特　別　講　演

第1席　結核における生体の防衛機序

―とくに体液性因子について―

京都大学結核研究所　教授　辻　　周　介

緒　　言

メチニコフの昔から，種々の細菌感染に対して，喰喰細胞の働きが生体の防衛機能の中でももつとも重要なものの1つであると考えられてきたことは周知のことであり，結核症の場合にも，喰喰細胞ことに単核細胞の作用が第一に取上げられている。ことに結核症においては，その免疫機能と血清抗体との間に明瞭な相関関係が見出しがたいという理由から，体液のもつ防衛機能に関しては，はなはだしく等閑視されてきた憾がある。

しかし生体内にある結核菌は，常に細胞内にのみ存在するものではなく，細胞の破壊や細胞のもつ喰喰能の不完全さ等によつてしばしば細胞外の環境すなわち体液の中に遊離して存在し，また増殖しうることは疑いもないのである。また一方喰喰細胞が喰喰した菌に対していかほどの防衛力を有しているかに関しても今日なお不明の点が少なくない。毒力菌が正常動物の単球内で旺盛に発育増殖しうることは，明らかである。のみならず免疫細胞の中で毒力菌の発育が阻止されるか否かに関してもLurie やSuter と Mackaness との間に論争があり，まだ結論を得ていないことは記憶に新しいところである。このように，喰喰細胞の意義に関してもなお疑問の余地があり，したがつて，細胞機能のみをもつては，結核における生体の防衛機序を完全に説明しえないと考えるのが当然であろう。いま1つの Factor すなわち体液因子に関しても改めて吟味してみる必要があるのである。

以上の理由によつて，われわれは数年来体液を中心とした生体の防衛機序を，主として菌の体内増殖の面から眺めてきたのである。もちろんこれらのデータが結核における防衛機序のすべてであると主張するものでもなく，また喰喰細胞の意義を軽視するものでもないことをとくに断つておきたい。したがつて，免疫機序にいわゆるアレルギーが関与しうることに関しても決して無関心ではないのであるが，これらはさらに今後の研究題目であると考えている。

本日は，菌の生体内増殖に対して体液がいかなる影響を与えているかについて申し述べる。時間の関係上，文献の引用は省略する場合の多いことをあらかじめ断つておきたい。

実験成績

I　In vivo の実験

従来体液の結核菌発育に及ぼす影響を検討する目的で行われた研究はほとんどすべて in vitro の実験である。したがつて，体外での体液の変性は当然考慮にいれらるべきであり，さらに生体内におけるごとき体液のたえざる交流を模擬することも不可能である。その結果 in vitro での実験成績をただちに体内での現象と考えることは軽率の感を免れない。しかし生体内で体液のみを菌に作用させて観察することは実験方法の困難さのゆえにほとんど成功していない。古くは Lurie 最近は Robson の方法を取上げうるのであるが，いずれも満足すべきものとはいえない。

われわれのところで伊藤の考案になる Chamber 法がはじめてこれを可能にしたのである。

Chamber 法

図1に示すごとく，この方法は，時計皿の内面に石油

図 1　Chamberの模型図

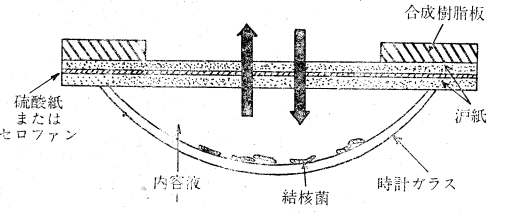
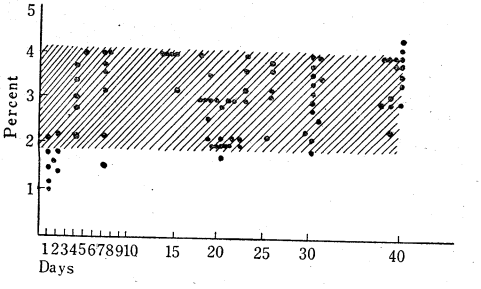


図 2 The protein concentrations of the chambers



The level of protein concentrations of body fluid of normal rabbit remains in about 2~4 per cent.

ベンジン法によつて，均等にほぼ単個菌とした菌液を塗抹したものと，円孔を穿つた合成樹脂板に濾紙および粗製硫酸紙を貼りつけたものによつて，1つの Chamber を作製する。内容に生塩水を満して緊縛したのちに，これを動物の腹腔内に外科的に挿入するのである。挿入後濾過膜を通して腹腔液と生塩水が置換するが，これは図2に示すごとく，大体4～5日以内に完了するようである。その後は体液のみが自由に交流していることは，Chamber 内の蛋白濃度が一定に保たれることから明らかである。しかも，粗製硫酸紙に遮られて，細胞は全く Chamber 内に侵入しない。すなわち，腹腔液のみが塗抹菌に作用し細胞の作用は完全に除去した状態で菌を培養するのである。通常挿入後 2～3 週後に Chamber を取出し，染色鏡検して菌の発育の有無程度を判定するのである。菌の発育判定基準は表1の要領に従つた。ここに正常家兎における各種の菌の発育を供覧する（略）。牛型RM菌，人型 $H_{37}Rv$ 菌，BCG 菌，人型 $H_{37}Ra$ 菌，鳥京菌等いずれも発育を示している。強毒菌が旺盛に発育するのは当然であるが，弱毒の BCG 菌や無毒菌とよばれる $H_{37}Ra$ 菌もよく発育しうるのである。幾分弱毒菌の方が発育の程度が弱いようであるが，実際に動物に対してあらわす毒力の差に比例するほど大きな違いはないようにみえる。このことから，われわれは，毒力結核菌の各菌株の毒力を決定するものは，体液のみではなく，もちろん細胞もこれに関係し，さらには菌接種後に発現する獲得性抵抗力の強弱，出現の時期等が大いに関与するものと想像している。

表1　結核菌発育判定規準

－　菌発育を認めないもの
＋　強拡大ではじめて菌発育を確認しうるもの（発育微弱）
＋＋　弱拡大で発育を確認しうるもの（発育良好）
＋＋＋　集落が互いに重なりあつて網目状になつているもの（非常に発育良好）

1.　自然抵抗力について

次にこの Chamber 法（これを O-Chamber とよぶ）を用いて，各種の菌を各種の動物の腹腔内で培養した場合の成績を示す（表2）。

家兎やモルモットのごとき感受性の動物では各種毒力菌の発育は良好であるが，非病原性菌は全然発育しない。面白いことは，鳥型菌が感受性の高い家兎ではよく発育するのに，抵抗性のモルモットでは発育しないように思われることである。このことは，この実験方法の信頼性を裏書きするものかと考えられる。

ハムスターやラッテでは体液の中では毒力菌の発育は不良であるが，弱毒である BCG 菌のみが，ときに増殖しうることは奇妙に感じられる事実である。この点は，さらに吟味を要すると考えられるが，いわゆる細胞外増殖と細胞内増殖の関係に関して新しい考え方を提供するものかとも考えられる。鶏では鳥型菌のみが発育し他の菌はすべて発育しないことも理解しやすいというべきである。さらに冷血動物のがまの腹腔内ではすべての菌が発育不可能である。

表2　各種動物に挿入した Chamber-O における菌の発育

菌株 ＼ 動物	牛 RM 菌	BCG 菌	人型 青山 B 菌	人型 H_{37} Rv 菌	鳥型菌（鳥京）	ミコバクテリウム 607号菌	スメグマ 菌
家兎	＋＋	＋	＋＋	＋＋	＋	－	－
モルモット	＋＋	＋＋	＋＋	＋＋	－？	－	－
ハムスター	－	±	－	－	－	－	－
白鼠	－	±	－	－	－	－	－
鶏	－	－	－	－	＋		－
犬	＋	±	＋	＋			－
ガマ	－	－	－	－	－	－	－

以上の O-Chamber による実験結果を総括すると，ミコバクテリウムの毒力は大体において，宿主の体液中での発育能に比例するといえるようである。ただし毒力結核菌の菌株の間の毒力の差は必ずしもこの範囲に止まらず何か他の Factor を考慮する必要のあることはすでに述べたところである。

次に，体液の作用を分析的に観察する目的で K および S-Chamber を考案した。表3に示すごとく O-Chamber の粗製硫酸紙の代りにセロファン紙を用い，内容に生塩水を満したものが S-Chamber，内容に 10% 血清加キルヒナー培地を満したものが K-Chamber である。いずれも半透膜であるセロファンのために Chamber 内に交流するものは体液の低分子成分のみであり，したがつて菌に作用するのは S-Chamber では体液中の低分子成分のみ，K-Chamber では 10% 血清蛋白と体液の低分子成分ということになる。

これら3種の Chamber を同一の家兎の腹腔内に挿入して菌の発育状態を観察し表3のごとき成績を得た。

非病原性菌は，O では発育せず K ではよく発育する。このことはこれらの菌が O-Chamber で発育しない原因が体液の高分子成分の存在と密接に関連していること，および体液の低分子成分はこれらの菌の発育を阻害しないのみならず S-Chamber の成績からみると幾分低分子成分を発育の要素として利用しうることを示すと考えられる。これに反して，毒力結核菌はいずれも O-Chamber で発育し K-Chamber では著しく発育が

表 3　各 Chamber における各種菌の発育

チェンバー			O	S	K
濾過膜			粗製硫酸紙	透析用セロファン (No. 300)	透析用セロファン (No. 300)
腹腔挿入前チェンバー内容液			生理的食塩水	生理的食塩水	10%血清加キルヒナー培地
濾過膜通過成分			高分子および低分子成分	低分子成分のみ	低分子成分のみ
腹腔挿入後チェンバー内容液			細胞を排除した体液全成分	体液低分子成分	体液低分子成分＋10%血清蛋白成分
塗抹菌の発育	正常家兎	スメグマ菌	−	±	＋
		ミコバクテリウム 607 号菌	−	±	＋
		鳥型菌	＋	＋	＋
		$H_{37}Ra$ 菌	＋	−	±
		BCG菌	＋	−	±
		人型$H_{37}Rv$ 菌青山 B	＋	−	±
		牛 RM 菌	＋	−	±
	免疫家兎	BCG 菌	−	−	±
		人型菌	−	−	±
		牛 RM 菌	−	−	±

阻害せられており S-Chamber では全く発育できない。すなわち，体液の低分子成分は毒力結核菌に対して著明な発育抑制作用を有しているのであるが，体液蛋白がこの低分子成分の作用に拮抗して発育増進的に作用するために体液全体としては菌の発育を許すのである。

鳥型菌は独自の態度をとる。すなわち鳥京菌は 3 つの Chamber のいずれにても発育する。このことは，体液の高分子成分も低分子成分もともに鳥型菌に対して発育抑制能を有しないことを示す。このように鳥型菌は家兎に対しては特殊の病原性を有しており，このことがいわゆる Yersin 型の結核のような特殊の病型をとりうる理由の 1 つかもしれない。

2.　獲得性抵抗力について

次に動物に免疫処置を施した場合の体液の影響を観察した。免疫処置としては人型生菌感作，牛型流パラ死菌感作，および BCG 生菌感作を行い，いずれも同様の成績を得ている。結果は表 3 に示すごとく，O および S-Chamber では菌の発育が完全に阻止されており K-Chamber ではきわめてわずかの発育をみることがある。この成績を無感作正常動物における成績と比較すると，異なるところは O-Chamber の態度だけである。すなわち，正常家兎で発育増進的であつた体液蛋白の性質が変化して，発育増進的でなくなつたかまたはかえつて発育抑制的に作用するようになつたかである。正常で発育抑制的であつた体液低分子成分は依然として発育抑制的であるが，その程度が正常の場合よりも強くなつているかどうかは，この実験方法では解釈しがたいのである。

とにかく，免疫処置によつて，体液に著明な結核菌発育抑制作用が出現したことは明らかであり，しかもこの作用が体液蛋白の変化によつてもたらされたと考えられる。

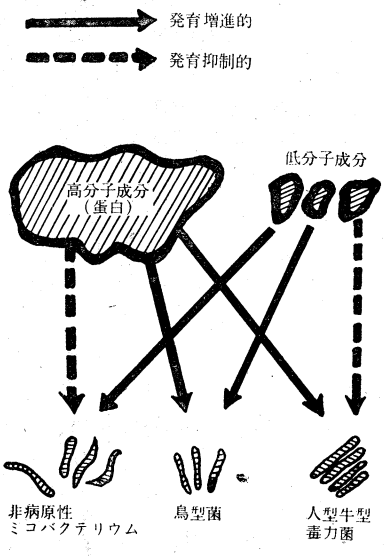
In vivo の実験小括

以上の in vivo で Chamber 法を用いて行つた実験成績を要約すると次の通りである。まず，ミコバクテリウムの動物に対する毒力は，宿主体液中での菌の発育能力に大体平行する。しかし毒力結核菌の各菌株の毒力のちがいは，必ずしも平行しない。

また正常家兎の体液のうち，低分子成分は結核菌に発育抑制的に作用しているが，体液蛋白成分がこの作用に拮抗し発育増進的に作用するため菌の発育は阻止されない。非病原性菌や鳥型菌については全く別のメカニズムが考えられる（図 3 ）。

次に，免疫家兎では，体液中に著明な菌発育抑制作用が出現し，しかもこれは体液蛋白の作用の変化に基く現象と密接に関連していることが推定されるのである。

図 3



II　In vitro の実験

Chamber 法に対する批判として，かつて Lurie の実験に対して Rich や Dubos が提出した批判が同様に当てはまる可能性がある。すなわち，腹腔内に異物を挿入することによりおこる周囲組織の炎症性変化が，正常動

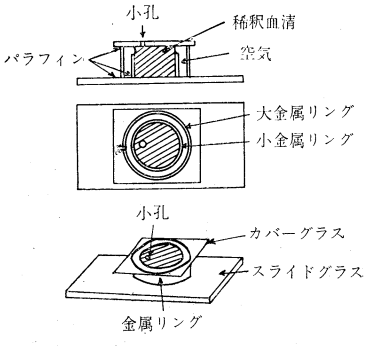
物と感作動物とで異なるために，侵入する腹腔液の性質が二次的に変化し，これが免疫動物における菌発育阻止作用となつて現われるのであつて，一次的な体液の変化ではなかろうというのである。われわれは Chamber 周囲の被膜の形成の具合などからこの批判は必ずしも妥当ではないという根拠をもつているが，所詮は水掛け論に了る可能性が多いと思われる。したがつて，われわれの知見をさらに確かならしめるためには in vitro でもこれを証明する必要があるわけである。

免疫動物血清の菌発育阻止作用を in vitro で証明することには，すでに幾多の失敗の歴史がある。われわれも通常の 10% キルヒナー培地を用いる方法や SCM 法またはわれわれのいわゆる気密培養法等を用いて検討した結果は，いずれも失敗であつた。何か実験方法に工夫を要することは，今村教授らが SCC 法という特殊の方法を用いてこれに成功していることからも推察しうるのである。

Ring method による実験

大島は，Ring method と称する新培養法を考案してこれに成功した。本法の原理は，図 4 に示すごとく，大小 2 コの金属リングとスライドガラスおよびカバーガラスによつて小さな培養室を形成し，この内室に血清培地を入れ，外室は空気を残置した状態で菌を SCM 様に培養するのである。特長としては，血清培地を 2 日に 1 度ずつ交換してなるべく新鮮な血清が作用しうるようにしたこと，および同一血清を一方キルヒナー原液で 50% に稀釈した培地と，他方生塩水で稀釈した培地を並立して，それぞれの培地中での菌の発育程度を比較したことである。キルヒナー稀釈培地によつて血清の菌発育抑制作用を，また生塩水稀釈培地によつて菌発育増進作用の大小を比較観察しうるのである。すなわち本法によつて，血清や体液のごとき発育増進作用と抑制作用との両面の作用を同時にもつ培地の作用を分析的に観察することができるのである。

図 4



本法を用いて免疫血清と正常血清の作用を比較したのが表 4 である。これは人型死菌感作を行つた家兎の場合で，生塩水稀釈血清において明らかに免疫血清の方に発育の抑制がみられるに対し，キルヒナー稀釈血清では菌の発育に差がないのである。すなわち，免疫血清は正常血清に比較して明らかに発育増進作用が低下しているが，発育抑制作用には大した差がないと考えられる。表 5 は用いた死菌の量に応じてこの関係が明らかであり，100*mg* 以上の流バラ死菌感作を行つた場合に生塩水稀釈血清に菌の発育の低下が認められる。

表 4　正常および免疫家兎血清中の結核菌発育 (Ring method)

		培養日数			
		7	9	11	13
血清＋食塩水	対照	+	+	++	++
	免疫	−	−	−	
血清＋キルヒナー原液	対照		+++	+++	+++
	免疫		++	+++	+++

$H_{37}Rv$ 菌

表 5　牛型結核加熱死菌による免疫家兎血清の結核菌発育に及ぼす影響

菌発育 / 免疫菌量	免疫前	免疫後
対照	+++	+++
10 *mg*	+++	++
50 *mg*	+++	+++
100 *mg*	+++	±
200 *mg*	+++	−

これらの実験の結果，免疫血清中で結核菌の発育の悪いのは，主として血清中の菌発育増進作用が著明に低下していることに基くのであつて，菌発育抑制作用が強くなつたためではないと考えられる。体液の菌発育増進作用は主に蛋白成分にあるということからすると，免疫血清では，血清蛋白の質的または量的な変化ことに発育増進作用と関係の深い血清アルブミンの変化に基く菌発育増進作用の低下が主な役割を演じているのではないかと想像されるのである。

In vitro の実験小括

以上の Ring method を中心とする in vitro の実験の結果を要約すると次のごとくである。

まず in vivo で認めた免疫家兎体液中での結核菌発育抑制現象が Ring method という特殊の方法を用いることにより in vitro でも証明できる。しかも分析的に考えると，この体液の抑制作用は，正常に体液蛋白成分に含

まれている菌発育増進作用が免疫のために低下したためであつて，新たに菌発育抑制作用が増進したと考える可能性は少ないと思われるのである。

そこでさらに現象を分析的に眺めるために体液成分の化学的分別を行つた。

Ⅲ　体液各成分の化学的分別とそれら各分劃の結核菌発育に及ぼす影響

1.　低分子成分に関する実験

A．正常動物における低分子抗菌物質について

前述の in vivo の実験によつて，体液低分子成分中に毒力結核菌の発育を抑制する物質の存在することを想像しえたのであるが，これを in vitro でも証明するべく次の実験を行つた。

a．粗製低分子成分について

体液の低分子成分として，健康人尿，動物血清の透析外液および家兎の肺，肝，腎，筋肉の抽出液の透析外液を用いた。透析はセロファン膜を用い，蒸溜水に対して通常 4°C で 72 時間透析を行う。尿は透析せずに用いた。これらを 50°C で減圧下に濃縮し，尿は元の 100 倍血清は 16倍，臓器エキスは 4 倍の濃縮液を作つた。

（i）抗菌作用

まず各種のミコバクテリゥムに対する低分子成分の影響を知るために Slide culture method を用いてキルヒナー培地での培養実験を行つた。表 6 は人尿を種々なる濃度に培地に加えた場合の成績で，表中1×というのは生体内濃度に一致し，それより数字が増すにつれて濃縮されるわけである。毒力菌は尿の 2 倍稀釈の濃度で発育が抑制されるのに対し，非病原性菌および鳥型菌に対しては抑制作用が弱い。表 7 は各種動物血清中の低分子成分の $H_{37}Rv$ 菌に対する作用をみたものである。

動物の種類にかかわらずいずれも元の血清濃度または2倍濃縮の程度で菌の発育を完全に阻止する。菌の種類をかえて検したのが表 8 である。人型および BCG 菌はほとんど同程度に発育を抑制されるが，鳥型菌はときに阻止されたりされなかつたり結果がやや不定である。非病原性菌に対しては尿と同様に抑制作用が弱い。家兎の臓器エキスの成績は表 9 に示される。臓器別に大した差はなく大体原濃度で抑制作用が認められるが，肺および腎でやや作用が劣るかのようである。しかしこれによつて臓器感受性の差を考慮するわけにはいかぬと考えられる。

表 6　尿の各種菌株に対する発育抑制力
（100 倍濃縮尿）

	64×	32×	16×	8×	4×	2×	1×	½	¼	対照
$H_{37}Rv$	−	−	−	−	−	+	＋	＋	＋	＋
BCG	−	−	−	−	−	+	＋	＋	＋	＋
鳥京	−	+	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
607号	−	+	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋

SCM，キルヒナー培養

表 7　各種動物血清低分子分画の結核菌発育抑制力

血清＼濃度	4×	2×	1×	½	¼	⅛
人（3例）	−	−	−	+	＋	＋
兎（5例）	−	−	−	＋	＋	＋
山羊（2例）	−	−	＋	＋	＋	＋
牛（6例）	−	−	+	＋	＋	＋
犬（4例）	−	−	＋	＋	＋	＋
猫（1例）	−	−	+	＋	＋	＋

対照：＋$H_{37}Rv$ 菌，キルヒナー培地，SCM，10日間培養

表 8　各種ミコバクテリゥムの発育に及ぼす血清低分子分画の影響（in vitro）

	菌株＼濃度	4×	2×	1×	½	¼	⅛
牛血清低分子分画	$H_{37}Rv$		−	+	＋	＋	＋
	BCG		−	＋	＋	＋	＋
	鳥京	− ＋	− ＋	− ＋	＋ ＋	＋ ＋	＋ ＋
	M. 607	＋	＋	＋	＋	＋	＋
家兎血清低分子分画	$H_{37}Rv$	−	−	−	＋	＋	
	鳥京	− −	− ＋	− ＋	＋ ＋	＋ ＋	
	M. 607	＋	＋	＋	＋	＋	
犬血清低分子分画	$H_{37}Rv$		−	＋	＋	＋	
	BCG		−	＋	＋	＋	

キルヒナー培地，SCM，10日間培養

表 9　正常家兎臓器抽出液低分子分画の結核菌発育抑制力

臓器＼濃度	4×	2×	1×	½	¼
筋肉	−	−	+	＋＋	＋＋
肝臓	−	−	+	＋＋	＋＋
腎臓	−	+	＋	＋＋	＋＋
肺臓		+	＋	＋＋	＋＋
脳		−	+	＋＋	＋＋

対照：＋＋ $H_{37}Rv$ 菌，キルヒナー培地，SCM，10日間培養

以上のごとく，体液低分子成分にはたしかに結核菌発育抑制作用があり，しかも血清および臓器にほぼ平等に分布され，生体内の濃度において有効であることを証明しえた。

（ii）安　定　性

この物質は熱に対してはかなり安定である。表 10 に示すごとく 100°C，60 分の加熱では作用の減弱をみない。

表 10　加熱処理による抗菌力の変化
（100 倍濃縮健康人尿）

	64×	32×	16×	8×	4×	2×	1×	½
100°C 30 分	−	−	−	−	+	＋	＋	＋
100°C 60 分	−	−	−	−	＋	＋	＋	＋
120°C 60 分	−	−	+	＋	＋	＋	＋	＋

$H_{37}Rv$ 菌，キルヒナー培地，SCM，10 日間培養

（iii）溶　解　度

有機溶媒への溶解性を知るために，乾固したのち有機溶媒可溶部と不溶部に分けて抗菌試験を行つた結果を表 11～13 に示す。表中（−）が抗菌性をあらわす。表のごとく，非常に特長的な性質のあることが判つた。すなわち，水およびメタノールにはよく溶けるが，その他の Solvent にはほとんど不溶性である。ただ尿ではエタノールにわずかに溶解するかのごとき成績を得た。この特性は今後この物質を探究するうえに大いに役立つものと考えられる。

表 11　健康人尿（100 倍濃縮）中結核菌発育抑制物質の溶解性

	可溶性部分	不溶性部分
蒸　溜　水	−	
メタノール	−	＋
エタノール	＋ あるいは ＋	−
ブタノール	＋	−
エーテル	＋	−
アセトン	＋	−
ベンゼン	＋	−

$H_{37}Rv$ 菌，SCM，キルヒナー培地，7 日間培養

表 12　牛血清低分子分画（4 倍濃縮）中結核菌発育抑制物質の溶解性

	可溶性部分	不溶性部分
メタノール	−	＋
エタノール	＋ あるいは ＋	−
ブタノール	＋	−
エーテル	＋	−
アセトン	＋	−
蒸　溜　水	−	

$H_{37}Rv$ 菌，キルヒナー培地，SCM，10 日間培養

表 13　家兎臓器抽出液（2 倍濃縮）中結核菌発育抑制物質の溶解性

	筋肉抽出液		肝臓抽出液	
	可溶性部分	不溶性部分	可溶性部分	不溶性部分
メタノール	−	＋	−	＋
エタノール	＋	−	＋	−
エーテル	＋	−	＋	−
蒸　溜　水	−		−	

$H_{37}Rv$ 菌，キルヒナー培地，SCM，10 日間培養

b．濾紙培養法による分別

活性物質を分別するためまず次のごとき方法を考案した。100 倍濃縮した人尿 0.03 *ml* を一次元ペーパークロマトグラフィー（上昇法）の要領で，蒸溜水を溶媒として濾紙に展開し，風乾後幅 1 *cm* ごとに切断し滅菌シャーレに入れて 80°C 3 時間乾燥滅菌したものを岡・片倉培地の斜面に貼布し，その上から結核菌液を流しこみよく全斜面にゆきわたらせたのち 37°C 1 カ月間培養して菌の発育阻止帯を検するのである。結果は表 14 に示す。すなわち，鳥型菌および Myco. 607 菌は全く発育

表 14　人尿における濾紙培養法による結核菌発育阻止帯

Rf		$H_{37}Rv$	BCG	鳥京	607	
1.0	F	±	−	＋	＋	100倍濃縮尿
0.9		＋	−	＋	＋	0.03 *cc*
0.8		＋	＋	＋	＋	溶媒：蒸溜水
0.7		＋	−	＋	＋	
0.6	⌣	+	+	＋	＋	
0.5		−	−	＋	＋	
0.4		＋	＋	＋	＋	
0.3		＋	＋	＋	＋	
0.2		＋	＋	＋	＋	
0.1		＋	＋	＋	＋	
	×	4 週	4 週	3 週	10日	←培養日数

を阻止されないのに対し，$H_{37}Rv$ 菌はときに 1 カ所または 2 カ所において発育を阻止される。ことに，Rf 0.5 付近の阻止帯は常に存在することが注目される。BCG 菌はさらに敏感であつて数カ所で発育が阻止される。同様の実験を各種の動物血清の低分子成分につき行つた結果が表 15 である。各種動物は大体同様の傾向にあり，Rf 0.5 付近に常に発育阻止帯の存在することは人尿の場合と同様である。また鳥京菌および Myco. 607 菌がほとんど阻止されないことも同様である。そこで多数の濾紙から Rf 0.5 付近のみを集めてメタノールで抽出し，その化学的同定を試みたが，定性的にも多数の物質の混在を思わしめ，また収量も少なく検索困難であつた。

そこでさらに大量の資料を得る目的で活性炭による吸着実験を行つた。

表 15　各種動物血清低分子分画の濾紙培養法による結核菌発育阻止帯

Rf		家兎				人		牛	モルモット	山羊		猫		犬		100mg流パラ死菌免疫家兎
		$H_{37}Rv$	BCG	鳥京	607	$H_{37}Rv$	BCG	$H_{37}Rv$	$H_{37}Rv$	$H_{37}Rv$	BCG	$H_{37}Rv$	BCG	$H_{37}Rv$	BCG	$H_{37}Rv$
1.0		+	+	##	##	+	−	−	##	−	−	+	##	##	+	##
0.9		+	−	##	##	−	−	+	##	##	##	−	−	+	−	##
0.8		##	##	##	##	##	##	##	##	−	##	##	+	##	##	##
0.7		##	##	##	##	+	−	##	##	##	##	##	##	+	−	##
0.6		##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	##	−
0.5		+	−	+	##	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+
0.4		##	##	##	##	##	##	##	+	##	##	##	##	##	##	##
0.3		##	##	##	##	−	−	##	##	##	##	##	##	##	##	−
0.2		##	##	##	##	##	##	##	−	##	##	##	##	##	##	+
0.1	×	+	−	##	##	+	+	−	##	−	−	−	−	+	##	##

岡・片倉培地，30 日培養

c．活性炭による吸着

醋酸処理した 100 *g* の活性炭の厚さ約 3 *cm* の層に 500 *ml* の尿を吸引濾過により通過させると，抗菌物質は完全に吸着されて濾液には抗菌力を認めなくなる。吸着された抗菌物質は，表 16 に示すごとく 20 % 醋酸によつて溶出することができる。しかし，これを定性反応によつて検した結果は，なお多数の物質の混在することを想像せしめた。

表 16　活性炭に吸着された抗結核菌性物質の溶出（尿）

溶出液の種類		抗菌試験									定性反応			
		32×	16×	8×	4×	2×	1×	½×	¼×	⅛×	Biuret	Millon	Adam Kinitz	尿素
20%醋酸溶出液		−	−	−	−	−	−	−	##	###	+	+	+	−
7%アンモニア水溶液		−	−	##	##	###	###	###	###	###	−	−	−	−
純メタノール		−	−	−	+	##	###	###	###	###	+	+	+	−
対照	濾液	−	+	##	###	###	###	###	###	###	−	−	−	+
	メタノール抽出液	−	−	−	−	+	##	###	###	###	+	+	+	+

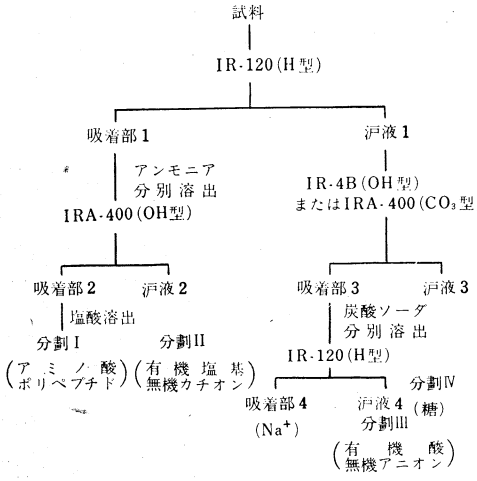
$H_{37}Rv$ 菌，キルヒナー培地，SCM，10 日間培養

d．イオン交換性樹脂による系統的分別

以上の試みがいずれも化学的同定の面で満足な結果をきたさなかつたので，改めてイオン交換性樹脂による尿の系統的分別法をこの目的に応用してみた。方法は，表17に示すごとく，Amberlite IR-120 (H-型)，Amberlite IRA-400 (OH-型)，Amberlite 4B (OH-型) または IRA 400 (CO_3 型) の両種のイオン交換性樹脂の層を系統的に通過させ，アルカリまたは酸をもつてそれぞれ抽出することにより 4 つの分画を得る。

分画Ⅰは，アミノ酸およびポリペプチッド，分画Ⅱは，有機塩基および無機カチオン，分画Ⅲは，有機酸および無機アニオン，分画Ⅳは糖類を含有するものと考えられる。

表 17



各分画について Ninhydrin および Molioch 反応を定性した結果は，表 18～20 に示すごとくである。尿および血清から得られた分画は同様の反応を呈し，ほぼ予期した通りであるが，尿のⅣ分画に軽度ながら Ninhydrin 反応陽性であることは，分別が必ずしも純粋に行われていないことを示すものであろう。臓器からの分画はさらに pure でないことが想像される。

表 18　人尿の各分画のもつ性質

	ニンヒドリン反応	モーリッシュ反応
分画 I	+	−
分画 II	−	−
分画 III	−	−
分画 IV	+	+

表 19　血清低分子分画のもつ性質

	ニンヒドリン反応	モーリッシュ反応
原液	+	+
分画 I	+	−
分画 II	−	−
分画 III	−	−
分画 IV	−	+

表 20　家兎筋肉抽出液の各分画のもつ性質

	ニンヒドリン反応	モーリッシュ反応
分画 I	+	−
分画 II	+ 弱	−
分画 III	±	−
分画 IV	±	+

これらの分画の $H_{37}Rv$ 菌に対する抗菌作用は表 21～23 に示す通りである。すなわち，尿および血清では，分画Ⅰおよび Ⅲに明らかな抗菌作用を認めるに対し，分画ⅡおよびⅣには抗菌作用がない。ことに分画Ⅳは原料の 64 倍の濃度においても菌の発育を阻止できないのである。しかるに，家兎の筋肉エキスよりの分画では，ⅠおよびⅢ分画に抗菌作用のあることは同様であるが，ときに弱いながら分画Ⅱにも抗菌作用を認めることがある。ただし，分画Ⅳにはやはり抗菌作用は認められない。

表 21　健康人尿各分画における結核菌発育抑制力

	64×	32×	16×	8×	4×	2×	1×	対照
分画 I	−	−	−	++	++	++	++	++
分画 II	++	++	++	++	++	++	++	
分画 III	−	−	−	++	++	++	++	
分画 IV	++	++	++	++	++	++	++	

$H_{37}Rv$ 菌，SCM，キルヒナー培地，10 日間培養

表 22　牛血清低分子各分画における結核菌発育抑制力

	32×	16×	8×	4×	2×	1×	½×
原液	−	−	−	−	−	−	++
分画 I	−	−	+	+++	+++	+++	+++
分画 II	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
分画 III	−	−	+	+++	+++	+++	+++
分画 IV	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

$H_{37}Rv$ 菌，キルヒナー培地，SCM，10 日間培養

表 23　正常家兎筋肉抽出液の各分画における結核菌発育抑制力

分画＼試料濃度	8×	4×	2×	1×
分画 I	+	+	##	##
分画 II		+	##	##
分画 III	−	−	±	##
分画 IV	##	##	##	##

対照：## $H_{37}Rv$ 菌，キルヒナー培地，SCM，10 日間培養

B．免疫動物における低分子抗菌物質について

以上のごとく，正常状態における体液の抗菌物質に関しては，自然抵抗力（Native resistance）との間になんらかの関連性が想像されるのである。しからば，免疫状態においてこれがいかに変化するかまたは変化しないかは，はなはだ興味深い問題であろうと考える。

感作 5〜6 週後の血清について低分子成分全体としての抗菌力を正常の場合と比較したのが，表 24 である。この結果は感作の軽重のいかんにかかわらずその抗菌作用は正常家兎血清と大差がないことを示している。また免疫動物臓器に関しても正常動物の場合と大差のないことを知つた。

この問題はさらに各分画に分別したうえで，詳しく検討する必要があり，これは現在なお実施中である。

表 24　免疫家兎血清低分子分画における結核菌発育抑制力

免疫菌量＼試料濃度	8×	4×	2×	1×	½	¼
BCG 生菌　1 *mg*	−	−	−	−	##	##
BCG 生菌　5 *mg*	−	−	−	##	##	##
BCG 生菌　50*mg*	−	−	−	−	##	##
$H_{37}Rv$ 流パラ死菌 100 *mg* 2回	−	−	−	##	##	##
正常家兎	−	−	−	+	##	##

$H_{37}Rv$ 菌，キルヒナー培地，SCM，10 日間培養

2.　高分子成分に関する実験

前述の Chamber 法および Ring 法による実験の結果から，正常家兎血清が結核菌の体内および体外における増殖を支持しまたは増進する力のあることを推定しえたが，これはまた Dubos その他多くの学者の認めるところである。しかし血清蛋白の各分画については，必ずしも劃一的に増殖増進的に作用するものではあるまいと想像される。ことに，免疫血清は正常血清に比して結核菌発育増進作用が著明に減退している事実は，血清各分画の作用を別々に検討する必要のあることを示すものといえよう。

従来この種の実験において，蛋白分画の分別には Cohn の低温エタノール分画法が用いられたものがほとんどすべてである。その 1〜2 について述べてみるに Boissevain は Albumin 分画に著明な発育増進作用を認めたに対し Globulin 分画は無影響かまたはわずかに発育抑制的に作用するといつている。また Davis and Dubos は，牛 Albumin Fr. V にもつとも強力な発育増進作用があり，Globulin 分画は無影響であるといつている。しかるに Youmans and Youmans の詳しい研究の結果は，これらと大いに相違しているのである。すなわち分画しない全血清の方がいずれの分画よりも菌発育増進作用がつよく，また，従来のデータとは異なつて，Fibrinogen 以外のすべての血清蛋白に発育増進作用があるというのである。

このように，同じ Cohn のエタノール分画法を用いて行つた実験の結果が非常にまちまちであるということは，培養条件の差異，原材料の差異等もあろうが，用いた各 Fraction の性質が一定でないことに基くであろうと思われる。すなわちエタノールによる蛋白の変性の程度の差異が推定される。

このような結果に鑑みて，われわれは蛋白変性がより少なくてすむかと想像される Zone electrophoresis の方法をとつたのである。

（i）　Zone electrophoresis の方法

方法は Kunkel and Tiselius の Starch column を用いる方法で，装置は写真に示すごとくである。約 10 *ml* の新鮮な血清を用い，4°*C* で 24 時間泳動を行う。泳動が終れば Starch column を 1 *cm* ずつの長さに切り，それぞれを 1 本の試験管に入れ 10*ml* の生塩水により 4°*C* で 24〜48 時間蛋白を抽出する（図 8）。抽出蛋白液 0.2 *ml* を Foliu-Ciocalteau の方法で発色させ，比色法によりその蛋白含有量を測定し，その値を plot して 1 つの分布曲線を作る。この曲線を基として，図 9 の黒色部に相当する部分の抽出液を集めて，それぞれの分画とするのである。現在のところでは Albumin *α*-, *β*-

写真 1　Zone electrophoresis の装置

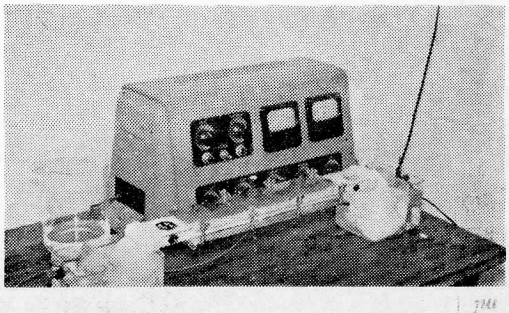


図 8

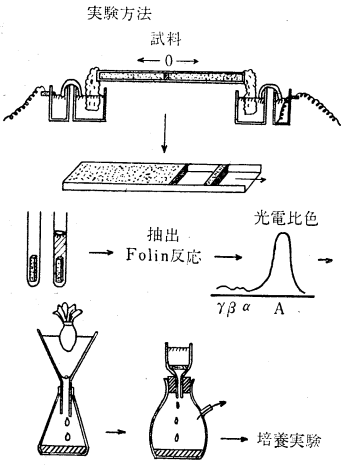
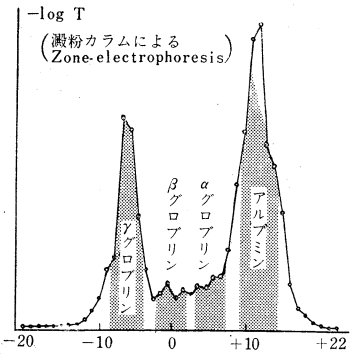


図 9　正常家兎血清電気泳動図



および γ-Globulin の 4 分画に分別している。この蛋白液を濃縮するために，セロファン嚢に入れて Carbowax 1500 を用いて数時間透析を行う。水分が透析して蛋白液が濃厚となるとともに，幾分の Carbowax が侵入するが，この程度の Carbowax は結核菌の発育に無影響であることをあらかじめたしかめてある。得られた濃縮蛋白液は約 10 *mg* per *cc* の濃度に調整して，Seitz の Filter で滅菌したのち培養実験に用いた。

（ii）　使用培地の特長

培地として次の 2 種類を作つた（表 25）。O− 培地というのは，Kirchner 原液のみで Albumin を含んでいず，したがつて，このままでは SCM による深部培養では菌は発育しない。したがつて，蛋白分画を加えて菌が発育すれば，その分画に結核菌発育増進作用があつたことになる。A− 培地は，O− 培地に衛研 Albumin を 10% に加えたもので，人型菌はその中で旺盛に発育する。したがつて蛋白分画を加えて，菌発育抑制がおこれば，その分画に発育抑制作用のあることが判るのである。

表 25　抗菌試験用培地の組成

	2 倍濃度の Kirchner 原液	試　料	血清アルブミン	使 用 目 的
A 培地	1.0 *cc*	1.0 *cc*	0.3 *cc*	菌発育抑制作用の試験
O 培地	1.0 *cc*	1.0 *cc*	−	菌発育促進作用の試験

（iii）　実験結果

正常血清の場合

人，牛，家兎およびモルモットの血清を上述の方法で分

表 26　正常人血清蛋白分画の結核菌発育に及ぼす影響

培地 / 蛋白分画	O 培地							A 培地						
	原	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	原	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
Al	−	+	++	++	++	++	−	+	++	++	++	++	++	++
α-G		−	−	−	−	−	−		++	++	++	++	++	++
β-G		−	−	−	−	−	−		++	++	++	++	++	++
γ-G	−	−	−	−	−	−	−	−	+	++	++	++	++	++

対照：++ $H_{37}Rv$ 菌，キルヒナー培地，SCM，10 日間培養

表 27　正常牛血清蛋白分画の結核菌発育に及ぼす影響

培地 / 蛋白分画	O 培地							A 培地						
	原	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	原	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
Al	−	+	++	++	+	−	−	+	+	++	++	++	++	++
α-G			−	−	−	−	−			++	++	++	++	++
β-G			−	−	−	−	−			++	++	++	++	++
γ-G	−	−	−	−	−	−	−	+	+	+	++	++	++	++

対照：++ $H_{37}Rv$ 菌，SCM，10 日間培養

表 28　正常家兎血清蛋白分画の結核菌発育に及ぼす影響

蛋白分画＼培地	O 培地							A 培地						
	原	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	原	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
Al	−	+	++	++	++	+	−	±	++	++	++	++	++	++
α-G		−	−	−	−	−	−		++	++	++	++	++	++
β-G		−	−	−	−	−	−		++	++	++	++	++	++
γ-G	−	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	++	++	++

対照：++ $H_{37}Rv$ 菌，SCM，10 日間培養

表 29　正常モルモット血清分画の結核菌発育に及ぼす影響

蛋白分画＼培地	O 培地							A 培地						
	原	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	原	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64
Al	+	+	++	++	++	−	−	+	++	++	++	++	++	++
α-G	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	++	++	++	++
β-G	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	++	++	++	++
γ-G	−	−	−	−	−	−	−	−	++	++	++	++	++	++

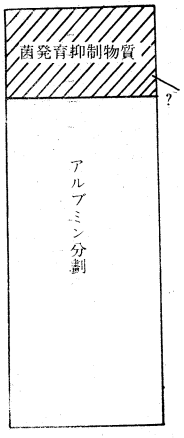
対照：++ $H_{37}Rv$ 菌，SCM，10 日間培養

表 30　各種動物血清蛋白分画の結核菌発育に及ぼす影響

		A 培地	O 培地
人血清	Al	++	++
	α-G	++	−
	β-G	++	−
	γ-G	+	−
牛血清	Al	++	++
	α-G	++	−
	β-G	++	−
	γ-G	+	−
家兎血清	Al	++	++
	α-G	++	−
	β-G	++	−
	γ-G	+	−
モルモット血清	Al	++	++
	α-G	++	−
	β-G	++	−
	γ-G	+	−

対照：++ $H_{37}Rv$ 菌，SCM

図 10　濃厚アルブミン分画の菌発育抑制作用



画し，それぞれの人型 $H_{37}Rv$ 菌に対する影響を検したのが，表 26～29である。このように動物の種類によつて幾分の差異はあるが，結論としてはほとんど同様である。これを総括すると表30になる。すなわち，正常動物の血清 Albumin 分画は，常に著明な菌発育増進作用を示す。ただし，ここにとくに注意したいことは，Albumin 分画の濃厚部ではかえつて菌の発育が低下することがあることである。このことは Albumin 分画に，菌発育抑制作用をもつ何ものかが少量ながら混じていることを示すものかと考えられる。あるいは白血球中に存在する Lysozyme のようなものが混在して，濃厚な場合には菌抑制作用を現わすものかもしれない。この問題は後に述べる免疫血清の場合に重要な関連性を有する（図 10）。

α および β-Globulin は，菌に対して抑制的にもまた発育支持的にも作用しない。γ-Globulin は，無影響というよりも幾分発育抑制的に作用するようである。

以上の結果から明らかなことは，正常血清のもつ結核菌発育増進作用の唯一の源が Albumin 分画であることである。Globulin 分画はいずれも菌発育を支持もしないし増進もしない。むしろ正常血清の γ-Globulin はやや発育抑制的に作用するといえる。

免疫血清の場合

免疫血清では，正常に存在する発育増進作用が低下していると想像されることはすでに述べたところである。この点を詳しく吟味するために分画による実験を行つた。

流パラ人型死菌免疫 4～5 週目の免疫血清について Electrophoresis による分画を行い，それぞれの分画の人型 $H_{37}Rv$ 菌に対する影響を検したのが，表 31 である。前述の正常血清の場合と比較して異なるところは，免疫血清では，Albumin の菌発育増進作用が著明に低下し，O-培地に Albumin 分画を加えても菌の発育をみない点である。しかるに α-，β-，Globulin はもとより γ-Globulin も正常と比較してほとんど差異がない。γ-Globulin 分画に発育抑制作用が著しく強化されるということはないのである。すなわち免疫血清が菌発育抑制的に作用するのは，Albumin のもつ発育増進作用が低下するためであつて，新しく発育抑制作用が発生するためではないことが確かめられた。もとより感作によつて血清の Globulin ことに γ-Globulin 分画は上昇し，これは抗体のためであると考えられるのである(図 11)。

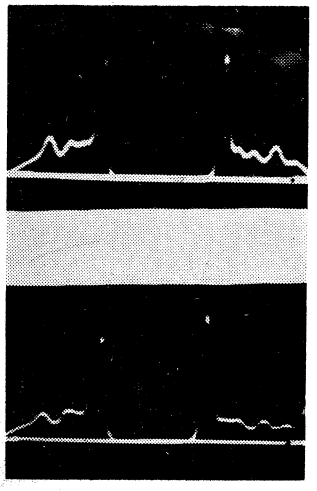
また免疫家兎血清分画について，沈降反応を行つて表 32 のごとき成績を得た。すなわち沈降抗体は γ-Globulin 分画のみに証明される。この抗体は結核菌に対する発育抑制作用を有していないと考えられる。一方 Albumin 分画は Globulin と相対的に量的に低下するが，質的にも変化して正常に有する発育増進作用を失うのである。

表 31　正常および免疫家兎血清分画の結核菌発育に与える影響

蛋白分画 ＼ 培地		O 培地					A 培地				
		原	×1/2	×1/4	×1/8	×1/16	原	×1/2	×1/4	×1/8	×1/16
Al	正常	−	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋	＋
	免疫	−	＋	＋	−	−	＋	＋	＋	＋	＋
α-G	正常	−	−	−	−	−	＋	＋	＋	＋	＋
	免疫	−	−	−	−	−	＋	＋	＋	＋	＋
β-G	正常	−	−	−	−	−	＋	＋	＋	＋	＋
	免疫	−	−	−	−	−	＋	＋	＋	＋	＋
γ-G	正常	−	−	−	−	−	−	＋	＋	＋	＋
	免疫	−	−	−	−	−	−	＋	＋	＋	＋

対照：＋ $H_{37}Rv$ 菌，SCM，10 日間培養

図 11　正常および免疫家兎血清における A/G 比



免疫家兎
A/G＝1.00

正常家兎
A/G＝1.30

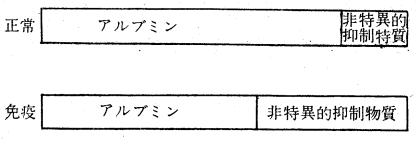
表 32　免疫家兎血清蛋白分画について行つた沈降反応の成績

	稀釈試験管列						
	1：2	1：4	1：8	1：16	1：32	1：64	1：128
アルブミン分画	−	−	−	−	−	−	−
α-グロブリン分画	−	−	−	−	−	−	−
β-グロブリン分画	−	−	−	−	−	−	−
γ-グロブリン分画	＋	＋	＋	＋	−	−	−
対照(もとの血清)	＋	＋	＋	＋	＋	＋	−

$H_{37}Rv$ 流パラ死菌 10*mg*，3 回注射後 1 カ月

この Albumin 分画の変化をいかに考えるべきであろうか？ Albumin 分子自身が著しく変化したと考えることは，免疫動物といえども正常の新陳代謝を営みうることから考えて，それほど重大な変化が蛋白分子に起るとも理解しがたいかと思われる。すでに正常血清の Albumin において述べたごとく，何か結核菌発育抑制作用を有する物質が混在し，この量が免疫の場合に増加したと考える方が妥当ではないかと思われる(図 12)。すでに Myrvik その他は免疫動物の血清中に Lysozyme 様物質の増加することを報じているが，おそらく Lysozyme は電気泳動的に Albumin 分画中に介入してくると考えられるので，このような Lysozyme やまたはその他の抗菌物質が相対的に Albumin 分画中に増加したと推定できるであろう。

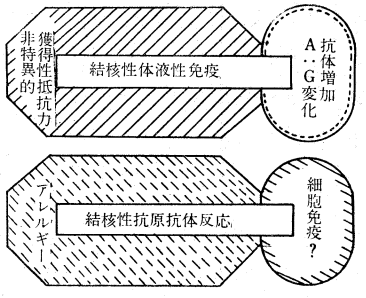
図 12　免疫によるアルブミン分画の変化想像図



このように免疫血清では Albumin 分画の質の変化によつて菌の発育増進作用が減退する以外に Albumin 対 Globulin の比率の変化すなわち A：G ratio の低下という量的変化のために菌が増殖しにくくなることも一応考慮せねばならない。

このようにわれわれの実験結果からすると，免疫血清また体液に出現する結核菌発育抑制現象は，いずれも抗原抗体反応の立場からすると非特異的な現象である（図 13)。

図 13



古来結核症には Humoral immunity は存在しないと多くの学者によつていわれてきたのであるが，この Immunity の意味を厳密に抗原抗体反応にのみ規定すると，たしかにその通りといわねばならない。しかしながら，従来あまり注意されなかつたことであるが，体液それ自身としては，たしかに Immunity に相当する性質を獲得しており，これが免疫の場合の動物の防衛力になんらかの助けとなつていることは確かである。ただし，そのメカニズムが，非特異的現象に基くという点から，これを免疫とよばずに，単に獲得性抵抗力とよぶのが妥当であろうとわれわれも考える。しかし免疫された細胞が菌増殖を抑制しうるか，また特異的現象としてのアレルギー反応が，いかに抗菌的に作用しうるか等については，今後なお検討の余地が多分に残されていると考える。

総　括

以上 in vivo, in vitro および各分画を用いて実験の結果，動物結核における体液性因子のもつ防衛機序として，次の諸点があげられる。

1) 正常動物からの自然抵抗力に体液低分子成分中の抗結核菌作用が大いに関係している。これを化学的に追求した結果，体液中のアミノ酸またはポリペプチッド分画および有機酸分画に有力な抗菌物質が含有せられることが判つた。

すなわちこれら物質の血中または体液中濃度の高いほど動物の抵抗力に有利であると考えられる。このことは結核症に対し高蛋白食または高脂肪食が推奨せられる経験的な事実を合理化するものともいえよう。

2) Albumin 対 Globulin ratio は結核菌の体液内増殖に対し重要な意義をもつと考えられる。

3) 免疫家兎では，非特異的に Albumin の菌発育増進作用が減退し，これが主因となつて菌の体内増殖が抑制される。さらに抗体が増加することによつて Albumin : Globulin ratio が低下することもこの作用を助長するものと思える。したがつて，結核免疫の本態は，体液に関する限り，非特異的な抵抗力の増加と考えられる。特異的免疫はむしろアレルギーのうちに求めるべきであろう。

4) 断つておきたいことは，この家兎における免疫のメカニズムがただちに人間の場合にもそのまま当てはまるかどうかは，なお今後の検討を要する点である。

結語および謝辞

今回名誉ある特別講演の機会を与えて下さつた，会長堂野前維摩郷先生に対し，心より御礼を申し上げます。

また本研究を遂行するに当り，不断の御援助をいただいた甲南大学教授渡辺熙博士に謝意を表します。また多大の御援助をいただいた神原秀夫，五十川和男その他友人諸兄および教室出身の各位に対し厚く御礼を申し上げます。最後に熱心に研究の実際に当られた教室の諸君に対し深謝します。

特　別　講　演

第2席　結　核　菌　の　薬　剤　耐　性

―とくにINH耐性について―

大阪大学微生物病研究所竹尾結核研究部　堀　三津夫

目次

Ⅰ　緒　言
Ⅱ　Mycobacteria における SM ならびに INH 耐性菌の出現と耐性の安定性についての細菌学的研究
A）薬剤耐性菌の出現の機構
1）突然変異と選択説の検討
2）SM および INH に対する突然変異率
3）薬剤が Inducer として作用する可能性の検討
B）One step mutants の薬剤耐性度の Populatione とその安定性
1）SM に対する One step mutants の検討
2）INH に対する One step mutants の検討
C）INH 耐性菌の耐性度の上昇と低下
D）総括と考案
Ⅲ　Mycobacteria の SM および INH 耐性についての生化学的研究
A）薬剤感性菌とその SM および INH 耐性菌の物質代謝に及ぼす SM および INH の影響
B）INH 耐性菌と感性菌との物質代謝の差異
1）INH 耐性鳥型菌の Catalase 活性の回復
2）鳥型菌による Porphyrin 体の生合成
C）総括と考案
Ⅳ　生体内での INH 耐性結核菌の耐性度の変動
Ⅴ　低度の INH 耐性結核菌を感染したマウスに対する INH の治療効果
Ⅵ　摘要と結語

Ⅰ　緒　言

結核菌の Streptomycin（SM）に対する耐性は実験的にも，臨床的にもかなり安定したものであることは一般に広く認められているが，Isonicotinic acid hydrazide（INH）に対する耐性は実験的，臨床的に比較的不安定とされている。

INH 耐性がなぜ不安定にみえるかということについてはすでにいろいろと研究され，① INH 耐性菌の発育速度が感性菌に比しておそいこと，② INH 耐性菌には血清，Albumin, Hemin 等が存在しないと増殖しえない菌株があること，③ INH 耐性菌は Catalase 活性が減弱しているために感性菌にくらべて H_2O_2 などで障害されやすいこと，④INH耐性菌は毒力が減弱しているために生体内で増殖しがたいこと，等があげられている。

われわれは Mycobacteria の INH 耐性が不安定にみえるということには，これらの原因のほかに，SMと INH とでは，耐性菌の出現の Mechanism が異なつているのではなかろうか，また耐性という性質をあらわしている Mechanism に差異があるのではなかろうか，という想定のもとにこれらの点を主として鳥型菌竹尾株を用いて研究した。

また臨床的に注目されている INH 耐性菌の不安定さについては，ウサギを用いてその肺にいろいろの実験条件で INH 耐性人型結核菌で空洞を作成し，空洞あるいは乾酪巣の INH 耐性菌の消長，耐性度の変動を追求した。

さらに臨床的な問題の1つである，一時はかなり高度の INH 耐性菌が検出されその後は感性菌もしくはごく低度の INH 耐性菌しか証明されないような症例に対して INH の再投与あるいは投与の続行に INH の効果を期待しうるや否やについて，マウスを用いて簡単な実験を行つた。

以下これらの実験成績の概略を記述する。

Ⅱ　Mycobacteria における SM ならびに INH 耐性菌の出現と耐性の安定性についての細菌学的研究

共同研究者：吉川・横井・西窪・喜多*（*国立大阪療養所）

A）薬剤耐性菌の出現の機構

耐性菌の出現の機構については周知のように，①突然変異によつて耐性菌が出現し，これが薬剤によつて選出されるとする説，②薬剤が Mutagen として作用して誘導変異によつて耐性菌が出現するという説，これには無方向性ならびに定方向性の誘導変異が区別されている，

③遺伝子系の変化を伴わない単なる表現型適応であるとする説，に大別される。

われわれは Mycobacteria の SM および INH に対する耐性菌の出現の機構に異なるところがあるのではないかという想定のもとに鳥型菌竹尾株を用いて 2，3 の実験を行つた。しかしながら Mycobacteria については第②，第③の仮説を明確に区別して取扱うことはきわめて困難であるので，これらの両仮説を一括して，薬剤が Inducer として作用する可能性として検討した。

1）突然変異と選択説の検討

鳥型菌竹尾株を用いて SM 耐性菌が突然変異によつて出現しうるか否かを検討する目的でまず最初に Luria & Delbrück[1] の方法に準じて Fluctuation test を行つた。その結果竹尾株では SM 5 γ/*ml* 耐性菌が突然変異によつて出現しうる可能性がきわめて大であることが判明した。

そこで Lederberg & Lederberg[2] の Replica plate method にならつて，SM あるいは INH に一度も接触することなしにこれらの薬剤に耐性を示しうる Clone すなわち突然変異菌の分離をグリセリン肉汁寒天平板培地で試みた。

a）SM の場合

実験成績の一部を表 1 ①，②，③にかかげた。表にみられるように，レプリカ法をくりかえして耐性菌の密

表 1　レプリカ法による SM 耐性突然変異菌の分離

① SM 5 γ/*ml* 添加培地に発生した集落と SM 非添加培地に発生した対応する集落との SM 耐性度の Population

原板 No.	Pop.検査用培地 SM 濃度 γ/*ml* / レプリカ板 / 集落 No.	レプリカ板 SM 0				レプリカ板 SM 5 γ/*ml*			
		0	5	10	100	0	5	10	100
I	1	> 500 > 500	0 0	0 0	0 0	100 100	0 0	0 0	0 0
	2	>1,000 >1,000	0 0	0 0	0 0	> 500 > 500	80 80	1 3	0 0
	3	>1,000 >1,000	0 0	0 0	0 0	>1,000 >1,000	1 2	0 0	0 0
II	4	>1,000 >1,000	0 1	0 1	0 2	>1,000 >1,000	> 500 >1,000	> 500 >1,000	100 300
	5	>1,000 >1,000	0 0	0 0	0 0	400 400	100 400	2 80	0 50
	6	>1,000 >1,000	0 0	0 0	0 0	>1,000 >1,000	100 100	60 60	0 0

註：上段 1 週間判定，下段 2 週間判定

② レプリカ法を繰返すことによつて SM 耐性菌の密度を上昇させた菌株の，SM 非添加レプリカ板に発生した集落（SM 5 γ/*ml* 添加レプリカ板の集落に対応する）の Population

SM 濃度 γ/*ml* ＼ 集落 No.	1/I	2/I	1/II	2/II	3/II	4/II	5/II	1/III	2/III
0	200	200	86	1	2	92	200	105	5
5	0	0	0	0	0	0	0	0	0

SM 濃度 γ/*ml* ＼ 集落 No.	3/III	4/III	5/III	6/III	7/III	8/III	9/III	10/III	11/III
0	7	16	26	10	Ⓐ* 100	86	19	51	Ⓑ* 200
5	0	1	1	0	21	0	0	0	74

註：1 週間判定

③ Ⓐ*および Ⓑ*の集落の SM 耐性度の Population
（Ⓐ*集落から任意の 10 集落を，Ⓑ*集落から任意の 10 集落をとつて検査）

集落 No. / SM 濃度 γ/ml	Ⓐ-1	Ⓐ-2	Ⓐ-3	Ⓐ-4	Ⓐ-5	Ⓐ-6	Ⓐ-7	Ⓐ-8	Ⓐ-9	Ⓐ-10
0	104	69	235	300	300	127	116	118	∞	300
5	2	1	2	6	4	0	0	0	∞	3
集落 No. / SM 濃度 γ/ml	Ⓑ-1	Ⓑ-2	Ⓑ-3	Ⓑ-4	Ⓑ-5	Ⓑ-6	Ⓑ-7	Ⓑ-8	Ⓑ-9	Ⓑ-10
0	500	500	∞	∞	200	1,000	∞	1,000	∞	∞
5	0	0	∞	∞	0	40	∞	100	0	1

註：同前

度を上昇させた Clone を SM を加えない平板培地に播種し，生育した集落の任意のものを 1 つずつ pick up して SM 耐性度の Population を検することによつて窮極的には SM に一度も接触せずに SM 5 γ/ml に対して Full population で耐性を示しうる Clone を分離することができた(表 1 ③)。しかし第 1 段階のレプリカ法にさいしては表 1 ① に示したように SM を添加しないレプリカ板と薬剤を加えたレプリカ板との対応集落の SM 耐性度の Population は必ずしも一致しない。

b）INH の場合

SM の場合とほぼ同様であり，表 2 ①，②に示したようにレプリカ法を繰返すことによつて遂には INH

表 2　レプリカ法による INH 耐性突然変異菌の分離

① レプリカ法を繰返すことによつて INH 耐性菌の密度を上昇させた菌株の，INH 非添加レプリカ板に発生した集落の Population

集落 No. / INH 濃度 γ/ml	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
			Ⓒ*												
0	225	85	600	600	600	1,000	160	36	76	25	60	47	93	47	1
10	0	0	600	0	0	0	185	11	68	0	40	50	0	50	0

註：1 週間判定

② Ⓒ*の集落の INH 耐性度の Population
（Ⓒ*の集落から任意の 6 集落をとつて検査）

集落 No. / INH 濃度 γ/ml	1	2	3	4	5	6
0	400～500	400～500	106	34	111	84
10	400～500	400～500	107	30	132	86
50	0	0	0	0	0	0
100	0	0	0	0	0	0

註：同上

10 γ/ml 耐性の突然変異菌をうることができた。しかもこれらの Clone は INH 50 γ/ml には感受性であつて，耐性の程度にかなり明確な限界を示している。

以上の成績から鳥型菌竹尾株では SM あるいは INH 耐性菌が突然変異によつて出現しうることは明らかであるが，また耐性菌の出現に低濃度の薬剤が Inducer として作用している可能性はこれを否定しきれない。

2）SM および INH に対する突然変異率

鳥型菌竹尾株では SM，INH に対する耐性菌が突然変異によつて出現しうることを証明しえたので Luria & Delbrück の方法に準じて突然変異率を測定し，その成績を表 3 にかかげた。

表にみられるように感性菌（SM に対しては 1～3 γ/ml，INH に対しては 5～8 γ/ml 以下の感受性）の突然変異率は SM 5 γ/ml 培地で $1\sim2\times10^{-5}$，INH 10 γ/ml 培地で 2.4×10^{-6} であり，低濃度の薬剤に対する変異率はかなり高率である。また SM あるいは INH 耐性菌の INH あるいは SM に対する変異率は感性菌のそれとかわらない。鳥型菌竹尾株の SM あるいは INH に対する耐性の Pattern は SM 型であるから低濃度の薬剤に対する突然変異率が比較的高率であることもまた薬剤が Inducer として作用している可能性を思わせる。

3）薬剤が Inducer として作用する可能性の検討

表 3　鳥型菌竹尾株の SM, INH に対する突然変異率

培養：増菌用には Dubos 基礎培地（変法），耐性菌の検出は薬剤添加 Glycerol broth agar 平板培養

① 親株（薬剤感性）の突然変異率

薬剤濃度 γ/ml	耐性菌を検出できない試験管数	耐性菌を検出した試験管数	試験管あたり平均変異回数	試験管あたり最初の菌数	試験管あたり耐性検査時菌数	変異率 per bact. per division
SM 5	58	34	0.46	58.5	2.2×10^{4}	1.4×10^{-5}
SM 5	45	51	0.70	138	2.5×10^{4}	1.9×10^{-5}
SM 5	85	43	0.42	266	3×10^{4}	0.9×10^{-5}
SM 100	83	4	0.037	200	4×10^{5}	0.6×10^{-7}
SM 100	11	94	2.3	365	1.2×10^{8}	1.3×10^{-8}
INH 10	21	62	1.4	138	4×10^{5}	2.4×10^{-6}

② INH 耐性菌株の SM に対する変異率

SM 100	70	9	0.12	245	4.3×10^{7}	1.9×10^{-8}

INH 耐性菌はレプリカ法で分離した INH 10 γ/ml 耐性菌

③ SM 耐性菌株の INH に対する突然変異率

INH 10	22	83	1.6	198	3.9×10^{5}	2.7×10^{-6}

SM 耐性菌 は試験管内継代培養法で耐性にした SM 1,000 γ/ml 耐性菌

上記の成績から鳥型菌竹尾株の SM および INH に対する低耐性菌の出現には薬剤が Inducer として作用している可能性が考えられるのでこの問題を検討した。この問題は突然変異が起らないような条件（非増殖条件），薬剤の選択作用をさけるような条件（増殖抑制濃度以下の薬剤を作用さす）で検討することができ，あるいはまた薬剤作用下の耐性菌の出現頻度が突然変異率から期待されるそれより非常に高いか否かによつて推定することもできる。

われわれは鳥型菌竹尾株を用い前 2 者の条件でいろいろの実験を行い，SM 耐性菌がかなり高率にえられる場合のあることを経験したがこの成績は再現性に乏しく，種々検討の結果，このような実験条件では薬剤が Inducer として作用するか否かを結論しえないことが判明した。そこで第 3 の方法によつて次のようにしてこの問題を検討した。

竹尾株感性菌の稀薄菌浮游液の少量をフィルム培地に培養し，48 時間後に位相差顕微鏡下に分裂増殖した菌を確認してこの Clone から数コないし 20 コくらいの菌よりなる菌集団を de Fonbrune の Micromanipulator で釣菌し，これを薬剤非添加（対照）ならびに薬剤添加フィルム培地に再び 48 時間培養する。この操作を繰返して順次薬剤を高濃度に添加したフィルム培地に培養し増殖の有否を顕微鏡下に観察する。

実験成績の代表例を表 4 にかかげた。

a）SM の場合：成績の 1 例を表 4 a）に示した。表にみられるように継代の初期には SM 5 γ/ml 培地に増殖しえなかつた Clone が継代 5 代目には SM 5 γ/ml 培地に増殖しうるようになり，この Clone をその後 3 代対照培地に継代しても耐性は消滅しない。この実験は 2, 3 の培地を用いてしばしば繰返したが，継代 5～7 代で SM 5 γ/ml あるいは 10 γ/ml 培地に増殖

表 4　薬剤添加フィルム培地単個菌継代培養法による薬剤耐性菌の出現

使用培地：Glycerol broth agar フィルム培地

a）SM 耐性菌の出現

フィルム培地原培養 →
- SM 0 γ/ml (+)
- SM 2 γ/ml (+) → 1 代 → SM 2 (+), 3 (+) (72時間後), 5 (−)
- SM 5 γ/ml (−)

2 代 →
- SM 3 (+) → 3 代 → SM 3 (+), 4 (−), 5 (−)
- SM 4 (−)
- SM 5 (−)

4 代 →
- SM 3 (+) → 5 代 → SM 3 (+), 4 (+), 5 (+) →
- SM 4 (−)
- SM 5 (−)

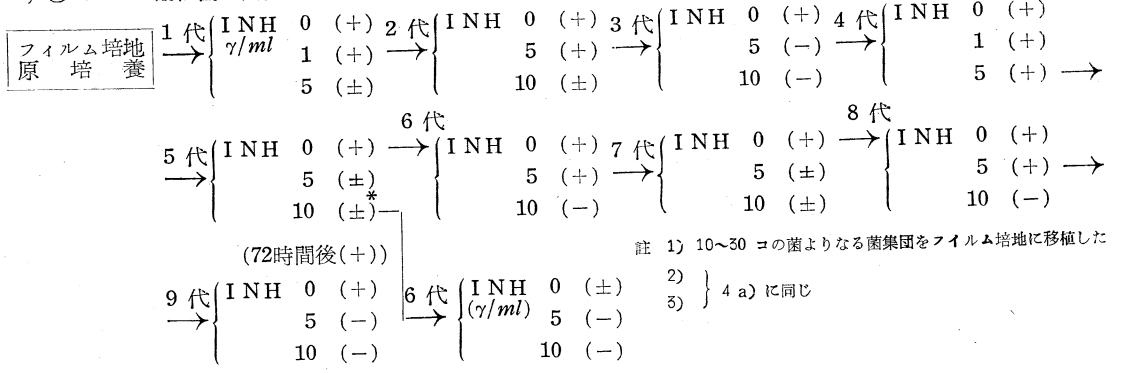
6 代 →
- SM 0 (+) → 7 代 → SM 0 (+) →
- SM 5 (+) → SM 5 (+)
- SM 10 (−)

8 代 →
- SM 0 (+) → 9 代 → SM 0 (+), 5 (+)
- SM 5 (+)

註：1) 5～10 コの菌よりなる菌集団をフイルム培地に移植した
2) 判定は特記しないかぎり約 48 時間後
3) (+)：増殖す (−)：増殖せず (±)：1～2 回の分裂像が認められるが，それ以上は増殖せず

しうる Clone がほとんど毎常出現し，成績の再現性はきわめて強い。

b）① INH 耐性菌の出現



不成功に終り，何回実験を繰返しても結果は同じであつた。INH 耐性菌の発育因子あるいは増殖促進因子と考えられている Hemin を 5 γ/ml に培地に添加しても表 4 b）② に示したように INH 5 γ/ml 培地に継代は可能であるが少なくとも 7 代の継代では INH 10 γ/ml 耐性菌をうることはできず，また Hemin の添加量を 10 γ/ml に増しても同様であつた（表略）。

以上の成績と表 3 に示した鳥型菌竹尾株の SM あるいは INH に対する耐性の突然変異率とを考えあわせると，竹尾株では SM 5 γ/ml に対する耐性菌は SM が Inducer として作用して出現しうることを示している。INH の場合は INH 低耐性菌の出現に INH が Inducer として作用しうることを支持する成績はえられなかつたが，レプリカ法の実験および後述の INH に対する One step mutants の耐性の Pattern，耐性度の Population とその安定性，等の検索から INH が Inducer として働く可能性は否定しきれないと考えられ

b）INH の場合：表 4 b）① にみられるように INH 10 γ/ml 培地に増殖しうる Clone をうることは

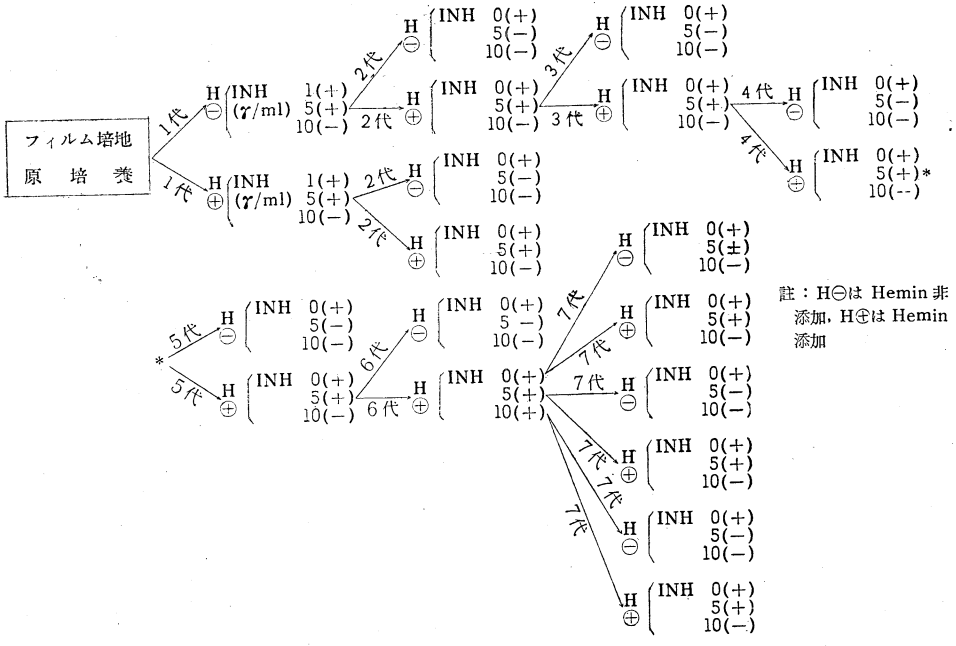
* 標の菌の Population：

（* 標の菌を INH 非添加 Glycerol broth agar に継代培養し Population 検査した）

INH濃度 γ/ml ＼ 継代数	0	2	3	5	10
1 代	125, 105	—	—	0, 0	0, 0
2 代	170, 180	—	120, 130	0, -	0, 0
3 代	190, 180	170, 190	—	0, 0	0, 0

註：Glycerol broth agar 平板培地，1 週後判定

b）② 培地に Hemin を添加した場合の INH 耐性菌の出現（Hemin 5 γ/ml 添加）



る。

B）One step mutants の薬剤耐性度の Population とその安定性

Mycobacteria の SM および INH に対する One step mutants の耐性の Pattern ならびにその安定性に差異が認められるか否か，および INH に対する One step mutants についてこの種の検索を行うことによつて A）の実験と異なつた面から INH が Inducer として作用しうる可能性を検討しえないか，と考えて鳥型菌竹尾株を用いて以下の実験を行つた。

1）SM に対する One step mutants の検討

SM を 5 γ/*ml*，10 γ/*ml*，100 γ/*ml* に添加したグリセリン肉汁寒天平板培地に竹尾株（感性）の菌液を播種してえられた One step mutants の任意の集落の SM 耐性度の Population の検査成績を表 5 に総括した。低濃度の SM 添加培地に菌液を播種した場合には集落

表 5　SM 耐性 One step mutants の SM 耐性度の Population

使用菌株：鳥型菌竹尾株　培地：Glycerol broth agar 平板培地
菌液：約 1 *mg/ml* の菌液を 4,000 r.p.m. 10 分間遠沈し，その上清を用いた
SM 添加平板に菌液を播種し，1 週間以内（5 日前後）に発生した集落を E 集落，1 週間以後（9 日前後）に発生した集落を D 集落と名付けた

（F-pop. は Homogeneous (Full) population の略
H-pop. は Heterogeneous population の略）

① SM 5 γ/*ml* 添加培地での One step mutants

E集落：被検数 34
- SM100γ/*ml* まで F-pop. を示したもの**……24
- SM 10γ/*ml* までしか F-pop. を示さなかつたもの……8
- SM 5γ/*ml* 〃 ……0
- SM 5γ/*ml* でも H-pop を示したもの……1

D集落：被検数 5
- SM100γ/*ml* まで F-pop. を示したもの**……1
- SM 10γ/*ml* までしか F-pop. を示さなかつたもの……1
- SM 5γ/*ml* 〃 ……3

（この 4 株は SM 100 γ/*ml* 培地では集落を認めず）

② SM 10 γ/*ml* 添加培地での One step mutants

E集落：被検数 9
- SM100γ/*ml* まで F-pop. を示したもの**……5
- SM 10γ/*ml* までしか F-pop. を示さなかつたもの……1
- SM 10γ/*ml* で H-pop. を示したもの……3*

* 3 株のうち 2 株は SM 100 γ/*ml* 培地で集落を認めず，1 株は 1 集落を認めたのみ

D集落：被検数 4
- SM100γ/*ml* まで F-pop. を示したもの**……2
- SM 10γ/*ml* までしか F-pop. を示さなかつたもの……1
- SM 10γ/*ml* で H-pop. を示したもの……1（SM 100 γ/*ml* 培地では集落を認めず）

③ SM 100 γ/*ml* 添加培地での One step mutants

E集落とD集落を区別せず：被検数 3
- SM500γ/*ml* まで F-pop. を示したもの……2
- SM100γ/*ml* までしか F-pop. を示さなかつたもの……1（SM 500 γ/*ml* 培地で 100 内外の集落を認む）

註：1）SM 非添加培地での発生集落数は 400～3,000 である
2）** 100 γ/*ml* 以上の濃度の SM に対して耐性を示すか否かは検していない

形成の比較的早いものから，おそいものまでいろいろの時期に集落を形成する。5 日前後で発生した集落をかりに E 集落，9 日以後に発生した集落を D 集落と名付けた。E 集落は一般に薬剤非添加培地に生育した竹尾株の集落と同様に典型的な R 型集落を形成するが，D 集落は S 型に近い集落を示すものが多い。表にみられるように SM 5 γ/*ml* 培地で分離した One step mutants では E 集落のものは SM 100 γ/*ml* まで Full population（F.P.）を示した Clone が比較的多いが，D 集落のものは SM 100 γ/*ml* には耐性を示しえない Clone が多い。この傾向は SM 10 γ/*ml* 培地で分離した One step mutants でも認められるが明瞭でない。

次に SM 5 γ/*ml* に対する One step mutants の SM 耐性度の Population に比して One step mutants からさらに培養段階を重ねてえられた Clone の Population がどのように変化するかを検討したのに，SM 100 γ/*ml* に Heterogeneous population (H. P.) ではあるが耐性を示す Clone からはこれを継代することによつて，その増殖環境に SM が存在するとしないとにかかわらず，きわめて容易に SM 100 γ/*ml* に F.P. を示す Clone がえられ，SM 100 γ/*ml* に感性の Clone から SM 100 γ/*ml* に F.P. で耐性を示す Clone をうるには増殖環境に SM の有無にかかわらず，前者に比して多くの継代を重ねる必要があることが判明した。

以上の成績は鳥型菌竹尾株の SM に対する耐性の Pattern は SM 型であることを示しているとともに，竹尾株の SM 耐性菌は SM 100 γ/*ml* に耐性を示し典型的な R 型集落を形成する増殖の早い型（かりにⅠ型とする）と，SM 100γ/*ml* には感性で増殖の比較的おそい，SM 添加培地では S 型に近い集落を示す型（かりにⅡ型とする）との 2 つの型に分けえられることを予想せしめなお検討を続けている。

2）INH に対する One step mutants の検討

SM の場合と同様にして分離した INH 10 γ/*ml*, 50 γ/*ml*, 100 γ/*ml*, 500 γ/*ml* に対する One step mutants の任意の集落の INH 耐性度の Population の検査成績を表 6 に総括した。One step mutants の集落の出現は SM の場合に比して一般にさらにおそく，発

表 6　INH 耐性 One step mutants の INH 耐性度の Population

① INH 10 γ/*ml* 添加培地での One step mutants

E集落：被検数 9

INH 50γ/*ml* まで F-pop. を示したもの**	1
INH 10γ/*ml* 〃	7
INH 10γ/*ml* で H-pop. を示したもの	1

D集落：被検数 9

INH 50γ/*ml* まで F-pop. を示したもの	0
INH 10γ/*ml* 〃	5
INH 10γ/*ml* で H-pop. を示したもの	4（1株は INH 5 γ/*ml* でも H-pop. を示した）

② INH 50 γ/*ml* 添加培地での One step mutants

上記の結果から以下は E 集落，D 集落を区別せずに取扱つた

被検数 5

INH100γ/*ml* まで F-pop. を示したもの	0
INH 50γ/*ml* 〃	1
INH 10γ/*ml* までしか F-pop. を示さなかつたもの	4

③ INH 100 γ/*ml* 添加培地での One step mutants

被検数 4

INH200γ/*ml* まで F-pop. を示したもの	0
INH100γ/*ml* 〃	0
INH 50γ/*ml* 〃	3
INH 50γ/*ml* で H-pop. を示したもの	1

④ INH 500 γ/*ml* 添加培地での One step mutants

1. 菌液は約 5 *mg*/*ml* を遠沈せずに播種した
2. One step mutants は播種後 2 週目ごろより発生を認めた

被検数 3

INH100γ/*ml* でも F-pop. を示したもの	0*

* 1 株のみ INH 非添加培地の発生集落数の 5～7 % の集落を 100 γ/*ml* 培地で，0.5～1 %の集落を 200 γ/*ml* 培地で発生した。他の 2 株は INH 100 γ/*ml* 培地でも集落の発生を認めず

註：1）実験条件は表 5 に同じ，ただし SM のかわりに INH を用いた
2）INH 非添加培地での発生集落数は 200～3,000 である
3）** 50 γ/*ml* 以上の INH に対しては検していない

生した集落は微小で S 型に近いものが大部分をしめ，かつ E 集落（5～7 日に発生）と D 集落（10～14 日に出現）との間には外観的にもまた耐性の Pattern にも大差がない。SM の場合に比して特徴的なことはわれわれの実験条件では INH 100 γ/*ml* に対して F.P. を示す One step mutants がえられなかつたことである。

ついで SM の場合と同様にして INH 50 γ/*ml* 培地で分離した One step mutants の INH 耐性度の Population とその安定性を検討したのに，一度 INH 100 γ/*ml* 培地で増殖した Clone でも次代には INH 100 γ/*ml* にあるいは INH 50 γ/*ml* にさえも F.P. で耐性を示さないものが大部分であり，また INH 100 γ/*ml* に F.P. で耐性を示す Clone をうるにはその増殖環境に INH の存在を必要とする点で SM の場合と異なつている。

要するに竹尾株の INH に対する耐性の Pattern は SM 型に属するものではあるが，SM の場合にⅡ型に類するものと思われ，以上の成績は INH 耐性菌の出現を突然変異と薬剤の選択作用のみでは説明しきれないことを示唆しているとともに個々の INH 耐性菌の耐性の程度が動揺している可能性のあることを考えさせる。

C）INH 耐性菌の耐性度の上昇と低下

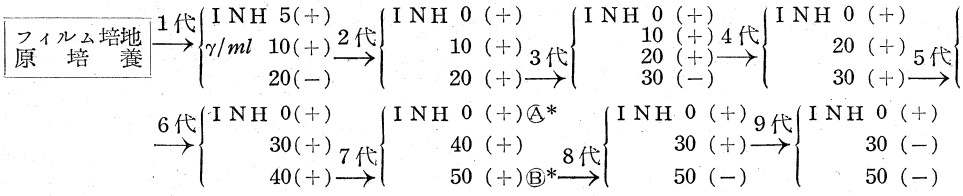
実験的，あるいは臨床的に注目されている結核菌の INH 耐性度の Population の変動，また上述の鳥型菌竹尾株の INH に対する One step mutants の耐性の Pattern とその安定性の検索成績は，Mycobacteria の INH 耐性度の変動が個々の INH 耐性菌の耐性度の動揺に起因している可能性を考えさせるので，われ

われは鳥型菌竹尾株から分離した低度の INH 耐性菌について前記 A) 3) のごく微量菌のフィルム培地継代培養法の実験手技を用いてこの問題を検討した。

INH 添加培地で分離した INH 10 γ/ml 耐性菌について行つた実験成績を表 7 ① にかかげた。表にみられるように継代 7 代目に INH 50 γ/ml 培地に増

表 7　鳥型菌竹尾株の INH 耐性菌の耐性の上昇と低下（単個菌培養法による観察）

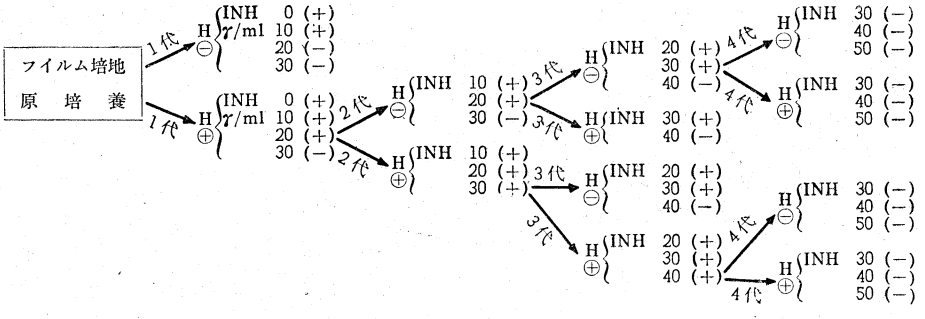
① INH 添加培地で分離した 10 γ/ml 耐性菌



Ⓐ*およびⒷ*の菌を INH 非添加 Glycerol broth agar に増菌し，その INH 耐性度の Population を検した

INH濃度 γ/ml	0	10	20	30	50
Ⓐ*	198	180	1	0	0
Ⓑ*	131	134	0	0	0

② Hemin の共存時の INH 耐性の動揺（Hemin 5 γ/ml 添加）



註：表 4 b) に同じ

殖可能となつた Clone が次代では同培地に増殖せず，継代9代目には INH 30 γ/ml 培地でも増殖不能となつた。しかしながらもともとの INH 10 γ/ml 耐性という性質を保持していることは表にみられる通りである。この実験はレプリカ法で分離した INH 10 γ/ml 耐性菌についても行つたが同様の成績がえられた（表略）。またこの現象は培地中に Hemin (5 γ/ml) が存在すると否とにはあまり大きな関係をもたないことを表 7 ② に示した。

以上の成績は鳥型菌竹尾株より分離した INH 耐性菌は INH の存在下にある程度その耐性度を上昇させることができるが，上昇された耐性度の維持は困難であつて，なにかの原因で再び耐性の程度が低下することを示しており，INH 耐性の One step mutants に INH 100 γ/ml まで F.P. を示す Clone がえられなかつたこと，継代培養によつてこのような Clone をえるには菌の増殖環境に INH の存在を必要とすること，の1つの要因になつていると考えられる。またこの成績から低度の INH 耐性菌に INH が Inducer として作用して耐性の程度がむしろ適応的にある程度上昇されるのではないかと想定され，II A) 3) b) に記述した INH 感性菌が一度は INH 5 γ/ml 培地に増殖しえても，その後 1〜2 代の同培地継代によつて INH 5 γ/ml 培地に増殖しえなくなつた成績とともに，このような現象はおそらく菌の物質代謝と密接な関係を有するのではないかと考えてなお種々検討中である。

D) 総括と考案

以上の成績をとりまとめ，同じく Mycobacteria である人型結核菌でも同様であると仮定して臨床とのつながりを少しく考察してみたい。

(1) 鳥型菌竹尾株では，SM 耐性菌も INH 耐性菌も突然変異によつて出現しうるが，また，ことに SM では低濃度の SM が Inducer として働き低度の SM 耐性菌が出現する。INH では INH が Inducer として作用することを積極的には証明しえなかつたが，レプリカ法の実験，One step mutants の検討，低度の I

NH 耐性菌の耐性の上昇の研究よりして，低度の INH 耐性菌の出現に INH が Inducer として働いている可能性はこれを否定しえない。

(2) 鳥型菌竹尾株では SM 耐性菌の INH に対する突然変異率，また INH 耐性菌の SM に対する突然変異率は，感性菌のそれぞれの薬剤に対する突然変異率とほぼ同じである。

(3) 鳥型菌竹尾株の SM に対する耐性の Pattern は SM 型であり，SM 耐性菌はこれを I 型と II 型に区別することができる。また INH に対する耐性の Pattern も SM 型に属し，INH 耐性菌は SM の場合の II 型に類しているが，SM の場合の Pattern とは多少そのおもむきを異にしている。

(1), (2), (3)のことがらから類推すると，臨床的にみられる SM, INH に対する耐性結核菌の出現をすべて突然変異によると考える場合には，化学療法開始の当初に SM あるいは INH を単独に多量に投与しても SM, INH 耐性菌の出現防止に大きな期待はもてず，むしろ生体内での抗結核菌作用の強いまた 1 剤に耐性になつても他剤に対する突然変異率の上昇しない SM と INH との併用がすぐれていると思われる。しかしながら化学療法の初期にみられる SM, INH に対する低度の耐性菌の出現に，これらの薬剤が Inducer として働いていることが主役を演じていると考えると，治療開始の当初にできるだけ多量の薬剤を投与することによつて低度の耐性菌の出現をある程度防止しうることが考えられる。

(4) 鳥型菌竹尾株では低度の INH 耐性菌はその増殖環境に INH が存在するとむしろ適応的に耐性度がある程度上昇するが，上昇した耐性度の維持は薬剤存在下においても困難で間もなく何かの原因でその耐性度は低下する。

このことは結核患者の INH 投与開始の初期にみられる INH 耐性菌の耐性度の動揺の一因をなしていると考えられる。

III Mycobacteria の SM および INH 耐性についての生化学的研究

共同研究者：庄司・畠山・早野・山之内・福井・木戸・山田

ここに記述する研究は Mycobacteria の薬剤耐性の発現機構についての本質的な研究ではなく，SM 耐性と INH 耐性との間にみられる現象論的な差異を生化学的な面からも追求したいと考えて，鳥型菌竹尾株を用いて，①感性菌の物質代謝に及ぼす SM もしくは INH の阻害作用が，それぞれの耐性菌ではどのようにあらわされるか，②INH感性菌と耐性菌との間にその物質代謝になにか異なつた点がみられるか，を検討したものである。

A) 薬剤感性菌とその SM および INH 耐性菌の物質代謝に及ぼす SM および INH の影響

Mycobacteria による Benzoic acid の適応酸化が SM 感性菌では SM によつて阻害されるが耐性菌では阻害されないことはすでによくしられており，一方教室の庄司は昨年の本学会で鳥型菌竹尾株の洗滌菌による Glutamic acid の脱炭酸作用は感性菌であろうと INH 耐性菌であろうと INH によつて阻害されることを報告した。このような現象は Mycobacteria の SM 耐性と INH 耐性との差異として生化学的にみられる普遍的な現象かを検討する目的で以下の実験を行つた。

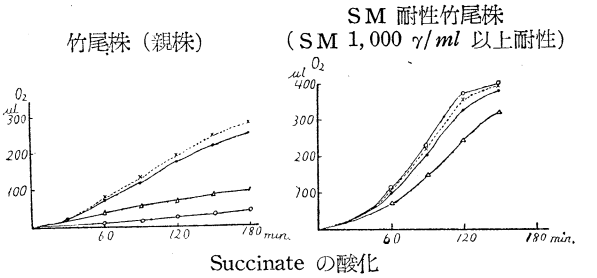
実験に用いた菌株は，①鳥型菌竹尾株（親株，SM 1～3 γ/ml, INH 5～8 γ/ml に感性），②同 SM 耐性株（親株を in vitro で SM 1,000 γ/ml 以上に耐性（表面培養）とした），③竹尾—耐（庄）株（親株を in vitro で INH 2,000 γ/ml 以上に耐性（表面培養）とした），④竹尾—耐（西）株（親株からレプリカ法で分離した INH 10 γ/ml 耐性株），⑤竹尾—耐（鹿）株（鹿児島大大友博士が竹尾株から分離した INH 1,000 γ/ml 耐性株（表面培養））であり，Warburg 検圧法で，これらの菌株の洗滌菌による Diamine (Putrescine, Cadaverine), C_4-Dicarboxylic acid (Succinate, Fumarate, Malate) の酸化と，酸化に及ぼす SM, INH の阻害を測定した（ただし INH は C_4-Dicarboxylic acid の酸化を阻害しない）。

実験成績の 1 例を図 1a）および b）に示した。図 1a）にみられるように感性菌による Succinate, Fumarate の酸化は 100 γ/ml, 1,000 γ/ml の SM でかなり顕著に阻害され（Malate でも同様，図略），また

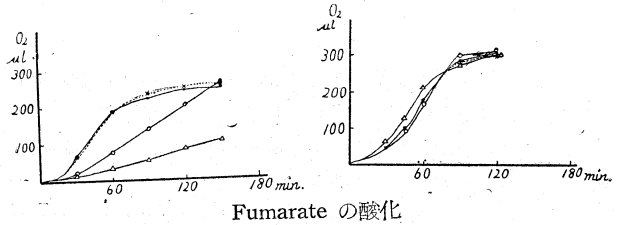
図 1 a）鳥型菌竹尾株の SM 感性および耐性株の数種の基質の酸化に及ぼす SM の影響

Warburg 検圧法：基質 10^{-5} M/vessel, 1/45 Phosphate buffer, pH 7.0, 38°C, Air；薬剤濃度：SM, INH いずれも 10γ/ml, 100γ/ml, 1,000γ/ml；菌と薬剤を混じて 15分予振後基質を添加

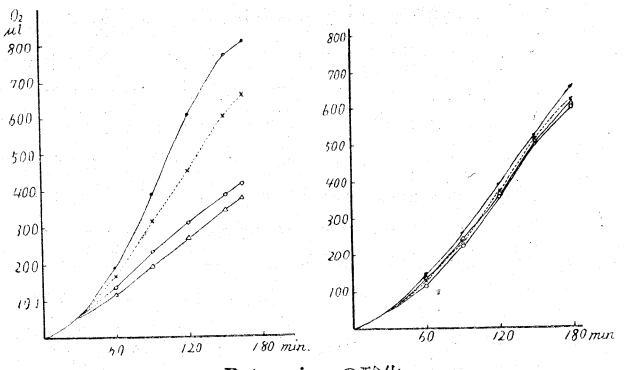
×…× SM 10 γ/ml
○—○ SM 100 γ/ml
△—△ SM 1,000 γ/ml
●—● 対 照



Succinate の酸化



Fumarate の酸化



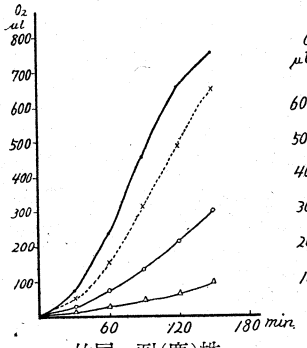
Putrescine の酸化

b）鳥型菌竹尾株の INH 感性および耐性株の Putrescine の酸化に及ぼす INH の影響(Warburg 検圧法)

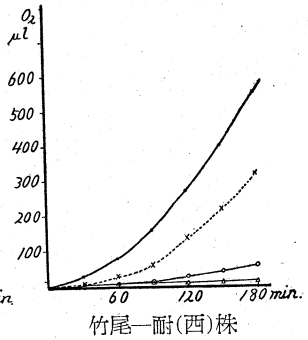
使用菌株：竹尾　＝親株 INH 5γ/*ml* に感性
竹尾—耐(庄)＝INH 2,000γ/*ml*に耐性(表面培養法)
竹尾—耐(西)＝親株からレプリカ法で分離した菌株 INH 10γ/*ml* 耐性
竹尾—耐(鹿)＝鹿児島大・大友博士が親株から分離された菌株（大友博士より分与）INH 1,000 γ/*ml* 耐性(表面培養法)

●—● 対照，×—× INH 10γ/*ml*，○—○INH100γ/*ml*
△—△ INH 1,000 γ/*ml*

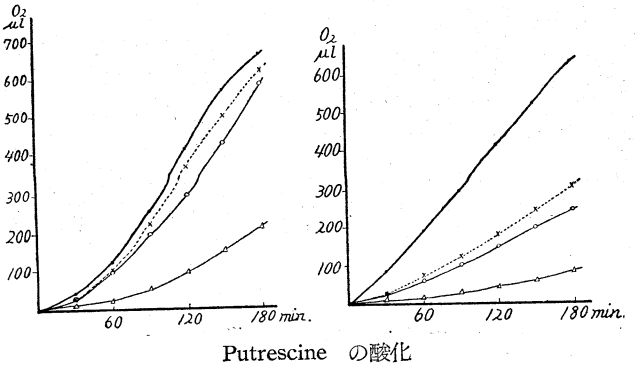
竹尾株（親株）　　竹尾—耐(庄)株



竹尾—耐(鹿)株



竹尾—耐(西)株



Putrescine の酸化

Putrescine(1, 4-Diaminobutane)の酸化は10 γ/*ml* の SM では軽度に，100 γ/*ml*，1,000 γ/*ml* の SM ではかなり強く阻害される (Cadaverine (1, 5-Diaminopentane) でも同様，図略)。一方 SM 耐性菌ではこれらの基質の酸化は 1,000 γ/*ml* の SM でもほとんど抑制されない。これに対して INH は図1 b）に示したように感性菌のみならず上記の数株の INH 耐性菌による Putrescine の酸化を，その程度に多少の差はみられるが，いずれも阻害している(Cadaverine でも同様，図略)。

すなわち鳥型菌竹尾株の Diamine 酸化酵素系という同一の代謝系に対する SM，INH の阻害は，SM 耐性菌では SM の阻害をまぬがれうるが，INH 耐性菌では INH の阻害をまぬがれえない。このことは Mycobacteria の SM 耐性と INH 耐性との発現の機構になにか異なつた面のあることを示唆しており，生化学的な立場からみた両薬剤に対する耐性という性質の差異として普遍的な現象と考えられる。

B）INH 耐性菌と感性菌との物質代謝の差異

INH に耐性の結核菌と感性の結核菌とではその物質代謝に種々の差異があることが多く報告されており，その 1 つとして耐性菌ではその Catalase 活性が顕著に減弱したものが多いことはよくしられている。Fisher[3)4)] は INH は感性菌の Porphyrin 代謝を阻害し，耐性菌は Hemin の生合成能を失つたために INH 耐性を示すとともに発育因子として Hemin を要求するとし，また勝沼ら[5)] は鳥型菌の INH 耐性菌には感性菌に存在する Coproporphyrin 体がきわめて減少していることを報告している。

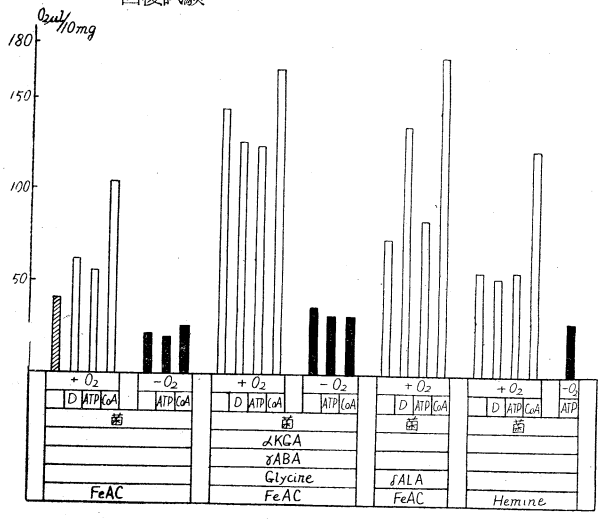
われわれも INH 耐性菌のこのような物質代謝上の変化が INH 耐性とどのような関連性をもつているかを検討する目的で鳥型菌を用いて以下の実験を行つた。

1）INH 耐性鳥型菌の Catalase 活性の回復

III A）の実験に用いた鳥型菌竹尾株（親株）およびこれからえた 3 株の INH 耐性株，ならびに鳥型菌獣調株の INH 感性および耐性株についてその Catalaes 活性を Warburg 検圧法で検したのに竹尾-耐（鹿）株を除き，他の INH 耐性株はすべて親株

の感性株に比してその Catalase 活性は低下している。竹尾-耐(庄)株はこれを INH 非添加グリセリン肉汁に表面培養すると INH に対する耐性の程度の低下を伴う

図 2　INH 耐性鳥型菌竹尾株の Catalase 活性回復試験



洗濯菌を 37° C で上表添加剤と好気的および嫌気的に 3 時間接触させたのち，Warburg 検圧計で各菌の Catalase 活性を測定した
菌 (20 mg/ml)，α-Ketoglutarate〔αKGA〕(5 μM/ml)，γ-Amino butyric acid〔γABA〕(5 μM/ml)，Glycine (5 μM/ml)，δ-Amino-levulinic acid 〔δALA〕(5 μM/ml)，Glucose 〔D〕(5 μM/ml)，Ferric ammoncitrate〔FeAC〕(20 γ/ml)，Hemine (20 γ/ml)，ATP (2.5 μM/ml)，CoA (粗品 0.5 mg/ml)，燐酸緩衝液 (M/40. pH 7.2)

ことなしにその Catalase 活性は比較的容易に増強するので洗濯菌について図 2 に示したような種々の実験条件で Catalase 活性の回復を検討した。

成績の 1 例を図 2 にかかげた。図にみられるように竹尾-耐 (庄) 株の洗濯菌の Catalase 活性は有酸素条件で燐酸緩衝液中に FeAC, Hemin, その他 Porphyrin 体の生合成に関連していると考えられるいろいろの物質とともに振盪することによつて軽度ないしはかなり強度に増強され，この増強は Co-enzyme A (Co-A) の添加によつて賦活される。Co-A のこのような効果は竹尾株 (親株) の 100° C, 20 分間加熱抽出液によつても認められる。なお無酸素条件では燐酸緩衝液中にいろいろの物質を添加しても菌の Catalase 活性は全く増強されない。

きわめて興味あることは，SM がごく微量 (5×10^{-7} M) で INH 耐性(SM 感性)菌のこのような条件での Catalase 活性の増強を強力に阻害することであり，INH-SM二重耐性菌では Catalase 活性の回復は SM によつてほとんど阻害されない。

2) 鳥型菌による Porphyrin 体の生合成

III B) 1) の実験に用いた鳥型菌 6 株をグリセリン肉汁に 4～5 日間表面培養あるいは振盪培養し，菌体から Methanol ついで 3 % HCl 水で赤色物質を抽出した。本物質は紫外線照射によつて強い赤色の蛍光を発しまた分光光電光度計で吸収を測定すると 402 mμ に強い吸収がみられ，495 mμ, 530 mμ, 565 mμ, 615 mμ 前後にも吸収の極大が認められるので Porphyrin 体と推定される。

おのおのの菌株の菌体から抽出した Porphyrin 体の量を 402 mμ の吸収で比較定量し，竹尾株 (親株，感性) の乾燥菌体 1 g あたりの量を 1 とした場合の量比を表 8 に示した。表にみられるようにいずれの菌株でも表面培養より振盪培養の方が Porphyrin 体の生成量はるかに多く，また培地に INH を添加しても Porphyrin 体の産生にはほとんど影響がない。また INH 耐性菌株とその親株の感性菌株との間には Porphyrin 体の産生量に顕著な差は認めがたい。なお被検菌株のうちでは竹尾-耐 (鹿) 株が Porphyrin 体の産生量がもつとも少ないが，前述のようにこの菌株の Catalase 活性はほとんど減弱していない。

以上の III B) の実験成績は鳥型菌では INH 耐性，Catalase 活性，Porphyrin 体生合成能の 3 者の間には必ずしも相関関係のないことを示している。

C) 総括と考案

この章に記述した成績を総括し，若干の考察を

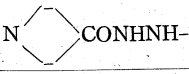
表 8　Mycobacterium avium の数株の INH 耐性菌の Porphyrin 体生合成能

使用培地：Glycerol broth

菌株	培養方法	培地 INH量	培養時間	乾燥菌量	乾燥菌1g当り Porph. 量比
竹尾 感	表	0	96	4.7	1.00
	振		96	2.5	3.45
〃	表	3 γ/ml	96	5.1	1.14
	振		96	3.1	4.01
竹尾 耐(庄)	表	0	96	4.0	1.06
	振		96	2.4	5.62
〃	表	100γ/ml	96	5.4	2.08
	振		96	2.1	13.68
竹尾 耐(西)	表	0	96	5.1	0.92
	振		96	3.8	7.55
〃	表	20 γ/ml	120	5.8	0.91
	振		120	2.0	6.91
竹尾 耐(鹿)	表	0	96	3.7	0.22
	振		96	3.2	1.56
〃	表	20 γ/ml	120	2.1	0.34
	振		120	3.5	0.88
獣調 感	表	0	96	5.0	1.54
	振		96	3.0	12.08
獣調 耐	表	0	96	4.0	1.07
	振		96	2.5	19.62
〃	表	20 γ/ml	96	5.8	1.95
	振		96	3.1	21.30

註：1) 竹尾—感　鳥型菌竹尾株の INH 感性株
竹尾—耐(庄) 表面培養で 2,000 γ/ml 耐性
竹尾—耐(西) レプリカ法で分離，10 γ/ml 耐性
竹尾—耐(鹿) 表面培養で 1,000 γ/ml 耐性
(大友博士より分与)
獣調—感　鳥型菌獣調株の INH 感性株
獣調—耐　表面培養で 200 γ/ml 耐性
2) 表：表面培養
振：振盪培養

表 9　ＩＮＨ，217 と他剤との併用による ＩＮＨ 耐性人型結核菌 $H_{37}Rv$ 株の増殖抑制実験

（Kirchner 血清加培地，1 および 2 週間判定）（217： 
CONHNH-CO-O-CH_2-$(CH_2)_8$-CH_3）

主剤	併用剤	併用剤濃度(γ/ml)	併用剤 Mol 濃度	ＩＮＨ，217 Mol 濃度	—	1.9×10^{-9}	3.7×10^{-9}	5.5×10^{-9}	7.5×10^{-9}	1.9×10^{-8}	3.7×10^{-8}	5.5×10^{-8}	7.5×10^{-8}	1.9×10^{-7}	3.7×10^{-7}	5.5×10^{-7}	7.5×10^{-7}
				ＩＮＨ濃度(γ/ml)	—	0.25	0.50	0.75	1.0	2.5	5.0	7.5	10	25	50	75	100
				217濃度(γ/ml)	—	0.68	1.3	2	2.7	6.8	13	20	27	68			
ＩＮＨ	—	—	—		＋＋ ＋＋								＋＋ ＋＋	＋ ＋ ＋＋	± ± ＋＋	− − ± ±	− − ± ±
		5×10^{-8}	6.8		＋ ＋ ＋＋		− − ＋＋	− − ＋＋	− − ＋＋	− − ＋	− − − −	− − − −	− − − −	− − − −	− − − −	− − − −	
		5×10^{-8}	9.8		± ± ＋＋		− − ＋＋	− − ＋	− − ＋＋	− − ＋ ±	− − − −	− − − −	− − − −	− − − −	− − − −	− − − −	
		2.5×10^{-8}	4.9		＋＋ ＋＋		＋ ＋ ＋＋	＋ ＋ ＋＋	＋ ＋ ＋＋	± ± ＋＋	− − ＋＋	− − ＋	− − ＋	− − ＋ ±	− − ± ±	− − − −	
		1.25×10^{-8}	2.5		＋＋ ＋＋		＋＋ ＋＋	＋ ± ＋＋	＋ ＋ ＋＋	± ± ＋＋	± ± ＋＋	− − ＋＋	− − ＋＋	− − ＋ ＋	− − ± ±	− − ± ±	
217	—	—	—			＋＋ ＋＋	＋＋ ＋＋	＋ ＋ ＋＋	＋ ＋ ＋＋	＋ ＋ ＋＋	＋ ＋ ＋＋	± ± ＋＋	− − ＋＋	− − − ±			
		5×10^{-8}	6.8			± ± ＋＋	± ± ＋＋	± ± ＋＋	− − ＋＋	− − ＋ ±	− − ± ±	− − − −					
		5×10^{-8}	9.8			± ± ＋＋	− − ＋＋	− − ＋＋	− − ± ±	− − − −	− − − −	− − − −					
		2.5×10^{-8}	4.9			＋＋ ＋＋	＋ ＋ ＋＋	＋ ± ＋＋	± ± ＋＋	− − ＋＋	− − ＋＋	− − ＋ ＋					
		1.25×10^{-8}	2.5			＋ ＋ ＋＋	＋ ＋ ＋＋	＋ ＋ ＋＋	＋ ＋ ＋＋	± ± ＋＋	− − ＋＋	− − ＋＋					

註：菌の増殖の程度をきわめて良好（卌）なものから増殖を認めない（−）のものまで 卌，卅，卅，＋＋，＋，±，− の 7 段階にわけた
上段は 1 週間後判定，下段は 2 週間後判定

加えると次のようである。

(1) Mycobacteria の SM 耐性と INH 耐性とでは耐性の発現の機構に異なつたものがあり，SM の場合は感性菌の SM に Sensitive な代謝系は耐性菌では SM によつて阻害されないが，INH の場合は INH に Sensitive な代謝系は感性菌でも耐性菌でも同じように INH によつて阻害される。

このことは教室の庄司がすでに論及しているように[6) 7)]，INH 耐性菌はその耐性の発現の機構の一面として INH に Sensitive な代謝系をなにか他の機構によつて保護していることを想定させ，INH 耐性菌の増殖を INH と他の薬剤との併用によつて，あるいは INH の誘導体によつて抑制しうる可能性が考えられる。われわれは引続きこの問題の検討を続けており，多数の化合物について INH 耐性菌に対する INH との併用効果を実験したのでその成績の一端を表 9 にかかげる。

表 9 は INH 耐性人型結核菌 $H_{37}Rv$ 株に対する INH あるいは INH の新誘導体 No. 217 (1-Isonicotinoyl-2-carbo-oxydecylhydrazine，武田薬工研究所で合成) と O-Oxybenzalhydrazone あるいは O-Oxybenzalthiosemicarbazone との併用による増殖抑制実験である。表にみられるように No. 217 は単独でも 10～25 γ/ml (INH 換算量) で INH 50 γ/ml 耐性の $H_{37}Rv$ 株の増殖を抑制しているが，No. 217 あるいは INH と上記の薬剤との併用はかなり強い増殖抑制作用を示している。このように試験管内では INH とある種の他剤との併用は INH 耐性結核菌に対してかなり強い増殖抑制作用を呈するので，マウスに低度の INH 耐性菌を感染して INH あるいは No. 217 と表 9 にかかげた薬剤他 5 種の薬剤とを併用して治療実験を行つたが，いずれにも治療効果を確認しえなかつた。しかしながらこの種の研究は臨床に直結するものであり，なお研究を続ける価値があると思われる。

(2) 鳥型菌の INH 耐性菌では INH 耐性度と Catalase 活性の減弱とは必ずしも平行せず，また Porphyrin 体生合成能も低下していない。したがつて Catalase 活性の減弱の機構についてはなお今後の検討を要する。

(3) 鳥型菌の INH 耐性菌の減弱した Catalase 活性は洗滌菌を有酸素条件で Co-A，感性菌の加熱抽出液 Porphyrin 体の生合成に関連すると考えられる種々の物質，等と処理することによつて比較的顕著に増強され，この機構は現在なお不明であるが，このような条件での Catalase 活性の増強は SM によつてきわめて顕著に阻害される。

このことから類推すると，INH 治療によつて Catalase 活性の減弱した INH 耐性結核菌が高率に検出されているような結核患者には SM の投与がよりすぐれた効果を発揮する可能性があるのではないかと考えられる。

Ⅳ 生体内での INH 耐性結核菌の耐性度の変動

共同研究者：山之内・福井・横井・西窪・桜井*・井上*・喜多**
(*大阪府立羽曳野病院 **国立大阪療養所)

INH 治療結核患者の喀痰中結核菌の INH 耐性度が INH 投与中あるいは投与中止後においても変動することは多くの臨床医家によつて注目されており，このことには INH 耐性結核菌が感性菌より発育速度がおそいこと，毒力が減弱していること等が主因をなしていると考えられている。われわれはこの問題を単純化した条件で検討したいと考え，ウサギの肺に INH 耐性結核菌で空洞を作成し，種々な時期にウサギを屠殺して肺病巣中の INH 耐性菌の Population の変動を追求した。

空洞は山村ら[8)]の方法にならつて Adjuvant に懸濁した結核菌加熱死菌での前処置によつて十分に感作したウサギの右肺に所要菌 (単独あるいは混合) を 2 $mg/0.1cc$ に Adjuvant に懸濁して肺内注射して作成した。INH 耐性菌の Population の検査は肺病巣，その他の臓器をホモヂナイザーで十分に磨砕し，適当に稀釈して薬剤添加および非添加 1 % KH_2PO_4 小川培地に培養，5～6 週後に判定，いわゆる直接法である。実験は多くの菌株について行つたがえられた成績は大同小異であるので，以下には代表的な成績の数例を記述するにとどめる。

1) INH 耐性菌を単独に肺内注射した場合

成績を表 10 にかかげた。実験に使用した INH 耐性の戸田-INH-R 株，$H_{37}Rv$-INH-R 株，宮本-INH-R 株はいずれも INH 50 γ/ml まで Full population で耐性を示し，そのモルモットおよびウサギに対する毒力はいずれもきわめて弱い。表にみられるように No. 16，No. 25 のウサギを除いて他のすべてのウサギに肺内感染後 6 カ月にいたつても，菌数に多寡はあるが，肺病巣中に INH 耐性菌を証明した。菌を証明しえなかつた No. 16，No. 25 のウサギは肋膜肥厚が認められたが，肺には病変を認めえなかつた。

2) 戸田-INH-R 株とその親株の INH-感性戸田株との混合菌液を肺内注射した場合

戸田-INH-R 株の INH 耐性度，毒力は上記のようであり，親株はウサギ，モルモットに対してきわめて強い毒力を示し，この両株の菌液を種々の割合に混じて in vitro で継代培養すると INH-R 株は継代 2～3 代で証明しえなくなり，親株に比して発育速度のおそいことを推定させる。表 11 にこの両株の菌液を表示した割合に試験管内で混じてウサギに肺内注射した場合の

表 10　ウサギの肺病巣内の INH 耐性結核菌の消長

（INH 耐性菌単独の肺内注射）　（大阪府立羽曳野病院：桜井・井上）

接種菌株	屠殺までの期間	動物番号	右肺 病変	右肺 培養 対照培地	右肺 培養 INH加培地	左肺 病変	左肺 培養 対照培地	左肺 培養 INH加培地	肝 病変	肝 培養 対照培地	肝 培養 INH加培地	脾 病変	脾 培養 対照培地	脾 培養 INH加培地	腎 病変	腎 培養 対照培地	腎 培養 INH加培地
戸田R株	2カ月	2	上葉乾酪化空洞(+)	∞	∞	小結節10コ	100	75	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		4	中葉乾酪化空洞(+)	∞	∞	〃 5〃	85	98	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
	4カ月	3	中葉乾酪化	∞	∞	〃 3〃	17	18	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		5	上葉乾酪化空洞(+)	∞	∞	(−)	50	50	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
	6カ月	6	小乾酪巣多数	38	39	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		7	小乾酪巣多数小空洞(+)	21	18	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		8	小乾酪巣数コ	3	5	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		9	小乾酪巣空洞(+)	∞	∞	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
$H_{37}Rv$ R株	2カ月	12	小結節多数	26	23	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		13	上葉乾酪化空洞(+)	17	20	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
	4カ月	10	上葉乾酪化空洞(+)	∞	∞	小結節3コ	85	90	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		14	下葉乾酪化	∞	∞	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
	6カ月	15	中葉に小乾酪巣十数コ，空洞(+)	∞	∞	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		16	肋膜肥厚高度肺病変なし	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		19	上葉の一部に小乾酪巣	105	110	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
宮本R株	2カ月	22	上葉乾酪化空洞(+)	2	3	小結節1コ	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		26	上葉乾酪化	2	2	〃 6〃	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		21	上葉空洞化中下葉乾酪化	∞	∞	〃 14〃	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
	4カ月	20	小乾酪巣数コ	8	10	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		23	上葉乾酪化	100	105	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
	6カ月	24	中葉乾酪化空洞(+)	∞	∞	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		25	肋膜肥厚高度肺病変なし	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0
		30	上葉乾酪化	120	115	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0	(−)	0	0

山村博：の方法にならつてウサギの右肺に INH 耐性結核菌で空洞を作成した

成績をかかげた。表にみられるように，個々のウサギによつて成績は動揺しているが，耐性菌量に比して感性菌量のきわめて多い混合菌液を肺内注射した群では肺病巣中の耐性菌の Population は日月の経過とともに漸次減少を示す傾向にあり，この逆の混合比の菌液の肺内注射群では感染後 6 カ月を経ても高率に耐性菌が証明されている。いずれにしても耐性菌を完全に証明しえなくなつた例はなく，また少数例ではあるが左肺，肝，脾からも耐性菌がかなり高率に証明されていることは注目すべき所見である。

3）$H_{37}Rv$-INH-SM-R 株と親株の INH-感性 $H_{37}Rv$ 株との混合菌液を肺内注射した場合

$H_{37}Rv$-INH-SM-R 株は INH および SM に対していずれも 50 γ/ml まで Full population で二重耐性を示し，そのウサギに対する毒力は親株の $H_{37}Rv$ 株に比して顕著に減弱している。またこの両株の菌液を

表 11 ウサギの肺病巣内の INH 耐性結核菌の消長
(戸田株と戸田-INH-R 株との混合菌液の肺内注射)

感性菌と耐性菌の混合比	感染後屠殺までの期間	動物番号	右肺病変	右肺病巣乳剤 1mg 中の菌数	右肺病巣の結核菌の Population INH 濃度 γ/ml 0	3	10	30	100	左肺 10mg 中の菌数 INH 濃度 γ/ml 0	10	肝臓 10mg 中の菌数 INH 濃度 γ/ml 0	10	脾臓 10mg 中の菌数 INH 濃度 γ/ml 0	10
97.8 : 2.2	2カ月	23	空	###	100	—	100	—	100	89	6	0	0	0	0
		26	空	###	100	—	3.4	—	2.0	0	0	0	0	0	0
	4カ月	27	空	###	100	—	34	—	43	0	0	0	0	0	0
		28	空	##	100	—	1.3	—	1.3	7	0	0	0	0	0
		29	肋乾	##	100	—	8	—	0	0	0	6	0	0	0
	6カ月	30	乾	##	100	0	0	0	0	12	0	2	0	16	0
		32	結	###	100	100	100	100	100	0	0	0	0	0	0
		33	肋乾	+	220	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
83 : 17	2カ月	17	空	###	100	—	100	—	100	43	0	178	80	196	139
		18	空	##	100	—	20	—	19	0	0	0	0	20	0
	4カ月	19	肋乾	##	100	—	50	—	50	0	0	0	0	0	0
		20	結	##	100	—	80	—	30	0	0	0	0	0	0
		21	肋乾	+	100	—	61	—	35	23	0	1	0	0	0
	6カ月	22	肋乾	###	100	20	2	2	2	0	0	0	0	0	0
		24	肋乾	###	100	5	3	2	1	1	0	0	0	0	0
		25	乾	##	100	10	10	10	0	0	0	0	0	0	0
4.8 : 95.2	2カ月	S1	空	###	100	—	100	—	100	4	3	2	0	1	0
	4カ月	S4	空	##	100	—	75	—	1	0	0	2	1	1	0
		S5	空	##	100	—	62	—	61	0	0	0	0	0	0
	6カ月	S6	結	###	100	70	40	50	29	0	0	0	0	0	0
		S7	結	##	100	85	69	62	62	0	0	0	0	0	0
		S8	空	###	100	100	100	100	50	0	0	0	0	0	0

山村博士の方法にならつて空洞を作製した

註：1) 右肺病巣乳剤 1 mg 中菌数：+ 1～10 コ，## 11～100 コ，### 101～1,000 コ，### 1,000 コ以上
2 病巣の乳剤 1 mg の培養では薬剤非添加（対照）培地に発生した集落数が少なくて，耐性度の Population (% で示した)が不正確になる場合は乳剤 10 mg の培養について Population を算出した
3) 病巣の乳剤 10 mg の培養でも発生集落数が少ない場合は Population を % であらわさず集落数の実数を記載した。したがつて対照培地の数字が 100 以外のものは % でなくて集落数の実数である
4) 空：空洞，乾：乾酪巣，結：結核結節（肉眼的に乾酪化は僅少），肋乾：肺外（肋膜）乾酪巣

種々の割合に混合して in vitro で継代培養すると継代の早期から二重耐性菌は激減し，親株に比してその発育速度のおそいことを示している。表 12 にこの二重耐性菌を単独に（表 12 の上半），あるいは二重耐性菌と親株の感性菌を 5：95 の割合に混じて（表 12 の下半），ウサギの右肺内に注射して，日をおつて SM および INH 耐性度の Population の変動を検索した成績を示した。二重耐性菌のみを肺内注射した場合は，表の上半にみられるように，肺内注射後 6 カ月を経ても肺病巣中の結核菌の INH および SM 耐性度の Population に顕著な変化はみられず，したがつて結核菌の INH 耐性という性質が SM 耐性という性質に比してとくに不安定であるとは考えられない。二重耐性菌と感性菌の混合菌液を肺内注射した場合は表の下半にみられるように，INH を投与しないウサギでは感染後日月の経過とともに肺病巣中の INH ならびに SM 耐性菌の含有率は同じように減少していく傾向が認められるが，INH を投与した場合は病巣中の INH ならびに SM 耐

表 12 ウサギの肺病巣内の INH・SM 二重耐性 $H_{37}Rv$ 株の SM および INH 耐性度の Population の変動

（1）二重耐性菌のみの肺内注射　（2）感染菌との混合菌液の肺内注射（無処置および INH 投与）

群別（感染菌種）	感染後屠殺までの期間	INH投与期間	動物番号	右肺病変	右肺病巣乳剤 1mg 中菌数	右肺病巣の結核菌の Population											左肺 10mg or 100mg* 中菌数				肝 10mg or 100mg* 中菌数				脾 10mg or 100mg* 中菌数			
						INH γ/ml					SM γ/ml				SM+INH														
						0	1～3	10	30	100	1～3	10	30	100	10 10	30 30	0	INH 10	SM 10	INH SM 10 10	0	INH 10	SM 10	INH SM 10 10	0	INH 10	SM 10	INH SM 10 10
$H_{37}Rv$ 株 WR	14 週	0	1	結	＋	18	40	32	32	11	—	19	19	19	40	32	39	—	—	—	0	—	—	—	1	—	—	—
			4	結	＋	17	33	45	60	19	—	51	35	39	29	28	0	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—
			6	結	＋	65	47	67	71	2	—	83	45	40	53	36	0	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—
	24 週	0	2	空	＋＋	100	19	50	44	25	71	37	97	50	115	94	108*	68	68	68	0*	0	0	0	0*	0	0	0
			3	乾	＋＋	100	100	80	54	34	77	56	114	91	81	51	0*	0	0	0	0*	0	0	0	0*	0	0	0
$H_{37}Rv$ 株 S＋R	4 週	0	18	乾	＋＋	100	10	15	—	18	50	61	—	12	15	—	0	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—
			19	結	＋＋	100	30	18	—	19	17	14	—	6	11	—	0	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—
	14 週	0	21	結	＋	55	27	28	4	0	—	15	15	35	16	4	0	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—
			24	空	＋＋＋	100	10	11	11	5	—	6	9	9	7	7	0	—	—	—	0	—	—	—	1	—	—	—
			26	肋乾	＋＋	100	70	10	43	0	—	47	15	47	19	22	0	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—
		10	20	肋乾	＋＋＋	°100	—	100	100	60	—	100	100	100	100	100	1	—	—	—	0	—	—	—	0	—	—	—
S：WR 95/5	24 週	0	22	空	＋＋＋	100	5	5	2	1	19	5	6	21	11	9	124*	0	4	0	0*	0	0	0	188*	0	8	0
			17	空	＋＋＋	100	8	2	2	2	18	4	4	7	3.5	1	976*	0	4	8	0*	0	0	0	96*	0	0	0
		20	7	空	＋＋＋	°100	100	100	100	20	100	100	100	100	80	80	20*	40	16	24	32*	48	32	28	20	8	16	36
			8	肋乾	＋＋	100	44	67	61	0	73	47	80	56	129	37	0*	0	0	4	12*	12	8	4	0*	0	0	0

註：1), 2), 3), 4) 前表に同じ

5) ° 標は各試験管の集落数きわめて多く算出できず，したがつて % はおおよその見当である

6) * 標は臓器乳剤 100 mg 中の菌数

性菌の Population は明らかに増加しており，SM 耐性菌の Population と INH 耐性菌のそれがほぼひとしいことは INH の投与によつて感性菌の増殖が抑制されたことを示している。

4）高度の INH 耐性菌が常に検出されている結核患者から新しく分離した菌株の菌液を肺内注射した場合

上記 1)，2)，3) の実験には in vitro の継代培養によつて INH 耐性とした耐性結核菌，あるいは INH 投与患者から分離後かなり長期間 in vitro で保存されていた INH 耐性結核菌を用いたために，ウサギの肺の空洞もしくは乾酪巣という特殊な条件下ではその増殖が抑制されないのではないかという想定のもとに，高度の INH 耐性菌が常に検出されている結核患者から INH 非添加培地に新しく分離した菌株を用いて，in vitro で継代することなしに菌液を調製して上記と同様な実験を行つた。

実験に使用した菌株は 5 株であるが，代表的に 2 株

表 13　結核患者より新しく分離した INH 耐性結核菌の耐性度の Population のウサギの肺病巣内での変動
（国立大阪療養所：喜多，他）

使用菌株：結核患者喀痰より分離した種々の耐性度の菌を含む菌株
培　　養：1 % KH_2PO_4 小川培地，耐性検査は直接法

a）2D-3122（高○）株による実験

肺内注射に用いた菌株の INH 耐性度の Population											
INH濃度γ/ml	0	0.125	0.25	0.5	1	2	5	10	20	50	100
%	100	85	69	69	85	77	69	62	69	69	0

動物番号	剖検までの期間	右肺病変	右肺病巣の結核菌の INH 耐性度の Population (%) INH 濃度 γ/ml 0	0.125	0.25	0.5	1	2	5	10	20	50	100
60	10	肋乾	100	90	15	60	30	100	75	90	75	15	0
62	週	空	100	73	93	93	60	80	70	87	54	100	0
65	20	乾	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0
67	週	肋乾	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	0
63	35	乾	18×	16‹	—	22×	—	—	15×	7×	10×	0‹	0×
64	週	肋乾	70×	—	55‹	—	40‹	—	—	—	—	70×	0‹

備考：左肺上野硬化性病巣（既往有空洞）の患者より分離，同患者から 2 年以上にわたつて 10 γ/ml 以上の耐性菌（50 % 以上）が常に証明される
× 印のものは，対照培地上の集落数少なきため実数をもつて示した
註：空は空洞，乾は乾酪巣，肋乾は肺外（肋膜）乾酪巣

b）2D-2079（島○）株による実験

肺内注射に用いた菌株の INH 耐性度の Population											
INH濃度γ/ml	0	0.125	0.25	0.5	1	2	5	10	20	50	100
%	100	100	98	—	33	—	20	16	—	17	1(小,遅)

動物番号	剖検までの期間	右肺病変	右肺病巣の結核菌の INH 耐性度の Population (%) INH 濃度 γ/ml 0	0.125	0.25	0.5	1	2	5	10	20	50	100
6	10	空	100	100	100	100	20	15	14	10	11	8	0
7		空	100	85	80	36	15	14	18	14	15	10	0
8	週	空	100	100	68	30	8	16	44	32	10	4	0
4	20	空	100	100	53	47	27	1	1	0.5	0.5	0.1	0
5	週	空	100	100	100	100	17	0.2	0.2	0.1	0.1	0.06	0
1	40	空	100	100	100	100	25	0	0	0	0	0	0
2	週	肋乾	100	100	100	67	53	8	7	7	8	4	0

備考：両肺有空洞患者より分離，同患者から 6 カ月以上にわたつて 10 γ 耐性菌がかなりの率に証明される
註：同上

についての成績を表 13 a), b) にかかげた。表にみられるように 2D-3122 株では肺内感染後 10, 20, 35 週までは病巣内結核菌の INH 耐性度の Population は接種菌株のそれと大きな変化は認められない。2 D-2079 株で肺内接種 20 週後から INH 2 γ/ml 以上の耐性菌の減少が目立つているが，40 週後には 2 例中 1 例に INH 2 γ/ml 以上の耐性菌がやや高率に証明されている。

総括と考案

以上の成績を総括すると次のようである。

(1) ウサギに対して毒力の顕著に減弱した高度の INH 耐性人型結核菌を Adjuvant に懸濁して感作ウサギに肺内注射して空洞を作成したのに，感染後 2, 4 および 6 カ月を経ても空洞もしくは乾酪巣から耐性菌が証明され，このような条件では高度の INH 耐性菌でも体内から容易に消滅しない。

(2) ウサギに対する毒力の顕著に減弱した高度の INH 耐性人型結核菌とその親株の感性の強毒菌とを種々の比率に混合して上記と同様にウサギに右肺に注射し右肺の空洞もしくは乾酪巣，ならびに右肺以外の臓器中の INH 耐性菌の Population を検索したのに，混合菌液の感性菌の比率がきわめて高率な場合は，肺内接種後 2, 4, 6 カ月と日月が経過するにつれて右肺病巣内の INH 耐性菌の Population は漸次減少する傾向が認められ，混合菌液の耐性菌の比率が圧倒的に大きな場合は，肺内接種後 4 ないし 6 カ月を経ても右肺病巣から耐性菌は高率に証明され，これらのことはここに記述を省略した他の菌株を用いた実験でも同様であり，感性菌と耐性菌との試験管内での増殖速度の相違，ウサギに対する毒力の強弱によつてはあまり大きくは左右されない。

(3) 肺内接種に INH-SM 二重耐性菌を用いることによつて，肺病巣内での INH 耐性菌の Population の減少は高度の INH 耐性菌の増殖が抑制されたものであり，個々の菌の INH 耐性度が低下したものではないことを明らかにした。また二重耐性菌と感性菌とを混合して肺内注射し，INH を投与した場合の INH 耐性菌の Population の上昇は，新しく INH 耐性菌が出現したのではなく，INH の投与によつて感性菌の増殖が抑制されたことが主因であることを示した。

(4) ここに記述を省略した他の菌株を用いた実験の成績をも総合すると，肺内接種を行つた右肺以外の臓器（左肺，肝，脾）から被検例の約半数に結核菌が証明され，しかも証明例の約半数には INH 耐性菌が検出されている。このことは毒力の減弱した高度の INH 耐性菌も特殊な条件下では他臓器へ侵襲する危険性のあることを示唆している。

(5) 高度の INH 耐性菌を高率に引続いて 6 カ月以上も検出している結核患者から新たに分離した結核菌でウサギの肺に空洞を作成し，肺病巣中の耐性菌の Population の変動を観察したのに，ここには代表的に 2 菌株についての成績をかかげたが，実験に用いた 5 菌株のうち，3 菌株は肺内接種後 35 週まではその INH 耐性度の Population は接種菌株のそれと大差を認めえず，また 2 菌株は肺内接種後 10 週あるいは 20 週で耐性菌の Population の減少が目立つたが，その後 35 週および 40 週でも耐性菌が証明され，その耐性度の Population の変化は個々のウサギによつて異なつている。

以上のわれわれの実験成績が示している，空洞あるいは乾酪巣内では毒力の低下した，また感性菌よりはるかに増殖のおそい INH 耐性菌が，毒力の強い感性菌のなかにわずかに混在していてさえも，INH 投与の有無にかかわらず，容易に消滅しないことは臨床的にも留意されねばならない。また INH 耐性菌がかなりしばしば他臓器から証明されたことも，高度の INH 耐性菌はほとんど毒力がないとして，これを放任することの危険性を物語つている。

また臨床的に観察されている結核菌の INH 耐性度の変動とわれわれの動物実験成績とが必ずしも一致しないことについては，動物実験では病巣そのものについての検査成績であるからむしろ当然ではあるが，臨床的にみられる INH 投与後比較的初期に出現しているかなり高度の INH 耐性菌のその後の耐性度の低下は，II c) の実験に示した鳥型菌の低度の INH 耐性菌はこれを INH 添加培地に継代することによつてむしろ適応的にある程度 INH 耐性度が上昇するという成績から，言葉は悪いがみかけ上の耐性の上昇とでもいうべきものがあつて，INH の投与続行の有無にかかわらず，再び低度の耐性しか示しえなくなる，ということがその 1 つの原因であろうと思われる。

V　低度の INH 耐性結核菌を感染したマウスに対する INH の治療効果　共同研究者：山之内・福井・横井・西窪・喜多*

(* 国立大阪療養所)

臨床的な問題の 1 つとして，INH 投与結核患者に一時かなり高度の INH 耐性菌が出現し，その後は高度の耐性菌は消失して低度の INH 耐性菌のみが残存しているような症例に，INH の再投与あるいは投与の続行に治療効果が期待しうるか否かの問題がある。これについてはすでに数編の論文がみられるが，われわれは臨床的には解決が困難であろうと思われるこの問題を次のような観点からとりあげてマウスを用いて実験を行つた。われわれの狙いの第 1 は一時は高度の INH 耐性結核菌が証明されたことが判明している患者から分離されたごく低度の耐性菌のみを含む菌株について INH の治

療効果を検討することであり，第2はこのような菌株をマウスに感染して INH を投与した場合にこの菌株の INH 耐性度の Population に変化があるか，いいかえれば耐性が早く上昇しはしないか，ということにあつた。

実験には C．F．1 系のマウスを用い，表 14 a）に

表 14　INH 低度耐性結核菌感染マウスに対する INH 治療効果

a）INH 低度耐性結核菌の由来とその INH 耐性度の Population

菌株名	由来	Population INH 濃度 γ/ml 0	0.02	0.05	0.1	0.5	1.0	3.0	10
H_{37} Rv	教室保存株 （INH 0.02 γ/ml 感性）	100	0	0	0	0	0	0	0
2427	INH 使用患者材料より分離 （一時 10γ/ml 耐性菌を認めたことがあつたがその後 INH 投与中止再使用時に分離した株 （大療：喜多技官）	124	64	20	20	0	0	0	0
1941	上記患者材料より分離 （大療：喜多技官）	27	23	8	0	0	0	0	0
平沢	INH 使用患者材料より分離 （一時 10γ/ml 耐性菌を認めたが漸次低耐性菌のみとなつた （小酒井博士）	17	4	2	0	0	0	0	0
竹吉	INH および他薬剤との併用療法を行つた患者材料より分離 （同　上）	329	229	187	210	93	0	0	0

註：2 % KH_2PO_4 小川培地 5 週間培養，培地に添加した INH の濃度は表に示した量である

b）実験条件および INH 投与終了時にマウスから分離培養した結核菌の INH 耐性度の Population

菌株名	感染菌量 菌数/mouse	INH投与量 mg/mouse	投与回数	治療終了時の Population INH 濃度 γ/ml 0	0.02	0.05	0.1	0.2	0.5	1.0	3.0
2427	700	0	0	4,000	4,000	2,000	2,000	—	0	0	0
		0.8	24	81	57	64	8	0	0	0	0
1941	680	0	0	1,000	1,000	1,000	200	—	0	0	0
		0.8	24	5	8	2	0	0	0	0	0
平沢	520	0	0	1,000	1,000	1,000	1,000	—	0	0	0
		0.8	24	0	0	0	0	0	0	0	0
H_{37} Rv	75×10^3	0	0	400～600	0	0	0	0	0	0	0
		0.03	22	117	0	0	0	0	0	0	0
		0.06	22	500～800	4	0	0	0	0	0	0
		0.12	22	248	0	0	0	0	0	0	0
2427	65×10^4	0	0	500～700	500～700	500～700	364	94	0	0	0
		0.12	22	224	210	73	193	15	0	0	0
		0.24	22	60	36	90	3	0	0	0	0
		0.48	22	49	46	0	1	0	0	0	0
竹吉	59×10^3	0	0	329	—	337	245	264	93	0	—
		0.24	22	262	—	168	314	284	45	2	—
		0.48	22	400	—	400	400	400	30	1	—
		0.96	22	400	—	400	400	350	350	100	—

註：同上

記載した菌株を尾静脈内に感染し，感染翌日より週 6 回 INH を皮下注射し，4 週後にマウスを屠殺，肺，肝，脾より結核菌を定量的に培養して INH の効果を判定した。接種菌量，INH 投与量（1 日量），投与回数は表 14 b）に示した。なおマウスに接種した菌株の INH 耐性度の Population の検査は各マウスの肝の乳剤の一定量を各群別に集めてよく混和し，この混合乳剤について直接法で行い，小川 2 % KH_2PO_4 培地，5 週間培養で判定した。

数回にわたつて実施した実験の成績を表 14 b），c）にとりまとめた。表 14 b），c）の上半にみられるように，2427 株，1941 株，平沢株を感染した場合は感染菌量も少ないが，マウス 1 匹あたり 1 日量 0.8 *mg* の INH，24 回の投与によつて顕著な治療効果がみとめられた。また表 14 b），c）の下半にかかげたように，INH 0.02 *γ/ml* に感性の $H_{37}Rv$ 株を感染した場合

c）臓器内結核菌比較定量培養成績

菌株名	INH投与量 mg/mouse	脾 ×20	脾 ×200	肝 ×20	肝 ×200	肺 ×20	肺 ×200	培養匹数
2427	0	∞	約 500	∞	約 700	∞	∞	6
	0.8	4	0	36	2	56	2	4
1941	0	∞	170	約 300	51	∞	166	3
	0.8	1	0	1	0	0	0	5
平　沢	0	∞	150	∞	250	∞	∞	5
	0.8	0	0	0	0	0	0	4
$H_{37}Rv$	0	∞	約 770	∞	約1,700	∞	約2,300	7
	0.03	13	1	431	47	4	0	7
	0.06	4	0	123	22	0	0	5
	0.12	6	1	151	13	0	0	5
2427	0	∞	約1,100	∞	約4,700	∞	約 900	7
	0.12	∞	153	∞	368	∞	191	5
	0.24	38	4	240	51	110	21	4
	0.48	3	0	96	9	1	0	6
竹　吉	0	約1,100	160	∞	213	∞	36	5
	0.24	∞	400	∞	510	∞	∞	5
	0.48	約1,700	184	∞	218	∞	780	5
	0.96	約 750	90	∞	134	∞	78	5

註：1）2 % KH_2PO_4 小川培地，5 週間培養
2）使用マウスは C.F.1 系（生後 4～5 週）

は感染菌量がかなり多いにもかかわらず INH 0.03 *mg*，22 回の投与で明らかな治療効果がみられ，感染に用いた菌株，INH 非投与対照マウスおよび種々な量の INH を投与したマウスの肝内結核菌の INH 耐性度の Population にはほとんど差異が認められない。2427 株感染マウスでは INH 0.24 *mg*，22 回の投与ではじめて $H_{37}Rv$ 株感染マウスに対する INH 0.03 *mg* 投与群と同程度の効果がみられ，対照マウスと INH 投与マウスの肝内結核菌の INH 耐性度の Population はほぼ同じである。竹吉株を感染したマウスでは INH 0.96 *mg*，22 回の投与でも治療効果はほとんど認められず，感染に用いた菌株，対照マウスの肝内結核菌には INH 1 *γ/ml* 耐性菌はほとんど含まれていないが，INH 0.96 *mg* 投与群のマウスの肝内結核菌には約 25 % に INH 1 *γ/ml* 耐性菌が証明された。

総括と考案

以上の実験成績は，臨床的に一時は高度の INH 耐性菌が検出されていてもその後はごく低度の耐性菌のみしか証明されなくなつたような症例に INH の大量投与がなおある程度の効果を期待しうることを示唆している。しかしながら INH の治療効果はこのような菌株のことに低濃度の INH に対する耐性度の Population によつて大きく左右され，上記の実験成績が人体の場合にもそのままあてはまると仮定すると，2427 株のような INH 0.2 *γ/ml* の耐性菌を 15 % 前後に含むが INH 0.5 *γ/ml* の耐性菌は検出されないというような菌株を証明した症例に対しても最低 10～15 *mg/kg* の INH を投与しないと効果は期待しがたく，竹吉株のように INH 1 *γ/ml* 耐性菌はほとんど含まず INH 0.5 *γ/ml* 耐性菌を 30 % 前後に含むという菌株が検出されるような症例にはすでに INH の効果は期待しえないと考えられる。したがつてこのような症例ではごく低濃度の INH に対する Population の十分な検索が望ましい。

なお INH 耐性菌が出現しはじめた当初の患者から分離した同様な INH 耐性度の Population を示す菌株を用いた場合でも以上のような成績がえられるか否か

については今後に研究を進めたい。

VI 摘要と結語

以上の II～V に記述した実験成績のうちから結核の臨床につながりをもちうる 2, 3 のことがらをとりあげると,

(1) Mycobacteria の SM もしくは INH に対する耐性菌は突然変異によつて出現しうるが, これらの薬剤に対する低度の耐性菌は菌が薬剤に接触することによつて耐性という性質を獲得する可能性はこれを否定できない。したがつて耐性菌の出現をできるだけ防止するという限定された意味では, 薬剤投与開始の当初にその大量投与が望ましい。

(2) Mycobacteria の SM 耐性と INH 耐性とはその発現の機構に異なつたものがあり, INH 耐性菌では INH に Sensitive な代謝系をなにか他の機構によつて保護していることが推定される。このことは INH 耐性菌の増殖を INH と他の薬剤との併用によつて, もしくは INH の誘導体によつて抑制しうる可能性のあることを示唆しており, これについて若干の実験を行い, 試験管内では数種の薬剤が INH との併用によつて INH 耐性人型結核菌の増殖をある程度抑制することを証明しえたが, これらの薬剤は動物実験では INH との併用効果を認めえなかつた。

(3) 結核空洞あるいは乾酪巣内では, 毒力の減弱したまた感性菌よりはるかに増殖のおそい INH 耐性結核菌が, 毒力の強い感性菌のなかにわずかに混在していても, INH 投与の有無にかかわらず容易に消滅しない。

(4) 臨床的にみられる INH 耐性菌の耐性度の変動はいろいろの原因が考えられ, INH 耐性菌の毒力が減弱していること, 増殖速度がおそいことなどがあげられているが, 結核空洞(乾酪巣)という限定された環境では, 治療開始の初期に出現した高度の INH 耐性菌のその後の激減には, INH 耐性菌の生体内でのような増殖環境を in vitro で再現しえないこと, みかけ上の INH 耐性の上昇とでもいうべき現象がありうることが, 1 つの要因としてさらに加わつていることが想定される。

(5) 一時高度の INH 耐性菌が証明され, その後は低度の INH 耐性菌のみが検出されているというような症例には INH の大量投与の効果を期待しうる可能性があるが, INH 1 γ/ml の耐性菌がごくわずかでも含まれているような症例には INH の効果は期待しえないのではないかと推定される。

以上 Mycobacteria の INH 耐性を中心としてわれわれの研究成績の概略を記述したが, 臨床諸家の御協力をえてさらに研究を進展させたいと考えている。結核菌の薬剤耐性の研究は非常に困難な問題であり, 今後の研究にまたねばならない多くの問題が残されているが, ここに記述したわれわれの未熟な, かつ未完成な研究が, 結核の臨床にたずさわつておられる諸家にいささかの参考とでもなり, またこの泥沼のような困難な問題に真摯にとりくんでいられる研究者の方々になんらかの示唆となり, 研究のいとぐちにでもなりうれば筆者の望外の喜びとするところである。

付記: 本稿に記載した実験はそれぞれの研究担当者によつて将来機会をえて詳細に発表される予定である。

謝辞: 長年にわたりまして結核病学の御教授にあずかりかつ常に御激励, 御鞭撻を賜わりました恩師今村先生にここに心からの謝意と敬意をささげますとともに, この講演の機会を与えられました会長阪大堂野前教授に深謝いたします。

また本研究に日夜真摯な努力をつくされました庄司助教授以下研究室員諸氏, および協力を与えられました大阪府立羽曳野病院桜井博士, 国立大阪療養所喜多医学士またなにかと御教示をいただきました奈良医大宝来教授に深甚の謝意を表します。

なお本研究の一部は文部省科学研究費総合研究「結核菌の耐性」班の研究費によりました。ここに同班班長九大戸田教授の御厚意と常に御教示をいただきましたことに深き謝意と敬意を表します。

さらに本研究のために貴重な菌株を御分与下さいました北大高橋教授, 東大北本教授, 慶大牛場教授, 予研柳沢博士, 室橋博士, 国立東京第一病院小酒井博士, 九大山村教授, 鹿児島大大友助教授に厚く御礼申し上げます。

文献

1) Luria, S.E., & Delbrück, M.: Genetics, 28: 491, 1943.
2) Lederberg, J., & Lederberg, E. M.: J. Bact., 63: 399, 1952.
3) Fisher, M.W.: Am. Rev. Tuberc., 69: 467, 1954.
4) Fisher, M.W.: Am. Rev. Tuberc., 69: 797, 1954.
5) 後藤幹保・勝沼信彦・正田亨: 結核, 32 (増刊): 105, 昭32.
6) 庄司宏: 結核, 32 (増刊): 95, 昭32.
7) 庄司宏: 日結, 16: 567, 昭32.
8) 山村雄一 他: 結核, 29: 143, 昭29.

シンポジアム

1. 結核菌の微細構造

―形　態―

九州大学医学部細菌学教室・九州大学結核研究所　武谷健二

結核菌の菌体構造の電子顕微鏡による研究は古くから行われているが，従来は主として非切片標本についての研究であつた。最近にいたり，超薄切片技術の進歩に伴つて，切片についての研究が盛んになり，著者ら（1955, 1957），Basserman（1956），Brieger および Glauert（1956）の報告がみられたが，なお個々の菌体構造を微細な点にいたるまで明らかにすることには成功していない。一方，最近 Zapf（1957），篠原ら（1957），吉田ら（1957）はミトコンドリアに似た構造を切片に見出している。

以下，われわれの研究室において得られたその後の成果を総括的にのべる。

供試菌としては主としてトリ型結核菌を用いた。

1　菌膜および原形質膜

切片によれば菌膜は約 150～250A の厚さで，内，外の dense な層と中間の明るい層との 3 層からなつている。その内部には原形質をとりまく薄い原形質膜が明瞭に観察される。もつとも普通にみられる横分裂の，各時期を示すと考えられる各種の像が得られた。分裂にさいしてはまず周囲の菌膜から cross wall を生じ，遂には完成して両娘細胞を分ち，次第に厚くなつて 2 枚の菌膜に分れて分裂を完成する。このさい，cross wall の両側に面する原形質膜は二重にみえることがあるのは興味深い。

一方，われわれの分離した結核菌バクテリオファージによつて溶菌された菌体の内部に，従来全く報告をみない 2 本宛対をなした約 100A の巾をもつ多数の細繊維構造を見出した。これがファージ産生に関係をもつものか否かを明らかにするために，ファージ未感染の各種抗酸性菌菌体を機械的方法あるいは抗結核剤を用いた化学的方法によつて溶菌を起させた結果，同様の細繊維構造を見出すことができた。すなわち，この細繊維構造は抗酸性菌菌体の本来の構造を示すものと考えられる。この構造は菌膜が一部破壊された部分では，残存している 1 枚の菌膜の内側に観察できる。また，必ず溶菌された菌体内に存在し，菌体の外部にみられることはないので，おそらく菌膜または原形質膜に関係した構造と考えられる。他の細菌ではこのような構造の報告がないことから，この構造は抗酸性菌に特有のもので，抗酸性菌の物理化学的処理に対する強い抵抗性と密接な関連をもつものではないかと考えられ，この意味において誠に興味深いと思われる。

2　核様構造

非切片標本にみられる dense な大型顆粒（A顆粒）を Knaysi（1950）は核と考えたが，同一菌対応法を用いたわれわれの研究（1954）によつてこれは核ではないことが明らかになり，その後多くの研究者の成績もこれを支持している。核に相当する構造は非切片標本では認められず，われわれ（1955）は切片についてこれを明らかにすることに成功した。切片における核様構造は通常 1 コの菌に 2～4 コ認められ，フォイルゲン染色，HCl-ギームザ染色などによつて得られる光学顕微鏡の所見とよく一致する。

この核様構造をさらに詳細に検討するために，下記の 5 種の固定剤を用いて固定法の核様構造に及ぼす影響を検討した。

1）　2% OsO_4 in distilled water (pH 5.6)
2）　1% OsO_4 in isotonic phosphate buffer (pH 7.4)
3）　1% OsO_4 in isotonic veronal acetate buffer (pH 7.4)
4）　1% OsO_4 in isotonic dichromate pottasium buffer (pH 7.4)
5）　1% $KMnO_4$ in isotonic veronal acetate buffer (pH 7.4)

固定時間は 30 分，2，24 および 48 時間とした。一般に 1）および 3）の固定液では 24～48 時間の固定が必要であつたが，4）および 5）の固定液では 30 分～2 時間の固定で十分であつて，いずれにしても従来一部の人々によつて提唱されていたような数日にわたる長時間の固定は必要でない。むしろ，あまり長時間にわたる固定を行えば種々の人工産物を生ずることが明らかになつた。

1）の固定では核の内部は微細な網状構造を示すが，3）では網状を呈する繊維はやや太く，ときに管状を示すものもみられ，微細な顆粒がしばしばこれに付着している。2），4）および 5）の固定では核物質は核空胞中

に凝塊状となつてみられる。このように核内部の構造は固定法によつて容易に変化するものであるから，本来の構造を究めるためには今後とも固定，包埋の条件をさらに詳細に検討する必要があると考えられる。

3 原形質

前記 1)～4) の固定剤によつては原形質はスポンジ様の均一な微細構造を示している。しかし，5) の固定の場合にはかなり粗い顆粒状となる。一般に固定が長時間にすぎると原形質はきわめて粗い顆粒状となり，遂には多数の不定形のかなり大きな顆粒を生じる。

4 ミトコンドリア様構造

高等生物の細胞にはミトコンドリアが存在することが古くから知られていたが，最近，切片標本の電子顕微鏡による観察によつて，酵母，カビ，トリコフィトンその他の下等な生物にもその存在が報告されるにいたつた。一方，Mudd ら(1951)は細菌にもミトコンドリアに相当する構造が存在することを，主としてテトラゾリゥム塩その他の染色所見から主張しており，結核菌における前述の A 顆粒がミトコンドリアに相当すると考えたが，われわれ (1954, 1956) は同一菌対応法によつて両者が必ずしも一致しないことを明らかにした。すなわち，細菌においてはミトコンドリアに相当する構造は非切片標本では電子顕微鏡によつて認めがたく，テトラゾリゥム塩その他を用いて光学顕微鏡的にその存在を推測するに留まつていた。

前述のように，ミトコンドリアは一般に分化した高等生物細胞にみられているので，細菌にもこれが存在するとすれば，もつともカビに近いものの 1 つと考えられる結核菌にまずその存在が期待されるわけである。最近篠原ら (1957) は切片の電子顕微鏡的観察によつてミトコンドリアに類似した構造を見出すことに成功した。

われわれも前述の各種固定法の検討にさいして，かなりの頻度にこの種の構造を認めうることを知つた。とくに，固定剤 4)を用いた場合には篠原らの報告したものに比べてさらに微細な構造を明らかにすることができた。すなわち，この構造の切片での径は約 100～500 $m\mu$ であつて，内部は二重膜構造で充たされている。この二重膜は内外の約 25A の dense な膜と約 40A の中間層からなつており，この値は高等生物細胞のミトコンドリアの crista について報告されている値よりもかなり小さい。

一方，結核菌はテルル酸カリを還元して光学顕微鏡によつて観察しうる黒色の顆粒を生ずることが知られており，これを電子顕微鏡で観察すれば，この部分に相当して還元されたテルルの結晶が集合した状態でみられることを，われわれ (1956) は同一菌対応法で明らかにした。その後 Burrnett および Palade (1957) は組織細胞の切片中のミトコンドリアの中に同様に還元されたテルルの結晶を証明して，この方法が脱水素酵素系の存在を示す一種の電子染色として用いうるものであろうとのべている。

結核菌についてこの問題をさらに検討した結果，顆粒状に集まつたテルルは巾 150A，長さ 200～1,000A の細い針状結晶からなる場合と，径 30～100A の微小な粒子からなる場合があることを明らかにした。なお，菌体内には顆粒状に集合したもののほか，巾 100～200A 長さ 500～4,000A の大きな結晶が散在している。このような結晶形の相違は，テルル酸カリの還元の程度を示すものか，その他の物理的因子によるものかは今後の検討をまたねばならない。これらの結晶は電子線の強い照射によつて容易に昇華する。同様の所見は切片についても得られたが，この場合は菌体内に散在する大きな結晶はまれにしか認めがたかつた。

5 ポリフォスフェイト顆粒

非切片標本にみられる A 顆粒は前述のように，核でもミトコンドリアでもないことが明らかになつたが，その後の各方面の研究によつて，この顆粒はポリフォスフェイトを主体とするものであろうとの結論が得られている。すなわち，この顆粒は同一菌対応法 (Glauert および Brieger 1955) によればトルイジィン青によつて異染性を示す異染顆粒と一致し，各種の燐酸塩染色陽性である。また，燐酸塩と適当な炭素源を与えてやれば，この顆粒は著しく増大し，この反応は酸化的燐酸化反応の阻害剤によつて阻害される。さらに，この顆粒の消長と菌体から抽出されるポリフォスフェイト量とはよく平行することが報告されている。この顆粒は強い電子線照射によつて容易に空胞化し，切片においてはしばしば核様構造の近くまたは内部に存在し，全く無構造の場合と微細顆粒からなる場合とがある。

このようなポリフォスフェイトは現在までに酵母，カビ，結核菌，ヂフテリー菌，大腸菌およびアエロバクテルなどの下等な生物に証明されており，その他数種の桿菌および球菌において電子顕微鏡によつて A 顆粒に類似した顆粒が観察されているが，高等生物細胞からは 1, 2 の例外を除いてほとんど証明されていない。このポリフォスフェイトの機能については，酵母 (吉田 1953) および大腸菌 (Kornberg ら 1956, 1957) における研究によれば，

$$x\mathrm{ATP}+\underset{\text{Primer}}{[(PO_3^-)_n]}\rightleftarrows x\mathrm{ADP}+(PO_3^-)_{n+x}$$

なる反応が報告されており，結核菌についても Winder および Denney (1956) は AMP とポリフォスフェイトから ATP が生ずるとのべている。したがつて，こ

のポリフォスフェイトは下等な生物にある程度共通なもので，一種のエネルギーのプールとしての役割をもつものではないかと想像される。

A 顆粒（100～400$m\mu$）に比べて小さく，約 30～100 $m\mu$ の径をもつ dense な顆粒（B 顆粒）も結核菌の菌体内にしばしば観察される。この顆粒はしばしば rosetta 様の配列をなし，強い電子線照射によつて A 顆粒と同様に容易に空胞化する。この B 顆粒は大きさにかなり変動があり，その大きなものは A 顆粒の小さなものと区別がつけにくく，また場合によつては A 顆粒が多数の B 顆粒に分れる像が観察される事実や，切片像において A 顆粒が B 顆粒と同程度の顆粒からなる像が得られることがある事実などから，この B 顆粒も A 顆粒と同様の性質をもつものと考えている。

本研究は教室の小池，湯田，森，中島，徳永，秩原らの諸氏との共同研究の一部であつて，諸氏の御協力と戸田教授の御指導を深く感謝する。

シンポジアム

1. 結核菌の微細構造

―形態と機能―

東北大学抗酸菌病研究所　篠原近知

主として超薄切片法を用いてヒト型結核菌 $H_{37}Rv$ 株およびトリ型菌伝研株の微細構造を電子顕微鏡によつて観察した。とくにミトコンドリア構造については機能の面からも同定を試みた。

実験方法

ソートン培地に盛んに発育しつつあるヒト型結核菌 $H_{37}Rv$ 株およびトリ型菌伝研株を表1のごとくそれぞれ室温で5日間および2日間固定し，水洗することなく脱水操作に入り，包埋を行つた。重合完了後試料を島津 K-I 型ウルトラミクロトームに取付け，厚さ 5 *mm* の板ガラスを菱形に切つたガラスナイフを用いて超薄切片を作製した。切片をシートメッシュに載せ，JEM_4D 型および HU-6 型電子顕微鏡で観察した。

微細構造

1. 細胞膜 Cell wall（図1）

切片によれば厚さは 10～20 *mμ* で三層構造を有している。すなわち比較的電子密度の低い層が，内外の電子密度の高い薄層にはさまれている（図1）。

後述するトリ型菌の超遠心沈澱分画法によつてえられた 10,000 r.p.m. 沈渣（R_{10}）は主として細胞膜より成り，これに Cr-shadowing を施して観察すると線維様構造を呈する面と微粒面との2面が明らかに区別され，とくに線維様構造を呈する面には2本宛平行に並んで，約 10 *mμ* の幅を有する細い隆起が走つているのが，かなり多くの例に観察された。これは武谷の報告にきわめてよく一致する。ただしこの構造が細胞膜から膜外にまでつらなつている例も少なくないので，これが細胞膜に固有の構造かどうかについては検討を要する。なお，多数例の観察からこの線維様構造面は細胞膜の外面であろうとの見解をとつている。

2. 細胞質膜 Cytoplasmic membrane（図1）

きわめてまれに，細胞質から遊離した細胞質の表面が電子密度の高い薄層におおわれているのがみられる（図1）。しかしこれは超薄切片を作る過程に人工的にできたものであるかもしれないし，あるいは自然に存在するものとしても細胞膜の最内層がはがれて細胞質側に残されたものかもしれない。

薬剤耐性結核菌の生化学的解析のうえから堀は，細菌の細胞質，または細胞質膜の変化，あるいは細胞内の外来因子の滲透に対する一種の防壁（Cytoplasmic barrier）等の変化をあげているが，耐性結核菌の超薄切片法による観察では，細胞膜および細胞質膜には感性結核菌に比して差異が認められなかつた。

表1 結核菌の超薄切片作製法

固定	1%OsO_4（pH 7.4 phosphate buffer）		
	室温 2～5 日		
脱水	70%エタノール	室温	1 時間
	90%エタノール	〃	〃
	100%エタノールI	〃	〃
	100%エタノールII	〃	〃
包埋	1：1 エタノール・モノマー氷室		1 時間
	100%モノマーI	〃	〃
	100%モノマーII	〃	〃
	100%モノマーIII	〃	1 夜
重合	ゼラチンカプセルに入れ 50°C 8 時間		
切断	ガラスナイフ		

3. 細胞質 Cytoplasm

細胞質ないし細胞質膜の内側に，中等度の電子密度をもつた細胞質がみられる。これは 10～50 *mμ* の小さな粒子より成り，動物細胞質にみられる Endoplasmic reticulum のような構造はみられない。しかし最近 Zapf は BCG の超薄切片像において膜様構造を認めておりこれがどんな生物学的意義を有しているか興味深い。トリ型菌を磨砕して超遠心分画を行うと，40,000 r.p.m.（106,000*g*）60 分遠心上清をさらに 160,000*g* 90 分遠心したときえられる沈渣は径 10～40*mμ* の微細顆粒より成り，非磨砕菌の超薄切片像におけるこの細胞質顆粒の大きさと一致することは今後の細胞質研究に期待をもたせる。

4. 核 Nucleus（図2～4）

菌体のほぼ中央部に位する空胞様構造として観察される。内部に中等度の電子密度の紐状構造が菌体の長軸にそつて走つている。この構造は細菌では一般に核に相当する部位（Nuclear site）であり，紐状構造は染色糸

(Chromonema) に相当するといわれている。紐状構造は同一固定条件であつても，生物学的条件等によつて，糸状，帯状，網状，珊瑚状等，きわめて多様な形態をとりうる。この紐状構造に電子密度の高い小顆粒が付着しているようにみえる場合もある。動物細胞に常に観察される核膜に相当するような限界膜は，結核菌では認められない。

空胞内に存在する紐状構造がはたして染色糸であるかどうかということは重要な課題である。核染色をほどこした菌体の観察から類推して，その部位的一致から染色糸であろうと想像するにとどまつていた。東は staphylococcus aureus, Escherichia coli について，デオキシリボヌクレアーゼによる消化試験で，この紐状体が染色糸であることを超薄切片法によつて証明したが，結核菌についてはこのデオキシリボヌクレアーゼ消化試験は成功をみていない。われわれもこの紐状構造が核物質を含有することをたしかめるために，デオキシリボヌクレアーゼ，リボヌクレアーゼおよび三塩化酢酸をいろいろな条件および組合せで作用させた（表2）。

表 2　トリ型菌の核酸消化試験

		紫外線吸収 260mμ	オルシノール反応	ヂフェニールアミン反応
I	D Nase 処理	+	−	−
	対照	−	−	−
II	R Nase 処理	+	+	−
	対照	−	−	−
III	R Nase処理後 5% TCA 処理	+	+	+
	対照	−	−	−

それら処理液について定性反応を行うとともに，その作用菌をそのつど，超薄切片を作つて観察した。その結果デオキシリボヌクレアーゼ作用菌では著明な形態的変化を示さず，リボヌクレアーゼ作用菌では細胞質が疎となり，処理液のオルシノール反応は陽性であつたが，菌体中央部の紐状構造は残存した。このリボヌクレアーゼ作用菌を，引続き 5% 三塩化酢酸で 90°C, 15 分間処理したところ，紐状構造は完全に消失し，この処理液は 260 mμ に紫外線吸収の極大を示し，かつこの場合にだけ，ヂフェニールアミン反応が陽性であつた。したがつてこの紐状構造にはデオキシリボ核酸（DNA）が存在すると考えられる。

5.　電子線顆粒 Electron dense granule (A body)

結核菌の塗抹標本あるいは膜面培養標本をそのまま電子顕微鏡で観察すると，きわめて電子密度の高い，境界の明確な類円形の顆粒がみられる。これは電子線顆粒 Electron dense granule，その他いろいろの名でよばれているが，ここでは Knaysi の命名に従つて A body とよぶ。この顆粒はまれに細胞の表面に半球状に突出していたり，円板状にへばりついている場合もある。細胞の両端に大きいのが 2 コ存在するのがめだつが，細胞質内のどこにでも存在しうる。大きさは 300×450 mμ から 7×7 mμ まで広い範囲にあり，大顆粒と小顆粒とに劃然と区別することはむずかしい。超薄切片においても類円形の均質な電子密度の高い境界鮮明な部位として認められる。

培養の条件がよく，発育旺盛なときにはこの顆粒は大きく，出現頻度も高く，培養がきわめて古いか，または条件が悪い場合，あるいは SM，PAS，INH 等の化学療法剤やシアン化合物のようなチトクローム阻害剤を培地に加えた場合にはこの顆粒は小さく，かつ少なくなり，遂には消失してしまう。これらのことからこの顆粒は，代謝に関係の深い物質が集積したものと考えられ，この顆粒が大きくて沢山あるときは，その細胞が発育し増殖しうるエネルギーを保持していることを示している。

また，この顆粒は酸にとけやすく，N- 塩酸で室温 4 分間の処理により消失する。核の同定法としてもつとも普遍的に用いられている Feulgen 反応では N- 塩酸で 60°C 4 分間処理しているから，もしこの A body が Knaysi のいうように核であるならば，この最初の酸処理の段階で消失する筈はない。

この顆粒は石炭酸にも溶解しやすく，Ziehl-Neelsen または Fontes 染色中に消失する。したがつて，これら染色法によつて認められる結核菌の顆粒は，A body とはちがつたものと考えられる。

さらにこの顆粒は電子線の照射によつて空胞化することも特長の 1 つといえよう（図5）。

武谷は，この顆粒が酸性メチレン青に異染性を示し，燐酸塩染色陽性であり，燐酸塩と適当な炭素源とを与えると増大し，この反応は酸化的燐酸化反応の Uncoupler によつて阻止されるなどの点から，A body はポリフォスフェイトを主体とするものであつて，細菌のエネルギー蓄積の 1 つの形であろうと考えている。

しかし結核菌においては，実際にこの顆粒を純粋にとり出して化学的組成をしらべた報告は少なく，菌体を破壊して遠心分画する方法にせよ，化学的に抽出する方法にせよ，この顆粒を大量に分離精製するのはむずかしく，その化学的組成を断定する段階にいたつていない。

6.　ミトコンドリア Mitochondria（図6～12）

（i）細菌のミトコンドリア研究の経緯

細菌におけるミトコンドリアの存否は細菌解剖学の重要課題の 1 つであるといつてよい。Mudd らが 1951 年，結核菌で，テトラゾリウム塩，ナジ試薬，ヤーヌス緑等の酸化還元色素を発色させる限局性の部位を認め，

これがミトコンドリアであると主張した。ひきつづき彼らは，E. coli, B. megaterium その他についても同様の見解を発表している。

Bradfield はこの説に手きびしい批判を加え，細菌にはミトコンドリアは存在しない。あるとしても本当のミトコンドリアとは構造も機能も全くちがつたもので，化学的な面からいつて，ミトコンドリアに似た性質をもつ構造は 100～200 Å の大きさの無構造の微細顆粒であり，これをミトコンドリアとよぶのは好ましくないと述べている。彼は結核菌については Brieger の実験結果を引用して，その超薄切片像にミトコンドリアの存在を否定している。

一方において，1952 年 Pardee らが E. coli からコハク酸脱水素酵素を含む微細顆粒を分離して以来，種々の細菌において，同様な酵素活性を含む微細顆粒が分離された。結核菌では 1954 年，楠瀬らが，トリ型菌の無細胞抽出液から L- リンゴ酸脱水素酵素とチトクローム系とが局在する顆粒画分を分離した。その後 Millman らはヒト型結核菌，BCG 等の磨砕抽出液から TCA サイクルに関与するほとんどすべての酵素を含んでいる顆粒画分を分離し，この画分は細菌のミトコンドリアから成つていることをほのめかしている。

以上のように，細菌では TCA サイクルや終末呼吸に関与する酵素系が，細胞内の限られた部位に存在して，1つの小器官として存在しているかどうか，いいかえれば，細菌には動植物の高等細胞にみられるようなミトコンドリアがあるかどうか，結論をえていない。Bradfield は，細菌の超薄切片に，高等な細胞にみられる特異的なミトコンドリアの像が見出されないことが，細菌にはミトコンドリアがないと考えられるもつとも有力な理由であると述べている。

（ii） 結核菌におけるミトコンドリア様構造の発見

われわれはトリ型菌の超薄切片像を観察中に，動物細胞のミトコンドリアときわめてよく似た構造を発見した。図6はこの最初に見出された構造を示している。すなわち，菌体のかなり先端の細胞質内に350×230 $m\mu$ の楕円形の構造がみられる。細胞質の電子密度より，やや低く，細胞質との間には明確な限界膜がみられる。内部には 2 本の平行な線が不規則に走つており，Y 字型に分岐した像もみられる。これは動物細胞のミトコンドリアにきわめてよく似ている。図 7 も同じくトリ型菌の切片であつて，270×220 $m\mu$ のミトコンドリア様構造を有しており，内部の管状構造は渦巻状に走つている。

図 8 に示すトリ型菌の切片では，もつとも典型的な Mycobacterium のミトコンドリア様構造がみられる。すなわちきわめて明確な限界膜をもつた類円形の 220×140 $m\mu$ の構造の中に，管状構造がうねつている。丁度，〃糸こんにゃく〃を袋につめた状態を思わせる。

図 9 はヒト型結核菌 $H_{37}Rv$ 株の超薄切片像である。管状構造の縦断面のみられる 300×300 $m\mu$ のミトコンドリア構造が認められる。

図 10 は同じくヒト型結核菌 $H_{37}Rv$ 株の横断面である。290×250 $m\mu$ のミトコンドリア様構造がみられる。その内部はあたかもバナナの房を横に切つたような形態を呈し，明らかに管が束状に配列していることを想像させる。

図 11 に示す像はミトコンドリア様構造が，細胞質から脱落せんとしている状態を示すと思われる。細胞質側，ミトコンドリア側の両側に限界膜がみられる。ミトコンドリアが細胞質にかこまれている状態は，丁度肋膜腔に肺が収められている状態に似ている。

以上のように，トリ型菌およびヒト型結核菌 $H_{37}Rv$ 株に見出されたミトコンドリア様構造を多数の例について，その径を測定してみると，48～400 $m\mu$ の範囲にある。超薄切片像ではその切断部位によつて，いろいろな径をとりうるから，実際のミトコンドリア様構造の大きさはこの値より大きいかもしれない。

限界膜を有していることは動物細胞のミトコンドリアと同様であるが，結核菌のミトコンドリア様構造では，動物のそれのように二重の限界膜を示す例は少ない。

その内部構造をみると，結核菌のミトコンドリア様構造では管状の構造単位から成つている。動物細胞のミトコンドリアでは 1952 年 Palade の報告以来，Cristae mitochondriales が，ミトコンドリアに普遍的な内部構造と考えられてきたが，最近，ヒトの副腎皮質，ネズミやバッタの腎，ゾウリムシなどのミトコンドリアは Tubuli mitochondriales と称すべき管状の構造から成ることがわかつてきた。そして，ここに報告した結核菌のミトコンドリア様構造は，むしろゾウリムシ型に属すると考えられる。

図 12 はトリ型菌の切片であるが，同一視野に，核部位，A body，ミトコンドリア様構造の 3 つの構造がみられ，それぞれ異なつた，独立した小器官（Organelle）であることがわかる。

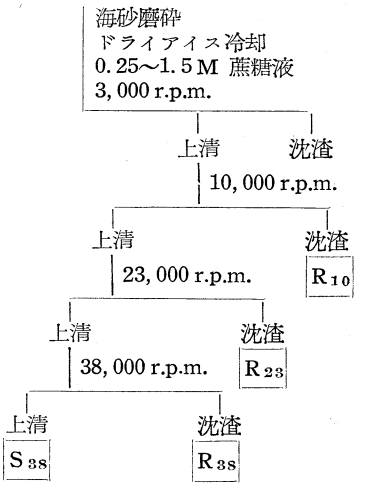
（iii） ミトコンドリアの機能を有する顆粒画分の分離

このようにしてわれわれは Mycobacterium の菌体内に，動物のミトコンドリアにきわめて似た構造を見出すことができた。それではこの構造は果して機能の面からいつても，ミトコンドリアということができるであろうか？ この問題を解決するために，菌体を磨砕してミトコンドリアの機能を有する画分を分離し，機能と形態との結びつきより，ミトコンドリアの同定を企図した。

以下，山村，楠瀬らの遠心沈澱分画法に従つて実験を進めた。その方法を図 13 に示す。

4%グリセリン・ブイヨンに 3 日間表面培養したト

図 13 Mycobacterium avium の分画法



リ型菌伝研株を約 50 *g* 集め，等量の海砂を加え，少量のドライアイスを投入して冷却しつつ磨砕し，数倍量の 0.25～1.5M 蔗糖溶液あるいは蒸溜水に浮遊させ，3,000 r.p.m. 30 分 2 回遠心して海砂と非磨砕菌とを除く。その上清を 10,000 r.p.m. 60 分間遠心して細胞膜画分 R_{10} を除き，その上清を 23,000 r.p.m. 60 分間および 38,000 r.p.m. 60 分間遠心して，顆粒画分 R_{23} および R_{38}，上清 S_{38} を分離する。R_{23} および R_{38} はきれいな赤色の pellet で，S_{38} は黄色透明な液体である。

顆粒画分 R_{23}，R_{38} および上清 S_{38} の酵素活性をワールブルグ検圧計を用いて，37.5°*C* で測定した。

図 14 は顆粒画分 R_{23} の酵素活性を示す。L- リンゴ酸，DPNH の酸化は盛んであるが，フマール酸，乳酸，コハク酸，クエン酸の酸化は微弱であつた。ただしコハク酸の酸化は，上清 S_{38} を加えることにより，かなり盛んになつた。

図 14 顆粒画分 R_{23} の酵素活性

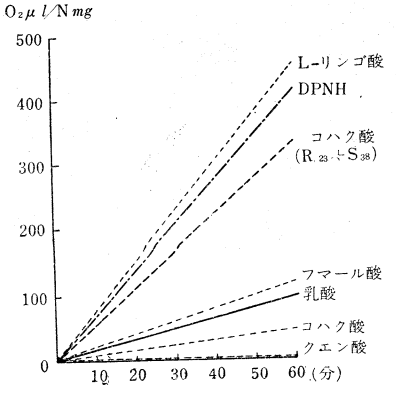


図 15 は顆粒画分 R_{38} の酵素活性を示す。L- リンゴ酸，DPNH の酸化が盛んであつて，乳酸，フマール酸，クエン酸，コハク酸酸化は微弱である。このように R_{38} の活性は R_{23} と全く同じ傾向であるが，窒素 1 *mg* あたりの酸素吸収量は R_{23} に比してやや弱い。

図 15 顆粒画分 R_{38} の酵素活性

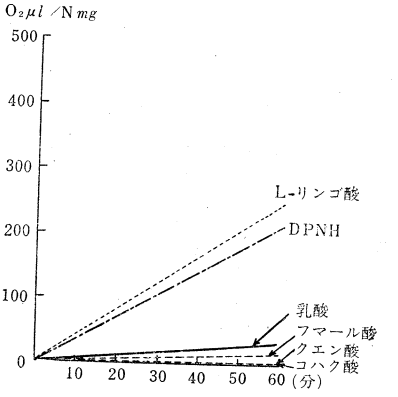
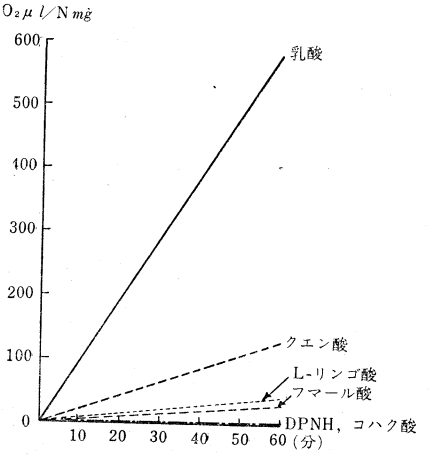


図 16 は上清（溶性画分）S_{38} の酵素活性を示す。乳酸酸化はきわめて盛んであるが，クエン酸，L- リンゴ酸，フマール酸酸化は微弱で，DPNH，コハク酸の酸化は認められなかつた。

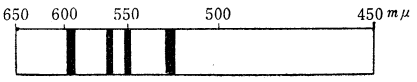
図 16 溶性画分 S_{38} の酵素活性



次に各画分のチトクローム系の存否を Handspectroscope および Micro-spectroscope で検した。

図 17 は顆粒画分（R_{23}，R_{38}）の吸収帯を示す。顆粒画分 R_{23} および R_{38} をヒドロ亜硫酸ソーダまたはリンゴ酸を用いて還元したところ，還元前に比して明瞭

図 17 還元した顆粒画分の吸収スペクトル



な吸収帯を示した。すなわち，550 mμ と 560 mμ 付近に強い吸収帯がみられ，その他 520～530 mμ，590 mμ 付近にも弱い吸収帯がみられた。スタンダードとして，酵母のチトクローム C (550 mμ) を選んだ。これらの吸収波長はチトクローム系の存在を意味し，リンゴ酸などで還元されて吸収帯が明瞭となることは，これらのチトクローム系が，明らかに電子伝達系として，はたらいていることを確信させる。なお S_{38} には還元前後とも，吸収帯は観察されなかつた。

以上のことから，トリ型菌から分離したこれらの顆粒画分には，リンゴ酸，コハク酸，DPNH 酸化酵素およびチトクローム系が局在しているという，山村，楠瀬らの主張をたしかめることができた。

(iv) 分離された顆粒の形態（図 18，19）

それでは，このミトコンドリアの性質をもつた顆粒画分はどんな構造をもつているであろうか。

われわれは最初に述べた方法に従つて，この顆粒画分の超薄切片を作製し，電子顕微鏡で観察した。固定は同じく 1% オスミウム酸・燐酸緩衝液を用い，室温で 36～48 時間行つた。

図 18 は，トリ型菌を磨砕，遠心分画してえられた顆粒画分 R_{23} の超薄切片像である。視野全体を，ほぼ円形のリング構造が占め，内部に管状構造の一部と思われるものが保たれているのもみられる。非磨砕菌，細胞膜等はほとんどみられない。

このような像をうるために，

① 抽出のための蔗糖溶液の濃度

② 磨砕時間

をいろいろに組合わせて，最良の像を得ようと試みた。

(1) 蔗糖溶液の濃度の検討

蒸溜水，0.25M，0.44M，0.88M，1.1M および 1.5 M の蔗糖溶液を用い，いずれも磨砕時間を 1 時間に一定して顆粒画分を分離し，その酵素活性と超薄切片像とをあわせて比較した。その結果，蔗糖溶液の濃度の差は，酵素活性にも，形態にも，さほど大きな差異をもたらさないことを知つた。ただし 1.5M 蔗糖溶液を用いた場合には分離が悪く，細胞膜が，かなり混入してきた。

(2) 磨砕時間の検討

蔗糖溶液の濃度を 0.44M と一定にし，磨砕時間を 2 時間，1.5 時間，1 時間および 15 分間と 4 段階に分けて，それぞれ，酵素活性と形態とをあわせて比較した。その結果，酵素活性には，さほどの差異はみられなかつたが，形態的には著明な差異が認められた。すなわち，2 時間磨砕ではリング状を呈するものがきわめて少なく，多くは圧し潰されたような像を呈した。1.5 時間磨砕，1 時間磨砕ではリング構造が，かなり増加し，とくにその内部に明瞭な構造を残すものもみられるにいたつた。15 分間磨砕では，これまでの実験ではもつとも満足すべき像がえられ，ほとんどすべての顆粒は，円形を呈し，限界膜に相当すると思われるリング状の膜を有し，その内部に Cristae ないし Tubule とみなされる構造が保全された像が非常に増加した（図 19）。この像は，非磨砕菌で見出されたミトコンドリア様構造にきわめて類似している。この顆粒画分の超薄切片にみられるリング構造の大きさは 30～370 mμ で，非磨砕菌のミトコンドリア様構造の大きさ，48～400 mμ にきわめて近似の値である。

(v) ミトコンドリアの機能と形態とのむすびつき

前に述べたミトコンドリアの機能である終末呼吸 Terminal respiration ははたしてこの顆粒で行われているであろうか？ この顆粒画分に含まれる，リング構造以外の成分がこのような機能を営むことも考えられるので，この懸念を除くため，次の実験を行つた。

分画に用いた濃度の蔗糖溶液で，数回，この顆粒画分を洗滌し，超遠心を繰返し，その度ごとに酵素活性をしらべるとともに，超薄切片像を観察して比較した。

その結果，洗滌するたびに酵素活性は減少するどころか，かえつて増加する傾向にあり，かつ超薄切片における顆粒ないしリング構造の密度や構造には，なんらの変化も認められなかつた。それゆえ，ミトコンドリアの機能を有しているのは，この顆粒ないしリング構造それ自身であろうと信ずるにいたつた。

したがつてわれわれは，結核菌の超薄切片に見出されたミトコンドリア様構造は，機能のうえからみても，動物のミトコンドリアにきわめて似ていることを知つたのである。

むすび

われわれは超薄切片法によつて，結核菌の微細構造を観察した。とくに結核菌の細胞中に，動物のミトコンドリアにきわめて似た構造を見出し，この構造は機能のうえからも，動物のミトコンドリアにきわめて似ていることを知つた。

したがつて，われわれは，結核菌が動物細胞のミトコンドリアに相当する小器官 (Organelle) をもつているということを信ずるにいたつた。

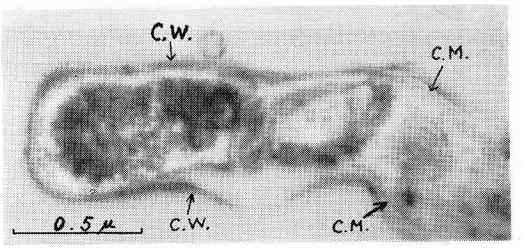


図 1　ヒト型結核菌 $H_{37}Rv$ 株の超薄切片像：三層の細胞膜（C.W.）と薄い細胞質膜（C.M.）とを示す。

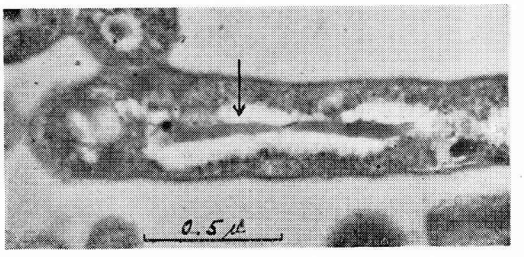


図 2　トリ型菌の超薄切片像：紐状の核を示す。

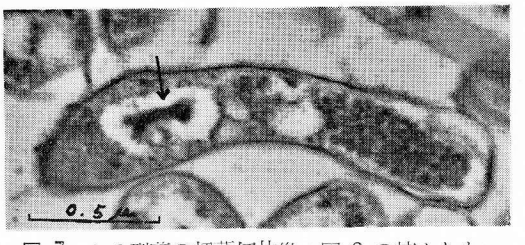


図 3　トリ型菌の超薄切片像：図 2 の核よりも幅が広く索状を呈する。

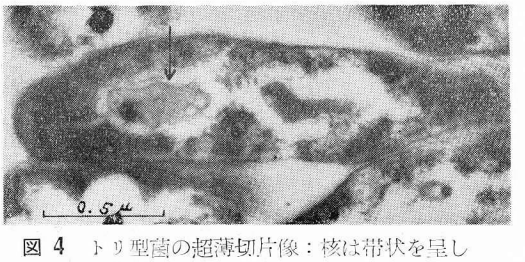


図 4　トリ型菌の超薄切片像：核は帯状を呈している。

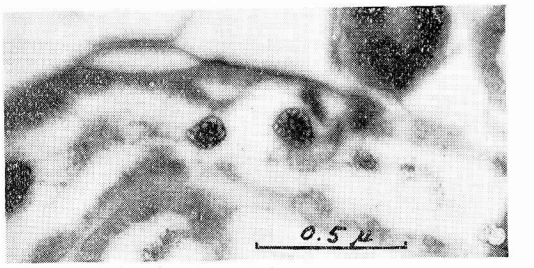


図 5　トリ型菌の超薄切片像：電子線照射によつて，A body が空胞化して菊花状を呈する。

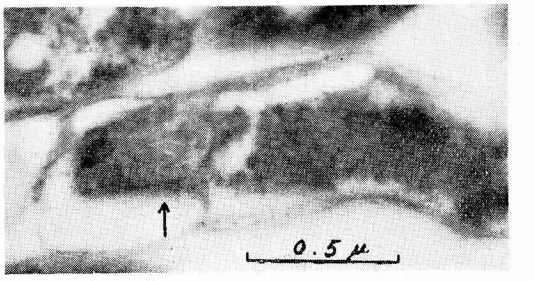


図 6　トリ型菌の超薄切片像：菌端にミトコンドリア様構造がみられ，内部には 2 本の平行線が走つていて，一部分岐している。

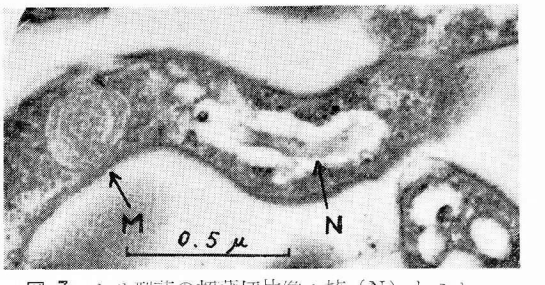


図 7　トリ型菌の超薄切片像：核（N）とミトコンドリア様構造（M）がみられる。

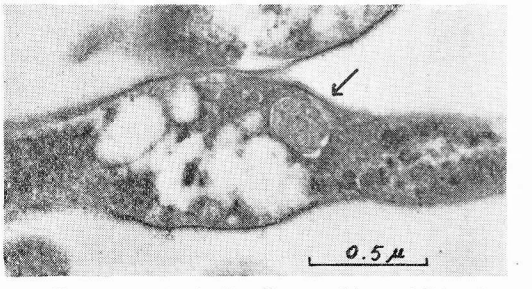


図 8　トリ型菌の超薄切片像：明瞭な限界膜をもつたミトコンドリア様構造がみられる。

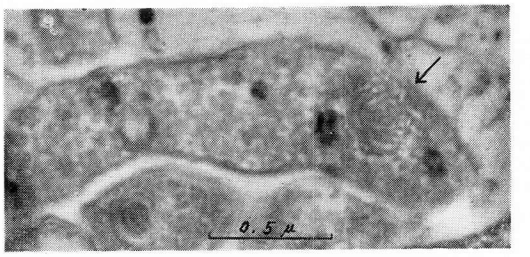


図 9　ヒト型結核菌 $H_{37}Rv$ 株の超薄切片像：管状の内部構造のはつきりしたミトコンドリア様構造がみられる。

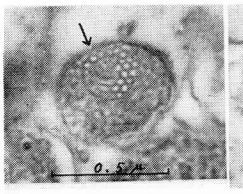


図 10　ヒト型結核菌 $H_{37}Rv$ 株の横断面：ミトコンドリア様構造を示す。

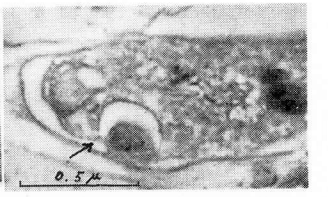


図 11　トリ型菌の超薄切片像：ミトコンドリア様構造が細胞質より脱落せんとしている。限界膜に注意。

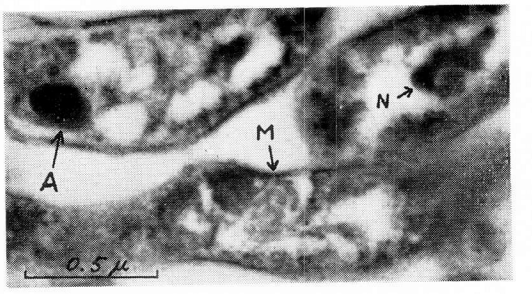


図 12　トリ型菌の超薄切片像：核（N），A-body（A），ミトコンドリア様構造（M）の 3 つの構造がみられる。

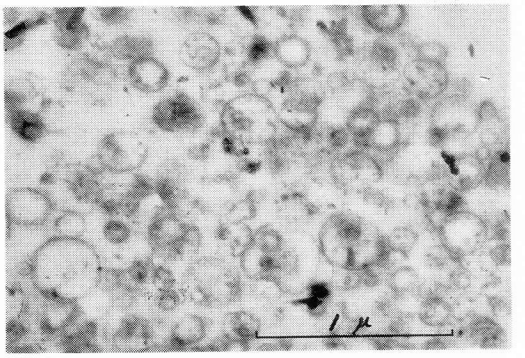


図 18　トリ型菌のホモジェネートからえられた顆粒画分の超薄切片像：多数のリング構造があつて，内部構造の保全されたものもみられる。
（1.1M蔗糖溶液，1 時間磨砕）。

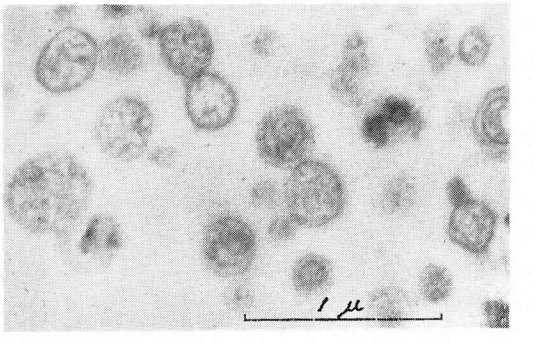


図 19　トリ型菌の顆粒画分の超薄切片像：よく内部構造が保全された顆粒がみられる。
（0.44M 蔗糖溶液，15 分間磨砕）。

シンポジアム

1. 結核菌の微細構造

―機　能―

大阪市立大学刀根山結核研究所　楠瀬正道

武谷氏ならびに篠原氏は結核菌の微細構造のうち，とくに顆粒の問題について，主として形態学の立場から現在までの研究を話された。では，〃この顆粒が結核菌体内でいかなる役割を演じているか〃，また〃これが形態学的単位であると同時に機能的単位として結核菌の物質代謝のうえにどのような位置を占めているか〃という問題に関して，われわれは結核菌体から分離した顆粒の酵素化学的研究を行つてきたので，その成績を述べることにする。

I 大顆粒

1) 顆粒の分離法

鳥型菌の竹尾株を使用した。グリセリン肉汁培地に37°C, 3日間培養後，菌体を集め，洗浄後，電動乳鉢中で等量の海砂とともに30分間磨砕する。その間，細粉ドライアイスを菌体が凍結しない程度に少量ずつ投入して0°C近くに保つようにする。磨砕後，5倍容の0.25M蔗糖溶液と混合し，最初，3,000 r.p.m. 10分間，ついでその上清をスピンコL型遠心沈澱器を用いて，11,000 r.p.m. 60分間遠心沈澱を行つて，海砂および菌体を除去する。この上清を38,000 r.p.m. (100,000×g)，60分間遠心沈澱すると赤褐色の沈澱がえられる。これを0.25M蔗糖溶液に懸濁し，再び38,000 r.p.m. 20分間遠心沈澱し，この沈澱について再び同様の洗浄操作を反復する。最後に沈澱を使用菌量の1/5容の0.25M蔗糖溶液に懸濁し，これを便宜上，R_{38}とよんでいる。一方，38,000 r.p.m. の上清，すなわち可溶性分画をS_{38}とよんでいる。

さてこのR_{38}分画には，後に述べるように，少なくとも，2種類の性質を異にする顆粒が存在している。すなわちその1はチトクロームやコハク酸脱水素酵素等が濃縮している比較的大きい顆粒であつて，これを〃大顆粒〃とよぶことにする。他の1は，リボ核酸を多量にふくむ小さい顆粒で，これを〃小顆粒〃とよんでいる。

まずR_{38}分画を用いて〃大顆粒〃の機能，すなわち酵素化学的特性について述べる。

R_{38}は電子顕微鏡写真によれば，直径約50～200$m\mu$の球状の顆粒の存在がみとめられ，さらにこれをオスミウム酸で固定，超薄切片を作ると，先程，篠原氏が示されたような limiting membrane をもつミトコンドリア様のリング構造を示すのである。これは抗酸性を全く欠き，ヤーヌス緑によく染まり，この物が以下に述べる〃大顆粒〃であると考えられる。

表1　分画法

鳥型菌竹尾株，3日間培養
↓
集菌，洗浄
↓
同量の海砂とともに30分間磨砕
↓
5倍容の0.25M蔗糖溶液と混合
↓
3,000 r.p.m. 10分遠心沈澱
↓
11,000 r.p.m. (11,500×g)，60分遠心沈澱
├ 上清 ↓
└ ‖
↓
38,000 r.p.m. (100,000×g)，60分遠心沈澱
├ 上清 S_{38}
└ ‖ 沈澱 ↓ 洗浄 ↓ R_{38}

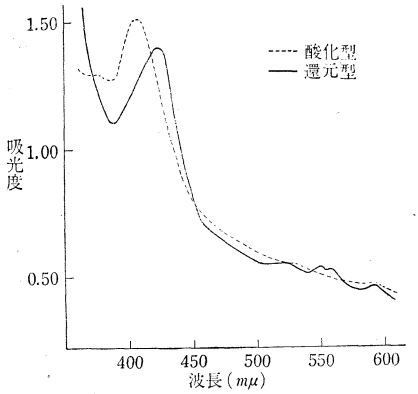
2) チトクローム系

R_{38}の酵素化学的特性の中でもつとも重要と考えられるものは，チトクローム系が濃縮して存在することである。

R_{38}は遠心沈澱管の底に pack された状態では，チトクローム特有の赤褐色を呈し，これの濃厚浮遊液を顕微分光光度計で観察すると，537 $m\mu$，570 $m\mu$にヘモグロビン様の吸収が存在し，ヒドロ亜硫酸またはリンゴ酸で還元すると595 $m\mu$，564 $m\mu$および554 $m\mu$にそれぞれチトクローム a_1，b および c_1 に相当する還元型チトクロームの吸収がみとめられる。これらのチトクロームの吸収帯の波長の位置は，鳥型菌の intact cell の吸収とほぼ一致するから，鳥型菌のチトクロームはすべてこのR_{38}に局在すると考えられる。

次に R_{38} をコール酸中に 2 時間，氷室中で接触させたのち，グリセリンを加えできるだけ光散乱を少なくしたうえで，Spectrophotometer で吸収スペクトルを測定すると，図 1 のごとく，408 $m\mu$ にヘマチン特有の Soret 吸収帯が存在し，ヒドロ亜硫酸を添加すると，550～556 $m\mu$，561 $m\mu$，592～596 $m\mu$ に吸収極大がみとめられ，これらは先の顕微分光光度計による観察とほぼ一致している。またヒドロ亜硫酸の代りにリンゴ酸，コハク酸あるいは DPNH を添加しても，類似の還元型チトクロームの吸収スペクトルがみとめられる。このことは，R_{38} に存在するリンゴ酸，コハク酸または DPNH の脱水素酵素が基質の水素をこれらのチトクロームに伝達することを示す。

図 1　R_{38} の吸収スペクトル



次に R_{38} のチトクローム系中に，チトクローム C—チトクローム C 酸化酵素系が存在するか否かを検討した。次の 3 つの実験から，この系は R_{38} に存在しないと考えられる。

（1）R_{38} によるリンゴ酸またはコハク酸の酸化は青酸やアジドによつてほとんど阻害されない。もし酸化がチトクローム C 酸化酵素系を介しておこるとすれば，青酸添加によつて，酸化は完全に阻害されるはずである。

（2）R_{38} はチトクローム C を添加すると否とにかかわらずヒドロキノンまたはアスコルビン酸を酸化できない。

（3）R_{38} にウシ心筋から調製したチトクローム C の還元型を加えても，チトクローム C の酸化は全くみとめられない。

3) DPNH および TPNH 脱水素酵素

次にチトクロームとともに，R_{38} の機能として重要な酵素系は DPNH，TPNH およびコハク酸の各脱水素酵素である。このうち，前 2 者の酵素が R_{38} に存在することは，DPNH または TPNH の示す 340 $m\mu$ の吸光度の減少を測定することによつて証明できる（図 2）。これらの酵素系はチトクローム系とともに終末電子伝達系を形成し，結核菌の細胞中に存在する多くの脱水素酵素を酸素分子に連結させる役割を演じている。たとえば，可溶性分画 S_{38} 中にはイソクエン酸脱水素酵素がふくまれているが，S_{38} 単独では，酸素分子と反応することができず，hydrogen carrier としてメチレン青を加えると，はじめて酸素吸収がおこる。しかしメチレン青の代りに R_{38} を S_{38} とともに加えると，クエン酸の酸化が著明におこる（図 3）。

図 2　R_{38} による DPNH の酸化

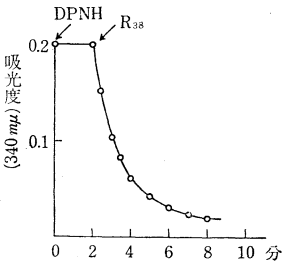
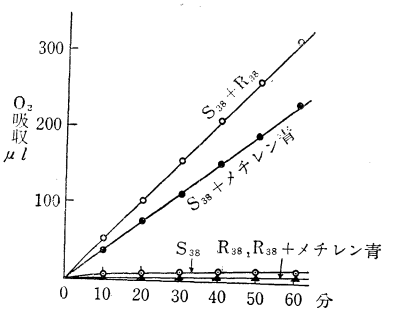


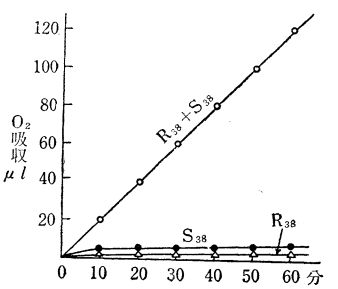
図 3　S_{38} と R_{38} の共同作用によるクエン酸の酸化



4)　コハク酸脱水素酵素

この酵素も R_{38} に存在しているのであるが，動物の酵素と異なる点は，可溶性分画 S_{38} の共存を必要とすることである（図 4）。R_{38} のみではコハク酸の酸化は全くおこらない。

図 4　R_{38} と S_{38} によるコハク酸の酸化



この原因は結核菌のコハク酸脱水素酵素はオキザロ酢酸によつて極端に阻害をうけやすいために，反応中生成するオキザロ酢酸をたえず除いてやらないと，コハク酸の酸化は進まないためである。

$$\text{コハク酸} \xrightarrow{+\frac{1}{2}O_2} \text{フマル酸} \rightarrow \text{リンゴ酸} \xrightarrow{+\frac{1}{2}O_2} \text{オキザロ酢酸} \xrightarrow{-CO_2} \text{焦性ブドウ酸}$$

S_{38} にはオキザロ酢酸を焦性ブドウ酸に分解する酵素がふくまれているから，オキザロ酢酸除去の役割を果すことができる。

次に R_{38} によるコハク酸の酸化と共軛して酸化的燐酸化のおこることが証明される。無機燐酸のエステル化によつて生ずる ATP をヘキソキナーゼによつてブドウ糖と反応させブドウ糖 6 燐酸として trap すると，コハク酸の酸化に伴つて著明に無機燐酸の減少がみとめられる。

表 2 酸化的燐酸化反応の証明

	O_2 吸収	無機 P 減少	P/O
	μ atoms	μ moles	
完全系*	7.7	6.3	0.82
− R_{38}	0.0	0	0
− S_{38}	0.8	0	0
− ATP	7.2	1.2	0.17
− (ブドウ糖 ヘキソキナーゼ)	6.8	0	0
− コハク酸	2.1	0.4	0.19

*完全系：燐酸塩 (pH 7.5) 20 μ moles, $MgSO_4$ 10 μ moles, NaF 20 μ moles, ATP 1 *mg*, ブドウ糖 50 μ moles, 酵母ヘキソキナーゼ 2 *mg*, コハク酸 50 μ moles, R_{38}, S_{38}; 30°*C*, 20 分間反応

表 2 に示すごとく，完全系では明らかに無機燐酸が減少し，P/O は 0.82 である。S_{38} を欠くと，前述のごとく酸化も無機燐酸の減少もみられない。一方ブドウ糖およびヘキソキナーゼを除くと，コハク酸の酸化はなおおこるが，無機燐酸の消費は全くみとめられない。また，コハク酸を加えない場合も，無機燐酸の消費はきわめてわずかしかおこらない。したがつて，R_{38} はコハク酸の酸化と共軛して無機燐酸のエステル化を行うと考えられる。この燐酸化反応は 2,4- ジニトロフェノールおよびビタミン K_3 によつて阻害をうける（表 3）。

表 3 酸化的燐酸化に対する影響

	終末濃度	P/O
対照	− M	0.84
2,4 ジニトロフェノール	7×10^{-5}	0.38
ビタミン K_3	5×10^{-4}	0.21
Mn^{++}	3×10^{-3}	0.92
EDTA	6×10^{-4}	0.81

条件は表 2 の完全系と同じ

5) リンゴ酸脱水素酵素

R_{38} にはこのほか，リンゴ酸脱水素酵素も特異的に濃縮して存在している。一方，イソクエン酸，α- ケトグルタル酸，乳酸の脱水素酵素は可溶性分画 S_{38} 中に存在している（表 4）。

表 4 TCA サイクルに関する諸酵素の分布

基質	QO_2 $\mu l/mg$N/hr	
	R_{38}	S_{38}
クエン酸	0	82
α- ケトグルタル酸	0	45
コハク酸	50	0
リンゴ酸	1,090	0
乳酸	0	180
オキザロ酢酸	0	393*

* QCO_2 を示す

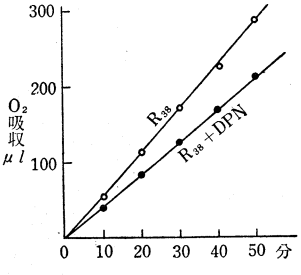
しかしリンゴ酸脱水素酵素も他の数種の Mycobacteria，すなわち M. phlei，BCG 等では，R_{38} に全く存在せず，S_{38} に存在している（表 5）。

表 5 L- リンゴ酸脱水素酵素の分布

R_{38}	S_{38}
鳥型菌	M. phlei
M. smegmatis	BCG
M. butyricum	M. tuberculosis $H_{37}Ra$
M. 607	

さて鳥型菌の R_{38} のリンゴ酸脱水素酵素が可溶性の酵素と非常に異なる点は，助酵素 DPN の添加を全く必要としないことである（図 5）。

図 5 R_{38} によるリンゴ酸酸化に対する DPN の影響



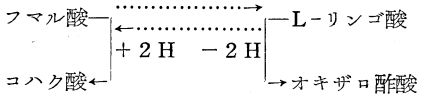
一般に DPN を助酵素とする脱水素酵素では，DPN は遊離の状態で存在するが，R_{38} の場合には DPN は "conjugate" の状態で酵素と固く結合していて，長時間の透析等の処理に対しても安定である。

6) フマル酸の還元

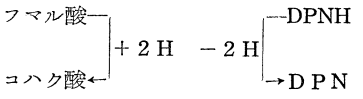
以上の R_{38} の性質は，すべて酸素の存在する場合で

あるが，次に嫌気的条件下における R_{38} の機能について述べる。

鳥型菌の R_{38} は嫌気的にリンゴ酸の酸化と共軛してフマル酸をコハク酸に還元する。



また，リンゴ酸脱水素酵素を欠いている M. phlei や BCG の R_{38} では，DPNH の酸化と共軛してフマル酸をコハク酸に還元する著明な活性を有する。



これらの反応は動物ミトコンドリアではほとんどみとめられない結核菌に特異な反応である。そこでこのフマル酸の還元の反応機作を解析したいのであるが，リンゴ酸の酸化ときりはなして研究するために，リンゴ酸脱水素酵素をふくまない M. phlei の R_{38} を用いた方が，フマル酸還元反応の解析が容易であると考えた。

このフマル酸還元が前述のコハク酸脱水素酵素と同じ酵素によつて catalyze されるか否かがもつとも問題である。そこで M. phlei の R_{38} をジギトニンとともに処理し，フマル酸還元の活性と，コハク酸脱水素酵素をいずれも可溶性の状態で，R_{38} から抽出し，さらに硫安分画沈澱，燐酸カルシゥムゲル吸着，再び硫安沈澱を行つて酵素の精製を行つた。そして精製の各段階におけるフマル酸還元とコハク酸酸化の両酵素活性の比を求めると，表6のごとくその比は大体一定である。

表 6　フマル酸還元とコハク酸脱水素酵素の精製

M. phlei R_{38} を等容の 2%ジギトニンとともに 1 夜氷室放置

↓

(Su/Fu)*　100,000×g, 60 分

(0.50) 上清

(0.63) 硫安 0.3～0.6 飽和沈澱部分

↓

$Ca_3(PO_4)_2$ ゲル添加

沈澱部分を 0.2M 燐酸塩緩衝液 (pH 7.6) にて溶出

(0.43) 上清　　溶出 3 回反復

上清

(0.41) 硫安 0.45～0.65 飽和沈澱部分

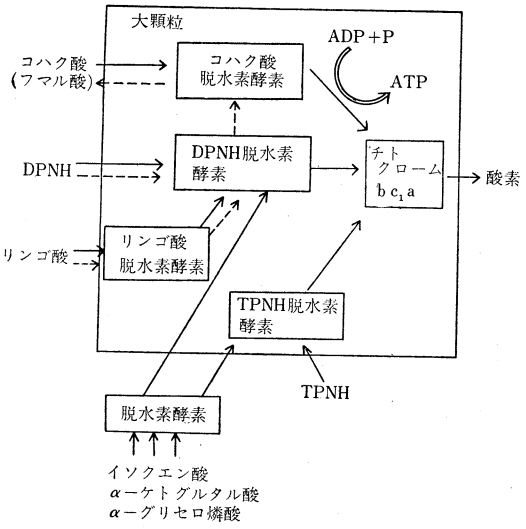
* $Su/Fu = \frac{\text{コハク酸脱水素酵素活性}}{\text{フマル酸還元酵素活性}}$

そこでフマル酸の還元はコハク酸脱水素酵素によつて catalyze されると予想される。すなわち，R_{38} のコハク酸脱水素酵素は，好気的条件下ではコハク酸をフマル酸に酸化するが，嫌気的条件下では逆にフマル酸をコハク酸に還元して，エネルギーを trap しておくという環境の変化に即応した機能を有していると考えられる。

7) 小　括

以上の成績から，鳥型菌の R_{38} にはチトクロームおよび DPNH, TPNH, コハク酸，リンゴ酸の各脱水素酵素が局在して終末電子伝達系を形成し，コハク酸等の酸化と共軛して ATP の生成を行つている。また，嫌気的条件下では，コハク酸脱水素酵素はリンゴ酸または DPNH の水素をフマル酸に与えてコハク酸を生成する。これらの機能は，R_{38} 中の〝大顆粒〟によつていとなまれているものであると考えられる（図6）。

図 6　〝大顆粒〟の機能*



* 矢印は電子の移動方向を示す。←……は嫌気的に進行するフマル酸の還元反応

II 小 顆 粒

1) 分離法

次に R_{38} 分画にふくまれる他の顆粒，すなわち〝小顆粒〟について述べる。この顆粒の特性を明らかにするためには，〝大顆粒〟をできるだけふくまない分画をうることが必要である。そこで分画遠心沈澱の方法を一層こまかくとつた。11,000 r.p.m. の上清をただちに 38,000 r.p.m. で遠心沈澱しないで，最初に 16,000 r.p.m., 次に 23,000 r.p.m., 最後に 38,000 r.p.m. で遠心沈澱を行つて，3 つの顆粒分画（$R_{11\sim16}$, $R_{16\sim23}$, $R_{23\sim38}$）と 1 つの可溶性分画 S_{38} を得た。

表 7　分画法

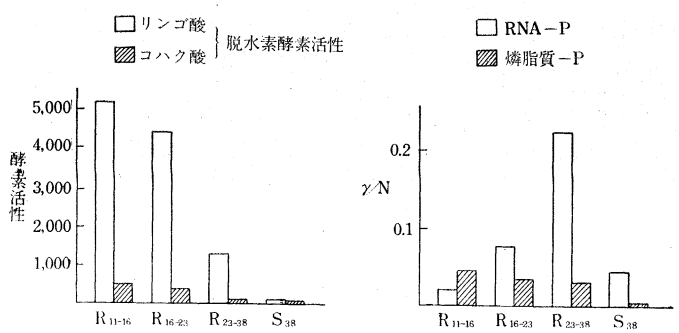
鳥型菌竹尾株（グリセリン肉汁培地，37°C，3 日間培養）
↓
集菌，洗浄
↓
同量の海砂とともに 30 分間磨砕
↓
5 倍容の 0.25M 蔗糖溶液と混合
↓
11,000 r.p.m.（11,500×g），60 分遠心沈澱
├ 上清
└ ‖ $R_{11\sim16}$
↓
16,000 r.p.m.（24,000×g），60 分遠心沈澱
├ 上清
└ ‖ $R_{16\sim23}$
↓
23,000 r.p.m.（46,000×g），60 分遠心沈澱
├ 上清
└ ‖ $R_{23\sim38}$
↓
38,000 r.p.m.（92,000×g），60 分遠心沈澱
├ S_{38}
└ ‖ $R_{23\sim38}$

2）小顆粒の特性

これらの各分画中のリンゴ酸，コハク酸各脱水素酵素，リボ核酸および燐脂質の含量を測定すると，脱水素酵素は $R_{23\sim38}$ よりも $R_{11\sim16}$ の方に多く分布し，これと反対にリボ核酸は $R_{11\sim16}$ よりも $R_{23\sim38}$ に多量に存在している（図 7）。

このことは明らかに 2 種類の性質を異にする顆粒が存在しているためと考えられる。すなわちその 1 は前述のチトクローム，コハク酸脱水素酵素が局在し，主に 16,000 r.p.m. 付近の遠心沈澱で沈澱する大きい顆粒で，他はリボ核酸が高度に濃縮している，主に 38,000 r.p.m. の遠心沈澱で沈澱する小さい顆粒である。

図 7　各分画における脱水素酵素活性とリボ核酸および燐脂質の分布



3）ポリ燐酸の分布

最後に，先程武谷氏はポリ燐酸について述べられたが，われわれは菌体外に分離された顆粒分画とポリ燐酸の関係を検討した。

各顆粒分画の燐化合物を Ogur and Rosen 法により分画し，〃RNA fraction〃 を得た。

表 8　Ogur and Rosen 法による燐化合物の分画

試料
0.2% PCA (final)
├ 90% エタノール
└ 酸可溶性－P
エタノール・エーテル（3：1）5 分煮沸（3 回反復）
1N PCA，18～20 時間，4°C
├ 燐脂質－P
└ 0.5N PCA，20 分，70°C
　├ 燐蛋白－P
　└ RNA－P
　　└ DNA－P

この fraction は高等動植物細胞では，一般にリボ核酸のみと考えてよいのであるが，結核菌のように細胞内に多量のポリ燐酸が存在する場合には，ポリ燐酸はこの fraction にふくまれる。表 9 は各分画からえられた〃RNA fraction〃について総燐量と 260 $m\mu$ の吸収で測定したリボ核酸の燐量の比を示す。

表 9　Ogur and Rosen 法における 1N-PCA extract 中の総燐と核酸燐の比

	$R_{11\sim16}$	$R_{16\sim23}$	$R_{23\sim38}$	S_{38}
Total P/RNA-P*	4.9	17.8	5.56	1.27

* RNA-P：260 $m\mu$ で測定

可溶性分画はその比は大体 1 に近いのに比べて，各顆粒分画では，いずれもその比は 1 より大である。このことは顆粒分画の〃RNA fraction〃中にリボ核酸燐以外にポリ燐酸が多量混在するものと推定される。その中でも，とくに $R_{16\sim23}$ 分画はその比の値が顕著に大である。

さらにこの $R_{16\sim23}$ の〃RNA fraction〃はトルイジンブルーによつてメタクロマジーを呈し，ポリ燐酸が存在する有力な証拠であ

ると考えられる。

III 総　　括

われわれは鳥型菌および他の抗酸性菌の菌体から分画遠心沈澱法によつて 2 種類の顆粒を分離した。

その 1 は，チトクロームやコハク酸，リンゴ酸，DPNH，TPNH の各脱水素酵素が濃縮していて，結核菌のエネルギー代謝の中心として重要な役割を演じていると想像される。このことは，機能的に動物細胞のミトコンドリアに類似するのみならず，先程篠原氏が報告されたこの顆粒の内部構造とあわせ考えると，これは〃結核菌のミトコンドリア〃ではないかと考えられる。

他は，リボ核酸に富む非常に小さい顆粒であつて，その生理的役割は現在なお明らかではないが，おそらく動物のミクロゾームに相当するものと考えられる。

終りに臨み本講演の機会をお与え下さつて堂野前会長に深謝いたします。終始多大な御指導を戴いた山村雄一，渡辺三郎両教授に厚く感謝いたします。また御協力戴いた永井定，谷淳吉両氏はじめ刀根山病院の諸学兄に御礼申し上げます。

座長報告

九州大学医学部医化学・結核研究所　山　村　雄　一

電子顕微鏡によつて結核菌体内の微細構造を形態学的に研究した結果について，まず武谷氏が報告を行い，細胞膜，核，ミトコンドリア，ポリフォスフェイト顆粒などについて超薄切片の成績を主として述べた。篠原氏は武谷氏と同様に形態学的研究を電子顕微鏡を用いて行うとともに，生化学的研究を行つて形態と機能との〃むすびつき〃に努力をはらい，とくに菌のミトコンドリアの形態と生化学的活性を明らかにするという美事な成績を提出した。最後に楠瀬氏は菌を磨砕して分画遠心沈澱を行つて得た顆粒（大，小の 2 種）の生化学的性状を明らかにして，これらが，それぞれ動物細胞のミトコンドリアとミクロゾームに対応していることを証明したものである。

シンポジアム

2. INH 大量療法

座長挨拶

九州大学結核研究所　貝田勝美

INH 大量療法のシンポジアムを始めるにあたつて一言御挨拶申し上げます。

INH は現在われわれがもつ抗結核剤の中で，もつとも Potent なある意味ではもつとも面白い薬といえると思う。

INH の従来の慣用用量は体重 *kg* 当り 3～5 *mg* というのが普通であつたが，最近アメリカの Middlebrook ら，いわゆる Denver の人達によつて大量療法がいわれてきた。それは大量療法によつて INH の血中濃度を十分かつ高濃度に保つことを第一義として，それに付属してくる臨床的あるいは細菌学的な種々の理由があげられている。

これらの考えられるべき多くの問題に関して 3 人の演者は，河盛教授は血中濃度，あるいは病巣内の濃度，さらに細菌学的の諸問題について，藤田博士は臨床的の検索を主として，田中助教授は病理学的の立場から論ぜられる筈である。

ここでお断りしておきたいのは，われわれは一応大量療法としては 1 日量 pro *kg* 10 *mg* 以上を考えた。その投与方法（投与回数を含んで）については将来に残したところもある。

最後に，このシンポジアムに対して，アメリカの Middlebrook 博士，さらにその協力者である Morse 博士さらに最初に INH の臨床実験を行つた Sea View Hospital の Robitzek 博士より，堂野前会長を通じてメッセージがきているが，後程私から御紹介申し上げたいと思う。

臨　床

熊本大学医学部　河盛勇造

I 緒　言

INH の投与量を検討するに当つて，われわれは主として INH 投与後の血清中および喀痰中濃度を測定し，その推移から適当な用量を推定する方法をとつた。

このような考え方による研究は，すでに Middlebrook ら[1)2)]，Mitchell ら[3)]，Morse ら[4)] により報告されているが，われわれは彼らの血中濃度の検討を追試するとともに，病巣内における INH 濃度を知る一手段として，喀痰中濃度をも追及したのである。

今回の臨床実験にさいして，国立療養所豊福園園長前田勝敏氏，国立療養所再春荘荘長小清水忠夫氏，熊本中央病院内科部長山崎徳二氏，新別府病院院長中原典彦氏，水俣市立病院内科部長三嶋功氏，山鹿市立病院院長岡元宏氏，菊水町立病院内科部長和気一寿氏，八代市立病院内科部長島田弘氏，熊本赤十字病院内科部長緒方久雄氏，および熊本自治病院院長石坂和夫氏らの御好意によつて，入院肺結核患者の多数を，熊本大学第一内科入院症例に加えることができた。ここに深く謝意を表する次第である。

II INH 投与後の血清中濃度

INH の血清中濃度の定量は，もつぱら生物学的方法，すなわち Mandel ら[5)] が創案した，結核菌の抗酸性消失の程度によつて判定する方法によつた。しかし彼らの原法はその使用培地の成分に相当高価なものを要し，また実際に成績を判定するさいにも，種々な困難を伴うので，2，3 の点に変更を加えた。その詳細は別に報告[6)]したが，要点は次のごとくである。

すなわち原法の ST-T 培地を，現在わが国でも市販されている Dubos 培地に代え，まず $H_{37}Rv$ 株を本培地中で 5 日間培養したのち，これを 4 倍に稀釈し，これに被検材料またはその稀釈液を添加してさらに 3 日間培養後，これより染色標本を作成して抗酸性消失程度を検鏡判定するのである。

われわれのこの変法は，判定までの日数が 2 日間短縮されることと，菌数が被検液添加培養および対照培養ともにほぼ等しいので，判定にさいして比較の容易な点

が，原法よりも優れていると考えている。

この方法を用いて，種々な濃度の INH 水溶液による $H_{37}Rv$ 株の抗酸性消失を検すると，0.16 *mcg/ml* で 90 % 以上の菌に消失を認めえた。

次に肺結核患者に INH 200 *mg* を 1 回に内服せしめたのち，血清中濃度の推移を追及したところ，大多数の例において 1 時間後に最高値を示し，漸次低下して 8 時間後にはほとんど消失するものが多かつた。ただしその値は個々の症例によつて相当な開きのあることが認められた。

なお同一症例における INH 血清中濃度を繰返して測定した結果，投与 4 時間後の値は比較的安定で，1 週間ないし 2 週間の間隔をおいて測定しても，常に同一の成績を得ることを知つたので，以下の実験には，この 4 時間値を指標とすることとした。

表 1 は，204 例の肺結核患者に INH 200 *mg* を内服せしめたのち，4 時間における血清中 INH 濃度を示したものである。

表 1 INH 200 *mg* 内服 4 時間後の血清中濃度

血清中濃度 *mcg/ml*	男	女	計
3.2	3 (2.2)	0	3 (1.5)
1.6	19(13.9)	6 (9.0)	25(12.3)
0.8	51(37.2)	27(40.3)	78(38.2)
0.4	53(38.7)	26(38.8)	79(38.7)
0.2	11 (8.0)	8(11.9)	19 (9.3)
計	137	67	204

注：( ) 内は %

すなわち最高 3.2 *mcg/ml*，最低 0.2 *mcg/ml* で，約 40% 宛が 0.8 および 0.4 *mcg/ml* を得ており，性別には認むべき差がなかつた。

またこの血清中 INH の高低は，患者の体重との間に特別の関係をみなかつた。すなわち表 2 に示すごとく，44 *kg* 以下の軽量者にも 0.2 *mcg/ml* 以下のものがあり，また 60 *kg* 以上の比較的重いものにも，1.6 *mcg/ml* 以上の高濃度を維持する例が 10 % 以上にも存する事実は，INH 投与量を体重 *kg* 当りの量で決定しえないことを示唆している。

表 2 INH 200 *mg* 内服後の血清中濃度と体重

体重 *kg*	血清中濃度 (*mcg/ml*)				
	1.6≦	0.8	0.4	0.2	計
≦ 44	4(13.8)	13(44.8)	7(24.1)	5(17.2)	29(100)
45～49	6(15.8)	15(39.5)	16(42.1)	1 (2.6)	38(100)
50～54	10(14.7)	26(38.2)	28(41.2)	4 (5.9)	68(100)
55～59	5(11.9)	15(35.7)	18(42.8)	4 (9.5)	42(100)
60～64	2(12.5)	6(37.5)	6(37.5)	2(12.5)	16(100)
65 ≦	0	3(75)	1(25)	0	4(100)
計	27(13.7)	78(39.6)	76(38.6)	16(8.1)	197(100)

次に現在一般にもつとも多く用いられている INH 投与法，すなわち 200 *mg* を 1 日量としてこれを 3 回に分服せしめる方式にしたがい，200/3 *mg* を 1 回に投与したのちの血清中濃度と 200 *mg* 1 回投与の場合のそれを，同一例について比較したところ，表 3 の成績を得た。

表 3 INH 200 *mg* および 200/3 *mg* 投与 4 時間後の血中濃度比較

200 *mg* 投与時 (*mcg/ml*)	200/3 *mg* 投与時 (*mcg/ml*)				
	0.4	0.2	0.1	∠0.1	計
3.2	0	2	0	1	3
1.6	4	2	3	1	10
0.8	4	9	20	11	44
0.4	0	6	10	7	23
0.2	0	0	1	2	3
計	8	19	34	22	83

すなわち投与量の比率，すなわち 1/3 より以上に低値を示す例が多いことが知られる。たとえば 200 *mg* 投与 4 時間後に 0.8 *mcg/ml* を得た 44 例中 20 例は，分 3 量で 0.1 *mcg/ml* を，また 11 例はさらにこれよりも低い値にとどまつたことは，注目すべきであろう。

Mandel ら[5]，Morse ら[4] は，INH と PAS を併用した場合に，血清中 INH 濃度の上昇をみることを報告している。

表 4 INH 200 *mg* 単独および PAS 2.5 *g* 併用時の血清中濃度比較

INH 単独時 (*mcg/ml*)	検査例数	PAS 併用時 (*mcg/ml*)			
		3.2	1.6	0.8	0.4
1.6	11	3	8		
0.8	25	1	6	17	1
0.4	12		1	5	6
0.2	3			2	1
計	51	4	15	24	8

表 4 は，われわれの症例について，INH200 *mg* 単独投与時と，PAS 2.5 *g* 併用時の，4 時間後血清中 INH 濃度を比較した成績であるが，PAS 併用による影響は個々の症例において差があり，ことに単独投与時に血清中濃度の低い症例では，併用による上昇例が比

較的多く，これに対して単独時にすでに高値のものでは，影響を認めない例の多いことが知られた。

また 200/3 *mg*，すなわち少量の INH に PAS を併用した場合は，表 5 に示したごとく，200 *mg* 投与時とほぼ同様の傾向がみられ，単独で 0.1 *mcg/ml* 以下であつた例に上昇例が多かつた。

表 5　INH 200/3 *mg* 単独および PAS 2.5 *g* 併用時の血清中濃度比較

INH 単独時 (*mcg/ml*)	検査例数	PAS 併用時 (*mcg/ml*)			
		0.8	0.4	0.2	0.1
0.4	5	3	1	1	
0.2	3		2	1	
0.1	10		4	3	3
0.05	4		2		2
計	22	3	9	5	5

なお PAS 併用によつて，INH の血清中濃度が，長時間保持されるか否かを検討するために，併用により 4 時間後血清中濃度上昇が認められた 4 症例について，その時間的推移を追及した。

その結果，最高値ならびに 4 時間値の上昇がみられるにもかかわらず，8 時間後はいずれも血清中に INH を証明しえず，したがつて PAS 併用によつても有効濃度保持時間の延長は期待できないことを知つた。

III　INH 投与後の喀痰中濃度

次に肺病巣中の INH 濃度を推知する一方法として，喀痰中の INH 濃度を測定することを試みた。その方法は，まず喀痰を均等化し，雑菌処理を行つたのち，血清中濃度の場合と同じく生物学的定量法によつた。

喀痰の前処置は，大体阪大堂野前内科舳松伸男氏の方法に準じたが，手技の詳細は別に記述[6]している。

その概要は，喀痰にパパイン液を加えて，42°*C* において 1 時間作用せしめ，遠心上清を 100°*C*, 10 分間加熱して滅菌するのであるが，このような処置が INH および Acetyl-INH の生物学的活性に及ぼす影響を検討した結果，全く無視しうる程度であることを知りえた。

この方法を用い，肺結核患者 3 例に INH 200 *mg* を投与し，血清中および喀痰中 INH 濃度の推移を追及したところ，両者はほぼ平行しているが，その最高値を示す時間は喀痰中が幾分遅いことが知られた。しかし喀痰中 INH も，血清中とほとんど同じ時期に消失をみている。

次に喀痰中濃度と血清中濃度の比較を，まず INH 200 *mg* を 1 回に投与した 162 例について行つた結果，表 6 の成績を得た。

表 6　INH 200 *mg* 投与後の血清中および喀痰中濃度比較

4 時間後の血清中濃度 (*mcg/ml*)	2～6時間後の喀痰中濃度 (*mcg/ml*)				
	0.4	0.2	0.1	∠0.1	計
3.2		2			2 (1.2)
1.6	9	7	2	1	19(11.7)
0.8	13	25	18	4	60(37.0)
0.4	8	30	16	12	66(40.7)
0.2		6	4	5	15 (9.3)
計	30 (18.5)	70 (43.2)	40 (24.7)	22 (13.6)	162

$\frac{\text{喀痰中}}{\text{血清中}}$:— 1/1—14, 1/2—51, 1/4—62, 1/8—29, 1/16—5

すなわち INH 投与後 2 時間ないし 6 時間において喀出された喀痰中の INH 濃度は，最高が 0.4*mcg/ml* にとどまつて，約 20 % がこの濃度を示していた。かつほぼ半数は 0.2 *mcg/ml* で，他は 0.1 *mcg/ml* またはこれ以下にすぎなかつた。

また喀痰中濃度を 4 時間後の血清中濃度と比較すると，等値を示したものが 14 例にすぎないのに対し，51 例は 1/2，62 例は 1/4，さらに 34 例は 1/8 またはこれ以下であり，喀痰中の INH は血清中よりもはるかに低値のものが多かつたのである。

次に INH 200/3 *mg*，すなわち少量を 1 回に投与したのちの喀痰中濃度を，血清中濃度と比較した成績は，表 7 のごとくである。

表 7　INH 200/3 *mg* 投与後の血清中および喀痰中濃度比較

4 時間後の血清中濃度 (*mcg/ml*)	2～6 時間後の喀痰中濃度(*mcg/ml*)				
	0.4	0.2	0.1	<0.1	計
0.8			1	1	2 (3.3)
0.4	1	4	7	1	13(21.3)
0.2		3	6	5	14(23.0)
0.1			5	14	19(31.1)
<0.1				13	13(21.3)
計	1 (1.6)	7 (11.5)	19 (31.1)	34 (55.7)	61

$\frac{\text{喀痰中}}{\text{血清中}}$:— 1/1—9, 1/2—24, 1/4—12, 1/8—3

すなわち 2 ないし 6 時間後の喀痰中における INH 濃度が 0.4 *mcg/ml* を示したものは，61 例中ただ 1 例にすぎず，約 30%は 0.1 *mcg/ml*，また半数以上の症

例では喀痰中にほとんど INH を証明しえていない。なお大多数の例において，喀痰中濃度が血清中濃度よりも低値を示したことは，200 *mg* 投与時におけると，全く同様であつた。

次に少数例について，INH 300 *mg* を 1 回に投与し，このさいの血清中および喀痰中濃度を，200 *mg* 投与時のそれと比較したが，4 例中 2 例では増量によつて喀痰中濃度の上昇はきたしえなかつた。

さらに血清中濃度と同様に，喀痰中濃度もまたPAS併用によつて影響されるか否かを検討した。その結果，喀痰の場合も単独時低濃度の症例に併用時の上昇をみるものがあるが，血清中濃度における以上に，成績は区々で，PAS 併用の INH 喀痰中濃度に及ぼす影響は，一定の傾向を認めえなかつた。

以上の喀痰中 INH 濃度の検索は，肺結核病巣内の INH 濃度を推知するのが目的であつたが，われわれはまた，病巣内濃度を直接定量することをも試みた。

すなわち肺切除手術直前に INH 200 *mg* を投与し切除した病巣を，喀痰とほぼ同様の方法によつて処理したのち，INH 濃度を生物学的に定量した。

表 8 INH 200 *mg* 投与 2～6 時間後の病巣および膿汁中濃度

検査材料		検査例数	INH 濃度 (*mcg/ml*) 0.4	0.2	0.1	<0.1
切除肺	固い乾酪巣	19			1	18
	軟い乾酪巣	6	1	4	1	
寒性膿瘍内容		6		1	4	1

表 8 はこれら切除肺病巣，および本学整形外科玉井教授の好意によつて穿刺しえた寒性膿瘍内容中の，INH 濃度を示したものであるが，切除病巣中の比較的固い，すなわち軟化がみられない乾酪物質中にはほとんど INH は証明されず，19 例中 18 例までが 0.1 *mcg/ml* 以下であつた。これに対し，すでに軟化して一部膿状を呈している乾酪巣からは，6 例中 4 例が 0.2，1 例が 0.4 *mcg/ml* の INH 濃度が得られた。また寒性膿瘍 6 例中 1 例は 0.2 *mcg/ml*，4 例は 0.1 *mcg/ml* を示した。

なおこのさい同時に測定した投与 4 時間後の血清中濃度と，病巣内濃度を比較すると表 9 のごとくである。

すなわち軟化融解した乾酪巣では，喀痰の場合とほぼ同傾向が認められ，血清中濃度の 1/2 ないし 1/8 の濃度を有するものが多かつた。

以上の成績から，われわれは INH 投与後の喀痰中濃度から，病巣内，とくに軟化した乾酪巣ないし空洞内

表 9 乾酪巣中および膿汁中 INH 濃度と血清中濃度

血清中濃度 (*mcg/ml*)	固い乾酪巣 0.1	<0.1	計	軟い乾酪巣 0.2	0.1	計	結核性膿汁 0.2	0.1	<0.1	計
0.8		5	5	1	1	2		3		3
0.4		5	5	2		2	1	1	1	3
≦0.2	1	8	9							
計	1	18	19	3	1	4	1	4	1	6

の INH 濃度を推測しても，大きい誤りはなかろうと考えている。

しかしこの定量を行うためには，随時ある量の喀痰を得る症例でなければならないので，すべての患者に試みることができない難点のあることは，遺憾である。

IV 臨床成績

1. 治療効果

われわれは本研究の当初，4 種類の INH 投与方法を比較することを企てた。すなわち 1 日 200 *mg* 連日分 3 投与，1 日 200 *mg* 連日 1 日 1 回投与，1 日 600 *mg* 分 3，3 日に 1 日のみ投与，および 1 日 600 *mg* 連日分 3 投与である。そのために 215 例の肺結核患者について実験を行つたが，これらのうち 166 例は再治療例であり，かつまた硬化性病巣を主とするもの等，化学療法に対してほとんど反応しえない病型を有する症例を，約 40% 含んでいたために，治療効果比較の目的には，きわめて一部分の患者のみを用いえたにすぎなかつた。

表 10 は，初回治療例で，しかも学研分類[7]による A 滲出型，B 浸潤乾酪型および E 播種型，すなわち比較的化学療法に反応しやすい病型で，しかも非硬化壁空洞のみを有する例のみを選び，200 *mg* 連日分 3 法と 600 *mg* 連日分 3 法による X 線陰影の消失程度，空洞影の改善，および喀痰中結核菌の培養陰転率を比較した成績である。

症例がともにはなはだ少数ではあるが，前述のごとく諸条件をよく一致せしめているので，治療効果の比較には適していると考える。200 *mg* 投与群では X 線の改善率が 3 カ月で 35%，6 カ月で 69% であるのに対し 600 *mg* 群はそれぞれ 57% および 90% を示していた。また空洞についても少量群が 3 カ月以後にはほとんど改善率の増加をみないのに比して，大量群は 6 カ月後には 83% に達し，また菌陰転率に関しても 600 *mg* 群が 200 *mg* 群よりも明らかに優れた成績を示した。

なお同様に初回治療の A，B，E 型について，他の 2 つの投与法による効果を検討したが，症例数がともに

表 10 INH 投与量と臨床効果

（初回治療：滲出型，浸潤乾酪型，播種型；非硬化壁空洞）

投与法			200 mg/日 連日分 3			600 mg/日 連日分 3		
治療期間（月）			3	6	9	3	6	9
X像	全例		17	13	7	14	10	5
	改善	著明中等度	2	1	1	4	5	4
		軽度	4	8	3	4	4	1
		計	6 (35)	9 (69)	4 (57)	8 (57)	9 (90)	5 (100)
空洞	全例（ヨ）		16	11	7	17	12	7
	改善	著明中等度	3	1	1	2	2	3
		軽度	5	4	2	7	8	3
		計	8 (50)	5 (45)	3 (43)	9 (53)	10 (83)	6 (87)
結核菌	全例		17	13	7	14	10	5
	培養陰転		6 (35)	9 (69)	4 (57)	8 (57)	9 (90)	5 (100)

10 例にも満たず，一定の成績を得ることはできなかつた。しかし両者のうち，1 日 200 mg 1 回投与による治療成績が，200 mg 分 3 投与法よりも良好であつたことは，今後さらに症例を増して検討する価値のあることを示唆している。なお同様な 1 日 1 回投与法に関しては，すでに沼田氏ら[8]の報告がある。

次に再治療例について，各投与方法の効果比較を行つたが，いずれの方法によつても X 像の好転率，菌陰転率ともに悪く，その間に有意の差を見出すことができなかつた。

表 11 血清中 INH 濃度と臨床効果

（初回治療：滲出型，浸潤乾酪型，播種型；非硬化壁空洞）

投与法		200 mg/日 連日分 3		600 mg/日 連日分 3			
血清中 INH濃度 (mcg/ml)		≦0.2	0.4	≦0.2	0.4	0.8	1.6
X像	3 カ月	4/14	2/3	0/1	3/4	3/6	2/3
	6 カ月	7/11	2/2	1/1	2/2	3/4	3/3
	9 カ月	4/7			1/1	3/3	1/1
空洞	3 カ月	5/10	3/6	0/1	4/5	5/7	1/4
	6 カ月	3/9	2/2	1/1	4/4	3/3	2/4
	9 カ月	3/7			3/3	2/2	1/2
結核菌	3 カ月	0/3	0/1			2/4	2/2
	6 カ月	1/2				3/4	2/2

注：分母は例数，分子は改善または陰転例数を示す

表 11 は，前記 200 mg 連日分 3 投与と，600 mg 連日分 3 投与による，初回治療 A，B，E型を，INH 投与後の血中濃度別に治療効果を検討した成績である。

ただし表中に示した血中濃度は，200 mg 分 3 投与群では 200/3 mg 1 回投与 4 時間後の値をとり，また 600 mg 分 3 投与群では 200 mg 1 回投与後の値をとつている。

その結果，少量投与群でも 4 時間後血中濃度が 0.4 mcg/ml を保つている例では，大量投与群に匹敵する効果を得ていることが知られた。このような検討を，再治療についても行つてみたが，この場合には明らかな平行関係は得られなかつた。

なお喀痰中 INH 濃度と臨床効果との関係も，当然検討されるべきであるが，前述のごとく喀痰中 INH 濃度を定量しうる症例は，ある程度限られているため，比較に必要な例数を得ることができなかつたので，今後の研究にまつこととした。

われわれの再治療例の多くは，3 カ月～1 年間 INH 200 mg 週 2 日間歇投与を受け，ほとんど症状の好転をみなくなつた例が多いので，このうちから学研分類による F 型，すなわち重症混合型を除き，投与量を増したのちの X 像改善の状態を調べたところ，200 mg 連日投与，600 mg 連日投与ともに，3 カ月後に約 40% に好転が認められた。

また最初 200 mg 連日分 3 投与を行い，途中から 600 mg 連日に変更した例では，表 12 に示したごとく，X 像陰影は軽度ながら縮小をきたすものがあり，喀痰

表 12 INH 投与量増加による臨床効果

200 mg/日 投与期間			6カ月以内		6カ月以上		計	
200 mg/日 投与期間(月)			3	6	3	6	3	6
X線像	全例		6	2	4	3	10	5
	改善	著明	0	0	0	0	0	0
		中等度	0	0	0	0	0	0
		軽度	1	2	2	1	3	3
		計	1	2	2	1	3 (30)	3 (30)
空洞	全例(コ)		6	3	3	2	9	5
	改善	著明	1	0	0	0	1	0
		中等度	0	1	1	0	1	1
		軽度	1	1	1	0	2 (22)	1 (20)
		計						
結核菌	全例		2	2	1	1	3	3
	培養陰転		2	2	1	1	3 (100)	3 (100)

中結核菌は 3 例とも陰転をみ，かつ 200 mg 投与を 6 カ月以上継続した例からも，好転例を得ている事実は，注目を要すると考える。

INH は乾酪物質を軟化融解し，これを排除せしめる作用を有することが報告されているので，その投与量および投与方法によつて，空洞の透亮増大に差異を認めるか否かを検討した。その結果，透亮出現，透亮拡大および一たん充塞をみた空洞の再透亮をあわせて，1日 200 mg および 600 mg の前記 4 種の投与法ともに，ほとんど同数に認められ，INH の量および投与間隔に無関係と考えられた。

2. INH 耐性結核菌

Middlebrook ら[1)2)]は INH の大量投与によつて，INH 耐性菌はカタラーゼ陰性のもののみが得られると述べている。

われわれの 1日 600 mg 連日投与例中，INH 耐性菌を証明した 9 例のうち，1 例の未検例を除き，全例がカタラーゼ陰性菌株であつた。これに対して 1日 200 mg 週 2 日間歇投与を受けたのち入院した症例から，われわれが分離しえた INH 耐性菌 10 株においては 4 株のみがカタラーゼ陰性で，残りの 6 株は陽性を呈していたことは，表 13 に示す通りである。

なおすでに INH 耐性菌を証明する症例に，INH 1日 600 mg または 900 mg を連日投与して，結核菌の INH 耐性推移およびカタラーゼ活性の変動を 5～10 カ月にわたつて追及したところ，最初カタラーゼ陽性であつた 4 例中 2 例は陽性を続けたが，1 例は陰性菌を混じるようになり，他の 1 例は全くカタラーゼ陰性菌のみとなつた。また最初カタラーゼ陽性および陰性の INH 耐性菌を混合証明していた 1 例は，10 カ月後もなお同様の状態を続けていた。すなわちカタラーゼ陽性のまま INH 耐性を得た菌株の大多数は，以後の INH 大量療法中も，この性状を維持するものと考えられる。

表 13 INH 投与中に 1 mcg/ml 以上耐性を得た菌株のカタラーゼ活性

投与法	菌株数	投与期間	カタラーゼ活性		
			−	+	未検
600 mg 連日	9	4～12カ月	8	0	1
200 mg 間歇	10	4～10カ月	4	6	0

3. 副作用

INH 大量投与のさいの副作用に関して，われわれの第一内科入院症例については，血液像，肝機能，腎機能等の検索のほか，精神神経学的症状にもとくに注意した。その結果表 14 に示したような症状を認めることができた。

すなわち 33 例中 2 例に白血球減少をみたが，そのうち 1 例は INH 1日 600 mg 投与によつて，毎回確実に減少がみられるにもかかわらず，投与中止によつて数日中に回復をみ，しかも INH の代りにその誘導体，すなわちメタンスルフォン酸塩 (IHMS) 1.2 g，グルクロン酸塩 (INHG) 1.5 g，またはピルビン酸塩 (IP) 1.3 g を投与した場合には，白血球数に変化をきたさなかつたのである。すでに今泉氏[9)]により報告された症例によく一致しており，INH 誘導体の臨床的低毒性に関連して興味ある事実といいうる。

表 14　INH 大量投与による副作用
（熊本大学第一内科入院症例）

A　1日 600 *mg* 投与例……33 例中
　I 白血球減少 …… 2 例
　II 神経痛 …… 1 例
　III 精神障害（？）…… 4 例
　1. [redacted] ♀ ：16日後より幻聴，白血球減少
　　再投与により異常なし
　2. [redacted] ♂ ：1ヵ月半後より頭重，不眠，憂鬱症
　　再投与により異常なし
　3. [redacted] ♀ ：2ヵ月半後に分娩，当時より不安，
　　不眠，ヒステリー性譫妄
　4. [redacted] ♀ ：10日後より頭痛，不眠，失禁等
　　再投与により異常なし
B　1日 900 *mg* 投与例…… 4 例中
　I 白血球減少およびエオジノフィリー … 1 例
　II 末梢神経炎 …… 1 例

精神障害を疑わしめたものは 4 例であるが，表にみるごとく，うち 3 例は再投与によつても症状の再現がなく，また他の 1 例も分娩と重つているので，INH 大量投与がどの程度まで関係を有するかは疑問であろう。なお 1 日 900 *mg* 分 3 投与を行つた 4 例中にも，白血球減少を認めた 1 例があり，INH の大量投与中には血液像を常に注意する必要があると思われる。

V　INH 誘導体投与後の血清中濃度

前項に記したごとく，INH 誘導体は，臨床的に副作用の少ないことが，すでに知られているが，これら誘導体の血清中有効濃度推移が，INH そのものの場合と異なつた態度を示すか否かについて検討を加えた。

まず INH 誘導体，すなわち IHMS，INHG および IP の水溶液を，含有される INH 濃度が等しくなるように調製して，おのおのの結核菌抗酸性消失作用を比較したところ，含有 INH の同濃度液と全く等しい成績が得られた。

次に同様に含有 INH 量を等しくして，INH および 3 種の誘導体を，同一症例に順次投与し，おのおのの血中濃度推移を観察した結果，表 15 の成績を得た。

すなわち 4 例ともに，ことに INH200 *mg* または相当量の誘導体を投与した 2 例において，最高血中濃度は INH 投与後がいずれも高く，誘導体はそのいずれの場合にも，低値を示すことが知られた。また投与 8 時間後の血中有効濃度は INH 投与後よりも誘導体投与後に，多少高値を示すものもあつたが，誘導体の生体内代謝が，INH そのものよりも遷延され，血中濃度

表 15　INH および各種誘導体投与後の
INH 血清中濃度

症例	性	年令 体重	投与薬剤	投与量 (*mg*)	INH血清中濃度 (*mcg/ml*) 1時	2時	4時	6時	8時
[redacted]	♂	40 60*kg*	INH	200	1.6	1.2	0.4	0.2	0
			IHMS	400	0.8	0.8	0.4	0.2	0.1
			INHG	500	0.8	0.8	0.4	0.2	0.2
			IP	440	0.4	0.8	0.8	0.4	0.2
[redacted]	♂	23 56*kg*	INH	200	1.6	1.2	0.8	0.4	0
			IHMS	400	0.8	0.8	0.4	0.4	0.2
			INHG	500	0.8	0.4	0.4	0.2	0.2
			IP	440	0.8	0.8	0.4	0.4	0.2
[redacted]	♂	70 50*kg*	INH	200/3	0.4	0.4	0.2	0	0
			IHMS	400/3	0.2	0.4	0.2	0.2	0
			INHG	500/3	0.2	0.4	0.2	0.2	0
			IP	440/3	0.2	0.4	0.4	0.2	0.2
[redacted]	♂	21 51*kg*	INH	200/3	0.8	0.8	0.4	0.2	0
			IHMS	400/3	0.4	0.4	0.4	0.2	0
			INHG	500/3	0.2	0.4	0.2	0.2	0
			IP	440/3	0.1	0.2	0.2	0.2	0

を著しく長く維持されるのではないかという期待には，十分副いえない成績であつた。

VI　総括ならびに考案

以上われわれが行つた実験結果は，ほぼ Middlebrook ら[1] の報告に一致している。すなわち同量の INH 投与後における血中 INH 濃度推移には，相当の個体差が認められ，かつこれは患者の体重には無関係であつた。われわれは主として投与 4 時間後の血中濃度について検討し，Middlebrook らは 6 時間後のそれを取扱つているので，その比較は適当ではないが，上述の成績は彼らの報告に比して低値のものが多いといいえよう。この点は Morse ら[10] が日本人女子患者における血中 INH 濃度が欧米人のそれに比して低いとする今回の報告とも考えあわせ，人種的の差異が想像される。

われわれは 1 日 600 *mg* 分 3 投与，すなわち 1 回 200 *mg* と，現在わが国においてもつとも多く用いられているこの 3 分の 1 量の両者を内服せしめ，4 時間後の血清中 INH 濃度を比較した結果，後者において著しく低値を示し，70 % 以上の症例において，0.1 *mcg/ml* またはそれ以下にすぎないことを知つた。

しかも初回治療例のうち，化学療法に反応しやすい症例について，1 日 200 *mg* 連日分 3 投与と 600 *mg* 連日分 3 投与の両法による臨床効果を比較したところ，後者，すなわち大量投与群が X 像の改善，結核菌の陰転

ともに優れた成績を示した。さらにこれらを投与4時間後の血中INH濃度によつて検討した結果，少量投与によつても高い血中濃度を得た症例では，良好な臨床効果が認められたことを知つた。

すなわち以上の成績から，INH投与後の血清中濃度によつて，個々の症例に対する投与量を規正することは合理的といえよう。

また1日量は同じ200 *mg* であつても，これを1回に投与し，たとえ1日1回のみでも高いINH血清中濃度を得しめた場合には，臨床成績の改善をみることは予想されるところであつて，沼田氏[8]の報告およびわれわれの予備実験的成績も，本投与法が有望なことを暗示している。

血清中INH濃度を上昇せしめる一方法として，Mandelら[5]が報告したPAS等の併用に関しては，われわれの実験成績は多少趣きを異にし，個々の症例によつて区々の結果を得た。すなわちINH単独では比較的低い血中濃度にとどまる症例では，PAS併用による上昇をみるものが比較的多かつたが，すべての例について同様の効果を得るということはできなかつた。Morseら[10]の今回の報告は，日本人女子患者では全くPAS併用効果をみないとしているが，われわれはこれら両極端の報告に対し中間的な成績を得たのである。

われわれは病巣内ことに空洞内におけるINH濃度の消長を推知する一方法として，喀痰中INH濃度を定量した。その結果血中INH濃度に比して，喀痰中濃度ははるかに低値を示すものが多く，したがつて200 *mg* 分3量を1回に投与したのちには，約90%において0.1 *mcg/ml* または以下のきわめて低濃度のINHを喀痰中に証明しうるにすぎなかつた。

このように喀痰中濃度が血清中濃度に比して著明に低い理由には，おそらく病巣，ことに空洞壁の性状に関連する点が多いと考えられるが，現在までのところ一定の成績が得られていない。

われわれは喀痰中濃度を上昇せしめて，これを血清中濃度に近付けるべく，種々な処置を試みているが，Antigène méthyliqueまたは旧ツベルクリンの併用が，多少この目的にかなうことを認めている。

以上の成績から，INHの投与量としては1日200 *mg* 分3投与が少量にすぎることは明らかであると考える。われわれの行つた実験の範囲では1日600 *mg* 分3投与を行つた場合には，十分な血中濃度を得る例が多いが，その適量の決定は，個々の患者について行わねばならぬことは，前述の通りである。

このような投与量の増加には，副作用を伴うことが多く，われわれも白血球減少をみた数例を経験した。

Middlebrookら[1]はINH副作用防止のために，Pyridoxineの併用を行つているが，われわれはわが国で広く市販されている各種誘導体について，INH毒性の程度を検討し，INHによつて白血球減少をきたす症例でも，誘導体には耐えうるもののあることを知つた。

他方誘導体投与後の血清中濃度推移の検討から，誘導体の低毒性は，投与後の最高濃度が比較的低いことに基因すると想像された。ただし誘導体がINHそのものに比して，生体内における非活性化が遷延し，有効濃度維持がより長いのではないかと考えられたが，認むべき延長は得られなかつた。

Ⅶ 摘 要

INH投与後の血清中および喀痰中濃度推移を追及した結果，その値および持続は個々の症例によつて相当の開きのあること，および従来わが国にて慣用される200 *mg* 分3量では，きわめて低い血清中および喀痰中濃度にとどまる例の多いことを知つた。

他方投与量と臨床効果の関係を検討した結果，少なくとも硬化巣の少ない症例の初回治療では，1日600 *mg* 投与群が，1日200 *mg* 分3投与群よりも，明らかに優れた成績を得ることを認めた。

しかもこれら臨床的改善率は，投与後のINH濃度とほぼ平行するので，INH投与量の決定には，血清中INH濃度を指標としうると考える。

終りに臨み本報告の機会を与えられた，本会会長堂野前維摩郷先生に深謝し，シンポジアム座長貝田勝美教授に敬意を表する。また本研究は助教授徳臣晴比古博士以下熊本大学第一内科医局全員の協同によつて行われたものである。ここに記して謝意を表する。

引用文献

1) Kass, I., Russell, W.F. Jr., Heaton, A., Miyamoto, T., Middlebrook, G. & Dressler, S.H.: Ann. Int. Med., 47: 744, 1957.

2) Middlebrook, G. & Kawamori, Y.: 日本臨床結核, 15: 647, 昭31.

3) Mitchell, R.S. & Bell, J.C.: New Engl. J. Med., 257: 1066, 1957.

4) Morse, C.W., Curry, F.J., Morse, P.Z., Chambers, J.S. & Lincoln, A.F.: Tr. 15th Conf. Chemoth. Tbc. V.A.A.N., 283, 1955.

5) Mandel, W., Cohn, M.L., Russell, W.F. Jr. & Middlebrook, G.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 91: 409, 1956.

6) 河盛勇造・徳臣晴比古・岡嶋透・金井次郎・河村正一・小島武徳・調政喜：日本医事新報, -1790, 25, 昭

33.
7) 堂野前維摩郷：日本医事新報, -1770, 20, 昭33.
8) 沼田至・横田英夫・坂田原昭：結核研究の進歩, -16, 43, 昭31.
9) 今泉真澄：呼吸器診療, 12：669, 昭32.
10) Morse, W C., Rei, T.S., Roque, F.T., Christianson, C.S. &Tempel, C.W.：第33回日本結核病学会総会発表, 昭33.

シンポジアム

2. INH 大量療法

＞臨　　床＜

東京逓信病院結核科　藤田真之助

緒　　言

われわれは肺結核に対する INH 大量療法の価値を臨床的に検討するために，主としてその X 線所見および排菌状況における効果を従来の化学療法の慣用方式と比較した。なおこれに臨床症状，免疫生物学的反応等におよぼす影響を参考にし，さらに副作用について考察を加えた。

対象患者は東京逓信病院結核科およびその関係医療機関たる東京郵政局医務室，水戸逓信診療所，関東逓信病院，東京大学美甘内科，公立学校共済組合関東中央病院，飯田市立病院，山内病院，大洗海岸病院，東条病院，岡田病院，鎌倉病院，三春堂病院等に通院または入院した者，総数 444 例である。

治療方式

INH 大量療法の方式としては併用を原則とした。すなわち主として INH 0.6 *g* (12 *mg/kg*) またはその誘導体としてイソニコチン酸ヒドラジド・メタンスルフォン酸ソーダ (IHMS)，グルクロン酸ナトリウム・イソニコチニールヒドラゾン (INHG)，ピルビン酸カルシウム・イソニアゾン（IPC）それぞれ 2 *g* (40 *mg/kg*) を毎日 2～3 回分服，PAS 8～10 *g* と併用したが，一部は PAS の代りにスルフイソキサゾールまたはスルフイソミジン 2～3 *g* を用い，少数例には SM・PAS と併用，あるいは単独にも用いた。ただし SM・PAS との併用例は SM の影響を考慮して集計より除外した。大量療法例のうち，初回治療は 104 例，再治療は 149 例である。

図表 1

	治療方式	略号	例数
初回治療	1 INH0.6毎日，PAS毎日	I大毎	57
	2 INH誘導体2.0毎日，PAS毎日	誘大毎	47
	3 INH0.2～0.3毎日，PAS毎日	I普毎	75
	4 INH0.2～0.4週2日，PAS毎日	I普間	54
	5 INH・SM・PAS	I・S・P	32
	6 SM・PAS	S・P	30
再治療	7 INH0.6毎日，PAS毎日	I大毎	72
	8 INH誘導体2.0，PAS毎日	誘大毎	77

大量療法の対照例としては，INH 普通量として INH 0.2～0.3 *g* 毎日・PAS 毎日併用，INH 0.2～0.4 *g* 週 2 日・PAS 毎日併用をとつたが，さらに慣用方式として INH 週 2 日・SM 週 2 日・PAS 毎日併用および SM 週 2 日・PAS 毎日併用を加えたいずれも初回治療例総計 191 例を用いた（図表 1)。

症例の構成

対象症例の構成をみると，図表 2 に示すごとく，性別については男が多く，年令は 11～73 才で，初回治療例では 20 才台がとくに多くみられるが，再治療例では 20 才台から 50 才以上までほぼ同様の割合を占めている。

図表 2 性および年令

	年令	男	女	計
初回治療	0 ～ 19	9	25	34
	20 ～ 29	84	45	129
	30 ～ 39	52	8	60
	40 ～ 49	38	7	45
	50 ～	23	4	27
	計	206	89	295
再治療	0 ～ 19	3	1	4
	20 ～ 29	23	15	38
	30 ～ 39	31	10	41
	40 ～ 49	22	5	27
	50 ～	36	3	39
	計	115	34	149

これらの症例の X 線像における病型を学研分類によつて分けると（図表 3)，浸潤乾酪型(B）と線維乾酪型（C）が大部分を占めるが，初回治療群にはがいしてB型が多く，再治療群には C 型が多い。重症混合型(F）は初回治療群に少なく，滲出型（A）と播種型（E）はいずれの群においてもわずかである。

病変の拡りは初回治療群には広範囲のものが少なく，再治療群では一側肺をこえるものがかなりみられる（図表 4)。

空洞は初回治療群では，INH 大量および普通量毎

図表 3 病　型

		A	B	C	D	E	F
初回治療	INH大量毎日	5	37	11	—	1	3
	誘導体大量毎日	4	31	10	—	1	1
	普通量毎日	2	39	32	—	1	1
	普通量間歇	1	23	28	—	—	2
	INH・SM・PAS	3	22	6	—	—	1
	SM・PAS	1	14	11	—	—	4
再治療	INH大量毎日	1	13	47	—	—	11
	誘導体大量毎日	—	14	51	—	—	12

図表 4 病変の拡り

		1	2	3	計
初回治療	INH大量毎日	26	24	7	57
	誘導体大量毎日	19	24	4	47
	普通量毎日	25	41	9	75
	普通量間歇	20	29	5	54
	INH・SM・PAS	4	26	2	32
	SM・PAS	4	20	6	30
再治療	INH大量毎日	16	35	21	72
	誘導体大量毎日	15	37	25	77

日群に約半数にみられ，普通量間歇群には少なく，3 者および SM・PAS 群に多く，大量再治療群では約 3/5 にみられた。これらの空洞を学研分類によつて分けると（図表 5, 6），初回治療群には非硬化壁空洞が多く，再治療群には硬化壁空洞が多い。空洞の大きさについては

図表 5 空洞の性状

		非硬化壁				硬化壁			計
		a	b	c	d	x	y	z	
初回治療	INH大量毎日	6	13	1	6	3	1	1	31
	誘導体大量毎日	11	8	—	4	2	2	1	28
	普通量毎日	11	12	1	8	1	2	2	37
	普通量間歇	3	1	1	1	6	5	1	18
	INH・SM・PAS	6	5	7	1	2	3	1	25
	SM・PAS	8	2	—	4	3	1	5	23
再治療	INH大量毎日	10	3	—	1	6	18	11	49
	誘導体大量毎日	3	9	—	5	6	17	18	58

再治療群は初回治療群に比して大空洞が多くみられた。

治療前の排菌の有無は，図表 7 にみられるごとく，各群によつて異なるが，大量初回群は約 1/3，大量再治療群は 2/5 に排菌が認められた。

以上述べたごとく，各治療方式の症例は病型，病変の拡り，空洞あるいは排菌などに関してその構成がかならずしも一致していないので，主として病型別あるいは空

図表 6 空洞の大きさ

		1	2	3	計
初回治療	INH大量毎日	14	6	11	31
	誘導体大量毎日	12	12	4	28
	普通量毎日	19	13	5	37
	普通量間歇	4	9	5	18
	INH・SM・PAS	9	10	6	25
	SM・PAS	9	7	7	23
再治療	INH大量毎日	6	17	26	49
	誘導体大量毎日	16	13	29	58

図表 7 治療前排菌の有無

		菌(+)	菌(−)	不検	計
初回治療	INH大量毎日	14	38	5	57
	誘導体大量毎日	16	27	4	47
	普通量毎日	23	40	12	75
	普通量間歇	9	29	16	54
	INH・SM・PAS	22	8	2	32
	SM・PAS	11	16	3	30
再治療	INH大量毎日	23	38	11	72
	誘導体大量毎日	31	37	9	77

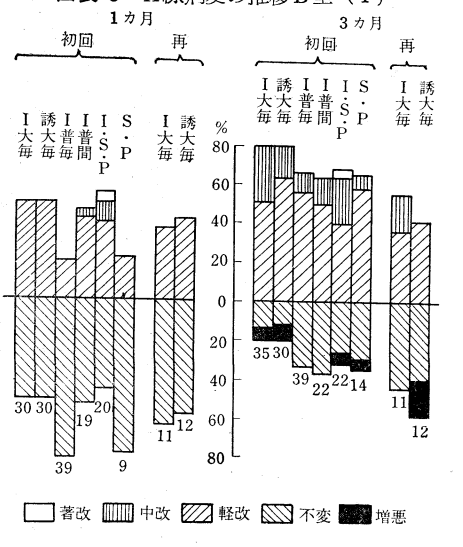
洞型別等にその効果を比較検討した。

本報告においては，昭和 33 年 4 月 20 日現在で治療開始後 9 カ月までの成績について，1 カ月，3 カ月，6 カ月および 9 カ月において治療前と比較した。臨床効果の判定は学研の経過判定基準によつた。

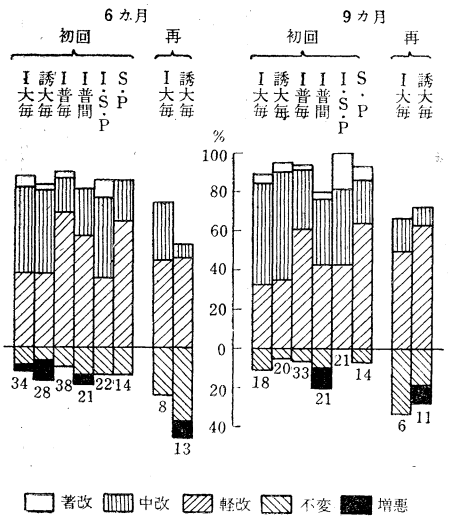
X 線病変の推移

X 線検査は背腹方向撮影，断層撮影あるいは肺尖撮影等を，治療前，治療開始後 1 カ月，3 カ月，6 カ月

図表 8 X線病変の推移B型（I）



図表 9　X線病変の推移B型（II）

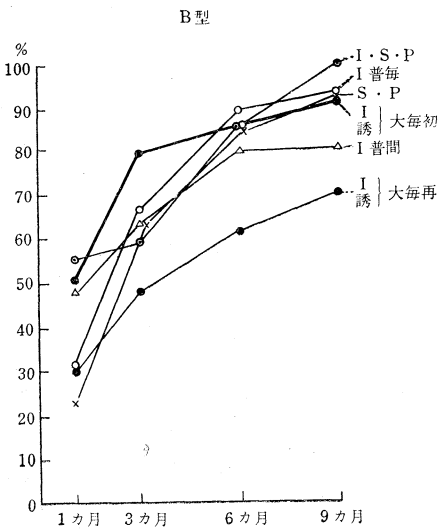


および 9 カ月に行つた。

まず例数の多い B 型について，X 線病変の推移を著明改善，中等度改善，軽度改善，不変および増悪とに分けて，治療方式別にその百分率を 1 カ月，3 カ月，6 カ月，9 カ月と図示した（図表 8, 9）。零線の上方が改善，下方が不変および増悪を示したが，各群とも月をおつて改善率は上昇する。

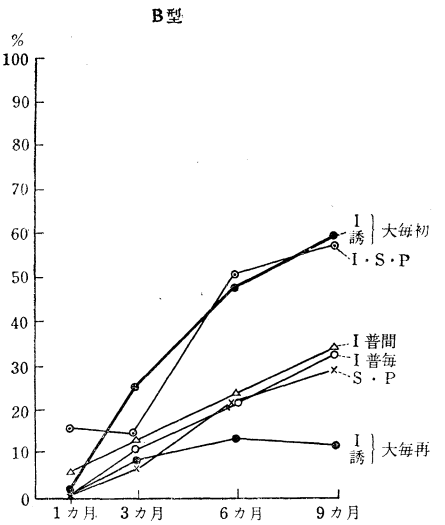
ここに大量療法における INH とその誘導体とはほぼ同じ効果を示したので，両者を一括して，改善率をカーブに表わしてみた。軽度改善以上，すなわちすべての改善をとると，大量再治療群を除いて各群ともほぼ同様の改善率を示すが（図表 10），著明および中等度改善を

図表 10　X線所見改善率
（著明・中等度および軽度改善）

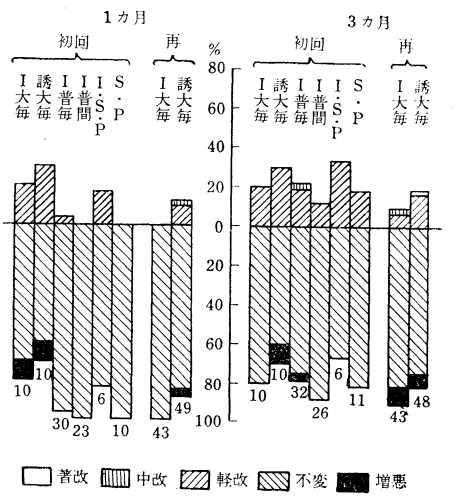


とると，INH 大量初回群は 3 者併用群とともにもつとも優れており，6 カ月で改善率約 50 %，9 カ月で 60 % 近くに達し，これを他の治療方式群と比較すると有意の差が認められる。大量再治療群の改善率は低く，軽度改善まで含めると 70 % にも達するが，著明および中等度改善のみをとると約 10 % である（図表 11）。

図表 11　X線所見改善率
（著明および中等度改善）



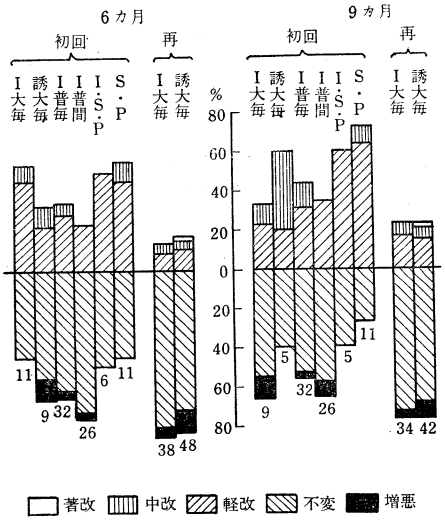
図表 12　X線病変の推移 C型（I）



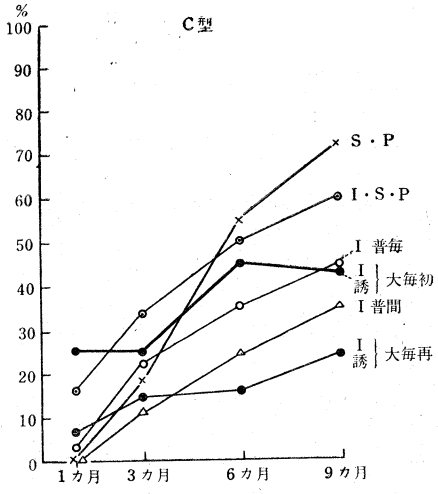
つぎに C 型については，いずれの群でも改善率が低く，改善の速度も遅い（図表 12, 13）。改善率の推移をカーブに描いてみても，軽度改善以上をとれば，6～9 カ月でかなり上昇している群もみられるが，著明および中等度改善のみをとると，いずれも低率である。大量初回群のカーブが 9 カ月でやや上昇して 21.5 % におよんでいるが，他と比較して有意の差はない（図表 14, 15）。

A 型および E 型は例数が少なく，各治療方式間の

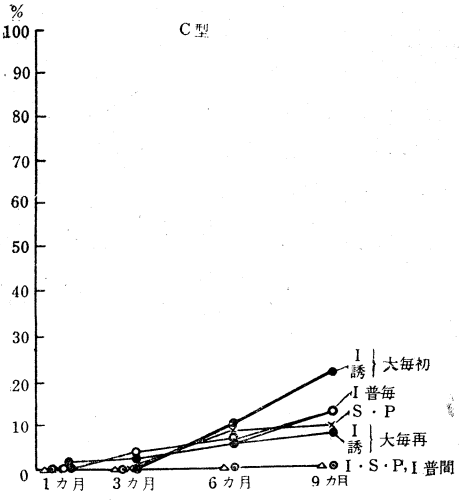
図表 13　X線病変の推移　C型（II）



図表 14　X線所見改善率
（著明・中等度および軽度改善）



図表 15　X線所見改善率
（著明および中等度改善）

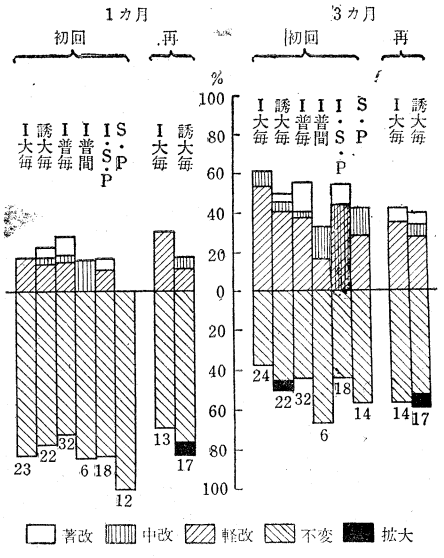


比較はできないが，その大部分は中等度ないし著明改善を示した。F 型は少数で，いずれも成績不良であるが，INH 大量療法 6～9 カ月で初回治療 3 例中 1 例，再治療 12 例中 2 例に中等度改善をみた。

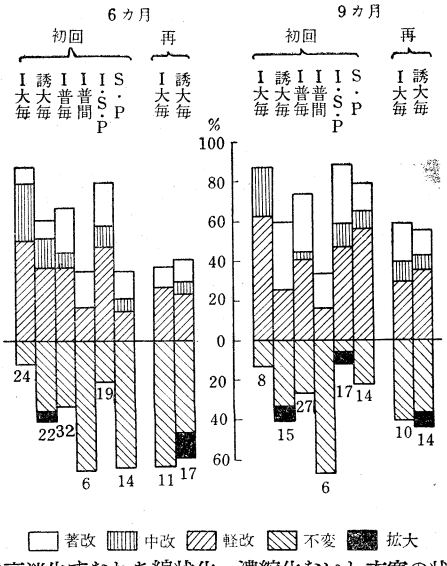
空洞の推移

空洞の推移については，初回治療では硬化壁空洞の例数が少ないので，非硬化壁空洞についてのみ治療方式別に比較検討した。線状化と濃縮化 a（直径 1 *cm* 以下になつたもの）を著明改善，濃縮化 b（直径 ½ 以下に達したが 1 *cm* 以上あるもの）を中等度改善，充塞，縮小および嚢状化を軽度改善として図示したが，各群とも月を経るごとに改善の度を増す（図表 16, 17）。

図表 16　非硬化壁空洞の推移（I）



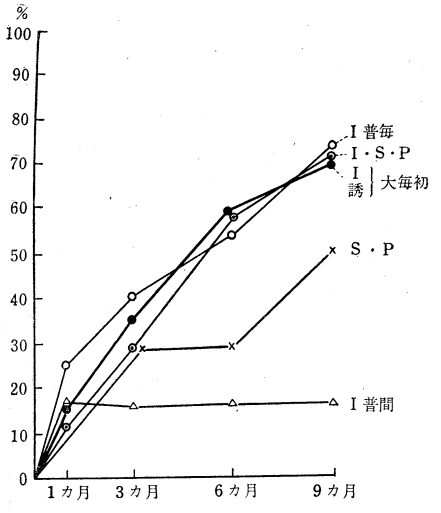
図表 17　非硬化壁空洞の推移（II）



透亮消失すなわち線状化，濃縮化ないし充塞の状態に

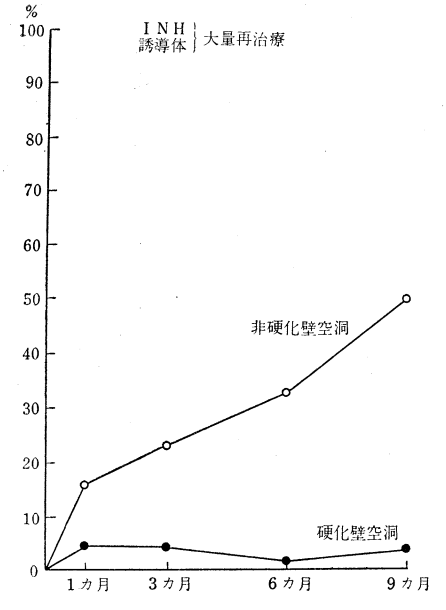
達したものを空洞閉鎖として，経過をおつて閉鎖率をカーブに描くと（図表 18），ＩＮＨ 大量初回群，ＩＮＨ

図表 18　空洞閉鎖率
初回治療・非硬化壁空洞



普通量毎日群および 3 者併用群はほぼ同じ経過を辿り，6 カ月で 50～60 %，9 カ月で 70 % 前後の閉鎖率を示す。これに対して ＩＮＨ 普通量間歇群は閉鎖率低く，ＳＭ・ＰＡＳ 併用群はその中間を占める。大量再治療群においては，非硬化壁空洞では 6 カ月で 32 %，9 カ月で 50 % の閉鎖率を示したのに対し，硬化壁空洞では 4 % 前後にしか達しない（図表 19）。

図表 19　空洞閉鎖率



空洞内容の排除について検討するために，空洞の嚢状化ないし透亮拡大をとりあげてみたが（図表 20），全空洞 269 コ中嚢状化 9 コ，透亮拡大 11 コである。非硬化壁空洞では嚢状化，透亮拡大のいずれも，ＳＭ・ＰＡＳ 群を除いて各群にみられたが，硬化壁空洞ではそのほとんどが ＩＮＨ 大量群にみられ，ことに嚢状化 4 コ

図表 20　空洞の嚢状化および透亮拡大

	非硬化壁			硬化壁			計
	拡大	嚢状化	総数	拡大	嚢状化	総数	
Ｉ・誘大量初回	1	1	49	—	2	10	4
普通量毎日	1	1	32	—	—	5	2
普通量間歇	—	1	6	1	—	12	2
ＩＮＨ・ＳＭ・ＰＡＳ	—	2	19	—	—	6	2
ＳＭ・ＰＡＳ	—	—	14	—	—	9	—
Ｉ・誘大量再	3	—	31	5	2	76	10
計	5	5	151	6	4	118	20

のすべてが大量例である。嚢状化は治療開始 6 カ月以後に多いが，3 コはすでに 3 カ月で認められた。さらに浸潤巣あるいは結核腫よりの透亮出現をみると（図表 21），たまたま ＳＭ 使用例には認められなかつたが，とくに ＩＮＨ 大量例に多いともいえない。結核腫の透亮出現の時期は区々であるが，早いものはすでに 1 カ月

図表 21　透亮出現

	浸潤巣より	結核腫より	計
Ｉ・誘大量初回	2 (104)	4 (13)	6
普通量毎日	0 (75)	4 (8)	4
普通量間歇	5 (54)	1 (3)	6
ＩＮＨ・ＳＭ・ＰＡＳ	0 (32)	0 (0)	0
ＳＭ・ＰＡＳ	0 (30)	0 (3)	0
Ｉ・誘大量再	6 (149)	2 (25)	8
計	13 (444)	11 (52)	24

で認められた例もある。以上の成績からみると乾酪物質の融解排除は ＩＮＨ 使用と関連を有するようである。

悪化例の検討

ＩＮＨ 大量療法中の悪化は，図表 22 に示すように，初回治療群では 6 例，うち 3 例は滲出性肋膜炎で，そ

図表 22　悪化例（ＩＮＨ大量）

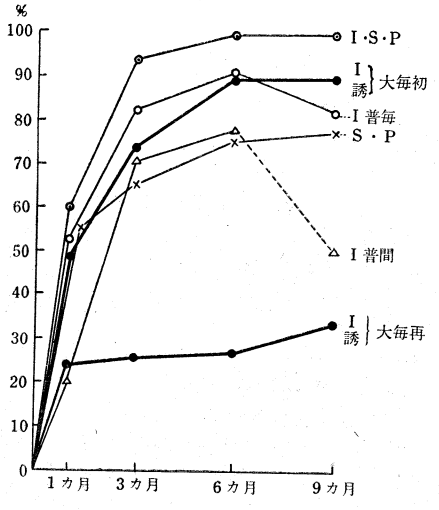
初回治療 6例（104例中）		再治療 12例（149例中）（菌(＋)8，ＩＮＨ耐性 5）	
滲出性肋膜炎	3	浸潤出現	9
（浸潤出現	1）	（空洞拡大	1）
（結核腫空洞化	1）	（空洞出現	4）
浸潤拡大	1	滲出性肋膜炎	1
透亮拡大＋浸潤出現	1	空洞拡大	1
空洞出現	1	空洞出現	1

のうち浸潤出現と結核腫空洞化をそれぞれ1例ずつ伴つているが，いずれも1カ月以内に起り，滲出液は短期間に消失している。再治療群では悪化12例で，新病巣出現が多くみられたが，空洞の出現ないし拡大を伴う例が多く，これらは排菌ないしINH耐性と関連があると思われる。

喀痰中結核菌の推移

喀痰中結核菌の塗抹（蛍光顕微鏡検査を含む），培養あるいは胃液培養は月1回，耐性検査はほぼ2カ月ごとに行つたが，塗抹および培養でいずれも陰性化したものをとつて菌陰性化率とした。その成績は図表23に示すごとく，各方式群の間に有意の差があるとはいえないが，3者併用，INH普通量毎日およびINH大量初回の各群が1カ月で50～60％，6～9カ月で80～100％の陰性化を示した。これに対して大量再治療群

図表 23　菌陰性化率の推移



では菌陰性化率が低いが，9カ月では38.1％に達している。菌陰性化率は空洞のない例が空洞のある例よりも，また空洞のなかでは，非硬化壁空洞例が硬化壁空洞例よりも高い傾向がある。

INH耐性については，耐性度が上昇するにつれて，菌のカタラーゼ反応が陰性化または減弱し，INH 10γ/cc以上ではカタラーゼ陰性のものが多くなつており，かかる菌株に動物実験による毒力の低下がみられることは諸家の報告に一致する。この関係を臨床的にみると初回治療群では菌陰性化するものが多く，INH 1～10γ/cc耐性菌は普通量間歇群2例，普通量毎日群3例，大量群4例に出現したのみであるが，普通量群ではそれぞれ1例ずつのシューブをみ，大量群では不変または軽度改善を示し増悪を認めなかつた。大量再治療群において耐性の経過を追求しえた31例について，INH耐性の変動とX線所見の増悪との関連を検討したが（図表24），高度耐性の例に増悪が少ないとはいえない。

図表 24　INH耐性の変動とX線所見の増悪（再治療例）

INH耐性	耐性例	悪化例
高度耐性不変	3	1
著明上昇	13	5
軽度上昇	3	1
不変または動揺	7	1
軽度下降	4	1
著明下降	1	0
計	31	9

臨床症状

体温，体重，赤沈，咳嗽，喀痰，食欲等におよぼす影響については，各治療方式ともそれぞれに効果が認められ，その間に著しい差をみない。ことに体温，体重および赤沈に対する効果は比較的著しく，そのなかで赤沈の正常化率をとりあげてみると，大量再治療群を除いて各群とも52～67％の値を示した。

症例

つぎにINH大量療法を行つた数例を供覧する。

症例 1　　細　○　　秀　21才 男

病型：滲出型

治療：INH 0.6 毎日・PAS 10.0 毎日
(9カ月後切除)

経過：

病変（	A_2 ）—中等度改善	（3カ月）
空洞（	Ka_2 ）—充塞	（3カ月）
結核菌（G 2，培卅）—陰性化		（1カ月）
体温（	38.8° C ）—平温化	（6日）
体重（	48.8 kg ）—増加	（2カ月）
赤沈（	60 mm ）—正常化	（3カ月）

総合判定：中等度軽快

右上葉の非硬化輪状空洞を有する滲出型病変で，空洞充塞し経過良好であるが，9カ月後のX線所見も3カ月とほぼ同様の状態なので右上葉を切除した。

症例 2　　下　○　み　○　35才 女

病型：浸潤乾酪型

治療：INHG 2.0 毎日・SI 2.0 毎日（9カ月）

経過：

病変（	B_3 ）	中等度改善（9カ月）
空洞（	Kb_3 ）	充塞（9カ月）
結核菌（G0, 培+）		陰性化（9カ月）
体温（37.5 C）		平温化（3カ月）
体重（49.5kg）		著明増加（9カ月）
赤沈（143mm）		正常化（9カ月）

総合判定：軽度軽快

主として右上葉の浸潤乾酪型病変でそのなかに直径 3.5×4.7 *cm* の大空洞を有する例で，3 カ月後 INH 耐性 10 γ/*cc* 出現したが，その後空洞充塞し，菌陰性化，治療続行中。

症例 3　　米 ○ 昭 ○ 29才 男

病型：結核腫，線維乾酪型

治療：INH 0.6 毎日・PAS 10.0 毎日（9 カ月）（再治療）

経過：

病　変（ C_1 ）—中等度改善（9 カ月）

結核腫（ T_1 ）—洞化（1 カ月）→濃縮化（9 カ月）

結核菌（ ? ）—

体　温（平　温）—平温

体　重（ 72 *kg* ）—減少（3 カ月）

赤　沈（ 2 *mm* ）—正常

総合判定：軽度軽快

右上葉の空洞化結核腫で，INH 0.2～0.3 *g* 週 2 日 1 カ年服用によつてある程度縮小し，透亮もほとんど認められなくなつたが，その後 1 年間ほとんど同じ状態をつづけた例である。INH 大量療法によつて，一たん洞化しさらに濃縮化 a の状態に達し，索状化に近くなつている。

症例 4　　八 ○ 洋 ○ 44才 女

病型：線維乾酪型（結核腫）

治療：INH 0.6 毎日・PAS 10.0 毎日（9 カ月）

経過：

病　変（ C_2 ）—軽度改善（6 カ月）

結核腫（ T_3 ）—洞化（1 カ月）後やや縮小（6 カ月）

結核菌（G 0，培+）—陰性化（1 カ月）

体　温（平　温）—平　温

体　重（ 46.0 *kg* ）—増　加（4 カ月）

赤　沈（ 16 *mm* ）—正常化（9 カ月）

総合判定：軽度軽快

右下葉 S_6 の直径 2.8×4.3 *cm* の大きな結核腫で 1 カ月で少しく透亮出現して縮小しはじめ，6 カ月で直径 1.8×3.5 *cm* に達した。9 カ月でも同じ状態で治療続行中。

症例 5　　土 ○ 盛 ○ 43才 男

病型：浸潤乾酪型

治療：IPC 2.0 毎日・PAS 8.0 毎日（9 カ月）

経過：

病　変（ B_1 ）—増悪（5 カ月）→不変（6 カ月）

空　洞（ Kd_1 ）—透亮拡大（3 カ月）→嚢状化（9 カ月）

結核菌（G 0，培−）—陰　性

体　温（平　温）—平　温

体　重（ 53 *kg* ）—不　変

赤　沈（ 5 *mm* ）—正　常

総合判定：一時悪化後不変

左上葉肺尖部の浸潤乾酪型病変で，直径 3.2×4.0 *cm* の大きな結核腫様陰影に少しく透亮がみえる例。治療 3 カ月で透亮著しく拡大，5 カ月後左肺中野から下野にかけてシュープがみられたが，浸潤は短期間に消失し，治療 9 カ月後の X 線写真では，一部に乾酪物質を残して嚢状化している。

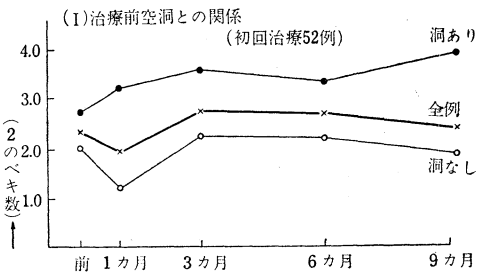
免疫生物学的反応

INH 大量療法の免疫生物学的反応におよぼす影響をみる一端として，ツ反応，Middlebrook-Dubos 赤血球凝集反応および血漿蛋白分劃を，1 カ月，3 カ月，6 カ月および 9 カ月と経過をおつて測定した。

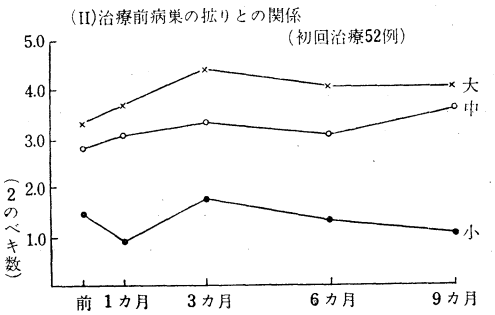
まずツ反応は大量初回例 44 例において，発赤の長径と短径の平均をとり，全例の平均値の推移をみたが，その間に有意の差は認められなかつた。したがつてツ反応は INH 大量療法によつて一定の変化を示さないと考えられる。

つぎに Middlebrook-Dubos 反応については，初回治療 52 例および再治療 68 例において凝集価を測定し，治療前の病型，病変の拡り，あるいは空洞の有無等について，凝集価の平均値の変動をみたが，一定の変化を示さなかつた。図表 25，26 には，初回治療例において，

図表 25　Middlebrook 赤血球凝集反応の推移（平均値）



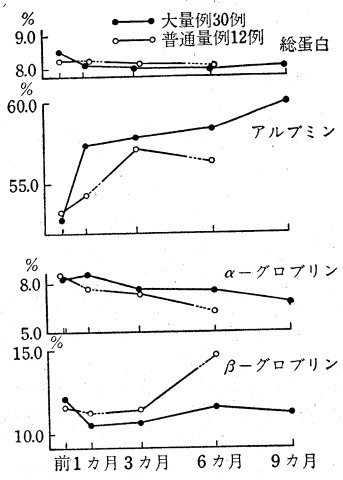
図表 26　Middlebrook 赤血球凝集反応の推移（平均値）



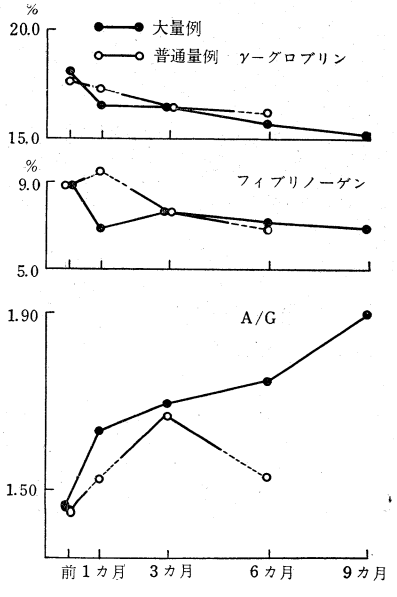
治療前の空洞の有無および病変の拡りとの関係を示した。

血漿蛋白質は大量初回例 30 例と普通量初回例 12 例について，Tiselius 電気泳動装置を用いて測定した。治療前の血漿蛋白像は，大量群と普通量群との間に著しい差のある分劃はなく，正常値に対してはアルブミンの減少，α- グロブリンおよびフィブリノーゲンの増加が目立つ。γ- グロブリンもやや増加しており，したがつて A/G もやや低下している。治療前正常値と差のある分劃は治療によつて急速に正常値への復帰を示し，3 カ月で両群ともほぼ正常値に戻つており，その経過は両群の間にほとんど差が認められない（図表 27，28）。普通量

図表 27　血漿蛋白像の推移（I）



図表 28　血漿蛋白像の推移（II）



群は B 型が大部分を占めるので，大量群から B 型で病変の拡りが普通量群とほぼ等しい例を任意に抽出して両群を比較してみても，両者はほとんど一致した経過を示している。すなわち血漿蛋白像の変動については，大量群と普通量群との間に差は全くないといつてよいと思われる。

副　作　用

INH 大量療法において なんらかの副作用を認めたものは，図表 29 にみるごとく，総数 253 例中 80 例 87 件で，うち副作用のための中止例は 10 例である。副作用の内訳は胃腸障害がもつとも多く，ついで神経系障害，出血傾向，発熱の順である。胃腸障害では食欲不振ついで悪心，嘔吐が多く，胃重感や胃部膨満感等がこれについでいる。胃腸障害の一部は PAS によるものが含まれているかもしれないが，明らかに PAS の副

図表 29　副作用（253 例中 80 例）

1）胃腸障害	49	(19.4 %)			
食欲不振	21		むねやけ	1	
悪心嘔吐	11		便　秘	1	
胃重感	8		軟　便	1	
胃部膨満感	5		黄　疸	1	
2）神経系障害	24	(9.4 %)			
嗜　眠	7		めまい	1	
しびれ感（手・足・顔・舌）	6		倦怠感	1	
頭重感	3		妄　想	1	
不　眠	1		帯状疱疹	4	
3）出血傾向	13	(5.1 %)			
血　痰	9		喀　血	4	
4）発　熱	1	(0.4 %)			

作用と思われるものは除外した。黄疸は 1 例で，一時 INH 中止後軽快，再使用で異常を認めなかつた。神経系障害では嗜眠を訴えるものや，知覚異常が多く，胸部の帯状疱疹が 4 例，妄想を訴えたものが 1 例あつた。血痰ないし喀血は普通量群でもみられるが，大量群の喀血 4 例はいずれも硬化壁大空洞を有するものであつた。

図表 30　副　作　用（薬剤別）

	副作用 / 薬剤	胃腸障害	神経系障害	出血性傾向	発熱	計	全例	%
初回治療	INH	7	3	4	1	15	57	26.3
	誘導体	16	2	1	0	19	47	40.4
	小　計	23	5	5	1	34	104	32.7
再治療	INH	13	8	5	0	26	72	36.1
	誘導体	13	11	3	0	27	77	35.0
	小　計	26	19	8	0	53	149	36.3
計		49	24	13	1	87	253	34.3

副作用の発現を INH 0.6 g と誘導体 2 g について比較すると，その間に頻度の著しい差をみない。また初回治療群と再治療群との間にもほとんど差がない（図表 30)。副作用発現までの期間については，治療開始後 1 カ月以内に発現するものが多いが，6～9 カ月でもある程度みられる（図表 31)。

図表 31 副作用発現までの期間

副作用＼期間	～1カ月	～3カ月	～6カ月	～9カ月	計
胃腸障害	32	7	4	6	49
神経系障害	12	7	1	4	24
出血性傾向	6	4	3	0	13
発熱	1	0	0	0	1
計	51	18	8	10	87

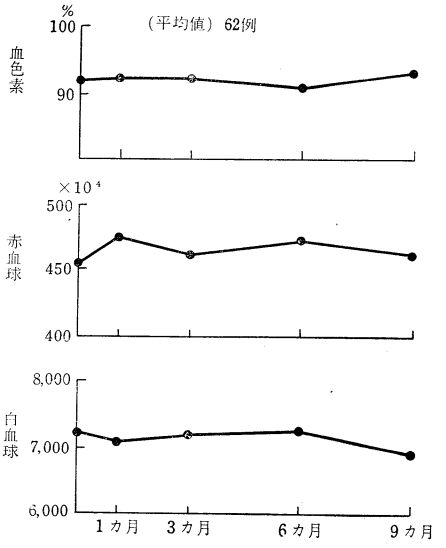
副作用発現後の経過は 61 例 65 件は軽快，17 例 17 件は不変である。軽快例のうち 28 例は INH 大量を維持し，5 例は減量，27 例にビタミン B_6 使用，2 例はパントテン酸カルシウムを用いた。不変例のうち 10 例は，前述のごとく，INH 治療を中止したが，その内訳は胃腸障害 4，血痰ないし喀血 3，神経系障害 2 および発熱 1 である。

胃腸および神経系障害に対するビタミン B_6 の効果は 34 例中 28 例に有効で，ことに 11 例には著効があつた。副作用防止の目的で最初からビタミン B_6 を用いたのは 6 例で，そのうち 3 例に副作用をみたが，いずれも一過性であつた。なお副作用の治療ないし予防にはビタミン B_6 1 日量 30～50 *mg* 以上を要するようである。パントテン酸は副作用に対して有効の場合がみられるが，なお例数が少なく，今後の検討を要する。

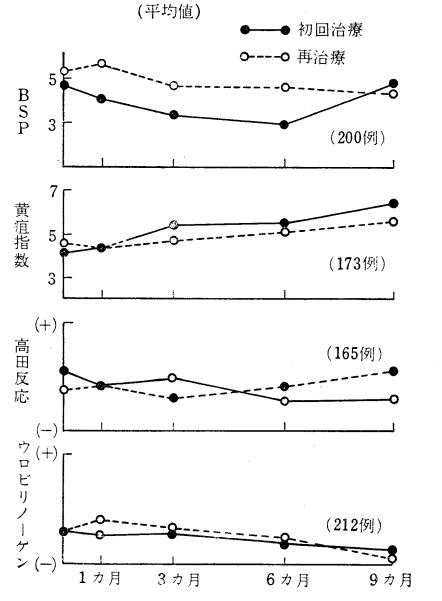
血液所見については，血色素量，赤血球数および白血球数を測定したが，治療前の白血球増多，貧血等の異常所見は早期に回復する傾向があり，9 カ月まで検査した 62 例の平均値をみると，ほとんど不変である（図表 32)。なお治療中 4,500 の白血球減少を 1 例認めたが，とくに血液像の異常による中止例はなかつた。

肝機能検査としては，BSP 試験（30 分法)，血清の黄疸指数および高田反応，尿中ウロビリノーゲン等の検査を 1～3 カ月ごとに行つたが，その平均値は著しい変動を示さない（図表 33)。なお BSP 値 20 以上を示したもの 200 例中 7 例，黄疸指数 10 以上に達したもの 173 例中 7 例，高田反応（＋）以上になつたもの 165 例中 5 例，ウロビリノーゲン（＋）以上を示したもの 212 例中 9 例あつたが，多くは一過性の変化であつた。4 検査法のすべてにおいて増悪の傾向を示したのは 2 例のみであり，しかも 1 例は一過性の変化で，他の 1 例は最初から BSP 値が高かつたものである。

図表 32 血液像の推移



図表 33 肝機能の推移



したがつて INH 大量療法においては著しい肝機能障害は認められないといつてよいであろう。また尿蛋白検査においてもとくに変化を認めなかつた。

結　語

以上述べたごとく，INH 大量療法は，初回治療によれば浸潤乾酪型，非硬化壁空洞においては，X 線所見の改善，空洞の閉鎖からみて，INH・SM・PAS 3 者併用療法とほぼ同様の効果を示すが，線維乾酪型，硬化壁空洞では，いずれの方式でも，あまり効果があがらない。なお INH 普通量毎日法もかなりの成績をあげることができるが，INH 普通量間歇群の成績は劣る。

大量再治療群の成績はかんばしくないが，病型によつてはある程度効果が認められる。

したがつて INH 大量療法は著しい副作用もなく，用いうる有効な化学療法の一方式といえよう。ただし以上は治療 9 カ月までの成績で，なお今後の経過を観察する必要がある。またわれわれの試みた方式は主として PAS 併用であるので，INH 単独大量療法，3 者併用等における INH 大量使用も検討を要する問題である。

終りに臨み，本報告の機会を与えられた会長堂野前教授および座長貝田教授に厚い感謝を捧げる。さらに御助言を賜わつた慶大五味助教授，共同研究者たる東京逓信病院結核科の諸兄ならびに御協力いただいた関係医療機関の各位に心から感謝する。

なお本研究は主として郵政省特別研究費によつて行われた。付記して謝意を表する。

シンポジアム

2. INH 大量療法

病　　理

九州大学結核研究所（指導　貝田勝美教授）　田　中　健　蔵

はじめに

肺結核病巣に対する INH の影響に関し，現在広く行われている慣用投与法がはたして十分であるか，あるいはより大量投与したさい，慣用法との間にその効果に差があるかに関して病理学的に検討するのが本研究の主な目的である。

INH の効果は，もちろんその静菌作用に第一義的意義のあるのは当然であるが，人の結核病巣への影響を検討するさいには，これとともに生体への影響も考慮されねばならない。すなわち，病巣の治癒は Host-Parasite-Drug の相互が関連しあいつつ，病巣という炎症の場において，宿主である生体の反応により種々の形態学的表現をとるものと考えられる。

臨床的に検討されている乾酪物質の融解排除や，空洞治癒の実態と，その機序，頻度等に関し，あるいは INH にやや特異的とされている病理学的所見が大量投与によりさらに強調されて，慣用法との間になんらかの差異があるかに関し，SM，PAS 併用あるいは 3 者併用との対比検討をも含めて，結核病巣の融解排除に重点をおいて検討を行つた。

研究材料ならびに研究方法

INH 大量療法を施行した症例は初回治療例 80 例，過去に SM 未使用の再治療例 127 例（INH 慣用投与法より INH 大量療法にきり換えた症例が多い）計 207 例で，病巣の拡りは学研分類の 2 以下，中等症以下の症例を対照とし，INH を 0.6～0.9 *g*（10～18 *mg/kg*）連日投与し，多くは PAS 10 *g* 併用であるが，一部に INH 単独の症例もあり，また SM との併用例も少数含まれている。

INH 誘導体として IHMS，INHG，IPC を 2～3 *g* 投与した症例も多いが，これらの臨床経過ならびに切除肺病巣の所見は INH の場合とほとんど差異を認めないので，一括して大量症例として検討した。

本研究にあたり，表 1 のごとく九州全域の諸病院，療養所の多大の御協力をいただいたことを本紙面をかりて衷心より感謝する。

表 1 協 力 施 設

鹿大内山外科	国立佐賀療養所
九電病院	日赤今津療養所
東京逓信病院	日赤錦江療院
結核予防会福岡県支部	下関厚生病院
門司鉄道病院	新別府病院
早岐鉄道病院	国立療養所屋形原病院
八幡製鉄翠松園	国立療養所福寿園
九州中央病院	国立療養所清光園
福岡県立嘉穂療養所	国立療養所銀水園
大分県立三重療養所	国立療養所再春荘
国立福岡療養所	国立療養所石垣原病院
国立別府病院	大島鉱業所病院
国立宮崎療養所	大分農民療養所
国立赤江療養所	桜島療養所
国立加治木療養所	有田共立病院

表 2　INH 大量切除例分類（105 例）

	初発 79 例				再発 26 例							
	初回		継続		初回				再治療			
化療期間	単独	併用	単独	併用	初回 単独	初回 併用	継続 単独	継続 併用	初回 単独	初回 併用	継続 単独	継続 併用
～3 カ月	2	0	6	11	2	1	0	2	0	0	0	1
～6 カ月	10	4	0	16	1	0	0	5	0	0	0	3
～9 カ月	12	9	0	6	1	1	0	4	0	1	0	3
～11 カ月	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
小　計	24	16	6	33	4	2	0	11	0	1	0	8
計	40		39		17				9			

切除された症例は表 2 のごとく 105 例で，多く 3～9 カ月大量療法後の切除例であり，40 例は初回大量例

で，初回治療例中 INH 慣用法より大量療法にきり換えた症例（以下継続症例と略）は 39 例である。

なお大量療法例の対照として，結核切除肺 700 例中より，術前 1 つの方式の化学療法を規則正しく行つた症例を選び SM，PAS 併用 80 例，INH，PAS 併用慣用法 145 例，3 者併用 63 例を対照とした。

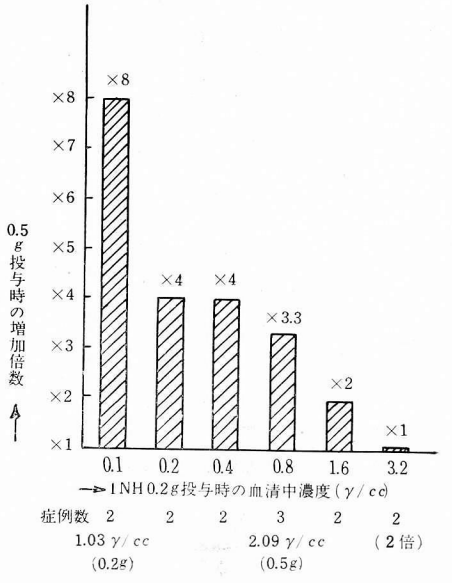
これらの切除肺について，病巣の立体的復構図を作製して病理形態学的検討を行うとともに，組織化学的，生化学的に後述するごとき 2，3 の検討を行い，また病巣内結核菌の検索を培養ならびに蛍光顕微鏡法によつて行い，術前臨床所見と対比するとともに，2，3 の実験をも併わせ行つて，SM，PAS 併用，3 者併用ならびに INH，PAS 慣行法との対比検討を行うとともに，乾酪物質の軟化融解に関する検討を行つた。

研究成績

INH 大量療法の検討には，1 つの指標として INH の血中濃度の検索がなされねばならないが，この点に関しては，河盛教授が広範な研究をされている。

われわれの研究所においても，篠田が INH の血中濃度の生物学的測定を行つているが，0.2 g 1 回投与時に比し，0.5 g 1 回投与のさいは，4 時間後の血中濃度は平均 1.03 *mcg/ml* より 2.09 *mcg/ml* に増加し（図 1），0.2 g 投与時低濃度の症例では，血中濃度の増加が 8 倍に及ぶものがあり，また血中濃度が 0.4 *mcg/ml* 以上の症例の X 線学的改善度がよい。

図 1 INH 0.5 g 投与 4 時間後の血清中活性濃度の増加倍数（INH 0.2 g 投与時と対比）



まず大量療法後の切除例の 2，3 の症例を示すと，

第 1 例（28 才，男子）

化学療法開始前左 S^{1+2} に B_1 Ka_2 の陰影があり（図 2，3）INH 0.8 g，PAS 10 g の併用を行い，大量 4 カ月後に浸潤型陰影はかなり消失し，9 カ月後には透亮像は索状化し（図 4），切除肺では図 5 のごとく遺残病巣は米粒大の瘢痕前期空洞で，周囲に 3 コの大豆大にいたる気腫性嚢胞を形成し，組織学的には図 6 のごとく内容は膿性で壁にはほとんど結核性肉芽は認められず，非特異性肉芽の増生が著明であつた。

図 2

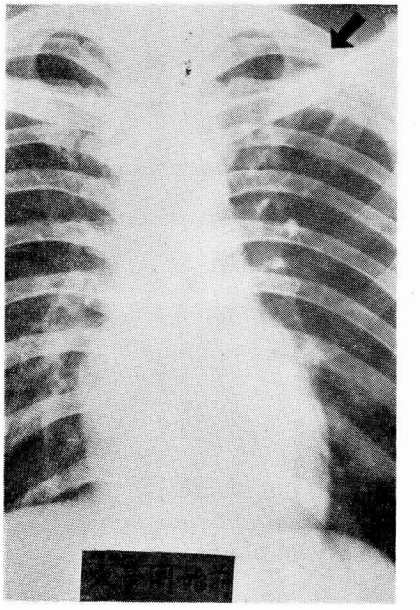


図 3

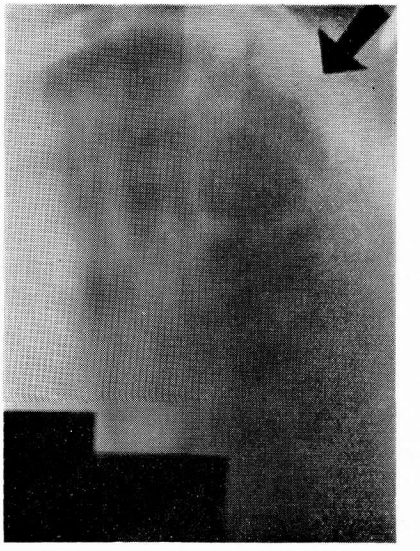


図 4

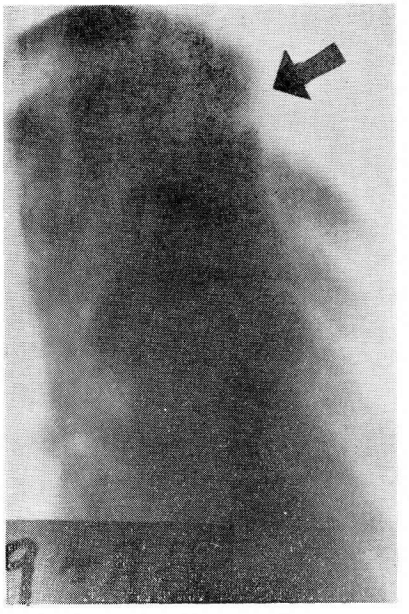


図 5



第 2 例 (28才, 女子)

本例は切除時まで透亮像が存在した例であるが, 化学療法開始時, 左 S^{1+2} に $B_1 Kb_1$ の陰影が存在し, 大量 8 カ月後に透亮像はやや縮小し, 周焦炎が消褪した例で (図7), 切除肺では図 8 のごとく空洞の壊死層は非常にうすく, 被膜の血管新生が著明であり (図9), 周焦炎は全く消褪していた。

第 3 例 (29才, 男子)

化学療法開始時, 右 S^1, S^2 にわずかに透亮像の認められる $B_1 Kd_1$ の陰影が存在し (図10), 大量 9 カ

図 6

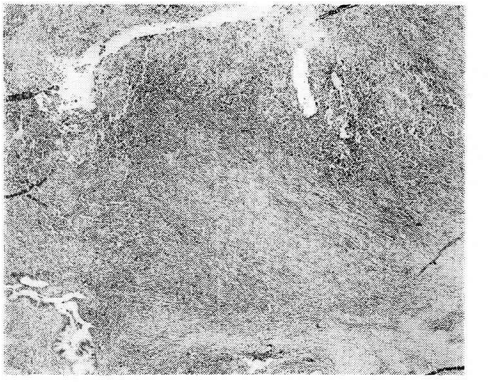


図 7

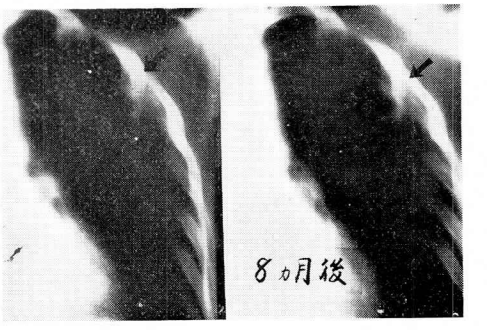


図 8

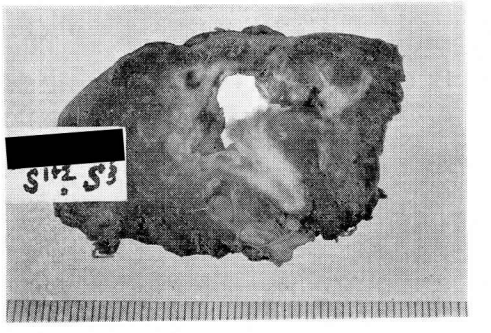
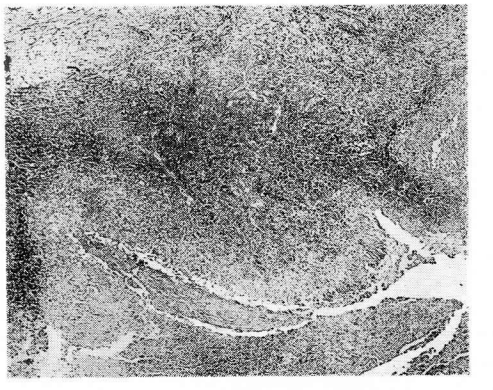


図 9



月後に透亮像が著明に拡大し，乾酪物質の融解排除が著明な症例であるが（図11），切除肺では図 12 のごとき崩壊空洞で，その被膜形成は著明ではなく，周焦炎もほとんどないが，一部にいわゆる漸進型の進展像を認める例であつた（図 13）。

図 10

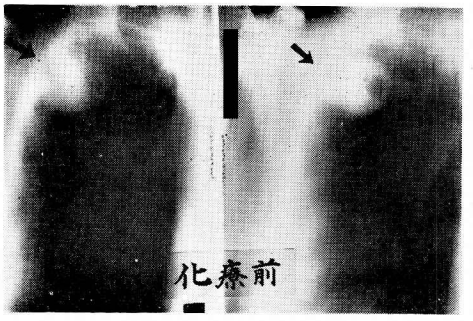


図 11

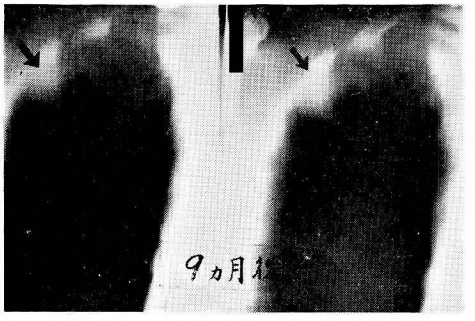
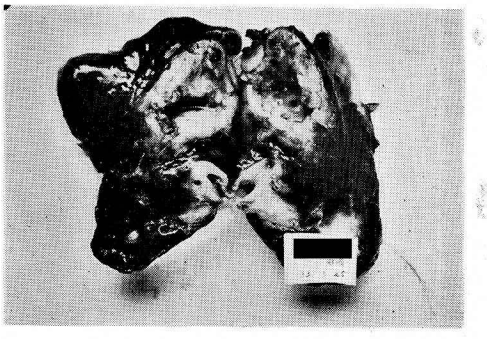


図 12



以上いずれの症例においても，周焦炎の消褪は著明であり，空洞以外に遺残する乾酪巣が小さいものまで崩壊の著明なものもあつた。

〔I〕 空洞について

空洞の形態には，ほぼ完全に浄化あるいは瘢痕化したものより乾酪層の厚いものまで，あるいは Kd 型空洞で内腔の拡大したものもある。

図 13

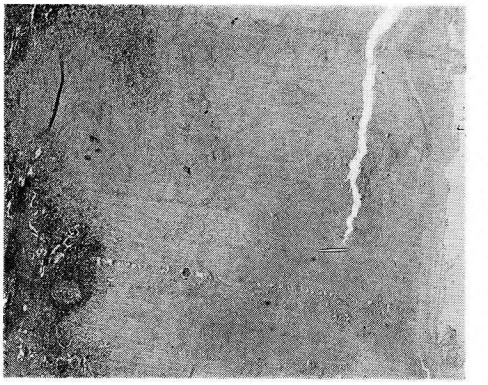


表 3 空洞の分類

a	硬壁空洞	乾酪層の厚いもの
		乾酪層の薄いもの
b	被包乾酪巣崩壊空洞	
c	充実空洞	
d	浄化前期空洞	治癒傾向著明なもの
e	浄化空洞	
f	瘢痕前期空洞	
g	痕瘢	

表 4 空洞浄化ならびに瘢痕化の分類

浄化前期空洞	a	大部分は浄化し乾酪巣のほとんどないもの
	b	大部分は浄化し結核性肉芽の一部に残存するもの
	c	壁の一部に結核結節の遺残するもの
浄化	a	肉眼的には浄化して，組織学的に壊死層のわずかに残存するもの
	b	組織学的に結核性肉芽のわずかに残存するもの
	c	組織学的に壊死層ならびに結核性肉芽の全く認められないもの（上皮再生を欠くものとあるものとがある）
瘢痕前期空洞	:	帽針頭大以下の壊死巣の遺残するもの
	a	組織学的に接合部の狭窄を認めるもの
	b	組織学的に接合部の閉鎖を認めるもの
瘢痕	a	組織学的にわずかに壊死巣あるいは結核性肉芽の遺残するもの
	b	組織学的に全く壊死巣を認めないもの

浄化ならびに瘢痕には蛍光法によつて結核菌を認めない

空洞を表 3 のごとく，硬壁空洞，被包乾酪巣の崩壊空洞，充実空洞，浄化前期空洞，浄化空洞，瘢痕前期空洞，瘢痕に分ち，さらに治癒の著明な空洞を表 4 のごとく分類した。浄化ならびに瘢痕化例においてはもちろん蛍光法により結核菌を認めないものである。

空洞の治癒の著明な症例の 2，3 をさらに例示すれば，

第4 例（32才，男子）

化学療法開始時，左 S^{1+2} に Kx_3 の巨大空洞があり（図 14），大量 3 カ月，6 カ月後には壁の陰影は非常に菲薄となり（図 15，16），洞門結合も著明に消褪し，切除肺では空洞壁は菲薄で光沢を有して，肉眼的に乾酪物質を認めず（図 17），組織学的に一部にわずかに粟粒大の乾酪物質が壁に付着し（図 18），他の部の壁は膠原化して上皮性被覆を欠き，上述乾酪物質中には蛍光法により菌を認めなかつた。

図 14



図 15

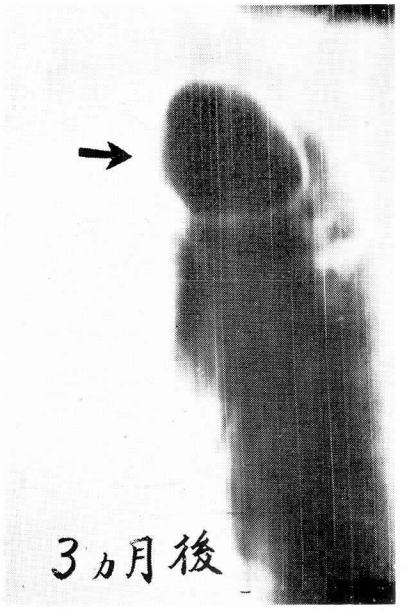


図 16

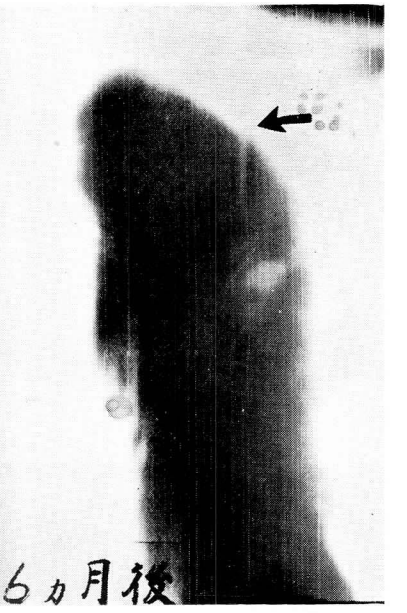


図 17

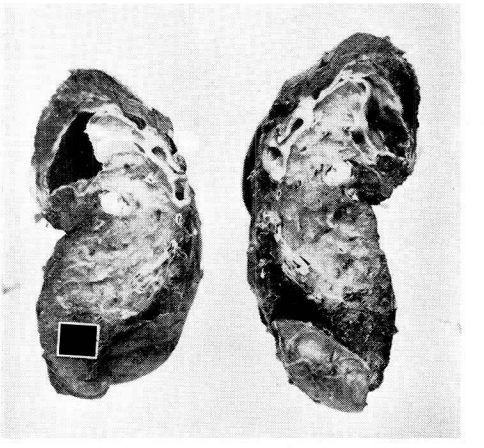
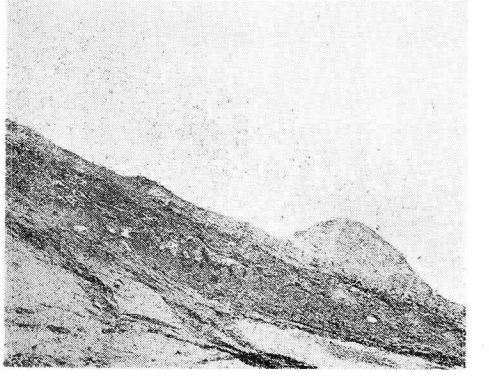


図 18



その他大量療法 8 ヵ月で浄化前期空洞となつた例（図 19）や，大量療法 7 ヵ月で石灰粒を残す瘢痕前期空洞（図 20）となつた例や，わずかに結核性肉芽の遺残する瘢痕を認める例（図 21）もあつた。

しかしながら，乾酪物質はかなり遺残し，あるいは充実空洞となつた例や，結核腫様崩壊空洞の洞形成が接合部のみに認められる例もあつた。

空洞の組織学的所見を検討すると，硬壁空洞の壊死層は一般に薄く（図 9），あるいは浄化し（図 22）あるいは浄化した壁に石灰粒の遺残を認める例もあつたが，一方厚い乾酪層が残存し，また被膜をこえて乾酪性炎が周辺へ拡大し，周焦炎を認める例もあつた。

空洞の治癒の著明な例の頻度は 89 例中 11 例（12.3 %）で（表 5），他の化学療法の 1 年以内の切除例に比し，やや頻度が高いようである。

図 19

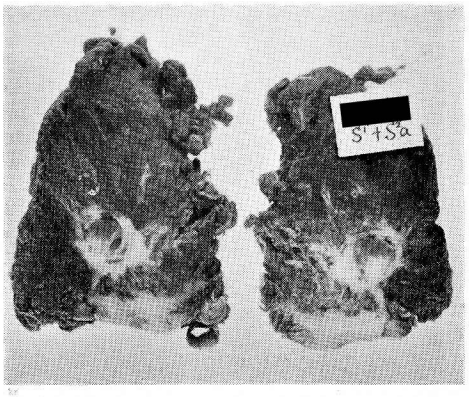


図 20

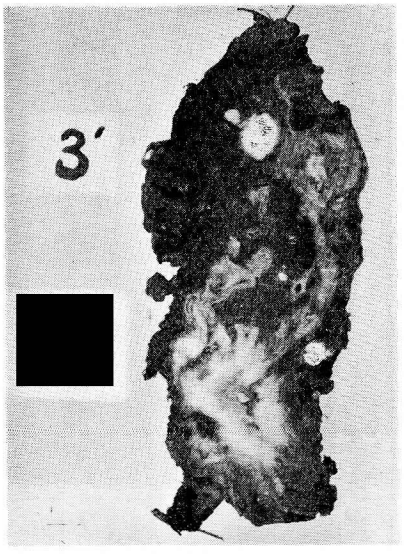


図 21



図 22

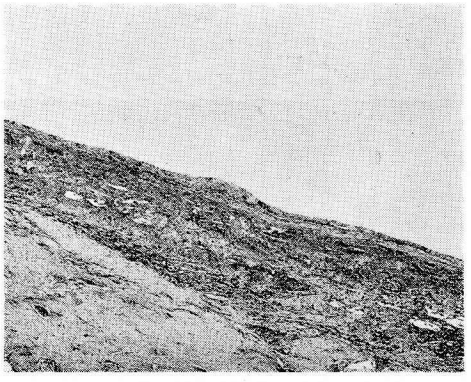


表 5 化学療法の種類別にみた空洞の分類
（1年以下の化療例）

化療の種類		INH 大量	INH + PAS	SM PAS INH	SM + PAS	SM PAS + INH PAS	計
治らなかつたもの		78	67	40	47	19	251
治癒著明なもの	浄化前期・浄化	7	4	3	1	0	15
	瘢痕前期・瘢痕	4	3	2	1	5	15
	計 ( ) は %	11 (12.3)	7 (9.4)	5 (11)	2 (4.1)	5 (20.8)	30 (10.6)
計		89	74	45	49	24	281

空洞の治癒には，もちろん化学療法開始前の組織学的，生化学的病巣構築や，接合部，誘導気管枝の所見や，肋膜を含めた空洞周囲の病変が，結核菌の薬剤感受性，免疫を含めた全身状態等とともに，種々の Back Ground Factor に関連することはもちろんであるが，大量症例では乾酪物質の排除の著明な例も多い。INH と乾酪物質融解との関連性に関しては後述する。

空洞気管枝接合部の所見を他の化学療法と対比検討すると，各化学療法群において，ほぼ 80 % 前後に狭窄を

認め，大量 4～9 カ月例の最低次灌注気管枝について，その部の性状をみても，その部が浮腫性で毛細血管の新生充血の著明な例や，非特異性肉芽による狭窄を認める例もあるが，表 6 のごとく，その頻度には他の化学療法との間に著差を認めなかつた。

空洞気管枝接合部の空洞壁の化生上皮再生の頻度は表 7 のごとく，INH 大量 40 例中 9 例 (22.5%) で，他化学療法群との間に著差はなかつた。

表 6　空洞気管枝接合部の性状（最低次灌注気管枝）（4～9 カ月化療例）

接合部の性状	INH 大量	INH PAS	SM INH PAS	SM PAS
器質的閉鎖	1(4.7)	1(8.3)		
非特異肉芽化	10(47.6)	6(50.0)	3(33.3)	1(11.1)
乾酪性炎	6	2	1	4
結核性肉芽	2	3	5	3
乾酪栓閉塞	2			1
計	21	12	9	9

（ ）内は %

表 7　気管枝接合部空洞壁の化生上皮再生（4～9 カ月化療例）

有無＼化療		INH 大量	PAS + INH	SM + PAS + INH	SM + PAS	SM + PAS → INH + PAS
上皮侵入	+	9 22.5%	7 23.3%	4 21.0%	4 26.6%	4 18.1%
	−	31	23	15	11	18
計		40	30	19	15	22

空洞灌注気管枝の病変は，その気管枝が灌注する空洞の性状によりもちろん差異があり，INH 大量 6.1 カ月以上の 41 例についてみると，著明な乾酪性炎を認める場合，あるいは巨細胞，変形した類上皮細胞の遺残と，著明な円形細胞浸潤を伴う狭窄を認める場合（図 23），あるいはリンパ球，プラスマ細胞浸潤を伴う狭窄を認める場合（図 24）等があり，その最低次灌注気管枝の 36.5 % になんらかの結核性炎の遺残を認めた。

4～9 カ月化学療法群について，空洞の最低次灌注気管枝の性状を検討すると，表 8 のごとく，INH 大量

図 23

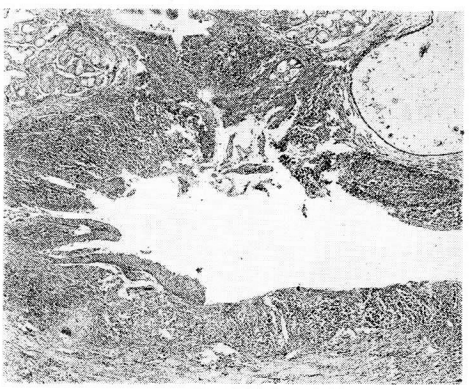


図 24

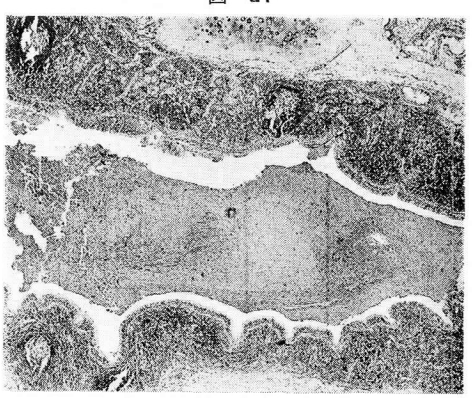


表 8　空洞の灌注気管枝（最低次気管枝）（4～9 カ月化療例）

病変＼化療	例	結核性炎 例	乾酪性	浸潤結節	なおり	慢性気管枝炎 例	L +	L ++	L +++	著変なし
INH 大量	39	14 35.8%	4	5	5	22 56.4%	14	4	4	3 7.8%
INH (0.2) + PAS	26	8 30.7%	2	4	2	18 69.2%	8	6	4	2 7.6%
SM INH PAS	15	7 46.6%	1	4	2	7 46.6%	4	1	2	1 6.6%
SM + PAS	18	10 55.5%	3	5	2	8 44.4%	6	1	1	

注：なおりとは巨細胞，類上皮細胞の遺残を認めるもの；L はリンパ球浸潤

例では 39 例中 14 例（35.8％）になんらかの結核性炎の遺残を認めるが，著明な乾酪性炎は 4 例（10％）であつた。

このさい慢性炎症所見として，リンパ球，プラスマ細胞等の浸潤を伴う壁の肥厚を認める例も多いが，INH，PAS 併用慣用法，3 者併用と対比して，その頻度に著差はないと思われる。

〔II〕 被包乾酪巣について

次に被包乾酪巣に関する検討であるが，大量療法期間中ほとんど不変のものもあり（図 25），また大量療法期間中周焦炎は消褪したが，病巣の軟化の著明でないものもあり（図 26），また接合部近傍の軟化の著明な例（図 27，28）もあつた。

図 25



図 26

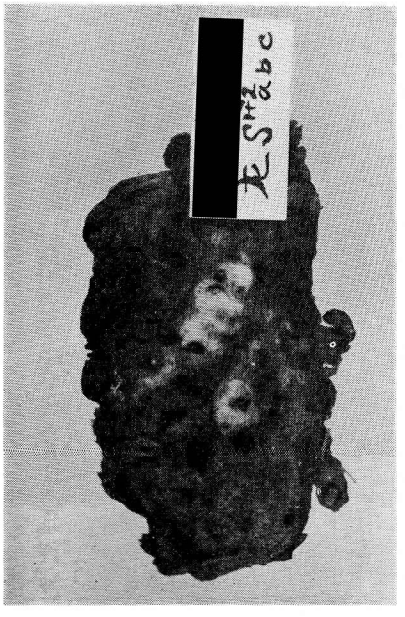
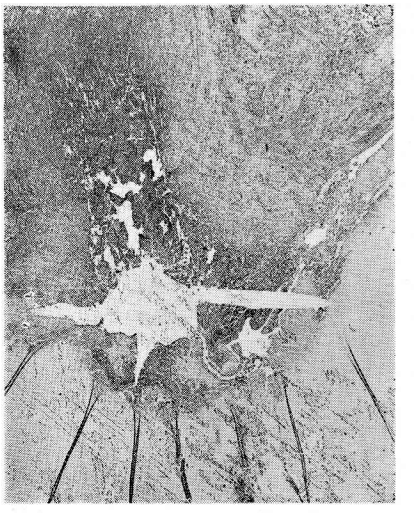


図 27



図 28



組織学的に被膜の性状を検討すると，非軟化部では，陳旧な病巣においては硝子化の著明なものもあり（図 29），また類上皮細胞層がほとんど消失し，薄い線維性被膜に囲まれている症例もあり，いずれも周焦炎を欠くものが多い。また被膜内層に組織球の浸潤を認める例（図 30），被膜より細血管を伴う肉芽が乾酪巣内に侵入し，あるいは組織球性細胞を伴う肉芽の増生侵入を認める場合もある（図 31）。

さらに外側非特異性被膜よりの肉芽形成が著明で，中心にわずかに乾酪巣を遺残し，肉芽様に変化しているものもあつた（図 32）。

図 29

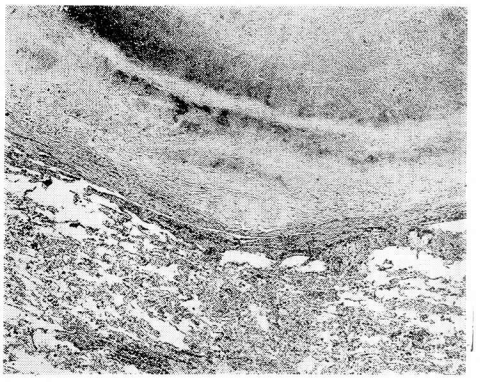
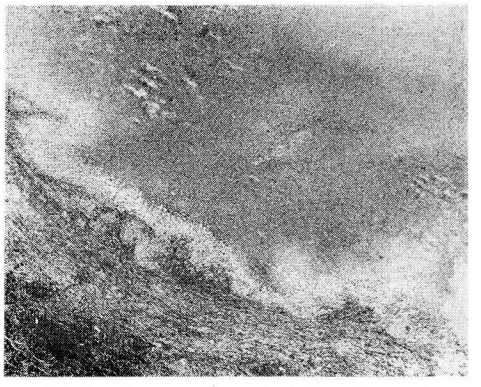


図 30



ＩＮＨ 大量例には，このような肉芽の形成の著明な例が多い傾向が認められた。

しかしながら前述のごとく陳旧安定化した病巣に対する影響は著明ではなかつた。

〔Ⅲ〕 軟化融解，吸収の形態学（ＩＮＨ 大量療法例について）

軟化融解は主として病巣気管枝接合部にはじまるが，ＩＮＨ の影響を問題にする場合にはその部の血管系の反応も注目されねばならない。

図 33

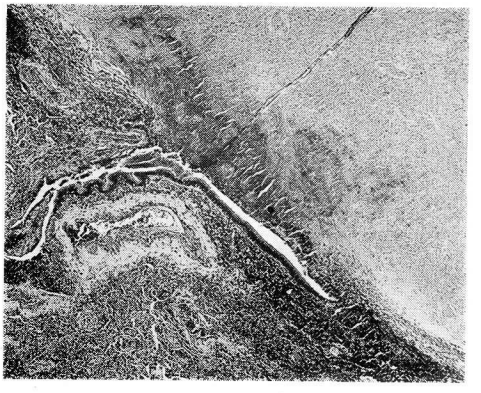
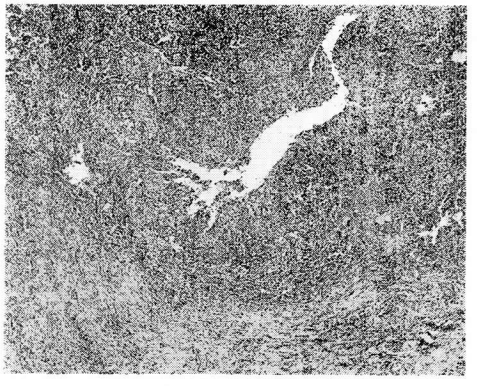


図 31



図 32



被包巣の接合部が開存していても，その部に崩壊を認めない場合には，その部に細血管の増生はほとんど認められず，細胞浸潤も著明でなく，軟化が進行するとともに，接合部被膜の血管新生は次第に著明となり（図 33, 34），血管新生とともに非特異性被膜内層における肉芽の形成を認め（図 35），あるいはこの部の類上皮細胞層は網状化し，あるいは分画線を形成して乾酪巣の解離を認め（図 36），壁の浄化の著明な空洞では，静脈洞様に拡張した細血管網の新生が認められた。これら細血管新生層の細血管周囲の血管間葉系細胞の反応も著明である。

図 34

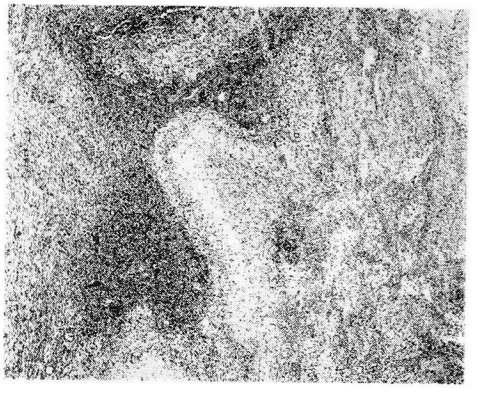


図 35

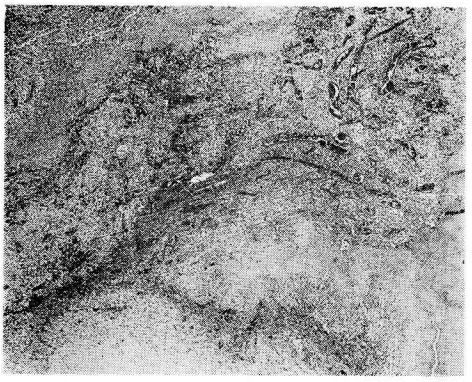
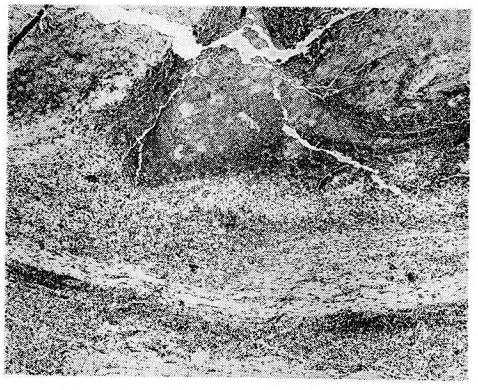


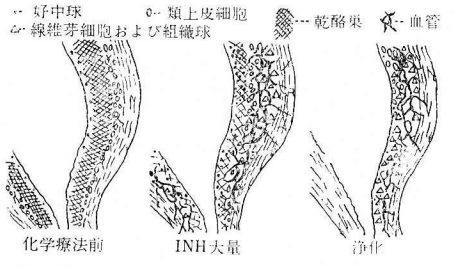
図 36



この血管系は，壊死層が脱落して，浄化した壁が膠原化するとともに次第に消失する。

これら血管系の反応を空洞壁について模型的に示すと，図 37 のごとくで，壁の非特異性被膜の内層において，類上皮細胞層の外層に著明な血管新生層が形成され，その部の類上皮細胞層は網状化し，浮腫性で，乾酪物質中には好中球の浸潤を認めるとともに，粗鬆となり，あるいはこの部に分界線を形成して解離し，乾酪層は消失して次第に清浄化される例が多いと思われる。

図 37 空洞壁の浄化



その部の細血管網を復構すると，図 38 のごとくで，特異性被膜の内側における新生血管網は毛細血管性細血管で，あるいは乾酪層中に盲端に終り，あるいは回帰して複雑な迂曲蛇行する血管網を形成し，細静脈様のあるいは静脈洞様の構造を示す所もある。

空洞の接合部におけるこのような血管新生の程度を他の化学療法と対比すると，図 39 のごとく，INH 大量群において，著明な例がやや多いようである。

図 38 空洞壁の細血管網復構図

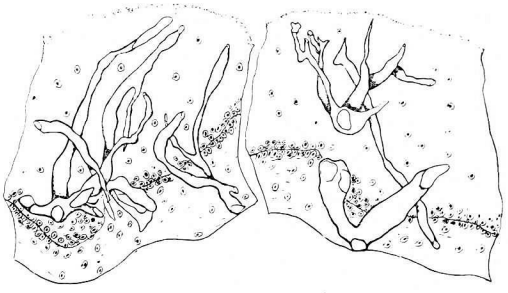
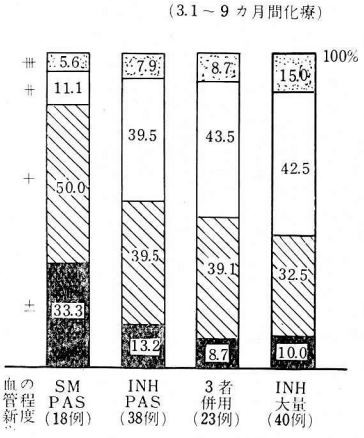


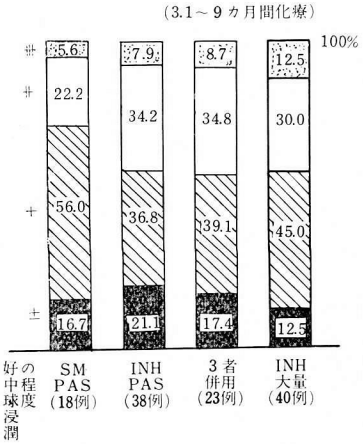
図 39 空洞気管枝接合部の血管新生



この血管網形成には，ある期間を要するので，INH による乾酪巣の軟化融解が化学療法約6カ月ごろより，その頻度が増加するというわれわれの研究所の貝田，柴田らの所見をも説明できると思われる。

次にこれら新生血管より前述のごとく乾酪巣中への好中球の浸潤が認められるが，その程度をみると，図 40 のごとく，INH 大量群においてやや著明である。

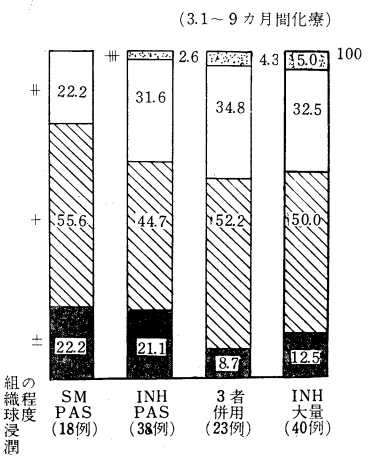
図 40 空洞気管枝接合部の好中球



また前述した軟化部の組織球性細胞の浸潤をみると，ほとんど組織球性細胞のみの浸潤するものもあるが，多くは好中球の浸潤を伴い，あるいは肉芽新生を伴つている。

このような組織球の浸潤の程度を他の化学療法群と対比すると，図 41 のごとく，INH 大量群，3 者併用群に強いようである。

図 41　空洞気管枝接合部の組織球



〔IV〕　病巣崩壊の程度について

次に 1 症例に認められる病巣にもその陳旧度に差があり，種々の性状のものを認めるが，レ線学的主病巣のみと，その他の結節大以上の被包乾酪巣を含めた全病巣について，主として好中球浸潤の程度と線維構築の崩壊の程度によつて崩壊の程度を 3 段階に分つて検討すると，表 9～11 のごとくで，INH 大量群においては崩壊著明な例の頻度は全病巣についてみると，大量 6 カ月以内 31.6％，6.1 カ月以上 32.2％，主病巣ではそれぞれ 40％，42.9％で，その頻度は他の化学療法群に比して大である。

表 9　病巣の軟化崩壊傾向（INH 大量）

療法別	病巣別	崩壊程度	～6カ月	～11カ月	計
初回	全病巣について	＋＋	6　31.6％	9　32.2％	
		＋	10　52.1％	6　57.1％	
		±	3	3	
	主病巣について	＋＋	8　40.0％	12　42.9％	
		＋	9　45.0％	13　46.4％	
		±	3	3	48例
継続	全病巣について	＋＋	4　9.0％	1　10％	
		＋	3　54.8％	9　90％	
		±	15		
	主病巣について	＋＋	6　13.9％	1　10％	
		＋	23　53.5％	9　90％	
		±	14		53例

表 10　病巣の軟化崩壊傾向
（INH 慣用量週 2 日法および毎日法）

療法別	病巣別	崩壊程度	～6カ月	～12カ月	1年以上	計
INH 慣用量（週）2日法	全病巣について	＋＋				
		＋	15　57.6％	13　43.3％	8　66.6％	
		±	11	17	4	
	主病巣について	＋＋	2　7.4％	1　3.1％	1　8.3％	
		＋	13　48.1％	12　37.5％	7　58.3％	
		±	12	19	4	71例
INH 慣用量（毎日法）	全病巣について	＋＋	3　11.5％	5　16.6％		
		＋	14　53.8％	18　60％	8　80％	
		±	9	7	2	
	主病巣について	＋＋	2　7.6％	12　38％	1　9％	
		＋	15　57.6％	11　35.4％	8　72.7％	
		±	9	8	2	68例

表 11　病巣の軟化崩壊傾向
（SM＋PAS および 3 者併用）

療法別	病巣別	崩壊程度	～6カ月	～12カ月	1年以上	計
SM＋PAS	全病巣について	＋＋	1　1.7％			
		＋	34　59.6％	8　66.6％		
		±	22	4		
	主病巣について	＋＋	2　3.5％			
		＋	34　59.6％	8　61.5％		
		±	21	5		70例
3者併用	全病巣について	＋＋	1　3.4％	1　3.7％		
		＋	22　75.8％	21　77.7％	2	
		±	6	5	1	
	主病巣について	＋＋	5　16.6％	5　18.5％		
		＋	19　63.3％	17　62.9％	2	
		±	6	5	1	60例

〔V〕 レ線陰影増強例について

病巣の崩壊に関連して，大量期間中にレ線陰影の増強を認める例があつた。たとえば，

第 5 例（25 才，男子）

化学療法前，左側 S^{1-2} に B_1Ka_2 の空洞があり（図 42），化学療法 3 ヵ月後濃縮し（図 43），6 ヵ月後にその濃縮空洞周辺に滲出性陰影が発生し（図 44），その 1 ヵ月後にはほとんど滲出性陰影は消失し，その後再び副病巣の所に滲出性陰影の発現した例で，切除肺を検討すると，図 45 のごとく，主病巣は著明に縮小した硬壁空洞で，この空洞の灌注気管枝の外周にレ線陰影増強部に一致して小葉大の肉変を認めた（図 46）。

図 42

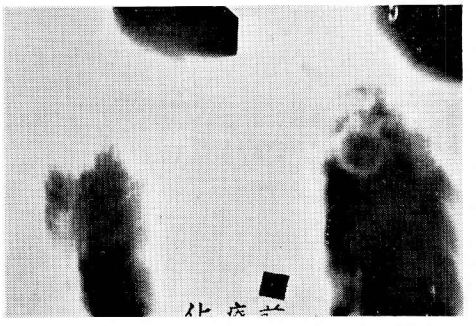


図 43

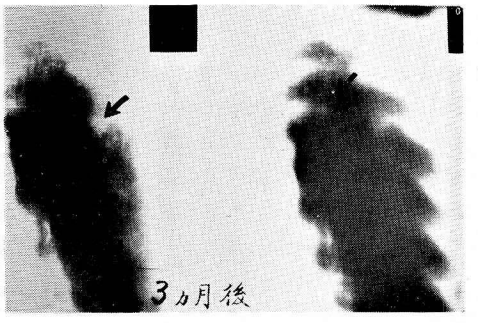


図 44

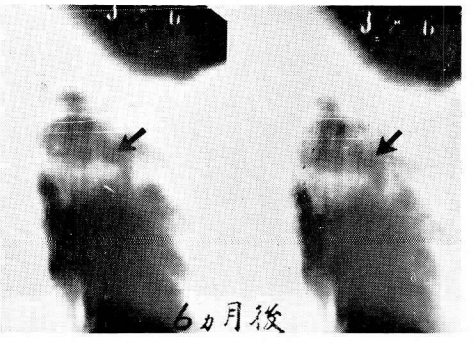


図 45

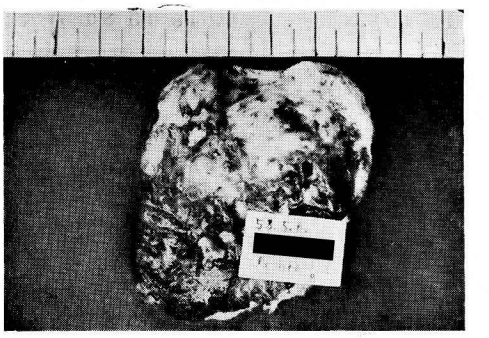
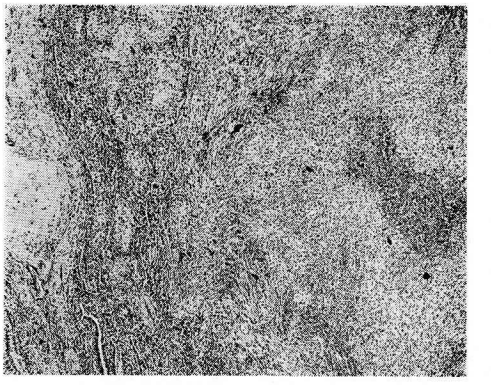


図 46



第 6 例（33 才，男子）

この症例では，大量開始時の円形陰影は（図 47），8 ヵ月後に空洞化し，それとともにその外側上部の大豆大の陰影が小指頭大の周辺のややぼけた陰影となつた例で（図 48），切除肺では図 49，50 のごとく崩壊空洞とともに，既存の結節性病巣が層状に進展している例である。

その他レ線陰影増強部に相当して乾酪性肺炎を認める例もあり，このような症例が表 12 のごとく 105 例の検討症例中 9 例（8.6%）あり，出現陰影に相当する部の主な所見は，肉変 4 例（うち 2 例は脱落性肺炎を伴う），乾酪性肺炎 4 例（うち 1 例は洞形成），被包巣の層状拡大 1 例であつた。このようなことは他の化学療法群にもあるが，INH 大量療法を行うに当つて注目すべきことと思われる。

図 47



図 48

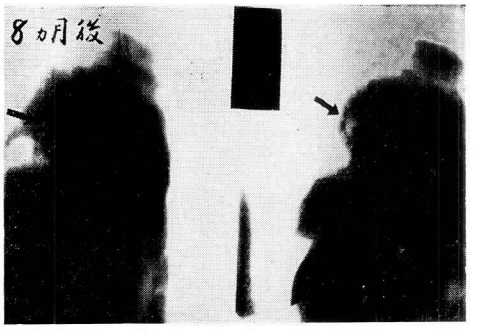


図 49

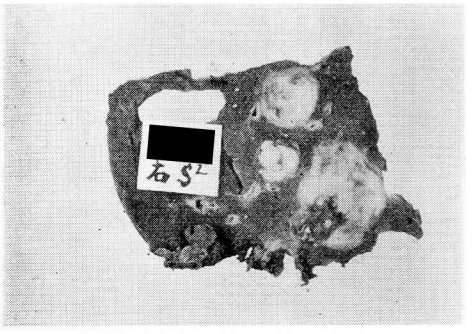
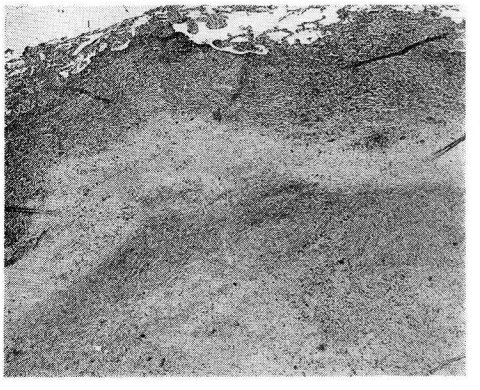


図 50



〔VI〕 小病巣について

次に小さな病巣の検討であるが，肉変の頻度は表 13 のごとく，INH 大量群に 9.7～22.6％に認められ，他の化学療法群に比しやや多い。

類上皮細胞結節の性状は，1 症例中に種々の形態を認めるものが多いが，類上皮細胞の形態を密実型，遊離型，網状型，濃縮型に分ち，多いものをとつてその頻度を他の化学療法群と対比すると，表 14 のごとく INH 大量群，3 者併用群では，遊離型の頻度がやや高いようである。

表 13 肉変の頻度（空洞ならびに軟化被包巣）

期間 ＼ 化学療法 有無		INH 大量	INH＋PAS	SM INH PAS	SM＋PAS	SM→INH＋PAS
3.1～6カ月	−	28	23	14	29	5
	＋	3 9.7%	3 11.5%	3 17.6%	2 6.4%	
6.1～9カ月	−	24	28	11	5	8
	＋	7 22.6%	1 3.4%	1 8.3%	1 16.7%	1 11.1%

また巨細胞には種々の変形を認め，核の非常に多いものもあり，Astroid-Body, Schaumann-Body を認めるものもあつたが（図 51），大量療法に特有な所見ではないと思われる。

また線維結節も多く認められ，硝子化しているものもあるが，空洞ならびに軟化被包巣のみについて，その頻度をみると，表 15 のごとく 6 カ月以下の 31 例中 7 例（22.6％），6.1 カ月以上の 31 例中 9 例（29.0％）に認められ，他の化学療法群よりやや多い。

次に細葉性乾酪性肺炎の頻度をみると，表 16 のごとく，6 カ月以下 9.7％，6.1 カ月以上 9.7％で，他の化学療法群よりやや多いようである。

表 12 大量療法中の陰影発現例（105 例中 9 例）

症例	大量開始時病型	陰影発現部	切除肺所見 発現源病巣	主病巣周焦炎	誘導気管枝	新陰影の遺残像	備考
1	B_1Kd_1	主病巣近傍	崩壊空洞	±	乾酪性炎	細葉性乾酪性肺炎	肝腫脹のため 1 カ月休薬
2	B_2Kb_3	副病巣近傍	結節性被包巣	＋	瘢痕化慢性炎	細葉性乾酪性肺炎	INH 耐性 10γ 100％
3	B_2Kx_3	主病巣近傍	硬壁空洞	−	結核結節（遊離型）	脱落性肺炎 肉変	INH 耐性 100γ 50％
4	B_2Kd_2	副病巣近傍	硬壁空洞	＋	慢性炎	肉変	INH 耐性 100γ 50％
5	B_2Kx_2	1 回主病巣周辺 2 回副病巣周辺	縮小硬壁空洞 結節性被包巣	−	慢性炎	肉変 肉変	肝機能障害 排菌陽性化
6	B_2T_2	副病巣周辺（発病時小空洞）	被包巣	＋＋	結核性潰瘍	浸潤巣中の空洞	気管支造影後
7	B_1	主病巣周辺	硬壁空洞	−	著変なし	細葉性乾酪性肺炎	
8	C_1T_2	副病巣拡大	結節性被包巣	−	著変なし	小葉大被包巣層状進展像	
9	C_1	主病巣周辺	崩壊空洞	＋	乾酪性炎	脱落性肺炎 肉変	肺外結核あり（腰椎関節，膀胱）

表 14 類上皮細胞結節の性状

種別 / 化学療法	～6カ月 密実	遊離	網状	濃縮	計	6.1カ月～ 密実	遊離	網状	濃縮	計
INH 大量	3 11.5%	13 50.0%	9 34.6%	1 3.8%	26	1 5.8%	10 58.0%	6 35.2%		17
INH+PAS	2 7.1%	8 28.5%	14 50.0%	4 14.2%	28	3 12.0%	10 40.0%	12 48.0%		25
SM+INH+PAS	4 16.0%	11 44.0%	9 36.0%	1 4.0%	25		3 60.0%	2 40.0%		5
SM+PAS	7 16.2%	12 27.9%	20 46.5%	4 9.3%	43	1 7.1%	4 28.5%	9 64.2%		14

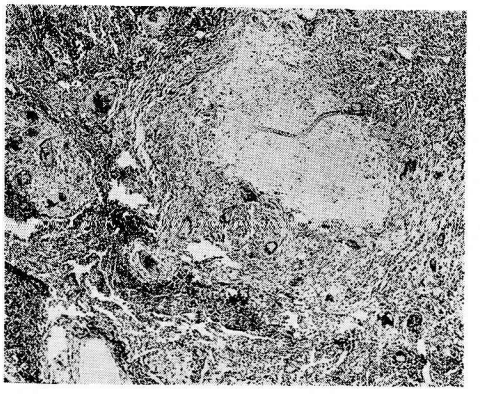
表 15 線維結節の頻度（空洞ならびに軟化被包巣）

期間	有無	INH 大量	INH+PAS	SM INH PAS	SM+PAS	SM+PAS → INH+PAS
3.1～6カ月	−	24	21	14	25	4
	+	7 22.6%	5 19.2%	3 17.6%	6 19.4%	1 20.0%
6.1～9カ月	−	22	25	11	5	8
	+	9 29.0%	4 13.8%	1 8.3%	1 16.7%	1 11.1%

表 16 細葉性乾酪性肺炎の頻度
（空洞ならびに軟化被包巣）

期間	有無	INH 大量	INH+PAS	SM INH PAS	SM+PAS	SM+PAS → INH+PAS
3.1～6カ月	−	28	25	15	29	5
	+	3 9.7%	1 3.8%	2 5.9%	2 6.5%	0
6.1～9カ月	−	28	28	12	5	7
	+	3 9.7%	1 3.5%	0	1 16.7%	2 22.2%

図 51



〔Ⅶ〕 組織化学的検討

病巣内脂質の分布は図 52 のごとくで，多糖類，核酸，被膜細胞のリパーゼ，カタラーゼ活性も，病巣の性状別には，その所見は他の化学療法例と差異を認めないので省略し，病巣の軟化融解に関することのみについては，一括して後述する。

〔Ⅷ〕 病巣内結核菌の検討

新鮮切除病巣より小川氏固形培地，血清加 Kirchner 培地によつて，菌の検出を試みたが，固形培地のみによれば，表 17 のごとく，空洞 14 例中 64%，被包巣 10 例中 40% に培養陽性であり，両方法をともに行つた症例のみをみると，表 18 のごとく空洞では 100%，充実空洞では 70%，被包乾酪巣では 71% に増殖しうる菌を認めたが，液体培地における増殖率は一般に他の化学療法群に比して減弱の傾向が認められたのは興味ある所見である。

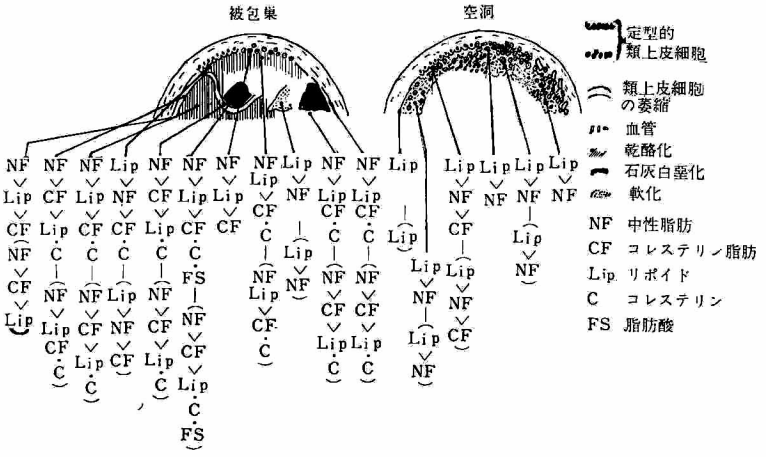
表 17 病巣内結核菌（I）
（小川培地）

病巣種類	初回大量 継続大量	期間	症例	陽性例
空洞	初	～9カ月	10	6
	継	～9カ月	1	0
		9.1カ月～	3	3
	計		14	9(64.4%)
充実空洞	初	6～9カ月	2	1
	継	～9カ月	3	1
		9.1カ月～	5	0
	計		10	2(20%)
被包乾酪巣	初	～6カ月	6	3
	継	9カ月～	4	1
	計		10	4(40%)

表 18　病巣内結核菌（II）
〔固形（小川）ならびに液体培地（Kirchner）併用例〕

病巣＼培地 例数		固形培地陽性例	液体培地陽性例	陽性%
空洞	8	6	2	100%
濃縮空洞	10	2	5	70%
被包乾酪巣	7	2	3	71%

図 52　INH 大量例の脂質分布



なお，空洞よりの培養菌中半数はカタラーゼ陽性であつた。

また蛍光顕微鏡法によつて，空洞壁ならびに軟化巣の菌を検討すると，表 19 のごとく，小病巣軟化部に菌を認めない例や，萎縮細小化した菌を認める例が多く，空洞壁の醱膿膜，乾酪層には表 20 のごとく定型的桿菌を認める例が 34.5%，13.8%であつた。

軟化部，接合部の菌が非化学療法群に比すれば，著明に少ないのは，他の化学療法群と同様であるが，大量症例においては INH 耐性菌症例以外では定型的桿菌の増殖を認める例が他の化療群に比し，やや少ないようである。

表 19　軟化小病巣内の結核菌（100 病巣）

好中球＼菌型	定型的桿菌	短小型に定型を混ず	短小型	細小萎縮型	顆粒型	(−)	計
±	7 18.9%	12 32.4%	11 29.7%	2	3	2	37
+	1	12 36.4%	15 45.4%	2	1	2	33
++		1	8 28.7%	1 3.5%	5 17.8%	13 46.5%	28
−				1	1	22	100

±, +, ++ は好中球浸潤の程度を示す

表 20　空洞壁の結核菌（蛍光法）
（3〜9 カ月）

壁層＼菌型	定型的桿菌	短小型に定型を混ず	短小型	細小萎縮型	顆粒型	(−)	計
醱膿膜	10(9) 34.5%	4(2) 18.3%	7(4) 24.1%	0	2 6.9%	6 20.7%	29
乾酪層	4 13.8%	2 6.9%	3 10.3%	0	0	20 69.0%	29

( ) 内は小集落形成を認めるもの

〔IX〕 INH 高度耐性症例の検討

大量療法中，喀痰中結核菌の INH 耐性が比較的早期に高度に発現した症例を検討すると，

第 7 例（35 才，男子）

大量開始時，右 S^1，S^2 に B_2 Kx_3 の空洞があり（図 53），3 カ月後に 10γ 完全耐性が発現し，その後 7 カ月にいたつても，空洞周辺の滲出性陰影はかなり消褪したが，それ以上の改善を認めることができず（図 54），切除肺では，硬壁空洞で，乾酪層は厚く（図 55），蛍光法により定型的桿菌のかなり著明な増殖を認め，誘導気管枝にも著明な慢性炎を認めた。

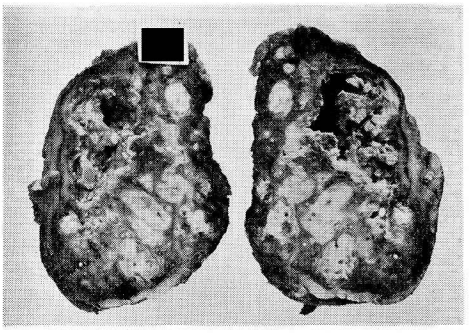
図 53



図 54



図 55



このような耐性症例が表 21 のごとく 4 例あつた。

本検索症例のすべてが学研分類の 2 以下で，喀痰中結核菌の培養陰性例が多く，すべてに耐性の推移を検することができなかつたが，上述 4 例が硬壁空洞で，INH 単独の症例ならびに過去に INH 慣用法を 5～9 カ月継続した症例であることはなんらかの示唆を与えるものと考えられる。

表 21 耐 性 症 例（INH 大量）

症例	化学療法 種別	大量療法までの化療	INH 耐性度 大量開始	INH 耐性度 3カ月後	INH 耐性度 6カ月後	レ線像推移 開始	レ線像推移 3カ月後	レ線像推移 6カ月後	切除肺所見 主病巣	切除肺所見 誘導気管枝	切除肺所見 滲出性炎
1	初発 初回 単独		(－)	10γ 100%		B_2 Kb_3	B_2 Kx_3 一部に新陰影	B_2 Kx_2	硬壁 空洞	慢性炎	主病巣周焦炎 ＋ 細葉性乾酪性肺炎 ＋
2	初発 初回 単独		(－)	100γ 10%	10γ 100%	B_2 Kx_3	B_2 Kx_3 一部に新陰影	B_2 Kx_3	硬壁 空洞	結核結節（遊離型）	脱落性肺炎 ＋
3	初発 継続 PAS併用	INH慣用量（週2日） PAS 5カ月	10γ 50%			B_2 Kd_2 T_2	B_2 Kd_1 Kd_1 一部に新陰影		崩壊空洞 硬壁空洞	慢性炎	主病巣周焦炎 ＋
4	初発 継続 SM・PAS 併用	INH慣用量 PAS 9カ月 慣用3者併用 2.5カ月	10γ 65% SM 10γ65%	100γ 50% SM 1γ50%		C_2 Kx_2	C_2 Kx_2		硬壁 空洞	乾酪性炎	(－)

〔X〕 軟化融解に関する検討

乾酪物質の軟化融解，吸収ならびにこれに及ぼす INH の影響に関しては，数次本学会においても発表し，形態学的所見の一部は前述したが，その概要を総括すると，軟化融解の機序には図 56 のごとく，形態学的，組織化学的，生化学的に種々の所見が認められる。

化学療法例においては，病巣構成成分の融解，体液成分の滲出，接合部の開存，病巣の収縮性等が複雑に組合わさつて，Host-Parasite-Drug-Relationship のもとに軟化融解，乾酪物質の排除がおこるものと考えられる。

さらに行つた 2，3 の実験を示すと，

1） 乾酪物質に対する組織反応

乾酪物質の軟化融解の検討実験として，切除肺乾酪物質をモルモット背部皮下に挿入し，それに対する組織反応と，融解の機序ならびに INH の影響について検討した。

挿入乾酪物質には固形培地で培養陰性のものが多かつたが，初期における反応の主体は，挿入後 3 日では著明な好中球の浸潤と，やや遅れて現われる局所間葉系の反応としての組織球性細胞の増生，線維芽細胞の増生で，次第に被包化され（図 57），10 日，30 日においては INH 群に血管新生のやや著明な例が多く，人の肺結

核病巣におけると同様の所見が認められ（表 22），90 日では生体反応により乾酪物質は融解処理されて，白亜化，瘢痕化を化学療法群に多く認め（図 58），INH 投与群では表 23 のごとく，瘢痕化の頻度がやや高いようであるが，10 *mg* 投与群と 40 *mg* 投与群との間には著差は認めなかつた。なお本実験は感作群，無感作群について行つたが，この対比については省略する。

図 56　軟化融解の機序

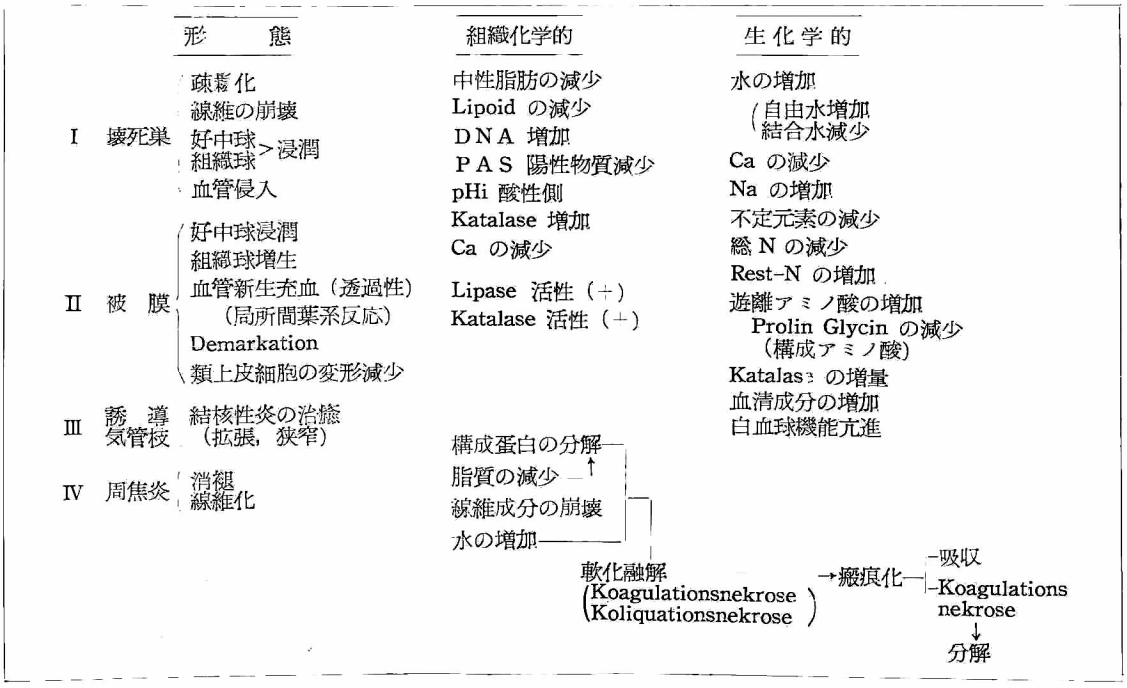


図 57

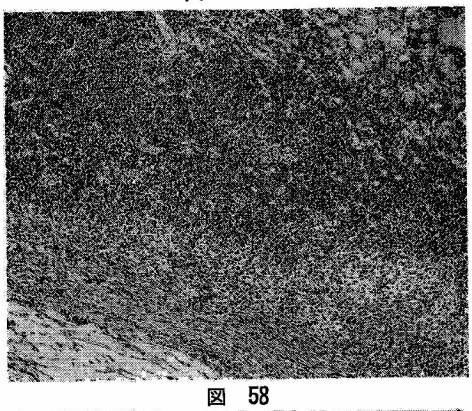


図 58

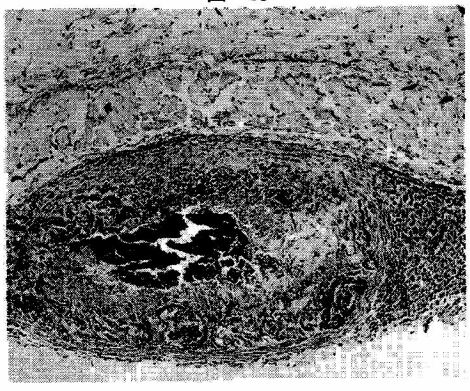


表 22　乾酪物質に対する組織反応
（モルモット 30 日）

感作群		対照	INH 10*mg*	INH 40*mg*	SM 10*mg*	SM10 *mg* INH 5～10 *mg*
乾酪物質	大きさ	＋～卄	＋	±～＋	±～＋	±～＋
	石灰化	－～＋	－～＋	－～＋	－～＋	－
	好中球	卄～卅	卄～卅	卅	卄	卄～卅
	組織球	卄	卄	卄～卅	卄	卄
被膜	厚さ	卄	卄	卄	卄	卄
	内層 好中球	±～＋	±～＋	±～＋	±	±
	組織球	卄	卄	卄	＋～卄	＋～卄
	リンパ球	＋～卄	＋～卄	＋～卄	＋	＋～卄
	外層厚さ	卄	卄	卄	卄	卄
	血管	卄	卄～卅	卅	＋～卄	卄

2）感染実験

杉山氏法により 100 μ前後の菌塊を 100 コ宛注入したモルモットの感染実験では，無処置群では脾も大きく，肺の乾酪巣形成も著明であるが，化療群においては治癒傾

向が著明で，表 24 のごとく，INH 投与群では乾酪巣内への好中球の浸潤，被膜の血管新生がやや多いが（図 59），INH の量による差異は著明ではなかつた。

表 23 乾酪物質に対する組織反応（モルモット）

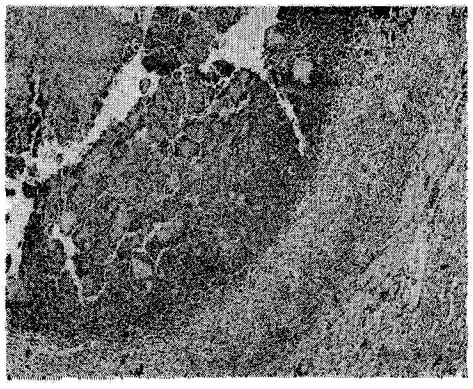
感作 90日群	膿瘍化	縮小	白亜化	瘢痕	瘻孔	計
対照	4 30.7%	3 23.0%	1 7.6%	3 23.0%	2 15.3%	13
INH 10mg		2 15.3%	1 7.6%	9 69.2%	1 7.6%	13
INH 40mg	2 15.3%	1 7.6%	1 7.6%	9 69.2%		13
S M 10mg	2 14.2%	1 7.1%	3 21.4%	8 57.1%		14
SM+INH 10mg 10mg		1 16.6%		5 83.3%		6

表 24 感染実験
（杉山氏法による菌塊注入実験）

治療開始後	期間＼所見	壊死巣内細胞浸潤	類上皮細胞層内血管新生
10日後	3週間	H_{40}〉H_5≒SM〉K	H_{40}≒H_5〉SM≒K
	8週間	SM〉H_{40}≒H_{20}≒H_5＝石灰沈着著明	H_{40}≒H_{20}≒H_5〉SM〉K
4週後	8週間	H_{40}〉H_{20}≒H_5＝SM〉K	H_{40}≒H_{20}〉H_5≒SM〉K

注：H_{40}……INH 40mg/kg 毎日　H_{20}……INH 20mg/kg 毎日
H_5……INH 5mg/kg 毎日　SM……SM 10mg/kg 毎日

図 59



3) Transparent Chamber Technique による生体観察

結核病巣における血管系の反応を生体観察するために，家兎の耳に Transparent Chamber を着装して，結核菌（$H_{37}Rv$）を接種し，生体観察を行うと，7 日で結節を形成し，無処置群では結節の融合拡大が次第に著明となり，結節内への新生血管の進入は認められず，周囲血管に血流が弱く，また血栓形成を認めるが，INH 20 mg/kg 投与では，結節は限局化されるとともに，結節周囲に血流の著明な新生細血管網が形成され，これより結節内へ血流の認められる新生細血管が進入し，結節は次第に縮小，消失する。本実験より，乾酪物質の融解吸収には血管系を含む局所間葉系の反応が重大な役割を演じ，INH の作用がこの点にも関与していることが考えられる。

4) 乾酪物質の濾紙電気泳動法による実験

切除肺結核病巣の種々の性状の乾酪物質を濾紙電気泳動法によつて検討すると，乾燥乾酪部ではほとんど泳動像をうることができないが，泥状軟化部，膿様軟化部では血清の泳動像に似た泳動像をうることができる（図 60, 61）。各画分の性状はまだ不明で，血清蛋白と同定することはできないが，血清成分の軟化部への移行を示唆していると考えられる。

図 60 乾酪巣

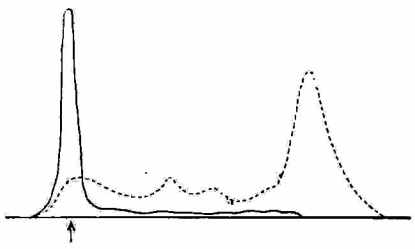
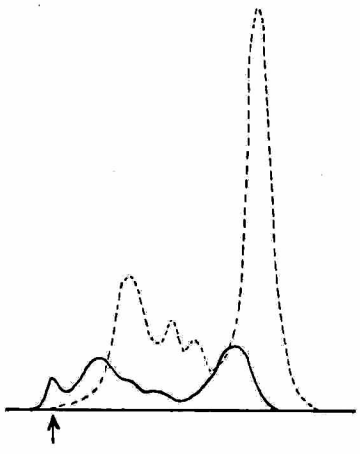


図 61 泥状軟化巣



5) 乾酪物質に対する白血球の走化性ならびに INH の白血球機能に及ぼす影響に関する実験

乾酪物質は白血球に対する走化因子としての作用を有し，これは図 62 のごとく，，軟化部乾酪物質において

ことに著明である。

一方採取血液に ＩＮＨ を添加すると，図 63 のごとく 2～10γ において白血球の遊走速度は亢進する。

図 62　乾酪物質に対する白血球走化性

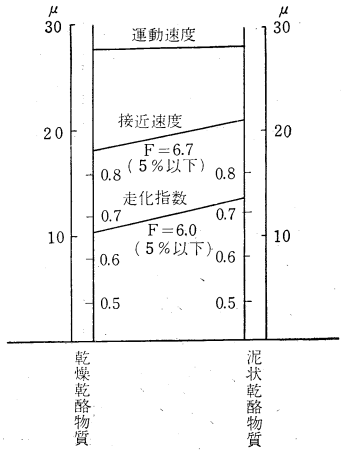
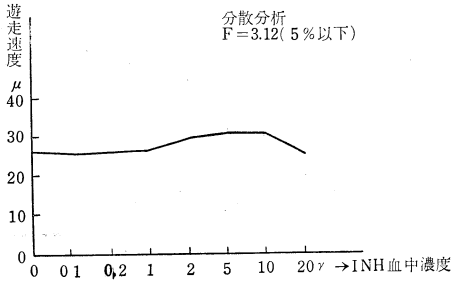


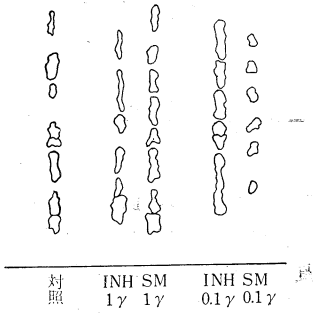
図 63　ＩＮＨ の白血球遊走速度に及ぼす影響



6）乾酪物質の自家融解に及ぼす ＩＮＨ の影響

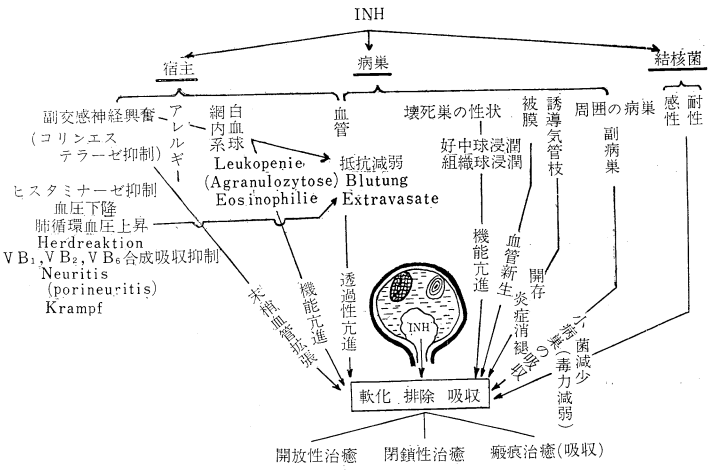
ＩＮＨ あるいは ＳＭ をそれぞれ 0.1γ あるいは 1γ 直接乾酪物質に添加して，それらの自家融解の程度を濾紙クロマトグラフィーにより検討すると，図 64 のごとく，乾酪物質の自家融解は認められず，また ＩＮＨ が直接蛋白分解に促進的に関与するとは考えられない。

図 64　ＳＭ･ＩＮＨ の乾酪物質自家融解に及ぼす影響（1）



すなわち，ＩＮＨ の融解作用といわれるものは直接的なものではなく，間接的なものであることを示していると考えられる。

図　65



以上の成績より，ＩＮＨ 療法の特長といわれる軟化融解の機序について考察すると，諸家により ＩＮＨ の生体内代謝あるいは生体に及ぼす影響が検討されており，ＩＮＨ は静菌的に作用することに第一義的意義があるのはもちろんであるが，図 65 のごとく，これとともに生体ことに局所間葉系に及ぼす作用をも考慮しなければならないと思われ，ＩＮＨ は軟化融解に直接的に関与するのではなく，静菌的に作用するとともに，間接的に間葉系反応をも刺激して，その結果として増生あるいは滲出する諸細胞の酵素による分解と体液成分の滲出によると考えられる。

〔XI〕 副作用の検討

表 25　ＩＮＨ 投与の肝に及ぼす影響

（モルモット 90日）

化療別 ＼ 病変 程度	計	充血 −	充血 ＋	充血 ＋＋
対照	14	10 71.4%	4 28.6%	
ＩＮＨ 10 mg	18	7 38.8%	9 50%	2 11.1%
ＩＮＨ 40 mg	14	5 35.7%	8 57.1%	1 7.1%
ＳＭ 10 mg	17	10 58.8%	6 35.2%	1 5.8%
ＳＭ＋ＩＮＨ 10mg 10mg	3	2	1	

表 26　INH 投与の腎に及ぼす影響
（モルモット 90日）

化療別＼病変	例	充血 −	充血 +	充血 ++	尿円柱 −	尿円柱 +
対照	10	8 80%	2 20%		5 50%	5 50%
INH 10 *mg*	11	5 45.4%	6 54.5%		1 9%	10 91%
INH 40 *mg*	15	8 53.3%	5 33.3%	2 13.3%	1 6.6%	14 93.3%
SM 10*mg*	11	7 63.6%	4 36.3%		4 36.6%	7 63.6%
SM 10*mg* INH20*mg*	6	3 50%	3 50%		4 66.6%	2 33.3%

大量投与のさい，臨床的にもつとも多い副作用は消化器系の障害であるが，このため投薬を中止した症例はない。神経系の障害に対してはビタミン B_6 を使用した。

動物に大量投与した場合について一言すると，モルモットに 40 *mg/kg* 投与した群では，表 25 のごとく肝の充血がやや著明で，また小葉周辺帯の脂肪沈着はやや強いものがある程度で他の化学療法群と著差はない。

腎においては，表 26 のごとく，充血とともに，硝子様あるいは顆粒円柱を認める例がやや多いようであるが，10 *mg* と 40 *mg* との間には著差はないと思われる。

総括ならびに結論

化学療法の病巣に及ぼす影響を検討するさいには，化学療法開始時の病巣の性状が，結核菌の毒力，薬剤耐性，生物免疫学的反応をも含めて，Host-Parasite-Drug-Relationship の概念のもとに考慮されなければならないと思われる。しかも化学療法の効果にはその期間の問題もあり，また切除肺の検索のみがすべてではないと思われる。

今回われわれが検索した臨床症例の所見と，2，3 の実験を総括すると，

1）INH の肺結核病巣に及ぼす影響は，静菌的作用が第一義的であるが，生体に及ぼす影響も考慮さるべきである。

2）INH 大量療法の症例では，他の化学療法例に比し，病巣の軟化融解の傾向がやや大で，非特異性被膜内層における細血管新生層の形成の著明な例がやや多く，好中球，組織球の浸潤もやや強く，空洞治癒の頻度もやや高い。

3）周焦炎の消褪は他の化学療法群とほとんど変らない。

4）陳旧，安定した被包巣，白亜化巣に対する影響は著明でない。

5）空洞気管枝接合部は浮腫性で，毛細血管の新生充血の著明な例や，非特異性肉芽による狭窄を認める例もあるが，種々の病変の頻度は他の化学療法例との間に著差がない。

6）誘導気管枝壁の円形細胞浸潤を伴う肥厚を認める例も多いが，その頻度は INH，PAS 慣用法，3者併用法との間に著差がない。

7）肉変，滲出性小病巣の頻度がやや大で，類上皮細胞結節の類上皮細胞には遊離型がやや多い。

8）組織化学的には軟化融解巣の壊死巣ならびに被膜細胞の性状に他の化学療法群との間に差異がない。

9）病巣内結核菌の培養成績は他の化学療法群とほとんど変らないが，液体培地における増殖率がやや低いようである。蛍光顕微鏡法によれば，軟化巣の菌形態の細小化，萎縮化の傾向の大なるものもあり，空洞壁の菌所見は高度耐性の症例以外では INH，PAS 慣用例に比し，定型的桿菌の増殖を認める例がやや少ないようである。

10）大量療法中にレ線学的病巣出現例が切除例 105 例中 9 例（8.6%）あり，その陰影に相当する部は乾酪性肺炎 4 例，肉変 4 例，層状進展 1 例である。

11）喀痰中結核菌の耐性菌症例に滲出性病巣，著明な気管枝炎を認める例がある。

12）乾酪物質，ことに膿様軟化巣は白血球の走化因子としての作用を有し，浸潤白血球の機能を検討する目的で行つた実験では，白血球の機能は INH 2～10γ 添加において亢進している。

13）感染実験，ならびに人肺乾酪物質に対する組織反応の実験においては，少量との間に著差を認めない。

14）実験的には諸臓器の充血がやや強く，肝の脂肪沈着はやや著明なものもあるが対照群と変らず，尿円柱の頻度がやや大である。

15）乾酪物質の軟化融解は INH の直接的作用ではなく，静菌作用とともに，局所間葉系が賦活され，血管の新生，充血，組織球の増生がおこり，これとともに好中球の浸潤がおこつて，これら細胞の酵素による蛋白，脂質，多糖類の分解と，一方液体成分の滲出が関与し，脂質の分解減少には蛋白分解酵素の阻害因子除去としての意義もある。

16）INH とその誘導体との間には，INH の分子量換算同量投与では著差がない。

しかして，INH 投与のさいは，結核菌に静菌的に作用することに第一義的意義があるが，大量投与しても周焦炎の消褪を認めるのみで，病巣の軟化が促進されていない例もあり，ことに陳旧安定した病巣には著明な影響を認めない場合が多いと思われる。

しかしながら，一般的にみて，大量投与のさいは静菌作用と間葉系に及ぼす影響の著明な例が多くなり，新しい病巣は軟化融解吸収され，空洞治癒を認めることもやや多く，反応素地の存する非安定病巣に対してはかなり著明な影響を及ぼし，静菌作用と，生体に及ぼす作用とが相まつて，凝固壊死である乾酪物質に対する異物処理機転が強調され，軟化融解，肉芽化等が促進されていると考えられる。しかしながら，これとともに滲出性炎の吸収の遅延，新病巣の発現等をも考慮しなければならないと思われる。

稿を終るに臨み，恩師貝田勝美教授の御指導，御鞭撻に対し，衷心より感謝致します。

また本学病理学教室の恩師今井環教授の御指導を感謝致し，生化学的研究については本学生化学教室の山村雄一教授の御教示をえましたことを感謝致します。

なお，前述した各療養所，病院の施設長ならびに医局員の方々の御理解ある御協力を衷心より感謝致します。

さらに寝食を忘れて御協力下さつた当研究所の杉山浩太郎，井上権治，橋村敏，芝野忍，武末種元，村田早苗，中溝利幸，森茂之，肥高幸彦，荒木宏，乗松克政，松永信之，飯田良三，東英二，重松信昭，三宅清毅，水原博之，坂元秀三，実藤昭一，神武壮，吉田猛郎の諸兄に深く感謝致します。

座長報告

ＩＮＨ 大量療法のシンポジアムを終るにあたつて座長としての結論を申し上げたいと思う。

ＩＮＨ 療法は臨床的にも，病理学的にも治癒的効果において，一般的にいつて慣用法に勝るようである。

Middlebrook がいうように，0.4γ/cc を一応有効濃度の限界とすると，河盛教授の報告にもみるごとく，有効濃度を維持するに意義があるようである。

病理学的にみた治癒の仕方にも特別の不利な点はないようである。しかし，生じた耐性菌の性状，耐性発現の差，あるいは菌に与える作用等多くの点において未解決である。なおまた，大量療法が十分かつ適正な方法であるとしても，その投与の方法に関しては沼田，熊谷先生の言のごとく多く未解決である。結論的にいえることは，とくに ＩＮＨ による化学療法においては，他の化学療法でもそうであるが，ＩＮＨ の量を画一的に与えることなく，いわゆる individualize（個性化）して与えねばならぬことは強調さるべきであろう。

さらに Middlebrook 博士のいうごとく，結核の治療においては，その治療の始めより，適正かつ十分な治療が行われるべきであることを感じる。

さもないと，現在の化学療法の可能の範囲を逸脱する場合がありうるからであり，これは患者にとつてはときに致命的である。

結核の化学療法は常にたえず前進すべきである。われわれは化学療法を，より適切に，さらにその治療の限界を広めるべく努力すべきである。その意味で，本日のシンポジアムは 1 つの新たな前進をなしたことを信じるものである。

3 人の演者に厚く感謝するとともに，とくに熊谷先生が常に新しい着想のもとに研究を発表され，われわれを啓蒙して下さつたことに対して敬意を表するとともに，さらにアメリカから Middlebrook, Morse, Robitzek 博士らが遥々メッセージを寄せられたことに対して敬意を表する次第である。

最後に，1 つの新しいテーマである本問題をとりあげてシンポジアムを命ぜられたことを，とくに 3 人の演者に代り厚く御礼申し上げる。

適切かつ十分なる結核の化学療法

Gardner Middlebrook, M. D. Director of Researches and Laboratories, National Jewish Hospital at Denver. Associate Professor of Microbiology, University of Colorado, School of Medicine

宮本昭正 東京大学物療内科；Senior Resident Physician, National Jewish Hospital

緒言

〃最上の科学はいわば組織化された詩を作り上げるようなものである〃

結核の大量化学療法は最近とくに興味のある問題であるが，まずはじめにあたり結核療法に関するわれわれの見解，ならびに成果の一端を皆様方に紹介する機会を与えられた日本結核病学会の各位，とくに堂野前教授ならびに河盛教授に対して心からなる感謝の意を表するものである。

National Jewish Hospital (N.J.H.) において最近まで用いてきた療法を要約すると次のようになる[1]。

1) 喀痰中における結核菌の感受性の検査をもととし個々の例に応ずる適切なる併用療法

2) 微生物学的に活性な INH および SM の血中濃度を測定し，それにもとづいた十分な薬物の血中濃度を保持する

3) 治療の重要要素として安静療法の放棄

4) 著明なる残遺病巣に対する外科的処置

適切かつ十分なる併用療法

以上述べた項目中もつとも重要だと考えられるものは，適切かつ十分な併用療法である。もしよい効果をおさめようとするならば，有効なる併用化学療法は，治療のはじめから用いられなければならないということをとくに強調したいと思う。

過去 3 ヵ年半，N.J.H. においては結核患者に対し次のような薬物投与方法を用いている。

第 1 法： INH と PAS の併用療法。PAS は 2 つの目的で用いた。すなわちまずその直接的な抗結核剤としての作用と，それから生物学的に活性な INH の血中濃度を高めるためとである。この方法は INH と SM にともに抵抗性をおびている菌を排出している患者に用いた。

第 2 法： 1 日量 20 *mg/kg* の SM を連日，最短 90 日間，あるいはそれ以上すなわち結核菌が完全に陰性化するまでと INH 1 日量 8～16 *mg/kg* 連日短かくとも 18 ヵ月間。PAS は INH の〃迅速非活性者〃のすべての例に用いた。この方法は結核菌が SM と INH にともに感受性をおびている患者に選択的に用いたのである。

第 3 法：この方法は，基本的には第 2 法と同じであるが，ただし 21 日間の pyrazinamide (PZA) と (1 日量 50 *mg/kg* を初日から 21 日目まで) 14 日間の prednisone (1 日量 60 *mg* を 3 日間と 40 *mg* を 11 日間，第 15 日目から第 28 日目まで) の前処置を INH と SM の投与に先だつて用いた。この方法は第 2 法の患者と同様の患者に用いるが，ただし原則として非常に広範な空洞性の病巣をもつ患者だけに使用した。PZA と prednisone による前処置は SM と INH の効果を増大せしめるためには SM と INH を用いる前に空洞内における結核菌数をできるだけ減少せしめておくべきだという考えにもとづくものである。PZA は抗結核作用のゆえに用いたわけであるが，steroids は抗炎症作用，とくに気管支と空洞の連結部における炎症を軽減せしめる作用があるので空洞を開いた状態に保ち，そこからの菌の排出を促進させるだろうと考えたからである。いうまでもなく空洞内における結核菌の数を減らすもつとも有効な手段は菌を痰とともに排出させることである。われわれはかかる前処置をすることにより SM と INH の大量投与の次の治療段階の効果が前処置をしない場合よりははるかに増大するであろうと考えている。

第 4 法： 1 日量 16 *mg/kg* の INH を基本とし SM, viomycin, cycloserine, PZA, PAS 等の種々の組合せによる療法。この方法は INH と SM とにともに抵抗性のある患者に用いた。これらの抗結核剤は，INH や SM に比較し，作用効果が弱いということは明瞭だが，しかしながら SM と INH にともに抵抗性のある菌でもその他の薬物に感受性があるであろうということを考慮し個々の例に応ずる種々の組合せにより最上の治療効果を発揮させようというのである。それゆえに第 1 法にもとづいて治療を受けたような患者はつまるところこの方法を用いて治療されるこ

とになる。

以上の治療方法はもちろん前述したように患者からの結核菌の細菌学的な検査にもとづく感受性のいかんにより決定されるわけである。それゆえに感受性の検査は投与薬物の決定のために，ぜひともなされねばならないと信じる。われわれの検査室においては典型的な感受性菌は原則として 0.4～0.8 *mcg/ml* の SM と 0.05～0.075 *mcg/ml* の INH により完全に発育が阻止される。もちろんこの場合，検査に用いられる結核菌の数が過剰であつてはならない。抗結核剤を含んでいない対照培地に生育しえた結核菌の 1% 以上が 2.0 *mcg/ml* の SM あるいは 0.2 *mcg/ml* の INH の培地にコロニーを作りえた場合われわれは菌が抵抗性をおびているとみなしている。PASの感受性の検査は比較的困難であるし，また結核菌の数に左右されることが大きいのであまり信頼はないようである。われわれは通常相当数のコロニーが 2.0 *mcg/ml* の PASを含んだ培地にはえてきた場合，一応 PAS に抵抗性があるとみなしている。

SM は連日投与で最短 90 日間あるいはそれ以上すなわち喀痰中の菌の陰性化が確定するまで用いることは前述した通りである。

British Medical Research Council の研究では SM の連日投与は週 2 度の投与方法よりも臨床的により有効であることを立証している[2]。N. J. H. で行つた試験管内の実験では十分な殺菌力を有する濃度の INH と発育を完全に阻止しうるにたらない低い濃度の SM とを組合わせたところ INH に抵抗性をおびた自然変異の菌以外のほとんどすべての結核菌を撲滅しうることを確かめている[3]。逆に低濃度の INH と高濃度の SM との組合せでは SM に抵抗性をおびた自然変異菌だけが残存する。臨床的にもまた同様なことが観察されている。すなわちもし 2 者併用療法において，菌が陰性化しなかつた場合には，そのうちの 1 者の高濃度に与えられた薬物に抵抗性をおびた結核菌がまずはじめに現われてくる。このような事実は十分に与えられた薬物に対して抵抗性をおびた自然変異菌がもう一方の薬物が不十分なために消滅しないで残りやがて増殖してゆくからである。さらにまた空洞中に存在するデゾオキシリボ核酸等の物質は SM と結合するのでもしも SM が不十分にしか投与されない場合にはその薬物効果が十分でなく，それゆえに不十分な SM の治療を受けた相当数の患者では SM 抵抗性の菌がなかなか現われないのではあるまいかと思われる。

INH は最短 18 カ月間用いる。最近われわれの研究室で，患者から得られた結核菌中，少なくとも 3 つの菌株において逆変異を起した事実を観察した[4]。それらの結核菌は INH に抵抗性をおび catalase が陰性であつた純粋の菌株で比較的高濃度の過酸化水素にさらしたところ大部分の結核菌は死滅した。しかしその中で生存した菌は驚くことに INH に感受性をおび，しかも catalase が陽性であつた。Schmidt[5] はわれわれの用いた数種の菌株の中の 1 つを用いて猿に気管支内感染を起させ INH に感受性をおびた菌への変異を生体内において証明した。この事実は非常に重要な臨床的意味をもつているものであると考える。というのはかかる事柄は人体内においても十分起りうることであるので，INH の長期投与，とくにたとえ INH に抵抗性をおびた陽性患者に対しても INH を長期にわたつて投与すべきであるというわれわれの見解を正当化するものである。

微生物学的に有効なSMと INH の血中濃度の測定

前述した治療方法に用いる実際の投与量は血中の薬物濃度により決定する。血中の SM の濃度は 20 *mg/kg* の筋注後 6 時間目に採血された血清を用い $H_{37}Rv$ の INH に抵抗性をおび SM に感受性のある菌で INH の場合と同じ方法により測定している[6]。われわれは 6 時間後における血中濃度が 10 *mcg/ml* より過剰の場合には，その患者は 20 *mg/kg* の連日投与により多分十分に治療効果をあげうるであろうと信じている。表 1 は 20 *mg/kg* を用いて検査された 47 例中 92% が 10 *mcg/ml* かあるいはそれより以上の濃度を保持していることをしめしている。表 2 は Mandel とその共同者[7] により記述された方法 (Middlebrook 法) にもとづいてなされた 263 名の患者の INH の血中濃度の測定の結果である。方法の詳細は参考文献の[1] にも[2] にも，また河盛教授の論文にも記載されてあるので省略するが，大体 28% の患者は INHの〃迅速非活性者〃で 0.4 *mcg/ml* よりも低濃度をしめしている。INH を有効に作用させるためにはこの方法で用いた検査で 0.4 *mcg/ml* 以上の血中濃度が必要だと思われる[8]。

(注：東京の 406 における Morse の実験ならびに在米の日本人を用いての INH 血中濃度の測定の結果は日本人はがいして〃迅速非活性者〃であるということを一様にしめしているが多分人種的な差にもとづくものであろう。)

表 1 SM の血清濃度の検査

6 時間後における抗菌的に有効な SM
患者数：47　投与量：20 *mg/kg* (筋注)

<10 *mcg/ml*	10 *mcg/ml*	20 *mcg/ml*	>20 *mcg/ml*
4 (8%)	13 (28%)	22 (47%)	8 (17%)

表 2 INH の血清濃度の検査

6時間後における抗菌的に有効な INH
患者数：263 投与量：4 *mg/kg*（経口投与）

<0.4 *mcg/ml*	0.4～0.8 *mcg/ml*	>0.8 *mcg/ml*
73 (28%)	89 (34%)	101 (38%)

表 3 INH の血中濃度にもとづく INH と pyridoxine の投与量

微生物学的に有効な INH の血中濃度	INH の1日の投与量	pyridoxine の1日の投与量
>0.8 *mcg/ml*	8 *mg/kg*	50 *mg*
0.4～0.8 *mcg/ml*	16 *mg/kg*	100 *mg*
<0.4 *mcg/ml*	16 *mg/kg* に加うるに 12 *g* の Na PAS（あるいは Na PABA*）	100～200 *mg*

* PABA : paraamino benzoic acid

表 3 はその血中濃度とそれに応じてわれわれの用いている INH と pyridoxine との投与量の関係をしめしたものである。PAS（あるいは PABA）は微生物学的に有効な INH の血中濃度が低くて最高の INH の効果が期待できない場合その濃度を高めるために用いている[7)9)]。これは INH と芳香属アミンは同一の新陳代謝過程において処置されアセチル化のさいに両者が拮抗すると考えられているからである[10)]。PAS あるいは PABA を用いて繰返して検査した結果 INH の〝迅速非活性者〟においては 1 日に 10*g* の芳香属アミンを治療に加えることにより INH の血中濃度を高めその効果を有効ならしめるということを立証した（0.4 *mcg/ml* 以上の血中濃度）。PAS はさらにまた INH と SM の一方に抵抗性をおび PAS に感受性のある菌を排出している患者に対して抗結核剤の意味で NaPAS を 16*g* 連日用いている。また pyridoxine は INH による神経炎を防止するために用いている[11)]。

安静療法の放棄

試験管内の実験によると，ペニシリン，INH[12]，SM 等の化学物質は，非分裂状態にある細菌よりも，分裂状態にある細菌に対して一層有効に作用することを明らかにしている。安静療法は過去長期間にわたり細菌の活動性を低めると考えられてきたので，過去 5 カ年間，N. J. H. においては安静度を極度に軽減するということを意識的に強調し結核治療における重要なプログラムとしてきた。これは十分かつ適切な化学療法を受けている患者だけであつて治療開始前の患者は何人といえども過度の肉体活動は許していない。病院内におけるかかる非安静療法は安静療法に比べて多くの有利な点がある。すなわち看護の必要は減少し，患者は将来への希望をもつて職業教育にたずさわるようになる。これは一に患者が自らの病気を肉体的にもまた社会的にも不能病と考えなくなるからである。われわれの用いている化学療法のもとにあつては，もし患者が入院時に SM と INH にともに感受性をもつた菌を排出していた場合，肉体活動を全然制限しなくとも患者の状態が細菌学的あるいはレントゲン学的に悪化したというような症例は 1 例もない。

化学療法以前の研究[13)]は非安静療法よりも安静療法の方がより早くまたより多い例において空洞閉鎖を起すことを確かめている。このことは現在の化学療法のもとにあつても同様である。しかしながらわれわれは現在の有効な化学療法の時代にあつては空洞の閉鎖それ自体を過去に考えたほど重要視しているわけではない。かかる状態における閉鎖空洞は一般的にいつて空洞内容の濃縮化あるいは萎縮化によることが多いので，一たん抗結核剤が中止された場合には空洞内に残つている冬眠状態の結核菌がなんらかの理由により分裂し増殖することがあり将来，再発の源となりうると考えられるからである。これに反し，非安静療法を受けている患者に比較的多くみられる開放性治癒の空洞はこのような危険性が比較的少ないわけである。なぜならば，かかる空洞内には治療を中止したさい再発の源をなす遺残内容がないからである。N. J. H. 入院前に治療を受けたことのない患者の退院後の経過を追つてみると，少なくとも現在までにはこの仮説を立証している。

残遺病巣に対する外科的治療

内科的療法による最大の効果が得られたのち——すなわち菌の陰性化とレントゲン像の固定化——はじめて切除療法は考慮されるべきである。もし可能であるならば，著明な残遺病巣は再発の可能性を減少させるため切除されねばならない。はじめから十分な併用療法を受けた陰性患者は外科的療法を受ける必要がないかもわからない。しかしながらかかる結論は化学療法中止後における長期の観察，ならびに綿密な研究の最終的な結果をまたねばならない。もしこれまでの化学療法の失敗により患者が抵抗菌を排出しているような場合には，まず虚脱療法あるいは安静療法により菌の陰性化が図られるべきであろう。もしこのような手段によつて菌が陰性化した場合には切除療法による術後の合併症はほとんどないといつても過言ではない。

臨床結果

1954 年の 10 月から 1957 年の 6 月まで総計 606 名の結核患者が N. J. H. に入院した[6)]。その中の 312 名はわれわれの用いている化学療法の成績の評価には不適

当であつた。というのは，かかる 312 名中 225 例は塗抹あるいは培養において菌が常に陰性であるかあるいはたとえ陽性であつても菌数が少なかつたために感受性の検査が十分にできなかつたからである。16 例はいわゆる〝黄色結核菌〟を排出していたし，また 47 例は治療開始後 6 カ月以上の経過を追うことができなかつた。そのために 312 名はこの統計学的な評価から除外したわけである。残りの 294 名を入院当初の菌の感受性に応じて3つの群に分けた。すなわち第 1 群は SM と INH にともに感受性のある患者で，第 2 群は SM に抵抗性をおび INH に感受性があるか，あるいは SM に感受性があり INH に抵抗性のある症例である。また第 3 群は両者に抵抗性のある菌を排出している患者である（表 4）。治療開始後（N. J. H. における）における X 線の良好化についてはこれら 3 群間に非常に顕著な差が認められた。すなわち第 2 群，第 3 群のレントゲン良好化の度合は比較的わずかであつた。かかる事実は十分に予期されうる事柄で，抵抗菌を排出していた患者は N. J. H. 入院以前に不十分な，そして不適切な化学療法を受けたため，内科的治療の失敗をきたしていたからである。

表 4 菌の薬物感受性にもとづく患者294名の分類

薬物感受性	群	患者数
SM-感/INH感*	I	138
SM-抵/INH感 SM-感/INH抵	II	38
SM-抵/INH抵**	III	118
		総計 294

*—感：SM 2 *mcg/ml* あるいは INH 0.2 *mcg/ml* に感受性
**—抵：SM 2 *mcg/ml* あるいは INH 0.2 *mcg/ml* に抵抗性

表 5 著明なるレントゲン像の良好化

群	化学療法の継続期間	
	1 ～ 4カ月	5 ～ 8カ月
I	*(138) 47%	(138) 73%
II	(38) 16%	(37) 33%
III	(116) 3%	(91) 8%

*（ ）内の数は観察された患者数
患者数の減少は虚脱療法あるいは外科的療法による

第 1 群中 36%の患者は 5 ないし 8 カ月の期間の療法により空洞が断層写真により全く証明されなくなつてきた（表 6）。ここでいう空洞の消失とは，はじめ明瞭に証明された空洞が縮小し単なる線状の瘢痕を形成しているか，あるいは全く消滅してレントゲンでみることができなくなつた場合をいつているのである。

表 6 断層写真にもとづく空洞の消失

群	化学療法の継続期間	
	1 ～ 4カ月	5 ～ 8カ月
I	*(138) 16%	(138) 36%
II	(38) 3%	(37) 5%
III	(116) 2%	(91) 3%

*（ ）内の数は観察された患者数
患者数の減少は虚脱療法あるいは外科的療法による

ここに再び菌が感受性をおびている場合における，適切にしてかつ十分なる併用化学療法の重要性を強調することができると思う。

INH と SM とにともに感受性をおびている菌を排出していた結核患者では，139 例中 137 例が（第1群）6 カ月に満たない化学療法により菌の陰性化をきたした（表 7）。治療開始前に菌が INH と SM とにともに感受性をおびていた場合には菌が陰性化する前に抵抗性をおびてくるようなことは 1 例もなかつた。

表 7 喀痰中における菌の陰性化

群	化学療法の継続期間	
	1 ～ 4カ月	5 ～ 8カ月
I	*(138) 82%	(138) 99%
II	(38) 27%	(33) 39%
III	(111) 6%	(98) 9%

*（ ）内の数は観察された患者数
患者数の減少は虚脱療法あるいは外科的療法による

SM と INH にともに感受性のある結核菌を排出していた症例では 99%以上が化学療法だけで陰性化したわけであるが，SM か INH かのいずれか一方に抵抗性をおびている菌を排出していた患者ではわずかに 39%に菌の陰性化をみるにすぎない。さらに特筆すべきことは両者にともに抵抗性をおびていた場合，種々の抗結核剤の組合せによつてもわずか 9%においてのみ菌の陰性化を起すにすぎなかつたという事実である。この事実は最大の治療効果を得るためには，十分なる化学療法は治療の当初から用いられねばならないという前述した事柄をさらに裏づけるものであると信じる。

次にわれわれは手術例について検討を加えてみたわけであるが，1956 年 1 月から 1958 年 1 月までに手術された患者中総計 100 名の患者は術前に菌が陰性であつた。この 100 名中半数は入院当初から菌が陰性であつたか，あるいはたとえ陽性であつても菌数があまりにも少量で細菌学的検査には不適当であつた。それゆえに一応これらの症例はこの検討から除外した。残りの 50 例からの切除組織を詳細にわたつて検査し入院当時

表 8 治療開始前における喀痰と切除組織との細菌学的検査結果の分析

(1956 年 1 月から 1958 年 1 月の間において手術された陰性患者 50 名の分析)

切除病巣の分類	入院時における菌の感受性の検査	切除組織よりの細菌学的検査		
		塗抹(−) 培養(−)	塗抹(+) 培養(−)	塗抹(+) 培養(+)
開放性空洞	INH と SM にともに感受性	11*	5	0
	INH か SM のいずれか一方またはともに抵抗性	5	1	1
閉鎖性壊疽性病巣	INH と SM にともに感受性	5	13	2
	INH か SM のいずれか一方またはともに抵抗性	0	4	3**

* 入院前に治療を受けていない黄色結核患者 1 名を含む
** 入院前に治療を受けたいわゆる黄色結核患者 2 名を含む

の痰と切除組織からとの細菌学的な検査の結果を比較してみた[14] (表 8)。治療開始前に喀痰中の結核菌が SM と INH にともに感受性をおびていた 15 名の患者より切除された開放性空洞からは 1 例も菌が培養地にはえなかつた。これに反し治療前に SM と INH にともに感受性をおびた結核菌を排出していた患者で切除標本から閉鎖性空洞であることが証明された 20 例中 2 例において結核菌が培養によつて証明された。一方治療前両者の中の 1 つか，あるいは両方に抵抗性をおびていた患者 7 例の開放性空洞からは 1 例において結核菌が培養ではえまた 5 例の閉鎖性空洞からは 1 例において菌が培養により証明された。かかる結果は開放性空洞内における結核菌は適切なる化学療法により消滅しうることが可能であることを暗示している。さらに菌の消失は開放性空洞による方がより完全であり現在の化学療法のもとにあつては内容の濃縮化による空洞閉鎖よりも開放性治癒の方がより望ましいというわれわれの見解を裏づけるものである。この事実はまた閉鎖性空洞の状態では，酸素分子の欠乏のため菌の分裂が遅くたとえ結核菌が SM と INH にともに感受性をおび，しかも十分な併用療法が用いられてもなおかつ菌の根絶という点からは好条件ではないということを示していると思われる。もし菌が抵抗性をおびていた場合には，それが開放性空洞であろうと，閉鎖性空洞であろうと，また仮りに菌が陰性になつても再発の可能性を考慮した場合，決して好ましいものではないのである。いうまでもなくこれらの例数はわずかなので統計学的な意味をもたせるには少々欠けるところがあるかと思うが，その暗示していることは明瞭だと思う。

結　論

前述したことより結核患者を治療するにあたつては医師は重大な責任をになつているといわねばならない。もし適切かつ十分な併用療法がはじめから用いられた場合には，常に優秀な臨床結果が得られるのである。しかしながら不十分な，そして不適切な療法は薬物抵抗の患者を作りあげ，はては現在における抗結核剤の効果の範疇をはるかに逸脱する結果になる。治療当初からの 2 者あるいは 3 者の適切な併用療法は，ほとんど 100%に近い菌の陰性化の成績をあげているばかりでなく，X線像の良好化はもちろん，切除肺組織の細菌学的な結果においてもよい成績を示している。かかるゆえにこそ N. J. H. においては入院患者につき菌の感受性の検査を行い，薬物の血中濃度を測り個々の臨床的な状態により適合した治療方法をやつているわけである。

結論として適切かつ十分な化学療法は結核患者の治療に対してもつとも大切であるということを重ねて強調したいと思う。

この論文を草稿するにあたり，何かと御助力を賜わつた Dr. Irving Kass (Assistant Medical Director at National Jewish Hospital) と Dr. William F. Russell (Assistant Director of Clinical Research at National Jewish Hospital) の両氏に対し深甚なる謝意を表するものであります。

最後に日本結核病学会の皆様の前に，不肖私どもの結核治療に関する見聞の一端を披瀝せる機会を得たことを深く喜びといたしますとともに衷心より感謝いたすものであります。

参考文献

1) Kass, I., Russell, W. F., Jr., Heaton, A., Miyamoto, T., Middlebrook, G., & Dressler, S. H. : Changing concepts in the treatment of pulmonary tuberculosis, Ann. Int. Med., 47 : 744, 1957.

2) Medical Research Council : Various combinations of isoniazid with streptomycin or with P. A.S. in the treatment of pulmonary tuberculosis,

Brit. M. J., 1 : 435, 1955.
3) Cohn, M., Russell, W. F., Jr., & Middlebrook, G. : To be published.
4) Middlebrook, et al. : To be published.
5) Schmidt, L. H. : The emergence of isoniazid sensitive bacilli in animals infected with isoniazid-resistant organisms, 17th Conf. Chemotherapy of Tuberculosis. V.A. Armed Forces, 1958, in press.
6) Russell, W. F., Jr., Kass, I., Heaton, A.D., Dressler, S. H., & Middlebrook, G. : Further experiences with high dosage isoniazid plus daily streptomycin in the chemotherapy of pulmonary tuberculosis, 17th Conf. Chemotherapy of Tuberculosis, 1958, in press.
7) Mandel, W., Cohn, M. L., Russell, W.F., Jr., & Middlebrook, G. : Effects of paraamino salycylic acid on serum isoniazid levels in man, Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 91 : 409, 1956.
8) Mandel, W., Cohn, M.L., Russell, W. F., Jr., & Middlebrook, G. : Serum isoniazid levels and catalase activities of tubercle bacilli from isoniazid-treated patients, Am. J. Med. Sci., 233 : 66, 1957.
9) Morse, W. C , Curry, F. J., Morse, P.Z., Chambers, J. S., & Lincoln, A.F. : Fffect of oral PAS on biologically active isoniazid serum levels, 15 th Conf. Chemotherapy of Tuberculosis. V. A.-Army-Navy, 1956, 15, 283.
10) Johnson, W. J. : Biological acetylation of isoniazid, Nature, 174 : 744, 1954.
11) Carlson, H. B., Anthony, E. M., Russell, W. F., Jr., & Middlebrook, G. : Prophylaxis of isoniazid neuropathy with pyridoxine, New Engl. J. of Med., 255 : 118, 1956.
12) Schaefer, W.B. : The effect of isoniazid on growing and resting tubercle bacilli, Am. Rev. Tuberc., 69 : 125, 1954.
13) Stocks, P., & Karn, M. N. : On the influence of sanatorium and dispensary treatment and housing conditions on pulmonary tuberculosis, Ann. Eugenics, 1 : 407, 1926.
14) Miyamoto, T., et al. : To be published
15) Ryder, J. B. : Prognosis of persistent cavitation in sputum-negative cases of tuberculosis following long-term chemotherapy, Tubercle, 39 : 113, 1958.

親愛なる堂野前博士

第 33 回日本結核病学会およびその Isoniazid の大量療法に関するシンポジアムに招待の手紙を戴き有難うございました。抄録の中に散見される報告について，いろいろと学ぶべき機会をもちたいものと望んでいます。

1951 年 Iproniazid および Isoniazid についての Sea View における私達の研究は，種々の投与量の効果についてのものが相当の量になりました。大量投与および高血中濃度に対する，若干の理論的効果があると思われると私達は感じました。したがつて私達は，異なるレベルの患者の組を研究し，また対照を作りました。Iproniazid について，私達は 6～8 *mg/kg* で強い毒性に遭遇しましたし，Isoniazid では 10～12 *mg/kg* で毒性が起りました。これらの図の上下ともに，考えうべき患者の variation がありました。臨床効果の研究において，両薬とも少量（1～2 *mg/kg*）よりも普通量（6～8 *mg/kg*）に明らかな有効性がありました。大量に関しては，その効果は，そう明らかではなかつたし，たとえ大量が望ましくみえたとしても，毒性の要素が，その結果に修飾しはじめました。私達の最近の研究は，これらの印象を少しも改めませんでした。

最近 2～3 年間に，私の病院の Consulting Physician である Dr. Iekoussiel Tehertkoff は，種々の毒性阻止剤（グルタミン酸，ピリドキシン等）を組合わせて，12 *mg/kg* 以上での患者群を研究しました。彼は B_6 で毒性を減少させることができ，また明らかに変えられなかつたもののほぼ 20% に喀痰の変更を効果あらしめました。この研究は，Isoniazid によるもので，私達は特殊の事情を除き，最近は Iproniazid を用いていません。

この所見の理由は全くは明らかでありません。結核菌について〝静止 (dormant)〟もしくは〝停止 (resting)〟の相があると信ずる人でしたら，Isoniazid は大量もしくは普通量ですべての有効菌を破壊することが考えられるし，静止体は静止相から抜けだすまでいかなる量にも抵抗するでありましょう。したがつて細菌破壊のカーブは直線ではなく，真のカーブであり，その減少が大量で生じることを説明するカーブでありましょう。〝静止〟とは，たとえ若干の人達が，その言葉は interchangiable であるからと同意せずとも，〝抵抗的 (resistant)〟といつてもよいでしょう。私もその人達の 1 人です。〝resistant〟とは相対的のものであること，高血中濃度に達

することによつて，若干の半抵抗性体を破壊しはじめうること，そしてそのことは，少量では到達しえないこと，——これらの事実に考慮を向けらるべきであります。われわれは，いかなる量をもつてしてもorganismのすべてを破壊しないとしても，またわれわれが，なお，寄生体に対して定まつたcontrolを確立する患者の抵抗性に依存せねばならぬとしても，極大量によつて破壊された少数の付加体が，これらのレベルで現われた毒性を是認（warrant）するか否かについては疑問であります。われわれはなおよき毒性阻止剤，またはよりよき薬を必要とします。

学会員諸士，私はわれわれすべてが学ぶ特権を有し，諸君の審議から得るものがあると信じます。

学会に参加できることを望んでいます。

敬　具

Edwerd H. Robitzek M. D.

シンポジアム

3. 結核性肺空洞

座長挨拶

結核予防会結核研究所　岩崎龍郎

このシンポジアムであつかう結核性肺空洞とは肺の結核性病変の軟化崩潰によつて生じた組織欠損で，気管支に開通し，内腔は結核性潰瘍の特性を有するものと規定する。これは病理解剖学的定義であり，中村，影山の両氏はこの定義のもとに報告するが，他の臨床的研究においては断層写真等を含めX線像に結核性と考えられる透亮像を認めたものを空洞として報告をした。

結核症の諸問題の中で空洞がきわめて重要な地位を占めていることは現在においても変りないことであり，今までこのように各方面から空洞を論ずるという機会がなかつたといつても過言ではないが，多くの新しい知見を加えた今日このようなシンポジアムがもたれることはきわめて有意義なことである。各報告者のすぐれた研究報告の間に発言をしていただいた方々は座長がとくにお願いをしておいたものである。各報告をさらに補つて問題を明らかにし，また今後の研究の方向の参考にしようとしたのである。その間に座長もしばしば発言をしているが，これも同じ意図によるものであるが，この発言は再録しない。

形成の機序

国立療養所刀根山病院　中村滋

はじめに

われわれは動物の肺に実験的にきわめて高率に空洞を形成せしめる方法を案出したびたび報告を行つてきた。その成績を要約すると，

1）結核菌の加熱死菌であらかじめ感作した動物の肺内に結核菌の生菌を流動パラフィン，脱水ラノリン混合液に浮游せしめて直接に注射するか，または細いビニール管を用いて気管支内に注入するとほとんど全例に空洞が形成せられる。流動パラフィン，脱水ラノリン混合液の代りに結核菌の生理的食塩水浮游液を二次抗原として惹起注射に用いると空洞の形成率が著しく低下する。

2）二次抗原の結核菌として加熱または尿素あるいはトルオール処理によつて死菌としたものを用いても同様な空洞が形成されるがその率はやや低い。

3）Choucroun の方法に従つて結核菌体から抽出した流動パラフィン抽出液を二次抗原として用いるときわめて高率に空洞が形成される。

4）Lederer の方法によつて分離した脂質によつては空洞は形成されない。

5）Folch の方法で分離したリポ蛋白を用いるともつとも高率にかつ早期に空洞が形成される。

6）戸田の方法で培養濾液から分離した蛋白によつても空洞が形成せられる。

7）結晶卵白アルブミンで感作した動物の肺内に再び卵白アルブミンを注射すると空洞が形成せられる。正常動物の肺内にあらかじめ卵白アルブミンを注射しておきついでこの動物に抗卵白アルブミン血清を静脈内に注射しても同様に空洞が形成せられる。

8）これらの諸物質の中で，結核死菌，ツベルクリン蛋白および卵白アルブミンを用いる場合はあらかじめ動物をこれらの物質で感作しておくことが空洞形成に必要な条件であつて，感作を省くと空洞は形成されない。

9）ツベルクリン液，ツベルクリン蛋白あるいはコーチゾンその他の抗アレルギー剤によつて感作動物にあらかじめ脱感作処置を行つた場合には空洞形成がある程度阻止される。

10）ミコール酸を卵白アルブミンやツベルクリン蛋白に結合せしめたものを用いても空洞が形成される。

これらの諸成績から肺における空洞の成立には肺臓内において限局性に，かつ一定度持続的に強いアレルギー反応がおきることが重要な要因であり，しかもそれは主としてリポ蛋白を中心として起るものであることが明らかとなつた。本シンポジアムにおいては主として空洞形成の経過について述べ，これに関係ある若干の事項について考察を加えたい。

A〕 実験的空洞の形成経過

1）感作したウサギの肺内に結核菌を注射した場合の空洞形成

結核菌の加熱死菌であらかじめ感作したウサギの肺内に結核菌の生菌を流動パラフィン，脱水ラノリンに浮游せしめて注射すると，その注射局所には6時間後すでにかなり多数の多核白血球と形質細胞や単核細胞の強い浸潤がみられる。これらの細胞は肺胞壁およびかなり広範囲の肺胞腔を充塞している。24時間後には変化はさらに増強しまた液性滲出も加わつてほとんど肺胞腔をみとめなくなり，ことに中心部では多核白血球の集団が著明に増加してくる。2日後には白血球が著しく多数に浸潤している部分にはときには小壊死巣をみる場合がある。類上皮細胞はこのころから急速に増加してくる。4日後には壊死に陥りかけている部分と周辺部との境界がかなり明瞭となり，周辺部には好銀線維の増殖が始まつてくる。このころから壊死はその程度を加えつつ互いに融合して7日後にはかなり広汎な壊死がみとめられ，15日ごろからこの部に融解がおこり，25～30日で空洞が形成せられる（附図2，4，6，8，10）。

2）正常ウサギの肺内に結核菌を注射した場合の空洞形成

正常ウサギの肺内に結核菌を注射した場合の変化の進み方は感作ウサギの場合に比較してかなり緩徐で，6時間後には少数の単核細胞の浸潤があるのみで肺胞壁の肥厚もきわめて軽度で，なおかなりの肺胞腔を残している。24～48時間後には変化は徐々に進行し，白血球の数も次第に増加してくる。7日後には細胞浸潤は相当高度となり，類上皮細胞も次第に増殖して肺胞腔が少なくなつてくる。10日ごろから細胞浸潤はかなり急速にその程度を増す傾向がみられ，20日後には変化の強い部分に壊死がみとめられるが感作ウサギの場合に比べるとその程度ははるかに軽度である。30日後には広汎な壊死がおこり，ついで融解脱落して40日後には空洞が形成せられる。

以上のごとく動物の感作，非感作にかかわらず空洞形成の経過は本質的にはほぼ同様であり，また形成された空洞にもほとんど差異をみとめがたいが，感作をしておくと変化の進み方が著しく早くかつ高度である。非感作の場合，7～10日ごろから変化の進み方が著しく早くなる傾向があり，また感作した場合に比べると空洞外の撒布巣が一般に多い。いずれの場合においても壊死物質は灌注気管支の開口部から融解脱落してゆくのがみとめられ，空洞化という過程における気管支の意義を物語つている。

3）気管支内に結核菌を注入した場合の空洞形成

ウサギの気管を切開して細いビニール管を気管支内に挿入し，これを介して結核菌を注入した場合もほぼ同じ経過をとつて空洞が形成される。ただしこの場合には最初から散在性に細胞浸潤があらわれ，これを中心として変化が拡大しつつ中心部に壊死を生じ，一定時期に達するとその間に介在する非壊死組織を含めて急速に大きな壊死巣を形成し，ついで軟化融解する傾向がある。また非感作の場合の初期の変化は肺内注射の場合よりも軽度であるが7～10日ごろから急速にその程度を増すようである。形成された空洞の性状は感作，非感作のいずれの場合でもほぼ同様で，また肺内注射によつてできたものともほとんど差異がない（附図1，3，5，7，9）。

B〕 空洞形成に及ぼす脱感作の影響

あらかじめ結核菌で感作したウサギに旧ツベルクリン液，ツベルクリン蛋白あるいはコーチゾンその他の抗アレルギー剤などを用いて脱感作処置を行い，ツベルクリン反応を減弱ないし消失せしめたのちに同様に結核菌の肺内注射を行つた。この場合の空洞形成は表1のごとくである。表に示すごとく感作動物にあらかじめ脱感作処置を行つておくと結核菌の肺内注射による空洞の形成は脱感作の方法によつて多少の差はあるがある程度阻止される。これらの中で空洞形成を阻止しえなかつたウサギはなお脱感作が不十分でツベルクリン反応が完全には陰性とならなかつたものや，肺内注射後再びツベルクリン反応が陽性となつてきたものが大部分である。

表 1

脱感作の方法	肺内注射後剖検までの日数	
	30 日	60 日
旧ツベルクリン	1/6	2/5
ツベルクリン蛋白 πs	2/11	0/7
コーチゾン	0/6	1/4
グリチロン	7/8	2/5
ミノファーゲン C	5/10	3/9
対照	6/9	2/3

数字は $\frac{\text{空洞形成動物数}}{\text{供試動物数}}$ をあらわす

空洞の形成が阻止された場合の30日後の肺をみるとその局所は白色を呈し弾力性で，顕微鏡的には類上皮細胞を主体とする繁殖性病変を示し，その中に若干の単核細胞，形質細胞，多核白血球の浸潤がみられる。また所々に細葉大あるいはこれよりやや大きな壊死巣をみる場合があるが大部分の組織はほとんど破壊されることがなく，変化は一般に軽度であつて顕微鏡的にも空洞化の傾向はみられない（附図21，22）。ただしコーチゾンを用いた場合，空洞化にはいたらなかつたがかなり広汎な壊

死をみとめた1例があり，なお検討を要する点があると思われる。いずれにしても脱感作処置による空洞形成の抑制は，空洞形成の機作にアレルギー反応が大きな意義を有することを側面的に証拠づけるものであるといえる。

C〕 モルモットの肺における空洞形成

モルモットの肺内にウサギと同じ方法で結核菌を注射した場合も同様に空洞が形成せられる。モルモットにおいては表2に示すごとくウサギの場合に比べると空洞の形成率が低く，いわゆる被包乾酪巣の形のものが多い。

表 2

	注射肺内より剖検日までの数	空洞	被包乾酪巣	結核腫	計
感作群	30	3	8	3	14
	60	2	5	0	7
非感作群	30	1	6	0	7
	60	—	—	—	—

モルモットにおいてはウサギの場合に比べて一般に早期から著しい線維の形成がおこり，肋膜の肥厚や癒着をおこす一方，肺の病巣周辺に著明な結合織の増殖がおこつて被包化の傾向が強い。このようにしてモルモットにおいてはほとんど完全に融解した壊死物質を充満した被包病巣をみることが多い。このことから考えるとモルモットにおいて空洞の形成率が低いのは旺盛な線維形成のために壊死物質の排出が妨げられることにも1つの原因があると思われる。

D〕 各種の二次抗原によつて形成された空洞の比較

前述のごとくリポ蛋白は空洞形成においてもつとも活性の強い物質であるが同時にまた結核菌体を用いた場合のものにもつともよく似た空洞を形成する。これをツベルクリン蛋白および卵白アルブミンによつてできた空洞と比較してみると表3のごとくである。

表 3

	結核菌体	リポ蛋白	ツベルクリン蛋白	卵白アルブミン
感作の必要性	なし	なし	あり	あり
空洞の大きさ	大	大	小	小
壊死層	厚	厚	薄	薄
肉芽層 厚さ	厚	厚	薄	薄
肉芽層 類上皮細胞	多	多	少	少
肉芽層 銀線維	多	多	少	少
周局炎	強	強	弱	弱

すなわち空洞形成の機作においても，またその形や性状においてもリポ蛋白による空洞は結核菌体によるものに類似し，ツベルクリン蛋白によるものは卵白アルブミンのそれによく似ている。一方前述のごとく菌体の脂質によつては空洞は形成されないのであつて，したがつてリポ蛋白は空洞形成において主役を演ずる抗原物質であり，かつ組織反応のうえで結核としての特性をあらわす物質であるということができる（附図13～20）。

E〕 猿の肺における空洞形成

日本猿を用いて同様に空洞形成を試みた。あらかじめツベルクリン反応陰性を確かめたのち，人型結核菌 H37 Rv 株加熱死菌 40 *mg* を流動パラフィン，脱水ラノリンに浮游せしめて大腿皮下に接種すると4週間後にツベルクリン反応が陽性となつた。この猿に麻酔下に気管切開を加え，上述のごときビニール管を挿入して H37Rv 株加熱死菌 15 *mg* を流動パラフィン，脱水ラノリン混合液 0.15 *ml* に浮游せしめて注入した。X線により変化を追求していたが6週後に透亮像をみとめたのでこれを屠殺剖検した。肺をみるとX線像の位置に一致して 2 *cm*×2 *cm* の空洞が形成されていた。空洞の内壁には厚い壊死層がありその最内側には通常顆しい多核白血球の滲出がみられる。壊死組織は一部はなお核の染色性を保つている部分もあるが，大部分は完全な壊死で一様に無構造化している。また一部には線維素性肺炎および乾酪性肺炎の像を示す部分がかなり広汎に存在している。内壁は部分的に浄化され，再生した気管支上皮で蔽われている所がある。肉芽層中に中心部が壊死に陥つた小結節が散在し，しばしば巨細胞がみとめられる。空洞の外壁には淋巴球の層および著しい線維の増殖をみる部分がある。以上のごとく猿の空洞は壊死部や乾酪性肺炎巣，類上皮細胞，あるいは巨細胞などの所見がウサギやモルモットに比べてかなり人の空洞に近い像を呈している（附図11，12）。

むすび

以上のごとく空洞形成の過程にアレルギー反応が関与していることは形態学的には証明することが困難であるにしても，方法論的にあらかじめ感作を行つておけば空洞の形成率が高くなること，またそれ自体感作能力をもつていないかないしはその能力がきわめて弱いと思われる物質を用いた場合には感作を行つておかなければ空洞ができないこと，さらに脱感作処置を行うと空洞の形成率が低下することなどで明らかである。

また空洞形成の経過をみると感作を行つた場合は始めから強い滲出性炎がおこり早期に空洞が形成せられ，ま

た非感作の場合にはツベルクリン・アレルギー化に要すると思われる期間だけ空洞形成の時期が遅れ，しかもアレルギー化が起つたと考えられるころから変化が急速に強くなり，さらに壊死，空洞化へと進むのであつて，空洞形成におけるアレルギー反応の重要性を物語つている。これらの実験を行つているさい，結核菌体またはリポ蛋白を肺内に注射した場合は皮下注射の場合よりもツベルクリン反応の陽転が著しく早くおこることが明らかとなつた。その機作はなお不明であるが興味ある問題と考えられる。

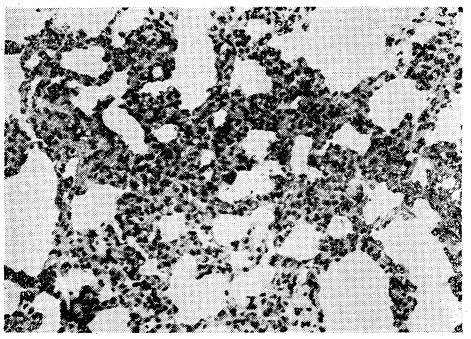
空洞形成経過におけるアレルギーの意義は反応の急速な進展とこれにつづく壊死巣の形成にあると思われる。結核菌体を使用した場合の組織に結核菌染色を行つてみると菌体が多数存在する所には多核白血球が早期に著しく多数集簇しており，この多核白血球の集りを中心として壊死が起つてくるのをみとめることができる。さらに一定期間を経過するとこれらの壊死巣が融合し，またしばしばその間に介在する非壊死組織をも包含して急速に大きな壊死巣となり，ついで融解脱落によつて空洞が形成される。

空洞形成におけるアレルギー反応の抗原の側から考えると，ツベルクリン蛋白によつても空洞は形成されるがリポ蛋白の方がより活性が強く，しかも菌体を用いた場合によく似た空洞を形成する。すなわちリポ蛋白は空洞形成において主役を演ずる抗原物質であり，かつ結核としての特異な像をあらわす物質であると考えられる。

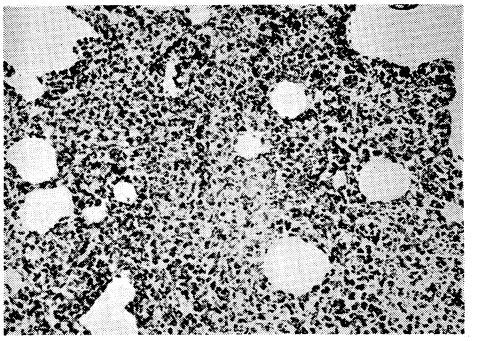
肺内注射または注入を行つた場合の流動パラフィン，脱水ラノリンの意義は1つには菌体からこれらの物質中へ抽出されてくる物質にあると思われる。われわれの実験によつて結核菌体の流動パラフィン抽出液によつて菌体を用いた場合とほぼ同様な空洞ができることが明らかとなつた。他方菌体あるいはその抽出物等の抗原物質を長期間注入された局所に滞溜させることも大きな意義があると考えられる。それは結核菌の生菌を用いた場合，生理的食塩水の浮游液として注射すると菌体の撒布が著しくなり空洞がほとんど形成されないという結果によつても明らかである。流動パラフィン，脱水ラノリン自体による組織の反応もこのさい考慮にいれる必要がある。この混合液のみを正常なウサギの肺内に注射すると6時間後からすでに細胞浸潤がみられ，徐々に進行して4～7日後には注射された流動パラフィン，脱水ラノリンの油滴を含んだ肉芽腫を形成する。この肉芽腫はときにはほとんど結核結節と判別が困難なこともあるが，がいして類上皮細胞に乏しく，菌体を注射した場合とは明らかに異なつた組織像を示している。この肉芽腫は時間の経過とともに徐々に吸収されるが1カ月後においてもなお残存しており，また脂肪染色によつて注入した混合液の多量に存在することが証明できる。しかしながら壊死をおこすことは終始全くない。すなわち流動パラフィン，脱水ラノリンは肺内に注射された結核菌の作用に対しては，肉芽の形成という点では若干相乗的作用が考えられるけれども，壊死あるいは空洞形成に対してはほとんど直接的影響をおよぼさないものと考えられる。

形成された空洞の形態は肺内に接種された菌量およびその濃度，あるいは接種後の期間などによつて異なると考えられるが，そのほか当然のことながら動物の種類による個体差が大きな関係を有している。猿の肺に空洞を形成せしめると類上皮細胞や巨細胞の形，壊死の状態などが，兎やモルモットを用いた場合よりもはるかに人の空洞によく似たものを作ることができる。

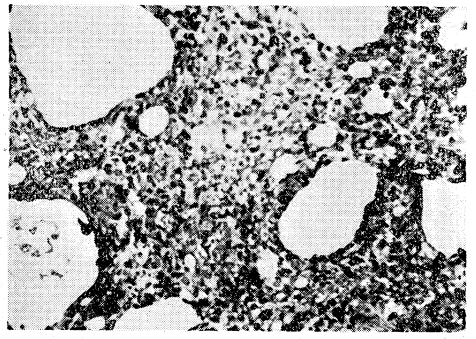
附図 1



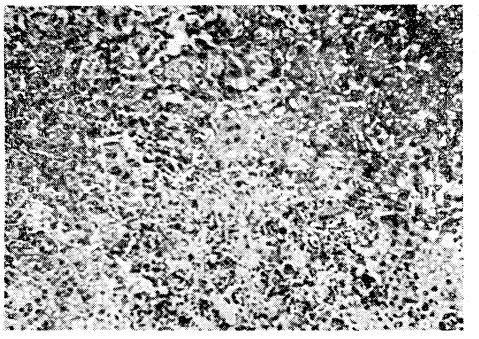
附図 2



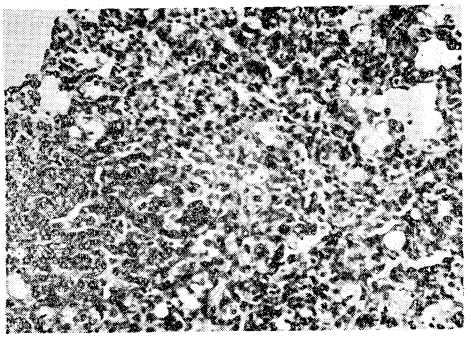
附図 3



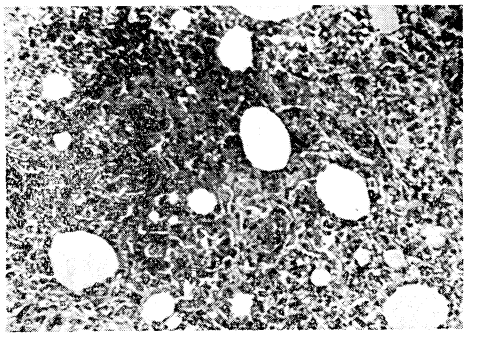
附図 4



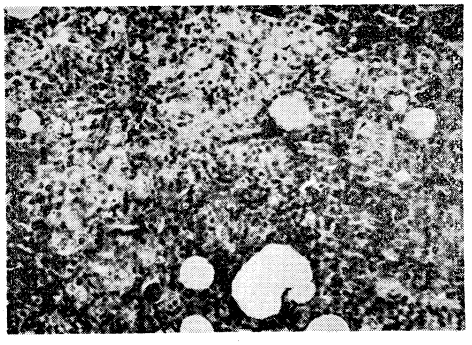
附図 5



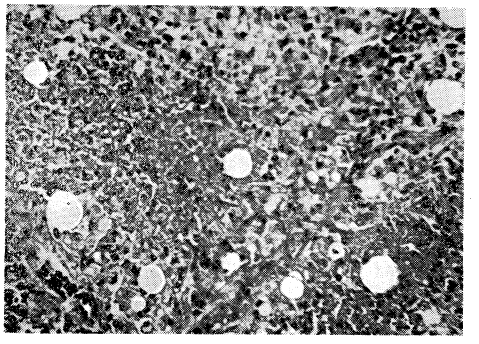
附図 6



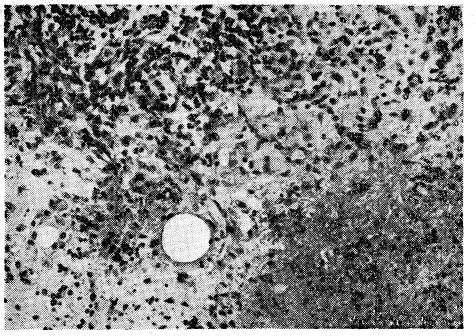
附図 7



附図 8



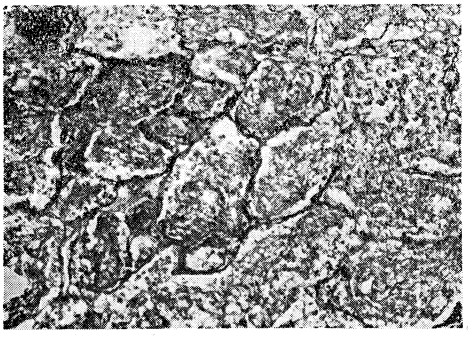
附図 9



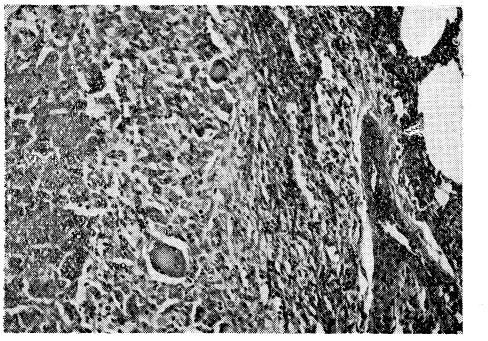
附図 10



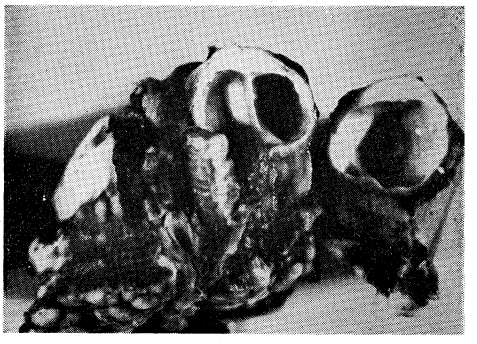
附図 11



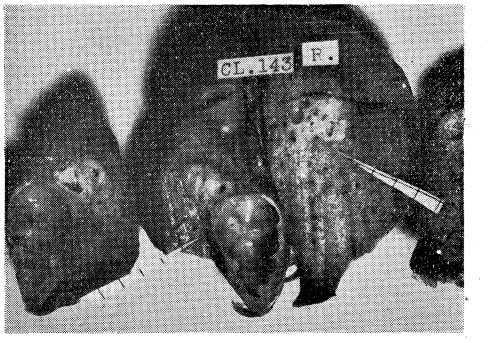
附図 12



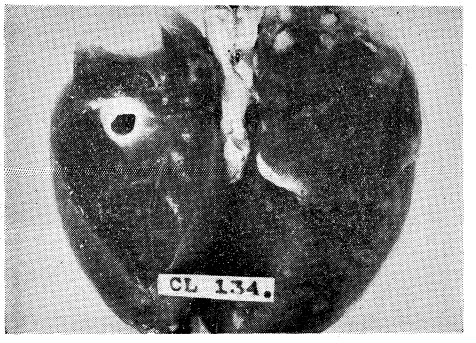
附図 13



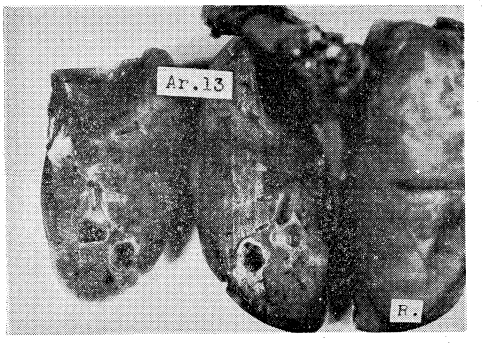
附図 14



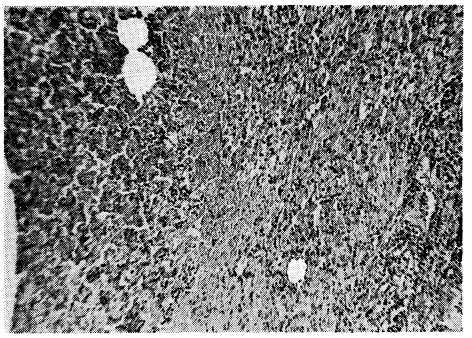
附図 15



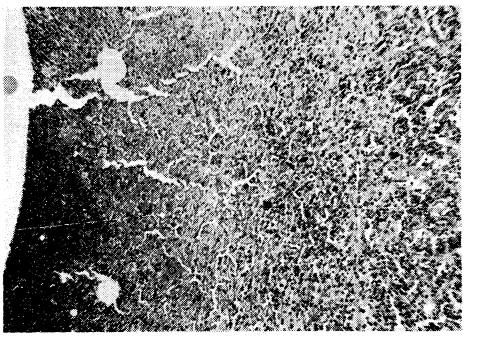
附図 16



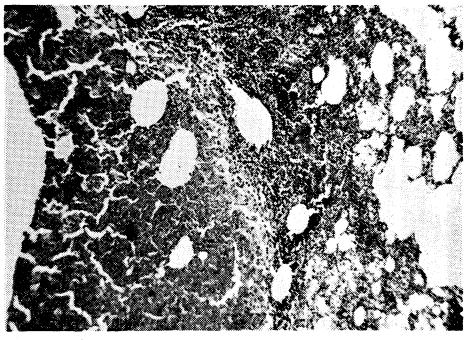
附図 17



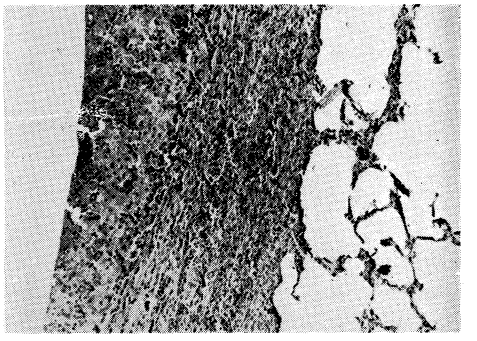
附図 18



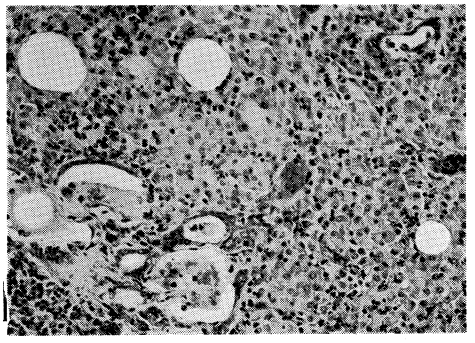
附図 19



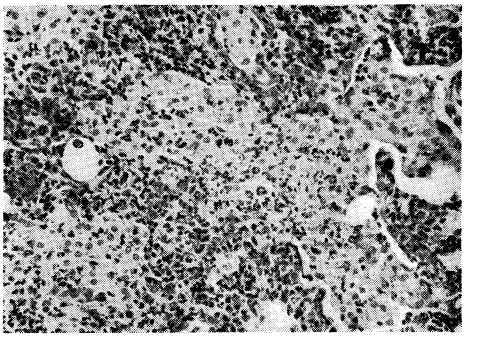
附図 20



附図 21



附図 22



〔附図説明〕

附図 1 肺内注射 12 時間後（非感作）
附図 2 肺内注射 12 時間後（感作）
附図 3 肺内注射 48 時間後（非感作）
附図 4 肺内注射 48 時間後（感作）
附図 5 肺内注射 5 日後（非感作）
附図 6 肺内注射 5 日後（感作）
附図 7 肺内注射 7 日後（非感作）
附図 8 肺内注射 7 日後（感作）
附図 9 肺内注射 21 日後（非感作）
附図 10 肺内注射 21 日後（感作）
附図 11 猿の肺における線維素性肺炎
附図 12 猿の空洞壁
附図 13 結核菌（生菌）によつてできた空洞
附図 14 リポ蛋白によつてできた空洞
附図 15 ツベルクリン蛋白によつてできた空洞
附図 16 卵白アルブミンによつてできた空洞
附図 17 結核菌によつてできた空洞壁
附図 18 リポ蛋白によつてできた空洞壁
附図 19 ツベルクリン蛋白によつてできた空洞壁
附図 20 卵白アルブミンによつてできた空洞壁
附図 21 ツベルクリンで脱感作した場合の肺病変
附図 22 コーチゾンによつて脱感作した場合の肺病変

シンポジアム

3. 結核性肺空洞

―病　　理―

―ことにその発生、進展および拡大の形態を中心として―

慶応義塾大学医学部　影山圭三

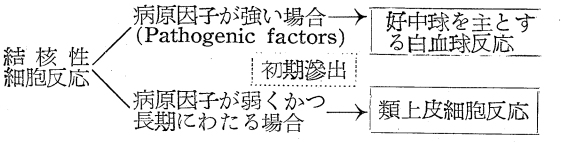
結核性肺空洞の発生，進展ならびに拡大の形態について私どもの研究成績のあらましを報告するが，今回の研究でとくに希望した第1のことは，近年とみに結核病理学に導入されてきている生理学的ならびに生化学的な研究と，組織病理学との間の「つながり」を図ることであり，こうすることによつて，多くの人々によりすでにみつくされたといつても差支ない，種々雑多な組織像に，より妥当な解釈をあたえようと試みたことと，他の1つは，今までややもすれば特別な扱いを受けがちであつた結核病理学を，できるだけ病理総論の枠の中で取扱うように努めたことである。研究に使用した材料には，人体例としては，肺癆例および肺外結核例を含む結核死例，東京都監察医務院における非結核急死例，非結核病死例，ならびに，国療神奈川，国療晴嵐荘，および慶大外科における肺葉切除等の手術例を用い，動物実験には家兎では，山村法による結核死菌ならびに生菌空洞例，山村変法による結核死菌ならびに生菌空洞例，慶応法による，結核生菌落花生油浮游液の経気道接種による空洞例，結核生菌皮下接種例，および山村法による卵白空洞例等を用い，またモルモットでは，山村法による結核死菌ならびに生菌空洞例，結核生菌落花生油浮游液の経気道接種による空洞例，結核生菌生食水浮游液の直接肺内大量接種例，および結核生菌皮下接種例等を用いた。

I　結核性肺空洞の病理解剖学的定義

すでに多くの研究者により発表されているものを総合して，次のごとく名文化した。すなわち「結核性肺空洞とは，壊死組織の崩壊により，灌注気管支から排出されて生じた組織欠損すなわち潰瘍性内腔を有する肺内結核病巣である」。

ここでいう結核病巣とは，結核菌および菌体成分による組織反応の総称であり，結核性組織反応は，細胞反応および壊死がその主体をなすものである。細胞反応は，他のいわゆる肉芽腫性炎症群と同様，次の模式図に示すように，好中球を主とする白血球反応，および類上皮細胞反応の2つの基本型に分けて考えることができ，病原因子の量，質，作用時間，動物の種類あるいは臓器組織等の諸条件の複雑な組合せによつて，両基本型の間に多様な移行と交錯が認められることはいうまでもない。一般的には，病原因子が強いほど白血球反応が強く，病原因子が弱くかつ長期間にわたる場合には，類上皮細胞反応を示すと考えられる。病原因子とは，結核菌および菌体成分等の物理的あるいは化学的刺戟のことであり，すでに数種の物質として取出されているもののあることは周知のことである。

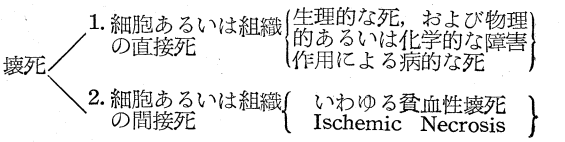
結核性細胞反応の基本型



II　結核性肺空洞の形態発生(Formalgenese)

1.　壊死の発生過程

次の模式図に示すように，一般に壊死はその発生原因

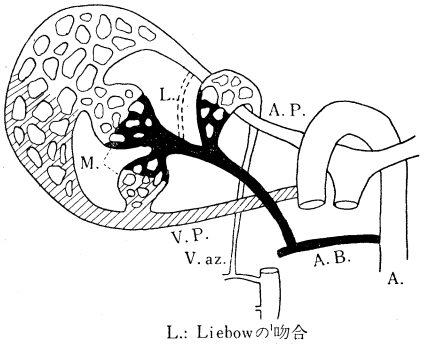


および過程から，細胞あるいは組織の直接死，すなわち生理的な死および物理的あるいは化学的障害作用による病的な死と，間接死すなわち局所の循環障害による貧血性壊死とに分類することができる。家兎およびモルモットの実験的肺結核症では，どのような方法を用いても最初に好中球の浸出の強い小肺炎巣が生じ，さらに広汎な剝離性肺炎あるいは類上皮細胞性肺炎に進展し，ある期間ののち，病巣のほぼ中心部に小壊死巣が形成され，これらが漸次融合拡大することもあるが，一般に壊死巣の拡大は速やかで，広汎な肺炎巣の中に，比較的大きな壊死巣が形成され，血管および気管支結合織を含む比較的健康な部を含めて壊死に陥る例をしばしば認める。山村法による実験群では，このような大きなしかも急速な壊死が他群に比し，比較的早期にかつ高率に発現する。人の肺においても，家兎およびモルモットの実験的肺結核

症と同様成立過程を示す壊死巣を認めることができる。このような壊死の発生機序は，どのように説明されるのが妥当であろうか。先に述べたように，細胞あるいは組織の直接死によると考えられる壊死巣にもしばしば遭遇するが，これらの壊死巣は小さいことが多く，このような小壊死の成立機転が連続して壊死巣を拡大せしめたり小壊死巣が相互に癒合して大きくなることもあろうが，健康部をも含めるような大壊死巣の発生にはまた別の機転が考えられねばならない。私はここで，正常肺および病的肺における循環の様相の一端を述べ，この面から壊死の発生機転を考察してみたいと思う。

周知のように，肺には主として換気に関係する肺動静脈による肺循環系と，主として栄養に関係する気管支動静脈による大循環系とがあり，両種の循環系には，正常ならびに病的状態のいずれの場合においても，数種の複雑な吻合が証明されている。図1の模型図は犬における Miller の毛細管性吻合と，Liebow の前毛細管性吻合を示すものであり，Liebow の吻合は，肺の慢性疾患にさいしてきわめてよく発達するものとされている。

図 1

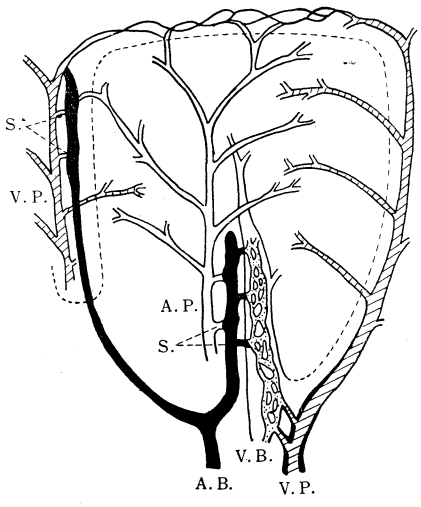


L.: Liebowの吻合
M.: Millerの吻合
A. P.: 肺動脈
V. P.: 肺静脈
A. B.: 気管支動脈
A.: 大動脈
V. az.: 無名静脈

また図2の模型図は，Hayek のいわゆる Sperr Arterien を示すものである。

このような吻合は，両種循環系の脈圧によりある種の平衡状態を維持しているもので，人，家兎およびモルモットにおいても，犬とほぼ同様関係を示す吻合があると考えられている。また他方，肺循環量と呼吸量は常に平衡するもので，肺病変による呼吸量の減少は，ただちに病巣局所における肺動脈血流量の減少を結果し，肺動脈血流量の減少は，同脈圧の低下をもたらすこととなり，このことは上に述べた吻合による気管支動脈血流量の増加をきたすにいたるもので，遂には病巣局所が，気管支動脈による大動脈血のみにより灌流されるにいたることは故青木貞章教授の共同研究者として数次にわたり発表した通りである。私どもはこの事実を，合成樹脂注入鋳型

図 2 Hayek 説の模型

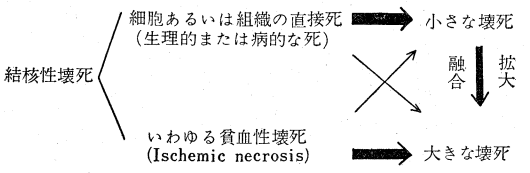


A. P.: 肺動脈
V. P.: 肺静脈
A. B.: 気管支動脈
V. B.: 気管支静脈
S.: Sperrarterien

標本により単的に証明した。すなわち，正常肺では，末梢部はほとんど肺循環系のみが認められるが，病巣肺では様相は一変し，大循環系が異常に発達し，空洞を含む結核病巣部ではほとんど，大動脈血のみにより灌流されている事実を提示した。このような肺内循環の「Umbau」の完成には，家兎を用いた私どもの実験では，少なくとも2カ月を要することが判明している。したがつて，それ以前は，病巣局所は，著しい低酸素状態におかれていると考えられ，このような異常血流環境において，病巣内血管の持続的血流障害が加われば，病巣組織には比較的容易に貧血性壊死が生ずるものと思惟する。また肺内循環の「Umbau」が完成したのちでは，肺病巣部は，腎，脾および心筋等とほぼ同様血流環境におかれているといつて差支えない。

山村法による実験的肺空洞は，惹起注射後4週間以内に完全に形成されるので，洞化の前提条件となる病巣壊死は，さらに短期間に形成されることは当然である。換言すれば，山村空洞は，前述した肺循環の「Umbau」の完成以前の，病巣局所が著しい低酸素状態にある時期に形成されるものである。また他面，アレルギー反応の表現として，強い局所の血流障害が生ずることは，Fröhlich がすでに実証した事実であることから，山村法では，多量の抗元が比較的限局化して働くために，広汎かつ高度な細胞反応によつてもたらされた異常血流環境の場に，アレルギー反応としての血流障害が強くかつ持続的に生ずる結果，比較的早期に大きな壊死が生ずるもので，人の肺においても，家兎およびモルモットと同様機序によ

る壊死の発生することは容易に想像される。これを要するに肺結核巣の壊死の発生には次の模式図に示すような関係が成立するものと考えられる。



すなわち，小壊死は主として細胞および組織の直接死によるものが多く，これらが相互に融合，拡大して大壊死に発展するものもあるが，大壊死は主として局所の循環障害に基く貧血性壊死によるものが多いと考えられる。もちろん小壊死と大壊死との間には種々な移行が存在し，両種の壊死機転が，種々な割合で関係している壊死巣が多いことはいうまでもない。

対照として，多数例の脾，腎，および心臓における新しい貧血性壊死巣を選び，結核性壊死巣と比較検討したが，前述した機転に基く貧血性壊死巣と考えられる結核性壊死巣は，脾，腎および心筋における貧血性壊死巣とその発生機序ならびに過程を一にするものであることを確認した。

また壊死巣の菌所見では，結核菌は壊死巣の全般にわたり存在する場合よりも，壊死巣の一部に集落をなして存在することが多く，このことは，壊死は菌の直接影響によつてのみ生ずるものでないことを示すものと考える。

ここでいわゆる「乾酪巣」について一言ふれたいと思う。「乾酪巣」は，壊死巣の肉眼的性状に与えられた名称であり，その実態は脂質の多い壊死巣と考えられている。このような脂質の大部分は，類上皮細胞の脂肪化によるもので肺胞内大滲出細胞および白血球の脂質もこれに加わつている。壊死巣の中には，脂質の比較的多いものから，脂質の比較的少ないものにいたるまで種々のものがあるが，好中球反応の強い部の脂質は，小顆粒状にきわめて疎に散在するに反し，類上皮細胞の多い部の脂質は，はなはだ粗大かつ多量に密在するのが通常である。

2. 壊死巣崩壊の機序

現在汎く使用されている「軟化」あるいは「液化」という用語は，肉眼的性状および現象の過程を示すのに好都合と考えるが，組織像を主にして検討した私は，これらとやや異なつた「ニュアンス」をもつ「崩壊」なる用語を使用することにした。崩壊とは，組織構造および細胞が壊れることであり，壊死組織の崩壊過程には，複雑な生化学的反応が起つているであろうが，洞化の前提条件としての崩壊には，支柱組織の破壊が必須の現象でなければならない。人，家兎およびモルモットの空洞灌注気管支内に，脂質や細胞がほぼ原形を止めながら排出されている像を毎常認めたことは，脂質の分解等が，洞化現象に必ずしも必要欠くべからざる条件ではないことを示すものといえる。壊死巣の基本構造は，格子状線維，膠原線維，弾力線維等の複合蛋白体によるものであるのでこれらの破壊には好中球を主とする白血球，および単核球の蛋白分解酵素作用がもつとも重要視される。このさいにおける白血球等の滲出は，結核菌に由来する病原因子および壊死組織に対する生体反応に他ならない。

家兎では，初期に発生するきわめて小さな壊死巣にも白血球浸潤による好銀線維の崩壊が認められ，崩壊の程度は，ペルオキシダーゼ染色による白血球の量にほぼ一致するもので，比較的大きな病巣でも，白血球の少ない病巣では，崩壊は軽微である。

モルモットでも，家兎におけると同様の白血球と崩壊との関係を認めるが，同じ大きさの壊死巣を比較してみると，家兎に比しやや崩壊しがたいのが通常である。

人の肺病巣でも，白血球と崩壊との密接な関係が認められるが，一般には，モルモットに比べてさらに崩壊しがたいといえよう。

前項で述べたように，白血球の多い部には，脂質が著しく少なく，このような部では毎常崩壊像が認められるに反し，類上皮細胞の多い部には脂質が著しく豊富であり，この部では崩壊像に乏しいことは，私どもの毎常遭遇する所見である。このような組織像は，どのように説明されるのがもつとも妥当であろうか。

ここで再び先に述べた結核性細胞反応の基本型を，もう一度ふり返つてみたいと思う。

すなわち，菌に基因する病因作用が強い場合には白血球反応を強く生来し，菌に基因する病因作用が比較的弱くかつ長期にわたる場合には，類上皮細胞反応をきたすものであり，また通常白血球反応部に菌が多く検出されるのに反し，類上皮細胞反応部では，はなはだ検出しがたい事実等から，菌の強い病因作用によつて滲出した白血球により，菌の病因作用が弱められ弱められた病原因子に対し類上皮細胞反応が生ずるもので，このような因果関係により，白血球反応，崩壊，類上皮細胞反応および脂肪化の現象が，無理なく説明されるものであり，当然のことであるが，結核菌の消長を主軸として，はじめて複雑な組織像が解析的に理解されるものである。

最近，生化学的な模型実験の結果を引用して，蛋白分解酵素と脂質とのある種の拮抗作用等により，軟化機転の解明に資する試みがひろく行われているが，この面のみでは病巣の運命にまつわる因果関係が説明しつくされるものとは考えられない。

脂肪化した類上皮細胞巣すなわち乾酪化巣は，容易に吸収されないために，被包化現象が生ずるが，これらの問題，または脂質の吸収等に関しては別の機会に述べることにする。

壊死ならびに崩壊は程度の差はあるが，肺外のいずれ

の臓器においても生ずるものである。

3. 洞化現象

洞化は，生体の合目的作用により，崩壊した壊死組織の排除によつて生ずるものと考える。換言すれば，洞化は単に物理的現象であるといえる。私どもは，山村法に従つてあらかじめ感作した家兎の肝，腎および脾に直接二次抗元を注射したが，肝および脾においては，比較的大きな壊死巣ならびに崩壊は生じたが，空洞を作りえず，腎では小空洞を作ることができた。連続切片により，腎の空洞は，腎盂と交通していることを確認した。この実験成果は，洞化現象は崩壊物質の排除によるもので，洞化には崩壊物質の排出口の存在が必須の条件であることを示すものである。

肺においては洞化は常に気管支灌注部あるいはこれと連続した部に始まるもので，一般には病巣が大きいほど洞化しやすいことはいうまでもない。表 1，2 はいずれも空洞の大きさと，灌注気管支との関係を示すもので，表に示すように，大きい空洞には，灌注気管支の数が多く，また低次の気管支が灌注している。

表 1 空洞の大きさと灌注気管支数

灌注気管支数＼空洞の大きさ	鶏卵大	鳩卵大	拇指頭大	示指頭大以下	計
1 本	1	4	8	19	32
2 本	1	6	5	12	24
3 本	3	10	8	5	26
4 本	2	4	5	1	12
5 本以上	4	2	0	0	6
計	11	26	26	37	100

表 2 空洞の大きさと最低次灌注気管支

分岐次数＼空洞の大きさ	鶏卵大	鳩卵大	拇指頭大	示指頭大以下	計
3 次	6	7	6	3	22
4 次	4	16	11	12	43
5 次	1	3	6	13	23
6 次以下	0	0	3	9	12
計	11	26	26	37	100

しかしながら，きわめて小さな病巣でも，しばしば洞化を示すもので，すでに数回にわたり報告したごとく，病巣の大きさのみならず，病巣形成初期における灌注気管支病変の有無または程度が，洞化の重要因子となるものである。表 3 は直径 1 *cm* 以下の小乾酪巣の連続切片による成績であるが，このような小病巣にも，高率な崩壊像が認められることは，小病巣の洞化の既往を示すものとして，興味深いものである。

4. 各種の実験的肺空洞と人の結核性肺空洞との比較

表 3 小乾酪巣の崩壊の有無および程度に関する表（水沼）

病巣の大きさ＼崩壊の程度	−	+	++	+++	++++	計
9×9*mm*以上	0	2 (28.5%)	2 (28.5%)	1 (14.5%)	2 (28.5%)	7
9×9*mm*以下	2 (8%)	7 (27%)	8 (31%)	6 (23%)	3 (11%)	28
7×7*mm*以下	5 (17%)	7 (24%)	4 (14%)	9 (31%)	4 (14%)	29
5×5*mm*以下	6 (20%)	12 (40%)	6 (20%)	3 (10%)	3 (10%)	30
3×3*mm*以下	2 (25%)	2 (25%)	1 (12.5%)	2 (25%)	1 (12.5%)	8
計	15	31	23	20	11	100
			54			

家兎における山村空洞には様々な大きさのものがあり発生部位によつても多少の差はあるが，おおむね断面円形で，打ち抜き空洞型を呈するものが多いが，空洞壁の性状は，質的には他のいずれの実験的空洞と同様，人の肺空洞と類似しているものといえる。モルモットにおける山村空洞は，空洞壁の壊死層は家兎に比しはなはだ厚いのが通例で，このことは先に述べたごとく，家兎に比し崩壊がやや軽く，崩壊物が排除しがたい等のことに起因するものと考える。山村空洞では，壊死の発生，崩壊，および洞化の過程，肉眼ならびに組織学的所見において，生死菌による差異は全く認められない。

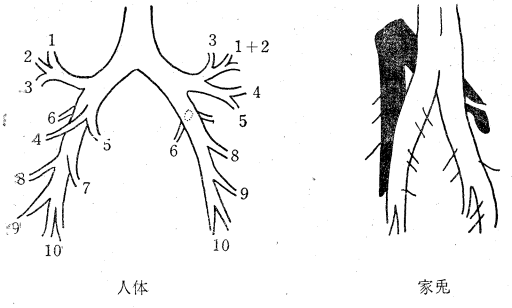
慶応法による，あらかじめ感作をしない家兎に落花生油に混入した生菌を気管内に注入して約 2 カ月後に生じた空洞では，空洞壁は山村空洞に比し，やや複雑な組織構造を示しており，あらかじめ感作をしない家兎に，比較的少量の菌を経気道性に接種したのち，約 4 カ月後に生じた予研病理空洞では，前者よりさらに複雑な組織所見を呈している。また山村法による卵白空洞は，結核菌を使用した例と質的の差は認められない。

人の肺でも，上述した山村空洞とほぼ同様の肉眼的ならびに組織学的所見を有する空洞を認めることができるが，通常は不規則な崩壊部や，狭少な内腔を有するものや，さらに複雑な組織構造をもつ空洞が圧倒的に多いことは，すでに周知のことである。

このような動物相互間および動物の実験的空洞と人の空洞との差は，畢竟するに病原因子の働き方および種属差に基くものといえよう。すなわち，山村空洞では多量の病原因子が，比較的短期間に限局化して作用するために，先に述べた機作により，強くアレルギー因子が加わり，壊死，崩壊についで，早期に洞化を生ずるものであり，慶応法では，あらかじめ感作をしないために，アレ

ルギーの発現が遅れるゆえに，病巣がやや複雑化し，予研病理法では，肺内で増加した菌による病変であるため，期日の延長と相まつてさらに複雑な様相を呈したものであろう。また人における自然感染では，通常動物実験に比してはるかに微量な菌が，肺内で複雑な消長を辿りながら，長期にわたり，持続的または間歇的に病原因子として作用することが，はなはだ複雑な病巣を形成するもつとも重要な原因と考えられるが，他方空洞形成に必要な生理学的，生化学的および物理的諸因子が，動物の種類によつて異なることも，他の重要な原因であろう。図3は，人と家兎の気管支分岐の合成樹脂による鋳型標本の模型図で，両者の間には，左右主気管支，各葉および各区域気管支の分岐角度に著明な差が認められる。このような分岐角度の差は，他の物理的諸条件とともに崩壊物質排除の難易に強く影響するものであろう。人と動物とでは，崩壊の難易，程度に差のあることはすでに述べた通りである。

図3　人体および家兎の気管支分岐の比較



Ⅲ　結核性肺空洞の進展拡大の形態

結核性肺空洞では，気管支灌注部における病変がもつとも顕著であることはいうまでもなく，すでに数次にわたつて報告した通り，東京都における非結核急死例中に発見した初発結核症例の，初発病巣としての空洞が進展拡大する様式は，図4の模型図に示すごとく，主として灌注気管支の方向に進展拡大するもの（A型）と，主として周囲に進展拡大する型（B型）とに大別され，表4に示すように A 型すなわち灌注気管支の方向に進展拡大するものが圧倒的に多いことは，すでに多くの人々により提唱されている通り，ここでも灌注気管支の重要な役割が認められるが，淋巴行あるいは肺胞を介しての，周囲への進展拡大も軽視できない。また内腔の拡大は空洞壁，周囲肺組織および灌注気管支等における物理的諸条件に強く左右されると考えられる。

図4　結核性肺空洞の拡大または進展の模型

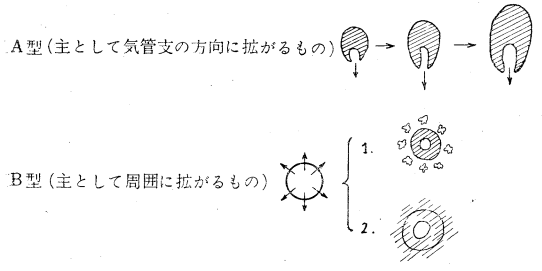


表4　結核性肺空洞の拡大または進展の型

(100 例)

A　型	62　例
B　型	2　例
AB　型	36　例

Ⅳ　結核性肺空洞の病理解剖学的分類

結核性肺空洞には各種の観点から，種々雑多な病理解剖学的分類ならびに名称が与えられているので，主なるものを次のごとく整理し提示する。

Ⅰ．病期による分類あるいは種類

SCHMINCKE (1927)

1. Primäre Kaverne
2. Sekundäre Kaverne
3. Tertiäre Kaverne

PAGEL (Henke Ⅲ/2 : 1930)

1. Primäre Kaverne
2. Frühe Kaverne
3. Spät-kaverne

Ⅱ．成因別による分類あるいは種類

1. 軟化空洞
2. 気管支性空洞
3. 気管支拡張性空洞
4. SCHÜRMAN (1925)
   Ausgestanzte Loch Kaverne
   (Punched out cavity : PAGEL)
5. HALL (1922), PEARSON (1930)
   Tensions cavity
   CORYLOS (1936)
   Pressure cavity
6. Emphysematöse Kaverne
7. Pseudo Kaverne
8. 岡治道 (1950)
   a）増殖性あるいはその傾向の多い病巣の崩壊によるもの
   b）滲出性炎症が引続き軟化排出されたもの
   c）滲出性病巣が一度被嚢形成をなしたのち軟化崩壊する
   d）乾酪性気管支炎の気管支壁の崩壊
   e）仮性空洞

この中で岡氏の分類は空洞発生の病理組織学的検討には好都合であると考える。

Ⅲ. 経過を加味した分類あるいは種類

STUDY & MORGENSTERN (1949)

Condensed cavity

梶田・江波戸 (1950)

濃縮空洞

filled in cavity

inspissated cavity

BROUET (1954)

Caverne cicatricielle

安平公平 (1956)

1. 乾酪空洞
2. 浄化空洞
3. 充実空洞

Ⅳ. 壁の性状による分類あるいは種類

ALEXANDER (1935)

1. 弾性空洞
2. 硬性空洞

MAX PINNER (1945)

1. Cavities without established wall
2. Cavities with young fibrous wall
3. Cavities with old fibrotic wall

岩崎龍郎 (1951)

1. 壁の菲薄な空洞
2. 壁の厚い空洞

または壁の弾性性状により

1. 弾性空洞
2. 強直性空洞

徳川博武 (1954)

1. 弾性空洞
2. 硬性空洞
3. 線維性空洞

空洞の形成あるいは治癒の諸問題は，X 線写真像と比較してはじめて十分に検討されうるものであり，すでに述べたように空洞の進展および拡大には，壁の性状がはなはだ大きな役割を演じているものであり，さらに治癒の過程ならびに型式についても同様なことがいえるので，このような面からは，Max Pinner，岩崎氏，徳川氏らの分類がもつとも便利なものと考える。このほかにも，大きさ，形，位置等による分類および名称があるがその詳細は割愛する。

Ⅴ 結　　論

1）結核性病巣の壊死には，細胞あるいは組織の直接死およびいわゆる貧血性壊死の両過程が認められ，小壊死は主として前者により，大壊死は主として後者によるものが多いと考えられる。

2）洞化の前提条件となる結核病巣中の壊死組織の崩壊は，主として白血球および単核球の酵素作用による支柱組織の溶解によるもので，このさいにおける白血球および単核球の滲出は，結核菌あるいは壊死組織に対する生体反応に他ならない。

3）洞化現象は生体の合目的作用により，崩壊した壊死物質の排除によつて生ずるものであり，空洞の性状は洞壁の結核性変化の様相のほかに，壁周囲，灌注気管支等における諸種の物理的条件によつてはなはだしく影響される。したがつて空洞の分類は，壁および周囲組織の性状によつてなされることが好都合と考える。

4）洞化は病巣形成時の灌注気管支の有無および程度に強く左右されるもので，きわめて小さな病巣もしばしば洞化しうる。

5）山村空洞の多くは，多量の病原因子が限局化して働くために，比較的急激な組織変化に伴う異常循環環境に生じたアレルギー反応による強い血流障害がきわめて大きな役割を演ずるものと考えられ，人の肺においてはこれと同一機作による空洞形成も認められるが，通常は少量の病原因子が長期間持続的あるいは間歇的に働くために複雑な成立ちを示すものである。

6）結核性肺空洞は，主として灌注気管支の方向に進展拡大するものが多いが，淋巴流あるいは肺胞を介しての周囲への進展拡大の方式も軽視できない。

終りにこの報告は，教室の浜野健二，今田潔助手，石坂清六，高好成，上原昭純，鈴木恒夫，内山大研究生らの研究成果の概要をまとめて述べたものであり，御援助を戴いた予研室橋豊穂博士，教室の久田太郎講師，山村武夫吉川富士雄，安田明正，清水興一助手，慶大ほ号病棟道躰祐二郎講師，国療神奈川上村等博士，吉松博学士，国療晴嵐荘飯塚穣，水沼忠雄，三田勤学士，さらに貴重な標本を貸与し，研究の便宜を図つて下さつた予研江頭靖之博士，ならびに東京都監察医務院中島義蔵学士に深謝する次第である。

シンポジアム

3. 結核性肺空洞

―細　菌―

国立東京療養所　小川政敏

はじめに

結核性空洞の治癒にはいろいろの因子があるが，とくに空洞内結核菌について次の問題に関して論じてみたい（表 1）。

（Ⅰ） 空洞内結核菌の性状：空洞内結核菌はどのような状態で存在するか。検出された菌の生死の問題について菌の形態および菌の生活力（Vitality）の表現の 1 つとみられる細胞化学的所見と培養との関係を報告する。

次に化学療法により菌はどのように変化するか。培養陽性の菌につき，薬剤耐性，ＩＮＨ による菌の酵素学的性状の変化すなわち Catalase, Peroxidase 反応，さらに多者耐性菌に対する治療の手がかりとして薬剤併用効果を検討した。

（Ⅱ） 菌の生死，耐性出現等を左右する因子として人体例の条件として空洞，乾酪巣について比較検討する。また空洞の大きさと菌の関係をのべる。

（Ⅲ） 病巣内の菌の変化は化学療法のいかなる時期に出現するか―すなわち治療の反省期は菌の側からみて何時か。

以上の問題を切除肺の菌について分析すると同時に，臨床上の立場から痰と病巣の菌を比較し，さらに Sputum negative-Open negative cavity の菌所見に言及する。

表 1

（Ⅰ）菌の性状の分析
- A）菌検出法
- B）菌の形態および細胞化学的所見
- C）薬剤耐性，Peroxidase 反応，薬剤併用効果

（Ⅱ）化学療法の効果を左右する人体側の因子
- 空洞―乾酪巣
- 空洞の大きさ

（Ⅲ）臨床と菌所見
- A）化学療法の期間
- B）痰と病巣の菌 〝Open negative〟について

（Ⅳ）結　論

表 2 検査材料（切除肺病巣）

	空洞	乾酪巣	計
昭和 32 年	116	138	254
昭和27～29年	130	159	297
計	246	297	551

検査材料

東京療養所で切除した切除肺病巣 551 例を検査材料に使用し，とくに空洞例 116 例を中心として調査した（表 2）。

表 3―1 実験方法

切除肺の病巣の材料

a．塗抹 蛍光法(形態) Malachite 緑 Fuchsin 染色法
Slide Culture 法 (細胞化学的所見)
(Dubos 重層変法培地)

b．培養均等化 (i) 小川培地（原法）
(ii) Dubos 重層変法―小川培地
(iii) 耐性および薬剤併用効果

c．小川培地に分離した菌集落に直接に
Peroxidase 反応(小川，漆崎)
Catalase 反応
} を行う

実験方法（表 3―1）

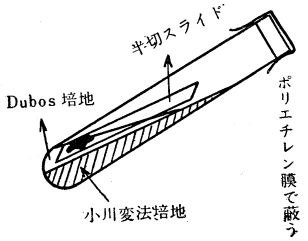
肺を切除後ただちに無菌的に切開し，病巣内材料を汚染しないように採取して均等化し，スライドガラスに塗抹し，蛍光染色（Auramin，メチレンブルー後染色）と Malachitegreen-Fuchsin 染色（堂橋法）を行い，菌の形態と細胞化学的所見を調べた。

次に同じ材料を，(i) 小川培地，(ii) 培地の発育阻害物質の中和，ＩＮＨ 耐性，ＰＡＳ の病巣内混入の可能性，培地の湿度，空気等を考慮して，可溶性澱粉，焦性ブドウ酸および ＰＡＢＡ を加えて小川培地を作り，この斜面に人血漿加 Dubos 液体培地を重層した Dubos 重層変法小川培地を作製し，培養した。観察期間は 5～12 カ月である。さらに材料の一部を半切スライドガラスに塗抹し，ＳＣＭ を行い毎週 1 枚ずつとりだし，蛍

光法で鏡検し培養前の所見と比較して菌増殖を確かめた（表 3—2）。

表 3—2　培地の組成および培養法

（Ⅰ）小川培地
（原法）
（Ⅱ）重層変法培地
変法 1. 3 % 可溶性澱粉 / 0.2 %焦性ブドウ酸 } 加
1 % KH_2PO_4 培地を斜面とし 10 % 人血漿加 Dubos 培地 2 *ml* を重層す
変法 2. 3 % 可溶性澱粉 / 0.2 %焦性ブドウ酸 / 10 γ—PABA } 加
1 % KH_2PO_4 培地を斜面とし 10 % 人血漿加 Dubos 培地 1 *ml* を重層する
（Ⅲ）Slide Culture 法（SCM）
半切スライドガラスに病巣材料を塗抹し，重層変法培地（変法 2）に培養し，毎週1枚ずつとりだし蛍光法で鏡検。4 週観察



第 3 に病的材料から直接拡散培地および稀釈培地を用いて，薬剤耐性と併用効果を測定した。第 4 にこのように培養して分離した菌集落に Catalase および Peroxidase 反応を同時に施行し，Peroxidase 反応陽性および陰性集落を判別した。

（Ⅰ）菌の性状の分析

A）菌検出法の検討

培養法：

培地は重層変法小川培地がわずかに陽性率が高く（52.1 %），ついで小川原法培地（51.4 %）であつた。SCM でも培養前の鏡検所見と比較して，確実に菌の増殖を確認しえたものの陽性率は（50.7 %）でほとんどおとらない成績を示した。すなわち培地や培養法の工夫改良によつて得られた菌培養陽性率の向上は僅少であつて今までの方法による成績を著明に向上させることはできなかつた（表 4—1）。

培養法と塗抹法の比較：

蛍光陽性 96.8 % であるのに対し，培養法では小川原法，重層変法，SCM の成績を総合しても 53.3 % の陽性率にすぎず培養法の陽性率が著しく低かつた（表 4—2）。

表 4—1　培地および培養法の検討

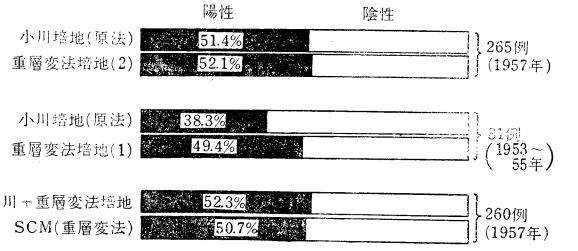
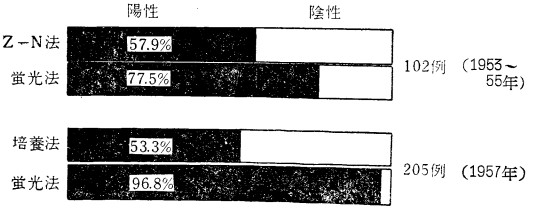


表 4—2　塗抹染色法（蛍光，Z-N法）と培養法の比較



B）菌の形態および細胞化学的所見

蛍光法による菌の形態と培養所見（表 5）：

菌の形態を蛍光法および Ziehl-Neelsen 法により鏡検すると，個々の菌の形態およびその配列の状態によつて「短小」「小中」「中-長」「長(伸々)」などの群に大別することができる。これらの形態学的所見と培養成績とを比較すると「小ないし小中」の菌からなる場合は 78.6 %が培養(－)であり，主として「長(伸々)」の菌からなる場合は 77.3 % が培養(＋)である。

Malachitegreen-Fuchsin 染色（室橋法）と培養所見（表 6）：

あらかじめ蛍光法で抗酸性であることを確認した桿菌について M-F 法により交叉染色を行つて，細胞化学的に核酸（DNA）の重合度を検討すると，緑染菌が全菌数の 20 % 以下すなわち Fuchsin 赤染菌が 80 % 以上をしめる場合はすべて培養（－）であり，また緑染菌が 85 % 以上をしめる場合はすべて培養(＋)でまた発育がおおむね良好である。

表 5　菌形態と培養成績

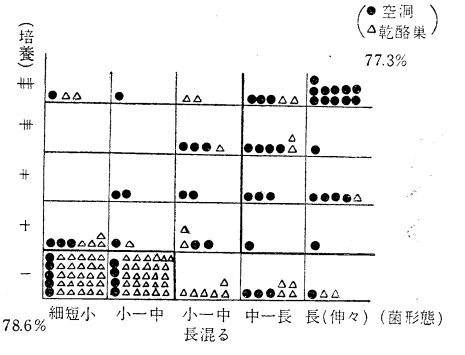
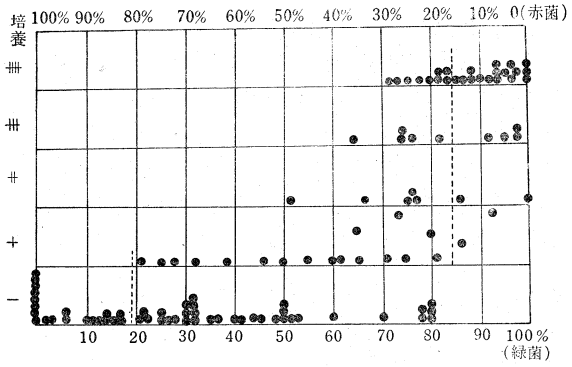


表 6　M-F 染色（緑菌%）と培養成績



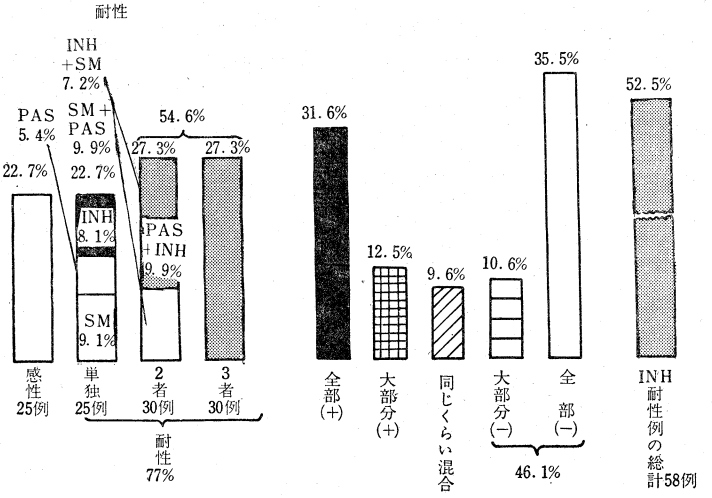
以上のように病巣中の菌の生活力は形態および細胞化学的所見によつて，ある程度まで推定することが可能である。

C）培養陽性菌の分析

1）薬剤耐性

測定法として，直立拡散法および稀釈法を用いた。SM 10 γ，PAS 1 γ，INH 1 γ 以上の培地に対照より一段下に発育したものまでを耐性と判定すると，3 剤ともに感性の菌株は全例の 22.7 % にすぎず，単独 22.7 %，2 者 27.3 %，3 者耐性 27.3 % となり耐性例が全例の 77.3 % をしめている（表 7）。

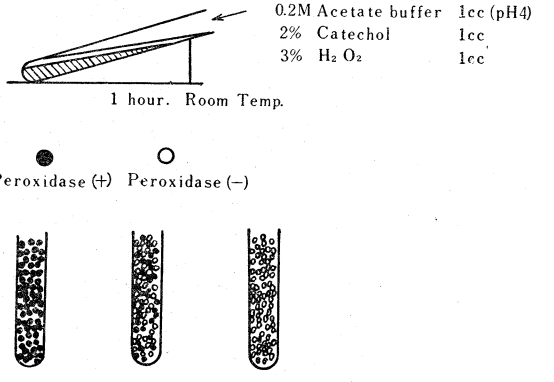
表 7　切除肺病巣の菌の耐性出現率と Peroxidase 反応



2）Catalase および Peroxidase 反応

INH 耐性菌では Catalase 反応が問題となるが，Tirnarayanan らは菌集落をつりあげて Peroxidase 反応（以下P反応と略）を行い，Catalase 反応よりも一層耐性に密接な関係があると強調している。われわれは小川培地の斜面に分離した集落に Catechol を Acceptor として P 反応を行い P 反応（+）菌は黒褐色にまた P 反応（−）菌は白色集落として簡単に P 反応（+）と（−）菌の Population を推定することに成功した。またこの方法は同時に発泡によつて Catalase 反応をもあらましうかがうことができる。本反応の実施法は，小川培地の斜面に 3 % H_2O_2，2 % Catechol 1 *ml*，0.2 Mol acetate buffer 1 *ml*（pH 4）を流しこみ水平に 1 時間室温（20° *C* 以上）に静置すると P 反応（+）では黒褐色に，P 反応（−）では白色集落として明瞭に区別される（表 8—1）。（本法の詳細は「医学と生物学 47 巻 5 号 206 頁」に発表）

表 8—1　Peroxidase 反応の実施法

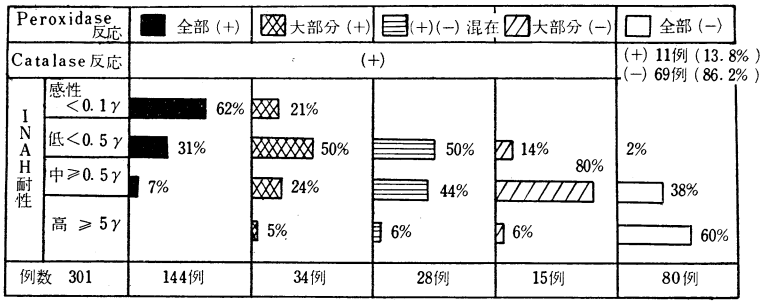


P 反応，Catalase 反応，INH 耐性の関係：

表 8—2 のごとく，301 例についての観察によると P（+）の集落が少数でもみられる菌株は Catalase 反応はすべて（+）であり，さらに全集落が P（−）の菌株でもそのうちの少数例に Catalase 反応（+）のものがみられた。また INH 耐性との間には密接な関係があり，全部の集落が P（+）では感性（0.1 γ INH 培地に生えない）のことが多く，全部 P（−）のときは高度耐性（5 γ INH 培地で対照と同程度に生える）のことが多い。すなわち P 反応は菌の性状を分析する有

力な方法であり，INH 耐性と密接な関係があること　　が判明した。

表 8—2　Peroxidase 反応および Catalase 反応 INH 耐性との関係



切除肺病巣より分離した菌株につき P 反応を施行し P 反応を全部 (+)，大部分 (+)，(+) (−) 混合，大部分 (−)，全部 (−) に分け，これを INH 耐性と比較すると，全部あるいは大部分 P (−) 集落で成りたつた菌株は 46.1 %，ほぼ P (+) (−) 混合している菌株を加えると 55.7 % となり，INH 耐性菌の 52.5 % とおおむね一致している (表 7)。

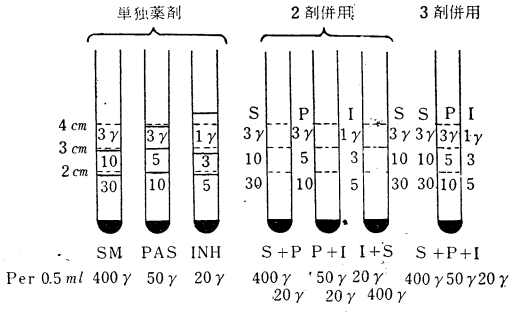
3)　多者耐性と薬剤併用効果

切除肺病巣から分離した菌株のうち多者耐性菌は 2 者および 3 者耐性をあわせると 54.6 % に達する。また P 反応 (−) 症例は被検例 104 例の 46.1 %，P(+)(−)混合をあわせると 56.7 % となつており化学療法の著しい障害となると考えられるが，このような菌株に対して，すでにある程度耐性となつた薬剤の併用はいかなる効果を示すであろうか。

薬剤の併用効果測定法 (表 9—1)：

直立拡散法を用い，2 つ以上の薬剤を同時に併用拡散させ，単独拡散のときの阻止帯の長さおよび発育菌量とを比較した。併用拡散の方が単独拡散法より阻止帯が長い場合は併用効果がありと判断されるが，誤差を考慮にいれて 0.5～1.5 *cm* 差がある場合を併用効果あり (有効，一このさいは単独拡散の完全発育阻止濃度の ½～⅓ の薬剤濃度では完全阻止される)，1.5 *cm* 以上の差があるとき「著効」とすると，表 9—2 のごとく，SM・PAS・INH の 3 者併用がもつとも阻止効果があり (有効 68.2 % 中，著効 18.2 %)，SM・PAS 併用がもつともおとる (有効 35 %)。また 3 者耐性の菌であつても，3 者同時拡散法で阻止帯が 3 *cm* 以上を示すものすなわち大体 SM 10 γ，PAS 5 γ，INH 3 γ で完全に発育を阻止されるものが 63 % をしめ併用効果を期待できるものが少なくないことをしつた。

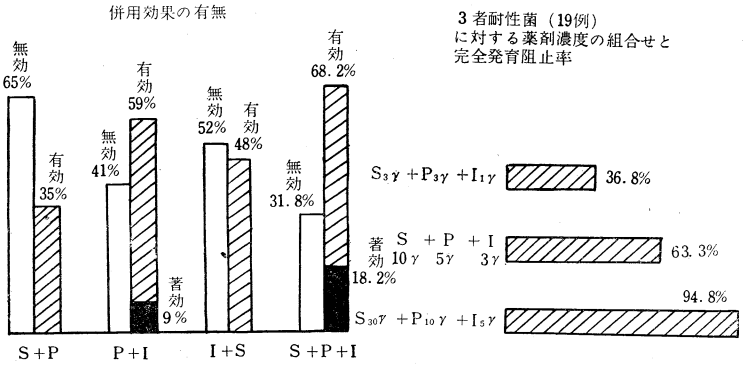
表 9—1　薬剤併用効果測定法 (拡散法)



Peroxidase 反応 (−) 菌に対する SM，PAS の選択的発育阻止効果 (表 9—3)：

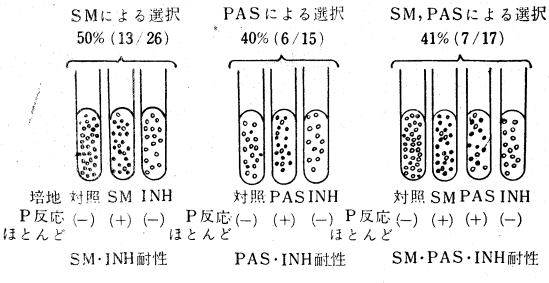
Peroxidase 反応においても薬剤併用効果の現われと考えられる現象がみられる。表 9—3 のように INH

表 9—2　多者耐性菌に対する薬剤併用効果の試験管内実験
(直立拡散法による併用効果測定)



をふくむ多者耐性の場合，対照培地の集落の Peroxidase 反応が大体(−)でも，SM あるいは PAS 培地では P (+)の集落がやや多数をしめることがある。このように P 反応(−)集落が P 反応(+)集落よりも SM によつて発育を阻止されやすい菌株が SM・INH 2 者耐性のうち 13/26 (50 %) にあり，PAS でも INH・PAS 2 者耐性のうち 6/15 (40 %) にみられた。また 3 者耐性菌で，対照培地では P (+) と (−) の集落がまざつていて，INH 培地では P (−) の集落しかみられないのに SM および PAS 両方の培地にほとんど P (+) 菌のみが生えた例が 7/17 (41.1 %) あつた。このように SM あるいは PAS 培地で P 反応 (−) 菌が P 反応 (+) 菌よりも発育しにくく，他方 P (+) 菌が INH で発育を阻止される事実は SM, PAS, INH を 3 者耐性菌に作用させた場合の薬剤併用効果を証明する有力な根拠の 1 つと考える。

表 9—3 Peroxidase 陰性菌に対する SM, PAS の選択的発育阻止効果



以上のように 3 者耐性といえども試験管内では薬剤を併用することによりなお阻止効果を期待しうるものがまれではない。

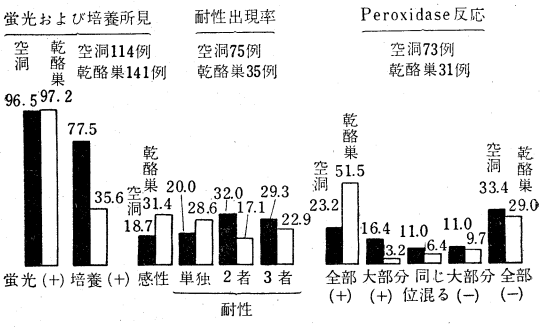
(II) 病巣内の菌の諸性状を左右する人体側の因子

A) 空洞と乾酪巣の菌を比較すると，(i) 蛍光と培養：両者とも蛍光法では 96.5〜97.2 % のきわめて高い陽性率であつたが，培養では空洞 77 %，乾酪巣 35 % で著しい差異がある。(ii) 耐性：空洞が高く 3 剤ともに感性のものは 18.7 % にすぎない。また多者耐性菌が多く 3 者耐性が 29.3 % に達している。乾酪巣では 31.4 % が感性のままである。(iii) Peroxidase 反応は空洞と乾酪巣の相違が耐性よりも一層著明である。P反応 (+) のみからなる菌株が空洞では 23.2 % であるのに比べ，乾酪巣では 51.5 % であり，P 反応 (−) のみの菌株は空洞 33 % であるが，乾酪巣では 29 % とやや低率である (表 10—1)。

同一切除肺病巣の菌の耐性と P 反応：

以上は全病巣を集計した成績であつたが，同一切除肺内では，耐性が 3 者のうち 1 剤でも一致しないものすなわち不一致例は，空洞間では 3/9 に比べ，空洞—乾酪巣の間では，それより高率で 41.1 %であり，空洞の方が耐性出現率が多く，P 反応では空洞間の不一致 1/4 に比べ空洞-乾酪巣間では 4/9 と高い。

表 10—1 空洞および乾酪巣の菌所見



以上のように同一の切除肺でも空洞は乾酪巣より耐性が出現しやすいし，P 反応も陰性化する傾向が強い。

B) 空洞の大きさと培養所見 (表 11—1)

初回治療群では切除肺空洞について内径 1.5 *cm* 以下では 40.5 % が培養 (−) であり，それ以上の大きさでは 20 % 以下にすぎない。切除直前の X 所見について学研の分類に従つてわけてもほぼ同様の傾向を示した。しかし再治療群では全く異なつており，直径 1.5 *cm* 以下でも陰性菌は 18 % にすぎない。

表 10—2 空洞と乾酪巣
(同一の切除肺における結核菌の耐性および Peroxidase 反応)

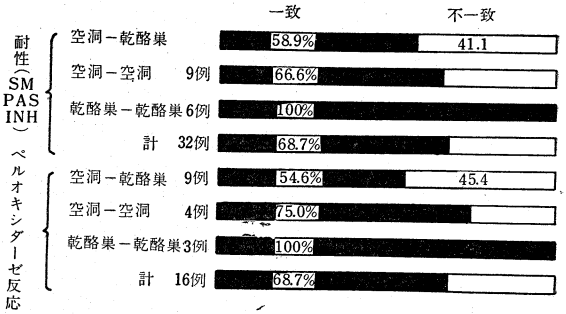


表 11—1 空洞の大きさと発育菌量

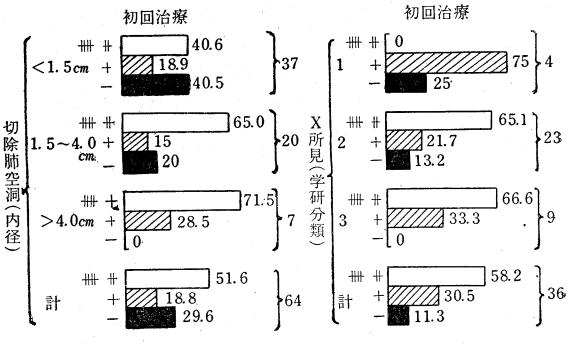
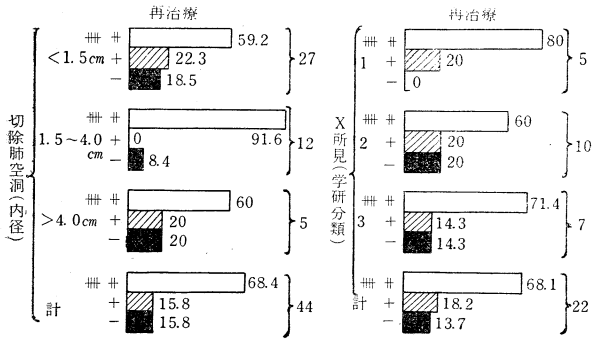


表 11—2　空洞の大きさと発育菌量



以上の成績は化学療法の種類，期間など雑多な因子を区別せずに得られた所見であつて化学療法の効果を左右する因子として病巣の性状がいかに大きな比重を占めるかを現わしているものと考えられる。

（Ⅲ）　臨床と結核菌所見との関係

化学療法の期間と菌所見（図 12—1，表 12—1）

A）化学療法の期間と切除肺の菌

1）耐性

初回治療：化学療法を行うと菌が減少し遂には陰性化しあるいは再び増加して耐性が出現するようになるが，空洞では治療開始 6 カ月までは，大部分薬剤感性であつて 7 カ月以後には排菌量が増加するとともに耐性が急激に増加し菌陽性例の大部分 32/38（84.2 %）をしめる。他方菌陰性例も 6 カ月までは 2/14(14.3 %）にすぎないが 18 カ月までに著明 18/36（50 %）に増加する。

乾酪巣では培養（－）例は空洞の 24/74（32 %）よりもはるかに高く 61/86（71 %）で，ことに 7 カ月以後 18 カ月までに 44/49（89.8 %）と著明に増加する。すなわちいずれも 7 カ月以後を境として菌陰性または耐性出現と大きく分かれるが乾酪巣に比べて空洞は培養陰性率も低く耐性出現も高率である。

微量菌について：培養陽性と陰性の間にはさまつて集落数 50 コ以下の微量の菌が培養されることがある。これらの化学療法を行つた病巣から培養した微量菌のもつ意義を考察すると，微量菌を間接法で耐性を測定すると化学療法 6 カ月以内では感性のことが多く，7 カ月以後では耐性のことが多い。

図 12—1　化学療法の期間と病巣内の菌（初回治療）

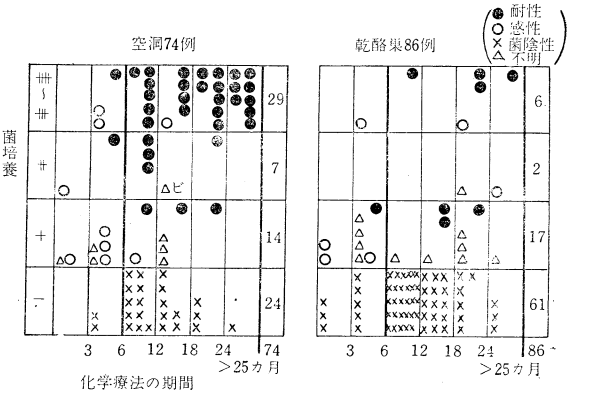


表 12—1　化学療法の期間と病巣内の菌（初回治療）

空　洞

	3	6	12	18	24	25カ月	計
耐性	0	2	10	5	9	8	34
感性	2	5	1	1	0	0	9
耐性不明	1	2	0	4	0	0	7
菌陰性	0	2	11	7	3	1	24
計	3	11	22	17	12	9	74

乾　酪　巣

3	6	12	18	24	25カ月	計
0	1	1	2	3	1	8
2	2	0	0	1	1	6
0	4	1	1	4	1	11
3	5	29	15	6	3	61
5	12	31	18	14	6	86

このように 7 カ月以後に微量菌といえども培養で検出される場合には，耐性の疑いがあり薬剤投与法，その他の治療法の再検討を行う必要があるだろう。

再治療：（3 カ月以上の休薬期間をおいて再び化学療法を行つたもの）では菌の所見は初回治療と著しく異なる。空洞では治療再開時から既使用の薬剤に耐性があり，再治療により菌の培養（－）化または著明に減少したと思われるものはあまりみられない。これに反し乾酪巣では若干初回治療に類似して治療再開後 3～6 カ月で耐性にもかかわらず，菌が微量のものが 9/18（50%）にあり，さらに 13 カ月以後では陰性率が増加し被検例の 18/24（75 %）をしめる。

すなわち乾酪巣では初回治療の効果が不十分で耐性ができても薬剤をかえて再治療を行えば，空洞よりも高い頻度に菌を減少させさらに陰性化する場合がありうることを示唆している。

2）病巣内結核菌と Peroxidase 反応

初回治療（表 12—3，図 12—3）：ＩＮＨ 投与期間を

表 12—2 化学療法の期間と病巣内の菌（再治療）

空洞

	3	6	12	18	24	25カ月	計
耐性	8	2	7	4	6	3	30
感性		1	1				2
耐性不明		1	1	1			3
菌陰性		2	2	2		3	9
計	8	6	11	7	6	6	44

乾酪巣

3	6	12	18	24	25カ月	計
6	3	1	1	1	2	14
	1	1			1	3
	2	1		1		4
4	2	2	6	6	6	26
10	8	5	7	8	9	47

図 12—2 化学療法の期間と病巣内の菌（再治療）

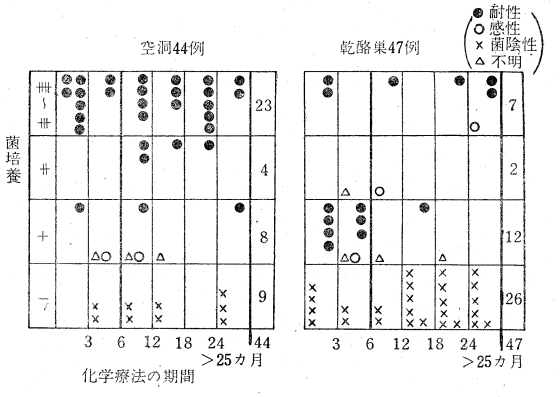
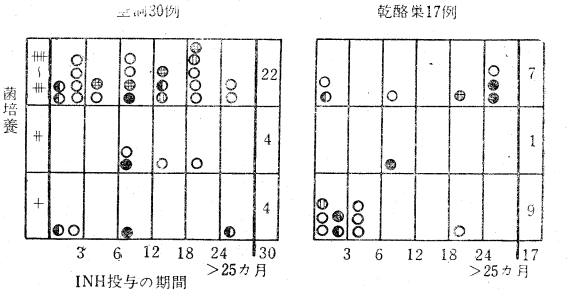


図 12—4 病巣内結核菌と Peroxidase 反応（再治療）



横軸にとると Peroxidase 反応は 7 カ月以後を境として P 反応（−）の集落が著明に増加している。

再治療（表 12—4，図 12—4）：初回治療と違つて P 反応（−）の集落を混じていることが多い。

表 12—3 病巣内結核菌と Peroxidase 反応（初回治療）

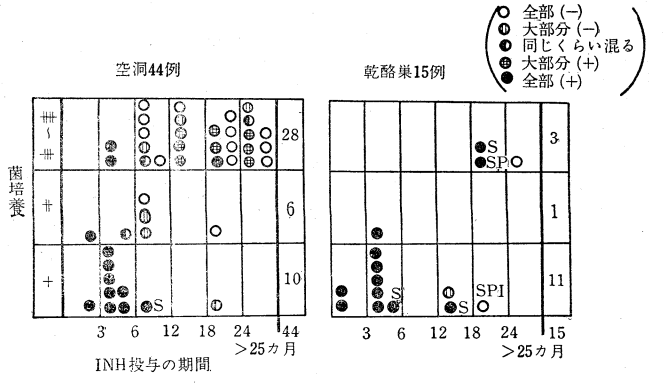
空洞 44 例

	3	6	12	18	24	25カ月	計
全部（−）	0	0	5	1	5	3	14
大部分（−）	0	0	3	1	0	1	5
同じ位混る	0	1	1	0	1	1	4
大部分（+）	0	0	0	3	2	3	8
全部（+）	2	9	1	0	1		13
計	2	10	10	5	9	8	44

乾酪巣 15 例

3	6	12	18	24	25カ月	計
0	0	0	0	1	1	2
0	0	0	1	0	0	1
0	0	0	0	0	0	0
0	0	0	0	0	0	0
2	7	0	1	2	0	12
2	7	0	2	3	1	15

図 12—3 病巣内結核菌と Peroxidase 反応（初回治療）



以上のことは耐性の所見と同様である。しかし SM，PAS 耐性の場合と違つて，長期にわたる INH 投与でも，初回，再治療いずれの場合も P 反応（+）の集落を相当数にふくんでいる菌株がかなり存在することは INH 耐性の所見と類似しており注目に値する。

以上は切除肺病巣の菌の所見であるが，臨床的には痰をしらべて病巣の菌を推定しなければならない。以下痰の菌所見はどの程度に信頼できるかを検討する。

B）喀痰中の菌と病巣内の菌

表 12—4　病巣内結核菌と Peroxidase 反応（再治療）

空洞 30 例

	3	6	12	18	24	25カ月	計
全部(−)	4	1	3	1	4	2	15
大部分(−)				1	1		2
同じ位混る	3			1		1	5
大部分(+)		1	1	1	1		4
全部(+)	1		3				4
計	8	2	7	4	6	3	30

乾酪巣 17 例

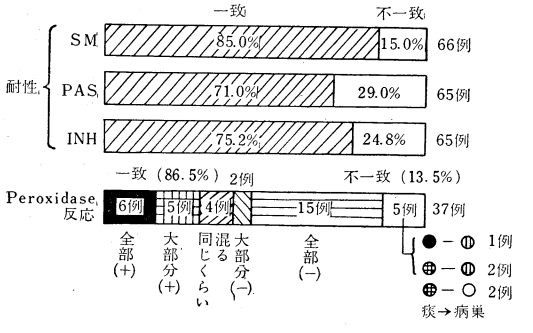
3	6	12	18	24	25カ月	計
3	1	1		1	1	7
1	1					2
2						2
	1			1		2
1		1			2	4
7	3	2		2	3	17

（i）　痰の菌が培養で陽性の場合（表 13）

a）耐性：痰と病巣の菌を比べるのに，完全耐性と一段違いの不完全耐性の場合までほぼ一致したとみなすと，一致率は SM 85 %，PAS 71 %，INH 75 % でかなりよく一致する。

b）Peroxidase 反応：痰と病巣中菌との一致率は86.5 % に達し INH 耐性の 75 % より高い。また不一致の 5 例では痰の方がいずれも P 反応（+）の集落を多くふくんでいた。すなわち痰中の菌より病巣内菌の方が P 反応は（−）化している頻度が高いと考えられる。

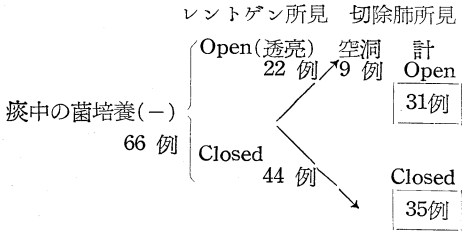
表 13　喀痰よりの分離菌と切除肺病巣内の菌との比較



（ii）　痰の菌が培養で陰性の場合

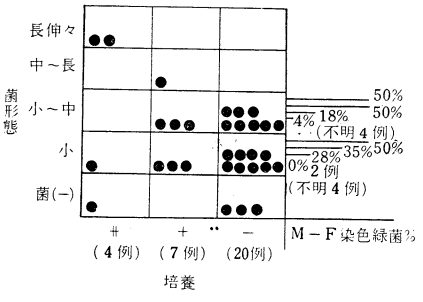
被検例 116 例の空洞のうち切除前 3 カ月以上にわたつて痰の菌が陰性であつた〝Sputum negative〟66 例中，X 線所見で透亮のあつたもの 22 例および切除肺で空洞と判明したもの 9 例をあわせて〝空洞〟（Open negative cavity）31 例の菌所見を検討した（表 14）。

表 14　Sputum negative



a）空洞例（Open negative cavity）31 例の菌所見は 11 例が病巣から培養（+）であり，20 例が（−）であつた。さらにこの 20 例のうち 3 例が蛍光でも（−）であり，残り 17 例中（表 15—1）の横線に示すように M-F 法で緑菌が 20 % 以下で，しかも菌の形態が「中小」以下，すなわち菌の形態学的および細胞化学的所見ともに「生えない」条件のそろつたものは 4 例であつた。つまり切除肺空洞 116 例のうち〝Open negative cavity〟は 31 例でそのうち 7 例（5.8 %）はひかえ目にみても≪細菌学的に≫菌が『始末されている』と考えられるものである。残りの 13 例（11.2 %）は生えても微量陽性の菌で生活力が減弱していると推定されるものであつた。

表 15—1　Open negative 症例の菌形態



なお培養陰性 20 例の詳細は表 15—2 のごとくである。

b）〝Open negative〟の期間と病巣内菌（表 16）：痰中の菌が塗抹，培養ともに陰性の期間が 6～11 カ月では 57.1 %，12 カ月以上では 81.2 % が病巣からも培養陰性で，期間の長いほど，陰性率が高い。

また〝Closed negative〟すなわち X 線所見で透亮像を認めず痰中の菌が 3 カ月以上にわたつて菌陰性の症例 35 例ではさらに培養陰性率が高いのであるが 11 カ月以内ではなお 23 % 培養陽性であり，まだ安心できない。

すなわち空洞では痰中の菌の陰性が 6 カ月以上つづ

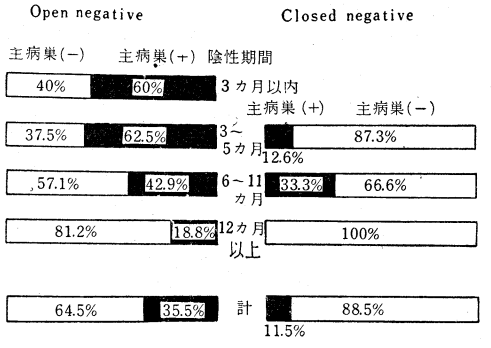
表 15—2 Open negative syndrome の 20 例について（切除肺病巣の培養陰性例）

		No.	螢光	M-F 染色（緑菌%）	喀痰中菌陰性期間	初回・再治療の別	化学療法種類・期間および	空洞の大きさ	内容	
螢光(−) 培養(−)		141	(−)	—	>24カ月	初	SPI	16カ月	18×25	血性膿性	
		123	(−)	—	11カ月	再	SM 120 g PAS 2,500 g INH 80 g	18カ月	30×60×15	浄化	※
		212	(−)	—	16カ月	初	SP-SP-PI	27カ月	50×50×50	浄化	
螢光(+) 培養(−)	短小菌	100	V	0 %	>24カ月	再	PI	12カ月	10×7	Käse 充満	※
		171	IX	35 %	15カ月	初	SM-INH-P	12カ月	10×10	粘土状Käse	※ 螢光手術直前まで陽性
		200	III	50 %	>12カ月	初	SP-SP-I	12カ月	15×10×12	Käse 充満	
		238	V	28 %	5カ月	初	SPI	16カ月	5×5×5	少量のKäseが壁に付着	
		242	II	0 %	11カ月	初	SPI-PI	23カ月	30×15×15	所々に少量のKäse	
		304	III	?	12カ月	再	SP-I-PI	40カ月	8×2×15	Käse 充満	
	大小ないし中等の菌	149	II	50 %	22カ月	初	SP-PI	21カ月	8×9	Käse 充満	※
		167	IV	50 %	16カ月	初	SPI	14カ月	7×8	Käse 充満	※
		228	V	18 %	24カ月	初	SP-PI	15カ月	6×5	Käse 充満	※
		275	II	0 %	7カ月	初	SP-PI	13カ月	5×7	灰色泥状のKäse	※
	（菌形態およびM-F法不明）	53	V	—	34カ月？	再	SM 100 g PAS 3,500 g	以前14カ月 近々 4カ月	15×8	Käse 充満	
		75	II	—	16カ月	初	SPI	8カ月	4×6	Käse 充満 石灰含む	※
		101	III	—	5カ月	初	SP-PI	12カ月	20×20	水様性	
		103	VI	—	4カ月	初	P	4カ月	4×5	Käse 充満	
		133	VII	—	12カ月	再	SM 60 g PAS 2,900 g INH 43 g	15カ月	70×30	Käse 充満	
		150	III	—	4カ月	初	PI	9カ月	13×7	Käse 充満	
		181	III	—	20カ月	再	SP-気腹-PI	以前29カ月 近々 5カ月	10×15	粘液・膿性	

*123, 100, 171, 149, 167, 228, 275, 75 は術前 XP にて空洞を認めず切除肺にて空洞を認めたもの

いたものではその半数は病巣内でも培養で菌が陰性であつた。

表 16 喀痰中結核菌の陰性期間と切除肺空洞内菌



結論

化学療法の進歩した現在においても，空洞は結核治療の最大の難関である。したがつて空洞内の菌が化学療法によりどのように変化するかは臨床上の問題からも重要である。

われわれは国立東京療養所における切除肺病巣 551 例を検査材料とし，とくに空洞例 116 例を中心として調査した。

1) 結核菌検出率を高めるために培地を工夫したが，(i) 小川培地，(ii) Dubos 重層変法小川培地（可溶性澱粉，焦性ブドウ酸，PABA を原法に加え，さらに斜面に Dubos 液体培地を重層したもの），(iii) Slide Culture 法のいずれの培養法も著明な陽性率の向上を認められなかつた。

2) 他方蛍光法による菌の検出率は 97 % の高率であるのに比べ，培養陽性 53 % にすぎず塗抹陽性培養陰性の菌が相当存在する。

3) これらの菌の生死の問題は種々論議されたところであるが，菌の形態と Malachitegreen-Fuchsin 染色法により菌の生活力ひいては培養成績がある程度推定できる。すなわち菌の形態が「中小」以下で M-F 法により赤染菌が大部分をしめる場合は菌培養陰性のことが多い。

4) 培養陽性の菌について，薬剤耐性を測定し空洞では 81.3 % が SM, PAS, INH のいずれかの薬剤に耐性であり，2 者および 3 者耐性が 61.3 % をしめている。このような事実は化学療法のゆきづまりを思わせるが，3 者耐性でも直立拡散法により試験管内では SM 10 γ, PAS 5 γ, INH 3 γ の併用で完全に発育阻止されるものが 63 % にあり，なお薬剤併用効果を期待できるものがあるのはなお若干の光明を見出す感がある。

5) 菌の分析法として用いた新しい方法，すなわち Peroxidase 反応（小川，漆崎）は方法が簡便でその成績も安定しており，INH が抗結核剤の主役を演じている現在，Routine に INH 耐性測定とならび行うに値する有力な方法である。この方法は臨床検査において結核菌の性質の微妙な変化をしばしば耐性より一層精しく追求できる。また多者耐性菌株において P 反応(−)菌は P (+) 菌よりも SM, PAS により発育を阻止されやすいことが少なくないことが明らかにされ，薬剤併用効果を説明する有力な根拠と考えられた。

6) 菌と臨床の関係としてすでにいわれているように菌に対して病巣の性状が化学療法の行い方，その他の条件を超越して大きな比重を有することが注目された。すなわち空洞の方が乾酪巣より耐性出現しやすく，菌の陰性化も困難である。また Peroxidase 反応も（−）化しやすい。

7) 化学療法 6～12 ヵ月に菌の性状が大きくふり分けられ，耐性または菌陰性に分かれる。また 7 ヵ月以後に菌培養陽性のときは，微量菌でも耐性のことが多い。したがつて治療の反省期として菌の所見をこの期間に精査する必要がある。

8) 痰中の菌所見と病巣の菌所見を比較すると主病巣においては耐性，Peroxidase 反応ともにかなりよく一致する。また痰の菌が 6～11 ヵ月にわたり陰性である空洞の半数は培養で陰性であつた。空洞 116 例のうちひかえ目にみても 7 例 (5.8 %) が細菌学的に〝始末されている〟ことが M-F 染色および菌の形態学的所見から推定された。もちろん被検材料が病巣全部ではなく一部を調べたにすぎないので，ただちに病巣内の菌がことごとく死んでいると断定するのは無理であるが，空洞の化学療法に希望を与えるものである。

われわれは以上のごとく切除空洞の菌を分析し臨床との関係を明らかにした。さらに切除肺のみならず切除にいたらず化学療法で処理された空洞の菌所見を追求することにより空洞内結核菌の全容を明らかにすることができよう。

シンポジアム

3. 結核性肺空洞

―臨　　床―

大阪府立羽曳野病院　山　本　和　男

結核性肺空洞の臨床に関する問題を化学療法との関連において論ずる。

堂野前教授およびわれわれは，空洞の治療効果に関係ありと思われる諸因子を検討した結果，空洞ならびにその周囲の性状がとくに重要な関係のあることを認めて，空洞を X 線学的に 6 型に分類し，空洞の型と化学療法の効果等についてすでに報告してきた。

今回は新しく発表された学研肺結核病型分類ならびに病状判定基準によりこれまでの成績を総括して述べる。

I　空洞の型と化学療法の効果

1)　全般的観察

羽曳野病院入院中の有空洞肺結核 1,114 例，1,429 コの空洞を対象とし，SM，INH，PAS の 2 あるいは 3 剤併用療法を 6 カ月以上実施し，全例断層撮影により空洞の推移を追求した。その成績に関しては後に述べるように各種併用療法により大差を認めなかつたので一括して述べる。

まず空洞全体の推移をみると表 1 のごとく空洞の著明改善は月数とともに漸次増加して 12 カ月後 35.5% に達しており，空洞の著明改善は大多数 1 年前後までにみられ，それ以後は少ない。なお，治療期間の延長とともに，濃縮化 a から線状化に移行するものが増加しているが，濃縮化 b・充塞は治療期間に無関係に同じような率を示している。嚢状化は治療 8 カ月ごろから増加してくる。治療 6 ないし 8 カ月後不変である空洞は，それ以上治療を続けても著明改善に到達するものはきわめてまれである。

表 1　空洞の治療成績

効果＼期間		4	6	8	10	12	15 カ月
対象空洞数		1,429	1,429	1,185	1,025	760	467
著明改善	線状化 %	1.5	3.7	8.3	12.7	15.9	20.0
	濃縮化a %	7.6	11.6	15.9	16.9	19.6	17.3
	小計	(9.1)	(15.3)	(24.2)	(29.6)	(35.5)	(37.3)
中等度改善	濃縮化b %	4.1	4.4	6.0	5.8	5.3	5.8
軽度改善	充塞 %	6.9	7.1	7.5	7.4	5.4	6.6
	縮小 %	23.3	22.7	18.9	18.4	18.4	17.7
	嚢状化 %	0.3	0.6	1.6	2.4	3.2	3.4
	小計 %	(30.5)	(30.4)	(28.0)	(28.2)	(27.0)	(27.7)
不変 %		53.4	45.8	37.4	31.8	26.6	23.4
拡大 %		2.9	4.1	4.4	4.6	5.6	5.8

2)　空洞の型と効果

空洞を型別にみると，われわれの対象では非硬化壁空洞が全体の 64.3% を占め，そのうち Ka がもつとも多く，硬化壁空洞は 35.7% であつて，そのうちでは Kx が多い。

さて，型別にみた治療 10 カ月後の成績については表 2 のごとく著明改善は Ka にもつとも多く 51.5% みられ，以下 Kd，Kb，Kc の順となり，Kx ではわずかに 1.5 % にすぎず，Ky，Kz では皆無である。

濃縮化 b は型別にそれほど大差を認めないが，充塞

表 2　空洞の型と化学療法の効果（10ヵ月）

効果＼型		非硬化壁空洞 Ka	Kb	Kc	Kd	硬化壁空洞 Kx	Ky	Kz
治療開始時空洞数		580	172	30	136	284	92	135
10ヵ月後空洞数		417	127	19	104	199	62	92
著明改善	線状化 %	23.7	10.2	21.0	11.5	0.5		
	濃縮化 a %	27.8	20.5	5.3	26.9	1.0		
	小計 %	(51.5)	(30.7)	(26.3)	(38.4)	(1.5)	(0)	(0)
中等度改善	濃縮化 b %	8.2	7.1	10.5	5.8	4.0	3.2	
軽度改善	充塞 %	7.2	11.8		21.2	3.5		
	縮小 %	13.7	20.5	47.4	16.3	27.7	27.4	7.4
	嚢状化 %	2.4	2.3			6.0		
	小計 %	(23.3)	(34.6)	(47.4)	(37.5)	(37.2)	(27.4)	(7.4)
不変 %		15.8	19.7	10.5	15.4	46.2	62.9	89.4
拡大 %		1.2	7.9	5.3	2.9	11.1	6.5	3.2

は Kd にとくに多い。

嚢状化は Kx に比較的多く 6%, Ka, Kb ではそれぞれ 2.4, 2.3%である。

不変拡大は非硬化壁空洞の 15.8 ないし 27.6% に対し，硬化壁空洞では 57.3%以上の高率を示し，Kz では実に 92.6 %に及ぶ。

次に空洞の著明改善率を型別に治療月数を辿つて図示すると図 1 のごとく，非硬化壁空洞における治療効果は良好であつて，中でも Ka の成績は最優秀であり，Kd, Kb これにつぎは Kc やや劣る。硬化壁空洞の成績ははなはだ不良であつて，Kx にわずかにみられるにすぎず，Ky, Kz には皆無である。

以上の結果からみて，空洞に対する長期化学療法の絶対的適応としては Ka が考えられ，相対的適応としては Kb, Kc, Kd があげられるが，Kx, Ky, Kz は適応外と思われる。

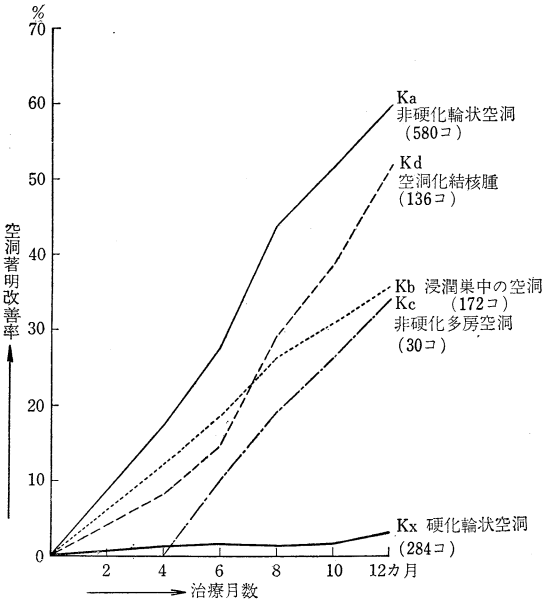
またかくのごとく化学療法の空洞に対する効果は空洞の型によつて著明に左右されるので，空洞の治療効果を比較するにさいしては，Background factor として空洞の型を重視すべきであると考える。

3) 年令と空洞の治療効果

まず，空洞を 40 才以下と以上に分け，空洞の型別にその分布をみると表 3 のごとく，40 才を境として高年者では硬化壁空洞が増加し非硬化壁空洞は減少している。

このように，高年者には化学療法の効果の不良な硬化壁空洞が多いので，全体として高年者の治療成績が若年者に比し劣るのは当然であるが，同じ型の空洞について比較した場合どのようになるであろうか。

図 1　空洞の型別にみた著明改善率



すなわち，化学療法に比較的よく反応する Ka について，40 才以下と以上に分け，さらにこれを初回治療群と再治療群に分けて，著明改善率を比較すると，図2のごとく初回・再治療のいずれにおいても，高年者の成績は若年者の成績に比し明らかに劣つている。

したがつて空洞の治療効果を比較する場合，年令的因

表 3 空洞型と年令との関係

年令＼空洞型	Ka	Kb	Kc	Kd	Kx	Ky	Kz	計
40才以下	491 (43.6%)	150 (13.3%)	26 (2.3%)	122 (10.8%)	212 (18.7%)	54 (4.8%)	73 (6.5%)	1,128 (100%)
40才以上	89 (29.5%)	22 (7.4%)	4 (1.4%)	14 (4.6%)	72 (23.9%)	38 (12.6%)	62 (20.6%)	301 (100%)
計	580	172	30	136	284	92	135	1,429

図 2 Ka における化学療法の年令別効果比較

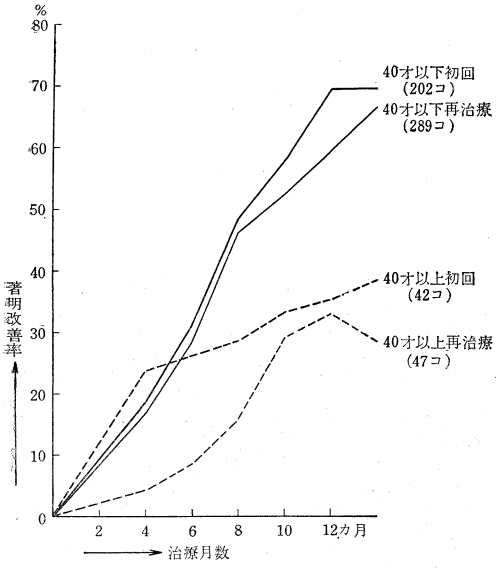
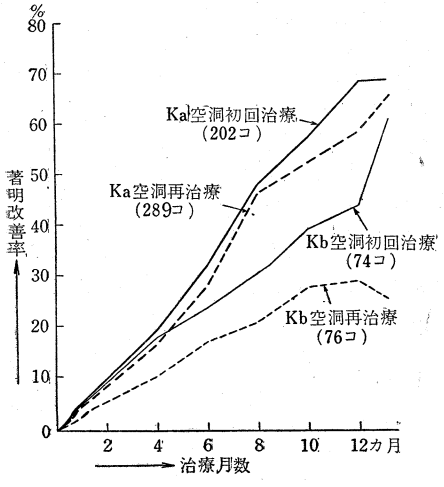


図 3 同一型空洞における初回と再治療の比較 (40 才以下)



子を Background factor として考慮すべきであり，また高年者に化学療法を実施するにさいしては若年者に比しその効果の劣ることを留意すべきであろう。

4) 初回治療と再治療

初回治療と再治療の効果を 40 才以下の同じ型の空洞について比較した成績は図 3 のごとく，Ka においては両者間にそれほどの差はなく，8 カ月以後再治療がやや劣つてくる。Kb においては，これと異なり，再治療の成績は始めから劣つている。

このようにある型においては初回と再治療の効果の差はさほどないのであるが，治療効果の比較の場合には成績の正確を期するうえにおいて両者を分けて行う方が無難であろう。

II 各種併用療法の効果比較

化学療法は SM・PAS，INH 連用 3 者，INH 間歇 3 者，INH・PAS 連用，INH 間歇 PAS の 5 種類である (表 4)。

表 4 化学療法の種類

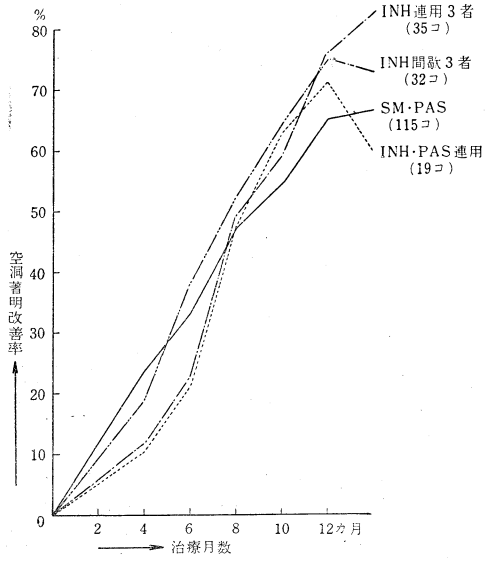
	化学療法の種類	対象症例数	対象空洞コ数
1.	SM週2日＋PAS毎日 (SM・PAS)	351	414
2.	SM週2日＋INH毎日 ＋PAS毎日(INH連用3者)	191	246
3.	SM週2日＋INH週2日 ＋PAS毎日(INH間歇3者)	190	259
4.	INH毎日＋PAS毎日 (INH・PAS連用)	284	377
5.	INH週2日＋PAS毎日 (INH・間歇PAS)	98	133

薬剤投与量

SM	週2日	1日	1.0 g
INH	毎日投与	1日	150～300 mg
	週2日投与	1日	400～500 mg
PAS	毎日	1日	8～10 g

1) 初回治療：40 才以下の Ka について，各種併用療法の効果を比較すると，図 4 のごとく，空洞の著明改善率は治療 12 カ月後 INH 連用 3 者では 76.9 % を示し，ついで INH 間歇 3 者，INH・PAS 連用，SM・PAS の順となり，SM・PAS では 65.2%となつているが，各療法間にそれほどの差はなく治療月数とともにほぼ同様な比率で上昇している。

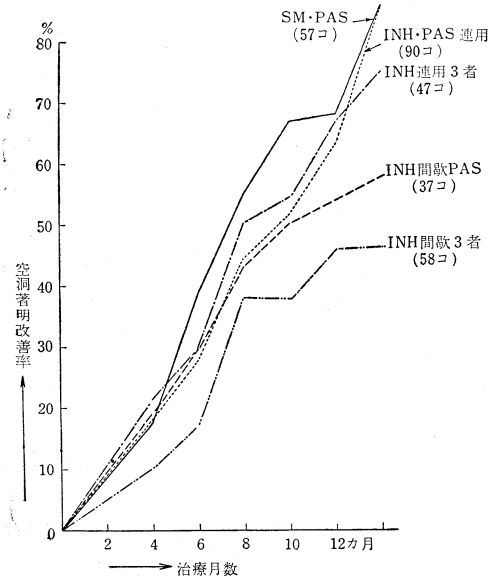
図 4 各種併用療法による空洞 Ka の著明改善率
（初治療，40 才以下）



なお初回治療の INH 間歇 PAS の該当症例が少なかつたので遺憾ながら比較できなかつた。

再治療：40 才以下の Ka について同様に比較した成績は図 5 のごとく，治療 12 カ月後の著明改善率は SM・PAS の 67.8% がもつとも高く，INH 連用 3者，INH・PAS連用，INH 間歇 PAS，INH 間歇 3 者の順に低く，INH 間歇 3 者でも 45.7 %であつて，各療法間に多少の開きが現われており，また 3 者および 2 者併用のいずれにおいても INH 間歇使用は INH 毎日使用に比して劣つているようであるが，初回治療の成績と考えあわせると，その間に一定の順位をつけがたい。

図 5 各種併用療法による空洞 Ka の著明改善率
（再治療，40 才以下）



2） 各種併用療法による空洞の改善様式

SM と INH では空洞の改善様式が違うともいわれているが，はたしてどうであろうか。

まず，著明改善した空洞について，初回と再治療，さらに全空洞と Ka に分けて，線状化と濃縮化 a との比率を治療法別に検討したが（表 5），いずれの場合にも INH 間歇 3 者に濃縮化 a の比率がやや低いが，各療法間に著明な差異がない。

次に空洞が濃縮化 b・充塞となつたものを，空洞のいわゆる濃縮したものとして，治療法別に比較したが，表 6 のごとく各療法とも空洞の 10%前後がいわゆる濃縮を示しておりその間にそれほどの相違を認めない。

表 5 各種併用療法による空洞の著明改善の仕方
（40 才以下）

		療法 / 効果	SM・PAS	INH 連用 3者	INH 間歇 3者	INH 連用 PAS	INH 間歇 PAS
初回治療	全空洞	著明改善コ数	106	38	34	18	
		濃縮化 a %	(51.9)	(55.3)	(38.2)	(72.2)	
	Ka	著明改善コ数	66	20	22	12	
		濃縮化 a %	(47.0)	(50.0)	(45.5)	(75.0)	
再治療	全空洞	著明改善コ数	45	37	42	60	25
		濃縮化 a %	(55.6)	(62.2)	(50.0)	(48.3)	(40.0)
	Ka	著明改善コ数	36	25	30	47	19
		濃縮化 a %	(50.1)	(56.0)	(36.6)	(51.1)	(42.1)

表 6 各種併用療法による空洞のいわゆる濃縮率
（40 才以下）

	療法 / 効果	SM・PAS	INH 連用 3者	INH 間歇 3者	INH 連用 PAS	INH 間歇 PAS
初回治療	全空洞コ数	226	78	68	36	6
	濃縮率 %	(12.7)	(14.1)	(14.7)	(11.1)	
	Ka コ数	115	35	32	19	1
	濃縮率 %	(10.4)	(17.1)	(12.5)	(15.8)	
再治療	全空洞コ数	117	108	137	253	99
	濃縮率 %	(9.4)	(8.3)	(10.2)	(9.8)	(9.1)
	Ka コ数	57	47	58	90	37
	濃縮率 %	(5.3)	(8.5)	(13.8)	(15.5)	(16.2)

このように空洞の改善様式に関して各種併用療法間に，あるいはINH毎日使用と間歇使用間に著しい差異はみられなかつた。

3) 乾酪物質融解排除作用について

INHに乾酪物質融解排除の特殊作用があるということが近年注目されてきた。

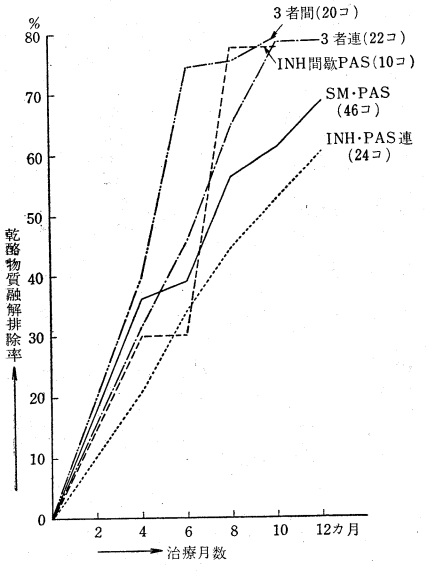
われわれは空洞化結核腫について，その大きさが著明に縮小しまたは線状化を呈した場合，あるいは透亮が拡大した場合を内容の融解排除があつたものとして，治療法別にかかる変化の起る頻度を比較した。

治療期間を通じての融解排除の頻度は表7のごとく，3者併用，SM・PAS，INH・PAS併用の順となり，治療月数を辿つて融解排除率を示した成績でも，図6のごとくほぼ同様な傾向を示している。

表7 各種併用療法による空洞化結核腫の乾酪物質融解排除（40才以下）

療法 / 効果	SM・PAS	INH連用3者	INH間歇3者	INH連用PAS	INH間歇PAS
空洞化結核腫コ数	46	22	20	24	10
融解排除率%	56.5	72.7	85.0	41.7	40.0

図6 空洞化結核腫の乾酪物質融解排除率



次に結核腫について，空洞化した場合と線状化を呈した場合を乾酪物質の著明排除があつたものとし，その大きさが約1/2程度まで縮小した場合を軽度排除があつたものとして，その頻度を表8についてみると，やはり3者併用，SM・PAS，INH・PAS併用の順となつている。

表8 各種併用療法による結核腫の乾酪物質融解排除（40才以下）

療法 / 効果	SM・PAS	INH連用3者	INH間歇3者	INH連用PAS	INH間歇PAS
結核腫コ数	89	60	44	100	36
軽度以上融解排除%	24.7	30.1	31.8	17.0	16.8
著明融解排除%	17.9	21.7	18.2	11.0	8.4

すなわち，乾酪物質の融解排除は3者併用にやや高率にみられたが，SM・PASでもかなりに起つており，INH・PASにさほど劣らず，またINH毎日と間歇使用間にもあまり相違がなかつた。

以上の成績よりみて，SMは乾酪物質を強固にし，INHはこれを融解排除する特性があるとはただちに断じがたく，またINH毎日使用とINH間歇使用との間に特別な相違があるとも思えない。

III 空洞の治癒過程

空洞の著明改善は必ずしも病理解剖学的な治癒を意味するものではないが，臨床X線学的にみた空洞の経過を病理学的な治癒過程にあてはめてみると，線状化は瘢痕治癒に該当し濃縮化aは瘢痕化前期に対応するものと考えられる。

事実われわれはX線上線状化を示した空洞が瘢痕治癒の状態にあることを切除標本で確認しえた数例をもつている。

濃縮化b・充塞は，誘導気管支の閉鎖によつておこる空洞の濃縮像であるとみなされるが，いわゆる濃縮空洞の一部のものでは，誘導気管支が器質的に閉されて閉鎖性治癒の起る可能性もあるが，一方気管支が開いて空洞再開の危険の多いものも少なくない。

次に，開放性治癒に関連してOpen negative cavityについて述べる。

X線上空洞開存し3カ月以上喀痰中結核菌陰性持続例をOpen negative cavityとし，切除標本の病理細菌学的所見を検索した。

その成績は表9のごとく，Open negative cavityにおいて，切除後なお空洞内または壁に結核菌を証明しえたものは75.6%の高率に及び，結核菌は陰性であるが壁の一部に乾酪物質を認めたものは15.7%，完全に開放性治癒を示していたものは8.7%であつた。Open positiveをも含めると，空洞開存切除例179コ中5.6%に開放性治癒がみられた。

なお開放性治癒は化学療法の期間が長期にわたるに従い増加し，またX線上嚢状化を呈したものに多くみられ，開放性治癒10コ中7コまでは嚢状化であつた。ただしX線上嚢状化を示したものが必ずしも開放性治

表 9 Open negative cavity における治療前の型と開放性治癒との関係

壁	空洞型	切除までの期間 / 病巣内菌	6カ月まで 菌(+)	6カ月まで 菌(−) 不完全治	6カ月まで 菌(−) 完全治	12カ月まで 菌(+)	12カ月まで 菌(−) 不完全治	12カ月まで 菌(−) 完全治	12カ月以上 菌(+)	12カ月以上 菌(−) 不完全治	12カ月以上 菌(−) 完全治	計 菌(+)	計 菌(−) 不完全治	計 菌(−) 完全治	計
非硬化	Ka		11	2		3	2		1	1(1)	1(1)	15	5(1)	1(1)	21(2)
	Kb		4	2		9	1		2	1		15	4		19
	Kc														0
	Kd		11	1		3	1		4			18	2		20
	小計		26	5		15	4		7	2(1)	1(1)	48 (80.0%)	11(1) (18.3%)	1(1) (1.7%)	60(2)
硬化	Kx		15	1	1(1)	13(1)	2(1)	3(3)	7(1)	4	1	35(2)	7(1)	5(4)	47(7)
	Ky		1			1					1	2		1	3
	Kz		1			1		2(1)			1(1)	2		3(2)	5(2)
	小計		17	1	1(1)	15(1)	2(1)	5(4)	7(1)	4	3(1)	39(2) (70.9%)	7(1) (12.7%)	9(6) (16.4%)	55(9)
計			43	6	1(1)	30(1)	6(1)	5(4)	14(1)	6(1)	4(2)	87(2) (75.6%)	18(2) (15.7%)	10 7) (8.7%)	115(11)

注：( ) 内の数字は嚢状化を示す

表 10 Open negative cavity における化学療法の種類および期間と開放性治癒との関係

	治療法	切除までの期間 / 病巣内菌	6カ月まで 菌(+)	6カ月まで 菌(−) 不完全治	6カ月まで 菌(−) 完全治	12カ月まで 菌(+)	12カ月まで 菌(−) 不完全治	12カ月まで 菌(−) 完全治	12カ月以上 菌(+)	12カ月以上 菌(−) 不完全治	12カ月以上 菌(−) 完全治	計 菌(+)	計 菌(−) 不完全治	計 菌(−) 完全治	計
初治療	SM・PAS		9			5(1)			1	1		15(1)	1		16(1)
	INH 群		1			4	1		3	1(1)	3(2)	8	2(1)	3(2)	13(3)
	小計		10			9(1)	1		4	2(1)	3(2)	23(1)	3(1) (10.3%)	3(2) (10.3%)	29(4)
再治療	SM・PAS		6			4	1	2(2)		1		10	2	2(2)	14(2)
	INH 群		27	6	1 1)	17	4(1)	3(2)	10(1)	3	1	54(1)	13	5(3)	72(5)
	小計		33	6	1(1)	21	5(1)	5(4)	10(1)	4	1	64(1)	15 (17.4%)	7(5) (8.1%)	86(7)
合計	SM・PAS		15			9(1)	1	2( )	1	2		25(1)	3 (10.0%)	2(2) (6.7%)	30(3)
	INH 群		28	6	1(1)	21	5(1)	3(2)	13(1)	4(1)	4(2)	62(1)	15 (17.6%)	8(5) (9.4%)	85(8)
計			43	6	1(1)	30(1)	6(1)	5(4)	14(1)	6(1)	4(2)	87(1)	18 (15.7%)	10(7) (8.7%)	115(11)

注：( ) 内の数字は嚢状化を示す

癒に到達しているものではなく，嚢状化 11 コ中 2 コは空洞内菌陽性，2 コは菌陰性であつたが壁の一部に乾酪物質を認めた。

空洞の型別では，Kx と Kz に開放性治癒が多かつた。

化学療法の種類との関係は表 10 のごとく，開放性治癒は INH を含む治療群にやや多く 9.4%出現しているが，SM・PAS にも 6.7%認められた。

なおX線上空洞嚢状化の出現頻度は，1,429コの空洞中39コ（2.7%）であつて，INHを含む治療，硬化壁空洞に多い傾向がみられた。

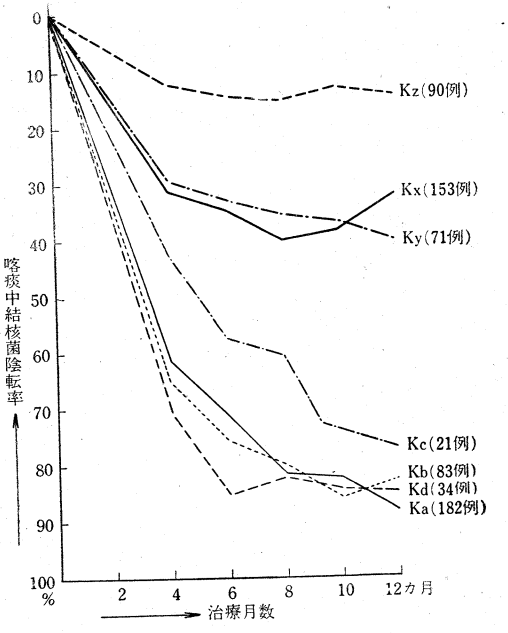
しかし，いずれにしても嚢状化ないし開放性治癒が空洞の治療経過中に出現する頻度はきわめて低く，全空洞中の数%にすぎず，嚢状化は空洞の縮小を妨げる条件があり著明改善しがたい場合に現われるもののようである。

IV　空洞の経過と喀痰中結核菌

1）有空洞1,114例中治療前喀痰中結核菌陽性は634例である。これを型別にし菌陰性化率をみると図7のごとく，非硬化壁空洞の成績は良好であつて，Ka, Kb, Kdでは治療6ヵ月で70%，12ヵ月で80%以上菌陰転しているが，硬化壁空洞では不良，とくにKzでは劣り12ヵ月後15%の低率に留まつている。

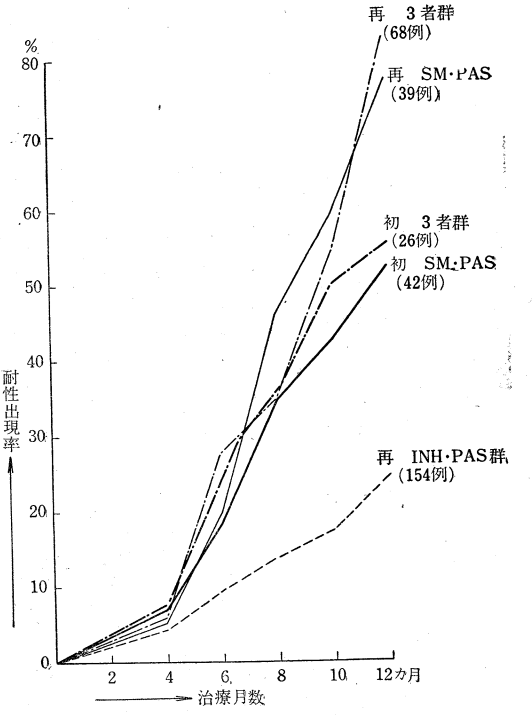
なお菌の陰性化は空洞の著明改善に数ヵ月先立つて起つている。

図7　空洞の型別にみた喀痰中結核菌陰転率



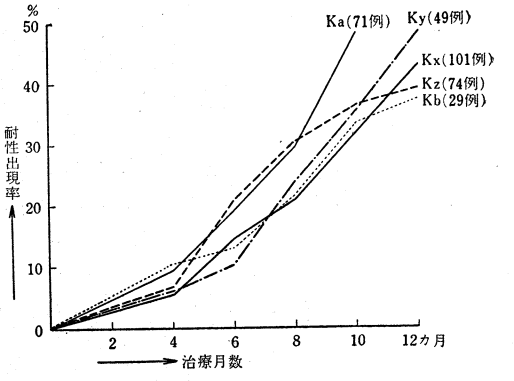
2）次に耐性出現状況につき簡単にふれると，図8のごとく，SM・PAS，3者併用群のいずれにおいても，治療6ヵ月ごろから菌陽性持続例に対し急激に耐性出現の上昇を示し，治療12ヵ月後初回治療で50%前後，再治療で70%以上，SM，INHの1つあるいは両者に10γ以上の耐性出現をみている。INH・PAS併用群ではINH耐性の限界を10γとしたためか12ヵ月後24.5%である。

図8　喀痰中結核菌陽性持続例に対する治療法別にみた耐性出現率



空洞の型別にみると，空洞全体としては，非硬化壁空洞における耐性出現は硬化壁空洞に比し低率であるが，菌陽性持続例においては図9のごとく，型のいかんをとわず，同様な比率で耐性が出現している。

図9　空洞の型別にみた耐性出現率
（菌陽性持続例に対する）



V　空洞に対する化学療法効果の持続性および限界

1）化学療法の真の価値は治療成績の遠隔成績によつて決定される。

化学療法終了後退院した409例について空洞の著明

改善例とその他に分けて退院 6 ヵ月ないし 3 ヵ年後の現況を調査した成績は表 11 のごとく，著明改善例に就労例が多い。

次に，退院後断層写真撮影を行い定期検診を実施しえた 306 例，367 コの空洞について退院時の空洞の状態別に経過を追跡した成績は表 12 のごとく，再悪化は線状化から 2.9%，濃縮化 a から 7.4%，濃縮化 b から 21.9%，充塞から 28.6%，嚢状化から 8.3%，Open negative から 24.7%，Open positive から 53.6%現われている。

表 11 Target Point 到達例および非到達例の退院後の現況

退院後経過年月 / 現況 / T.P. の有無	6ヵ月			1 年			1年半			2 年			2年半			3 年			計			合計
	死亡	療養	就労	死亡	療養	就労	死亡	療養	就労	死亡	療養	就労	死亡	療養	就労	死亡	療養	就労	死亡	療養	就労	
空洞著明改善到達例	0	25	11	0	4	44	0	1	20	0	5	24	0	2	23	0	2	19	0	39	141 (78.3%)	180
空洞著明改善非到達例	2	30	10	4	27	41	1	10	24	0	10	32	0	5	17	0	8	8	7	90	132 (57.6%)	229

表 12 退院後の定期検診による追跡

退院時	退院後6ヵ月			退院後1年			退院後1年半			退院後2年			退院後2年半			退院後3年			計			合計
	改善	不変	悪化	改善	不変	悪化	改善	不変	悪化	改善	不変	悪化	改善	不変	悪化	改善	不変	悪化	改善	不変	悪化	
線状化		19	1		28	2		15			14			17			8			101	3 (2.9%)	104
濃縮化 a	2	16	1	6	14	4	5	7		5	8	1	2	3		5	2		25	50	6 (7.4%)	81
濃縮化 b	3	1	2		9	3	1	5	2		3			1		1	1		5	20	7 (21.9%)	32
充塞			4		6	1		1		1	4	1	1	2					2	13	6 (28.6%)	21
嚢状化		3			2			2			2			2				1		11	1 (8.3%)	12
Open negative	5	9	9	14	8	6	4	9	1	5	6	5	1	2	1	3	1		32	35	22 (24.7%)	89
Open positive		6	9		3			2	2		2	4								13	15 (53.6%)	28

このように線状化，濃縮化 a の再悪化は少ないが，濃縮化 b，充塞の再悪化は 20% をこえ，空洞透亮影が消失しても，その残存影の大きい場合は，再悪化の危険性が大であり，その後の経過を十分監視する必要のあることが痛感される。なお嚢状化したものの再悪化は比較的低率であつた。

2) 化学療法の実施期間および効果は，一方耐性菌の出現と，他方治療対象となる病巣の病理学的性状によつて大きい制約を受ける。

前述のごとく非硬化壁空洞は化学療法に比較的よく反応し，Ka はその絶対的適応，Kb, Kc, Kd は相対的適応とみなされるが，硬化壁空洞は適応外と考えられる。

治療期間については，われわれの成績では空洞の著明改善は大多数 1 年前後までに現われており，化学療法の期間の限界はこの辺にあるように考えられる。

次に空洞に対する化学療法の目標点すなわち Target point を，空洞の消失ないし閉鎖よりさらに限定して，空洞の著明改善におき，われわれの調査対象についてその適応医療を判定した結果を示すと，表 13 のごとくである。すなわち Target point 到達および到達見込みのものは 44.1% であり，その残りでは切除術の適応と判定されたものがもつとも多く，成形術これにつぎ，人工気腹，人工気胸は僅少である。なお全例の 7.3%はいかなる積極的療法をも行いがたい重症と判定された。

化学療法のみで治癒を期待しがたい空洞に対する他の

表 13 化学療法（6～24カ月）実施例における適応医療

適応医療	例数		%	
化学療法 T.P.到達例	313	491	28.2	44.1
化学療法 T.P.到達見込	178		15.9	
切除術	351		31.6	
成形術	162		14.6	
人工気胸・気腹その他	28		2.4	
積極的療法不可能	82		7.3	
計	1,114		100.0	

表 14 化学療法より他の療法への転換

病変	転換の時期	療法
非硬化壁空洞 1) 6カ月の化学療法で不変のもの 2) 6カ月以上の化学療法中縮小停止せるもの	1) 化学療法6カ月後 2) 縮小停止の時期	原則として切除術，場合により虚脱療法
硬化壁空洞および重症混合型（F）	耐性菌出現前の比較的早期	切除術または虚脱療法，ときに空洞切開術
充塞・濃縮化bとなつたもの 1) 長径 1～2 *cm* 2) 長径 2 *cm* 以上	縮小停止の時期	1) 化学療法続行，経過観察または切除術 2) 切除術
嚢状化を呈するもの 1) 喀痰中結核菌陰性 2) 喀痰中結核菌陽性	縮小停止の時期	1) 原則として切除，ときに化学療法続行，経過観察 2) 切除術

療法への転換の時期と療法について，われわれの現在の考え方を表示すると表 14 のごとくである。

VI 結　語

以上，空洞の化学療法に関する諸問題について述べたが，化学療法の進歩によつて，これまで難治とされていた結核性肺空洞が化学療法によつて治療目的を達しうるようになり，今や化学療法は空洞に対する決定的療法の1つとしての地位を確保しつつあるようである。しかし空洞に対する化学療法の効果は，化学療法の種類によるよりも空洞の病理学的性状によつて著しく左右され，ここに化学療法の限界があり，化学療法を長期間行つても目的を達しえない空洞も多く，ことにいかなる積極的療法をも行いえないものもかなり存在していることは，今後の空洞治療上の重要研究課題であろうと考えられる。

終りに臨み，本報告の機会を与えられかつ御指導を賜わつた本学会会長堂野前先生に衷心より御礼申し上げる。また種々激励を賜わつた恩師今村先生に厚く御礼申し上げる。また労苦を惜まず協力された羽曳野病院医局の諸君に感謝する。

シンポジアム

3. 結核性肺空洞

—臨　　床—

東京大学医学部冲中内科・東京大学講師　長　沢　　潤

結核性肺空洞の臨床に関する諸問題のうちもつとも大切なのはその治療であり，とくに肺結核治療の主流をなす化学療法がどの程度空洞を処理できるか，またこれが成績を左右する因子との関係がどうかということ等が重要な課題となつてくる。私はこれらの問題をとりあげ，一般的考察を加え，次に治療成績に影響する諸因子のうちとくに年令的因子に重点をおき，私どもの研究成績を述べて検討を加えた。

1　結核性肺空洞に対する化学療法の効果とこれに影響する諸因子

a）　化学療法の空洞に対する治療成績

東京大学医学部冲中内科における症例，および東京療養所を始めとした諸施設の御厚意による症例を検討し，そのうち明らかな空洞をもち，規則正しい化学療法が6カ月以上継続されかつ観察期間1年以上に及ぶもの557例を選びこれらの症例について化学療法の成績を追求した。

症例の性，年令等は表1のごとくであつて，初回治療例では，男258例，女118例，再治療例では男105例，女76例で，年令は10台から50才以上にまで及んでいる。また化学療法の効果をX線写真所見から判定するための基準として，学研肺結核病型分類を用い，空洞の経過については，X線写真上空洞が濃縮して空洞外径の1/2以下に縮小し，その結果が1*cm*以下の透亮のない陰影となつた場合を著しく濃縮とよび，瘢痕索状化したものと合して著しく軽快とし，濃縮はしたが，さきにあげたほどでないものをただ濃縮とし，これに嚢胞化，縮小をあわせて軽快とよび，著しく軽快と軽快とをあわせて好転とよぶことにする（図1）。

表1　男女別，年令別

年令＼性別	初回治療例			再治療例		
	男	女	計	男	女	計
10 ～	11	15	26	8	7	15
20 ～	75	42	117	33	30	63
30 ～	85	17	102	33	28	61
40 ～	18	34	52	17	7	24
50 ～	69	10	79	14	4	18
合　計	258	118	376	105	76	181

図1　結核性肺空洞の病状経過判定基準

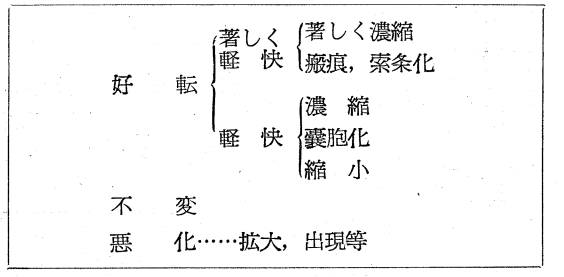
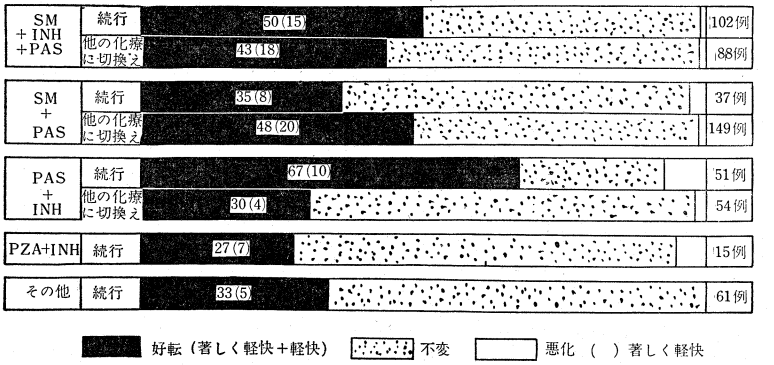


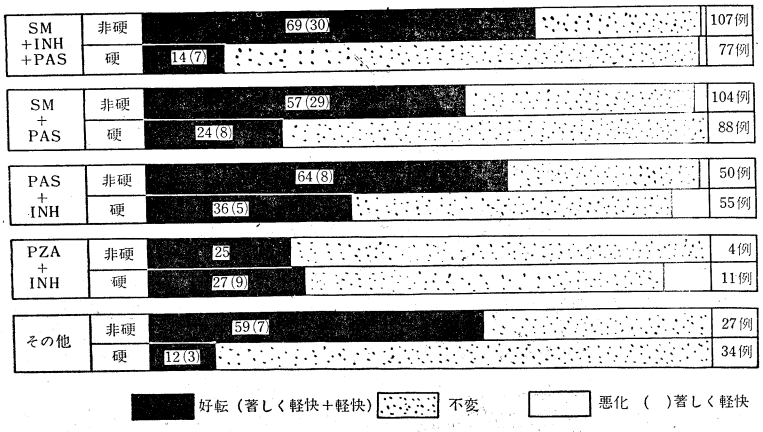
図2　化学療法の種類と治療成績（百分率）



6～24 カ月の薬剤投与を行い，1～2 年にわたつてその治療成績を観察すると，SM・PAS・INH 3 者併用療法を続けていつた場合の好転率は 50%，SM・PAS 併用療法続行では 35%，PAS・INH 併用療法続行では 67%，PZA・INH 併用療法続行では 27%となり，その他サイクロセリン，INH 併用療法，スルフイソキサゾール，INH 併用療法等では 33%となつている。ただ SM・PAS 併用療法ではこれを続行せず，途中で他の SM・PAS・INH 3 者併用，PAS・INH 併用療法等に切換えた方がすぐれた成績のえられたことは注目に値する（図 2）。

これら化学療法の効果を空洞の種類別に検討すると，非硬化壁空洞に対しSM・PAS・INH3者併用療法は 69%に好転を，SM・PAS併用療法では57%に好転を，PAS・INH 併用療法では64%に好転を認めた。すなわち SM・PAS・INH 3 者併用療法と PAS・INH 併用療法では好転率にあまり顕著な差が認められないが，著しく軽快するものは SM・PAS・INH 3 者併用療法において多く観察された（図 3）。SM・PAS 併用療法は SM・PAS・INH 3 者併用療法，PAS・INH 併用療法よりやや劣つている。PZA・INH 併用療法は対象症例が特殊の場合（たとえば他種薬剤に対し耐性結核菌発現の場合等）が多いという事実もあるが，硬化壁空洞に対し 27% に好転をみとめた（図 3）。

図 3　空洞の性状と各種化学療法の治療成績（百分率）



b）　治療成績に影響する諸因子

化学療法の成績に影響する因子としては種々のものが考えられるが，これら因子の検討としては，まず空洞病型による治療効果の差異をみると，非硬化輪状空洞の初回治療例では 79% に好転が認められ，再治療例では 55% に好転がみられ，もつともすぐれた効果が得られたが，硬化多房空洞では初回治療例でも好転がわずか 9%にすぎない（図 4）。これは X 線写真所見からみたもので

図 4　各種空洞に対する治療成績（百分率）

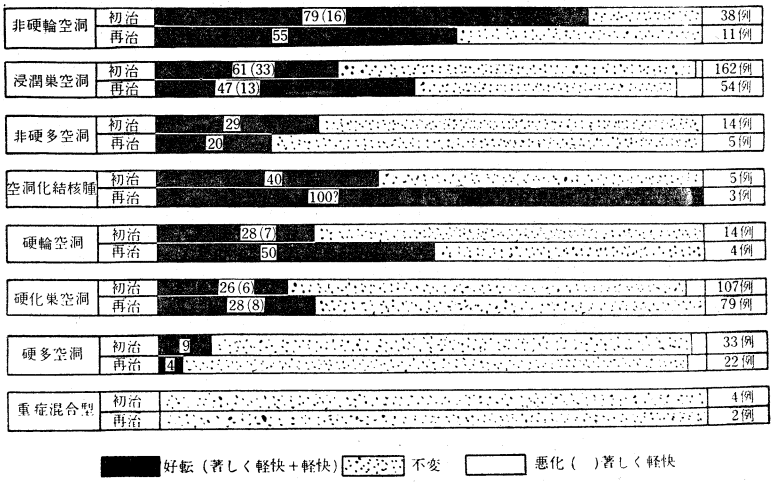


図 5　治療開始時における排菌状態と X 線写真所見よりみたる治療効果（百分率）

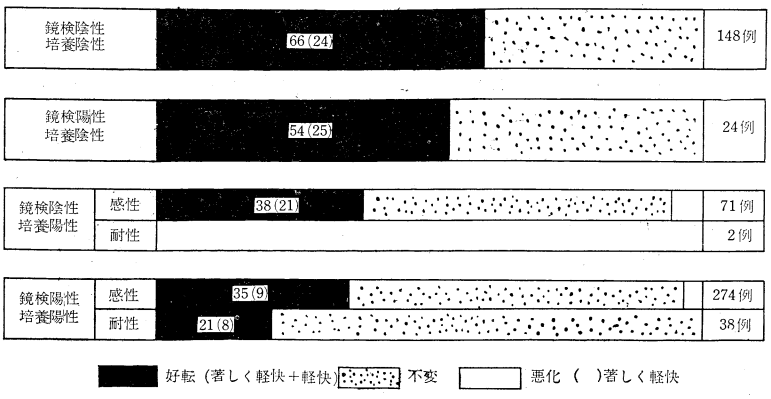
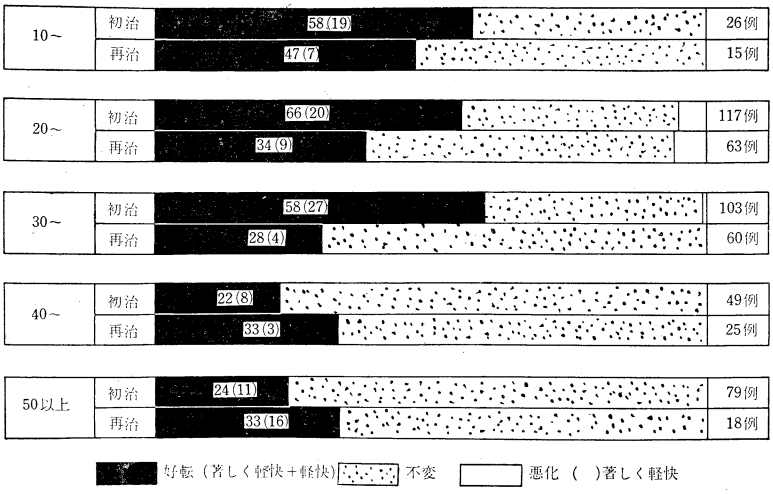


図 6　年令と治療成績（百分率）



あるが，次に治療効果を喀痰中結核菌の消長という面からみると，非硬化壁空洞の場合の方が，硬化壁空洞よりも喀痰中結核菌の陰性化率がたかく，68～89%に及んでおり，耐性結核菌発現も少なく，いずれにしても治療開始時の空洞病型が治療効果に大きな影響をもつものと考えられる（表 2）。また一般に治療開始時排菌のないものが予後がよく，耐性結核菌をだすものでは治療成績が劣る（図 5）。年令と治療成績との関係は後で詳しく述べるが，年を重ねるに従つて，治療による X 線所見の好転率が低下してくる（図 6）。病巣のひろがりと治療成績をみると，NTA 分類で中等度のひろがりをもつものの X 線所見好転率は 44～55%で，高度のひろがりをもつものでは 23～20%となり，明らかに高度のひろがりの病巣をもつものは中等度のひろがりの病巣をもつものより治療成績が劣つている。

また空洞の大きさと X 線写真よりみた治療効果との関係をみると内径 1.5 *cm* 未満の小空洞では好転例が 15～60%，内径 1.5～4.0 *cm* の中空洞では好転例 35～61%，内径 4.0 *cm* 以上の大空洞では好転例 20～50%で，特別大きな空洞は別として，空洞の大きさがましても治療成績に大差はみられないが，しかし著しく軽快するものは硬化壁空洞ではその大きさがますにつれ減少する。またこの場合も硬化壁空洞は明らかに治りにくかつた（図 7）。空洞の数と治療効果の関係を X 線所見から検討してみると，4 コ以上の空洞症例では 1～3 コの症例に比して治療効果が劣つている（図 8）。空洞の位置と X 線写真よりみた治療効果との関係については顕著な関連がみられない。

c）化学療法の限界

症例について治療効果発現までの期間をみると，X線所見の好転は 6 カ月から著しく，排菌停止はその症例の 94%において，6～12 カ月の間に起つている（図9）。

以上化学療法の空洞に対する効果と，これに影響を及ぼす諸因子に対し，検討を加えたが，次に化学療法の効果に影響を及ぼす諸因子のうち，年令的因子はその性質からも，また近時肺結核が次第に老年層に移りつつある

表 2 空洞の性質と耐性結核菌発現状況

開始時		培養陽性 耐性無	培養陽性 耐性有	培養陰性	例数
非硬輪空洞	培陰	0	0	17	17
	耐陽(−)	3(10.6)	0	25(89.4)	28
	耐陽(+)	0	1	0	1
浸潤巣空洞	培陰	5 (5.5)	1 (1.1)	84(93.4)	90
	耐陽(−)	31(24.8)	9 (7.2)	85(68.0)	125
	耐陽(+)	0	1	0	1
非硬多空洞	培陰	0	0	3	3
	耐陽(−)	0	9(56.2)	7(43.8)	16
	耐陽(+)	0	0	0	0
空結洞核化腫	培陰	0	0	8	8
	耐陽(−)	0	0	1	1
	耐陽(+)	0	0	0	0
硬輪空洞	培陰	0	0	2	2
	耐陽(−)	1(12.5)	4(50.0)	3(37.5)	8
	耐陽(+)	0	2(50.0)	2(50.0)	4
硬化巣空洞	培陰	6(12.0)	1 (2.0)	43(86.0)	50
	耐陽(−)	47(43.2)	25(22.9)	37(33.9)	109
	耐陽(+)	5(16.2)	23(74.2)	3 (9.6)	31
硬多空洞	培陰	3(30.0)	0	7(70.0)	10
	耐陽(−)	22(50.0)	7(15.9)	15(34.1)	44
	耐陽(+)	0	3	0	3
重症混合型	培陰	0	0	1	1
	耐陽(−)	0	0	3	3
	耐陽(+)	0	2	0	2

( ) 内は百分率

図 7 空洞の大きさと X 線写真所見の推移（百分率）

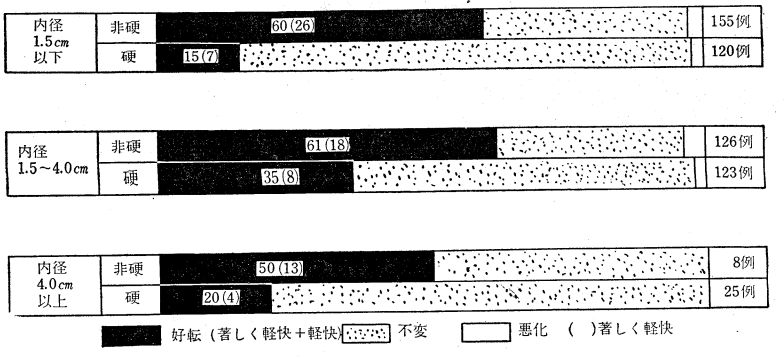


図 8　空洞の数と X 線写真所見の推移（百分率）

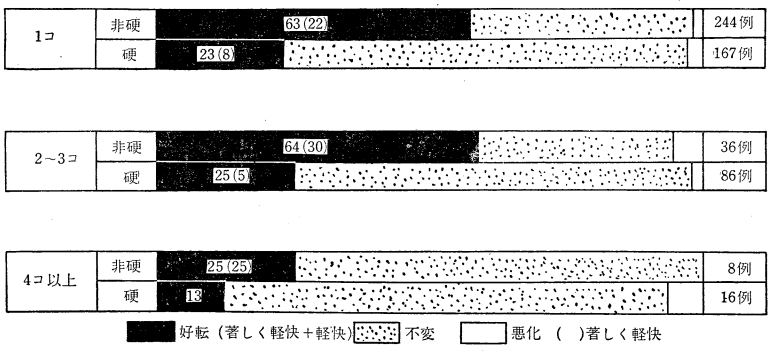
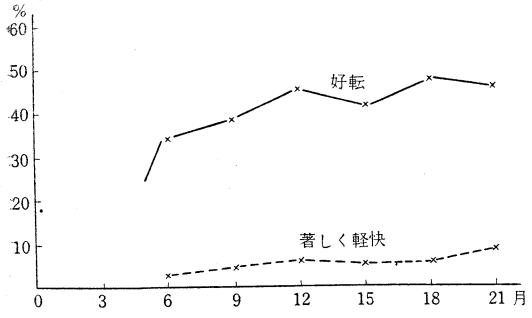


図 9　化学療法の期間と X 線所見の好転率



という点からも，今後考究を要するものと思われるので，この問題につき少しく詳しくふれてみたいと思う。

2　老年者における結核性肺空洞の臨床，とくに治療成績

a）　老年者における空洞の性状

すでに検討した 557 例にさらに社会福祉法人浴風会の老年性空洞性肺結核症例 58 例を加えて年令的因子の面から吟味を加えた。まず空洞病型と年令との関係をみると，10 台では硬化壁空洞が 12%，20 台では 22%，30 台では 26%，40 台では 47%，50 才以上では 48%に認められ，年令の増加とともに硬化壁空洞すなわち難治癒性空洞が多くなつており（図 10），この傾向は肺結核病型につき，堂野前教授，石原教授らの指摘しているごとく，40 台を境としてとくに顕著である。また老年者ではしばしば嚢胞様空洞の存在をみることがある。ときには陳旧性結核性病変におおわれて，普通 X 線写真では空洞が認めがたいこともあるが，かかる傾向が老年者においてとくにつよいとは思われない（図 11）。空洞性肺結核患者において，病変のひろがりと年令との関係をみたが，両者の間に一定の関係は認められなかつた。

次に年令と空洞数との関係であるが，各年令層ともX 線所見上空洞 1 コのものが大部分をしめており，50，60 台において空洞 2～3 コを認める症例がやや増

図 10　初回治療開始時における年令と硬化壁空洞の発現頻度

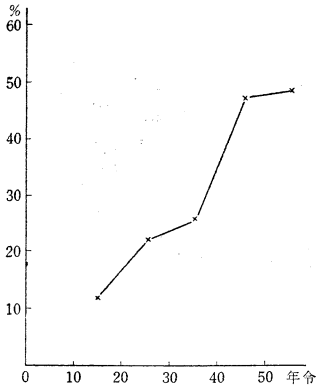
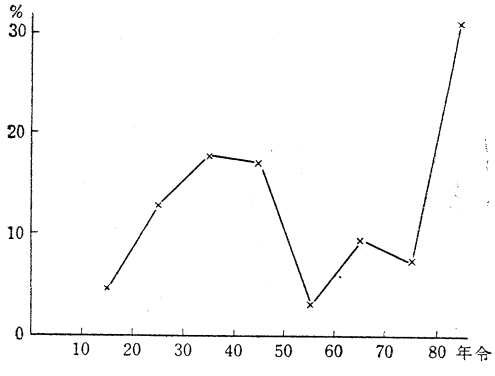


図 11　断層写真によつて発見された空洞の年令的分布（百分率）
（普通写真で発見不可能のもの）



加している（表 3）。次に空洞位置と年令との関係をみると各年令層において左右とも肺上野に空洞が位置するもの多く，60 才以上の高年令では肺中野の空洞が減少してくる傾向がある。また空洞をもつ老年性肺結核患者の排菌状態は一様でなく，年令別排菌状態からみると，非硬化壁空洞をもつ症例については，培養で 10，20 台においてほぼ 50%，30，40 台ほぼ 60%，50 台 73%

陽性となつており，年を重ねるにつれやや排菌症例が増してくるようである（表4）。しかし一面高年令者の中には明らかに結核性空洞と思われるものを肺にもちながら喀痰中に結核菌を認めがたいものがある。浴風会における老年者の空洞症例でも肺に明らかな空洞をもちながら，観察期間2年以上から最長11年にわたり，その間少なくとも月1回以上の喀痰培養検査において陰性成績を持続したものが58例中22例に認められた。これらの空洞がありながら排菌の認めがたかつた症例においてさらに排菌の有無をたしかめる意味から，早朝空腹時胃液を採取，彦坂法により培養を行つたが，すべて結核菌陰性であつた。

b） 老年者にみられる Open negative cavity の病理

上述のごとく X 線所見上明らかに空洞が残存し，しかも菌陰性をつづける，いわゆる Open negative cavity がはたして老年においてはいかなる状態にあるものかをみるため，かかる症例8例について，病理組織学的検討を加えたのでその中から1，2の症例を示す。

表3 年令と空洞数

年令＼コ数	1	2～3	4コまたはそれ以上	計
10～	31 (75.6)	5 (12.2)	5 (12.2)	41
20～	138 (76.8)	32 (17.8)	10 (5.4)	180
30～	124 (76.0)	30 (18.4)	9 (5.6)	163
40～	54 (71.0)	14 (18.4)	8 (10.6)	76
50～	47 (64.5)	23 (31.5)	3 (4.0)	73
60～	23 (54.8)	15 (35.7)	4 (9.5)	42
70～	20 (74.0)	4 (14.8)	3 (11.2)	27
80～	9 (69.0)	1 (8.0)	3 (23.0)	13

（ ）内は百分率

表4 年令別排菌状態

年令＼結核菌性状		治療前 培養陰性	治療前 培養陽性	治療後 培養陰性	治療後 培養陽性	計
10～	非硬化	13(42.0)	18(58.0)	19(61.4)	12(38.6)	31
	硬化	0	10(100.0)	3(30.0)	7(70.0)	10
20～	非硬化	55(48.7)	58(51.3)	89(78.7)	24(21.3)	113
	硬化	27(40.4)	40(59.6)	46(68.8)	21(31.2)	67
30～	非硬化	27(32.1)	57(67.9)	73(87.0)	11(23.0)	84
	硬化	17(21.5)	62(78.5)	22(28.0)	57(72.0)	79
40～	非硬化	10(40.0)	15(60.0)	17(68.0)	8(32.0)	25
	硬化	9(17.6)	42(82.4)	16(31.4)	35(68.6)	51
50～	非硬化	8(26.5)	22(73.5)	24(80.0)	6(20.0)	30
	硬化	5(11.6)	38(88.4)	28(65.2)	15(34.8)	43
60～	非硬化	0	7(100.0)	7(100.0)	0	7
	硬化	14(40.0)	21(60.0)	15(42.9)	20(57.1)	35
70～	非硬化	0	1(100.0)	1(100.0)	0	1
	硬化	13(50.0)	13(50.0)	15(57.7)	11(42.3)	26
80～	非硬化	1(100.0)	0	1(100.0)	0	1
	硬化	6(50.0)	6(50.0)	8(66.6)	4(33.4)	12

症例 I 78 才男：

検痰成績は鏡検，培養ともに陰性を持続している。X線所見としては右肺上野から肺尖部にかけて多房性の薄壁空洞がある（図 12）。病理解剖学的所見としては，X線写真でみられた薄壁空洞部に一致して内面のきれいな大空洞がある。この壁の一部を組織学的にみると図 13 のごとくで，空洞壁の大部は化成性扁平上皮におおわれており，一部に上皮を欠除した肉芽組織があり，乾酪物質の付着はみられない（図 13）。

図 12 症 例 I

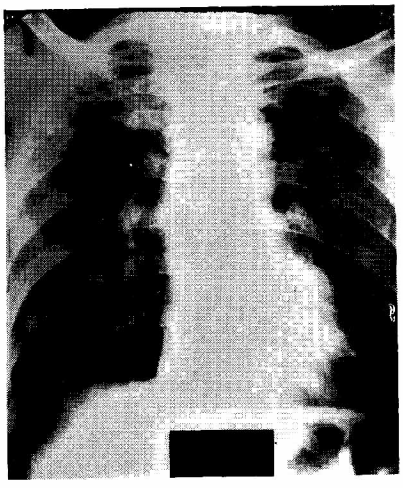
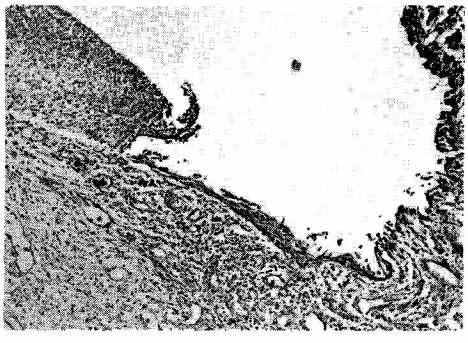


図 13 空洞壁：症例 I
（向つて左上に肉芽組織がみえる）



症例 II 64 才女：

検痰成績では鏡検，培養ともに陰性持続，X 線所見としては右肺下野に空洞がある（図 14）。病理解剖学的所見としても，右下葉に空洞がある。空洞内側は大部分乾酪化し，その外側にわずかに増殖性変化がある（図 15）。

また灌注気管支には乾酪性気管支炎が起つており，灌注気管支の一部に扁平上皮への化成がみられ乾酪物質がこわれて気管支内腔へ崩れている所もある（図 16）。

以上，私どもの検索したうちの 2 例について病理組織学的所見を述べたが，第 1 例では空洞壁に乾酪物質の付着はなかつたが浄化は不十分であり，次の例では空洞壁に乾酪物質の付着があり，他の残りの例でもやはり浄化が十分でなかつた。したがつて老年者の場合においても，Open negative cavity については警戒を要する場合が少なくなく，たとえ排菌がなくとも何かの機会に排菌しうるものと考えるべきであろう。

図 14 症 例 II

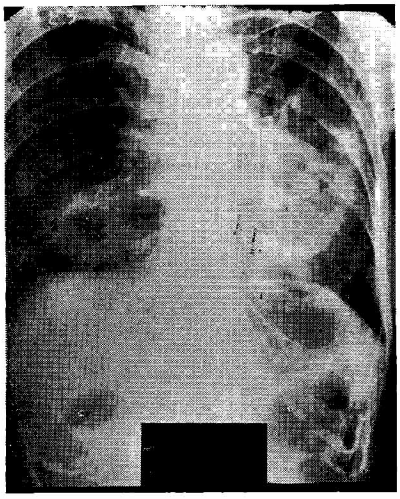


図 15 空 洞 壁：症例 II
（向つて右方が空洞で，左方に肺胞がみえる）

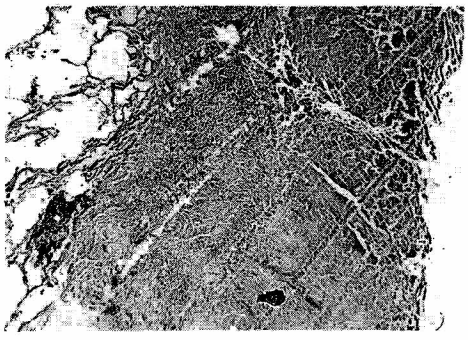
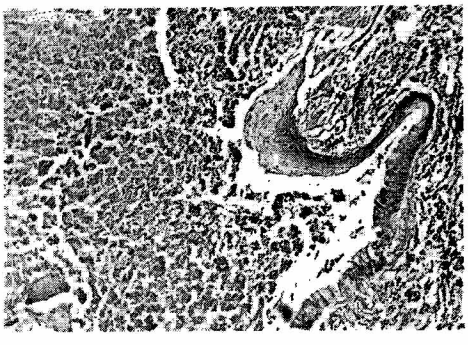


図 16 乾酪性気管支炎：症例 II
（灌注気管支の一部に扁平上皮への化成が起つている）



c） 治 療

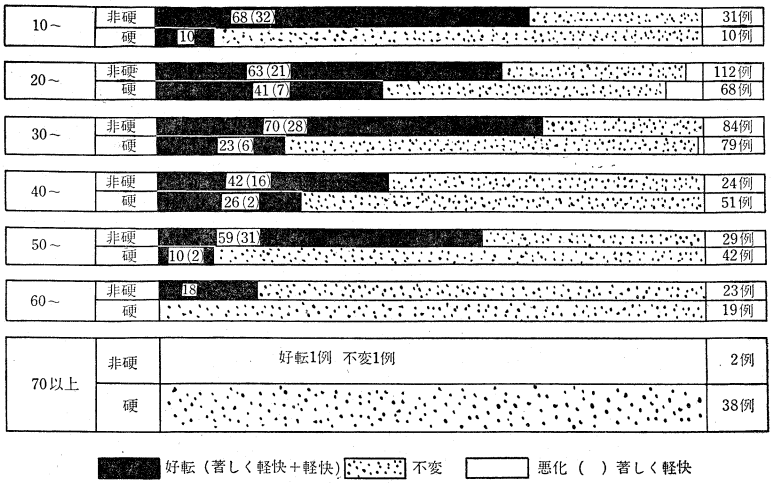
老年性結核性肺空洞の化学療法に対する反応性は少なく，したがつてその治療成績は若年者に比し明らかに低下している。すでに述べたごとく年令と治療成績をX線所見より追求すると 40 台を境として治療成績が低下している（図 6）。またこのさい治療成績を初回治療例と再治療例に分けて検討すると，10 台における X 線所見の好転率は初回治療 58%，再治療 47%，20 台初回治療 66%，再治療 34%，30 台初回治療 58%，再治療 28%，40 台になると初回治療 22%，再治療 33%，50 才以上初回治療 24%，再治療 33%となり，初回治療の成績も 40 台を境に著明に低下ししかも 40 台以前においては初回治療成績が明らかに再治療の場合より優れているが 40 台以後では初回治療成績と再治療成績の差が少なくなる。

また治療に対する排菌状態の変化を年令的にみると，非硬化壁空洞においては陰性化率に年令的差異をあまり認めないが，硬化壁空洞では 60 台を境として，60 才以後では治療による陰性化がほとんどみられない（表 4）。

なお年令の増加とともに硬化壁空洞が多くなることはすでに述べたごとくであり，このことからも治療による X 線所見の好転が年を重ねるにつれ困難になつてくるが，次に同じ空洞病型についても年令的に X 線所見からみた治療成績が違つてくるか否かを検討した。

すなわち非硬化壁空洞についてみると，10 台から 30 台までは X 線所見好転率はほぼ 70%，40 台42%，50 台 59%，60 台 18%となり，60 台を境に好転率が低下し，著しく軽快するものの百分率からみても，60 才以上では 0% となつている（図 17）。硬化壁空洞でも各年代の X 線所見好転率には，非硬化壁空洞の場合にほぼ近い関係がみられ，いずれにしても 60 台が治療効果という点からみて，また 1 つの境をなしていることがわかる。したがつて同性質の空洞の好転率も年を加えるにつれて低下してくるといえる。

図 17　年令と X 線写真所見よりみたる治療効果（百分率）



d） 治癒機転に対する1考察

老年者空洞における治療成績低下の原因については空洞壁の性状，治癒能力の一般的低下等種々の観点から説明がなされているが，空洞が存在している肺組織の弾性の低下も空洞治癒困難にあずかる 1 因と考えられる。私どもが屍肺から一定の太さの肺切片をとり，これに荷重をして水平顕微鏡で弾性の限界内における伸びをみた結果でも，老年者では若年者に比し伸張力が低下している（図 18）。また Saxton らの方法の変法を用いてラッテ肺の収縮力を年令的に測定してみた（図 19）。すなわちとり出したラッテの肺内に人工気胸器を用いて空気を吹込むと肺の周囲にある円筒内の空気は肺がひろがるため，図 19 の右端にある水中につるした円管内に遁入し，これを浮上せしめるので，円管上の目盛から肺膨脹により排除された空気量をよみとることができ，逆に肺が収縮した場合もその容積を知りうる。

この場合空気量は肺を入れた円筒と水中につるした円管との間にあるマノメーターにより大気圧に補正して容積を測定する。

上記のごとき装置を用いて，生後 2 カ月の若いラッテ 7 匹と生後 1 年半以上の老いたラッテ 5 匹について肺の弾性をしらべた。老いたラッテでは図 20 のごとくその肺の収縮力が弱つているのが認められる。すなわち図 20 の縦軸に肺容積を横軸に吹込圧をとると老いたラッテでは肺は幾回もふくらませたゴム風せんのごとく，若いラッテ肺よりも低い圧でひろがるのが上の方の

図 18　肺の部位別伸張度

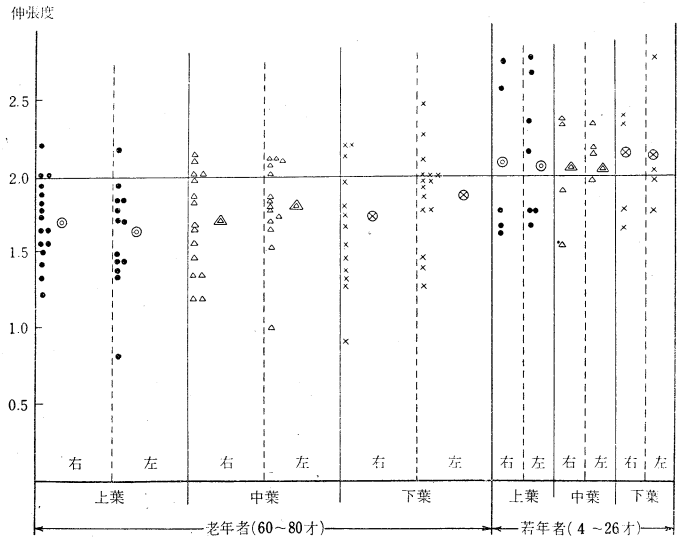
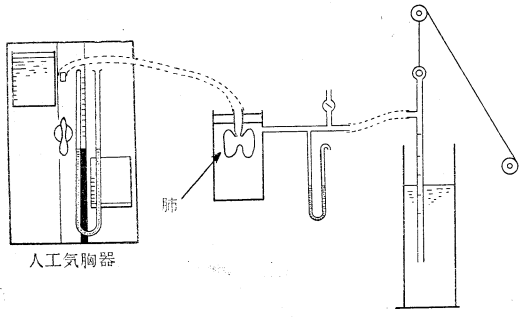


図 19　肺膨脹により排除された空気量を測定する装置 (Saxton 装置変形)



曲線でみられる（図中の矢印は急に肺容積がました所，すなわち肺胞の膨脹がはじめておこつたと考えられる圧を示す)。また下の曲線は吹込圧を0にしたときの状態，すなわち肺収縮力を示すもので，老いたラッテでは肺が容易に膨脹するが，収縮がわるく中々もとの状態にかえらぬことが判る。

このように肺弾性が低下し，肺胞膨脹の閾値が低下してくると空洞内容の澱溜に便となり，また呼吸や咳嗽で澱溜物を押出そうとしても周囲組織が過膨脹するため，押出しえず，結局空洞の内容排除困難すなわち治癒困難になるのではないかと考えられる。

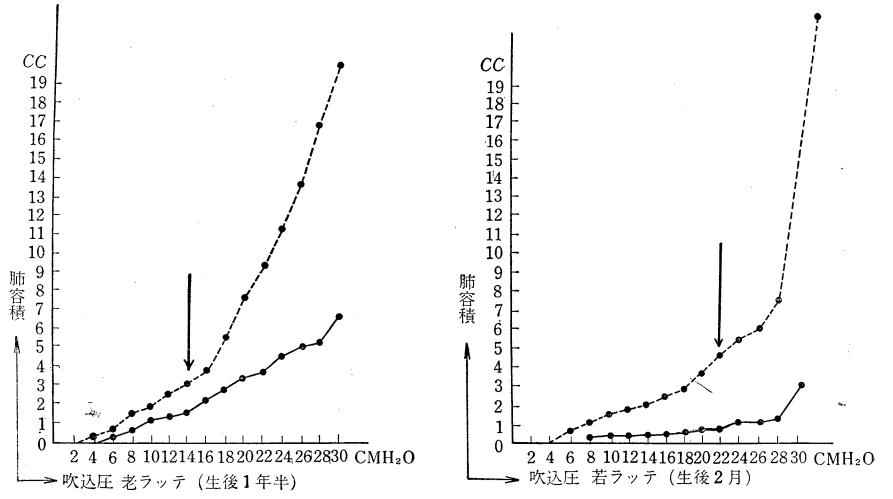
また空洞は肺内の一空間と考えられるので，空洞の内容排除機構の一端を推定する手段として，Sodium acetrizoate 落花生油懸濁液を用いて気管支造影法を行い，肺胞内に入つた同液の排泄状況を X 線で時間的に老若 23 名 (60 才以上の老年者 18 名，20 才台若年者 5 名) について追求したところ老年者では造影剤停滞の傾向がみられ通常は 24 時間でほとんど造影剤が排泄されるのに，老年者では 7 日たつてもなお一部に相当量の造影剤停滞がみられる例があつた。

このことは，なお今後研究の余地があると思われるが，肺弾性低下や気管支狭窄状態の存在下では空洞内容排出困難が起りうることを示すものと考えられる。

3　結　　語

1) 化学療法は結核性肺空洞に対しても優れた治療効果をあげうるが，またこの成績も諸種因子に左右され

図 20　ラッテ肺の伸展性と収縮性



る。これら因子のうち，治療開始時の空洞病型がとくに強い影響力をもつものと思われる。

2) 年令増加とともに空洞に対する化学療法の成績は低下するが，この傾向は 40 台になると著しく，60 台には一層著明になる。

3) 老年者における空洞難治癒性の一因として，気管支狭窄等とともに空洞を含む肺組織の弾性低下による内容排出困難が考えられる。

終りに臨み，本報告の機会を与えられた日本結核病学会会長堂野前教授に深謝し，なお御指導，御鞭撻をえた冲中教授，北本教授，尼子博士に厚く感謝する。

シンポジアム

3. 結核性肺空洞

―外科臨床的観点、とくに空洞切開術なる観点からする検討―

京都大学結核研究所外科療法部　寺松　孝

まえおき

本シンポジアムにおける演者の役割は，結核性肺空洞について外科臨床的観点から検討することにある。したがつて肺切除術，胸成術および空洞切開術等によつて代表される肺結核の外科的療法の全般について広く論ずべきではあるが，今回は会長の御指示に従い，とくに空洞切開術なる観点から検討したいと思う。

本シンポジアムでは，演者に先立つて山本，長沢両博士により内科臨床的観点から論ぜられたのであるが，そのさい空洞に対する化学療法の限界についても言及されている。その成績と化学療法に関する従来の知見とをあわせ考えるならば，肺結核に対する化学療法の限界，すなわち外科的療法の上の限界はほぼ明らかにされたものと考えてよいであろう。

これに対し外科的療法の下の限界，すなわちどの程度の重症例までを外科的に処理しうるかの問題については多くの人々によりかなり詳細に検討されてはいるが，まだ必ずしも明らかにされてはいないように思われる。

これは在来の諸報告の多くが肺切除術や胸成術を中心としたものであり，重症肺結核に対する空洞切開術の応用価値についての理解が十分でなかつたためでもあろうと考えられるのである。

空洞切開術が肺結核の外科的療法として成立しうるものなること，および後述のような種々の利点から重症肺結核の外科的療法として必要欠くべからざることは，本会第 30 回総会における長石教授の特別講演によりすでに明らかにされている。

それであるから空洞の外科的治療，ことにその下の限界を論ずるにあたつて，空洞切開術をほとんど考慮しないでものを論ずるということは跛行的なゆき方だと思われるのである。

そこで演者はまず最初に，肺切除術や外科的肺虚脱療法の適応限界についてのわれわれの見解を述べ，ついで両者の適応外と思われる重症例の中にも空洞切開術により良効果を期待しうるものが少なくないこと，およびそのような症例こそが空洞切開術の独自の適応であること等を，われわれの諸成績を基にして解説し，討議のいとぐちに供したいと存ずる次第である。

これにより外科的療法の下の限界が明らかとなり，近時問題となりつつある重症肺結核の外科的療法に対する空洞切開術の応用価値が広く認識される結果となれば幸いである。

I　肺切除術の適応限界

肺切除術，外科的肺虚脱療法および空洞切開術等は，それぞれ独自の適応をもつものであるが，半面適応が互いに重複している面も少なくない。この意味から実地臨床上ではそのうちいずれを優先的に考慮するかがまず問題となるのである。

肺切除術は表 1 でも判るように，その治療成績，とくに遠隔成績が優れており，また表 2 のように，術後の肺結核症の再燃がきわめて少ない点からみて，根治手術と同様にみなしても差支えないものと考えられる。この意味から肺切除術はその術式や後処置がほぼ完成された今日では，肺結核の外科的療法としてはもつとも優先的に考慮されるべきものであるといえよう。

表 1　京大結研およびその関係施設における肺切除施行例の遠隔成績（術後 2 カ年以上 6 カ年までのもの）

症例数	339	
就労	287	85 %
療養中	22	6 %
死亡	19	6 %
不明	11	3 %

註：死亡例中には直接死または早期死を招来した 11 例を含む

表 2　京大結研および関係施設で行われた肺切除例における再発率

調査症例数	552 例
再発例数	18 例
再発率	3.2 %

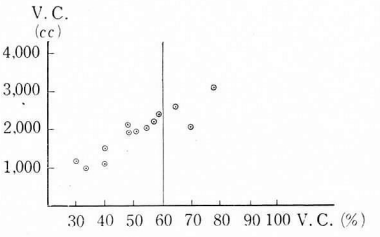
註：調査対象は昭和 23 年 9 月以降昭和 30 年 8 月までの肺切除例 1,735 例中術後 6 カ月目の判定で成功例とされたもの，再発例とは調査対象となつた 552 例中術後 1 カ年以上の経過中に結核に起因するなんらかの症状を再発したものである

それであるから今日では，外科的肺虚脱療法や空洞切開術は肺切除術の適応外の症例にのみ考慮されるべきものと考えられる。

それでは肺切除術はどの程度の重症例にまで行いうるものであろうか。

肺切除術を安全に行うためには％肺活量が60以上あることが望ましいと一般にいわれているが，このことは表3のようにわれわれの施設における肺切除術後の心肺性危機が，多くの場合％肺活量が60以下の症例に招来されていることからしてもいいうることと思われる。

表3　肺切除術における心肺性死亡例



また切除範囲からみた肺切除術の限界は，臨床的には一側肺全剔除または両側上葉切除までの範囲内だと考えられている。この線は必ずしも基礎的なデータに基いたものではないが，胸部外科医の間で経験的に手術を安全に行いうる線であり，かつまた術後の作業能力なる点からみてもほぼ妥当だと考えられる線である。

例外的にはこの範囲をこえるものに対しても肺切除術を安全に行いうる場合があるが，それ以上の範囲内で手術を行う方が心肺性危機を招来しがたいことは確実である。

次の表4，5はこのような考え方に基いて肺切除術の適応の下の限界を表示したものである。

表4　肺全剔除術は行いがたいと思われるもの

1）対側肺になんらかの手術を要する程度の病巣があるもの
2）対側肺の呼吸機能が，
　イ）肋膜肥厚
　ロ）過去における胸成術その他の施行
　ハ）気管支拡張症，肺気腫
　等により低下しているもの
3）術側に剝離しにくい，陳旧性の高度の肋膜肺胝があるもの

表5　両側肺切除術は行いがたいと思われるもの

1）病巣の撒布範囲が広く，両側の上葉切除のみによつては治療目的を達しがたいもの
2）一側の肺切除術後，％肺活量が60以下に低下しており，対側の肺切除を行えば危険を招くと考えられるもの

II　外科的肺虚脱療法の適応限界

外科的肺虚脱療法の場合には周知のように主病巣の瘢痕性治癒を招来することはまれであり，その多くは病巣の濃縮被包化による安定化にすぎないと考えられている。

このことは家兎の肺に実験的に作成した空洞に対して胸成術を行う場合に，病巣の著明な濃縮被包化が認められるというわれわれの実験成績からみても明らかであり，また図1のような虚脱療法後の切除肺の病理学的所見からしてもいいうることである。

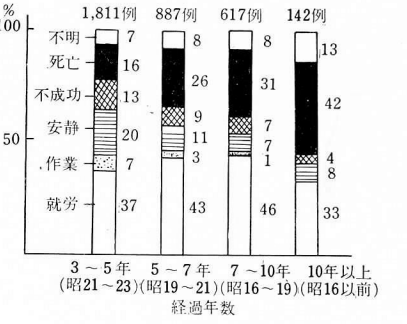
図1



このように外科的肺虚脱療法はその作用機転からみても，その治療効果が不徹底なものがあることはやむをえないと思われる。また臨床成績から，小野氏の全国国立療養所における胸成術の遠隔成績をみると，表6—(1)のように術後の経過年数の増加とともに死亡率も増加しており，またわれわれの成績でも胸成術後の死亡例の半数以上が表6—(2)のように結核症の再燃や悪化のために死亡しており，前述の見解は臨床的にも裏付けされているのである。

表6　胸成術後の遠隔成績

(1)　小野氏による全国療養所における総合成績から

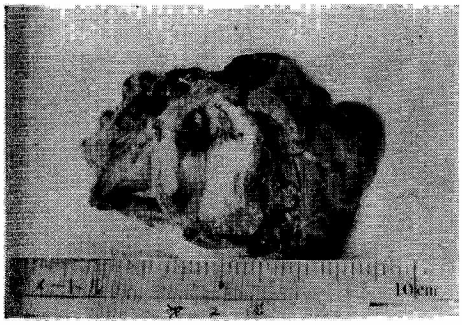


これに対し空洞切開術では空洞の瘢痕性治癒が招来されるのであつて，図2は空洞切開術後に局所の治癒が招来されていたにもかかわらず，他の理由によりのちに

(2) 京大結研およびその関係施設における胸成術例中，晩期死亡例の死因別分類

死因	例数	百分率
結核症の再燃悪化	52	64 %
全身衰弱，呼吸不全，その他	11	14 %
結核以外の原因	17	21 %
不明	1	1 %
計	81	100 %

図 2



肺葉切除術が行われたものの切除肺の肉眼的所見である。

御覧のように空洞は瘢痕化治癒している。このように空洞切開術では空洞の瘢痕性治癒が招来せられるのみならず，後述のように術後の肺機能障害や胸廓の変形度も胸成術後のそれに比べてはるかに軽微である。

以上の理由から，われわれは実地臨床的には空洞切開術の方を外科的肺虚脱療法よりも優先的に考慮しており，胸成術は万やむをえぬ場合への比較的無難な治療対策と考えているのである。

このような考え方を基にして，以下外科的肺虚脱療法の適応限界について考察してみたいと思う。

胸成術では周知のように，かなりの広汎にわたつて肋骨切除が行われることが多く，ために表 7 のように術後かなりの肺機能障害が招来されることが多いのである。

それであるから，病巣の状態のみからみると胸成術の適応ではあつても，心肺機能面からみるとその適応外だと考えられる場合が少なくないのである。

これに対し骨膜外充填術では肋骨切除が行われぬ関係上，表 8 のように術後の肺機能障害は胸成術後に比べてはるかに軽微であり，この点から胸成術は行いえないような症例の中にも充填術ならばこれを行いうるものが少なくないのである。

表 7 胸成術前後の肺容量諸値の変動

	平均値 術前	術後
肺活量	3,070	2,390
% 肺活量	77	51
残気量	1,580	2,280
残気率	33	48
肺内 N_2 排出率	2.8	3.3
全肺容量	4,750	4,670
機能的残気量	2,230	2,760
機能的残気量 / 全肺容量 %	47	59

表 8 心肺性動態に及ぼす骨膜外充填術の影響

a) 術後 3 カ月以上の症例群の平均値

	術前値	術後値	胸成術後
肺活量 (%)	100	89.6	79.0
MBC (%)	100	97.5	89.0
気速指数	0.81	0.91	1.12
Tiffeneau 値 (%)	100	102.1	80.7
呼吸死腔	26	18.5	23.5

b) 術後 3 カ月以上の症例群の平均値

	術前値	術後値	胸成術後
動脈血 O_2 飽和度	92.5	95.5	93.8
肺動脈圧収縮期圧	25.9	17.5	26.2
肺動脈圧拡張期圧	10.5	10.5	12.3
肺動脈圧平均値	16.8	13.0	18.2
心係数	3.94	2.40	3.72
全肺血管抵抗	251	272	236

しかし，骨膜外充填術では肺の虚脱形は胸成術の場合とほぼ同様であり，したがつて胸成術では目的を達しがたいような病巣に対しては本法によつてもまた良効果を期待しがたいのである。

また，胸成術後の遺残空洞の場合には骨膜外充填術では目的を達しがたく，補正的胸成術によつても良効果を期待しがたいことが少なくない。

表 9 は，心肺機能面からみて，あるいは空洞の局在部位，壁の硬さおよび大きさ等からみて，胸成術や骨膜外充填術の適応外と考えられる場合を表示したものであつて，外科的肺虚脱療法の適応限界がこれより内側にあることを示したものである。

表 9　胸成術や骨膜外充塡術では目的を達しがたいものまたは行いがたいもの

1）いわゆる死角内の空洞または虚脱療法により死角内に陥入するおそれがあるもの
2）S_6 その他下葉のいずれかの区域に主病巣があるもの
3）巨大空洞のうち，虚脱療法では遺残空洞を残すおそれがあるもの
4）空洞壁が虚脱療法により閉鎖しがたいほど硬化しているもの
5）高度の肋膜肥厚を有するもの
6）対側の肺・肋膜病変により全般的な肺機能が低下しており，しかも手術予定側にかなりの肺機能が残されているもの
7）胸成術後の遺残空洞で，補正的胸成術では目的を達しがたいと思われるもの

III　空洞切開術の独自の適応と適応限界

空洞切開術は前述のようにこれにより空洞の廢眞性治癒を招来せしめうるのみならず，侵襲が小さく，術後の肺機能障害が比較的軽微だという利点をもつものである。

空洞切開術のさいの肋骨切除は図 3，4 のレ線写真のように，4 本以内の肋骨を比較的短かく切除すれば十分なことが多く，5 本以上の切除を要することはまれであり，症例によつては図 5 のように肋骨切除を全く行わなくてもすむこともある。

それであるから空洞切開術では，表 10 のように肺活量の減少度はきわめて少なく，411 例についての平均値では 21.8 % で，とくに肋骨切除を 3 本以内に留めえた例では平均 14.6 % にすぎない。

図 3

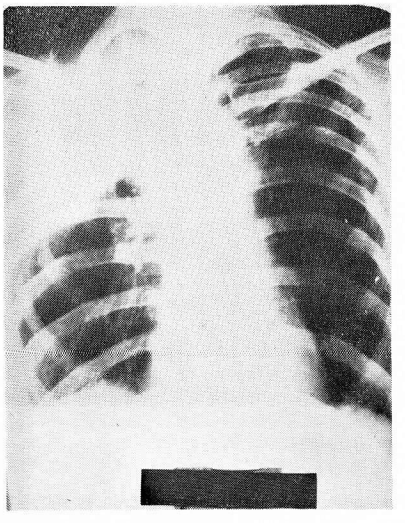


図 4

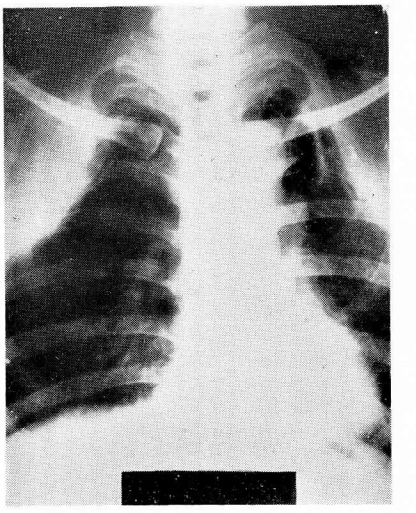
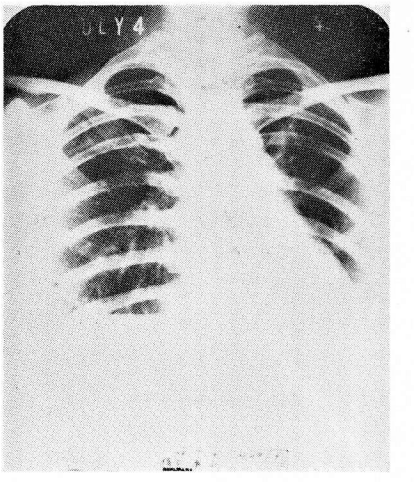


図 5



空洞切開術にはこのような利点があるのでその適応もかなりに広く，肺切除術や外科的肺虚脱療法の適応内のものではもちろん，適応外と考えられる重症例の中にも本法ならば行いうる場合が少なくない。後者のような症例の中に本法の独自の適応があるわけである。

表 11 はわれわれの空洞切開術例の中から，肺切除術や外科的肺虚脱療法の適応外と思われるものを選んで分類，表示したものである。

昭和 24 年 10 月以降，昭和 32 年 8 月末現在までに京大結研およびその関係施設で行われた空洞切開術例は 600 余例に達しているが，そのうち，表に掲げた諸項目のうち，いずれかに相当しておりかつまた術後 2 カ年以上経過している症例は 244 例に達している。

表 10 空洞切開術前後の肺容量諸値の変動

		肺活量	%肺活量	残気量	残気率	N_2排出率	機能的残気量/全肺容量%
39 ♂	術前	3,600	86	1,860	34	2.7	53
	術後	2,590	64	2,090	44	2.5	54
48 ♀	術前	1,700	72	1,810	52	3.3	59
	術後	1,450	60	1,910	57	3.5	62
51 ♂	術前	2,420	62	2,840	54	4.2	71
	術後	2,100	55	2,870	57	4.0	76
21 ♂	術前	2,760	67	2,970	52	2.5	65
	術後	2,520	62	3,020	54	2.9	67
28 ♂	術前	2,940	74	1,680	36	2.6	45
	術後	2,580	68	1,970	43	2.7	50
32 ♂	術前	2,200	56	2,660	54	3.0	67
	術後	1,740	45	2,850	60	4.2	73
平均値	術前		69.5		46.5	3.05	60
	術後		59.0		52.0	3.25	63.5

術後 2 カ年以上の症例のみをとりあげたのは，表 12 のように空洞切開術後の再燃がほとんどすべて術後 2 カ年以内に招来されており，これに対する治療対策もまた術後 2 カ年以内に完了していることが多いからである。

表 13 は前述の 244 例の治療成績の大要であつて，治療成績を表 11 のような症例群別に分類して表示したものである。

表のように 244 例中，目的を達しえたものは 207 例 (84 %) で，手術対象がかなりの重症例であつたことを考慮するならば，本成績はかなりの優れたものだといつても差支えないであろう。

表 11 肺切除術や外科的肺虚脱療法の適応外ではあるが，空洞切開術ならばこれを施行しうるもの

(1)

A群 1) 下葉または前胸部に近い空洞
2) 巨大空洞
3) 胸成術後の遺残空洞
4) 硬化性空洞
5) 多発性空洞
6) 陳旧性の高度の肋膜肥厚で被われた空洞

等を証明する症例のうち，病巣の撒布範囲や心肺機能からみて肺切除術は行いがたいと思われるもの

(2)

B群：両側に手術を要する病巣があり，病巣の撒布範囲や肺機能からみて両側肺への肺切除術や胸成術は行いがたいもの
1) 一側にすでに胸成術や肺切除術が行つてあり，しかも対側に手術を要する空洞があるもののうち，心肺機能その他からみて胸成術や肺切除術は行いがたいもの
2) 両側性空洞で周囲病巣や肺機能からみて両側肺への肺切除術や胸成術は行いがたいもの

C群：一側に高度の肋膜肥厚や無気肺があつて同側の呼吸面積がほとんどなくなつており，しかも対側に手術を要する空洞があるもの

D群：混合感染性の空洞で肺切除術を要するが，喀痰量がきわめて多く，一般状態も不良で，肺切除術はただちにこれを行いがたいもの

註：以上のうち，空洞切開術の禁忌例を除外し，かつまた % 肺活量が 40～50 以上ある場合が空洞切開術の独自の適応となるわけである

表 12 空洞切開術における経過月数別再発例数

月数	6～12	13～24	25～36	37カ月以上	計
再発例数	10	9	1	0	20

註：検討症例総数 248 例（いずれも術後一定期間経過良好であつたもの）のうち，再発例は 20 例である

表 13 肺切除術や外科的肺虚脱療法の適応外の症例に対する空洞切開術の遠隔成績
（術後 2 カ年以上 8 カ年以内を経過したもの）

適応群		症例数	成功例	不成功例	死亡例	成功率
A	1	36	32	4	0	89 %
	2	43	32	6	5	76 %
	3	10	10	0	0	100 %
	4	72	65	6	1	90 %
	5	18	17	1	0	94 %
	6	12	10	2	0	83 %
B	1	11	9	2	0	81 %
	2	37	27	6	4	79 %
C		4	4	0	0	100 %
D		1	1	0	0	100 %
計		244	207	27	10	84 %

註：1) 成功例とは少なくとも 2 カ年以上にわたつて経過が良好で，喀痰中の結核菌も現在連続培養陰性で就労中のもの
2) 不成功例とはなんらかの点で以上の条件に合致しないもの
3) 死亡例とは死因のいかんにかかわらず空洞切開術の施行後に死亡したもの

これを症例群別にみると適応（A の 2）の 76 % が最低で，中には（A の 3）および（C）のように，最高 100 % の成功率を示すものまであるのである。

以上により空洞切開術の独自の適応が表 11 のような症例群の中に含まれていることが立証されたわけである。

以上のように空洞切開術は重症肺結核の場合にもかなりの良効果を収めうるものではあるが，このようなよい成績は単純な切開法のみによつて得られたわけではなく手術術式や後処置の考案ないし改善によつてはじめて得られたものである。

現在，われわれはわれわれが行つてきた諸術式のうち，もつとも普遍的な2つの術式を基本的手術術式としている。

空洞切開術後に開放療法を行い，空洞の内部が浄化せられ，誘導気管枝が閉鎖ないし著明に狭窄するのをまつて二次的に創の閉鎖を行うものが第 I 法で，空洞を切開し，内部を掻爬清拭したのち化学療法剤を撒布して創を一次的に閉鎖する方法が第 II 法である。

これらについては，時間の関係上配布しておいたプリントや別に展示した写真等によつて御理解願いたいと思う。

空洞切開術の適応限界は，過去に行われた手術術式が多種多様であるために，今日なお必ずしも明らかではないが，以下これについて若干考察してみたいと思う。

空洞切開術のもつとも不快な合併症は難治の瘻孔であるといわれている。

表 13 に示した不成功例 37 例についてみると，現在なお難治の瘻孔を残しているもの 1 例，瘻孔閉鎖がすまないままで死亡したもの 4 例，計 5 例で，残余の不成功例の多くは喀痰中の結核菌が陰性化しなかつたために不成功例の範疇にいれた症例である。

また難治の瘻孔を残したもの，およびこれが治らぬうちに死亡したもの等計 5 例の症例は，荒蕪肺，著明な気管枝拡張症を伴うもの，一般状態があまりに不良なものおよび重篤な肺外合併症を伴うもの等のいずれかである。

表 14 はそれらの場合を空洞切開術の禁忌として表示したもので，このような症例をあらかじめ除外して手術を行つている現在では，この種の合併症は 1 例もみられなくなつている。

表 14 空洞切開術の禁忌

1）荒蕪肺
2）著明な気管支拡張症を伴うもの
3）一般状態があまりに不良なもの
4）重篤な肺外合併症を有するもの

また空洞切開術は結核菌の存在部位に直接的に侵襲を加えるものであるから，本法では他の外科的療法の場合に比べて，結核菌の薬剤耐性の有無や程度が問題となるわけであるが，現段階では表 15 のように，たとえ耐性がみられる場合でも，SM または INH のいずれか 1 つに対する感性が残されている症例では，かなりの良効果が得られており，SM，INH および PAS 等のすべてに対して高度の耐性を獲得した症例についても，VM の使用により事なきを得ている。

表 15 耐性菌保有例に対する空洞切開術の治療成績

1）SM，PAS および INH ともそれぞれ 10 γ 完全耐性例の場合 成功例……21（7） 不成功例……11（1） 成功率……65 % （ ）内は Viomycin を使用したもの
2）少なくとも SM，PAS および INH のうち，いずれか 1 つに対してはまだ耐性が認められないもの 成功例……68 不成功例……19 成功率……78 %

次は肺機能面からする検討であるが，これに及ぼす空洞切開術の影響は前述のように一般的には比較的軽微であるが，その程度は症例や手術術式のいかんによりかなり著明に異なつている。

肺容量諸値の変動からみると，表 16 のように術後における % 肺活量の減少は平均 10～20 である。

表 16 空洞切開術施行例における術前後の肺活量の減少度

肺活量減少度%	肋骨切除を4本以上にわたつて加えたもの	肋骨切除を3本以内に留めえたもの	合計
平均	21.8 %	14.6 %	19.4 %
0 ～ 10	84 例	69 例	153 例
10 ～ 20	50 例	27 例	77 例
20 ～ 30	59 例	13 例	72 例
30 ～ 40	38 例	13 例	51 例
40 以上	47 例	13 例	60 例

一方，軽労働に従事しうる % 肺活量の限界線は一般に 30～40 といわれており，したがつて空洞切開術では術前の % 肺活量が最小限度 40～50 はあることが望ましいと思われる。

この限界以下の症例でも，空洞切開術ならば安全に行いうる場合もあるが，一般的にはこの辺りに線をひいておく方が妥当かと思われる。

それであるから，空洞切開術の独自の適応は，表 11 のような症例群の中から，表 14 に示した禁忌例を除外し，さらに % 肺活量が少なくとも 40～50 はあるといつた線を考慮しつつ決定されるべきものと考えられ，本法の適応限界もまたおおよそこの辺りにおかれて然るべきものと考えられる。

空洞切開術の独自の適応と考えられる症例のレントゲン写真は別に展示しておいた通りである。

むすび

以上，演者は自験例を基にして，空洞に対する各種の外科的療法，とくに空洞切開術の応用価値や適応限界について一通り検討した。

また，空洞切開術については，重症肺結核に対する本法の応用価値を明らかにし，その成績から逆に切開療法が切除療法や虚脱療法と並びたつ 1 つの優れた療法として成立しうるものなることをここに重ねて立証できたと思う。

現在，われわれは前述の理由から，肺結核の外科的療法の施行にあたつては，まず最初に肺切除術を考慮し，なんらかの理由で本法の施行が無理だと思われる場合には，空洞切開術の適応があるか否かを考え，万やむをえぬ場合にのみ比較的無難な次善の対策として胸成術を考慮する，そしてまだ研究中の段階にあるとみなすべき骨膜外充塡術については，その間にあつて適宜適応を考慮する，といつた方針をとつているが，この方針は単に病巣被包化の招来に満足することなく，内外科ともに治療目標を病巣の瘢痕性治癒のごときより徹底した治癒形態への誘致や切除のごとき根治療法におくべきだと考えられる今日，きわめて妥当な方針だと思われる。

終りに臨み，シンポジアムに参加させて戴いた日本結核病学会会長堂野前教授に深甚の謝意を表する。

シンポジアムに対する追加討論

〔武谷氏への質問〕 大岩（京大結研）
結核菌の形態は，古くより多形態性が強調され，演者らも以前膜面培養の電顕写真を発表されたが，セクションの場合にもこのような多形態性に関する考慮が必要であると思われるが，その点を御教示願いたい。

〔武谷氏への質問〕 谷淳吉（国療刀根山病）
①morphological に polyphosphate 顆粒が rich な cell からは polyphosphate が大量に抽出されるといわれたが，この抽出された polyphosphate は代謝的に active とされている acid insoluble nature のものか？ ②このような active な polyphosphate は protein などと complex をつくつているという考え方もあるが，polyphosphate 顆粒中に他の component が含まれる可能性についてはどのようにお考えか？

〔篠原氏への追加・質問〕 小池聖淳（九大細菌）
particulate fraction 中の particle と細胞内 organelle との同定は，細胞内 organelle の特長的構造を particle の中にもつていることおよび大きさがそのもつとも大きな根拠である。結核菌の場合大きさは超遠心で fraction を作るので，あらかじめ定めているので問題はないが，われわれはミトコンドリヤ様構造の中に二重膜構造をみ，その 1 本の osmiophilic な線の巾は 25Å，線と線の間は 40Å で，二重膜の外側から計ると大体 90～100Å である。これは篠原氏のミトコンドリアの 1 本の線をみると，巾は大体 100Å である。ゆえに篠原氏のものは固定のためにつぶれているものであろうと考えられる。いずれにしても二重膜構造がこの organelle のもつとも特長的な構造である。ゆえに終末呼吸系のもつ fraction を得られたことは非常に興味深いことであるが，この fraction の particle と菌体内 organelle との同定をするときに，今篠原氏が得られている切片像では無理であると考えられる。同定の基準として二重膜構造をだすことが必要条件であると考えるが如何？

〔楠瀬氏への質問〕 小池聖淳（九大細菌）
メタクロマジーを示したフラクションとはメタクロマジーは染色標本を用いられたのか。

〔結核菌の微細構造への追加・質問〕 高橋義夫（北大結研）
〔追加〕 私の教室でも数年来，電子顕微鏡的および細胞化学的方法によつて結核菌の微細構造，とくにいわゆる A body の生物学的意義を追及したが，武谷，篠原両氏と同様，菌体内に核，ミトコンドリヤおよび異染小体の存在を確認した。そこで同一菌対応法によつて，これら細胞要素と A body との関係を，数，位置および化学療法前（SM，INH）に対する態度の点から観察すると，A body は核ともミトコンドリヤとも一致しないばかりでなく，toluidine blue および lead sulfide で染まつてくるいわゆる異染小体とも一致する所見が得られなかつた。一方 A body は Sudan Ⅲ，および Lillie の多糖体染色顆粒と比較的よく一致し，またこのものは塩酸水で比較的容易にとれてしまうという知見を得たので，われわれとしては，今のところ，武谷氏のごとく，A body をメタフォスフェート小体ないしはポリフォスフェート小体ときめつけてしまう決心がつかないでいるのである。われわれは現在 A body はリピッドおよび多糖体を主成分にした reserve material であろうと考えている。武谷氏は結核菌の A body がメタフォスフェート小体に一致するという証拠に御自身の仕事の写真の最後に 1 枚の写真を供覧されたが，これは私の記憶する限りでは Winkler のジフテリヤ菌に関するもので (Naturwissenschaft : 5, 140, 1948)，われわれも Winkler と同様に，ジフテリヤ菌の場合には，toluidine blue による異染小体と電子顕微鏡でみえる結核菌の A body に相当すると思われる電子線不透過小体とが，同一菌対応法によつてよく一致してみえることを確認している。結核菌の場合にはジフテリヤ菌の場合のような所見は得られなかつた。

〔質問〕 武谷氏は従来結核菌の A body はメタフォスフェート小体だといい，今日はポリフォスフェート小体といつているが，なぜこのように言葉をかえなければならないか，その理由と必要性の根拠をお伺いしたい。また楠瀬氏の生化学的実験によると結核菌体内のメタフォスフェートは主として RNA に結合して見出されるという。RNA は現在の知見では細胞質に分散して存在するものであるから，したがつてメタフォスフェートは，楠瀬氏の知見によれば，主として細胞内に分散して存在すると考えるのが妥当であろう。この知見と武谷氏の A body をメタフォスフェートないしはポリフォスフェート小体とする考え方には非常なひらきがあるが，武谷氏および座長はこれをどのように考え，または調整されているかお伺いしたい。

〔結核菌の微細構造への追加〕 山本正彦（名大日比野内科）
①私は数年来鳥型菌から生物学的にも重要な意味をもつていると思われる polyphosphate を抽出し生化学的に研究してきた。たとえば菌を P^{32} と incubate して P^{32} の菌体内への取りこまれ方をみると polyphosphate への P^{32} の入り方は ATP につぎまた高い Specific activity に達することが知られる。 ②最近私は Kornberg の方法とは違つた方法で polyphosphate 合成酵

素を抽出してストレプトマイシンによる核蛋白の除去，硫安分画，プロタミン分画につぐ Ca-phosphate-gel による精製により約40倍の比活性を得た。反応の System は $nATP \rightleftarrows (P\sim P)_n + nADP$ であり，私は oxidative phospholyration によつて得たところの P(γ) あたりの Specific activity が 10^4 の ATP^{32} を使用して acid insoluble part への P^{32} の転入を測定した。この反応はむしろ ATP 新生の方にかたよつているため反応の結果生じた ADP が強い阻害を示すので，合成した Acetyl-P^{32} と E. Coli から抽出精製した Acetokinase を ATP-generating system として加えると反応は smooth に進行し，この system から何か1つ取りのぞくと反応は完全に停止した。つまり polyphosphate は結核菌において ATP とともに重要な phosphate-pool であるとともに energy-pool としての働きをもつていると思われる。③polyphosphate 自体は化学的方法でも 90,000 万あたりで落ちる particule（楠瀬氏の R_{38}）に比較的多く存在すると思われ楠瀬氏の data と一致するが，polyphosphate 合成酵素は soluble（S_{38}）な部分に局在すると思われる。④北大高橋氏の追加の電顕顆粒とメタクロマジー顆粒の不一致の問題は電顕顆粒が polyphosphate でないということではなくて，メタクロマジーを行う polyphosphate の中で一部の特別な分子構造をもつているもののみが電子線吸収力に富み，ある方法でその構造が失われればメタクロマジーのみが残るのではないかと考えられる。

〔**結核菌の微細構造への追加**〕 守山隆章（阪大微研竹尾結研）

TCA cycle における oxidative phosphorylation は，動物組織においては mitochondria あるいはその fragment の構造と密接に関連して行われる。鳥型結核菌竹尾株の無細胞抽出液の oxidative phosphorylation を営む系は相当安定なところから，硫安分画を試みその成績はすでに発表した。すなわち，硫安 30% 飽和で沈澱する画分に終末電子伝達系が含まれ，系における電子の移動に共軛して phosphorylation が行われると思われる。ここでは，系を構成する諸成分が上述の硫安飽和度で塩析され，偶然に集合沈澱したものでなく，ある構造をもつ enzyme unit であると思われる成績を述べる。①上記のごとく，この画分で oxidative phosphorylation が行われる。②リンゴ酸は画分内に含まれる脱水素酵素と，画分内の DPN を経て酸化される。外部から加えたアルコール脱水素酵素は画分内の DPN を利用できず，external DPN を必要とする。③適当濃度の Mg^{++} および Ca^{++} は，リンゴ酸による O_2 消費を阻害するが，external DPN（純度 30%）を加えると O_2 消費は回復する。これらのイオンによる画分の構造変化を予想させる。④hexokinase を加えると，基質の入らない反応液にむしろ燐の減少がみられる。外から加えた hexokinase は画分内生成の ATP に作用しないと考えている。⑤30% 画分を電子顕微鏡でみると 100 mμ 前後の径を有する顆粒が含まれていることが判る。還元せしめて difference spectrum を撮ると cytochrome b（α-band 563 mμ, β-band 530 mμ, soret-band 433 mμ）を認めたが，現在のところその他の cytochrome は証明していない。以上のことから，菌の無細胞抽出液中にはリンゴ酸脱水素酵素，DPN-oxidase 等を含有するある構造をもつ enzyme unit が存在することが判る。画分に Ca^{++} あるいは L-thyroxine を加えても swelling を起さないと思われること，あるいは L-thyroxine が oxidative phosphorylation を uncouple しなかつたこと，さらに無細胞抽出液を作るさいに脱イオン水，0.9% KCl あるいは 5% sucrose で抽出を行つても P：O は変らなかつたことから enzyme unit を被覆する半透膜は考えられない。しかし，これらの事実や P：O の低いことは，菌の磨砕の段階に問題を残しているように思われる。磨砕をもつと緩和な方法にすべきである。以上要するに，無細胞抽出液を硫安 30% で分画することにより，楠瀬氏が超遠心で得られたと同様の enzyme localization を示す pattern が得られた。そして 30% 画分に終末電子伝達系を含むある構造をもつた enzyme unit が得られる。この構造物は oxidative phosphorylation の面から眺めると mitochondria というより，その fragment という性格をもつと思われる。

〔**結核菌の微細構造への追加**〕 小谷尚三（奈良医大細菌）

このシンポジアムの主題と直接にはつながらないかもしれないが，結核菌の生理機能，免疫・生物学的な性状をその構造と結びつけて考究せんとしているものの1人として，われわれが現在行つている，①BCG cell wall の分離，その諸性状の検討，②B. megaterium における lysozyme のような結核菌 cell wall 溶解性因子の検索，この2つの研究につき，これまでに得られた成績の概要をのべ参考に供したいと思う。さきの問題については，明日午後，C会場で詳しく報告する予定であるが，Raytheon の 9 Kc magnetostrictive oscillator でこわした BCG 破砕液から分離した cell wall 画分について，現在までにしらべたところを総括すると，BCG cell wall は 40% に近い wax を主とする遊離脂質と約 20% の結合脂質とを含み，核酸は証明されず，糖としてはガラクトース，アラビノースを，アミノ酸としてはグルタミン酸，アラニン，Meso 型の α, ε-ヂアミノピメリン酸を含む rigid な膜様構造物ということになる。われわれは，wax D に関する Lederer らの研究，Churcroun の PMKO, Stacey らの尿素抽

出糖脂質についての報告を勘案して，cell wall は結合脂質と現在なお不明の非脂質性物質とよりなる framework の網目に，多量の wax と少量の phosphatid が埋りこんだようなものであろうと想像している。その免疫・生物学的性状については今後研究する予定である。次に cell wall 溶解性因子を探索する研究については，その概要を去る 4 月の細菌学会総会で報告したが，BCG cell wall ないし各種の結核菌生菌を含む培地中で，増殖に伴つてこれらを溶解し，60～80% の濁度減少をひきおこす Actinomycetes に属する 1 土壌細菌の分離に成功している。活性因子を cell free に分離し，この因子を利用して protoplast を作り，cytoplasmic membrane, permeability barrier, 菌体内顆粒等の研究に役立て，また cell wall の macromolecular な構成を解析することを望んでいるが，残念ながら現在までのところ，培養濾液あるいは菌体抽出液に強力な溶解性因子を確実に証明するにいたつていない。

〔**結核菌の微細構造への追加**〕　戸田忠雄（九大）

今日の各演者の話を聞いて私は心からの喜びを感じた。討論者の述べるところにも興味の深いところがあつた。超薄切片法の進歩によつて世界ではじめて，結核菌のミトコンドリアの構造が明らかにせられ，しかもそれに生化学的の研究が加えられてさらにその確実性も明らかになつたことも，きわめて重要な研究成果であると思う。われわれが数年前にはじめて結核菌の超薄切片に成功してから今日までの過程を考えると驚くべき進歩である。シンポジアムの座長である山村教授の運営についても誠に適切なものがあり，Bacterial Anatomy と Biochemistry との組合せが，いかに大切であるかということをわれわれに示してくれたことに対しても大いに敬意を表したい。いずれにしても結核菌の微細構造をここまで明らかにすることができた研究に敬意を表し今後の精進を期待したい。

〔**INH 大量療法への追加**〕　沼田至（国療東京）

INH・PAS 併用に関して，われわれは現在主として次のような 3 つの方式を採用している。①INH 0.2～0.3　1 日 2 回—PAS 8～10　1 日 4 回，毎日。②INH 0.15～0.2　1 日 1 回—PAS 8～10　1 日 3 回，毎日。③INH 0.15～0.2，PAS 4～5，両剤 1 日 1 回（就寝前）毎日。第 1 方式は進行性症状があり，菌も培養強陽性なるものに安静を十分守らせて行つており第 3 方式は病勢停止し，培養陰性化したものに施行，第 2 方式はその中間型の患者に適用することにしている。INH 1 回法は，24 時間の間隔をおく 1 つの間欠法であり，1 回量としては比較的大量を用いるものであつて，経験上被包乾酪巣を主とするもの，あるいは回復期の治療として好適であると考える。しかし菌増殖の盛んな時期の治療としては，INH を 1 日 2，3 回に分割投与する必要があるようであつて，今までわれわれは 1 日量 0.2 程度の少量を用いたが，今後治療の初期にはより大量の投与を追試したい。ただし INH の投与方法に関しても，固定化ないし公式化は極力避けるべきであり，個人の症状と経過に従い常に適当なる方式の選択に努めることの重要性を痛感する。

〔**INH 大量療法への追加**〕　熊谷岱蔵（東北大）

化学療法もすでに 10 年近くになつたので，ただ漫然と効くとか効かないとかいうよりも，その働き方，薬の特徴を生かして研究し臨床に応用する時代となつてきた。空洞性肺結核についてはすでにしばしば発表したように INH の少量の 3 者併用がもつとも多く，かつ完全に病巣を器質的治癒に導きまたその遠隔成績も再発の少ないことを確かめた。この方法は空洞の大部分を生きた結核菌の証明されないような非特異性の瘢痕または小さな遺残乾酪巣にもつてゆくことができる。また 1，2 割の患者は瘢痕を伴つている生きた結核菌のいない浄化空洞に導く。ときどきこの方法を用いても効かないといつてわれわれの所に送られてくる患者があるが，その大部分はわれわれの所で同じことを繰返して治癒の目的を達しうるのである。他所での失敗例をみると食事も多少関係があるようだが，主な点は安静の不足にあると思われる。それでわれわれは空洞性の患者の化学療法を始めれば少なくとも 1 年間は絶対安静を守らせるようにしている。INH を大量に与えるとどうかというに，小さな空洞では空洞を線維化によつて消失させることができるが，大きな空洞では大部分はまず誘導気管支を閉塞または狭窄せしめるようである。INH を大量に用いると結核病変のない肺の部分では影響がないようだが結核病変のある所には浮腫，炎衝を起す。そのうちに結合織の増殖をきたし，ことに誘導気管支の狭窄，閉塞をきたしてしばしば空洞は小さく萎縮したままで遺残していることがある。それで器質的に治癒せしめるという目的に合致しないようである。INH を大量に用いると，誘導気管支を閉塞させることが多いために結核菌が痰から割合に早く消失することがある。この INH 大量療法はアメリカのコロラド州デンバーのミドルブルックを中心とした研究者の大量を他の抗結核菌薬ことに SM と同時に与えると結核菌を殺すことができるということは，こうしてできた浄化空洞に結核菌が証明されないということを根拠としているようである。われわれはこれは単に菌を含んでいる壊死物質の排除される結果とみている。われわれは化学療法をすれば空洞性患者の 90% は外科療法なしに退除帰宅せしめることができるというがデンバーでは大量に INH を与えてできるだけ多く手術しろといつている。これでは大量を与える利益は何もない。そこでデンバーの研究者のとつた方向は多い方へ多い方へと向つてゆき，われわれの方は INH の少な

い方へ少ない方へと全く反対の方向に向つている。われわれは今日用いている量をもう少し減らしても似た成績を得るのではないかと思う。すなわちデンバーの研究者達とわれわれは全く正反対の方向に進んでいるのであるが，われわれはまだ宇宙人でなく地球人であるから正反対の方向に進んでゆけば，おそらく合致するのではないかと思う。あるいは彼らは金持だからアメリカ式に沢山ものを使い貧乏なわれわれができるだけ倹約して結核病と闘つているが，結局同じことをやつているのかもしれない。われわれはただ何でもかでも 3 者でやるという狭い考えはもつていない。場合によれば INH を大量に用いている。たとえば浄化空洞で誘導気管支が開いている患者に INH を大量に用いれば，誘導気管支内面の粘膜における疵が新しい間は誘導気管支を閉塞せしめることができる。これは最近沢山の例で成功した。なお INH を大量に与えて耐性菌を作つても毒力の弱つた細菌は心配であるかないか，これを治療に用いえないかということについて一言したい。結核菌を化学製剤で処置すると耐性が起り，その毒力が減弱するということはすでに明治の末から大正の始めにかけて赤痢菌の志賀潔氏が明らかにしている。しかしこれはいつでもすべての菌が一様に弱毒化するか疑わしいばかりでなく，一たん弱毒化したものが強毒に返ることがありうるから志賀氏の試みは成功しなかつたのである。同じように化学療法によつて患者の体内のすべての菌がINHの耐性すなわち弱毒になるということは誰も保証できないかと思う。しかし化学療法のみで今までの方法で治らなかつた結核菌をだしている患者を無菌にすることがある数できるのである。それは菌が高度耐性になつた患者に化学療法を突然に全然中止すると，その患者の半分くらいは全身症状，X 線像が改善し，喀痰中の菌が非常に減少し，あるいは全くでなくなる事実である。あるものは 2，3 カ月たつと菌がまたでてくることもあるが，また永久に菌が消失することがある。ことに弱い抗菌剤サイアジンなどを与えておくと 1/3 くらいの患者は菌が少なくなり，あるいは消滅しレントゲン像も改良することである。空洞が消失するものもある。このような患者の肺を切除して残つた空洞をしらべたところ，空洞の中には生きた結核菌は証明できなかつた。そして，その組織像は今日みられるところの浄化空洞と全く違うのである。結核性の空洞からできた浄化空洞は今日ではどこの研究者でも誘導気管支の入口以外では上皮細胞を欠いており，硝子化した結合織で被われるといつている。この点，先天性の嚢腫または気管支拡張症，肺壊疽，肺膿瘍のための嚢腫の内面が円柱上皮細胞で被われているのと全く違う点に一致している。ここに供覧する（スライド）ような扁平に重なつた上皮細胞に被われて治つた結核空洞，結核菌のいない空洞というものは化学療法以前に報告されている。それはすでに亡くなつた木村男也教授が昭和 8 年すなわち 1933 年に自然に開いたまま治つた結核空洞について詳しく記載している。その後アメリカのオスカーオーエルバッハが 1940 年すなわち昭和 15 年に詳しく記載している。その他にもあるがいずれも化学療法以前の所見である。おそらく自然に菌が空洞の中で死に絶えて無菌となり，接近した誘導気管支から肉芽の上に上皮細胞が増殖していつたのではないかと考えられる。これは結核以外の体表面などにある肉芽では，われわれが日常みているところであるが肺の中で起るのはことに結核空洞が化学療法で浄化されるときに上皮細胞がないということは不思議と思われるが，耐性菌発現のためゆき詰つたとみえたときに化学療法を急に中止して菌がなくなつたときに起るのである。これは単なる浄化空洞ではなく治癒した結核性空洞である。かようなことを起すというのは実に興味のあることである。これはおそらくは耐性ができると一緒にいわゆる化学療法剤に対する依存性 (Dependency ないし Enhancy) となる傾きがあるためだろうことが想像される。3 者併用で目的を達しない空洞が 100 人のうち 2，3 あるが，われわれはこれに INH の大量を与えてのちこれを急に中止して菌をなくそうと試みているが，これも百発百中とはゆかないが，これらの中のある数をこういう治癒空洞に導きえた。それで前述のデンバーの研究者の意図したと同じところにゆきつくのではないかと思われる。

〔**影山氏への質問**〕 山村雄一（九大医化学）

空洞形成にいたる壊死軟化の組織化学的，生化学的研究成績が多いが，これらは空洞形成の Pathogenesis とどれだけ本質的なつながりがあるか疑問をもつことが多い。このことについて一般的な御意見を承りたい。

〔**回答**〕

生化学的ならびに組織化学的方法による新知見が，結核性空洞に関する諸問題の解明に大いに資することに異論はないが，問題はこのような方法による成績の意味づけである。正確な組織病理学に基いた病理総論を十分に把握したのち，慎重に応用して，はじめて Pathogenesis にまつわる諸病変の因果関係の解析に役立たせうるものと考える。

〔**中村・影山氏への追加**〕 堀三津夫（阪大竹尾結研）

①空洞形成と洞化の機構については，中村氏，影山氏の説に賛成する。すなわち動物実験では限局性の強いアレルギー性滲出炎，アレルギー性炎症にもとづく血流障害が一次的に軟化融解を起す原因となつている。人体の場合は感染菌量が動物実験にくらべて非常にすくないために感染時の滲出炎はきわめて軽微で増殖炎へと移行するために，大滲出細胞，類上皮細胞，巨細胞，等の脂肪変性にもとづく病巣への強い脂肪の沈着によつて，一次的軟化は起りがたいと考えている。②洞化について：AC

THを注射した場合に空洞がきわめて高率に形成される。その原因の1つとして，灌注気管枝に病変がすくないこと，線維の形成がすくないこと，空洞壁のうすいこと，などがあげられる。

〔小川氏への追加〕 室橋豊穂（予研）

切除肺病巣内容についてしらべると，空洞には一般にmalachitegreen-fuchsin 法で緑にそまる菌が多いが，被包巣では一般に緑にそまる菌が少ないかあるいは定型的桿状を呈さぬものが多い。空洞からは被包巣よりも明らかに多くの培養陽性例をみる。病巣内結核菌が現在われわれのもつ培養条件で集落を生じうるためには，菌数の多いことが必要条件ではなくmalachitegreen染色性をもつ菌の存在がまず必要であるように思う。最近加納氏らが500例ほどの切除例について検査された成績も同様であつた。M-F 法による分別染色の意義を，われわれはviableな菌は緑にそまるが，pincにそまる菌はnonviableでありnonreproducibleであると考えている。しかし緑にそまる菌のすべてが必ずしもreproducibleであるとはいえない。この分別染色のmechanismとして，菌体内高重合 DNA と malachitegreen との特異的結合を考えている。これは菌体に化学操作を加えて DNA を低重合化させもしくはこれを除去すると，菌のすべてはmalachitegreen染色性を失うことから推察される。菌液を高濃度高温で保存する場合には低濃度低温度保存の場合よりも緑の菌の減少速度は一層速く，microcolonyの形成率もviabilityも緑の菌数の減少と平行して減ずる。このことは菌の自然死の経過に伴う菌体内重合度の変化とviabilityとの関係を示している。本染色法と抗酸染色法との間には交叉染色が成りたつが，抗酸性にそまる菌のうちのあるものが緑あるいは赤にそめわけられるわけである。われわれはこれまでの実験成績からみて，赤くそまる菌はnonviable, nonreproducibleな，すなわちいわゆる死菌と考えている。緑にそまる菌が必ずしもすべてreproducibleでないということは，将来培地条件が改良されれば，さらに菌を増殖せしめる可能性をあるいは示唆するものかもしれない。

〔山本氏への追加〕 砂原茂一（国療東京）

国立療養所化学療法共同研究班では，シンポジアム（1）に報告した。これはrandom samplingにつとめたことが特異な点であつた。学研分類で大きさ1，2，3の順にわるい。硬化性空洞は非硬化性空洞より変化しにくい。Kaは他にくらべ有意差をもつていい。Kd, Ky, Kzはわるい。Kxは思つたよりよかつた。治療方式別にみると空洞消失，線状化，1*cm*以下の濃縮は3者（INH毎）併用もつともよく，SM+PASは菌陰性化の場合にことなり，そんなに悪くない。6カ月の観察成績にすぎないから決定的なことはいえないが一応の傾向を指摘しえた。学研分類は使用にたえる分類で経過判定も有要である。

〔山本氏への追加〕 岡捨己（東北大抗研）

PAS＋SM 2者併用療法の成績は肺レ像も改善，空洞の瘢痕化，喀痰中の結核菌の陰転率，治療中止後の再発の観察において，日本式3者併用療法に劣ると報告してからすでに4年になるがPAS＋SM療法は最近では米国でも初治療にはあまり用いられないようである。このように化学療法の仕方が空洞の推移に関係あることは否定できない。INHが化学療法にとりいれられ，治療成績は向上した。PASとINH毎日あるいは間歇の2者併用，PAS＋SMとINHの毎日，すなわち欧米式3者併用療法およびINHを間歇に用いる日本式3者併用療法が比較せられているが諸家の報告では有意義な差が認められないようである。私は空洞があり，喀痰中結核菌陽性である中等度症肺結核患者の初治療で，日本式3者併用療法を行うと空洞の瘢痕化または浄化する頻度がもつとも高いことを認めている。すなわち3者併用療法，欧米式PAS＋INH併用の9カ月の治療成績を比較すると空洞の不変，拡大の頻度は3者併用において有意義に少ない。この理由の1つとしてINHを大量にすると誘導気管支が刺激されて乾酪腫になるという機械的因子が考えられている。症例につき各種化学療法の種類による空洞の変化の推移を供覧したごとく日本式3者併用療法では空洞が瘢痕になる傾向は高いが，さらに合理的な化学療法を探究することを望んでいる。

〔山本氏への追加〕 安平公夫（京大結研）

レントゲン像で治癒像と考えられるものも，これを切除して検討すれば，その中になお壊死巣，類上皮細胞巣，剝離性肺炎等のなお病理学的には未治と考えられる病変を示すものを含む場合の相当多いことは事実である。しかし，これらの病変のすべてが進行性の病変，またはそれに変ずる可能性の多いものである場合のほかに，他方また病変を残しながら，これを治癒の像とみなすことができる場合もある。線維性瘢痕化巣や浄化空洞は，もちろん後者に含まれるものであるが，充実空洞もその1つと考えてよかろう。空洞の灌注気管支が閉塞したのち空洞内に滲出物が充満して充実空洞が生じた場合は，レントゲン上ではなお相当の陰影を残しながら，その壊死巣よりの菌の消失，石灰化等の所見より，臨床的には一種の治癒に達しえたものとみなすことができるものである。臨床的に，空洞充塞の像に接した場合に，経過に従つて再び空洞が再開し，あるいは切除材料より菌を証明しうる場合のあることも事実である。しかし展示した充実空洞のごときは，全く安定したものと考えてよく，充実空洞はいずれはかくのごとく安定して治癒にいたる可能性をもつものである。化学療法によつて，こ

のような空洞治癒の可能性が増加したものと思う。

〔寺松氏への追加〕 〔空洞切開術の成績（遠隔成績と病理組織学的検索）〕 沢崎博次・山田充堂・田島玄（関東逓信病結核科） 向井勝郎（国療広島） 山中晃・菅沼昭男（東大病理）

われわれの空洞切開，成形，有茎肋間筋肉弁充塡術の遠隔成績はきわめて優秀であり，術後 2～8 年後において 4 *cm* 以上の大空洞でも 70～80%の就業率と 60～80%の喀痰中結核菌の陰性率を示している。本手術後の事故死 2 例（3 側）と術後排菌のために切除を行つた 7 例の肺を病理組織学的に検索すると筋充塡後摘出までの期間が 20 日から 4 年にわたるのであるが，術後 20 日の事故死剖検例において充塡筋線維の壊死，円形細胞浸潤，空洞壁の乾酪化，結核結節，円形細胞浸潤等が強いが，他の例ではそれらの変化はないか，あつても軽い。充塡筋の萎縮，膠原線維の増殖は軽度ないし中等度であるが脂肪組織の増殖が著明である。そして全体として充塡筋肉はよく空洞を充たして遺残空洞なく，有茎肋間筋肉弁による結核性空洞の充実性治癒はほぼその目的を達している。すなわち本手術の価値は臨床的にも病理組織学的にも証明されたと思われる。