

一 般 演 説

シンポジウム(1) 化学療法の実施様式

1. 各種化学療法方式の比較 第1報 初回治療6カ月の成績 代表 砂原茂一(国療化学療法協同研究班)

国療化学療法協同研究班では全国の国療の組織を動員し症例の random sampling による各種結核化学療法方式の比較研究を試みつつある。いうまでもなく諸外国にはこの種の実験計画はすでにいくつか行われているけれども日本では厚生省結核療法研究協議会がストレプトヘドラジドなどについてこの種の共同研究を試みた他にはほとんど行われていない。せいぜい病変を分類することによつて相似た症例を比較する努力がなされているにすぎない。どのように条件の統一をつとめても「後向き」の集計の信頼性には限界があるからどうしても無作為な症例のふりわけによる「前向き」の実験計画によらなくては、とくに結核症のような複雑な、慢性の疾病に対する治療方式の評価をくだすことは不可能に近い。われわれは116 国療に主として昭和32年7, 8, 9の3カ月間に新しく入院してきた、化学療法剤未使用の菌陽性症例を中央で定めた一定方式によつて無作為に次の5方式に割り当てた。取扱つた症例は622例である。

① SM 1日1g 週2回+PAS 1日14g 毎日。 ② INH 1日 0.2~0.3g 週2回+PAS 1日10g 毎日。

③ INH 1日 0.2~0.3 g 毎日+PAS 10g 毎日。

④ SM 1日1g 週2回+INH 1日 0.2~0.3 g 週2回+PAS 1日 10g 毎日。 ⑤ SM 1日1g 週2回+INH 1日 0.2~0.3 g 毎日+PAS 1日 10 g 毎日。

今回はその6カ月間の主として喀痰中の菌とX線像に対する影響を比較検討する。詳細には述べないが無作為な割り当てをしてあるから上記5群間にはほぼ性格を等しくする症例が公平に分散して含まれているのである。菌陰性化：塗抹陰性化率、培養陰性化率、両者ともに陰性化した率、いずれをとつても6カ月では①>②>③>④>⑤の順に並ぶ。ことに効果のもつとも大きいINH毎日の3者併用ともつとも効果の小さいSM+PAS群との間には常に有意差がある。菌の移行行きを月毎に追つてみると2~3月まで塗抹だけ陰性化して培養がなお陽性とどまるものが比較的多いが次第に両者の差が小さくなり6カ月の⑤ではむしろ培養陽性・塗抹陰性が逆よりも多い。NTA分類をこころみると軽度および中等度進展群では各治療方式間に有意差がないが高度進展例ではSM+PASがINHを含んだ方式に劣り、INH方式中でもINH毎日の3者の卓越が有意性をもつ

て証明される。空洞のない症例と空洞ある症例をくらべても後者の各方式間の差が目立つ。X線像：学研分類による基本型すなわち非空洞例または非空洞部分に対する各治療方式の効果には有意差が見出されない。SM+PASも3者併用もほぼ同じである。空洞の化学療法による変化を便宜上治癒率と改善率に分けた。前者は透亮の消失、線状化または1cm以下の小陰影化を意味し、後者はこれに透亮の外径が $\frac{1}{2}$ 以下になった場合および濃縮化した場合をも含ませたものである。非硬化性空洞では⑤すなわちINH毎日の3者併用は治癒率ではもつとも優位を占めINH+PAS②および③はもつとも劣りSM+PASはその中間にあつた。非硬化性空洞の改善率では各方式間に有意差なく、硬化性空洞は例数が少ない関係もあつて各方式間に一定の優劣の順位を定めかねた。化学療法中にいささかでも変化を示した空洞のうちその変化の内容が各方式間でどのような差があるかを線状化、1cm以下の陰影化等治癒に近い像と濃縮像と透亮を残しながらの縮小の3つの範疇に分つて比較したがはつきりした差が見出されなかつた。一方結核腫または被包乾酪巣と考えられる陰影について透亮化率を調べたが②と③すなわちSMを含まずINHを含む方式にこれが多くみられた。しかし一方線状化したり1cm以下の小陰影になつたものは①, ②, ⑤にむしろ多い傾向があるのでただちにINHの乾酪巣排除作用を結論づけることはできない。各治療方式を一まとめにしたうえで空洞の大きさ別による化学療法効果をみると上に約束した治癒率では大, 中, 小空洞の間に有意差があるが改善率についてはなかつた。学研分類による空洞種別ではKaは確かに治癒率, 改善率ともにもつともすぐれKy, Kzがもつとも劣りけれどもKxが比較的わるくなかつた。定義の内容あるいはその把握の仕方の問題があるのかもしれない。要するに今回の成績では菌については2者よりも3者, INHは隔日より毎日の方式が効果が勝つているごとくであるが推計学的にはつきりいえるのはINH毎日3者併用の優位, SM+PASの不十分さについてのみである。空洞に対する作用でもINH毎日の3者が優れていた。しかしとくに空洞については6カ月の治療期間内の観察に基いてその終局の運命を判断することは明らかに不穩当であると考えられる。

〔追加〕 橋本芳郎(結核予防会保生園)

INH毎日 0.3 g+PAS, 3者併用 INH 0.3 g 週

2 回法および毎日 0.3 g の 3 法の空洞と気管支接合部に対する影響を検討した。症例は初回治療例で化療実施前に X 線所見で空洞の明らかなもので、その外科的切除肺を用い接合部を連続切片にて検した。症例数は INH d + PAS 16, 3 者併用 INH i 21, INH d 12 で、症例 49, 空洞数 70, 接合部 109 である。この空洞の分類は学研 Ka 型がもつとも多く 46/70 をしているもので、この Ka 型空洞を切除時まで XP で追求すると濃縮小, 縮小化の変化がもつとも多く, それらの空洞の接合部の開放性, 閉鎖性を調べてみたが, 3 法の間に有意の差を認めなかった。また Ka 型を含む 70 の全空洞について同様に接合部の開放性, 閉鎖性を検するもこれまた有意差を認められなかった。さらに接合部の病理組織学的所見も閉鎖性, 開放性の場合とくに著しい差を認めなかった。以上のことから今回まで検索した範囲では 3 法の間にとくに空洞気管支接合部に対する影響の差は認められなかったが, 症例数をさらにまして検討する必要がある。また化療の空洞に対する影響は化療出発点の空洞の状態が主役を演ずるのではないかと考えられる。

2. INH 毎日併用療法の治療効果——Background を統一した初回治療—— 草光宜平 (結核予防会化学療法研究班)

学研基本病型 B 型群および非硬化壁空洞 Ka~d を有する群 (基本病型は A~B 型) の初回治療例に対する各種治療法とくに INH 毎日併用法の効果を比較するために, 下記のごとき症例に対し 3~12 カ月の治療を行って経過を判定した。治療方式および症例は: ① SM 1 日 1.0g 週 2 日 + INH 1 日 0.3g 週 2 日 + PAS 1 日 10g 毎日 (以下 S-Ii-P と略) B 型 74 例, Ka~d 型 52 例。② SM 1 日 1.0g 週 2 日 + INH 1 日 0.3g 毎日 + PAS 1 日 10g 毎日 (以下 S-Id-P と略) B 型 39 例, Ka~d 型 68 例。③ INH 1 日 0.3g 毎日 + PAS 1 日 10g 毎日 (以下 Id-P と略) B 型 139 例, Ka~d 型 38 例。④ INH 1 日 0.3g 毎日 + PZA 1 日 2.0g 毎日 (以下 Id-PZA と略) B 型 41 例, Ka~d 型 49 例であり, 経過判定基準は学研のそれに従った。以上のごとき症例数は総計 500 例となったが, 3 者併用群に女性やや少ない傾向があり, また全般的に 40 才以上の例が少なかった。以下検査した各項目について述べる。(I) X 線所見改善度: 中等度改善以上を示した例数のその月の全観察数に対する割合の推移をみた。まず B 型について各治療群の 3, 6 および 9 カ月目の % をみると, S-Ii-P 群は 2.7, 29.1 および 57.5%, S-Id-P 群は 13.2, 35.7 および 36.4 %, Id-P 群は 10.8, 29.0 および 46.4 %, Id-PZA 群は 27.5, 57.5 および 68.4 % となった。これで見ると INH 毎日併用法中の PZA 併用群の治療初期での軽快速度が速いことが目立ち,

推計学的に 6 カ月目では 5% 以下の危険率で Id-PZA 法が有意の差をもつてすぐれていた。次に非硬化壁空洞を有する群でみた。B 型で述べたように, 3, 6 および 9 カ月の値をみると, S-Ii-P 群は 9.8, 25.0 および 57.1%, S-Id-P 群が 22.4, 42.3 および 67.9 %, Id-P 群で 11.1, 38.2 および 48.2 %, Id-PZA 群は 31.3, 64.3 および 65.0 % であつた。ここでは INH 毎日併用法の効果が比較的明らかであつた。すなわち 6 カ月では Id-PZA 法は他の 3 法に比し 1% 以下の危険率で有意の差をもつてすぐれ, また S-Id-P 法と Id-P 法とを 1 群として S-Ii-P 法と比較した場合 5% 以下の危険率で前者が有意の差をもつてすぐれていた。(II) 痰中結核菌陰転率: 菌陰転率は, その月の検査数に対する陽性率という形でみた。この点からみると, B 型では 2 カ月目で S-Id-P 群, Id-PZA 群ともに陽性率 0% となり, 他の 2 群も引続いて 0% となる。一方 Ka~d 型では 5 カ月目に Id-P 群が 0% となりその他の 3 群も引続き 0% となるというように病型による陰転の時期の差はあるが, 4 法の間には差を認められない。ただし前回は SM-PAS 法の陰転の速度よりは, はるかに速いと考えられる。(III) 空洞閉鎖率: life table 法に従つて検討した。なお検討した空洞数は, S-Ii-P 法 56 箇, S-Id-P 法 75 箇, Id-P 法 44 箇, Id-PZA 法 75 箇であつた。この順序で空洞閉鎖率をみると, 3 カ月までには 16.1, 21.4, 13.6, 36.1 % となり Id-PZA 法がやや高い閉鎖率を示していた。次に 6 カ月までではおのおの 33.6, 51.1, 40.8 および 61.7 % となり, S-Id-P 法, Id-PZA 法がすぐれており, 9 カ月まででは 48.1, 67.3, 58.8, および 70.6 % と, やはり S-Id-P 法および Id-PZA 法が優れている傾向を認めた。この傾向は 12 カ月までとなると 76.9, 86.9, 64.7 および 80.4% となり大体同様になつてくる。しかしながら空洞著明改善率でみると, 9 カ月までではおのおの 23.0, 35.6, 34.6, 46.7 %, 12 カ月まででは 42.4, 54.0, 39.0, 73.4 % となり, INH 毎日併用群の効果が顕著であつた。これは Ka および Kb のみについてみた消失率および著明改善率についてみても同様であつた。治療中の悪化については B 型で Id-PZA 法の 1.79% (悪化回数/全観察数) が 5% 以下の危険率で有意の差をもつて高かつた以外は差がなかった。以上, X 線所見改善度, 痰中結核菌陰転率, および空洞閉鎖率等からみると, INH 毎日併用法は間欠法の代表たる S-Ii-P 法にくらべ治療開始後 3~6 カ月頃の軽快速度が速く, また治療効果の高いことを示していた。なお今後例数, 観察期間を多くまた長くして検討したいと考えている。

3. 結核化学療法の実施様式に関する研究 (第 2 報) 乾酪腫に対する化学療法 藤岡方雄・吉田文香・甲斐

義宏・平嶋信子・杉浦宏政・西山寛吉・下坂正次郎・森毅・吉田則武・金子正・河西健夫 (埼玉県立小原療)

(1)研究目標: 乾酪腫がどんな化学療法によつてどのように変化するかを知ることは治療方針の決定, 予後の判定上必要である。このために7種類の化学療法と乾酪腫の変化との関係を調査した。(2)研究方法: 対象病巣は102例206コで, 施行した7種の化学療法と投与期間, 乾酪腫(X線上境界明瞭な充実性陰影)の観察数は次の通りである。SM・PAS併用44コ, 3者併用30コ, INH 毎日 PAS 併用47コ, INH 週2日 PAS 併用20コ(以上1年), INH 単独33コ(9ヵ月), INH・PZA 併用22コ, INH・Sulfisomidine 併用10コ(以上6ヵ月)。経過の判定はX線断層所見を中心とし, 臨床所見を併わせ考察した。(3)研究結果: 乾酪腫に対する化学療法3ヵ月後の所見では消失1%, 縮小26.8%, 空洞形成6.3%, 不変65.5%, 拡大0.5%で, INH・Sulfisomidine, INH・PZA 併用による変化がもつとも大で(50%), INH 毎日 PAS 併用, INH 単独, INH 週2回 PAS 併用, 3者併用, SM・PAS併用(9%)の順であつた。6ヵ月では消失, 索状-星状化併わせて7%, 縮小35%, 空洞化6.4%, 不変50%, 拡大1.4%で INH・PZA 併用がもつともよく, INH 毎日 PAS 併用, 3者併用, INH・Sulfisomidine 併用, INH 単独, INH 週2日 PAS 併用, SM・PAS 併用の順であつた。9ヵ月後の所見では(PZA・INH 併用および INH・Sulfisomidine 併用例なし)消失, 索状-星状化併わせて7.5%, 縮小35%, 空洞化11.3%, 不変46.3%, 拡大0で, INH 毎日 PAS 併用(約55%)でもつともよく3者併用, INH 週2回 PAS 併用, SM・PAS 併用, INH 単独の順に好転していた。1年後の所見では(INH・PZA 併用, INH・Sulfisomidine 併用, INH 単独の各例なし)消失, 索状-星状化併わせて15.2%, 縮小30.3%, 空洞化3.0%, 不変51.5%, 拡大0であり, INH 毎日 PAS 併用が一番よく, 3者併用, INH 週2日 PAS 併用, SM・PAS 併用の順で SM・PAS 併用では30%が縮小していた。乾酪巣の変化と年齢との関係では50才以下では年齢による変化の割合に著しい差異を認めなかつた。病型ではIVB型が $\frac{2}{3}$ を占め, VII型, IVA型が残り $\frac{1}{3}$ を占めたが, 病型による変化の相違はあまり著明でなかつた。既往に化学療法を受けたものと受けけないものに分けてみると, PZA・INH 併用, INH・Sulfisomidine はほとんどが未治療例, INH 毎日 PAS 併用と INH 週2回 PAS 併用は主として既治療例であつたが, 残りの各群は既治療, 未治療例が半々であり, これを比較すると, 6ヵ月以上になると

未治療例の変化の方が強かつた。病巣の性質では一般に円形より不整形のものに変化が強かつたが, PZA・INH 併用, INH 毎日 PAS 併用では円形のものにも相当数に変化をみた。大きさでは3cm以上でもつとも変化の割合が高かつたが例数少なく, 3cm以下では1.5~2.0cmでもつとも多く変化し, 1.1~1.5cm, 1cm以下, 2.1~3.0cmの順であつた。巣尾との関係では灌注気管支の太く短かいものでもつとも多く変化し, 太長, 細短, 細長, 巣尾なしの順であつた。臨床所見では体重が INH 毎日 PAS 併用, INH 週2回 PAS 併用で他群より増加が少なく不変のものが多かつた。咳, 痰では INH 毎日投与形式のもので少数ながら増加したものがあつた。喀痰中の結核菌は初より陰性または陰性化したものが多かつたが, 終始排菌している例ではX線上の所見も不変が多かつた。また乾酪腫が空洞化するとき一時的に微量排菌したものが数例あつた。副作用は PZA・INH 併用でもつとも多かつたが投薬を中止するほどのものはなく, 全体としては特記すべきものはなかつた。なお消失, 索状-星状化例, 洞化例, 縮小例について検討した成績では周囲の肋膜癒着, 周囲の浸潤巣の強弱がその予後に影響を与えるようで, 周囲の変化のないほど, 消失・索状化に向うものが多かつた。また縮小持続期間は割合に短かいものが多かつた。次にこれら化学療法をどのように組合せて用いるべきかの問題であるが, 化学療法で消失, 索状-星状化の段階まで到達する乾酪巣は割合少なく, 長期化学療法によつても約半数は1cm以下にはなるが消失・索状化に至らない。これら乾酪巣はさらに化学療法を施行しても引続き縮小することは少なく, 本研究の結果でも59コの縮小例中3ヵ月間引続き縮小したものの16コ, 6ヵ月間引続き縮小したものの僅かに5コ, 9ヵ月間引続き縮小したものの2コであつた。したがつてこれら1cm以下の乾酪巣に対しては被包化による安定を考えるが至当である。われわれは SM・PAS 併用を先に用い, ついで INH を含む形式の化学療法に変えた場合と, INH を含む形式を先に用い SM・PAS または3者(INH 週2日)併用に変えた場合とを比較してみたが, 前者では SM・PAS 併用の期間が短かいと INH 形式の化学療法に変更後に相当の変化をみ, SM・PAS の併用期間が9ヵ月以上と長くなると INH 形式に変更後も乾酪巣の変化が少なくなる。これに対して INH を先に用いた場合は INH 使用中に相当に変化するが SM・PAS または3者併用に変更後は乾酪巣の変化するものが割合少ないようである。したがつてはじめの乾酪巣の状態から化学療法終了時の変化をみると SM・PAS 先行 INH 形式の化学療法より INH 先行 SM・PAS 形式の化学療法の方が消失・索状化例が多くなり, 縮小例もより縮小した状態で固定される

ように考えられる成績を得た。以上より X 線上境界明瞭な限局性被包乾酪巣 (乾酪腫) に対してははじめに多量の INH を用いる形式、とくに INH 毎日 PAS 併用, PZA・INH 併用がよいようで、続いて SM・PAS 併用形式にすることによつて固定されるように思われる。

4. 空洞に対する各種化学療法剤の効果について

立石武・小内幾二・笹木隆三 (群大第一内科)

われわれは空洞を有する肺結核患者に Streptohydrazid (以下 SH と略)・PAS 併用, SM・INAH・PAS 併用療法および INAH・PAS 併用療法を行い、それぞれの治療法の空洞に対する効果を比較検討した。また少数ではあるが PZA・INAH 併用療法, ACTH, Prednisolone 投与の空洞に対する効果も観察した。材料は以前化学療法および虚脱療法を全くほどこしていない空洞 108 例を対象とし、これに上記諸種化学療法を施行しその経過を観察した。観察方法: 空洞の位置は肺区域により、空洞の大きさは直径 1.5 cm 以下を小, 1.5~4 cm を中, 4 cm 以上を大とし、また空洞の性質は岩崎氏の分類に従い X 線所見から 6 種に分類し、断層撮影, 喀痰中の結核菌の消長, 血沈値等を中心として観察した。観察期間は最低半年以上で大部分のものは 1 年以上に及んだ。SH・PAS 群では 11 例中消失 6 (54.5%), 濃縮化 1 (9.9%), 縮小 2 (18.2%), 不変 2 (18.2%), SM・INAH・PAS 群では 56 例中消失 21 (37.5%), 縮小 13 (23.2%), 不変 21 (37.5%), 拡大 1 (1.8%), INAH・PAS 群では 34 例中消失 9 (26.5%), 縮小 3 (8.8%), 不変 19 (55.9%), 拡大 3 (8.8%) で、空洞の消失率は SH・PAS 併用群が最高で、次に SM・INAH・PAS 群, INAH・PAS 群の順であつた。PZA・INH 併用の空洞に対する効果については浸出性傾向をもつたものに対して、比較的効果があり、また速やかに自覚症状の軽快をきたすことを確かめた。また ACTH・Prednisolone を化学療法と併用し空洞の著明な縮小をきたした数例を経験した。

〔座長報告〕 座長 隈部英雄

本シンポジウムは化学療法の実施様式すなわち、各種抗結核剤の投与方式の比較研究を目的としたものである。参加者は国立療養所化学療法協同研究班の代表砂原氏、ならびにバックグラウンドファクターを統一した初回治療例についての結核予防会渋谷診療所の草光氏、とくに乾酪巣に対する化学療法の実施様式に関して埼玉県立小原療養所の協同研究代表者吉田氏、最後に空洞に対する各

種化学療法の効果について群馬大学第一内科協同研究代表者笹木氏、この 4 氏の報告の他に結核予防会保生園療養所の橋本氏が各種化学療法施行後切除した肺材料について療法別の組織学的所見についての追加が行われた。各研究はその対象例数、使用期間、使用した薬剤の量、等について必ずしも一致していないために決定的な結論を得ることはできなかったが大体の傾向はみることもできた。まず砂原氏の報告は全国の国立療養所の組織を動員して総数 198 例について主として化学療法投与方式別に菌の状態ならびに空洞の消長を観察されたのであるが、大ざっぱにいつて菌の陰性化では 2 者より 3 者、3 者のうちでも INH 週 2 回より週 3 回の方が優れた傾向がみられている。なお空洞に関しては砂原氏も発言されていたように本研究はなんといつてもまだ 6 カ月の経過しか追っていないのでレントゲン写真に明らかにみられるような形態学的な変化を期待する方が無理といえる。これを病状の軽、中、重に分けてみると菌所見は軽、中では投与方式の差によつてあきらかな差は認められないが重症において以上のような差が明らかにみられるということである。次に草光氏の報告では主として浸潤型非硬化壁空洞型を対象として行つた研究であるが、この場合も INH 毎日併用療法は週 2 回法より優れた成績を示し、とくに PZA・INH 毎日併用群はよい成績を示している。吉田氏ならびに笹木氏の報告も大体上述の成績と一致しているが吉田氏の報告では治療を行うにさいし、まず最初に INH・PAS 併用療法を行ひしかるのち、SM・PAS 併用療法を行つた方がこの逆の使用法より安定度が高いという成績を発表された。なお群大の笹木氏の報告では、プレドニゾロンと化学療法の併用によつて、空洞の著明な縮小をみたという報告があつたがこれは例数も少なく今後の研究に期待しなければならない。最後に追加をされた橋本氏の成績によると気管接合部の組織学的変化は各投与方式によつてたいした変化はみられないということである。以上甚だ簡単であるが本シンポジウムの結果をごく大ざっぱにまとめて報告したが最初に断つた通り例数、期間、使用薬剤等が必ずしも一致していないので纏つた結論は得られなかつた。結核症のごとく経過の長い病気について治療効果をみるためにはできるだけ長い期間、しかも条件を一定にして観察する必要があると思う。この意味において大きい組織を動員できる国立療養所化学療法協同研究班の今後の報告に期待するところ大なるものと希望を述べて座長報告とする。

シンポジウム (2) 耐性菌と臨床効果

5. 化学療法剤耐性結核菌と臨床的研究 — ことに再治療について — 三輪清三・福永和雄・砂山孝・平野一雄・杉田喜久寿高相豊太郎・川口光 (千大第一内科) 湯田好一・山崎昇 (国病千葉) 岩田恵夫・佐藤実 (健保松籟荘) 齊藤広・宮崎隆次・山口寛太郎・森本武志 (千葉県療養鶴舞病) 鈴木正三 (千葉県長生病) 石塚正治・片山一郎・大久保哲夫 (栃木県上都賀病)

SM と INH を中心とする各種化学療法の初回治療の臨床効果と、それが不成功に終わった症例に対する再治療との効果を、耐性との関連のもとに比較検討し、さらに二重耐性菌の出現様式と、SM・INH二重耐性獲得時の臨床的耐性の限界について考察を加えた。症例は過去3年間当科ならびに関係療養施設に入院した重症肺結核のうち、耐性の経過を精査した初回治療190例、再治療282例で、病巣の性状および拡がりにより次の2群に分類し検討した。A群: 1側に空洞を有し他側にも撒布巣のあるもの、または両側に変化があり空洞を確認しえないもの。B群: 両側に空洞を有する重症慢性肺結核、または多房性空洞を有するものの成績である。初回治療の菌陰性化率はSM・INHを含む治療68例、INHを主とする治療26例、およびSMを主とする治療96例では、いずれもA群により効果的であり、両群合計ではそれぞれ54%、46%、25%と初回治療にINHを含む併用療法はSMを主とする併用療法に比しはるかに効果的であった。X線像に対してもそれぞれ50%、30%、19%と好転し同様な傾向が認められた。次に初回治療で菌の消失せざる症例に再治療を加えた場合、治療開始前その薬剤に対し感性の症例を選び、これと初回治療との臨床効果を比較すると、菌陰性化率ではSM・INH治療78例、INH治療88例、SM治療101例にそれぞれ30%、13%、0%と有効例は著しく少なく、たとえ治療前薬剤に感受性があっても治療効果は著明に低下する。X線像好転率も大体これに似た平行関係がみられた。また初回治療群190例、再治療群121例、3回以上治療群161例につき、治療前の感受性に関係なく最終治療と菌陰性化率との関係を見ると、初回治療に比較し再治療以後は著減するが、菌陰性化したものはいずれもINHを最終治療に用いたも

のにやや多かつた。各種化学療法にさいし、単独耐性菌と二重耐性菌出現との関係をみると次の6通りの様式が認められた。すなわち二重耐性菌は、①治療後1剤耐性先行後他剤耐性となると同時に出現するもの、②治療後1剤耐性先行後他剤耐性となり遅れて出現するもの、③治療後両剤同時に耐性となり時を同じくして出現するもの、④治療後両剤同時に耐性となり遅れて出現するもの、⑤治療前1剤に耐性を有し他剤耐性と同時に出現するもの、⑥治療前1剤に耐性を有し他剤耐性に遅れて出現するもの等である。治療前各剤に感性の場合は、SM・PAS併用療法では36例中、SM耐性が先行するもの20例(56%)、両者同時に耐性になるもの16例(44%)あり、いずれもPAS耐性出現と同時に二重耐性菌をみるものが29例(80%)と高率であった。INH・PAS二重耐性例34例では各単独耐性に対する耐性菌の出現をみ、その後29例(85%)が時を経て二重耐性菌を出現する。また2、3回以上治療を行い治療前SM・INHに耐性を有する場合でも同様な現象がみられた。次に耐性菌を既に喀出する症例に対する再治療の効果は、治療前SM・INHいずれか1剤に耐性を示すものの菌陰性化率はSM耐性例では、SM1γ以上のものに対し、INH治療例で10%、さらにSM治療を継続したものに2%の有効例があり、SM10γ以上になると、INH治療で7%、SM治療では全例無効であった。INH耐性例では、INH0.1γ以上にさらにINH治療を加えたものに5%の有効例があつたが、INH1γ以上では全例無効。SM治療ではINH0.1γ以上では全例無効であつた。すなわちINH0.1γ以上になると、INH治療にもかかわらず有効例は著しく減少し、SM感性でもSM治療では効果がみられなかつた。X線像についてはINH1γ以上になると治療法のいかに問わず効果が認められなかつた。SM・INH2剤に耐性を示す場合の菌陰性化率は治療前SM1γINH0.1γ以上では、いずれの治療にても僅かに有効例がみられるが、SM10γINH0.1γ以上ではINH治療のみ多少効果が期待できる。SM1γ、INH1γ、SM10γ、INH1γ以上では治療法のいかに問わず全例無効であつ

た。X線像の好転例もほぼ同様であり、換言すれば二重耐性例にあつても INH 耐性が 1 γ 以上になるといかなる治療をもつても効果は認められなかつた。結論：① 初回治療にて効果を認めなかつたものでは、再治療によつても好転例は著減する。また治療開始時の菌の耐性がその後の効果に影響を有し、INH 0.1 γ 以下にあつては好転例は認めうるが、効果は著減し、INH 1 γ 以上の耐性例ないしはそれを含む多重耐性例では、以後の治療法のいかなを問わず効果は期待できない。② 肺結核の化学療法に当つては、初回治療にて 2, 3 剤ことに INH を含む併用療法を施行し、可及的菌の陰性化を図るべきである。③ 治療時の菌の耐性の推移をみると、SM・PAS 併用療法では各単独耐性出現と同時に二重耐性菌の出現をみるものが多いが、INH・PAS 併用療法では、各単独耐性菌が先行することが多い。このことは再治療時においても同様であり、薬剤使用方法の再検討を要するものと考えらる。

6. 三者併用療法における耐性と臨床効果 (治療3カ月と6カ月の比較) 三上次郎・檜垣晴夫・藤田禎・石川哲也・宮部潤子 (国病東京第一内科) 小酒井望 (検査科)

さきにわれわれは国病協同研究班として肺結核症の 3 者併用療法において判定期日を 3 カ月とし耐性菌の臨床的限界を SM 10 γ , PAS 1 γ , INH 1 γ と認めうることに報告した。本年は国立東京第一病院におけるその後の症例をこれに加え、3, 6 カ月後の臨床効果をしらべその間の相互関係につき比較検討したので報告する。症例は治療開始前結核菌陽性例につき SM, INH 週 2 回, PAS 連日投与法を行い耐性菌と臨床効果の関連を求めた。耐性検査法は直接法を用いた。表のとり方は PAS 1 γ 未満耐性例と、1 γ 以上耐性例の 2 群に分けた。症例は 200 例中 130 例は PAS 耐性 1 γ 未満の第 1 群に属し、70 例は PAS 耐性 1 γ 以上の第 2 群に属した。このうち 6 カ月まで経過観察したものは第 1 群 96 例、第 2 群 42 例であつた。成績：体重についてみると、6 カ月後は 3 カ月に比し 6 kg 以上増加を示した例が増加し、高耐性菌例においても 6 kg 以上増加した例がみられている。また 3 カ月では不変でありながら 6 カ月において増加したものが第 1 群で 10 例、第 2 群で 2 例みられていた。喀痰量については第 1 群においては全く消失せる例が増加していることが目立ち、第 2 群においては全く消失した例はほとんどないが、3 カ月で不変でありながら、6 カ月で減少した例が 34 例中 5 例存在し、うち 2 例は 3 者耐性群中にみられた。喀痰中の結核菌については 3 カ月で不変で 6 カ月で培養陰性例が増加し、第 1 群で 52 例中 13 例 25%, 第 2 群 35 例中 4 例 11% 存在していた。胸

部 X 線像についてみて第 1 群 38 例中 8 例 21%, 第 2 群 32 例中 9 例 28% が 6 カ月の治療により好転している。3 カ月治療で不変で 6 カ月で好転した第 2 群の 9 例について検討を加えてみる。8 例は治療前 SM か INH の 1 剤に臨床的感受性であつたが 1 例のみは 3 者に対し臨床的耐性であつた。この 9 例中 1 例は治療 3 カ月で菌が陰性化していたが他の 8 例は陽性で、そのうち 1 例は臨床的耐性となつていた。6 カ月目の成績では菌陰性化したもの 4 例、3 者に臨床的耐性をえていたもの 2 例、3 例は SM か INH に対し依然臨床的感受性を示していた。とくに治療前 SM 10 γ , PAS 1 γ , INH 1 γ の耐性をえていた 1 例は菌数の減少とともに 6 カ月では SM 1 γ , PAS・INH ともに 1 γ の耐性であつた。これらの胸部 X 線像は治療前 II 型 1 例、IV 型 3 例、VII 型 5 例であつた。6 カ月治療により主病巣の改善をみたもの 5 例、撒布巣の吸収をみたもの 4 例であつた。一方不変 23 例についてみると胸部 X 線像は IV 型 1 例のみで他は総て VII 型の重症型で空洞の 3 cm 以上の大空洞が、多房性空洞であつた。耐性は SM の耐性の増加したもの 3 例、PAS 5 例、INH 2 例、SM, PAS 両者の耐性の増加したもの 2 例、PAS, INH 1 例、3 者の増加したもの 3 例であつた。3 者に臨床的耐性を示していた例はわずか 6 例であつた。胸部 X 線像は悪化 1 例で他は不変であつた。治療前 3 者に感受性でありながら治療 3 カ月で菌が陰性化しなかつた 21 例についてみると VII 型 17 例、IV 型 5 例、直径 5 cm 以上の大空洞を有するもの 11 例で、空洞 1 γ のもの 10 例、2 γ 以上 12 例であつた。3 カ月後の胸部 X 線像は不変 18 例、撒布巣の吸収をみたもの 2 例、主病巣の改善をみたもの 2 例であつた。3 カ月後に SM 10 γ 以上の耐性を生じたもの 2 例、PAS 1 γ 以上 3 例 SM 10 γ , PAS 1 γ をともに生じたもの 1 例であつた。INH 1 γ 以上の耐性を生じた例はみられなかつた。結論：われわれは治療前結核菌陽性の肺結核患者 200 例に対し SM, PAS, INH の 3 者併用療法を行い、治療 3 カ月と 6 カ月の成績を比較した。3 剤中少なくとも 1 剤に対し感受性である場合には長期に使用するときには臨床症状の好転をみる場合がある。しかも耐性菌の程度は必ずしも進行をみていない。一方において不変例、および治療前 3 者に感受性例において好転をみない例について検討すると胸部 X 線像が陳旧性の大きい空洞を含む肋膜の肥厚した症例が多く、臨床症状に対してもつとも大きい因子は肺臓器そのものの性状にあるように思われた。

7. 重症肺結核の研究 (第 2 報) 木村武・小野寺稔・対島光雄・鈴木茂・古館伝二部・柴田伝三郎・是川隆一・佐藤一俊・田代忠・若龍良一・太田稔 (東北大抗酸菌病研) 岡捨己・金谷皓 (岩手医大第二内科)

目的：SM, PAS, INH 1 剤以上耐性菌を喀出して
いる結核患者にいわゆる 3 者併用療法を行つたさいの
喀痰中菌の推移を観察し、臨床諸検査成績の推移を軽症
者のそれと比較研究した。検査方法：治療前喀痰中結核
菌塗抹陽性で 4 カ月以上 3 者併用療法を行つた 183 名
を初治療群, A 群：56 名と再治療群 124 名に分け、
再治療群は 3 者併用療法開始前の耐性検査から B 群：
SM, PAS, INH いずれにも耐性なき群…50 名、
C 群：SM 10 γ 以上の耐性群…17 名、D 群：PAS
10 γ 以上の耐性群…8 名、E 群：INH 1 γ 以上の
耐性群…9 名、F 群：SM, PAS それぞれ 10 γ 以
上の耐性群…15 名、G 群：SM 10 γ 以上、INH 1
 γ 以上の耐性群…10 名、H 群：PAS 10 γ 以上、INH
1 γ 以上の耐性群…6 名、I 群：SM, PAS それぞ
れ 10 γ 以上、INH 1 γ 以上の耐性群…9 名と 8 群
に分け、治療期間は初回治療群平均 13 カ月、再治療群
平均 10 カ月であつた。耐性検査は 3 % 小川培地を用
い、毎月 1 回施行し、完全、不完全耐性に分けて観察
した。臨床症状の治療効果の判定は厚生省療研の基準に
準じた。耐性患者 14 名、軽症者 14 名について秋、冬
春 3 回次の検査を行い推移を観察した。すなわち ①肝
機能 [B. S. P., C. C. F., 高田反応, 総コレステリン
量, コ・エ比 (Fueckermann 氏法)], ②INH 血中濃度
(Kelly-Poet 氏法) PAS 血中濃度 (ジアゾ化法,
佐藤, 田山) ルミフラビン蛍光法 (藤田氏法), ③V. B₂,
④Thorn Test (ACTH 法) Thorn Test 前後の尿中
17 K S (Drekter 変法), 血清 Na, 血清 K (Mosker
変法), ⑤血液検査, ⑥自律神経機能 (アドレナリン,
ピロカルピン), ⑦E. K. G. 検査成績：(1) 喀痰中結核
菌陰転化は A 群 93.2 %, B 群 52.0 %, SM, PAS,
INH の 1 剤に耐性を示す場合は 22.2~50.0 %, いずれ
か 2 剤に同時に耐性を示す場合は 0~20.0 %, 3 剤に同
時に耐性を有する時は 0 % であつた。(2) 再治療群に
おいて耐性を示さない薬剤に対する耐性出現は SM 耐性
菌は 62.5 %, PAS 耐性菌は 61.8 %, INH 耐性
菌は 48.6 % に出現した。再治療群において観察当初耐
性を示した薬剤に対するその薬剤耐性の推移は SM 耐
性の上昇, 不変推移率は 64.6 %, PAS 耐性は 41.7
, INH 耐性は 34.4 % であつた。再治療群にお
いて観察当初耐性を示した薬剤耐性の感性復帰は SM 耐
性は 11.1~22.2 % にみられ, PAS 耐性の場合
は 22.2~42.9 % にみられ, INH 耐性の場合
は 33.3~62.5 % に感性復帰がみられた。完全耐性例と不完全耐
性例に 3 者併用療法を行うと耐性度の上昇, 不変は差が
著明でなかつたが, 感性復帰は不完全耐性例にやや多く
みられた。(3) 臨床効果については耐性菌の存在と平行し
て 2 剤以上に耐性を示した場合の治療効果は 1 剤に示

すものより劣つていた。(4) 肝機能：いままでの検査回数
からみれば耐性患者では高田反応, C. C. F., B. S. P.
検査で障害を認められるものが比較的多く (7/25, 11/25,
14/25) 軽症には少ない (2/26, 4/26, 3/28)。コ・エ比
(67.5 %, 66.3 %), 総コレ量 (142.1 mg/dl, 147.4
mg/dl), V. B₂ 量 (6.82 γ /dl, 7.06 γ /dl) は両群に
差は認められない。(5) INH 血中濃度は耐性患者にお
いては漸次上昇する傾向あり 4 時間に最高値を示すも
のが多く (6/11), 軽症者では 1~3 時間に最高濃度に達
するものが大部分である。最高値は耐性患者に一般に近い。
(6) 副腎機能：ソーンテストでは耐性患者は流血中
好酸球減少率 50 % 以下のものが 10/25 で平均値は
50.2 % である。軽症者では 50 % 以下のものが 2/27
で平均値 66.7 % である。ソーンテスト前後の尿中 17
K S 耐性患者は, 男 6.05 mg/day, 女 4.75 mg/day,
後, 男 7.70 mg/day, 女 8.25 mg/day であり, 軽症者
では前, 男 9.95 mg/day, 女 7.5 mg/day, 後, 男
11.4 mg/day, 女 9.15 mg/day で, 耐性患者では尿中
17 K S が軽症者に比較して少なかつた。ソーンテスト
と尿中 17 K S との間には平衡関係を認めた。(7) 血清
Na の耐性患者の平均値は 130.5 meq/l 血清 K は 3.81
meq/l であり軽症者ではそれぞれ 134.1 meq/l, 3.86
meq/l で健常者 (Na 138~1.50 meq/l, K 4.1~5.6
meq/l) より低値であることが注目される。(8) 血液検
査では耐性患者に貧血を示すものが軽症者より多い。ま
た血色素量の低値を示すものが多い。耐性患者は軽症者
より白血球増多の傾向がみられるが, 淋巴球増多は軽症
者に多い。出血傾向は両群とも認められなかつた。(9) 自
律神経機能検査ではアドレナリン, ピロカルピンにとも
に鋭敏に反応するも, 軽症者では副交感神経緊張の傾向
があつた。(10) E. K. G. : 両群ともに著しい変化は認めら
れなかつた。すなわち症状の進展に伴い肝機能の障害が
強くなる傾向があり, ソーンテストで流血中好酸球減少
率は病状の増悪するものには著明に悪くなり, また淋巴
球は増悪に伴い減少する。総括：耐性菌喀出者に対する
3 者併用療法の効果は症例によつては効果を期待しうる
ものがあるが 3 剤に耐性を示した場合には効果が期待
できない。このさい重症肺結核患者, 軽症者において以
上のごとく諸検査成績に相違しているものがある。重症肺
結核はその結果として肝, 内分泌, 造血器, 腸管吸収力
等の諸機能減退等を伴つてますますその予後が不良とな
ると考えられるから一般状態を改善しながら治療すべき
である。

8. 重症肺結核症 (Far Advanced Cases) 化学療
法とその限界 広瀬久雄 (名古屋第二赤十字病) 川瀬
好生 (國療三重療) 西脇圭之助 (國療志段味荘) 杉山
正雄 (県病多治見) 古沢久喜 (國病名古屋)

1) 対象：われわれは 18 カ月以上化学療法を行つて経

過を観察した Far Advanced の肺結核患者について臨床的観察を行った。対象の年齢別では 20 才台, 30 才台が多く, 男女比は 2:1 である。われわれは Far Advanced の患者をレ線上から次の 4 群に分類した。第 I 群: 主病巣側に大空洞(直径 4 cm 以上の空洞)を有し, 対側にも空洞あるもの。第 II 群: 主病巣側に大空洞を有し, 対側には空洞のないもの。第 III 群: 中, 小空洞だけを有するもの。第 IV 群: 空洞のないもの。このように分類すると, I, II, III, IV 群の間に化学療法の効果に明らかに差がみられたので, この分類の立場より Far Advanced の症例を耐性菌との関連において観察を行った(なお IV 群 11 例は化療により菌陰性化したので省略する)。化療開始時菌陽性のは 409 例中 379 例 93%, 化療開始時菌陽性者中化療前, 化療中を通じて耐性菌を保有したものは 239 例 70% (初回治療群では 60%, 再治療群では 80%) ここに耐性とは SM 10 γ, PAS 10 γ, INAH 1 γ 以上それぞれ完全耐性をとった。2) 耐性出現状況: 化療開始時菌陽性で耐性のみられなかつたものについて, 耐性の出現状況を化療 6, 12, 18 カ月後観察した。6 カ月後では I 群では 62%, II 群では 44%, III 群では 19% に耐性がみられた(12 カ月の成績省略)。18 カ月後では I 群では 88.5% に, II 群では 69.8% に, III 群では 34% に耐性菌の出現をみた。3) 耐性菌患者における化療効果: 耐性菌出現後の化療効果をレ線上から 6 カ月後, 12 カ月後でみると(療研の判定) 3 者耐性では軽快 II はなく, 悪化が多い(25%)。2 者耐性では軽快 II が 8.1%, 悪化は 14.9%, 1 者耐性では軽快 II 22.5%, 悪化は 10% で 3 者, 2 者, 1 者耐性の間に化療効果に差がみられる。以上の成績は使用薬剤に関係するものであるが, これに関して 1, 2 の点についてふれると, SM, INAH 2 者耐性, および INAH 単独耐性のものになお INAH を含む薬剤すなわち PAS・INAH, PZA・INAH 併用療法等を行った場合, 軽快 II がみられる。この結果はたとえば PAS, PZA の効果とも考えうるが, その他の成績と比較検討してみると, INAH 耐性になお INAH が有効でありうるのではないかという印象を受ける。そこで INAH の使用方法を検討してみると, INAH に感性, 耐性のものことに後者の場合, INAH 毎日法が週 2 回法より優れている感を与えた。次に耐性と化療効果とを各病型別に考察する。I 群では 2 者, 1 者耐性でもほとんど軽快 II はなく, II 群では 2 者耐性, 1 者耐性とも約 10% が軽快 II の様相を呈し, III 群では 2 者耐性で約 20%, 1 者耐性では 60.9% が軽快 II になっている。むすび: Far Advanced Cases をレ線上から 4 群に分け耐性菌出現状況, 耐性患者における化療効果をみた。I 群, II 群では耐性菌の出現するものが多く, かつ耐性患者の化療効果はあまり期待できない。これに対して III 群では

I, II 群に比し耐性出現も少なく, その 1 者耐性では 60.9% が軽快 II になり, 化療効果は相当期待できるのではないかと思われる。

〔座長報告〕 座長 海老名敏明

Symposium (2) 耐性菌と臨床効果の座長報告をする。これは平野, 三上, 木村, 広瀬の 4 氏の報告を総合したものであるが, 報告者の耐性菌の耐性度が多少異なっている。すなわち SM 10 γ, INH 1 γ は一致しているが PAS は 1 γ と 10 γ とに分れている。したがって多少の差が調査成績にみられるかとも考えられる。耐性菌の出現に関しては平野氏は SM 耐性菌または INH 耐性菌は SM+PAS, または INH+PAS 投与群の方に 3 剤投与群より出やすいと報告している。耐性菌は空洞性肺結核患者に出やすいことは演者らの一致した意見であつたが, とくに 4 cm 以上の大空洞に化学療法を 1 年半施行すると, その 90% に耐性菌が出現すること, 陳旧性大空洞を含む肋膜肥厚にもつとも耐性菌が出やすいことが述べられた。二重, 三重の耐性菌の出現に関し平野氏は SM+PAS 群では SM 耐性がまず出現し, ついで PAS 耐性が出現するとほとんど同時に SM, PAS 両剤含有培地に増殖するいわゆる二重耐性菌が現われるが, INH+PAS 群では各単独薬剤耐性が現われ, その後次第に二重耐性となるという。多重耐性培養の臨床上の意義に関しては必ずしも意見は一致しなかつた。次に耐性患者に対する化学療法の効果について平野氏は SM 1 γ または INH 1 γ 耐性患者には SM または INH をそれぞれ投与しても大した効果は期待しえないこと, 再治療にさいしては前回と異なる薬剤を投与すべきこと, 再治療のさい INH 1 γ 以上の耐性菌または INH を含む多重耐性の者には再治療が効きにくいことを説き, 三上氏は PAS 1 γ 以上耐性の者と 1 γ 以下耐性の者とに分けて 3 者併用療法を行うと 1 γ 以上に耐性のある者が 1 γ 以下の者に比して化学療法の効果が劣ること, しかし 3 剤中 1 剤に感性であれば 3 者療法で好転しうることもあること, また抵抗菌の耐性度もそれほど進まないことを述べた。木村氏は 3 者療法を耐性患者に 4 カ月以上実施した結果, 1 剤のみに耐性の場合といえどもその効果はやや劣るが 2 剤耐性である場合はさらに劣り, 3 剤に耐性である場合はほとんど無効であるという。広瀬氏もまた同様に報告し, INH 耐性患者に INH を毎日与えると菌の陽性度にはそれほど影響はないが X 線像が改善されることがあると説いた。要略: 一致点 1) 耐性患者に対する化学療法は多くの薬剤に耐性なほど効果が少ない。2) 最初に INH を含む化学療法を十分に行うこと。3) 投与方法とくに INH の投与方法はさらに考慮する必要がある。4) 耐性菌の出現は病型に関係がある。報告内での未解決の問題: 1) 多重耐性培養の臨床的

意義。2)感性復帰の問題。

シンポジウム (3) PZA 併用療法

9. 肺結核に対する PZA の単独および INH との併用療法に関する実験的研究 市川季男 (大阪阿武山日赤) 宮林美福 (国立静澄園)

近来、化学療法ことに INH により肺結核病巣の癥痕性治癒をきたしうる場合があることが明らかとなり、この意味で INH は最近とみに注目されている。われわれもまた、動物実験や臨床実験により INH にこの作用があることを確かめている。一方、McCune らが PZA と INH との併用療法の場合に滅菌的な効果を期待しようと報告して以来、McDermott, Moyer, Phillips, 島本らにより PZA と INH との併用療法が提唱されている。そこで、われわれは家兎の実験的肺結核症に対する PZA の単独療法と PZA と INH との併用療法との効果について、病理組織学的ならびに組織化学的に検討した。実験方法でとくに注目してほしいのは、われわれが意識的に PZA を毎日 1g 宛、経口的に投与していることである。これは McCune らにより pro kilo 1g 以上でないと著明な効果がえられないといわれていることから、できるだけ大量に投与しなければ効果はつきり判らないだろうとの考えからである。次に、研究成績をみると、対照群では治療開始後 130 日を経たものについても、病巣の安定化した像はほとんど認められず、乾酪性肺炎様の像が認められるのであるが、INH 単独群では次の vangieson 染色標本でも判るように、周焦炎は消退し、病巣と健常組織とは鮮明に境されており、壊死層と結合織性被膜との境界は明瞭ではなく、巢外から巢内に向つて幼若な結合織性の細胞が侵入しつつある所見が認められる。これらの所見やその他の諸実験の結果から、われわれは INH により結核性肺病巣の癥痕化が促進されることは確かだと考えている。また PZA による単独治療群では周焦炎の像は弱く、病巣と周囲の健常部とは比較的明瞭に境されており、INH による単独治療群の場合と違つて、壊死層と結合織性被膜との境界は、かなり明瞭になつている。このような所見はわれわれがかつて行つた SM についての実験の場合とよく似ており、このことからわれわれは PZA を単独に大量投与する場合には病巣の被包化が促進されるものと考えている。次に PZA と

INH との併用群では、INH による単独治療群の場合と同様に、周焦炎は消退しており、私膜の膠原纖維層の形成は貧弱ではあるが、結合織性の細胞が壊死層内へと侵入しつつある所見が認められた。以上の所見から PZA の単独大量投与の場合には、病巣の被包化が促進される。これに対し、PZA と INH とを併用する場合には、病理組織学的にみても、組織化学的にみても、INH の作用がとくに増強されるとはいいいにくいようであるといえるであろう。

10. 抗結核剤未使用者に対する PZA・INH 併用療法と SM・PAS・INH, INH 療法 小田稔・近藤忠七 (国療佐賀)

(1)研究目標：結核症における PZA・INH 併用療法の占める座を追究。(2)研究方法：同じ病型の抗結核剤未使用の肺結核患者に PZA・INH 併用療法, SM・PAS-INH 療法, INH 単独大量療法を行い喀痰中結核菌, X線像耐性について比較検討した。(3)研究結果：PZA・INH 併用療法 (以下 PrI 法) の効果については多数の報告があるがその治療対象は治療に行きつまつた重症再治療例が多く私も診療 9 巻に 10 例の報告を行い予想以上の効果を得た。岩崎氏ののべることく各種抗結核剤の比較研究の場合 Background factor とくに病型の一致が必要で、われわれは結核症における PrI 法の価値を判定する目的で、入所患者で発病より治療までの期間の短かい、ほぼ同病型の抗結核剤未使用 12 例を 2 群に分ち 1 群には PrI 法, 他の 1 群には SM・PAS・INH 療法 (以下 SPI 法) を行い、また別に短期間抗結核剤使用済みの患者 5 例に INH 単独療法 (以下 I 法) を行つた。投与方法は PrI 法は PZA 2.0g INH 0.3g 毎日経口投与し、SPI 法は慣行に従い I 法は 1 日 0.6g 毎日経口投与した。化学療法効果判定の場合熊谷氏ののべることく化学療法の治療期間としては、4 カ月では不十分であるが、基準を PrI 法におき観察期間を 4 カ月とした。治療成績：症例は職場検診で発見され自覚症状を欠く者が多く、また診療上喀痰中結核菌および X線像の推移がもつともよい指標であるので、これらについて治療後 2 カ月, 4 カ月の成績について比較した。①喀痰中結核菌。治療 2 カ月後に

おいて Pr I 法, S P I 法, I 法, それぞれ陰性化は培養 2 (40%), 2 (33.3%), 1 (33.3%); 塗抹 3 (100%), 1 (20%), 0; 減少は培養 2 (40%), 1 (16.7%), 0; 塗抹 0, 1 (20%), 2 (66.7%); 不変は培養 1 (20%), 3 (50%), 2 (66.7%); 塗抹 0, 3 (60%), 1 (33.3%) であつた。4 カ月後においてはそれぞれ陰性化は培養 5 (100%), 4 (80%), 2 (66.7%), 塗抹 3 (100%), 3 (60%), 2 (66.7%), 減少は塗抹 0, 1 (20%), 1 (33.3%), 不変は培養 0, 2 (20%), 1 (33.3%), 塗抹 0, 1 (20%), 0 であつた。以上 4 カ月までの菌陰性化は Pr I 法がもつともすぐれ 2 カ月後全例塗抹陰性化し 4 カ月後は塗抹培養とも陰性化し, S P I 法, I 法がこれについだ。②耐性。Pr I 法中 1~2 カ月後まで培養陽性の 5 例について観察した。使用前は SM, PAS, INH に対しすべて感性であつたが 1 例に 1 カ月後 INH 0.1 γ 不完全耐性がみられたが, 2 カ月後は感性となつた。P Z A は使用前 1 例を除き既に 10 γ , 500 γ , 1,000 γ の不完全耐性を有し 2 カ月後最高 1,000 γ 不完全耐性をみたがその実態は判然としなかつた。③X線像の変化。2 カ月後においてIV型では Pr I 法, S P I 法それぞれ軽快 I は 0, 2 (50%), 軽快 II は 2 (66.7%), 2 (50%), 不変は 1 (33.3%), 0, VII型では Pr I 法, S P I 法, I 法それぞれ軽快 II は 0, 2 (40%), 不変は 3 (100%), 2 (100%), 3 (60%) であつた。4 カ月後においてはIV型では Pr I 法, S P I 法それぞれ活動性陰影認めずは 0, 2 (50%), 軽快 I は 2 (66.7%), 2 (50%), 軽快 II は 1 (33.3%), 0, VII型では Pr I 法, S P I 法, I 法それぞれ軽快 II は 1 (33.3%), 1 (50%), 3 (60%), 不変 2 (66.7%), 1 (50%), 2 (40%) であつた。以上X線像の改善は 2 カ月, 4カ月後ともIV型では S P I 法が Pr I 法よりすぐれ, VII型においては両群ともIV型ほどの効果はみられなかつた。またI法はVII型に対し Pr I 法, S P I 法より効果的であつた。空洞の変化は Pr I 群 IV型では消失 2, 索状化 1, VII型では縮小 1, 不変 1 があり S P I 群 IV型では消失 2, VII型では縮小 1, 不変 1, 融合 1, I 群では出現および出現後の縮小 2, 融合して浄化空洞の像を呈したものの 2 があつた。④転機。治療 2 カ月後において Pr I 群 3 例中 3 例軽快し VII 型 3 例中軽快 1, 不変 2, 合計軽快 4 (66.7%), 不変 2 (33.3%), S P I 群 IV型 4 例中軽快 2, 不変 2, VII型 2 例中不変 2, 合計軽快 2 (33.3%), 不変 4 (66.7%), I 群は 5 例中 5 例とも不変であつた。4 カ月後においては Pr I 群 IV型 3 例中 3 例とも軽快, VII 型 3 例中軽快 1, 不変 2, 合計軽快 4 (66.7%), 不変 2 (33.3%), S P I 群 IV型 4 例中 4 例とも軽快, VII型 2 例中不変 2, 合計軽快 4 (66.7%), 不変 2 (33.3%), I 群は 5 例中軽快 2 (40%), 不変 3 (60%) で軽快 2 は浄化空

洞となつた。以上を要するに治療 2 カ月後においては Pr I 法は S P I 法, I 法よりはるかに優れているが 4 カ月後は Pr I 法と S P I 法は同等の成績でめつた。I 群の成績がやや落ちたのは既往に化学療法を受け使用前軽度の耐性を有する者もありかつVII型のみでIV型が含まれなかつたためと思われる。⑤副作用。頭痛 1, 関節痛 1 および服用 10 週より食欲不振, 11 週で黄疽出現し次第に増強したので 13 週に投薬を中止した 1 例があつた (肝機能については表示する)。(4)むすび: 抗結核未使用者に対する Pr I 法は McDermott, 隈部らの報告があり McDermott は菌陰性化 90%, X 線改善 75%, 空洞閉鎖 65% であつたといひ, 隈部は結核菌陰転率, X線の改善は S P I 法とほぼ同様であつたとのべている。われわれの成績では菌陰性化は 2 カ月, 4 カ月とも Pr I 法がもつともすぐれ 4 カ月後は空洞例も加えて全例陰性化した。さらに 2 カ月までに検査しえた 5 例について INH 耐性の出現は認められなかつた。X 線の改善はIV型では Pr I 法 S P I 法とも改善が著明であるが 2 カ月 4 カ月とも後者がすぐれVII型では両者, 同程度の効果であつた。I 法は空洞融合, 浄化空洞像出現等特異の変化を示し興味があつた。総合転機は 2 カ月後においては Pr I 法は S P I 法, I 法よりはるかにすぐれ, 速効性であることを確認したが, 4 カ月では Pr I 法と S P I 法はほぼ同等の成績があつた。I 法の成績がやや劣つたが冒頭で述べたごとく化学療法の価値は 4 カ月では不十分であつて S P I 法, I 法は長期間使用により目的を達成することは周知のことである。われわれの臨床観察は Pr I 法が未治療の新鮮な肺結核に対しても, 実績のある S P I 法と同程度の効果があることが判明した。ことに菌陰性化は早期よりみられ, しかも近時注目されている INH 耐性の出現しがたいことは注目に値するところである。中村氏は Pr I 法により菌陰性化ないし減少したさい, S P I 法に移行することの合理的なことを述べているが, われわれも本療法終了後 S P I 法を行い良結果をおさめている。本療法中黄疽 1 例の発生をみたが Campagna, Philipsらは肝障害は少ないことを報告しているが肝機能障害あるいは黄疽併発例は内外の報告も多くもつとも留意すべき副作用である。

11. 肺結核症の初回治療法としての Pyrazinamide, INH 併用療法 辻周介・大島駿作・中島道郎 (京大結研第5部) 西岡諒 (和風会医学研附属加茂川病)

肺結核症患者に初回治療として, Pyrazinamide, INH 併用療法を行うことは, 従来多くの学者により行うべきでないといわれてきた。これは, その副作用がきわめて多数にあり, 相当重症のものもあるということが根拠になつていようである。ゆえにこの点に重点をおいて P

ZA・INH 併用療法の検討を行った。肺結核症が発見されて間もない 21 名の患者に PZA・INH 併用療法を 3~6 カ月間施行し、その治療効果を同条件下に行った。Streptomycin・PAS・INH あるいは SM・PAS, あるいは PAS・INH 併用効果と比較検討した。PZA・INH 併用群では PZA 1 日 2 g INH 0.3 g を連日投与し、対照群では SM 1 g 週 2 回投与、PAS 10 g 連日投与、INH 0.3 g 連日投与を症例に応じて 3 者あるいは 2 者併用して治療を行った。PZA・INH 併用群 21 例の患者について病型別に分類すると表のごとくであった。1) 空洞を含む肺炎型の浸潤 8 例, 2) 空洞を含む限局性の浸潤 3 例, 3) 浸潤及撒布巣のみにて空洞像を認めないもの 5 例, 4) 結核腫を主病巣とするもの 2 例, 5) 孤立性大空洞 1 例, 6) 両肺に空洞を含む浸潤のある重症例 1 例, 7) 荒蕪肺 1 例 であつた。これら各症例について、ほぼ同程度の臨床症状を認め、かつ同様の Background を有する対照群各症例とを 1 例ずつレントゲン所見、喀痰中の排菌、赤沈、体重、肝臓機能および副作用について比較検討した。〔症例 1〕空洞を含む肺炎型の浸潤に著効のあつた例。〔症例 2〕限局性浸潤中の空洞に著効のあつた例。〔症例 3〕滲出性浸潤の軽快した例。〔症例 4〕増殖性浸潤の不変例。〔症例 5〕結核腫不変例。〔症例 6〕両肺に空洞を含む浸潤のある重症例の著効例。一括すると次のようになる。すなわち、PZA・INH 併用 21 例中 15 例が好転、6 例が不変で、増悪したものは 1 例もなかつた。また好転例中空洞消失して索状あるいは点状陰影のみとなつたり、浸潤が全く吸収されて、ほぼその治療目標を達したと思われるものは 9 例であつた。副作用としては、われわれがとくに初回治療として PZA を使用したためか意外に少なく、21 例中 2 例に軽度の関節痛、1 例に軽度の食思不振を認めたが、いずれも PZA 継続投与の障害とはならなかつた。B. S. P. テスト、尿中ウロビリノーゲン検査による肝臓機能検査の結果も高度の悪化を認めたものは 1 例もなかつた。かくのごとくわれわれの取扱つた症例では、PZA・INH 併用療法は非常に良好な結果を収め、少なくとも SM・PAS・INH の 3 者あるいは 2 者併用療法の結果と比較して、その初回治療成績は同等であつたと考えられる。詳細に検討すれば治療開始後 3 カ月間は、むしろ PZA・INH 併用療法の方が、その速効性において SM・PAS 併用より勝つてゐるのではないかとさえ思われる。また副作用も初回治療のためか一般にいわれているより少ないようであつた。もちろんわれわれはこの少数例をもつて統計的な報告をするつもりはないが、初回治療にさいしてほとんど副作用のないものであれば、PZA・INH 併用療法というもの

とともに初回治療法として用いられてもよいのではないかと考えられる。

12. 結核の Pyrazinamide - INH 併用療法に関する研究 (第 13 報) 初回治療成績および副作用の対策

島本多喜雄・前沢秀憲・仙波義夫・大野興三・名島啓太郎・平敷安正 (東京医歯大臨床生理) 井上博夫 (杉並療)

(1) 研究目標：肺結核治療面における PZA・INH 療法の有用性はすでに昨年度の本学会総会において示されたが、本療法の主なる適応は SM, PAS 耐性患者の再治療に限られている。先にわれわれは治療効果の迅速かつ強力な点で初回治療例に対しても本療法は十分有用なことを発表したが、今回は Background factor の検討された初回治療例群について PZA・INH 療法と他種化学療法との比較を試みた。他方 PZA 療法時に過尿酸血症のみられることと関連して、尿酸排泄促進剤である Probenecid の間欠併用が関節痛その他の副作用に対していかなる影響を及ぼすかを追求した。(2) 研究方法：i) 既往に化学療法未施行の肺結核患者例 32 例に 4~12 カ月間 PZA・INH 療法を実施し、一般症状、胸部 X 線所見、喀痰中排菌の推移について観察し、諸種 Background factor を可及的に同じくした SM・PAS 療法群 79 例の成績と比較した。ii) 肺結核患者 34 例に 6~10 カ月に及んで PZA 1.5 g/日、INH 200 mg/日 を連日投与し、その 25 例には同時に Probenecid 1.5 g/日 週 3 日投与を併用し、一般臨床症状、血中尿酸値、黄疸指数、BSP 試験、CCF、TIT、塩化コバルト反応、血清中トランスアミナーゼ活性度 (SGO-T, SGP-T) の推移を観察した。(3) 研究結果：i) PZA・INH 併用による初回治療 32 例の内訳は次のごとくである。すなわち病竈の伸展は軽症 8 例、中等症 19 例、重症 5 例で中等症が 59% を占める。病型は IV 型 23 例、VI 型 3 例、VII 型 6 例でいわゆる浸潤型が多数である。20 例に空洞をみとめた。なお病竈の片側に限られるものが 20 例であつた。治療前の排菌陽性例は 20 例であり、その 14 例が中等症、13 例が IV 型、18 例が空洞を有し、病竈の片側のもの 10 例であつた。治療前に発熱 (15 例)、体重減少 (9 例)、食欲不振 (10 例)、咳嗽 (9 例)、喀痰 (14 例)、赤沈促進 (17 例)、をみた症例について一般症状に対する治効をみると、体重増加は 4 カ月以後、他の諸症状は 2 カ月以後ほとんど全例で好転をみた。一般 X 線所見の好転例は 2 カ月後 63%、4 カ月後 85%、空洞所見の好転例は 2 カ月後 50%、4 カ月後 85% といずれも治療期間の延長とともに増加し、また排菌陰転は 2 カ月後 63%、4 カ月後 88% と増加し、10 カ月以後は VII 型重症の 1 例を除いてはいずれも陰転し、再陽転例をみない。以上はわれわれの比較せる SM・PAS 併用例の治効をしのぐ成績であ

る。なお PZA・INH 療法後の肺切除例 5 例の病理組織学所見について観察したが、詳細は検討中である。ii) 対象とせる PZA 5g/日, INH 200mg/日 投与例 35 例中 Probenecid (以下 Pr と略) 非併用例中 2 例 (22%) で投与 1 ヶ月後より軽度の関節痛の発生をみたが、この成績は先にわれわれの肺結核 602 例の集計 (1.5g 投与例の 15.4%) とほぼ同様である。これに対して Pr 併用例で上記の期間中関節痛の発生は皆無であった。他方血中尿酸値は Pr 非併用例では 2 週以内に全例で平均 2.5 mg/dl の上昇をみたが、Pr 併用例では観察期間中、上昇が 2.5 mg/dl 以下の症例は 30%、2.6~4.5 mg/dl は 60%、他は 4.6 mg/dl 以上であり、大多数の症例では血中尿酸値が正常範囲を越えていたにもかかわらず、関節痛の発生をみながつたことが注目される。PZA・INH および Pr 併用療法中の諸種肝機能検査成績の推移は不変 19 例、一過性異常化 5 例 (すべて CCF のみ) であり、咯血、発熱をみた 1 例ではこれと平行して黄疸症状を呈し、中止後 4 週で正常化した。われわれは先に PZA・INH 療法中の SGO-T は正常範囲を越えるものは少ないが比較的高値を示すものの多いことを報告したが、Pr 併用中の 15 例の成績もこれとほぼ類似し、4 例で SGP-T 20 単位以上を示した。また SGO-T/SGP-T 比が、1.0 以上 7 例、1.0 以下 8 例であった。(総括: Background factor を吟味せる PZA・INH 併用 32 例の成績を SM・PAS 併用例 79 例の成績と比較し、PZA・INH 療法の治効発現の迅速かつ強力なことを示した。さらに本療法後肺切除を行える 5 例について病理学的検討を試みた。他方 PZA および INH と同時に Probenecid を間欠的に併用した 25 例の臨床成績を報告し、Probenecid 併用例では血中尿酸値上昇が十分に抑制されない症例にも関節痛の発現をみとめず、PZA・INH 療法の副作用防止に Probenecid が意義あることを示した。また肝機能の推移についても記したが、この面における Probenecid の影響に関してはさらに検討を要する。

13. 肺結核に対する PZA・INH の注入療法 徳川博武・山崎昭・中島弘之・原和美・大西英胤 (国病大蔵)

われわれは 50 例の肺結核患者に Metra 氏ゾンデを用い病巣に所属する肺葉気管支または区域気管支へ撰択的に注入した。注入剤は PZA 1.0g および INH 0.1g を Morjodol あるいは 10% グラチン溶液 10cc 中に加えた浮遊液とし、毎週 1 回の割で最高 36 回繞行している。患者は 19~46 才にわたり男子 44 名、女子 6 名である。目標は空洞、結核腫および撒布巣であるが、このうちとくに前 2 者の指頭大以上のものに対する効果を狙った。治療実験としては注入療法を単一に行い他の薬剤

内服や注射療法等の併用を避けるべきところであるが、実際面に却々そういう訳にはいかないのであつて、われわれの扱つた多くの例が SM・PAS 療法とか、さらにある例では PZA・INH の内服を添加している。したがつて本治療法の良否に関して判定することは困難も伴うが、またやむをえないところで結核性充実巣がそのほとんど 80% 以上は解剖学的には融解部を持つているものであるが、ある程度すなわち指頭大以上の大きさを持つていれば、これが治癒する経過中には軟化融解して空洞化するという一見増悪とみられる形をとる。そうしてこれに伴い病巣より多量に排泄される結核菌が培養陰性であればその場合撒布の危険はまずないとみられ、したがつて無害の排菌であつて、これは一般の非特異性化膿巣が十分に膿瘍化して排膿された後には容易に治癒へ向うことに比せられる。注入療法によつて抗結核剤に直接曝された空洞内では菌は無力化され前上と同様な状態ができていくわけで、以前に怖れられていた無処置空洞と趣きを異にしている。そして空洞は洞壁の炎症が去れば周囲に引張られていない限り収縮し遂に癥痕化する。また周囲から索引されていけば収縮できないかわりに洞壁内面に上皮が張られいわゆる開放性治癒となる。その上膨脹が加われれば肺気腫性嚢胞となる。こういった見方で線写真の充実乾酪巣が空洞化し、あるいは空洞透亮が増大してもそれのみでただちに病巣の悪化なりと規定せずに要は頻回の検痰により排菌が全く陰性化すれば開放性治癒として臨床的に判定しうる。なお空洞陰影の消失、癥痕化はまたもちろん治癒として取上げたのである。本治験例 50 例中治療効果ありと認められたものは略治を含めて 23 例であつて、それらは総て空洞例であつた。そうして著効は 10 例で 8 例が癥痕化し、2 例が開放性治癒となつた。ただしこの中には充実乾酪巣の一部軟化を伴つているものも空洞中に組み入れて取扱われている。造影剤添加注入の所見でみると常識的であるが注入療法には注入剤が内部へ入りうる空洞であることが先決条件である。目標病巣が新鮮であるか陳旧性であるかについては有効 23 例中 13 例は推定病巣年齢が 1 年前後であり、したがつて病巣の若いほど好都合である。ついで有効例患者の年齢は平均 30 才で、また著効例 10 名は平均 25 才であつた。なお PZA・INH に対し排菌菌が感受性を保つていることがもちろん必要であつて、これに反し耐性菌保有者の 1 例では対例撒布さえみられた。また有効例中 12 名が PZA・INH 内服併用者であつた。すなわち内服の併用は全有効例の半数を占め注入に対し援助作用を示している。治癒への道程は有効例でみるとまず排菌の増加に始まる。頻回検痰してみると排菌量が 2~3 週の間は蛍光顕微鏡検査で G 2~5 号程度に増加し、後次第に減少して 6 週ないし最高 10 週中に陰性化した。また培養成績は初期より陰性

化する。それとともにX線写真にみられた空洞陰影は次第に壁が薄く、かつ縮小して癩痕化に向うか、または肺気腫囊胞様に変つて行く。前者の場合が21例、後者の場合が2例みられた。すなわち大多数が癩痕収縮の経路をとつた。これら注入療法の施行回数は2~36回で平均18回であった。その間、著効例にとくに頻回続行したわけではない。なお注入療法の継続の途次、小咯血が3例あり、それらは1~3週続いた。いずれも成形術後の大遺残空洞の例であった。この他に血痰例が5例あつたがこの方には注入を続行して支障をみなかった。PZA・INHの注入療法は両剤の内服治療に比し勝っている。しかしさらに内服をも加えた注入内服併用法とするとき、単なる内服治療より格段の差があると思う。結論：(1) 500例の結核患者の空洞性病巣に対しPZA・INHの注入療法を行い23例に有効、10例に著効をみた。(2) 注入剤の入り易い開放性空洞であること、患者年齢の若いこと、病巣年齢の若いこと等が本療法を有効ならしめる条件であつて同時にこれはまた注入療法の目標病巣に対する適応症である。(3) 目標病巣である空洞は大多数が癩痕化より消失へ向う治療経路を辿り、少数例に開放性治癒をみた。

〔追加〕 久崎章 (久崎診療所)

PZA・INHの注入療法については私もその臨床成果をみていところであつて乾酪巣といわず繊維化時には石灰化巣においても融解浄化作用が強い。その作用はSM・PAS・INHのそれに比較して格段的に良好といえる。これに伴い喀痰中の排菌状況も格段的で週1回PZA 1.0g INH 0.1~0.2gを油剤に混和し注入しているが、注入第3週頃より変化現われ排菌量も著明となり第10週頃より格段的に減少しついで陰性化するようである。なお再発可能と思われる径1cm以上の陰影も本療法によれば手術を回避しうるまでに縮小消失する場面があることを報告する。副作用として注入時一過性に鼻または耳に走る異様感を訴える場合があつてこれはSM・PAS・INHの注入時にない特長である。また血痰、関節痛も認められた。尿中ウロピリン、ウロピリンノーゲンの検出もみられるが本療法に特有とは即断しかねる。Probenecidの経験はない。

14. 肺結核のPZA-INH併用療法ことに本療法後切除を行つた症例の検討 貝田勝美・杉山浩太郎(九大結研) 瀬川二郎(国療福岡) 横溝公明(国療屋形原病) 森万寿夫(九電病) 佐々木寅雄(福岡県立嘉穂療) 池田弘(国療殖生)

研究目的：PZA-INH併用療法についての発表は多いが、われわれは本療法がMcDermottらのいうごとくeradivative typeではないとしても、他の化学療法との相違がどこにあるかについて、ことに本療法後切除を行つた症例を主として検討した。研究方法：化学療

法剤臨床試験の一般的方法に準ずるが、喀痰中結核菌の検索は塗抹培養とも治療開始前、および治療中各週1回、耐性検査は治療前、および治療中各月1回行い、切除後病巣部より塗抹および培養を行つた。切除病巣は肉眼的および組織学的検索を行つた。結果：治療の対象となつた症例の病型は岡-Rehberg分類のIV型15、VII型16、VIB型2でほとんど全例が空洞を有する中等症ないし重症結核であつた。約4ヵ月後のX線写真の判定結果は、本療法開始前のINH耐性の有無によつて好転の率に差がみられるが、全体として好転は約40%にみられた。空洞の閉鎖は、やはりINH耐性なしの方に閉鎖縮小が多く、耐性ありの方が不変例が多い。しかし全体として空洞の閉鎖率は15%程度にすぎない。これに反して喀痰中結核菌は塗抹では約70%、培養で約60%陰性化した。上記症例中15例において切除術を行い病巣部を検査した。15例中13例は治療開始前にX線写真に空洞がみられた例であつた。この13例中3例は治療中にX線上空洞は濃縮した。切除肺においても同様に濃縮空洞がみられた。13例中残りの10例には治療中相変わらず空洞がみられたが、そのうち6例は治療中に喀痰中の結核菌は陰性化した。切除肺を検査するとこの6例中4例にいわゆる浄化空洞がみられた。これら切除空洞例のPZA-INH治療前のINH耐性をみると、菌が陰性化し、かつその過半数に空洞浄化がみられた6例はINH感受性であつたが、菌が相変わらず陽性で切除肺にも定型的な結核性空洞が残つていた4例は治療前からINH耐性であつた。上記の4例の浄化した空洞壁からは塗抹、培養ともに結核菌を証明しえなかつたことはもちろん組織学的にもほぼ浄化したものと考えられた。結論：以上の所見から、長期化学療法、ことにINH使用例にときどきみられた治療効果、ことに空洞浄化として結果してくるごとき効果はPZAとINHを併用することによつてさらに高度に発揮されるものであらうと推測された。

15. 各種PAS剤およびPZAの血中抗菌作用ならびに体外培養組織に対する影響について 前原義雄・成瀬昇・今田数幸・早川保男・川瀬好生・河合隆之・牧野勝雄・伊丹正司(国療三重)

われわれは抗結核剤を授与した場合の生体内機序のうち、とくに薬剤の血中抗菌作用と血中有効濃度との関係および薬剤による生体組織に対する影響を検討した。実験方法：1) 血中抗菌作用測定はSlide Cell Culture(SCC)を用い、薬剤添加血液で行つたin vitroのSCCと薬剤授与後血液で行つたin vivoの意味のSCCと2つのSCCを行つた。実施方法はH₃₇Rv株の単個菌浮遊液0.05cc、薬剤各濃度液0.05ccを加え、これに肘静脈から採血した全血0.40ccを加え10日間培養後に染色、今村氏の規準によつて判定した。2)

血中濃度測定は PAS は Way 氏変法, PZA はニトロプルシッドナトリウム法で発色, それぞれの吸光度を用いて光電分光光度計で測定した。3) 組織培養法, カバーグラス法で鶏胎児心臓の Fibroblasten に対する薬剤添加による影響をみ, 比較成長価で発育の程度を示した。なお血中有効濃度を検討する場合は, SCC と薬剤濃度定量を同じ血液で行う。今回は PZA を中心としての成績を述べ, PAS の項目については簡単に述べる。実験成績: 1) PZA 0.5 g および 1.0 g 単回投与時の血中濃度 (各 3 例平均) は投与後 2~4 時間で最高値, PZA 17.1 γ/cc , 23.5 γ/cc , Pyrazinoic Acid 13.4 γ/cc , 16.2 γ/cc に達し, 8 時間後でも PZA 3.5 γ/cc , 9.1 γ/cc , Pyrazinoic Acid 2.1 γ/cc , 5.9 γ/cc あり, 12 時間後は PZA 0.8 γ/cc , 4.9 γ/cc であるが Pyrazinoic Acid は認めない。この場合の血中抗菌力を検討すると単独投与のものでは完全阻止作用を認めにくいだが, 投与前に比較するとやや発育抑制しているものがあつた。2) 各種 PAS 剤投与後の血中濃度 (各 5 例平均) は最高濃度に達する時間 PAS-Na 1 時間, PAS-Ca 1~2 時間, Al-PAS-Ca 4 時間であり, 最高濃度値は遊離 PAS では PAS-Na 118 γ/cc , PAS-Ca 55 γ/cc , Al-PAS-Ca 51 γ/cc , 総 PAS では PAS-Na 130 γ/cc , PAS-Ca 63 γ/cc , Al-PAS-Ca 55 γ/cc であつた。血中抗菌作用は血中濃度の持続に一致して, Al-PAS-Ca 4 時間まで, PAS-Ca 2 時間または 4 時間, PAS-Na 2 時間まで完全阻止作用を認めた。PAS は投与後血中濃度 20 γ/cc 以上あつたものは SCC でも血中抗菌作用を認める。3) PZA と他剤 (SM, PAS, INH) を併用した場合の血中抗菌力は PZA 0.5 g + SM 1.0 g 筋注では 4 時間または 8 時間まで完全阻止力あり, SM 1.0 g 単独筋注の場合と変わりなく, PZA 0.5 g + Al-PAS-Ca 4.0 g 内服後は 4 時間まで抗菌力があり, Al-PAS-Ca 4.0 g 単独でも 4 時間まで抗菌力があるので大差がない。しかし PZA 0.5 g + INH 0.1 g 併用内服投与時は 4 時間または 8 時間まで完全阻止作用を認め, INH 単独の場合は 2 時間または 4 時間まで抗菌作用があるので, 併用時の方が完全阻止作用時間を延長する。4) PZA 1 日 2 g 3 回分服による血中濃度は大体 14 時間までは 10 γ/cc 以上の濃度を認め, また次回内服時には血中濃度が低くなつている。この場合の血中抗菌力も単独では完全阻止作用は認めにくいだが, 単回投与のものと比較するとやや菌の発育が抑制されている。PZA 1 日 2 g 分 3 に SM 1 g 筋注を併用したものでは 14 時間まで完全阻止作用あり, PZA 1 日 2 g 分 3 に INH 0.3 g 分 3 を併用したものでは 24 時間まで完全抗菌作用があり, 投与後の SCC では PZA は INH と連続併用すればきわめて十分な抗菌作

用を示している。5) 抗結核剤を添加した in vitro の SCC による最小阻止濃度は PZA 1,000 γ/cc , INH 0.1 γ/cc , SM 10 γ/cc , PAS 5 γ/cc であつた。次に前の成績から PZA 0.5 g 投与時 8 時間後でも 5 γ/cc 前後の血中濃度を認めるので, INH, SM, PAS の各濃度液に PZA 5 γ/cc を含有させ併用効果をみると, INH 0.05 γ/cc , SM 5 γ/cc , PAS 5 γ/cc であつて, INH, SM の抗菌力を増強するが, PAS の抗菌力は増強しえない。つきに抗結核剤の非阻止濃度すなわち INH 0.05 γ/cc , SM 1 γ/cc , PAS 1 γ/cc に PZA を併用すれば, INH では PZA 5 γ/cc , SM では PZA 100 γ/cc , PAS では PZA 500 γ/cc で阻止作用を認める。この点から PZA は各薬剤の抗菌作用を併用添加によつて増強するが, とくに INH は体内にて認める PZA 濃度 (5 γ/cc) で増強されるが, SM, PAS ではそれよりも高濃度 (100 γ/cc , 500 γ/cc) でなければ増強されない。ゆえに人体投与では INH との併用がもつとも抗菌作用を増強することを示している。6) 結核菌 H₃₇Rv 株発育阻止濃度は薬剤添加血液の SCC では PZA 1,000 γ/cc , PAS 5 γ/cc で, 薬剤投与後血液の SCC では PZA 単独では血中濃度の範囲では阻止力を認めにくく, PAS では 20 γ/cc 以上で阻止力を認める。7) 鶏胎児心臓の Fibroblasten に対する PZA の影響は内服によつて血中に認める濃度では対照と大差なく, 1,000 γ/cc 以上になれば発育を抑制している。PAS-Na の影響をみると PAS も内服で認める濃度の範囲では 1 γ/cc では対照よりよく生え, 10 γ ~100 γ/cc でも対照と大差がない。1,000 γ/cc 以上になれば組織の発育を抑制する。

〔シンボジアム (3) への追加〕 PZA, INH, Sulfisoxazol (SIX) 3 者併用の臨床成績 沼田至・横田英夫・向山弘茂・吉田清一・岡庭弘 (国療東京) 荒木重清 (有仁堂病)

総て過去における化学療法失敗例で, 多くは重症型に属する肺結核患者に PZA (1.5 g 1 日 1 回), INH (0.15 g 1 日 1 回) および SIX (3 g 1 日 3 回分投与) の 3 者併用を行い, 治療 4 カ月以上に達した 19 例の成績は, 菌培養陰性化 16 例中 12 例 (75%), \vee 線著明改善 11 例 (58%), 空洞消失ないし縮小 12 例中 8 例 (67%) であつて, これは 1 例を除き他の全例が過去に INH を使用していることを考慮すれば, PZA, INH 2 者併用にくらべてかなり優越した成績と考えられる。また副作用の点についても, SIX による発疹が 2 例にみられた以外は, 肝障害, 喀血, 関節痛等一般に PZA, INH 2 者併用より低率であつたことが注目される。以上により PZA, INH, SIX 3 者併用は SM, PAS はむろん INH にも耐性を有するが

ごとき難治結核症の治療法として期待すべきものであると考える。

〔座長報告〕 座長 内藤益一

まず基礎的研究として、市川氏は山村氏の方法によつて作つた家兎の肺の空洞を対象とした治療実験で PZA 単独でも per kg 500 mg を 1 日投与量とすれば幾分の効果が認められるが、INAH 12.5 mg per kg と併用しても明らかな併用効果は認められなかつたと報告された。早川氏は人体に薬剤を投与した後時間的に採取した血液による SCC 法の実験により、PZA と INAH との間に併用効果のあることを承認された。小田、大島、前沢各氏の 3 報告は奇しくも全部一致して、化学療法初回肺結核患者を対象を選び、一般に慣行されている併用療法その他とその効果を比較されたものであつた。その結果、小田氏は PZA・INAH 法は SM・INAH・PAS 3 者併用法ならびに INAH 単独大量投与法にくらべて速く効果が現われると述べられ、大島氏は 3 者併用、2 者併用に遜色なしといわれ、前沢氏は SM・PAS 法よりも治効発現が迅速かつ強力であつたとされている。なお大島氏は初回化学療法であつたためか、あんがい副作用が少なかつたことを強調され、前島氏は関節痛の発現予防に Probenecid が有効であつたと述べられた。徳川氏は Metra のチューブを用いて PZA・

INAH を経気道性、選択的に注入して、主として空洞を対象として、44 例中 20 例に有効で、うち 10 例に著効をみたと報告された。杉山氏は主として切除肺所見を中心として述べられ、他の化学療法に比較してかなり高率に浄化空洞を発見されている。沼田氏の追加は PZA・INAH・Sulfisoxazole 3 者併用の臨床成績であり、相当の好成績をおさめられている。最後に座長から提出した 3 つの質問についての意見を附加する。第 1 に、PZA の併用により INAH の耐性が遅延するかどうかという問題については、一部の方に遅延するように思うとの意見があつた。第 2 に、INAH 耐性発現後も INAH・PZA 併用を試みる意義があるかとの質問についてはほとんどなしという意見と全然なしともいぬという意見があつたが、いずれも INAH 未使用者に対する本法の効果がとくに大きいという点では意見が一致していた。第 3 に INAH・PZA 法と SM・PAS 法とを計画的に引続いて行う場合にいずれを先にした方がよいかとの質問に対しては、一部に INAH・PZA 法を先行した方がよいのではないかとの意見があつた。座長自身の方の海狸副眼部結核症を対象とした実験でも INAH・PZA 法を先行させた方が比較的有効であつたことを追加した。

シンポジウム (4) 結核症に対する副腎皮質ホルモンの応用

16. 下垂体副腎系と結核症 (第 1 報) 天竺鼠の実験的結核症に対する Prednisolone と SM の併用効果について 高橋智広・足立達・小川辰次・片桐鎮夫・島田英彦・岡井隆 (北研附属病)

(1) 研究目的: 従来行われた Cortisone と SM の併用実験成績は結核症の悪化をまねくというものと然らずとするもののがあつて、そのいずれとも判定できない。われわれは鉱質ホルモン作用のきわめて少ないといわれる Prednisolone を使い、その結核症に対する影響いかに動物実験によつて検討した。(2) 実験方法: 第 I 実験。天竺鼠の実験的結核症に対する Prednisolone の影響をみるために (a) Römer 反応陰性の 400 g 前後の天竺鼠 70 匹を使い、(b) $H_{37}Rv$ 0.1 mg を右腹壁皮下に接種し、(c) 感染 1 週後から Pred. 0.2mg (10 匹) Pred. 2.0mg (10 匹) を 4 週間投与 (I-I 群)、(d) 感染 3 週後から Pred. 0.2mg (10 匹) Pred. 2.0mg、

(10 匹) を 4 週間投与 (I-II 群)、(e) I-I 群の対照 (15 匹) I-II 群の対照 (15 匹)、(f) 感染後、毎週体重、接種局所ならびにその所属リンパ腺所見を検査し、感染第 3、5、7 週目にツベルクリン反応を検査した。(g) 剖検時に肝、脾、肺、接種局所の所属リンパ腺巢の臓器内結核菌培養を行つた。第 II 実験。Prednisolone と SM 併用による結核症に対する影響をみるための実験は、(a) Römer 反応陰性の 300 g 前後の天竺鼠を使い、(b) $H_{37}Rv$ 0.1 mg で感染させ、(c) 感染 3 週後から、Pred. 0.2mg (10 匹)、SM 2.0mg (10 匹)、Pred. 0.2mg + SM 2.0mg 併用 (10 匹) を第 I 実験よりも長期 (9 週) 投与した。(d) 対照 (結核群) (10 匹)、(e) 同時に Römer 反応陰性の天竺鼠 (非結核群) に Pred. 0.2mg (5 匹) 無処置 (5 匹)、(f) 感染後の経過観察方式は第 I 実験と同様に行つた。(g) 剖検時に第 I 実験同様の臓器培養を行いまた副腎の培養

を試みた。成績：(1) 第 I～第 II 実験を通じて、体重増加曲線ツベルクリン反応出現強度の推移、局所ならびに所属リンパ腺病変について各群の間に大差は認められない。(2) 第 I 実験で Pred. を 2.0mg 4 週使った群では結核結節が限局される傾向があり、分画 (demarcation) が明らかであり、結核結節中心部の変化あるいは壊死が対照に比してわずかしかみられなかつた。この傾向は感染後 3 週から Pred. 2.0mg を投与した群でもつとも明らかであつた。組織反応は Pred. 群ならびに対照群ともに繁殖性であつた。(3) 第 II 実験で Pred. 0.2mg 9 週使用群では第 I 実験の所見と異なり、結核結節が限局される傾向が少なく、細胞浸潤の型で拡がって行く傾向がみられた。SM 群は従来報告されている所見と同様に類上皮細胞は萎縮し結節内に小円形細胞浸潤が侵入している。類上皮細胞が消失して行く像もみられる。SM-Pred. 併用群では SM の作用が強く現われていて、Pred. の作用があまりでない。結論：われわれの行つた実験からは次のような結論となる。(1) 天竺鼠の実験的結核症に感染後 3 週目から Prednisolone 1 日 2.0 mg 4 週間投与したものでは結核性病変が限局される傾向があり、変性あるいは壊死に陥る傾向が少なかつた。(2) 感染後 3 週目から Prednisolone 1 日 0.2mg, 9 週間投与したものでは結核性病変が限局される傾向が少なかつた。SM (2.0mg) Pred. (0.2mg) 併用群では SM の作用がより強く現われていた。(3) したがって Pred. 大量 (2.0mg) 毎日投与でも 4 週間では結核病変が限局される傾向であつたが、Pred. 少量 (0.2mg) 毎日投与でも 9 週間使用した場合は結核性病変が限局される傾向が少なく、細胞浸潤の型で拡がって行く傾向がみられた。SM-Pred. 併用群では結核性病変の悪化はみられなかつた。

17. 結核症に対するコルチコステロイドの影響に関する研究 青木正和・平沢佐佐吉・古久保文造・高瀬昭・今村昌耕 (結核予防会結研)

研究目標：結核症に対するコルチコステロイドの併用療法は、最近にわかに注目をひいてきている。しかし、意見の一致をみられぬ点も多いので、肋膜炎および慢性肺結核症に対するホルモン併用療法の成績を報告するとともに、切除材料、剖検材料および動物実験による病理学的検査を主として、結核症に対するコルチコステロイドの影響について検討を試みた。研究方法および成績：I. 臨床成績。肋膜炎 6 例、慢性肺結核症 37 例 (50 病巣) に対して Prednisolone 併用療法を行つた。Prednisolone 使用量は 15mg 1 週、10mg 2 週、5 mg 1 週 の計 280mg 4 週を標準治療量とし、症例により多少の増減を行つた。化学療法は INAH 毎日法を含む 2 者以上の併用を行い、3 者併用を行つたものもつとも多い。肋膜炎では全例で併用開始日より解熱をみ、気分好

転、食思改善など臨床効果は著明であつた。滲出の阻止作用、Fibrin 量の増加阻止作用も強く、Fibrin 含有量の少ない滲出液をみる例ではほとんど完全に肝臓形成を防止することができた。慢性肺結核症に対する併用療法は、とくに乾酪物質の融解排除に注目して行つた。いずれも比較的安定した病型で発熱などの臨床症状はない例であつたが、併用療法の効果は、その前後の断層写真の比較により行つた。化学療法で動きのなくなつた濃縮空洞、結核腫型空洞および乾酪巣計 17 例ではほとんどみるべき効果はなく、化学療法で改善途上の濃縮空洞、結核腫型空洞、硬化性空洞、浸潤巣計 33 例でも、新しい浸潤巣を除いては、とくに良効をえたとはいいいく。これらの症例のうちには、併用により乾酪物質の排除をみた例も 11 例 (22%) にみられたが、化学療法単独でもみられることであり、われわれの用いた量を使う限り、とくに Prednisolone が乾酪物質の融解排除を促進しているとは考えにくいようである。併用後 1 日ないし 1 月後に切除術を行つた症例 8 例について、その病理組織学的所見の検索も行つたが、乾酪物質の融解を示すような所見はえられなかつた。新しい吸引性肺炎を起し、2 週間の併用療法後死亡した 1 剖検例で、液性および細胞性滲出の減弱、脾臓における濾胞の萎縮などを認めた他には、切除、剖検両材料でとくに Prednisolone による所見と考えられる像は見出されなかつた。なお併用療法により悪化をみた例はなく、また、重大な副作用をみた例もなかつた。II. 動物実験。モルモット 50 頭、マウス 50 匹および家兎 12 羽を用いて実験を行つた。マウスでは H₃₇Rv 0.01mg を静脈内に接種し、1 群では接種前日より、他群では感染第 6 週より Cortisone acetate (以下 CR) 0.2~0.1mg 投与を毎日行い、3 日、1 週、3 週、5 週と経時的に剖検した。モルモットでは H₃₇Rv 0.01mg を皮下に接種し、1 群では 3 週放置、他群では 6 週放置の後 Prednisolone 0.5 mg の投与を行い、またこれと SM 10 mg との併用を行つた。家兎では Ravenel 株 0.01mg 静注後ただちに CR 10mg 投与をはじめ、SM との併用実験は感染後 3 週放置の後に行つた。CR 投与期間は各実験とも 3~5 週で剖検日まで行つた。この実験に用いた CR 量は、各動物ともプロキロ約 5mg で、ほぼ同量用いたが、肉眼的にはモルモットでは影響がみられず、マウスおよび家兎では著しい悪化をみた。この動物の種による CR に対する感受性の差は興味あることで、実験的結核症に対する影響の成績の不一致をもたらず一因となつていられる。CR の影響が著明にみられた家兎およびマウスを中心に、その特徴をあげると次のごとくである。①細胞反応の減弱。時間的にみると結核結節の出現は遅く、しかも、その形成は貧弱で、細胞反応の減弱は小円細胞、類上皮細胞、多核白血球などすべての細胞に起つ

ているごとくである。②線維形成の減弱。マウスでは対照でも形成をみないため明らかでないが、家兎およびモルモットでは格子線維および膠原線維の形成は対照に比しやや劣つた。③菌の著明増殖。しかも、菌の限局化は悪く、細胞反応がきわめて少ない部分にも結核菌が見出されることがしばしばであった。以上、結核結節に対する影響の他に、副腎皮質の萎縮、肝細胞の脂肪沈着と細胞索の乱れ、リンパ組織の萎縮など特異な所見をみた。リンパ組織の萎縮は、結核症に対する著明な影響をみないモルモットではみられず、家兎およびマウスでは早期に、しかも強く起つていることは注目される。CR と SM との併用では、悪化を防げるのみならず、肉眼的、組織学的にむしろ SM 単独群より良い成績を示した。この所見は CR 単独投与時にみられた細胞反応の減弱が、遺残病巣を少なくしているものと考えられる。しかし、組織学的改善にもかかわらず、菌の定量培養成績では併用群に菌が多かつたことは注意すべきであり、CR 併用時ならびに併用後も、化学療法は十分に用いる必要があると考える。

18. 結核症に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響

徳久梯次郎・宇佐美ヨシ子 (国療清瀬病)

I. 研究目標: われわれは結核症に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響につき研究せんとし、下記のごとき基礎、ならびに臨床的実験を行った。II. 研究方法、ならびに研究結果: 1) 実験結核症に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響。強毒人型菌清 H₁ 株の菌浮遊液をマウスの尾静脈に注入し、マウスを対照群、Prednisone 投与群、ACTH 投与群、Prednisone, INH 併用群、ACTH, INH 併用群、INH 投与群、Prednisone, PAS 併用群、ACTH, PAS 併用群、PAS 投与群にわけ、それぞれ INH 5mg/kg, PAS 200mg/kg, Prednisone 4/5 mg/kg, ACTH 1/2 mg/kg を翌日より注射し、3 週間、6 週間後に解剖し、肺、肝を型のごとく定量培養し、その集落発生数より効果を比較した。その成績は Prednisone 投与群、ACTH 投与群では対照群に比し菌増殖がみられるが、これに INH を併用すると INH 単独投与群とほとんど同程度の著明なる菌増殖の抑制が認められるに反し、PAS 併用群では Prednisone, ACTH 投与による菌増殖をほとんど抑制しえないことを知つた。2) 結核症に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響。(1) 肺結核症に対する補充療法としての副腎皮質ホルモンの効果。(a) 肺活量減少者の副腎皮質機能。われわれは先に病理細菌学的重症肺結核症において、副腎皮質機能低下をみる事が多く、抗結核剤投与により病状の改善をみる症例では、その機能低下が回復することを報告したが、今回は虚脱療法により肺結核そのものに軽快したが、肺活量減少により心肺機能低下を示す症例の副腎皮質機能を尿中 Chemocorticoid

の測定 (中尾, 相沢法)。流血中好酸球に対する ACTH 25mg 注射による Thorn test の成績より検討した。その成績では 実測肺活量 600~1,300 cc でいずれも予測肺活量 (船津氏ノモグラム計算) の 20~40% を示す例では、16 例中 7 例に副腎皮質機能の低下を認め、実測肺活量が予測肺活量の 50~80% を示す例では、16 例中 3 例に副腎皮質機能低下を示す所見がえられた。(b) 重症肺結核症に対する Prednisolone 少量連続投与の効果。NTA の分類により重症とみられる肺結核症 6 名に対し Prednisolone 1 日 5mg を原則として 1 カ月間投与したが、体力増強感は 6 例中 5 例、微熱に対する下熱効果は 4 例中 2 例、喀痰量減少は 6 例中 4 例、食欲増加は 6 例中 3 例に認められ、その他盗汗、頭痛の症状を訴えた各 1 例では、いずれもこの症状が軽快した。(2) 結核症に対する副腎皮質ホルモンの薬理的用量の投与の効果。(a) 結核症発熱に対する Prednisolone の下熱効果。抗結核剤に耐性を有しない症例では、Prednisolone 20~15 mg を抗結核剤と併用投与すれば、抗結核剤単独投与に比し、速やかなる下熱効果が認められ、Prednisolone の投与量を減量しても再び発熱をみないが、抗結核剤に耐性を有し、中等度以上の発熱を示す最重症例では、一時的な下熱効果が認められても、Prednisolone 投与量を減量すると発熱がみられ、また Prednisolone 10 mg 投与により稽留熱が弛張熱にかわり、最高体温が Prednisolone 投与前より上昇する症例が認められた。(b) 肺結核症に対する Prednisolone 療法。肺結核症 10 例に対し Prednisolone 20mg/1日投与よりはじめ、維持量を 10~5mg/1日となし、原則として 1 カ月間、Prednisolone 計 300~400 mg を抗結核剤と併用投与したが、これの効果として滲出性病巣に対しては、その陰影の速やかなる消退が認められ、乾酪性病巣に対しては、その軟化融解の促進される傾向が認められたが、陳旧性病巣に対しては、われわれの Prednisolone 投与方式、投与期間では、とくに影響が認められなかつた。3) PAS アレルギー脱感作に対する副腎皮質ホルモンの効果。PAS アレルギーの症状を呈する 3 例の肺結核症に PAS アレルギーの脱感作療法とともに、Prednisolone をはじめ 20mg/1日 より投与し、PAS 投与量を増加させるとともに、Prednisolone 投与量を減量させて、PAS アレルギー脱感作に対する効果をみたが、3 例とも脱感作に成功し、その期間を短縮した。1 例では脱感作療法開始 8 日目より PAS 10g を内服しようようになり、11 日目より Prednisolone 投与を中止しても、アレルギー症状の再現をみなかつた。4) 副作用。以上の症例中、Prednisolone 投与により結核症の悪化を示した症例はなく、また Prednisolone 投与中止の必要を認めさせる副作用を示す症例もみられなかつた。III. 結論: 以上のごとく、われわれは Gluco-

corticoid を結核症に対し多面的に臨床応用しうることを知り、Prednisolone を用いた場合にはほとんど特記すべき副作用の出現しないことを知った。

19. 結核性疾患に対する下垂体副腎皮質系ホルモンおよび成長ホルモン療法——とくにその作用機序について 今泉真澄・横田英夫・江波戸俊彌・漆崎一朗・米田良蔵・吉田清一・向山弘茂 (国療東京)

〔研究目標〕 われわれは結核性疾患に対する下垂体副腎皮質系ホルモン、成長ホルモンの臨床効果、適応につき検討するとともに、使用前後の諸検査とくに副腎皮質機能、ツ反応、蛋白質代謝、切除肺病理検査所見等を通じて、結核症における本療法の意義を明らかにしようとした。〔研究方法 A. および結果〕 下垂体副腎皮質系ホルモン：肋膜炎15例、膿胸 5 例、肺結核症 28 例 (化学剤に対する反応不良 10、薬剤未使用 6、被包乾酪巣結核腫 6、シュープ再燃 3、喀血呼吸困難 2)、気管支結核 2 例、手術後熱発胸水貯留 15 例、切除後吸引高度呼吸困難 3 例、上葉切除直後使用 5 例、薬剤アレルギー 1 例計 74 例に、2 例の Cortisone 使用を除き全例 Prednisolone (以下 P) と抗結核剤を併用使用した。P 使用量：肺結核症の 11 例に 10mg 毎日 1 週、以後 5mg 毎日 3 週計 4 週経口使用したが、他の例では 30~20 mg 数日、以後維持量として毎日 10mg 計 3~4 週間使用し、肋膜炎、手術後例では使用期間を 10 日前後に短縮した。また肋膜炎の 8 例に P の胸腔内使用を行った。(1回 25mg 数回) 併用化学剤は SM, INH, PAS 3 者併用を一般に行い、耐性例では Viomycin, Sulfisoxazole 等も併用した。臨床効果：全例に一般状態の急激な改善を認め、有熱の 40 例では大多数例が使用当日中に平熱化した。肋膜炎では急性例で滲出液消退が促進され、対照に比して肋膜炎癒着が著明に抑制された。膿胸例ではレ線的改善は少ないが、一般状態改善し手術への移行が容易となり、また併発気管支瘻のため高度呼吸困難の例では救命的であつた。肺結核症においても化学療法に対する反応不良で中毒症状高度の例で臨床効果が優れており、レ線上滲出性病巣の消退を促進する。空洞も非硬化性のもので改善をみたが、効果は著明ではなかつた。結核腫は一般に不変であつたが、1 例巨大な乾酪巣の軟化融解を認めた。喀血喘息合併の 1 例にも著効を得た。手術後熱発持続し滲出液多量の例に対する効果は良好で、一般状態を速やかに改善、滲出液も抑制される。ただし血胸には無効であつた。上葉切除直後 10 日 P 使用 5 例を対照例と比較すると、滲出液形成を抑制し肺再膨張が優れていた。また術後吸引呼吸困難の例でも呼吸困難を寛解救命的な例があつた。治療前 ACTH-GEL 試験成績で予備能の低下した例、尿 Corticoid 排泄の低下した例の方が P の治療効果は一般に大であつた。治療前後 ACTH 試験成績を比較すると治

療後予備能の低下が認められ、治療間尿 17-Ks は漸減する。この成績から 1 カ月以上にわたり治療する場合には途中で ACTH を併わせ使用することが適当であろう。ツ反応は使用間減弱する者が多く、治療前ツ反 ± ~ + の例に比して ++ ~ +++ の例の方が臨床効果が優れていた。ツ反応と Cantharisin 発泡度の消長は必ずしも平行しないが、後者も治療により一般に減弱する。貪食球機能も治療により減弱する者が多いが、臨床効果との関連を見出しにくかつた。血清総蛋白量は治療によりやや低下するが、A/G は一般に増加する。切除肺病理所見：治療直後切除の 4 例、治療 1 カ月後喀血死亡例について検査した成績では、病巣周辺の淋巴球浸潤がはなはだ少なく、病巣内に毛細管形成が著しく、組織球性反応が著しく正面におし出されておられ、病巣内および周囲の線維形成が弱くとくに膠原化が弱いこと等が特異な所見であつた。なお重篤な副作用は経験しなかつたが、80 日間使用した 1 例に中止時急性副腎不全症状が認められた。B. 成長ホルモン (STH) : Antuitrin Growth (Park-Davis) を 4 例に SM, INH, PAS と併用使用した。2 例は 100 ラッチ単位毎日 10 日間、2 例は 50 ラッチ単位毎日 20 日間使用。対象は全例既往の化学療法により線維乾酪型となつた有空洞例で、一般状態安定、平温で血沈も正常であつたが、STH 使用により 1 例に中等熱出現 (下熱剤に反応)、1 例に当初微熱をみ、この 2 例で体重減少、全例血沈中等度促進、ツ反軽度増強、尿 Corticoid 軽度増加し、糖同化機能の減退を認めた。X 線所見は全例ほとんど不変。STH 終了直後に 4 例とも肺切除を行ったが、病理所見で病巣周囲の淋巴球浸潤が強く、血管壁の肥厚、毛細血管その他の拡張傾向および充血が目立ち、主病巣周辺肺胞の滲出性変化としての浮腫時に出血を認め、要するに炎症促進作用のあらわれと理解された。結合織の増生がとくに著しいとは思われなかつた。〔結論〕 副腎皮質ホルモンは結核化学療法の効果を増大させる有力な補助剤と考えられ、その作用機序としてホルモンの抗炎症作用とともに、皮質予備能不全の補償療法としても意味づけられ、またホルモンの抗アレルギー作用として理解される面もある。一方成長ホルモンはその病理所見で炎症促進像が著しく、われわれの使用した範囲では臨床効果に乏しかつたが、さらに検討に値すると考える。

20. コーチゾン系薬剤の結核症への応用 小田稔・近藤忠七・藤原靖生 (国療佐賀)

演者の 1 人近藤は第 9 回日本結核病学会九州地方会でコーチゾンの大量投与は結核症を悪化させるが少量投与は悪化させることなく、ことに SM 併用群は対照に比較し良結果をうることを報告し、また重症者の 22.5% は副腎皮質機能が低下し、ことに長期高熱患者はほとんど機能が低下している成績を得た。このような患者に適当

量の副腎皮質ホルモンを投与することは補足療法としての妥当性が予測される。一方コーチゾンの消炎作用による諸症状の改善は患者の抵抗力をたかめ、原因疾患に対する補助療法となりうる可能性が予測される。われわれは以上2つの予測から主として重症肺結核にコーチゾン系薬剤を使用し臨床観察を行った。治療対象ならびに治療方法：国療佐賀の入所患者 21 例で大半が重症で既往に大量の抗結核剤を使用しなお頑固な発熱が持続している例で、その内訳は滲出性肋膜炎 1、肺結核 11、結核性髄膜炎 3、術後滲出液貯留 1(2)、いわゆる膠原病の範疇に属する症例 5 である。また肋膜炎を除く 20 例の病型分類を行えば滲出型 3、浸潤乾酪型 1、線維乾酪型 8、硬化型 2、重症混合型 6 である。投与方法はコーチゾン初回 150mg より漸減し維持量 12.5mg、原則として総量 1,000mg、期間 1 カ月とし、プレドニソロンはコーチゾンに準じて投与し、かつ同時に耐性の状況に応じて適当な化学療法を行った。治療成績：(1)湿性肋膜炎。プレドニソロン投与により著効を奏し胸水は 2 週後に消失した。(2)肺結核。体温は 11 例中平熱化 4 例があり他の例も投与中は下降傾向を示したが、減量または中止すると再び上昇する例が多かつたが、解熱中は気分良好となり食欲も増加した。喀痰中結核菌は不変で、薬剤耐性は使用後減弱した例もあるが、増強して悪化した例もあればなお効果のあつた例もあり、耐性の推移ならびに臨床効果との関係は明らかでなかつた。胸部 X 線病型に及ぼす影響は軽快像をきたしたものは滲出型 2、浸潤乾酪型 1、重症混合型 1 で、この 1 例は対側の播種型の陰影が消失した。すなわち病型の軽快像は新鮮な病型にみられた。悪化をきたしたものは線維乾酪型 1、重症混合型 1 で、1 例は長期大量投与のためと思われ、他の例は注意深い投与にもかかわらず悪化をきたしたが、使用前に比し耐性が強くなつたことも悪化助長の一因と思われる。空洞では硬化壁空洞に対しては不変で、非硬化壁空洞に対しては影響を及ぼし、乾酪巣が軟化融解する傾向をみた。組織学的にコーチゾン 4,400mg 50 日間使用後のエリテマトーデス患者の剖検肺標本では陳旧性病巣のためコーチゾンとの関係は明らかでなかつた。またマウスの尾静脈より結核感染 2 週後、コーチゾン 50mg/kg 毎日投与 3 週目の肺標本では、対照に比し壊死巣強く近くに淋巴球または類上皮細胞があり結締組織は割合少なくかつ細胞反応が少ない所見であつたが軟化融解傾向は明らかでなかつた。(3)結核性髄膜炎。3 例とも瀕死重症肺結核で全身衰弱で死亡したが自覚症状、脳脊髄液所見は 2 例に改善をきたし 1 例は無効であつた。(4)術後滲出液貯留兼発熱は 2 例で 2 例ともプレドニソロン投与により平熱化し滲出液も早期に消失した。(5)肺結核に合併したいわゆる膠原病の範疇に属するエリテマトーデス 3 例は 2 例に軽快、1 例は投与中止後再燃をきたし死亡

した。ロイマトイドには著効を奏し、結節性動脈周囲炎はかえつて悪化をきたし肺梗塞で死亡した。(6) 9 例のコーチゾンによる血清 Na, K はそれほど著明な変化をみながつたが、尿中 17-K S は次第に減少する傾向にあつた。以上を総合すれば臨床症状に対する効果は約半数に好転を認め、悪化 2 は前述のごとくで、死亡 6 は全身衰弱死 4、喀血死 1、肺梗塞死 1 である。副作用はコーチゾンでは浮腫などがあつたが、プレドニソロンでは軽微で嘔吐、不正子宮出血各 1 があつた。むすび：われわれの症例は抗結核剤一部にはアクロマイシン等の抗生物質使用によつてもなお頑固な発熱が持続している重症肺結核が大部分で、これらは副腎皮質機能低下例が多く、使用後の経過効果よりみれば、本剤投与は主として補足療法と考えられ、また原因疾患に対する補助療法として意義があると思われる。コーチゾンは使用経過にしたがい副腎の萎縮をきたすので、衝撃的に投与し速やかに維持量に移行すべきで投与量はコーチゾン 1,000mg プレドニソロン 150~200mg、期間 20~40 日位が適当と思われる。乾酪巣の軟化融解傾向は空洞を結核病巣治療像の一過程とすれば改善傾向とみなすことができる。このさい患者はシュープの危険があるので抗結核剤の授与が必要である。したがつて本剤使用に当つては抗結核剤に感性であることが必要であるが、高度耐性患者に対してもあまり悪化を認めず効果が認められたが、このことは今後例数を増して検討したい。一方コーチゾンにより一般状態が改善され患者の抵抗力が増強すれば自然治癒力も増加し、今まで無効と思われた抗結核剤が効くことも期待される。

21. 肺結核に対する刺戟療法とくに ACTH と抗結核剤との併用療法について 藤田彰信・宮林美福・沢井昭定(国療静澄園) 山本利雄(三重大高茶屋分院)

研究目的：結核病巣に対する Cortisone, ACTH の影響については幾多の報告があるが、とくに最近にいたつて化学療法と、これら薬剤と併用した場合にみられる諸変化についても、多くの新しい知見が報告されつつある。われわれもまた実験的肺結核症に ACTH と化学療法剤とを併用し、乾酪性病巣に対する影響を主として病理組織学的ならびに組織化学的に観察した結果、2,3の興味ある知見を得たので報告する。研究方法：実験動物としては、体重 1,800g~2,200g のツ反陰性家兎に、山村氏の方法に準じて病巣を作製した。菌接種後 4 週目に、X 線的に結核性病巣を確認した家兎を 6 群に分ち、ACTH と数種の化学療法剤との併用を行った後、いずれも 10 週後に屠殺剖検した。すなわち、第 1 群は対照群、第 2 群は ACTH (隔日 10mg 筋注) 単独使用群、第 3 群は SM (毎日 100mg 筋注) 単独使用群、第 4 群は INAH (毎日 20mg 筋注) 単独使用群、第 5 群は ACTH (隔日 10mg 筋注)、SM (毎日 100mg 筋

注) 併用群, 第6群は ACTH (隔日 10 mg 筋注), INAH (毎日 20mg 筋注) 併用群である。研究成績: 一般所見, X線所見および, 病巣部の肉眼的所見等は紙数の関係で省略し, 主として病理組織学的ならびに組織化学的所見について述べる。1) ACTH 単独使用群。対照群と比較して, 一般的に細胞浸潤の強い著明な壊死が招来されている。膠原線維の形成も対照群に比較して貧弱であり, 健常組織との境界も不鮮明である。組織化学的に, 脂質およびメタクロマジア陽性物質などもほとんど認められない。2) SM 単独使用群。壊死巣と周辺健常組織との境界は鮮明で, 周焦炎はほとんど消失している。膠原線維の増殖もメタクロマジア陽性物質層の出現も著明であり, 壊死物質の外周の濃染脂質層も認められ, 病巣はほとんど鎮静安定化した組織像を呈している。3) INAH 単独使用群。周焦炎はほとんど消失しているが, 健常組織との境界は不鮮明であり, 膠原線維性の被膜形成は著明でない。しかし, 幼若な膠原線維が壊死巣内に侵入している。メタクロマジア陽性物質層, 濃染性脂質層はほとんど認められない。SM 単独群に比較して, 病巣安定化の傾向は認められないが, その吸収癢痕化の傾向が示されている。4) SM, ACTH 併用群。SM 単独使用群に比較して, 被膜と健常組織との境界はやや不鮮明であるが, ACTH 単独群に比較すると膠原線維性の被膜の形成はかなり著明である。しかし, 部分的に膠原線維が断裂し, 細胞浸潤の著明な箇所が認められる。メタクロマジア陽性物質層, 濃染性脂質層は不規則に淡染している。5) INAH, ACTH 併用群。ACTH 単独使用群に比較して周焦炎は鎮静している。膠原線維性被膜の形成はなお不十分であるが, 膠原線維を中心とした肉芽組織が壊死巣内に侵入し網状をなしている。またメタクロマジア陽性物質層および濃染性脂質層はほとんど認められない。壊死の認められる病巣の大きさは ACTH 単独使用群に比較するとはるかに小さい。考案ならびに結論: 肺結核に対する刺戟療法は, 乾酪巣を軟化融解せしめその癢痕吸収化を画することを目的としている。しかしながら, 従来行われている各種の刺戟療法は, 乾酪巣の軟化融解にさいして, しばしば病巣の拡大, あるいは新病巣の形成を招来し, むしろ病状を悪化させることが多く, 実用にいたらなかつたのである。われわれの検討成績によつても, 既に種々報告されているように ACTH を単独で使用した場合には, 病勢の悪化進展が認められるのはもちろんである。しかしながら, その病理組織学的, および組織化学的所見で注目すべきことは, ACTH 単独使用例では, 安定した被包乾酪巣に常に認められる規則正しい膠原線維性被膜の形成が著明でなく, また病巣の安定化を促進させると思われるメタクロマジア陽性物質, および濃染性脂質などの形成も組織化学的にほとんど認められなかつたことである。この

ことは, 巢内外の交通が盛んであり, 病勢の悪化拡大の危険性があると同時に, 肉芽組織が巢内に侵入しうる可能性も増していることを示している。したがつて ACTH に併用して, 優秀な抗結核剤を用いれば, 新病巣の発現や病巣の拡大なども防ぎながら乾酪巣の吸収癢痕化を画することも可能であると考えられるのである。事実われわれの前述の成績から考えても, SM と INAH と併用すると, 病巣の進展も阻止され, とくに INAH を併用した場合には, その吸収癢痕化の傾向もみられているのである。したがつて, 今後 ACTH と優秀な抗結核剤, とくに INAH とを併用することによつて, 肺結核に対する刺戟療法への道が開かれるものと考えてよいであろう。

22. 結核性疾患に対する化学療法と副腎皮質ホルモンの併用療法 齊藤正敏 (中京病) 石下泰堂 (名古屋第一日赤病) 小池亘 (名大第一内科)

コーチゾン, プレドニゾロン等副腎皮質ホルモンおよび ACTH 等これら Hormon の抗炎症作用, 抗線維素作用等により, 化学療法の併用効果が報告されている。われわれもその臨床成績について検討を行つたのでここに報告する。観察症例: 結核性髄膜炎 5 例, 肺結核症 24 例, 湿性肋膜炎 28 例, 結核性腹膜炎 2 例, 頸部リンパ腺結核症 1 例, 流注膿瘍 1 例, 肺切術後 1 例, 投与方法: Predonisolone 10~20mg → 5.0 mg or Cortisone 50~100mg → 25mg/日 連日投与 (→以下は維持量) 化学療法 (SM, PAS, INH) と併用。投与期間: 結核性髄膜炎 2~3 カ月, 肺結核 3~6 カ月, 湿性肋膜炎 6~36日。使用成績: 1) 結核性脳膜炎 5 例。全例とも 3 カ月以内に一般臨床症状および脊髄液所見の好転を認め, 使用後 8 カ月の現在, 1 例を除いて, いずれも社会に復帰しており, なんら後遺症を認めていない。2) 肺結核症 24 例。効果が著明であつたのは, 学研の分類において E 型に属する播種型であつた (A 型滲出型は対象になかつた)。結核腫の 2 例のうち 1 例は不変, 1 例は増悪をみた。空洞に対しては良効をみ陳旧性空洞に対しては効果を認められなかつたが, 比較的新しい浸潤乾酪型の空洞に対しては, 11 例中 2 例に透亮像消失, 11 例中 4 例に縮小, うち 1 例は空洞壁の菲薄化をみた。3) 湿性肋膜炎 28 例 (急性 15 例, 亜急性および慢性 12 例) 各々ホルモン剤未使用の対象群 59 例 (急性 44 例, 亜急性および慢性 15 例) と対比して検討した (体温, 尿量, 血沈, 滲出液像, 癒着像)。(i) 急性: 使用群は未使用群に比して各項目ともに優れている結果を得た。ことに著明であつたのは, 下熱の効果が 1 週以内に下熱をみたものは, はじめより平熱のもの 3 例を除いて 12 例中 10 例 (83%) であつた。(ii) 亜急性および慢性: 急性の場合と同様に各項目優れているが, 癒着は, 使用群ほぼ全例認め, 未使用群とは差がないという結果を得た。4) そ

の他(i)結核性腹膜炎2例、いずれも化学療法により症状の好転をみながつたが、ホルモンの併用により、腹水の減少、一般臨床症状の著明な好転をみた。(ii)頸部リンパ腺結核1例1ヵ月使用するも効果は認められなかつた。(iii)流注膿瘍1例:約2年漿液様膿の排出をみていたが、使用により、約10日にして、排出をみないようになり、著効を得た。(iv)肺切除2例:対象の未使用の例に比し、経過はほぼ変りなかつた。結論:結核性髄膜炎、腹膜炎、肋膜炎等の漿膜性結核症に対しては、副腎皮質ホルモンの併用効果が著明に認められた。また粟粒結核、浸潤型の結核症に対しても併用効果が著明に認められた。

23. 重症肺結核の化学療法に対する副腎皮質ホルモンの併用について 大野道夫・矢崎正康・林博敏・堀田巖・夏目孝資・吉田茂雄(国療岐阜)

①研究目標:近年副腎皮質ホルモン剤を結核症に対して応用する試みが多くなり、頻死重症の肺結核への使用効果も報告されている。われわれも従来の治療によりほとんど効果を認めない重症慢性の肺結核に対し、副腎皮質ホルモンを抗結核剤と併用して新しい治療方向を探究しようとした。②研究方法:対象は入所中の患者で発病後長期間を経過し、既往の十分な一般化学療法の結果ほとんど効果なく、かつ相当度の耐性を獲得しているいわゆる慢性重症肺結核症例15(男10,女5)である。プレドニゾロン(以下Prdと略)は1日2.5mgを2ヵ月間連日服用せしめて一応効果の検討を行い、2ヵ月の休止期を置いてさらに2ヵ月続けた。Prd平均使用総量は300mgである。化学療法は既存の耐性を主として考慮に入れ決定し、SM・PAS・INAH3者併用7例、SM・PAS2者併用3例、PZDとIHMSまたはINAH併用5例である。③研究結果:臨床症状中、体温・咳嗽・喀痰・結核菌・患者の気分の項については、Prd使用期間中は第1回第2回ともに好転例が多く、中止期にやや増悪の傾向を示し、全期を通じて好転例が多い。体重と血沈値については各期ともに著しい相違をみながつた。X線所見においては、全期を通じての成績は軽快4例、不変7例、悪化1例となり、軽快例は浸潤像の吸収を主とし、空洞の縮小、および空洞壁の浄化を認めた。また悪化は被包乾酪空の空洞化とシェーブで、X線所見の変化はPrdの消炎作用と繊維素溶解作用の結果と考えられる。以上の臨床症状8項目より転帰をみると、最初の15例中第1回Prd使用のみで中止した3例(うち2例後日死亡)を除き第2回症例は12例で、全期完了時の転帰は軽快2例、不変10例となる。その他の諸検査中、血液像は赤血球数の増加例多く、白血球数変化なく、好中球の増加とリンパ球の減少の多いのはPrdの作用と思われる。敏感であるべき好酸球の増減のなかつたのは、その性格上Prd以外の因子

によつて左右されたものであろう。白血球貪喰能は墨汁法によりPrd使用により増加をしめし、有効に作用していることを示す。副作用としての検査中、肝臓機能検査では、その障害を認めたものなく、平均値の推移もPrdによるとと思われる有意の変化はなかつた。血清中塩類の変動は、Na,Clは変化なく、Ca,Kは漸次増量しているが、われわれは塩類にほとんど作用のないPrd常用持続量の半量を使用した点から考え、血清中の塩類の変動は食物、季節的等の因子によるものと思われる。尿の一般検査では、糖・蛋白・ウロビリノ・ウロビリノーゲン・ビリルビンについて一過性に陽性成績を示したものがあつたが、増悪の傾向なく消失した。自覚的にPrdの副作用と思われたのは、一過性の頭痛・心悸亢進・精神もうろう、および浮腫のあつた1例で、その後の治療続行中消失した。症例中効果判定後の死亡4例中1例は第1回Prd使用後効果が不変で4ヵ月以上を経て喀血続き衰弱死亡し、1例はPrd使用後35日87.5mgにて服用を止め心臓衰弱の状態を続け2ヵ月後死亡し、以上の2例はPrd使用と直接の関係は考えられない。残る2例はPrd300mgを使用した。2例ともに左肺全野均等影に覆われ右は上中下野に空洞、限局性浸潤および硬化性陰影あり、サフキ-3号以上陽性、血沈中等価40以上、既往の耐性はSM1,000γ完全、PAS10γ不完全以上を示し、PZD・IHMSを併用した。血液像・白血球貪喰能・肝臓能において生存例と比しとくに差異なく、Prd使用期間中も使用後も体温37°Cを上下するに反し、脈搏120~100を大きく上下し、心臓衰弱の徴候をもつて死亡した。1例に心嚢内滲出液少量を認めた他剖検上特別の変化はなかつた。④結論:われわれは重症慢性肺結核患者に対して、抗結核剤にプレドニゾロンを併用し、臨床症状に多くの自覚的改善を認め、総合判定において軽快2例、不変10例の成績を得た。Prd使用後時を経ての死亡4例については臨床症状・X線所見がとくに重篤であり、耐性も高度であつて、病巣の広範と体力心力の衰弱のためPrdも無効に終つたものである。重症結核には副腎皮質の低下のあることは既に述べられているが、これを補う意味で副作用の少ない副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン2.5mg)少量を抗結核剤に併用すれば、化学療法のみによつて効のない重症慢性肺結核症に対しほとんど副作用なしに自覚的症狀の改善を期待しうる希望を得た。

24. 肺切除術後に適用したプレドニゾロンの効果

片桐鎮夫・畑中栄一・鈴木達雄・広木文雄・森川昭彦・柳沢昭吾・黒河輝久・赤倉一郎(北研附属病)

われわれはプレドニゾロンのすぐれた抗炎症作用を利用して、手術侵襲を軽減させる目的で、これを肺結核患者の肺切除後に化学療法剤と併用してみたところ、若干の興味ある知見を得たので報告する。肺切除術を行つた20

例に術後第 1 病日からプレドニゾロンを服用させた。すなわち最初の 2 日間は毎日 30 mg, 次の 1 日は 20 mg, 次の 1 日は 15 mg, さらに次の日は 10 mg, 最後の 1 日は 5 mg と漸減し, 計 6 日間, 110 mg で投与を止めた。これは術後, 炎症症状のもつとも強い時期に多量与えることと長期間投与による副作用を防止するためである。症例は 1 例を除きすべて中等症の肺結核である。投与例に共通してみられる興味ある点の第 1 は, 術後体温上昇の少ないこと, すなわち下熱効果である。通常, 肺切除術施行例は術後第 1 日より第 3 日にかけて最高の発熱を示すものが多いのだが, プレドニゾロン投与例はこの間の発熱が比較的軽微で最高 38°C 以内に止まるものが多いのである。また, これに伴って呼吸数の動揺も少なく, 脈搏数の増加も対照例に比較して軽度である。全症例の下熱効果を著効(発熱 38°C 以内, 3 日以内に下熱したもの), 有効(発熱 38°C 以内, 5 日以内に下熱したもの), 無効の 3 群に分けてみると, 著効例 35 % 有効例 35 % 合計 70 % に明らかな効果がみられた。第 2 は, 術後胸腔内に滯溜する後出血および浸出液が少ないことであつた。すなわち術後の出血時間の平均変動率は, 対照例がもつとも高い値を示す第 2 病日に既に減少しており, プレドニゾロン使用例は明らかに出血が抑制されている傾向がある。今, プレドニゾロン投与例と対照例のうちから, 年齢, 術式および術中出血量のほぼ同じ位な症例を 1 例ずつ選んでこれを 1 組とし, このような組合せを 9 組作つてそれぞれの術後胸腔内からの排水量を比較してみると, プレドニゾロン投与例は対照例の平均約 61% となる。しかもその排水が血性から漿液性になるまでの期間が比較的短かいようである。この結果は術後肺の再膨脹に好影響を与えている。また, 肉眼的に創面の治癒が阻害された様子はなかつた。興味ある点の第 3 は, プレドニゾロン投与患者のすべてが術後の自覚症状が軽く, 苦痛の訴えがはなはだ少かつたことである。術後の分時換気量の変動をみると, プレドニゾロン使用例は対照にくらべて Hyperventilation を起していない。また, 出血量の減少に伴って, G. B. G. P. より求めた血色素量は対照例より低下が少なく, 白血球増加が比較的軽度である。血清電解質の動揺は正常範囲で, とくに Na 蓄積, K の異常排泄を認めない。血糖値について術前, およびプレドニゾロン投与中の第 3 病日, 投与中止後 2 日の第 9 病日の動きをみると, 第 3 病日には全例やや高く, 9 日目にはそのまま変らないものとやや低下するものに分かれるが, これはプレドニゾロンの Glucocorticoid 作用を示している。なお, Thorn Test では, 術後 9 日目の好酸球減少率は術前より多少低下したが概ね 50 % 以上

であつた。以上のような成績から, プレドニゾロンをいわゆる, 肺生理学的 poor risk 患者の肺切除時に適用すれば, その術後管理を容易にし, ひいては重症肺結核に対する肺切除手術適応の拡大にもなりうると考えて, われわれは術側肺動脈閉塞時の心臓カテーテル検査を含む慎重な準備の上で, poor risk 患者の肺切除にプレドニゾロンを使用してみた。この症例は, 右は肋膜炎後の膨脹不全肺で, 反対側の左肺上葉に乾酪巣がある。肺活量は 2,700 cc で正常予測値の 70 % でそれほど不良とはいえないが, 非術側の左の肺活量は 860 cc にすぎず, 左開胸という条件下ではこの症例も poor risk の範疇に入る。手術は左 S₁₊₂ a, b の亜区域切除で, 術中経過は順調, 術後は前述の方法でプレドニゾロンを投与したところ, 予想通り著しい下熱効果のみで, 呼吸困難もなく, 患者はきわめて楽であつた。術後 1 週間目のレ線写真では, 胸腔内に滯溜液は少なく, 再膨脹は良好である。結論: プレドニゾロンを肺切除術後に化学療法剤と併用したところ, 1) すぐれた下熱効果と, 術後の後出血, 浸出液の減少をみた。2) 術後の Hyperventilation は軽減し, Anoxia, Hypercapnea はみられなかつた。3) 肺の再膨脹は概ね良好であつた。4) この薬剤の創傷治癒, 電解質代謝における副作用は経験しなかつた。5) したがって, プレドニゾロンの使用は将来, 重症肺結核症, poor risk 症例に対する肺切除術の有力な補助手段となりうるものと思う。

〔シンポジウム(4)への追加〕

プレドニンおよび STH との化学療法の併用が結核病巣に与える影響について 江波戸俊嗣(国療東京)

プレドニンと化療併用の結核病巣に対する影響: 使用開始時にその病巣がどのような状態であつたかによつて異なるであろう。1) すでにある程度完成されたものとして被胞乾酪巣に対する影響は少ない。2) 比較的新しい分面しはじめた乾酪性肺炎は周辺のリンパ球性反応の速やかな消退と膠原層の形成不良と乾酪物質と肉芽層との間が粗となり剝離しようとしている。乾酪物質の一部の吸収がみられ, 巨細胞の出現は著明である。3) さらに新しい乾酪性肺炎ではむしろ巨細胞は少なく類上皮細胞に混じて多量の組織球性の肥大した細胞の出現が著しく乾酪化は停止するのみならず, すでに形成された乾酪物質は多核白血球の浸潤により細片化され, この層の背後には前記の類上皮細胞に混じている組織球性の細胞の集団がつづきこれが細片化された乾酪物質の吸収をはじめている。この背後にさらに毛細管にははなはだ富む肉芽層がつづいており, さらにその背後にうすい結核性の肉芽層を認めるものもあり, あるいは, この 2 者が混じている場合もある。しかしこの肉芽の膠原化の傾向は弱い。4) さらに使用途中で起つたと思われる撒布性の肺炎は

リンパ球多核白血球の游出は少なく組織球性の肥大した細胞により肺胞内がみたされ、このうちのあるものは粗な格子線維を伴った肉変位の状態になっている。液状成分は少ない。5) 粟粒結節にも同上の違いがみられ、すでにできていたものへの影響は少なく、比較的新しいものは粗な格子線維と毛細管による肉芽におきかえられ、巨細胞は多い。また巨細胞だけの集団の周辺に毛細管を伴った肉芽が形成されているものもある。使用途上に生じたと思われるものは前記の組織球性細胞の集団としてみとめられる。いずれも膠原化の傾向は弱い。以上を通じて巨細胞の変形はかなり著明で胞体が網状を呈したり染色性が変わったり、あるいは細長い萎縮像を呈しているものもある。以上結核という特殊性炎のうち滲出機転の抑制が単なる化学療法のみときより強く起り、これにとつてかわつて組織球性の反応が表面におしだされ、さらに修復機転は滲出機転のごとくは抑制されず、むしろ強いときえいえるであろう。肉芽が乾酪物質内に入りこみ、これの吸収をはじめの度合は化療のみの場合よりかなり著明であるといえよう。ただこうやつて形成された格子線維のみの肉芽の膠原化の傾向は全く弱い。STHと化療併用の結核病巣に対する影響：これではプレドニンと逆の傾向がみられ、乾酪巣、空洞周辺にリンパ球の集積巣は多く、撒布巣周辺のリンパ球性あるいは液性の周局炎の状態は正常かあるいはむしろ強い。浮腫、出血をも認める。しかし乾酪物質内に特別の変化はみとめがたい。1例に乾酪巣の周辺拡大と思われる例を認めた。乾酪物質の吸収、あるいは毛細管を多数伴った肉芽層の形成などは認められなかった。

〔シンポジウム (4) への追加〕

倉金丘一 (金大第二内科)

われわれは諸種金属が副腎皮質ホルモン分泌にいかなる影響を及ぼすかに関し動物実験を実施した結果、金塩が著しく副腎皮質ホルモン分泌亢進を招来することを知つたが、金は19世紀初頭ならびに20世紀初めに結核症に対して使用せられたものである。金製剤の作用機序の一因は実に金投与により惹起せられる Hyperadrenocorticism によると考える。したがつて今日結核症に対し抗結核剤と副腎皮質ホルモン併用療法は実に金の抗結核作用と副腎皮質ホルモン分泌亢進作用と軌を一にするものと考え。ゆえに今日結核に対し副腎皮質ホルモン応用の適応症に関し詮索するにはかつての Chrysotherapy を参考とせられることが賢明かと考える。

〔シンポジウム (4) への追加〕

SM耐性結核菌および H₃₇Rv 接種動物に及ぼす Hydrocortisone の影響 森川一弘 (慈大林内科)

海狸を試験動物としてこれに患者喀痰より培養してえた SMに対して 10,000 γ /cc 以上完全耐性菌および 10,0

00 γ /cc 以上不完全耐性菌、H₃₇Rv のそれぞれ 0.1 mg を接種しこれに Hydrocortisone (以下HCと略) および SM を種々の組合せにより投与し生存日数、臓器重量の測定、臓器結核菌定量培養、耐性の推移、病理組織学的所見等を比較検討した。その結果 (1) HC併用は SM の耐性を復帰せしめない。(2) 10,000 γ /cc 以上 SM 不完全耐性菌接種のさいは HC 併用より SM 単独投与の方が有効。(3) 10,000 γ /cc 以上 SM 完全耐性菌接種のさいはその差が明らかでない。(4) H₃₇Rv 接種のさいは HC 1 mg 併用、0.1 mg 併用および SM 単独投与の各例においてほぼ同様の効果を認め HC 5 mg 併用例においてはやや劣っている。

〔座長報告〕 副腎皮質ホルモンと結核化学療法剤との併用 座長 五味二郎

シンポジウムに参加された各演者の報告を項目ごとにとめてお話し上げたいと思う。動物の実験的結核症に副腎皮質ホルモンを投与した場合、動物の種類によつてその成績が異なっている。すなわち副腎皮質ホルモンを単独に投与すれば、モルモットではその影響は比較的軽微であるが、マウスならびに家兎では結核病巣が対照に比して悪化し、かつ菌の増殖も著明となる。動物の実験的結核症に副腎皮質ホルモンと抗結核化学療法剤とを併用した場合には、化学療法剤単独投与に比して病理組織学的所見は良成績を示す。このような成績は使用せる副腎皮質ホルモンの種類ならびに量、化学療法剤の種類ならびに量によつて多少異なつており、病理組織学的所見は良好であつても、菌の増殖は化学療法単独治療の場合よりもかえつて盛であつた場合がみられている。次に滲出性肋膜炎に対する副腎皮質ホルモンと化学療法剤併用療法の治療成績は各演者の症例を合計して 49 例について検討された。その結論として、発病後間もない急性の滲出性肋膜炎に本併用療法を行えば、速やかな解熱、滲出液の消退等がみられ、その効果はときに劇的ときえいいうる場合があり、また滲出液消退後に肋膜癒着、肝臓形成をきたすことが少ない。しかし発病後 10 日以上を経過して本併用療法を行つた場合には、解熱、全身症状の改善はみられても滲出液の急速な消退は期待できない場合が多いのである。したがつてこのような場合には肋膜癒着を防ぐこともできない。副腎皮質ホルモンのうち Hydrocortisone を直接肋膜腔内に注入して卓効をみることもある。肺結核については各演者の症例を合計して 97 例について本併用療法の効果が検討された。その結論として体温、体重、血沈、食欲、咳嗽、喀痰等の一般臨床症状に対しては顕著な効果がみられる。胸部 X 線写真所見においても滲出性の病巣に対する効果は著明であり、空洞に対しても消失、縮小、空洞壁の菲薄化等がみられるが、このような治療効果に対して副腎皮質ホルモンがどれだけの役割を演じているかの判定は非常に困難である。また

結核腫に対して本併用療法を行つて軟化融解をみる場合があるが、このさいも副腎皮質ホルモンの役割をどの程度に評価したらよいかは不明である。これには副腎皮質ホルモンの使用量が問題となると思うが、河盛氏は Prednisolone 1日量 20 mg あるいは 40 mg という大量を使用した成績を追加された。合計 36 例の重症肺結核患者に対する本併用療法の成績が検討された。SM, PAS, INH の 3 者にすべて耐性となつている患者には原則として本併用療法は行うべきではないが、瀕死の重症肺結核患者に本併用療法を行うことによつて一時的に全身症状の改善を図ることができる場合がある。この場合の副腎皮質ホルモンは薬理学的作用ばかりでなく補償的な意味においても使用されるものと思う。合計 8 例の結核性髄膜炎に対する本併用療法の効果が検討

されたが、発病後速やかに本併用療法を行つた場合には後遺症も少なく顕著な治療成績を示す。これに反して発病後相当の日数を経過してから本併用療法を行つてもその効果はきわめて少ないのである。胸部手術に本併用療法を行うと、対照例に比して術後の一般状態はきわめて良好であり、また滲出液も速やかに消退するので、肺機能の面からみても好影響がえられる。以上のように副腎皮質ホルモンと化学療剤の併用療法は結核症に対して良成績を示す場合が多いのであるが、副腎皮質ホルモンには感染症増悪効果と臨床症状軽快効果があり、また大量長期使用の場合には種々なる副作用も発現しうるので、本併用療法は慎重に実施すべきであると考え

シンポジウム (5) 外科療法の予後

25. 肺切除術後 1 ~ 5 年経過せる肺結核患者 350 名の予後、とくに就業時期との関係について 木戸就一郎 (東北大抗研)

昭和 27 年 12 月 ~ 31 年 12 月長期化学療法患者で肺切除をうけた 350 名の予後、とくに就業時期との関係について検討したところを報告する。肺切患者 350 名のうち消息不明のものが 23 名あり、これを除いた 327 名中 12 名が死亡したが、術直後に死亡したものが 7 名、術後 1 年経過して対側肺切により死亡したものが 1 名、他 1 名は自殺し、結核死は 3 名 (0.9%) のみであつた。34 名 (10.4%) が軽作業に従事し 258 名 (79%) が就業しており、残りの 23 名 (8%) はなお療養中でこのうち 16 名は術後結核性合併症によるものである。肺切除術の遠隔成績を向上せしめるためには合併症の発生を防止することが肝要である。ところで就業者 258 名の職種についてみると会社員、教員、事務員など事務系統の職業に従事するものが 68%、国鉄職員、技術者、商業、接客業、医療従事者等比較的軽い肉体的労働に従事するものが 15%、家事に従事するものが 13%、肉体労働者や農業に従事しているものが 4% である。職業を変更したものが 25 名あり肉体労働者から事務的職業に移つたものが 3 名あつたほかは労働内容に著しい変化がなく、また農業従事者は比較的軽い仕事に従事し肉体的労働は避けるような傾向がみられたが一般的には原職に復帰するのにほとんど支障が認められなかつた。就業者の術後療養期間、退院および就業の時期をみると術後化学

療法期間は 90% が 5 ヶ月で休業し、術後 7 ヶ月目には 90% が退院しており、少数ではあるが 5 ヶ月目より就業者があらわれ、10 ヶ月後には 1/3、1 年後には約半数が就業している。就業時期を手術年次別にみると昭和 29 年度の肺切患者は 1 年以内に 36%、1 年 3 ヶ月後に 62% が就業しているが昭和 31 年度には 1 年以内に 65% が就業し 1 年 3 ヶ月後には 83% が就業している。すなわち 29 年度の患者に比し 31 年度では就業時期が早くなつているのは術後管理および後保護の改善によるものと解される。術後結核性合併症の発生をみたものは 350 名中 42 名 (12%) であつたが、術後 2 ヶ月以内に合併症が発生したものは 50% でその後次第に減少し合併症の 76% は 7 ヶ月以内に発生しておりその後における発生は少なく 11 ~ 13 ヶ月に 7 名 (17%)、2 年以上経過後には 3 名 (7%) の発生をみた。術後結核性合併症の発生をみたものは空洞を有し喀痰中菌陽性のもので SM 耐性菌が出現しており、手術時対側肺または術側肺に病巣を遺残したものに多くみられた。とくに術後長期間を経過して発生した例はほとんどこのような症例であつた。31 年度の肺切除例についてみると 128 名中 11 名に合併症の発生を認めたが、そのうち 9 名は術後 6 ヶ月以内に、1 名は 11 ヶ月、1 名は 13 ヶ月後に発生しこの 2 名は 1 側荒廃肺に全切除が行われ SM 耐性菌が出現しており対側にも病巣を遺残した症例であつた。術後結核性合併症の発生をみた以上の 42 名中 11 名は就業している。これらは合併症の発生した

時期とその程度および種類によつて就業時期はまちまちであるが合併症発生後就業まで大多数は1年6ヵ月以上を要し、合併症の発生をみないものに比して就業の時期が著しく遷延している。全就業者260名中就業後に再発をみたものはわずか2名(0.8%)のみであつた。1名は術後1年6ヵ月で就業し、その後1年8ヵ月で対側肺に再燃をみ、1名は術後1年7ヵ月後就業しその後1年で術側肺に再燃をみたものであるがいずれも再燃側に拇指頭大以上の病巣を手術時に遺残したものであつた。以上の成績から肺切除患者は術後6ヵ月以内においては結核腫やその他の閉鎖性病巣を有するものでも結核性合併症の発生をみる危険性があるから術後6ヵ月間は後療法に十分留意しなければならない。手術直前に空洞があり喀痰中にSM耐性菌が出現し、かつ対側肺または術側肺にかなりの病巣を遺残した患者は術後1年以上を経過してもなお結核性合併症発生の危険性があるから就業時期は1年6ヵ月ないし2年を目標とした方がよい。一般的には長期化学療法後の肺切除患者ではたとえ術前に空洞があつたり喀痰中菌が陽性であつても根治的切除を行つた患者では術後早期に合併症の発生をみなければ7~9ヵ月目から軽作業を開始し10~12ヵ月後就業してさしつかえない。また激しい肉体労働をとまなうものでなければとくに術後職種の制限をする必要がなく大多数は原職に復帰することが可能である。

26. 肺結核症における肺切除療法後の再発について

道脉祐二郎・浅井未得・鈴木一郎(慶大外科)上村等・吉松博(国療神奈川)野崎正彦(国療晴嵐庄)畑中栄一・鈴木達雄(北里病)久保宗人(国立大蔵)神野友次(国療松戸)小島哲雄(国療埼玉)小野口敬章(国療村山)加藤明・安藤博(国療天龍庄)依田亘正(共済立川病)浜名正太郎(大船共済病)

調査の対称とした再発とは、肺切除術後6ヵ月間臨床的に順調に経過しその後X線上既存病巣の再燃、新病巣の出現または菌陽性化その他再悪化の症状を認めたものをとりあげたのであつて、慶大外科関係の11施設における肺切除術のうち術後1年ないし9年を経過した3,159例中の56例について調査を行つた。再発例をX線所見から3群に分類した。第1群は既存病巣の再燃で14例、第2群は転移による新病巣の出現で31例であつて、これをさらに、他の肺葉に現われたA群、区域・部分切除を行つた同一の肺葉に現われたB群、特異な病影を現わしたC群の3群に分けた。第3群はX線所見を認めない11例である。手術を行つた年度別に術後再発までの期間をみると、各年度による差異を認めず、56例中45%が1年以内に、81%が2年以内に発生している。したがつて観察期間の不十分な30

年度以降の手術例においても今後さらに発生を予想される再発数はあまり多くはないと考えられ、この見地から年々の再発率を推定すると手術数の増加にくらべ、年々著しい減少をみているといえる。術前病巣が空洞であつたものでは38例、結節性であつたものでは17例が再発しているが、前者は第2群に属する再発がきわめて多く、後者は第1群に属するものもつとも多い。切除術式別にみると肺葉切除例および部分切除併用の複合手術例に再発がやや多い。再発を発見した動機として定期X線検査が14例、定期検痰が13例で、他の29例は喀痰、咳嗽、発熱、咯血等の自覚症状のため受診している。ことに第2群のB、C群は自覚症状があつたものが多い。再発時の検査により41例はX線所見を認め、26例は菌陽性であり、19例は気管支所見を認めた。気管支病変あるものは総て、第2群B、Cおよび第3群に属している。潜在性気管支腫と思われるものが16例あつたことは注目される。すなわち第2群B、Cおよび第3群のうち13例に気管支腫を発見し、3例に疑わしい所見を認めた。これらは皆術後6ヵ月以上症状も所見もなく経過していた。再発後のX線所見は、空洞、結節、広汎な撒布、浸潤、特異な病影等を示したが、第1群では増大空洞化が多く、第2群Bすなわち同一肺葉内の悪化では広汎な撒布巣が多かつた。特異な病影とは普通X線撮影では見逃がされ易い不明瞭な線状輪廓を有する楕円形あるいは不正形の陰影であつて、突然滲出液貯留を認めたり、あるいはメトラ氏ゾンデにより気管支内に造影剤を圧入することによつてはじめて確認できるものであつて、これは潜在性気管支腫の特異的なX線所見であると考えられる。術前に菌陽性であつたことのあるものが52例中34例63.4%あり、手術直前まで菌陽性であつたものが21例40%であつた。手術前後に併用した化学療法は、術前是用いなかつた症例に加えてSM20g以下使用のものが半数を占めている。術後は35g以下使用のものが73%に達する。追加胸成術を行つたものが28例、横隔膜神経麻痺術を施したものが6例で、追加胸成術を行わないものが22例であるが、第2群Bでは15例中14例が追加胸成術を行っていないのであつてその区域の過膨脹が再発に関係するように思われる。再発例中53例に対し化学療法のみで治療したのは30例で、外科療法を行つたものが19例、その他4例であつて、治癒したものは22例、療養中は28例、死亡は3例である。結論:再発の時期は大部分が2年以内でとくに1年以内が半数に近い45%である。近年の手術例の再発はきわめて少なく、再燃はある程度の発生はむしろ必然とも考えられるが、再発率は1%以下であると推定される。術前の化学療法は6ヵ月以上は必要と思われるが1年以上やたらに継続することは菌の耐性獲得の点より注意することが必

要である。術後の化学療法は6ヵ月以上行う方がよい。第2群B, すなわち切除した同一肺葉内に生じた転移再発例は自覚症状により発見されたものが多く、切除後追加胸成術を行っていないものが大部分であった。特異なX線陰影を呈する7例はそのうち6例に潜在性気管支腫瘍が確かめられ1例はその疑があつた。X線所見を認めない再発11例のうち10例は気管支所見があり、また8例は菌陽性であつて、6例は潜在性気管支腫瘍であつた。切除後の再発にこの潜在性気管支腫瘍は重要な役割を占めており、それを早期発見治療するために術後必ず気管支造影(とくにメトラ氏ゾンデによる圧入)および気管支鏡検査を行うべきである。近年の再発率低下の点から就業時期は術後1年以内でも差支えないと考えるが、少なくとも2年間は定期X線撮影、定期検痰、定期検診が必要であると考えらる。

27. 外科的療法後1,199例の悪化に関する研究 小 熊吉男(結核予防会結研)

肺切除術、胸廓成形術を選び、X線学的ならびに細菌学的悪化の頻度およびその原因を探究し、併せて化学療法後の悪化と比較した。対象および研究方法: 切除術は昭和25年より昭和31年まで、胸成術は昭和23年より昭和31年までの間に当所で行つた症例より直接死亡例および経過不明例を除いた症例のおのおの943例、256例を対象とし、さらに化療例は少なくとも化学療法6ヵ月以上実施した370例を対象とした。X線学的悪化とは既存病巣の拡大および新病巣の出現を意味し、細菌学的悪化とは肺切除術では、術前菌陰性から術後菌陽性となつたもの②術後3ヵ月以上連続排菌をみたもの③非連続排菌でもコロニー20コ以上をみたもの、胸成術では①術前菌陰性から術後菌陽性となつたもの②術前より排菌量の増加したもの③一たん菌が陰性化して6ヵ月以上経過してコロニー20コ以上の排菌をみたものを意味する。また悪化を比較する場合化療例では開始後6ヵ月を、外科療法では術直後を基点として観察し、Life-Table法によつて検討した。成績: 各群の悪化率をみるとX線学的悪化は切除術3.9%, 胸成術7.4%, 化療例では9.4%であり、細菌学的悪化は切除群14.5%, 胸成群23.4%を示した。A) 肺切除術後の悪化: (1) X線学的悪化は前期群8.0%, 中期1.8%, 後期2.6%で前期群に高く、術式別では全切2.5%, 区切3.2%, 対側病巣ありは136例中12例9.1%で術側残存病巣ありでは4.1% 術側にも対側にも病巣のないものは3.1%である。病型別では空洞型の6.7%に対して非空洞では2.1%を示す。拡り別では1側肺以内5.3%, 1区域以内2.3%, 最大病巣では小葉大以上6.2%, 亜小葉大1.4%でそれぞれ増大とともに高率になる。術前および術後の化学療法期間別では両者ともに3ヵ月未満群に多く6.9%および9.8%を示し

た。合併症では気管支腫瘍発生例が15.1%を示して圧倒的に高率である。耐性の有無、目標点到達の有無とは関係が認められない。(2)細菌学的悪化は前期群23.4%で中後期群より高く、全切50%, 複合24.2%で他の術式より高い。対側病巣の有無、拡がり、最大病巣の大きさとも比例する。術前耐性菌例では26.8%, 感性菌例では13.5%, 目標点到達例では4.6%, 未到達例では16.1%を示す。術前、術後化療期間では3ヵ月未満群に多い。気管支腫瘍発生例は53.3%できわめて高率である。B) 胸廓成形術後の悪化: (1) X線学的悪化は対側病巣有群7.8%, 無群6.8%, 非空洞型9.6%, 空洞型6.5%で非空洞型にやや多く術前、術後の排菌例にも高い。化療期間では術前、術後ともに3ヵ月未満群に多い。(2)細菌学的悪化は左側28.8%, 右側18.8%, 非空洞型では24.5%, 空洞型では16.7%, 術前菌陰性群では35.6%, 陽性群では21.1%を示し、非空洞例陰性群に多い。化療期間では術前術後ともに3ヵ月未満群に多い。C) 切除群、胸成群、化療群の悪化の比較: (1) X線学的悪化は化療群がもつとも高率であり、非空洞型では3年経過後では化療群12.7% 切除群2.2%, 胸成群4.6%を示し空洞型では同じく3年経過後では化療群40.4%, 切除群10.1%, 胸成群3.3%を示す。また化療群の目標点到達期間は浸潤型、非硬化壁空洞型ではそれぞれ7.4ヵ月および9.3ヵ月で化療群の目標点到達時を基点として観察しても2年経過後では化療群の非硬化壁空洞型では14.6%, 浸潤型は7.2%で外科療法群のそれに比して高い。(2)細菌学的悪化を切除群と胸成群と比較すると術後5.0年までは前者は15.8%, 後者は26.0%を示している。結論: (1)肺切除術後のX線学的悪化は3.9%でその因子としては年代、対側病巣の有無、病巣の性状、術前、術後の化学療法期間、気管支腫瘍の発生等が考えられ、細菌学的悪化は14.5%でこの因子としては上述の因子の他に術式が関係する。(2)胸成術後のX線学的悪化は7.4%, 細菌学的悪化は23.4%であり、発生要因はとくに把握できなかつたが、非空洞型は空洞型ほど有効ではない。(3)化療群のX線学的悪化率は9.5%を示して高く仮令目標点に到達しても空洞例からの悪化は高いので7~9ヵ月の化学療法で目標点未到達例はもちろん、到達例でも空洞型では一応外科的療法を考慮すべきである。

28. 肺結核切除療法術後遺残病巣再燃について 第2報 再燃の誘因 高下良正(国療岡山)

1) 研究目標。術後遺残病巣の活動化による再燃が、いかなる原因によるものかを追求したところ、過膨脹がその主役を演じていると思われる成績を得たので、その結果を第8回中四国結核病学会で発表した。しかしながら、過膨脹以外の因子が、遺残病巣の再燃にとつて重大な要

素であるかを知るために、次のような対象によつて調査した。2) 対象および研究方法。国療岡山で昭和 31 年末までに行われた肺切除例中、術側残存肺に遺残病巣を確認したものが 135 例あつた。このうち、最近のレ線所見および所要事項を知りえた 119 例 120 例について、再燃とその他の合併症、または遺残病巣の消長に対して、各種の因子がいかように関与しているかを追求した。3) 研究結果。主病巣の面から合併症をみると、有洞群および無洞群の再燃は 6.5 %、3.7 % で有洞群に多いが、合併症は 40 % 前後で空洞の有無による差はない。術前の排菌状態からみると、菌陽性群および陰性群の再燃は 6.3 %、4 % で、合併症は 45.3 %、24 % であり、いずれも菌陽性群に多い。術前気管支鏡所見からみると、無所見および有所見者の再燃は 6.9 %、4.2 % とかえつて無所見者に多いが、合併症は 37.5 %、45.8 % で有所見者に多い。遺残病巣の大きさでみると、大豆大までの小遺残病巣例およびそれ以上の大遺残病巣例の再燃は 6.3 %、4 % と小遺残病巣例に多く、合併症も 42.1 %、36 % と小遺残病巣例に多いが、遺残病巣の好転率は 28.4 %、36 % と大遺残病巣例の方が好転率が高い。術前 SM 使用量が 40 g までのものの合併症は 50 % 程度であるが、41 g 以上になると 30 g 程度に減少する。再燃は 20 g まで使用のものに 13 % 発生したが、21 g 以上使用のものは、5 % 程度に減少している。術前化療期間も、再燃は 1 カ月、合併症は 3 カ月を境にして、SM 使用量とほぼ同様な関係がみられる。切除術に併用した SM 使用量では、合併症は SM 使用量に応じて減少しているが、再燃は 40g まで使用したものに 7 % 程度みられる。切除に併用した化療の期間でも、合併症は化療期間とともに減少し、再燃は 1 カ月を境にして、23.1 % と 2.5 % の開きがみられる。しかし 6 カ月以上化療を併用したのものにも 11.1 % の再燃がみられた。しかし、遺残病巣の好転率は、かならずしも手術に併用した SM 使用量に平行しない。むしろ、PAS、INH を含めた化療期間に平行して、遺残病巣の好転率は高くなつていく。喀痰中結核菌の術直前の薬剤耐性は、例数が少ないので不明であるが、51 例の SM 耐性検査によると、合併症ことに軽度の術後合併症に対しては影響があるが、SM 耐性獲得によつて、再燃および重篤な術後合併症の発生率がとくに大きくなるということはないような傾向を示している。術後入院加療期間および術後就労までの期間によつて、遺残病巣の好転率にとくに影響を与えるということはないようである。残存肺の転位状況から遺残病巣の消長をみると、転位高度のものに再燃がみられ、転位の低いものの好転率が高い。しかし、その順位は(一)~(十)、(卅)、(卅)の順である。虚脱追加の有無と遺残病巣消長の関係を見ると、虚脱非追加例および 4 本までの軽い

胸成追加例のみに、7.5 % の再燃がみられるが、好転率は 30 % 程度で差がない。残存肺再膨脹から遺残病巣の消長をみても、好転率は著明な差がみられない。再燃は再膨脹不良のものにはないが、その他のものにはそれぞれ 7.5 % みられた。術前後末梢気管枝内径比から遺残病巣の消長をみると、内径比 1.0 までのもの、1.4 までのものの好転率は 25 % 程度であつて、このものからの再燃発生はないが、1.5 以上の 7 例はすべて再燃例であつて、不変または好転は 1 例もなかつた。4) 総括考案。遺残病巣の再燃は、切除後遺残病巣の存在することが必要であるから、遺残病巣を触知し、今日までの状態を詳細に把握できた 119 例を対象に選んだ。上掲の種々の因子のうち、合併症の発生率に影響を与えるものは、術前排菌陽性、術前の気管枝病変、術前および切除術に併用した化療の過少、薬剤耐性獲得などであるが、再燃においては、術前排菌陽性が合併症と同程度の影響をうけ、化療の過少は、合併症におけるよりもやや鋭敏に影響される。空洞の有無によつて合併症発生率には差がなかつたが、再燃は有洞例にやや多かつた。再燃は虚脱非追加または軽い虚脱追加例のみに同率に、また再膨脹良好または比較的良好的なものに同率にみられたが、遺残病巣の好転率は虚脱や再膨脹によつては差がみられない。残存肺転位の低いものの遺残病巣好転率は高く、中等度以上の転位を示したものに再燃があり、また末梢気管枝内径比が 1.5 以上のもののみ、しかも全例が再燃している。以上のことから、空洞を有すると、術前排菌陽性、術前後の化療の過少、薬剤耐性獲得などの因子は、遺残病巣の再燃にとつて、十分悪条件となりうるものであるが、これらが再燃の決定的因子ではないように思われる。

〔シンポジウム (5) への追加〕

宮本忍 (日大)

残存病巣や対側病巣からの再発悪化はほとんど問題にならない。切除後悪化の最大原因は、切除後合併症によるものである。したがつて、たとえば右上葉に病巣があるとき、S³ が健康であつても S¹⁺² 区切を行わず、右上葉切除を行う。上葉 + S⁶ 切除はなるべくやらない方針で、S⁶ をむしろ残して成形を加える方針である。

〔シンポジウム (5) への追加〕

相談所外来でみられた肺結核手術患者の遠隔について
本堂五郎 (結核予防会一健)

昭和 28 年より 32 年にいたる 4 年間に結核予防会第一健康相談所外来を訪れた肺結核手術患者のうち 1,100 名ならびに神奈川県予防会支部外来でみられた手術患者 400 名合計 1,500 名について主としてこれらの遠隔を調査したので追加する。なお手術の行われた施設は日本全国にわたつてはいるが、その 8 割が関東地区である。
結論：胸成が 51.3 %、区切、葉切併せて 42.7 %、充

損は 4.0% となつている。次に化学療法以前の 26 年までのものと、27 年以降のものに分けてみると、胸成では両者の例数はほぼ同じであるが、区切葉切では 27 年以降がはるかに多く、また充填は 27 年以降はみられなかつた。スライド上白い部分は療養中、また黒い部分は就労中を現わしているが、まず胸成においては、就労中の黒い部分が最初の 1 年まではわずかに 4.7% であるが、以後次第に増加し、4~5 年では 85% 以上となる。次に区切と葉切では大体同様な傾向を示し、胸成にくらべて就労中のものが早期に多くなるのがみられる。一方充填においては、就労は逐次増加する傾向を示さず凹凸がみられる。就労したものについて、術後就労までの期間を各術式ごとにみると、胸成において術後 1 年までの就労率は男で約 2 割であるが、2 年では 6 割以上となり 4 年では 9 割以上は就労する。しかし女はやや遅れる。次に区切および葉切ではいずれも胸成より就労までの期間が短かく、2 年までに男では区切葉切ともに 8 割以上が就労する。女はやはり若干おくれる。次に充填では 2 年までの就労率は 4 割に達しない。以上外來でみられた肺結核手術患者の遠隔成績の結論である。

〔シンポジウム (5) への追加〕

肺切除術後 2~7 年未滿経過せる職場復帰者 180 名についての再発増悪の調査 榎本英男・井沢正・大槻テル・菊地徹 (伊豆通信病)

入院中肺切を受けて退院した患者のうち、術後 2 年以上を経過した 180 例について職場復帰後の再発・増悪を電信電話公社あるいは郵政の各担当区事務機関と共同調査し、12 例約 6% の再入院悪化例を見出した。因みに 27 年より 30 年末までの手術例数は 254 例であり、術後合併症による呼吸不全死は 3 例、1.2% である。調査の結果、まことに興味を覚えたことは、再入院加療を必要とした悪化例以外に、増悪の種類がかなり広く潜在していたことである。すなわち、一過性の排菌、対側病巣の出現、同側病巣の出現、とりこぼしの悪化、膨脹不良より膿胸あるいは肺癰への進展、断端瘻その他に分けられる。一過性排菌は多く 2 年以内にみられ、塗抹陽性・培養陰性あるいは培養陽性としてあらわれ、X 線悪化を伴わず、16 例約 9% にみられたが、再入院悪化例はない。このうちには、縫合糸喀出とともに排菌し、気管支鏡および造影所見の異常なきを確かめられたものがある。すなわち、縫合糸喀出がなんらかの役割を演じ、一過性排菌に病的意義がないのかもしれない。対側病巣の出現すなわち対側肺に新病巣の出現せる症例は 4 例約 2% にみられ、うち 2 例は再入院加療を必要とした。3 例は 2 年前後にみられ、1 例は 46 カ月後に起つた。同側病巣の出現すなわち同側肺に新病巣の出現せる症例は 3 例、18~30 カ月に起り、多く短期間に消退し、入院加療を必要としたものはなかつた。とり

こぼしの悪化すなわち肺切を目的とする同一肺葉内増悪は 8 例約 4% にみられ、18~30 カ月に起つた。このうち、S⁰ のとり残しは決定的で、3 例全例が空洞化して再入院した。肺膨脹不良から膿胸、さらに肺癰を起して加療を要したものは 5 例中 4 例あり、多く 40 カ月後に治療された。断端瘻は 2 例であり、1 例は一たん社会復帰したが手術 18 カ月後、膿胸より起つた。その他は 2 例で、1 例は 60 カ月後心臓麻痺で旅行中死亡し、1 例は 20 カ月後一過性浸潤がみられた。これら増悪のしかたは、発見時病巣の拡がりとの関係においてまことに特異的であつた。すなわち、拡がりの軽度および中等度のものでは一過性排菌・対側病巣の出現が多くみられ、拡がりの中等度および高度のものではとりこぼしの悪化および膨脹不良からの膿胸発生が多く、断端瘻は拡がりの高度なものから発生している。各群の再入院加療の増悪率は拡がり軽度な I 群約 2%、II 群約 8%、高度な III 群約 17% と発見時病巣の拡がりの高度なものに激増する。職場復帰後の悪化は術前病型との間に関係はなく、また術後合併症が社会復帰後の悪化に及ぼす影響は、膨脹の因子以外にみるべきものがなかつた。

〔座長報告〕 座長 河合直次

演題 11 題のうち、外科療法の予後について報告されたもののうちに、1) 一つの機関において取扱つた外科療法の予後を詳細に追及したもの、2) 多数の機関で外科療法をうけた症例のうちから、合併症例をぬきだしてこれを詳細に検討したもの、3) 他の機関で手術されたものについて、その予後を観察したもの、などがある。木戸君の報告は 1) に属するもので、すべてを含めて術後合併症の頻度を表わし、14.6% とされている。これは化学療法の再発が 10% 内外であること、化学療法のみのもとの、外科療法を行つたものとは、その対象にかなりの相違のあることを考えに入れると、これは高く評価されてよいと思う。小熊君の報告では、肺切除、胸成、化学療法による治療後における悪化の頻度を比較して、肺切除がもつとも少なく、胸成がこれにつき、化学療法のみのは、頻度が高いと述べた。外科療法後の悪化について各演者の意見が一致しているところは、1) 硬い空洞、菌陽性のもので、とくに耐性のあるものは悪化の頻度が高いこと、2) 術前の化学療法について、期間の短すぎる場合、または長すぎて耐性となつた場合、いずれも悪化が多いこと、3) 術後悪化の頻度はだんだん減つてきたこと、などである。なお、術後悪化の時期に関しては、1 年内外であるが、木戸君は 1 年以内に 90%、道林君は 1 年以内に 32%、と報告されたが、これは治療対象のとり方がちがうためと思われる。外科療法後の就業時期の問題について、木戸君は、合併症の発生をみず、経過順調のものは、術後 1 年で就業して差支えないが、合併症の発生したものの、術前空洞を

認め、菌陽性、とくに耐性あるものでは、1年6ヵ月～2年後に就業することが望ましいと述べた。本堂君の報告は相談所外来の観察であるから、各所で手術した患者の予後であるが、ほぼ同様の結果である。最後に外科

療法後における悪化防止について検討されたが、気管支瘻とくに潜在性気管支瘻の防止ならびに早期発見に注意すべきことが強調され、さらに高下君は残存肺の過膨脹が再燃の原因となることを注意した。

疫 学

29. 最近の府県別結核死亡の推移に関する研究 東田敏夫・田中美知子 (関西医大公衆衛生)

わが国における最近の結核死亡の推移とそれに影響を及ぼす要因を明らかにするために、府県別に1950年および55年の結核訂正死亡率を間接法により求め、各府県の地域特殊性格ならびに結核対策事業等との関係を比較検討し、知見をえたので報告する。1. まず1955年の府県別結核訂正死亡率は本州の大部分では、「産業化」がすすんでいる地域ほど結核死亡率が高い傾向を残存しているが日本の南北両端では、農村地域にかかわらず、結核死亡率が高い傾向がある。2. 1950年より55年の間における結核訂正死亡率の低下について検討すると、府県別の結核死亡率の低下量は、50年の結核死亡率と高い正相関 ($\gamma = + 0.930, \alpha < 0.001$) であり、50年の死亡率が高かった府県ほど大きく低下していることを認める。しかしこの低下量の50年死亡率に対する割合、すなわち低下度は、55年の死亡率と逆相関 ($\gamma = - 0.566, \alpha < 0.001$) であり、55年の死亡率が高い府県は、その前5年間における死亡率の低下度が小さい傾向があるといえよう。これを地域ブロック別に分けて検討すると、西日本とくに九州では死亡率の低下度が小さい。3. 55年の結核死亡率と53年の結核実態調査の成績により、結核致命率に相当する値を地域ブロック別に推算すると、四国、九州では致命率が高い傾向をみとめた。4. 府県別の結核訂正死亡率の低下度と各府県の農林漁業従事人口の割合との相関関係をしらべると、六大府県と九州を除くその他の地域では、おおむね正相関の傾向をしめし、「産業化」がすすんでいる地域は死亡率の低下度が小さく、六大府県のうちでは、大阪、兵庫がおくれている。5. 結核対策事業との関係について。①健康診断およびBCG実施率と死亡率の低下度との間には、一定の相関関係を認めない。ただし死亡率の改善がおくれている九州の一部、近畿の一部等において、これらの事業の実施率が劣っていることは注意する必要がある。②府県別の死亡率の低下度は、「結核死亡数にたいする結核病床数」と正相関 ($\gamma = + 0.509, \alpha <$

0.001), 55年の死亡率とは逆相関 ($\gamma = - 0.597, \alpha < 0.001$) である。③各府県の結核死亡率の低下度は、「結核予防法公費負担申請件数の結核死亡数にたいする割合」と正相関の傾向をみとめ、また健康保険普及率とも高い正相関 ($\gamma = + 0.579, \alpha < 0.001$) を認める。すなわち各府県における結核医療の普及状態が結核死亡率の低下に対する有力な影響因子であつたとみなしてよい。結論：①1955年の府県別結核訂正死亡率(間接法)は、日本の北端部、西日本および南部において比較的高い傾向をみとめるが、とくに50年から55年の間における結核死亡率の改善については、西日本とくに九州では死亡率の低下度が小さく、六大府県では、大阪、兵庫が悪い。六大府県および九州を除く地域では「産業化」がすすんでいる府県ほど低下度が小さい。②各府県の結核死亡率の低下度は、結核病床数、結核予防法公費負担申請件数および健康保険普及率と高い正相関をみとめ、結核医療普及の度合いが死亡率低下に対する有力な影響因子であつたと考える。しかし各府県の結核死亡率の低下度と健康診断およびBCG実施率との間には特殊相関関係を認めない。これらの事業の効果が55年以後になつて現われるものか、結核医療の普及度の影響力がより以上に強いためにみとめえないのか、その他の事情について今後検討したい。

30. 小児結核の変貌 福崎隆一・関俤一郎 (九大小児)

近年の結核治療の進歩によつて、結核症はいろいろな点で変化を示してきたが、九大小児科外来における最近6ヵ年(昭和26～31年)の結核患児1,503名を統計的に観察して、昭和11年より昭和13年の外来結核患児1,399名の統計に比較し、その変化を検討した。当科外来における結核患児の実数および外来患児に対する百分率は著明な減少傾向を示している。胸廓内結核症では実数および全結核症に対する年度別百分率は著明な減少を示している。すなわち昭和11年より昭和13年の1年平均実数が432名であるのに対して最近6ヵ年の1年平均実数は、209名であり、約2分の1の減少を示し

ている。結核性髄膜炎は、実数・百分率ともに増加を示しているが、これは治療の進歩によつて治癒する希望がもたれるようになったことおよび生存率が増加したためであると思う。昭和 30 年の髄膜炎患児実数・百分率は減少傾向を示している。さらに胸廓内結核症のうち、肺門リンパ腺結核は実数・百分率ともに減少している。血行撒布性結核では、外来患児実数はやや減少傾向を示しているが、胸廓内結核全例数に対する百分率はやや増加傾向を示している。すなわち昭和 11 年より昭和 13 年の 3 カ年における 1 年平均実数が 22 例であるのに対して、最近 6 カ年の 1 年平均実数は、20.5 例であり、その百分率では、前者が 1 年平均 7.2 % であるのに対して後者の百分率は 9.8 % を示している。肋膜炎は実数・百分率ともに減少している。以上のように結核患児の著明な減少は、いろいろな積極的結核治療の進歩により、常時結核菌を喀出する患者の数が減少し、さらに一般衛生思想の普及や BCG 接種等が原因としてあげられると思う。胸廓内結核症の患児実数および百分率の著明な減少に比して結核性髄膜炎が実数・百分率ともに減少を示さないこと、また胸廓内結核症のうち、肺門リンパ腺結核、肋膜炎が減少して、血行撒布性結核症が減少傾向を示していないことは、結核治療の進歩とともに今後の問題として残されていると思う。

31. 健康相談所よりみた肺結核症の 10 年間の動向 渡辺博・本堂五郎・八尾猛・瀬倉敏・大石和子・山口智道・宮本康雄・中島丈夫・安川隆郎・鶴田兼春・坂元佐多子・南雲清・山県武人・窪田義弘・松谷哲男 (結核予防会一健)

1947 年以降の 10 年間に第一健康相談所では、外来新規来診者約 200,000 人、集団検診対象約 500,000 人を取扱い、ほかに人口 6,500 人の農村の継続検診を行つてきた。この期間に全国の結核死亡率は 3 分の 1 以下に減少しているが、結核症の実態が、死亡率以外では、どういう動向をたどつてきたかを、当所の成績から検討した。方法としては、各時期における医師の診断の結果を統計室でとりまとめた数字を整理して比較検討し、また初期の X 線写真を改めて協同読影した結果を参照した。はじめて当所を訪れた受診者は、1947 年の 14,630 人より漸増して、1951 年の 25,860 人を頂点とし、1956 年には 17,084 人に減少した。男女比は各年度とも約 6 対 4、年令的には 20~24 才がもつとも多いが、逐年そのピークは低くなつた。受診理由は健康相談が漸次減少し、療養相談が増加し、1956 年では前者が 50 %、後者が 30 % を占め、ほかに診断の確定を望むものが 20 % あつた。来診者の 20 % は都外、80 % は都内各区におおむね平均した分布で居住している。ツ反応推定自然陽性率は当初の 83 % から 95 % に上昇しているが、その差は年令の低い層ほど著明で、0~4 才では 40 % から 61 %

に上昇している。これに対して有病率は 1947 年の 34 % から毎年僅かながら増加し、1952 年には 44 % となり 1954 年には最高の 46 % に及び、最後の 2 カ年は減少して、1956 年には 40 % を示した。年令別の増減は全体の傾向におおむね平行するが、ただ 14 才以下の層が最後の 2 年に激減した。農村の住民検診では有病率は 1.1 % から 1.9 % に増加したが、受診率、既発見患者の推積から訂正しても、若干の増加を認める。学校の検診成績をみると、1947 年の小、中、高校がそれぞれ 0.7 % 1.3 % 2.0 % であつたのに対し、1957 年は 0.1 % 0.6 % 1.0 % と半数以下に減少した。これに反して、会社工場は 9.8 % 6.0 % から 11.7 % 7.9 % に増加した。なお最後の 3 年間に学校の有病率は著明に減少し、会社工場でも若干の減少を示した。疫学的に考察するためには、外来の対象は限られた層であり、受診理由その他の要素を分析する必要があり、集団検診では検診技術、回数、管理方法、集団の性格、受診率等の影響が大きいが、以上の成績を総合して、19 才以下では肺結核症の減少は確実であるのに対し、20 才以上ではすくなくとも減少したと思わせる数字はえられない。ただ最近数年では僅かながら減少を想像できる程度にとどまる。しかし最近の肺結核症の質は全くことなる様相を呈している。まず病型では、初期結核症が著明に減少し、1947 年の外来新患の 5.1 % を占めていたのが、1957 年では 0.7 % にすぎない。これを年令別にみると、14 才以下では 55 % から 36 % に減少したにすぎないが、15 才以上では 2.2 % から 0.2 % へと約 10 分の 1 に激減している。つぎに湿性肋膜炎は 2.4 % より 0.9 % に減少しているが、前者と逆に、14 才以下で激減し、15 才以上では著明でない。慢性肺結核症についてみると、重症混合型は 17 % から 4 % に激減し、浸潤型は 45 % から 39 % にやや減少するとどまり、硬化型は 10 % から 25 % に、軽症中等症の混合型は 11 % から 17 % に増加している。これを学研分類からみると、肺炎型は 8 % から 2 % に、重症空洞型は 14 % から 3 % に、その他の空洞型は 11 % から 8 % に減少し、硬化浸潤型は 17 % から 35 % に、硬化型は 4 % から 6 % に増加している。つぎに病巣の拡がりを NTA の分類でみると、高度進展は 19 % から 5 % に、中等度進展は 31 % から 25 % に減少し、軽度進展は 50 % から 71 % に増加している。さらに活動性分類では活動性は 84 % から 56 % に減少した。以上の傾向は管理をうけている集団検診の対象ではさらに著しい。すなわち新鮮な型と重症型および病巣の広汎なものが激減し、陳旧型が増加して、質の上では 10 年間にあきらかな好転がみられる。しかし患者発見率がむしろ高くなつていことを見合せると、その数字の差ほど改善されているのではなく、また浸潤型がそれほど減少していないことは

注目しなければならない。以上の成績から、少年期までの肺結核症は質的にも量的にも改善されているが、青年期以上では質的には改善されても量的には発見率がむしろ高くなり、なおその対策のゆるがせにできないことを結論した。

32. 長期にわたる一農村結核集団検診よりみた有所見者について 三輪清三・湯田好一・北条龍彦・東条静夫・郡司昭男・佐久間光史・森本武志・原恒男・土屋尙義・野沢陽一郎・高沢五郎(千大第一内科)

I. 緒言: われわれは戦後における農村結核の実態を知り、その予防対策を樹立し、併わせてツ・アレルギーの推移、結核の感染・発病・進展、家族内感染、BCG接種効果等を研究する目的をもって、千葉県下一農村全住民を対象として、昭和22年より10カ年にわたり逐年結核集団検診を実施してきた。その総合成績のうち、肺結核有所見者について、(1)年次の変遷、(2)ツ反応の経過よりみた発病の時期の問題、なかんずく、既陽性発病の問題、(3)発病後の経過について、とくに自然放置の状態を観察された有所見者について検討したので報告する。

II. 検査対象および検査方法: (1)検診対象; 千葉県五井町全住民約12,000名、ただし昭和22年は小、中学学童全員および五井町15部落中の4部落住民を対象とし、23年はこれらにさらに6部落を増加対象とし、24年以降は全部落住民を対象とした。(2)検診期間ならびにその時期; 昭和22年より31年にいたる10カ年間、毎年7月中旬より8月に実施。(3)検診方法; ツベルクリン反応(以下ツ反応と略)は2,000倍稀釈旧ツ液0.1ccを前膊皮内注射、48時間後判定、基準は結核予防法に準拠、発赤の10mm以上陽性、5~9mm疑陽性、4mm以下を陰性とした。陰性・疑陽性者には積極的にBCGを接種。間接撮影は28年まで可搬型、29年以後は蓄放式を使用。フィルムは35mm判を用い、ツ陽性者のみならず陰性・疑陽性者も極力撮影した。間接撮影の結果所見ありと認められた者は精密検査を実施し、有所見者は毎年経過追究に努めた。直接写真で結核性所見ありと認められる者全部を包括して有所見者とし、岡氏病型分類を用い岡氏病型I・II・III・IV・V・VI・VII・VIII A型を有病者、I→X・VIII B・IX・X・XI型を治癒性有所見者とした。III. 検診成績: (A)年次別検診成績の概要; 受検率は最低が27年27.6%、最高が31年64.8%平均36.2%、ツ陽性率は22年42.0%、31年73.2%と上昇の傾向を示した。BCG接種は全年度平均83.6%の高率に施行。肺結核有所見率は22年2.9%、31年5.6%、有病率は22年1.3%、31年2.0%を示したが、年次別に病型推移をみるに、22年有所見者51名中初期結核症(I・I→X・VIII A型)は9名17.6%浸潤型(IV型)11名21.6%、硬化型(V・VI型)7名13.7%、混合型(VII型)2名3.9%、治癒型(VIII B・

IX・X型)22名43.2%であつたが、最終検診の31年には有所見者389名中初期結核症3名0.8%、浸潤型38名9.8%、硬化型75名19.3%、混合型24名6.2%、治癒型238名61.1%、加療変形型11名2.8%で初期結核は減少の、硬化型および混合型結核症は増加の傾向がみられた。(B)年令別有所見および有病成績; 10カ年にわたる本検診期間の検査実人員10,764名中の有所見者は621名5.8%、有病者は213名2.0%で、これを初検診時年令別にみると有所見率は乳幼児層1.5%、学童層5.2%、青年層3.8%、壮年層9.2%、老年層7.9%で、有病率もまた同様に壮老年層に高率を示した。(C)有所見者の病型別経過; 前記有所見者621名中1~9年にわたり経過を観察しえた者は398名中有病者161名、治癒性有所見者237名である。この者について病型別・治療の有無別・観察期間別に経過を調査した。なお有病者161名中135名(内8名は後にいたり加療)が国民保健未施行等の原因もあつて自然放置の状態経過がみられた。治癒性有所見者237名は全員未治療であつたが、92.8%が不変で、増悪は2名0.8%にすぎず、この2名はVIII B型より5~9年後に新病巣が出現したものである。有病者161名を病型別にみると、I型は治療の有無にかかわらずその約80%が1~4年間に軽快し、II型1名は未治療のまま1年以内に死亡、III型はなく、IV型の未治療では各観察期間別にみてもその約30%が増悪し、化学療法者では全体として約20%が増悪を示し、V型およびVI型の大部分は未治療であつたがその97.0%は不変の経過を示した。VII型は治療の有無にかかわらず各観察期間とも悪化する者多く、とくに未治療では発見後1~2年以内に死亡する者が多かつた。(D)初検診後5年以上9年にわたり観察した者は5,915名で、このうち初検診以後BCG非接種既陽性者は1,673名である。このうち有所見者は321名で、内初検診時既に病巣の発見された者は101名、初検診以後に発見された者は220名である。この220名について初検診まで溯つて間接フィルムを再検討するに、そのほとんどが初検診時まで所見を溯りえ、初検診時いかなる所見をも認めえず経過中に病巣が出現してきたと思われるいわゆる既陽性発病者は2名0.12%で、初検診時所見ありと疑われるやや不確実な者4名を加えても6名0.36%にすぎなかつた。(E)10カ年にわたる本検診期間中非結核性肺異常影と断定した者は受検実人員10,764名中39名0.37%で、気管支拡張症14名、一過性浸潤7名、原発性非定型肺炎4名、肺炎その他による肋膜肥厚5名、良性腫瘍5名、肺癌2名、肺嚢腫1名、肺膿瘍1名であつた。

〔質問〕吉岡武雄(結核予防会)

有所見率が10年間に2.9%より5.6%と約2倍に

なっているが有所見者の累積なりや、断面調査成績なりや、説明を乞う。

〔回答〕 佐久間光史

本調査の有所見率・有病率は、すべて断面的な調査である。31年の有所見・有病率が22年より高くなっているのは、有所見者については毎年経過追求に努めたので有所見者が蓄積されてきたためによることも大きな原因と考えられる。

〔質問〕 野辺地慶三（日大公衆衛生）

抗生物質の効果があまりあがってなかつたように見えたが、これに関する意見を乞う。

〔回答〕 佐久間光史（千大第一内科）

化学療法者の経過観察はわれわれの場合例数が34例しかなかつたので、とくに自然放置の状態を観察された有所見者について検討した。

33. 農村結核の疫学的研究（続報）——とくに戦後における農村結核の蔓延機転について—— 重松造造・塚本雅子（公衆衛生院疫学部） 染谷四郎（同衛生微生物学部） 杉野為治・山下昇・栗田有三・春日齊・志毛たゞ子（埼玉県衛生部）

1. 研究目標：われわれは昭和14年および22年よりそれぞれ現在にいたるまで観察を継続している埼玉県下2農村の研究成績から、戦後における農村結核の疫学的様相が戦前とくらべて著しく変化したことを、従来から数次にわたって報告してきたが、今回はこれらの農村における結核検診成績をもとにして、結核新発生の状況を明らかにするとともに、戦後における農村結核の蔓延機転について考察を加えたので、その結果を報告する。2. 研究方法：埼玉県東松山市高坂地区（旧高坂村）（A）は人口6,400名で、昭和22年より32年にいたるまで毎年1回、同県所沢市富岡地区（旧富岡村）（B）は人口5,300名で昭和14年以来15, 16, 18, 21, 23, 26および32年の8回、それぞれツ反応およびX線検査による結核集団検診を実施してきたが、これらの検診によつて発見された結核発病者の発生状況を家族的に観察するとともに、発病者の性、年齢、ツ反応成績、BCG接種の有無、感染源、社会的環境条件等の諸要因を調査した。また最近の全有病者についても、その家族集積性を検討した。なお、ここでいう結核発病とは毎検診時のX線写真を検討して、未治療病変を新発見した者をいい、また結核有病者については喀痰検査成績、臨床症状等を参考にして活動性結核と不活動性結核に大別した。3. 研究結果：（1）結核発病者の発病状況。A村においては観察開始時に結核有病者の存在していた家族は、全村1,143家族のうち143家族（13%）で、その内訳は活動性結核患者のいるのが97家族（9%）、不活動性結核患者が46家族（4%）となつていたが、平均6年間の観察で、非結核家族1,000、家族員数5,568名よりの新発病者21名

（0.4%）、結核家族143、家族員数762名よりは3名（0.4%）で両者の間に差を認めなかつた。B村においては、全村788家族中36家族に結核患者が存在していたにすぎなかつたが、平均8年間の観察で22名の新発病者が発生し、このうち結核家族（家族員数206名）よりは2名（1.0%）、非結核家族（家族員数4,232名）よりは20名（0.5%）となつていて、やはり著しい差を示していない。両村の結核発病者合計46名について諸要因を調査すると、女より男がやや多く、（男：女＝54：46）また年令的には30才未満の者が65%を占めるが、50才以上においても、明らかにツ反応陽転発病と思われる者が2例あつた。またツ反応の経過をみると、52%はツ反応陽転時または陽転後1年以内に発病し、17%はBCG陽転との鑑別困難な者であり、いわゆる既陽性発病（陽転後3年以上経過して発病）と思われる者は24%に認められた。なお、陽転発病例の58%は20才未満、17%が40才以上であるのに対し、既陽性発病例では、20才未満27%、40才以上36%となつていた。感染源は、家族内に結核患者の認められた者は上述の通り少数で、陽転発病例では12%、既陽性発病例では9%にすぎなかつたが、他の者については不明の者が多く、この点戦前の農村と異なり都会型に近づいているといいうる。（2）結核有病者の家族集積率。A村においては、昭和30年現在の結核有病者総数は157名で、活動性結核の者109名、不活動性結核の者48名であつた。これらの患者の発生状況を家族的にみると、同村の全家族数1,100のうち、142（13%）は患者が1名以上発見されており、その内訳をみると1家族に患者1名128家族（11%）、2名13家族（2%）、3名1家族（0.1%）となつていて、患者2名以上の発生家族数が2項分布より計算した理論値より有意に多く、家族集積性のあることが認められた。またこれより家族集積率（患者2名以上の家族の全患者数を総患者数で割つた率）を計算すると18%となり、これは昭和28年の厚生省結核実態調査でえられた農漁村地区の家族集積率とほぼ一致する。この成績を活動性結核のみについてみると、家族集積性はさらに高くなる傾向を示し、集積率は21%となる。これに対してB村は、A村にくらべて結核有病率低く、患者の家族集積率をみると、昭和32年現在では、患者31名中、2名以上の発生をみたのは1家族であつて、集積率は6%という低率になつていた。4. 総括：戦後の農村は、戦争の影響によつて外部との接触機会が急速に高まり、結核有病者の増加をみたが、結核家族と非結核家族の結核新発病率は大差がない。これには、全体の発病率が低くなつたこと、非結核家族も家族外で感染する機会が増えたこと等が考えられる。しかし、結核有病者の家族集積率からみると有病率の高まるに従つて、集積率も上昇する傾向

にあり、この点、戦後に結核有病率の高くなった農村地区においては結核家族対策も決して軽視するべきでないことはもちろんである。

〔質問〕 新津泰孝（東北大抗研）

1) 新発生の中に石灰化巣だけのレ所見からの発病が入っているか。2) 陽転発病者中のBCG接種者、非接種者とはどの程度にあるか。3) このほかに病巣あつて進展したものはどの程度であるか。

〔回答〕 重松進造

1) 陽転発病者中にはもちろん含まれていないが、既陽性発病者中には間接で石灰像のみと認めた者で浸潤巣を新発生したものは1~2名であつた。このような例は、そのとき直接撮影をとれば、蔭れた病巣があつたのかも知れないが、そういう例を含めてわれわれの既陽性発病者は全発病者の24%であつたということである。2) A村は昭和22年、B村は18年よりBCGを接種しており、陽転発病者のほとんどすべてはBCG接種者であつて、非接種者よりの発病率と比較することができなかつた。3) 新発生患者とはほぼ同数に認められた。

〔29~33への座長所見〕 座長 野辺地慶三

29について：結核の社会学的要因との関係の研究は非常に肝要であるが、実行が困難なのでわが国ではこの種の研究はたちおくれの状態にあるが東田教授は多年この方面の研究に努力され、このたびも有意義な所見を示され感謝に堪えない。30~32について：30の九大小児科の小児結核についての所見では著しい状況の改善がみられるのはよろこばしい情勢である。また結核死亡率は戦後全国的に急低下し続けているのであるが、31の結核予防会第一健康相談所の権威ある所見によれば浸潤型は減少の跡を示さず、また32の千大内科の農村結核集検の結果によれば農村衛生の情勢はなお樂觀を許さないで、この方面の関係各位の一層の努力が望まれる。33の公衆衛生院の農村結核の疫学的研究は演者の述べたごとく、私の在職中からはじめたものであるが、結核症の疫学的特性の探求はこのような同一集団を対象とする多年にわたる健診観察によらなければならないこと、海外諸権威の主張するごとくである。わが国においても各地方において同様の企劃が行われ、結核の地方別の疫学的特性が解明されることが望まれる。

34. 結核小児の運命 浅野秀二・岡本喜久雄（厚生省医務局小児結核協同研究班）

目的：結核小児が治療を行つて治癒したと考えられてのち、再発を起し易いものであるのか、とくに思春期に入つた場合にはどうであろうか、成人結核との関係はどうなのか等ということは小児結核対策上重要な問題と考えられるのであるが、これらの点について報告されている業績がいままでに見当たらない。そこでわれわれは昭和31年より25の国立病院小児科の協力により調査した。次

にその成績の概略を述べ皆様の御批判を得ようと思う。
調査材料：(I)昭和24年より29年までの過去6年間に治療した患児429例、および(II)昭和29年より32年の4年間に初診し、既往歴の調査しえた528例に分けて述べる。429例を病型と年齢との関係についてみると、初感染結核症と考えられたものが285例で全体の約66%をしめ、大多数の例が肺門リンパ腺結核で、IV型は131例(30.5%)であつた。年齢的には年少なほど初感染結核症が多く、年齢の長ずるに従い、浸潤型肺結核症を多くみとめた。次にこの6年間における治療方法については、2者併用療法152例、単独療法117例で、化学治療剤未使用例80例、3者併用61例であつて、単独療法ではSM単独が多く、2者併用療法についてはSM+PAS併用が99例で、全治療方法中もつとも多くみとめられた。3者併用例についてはSM+PAS+INH併用例が51例でもつとも多かつた。これを使用年度別にみると当初のSM単独療法が27年頃より次第にINH療法へ、単独療法より2者または3者併用療法に変つてきている傾向もみとめられた。成績：(I)過去に治療された429例の予後については治癒例381例(88.8%)、不変22例(5.1%)、悪化4例(1%)、再発22例(5.1%)であつた。予後と年齢との関係は1年以下では再発1例(6.3%)、1~4年では8例(5.8%)、5~9年では10例(5.1%)、10~14年では3例(4.1%)と年齢の長ずるに従い再発する率は少なくなるが、不変においてはむしろ年齢の長ずるに従い増加する傾向がみとめられた。次に治療方法との関係を見ると単独療法では再発6例(5.1%)で、各薬剤単独での比較は例数が少ないので、明らかではないが、TB₁単独例の再発が一番多く、INH単独はSM単独よりやや再発する例が少ないようであつた。2者併用療法では7例(4.6%)の再発をみとめ、3者併用では61例中1例(1.6%)、化学治療剤未使用例80例では7例(8.8%)の再発をみとめた。単独治療よりも2者または3者併用例に再発が少ないようであり、全体としてINH使用例に再発が少ないようであつた。しかし病型との関係も考慮に入れなければならないので、明らかな差があるとはいわれぬ。次に予後と病型との関係については、I、II型において再発例を多くみとめたが、不変、悪化は少なかつた。しかしIV型では不変例がわりに多かつた。再発した22例について、治療終了後再発するまでの期間は1年以内2例、1~2年8例、2~3年4例、3~4年3例、4~5年2例、5~6年3例と期間は一定しないが、1~2年に多くみられた。治療時と再発時との病名との関係は、肺結核としてはIBよりIV型8例、肺外結核をおこした例は12例で、再発22例中過半数を示していたことは注意すべきことと思う。再発例について化学治療の状況を調査し

た結果では、一般に治療月数が再発しない例に比して、再発例は短かい傾向がみられた。(II) 既往歴の調査の行われた 528 例については再発 10 例、1.9% で、初診時の病名がIV型のもの 8 例、腎結核 2 例であった。これら再発例の初発時の病名は I B, VIII A より再発したものが大部分で、その他はすべて骨、関節結核からのものであった。なお初発時より再発するまでの期間は一定していなかったが、最長 12 年前、3~4 年前のものが多くみられた。

〔質問〕 上島三郎 (国療神奈川)

1) 質問: 浸潤型に再発 4% で空洞型に再発がないようにみうけたが、観察期間はどのくらいか。2) 意見: 国療神奈川の 500 名余の小児結核の運命で小児患春期結核の浸潤型は再悪化の傾向が空洞型以上であった。結核予防法でも、浸潤型に対しても I N H を入れた 3 者併用が認められるようお願いしたい。

〔回答〕 岡本喜久雄

空洞型よりの再発はほとんど認められなかった。

35. 福井保健所管内 2町3村における最近の結核の実態 円山楨雄・白崎昭一郎 (福井県福井保健所)

昭和 28 年に行われた厚生省の結核実態調査は数々の貴重な知見をもたらしたが、その後すでに 5 年を経過し、現在再び全国的な調査が行われているが、その集計にはなお相当の時日を要するものと思われる。この間の結核の治療および予防面の著しい進歩により、患者数は相当減少しているとみる人もある。また地域的な較差は厚生省調査では必ずしも明らかではない。これらの点を確かめ、最近の結核の実態を知るために、われわれは結核予防法による一般住民検診を基として、種々の考察を行い、若干の知見をえたのでここに報告する。福井保健所管内において、昭和 32 年度に一般住民検診を行った森田町、松岡町、上志比村、美山村、藤岡村の住民約 15,000 を対象として検討した。このうち松岡町は 1 町 2 村が合併したもので、旧町部は森田町と並んで福井県の代表的機業地の 1 つであるが、旧村部は純農村である。他の 3 村も純農村であるが、美山村はむしろ山村といった方が当てている。森田町は 2 年つづいて 92~94% の高受診率をえており、上志比村も 94% 強の成績をあげている。その他の町村も概ね 80% 程度の受診率をえているので、結核有病率その他の推定に、さして大きな誤差は介入しないものと考え。なおわれわれは結核要医療者 (A₁および B₁) をもつて患者とみなした。間接の受診率を高めるよりも、精密検診の受診率を高めることにより多くの困難が存在している。保健婦の戸別訪問を行い、再三出張撮影を行つても、なおかつ 90% 弱の受診率しかえられない。この場合、精検不受検者を不完全受診者として除外することは、有病率を不当に低めるものとわれわれは考える。ここでわれわれは、精密検診受診者中

に患者が発見されるのと同じ率で不受検者中に患者が存在するという仮説をたてた。この仮説は 2 度 3 度と精密検診を重ねて行つて、次第に受診率を高めて行つた町村において、ほぼ正しいことが実証された。かくのごとくにして計算された各町村の結核有病率は第 1 表に示すごとくである。森田町および松岡町の旧町部のごとき機業地においては、ほぼ 2%、農山村においては大体 1% 前後の結核患者が見出されることになる。各町村における年齢層別の患者数は第 2 表に示すごとくである。実数においては各町村とも 40 台がもつとも高く、30 台あるいは 50 台がこれについている。次に各年齢層別の被病率を町村毎にみると、町部においては 60 台がもつとも高く、40 台、50 台、30 台がこれについている。これに反し村部では 40 台がもつとも高く、50 台がこれにつぎ、60 台、30 台はあまり高くない。この 60 台と 30 台の被病率において、町部と村部は異なる傾向がみられるが、しかし結核の重心が若年者層よりも、中年以後の層に移行している点では一致している。次に森田町で発見された患者の前年度の検診成績をみると、前回不受検者の占める割合が比較的高い。前回異常なしと判定された者から今回患者となつた率、すなわち年間患者発生率は 0.4% で、28~29 年度厚生省調査の成績とほぼ等しい。これに反し前回不受検者の中から患者の発見される率は約 2.6% で後者が 6 倍余も高い。次に要医療と判定された者のその後の経過ならびに受療状況を見るために、約半年後の X 線検査および保健婦の訪問調査を行つた。その結果は第 5 表に示すごとく、実際に医療を受けた者は約 50% にすぎない。そのうちには不完全な治療を受け、あるいは安静も守られていない者が多かつたが、X 線所見の改善された者が少なからず見出され、悪化は一人もなかつた。一般住民の常として古い病変の者が多いにもかかわらず、やはり医療は有効であるとみられ、経済的理由等によつて医療を受けない者に対して積極的な施策が要望される。〔結論〕: 福井保健所管内の一般住民検診を基として最近の結核の実態について考察を試み、次の知見を得た。1) 昭和 32 年度の結核有病率は、福井保健所管内の町部 (機業地) においては約 2%、農村部においては 1% 前後と推定される。2) 年間患者発生率は機業地において約 4% で 29 年度実態調査の成績とほぼ等しい。3) 年齢区分別にみれば、患者実数は町部村部とも 40 台にもつとも高く、被病率は 40 台もしくは 60 台にもつとも高い。したがつて今後結核対策の重点は若年者層よりもむしろ中老若年者層に置かれねばならない。4) 前年受診しなかつた者からは、受診して異常なかつた者に比し、6 倍余も高率に患者が発見される。5) 要医療と判定されても経済的事情等で医療を受けない者が約半数ある。医療を受ければ相当の効果が期待されるので、とくに積極的な施策

が要望される。

36. 愛知県一般住民における結核の現状 小川朝吉 ・高島常二(愛知県衛生部)

(I) はじめに：昭和 30 年結核予防法の一部改正に伴って、従来健康診断を受ける機会の少なかった主婦、老人、農漁民、零細企業労働者などいわゆる一般住民に対する結核検診が、重点施策の一つとして取上げられるようになった。しかしながら一般住民検診はその実施に種々の困難があり、実施率はきわめて不満足な状態に終始していたので、愛知県では昭和 32 年度において一般住民検診 100% 実施地区の育成をめざし、あわせて愛知県一般住民における結核の現状を明らかにするため、名古屋市を除く愛知県下の国勢調査地区から推計学的処理にたえうるよう 115 地区をえらび、この地区に居住する一般住民についてツベルクリン反応、X 線検査、喀痰培養検査を中心とする検診を行った。検診方式、X 線フィルム読影基準、用語等は昭和 28 年厚生省結核実態調査に準じた。(II) 結果のあらまし：①受検率。対象者 13,408 名、受検者数 13,009 名、受検率 97.0%，男女または年齢別受検率にはほとんどみるべき差はなかった。②ツベルクリン反応。ツ反応判定済 11,964 名中陽性 8,295 (69.3%)，疑陽性 1,469 (12.3%)，陰性 2,200 (18.4%) であり、陽性者中中等度または強陽性者は 3,925 名 (32.6%) であつた。③全結核判定成績。全結核有所見者は受検者 13,009 名中 1,702 名で有所見率 13.1%，全結核有病者は 636 名で有病率 4.9% であつた。このうち肺結核は全結核有所見者中の 96.1%，全結核有病者中の 96.5% を占める。④肺結核判定成績。肺結核有所見者は 1,641 名、有所見率は 12.6%，肺結核有病者は 617 名、有病率は 4.7% であつた。これを性年齢階級別にみると有病率曲線は男女とも 30 才に 1 つの山があり、高年齢層に向いながら上昇する。肺結核有所見者 1,641 名について岡病型分類を行うと、浸潤混合型 527 名 (32.1%)，結節硬化型 204 名 (12.4%)，加療変形型 16 名 (1.0%)，石灰化癭痕型 54.2%，その他 0.3% であつた。肺結核有所見者の 44.5% を占める浸潤混合型と結節硬化型とをそれぞれ年齢別にみると高年齢層に向うにしたがい浸潤混合型の増加率が著しい。このことは住民検診の力点の置きどころを示唆するものとして重要である。WHO の病勢分類に従って空洞の有無をみると空洞あり 82 名で全受検者に対する率は 0.6%，肺の病的所見者に対する率は 11.4%，空洞ありに空洞の疑いありを加えたものは 270 名で全受検者に対する率 2.1%，肺の病的所見者に対する率 37.5% であつた。⑤喀痰培養検査。肺の病的所見者 720 名中喀痰培養検査を施行しえた者は 333 名で、菌陽性者は 43 名、菌陽性率は 12.9% であつた。このうち空洞ありについては施行者 50 名中陽

性 21 名 (42.0%)，空洞の疑いありでは 107 名中 16 名 (14.9%)，空洞なし 176 名中 6 名 (3.4%)，であつた。⑥指導区分。要医療と判定された者は受検者総数 13,009 名中 493 名 (3.8%)，要観察 207 名 (1.6%) であつた。また要入院と判定された者は 115 名で全受検者の 0.9%，要医療者 493 名の 23.3% であつた。⑦自覚状況。それではこれらの患者はどの程度自分が結核であることを知っていたかをみると、要医療患者の僅かに 16.9% が知っていたのみであり、29.7% は既に治つたものと信じていた。全く知らなかつた者は実に 53.4% を占め、要入院と判定された重症者においてすら 42.7% は全く病気であることを知らなかつた。

(III) 考案：以上の結果を愛知県一般住民人口 115 万人 (これは全人口 250 万人の 45% に当る) について推計すると全結核有所見者 15 万人、全結核有病者 6 万人、肺結核有所見者 15 万人、肺結核有病者 6 万人、要医療者 5 万人となる。(IV) むすび：すでによく知られているように近年結核死亡率は戦前の実に 1/4 以下に低下した。このことは愛知県においても全く同様である。しかしながら以上の数字に接してわれわれはもう一度あらためて結核のおそるべきまんえん状況を知り、その撲滅への思いを一層深くしている次第である。

37. 農村結核(第 1 報) 岡捨己・湯村緑朗・野村実・中村良雄・小野寺喜久雄・牧野敬一・白木沢長史 (岩手医大第二内科)

研究目標：いままで農村結核は (1) 疫学が都会より遅れ (2) 都会となんらか交渉のあつた者が発病し、(3) その発病者から家族内感染するが多くははじめ無自覚性結核、発病後のテンポの早いという点が主な特徴であつた。結核死亡率は化学療法が行われてから減少しているが、このさい農村結核の実態を明らかにし、その予防対策の重点をも考えてみたい。研究方法：昭和 32 年 7 月岩手県某村で血圧、心電図、尿蛋白、糖尿、癌性疾患の検査と同時に結核集団検診を行った。受検率は約 70% であつたが、全員にツ反応・赤沈、6×6 cm 間接撮影と、肺レ線有所見者の喀痰中結核菌の検査を行った。研究結果：(1) ツ反応男子 3,548 名、女子 4,990 名計 8,538 名に行い、その陽性率 62.6% ($\frac{5343}{8538}$) で、男子 62.9%，女子 62.3% でほとんど同率を示したが、戦前同地方のツ反応陽性率より高率であつた。ツ反応年齢別陽性率は生後より次第に漸次増昇、13 才で最高 (97.3%)，40 才約 60% まで急減、これより 70 才約 48% まで漸減する。学童期より高校まで高率は BCG 接種による。高年齢層は低率といえども同地方戦前より高く戦時戦後の感染の高かつたことを窺知させる。同時に高年齢層ツ陽性率の漸減はその反応力と陽性エネルギーも関係すると思惟される。40 才以上の肺レ線有所見者はすべて結核性だとはいえないが、その 153 名中ツ反応陰性者が 53 名

(33.7%)と高率に存在していることは注目に値する。

(2) 赤沈0才より88才の男子 3,542名, 女子 4,832名計 8,374名について行つた。年令別に赤沈1時間値の度数分布は指数型分布を示すのでその最頻値をもつて正常値として年令別正常値曲線を作成した。男女ともに幼児期では動揺を示し、以後40才台まで安定し男子では5mm以下を、女子では10mm以下であり、50才以上の高年層では再び動揺促進する傾向を示した。赤沈の正常値は生活環境、食餌生活に関係し年代と地域差もあると思惟せられるので重要な所見である。(3) 間接撮影所見。10,233名に6×6cm間接撮影を行つた。レ線所見者は348名(3.4%)で、このうち陳旧性肋膜炎および石灰化集のみのもの(Ⅶ型—Ⅹ型)がもつとも多く219名(2.1%)であり、混合型(Ⅳ型—Ⅶ型)は0.98%(83名)、初感染症(Ⅰ型)は33名(0.32%)であつた。すなわち肺野に陰影を認めたもの(Ⅰ型—Ⅶ型)は計126名(1.1%)であつた。年令的にはやや高年者に多くみられた。しかし現在入院外来治療中の者が含まれておらぬから、これが加わればこの率はさらに高くなる。また加療変形(Ⅺ型)が3名あつた。なお気管支拡張症は17名、心臓陰影異常者は96名も存在した。

(4) 喀痰中結核菌。肺レ線有所見者71名について喀痰中結核菌の検出を塗抹および培養で、そのうち10名(0.09%)に喀痰中結核菌を証明して耐性検査を行つてゐる。ただし10名のうち塗抹陽性培養陰性の者4名を見出している。(5) 胸部有所見者の精密検査。有所見者と呼び内診した結果は約2:1の割合に既に治療しているものが多く、このうちのある者は退院したばかりでガフキー陽性であつた。すなわち治療の不完全ということが再発を起し、やがては感染源となることが杞憂せられる。すなわち化学療法完全な実施と外科的療法が現段階の農村結核の予防対策にも重要な役割を決することになる。結論:農村結核の実態を究明すべく岩手県下某村民の約70% 10,322名について集団検診を行い、以上の結果から、結核予防対策は現在なお強力に実施せねばならないという成績を得た。

38. 都市住民の結核検診について 清水寛(東京都王子保健所) 岩間満治郎(同滝野川保健所) 佐伯多恵子(同砧保健所)

(1) 研究目標:都市における一般住民の結核罹患状況。(2) 研究方法:1957年7~10月、東京都北区(人口36万、商工業、住宅地)内の主婦・老人等一般住民を対象に最初35mm SP撮影、ついで必要な者にXP撮影を含む精密検診を行い、性・年令別、病型別に観察、砧地区(人口8万、農商業、住宅地)と比較を行い、また受療状況を調査した。(3) 研究結果:(a) 受診人員。SPは男9,558名、女31,208名、計40,766名で、20~29才10,170名、30~39才10,036名、両者で約50%

を占める。XPは計2,400名である。(b) 有病数および率。有病者男405、女753、計1,158名、率は男4.2%、女2.4%、平均2.8%で、砧地区の1956年2.5%、1957年2.3%より高く、学生生徒砧の0.5%、王子の0.7%に比し著しく高い。なお業態者では砧2.5%、王子3.1%である。(c) 年令と有病率。0~9才0.5、10~19才1.0、20~29才2.0、30~39才3.0、40~49才3.1、50~59才3.6、60~69才5.9、70~79才5.3、80~89才4.3となり、20才台まで漸次上昇、30才台から高原状となり、60才台からさらに高い高原となる。しかし性別にみると男では30才台から高原となり、女では高年令までおだやかに上昇する。(d) 病型。有病者1,158名の病型は、初感染ⅠB型11(男4、女7)、肋膜炎ⅧA型7(1、6)、浸潤混合型ⅣA型85(39、46)、ⅣB型296(101、195)、ⅥB型66(33、33)、Ⅶ型174(76、98)、結節硬化型Ⅴ型64(11、53)、ⅥA型402(120、282)、加療変形ⅩA型5(2、3)、ⅩB型38(15、23)、ⅩC型1(0、1)、ⅩF型9(3、6)となり、男ではⅣA、Ⅶ型、女ではⅤ、ⅥA型がとくに多く、一般に男に重症進行形が多い。この他に呼吸器癌の疑4、異型肺炎3、一過性浸潤3等を見出した。(e) 要医療者の受療状況。1,158名の有病者(王子737、滝野川421)中、王子の要医療558名を検診終了2ヵ月後に保健婦が訪問調査したが、不在不明の79名を除く479名では、死亡1、加療中235(49%)、未治療243(51%)で、未治療のうち15名は他医から治療不要といわれ、他は自覚なし、経済理由で受療していない。しかし訪問時の指導によつて相いついで治療に入りつつある。加療中の235名中、入院15、在宅220で、耐性検査中4および術後安静14を除き217名は化学療法を受けており、SM・INH・PAS20、SM・PAS98、INH・PAS75、SM・INH13、その他11である。(f) 医療費負担状況。医療費負担別の割合は、全額自費14.5%、自費と予防法22.6%、自費と健保家族17.3%で全額または半額自己負担は54.4%に上る。その他健保本人5.6%、健保家族と予防法17.3%、生活保護9.4%等でこれらは自己負担を要しない。砧地区においては受療率は常に高いが、北区と比較して一般に富んでおり、知識層の多いことによるものと思われる。(4) 総括および結論:都市一般住民の有病率は2.3~2.8%で、学生生徒の0.5~0.7%に比し著しく高く、これらに対する結核検診の強化が必要である。有病率は青少年に低く壮年に降が高く、とくに壮老年男子には重症進行形のものが多い。検診終了2ヵ月後において、要医療者の半数が治療を受けているにすぎない。検診後の指導はきわめて重要である。医療費負担状況を調べると、半数以上が全額または半額自費となっている。受療率の低い原因の1つは指導不十分による

としても、他は経済的理由によるものであるから、この方面の施策を十分に必要がある。

39. 石灰化像だけのレ所見からの結核の進展 新津 泰孝・小松田憲子・金谷皓 (東北大抗研)

研究目標：最近わが国でも既感染者からの結核発病が重要視され、石灰化像だけのレ所見からの結核進展例が報告されている。われわれは小中高校生のレ集団検査成績から次の事項の究明を企てた。石灰化像だけのレ所見者の結核菌培養成績からみて将来進展の可能性があるか、この種進展型式の学年別頻度、結核発生進展上占める割合、内因性再感染か外因性再感染か、学令前既感染者が上学年にいたり石灰化像だけを残すものは残さぬものより進展の危険性が大きいのか、その頻度、石灰化像の数、大小により危険性がちがうか等を究明しようとした。研究方法：小学校入学以後毎年全員にツ反応、陰性者にBCG接種をくり返し、上学年のツ陽性率90%以上の仙台市立全小中高校児童生徒のレ集団検査成績に基いた観察である。結核菌培養は4%硫酸処置遠心後岡片倉培地を使用した。研究結果：1) 大型レ写真上石灰化像だけの所見者における結核菌検索；昭和28~32年570名の喀痰または胃液培養で陽性28名4.9%をえ、コロニー数は平均1以下が21名であつた。そのうち18株のモルモット接種でいずれも有毒菌であつた。したがつてこの種レ所見者も結核進展の危険性がある。ただしこれら陽性者のほとんど全部に化学療法を行つたためか、現在まで1名に進展をみたのみである。2) 石灰化像だけのレ所見から結核の進展。a) 症例総括；昭和29~32年間に22名経験し、11~18才結核既往症あり6、BCG接種の既往2、BCGなし17、不明3で、最後の石灰化像だけのレ所見から進展発見まで1年21名2年1名、進展前石灰化像観察期間3年以内5名、3年以上17名である。石灰化像は初感染巣19名(双極像11、肺門だけ4、肺野だけ4)、初感染巣+Simon肺尖巣3名で、進展時レ写真で石灰化像は肺野は2以上10/18=56%、最大石灰化像の平均径6mm/18=43%、肺門は2以上10/18=56%、最大石灰化像の平均径6mm以上12/18=66%である。陰影出現部位は石灰化像周囲に暈状に出現4名18%、石灰化像と離れた部位に出現18名72%で、肺尖部限局10、上肺野4、中肺野3、下肺野3、両側肺野2で、進展時11名50%に結核菌を検出し、15名が赤沈1時間10mm以下であつた。b) 結核の発生進展上しめる割合；小2年~高校生30年60,291名、31年64,095名、32年64,207名のレ集団検査で、非結核性陰影をできるだけ鑑別除外し、石灰化像だけの所見以外の結核性陰影それぞれ195、227、257名をえ、中学高校生でも43~60%以上は小学校入学前の感染者であつた。前年の間接または大型レと比較し、全く異常なき

所見から新発生64名、異常所見からの進展72名計136名が発生進展していた。このうち石灰化像だけの所見からの進展17名で発生進展の12%にあたり、学年別割合は小2~4年になく、小5~6年では3/18=17%、中学12/48=23%、高校2/12=17%を占め中学生に多い。学令前感染者については、新発生20名で小2~4年18、5~6年1、高校1、石灰化像だけの所見からの進展12名で小2~4年になく、小5年以上にだけ12名みられた。石灰化像だけのレ所見で結核菌培養陽性者は低学年にもあるが、進展が上学年だけにあつたのは、低学年は結核進展に抵抗力の高いことを示すものである。c) 自然感染により小1年ツ既陽性で毎年ツ陽性を示し中学3年にいたつた116名の生徒に大型レ撮影を行つた。石灰化像なし62名53.4%、石灰化像あり54名46.5%(うち双極像17名31.4%、肺野だけ14名25.9%、肺門だけ23名42.6%)で、2以上は肺野29%、肺門55%であつた。c)と比較して、学令前感染者が上学年になり、石灰化像を残すものは残さぬものより、石灰化像の数と大きさの多いものは少ないものより結核進展の危険性大きく、この種の進展は内因性再感染によるものが多いことが窺知される。d) 石灰化像だけのレ所見からの結核進展の頻度、昭和30、31、32年検査の中学生おのおの20515、21814、21267名の小1年時ツ陽性率からc)により石灰化像だけの所見者を推定するとそれぞれ1343、1345、1375名で、学令前感染者で石灰化像を有するものからの進展はそれぞれ3、4、1名であるから、1年間におのおの0.2%、0.3%、0.07%進展したことになる。32年に低率なのは石灰化像だけのレ所見で結核菌培養陽性の者に化学療法を行つてきたことが影響しているものと思われる。結論：石灰化像だけのレ所見者中4.9%に結核菌を検出したことはこの病型から将来進展の危険性を示す。この進展型式22名の観察成績を述べた。小5年以上にだけみられ、結核発生進展の12%、中学生では23%に当る。学令前感染者が上学年にいたり石灰化像だけを残すものは年間約0.2~0.3%以上の進展率を示し、石灰化像なきものより、石灰化像大きいもの多いものはそれぞれ進展の危険性が大きい。進展は内因性再感染による。石灰化像だけのレ所見者にも胃液培養を行い、陽性者に化学療法を行うことは、この年令層で少ない結核発病率をさらに減少させるのに役立つものと思われる。

〔追加〕 福田安平 (国鉄東京保健管理所)

国鉄職員約6,000名を全員直接撮影を実施し既陽性者を石灰巣のみあるものと、無所見のものに分けそれぞれ1~3年間経過観察した成績では、石灰巣のある群からの病巣新発見率が高い傾向にあつた。

〔質問〕 重松逸造 (公衆衛生院)

33番で報告した農村集団では、石灰化巣だけの者から

の発病率は既陽性発病率と大差がなかった。集団の性質観察方法等の違いによるのかも知れない。

〔回答〕 新津泰孝

重松氏の成績との相違は私の集団の対象が小中学高校生であるということも大きな原因になっているのではないかと思う。われわれは大型レ有所見者で石灰化巣が一部にあるものをみた場合、前のレと詳細に比較した。この場合間接レでも石灰化巣が認められた。

〔質問〕 林勝（国鉄大阪保健管理所）

石灰化巣 6 mm 以上の % が多いが、そのために発病および培養陽性者が多いのであつて、石灰化巣というものをさらに厳密にみるべきではないのか、それに対する意見を承りたい。なお、石灰化巣があつて数年経つて発病したものが、ずっと陽性であつたといわれるが、その間における、ツ反応の強度の変化はどうなつていたか。

〔回答〕 石灰化巣だけの所見という中に見落しのその他の病巣があるのではないかということだと思うが、石灰化巣だけの所見という診断は読影者によつてもある程度異なるのであろう。またレ写真の能力の限界以上で病巣がうつらぬこともあると思う。実際に集検で処理する石灰化巣だけのレ所見者について述べた。私の診断がこの点で著しい誤をしているとは考えない。

〔質問〕 弘島慶勝（電々公社大分通信社）

1. レ線写真で石灰化巣を決定するさいに遭遇する疑わしい症例をも算入すると、発見率はさらに多くなつた（対象は 3,000 名）。2. 第 1 項の要領で決定した症例に対して喀痰または咽頭粘液の BK 培養検査を行った結果は約 0.5 % が陽性であつた。

〔回答〕 石灰化巣を有する率は初感染時の病巣の状態によつても違うと思う。したがつてツ陽転からの期間、年齢、環境等によつても違うと思う。なお石灰化巣だけの有所見者で結核菌を証明するものは、低学年上学年に著しい相違はないが、上学年にのみ、進展者があるのは思春期で結核に対する抵抗力が減少するためと思われる。

40. 肺結核症の活動性の有無による分類について

浅羽陽（結核予防会疫学同好会）

(1) 研究目標：わが国の結核蔓延の状態については、昭和 28 年に行われた厚生省の全国実態調査によつて精密な統計がとられ、有病者 512 万 (5.9 %) (うち要医療は 292 万—3.4 %), 治癒所見者 844 万 (9.8 %) にのぼることが明らかになつた。この数字が欧米諸国に比して相当高率であることはいうまでもないが、実際にこの成績を諸外国の成績と比較するにあつては、罹病者患者あるいは有病者等の範囲や定義が統一されていないために、不便を感ずることが少なくない。また種々の疫学統計を発表するに当つても、その分類や定義が国際的

に比較でき通用するときのものでなくてはならない。多くの国では結核症を Activity (活動性) の有無によつて „active” (活動性) と „inactive” (不活動性) とに分け、国際統計は活動性結核症についてのみ統計されている。国際結核予防同盟の疫学小委員会でもこの線に沿つた分類を提唱している。われわれは、わが国の結核実態調査の成績を諸外国の統計成績と比較することを容易にするため、昭和 28 年度実態調査の X 線フィルムについて協同読影および判定を行い、調査時の菌所見を参考として、活動性の有無によつて分類集計し、この分類によつた場合のわが国の結核症の分布状態を明らかにしようと試みた。なお、かねてこれら有病者の昭和 29 年および 30 年の X 線フィルムを資料とし、28 年より 30 年までの悪化の頻度を調査し、活動性の有無による分類の妥当性についても検討を加えた。(2) 研究方法：昭和 28 年度実態調査における要指導者および一部の治癒者の X 線フィルムを、国際結核予防同盟疫学小委員会の提唱による分類（以下活動性分類と仮称）によつて協同判定し、菌所見をも参考として次のごとく分類した。A. 活動性肺結核 (active)。(a) 感染性 (infectious)。(i) 結核菌の発見されたもの、(ii) 結核菌が発見されなくても、結核性空洞の特性をもつた透亮がみられるもの（その疑濃厚なものを含む）。(b) 非感染性 (non-infectious)。B. 不活動性肺結核 (inactive)。C. 結核治癒。さらにその各例について昭和 29 年および 30 年の X 線フィルムを参考にして、X 線上の悪化の有無を検討し、各区分別の悪化の頻度を調査した。(3) 研究結果：(a) 度数分布；判定症例 2,687 例中感染性 455, 非感染性 866, 不活動性 847, 活動性の疑 7, 不活動性の疑 15 の他結核治癒者 480, 結核の疑 17 であつた。(b) 全国推計；上記の成績を仮に全国にひきのばして推計すると、活動性 270.1 万 (感染性 93.0 万, 非感染性 177.1 万) 活動性の疑 1.4 万, 不活動性の疑 3.1 万, 不活動性 173.1 万となる。(c) 要医療者との関係；感染性 455 例は全部要医療者であつたが、非感染性 866 例中には要医療 850, 要監察 16。活動性の疑 7 例中には要医療 5, 要監察 2。不活動性の疑 15 例中には要医療 5, 要監察 10。不活動性 847 例中には要医療 158, 要監察 689 となつており、活動性のものの大部分が要医療となつているのは当然であるが、不活動性としたものの中にも 18.6 % の要医療者を認めている。(d) 悪化の頻度；昭和 28 年調査時より 30 年調査時までには結核により死亡した者、およびこの 2 年間の X 線フィルムの上で悪化の認められた者の数は、調査不能の者を除くと、感染性 396 例中 145 例 (36.6 %), 非感染性 708 例中 150 例 (21.1 %), 不活動性 652 例中 30 例 (4.6 %) となつている。これらの悪化率の間には明らかに有意差が認められる。なお感染性患者のうち排菌のあつた者のみについての悪化の

頻度は 216 例中 43 (34.7%)、空洞明らかな者については 211 例中 97 (45.9%) であったが空洞明らかな者のうち排菌を認めなかつた者でも 100 例中 42 (42.0%) の悪化があり、本調査のごとく菌検査が 1 回だけの場合は排菌を認めなくても、X 線像で空洞を認めた者の悪化率は相当高いものと考えねばならない。これに反し排菌があつても空洞が明らかでないものの悪化は 91 例中 18 例 (22.2%) で非感染性の者の悪化率と大差がない。(4)結論：昭和 28 年実態調査の X 線写真の協同判定と検痰成績とを基として活動性分類を行い、わが国の活動性肺結核患者 270.1 万 (感染性 93.0 万、非感染性 177.1 万) 不活動性肺結核患者 173.1 万と推定した。活動性分類の各区分の間にはその悪化率に明らかな有意差を認め、この分類は結核症の予後判定のために、有意義な分類たりうるものと考えられる。

〔質問〕 金田一郎 (国鉄大阪保健管理所)

活動性の中に WHO の病勢分類 3, 5, 7 をどう扱っているか、表によれば不活動性として VII 型 (中) が入っているがこれらの関係は如何?

〔回答〕 感染性としたものには、(1)透亮が明らかなもの、(2)排菌の認められたもの、その他(3)非常に著明な葉門結合が認められるものが若干含まれている。したがって WHO の分類で「洞あり」としたものは当然全部感染性にしてある。しかしその他については必ずしも NTA, WHO 等にこだわらずに分類した。

〔34~40 への座長所見〕 座長 千葉保之

座長の印象を述べる。疫学でも、いよいよ再発の問題が重要となつてきてるようである。そういう意味で初感染結核の代表である小児結核の再発、実態調査からみた治癒ないしそれに近い病型の分布、これらからの再発、そのさいの菌検査の重要性などで新知見をえたと思う。いづれにしても、再発の研究には活動性の診断基準が問題となる。それについての最後の報告も非常に貴重だったと思う。今後は、学会としても、活動性の基準をつくられたいと同時に、今後はたんに横断面だけでなく縦断面的観察、そしてその場合、検査からの脱落者の調査も含めての研究をすすめられたい。

塵

肺

41. 珪肺結核の病理解剖学的研究 とくに初発病巣の形成機転について 黒羽武・石田栄子・一宮道憲・佐藤佐一 (東北大抗研)

珪肺と結核との間には周知のように密接な関係がある。演者は数年前に砥山関係の剖検例を調査したが、末期の患者を剖検的にながめただけでは、結核の発病に近い状態の究明は困難である。気胸実施中に空気栓塞症を起し、半身不随、意識濁濁などの症状をもつて 1 週間後に死亡した 55 才の石工肺に、興味のある所見をえたので、その組織像を供覧し、結核主病巣の形成機転とともに、最近における切除例と比較して化学療法の影響を吟味した。この患者の肺所見は右上葉に超鶏卵大の硬壁空洞があり、上葉は胸壁や中葉と肺臓性に固く癒着している。中葉は気腫性に膨大しており、肋膜面に気胸針が刺したと思われる小溢血斑が認められた。その他の肺実質は軽度の気腫を呈し、両肺に炭粉結節や結合巣が撒布する。気胸によつて空気栓塞症を起すようなことはまれな事故としても、硬化した空洞や、気腫性の肺実質が簡単に萎縮するとは思われなかつた。粉塵結節に囲繞された肺泡道壁に結核病巣が形成されて、結合巣が成立する過程は明瞭であつた。空洞の近傍に白血球性肺炎が見出され

結核菌の染色成績は陽性であつた。これは分離型の病巣であるが、大きな初発病巣は、臨床的にいまだ珪肺性変化が著明でない時期に、かような結核性の肺炎として発生するものであろう。この浸潤巣が吸収されなければ、次第に増強する珪肺結節の周辺に、空洞化した主病巣から結核菌の感染が加わつて急速に結合巣の増大や病巣の融合が起ると考えられる。近ごろの切除例と比較すると小さな病巣では組織学的にも化学療法の影響は否定されないが、珪肺増悪の根源をなす結核の主病巣は、なるべく早く切除することが望ましい。

42. 珪肺結核の外科療法の意義について 鈴木千賀志 (東北大抗研) 長島幸一郎・佐々木高伯・後藤進 (福島労災病) 鈴木芳彦・伊藤嘉久 (常磐炭鉱病)

珪肺症の発生因、病理、病態生理等は既にかかなりよく解明され診断および予防法もほぼ確立されたが、いまだ有効な治療法は見出されていない。珪肺患者の死因は結核の合併と肺性心によるといわれ、とくに珪肺結核が重要視されているが、今日の発達した化学療法でも珪肺結核には効果がきわめて限られており、珪肺結核患者の予後は依然暗黒である。かつて珪肺結核に気胸や胸廓成形術を試みたものもあつたが、病巣部における過剰な線維の増

殖によつて虚脱が妨げられ、十分な効果をあげることができなかつたばかりでなく、珪肺結核に伴う心肺機能障害をさらに増悪せしめて呼吸不全を招いたものもあつた。珪肺結核に対するもつとも合理的な治療法は肺切除術であり、フランスではかなり多く肺切除術が行われ、良好な治療成績を挙げており、最近わが国においてもその報告例が次第に多くなつてきた。われわれも珪肺結核患者 10 名に肺切除術、1 名に胸成術および骨膜外充填術を行った。大多数が 40 才台、50 才台の男子ですべて石工または採炭夫、採鉱夫の職歴を最短 7 年半、最長 42 年間もつており、息切れ等の自覚症状を訴えたものもあつたが多くは集検または職場検診によつて発見されたものである。X 線写真で珪肺症第 I 型が 8 名、第 II 型が 2 名、第 III 型が 1 名で、空洞がみとめられたものが 6 名、結核腫を伴つたものが 5 名あつた。これらのうち肺門淋巴節に石灰化巣が認められたものが 6 名あり、うち 2 名は卵殻状石灰化像が認められた。喀痰中結核菌が陽性のものが 7 名あり、他の 4 名は陰性。これらに対して化学療法が 1 カ月～30 カ月行われたが、決定的な効果は得られなかつた。精密な心肺機能検査を行った 6 名のうち、第 III 型の 1 例を除き、第 I 型の 5 名では残気率がやや増加しているほか肺活量、最大換気量、時限肺活量等はほぼ正常に近く、動脈血酸素飽和度は正常で、CO₂ 分圧は正常値の下界を示し、静脈血混合は僅かに増加しているものもあつたが、いちじるしいガス、血流分布障害は認められず、肺胞拡散も正常であつた。手術のさい肋膜表面に粟粒大の灰白色結節が認められたものが多く、結核腫例では病巣上に帯状癒着物が認められる程度であつたが、空洞例ではその表面肋膜が厚い肺臍を形成し、癒着がすこぶる強く肺剝離がかなり困難であつた。肺組織は全般的に肺気腫状を呈し、肺門部においては淋巴節が累々と腫脹し、肺内組織を陰蔽し、肺門の局所解剖を不明瞭ならしめているばかりでなく、硬結した淋巴節は気管支および肺動脈と線維性に強く癒着し、しかも珪肺性肉芽組織が気管支壁や血管壁を浸殖しているものもあり、そのために血管の分離がいちじるしく困難なものもあつたが 10 例の肺切除において 1 例も合併症をみたものはなかつた。肺門淋巴腺の組織像では粉塵を貪食した細胞の増殖とともに線維の形成がいちじるしい。かかる淋巴節の中には粉塵細胞が集つて融解性壊死に陥り、空洞形成を起しているものもみられた。かような所見は珪肺における淋巴腺が肺動脈や気管支壁の自然穿孔を起す原因とみられ、肺門部の剝離操作にさいして十分に留意すべき点であるが、これら肺門淋巴腺の剝離困難な所見が 10 例中石工の 5 症例にとくに著明であつた。切除肺における結核主病巣は乾酪腫が 4 例と硬壁空洞が 6 例であつた。乾酪腫例では乾酪物質の周辺が線維性に硬結して組織学的にも被膜は厚く、

内部に珪肺結節が包埋されているものもあり、また誘導気管支の閉鎖状態が悪く、崩壊の危険性をはらんでいる。硬壁空洞例では結核菌の繁殖がまことに顕著なものがあり、空洞の内面の軟化した乾酪物質の表層に、弱拡大でもわかる程度の菌塊が染色された。病巣外の所見として気腫の程度や、血管の病変は軽度であつて心肺機能検査成績とおおむね一致した。また肺切除術後の肺機能は肺活量多少著しく減少したものもあつたが残気率は上昇せず分時換気量および 1 秒率の減少も軽度であり、酸素摂取量も障害されず、全体として肺機能は良好に保持された。これらは術後なお日の浅い成績であり、一般肺結核手術においても 6 カ月頃までに回復向上するのに鑑みれば、十分今後の回復に期待しうるものと考えられる。かように珪肺性病変がいまだ軽度で、結核病巣が局限している症例には前述のように心肺機能障害度が軽度なばかりでなく、肺門剝離に留意すれば手術も比較的容易であるという点から、結核病巣の切除を行い、管内性転移源を排除して軽い珪肺性病変のみとすれば、よし珪肺が将来さらに進行してもそのテンポはすこぶる遅々たるものであるから、患者の前途に明るい希望を約束することができ、珪肺結核の治療対策上すこぶる有意義であると考えられる。

〔質問〕 瀬良好澄 (国立大阪厚生園)

①珪肺結核の外科療法での不成功例の有無。②作業別珪肺結核の外科治療の手法に関する難易の有無。

〔回答〕 長島幸一郎 (福島労災病)

1) 不成功例はない。きわめて経過良好である。2) むずかしかつたというのは石工の症例の肺門淋巴腺が粉塵をどん食して変化が多く、気管支および血管に食い込み、剝離に注意を要するものと思つた。炭坑夫の例では淋巴腺の剝離が一般肺結核患者と同様に容易であつた。

43. 珪肺結核の内科的療法、とくに抗結核剤の効果
中村隆・滝沢敏夫 (東北大中村内科) 大西清治・中込泉・阿部彰・定方正一 (鬼怒川珪肺労災病) 鳴原勇次郎 (秋田労災病) 田中丸治夫 (三菱金属細倉 鉱業所病) 尾形英雄 (福島県望洋荘)

いわゆる珪肺結核は少なくとも日本の現場における珪肺問題の主体をなす重要問題と考える。いわゆる珪肺結核は今日なお多くの未解決点を残しているが、1940 年既に Gardner も述べているように、いわゆる珪肺結核は珪肺でもなく、結核でもなく、また単なる両者の縊和でもなく、new clinical entity であり、したがつてその治療対策にも単なる結核の場合と異なつた独自の考慮が払われるべきであると考えられる。われわれの経験例からいわゆる珪肺結核に対する抗結核剤の効果を検討すると、おおよそ以下のように結論できる。すなわち 1) 珪肺軽いほど、新鮮な病巣に対しては効果を期待しうるが、該部は再び融合像を作り易い傾向にある。2) 撒布巣には病

理組織学的に、a) 結核巣（とくに滲出型）が珪肺性肉芽組織によつて取り囲まれる型、b) 珪肺結節を囲む主として滲出性の結核、c) 結核巣と珪肺病巣とがそれぞれ一見別個にあまり交渉なく存在する型、等が見られ、レ線学的にこの判別は困難であるが、撒布巣の変化から抗結核剤の効果がほとんど無力のとき a) が、かなり効果のみられるときその所見から b) あるいは c) が十分推定できる。3) 新しい撒布巣のできるのはかなり防止する。4) 融合像に対してはおおむね効果を期待できない。5) 珪肺の進行したものほど、結核主病巣およびその撒布には効果を大きく期待できない。6) 空洞に対してはあまり効果を期待しがたい。7) 塗抹菌陽性の塗抹菌陰性化は多くの場合容易でないが塗抹菌陰性、培養陽性例の培養陰性化はかなり期待できる、等。したがつていわゆる珪肺結核である程度珪肺が進行した場合には仮令強力な結核化学療法を施行し、かろうじてある期間結核の進展を阻止しえても、これを治癒せしめることは不可能であり、またもし幸い軽快せしめたとしても一時的であつて、内科的に化学療法以外の方法—例えば心肺機能の改善を測る目的のいろいろの方法—を併用しても力及ばず結局は死に到るものと断ぜざるをえない。われわれが7年間にわたりその経過を追つて詳細に検索したいいわゆる珪肺結核の発生、遂展はいずれも既存のレ線写真に明らかなまたはレ線写真に必ずしも明らかではないが、陳旧性結核病巣の再燃によることが十分考えられた。なお中村はかつて日循における「珪肺における肺循環」の宿題報告にさいして少なくとも日本における珪肺症はやがては肺気腫の合併がほとんど必発的であり、また剖検例の調査においてはかなり高率に肺性心を認めるが、臨床的には珪肺症で慢性肺性心への移行をあまり経験しないことに注目してこれに関する私見も述べた。以上の諸点から、われわれは珪肺がまだまだあまり進行しない時期でかつ合併する結核が比較的局限しているものでは、たとえこれがいわゆる珪肺結核なる特殊な病像であり、従来的一般概念からはあるいは十分放置しておいてもよいと考えられるものであつても、Base に珪肺を持つ特殊性に鑑み、心肺機能も十分考慮した上で肺葉切除を行い、その禍根を除いて、将来合併結核による危険からまぬがれしめることが必要であると考える。

〔質問〕 松本光雄（県立愛知病）

初期の珪肺結核に有効ということは珪肺の度が軽度という訳なのであろうか。

〔回答〕 中村隆

単純な結核とは異なるが、結核のいかに問わず基礎珪肺が軽ければ効く傾向にあるといえる。

〔追加〕 古寺秀喜（荒尾市立病）

珪肺結核として認定され荒尾市立病院にて入院治療中の症例のうち本年4月末日現在で6カ月以上化学療法を行

つた15例につきその大要を追加する。化学療法としてはストマイ、パス、ヒドラの3者併用が主で、ヒドラ、パスの2者併用も若干ある。薬剤の投与法は現行行われている結核予防法の使い方に従つた。一般症状として咳嗽、体温に変化なく、体重はほとんどが不変または増加し、赤沈値は中等値で遅延または不変が多いようである。排菌のあつた2例は変化がない。肺活量は減少例が多い。レントゲン所見を3名の医師の判定により改善、やや改善、悪化、不変の4段階にわけると不変および悪化例がほとんどである。以上の所見から珪肺結核に対しわれわれの行つた化学療法は多くの場合効果の少ないものごとくであるが、珪肺結核患者の療養態度は大部分が不良であるのでこの点になんらかの考慮が払われるべきだと考えている。次に示すレントゲン写真の例は43才で咳嗽による呼吸困難高度、肺活量900ccで末期症状を示していたが、本例に対し副腎皮質ホルモンのプレドニゾロン（塩野義のプレドニン）を1日20mgを2日ついで1日10mgを連用したところ、数日で咳嗽の減少とその性質の変化、呼吸困難の消失をみるとともに気分良好となつた。投与はときどき1~2日の休業期をおいて現在まで2カ月近く連続しているが、血圧の変化なく、血液所見にも著変をみない。300ccの肺活量の増加と赤沈の遅延がみられた。珪肺結核に特効薬のない現在一応用いてみるべき薬と考えているが、今後さらに観察を続けた

44. 珪肺結核の心肺動態 中村隆・山上次郎・本間忠・香取瞭・滝島任・鈴木敏夫・大友尙・渡辺達三・宮沢光瑞・渡辺哲也・中村寛・菅野光洋（東北大中村内科）佐々木高伯（福島労災病）

目的：珪肺と結核との関係は臨床的、病理解剖学的にきわめて重要な問題であるが、心肺機能の面からも興味ある課題で、珪肺に結核が合併した場合、換気と循環両機能面においていかなる変化が現われ、単純性珪肺といかに異なる様相を呈するかを解明する目的で本実験を行つた。実験材料ならびに方法：実験対象は珪肺結核患者53例、単純性珪肺患者18例、うち右心カテーテル法を施行したのは38例である。肺容量はメタプレーターを使用した閉鎖回路法により、1秒間、MBC、O₂当量、レスリー指数はRespirometer（13.5l容量）により測定した。血液ガス分析はVan Slyke-Neill 検圧法およびRoughton-Scholander 直接ガス分圧測定法により、呼気ガス分析はScholander 微量ガス分析器、心搏出量はFickの直接法、平均肺循環時間は色素急速注入法によつた。死腔換気率はBohrの式により、また静脈混合率とO₂拡散係数はRiley法によつた。実験成績：肺容量からみると珪肺I期に結核を合併せる例（SIT）においては平均残気率34.7%で、全肺容量、肺活量ともに正常に近かつた。珪肺II期+結核合

併例 (S_{II}T) では平均残気率 40.7% でやや増加し、全肺容量、肺活量も少しく減少した。珪肺 III 期 + 結核合併例 (S_{III}T) では平均残気率 49.6% で明らかに増加し、肺容量は中等度減少したが、全肺容量はあまり減少しなかった。MBC, 1 秒量は S_IT → S_{III}T と漸次減少したが、とくに S_{III}T においてその激減をみた。1 秒率は S_{III}T において 62.5% と減じ、O₂ 当量は S_{II}T においてとくに高かった。レスリー指数は病期の進行に従い増加した。また個々の症例を検討すると、S_{III}T において残気率高きものは 1 秒率も 55% 以下で、MBC, 1 秒も小さく、慢性肺気腫の像に近づくのが認められた。動脈血 O₂ 飽和度は珪肺結核例 (S, T) 平均 93.7% でほとんど正常値に近く、単純性珪肺 (S) の平均値との差はみられなかった。S においては珪肺病期の進行とともに減少するに對し、ST ではかかる傾向はみられず、また結核病巣の拡がりとも必ずしも平行しなかった。動脈血 CO₂ 分圧は正常値の下界を示し、残気率増加、MBC 減少例においてもその著しい上昇を認めなかった。静脈混合率は ST 平均 13.0% と中等度の増加をみ、30% と著しい増加を示した例もみられた。しかし珪肺病期同一群内では、S_IT, S_{II}T とともに結核病巣の進展に従いそれぞれ増加した。死腔換気率は ST 平均 38.8% で S 平均 39.1 との差はほとんどみられなかった。O₂ 拡散係数は ST 平均 9 とかなり下降し、S とくらべてその降下度は著しかった。次に肺循環面においては、心係数は ST 平均 3.47 l/min/m² でわれわれの健康対象平均 3.81 にくらべて低値を示し、珪肺病期の進行とともに低値となつたが、S 平均 3.22 よりむしろ高値であつた。肺動脈平均圧は ST 平均 17.1 mmHg で S 平均より高く、肺性心の所見を示す 2 例をみた。また珪肺病期同一群内でも、結核病変高度になるに従い、肺動脈圧の上昇は著明であつた。肺血管抵抗は ST 平均 278.4 dyne/sec/cm⁻⁵ とやや増加したが S 平均 267.1 との間に大差をみなかった。これは肺動脈圧の上昇にもかかわらず心搏出量が結核合併例において大であつたことになる。さらに病期別では、S_IT はほとんど正常範囲内にあり、S_{II}T, S_{III}T で抵抗の増大をみるが、同一病期群内でも結核病変高度となるに従い血管抵抗の増大を認めた。平均肺循環時間は 3 例 (18.5, 17.5, 15.1 秒) に著しい延長を認めたが ST 平均 12.3 秒で S 平均 12.6 秒に比しほとんど差を認めなかった。結論：以上要約すると換気面では S_IT は肺機能ほとんど正常、S_{II}T で肺実質障害著明となり、S_{III}T になると気道閉塞性障害が高度になることが知られた。肺残気率は S より ST においてその増加が著明であつたが、肺泡機能においては換気血流分布関係の異常度に大なる差を認めなかった。換気面において S_{III}T は気道閉塞性障害を示すに

かかわらず動脈血 CO₂ 分圧はむしろ低下しており、過剰換気等とも絡んで結核合併珪肺の肺機能の複雑性が窺えた。次に循環面において ST の肺動脈平均圧は明らかに高値を示し、全肺血管抵抗の増大も認め、この傾向は結核病巣が広汎になるに従い顕著となり珪肺への結核合併は肺性心への道を早めるものであると結論された。

45. 炭鉱塵肺ならびにこれに合併する結核に関する臨床的ならびに病理学的研究 貝田勝美・田中健蔵・荒木宏・肥高幸彦・森茂之・吉田猛郎 (九大結研) 長岡研二・中島利男・松浦龍二 (銀水園)

研究目標：珪肺ならびにこれに合併する結核の臨床ならびに病理に関して数年来研究を行つてきたが、炭鉱塵肺には業業、金属鉱山の珪肺とはかなり異なつた所見が認められ、わが国における研究は少ないので、その炭鉱における従業員の結核および珪肺結核としての切除肺ならびに剖検肺について、臨床的病理組織学的に検索し、炭鉱塵肺と結核との相互関係について、検索を行つた。研究方法：検索材料は切除肺 27 例、剖検肺 3 例でほとんど 5 年以上粉塵作業に従事したもので、切除肺例中には X 線学的に明らかな粒状陰影がほとんど認められない例もかなりある。研究結果：切除肺の病理所見では坑外夫においては塵肺性変化は著明でなく、坑内夫においてはほとんどの例に塵肺性変化が著明である。このような例の組織像の特長はいわゆる炭粉結節を多数認めることで、粟粒大の黒褐色の不規則な結節が周囲肺胞壁に偽足状に線維によつて連絡し、周囲肺胞には著明な肺気腫を認める。この炭粉結節の未熟型は炭粉を貪食した組織球の集合で、これが細気管枝ならびに、細血管周囲に形成される。また、呼吸気管枝分岐部に認められることもある。塵肺に伴う肺気腫は、結節自身の収縮と、前述のような肉芽形成による小気管枝の狭窄ならびに閉塞によると思われる。この肉芽形成の頻度をみると 5 年以上の職歴を有する坑内夫にはほとんど認められ、坑外夫にも合結核結節の融合が助長されているものが多く、また、結核性変化により珪肺結節の融合が助長されているものもある。切除肺では結核病巣に対する化学療法の影響は著明で周焦炎はほとんど認められなかった。剖検例 3 例はいずれも職歴 10 年以上で塊状線維索を認める例と、結核が顕著な例とがある。塊状線維索は多く結核の合併によるとされているが、一部は珪肺結節の周辺への漸進的拡大、結節間の線維化による無気肺性硬化と、気管枝谷によるその内腔閉塞による無気肺性硬化等も関係するものではないかと思われる。このような炭鉱塵肺の経過を検討すると、炭粉を貪食する組織球形細胞を主とする肉芽腫は炭粉結節あるいは珪肺が認められる。また一方坑内夫には定型的な珪肺結節を認める例もかなりある。結核病巣は塵肺変化に修飾されていわゆる結合型としての珪肺結核結節となつている例が多く、また集合結節の被膜が著

明に厚く塵肺性変化を認める例もある。次に切除肺の小病巣と職歴との関係を見ると、坑外夫においては、珪肺結節をほとんど認めないが、5年以上の職歴を有する坑内夫には珪肺結節とともに珪肺結核結節を認め X線学的に Sx と思われる例に珪肺結核結節とともにかなり結核結節を認める例があつた。結核病巣は前述のように塵肺性変化により修飾されて集結節となり、これに結核が合併すると、後者においては結合型とともにいわゆる分離型結核として発展し、前者においては結合型の経過をとるものが多い。本検索例の従事した炭鉱の母岩の珪酸含有量は 20% である。総括：以上の所見により炭鉱塵肺は、炭粉斑中に少量の珪酸が含有されることにより発生し、定型的珪肺結節の形成とともにいわゆる炭粉結節の形成が認められる。軽度の炭鉱塵肺に合併する結核は多く結合型であるが、珪肺結節を認める例においては、分離型結核の合併の傾向が強い。炭鉱塵肺においては局部的肺気腫の形成が著明で、ことにいわゆる塊状線

維巣を形成する例では、心負荷が大である。塊状線維巣の形成は結核合併とともに結節の周辺への漸進的拡大、結節周辺の硬化、気管枝閉塞による無気肺性硬化も関与すると考えられる。なお軽度の塵肺に合併した結核には化学療法の影響が著明である。

〔42, 45への質問〕 古寺秀喜 (荒尾市立病)

手術にさいして開胸し結核病巣を手でふれてそれを切除するものと考えるが、そのさい他葉に病巣のある場合それをどう処置するか、区域切除を行つた経験あらば教示願いたい。

〔回答〕 長島幸一郎

- 1) 開胸すると肋膜表面に灰白色結節が大多数の症例に認められたのが一般結核と異なつた点で手術時のスライドで示した通りである。結核病巣部は一般結核と同様。
- 2) 区域切除だけのものは S I, II, III を行つた 1 例があるが大部分は肺葉切除または肺葉プラス区域切除である。〔45 回答なし〕

診 断 ・ 症 候

46. 高圧間接撮影法の利点 志村達夫・橋田進・於勢伝三 (阪大第三内科)

研究目的：肺結核の早期発見のためには集団検診による早期発見早期治療ということが大事であるが、現在わが国の間接撮影では必ずしも十分な見易い間接像はえられていないことは周知の通りである。最近の胸部 X線撮影で高圧撮影がとりあげられ、直接撮影では利用されつつあるが、間接撮影ではその利用の有利性を推測されながらも、まだ十分なる研究実用化が行われていない現状である。この問題に関しわれわれはすでに本学会でもその研究の一部を発表したが、今回はさらに高圧間接撮影の普及化を図るため高圧間接撮影と低圧間接撮影とを基礎的ならびに臨床的に比較研究した。方法および成績：まずアルミニウムを階段状に並べそれを高圧 (120 kV) および低圧 (62 kV) で間接撮影し、その濃度曲線を比較すると、高圧の方が低圧よりもコントラストが低下し、また高感度 Neopan SSS フィルムを利用すると、さらに画像が軟調になることをみた。次に実際的に間接撮影の病巣発見率について比較した。管球焦点 2×2 mm 140 kV 20 mA 容量のトランス X線発生間接撮影装置を試作し、これと従来のコンデンサー装置 (56~58 kV) 管球焦点 5×5 mm の装置とを 35 mm 孔なしフィルムを使用して比

較した。対象は次に示すごとく、比較的陰影範囲の狭い軽症患者で、そのほとんどが学研分類の病巣範囲 1 に属するものである。患者直接像の学研分類は表 1のごとくであるが、そのうち肋膜陰影を伴うものは発見が容易で

表 1 被検者 147 名の病型分類 (学研分類)

	A 型	B 型	C 型	D 型
範囲 1	6 名	69 名	33 名	4 名
範囲 2		5 名	1 名	
範囲 3		2 名		
Pls の明瞭なもの	9 名 (内 Pls のみ 3名, Pls + B ₁ 1名, Pls + B ₂ 1名, Pls + B ₃ 1名)		3名 Pls + C ₂ 1名, Pls + C ₃ 3名)	
特殊型のみ	6 名 (内 T: 4名, Kd: 2名)			
著明な陰影なし	12 名			

表 2 背腹方向間接像の直接像との比較

	低 圧	高 圧
見 逃 し	22 名 (14.9%)	11 名 (7.4%)
読 み す き	3 名 (2.0%)	4 名 (2.7%)
不 一 致	25 名 (17.0%)	15 名 (10.2%)

あるので1つのグループにまとめた。低圧像，高圧像とも見逃しはすべて学研分類病巣範囲1内で0.5×0.5cm前後の小点状陰影が多いが，表2のごとく高圧間接像では，直接像所見との不一致10.2%，普通（低圧）間接では17.0%で病巣発見率は高圧間接が良く，とくに極小範囲の病巣の現出能は高圧間接の方が良い。低圧で見逃し，高圧で認めえた14例についてその肺野の位置的関係をみると上肺野，とくに肺尖部，鎖骨窩下外側および骨に重なったところが多い。すなわち高圧間接像の有利性は直接高圧撮影のそれと同様に骨陰影の重なった病巣の発見し易いことにあるといえる。次に腹背方向間接と背腹方向間接とを76名について検した結果では，前者は後者よりも病巣発見率ははるかに低いが，この方向の撮影においてもやはり高圧間接像の方が低圧間接像よりも16%発見率が高かった。また間接像における空洞については低圧では空洞の発見率は低いが，高圧になると約40%空洞の発見率が向上した。次に間接撮影の目的は，あくまでも直接撮影を行う前段階であつて，病巣性状の判定よりも発見率の向上に重点をおくべきである。しかしわれわれが高圧および低圧撮影につき，それぞれ間接像と直接像より病巣の性状判定を試みた結果によると，高圧間接像の方が低圧間接像よりも直接像との高い一致率を示した。次に間接像においては胸厚の大きい場合は露出不足勝ちとなる。高圧および低圧間接像の各人の肺野の黒化度を測定し，これを比較した結果によると高圧では黒化度1.5~1.1の範囲内，すなわち比較的一定した範囲を示すに対し，低圧では黒化度1.75~0.85でかなり胸厚の差による黒化度のばらつきが大きいのが目立つ。考案：高圧間接撮影を実験的および臨床的に検討した結果，①管球焦点が小さくてすみ，撮影時間も短縮され，かつ鮮鋭な像が得られた，②骨陰影が消退し，いわゆる軟調な間接像が得られ，小範囲の結核陰影および空洞の発見率が向上し，早期発見に役立つことが知られた，③フォトタイマーを使用せずとも低圧間接に比し，より一定した黒化度の画像が得られた，④被検者の被曝射量が軽減される，⑤投影法および着衣撮影法における有利性がある，等の利点が認められた。

〔追加・質問〕 田口千代子（東北大放射線）

140 kVpで，われわれの教室で行つた改良間接写真を撮つたが，この写真についての批判を頂きたい。

〔回答〕 志村達夫

拝見した高圧間接撮影は軟調で鮮鋭な良い像だと考える。

47. X線間接写真の改良に関する研究 古賀良彦・田口千代子（東北大放射線）

研究目的：胸部疾患の集団検診におけるX線間接撮影の重要性はいまさらいうまでもない。しかしながら，現

在一般に行われているX線間接撮影は，その質的診断能力において，はるかに直接撮影に及ばない。集団検診が今日目ざましい普及を示しながら，解像力の悪いX線写真と，適当でない観察の方法等のために，発見されるべき胸部疾患の何割かは見落されてしまつている。本研究は，そうしたX線間接写真の質的な改善を目指すものであつて，文部省の総合研究の1つとして行われてきたものの最近の結果である。研究方法：35mm X線間接写真の質的内容を左右する種々の因子を再検討して各因子を次第に改善しつつそれらの組合せによる総合解像力の向上を図つた。まず解像力を左右するもつとも大きな因子と考えられるレンズならびに蛍光板について検討した。レンズは主としてキャノン系レンズに，明るくかつ解像力の大きいものを求め，蛍光板は市販のP-2を改めて，輝度は低いが解像力の大きいものを極光の試作品に求めた。また，いわゆる幾何学的解像力も総合解像力に相当大きな影響を与えることが明らかになつたので，従来のX線管（焦点5×5mm）を焦点2×2mmの回転陽極管に改めた。解像力試験は，金属線で作つた解像力試験票を用いて最大の解像力を求めたが，その判定は裸眼視のほか，ルーペまたは顕微鏡によつて行つた。成人胸部の間接撮影では，上述のほか，散乱線除去のためのルシデックスを使用し，現像も従来のX線指定現像を改めて微粒子現像とした。その観察は裸眼視および10倍ないし実大に拡大投影して行つた。研究結果：まず金属解像力試験票を用いて，レンズ4種類，蛍光板2種類，フィルム3種類の，おのおの異なる解像力のもの組合せて管球焦点2×2mm，X線管—蛍光板間の距離91cmで撮影した場合の結果は次のようである。1) 現在わが国の各保健所を中心として，一

蛍光板	フィルム	キャノン f: 1.5 7465	キャノン f: 1.5 2880	ゾナ f: 1.5 1607532	キャノンf:1.4 10048NP55自 動
P-2	フジXレイ ネオパンSS フジ長尺無孔	0.5 3.5	0.5~1.0 0.5~1.0	0.5~1.0 0.5~1.0	1.5
P-T	フジXレイ ネオパンSS フジ長尺無孔	1.5~2.0 2.0	2.0 2.0~2.5	1.5~2.0 2.0	2.5

般普及している撮影条件とみなされるところの，古い型のキャノンレンズ（f: 1.5，レンズ番号10,000代）と極光のP-2，これにX線フィルムを組合せた写真での，金属材料による解像力は0.5である。これにとくに試作した蛍光板P-Tを用いると，1.5~2.0となりさらにネオパンSSを用いると2.0となる。2) レンズの解像力上昇を考えて，ドイツ製のゾナf: 1.5を用いて同様の試験を行うと，P-2，X線フィルムとの組合せでは0.5~1.0と上昇し，P-T，ネオパンSSの組合せでは2.0となる。3) キャノンf: 1.5でも，最近の製品（レンズ番号20,000代）では，ドイツ製のゾナよりも解像力が優れ，P-2とX線フィルムでは0.5~1.0であるが，P-TとネオパンSSでは2.0

～2.5 という成績である。4) さらに、国産レンズとして間接撮影に用いられているものうち、もつとも良い解像力をもつキャノンの自動間接カメラ用のレンズ f : 1.4 を用いると、P-T と長尺無孔フィルムとの組合せでは 2.5 という成績がでる。以上の結果を基として、成人胸部の X 線間接撮影を行い、従来の間接写真と、最高の解像力をもつ間接写真とを比較すると、裸眼においてもその相違は明らかであるが、これを 10 倍ないし実大に拡大して観察するとその相違は一層明らかになってくる。これらの写真はそれぞれ供覧するが、以上の理由からも、このような高度の解像力をもつ間接写真の観察は、裸眼視や、2 倍ぐらいのルーペによる観察法は適当でない。総括：われわれが現在までに得た改良間接写真は、その総合改像力において、従来一般に行われている間接写真の数倍の成績を得た。従来の間接撮影法による最良の診断適中率は、われわれの教室の黒沢の報告からも推察されるが、それによると、小型写真 (35 mm) では、量的適中率 85.8 %、質的適中率 66.3 % であつて、とくに微細病変に対する診断能力に遜色があつた。これに対して、向上された解像力をもつわれわれの改良写真はかなりの改善が認められ、直接撮影と大して遜色がない。ここにおいて、その間接写真の観察方法ということが問題となり、これはぜひとも 10 倍ないしは実大に拡大して観察することが必要と考える。従来解像能力の低い間接写真では、拡大視の意義は少ないが、改良されたものでは、拡大に十分耐えるだけの解像力をもっている。粗雑な観察による見逃しや誤診を避けるためにも拡大して、入念に時間をかけながら診ることが、今後の間接写真の観察にふさわしいものとなるであろうし、集団検診本来の意味からも、ぜひかかることが行われるようになることが望ましい。

〔46～47 への座長所見〕 座長 古賀良彦

間接 X 線写真をいかに良くするか、診断価値をどう高めるかということでわれわれは文部省の総合研究の 1 班として多年努力し、その総合的結論の一部が今日、志村氏の 46 番、われわれの 47 番の報告となつたものと考えてよいのであるが、高圧撮影がことに適当な散乱線を除去すれば、従来低圧撮影と大差のない対照度の写真が得られ、しかも肺尖部の肋骨や鎖骨の影に妨げられる病変影の発見に優れていることは、岡、千葉氏らの最近の報告の通りであり、これは、一般業務として漸次この高圧撮影に移るべきものであろう。これと 47 番報告のような解像力の高い撮影設備を合わせて X 線写真がとられるということであれば、間接写真の診断価値はずつと高くなるものと思ひ、またそれだけ写真の観察も十分に、かつ適当に拡大した像として入念に観察すれば、見落としとか見誤りとか、現在よりずつと改善されるものと考え、そうすることを希望する。

48. 普通写真および断層写真による気管支拡張症の診断限界について 安川隆郎 (結核予防会一健)

最近、近接領域疾患の認識が深まり、診断技術の進歩とともにその鑑別診断はますます重要性を増してきた。これら疾患のなかで気管支拡張症は小児から老人にいたるまで日常しばしばみられる疾患であるが、実際面では結核と診断されたり見落されている例がかなり見受けられる。その原因は本症のレ線像が必ずしも特異的でないことや自覚症の多いことなどが考えられる。そこで私は過去 4 年間、結核予防会一健外来において気管支造影を行い肺結核などによる続発性気管支拡張症を除きたいわゆる特発性気管支拡張症と診断したものの 300 例を得た経験から、本症のレ線所見を普通写真および断層の両面から検討し、その診断可能な限界について 2, 3 の知見を得たので報告する。この 300 例中には過去において結核として扱われていたもの 135 例を含んでいる。しかしレ線像を些細に検討すると陰影の好発部位、性質、経過には他疾患と比較して相違する点が見出される。〔1〕好発部位：300 例の内訳は右 53 %、左 38 %、両側 9 % で肺葉・区域別にみると右中葉、左下葉に多い。これを平面写真の陰影出現部位によつて A, B, C, D, E, F, G, H および O の 9 型に分類したが右 C 型 13 % および左 B 型 12 % は太い血管影や心臓陰影に重なるため見落しやすく診断困難な部位である。陰影を認めない O 型は 15 % で右中葉、左下葉が主であつた。したがつて気管支拡張症の陰影は 90 % が下肺野に認められる。〔2〕レ線陰影の性質：正常な末梢気管支は平面、断層で不可視とされている。本症のレ線陰影は罹患した気管支壁の肥厚や周囲炎、隣接する肺組織の無気肺や炎症によると考えられるので気管支のみの変化を主体とする場合と、肺の変化を伴っている場合とでは陰影を異にすると考えられる。従来報告をみると陰影の分類について十分なものが見当たらないので、新たに平面像を 10 型に分類した。すなわち I 無気肺型 5 %、II 撒布型 5 %、III A 紋理拡張型 13 %、III B 紋理錯乱型 19 %、IV 浸潤型 25 %、V 囊胞型 7 %、VI 線維型 3 %、VII 混合型 2 %、VIII 肋膜型 6 %、IX 気管支拡張型 0 %、O 無所見型 15 % となりこのうち気管支拡張を疑わしめる特徴的病型は III A 型、V 型、IX 型の 3 型で計 20 % が平面写真の診断限界である。〔3〕平面と断層の関係：肺結核症診断における断層の効果はすでに認めるところであるが気管支拡張症の断層による診断度はどうであるか。気管支造影で拡張を確かめた症例のうち平面および断層の揃つた 155 例について両者の関係をみると断層像を平面の病型分類と同一の概念で 10 型に分類した場合、平面像では気管支拡張の特徴を示さなかつた病型群が減少し、反対に拡張の特徴を示す病型群に移行することが判明した。すなわち平面の診断限界 18 % は断

層では 56% に診断度が高まることを認めた。〔4〕平面影の不変性：本症の平面像の経時的变化をみると 3 カ月以上 6 年まで観察した 106 例では不変 82 例，変化 24 例で変化のうち 15 例は一過性浸潤によるものであった。したがって本症の X 線所見はあまり変化しないと考えられる。〔5〕既往症および現症：本症の既往症のうち肺炎，気道炎。現症のうち喀痰，出血傾向，慢性鼻炎などは特徴的で，前記 X 線所見に加味すれば気管支拡張症の診断度をさらに高めようとする。

〔質問〕 松本光雄（県立愛知県）

われわれも例数としては少ないが，昨年来約 70 例の突発性気管支拡張症をみた。成績は貴演説内容と大差ないが，ただ走行異常としてはいわゆる結核性のもとの異なつた点がある。頻度の問題と，経過中に起る変化について問う。

〔回答〕 ①胸部疾患に対する拡張症の有病率は今回の報告では調査していない。②陰影の変化は一過性のみでなく新しく出現してきたものおよび他の病型に移行したものである。

〔質問〕 小倉敏郎（日医大放射線）

平面写真上，所見が変化した例については，その気管支造影像の所見にはいかなる変化があつたか。

〔回答〕 陰影の平面像の変化に対する気管支造影所見の変化如何は検討していない。

49. 斜位面断層の実験的研究 佐野幹・古守豊甫（東医大解剖）篠原研三・藤岡昭雄・石原晃二（桜町病）

肺結核の診断に用いる断層写真としては，現在わが国では正面位撮影が主体となつているが，側面位撮影はまだほとんど使われていないし，発表も少ないようである。われわれは下葉上区の基礎的研究の一部として葉溝の問題を重視し，数年来，解剖学的，X 線学的に色々な角度から検討を加えているうちに，斜位面断層の重要性に気付いた。以下がその研究方法の大略である。まず，ホルマリン液に保存された屍体の胸廓を，そのまま取り外し，胸壁両側の全肋骨を上から下まで切断して，開閉できるようにした。次に，左右の各葉間に，朱を塗りまたは鉛板を挿入して，人工的に葉溝像を作り，種々の方向から透視，普通撮影，諸角度からの断層撮影を試み，比較検討した。このさい，胸壁の開閉によつて，プロペラ型をなした葉溝の複雑な方向を崩さないように努めた。また撮影直前にも，気管を通じて 2 連球で肺内に送気してからシャッターを切ることにした。ホルマリン液に長く保存されていてもなお，肺胞はその弾力性を失わずよく膨脹した。以上のような研究方法のほかにも，われわれは，胸廓から取りはずした肺についても同様な手技で研究を続けた。異常型の存在を考慮して，数十個の人体を研究対象とし，それらのなかから，もつとも典型的と

思われるものを選んだ。なお，解剖中に，左右の下葉上区（S₆）が，ほとんど完全に近く分離した 1 肺を発見し，これがわれわれの下葉上区研究に非常に有益な材料となつた。典型的な肺と，その葉溝は自然大に模型化し，肺とくに葉溝研究の基礎とした。われわれは，葉溝問題を重視したが，これは斜面断層を研究するうえには欠くことのできない 1 要素であり，われわれもこれによつてもつとも適した断層写真の撮影角度を知ることができた。このほかに，気管支，血管造影による解剖学的研究を併用したことはいうまでもない。上述の基礎的研究から推して，側面位から，撮影側が，35°~40° 前方にでた斜位（換言すれば，反対側を後退させた体位）が，もつともよい撮影条件を与えることが判つた。これによつて，撮影側が，脊柱の前方にでるところから，Bernou, Tricoire はこれを Profil oblique antérieur（腹側斜位）といつている。10 度間隔で，実験的に普通写真，断層写真を撮影し，これらを比較した結果は上記の事実を確認しえた。すなわち，35°~40° では上葉後区（S₂）一下葉上区（S₆）間の重なりがなくなりしたがつて両区域の境界がもつとも正確に判別できるようになる。また，この角度で両側とも上葉後区（S₂）一下葉上区（S₆）間葉溝部が断層面に垂直になるところから，同葉溝の発見率も高く，かつ陰影も鮮明に現われる。以上の事実は，臨床上，とくに肺後部位に頻発する肺結核の X 線の診断学上非常に重要な資料を与えるものである。しかし，葉溝下部（右では中一下葉間，左は舌状部一下葉間）では側面位の方が適していることが判つた。これはプロペラ型をなした葉溝の走向から考えて，当然のことである。このほか，下葉上区の下限界には，普通葉溝はみられないのであるが，われわれの下葉上区余剰分葉例を研究してみた結果では，この下限界は，むしろ側面撮影で線状に現われた。下葉上区の臨床的重要性から考えて，この事実は知つておく必要があると思われる。斜面断層の基礎的研究は，上葉諸区域における肺，気管支，血管等の診断にも，非常に役立つことを示しえた。しかし，下葉上区を除いた下葉諸区域に対しては，あまり効果的ではないようである。

50. 既陽性発病の發床経過について 駒野丈夫（東京郵政局保健課）鈴木龍郎（同健康管理室）

われわれは自己の管理する集団の結核発病の実態を追求検討した結果，ツ反陽性で長年経過してから発病する既陽性発病の数が予想外に多く，日常発病のほぼ 3 分の 2 を占める事実を知り，その頻度，發生機転，健康管理上に占める意義につき，すでに前回および前々回の本会において報告し，本発病のもつ重要性を強調した。その發生機転を一言にしていえば潜在病巣の再燃であるが，その症例の臨床的性格，すなわち自然的経過や治療に対する反応等において初感染発病の症例と差異があるか否

かな不明であつたのでこの点を検討した。対象症例は前回報告で検討分類した症例で既陽性発病（陽転2年以後の発病）と陽転発病（2年以内の発病）について、肺内浸潤では、A 化学療法施行群、B 化学療法非施行群と、そのほかに C 肋膜炎の3群について観察した。A 群は SM, PAS, INH のいずれか2剤以上と6ヵ月以上継続使用したもの、B 群は病巣発見後6ヵ月以上無処置で観察したものとし、他の治療によるものは割愛し、岩崎氏の方法により改善度と悪化度を追求した。条件に合った症例は必ずしも多くなかつたが一応の成績を得た。A 群（化療群）：陽転10例、既陽性41例の平均をみると、前者の X 線改善度曲線はかなり著明に上昇してゆくが、後者はこれに比しかなり緩慢である。前者は+1.0以上のものが9ヵ月で70%、12ヵ月で100%に達するが、後者では12ヵ月で50%、以後漸増して30ヵ月で最高78%になるという状況である。しかし既陽性例は病型別にみるとかなり特異な差異を示し、1型（新しい肺炎型）5例、5型（新しい空洞を主体とするもの）7例は陽転例とほとんど同様な改善度を示すが、2型（浸潤型）26例は緩慢であり、3型（主硬化型）3例は数が少ないがほとんど改善を示さない。このように既陽例は一般的には治療傾向緩慢であるが明らかに区別される2種類があることは興味がある。B 群（非化療群）：陽転12例、既陽例103例の平均をみると、陽転例はかなり悪化傾向が強いが、既陽例は悪化度緩慢で、途中で自然治療の傾向さえ示す。-1.0に達するものも、前者では18ヵ月で30%、24ヵ月で75%になるが、後者では12ヵ月で18%に達するのみで以後減少する。A 群の場合と同様両者の間にはつきりした差が認められるが、さらに病型別にみると5型4例は数は少ないが、陽転例を上回る強い悪化傾向を示し、-1.0に達するもの12ヵ月で65%、15ヵ月で100%である。これに反し2型48例の悪化傾向はやや緩慢で途中改善の傾向を示し、3型51例は悪化きわめて緩慢である。またこれを悪化の頻度（100人1ヵ月）によつて観察しても、陽転例が5.17に比し、既陽例平均2.10、そのうち2型2.63、3型0.79で、5型は9.29と陽転例をはるかに上回つた値で、まったく同様な結果である。このようにA 群、B 群を通じ、既陽例は陽転例とは明らかに異なる性格を有し、一般に化学療法に対する反応鈍く、悪化傾向も穏やかであるが、病型別にみると既陽例はさらに2種類が存在し、第1類5型、1型は陽転例と同様ないしはそれ以上のげい性格を示し、強い悪化傾向と、著明な化学療法に対する改善度を示し、第2類は2型、3型で、陽転例より悪化度、改善度ともに穏やかな性質を示している。C 群（肋膜炎群）：肋膜炎は全体で、陽転15例（単独12、浸潤併発3）、既陽性21例（単14、併7）あり、

すなわち既陽性発病にも肋膜炎単独例がかなり存在することは特異なことに考えられる。検討の方法として、蓄水消失までの期間を一応治療期間として両者のそれを比較し、化学療法の施行と肺内浸潤の合併は、その有無が経過にまつたく差異をきたしていなかつたので、それらを考慮せずに一律に扱い、陽転例11例（単8、併3）、既陽例13例（単8、併6）の経過を比較観察した。液消失までの期間は、陽転例1~7ヵ月、平均3.3ヵ月、既陽例2~25ヵ月、平均8.7ヵ月で、両者の間に明らかな差異がある。文献による島村例では、特発性肋膜炎（14例）は1~11ヵ月、平均3.7ヵ月で、われわれの陽転例とまったく同じく、随伴性肋膜炎（62例）は2~44ヵ月、平均9.2ヵ月でわれわれの既陽例とまったく同様である。すなわち既陽性肋膜炎は随伴性肋膜炎の性格をもっているということがいえる。既陽例に併発例の多いこともその1証とも思える。既陽例に単独例がかなりあつたことは一応その外因性発生の可能性を考えしめ、またそうした報告例もあるが、以上にみられた性格の相違は、既陽例肋膜炎の大部分はやはり内因性発生であつて、その潜在性病巣が活動化してくるに際し、それに随伴して周局炎の性格をもつて発生してくると考えるのが妥当と結論されう。そして肋膜炎もまた既陽性発病の1発病型式である点を重視したい。以上のように肺内浸潤も肋膜炎も既陽性発病は陽転発病と明らかに異なつた臨床的性格を有し、これは明らかに獲得された免疫による組織反応の相違によると考えられるが、一部性格の激しいものがあり、アレルギー的因子の介入が想定せしめられる。

51. エピツベルクローゼ遺残像 杉山茂・福井斎 (京都市桃陽学園)

1. 研究目標：エピツベルクローゼ（以下エピ）について Eliasberg-Neuland がはじめて記載したときから、Rich にいたるまで、エピの X 線像は完全にもとへもどり遺残像を残すことはないと言われていた。最近にいたつてその一部は各種の遺残像を残すことが注意されはじめた。しかしこれを気管支鏡検査および気管支造影像によつて追究したものはいまだほとんどみられない。われわれはこの問題について過去3年間相当の例数を重ね、各種の知見を得たので、それとともにエピの成因についても論及したい。2. 研究方法：昭和30年われわれが小児結核の気管支鏡的検査および気管支造影像の研究をはじめた当初にあつて、偶然にも乳児期に明らかにエピを経過した X 線所見をもっている2例が対象となつた。この2例は左右それぞれ S₈ に、過去10.6年間不変の、ほぼ相似したような遺残像をもつていた。それは肺門部にある扇状の均等陰影で、それにつづく肋膜炎着の陰影を伴っている。この陰影はわれわれが集団検診等でよく接するところのものである。この2例がほぼ相

似た陰影をもっているにもかかわらず、気管支造影では、一方は気管支拡張像であり、他は無気肺像であることに多大の興味をもった (X 線写真 6 枚)。このことに注意しつつ、以後明らかに過去にエビを経過したものの 7 例、おそらくエビを経過したと考えられる既往症をもったもの 7 例について検査を行った。年齢は 6~12 才。男児 11 例 女児 3 例。もちろんツ反応は既陽性であり現在も陽性のもののみである。遺残像の位置は左 S₃ 5 例、右 S₃ 4 例、右 S₄₊₅ 4 例、左 S₁₊₂ 1 例の順である。気管支鏡検査は年長児は局所麻酔、年少児は全身麻酔のもとに行つた。気管支造影は経鼻的カテーテル法で行い、スルファミン加モルヨドールを注入した。3. 研究成績：過去に明らかにエビを経過した 7 例中より、区域的または亜区域的に気管支拡張像を証明したもの 4 例、気管支の狭窄または閉塞による無気肺像と考えられるもの 3 例である。また恐らくエビを経過したと考えられる 7 例中より、気管支像を証明されたもの 5 例、無気肺像と考えられるもの 2 例である。計 14 例中気管支像 9 例、無気肺像 5 例である。気管支像の型は、円筒型のもの 7 例、念珠型および囊胞型各 1 例である。このうち萎縮像と考えられる集束状を示したものが 2 例ある。無気肺像のものうち S₃ にあるものはほとんど亜区域的であるが、S₄₊₅ のものは中葉全体が高度の萎縮に陥っていた。気管支鏡的には気管支の狭窄および閉塞のほかにはいづれも所見を示したものはなかつた。4. 総括および結論：われわれの例はいずれもエビを経過後長年月、なかには 10 年以上も不変の遺残像をもっていることからこれはいずれも永久または半永久的像と考えられる。この遺残像の成立については、われわれはやはりエビの成因である肺門淋巴節性無気肺をもとにして考えたい。すなわち肺門淋巴節の圧迫あるいはその気管支内穿孔によつておこされた無気肺は、その原因の治癒によつて、短期間無気肺であつたものは、通気によつて完全にもとへ復しうるが、長期間無気肺をつづけたときには、通気後にも末梢部に不可逆的な気管支像をのこしたものと考える。また穿孔性のあるいは気管支内壁の変化の強かつたものは、内壁の癭痕性萎縮によつて癒着し、気管支の閉塞または狭窄をきたし、その末梢部に区域性または亜区域的な無気肺を生じたものと考えられる。中葉の遺残像はいわゆる中葉症候群症であつて、エビの通気後右 S₄₊₅ の気管支像をのこす型と、無気肺像となり萎縮に陥るものがあることは、S₃ の場合と同様である。われわれは小児でいわゆる中葉症候群と考えられる陰影をもったものが、予想外に多いことを経験しているが、中葉のエビが上葉とともに多い部位であることからして当然であつて、これを中葉症候群症というより、他の部位のあるものとともにエビの後遺症として取扱うべきものと考えられる。最後にわれわれの症例では、いわゆる

中葉症候群症の 1 例について肺切除を行つたもののはかは、臨床的に無症状で、目下放置観察しているがいずれも異常を認めたものはない。

52. 肺結核病型分類に関する研究 (第 1 報) 現行病型分類 (岡・学研・NTA・WHO・活動性) の不一致率についての研究 千葉保之・福田安平・栗原忠男・広野恵三・有賀光 (東鉄保健管理所) 重松逸造 (公衆衛生院) 梅沢勉 (警視庁健康管理室) 近江明 (富士銀行衛生管理室) 小山幸男 (労働結核研究会) 岩崎龍郎・松谷哲男・島尾忠男 (結核予防会)

最近疫学や臨床研究の領域では共同研究が広く行われるようになってきており、このさいの共通の符号としての病型分類の重要性も著しく増大してきている。複雑な様相を示す結核症をいくつかの類型に分つ場合、分類の原理としては次の 3 つが考えられる。病理発生的な立場、形態学的な立場、処理方式を中心に考える立場がそれである。こうして作られた分類がその目的に合うように十分に活用されるための必要条件としては、分類原理に忠実に分けられたものであること、実際に使用したさいに使用者間の不一致の少ないことが挙げられる。われわれは病型分類のあり方を検討する第一歩として、現行の数種類の分類を実際に使用したさいに起る不一致について検討を加えたので、その成績について報告する。検討の方法としては、まず第 1 回には 200 枚のフィルムを 12 人の医師が独立に読影をし、その後各症例について皆で協議しながらどう判定するかを決め、こうして決められた協議決定解と各人の読影との不一致を検討した。第 2 回には、100 枚のフィルムを 12 人の医師が独立に読影し、さらに協議決定解をだした。第 3 回には 3 人で 1 グループを作り、50 枚のフィルムを 5 グループが独立に、グループ内では協議しながら読影し、さらに協議決定解を決めた。各回のフィルムは一部同一のものもあるが大多数は異なつたものである。病型分類別に不一致率をみると、不一致のもつとも少ないのは NTA の拡りの分類であり、岡・活動性・学研では 20~30 % の不一致がみられる。また第 1 回・第 2 回に比し第 3 回の不一致率が著しく低くなつていて、グループ読影によつて不一致が著しく少なくなることがわかる。岡分類では IVA・VIA・VIA・VIB の不一致が比較的多い。しかし第 3 回の不一致は少ない。岡分類は病理発生的な見方と形態学的な見方を組み合わせた非常に優れた分類であるが、広く一般に用いられる分類としては、カテゴリーの数がやや多すぎるのが難点である。また学研の C 型に相当するものをどう記載するかにも問題がある。NTA の拡りの分類は、一致率がきわめて高い。これは軽・中・高という段階に分けるだけであるためと思われる。しかし一方では軽の中にも種々の病巣が含ま

れ、高も必ずしも重症ではないので、この分類単独では満足しえない点に問題がある。活動性分類は X 線所見のほかに菌所見・臨床所見を総合して決められる分類であるが、仮りに X 線所見のみで決めると、活動性感染はかなり一致率が高いが、不活動性・治癒に不一致が多くみられた。この分類は結核患者の管理を考える場合当然採用されるべき分類であるが、そのさい不活動性・治癒については十分約束を明確にする必要のあることが示されている。WHO 分類は病変が一側か両側か、空洞が有るか、その疑いが有るか、無いかを組み合わせて9つに分ける分類である。不一致の多いのは3・5・7・8のように空洞の疑いを含む部分である。このことは空洞有り・疑い・無しに分けるとさらにはつきりして、空洞有り・無しの不一致が少ないのに、空洞疑いは非常に不一致が多い。このことは WHO 分類が使用者間に不一致の多いという点で分類の必要条件を満たしていないことを示している。学研分類では A・C に不一致がやや多い。この分類は化学療法の効果判定を中心に考えた漸新な分類であり、線維乾酪型と呼ばれる C 型を設けたのも非常な特徴である。実際に用いてみて、C 型に不一致がやや多かつたので、今後 C 型についてはさらに検

討を加える必要があると考える。以上の成績をもとにして、将来の分類のあり方を考えてみると、分類には広く一般医家に用いてもらうための大分類と、研究者用の小分類が必要と思われる。大分類は実地上不便にならぬ範囲でできるだけカテゴリーの数の少ないことが望ましい。例を岡分類にとれば、そのままでは 32.4% の不一致があるのが、空洞・浸潤・硬化・癥痕とまとめると 17.6% に減り、浸潤混合・硬化結節とまとめると、7.0% に著減する。われわれは、大分類としては病理発生学的には初感染か慢性肺結核かが区別され、形態学的には空洞の有無・浸潤か硬化か程度が区別されれば十分ではないかと考えている。研究者は、この程度では当然不十分なので、さらに細かいものが必要であるがこの場合もできれば大分類にまとめうるものであることが望ましい。最後に実際により分類が作られたとしても、これを有効に用いるためにはある配慮が必要である。読影能力の訓練はあらゆる臨床的な仕事の基礎である。分類の約束を明確にして、だれが読んでも誤解のないようにすることも必要である。また共同研究のさいには、不一致の著しく少ないグループ読影を行うべきであると考え

病 態 生 理

53. 肺結核症治療における尿中 17-KS 分画の変動について 山田弘三・横井勝富(名大山田内科)

われわれはさきに種々なる結核症患者の尿中 17-KS を Chromatography によつて分画測定しその排泄状態を報告した。すなわち健康成人男子と女子の間には大差は認められず、結核症が重症慢性化するにつれ減少する尿中 17-KS は IV・V 分画の減少によるものであり、したがつて IV・V 分画と III・VI・VII 分画との比は軽症・中等症では健康値あるいはやや大なることが多いが、重症になるにつれ小となることを述べた。今回肺結核化学療法経過時に変動する尿中 17-KS を分画測定観察した。新鮮な結核病巣で化学療法により軽快する症例では総量は漸次減少、分画比は IV・V 分画の増加により逆に増加、すなわち健康値に近づく傾向を示している。さらに治療中シェーブをきたした場合、17-KS 総量は著明に増加、分画像の方からそれをみるに、III・VI・VII 分画は IV・V 分画に比し増加率少なく、したがつて分画比は著明に増加した。部分的肺切除術の有効例では 17-KS 総量は術後 3 日目ではなほだしく増加するが、2

週前後で術前値に戻り、1 カ月後には術前値よりいくらか増加した値で安定する傾向をとつている。各分画についてみるに、IV・V 分画は術後 1 カ月では軽度減少、III・VI・VII 分画はやや増加、したがつて分画比は術前高値を示したものが術後 1 カ月ではほとんど健康値となつている。肺結核患者に ACTH-Gel 100 mg を負荷し、尿中 17-KS に及ぼす影響をみるに、17-KS 総量は軽症・中等症では注射後第 1 日にほとんど倍量近く増加しているが、重症例では注射後僅かな上昇をみるのみであり、IV・V 分画は軽症例では注射後著しく増加するが、重症例ではたいした変動はみられず増減相半ばしている。III・VI・VII 分画においても重症例は軽症例に比し増加の度合が少ない。IV・V 分画と III・VI・VII 分画との比は、注射前より注射後において僅少値を示しているが、これは VI・VII 分画の増加によるものである。次に肺結核患者に Prednisone および Prednisolone を投与その使用前後における尿中 17-KS 分画の変動を観察した。Prednisone はメチコチン、Prednisolone はプレドニンを使用した。ホルモンは最低 320 mg から

最高 550 mg まで約 1 カ月間、1 日 30 mg からはじめ漸減する方法をとった。またいずれもストマイ、バス、ヒドロラジッドの薬剤を併用した。副腎皮質系ホルモン投与により尿中 17-KS は一般に減少をきたすが、臨床上当らかに有効と思われる症例では 17-KS 排泄値は使用後著明に減少、各分画は III 分画はあまり変動せず、VI・VII 分画はやや減少、IV・V 分画は増加、したがって IV・V 分画と III・VI・VII 分画との比は使用後増加の傾向を認めた。結語：以上われわれは肺結核患者治療に伴い尿中 17-KS 分画がいかなる変動を示すかを経過観察した。1) 肺結核化学療法により好転する場合、尿中 17-KS 排泄値は漸次健康値に近づくが、一度シュープをきたした場合には総量は著明に増加、IV・V 分画と III・VI・VII 分画との均衡は破れ、その分画比は高値となる。すなわち Glucocorticoid の分泌抑制が認められた。2) 肺結核手術有効例では 17-KS 総量は術後 3 日目で激増、2 週目で術前値、1 カ月後安定する傾向をとり、分画像では IV・V 分画の減少、III・VI・VII 分画ことに分画の増加により、分画比は術後 1 カ月で健康値に落着く。すなわち副腎系機能の回復が認められた。3) 肺結核患者に ACTH-Gel 100 mg 筋注した場合、重症例では軽症、中等症例に比し総量ならびに各分画値とも増加の度合いが少ない。さらに Prednisone Prednisolone 投与前後における尿中 17-KS の変動をみるに、明らかに臨床の有効と思われる症例では、総量の減少、IV・V 分画の増加、III・VI・VII 分画の減少を認めた。すなわち化学療法有効例と同様の傾向を示すが、ただ 17-KS 排泄抑制が強力かつ早期に現われる。したがって肺結核症に副腎系ホルモンを長期大量使用する場合、尿中ステロイドの排泄状態に留意し、総量の著しい減少、各分画像の不均衡はなほだしき場合は一時ホルモン使用を中止するか、または ACTH の負荷をすることが望ましい。

54. 肺結核患者の下垂体副腎機能 徳臣晴比古・本庄茂・平岡恒郎(熊大河盛内科)

われわれは肺結核患者の副腎皮質機能と、それが化学療法によつていかに影響されるかを知る目的で I NH 投与形式と尿中 SH 値との関係、SH 値の経過と X 線像推移との関係、Thorn-test と経過との関係につき追求し知見を得たので報告する。I. 研究方法：1) I NH 投与形式は 1 日 200 mg および 600 mg の 4 種の方法によつた。2) SH の測定は中尾、相沢の法にならぬ肺結核患者 68 例につき型のごとく行つた。3) I NH 投与と SH 値の関係をみるにあつては I NH 投与前 1 週間の値を測定し、その平均値と約 1 週間投与後の値および長期投与時の値の変動とを比較した。4) Thorn-test は ACTH 20 mg により行つた。II. 結果：

1) 短期間投与の影響は A 型式 3 例では前値の平均値 17-Ketosteroid (以下 17-KS と略) 9.8 mg/day 治療開始後 1 週間の平均値 9.9 mg/day, Chemocorticoid (以下 Ch.c と略) ではそれぞれ 5.1 mg/day, 5.4 mg/day であり、B 型式 3 例では 17-KS はそれぞれ 12.2 mg/day, 9.0 mg/day, Ch.c は 4.3 mg/day, 4.4 mg/day, C 型式 4 例では 17-KS はそれぞれ 13.5 mg/day, 13.1 mg/day, Ch.c は 5.6 mg/day, 5.8 mg/day, D 型式では 17-KS はそれぞれ 9.5 mg/day, 12.8 mg/day, Ch.c は 3.3 mg/day, 3.9 mg/day であり、顕著な変化はみられなかつた。2) 長期投与の影響は 10 カ月間毎月 1 回の割合で測定した長期追跡では一般状態が良好で無熱の患者 50 例を選び、尿中 SH 変動の状態を観察したが、(A 型式 10 例、B 型式 4 例、C 型式 11 例、D 型式 25 例)、17-KS の値がほとんど不変なもの 29 例(正常値 20, 低値 9, 高値 0)、正常値に近づくもの 10 例、正常値より高値になつたもの 2 例、正常値より低くなつたもの 2 例であり、Ch.c の値は不変なるもの 37 例(低値 0, 高値 1, 正常値 36)、正常値より高くなつたもの 2 例、正常値に近づいたものが 11 例であつた。すなわち当初より正常値を示し不変であつたものないし当初高値および低値を示し、治療により正常値に復したものが大部分であつた。3) SH 値と X 線像経過は (X 線像の経過判定基準は学研分類による) X 線上軽度改善以上のものは SH の値が当初より正常値を示したのが、17-KS では 9/17 (52.9%) であり、Ch.c では 13/17 (76.4%) であり、はじめ高値または低値を示しながら治療の結果正常値に近づいたものは 17-KS では 4/17 (23.5%)、Ch.c では 2/17 (11.8%) であつた。X 線像不変または増悪を示したもののうち、当初より 17-KS 正常値であつたものは 11/20 (55%)、Ch.c は 15/20 (75%) であり、当初高値または低値を示して治療により 17-KS が正常値に復したものは 4/20 (20%)、Ch.c では 4/20 (20%) であつた。このことより 17-KS では投与前に高値または低値で治療により正常値に復したものは X 線上軽度以上の改善を示したものにやや高率に認められた。Ch.c にはこのような関係は認められなかつた。4) 病型と SH 排泄量は治療前 17-KS の値が低値を示すものは F 型にもつとも多く、治療後においてもほとんど変動はなかつた。C においては治療前後とも大体正常範囲のものが多く顕著な差異は認めなかつた。シュープを起した 2 例においては 17-KS はシュープを起す前では正常値以下であつたものが、シュープ後にともに著明に上昇した。しかし正常範囲は超えなかつた。以上の関係は Ch.c では明らかではなかつた。また比較的動揺の少ない例に C 型が多かつたことより病巣の安定してい

る時期には安定した排泄量を示し、副腎機能もほぼ安定しているのではないかと考えられる。5) Thorn-test と X 線像の経過は治療中5ヵ月の間隔をおいて施行した結果、改善を示したものは Thorn-test が当初より正常であった15例のうち9例(60%)、当初より異常を示したものの2例中には認められず、当初正常を示し治療後異常を示したものの6例中2例(33.3%)、当初異常を示し治療後正常を示したものの2例中2例であった。不変であったものは当初より正常であったもののうち6例、当初より異常であったもののうち2例、当初正常であったものが治療後異常となったもののうち4例当初異常であったものが治療後正常となったものの中にはなかった。また悪化を示したものは症例中には認められなかった。以上のことより X 線上の改善が認められたものには正常および異常より正常化と変つたものが比較的多くあつたようである。Ⅲ. 総括: I NH 投与量と SH 排泄量経過、とくに X 線像との関係、副腎皮質機能との関係を調べた結果次の成績を得た。1) I NH 投与ではその用量のいかに関係せず SH 排泄量に著しい影響を与えなかつた。2) SH が低値であつた症例は混合空洞型に多く、正常値であつた例は線維乾酪型に多く、シュープを起した例では上昇を示した。3) SH 値が異常を示すものは治療による病変の改善に伴い正常値に復する傾向にある。4) Thorn-test では X 線像の改善を示したものは当初より正常のもの、および異常より正常に復したものの症例に多く認められたようである。

55. 肺結核症の再発と副腎皮質機能 佐藤制一・泉清彌・左合昌齊(国療愛知)

(1) 研究目標: われわれは今まで肺結核症を体質学的立場より研究してきたが、今度は肺結核症の再発と、下垂体副腎皮質機能の関係を調べてみた。(2) 研究方法: まず肺結核患者で、現在 NTA 分類で軽症に属し、かつ T.P. に到達している症例を、既往再発群と対照群に分けた。すなわち既往再発群とは、かつて T.P. 到達後に再発のみられた既往歴を有し、最後の T.P. 到達後半年以上経過しているもの。対照群とは、T.P. 到達後1年半以上再発がみられなかつたもの。さてこの既往再発群と対照群につき、午前7時に ACTH ゲル 10 mg を筋注し、その直前と筋注後4時間、6時間、8時間および10時間目に流雪中好酸球をヒンクレマン氏液で染色して、直接計算した。同時に縞白血球数と血液塗抹標本より、流雪中淋巴球の実数を、ACTH ゲル 10 mg 筋注前と筋注後2時間毎に10時間後まで測定した。これら好酸球と淋巴球の算定は、翌朝も ACTH ゲル 10 mg を筋注して、前日と同様に行つた。ただし検査中の入浴は禁止させたが、食事は特別に制限しなかつた。さらに両群で ACTH ゲル 10 mg 筋注前に、24時間尿を連続3

日採集し、尿中 17-KS および 17OHCS の1日排泄値の平均を求め、ACTH ゲル 10 mg 筋注後の尿中 17-KS と 17OHCS 1日排泄値とを比較してみた。次に両群の各症例のトルコ鞍撮影を行い、真野氏分類による扁平型、歪型、鞍橋形成および不定型のほかに、トルコ鞍が異常に小さいものも含めて、これをトルコ鞍異常型として、両群でトルコ鞍異常を比較してみた。(3) 研究結果: ACTH ゲル 10 mg 筋注で流雪中好酸球減少率が 50% に達しなかつた症例は、既往再発群では13例中4例であり、対照群では10例中1例であつた。また既往再発群に ACTH ゲル筋注による好酸球数の変動が大ききようであつた。次に ACTH ゲル 10 mg 筋注による流雪中淋巴球の減少率を、いま仮に 50% としてみると、淋巴球減少率が 50% に達しない症例は、既往再発群には13例中10例であり、対照群では10例中3例で、3.6% の危険率で有意の差が認められた。尿中 17-KS 1日排泄値の連続3日間平均値が、その症例の性、年齢における正常排泄域に達しなかつた症例は、既往再発群では13例中7例であり、対照群では13例中2例であり、両群間で3.5% の危険率で有意の差があつた。尿中 17OHCS 1日排泄値の連続3日間平均値は、両群とも低値を示し、両群間でとくに差は認められなかつた。次に前述 17-KS 1日排泄値の3日間平均値と、ACTH ゲル 10 mg 筋注後の尿中 17-KS 1日排泄値を比較し、いま仮に増加率を 30% とすると、17-KS 増加率が 30% に達しない症例が既往再発群には13例中9例、対照群には17例中6例あつた。なお ACTH ゲル筋注前の尿中 17-KS の日間平均値が正常排泄域以下にあつた症例で、ACTH ゲル 10 mg 筋注により、尿中 17-KS が増加した症例は、既往再発群では7例中1例にすぎなかつたが、対照群は2例中2例とも 17-KS は著明に増加していた。同様 17OHCS も ACTH ゲル 10 mg 筋注でその増加率が 30% に達しない症例は、既往再発群には11例中9例あり、対照群には11例中6例あつた。トルコ鞍異常型は、既往再発群に14例中8例あり、対照群には15例中5例あつた。最後に以上の諸検査を一括して、ACTH ゲル 10 mg 2日連続筋注法による流雪中好酸球および淋巴球減少率が 50% 以上、尿中 17-KS 1日排泄値の連続3日平均値が正常、ACTH ゲル 10 mg 連続2日筋注法による尿中 17-KS および 17OHCS 1日排泄値の増加率 30% 以上トルコ鞍正常型、以上を(+)とすると、これら6条件のうち4ツ以上に(+)を有する症例は、既往再発群には1例もみられないが、対照群には11例中7例あつた。また3ツ以上の(+)を有する症例は、既往再発群では13例中7例、対照群では11例中10例

であつた。(4)結語：以上の成績から現在全く同様な現症を示している症例においても、かつて化学療法を施行中であつたにもかかわらず、再発を経験せる症例と、再発をみずに経過せる症例の副腎皮質機能に差異が認められたことは興味がある。また逆に、このことよりして副腎皮質機能の良否が、結核症の再発あるいは悪化と関係を有するように推察される。

56. 肺結核症における血漿蛋白の消長に関する研究(第1報) 実験的家兎結核症における血漿蛋白の消長 岩永芳次郎(長崎大横田内科)

(1)研究目的：肺結核症の血漿蛋白像に関しては、古来幾多の研究が報告されているが、血漿蛋白像にはかなりの個体差が認められる上に、結核症のさいのその変動はいわゆる蛋白病におけるがごとく著明なものではない。したがって結核症における血漿蛋白像の変化をよりよく知るためには、同一個体における消長を観察することが必要である。この意味において、私は同一個体における血漿蛋白の推移を観察するためこの研究を企図した。今回は実験家兎結核症の血漿蛋白の消長、肝機能およびツ反応ならびに無感作実験結核家兎群の病理所見を報告する。

(2)研究方法：2 kg 前後の雄性家兎を5つの群に分け、a) 無感作血行感染群、b) 無感作気道感染群、c) BCG 接種群、d) BCG 感作後血行感染群、e) BCG 感作後気道感染群とした。感染菌は小川培地に6~8週間培養した牛型三輪株で、これを毎kg 1 mg 宛静脈および気道に注入した。BCG 感作には乾燥 BCG 5 mg 宛を静脈に5日間隔で2回注入した。血漿蛋白像測定にはチゼリウス電気泳動装置を用い、肝機能検査としてはBSP 試験、ルゴール反応および尿ウロビリノーゲン反応を施行した。(3)研究結果：(A) 血漿蛋白像の消長。上記5群ともにTP, γ -GIおよび ϕ にはとくに一定の傾向は認められず、Al, β -GI, γ -GI およびA/G に著明な傾向を認めた。a) Alの消長；無感作血行感染群においては感染後3~6週頃まで著明な減少を示し、後次第に旧値に復する傾向を認めた。無感作気道感染群においても3~4週頃まで減少し、後旧値に復する傾向を認めたが、前者に比しその変動は軽度であつた。BCG 接種群も同様な傾向を示したが、さらにその変動は少なく、BCG 感作後血行感染群の同様な傾向も、無感作血行感染群にくらべれば遥かにその変動は少なかつた。BCG 感作後気道感染群においては著明な傾向は示さなかつたが、その平均値においてはやはり4~5週まで減少の傾向を示した。b) β -GIの消長；無感作血行感染群においては3~4週頃までに著明な増加を示し、後旧値に復する傾向を認めた。無感作気道感染群、BCG 接種群およびBCG 感作後血行感染群ではいずれも同様な傾向を示したが、その程度は前者に比して軽度であり、またBCG 感作後気道感染群におい

てはとくに明らかな増量傾向はみられなかつた。c) γ -GIの消長；各群ともに感染後3~4週までは著明な傾向を示さなかつたが、4週頃よりいずれも増加の傾向を示した。d) A/Gの消長；各群とも3~6週まで低下し、後旧値に復する傾向を認めた。その変動は無感作血行感染群においてもつとも著明であり、BCG 接種群および感作後感染群においては軽度であつた。(B) BSP 試験。無感作血行感染群9例中3例では3, 4および5%を示した。他の例ではいずれも正常範囲を示したが、そのうち半数例近くが1~2%の増加を示した。(C) ルゴール反応。無感作血行感染群9例中3例、無感作気道感染群7例中2例、感作後血行感染群3例中1例は全経過を通じて陰性に止まつたが、他の例では総てA/Gの低下に伴つて(+)(+)となり、後陰転する傾向を認めた。(D) 尿ウロビリノーゲン反応。全例とも陰性に止まつた。(E) ツ反応。いずれの例においても感染および感作後3週前後に陽転し、その反応の強弱は種々であつたが、血漿蛋白像との間にとくに相関関係は認められず、また経過中の反応の強さにも一定の傾向は認められなかつた。(F) 病理解剖学的所見(無感作実験結核家兎群)。肉眼的には血行性、気道性感染群とも肺に乾酪変性および充血が認められ、肝には粟粒結節を認めるものと、認めないものがあり、その変化は血行性群に顕著であつた。組織学的検索では肺に乾酪性肺炎の像、粟粒結節および充血が認められ、肝には粟粒結節、非特異性の細胞滲潤および結締織の増殖等が認められた。(4)結語：実験的家兎結核症の血漿蛋白像の推移を観察し、3~6週頃を頂点としてAlの減少、 β -GIの増加およびA/Gの低下を認め、また4週頃より γ -GIの増加を認めた。これらの変化は無感作血行感染群においてもつとも著明であり、無感作気道感染群がこれにつき、BCG 接種群および感作後感染群では軽度であつた。BSP 試験では無感作血行感染群9例中3例が軽度陽性を示したが、他の例ではいずれも正常範囲を示した。ルゴール反応では多数例が感染後一時(+)(+)を示し、後陰性に還る傾向を示した。病理解剖学的には肺に乾酪性肺炎、粟粒結節および充血等を認め、肝には粟粒結節、非特異性の細胞滲潤および結締織の増殖等を認めた。

57. 結核症における血清アルブミンおよび γ グロ

プリンのSubfractionについて 丸本晋・伊地知浜夫・池内秀夫・山森郁長・竹中千秋・川村剛(京都府立医大細田内科)

20例の重症肺結核症患者について血清蛋白分層像を電気泳動研究会規定の方法に準じTiselius法によつて求めると、これらの患者血清では対照の健康人血清にくらべて、アルブミンの減少と γ グロブリンの増加が認められ、またこれらの分層の循環量を測定すると矢張り循環アル

ブミン量の減少と循環 γ グロブリン量の増加があることがわかる。すなわち、これらの患者にはいわゆる Dg-sproteinemia が存在する。そこで、硫酸均析法によつて単離したアルブミンおよび γ グロブリンを Saifer 法に準じた方法によつて、低イオン強度、低水素イオン濃度の緩衝液中で泳動せしめると、アルブミンと γ グロブリンはそれぞれ 3 個の Subfraction に分れる。Subfractionation method の大要を記すと、アルブミンの場合は 2.46~3.0 M, γ グロブリンの場合は 1.35 M の硫酸濃度にて血清を塩析し、その沈澱をそれぞれ等モル濃度の硫酸液で洗滌する。これを流水下に透析して硫酸を除去したのち、生理的食塩水に対して約 24 時間透析すると各蛋白液はほぼ完全に溶解する。ついで、アルブミンでは pH 4.0, イオン強度 0.04, γ グロブリンでは、pH 5.5 イオン強度 0.05 の醋酸食均緩衝液に対して約 24 時間透析し、内液を遠心沈澱し、その上清を試料として Tiselius の装置を用いて電気泳動を行う。泳動図の計測は上行脚を用いて面積法によつて行い、アルブミン、 γ グロブリンともに易動度の異なるものより I, II, III 峰とよぶ。かかる方法で得たアルブミンの Subfraction 像では、肺結核症患者と健康人との間に各 Subfraction の比率に差異が認められない。血清アルブミンは薬剤の担体と見做されているが、いま PAS を血清アルブミンと結合させたのち、澱粉を媒体とする Zone 法によつてアルブミンの Subfraction を分け、いずれの Subfraction が PAS との結合能が大きいかを測定すると、易動度のもつとも小さい Subfraction に PAS の結合量をもつとも多い。われわれが肝臓疾患、ネフローゼ症候群などの患者の血清アルブミンからえた成績によると、易動度の大きい Subfraction は比較的不安定な分層であるから、PAS が主として安定性の大きい Subfraction と結びつくことは好都合なことと考えられる。さて上述のごとく、肺結核症患者においては血清 γ グロブリンの増加をみるが、この γ グロブリンの平均分子量を光散乱法により測定したところ、健康者のそれとの間に有意の差異が認められない。しかしながら、血清 γ グロブリンの Subfraction 像においては、各 Subfraction の比率は肺結核症患者では第 I 峰から 45:14:41 で、これを正常血清 γ グロブリンの 39:13:48 にくらべると易動度の大きい Subfraction の増加と、小さい Subfraction の減少が認められ、肺結核症患者血清では明らかに γ グロブリンに質的変化があることがわかる。この易動度の大きい Subfraction は、血清 γ グロブリン濃度およびその循環量、ツベルクリン感作赤血球を用いた Middlebrook-Dubos 反応系における凝集素価などとの間に、程度の差はあるがいずれも正の相関関係があり、ことにツ感作赤血球凝集素価との相関の有意性は高い。そこで、ツ感作赤血球を

用いて血清の吸収試験を行い、その前後における血清蛋白量およびその分層像ならびに γ グロブリンの Subfraction 像を求めると、吸収操作によつて正常血清には認むべき変化が起らないのに対して、肺結核症患者血清では、 γ グロブリン分層の減少 (平均約 2%) と易動度のもつとも大きい Subfraction の減少 (平均約 7%) とがみられた。次に、Zone 法で分離した血清蛋白分層のうちでは γ グロブリン分層だけがツ感作赤血球を凝集せしめるが、さらに肺結核症患者血清の γ グロブリンの Subfraction を Zone 法によつて単離し、それぞれの Subfraction について Middlebrook-Dubos 反応を行つてみると、易動度のもつとも大きい Subfraction がもつとも高い凝集素価を示した。以上、肺結核症患者にみられる血清 γ グロブリンの増量には主として易動度のもつとも大きい Subfraction が関連し、しかも特異的な γ グロブリン、すなわち特異抗体もまたこの Subfraction 中に存在するものと結論すべき結果を得た。

〔質問〕 羽鳥弘 (結核予防会結研)

循環 γ グロブリンと、血清 γ グロブリンにつき詳しく説明されたい。

〔回答〕 池内秀夫

血清 γ グロブリン濃度は Tiselius 法により求め、循環血清 γ グロブリン量は、血清蛋白量を Kipldahl 法により、循環血清量を Evans blue を用いて測定し、これと Tiselius 法により求めた血清 γ グロブリン濃度の 3 者より算定した。

58. 結核症と血漿蛋白質 — 淋巴腺結核および末期的重症肺結核と血清蛋白像について — 土屋豊・吉野純男・井上信彌・小高光・橋本明 (順大放射線) 塩田幸男・加藤猛正 (仁生社江戸川病)

(1) 目標: われわれは結核症と血漿蛋白質について既に 2, 3 の知見を発表してきた。とくに結核症における血漿蛋白像の変化と、各分層、ことに γ グロブリン、 γ グロブリンの生機的意義について解明せんと努力している。諸種肺結核症において、肺病変が慢性化し、重症になるに従い γ グロブリンが増加することは既に認められているが、われわれは肺における病変が比較的軽度の頸部淋巴腺結核症および肺門淋巴腺結核症において、同程度の病変を有する肺結核症よりも特異的に γ グロブリンの増加していることから、 γ グロブリンの増加には非常に複雑な要素があるにせよ一部は結核の淋巴腺侵襲がある役割を有するものと考え、今回はこれに関連したと考えられる臨床諸成績から本問題の考察を試みんとするものである。(2) 研究方法ならびに (3) 研究結果: (i) 頸部淋巴腺結核症とそのレ線治療。入院および外来の頸部淋巴腺結核症 18 例について、その一部患者に局所の淋巴腺のレ線照射療法のみを行い、経過を追つて血清蛋白像の変化を追求した。血清蛋白分層の分析には Tiselius-

us 電気泳動法を用いた。泳動諸条件はすべて電気泳動研究会規定に従い、面積法によつて分層値の算出を行つた。レ線照射は1週1回80~100 γ (FilterはCu 0.5 mm Al 1.0 mm, 電圧は140 kV 電流は3 mA F.H.D. 30 cm とし、淋巴腺腫脹の大きさにより4 \times 4 cm², 8 \times 6 cm², 10 \times 10 cm²の円筒を用いた。)一の局所照射を行い3~4カ月を1 Kur とし、採血は1カ月1回とした。われわれの得た正常人血清の各分層値、アルブミン61.8%, α グロブリン7.5%, β グロブリン12.3%, γ グロブリン18.4%に比較すると、18例中2例が正常値を示し、他はすべてAlの軽度ないし中等度減少(58%~46.8%)と、 γ グロブリンにかなりの増加(20.1%~31.2%)がみられ、 α および β グロブリンは半数に僅かの増加がみられる。これをレ線照射して経過をみると、いろいろな事情で2カ月で中止した4例では、血清蛋白像はほとんど不変であるのに比して、4~5カ月治療し、諸症状も軽快した症例については、治療前Al 46.8%, γ グ 31.2%であつたものが、4カ月後Al 64.6%, γ グ 19.1%となり、あるいは治療前にAl 55.3%, γ グ 24.0%がAl 58.1%, γ グ 20.7%となつたごとく7例とも血清蛋白像について、Alの増加と γ グの減少、すなわち血清蛋白像の正常化傾向をみている。(ii)われわれは、結核の淋巴腺の侵襲が特異な γ グの増加の一因となつたと考えられる症例3例を得た。すなわち50才および28才の女子と40才男子で、3例とも肺自身に著明な病変はないが、レ線的にいずれも著明な腹腔内淋巴腺の石灰化像を示し、その他頸部、腋窩、鼠蹊部、肘関節部等に淋巴腺腫脹と石灰沈着をみとめ、いわば全身の淋巴腺結核症といえる例である。いずれも1例は開腹手術他は数カ所の試験切除により組織学的に結核性の淋巴腺腫脹なることを確かめえた。また臨床検査により血液像、肝機能、血中カルシウム量等の生化学的検査に変化をみとめず、重篤な腸腎結核等の合併症もない。かかる症例において、血漿蛋白像は特異な γ グの増加—21.4%, 24.6%, 44.4% (β 峰を含む) 正常16%—とAlの減少—45.8%, 44.4%, 33.8%, 正常57%—を認め、矢張り結核症の淋巴腺侵襲が γ グの増加となんらかの関連を示すごとくである。(iii)われわれは、ツ反応のアネルギーを示し、一部は採血後10前後にて死亡したとき非常に重症な肺結核症について、濾紙電気泳動〔水平法, Veronal-Veronal 青達緩衝液(pH 8.6), 定電流(6 mA), 血清0.005 cc, 使用濾紙ワットマン No.1, 泳動時間4時間, アミドシュワルツ染色, 同時にシッフ氏染色, デンシトメトリーにより%算出]によつて血清蛋白像および一部リポ蛋白について検討した。その結果アルブミンの低下が著明で、30%前後まで減少しているのに対し、 γ グは35%から多いの

は40%以上に増加している。これらの例のうちでツ反応アネルギーをきたした例において、 γ グがとくに多い傾向にある。 γ グは正常範囲か、減少傾向のものと、増加しているものとあり判然とした傾向をとらぬが中等症、重症肺結核症で次第に増加していることと比較して、そのリポ蛋白の変化とともに生機の意味に興味深い。(4)結論：以上2,3の臨床的諸事実からただちに結論を引出すことは難かしいが、結核症における γ グの増加に淋巴腺の結核侵襲がなんらかの役割を果していることは十分考えられ、これはわれわれの得た知見から γ グの生機的意思と、結核の抗元抗体反応を考察するうえに意義あるものとする。また(iii)のごとくツベルクリン・アネルギーをきたした重症例の γ グの増加は、抗元抗体反応と γ グの考察のうえにまた別の光を与えるものとして今後の検索を要するものである。

59. 肺結核患者の C-reactive protein test について 香川修事・尾上弘若(都立府中病)

(1)研究目標：1930年アメリカの Tillet, Francis によつて C-reactive protein (以下 CRP とす) がはじめて発表されて以来、各国にて幾多の基礎的ならびに臨床的研究がなされてきたことは周知の通りであるが、われわれは肺結核の場合に、CRP はいかなる反応を呈するかを知らんとし、昭和32年8月以来、本院に入院中の肺結核患者について CRP-test を行い、その結果と病巣の拡り、空洞の有無、排菌状態、赤血球沈降速度等との関係を調査したので、ここに報告する次第である。(2)研究方法：対象は本院入院中の肺結核患者126名(男94名、女32名)である。CRP-testの方法は、早朝空腹時に乾燥滅菌せる注射器にて採血し、血清を分離して、アメリカの Difco Laboratories 製の CRP 抗血清と所定のごとく接触反応させ、生じた沈降物の高さにより、0 mm~(-), 1 mm までを(+), 2 mm までを(++), 3 mm までを(+++), 4 mm までを(++) と判定した。病巣の拡りはアメリカ NTA の判定規準によつて、minimal, moderately advanced, far advanced に分けた。空洞の有無は平面ならびに断層撮影によつて判定した。排菌状況は、オーラミン染色による蛍光法による塗抹検査と、小川氏培地による培養検査とによつて観察した。赤血球沈降速度は厚生省結核療法研究協議会の規準に従い Westergren 法にて行い、1時間値男子10 mm 以下、女子15 mm 以下を正常、それ以上を促進とした。(3)研究結果：全員126名中 CRP-test 陽性は58名(46%)、陰性は68名(54%)であつた。この陽性を細く分けてみると、(+)は26名(20.6%)、(++)は20名(15.9%)、(+++)は10名(7.9%)、(++)は2名(1.6%)であつた。病巣の拡りと CRP-test との関係を見ると、minimal 33名中2名(6.1%)、moderately advanced 19名中2名(10.5

%)、far advanced 71 名中 52 名 (73.3%) にそれぞれ陽性が認められた。また far advanced の中で 12 名に Pyothorax の合併がみられたが、そのうち 11 名 (91.7%) に CRP-test 陽性があった。また 滲出性肋膜炎は 3 名あつたが、2 名に陽性がみられた。空洞の有無との関連をみるに、空洞のある者 75 名中 52 名 (69.3%) に陽性が認められた。排菌状況との関係では、塗抹陽性者 56 名中 44 名 (78.1%) に、また塗抹陰性培養陽性者 7 名中 5 名 (71.4%) にそれぞれ CRP-test 陽性がみられた。赤血球沈降速度との関係は正常のもの 64 名中 5 名 (7.8%)、促進するもの 62 名中 52 名 (83.9%) の陽性があった。CRP-test と病状経過の変遷との関係のみようとして、far advanced 18 名、moderately advanced 1 名、minimal 1 名について観察したのであるが、例数が少ないのと観察期間が短かいたために、満足な成績が得られなかつた。多くの症例を重ねて後日まとめて発表の予定である。また今回の 126 名の中に 4 名の死亡者があるが、皆 far advanced に属するもので、CRP-test (卅) が 1 名、(卅) が 3 名となつている。CRP と Anti-streptolysin 0 価との関係は、伝染病研究所臨床研究部山本学士の協力のもとに、17 名について観察したが、特別相関関係はないようであつた。しかしながらさらに追加検討中にて後日発表の予定である。(4)総括: 126 名の肺結核患者について CRP-test を行い、58 名 (46%) に陽性を認めた。病巣の拡りの高度のもの、空洞のあるもの、排菌陽性のも、赤沈値の促進しているもの等に CRP-test の陽性が高率に認められることから、本 test の実施は肺結核の活動性いかんを知るのに有力な手掛りになるのではないと思われる。

〔追加・質問〕 阿波克美 (北大結研)

当研究所でも療養中の肺結核患者 68 例および湿性肋膜炎の 1 例につき CRP Test を実施し、次の成績を得た。すなわち 68 例中陽性 33 例 (48%)、このうち重症者 28 例では陽性 24 例 (86%)、中等症 20 例では 9 例 (45%) であり、軽症者では全例陰性であつた。このほか、有空洞者、排菌者および体温上昇せる者ではいずれも陽性率高く、また同時に行つた赤沈値と比較すると CRP の方が病勢の活動性の判定にはより有力である結果を得た。また湿性肋膜炎の 1 例では、体温、胸水、赤沈値、CRP の 4 者の間に平行関係を認めた。なお化学療法施行前後の CRP Test については、現在までに観察した 14 例では開始時 14 例中 11 例に陽性であつたものが 1~3 カ月後には 2 例のみ陽性、4~6 カ月後には 1 例のみが陽性となつた。演者について質問: 1) 活動性の判定法としての本法と赤沈法との比較。2) 化学療法の効果が本反応にどのように現われるか。

〔回答〕 尾上弘若

1) 赤沈と活動性とは確然と関係あるとはいえない。
2) 化学療法との関連性は目下検討中にて発表しうる段階にない。

〔回答〕 香川修事

演者の協同研究者として一言申し上げる。肺結核の activity の判定を行うのに CRP は有力な方法と思う。むしろ赤沈値より確かな証拠のように思うのだが結論はいまだだしていない。経過と CRP の関係も追求中で化学療法により回復に向うと CRP 陽性が陰性化した悪化し、死亡にいたる者は陽性度が進行するようである。

肺結核病巣の生化学

60. 家兔の実験的肺結核症における肺のリパーゼについての生化学的研究 第1報 健全な家兔の肺のリパーゼについて 市谷迪雄・杉浦慶男・荒川達雄 (国療宇多野外科)

研究目標: 昭和 29 年以降、われわれは肺結核病巣におけるリパーゼについて組織化学的に検討しているが、組織化学的方法是定量という観点からみて不満足なばかりでなく、本法では酵素作用の一部のみをみてにすぎない。なんとすれば、リパーゼと細胞との結びつき方によつて、リオ型とデスマ型とに分れるからである。リオ型と

は周知のごとく水やグリセリン等により容易に抽出できる型の酵素をいい、デスマ型とは細胞が自家融解せぬ限り抽出できないもの、およびこのような操作をもつても抽出できない型の酵素をいう。ところが、動物組織のリパーゼを組織化学的に研究する場合には、組織片を基質液に入れて置くだけで、ほとんど凡てのリオ型が流失してしまい、組織化学的方法によつて得られるリパーゼ反応の大部分はデスマ型によると思われる。われわれの用いた方法では動物組織のホモジェネートを作り、その濾液について活性度を測定するもので、この濾液には

リオ型が多く含まれており、デスマ型は僅かしか含まれていないことになる。すなわちわれわれの用いた生化学的方法では主としてリパーゼのリオ型の反応のみみているわけであり、デスマ型の反応はほんの僅かしかみられないといつて差支えないのである。それゆえ肺結核症の場合における肺のリパーゼについて検討する場合には従来通り組織化学的に検討するとともに、生化学的にも併わせ検討することが必要と考えられる。そこで今回は健康な家兎の肺のリパーゼについて生化学的に検討した結果と、前回報告した組織化学的所見とを比較対照して報告したいと思う。研究方法：酵素液の調製は次のごとく行つた。すなわち家兎の肺を撲殺後できるだけ早く取出し、吸取紙で附着している血液を拭い去り、正確に重量を測定し、ホモゲナイザーにかける。その後、5倍量の蒸留水を加え再びホモゲナイザーにかけ、かくしてできたホモジュネートをガーゼで1回濾したものを酵素液として用いた。抽出した酵素液のリパーゼ活性の測定には伊藤の方法によつた。すなわち酵素液 2.0 cc, Tween 60 (40 または 80) 0.5 cc ベロナール緩衝液 1.0 cc を順次ピペットで約 50 cc の三角コルベンに入れ、ゴム栓をし約 2 分間強く振盪し、37°C の恒温槽に 1 時間放置せしめる。それにアルコール 25 cc を加え 2 分間強く振盪し、次に濾過し、その濾液のうち 20 cc をとり、0.01 % フェノールフタレインを指示薬として N/10 苛性カリアルコールで滴定した。酵素学的性質の検討として、至適 pH、基質特異性、リパーゼ作用に及ぼす化学物質の影響を検討した。至適 pH をみるためには、pH 6.24, 6.84, 7.24, 7.79, 8.22 の各 pH でのリパーゼ分解作用を比較した。基質の特異性については Tween 40, 60, 80 の 3 者についてリパーゼ活性を比較した。リパーゼ作用に及ぼす化学物質の影響について塩酸キニーネ、硝酸ストリキニーネ、INH の 3 者について比較検討した。研究成績：pH. 7.79 でリパーゼ活性は最高を示す。すなわちほぼ pH 7.5 と 8.0 の間に至適 pH はあると思われる。Tween 40, 60, 80 では 3 者とも同じ程度に分解され、これらを基質として用いた場合のリパーゼ活性には差がみられない。塩酸キニーネ、硝酸ストリキニーネはなんらの影響もなく、INH もリパーゼ活性に対しては促進的にも阻害的にも働かない。結論：われわれが前回報告した組織化学的方法では、やはり至適 pH は 7.5 と 8.0 の間にあり、組織化学的方法でも生化学的方法でも同様の結果となり、至適 pH に関してはリオ型でもデスマ型でも同様の結果を得るものと考えられる。Tween 40, 60, 80 の各基質については組織化学的には Tween 40, 60 では陽性を示し、Tween 80 では陰性であり、生化学的方法によつて得た結果と異なっている。これはリオ型には Tween 80 を分解する能力があるが、デスマ型にはそ

れを分解することができないか、あるいは少ないと思われる。リパーゼ活性に及ぼす化学薬品の影響については、塩酸キニーネ、硝酸ストリキニーネ、INH の 3 者のうち INH については組織化学的方法と生化学的方法によつて得た結果と異なっており、これもリオ型とデスマ型の差に帰せられると思われる。

61. 実験的肺結核病巣における組織リパーゼの生化学的、組織化学的研究 市吉陽(泉州病) 服部正次(阪大第三内科)

研究目的：先に発表者らは人肺結核病巣および実験的家兎肺結核病巣における組織脂質の分析を行い病巣の成立、崩壊にさいし各脂質劃分におのおの特異の変動のあることを発表してきた。これら病巣の成立崩壊のさいの脂質の変動と組織リパーゼ作用との相関を追求する目的をもつて組織リパーゼ活性を生化学的ならびに組織化学的に検討したので報告する。研究方法：家兎 4~5 匹を一群としてこれに牛型結核菌加熱死菌 3 mg を大腿皮下に注入、1 ヶ月後 Römer 反応陽性を確かめた後牛型結核菌生菌 20 mg を直接肺内に注入し、注入後 2 日 4 日、7 日、10 日、14 日、28 日、42 日、90 日、180 日にわたり、病巣肉芽部および健康側肺組織を採取しこれをガラスパウダーをもつて磨碎 8 倍ないし 16 倍の水を加え、4,000 回転 6 分遠沈後その上澄 2 cc を酵素液とし、トリブチリン、トリオレイン、Tween 60、および Tween 80、おのおの 0.5 cc を基質として pH 7.8, M/15 磷酸緩衝液 1.0 cc を加え、37°C で恒温振盪後エタノールにより反応停止を行い N/10 苛性カリアルコール液によりフェノールフタレインを指示薬として生じた酸を滴定する方法によりリパーゼ活性を測定し、健康側リパーゼ活性を 1.0 としたさいの病巣組織リパーゼ活性の比率をもつて活性度とした。同時に採取した病巣のリパーゼを Tween 60, Tween 80, を基質として Gomori 法により組織化学的に検した。実験結果：リパーゼ活性は一般に病巣作製後 2 日、4 日、7 日において著明な活性上昇を示すが 10 日以降急激に減少して、健康部以下の活性にいたる。この傾向は基質にトリオレインを使用したさいにもつとも著明であるが Tween 80 を基質とした場合にもつとも不明瞭であり、トリブチリン、Tween 60 を基質とした場合はほぼこの中間に位する。組織化学的所見では多核白血球にはリパーゼ活性が認められないが、単球、大単球、類上皮細胞の順に細胞質内にリパーゼが強い活性で認められる。したがつて前述の生化学的にえた成績は単球増殖の旺盛なときに一致して高いという事実がよく理解される。また組織化学的に Tween 60, Tween 80, を基質とした場合の組織リパーゼ染色の程度は常に前者が後者に比較して強く、このことも生化学的結果と一致している。総括：家兎肺に牛型結核菌をもつて 2 次的感染法により作

製した病巣の肉芽部を採取し、これより得た酵素液をトリプチリン、トリオレイン、Tween 60、Tween 80、を基質としてそのリパーゼ活性を検討した結果、病巣作製後1週間にわたり最高の活性度を示し、以後日数の経過とともに急激に低下することを認め、基質を変えることによりその活性に若干の差のあることを知った。一方これと併行して組織化学的にリパーゼ活性を検討した結果単球増殖の旺盛な時期にリパーゼ活性がもつとも強く認められ、また多核白血球の滲出の時期に活性が低いことを知った。すなわち生化学的にえたリパーゼの変動は組織化学的所見とよく一致し、病巣の成立のさいの脂質の変動と同部のリパーゼ活性とは逆の相関関係にあると考えられる。

62. 肺結核病巣の生化学的研究 (結核病巣のアミノ酸ペプチドおよび実験による結核病巣の自家融解に及ぼす抗結核剤の影響について) 大隈邦彦(門鉄病内科)
被包化したと思われる乾酪巣が軟化融解し空洞化する機転については現在定説がない。私はこの軟化融解機転を究める手懸りとして、乾酪巣と軟化した病巣内容物との生化学的な相違を検べるため、そのアミノ酸について検討した。また乾酪巣に各種抗結核剤すなわち SM, PAS, INH 等を実験的に作用させ、それぞれのアミノ酸含量の変化について検べた。1. 実験材料: 切除肺結核病巣より乾酪巣および軟化せる内容物を得た。2. 実験方法: 1) 遊離アミノ酸。材料に蒸留水5倍→乳鉢磨砕→同量のエーテル→残液に10%次醋酸鉛溶液→濾液に硫化水素を通じ→減圧低温にて濃縮。2) 構成アミノ酸。材料に約20倍量の8NHCl→封管→約16時間加水分解→蒸留水→蒸発。濾紙電気泳動法(定電圧)。使用濾紙は東洋濾紙 No. 50, 30×30 cm。第1次1/5 N アンモニア (pH 11.3), 400 V, 90分。第2次1N 醋酸 (pH 2.3), 700 V, 120分。乾燥後0.1%ニンヒドリン (95%エタノール) 噴霧→室温暗所放置→発色。3. 実験成績: 1) 軟化巣におけるアミノ酸の増減。遊離アミノ酸にてはロイシン・プロリン等の増加傾向、構成アミノ酸にてはプロリン・ロイミン等の減少およびグルタミン酸・アスパラギン酸の増加傾向を認めた。2) ペプチド。軟化巣は乾燥乾酪巣に比しペプチドの含量が少なかつた。3) 抗結核剤による乾酪巣のアミノ酸の変化。SM, PAS および INH の各1, 3, 5%溶液に1, 3, 5日間それぞれ浸して、それらのアミノ酸の変化を検べたが、遊離・構成アミノ酸ともに薬剤を含まない対象群と差異はなかつた。

[追加・質問] 横山脩造(神戸市療養津津)

演者のいわれる乾酪化巣はどのようなものでもアミノ酸の構成は同じであろうか。私は以前に行つた実験において石灰化に近い乾酪化巣、普通の乾酪化巣および軟化傾向にある病巣等のおのおのの構成アミノ酸の量において

かなりの差異があることを認める。

[質問] 糟谷伊佐久(立教大理学)

(1) ペプチドが分離された場合、各単一ペプチド毎に構成アミノ酸を検討されたか? (2) ペプチドまたは遊離アミノ酸の由来に関してであるが、軟化巣にペプチドが少ないということはどのようなわけか? それらは病巣の蛋白の部分分解の結果生じたと考えられるか、その由来は? われわれも、昨年(1957年)の本学会で結核病巣の Peptide の化学分析を行つているが、ペプチド自体の十分なる単離と、その化学分析が大切だと思ふ。

[回答] (1) まだ検討していない。(2) まだよく解つていない。

[質問] 桜井宏皆(京大結核病理)

①結核病巣内の遊離アミノ酸中 Tyrosine を発見しておらぬが、分離方法あるいは発色方法に不備な点がないか。②われわれの実験では Tyrosine を分離しているが総ての症例で見当らなかつたか。

[回答] (第2次泳動終了後、ニンヒドリンで発色させてアミノ酸以外の不明の部分を取り取つて同様の泳動を行い再び展開させた。②チロジンを認めなかつた。高温にかけるとよくチロジンが発色されるといわれたが、乾熱滅菌器に入れたが認めなかつた。③軟化部の程度と乾酪巣との間にはつきりしたアミノ酸の増減程度はその傾向が認められるが、判然とした数値はだせない。

63. 滲出性病変の生化学的研究 第2報 (遊離アミノ酸の経時的定性) 佐藤史郎・小林周・板谷純治・上井良夫(名大第一病理)

(1)研究目標。われわれは結核切除肺でその空洞内容物および被包乾酪巣の乾酪物質に証明される遊離アミノ酸と菌との関係を第32回本会総会において発表したが今回は動物によつて結核性肺炎病巣に証明される遊離アミノ酸の経時的消長を追及したので報告する。(2)研究方法。
i) 実験動物: 体重300~400gのレーメル氏反応陰性のモルモット。ii) 使用菌種: H₃₇Rv株。iii) 菌注入方式: 上記菌20mg/ccの生理的食塩水の均等浮遊液を気管内に注入。以上の所置を施したモルモットを菌注入後4時間、8時間、12時間、24時間、36時間、48時間、72時間、96時間、7日、10日の10群に分けて殺した。人為殺にさいしては頸動脈を切断し十分脱血させたいえ肺炎を惹起している部分の肺を研究材料とした。その肺の一部は濾紙クロマトグラフィーに残りの病巣はホルマリン固定パラフィン包埋し、ローダミン、オーラミン菌染色メチレン青後染色したものとヘマトキシリン、エオジン染色を施した2種の標本を作つた。濾紙クロマトグラフィーに使用する罹患肺は70%アルコールを入れた容器に投入しホモゲナイザーでホモゲネイトし、3,000回転20分間遠心除蛋白

上清を重湯煎で蒸発乾固，蒸溜水にて溶かし試料として東洋濾紙 No. 51 につけ，ルーブタノール，酢酸，水（4：1：4）の混合液で氷室内 48 時間展開一次元上昇法を実施。風乾後 0.2% ニンヒドリン，ブタノール溶液を噴霧し 100°C 5 分間加温発色させた。iv) 対照として健常モルモットの肺の遊離アミノ酸についても実施した。人為殺の方法は菌注入動物と同様であるが取り出した肺は可及的に薄く切り生理的食塩水で洗滌を 2 回行つたうえ濾紙クロマトグラフィーの試料を作つた。(3)研究結果。健常肺：シスチン，リジン，アスパラギン酸以上 3 種の遊離アミノ酸を認める。菌注入後 4 時間：シスチン，リジン，セリン，アスパラギン酸を認め健常肺より僅かながら定性的増加が認められる。滲出細胞は主として好中球で一部大単核細胞である。菌注入後 8 時間：4 時間後と同様の 4 種アミノ酸を認める。滲出細胞も 4 時間と大体同様である。菌注入後 12 時間：シスチン，リジン，セリン，アスパラギン酸アラニンが認められ 4，8 時間よりもなお 1 種のアミノ酸の定性的増加を認める。滲出細胞はやや増加する。菌注入後 24 時間：12 時間後よりさらにバリン，ロイシンの定性的増加があり計 8 種のアミノ酸が認められる。滲出細胞は増加するがなお主として好中球であるが単球も相対的に増加している。菌注入後 36 時間：24 時間と同様の 8 種のアミノ酸が認められる。滲出細胞は単球の増加がやや目立つてくる。菌注入後 48 時間：24，36 時間と同種のアミノ酸を認める。滲出細胞は好中球が減少し単球が主として増加している。菌注入後 72 時間および 96 時間：48 時間と同種の 8 種のアミノ酸を認める。滲出細胞はほとんど単球である。菌注入後 7 日および 10 日：バリン，ロイシン以上 2 種のアミノ酸の定性的減少をきたしてくる。滲出細胞は 7 日目ではことごとく単球であるが 10 日目では僅かに好中球がみられる。(4)総括：菌注入後 4 時間で健常肺にみられぬアミノ酸が出現し，12 時間後になるとさらに 1 種のアミノ酸の定性的増加がみられる。24 時間後より 96 時間までの間がアミノ酸の定性的増加がもつとも著明であつてこの時期は血管拡張滲出機転も著明で Leucotoxin 等特殊炎症因子の作用がもつとも強く現われている。7 日後 10 日後にはアミノ酸はやや定性的減少する。すなわち浸出機転の増加とともにアミノ酸も定性的増加をみ，極期にはアミノ酸の定性的増加も最高で，極期をすぎると定性的アミノ酸の減少をみる。

〔追加〕 安平公夫（京大結研）

1) われわれが先に非特異的な炎症滲出液で検出したアミノ酸と，ただいまの演者の結核病巣よりのそれとではほとんど同様である。したがって結核特異の問題は認められないのではないかと。2) 一般的な問題として，組織形態学と，組織生化学との，はつきりとした結びつきを

研究方法に盛ることを望む。

〔質問〕 田中伸一（名大日比野内科）

①病巣におけるアミノ酸や Peptide，蛋白等の出現様相に結核で特異点があるか？

〔回答〕 小林周

ただいま演者が述べた滲出炎の過程に伴つて証明された遊離アミノ酸の由来に対する考えとしては本実験が現象論的なものであるためただちにある一角のみでも説明しうるものではない。ただこの現象から滲出をもつとも著明とする時期において leukotaxine を構成するような遊離アミノ酸は証明せられなかつた事実からこの物質以外のあるいは蛋白がこの過程をとらない経過において出現したことが想像されるということはいう。もちろん本実験の目的は局所の結核病巣における蛋白代謝過程の究明であるが本実験はその第一歩であろう。

〔質問〕 糟谷伊佐久（立教大）

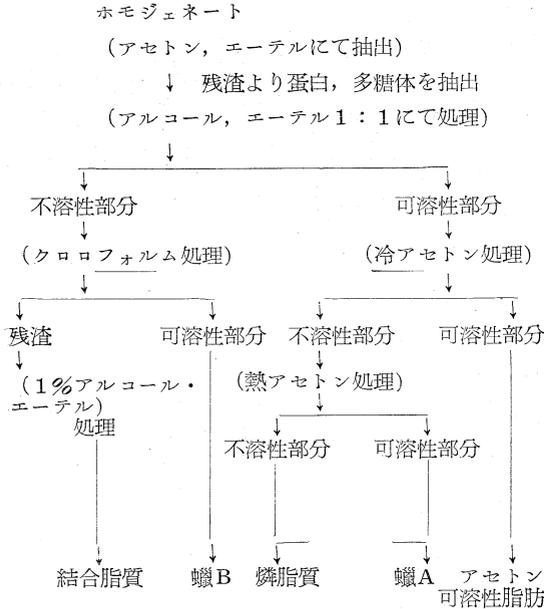
(1)演者のいわれた遊離アミノ酸の由来についてであるがそれは病巣組織蛋白の分解によるものであるか？あるいは血清または体液からくるものであろうか？(2)注射された菌体の分解に由来するとは考えられないか？

〔回答〕 (1)まだ考えていない。(2)菌体からではないと思う。

54. 切除肺の生物学的研究 田坂定孝・牛尾耕一・佐藤昌伸・碓井元夫・神谷平吉・岡博・大菅俊明（東大田坂内科）

肺結核患者にみられる複雑な病態の一部が病巣部とくに乾酪性物質などに起因するのではないかと考え，肺切除手術により切除された病巣肺について下記のごとく種々な分割を分離抽出し，それらについて 2, 3 の検索を行つた。1) 抽出方法：切除された病巣肺を無菌箱において病巣部と，健常部とを分離し，その各部の重量を測定した後，これをホモジェネートとし下記の方式により各分割に分離抽出した。a) 脂肪分割。Lederer らが結核菌菌体より脂質を抽出した方式にならつて，次図のごとくして，アセトン可溶性脂肪分割，磷脂質分割，結合脂質分割，蠟 A 分割，蠟 B 分割の 5 分割に分離抽出した。これらは十分乾燥した後重量を測定した。b) 蛋白および多糖体分割。上記の残渣を十分に乾燥した後，醋酸緩衝液（pH 4.0, 0.2 M）により氷室内において数回抽出を行い，これを分離した後，その残渣につき上記緩衝液により 80°C, 60 分間の加温抽出を数回行つた。この両者の上清を濃縮し，10% 三塩化醋酸により蛋白を沈澱し，これを洗滌および透析した後，凍結乾燥により乾燥粉末とし蛋白分割とした。三塩化醋酸処理の上清よりアルコール沈澱により多糖体分割を分離，上記蛋白分割と同様の操作により乾燥粉末とした。このようにしてえられた各分割について各種の呈色反応（ビュレット），ニンヒドリン，キサントプロテイン，ミロン，

第 1 図



フェーリング, トレンス, ニーランドル, モーリッシュおよびセリヴァノフ)を行つた。上記のごとき方式による抽出を 5 例の切除肺病巣につき行い, その収量を算出し検討を行つた。2) 家兔発熱試験: 多糖体, 蛋白および脂肪(アセトン可溶性脂肪, 燭脂質)について家兔による発熱試験を行つた。体温変動の少ない正常雄性成熟家兔を用い, 各分画の耳静脈内注射による発熱性を直腸内検温により検討した。多糖体分画を 10 mg/kg 投与した場合, 全例において 30 分で既に体温の上昇を認め, 60 分ないし 90 分を頂点とする。1°C 以上の発熱を示し, これが 3 ないし 5 時間持続した。より大量の投与例では 1 時間および 4 時間に頂点をもつ 2 相性の発熱を示し, 5 時間以上にわたる発熱を認めた。注射前後の白血球数および好酸球数の変動をも観察したが一定の傾向は認められなかつた。蛋白および脂肪分画においては, いずれの場合も 10 mg/kg の投与によつては体温の変動はきわめて僅かであり, 対照群と差を認めず, 発熱性はないものと考えられる。ただし, 大量投与では発熱を示した場合もあつた。また, 蛋白分画により感作した家兔について同様の発熱実験を行つたがとくに発熱性を示さなかつた。3) 蛋白分画の免疫原性: 蛋白分画を 1 mg/kg ずつ 4 日間隔で 10 回静注し家兔を免疫した。免疫完了後 10 日後に採血し, その抗蛋白分画血清を各蛋白分画抗原との間に補体結合反応を行つた。各分画とも免疫原性を示したがその間に多少の差が認められた。また他の蛋白分画との間の補体結合反応も陽性であり, 各分画間に共通の因子があることを示している。皮内反応も前者とほぼ同様の結果を示した。また結核患者血清と抽出蛋白分画との間の補体結合反応は現

在まで行つたものではいずれも陰性であつた。

〔追加〕 安平公夫(京大結研)

検出物質の起源が, 生体側の病巣よりか, あるいは結核菌よりのものか区別せよとの高橋氏の御発言に附加して。結核感作動物の肺内に PPD を注射すれば広い繁殖性肺炎が生じ, 菌体多糖体では好中球反応, 壊死を生じ, Lipoprotein では類上皮細胞結節を生じるというわれわれの研究成績より, 任意の病巣を実験的に作成して, その病巣の生化学的検索を行うことができるのではないか。

〔質問〕 田中伸一(名大日比野内科)

演者の多糖体の Chemical property はどんなものか。

〔回答〕 現在それについては検討中である。

〔質問〕 伊藤和彦(名大日比野内科)

正常肺か, 他の病変肺で行つたことはないか, それが結核特有なものかどうかを教示願いたい。

〔回答〕 人の健康肺は得られないので行つていない。

〔質問〕 高橋義夫(北大結研)

結核病巣中には結核菌が生死にかかわらず沢山いると思われるが, この点をどのように考慮に入れて実験しているか?

〔回答〕 その点が問題であると思われるが, 実際問題として菌体成分を除くことは不可能であつた。なお, これらの例では病巣部で結核菌は塗抹培養ともに陰性であつた。

〔高橋氏への質問〕 羽鳥弘(結核予防会結研)

菌の多糖類と病巣内多糖類の抽出法に演者と同様法によるか, 違つてすればいかなる方法か。

〔回答〕 Urea と塩酸。

65. 結核性肺病巣における脱水素酵素系の組織化学的ならびに生化学的研究, とくに TCA-サイクルを中心として 生嶋宏彦・寺松孝(京大結研 外科療法部)

I) 研究目標: 1937 年 Krebs により TCA-サイクルなる考え方が提唱されて以来, これに関する研究業績はきわめて多数にみられるが, TCA-サイクルに関与する脱水素酵素系について, 肺結核病巣を対象として, 組織化学的ならびに生化学的に検討したものはほとんどないといつて差支えない現状である。しかしながら, 肺結核のように乾酪変性やその軟化融解を伴う特異性炎症の場合について, 前述の諸研究を行うことは, 肺結核における複雑な病像の解明上意義あるものと考えられる。そこで, われわれは 1956 年 1 月以降本研究に着手し, 肺における脱水素反応の組織化学的検査方法を明らかにするとともに, これを基にして肺結核病巣における脱水素反応の動態を究明し, この方面からその乾酪化機転や軟化融解機転を検討するのが本研究の目標である。II) 研究方法: 研究材料としては, 人の切除結核肺, 家兔やマウ

スの健常肺およびそれら動物の切除結核肺等を用いた。研究方法としては、Tetrazolium 塩を水素受容体として使用する Seligman らの細胞化学的方法を基本方式として応用した。われわれの用いた組織化学的検査法の概要は以下の通りである。1) 基質混液として、0.2% neotetrazolium 塩 1 容, 0.2 M 基質液 1 容, 0.2 M 磷酸緩衝液 1 容, 蒸留水 1 容の割合で調製した溶液を、一定の容器の中に入れ 37° C の孵卵器内に保つ。2) 新鮮な肺組織の凍結切片を生理的食塩水で洗い、血液を十分洗い流した後、ただちに基質混液中に入れ 37° C 孵卵器内で一定時間作用させる。3) 切片を取り出して生理的食塩水でよく洗い、10%ホルマリン水で 30 分固定する。4) 固定した切片をスライドガラス上に伸展して自然に乾燥せしめた後、グリセリンで封入してただちに検鏡する。脱水素酵素活性度の生化学的実験法については本稿では省略する。III) 研究結果: 今回は組織化学的検査条件を中心としてその成績の一端を報告する。なお、以下に述べる諸成績は凡て生化学的実験により裏付けされたものなることを予め断つておく。研究結果の大要は以下の通りである。1) 肺では他の諸臓器の場合にくらべて酵素量が少ないために、本研究では少なくとも厚さ 20 μ , 場合により 50 μ の組織切片が必要である。2) 反応時間は一般に遅く、2~3 時間で最高に達する。3) 反応に比較的影響するのは色素濃度よりも基質濃度である。4) 反応中空気との接触のいかんによる格別な差違は認められない。5) もつとも重要なのは反応至適 pH の問題であり、基質のいかんにより著しく異なる。コハク酸では pH 7.3~8.0 でもつともよく反応するが、その他の基質ではほとんど反応しない。クエン酸では pH 6.0~6.5 の酸性域でのみよく反応し、中性域またはアルカリ性域ではほとんど、あるいは全く反応しない。リンゴ酸では pH 6.5~7.0 でもつともよく、焦性ブドウ酸や α -ケトグルタル酸では中性域よりもむしろアルカリ性域でよく反応し、酸性域ではほとんど反応しない。6) 基質のいかんにより反応の程度に若干の差違はあるが、各基質ともにはほぼ同様な態度を示す。7) 健常肺では酵素活性は気管支粘膜上皮に弱陽性で他の部分のそれはきわめて弱い。8) マウスでは酵素活性は結核菌の接種後 24 時間においても対照群にくらべて著明に増強しており、2 週間内外で最高に達し、その後は次第に減弱する。9) 家兎では酵素活性は結核性炎症が進むにつれて増強し、乾酪変性が進むに従い減弱する。10) 滲出性病巣では細胞浸潤の著明な病巣周辺部に酵素活性が強陽性である。11) 空洞やまだ安定化していない乾酪巣ではその周囲に層状に陽性である。12) 既に安定化している病巣では酵素活性は認めにくいかまたは著明に減弱している。13) 乾酪性物質中に酵素活性は認めていない。IV) 結論: 以上、われわれは Selig-

man らの細胞化学的方法を基本方式として応用し、基質によりそれぞれ異なる反応至適 pH を中心に、その他の 2, 3 の条件を考慮することにより、焦性ブドウ酸、クエン酸、 α -ケトグルタル酸、コハク酸およびリンゴ酸等を基質として肺における脱水素反応の変動について検討することが可能なることを知った。また、われわれの用いた方法により結核肺について検討した結果、前述のごとく、病巣の状態による推移や、その発現部位についても興味ある知見を得た。肺結核病巣の乾酪化機転や軟化融解機転についても、今後さらにこの方面からも検討して行きたいと考える。

66. 結核病巣の生化学的研究 (第1報) 病巣の核酸、蛋白質の代謝およびエネルギー効率について 田中伸一・茂兼英寿・伊藤和彦・村瀬徹・片山鏡男・宮下安忠・仁井谷久暢・島正吾・鈴木明・山田雄三 (名大日比野内科)

われわれは、特殊炎症としての結核感染臓器の代謝、エネルギー効率および核酸の動態より研究するために、結核動物を作り、終末呼吸酵素活性の測定、酸化的磷酸化の検討および ^{32}P を用いて動物の体内への磷酸および glycine- $1\text{-}^{14}\text{C}$ のとり込まれ方をしらべる実験等を行つて、興味ある結果を得たので報告する。動物は凡て、SM 系雄性成熟マウスを用いた。まず種々の菌に感染させたマウスの終末呼吸の状態をしらべるため、肝 Mitochondria の Cytochrome C 酸化酵素、およびコハク酸脱水素酵素の活性を spectrophotometric に測定したところ、BCG, 牛型結核菌, H₃₇Rv, それぞれの感染により、これらの終末呼吸酵素活性が強く抑制されることが明らかになった。そこでわれわれはエネルギー源の産生の状況をしらべるために、 ^{32}P -phosphate を用いて、磷酸の生体臓器内の動きを検討した。非感染マウスおよび牛型結核菌に感染したマウスに ^{32}P を注射し肝の酸溶性画分を、イオン交換樹脂 Dowex-1 (X 10) を用いて、それぞれの Nucleotide に分画して、主として ATP への ^{32}P の搬入の割合を測定したが、非感染マウスに比して、結核感染動物では ^{32}P の specific activity が、かなり低下していること、すなわち ATP の廻転が抑えられることが判つた。なお、他の Nucleotide でも同様の動きがみられた。ここで興味あることは、結核感染動物に Cortisone を投与すると、ATP の廻転は非感染動物の値近くまで回復する事実である。換言すると、結核感染により、生体はエネルギーの空転をきたすが、これは Cortisone を与えることにより回復することが判る。一方、非感染マウスでは、Cortisone により ATP の廻転が低下し、また Alloxan により高血糖を起した動物では、非感染でも低い値をとるが結核感染により、さらに強く抑えられる。次に、肝および脾の核酸部分への ^{32}P の搬入をみた。これには

contamination を除くため、通常の Schmidt-Tharhauser 法によらず、Dounce の方法で RNA, DNA を分画し、それらへの ^{32}P の搬入を検討したが、結核感染により、RNA, とくに肝の RNA への ^{32}P の搬入は抑制され、DNA, とくに脾の DNA では促進される。また蛋白部分への ^{14}C -glycine の搬入をみたが、とくに脾蛋白質への ^{14}C も同様促進される。そしてこれに Cortisone を投与すると、これらの値は正常に戻る傾向がある。そこで、以上の力源廻転の事実をさらに確かめるため、ATP や hexokinase も入れた完全な system で、それぞれの群の肝ミトコンドリアを酵素源とし、コハク酸を基質として oxydative phosphorylation を行い、P:O ratio を求めたところ、結核感染により、著明に低下したエネルギー効率は、Cortisone によりほとんど正常に回復することが判つた。なお非感染マウスでは、Cortisone 投与により、エネルギー効率はやや低下し、高血糖群では感染により甚しく低下する。すなわち、前の ATP への ^{32}P の搬入をみた実験と同一の結果を得たといえる。これらの事実を要約すると、結核感染動物では P/O 比の低下すなわちエネルギーの空転が起り、これに Cortisone を与えると正常近くに回復する。また感染により高まつた脾 DNA および蛋白質の合成も Cortisone により正常に復することが判つた。結核性炎症に特殊な影響を示す副腎皮質ホルモンの作用と考え併わせて興味深く思われる。

67. 実験的結核症におけるマウス各臓器の phospholipid 代謝について 星島啓一郎・渡辺正男・田中義夫・星野稔・鈴木宏 (福島県立医大衛生)

(1)研究目標：われわれは先に鳥型結核菌を用いて菌体 phospholipid への ^{32}P の incorporation の機構を検討したが、菌体が生体内に存在した場合、あるいは結核症を起した組織では、酸素吸収、2, 3, 5-triphenyltetrazolium Cl (TTC) 還元能および ^{32}P の incorporation がいかに変化するかを観察することによって結核症を代謝的に検討せんとし本実験をはじめた。(2)研究方法：NA-2 系マウス生後 8~9 週のものを用いて実験的結核症を起させ、その経過を追つて脾臓、肺臓、肝臓、腎臓および脳の各組織の重量比、病変、結核菌生菌数、酸素吸収 lecithin (L) lysolecithin (LL) 等の TTC 還元能 in vitro, in vivo における ^{32}P の phospholipid への incorporation を調べた。 ^{35}S を含む Long 液体培地に 30 日間培養の H_{37}Rv 株をマウス 1 匹当たり 0.25 mg を尾静脈に注射し、注射後 5 日毎にマウスを殺して実験に供した。(3)研究結果：結核菌注射後 40 日間の体重の変化はあまり著しくなかつた。各組織の体重に対する重量比の変化をみると脾臓、肺臓では肉眼的病変の現われる 10 日目から急激に増大し 30 日後より回復に向

う傾向がみられた。他の組織でも増加の傾向はみられたが著しくなかつた。各組織 100 mg 中の ^{35}S 標識菌の分布をみると 5 日目にもっとも多くその後次第に減じて行つた。各組織 1 mg 当りの生菌数は肺臓にもっとも多く、脾臓、肝臓がこれにつき 5~20 日目まで増加してその後徐々に減少した。各組織 100 mg 当りの酸素吸収をみると肺臓、脳では 5 日目にやや減少し 10 日目から上昇するがその後また低下した。肝臓では 5~10 日目に上昇した後徐々に低下した。脾臓では著しい変化がなかつた。次に各組織の homogenate を用いて ^{32}P の phospholipid への incorporation を比放射能によつてみると 5 日目に急激に低下し、10~20 日目に一たん上昇して 25 日目に再び低下した。マウスに ^{32}P を 1 匹当たり 20 μC 尾静脈に注射し 4 時間後に殺して各組織中の phospholipid への incorporation をみると複雑な経過をたどるが、一般に 5 日目に一度低下した後上昇し、しかもいずれも control より低い値を示した。phospholipid P は腎臓では 5 日目からやや上昇する傾向があるがその他は 5 日目に一度減少した後上昇した。TTC を用いて各組織および全身 homogenate による L, LL の還元能の変化をみると、いずれも著しい変化はなく、一般に経過の途中から回復に向う傾向を示した。肝臓について malonate, 2,4-dinitrophenol の添加は L, LL に対する活性を抑え、また α, α' -dipyridyl, glucose では促進的に働いた。また肝臓における TCA members の還元はいずれも 5 日目に一たん急激に低下した。以上のことから一般的傾向として脾臓と肺臓においては酸素吸収および ^{32}P の incorporation が病変の現われる前すなわち 5 日目に低下し、病変出現の 10 日目から上昇する点は似た傾向で、生菌数の多いときに酸素吸収も高い値を示し、これはまた組織重量増加の傾向とも一致している。また in vivo における phospholipid への ^{32}P の incorporation はいずれも control より低い値を示した。これらのことから考えると各組織の生菌数、病変、酸素吸収、 ^{32}P の incorporation, P 含量または TTC 還元能等の間には各組織によつてそれぞれ異なつた関係があるごとく思われる。ここで ^{32}P の incorporation が 5 日目で急激に低下したことから初期段階においてどのような経過を辿るかを検討するため同様な実験を注射後 5 日まで日を追つて進めた。そしてまたこのような結果が菌自身に基くものであるかあるいは菌の増殖に関連するものであるかを知るために同じく加熱死菌を静脈注射して 5 日まで日を追つて実験を行つた。その結果生菌を用いた実験の場合は酸素吸収にはみるべき変化はなかつたが ^{32}P の phospholipid への incorporation は in vitro においては全身 homogenate を除いて 1 日目より増加した後 5 日目に低下した。一方 in vivo においては 1 日目よりいずれも減

少し 5 日目にやや回復する傾向がみられた。TTC 還元能は肝臓における TCA members についてのみ行った結果は 5 日まで徐々に低下して行った。死菌を用いて行った実験の結果は酸素吸収は著しい変化はみられず、 ^{32}P の phospholipid への incorporation は in vitro においては 1 日目に著しく低下し 2 日目より徐々に回復に向う傾向がみられ、生菌を用いた場合と逆であり、in vivo においては 1 日目から甚だしく減少し 5 日目にいたるもほとんど回復がみられなかつた。また肝臓における TCA members についての TTC 還元能は生菌の場合のごとく著しくはなかつたがいずれも活性の低下をきたした。(4)総括：以上を総括するに一般的に生菌の場合も死菌を用いた場合も大体において甚だしい差異は認められず菌体そのものが大きな役割をしているのではないかと考えられるけれど in vitro における ^{32}P の phospholipid への incorporation のみが全く逆の傾向を示している、この点についてはさらに検討の予定である。

〔質問〕 糟谷伊佐久 (立教大)

臓器の phospholipid への ^{32}P の incorporation に in vivo と、in vitro で逆現象がみられるという現象の説明に関し演者自身はどう考えるか？

〔回答〕 渡辺正男

現在までの実験結果のみでは、いまだ一義的な解釈はできないと思う。

68. 肺結核病巣の化学的組織化学的研究 (第 5 報)

三宅清毅 (国療福寿園) 田中健蔵・芝野忍 (九大結研)

肺結核病巣の生化学に関する一連の研究のうち今回は乾酪巣の蛋白および蛋白分解酵素ならびにカタラーゼについて若干の実験を行ったので、その成績について述べる。〔実験 I〕乾酪巣内の蛋白質の濾紙電気泳動像について：乾酪巣軟化の機序解明に関連して、乾酪巣内の蛋白質の特異性について追究する 1 つの試みとして、肉眼的に種々の性状を有する乾酪巣の濾紙電気泳動法による分析を試みた。すなわち、新鮮切除肺病巣よりえた種々の性状の乾酪巣を型のごとく泳動せしめ、同時に行つたヒト血清の泳動像と比較し次の結果を得た。すなわち非軟化乾酪巣は原点に多量の残存部を残して①側にはきわめてひくい平坦な泳動像をみるのみであるが、泥状軟化部、膿様軟化部と軟化、水分増加が増大するにつれて、ヒト血清に近い泳動像を生ずる。この泳動像は血清蛋白と同定はできなかつたが、乾酪巣の軟化にさいしては体液成分が病巣へ滲出してこれに関与するであろうことを想像させる。〔実験 II〕乾酪巣の自家融解に及ぼす抗結核剤の影響について：昨年の本総会において、われわれは肺結核病巣のアミノ酸について報告し、乾酪巣の加水分解により十数種のアミノ酸を証明し、遊離アミノ酸は僅少であることを述べ、また乾酪巣の酵素的分解に

ついて言及したが、今回は乾酪巣の自家融解に INH や SM の直接的影響があるかどうかを検討した。新鮮切除肺病巣より、任意の乾酪巣 100 mg を採取し、これを pH 6.5 Sørensen の緩衝液にて均等化し、これに SM, INH をそれぞれ 1 γ , 0.1 γ 宛加えたものを 4 日間 37° C 孵卵器内に放置し、一次元ペーパークロマトグラフィーにより展開した。これにより INH, SM 添加により自家融解を促進するという結果はえられなかつた。〔実験 III〕Euler 氏法による乾酪巣内カタラーゼの活性について：赤血球は豊富にカタラーゼを含むので材料採取にさいしては血液の混入をさけるよう十分注意し、Euler 氏法に従つて新鮮切除肺病巣より採取した乾酪物質のカタラーゼ活性値を求めた。これによると、乾酪巣軟化部は平均 11.30 ± 1.11 、非軟化乾酪巣は 2.8 ± 1.26 で、その間に比較的明瞭な差をみとめることができた。なおこれは発泡法によつてもその概略を知ることができた。〔実験 IV〕小林氏法による肺結核病巣カタラーゼの局在性について：小林氏法に使用するモノエチル過酸化水素はその都度新しく合成し、病巣切除後最短時間すなわち 3 日内外のうちに固定、包埋、染色等の全操作を完了するようにした。本法における Schiff 氏試薬による発色は、巨細胞においてもつとも著明であり、類上皮細胞、線維芽細胞の順に弱くなり、淋巴球はほとんど染らない。なお好中球、組織球に関しては十分な知見が得られなかつた。乾酪巣は一様にうすくピマン性にそまるが、軟化部にあたる辺縁がやや濃染する。これは、乾酪巣遊離縁の組織の濃縮による濃染と区別がむずかしく、ただちに酵素活性と関連づけてよいか疑問である。なお本法は INH 大量療法についても数例を試みたが著変を見出しえなかつた。〔結論〕：(I) 乾酪巣の濾紙電気泳動像は非軟化乾酪巣、泥状軟化巣、膿様軟化巣の順にヒトの血清蛋白の泳動像に近づく。(II) 乾酪巣の自家融解に対しては、過剰に加えた抗結核剤も著明な影響を及ぼさないようである。(III) Euler 氏法による乾酪巣のカタラーゼ活性 (Katalase Fuhigkeit) は軟化部平均 11.30 ± 1.11 、非軟化部は 2.18 ± 1.26 であつた。(IV) 小林氏法による病巣カタラーゼは巨細胞にもつとも著明で、類上皮細胞、線維芽細胞これにつき、淋巴球は陰性であつた。乾酪巣内では軟化部がやや濃染するが、これは乾酪巣遊離縁の組織の濃縮による濃染との区別がむずかしい。

〔質問〕 糟谷伊佐久 (立教大)

①病巣 Sample を電気濾紙泳動実験に移すさいの前処置はどうであつたか。②濾紙電気泳動法にかけた乾酪巣は前処置をいかにされたか。

〔回答〕 三宅清毅

①生理食塩水の Homogenato として apply した。
②生理的食塩水を加えて均等化したもので特定のものに

対する抽出操作は行っていない。したがって原点のピークが高くなる。

69. 切除肺結核病巣の組織化学的研究 (第2報)

村沢健介・高野徹雄・出口国夫・村上尙正・板谷勉・直江寛・高田英之(金大結研診)

第1報において各種組織化学反応による結核病巣の物質代謝について報告したが、今回は主として所属気管支、とくに病巣気管支接合部における組織化学的検索を行い、乾酪巣の軟化融解機転について考察を加えた。酵素反応は酸性およびアルカリ性フォスファターゼ (Ac-P および Al-P)、5-ヌクレオチターゼ (5-N)、酸性およびアルカリ性リボ核酸フォスファターゼ (Ac-RNP および Al-RNP)、酸性およびアルカリ性デオキシリボ核酸フォスファターゼ (Ac-DNP および Al-DNP)、リパーゼ、カタラーゼの諸反応を行い、脂質はズダンⅢ、ズダンⅣ、ズダンブラックB染色、フィッシュレル氏脂肪酸染色、コレステリン脂肪染色、スミスディートリッヒ氏類脂肪染色を行い、多糖類はPAS反応、大野氏メタクロマジー法を行った。切除肺病巣のうち、軟化が全く認められない被包乾酪巣、軟化融解を認める被包乾酪巣および空洞をえらび、それぞれの病巣気管支接合部と所属気管支の酵素、脂質、多糖類所見を述べる。非軟化乾酪巣：非軟化乾酪巣は所属気管支に結核性病変が認められずかつ病巣気管支接合部は全く閉鎖している例が多い。かかる例の Ac-P、Al-P、5-N、Ac-RNP、Al-RNP、Ac-DNP、Al-DNP、リパーゼ、カタラーゼ反応は気管支粘膜および粘膜下組織においても全く陰性である。病巣気管支接合部においても同様に反応は陰性であるが、被膜形成の強い乾酪巣では気管支接合部の線維層に強いリパーゼ活性を証明する場合がある。後述のごとく、脂肪沈着も主としてこの部分に認められることから、リパーゼ活性は脂肪の沈着と関連性を有するものと考えられる。脂肪分布は主として乾酪巣の乾酪物質内および粘膜下組織の萎縮せる類上皮細胞、巨細胞の原形質内に滴状の脂肪の沈着として認められる。非軟化乾酪巣の脂肪は線維性ないし硝子様被膜に沈着を認める場合が多いが、この場合でも病巣気管支接合部には被膜の部分に比較して、沈着する脂肪の量は少ない。被膜の脂肪沈着は被包巣の安定化と連関性を有するものと考えられるから、病巣気管支接合部の脂肪沈着

の少ないことはこの部分が不安定であることを示し、被包乾酪巣の軟化崩壊はこの部分からおこるものと考えられる。所属気管支あるいは病巣気管支接合部に淋巴細胞浸潤等の病変がなお残存する場合には脂肪沈着はほとんど認められない。多糖類は通常、乾酪巣の乾酪物質内および被膜に多いが、とくに硝子様化、線維化が著明な場合には被膜の線維層に一致して強いPAS反応陽性顆粒を認める。病巣気管支に結核性病変が認められない場合には、通常、粘膜細胞あるいは粘液腺にPAS反応陽性物質を認める。粘膜下に結核性病変がなお残存する場合にはしばしばこれらの陽性物質は消失する。病巣気管支接合部のPAS反応は被膜線維層のPAS反応に比して通常、反応物質の量は少ない。軟化融解の認められる被包乾酪巣：所属気管支および病巣気管支接合部に結核病変を全く認めない場合と、潰瘍形成等の高度の所見あるいは粘膜下淋巴浸潤等の軽度の所見等種々の結核性病変を認める場合の2通り存在する。前者の酵素反応、脂質あるいは多糖類所見は、非軟化乾酪巣の場合の所見と大体一致するが、軟化部所見のみが異なる。すなわち軟化部位の浸潤白血球にはAc-P、およびカタラーゼ活性を認める場合が多く、かつこの部分には脂質、および多糖類はほとんど証明されない。乾酪巣の軟化融解に気管支病変が加わつた場合にはさらにこの傾向は大となる。また所属気管支および病巣気管支接合部の類上皮細胞、巨細胞にもAc-P、Al-P反応がみられ、気管支接合部病変に接する被膜には脂質、および多糖類の沈着は全く認められなくなる。空洞：誘導気管支および空洞気管支接合部には潰瘍形成、あるいは粘膜下結節形成等の強い結核性病変を認める場合が多い。また空洞気管支接合部の白血球浸潤部にはAc-P、カタラーゼ反応が強く現われる。脂肪および多糖類反応は通常ほとんどみられない。以上の所見から、乾酪巣の軟化融解機転として、軟化融解部の浸潤白血球の示すところのAc-Pのごとき磷酸解離酵素およびカタラーゼ等の活性により、該部の結核菌の賦活が行われ、さらに軟化融解あるいは崩壊が進むものと考えられる。全く安定せる被包乾酪巣を除いては、病巣気管支接合部の被膜の脂質、多糖類は、被膜の他の部位に比較して非常に少ない傾向にある。このことから被包乾酪巣の軟化崩壊は病巣気管支接合部よりはじまることが多いことを示すものである。

結核菌の物質代謝

70. 結核菌によるクエン酸の分解 (第3報) 守山 隆章・岩倉正克・東野一彌 (阪大微研竹尾結研) 久野 満男・坂口喜兵衛・湯井五郎 (阪大堂野前内科)

クエン酸は鳥型結核菌竹尾株抽出液により大部分 α -ケトグルタル酸と未同定物質に代謝されることは既報した。今回は該物質の同定、およびクエン酸より α -ケトグルタル酸への代謝経路の検討の2つの項目について述べる。〔I〕未同定物質の同定：クエン酸を亜硫酸添加の下に菌抽出液と一定時間 incubate し、その反応液を除蛋白後、エーテルで連続抽出し抽出物をセライトーカラムクロマトグラフィーで分画した。溶出にクロロホルム・ブタノールを用いて、800 ml まで溶出すると 135~170 ml および 180~225 ml に2つの酸の peak を認めた。前者を再結晶、融点を測定したところ 183~188° であつたので、コハク酸であると思われる。後者は hydrazone とし 濾紙クロマトで α -ケトグルタル酸であることを確かめた。すでに Buch らの方法による 濾紙クロマトでコハク酸を認めたことは既報したが、反応液中に亜硫酸を加えてあること、および酸素消費または CO_2 発生とクエン酸消失量からコハク酸と同定することを躊躇していたが、やはりコハク酸であるとせざるをえない。したがつて、このコハク酸がクエン酸より TCA cycle を経て形成されたものではないように思われる。その生成経路は目下検討中であるが、オキザル酢酸を経て形成されたものらしく思われる。〔II〕クエン酸より α -ケトグルタル酸への代謝経路の検討：クエン酸がイソクエン酸を経ずに α -ケトグルタル酸に代謝される可能性のあることを、前回の総会で述べた。これを確かめるためにまずクエン酸 (あるいはイソクエン酸) の酸化酵素あるいは脱水素酵素の分離を企て、抽出液の硫酸 0.3~0.6 飽和画分に脱水素酵素のあることはすでに報告した。しかし、得られた酵素液は不安定でアコナーゼ活性を除いたものについて検討することはできなかつた。ゆえに、この問題は他の機会に譲り、オキザルコハク酸を中間体とするか否かを検討した。まずクエン酸 (またはイソクエン酸かも知れぬ) からの脱水素反応を硫酸 0.3~0.6 飽和画分につき調べた。この画分は終末電子伝達系を含みぬから、分光分析的に調べることができる。(1)補酵素として TPN および DPN のいずれかを要求する。(2)至適 pH は DPN 系では 6.8 付近、TPN 系では 7.8 付近にある。(3) DPN 系は筋肉 AMP を添加すると、活性を増す。また酵母 AMP は、この反応を阻害する。TPN 系は筋肉 AMP を必

要としない。(4) DPN 系では、金属イオンを加えないと反応が起らない。また Mn^{2+} がもつとも効果があるが、 Mg^{2+} 、 Zn^{2+} も賦活する。TPN 系は金属イオンを添加しなくても十分な活性を示すが、添加により著明に賦活される。(5)次に上記の反応が平衡に達してから、重炭酸カリおよび α -ケトグルタル酸またはオキザルコハク酸を添加して、逆反応を分光分析的に追求した。いずれの場合も DPN 系および TPN 系の双方ともに 340 $m\mu$ の吸光度の減少がみられたので、クエン酸より α -ケトグルタル酸の代謝過程に、コハク酸が存在するものと思われる。以上のことから、化学構造上クエン酸の一部はやはり TCA cycle を経て α -ケトグルタル酸に代謝されると思われる。したがつて、昨年の総会報告と矛盾したところがでてくるが、アコナーゼ活性を除いた酵素液についての検討と、クエン酸およびイソクエン酸からの acylhydroxamate の同定が必要であり、検討を加えている。総括：クエン酸の一部は TCA cycle によらないで、コハク酸に代謝されると思われる。またクエン酸の一部は TCA cycle により α -ケトグルタル酸に代謝されると思われるが、これはなお検討の余地を残している。

71. Mycobacteria のコハク酸セミアルデヒド脱水素酵素について 森龍男・庄司宏 (阪大微研竹尾結核研究部)

研究目標：鳥型結核菌竹尾株にて γ -Amino butyric acid と α -Ketoglutaric acid との Transamination の研究中、生成物であるべき Succinic semialdehyde が検出できず、Succinic acid が検出されたので、Succinic semialdehyde が Succinic acid になる酵素系の存在を仮定して、その研究を行つた。研究方法および結果：酵素液の調製法—グリセリンピジョン3日培養の鳥型結核菌竹尾株の湿菌 20 g に 40 g のガラス粉を加え氷室にて磨碎 M100/ Tris 緩衝液 pH 7.0, 400 ml を加え、3,000 rpm にて遠沈し、その上清をふたたび 11,000 rpm 40 分遠沈して上清をとる。この無細胞上清液に硫酸を $\frac{1}{2}$ 飽和に加えて生じた沈澱を遠沈除去、この上清に硫酸を $\frac{2}{3}$ 飽和に加えて生じた沈澱を蒸溜水 50 ml にとかし、0° C' 蒸溜水に対し2日間透析し、この透析内液を前回と同様に硫酸分画をなし、 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{2}{3}$ 飽和の間の画分を取り、0° C' 蒸溜水に2日間透析する。この透析内液を 10,000 rpm 15 分、ついで 38,000 rpm 60 分超遠沈して、上清 (酵素液) と沈澱に分ける。沈澱はピンク色の Particle で、刀根山結核研究所の Particulate

Particle に相当する。(1)酵素液と Succinic semialdehyde とによる DPN 還元。ベックマン分光光度計を用いて還元 DPN の吸収を $340 m\mu$ で測定した。酵素液と DPN, あるいは酵素液と基質では DPN の還元はみられないが, 酵素液と DPN と基質の 3 者では, 還元 DPN の著明な吸収がみられた。またこれに Particle を加えると速やかに DPNH の吸収が減少する。(2)酵素液と Succinic semialdehyde とによる TTC より Formasane の形成, DCP P および Mb の還元。E—酵素液 1 ml, TTC—Tetrazolium chloride $5 \times 10^{-3}M$ 0.5 ml (約 $25 \mu mol$), DPN—Diphosphopyridine nucleotide $10^{-3}M$ 0.5 ml (約 $0.5 \mu mol$), Pi—無機リン酸 M10/ pH 7.0 磷酸緩衝液 0.5 ml, Tris—緩衝液 M20/ pH 7.0, 0.5 ml, DCP P—2.6 Dichlorophenol indophenol M1000/ 溶液 1 ml, Mb—Methylen blue M1000/ 溶液 0.2 ml, Cyst—Cysteine $10^{-3}M$ 0.5 ml, CoA—牛肝より抽出した粗製の Coenzyme A 0.5 ml (約 1 mg), SSA—Succinic semialdehyde 0.5 ml (約 $90 \mu mol$), SA—Succinic acid 0.5 ml (約 $50 \mu mol$) を下記の条件に組合わせて Formasane の形成, DCP P および Mb の還元をみた。嫌氣的条件—(a) Formasane の形成。E + TTC + SSA では発色せず; E + TTC + DPN + SSA, E + TTC + DPN + Pi + SSA, E + TTC + DPN + Pi + Cyst + SSA, E + TTC + DPN + Pi + CoA + SSA では 30~60 分, E + TTC + DPN + Particle + SSA では 12~13 分, E + TTC + DPN + Pi + Particle + SSA では 10 分, E + TTC + DPN + Pi + Cyst + Particle + SSA には 8~10 分, E + TTC + DPN + Pi + CoA + Particle + SSA には 7 分にてそれぞれ発色, E + TTC + DPN + P + CoA + Particle では発色せず, これに SA を加えるとわずかに発色した。(b) DCP P の還元—E + DCP P + SSA では脱色せず, E + DCP P + DPN + SSA, E + DCP P + DPN + Pi + SSA, E + DCP P + DPN + Pi + Cyst + SSA, E + DCP P + DPN + Pi + CoA + SSA ではすべて 15 分以内に脱色した。E + DCP P + DPN + Particle + SSA, E + DCP P + DPN + Pi + Particle + SSA, E + DCP P + DPN + Pi + Cyst + Particle + SSA, E + DCP P + DPN + P + CoA + Particle + SSA ではすべて 15 分以内に脱色し, とくに最後の系では 5~6 分で脱色した。DCP P の代りに Mb を用いたが, Mb ではすべて全く脱色しなかつた。(3)酵素液と Particle とによる Succinic semi aldehyde の酸化。ワールブルグ検圧計を用い酸素の吸収を測定した後, 形成されたコハク酸を鶏心から抽出したコハク酸酸化酵素系にて定量した。E + DPN + SSA, E + DPN + Pi + SSA, E + DPN

+CoA+Pi+SSA の系では Particle を加えない場合は全然酸素の吸収はみられないが, Particle を加えた場合はすべて速やかに酸素の吸収が起り, 70 分にて $110 \sim 120 \mu O_2$ を吸収した。この時形成されたコハク酸量は $9.0 \sim 9.3 \mu mol$ である。結語: 鳥型結核菌竹尾株における Succinic semi aldehyde 脱水素酵素は DPN を水素の受容体とする。還元 DPN の水素は Particle を経て酸素に伝達され, また還元 DPN の水素は Particle を経て TTC に伝達され Formasane を形成するが, DCP P は Particle を経ないで DPNH の水素を受けとる。Mb は DCP P に代りえない。還元 DPN の水素の移動にさいして, Cysteine, CoA は促進的に作用するが必須ではない。無機リン酸も同様必須ではない。還元 DPN の水素の移動および酸化系に関してはなお詳しく検討する必要がある。

72. 鳥型結核菌の Polynucleotide phosphorylase に及ぼす SM の影響について 服部和彦・茂兼英寿・安藤清・宮下安忠・仁井谷久暢 (名大第一内科)

われわれは数年来, 鳥型結核菌竹尾株を用いて Streptomycin の作用機作を研究し, SM が酸溶性画分の磷酸代謝に乱れを来すこと, ならびに RNA の高重合化を阻害する点について, 種々検討して報告した。最近 Ochoa は RNA の生合成に関与すると考えられる Polynucleotide phosphorylase を分離精製した。われわれは鳥型結核菌から酵素を抽出し, cell free の System における RNA 生合成に及ぼす SM の影響を追求した。酵素の抽出法, および酵素活性は Ochoa の方法に準拠して行い, またイオン交換樹脂クロマトグラフィにより, ADP への ^{32}P の搬入を確認した。酵素は次のごとく調製した。集菌し, 洗菌した後, 石英砂を混じて $0^\circ C$ にて, 2~3 時間磨砕し, グルタチオン溶液にて抽出する。ついで硫酸塩析をし 20~50 %飽和の画分を沈澱せしめ, これを succinate-cysteine buffer (pH 6.3) にて越夜透析し, 次に Ethanol, 酢酸亜鉛にて沈澱せしめ, pH 7.4 の phosphate buffer にて越夜透析する。さらに Protamine と沈澱を起さしめ, 20 % 飽和硫酸にて溶出し, これを 0.9 % KCl にて越夜透析して使用した。Ochoa によれば, 本反応は次の式に従って反応する。 $n(X-R-P \sim P) \rightleftharpoons (X-R-P)_n + nP$, ここに X は Adenine, guanine, uracil, cytosine, Hypoxanthine などの Base であり, R は Ribose, P~P は Pyrophosphate, P は inorganic phosphate である。この反応は可逆的であるので, ADP の末端の P は ^{32}P で交換されることになる。反応系は Ochoa の方法に従い, pH 8.1, $30^\circ C$, 30 分 incubate した。まず Polymer を同定するために, 24 時間, 反応した後, Ethanol を 2 容添加し, 沈澱を M10/ pH 7.0 の phosphate buffer で溶出

し、2日間溜水に対して透析した。ついで遠心後紫外部吸収を測定すると、260 $m\mu$ に peak を認めるが、ADP を添加しない場合は吸収が認められない。この反応生成物を N10/ KOH で水解後の紫外部吸収も同様 260 $m\mu$ に peak を認め、これらの吸収曲線は Adenylic acid に一致することを認めた。さらに paper chromatography により、AMP、ADP、ATP と比較すると、水解前の物質は原点に止まり、水解後は AMP と一致する spot を認めた。以上のことから本酵素により Adenylate polymer が生合成されたことを確認した。次に Ion exchange chromatography では、反応後に過塩素酸で処理して、酸溶性画分を AMP、ADP、ATP の画分に分離し、また c.p.m. を測定して、SM の影響を検討した。対照に比して SM を $10^{-2}M$ に作用させると ^{32}P の ADP への搬入はほぼ 50% に抑制されている。また塩基性色素であるアクリノールを作用させると $10^{-2}M$ でほとんど完全に抑制されている。AMP、ATP があるのは、本酵素に Adenylatekinase が混在しているためと考えられる。以上の結果から本反応には Primer が必要であり、SM はこの Primer である核酸と結合して、反応系から除くために阻害が起ると考えられるので、SM の作用を打ち消すために、核酸の添加実験を行った。市販の酵母リボ核酸の添加によつて、SM $10^{-2}M$ の抑制が 16% から 80% へと、酵素活性の復元がみられ、また人型結核菌 H₃₇Rv から調製した核酸の添加によりほぼ 40% に回復した。SM $10^{-3}M$ の抑制は 50% であり、SM $10^{-2}M$ のそれより弱い。結論として、鳥型結核菌竹尾株から Polynucleotide phosphorylase を調製し、これによつて、cell free の系において SM の影響を検討し、SM が本酵素を抑制することを知つた。また核酸の添加実験により、SM は Primer と結合して、反応系からこれを除去するために抑制効果があらわれるものと考えられる。

〔質問〕 福井良雄（阪大堀研）

1. SM M/100 の高濃度ではプライマーと当然沈澱を起すのではないか。また核酸を加えて、SM の作用の阻害実験でも SM と核酸とが沈澱して阻害を受けるのではないか。2. 以前の実験では RNA 高重合過程を阻害するだろうという成績、いまの実験ではプライマーが次の重合に移る過程を阻害するように思われて矛盾を感じるが如何。

〔回答〕 茂兼英寿

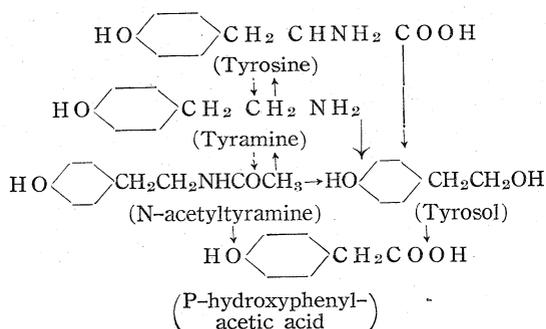
福井氏と全く同じ考えである。RNA の生合成の委細がまだ解つていないからこの問題の具体的詳細は未詳である。ただ SM で RNA や Polyphosphate の生合成が障害されることは事実のようである。

73. 鳥型結核菌による Tyrosine 誘導体の分解につ

いて 桜井宏皆（京大結研病理）

Tyrosine は結核菌によつては分解されぬのみか結核菌の發育をむしろ抑制すると Campbell らによつて言われていたが、われわれは数年前からこの事実を否定すると同時に菌の發育に伴つて Tyrosine は分解されて Tyramine, N-acetyltyramine, Tyrosol, P-hydroxyphenyl-acetic acid 等が形成されることを発表してきた。この分解過程の一部は、昨年の本学会総会においても発表したが、Tyramine から Tyrosol あるいは N-ac. を経て P-hydroxyphenyl-acetic acid へ分解されると考えた。このさい培地の炭素源の種類をかえることにより、あるいは Tyrosol が、あるいは N-ac. が形成されるというように、分解過程が異なるか、あるいは生産される物質が量的に影響をうけるのではないかと考えた。そこでこれをより確実ならしめる目的で、次のような実験を試みた。実験方法は昨年報告した Sauton 変法培地の炭素源である Glucose を、Lactose にかえた培地に、Tyramine 0.05% を添加して分解せしめた。また同時に炭素源として Pyruvic acid を用いた培地の実験も同様に試みた。その結果は両実験ともに Chromatography および反応試薬試験においては、全 Fraction とも、陽性を示し、とくに前者においては Tyrosol を結晶化することができた。しかし後者においては結晶を得ることができなかった。両実験とも N-ac. は結晶化されている。そこで、N-ac. が結晶化できたとにもかかわらず、Tyrosol が微量のためか結晶として確認できえなかつたことは、Tyrosol 以前に N-ac. が形成されるのではないかと考え、これを確認するため、次の実験を試みた。すなわち N-ac. が Tyrosol 以前に形成されるものならば N-ac. を分解せしめたら Tyrosol の形成を認めうると考えたわけである。まず、培地の炭素源として、Glucose および Glycerine を用い、N-ac. 0.01% を添加して培養を試みた。その結果は、両実験ともに Tyrosol を Chromatography で確認し、とくに後者においては、Tyrosol を結晶として確認することができた。また前者において Tyramine の形成が疑われた。考案：いままで、炭素源の影響で生産される物質の質に変化があり、ある場合には Tyrosol が、また他の場合では N-ac. が形成されると考えられたが、上述の実験結果から考案すると、炭素源によつて生産される物質の量が変化するだけで質的には変化がなく、Tyrosol も N-ac. も実際には形成され、ただ微量のため確認しえなかつたと考える。また Glucose media の実験において Tyramine の形成が疑われたが、これは N-ac. から逆方向に分解が行われるかも知れぬという疑問をもたせる事柄である。このさいの分解過程は N-ac. から Tyramine へ、ついで Tyrosol へと分解が進む可能性が考えられる。以上の実験およびすでに発表したこれら一連

の実験結果から考えるに、Tyrosine は次のごとく分解されるものと考えられる。



結論：Tyrosine 誘導体を鳥型結核菌により分解せしめる実験において、1) Tyramine を分解し (a) Lactase-media 使用のさいには N-ac. の形成を確認すると同時に、Tyrosol の形成を認めた。(b) Pyruvic acid-media のさいには N-ac. をごく微量ながら結晶として取出しえた。2) N-acetyltyramine を分解し、(a) Glucose media 使用のさいに Tyramine および Tyrosol の形成が疑われた。(b) Glycerine media のさいには Tyrosol を微量ながら結晶として取出しえた。

〔追加・質問〕 早川寛之 (名大山田内科)

カタラーゼ活性をアセトン乾燥菌を使用した場合活性に変化があるかもしれない。菌の培養時期において両者に差があるのではないか。

〔回答〕 この点については十分その可能性があり、さらに細かい研究を必要とすると思う。

74. 鳥型結核菌 Cycloserine 耐性菌の酵素活性

山田弘三・早川寛之 (名大山田内科)

Cycloserine は 1955 年 Streptomyces の一種より分離されて以来、とくに抗結核剤として研究されてきている。われわれの教室では先に鳥型結核菌において Cycloserine がビタミン B₆ 酵素系であるアミノ酸脱炭酸酵素、トランスアミナーゼを阻害し、その阻害には Cycloserine とピリドキサルとの結合が重要で、その結合物も鳥型結核菌の発育を阻止することを認めている。また他の人々によつてカタラーゼおよびリンゴ酸脱水素酵素の阻害、Mycobactin との競走的拮抗、5-amino 4 imidazole carboxamide (AICA) 合成の阻害等が報告されている。今度は、これらの Cycloserine によつて阻害される酵素が、Cycloserine 耐性菌ではどのようになっているかを知るために鳥型結核菌を使用して感受性菌および Cycloserine 耐性菌のカタラーゼ、グルタミン酸脱炭酸酵素、グルタミン酸・アスパラギン酸トランスアミナーゼ、2, 3 の脱水素酵素の活性について検討したのでここに報告する。実験方法および実験成績：使用した菌種は鳥型結核菌竹尾株、培地はソートン液体培地を用い、増量法によつて Cycloserine 2,000 γ /cc に耐

性の菌をえ、これとその原株を実験に使用した。アセトン乾燥菌は、感受性菌および Cycloserine 耐性菌を同一条件でソートン変法培地 (アスパラギンの代りにグルタミン酸を使用) に 5 日間培養後、型のごとくアセトン乾燥菌とした。菌浮游液は Sauton 培地に 5 日間培養後、集菌蒸溜水にて 3 回洗滌、ガラス玉とともにフラスコ振盪法により均等な湿菌量 30 mg/cc の菌浮游液とし脱水素酵素活性の実験に使用した。Cycloserine は実験の都度 M/10 に調製し、その 0.1 cc を阻害実験に使用した。カタラーゼ活性：Clark の変法により 0.02 % H₂O₂ 水 0.5 cc を基質とし、アセトン乾燥菌 20 mg/cc の浮游液 1 cc を使用し発生する酸素ガス量をワールブルグ検圧計にて測定した。カタラーゼ活性は Cycloserine 耐性菌においてやや強く Cycloserine による阻害は感受性菌でとくに著明であるが両者とも強く阻害を受ける。グルタミン酸脱炭酸酵素：アセトン乾燥菌 40 mg/cc の浮游液 1 cc を使用し M/10 グルタミン酸 0.5 cc を基質として発生する炭酸ガス量をワールブルグ検圧計にて測定した。Cycloserine 耐性菌は感受性菌に比し活性が強く Cycloserine によつてほぼ同率に阻害される。グルタミン酸・アスパラギン酸トランスアミナーゼ：Wroblewski の方法によりアセトン乾燥菌は、40 mg/cc の浮游液 1 cc を用い基質を M/10 アスパラギン酸 0.25 cc と M/10 α ケトグルタル酸 0.25 cc とし、Thunberg 管内で嫌氣的条件で 37° C 恒温槽中で 2 時間振盪反応させた後生じたオキザロ酢酸をピルビン酸に変化した後、発色を行い波長 490 m μ で比色定量した。グルタミン酸・アスパラギン酸トランスアミナーゼ活性は Cycloserine 耐性菌の方が感受性菌に比しわずかに活性が強く Cycloserine によつて両者とも強く阻害を受ける。また Thunberg 管にて反応後生じたグルタミン酸をグルタミン酸定量用の大腸菌アセトン乾燥菌を使用してワールブルグ検圧計で測定した方法でも Cycloserine 耐性菌の活性がわずかに強い。脱水素酵素：Thunberg 管を使用し嫌氣的条件で 37.5° C 恒温槽中で Methylene blue の褪色時間を測定して得た。湿菌量 30 mg/cc の菌浮游液 1 cc を用い基質はいずれも M/10 水溶液 0.5 cc、乳酸、リンゴ酸、グルタミン酸は 2 N, NaOH で中和したものを、コハク酸は Na 塩を使用した。脱水素酵素活性は Cycloserine 耐性菌では感受性菌に比しコハク酸脱水素酵素を除きいずれも活性が低下しており、とくにリンゴ酸脱水素酵素において著明に低下している。以上のごとく Cycloserine 耐性菌では感受性菌に比しグルタミン酸脱炭酸酵素、カタラーゼ、グルタミン酸・アスパラギン酸トランスアミナーゼの活性は増加の傾向にあり、脱水素酵素活性は低下しているがその機序に関しては明らかにすることができず、菌の耐性獲得とも関係してさらに追求したいと考えてい

る。

〔質問〕 青木隆一 (阪大堂野前内科)

① Glutamic-Aspartic Transamination のデータにおいて、Cont が菌アセトン乾燥菌体のみのもので生成物であるならばこの値 (30% あるいは 4/2) に比して完全反応系に CS を添加したさいの方が遙かに低値を示す理由。
② CS と INH との作用がはなはだ類似しているのに CS 耐性菌では Catalase 活性等が変化しないのは本態的に両者の間に差異があると考えるか。
③ さらに高度の CS 耐性菌での実験データがあれば教示されたい。

〔質問〕 山村好弘 (刀根山病)

図をみると耐性菌と感性菌との間には差がでていようにみえますが、この場合培養日数やその他の条件によって酵素活性が影響をうけると思うが、それについて検討になったか。

〔討論〕 座長 庄司宏

鳥型菌竹尾株を使用すると湿重量 5 mg, 20°C においても 3 分で Warburg マノメーターにて測定不能となるほどの O₂ 放出がみられ、本菌がかなり強いカタラーゼ活性を有することがわかる。発表の成績によると大量の菌を使用し、また長時間でも O₂ 放出量は少ないようで、アセトン処理によりカタラーゼ活性の低下が生じたのではないか。またそのような条件で 2 菌株の比較を行うのは危険でないかと思う。

75. 一鳥型結核菌の物質代謝について 板谷啓司 (新潟大桂内科)

Bernheim らおよび山村らはいずれも Mycobacterium がかなり特異的に芳香族化合物を利用し、諸種芳香族化合物に対して示す態度によつて、人型および牛型結核菌と鳥型その他の非病原性抗酸性菌を分類できると主張した。私は新潟大学細菌学教室保存の鳥型結核菌 (以下鳥型菌と呼ぶ) No. 2 の菌浮遊液に安息香酸その他の芳香族化合物を作用させたが、期待された酸素吸収の増加を証明できなかった。このことは菌株による差であろうと思われたので、以下に述べる実験を行つて鳥型菌 No. 2 の若干の酵素学的性質を明らかにした。実験方法: Sauton 培地に 6~8 日培養した菌を蒸留水で 3 回遠心洗滌後、瑪瑙の乳鉢で磨碎、乾燥菌量でほぼ 10 mg/ml の均等な菌液を調製した。Warburg 検圧計の容器主室に菌液 1 ml, 0.1 M 磷酸緩衝液 0.5 ml を入れ、基質を添加して pH 7.0, 37° 5' C, 空気相中で発生する炭酸ガスを 20% KOH 液に吸収させた。基質として用いた糖はすべて d-体で、アミノ酸は l-体である。酸は Na 塩を用いるか、2 規定 NaOH 液で中和して用いた。実験成績: 菌液の酸素吸収は葡萄糖およびグリセリン添加時には、添加当初から著明に促進されるが、キシロース、ガラクトース、乳糖、麦芽糖、蔗糖では、4 時間またはそれ以上の観察で、全くかまたはほとんど

増加がみられない。果糖、マンノースおよびマンニットではそれぞれ一定の誘導期後、酸素吸収の増加をみる。α-グリセロリン酸では増加を認めなかつた。アスパラギン、グルタミン酸、リジン、ヒスチジンを基質として 5 時間観察したが、ほとんど酸素吸収は増加しなかつた。安息香酸、パラアミノ安息香酸、ピロカテキン、ヒドロキノンを基質として同様に実験したが、いずれも菌の呼吸に影響を与えなかつた。酢酸、酪酸、吉草酸、バルミチン酸、ステアリン酸、油酸、焦性葡萄糖酸、乳酸はいずれも添加直後から著明に酸素吸収を増加させる。dl-リンゴ酸、フマル酸、コハク酸、オキザル酢酸でも同様である。α-ケトグルタル酸では酸素吸収速度はこれらに比し緩徐であつた。クエン酸および蔞酸は菌浮遊液の酸素吸収を促進しなかつた。以上の実験は Sauton 培地生育菌について行つたが、Bernheim らおよび山村らはグリセリンブイヨンまたは寒天で実験しているので、グリセリンブイヨン生育菌についてクエン酸、安息香酸、グルタミン酸を基質として同様に実験した。しかしいずれの基質についても酸素吸収の増加を証明できなかつた。笹川らはクエン酸酸化が α-グリセロリン酸の添加によつて著しく促進されることを認めたが、鳥型菌 No. 2 ではこのような効果を証明できなかった。しかし海砂磨碎菌抽出液を酵素液としてクエン酸を添加すると、メチレン青の存在下でクエン酸の酸化がみられた。山村は鳥型菌が葡萄糖以外の糖、アミノ酸、芳香族化合物を一定の誘導期後適応的に酸化するが、SM はこの適応酵素系の産生を阻害すると述べた。鳥型菌 No. 2 において誘導期なく酸素吸収の増大する葡萄糖、酢酸、酪酸、コハク酸を基質として SM を添加すると、SM 100 γ でほぼ一様に軽度の阻害をみるが、1,000 γ でも阻害度は必ずしも増大しない。一定の誘導期を必要とする果糖およびマンニットでは、100 γ の SM 添加によつて顕著な阻害がみられた。以上を鳥型菌竹尾株について山村らによつて得られた成績と比較すると、糖、グリセリン、マンニット、脂肪酸等については概ね一致する結果を得た。C₄ ジカルボン酸、α-ケトグルタル酸およびクエン酸が利用されるので、本菌に TCA サイクルの存在が予想されるが、一方クエン酸酸化酵素系が磨碎菌抽出液にはじめて証明されたことはクエン酸に対する菌膜の透過性が著しく低いことを示し、これは竹尾株とはなはだ異なつている。また竹尾株によく利用されるアスパラギン、グルタミン酸等のアミノ酸、安息香酸等の芳香族化合物が本菌では酸化されなかつた。Oginsky は鳥型菌 Kirchberg 株が安息香酸を酸化できないと述べ、Lehmann も非病原性抗酸性菌が安息香酸およびサリチル酸を酸化できないと述べているが、芳香族化合物代謝は Mycobacterium のすべてに共通する性質ではないように思う。Fitzgerald らは SM が安息香酸の適応的酸化酵素の産生を阻

害するが、トレハロース、果糖、マンニット、酢酸、パルミチン酸の酸化を阻害しないと述べているが、鳥型菌 No. 2 について得られた結果は先に述べた山村の成績に

近く、SM は安息香酸のみならず、果糖、マンニットの適応的酸化を阻害すると思われる。

気管支病変

76. 肺結核患者の気管・気管支に関する研究 (第2報) 大池彌三郎・鳴海弘英・相馬信夫・安田準三 (弘大大池内科) 工藤晃 (小坂鉱山病)

気管枝造影術のさいに、その深呼吸時と深吸気時に相ついで1枚のフィルムに重複して撮影する方法を、われわれは気管枝造影重複撮影法と称している。(1)研究目的：この重複撮影法によつて、肺結核患者および健康者における気管・気管支の呼吸性変動を知ろうとした。気管枝造影では、造影剤の刺戟等のために、必ずしも生体における気管・気管支のありのままの状態を知ることができるとは限らない。それで肺結核患者の断層写真について、気管・気管支の諸計測を行つて参考とした。(2)研究方法：男の肺結核患者 156 例と、男の健康者 30 例において気管枝造影重複撮影が行われた。重複像における末梢気管枝の動きおよび気管分岐角の測定は、鳴海の方法に従つて行われた。また肺結核患者 38 例について、気管枝像がもつともよくでる胸部のほぼ中央の層において、広角度、狭角度および広角度重複の3種の断層撮影が行われた。(3)研究結果：気管横径の平均は、気管枝造影重複撮影法によれば、健康者では深呼吸時 17.5 mm、深吸気時 17.6 mm であり、肺結核患者では深呼吸時 18.1 mm、深吸気時 18.7 mm であつた。深呼吸時の横径は両者間に推計的に差は見当らなかつたが、深吸気時では明らかに肺結核患者の横径が大であつた。健康者においても患者においても、その横径の呼吸性変動を示したものは、ほぼ同率であつた。右主気管支の横径の平均は、造影重複撮影法によれば、健康者では深呼吸時 15.5 mm、深吸気時 16.0 mm であり、患者では深呼吸時 15.1 mm、深吸気時 15.5 mm であつた。肺結核の断層写真によつては、深吸気時 15.2 mm であつた。左主気管支の平均は、造影重複法によれば、健康者では深呼吸時 11.7 mm、深吸気時 12.3 mm、患者では深呼吸時 11.5 mm、深吸気時 12.5 mm であつた。肺結核の断層写真によれば深吸気時に 10.7 mm であつた。肺結核の左主気管支では、造影重複法の深吸気時には、断層撮影の深吸気時にくらべて、横径の平均が推計的に大であつた。これは両撮影法において患者は同一ではないの

で、その結核の軽重による差であるかも知れない。ほかには、上述の数字の間には有意差は見当らなかつた。肺結核においては主気管支の横径は、右では呼吸性変動を示すものが健康者にくらべて少なかつた。左では有意差は見当らなかつた。主気管支の変動の程度には左右差がみられなかつた。右気管分岐角は造影重複法によれば、健康者では深呼吸時 33.1°、深吸気時 35.6°であり、左分岐角は深呼吸時 41.4°、深吸気時 43.8°であり、総分岐角は深呼吸時 74.6°、深吸気時 79.7°であつた。肺結核では一般に分岐角が、健康者にくらべて大きい傾向を示したが、有意差は見当らなかつた。肺結核患者の深吸気時の左分岐角は、造影重複法の場合には断層撮影法の場合よりも小であつたが、やはり両法における患者は同一ではないので、いつもこのようであるとはいいきれない。気管分岐部は、一般に深吸気時には下方と横とに移動するが、その移動の平均は健康者では下方には 10.5 mm、横には 1.7 mm であつた。肺結核患者においては、下方への動きが健康者にくらべて明らかに少なかつた。また健康者では深吸気時に右方に偏位するものが多かつたが、肺結核では深吸気時に一般に患側に向つて偏位した。気管分岐部の呼吸性の下方偏位は、肺能力の大きいほど大きく、また肺能力が同じであつても健康者では肺結核患者にくらべて大きかつた。肺病巣が萎縮性、空洞性あるいは混合性である場合、また不透明肺である場合には、この気管分岐部の下方偏位は比較的小さく、滲出性、増殖性である場合には大きかつた。肺小区域枝の呼吸性偏位は健康者においても肺結核患者においても、上葉にもつとも小さく、中葉これにつき、下葉にもつとも大であつた。肺結核においてはこの偏位は明らかに阻害されていた。(4)総括：肺結核患者においては健康者にくらべて次のようにいえる。すなわち気管横径は大きい。右主気管支はその横径の呼吸性変動を示さない場合が多い。気管分岐部の呼吸性の下方偏位の値は小さい。肺小区域枝では明らかに呼吸性偏位が少ない。気管分岐部の呼吸性下方偏位は、肺能力が大きいほど大きく、また肺能力が同じであつても、肺結核においては健康者にくらべて小さい。この下方偏位の大

きさは、肺病巣の性状に関係するところ大である。気管分岐部の横への呼吸性偏位は、下方への偏位ほどには大きくなく、肺結核においては一般に吸気時に患側に向けて偏位する。

【質問】 小倉敏郎（日医大放射線）

気管分岐部の呼吸性移動は病肺の状態のみではなく、反対側健側肺の条件によっても影響されると思われるが。片側が病態であれば、反対側健側肺は代償性に呼吸運動が増すのも考えられるがどうか。

【質問】 池田茂人（慶大外科）

気管・気管支の嚙下運動による変化を考慮に入れているか。

【回答】 大池彌三郎

〔小倉氏へ〕 気管支の外からの力による受身の動きは、呼吸運動にのみよって影響を受けるものではないので、まだ詳細な正確な結果をわれわれはえていない。

〔池田氏へ〕 われわれの場合には嚙下運動を全く止めて重複撮影をやっている。嚙下運動のさいにもある程度気管分岐部は動いている。

77. 結核性気管支拡張症の X 線造影所見について ——とくに非結核性（原発性）の場合との比較——

大井薫・村上尚子・伊藤真一郎・永田彰・松本光雄
（県立愛知県）

研究目的：われわれは肺結核の診断にさいし、気管支拡張症が比較的多く認められ、鑑別診断上意義があるとしているが、今回両者の X 線造影所見を比較検討した。対象：対象は結核性気管支拡張症 50 例、病変 52 側、原発性気管支拡張症 50 例、72 側を対象とし、結核性気管支拡張症では造影時の病巣を NTA および学研の分類でもつてあげたが、われわれの例は m.a. および線維乾酪型が多い。研究結果：1) 造影拡張像の病型分類により比較をすると、結核性では珠数状型 18 例 (34.6%)、円筒型、紡錘型、嚢状型の順で、他に以上 4 型のいずれかを併わせ持つ混合型が 9 例あつた。原発性では嚢状型 27 (54.0%) で大半を占め、円筒型、珠数型の順であり、混合型は 9 例である。結核性で嚢状型は 7.7%、原発性で珠数状型は 6% にすぎなかつた。2) 罹患拡張部位を比較すると、① 気管支別では結核性は、左 B₁₊₂、B₆、右 B₁、B₂、B₆ が多く、原発性では、左 B₈、B₉、B₁₀、B₅、右 B₄、B₅ に多く拡張がみられた。② 肺葉ならびに主要肺区域別にみると、結核性で左肺上葉上区 32.5%、右肺上葉 28.6% で大半を占め、ついで左右 S₆、原発性では左肺下葉基底部 21.2%、左肺舌区 16.7%、右肺中葉 14.7%、同下葉基底部 12.2% の順で拡張像を認めた。3) 罹患肺区域数肺葉数を比較すると、結核性は 1~2 区域、1 葉のみ罹患するもの多く、罹患区域数が多い例が少ないのに反し、原発性では 3~5 区域、左右全葉に及ぶものが大半で 8~10

区域に汎り罹患する例もみられた。4) 造影による気管支の走行の異常をみると結核性では、集束性 65.4%、末端中断・屈曲・蛇行等の異常多く、原発性では彎曲・集束性が僅かに認められた。なお結核性では異常の認められなかつたものが 1 例であつたのに反し、原発性では 43.1% が異常を認めなかつた。考案ならびに結語：以上われわれは X 線造影所見から結核性気管支拡張症と原発性気管支拡張症を比較したが、文献上個々の気管支像により鑑別は困難とされているが、病型、病巣部位、拡り、罹患気管支等の総合所見はあるいは鑑別診断上の一助となると思う。（なお結核性気管支拡張症は臨床的な拡張をいい、進行中の肺結核に由来するもの、結核治癒後に由来するもの等を含めたもので、今回は胸成術後等の位置移動、変形によるものを除外し、原発性気管支拡張症は、非結核性気管支拡張のうち明らかに続発疾患によるものを続発性、原因疾患の不明もしくは推測できぬものを原発性とした。この中に後天性以外に先天性も含むと考えている。）

78. 各種肺疾患の気管支造影法による鑑別診断 守屋荒夫・深野正雄・伴野義郎・山口忠彦・秋山洋（静岡赤十字病呼吸器）

われわれが過去 2 年間に行つた 463 の気管支造影術実施例中、非結核性疾患と考えられる 135 例につき、分析検討を試みた。疾病別には、気管支拡張症 81 (含中葉症候群)、肺膿瘍・肺エソ 4、気管支瘻 4、肺気腫・喘息 7、肺嚢胸 5、一過性浸潤 9、その他 25 で、その他の中には胸廓内膿瘍 7 が含まれる。造影方法は 1% T カイン麻酔下、メトラ G ゾンデにより、ウロコリンを注入、十分な透視後に 2~3 方向より撮影した。造影所見は透視所見として、造影剤流入速度、喀出運動、痙攣発作の有無を中心に、フィルム上の所見として拡張、狭窄およびその混合像、中断、走向異常の有無等を目標とした。これにより、急性および慢性気管支炎の合併があるか否かを知つたり、あるいは運動の不良と圧排像の有無を検することにより、鑑別診断が相当に可能であることを知つた。気管支拡張症は、術前より本症であることの診断できたものは 21 例にすぎず、造影の甚だ重要なことが判るが、他のものは肺結核症 42、喘息 6、一過性浸潤 4 その他の診断がくだされている。特異な例として、最初は狭窄像を示した喘息発作を主訴とした患者が、4 カ月後には拡張症としての所見を示し、肺切除によつて症状の消失をみたものがある。また、一過性浸潤と診断され造影を行つた 9 例中、4 例に気管支拡張症を証明したことも、重要な知見と考える。また、中葉症候群も造影を行うときらによくその実態を知りうると思われる。最近、われわれは気管支拡張症に高圧撮影を応用、かなりの診断適中をえるようになったが、これも決定的には造影をまつ必要があるようである。肺腫

瘍、肺エツは、透視上、急性気管支炎の像が著明であるが、写真上は結核ときわめて酷似していることを知った。肺気腫でも気管支炎合併による変化をみるものも多く、とくに気管支の伸長、放散像が著明であつた。巨大ブラの4例はすべて圧排像が著明であり、ブラ中への造影剤流入は1例もなかつた。他疾患を否定しえた一過性浸潤は気管支造影上全く正常であつた。気管支癌は4例中、かりに1例のみ気管支壁の崩壊を証明したが、他はあまり確定的診断をくだしえなかつた。以上のように、各種肺疾患に造影剤の注入を行い、しかも透視所見とフィルム上の所見とを併わせて十分に検討すると、造影上の特色から、かなり肺疾患の鑑別がつくことが判つた。さらに、胸廓内腫瘍についても7例実施したが、胸壁の肉腫1例で右下葉支の圧排像をみたほかは、いづれも所見なく、とくに1例は右主気管支周辺よりでたリンパ肉腫でありながら、ならん内壁に変化を証明しえなかつた。

〔追加〕 渡辺三郎・久保田三郎・長井省三・佐多和秀・前田暢彦・竹内邦良・多賀進(稲田登戸病)

演題 78 に対し下記症例の気管枝造影写真を供覧する。

1. 肺ジストマ症。2. 気管支喘息。3. 肺気腫(本態性ならびに代償性)。4. 非拡張性化膿性気管支漏。すなわち肺ジストマ症においては気管支拡張像が、気管支喘息では枯木状気管枝像がみられた。陳旧性肺結核病巣の周囲にはしばしば拡大した肺胞内に造影剤の侵入を認めるが(第4例)、本態性肺気腫において全肺野に、拡大した肺胞像の散在を示す場合(第3例)はめづらしい。最後の症例は数年来喀痰多く、右下肺野に雲状陰影あり、気管支拡張症を疑わせたが造影上拡張像を認めず、いわゆる Bronchorrhæds purulentes sans ektasie の症例と思われ、本邦においては戸塚の報告あるのみであるが、われわれは2, 3かかる症例を経験しており予報的に追加する。

〔追加〕 和田寿郎(札幌大胸部外科)

①演者の述べた原発性は臨床所見のみより判定されたか。症例の中で切除により原発性であつたとの所見を確かめたものありや。②私は演者の述べた結論と同様のすなわち、臨床的鑑別診断の要点を昭和30年の日本胸部外科学会総会に追加発言していることを追加する。③今後切除標本をえられる場合、切除標本における造影所見および血管造影所見をえられる場合さらに良き知見を、すなわちさらに進んで後天性、先天性の鑑別その他に有用と考へうる知見をえらるるものであることを追加する。

79. 著しく好転せる肺結核症における気管支病変について(気管支造影所見より) 牧野進・川野益子・高岡秀郎(国療清瀬病)

肺結核が発見され、治療されてその病変がレ線路上著しく改善し、しかも喀痰中の菌が陰性化した後になお気管支

の変化がどの程度に残存するものか、肺病巣と化学療法については多くの研究がなされているので、われわれは気管支造影の立場から、著明改善にいたつた症例を対照として、気管支病変と化学療法との関連について調べてみた。研究方法：検査の対照は本院入院中の者62例(男子47例、女子15例)であつて症例撰択の基準としては、レ線所見で浸潤が90%以上消滅し、空洞のある例では断層撮影で空洞が消失するか、索状陰影となつたもので、喀痰中結核菌が陰性化して6カ月以上を経過したものを対照として検査した。その症例中41例は発病発見後間もなく化学療法を開始し、気管支造影を行うまで継続した群、2群は発病発見後、化学療法の開始がおくれたものまたは開始しても不規則に断続したためレ線路上著明改善がおくれた群と分けた。検査は油性ワコリン、水性、油性ジオノシールを用いて病肺の1側全枝の造影および主病巣部位に対しては、メトラ氏カテテルによつて撰択的に造影を行つた。研究成績：発見当時のレ線所見を学研分類によつて病型別に分けてみた。治療継続群、不規則治療群ともに滲出型が多く、浸潤乾酪型がこれについた。以上の症例について、気管支病変を検討するさいに、気管支病変判定規準を3つの段階に分けて考へた。すなわち1. 軽度；末梢気管支における微細な拡張、偏位、集束、中断、2. 中等度；区域気管支以降の円柱状拡張、中等度以上の偏位、集束、中断、3. 強度；著しい不規則なる拡張(棍棒状、嚢状、混合形)、区域気管支の根本よりの中断とした。治療を著明改善まで継続した群は気管支病変は末梢部位の微細な変化のみに限られたものが56%あり、不規則治療群では明らかな気管支病変を残すものが76%の高率を示した。さらに著明改善にいたるまでに要した期間によつて治療継続群では6カ月未満、6カ月以上1年、1年以上の3群に分つた。6カ月で既に著明改善をみた10例は全例軽微な所見に止まり、明らかな気管支病変を残さなかつた。しかし不規則治療群は経過によつて著明改善まで1年未満、1年以上3年、3年以上の3群として分類した。それによつて気管支病変の中等度ないし高度のものを併せて76%の高率を示した。さらに症例中空洞の有無によつて、気管支病変の程度の差異をしらべた。治療前に空洞のない例では全例気管支の変化は軽度で、反対に空洞のあつた症例は過半数に著しい気管支の変化を認めた。今までは気管支の変化の程度を検討した。次に発病発見当時の病巣の拡りと治療後に残つた気管支病変の広さを比較してみた。発病当時のレ線所見で病巣の拡りのみを、学研分類によつて1, 2, 3に分けた。この検査に関与した症例は2~3に属するものが多数を示した。この症例について著明改善後に残した気管支病変の広さをみた。治療継続群では気管支病変の残存が肺の2区域以内に止まるものが約60%を

占め、不規則治療群では3区域以上のものが過半数約62%であった。総括：以上気管支造影の所見から気管支病変と化学療法との関連を検べた。発病発見後に化学療法を開始して肺病巣の著明改善まで化学療法を継続すれば、気管支の損傷も少なくすみ、したがっていろいろの後遺症も予防することができるのに反し、化学療法の開始がおくれたり、不規則な治療を行うときは気管支に著しい変化を長く止める結果となる。また発見がおくれ、空洞を作つて後に治療を開始すれば空洞のないものに比し、気管支病変の程度が著しいということがいえる。ゆえに気管支病変の場合にも早期に発見し、早期に治療を行うということが大切であると思う。最後に肺病巣の著明改善後も気管支病変の程度を確認するというには有意義なことと思われる。

80. 気管支瘻の早期診断 三友義雄・古田寿次・内藤悌三郎・成光実・荒井十三男(清瀬保養園)

〔緒言〕肺切除術に伴う合併症でもつとも厭うべきが気管支瘻であることは論をまたない。しかもその発見が遅れて臨床症状が著明になればその治療も困難となり予後もまた不良となるのが通例である。したがって近時これを早期に診断しようとする努力が一般になされているが、いまだ十分満足すべきところには達していない。われわれはよつて可及的速やかにこれを診断できるよう次のごとき検査を行いみるべき成績を得た。〔診断方法〕早期気管支瘻を併発した者はこれを除き診断方法としては一般的に気管支造影法および気管支鏡検査を行つた。遺残腔が明らかに存在する者に対してはさらに色素(マーキョクローム)およびエーテル注入試験を試みた。これらはいずれも従来より試みられている方法であるがわれわれは術後臨床症状のいまだ発生しない裡に積極的に検査するを旨とした。〔検査対象と気管支瘻発生〕検査対象は1956年9月より1958年4月までの肺切除施行90例86名である。気管支瘻発生は全切4中0、葉切34中2、葉区切9中3、区切43中4、計90例中9(10%)で従来の文献的統計にくらべ高率に失するがこの中にはいわゆる潜在的気管支瘻として看過され易い症例も含まれている。〔診断方法の分析〕気管支瘻をいかにして診断したかを分析するに切除死腔内容物の喀出(チョコレート痰)により早期気管支瘻と診断された者2名、気管支造影法により断端よりの漏洩像による者2名。1名は再膨脹良好で平面写真では全く遺残腔を見出しえず他の1名も切除後遺残腔きわめて狭溢であつた。ともに臨床的には無症状であつた。気管支鏡検査により診断された者2名。うち1名の気管支断端像は正。1名は当初の断端像ほぼ正。次回では不整像を示した。後者では遺残腔を見出しえず他の検査は施行できなかつた。次に色素およびエーテル注入試験による者3名これらはいずれも塩沢氏分類遺残腔V型を示した。うち

1名は聴診上笛声音の出没を後に伴い臍胸を併発全切にいたつた。他の2名は遺残腔に滯溜液を認めず、また臨床症状も欠如した。以上3名の気管支造影および気管支鏡検査所見はいずれも陰性で色素・エーテルともに陽性は1名、エーテルのみ陽性は2名であつた。断端瘻の場合気管支造影で漏洩像ができれば問題はないが瘻孔小なる場合には断端像は異常なくこの場合は気管支鏡検査によらねばならぬ。肺瘻の場合は以上2方法は無効のことが多く色素・エーテル注入試験が有効となる。瘻孔が苔で被われあるいは弁状になつている場合は、1回の検査ではしばしば陰性に終ることがあり、遺残腔が長期残存するような疑わしい場合はくり返し検査を実施する必要がある。かくしていわゆる気管支瘻を疑わしむる症状の欠如せる裡にこれを診断する機が大きかつたと思われた。〔気管支瘻処置と経過〕早期気管支瘻2名中1名は再切除成形充填、他の1名は成形充填によりともに治癒。遺残腔を有した3例は成形充填により治癒せる者2名。他の1名は成形充填によるも再悪化臍胸となり全切除で治癒した。診断時無症状であつた4名は3者併用化学療法のみで治癒せる者1名。エロゾール(P C 10万+P Z A 0.5)を毎日使用を併用治癒せる者1名。これの2名はともに気管支鏡により断端に小瘻孔を認めた者であつた。断端漏洩像を認めた残り2名中1名は再切除成形充填により1名は成形充填によりそれぞれ治癒せしめえた。〔考案〕早期気管支瘻を除いた7例について考えると外科的処置にいたらず治癒せる者2名を含んでおり、これらは通常術後化学療法がかなり長期に行われている今日、わからないままに治癒する場合もしばしばあることと思われる。また遺残腔の明らかな症例でも臍腔形成の進行により瘻症状の発現なく終る者も含まれるかとも考えられるが大部分は早晩臨床的諸症状が発現し晚期気管支瘻として取扱われる者と予想される。かかるがゆえに早期診断を行う必要性が存し、ためにその後の治療も有利に展開すると思われる。なお以上の諸検査により副作用および症状悪化をみた症例はなかつた。〔結論〕気管支瘻がいまだ臨床症状を呈さない早期に気管支造影、気管支鏡検査、遺残腔あれば色素およびエーテル注入試験を試み90例中7例に瘻を診断治療好成績をおさめえた。

〔追加〕守屋荒夫(静岡日赤)

気管支瘻の診断における造影は、やはりメトラ氏ゾンデで直達的に行うのがよいことを強調したい。これは、瘻部の炎症が造影所見を誤らせるからである。また膨脹もよく、無症状のものでも、ときに胸腔穿刺後エーテル注入で瘻を発見することもあるから、常に瘻の発生については監視が必要と考える。

〔質問〕池田茂人(慶大外科)

気管支造影法の手技はいかなる方法によつたか。〔再質

問) 小さい気管支瘻では、メトラ氏カテーテルによる造影剤注入法が必要であると思ふが、この方法をとられたか。

〔質問〕 田中開 (結核予防会大阪支部)

無症状の気管支瘻を、気管支造影および気管支鏡検査にて診断したといわれるが、どのような所見が造影像に現われた場合および気管支鏡で認められた場合を気管支瘻とされているのか。なお答は一寸、私の質問からはなれていてわからなかつた。

〔回答〕 内藤悌三郎

1) 気管支造影法では一般的に Metra 氏法を用いず気管支鏡検査で小孔を認めた者のみ Metra 氏法を使用した。2) 無症状とは発熱、血痰、排菌等守屋氏らの唱える気管支瘻の臨床症状がないことをいう。

81. 肺換気機能よりみた気管支造影像 ——特に拘束性障害について—— 浜野年子・神津克己・朝野明夫 (聖隷病)

〔緒言〕 気管支造影像の研究は従来きわめて多数あるが、主として気管支および肺の器質的な変化について論じられている。われわれは約 1,400 回、900 例の造影像を検討した結果、肺換気機能が気管支造影機転と大きな相関関係のあることを知つた。すなわち、換気面からみた肺の機能障害を、1) 拘束性障害、2) 閉塞性障害、3) 混合性障害に大別すると、それぞれに特有な気管支造影像を認めることができた。今回はこれらのうち著明な肺胞像を呈する拘束性障害について報告する。〔研究方法〕 1) 気管支造影法の諸条件に関する検討：本研究においてもつとも留意しなければならないことは、気管支造影の諸条件を一定にすることである。われわれは種々検討した結果、造影剤は水性 Dionosil を使用し、使用時温度はほぼ 18°C として、経口的気管内カテーテル法によつて、透視下に種々体位の変換を行いながら、徐々に注入して 1 側全野の造影を行つた。造影剤の量は体格その他、巨大空洞、肺嚢胞症、気管支拡張症および術前術後等、肺病巣や肺野の広さによつて多少の増減はあるが、1 側全野の造影には平均 20 cc を必要とした。一般に形態学的判定のみを目的とした場合にくらべて十分な量を注入することが必要である。なお、撮影時間は直後 (注入開始より 5 分後)、15 分後、24 時間後、必要に応じてそれ以後の撮影を行い、排泄時間の検討も併わせ行つている。局所麻酔は 1% T-cain を体格に応じ 1~1.5 cc を注入し、準備麻酔は行わなかつた。2) 肺機能検査：肺機能検査については換気諸量の分析と呼吸図による検討を加えた。Gaensler のいう換気速度指数

(AVI) は気管支造影機転に及ぼす肺の病態生理学的因子として、とくに重要な意義を有するものと考えられる。拘束性障害の換気機能障害を要約すると、呼吸運動が拘束されていること、肺が圧迫萎縮されているために、肺

容量の減少が著明であつて、気道、とくに細小気管枝は狭小となつているが気道の閉塞がないため、換気速度は強盛で、肺胞換気もよく保たれていることなどが特徴である。拘束性障害の代表的な肋膜肺腫 10 例についてみた AVI は表のごとくである。AVI は 1 以上になる傾向がある。〔研究成績〕 1) 拘束性障害の気管支造影像：拘束性障害の気管支造影像の特徴は表に掲げたようであるが、そのうちでもつとも特徴的なものは肺胞像の出現である。なお、われわれは一般に肺胞像と呼ばれるものを分析した結果、線細な羽毛状を呈する末梢細気管枝像と微細な桑実状を呈する肺胞像とにわけることができることを知つた。いずれの場合もこれら肺胞像は辺縁に強く、肋膜面に一線を画したように鋭利な境界を作つて停止している。この場合注意すべきは過麻酔による肺胞像であるが、このときには肺野全体に拡張した肺胞像を認め、とくに中心部に強く、画面全体がうるんだようにみえる。2) 実験的観察：次に動物実験として、成犬 10 匹について開胸肋膜搔爬を行い、人工的癒着を作つたものにおける術前術後の造影所見を比較検討すると、癒着を生じた部分に撰択的に拘束性障害の造影像を呈することが証明できた。3) 臨床的観察：以上の基礎実験から肺切除術の術前術後の造影像を比較検討し、次のような結果を得た。すなわち、肺切除術を受けた患者の術前術後の造影像 30 例について観察すると、術後拘束性障害の造影像を示すものがあり、これらは換気機能からみても拘束性障害を呈していた。術後に人工的肋膜癒着を招来することを意味している。平面写真からもある程度推測することができるが、造影像からより一層その程度、部位を判定することが可能である。次に胸成術 30 例においても、術後拘束性障害の造影像を呈する傾向が明らかにみられるが、術式からみても病巣部の撰択的虚脱であり、しかも胸部部位はほとんどの場合、肺病巣が高度であるため、虚脱部分の造影像において、虚脱肺の病態生理学的特徴をみとめることは困難であるが、病巣以外の肺実質に虚脱が及んだ例においては、その部分に拘束性障害の特有な造影像を認めることができた。肋膜肺腫、膿胸、血胸、胸水、人工気胸、人工気腹 60 例について観察した結果は、代表的な拘束性障害の造影像を呈し、高度な肺実質障害のない場合は例外なくこのことが認められた。なお、これらのうち肋膜肺腫の高度なものほど著明であり、横隔膜面と胸壁面では胸壁面に著明であつた。〔結語〕 われわれは気管支造影法の諸条件を一定にした造影像より、拘束性障害について、動物実験および臨床的観察を行い、特有な造影所見を得たので報告した。閉塞性障害、混合性障害の造影所見については他の機会に報告する予定である。なお、最近肺血管造影法による肺病態生理的研究が行われているが、われわれは上述の観点からみた気管支造影像も加えて、こ

れら相互の関係について検討中である。

〔追加〕 小倉敏郎 (日医大放射線)

1) 肋膜、膈胸などにより呼吸運動がかなり抑制されている場合には、末梢樹枝ないし肺胞への造影剤流入は抑制されるといわれているが、演者にはこの御経験ありや?。
2) 私の多数例の経験の中には、やはり演者の所見に一致するものが多いが、かような例では高度の肋膜肺腫があつても肺自身の呼吸性運動はかなり保護されている。さらに末梢枝ないし肺胞の流入がみられぬものもあつた。

〔回答〕 浜野年子

肋膜肺腫、膈胸は従来末梢まで造影剤が流入しないといわれているが、われわれはかかる症例 60 例についてみたところ、肺実質に高度の病変のない場合は例外なく肺胞像を作つた。

82. 気管枝の研究 (第 3 報) 旧陸軍大久野島毒ガス工場従業員の胸部 X 線所見、とくに気管枝造影術と肺機能との関連性について 西本幸男・勝田静知・高橋昭宏・石田祐康 (広島大和田内科)

〔研究目標〕 われわれは肺結核を含めて種々の呼吸器疾患における気管枝の病態生理を追求中であるが、まず昨年は第 1 報として広島県忠海町の旧陸軍大久野島毒ガス工場にかつて勤務していた 56 名について、主としてその肺機能検査所見を述べた。その結果、該従業員は著明な換気機能の障害があり、しかもその多くは気管枝の病変によるものであろうと推測しておいた。そこで今回はその胸部写真所見および気管枝造影術所見を述べ、さらにこれらの所見と肺機能所見との関連性についても若干の考察を加えた。該工場では猛毒のイペリット・ルイサイト・シアンガスが製造されていたが、今回の報告例はすべて直接これらに関係のある仕事に従事していた例ばかりである。〔研究方法〕 胸部写真は背腹方向のものを用い、造影術にはキシロコイン前処置の後に油性ワロコリンを注入した。また肺機能検査には Benedict Roth 型 Spirometer を用い、残気量測定には Open circuit Method を用いた。〔研究結果〕 I. 胸部写真所見: 158 名の症例の勤務年数は 5 年以下 57 例、5~10 年 83 例、10 年以上 18 例であり、また年令は 40 才以下 23 例、41~50 才 55 例、51~60 才 53 例、61 才以上 27 例であつた。その結果、①横隔膜の高さ; 約半数の症例に低下がみられたが、勤続年数および年令区分により著しい差はみられなかつた。②肺野の気腫化傾向; 約 75% に気腫化傾向を認めとくに勤続年数 10 年以上では約 90% に気腫性変化がみられた。③肺野線維化像の程度; 大体 35% に線維化を認め、しかも勤続年数の多いほど、および高令者ほど線維化は高率高度であつた。④肺門線維化の程度; 約 66% に線維化を認め勤続年数の多くなるにつれ、また年令の高くなるにつれ多くなつていた。⑤肋膜癒着; その程度に多少の差はある

が、大体 30% の症例に認められた。5~10 年では 38.5% の高率に肋膜癒着を認めている。II. 気管枝造影術所見: 以上の症例中より 29 名を抽出して造影術を行つた。症例は 44 才から 70 才におよび比較的高令者が多く、勤務年数も 2~17 年であつたが、問診および診察の結果より区分すると、Ⓐ作業能力正常群 2 例、Ⓔ作業能力軽度障害群 16 例、Ⓒ作業能力高度障害群 10 例、Ⓓ作業不能群 1 例であつた。造影術は便宜上右肺中、下葉に行い、気管枝の変化を拡張、狭窄、縮小、辺縁不正、偏位彎曲、分枝の集束、散開、迂曲蛇行等に分ち観察し、次に造影所見を総合的に判定してその程度により (-), (+), (H), (HH) とした。まず総合的にみると、全く変化を認めなかつたのは僅か 6 例 (20.7%) で、他の 23 例は気管枝になんらかの変化を有し、(+) 16 例 (56.0%), (H) 6 例 (20.7%), (HH) 1 例 (3.0%) となり、変化の現われた部位よりみると、B₅: 27 例 (93.1%), B₈: 26 例 (89.6%), B₁₀: 22 例 (75.8%), B₄: 21 例 (72.4%), B₇: 19 例 (65.5%), 続いて B₆・B₉ の順であつた。また変化の内容は拡張 13 例 (48.8%), 狭窄 12 例 (41.4%), 迂曲蛇行 9 例 (31.0%), 辺縁不正 8 例 (27.6%), 気管枝の散開 2 例 (6.9%) であつた。また造影所見と作業能力区分との関係をみると、(-) は Ⓐ 1 例、Ⓑ 4 例、Ⓒ 1 例。(+) は Ⓐ 1 例、Ⓑ 8 例、Ⓒ 7 例。(H) は Ⓑ 4 例、Ⓒ 2 例。(HH) は Ⓓ 1 例で、造影所見が高度となるにつれて作業能力も低下する傾向がみられた。造影所見と勤続年数、年令等との間には明らかな関係は認めにくかつた。III. 造影所見と肺機能検査所見との関係: 上述 29 例について両者の関係を平均値で示すと、①肺活量 (予測値に対する%) ; 造影所見 (-) は平均 105.8% で正常値を示したが、(+) 92.9%, (H) 83.7%, (HH) 62% と造影の変化が高度になるにつれ著明な低下がみられた。②深吸気率; 各群とも 55% 前後であつた。③残気率; (-) 27%, (+) 34.9%, (H) 40.1%, (HH) 47.6% と造影の変化が高度となるにつれ残気率も著明に上昇した。④ MBC (予測値に対する%) ; (-) 85.5%, (+) 75.2%, (H) 62.5%, (HH) 25% で気管枝の変化が高度になるにつれ MBC が著明に減少した。⑤ AV I ; (-) 0.8, (+) 0.77, (H) 0.72, (HH) 0.4 で造影の変化が高度となるにつれ AV I も著明な低下を示した。⑥肺内ガス混合指数 (% N₂) ; (-) 1.39% で正常値に近いのに反し、(+) 2.39%, (H) 3.03%, (HH) 4.15% と造影の変化が高度となるにつれ % N₂ も著明な上昇を示した。〔総括または結論〕 上述のごとく胸部写真においては肺の気腫性傾向が著しく、かつ肺門部および肺野の線維化傾向もこれと平行して認められたが、該症例の示す強い自覚症状あるいは肺機能の低下と照合してむしろ変

化に乏しいように思われた。しかしながら肋膜癒着の像が 30 % という高率に認められたことは、該症例がかつてガス工場に勤務していた当時に受けた障害の程度がいかに強かつたかを物語るものといえよう。また気管枝造影術においても大部分の症例がなんらかの変化を有していたことは同様に注目に価すると思われる。次に造影術と肺機能検査との関連性についてみると、MBC, AV I, 肺内ガス混合指数のごとく気管枝の換気障害を示すといわれる諸値は造影所見の変化が高度となるに従つて悪化した。今回の造影は右肺中・下葉に限り行われ、しかも造影術の持つ限界として直接換気に重大な関係を有する末梢の細小な気管枝の状態は詳かにしえなかつたにもかかわらずよく一致を示したことは、本症例の肺における変化が全肺に均等に存在したことを示すものと考えてよからう。

〔座長所見〕 座長 岡西順二郎

76 から 82 までの気管支病変についての発表を概括すると、気管支拡張症の中で、結核性のものと非結核性のものととの造影所見での差を述べられ、また非結核性肺病変は鑑別診断上気管支造影法が大切であることが述べられた。また造影所見と肺機能との比較、気管支瘻の早期診断上、気管支撮影の必要を述べられた。造影重複撮影により、気管支の運動について、また肺結核の診療上気管支の変化に注意すべきであることが述べられた。以上 7 報告に対して、非常に熱心な追加があつたことは、気管支造影法が一般に重要視されたことを示していると思われ敬服にたえない。気管支造影を行ったフィルムのスライド作製に、もう少しの研究を願いたいと思う。

気管支造影剤

83. 気管枝造影の肺結核病巣に及ぼす影響 長井省三・渡辺三郎・佐多和秀・前田暢彦・竹内邦良・多賀進 (稲田登戸病)

(1) 研究目標：近年気管枝造影剤の改良ならびに技術の進歩によつてその副作用は次第に軽減し、肺結核症に対してもその副作用はあるが、軽微かつ一過性であつて一般的検査法として行いうるということは今日定説のごとくである。しかし副作用の頻度およびその重症例は減少したとはいえ皆無でないのは事実であつて、われわれが600例について調査した臨床的副作用は頭痛 60 %, 発熱 47, 2 %, 血痰 22.7 %, 嘔吐 6.3 % であり、咳、痰の増加は 90 % 程度を算しており、さらに昭和 29 年 7 月より現在までに実施した約 1,500 例で胸膜炎を併発した 1 例ならびに X 線上著明な病巣悪化 4 例を経験している。またわれわれは第 31 回本学会において気管枝造影後の排菌増加について述べたが、比較的刺戟が少ないとはいえ気管枝内に異物を注入することは肺結核病巣に影響のあるであろうことは想像に難くないところであつて、今回は気管枝造影後の病巣の変化を追求しこれら症例について検討した成績を報告する。(2) 研究方法：昭和 30 年 1 月より 31 年 10 月までに気管枝造影を行った肺結核患者のうち、造影前後の病巣を断層写真を含む X 線検査で精査しえた 372 例について X 線像上造影の影響の認められた症例を調査し、悪化例について、同一時期に造影を行つて陰影の変化を認めなかつた 50 例の

無選択に選んだ対照と比較検討し併せて変化例の予後を観察した。(3) 研究結果：①造影の影響で病巣陰影が変化したと考えられるものは 372 例中 35 例 (9.4 %) であり、その内訳は次のごとくである。(i) 結核腫が急に縮小した者 1 例、(ii) 空洞が急に消失せる者 2 例、(iii) 空洞が急に充実した者 1 例、(iv) 陰影が癒合した者 2 例、(v) 病巣が拡大した者 10 例、(vi) 結核腫が透化した者 6 例、(vii) 近接部位に撒布巣が出現した者 9 例、(viii) 空洞が拡大緊張した者 2 例、(ix) 空洞が新しく出現した者 2 例であり、(i)~(iii) は好転、(iv)~(ix) は悪化と考えられる者である。次にこれらのうちの悪化例に前記著明な悪化を示した 5 例を加えた 36 例と対照 50 例を臨床的に比較すると、②まず発病より造影までの期間は広く分布しているが対照とほぼ同様で差を認めにくい。③造影前の化学療法はその期間には対照とほぼ同様であり、また抗結核剤の使用量においても差を認めにくい。④次に悪化例の病巣についてその進展度をみると NTA の分類による軽症 9 例 (25.0 %), 中等症 23 例 (63.9 %), 重症 4 例 (11.1 %) でこれまた対照と差がないが、悪化例の有空洞率 52.8 % に対し対照例のそれは 40.0 % であり、また悪化例の巢門結合は 63.9 % 認められたに対し対照例のそれは 50.0 % とともに悪化例に高率である。しかし肋膜癒着の有無ないしその程度とはむしろ逆の関係を示している。⑤また排菌との関係をみると悪化例中、造影前 3

カ月以内に喀痰中結核菌が陽性であった例は 45.7 % で対照の 40.0 % よりやや高率であり、造影前 3 カ月以内の喀痰中結核菌陰性であった 19 例中 4 例 (21.3%) は造影後陽転しており、これは対照の 13.3 % より高率である。⑥しかし造影後の副作用は発熱 48.6 %、咳増加 88.6 %、痰増加 94.3 %、血痰 25.7 % で前記 600 例の副作用に比しとくに強いとは思われない。⑦次に造影剤の種類および量との間に関係を指摘しにくい、使用カテーテル別にみると悪化例は対照に比しメトラカテーテル等、病巣部にとくに選択的に深く注入するとき場合がやや多かつた。事実、悪化例においては造影像に肺泡像を認めた者ないしそれが高度の者が対照に比し高率であった。⑧最後に造影により病巣の変化を認めた症例のうち経過を観察しえた 23 例の 6 カ月ないし 2 年間の予後を見ると結核腫の縮小および空洞の消失した各 1 例はさらに病巣が縮小硬化し、空洞の充実した 1 例は後に空洞再開をみた。悪化例 20 例中病巣拡大および撒布巣形成の各 1 例は病巣がその後も悪化し、同様の 2 例は悪化したままの状態を継続しているが、3 例は造影前の状況に還り変化を示さず、残り 13 例は悪化せる病巣が消失した後さらに旧病巣も軽快縮小している。造影に続いて悪化を継続している例はいずれも造影直後退院し化学療法が十分でない例であった。(4)総括：気管支造影後、顕著な病巣悪化は決して高率のものではないが精細に観察すると病巣の変化が 9.4 % に認められた。これらのうち、好転と考えられる者 4 例、悪化と考えられる者 31 例であるが、悪化例は対照例に比し空洞ないし葉門結合を有する症例、排菌例が多く気管支像上肺泡像を認めた例が多い。したがってかかる症例に対しては気管支造影にさいし慎重を要することはもちろんであるが、悪化例も他の副作用はとくに強くはなく悪化病巣は大部分化学療法により吸収せられており、病巣への悪影響を恐れるよりも、造影後の排菌増加と同じく、病巣の安定性の診断に資する面、すなわち一種の誘発試験としての意義も考えられると思う。

84. 各種気管支造影剤の生体に及ぼす影響に関する実験的研究 高橋淳二 (徳島大高橋外科)

〔研究目的〕各種の気管支造影剤が生体に及ぼす影響のうち、肺組織ならびに血液動態に及ぼす影響について検索した。〔研究方法〕2 kg 内外の成熟家兎を用いて気管切開後小ネラトソ氏カテーテルを挿入し、pro kg 0.5 cc の造影剤にて透視下に左肺の一側造影を施行した。動物は空気栓塞により屠殺し、10 % ホルマリン液にて固定後、ヘマトキシリン、エオジンならびにズダンⅢ染色を行いそれぞれの検索に当つた。A. 肺組織に及ぼす影響：1) 各種の気管支造影剤による造影。使用造影剤は、(i) 40% モルヨドール(M), (ii) サルファ剤懸濁 40 % モルヨドール (M+S), (iii) 60 % 油性ウロコリン(U),

(iv) 60 % 油性ディオノジール (D), の 4 種を用い、1 日, 3 日, 1 週, 2 週, 4 週と経時的に検索した。2) 頸部迷走神経切断後の造影。造影による肺組織変化に及ぼす神経性因子の関与、ことに迷走神経との関係を見るために造影前一側(左側)または両側の頸部迷走神経を切断してその変化を検索した。両側頸部迷走神経を切断した家兎は、1 時間内外にて喘鳴を聞きうるようになり、口腔内に泡沫性分泌物を認め、呼吸は努力性となる。しかし両側頸部迷走神経切断後 18 時間以内の家兎の肺では組織学的に著変は認めぬが、24 時間以後では肺炎像がみられる。このため迷走神経切断後の造影による肺組織変化を検索するのに、実験は 18 時間以内に終了するようにした。3) 薬物投与後の造影。両側頸部迷走神経切断後、薬物(アドレナリン、アトロピン、C₆、クロロプロマジン)を投与して造影を施行し、肺組織変化に及ぼす影響(抑制効果)を検索した。B. 血液動態に及ぼす影響：家兎の動脈血中 CO₂ ならびに O₂ 含量を測定し、その含量を造影前値に対する増減率で表わし、その推移を造影後 1, 3, 6 時間と経時的に検索した。さらに造影前、両側頸部迷走神経を切断した家兎でも同様に造影前後の動脈血中 CO₂ ならびに O₂ 含量を測定し、その増減率の推移をみて、迷走神経切断群と非切断群の両者を比較した。〔研究成績〕A. 肺組織に及ぼす影響：1) 各種の気管支造影剤による造影。肉眼所見ではどの造影剤にても左肺は一部あるいは大部分にわたって白色斑点像が認められ、ときには軽度の充血、出血、無気肺等が認められた。組織所見でも血管の充血、肺胞内出血、肺胞壁細胞浸潤等が早期にみられ、ときには 2~4 週頃に気管支炎、肺炎、線維化等の病変がみられた。また造影剤の溶質である油はどの造影剤にても 4 週後なおも残存し、これらの部では炎症性変化がみられた。2) 頸部迷走神経切断後の造影。一側(左側)頸部迷走神経切断後の造影による変化は、神経非切断群におけるとはほぼ同様に軽度の炎症性変化がみられたほか、著変はなかつたが、両側頸部迷走神経切断後の造影では、左肺上葉は全葉にわたり、また下葉でも一部高度の出血、無気肺が認められこの部は固く、その組織所見では、全例に肺水腫、肺うっ血、肺炎等の変化を認めた。3) 薬物投与後の造影。アドレナリン、アトロピンの投与群では全例に肺水腫、肺炎等の病変をみ、抑制効果は認められなかつたが、C₆、クロロプロマジン投与群では肺組織に著変をみずかなり抑制効果が認められた。B. 血液動態に及ぼす影響：迷走神経非切断群の造影のみによるものでは、その増減率は造影後 1~3 時間では CO₂ は 3~10 % の増加、O₂ は 1~9 % の減少、さらに 6 時間後ではなおも CO₂ は 8 % の増加、O₂ は 8~10 % の減少を示すに対し、造影前、両側頸部迷走神経切断群では、造影後 1~3 時間で CO₂ は 12~27 % の増

加、 O_2 は 10~15 % の減少、さらに 6 時間後では 15~26 % もの減少を示し、神経非切断群におけるものより大きく変化する。〔総括および結論〕各種の気管支造影剤はいずれの造影剤にても肺組織に影響を及ぼし、これをさけることはできない。しかしこれらの変化は両側頸部迷走神経切断により増強促進され、 C_6 、クロプロマジンの投与がこれらの変化を抑制すること、さらに造影によつておこる血液動態への障害が両側頸部迷走神経によつて増強すること等により、これらの変化に及ぼす神経性因子の関与は大きいものと思われる。

85. 有機沃度造影剤の肺組織におよぼす影響に関する実験的研究 (第 2 報) 三木猪太郎 (徳島大高橋外科)

肺血管造影法に使用される血管造影剤によつて、ときとして肺に器質的变化を惹起することがあるが、これには造影剤の薬理作用、注入手技の優劣および被検者の状態が大いに関係があると考えられるので、家兎を使用して血管造影後の肺組織の変化を検討してみた。高濃度造影剤の急速注入による肺組織の変化に及ぼす自律神経系の影響のうち、両側頸部迷走神経切断後の造影剤による肺組織の変化については、既に第 10 回日本胸部外科学会において発表した。今回は両側上頸部交感神経節切除術およびアルコールによる両側胸部交感神経節ブロックを前処置として行つたのち、心血管造影を行い、空気栓塞により殺し、気管を結紮して肺内空気の漏洩を防ぎ、肺および心を一塊として剔出、ホルマリン固定後、組織学的に検討した。また、実験にさいしては、条件を一定にするため、造影剤には 70 % ピラセトンを使用し、外頸静脈より急速注入する速度は、約 2 秒間に終了するように努めた。血管造影剤である 70 % ピラセトンを急速に静脈内に注入した場合には、肺に器質的变化をきたすことがある。さらに、開胸せず縦隔を開き右心室穿刺により急速注入した例では 5 cc、右心室に近い太い静脈より注入した例では 10 cc で、注入中あるいは注入直後より無呼吸に移行し人工呼吸を行うも死亡例を認めるようになる。70 % ピラセトン注入によつて肺組織に現われる変化は、肺胞内出血、肺水腫、肺うづ血等である。さきに発表したごとく両側頸部迷走神経切断後、血管造影を行つた例では血管造影による肺の組織学的変化は増強されるようであり、全例ともに肺胞内出血、肺水腫、肺うづ血等の変化を認めるが、今回はまず両側上頸部交感神経節切除による影響について検索した。両側上頸部交感神経節切除後、外頸静脈より造影剤 5 cc を急速注入した例では、肺胞内出血、肺水腫、肺うづ血等の器質的变化を認める例があり、造影剤注入のみの無処置群との間に著明な差異は認められない。次のスライドはこのうちの 1 例の剔出肺であり、組織学的には肺胞内出血、肺水腫の像を認めた。両側上頸部交感神経節切除

後、外頸静脈より、70 % ピラセトン 9 ないし 10 cc の大量を急速注入した例では、注入直後の死亡例は認められないが、肺の組織所見においては、無処置群との間に著明な差異は認められず、両側上頸部交感神経節切除によつては血管造影剤による肺組織変化は抑制されないと考えられる。次に、開胸後、前処置として両側第二胸部交感神経節より第五神経節までを切除した。一側胸部交感神経節切除後、家兎の動作が正常となつた頃に反対側の交感神経節を切除したが、手術侵襲の大きすぎたためか死亡例が多く、しかも開胸により肺はやや無気肺状となり、さらに開胸のための組織変化も加わり、両側胸部交感神経節切除のみの群とさらに血管造影剤ピラセトンを注入した例とを比較考察することは困難であつた。次に開胸せず、家兎を腹臥位に固定し背部正中線に皮膚切開を行い、メチレンブラウを加えた 50 % アルコールを注射し、胸部交感神経節ブロックを行つた。次のスライドは胸部交感神経節アルコールブロック後、70 % ラピセトンを外頸静脈より急速注入した例である。外頸静脈より造影剤 8 ないし 10 cc を注入するも 1 例の直接死亡例を認めたのみである。さらに組織学的に検索するも著変なく、軽度の肺うづ血をみるにすぎなかつた。次のスライドは、この場合の家兎剔出肺である。宋戸氏により第 56 回日本外科学会総会において述べられたごとく、注入するアルコール濃度は 10 % で十分であり、約 1 週間後に胸部交感神経節の変性が完成すると述べられている。アルコールブロックは、開胸後交感神経節切除の場合と異なり直視下に行いえないため、空気栓塞により殺した後、開胸し注入したメチレンブラウによる着色を目標とし、さらに組織学的検索を行つた。交感神経節ブロックが不十分なときには、その症例は実験成績より除いた。さらにアルコールブロックにさいして、注入量に関しては、開胸した家兎において種々検討したが、同一箇所にも大量を注入するとはしばしば胸腔内へのアルコールの流入が認められるため、1 箇所約 0.2 cc の注入が最適と考えられ、この量では注入箇所より上下各 1 肋間宛位をブロックしうが、ブロックしえた範囲を実験終了後でないとは決定できないのが欠点である。以上要約するに血管造影剤による肺の組織学的変化は、両側上頸部交感神経節切除の前処置によつては抑制されないが、両側胸部交感神経節アルコールブロックによつて造影剤による組織学的変化は抑制される。

〔追加〕 飯沼順二 (岐阜医大放射線)

心臓血管造影剤としての有機ヨード造影剤が肺組織に若干の影響を及ぼすことは否定できないが、それには造影剤の薬理作用、注入手技、注入量あるいは被検者の状態いかによることが多い。70 % Pyraceton はその副作用が有機ヨード造影剤中もつとも強く、現在ではさらに副作用の少ないすぐれた造影剤が提供されており、

副作用についてはほとんど心配なしに心臓血管造影法を実施できる状態である。

〔座長所見〕 座長 藤野守次

座長として一言述べさせて頂く。私は演題 83, 84, 85 を非常に興味深く拝聴させて頂いた。というのは、私が昭和 24 年に Angiocardiographie の必要にせまられて、作ったものが Pyraceton であり、また Bronchographie に対する従来の Jodöl の欠点を除くために昭和 27 年に Bronchographie 用として Pyraceton C を試作し、ついで昭和 29 年に作ったものが油性 Urokolin である。いずれも一応、動物実験ならびに臨床実験を行った上で、一般の試供にだしたものであるが 85 の Pyraceton による Aogiographie が肺組織にいかなる影響を与えるかということは、われわれは全然みていなかった。84 中 Jod 系の Kontrastmittel に基く肺組織ならびに、血液動態の影響と自律神経との関連性も興味深いものである。Bronchographie が結核病

巣に及ぼす影響は臨床上重要な問題であつて、皆関心を持つている点であり、Bronchographie を不可欠の検査法とする以上は、83 でのその好ましからざる副作用をいかにして最小限に持つて行くかということが、今後の問題である。われわれが今日までに作った Kontrastmittel はいずれもわれわれの理想からすれば、決して完成されたものではない。しかし、レントゲン検査は、われわれの体内に隠された解剖学的構造ならびにその病変を目に見える像として現わす検査であるから、Kontrastmittel に頼る検査が次第に多くなつてくる。したがつて今後 Kontrastmittel に関する研究は益々盛んとなつてくることと思うが、より理想に近い造影剤が作られることを切望してやまない。最後に願うことは、水溶性ウロコリンと油性ウロコリンとが、口述の場合にも記述の上でも混同されていることである。両者は化学構造式も多少相違しているほか、その用途が全然違つているので両者の混同は避けていただきたいと思う。

肺 機 能

86. われわれの行う直接各葉肺活量測定について

長野準・岸川利行・倉富満・浦田正知・長田志郎・茂木鴻作（九大結研）

換気作用の肺機能検査法中で肺活量の測定は、もつとも簡単でかつ信頼度が相当高いので、われわれの臨床上必須の検査法となつている。従来の肺活量は左右肺の総合したものであるが、肺病巣と肺機能との相関をみるためには、カーレンス氏管を使用しての左右別肺活量測定をわれわれは行つている。しかし換気予備力不十分な場合などに、各肺葉肺活量を個々に知ることは各種療法適応を仔細に決定し、さらには肺疾患予後の確に推測しえひいてはレ線写真の機能学的読影にも大いに資するものと考えられる。この方法に関しては 1952 年以来 Knipping らの努力をみるが、わが国では谷向氏の独創的間接法の報告がある。われわれも 3 年来、これに着手し、間接測定法、あるいは中下葉のみの直接測定法より進めて、上葉を含めての各肺葉別の肺活量を直接に測定する方法を得たので報告したい。第 9 回九州地方会で発表したように、まず換気量を鋭敏に描記するような分葉肺活量計を考案し、さらに今回はこれに併用する気管支管挿入管を試作してさらに健康人および肺結核患者の分葉肺活量、とくに病竈範囲、肋膜病変の程度による、その変化を追及してレ線写真読影にさいして機能的因子を加

味する意義を見出した。分葉肺活量計は蛇腹の容積を 1,500 cc とし、Schreiber を感度を鋭敏に、接続管の Dead Space をできるだけ小さくするように留意して、フクダ医理化の協力により試作したものである。気管枝への挿入管は前回まではメトラ氏カフ付管を用いたが、口径が小さくて計測値の減少が大きく、分泌物等により閉塞し易かつたので内径 4.2 mm とし、気道抵抗をなるべく小さくして、しかも気管内気流を生理状態に近くするように設計し、その先端にカフを装置、かつ先端操作のためビニール紐により、上葉下葉枝口に進出し易く考案した。挿入気管支口確認のため、気管支造影を併行して分岐部の方向部位を確かめて、それぞれの位置を決定し、検査はすべて立坐位で測定した。本法による検査はカーレンス管を用いる左右別に比して、患者の負担も少なくわずかの熟練により短時間かつ円滑に行うる利点がある。本法で測定した分葉別肺活量を他の方法によつたそれと比較してみると、カーレンス管による乾式フクダ左右別計で、全肺活量の 95.3 % の値を示し、九州地方会で発表したメトラ氏管による分葉肺活量測定では 61.3 % の減少を示した。その後考案した管を使用すると、93.7 % の値を示すのであつて、その信頼度はメトラ氏管よりも相当向上し、カーレンス氏管法とほぼ同等になつた。また今回の各葉肺活量値は右上葉 614 cc

・17.38 %，左上葉 630 cc・18.14 %，左下葉 1,087 cc・31.38 %，右中下葉 1,145 cc・33.05 % の順となり，これは健康人の解剖学的肺葉区分とも一致し，また先人の値ともほぼ同値で，本法の有用性が証明される。次に本法による臨床的意義を解明するため，結核患者を対象に若干検討してみる。被検者 65 例中 NTA 分類による moderately advanced の 13 例で病巣の位置，広さと本法測定値の関係をみると，比率において病竈部分葉で右上葉の場合，-5.4 %，左上葉例-6.5 % の減少を示し，病側下葉も減少するが，対側下葉は代償的に平均約 5.0 % 増加を認めた。far advanced のときは，絶対値は各葉ともに減少するが比率においては，病側肺の著明な減少，健側は反対に著しい増加を示し，前者に比して対側肺の比率が代償的に増加するのを認めた。次に開胸時と，予め X 線上で読影した肋膜変化の表現を分類して，これと分葉肺活量との関係を検討する。一般に開胸時の肋膜癒着および肥厚の程度に概ね平行して，左上葉あるいは右上葉に主病巣を有する例では，分葉肺活量は健康例に比し明らかに減少していることが判る。この開胸により確認しえた 26 例中，開胸後初めて肋膜の変化を認めたのは 10 例であつて，その術前の分葉別肺活量をみてみる。すなわち各側上葉に限局または 1 葉以上に肋膜変化をきたした所見と，術前に測定した値がそれぞれ平行して，やはり減少の傾向をみるのであつて，術前に X 線上で肋膜変化を読みにくい例でも，分葉別肺活量測定値を併用すれば，その変化の程度を推定することも可能になるかと考える。さらに胸成術前後値を比較して，谷向氏法と対照すると，術前に比して術後 2 ヶ月は患側肺活量値，比率ともに著明に減少し，対側上下葉も絶対値は減少するが，比率では術前より高く代償が考えられ，これは両法ともに同様の傾向といえる。左区切後再膨脹良好例と不良例の比較では，良好例で実測絶対値は術前に比し減少傾向を示し，その分布比率は対側 -8.5 % と軽度であり，術側は -21 % となり，その減少分布を詳かにすることができる。これに反して不良例では，対側は -15 %，術側では -73.4 % と著明に減少しており，これは良好例に比し再膨脹不良の減少率の分布も実証できることとなる。以上われわれの考案試作した分葉肺活量計および気管支管を使用して，各肺葉直接肺活量測定を創案し，健康者の正常値を検討し総合比率で 93.7 % の値を示すことを知り，かつ操作の簡易，その他によりその有用性を証明した。また肺に結核病竈の変化による分葉肺活量の各葉比率の変化あるいは肋膜変化等との相関関係，さらには術後肺容量変化の分布内容を明らかにして，従来窺知しえなかつた肺換気作用の詳細を研究した。とくに肋膜の変化との相関は，X 線読影に肺機能学的因子を加えうる可能性とその意義を見出した。

〔追加〕 谷向茂作（阪大小沢外科）

われわれは福田医理化製のサンボーン型呼吸計を改良し 10 cc 程度まで正確に測定しうる肺葉肺機能測定装置を使用して微細な換気諸容量の測定を行っている。この装置とともにわれわれの測定管を使用して肺結核の手術前患者の体位変動による肺葉肺活量の変化を測定してみると，その一例を述べると阪 0 例，23 才女子において左上葉に結核性変化を有する場合，臥位においての肺葉活量分画は，右上葉 550 cc，右中下葉 700 cc，左上葉 520 cc，左下葉 550 cc で左側肺の低下が認められるがわれわれの第 1 群に属する症例であつたが，坐位の測定成績をみると右上葉 650 cc (+18.1 %)，右中下葉 900 cc (+28.5 %)，左上葉 550 cc (+6 %)，左下葉 650 cc (+18.1 %) といずれも増加しているが左肺葉ことに左上葉の増加率が少ないことが認められる。このことは肺葉肺活量の測定にあたり，体位変動することにより横隔膜運動および X 線胸部撮影と併わせ考えてさらに詳しい肺葉の癒着状態を開胸前に推察しうる一手段となるのではないかと考えている。

87. 肺結核症における肺機能障害の換気力学的研究
石田二郎・笹本浩・中野実・横山哲郎・松永正巳・角野照和・松村浜雄・小野成人（慶大石田内科）

肺結核症における肺機能障害は肋膜肝臓，気腫化，線維化，無気肺化，気管支拡張などの病変あるいはこれら病変の組合せによつてもたらされるものであり，これを血液動態，ガス動態より検討した成績については，しばしば報告してきた。今回はこれら肺機能障害を換気力学的な面より検討したので成績を報告する。検査方法および症例：気流速度は Technitrol 社製流速計により，圧測定は Stetham 社製電気圧力計を用い，Sanborn 社製四素子 Polyviso 装置で同時記録した。症例は両側成形成 3 例，片側成形成 6 例，両側肋膜肝臓 3 例，片側肋膜肝臓 5 例，肺線維症 2 例，無気肺 1 例，気管支拡張症 1 例，軽症肺結核症 5 例，合計 26 例である。なお 1 部の症例について，肺および肺・胸廓系の換気運動の力学的解析のために，0.8 mg/kg の Succinyl Choline Chloride を静注し，体呼吸器（鉄の肺）に入れて，±20～±10 cm H₂O の圧で他動的換気を行わせ健常のそれと比較した。成績：換気機能障害を時間肺活量 1 秒率と 2 段肺活量の肺活量予測値に対する比から，正常，拘束性，混合性，呼出障害性の 4 群に分類した。正常群には軽症肺結核症が，拘束性障害群には両側および片側胸廓成形成例と両側および片側肋膜肝臓例と片側無気肺例が，混合性障害群には片側肋膜肝臓と肺線維症と気管支拡張症が，呼出障害性群には気腫傾向を伴った軽症肺結核症が含まれる。実効肺圧縮率の平均値は正常群がもつとも高く次に呼出障害性群，混合性群，拘束性群の順に減少し，とくに拘束性群では著減した。正常群でも健

常者に比して実効肺圧縮率は低値を示していた。機械的抵抗仕事量は拘束性、混合性、呼出障害性群のいずれも正常群に比して著しく高値を示した。全抵抗仕事量は拘束性障害群がもつとも高値で、呼出障害性、混合性、正常群の順に減少した。弾性抵抗仕事量は拘束性障害群がもつとも多く、混合性、呼出障害性、正常群の順に減少している。実効肺圧縮と時間肺活量1秒率との関係は、拘束性群では、肺圧縮率は低いが、1秒率は正常に近い値を示した。Succinyl choline chloride を使用し、健常者と拘束性換気機能障害を示す肋膜肝臓症例を換気力学的に比較すると、肋膜肝臓例では、1回換気量が少なく、肺と胸廓との緩衝地帯としての肋膜腔がないために肺と胸廓とが一緒に動いて、能率の悪い換気をしているのがうかがえる。Succinyl choline を使用すると健常者でも、弾性抵抗仕事量および機械的抵抗仕事量は増加する。肋膜肝臓例ではさらにその増加が著しく、しかも肺と肺・胸廓系との抵抗仕事量の差が僅かである。結論：以上、われわれは肺結核症に起因する肺機能障害を換気力学的観点より検討した。比較的正常に近い換気を行っている軽症肺結核症と、非常に能率の悪い換気をしている拘束性障害とを比較して、後遺症の発来予防が肺結核症の治療上きわめて大切であることを強調するものである。

88. 肺結核患者における 反復呼吸式肺機能検査 (O. R. T.) を中心とした肺機能検査について 三戸 繁・佐治玄・森繁男・山田博信 (阪医大原内科)

肺機能検査に静脈カテ等を用いると、肺の詳細な各機能を正確に知ることができる。しかしこの検査は操作が複雑で、日常の臨床検査として困難を伴う。ゆえにわれわれは Oximeter を用いて、容易に実施しうる反復呼吸式肺機能検査法、すなわち O. R. T. を考案し、これを教室で肺機能の Screening Test として用いている。われわれは肺結核患者について肺結核の機能面よりみた分類を企図し、従来 X 線像のみで肺結核を分類していたのに加えて、肺能力、O. R. T. で機能障害程度を分類し、これらを比較検討した。〔研究方法〕O. R. T. の原理、方法等については既にたびたび報告したので省略する。肺結核の肋膜疾患を除き、肺の実質性病変を有する者 79 名について、X 線像分類は Trudeau Society により、軽度、中等度、高度群に分け、肺能力は海老名氏法により、正常群 -20% まで、軽度群 -40% まで、中等度群 -60% まで、高度群 -61% 以下とした。O. R. T. は正常群 14.1~16.0 Vol %, 軽度群 16.5 Vol % まで、中等度群 17.5 Vol % まで、高度群 17.6 Vol % 以上とした。これらと諸種の肺機能検査成績と比較検討した。〔検査成績〕一回換気量は肺能力および O. R. T. の機能低下に従い減少する傾向を示した。全換気量は X 線像、肺能力、O. R. T. 分類の障害程度に関係がない。最

大換気量の予測値に対する % は X 線像分類では軽度および中等度群は変りなく、高度群で著明に低下す。また肺能力および O. R. T. は機能障害程度とよく相関を示した。深吸気量および呼気予備量は X 線像分類では高度群で低値を示す。肺能力および O. R. T. とは機能障害程度と関係が深い。換気速度指数は X 線像、肺能力、O. R. T. の機能障害程度と関係がない。換気予備率は X 線像、肺能力および O. R. T. とともに高度群のみに低値を示す。呼吸停止時間は X 線像の高度群では低値を示す。肺能力および O. R. T. の機能障害度が高度になるに従い低下する傾向にあるが、この関係は後者でより著明である。O₂ 当量は各分類の機能障害程度と関係がない。呼吸死腔率は全般に増加し、各分類ともに高度群になると、さらに増加する傾向を示した。有効肺胞換気率は各々機能障害の程度に従い低下する傾向にあるが、X 線像と O. R. T. においてその傾向が明らかである。有効肺血流率は O. R. T. の機能障害程度のみに相関関係を示した。心係数は各分類の機能障害程度と関係がない。動脈血 O₂ 飽和度は各分類の高度群のみ低下するが、O. R. T. の機能障害程度との関係が深い。肺胞気 O₂ 分圧は各分類の機能障害程度と明らかな関係は認められないが、O. R. T. では中等度群になると高くなる傾向にあるが、高度群になるとかえって低下する傾向を示した。動脈血 O₂ 分圧および肺胞-動脈 O₂ 分圧較差は、ともに肺能力および O. R. T. の機能障害程度と相関するが、その関係は O. R. T. の方がより著明である。以上を総括すると、X 線像分類では肺機能検査成績とは多くは相関が認められない。次に肺能力の分類では換気面の検査成績とは相関関係があるが、いわゆるガス交換に関する検査成績との相関はあまり著明でない。O. R. T. の機能障害程度による分類では気相、液相両面にわたって相関があった。X 線像分類で高度群になると各肺機能検査成績は気相、液相面も障害は高度になるが、X 線像所見が軽度でも機能障害の強いもの、また X 線像所見が中等度群でも機能障害が軽度の場合もある。この点に関しては既に昨年の本学会総会で発表し、また「呼吸と循環」にも掲載したので省略する。次に O. R. T. 機能障害程度と A-a Gradient との関係を検討すると、O. R. T. の機能障害が高度になるにつれて A-a-G も大きくなるが、O. R. T. 軽度群は正常群より PaO₂ が低下し、中等度群は軽度群より PaO₂ が上昇し、高度群は PaO₂ は中等度群よりかえって低下するが、PaO₂ がより著明に低下して、漸次 A-a-G が大となる傾向を示した。〔結語〕今迄肺結核に関しては岡治道氏、Trudeau Society らの分類があるが、これらは X 線像を主にした形態学的読影によるものであり、病態生理学的見地からみたいわゆる機能面からの分類はあまり研究がなされていないことに着目し、以下のごとき成績を得た。1) X 線像

軽度群でも過去に広い病巣を有していた者については機能面からみるとかなりの障害を示し、また X 線像中等度群は病巣が 4 cm 以下の空洞 1 コであつてもこの群に入るが、機能面からはあまり障害のない場合がある。X 線像高度群では肺機能障害も高度となる。2) 形態学的分類からの X 線像程度と機能的分類からの肺機能障害とは必ずしも相関しない。肺能力と他の肺機能検査成績のうち、気相面とは関係があるが、液相面との関係はあまり認められない。しかし ORT 分類では気相、液相両面にわたつて相関を有することが判つた。3) A-a Gradient の増大していく傾向は、ORT の機能障害程度により異なることが判明した。

89. プレチスモグラフィによる肺嚢胞内ガス量測定とその意義について 中村隆・滝島任・菅野光洋・中村寔 (東北大中村内科)

1. [研究目標] 肺内において気道と交通している肺気量は、従来報告されているガス稀釈法による機残量測定法を用いて算出する。しかし気道狭窄が高度であり換気運動の不十分な肺胞、さらには気道と全く交通せぬ肺内ガス量の測定は、ガス稀釈法によつては不可能である。かくのごとき肺のう胞はとくに慢性肺気腫においてはかなり増加すると考えられ、したがつて換気不全の成因にも関する重要問題である。さらにガス稀釈法によつて求められた残気率も検討を要する。われわれはプレチスモグラフィを試作し、ボイルの法則に基いた物理的方法により機残量を求め、同時に閉鎖回路法によつても機残量を算出し、両者の差から肺胞と交通せぬ肺内ガス量すなわち肺のう胞内ガス量を肺結核患者、気管支喘息患者ならびに慢性肺気腫患者につき測定し、興味ある所見を得たので報告する。2. [実験方法及装置] (1)ガス稀釈法に基く機残量測定法: Izzo & Chiodi 氏変法を用いた閉鎖回路法でクニッピング基礎代謝器を使用し、N₂ 排泄量に対する補正は Wolf & Carlson に従つた。また後述するプレチスモグラフィ法は機残量を坐位にて測定するため、本法も総て坐位にて測定した。(2)プレチスモグラフィによる機残量測定法: プレチスモグラフィは約 500 L の鉄製容器で坐位にて被検者を入れうるに足る容積をもつ。本器は数秒間にてプレチスモグラフィ内外の交通と遮断しうる。プレチスモ内圧は Transducer として Sonborn の capacitar ccs manometer head を使用し、増巾器は試作した。この出力を 2 現象オシロスコープ (日本光電) の X 軸に入れ、1 プレチスモ内 15 cc の容積変化にてブラウン管面 2 cm 変化するごとく調整した。被検者はプレチスモ内にて瞬間的に気流を阻止しうるソレノイド弁を通して換気せしめ、気流阻止時口腔内に現われる圧変化は Inductance manometer head (Schae-vitz) にうけ、同様に試作せる増巾器を通してオシロスコープの Y 軸に入れ、水柱 5 cm の圧変化により

ブラウン管面で 2 cm 動くごとく調整した。かくのごとくすると、機残量 = (大気圧 - 37° 水蒸気圧) $\frac{\Delta V}{\Delta P} \times 3$ ただし $\frac{\Delta V}{\Delta P}$ はブラウン管面に現わされる直線の傾斜で示す一として機残量をただちに測定しうる。まず被検者をプレチスモ内に入れると、プレチスモ内圧は温度上昇によつて陽圧になるが、約 2~5 分間後には安定する。ついでプレチスモ内 15 cc の容積変化でブラウン管面 2 cm 変化するごとく調整する。かくして被検者に Nose clip をつけ気流阻止装置を通して換気せしめ安静呼吸位で気流を止め数回換気努力をせしめる。そのさいブラウン管面に現われる直線が X 軸となす角をペンにて描写する。以上 5~10 分間にて機残量を知りうる。(3)肺のう胞内ガス量はガス稀釈法とプレチスモグラフィ法として求められる。(4)以上の外に一秒量、MBC 等を測定した。3. [成績と考案] (1)健康者においては両測定値にほとんど差を認めず、約 100~200 cc の変化は誤差範囲内と考えられた。(2)肺結核患者においては、空洞を有する場合もほとんど差を認めぬ。空洞の容積よりみて当然であろう。(3)気管支喘息患者には 500 cc 以上の差が認められる場合も観察された。(4)慢性肺気腫患者においては一般にその差著しく、残気率 65%、1 秒率 30% の重症型においては 1.65 L も差のあるものが存在する。かくのごとき患者においては気道との交通せぬ肺内ガス量は 1 L 以上にも及ぶ、ガス稀釈法によつて求められる残気率より推定される肺気腫の程度より重症なるを知つた。また慢性肺気腫患者の肺圧縮率増加、check valve mechanism 出現もかくのごとき気道と交通せぬ肺のう胞の増加によつて促進されると考えられる。4. [結論] (1)われわれはボイルの法則に基き、物理的に機残量を測定するべくプレチスモグラフィを試作した。(2)本法とガス稀釈法に基く機残量との差より、気道と交通せぬ肺内ガス量を測定した。(3)とくに慢性肺気腫患者においては 1.6 l 以上の差を認める患者がある。かかる点ガス稀釈法による残気率は検討を要す。

90. 一酸化炭素による肺胞内ガス拡散に関する研究 (第 1 報) Single Breath Method (Forster) による健康者および肺疾患患者の一酸化炭素拡散能力 (Dco) の測定と測定に及ぼす種々の因子について 海老名敏明・金上晴夫・桂敏樹・青沼賢治・白石晃一郎 (東北大抗研)

肺胞毛細管膜におけるガス拡散能力の測定は肺胞毛細管膜ブロック症候群の診断上きわめて重要であるばかりでなく、肺疾患患者の肺機能、とくに Hyperventilation および Anoxemia の原因を調べるうえにもきわめて大切である。現在わが国においてはこの測定法として酸素拡散能力 (D O₂) の測定を行つているが、測定法ならびに計算法がきわめて繁雑で長時間を要し再現性に乏しいので、欧米ではほとんど行われていない。一酸化炭素を

用いて拡散能力の測定を行つたのは 1914 年 Krogh で Single Breath Method による D_{CO} の測定を発表したが、当時は物理学的に CO の測定ができなかつたので 1954 年 Forster が赤外線 CO 分析器を用い Krogh の方法を改善した測定法を発表するまでは全く顧みられなかつた。われわれは本法を追試し測定に及ぼす種々の因子、種々の肺疾患における D_{CO} 、運動時における D_{CO} 等を検討し、また著明な CO 拡散能力の障害を示した Graphite Fibrosis の 1 例を経験したので併わせて報告する。A) 実験方法；Forster の方法に従い 0.3 % CO 、10 % He 、20 % O_2 、70 % N_2 の混合ガスを用い、Balloon Box System と Collins 型 Respirometer を組合せた D_{CO} 測定装置を作り、測定にあつて患者を坐らせてまず室内空気を呼吸させておき、強制呼出の後ただちに前記混合ガスを深く吸わせ呼吸を 10 秒間停止せしめた後急速に呼出せしめて肺胞気を小麻酔パック内に採取した。吸気量は Respirometer に記録せしめ予め測定した残気量とから全肺胞気量を算出、採取した肺胞気中の CO を赤外線 CO 分析装置 (Liston-Becker 製) で、 He を Katharometer および Helium Indicator (Cambridge 製) で分析し次式より D_{CO} を算出した。

$$D_{CO} = \frac{\text{肺胞容量} \times 60}{\text{呼吸停止時間} \times (B - 47)} \ln \left(\frac{\text{肺胞内一酸化炭素濃度}}{\text{呼気中の一酸化炭素濃度}} \right)$$

B) 成績：呼吸停止時間と D_{CO} との関係については理論的には停止時間の長短にかかわらず D_{CO} は一定であるべきであるが、 D_{CO} は停止時間を 5 秒より 60 秒に延長するにつれて 70.4 $cc/min/mmHg$ より 21.9 に指数函数的に減少する。また 10 秒を中心に 9 秒、11 秒の呼吸停止では約 2.5 % の増減をみ Forster らの成績と一致する。また肺活量を増減せしめて 90 % 以上の Inspiration を行わせた場合と 70 % 以下の Inspiration を行わせた場合の D_{CO} を 20 例について比較すると健康者も患者もそれぞれ 35.5→26.3 $cc/min/mmHg$ 24.5→18.8 $cc/min/mmHg$ といずれも減少を示した。ゆえに D_{CO} 測定にあつては Maximum Inspiration を行わしめるよう注意しなくてはいけない。また運動の D_{CO} に及ぼす影響を 7 例の健康人ならびに患者について調べた。すなわち 7 %、3.0 $m.p.h.$ の条件で運動負荷を行い 4 分後に 7 秒～10 秒の呼吸停止を行わしめたところ D_{CO} はそれぞれ 53.2、49.7、47.9、47.3 $cc/min/mmHg$ と減少し 8～10 秒では差が著明でなくことに拡散障害のある者ではほとんど差を認めなかつたので患者の負荷を軽くするために呼吸停止時間を 8 秒にして運動時の D_{CO} を測定することが妥当と思われる。運動停止後は 3 分で健康人、患者いずれも安静時の D_{CO} 値に復する。測定法としてもつとも重要な要素はその再

現性にあるが、5 例について 5 分間隔で 3～6 回の連続測定を行つたところ、その最低値と最高値の差は 1 例 (8 cc) を除きいずれも 3 cc 以内できわめて高い再現性を示した。2 分間隔の連続測定でも同様な成績を示した。次に健康者 7 名、治癒肺結核 4 名、治癒粟粒結核 3 名、肺胞毛細管膜ブロック症候群 3 名、心臓疾患 2 名、慢性肺気腫 1 名、ザルコイドーシス 2 名について D_{CO} の測定を行い平均値はそれぞれ 35.5、30.0、29.0、16.7、19.1、22.4、23.0 $cc/min/mmHg$ を得た。すなわち肺結核、粟粒結核の治癒した状態では換気機能は正常に復しても拡散機能の障害がある程度持続し、Graphite Fibrosis、活動性粟粒結核、肺線維症の 3 例はいずれも D_{CO} の著明な減少を示し換気機能の障害はきわめて軽度で肺胞毛細管膜ブロック症候群と診断された。心臓疾患も D_{CO} の減少著明で、うち 1 例は Pulmonary Congestion が著明で D_{CO} の減少はそのためと思われる。慢性肺気腫、ザルコイドーシスも中等度減少を示した。以上のうち D_{CO} の著明な減少を示した Graphite Fibrosis の症例はきわめて興味ある例で 15 年間ある金属工場で黒鉛粉末を 1 日 1 kg 使用する仕事に従事し約 1 年前より呼吸困難を訴えレ線写真により発見された例であるが換気機能はほとんど正常で拡散障害のみ著明に現われ、 D_{CO} 測定の重要性を示すものである。C) 結論；健康人 7 例、肺疾患患者 16 例、計 23 例について Single Breath Method による D_{CO} の測定を行い、また呼吸停止時間、肺活量、運動負荷等の D_{CO} に及ぼす影響を検討し安静時においては正確に 10 秒間呼吸停止を行い最大肺活量を行わしめるようにすることが測定上大切である。また運動時 (3.0 $m.p.h.$ 7 %) では 8 秒の呼吸停止が拡散障害のある者でも行いうる条件と思われる。本法は再現性高く、測定法が容易なので拡散機能の臨床的測定法としてもつとも優れた方法である。著明な拡散障害を示した Graphite Fibrosis の 1 例を報告した。

〔質問〕 佐治玄 (阪医大原内科)

Miliary Tbc. の治癒した場合の 3 例で D_{CO} が 30 (3 例平均) とあつたが、治癒した Miliary Tbc. の他の血行動態で正常または治癒後肺結核群のそれと異なつた異常所見はなかつたであろうか？ 昨年の本学会総会に、今回また森が発表し、呼吸と循環 Vol.6 No.1 にも発表したが、Miliary Tbc. の X 線上では治癒したと思われる場合でも機能面からは種々の障害が残っている。また本年内科学会総会シンポジウムでも千石荘城氏らが最大抗酸能力についてそのようなことを述べられているので尋ねる。

〔回答〕 金上晴夫

治癒した肺結核症および治癒粟粒結核の症例では 1 例 (粟粒結核) を除いて他の肺機能検査 (換気機能および

肺内ガス分布、残気量)成績が全例正常にかえり、CO拡散能力(Dco)も正常値を示した。しかしこれは安静時におけるDcoであり、また症例が少ないので、これらの成績をただちに治癒した肺結核の肺機能像と考えることはできない。個々の症例によつてそれぞれ異なつた肺機能像を呈するものであろう。

〔質問〕 笹本浩(慶大内科)

DcoとDO₂との関連を実際に調べたか。

〔回答〕 金上晴夫

われわれはDO₂とDcoとの比較を行つていない。

91. 重症肺結核症の心肺機能 松原弘昌・鈴木文雄 (名大青山内科) 沼田正樹・加藤邦夫・渡辺清・佐原嘉祥・横山純夫・中野弘雄(国療梅森光風園)

われわれは昭和28年より肺結核症の心肺動態を検討してきたが、化学療法、外科療法の進歩により臨床上ならびに剖検上肺性心の出現が漸次高率になるのを認めている。剖検上右心壁厚5mmを越えるものを一応右心肥大として取扱えば、肺結核屍の右心肥大の出現率は昭和30年以前は剖検数99例中4例(4%)で、昭和30年以降では剖検数46例中12例(26%)であつた。胸部X線有病巣が全肺野の1/2を越えるもの、あるいは肺気腫高度な重症肺結核患者24例について静脈カテーテル法を用い心肺動態を検索し臨床上肺性心の出現状態を検討した。重症肺結核症の心肺動態の主なる計測値についてみると、肺動脈圧20mmHg以上は9例で、うち30mmHg以上は2例である。心搏出量5.1l以上を示すものは13例であつた。MBCは40%以下に減少したものは14例であるが、残気率は増大した例多く60%以上の増大は8例に認めた。動脈血酸素飽和度は90%以下は4例であるが、94%以下は17例で全症例の半数以上を占める。肺動脈圧と動脈血O₂飽和度との関係を示せば動脈血O₂飽和度94%以下ではlow-outputの症例多く、動脈血O₂飽和度94%以下で肺動脈圧20mmHg以上の6例は大部分がlow-outputであり、肺動脈圧高くhigh-outputを認めた1例は気管支肺炎を伴つていた。全肺血管抵抗と動脈血O₂飽和度との関係は飽和度の低下に伴い抵抗増大の傾向を示し、全肺血管抵抗500dynesを越えた5例はいずれも肺動脈圧上昇を認め、これらの例は臨床上肺性心と考えられ21%に相当する。全肺血管抵抗400dynes以下では飽和度と全肺血管抵抗との間には一定の関係はない。肺内ガス混合と全肺血管抵抗との関係は、ガス混合の悪化に伴い抵抗増大の傾向を示し、全肺血管抵抗の増大した例では時間肺活量1秒値の減少をみたものが多かつた。有効肺胞換気率と有効肺胞血流量率との関係は換気率の減少に伴い血流量率も減少する傾向を示し、換気率45%以下で、かつ血流量率94%以下に減少した例は全肺血管抵抗400dynes以上の症例が多いことを認め

た。下肢屈伸運動を1分間約50回の割合で2分間の運動負荷では正常例では負荷により動脈血酸素飽和度は上昇をきたすが、重症肺結核患者では低下の傾向を認め飽和度が安静時90%以上でも運動負荷により動脈血O₂飽和度は低下し、安静時88%の1例は運動負荷により82%迄減少を認めたが、多くは2~3'で負荷前に回復し、その後はむしろ負荷前より飽和度が上昇する傾向を認めた。重症肺結核患者225例の心電図を病巣別に考察した。右心肥大像としてはR/S V₁>1.5, Axis deviation>110°とし、右心負荷像としては、右軸変位でT_{III}・m逆転, T_{V1-3}逆転, R_{aVR}≥0.5 m.volt, R/S V₅≤1.0のものとし、右心肥大像と右心負荷像とを分けて取扱つた。右心肥大像は病巣範囲と著明な関係はないが、右心負荷像は病巣範囲高度で肺気腫著明な例ほど高率に認められた。P棘尖鋭中, P_{II}>0.25 m.voltの例は病巣の範囲とよく平行するが、P_{V1}>0.25 m.volt, P_{aVF}≥0.2 m.voltはP_{II}ほど著明な平行を示さない。静脈カテーテル法を施行しえた例では肺動脈圧と全肺血管抵抗との間にもこれらの関係がみとめられた。不完全右脚ブロック中rsR'はrsr'に比し病巣の範囲とほぼ平行する所見を認めた。静脈カテーテル法を施行しえた重症肺結核24例では肺動脈圧の上昇高度な例は少ないが、肺動脈圧上昇した例にはhigh-outputを示した例と、low-outputを示した例がありいずれも酸素飽和度の低下を認めた。肺結核症では病巣部の肺胞構造の消失により肺胞機能の消失とともに血管床も崩壊するものと考えられるが、肺結核症にみられる右心負荷はoutputの面からみれば2群に別けられ、代償性肺気腫が広汎な例ではhigh-outputによる肺高血圧症をみるに反し、病巣広汎な例では肺血管床の減少により血管抵抗は増大しlow-outputの傾向を示し、肺動脈圧の上昇は高度ではないが全肺血管抵抗は増大するものと考えられる。

92. 肺性心の発生機序に関する研究(第1報) 実験的荒蕪肺の心肺機能 宮本忍・陸川容亮・大畑正昭・高橋司・倉内昭二・浜沼祐・蟹田一夫・瀬在幸安・舟本与昭・室塚幸夫(日大第二外科)

(1)研究目標:重症肺結核の外科療法にあつてもつとも考慮を払わねばならないのはその心肺機能である。なぜなら、治療の目的で加えられる外科的侵襲は多かれ少なかれ肺機能を障害する結果右心負荷をきたし、やがて右心不全を招くおそれがあるからである。かような重症肺結核に外科療法を行うことによつて発生しうる肺性心を予防するためには、その発生機序を明らかにすることが必要であると考え、本研究を行つた。(2)研究方法:開胸術を行い犬の左肺に軟パラフィン50~80ccを注入し、荒蕪肺を実験的に作成し、その前後における心肺機能の推移を次の諸検査により調べた。気管支肺容量検査、心

カテーテル法、血液ガス分析、pH、肺循環時間、心電図、肺血管造影法、気管支造影法等、これらの諸検査はパラフィンの左肺注入後 2~3 週目および 3 カ月の各時期に行つてその成績を比較検討した。(3)研究結果：犬の左肺にパラフィン注入後 2~3 週目になると O₂ 消費量は術前にくらべて安静時に増加するが、3 カ月目には減少しほぼ術前値に戻る。この傾向は運動を負荷しても同じように認めらる。分時換気量は術後 2~3 週目では安静時においても著しく増加しており、この状態で運動を負荷しても大差がみられず、3 カ月目になつてもこれと同様な状態を続ける。3 カ月目に運動を負荷すると著しく分時換気量が増加するにもかかわらず、O₂ 消費量には大した増加をみないのはこの時期になると肺実質の破壊が進行し左肺の血管床が減少するためと思われる。このことは左右別に肺機能を検査すると明らかになる。すなわち、術後安静時における左肺の O₂ 消費量は分時換気量にほぼ平行して減少し、この傾向は 2~3 週目では運動を負荷しても影響はないが、3 カ月目になると運動負荷後分時換気量の増加はもつぱら右肺によつて負担され、右肺の換気効率は安静時にくらべて不良となり、安静時と全く逆の関係となる。これは術後 2~3 週目では左肺における換気と血流のバランスがよく保たれているのに、3 カ月目になるとそのバランスが破れ、安静時でも左肺の換気効率が不良となつているから、運動負荷時には換気量増加の負担がすべて右肺に加わるためと思われる。血液ガス所見ではパラフィン注入後 2~3 週目では動脈血 O₂ 飽和度、O₂ 含量、O₂ 分圧は術前より低下し、Hypoxemia がみられるのにたいし、O₂ 含量、CO₂ 分圧は正常値に近く Hypocapnia はみられず pH も正常である。心カテーテル検査では肺毛細管圧、肺動脈圧、右室圧、右房圧、上大静脈圧、肺小動脈抵抗、全肺血管抵抗のすべてが術前値ないしこれよりも低下しているが、心拍出量には増加が認められる。これは肺血管床の拡大と肺血流量の増加を示し、Hypoxemia に対する代償作用と思われる。したがつて生体は、左肺の実質障害によつて O₂ 摂取の不足を右肺の換気と血流の量的増加によつて代償しようとするわけであるが、この目的は健康犬でも術後 2~3 週間では果されず、3 カ月以上を要するようである。左肺全切除に関する実験的研究からもこれと同様の研究成績が得られている。(4)結論：肺実質障害の場合、肺高血圧症が発生するかどうかはその程度と範囲に関係することはもちろんであるが、問題の鍵を握るものは肺血管床であろうと思う。肺血管床に十分な予備能力があるかぎり換気面の減少のみでは肺高血圧症をきたすことはなく、少なくとも全肺の 2/3 が残つてさえいれば過剰換気と肺血流量の増加によつて生命が維持される。以上の実験的荒蕪肺に関する研究によつて、肺実質の障害にたいし生体は換気

と血流の量的増加によつて代償しようとするが Hypercapnia はおきなくてもある程度の Hypoxemia は避けられず、その結果心電図に肺性 P や ST、T の低下で示されるような右心負荷症状を招くという事実は、慢性肺性心の発生機序を明らかにする一つの手がかりをわれわれに与えている。また、肺実質障害の程度はその側の O₂ 消費量の減少程度によく一致し、この関係が運動負荷時とくに明瞭であるということも、臨床的に有意義な所見であると思う。

〔追加・質問〕 長野準 (九大結研)

肺性心についてわれわれもこの研究をしているが、臨床上の肺性心の定義と、剖検上の定義に喰い違いがあると考える。この点演者は心の動物剖検所見はいかに？ また笹本氏にこの定義についての意見を伺いたい。

〔回答〕 大畑正昭

剖検時の心筋の左右厚さは目下検討中である。

93. 心電図および肺機能よりみた肺結核症における右心室負荷について 権藤祐一・永井喬・竹下博・小野一夫・矢野雅之 (国病筑紫内科)

肺結核 530 例、対照者およびその他の疾患 338 例について、われわれの考案した心電図の右心室肥大判定基準 (日本医事新報 No. 1763) により、3 点以上を右心室肥大として検討すると、肺結核では明らかに右心室肥大の出現頻度が大きく約 10% である。また肺結核の重症度、レ線所見およびその他の臨床所見からもかなりの程度に右心室肥大が予知される。剖検例の心臓所見とも併せて考えると、V₅ の R/S 比が 3 より小である症例は右心室肥大例として注意を要するようである。上記の報告では肺結核 133 例に対しクニッピング式スピロメーターを使用して肺機能を検討したが、肺活量 60% 以下、最大換気量 65% 以下の症例とくに右心室肥大が多いとはいえないが、残気率 55%、換気予備率 70% に一線を画してみると、このレベル以上の症例には 3 点以上はないが、以下の症例では約 40% 出現している。すなわちこの成績からはこの線を右心室肥大の危険界と考えるようである。今回は福田式無水肺機能測定機を使用したか、肺結核症 77 例 (重症 35 中等症 26 軽症 16) 中、心電図 3 点以上は 7 例 (成形 1 例、肋膜癒着 2 例、胸廓異常 1 例、肝臓 2 例) で 9.1% である。被検者の臨床所見についてみると、重症 35 例中の 17.1% に 3 点以上が出現し、3 点以上を示すもの 7 例中 6 例までが重症に属し、その 7 例中 5 例に肝臓、肋膜癒着がある。肺機能と心電図：①肺活量と最大換気量；福田式による測定値は数値的にクニッピング式より多少良好な成績となるので肺活量、最大換気量ともに 65% に一線を画してみると、心電図上 3 点を示すものはそのレベル以下の領域に多くみられ、この領域内の 25 例中 5 例 20% にあたり、3 点

以上の7例中5例までがこの領域に属している。②最大換気量と残気率；残気率40%以上，最大換気量65%以下の範囲の28例中，3点以上は5例で17.8%であり，この領域以外に2例が認められる。③換気予備率と残気率；肺機能を論じる場合しばしば，最大換気量の実測値，あるいは予測値に対する%が用いられるが，これらの値は被検者の協力その他の条件で大きく左右され，また報告者によつて相当の幅があり，標準を定めにくいので，われわれは最大換気量の代りに換気予備率を指標としてみたが，換気予備率90%以上の正常範囲には3点以上は認められない。さてこの両者を組合せてみると，換気予備率80%以下，残気率40%以上の領域には28例中3点以上が5例17.2%となり，3点以上の7例中5例までがこの領域に認められる。しかし両者ともに機能低下すると，右心室肥大の出現頻度は著しく高率となる。④時間肺活量；横山氏の測定法にならない1秒値を測定したが，3点以上は70%以下にすべて含まれている。⑤気速係数；この理論的正常値は1.0であるが，最大換気量に問題のあることから，少し幅をもたせ0.8~1.2を正常範囲とすると，

0.8以下，すなわち気道障害の側に3点以上7例中5例が出現し，残りの2例は正常範囲にあつた。以上時間肺活量および気速係数ともに，気道障害の例に右心室肥大が現われていることは，注目されることと思われる。⑥O₂当量；N₂指数および血流ガス分析(24例)等については現在のところ，特別の関係を見出すことができなかつた。総括：われわれは肺機能の諸元を組合せて，心電図上3点を示すもの(右心室肥大)との関係を検討してみた。クニッピング式を使用した前回までの成績では，右心室肥大例はすべて，換気予備率70%以下，残気率55%以上の領域に出現し，この領域の症例の40%が右心室肥大例となつた。今回の福田式を用いた成績では，肺活量と最大換気量の組合せで，ともに65%以下の領域，最大換気量と残気率の組合せでは，それぞれ65%以下40%以上の領域，換気予備率と残気率の組合せでは，それぞれ80%以下40%以上の領域，いずれもおおよそ20%弱の割合に右心室肥大の出現を認め，前回報告のように特徴的な危険線は認められなかつた。

外科療法

94. 肺切時同時胸成術の可能性について 川上厚志 ・谷向茂作・中原健三・橋本博・村田弘行・沢井利光 ・岡清昭・寺尾雅雄・中原淳斎・森川清実・北脇修・ 木全達男(阪大小沢外科)

1) 研究目標：肺切除術施行後に胸廓成形術を追加すべき症例に遭遇した場合追加胸成術として行うか，あるいは肺切時に同時胸成術として行うかその利害得失について検討した。2) 研究方法：被検症例は，昭和32年以降の同時胸成34例，肺切48例，追加胸成30例である。われわれが同時胸成術の適応としているのは，①肺切除量が大きいもの，すなわち切除量が2葉以上にわたり，再膨脹により過膨脹の弊害の考えられるもの11例。②残存肺の膨脹不十分を思わせるもの，たとえば残存肺の癒着が甚しく剝離不能のものあるいは残存肺線維化が著しく膨脹不十分のもの等で，この群に属するものは閉胸前+20cm水柱圧で加圧し，手拳大以上の死腔の存するときは同時胸成術の適応とした12例。③残存肺に結節性小病巣の撒布するもので再膨脹により再燃の怖れあるもの10例。④術中空洞損傷などの化膿必発と思われるもの1例で，以上のような症例中健側肺の肺活量1,000cc

以上の者に限つて同時胸成術を施行し，その術後経過，肺機能の回復状況につき肺切群，追加胸成群のそれと比較した。3) 研究結果：肺切除量は区域の数で表わすと同時胸成群は3~6区域平均4.3区域であり，追加胸成群2~5区域平均3.5区域で同時胸成群の方が大体1区域多く切除されている。切除肋骨数は両者ともに4本であつた。術中出血量は同時胸成群1,250cc，肺切群1,000ccであり，術後排液量も前者1,430cc後者1,080ccとともに同時胸成群が肺切群に比しそれぞれ平均250ccおよび350cc多い。体温，脈搏数，呼吸数および赤沈値の平常値に復するに要する日数，下熱に要する日数は同時胸成群6.7日，肺切群6.2日，追加胸成群6.5日。脈搏数の回復日数はそれぞれ7.4日，7.1日，7.2日。呼吸数のそれは5.2日，4.8日，4.3日。赤沈値ではそれぞれ5.0週，4.9週，5.1週と3群の間に著しい差異を認めない。また術後1ヵ月の体重減少はそれぞれ2.7kg，3.8kg，1.6kgで3群の中間に位する。術後オキシメーターレートの推移は，同時胸成群の低下が最大であり，第1病日には89%まで下降し，第5病日にいたつて他の2群と同様ほぼ術前値に回復す

る。しかしこのオキシメーターレートの下降は鼻孔ゾンデによる酸素吸入により3群とも全経過を通じて著しく95~99%に保つことができた。術後肺機能の回復状況について術後2カ月の肺活量およびMBCを術前値と比較すると、肺活量では同時胸成群と追加胸成群がそれぞれ術前比62.7%, 64.0%と大差ないが肺切単独群は67.5%とやや勝れ、MBCではやはり前2者は62.9%, 64.5%と大差なく肺切群は83.6%と勝れている。肺葉肺活量の分画の推移を検すると、術後における健側肺活量の減少率は-20%前後で著明な差はないが、患側肺活量の減少率では、左上葉手術例は肺切群-48.6%, 追加胸成群-59.6%, 同時胸成群-78.4%であり、右上葉手術例でもそれぞれ-50.3%, -53.4%, -72.5%とその減少率は肺切群に比し追加胸成群やや多く、同時胸成群はかなり増大していることを知った。4) 総括: 肺切除と同時に胸成術を施行することは従来侵襲が過大になるとして少数の人々によつて施行されているのみで、一般には回避されていたが、その侵襲程度は、術中出血量において肺切除例に比し約250cc多く、術後排液量は約350cc多い。また術後第4病日までのオキシメーターレートの低下度が大きく第1病日には動脈血酸素飽和度89%となるが、これらのことは適当な輸血および、鼻孔ゾンデによる十分な酸素補給(1分間400~500cc)により容易にコントロール可能であり、術後体温、脈搏数、呼吸数等の回復状態では肺切単独群、追加胸成群と同様な経過をとらしめることが可能である。ただ左右別肺活量の推移においてみられた通り、肺切と同時になんら再膨脹を計ることなくただちに虚脱を加えるために、患側の肺活量は術後2カ月目ではなお70%以上の減少を示すのであり、この点より健側の肺機能が大切なのであつて健側肺活量も術後約20%減少する事実よりして、われわれは健側肺活量が1,000cc以上あることを必要条件としている。以上われわれはBjörkのごとく原則として肺切除全症例に胸成術を同時に加えるのではなく、残存肺の再膨脹不能または不可のものうち、健側肺機能の十分保持されているものに対して同時に胸成術を施行し、肺切除の場合と同様な臨床経過をとらしめることが可能であり、2次的に追加胸成術を施行するまでの期間を節約し、患者に加える手術侵襲を1度ですますことのできることを知った。

〔追加・質問〕 和田寿郎(札幌大胸部外科)

①術者の経験と適正な適応のもとに肺切除術と同時に補正胸成術を行うことは私も賛意を表したい。われわれも同様の方針をとつている。②ただかかる同時補正胸成術の率を私の発表した(昨年の日胸外学会、今年「外科」4月号)いわゆる肺ロテーション法を用いることによつて減少せしめうることは既にわれわれの報告しているところである。演者は肺ロテを用いてみたか? 然らざれば

ぜひ追試を願いたい。

〔回答〕 川上厚志

報告はうかがつて承知しているが、われわれのところではまだ行っていない。

95. 注気吸引法に関する研究(特に胸腔内圧と心肺動態について) 岡田浪速・駒井則彦・上山英明・竹中孝造・宮本恵夫・嶋孝・笠野勇・松尾準三・月山和男・奥沢績・木許隆(和歌山医大第一外科)

研究目標: 肺切除後の胸腔内貯留液排除のため、われわれは注気の必要性を痛感し、注気吸引法(岡田・駒井)を創案、昨年の胸部外科学会に発表したが、今回は本法施行時の心肺動態を解明するとともに、術後合併症防止のための至適胸腔内圧を決定せんとした。研究方法:

1) 基礎的研究—成犬を用い右上葉切除後、胸腔内に挿入せるVinyl tubeを気胸器に接続し、これを通じて注気または排気を行うとともに、胸腔内圧の変動をキモグラフィオンに描記す。同時に心カテ、Electromanometer, ECG, Van Slyke 検圧装置、動物用Spirometer等を用いて胸腔内圧の変動が、心肺機能に及ぼす影響を広範にわたつて検索した。2) 臨床的研究—結核肺切除後、調圧管圧、注気管口径、吸引容量等を種々に変化せしめて注気吸引を行い、胸腔内圧、排液状況、空気流れ、換気状態等につき検討した。研究結果: 1) 基礎的研究—肺動脈圧; 開胸および肺切除により上昇、閉胸、排気により下降す。胸腔内陰圧度を増強せしめるに従い肺動脈圧は下降し、胸腔内平均圧 $-6\sim-7\text{ cmH}_2\text{O}$ で術前値に復するが、 $-10\text{ cmH}_2\text{O}$ を越えれば恒定状態になる。右心室圧; 胸腔内平均圧 $-7\text{ cmH}_2\text{O}$ で最高値をとり、さらに陰圧度を強めると軽度の低下を示す。右房圧および大静脈圧; 胸腔内圧とほぼ一致した変動を示す。股動脈圧; 胸腔内圧を平圧に近く保持すれば、一過性に上昇するが、胸腔内陰圧の増強とともに軽度下降し、胸腔内平均圧が $-10\text{ cmH}_2\text{O}$ を越えると再び上昇する。ECG; 胸腔内陰圧の増強とともに、第I誘導においてHigh Voltage, Qの低下, Rの上昇が起り、第II誘導ではPおよびTの増高が認められ、第III誘導も第II誘導とほぼ同傾向を示す。血中ガス含有量; 胸腔内陰圧の増強とともに動脈血 O_2 含有量は増加し、 CO_2 含有量は減少する。換気状態; 胸腔内陰圧が弱いと呼吸数は少なく努力性吸気運動が出現する。胸腔内陰圧の増強とともに、呼吸状態は良好になり、呼吸数、1回換気量、分時換気量等は増加するが、 $-10\text{ cmH}_2\text{O}$ を越えると呼吸数は減少し、1回換気量は増大するが、分時換気量は変化せず、陰圧度の増強により O_2 消費量は増加する。2) 臨床的研究—胸腔内圧; 注気吸引時の吸気時胸腔内圧は調圧管圧より $-2\sim-3\text{ cmH}_2\text{O}$ 強く、呼気時胸腔内圧は吸引器の吸引容量、注気管口径、呼吸運動の大小に関係し、吸引容量の

大、口径の小、呼吸運動の小は陰圧度を増強する。排液状況；注気吸引用調圧管よりの空気注入が認められる間は始終排液は良好であり、胸腔内陰圧度を強めると後出血が増加し、排液は長時間持続す。調圧管圧 $-10 \text{ cmH}_2\text{O}$ では術後 4~5 時間以内に急激に排液は減少し、48~60 時間でほぼ排液は停止する。空気洩れ；調圧管圧の増強とともに残存肺再膨脹度は良好となるが、空気洩れ閉鎖時期は延長の傾向を示す。調圧管圧が $-15 \text{ cmH}_2\text{O}$ より強くなれば肺瘻、気管支瘻、縦隔洞変位等の発生率が増加する。換気機能；調圧管圧を $-6 \text{ cmH}_2\text{O}$ より平圧に近づけると、呼吸数は軽度増加し、1 回換気量は減少、 O_2 消費量も減少す。 $-8 \sim -14 \text{ cmH}_2\text{O}$ では換気量、呼吸数ともに著変なく、ただ O_2 消費量のみが軽度増加する。さらに調圧管圧を $-14 \text{ cmH}_2\text{O}$ より強めると 1 回換気量は減少し、また胸腔内牽引痛を訴え、呼吸は不規則となる。総括および結論：従来の低圧持続吸引法では、肺切除後の胸腔内貯留液を完全に排除することは困難であり、かつ空気洩れを助長する危険性を有するため、われわれは注気吸引法を提唱する。1. 心機能は、胸腔内平均圧 $-6 \sim -7 \text{ cmH}_2\text{O}$ においてもつとも良好である。2. 換気機能は、胸腔内平均圧 $-4 \sim -10 \text{ cmH}_2\text{O}$ においては大略一定した良結果を示す。3. 注気吸引法では、調圧管圧を $-15 \text{ cmH}_2\text{O}$ より強めると、肺瘻、縦隔洞の変位等が起り、換気機能よりみれば、調圧管圧 $-8 \sim -14 \text{ cmH}_2\text{O}$ がもつとも良好な結果を得る。4. 後出血、空気洩れよりみれば、調圧管圧は弱い方がよい。5. 調圧管の注気管口径については、呼吸性胸腔内圧の変動の大なる場合は口径の小なる管 (0.5 cm) が適し、変動の小なる場合は口径の大なる管 (0.7 cm) が適当である。6. 吸引器については吸引圧 $-30 \text{ cmH}_2\text{O}$ 、吸引容量 300 cc/min が良好である。7. 吸引の良否は、排液管挿入部位のいかに関係する。すなわち残存肺再膨脹により閉鎖されないように注意すべきである。8. 相当量の空気洩れを予想せる症例においては、吸引初期には調圧管圧を $-8 \text{ cmH}_2\text{O}$ 前後に保持し、後出血、空気洩れの減少に応じ、術後 6~10 時間頃より陰圧度を強め $-10 \sim -15 \text{ cmH}_2\text{O}$ とすべきである。

96. 肺切除後の残存肺の態度 上田直紀・佐保三郎・木村茂樹 (国療旭川)

(1)研究目標：昭和 30 年 1 月以降 2 年間に行つた肺葉切除および肺区域切除 300 例を対照として、肺切除後の残存肺の態度を多区域切除 (1 葉以上または 4 区域以上) 41 例、肺葉切除 121 例、肺区域切除 (1 葉中の 1~3 区域) 138 例の各群について観察した。(2)研究方法：全例、術前術後において気管支造影、平面および断層撮影を行い、それぞれトレスしてその変位を確かめ併せて再膨脹不全を招来する一因として考えられる手

術時における癒着の程度、術後吸引量、および滲出液貯留との関係についても検討を加えた。なお、当所においては全例肋骨無切除のもとに肺切除を行い、原則として補足成形術を行っていない。(3)研究結果：再膨脹良好なる例は葉切および区切に多く、葉切では 76.3%，区切では 92% に及び、多区域切除は 62% でもつとも少ない。肺葉切除および肺区域切除では残存肺の再膨脹が良好なる場合はその切除腔は X 線的に全く認められなくなり残存肺により満たされる。しかし全区域により均等に招来されるものではなく、とくに 2~3 の隣接区域のみに膨脹が著明である。すなわち肺葉切除および肺区域切除 261 例についてみると、主に隣接気管支の変位せるもの 82%，主に全般的に気管支が変位せるもの 11%，気管支の変位なきもの 7% である。これらから切除気管支に対してその隣接区域気管支が代償的地位を占める傾向が認められる。なお、左上葉切除の場合は前胸上部に遺残腔を認めることがある。たとえば右上葉切除では S^4 , S^5 , S^6 が主に膨脹し、左上葉切除の場合には S^6 が著明に膨脹する。右下葉切除の場合には S^4 , S^5 が後側方に移動することがあるが、概して下葉切除の場合には横隔膜の上昇がみられる。なお、過膨脹と考えられる症例もとくに若年者に少数みとめられ、過膨脹が誘因と考えられる術後チューブの 2 例を経験した。膨脹不全は多区域切除においてもつとも多く、約 38% にみとめられ、ついで葉切に約 18%，区切においては約 8% にみられた。また、これらには術時高度の肋膜癒着を呈したものが多く、術中出血量、術後吸引量および滲出液貯留の多量なものに多く認められた。また、膨脹不全例中気管支瘻は約 22% にみとめた。(4)結論：以上のように肺切除術後における残存肺の再膨脹は 2, 3 の特定区域に著明であるから、もしそれらの区域になんらかの病巣が残されている場合にはその著明な変位再膨脹により術後チューブをおこす可能性が大であるので補足成形術あるいは気腹等の適切な対策を要するものとする。また、膨脹不全例においては気管支瘻、膿胸等の併発を未然に防ぐ意味から、できる限り早期の気管支造影はかかる合併症の診断に十分なる価値を有すると思われる。

97. 肺区域、肺葉切除術後における死腔の形態と臨床的意義 豊原弘 (国療福寿園)

I. 国療福寿園で行つた肺結核症に対する肺葉ないし肺区域切除術 320 例について、術後の背腹位および側位の X 線像を主とし、術前後の気管支造影所見やその他の X 線像および他の臨床所見に基いて、術後の死腔形態を検討し、それぞれの成立機転、経過および臨床的意義を究め、治療効果の完備化に資せんとした。II. 死腔をその位置、形および大きさから次のように分類した。1 型：肺尖部の死腔で、眉状のそれを 1A。内前方が肺門

部に及ぶものを 1 B。肺尖全域を占めるものを 1 C。2 型：肺尖部から前胸部に渉る死腔で、前方腔が肺門附近に止まるものを 2 A。横隔膜に達するものを 2 B。残存肺が背部に著しく虚脱したための巨大死腔を 2 C。3 型：肺尖部・前胸部および広く側胸部に渉る死腔で、薄いものを 3 A。広いものを 3 B。残存肺が縦隔側に著しく虚脱したための巨大死腔を 3 C。4 型：残存肺の全周を包む死腔で、薄いものを 4 A。広いものを 4 B。残存肺が肺門部に著しく虚脱したための巨大死腔を 4 C。5 型：胸腔のほぼ上半部を占める死腔で、残存肺が膨脹傾向を示すものを 5 A。虚脱傾向を示すものを 5 B。6 型は前方腔、7 型は後方腔で、ともに狭いものを A。広いものを B。8 型：背腹位撮影像の肺門部またはその附近に限局孤立した死腔で、背部のものを 8 A。しからざるものを 8 B。9 型：横隔膜面の死腔で、前角部のものを 9 A。後角部のものを 9 B。全面に渉るものを 9 C。10 型：縦隔側に限局した死腔で、上部のものを 10 A。下部のものを 10 B。上下に及ぶものを 10 C とした。III. 合併症のない場合、ドレイン抜去直後にもつとも普通にみられるのは 3 A 型と 4 A 型である。1 型や 2 A 型ははじめからこの型を示す例もあるが、他の型の死腔の消失過程または最終形態としてみられることが多く、9 型と 10 型は、残存肺が代償的に変位するために生ずることがほとんどで、他の死腔に伴って現われることが多い。上葉の 1~2 区域相当の切除では、初め 3 A 型に 9 型または 10 型を伴い、1~3 週後 1 A + 9 A および 10 A (右) または 10 C (左) となり、1~2 カ月で消失したが、分葉不全や比較的広汎な下部癒着が残ると 4~6 カ月を要した。下葉底のみの癒着残存では影響がないか、約 1 カ月の遅延があるにすぎなかつた。S₄・S₅ 切除例は小さな 3 A + 8 B および 10 B (右)・10 C (左) で、1~2 週後に随伴死腔のみとなり、2~3 カ月で消失。S₆ または S₆・S_※ の切除例は 3 A + 8 A の貌をとり、3~4 週後 8 A または 8 A + 10 B となり、2 カ月前後で消失したが、ときに残る例がある。8 A 型はこの他 S₂ や S₁₊₂ の切除後に現われることがある。S₁・S₂・S₆ または S₁₊₂・S₆ の切除例も多くは 3 A 型を示し、大部分は約 1 カ月で 1 A~1 B に 9 B または 10 C を伴う貌となり、約 3 カ月後に消失し中等度の横隔膜上昇を残した。また、下葉切除+横隔膜神経圧挫例もほとんど 3 A + 9 A (右)・9 B (左) で、2~3 週後 9 A または 9 B となり 2~3 カ月で消失し、著明な横隔膜上昇を残した。その他、右上葉、左 S_{H2}・S₃、左上葉等の切除後にみられる 3 A 型も、約 3 週後には 1 A + 9 A または 10 B となり、約 3 カ月で消失した。ただし、右上葉では 6~8 カ月を要したものもある。左上葉切除例は 4 A + 著明な横隔膜上昇であることが多く、3.5~5.5 カ月で消失したが、多くは 9 A

や 10 C 後の癒着像と軽度~中等度の横隔膜上昇を残した。下葉切除後の 4 A は 2~3 週で 9 B・10 B となり約 3 カ月で消失し、著明な横隔膜上昇を残した。下葉・S₄・S₅ 切除例は、ほとんど 4 A + 10 B および 9 A (左) 9 B (右) で、5~6 カ月後には著明な横隔膜上昇と 10 B の痕を残して消失した。5 A 型はその儘、または 1 C、1 B 型となつて残ることが多いが、癒着等のない場合は消失することもある。6 A 型や 7 A 型は比較的短期間で消失するものが多い。2 B 型や 3 B 型は、右上葉・S₆、左 S₁₊₂・S₃・S₆ 等の切除後にみられ、自然消失することは少ない。また、本型は癒着・ピール・分葉不全等のための再膨脹障害や 4 B、6 B、7 B の各型と同様に、空気漏出や液体貯留等の合併症またはその後遺症として多くみられた。2 C、3 C、4 C、5 C の各型も空気漏出や凝血胸等の合併症ある場合にみられ、1 B、1 C、2 A、8 A の各型にもときに気管支腫が合併していることがある。いずれの場合にも、死腔の形態と残存肺の膨脹能等に注意し、速やかに適切な処置を加える必要がある。(なお、ここに述べた変化の所要期間はすべて手術日から起算したものである)。IV. 以上のごとく、死腔がいかなる形態をとり、いかなる経過を示すかは、主として①切除範囲、②残存肺の死腔代償能力(これは①残存肺、とくに代償作用に重要な部位の大きさ、分葉状況—左右の別および分葉不全の有無・部位・程度等—による残存肺の転位・膨脹能、③残存癒着の有無・部位、④遊離残存肺の膨脹能等が重大な関係を示す)、③空気漏出や血液等の液体貯留等の合併症の有無・原因・程度およびそれによつて誘発された癒着やピール等の 2 次的変化、④その他、横隔膜や縦隔等の臓器変位能力等によつて左右されるようである。したがつて、術後死腔を精細に観察することによつて、その対策の示唆される場所多大である。

98. 肺結核に対する肺切除時腸内 O₂ 輸入に関する研究

片岡一朗・橋上保二・田辺勝夫(日医大斎藤外科) 肺結核患者の多くは潜在性肝機能障害が存し、加うるに長期化学療法を行うため一層肝障害は増強される。これらショック準備状態にある肺結核患者に肺切除のごとき大侵襲を加えることの危険なことは言をまたない。教室においては肺切除術前後に十分な肝保護療法を行うはもちろんであるが、とくに肝内 O₂ 欠乏を防止する目的で肛門より O₂ を腸内に輸入することによりきわめて好成績を収めているので、その臨床のおよび実験の成績を報告する。1. 臨床成績：肺切除時肛門より腸内に O₂ 輸入した例としない例について。肝機能を BSP およびウロビリノーゲン反応、高田反応、腎機能を尿量をもつて検査し両者を比較検討した。BSP では肺切除後第 1 日目もつとも著しく障害され以後漸次軽快して第 7 日目頃から正常値域に回復する。O₂ 輸入した例では、

術後第1日目もつとも障害されるが前者より軽度で第5日目頃から正常値域に回復する。低圧麻酔下(C₆)による肺切除時には普通手術に比し肝機能は一層著しく障害されるが手術時肛門より腸内にO₂を輸入すると著しく軽減して、その回復も促進される。ウロビリノーゲン反応。普通肺切除術では第2～第3日目にウロビリノーゲン反応はもつとも著明となり、以後漸次軽減して第7日目頃に正常値域に回復する。O₂輸入した例ではウロビリノーゲン反応は第3～第4日に強いがその程度は前者に比し軽減され、第5日目には正常値域に回復する。低圧麻酔下に肺切除した場合には普通肺切除の場合に比して、ウロビリノーゲン反応は強度で回復も遅れるがO₂輸入すると著しく軽減して回復も早い。尿量。肺切除前後に1日間の尿量を測定すると、手術当日には400 cc位、第1日目には800 cc位あり、第5日目頃から1,500 cc前後となつて正常尿量となる。手術日O₂を輸入すると手術当日600 cc、第1日目1,000 cc位排出され第3～第4日目から正常尿量となる。低圧麻酔下に肺切除すると普通肺切除の場合に比し手術第1～第2日目300 cc～600 ccで著しく尿量減少し、蛋白を証明することが多い。正常尿量に回復するのも第8～第9日目に遅延するが、O₂を輸入すると尿量の減少は軽度で回復も早く普通肺切除の場合と比較してあまり差異がない。2. 動物実験成績：犬を用いて低圧麻酔下(C₆を2mk/pro,kg 静注し)に腸管内にO₂を輸入した例と輸入しない例とについて肝腎組織(HE染色、肝糖源質染色、肝ミトコンドリア)について逐目的に比較検討した。健康犬ではミトコンドリアは豊富に認められ、中等度明瞭、大部分は顆粒状で中には糸状、管状のもの、染色性の減退した顆粒もみられ、また原形質中に空胞形成せるものも少数みられ、一般の空腹時の所見を呈する。第1日目、O₂不輸入例においてはミトコンドリアは顆粒状になっているが一般に不鮮明、大きさは不定で染色性が低下して中には明瞭なところもある。ミトコンドリアはO₂輸入例に比して腫脹した感じであり、細胞は空胞形成が多くみられる。O₂輸入例ではミトコンドリアは微細顆粒状で染色性良く、対照にくらべやや腫脹している。分布状態はO₂不輸入例にくらべて規則的である。第3日目所見、ミトコンドリアの減少消失をきたしている。また空胞形成が多く認められる。O₂輸入例ではミトコンドリアは豊富にみられるが、1日目O₂輸入例にくらべて形状、大小、染色性は不規則である。第5日目のO₂輸入例ではミトコンドリアは量的には第3日目より増加している。O₂輸入例、O₂不輸入例より豊富である。HE染色、糖源質染色においてもO₂不輸入例は細胞の渾濁、萎縮、血行停止、壊死、糖源質の消失等が強くみられるがO₂輸入例ではかかる変化が軽度である。腎臓

についてもほとんど同じ成績であつた。すなわち臨床成績、動物実験成績ともにC₆使用低血圧下手術にさいして一過性ではあるが、肝、腎に著明なる機能的、器質的変化がみられ、O₂腸内輸入によつてそれらの障害を著しく軽減せしめ、回復を促進せしめうることを認めた。以上成績から肺切除手術にさいしてことに低圧麻酔下においては一過性であるが肝腎に著明なる障害がみられる。腸内にO₂輸入することはきわめて効果的である。O₂は肛門より輸入するので操作は容易であり、普通300～500 cc輸入される。大量輸入すると腹部膨満感起るが肛門から自然に排出もされるので副作用は全くない。本成績は手術直後にO₂を1回だけ輸入した成績であるがくり返し行くと一層よい成績がえられる。御追試を乞う次第である。

99. 結核性巨大空洞に対する不飽和七員環化合物の局所的応用 富田達夫・片桐正三・高橋実(新潟市信楽園)

われわれは結核性巨大空洞に対し Maurer 氏空洞開放を行い空洞内に不飽和七員環化合物たる Hinokitiol-Calcium (Hi-Ca と略)を撒布し、その効果のあることを報告してきた。その後実施した症例について報告し併せて空洞内視鏡撮影装置による写真を供覧する。症例は次の6例である。1. 笹川例, 33才男, 右上葉空洞: 昭和31年1月30日入院, 喀痰中結核菌塗抹培養とも陽性。同年3月, 3者併用療法および d-Citronellal 内服開始, 同年6月菌陰転, 昭和32年4月までに SM 118 g, INAH 34.4 g, PAS 4,180 g, d-Ial 239.2 g を使用した空洞径は7.7×4.5cmであつた。同月16日右胸部より空洞を開放した。内壁は灰白色を呈し、苔状物を認めない。空洞内容物中の結核菌は陰性であつた。5月1日, Hi-Ca 撒布開始, 同月下旬にいたり内壁は出血し易く, 少量の膿状物質を認め, 7月にいたり空洞内壁はきわめて清浄化した。同年9月, 空洞径は4.4×2 cmに縮小し, 同月胸成術を実施した。術後経過良好で近く退院予定である。2. 五十嵐例, 31才男, 右上葉空洞: 昭和32年5月1日入院, 喀痰中結核菌塗抹培養とも陽性, 同月12日, 3者併用療法開始6月空洞径は7×4 cm, SM 10γ 耐性を証明した。同月6日右背部より空洞を開放した。内壁は白苔をもつて覆われきわめてきたない。空洞内容物中の結核菌は培養陽性であつた。7月より喀痰中結核菌は陰転, 同月4日, Hi-Ca 撒布開始, 内壁は発赤, 滑となり漸次苔状物は剝離され, 同月10日より空洞内容物中の結核菌陰転, 8月内壁は発赤強く, 一部にきたない部分がある。10月空洞は薄壁化し4.5×1.8 cmに空洞縮小した。11月胸成術を実施したが, 今年1月より喀痰中結核菌陽性となり現在外科的処置を考慮中である。3. 吉田例, 31才女, 右上葉空洞: 昭和31年9月27日入院, 喀痰

中結核菌塗抹培養とも陽性、同年10月、3者併用療法開始、昭和32年7月末までにSM 79 g, INAH 22 g, PAS 2,900 g (IHMSは同年4月より15 gを使用)を使用した。空洞径は10.5×4.5 cmであった。同月31日右背部より空洞を開放した。内壁は少量の膿様物質を有し、空洞内容物中の結核菌は陰性であった。8月30日Hi-Ca撒布開始、9月下旬にいたり内壁はきわめて清浄化した。空洞内容物中の結核菌は10月1回のみ培養陽性、同月空洞径は9.4×2.3 cmに縮小し11月胸成術を実施した。術後経過良好である。

4. 丸山例, 33才女, 右上葉空洞: 昭和32年7月15日入院、喀痰中結核菌塗抹培養とも陽性、同年8月、3者併用療法開始、10月空洞径は右上葉肺尖野に7.5×7 cmおよびこれに隣接し外下方に6×5 cmの2空洞がありSM 10 γ, INAH 100 γ, PAS 10 γ耐性を証明した。同月16日右前胸部より肺尖野巨大空洞を開放した。内壁は発赤、少量の漿液性物質を認める。11月5日Hi-Ca噴霧開始、空洞内容物中の結核菌11月1回のみ培養陽性、同月空洞消失したため、12月20日、外下方に存する第2の空洞に対し右前胸部より開放した。空洞内容物中の結核菌陰性、内壁は肺尖野空洞に類似している。昭和33年1月5日Hi-Ca撒布開始、2月中旬にいたり空洞ほとんど消失し、同月末胸成術を実施した。

5. 塩谷例, 31才女, 左上葉空洞: 昭和19年発病、昭和23年右胸成術実施、その後左肺結核の診断を受け、昭和31年9月10日入院、喀痰中結核菌塗抹培養とも陽性、SM 10 γ耐性を証明した。昭和

32年4月、Py, INAH 併用療法開始、同年10月喀痰中結核菌塗抹培養とも陽性、空洞径は8×3 cmであった。同月16日、左背部より空洞を開放した。内壁は膿様物質を有し、きたない。1月5日Hi-Ca撒布開始、空洞内容物中の結核菌培養陽性である。4月下旬にいたり空洞径は7.5×2 cmに縮小、現在治療中である。

6. 尾形例, 51才男, 右上葉空洞: 昭和32年7月8日入院、喀痰中結核菌塗抹培養とも陽性、同年10月、SM 1 γ, PAS 100 γ耐性を証明した。空洞径は6×2.7 cmであった。同月30日右背部より空洞を開放した。疼痛甚しきため、11月15日瘻孔の上下肋骨を切除(数cm)した。内壁は白色苔状物で覆われ、きわめてきたない。空洞内容物中の結核菌は塗抹培養とも陽性。同月19日、Hi-Ca撒布開始したが同月下旬右肺野にシューブを認めた。昭和33年3月空洞径は5×3 cm、空洞内容物中の結核菌は培養陽性。同年4月胸成術を実施した。以上述べたごとく、われわれは巨大空洞を有する肺結核患者にマウレル氏空洞開放療法を行い、Hi-Caを撒布することにより、空洞縮小、内壁の清浄化、菌陰転を図り、それによつて達成した状況に応じ2次的に胸成術を実施しつつある。各症例はいずれも1次的な外科手術のみでは効果を期待できないか、あるいは重症であるため危険と考えられるもので、かかる症例に対し本法はしばしばきわめて良好なる成績を示すことがあり補助療法としての役割を果す良き方法と考える。

シンポジウム(6) ツベルクリン反応の経時的变化

100. ツベルクリン反応の経時的観察成績、促進反応および遅発反応に関する一考察(第2報) 不破博徳(岐阜医大衛生) 渡辺周一(岐阜県加茂保健所)

〔研究目標〕 ツ反応、BCG接種の普及に伴いツ反応の発現様相に変化をきたして、その促進反応、遅発反応あるいはツ反応検査の判定基準の再検討等の問題が最近注目されているが、われわれもこれらについて検討を試み、さきに小学校児童のツ反応成績より現行の判定基準による陰性、疑陽性者はこれを24時間後の発赤径が0~9 mmの者と10 mm以上の者とに分け前者を陰性とし後者を疑陽性とみなすことがツ・アレルギー反応の立場よりみて、より合理的でありまたその後者がいわゆる促進反応と実際的に関連が深いと考えられることを報告し

たのであるが、今回はさらに第1報と同一対象群の一部にBCGを接種し、前回の検査後約6ヵ月目に再びツ反応を行つて種々検討を加えたのでその成績を併わせ報告する。〔研究方法〕 岐阜県下1山村の小学校児童620名を対象とし昭和32年4月ツ反応を行い、その48時間後の発赤径が0~9 mmの者にBCGを接種、昭和32年10月再びツ反応を行つた。使用せる2,000倍ツ診断液、BCGワクチンはともに日本BCG製造株式会社製であり、ツ液は常用部に接種、その全員に24時間、48時間、1週間後の発赤径を測定した。測定値の集計には24時間値、48時間値それぞれの度数分布をみ、また24時間値と48時間値との相関図を作りとくに後者については24時間値、48時間値ともに

0~9 mm の者 (A群), 24 時間値 10 mm 以上, 48 時間値 0~9 mm の者 (B群), 24 時間値 0~9 mm, 48 時間値 10 mm 以上の者 (C群), 24 時間値, 48 時間値ともに 10 mm 以上の者 (D群) に分けて種々検討した。また遅発反応に関しては 48 時間値, 1 週間値の相関図を作り検討した。〔研究結果〕1. 第 1 回のツ反応成績: (イ) 度数分布については 24 時間値の度数分布, 48 時間値の度数分布はともに発赤 0 の 1 群と 3~5 mm に山を示す 1 群と 10 mm 前後より次第に上昇して山を示す 1 群との 3 群が認められた。なお 48 時間値の度数分布を前述の A 群と B 群に分けてみると A 群は発赤が 0 の 1 群と 3~5 mm に山を示す 1 群よりなり, B 群は必ずしも 5~9 mm に集積するとは限らない。(ロ) A, B, C, D 各群の学年別推移は 1 年生は A 群 92.9%, B 群 3.1%, C 群 1.0%, D 群 3.1% であつて大部分が A 群に含まれ (なお調査の結果ではこの 1 年生はこのツ反応実施までに BCG を接種せる者なし) 2 年生は A 群 43.4%, B 群 15.1%, C 群 4.7%, D 群 36.8% となり A 群は減少, B 群, D 群が増加し, C 群は低率になり, 以後学年が進むにつれてこの傾向をたどり 6 年生においては A 群 5.9%, B 群 20.6%, C 群 2.9%, D 群 70.6%, 全校では A 群 37.1%, B 群 16.3%, C 群 2.3%, D 群 44.4% であつた。2. 第 2 回のツ反応成績: 第 1 回のツ反応における A 群中 BCG を接種せる者 207 名, B 群中 BCG を接種せる者 89 名, C, D 群中 276 名, 合計 572 名について第 1 回同様ツ反応を行つたところ, 全校中の A 群は 18.4%, B 群 12.2%, C 群 3.7%, D 群 65.7% であり, そのうち A 群の構成は第 1 回の A 群が 83.8%, B 群 7.6%, C, D 群 8.6% であり B 群の構成は第 1 回の A 群が 30.0%, B 群 18.6%, C, D 群 51.4% であつた。3. A, B 群陽転率の比較: A 群に BCG を接種した場合と B 群に BCG を接種した場合との陽転率の差異は A 群 47.3%, B 群 76.4% であり明らかに B 群が高率であつた。4. 遅発反応について: BCG 接種前のツ反応において 1 週間後におけるいわゆる遅発反応の陽性率は 1% 前後であり BCG 接種後においてはこれが上昇する傾向を示した。〔総括〕 実際のツ反応検査の判定方法あるいは BCG 接種の対象範囲の決定等とともに今後なお検討すべき余地もあると考えるが, 小学校児童における常用部位のツ反応においてはその判定区分を前述のごとく A, B, C, D の群に分け, A 群を陰性, B 群を疑陽性とみなすことが現行法よりもより合理的と考えられ, またこの B 群がいわゆる促進反応と実際的には関連が深いものと考えられる。遅発反応の発現率は低率であつた。

〔追加〕 前田道明 (予防衛生研結核部)

人体における遅発反応を論ずる場合には, BCG 接種の既往を考慮に入れて論ずべきである。われわれはツ反応検査および BCG 接種の既往のない奄美大島の学童生徒では, 7 日目に遅発反応陽性者は 48 時間判定で陰・疑陽性者の約 1.1% にすぎないのを認めた。しかもこれらの遅発反応陽性者は PPD-s 0.06 γ /0.1 ml の 48 時間目判定では全例とも陽性であつた。しかし, BCG 接種既往者にあつては, 誤差範囲と考えられる 3 mm の差を考慮に入れても認められるが, これはほとんどが疑陽性者である。したがつて, 疑陽性者の意義も考慮して遅発反応を論ずべきと考える。

101. ツベルクリン遅発反応について 河盛勇造・室原玄十二・中山愛文・宮脇儀盛・浅原芳資 (熊大河盛内科) 土屋立義 (熊本中央保健所)

〔研究目的〕 最近ツ反応および BCG 接種が同一個体にくり返し実施せられるようになって以来, ツ反応の発現様相に多少変化をきたしていることが, 多数の研究者によつて認められ, ことに遅発反応なるものがかなりの高率にみられることが報告されている。われわれは本現象が結核アレルギーに起因するものか否かを明らかにしかつツ反応検査方法の差異が遅発反応出現に及ぼす影響を検討する目的で本研究を行つた。〔研究方法〕 検査対象は熊本市外の 2 小学校 770 名, 1 中学校 577 名, 使用ツ液は化血研製 Lot No. 56, 5 Tu, 検査方法はまず 5 Tu ツ液を各学年の半数は左, 残りの半数には右前膊上部に注射し, 注射翌日より 10 日間にわたり連日反応の出現を観察し, また遅発陽性者に対しては, 1 カ月後にくり返し反応を実施した。さらにツ液濃度差の遅発反応に及ぼす影響を検討する目的で 5 Tu および 10 Tu ツ液を約 6 カ月後に同一対象に注射した。また山間部のあまりツ反応の実施を受けていない地区の一般住民についてツ反応を検査した。〔研究結果〕 1) 学年別および性別遅発陽性率についてみると, 48~72 時間陰性者, 疑陽性者よりの遅発陽性率は, 高学年が低学年より高率を示し, 明らかに学年推移による差異を認めた。なお小学校全員の遅発陽性率は 11.0%, 中学校では 48.3% であつた。性別遅発陽性率は学年により多少の差はあるが全学年を通じてみたときには, 小・中学校とも男女概ね同率であつた。2) 遅発陽性出現までの日数についてみると, 48~72 時間疑陽性者よりの遅発陽性は計 56.8% で, 全く陰性者よりの 8.0% に比し著しく高率であつた。かつこれを出現日次別についてみると, ともに第 4 日目および第 7 日目に山があることが知られた。3) 左右別遅発陽性率は, 小学 2 年より中学 3 年までの 1,214 名を対象として観察した結果, とくに左右差を認めなかつた。その左右別陽性率は左側 22.7%, 右側 26.2% であつた。4) 既往 BCG 接

種回数と遅発反応との関係については、4日目および7日目遅発陽性率はともに接種回数が増加して増加しているが、ここでとくに興味あることは未接種者では7日目遅発陽性が認められなかつたことであつた。5) 遅発陽性者第2回ツ反成績をみると、第1回遅発陽性者に対し、1ヵ月後に再検査を行つた成績では、第1回48~72時間で疑陽性であつた者よりの遅発陽性からは58.9%、陰性者であつたものより58.1%が第2回48時間以内に既に陽性を示し、72時間においてもそれぞれ13.9%、6.5%が陽性を示した。また第1回第4日目陽性者および第6日目以後陽性者のくり返しツ反の成績を比較すると、前者では64.2%、後者では72.2%が72時間以内に陽性を示し両者間に差を認めなかつた。6) 濃度を異にするツ液による遅発反応出現の状況については、前回の検査にて発赤20mm以上の陽性者を除き、1,177名を対象として約6ヵ月後に同一人に5Tuおよび10Tu両液を用いて遅発反応を検したところ、5Tuでは計19.4%、10Tuでは16.7%が遅発陽性を示し著しい差を認めなかつた。また5Tu4日目遅発陽性者が10Tuに対してどのような反応を示すかをみた結果は、52名中32名が72時間以内に陽性を示したが、逆に10Tu4日目遅発陽性者も、この39名中18名がより薄い5Tuで72時間以内に陽性を示した。同様な成績は7日目遅発についてもみられることから、これら遅発反応はツ注射の手技上のわずかの差、または皮膚の反応性の差によつて影響されることが考えられる次第である。7) ツ反経験別、遅発反応出現率については山間地区の一般住民について行つた成績では、左右に関係なく、ツ未経験者は経験者に比し、遅発陽性出現率は低く、ことに7日目の遅発陽性率は後者に比して著しく低率であつた。〔総括ならびに結論〕遅発反応は以上の成績より、1) 低学年より高学年が高率で、2) 性別による差異は認められず、3) 4日目および7日目を中心とする2群に大別され、疑陽性者よりの陽性率は陰性者よりのそれに比較して遥かに高率で、4) 左右差は認められず、5) 既往BCG接種回数が増えるに従つて増加し、未接種者では7日目中心の山がみられず、同様の関係はツ反経験の有無についてもみられた。かくのごとく遅発反応は48~72時間陰性者に比し、疑陽性者よりの出現率が甚だ高いこと、および遅発陽性を認める時期は第4日目过半数を占める事実などよりして、ツ・アレルギーによる特異反応とみなした方が妥当であると考えられる。一方遅発陽性者のくり返しツ反の結果は48~72時間で大部分が陽性を示したことおよび10Tu遅発陽性も5Tuで72時間以内に相当数に陽性者が認められた事実などから、ごく弱いツ・アレルギーを有している個体では、手技上のわずかの差異により陽性反応の出現が遅れいわゆる遅発反応となる可

能性も考えねばならぬと思われる。

102. ツ反応における促進および遅発現象について

(第4報) 野辺地慶三・有賀徹・村井章悟・小川喜童・小林啓 (日大公衆衛生)

(1)研究目標：演者らは同門の諸家と協力して遅発反応の研究を続行しているが、第3報においてツ反応成績の発赤径の測定誤差による動揺を考慮すれば遅発反応を48時間値10mmをもつて人為的に区切り本反応の発現の有無を観察する従来の方式は遅発反応の本態の研究方法としては適当でなく、48時間値よりその後3mm以上反応が増大するものを本反応陽性として、その発現の有無を論じたが妥当であるという所見を報告した。現在遅発反応はその発現様式に数項の法則性がみられる事実から、これを確認しようと考えられるのであるがその発現率および意義については諸家の所見がまだ一致をみていない。そこで演者らは松田市の2小学校学童を対象として上述の新方法により遅発反応の発現様式および意義について観察し、従来の方法によるそれと比較し第3報の再検討を行つた次第であるが、今回はその一端を報告する。(2)研究方法：神奈川県松田市の川村小学校(K校)および松田小学校(M校)の2小学校学童計2,700名を研究対象とし、全員に対し右腕のB(反復部位)およびF部位(初回部位)にツベルクリン懇話会が昭和32年度用として採択した結研製 Lot No. 750, 2,000倍旧ツベルクリンの1mlを型のごとく注射を行つた。なお右腕のB部位(反復部位)に行つた理由は前年同期のツ反応実施のさい左腕の常用部位をさけてB部位に行つたのでB部位を反復部位とした。またF部位(初回部位)を選定したのはAは既に過去に用いられており、なお幼児児童では既に松島らおよび演者らの報告したように前腕では手関節に近接するためツ反応検査には不適當であり、またEは過去のBCG接種部位に近接するためにおこつてくるツ反応性に及ぼす影響を考慮したためである。そしてツ反応判定、発赤径の測定誤差による ± 3 mmの動揺を考慮して、常法の48時間値が陰性疑陽性に一応考えられるもののすなわち発赤径12mm以下であつたもの994名を遅発反応観察の対象として選び、それについて14日間にわたつて本反応の発現様相を観察し、その発赤径を指標とし発赤の境界、色調、濃度および硬結を考慮して観察を行つた。(3)研究結果：B(反復部位)およびF部位(初回部位)の陰性、疑陽性者対の遅発反応発現率は新方法によればそれぞれK校20.1%、31.6%、M校24.5%、32.1%であり、従来のそれではK校15.1%、23.9%、M校17.0%、19.3%であり、ほとんどその数値に差は認められなかつた。すなわち、K校とM校の遅発反応発現率はいずれの方法をもつてしても同様の成績を示した(以後新方法による遅発反応を前者とし

従来の方法による遅発反応を後者とす)。次にツ反応 48 時間値陰性疑陽性の強度別の遅発反応の発現頻度をみるに新方法では陰性者では K 校 74.1 %, 76.5 %, M 校 51.0 %, 56.0 % で従来のそれでは K 校 7.4 %, 7.8 %, M 校 16.3 %, 12.8 % であり, それを疑陽性についてみるに前者では K 校 23.5 %, 27.7 %, M 校 34.7 %, 32.9 % また後者では K 校 27.6 %, 25.4 %, M 校 41.9 %, 27.7 % である。すなわち新方法では従来の方法に比較して陰性者に遅発反応発現率が高く, 疑陽性者では反対となっている。これは遅発反応発赤径が 12 mm 程度であるため新方法のごとく 3 mm の差を基準とする観察法では当然のことと考えられる。次に観察日次別の遅発反応発現率は両校ともにほとんど等しい所見を示し B (反復部位) および F 部位 (初回部位) はいずれも 7 日目に最高を示し, 前者では K 校 32.8 %, 37.3 %, M 校 38.8 %, 55.9 %, 後者では K 校 28.2 %, 43.0 %, M 校 39.4 %, 50.6 % であり, その度数分布曲線は単峰曲線を描き漸次減少し 14 日目にはいずれにおいても 5 % 以下の存在率であった。次に発現日次別頻度および最大発赤径を示す日の日次頻度について観察したが大略上述の観察日次別頻度と同様の傾向を示し, その度数分布曲線は 4 日ないし 7 日目を最高とする単峰曲線を示した。(4)総括: ① K 校および M 校の遅発反応発現率は新方法および従来の方法のいずれの観察法を用いてもほぼ等しい値を示した。なお F 部位 (初回部位) の従来の方法による本反応発現率は橋本の小学校を対象とした成績と大略一致している。②両校の遅発反応例の観察日次別頻度, 発現日次別頻度および最大発赤径を示す日の日次別頻度を観察したが, いずれの観察法による所見もほとんど同様の傾向を示し, 4 ないし 7 日目を最大とする単峰曲線を描いた。なお今回の所見では反復部位における遅発反応の促進現象は認められなかった。

103. ツ反応の早発反応に関する研究 塩田憲三・稲葉俊雄・前田泰生 (阪市大小田内科)

前回に引続き得た成績を報告する。〔成績〕①過去にツ注射をただ 1 回行った場合どれ位の期間その部の第 2 回目のツ反応に影響を及ぼすかを調べた。すなわち, 陽性率からみると, 初回ツ反応においては, 注射後 48 時間値で 270 名 58.2 %, 24 時間値で 251 名 54.1 % を示し, 間隔 2 年の第 2 回目では 526 名 80.2 %, および 557 名 85.0 %, 間隔 3 年では 284 名 91.0 %, および 273 名 87.5 %, 間隔 3 年半では 221 名 75.1 %, および 243 名 82.7 % を示す。またこれらを質と量を加味した。すなわち A は質的に 24 時間値の方が 48 時間値より大きく, B は逆に 48 時間値の方が大を示し, C A は量的に 24 時間値の方が大きく, C B は 48 時間値の方が大を示し, C C は質量とも差のないも

のとする, 初回注射群では A が 20.5 %, B が 21.9 % でほぼ等しく, 間隔 2 年群では A および C A が著明に大きく 38.0 %, 7.6 % で, 反対に B は 11.5 %, 5.3 % と減少する。間隔 3 年および 3 年半群では A が低下し, 初回注射群と似てくるが, なお幾分早発傾向をしめすようである。②ツ反応頻回接種部位である左前膊屈側部位へのツ注射が, 遠隔部位でかつ対象部位である右前膊屈側部位への影響をみると, 右側の 48 時間値と 24 時間値の陽性率は, 左側への接種回数にかかわらずほぼ等しく, 早発現象は認められない。その上質量を加味した分類においても, B の方が大きく早発現象はみられなかった。すなわちツ反応を同一部位に頻回注射しても, 遠隔部位にあまり影響はないものと思う。③海狸の皮内の同一部位に, 1 週間間隔で数回旧ツを注射して後この海狸に結核死菌流パラ浮遊液を皮下注射して感作し, 感作後 6 週して同部位および初回部位に旧ツを注射し皮内反応の出現を経時的に観察すると, 非刺戟部位と刺戟部位とはあまり差を認めなかった。④流パラ死菌感作海狸に非特異的物質であるフィオン, ブドウ球菌浮遊液, クレゾール等で局部に軽い炎症を起させ刺戟した部位と, 非刺戟部位に旧ツを注射して両部位のツ反応の現われ方を時間的に比較追求すると, 刺戟部位の方が非刺戟部位にくらべて早期に反応を起してくるようである。⑤流パラ死菌感作海狸に 2 週間に 1 回の割合でソートン・ツを注射し, 第 5 回目注射の後経時的に皮膚を摘出組織標本を作成し, これの対象として同一時間間隔で作成した初回部位の組織標本を比較した。頻回注射部位では, 注射後すでに 1 時間から真皮層に相当の細胞浸潤を認め, この細胞は主として多核白血球でかつエオジン顆粒をもつたものであるがところどころに大型の単核球やラングハンス型巨細胞を混じており, また血管の拡充もみられる。炎症は時間とともに強くなり, かつ深部に及ぶが多核白血球は 24 時間目頃より次第に減少し, これに変わって単核球やラ型巨細胞が増加し, 48 時間以後はほとんどこれらの細胞のみになる。これに反して初回注射部位では, 注射後 1~3 時間では皮膚にほとんど変化を認めず 6 時間目になつてはじめて軽い血管拡充, 多核白血球, 主としてエオジン顆粒を含むものの浸潤をみるようになり, 以後炎症は次第に強く広くなるが, 多核白血球の消失は 48 時間以後でありかつこの頃から単核球の浸潤が著明になる。しかし巨細胞は 96 時間以後になつてようやく認める程度である。〔総括〕①過去に 1 回受けたツ注射の早発反応への影響をみると, 2 年後ではその傾向をなお強く有し, 3 年, 3 年半になると幾分ツの傾向を認めるが次第に初回注射の反応態度に近づく。②左前膊屈側部位に過去 1~6 回以上ツ注射を受けても, 遠隔部位には早発的に影響しない。③死菌流パラ感作海狸において, 感作前の OT

注射は感作後のツ反応に早傾傾向を示さない。④非特異的物質により死菌流バロ感作海狸の皮膚に、炎症刺激を与えるとツ反応は早傾傾向を示す。⑥頻回ツ注射部位の皮膚の組織像をみると初回注射部位にくらべ特異的炎症像が前にずれて現われてくるようである。

104. 同一局所反復施行によるツ反応の促進について (続報) 松島正視・由上 修三・松島敏・本沢繁二郎・小川博・宮下晴夫 (群馬小児科) 増村雄二郎 (群馬県立東毛療 庭地大 (積善会十全病))

〔研究目標〕われわれは前回の総会において、反復部位のツ反応の時間的経過について報告し、3, 4 時間後の早期から強い反応が現われることが特徴的であるとした (以後早期反応と呼ぶ)。われわれは本反応を含めた促進現象の本態を知ろうとして、実験を行いつつあるので、現在までにえられた結果を報告する。〔研究方法および研究結果〕1. 反復によるツ反応の時間的経過の推移: 結核学童 17 名の右前膊で、2 カ月おきに 5 回ツ反応を反復し、毎回 4, 8, 12, 24, 48 時間後の反応を観察し反応の経過の推移をみた。早期反応は、2 回目から既に認められ、以後ほとんど変らなかつた。24 時間以後の反応は、反復を重ねるにつれて変化し、最初には増強し、以後次第に減弱した。すなわち、先に寺田が 10 日おきにツ反応を反復した場合と、同様な成績をえた。

2. 反復部位のツ反応の組織像: 日置の方法にならい、胸部手術患者 65 名の背部で、予め 1 または 2 回ツ反応を行い、1, 3 または 6 カ月後同一部位および初回部位にツを注射し、手術時に皮膚片をとつて、2, 4, 8, 12, 18, 24, 48, 72 時間後の反応の組織像を比較観察した。反復部位にみられる早期の反応は、充血、血行停止、出血等の血行障害と、好中球に富む強いびまん性の細胞浸潤を主とし、上皮の空胞変性もみられた。細胞浸潤の強さは、12 時間後が最高で、24 時間以後は減弱に向つた。同時に浸潤細胞は 24 時間後から単核細胞が主となつた。一方初回部位では、先人の報告と同じく、早期には好中球に富むわずかの細胞浸潤をみるのみで、24 時間以後に単核細胞のびまん性浸潤を認めた。すなわち、反復部位の反応と初回部位の反応とは、組織学的変化の強さ、とくに細胞浸潤の強さの時間的推移には著しい違いがあるが、好中球に富む浸潤から単核細胞を主とする浸潤へ移行する時期には差を認めなかつた。換言すれば、少なくとも人体では、反復部位でも、反応の経過全体が短縮されて前へずれているという所見はえられなかつた。3. ツ反応以外の皮膚反応の影響: ツ以外の物質で皮膚反応を起させても、早期反応を含む促進現象が起るか否かを知ろうとして、次のような実験を行った。ツ反応陽性者 8 名の背部に、PPD, 百日咳菌凝集原, 大腸菌培養濃液を 2 または 3 回反復注射し、1 カ月後 (2 名は 5 カ月後)、以上の 3 カ所と初回部位とに同

時に PPD を注射して、4, 8, 24, 48 時間後の反応を比較観察した。PPD 反復部位では全例に早期反応を認めたが、百日咳菌凝集原, 大腸菌培養濃液反復部位では、3 名に軽度の早期反応を認めたのみで、他は初回部位と同様な経過を示した。すなわち、非特異的な炎症の影響も否定はできないが、早期反応の発現に主役を演じているのは、ツに特異的な変化であると考える。4. ツ・アレルギーのある者でツ反応が陰性に終つた場合の影響: ③2,000 倍ツ反応陽性者 7 名の右上膊に、50,000 倍旧ツを注射し、24, 48 時間後反応陰性であつた者に 1 カ月後、同一部位および左上膊の初回部位に 2,000 倍旧ツを注射し、4, 8, 24, 48 時間後の反応を比較観察した。7 名中 4 名に前回の 50,000 倍旧ツ陰性部位に、明らかな早期反応を認めた。⑥BCG 接種をうけて一たんツ反応陽性となつた既往があるが、検査時右前膊初回部位で 2,000 倍旧ツによる反応陰性 (0×0) であつた学童 23 名で、1 カ月後同一部位および初回部位に旧ツを注射し、4, 8, 24, 48 時間後の反応を比較観察した。15 名は反復部位で早期反応が認められた。これらの者では、ツ・アレルギーが減弱しながらもなお残存していたことが考えられる。すなわちツ・アレルギーのある者にツを注射すれば、反応が陰性で、局所にわずかな炎症しかきたさなくても、次回から促進現象を来しようと考えられる。5. ツ・アレルギーのない者に対するツ反復注射の影響: ツ反応陰性で BCG 接種の既往もない乳児 5 名の前膊の同一部位に旧ツを 5 回反復注射し、対照として他の部位にソートン対照液を反復注射した。ついで BCG を接種し、1 カ月後ツ反応が陽転してから、以上の 2 カ所と初回部位とに同時に旧ツを注射して、4, 8, 12, 24, 48 時間後の反応を比較観察した。3 部位の経過にはほとんど差がなく、陰性時旧ツを反復注射した部位にも早期反応を認めなかつた。すなわち、ツ・アレルギーのない者にツを反復注射しても促進をきたさない。6. ツ分画との関係: ツ反応陽性者 11 名の背部で、旧ツ, PPD, および多糖体分画 CF を相互に組合わせて、1 カ月間隔で反復注射し、4, 8, 24, 48 時間後の反応を初回部位と比較した。いずれの場合にも旧ツと PPD あるいは PPD と PPD とを組合わせた部位にのみ早期反応を認め、CF と組合わせた部位では認めなかつた。すなわち、ツ反復部位の早期反応は、ツ蛋白分画による反応である、と考える。〔総括〕以上の実験成績から、われわれは、本早期反応を含めた促進現象は、ツ・アレルギーを有する個体に、ツベルクリンを注射することにより、その局所のツベルクリンに特異的な抗体、とくにツ蛋白に関係する抗体に、変動をきたした結果であろう、と考えている。

105. ツベルクリン反復注射部位におけるツ反応の変調について —とくに増強反応について— 浅海通太

・岡田静雄 (結核予防会大阪支部相談診療所)

1) 研究目標: 最近結核管理の普及に伴いツ反応が行われる機会が多くなるに従つてツ反復注射部位における反応の変調が指摘され、慣用部位においてはツ反応の発現時間が早まるのみでなく同時に反応の強さも増大するものであり、ために真は陽性である者が陰性、疑陽性と判定されたり、また逆に陰性、疑陽性であるべきものが陽性と判定される場合が起ることが報告されている。このことは結核管理上影響の大きいことから、多くの報告があるが、そのほとんどが反応の発現時間が早くなる場合、すなわち促進反応に重点が置かれ、反応の強さが増大する場合、すなわち増強反応に関する報告は少ない。促進反応があることは多くの報告の示す通り明らかであり、それをさけるために注射部位を変更することが強調されているが、もし、常用部位におけるツ反応が非常部位における反応より強い場合が多く、かつそれが疑陽性、陽性の限界において現われる可能性があるならば、促進反応を防止するために注射部位を変更することによつて、反つて既陽性と考えられる者が陰性、疑陽性と判定されることがありうる訳で、この増強反応の可能性を十分検討したうえでなければ、促進反応をさけるために注射部位を変更することは、いたずらに結核管理上の混乱をひき起す可能性が存する。これらの点を考慮して次のごとく実験を行つた。2) 研究方法: ツ反応変調の観察に用いた被検者は幼稚園児 (4~6才) 252名、高校生は第1回、第2回とも大阪市内某高校生徒全員 (おのおの 925名および 844名)、第3回は某高校1年生のみ 454名で、全員に対し左右前膊に 2,000倍ツ液 (予防会製) によるツ反応を実施した。幼稚園児の左右前膊は少なくとも過去に 1~2回ツ注射を受けているが右前膊は全くの初回部位である。BCG接種者は除外した。高校生では過去に右前膊にツ注射を行つた経験のある者は可及的にこれを除外したが、この点は正確ではない。判定は 24時間後、48時間後の 2回行い、現行のツ反応判定規準に従つて判定した。3) 研究結果: (i) 幼稚園児では左側 48時間判定陰性、疑陽性者の左右両側における成績は、もし、ツ反応の判定誤差を一応 4mmと考えればほとんど陰性、疑陽性であり、促進、増強のいずれの反応もみられない。ところが右側 48時間値陰性、疑陽性者では右側ではほとんど促進反応が現われないが、左側では 10mm以上の発赤を示す者が 24時間で 24.6%、48時間で 11.8%を示し、促進、増強の両反応ともみられる。この点は陰性者には促進反応は起らないといわれていることと一致しない。(ii) 高校生では左側 48時間判定陰性、疑陽性群は、左側のみについてみれば明瞭な促進現象を示し (57.7%~70.7%)、促進反応がツ判定に大きな意義を有するごとくみられるが、このさいの右前膊における反応は 16.5%~5.1%

の陽性率を示すにすぎず、促進反応が現われたものがすべて真の陽性者か否か疑わざるをえない。次に右側 48時間値陰性疑陽性者では、右側にて 29.6%~8.5%の促進反応が現われる。これを左常用部位に比較すると少ないが、果して過去に行われたツ注射のためか、または左側に頻回行われたツ注射の影響が現われたのか、は明瞭でない。しかし問題はこの点よりもむしろ、そのときの左側 48時間の反応が 66.5%~34.5%に陽性に現われることである。左側であるから当然促進反応が現われているにかかわらず、なお右側 48時間値、陰性疑陽性者中には左側 48時間値で陽性に現われる者の多いことは、いたずらに注射部位を変更することによつて、今までのツ反応歴を根底からくつがえすような危険性を招く可能性がある。(iii) 以上の成績は陰性疑陽性の限界における発赤の大いさについてのべたものであるが、では陽性者も含めて全体に増強反応が起るか否かを検討すると高校生において全員の陽性率は左側 96.4%、右側 88.6%であるにかかわらず、発赤 30mm以上のものは左側で 2.4%右側で 9.9%で、左側は陽性率が高く、かつ弱い反応が増大していることを知りうる。促進反応を考慮して左側 24時間判定をみると、陽性率 98.4%、30mm以上の発赤は 16.2%で、このさいは左側が全般的に増強反応を示している。発赤のみならず、反応の強さにおいてもまた同様である。4) 結論: 以上の成績からツ注射反復注射部位におけるツ反応の変調として促進反応はもちろん欠くべからざる問題であるが、同時に起る増強反応もまた看過できぬものであり、ツ反応の変調をさけるために注射部位を変更するか、または促進反応の特異性を論ずるにさいしては非常部位のツ反応を重視せねばならず、今後促進、増強両反応の相関関係について検討が行われねばならぬ。

106. ツベルクリン促進および遅発反応の実験的研究

大西穰守・前沢右人・宮崎昭四郎 (名大予防医学)

[研究目標] ツ反応には今後解明されなければならない多くの問題があるが、ことに現今のように BCG 接種ならびにツ反応が頻回行われるようになると、結核アレルギーに対する様相も変化をきたしてくるのではないかと考えられる。その一つとして、昨今注視を浴びているものに促進現象、遅発反応がある。これらの現象がいかなる機構によつて発現するかは、種々論議されているが、ことに特異反応すなわち結核感染を意味するか否かは結核症の予防や診断の上にかわつて重大である。そこでわれわれは、その 1 手段として、動物に毒力、菌量を異にする種々結核菌株を感作し、感作後 5 ヶ月間にわたりツ反応を行い、その都度逐時的、逐目的にその推移を観察した。[研究方法] 海猿 120 匹を、1) H₃₇Rv 株感作群、2) 青山 B 感作群、3) H₃₇Ra 感作群、4) SM 耐性 H₃₇Rv 感作群、5) INAH 耐性 H₃₇Rv

感作群としこれら 5 群はさらに各群とも 0.01 mg, 0.001 mg と菌量を異にする 2 群とした。6) BCG 接種群 (0.5 mg 接種), 7) 未感作群 (前処置として 1,000 倍稀釈 OT を 1 週間隔で 5 回接種) の 7 群に分けた。ツ液は予研製 Lot No. 5 の原液を 1,000 倍に稀釈したものを用い, また対照液をも注射した。注射は感染前, 感染後 1, 2, 3, 4, 5カ月の計6回行つた。なお, ツ注射は毎回同一部位に行つたが, 実験終了の 5 カ月目には同一部位接種の対照として反対側にも行つた。判定時間は, 毎回注射後 3, 5, 8, 10, 24, 48 時間以後 24 時間毎に 15 日目まで継続した。判定には発赤と硬結の大きさを測定したが 15 日間観察するとツ反応に種々の様相があり, ことに 24 時間以前の浮腫様の反応 (多少硬結を伴うが発赤を伴わない) および発赤消褪後の淡紅色さらに灰白色ないし白色の反応をも測定の対象とした。〔研究結果〕(1)未感作群: ツ反応推移の傾向をみると, 各月とも強度および経過に著差はなく, 顕著な変動を示さずなだらかに下降した。反応はもつとも大きいときで 6.5 mm を示したが高々 5 mm 前後を示すにすぎず 3~4 日で約 2 mm となり以後, 痕跡程度の反応を示すにすぎなかつた。発赤の出現は早くて 10 時間, 硬結は 3~4 日で消失した。すなわち, 一般に弱い反応であつた。(2)感作群: ④ H₃₇Rv 感作群, 青山 B 感作群; 未感作群に比しツ反応の経過に著しい変動がみとめられた。すなわち 24~48 時間にもつとも高いピークを示し, 以後下降の傾向を示したが, 6~7 日および 11~12 日を中心とする 2 峰性の曲線がみとめられた。また 24 時間以前の反応をみると, 浮腫様の反応が主体であつたが, 同一部位にツ注射回数を増すと反応が次第に大きくなり, 発赤は注射後促進されて出現するようになった。この現象はツ非反復部位にはみとめられなかつた。硬結の触知は未感作群に比し長く, 10 日前後まで続いたがこれは各群間には顕著な差異はみとめられなかつた。また 24~48 時間で陰性と思われる反応で, 以後発赤 10 mm 以上, 硬結 5 mm 以上の反応を示したものはなかつた。なお感作菌量による差異は顕著ではなかつた。⑥ H₃₇Ra 感作群, SM 耐性 H₃₇Rv 感作群; 0.01 mg 感作では前 2 群と著差はみられなかつたが, 0.001 mg 感作では 2 峰性の曲線は顕著でなかつた。③ INAH 耐性 H₃₇Rv 感作群; 他群に比しツ反応の強度が一般に弱かつた。② BCG 感作群; 2 峰性の曲線は顕著ではなかつた。また感作後 5 カ月にはツ・アレルギーの低下がみとめられた。〔結論〕海狸 120 匹に H₃₇Rv, 青山 B, H₃₇Ra, SM 耐性 H₃₇Rv, INAH 耐性 H₃₇Rv, BCG 株を菌量を異にして感染せしめ, 5 カ月間にわたり 1 カ月毎に ツ反応を反復同一部位に行つて, 注射後 3, 5, 8, 10, 24, 48 時間, 以後 24 時間毎に 15 日間その推移を観察した結果次のような結論

をえた。1) 感作群のツ反復部位では非反復部位および未感作群に比し, ツ注射回数が増すと, 注射後早期の反応は次第にその大きさを増し, ことに発赤は早期から出現するようになった。2) 感作群は菌株により多少の差はあるが, 15 日間の観察範囲ではツ反応は 24~48 時間で最大を示し, 以後下降の傾向を示したが 6~7 日および 11~12 日を中心とする 2 峰性の曲線がみとめられた。3) INAH 耐性 H₃₇Rv 感作群は他の感作群に比しツ反応は微弱であつた。4) H₃₇Rv, 青山 B, H₃₇Ra, SM 耐性 H₃₇Rv 感作群は, 相互の間にツ反応の強度ならびに推移に著差はみられなかつた。5) 未感作群すなわちツ注射のみの群では感作群に比しツ反応は弱く高々 5 mm 程度で, 同一部位にツ注射を反復しても注射後早期の反応が大きさを増したり発赤が早期から出現するような傾向はみとめられず, またなだらかに下降した。以上より動物実験においてツベルクリン促進および遅発反応と考えられる現象を証明した。

〔シンポジウム (6) への追加〕 岡田博 (名大予防医学)

文部省科学試験研究費ツベルクリン研究班の昭和 32 年研究結果を述べる。①促進反応および遅発反応は研究者と対象集団により発現率に相当の開きがあるが, 存在することが確認された。促進反応の発現率ははなはだ高く遅発反応は数%より 30 数%に及ぶ。これは BCG およびツ反応が普及したためと考えられる。②発赤の経時的変化をみるとツ常用部位においてはツ注射後 3 時間において既にかんりの発赤が認められるが 24 時間にて最高に達し 48 時間では減弱を示す。非常用部位においては 24 時間と 48 時間で著差はない。③ 48 時間判定では 10 mm 前後の発赤径を示す反応が多くなりかつ判定しにくい反応が多くなつた。したがつて現行のごとき 48 時間判定で 10 mm をもつて陰陽を区別することは判定誤差が多く不都合を生ずる場合も多いことが考えられる。以上のような結論より研究班としてはさらに(1)2,000 倍ツを用い 48 時間以外の判定時間をも採用しその発現様態を検べ, 遅発反応との関連についてもしらべる。(2) Two Dosis を使用する。すなわち現行法で判定しにくい場合は, さらに濃厚な 100 倍または 700 倍等のツで反応を観察する。(3)精製ツベルクリンを使用して現行法と比較する。

〔シンポジウム (6) への追加〕 野辺地慶三 (日大) 遅発反応について, われわれは川越市の川越小学校生 1,200 名および川越女子高校生 1,000 名ならびに神奈川県松田市の松田小学校および小川小学校生 2,700 名を対象として, その発現の法則と本態の考察を行つてきたが, 結論から述べると本反応は結核の特異反応と考えるのである。ただしそれは既往の結核感染に由来するのではないと解するのである。それは上述のいずれの例において

も遅発反応陽性者に胸部有所見者が多いという事実がみられなかつたからである。もつとも上記の対象はいずれも有所見者が少ない年齢群であつたので、これについては当観察例の増加が望まれる。このように遅発反応は個体の既往の結核感染に由来するものではないが、本反応は注射されたツベルクリンを抗原として惹起された弱いツ反応が考えられる。それは第1にその時間的経過からそのように考えられるのである。われわれの上記の観察例ではいずれの場合にも、ただ村井が示した例のごとく遅発反応は7日前後を峰とする単峰曲線を示したが、これは一般の弱い免疫反応の時間的経過と一致することからである。もつとも遅発反応の時間的経過については4日と7日前後との2峰性であるという所見をえたという報告もあるが、この第1の峰については熊大の演者の述べたごとく先行したツ反応の時間的経過が普通は24~72時間が峰となるのが少し晩れて認識されたもので観察方法による誤差と解される。遅発反応が特異反応と考えられる第2の理由は本反応の発現率については、報告者によつて著しい高低があるが、われわれの観察例はいずれの場合も熊大の演者の報告と同様に対象群の年齢が増すとともに、高率になるのみならず、その率も近似していつた。これは本反応が特異反応なのでBCG注射等による感作の進行に伴つてその発現率が上昇するものと考えられ、本反応の特異性を裏書きするものと解される。奄美大島あるいは山村で本反応の発現率の低いのは住民の感作度が低いからと考えられる。

〔追加・質問〕 浅見望 (予防衛生研)

感作モルモットにおけるツベルクリン反応の推移で、反応のピークが3つあるとのことだが、(1)われわれもモルモットについてツ反応の実験を行つているが、そのような例に接したことはない。(2)使用されたツベルクリンの濃度はいかほどか、あまり反応が弱い場合には非特異反応との区別が明らかでないかと思う。(3)また11~12日頃の反応を観察する場合に毛が新しく伸びてくるので

反応が明らかでなくなると思うのだが、第2および第3のピークの大きさはどの位の大きさであろうか。

〔座長報告〕 座長 柳沢謙

昨年の本学会において同様なシンポジウムの座長として促進反応の出現に伴い現行ツ反応の検査方法の検討の結果、つぎの3点について今後さらに研究をすることを約した。すなわち、(1)48時間判定を24時間判定に変えることの可否。(2)反復注射部位を避けて検査を行う場合、反復注射の影響は何年続くか。(3)現行検査方法でもよく観察してやれば誤りは少ないのではないか。これに対する各研究者の研究成果を総括考察するに、さらに研究が進むまでは現行法をそのまま行う方がよいのではないかという結論になつた。その理由は24時間判定では非特異反応が混入するうれいもあるし、反復注射の影響は3~4年はのこるからである。現行法で不明確な反応を呈する場合には濃度のさらに濃いツベルクリンで再検査することが妥当であろう。再検査方法についてはさらに研究を行わねばならない。遅発反応については今回のシンポジウムでも真の遅発反応は相当高率(10%~30%)に存在するという研究者群と、遅発反応の多くは弱い反応の判定誤差であつて真の遅発反応は存在してもきわめて低率(1%~2%)に見出されるにすぎないとする研究者群とに分れた。どちらの研究成績が正しいかは私には今のところ判断に苦しむ。遅発反応を相当高率に認めている研究者群に対して、この反応は結核の免疫を表現するや否やの間に対し、野辺地氏は次のごとく答えた。すなわち、免疫反応ではあるが既往の結核感染に由来するものではなく、注射されたツベルクリンを抗原としてひきおこされた弱い反応と考えるということである。もしも野辺地氏のこの反応に対する意味づけが正しいとするならば既往の結核感染または既存の結核免疫の有無を知らんとしつて用いている現行ツ反応検査方法とは自らその実用的意義は異なると思ふべきと思う。

シンポジウム (7) INH 耐性菌の毒力

107. INAH 耐性結核菌感染モルモットの病変に及ぼすコーチゾンおよびレントゲンの影響 服部正次

(阪大石橋分院内科) 曾和健次 (阪大第三内科)

〔研究目標〕 試験管内で INAH 耐性とした結核菌はモルモットに対して著しく病原性を低下するとされているが、動物の側に種々の処置を行つた場合に耐性結核菌の

病原性が増強されるか否かを知る目的にて本研究を行つた。〔研究方法〕 人型結核菌 H₃₇Rv および H₂ 株を試験管内にて 100 γ 耐性とし、3年間継代培養を行つて感性復帰を認めず、かつカタラーゼ反応常に陰性の菌株を得、これをモルモットに継代接種しても進行性病変を作らないことを確めた。しかる後に次の2実験を行

つた。実験1：実験動物としては体重 400 g 前後のモルモットを用い、これを4群に分ちそのおののに Dubos 培地 7 日間培養の上記耐性菌 H₃₇Rv および H₂ の接種生菌単位それぞれ 5.0×10^3 および 18×10^4 を含む菌液 0.1 ml を静脈内感染し、第1群は無処置対照群として放置、第2群はコーチゾンを毎日 10 mg ずつ 30~35 日間連続筋注、第3群はレントゲン (62 γ /min, 182 KV, 15 mA, 距離 30 cm フィルター Cu 0.5 mm, Al 0.5 mm) を 400 γ 1 回照射、あるいは 100 γ ずつ 3 回分割照射。第4群はコーチゾンとレントゲンとの併用を行った。接種後 30~35 日目に屠殺剖検し、法のごとく定量培養および組織学的検索を行った。これらの動物から分離した耐性菌をモルモットの脳内に接種しその毒力の回復の有無を検した。実験2：皮下接種された INAH 耐性菌の上記4群の動物体内における態度を追求するために皮下結合織の伸展標を作成し、Janusgrün Neutralrot にて超生体染色を施し、その細胞反応を検索し、一方アセトン固定後にその菌染色を行って、菌増殖と細胞反応の関係を検した。〔研究結果〕実験1：無処置のモルモットに INAH 耐性菌を静脈内に接種しても結核性変化は小範囲にとどまり主として単球増殖から成り、類上皮細胞や大単球を認める場合でも極めて少数でまばらである。しかもこれら細胞は萎縮消失の傾向を示し、壊死は認められなかつた。しかるにこれにコーチゾン投与を行うと多数の壊死を有する広範囲な結核結節が散見され、そのほとんどは類上皮細胞の浸潤から成り、ときに巨細胞が認められる。壊死巣内には多数の結核菌が束状に認められ壊死周囲の細胞内外にも多数の結核菌が散見される。しかもこれらの病巣は結合織で囲まれることはなく、いずれも進行性のものと考えられる。レントゲン照射群では無処置対照群との間に有意の差を認めないが、レントゲン照射とコーチゾン併用群の病変は強く現われ、コーチゾン単独投与群とはほぼ同様程度の変化を示し、また臓器内菌増殖も著明であつた。しかしこれらの進行性病変を呈した動物から得た INAH 耐性菌をモルモットに静脈内接種および脳内接種しても進行性病変を作らず、ゆえに INAH 耐性菌の毒力が回復したとは思われぬ。なお分離した菌はすべて INAH 100 γ 耐性を示していた。実験2：伸展標本によると、コーチゾン投与群とコーチゾン投与およびレントゲン照射併用群では無処置対照群に比較し、皮下に接種された菌の増殖が強い。これにはコーチゾン投与などによる遊走細胞の減少、貪食作用の減少ならびに体液性因子の作用が一役を演じているものと考えられる。ツベルクリン反応はコーチゾン投与群およびコーチゾンとレントゲン併用群では常に陰性を示し、レントゲン照射群ではその半数例において陰性であつた。〔総括〕①試験管内で 100 γ INAH 耐性にした H₃₇Rv および H₂ 株は、

3 年間 INAH 非含有培地にて継代を行つても感性復帰の現象を認めなかつた。これら INAH 耐性菌はモルモットに継代接種を行つても進行性の病変を作らず、H₃₇Rv および H₂ 株の毒力を発揮しなかつた。③コーチゾンの比較的大量投与を行つたモルモットではこれら INAH 耐性菌を静脈内感染した場合壊死を有する進行性の著明な病変を示し、体内で結核菌が増殖するのが認められた。コーチゾン投与とレントゲン照射を併用したモルモットでは、Syvertson らが C. albicans 等で実験したような感染に対するもつとも強い感受性を示すごとき結果は得られず、コーチゾン単独投与群とはほぼ同程度の病変を示した。レントゲン照射群は無処置対照群との間に有意の差を認めなかつた。④INAH 耐性菌静脈内接種により上記のごとき進行性病変を呈した場合でも耐性菌の毒力が回復したのではないことは、脳内接種実験および静脈内接種実験にて確かめられた。⑤伸展標本により体内に接種された INAH 耐性結核菌は速やかに貪食処置されるが、コーチゾン投与およびコーチゾンとレントゲン併用を行つた場合には細胞内外で増殖し、これには遊走細胞の減少と貪食作用の減少が一役を演じていることを認めたが、その他体液性因子の作用も否定しがたい。⑥ INAH 耐性菌は進行性病変を生じたいが副腎皮質ホルモン等の投与を行つた場合には、INAH 耐性菌でも進行性病変を作ることがありうると想像される。

108. INH 耐性結核菌の virulence に関する研究 染谷 四郎・林治・高橋正雄 (国立公衆衛生院衛生微生物)

〔研究目標〕INH 耐性結核菌のモルモットに対する virulence が著しく減弱していることを、各種の接種方法による感染動物の臓器内結核菌の推移から観察し、INH 耐性菌は感染後時間が経過するとともに INH 感性菌との生菌数の差が著明になることについてはすでに報告した。この事実から INH 耐性菌に免疫された生体内における増殖力が INH 感性菌に比し弱いことが予想される。このことを確める目的で今回われわれは INH 耐性菌が免疫された生体内でいかに増殖するかについて実験し、興味ある成績を得たので報告する。〔研究方法〕(1) 生後 29~32 日体重 16 g 前後の雄性 ddN 系マウス 120 匹のうち 70 匹に BCG 1 mg を腹腔内に注射し 4 週後全動物を 5 群に分け、H₃₇Rv 株および H₃₇Rv INH 耐性株 (50 γ 完全耐性) 0.25 cc 宛、BCG 2 群と無処置 2 群の静脈内に注射し、BCG 免疫をした 1 群を無処置のまま残した。(接種生菌単位 H₃₇Rv 株 = 3.8×10^5 , H₃₇Rv INH 耐性株 = 325×10^6) (2) 観察は毎週体重を測定し、感染後 2 日, 1 週, 2 週, 3 週に各 5 匹, 残りは 4 週に屠殺、各臓器の病変を肉眼的に観察するとともに、肺, 肝, 脾を小川の方法で定養培養 (臓器 emulsion の 10 倍稀

积液を 0.1 cc 各臓器について培地 2 本に培養した)を行つた。期間中結核により死亡した動物はなかつた。〔研究結果〕(1) 肺の場合: 2 日および 1 週までは感性, 耐性両群とも生菌数すべて減少した。2 週以後 BCG 免疫 I NH 耐性菌群以外は増加したが, BCG 非免疫感性菌群の増加はことに著明で, BCG 免疫 I NH 耐性菌群と BCG 単独接種群の生菌数は著しく減少した。(2) 肝の場合: BCG 無処置の感性株および耐性株の両群は 2 週まで増加したが, 以後感性群はわずかに増殖傾向をたどり, 耐性群は減少をみた。しかるに, BCG 免疫群は両菌群ともに 2 週以後平行して減少し, 4 週に BCG 免疫耐性群が急激に減少した。BCG 単独接種群の増減はわずかであつた。(3) 脾の場合: BCG 免疫耐性菌群は終始徐々に減少, 他の 3 群は 1 週まで増加, BCG 無処置感性群のみは 2 週まで増加, 以後減少した。BCG 免疫感性菌群と無処置耐性菌群は増減ほとんど同じ傾向を示し, BCG 単独接種群はほとんど増減がなかつた。(4) 実験成績の統計学的検討: 臓器内結核菌の定量培養成績を F 分布によつて統計学的に検討した。I NH 感性株と耐性株接種後のマウス肺および肝の生菌数には BCG 免疫群と非免疫群の間に明らかな差異があることが認められたが, 脾では有意の差がなかつた。しかし, この関係を接種後の経過期間によつてみると肺および脾において有意の差があることがわかつた。〔総括〕以上の成績から H₃₇Rv I NH 耐性菌は, 原株である H₃₇Rv I NH 感性菌に比較して, マウス臓器内の増殖が, BCG 免疫を行うことによつて著しく阻害されることが知られ, I NH 耐性菌は感性菌に比較して免疫体の発育阻止作用をより多く受けることが解つた。以上の事実から免疫された生体内における増殖力は結核菌の virulence の重要な因子であると考えられる。

109. イソニコチン酸ヒドラジッド耐性結核菌の菌力に関する研究 (I NH 耐性と過酸化水素に対する抵抗性ならびに菌力との関係について) 杉本一 (国立大目向荘)

〔研究目標〕 I NH 耐性菌は H₂O₂ に対して感受性が強く感性菌は抵抗が強いといわれているので 1 % H₂O₂ を耐性菌, 感性菌群に作用させて障害される程度と耐性度, カタラーゼ活性, ハツカネズミに対する菌力との関係をしらべた。感性菌が H₂O₂ により障害されずに耐性菌のみが死滅するものであれば, 同一の患者から喀出される喀痰中の結核菌において耐性菌と感性菌の占める割合を知るとともに耐性度の上昇や低下につれてその割合も変化し, ハツカネズミに対する菌力も種々違つてくることが予想されるので, 以上の関係を結核患者喀痰より分離した結核菌についてしらべた。〔研究方法〕(1) 使用菌群: I NH 耐性検査を毎月 1 回直接法により行

い I NH 0 γ /cc, 0.1 γ /cc, 1 γ /cc, 10 γ /cc の 3 % KH₂PO₄ 培地上で分離した。(2) カタラーゼ検査: Middlebrook 氏法により定性的に判定し, ++, +, ±, - にわけた。(3) H₂O₂ 作用実験: H₂O₂ 1 % 溶液を 30 分ないし 10 分作用させ順次に定量希釈し, 注射に使用した菌液と培養成績を比較算定した。(4) 動物実験: 3 % KH₂PO₄ 培地上の 4 週間後の培養菌の 0.01 mg (0.1 cc 中) を dd 系ハツカネズミの尾静脈内注射をした。注射後 4 週後に各群 3 匹ずつ培養し肺臓は大体 0.2 g なので 3 匹の全肺臓に 6 cc の 1 % NaOH 液を加え臓器乳剤をつくり, 0.1 mg/cc まで希釈し各希釈段階の 3 段階を 0.1 cc ずつ 1 % KH₂PO₄ 培地に流し 37°C 培養 4 週後の集落数に基いて肺臓 100 mg 内生菌数を算出した。最終希釈段階では集落数が多くて数えられないときは, ++, +, ±, - にわけた。〔研究結果〕(1) 完全, 不完全耐性の場合の H₂O₂ 抵抗性: 臨床細菌学的に表現される完全耐性, 不完全耐性の場合の耐性培地および無 I NH 培地から得られたものは接種生菌単位が等しく, 0.01 mg が 10⁴ order の 116 例の H₂O₂ 抵抗性をみると 30 分作用でも 10 分作用でも 10 γ /cc 耐性菌は 21 例全例が H₂O₂ 作用で培養できなくなる。10 γ /cc 耐性菌群でも, 無 I NH に培養されたものでははじめ 0.01 mg が 10⁴ order であつたものが 10⁴ ~ 10¹ の残存生菌単位数を示すものの方が多く, 不完全耐性の場合にはとくに著しい。1 γ /cc 耐性菌群では過半数が H₂O₂ に抵抗を示し 0.1 γ /cc 耐性菌と感性菌では 36 例中 35 例が H₂O₂ 作用で残存生菌を示し, しかも 10⁸ order 以上のものが多い。(2) I NH 耐性度, カタラーゼ反応と H₂O₂ 抵抗性との関係: 完全耐性のみをみると, 10 γ /cc 耐性菌は 21 例全例が「カ」陰性で H₂O₂ 作用で培養できず, 1 γ /cc 耐性菌では「カ」陽性で, H₂O₂ 作用で 10² 以上を残すものが「カ」陰性で H₂O₂ 作用に感受性の強いものより著しく多い。0.1 γ /cc 耐性菌と感性菌は 1 例以外はすべて H₂O₂ に抵抗し, 「カ」陽性であつた。(3) 耐性菌, 感性菌の H₂O₂ 抵抗とハツカネズミに対する菌力との関係: 完全耐性のみをみると, 10 γ /cc 耐性菌は 21 例全例が H₂O₂ 作用で培養できず肺臓 100 mg 内生菌単位数も 10³ ~ 10⁴ order 以下で, 感性菌の H₂O₂ に抵抗して肺臓内生菌数が 10⁴ 以上のものにくらべ菌力は劣つている。1 γ /cc 耐性菌では肺臓内生菌数が 10⁴ のものでは H₂O₂ に感受性が高いものがみられるが肺臓内生菌数が 10⁵ 以上のものになると H₂O₂ に全例強い抵抗を示した。0.1 γ /cc 耐性菌では感性菌と同じく H₂O₂ にも強い抵抗を示し肺臓内生菌数も多い。(4) 動的観察: 6 カ月間に, 月 1 回ずつ, 耐性度と H₂O₂ 抵抗性, カタラーゼ反応, ハツカネズミに対する菌力の変化とを比較観察した 28 例の成績を耐性低下, 耐性不変, 耐性上

昇群にわけて観察した。耐性低下群は 10 γ /cc 耐性から 1 γ /cc 耐性になったものと 10 γ /cc 完全耐性から 10 γ /cc 不完全耐性になった例であるが耐性低下につれて「カ」も陽性、 H_2O_2 に対する抵抗も強く、菌力も強くなった。耐性不変群は 9 例であるが、 H_2O_2 抵抗性、「カ」反応、ハツカネズミに対する菌力も変化しないものが多い。耐性上昇群は 17 例であるが耐性度の上昇にしたがい菌力も劣ってくるものが多く「カ」も陰性化し、 H_2O_2 に対する感受性も強くなっていた。〔結論〕(1)10 γ /cc 耐性菌は H_2O_2 に対して著しく感受性が強く、「カ」陰性でハツカネズミに対して感性菌より弱い菌力を示した。(2)同一患者で耐性度の上昇していく場合には菌力の劣ってくるものが多く、「カ」も陰性化し H_2O_2 には感受性が強くなる。また、耐性低下の場合には菌力は強くなるものが多く、「カ」も陽性化し、 H_2O_2 には感受性の低下をみた。

110. 薬剤耐性結核菌の毒力に関する実験的研究 大藤真・沼田尹典(岡山大学平木内科)

1. 研究目標：化学療法により難易の差こそあれ、また程度の差こそあれ、生体内で結核菌が耐性を獲得することが明らかとなった今日、われわれ臨床家にとつてもつとも重要な関連をもつものは耐性結核菌の毒力に関する問題であろう。とくに最近では化学療法は長期併用療法により強力に行われることが常識化され、その効果はさらに倍加された感があるが、同時にこれらの薬剤に対する二重ないし三重耐性の問題が大きく表面に浮び上ってきた。しかしこの二重ないし三重耐性菌の性状に関する知見は極めて少なく、まだ一定の結論を得るに到っていない現状である。われわれはこれらの観点より耐性結核菌とくに二重耐性菌の毒力について検討し、化学療法の方式に1つの有力な示唆を与えるべくモルモットを用いて実験を行った。2. 研究方法： \bullet 反応陰性の成熟健康モルモットの右側腹部皮下に $H_{37}Rv$ 株 (対照), $H_{37}Rv \cdot R-SM$ 株, $H_{37}Rv \cdot R-INH$ 株, $H_{37}Rv \cdot R-PAS$ 株のそれぞれの小川培地に継代培養して得た発育旺盛なる菌 0.1 mg を均等なる菌液として接種し、ツ反応の陽転を確かめ 8 週後全例を屠殺剖検し菌接種局所、各淋巴腺群、内臓臓器の肉眼的所見を精査し、同時に脾より結核菌定量培養を小川の法に準じて行った。また上述の $H_{37}Rv \cdot R-SM$ 株および $H_{37}Rv \cdot R-PAS$ 株を INH を含む培地に継代培養して完全なる $H_{37}Rv \cdot R-(SM+INH)$ および $H_{37}Rv \cdot R-(PAS+INH)$ の二重耐性菌を分離し、これを上述の方法に従つてモルモットに接種し毒力をみた。なお、患者喀痰より分離した SM+INH 二重耐性株に真の二重耐性菌がどの程度含まれているかをみるために、いわゆる二重耐性株を SM 培地および INH 培地に交叉培養し、その発育の状態を観察し、同時にモルモットに対する毒

力試験を同様の方法で実施した。またカタラーゼ活性度をスライド法により実施し、カタラーゼ活性と毒力との関係を検討した。3. 研究結果：(a) SM 耐性菌は感性菌と同じく強毒であるのに対し、INH 耐性菌は顕著な毒力の低下を示し、PAS 耐性菌もまた軽度ながら毒力の低下を示した。(b) 各種薬剤耐性菌の耐性度と毒力との関係は SM 耐性菌は耐性度と関係なく強毒を示し、INH 耐性菌の毒力はその耐性度と逆相関を示した。PAS 耐性菌は耐性度との間に有意な相関関係を認めなかつた。(c) SM+INH および PAS+INH の各二重耐性菌の毒力はともに顕著な毒力の低下を示し、INH 耐性菌の性状が前景に現われて毒力が低下する興味ある成績を得た。(d) 患者喀痰より分離したいわゆる二重耐性株には真の二重耐性菌がかなり含まれていた。その率については引き続き検討中である。またこの二重耐性株のモルモットに対する毒力試験の結果 $H_{37}Rv \cdot R-(SM+INH)$ の毒力試験と同様に毒力の低下がみられ、真の二重耐性菌が高率に含まれていることを確かめた。4. 総括：薬剤耐性結核菌の毒力については多くの報告がみられるが今日なお多くの異論があり、また結論を得るに到っていない。また毒力を規定する因子についても、今日必ずしも総て解明されている訳でなく、とくに免疫、アレルギー等といった問題を伴つて複雑な進展を示す病理学的特性をもつた結核症において、毒力の正確な判定を下すことはきわめて困難なことであるが、われわれは上述のごときモルモットによる毒力試験を行つた結果これを次のごとき総括することができる。(a) SM 耐性菌は毒力の低下がみられず、耐性度との間にも相関関係を認めない。(b) INH 耐性菌の毒力は顕著な低下がみられ耐性度との間に逆相関関係がみられる。(c) PAS 耐性菌の毒力は、INH 耐性菌のそれとくらべさほど顕著ではないがかなりの毒力低下がみられ、このことは別報のごとき PAS 耐性の低下がみられること、および PAS 耐性獲得後の臨床経過が良好であることと関連して注目し値する。(d) SM+INH および PAS+INH 二重耐性菌はともに顕著な毒力の低下がみられ、この毒力の低下は INH の性状によつて支配表現されているといえる。この事実は化学療法の方式に有力な示唆を与えるものであり、興味ある問題を提起している。(e) 患者の喀痰より分離したいわゆる二重耐性株の中には高率に真の二重耐性菌が含まれており、毒力試験の結果よりしてもこのことが肯定された。これは別報の二重耐性獲得者の化学療法において同種薬剤使用が無効である場合が多い臨床成績とよく符合し興味あることである。(f) カタラーゼ活性と毒力との間にはある程度一定の関係がみられ、とくに二重耐性菌のカタラーゼ活性は INH のそれに支配され、毒力との間に相関関係がみられた。

111. INH 耐性菌の毒力およびカタラーゼ活性に及ぼす因子について 沢田藤一郎・鈴木九五・高木成 (九大第三内科)

試験管内の継代培養によつて生ずる INH 耐性菌の耐性度、毒力およびカタラーゼ反応と継代濃度との関係をフランクフルト株および患者喀痰より分離した INH 軽度耐性菌を用いて検討した。フランクフルト株を INH 0.05, 0.1, 0.3, 1 γ /cc 含有岡・片倉培地に菌量 2 mg を移植して発育してきたコロニーをさらに同一濃度に 2 代継代したものについて INH 耐性菌の population をしらべ、またモルモットに $\frac{1}{2}$ mg 皮下接種して毒力を検査した。INH 耐性度は 0.05 γ /cc 3 代継代, 0.1 γ /cc 3 代継代, 0.3 γ /cc 3 代継代および 1 γ /cc 1 代継代後 0.1 γ /cc に 2 代継代したものはいずれも 0.3 γ /cc 程度の完全耐性を示したが、モルモットに対する毒力は、0.3 γ /cc 3 代継代および 1 γ /cc 1 代通過後 0.1 γ /cc に 2 代継代したものでは著しく低下していた。同様の実験を継代間隔を短かくして行つた場合には、INH 耐性度が少しく異なり、0.05 γ /cc 継代では 0.03 γ /cc 完全耐性、0.1 γ /cc および 0.3 γ /cc 継代では 0.1 γ /cc を示し、前回の実験よりは多少完全耐性度が低い結果となつた。この場合毒力は 0.3 γ /cc 以上に継代したものは著しく弱く、カタラーゼ反応も同様であつた。次に INH 軽度完全耐性菌を同様の方法で継代した場合には、0.3 γ /cc 以下の濃度に継代したものでは、耐性度も毒力も継代前のそれと同様で、1 γ /cc 以上に継代したものは完全耐性度も高くなり、毒力およびカタラーゼ反応は著しく弱かつた。以上 3 つの実験から、感性菌を INH 低濃度含有培地に継代する場合、比較的濃度の高い培地に継代したものでは軽度完全耐性菌の毒力およびカタラーゼ反応が弱くなると考えられ、これに対して軽度耐性菌を同様に継代する場合には、さらに高濃度の INH 含有培地に継代しなければカタラーゼ反応も毒力も低下しにくいと考えられる。次に患者に INH または INH 誘導体の大量療法を行つた場合、小量投与にくらべて患者の菌の性状が異なるかどうかを検討した。その結果は、少数例ではあるが最初から大量投与を行つた場合には、モルモットに対する毒力の低下した例が多く、カタラーゼ反応も比較的弱いものが多い傾向がみられた。しかし、毒力の低下は高度耐性菌ほど著しくないものもあり、カタラーゼ反応も高度耐性菌ほどには弱くはなかつた。したがつて、試験管内継代培養の場合ほどはつきりした成績ではないが類似の傾向があると考えられる。

112. INH 耐性とカタラーゼ活性に関する研究 大藤真・景山統二郎 (岡山大平木内科)

[研究目標] 1954 年 Middlebrook らは INH 耐性菌がその耐性度の上昇につれて次第に catalase 活性の低

下をきたし、この catalase 反応陰性の菌は海狸に弱毒化することを見出した。一般に INH 耐性度の高いほど catalase 陰性菌が増加するといわれているが、反面高耐性菌にも catalase 陽性のこともあるという報告もあり一定しない。われわれは INH 耐性と catalase についてかかる点を究明せんとして実験を行い、いささか興味ある知見を得たので報告する。[実験方法] ①患者喀痰より分離した INH 耐性菌について catalase (以下 C. と略) と INH 耐性度との関係を Slide 法によつて調べた。C. 活性度は 2 分以内に発泡するものを陽性とし、その発泡の程度と発泡するに要した時間により (++) \rightarrow (+) に分類した。②INH 耐性菌と感受性原株の混合培養を行い C. を検した。すなわち H₃₇Rv 原株を 10⁻¹ mg より 10⁻⁷ mg まで希釈、それに INH 10 γ および 100 γ 耐性 H₃₇Rv 株をそれぞれ別に 10⁻³~10⁻² mg ずつ加え、1% 小川培地に培養 C. を検した。③INH 耐性菌を栄養条件を変えた培地に継代してみるため、1% 小川を原法とし、それより glycerin, glutamin 酸 Na を抜いた培地(以下変法培地という)を作り、INH 10 γ 耐性 H₃₇Rv 株の 0.1 mg/0.1 cc を培養継代し、C. を検査した。同様に Löwenstein 培地においても、glycerin および asparagin を抜き、INH 耐性 H₃₇Rv, F, H₂, 青山 B, 牛 10 の諸菌株を継代してみた。④海狸において C. と毒力の関係を検討するため、1% 小川上の INH 10 γ 耐性 H₃₇Rv 株 [C. (-), 対照], 患者より分離した菌 [10 γ , C. (+)], INH 耐性 H₃₇Rv 株を変法培地 (10 γ 加) に 4 代継代の菌 [10 γ , C. (++)], 同株を INH なしの変法培地に 2 代継代の菌 [10 γ , C. (++)], および 5 代継代し 10 γ 不完全で C. (+) の菌, 10 γ 加変法培地に 4 代後 50 γ に 1 代継代した菌 [10 γ , C. (+)] の諸菌株を海狸の皮下に 1~5 mg 接種し、8 週後ツ反応を検し、屠殺し肉眼的検査、脾重測定、局所および脾の定量培養、分離菌の耐性検査、および C. を検査した。⑤マウスにおいても海狸と同様の諸菌株を 1~0.01 mg 尾静脈に接種し、約 8 週後屠殺、肉眼的検査、肺、肝、脾の定量培養、C. 反応を検査する。[実験成績] ①喀痰分離の INH 10 γ 以上耐性菌はほとんど C. (-) であつた。しかし耐性度との関係は絶対のものでなく、10 γ 完全耐性に C. (++) の者 1 名、10 γ 不完全耐性に陽性者数名がみられた。② H₃₇Rv 原株と INH 耐性 H₃₇Rv 株との混合培養した場合の C. は原株の菌量が少なくなるほど C. 弱く、原株と 10 γ 耐性 H₃₇Rv 株と混合培養した場合には原株が 10⁻⁶~10⁻⁷ mg ではほとんど (-) となり、100 γ 耐性株との混合の場合では 10⁻⁴ mg より少ない場合は (-) となり、陰性の程度は 10 γ より 100 γ 耐性株の方が強いように思われた。③ INH 10 γ 耐性 H₃₇Rv 株を 1% 小

川に何代継代しても C.(-) であつたが、同株を変法培地に継代すると 2 代後より C.(+) となつた。変法培地に 10 γ 耐性菌を継代すると 5 代ごろより INH 耐性度が低下する場合がありますので、変法培地に INH を 10 γ 加えて継代したがやはり 2 代後より C.(+) となつた。すなわち耐性低下とは関係なく特殊培地条件によつて C. が (-) より (+) に變つたことになり、INH 耐性菌の栄養変異に基き C. も変化することがわかつた。Löwenstein 変法培地に継代した場合には C. が (+) になる菌株としからざる菌株とがみられた。④海狸における実験では対照 1% 小川上の 10 γ 耐性 C.(-) の菌接種では毒力弱く、わずかに分離した菌は C.(-) であつた。患者の菌 [10 γ , C.(+)] 接種では病変もかなりみられ菌も多く分離し、C.(+) であつた。INH 耐性 H₃₇Rv 株を変法培地に 4 代継代、10 γ C.(+) の菌を接種した場合は対照より病変は多くみられた。すなわち INH 耐性はあつても C.(+) であれば毒力は維持されるようであつた。また変法培地を用いることにより、低下した毒力を人工的にある程度回復せしめたといえる。また同株を INH なしの変法培地に 2 代継代して耐性度は維持され、C.(+) の菌および 5 代で得られた耐性度は 10 γ 不完全となり、C.(+) の菌とでは後者の方が毒力つよく、また変法培地 (10 γ 加) に 4 代、50 γ 同培地に 1 代継代した菌でも毒力はなく、したがつて INH 耐性菌の毒力は C. とは無関係に耐性度に相関する面もあるように思われた。⑤マウスにおいては INH 耐性 H₃₇Rv 株 [10 γ , C.(-)] は原株より毒力はやや弱いようであつたが、上記諸菌株間に C. と毒力の関係が海狸のように明らかでなかつた。〔結論〕①患者より分離した INH 耐性菌は 10 γ 耐性ではほとんど C.(-) であつたが、まれには (+) の菌もある。②INH 耐性菌と感受性原株とを混合培養して C. を検すると、原株が少なくなると C.(-) となり、10 γ 耐性株より 100 γ 耐性株の方が C. 陰性の程度が強いように思われた。③1% 小川変法培地をつくり、INH 耐性 H₃₇Rv 株 [C.(-)] をこれに継代すると C.(+) となつた。変法培地に INH を 10 γ 加えて継代するもやはり C.(+) であつた。すなわち INH 耐性菌の栄養変異により C. も (-) より (+) に変化することがわかつた。④海狸において C. と毒力の関係を調べると、対照 1% 小川上の INH 耐性菌 [C.(-)] は毒力弱く、患者より分離した [10 γ , C.(+)] 菌は毒力あり、変法培地 (10 γ 加) に継代し C.(+) の菌も対照より毒力が強く、したがつて毒力が C. に相関する面もみられたが、一方 C.(+) でやや耐性低下した菌と耐性を維持する菌とでは前者が毒力が強いので C. のみでなく耐性度にも相関することも想像された。⑤マウスの実験では毒力と C. の

関係が明らかでなかつた。

113. フチバジッド耐性菌の毒力に関する研究 中村善紀・日比恵正・三友義雄 (日本鋼管清瀬浴風院)

FT が試験管内においても臨床実験成績においても優れた抗結核剤であることはわれわれが昨年の本総会から数次にわたつて発表したところである。その結果 FT 耐性菌が INH 耐性菌と交叉耐性を有することはこの薬剤の大きな弱点であることを報告した。他方 INH 耐性菌は INH 感染菌よりも毒力が著しく減弱していることは Middlebrook らの一連の研究から急速に注目されるに至つたが、INH 誘導体耐性菌の毒力に関しては必ずしも解明されていない。ことに INH 誘導体では人体内で遊離された INH が作用するという説と、誘導体そのものが作用するという説とがある今日、INH 誘導体たる FT の耐性菌がいかなる毒力を示すかは興味ある問題と思う。〔研究方法〕菌株としては H₃₇Rv 感性菌 (1 株) H₃₇Rv の FT 10 γ 耐性菌 (3 株 A, B, C) および H₃₇Rv INH 10 γ 耐性菌 (1 株) を用いた。各菌株とも単一コロニーを作らせて可及的純粋な菌株を分離した。感性菌は INH および FT に対してともに感性であり、カタラーゼ陽性である。耐性菌は互に交叉耐性を示すが、それぞれの薬剤から試験管内で耐性を獲得させたものである。〔実験動物と接種方法〕モルモットでツベルクリン反応陰性であることを確かめて、各群 4~5 頭として右下腹部皮下に接種した。接種菌量は湿菌量 0.1 mg を 0.2 cc に均等浮游液として用い、いずれも生菌単位を測定した。マウスの場合は 1 群 10 匹として感性菌、FT 耐性菌、INH 耐性菌それぞれ 1 株ずつを接種した。1 mg 0.1 cc を尾静脈に注射した。〔観察〕モルモットでは接種後週 1 回体重を測定し、ツベルクリン反応の推移をも検査した。8 週後に屠殺して、諸臓器の肉眼的病変を検し、一部の肺については組織学的検査を行った。また肺、肝、脾、リンパ腺等の臓器の結核菌の定量培養を行い、得た菌についてはふたたび耐性検査を行った。マウスについては 6 週後に屠殺して、各臓器の肉眼的所見の検査を行い、肺、脾、リンパ腺の定量培養を行った。〔実験成績〕体重の推移は感性菌群では接種前平均 306 g であつたが、8 週後には 426 g となり平均 120 g の増加となつた。FT 耐性菌群では接種前 293 g、8 週後 520 g となり平均 227 g の増加である。INH 耐性菌群では接種前 399 g、8 週後 573 g で、平均 182 g の増加がみられた。体重は耐性菌群の方が感性菌群より 1.5~1.8 倍増加している。ツベルクリン反応は接種後 4 週目にいずれも陽性を示し、8 週目にはさらに強い陽性となつた。しかし感性菌群と FT 耐性菌群および INH 耐性菌群間にはツベルクリン反応の強さには大差なかつた。剖見所見では感性菌群では肺に充血と多数の結核結節の撒布がみら

れ、肝、脾とも腫大し、大小の結節が多数に認められた。リンパ腺も動物によつては大豆大あるいはそれ以上に腫大、中心が乾酪化しているもの、膿瘍を形成しているものもあつた。また接種局所にも膿瘍を認めたものもあつた。これに反して FT 耐性菌群および INH 耐性菌群では肺、脾ならびに接種局所に軽度の肉眼病変を認めたものも少数あつたが、大多数は肉眼的に認められる病変を示さなかつた。すなわち感性菌群と FT および INH 耐性菌群とでは臓器の結核病変に著しい差があり、そのもつとも著明な差は脾臓にみられた。その重量は感性菌群では平均 3.46 g、FT 耐性菌群では 1.12 ~ 0.96 g、INH 耐性菌群では 1.35 g であつた。組織検査では感性菌群の肺に上皮様細胞の浸潤が著しく、その中心部は壊死に陥つていた。FT 耐性菌および INH 耐性菌群では肺炎を認めたが、上皮様細胞の浸潤はなかつた。臓器定量培養では各臓器 10 mg の平均集落数は感性菌群では肺 160、肝 273、脾 550、リンパ腺 119、局所 4,617 であるのに対し、FT 耐性菌群では肺、肝では 0、局所、脾およびリンパ腺にわずかの菌を認めたものもあつた。INH 耐性菌群では局所に認めたのみで、他の臓器からは結核菌は検出されなかつた。すなわち、FT 耐性菌も INH 耐性菌も モルモットに進行性病変をおこさないものと思われる。定量培養で得た菌は原菌株と同じ耐性を示した。マウスの実験では肉眼的病変は肺および脾にわずか認められたが、3 菌株間に顕著な差異を認めることはできなかつた。肺の組織学的検査でも感性菌群と耐性菌群に大差なく軽度の肺炎を認めるにすぎなかつた。定量培養の成績からみると、感性菌群と FT 耐性菌群とは肺および脾から同程度に多数の菌を検出した。INH 耐性菌群では前 2 者より菌数は少なかつたが肺および脾から培養された。〔結論〕(1)モルモットの実験では H₃₇Rv の FT 10 γ 耐性菌と INH 10 γ 耐性菌とは H₃₇Rv 感性菌にくらべて著しく毒力が減弱している。(2)マウスの実験では感性菌と耐性菌の間に肉眼的にも組織学的にも定量培養からも差を見出すことはできなかつた。(3) FT 耐性菌と INH 耐性菌とはモルモットに対して著しく毒力を減弱しているが、両者間に毒力について差をつけることはできなかつた。また両者が交叉耐性を有し、かつカタラーゼ陰性である点から両菌はきわめて類似した性質をもつてると考えられる。

114. INAH 耐性結核菌の病原性に関する臨床的ならびに実験的研究 高橋欽一・松島良雄・永富鳳一・綿引定昭・奈良昌治 (国療埼玉)

1. 緒言: INAH 耐性結核菌の人体に対する病原性についてはまだ不明の点が多い。われわれは 2 例 (F および S 氏) の化学療法初回例で巨大空洞をもつた重症混合型肺結核症の患者に 1 日量 INHG-Na 2.0 g を投

与、前者では使用 4 カ月目、後者では 2 カ月目から INAH に対し 10 γ/cc 完全耐性を示したが治療を中止することなく約 1 カ年 INHG-Na を引続き投与した。両者とも喀痰中結核菌はつねに陽性であつたが一般状態は著明に好転、X 線上ではやや軽快の像を示した。これら 2 症例の喀痰から分離した F および S 株を感性菌、耐性菌、混合菌に分けおのおのをモルモットに接種、惹起する病変ならびに両者の喀痰中 INAH 耐性菌の population 構成の変動を調べ、INAH 耐性結核菌の人体に対する病原性を説明することがどの程度可能であるか、またこのような症例に引続き INHG-Na を投与することの意義を検討した。2. 実験方法: 動物は体重 300 g 前後のツ反陰性の純系白色モルモットを用い、飼料は全部固形飼料を用いた。薬剤の投与方法にあらかじめ INHG-Na を 2% の割合に混入した固形飼料を早朝空腹時に 1 匹あたり 3 g を投与、ほぼ食い尽して後薬剤を含まない固形飼料を与えた。使用菌株は F 氏の治療 4 カ月および S 氏の 5 カ月目の喀痰を直接 INAH を含まない 3% 小川培地に塗抹分離したカタラーゼ反応陽性の菌株 (以後混合株と略) と、それを INAH 0.5 γ/cc 含有小川培地および INAH を全く含まない小川培地に再接種し、前者に発育せず後者にのみ発育したカタラーゼ反応陽性の菌株 (以後感性株と略) と INAH 50 γ/cc 含有培地上で分離したカタラーゼ反応陰性の菌株 (以後耐性株と略) の 3 菌株を使用し、小川培地に 3 週間培養の菌 1/10 mg を右前胸部の皮下に接種した。モルモットは F 群 (F 株を接種した群) と S 群 (S 株接種群) に分けおのおの 36 匹を次の 6 群とした。①感性菌接種非治療群②同治療群③耐性菌接種非治療群④同治療群⑤混合菌接種非治療群⑥同治療群。治療は攻撃直後より開始、治療期間は 5 週と 9 週に大別した。撲殺したモルモットは肺、脾、初感染所属リンパ腺の重量を測定、またこれらの臓器に 1% NaOH を加えホモジナイザーで均等化し、小川培地を用い臓器中の菌の定量培養を行い、肺、脾、肝、リンパ腺の肉眼的ならびに病理組織所見を検討した。INAH 耐性菌の Population 構成は F 氏は治療 4 および 11 カ月、S 氏は 5 および 12 カ月の喀痰を小川培地に塗抹分離したものについて調べた。3. 実験成績: ① F 群 [非治療群] 感性群は一般に病変が高度で、肺、肝、脾ともに結節が融合して認められ、脾はきわめて大、菌数は肺、脾とも非常に多く、耐性群は病変はきわめて軽度で脾に類上皮細胞を主とする結節を少数に認め、脾の大きさはほぼ正常、肺、脾中の菌は少なかつた。混合群は感性群と大差を認めない。〔治療群〕感性、耐性、混合の 3 群はともに病変少なく、とくに 5 週より 9 週において少なかつた。② S 群 [非治療群] 感性、耐性群ともに病変は非常に少ないが両者を比較するとわずかに感性群に病変が多い。混合

群は病変がもつとも高度でとくに5週では脾に著明、9週では肺、脾、肝ともに、さらに高度の病変が認められた。〔治療群〕感性、耐性、混合ともに病変は非常に少なく、とくに5週に比し9週では病変の減少がみられた。脾の大きさはほぼ正常、肺、脾中の菌数は非常に少なかった。FおよびS氏の喀痰中 INAH 耐性菌の Population 構成は両者とともに治療4~5カ月の比較的早期には大量の感性菌とともに多数の INAH 高度耐性菌を含んでいるが、INHG-Na の治療を約1カ年継続した後では INAH 高度耐性菌はほとんどなく、感性菌もまた減少し 0.6~1.2 γ /cc の軽度耐性菌の増加を認めている。4. 総括ならびに結語：①一般に非治療群においては耐性菌接種モルモットの病変はきわめて軽度で、感性菌ならびに混合菌による病変はこれに比し増強されていた。治療群においては耐性菌、感性菌ならびに混合菌群の病変はともに軽度で、ほとんど差異を認めなかつた。②FおよびS群の耐性菌接種非治療群、治療群ともにモルモットに惹起した病変は非常に少なく、INAH 高度耐性菌のモルモットにおける病原性の低下を認めたが、同時に INHG-Na 治療中の F および S 氏の喀痰中 INAH 耐性菌 Population 構成の変動と臨床症状の経過から INAH 高度耐性菌は人体内においてもその病原性がかなり低下していることが推定せられた。③F および S 群の混合菌接種非治療群は一般に著明な病変を示すが、治療群においては病変は軽度であつた。これは F および S 氏の臨床経過に比較してかなりの差異があるように見えるが両氏ともに治療開始時すでに大きな空洞を示す著明な病変があり、そのためにこのような差異を示したのではないかと思われる。④臨床的にほとんど同じような症状と経過を呈し Population 構成もよく似た患者の喀痰より分離した感性菌ならびに混合菌接種により、モルモットに認める病変にかなりの差異が認められたことは興味深いことと思われた。⑤臨床的に INAH 耐性出現後も引つづき INHG-Na の大量を投与することは理論的には感性菌の増殖を抑え少なくとも症状の悪化を防止することは可能と思われるが、重症空洞性肺結核症に対し治療効果を得るためには現在よりなお大量の投与が検討されねばならないであろう。

115. 耐性とシューブについて 北本治(東大伝研臨床研究部) 中泉直正・村田昭平(東大伝研臨床研究部・伊豆通信病)

近年 I NH 耐性結核菌のモルモットに対するピルレンツについては、数多の報告がなされているが、臨床的に果していかなる結果を示すかはきわめて重大な問題であるのかかわらず、実際問題として研究方法に多くの難点があるためかその報告ははなはだ少ないようである。われわれは入院中シューブを起した患者のシューブ時の結核菌の I NH 耐性の有無、程度と耐性を獲得したも

の予後の追求の面からこの問題について検討を加えた。対象は昭和28年より32年まで伊豆通信病院に入院中排菌が認められ耐性測定のできたもの151名で、そのうちシューブを起したものは16例である。耐性測定方法は小川培地より Dubos 培地に2回継代し Youmans 培地に湿量 0.01 mg 接種し、培養5週判定を行つたもの222例、菌嚢砕コルペンを用いて菌液を均等にこれを小川培地にて培養、5週判定を行つたもの786例で、耐性培地の濃度段階は0, 1, 10, 100 γ /cc である。入院中シューブを起した16例のシューブ時の薬剤耐性は、I NH では100 γ /cc 0, 10 γ /cc 1例, 1 γ /cc 1例, 1 γ /cc 未満14例で、SM では100 γ /cc 3例, 10 γ /cc 6例, 1 γ /cc 7例, 1 γ /cc 未満0であつた。すなわち、シューブを起した患者から分離した菌の I NH 完全耐性は16例中1 γ /cc 未満14例に対し1 γ /cc 以上は2例で、I NH 耐性菌は感性菌よりも少ない結果をみた。次に薬剤耐性を獲得した時より、入院または健康管理管内で、少なくとも3カ月に1回の定期検痰およびX線検査の可能な例のみの1年以上3年までの経過を追求し、シューブ発生の頻度をみると、I NH では100 γ /cc 2例中0, 10 γ /cc 27例中1例, 1 γ /cc 38例中0, 1 γ /cc 未満62例中5例で、SM では100 γ /cc 34例中3例, 10 γ /cc 21例中1例, 1 γ /cc 64例中2例, 1 γ /cc 未満10例中0であつた。すなわち耐性を獲得した時より1年以上の経過を追求してシューブ発生の頻度をみると、1 γ /cc 未満62例中5例 8.1% に対し1 γ /cc 以上67例中1例 1.5% で、この結果もまた I NH 耐性菌は感性菌よりも少ない結果をみた。ここでシューブ発生の面からみた I NH 耐性菌の頻度を SM 耐性菌の頻度と比較して検討を加えようと思う。このさい臨床的に I NH と SM と同じ耐性度の菌をそのまま同等に扱うことは危険である。すなわち、種々な報告およびわれわれの経験からこの耐性測定濃度段階では I NH 1 γ /cc に対しては SM 10 γ /cc, I NH 10 γ /cc に対しては SM 100 γ /cc がほぼ相当するものと考えられる。さてこの考えからシューブを起した菌の I NH 10 γ /cc 対 SM 100 γ /cc, I NH 1 γ /cc 対 SM 10 γ /cc を比較してみると、それぞれ1:3, 1:6となりこれまた I NH 耐性菌は SM 耐性菌よりも少ない結果をみた。またもし同施設の化学療法剤使用法が SM に耐性が多くつき、I NH にあまりつかないような傾向を持つとすれば、当然シューブが起つても SM 耐性が表面にあらわれた成績となると考え、同施設入院患者の耐性獲得傾向を調べ、この比をもつて前述 I NH 対 SM の耐性菌の比を修正してみると、I NH 10 γ /cc 対 SM 100 γ /cc, I NH 1 γ /cc 対 SM 10 γ /cc はそれぞれ1:2.4, 1:10.3 となり、やはり I NH 耐性菌の頻度は

S M 耐性菌の頻度よりも少ない結果を得た。さらにシェーブを起すのは重症者に多く、重症者は S M の方がより多く使用され、したがって S M 耐性がつきやすく S M 耐性を示すものが多く表面にあらわれてくる可能性も考えられる。これに関しては、重症 8 例に対し早期症は 7 例で、シェーブ前の化学療法剤使用量においてもこれら病型別に有意の差は認められなかった。次に耐性を獲得した時より 1 年以上の経過を追求してシェーブの起る頻度を S M 耐性菌の頻度と比較してみると、I N H 1 γ /cc 以上 67 例中 1 例 1.5 % に対し S M 10 γ /cc 以上 55 例中 4 例 7.3 % で、これまた前述のごとく修正検討してみても I N H 耐性獲得者は S M 耐性獲得者よりもシェーブを起す頻度は少なかった。多数例長期経過観察のこのような方法でも 1 集団より自然発生的に起るシェーブ例数を多数集めることはなかなか困難であり、例数は少ないがシェーブを起した菌に I N H 耐性菌は少なく、I N H 耐性獲得者はシェーブを起す頻度が少ない成績であつた。このことはあるいは I N H 耐性結核菌の人に対するピルレンツの低下と関係があるとも思われるが、人が感染を受ける菌には種々の耐性度のものが含まれていると考えられており、また前述 I N H 10 γ /cc 完全耐性菌によつてもシェーブは起つているので I N H 耐性菌に対してもやはり十分慎重を要するものと思う。

〔座長報告〕 座長 牛場大蔵

I N H 耐性菌の毒力すなわち Virulence に関する演題は 9 題であり、これを大体 4 群に分けて口演願つた。すなわち(1)主に宿主側の条件の変化を考慮した基礎的研究として、高橋正雄氏の I N H 耐性菌が B C G 免疫マウス体内で感性菌に比して、より多く免疫による阻止力を受けやすいという報告、および曾和氏のコーチゾン注射をうけたモルモット体内では I N H 耐性菌もよく増殖して進行性病変を作るという報告で、いずれも宿主側に着目した点で注目された。(2)は従来多く報告されてきた catalase 活性との関係で、景山氏は I N H 耐性菌は氏のいわゆる変法小川培地上で catalase が陽性化すること、その場合毒力は catalase とともに、また I N H 耐性度とも双方に関係するようにみえるが、I N H 耐性度と catalase は必ずしも平行しないことを述べた。ついで高木氏は I N H 大量療法で患者からの菌の catalase 活性および毒力が低下するものが多いこと、杉本氏は患者喀痰を直接法により調べて、H₂O₂ 抵抗性が、catalase 活性およびマウス毒力ときわめてよく相関することを報告した。(3)群はもつとも問題点の多い人体 Virulence を考察したもので、高橋欽一氏は化学療法初回治療 2 例で長期 I N H 投与期間中の喀痰菌の I N H 耐性分布の変遷をみたが、I N H 治療中に一たんでた高度耐性菌が消失して低度耐性菌のみとなるなどのことから、人

体内でも I N H 耐性菌は毒力が弱いといつてよいのではないかと推定した。また中泉氏はシェーブを起した例からは I N H 耐性菌が S M 耐性菌等に比して少ないことを統計的に示して、やはり人体における毒力低下を示唆した。最後の(4)群はやや特殊な問題を扱つたもので、大藤氏は I N H と他薬剤の完全二重耐性菌の毒力、catalase 活性等はすべて I N H 耐性としての特徴を示すことを述べ、中村氏はソビエトで作られたフチバジッドの耐性菌が I N H 耐性菌と種々の点で同様に考えてよいことを報じた。さて以上が各口演の要旨であつて、いまそれを総括して結論しなければならないが、ここで問題となると思われることは、(1)はたして I N H 耐性菌は毒力が弱いのか、もし弱ければそれはどういふ機序のためか、(2)その動物における成績が果して人体においてもあてはまるかどうか、の 2 点に要約されよう。(1)については動物に毒力が弱いことはまず問題のないところで、とくにモルモットでは今回の報告も著明にそれがみられた。ただマウスに対しては著明の場合と、そうでない場合があるが、これは実験条件の差が鋭敏に左右すると考えられる。それではその機序であるが、catalase 活性とは非常に密接な関係があり、むしろこれが I N H 耐性度よりも著しく関係する例が今回も多少示された。しかしこれらの問題は、すべて細菌の集団をもつて測定しているために、個々の細菌細胞 (cell) が均一であるか不均一であるかについては時として不明であり、今後もこの点を十分に留意して実験しなければならぬことが反省させられる。また I N H 耐性は安定性その他において S M 等とは違つた特性をもち、このために実験的分析が時としてほとんど不可能に近いまで困難となることがある。さらに毒力の問題にはしばしば例外がつきまとうが、この理由の 1 つは毒力というものが決して単一の因子で規定されえないと思われることから当然のことであるが、他は実験結果の判定標準にまつわるいわば誤差であつて、これについては実験者の十分な関心によつて避けて行くべきものと思われる。それでは最後に重要な問題として人体においては如何ということであるが、今回の口演では人体でも I N H 耐性菌毒力の低下を示唆するものが多かつた。しかし他方文献的にもこれを肯定しない成績もしばしばみられるし、また細部についてモルモットと人体の不平行性は随所にみられるのでこの問題については十分な検討がつけねになされねばならない。いずれにしても今回の口演の特徴として、毒力について宿主側条件、たとえば免疫力、コーチゾン等による変調、また I N H 耐性菌出現後も I N H 治療で高度耐性菌が、おそらく宿主側の条件の変化で消失したと思われた例等についての発表討議があつたことは、新しい毒力問題の解明に当然進むべき方向として、1 つの収穫であつたと考える。

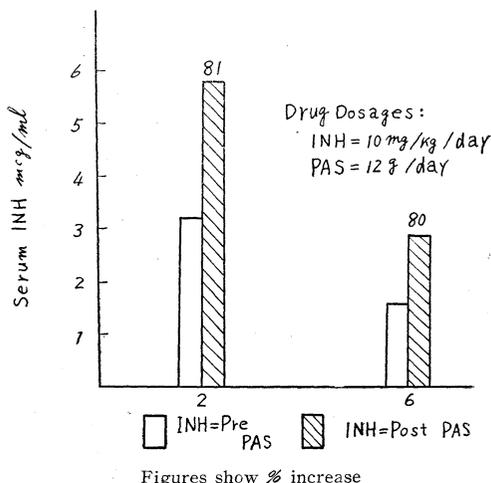
シンポジウム (8) INHおよびその誘導体の生体内運命と抗結核作用

116. 日本人女子における血清内 INH の濃度および INH と PAS の同時併用による効果について W.C. Morse, T.S. Rei, F.T. Roque, C.S. Christianson, C.W. Tempel (406th Medical General Laboratory and Camp Zama U.S. Army Hospital)

現時 INH の新陳代謝において個人的な差異がありかつまた PAS との同時併用によつて INH の代謝がおさえられて血清内 INH の濃度が増加するという点についてもいくらか疑問に思ふむきもあるけれども確かな INH の血清内の「レベル」がより敏速にかつまたより完全に化学療法において有効な反応を示すということは一般に認められているところである。事実多くの臨床家が INH と PAS との併用によつて、上向きに増量使用されつつある INH の量を 1 日量の 1/2 量を投与後 6 時間で最少量 1.0 mcg の「フリー」の生物学的に有効な血清内 INH の濃度がえられるまでに調整している。最近 Berte はアメリカの Valley Forge 陸軍病院において上記のようにして療法を施した結核患者が 8 カ月後 100% に細菌学的に陽性から陰性に転化せしめたということを報告したが 117 例の患者に対する Berte のこの報告はなお顕著に印象的である。経口投与後 6 時間で free INH の血清内濃度を最少量 1.0 mcg/M.L. に達せしめうるためには体重 1 kg につき少なくとも 10 mg 量を使用することが必要でありまた多くの患者がこの望ましい INH の血清内濃度をうるためには 1 kg 当り 18 mg の INH 相当量を使用する必要があるということを観察している。このすべての例において PAS は 1 日量 12 g 併用された。INH の毒性は 1 日量 100 mg の Pyridoxine の使用によつて防ぐことができる。われわれが座間アメリカ陸軍病院 406 医学総合研究所において結核患者の化学療法の実施プログラムによつて行われた予備実験の結果から血清内 INH の濃度の測定は必要であり、かつ PAS との併用による INH の大量使用によつてえられた血清内 INH の濃度について明白に人種の差異が認められたことについて注意を喚起したい。この血清内 INH の濃度に対する日本人女子からえられた結果はその平均値が大抵の欧米人に見出されるよりもずっと低い。日本人における INH の代謝率が他の人種にみられるのよりも非常に高いというふうに思われるのである。また一方において多くの研究者の間では INH と PAS の同時併用によつて INH の代謝に対する影響が欧米人の場合ではみられるのであるが日本人女子の場合は PA

S との同時併用によつても血清内 INH の濃度は INH 単独使用の場合にくらべて大して目ばしい増加がみられない。アメリカ Fitzsimons 陸軍病院で毎 8 時間おきに 1 日 3 回分服投与体重 1 kg につき 1 日量 10 mg の INH を使用した患者からえた血清内 INH の濃度の結果は Fig. 1 に示されている。

Fig. 1 Average isoniazid serum concentrations before and after oral PAS: Occidentals



最初血清内 INH の濃度の生物学的的方法による測定を行つてから PAS を 8 時間おきに 4 g 治療プログラムに加えた。そして血清内 INH の濃度を生物学的的方法でくり返し測定した 1 日量の 1/2 量を経口投与した後 2 時間と 6 時間目で測定した血清内 INH の生物学的有効濃度の平均値は棒グラフに示されている。われわれの研究所において少数のアメリカ人および土耳其軍人から測定した血清内 INH の域値に一致している。座間のアメリカ陸軍病院で日本人女子の結核患者について前記同様の療法を施して測定された血清内 INH の濃度の平均値は Fig. 2 に示されている。棒グラフは INH だけの投与例と INH および PAS を併用投与例でえられた血清内フリー INH の濃度の平均値を表わしている。前記に述べた INH と PAS の量を併用投与した日本人女子の結核患者とアメリカ軍人結核患者の血清内 INH の濃度の平均値の比較は Fig. 3 に示してある。PAS の量は欧米人の 12 g/70kg/day に見合うように 180 mg/kg/day に調整した。これらの実験の結果から日本人女子の結核患者の INH に対する態度は欧米人のとは全く異なっているということは

Fig. 2 Average isoniazid serum concentrations before and after oral PAS : Japanese female

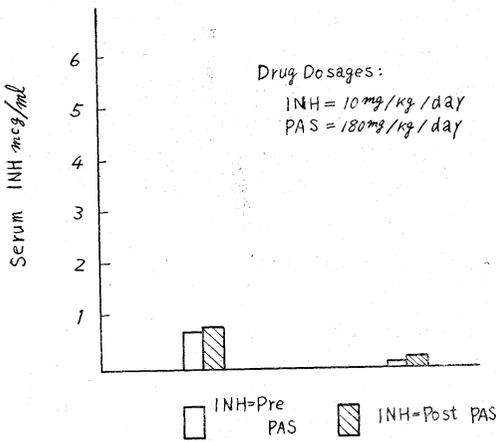
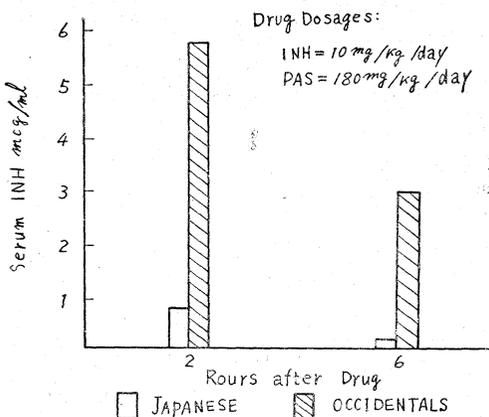


Fig. 3 Comparative average isoniazid serum concentrations Japanese females Vs : Occidentals



疑いない。現在日本人女子に見出される血清内INHの低い域値のごときいちじるしい差異はdrugの吸収によつて起る差異なのか、drugの代謝における相違なのかあるいはまたdrugの排泄率に対する差異なのかはわかっていないがともかくMaherの方法による血清内INHとPASの化学的測定法により結果は日本人女子において腸からINHとPASの吸収率は欧米人のそれとはなんら差異はない、それゆゑここに示された。それゆゑにこのINHとPASの血清内濃度の相違は代謝率の増加によるのかあるいは排泄率の増加によるのか、または両方の因子によるに違いないこれらの問題はわれわれの研究所でなお研究中である。欧米人に比肩しうる血清内INHの量をうるためには日本人女子の結核患者にもつと大量のINHを投与しなければならぬことは明白である。とにかく、もし大量のINHが投与されるならばINHの毒性を防ぐためにPyrido-

xineの併用を銘記すべきである。

117. INH 血中濃度の生物学的測定および化学的測定について 貝田勝美・杉山浩太郎・本岡健一・柴田昌教・篠田厚 (九大結研)

〔研究目標〕現在結核治療剤として多用されているINHの抗微生物的活性は、大部分が非代謝型、すなわち遊離のINHによると見做されているが、この生物的に有効と思われるINHの血清中濃度を生物学的定量法および化学的定量法で測定し、検討を試みた。〔研究方法〕1. 化学的定量法：1—2 Naphtho chinon—4 sulfon酸ソーダによる呈色反応で、白井氏らの分画微量定量を血清に応用し、遊離、ヒドラゾン型、アセチル型のINH測定を企図したが、手技上の誤差範囲の問題、除蛋白時の血清中INHの脱失率、血清色素の及ぼす影響等につき、いまだ明確な結果をうるにいたらず検討中である。ただ一つの試みとして、血清を除蛋白等の前処置をほどこすことなく測定してみたが、測定可能であったもののうち、生物学的測定でえた血清中INH濃度で高濃度のものにおいて、比較的類似するものを相当例みしたが、果してこれがNaphthochinonによるINH自体の呈色反応か否か検討を試みている。2. 生物学的定量法：Middlebrookらの原法および、J. Carroll Bellらの改良法を参考として、PABA、PCGを含んだKirchner-albumin液で血清を稀釈し、H₃₇Rv-S-RST株を用いて、INH 0.2 g投与4時間後の血清中INH濃度を抗酸性脱失および肉眼的に菌の生長増殖阻止の両面から判定した。両判定法を比較すると、肉眼的判定法の方が、一般にやや低い濃度を示す。以下INH血清中濃度を生物学的定量法にてえた結果につき述べる。〔研究結果〕：(1)当研究所入院中の患者に行つた血清中INH濃度は、INH 0.2 gを1回に投与4時間後で、0.1 γ /ccより3.2 γ /ccにわたる広範囲の分布を示すが、0.4 γ /ccのものが最多で、0.8 γ /ccこれにつき、両者で3/5を占め、男女別では男子は0.4 γ /cc、0.8 γ /ccの順に多く、両者で約65%を占めるのに対し、女子では0.2 γ /cc、0.4 γ /ccの順に多く、この両者で約62%を占めている。このようにINH同一量投与にても血清中の濃度は、各個人にて相当の差異があり、また女子は男子に比して一般に低濃度を示す傾向にある。(2)INH血清中濃度と肝機能検査のうちBSP値およびGross氏反応との間の関係をみたが、有意の関係はいずれにもみられなかつた。(3)INH 0.2 g投与時と0.5 g投与時の4時間後の血清中濃度を比較したが、0.2 g投与時0.1 γ /ccのものでは平均8倍、0.2 γ /cc、0.4 γ /ccのものは平均4倍、0.8 γ /ccのものは平均3倍、1.6 γ /ccは平均2倍の増加をみせ、3.2 γ /ccでは増加をみせなかつた。増加率は個人で差があるが、一般に0.2 g投与時低濃度のもほど平均して高度の上

昇をみせたことは面白い。(4)INH 単独 0.2 g 投与時と PAS 5.0 g, PZA 1.0 g, Sulfisoxazole 1.0 g 併用時との 4 時間後の血清中 INH 濃度を比較したが、その成績は個々の症例で単一でない。われわれの症例では比較的増加する者多く、PAS, PZA で平均 2 倍, Sulfisoxazole で平均 1.5 倍の上昇をみた。この場合も単独投与時低濃度を示す者の方が、比較的大なる増加率を示す傾向にある。(5)INH 0.2 g 投与時と IHMS, IPN, INHG-Na 各等分子量投与した場合の 4 時間後の血清中濃度の比較では、IHMS に平均 1.9 倍 IPN 平均 1.3 倍, IGN 平均 1.4 倍の増加をみたが、個々の症例については決して単一でなく、各個人にて血清中濃度の推移に、相当差異があることがうかがえる。(6)INH 0.2 g 投与 4 時間後の血清中濃度を測定した症例のうち、約 6 ヶ月～1 年間 INH を主剤として使用しているものの X 線像における転帰を調べたが、学研の病型分類による浸出型では、0.4 γ /cc で中等度以上の改善がみられ、浸潤乾酪型では中等度改善以上の転帰を示したものは、0.4 γ /cc 以上の者に多く、線維乾酪型では中等度以上の改善は、0.8 γ /cc 以上においてしかも少数例しかみられなかつた。しかもわれわれの興味を引くことは、われわれの症例では線維乾酪型では比較的低濃度のものが多かつたことである。またいわゆる結核腫では 0.4 γ /cc 以上のものに軽度の改善、以下では不変ないし増悪をとる傾向がみられた。珪肺結核でも総じて血清中濃度は低く、不変以下の転帰を示すものが多かつた。〔結論〕現在までに指摘されているごとく、生物学的定量法には種々の欠点もあり、またこの方法でえられた値が、ただちに血清中遊離 INH 濃度であるか否かも疑問の点があり、なお検討中であるが、血清中 INH 濃度を知る 1 つの目標には十分なりうると考える。

〔追加〕内藤益一・津久間俊次・中西通泰(京大結核化学療法)

人体内における INAH 非活性化の個体差および INAH 継続内服による変動を検討し次の結果をえたので追加する。すなわち INAH 未使用の健康人および患者と既使用の患者の両群について、INAH 2 mg/kg 静注、1 時間後採血し、その中の血清中の有効 INAH 濃度を、Kirchner 培地中での H₃₇Rv に対する発育阻止力をもつて生物学的に測定した。その結果、INAH 非活性化の個体差は両群とも同様に大きく、かなりの開きがあつた。また INAH 継続内服が INAH 代謝に与える影響をみるに両群間に特別な相違はなく影響は全くないことがわかつた。

118. Azotometry によるイソニコチン酸ヒドラジドの生体内運命に関する研究 那須義則・溝端久夫・熊沢安正(阪府立羽曳野病) 伊藤文雄(阪大第三内科)

1) 研究目標: INH を生体に投与したさいに尿中に排泄される抱合体の排泄比率は肝機能障害により著しく変化することをさきに報告したが、これら抱合体が血中より腎臓を経て尿中に排泄される状況を検討した。2) 研究方法: INH 100 mg, Acetyl INH (AcINH) 131 mg, INH-Na pyruvate hydrazone (IPN) 167 mg, INH-Na glucuronate (INH-GI) 270 mg, INH-Na methansulfonate (IHMS) 200 mg, いずれも INH 100 mg と同瓦分子量、を人体に静脈内投与し 15 分, 30 分, 60 分, 120 分, 180 分, 240 分までの尿につき Azotometry により排泄ヒドラジン体を検した。さきに発表した酸処理フェリシアンカリ Azotometry (FeAZM), 酸処理重クロム酸カリ Azotometry (CrAZM), 硫酸銅 Azotometry (CuAZM) を併用して各抱合体を分別定量するとともに毎分の排泄量(排泄速度)を測定した。また AcINH および IPN については糸球体口過値既知 (Na thiosulfate により測定) の人体に投与して糸球体口過量ならびに尿中排泄量を測定した。この場合には p-dimethyl-aminobenzaldehyde による比色定量によつた。3) 研究結果: INH を静脈内に投与した場合その尿中排泄速度は初期に小で 60 分で最大となる。4 時間尿で投与量の 36% を排泄する。しかして排泄物を分別定量した成績では初の 15 分では、Azotometry で INH と INH-glucose hydrazone 群に全量属しており、ほとんどすべて遊離の INH のままで排泄されていると考えられるが、30 分では 70% 以上、60 分では 80% 以上が抱合体となつて排泄されている。この成績より INH はそのままの形では排泄遅く、抱合体となると排泄が速くなるものと考え、INH の種々の誘導体を直接人体の静脈内に投与してその排泄状況を検した。AcINH は INH と異なり最初から速やかな排泄がみられ、4 時間で 54% を排泄した。この物質は全量そのままの形で排泄されることは既報のごとくである。IPN では AcINH よりさらに速く、4 時間で投与量の 90% を排泄した。この物も 90% までそのままの形で生体を通過する。INH-GI も IPN と同じく速やかな排泄がみられ、4 時間尿中に 95% を排泄した。この物質も既報のごとく全量そのままの形で生体より排泄される。IHMS も速い排泄をみるが、既報のごとくこのものは体内で一部 INH を遊離するために、前 2 者よりやや排泄遅延が観察される。4 時間で投与量の 62% を排泄する。以上の 4 誘導体のうち AcINH, IPN は INH を生体に投与した場合もつとも大量に生成する抱合体であるが、この両者とも INH に比し遥かに排泄が速い。すなわち INH は遊離型ではきわめて排泄しにくく、抱合体となつて排泄され易くなる。INH を投与したさい遊離の INH が尿中にきわめてわずか

しか排泄されない原因の1はここにあると考えられる。次にAcINHおよびIPNの排泄と腎臓の関係を検討した。予め糸球体濾過値と測定した人体(110 cc/minであった)に両物質を静注して、その糸球体濾過量と尿中排泄量を測定した。AcINHでは濾過量0.55, 排泄量0.42 mg/minで両者に著しい差をみないが、IPNでは濾過量0.20 mg/minに対し尿中排泄量は0.61 mg/minで、濾過量の約3倍を排泄しかなり高率に細尿管排泄がみられる。INHはきわめて速やかに抱合体を生成するために上のごとき測定は不可能であるが、その排泄速度がAcINHよりさらに遅いことよりおそらくは細尿管から再吸収されているのではないかと考えられる。われわれはさきに生体内におけるINHの抗結核有効型は遊離のINHのみであると述べたがこの有効型は排泄されにくく、無効型になつて排泄されることは興味深い。4. 結論: 1) INHを静脈内に投与したさいの尿中排泄は最初遅く、抱合体の生成を待つて排泄が速くなる。2) INH抱合体の排泄速度はいずれもINHより速い(IPN, INH-GI, IHMS, AcINH)。3) AcINHは著しい細尿管の影響がみられないが、IPNでは高率の細尿管排泄を認める。4) INHはおそらく細尿管で細吸収される。

〔質問〕 山村雄一(九大医化学)

INH誘導体の生体内代謝では、ほとんどそのまま排泄されるとの報告であるのに反して、実験結核では注射群でもINAHと同程度に有効であるのはいかなる理由と考えるか。

119. モルモットの主に肺の実験的結核症に対するINHおよびその誘導体の治療効果に関する研究 貝田勝美・杉山浩太郎・松山恒雄・中溝利幸・鬼塚信也・坂上益夫・松山広海(九大結研)

①研究目標: モルモットの主に肺に結核病巣を作り、INHおよびその誘導体IPN, IHMS, INHG-Naを経口法および注射法で単独治療を継続し、治療終了時およびその後無処置で放置した場合、INHおよびその誘導体相互間ならびに投与方法の相違による治療効果の差異。②研究方法: 体重310g内外の健康モルモット雄・雌・各50匹に100倍日ツベルクリンで皮内反応を検査し、陰性であることを確かめた後、結核菌H₃₇Rvの菌塊をペニシリン瓶中の10%キルヒナー培地で作成し、静脈内感染により主に肺に病巣を作り結核に罹患させ、さらにツベルクリン反応の陽転せることを確かめ4週経過後治療を開始した。治療はINHおよびその誘導体IPN, IHMS, INHG-Naを注射・経口投与に2分し、各投与群は雌雄各5匹宛計10匹よりなり、はじめの4週は各INH換算2mgを、続く4週は各INH換算5mgを単独に連続計8週治療を継続した。1部は治療終了後10週放置して剖検を行い、22週

にわたる実験を完結した。実験中毎週1回体重を測定し、全身の栄養状態を観察した。剖検は第1回を感染後4週に5匹行い確実に主に肺に病巣のあることを確かめ、第2回を治療終了時すなわち感染後12週各治療群半数宛および対照無治療群計42匹、第3回を治療終了後4週放置後に各治療群半数宛および対照群計20匹、さらに第4回を10週放置後各治療群の残り、および生存した対照群計25匹行い、各治療群間および対照無治療群と、肉眼的および組織学的検査を行い、同時に肺・肝・脾・リンパ腺から結核菌の定量培養を行いさらに分離された菌につき耐性検査を施行し比較検討した。

3. 研究結果: 体重は毎週1回の測定において各治療群とも次第に増加して行き栄養状態も良好であったが、各群間に著明な差なく対照群はやや劣り、結核によると思われる自然死1例を数える。各治療群は当然のことながら対照無処置群と著明な差が各剖検時に認められ、INHおよびその誘導体の抗結核剤として有用な薬剤であることを認めたのであるが、各剖検時における各治療群間の効果をみると、まず治療終了時において、INH群は経口・注射法とも他の誘導体のどの法にも優り、臓器の結核菌に対しては発育阻止的に作用し、それにつづく消滅によつて組織学的にも結核性病変も形成する細胞の萎縮消失することと相まつて、臓器表面ことに肺に表在する結核結節の大きさ、数において他群より少ないと思われた。また臓器定量培養成績からみても他の誘導体の培養陽性臓器数の約半分を示している。各薬剤の投与方法による優劣は連断しにくい、臓器定量培養成績からみると、INHおよびIHMSでは注射が経口に、IPNでは経口が注射にやや優れ、したがつて臓器内の培養可能な結核菌も減少しているのではないかと思われた。INHG-Naでは注射、経口法ともにほぼ同じであった。しかし4週ないし10週放置した場合、各群とも肺の病巣に著明な悪化を認めなかつたが、脾肝では新に結核結節を形成しかなり悪化を認める例あり、また肺門リンパ腺の高度の腫脹乾酪化も認めている。臓器定量培養上も培養陽性臓器数の増加を認めたが、各薬剤相互間および投与方法別にみた場合もそれらの間に優劣を判定することはできなかつた。しかし対照無処置群のごとく病変が次第に進行し、著明に臓器表面に新結核結節を形成したり、結節の融合をきたしたり、また臓器定量培養上多数の集落を認める程度にはいたつていない。耐性検査を感染菌および各剖検時分離された集落について、1%小川培地で行つたが、おのおのの投与された薬剤に対し耐性獲得は認められず、感染菌とほぼ同等の阻止力を認めた。4. 総括または結論: 今回の研究においてはモルモットに菌塊を静脈内に注入することにより、皮下あるいは静脈内に結核菌液を感染させる場合より確実に、主に肺に病巣を作り治療を行い観察した。もちろん感染後

4 週の臓器定量培養にみるごとく、肺以外の他の臓器肝・脾・リンパ腺内にも培養可能な結核菌を証明し、全身感染を起していたわけであるが、肉眼上明瞭な結節は独り肺にのみ認められ、この結節の増減および大きさならびに病理的所見が治療を行つたさいの効果を判定する上に指標となつた。治療開始後 4 週よりの投与量の増加はそれまでの治療による耐性獲得を考慮し、またモルモットの体重増加を計算して行つたのであるが、剖検時分離された菌につき投与薬剤に対する耐性を検査したところでは、どの臓器内の結核菌についても耐性獲得は認められなかつた。なお INH 換算投与量が同等であるのに効果の上に差があつたことについてはさらに検討しなければならぬと思う。

120. 実験的結核症に対する INH およびその誘導体の効果について 佐川一郎・小林裕・川田義男・寺村文男・木口尙好(京大結核小児)

[研究目標] さきにわれわれは、INH およびその誘導体の結核菌に対する試験管内阻止濃度、毒性および生体内分解について報告したが、今回はモルモットの実験的結核症に対する効果について報告する。[研究方法] (1) INH およびその誘導体の効果の比較について。実験動物；250 g 前後の AD 系モルモット 62 匹。使用菌株および感染方法；H₃₇Rv 株を Sauton 培地に 3 週間培養し、生理的食塩水で 0.1 mg/cc に稀釈し、その 1 cc を腹腔内に接種した。薬剤および投与方法；菌接種 3 週後、4 匹を剖検して感染度をたしかめた後、動物を次の 11 群にわけて治療を開始した。①無処置対照群 8 匹、②INH 皮下注射群 5 匹、③IPN 皮下注射群 5 匹、④IPN 経口投与群 5 匹、⑤IGN 皮下注射群 5 匹、⑥IGN 経口投与群 5 匹、⑦IHMS 皮下注射群 5 匹、⑧IHMS 経口投与群 5 匹、⑨INH およびビタミン B₆ 10 mg 併用群 5 匹、⑩INH およびビタミン B₆ 1 mg 併用群 5 匹、⑪INH-Mycin 皮下注射群 5 匹。薬剤はそれぞれ INH に換算して体重 1 kg 当り 10 mg になるように投与した。観察方法；1 週毎に体重を測定し、治療開始後 6 週で治療を中止し、中止後 1 週全動物を屠殺剖検し、肝、脾、肺における肉眼的病変を観察、結核菌定量培養を行い、脾重量を測定した。(2) INH の投与開始時期による効果の比較について。実験動物；体重 300 g 前後の AD 系モルモット 21 匹。使用菌株および感染方法；人型結核菌 F 株、1 mg を左後肢皮下に接種した。投与方法；菌接種当日および 3 週後より、INH 10 mg/kg を毎日皮下注射した。観察方法；治療開始 3 週後および 6 週後に動物を屠殺し、肺、肝、脾、鼠径リンパ腺および後腹膜リンパ腺の肉眼的病変、病理組織学的検索、結核菌定量培養および病巣内結核菌の染色を行つた。[実験成績](1) INH およびその誘導体の効果の比較について。全経

過中に対照群 8 匹中 4 匹、IPN 経口投与群 5 匹中 1 匹が死亡した。体重は各群とも菌接種後 6~7 週(治療開始後 3~4 週)までは順調に増加し、その後次第に減少する傾向がみられた。臓器の肉眼的所見および脾重量と臓器内結核菌培養の成績とはほぼ一致した。皮下注射群においては、INH 投与群と INH 誘導体投与群とはほとんど差がなかつた。また INH 誘導体に関しては、皮下注射より経口投与の方が治療効果が良かった。ビタミン B₆ 併用群は、ビタミン B₆ と INH との間に拮抗が認められず、むしろ INH 単独より優れていた。INH-Mycin もまた著効が認められた。(2) INH の投与開始時期による効果の比較について。INH 使用群は、対照に比較して乾酪巣も少なく線維化も少なかつた。定量培養成績も著明に優れていた。また早期に投与を開始した場合は、各臓器の病変は軽度であり、病巣内の結核菌も少数であつた。[結論] 1) INH 誘導体は、皮下注射より経口投与の方が治療効果が優れている。2) INH とビタミン B₆ を併用しても、拮抗は認められず、むしろ INH 単独群より優れた成績を示した。3) INH を結核菌感染後早期に投与すれば、菌の血行撒布を防止し、ある程度発病も防止できる。

121. INH および INH 誘導体に関する研究 特に各種環境下における動態について 芦刈宏彰・小野みどり・村田昭平・北本治(東大伝研病)

INH 誘導体が生体内で INH に分解し、INH としてのみ作用するのか、あるいは別の形でも作用するかは、必ずしも判明していない。われわれは INH 誘導体である IHMS、INH-G-Na、IPN、および最近フランスで発表された SNH の 4 種について INH とともに 2~3 の方法でその各種環境下における動態を検討した。1) 掛見氏法の変法による INH 誘導体の加熱による影響。INH 10 γ/cc に相当する誘導体の水溶液を作り、95°C、1 時間加熱し、室温放置のものと比較した。INH と IHMS では室温と加熱では呈色反応の変化がほとんどみられないが、INH-G-Na、IPN および SNH では室温で呈色反応は少なく、加熱により INHG-Na、IPN は INH と同じ呈色をするが SNH のみ少ない。2) 同じ呈色反応による水溶液の経日変化。いずれも INH 10 γ/cc に相当する INH 誘導体の水溶液を 37°C 孵卵器内に保存し、経目的にとり出し測定した。INH と IHMS は 3 日目まであまり変化しないが 8 日目に減少し、INH-G-Na、IPN および SNH は最初ほとんどいわゆる INH として呈色しないが 3 日目に INHG-Na、IPN は INH 相当量近くまで呈色増加し、以後 INH 同様漸減し、SNH のみ他の誘導体にくらべ呈色反応の増加は徐々である。3) 同じ呈色反応による血清中の経日変化。いずれ

も INH 10 γ /cc に相当する血清を 37°C 孵卵器内に保存し経目的にとりだし測定した。このさい INH 誘導体は血清にとかした後 Seitz で濾過滅菌した。INH は 3 日目にかなり減少し、5~8 日目に著しく減少を示す。IHMS は INH とくらべ 8 日目まで安定で、以後 INH 同様漸減する。INH-G-Na, I PN はいずれも 3 日目にいわゆる INH としての呈色反応は増加するが INH 相当量としては少なく以後 INH 同様漸減し、SNH のみ水溶液と同様徐々に呈色増加している。4) 同じ呈色反応による Youmans 培地中の経日変化。INH 誘導体は水溶液とし 90°C 20 分加熱滅菌しいずれも INH 10 γ /cc 相当量になるように Youmans 培地を作り 37°C 孵卵器内に保存し経目的にとりだして測定した。INH, IHMS, INH-G-Na は経目的に減少し、I PN, SNH は 3~5 日に呈色増加し、以後他の誘導体と同様減少しいずれも 7 日目に著しい減少を示す。5) 0.3 N HCl 溶液を INH 誘導体に接触させた影響。INH 10 γ /cc 相当量になるように 0.3 N HCl 溶液に接触させ、直後、15 分、30 分、60 分後の影響を中和後同様に呈色により測定した。INH, IHMS は変化はみられないが、INH-G-Na, I PN は対照の水溶液中ではほとんど呈色しないのに、0.3 N HCl 溶液作用直後から INH とほとんど同じ呈色をし、30~60 分後減少がみとめられた。SNH のみ徐々に呈色反応が増加する傾向にある。6) 磷酸緩衝液中の INH 誘導体の pH による熱安定性。3 種の段階の pH における熱安定性を比較した。いずれも最終濃度は INH 10 γ /cc 相当量である。INH, IHMS はアルカリ性に傾くほど不安定で、INH-G-Na, I PN および SNH は酸性に傾くほど INH としてこの呈色反応が強く現われる結果を示した。7) 同様に加熱前の 3 群を 37°C 孵卵器内に保存し経目的に取りだし、上述と同じ方法で pH による安定性を比較した。SNH を除き他は加熱の場合と大体同じような傾向であるが、SNH はほとんどいずれの pH も 5 日目まで呈色の増加はみとめられない。8) Youmans 培地中の INH 350 mg/kg 相当量の誘導体の経目的急性毒性試験 (皮下注射および経口投与) Youmans 培地に INH 350 mg/kg およびその相当量に近い濃度の誘導体を入れ、37°C 孵卵器内に保存し経目的にとりだし、皮下注射および経口投与によりマウスにおける急性毒性試験をしらべた。INH は皮下、経口とも、経目的にほとんど全部に死亡がみられ、IHMS は最初は死亡せず 3~5 日目に死亡がみられ以後あまり死亡しない傾向でまた 53 日の皮下注射の場合 INH はほとんど死亡し、IHMS は死亡せず、しかも両者の呈色反応は同一であつた事実より、いわゆる INH 呈色物質以外の物質も死亡に関係するように思われた。他の誘導体はほとんど死亡しなかつた。9) 0.3 N

HCl 溶液に誘導体を接触させた後の急性毒性試験 (皮下注射)。INH 350 mg/kg 相当量に近い INH 誘導体を 0.3 N HCl 溶液に接触させ、直後および 2 時間後の皮下注射によるマウスの急性毒性試験を施行した。INH は直後および 2 時間後とも全部死亡したが他の誘導体は全部死亡しなかつた。以上総括して IHMS と INH とは上述の呈色反応では判別しがたいと考えられる。また INH 誘導体は各条件でやや異なつた安定性がみられ、中には INH に分解するのにきわめて徐々であるものもあつた。なおマウス死亡のさいの痙攣毒はいわゆる INH の他に INH 以外の物質によつてもみられるのではないかと推定する。

〔追加〕 安武敏明 (熊大河盛内科)

INH およびその誘導体のマウスに対する毒性についての実験で、INH 350 mg/kg で全例死亡したが、IHMS 等の誘導体では、この量 (INH の等モル) では死亡しない。しかし IHMS, INHG では増量により死亡するようになった。また INH は濃度を高めても、あるいは静注しても死亡までの時間がきわめて短縮するということはなかつた。他方臨床実験において INH 誘導体の血中濃度の Peak は INH に比し低いが、やや時間は延長する。これらのことより INH 誘導体の毒性の低いことは体内において誘導体が直接作用するものでなく INH に分解されて効果を現わす可能性も考えられる。

122. INH およびその誘導体の安定性について 伊藤文雄・青木隆一・西啓三・中川淳 (阪大堂野前内科) 那須義則 (羽曳野病)

さきにわれわれは INH 水溶液を 37°C に放置するととくにアルカリ側では不安定で分解すること、この分解は EDTA の存在により完全に阻止しうること、この分解には Cu^{++} , Co^{++} , Mn^{++} 等の金属イオンが促進的に働くこと等を認め、INH はおそらく金属イオンとの Chelate complex を介して酸化され、イソイオン酸が生成するとの成績を報告した。今回はさらに INH およびその誘導体の分解の機序について検討したので、それらの成績を報告する。INH の定量は β -Naphthoquinone sulfonate を用いる掛見氏の変法および Azotometry を平行して用いた。これら両定量法による成績は大體一致したが、比色法の方が低濃度まで定量しうるので、以下主として比色法の成績を報告する。INH を金属イオン 10^{-4}M , EDTA 10^{-4}M , とともに 磷酸緩衝液 pH 7.0 (最終 M/20) に溶解し、37°C に放置して直後、4 日、7 日目に定量すると、INH 水溶液の場合には 4 日目で既に 60% が分解、7 日後には 90% 以上が分解する。EDTA があれば、この分解は完全に阻止されるが、さらに Cu^{++} , Co^{++} , Mn^{++} 等を加えると再び分解が起る。以下培地以外の

場合はすべて脱イオン水を用いたが、磷酸緩衝液中には微量の金属イオンの混入があるものと思われる。磷酸緩衝液の代りに Tris- 緩衝液を用いると、EDTA なしでも I NH の分解はみられず、 Cu^{++} 、 Co^{++} 、 Mn^{++} の添加ではじめて分解が認められた。しかし Fe^{+++} 、 Ni^{++} 、 Mg^{++} 、 Zn^{++} 、 Hg^{++} 等では I NH の分解は起らなかった。以上の反応はすべて好气的条件で行ったものであるが、これを窒素ガスを封入した嫌气的条件で行うと、 Co^{++} 、 Mn^{++} の場合には I NH を分解せしめなくなるに対し、 Cu^{++} の場合には好气的、嫌气的両条件下とも同様に I NH の分解が認められた。また金属イオンの存在がなくても、 H_2O_2 、 KMnO_4 のような強力な酸化剤があれば、I NH は容易に分解されることが判明した。かかる金属イオンによる I NH 分解の機序として、われわれはさきに I NH は金属イオンとの Chelate complex を介して酸化されるのであろうことを報告し、 Cu^{++} による分解のさいに Hydrazine および NH_3 を証明しえないことから、Hydrazine 部の窒素は N_2 ガスとなつているものであろうと推察した。そこで今回は Azotometer の中で可及的類似の条件下で反応せしめ（とはいつても、炭酸ガスを吸収するため、強アルカリ性であるが）た結果、窒素ガスの生成を証明した。しかしその窒素ガス量は理論値にははるかに及ばなかつた。以上の成績から反応生成物として当然イソニコチン酸が考えられるわけであるが、Paper-chromatography での検査の結果、イソニコチン酸の生成と、それ以外に微量ではあるが、未知の Körnig 反応陽性物質の生成を確認した。この物質はイソニコチナミドではなく、いまだ同定しえない。次に培地中 I NH の消長をみるため、Sauton 培地中の I NH を追及した。培地中には I NH の分解を促進するもの、阻止するもの等が混在しており、われわれはその総括的な結果をみているわけである。Koch 釜 30 分の加熱滅菌では I NH はほとんど分解しないが、 37°C に放置すると 4 週間後には 60% が分解する。しかし氷室中に放置した場合には、分解はきわめてわずかであつた。次に I NH 誘導体として I NH-Na glucuronate (INHG)、I NH-Na pyruvate (IPN)、Glucosyl-I NH を用い、水溶液中での I NH の遊離状況および金属イオンの影響を検討した。金属イオンがない場合には、とくに INHG IPN においては、日数の経過とともにほとんど定量法に I NH が遊離してくることを確かめえた。以上の実験成績から次のことを結論したい。1) I NH は金属イオンとの Chelate complex を介して、あるいは直接酸化され、Hydrazine 部は N_2 ガスとなり、イソニコチン酸および Körnig 反応陽性の未同定物質を生成する。このことは生体内においても非酵素的過程により、I NH からイソニコチン酸等が生成する可能性を示唆して

いる。2) I NH 耐性培地ではできるだけ低温で保存すべきである。3) I NH 誘導体からの I NH の遊離には金属イオンは関与しない。

〔シンポジウム (8) への追加〕

I. 吉田清一・小川政敏 (国療東京)

先年本学会で小川の発表した直立拡散法を用いて、活性 INAH の血漿中濃度を生物学的に測定した。すなわち 20 γ/cc に PABA を加えた平底平面の 1% KH_2PO_4 培地を作り H_{37}Rv を接種し次に試験管底に患者血漿を入れて直立拡散させ 2 週間後の阻止帯の長さの読みから濃度を測定した。まず Standard Curve を示す横軸は INAH 濃度の対数で、当該濃度になるように正常人血漿を用いて稀釈、縦軸は液面よりの阻止帯の長さを示している。それぞれの値は 1 次拡散公式に適合している。これに基づいて、男子結核患者 6 例における INAH 0.2 g 1 回投与後の血漿中濃度の推移を示したが 2 時間値の平均は 1.2 γ/cc 3 時間値のそれは 1.22 γ/cc で、それぞれに peak を有する 2 群を区別しようように思われる。4 時間目以後では全例の曲線は集束してちらばりは少なくなり、4 時間目では 0.76~0.48 γ/cc 平均 0.66 γ/cc 、5 時間目には 0.56~0.32 γ/cc で平均 0.44 γ/cc 、6 時間目には 0.4~0.12 γ/cc で平均 0.29 γ/cc となつた。

II. 安武敏明 (熊大河盛内科)

I NH 350 mg/kg をマウスの皮下に注射すると全例死亡したが、IHMS 等の誘導体では、この量では死亡しないか IHMS、INHG では増量すると死亡するようになった。また I NH は濃度を濃くしてもあるいは静注してもその死亡時間がきわめて短縮することはなかつた。他方臨床実験において I NH 誘導体の血中濃度の peak は I NH に比し低いがやや時間の延長することがわかつた。これらのことより I NH 誘導体の毒性の低いことは体内においては誘導体が直接作用するものではなく、I NH に分解されて効果を現わす可能性も考えられると思う。

〔座長報告〕 座長 北本治

このシンポジウムは I NH およびその誘導体の生体内運命と抗結核作用を ① I NH およびその誘導体の血中濃度、②同じく吸収、排泄、分解、③動物の実験結核に対する効果の 3 つの面から眺めたものである。まず篠田氏は Middlebrook 原法および C. Bell の改良法に準じて、血中活性 I NH の生物学的測定ならびに白石・大井の微量定量法を併せ行つて、両者が大体一致することおよび、同じように毎 kg 4 mg を投与しても、血中濃度は 0.05~0.4 γ/cc という著しい個人差を示すことを述べ、米軍 406 Medical General Laboratory の W. Morse 氏は I NH 毎 kg 10 mg 投与時 2 および 6 時間後の血清内濃度は日本人女子において

欧米人の数分の1にすぎないことを報告し、その理由として、INHの吸収が日本人と欧米人で差のないことが判つているので、代謝の相違か、排泄の相違またはその両者であろうと述べ、欧米人に比肩しうる血清INH量をうるためには、日本人女子には大量を与え、毒性防止のためPyridoxineを併用すべきことを述べた。吉田氏は、小川の直立拡散法を応用して活性INHの血中濃度を生物学的に測定する方法を発表、中西氏は、INH血中濃度の個人差の大きいこと、INH既使用者と未使用者で、INHの非活性化に差があるか否かを検し、差がないことを追加した。那須氏は家兎にINHまたはその誘導体を静脈内注射し、Azotometryによつて尿中排泄を検し、INH誘導体はINHよりも速やかに排泄されると述べ、これはINHの場合細尿管で再吸収されるためであろうと推論した。伊東氏は、INHがCo⁺⁺、Mn⁺⁺とのChelate complexを介してO₂存在下でイソニコチン酸に分解すると考えられること、Cu⁺⁺のごとく、酸化作用の強いものは、嫌氣的条件下でも分解すること、INH誘導体は金属の関与なしに嫌氣的条件下でもINHを遊離しうることを述べた。芦刈氏は、誘導体IHMS、INHG、IP、SNH(Sulfoniazide)について呈色反応および、毒性試験の面から、各種環境下ことに、胃液内における動態ことにINH遊離性について検討し、誘導体にはINHを遊離するのに速いものと遅いものがあること、マウスにおける毒性試験で死亡のさいの痙攣毒はINHの他にINH以外のもの関与している可能性のみられたこと等を報告した。鬼塚氏はモルモットの静脈内に結核菌塊を注入する方法で、主として肺に病巣を作り、治療実験を行い、各種誘導体が概してINHそのものよりやや劣るのではないかと、川

田氏は、モルモットに腹腔内接種で感染させ、INH誘導体がINHと大体比肩し(むしろ勝り)かつ、INH誘導体は皮下注射より経口投与の方が、治療効果のよいことを報告した。またINHとB₆を併用するとINH単独より勝り、拮抗は認められると述べた。安武氏はINHを毎kg 350mgマウスに皮下注射すれば、全例死亡するが、IHMSでは、(INH量を同じにしても)死亡せぬことを追試確認し、また臨床実験では、INH誘導体の血中濃度のピークはINHより低い、時間がやや延長すると追加した。なお司会者から、時間がないので1名に限るが、本質的な事柄で発言はないかと述べたのに対し山村氏から、INH誘導体が排泄が早いというデータとINH誘導体がINHに劣らず治療効果があるという事実の間の結び付きをどう考えるかとの質問が伊藤氏に呈せられた。以上を通じて、INH定量法の確立されていないこと、すなわち、INH以外のものを完全に除外でき、かつ低濃度でも正確度を失わぬような測定法のできていないことが、見受けられ、これがINHおよび誘導体の生体内運命追究の困難性の一つをなしている。また動物の実験結核で誘導体がやや劣るという成績と、ややまさるという成績がでたが、従来の他の諸家の成績をも考え併わせ、現段階では、誘導体はINHと効果同等とみてよいと思われる。誘導体は非経口的投与の場合排泄が早い、経口投与の場合は、遅速はあるが、若干の時間をへて、INHを遊離し、この遊離INHが吸収されると考えられ、INH服用時に比し、吸収が緩徐で、血中濃度ピークも急峻でないが、1程度以上の濃度をやや長く持続するようである。なお日本人で、INH血中濃度が低いということは興味ある課題である。

シンポジウム (9) INHおよびその誘導体の大量療法

123. INH およびその誘導体の大量療法に関する臨床的研究 大串英夫・上田新・横溝公明・武谷昭二・飯田良三・米倉嘉徳・案浦久高・坂本強・野正陸・関明(国療瘰癧形原病) 芝野忍・乗松克政・重松信昭(九大結研)

INH およびその誘導体を大量に投与し、肺結核に対する臨床効果の検討を試みた。〔研究方法〕大量投与対象者数 153, 対照(慣用量投与)者数 66, 抗結核剤大量投与方式は INH 0.6 ~ 1.0 g IHMS 2.0 g INHG

3.0 g IP 2.0 g を1日3分し、PAS 併用例ではPAS 10.0 g, 投与期間は3~9ヵ月。その間対象者の半数以上に対して肺切を行っているので6ヵ月以後の化療の効果の統計判断は、その点を考慮に入れるべきであろう。検査事項はX線検査を主とし、一部血液、尿、肝機能の推移を追及した。経過判定、X線像の経過判定は学研の基準によつた。〔研究成績〕(I) INHおよびその誘導体大量投与の比較: 初発、初めよりINHおよびその誘導体の大量単独投与を受けた浸潤乾酪型対

象(それぞれ 24, 15 例)について, X 線上病巣の拡りの経過を検査し, また非硬化壁空洞 (I NH 単独投与例 10, 誘導体単独投与例 12) の推移を検討したが, I NH および誘導体の効果の間に差異を認めなかった。

(II) 初回治療と継続治療の比較: X 線上病巣の拡りの経過を各群について比較すれば, (i) 初発, 初めより I NH 大量 PAS 併用投与を受けた浸潤乾酪型群 (24 例)。 (ii) 初発, 初めより I NH 大量単独投与を受けた浸潤乾酪型群 (39 例)。 (iii) 初発, 初め慣用方式による 2~3 者併用投与を受け, 引き続き I NH 大量 PAS 併用投与を受けた浸潤乾酪型群 (26 例)。

(iv) 初発, 初め慣用方式による 2~3 者併用投与を受け, 引き続き I NH 大量単独投与を受けた浸潤乾酪型群 (11 例)。 (v) 再発, 初回治療で I NH 大量 PAS 併用を受けた浸潤乾酪型群 (7 例) の順に効果は減弱する。

(III) I NH 大量と慣用量の比較: A) X 線上病巣の拡りの経過を各群について比較すれば, (i) 初発, 初めより慣用方式による 3 者併用投与を受けた浸潤乾酪型群 (26 例)。 (ii) 初発, 初めより I NH 大量 PAS 併用投与を受けた浸潤乾酪型群 (24 例)。 (iii) 初発, 初めより I NH 大量単独投与を受けた浸潤乾酪型群 (39 例)。 (iv) 初発, 初めより慣用方式による I NH, PAS 併用投与を受けた浸潤乾酪型群 (18 例)。 (v) 初発, 初めより慣用方式による SM, PAS 併用投与を受けた浸潤乾酪型群 (15 例) の各群の X 線所見改善率に著明な差異を認めないが, ただし SM, PAS 併用群のみやや劣る。 B) 結核腫および空洞化結核腫の 3~6 カ月間の経過については初発, 初めより I NH 大量単独投与群 (39 例), 初発, 初めより慣用方式 3 者併用群 (25 例) を比較すれば, 前者は後者に比し透亮出現率大である。

(IV) I NH 大量投与中の増悪: I NH 大量投与例の約 9% に I NH 投与中に X 線上増悪を認めた。 (V) I NH 大量投与と耐性: I NH 投与開始 1 カ月頃より耐性の発現がみられる。 1~10 ヶ不完全耐性 7 例中には, X 線上軽度改善を認めた例もあった。 (VI) 副作用: I NH 大量投与 (0.8~0.9 g) 例の大部分に軽度の副作用を認めた。 I NH 誘導体では遙に少ない。副作用としては胃腸障害, 神経障害, 関節痛, 出血傾向, 発疹等を認めた。 (VII) 血液, 尿, 肝機能所見: 血液; ヘモグロビン, 赤血球数, 白血球数, 同分類について格別注目すべき変化はない。尿; 全経過中異常を認めなかった。肝機能; BSP, 血清高田氏反応等大量投与開始当初よりも好転する傾向がある。 [結論] (1) I NH, I NH 誘導体の効果については両者間に差異はない。 (2) I NH 大量投与の効果は, 慣用方式による 3 者併用, I NH, PAS 併用等とはほぼ等しく, 慣用方式による SM, PAS 併用より勝れているようである。 (3) 結核腫の透亮出現は, 慣用方式による 3 者併

用よりも, I NH 大量単独投与にやや高率にみられる。 (4) I NH を 0.8~0.9 投与すると, 軽度ではあるが高頻度に副作用を訴える。 (5) I NH 大量投与は, 血液, 腎臓, 肝臓にほとんど障害を与えないようである。

124. I NH およびその誘導体の大量投与に関する臨床的研究

岩田真朔 (国療奈良) 岩崎祐治・東海林四郎・喜多舒彦・松本徹二 (国療大阪) 奥村寛三・西沢夏生・小西池穰一 (国療温泉) 瀬良好澄・高木善胤・山上清 (国療大阪厚生園) 赤松松鶴・山本好孝 (国療愛媛) 栗林忠夫 (国療松籙荘) 吉川正吾・高部勝衛 (国療延寿浜園) 山本和男・木村良知・桜井宏 (大阪羽曳野病) 江木景明・中野啓一 (神戸日赤療) 吉川保路・鳥井寛 (クリストロア病) 中谷信之・弘末元勇 (大阪通信病第二内科) 堂野前維摩郷・志村達夫・伊藤文雄・井上宏 (阪大第三内科)

[研究目標] 各種病型の肺結核に対し, 種々の量の I NH またはその誘導体を投与し, その効果, 副作用ならびに耐性獲得の状況を検討し, 投与量の適量を決定するとともに, 耐性の臨床的限界を決定しようとして行つた。

[研究方法] I NH は 1 日 0.4 g 以上連日投与, 誘導体は 1 日 1.2 g 以上連日投与を大量とし, それ以下の量の連日投与または予防法の基準の間欠投与法を普通量とし, それぞれ PAS 8~10 g を連日併用した。誘導体は IHMS を主とし, その他 INHG-Na, Vanillal-I NH, Salicylaldehyde-I NH を使用した。投与対象は 226 例で, 学研病型分類の浸潤乾酪型 (一部滲出型および播種型を含む, 以下 A・B 型と略) 91, 線維乾酪型 (一部重症混合型を含む, 以下 C・F 型と略) 135 である。次に A・B 型の普通量 I NH 27, 誘導体 6, 大量の I NH 47, 誘導体 11, また C・F 型の普通量 I NH 27, 誘導体 14, 大量の I NH 59, 誘導体 35 でそれぞれ 4~6 カ月の観察をなし, そのほとんど大部分は 6 カ月まで観察を行つた。 [研究成績] 1) 効果: A・B 型の X 線像は普通量 33 例で改善 21, 不変 10, 増悪 2, また大量は 58 例で改善 38, 不変 20, 次に C・F 型は普通量 41 例で改善 12, 不変 29, 大量は 94 例で改善 21, 不変 71, 増悪 2 となっており, いずれの病型でも普通量と大量との間には著明な差異は認められない。次に空洞に及ぼす影響は非硬化壁では, 普通量 20 例で縮小 6, 不変 13, 拡大 1, また大量は 38 例で 4 例 (10.5%) の消失を認めており, 縮小 14, 濃縮 3, 不変 16, 拡大 1 で大量群の方が良好な成績を示しているが, 硬化壁では, 普通量 38 例で縮小 14, 濃縮 2, 不変 22, また大量は 96 例で縮小 22, 不変 71, 拡大 3 となっており, 大量群の方がむしろ劣っている。さらに喀痰中の菌の培養成績では A・B 型の方は普通量 33 例中治療前陽性 17 例 (51.5%) でその陰転率 35.3% に対して, 大量 58 例中治療前陽性

36例 (62.1%) でその陰転率 52.8% であり、また C・F型においても普通量 41例中治療前陽性 26例 (70.7%) でその陰転率 10.3%、大量 94例中治療前陽性 84例 (89.4%) でその陰転率 26.2% となっておりいずれの病型でも大量群が明らかに優れている。

2) 耐性獲得の状況: 普通量投与群の検査例数 41例中治療前耐性 0.2γ以下 33例で陰転したものの 2例 (6.1%)、陽性持続のもの 31例中耐性の上昇は 8例 (25.8%) であり、また治療前耐性 1γ以上 8例で陰転 1例 (12.5%) のみ、陽性持続は 7例でいずれも耐性の低下を認めていない。次に大量群の検査例数 104例中治療前耐性 0.2γ以下 76例で陰転 27例 (35.5%)、陽性持続は 49例、そのうち耐性の上昇は 14例 (28.6%)、また治療前耐性 1γ以上 28例で陰転 5例 (17.9%)、陽性持続は 23例で耐性の低下を認めたものは 2例のみ。以上のごとく大量群は普通量群にくらべて陰転するものが多く、とくに 1γ以上の耐性菌でもこの傾向のあることが目立っている。また大量投与が必ずしも耐性の出現ないし上昇を促進するとも思われない。3) 副作用: 普通量群では 74例中 8例 (10.8%)、大量群では 152例中 29例 (19.1%) で、矢張大量群に高率に発現し、その主なるものは咯血および血痰で、普通量では 7例、大量では 13例現われており、その他は頭痛、胃腸障害等であるが、いずれも軽度で中止例は普通量大量ともにそれぞれ 1例にすぎない。〔総括〕以上の成績では大量投与が普通量投与にくらべて咯痰中の菌の陰転率では確かに高率であるが、その他の点では必ずしも優れているともいえず、さして INH投与量の適量を明確に決定することができなかつた。しかし一般に化学療法の効果比較にさいしては治療対象の Background factor が重要な因子であるから、今後この点につき慎重なる再検討を要するものと考えられる。

〔123. 124 への追加〕 重症肺結核のヒドロサン単独大量療法 疋田善平・川口一郎・家原利兼・堺幹太 (国病京都)

近時化学療法の発展により結核死亡が著減した一方、結核患者数はむしろ増加しているように思われ、とくにいわゆる重症肺結核患者で、外科的療法が困難なうえ、内科的治療にも耐性問題や副作用の点で希望の持てない患者が相当増加してきた。ゆえにこれらいわゆる重症肺結核患者の治療を目的でヒドロサン単独療法を 1日 20~40 mg/kg 4日法で 1カ年間 20例行つたところ 15例の不変または好転を認め 1例の咯血死の他はさしたる副作用なく、化学療法の敵と考える耐性度もあまり上昇せず、また耐性になつても、アイナー耐性の特殊性と剖検例の空洞浄化傾向大なる点や経済的面を併わせ考えれば本療法もある程度意義あるものと考え、少数例ながら報告し、3種併用へのアイナー 4日法を提唱し、

先生諸氏の批判と追加を希望する。

125. INH 大量および IHMS 大量投与時の効果と副作用について 大淵重敏・藤森岳夫・野田喜代一・島田良典・石川明朗・今川珍彦・藤井久雄・和田野三郎・高橋哲夫・大貫稔・野寺修・野崎昭雄・静谷晴夫 (東医歯大第二内科)

〔研究目標〕 昨年の本学会において、3者併用療法において INH を大量かつ連日投与とすることの優秀性について、その臨床効果の面を報告するとともに、個人による適量決定の必要性を指摘した。そのさい、X線像改善度の経過からみた効果の著明な時期は、投与開始後 2カ月および 5カ月目頃の 2期であり、一方ただ 1例に認められた Stocking & Glove 型の末梢神経炎症状は 3~5カ月の時期にのみ出現した事実を述べた。また、われわれの方法における副作用出現例は意外に少なかったのであるが、それが SM 併用によるためとも考えられた。そこで、臨床効果と副作用出現の時期的関係をさらに追求する目的で、その後昨年の場合と同様な方法による症例の追加をはかるとともに、SM を含まぬ IHMS 大量 (pro kilo 40~50 mg) + PAS の連日投与群についても検討を行つた。併わせて、副作用の発現を事前に推定する方法として Flicker 値の変動と副作用発現との関係を詳細に追求してみた。〔研究方法〕 3者併用療法において INH を大量連日投与とする方式 (3者併用変法と仮称) で 7カ月以上最長 16カ月まで施行した症例は 25例、IHMS 大量 (pro kilo 40~50 mg) + PAS 連日投与群は 7カ月以上 14例で、後者は 2群に分けられる。9例は pro kilo 20 mg より始めて 1週ごとに 10 mg ずつ増量して 50 mg に達せしめた漸増群、他の 5例は pro kilo 20 mg より 2日ごとに 10 mg ずつ増量して 50 mg に達する急増群で、急増群は pro kilo 50 mg に達した後漸増法に切りかえた。これら各群における副作用を、神経系、消化器系、その他の 3に大別して出現頻度をみた。Flicker 値の測定は国鉄型 Flicker 値測定器を用い、午後 1時と 3時の値の平均値をもつて 1日の代表値としうることを確かめたうえで、毎週測定を行つた。〔研究結果〕 研究の結果は、目標の種類に応じて次の 3に大別することができる。1) 3者併用変法の場合に臨床効果 (X線像改善度) の著明なのは 2カ月および 5カ月で一方治療開始後 2.5~5カ月の頃に副作用が現われ易い傾向がある。日本式 3者併用のさいはこの関係はあまり明瞭でなく、INH の大量連日投与という刺戟が生体に与える影響の現われと思われる。2) SM を含まぬ IHMS 大量連日 + PAS 投与法における副作用では漸増法の場合には pro kilo 40~50 mg となる 4週目頃から副作用 (神経系、消化器系副作用とも) が増加し始め 4カ月まで続くが 5カ月目以後は減少する。2日

ごとに増量する急増法の場合にも、やはり pro kilo 40~50 mg となる 7 日目頃から副作用が多発してくる。したがって、生体への影響は I N H の血中濃度の高低が蓄積作用よりも大きな原因となるように思われる。急増方式から漸増法に移行した場合にもやはり pro kilo 40~50 mg となる頃再び副作用が出現しはじめ、IHMS 投与量 30 mg/kg 以下では副作用は甚だ少ない。IHMS 大量投与のさいの副作用として吃逆がかなり特異的に認められ、とくに急増法の場合に著明であった。3) 上記 1), 2) の場合に、Flicker 値の変動と副作用出現との間に興味ある関係があり、神経系副作用を呈する場合には Flicker 値の上昇が認められ、消化器副作用の場合には認めにくい。その Flicker 値上昇の程度により、要注意ないし危険の段階を区別することを試みた結果、前値に対する Flicker 値増減率が $\pm 10\%$ 以上を要注意、 $\pm 15\%$ 以上を要警戒、 $\pm 20\%$ 以上を危険域と考えた。〔総括〕I N H または IHMS を大量投与するさいに現われる副作用は、生体の反応として、投与開始後 2.5~5 カ月または 1~4 カ月目の間に著明に現われ、その後は減少する。これは生体の順応性と関係すると思われるが、薬量の血中濃度の高低と関係があるようである。この副作用のうち、神経系の副作用出現時には Flicker 値の上昇が認められ、逆に Flicker 値の変動程度から神経系副作用の出現をあらかじめ推定することができると思われた。

126. I N H および その誘導体による単独大量療法の経過の特徴 沢田藤一郎・鈴木九五・甫守正光・井上辰巳・高木成・舟橋昭・伊藤俊美 (九大第三内科) 中村秋彦・吉原政弘 (飯塚病) 竹腰孝 (嘉穂療)

モルモットを用いた実験的結核症の治療実験にさいしては I N H は少量よりも大量が、また間欠投与よりも連日投与の方が治療効果は優れている。感受性菌を用いると I N H が著効を奏するためこの間の差は認めにくいだが、I N H が非常に効きにくくなった 0.1~0.3 γ/cc 程度の軽度耐性菌を用いると、このことを認めることができる。われわれは I N H 8~10 mg/kg, IHMS, I P C, INHG-Na 等の誘導体の場合は 30~40 mg/kg 以上を大量と考えている。I N H 軽度耐性菌は毒力の低下が少なく、毒力の程度によつて治療効果に差があるが、I N H 10mg/kg がほとんど効果がない場合でも、IHMS 40 mg/kg, I P C 60 mg/kg, INHG-Na 60 mg/kg がやや優れた効果を示すことがある。したがって治療効果の点からいえばなるべく大量与えた方がよいことになる。臨床的に大量の I N H またはその誘導体を投与した場合、菌が陰転しない例では 2~3 カ月頃から耐性菌が出現してくる。そのさい部分的には高度耐性菌も認められるが、完全耐性からみると多くは 0.1~0.3 γ/cc 程度の軽度耐性菌であり、1 γ/cc 以上の高度耐性を持続

的に示す場合は少ない。I N H 剤の投与方法と耐性度との関係を検討してみると、初めから大量を毎日投与した例で 1 度でも 1 γ/cc 以上の高度耐性を示したのは 15 例中 4 例であり、終始少量を投与した例では 10 例中 1 例であった。これからみると大量投与の方が多少高度耐性となり易いようであるが、この高度耐性が持続するかどうかはなお今後検討を加えなければならない。さらに投与方法と耐性菌のモルモットに対する毒力との関係をしらべてみると、初めから大量投与した例の方が毒力低下が著しいようである。このように I N H 剤を大量投与しても副作用は意外なほどに少なく、われわれの症例のうち I N H 47 例中 2 例に、IHMS 17 例中 1 例、I P C 18 例中 2 例、INHG-Na 35 例中 4 例に副作用を認めたが、I N H によるものは腫気および血痰であり、誘導体はほとんどが胃腸障害であつて投与を中止すればただちに消失した。既往に化学療法を受けたことのない症例に対して I N H 剤を単独で大量連日投与した成績を学研の分類に従つてみると、陰影では滲出型および浸潤乾酪型で 38 例中 34 例に 50% 以上の減少を認めた。このうち 16 例では陰影はほとんど消失している。線維乾酪型でも 16 例中 7 例に 50% 以上の減少を認めた。空洞に対しては、非硬化輪状空洞および浸潤巢中の空洞 14 例中 10 例が消失または索状化にいたり、充実または濃縮したものが 2 例であつて治療効果の認められなかつたものは 2 例であつた。非硬化多房空洞、硬化性の空洞ではほとんど効果は認められなかつた。治療開始時菌陽性であつた 21 例中 14 例に菌が陰転したがこのうち 9 例は非硬化輪状空洞または浸潤巢中の空洞を有する例であつた。既往に種々の化学療法を受けた例を含めて 117 例に単独療法を行い、このうち 7 例に陰影の増加を認めたが、これはいずれも既往に種々の化学療法を受けていた例であり初めから単独療法を行つた例で陰影の増加をきたしたものはなかつた。この 7 例中その後 3 カ月以上の経過の判つている 6 例のうち 3 例はそのまま単独療法を継続しているうちに 3 カ月以内にほとんど消失し、SM+PAS を投与した 2 例のうち 1 例も消失した。したがって陰影の増加が持続的で消失しなかつたのは 2 例にすぎない。単独療法の経過を検討していると、結核腫の軟化、または濃厚陰影中に透亮が現われて空洞が出現してくる。われわれの症例のうち 14 例に空洞が出現を認めた。この 14 例の化学療法歴を検討してみると空洞の出現は I N H の投与と密接な関係があり投与開始後 3~6 カ月目に出現するものが多い。これはとくに I N H を単独で投与した方が起り易いように思われる。このようにして出現した空洞も消失しうるのであつてその後の経過の判つている 11 例中 6 例は単独療法を継続して消失または索状化にいたつた。空洞が治癒する場合、消失または索状化

にいたるものも、一たん濃縮または充実という過程をとるものが多い。経過中濃縮または充実したものが14例あるがそのまま濃縮または充実を続けたものが2例、消失または索状化にいたつたものが4例であつて、再び透亮が出現して空洞が再開したものが8例あつた。このうち3例は外科的処置を加え、4例が再濃縮するか消失または索状化にいたつた。外科的処置を加えた3例中2例は再開濃縮をくり返す不安定な例であつた。このような空洞の再開がとくに単独療法に多いものであるかどうかは今後なお検討されねばならない。結核腫は4例あつたがそのうち3例が軟化により輪状空洞となりさらにその3例中2例は、出現した空洞が単独療法により索状化にいたつた。

127. 重症肺結核のINH大量療法に対する考察

熊谷謙二・佐藤武材・猿田栄助・染谷太乙(国病東京第二)

(1)[研究目標] 第32回結核病学会総会においてわれわれは重症肺結核を日本式3者併用によつて処置した成績を検討し140例の重症患者のうち49例35%は化学療法だけで菌陰性化し、そのうち45例は病巣の癥瘕化あるいは繊維化をみ、4例は浄化空洞化するのを見た。また48例は手術を行い21例は菌が陰性化した。18例は3者併用後菌陰性化したが残存病巣の広汎なるため手術を行つた。また肺機能の面から手術の見込のたないものが17例あること等を報告した。さらにその後重症肺結核の症例を追加し32年12月までに180例の患者についてこの3者併用を行つた。しかしすでに述べたようにこの日本式3者併用によつても菌の陰性化しえないものがあり、また手術の適応を超えているものも多い。この真の意味の重症患者をいかに処置するかという緊急の問題に対してわれわれはINHの連日大量投与の方式をもつて対処してみた。われわれの用いているこの日本式3者併用は抗結核剤を3重に併用するため一見非常に強力なる治療方式であるかのごとき印象を受けるが実際は結核病巣に与える作用はきわめてマイルドなものであつて、空洞への誘導気管支や空洞壁に及ぼす治療効果は十分認めうる反面に癥瘕萎縮や、浄化空洞化を妨げるような作用を病巣に与えず、ゆつくりと自然治癒の過程を営ませるものであることはこの方法を多くの症例に試みたものには自ら会得するであろう。しからばINHを連日大量に投与した場合はいかなる現象を病巣ことに空洞に与えるものであろうか。INHは大量に投与された場合に病巣の炎症を惹起し極端なる場合は誘導気管支の閉塞をおこしうるといふことがこの重症肺結核に応用して菌の陰性化を図りうるかどうかという試みの狙いである。(2)[研究方法] NTA分類による180例の重症肺結核で3者併用を最短6カ月、長いもので2年半行つたもので依然排菌のある44例についてI

NHの大量療法を試みた。INHはPZAと併用したものの12例、サルファ剤と併用したものの26例、サイクロセリンと併用したものの6例である。次にその治療効果を検討しINHの大量が病巣ことに空洞に及ぼす作用の特徴を考案してみる。(3)[研究結果と考案] PZAとINHを併用した12例ではPZAは毎日2g INHは毎日0.3gを投与した。このうち菌の陰性化したものは2例である。第1例は右側に胸成術を施行したが対側に6×5.5cmの不規則円形の巨大空洞が認められる。3者併用20カ月にもかかわらず影響がなかつたがPZAとINH4カ月投与によつて縮小しはじめついで3者併用に切り換えて14カ月で遂に癥瘕化をきたした。第2例は右側に胸成術を施行したが対側のS⁶に硬壁空洞あり、3者併用によつて菌陰性化しなかつたがPZA、INH連日投与2カ月後菌陰性化した。しかしこの例はその後再び排菌を認めるにいたつた。サルファ剤とINH併用は26例において試みた。サルファ剤はスルファイソキサゾールあるいはスルフィソミジンを毎日3g用いた。INHはその誘導体のINHG、IHMSあるいはIPをそれぞれ0.5g連用した。この2つのサルファ剤はその効果でとくに優劣を認めにくくまたINHの誘導体はいずれを用いてもその効果は同様のもと思われる。ただ1例だけIP以外のものを用いるとめまい、悪心等のために服用困難のものがあつた。26例において試みたが菌陰性化したものは1例にすぎない。ただし従来PASを長期にわたつて服用している重症患者はPASをサルファ剤に代えたと胃腸障害とまではいえないが食欲低下をきたしていたものが急に食欲の増加をきたし体重の増加をみるものが多い。このサルファ剤とINHの併用において興味ある現象が認められた。それは4例の大空洞ないし巨大空洞において今まで3者併用を行つてほとんど空洞に影響を認めなかつたもので空洞壁が薄くなつていたものがINHの連日投与によつて空洞壁は著明に厚くなり断層写真で見ると2cm位も空洞壁が厚くなつてくるのを認めた。2例においては巨大空洞が断層写真で全く透亮像を認めないほどとなり巨大なる団塊となつている。しかしこの例でも排菌は依然として続いている。この空洞壁の肥厚はさらに長期にINHを投与していると次第に消失してレ線像では壁の明瞭でない空洞として認められるものがある。この現象は矢張りINH大量投与による病巣の一時的な炎症性の機転と考えるほかはない。しかし時期がたつとこの炎症も次第に消退するものであろう。またこの事実を切除肺において病理組織学的に実証することができる。日本式3者併用ではいかに長く継続してもこのような炎症を強く惹起する現象は認めにくい。空洞は萎縮して次第に癥瘕化するかまたは空洞は開いたままの状態で長く排菌を続け

ているかである。しかし I N H 大量連日投与においてすべての空洞が炎症により壁の肥厚をきたすとは限らない。それは病巣の性質によるものであろう。次にサイクロセリンと I N H の併用を施行したものが 6 例あり、前者は 0.5 g 毎日、I N H はその誘導体を連日 0.5 g 投与した。そのうち 1 例だけ菌の陰性化を認めたがこれらのうちには空洞壁の肥厚の現象は認めなかつた。

128. 小児結核症における I N H の大量療法 吉田久・島信幸・久保田達夫 (東大小児)

標題につき臨床的検討と動物実験の成績を述べた。臨床的検討の材料としては I N H およびその誘導体を使用せる小児結核症 93 名、I N H の用量は年令に関せず当班/日で表わし、I N H は 15 mg 以上、誘導体 (IHMS-Neoscotin, I P C-Vivoniplen) は 30 mg 以上を大量とし、これらは一括して取扱つた。動物実験にはカトを用い、副作用に関する検討をした。I. 臨床効果：当教室においてもこの数年間に種々の治療法が行われているが、このうち治療法の近似したものをえらび 51 例の結核性髄膜炎をえ、I N H の用量によつて予後を検討した。用量を 4 mg/kg, 5~10 mg/kg, 15 mg 以上 (誘導体は各相当量) の 3 群に分つと、その退院時予後はそれぞれ 58%, 41%, 26% が死亡 (予後不良の推定による未治退院を含む) となり大量群の良好傾向をみた。治癒退院例における再発率においても同様の結果となつた。また治療開始時における条件の検討として年令、意識障害、病日を取りあげて検討を行つた。これらの因子はたとえ大量投与を行つても一般に予後に大きな影響を及ぼすが少量群にくらべれば大量群の予後は概して良好であつた。けだし上記対象には全例に SM は併用され、また PAS は随時用いられているが I N H 大量投与群における SM の使用はとくに制限し可及的少量に止められている。次に治療の途中から I N H の用量を増加した髄膜炎等の 15 例につき増量前後における症状の変化をみた。効果を全く認めない場合ももちろんあつたが 1 部では増量後症状の軽快を明らかにした。II. 副作用：大量投与をなした 57 名中 8 名に副作用と思われるものを経験した (体重減少、食思不振 4、肝機能障害 4、興奮 2 等)。これらの発現は長期間連続して大量を投与した場合に比較的多かつたが、同時に個体差が目された。肝機能 (T T, T F, C C F, Z n S, 高田等の血清反応, B S P, ビリルビン, トランスアミナーゼ) を合計 43 名について大量投与の前後に行い、その推移を追究した。大量投与中異常反応を呈し、減量後正常化せるものが 4 名あつた。いずれも学童期以上であつた。副作用に関する動物実験。幼若、成熟カトに I N H (100 mg/kg), I P N (250 mg/kg) を 7 日間投与 (皮下注射) し、対照と比較した。肝機能検索ではトランスアミナーゼに異常 1 (成熟) を除き明らかな変

化をみなかつたが、病理学的検索 (東大病理広田学士) の結果、少数例のため結論は慎重を要するも、個体差のあること、I N H 群は I P N 群にくらべ、また成熟群は幼若群にくらべ変化 (Zytoplasma の変性, グリコーゲン減少等) の強い傾向のあつたことが注目された。この結果は上述した臨床経験に一致するとともに、たとえ臨床上異常を明らかにしないときも subclinical な変化に戒心すべきことを警告するものと考えられた。また同じくカトに I N H (30 mg/kg, 100 mg/kg) または I P N (250 mg/kg) を与え Cardiazol 誘発試験により脳波をとり、Spike の発現、痙攣の発現を対照群と比較した結果 I P N にくらべ I N H は成熟、幼若を問わず痙攣準備性をきたし易きこと、ならびにいずれの場合も Spike 閾値に及ぼす影響は軽微であり I N H による痙攣のメカニズム解明上興味ある所見をえた。以上を要約するに 1) 小児結核性髄膜炎を対象とし I N H またはその誘導体大量療法の試みる価値があると思われたこと、ならびに 2) 大量投与にさいして経験せる副作用と思われるのについて述べ、さらに 3) 後者に関して動物実験を I N H と誘導体についてなし、年令的見地、使用薬剤から検討した。

〔シンポジウム (9) への追加〕

I. 小児結核症における I N H の大量療法について 久保倫生 (日医大小児)

われわれも I N H 20 例、IHMS 20 例、計 40 例について、使用量は I N H は 10 mg/kg 以上、IHMS は 20 mg/kg 以上として、その一部は I N H 20 mg/kg IHMS は 40 mg/kg を与え、毎日法で随時 PAS を併用し 3 カ月ないし 2 年間治療を試みたので、以下その成績を述べ追加する。40 例中 35 例は 5 才以下の乳幼児であつて、病型別には初感染結核症型が 27 例、撒布型が 1 例、髄膜炎が 11 例、他 1 例であつた。その病型別軽快率をみると胸部結核症では 100% に軽快したに反し、髄膜炎では 11 例中 4 例に死亡をみて、軽快率は 63.6% であつた。死亡の原因は治療開始の遅延によるものが多く、3 例で、軽快後悪化したものが 1 例であつた。またレ線陰影改善率ではこれらの量を用いたものと通常量の 6 ないし 8 mg/kg を用いたものとの間に著しい差異は認められなかつた。臨床症状の改善期間については表のごとく、大量法は普通量に比して総て治療開始後 1 カ月、3 カ月の短期間で好転した例が多かつたようで、この例の中には I N H 15~20 mg/kg と、IHMS 30~40 mg/kg と I N H 10 mg/kg, IHMS 20 mg/kg との間には差がなかつたようであつた。したがつて乳幼児結核においては I N H 10 mg/kg, IHMS 20 mg/kg 程度の使用量が適当だと思つた。なお副作用については肝機能、血液所見等を観察したが変化なし、1 例に下痢をみたのみであつた。

II. 疋田善平・他 3 (国病京都)

われわれも 20 例の重症肺結核にヒドロロンサンを比較的大量使用したので追加する。全症例が学研分類の F 型で、以前に相当量の化学療法を行い、大なり小なり耐性化した排菌者である。使用薬剤は、ヒドロロンサン単独で 20~40 mg/kg を週 4 日間連続投与し 3 日休薬する 4 日法を用いた。効果判定は化研委員会の方法に従った。その成績は好転 5, 不変 8, 悪化 2, 死亡 4, 事故退院 1 の計 20 例で、うち 1 年~1 年半観察できた 16 例は、体重、食欲、咳、痰および赤沈の好転が 4~7, 不変 6~10, 悪化 1~4 で、レ線は好転 2, 不変 11, 悪化 3, とくに菌の陰転化は、塗抹 % で培養は 1 例のみであった。また耐性度の変動をみると、INH は投薬中も変動が強く、明らかに低下した 3 例を認めた。これに反し、SM, PAS は 1 年半の休業にもかかわらず、上昇が 2~3/16, 不変 7~10/16 と下降 4~6/16 を認めたことは生体内菌耐性度の意義の深さを示すものと思う。副作用は、咯血死 2, 血痰 3 をみた以外には、投薬を中止せねばならぬほどのものはなかった。とくに咯血死は治療開始後 3~4 カ月目であった。また死亡剖検例は巨大空洞壁の菲薄、浄化が著明で、病巣は毛細血管の新生が著しい肉芽組織がみられ、結核病巣の非特異性に傾く等は意義あるものと思う。ほかに組織内出血性を思わせる点はない。以上の成績から、重症肺結核に対するヒドロロンサン単独 4 日法は、著効はないが、試みる 1 手段であると考え。他 3 種併用の INH 4 日法を提唱する。

〔座長報告〕 座長 宝来善次

この課題については成人肺結核に関する大量投与の報告は 5 題 (屋形原病上田ら, 延寺浜園吉川ら, 東京医歯大第二内科 藤森ら, 九大第三内科 舟橋ら, 国病東二熊谷ら), 乳幼児髄膜炎に関する大量投与は、1 題 (東大小児吉田ら) であり、追加として重症肺結核のヒドロロンサン単独療法 (国病京都疋田ら), 小児結核症における INH の大量療法 (日医大久保) があつた。各報告者の報告内容は個々の報告にみられる通りであるので省略する。討議した内容について述べると次のようである。

1) INH 大量投与とする量および投与方法: わが国の結核予防法には INH 使用は週 2 日間欠使用, 必要によつては毎日使用と記載があり, 1 日量は 0.2~0.4 g となつている。このシンポジウムにおいては大量投与は体重 kg 当り 8 mg 以上とし毎日使用することにした。しかし、熊谷氏は週 2 回使用を普通とし毎日使用を一応大量とする見解を持つている。したがつて誘導体はその中に含有の INH 量が体重 kg 当り 8 mg 以上毎日使用となる。最大の許容量は体重 1 kg 当り INH 12~16 mg の程度であり、これ以上の使用は副作用が増加する。しかし INHG 60 mg/kg (INH 量にして

20 mg/kg) では 4~6 カ月使用も可能との意見があつた。

2) 大量投与の臨床効果: 各報告書によつて治療対象が異なり, INH の使用方法も異なるが, INH 大量投与は治療効果が普通量投与より優れているようである。

①大量単独投与成績は吉川氏は普通投与と比較し、舟橋、上田氏は普通量投与との比較はないが、効果のみとめていいる。②他剤との併用成績は吉川氏、上田氏は PAS との併用、藤森氏は SM, PAS との 3 者併用を行い、普通量と同時成績ではないが優れていることを明らかにした。熊谷氏は重症既治療患者を対象とし PZA, サルファ剤, サイクロセリンと併用し、一部菌陰性化をみとめたが、著明な効果なく、中には病巣の一時的災衝をきたすものがあると述べていいる。③ INH 大量投与とその誘導体の大量投与については両者の間には臨床的効果のうえには差がないのがほとんどの意見であつた。

④初回治療群と既治療群との間には、前者には十分の効果が認められるが後者では明らかでない。疋田氏は既治療の重症肺結核に大量投与を行い、ある程度の効果を認めるとしている。また吉川氏は、学研病型分類を基準とすると B 型に明らかに効果があるが、C 型では効果が少ないとしているのは普通量投与および他の治療法と同様である。3) 大量投与における耐性菌の出現: INH およびその誘導体とも大量単独投与にては、舟橋氏、上田氏は 3 カ月後に INH 10 ヲの不完全耐性が出現すると述べていいる。吉川氏は PAS との併用において少数例ではあるが 4~6 カ月に耐性出現をみとめていいる。藤森氏は 3 者併用において 13 例中 2 例に 6 カ月後耐性獲得をみたが、他は菌陰性化があり追及できなかつたとしている。熊谷氏は INH 間欠投与より連日投与が耐性獲得の多いのは当然であると述べていいる。4) 大量投与における副作用: 副作用に関して、各報告者とも意見はまちまちであるが、臨床的には最大許容量以内の量である場合は 6 カ月以上にわたり継続使用は可能であるとのべていいる。すなわち舟橋氏は誘導体大量投与で胃腸障害を示すものがある。上田氏は胃腸障害、関節痛を少数例にみとめたが、誘導体の方が頻度が少ないとしていいる。吉川氏は咯血、血痰の訴えが普通量投与よりやや多かつたが、大量投与と継続を中止するものは少ないと述べていいる。藤森氏は神経系、消化器系の副作用をみとめ INMS 大量で吃逆があつたのは特異的であつた。フリッカー値の変動を測定することにより神経系副作用の出現を予知できたのは興味深いと述べていいる。5) 乳幼児における大量投与: 吉田氏は乳幼児においては成人よりも許容量が大で髄膜炎患者に 40 mg/kg までも投与できるとし、重症例には SM と大量投与を併用して用いべきと述べていいる。久保氏も INH 20 mg/kg INMS 40 mg/kg まで投与し認むべき効果があることを明らかにした。6) INH 大量投与における総括意見: 治

療を必要とする肺結核患者には病期, 病勢, 病型等の病症が多様である。したがって治療開始にさいしてはいかなる治療方式を選択すべきかについては慎重を要する。空洞性肺結核のあるものは熊谷先生の力説しておられる INH をあまり多く使用しない SM, PAS の 3 者併用が効果をあげる場合もある。藤森氏は INH 毎日大量と 3 者併用でも相当の効果をあげているようである。また吉川, 上田氏はある症例では INH またはその誘導体の大量と PAS, サルファ剤の 2 者併用

を試みて普通量投与より効果をおさめている。舟橋氏は INH あるいはその誘導体大量単独療法によつて効果のある症例がかなりあると述べている。また小児の結核症には INH 大量と SM 併用が優れた効果をあげている。とくに髄膜炎の治療にはその感を深くすると吉田氏は報告した。いかなる場合に INH およびその誘導体の大量療法を試みるべきかは, 今後の研究課題として残された問題である。

シンポジウム (10) 化学療法後の再発

129. 肺結核症の化学療法後の再発について 深津睿知 (伊豆通信病)

近年における化学療法および外科療法の進歩普及は肺結核症患者の大部分を社会復帰させようようになった。しかし再発を起すことなく根治させようにはなおいならず, またいかなる場合に再発が起るかについても不明の点が少ない。以上の点を明らかにするため治療法, 排菌状況, X 線所見等を中心に再発の Background factor の検討を試みた。調査方法および対象: 4 カ月以上の化学療法により病状の改善をみて昭和 31 年 10 月以前に退院した患者について調査し, 現在まで確実に経過を追究しえた 157 例の結果を集計した。これらの例につき Target point の見地から到達群 (TP 群), 非到達群 (NTP 群) に分け, 再発と治療方法, 排菌状況および X 線所見との関係を検討し, さらに再発の発現時期, 発見因子につき追究した。なお病型は岩崎氏の分類に従った。また再発の定義は X 線所見の悪化, あるいは排菌の陽性化とした。成績: 総数 157 例から 29 例の再発例を発見した。これを Target point についてみると TP 群 123 例から 12 例 (9.8%), NTP 群 34 例から 17 例 (50%) の再発をみ, 以下 TP, NTP 群に分け検討を進めた。使用薬剤別では PAS 単独群 34 例中 9 例の再発をみたが, TP 群については INH-PAS 群の再発率 11.9% もつとも高く, 3 者併用群 16 例中の再発は 1 例であつた。しかし TP 群中の PAS 単独群の再発率は 8.7% で各群の観察期間の相違もまた大きい。次に 2 剤以上の併用を行った 123 例につき治療期間との関係を見ると全治療期間については明瞭な差異を認めえないが, TP 到達後の期間では 1 年未満の 83 例中 9 例 (10.8%), 1 年以上の 17 例中 1 例 (5.9%) の再発をみた。また発

見から治療までの期間については 1 年以内の 44 例中 2 例 (4.8%) に対し 1 年以上に及ぶ 77 例からは 18 例 (23.4%) の再発をみた。次に排菌状況と再発との関係では細菌学的 NTP 群よりの再発が多いことは当然であるが, TP 群についても全経過を通じ結核菌陰性であつた 66 例中 2 例 (3.2%) に対し化学療法により排菌陰性化を達しえた 59 例中 10 例 (16.9%) の再発をみた。X 線所見については治療開始時と終了時の病型を比較すると後者の方が再発とより密接な関連を示す。治療終了時 NTP 群に属する 5, 6, 7 型 29 例中 14 例 (48.3%), 2 型 45 例中 8 例 (17.8%), 3 型 66 例中 6 例 (9.1%) の再発をみた。さらに TP 群につき病巣の拡りの程度からみると 1 区域以内の軽症例 96 例中 4 例 (4.2%) 3 区域以内の中等度の拡りを持つ 30 例中 9 例 (30.0%) で, 病巣範囲の小さいほど再発の危険性は少ない。また軽症例の 2 型 31 例中 2 例 (6.5%) の再発に対し浸潤型, 結節型を合計した 3 型 46 例からは 1 例 (2.2%) にすぎなかつた。しかし治癒と判定された硬化型 17 例中からもなお 1 例の再発をみたことは注意を要する。以上 29 例の再発例中 25 例は治療後 2 年以内に発現しているが, NTP 群 17 例中 10 例は 1 年以内に, TP 群よりの再発 12 例中 9 例は 1 ないし 2 年の間に発見されている。これらを細菌学的悪化, X 線所見の悪化に大別すると細菌学的悪化 12 例中 9 例は NTP 群に属し, うち 7 例は治療後 1 年以内に排菌陽性化した。X 線所見の悪化をみた 21 例では残存病影の拡大 11 例, 空洞化 5 例で新病影の出現は 5 例に認めた。総括: 化学療法によつて軽快退院して肺結核症患者 157 例の社会復帰後の経過を調査し 29 例の再発例を発見して検討の結果次の結論をえた。① Target point は治療後の再発に重要

な意義をもち NTP 群よりの再発率はきわめて大きい。② TP 群でもかつて結核菌の検出された例からは再発の危険性が大きい。③治療終了時の病型は再発と密接に関連し、病巣の拡りの小さい硬化性病型からの再発は少ない。④再発例の大多数は治療後 2 年以内に発現し、その早期発見のため社会復帰後 2 年間の厳重な健康管理が望ましい。なお、化学療法の種類および期間と再発との関係については今後さらに多数の例について長期の観察にまらたい。

130. 肺結核症外来化学療法の遠隔成績について

中川圭一・鎌田一男(東大分院内科) 堀江和夫・駒瀬義夫(関東通信病結核)

われわれは第 31 回本会総会において肺結核症 123 例について外来化学療法を行った成績を報告したが、当時においては治療の終了した症例も少なかったうえ、終了後の期間も短かく、その遠隔成績を発表することができなかつたので、今回はこれらの症例のその後の成績について報告する。前回報告したさいすでに 8 例の悪化例があつたがこれらは除外して 115 例について調査したところその後の経過が半明したものは 71 例である。このうち治療終了後調査時まで引きつづき働いているもの 52 例 (72%) で、これを A 群とした。残りの 19 例 (28%) は再発したもの、外科手術を施したもの、治療続行中のものでこれらを B 群とした。A 群についてみるとその治療期間は 2 例を除き 12 カ月あるいはそれ以上で最高 31 カ月に及んでいる。治療方式は治療期間が 12 カ月以上に及ぶものは SM+PAS→INH+PAS あるいは SM+INH→INH+PAS と 2 種の治療方式を継時的に用いたものが多く、SM を 12 カ月以上使用したものは 95 例 (67%) に達している。また治療終了時の改善度は 1.5 以上のものが 75% に達し、1.0 以下のものは 25% であつたが後者の大部分は硬化性のものであつた。治療終了後の観察期間は最高 4 年、最低 6 カ月、平均 21.9 カ月で、2 年以上のもの 25 例、2 年以下のものが 27 例である。次に B 群についてみると手術に移行したもの 6 例で、病型別では II 型 2、III 型 2、VI 型 2 であり II 型中の 1 例は結核腫を残存したものである。これらの症例は再発あるいは悪化に属するものではない(病型は岩崎氏分類によつた)。また治療続行中のもの 6 例は II 型 2、III 型 2、IV 型 1、VII 型 1 で現在では全例とも硬化性病巣になつているが VII 型の 1 例をはじめとして比較的病巣の拡りの大きいものすなわち外来治療としては不適當のものもこれに含まれている。次に再発例 7 例についてみると前回報告の 8 例中 6 例が II 型であつたごとく今回は II 型が多い。すなわち I 型 1、II 型 4、III 型 1、IV 型 1 である。療法別にみると INH+PAS を 6~12 カ月使用したもの 4 例、SM+PAS を 6 カ月、

9 カ月使用したもののおの 1 例、SM+PAS 6 カ月+INH+PAS 3 カ月 1 例である。治療期間は 1 例を除き 12 カ月未満である。治療終了時の X 線改善度も A 群の症例と同様でとくに治癒が遅延したものはない。再発までの期間はすべて 1 年以上で平均 1 年 7 カ月であり、いずれも健康人とはほぼ同程度の生活をしてきたものであつた。しかしこれらの症例はいずれも再治療を行い入院中の 2 例を除けば他は就業中あるいは家事に従事している現状である。次に発病時の排菌状態と再発についてみると 7 例中発病時菌陽性例 4、陰性例 3 である。また発病時の排菌状態の判つているものは 71 例中 66 例でそのうち菌陽性は 22 例であるので 22 例中 4 例 (18%) が菌陽性例から再発し、菌陰性例は 44 例であるのでこの中からは 3 例すなわち 6.8% が再発したということになり明らかに菌陽性からの再発が高率であることが示された。また菌陽性例 22 例中 10 例が B 群に属している。このことは菌陰性例の予後良好なることを示すものである。以上を総括すると、われわれは第 31 回本会総会において報告した外来化学療法症例の約 2 年後の遠隔成績を調査し、次の成績をえた。われわれの対象は NTA 分類の軽症が多くかつ全例とも初回治療のためか再発例は 10% であつた。再発したものの治療期間は 1 例以外は 12 カ月以内であり、また一方現在働いているもの 52 例中 2 例を除いて 12 カ月以上治療していることから外来化学療法はどんなに軽症でも 1 年以上行ふべきであろう。また A 群の 67% が SM を 12 カ月以上使用しているところから治療方式は SM を含む 1 年以上の治療が必要であろうと考えられる。外科的手術に移行したものが 6 例あるが、主治医あるいは管理医がかつたため治療方針がかわつたことによるものであり、悪化ではない。また発病時菌陽性のものからの再発率は 18% であつたが菌陰性例からの再発率は 6.8% であつたことから菌陽性例の方が再発し易いといえよう。

131. 肺結核症の化学療法終了後の悪化について

黒川信雄(結核予防会化学療法研究班)

昭和 28 年 1 月以降 32 年 12 月までの間に予防会 3 施設において SM, PAS および INH を含む 4 カ月以上 (1 年以上 64%) の併用化学療法(以下治療と略)を終了し、その後の経過を追うしえた 670 例を対象とした。病型別の症例を予防会分類で示すと、A:肺炎型 16 例、B:浸潤型 396 例(B₁ 滲出型 120, B₂ 増殖型 276)、C:主硬化型 118 例、D:結節型 12 例、F:細菌性播種型 14 例、G:非硬化壁空洞型 102 例、H:硬化壁空洞型 11 例、J:重症空洞型 1 例である。観察方法は治療終了時の病型によつて 3 群すなわち I 群:主硬化型、結節型、硬化型(C, D, E)。II 群:浸潤型(増殖型)、播種型(B₂, F)。III 群:空洞残存

群 (G, H, J) に分け、化療終了時を基点としてその後の悪化を観察し、ついでⅢ群は例数少なきため除き、I, II群について悪化に影響を与えると思われる諸因子を悪化率のうえから検討したが悪化は X 線学的悪化に重点をおき、細菌学的悪化をも問題とすることができる群については Target point (TP) 群、Non-target point (NTP) 群の 2 群に分けて悪化の状態を観察した。成績：前述のごとく化療終了時の 3 群のその後の X 線学的悪化の累積を life table 法で比較すると I 群では 6 カ月後 1.7%, 1 年後 3.3%, 1 ½ 年後 4.8%, 2 年後 7.2%, II 群ではそれぞれ 5.3%, 13.6%, 20.4%, 25.0%, III 群では例数は少ないが 6 カ月後 14.0%, 1 年後 26.0% で化療終了時の病気の性質により悪化の頻度にかかなりの差があり、またこのような方法でみると 2 年までは各群の頻度は異なるが、ほぼ同じ割合で発生し、特定の時期に悪化が集積する傾向はみられなかった。次に I, II 群について悪化因子になるとと思われるものについて比較した成績をのべると、まず化療期間別では 12 カ月未満化療群 (A) と 12 カ月以上化療群 (B) に分けて前述と同じ方法で悪化率をみると I 群の A 群からは 1 年後 2.2% 2 年後 6.2%, B 群からはそれぞれ 4.0%, 7.9%, II 群の A 群からは 1 年後 10.9%, 2 年後 21.0%, B 群からはそれぞれ 16.2% 22.6% の悪化があり、I, II 群内では化療の長短はその後の悪化にほとんど影響を与えていないようである。また初回、再治療別にみると I 群の初回治療では 1 年後 3.4%, 2 年後 7.9%, 再治療ではそれぞれ 3.2% 5.8%, II 群では前者より 1 年後 12.0%, 2 年後 23.4%, 後者よりおのおの 18.0%, 31.2% の悪化があり、II 群では再治療群に悪化が多い傾向はあるが有意の差はみられない。また化療方式別に悪化率の上から比較したが差はみられなかった。さらに病巣占位別にみると I 群の 1 側群からは 1 年後 3.6%, 2 年後 9.2%, 両側群からはそれぞれ 2.9% 4.1%, II 群では前者より 11.8% 25%, 後者より 1 年後 17.6% 1 ½ 年後 24.8% で II 群では両側病巣群に悪化が多い傾向はみられるが、これも有意差ではない。次に化療終了時の病巣の拡りを 1 側肺の ½ 以下と ½ 以上に分けて悪化を比較すると、I 群では前者より 1 ½ 年後 4.2% 後者では 12.4% で病巣の拡りの広いものに悪化が多い傾向がみられた。II 群では後者の例数少なく比較は困難であつた。さらに化療終了時最大病巣別 (1 cm 未満と 1 cm 以上に分けて比較) 化療前の病巣の拡り別 (化療終了時と同様の比較) 化療前の開放性有無別の悪化を同じようにして観察したがいずれも I, II 群間の差はみとめられたが各群内の比較ではほとんど差が認められないようである。また年令別を 29 才以下と 30 才以下で分けてみると 29 才以下の年令層に悪化が多い傾向が認

められた。X 線学的悪化 63 例の悪化形式をみると新病巣出現 17 例 (27%), 原病巣の再燃 (拡大・洞化) 46 (73%) で後者の形式が圧倒的に多くみられた。最後に細菌学的検索をも比較よく実施した 450 例について化療終了時 TP に到達したか否かによつて TP, NTP 別に X 線および細菌学的悪化の頻度をみると TP 群 330 例中 23 (7%) NTP 群 120 例中 28 (23.3%) で後者の悪化は多い。また TP 群について化療前の開放性の有無別に悪化をみるとそれぞれ 7% 6.9% で差が認められなかった。さらに TP 群について TP 到達後の化療期間を 6 カ月までの群と 6 カ月以上の群に分けて悪化をみると前者より 10.8%, 後者より 2.1% で、TP 到達後なお 6 カ月以上の化療を加えることによつて悪化は著減する傾向がみられる。結論：以上われわれは化療終了例 670 例を対象としてまず化療終了時の病型により 3 群に分けてこれを土台として X 線学的悪化を観察し、さらに I, II 群について悪化を左右すると思われる諸因子との関連において悪化の頻度を life table 法により比較検討した結果化療終了時の病巣の性質により悪化の頻度にかかなりの差が認められ、I, II 群の悪化因子の分析では初回・再治療別、病巣占位別では II 群に化療終了時の病巣の拡り別では I 群に年令別では I, II 群に悪化因子となる傾向があり、悪化は特定の時期に集積される傾向はなく、原病巣の再燃の形でおこる場合が多く、TP 到達後 6 カ月以上の化療で悪化を著減せしめることができるようである。悪化因子は複雑にからみ合っているためなお今後多角的に検討すべきであるが今回の調査では化療終了時の病型がその後の悪化ともつとも密接に関連があるように思われるためこの観点に立つて化療の遠隔をみてゆくことが適切で統一した病型による多数例の長期の共同研究の必要性を痛感する。

132. 化学療法による肺結核病巣の治癒と再発との食

討 貝田勝美 (九大結研) 荒川洋・吉田久 (九電病)
 研究目標：化学療法はすべての肺結核を治癒せしめるものではないから、化学療法の有効例、無効例を検討し、いわゆる Background factor の調査を試みるとともに、化学療法後の再発についても同様に調査を試みることは意義あることと思う。研究方法：化学療法の効果は、レ線像にて陰影の半分以上の縮小、または透亮像の消失を有効とし、それ以外を無効として、336 例について調査した。再発については化学療法終了後の 416 例 (662 病巣) について調査し、再発という言葉を次のごとく定義した。①既存病巣部陰影の増加、②他肺野新病巣の出現、③空洞形成、④肺外結核の出現、⑤菌の陽性化と再発とした。なお化学療法中に結核腫に透亮像のみがみられるようになった場合には、これを再発としない。研究成績：①再発率は 416 例中 70 例 16.8% であつた。終了

時病型よりみると、線維乾酪型 (40 例)、浸潤乾酪型 (13 例)、結核腫 (12 例) が多いが、終了時病型別の再発率は浸潤乾酪型 (28.8%)、結核腫 (17.9%)、線維乾酪型 (9.5%) が高い。空洞では 4 例中 2 例の再発があつた。②化学療法終了後観察期間は 6 年以上にも及んだ例もあつたが、1 年以内の観察期間の 147 例からは再発 38 例で 25.8% のもつとも高い再発率を示し、全再発 70 例の半数以上にあたる 54.3% が 1 年以内に再発している。2 年以後も 1 年毎の観察期間別にみると 10.2%~16.0% の再発率を認めしたが、5 年以上観察しえた例からは今のところ再発は認めなかつた。③化学療法の期間と再発との関係は、3 ヶ月毎に分けてみると、9 ヶ月未満の例からの再発率は高く 224 例中 58 例 25.8%、9 ヶ月以上の例からの再発率は低く 192 例中 12 例 6.2% で、化学療法 9 ヶ月というところで一線が引かれる。したがつていかなる場合でも化学療法は 1 年以上続けるべしという考え方は正しいと思う。④化学療法の種類と再発との関係は INAH 使用群と非使用群に分けてみると、再発率は使用群 246 例中 23 例 9.3%、非使用群 168 例中 46 例 27.4% で、使用群からの再発率は非使用群に比してはるかに低い。⑤病巣の位置と再発の関係は、肺尖部病巣 402 コより再発 57 コ 14.1%、肺尖部以外の病巣 226 コより再発 14 コ 6.2% で肺尖部病巣は肺尖部以外の病巣に比して再発が多い。病巣の位置と化学療法の効果との関係は、肺尖部病巣 169 コ中有効 62 コ 42.6%、肺尖部以外の病巣 167 コ中有効 91 コ 56.9% で、肺尖部病巣は肺尖部以外の病巣に比して治癒しにくい。すなわち肺尖部は治癒しにくく、再発し易い—Locus minoris—であると考えられる。肋膜癒着と再発の関係は、病巣に対して直接的癒着を認めたもの 162 例中再発 42 例 25.9%、間接的癒着または癒着なきもの 500 例中再発 6.0% で直接的癒着のある例は間接的癒着または癒着なき例に比して再発が多い。肋膜癒着と化学療法の効果の関係は、直接的癒着のあるもの 142 例中有効 47 例 33.8% で、間接的癒着または癒着なきもの 151 例中有効 83 例 54.9% で、直接的癒着ある例が間接的癒着または癒着なき例に比して治癒しにくい。すなわち直接的癒着ある例は治癒しにくく再発し易い。葉門結合の有無と再発との関係は化学療法終了時の葉合をその程度の少ないものから(−)(+)に分けてみると、その程度の強い例に再発率が高くなっている。周囲 Fibrose の有無と化学療法の関係は、Fibrose ある例 52 例中有効例 25%、Fibrose なき例 280 例中有効 144 例 51.4% で、Fibrose なき例は Fibrose ある例より有効であつた。⑥切除肺所見と化学療法の効果の関係は、切除例 101 例について比較検討した。V線上有効と思われた 23 例中に空洞 8 例、軟化を認める乾酪巣 6 例があり、V線所見と切除

肺所見との間にはかなりの不一致がみられたのは注意すべきことで、これが再発の原因の 1 つとなりうる。また長期化学療法を必要とする 1 つの理由とも考えられる。総括: ①再発率は 16.8% で、5 年以内に再発している。②化学療法 9 ヶ月以上行つた例からの再発率は低い。③INAH 使用群からの再発率が低い。④肺尖部は Locus minoris で、肺尖部病巣、直接的肋膜癒着の例は治しにくく、再発し易い。終了時葉門結合の程度は再発に関係あり、また Fibrose の有無は化学療法の効果と関係がある。⑤V線所見上の化学療法の効果と切除肺所見の間にはかなり不一致が認められるのは再発および長期化学療法の理由の 1 つである。

133. 肺結核症の内科的治療による退院患者の予後調査 木津清・八木光 (国療浩風園)

[研究目標] 最近の治療法の進歩に伴い著しい変化をとげた肺結核症の予後を精査し、もつて内科的治療法とくに化学療法の効果を判定しその適応限界の確立に資するにある。[研究方法] 昭和 26 年度より昭和 31 年度にわたる退院患者のうち、内科的治療のみをもつて退院した患者を対象とし、これに文書をもつて数項目の質問を行い、その回答を求めてこれを分析した。しかして必要なものにはできるだけ直接来診を求め、また多くの退院患者がその後の健康管理をうけているところ、すなわち各会社の診療所の協力により各種資料の提供をうける等、種々の方法によりできるだけ調査結果の正確を期した。なお調査の時期は昭和 32 年 9 月である。[研究結果] 1) 調査期間中の全退院患者は 1,597 名で、そのうち死亡退院は 99 名、外科的治療の結果退院したものは 869 名、内科的治療のみによるそれは 629 名である。しかして全退院患者中、内科的治療による退院患者のしめる比率は、昭和 26 年には 40.4% であつたが以後毎年減少し、昭和 29 年には 29.2% となつたが昭和 30 年以後再び増加し、昭和 31 年には 56%、昭和 32 年には 76% に増大した。2) 内科的治療による退院患者 629 名のうち、前述の方法により現在まで調査しえたものは 452 名で対象の約 7 割である。のこり 177 名はなお現症を知りえない。3) 調査可能のもの 452 名を退院時の状況により区分すると、事故退院または転院等が 69 名あり、また別に退院時なお明らかに排菌状態にあつたものが 33 名ある。これらを併せ計 102 名は不正規退院者と称すべきで、爾余の 350 名は正規退院者であり、この両者はその予後を別々に検討した。4) まず正規退院者につき検討すると、入院時の病状は、明らかに空洞を証明しえたもの 45 名、空洞は不明瞭であるが菌を証明しえたもの 74 名、空洞不明瞭かつ菌も証明しえぬもの 231 名である。また病巣の拡がり、1 側肺をこえるもの 13.4%、3 区域をこえるもの 37.4%、3 区域以内のもの 49.2% である。また最大病巣

が 2 cm をこえるものが 96 名 (27.4 %) ある。5) これらの患者の入院中の化学療法は、昭和 26 年においてはなお 66 % の患者が化療を受けずに退院している状態であるが、昭和 27 年にはこれが 22 %, 昭和 28 年には 15 % に減少した。1 年以上の化療後退院したものは昭和 28 年に 1 名にすぎず、これが著しく増加したのは昭和 30 年よりであり、昭和 31 年には 60 % に達した。また退院後の化療も昭和 29 年までの退院者はその 50~60 % がこれを受けているが、昭和 30 年よりはこれが 75 % に増加している。6) 正規退院者の現在の生活状態を安静度をもつて現わすと、安静 8 度以上のものは約 72 %, 同 7 度 13 %, 同 6 度 8.0 % 同 5 度以下は 6.3 % である。しかしながら安静 8 度に達してから現在まで 3 年以上を経過したことの確実なものは 56 名の少数にすぎない。死亡は 2 名あるがうち 1 名は自殺である。7) 次に正規退院者の現在の病状は、空洞を証明しえたもの 9 名あり、うち 4 名は入院中空洞を認めたもので、残り 5 名は入院中空洞を認めにくかつたものである。また別に現在空洞は不明瞭であるが菌陽性のもの 2 名ある。最大病巣について検討すると入院中径 2 cm 以上の病巣を有したものは前述のごとく 96 名であるが、その多くはその後縮小し現在なお 2 cm またはそれ以上の病巣の認められるものは 38 名であり、うち 13 名はとくに安定した状態と考えられる。また 2 cm 以下 1 cm 以上の病巣を有するものが 73 名ある。8) 昭和 30 年度以前の退院患者につき再発ないし悪化の有無を調査した。悪化を細菌学的、X線学的、臨床的および社会的悪化にわけて検討した。昭和 30 年以前の正規退院者は 255 名であるが、そのうち 64 名が退院後前述のなんらかの悪化を経験していた。そのうち細菌学的悪化をみたものは 24 名であり、X線学的悪化は 24 名、臨床的悪化は 33 名、社会的悪化は 22 名である。また退院後外科療法を受けるにいたつたもの 9 名ある。しかしながらこれをさらに化療の期間により検討すると、これらの患者の 4 分の 1 ないし 3 分の 1 は入院中全く化療を受けておらず、これを受けたものも多くは短期間で 6 カ月以上の化療を受けたものには療養生活に帰つたもの皆無であつた。9) 不正規退院患者の現状は安静 8 度以上 30.4 %, 同 7 度 13.7 %, 同 6 度 9.8 %, 同 5 度以下 27.5 %, 安静度不明 7.8 %, 死亡 10.8 % である。(総括) 昭和 29 年より内科的治療の比重が著しく増大してきた状況を明らかにした。しかし長期化学療法が多数患者に行われはじめたのは昭和 33 年よりで、その効果の判定は今後にまつべき点が多い。しかし現在においても内科的治療の効果は極む良好といえる。

134. 入院結核患者に関する統計的観察 美甘義夫・永見省・岡野正光・猿野脩一・村尾誠・百瀬達也(東

大美甘内科)

昭和 26 年より 32 年にいたる 6 年間に、美甘内科において入院治療をうけた結核患者を対象として、その実態を調査し、諸種治療法の治療効果を検討し、またこれらの入院患者の予後を文書による回答を求めて調査したので、その成績について報告する。調査対象は総計 457 例であつたが、今回はそのうち肺結核患者 376 例についての成績を報告する。肺結核患者について、各年度における入院患者実数をみると、26 年度では年間 114 例を数えるが、最近では 30 例程度に減少し、長期化学療法という治療内容を反映している。これら患者の入院前の治療についてみると、各年度を通じて、未治療結核患者が約半数であり、その他の例では、26 年度では、気胸および単独化学療法が大半を占めるが、漸次これらの治療法を受けたものが減じて、併用化学療法が増し、最近では大部分が併用化学療法のみである。患者の年令別の分布をみると、26, 27 年度では、20 才台が圧倒的に多く、80 % を占めたが、漸次この特徴が少なくなり、最近では、各年層に比較的均等に分布する傾向を示している。入院中の治療法は、26 年度では気胸および焼灼術が半数をしめたが、これらの治療法は急速に減少して、29 年以降はすべて化学療法のみとなつた。入院中治療法の治療効果については、化学療法について重点的に検討した。1 カ月以上の化学療法を行つた 166 例について、その治療効果を、岩崎氏の分類による病型別および治療法別に検討したが、従来報告されたごとく、II 型、V 型および粟粒結核において治療効果が著明であつた。X線所見、排菌状態の改善および空洞に対する効果において現在行われている SM+PAS, INAH+PAS, SM+PAS+INAH 等、各種併用療法の間には優劣を認めえなかつたが、ただ SM を含む治療で、空洞の濃縮化傾向が大であることが注目された。次に、入院患者の退院後の予後を調査するため、封書をもつて、退院後の治療経過、現在の状況について返事を求めた。住所不明のため返送されてきたものは 56 名で 15 % に及んだが、患者の許にとどいたと思われるもののうち、回答あり 245 名、回答なし 75 名で、回答率は 77 % であつた。回答に基くこれら患者の現況は、就労中 76 %, 治療しながら就労中 6 %, 休養中 2 %, 加療中 7 %, 入院中 4 %, 死亡 4 % であつた。就労率を治療法別にみると切除 83 %, 成形 78 %, 気胸と化学療法 75 % と大体同率であるが、気胸は 100 % でとくによく、化学療法は 67 % と悪いのは、前者に軽症が多く、後者に重症が多いためである。また病型別にみると、VI 型で 50 %, VII 型で 33 % の就労率で低率であるが、他の病型はすべて 80 % 前後の就労率であつた。シェーブがあつたと回答したものは 37 例で、回答のあつたものの 15 % にあつた。これらの例には、再度調査用紙を送つ

てその内容について回答を求めたが、その結果によると X 線上変化のあつたもの 22 例、菌の再陽性化したもの 9 例、喀血等臨床的にシューブと考えられるもの 5 例で、内容不明のもの 8 例であつた。年齢別では 10 才台に 25%、20 才台に 23% 認められて若年者に多く、病型別では II 型に 27% シューブを認め、とくに多かつた。退院時に排菌のあつたものからは、排菌のないものの約 3 倍のシューブを認めた。空洞の有無および退院時の空洞の状態とシューブとの関係を見ると、空洞の癩痕化したものからはシューブがないが、濃縮化したものからのシューブは 15% で、空洞残存群の 14% とほぼ同率に認められたことが注目された。またはじめより空洞を認めなかつた症例に 22% のシューブ発生をみた。空洞を切除した症例からはシューブがなかつた。治療法とシューブとの関係を見ると、切除成形術後はそれぞれ 5% で低率であり、気胸気腹のみの症例では 32% と高率であつた。化学療法の内容とシューブとの関係は、SM を含む治療からは 11% のシューブ、INAH を含む治療からは 12%、3 者併用療法からは 13% で、これらの間に有意の差は認めがたく、一方、SM、INAH 以外の薬剤のみによる治療例からは 21% のシューブを認めた。シューブのうち、治療中止後の再発は 15 例で、再発前の治療は気胸 5 例、気胸と化学療法 6 例、化学療法 4 例である。病型は大部分が II 型および V 型である。再発までの期間は、1 年以内 7 例、2 年以内 6 例で、再発の大部分が 2 年以内に起ることを知りえた。

〔座長報告〕 座長 砂原茂一

シンポジウム(10)は化学療法中止後の再悪化の問題を取扱つた。黒川、深津、荒川、中川の諸氏は直接化学療法終了者の転帰を跡づけたものであり、木津氏は内科的治療という立場から、永見氏は退院患者全部を対象としそれぞれの中に化学療法を位置づけようとしたものと考ええる。今年にいたつてようやくシンポジウムの形で化学療法の遠隔成績を取扱うことができるようになったのは意義が深い。化学療法も遂に臨床医学的批判にたえる段階に到達したことを示すからである。しかし今日の段階では長期観察につとめると初期の不十分な化学療法例が混じるし適正十分な化学療法例に限定すると当然追及期間が不十分となるという困難をまぬがれない。その上各演者の扱つた対象患者の種類(重軽の度合、外来、入院等)、分類方法(予防会分類を用いた人が多かつたがこれにも新旧の種類がある)、追及方法(定期的に写真をとっているのもあれば、通信による問いあわせもある)、検査方法(断層写真の有無、菌検査の精粗)などさまざまな条件を含んでいるので諸氏の成績をそのまま並べて比較するわけにはいきにくい。これらの演者は一口にいえば再度の条件を検討し、なにがもつとも深くかかわつ

ているかを明らかにしようとしたのであるが年齢、初回治療か再治療か、入院か外来か、X 線像の種類、治療方式……等々のあるものについては意見は一致しなかつたし、あるものについてはある演者だけが扱つているという風で簡易に共通の結論を導きがたい。各演者すべてがそれに対して否定的であるというような項目についても、それは有意差がでるような材料の扱い方がされていなかつたまでだということもあるだろう。ことにほとんどすべての演者は治療終了後の社会的条件、生活条件と再悪化とのからまり合いにふれていられない。このような方面にさらに手がのばされれば全体の印象がまた別のものになるかもしれない。比較的強く印象づけられたことは化学療法開始時の条件よりも終了時の条件の方が再悪化との関連性が大きいということである。入学試験より卒業試験の方がアテになるということであろう。しかし結核症のような典型的な慢性病の場合、いかなる意味においても断面的なスクリーニングで十分であるという断定は危険であろう。卒業試験そのものについてもその時期、試験科目がものをいうのではないか。化学療法期間については 12 ヶ月以上を必要とすることに各演者の意見は一致している。しかしこの場合も全治療期間よりも target point 到達後の期間が重要だという意見があつた。悪化の時期については 1~2 年の間に多いという人と時期に関係がないという人とがあつた。1~2 の座長としての感想をつけ加えたい。今後化学療法の遠隔成績の発表の数がふえるであろうできるだけ共通の物指を用いできるだけ正確な方法論に基いたものが望ましい。とくに X 線分類については学研分類を使用して統一した結論をえたいと考えたがまだこの新分類の普及が十分でないことを見出した。中には化学療法終了時の分類としては本分類は不十分で D の中を 2 つに分ち硬化性のもののみを区別しないと不便だという説もあつた。黒川氏は life table 法を用いているがこれも 1 つの方法論的努力として評価されてよい。今後化学療法の遠隔成績を臨床的に役立つ形でまとめるには治療成績の総合判定基準が作られねばならない。これは経過判定基準とはやや異なり、1 人 1 人の患者の予後を判定するために役立つ形のものでなくてはなるまい。X 線、菌、時間因子、作業因子などをばらばらにではなく総合したものとして含む必要がある。target point というのはこれに役立たせる目的のものであるかもしれないが、X 線像が stable であるというだけでは満足しえないだろう。さらに質的な分類が必要である。また 9 ヶ月という区切りがなにか事実に基づいて証明された意味のある期間であるかどうかとも怪しいであろう。最後にこの方面の研究にはどうしても共同研究的な組織が必要であることを強調しておきたい。

シンポジウム (11) INH およびその誘導体による発病並びに再発防止

135. 学童におけるネオイスコチン投与による結核発病防止に関する研究 高橋文雄・金子清・鈴木義孝 (新潟県立三条結核病) 渡辺宏・大湊サダ (新潟県三条保健所) 池田力 (市立三条小校医) 榎本耕作 (市立四日町小校医)

1〔緒言〕近時結核症発病防止のために各種の試みがなされ、本学会にもすでに2, 3発表されている。われわれは抗結核剤たる IHMS を陽転児童に予防的に投与することにより、結核発病防止が可能であるかを研究し、いささか知見をえたので報告する。2〔実験方法〕対象は三条市内の2小学校児童中1昨年陽転せる者のうち、父兄の同意をえた616名で、これを各学級毎に無差別的におよそ同数宛2群に分ち、1群には32年1月22日より1週2日、1日 IHMS 0.3g 宛6カ月間投薬を続け、他にはこれとほぼ同量の澱粉錠を同様週2日宛同期間中服用せしめた。なおこの間毎月1回、6×6間撮撮影および赤沈値の測定を行い、また3カ月に1回、ツ反検査も行った。そして個々につき毎月のXPを検討し、新たにXP上陰影の出現せるものにつき、陽転時ツ反強度別検討、病型等につき検討した。3〔対象〕三条小学校(S校と略)258名、四日町小学校(Y校と略)358名の計616名である。IHMS投与群をA群とし、澱粉投与群をB群とし対照とした。A群はS校134名、Y校179名、計313名であり、B群はS校124名、Y校179名、計303名である。4〔実験成績〕(1)投薬開始前XP上有所見率：S校ではA群4.5%、B群5.6%、計5.0%であり、Y校ではA群19.5%、B群11.2%、計15.4%である。(2)新規陰影発現者(発病者)：1カ月後A群では3名(0.99%)、B群では8名(1.83%)、2カ月後A群0、B群3名(1.01%)、3カ月後A群1名(0.32%)、B群3名(0.99%)、4カ月後A群1名(0.34%)、B群4名(1.42%)、5カ月後A群1名(0.34%)、B群2名(0.76%)、6カ月後A群0、B群2名(0.77%)、すなわち合計A群6名、B群22名で、本実験開始頭初の人数に対する比率はA群が1.92%であり、B群は7.25%と、A群のはほぼ3.8倍を占めている。(3)陽転時ツ反強度別による発病率：A群は308名中(+)群は248名(80.5%)、(++)群40名(13%)、(+++)群20名(6.5%)である。A群よりの発病者6名中(+)群から4名で248名中1.6%を占め、(++)からは1名で40名中2.5%を示す。また(+++)群からは1名で20名中

5.0%を示す。B群306名中(+)群は266名(86.9%)、(++)群32名(9.4%)、(+++)群8名(2.7%)である。B群よりの発病者22名中(+)群から15名で266名中5.7%を示し、(++)群からは32名中3名の9.4%を示し、(+++)群からは8名中4名の50%を示している。すなわちツ反強度別による各群とも、B群はA群より高率を示し、とくに(+++)群においてはその差が著しい。(4)発病時赤沈値：A群では6名中10mm以下3名、11~20mm3名であるが、B群では22名中10mm以下10名、11~20mm6名、21~40mm4名、41mm以上2名で、B群は促進を示すものが約22%にみられた。(5)発病者のXP上の病型：A群においては浸潤型4名、肺門淋巴腺腫脹2名の計6名であり、B群においては、浸潤型17名、肺門淋巴腺腫脹4名、肋膜炎1名の計22名であり、とくに両群の間における差は認めにくい。(6)病変の肺野区別：①浸潤型はA群では左右とも、各2名宛で、いずれも上肺野である。B群は右11名左10名で、右11名中、上肺野10、中肺野1であり左10名中、7名で上肺野で、3名は下肺野である。②肺門淋巴腺腫脹はA群2名はいずれも左側であり、B群4名中3名が左側、右側1名で、両群とも左側に多い。(7)病変の拡り：本項については、いずれもNTA分類上、軽度で両群の間には差は認めにくい。(8)一過性肺浸潤：一過性肺浸潤は多かれ少なかれほとんど毎月みられ、A群からは8名、B群から10名の計18名が観察された。5〔総括ならびに考察〕(1)Y校における実験開始前XP上有所見率が15.4%とかなり高率を示しているのは、当校における陽転時が種々の原因ではつきりつかめなかつたため、一応既陽性を対象としたためである。(2)IHMS投与群における発病者は6名(1.92%)であるに比し、対照群では22名(7.25%)であることよりして、われわれの実験方法によつては、IHMSにより完全とはいえないまでも、明らかに結核発病が阻止されるといえる。とくに陽転時ツ反強度陽性者群においては、この関係が顕著である。したがってわれわれはかかる児童にはむしろ積極的にIHMSが投与されることを提唱したい。(3)XP上の発病者病型は両群とも浸潤型がもつとも多く、ついで肺門淋巴腺腫脹であるが、両群における差はとくに認めにくい。(4)発病時赤沈値はIHMS投与群には一般に強度促進せる者はみられない。しかし病変の拡りについては両群の間には差は認められず、いずれも軽度であつた。(5)一過性肺浸潤は

本実験期間中に合計 18 名が観察されたが、とくに両群の間に差は認められない。

〔追加〕 乳幼児の発病防止成績について 岩淵齊 (日医大小児)

われわれも本院外来患者と都内某保健所に来所のツ反自然陽転の 6 年以下の乳幼児につき、対照群と投薬群とに分けて I NH 剤、大部分 IHMS 6~10 mg/kg 3 ヶ月~6 ヶ月間毎日投薬で発病防止を行つたので、ここにその成績の一部を追加する。総数 406 名中対照群は 336 名、投薬群は 70 名で、観察期間は最低 2 ヶ月、最高 3 年にわたり、おのおのを BCG 接種、未接種群および 1 年以上、1 年以下に分けて観察した。なお材料中感染源の明らかなものは約半数で、そのうち家族内感染は 80% の多きにわたつていた。結果は発病率が対照群の BCG 未接種で 9.4~30.5%，BCG 接種では 10.1~12.8% に I, X, VIII 型をみたが、おのおの 1 年以上が 1 年以下よりも発病率が多いのは X 型を含めて累積されているからである。また投薬群では BCG 未接種の群に X 型を 1 例 (5.8%) に認めた。以下は全例に発病を認めなかつた。ただこの X 型は観察期間の長いものに認めた例であつた。これを要約すると、対照群では 336 例中 47 例、13.9% であるに反し投薬群では 70 例中 1 例、1.4% と著明に後者が発病率低くなつた。なお I NH, IHMS の副作用は全例に認めなかつた。

136. 化学療法剤の投与と陽転発病 (その 5) 投与各例 (その 1~4) その後の成績 千葉保之・高原義・長島晟・森岡幹 (東鉄保健管理所) 梅沢勉・中島安三 (警視庁健康管理室)

I すでに報告せるもののその後の経過:すでに報告した PAS (その 1) INH (その 2) おのおのの単独投与群および対照群, PAS+INH (その 3) 併用投与群および対照群についてさらに経過を観察した結果は次の通りである。1) PAS 単独投与群について—PAS 1 日量 10 g 連続投与群およびその対照群各 88 例について 44~67 ヶ月間観察した結果、投与群からは 3 例 (3.3%), 対照群からは 10 例 (11.1%) の病巣を発見した。2) INH 単独投与群について—INH 1 日量 200 mg 連日投与群およびその対照群 95 例について 33~47 ヶ月間観察した結果、投与群からは 2 例 (2.1%), 対照群からは 6 例 (6.3%) の病巣を発見した。3) PAS, INH 併用投与群について—PAS 1 日量 5 g 連日, INH 400 mg 週 2 回投与群およびその対照群 90 例について 24~42 ヶ月間観察した結果、投与群より 1 例 (1.1%) 対照群より 2 例 (2.2%) の病巣を発見した。これらの発病者のその後の経過は良好で略治または軽快しつつある。なお PAS 単独投与群においてすでに報告した例の中で非結核死 2 例を生じたので、その 2 組は例数

より除外した。II 新投与例の成績:昭和 30 年にいたる間、われわれは必ず対照群を置いてその成績を比較検討してきたが、その例数が重積されたので、昭和 30 年以後は一部にのみ対照群を設けるほかは、すべてに抗結核剤の投与を行うことにした。A 実施方法。1) 対象;前報告と同じ 2 集団から 1~3 ヶ月間隔のツ反応追求検査にて自然陽転無所見者と認められたものを投与対象とした。観察の途中で BCG 陽性であつたと認められたもの、退職その他の事由のあつたものは除外した。BCG 既接種者が大部分であるが未接種者も含まれている。昭和 30 年 4 月~同 31 年 3 月の間 (I 群) 昭和 31 年 4 月以降 (II 群) に自然陽転したもの全員に抗結核剤を投与し、以上とは別の集団で、昭和 31 年 9 月以降自然陽転せる群 (III 群) には対照群をおき観察した。2) 投与薬剤と例数; I 群—57 例に 6 ヶ月間 PAS 8 g 単独連日投与と、140 例に PAS 5 g + INH 50 mg 6 ヶ月間連日投与を行い、II 群—44 例に 6 ヶ月間 PAS 8 g 単独連日投与と 23 例に 6 ヶ月間 PAS 5 g 単独連日投与、および 34 例に 6 ヶ月間 PAS 5 g + INH 100 mg 連日投与を行い、III 群—9 例に 3 ヶ月間 PAS 5 g + INH 100 mg 連日投与を行い、9 例には同様対照剤を与えた (すなわちこの 9 組の群にのみ対照群を設けた)。3) 検査項目; i) X 線直接撮影, 肺尖撮影を 1~3 ヶ月間隔に, ii) 赤沈, 血圧, 体温, 体重測定を 1 ヶ月間隔に行つた。iii) 観察期間は、自然陽転後 8~33 ヶ月 (I 群は 24~33 ヶ月, II 群は 8~21 ヶ月, III 群は 12~17 ヶ月) に及んでいる。B 投与成績。1) 投与の結果は投与後の発病をみると、I 群は PAS 8 g 単独投与例より 1 例 (1.75%), 病型は IBb 型, PAS 5 g + INH 50 mg 併用投与例より 2 例 (1.42%), 病型は IBb および VIA 型, II 群は現在まで病巣発見なく, III 群では対照群のみから 1 例 (5%), 病型は VIII B 型のような内訳を示している。2) 赤沈, 血圧, 体温, 体重については著しい変化は認められない。副作用としては PAS 単独 8 g 投与例に胃腸障害を起したものが 4 例あつたが、投与は継続しうる程度であつた。〔結語〕以上の成績よりみて、抗結核剤の予防内服は肺結核発病を低率にし、たとえ発病しても比較的軽症に経過させうるものと考えられることを、今までの報告と同じく今回も確かめられた。PAS に併用する INH の量については 50 mg 投与では少量にすぎると考え、またその群から発病をみた点から、最近では PAS 5 g + INH 100 mg 併用連日投与群, PAS 8 g + INH 200 mg 併用連日投与群をつくり経過を観察中である。

137. IHMS 投与による結核初感染児の発病予防について 山田善朗 (富田林保健所)

〔研究目標〕 乳幼児の結核は感染すなわち発病であると

いわれているが、結核感染後間もない乳幼児の発病がイソニコチン酸ヒドラジッドメタンサルフォン酸ソーダ (IHMS) の投与によつてどの程度予防されるかを検討する。〔研究方法〕自然感染の機会が多い人口稠密な都会として守口市を選定し、昭和 31 年度乳幼児一斉審査で結核初感染児と判定された 117 名の乳幼児を対象とした。守口市は大阪市の北東に接し、人口 68,000 人、面積 6.3 km², 1 km² 当り 11,000 人の過密人口を擁する小都市である。昭和 31 年度乳幼児一斉審査の該当児は 1,829 名 (0~2 才), ツ反応陽性者は 259 名でありそのうちから BCG 既接種者, 要治療, および欠席者を除外して, 117 名を対象とした。この 117 名を任意抽出により 2 群に分け, 第 1 群 60 名に対し IHMS 100 mg を 3 カ月間連日投与し, 第 2 群 57 名は対照群として賦形剤のみを前者と同様の方法により投与した。一斉審査後 6 カ月 (投薬終了直後) および 1 年を経てツ反応, 身長, 体重の測定, ならびにレ線撮影を行つて, 経過を追求した。なお服薬状況は保健所保健婦の定期的家庭訪問によつて確かめた。〔研究結果〕1. ツベルクリン反応: 第 1 群においては投薬終了直後 ツ反応の陰性転化した者は 4 名, さらに 6 カ月後には 9 名が陰転した。第 2 群においては服薬終了直後には ツ反応陰転者は 1 名もなく, その後 6 カ月の間に 6 名が陰転した。またツ反応が強陽性 (2 重発赤) に増強した者は第 1 群に 2 名認められたが, 第 2 群にはみられなかつた。2. 身長, 体重: 乳幼児一斉審査当時, すなわち投薬前 (昭和 31 年 10 月) と 1 年後 (昭和 32 年 9 月) とより 1 人あたりの平均増加率を算出すると, 第 1 群では体重 2.02 kg, 身長 7.9 cm, 第 2 群では体重 1.99 kg, 身長 7.82 cm であり, 両群間に大差がない。3. レ線写真判定: 第 1 群 60 名中肺門腺の腫脹を疑わしむるもの (B₂) 17 名のうち 14 名は投薬終了直後に正常となり, さらに 6 カ月後には 1 名のみが (B₂) にとどまつた。一斉審査時にレ線像が正常であつた 43 名は投薬終了直後に, 2 名に肺門腺の腫脹を疑わしむる陰影を認めたが, さらに 6 カ月の経過の間に正常に復した。第 2 群 (対照群) 57 名中肺門腺の腫脹を疑わしむるもの (B₂) 13 名は服薬終了直後に 5 名は正常化し, 7 名は不変であつたが, 1 名に医療を要する陰影を認めた。さらにその後 6 カ月の経過の間に不変 7 名中 5 名は正常化した, 1 名は要医療と判定された。当初レ線像正常と判定した 44 名中 1 名は服薬中 (賦形剤のみ) 疫痢にて入院し全治後も解熱しないので, X 線撮影を行い肺門腺結核の診断の下に入院し, 化学療法を受けたが, 6 カ月後のレ線像には異常を認めなかつた。また 3 名は服薬終了直後に肺門腺の腫脹を疑わしめたが, さらに 6 カ月後にはうち 1 名が要医療となり, 1 名は不変であつた (1 名は転出)。服薬終了直

後正常であつた 40 名中 6 カ月後に 1 名は要医療となり, 2 名は肺門部に異常を認めた。〔総括および結語〕1. 乳幼児に IHMS 100 mg を連日 3 カ月間投与したが, 副作用として認められる症状はなかつた。2. IHMS 投与群, 非投与群の両群にツ反応の陰転者が認められ, とくに IHMS 投与群に多いとは判定しえない。3. レ線所見にて, 医療を要する程度の陰影を認めた者は対照群に 4 名, IHMS 投与群には認められなかつた。4. しかし IHMS 投与による結核初感染乳幼児の発病予防効果についてはさらに長期間経過を追求して判定したい。

138. 結核管理面よりみた長期薬剤投与による再発予防について 貝田勝美 (九大結研) 森万寿夫 (九電病) 白土大平 (九電中央健康管理室)

〔研究目標〕結核の再発または悪化の防止は労働結核の管理においてもつとも困難であり, また重大な問題である。われわれは薬剤を長期にわたり投与し, 再発予防を行うことを研究課題として取りあげた。〔研究方法〕結核管理のために九州電力 (従業員約 2 万名が分散事業場約 2 千に, 約 3 百種の職種をもつて各地にいる) においては中央および地方健康管理室 (15カ所) を設けているが, 薬剤投与の対象は中央健管室において選定した。X 線所見その他により対象を次の 3 群に分類し, A 群: 非活動性と思われる者 320 例。B 群: 活動性の疑いまたはその恐れのある者および外科療法をうけ 1 年以上の化学療法を終了した者等 620 例。C 群: minimal case の活動性と思われる者および social indication のある者 (健康保健なし等) 103 例, 計 1,034 例に対して抗結核剤 INAH (ツペロン 1 日量 0.2 g) または IHMS (ネオイスコチン 1 日量 0.5 g) を A 群には 6 カ月, B 群には 1 年, C 群には 1.5 年間連日投与した。検査事項として, 一般状態については体重測定, 血沈検査は毎月 1 回以上行い, 自覚症状その他について各自に記入せしめた。X 線検査は 3 カ月毎に直接撮影を実施し, 一部対象者に対しては 6 カ月毎に胃液採取による排菌活動性検査を連続培養により行つた (方法その他については第 8 回結核病学会九州地方総会に報告した)。昭和 30 年 9 月における結核被管理者は全従業員の 7.4 % 1,466 名で休養中の者等加療している者を除き 1,006 名より投薬対象者を選び予防内服を開始したが, その後新規発病者, 化学療法 (積極的治療をなしている者) を終了した者および休養者より再就業した者等より対象者を追加し, 観察期間 2.5 年を経過した 1,043 例について報告する。1) 管理措置の推移: 昭和 27 年度以降各年度末の有病率はそれぞれ 6.8 %, 6.8 %, 7.1 %, 7.4 %, 8.6 %, 8.4 % とやや増加の傾向にあるが休養者の比率は 2.4 %, 2.7 %, 2.2 %, 2.3 %, 2.2 %, 2.0 % とやや減少している。また新規発病率は 27 年度 2.7 %, 31 年度 2.9 % が 32 年

度 0.5% に減じた。投薬対象者において措置改善率は、A群 29.0%, B群 27.3%, C群 18.1% である。

2) 一般状態: 食思改善, 倦怠感の消失または軽減, 体重の増加, 微熱消失, 血沈改善, 咳痰の減少または消失等の好転例が多い。3) X線所見: われわれはX線所見のみならず他の症状をも加えて活動性診断を行つているが, 主病巣の改善, 副病巣の改善等を好転とし, X線所見により悪化したものや排菌をみたものをも増悪として考え, A群において好転 0.6%, やや好転 20.0% 悪化 4.0%, 不変 75.4% となり, B群において好転 2.7%, やや好転 27.7%, 悪化 3.7%, 不変 65.9%, C群において好転 5.8%, やや好転 27.1%, 悪化 0.9%, 不変 66.1%。全群において好転傾向のもの 27.7%, 不変 68.8%, 悪化 3.5% という成績をえた。各群において当初の対象の選び方が異なるので比較はしにくい。4) 菌の活動性: 胃液採取によつて, 固形培地 (小川培地) および液体培地 (キルヒナー培地) を用いて連続 3 回以上培養を投薬開始前およびその後 6 カ月毎に実施した。菌の分裂増殖の傾向により活動性の診断を行つた。実施対象者は当初 153 名であつたが種々の理由で追及検査できなかつた者を除き 57 名について結果をえた。B群 38 例中活動性の者 5 例は 0.5 年後より陰性, 中等度活動性の者 5 例も同様陰転, 非活動性排菌者 12 例中 1 例は 1.5 年後活動性になり, 他は陰性となつた。また初回陰性 16 例中 6 例は 0.5 年後陽性となつたが 1.5 年後全部陰性のまま経過している。C群 19 例中活動性排菌者 3 例および中等度 2 例は全部陰性化し, 非活動性排菌者 3 例中 1 例のみ一たん陰転後非活動性排菌者となつたほかは陰転している。陰性者 11 例中 3 例は 0.5 年後陽性となつたが 1.5 年後には全部陰性となつた。5) 手術療法に転換した例: A群より 3, B群より 8, C群より 1, 計 12 例である。6) 珪肺結核症: 2 例について 1 年投薬したが変化がほとんど認められない。7) 副作用: 投薬中止例は A群 14 例, B群 3 例, 計 17 例で, 全投薬者の 1.6% である。副作用の現われた 34 例中 19 例は胃腸障害であるがその他に頭痛, 眩暈, 発疹, 胸痛, 血痰, 肝障害, 不眠等訴えた少数例がある。〔総括〕九州電力の従業員中労働に従事している結核被管者に対し再発予防のためにヒドラジド製剤 (ツベロンまたはネオイスコチン) を長期間投与した。対象者 1,043 名を病状に応じ 3 群に分けそれぞれ 0.5 年, 1.0 年, 1.5 年間投薬し X線所見その他について活動性診断を行つたが, 過去の平均悪化率 16.8% に比し投薬開始群は 3.5% とやや満足すべき効果をえた。労働に従事している現地の実状に則して使用し易く, 副作用が少なく, また耐性その他の問題をも含めて適当な化学療法剤の種類, 投与方法, 期間等に関しさらに検討研究を続行している。

139. 要注意生活者の発病, 再燃予防に対する INAH または IHMS 単独投与の効果について 並河靖・日根野吉彦・上田千里・津久間俊次・仕合澄子 (結核予防会京都府支部) 中西通泰・神尾彰・井本伍平 (京大結核第 3 部)

1. [研究目的] 結核予防会京都府支部附属健康相談所の外来を訪れた患者の中で, 発病または再燃予防のために INAH (または IHMS) の単独投与を行つた 140 例の患者を調査し, その効果を検討した。2. [研究方法] 対象はツ反応陽転者 6 例, 集団検診等で安定な病巣を発見された未治療要注意者 29 例, すでに虚脱療法や化学療法を受けて Raleigh の規定に従つた Target point に到達した既治療要注意者 105 例, 合計 140 例であつて, 病型は学研分類案の C (線維乾酪型) または D (硬化型) に属している。別に対照として種々の理由で併用療法 (安静下の) を行いえなかつた Target point 未到達病型 B (浸潤乾酪型) 31 例についても同様調査した。いずれも INAH 投与開始後 6 カ月以上経過を観察したものである。投薬方法は INAH は 5~8 mg/kg, IHMS は 8~20 mg/kg を 3~24 カ月間毎日内服させた。観察方法は投薬開始後 1~3 カ月毎に喀痰または胃液培養, 胸部 X線撮影を行い, 投薬前と比較判定した。判定規準として陽転者に病的陰影が出現した場合と未治療要注意者の既存病巣が要加療の状態に悪化した場合を発病とし, 既治療要注意者にあつては Target point に達していた病巣が悪化するか新病巣が出現した場合を再燃と規定した。また排菌が陽性化した場合および結核腫の洞化も一応悪化例に算入した。3. [研究成績] 発病予防の対象患者 35 名は集検で線維乾酪型の病巣を発見されたものが大部分で, 7 カ月以上にわたつて投薬されたものが 84% を占めていた。調査の結果発病したものは 1 例もなく, むしろ X線上改善を示した者が陽転者を除く 29 名中 9 名 31% に認められた。再燃防止の対象 105 名を分類すると次のごとくとなつた。すなわち男女ほぼ同数で青壮年層が 77% を占め, 費用別では社会保険 75.3%, 私費 20%, 医療保護 4.7% となり, 病型は線維乾酪型 (NTA 1) 81.9%, 同 (NTA 2) 9.5%, 硬化型 6.7%, 胸廓成形後 1.9% でこのうち 11.4% に結核腫を認めた。また罹病期間 3 年未満 66.6%, 3 年以上 33.4% で, この間内科的虚脱療法のみを受けた者 2 名, INAH を含め化学療法を受けた者 34 名, INAH を含む化学療法を受けた者 69 名 (65.5%) で INAH 治療が 7 カ月未満 39 名, それ以上 30 名 (28.8%) であつた。再燃予防の投与薬剤は INAH 73 名, IHMS 32 名で, 投与期間は 3~6 カ月 12.4%, 7~12 カ月 50.5%, 12 カ月以上 37.1% であつた。観察期間が INAH 投与開始後 7~12 カ月のもの 30.4%, 13~24 カ月 39.2%, 25 カ月以上

30.4%であつたが、結果は悪化例がわずかに1例みられたのみで、81%は不変であり、多少ともX線上の改善を示したものが18.1%あつた。再燃例1例は43才の主婦、生保の患者で昭和24年発病一時軽快、29年9月再燃し、SM, PAS, INAH, TB₁の投与および人工気胸を行い、X線上線維乾酪型となり、かつTarget pointに達したので気胸を中止し、再燃予防のためにINAH 0.2g単独毎月投与を行つたものである。投与開始後12ヵ月目のX線写真で右中野の病巣がやや増大し再燃と判定した。再燃時喀痰中菌陰性、赤沈正常値でINAH総投与量は約150gであつた。当時患者に不幸があり、睡眠不足多忙が続き心身の疲労が著しい状態であつた。次に対象のTarget point未到達病型B浸潤乾酪型31名は、初回治療7名、再または継続治療24名で、7~12ヵ月観察されたものであつたが、初回治療群に1名、再または継続治療群に7名29.2%に悪化をみた。4.〔結論〕肺結核の発病、再燃防止に対しては、治療後要注意ないし軽業勤務が望ましいが、種々の事情で満足なアフターケアが行われにくい場合がかなり多いと思われる。従来諸家の報告では陽転後発病または化学療法によるTarget point到達例の再燃率は概ね10%前後である。われわれは当所に訪れた患者を対象に、INAHまたはIHMSの投与がかかる発病、再燃をいかに予防するや否やを検討するため、6ヵ月以上経過を観察できた140名の患者について調査した。その結果発病予防群31名中発病者は1名もなく、再燃予防群には以前にINAHまたはその誘導体の投与をうけたものが65.5%も含まれていたのに、再燃者はわずかに1名のみであつた。したがつてINAHまたはIHMSの投与はきわめて有効なるものと考えられる。一方Target point未到達例からは悪化例が29.2%も出現した。この悪化率はINAH非投与の悪化率に近いので、少なくともTarget pointに到達するまで厳格な化学療法を行わねばならないことを痛感した。またTarget point到達例中の唯一の再燃例1例は私生活の上で著しい心身疲労状態にあつた点から、たとえINAHを投与しても再燃防止のためにはできうる限り要注意の生活が望まれる。なお悪化例が意外に少かつたので発病再燃防止のためのINAHまたはその誘導体の投与量、投与期間について比較検討はできなかつた。

140. 抗結核剤 (IHMS) 使用による結核要注意者再発防止について 福原一彦 (川崎重工安全衛生課)

I. 緒言 (研究目標) : 昨今各事業場において熱心な結核管理が行われ相当優秀な成績が収められているが、当社では昭和31年1月の全結核休業者数243名、毎年3~4回定期的に行われる結核要注意者精密検診時の再発率は昭和30年度5.2%昭和31年度3.57%とやや減少を示し、昭和32年1月の全結核休業者数は139名

と減少している。しかしなおこれら休業者数の減少および要注意者再発率の低下を図る目的をもつて、要注意者に対する衛生教育の徹底化と同時に、昭和32年度より抗結核剤の予防投薬を試みた。再発防止剤としてはIHMSを選んだ。その使用期間短かく、いまだ遠隔成績現れていないため、その効果についての断定はできないが、昭和32年度要注意者精密検診時の再発率は2.36%と低下を示し、昭和33年3月全結核休業者数も96名と漸減傾向を示してきたので、以下これについて報告する。II. 使用対象 (研究方法) : 予算の関係上、要注意者群より毎回50名前後を選んだ。第1次再発予防には要注意者263名中49名、第2次再発予防には283名中59名、第3次は300名中58名を選んだ。これら対象者のうち、職場復帰後1年未満の者が80.7%を占め、年令的には15才より29才までの者35.5%、30才より39才までの者33.7%、40才以上30.7%の割合である。III. 投与量および投与期間 : IHMSを1日0.6g、午前と午後0.3gずつ90日間投与した。なお0.6g必要と認めない者には午前0.3gのみ投与した。第1次再発予防投薬は昭和32年3月25日より90日間、第2次は7月29日より、第3次は11月25日よりおのおの90日間投与した。IV. 研究成績 : 効果判定には投与前の各所見を投与後90日目のそれと比較した。1) 胸部X線所見。好転6例、不変158例、悪化2例である。不変の多きは対象がほぼ治癒に近い状態まで回復、職場復帰した者であることを考えれば首肯できるのである。本期間中非投与者よりの悪化は4例である。2) 喀痰中の結核菌。喀痰塗抹検査にて全例結核菌陰性、非投与者中より9例の排菌者を見た。3) 体重。増加11例、不変(±2kg)153例、減少2例である。4) 体温。投与前37°C以上の者30例中36.9°C以下に下降した者28例、また投与前36.9°C以下136例中37°C以上に上昇した者が9例あつた。5) 赤血球沈降速度 (中等値)。投与後赤沈が遅延したものの28例(10mm以下に戻つたもの18例)、初めより10mm以下のもの105例、不変11例、促進22例であつた。6) 肺活量。著明な変動を示さなかつた。7) 肝機能検査および肝腫。投与後90日目の尿中ウロビリノーゲン検査陽性59例中、中等度陽性以上23例につきプロムサルファレン試験を行い、30分後成績にて10%以上のもの3例を認めたが、肝腫は証明しなかつた。8) 自覚症状調査。投与後90日目の自由記載自覚症調査にて食欲増加50例、不変111例、減少5例。咳嗽消失減少18例、不変11例、増加2例、初めよりなし135例。喀痰消失減少27例、不変29例、増加4例、初めよりなし106例。肩凝消失減少49例、不変11例、増加7例、初めよりなし99例。全身状態好調33例、不変127例、倦怠6例。服薬中鼻出血

あつたもの 15 例。血痰らしいもの 2 例。胃腸障害 33 例であつた。V. 結論: 1) 166 例に IHMS 1 日 0.6 ないし 0.3 g 90 日間連続投与し、投与前後の臨床所見を調査した。2) 喀痰塗抹検査にて全員結核菌陰性であり、体重、体温、自覚症状調査にて良好なる結果をえた。3) 赤沈、肺活量、肝機能には著明な変動は認められなかつた。4) 投与による副作用と思われるものはほとんど認められなかつた。5) 昭和 32 年度要注意者精密検診時の再発率は 2.36 % と低下を示し、昭和 33 年 3 月全結核休業者数も 96 名と漸減傾向を示した。以上の成績より IHMS を要注意者再発予防に使用し、その再発率低下に好影響があつたものと思われる、かくのごとき 1 方法により再発予防、結核休業者数の漸減を図ることは有効なりと思考する。ただし今後の問題として投与対象者の選定、投与量および投与期間の研究が必要と思われる。

〔追加〕 恒川洋 (兵庫警察本部厚生)

兵庫警察に勤務しつつある要注意者 82 例に IHMS (ネオオシコチン) を、0.5 g 宛週 3 日 6 カ月間内服せしめたところ、服用前に比し、食欲増進、体重増加、倦怠感減少、健康感回復、胸部 X 線写真像および赤沈値の改善を相当数例に認め、微量排菌 3 例は全部陰転した。副作用としては胃腸障害を訴えた者 13 例のみで、大多数例は良好なる経過を辿り、再発者は皆無であつたのに反して、対象群の悪化率は 4.6 % であり、また勝手に 2 カ月未満で服用を中止した者 17 例より 2 名の悪化要療養者をだしたことから、本剤は再発防止の目的に有効であると思われる。

141. IHMS による結核の発病ないし再発予防について 村上忠美 (日立造船向島工場)

1〔研究目標〕本研究の目標は結核要注意者の発病ないし再発の防止にある。現在各事業所において行われている結核の管理方式は年 1~2 回の全員 X 線検査を実施、結核の早期発見と早期治療を期するとともに、悪化再燃のおそれあるものは要注意者として、労務の軽減をはかりつつ経過を観察する方法をとっている。しかしながらこうした労務軽減のみでは、要注意者の悪化再燃を完全に防止することはほとんど不可能に近い。近時全国各著名事業場において、再発予防の目的をもって要注意者に抗結核剤を投与する試みが、燎原の火のごとく蔓延し、各所とも相当の成果をあげているが、われわれも一昨年 6 月以来この抗結核剤をもつて新しい再発防止を行い、予想外の好結果がえられたので、これについて報告する。2〔研究方法〕ツ反陽転者を含む結核要注意者全員を対象とし、抗結核剤としては INAH 誘導体である IHMS を単独投与することとした。投与量および投与方法は週 3 回投与、1 回量 0.3 g 宛とした。なお本実験の対照としては、同一時期のものないし同一条件のもの

を求めることができないので、過去 3 年間の要注意者の転帰、経過および要注意者でないいわゆる健康者からの発病状況を調査して、これを対照とした。3〔研究結果〕a. 結核要注意者中よりの再発状況: 本実験開始当時、結核要注意者からの再燃、悪化、入院療養を要するにいたるものは、年々 10 名前を数えていたのであるが、IHMS の内服を開始してから 4 カ月目までに 2 名の要入院患者の発生をみたのみで、その後 1 年以上になるが 1 名の再発者もみていない。なおこの期間いわゆる健康者からの発病は、10 名に及んでいるので、要注意者からの再発率の方が健康者からの発病率を下回るといふ奇現象がみられた。b. 要注意者の好転率および健康復帰率: 精密検診の結果就業区分の変更による実数を率に補正して比較したのであるが、IHMS 服用開始前 1 カ年間の好転率は、8.1 %、健康復帰率は 2.4 % であるに對し、服用後のそれは、それぞれ 8.0 %、1.8 % で両者の間に大差は認められなかつた。c. 要注意者の悪化状況: 服用開始前 1 カ年間の要注意者中からの悪化者数は 19 名のうち要入院が 8 名であつたが、これに對し服用後 1 カ年間のそれは 5 名にすぎず、うち要入院は 2 名であり、服薬による顕著な効果が認められた。d. ツ反陽転者に対する発病防止成績: 服用前 3 カ年間における平均陽転要注意者数は 28 名であるが、このうち 3 年間に 2 名の発病者をだしているのに對し、服用後 1 年半になるが 1 名の発病者もだしていない。e. 副作用: IHMS 投与期間中、自覚症状による副作用として軽度の下痢を訴えたものが 1 名あつた他はなんらの副作用も認めなかつた。4〔総括〕a. ツ反応陽転者 24 名、結核要注意者 108 名計 132 名に對し、IHMS 週 3 回、1 回 0.3 g 宛の服用を 31 年 6 月以来行つてきた。b. ツ反応陽転者中より服用開始前 3 年間には 2 名の発病があつたが、服用期間中は皆無であつた。c. 結核要注意者からの再発要入院者は毎年 10 名前であつたが、服用期間中のそれはわずかに 2 名となり顕著な減少を示した。d. 結核要注意者中悪化せる者は、服用前 1 カ年間には 19 名であつたが、服用後の 1 カ年間のそれは 5 名となり、大幅の減少がみられた。e. 結核の再発予防に抗結核剤を使用するという事は、予防といつても一種の治療であり IHMS 0.3 g 宛週 3 回というような量はあまりに少量で無意味だとする説も聞くが、われわれの実験ではこの少量投与で十分の成果をあげている。できる限りの少経費でできる限りの多人数を、できる限り長期間守ることが、予防の真髓と考えるので、私は結核の予防にはこの IHMS の少量投与を永續すべきであると、あえて主張するものである。

〔追加〕 イソニコチン酸ヒドラジッド・メタン磺酸ソーダ (IHMS) による結核発病防止 3 カ年間の成績 磯永克己 (安川電機製作所病)

昭和30年4月より昭和33年3月末までの3年間胸部X線像に所見を有する要注意者113名に発病防止目的でIHMS週2日(火・金)1日1.0g2回(朝・夕)分服継続投与。要注意者は年4回直接X線撮影,必要により断層撮影を,一般健康者は年2回6×6判間接撮影実施。この3年間X線無所見者からの発病は,2,328名中59名(2.5%),IHMS服用要注意者からの発病3名(2.5%)。このうち2名はともに病巣融解空洞形成,3者併用により3,4ヵ月で空洞消失,他1名は1年足らずIHMS服用したのみで,継続を怠慢し病巣拡大を示し休養した。比較のためIHMS予防内服実施前の昭和27年より29年の3年間のX線無所見者ならびに要注意者よりの結核発病はそれぞれ2,100名中66名(3.1%),130名中26名(20%)。なおIHMSは発病防止のみならず服用により3年後の検査成績は,X線像好転20名(17.7%),ツ反反応陽性,陰性に転じたものそれぞれ12名および7名計19名(16.7%)。ただし陰転者からのX線像好転例はないが,疑陽性に転じた者中7名(36.8%)X線像好転。その他血沈,体重,体温等に著明な変化なし。副作用に特記すべきものなし。1年間服用して申したものに発病があつたのは服用期間の不足を思わせる。なお当事業所ではX線有所見要注意者に4年目の服用を継続中。

〔追加〕 IHMS を用いた炭鉱従業員の発病ないし再発防止投与成績(中間報告) 御厨潔人(三菱鉱業九州事務所)

三菱鉱業では昨年2月から1年にわたつて約1,000名の従業員に再発防止およびツ反反応陽転者にIHMS投与を行つているが,1年間の集計が間にあわないため,6ヵ月目の188名についての成績を報告する。予防会で使つている経過判定基準を使つて判定した結果,+1.5が1,+1.0が2,+0.5が24,軽快の合計12.15%,悪化は-2が1,-1が3,-0.5が3合計3.15%,84.7%が不変であつた。これと別に炭鉱珪肺医学会として坑内粉塵作業者に昨年8~10月より毎日0.6g IHMS投与を行つている。目下集計中であるが,その一部186名についてこの半年目の成績をみると,S₁およびS₂群90名について+0.5以上21.1%,-0.5以下2.2%,不変76.7%,S₁₀(労働者は珪肺と認定しないが,われわれが軽度の塵肺をみとめたもの)55名については軽快27.3%,悪化7.2%,不変65.5%,S₀(塵肺所見ないもの)41名については軽快31.7%,悪化7.2%,不変61.1%,合計186名中軽快25.28%,悪化2.81%,不変68.81%であつた。以上合計してみると404名中軽快18.1%,悪化4.1%,不変77.8%である。数が少ないのでなんともいえないが,塵肺所見者に軽快率が高いのはそれだけ病巣が不安定で,放置す

れば増悪傾向が高いことが推定される。ゆえに坑内粉塵作業者の結核有所見者に再発防止投与を行うことは,きわめて有意義であり,珪肺予防対策として大いに採用されてよいものと考えられる。珪肺第3症度にはぜひ再発防止投与を行うべきと考えられる。

〔追加〕 藤里勲(八幡製鉄病)

1) 対象:停止性結核で就業上の制限を要しない程度の鉄鋼労働者。2) 投与例数:215例。3) 使用薬剤:IHMS 0.6g,6ヵ月連日投与。4) 成績:結核予防会の経過判定基準に準じて行つた。①非投与群との比較では軽快Ⅱ19%で非投与群の6倍,悪化Ⅱは1%強で%となり有意差で有効である。②安定度により3群に分けると,不安定の陰影を残しているものもつとも軽快率高く,治癒に近いものは軽快率が劣つている。③投与終了後の経過期間と成績との関係は投与終了直後に比較して半年から1年経過したものがもつとも軽快率高く,1年から1年半経過したものは再び軽快率が減少し,悪化率が増加する傾向にあり,この投与方法では再投与の必要な時期がくるのではないかと想像される。

〔135~141への追加〕 高原義(東鉄保健管理所)

われわれの行つてきた成人集団からの陽転発病には,I NH 単独使用では,耐性出現および陽転時の免疫弱体化の危惧もあり,現段階ではやはりPASを併用する方が無難と考える。ただし,乳幼児のごとく,大量投与も無理であり,かつ万一I NH 長期使用により陰転例をみるようなことがあつても,将来抵抗力が強くなつたところで陽転した方が有利と考えられるので,この年齢層ではI NH 単独でもよいのではないかと考える。

142. イソニコチン酸ヒドラジド・メタンスルホン酸ソーダ(IHMS)を使用しての要注意者の再発予防の経験 森田専一・浜田豊(東洋工業附属病)

〔研究目標〕最近健康診断の励行によつて各事業所において結核患者の早期発見,早期治療が軌道にのつて漸くその実があがってきている。しかしある程度の発病はまぬがれないしとくにその発病の半数以上は要注意者からの発病,すなわち再発である。結核治療の進歩は化学療法剤の発展に負うところ大である。この化学療法剤中よりネオイスコチン(IHMS)を用いて再発予防の目的に効果を期待した。〔研究方法〕管理下にある要注意者に対してIHMSを1日量0.8g,4回分服連続投与し実施前および毎月自覚症状,肺活量,体重,尿蛋白,糖,ウロビリノーゲン,ウロビリリン,血色素,赤血球数白血球数を測定し,胸部X線検査は3ヵ月毎に実施しその経過を観察した(ただし尿,血液検査はA群においては1年,B群においては6ヵ月間毎月検査しその後は隔月検査とした)。実施期間については次の通りである。A群—昭和31年4月より昭和32年12月まで1年6ヵ月。B群—昭和31年11月より昭和32

年 12 月まで 1 年。なお両群とも昭和 32 年 5 月 6 日は休薬した。〔研究結果〕A 群においては当初 36 名より開始し 1 年目では 35 名 (1 名悪化) 1 年 6 カ月目では 32 名継続服用している (要注意者解除 3 名)。B 群においては当初 22 名より開始し 6 カ月目においては 22 名, 1 年目では 8 名継続している (14 名は好転により要注意者解除し中止)。(1)肺活量は特別な影響は認めなかった。(2)体重は全般的に増加の傾向があるがとくに顕著な影響は認めなかった。(3)血液の変化。A.ヘモグロビン: 3 カ月目頃から減少の傾向を示すが大多数は 91%~100% であつて 80% 以下に減少する者は僅少であつた。B.赤血球: 3 カ月目頃より減少傾向が現われるが 400 万以下にまで減少する者は稀少であつた。C.白血球: 2, 3 カ月目頃より幾分減少の傾向を示すがその後はとくに著明な変化は認めなかった。(4)尿の変化。A.糖, 蛋白はともに投与前(+)が各 1 名あつたが中止後(-)となつた。B.ウロビリノーゲン: A 群においては投与前(+)以上の者が 34 名中 7 名が 1 年後では 35 名中 22 名に増加し 1 年 4 カ月目では 32 名中 19 名であつた。B 群では投与前 20 名中 3 名が 6 カ月では 21 名中 6 名, 11 カ月では 8 名中 2 名であつた。全体的にみて夏季および 1 月 2 月頃の繁忙時とくにこの傾向がみられる。C.ウロビリノゲンと同様に両群とも(+)以上の者の増加が認められとくに 8 カ月以上の長期の継続服用者に著明の増加が認められる。(5)胸部 X 線所見。両群を通じ半数以上に好転を認めたが年令的にも差異は認められず病型による差異も認められなかった。(6)自覚症状。A 群において最初 4 カ月間 2~3 名が眠気を訴えまた軽度口内乾燥感および腹鳴を 6 カ月間継続して自覚したものが 1 名いたが服用は中止しなかつた。食欲は両群を通じて数例が亢進し総体的に調子が良いという者が多い。また胃症状のために服用後 1 カ月目に中止した者が 2 名いたがともに慢性胃炎の患者であり調査の対象外とした。〔結論〕当社要注意者に対して化学療法を試みた。すなわち IHMS を 0.8 g 連続投与して 1 年 6 カ月に及ぶ 32 名と 1 年間に及ぶ 9 名について種々の臨牀的観察を行い一応の結論をえた。対象も少なく期間も短かく限られた人員による検査でもあり不備な点も多いが結果的にはかなり良好であつた。すなわち自覚的にもとくに不愉快な症状も現われず血液検査においても総体的に減少の傾向も認めたが極端な減少のために服薬を中止せねばならぬような症例はなかつた。ただウロビリノーゲンの変動がかなり著明に現われた。これについては個人的に詳細な肝機能検査も必要であり投与期間, 投与量とも関連して今後の観察を要する。胸部 X 線所見も半数以上に好転を示し悪化は 1 名のみであつた。以上により注意深く観察してゆくならば結核再発予防の目的に十分用いようべき

であると考えられる。また昭和 32 年 9 月より他の要注意者約 100 名に対して IHMS 0.6 g 隔日投与を実施中であるが機会をあらためて報告の予定である。

143. 勤労者の抗結核剤使用による結核増悪阻止に関する研究 岡田博・小島温・加藤孝之・栗山康介 (名大予防医学) 大矢巖・宮下直之 (横浜通信診)

(1)研究目標: 結核要注意者に対する健康管理において, 従来は生活規正, 作業量軽減栄養剤服用等が行われてきたが抗結核剤の出現によつて以前の消極的な管理方法に加えるに積極的に抗結核剤を投薬して, 結核の発病および増悪を阻止せんとする試みが行われるようになってきた。われわれの教室では 1947 年以来動物実験によつて抗結核剤による結核の発病および増悪の阻止への効果を確かめ, 小学校学童あるいは 2, 3 の事業所従業員において研究を継続してきている。今回は勤労者の結核要注意者および従来の管理では要休養とすべき者とを対象として就業させながら, IHMS (ネオオイスコチン) を主に用いて結核増悪阻止の効果を検討した。(2)研究方法: 対象は横浜地区の電々公社従業員のうち昭和 31 年度における結核要注意者 280 名 (以前の管理区分では要休養とすべき者を含む) である。使用した抗結核剤は IHMS および一部 PAS-Ca を併用した。IHMS は 1 日量 0.6 g 分 3 回, PAS-Ca は 1 日量 6.0 g 分 3 回とし, 対象を各病型毎に無作為に IHMS 12 カ月使用者, IHMS 6 カ月使用者, IHMS 12 カ月, PAS 6 カ月併用者, 投薬なしの者に分け, 投薬者には保健婦および各職場の衛生担当者の監督のもとに厳重に服薬させた。経過を観察するために 3 カ月毎に定期健診を行い聴打診, 自覚症調査, レ線撮影 (直接, 肺尖, 斜位, 断層) 赤沈, 体重, 肺活量, 喀痰検査を行つた。胸部レ線所見を学研肺結核病型分類により分け, 各病型別に抗結核剤の効果を検討し投薬開始 6 カ月後, 12 カ月後の成績をレ線所見を主として軽快, 稍軽快, 不変, 稍悪化の 5 段階に分けた。(3)研究結果: ①浸潤乾酪型 (従来の管理では要休養とすべき範疇の者が多い) の者には全員に投薬を行つたが 12 カ月後において軽快した者 28%, 稍軽快した者 14%, 不変の者 30% であつたが, 悪化者も 28% にあつた。②線維乾酪型 の者では 12 カ月後において, 投薬者では 7% に軽快をみたが, 非投薬者では軽快はなかつた。やや軽快した者は投薬者では 30%, 非投薬者では 24% であつた。不変の者は, 投薬者 69%, 非投薬者 73% であり, 悪化した者は両者から 1 名ずつみられた。投薬の方法別には著しい差をみなかつた。③肺区域および肺葉切除を行つた者では投薬者非投薬者とも投薬開始 12 カ月後までは著しい変化をみなかつた。④胸廓成形を行つた者では投薬の 11% に軽快をみたが, 非投薬者では変化なく両者とも悪化の傾向はなかつた。⑤肺紋理に異常を認める要注意者に

対しては投業者では 11.7 %, 非投業者では 10.7 % の軽快の傾向をみたが, 悪化の傾向は両者ともになかった。⑥有空洞者 7 名に対しては, 全例に投薬を行い 12 カ月後において 1 名に空洞像消失, 2 名に空洞縮小をみたが, 空洞の拡大したものが 1 名あった。⑦排菌は空洞を有する浸潤乾酪型の者に 1 例, 空洞を有する線維乾酪型の者に 1 例, 空洞のない線維乾酪型の者に 1 例, おのおの微量排菌をみた。⑧赤沈値は各病型とも 1 時間値 10 mm 以上を示す者が 20 % 前後にあり 6 カ月後, 12 カ月後も同様で投業者, 非投業者の間に明らかな相違はなかった。⑨体重, 肺活量の変化には抗結核剤の投与は明らかな影響を及ぼさなかった。(4)総括: 電々公社の従業員の結核要注意者(従来の管理では要休養とすべき者を含む)に対し, 非投薬の対照をにおいて, 抗結核剤, IHMS 0.6 g/日 または IHMS 0.6 g/日 P A S-Ca 6 g/日併用の投薬を行い, レ線所見を主にして投薬開始 6 カ月後, 12 カ月後における結核再発および増悪阻止の効果を検討した。要注意者のうち, 過半数を占める線維乾酪型の者では投業者の方が非投業者よりも軽快の傾向が大であり, 悪化者はきわめて少なく, 働かせながら投薬するという管理でよいと考えられる。外科的手術を行った者については, 投薬開始後 1 年間の観察では投薬, 非投薬ともほとんど不変であり, さらに長期の観察を要する。注意すべきは要休養の区分に入れるべき浸潤乾酪型および空洞を有する者では, 就業させつつ投薬管理を行った結果, 軽快する傾向も相当にみられたが, 一方悪化する者も同数程度にあり, このような病型の者に対しては就業させながら投薬管理をすることには一考を要すると考えられる。

144. IHMS 単独投与による肺結核要注意者の再発予防について 小松貞三・林田貢(三菱長崎造船所病)

[研究目標] 結核要注意者から休養者の発生を防ぎ, さらに進んで結核病巣の早期治療を目的として, この研究を行った。[研究方法] 1) IHMS 投与群の選別方法: 抗結核剤投与により好結果を期待できる。岡病型 IV 型を主として選んだ。すなわち, 投与群 79 名の内訳は, IV 型 74 名(うち女子 1 名), VII 型 2 名(うち女子 1 名), VIII 型 3 名である。これを年令別にみれば, 20 才台 19 名, 30 才台 36 名, 40 才台 19 名, 50 才以上 5 名である。2) 対照群の選別方法: 調査期間中, 抗結核剤を使用しない予定で, 岡病型 IV 型 135 名を選んだ。3) IHMS 投与方法: 1 日 1 g 3 回分服, 週 2 日間 1 年間連続。4) 検査項目: 投与群—胸部レ線直接撮影, 聴打診, 横臥位安静時の脈搏数ならびに血圧測定, 体重, 体温, 血沈, 白血球数および種類, 検痰, 問診を 3 カ月毎に 1 年間行った。対照群—胸部レ線直接撮影を 3 カ月毎(一部 6 カ月毎になつた)に行った。5) 判定方法: 判定の方法は, レ線像の変化のみによつた。

すなわち, 好転—陰影が著明に縮小ないし消失したものの。不変—明らかな変化がないもの。増悪—レ線上, 病巣が増大しあるいは新病巣が出現したもの。〔成績〕レ線像所見を調査開始時と開始後を比較すれば, 投与群では, 好転 18 例 (22.8 %), 不変 59 例 (74.7 %), 悪化 2 例 (2.5 %), 対照群では, 好転 3 例 (2.2 %), 不変 111 例 (82.2 %), 悪化 21 例 (15.6 %) である。体重, 体温, 血沈, 脈搏数, 血圧, 白血球, 喀痰については著明な変化はない。〔結論〕1) 結核要注意者 79 名に, 再発予防の目的をもつて IHMS を投与し, 顕著な好結果をえた。すなわち, 対照群の悪化例 15.6 % に対し, IHMS 投与群の悪化例はわずか 2.5 % であり, 逆に好転例は IHMS 投与群に多くみられた。2) 体重, 体温, 血沈, 脈搏数, 血圧には著明な変化を見出しえなかった。3) 白血球数は変動が多いが, IHMS 投与と直接の関連性は認めない。白血球の種類についても, とくに IHMS 投与と関係があると考えられる変化はない。4) とくとき, 培養でのみ結核菌を証明できるような微量排菌者に対して, 決定的な好結果はえられなかった。5) 明らかな IHMS による副作用は認められない。

〔追加〕山本好孝(国療愛媛)

近年化学療法ならびに外科療法の進歩により, 結核回復者が増加するにつれ, 職場における回復者の管理がきわめて重要な問題となつてきた。私は当伊予銀行において従来の発病状況を検討し, 発病の重要部分を占めるのは要注意者からの再発であることを認めたので, これを予防し併せて結核休業者数の減少を図る目的で, 昭和 31 年 8 月より IHMS 投与による再発予防を試みたので報告する。対象は要注意者 78 名で, これらはすべて過去 5 年以内に結核に罹患し 1~3 年の療養生活を経てほぼ治癒し, 現在作業に従事している者である。したがって自覚症状もなく, レ線上空洞もなく, もちろん喀痰中結核菌は陰性であるがレ線上すべて有所見者である。投与方法, 量, 期間は勤務に便利になるよう 1 日 1 回 IHMS 0.3 g~0.6 g(錠剤) 連日 6 カ月~1 年 6 カ月継続とし, 昼食後医務室で服用を確認した。観察期間は 6 カ月~1 年 6 カ月で 3 カ月毎に X 撮影を施行し経過を追求した。〔成績〕レ線所見は好転 9, 不変 68, 悪化 1 計 78 で, 悪化例は空洞を有し療養を指示したにかかわらず経済的理由で勤務しつつ予防内服を続けていたもので, 6 カ月目に空洞拡大をみただちに療養させたものである。臨床所見は過半数が食欲, 体重の増加を示し, また感冒に罹患しにくくなつたと訴えるものが多いようである。さらに副作用としては投与開始直後 2~3 日間頭痛を訴えたもの 3 名のみで, いずれも投与継続により速やかに消失した。次に予防内服の効果を検討するに必要な対照群を設けることについては, 当銀行のごとき企業体ではきわめて困難である。ために予防内服開始前後の

発病状況ことに再発状況を比較することにした。その結果、予防内服開始前は6ヵ月間に新発生患者は18~11名(全従業員の1.1%~0.7%)で、その約半数が要注意者からの再発であるが、予防内服開始後は新発生患者は2名(0.1%)に著減し、再発者は1名のみである。また結核休業者数も予防内服開始前は44~49名(全従業員の2.6~3.1%)であるが、予防内服開始後は漸次減少し、現在15名(0.9%)である。以上の成績からIHMS投与は再発防止に有効であると考えられるが、投与方法、量、期間についてはなお今後の検討にまちたい。

145. 抗結核剤による再発防止について 田中多聞・倉富満(西日本新聞健康管理室)

今日、優れた抗結核剤の発見および外科療法の大きな進歩により、結核は死なない疾患より一歩進んで治癒する疾患と様相を一変してきた。一方、死亡率の減少に反して、発病率および再発率は著しい減少を示していない。われわれは昭和29年より西日本新聞社の健康管理を行ってきたが、発病者の実態は新たな発病者よりも要注意者の中から再発もしくはシュープを起して再療養の必要をきたす者の多いのに留意し、29年4月より要注意者(要療養を解かれ社会復帰した者および軽度の病巣を有する者で、2~3ヵ月毎にレ線所見を観察しながら普通勤務に従事せしめる者)に対して抗結核剤を投与してその再発防止を試みてきたので報告する。この問題に関してはすでに千葉らが東鉄において行つたPAS投与の方法があるが、われわれはすでに貝田、壮本らが発表したことく、毒性が少なく、比較的大量に与えられ、しかも副作用の少ないIHMSを用いた。対象としては前記の要注意者77名に対し、IHMS毎日0.6~1.0g服用せしめ、3ヵ月毎のレ線所見とさらに自覚症状を観察した。要注意者の岡氏分類法による病型別区分は44名はIVBに属し、混合型は13例、他は少数例である。管理以前の復職者の再発率は60.8%の多くを示す。管理後2年の成績では2.6%、さらに3年後は2.3%と著減を示している。このことは復職者の復職判定を厳正に行い、また要注意に対しIHMSを投与した結果と考えられる。しがってIHMS投与群の臨床的所見としては、大多数において自覚症状は体重・食欲・血沈が投与前すでに正常を示している者が多かつたので、投与後さしたる変化を認めなかつた。対象者は普通勤務に従事している者なので、レ線写真を主なる成績判定の基準とした。レ線写真による成績は症例77例中好転した者36例(空洞例3例を含む)、不変例36例、シュープ5例であつた。好転例は浸潤型では早い例は3ヵ月、大半は6~12ヵ月以内に好転し、長期間の使用により軽度ではあるが漸次好転をなす例を認めた。また投薬中にシュープを起した5例中2例は結核腫の軟化空洞形成を認めたものである。副作用として1日0.6g連続使用

中、自覚的に眠気および頭重感を訴えた者が3ヵ月目に少数例認められたが、一時投薬を中止すると副作用はただちに消失した。しかし頭重感強きため投薬不能例2例を認めた。以上、われわれは要注意者(普通勤務者)77例を健康管理に伴わせて再発防止のためIHMSを投与して3年間観察してきたが、例数も少なく、普通勤務者であるゆえに一般臨床検査が不十分でレ線像の変化を重視しての成績であるが、3年の健康管理において再発者を著明減少させた。しかし新発見者は少数例ではあるが、ほとんど不変であつた。

〔シンポジウム(11)への追加〕(I)柳沢謙(予研)座長の指名により実験的結核症についての研究成績を総合的にのべると次のようである。1)感染前にINHをいかに長期にまたは大量に使用しても感染後の結核の進展を防ぐことはできない。2)感染後は早期にINHを用いれば用いるだけ病巣の進展は早く阻止され治癒に到達する。3)BCG接種動物では、接種直後にINHを投与すればBCGによる免疫はほとんどできないけれども、BCG接種後約1ヵ月経過してからINHを使用すれば成立したBCG免疫の持続には大した影響を与えないようである。4)ツベルクリン・アレルギーにもINH投与は思いのほか影響の少ないことを実験的に証明した。5)INH耐性菌の出現は少なくともモルモットを用いたわれわれの実験ではみることができなかった。

(II) 島尾忠男(結核予防会結研)

新しい予防手技の採否は、1)その手技の安全確実性、2)実施する場合容易であるか否か、3)経済的に安価に行いうるか否かで決められるべきである。化学予防の安全確実性は演者らの報告で明らかにされているが、一般国民という場で考えるときには、化学予防は実施上いろいろ問題がある。すなわち年1回の健康診断を受けさせるだけでも容易でなく、カードの整備も十分に行われていない。また要医療の者に医療を十分行わせることにすら困難がある。こうした点から考えるなら化学予防を実施することはなかなか困難であるといえよう。また経済的な立場から、新しい患者1人の発生を阻止するための効率を考えると、年間自然陽転率が2~3%以上の集団では、BCGの方が効率が良い。したがって、一般国民という場で考えたとき、化学予防を広く採りあげるといふことは、現状では実施困難といえよう。

〔シンポジウム(11)への追加・質問〕(I)吉岡武雄(結核予防会)

われわれも抗結核剤PAS、INH、IHMS等を使用し3~5年観察し同じような成績をえたが、質問をしたい。発病予防:1)BCGとの組合わせ関係。2)ツ反応の判定。3)薬の種類、使用方法、量、耐性ととの問題。4)予防対策上から占める重要性。再発予防:対象者の

選定。

(II) 阿部四郎

1. 副作用は少ないとのこと誠結構であるが菌耐性についてはいかなるものであろうか、これは実際には困難ではなからうか。2. 成績の点で好転と不変とが大体一致しているもの、あるいは不変の方が多いということはいかなるものか。

〔座長報告〕 座長 重松逸造

はじめに座長より、本問題は実験的、臨床的、疫学および行政的の4つの立場より検討されるべきであることを述べ、論議の混乱を避けるために討論のさいにおける各自の立場がこの4者のいずれであるかを明確にさせていただくよう願った。発病防止については、演者3氏の発表と岩淵氏の追加があつたが、母集団の年齢構成、研究対象のツ陽転発見時期、投与薬剤の種類と投与方法、観察期間等がかなりまちまちであるにもかかわらず、薬剤(I NH, IHMSまたはPAS)投与群の発病率が対照群にくらべて約 $\frac{1}{2}$ に低下するという点で一致した成績を示した。また薬剤投与群が発病する場合には、対照群にくらべて発病時期が遅れる傾向を示すこと、発病者の病型も対照群にくらべてリンパ腺腫脹、滲出性肋膜炎等は少なく、浸潤型が多いと報告があつた。柳沢氏は実験的な立場から、動物実験においては化学療法剤を感染後早期に投与すればするほど有効であること、BCGの免疫効果も、アレルギー成立後は化学療法剤の投与によつてそれほど減殺されるものではないこと等を追加されたが臨床的にみてBCGを併用している場合、薬剤の投与対象であるツ反応自然陽転者をいかにして見出すかという吉岡氏の質問に対して、演者らおよび島尾、近江氏からツ反応の追求がよく行われている場合にはツ反応自然陽転者とBCG陽転者の鑑別がそれほど困難ではないこと、また行政的な立場からいえば薬剤投与よりはBCG

の効果の方が大きいこと等の理由からBCGは併用すべきであるとの意見が出された。また、本法は有効な方法であるが、結核予防対策上に占める地位を見誤らぬようにとの注意があつた。なお、使用薬剤の種類、投与方法については、実施上の便宜のみで決めるべきではなく、現状では臨床治療の経験を十分参酌して行うべきであるとの意見も述べられた。再発防止については、演者8氏の発表と久成、磯永、藤里、御厨、恒川、山本の6氏の追加があつたが、いずれも化学療法剤(I NH またはIHMS)の服用によつて再発率ないし悪化率を低下せしめている点では成績が一致しており、対照例をおいた研究では薬剤服用群の再発率は対照群の約 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ となつていた。ただ問題は、薬剤投与対象の選定ということであつて、この点に関しては各報告者ともまちまちであり、治療と管理の両面からの研究データを検討して、速やかに基準を設定することの必要性が痛感せられた。今回の報告においても明らかに正式治療の対象になるような症例が、再発防止ということでI NH誘導体の単独投与が行われている事実が一部にあつたことに対して、新海氏より注意があつた。投与薬剤の種類については、今回はIHMS単独投与が圧倒的に多く、他の薬剤と比較するにはデータが不足していたが、I NH, IHMSまたはPAS等のいずれを使用した場合でも投与中止にいたるほどの副作用はほとんど認められなかつた。化学療法剤の連続投与による結核菌の耐性問題は、発病防止、再発防止のいずれの場合にも考慮すべき重要な問題であるが、この点に関しては、実験的ないしは臨床的のデータが十分出揃っていない今日、いまだ結論をだすにはいたらなかつた。発病防止、再発防止の両者とも、今回の報告は一部を除いてはいずれも観察期間が短かく、予防的投与方法の真価は、さらに長期間の観察を経てから決定すべきであるとの結論であつた。

症 候 ・ 診 断 ・ 予 後

146. 肺結核の混合感染に関する臨床的ならびに実験的研究 江本俊秀・林正人・中村智・横田典男・吉沼喜一郎・鳴海康安・福山敏彦・相馬哲夫(東京医大外科) 肺結核の混合感染については、Robert Kochがその示唆を与えて以来、Splengler, Cornett, Tatarski等、わが国でも佐多、海老名、河盛氏らの研究があり、混合感染菌として数種の菌が挙げられているが、これらを系統的かつ実験的に研究された報告はみあたらない。教室で

は従来、肺化膿症および肺結核に関しては種々な研究を行つており、ことに細菌学的研究の見地から肺結核における混合感染の重要性を認め、その実態と治療に関し、臨床的ならびに実験的研究を試みた。(1)混合感染症例の細菌学的所見：肺結核患者544例の臨床症状を観察するとその136例25%に発熱、赤沈値促進、喀痰量増加等、症状の悪化を認めた。かような症状を呈する78例の喀痰ならびに気管支分泌物中の細菌叢を検討すると、