充填術を行つたものがおのおの7例で、年齢についてみると、40才以下のものが10例、41才から50才まで4例、51才から60才までのものが2例で、比較的高年令層のものが多かつた。充填材料として、合成樹脂球を用いたものが10例、ポリスタンスポンヂを用いたものが3例、ポリビニールフォルマルを用いたものが5例あつたが、充填操作および術後のX線検査においてポリビニールフォルマルを最適な充填物として推賞しうる。術後6カ月から3年を経過した現在の治療成績は次のようである。術前排菌があつた15例中術後塗抹、培養ともに常に陰性となつたものが3例、間歇的に陰性を示したものが3例、不変が9例あつた。現在すでに就業しているものが1例、軽快5例あるが未だ自宅療養中である。入院治療中の9例中8例は多少の軽快をみたが、1例は手術創の化膿と対側肺病巣再燃をおこし1年8カ月後抜球成形術を行つた。早期死亡例は1例もなかつたが、術後1年2カ月で喀血窒息死をしたものが1例あつた。これは剖検によつて対側肺の空洞内壁

(A⁶)のRassmussenの動脈瘤の破裂による咯血死であることを確かめた。現在のところ術後呼吸循環不全または、呼吸性不具(Respiratory Cripple)を惹起したものはないが、重症肺結核患者の外科的療法は如何に困難であるかを痛感するとともに、今後この方面の研究に一層の努力を傾けるべきであることを知った。

〔追加〕 **ポリビニール、フォルマル骨膜外充填術**
織本正慶(織本外科病院)

骨膜外充填術は成形術によつて望まれるあらゆる虚脱形式を作り出すことができ、しかも特に選択的あるいは大量虚脱を必要とする場合にも可能である。さきに追加したように基本的には重症には肋骨切除を行わない、という立場から私は成形術は全く行わず専ら骨膜外充填術を行つている。以上のことを31年5月から現在までポリビニール、フォルマルの骨膜外充填術の88例の上に実証しえたのでここに追加する。(スライド説明) 肺活量の減少率は、術前 1,000以下 0%, 1,000~1,500 0%, 1,600~2,000-150 9%, 2,100~2,500-380 15%, 3,000以上-500 17%。

〔追加〕 岡田慶夫(京大結研)

重症肺結核に対して骨膜外充填術はその治療成績および肺機能の点かみらて優れた方法であることは昭和29年以降の私共の成績でも明らかである。ところで、骨膜外充填術の対象となるような例は病巣が広汎なものが多いので、手術手技という点から若干工夫する必要があると思う。われわれは充填術を行うに当り単に骨髄を剝離するだけに止めず、肺尖剝離を行い、さらに肺の虚脱を妨げている肋間筋や肋間動静脈さらには肋間神経を前後で切断して肺の虚脱を十分ならしめ、優れた成績を得ている。

〔追加・質問〕 大橋啓吾(京大結研外科)

重症肺結核を外科的に処置しようとする場合、手術手技の検討と同時に最も重要な問題として心肺機能の問題がある。この意味で追加する。われわれの行つている、ポリビニール、ホルマルをもつてする骨膜外充填術後の心肺機能を、胸成術後のそれと比較すると、充填術後の心肺機能、殊に換気機能に及ぼす影響はすなわち、肺活量は術前値を100とすると、充填術後は89.6%、胸成術後は79.01、またMBCは同じく充填術後97.51、胸成術後89.01であり、胸成術にくらべて遙かに軽微である。この成績から、われわれは重症肺結核に対する外科的療法において、骨膜外充填術の占める地位は相当大きいと考えている。この点に関して演者の御意見をうかがいたい。

〔回答ならびに発言〕 鈴木千賀志(東北大抗研)

骨膜外充填材料としてポリビニール、フォルマルの優秀性は認めるが、もしも化膿あるいはその他の事由によつて剔出しなければならぬようなことが生じた場合には

剔出が技術的に困難ではないか。

〔東北大抗研 鈴木千賀志教授から 座長 京大結研 長石忠三への質問に対する長石の回答〕

ポリビニール、フォルマルを直径1cm大の球形ないし円筒形にして動物の体内に充填すると、1年2カ月ないし2年の間に尽く吸収ないし器質化されてしまう。ところが、ずつと大型のものにして動物の骨膜外に充填しておく、全部が吸収されずに外側に厚い外殻ができる。この外殻は組織学的には内、中、外の3層に分れており、術後1年以上を経過したもので、内層と中層との間で、デマルキーレンされたかのようになり、容易に剝離することができるようになる。化膿しなかつた場合でさえもこのようになるのであるから、万一化膿した場合にはなおさら容易に充填物を取除くことができる筈だと思う。しかし、私は人体では未だ充填物を取出した経験はない。

〔座長報告〕 座長 長石忠三

私が司会したのは、「重症結核の手術手技」という課題のシンポジウムであつて、討議の緒となつた演題は55番から59番までの5題である。手術手技という題目になつてはいるが、なかには内容が主題から若干ずれているものもあつたので、手術手技といつたことにはあまり強くこだわらずに発言していただくようにとお願いした。そして全演題をその内容から次の3つに大別して討議していただいた。その(1)は咯血時の対症療法としての虚脱療法で56番を中心としたもの、その(2)は重症肺結核に対する骨膜外充填術で59番を中心としたもの、その(3)は重症肺結核に対する空洞切開術で55、57および58番等を中心としたものである。その(1)については演者の若林さん(東京警察病院)から3例についての経験を基にして咯血がある時でも積極的に胸成術を行うことによつて良効果を期待しうる場合があるという発表があつた。これに対して織本さん(織本外科病院)から同様の場合に骨膜外充填術を行つて良効果を得た経験があるとの発言があり、つづいて森重さん(太刀洗療養所)から空洞切開術を行つて空洞内で出血していた血管を結紮して止血せしめえた1例の追加があり、終に久留さんからも発言していただいた。一般には咯血や血痰が止つて病状が一応安定してから手術を行う方針がとられており、私共もその方針に則つているが、演者らのような症例が少数ながらあることも事実であるから、個々の症例について十分に検討した上でならば咯血がときどきある時期に手術を行つて差支えない場合もあろう。久留さんの御意見もよく聞きとれなかつたけれども、大体このようなものであると思われる。その(2)の充填術については、演者の春原さん(東北大抗研)から、昭和29年3月以降に行われた骨膜外充填例16例を基にして骨

膜外充填術が重症結核への外科的療法としても応用価値があるとの発表があつた。これに対して織本さんから88例についての経験を基にして演者を支持するような発表があつた。また充填物としては、春原さんは合成樹脂球、ポリスタンスポンジ、ポリビニール、フォルマル等が使われた経験からポリビニール、フォルマルが最もよいと述べられ、その理由を2, 3説明された。また手術手技上の注意事項として岡田さん(京大結研)から、骨膜外充填術では上葉の虚脱形をうまく整えることが必要であり、この目的から単に肋骨骨膜を剝離するだけではなく、その後肋間筋その他を前後両端部で切断したり、必要に応じて若干の筋膜外肺尖剝離を加えたりすることが大切だとの発表があり、演者からも同意見だとの回答があつた。つづいて大橋さん(京大結研)から骨膜外充填術後と胸成術後における肺機能障害の比較の成績が述べられ、充填術後の方が遥かに障害が少ないとのことであつた。終りに鈴木さん(東北大抗研)から、座長に対して、ポリビニール、フォルマルは充填物としてはよいものであるが、周囲から器質化されるものであるだけに万一化膿をきたした場合には取り出しにくいのではなかろうかとの質問があつた、この点については。私から私共の実験成績を述べてその心配は要らぬ旨を説明し納得していただいた。以上で判るように、骨膜外充填術は術後の肺機能障害が少なく済み、しかも胸成術後と相似た肺虚脱を招来しようところから、重症肺結核への外科的療法の1つとしても応用価値があるものだといつても差支えないであろう。その(3)の空洞切開術については、切開後の導孔や誘導気管枝の閉鎖手技として、55番の演者の片岡さん(日医大斎藤外科)から肋骨を細片として導孔内に充填する方法が発表せられ、つづ

いて57番の演者の山本さん(三重大高茶屋分院)から、導孔の閉鎖時に肺縫縮術を加味する方法が発表せられ、また58番の演者の阪田さん(国療畑質)から空洞導孔療法と胸成術との同時的複合術式が発表された。しかし互いに他の方のやり方についての経験がなかつたものとみえて手技についての討議はほとんど行われなかつた。ただ1つ山本さんから55番の演者の片岡さんに対して異議がで、骨細片移植術への基礎実験としては健常動物についての実験のみでは不十分で、浄化された結核性空洞に対する充填実験も行わないといけないのではないかとの意見があつた。私も同意見であつたので、演者に対して、これを行われては如何がかと申上げておいた。また織本さんから空洞切開術では薬剤耐性なる問題を重視する必要があるとの意見と、前方から空洞切開術を行い、後方から骨膜外充填術を行う複合術式の経験とが述べられた。今回発表された演者らの手術手技については、いまだ充分討議が尽くされてはいないが、空洞切開術では、肺切除術や虚脱療法と違つて術式が劃一的ではなく、個々の症例ごとに工夫を要する点が多々あるので、本法を重症肺結核に行う場合については、今後さらに充分に検討する必要があり、薬剤耐性の問題についても留意することが必要だと考えられる。以上のように、重症肺結核に対する手術手技については、種々の意見が述べられたが、要するに重症肺結核の場合には、特に手術を安全に行い、かつまた術後の肺機能障害を軽微ならしめることが必要であり、この意味から、肺切除術や胸成術のみならず、空洞切開術を始めとする切開排膿療法や骨膜外充填術なども、もつと応用することが必要であり、したがつてそれらの手術手技については多くの研究者の手でさらに詳細に検討することが必要だと考えられる。

シンポジウム(8) 外科合併症気管支瘻

60. 肺切除術後の気管支瘻についてその中間成績と治療における考察 下地藤次(結核予防会保生園)

近來肺結核症の治療として肺切除術は、非常な発展普及をなし、秀れた治療効果を挙げているが、反面本法に伴う合併症の発生は治療の目的を裏切り、患者をして悲惨な結果に陥入れることもあり、たとえ少数の発生といえども、その重大さはいかに強調しても過言ではない。特に気管支瘻は最も恐るべき合併症であり、その発生防止には全力を注ぐべきであるが、しかし一旦瘻が発生するとその治療の時期、方法等の選択に迷う場合も稀では

ない。したがつて私は昭和23年2月より昭和29年10月までに結核予防会保生園で行つた肺493例より発生した気管支瘻36例(早期瘻34, 晩期瘻2)の中間成績(2年以上5年以内をいう)を調査し、これに基き治療の考察と反省を行つたので報告する。中間成績(2年以上5年以内)一気管支瘻例の観察期間は、最短2年、最長4年10月であり、その現況は昭和31年10月末で、就労18(50%)、療養13(36%)、死亡5(14%)であつた。これらの成績が肺切除493例の上で示める率は、就労4.4%、療養27.1%、死亡35.7%であり、療養、死亡例に高率を

占め、その重要性を如実に現わしている。次に気管支瘻例を2年以上観察すると、その予後を不良ならしめているのは、肺結核症の悪化と膿胸の併発が大きな因子である。肺結核症の悪化は15例(42%)、24回に発生し、これらの患者は過半数が現在療養中である。その発生の時期はほとんどが6カ月以内であった。膿胸は9例(25%)で、これに肺結核の悪化を伴ったものの成績は著しく悪い。これらは膜胸壁が厚い肋膜肺腫により固定化したもので甚だ難治である。さらに排菌状態、肺活量、切除量と調査を行つたが、結論として、排菌状態は切除前と比しほとんど差がなく、明らかに治療の失敗を現わしている。また切除前に排菌の多いものは予後不良の傾向が強い。肺活量は切除前値に比し平均30%の減少率を示すが、その予後不良のものほど減少率も高い。これは肋膜肥厚による胸廓運動制限、膨脹不全肺が主なる原因と思われる。切除量はその大小に関せず同じような結果であるが、しかし切除量が大きい場合には重大な結果を招く傾向があることは注意を要する。治療—気管支瘻の治療としては初期の1例を除き全例化学療法を併用しており、積極的に胸成、剝皮、剝皮+断端縫合、有茎筋肉弁充填、有茎筋肉弁充填+断端縫合、気腹と種々の治療法を行つている。また気腹、胸成以外の治療法にも全例胸成を併用している。治療効果判定には、一応中間成績を基準として行つた。各治療術式の成績は特に秀れたものはないが、胸成単独と剝皮が比較的良い成績を挙げている。気管支瘻治療に当つて最も必要なのは、やはり膿胸の併発を防止することである。当園の症例でも瘻発生りよ2月以内に積極的な治療を加えなかつた例に圧倒的に膿胸併発が多い。これはまた早期診断の重要性をも物語っている。また瘻治療の第1方針は死腔の縮小消滅であろう。瘻発生による死腔の大きさと予後を調べると明らかに死腔の小なるものほど予後は良い。すなわち死腔の消滅には外部よりの縮小と内部よりの縮小を考えるべきで、これには胸成と剝皮がその目的に沿っている。死亡は5例で、4例が2カ月以内、1例が4年目に不幸な転機をとつた。前者のうち3例は瘻手術が直接原因と思われるものである。すなわち瘻発生直後は一般に全身状態不良であり僅かの侵襲も過大となり易く、早期発見早期治療が必要な反面に注意を要する事実である。4年目に死亡した1例は難治な膿胸腔が存在しこれが原因でしばしば吸引性撒布を繰返し遂に死亡したもので気管支瘻が辿る最も悲惨な1例である。

61. 肺結核手術後の合併症特に気管支瘻の検討 ○中島正博・大西盛光・岩田恵夫・堀部寿雄(健康保険療養所松籬荘)

われわれは肺結核症の直達療法に伴う合併症のうち特に気管支瘻(F)、気管支瘻+膿胸(F+P)および膿胸(P)の併発を中心としその発生状況を術前排菌の状

況、化学療法、切除量、耐性等の菌から検討し、また気管支瘻の診断上、臨床症状、排菌、X線所見と共に気管支造影法の優秀であることを見、さらに合併症に対する処置とその転帰を観察した。まず切除別より合併症例をみると片側全剝例6例にて合併症なく二葉にわたる切除を混合切除とすると19例中6例(31.6%)の高率に出している。次に葉切では(13.5%)、区切においては(7.9%)に発現している。次にFは左右別において右側に多発した。術前検査所見からみると、まず排菌との関係については6カ月にわたり術前まで陽性にみられた。64例中合併症は手術死を除き13例にみられた(術前菌陰性化に努むべきである)。SM耐性の有無との関係を調べてみるに完全耐性、すなわち10γ51~75%以上のものとしてみると術前耐性になつているものは21例中6例に(29%)、次に不完全耐性10γ25~50%以下のものは29%に合併症の発生を見、感性のもの6例中1例の合併症をみた。すなわち耐性症例からは30%の合併症の多数がみられることは注目に値する。化学療法と合併症についてはSMの量との関係をみたが、既使用量60gのものが半数であるが、量的には有意の差はみられない。(すなわち病状との平行により多寡がみられる)。気管支鏡所見との関連についてはわれわれの症例では変化強度なるものは適応外にしているのが特に多い変化はみられない。気管支造影により円滑不整形のものI型、鋸歯型のものII型に分類してみたが、II型に合併症が多発しており、これは病巣の組織学的検査と比較すると軟化病巣のものと多いことと一致している。術前X線診断と合併症例をみると空洞症例に多発の傾向がある。これを切除病巣の病理組織所見と比較すると空洞および乾酪巣においても軟化のあるもの56例中8例(14%)に合併症の発生がみられた。次に肋膜の変化との関係においては癒着範囲広く肥厚強度のものは70例中17例(24%)に合併症をみている。これらは早期に補正成形等の処置を行い合併症の防止をはかるべきである。そこで、これらの合併症をつくらぬことが先決であるが、発生したら如何に早期に発見するかということが大なる問題となる。これを自覚症的にまた他覚的に検討してみた。まず気管支瘻の確認の方法はいろいろいわれているが、われわれが常にみている一般症状をあげると、①熱は2週までで大たい平熱にもどり、その後再び上昇するかあるいは術後発熱の持続せるもの5/13(38.4%)、②血沈については術後3カ月以上たつても促進しているもの5/13(38.4%)、③体重については術後3カ月以上たつても4kg以上減少するもの6/13(46.2%)、④血痰は術後より持続しているものあるいは一時的に消失し再び持続するもの6/13(46.2%)、⑤排菌術後陽性にみられるもの9/13(69.2%)、⑥X線的に平面写真にて死腔のあるもの8/13(61.5%)、⑦術後気管支造影を施行し、漏洩のみられたもの11/11

(100%)。以上のことから、その合併症の発現および発生状況をみると「F」においては気管支造影による発見は100%で次に排菌においては69%陽性に、X線平面においては13例中8例(61.5%)に変化がみられた。血痰発熱は一応の疑わしい徴候として有意義である。死腔の形および胸腔内圧の側定は確診に役立つ。また膨脹不全例64例中15例(23%)にF・F+Pをみることは注意を要する。「P」においてはX線平面上より顕著でまた発熱も100%にみられた。また「F+P」もほぼ同様にて著明な変化がみられる。これらの病状発見後の処置について述べると「F」例13例については一次処置において最も多きは成形にて9例であるがほとんど治癒していない。さらに二次処置として再切除断端閉鎖および外瘻等を施行したが、このうち再切除の成績が良好であった。次に一次処置としての成形+断端閉鎖せるもの2例、再切除1例、気腹1例で、これらはみな良好な経過をとっている。「P」例および「F+P」例の5例についてみると、一次処置として成形十剥皮1例、成形十外瘻2例、外瘻のみ2例、このうち二次的処置として成形を行い1例は治癒せしめた。これは気管支瘻を合併せるものはほとんど成形では治癒せしめることはできないが術後1ヵ月にて背部第4肋骨上像前後まで膨脹を示した。膨脹不全のみに対しては成形、気腹で良結果を得ている。結論一われわれは肺切除に対する合併症と術前検査等を対比し、左右別では右側に排菌とは術前持続的に陽性なるものにX線的には空洞型に切除せる組織所見からはやはり空洞例に多発している。この内でも切除範囲別において二葉にわたる同時切除のものに多いことは興味深い。次に菌の耐性および化学療法の多寡との相関については重要な因子であるが、われわれの所見においても耐性例に合併症が特に多発している。合併症の発見確認には熱、血痰、排菌状況、胸腔内圧、さらにX線平面、断層にて発見されるが不明のまま経過せる例には気管支造影が非常に優秀なる確認方法である。合併症の処置については症例によりまちまちであるが成形のみにては断端瘻は治癒し難く積極的なる処置が必要である。瘻のない膨脹不全例に対しては成形あるいは気腹のみにて有効であった。

62. 術後合併症(直達療法)の術前因子に就いての内科的考察 榎本英男・後藤博・山本五郎(伊豆通信病院)

私達の内科的立場を最初に申しあげる。肺結核症は抗結核剤の登場によつて治りうる疾病となつたが、今後の治療医学的課題として如何に再発および増悪をきたすことなく治りうるかということであろう。最近直達療法の遠隔成績が発表され始めたが、この問題に入る前に術後合併症の近接成績についてまず明らかにしたいと考えて考察した。術後合併症の術前因子として、肺結核症その

ものにあるのか、あるいは化学療法の不充分、あるいは結核菌の薬剤に対する感性低下等々いずれが大きな役割を果すかの検討である。取扱つた症例は昭和27年より昭和31年8月まで男子3カ病棟の162名である。I. 病型との関係一肺結核症発見時の病型を、手術範囲と関連していま便宜的に(I)区域群(上葉の2区域以内+S6は上葉の区域群とする)(II)肺葉群(1肺葉3区域以上)および(III)2肺葉以上にわたる混合群とする。取扱つた症例では区域群できたものが94名50.8%の半数以上であり、合併症の頻度はこの群に著しく少ない。殊に気管支断端瘻の合併は94名中わずかに1例でほとんどないといつてよい。II群、III群と病巣の拡がりの増すにつれ合併症頻度は高くなる。以上の発見時病巣の拡がりに、その性質を岡分類にしたがつて吟味すると次のような結果となる。第1群:発見時III A型は術前IV型に移行しておつても、発見当初よりIV型であるものに比べ3~4倍に近く肺瘻約12%の発生と膨脹不全約50%がみられ、膿胸もこの型にやや多く6.3%発生する。前述のこの群の断端瘻の1例は発見時III A型のものであつた。IV型発見時のものは洞の有無に関係せず、ほぼ同率に膿胸と肺瘻3~4%および膨脹不全約15%がみられる。第2群:気管支断端瘻の発生は発見時III A型約25%IV A型約10%で、III B、IV Bに起つていない。肺瘻はIII B型約25%、III A型約15%にみられ、IV A、IV Bに起つていない。膿胸発生はIII A、III BおよびIV A型ほぼ同率で約25%にみられ、IV Bで起つていない。肺膨脹は、発見時病型IV B > IV A > III A > III Bの順に悪く、III Bでは全例に成形が加えられている。以上病型からの吟味を要約すれば、術前の病型が発見当初に比べ著しく好転しておつても、合併症の起り方は発見時の病巣の拡がりとその病巣の性質に左右される。このことは術前病型すなわち主病巣が区域性に限局しておつても、その経過の内に肺気腫を残して線維性に消褪してきた肺内変化と、区域面の侵され方による肺外変化を無視しえない。さらに発見時の病巣の拡がり方については、III A型が気管支断端瘻の合併ができ易く、気管支鏡所見で異常がなくとも、肺葉群以上のものでは一応潜伏性気管支結核の存在を考慮した方が適当と考えられる。空洞を有する肺葉群以上の病型では膿胸および肺瘻の合併を25ないし15%に認め、空洞を有しないIV B型ではI、II群を問わず、合併症はほとんど問題とするに足らないようである。II. 術前化学療法との関係一ここでは4ヵ月以上無処置以前の治療は、術前継続治療期間に入れない。第1群:発見時III A型の術前継続治療11ヵ月未満施行10例中4例に何等かの結核性合併症を、IV Aでは6ヵ月未満、IV Bでは3ヵ月未満のものにみられた。第2群:発見時III A型で合併症12例中10例が実に術前継続治療12ヵ月未満のものに起つている。III B型で6ヵ月以上使用し19ヵ月使用1例に膿胸から肺瘻が

起つたが、これはこの型のただ1例の区域切除で手術適応を誤まつたと考えられる。IVA 6カ月以上使用者に合併が起らない以上各群各病型の術前化学療法からの吟味を要約せば、I、II群を通じ発見時IV型は少なくとも6カ月以上、III型は少なくとも12カ月以上の治療を必要とし、殊にII群、III型では追加成形時期をも含め手術の適応に対する考慮が必要であるように考えられた。III. 耐性ととの関係—培養検査成績をも含め術前6カ月以内に排菌を認めないものに手術の結果は著しくよい。そこで検査を行えた40例で耐性を調査した。第1群にSM10 γ 耐性3例を含むが全例に成功。第2群のSM10 γ 耐性4および100 γ 耐性1計5例に成功し、不成功5例はSM耐性0~1 γ であつて、耐性以外の前述してきた因子による考えられた。以上症例が少ないが、薬剤の感性低下をおそれ早期の強力な治療時期をのがすことは問題であろう。IV. 気管支の変化—気管支鏡で著しい変化あるものに手術を行つていないので特記することはない。気管支造影の変化の中等度以上のものに不成功例が多い。これに合併症因子を特に結びつけて検討しなかつたが、気管支の変化を発病の起り方、肺内変化過程の二次的表現として、肺野からのX線所見に気管支側からの所見を裏付けるために意味があると考えたい。(結語) 以上から、術後合併症を規定する最大の因子は広義の発病時病巣の拡がりや病巣の性質であり、肺結核の長き経過中に起る肺内外の変化に大きな意義を有すると考えられる。次いで抗結核剤の系統的な十分なる使用の如何に関係する。菌耐性の問題はSM10 γ ではさして手術に悪影響あるようには考えられない。

63. 肺切除術における術中術後の出血量に関する研究 佐藤襄二・内匠昭・竹内惣二・三木秀夫・梅道博道・江草賢次(愛媛県立新居浜療)

〔緒言〕第9回胸部外科学会においてわれわれは平圧麻酔と低圧麻酔にて、術後出血量はほぼ同様だが、術中出血量は前者が後者のほとんど2倍近くあることを報告した。今回は肺切除術500例について、低圧麻酔における術中術後の出血量をさらにくわしく検討し、あわせて術後出血量の再膨脹に対する影響を観察した。〔方法〕麻酔はC₆静注による低圧麻酔を行つた。C₆効果の有無については大体出血条件の一定せる皮切から開胸までの出血量にて検討し血圧との関係についてはmean pressureを標準とした。術中術後の出血量は重量法で時々刻々計量した。なお術後出血量はドレインからの排出量を計量したものである。抜管までの時間は24時間から48時間であり、抜管時のドレインからの滲出液の比重は最高1.035、平均値1.024であつた。〔症例および手術術式〕全摘除6例、1.2%、葉切128例、25.6%、区切294例58.8%、部切72例14.4%である。〔成績〕1. Back ground factor と出血量：術中の出血量に対してBack grou-

nd factor がどの程度影響するかについて、川畑、浅利らによつてきほど有意の差がないことが報告されているが、われわれも出血時間、血液凝固時間およびソーネテスト等について術中術後の出血量との関係には有意の差を見出さなかつた。2. C₆効果の有無と出血量：肺切除術の出血量は肋膜癒着の程度および切除部位等により非常に差が大きいのでC₆効果の有無の判定には、大体出血条件の一定せる皮切から開胸までの出血量で比較した。皮切から開胸までの出血量の平均値は104ccプロキロ1.9ccであつた。C₆使用量プロキロ1.0mg以下のものは出血量平均よりも多く1.0mg以上を用いたものでは多く良好な効果が見られた。また麻酔導入よりC₆使用までの時間は比較的短いものがC₆効果は良いようであつた。3. 術式別と出血量：以上の結果にもとづいて術中術後の出血量を、C₆効果の有無に分けて術式別に比較した。手術時間および術中出血量は、葉切、剝皮術区切、部切の順に少なくなつていく。これを1時間あたりの出血量で表わすとC₆効果あるものは200cc前後、効果ないものは300cc前後となり明らかに有意の差を認めたが術式別には大差なかつた。しかし同時肋骨切除を行つたものでは1時間あたり450ccと360ccで約1.5倍の増加があつた。手術時間はC₆効果あるものではそれぞれの術式において約30%前後の短縮が認められた。術後出血量は術式C₆効果の有無によつて有意の差を認められなかつた。4. 胸壁癒着の有無と出血量：肋膜癒着の多いものほど手術時間が延長され、出血量も増加している。術中出血量は術式別にはほとんど2倍近くの差を認めた。剝離困難のため肋膜外剝離を行つたものでは手術時間および術中出血量は高度癒着のものに比べて少ないが術後出血量は2倍近くであつた。その他術後出血量では区切を行つたものに癒着による差が著しかつた。5. 再膨脹と術後出血量：術後出血量は前述の通り、肋膜癒着の程度および手術手技により大きく左右される。われわれは抜管後直ちに坐居にてX線透視を行い、滲出液貯溜の有無および再膨脹の良否を観察して補成および廓清術の要、不要の判定をしている。術後出血が再膨脹におよぼす影響を調べるために補成を行つた群と行わなかつた群に分け、術式別に術後出血量を平均比較した。葉切では補成群720cc非補成群610ccと大差ないが、部切では1,550ccに570ccと著しい差があり術後出血多量が必要とした大きな原因となつていくように思われる。区切では補成群950cc非補成群590ccとなり補成の原因が術後出血と他の因子と半々であるように思われた。6. 血胸の術後肺機能障害：500例中12例の血胸合併を経験した。血胸となつたものは1,500cc以上術後出血あつたものが多かつた。全肺活量および最大換気量の減少率は約30%であり対照例の10%と比較すると著しい差がある。左右別肺機能では血胸例は一般に減少してい

るが特に術側肺活量が目立って減少している。また対側肺活量も12%減少していた。術側の換気量減少率は全体に少ないが血胸例では多少高値を示している。また術側のO₂採取量にも血胸例では25%の減少率を示した。

〔追加〕 肺切除術後胸腔内貯溜血液の排液管としてシリコーン・ゴム・チューブの試作並びに生体反応について 山名勝(岡大第一外科)

肺切除術後胸腔内貯溜血液の排液管として従来使用されているネラトンあるいはマーゲンゾンデは早期に血液によつて凝固閉塞することが多い。この欠点をなくするためシリコーンの撥水性、無毒性、かつ、血小板の破壊がおくれ血液が凝固しにくい等の性質に着目し、エ・ア・ブラウン・マクファレン会社の Silastic 50, および80を用いて、適当なる弾力性と硬さを有する内径0.8cmのシリコーン、ゴム、チューブを試作した。人間の肺切除術35例に使用した成績は甚だ良好で、術後48~72時間にて血液によつて凝固閉塞したものはほとんどなかった。しかして、シリコーンゴムの生体反応について、ネラトンゴム、ビニール管等と比較検討してみた。1) 抜管時、先端についている組織をしらべるとネラトンは血液成分そのままに近いことが多く、ビニール管は淡黄白色の色調を帯び白血球を多数に含んでいることが多い。これらに比し、シリコーン・ゴム・チューブは主として漿液とフィブリンの沈着であつて、白血球は最も少ない。2) またこれら各種物質を犬10匹について、左右大腿部筋膜下に埋没し、2~4週間後の組織反応をしらべると、ビニールは細胞浸潤多く、結合織の増殖浸潤も著しい。ネラトンも結合織の増殖は著しい。これらに比し、シリコーンゴムは結合織の増殖はうすく、かつ粗であり、細胞浸潤も少ない。3) さらに犬10匹について、これらの物質を左右胸腔内に入れ、2~4週間後、再開胸し胸腔内の所見をしらべた。すべて包被されていたが、ビニール管は癒着甚だしく結合織の増殖および細胞浸潤が最も多い。ネラトンも著明なる癒着、結合織の増殖を示した。これらに比して、シリコーンゴムはうすい結合織により包被せられ、最も癒着少なく肋膜肥厚もうすく、細胞浸潤も少ない。明らかな相違を認めた。以上の動物実験および臨床成績よりして、シリコーン、ゴム、チューブは排液管として適当なもののように考える。

64. 肺結核症に対する肺葉乃至肺区域切除術後の死腔容積の減少のための手段に就て 豊原弘(国療福寿園)

肺結核症患者に対し、福寿園で実施した肺葉ないし肺区域切除術の経験から、術後の死腔容積減少(死腔形成の防止と形成された死腔の閉鎖)のための手段について、死腔の状態、合併症、肺機能、残存肺病変の立場から検討した(症例217。大部分男性、かつ青壮年)。I. 術後死腔に対する残存肺の代償状況を、死腔を残さなかつた

例の背腹位と側位のX線像(経過中)および術前術後の気管支造影所見(完了時)から窺うと、S₁切除ではS₃・中葉次でS₂・S₈、S₂切除ではS₃・S₁・中葉、S₁・S₃またはS₁₊₂はS₃次でS₄・S₅およびS₆・S₈、右上葉または左S₁₊₂・S₃はS₄・S₅次でS₆・S₈および横隔膜上昇によつて代償される。いずれも排液管抜去時には肺尖部から前胸部、時に側胸部に渉る死腔を認めることが多く、1~3カ月以内に消失する例が多いが、死腔が大きいと4~6カ月を要する。この場合、横隔膜挙上的手段によつて相当短縮しうるのである。左上葉切除では横隔膜上昇とS₆・S₈の膨脹によつて代償される。下葉切除ではS₄・S₅次でS₃・S₂、右中下葉はS₃・S₂、左舌区・下葉はS₃次でS₁₊₂かいずれも代償的に働き、横隔膜上昇が著しい。これらの例の下部死腔は、横隔膜挙上的手段で速やかに減少し、1~3カ月で消失するようであり。S₄・S₅切除ではS₃次でS₈・S₆はS*・S₄・S₈・S₂; S₁・S₂・S₆またはS₁₊₂・S₆はS₃次でS₄・S₅さらにS₈で代償され、2~3カ月で死腔は消失することが多い。以上のような関係から、切除部位の大きさや、代償作用に重要な部位の大きさ、主に分葉の関係による可動性等の、主に解剖学的関係如何では、残存肺が十分に膨脹し異常なく経過した場合にも死腔が残る。術中の肺加圧所見と術後経過を参考にこの問題をみると、左右のS₄・S₅切除、および右上葉の区切では死腔は残らぬが、右の上葉またはS₁・S₂・S₆の切除では約40%の症例に死腔が残り、左ではS₁₊₂切除で約3%、S₁₊₂・S₃切除で約40%、上葉切除で約70%、S₁₊₂・S₆切除で約75%、S₁₊₂・S₃・S₆、上葉S₆の切除では100%に死腔が残るものと推定され、下葉切除ではほとんど気腹や横隔膜神経圧挫を要するようである。われわれの症例では、切除時に軽く横隔膜神経圧挫を加えたもの30例(13.8%)、気腹追加41例(8.8%)で、共に下部死腔または上部小死腔閉鎖の目的を達している。気腹は切除後第1~3日に開始し1週ないし1~2カ月継続した例が多い。また上部死腔に対し、成形を追加したものの76例(35%)で、合併症併発例以外は第1肋骨から第3~5肋骨までの短い切除で足りた。なお膨脹不十分なための追加成形は、合併症のおそしがないならば、上述の期間は見合わすべきものとする。術後死腔に対する残存肺の代償作用を障げる大部分の因子は高度の胸膜病変で、かかる例に癒着が強固でかつ出血し易く、癒着残存23例、血胸形成17例、ビール残存2例を算えた。血胸形成例中、再開胸により瘀血を去り、要すれば剝皮をも加えたものの結果は良いが、しからざるものは不良であつた。故に、充分な癒着剝離、止血処置、および術後吸引を図ることは勿論、速やかに消退する傾向に乏しい血胸は(気管支瘻を併発することも多く)必ず再開胸すべきものとする。なお術後持続吸引は、大部分二重排液

管1本を用い、概ね15cmH₂Oの陰圧で、空気漏出が消失し排液が極めて少量となるまで行つたが、後出血が多い場合等排液管2本を用いるが良いかと思われる。II. 肺切6ヵ月後の肺活量を術前と比較すると、胸膜横隔部癒着像のない例は、成形追加群20%減、非成形群8%減であるが、癒着像著明な例は、成形群31%減、非成形群20%減であつた。したがつて、死腔容積減少を図る際、勉めて横隔膜機能の保存に留意する必要がある。なお横隔膜神経圧挫によるその喪失機能は概ね6ヵ月後には回復しているようであつた。III. 術側の術後増悪を3例1.4% (非追加成形例) 認めた。主要病巣のある区域のみを切除し、種々の程度の小病巣を残した43例中の2例4.7% (左S₁₊₂切除後3.5ヵ月でS₈再燃、左下葉切除1年後S₁₊₂再燃各1例) と手術時確認できなかった残存病巣(X線像ではあるようにみえる) 1例(左S₁₊₂・S₈切除1年後S₆増悪)で、いずれも化学療法により経過良好であつた。小數例であるから、残存肺(特に左肺)の完全あるいは過膨脹が残存病巣の再燃に存都合であるとすることはできぬが、切除範囲や成形追加の適応決定に際し、慎重に考慮すべきであろう。IV. 区域気管支断端瘻13例(5.9%)を認めた(うち3例は膜胸併発)。これに成形のみを加えた9例の成績は、第1肋骨を残さず、死腔もあまり大でなく、かつ残存肺の膨脹能が良好であつた例では良いが、しからざるものは不良であつた。これに反し、直達的に瘻孔を閉鎖し(再縫合1、縫合10有茎筋肉弁充填1、縫合10肺被覆1、筋肉弁被覆1) かつ成形を加えたものはすべて治癒した。故に症状、特に瘻孔と死腔の位置、形態、肺膨脹能に注意し、瘻孔と死腔の閉鎖のため、徹底的な手段を、なるべく早期に加えねばならぬといえる。なお経験例はほとんど早期瘻で、発生数はB₁に多いが発生率はB₆に高く、左右の差はなかつた。

〔追加〕 膨脹不全防止に関する Drainage の役割 織本正慶 (織本外科病院)

膨脹不全の原因は空気漏出と出血の2つにまとめることができる。これは極めて技術的な問題でその1つは手術手技そのものであり、もう1つは術後の Drainage にある。手術が出血もエア・リークもない状態で終れば Drainage は大した問題ではないが、出血もありエア・リークも多いという状態で手術を終らなければならなかつた場合にはドレナーヂは術後の再膨脹をうながす重要な因子になる。私は昨年胸部外科学会に報告した如く昭和30年10月から Drainage の改良をくわだて、3つの体位によるドレナーヂを比較した。スライド①スライド②残存肺病巣(-)、5区域以内切除で膨脹不全のために追加成形を余儀なくされたものは逆行性では100例に1例、上挙体位では40例中6例、水平位では19例中3例で逆行性体位は再膨脹に有利であつた。逆行性体位では血液が肺尖部にたまるので横隔膜肋骨角のきれ込みがよ

く、したがつて術後横隔膜運動はキモグラムによつても良く保持されている。呼吸運動の60%は横隔膜運動に支配されるので、横隔膜部に血液をためないような Drainage が術後の肺の再膨脹に有利ではないかと考える。

65. 肺切除術後の遺残胸腔の検討 滝原哲一・原田邦彦・笠井晴美 (徳島大高橋外科)

肺切除術後の遺残胸腔の処置については苦心するところであるが、今回は遺残胸腔の計量、形態学的観察および肺機能面等よりの検討を試みたので報告する。遺残胸腔の測定は術後1ヵ月ないし2ヵ月間において、X線正側単純撮影および気管支造影さらに1cm毎に断層撮影を行い、これらによつて遺残胸腔および全胸腔とほぼ同型の模型を作つて、その体積を測定した。その測定値は実測肺容量に比してやや大きい値を示したが、全胸腔容量と遺残胸腔容量との百分率を遺残胸腔率とし、これにより5群に分類した。すなわち10%以下11~20%、21~30%、31~40%、41%以上をそれぞれI、II、III、IV、V群とした。まず1肺葉切除例(ただし左肺のS₁₊₂₊₃切除を含む)ではIV群が最多で、III、IV群が大半を占めており、2肺葉切除例ではV群が圧倒的に多い。また区切例ではI群が多く、I、II群がその大半を占めている。さらに区切例中切除区域数により、1区域切除例では全例がI、II群に、2区域切除例ではI~V群に分布している。かように遺残胸腔は切除区域量によつてかなりの差異が認められた。しかしながらV群においては1肺葉切除例では約15%、区切例では約14%と切除区域量による大差はなく、ほとんどの例に血胸、膿胸、気管支瘻等の合併症を認めることより、かかる大なる遺残胸腔はこれら合併症の影響によることを認めた。次に遺残胸腔の部位、形態により、①上方型、②前方型、③側方型、④後方型、⑤縦隔洞側型、⑥下方型および⑦その複合型に別けて見ると、上葉切除、上葉区域切除例では上方型、前方型が最も多く縦隔洞側型もかなり多い。今X線正面写真で背側第3肋骨以上に肺境界を認める17例について遺残胸腔を計量して見ると、I、II群に属するものは64%、III、IV群に属するものは36%で、後者はほとんどが前方型遺残胸腔であつた。それ故術後肺の再膨脹を見る場合はX線正面撮影のみならず、側方撮影を必ず併せ行うべきであろう。これらの遺残胸腔は次第に縮小して行くが、その程度は残存肺の再膨脹と胸腔の縮小によつて左右されるものである。今残存肺の再膨脹にあずかる区域を気管支造影法により検討して見ると、大体隣接肺区域が切除肺区域を埋めるように変位し膨脹して行くようであつて、S₁₊₂₊₃切除例では転位の大きいのはS₄₊₅区域で上方に翻転し、膨脹の程度は必ずしも大きくなく、S₆およびS₈に著明なものがかなり認められる。なおS₄₊₅区域の変位に従つて、S₈区域が上昇するが、これに伴つて横隔膜が上昇する。しかしして

S₉は上昇しない場合が多いから横隔膜は前方に著明な上昇を示す直線状の陰影となる。左上葉切除例ではS₆が著明に拡張する。下葉切除例ではS_{3,4,5}の拡張が強いが、同時に横隔膜の上昇が目立つ。このように横隔膜の上昇は胸腔縮小のためには大きい因子であり、術前および術後6カ月の横隔膜の高さを最大吸気位X線写真で比較すると、葉切除例では3.2cm区切除例では1.8cmと有意の差を認めた。しかし横隔膜の癒着強度でほとんど上昇を見ない例においては、術後6カ月でなお遺残胸腔の縮小が悪い場合が多い。なお追加胸成術施行例は横隔膜上昇を見ない例に多い。遺残胸腔の大きさと肺機能成績とを比較検討してみるに、まず肺活量ではI, II群においては術後減少率10%以内が多いが、III, IV群では10~30%の減少を示すものが多い。V群は合併症の種類により異なる。左右別肺活量ではIV, V群において術側減少率著明である。呼吸予備量がIV, V群に減少の傾向を認めた。最大換気量ではI~IV群には有意の差はないが、V群は減少が比較的著明である。気速指数は遺残胸腔の大きいほど大なる傾向を認めた。残気率はIV, V群に大きいようである。なおI群中には過膨脹による残気量増大せる例があつた。肺内ガス混合率は一定の傾向を示さず、気道内の呼吸圧を術側と対側と比較して見たが、各群間に有意の差を認めなかつた。これら遺残胸腔に対する追加胸成術について見るとV群は13例中12例に施行されているが、その他は僅少である。私達は症例によつて肺切術施行時の腋窩前方の皮膚切開を利用し、追加胸成術を施行しているが、これによると必要肋骨前方部の切除が容易であつて、前方型遺残胸腔の閉鎖に好都合である。この際通常第1肋骨は切除を行わず骨膜外剝離を附加しているが充分のようである。以上私達は遺残胸腔を分類し、切除肺区域量との関係を明らかにし、また形態による分類を行つた。さらに術後再膨脹著明な区域を検討し、横隔膜の上昇が遺残胸腔の縮小に意義大なることを知つた。肺機能面よりは肺活量、残気率、気速指数、呼吸予備量が遺残胸腔の大小に関係あるを認めた。前方型遺残胸腔の閉塞には追加胸成術を腋窩前方皮膚切開で行つて好都合であつた。

66. 切除肺における気管支断端の病理組織学的検討、殊に気管支瘻の発生と化学療法との関係(切除肺の病理組織学的研究XI) 安平公夫・小原幸信・川田典徳(京大結研第2部) 吉田昇・荒川達雄・寛鎮郎(国療宇多野) 日下芳郎・永井純太(加茂川病院) 小松幹雄・由本伸(新三菱桂病院)

気管支瘻の形成は肺切除に伴う最も遺憾な合併症である。化学療法普及以前、肺切除の実施当初においては、手術手技の未熟さも加わつて、手術例の半数以上に及ぶ気管支瘻の発生を見、その処置に困惑した報告も少なくない。しかるに最近においては、気管支瘻の発生は肺切

除の数パーセントに見られるのみである。しかしなお、計らずして発生するこの合併症は、今も術者を苦しめる問題として未解決のまま残され、あるいは化学療法の不足に、あるいは気管支切除断端処理の不手際さにその原因を帰している状態である。われわれはこの問題に何等かの寄与を志し、気管支瘻を発生した28例、気管支瘻を発生しなかつた化学療法施行および未施行計101例の、切除肺肺門部気管支断端の病理組織学的検索を行つた。発生した気管支瘻は、そのほとんどが術後1カ月未満に発生する、いわゆる早期気管支瘻に属するものであり、それ以後に出現する晚期気管支瘻に属するものは、僅か1例にすぎなかつた。気管支瘻形成例における化学療法は、術前ほとんどSM, PAS併用数カ月、多きは10カ月に及び、化学療法未施行例は僅かに1例、PAS, SMの単独施行例各1例にすぎなかつた。しかしいずれの例においても、これらの化学療法によつて、結核菌の減少あるいは消失をみる場合はあつても、X線像における改善をほとんど認めない、いわゆる硬化性空洞に属する病巣をもつものであつた。これに反し気管支瘻を併発しなかつた症例においては、化学療法未施行および施行例いずれにおいても、比較的良好な肺病巣を有するものが多かつたが、しかしなお巨大空洞や硬化性空洞に属するものを含んでいる。したがつて気管支瘻非合併例においても肺病巣からすれば、必ずしも気管支瘻合併例に劣るものではない。さてこれらの症例における切除肺肺門部気管支の病理組織学的所見のうち、気管支瘻合併および非合併例の間に存在する大きな差違を挙げれば、次の如くである。1) 気管支周囲残存肺にみられる滲出性結核性変化。すなわち、瘻発生例においては、気管支周囲の肺胞に線維素性あるいは剝離性の肺炎を伴う相当強度な変化、あるいは特殊な場合として瀰漫性間質性の細胞浸潤があり、如何にも脆い感を与える病巣をもつ場合が多い。手術時の断端処理に際し、縫合糸の結紮に困難を感じずる場合があり、明らかに手術手技の不良による瘻発生と看做されたもののうちに、かかる柔かい細胞浸潤巣のみられることは、手技の困難さの根底に、病理組織学的な変化の存在を前提とする場合のあることを明らかにしたものである。2) 肺門気管支に近接して乾酪空洞の存在すること。気管支粘膜および気管支周囲にさして著しい変化のみられぬにかかわらず、なお瘻を発生した例においては、往々これに近接して巨大な乾酪空洞を認める場合が多い。すなわち旺盛な滲出を伴う乾酪空洞は、その周囲組織に滲出性変化を随伴する可能性があり、かかる空洞を有する肺病巣を充分剝離した後においても、ある程度の気管支の変化をまねがれぬものと判断される。3) 気管支粘膜の強い浮腫を伴う滲出性結核性変化。気管支粘膜はその末梢に空洞を伴う場合、多くは乾酪性ないしは滲出性結核性変化を伴うものであるが、これに治

癒傾向が及ぶ場合には、増殖性結核性変化、さらには線維性となり、癒痕形成に向うものである。したがって瘻非形成例においても、かかる各種の変化をみるのであるが、瘻形成例においてはなお滲出性結核性変化をみるものが多く、しかも浮腫を伴って粘膜は強度に肥厚している場合が多かった。したがってかかる変化も、瘻形成に何等かの関与をなしているものと判断されるが、前二者に比して比較的意味のうすいものであるように思われる。化学療法による結核病巣の変化については、従来もしばしば論じてきたところである。この場合に最も顕著に現われる変化は、病巣の線維性癒痕化であるが、これに先立つて個体の菌に対する抵抗の相対的な増強のしるしとして、病巣は滲出性より増殖性へと変化し、結核病変は類上皮細胞を中心とする結節形成に向うのである。したがって気管支の断端に増殖性の結核結節、被膜の線維化した被包酪酪巣、あるいはわれわれのいう充実空洞等の出現をみることは、病巣が化学療法によつて治癒に向つたことを示すものであり、従来の経験によつて、これらの病巣には結核菌の生菌をみないことが多いのである。気管支断端を検索して、瘻形成非形成両者の間に、結核病変の程度において相違をみなかったとする従来の多数の報告は、かかる治癒傾向を示す増殖性変化を、結核病変の進展を示す滲出性変化と区別しなかつた点に由来するものではなからうか。以上われわれは気管支瘻発生の原因を探索して、手術手技のほかに気管支に存在する進行性の結核病変を指摘することができた。したがって瘻発生防止の策として、十分な化学療法を実施して滲出性の変化を除くと共に、術後直ちに気管支断端の病理組織学的検索を実施することが望ましいと思う。

〔質問〕 鈴木千賀志(東北大抗研)

① 気管支瘻をおこさないようにするために別に妙案というものはないが、十分注意して手術しさえすれば減多に気管支瘻の発生はみないものと思う。② 私は早期気管支瘻は手術手技の欠陥に基く縫合不全→気管支断端開口によつて発生するものと考えてきたが、安平さんの御説によると局所性素因(気管支切断端附近の滲出性病変)が最も重要であるということであつたが、そう信じてよろしいのか。私共は早期気管支瘻を顕性感染が加わらない早期に発見し、再開胸し、気管支断端を Anfrischen して再縫合しうまく閉鎖させた数例を経験しているが、こういう場合には既存の気管支断端病変がどうして消失してしまうのか。③ 有難うございました。よく判りましたから、気管支瘻の発生には局所性要因というものが存在するにせよ。私共外科医は一層気を付けて1例でも気管支瘻などおこさないようにしてゆきたいと思う。

〔発言〕 (A, 原因探求の項) 滝原哲一・原田邦彦・笠井晴美(徳島大高橋外科)

早期気管支瘻の原因を調べてみて。術前因子面からは化学療法の重要なこと、術中因子面からは気管支断端の周囲の病巣等に充分留意すると共に、気管支断端の処理を入念に行うべきことを知つた。〔発言〕(篠井教授の質問血胸に対する処置?) 血胸に対しては、適切なる時期に再開胸を行い、血塊を清掃した後、残存肺の状態ならびにその再膨脹の度合を考慮して、肺骨切除量を加減し胸成術を加えている。特に肺切除時の大量輸血後の出血性傾向に留意し、速やかにその適切な対策を取るべきことを強調する。

〔座長報告〕 座長 篠井金吾

シンポジウム出席者は7氏である。それぞれかなり内容の異なつた演題であつたので、これを一度バラバラに分解してReconstructionを行い、骨組をつくつたもので、かなりの無理があつたため種々足りない点があることは御諒承を願う。重大討議としては時間も不足、(I) 気管支瘻の問題。7名の頻度は5%である。まず原因を検討したが、結論的にいつて、術前、中、後の問題あり、術中、術後の因子は、手術手技や術後管理の問題が主体となるので、今日では完全に防止しうる Fuctlr で、問題は、術前因子の検討に絞られたようである。これらの因子として、術前の化学療法、排菌、耐性菌、X線像、気管支病変等の問題が取上げられたが、これらの諸因子は、一言にしていえば、術前の病巣の状態ということは尽きる。すなわち化学療法の問題にしても、その使用量よりは、改善の有無に関係があり、化学療法によつても改善されない硬化性空洞に合併症が多く、このことは、排菌や耐性菌とも関連をもつことになる。結局、気管支瘻の発生には、術前の適応決定という一語につきるので、慎重に術前因子を検討すれば、気管支瘻は肺切除につき纏う、ある程度までは避けられぬ合併症というものではなく、完全に防止しうるものであるということになる。一方理論的にはそうであるが、合併症はこれで姿を消すのではなく、特に最近のように重症例を取扱わねばならなくなると特にその必要ある。治療法の問題は、胸成、断端再切除、再縫合、筋肉充填、剝皮等を単独あるいは合併使用して相当の効果を挙げており、これらは、気管支瘻形成の時期、瘻孔の大きさおよび、膿胸腔の大きさにより、1例、1例、方法を異にすることが正しいと思われる。(II) 膨脹不全。気管支瘻のように面倒な問題ではないが、この7施設の平均が20%でかなり多く、これは、演者等が言うように、その程度により予想外の肺機能の低下をまねくものであり、また、その処置を誤まれば、膿胸から三次的気管支瘻に導かれるものであるから十分な検討を要する。まず、原因としては、切除量と残存肺の状態、出血量の問題および病巣特に肋膜の癒着、肥厚との関係が討議され、肋膜癒着の程度が重要視され、これは術後出血量とも関連がある。ま

た、切除区域の部位と数による死腔形成の有様が異なり、それに応じて残存肺が如何に死腔を補うかという点も詳細に検討されたが、このような基礎的知識は、後療治の上でも大切で検討必要でそれに対症する問題として術中に残存肺の加圧試験を行い吟味することが大切である。予防としては術後のドレナージと吸引が重要問題でこれに対しては十分討議する時間がなかったが、豊原氏

や、追加の織本氏の言われた上半身低体位ををやらせることも、上葉切除が多い点から試みてよい方法と思う。治療としては、早期に再開胸し、血腫を除去する問題については十分な討議を願えなかつた。以上、合併症の検討は、これを防止する上にも重要で、この討議によつて、禍を福に転じうれば幸いである。

シンポジウム(9) 外科合併症術後悪化

67. 肺切除術後の同側悪化について 高橋喜久夫・藤原等・三木猪太郎・河野晃・井坂進次(徳島大高橋外科)

化学療法で治り切らない肺結核病変を外科的に、処置する時に現在主に肺切除術が行われるようになったが、次第にその偶発症、合併症等が問題に取りあげられ、肺切除術も検討されるべき時期になった。術後悪化もその1つで、段々とその報告を見るのであるが、私共の時年までの切除例の480例中にもかかる悪化を同側18例、対側10例、計28例(5.8%)を経験した。そのうちで同側悪化について調べたところ次の4型に分けられるようである。I型は術前X線像または術中にも他に病巣を認めたが種々の事情によつてこれを残したところ、術後に悪化をきたした場合である。6例を見たが、術後その肺野の転位、過膨脹等が関係しているが、全肺野のすべての病巣を切除し去ることは実際上困難なことがあり、また肺機能の面や、追加成形の要否等がからんで、どの程度まで残してよいか判断に苦しむ問題である。II型は術前のX線像にても術中にも病変を認めなかつたのに悪化をきたしたもので6例を経験した。これは検索の不充分の故もあるが、6例中4例は就労後にシュープをきたしたもので術後管理の大切なことが判る。III型は症例Aに示す如く右上葉の部分切除術後就労していたところ、結紮糸の喀出と共に肺門部に空洞を認め再切除を行ったところ、気管支の断端に結核病巣と共に前回の結紮糸数個が存在し、周囲は膿瘍状となつていた。おそらく異物としての結紮糸および壊死組織によつて膿瘍ができ、後に気管支に続きまた悪化をきたしたものである。私共はかかる3例を経験した。IV型は肋膜死腔も関与しているもので、症例Bの如く区域切除術後に死腔が残り、1カ年余を経てもなお空洞像の如く、造影剤の流入を認めた。再切除によつてこの空洞の外側壁は壊死物—Fibrose—筋層に続き、内側壁は肺組織であつた。このことは追加

成形術を施行した場合にも認められた。この型はむしろ気管支瘻を伴つた限局性膿胸ともいふべきもので3例を経験したが、一応その示す透亮像と排菌のために術後悪化とした。肺切除術後に同側悪化を見、殊に再切除を必要とするは患者に与える影響は甚大である。この防止のためには他の合併症の場合と同様に適応症の選択に慎重であつて、誘導気管支病変、耐性菌、滲出性病変、肋膜変化等に十分注意を払うべきであるが、直接手術に当つては、①病巣をできるだけ残さないこと、②X線像および術中の視触診でも不明のことがあるので疑わしい場合は術後の転位または過膨脹を避けるべきである。③種々の事情によつて止むをえず病巣を残す時は追加成形を躊躇すべきでない。④結紮糸等の異物、壊死組織をできるだけ残すべきでない。⑤肋膜死腔の早期消失を計ること。⑥肺切除術後といえども術後療法が大体で、健康管理を相当期間必要とする。治療法としてはまず安静と共に強力な化学療法を施行し、もし排菌が止まず、その原因として空洞像等を認めた場合は再切除を行うべきである。

68. 肺切除に合併せる Aspergillosis に就いて、その臨床的実験的研究(第1報) 小川三郎・黒田道夫

(国療島根) 山本昌木・遠山和紀(島根農大植物病理) 近年抗生物質の使用に関連して菌交付現象として種々の真菌性疾患が問題になつており、肺切除後の合併症としては今日他に論議されたものとは多少異なり極めて稀なものではあるが、術後肋膜死腔内に本症の合併せる報告がすでに数氏によつてなされている。私達もその1例に遭遇し臨床的、基礎実験的に興味ある所見を得たので報告する。患者は17才の女子高校生で術前SM, P A S3Karを受け左上葉乾酪巣群に対し区域切除を行ったが、術後12日目に気管支瘻を併発したために補正成形を行った。瘻孔処理のため開胸すると気管支に連結する小児手拳大の肋膜死腔内壁、全面に白〜灰白色のかびが発生してい

るのを認めた。このかびは *Littman* 培地, 馬鈴薯寒天, *Wocksman* 培地等に容易に培養可能であり, 形態学的には *Aspergillus* 属の内 *flavus oryzae* group 近縁のものと思われる。一方患者の臨床的経過は極めて良好であり本症の合併は開胸するまで全く予期することができなかつた。補正成形と同時に膿孔閉鎖を行い肋膜腔内を洗滌し死腔を完全閉鎖せしめ一時的に手術を終了し, 術後は穿刺を反復して死腔内の空気, 滲出液, 血液の完全排除に努めた。補正成形後の経過も全く良好であつたが喀痰, および穿刺液に本菌を証明したので *Trichomy-cine* を内服させることにより約1ヵ月以後はこれらはすべて陰性化した。その他赤血球, 白血球数, 血液像, 尿所見血沈等に異常を認めず一方軽度の肝障害を認めたがこれは保存血輸血による影響を否定はできない。基礎的実験として本菌の培養的性質において菌糸の發育, 分生胞子の形成および発芽については 30~35°C が發育最適温度であり他の大多数の糸状菌のそれに比して相当高く, 体温は本菌の發育に良好な条件を提供していることを知つた。次に私達は培地より得た胞子の, 一定濃度の生理的食塩水浮遊液を家兎の気管内に注入することにより8例中7例で肺に, 2例で血行性に腎に, 重篤な *Aspergillosis* の發生を認めた。その所見は肺では広範囲に多数の, 大小不同の, 硬い結節形成を認め, その表面および剖面は灰黄白色で軟化の傾向を有せず, 組織学的には主として炎症性細胞浸潤のほか, 所々に菌塊の集合を認め, その周囲に巨体細胞の出現あり, その他出血, 気管支粘膜の部分的増殖を認めた。腎の変化もこれに類似しているが比較的軽微であつた。次に同様の方法にて静脈内に胞子を注入すると重篤な症状を呈し全例とも数日で死亡しかつ全例で肺および腎に同様の變化を認めた。なおこの培養濾液を静注することにより相当高度の毒性を有することを知つた。以上を総括すると *Aspergillus* が空气中に普遍的に存する以上, 肋膜死腔が本菌の發育条件に適していることから, 本菌による合併症が肺切除後, 今後も起りうることであり, われわれの動物実験に見られる如く家兎において, 気管支を経て健康肺に, さらに一部は血行性に他臓器にも *Aspergillosis* を発病したことは実験動物と人体との相違はあるが注目すべきことであり, 抗生剤使用下に多数の肺切除の行われている現在, 本菌による合併は一応注意すべき問題であると思う。

69. 肺結核切除術後における病巣再燃について 木戸就一郎(東北大抗研)

昭和23年5月~31年6月肺結核患者508名に肺切除術をおこない, 早期死亡15名を除いた493名中45名(9.1%)に病巣再燃をみた。ここで病巣再燃とは術前の肺X線写真において明らかな病巣が認められなかつたところ, あるいは非活動性病巣があつたところに活動性病巣が出現し

たものを指している。術前化学療法と病巣再燃の發生頻度との関係を見ると, 化学療法非併用例では22%, SM短期併用例では17%, 長期化学療法例では5%に病巣再燃を認めた。すなわち化学療法により病巣再燃の發生率が著しく減少していることがわかる。手術から再燃までの期間は術後3ヵ月以内に再燃をおこしたものが24例(53%), 4~12ヵ月のものが15例(33%)あり, 結局1年以内に再燃をおこすものが87%を占めていた。肺切除術における病巣の再燃發生に関係があると考えられるその他の諸要因について検討する。手術記録によつて術側肺に病巣を遺残したことが明らかな205例では13例(6.3%)に術側肺に再燃がみられ, これに対して病巣を遺残しなかつた288例では1例も再燃がみられなかつた。またこの205例のうち主病巣が空洞であつた127例では11例(8.6%)に再燃がみられたが非空洞性の78例では僅か2例(2.5%)に再燃がみられたのみであつた。対側肺に再燃をおこしたものが32例あつたが, 術前肺X線写真において対側肺に静止性病巣が認められた232例では26例(11%)に再燃がみられ, 対側肺に明らかな病巣が指摘されなかつた261例においても6例(2%)に再燃がみられた。術前の肺病巣の性状および喀痰中菌との関係については, 空洞が開存し喀痰中菌を証明した開放性陽性例161例では36例(22.4%)に再燃がみられ, 閉鎖性陽性例49例でも4例(8.2%)に再燃がみられたが, 開放性, 陰性例, および閉鎖性陰性例では再燃率は低くそれぞれ1.8%, 1.6%にすぎなかつた。特に長期化学療法例についてみると, この傾向は顕著で開放性陽性例78例では16例(20%)に再燃が發生しSM耐性菌が認められた56例では11例(20%)に再燃の發生をみたが閉鎖性病巣では再燃をみたものは1例もなかつた。以上の成績から肺切除術後における病巣再燃は, ① 術前の化学療法の不充分なもの, ② 肺切除術時に残存肺(対側も含めて)に病巣を遺残したもの, ③ 長期化学療法にもかかわらず空洞が開存し喀痰中結核菌が陽性で, 特にSM耐性が出現したもの等に高率に發生することを知つた。手術術式別にみると術側肺に再燃をおこしたものでは肺葉切除246例中6例(2.4%)区域切除186例中7例(4%)でいささか区切に多く, 対側肺病巣再燃では1例肺全切除61例中9例(14.5%)肺葉切除22例(8.7%)区域切除1例(0.7%)で全別に多く發生している。術後早期再燃例における臨床症状は, 手術後の諸症状に覆われてあまり明瞭でないものが多いが微熱, 血痰等と共に喀痰中に結核菌の再出現を認め, 肺X線写真に新しい病巣の出現がみられる。晩期再燃例においては臨床症状が一層軽微で時に少量の血痰または膿性痰を訴えるものがあるが, 臨床症状を全く欠くものもある。血沈の促進とともに喀痰中にも菌が再出現し, 肺X線写真に新病巣の出現を認める。再燃發生例の処置としては, 化学療法のみおこなつ

た37例では20例が治癒し4例が死亡し13例は療養中である。肺萎縮療法3例では全例が治癒しており、再切除をおこなった5例では3例が治癒し療養中の2例も経過良好である。全体として就業中のものが24例(54%) 軽作業中のものが2例(4%) で再燃をおこしたのも約60%は良好な予後を示している。

70. 肺切除術後再発例の検討 井上権治・荒木宏・乗松克政・松永信之・大村康・原恒彦・浦田正知・坂元秀三・茂木鴻作(九大結研) 武田与平(九電病院)

九大結研および九電病院にて昭和31年末までに肺結核に対して切除術を受けた患者は252例で、そのうち術直後に死亡した4例を除く248例中9例(3.6%)に再発を認めている。これらの9例について、その再発の原因と思われる事項をいろいろと調査したが、まずそのうちの2.3の項事について述べる。第1に病巣遺残の問題である。すなわち術前のX線写真像および手術時の開胸所見からみて、同側再発の4例では、手術時病巣遺残を確認したもの2例、全然遺残がないと思われるもの1例、他の1例は遺残の疑いのあるものである。対側再発の5例では、術前から対側に病巣を認めたもの3例、疑いあるもの1例、全然ないもの1例となっており、すなわち再発の9例中5例には病巣遺残が確実で、また他の2例にはその疑いがあるという結果になっている。次に全手術例につき術後同側に病巣遺残の有無を調べてみると、調査のできた224例中41例(19%)に確実な遺残病巣があり、27例(12%)にその疑いがある。この「疑い」というのは、X線写真では切除範囲以外に病巣を認めるが、手術時には癒着などのために遺残を確認できなかつたものである。すなわち調査例のほぼ殆どには大体ある程度同側病巣が切除されずに残っており、また再発の頻度も、病巣の遺残または疑いのあるものに高いようである。なおこれらの遺残病巣は、大体において硬い小結節が多いようであるが、同側病巣遺残の確実な41例につき、何故病巣を全部切除せずに残したかという点を調べてみると、病巣が小さかつ硬で、化学療法でも続けてゆけば再発の心配がないと思つて残したものが26例ある。これ以外の15例は、病巣の存在範囲や性状からは片肺全切除の適応としてもよいと思われるものであつたが、そのうち呼吸能力が小である(1例)とか、対側に病巣がある(2例)などの理由で全切除をやめた例もあり、また残りの12例は、肺結核に対してはなるべく全切除はしたくないという考えから、この程度の病巣ならば追加胸成を行えば再発はまぬかれるだろうと思つて全切除を行わなかつたもので、同側再発4例中2例はこの群から起つている。以上のように私共の切除術後の再発は、病巣遺残の問題と最も関係が深く、また同側病巣遺残ということには、片肺全切除か追加胸成かということが問題になると思われる。次に切除術から再発までの期間について

みると、9例中4例は6カ月以内、1例は8カ月目、他の4例は1年から3年以内の間に発生している。そのうち1年以内の再発例は術後の化学療法などで未だ入院加療中に再発しているのに反して、1年以上たつて再発した例は、すべて退院後復職してから6カ月ないし2年位の間に再発を起している。この早期再発ともいふべき前者では、切除肺病巣に活動性変化の強かつたことが目立っているが、晚期再発の4例では、その術後の化学療法をみると、1例を除いてはその量も比較的少なく、また特にその使用期間は今日の常識からみると非常に短いようである。すなわち術後の化学療法は、術前病変の軽重や術後病巣の有無にかかわらず、やはりできるだけ長く行われるべきであると共に、晚期再発の起る時期に当る復職後6カ月ないし2カ年位の間の嚴重な健康管理が必要ではないかと思われる。

71. 切除後残存肺に対する結核感染家兎の実験的研究 伏屋哲夫・藤田信一・阿部信夫・山中純一郎・野崎俊夫(札幌医大結核科)

肺葉切除術による術後残存肺が、体外性再感染または残存肺に内在する、小病巣の再燃による体内性蔓延に対し、いかなる態度を示すかは、臨床的にも重要な問題と考えられる。私達は正常ならびにBCG免疫家兎に肺葉切除を行つて後人型菌を感染させて、残存肺における結核病巣の進展を対照と比較して見た。〔実験方法〕体重2~2.5kgのツ反応陰性成熟家兎に左上葉切除後、3カ月を経過して人型中野株をproK 0.5mg ずつ耳静脈より感染させて実験群とし、肺葉切除を行わず同様感染させたものを対照として初感染実験を行い、また再感染実験としては左上葉切除後、BCG 10mgを大腿部皮下に接種して3週後、ツ反応の陽転を確認した上で術後3カ月を経過して、人型中野株をproK 0.5mg ずつ耳静脈より感染させて実験群とし、肺葉切除を行わず同様感染させたものを対照とした。実験家兎を10日より12週にわたつてalkohol 延髄注射により屠殺し、その肺病変についてヘマトキシリン、エオジン、gomori エラスチカ、ワンギーソン、鍍銀染色およびチール・ネルゼン結核菌染色を行つて、組織学的に検索した。〔実験成績〕S₁表1に初感染実験における成績を示した。これで見ても解るように初感染実験では、実験群と対照群との間に著しい差異は見られなかつた。両群とも10日目において類上皮細胞、類リンパ球よりなる結節を認め、その後結節は、数および大きさを増し、乾酪巣は3週目に共に現われ6週8週で病変は共に最高になつている。すなわち両群ともに同様の進行経過を示しており、また乾酪変性、結核菌、格子線維、類上皮細胞、ラ氏型巨細胞に関して大差は見られないが、実験群の方が4、5、6週において病巣の数、大きさ、および肺炎はより強く現われている。S₂、これは対照群の6週目の病巣である。粟粒

大の結節が多数見られ中心部には乾酪変性が認められる。S₃, これは実験群の同様6週目の病巣である。前の対照と較べて周囲の滲出炎がより強く見られる。また病巣周囲のリンパ球反応は対照群により強く見られた。S₄, 次に再感染実験における成績を表2に示した。初感染実験に比較すると血管充血, 漿液フィブリンの浸出, 大滲出細胞の出現等, 滲出病変が強く現われ, 巨細胞, 結合織細胞の出現は弱く, これを実験群および対照群で見ると, 両群とも9週12週で病変は最高になっているが, 対照群では乾酪化は10日目ではまだ見られず, 3週目で発見されたのに対し, 実験群ではすでに10日目に現われ, 3週4週と時と共に広汎になつてくる。しかもこの乾酪巣は対照群では病巣中心部に多く円形を示すに対し, 実験群においては必ずしも中心部に位置せず, 不規則な形を示めており, 病巣周囲の類リンパ球反応は実験群の方が弱いため, 実験群において乾酪巣は直接周囲肺組織に接するが如き部位も見られた。また主に乾酪巣内に見出される結核菌は乾酪巣の強く現われる実験群により多く見出された。その他実験群の方が病巣の拡り方はより急で, 4, 6, 9, 12週において, 実験群の方が病変の程度は強く現われている。S₅, これは再感染実験における対照群5週目の滲出性病巣である。滲出性変化が強く見られる。S₆これは同様再感染5週目の実験群の病巣である。中央部は乾酪変性を示し, かつ周囲の類リンパ球の細胞反応は対照に較べて弱くなつてい

S₇, これは対照群12週目の病巣で, 乾酪変性の部分も広くなり, やはり強い滲出炎を示している。S₈, これは実験群の同様12週目の病巣で, 対照群より細胞反応が少なく, 乾酪巣はより広汎で不規則に現われている。〔総括ならびに考按〕以上われわれの実験において(1) 初感染実験では実験群に, その病巣の数, 病巣の拡りおよび滲出性病変に, 対照群よりやや強い病変が認められた。また(2) 再感染実験では, 実験群において病変の拡り方が急で, 滲出機転の現われ方もより強く, とくに乾酪化傾向に著明なことが認められた。すなわち実験群の病巣はより進行性を示す所見を呈した。また(3) 両実験とも, 術側肺および非術側肺に病巣の拡り, 滲出機転, 乾酪化においても何等差異は認められなかった。残存肺に対する感染実験は先に河端の主気管支結紮後感染, また最近右上葉気管支結紮後感染を行つた米村, 左肺全剔後に感染せる後藤らの実験がある。諸家の実験においていずれも実験群により強い病変を認め, その原因として残存肺の血流の変化, すなわち血流の減少に原因を求めている。われわれの実験で初感染, 再感染ともに肺葉切除群に強い病変を認め, 特に再感染に乾酪化傾向に強くその差を認めたことは, 再感染における初期の強い吸収機転が, 予め存在する循環障害の結果阻害され, そのまま後期の進行性病変へ移行したためと考

えられる。

〔追加〕 岡田慶夫(京大結研)

切除術式と再燃の関係について以下のように考える。部分切除例における術後の悪化は気管支病変に原因すると推定される場合が多い。下葉切除例に同側悪化が多いのは, 二次肺結核症の進展し易い上葉を残すためであろう。上葉切除に反対側悪化が多いのは, 術前の病巣の撒布が広いものが多いためと推定する。

〔追加〕 岡田慶夫(京大結研)

京大結研およびその関係施設において昭和29年末までに行われた1,104例の肺切除例で術後肺病巣の悪化をきたしたのはスライドのように18例, 1.7%である。しかしながら, 肺病巣が悪化してそのために死亡した例は, 他のスライドに示すように僅か2例, 0.2%であり, 同じ表に示した胸成術例に比べて遙かに少ないのである。さらに肺切除後2年以上を経過したもの339例について就労後の悪化を調査したが, 肺切除例の就労後の悪化は1%以下であり, この点でも切除術は優れた成績を示している。ところで切除術後に肺病巣の悪化した例を検討すると, スライドのように同側悪化5例, 反対側悪化13例である。さらに詳細に検討すると, 同側悪化は部分切除例や, 下葉切除例に多く, 反対側悪化は全剔除例や上葉切除例に多いようである。このような事実に対しては種々の解釈がなされるが, ここでは単に事実の報告に止めておく。

〔座長報告〕 座長 鈴木千賀志

肺結核患者に肺切除術をおこない, 術後既存の静止性病巣が再燃したり, あるいは術前みられなかつたところに新しい病巣があらわれたりするものは“術後肺病巣の悪化”あるいは“肺病巣の再燃”あるいは“再発”等と呼ばれているが, (高橋, 井上, 木戸, 岡田氏報告) このような術後悪化は, 術側肺に2~3%, また対側肺に1.5~6.5%みられる。肺切除術から病巣悪化までの時期は術後6ヵ月以内のものが, 約半数を占め, 大多数は術後1年以内に発生し, その後, 特に術後, 3年以上経過したのち肺病巣の悪化(再発)をみることは稀である。肺切除術後病巣の悪化をおこす要因について検討すると, まず(1) 術前の化学療法が有力な関係を有し, 長期間にわたつて系統的な化学療法をおこなつたのち肺切除術をおこなつたものには術後病巣の悪化をおこすものがすくない。これに反して化学療法を併用せずに肺切除をおこなつたものや短期間だけ化学療法をおこなつて肺切除術をおこなつたものには術後病巣悪化をおこしたものが多かつた。(2) また術前における肺病巣の性状および(3) 喀痰中結核菌の存否も術後病巣悪化に大きな関係を有し, 空洞を有し, 喀痰中菌が陽性のもの, 特にSM耐性菌を有するものは術後肺病巣の悪化をみたものが多かつた。さらに(4) 手術の時期および手術量も術後肺

病巣の悪化に関係があり、肺病巣が未だ活動性の時期に手術したものや発病から手術までの期間(病年)が長いものに再発例が多いような傾向がみられたが、特に重要なことは肺の切除量が不十分で残存肺に病巣を遺残したものに術後病巣の悪化をみたものが多かった。部分的肺切除をおこなったものに術後悪化例が多かったことはすべての方々の一致した成績であるが、その他の手術術式ではさほど明らかな差異はみられず、むしろ病巣を充分切除したか否かということが問題であり、姑息的肺切除例では、根治的肺切除例に比べて再発例が多かった。しかしながら肺機能の面から、すべての患者においてすべての病巣を切除するというわけにはいかないし、またその必要がないものが多いが、さてそれならばいかなる撒布等はのこしても差支えないか、またいかなる撒布巣は必ず切除しなければならないかということになると、現在のところまだ明確な基準が示されていない。(私見としては主病巣が空洞である場合には主病巣とともに撒布巣も切除せらるべきであるが、主病巣がすでに閉鎖化したものでは撒布巣をのこしても差支えないと考える)。さらに肺切除術後病巣悪化に関係があるもう1つの因子として(6)術後の後療法があげられ、これが正しくおこなわれなかつたもの、すなわち術後早期に化学療法を中止したもの(5ヵ月以内に)や早期に就業したものに病巣の悪化をみたものが多かった。術後肺病巣の悪化をみたものの処置として、(1)系統的な化学療法によって約半数が治癒せしめることができた。(2)肺萎縮療法、特に追加胸成術が有効に作用したものもあつた。(3)一般状態が良好で、十分な呼吸予備力を有するものに対しては再切除が最も有効であつた。以上の他に、術後肺病巣の悪化をきたすものとして、次のような特殊なもの

があげられる。(1)潜在性結核性気管支瘻の発生による肺病巣の撒布。これは(高橋教授によつて報告されたものすが)特に区域切除術後に多くみられ、肋膜死腔に結核感染をおこして限局性膿胸を形成し、これが外部から気管支断端を破開して、気管支瘻を発生するとともに、他方残存肺實質にリンパ行性および気管支性に病巣の撒布をおこすものである。これの処置としてはやはり安静と系統的な化学療法によるが、限局性膿胸の外壁をなす体壁肋膜は厚く肺脈性に肥厚しているので、化学療法のみでは仲々閉鎖が困難であり、結局再手術をおこなつて限局性膿胸および気管支瘻を含めて残存肺を切除しなければならない場合が多い。(2)近年抗生物質が盛んに使用される結果、肺切除術後特殊な合併症がみられるようになったが、その1つとして Aspergillosis があげられる。小川氏は左上葉の区域切除術後気管支瘻を発生したものに肋膜遺残腔の Aspergillosis が続発した症例を報告したが、これは動物実験において気管支瘻を経て健常肺に吸引されて肺 Aspergillosis をおこしたり、あるいは血行性感染を惹起する危険があるから注意を要する。治療法はすべての抗生物質の投与を中止し、トリコマイシンを内服せしめることによつてすべての Aspergillosis を陰性化せしめることができた。以上は主としてあるが、伏屋氏は肺切除術後残存肺を過膨脹の状態にお臨床的方面の研究でいた場合結核感染に対してどんな態度をとるかについて家兎を用いて実験研究をおこない、初感染実験においては結核感染後6週以内では残存肺の過膨脹をおこさせた群の方が、対照群より悪化を示し、また再感染実験においてはこの傾向が一層顕著で4~12週において悪化がみられたと報告した。

シンポジウム (10) 耐性獲得の機序

72. 結核菌の SM 耐性獲得の機構の研究 堀三津夫・横井正昭・西窪敏文(阪大微研・竹尾結研)

鳥型結核菌竹尾株の Population のなかに SM 耐性突然変異菌が存在することは、Replica 法によつて観察され、また Fluctuation test によつても証明しうるが、このことは SM 耐性菌の出現に SM が Inducer として作用する可能性の積極的な否定ではない。よつてわれわれは鳥型結核菌竹尾株についてまづ $5\gamma/ml$ の SM に対する耐性菌の突然変異率を測定し、次に Clone の純粋性をたもちながら常に微量の菌または単個菌を SM を漸増

的に添加した培地に継代した場合 SM 耐性菌の出現の頻度が突然変異率から期待されるそれより多いか否かを検討することによつて SM が Inducer として作用する可能性を批判しようと企図した。1) 鳥型結核菌竹尾株における SM 耐性の突然変異率—突然変異率 (γ) の per bacterium, per time unit の突然変異の起る Chance と定義する。すなわち時間 t における菌数を N_t , 突然変異の数を m , とすると微小時間 dt に起る突然変異 dm は $dm = \gamma \cdot N_t \cdot dt$, 故に $m = \gamma(N_t - N_0)$ となる。突然変異は Poisson 分布にしたがつて起ることが知られてい

るので突然変異がX回起る確率を P_x として平均生起数を m とすると $P_x = e^{-m} \cdot mx/x!$ となる。故に $P_0 = e^{-m}$ これにより m を求めることが可能となる。実験方法：使用菌：鳥型結核菌竹尾株の $1mg/ml$ の Suspension を 5,000 回転10分間遠心した上清を10倍希釈せるものを菌原液として用いた。使用培地：2.5% Bouillon agar およびこれに $5\gamma/ml$ に SM を加えたもの (SM 培地) および Dubos 培地 (変法)。Dubos 培地を $0.5ml$ ずつ105本の試験管に分注して前記菌原液を 100 倍希釈したもの $0.1ml$ ずつを植菌し、時々振盪しながら 2 日間培養し、これを SM 培地に播種して集落発生の有無をしらべた。実験成績：Dubos 培地に植菌する前の菌原液は 10^8 倍希釈で $0.5ml$ 中に平均 29.25 (分散 26.25) の菌を含んでいた。菌原液を $0.5ml$ 、ずつ 5 枚の SM 培地に播種したが集落の発生を見なかつた。Dubos 培地に 2 日間培養したものは試験管 5 本につきしらべると 2×10^4 倍希釈で平均集落数 0.49 (分散 0.043) の値をえた。このような条件下で培養した菌は必ずしも単個の状態ではないので位相差顕微鏡で菌の分離度をしらべると 2.2 を乗じて補正する必要があつた。したがつて各試験管の Dubos 培地には 58.5 の菌が植菌され 21,560 に増殖したことになる。Dubos 培地に 2 日間培養したものを 100 枚の SM 培地に播種した結果は発生集落数が数え切れないもの 1 枚、1~10 個の集落の発生をみたもの 34 枚、集落の発生しなかつたもの 58 枚、雑菌の混入したもの 7 枚であつた。したがつて突然変異の起らない確率 $P_0 = P_0 = 0.63$, $m = 0.464$ となり、突然変異率 (γ) は $\gamma = 2 \times 10^{-5}$ (per bact. per time unit) である。われわれは time unit として

$\frac{dNt}{dt} = Nt$ となる如くにとつたのでこれを per division cycle にあらためるに、 $\ln 2 = 0.69$ をかけると突然変異率は 1.4×10^{-5} (per bact. per division cycle) である。

2) 単個菌培養法による SM 耐性菌の出現状態の観察—
実験方法：使用菌：Glycerol-bouillon に 3 日間培養した SM 感受性鳥型結核菌竹尾株から $1mg/ml$ の菌液を作成して 5,000 回転10分間遠心しその上清の 1 滴を下記の Kirchner Film 培地 (SM を含まず) に植菌して 18 時間培養菌 (3×4 generation) を原培養菌として用いた。培地：10% 家兔血清加 Kirchner 培地に SM を $1ml$ 当り 0γ , 1γ , 2γ , 3γ , 4γ , 5γ , 10γ の割合に添加して 2% に寒天を加え型の如くに Film 培地を作成して用いた。植菌ならびに培養：de Fonbrune の微細器具工作機で作成した直約 9μ の Micropipette を用い Micromanipulator で同一の Clone より単個菌または数個ずつの菌を釣菌し、これを SM 含 1γ , 2γ ... 含有する Film 培地に植菌培養し順次 SM を高濃度に含有する培地に継代した。増殖の判定：位相差顕微鏡を用いて 18 時間および 40 時間培養後に観察した。実験成績：原培養菌を SM $1\gamma/ml$ から漸増的に増量した Film 培地に順次継代培養すること

によつて継代第 6 代で $10\gamma/ml$ の SM に耐性を示す菌が出現した。継代第 5 代 SM $5\gamma/ml$ 耐性菌を SM を含まない Film 培地に 1 代培養したがこの菌はなお SM $5\gamma/ml$ の耐性を保持していた。なお同様な実験をすべて単個菌を用いて行つたが継代第 5 代で SM $5\gamma/ml$ 耐性菌をえた。1), 2) の実験成績からして、同一の Clone から単個菌または僅か数個の菌を逐次継代しても継代 5~6 代で SM $5 \sim 10\gamma/ml$ に耐性を示す菌が出現することは、この菌株の突然変異率 1.4×10^{-5} (per bact. per division cycle) から期待される SM 耐性菌出現頻度を遙かに凌駕するものであり SM が Inducer として作用している可能性を示唆している。

73. 結核菌の薬剤耐性獲得状況 斎藤利夫・高階二郎・佐藤祐一 (東北大抗研) 伏屋哲夫・藤田信一・阿部信夫・山中純一郎・野崎俊夫 (札幌大結核科)
抗結核剤の併用療法を受けた患者の喀痰中結核菌の耐性検査を直接法で行つた場合にそのおのおのの薬剤にそれぞれ耐性を示す場合が多くみられる。しかしながらこのような併用療法においては各種薬剤に対する耐性獲得状況は単独使用の場合と異なるであろうまた 1 つの薬剤に耐性を示す菌が他の薬剤に対して感性菌と同様の態度をもつて耐性を獲得するか否かは疑問である。われわれは上記の問題を究明する一端として以下のような実験を行つた。実験方法：薬剤最高濃度に発育した菌を次の薬剤含有培地の系列に接種する所謂増量の継代法を採用した。使用菌株は人型 $H_{37}Rv$ の感性菌および薬剤耐性菌、使用培地は Sauton および Kirchner 培地、接種菌量は Sauton においては菌膜の 1 白金耳 Kirchner においてはこれを遠心し沈渣をとり秤量して $1mg/cc$ の菌液を作りその $0.1cc$ を次代に接種する方法をとつた。培養日数はおのおの 3 週間とした。実験 1：まず Sauton 培地内において $H_{37}Rv$ 株の感性菌を使用して INAH および SM の耐性獲得を試みた。しかし INAH, SM いずれに対しても耐性獲得は容易ではない。すなわち継代 VIII 代において INAH に対しては発育最高濃度は $0.05\gamma/cc$ に止まり、 $0.1\gamma/cc$ では発育は阻止される。また SM に対しては発育最高濃度は $1\gamma/cc$ であつて $5\gamma/cc$ では阻止される。一方 Kirchner 培地中で $H_{37}Rv$ 株の SM $5,000\gamma$ 耐性菌および INAH 25γ 耐性菌を充分に発育させそのおのおの菌膜を 1 白金耳 Sauton 培地に移植すると第 1 代では両者ともよく発育するが第 2 代では SM 耐性菌は幾分感性菌よりは発育のわるい傾向は認められるけれども INAH 耐性菌と比較すると遙かに発育がよい。それに対して INAH 耐性菌はほとんど発育しない。すなわち Sauton 培地は $H_{37}Rv$ 株の SM, INAH に対する耐性獲得や $H_{37}Rv$ -INAH 耐性菌の発育に不適当な培地と思われる。しかしながら 607 株を使用して同様な実験を行うと SM および INAH に対して急速に高度耐性を獲得をす

る。また同様に INAH100 γ 耐性菌、SM1,000 γ 耐性菌共に Sauton 培地に容易に発育する。すなわち H₃₇Rv 株と 607 株は Sauton 培地内の生活態度は甚だ異なる。実験 II : 次に Kirchner 培地を使用して SM, あるいは INAH 耐性菌が逆に INAH, または SM への耐性獲得状況をみた。H₃₇Rv-SM5,000 γ の耐性菌を INAH 含有培地に継代すると図(1)に示す如く感性菌との間に余り差がなくほぼ同様な経過をとつて耐性を獲得する。したがつて SM 耐性菌と感性菌とは Kirchner 培地中において INAH に対してほぼ同様な態度を示すものと思われる。しかし INAH, 25 γ 耐性菌を SM 含有 Kirchner 培地を使用して SM への耐性獲得を調べると図(2)に示すように感性菌の SM 耐性獲得とはいささか異なる。すなわち感性菌は培養 VII 代で SM5,000 γ 培性を得るが INAH 25 γ 耐性菌は 50 γ /cc に止つている。したがつて INAH 耐性菌と感性菌とは Kirchner 培地内では SM に対して同様な態度を示さないとと思われる。しかしこの実験を 607 株で行うと SM 耐性菌および INAH 耐性菌の INAH および SM に対する耐性獲得状況は感性菌とほぼ同様で著明な差を認めない。実験 III : 化学療法剤の併用によつて薬剤耐性菌ができ難いといわれるがわれわれは H₃₇Rv 株の INAH 耐性獲得の状況とそれに及ぼす他の化学療法剤の影響を Kirchner 培地を使用して検討した。図(3)に示すように各種薬剤の結核菌に対する最高発育許容濃度(この場合 PZA は 100 γ /cc とした)を INAH 培地に併用し INAH 耐性上昇の状況をみた。すなわち SM, TB-1, CS の併用は INAH 耐性獲得を遅らせるが, PAS, PZA は INAH 耐性に何等の影響を与えない。結論 : 1. Sauton 培地内では人型 H₃₇Rv 株は SM, INAH 耐性を獲得し難い。2. Kirchner 培地内においては H₃₇Rv, SM 耐性菌は感性菌と同様な経過で INAH 耐性を獲得するが INAH 耐性菌は感性菌よりも SM 耐性になり難い。3. Kirchner 培地内において SM, TB-1, CS 併用は H₃₇Rv 株の INAH 耐性獲得を阻止するが PAS, PZA はこれを阻止しない。

〔追加〕 東村道雄 (国療大府荘)

INAH 耐性菌は SM 耐性になり難いという点について、恒等継代法では恒量を継代しても、所謂恒量中の生菌単位には変動があると思われる。したがつてこの問題を恒量継代法で論じるには慎重を要する。われわれ成績では生菌単位あたりの SM 耐性菌出現率は、人型青山 B 株の感性株と INAH 耐性株とで差のないことをみている (既報)。

74. モルモットの結核症に対する A.T.P. の影響 多賀一郎・大山 馨 (富山県立中央病院)

結核動物の Streptomycin (SM) 治療に際して、SM 耐性菌をより多く出現させるような物質について検討する目的で、モルモットを用いて実験を行つた結果 A T

P. 24 Dinitrophenol (DNP) Nitromin, DNA, 等に SM 治療の効果を減少せしめるような成績が得られ、就中 ATP を使用した群が最も SM 治療の効果が劣り、同時に臓器内の結核菌に SM 感受性の低下が認められた。この点については昨年の本学会に報告した。今回は ATP が結核モルモットの病変を悪化進展せしめるかという点と、ATP が SM 治療の際に示したように、PAS, INAH の治療に際しても化学療法の効果の減少ということが認められるかという点、ならびに PAS, INAH と ATP を併用して治療を行つた後、臓器内の結核菌が該薬剤に対しての「感受性の変化」に影響を受けるかという 3 つの点について検討を加えて見た。実験の方法は次のように行つた。モルモットに人型結核菌 H₂O.1mg を感染。I 群 無治療群… a) 感染翌日から ATP, 1mg を 1 週 3 回注射。b) 感染放置。感染後 4 週で屠殺肺、肝、脾を定量培養。II 群 治療群… 治療は感染後 4 週より行う。a) SM 治療群 (SM 毎日 4mg), I) ATP 1mg 1 週 3 回注射, II) mucin 1mg 1 週 2 回注射, III) SM のみ注射。b) PAS 治療群 (PAS 毎日 200mg) I) ATP 1mg 1 週 3 回注射, II) mucin 1mg 1 週 2 回注射, III) Folic acid 1mg 毎日注射, IV) RNA 1mg 毎日注射, V) DNP 1mg 毎日注射, VI) PAS のみ注射。c) INAH 治療群… I) ATP 1mg 1 週 3 回注射, II) mucin 1mg 1 週 2 回注射, III) Hemin 1mg 毎日注射, IV) INAH のみ注射。以上のように区分し、12 週治療を行い、治療中止後 1 週間目に屠殺剖検、肺、肝、脾を培養した。実験の成績について見ると、第 1 群の ATP 注射の群と、感染後放置したものとの臓器内の結核菌数を比較すると前者がいずれも多いという成績が得られた。SM 注射の群においては、ATP を併用したものと、mucin を併用したものではおのおの脾から結核菌の発育を認めたが、SM 単独注射の群からは結核菌の発育を認めなかつた。SM に対する耐性検査で ATP, mucin は使用のものから SM 感受性の低下した菌を認めることができた。PAS 治療の群においては、PAS 単独治療のものからも僅かではあるが培養陽性であつたが、最も菌数の多いのは ATP 併用群で、次で Folic acid, RNA, mucin, DNP の順であつて、試験管内の PAS 拮抗作用とは異なつた成績であつた。PAS 耐性菌はいずれにおいても認められなかつた。INAH 使用群では INAH 単独使用のものは全部培養陰性であつたが、ATP 併用群からはいずれも脾から菌を証明しえた。Hemin 併用のものからは僅に 1 コロニーを認めたにすぎなかつた。INAH 耐性を測定したところ明らかな耐性は認められなかつた。また SM, PAS, INAH をおのおの単独で使用し同時に ATP の注射を併用すると、化学療法の効果が減少するという成績が得られた。SM 使用の際には SM 感受性の低下した菌を認めえ

たがPAS, INAH 耐性菌の出現に関してはわれわれの実験の範囲では明らかな耐性出現は認められなかった。

〔質問〕 横井正照 (阪大微研)

BCG液を使用した場合にBCG一緒にSM感受性の低下が見られるが、SM感受性の低下というのはどういうことを意味するか。

〔質問〕 大藤真 (岡大)

BCGを使用した場合に菌が生育し、SMの菌の働く作用を抑えたのか、それともATPが無関係に細菌を抑えたのか。

〔回答〕 横井氏に対して：感受性の低下というのはSM1 γ 培地に生育した菌は次代に1 γ と同様に生育するので、1 γ 耐性菌と表現した方がよいかとも思っている。大藤氏に対して：耐性菌の出現の一因子として病変が高度なもの、また菌の生育が旺盛な場合にSM耐性がやすいということがいわれている。ATP群にSM感受性低下のある菌が認められたのは病変の程度からみて、上記の説も考えられるが、試験管内でSMと結核菌を接触させる場合、ATPを併用すると耐性が早く出現するという点(昨年本学会報告)よりみると病変の拡りの外に耐性出現の機点においてATPが有利な作用を与えるものと考えている。

75. 鳥型結核菌のストマイ耐性獲得に及ぼすピリドキサミンの抑制(Ⅲ) 山田弘三・松永俊明(名大山田内科)

われわれは先に第29, 30回結核病学会および第678回ピタミン学会において鳥型結核菌におけるSM耐性菌の出現がPyridoxamine (以下PAM)により強く抑制されることおよびそのSM耐性抑制菌はSM感受性菌、耐性菌と比べて実験動物に対する毒力には変化はないが、アミノ酸要求性および適応酵素産生の問題を指標として検討した結果では両株とは全く異なつた性格をもつことを報告した。同時にまたこのPAMによるSM耐性獲得防止機作としてPAMの化学構造上より追求し、4位の側鎖のアミノ基の存在に重要な意義のあることを明らかにした。今回は同様に鳥型結核菌を使つてこのPAMの抑制機作を遺伝学的立場より検討し、PAMとSMが共存した場合PAMがSMのmutagenic effectに及ぼす影響を及ぼすか、またPAMの培地内運命を明らかにしこれがSMとの共同作用を追求する目的にてPAMとSMとの結合物質を合成して、これによる菌のSM耐性獲得状態を観察しPAMの抑制との間に介在する関連性について検討を加えた。(実験方法) I. SMのmutagenic effectに及ぼすPAMの影響。供試菌株は鳥型結核菌獣調株、培地はすべてSauton寒天培地を用い、SMとPAM稀釈液をそれぞれ0.1ccずつ加え、その終末濃度がSMは0.1 γ /cc, PAMは10 γ /ccとなるようにした。菌の継代は所謂恒量的継代法を用い37°C, 7日間培養し各

継代毎に第15継代まで生菌数当りの耐性菌数を算定した。次いでSMおよびPAM自身の結核菌に対するmutagenic effectを知る実験では培地にSMおよびPAMをそれぞれ単独に加えSMは0.1 γ /cc, PAMは10 γ /ccとなるようにし、これに供試菌株を接種して生菌数当りの耐性菌数を算定した。II. SMとPAMの結合物質によるSM耐性獲得抑制実験。供試菌株は獣調株、培地はSauton寒天培地を用いSMと合成物質を0.1ccずつ加え、その終末濃度をSMが0.1, 1, 10, 100, 1,000 γ /cc, 合成物質が10, 100 γ /ccとなるようにした。(実験成績)

I. SMのmutagenic effectに及ぼすPAMの影響。供試菌株の継代第1代におけるSM0.1 γ /ccの培地に生育した菌、SM0.1 γ /cc PAM10 γ /ccの培地に生育した菌、PAM10 γ /ccの培地に生育した菌および薬剤を含め培地に生育した菌について、それぞれ生菌数当りのSM1 γ /cc以上耐性菌数を算定した。その結果PAM単独の培地に生育した菌では耐性菌出現数は10⁶生菌数当り36.4コロニー、薬剤を含め培地に生育した菌では27.5コロニーと両者の間にほとんど差を認めず、PAM自身には結核菌に対するmutagenic effectはないことを示した。またSM0.1 γ /ccとPAM10 γ /ccの培地に生育した菌では耐性菌出現数は10⁶生菌数当り102.3コロニーで、SM単独の場合の509.5コロニーに対してかなりの差を認め、PAMの添加がSMのmutagenic effectに対してかなり拮抗的であることを暗示した。そこでこの点をさらに明確にするために、この培地生育菌を恒量的に継代し、各継代毎に培地生育菌の生菌数当りのSM1 γ /cc以上耐性菌およびSM100 γ /cc以上耐性菌数を算定した。すなわちSM1 γ /cc以上耐性菌の出現率は継代することによって当然高くなり、最高10⁶生菌数当り206.9 $\times$ 10²コロニー(継代第13代)を数えたが、100 γ /cc以上耐性菌は各継代菌ともにその出現が極めて少なく、最高10⁶生菌数当り1.75コロニー(継代第14, 15代)にすぎなかつた。II. 結合物質による耐性獲得抑制実験。前述のSauton寒天培地にSM感受性菌を接種し37°C, 7日間培養後、SMの最高濃度において生えた菌を以後所謂増量的に継代培養して耐性獲得の状態を観察した。その結果結合物質の10 γ /ccおよび100 γ /cc添加列ともに継代第9代目まではSM1 γ /cc以上には耐性獲得を見なかつたが、第10代目には突然に一足跳びに1,000 γ /cc以上耐性に上昇した。この際のSM100 γ /cc以上耐性菌の出現数は10⁶生菌数当り1.82 $\times$ 10⁴コロニーを算定した。(結論) 1) PAMはSMと共存するとSMの有するmutagenic effectに強く拮抗し、耐性菌出現率を強く低下させる。2) PAM自身には結核菌に対するmutagenic effectは存在しない。3) SMとPAMの結合物質はPAM単独の抑制とはやや異なつた抑制態度を示した。

76. 3種併用効果の基礎実験. Streptomycin, PAS

Isoniazid を同時に含む培地環境に継代した結核菌の研究. 第2報. 継代株から分離した one step mutant の薬剤感受性 宮本泰 (神奈川県衛生研究所)

3種類の化学療法剤 SM, PAS および INH の等濃度を同時に含む Kirchner 液体培地に H₃₇Rv, H₂, BCG, H₃₇Rv-R-SM等結核菌 4株をそれぞれ継代することによって次第に耐性を生ぜしめて, 発育許容の最高薬剤濃度を次第に高い方へ移行せしめるように努めたが, それは不可能であったこと, すなわちいずれの株においても3種薬剤のうちの少なくとも1種類に対しては感受性が何時までも維持され, そのために3種併用の環境では感受性の phenotype を示すこと, さらに, この場合, 感受性が維持される薬剤の種類は菌株によっても異りうること等についてはすでに本学会 (ならびに誌上) において発表を行った。3種薬剤に曝露されて行くような生体内環境で, 同様な関係が成立するならば, このような環境の下では一般的には2重耐性の発現傾向を防止しえないにもかかわらず, 1種類の薬剤の感受性が保たれるために, 感受性 phenotype を示し, 完全発育抑制を受ける可能性が考えられる。3種併用環境に継代を行ったこれらの重複耐性菌群の混合 population 全体が, 各種の薬剤環境の下で呈する感受性ないし耐性の発現の機構を構成単位である個々の細菌細胞の呈する感受性ないし耐性を基礎として考察分析するために, 第1段階として, これらの混合 population から個々の細菌細胞—正確には clone—を分離し, 分離した個々の集落について各種薬剤に対する感受性を調べた。すなわち3種併用培地に14代継代を行った H₃₇Rv株の菌群 (SM感受性 PAS および INHは共に耐性) の大量を各種薬剤含有の小川培地および K-寒天培地上に接種する方法で one step mutant を得た。含ませた薬剤濃度は SMは10%, 100% PASは100%, 1,000%, INHは1%, 10% の各2段階とし, 各濃度それぞれ30本宛調製, 湿菌量1mgを1本の斜面に接種する方法で, 小川培地では SM培地から31コ, PAS培地から192コ, INH培地から21コ, 計244コを, また K-寒天培地では SM培地から5コと PAS培地から1コ, 計6コを得て, 各種薬剤環境に対するこれらの clone の感受性および耐性を調べた。これらの mutant の分離率は小川培地では, SM10%において 5.9×10^{-8} , PAS100%において 3.8×10^{-6} , INH1%において 3.7×10^{-7} をそれぞれ示し, 原株の感受性の程度が分離率の上にも現われていた。SM培地および INH培地上に分離された clone は概して2重耐性を示し, PAS培地からのものは概して PASのみに耐性を示した。明らかな3重耐性菌は SM培地上にのみ3コ分離され, その分離率は低く, 14代継代後と言えどもこのように単一薬剤に対する耐性菌分離率に等しい値, すなわち 2×10^{-8} であった。SM10%培地からの分離菌にかかわらず, 次代

の感受性試験に際してすでに SM感受性への復帰傾向を示した菌が得られ, このものは INH, PAS の2重耐性を示し, これに対して SM耐性の維持されていた菌の場合は同時に PAS耐性による2重耐性を示し, INHは感受性であった。しかし SM-INH の2重耐性の成立は, 一般的には回避される傾向であった。すなわちこれらの重複耐性の組合せには選択性の傾向が見られた。耐性培地から分離されたにもかかわらず, 次代の感受性試験に際して3種薬剤のすべてに対して感受性を示した菌も得られ, さらに前述のように3種のうちの1種すなわち分離時に用いた薬剤に対して感受性復帰を示す菌が得られたことは, 臨床との関連上注目すべきことである。すなわち SM培地および PAS培地上に分離された mutants のそれぞれが分離後2代目において, すでに感受性復帰を示した。INH培地からの分離菌には, この現象は見られなかった。これらの2重耐性菌においては勿論, 上記の3重耐性菌においても, 3種併用の培地環境においては感受性を示し, 発育が完全に抑制されたことは注目すべきことである。これらの分離菌の原株は混合 population であつて, SM感受性, PAS, INH耐性なる phenotype を示していたが, 今回の実験によつて, 耐性領域から採取したそれらの構成員である個々の細菌細胞の中にも, 母株と相似の感受性 mosaic を呈するものが多数存在することが明らかになったことは興味深い。これらの重複耐性菌は, 3重耐性菌をも含めて, すべて3種併用培地には感受性を示し, 発育が完全に抑制された。

〔質問〕 堀三津夫 (阪大微研竹尾結研)

① 演者のお話しではすでに薬剤に長期間にわたつて接触した菌を薬剤低下固型培地に移植して増殖した菌を One step mutant という言葉であらわしていられるが One step mutant という言葉をどのように定義されているのか。② 検査方法を異にして同一薬剤に対する感受性もしくは抵抗性を測定された場合にデーターのことは当然と思うが, これを直接 Back mutation あるいは耐性上昇と結びつけることは慎重でありたいと思う。

〔回答〕 ① ワンステップ, ミュータントとは成書ある意味で使つた。インダクションということが明らかになった場合は注意していわねばならない。② 小川培地に SMを含ませた場合, 菌を1~2mg接種した場合生えてくるクローンの感受性が2代目でも, その後でも変わらない。キルヒナー培地でテストしても変わらない。この場合この点が特に目立つた現象であつた。

77. ストレプトマイシン耐性菌出現に及ぼす核酸並びにグアニチンの影響について 勝木司馬之助・村松正俊 (九大第二内科)

SM耐性菌出現の機序を解明する一つの試みとして, 市

販のRNA, DNAおよび Guanidin (以下Gと略)をSMと共に結核菌に作用せしめ、添加後10日間、日を追って菌の酸素消費量の変化、菌量の変化、SM耐性菌出現の有無等を観察したので報告する。実験方法:熊大細菌学教室より分与を受けた鳥型菌A₆₂株を使用し、これをソートン変法培地に1週間培養した菌液を7ケの500cc容コルペンに150cc宛分注し、1ケを対照とし、他の6ケにそれぞれSM単独、SM+核酸、SM+核酸+G、SM+G、核酸単独、G単独の各薬剤を添加し、さらに培養を続け、薬剤添加後RNA添加群では1, 2, 4, 6, 8, 10日目に、DNA添加群では1, 3, 5, 8, 10日目に各群菌液の20cc宛を取り、菌を蒸留水にて洗滌懸濁してQO₂を測定しその推移を比較し、また同時に菌量の推移をも比較観察した。かつRNAにおいては2日目と6日目に、DNAにおいては2日目と7日目に各菌のSM耐性を測定した。培地は小川培地を用い、SM含量は0, 1, 10, 100, 1,000γ/ccの5種類とした。しかし以上の実験を長時間観察法と呼ぶこととした。また一方出芽菌の一部を使用し、前記各薬剤群が菌の保存呼吸に及ぼす影響を、各薬剤添加後4時間まで観察し、これを短時間観察法とした。薬剤添加量は菌液1ccにつき、SM1,000γ, 核酸2.5mg, G 200γとなるようにし、酸素消費量は Warburg 検圧計により測定し、菌量は乾燥菌量とした。実験成績:1) 短時間観察法。対照の酸素消費量を100%とし、±10%以上の変化を有意とすると、RNA単独、G単独添加菌においてのみ増加の傾向を示したが、他群は対照と差がなかつた。2) 長時間観察法。まず対照菌のQO₂を100%とし、±10%以上の変化を有意として各薬剤添加群のQO₂の推移を比較すると、SM単独添加菌にては、初期において一時的増加が見られ、5~6日目頃より減少した。SM+核酸添加菌にては、この一時的増加が見られず、SM+核酸+G添加菌において再び一時的増加が認められた。しかしSM+核酸+G添加菌において、DNA添加の場合は10日目に-43%の減少を見たが、RNA添加菌においては10日目までに減少を認めなかつた。次に菌量の変化を、10日目の対照菌の増殖率を100%として各菌群の増殖率を比較すると、核酸単独、G単独添加菌は対照より高く、SM添加群は、わずかに増殖を見るに止まつた。しかしSM+RNA+G添加菌のみは、50%の増殖率を示した。次にSM耐性の測定結果はRNA添加菌の場合SM+RNA+G添加菌において、早期にかつ著明な耐性の上昇を見、SM単独、SM+RNA添加菌においても6日目の測定において若干の耐性上昇を認めた。これに対しDNA添加菌群では、2日目の耐性測定で、SM+DNA添加菌に100%耐性菌の出現を見たが、これは7日目の測定では認めなかつた。またSM+DNA+G菌では7日目の耐性測定で100%耐性菌を少数認めたが、対照培地の

コロニー数も少なく、一般にDNA添加菌群は薬剤添加後の培養時日の経過と共に、耐性培地における発育が悪くなるように思われた。結論:A) 短時間観察法において、SMは鳥型菌の保存呼吸にほとんど影響を及ぼさなかつた。B) 長時間観察法において、1) 鳥型菌の保存呼吸におけるQO₂の推移を見ると、SM+核酸添加群を除いた、他の群に薬剤添加後第1日目より第5~第6日目までにQO₂の一時的増加が見られ、以後減少した。2) SM耐性はSM+RNA+G添加菌に最も生じ易いように思われた。またDNA添加菌群においても耐性菌出現を見たが、軽度であつた。すなわちRNAが共存した場合にSM耐性発現が明らかであると思われる成績であつた。

〔75.77 にする追加〕 堀三津夫 (阪大微研竹尾結研) 薬剤耐性菌の感受性菌に対する population をしらべたのみで種々の薬剤の mutagenic あるいは antimutagenic effect を論ずることは慎重でありたいと思う。

〔75.77 に対する質問〕 西窪敏文 (阪大竹尾結研) 培養環境下では、耐性菌の増殖が起るため、耐性獲得までの時間の差が耐性菌数に影響すると思う。population rateをもつて耐性出現の多少を論ずる時にはどのような基準をもうけられたのか。

〔回答〕 条件としては同じではないかと考えて報告した。〔77回答なし〕

78. 薬剤耐性菌の復帰に関する研究 (続報) 大藤真 (岡山大学平木内科) 景山統二郎 (国産岡山) 昨年の本学会においてわれわれは薬剤耐性結核菌の復帰について実験を行い、SMおよびINAH完全耐性菌に種々抗結核剤を添加継代したが、感性化は困難であることを報告した。引き続きその実験を行う一方、マウスに耐性菌を接種し、同時に他種抗結核剤を注射し、その耐性復帰をはかつたほか、これら耐性菌を栄養条件の劣る培地に継代した場合の耐性度の推移の観察等の実験を行った。また臨床面ではSM, INAH耐性菌排出患者の耐性の推移を観察したのでそれらの結果を報告する。1) SM耐性株としてはH₃₇RvR-SM100γ/cc (以上)耐性株、INAH耐性株としてH₃₇RvR-INAH10γ/cc (以上)耐性株を使用した。実験方法は前報の如く添加薬剤はSM, P A S, INAH, Pyrazinamide, Viomycinである。上記の菌をこれらの薬剤添加の血清、またはAlbumin加Kirchner液体培地に培養して薬剤と接触せしめ、発育した菌を次々に継代培養すると共に、各代毎に小川培地に還元培養し、この菌を用いて10⁻¹mgより10⁻⁵mgの菌液をつくり小川培地でその耐性度を測定した。H₃₇RvR-SMでは14代継代したが、対照は勿論、またこれにINAH, P A S, Viomycin, Pyrazinamideを接触継代した場合も復帰はほとんどなく、H₃₇RvR-INAHでも対照も低下はなく、Viomycin, Pyrazinamide, P A S,

SMの接触継代でも低下はなかつた。2) マウスにこれら耐性菌の1.0mg/0.1ccの菌液を尾静脈に注入感染せしめ、接種翌日よりPAS 4.0mg, Viomycin 0.4mg, Pyrazinamide 0.8mg, INAH 0.02mg, SM 0.5mgをマウスの大腿皮下に注射を行つた。PAS, Viomycin, Pyrazinamideは隔日, SM, INAHは毎日注射した。マウスが死亡した場合、または1~2カ月間の注射後殺し、その肺を取り小川培地で耐性度ををはかり、その分離した菌を再びマウスに初回と同様の方法で接種して継代し、注射を行つて感性感化をはかつた。H₃₇RvR-SMを接種したものでは1代では対照として放置せるものは低下なく、PASを注射したのもも低下なく、Viomycinでもほとんど低下はなく、INAHを長期間(190日)注射したものでは4匹中2匹に低下あり、1カ月間程度注射のものにも2匹に低下をみた。この菌を継代した2代でも対照は低下なく、PAS, Viomycin, Pyrazinamideを注射したものは低下はみられず、INAHを注射したものは9匹中3匹に低下あるも、2匹は1代にすでに低下していた。3代も2代とほぼ同様の傾向がみられた。H₃₇RvR-INAHを接種したものでは、1代では対照は低下は余りなく、PAS, Pyrazinamide, Viomycinを注射したのもも低下はなく、SMを長期間注射せるものは8匹中2匹、短期間注射のものは6匹中3匹に低下をみた。2~3代においても同様の傾向がみられた。3) これら耐性菌をC源, N源を欠く栄養条件の劣る培地に培養してその耐性度に変化を来すか否かを試みた。すなわち原法による1%小川の他、0.3% KH₂PO₄のみを加えた鶏卵液と、それにglycerin 5%, 10%, 15%のみ加えた培地と、glutamin 酸 Na 3%, 6%, 10%のみ加えた培地をつくり培養したところKH₂PO₄培地には発育がみられ、またglycerinでは10%までの濃度に、glutamin 酸 Naでは6%までの濃度に発育がみられた。H₃₇RvR-SMをこれらの変法培地に継代し、3, 5, 8代継代した菌を1%小川で耐性を測つたが耐性低下の傾向はなかつた。H₃₇RvR-INAHを各種の培地に1代培養して1%小川の培地で耐性測定するも低下はなく、5代継代した場合には0.3%KH₂PO₄および6% glutamin 酸 Na培地に継代した菌では低下の傾向あり、8代でも同様の傾向がみられた。そこでこれらの栄養条件の劣る培地では、耐性菌がSelectionされるために耐性が低下した如くみえるのではないかと考え、各種培地において、菌数を測つたところ1%小川に比し菌数に余り差をみなかつた。4) 臨床的には29年秋より少なくとも3回以上検査を行つたSMおよびINAH耐性患者(SMは10γ/cc, INAHは1γ/cc以上)の耐性の推移について調査を行つた。SMでは上昇5名(15%), 不変17名(50%), 低下12名(35%)であり低下の内の7名は100γ/cc完全耐性が100γ/cc不完全になつたものであり、これは

みかけ上の低下で不変のものに入るともおもわれる。低下のうち3名は100γ/cc不完全が100γ/cc陰性となり、2名は10γ/cc不完全が陰性となつた。真の低下を5名とみれば14%程度の低下である。低下したものの調査期間の治療をみると、INAH, PAS併用9名, SM, INAH, PAS併用2名, INAHのみのもの1名であつた。次にINAH耐性では上昇せるもの10名(22%)不変11名(24%)低下25名(54%)であつた。低下したものの調査期間の治療をみると、INAH, PAS併用10名, SM, INAH, PAS 10名INAHのみ3名, INAH, TB₁1名であつた。INAHの使用のみでもINAH耐性が低下することは興味のある点である。このうちINAH10γ/cc完全耐性は9名で、そのうち7名に低下がみられ、その4名においては1γ/ccさえも陰性となつた。かかることはSM100γ/cc完全耐性ではみられなかつたところであつた。結論:1) H₃₇RvR-SM, H₃₇RvR-INAHを液体培地で、他種薬剤を添加継代し、その感性感化をはかつたが耐性低下はみられなかつた。2) マウスに上記2菌株を接種し、他種抗結核剤を注射し継代したところ、H₃₇RvR-SMを接種したものではINAHを注射したもののみ、H₃₇RvR-INAHを接種したマウスでは、SMを注射したものに低下のみみられるものがあつた。3) 小川変法培地としてKH₂PO₄のみの卵培地、これにGlycerinのみ加えた培地、glutamin 酸 Naのみ加えた培地をつくりこれらに耐性菌を継代したところ、H₃₇RvR-SMは耐性低下せず、H₃₇RvR-INAHでは5代頃より、KH₂PO₄のみおよびglutamin 酸 Naのみの培地では耐性低下の傾向がみられた。4) SMおよびINAH耐性患者を2カ年間、耐性の推移をみたが、やはりSM耐性よりINAH耐性の方が低下の率が大きかつた。

〔シンポジウム (10) への追加〕

Population から見た INH 耐性の臨床的並びに実験的変動 沢田藤一郎・鈴木九五・甬守正光・高木成(九大第三内科)

INH服用中止後半年以上経過した患者44例の耐性検査をすると、全例に軽度耐性菌を、数例に高度耐性菌を認め、耐性の低いものでも人Fと同等の感性を示すものはなかつた。これらの患者十数例の喀痰の一部を天竺鼠に接種し、またその一部を用いて、喀痰直接法と間接法を比較し、さらに間接法より引続きINHを含まない岡・片倉培地に8ないし10代継代して耐性の変動を見た。なおこれらの患者についてさらに3ないし11カ月間耐性の変動を追求した。こうして種々の方法で耐性減弱を検討すると、動物体内では次第に耐性の減弱するのを認めた。また喀痰間接法は、その直接法に比し耐性は低く出るが、継代培養による変動は明らかでなかつたし、人体内でも大多数に減弱は認めなかつた。喀痰間接法で耐性は減弱するが、動物体内の減弱とは一致しない。耐性減弱

は増殖力の差によつて起ると考えられるのであるが、以上のように人体、動物、試験管と発育環境が異なれば耐性減弱の様相が異なる。つまり体内では耐性減弱は認められなくても、その菌を動物に接種すれば認められる例がある。また動物体内における耐性減弱の程度も菌株によつて、まちまちである。私共は同一原株から出発した同一耐性度の菌でも菌力はまちまちであることを認めているが、こうした事実が耐性減弱の多様性の原因であろう。なお患者において、長期間耐性の変動を認めえないのは、耐性菌の菌力が強いためというよりは耐性菌の発育に適した環境が空洞内に存在するためと考えられる。というのは、INH耐性菌が出現してもINHを投与すればさらに治療効果があり、あるいは、悪化例が極めて少ないことは人間に対しても耐性菌の菌力が低下していると考えられるからである。

【座長報告】 座長 秋葉朝一郎

これに参加した演題は7題であるが、研究主題を要約すると耐性獲得の機作、耐性の発生、その阻止、復帰に關与する要因の解析である。研究成果の概要を紹介すると次のようである。(1)結核菌のSM耐性獲得の機作として誘導変異によるであろうと考えられる現象を提示されたものが2題あつた。その1は、阪大微研の堀、横井、西窪氏らの実験であつて、単個菌培養法によつてSMを含むフィルム培地上に鳥型結核菌を継代すると抵抗性の上昇を認めるが、耐性菌細胞の出現頻度が、原株の突然変異率をはるかに凌駕することからSMがInducerとして作用するのではなからうかという所論であつた。その2は、名大の山田、松永両氏の報告であつて、PyridoxaminをSMといつしよに加えた培地に鳥型菌を培養するとSM耐性獲得が阻止されるという興味ある結果を示された。氏らはPyridoxaminがSMのmutagenic effectに拮抗するものと考察された。この所見は菌の代謝系が変化すると耐性を獲得し難くなることを示唆する

もので、換言すればSMと菌体とのInteractionによつて耐性化が起きることを示唆していると考えられる。以上2題の研究は最終的結論に到達していないのであるが、耐性獲得の機作を理解する上に重要な知見を示したものと考えられる。(2) SM耐性獲得がmediunの組成に影響されることを追究したのが、九大勝木氏らの報告である。RNA, DNA, Guanidinなどの存在が菌の増殖や耐性化に影響することを示した。その機作の究明は今後に残されているが、興味ある所見である。

(3) in vitroでSM, PAS, INHその他を併用した場合の耐性獲得を調べた報告が2題あつた。抗研の斎藤氏らの報告では、人型菌のINH耐性獲得に対してSM, TB₁, CSは阻止的に働くが、PASやPZAは阻止しないという知見を得たし、神奈川県衛研の宮本氏はSMとINH二重耐性の成立は一般的に回避される傾向があると報告された。これに対してPASとINHの二重耐性は比較的容易であるという点は興味ある所見であろう。(4) 耐性復帰の問題について岡大の大藤氏らが報告されたが、特に興味ある点は、SM耐性株を接種したマウスにINHを注射するとSM耐性の低下が見られたが、PAS, Viomycin, Pyrazinamid注射群では低下しない。反対にINH耐性菌を接種した場合にはSMを注射した場合にのみINH耐性の低下が見られたという。SM耐性とINH耐性の関連性はin vitro, in vivoの上述の知見を総合して興味深い問題であろう。(5) 富山中央病院の多賀氏は結核菌を接種した「モルモット」にATPを投与すると病巣悪化が進展するしまた化学療法剤に併用するとその効果を減少するという知見と、ATPやMucinの投与はSMの耐性化を促進するような成績を得た。以上の諸報告は、研究目的に対して最終的な結論に達していないが、いずれも興味ある知見を示している。

シンポジウム (11) 耐性検査法

79. 併用薬剤加耐性培地について 伊藤忠雄・亀崎華家・朝倉宏・杉山育男・綾部和三郎 (国療神奈川)

SM, PAS, INHの種々な組合せによる併用療法が盛んに実施されている昨今では、被検菌株の薬剤感受性測定にあつては、必然的に重耐性を考慮に入れて、SM, PAS, INHのおのおのにつき、耐性を同時に測定

することが必要になり、以前の如くSM, PAS, またはINHの1剤あるいは2剤の耐性検査で満足しているわけにはいなくなつた。そして強力に作用すると考えられる抗結核剤の選択と耐性獲得の遅延ないしは阻止に対する考慮からかかる数種の薬剤に対する感受性測定が必要である。昨今では併用療法が主として行われており、併用培地を併置使用することにより試験管内におけ

る薬剤併用時の影響を観察しうることが経験されており、かかる併用の効果については個々の菌株によつて異なることが充分考えられ、また必ずしも協力的であるとも断言できない。試験管内にみられる併用薬剤の効果は当該薬剤を臨床的に使用する場合においても同様な関係において認められる可能性が予測されるので併用薬剤加培地を調製し検討を加えた。I) 併用薬剤加耐性培地の調製：実験 I では主剤は SM, PAS, INH につきそれぞれ 0, 1, 10, 100 γ/ml の 4 段階とし、併用剤は最低発育阻止濃度の概ね $\frac{1}{2}$ とし SM, PAS では 0.5 γ/ml , INH では 0.015 γ/ml としそれぞれ一律に主剤に添加した。実験 II では主剤および併用剤を等濃度とし SM+PAS, PAS+INH, SM+INH の 3 種類の併用薬剤加培地につき 0, 1, 5, 10 γ/ml の 4 段階とし、対照として単独薬剤加培地では SM, PAS, INH のそれぞれにつき 1, 5, 10, 100 γ/ml の 4 段階を準備した。II) 被検症例と培養：実験 I では 16 例につきすべて間接法により滅菌蒸留水で手振法により 1 mg/ml の菌液を調製しその 0.1 ml を接種した。実験 II では 56 例については間接法にて実験 I と同様菌液を接種し、50 例については直接法にて早期喀痰を 4% NaOH 水 5 倍希釈、20 分間前処理してその 0.1 ml を接種した。成績：対照である単独薬剤加培地および使用薬剤加培地にて示されたる耐性値を比較するに、実験 I では併用薬剤濃度は最低発育阻止濃度の概ね $\frac{1}{2}$ であつてその影響は弱く 16 例中 5 例 (31%) は併用の影響を判定することが不能であり、3 例 (19%) に協力、2 例 (12.5%) に拮抗を認めた。実験 II では主剤と併用薬剤を等濃度に含有するように調整されており、併用薬剤加培地の耐性値はその含有するいずれかの薬剤中発育阻止力強きものの発育阻止濃度と一致するもの多きも、106 例中 29 例 (27%) にそのいずれかの併用にて協力効果が認められ、3 例 (3%) に拮抗が認められ、併用の影響を判定することが不能の症例は少なかった。協力効果のみられた 29 例について薬剤組合せとの関係をみると 14 例に SM+PAS, 2 例に PAS+INH, 5 例に SM+INH, 3 例に SM+PAS, PAS+INH, 1 例に PAS+INH, SM+INH, 4 例に SM+PAS, PAS+INH, SM+INH の組合せでそれぞれ協力がみられ、同様に 2 例に SM+PAS, 1 例に PAS+INH の組合せで拮抗が認められた。これらの症例については療研の病状推移の判定規準の各項目について調査し、著明改善 2, 改善 1, 不変 0, 悪化 -1, 始より正常 1 点を与え、採点法により臨床効果との関係を調査検討した。協力および拮抗例については当該薬剤を使用していた症例極めて少なく併用培地で協力を示せる 7 例では臨床効果の平均点数 2.4 点、拮抗を示せる 3 例では 0 点、中等度以上の耐性が認められ併用培地で協力および拮抗のいずれも認められな

い 20 例の対照では 0.45 点にて、併用培地における薬剤併用の影響と当該薬剤使用による臨床効果との間にある程度相関のあることが認められた。これを要するに本成績を仔細に検討するとき、単独薬剤加培地による測定値より推定しても、なお薬剤併用時の協力ないし拮抗の出現とその強さを必ずしも予測できず、個々の菌株によつてその特異性がみられ一律に併用時の影響を論ずることができず、また併用薬剤加培地で示される薬剤併用の影響 (協力あるいは拮抗) は当該薬剤が臨床的に使用された時その臨床効果と平行関係にある傾向を認めるので併用薬剤加培地の必要性が考えられる。主剤および併用薬剤の濃度とそれぞれの組合せに関する今後の検討が必要であり、容易に Routine work に直結するような検査方法が検討されるべきであり、さらに併用薬剤加培地の測定値と臨床効果との関係が比較究明されるべきであろう。

80. 直立拡散法による抗結核剤に対する諸検査 (体液中の薬剤濃度, 結核菌の薬剤感受性, 結核菌の薬剤併用効果) について 小川政敏 (国療東京)

培地に薬剤を拡散させて抗菌剤の力価を測定しあるいは薬剤に対する菌の感受性や併用効果を検査することはすでに一般細菌に対しては日常実施されているが、結核菌の場合には培養が長期に亘るなどいろいろの困難があつてほとんど現在に至るまで実施されていない。私は次に述べる直立拡散法を応用してこれらの困難が解決され、結核菌の場合にも拡散法が日常検査に役立ちうると期待するものである。直立拡散法：(Slide 1) 中試験管の側面を平坦にした特殊試験管を水平において 3% 小川培地を作る。この際培地は一定の厚さで、加熱凝固のさい水平に静置できることが必要である。(Slide 2), この培地に結核菌浮遊液あるいは Alkali 処理した痰をピペットで定量培養し、1 日フラン器中に水平において培地面が概ね乾いてから、薬液を培地面にさわらないように管底に注入し、垂直に保ち培地内に拡散させながら培養を行う。3~6 週後、液面から細菌発育前線までの阻止帯の長さを測定し、判定する。耐性測定法：(Slide 3) Slide の如く、H₃₇Rv 株の場合を例にとると、定量培養後 SM の 400 $\gamma/0.5cc$ を注入拡散させると、5 週判定で、普通法では 1 γ で完全発育阻止され、拡散法では、阻止帯の長さは平均 5.9 cm で 3 本ともよく一致している。このように直立拡散法では培地内の薬剤による発育阻止作用は培地薬剤濃度、薬剤注加の時期、判定時間等の諸条件を一定にするときは常に一定しており阻止帯の長さにより耐性度の測定が可能である。INH, PAS 等も同様にして耐性を測定しうる。(Slide 4. INH 1 γ -R 菌の Slide も入れてもよい)。(Slide 5), 体液中の薬剤濃度の測定：INH や PAS の如き抗菌スペクトルの狭い抗結核剤の体液中の活性濃度を測定するには、人型菌に対する発育

阻止作用が最も直接的である。しかし人型結核菌を試験菌とした生物学的測定法としては階段稀釈法あるいは middlebrook 等の INH の抗酸性消失作用を応用した方法がいられているのみである。私は直立拡散法によって活性 INH の濃度を $0.25\gamma/ml$ まで定量的に測定することに成功した。Slide 5-1 は尿中の INH の生物学的測定法を示したものである。すなわち $H_{37}Rv$ 株を試験菌とし拡散培地に培養し、次で INH を $0.25-2\gamma/ml$ まで倍数稀釈にふくませた尿を注加し、直立拡散させて 3 週培養した。この阻止帯の長さを測り、これを標準として、未知の尿中活性 INH 濃度を定量できる。Slide 5-2 は血中 INH 濃度の測定法であつて、尿の場合と同様に、 $H_{37}Rv$ 株をうえた培地に $0.125-4\gamma$ の INH を入れた血液を標準として拡散させ、阻止帯の長さを測ると INH 濃度の対数と阻止帯長とは概ね直線関係が成立する。すなわち、一次元拡散方式にあてはまる。この標準曲線を用いて未知の血中の活性 INH 濃度を 0.25γ まで定量することができる。結論：特殊平底試験管を用いることにより直立拡散法を考案し、本法によつて、痰から直接抗結核剤に対する結核菌の薬剤耐性を測定し、また人型結核菌を試験菌として体液中の INH の如き抗菌スペクトルの狭い薬剤についても、生物学的に活性濃度を敏感に測定することが日常検査として施行できるようになつた。

81. パルプディスク法及び傾斜平板法による人型結核菌の耐性測定 山根績・沢野允・兵藤三郎 (福島県立医大細菌)

1) 昨年の本会総会で発表した Tween 寒天培地を利用して、葡萄球菌等の他の病原菌で行われている一次元拡散法による耐性測定に成功した。2) その方法は加熱溶解せしめた Tween 寒天培地に同量の人型結核菌の 1 週間ないし 2 週間、培養 (Dubos 培地または改変 YMY 培地) を加え、よく混和せしめた後、内径 $10cm$ のシャーレまたは検定板に流し込み凝固させるか、または本培地平板上に 2% の $NaOH$ で所置した喀痰を流し込み塗抹し、この平板上に各濃度の薬剤を含むパルプディスクをはり付け、 $37^{\circ}C$ に 1 週間ないし 2 週間培養し、阻止円直径をはかり、最小阻止濃度を求める。3) 傾斜平板法は前記培地を利用して 1952 年 Szybalsky and Bryson が大腸菌に対して用いたと同様の方法で用い (または 2) で用いたように寒天と菌との混和を流し込み) 1 週間ないし 2 週間後に判定する、方法により heterogeneous mutant population が簡便に検索されうる。

82. 結核菌の PAS-Na 及び INAH 耐性検査用培地に於ける標示濃度の吟味について 土屋一之進 (福島県衛生研究所)

結核治療における耐性検査成績の評価はまずそれぞれ標示の如く適正な薬剤濃度を有する培地の使用を前提とす

るものであることは論を俟たぬ。SM に関してはその力価の変動をめぐり議論の多いところですでに当所の猪野等は加熱鶏卵培地調整に要するが如き加熱条件にては DHSM の力価はほとんど著明な減少を来さぬと従来の考え方に對し批判、報告した。しかし一方、PAS-Na INAH についてはさらに培地中にもその濃度は安定されているとの多くの報告により、改めて力価検定への関心は少ないようである。まずこれらの薬剤が加熱にて安定であるかを始め広く一般の検査施設にて使用されている PAS-Na または INAH 含有 3% KH_2PO_4 培地のそれぞれ標示濃度は適正かどうかを検し耐性検査成績の評価に對する考察を行つた。I. PAS-Na について (検定方法)：正確に $5cc$ 宛分注 $90^{\circ}C$ 60 分凝固滅菌せる耐性検査用 3% KH_2PO_4 培地を凝固水とともにスパーテルにて乳剤中に移し細挫しさらに $5cc$ の蒸溜水を加え完全に乳状となるよう磨砕し 3,000 回転 7 分遠心上部 $2cc$ 採取し 99.5% エタノール $4cc$ を加え除蛋白しその上澄おのおの $1cc$ を蒸溜水 $3cc$ にて稀釈し以後は Tennent 等の法により吸光度を読む。本法は呈色が長時間に亘り安定にして比色に當つても 1 試料につき A, B 2 本に赤青の呈色をおこし赤を吸光度 0 とし青の呈色を読むので障害物質 (マラカイト緑も) を除去するに好都合である。(検定成績) 3% KH_2PO_4 培地中に添加された PAS-Na は蒸溜水検査線に比しての力価がそれぞれやや低く 100γ 培地において -10% の低下を示した。しかしこの低下が本質的なものでなく細挫抽出除蛋白操作中に生じた見かけの誤差であることは次の実験より容易に納得できた。すなわち PAS-Na 水溶液は $100^{\circ}C$ 30 分の加熱に対してもその前後に力価の減少は認めず次に $5cc$ 分注滅菌せる分離用培地に PAS 水溶液 $5cc$ を重層し細挫抽出し上記同様に比色定量すると蒸溜水検査線に比し多少力価の上昇が認められる。たとえば 100γ が $+5\gamma$ 内外であつた。これは乳仕法によるも一たん加熱凝固変性せる蛋白が完全に溶液とならぬため、稀釈による誤差が生ずるものと解釈される。なお $5cc$ 分注凝固滅菌せる培地は $4.95cc$ の容量にして重量は $5.09g$ であることも実験的に経験したがこれは分注量不明の培地の稀釈に一応利用し便利であつた。Tennent 等の法は Sulfathiazole に呈色するが DHSM, INAH 等に対しては障害とならない。県内 14 施設よりの培地を検定した結果は全く PAS-Na を含まぬもの 1 件 100γ 標示に對してその他 37.2γ , 58.8γ , 等 70γ 以下の力価を示すものが 6 件、 130γ 以上が 2 件であつた。これらは薬剤の秤量、稀釈等簡単な日常操作に不備があるためと薬剤の含湿度、純度、培地の分注量等も影響されるものと考えられる。II. INAH について：本剤についても PAS-Na の際と同様に細挫乳状となし上清 $3cc$ エタノール $3cc$ とで除蛋白 1.2 ナフトキノロン-4-スルホン酸ソーダを用いる掛見等の方法により定量した。(検定成績)

本法はPAS-Na, TB₁等の混合されている時は見かけの呈色差を生ずるので不利であるがまず蒸溜水検量線を目立EPO-B光電比色計フィルター43にて作製しさらに100°C 10分加熱によるINAH力価を見るに有意な低下を認めなかつた。次に培地内INAH力価に検定するにPAS-Naと同様、抽出、除蛋白操作により100γのものは平均86.8γ力価となる。(Xma×96γ, X-min80.0γ)INAH水溶液を重ねた5cc分注凝固滅菌せる培地よりの力価は(Xma×108γ, X-min94γ)平均101γと見かけの力価上昇が生ずる。しかしいづれにしても培地内添加濃度の比較に重大な誤を生ずる原因となるほどではない。37°C 2週間保存した培地中の力価も減弱はほとんど認められずINAHはほぼ安定した力価を培地内にも保持するものと推察されたが各検査施設(市販地をも含む)14件の中にはそれぞれ100γ標示でありながら実際には10γのもの1件、20γ1件とあり70γ以下のものが計5件130γ以上のものが2件認められた。(結論) PAS-NaまたはINAH耐性検査用培地内の薬剤濃度を測定して次のことが判つた。① PAS-Na, INAHは水溶液中100°C 1分の加熱条件に対しては力価は安定であつた。② 37°C 2週間の保存に対しても力価の減少を来さない。③ 県内14検査施設で使用されているPASまたはINAH含有培地の力価は甚だしきは全くINAH, PASを認めぬものもあり含有量がその力価標示に対して区々であるもの約半数あり、これらは薬剤の純度, 含湿度, 稀釈, 分注等の因子あるいは標示の貼り違いも一応原因と思考されるが、かかる培地より耐性検査成績の評価は誠に寒心に耐えないものがあり、SM同様、調整後の培地内力価をも絶えず考慮を払うことが今後正しい耐性検査を行うための日常検査の一つとして追加されるべきと信ずる。

〔シンポジウム11への追加〕 東村道雄(国療大府在) 喀痰中INAH耐性菌の生菌単位当りの含有率は変動が多い。一過性に1γ耐性菌含有率が0になるものはINAH-PAS療法有効のことが多いように思われる。1%以上持続例には悪化が多かつた。INAH 1γ耐性菌含有率が10%以上でつづいた例は4例で、3例は治療にかかわらず悪化したが1例は好転した。

〔座長報告〕 座長 高橋義夫

現在、結核菌の薬剤耐性の検査には主として全卵固形培地に単独薬剤を混入したものが使用されているが、実際臨床的には数種の薬剤が併用されているので、これら併用薬剤に対する結核菌の耐性を一度にしかも簡単に知る方法があれば甚だ便利であるし、また薬剤併用の効果を試験管内で知りうる可能性もあるわけである。このような考え方に立つて結核菌の薬剤耐性検査法をいろいろな角度から研究されているのが、79番の伊藤、80番の小川、81番の山根の諸氏で、なかなか重要かつ興味ある成績を得ておられる。まず伊藤氏は全卵固形培地を使用

し、これにSM, PAS, INHの各2剤をいろいろの濃度の組合せに混入して、結核菌の耐性を単剤混入の場合と比較検討したが、2剤混入の場合には、ある場合には協力作用が、ある場合には拮抗作用が現われ、成績は必ずしも単剤混入の場合に併行しないことを認めた。このことは実際臨床的に上述の3剤を併用する場合心にとどめておくべき大切な知見であろう。小川氏は、小試験管の側面を平らにした特殊な平底試験管を作製し、これに平等の厚さに全卵固形培地をつくり、結核菌をその表面に平等に接種、乾燥後直立してその底面に被検薬剤を、単独および2種混合して、いろいろな濃度差にして一定量を入れ、培養後阻止帯の長さによつて菌の耐性を知る方法を考案した。この方法では菌が感性であれば、被検薬剤の濃度によつて阻止帯の長さは大体一定しているようであるから、簡便に耐性を知るができるし、また混合薬剤を使用する場合には、薬剤の協力ないし拮抗作用もある程度見分けることができるという。この方法は伊藤氏の方法に比べると操作が簡単でかつ薬剤の血液濃度も簡単にしらべうという利点があると思われる。山根氏の方法は、一般腸内細菌の場合等によく用いられているパルプディスク法(一次元抗拡散)および傾斜平板法を結核菌の耐性検査に導入したもので、これは氏が以前に考案した粉末化 Tween 寒天培地に結核菌を平等培養する方法を応用したものである。氏によるとパルプディスク法では培養期間10日、また傾斜平板法では14日で population による菌の耐性分布の度合を知りうるという。ことに傾斜平板法は確実に簡単にできるといふが、Tween 寒天培地を作製する時の熱のかけ具合などに多少のコツがあるようであるが、この方法は単に臨床検査ばかりでなく、細菌学的な結核菌の薬剤耐性の研究にも応用できるものと思われる。以上3氏の方法は、方法としてはおのおの異なるが、ねらいは皆同じである。しかしいづれの方法もルティーン・ワークに取入れるには未だかなり研究の余地があるように思う。方法の簡素化、材料の節約、成績の安定化など、今後お互いに連絡研究し、簡便かつ確実、普遍性のある方法を考案されるよう希望したい。最後に土屋氏は、福島県下で使用されている結核菌培地を、施設毎にとりよせて、その中に含有されている薬剤が果して標本通りになつているかどうかを化学的に定量検査したが、その成績によると、検査件数の約半分は標示通りに薬剤が入つておらず、甚しきは全く薬剤を含有していないものもあつたという。これには座長も少々驚いたが、こんな状態だと、どんなに優秀な耐性検査法が考案されても、実地に薬剤耐性を的確に知ることはできなくなるわけで、由々しい問題である。これはとくに衛生行政の問題であると考えられるから、その掌にある方々が注意監督すべきであろう。

シンポジウム (12) 耐性菌と臨床

83. 諸種化学薬剤耐性結核菌の臨床的研究 福永和雄 (千大三輪内科)

〔実験方法〕患者喀痰を4または8%苛性ソーダで前処理を行い、諸薬剤加3%小川氏培地に定量培養を行い、耐性検査はSMでは1 γ , 10 γ , 100 γ , 1,000 γ , INHおよびPASでは0.1 γ , 1 γ , 10 γ , 100 γ 各4段階である。また2重, 3重耐性検査培地は, SM10 γ INH1 γ : SM10 γ PAS1 γ : INH1 γ PAS1 γ およびSM10 γ INH1 γ PAS1 γ の4種類について行つた。培養はすべて各培地毎に2本宛行い、判定は第6週の成績をとつた。各培地上の集落数より10⁵, 10⁴, 10³, 10², 10¹までと5段階に分け、各喀痰中の菌のPopulationを明らかにした。(スライド1) この各単独耐性検査培地上より得た耐性菌の混合率より2重, 3重耐性菌の数を算出して、これを推定値とした。この推定値と実際の2重, 3重耐性培地上に発育した菌数とを比較した。(スライド2) 検査例数は196例, 検査総数366回である。I) そのうち一方に耐性菌が見られ、他方に耐性菌の発育をみないで2重, 3重耐性培地に発育したのは、SM, INH13例, SM, PAS14例, INH, PAS14例とほぼ同数であつて、あまり差が認められず、実験誤差と思われる。II) 単独耐性培地にそれぞれ菌の発育を見たものは推定値と実測値とを比較して見ると、大部分がいずれにおいても一致を見ているが、一部に一致しなかつたものが見られる。推定値より少ないものは、いずれにおいてもほぼ同じ割合であり差が認められない。これに反して推定値より高いものはSM×PASのみが18%とはるかに高くみられた。これより各2重耐性の出現は感性菌の場合よりやや出にくい傾向があるのではないかとと思われる。ただしSM, PAS2重耐性菌は他のINHを含む2重耐性菌に比して出易い傾向があるように思われる。(スライド3) 2薬剤混合培地上に発育した菌と他の1薬剤耐性菌とから3重耐性菌を同様にて推定して実測値と比較するとやはり大体において一致を見ているが、SM, PAS耐性菌とINH耐性菌との間において最も不一致が見られている。(スライド4) 次に同一例においてくりかえして検査した例についてのべる。これはわれわれの耐性記載の方式で横軸に菌数と縦軸に薬剤濃度をとつた棒グラフである。黒く塗つた部分が検査の対象となつている耐性菌である。(スライド5) これは初回治療でINH, PASを用いた例である。時間の経過と共に、各単独耐性培地には耐性菌の出現が見られているが、INH, PAS混合培地には発育をみていない。一般に最初に各単独耐性菌の出現をみて、遅れて2重耐性

菌の出現が見られるようである。(スライド6) これはすでに多量の菌の用いられたものである。2重, 3重耐性培地にも多数の菌が発育している。以上の如く、各単独耐性菌の混合率より算出した推定値と2重, 3重耐性菌の実測値とは大体において一致している。一致のみられなかつたものには実験誤差が当然含まれるが、殊に推定値のズレについてはなお一層例数を重ねて研究したいと思つている。このように推定値と実測値には多少のズレがあるので、できれば、2重, 3重耐性検査も併用するのがよいのではないと思われる。

84. 各種抗結核剤併用療法に於ける喀出結核菌数の消長と投与薬剤感受性の推移 三上次郎・〇亀山禧 (国病東京第一内科) 小酒井望・佐藤貴美子 (同検査科)

喀痰中結核菌塗抹陽性の肺結核患者47例に各種抗結核剤の併用療法を行い、治療の経過をおつて喀出結核菌数の消長と、使用薬剤に対する菌感受性の推移を観察し、併せて臨床像との関連性を観察しに。治療の経過をおつて小川法を用いて1日喀出生菌数を算定し、その消長を観察すると、治療の経過と共に菌数が減少してしまうもの(第I群)、経過と共に菌数が一時減少するが再び増加の傾向をみるもの(第II群)、および菌数の変化がみとめられなかつたもの(第III群)とがあつた。使用薬剤別に菌数の消長をみると第I表の如くであつた。この表でSM+PAS+INH併用例とSM+INH併用例が結果からみると良いようにみられるが、これは既往に化学療法を行つてない例が多いためと考えられる。第I群32例中29例は治療開始後3ヵ月以内に菌陰性化し、3例は3ヵ月以上を要した。次に各症例について治療の経過をおつて、使用薬剤に対する感受性を小川培地による直接法を用いて測定した。第I群32例中26例が使用薬剤のおののについて治療前SM10 γ , PAS1 γ , INH1 γ で発育を阻止された。残り6例中5例は使用薬剤のいずれか1剤においてSMは10 γ , PAS1 γ , INH1 γ では発育を阻止されなかつた。SM+PAS+INH使用例で治療開始前SM100 γ , PAS100 γ , INH3 γ で発育を阻止されなかつたにもかかわらず菌数の減少をみた例があつた。第II群11例では6例がSM10 γ , PAS1 γ , INH1 γ で発育を阻止されたが5例は阻止されなかつた。この群の11例中10例が菌の感受性の低下と同時に菌数の再増加をみとめた。第III群の4例は全例が使用薬剤のいずれかの1剤または2剤に対して感受性が低下していた。すなわち抗結核剤の3者あるいは2者併用の場合は、その使用薬剤のいずれかの薬剤において、SMは10 γ , PA

SM_{1γ}, INH_{1γ}で発育を阻止されない場合は菌数の減少の傾向が少ないと考えられる。最後に菌数の消長と肺病変の拡がりとの関係を見ると、N.T.A.分類による中等症23例、重症24例であったが、病巣の拡がりについては各群の間に有意の差はみられなかった。しかし既往に化学療法を全く行つたことがないもの、および2ヵ月以内の短期間であったもの、24例中22例が第I群に属し、すでに2ヵ月以上の治療を行つた23例では10例が第I群に13例が第II, 第III群に属した。また第I群32例中20例がX線像上好転をみとめ、第II, 第III群では僅かに1例の好転をみとめたのみであった。

85. SM, PAS, INAH 3剤併用療法における耐性発現の基準化の研究 (国立病院結核耐性共同研究班) 小山善之・小酒井望・三上次郎・亀山禱(東一) 熊谷謙二・土屋俊夫・佐藤武材(東二) 後藤敏夫・渡辺武治・坂本光弘・服部保樹(相模原) 清水進・鈴木強・滝野鴻潔(長野) 古沢久喜・船橋富士雄(名古屋) 更田康彦・伊藤博・橋本良也(金沢) 疋田善平・川上一郎・家原利兼(京都) 沼口満津男・松田好正・上林昌生・吉岡亮平(舞鶴) 岩原定可・楠原良雄・石河勝・迫勝博・初鹿享太郎・池田宏・間賀郁造・岩見整親(岩国) 上田涯三(筑紫) 中根正勝・自見幸治(別府) 三浦省二・土橋公雄・小野原平太郎(嬉野)

国立病院結核耐性共同研究班12施設は昭和28年以来肺結核症に対する化学療法剤の臨床的耐性の基準化を主とし、その他耐性に関する種々の問題を検討してその一部は昨年の本学会において発表した。すなわちSM, PAS, INAHの薬剤の中2者併用における耐性菌と臨床症状の関連性について次の2つの結論を得た。(1) 治療前の耐性菌の程度と治療3ヵ月後の臨床効果を比較すると、SM, PASの併用例ではSM_{10γ}, PAS_{1γ}以上の耐性を併せもつていた例では3ヵ月後に臨床的に好転例なく、PAS, INAHの併用例では両者に1γ以上の耐性を併せもつていた例では臨床的に好転例が見られなかった。(2) 耐性のとり方は小川培地による直接法で対照と同程度または1段階の差までを耐性とみなすべきで2段階の差の不完全耐性までを耐性とする、この関係は成立しない。今回は治療開始前結核菌陽性であった131例の肺結核症の患者にSM, PAS, INAHの3者を併用し、耐性菌と体温、体重、血沈、喀痰量、喀痰中結核菌数、胸部X線像の関係をしらべた。症例はIV型すなわち滲潤型に属するもの42例、VII型すなわち混合型に属するもの89例、治療前3者のいずれにも耐性を有していない例56例であった。治療前の耐性菌の出現程度と、体温、体重、血沈の変化との関係は2者併用の時と同じく特に一元的な関係は認められなかった。今回は薬剤が3者であるためこれらの関係を平面的に表現し難いので一応、耐性の発現の遅いPASを、2者併用の結論より

考え1γを境とし、1γ未満の例と、1γ以上の症例に区別して考察した。耐性のとり方はSM, 1γ/cc, 10γ/cc, 100γ/ccの3段階とし、INAHは、0.1, 1, 10, 100γ/ccの4段階をとつた。また2者併用の結論よりみて対照培地と1段階の差までを耐性としてとつた。喀痰量との関係を見るとPASの耐性1γ未満の例においてはSM_{10γ}, INAH_{1γ}以上双方に耐性のある例においても5例の好転例がみられるが、PAS耐性1γ以上の症例ではSM_{10γ}, INAH_{1γ}を限界としてその双方にそれ以上の耐性を有する例では効果例が見られていない。しかしSM_{10γ}以上でもINAH_{1γ}以下の例、あるいはINAH_{1γ}以上でもSM_{10γ}以下の例では効果例が見られている。喀痰中の結核菌数の変化に対しては治療前PAS耐性1γ未満の症例ではSM_{10γ}, INAH_{1γ}以上双方に耐性を有するもの9例中2例の好転例が見られるが、PAS耐性1γ以上の症例でSM_{10γ}, INAH_{1γ}以上双方に耐性を有する12例はすべて喀痰量不変か、増加を示し好転例は見られていない。胸部X線所見との関連においては全般的に好転例が少ないが、PAS_{1γ}未満の耐性例ではSM_{10γ}, INAH_{1γ}双方に耐性を併せもつた例では2例の好転例をみているが、PAS_{1γ}以上耐性をもつた例では、SM_{10γ}, INAH_{1γ}以上双方に耐性をもつた例では好転例はみられていない。これよりみて肺結核症に対しSM, PAS, INAHの3者併用療法においては治療前SM_{10γ}, PAS_{1γ}, INAH_{1γ}以上にいずれにも耐性を有するものは治療により臨床的効果がみられず、SM_{10γ}, PAS_{1γ}, INAH_{1γ}を3者併用における耐性の限界と考えてよいと思われる。このほか治療前耐性菌が認められなかった56例について3ヵ月後の耐性の発現状況を見ると結核菌の陰性化したもの21例、陰性化しなかったもの35例、そのうちSMに10γ以上耐性を生じたもの12例、PASに1γ以上耐性を生じたもの12例、INAH_{1γ}以上に7例耐性の発現をみた。このうち2者に耐性を生じたもの3例であった。また治療前2者に耐性を有したものの49例中42例は結核菌は陰性化せずその殆どは残り1剤にも耐性を生じた。われわれはこの他現在広く用いられている小川培地による直接耐性測定法についても充分検討する必要があると考え、殊に0, 1, 10, 100γ/ccの一律の濃度段階の検討、また被検材料中の菌数の多い場合培地1本当り接種菌数が多くなると、「みかけの完全耐性」または「みかけの不完全耐性」なる結果が得られることがよくある。このような欠点を如何に除くかについては現在なお研究中であるが未だ結論は出ていない。

86. 抗結核剤耐性肺結核患者の経過よりみた耐性度の意義 藤岡方雄・吉田文香・岡田周子・杉浦宏政・甲斐義宏・杉本裕・平島信子・西山寛吉・吉田則武・金子正・下田俊胤(埼玉県立小原療) SM, PAS, そしてINHに耐性を有する肺結核患者

62名(うち29名は肺切除術施行)についてその臨床的経過より耐性度の意義を検討し各薬剤の臨床的耐性を決定することを計画した。内科的治療に終始した33名ではⅦ型24名, IV A a 1型6名, V型1名, Ⅱ型1名でⅦ型が多く, 肺切除手術をうけた例29名ではIV A a 1型19名, Ⅶ型4名, V型5名, IV B a 1型1名でIV A a 1型が多かった。経過は内科的症例では耐性出現後3ヵ月ないし2年, 外科的症例では術後3ヵ月ないし6ヵ月まで観察した。耐性の測定は主として喀痰よりの直接測定法を用い, 一部は間接法によった。培地は3%の小川固型培地を用い, SMは1 γ , 10 γ , 100 γ , PASは1 γ , 10 γ , 100 γ INHは1 γ , 5 γ , 100 γ が各培地に含まれるようにした。耐性は対照が十分に発育した場合のものをとつた。一般に化学療法剤の使用期間が長くなると共に耐性度は上昇しているが, SM耐性の出現が最も多く, 次いでPAS耐性が多く, INH耐性の出現数が最も少なかった。個々の耐性度でみるとPAS 10 γ 完全耐性が最も多く, SM 10 γ 完全耐性がこれにつきPAS 100 γ 不完全耐性, SM 100 γ 不完全耐性, INH 1 γ 完全耐性(以下略)という具合になっていた。内科的症例についてこれら耐性を示した後の経過をみるとⅦ型が多かったため, 病状の軽快をみた者は少なかったが, 悪化例は割合多く約25%にみられた。悪化はPAS完全耐性群が著明に多く, PAS 1 γ 完全耐性, 10 γ 完全耐性, 100 γ 完全耐性でそれぞれ23, 24, 28%にあつた。悪化はINH 1 γ 完全耐性および10 γ 完全耐性がこれに次ぎ, それぞれ21%, 51%であつたが, INHの場合100 γ 完全耐性例は症例も少なかったが, 悪化もなかった。一般に不完全耐性は完全耐性に比して意味が少なく, 悪化率からみても完全耐性の約 $\frac{1}{2}$ であつた。次に好転の傾向の少しでもみられた症例をとつてみるとPAS, INH耐性では治療様式にもよるが耐性度に関係なく20ないし30%の例に好転をみた。一方SMでは完全耐性では好転率がPAS, INHより高かつた。このことはSMを多量使用した後にINHを用いる現在の化学療法傾向によるところが大きいように考えられる。次に化学療法との関係を見るとSM耐性は1 γ 完全耐性, 1 γ 不完全耐性, 10 γ 不完全耐性まではSM, PAS併用療法でなお効果を認めているが, 10 γ 完全耐性, 100 γ 完全耐性, 100 γ 不完全耐性では効果がみられていず, これら耐性に効のあつたのは主としてINHを用いた化学療法である。PAS耐性では完全耐性にはGT₃, INH, PZA併用, INH単独療法で効果をみた者が多く, PAS完全耐性は1 γ でも臨床的には重要であつた。PAS不完全耐性例中にはPASを含む化学療法で多少とも好転している者もあつたが, GT₃, INH, PZA併用, INH単独療法による好転の方が多かつた。INH耐性はINH 1 γ 完全耐性でもINH無効の場合が多く, SM, PAS併用, PZA使用によつて好転していた。不完全

耐性では5 γ 耐性でもなおINH有効例を認めた。SM, PAS, INHのいずれか2者に耐性のものとそれらのいずれにも耐性の例とを比較してみると, 一般に3者耐性の方が予後が悪く, SM, PASは共に10 γ 完全耐性以上, INHは1 γ 完全耐性以上の場合が多かつた。しかしPASの耐性度を中心として検討すると2者耐性も3者耐性も余り違いがなかつた。一般に2者耐性で予後不良例はPAS 10 γ 完全耐性を含むものが多かつた。肺切除術施行例では約30%に術後合併症をみた。合併症としてはSchub, 瘻孔形成, 術後排菌, 発熱などである。SM 100 γ 完全耐性の場合に最も多く, PAS 10 γ 完全耐性, SM 10 γ 完全耐性の順になつていた。一般に合併症の発生はSM 10 γ 完全耐性, PAS 10 γ 完全耐性の2者耐性の場合に多かつた。以上の成績よりSMは10 γ 完全耐性, PASは1または10 γ 完全耐性, INHは1 γ 完全耐性を臨床的耐性の限度と考えたく, 特にこれら耐性が2者, 3者と合併してくる時は予後不良になり易いものと思われる。

87. 肺結核患者に於けるPAS並にINH高耐性株に就いて 石井省悟(東大伝研臨床研究部)

私は先に肺結核患者より分離した1,000 γ より50,000 γ に及ぶSM超高耐性株について報告したが, 今回は引き続きPASならびにINH高耐性株について検索し, 薬剤の使用量, 使用期間, 併用薬剤, X線所見等との関係について報告する。対照は昭27年4月より30年7月に至る間に伝研附属病, 佐倉厚生園その他数カ所の病院ならびに外来患者より分離した結核菌を用い耐性はその都度測定した。耐性検査は間接法に従い, 小川または岡・片倉培地による分離結核菌をDubos Tween-Albumin培地に移し, その1週間培養より0.05mg/ccの菌浮遊液をつくり, それを0.2cc宛すなわち0.01mg宛薬剤含有Youmans培地に接種し, 毎週観察して判定は菌の発育状態がほぼ一定化する第3ないし第4週をもつてし, 耐性の表示は定量的な意味を加味せる主動菌抵抗, 中間菌抵抗, 別動菌抵抗とした。耐性の限界については議論のあるところであるが, 私はSM, PASは10 γ , INHは5 γ をもつて耐性菌とし, それぞれ1,000 γ , 100 γ , 50 γ 以上に発育する菌を高耐性菌として扱つた。結果は以下の如くである。すなわち, 1) PASを300g以上使用した114例中100 γ 以上のPAS高耐性株は主動菌抵抗で6株(5.3%)別動菌抵抗まで含めると19株(16.7%)で, しかも1,000 γ に発育する超高度の耐性株6株が得られた。また10 γ 以上の耐性株は主動菌抵抗で18.4%, 別動菌抵抗まで含めると32.4%であつた。2) INHを3g以上使用した98株中50 γ 以上のINH高耐性株は, 主動菌抵抗で3株(3.1%), 別動菌抵抗まで含めると13株(13.6%)で100 γ に発育する菌は1株のみでそれ以上に発育する菌は得られなかつた。5 γ 以上の耐性株は主動菌抵抗で20.4%別動菌抵抗まで含めて37.4%であつた。3) PASでは

他の薬剤の併用がPAS高耐性株ないし耐性株の発現を阻止していなかったが、INHでは併用により耐性株就中高耐性株の出現が強く抑制された。4) 耐性株、高耐性株の出現率および高耐性株の耐性度がSM, PAS, INHではそれぞれ異なり、三者の間に耐性獲得の機序に差のあることが推定される。5) PAS, INHとも病型と高耐性株出現との関係は密接ではない。6) 空洞の有無はPASでは耐性獲得と強い関係を示すが、INHでは著明な関係は認められない。

88. INH耐性例の臨床的観察 藤田真之助・江波戸欽彌・加藤成司・中山清・小須田達夫・田中元一・河目鐘治・吉岡一郎・伊藤不二雄・牧田道子(東京通信病院結核科)

INH耐性菌において動物に対する毒性が減弱することはほぼ確実な事実であるが、INH耐性菌が出現した場合に、果して毒性減弱が臨床的にも見られるか否かは未だ明らかにされていない。われわれはこの問題を追求すべく、INHを含む化学療法施行中にINHに対して耐性菌を生じた肺結核患者について、耐性発生後のX線像および喀痰中の結核菌の推移を検討した。対象はINH耐性菌(1 γ /cc以上耐性)を証明しえてから少なくとも3ヵ月以上最長3年の経過を観察した肺結核患者79例で、男56例、女23例、年齢は15~65才までで平均36才である。X線像における病変の進展度は重症50例、中等症は28例、軽症は1例であり、病型はほとんど混合型で、4例を除く75例は空洞を有していた。INH耐性菌は1 γ が24例、10 γ が40例、100 γ が15例であった。なおこれらのうち27例はSM感受性で、14例はSM10 γ 耐性、38例はSM100 γ 耐性であり、さらに26例はPAS感受性で31例はPAS10 γ 耐性、22例はPAS100 γ 耐性であった。すなわち79例中16例はINHのみに耐性であり、11例はINHとPASに、10例はINHとSMに二重耐性を有し、42例はINHとSMとPASに三重耐性を有していた。79例中60例にはその後化学療法のみを施行し、19例には成形あるいは肺切除の外科的療法を追加した。INH耐性菌はINH治療中にも耐性度が種々変動するものが多く、79例中その変動を追求しえたもの55例について、耐性が常に持続しているもの34例をA群とし、1~10 γ の耐性がINH使用中にもかかわらず感受性になり、後再び耐性を示すもの11例をB群とし、一度耐性を発生した後に漸次感受性に復帰し、INH使用中にも拘らず常に感受性とどまるもの10例をC群とすると、X線像の悪化率はA群では41%、B群では54.5%、C群では50%となり、各群とも半数に近い悪化が認められ、3群間に差は認められない。軽快率はA群では32.3%、B群では18.1%、C群では20%であり、A群に最も多い。結核菌の消失率はA群では29.4%、B群では27.2%、C群では10%となりC群に最も少ない。したがってINH使用

中にINH耐性菌が感受性に幾度か戻つたり、あるいは永く感受性が復帰している場合においても、INHによる治療効果はINH耐性持続例に比して特にすぐれてはいないようである。INH耐性菌発生後に30例にはINHを含む同一治療を継続し、46例には化学療法の変更を行い19例に成形あるいは肺切除を施行した。これらのX線像軽快率は同一治療では9.7%、治療変更では50%、成形切除では68.4%となり、結核菌の消失率は同一治療では24.1%、治療変更では34.8%、成形切除では68.4%となり、INH耐性例においては同一治療を継続するより、化学療法を変更するか、成形あるいは切除を加えると治療効果がまさることが認められた。変更した化学療法中PZA, VMを含むもの、あるいはIHMSまたはINHのINH誘導体0.8~1.5gを使用したものについて、X線像の軽快はVMにおいては13例中6例、PZAでは20例中5例、INH誘導体では22例中8例であり、菌の陰性化はVMでは12例中1例、PZAでは20例中2例、INH誘導体では22例中2例に認められたが各治療群間に差は認め難い。また成形切除において19例中4例に悪化が認められたが、これは成形におけるSchub 1例と切除におけるSchub 1例および気管支瘻発生とともに起つたSchubの2例であつた。結核菌はいずれもINH, SM, PAS耐性であり、INHとPASには種々の耐性度を示したが、SMに対してはいずれも100 γ 耐性を示していたことは注目すべきである。INH耐性例79例中30例がX線像で悪化を示したが、これは重症50例中の19例と中等症28例中の11例である。INH耐性度によつて悪化率をみると1 γ 耐性例では37.5%、10 γ 耐性例では40%、100 γ 耐性例では33.3%となり、INH耐性度の上昇とは無関係に、一様に症例の約巧に悪化が認められた。またINH耐性菌の同時に有しているSM耐性度によつて悪化率をみると、SM感受性例では22.2%、SM10 γ 耐性例では35.7%、SM100 γ 耐性例では50%となり、SM耐性度の上昇とともに悪化率の増す傾向を有し、INH耐性と同時にSM耐性を有する症例のX線像悪化率は主としてSM耐性によつて変化するものようである。

【追加】高木成(九大第三内科)

私共がINHを長期間服用した患者の耐性を見てゆくと(Slide 1)喀痰直接法でpopulationを見ると1 γ 以上の完全耐性に出る例は少なく、特に耐性検査に際してpopulationを見てゆくと1 γ 以上の完全耐性が持続する例は非常に少数であつた。そしてpopulationを見ない場合の完全耐性度からpopulationを見た場合の完全耐性度を推測することは不可能に近いと思われる。さらにまた喀痰間接法あるいは動物接種法でpopulationを見るならばもつと少数であつた。次にINHを長期間投与した例ですでにINHに反応しなくなつた例の、持続耐性を

見ると、大部分が不完全耐性または0.1~0.05%の軽度完全耐性であった。(Slide 2) 天竺鼠の治療実験から見ても0.3%完全耐性になればINHの効果は期待できないと考えられるが、ただ臨床例では耐性例に有効な場合もあるので、喀痰中結核菌の細菌学的耐性から治療効果を判定するのは困難と思われる。

〔追加〕橋本郁(神戸療)

長期化学療法を継続しているにもかかわらずINAHのみについては耐性の上昇を示すことなく排菌している例がある。興味をもつて検討中である。

〔座長報告〕座長 砂原茂一

やや無理もあつたが本シンポジウムの演題を3つに分つてお話を願つた。まず石井さんと亀山さんの演説を手がかりとして臨床材料における耐性の現れ方の様々さを考えることにした。石井さんは生体側のいろいろな条件と耐性の出方との関係を論じられたがINHとPASではSMに異なり病変の度合と耐性出現との間に密接な関係がなく、またINH耐性出現は空洞の存否にあまりかわりがないという。またINHでは100%にまで達する耐性は稀であると言われた。亀山さんは喀痰中の菌数の動きと耐性出現とがよく一致すること、病変の質、既往の化学療法等と複雑にからみあつているのでどの治療方式が耐性出現阻止に最も有効であるか定めにくいという。SM100%, PAS100%, INH3%でも化学療法により陰性化した症例も見られた。次に耐性と臨床効果の関係を主としてあつたものとして、吉田さんは完全耐性が不完全耐性に比し悪化率が大きいこと、完全耐性であつてもSMの方がINHより好転率が大きいこと、PASの耐性を重視すべきことを説き、三上さんは国立病院耐性研究班の成績にもつぎ、X線像、菌、痰量いずれもが、それ以上であると好転しない境界として二者併用の場合も三者併用の場合もSM10%, PAS1%, INH1%

をとるべきだとし、江波戸さんは特にINH耐性について持続型、動揺型、復帰型に分ち、たとえ感性に復帰したもので臨床効果は小さいこと、SMでは耐性の程度と効果とは逆比例するがINHではこのような関係が見られず低度耐性のものと高度耐性のものとの間に治療効果の差がないという。INH耐性菌の毒力低下ということと臨床像の動きとの間に何かの関連性を見ている人があるかどうかを壇上と壇下の人々にたずねたが肯定的な答はなかつた。これらの臨床と耐性の関係を取扱つた演説の1つの共通の傾向は、薬剤耐性を個別的に考えないで2つ以上の薬剤の耐性の組合せを考えようとしていることである。ことに福永さんは個別薬剤に対する耐性菌の頻度を掛け合せて出した二重耐性の推定値と混合薬剤培地における耐性との比較をこころみ大体一致するがSM, PASだけは推定されたよりも二重耐性になりやすい傾向があること、初めは2つの薬剤に対して個別耐性だけが出ているがややおくれて二重耐性が出ることもあることなどを述べた。一方三上さんからは混合培地を用いることが果して必要不可欠かという疑問も出た。要するに、耐性菌と臨床との関係は、今日の治療学上極めて重要なことだからでありながら、また混頓とした観察の集積があるだけで、これらの演者の見られたそれぞれ興味ある個々の事実に果してどれほどの普遍性を許容するか、にわかに定め難い。耐性出現の機構がまだ十分明らかでないこと、結核症を扱う場合常に免れえない極めて多くの複雑な条件のからみ合いにここでも直面せざるをえないことの故に、これは差当つてはやむをえないことであろう。現在は、いわば現象にふりまわされている段階である。この段階を通り抜けるには本シンポジウム出演者をはじめ全臨床研究家の幅広い協力が必要であらうと思われた。

細

菌

89. 抗結核剤による結核菌(ミコバクテリウム)の形態及び発育様式の変化。特に発育初期結核菌に於ける観察 伊藤義昭(国療宇多野・京大結研細菌血清) 結核菌およびその他のミコバクテリウムの発育初期集落に抗結核剤を作用せしめ、配列を乱さずに追跡観察すれば如何なる発育段階の菌体がそれぞれ如何なる変化を示すかを推測しうる。また変化した菌体から薬剤の作用を除いた場合配列中の如何なる部位の菌体が生残しうる

か、あるいは薬剤に耐性となつて再発育が起る場合も如何なる部位の菌体からであるかを追及しうる。この目的に温室内培養法、キルヒナー表面菌膜貼布法等を用いて、初期集落形成後種々な濃度のSM, INHを作用せしめ一定時間毎に観察した。一部では位相差によつて連続的に追跡した。菌株としてはH₃₇Rv, 鳥京, および非病原性のスズグマ, A-1株を、染色はZiehl-Neelsen法の他核染色としてH Cl-Crystallviolett(植田)法等を

用いた。キルヒナー培養基中37°Cで作用せしめた場合、阻止以下の濃度では形態、染色性および発育共に全然影響を認めない。阻止以上の濃度ではSMでは全般的な染色性の低下を特徴とした変化がみられ、濃度による差異はほとんどみられない。INHでは顕著な顆粒形成と相当基部の菌にまで及ぶ抗酸性の消失がみられるが、極めて高濃度(10,000γ)になるとSMと類似の変化を示すようになる。すなわちINHの中等濃度では一旦菌体内構造の顕著な変化を起して後変性の過程に移行するのに対して、SMでは変性の過程が直ちに起るのではないかと考えられた。阻止限界濃度における両剤の影響も興味ある所見で、SMでは暫時菌の伸長発育は続くが、やがて発育が止まり、やや遅れて一部の菌体から再発育(耐性化)がみられた。INHでは核分裂および菌体の分節は起るが菌体の伸長はほとんどみられない。ただし比較的早期に再発育(耐性化)が多くの菌体からみられた。各菌型における差異はその発育速度に比例して変化の起り方に遅速があるが、その変化には本質的な差異は認め難かつた。初期集落中でも基部には変化を示さない菌体を見るが、古い集落に薬剤を作用せしめてもほとんど大部分の菌体は変化していない。また水中で作用せしめた場合や加熱死せしめた菌では全然変化を示さない。すなわち生活機能を営みつつあつた菌体のみがSM、INHによつて変化を示すものと考えられた。薬剤によつて変化した菌体を薬剤を含まない培養基に移す等の操作によつて、その作用を除いた場合、一部の菌体から再発育がみられた。もちろんその作用時間濃度等によつて再発育しうる菌体の数は異なるが、SM、INHいずれの場合においても配列中のやや基部に位置していた菌体(密接した二核を有する菌体)から発芽がみられた。また低濃度あるいは阻止限界濃度からの耐性化による再発育の場合にも上記とほぼ同様の部位の菌体から発育がみられた。すなわち配列中のほぼ一定部位のある状態にあつた菌体のみが生残し、あるいはこれより耐性化するものと考えられた。またこれらの場合核を中心とした形態の変化(菌体の一部膨脹等)はその環境に抵抗しようとする菌の反応として注目された。耐性菌はその阻止濃度以下では発育、形態共にほとんど感性菌と変りなく、また阻止濃度以上ではSM、INHおのおのに変化をうける。すなわち形態学的にはこれらの場合の耐性菌の変化は感性菌のそれと著しく相違するものではなく、ただ変化を起すに必要な薬剤の濃度が高いというにすぎない。

90. 結核菌の顆粒について 篠原近知・斎藤裕・福士主計・鈴木淳二(東北大抗研)

われわれは Sauton 培地 Dubos 培地等に発育した結核菌を多数観察した結果、結核菌は電子顕微鏡的に次のように分類できると考えている。桿状型、斑状型、濃極型断片型、幽霊細胞その他である。桿状型とは均等な電子

密度の高い細胞質を有する桿状の菌で双極に境界鮮明な極めて電子密度の高い顆粒を有するのが普通である。この顆粒はなんら前処理を施さない菌に見られるので一般に自然に存在すると考えられている。斑状型：電子密度の高い部分が細胞質内に斑状に見られる菌、濃極型：Shadowing した像を見ると両端がらくだの瘤のように膨隆している菌、断片型：比較的電子密度の高い細胞質が寸断されたような像を示す菌で古い培養時期によく見られる。幽霊細胞：細胞膜のみの菌で極めて電子密度が低い。この外分岐型、巨大型、球菌型等極めて稀に見られる。Ziehl-Neelsen 染色を施した菌も同様に分類することができるが、いずれの型においても自然に存在すると考えられている顆粒(電子線顆粒)は認められない。のみならず以上の型の外に1コないし数コの赤紫ないし黒紫色の、菌体よりはみ出す大きい顆粒を有する菌がある。これは Yegian の言う beaded form、三沢の言う黒色顆粒型で染色過程に生ずる人工産物であると考えられている。染色菌の光学顕微鏡像においてはこの beaded form の外に斑状型、濃極型、断片型等も顆粒状に見える。したがつて Ziehl-Neelsen 染色菌において種々の顆粒状構造が見えてもそれは本来の顆粒とはちがつたものであるとわれわれは考えている。以上述べたように自然に存在する顆粒は Ziehl-Neelsen 染色過程に消失するように見えるのでわれわれは次の実験を行つて確めた。Ziehl-Neelsen 染色を施した菌を光学顕微鏡で撮影した後に同一菌を電子顕微鏡で撮影し比較観察した。染色菌は細胞質が凝縮し電子密度が高まると共に内部構造を失い電子線顆粒が消失している。この原因を染色剤の側より分析すると色素溶媒であるアルコール、脱色剤3%塩酸アルコール、および色素沈着それ自体の影響はほとんどなく、主として媒染剤である5%石炭酸に由来することを知つた。本来の顆粒の培養時期的消長やいろいろの条件および化学療法剤その他の薬剤の影響下における態度については前に報告した。ミトコンドリアとの異同の問題であるがネオテトラゾリウム染色菌を光学顕微鏡で撮影後同一菌を電子顕微鏡で撮影し比較した。電子線顆粒のある部位にネオテトラゾリウム還元顆粒がない場合と電子線顆粒のない部位にネオテトラゾリウム還元顆粒がある場合とを経験した。また超薄切片による微細構造を観察すると電子線顆粒は非切片試料と同様に境界鮮明で電子密度が高くかつ内部構造を有しない。この外にこれとほぼ等大の円形ないし楕円形のやや電子密度の低い顆粒が見られる。中にまがりくねっている管状構造が見られ一般細胞におけるミトコンドリアによく似ている。これがもしミトコンドリアであるとすれば電子線顆粒がミトコンドリアと違つたものであるということが一層明確になると思う。また超薄切片像において空胞様構造の中に紐状構造が見られる。菌を酵素作用およびその

他の核酸除去法により処理してこの処理液を分析すると共に超薄切片を作製して構造の変化を観察した。固定後 DNase を作用させた場合には DNase が活性を有するにもかかわらず構造に著明な変化がなく処理液も僅に紫外線吸収を示すのみであつた。RNase 作用の場合は細胞質がやや疎になると共に、紫外線吸収および Orcinol 反応陽性を示した。RNase 作用後 5% トリクロール醋酸を作用させた場合においてのみ紫外線吸収を示すと共に Diphenylamine 反応陽性であつて、この場合においてのみ前述の紐状構造が消失した。したがつてこの紐状構造は主として DNA より成ると考えられる。すなわち DNA は電子線顆粒とは全く違つた構造に存在する。菌を $N-CH_3COOH$ で室温 3 時間処理するとほぼ撰取的に電子線顆粒が抽出される。この抽出液を分析すると紫外線吸収、Orcinol 反応、P (燐モリブデン酸アンモン法) Molisch 反応、N (Lassaigne 法) が陽性であつて Diphenylamine 反応、Fehling 反応、Biuret 反応、坂口反応、Ca (蔞酸カルシウム沈澱法) は陰性である。もちろんこれらの定性反応だけでは明確なことは言えないが脂質、蛋白質はあつたとしても極少量で RNA に密接な関係があると考えられる。今後定量的に研究をすすめたい。

91. 結核菌並びに非定型抗酸菌の細胞化学的鑑別に 関する研究(第2報) 幸田忠彦(広大細菌)

前報において、教室の尾田の Slide Culture 法を援用することによつて、3~5 日の短期間に結核菌ならびに非定型抗酸菌の Cord 形成相と中性紅反応とを同時に観察でき、しかもそれら両者の間の関連性についても併せ追求しうることを述べた。しかしながらそのさいの microcolony についての呈色反応の顕微鏡的判定法にあつては、呈色能の点で若干原法より劣るきらいがあつたので、今回は中性紅反応の呈色増強を目指して検討工夫をこらすと共に、変法呈色反応の考案ももつた結果以下の成績をえた。供試菌：結核菌一人型(12株)、牛型(6株)、鳥型(9株)。非定型抗酸菌—R型(30株)、S型(16株)。Slide Culture 法術式：滅菌大型特殊シャーレ(径9cm)の中央にU字型に曲げた滅菌硝子棒を置き、その上に滅菌スライド硝子片(7.8cm×2.5cm)の慣用のスライド硝子を縦横に4切断したものを6枚並べ、これらのおのおのほぼ中央部に各供試菌より法にしたがつて入念につくられた1mg/cc生塩水均霽菌液をできうる限り薄く1白金耳量ずつ塗抹し、それが生乾きになるのを待つてその上からKirchner Sy-Ser 培液を3~4滴滴下する。そして培液の乾燥を防ぐためにシャーレの底に、U字管上に並べたスライド硝子片が浸らない程度に1,000倍昇永水を約3cc注加したのち蓋を施し(以上の操作はすべて無菌箱の中で行う)一定期間37°Cで培養したのち検査に供する。呈色反応増強のこころみによ

る所見：Dubos の原法中性紅反応を対照として種々改変を加えつこころみ結果中性紅反応の程度はNR-6(10分)→炭酸ソーダ溶液(5分)→メタノール・エーテル混合液(1分)→水洗する方法において最もよく増強され、次でNR-6(10分)→バルピタルソーダ溶液(5分)→メタノール・エーテル混合液(1分)→水洗する方法、メタノール・エーテル混合液(1分)→NR-6(10分)→水洗→苛性ソーダ溶液(3分)→メタノール・エーテル混合液→水洗する方法の順に中性紅反応の程度に原法よりもいづれも増強が見られた。なお一般にいつてエタノール・メタノール・アセトンを単独に作用させるよりもメタノールにエーテルを等量に混和したものを作用させる方法がよりすぐれていることもわかつた。変法呈色反応について：各種色素について系統的に検討した結果、マラカイト緑を用いた反応液(0.05%マラカイト緑液=95%エタノールで0.05%にマラカイト緑を溶解しpH3.0に補性したもの)によれば抗酸菌の種類により強弱種々の呈色が生ずることを知つたので、これと中性紅反応(Wayneの変法)、Desbordesのニールブラウ反応およびToyoharaのフクシン反応との関連性について比較検討をこころみた。その成績によると人型、牛型結核菌(強毒株)は中性紅反応およびニールブラウ反応と全く同じくいづれも強呈色を示した。鳥型結核菌はそのS型原株のうち2株(フラミンゴ株A₄₁₂₁株)が強呈色を示しA₇₁株、獣疫株の2株はR型変異株であるA₆₂株、竹尾株の2株とともに中等度呈色を示し、A₄₁₁₀株(S)、京株および獣調株(R)の3株は無呈色であつた。非定型菌ではわずかにR型菌である佐世保1株および920号株が中等度呈色を示し238号株が弱呈色を示したのみでその他はR型菌であつてもS型菌全株と共に無呈色であつた。このようなことは中性紅反応、ニールブラウ反応およびこのマラカイト緑反応の3者間に極くわずかながら異なつた点のあることを示すものと考えられるが、総括的にいえばこれら3反応間にはほぼ平行関係が存在するものと解してよからう。

92. 結核菌の所謂生体染色に関する研究(第1報)

Methylene Blue 培地 瀬川二郎・山本正俊・渋谷七郎・古川和宏(國療福岡)

緒言：結核菌の生体染色に関しては、すでに30年まえ、戸田教授の膨大な業績をはじめとして、多数の報告があるが、その染色された菌の生物学的性状については、今日なお不明な点も少なくない。私どもはこの点について2, 3の検討を加えたので、その成績を報告する。実験方法および実験成績：1. 色素培地—いわゆる生体染色色素といわれている色素のうち methylene blue を実験に供した。私どもの使用した methylene blue では、基礎培地として液体培地より鶏卵培地を用いた方が、集落および菌体の着色がもつとも良好であつたので、小川培地を

基礎培地とした。研究室保存菌株培養の場合は、1%小川培地の malachite green のかわりに、各種濃度の methylene blue を加えたものを色素培地とし、患者喀痰分離培養の際は、3%小川培地に methylene blue を加えたものを使用した。したがって後者の場合には methylene blue と malachite green の両色素をふくむことになる。2. 早期着色型と着色遅延型—研究室保存菌株を定量培養してみるに、H₃₇Rv においては、集落着色の開始は4週で、5週にいたれば全集落の着色を終る。人Fにおいては、着色開始は H₃₇Rv 同様に4週であるが、全集落の着色を完了するのは7週である。これらの所見は、人型菌においては methylene blue に対する早期着色型と着色遅延型をいっおう想像させるが、その相違は、あるいは菌の発育速度の差に由来するものであるかもしれない。71Aは methylene blue により著しい発育阻止作用をうける。3. 抗酸性—このいわゆる生体染色された結核菌の抗酸性であるが、3% HCl-Alkohol, 5% NaOH による脱色はかなり顕著に認められるが、5% H₂SO₄ では比較的軽度である。なおこの酸、アルカリによつて、いつたん脱色されたものに、逆にアルカリ、酸を作用させても再び復色を認めることはない。このことは酸、アルカリによる脱色が単なる pH だけによつて招来されるものでないことを思わせる。また酸、アルカリのいずれに対しても、71Aの方が H₃₇Rv よりも脱色されにくいことは、興味ある所見である。4. 抗煮沸性—100°C 沸騰水中で、全部の着色菌が、ほとんど完全に脱色するまでの時間は、H₃₇Rv においては約30分であるが、71Aにおいてはさらに長時間を必要とする。乾熱によつて、高温による脱色作用をみるに、H₃₇Rv, 71A ともに120°C では1時間でも脱色を認めないが、140°C および180°C では20分ないし数分で脱色される。この場

合も71Aの方が、H₃₇Rv より脱色されにくいことは抗煮沸性の場合と同様である。5. 磨砕による影響—methylene blue 培地上の着色集落をとり、乳鉢で磨砕すると着色菌の population は著しく減少するが、このことは、この染色機作が菌体の表面構造と関連を有するものであることを示唆するであろう。6. 色素交換現象—methylene blue 着色集落を、neutral red にうえつぐと新に増殖せる部分が neutral red の色調をとるのはもちろんであるが、培養終期にいたれば、はじめに接種した集落の部分までも脱色し、わずかに methylene blue の色をとどめるのみである。このような色素交換が如何にしておこるか、興味ある問題である。結語：以上の所見を総合するに、いわゆる生体染色の機作と死後染色の機作との間には、なんらかの相違のあることを思わせる。生体染色というものが、細菌がその生活現象の全部をあげてか、あるいはその少なからざる部分において関与しているものとするならば、個々の菌の着色状態から、逆にその菌の生活力を推測することもまた不可能ではなからう。かかる立場において、このいわゆる生体染色菌の生物学的性状をさらに追求することにより、結核菌の細胞生理解明の一助としたい。

〔質問〕 植田三郎 (京大結研細菌)

長時間色素含有培養基に培養し、発育した集落の着色の有無から生体染色を云々せられたようであるが、われわれは高度稀釈した色素液中での短時間内の菌体の着色如何を観察して超生体染色を云々するのが通常であるが、この点どうであろうか。

〔回答〕 この方法が文字どおり、生体染色なのか、しからざるかが判明するまでは「いわゆる」という言葉を附けて用いている。

シンポジウム (13) カンジダと結核

93. 結核菌及び非病原性抗酸性菌と *Candida albicans* の共生に関する研究 横井敏夫・池端隆 (北大結研細菌)

われわれは抗酸性菌における各菌株間の毒力の相違、ないしは各菌型間に存在する種々なる生物学的性状の差違を物質代謝の面から解明せんと試みつつあるが、もしこれら菌株の代謝過程においてなんらかの相違があれば、これに適当な菌を共生させた場合にも、菌株菌型によつて異なった態度を示しはしないかと考え、*Coli commu-*

nis, *Staphylococcus aureus*, *Proteus Vulgaris*, *Candida albicans* (以下 *C. alb.* と略) 等を各種抗酸性菌に共生させて見た。ここでは特に *C. alb.* を結核菌と共生させた場合における (I) *C. alb.* の増殖状態 (II) ツベルクリンの *C. alb.* に及ぼす影響 (III) *C. alb.* に対する発育促進因子の性状 (IV) 結核菌培養濾液を基質とした場合の *C. alb.* の呼吸、等について報告したいと思う。〔実験方法〕 使用菌株は仲野株, H₃₇Rv 株, 青山B株の人型菌3株, BCG, 竹尾株他鳥型菌3株, Phlei

他非病原性抗酸性菌7株、使用培地は Sauton および modified Kirchner 培地で、抗酸性菌は菌膜の増殖状態をもつてその増殖程度を判定し、*C. alb.* は深部培養のためその混濁度をもつて増殖程度を判定した。なお用いた *C. alb.* は Sabouraud 寒天培地上に増殖した菌を滅菌蒸留水に suspend したもので、これを 0.2ml 宛結核菌と共に培養した。【実験成績】 Sauton 培地に鳥型菌(4株)および非病原性抗酸性菌(7株)を一白金耳移しこれに *C. alb.* を共生させた場合、抗酸性菌の発育はいずれも良好で5日目にしてすでに maximum の増殖を認めるに反し、共生せしめた *C. alb.* はその発育を著明に抑えられ、ほとんど増殖傾向を示さない。しかるに BCG を *C. alb.* と共生させた場合には丁度上と反対の成績が見られる。すなわち *C. alb.* の増殖が対照よりも促進される一方、BCG の発育は *C. alb.* によつて抑えられる。また結核菌の代りに青山Bツベルクリンを加えた場合も *C. alb.* の増殖は著しく促進される。そこで抗酸性菌の培養初期より60日ないし80日に亘るいろいろな時期の培養濾液に *C. alb.* を接種してその増殖状態を調べたところ、*C. alb.* の増殖は濾液の pH ならびに培養日数と密接な関係のあることが分つた。すなわち仲野、 $H_{37}Rv$ 、青山B株の培養後期の濾液を加えた場合、pH 7.4 以下において *C. alb.* は急激に増殖し、pH が 9.0 程度になるとほとんど増殖しなくなる。濾液の pH を 5.4~5.6 に調整して *Candida* を接種した結果では、 $H_{37}Rv$ および *Phlei* の培養初期の濾液に最高の増殖が見られ、初期の濾液では人型菌と *Phlei* の間に著明な差を認めない。次に仲野株38日間培養濾液の pH を 2.0 から 9.0 までいろいろ変えて調整し、これに *C. alb.* を植えてその増殖状態を検査した。この際 *C. alb.* の増殖は pH 3.6~5.0 において最高で、6.0~7.0 位までは大体よく増殖するが、pH が 2.0 程度に下るかまたは 8.0 以上に上ると増殖は悪くなる。使用抗酸性菌のいろいろな時期における培養濾液の pH をすべて 6.4 に調整しこれを Seitz 濾過管で濾過したものに *Candida* を接種した成績では、鳥型 *Phlei* においても培養初期の濾液は人型菌仲野株とはほぼ同程度の *Candida* 発育促進作用を示すが、培養後期になると濾液にこの作用を認めなくなる。さらにこの濾液は、*C. alb.* の増殖を促進させるのみならず *Candida* の呼吸にも当然なんらかの影響を与えるものと考え、濾液を基質とした場合の呼吸を Warburg 検圧計によつて調べて見たが、濾液による *C. alb.* の増殖傾向と呼吸量とは大体平行することが認められた。以上述べた如き結核菌濾液中に見られる *C. alb.* の増殖促進因子は実験の結果耐熱性であることが分つた。なお有効因子の透析性を調べるため、ツベルクリンを用いて次の実験を行った。すなわちツベルクリン 40cc をセロファン紙に包んで蒸留水 400cc に2日間透析し、透析外液はこれをそのま

ま原液とし、セロファン囊内に残つた内容液はさらに3日間流水に透析後、原液 40cc に濃縮してこれを透析内液原液とした。これら内液外液原液をそれぞれ Sauton 培地でいろいろな濃度に稀釈し、これに *C. alb.* を植えた結果では、*Candida* は外液において増殖が著しく、内液では著明な増殖を認めえなかつた。この結果から見て、ツベルクリンに含まれる *Candida* 発育促進物質は、大部分は透析されうる分子量の小さい物質であろうと考えられる。

【質問】 河盛勇造

結局結核菌の培養の培地なりは、理由はツベルクリンのうちにもあるかもしれないが、発育の悪いところのカンジダ・アルピカンスの増殖を促進する物質があるらしいということには違いない、という皆さんのご意見は一致しているようであるが、増殖促進因子というものの性状について、横井氏何かご実験されたか。

【質問】 上塚昭 (東大医研附属病院)

われわれは結核菌培養濾液が *C. albicans* の酸素消費量を増加せしめることを実験したが、培養日数10日より40日までの酸素消費促進率は 8~11% で、培養日数による相違は、推計的な差異を有しなかつた。結核菌培養濾液中の発育促進物質は、培養初期に最高のピークを示し、次第に下降減弱するものか、あるいはツベルクリン活性物質の増減と一致するものか如何に考えられるか。

【回答】 上塚先生に対し：結核菌の初期の培養濾液が一番 *C. alb.* の発育を促進し、後期のもは、発育促進の程度が落ちるのは事実であるが、これは現在は発育促進物質が初期の濾液内においてのみ多いとは考えていない。その詳細については只今研究中。河盛先生に対し：結核菌培養濾液中の *C. alb.* の増殖促進因子については、100°C 30 分間加熱したものとししないものでは差がないように思われる。したがつて発育促進因子は耐熱性であると思われる。次にツベルクリンをセロファン紙で、蒸留水、または流水中で透析し、透析内液を外液を得、Sauton 培地でいろいろな濃度に稀釈し、これに *C. alb.* を植えた結果では、*C. alb.* の増殖は外液において著しく、内液では著明な増殖を認めえない。この結果から見てツベルクリンに含まれる *Candida* の発育促進物質は大部分透析されうる分子量の小さい物質であると考えられる。

94. *Candida* 感染が結核症に及ぼす影響についての実験的研究 首藤栄三 (北大山田内科)

Candida albicans (以下 C.a. と略) と結核菌の共生については多くの報告があり、また結核症の重症例に C.a. の検出多しとの報告もある。私はモルモットの実験的結核症に C.a. を感染させ、その結核症に及ぼす影響について検索した。まず種々な方法で C.a. を感染させた場合モルモット体内での C.a. の消長と組織所見を検索し

た。元来 C.a. はモルモットに対して病原性が極めて低いいため感染実験には大量の菌を用いたがなお同じ程度の病変を得るのは困難であつた。私は次の3方法、すなわち気管内注入法、腹腔内感染法および経鼻腔感染法によつて感染実験を試みた。使用菌株は *Candida albicans* Harvard 株で阪大第3内科より分与されたものである。モルモットは体重250~300gのものを用いた。(1) 気管内注入。C.a. 菌液20mg/0.5cc生菌数。263×10⁶を予め切開露出した4匹のモルモット気管内に注入し、以後毎週数匹ずつ屠殺剖検し臓器内の菌数を定量培養しました組織学的検索を行った。肉眼的に肺に膿瘍形成を認め、かつ培養は菌注入後2~3週または陽性であつたが、以後は陰性で、肺以外の臓器は培養はすべて陰性で組織所見にも著変はなかつた。(2) 腹腔内感染。C.a. 菌液20mg/0.5ccを4匹のモルモットの腹腔内に注入し、1週後より毎週屠殺剖検、肝、脾、腎、肺の諸臓器について培養および組織所見を検索した。菌は感染後2~3週までは各臓器より検出可能であつたが、以後は陰性であつた。各臓器共肉眼的には全く変化を認めなかつた。(3) 経鼻腔感染。C.a. 菌液10mg/0.25cc生菌数。100~110×10⁶を2匹のモルモットに毎週1回軽いエーテル麻酔下に鼻腔に滴下して感染せしめ、経過を観察したが一般状態に著変なく、4回感染後屠殺し、剖検および培養を行った。2匹共肝、脾、腎には病変を認めず培養は陰性、1匹は両肺特に左肺に膿瘍を認めたが、他は右肺に僅かに膿瘍形成を認めたのみであつた。また2匹共肺では培養成績陽性であつた。以上の成績より気管内および経鼻腔感染の場合は、主として肺にのみ病変を認め、腹腔内感染の場合は腹腔より吸収され血行により各臓器に撒布されるが、組織所見では著変を認めえないことが判る。いずれの感染方法でも C.a. は2~3週後には体内臓器より消失し、上述実験に用いた菌量ではモルモットを致死せしめない。次に予め強毒人型結核菌野株 0.01mgを皮下接種したモルモット(350~400g, 4匹宛)に経鼻腔および腹腔内の2方法で C.a. を感染せしめ、別に結核感染のみのものを対象とした。すなわちA群は結核感染2週後より週1回ずつ総計2回 C.a. 菌液10mg/0.25ccを経鼻腔感染せしめ、B群は結核感染後3週目に C.a. 菌液20mg/0.5cc生菌数200~220×10⁶を腹腔内に注入、C群は結核感染のみとし毎週体重を測定し、一般状態を観察し、結核感染後6週目に各群共屠殺剖検し、A群は肺、脾、B群は肝、脾、C群は肺、肝、脾の各臓器内の結核菌の生菌数を定量培養した。剖検では各臓器および各リンパ腺の結核病変の程度を検索し組織所見を参考とした。(I) A群とC群の比較。各臓器およびリンパ腺共結核病変の程度はいずれもA群がC群より強く、脾重量も概してA群に重く、脾の結核結節形成は両群共著明であるが定量培養成績は概してA群がC群より菌数に

おいて優つている。(II) B群とC群の比較。A群と同じく概してB群の方がC群よりも病変の程度が強い。組織所見：すでに述べたように C.a. 感染に際しては特殊な組織変化を認めない。結核と C.a. の混合感染例は結核単独感染例に比して比較的結核性変化が増強する傾向が伺われるが著明ではない。A群では肺血管周囲の細胞反応、気管支カタルおよび結核結節を、B群では肝細胞の非定型的変性像、脾の細胞性限局性反応および結核結節を認める。以上経鼻腔および腹腔感染のいずれの場合でも C.a. 感染はモルモット結核症を悪化せしめるものである。

【質問】 河村

Candida alb. 感染は動物結核症を悪化せしめる傾向もあるも Data がまちまちである。この点について如何に考えるか。

【回答】 *Candida albicans* をモルモットに感染させて各臓器の菌の量を毎週しらべてみると *Candida alb.* の増殖傾向は認められないようすで速やかに減少して3週位で消失してしまうことに問題があるのではないかとと思われる。

95. 抗 *Candida* 剤の管内効価判定法について 占部薫・松尾吉恭・齊藤肇(広大細菌)

薬剤の管内抗 *Candida* 作用判定のため基準検定法設定の資とすべく、成績に影響すると思われる諸条件を検討する他に諸検定法についても比較を行い以下の成績をえた。研究方法：供試菌—*Candida albicans* 入江株の Sabouraud 寒天上1, 2, 7日培養菌。供試薬剤—Trichomycin (6,048 μ /mg), 感光色素NK458, Brilliant green, Vitamin K₃。供試培地—Sabouraud 寒天および同ブイヨン。検定法—稀釈法(液体培養法, 混合培養法, 寒天面菌液注加培養法), 重層法およびCup法。移植菌量—稀釈法では10⁻⁸, 10⁻⁶, 10⁻⁹mg, また重層法およびCup法では10⁻¹, 5×10⁻², 10⁻²mg。培養条件—37°C暗所および室温(20~30°C)明所。判定日数—1, 2, 3, 4, 7日。研究結果：まず稀釈法については Brilliant green の液体培養法における完全発育阻止最小濃度(MIC)には移植菌の量や菌の閏齢ならびに判定日数による動揺はなくすべて0.5 γ /ccであつたが還元培養成績からすると37°C暗所培養のさいには室温明所のさいよりもより殺菌的にはたらいだ。このような培養温度による差は混合法, 注加法のさいにも見られたが、その他に混合法では菌量が多いときにMICの増大がみられた。感光色素NK458は液体培養法ではすべて0.5 γ /ccで殺菌的にはたらいだ上記各条件による差はみられなかつたし、注加法でも条件による著差は生じなかつたが、混合法では移植菌の量および閏齢がますます多少ともMICは増大した。Vitamin K₃は液体培養のさい37°Cではすべて25 γ /ccで殺菌的に作用したが室温培養では

3日目までは成績不定で4日以後になつてはじめて25 γ /ccで殺菌的となり、また混合培養および注加法のさいにも同じく37°Cでは供試条件によつてMICに差を生じることはなかつたが室温では移植菌量および閏齡の大きい場合にMICに増大がおこり、多少とも動揺が生じるようであつた。Trichomycin はいずれの条件下においてもMICは常に1 γ /ccを示し極めて安定していた。ただし液体培地・室温培養のさい増殖は完全に抑制されているにかかわらず7日後にはなお還元培養陽性例があつた。次の重層法ではまず移植菌量と阻止帯との関係について2日培養菌を 10^{-1} 、 5×10^{-2} および 10^{-2} mg/ccの割合に1.5% S寒天に混入したさいの Brilliant green 重層による阻止帯を検討した結果、 10^{-2} mg のときには3日後までは上述の液体培養による稀釈法のさいのMICたる0.5 γ において阻止帯がみられたが 10^{-1} mgではもはや2日後といえども0.5 γ では阻止帯を生じなかつた。もつとも同じく混合培養のさいのMICたる2.5 γ ではすべて7日後にも阻止帯がみられ、菌量と阻止帯発現相との間には特にいうべき関係はないと考えられた。なお、菌量が多い場合には往々ガス産生による寒天の亀裂のため判定に支障をきたすことがあり、また寒天濃度も0.5~3%の間では1.5%が最適であることを別途たしかめえた。そこで「 10^{-2} mg菌量混入、1.5% S寒天供用、培養3日後判定法」により供試菌の閏齡と阻止帯との関係について1、2および7日培養菌の比較を行つた結果では、このさいにもそのいずれの培養日数のものも供用できることがわかつた。Cup法においても重層法に準じて移植菌の量、閏齡および判定日数と阻止帯との関係を検討したところ、このさいにも相互間にいうべき差はでなかつた。なお、以上の実験に用いた生菌数は 10^{-6} mg中 $105 \pm 84, 566$ 個でその塗抹染色標本による計算では 10^{-6} mg中66~86個ということになつた。総括：稀釈法では 10^{-3} mg菌液よりも 10^{-6} mg菌液移植の方が多少ともより大きい抗菌価がでるようであり、重層法およびCup法では 10^{-2} mg/cc菌量になるよう混入するのが妥当と考えられる。なお、このように菌の重量から移植菌量を決める方が煩瑣な菌数計算によるよりも好都合であろう。菌の閏齡としては1日、2日、7日培養菌の間には特に成績差が生じないようであつたから7日培養までの菌であれば供用して差支えない。培養条件としては不安定な室温によるより37°C常法培養によるがよいと思われ、稀釈法では培養4日目頃、重層法およびCup法では1~2日目に判定すればよいと考える。検定法の種類について云えば、重層法およびCup法は操作は簡単であるが阻止帯程度の読みにしたがつてMICの決定に難点があり、

その点稀釈法の簡易さに劣るし、稀釈法では液体培養法がもつとも操作簡易でかつ抗菌価も最も高くあらわれると考えられた。したがつて抗Candida剤の管内効価判定法としては液体培養による稀釈法が最適であろう。

〔討論〕 松尾吉恭 (廣大細菌)

旧「ツ」および旧「ツ」濾液(Seitz 濾過)のC. alb.の発育に及ぼす影響をみたところ、10~40倍稀釈の旧「ツ」に多少ともC. alb.の発育を促進せしめる作用がみられたが、横井、上塚氏らのようにその作用は著しくなかつた。これは供試した培地がC. alb.の発育に好適なSabouraud培地であつたということによるのかも知れない。

〔座長報告〕 座長 河盛勇造

この題目に關しすでに演題を提出されていた北大結核横井氏、北大山田内科首藤氏および広島大細菌松尾氏のほかに、かねてから関連ある研究を報告しておられる東大伝研病院上塚氏および阪大第三内科河村氏に対して、予め座長から討論者としての出席を要請して、このシンポジウムを開催した。主として討議された問題は2つであつて、その第1は、Candida albicansの増殖に対する結核菌の影響、第2は結核症に及ぼす、C. alb.感染の影響である。第1については、横井氏の報告を中心とし、すでに同様な実験を行われた上塚・河村・松尾三氏からも発言があつたが、いずれも結核菌を同時に培養せしめた場合、あるいは結核菌の培養濾液を添加する時はC. alb.の増殖を良好ならしめて事実を認めている。しかしその程度は実験に用いたC. alb.の菌株、C. alb.の培養の条件によつて差違があり、C. alb.発育に不適当な培地に培養した場合またはソートン培地、キルヒナー培地等には発育が不良なC. alb.菌株の場合に、この結核菌培養濾液添加による増殖促進効果が著しいようであつた。しかしこの効果を有する物質の本体についてはなお十分明らかにされていない。第2の点については、首藤氏のモルモットを試験とし、予め結核菌を感染せしめた後、C. alb.を経鼻感染せしめた実験を中心とし、河村氏の同様な実験成績が追加討議された。その結果C. alb.の混合感染または二次感染がモルモット結核症を増悪せしめる成績が得られるが、これは実験条件による影響が甚だ大きいこと、およびその原因がC. alb.が動物体内において比較的短期間に自然に死滅する点に基づくのではないかと考えられた。なお試験管内においての結核菌の増殖に対して、なおC. alb.の混合培養またはC. alb.培養濾液添加の影響についても討議されたが、目下のところ明瞭な増殖促進現象は認められていなかった。