

## シンポジウム

## カナマイシンについて

— 発見および基礎 —

## カナマイシンその他水溶性塩基性抗生物質の研究

国立予防衛生研究所抗生物質 部長 梅 沢 浜 夫

水溶性塩基性抗生物質は結核菌その他病原細菌に、試験管内と同様な抗菌作用を動物体内でも発揮するという重要性を有している。このような観点から、演者らは放線菌の生産する水溶性塩基性抗生物質を追究してカナマイシンを発見した<sup>1)</sup>。カナマイシンの製法<sup>1)2)</sup>、性状<sup>1)2)</sup>、感染防禦実験<sup>3)</sup>、薬理的研究<sup>5)4)</sup>に関してはすでに報告したとおりである。なお、カナマイシンの基礎的ならびに臨床的知見について35の報告がニューヨーク学芸誌<sup>5)</sup>に記載されている。ここに演者は比較的最近得られたカナマイシンとその誘導体およびその他水溶性塩基性抗生物質の研究結果について報告するが、その一部はすでに報告したものと重複することを許された。

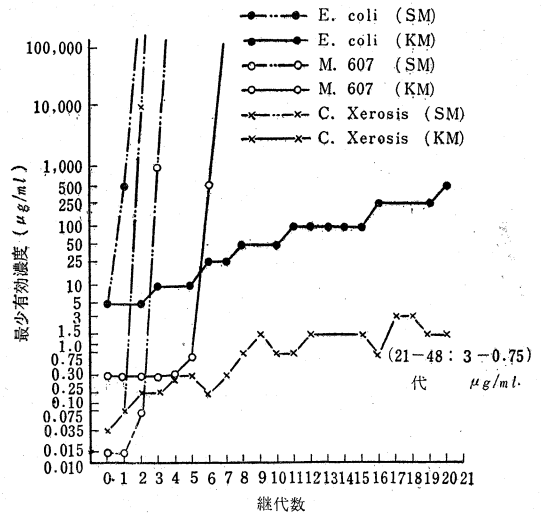
## I カナマイシン耐性に関する研究

カナマイシンの化学療法剤としての価値は既知治療薬の耐性ブドウ球菌感染症に有効である点でまず確認された。Gourevitch<sup>6)</sup>あるいは演者らの研究室<sup>7)</sup>が報告したように、ペニシリン、ストレプトマイシン、クロラムフェニコール、エリスロマイシン、オレアンドマイシン、ノボピオシン等の耐性ブドウ菌はすべてカナマイシンに感受性を有している。しかし結核の化学療法剤という観点からは、抗酸性菌に関してカナマイシンとストレプトマイシンの耐性関係を詳しく知ることが重要である。

カナマイシンあるいはストレプトマイシン加ブイオン培地を、大腸菌、コリネバクテリウム・キセロシスおよび抗酸性菌 607 号株を継代した場合の耐性の上昇経過が図 1 に示されている。ストレプトマイシンの場合にはこれら 3 種の菌は速やかに耐性を上昇して高度の耐性を獲得する。カナマイシンの場合、大腸菌は徐々に段階的に耐性を高め高度の耐性を獲得し<sup>7)</sup>、コリネバクテリウムは徐々に段階的に耐性を高めるが、高度の耐性を獲得しない。抗酸性菌 607 号株はストレプトマイシンよりやや遅いが、カナマイシンの場合にも耐性の上昇がはじまるときわめて速やかに上昇し高度耐性を獲得する。すなわち大腸菌およびコリネバクテリウムはストレプトマイシンと異なり、カナマイシンに対して徐々に段階的に耐性を高め、コリネバクテリウムは高度の耐性を

獲得しがたいが、抗酸性菌の場合の耐性の上昇はストレプトマイシンとカナマイシンの場合で本質的な相違はない。

図 1 E. coli, M. 607, C. xerosis の継代培養による Streptomycin (SM) および Kanamycin (KM) 耐性の上昇



実験に用いた大腸菌は、表 1 のようにその  $10^9$  コ菌中にストレプトマイシン  $100 \text{ mcg/cc}$  で発育する 17 コの菌を含有したが、カナマイシン  $10 \text{ mcg/cc}$  以上に発育する菌は全く存在しなかつた。ストレプトマイシン加培地を 1 代通過したのち、この大腸菌株は  $10^8$  コ菌中にストレプトマイシン  $1,000 \text{ mcg/cc}$  に発育する 1,390 コの菌を含有したが、カナマイシン  $10 \text{ mcg/cc}$  には  $10^8 \sim 9$  コ中 1~2 コ発育したにすぎなかつた。この結果は大腸菌では  $10^9$  コ中にストレプトマイシン自然耐性菌が 10 数コ含まれ、カナマイシン自然耐性菌はなく、ストレプトマイシンには速やかに耐性を上昇することを指示し、またストレプトマイシン耐性菌はカナマイシン感受性であることを示している。カナマイシン耐性大腸菌をストレプトマイシン平板に塗布した場合、その  $10^8$  コ菌中の 420 コはストレプトマイシン  $1,000 \text{ mcg/cc}$  に発育し、カナマイシン耐性菌は同時にストレプトマイシ

表 1 E. coli をストレプトマイシン (SM) あるいはカナマイシン (KM) 平板に塗布したときの集落 (自然耐性菌) 数

菌 株	SM または KM mcg/ml	S M 平板			K M 平板		
		10 <sup>9</sup> *	10 <sup>8</sup> *	10 <sup>7</sup> *	10 <sup>9</sup> *	10 <sup>8</sup> *	10 <sup>7</sup> *
原 株	1,000	2	0	0	0	0	0
	100	17	1	0	0	0	0
	10	18	0	0	0	0	0
SM プイヨン (1.5 mcg/ml) 1 回通過の菌株	1,000	+++	1,390	146	0	0	0
	100	++	1,420	145	0	0	0
	10	++	++	++	1	2	0

\*塗布した菌数

\*\*濃厚な発育で数えられない

表 2 Mycobacterium 607 菌株を Kanamycin あるいは Streptomycin 加寒天培地に塗布したとき発育する集落数

	KM または SM 量	Kanamycin			Streptomycin		
		0.02mg*	0.002mg*	0.0002mg*	0.02mg*	0.002mg*	0.0002mg*
M. 607 原株	1mg/cc	0	0	0	0	0	0
	100mcg/cc	0	0	0	0	0	0
	10mcg/cc	0	0	0	1***	0	0
	1mcg/cc	0	0	0	130	1	1
	0	+++	++	++			
M. 607 SM 0.015mcg/cc グリセリンブイ ヨン 1 回通過	1mg/cc	0	0	0	0	0	0
	100mcg/cc	0	0	0	1***	0	0
	10mcg/cc	0	0	0	1***	0	0
	1mcg/cc	0	0	0	954	247	48
	0	+++	++	++			
M. 607 KM 0.035mcg/cc グリセリンブイ ヨン 1 回通過	1mg/cc	0	0	0	0	0	0
	100mcg/cc	0	0	0	0	0	0
	10mcg/cc	0	0	0	4****	0	0
	1mcg/cc	6**	1**	0	92	4	1
	0	+++	++	++			

\* 1 平板塗布菌量

\*\* いずれも SM 感受性, ただし KM に対し 5 コは 1.25 mcg/cc まで,

1 コは 300mcg/cc まで, 1 コは 10mg/cc 以上でも発育

\*\*\* KM には感受性, SM 10mg/cc 以上で発育

\*\*\*\* KM には感受性, うち 2 コは SM 10mg/cc 以上に発育

ン耐性であることを示した。

抗酸性菌 607 号株は, 表 2 のように, その 0.02 mg 中にストレプトマイシン高度耐性菌 1 コを含有していたが, カナマイシン高度耐性菌は観察されなかつた。しかし, カナマイシン培地を 1 代通過した菌株はその 0.02 mg 中にカナマイシン高度耐性菌 1 コを示し, したがって, 継代培養の場合耐性の上昇に関しては両物質間に本質的の相違がないことが明らかにされた。

カナマイシン培地を 1 代通過後, カナマイシン平板に塗布して得られたカナマイシン高度耐性菌株をストレプトマイシン加平板に塗布すると表 3 のように, その

6.0 mg 中に 24 コ, 0.02 mg 中に 1 コのストレプトマイシン高度耐性菌株が認められた。このストレプトマイシン耐性菌の出現率は原株のそれに等しく, また上記 24 コのストレプトマイシン高度耐性菌は 1 コを除いてすべてカナマイシン耐性を完全に失って感受性となり, 残る 1 コも 10,000 mcg/cc の耐性から 300 mcg/cc の耐性に耐性を低下した。この結果は抗酸性菌のカナマイシンの 1 代高度耐性菌はストレプトマイシン耐性はなく, またこの耐性菌をストレプトマイシン培地を通過させて速やかに得られるストレプトマイシン高度耐性菌はカナマイシン耐性を失うかあるいは低下することを示

している。

ストレプトマイシン培地を9代あるいはカナマイシン培地を12代継代して得たそれぞれの高度耐性菌も他の一方には耐性を獲得せず、抗酸性菌607号株では両物質間に全く交叉耐性は認められなかつた。また表4, 5に示されるように、カナマイシン-1代-高度耐性菌をストレプトマイシン培地2代通過後得たストレプトマイシン高度耐性株はカナマイシン耐性を失い、カナマイシン12代継代で得たカナマイシン耐性菌株をストレプトマイシン培地7代通過後得たストレプトマイシン耐性菌はカナマイシン耐性を維持した。表5に示されるように、ストレプトマイシン自然耐性株をカナマイシン培地を通過させると、その耐性の上昇は原株より遅く、

しかし耐性上昇をはじめると速やかに上昇するという同じ経過を経てカナマイシン耐性を上昇し、ストレプトマイシン耐性はそのまま維持した。ストレプトマイシン培地9代通過で得たストレプトマイシン耐性株をカナマイシン培地を継代するとそのカナマイシン耐性上昇は原株の場合と全く異なり、徐々に階段的に耐性を上昇した。なお、この菌株はストレプトマイシン耐性をそのまま維持した。この結果から、臨床的に観察されるストレプトマイシン耐性結核菌株は自然耐性株ではなく、継代耐性株に相当すると考えるならば、そのカナマイシン耐性獲得はストレプトマイシンに耐性でない菌株より遅いということが考えられる。

表3 Kanamycin 耐性 Mycobacterium 607\*1 および Streptomycin 耐性 Mycobacterium 607\*2 を Kanamycin 加あるいは Streptomycin 加平板に塗布して発育する集落数

KM*1	KMまたはSMの濃度	Kanamycin 平 板				Streptomycin 平 板			
		0.002 mg	0.0002 mg	0.00002 mg	0.000002 mg	2mg	0.2mg	0.02mg	0.002mg
耐性株	10mg/cc	++	1,855	209	24	10**	1**	0	0
	1mg/cc	++	5,018	1,211	472	5*4	0	1**	0
	100mcg/cc	++	7,612	1,490	811	9**	4**	0	0
	0	##	##	++	++	##	##	##	##

SM*2	KMまたはSMの濃度	Kanamycin 平 板				Streptomycin 平 板			
		2mg	0.2mg	0.02mg	0.002mg	0.002 mg	0.0002 mg	0.00002 mg	0.000002 mg
耐性株	10mg/cc	0	0	0	0	##	++	13,713	5,600
	1mg/cc	0	0	0	0	##	++	16,020	8,124
	100mcg/cc	0	0	0	0	##	++	17,122	9,243
	0	##	##	++	++	##	++	++	++

\*1 KM 0.35mcg/cc 1 回通過後、KM 1mcg/cc 平板に塗布して得た耐性株

\*2 原株を SM 10mcg/cc 平板に塗布して得た耐性株

\*3 いずれも SM 10mg/cc 以上、KM 0.35mcg/cc まで発育

\*4 4コは SM 10mg/cc 以上、KM 0.35mcg/cc まで発育、他の1コは SM 10ng/cc 以上、KM 30mcg/cc まで発育

表4 KM 耐性 607 株を SM プイオン通過後の SM, KM 耐性

KM 耐性株 (KM 10 mg/cc, SM 0.15 mcg/cc)

(KM 0.035 mcg/cc 通過後、KM 1 mcg/cc 塗布で得た耐性株)

	K M	S M
-SM プイオン	1代 2.5 mg/cc	600 mcg/cc
	2代 0.25 mcg/cc	10 mg/cc 以上

KM 耐性株 (KM 10 mg/cc, SM 0.15 mcg/cc)

(KM プイオン 12 代通過後得た耐性株)

	K M	S M
-SM プイオン	5代 10 mg/cc 以上	0.6 mcg/cc
	6代 "	2.25mcg/cc
	7代 "	10 mg/cc

表 5 SM 耐性 607 株を KM プイオン通過後の KM, SM 耐性 SM 耐性株 (KM 0.25 mcg/cc, SM 10 mg/cc) (原株から分離した耐性株)

		K M	S M
—KM プイオン	0~6 代	0.25 mcg/cc	10 mg/cc 以上
	7~9 代	0.5 mcg/cc	"
	10~11 代	1.1 mcg/cc	"
	12 代	2.5 mcg/cc	"
	13 代	10 mcg/cc	"
SM 耐性株 (KM 0.15 mcg/cc, SM 10 mg/cc) (SM プイオン 9 代通過で得た耐性株)			
		K M	S M
—KM プイオン	0~1 代	0.15 mcg/cc	10 mg/cc
	2~9 代	0.3 mcg/cc	"
	10~14 代	0.6 mcg/cc	"
	15~16 代	1.25 mcg/cc	"
	17~18 代	2.5 mcg/cc	"
	19~25 代	5.0 mcg/cc	"
	26~28 代	12.5 mcg/cc	"
	29~30 代	25 mcg/cc	"
	31~33 代	50 mcg/cc	"
	34~36 代	100 mcg/cc	"
	37 代	200 mcg/cc	"

以上の耐性に関する実験結果は表 6 に要約されるが、菌種の相違により 2 物質間の耐性関係が異なるのはこれが最初の観察で、この現象は 1 菌種でみられた耐性関

係から他菌種の場合を推定することは危険であることを示している<sup>8)</sup>。

表 6 カナマイシン (KM) およびストレプトマイシン (SM) 耐性の知見 (総括)

E. coli M. pyogenes var. aureus	}	① KM には徐々に耐性上昇
		② SM には速やかに耐性上昇
		③ SM 耐性菌は KM 感受性
		④ KM 耐性菌は SM 耐性
C. xerosis	}	① KM には耐性上昇はきわめて徐々にある KM 高度耐性菌をつくらない
		② SM には速やかに耐性上昇
		③ SM 耐性菌は KM 感受性
Mycobacterium 607	}	① KM および SM の耐性上昇の速さに本質的相違なし
		② KM-SM の交叉耐性なし
		③ KM-1代耐性菌は速やかに SM 耐性上昇 (KM 耐性を失う)
		④ KM-継代耐性菌の SM 耐性菌は KM 耐性維持
		⑤ SM-継代耐性菌はきわめて徐々に KM に階段的に耐性上昇

## II カナマイシンの構造と誘導体の研究

カナマイシンの作用機転その他研究の基礎としてその構造を知る必要があるが、それは図 2 のように Cron<sup>9)</sup>、濱者<sup>10) 11)</sup>、小川<sup>ら</sup> (明葉)、梅沢純夫<sup>ら</sup> (慶大) によって明らかにされた。

カナマイシン ( $C_{18}H_{36}N_4O_{11}$ ) を 6 NHCl, 100° 40 分水解すると 3 コのニシドリン陽性物質が結晶し、それらは 2-Deoxystreptamine ( $C_6H_{14}N_2O_3$ : m.p.

220.5~221°), 3-Glucosamine ( $C_5H_{13}NO_5$ : m.p. 128° ;  $[\alpha]_D^{14} = +19^\circ \rightarrow +58^\circ$ ), 6-Glucosamine ( $C_6H_{13}NO_5 \cdot HCl$ : d.p. 161°~162° ;  $[\alpha]_D^{14} = 30.1^\circ \rightarrow +46.0^\circ$ ) と決定された。カナマイシンを 6 NHCl, 100° 15 分水解すると、6-Glucosamine と Deoxystreptamine-3-Glucosaminide ( $C_{12}H_{25}N_3O_7 \cdot 3 HCl$ : d.p. 219°~219.5° ;  $[\alpha]_D^{28} = +111^\circ$ ) が得られ、後者の N-アセチル体は過沃素酸を 1 モル消費し、したがって 3-Glucosamine は

2-Deoxystreptamine の 4 または 6 の位置と結合して配糖体をつくり、その結合は赤外部吸収と旋光度から  $\alpha$ -結合であると決定された。カナマイシンの N-アセチル体を強くメチル化したのち、水解すると 5-Methoxy-2, 5-deoxy-streptomine が得られ、またカナマイシンは pH 4~5 で 6 モルの過沃素酸を消費し、水解で 2-Deoxystreptamine を与えることから、6-Glucosamine は 2-Deoxystreptamine の 4 または 6 と配糖体をつくり、赤外吸収と旋光度から  $\alpha$  結合であると決定された。

カナマイシン中の 4 コのアミノ基による塩基性でイオン交換樹脂に吸着するが、同様な機転で卵黄中の磷蛋白質に結合して吸着され、したがって卵黄培地中で抗菌力が減弱することを演者らは確認した<sup>12)</sup>。同様にカナマイシンを吸着する要因の脳組織中の存在を演者<sup>13)</sup>は確認したが、水溶性塩基性抗生物質が一般にその限度以上の投与で運動神経系あるいは聴神経系に毒性を呈することは、塩基性の性状と関係があることを推定せしめた。

図 2 Kanamycin の 構造

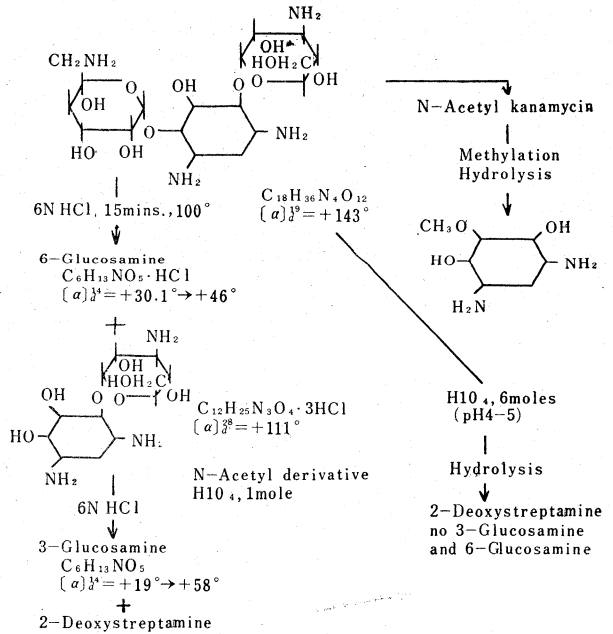


表 7 Minimal Concentration of Kanamycin Derivatives (KDM and KTM) and Kanamycin (KS) (pH 7.2)

Species	KDM*	KTM*	KS** $\mu\text{g/ml}$
M. pyogenes var. aureus 209-p	1.56	10-5.0	1.25-0.6
M. pyogenes var. aureus Terajima	0.78	5.0	1.25
M. pyogenes var. aureus Komiya	1.56	—	—
B. anthracis	0.78-0.39	5.0	2.5 -1.25
B. subtilis PCI 219	0.78-0.39	2.5	1.25-0.6
B. subtilis NRRL 558	0.78-0.39	2.5	1.25-0.6
B. agri	3.12-1.56	10-5.0	2.5
Bodenheim bacillus	3.12	10-5.0	5.0
E. coli	6.25-3.12	20-10	10 -5.0
Streptomycin-fast E. coli	6.25	20-10	10 -5.0
Chloramphenicol-fast E. coli	1.56	20-10	10 -5.0
Kanamycin-fast E. coli	200	200	200
K. pneumoniae 602	6.25-3.12	10-5.0	1.25
Sh. dysenteriae	12.5	20-10	5.0
Sh. flexneri 2a-107-57	12.5	10	5.0
Sh. flexneri 2b-4-57	12.5-6.25	20-10	5.0
Sh. flexneri 2b-7 57	12.5-6.25	20-10	5.0
Sh. flexneri 1a-1 701	12.5	20-10	5.0
Sh. flexneri 1b-1674	6.25	20-10	5.0
Sh. boydii 266	12.5-6.25	20-10	5.0-2.5
Sh. sonnei 1-1196	12.5-6.25	10	5.0
S. typhosa B1	3.12	10-5.0	5.0-2.5

<i>S. typhosa</i> 63	6.25-3.12	10-5.0	5.0-2.5
<i>S. paratyphi</i> A	3.12	10-5.0	2.5
<i>S. paratyphi</i> B	12.5-6.25	20-10	5.0
<i>S. paratyphi</i> C	6.25	10-5.0	5.0-2.5
<i>S. typhimurium</i>	6.25	20-10	2.5
<i>S. enteritidis</i>	6.25	6.25	2.5
<i>M. flavus</i>	25.0	100-50	20
<i>S. lutea</i> 1001	25.0	100	20
<i>C. diphtheriae</i>	—	10-5.0	0.75
<i>M. phlei</i>	3.12	10	1.0-0.5
<i>Mycobacterium</i> 607	1.56	2.5	2.5
Streptomycin-fast N. 607	1.56	2.5	2.5
Kanamycin-fast M. 607	200	200	200
<i>Proteus vulgaris</i> OX19	12.5-6.25	40-20	10
<i>Ps. pyocyanea</i>	250	100	50
<i>H. pertussis</i>	—	5.0	1.5-3.0
<i>H. influenzae</i>	—	10	3.1

\* Shown by the weight of the sample.

\*\* Shown by the weight of free base.

このような考察から、慶大梅沢研究室でつくられたカナマイシンの誘導体 (KDMおよびKTM) は興味深く抗菌作用について表7のような結果が得られた。すなわちKDMの諸種細菌に対する抗菌作用は一般にカナマイシンとほぼ同様であり、マウスに対する毒性 LD<sub>50</sub> は静脈注射で 5,000 mg/kg 以上であった。またKTMの LD<sub>50</sub> も 5,000 mg/kg であつたが、これは試験品の純度由来のもので、他の不純なものでは 2,000~3,000 mg/kg のものもあつた。また、マウスのブドウ球菌感染、チフス菌感染に対してカナマイシンと同様な防禦効果を発揮した。さらに血中濃度曲線もカナマイシンと同様であつた。これらの誘導体は、カナマイシンに比し、毒性が低く、かつ抗菌性を保有するところに興味あるものと考えられる。

### III 放線菌の生産する水溶性塩基性抗生物質間の関係

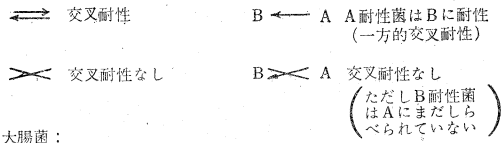
カナマイシンは水にきわめてよく溶け、メタノールに溶け、その他有機溶剤に難溶性な塩基性物質である。放線菌のつくる水溶性塩基性物質として、演者ら<sup>14) 15)</sup>が1948年に報告したように、*S. lavendulae*, *S. albus*, *S. albidoflavus*, *S. roseochromogenus* 等から得られる腎に毒性の強い Streptothricin A 群物質がある。演者ら<sup>14) 16)</sup>が1948年 *S. fradiae* から得た Fradiomycin B, C (Neomycin B, C) はカナマイシンに比し毒性は約10倍強く、局所的以外人体に用いることはできない。Davissonら<sup>17)</sup>の Catenuilin, Janotら<sup>18)</sup>の

Framycetin は水解で Fradiomycin と同様に Neamine を与え、毒性その他、Fradiomycin に近い物質である。Ehrlichら<sup>19)</sup>の Paromomycin は *S. rimosus* によつてつくられ、その分子式 (C<sub>5</sub>H<sub>9</sub>~<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>)<sub>n</sub> はカナマイシンに近いが、旋光度 (塩酸塩,  $[\alpha]_D^{25} = +56.5^\circ$ , 1% H<sub>2</sub>O) はカナマイシンと異なり、毒性が強いと報告されている。Hagemannら<sup>20)</sup>の No. 4915 物質も旋光度 ( $[\alpha]_D^{20} = +63^\circ$ , 1% H<sub>2</sub>O) で異なり、毒性がカナマイシンより強い (125 mg/kg)。これら物質はいずれもグラム陽性、陰性菌、抗酸性菌を阻止するが、抗酸性菌を主として阻止する物質として Viomycin がある。

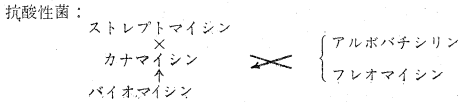
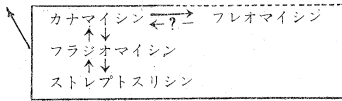
水溶性塩基性新抗生物質の今後の研究方向は、Streptomycin, Kanamycin, Viomycin 等と交叉耐性のない新物質あるいはこれら3種の物質より副作用の少ない物質を発見することに存すべきである。しかし、演者らの結果が表8に総括されるように、大腸菌の場合、Streptomycin耐性菌は他に感受性を有しているが、その他の物質の耐性菌はStreptomycinに耐性で、またそれらの中には部分的交叉耐性がある。演者が比較的最近得た Phleomycin<sup>21)</sup>, Alboverticillin<sup>22)</sup>にカナマイシン耐性大腸菌は耐性を高めている。かくして今後水溶性塩基性物質中に Streptomycin あるいはカナマイシンと大腸菌あるいはブドウ球菌では全く交叉耐性を欠く物質をあまり期待することはできない。

しかし抗酸性菌の場合には異なつている。抗酸性菌では [Streptomycin と Kanamycin の間に全く交叉耐性は

表 8 放線菌の水溶性塩基性抗生物質の交叉耐性関係



大腸菌：  
 ストレプトマイシン



なく、また Kanamycin 耐性菌は Phleomycin および Alboverticillin に耐性を有していない。このような交叉耐性関係と結核の化学療法剤という観点から、水溶性塩基性の新抗生物質にはなお有用な物質が発見されるという可能性が存するわけである。

最後に演者らがカナマイシンより少し早く発見した Phleomycin<sup>21) 23)</sup> について報告する。

Phleomycin は銅を含む培地からは銅を含有する青色の粉末 ( $C_{53}H_{91}N_{17}O_{32}Cu$ ) として抽出され、グラム陽性、陰性ならびに抗酸性菌を阻止し、きわめて酸性で不安定である。この Phleomycin はブドウ球菌の感染防禦実験で有効な成績を示した。この青色の Phleomycin から 8-Oxyquinolin を用いて脱銅して白色粉末の脱銅 Phleomycin が得られる。この形でも銅を含有した場合と同様な抗菌作用を示し、脱銅 Phleomycin の LD<sub>50</sub> は 100~200 mg/kg で含銅 Phleomycin (LD<sub>50</sub> は 30~60 mg/kg) より毒性は少ない。Phleomycin はなお将来追究すべき価値ある物質と考えられる。

#### IV 結 び

演者らはここにストレプトマイシンとカナマイシンの耐性関係を大腸菌、コリネバクテリウムおよび抗酸性菌について追究し、3 菌種で異なることを明らかにした。抗酸性菌においては全く交叉耐性はないが、ストレプトマイシン自然耐性菌とストレプトマイシン継代耐性菌のカナマイシン耐性獲得の速さに相違あることを明らかにした。またカナマイシンの構造ならびにその誘導体の毒性および抗菌作用について報告した。さらに従来の Phleomycin を含む水溶性塩基性抗生物質について総括し、その結核化学療法剤の価値について述べた。

#### 文 献

- 1) Umezawa, H., Ueda, M., Maeda, K., Yagishita, K., Kondo, S., Okami, Y., Utahara, R., Osato, Y., Nitta, K. & Takeuchi, T. : J. Antibiotics, Ser. A, 10 : 181, 1957.
- 2) Maeda, K., Ueda, M., Yagishita, K., Kawaji, S., Kondo, S., Murase, M., Takeuchi, T., Okami, Y. & Umezawa, H. : J. Antibiotics, Ser. A, 10 : 228, 1957.
- 3) Takeuchi, T., Hikiji, T., Nitta, S., Yamazaki, S., Abe, H., Takayama, H. & Umezawa, H. : J. Antibiotics, Ser. A, 10 : 107, 1957.
- 4) Takeuchi, T., Nomura, T., Wakazawa, T., Hikiji, T., Yamazaki, S., Nitta, K., Shimizu, Y., Takayama, H. & Umezawa, H. : J. Antibiotics, 11 : 207, 1958.
- 5) Annals of New York Academy of Sciences, 76 : 17~408, 1958.
- 6) Gourevitch, V., Hunt, G.A. & Lein, J. : Antibiotics and Chemotherapy, 8 : 149, 1958.
- 7) Morikubo, Y. : J. Antibiotics, 11 : 181, 1958.
- 8) Morikubo, Y. : J. Antibiotics (in press), 1959.
- 9) Cron, M.J., Fardig, O.B., Johnson, D.L., Palermi, F.H., Schmitz, H. & Hooper, I.R. : Annals of New York Academy of Sciences, 76 : 27, 1958.
- 10) Maeda, K., Murase, M., Mawatari, H. & Umezawa, H. : J. Antibiotics, Ser. A, 11 : 73, 1958.
- 11) Maeda, K., Murase, M., Mawatari, H. & Umezawa, H. : J. Antibiotics, Ser. A, 11 : 163, 1958.
- 12) Morikubo, Y. : J. Antibiotics, 11 : 172, 1958.
- 13) Morikubo, Y., Yamazaki, S., Takeuchi, T., Hikiji, T. & Umezawa, H. : J. Antibiotics (in press), 1959.
- 14) Umezawa, H., Hayano, S. & Ogata, Y. : Jap. med. J., 1 : 339, 1948.
- 15) Okami, Y. : Jap. med. J., 2 : 251, 1949.
- 16) Umezawa, H., Takeuchi, T. & Kurosu, E. : Jap. med. J., 2 : 9, 1949.
- 17) Davisson, J.W., Solomons, I.A. et al. : Antibiotics and Chemotherapy, 2 : 460, 1952.
- 18) Janot, M.M., Penau, H., Van-Stolk, D., Haagemann, G. & Peussas, L. : Bull. Soc. Chem. Biol., Par, 1458, 1954.
- 19) British Patent. : 797, 568, 1958.

- 20) Hagemann, G., Seine, V., Nomine, G., Penasse, L. & Teillon, J. : German Patent. 1,013,835, 1957.
- 21) Maeda, K., Kondo, S., Ohi, K., Kondo, H., Wang, E.L., Osato, Y. & Umezawa, H. : J. Antibiotics, Ser. A, 11 : 30, 1958.
- 22) Maeda, K., Kosaka, H., Yagishita, K. & Umezawa, H. : J. Antibiotics, Ser. A, 9 : 82, 1956.
- 23) Takita, T. : J. Antibiotics (in press), 1959.



# シンボジアム

## カナマイシンについて

— 細 菌 —

### 結核菌の Kanamycin 耐性に関する研究

国立予防衛生研究所 副所長 柳 沢 謙

#### I まえがき

Kanamycin (以下 KM と略) は試験管内実験においても、動物実験においても Streptomycin (以下 SM と略) に匹敵する効果のあることはこれまでの多くの研究<sup>1)~5)</sup> によつて明らかである。さらに KM は SM, Paraaminosalicylic acid (以下 PAS と略) および Isoniazid (以下 INH と略) と耐性が交叉しないこともわれわれの研究<sup>6)7)</sup> により確証された。

ここで述べようとする研究は大別して① KM, Fraidiomycin (以下 FM と略) Dextromycin, Neomycin と同物質) および Viomycin (以下 VM と略) の間の耐性の交叉の有無。② KM 耐性の上昇。③ KM 自然耐性菌の分布についてである。耐性検査の方法それぞれ自身にきわめて複雑困難な点があるので、得られた成績については今後一層吟味検討を要する点もあると思うけれども、なんらかの参考となれば幸いと思い報告する次第である。

#### II KM, FM および VM の耐性の交叉

##### A. 試験管内実験

##### 1. 実験方法

a) 使用結核菌株: Steenken より 1958 年 11 月分与された KM 耐性結核菌 ( $H_{37}Rv$  R-KM 株), FM 耐性結核菌 ( $H_{37}Rv$  R-FM 株) および VM 耐性結核菌 ( $H_{37}Rv$  R-VM 株) を 1% 小川培地に継代培養し、2 代目の 14 日培養菌を使用した。また実験室保存の人型結核菌  $H_2$  株の 160  $\gamma/cc$  KM 耐性菌より 1,000  $\gamma/cc$  KM 耐性培地に発育した 1 集落を 1% 小川培地に継代培養し、 $H_2R$ -KMa 株として使用した。

b) 培地: Kirchner 基礎培地に Malachite green 4  $\gamma/cc$ , 寒天 1.5% の割に加え高圧滅菌後、56° C で無菌的に馬血清を 10% の割に加えた。なお耐性培地には無菌的に所要濃度の薬剤を蒸留水に溶解して加えた。各試験管には 5 cc 宛分注して使用した。

c) 接種方法および判定方法: 上記の結核菌の 1% 小川培地 14 日培養菌を水晶球 50 コ入りの 300 cc 丸

コルベンに搔取り、滅菌蒸溜水をもつてそれぞれ 0.1 cc 中菌量  $10^{-1}$  mg,  $10^{-3}$  mg および  $10^{-5}$  mg を含むよう希釈し、それぞれを各培地 2 本宛に接種して 37° C に培養、4 週後の発生集落数を数えた。

##### 2. 実験成績

表 1 に示すごとく、500  $\gamma$  完全、1,000  $\gamma$  不完全耐性  $H_{37}Rv$  R-KM 株に対して FM では 100  $\gamma$  でも

表 1 試験管内における結核菌に対する KM, FM および VM の交叉耐性

Kirchner 培地	菌株	$H_{37}RvR$	$H_{37}RvR$	$H_{37}RvR$	$H_2R$
		-KM	-FM	-VM	KMa
対照培地 v.u./ $10^{-5}$ mg		125	42	305	43.5
KM	100 $\gamma/cc$	125	47	0	56
	500	117	53.5	0	55
	1,000	58	53	0	55.5
FM	100	74	56.5	0	40
	500	63	43	0	40
	1,000	67	51.5	0	40.5
VM	50	0	0	0	0
	100	0	0	0	0
	1,000	0	0	0	0

不完全耐性であり、100  $\gamma$  FM 耐性と 1,000  $\gamma$  FM 耐性菌との Population はほぼ等しいように思われる。しかるに、VM では 50  $\gamma$  以上は感性である。1,000  $\gamma$  完全耐性  $H_{37}Rv$  R-FM 株は KM に対しても 1,000  $\gamma$  完全耐性であるが、VM では 50  $\gamma$  以上は感性である。

$H_{37}Rv$  R-VM 株では KM および FM にはもちろんのこと VM にも 50  $\gamma$  感性であるので各薬剤のさらに低濃度において実験を行なわなければ耐性の交叉如何を知ることができない。

1,000  $\gamma$  完全耐性  $H_2R$ -KMa 株では FM でも同様 1,000  $\gamma$  完全耐性であるけれども、VM では 50  $\gamma$  に感性である。

B. 動物実験

1. 実験方法

a) 実験動物：体重 350 g ± 30 g の健康モルモット 32 匹を選び実験に供した。

b) 感染菌株および感染方法：前述 H<sub>37</sub>Rv R-KM 株および H<sub>37</sub>Rv R-FM 株の 1% 小川培地 14 日培養菌の 0.01 mg を 0.1 cc の蒸留水に浮游せしめ静脈内接種した。それぞれの生菌単位数は 22.3 × 10<sup>4</sup>, 9.3 × 10<sup>4</sup> であった。

c) 実験群と薬剤投与方法：実験群の編成と薬剤投与方法は次のごとくである。

- 第1群 5 匹 H<sub>37</sub>Rv R-KM 感染  
FM 20 mg/kg/日治療
- 第2群 5 匹 同 上  
VM 80 mg/kg/日治療
- 第3群 6 匹 同 上 無治療対照
- 第4群 5 匹 H<sub>37</sub>Rv R-FM 感染  
KM 40 mg/kg/日治療
- 第5群 5 匹 同 上  
VM 80 mg/kg/日治療
- 第6群 6 匹 同 上 無治療対照

薬剤は感染翌日より 0.5 cc 中に所要量を溶解し、筋肉内に注射した。治療は日曜を除く 1 週 6 日毎日行ない、剖検 3 日前に中止し、感染後 5 週で剖検した。

d) 剖検所見よりの効果判定法および臓器内結核菌定量培養法：前報<sup>8)</sup> に準じて行なったので、ここでは省略する。

2. 実験成績

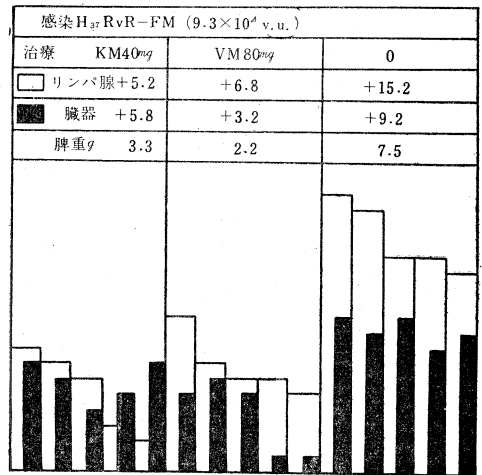
体重の増減について各群間に特筆すべき差異がなかった。剖検所見よりみるに、KM 耐性菌感染動物に対する

FM および VM の治療効果は、図 1 のごとく、淋巴腺の腫脹よりみれば FM 群も VM 群もともに対照よりは軽く、VM 群は FM 群よりさらにやや軽いようである。また肺、肝、脾の病変においても FM 群は対照群よりやや軽いようであるが、VM 群は対照群より著明に病変が少ない。

FM 耐性菌感染動物に対する VM および KM の治療効果は図 2 のごとく、淋巴腺結核においては VM 群も KM 群も対照群より明らかに軽く、肺、肝、脾においてもまた同様に VM 群も KM 群も対照群より病変が少なく、とくに VM 群において顕著である。

つぎに、肺、肝、脾中の結核菌生菌数よりみるに、K

図 2 FM 耐性菌による感染動物に対する VM および KM の効果



M 耐性菌感染動物においては、図 3 のごとく、VM 群は肺、肝、脾いずれにおいても対照群より菌数は顕著に少ないけれども、FM 群ではやや少ない程度である。FM 耐性菌感染群においては VM 群は対照群に比し、きわめて著明に臓器中生菌数は少ないけれども、KM 群といえども明らかに対照群より生菌数が少ないことは図 4 よりみて明白である。

以上の試験管内および動物実験を総合して考えてみるに、試験管内実験と動物実験とは必ずしも一致しない点があるように思われる。KM 耐性菌 H<sub>37</sub>Rv R-KM 株では KM には 500 γ 完全耐性であるのに、FM では 100 γ でも不完全耐性である。すなわち、KM 500 γ 完全耐性菌群中に FM には 100 γ 以下に感性的菌群があることを示す。したがって KM 500 γ 完全耐性菌群における FM 耐性菌の FM 濃度別耐性菌分布を知る必要があろう。このことは KM 耐性菌感染動物において FM が軽微ながら治療効果があることから明らかである。しかるに、FM 耐性菌 H<sub>37</sub>Rv R-FM は、試

図 1 KM 耐性菌による感染動物に対する FM および VM の効果

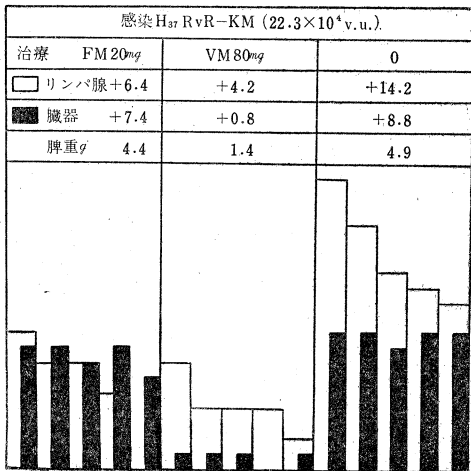


図3 KM 耐性菌感染動物の肺, 肝, 脾中の生菌単位数

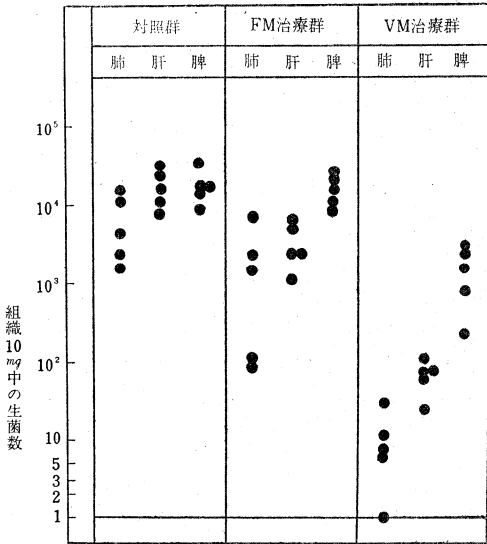
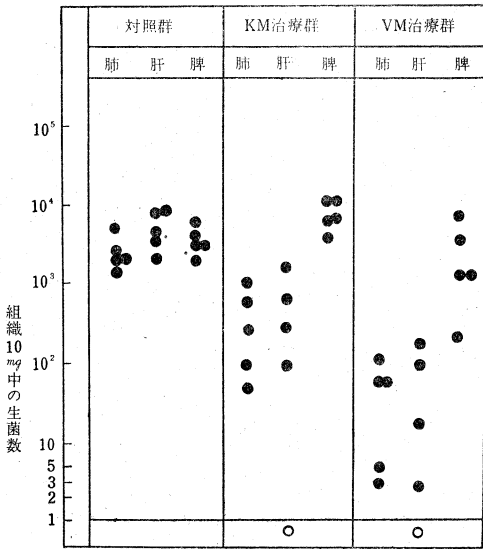


図4 FM 耐性菌感染動物の肺, 肝, 脾中の生菌単位数



試験管内実験では KM にも FM にもともに 1,000 γ 完全耐性であるにもかかわらず、動物実験では、KM は FM 耐性菌感染動物に治療効果があるという成績を得ている。KM の 1 日投与量はモルモットの体重 1 kg につき 40 mg であるから、体内で 1,000 γ 完全耐性菌に静菌的に作用するはずがないのである。この点は不明として今後の研究にまたねばならない。

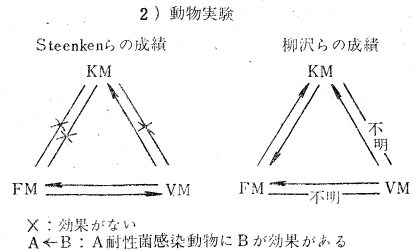
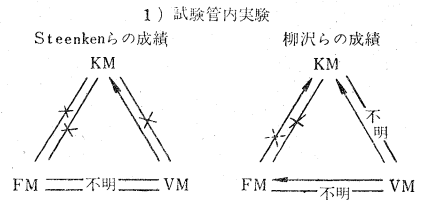
Steenken<sup>9) 10)</sup> によれば、KM と FM は試験管内実験においても、モルモットによる実験においても全

く耐性が交叉するというが、われわれの成績とは一致しない。

次にわれわれの実験では VM は KM 耐性菌 H<sub>37</sub>Rv R-KM 株および H<sub>2</sub>R-KMa 株に対しても、FM 耐性菌 H<sub>37</sub>RvR-FM 株に対しても、試験管内では感性であり、KM 耐性菌感染動物および FM 耐性菌感染動物に対しても VM は確実に効果を示した。

H<sub>37</sub>Rv R-VM 株に対しては VM 耐性度が案外低かつたため、さらに研究をかさねないと結論をだすことができない。Steenken<sup>9) 10)</sup> らの成績によれば、試験管内実験では KM 耐性菌に対しては VM は感性である

図5 KM, FM および VM 間の耐性の交叉模型図



けれども、VM 耐性菌に対しては KM もまた同様に耐性である。

動物実験でも試験管内実験と同様に、KM 耐性菌感染動物には VM は効果があるが、VM 耐性菌感染動物には KM は全く効果がない。すなわち、KM と VM との耐性の交叉は一方的であるようにみえるという。さらに彼の最近の動物実験<sup>10)</sup> によれば FM と VM とは耐性が交叉しない成績をあげている。

KM, FM および VM 間の耐性の交叉は上述のごとく、試験管内実験成績と動物実験成績とが一致しない点もあるし、Steenken らの成績とわれわれの成績とも一致していないので、図5のごとき模型図を画き相違点を明らかにした。

### III 耐性の上昇

種々の濃度の KM を含有する Kirchner 寒天培地に結核菌を継代培養することにより、KM 耐性かいかくに上昇するかを SM の場合と比較した。

#### 1. 実験方法

a) 培地: Kirchner 寒天培地を用いた。

b) 使用結核菌：次の4種を用いた。

- i) 人型結核菌 H<sub>2</sub> 株
- ii) KM 未治療肺結核患者より分離した PAS, INH および SM に感性である Wild Strain
- iii) H<sub>2</sub> 株より試験管内で分離した KM 100 γ 完全耐性菌 H<sub>2</sub>R-KM 株
- iv) H<sub>2</sub> 株より試験管内で分離した SM 100 γ 完全耐性菌 H<sub>2</sub>R-SM 株

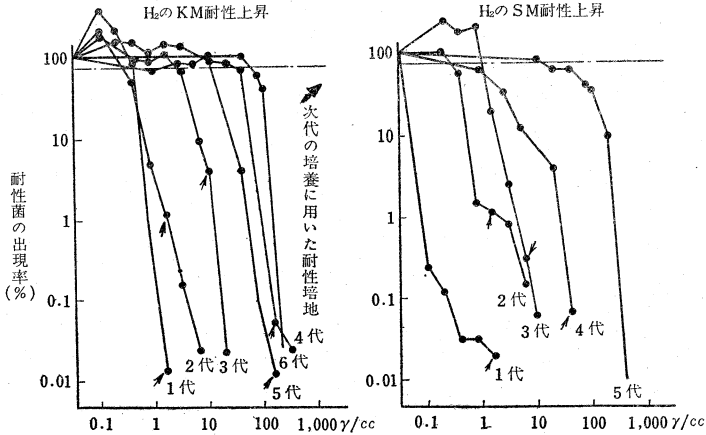
c) 継代培養法：1% 小川培地に継代増菌し、約 14 日培養の発育良好な菌を採取し、これを水晶球 50 コ入りの 300 cc 丸コルペンに入れ、手振法で 1 mg/cc 菌量の蒸留水浮游液を調製した。これを原液として、各希釈液 0.1 cc 中に 10<sup>-1</sup> mg, 10<sup>-3</sup> mg, 10<sup>-5</sup> mg の菌

量を含むように蒸留水で希釈し、それを各薬剤の所要濃度を含有する Kirchner 寒天培地 2 本宛に接種した。接種後 4 週において発育集落数を数えて耐性菌の分布を測定した。ついで、その 10<sup>-1</sup> mg 接種 Kirchner 寒天培地の培養 4 週において相当多数に集落を生じた各薬剤の最高濃度含有培地より再び 1% 小川培地に継代増菌し、その 14 日前後の培養菌をもつて次代の耐性菌の分布を測定した。

2. 実験成績

H<sub>2</sub> 株の KM 耐性上昇を SM 耐性上昇に比べると、図 6 に示すように、KM 1 γ 含有培地に発育した集落数が KM を含有しない培地に発育した集落数の 75% 以上を占めるにいたるのは継代培養 3 代目であ

図 6 KM および SM に対する H<sub>2</sub> 株の耐性上昇の比較



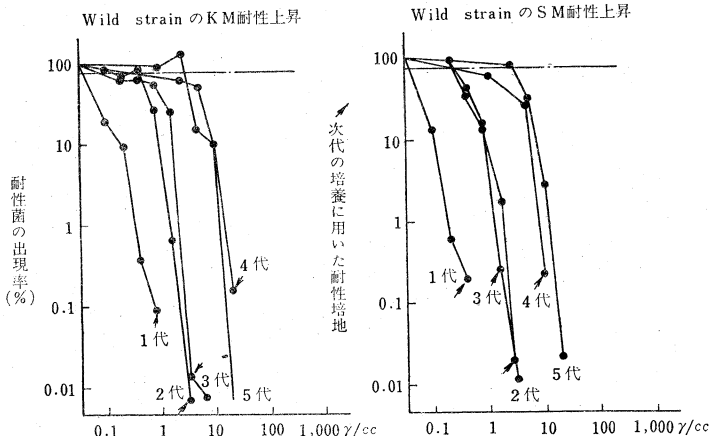
る。すなわち、3 代目には発育菌の 75% 以上は 1 γ KM 耐性菌ということになる。また、KM 10 γ 含有培地に発育した集落数が、KM を含有しない培地に発育した集落数の 75% 以上になるのは 4 代目である。

SM の場合においては 1 γ SM 耐性菌が発育菌の

75% 以上を占めるのは KM の場合と同様 3 代目であり、10 γ SM 耐性菌が発育菌の 75% 以上を占めるのは KM の場合より 1 代おくれで 5 代目である。

Wild Strain については、図 7 に示すように、KM の場合も SM の場合もともに 1 γ 耐性菌が発育菌の

図 7 KM および SM に対する Wild Strain の耐性上昇比較



75%以上を占めるのは継代培養4代目である。  
SM耐性菌 H<sub>2</sub>R-SM株のKM耐性上昇とKM

耐性菌 H<sub>2</sub>R-KM株のSM耐性上昇とを比較した成績は図8である。すなわち、KM耐性菌の場合も、S

図8 KMおよびSMに対するSM耐性菌およびKM耐性菌の耐性上昇比較

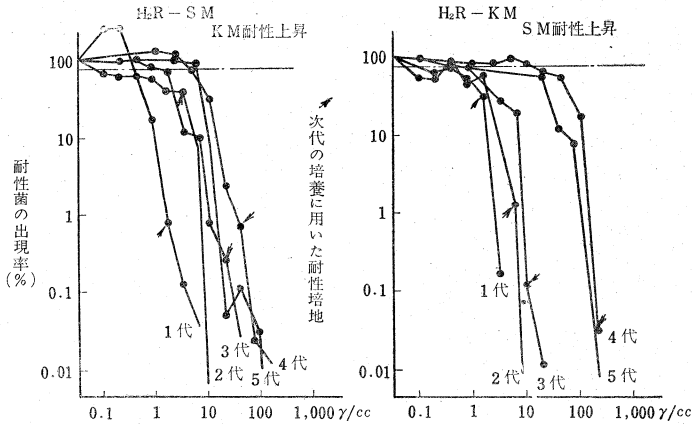


図9 H<sub>2</sub>株の耐性上昇

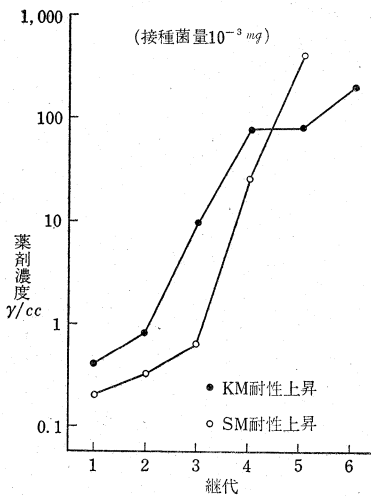
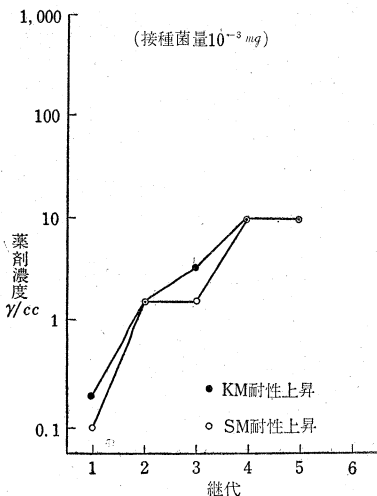


図10 Wild Strain の耐性上昇

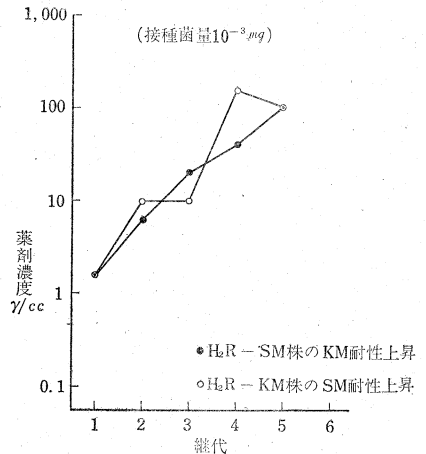


M耐性菌の場合も、その発育菌の75%以上が1γ SM または1γ KM耐性菌で占められるのはともに継代培養3代目であり、10γ耐性菌で占められるのはともに4代目である。

以上の成績から治療上問題になる10γ耐性菌を目標として比較すれば、KMに対する結核菌の耐性上昇はSMに対する耐性上昇とほぼ同程度であると考えられる。

同一実験成績より見方を変えて、継代培養ごとの発育最高濃度をKMとSMとについて比較してみても、図9~11に示すごとく、その上昇率にはほとんど差がない。Steenkenら<sup>9)10)</sup>の試験管内実験においても、KM耐性上昇はSM耐性上昇とほとんど同様である。

図11 H<sub>2</sub>R-KM株、H<sub>2</sub>R-SM株の耐性上昇



IV KM 自然耐性株の分布

Kirchner 寒天培地に、KMを1γ/cc, 10γ/ccに

なるように加えた培地を用いた。

いまだ KM の治療を受けたことのない患者からの新鮮分離株を、小川培地に継代培養し、その 14 日後の培養菌から菌液をつくつた。その菌液を希釈して、培地 1 本につき  $10^{-8}$  mg 宛接種し、1 菌株につき培地 2 系列を使用した。37° C 培養 4 週間後に成績を判定した。

検査菌株総数 410 株中、KM 1  $\gamma$ /cc 完全耐性と判定されたものはなく、KM 1  $\gamma$ /cc 不完全耐性は 52 株あつた。また KM 10  $\gamma$ /cc 完全耐性と判定されたものもなく、KM 10  $\gamma$ /cc 不完全耐性と判定されたものが 1 株あつた。もつとも、この 10  $\gamma$ /cc 不完全耐性株も対照培地上のそれに比べて、10  $\gamma$ /cc KM 培地上の集落数はきわめて少ないものであつた。

### V む す び

結核菌の Kanamycin 耐性に関する研究を試験管内および動物実験によつて行ない、次のごと結論を得た。

1) KM 耐性菌 H<sub>37</sub>Rv R-KM 株は試験管内実験では KM には 500  $\gamma$ /cc 完全耐性であるのに、FM では 100  $\gamma$ /cc でも不完全耐性である。動物実験でも KM 耐性菌感染動物において FM が軽微ながら効果がある。

2) KM 耐性菌 H<sub>37</sub>Rv R-FM 株は試験管内実験では KM にも、FM にもともに 1,000  $\gamma$ /cc 完全耐性菌であるにもかかわらず、動物実験では KM は FM 耐性菌感染動物に効果がある。この場合は試験管内実験成績と動物実験成績とは一致しない。

3) VM では KM 耐性菌 H<sub>37</sub>Rv R-KM 株および H<sub>2</sub>R-KMa 株に対しても、FM 耐性菌 H<sub>37</sub>Rv R-FM 株に対しても試験管内では 50  $\gamma$  感性であり、H<sub>37</sub>Rv R-KM 感染動物および H<sub>37</sub>Rv R-FM 感染動物に対しても効果を示す。

4) H<sub>37</sub>Rv R-VM 株に対しては VM 耐性が案外低かつたため、さらに研究をかさねないと結論をだすことができなかった。

5) 結核菌に対する KM 耐性上昇は SM 耐性上昇とほぼ同様である。

6) KM の治療を受けたことのない患者からの新鮮分離結核菌株 410 株中、KM 1  $\gamma$ /cc 不完全耐性菌は 52 株、KM 10  $\gamma$ /cc 不完全耐性菌は 1 株あつたが、KM 1  $\gamma$ /cc 完全耐性菌または KM 10  $\gamma$ /cc 完全耐性菌は全く見だせなかつた。

終りにのぞみ、本実験は国立予防衛生研究所結核部、

佐藤直行、前田徹、小関勇一および松村謙一の諸氏により分担実施されたことを明記し、謝意を表する。

### 参 考 文 献

- 1) 柳沢謙・佐藤直行：結核新抗生物質カナマイシンに関する研究 第 1 報 試験管内とハツカネズミの実験的結核症に対する作用、日本細菌学雑誌, 12 (11) : 857, 昭32.
- 2) 柳沢謙・金井興美・立花暉夫：Kanamycin に関する研究 第 2 報 モルモットの実験的結核症に及ぼすカナマイシンの効果 (予備実験), 日本細菌学雑誌, 12 (12) : 919, 昭32.
- 3) 金井興美・柳沢謙：Kanamycin に関する研究 第 3 報 モルモットの実験的結核症に及ぼすカナマイシンの効果 (本実験), 日本細菌学雑誌, 13 (1) : 1, 昭33.
- 4) 柳沢謙・金井興美・中島誠・勝山茂・前田徹：カナマイシンに関する研究 第 7 報 モルモットの進展せる実験結核症に対するカナマイシンの治療効果, 日本細菌学雑誌, 13 (8) : 714, 昭33.
- 5) Steenken, W. Jr., Montalbine, V. & Thurston, J.R. : The antituberculous activity of Kanamycin in vitro and in the experimental animal (guinea pig), Tr. Seventeenth Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis, Veterans Administration Armed Forces, 386, 1958.
- 6) 柳沢謙・金井興美：Kanamycin に関する研究 第 4 報 種々の薬剤耐性結核菌によるモルモットの実験的結核症に及ぼすカナマイシンの効果, 日本細菌学雑誌, 13 (2) : 95, 昭33.
- 7) 金井興美・中島誠・柳沢謙：カナマイシンに関する研究 第 6 報 カナマイシン耐性結核菌による感染モルモットに対するストレプトマイシンおよびイソニアジッドの効果, 日本細菌学雑誌, 13 (6) : 496, 昭33.
- 8) 宮本泰：Para-aminosalicylate, Streptomycin, 両製剤の併用, ならびに“303”製剤等の実験的結核症に対する治療効果について, 臨牀, 4 (4) : 307, 昭26.
- 9) Steenken, W. Jr., Montalbine, V. & Thurston, J.R. : The antituberculous activity of Kanamycin in vitro and in the experimental animal (guinea pig), Am. Rev. Tuberc., 79 : 66, 1959.
- 10) 1958年 7 月 Trudeau Laboratory における Steenken との討議.

# シンポジウム

## カナマイシンについて

—病 理—

### 結核症に対する Kanamycin の効果に関する実験病理学的研究

結核予防会結核研究所 岩崎 龍 郎

#### I 緒 言

Kanamycin が発見され結核症に対する効力も動物実験や臨床経験から明らかにされた。すでに基本的な研究は完了した後であるが、ここには病理学的方面からKMの結核症に対する作用機序を中心とし、他の薬剤とも比較しつつ、化学療法一般についてもいささか述べたいと思う。ただ残念なことは皆様の協力をいただいたがKMの効果を判断するに適した人体標本を十分に得ることができず、これにもとづいた報告ができないことである。

#### II 単球内結核菌の発育に及ぼす KM その他抗結核剤の作用

昭和 30 年演者は単球内の結核菌に対する SM, P AS, I NH の発育阻止作用を比較し、SM では普通

の試験管内実験における発育阻止濃度の 10 倍、PAS では 1,000 倍を要し、I NH では単球内結核菌に対しても同一濃度で発育阻止が行なわれることを明らかにした。

今回 KM, SM, Fradiomycin および Cycloserine について同様の実験を行なった。Table 1 に示したごとく Cycloserine は単球内結核菌に対する発育阻止濃度と試験管内発育阻止濃度との間に開きが少ない。この点 I NH に類似するがともに分子量が小さいことに原因するものと思われる。しかし KM は SM と同様に試験管内発育阻止濃度の 10~20 倍の濃度で単球内結核菌の発育を阻止する。すなわち KM は 50  $\gamma$ /cc, SM は 25  $\gamma$ /cc でほとんど完全な阻止作用を示し、この濃度差は試験管内発育阻止濃度差と一致する。このような成績から KM

Table 1 Growth of Tubercle Bacilli in Monocyte in Tissue Culture Containing Various Concentration of Antituberculous Drugs in Culture Media.

	Concentration of drugs in culture media <i>mcg/ml</i>	No. of intracellular tubercle bacilli					
		6 days culture in drug containing media				Control	
		KM	SM	Fradiomycin	Cycloserine	at the start	6 days culture
Experiment I.	2	6.3	4.9	6.8	6.7	2.1	8.9
	6	5.1	4.6	5.7	5.1		
	12	3.9	3.5	5.2	4.1		
	25	2.9	2.6	3.8	2.9		
	50	2.5	2.5	3.2			
	100	2.2	2.4				
Experiment II.	1			6.0		1.6	7.0
	10			3.5			
	12		2.9				
	25	2.4	2.0		2.2		
	50	2.0	1.5	2.8	1.7		
	100	1.6		2.0			

は SM と類似した作用を有することが想像される。

われわれは組織培養法により単球内結核菌の発育阻止を試験することによつて抗結核剤の Screening ができることを明らかにしたが、以上の成績から実験的結核症に対し同等の効果をj得るためには KM は SM の 2 倍量を必要とするものと考えられる。

### III Kanamycin, Streptomycin, Viomycin および INH の効力比較に関する動物実験

単球内結核菌の発育阻止の実験から KM は SM の約 2 倍量を必要とすることが確かめられたが、この点をさらに追求するため、モルモットの実験的結核症に対し、各種の量の KM, SM, VM および INH を投与して治療効果を比較した。このような比較実験の場合、動物の結核罹患の程度が軽く緩慢に経過する実験的結核症である場合には所期の目的が達せられないのであつて、このことはすでにわれわれが明らかにしている。すなわちそのような軽症の実験的結核症において SM あるいは INH の週 2 回投与と毎日投与の効果を比較すると差があらわれないのであるが、十分に進行性の実験的結核症を起こした動物で、この両投与法の効果を比較すれば常に毎日投与が週 2 回投与よりすぐれた成績が得られる。そこで今回の実験においては強毒人型菌 KH<sub>1</sub> 株 0.01 mg の静脈内感染を行ない、3 週を経て著明な全身性結核症が起つたことを確かめてから下記のごとき各種の治療を行なつた。

- 第 1 群 KM pro kg 60 mg 毎日 注射
- 第 2 群 KM pro kg 40 mg 毎日 注射
- 第 3 群 KM pro kg 20 mg 毎日 注射
- 第 4 群 SM pro kg 20 mg 毎日 注射
- 第 5 群 SM pro kg 10 mg 毎日 注射
- 第 6 群 VM pro kg 40 mg 毎日 注射
- 第 7 群 INH pro kg 4 mg 毎日 経口投与
- 第 8 群 対 照 群

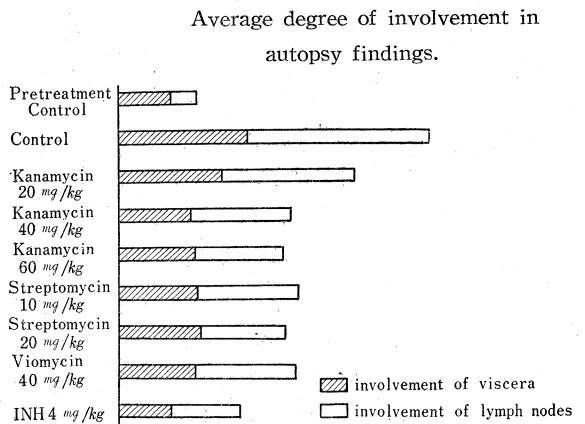
6 週間治療のち、動物を剖検して各群の肉眼的所見を示すと、Table 2のごとくである。各群罹患度の平均を Histogram で示すと Fig. 1のごとくで、KM 60 mg と 40 mg との間にはあまり差はないが 20 mg はそれらよりはるかに劣つた効果を示した。KM 40 mg は SM 20 mg とほぼ同等の効果であり、VM 40 mg も肉眼所見ではこれとあまり変わらない。INH 4 mg はもつともすぐれた効果を示した。

肺、肝、および脾の結核菌定量培養成績からも Table 3のごとくほぼ同様の成績が得られた。

組織学的所見からみると、臓器によつて多少の差を示しながら上記の成績とはやや異なつた効果の順位となつた。各臓器について各治療を効果の順位に並べると次のごとくである。

肝: INH > SM 20 mg = KM 60 mg = KM 40 mg > SM 10 mg > KM 20 mg > VM 40 mg  
 脾: INH = SM 20 mg = KM 60 mg = KM 40 mg > SM 10 mg > KM 20 mg > VM 40 mg  
 肺: INH > KM 60 mg > SM 20 mg = SM 10 mg = KM 40 mg > KM 20 mg > VM 40 mg  
 以上のごとき諸検査成績から総合して KM pro kg 40 mg は SM pro kg 20 mg の効果とほぼ匹敵し、INH pro kg 4 mg 経口投与よりやや劣るということが出来る。これを人体用量に換算すれば SM 1 g と同じ効果を期待するには KM 2 g を必要とすることにならう。

Fig. 1 Comparison of the Effect of Kanamycin, Streptomycin, Viomycin and INH in the Experimental Tuberculosis of Guinea Pigs.



### IV Kanamycin の結核病変に及ぼす影響に関する組織学的研究

上述の各種薬剤を用い治療を行なつた動物の結核病変の組織学的所見を比較すると、各薬剤にそなわつた特殊な組織反応はみられない。等力価のところを比較すると組織反応はほとんど同様であるという結果を得た。

そこでモルモットに KH<sub>1</sub> 株 0.01 mg を皮下に接種し、この動物に次のような条件で KM 治療を行なつた。

- 第 1 実験 感染第 4 週から治療開始
  - 第 1 群 KM pro kg 40 mg 毎日 1 回注射
  - 第 2 群 KM pro kg 40 mg 毎週 2 回注射
  - 第 3 群 対 照 群
- 第 2 実験 感染第 7 週から治療開始
  - 第 1 群 KM pro kg 40 mg 毎日 1 回注射
  - 第 2 群 KM pro kg 40 mg 毎日 2 回分注
  - 第 3 群 KM pro kg 40 mg 毎週 2 回注射
  - 第 4 群 対 照 群

いずれの実験においても 6 週間の治療のち剖検した。



**Table 2** Autopsy Findings of Guinea Pigs Infected Intravenously with 0.01 mg of KH<sub>1</sub> Strain and Treated with Various Doses of Antituberculous Drugs.

Exp. Gr. Animal No.	Control group						KM 60 mg group			KM 40 mg group			KM 20 mg group			SM 20 mg group			SM 10 mg group			VM 40 mg group			I NH 4 mg group																				
	1	2	3	4	5	6	35	36	37	38	40	41	43	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	29	30	33	34	23	24	25	26	27	28	13	14	15	17	19	20	9	10	11	12	18	22
R. Kneefold	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
R. Inguinal	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
L. Kneefold	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
L. Inguinal	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
R. Axillary	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
L. Axillary	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Iliacal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Portal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Retrosternal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Tracheal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Spleen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Liver	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Kidney	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Lung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Weight of spleen	7.6	9.5	7	4.5	8	4.4	1.5	1.5	1.5	2.0	1.5	2.5	1.8	1.5	2.0	1.0	1.4	3	1.5	2.5	2	1.5	2.5	1.2	1.6	1.0	2.0	1.6	1.5	1.8	1.2	2.0	1.8	1.0	1.2	1.4	1.8	2.2	2.0	1.1	1.0	0.7	0.9	1.2	1.0

Treatment started at the 4th week of infection and continued for 6 weeks viable unit of inoculated 0.01 mg of KH<sub>1</sub> strain : 95×10<sup>3</sup>

Table 3 Number of Colonies of Tubercle Bacilli Cultivated from 0.1 mg of Organs.

Group	No. of animals	Lung	Liver	Spleen
Control	1	###	##	##
	2	##	##	##
	3	++	##	++
	4	++	##	##
	5	##	##	##
	6	##	##	##
	average	580	540	580
KM 20 mg/kg	49	0	##	##
	50	56	214	##
	51	++	114	##
	52	0	95	##
	53	70	121	##
	54	++	35	##
	average	104	196	600
KM 40 mg/kg	43	++	128	++
	45	++	++	##
	46	0	26	##
	47	109	15	125
	48	155	61	++
	average	193	126	421
	KM 60 mg/kg	35	29	124
36		114	76	++
37		177	164	##
38		0	42	##
40		56	44	++
41		84	40	210
average		77	81	451
SM 10 mg/kg	23	113	104	##
	24	46	118	##
	25	##	68	##
	26	15	65	++
	27	17	117	++
	28	14	61	##
	average	97	89	533
SM 20 mg/kg	29	32	13	##
	30	85	20	++
	33	162	87	##
	34	21	53	++
	average	75	43	500
VM 40 mg/kg	13	119	157	##
	14	0	162	##
	15	159	231	##
	17	79	126	##
	19	3	141	##
	20	181	++	##
	average	90	186	583
I NH 4 mg/kg per os	9	131	148	##
	10	++	38	++
	11	138	69	++
	12	++	137	##
	18	11	69	##
	22	97	93	##
	average	179	92	500

++=400, ###=600, ##=8.0, +=100 colonies

**Table 4** Autopsy Findings of Guinea Pigs Infected Subcutaneously with 0.01 mg of KH<sub>1</sub> Strain and Treated with Kanamycin from the Fourth Week of Infection.

Organ	Control group										KM daily group										KM biweekly group									
	21	22	23	24	25	27	29	65	67	11	12	13	14	15	16	17	18	19	72	41	42	43	44	45	46	47	49	71	74	
Inoculation site	U	Sc	U	U	U	U	Sc	U	U	S	S	S	Sc	S	S	S	S	S	S	Sc	S	S	U	S	S	S	U	S	S	
Lymph nodes	L. Kneefold	⊕	+	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	⊕	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
	L. Inguinal	+	+	-	+	⊕	+	⊕	⊕	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	
	R. Kneefold	-	+	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	R. Inguinal	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	L. Axillary	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	R. Axillary	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Iliacal	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	⊕	+	+	+	+	+	+	
	Portal	+	+	+	+	+	+	+	⊕	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	⊕	+	+	+	+	+	+	
	Retrosternal	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	Tracheal	+	+	⊕	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	
Viscera	Spleen	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	+	+	+	+	+	+	-		
	Liver	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Kidney	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
	Lung	+	+	⊕	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	-		
Weight of spleen	5.0	1.7	1.1	1.2	1.0	2.3	2.3	1.8	0.9	0.7	0.9	1.3	1.3	0.8	0.8	1.6	1.0	1.5	0.8	1.3	0.9	1.9	0.7	1.0	0.7	1.3	1.2	0.8	0.9	

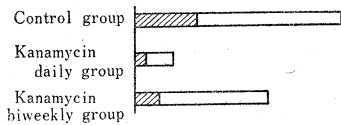
U : ulcer  
 Sc : scab  
 S : scar  
 ⊕ : with necrosis  
 Treatment continued for 6 weeks  
 Viable unit in 0.01 mg of KH<sub>1</sub> : 22×10<sup>5</sup>

第 1 実験の剖検所見は、Table 4 に示したとおりである。各群の平均罹患度を Histogram であらわすと Fig. 2 のごとくである。感染第 4 週から治療を開始した場合 KM pro kg 40 mg 毎日 1 回注射は同毎週 2 回注射に比較してはるかに著明な効果を示した。

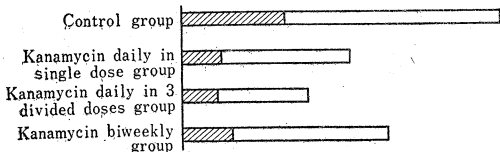
Fig. 2 Effect of Kanamycin on Experimental Tuberculosis of Guinea Pigs.

Histogram of the average degree of involvement in autopsy findings.

I Experiment: Treatment started at the 4th week of the infection.



II Experiment: Treatment started at the 7th week of infection.



第 1 実験の治療開始前すなわち感染第 4 週の病変を組織学的にみると各臓器組織にみられる結核結節はすべて繁殖性の類上皮細胞結節である。モルモットの各臓器組織の結核性病変の中でリンパ節に生じたものはもつとも強い増殖性反応を起こしやすいものであるが、感染第 4 週のリンパ節の結核結節には Plate 1 のごとく格子線維増殖はみられない。第 1 実験においてはこの状態から治療が開始されたわけである。

KM 毎日 1 回注射群の動物においては門脈リンパ節、気管リンパ節等の結核性病変はきわめて軽度で線維増殖はほとんどなく、ただ中心部に壊死を伴った結節においてのみその周囲の類上皮細胞肉芽中にきわめてわずかの格子線維増殖をみるにすぎない。多くの類上皮細胞結節は小さく、萎縮像を示している (Plate 2)。肝、脾、肺の結節も同様にきわめて小さく、かつ萎縮性で、まれに小さい集合結核結節があり、脾にはときに石灰化巣がある。感染局所所属リンパ節においては膿瘍が形成されているが、これを囲んで粗鬆な類上皮細胞肉芽の薄い層がある。ときにその外側にごく少数の萎縮性類上皮細胞結節がみられる。

対照群においては門脈リンパ節、気管リンパ節は大きく腫脹し、線維増殖のきわめて著明な集合結核結節でうづめられ、その間に不規則な形の新しい壊死が起こっている (Plate 3)。この群の肝の結核結節のうち Glisson

氏鞘に存在するものは増殖性であるが、肝細葉内のもは繁殖性に止まっている。脾においては大きな集合結核結節が形成され中心部の壊死を伴うことが多く、しばしば格子線維増殖もみられるがリンパ節におけるものと比較するとはるかに軽度である。肺の結核結節も気管支あるいは血管周囲のものは増殖性のももあるが、肺実質内のもでは格子線維増殖は軽度である。

KM 毎週 2 回投与群では対照群より病変は軽度であるが毎日投与群と比較するとはるかに強く、門脈リンパ節および気管リンパ節において膠原化傾向の強い増殖性の集合結核結節あるいは同様の孤立性結節が存在し (Plate 4)、毎日注射群とは全く異なった組織反応を示した。またこの群の肝では細葉内の結核結節は毎日注射群とあまり変りないが、Glisson 氏鞘には増殖性結節があり、肝では結節は対照群ほど大きくはないが壊死を伴ったものがある。肺の病変にも線維増殖は少ないが毎日群より大きい結節が存在する。

対照群の感染局所所属リンパ節には大きな膿瘍が存在し、これを囲んで類上皮肉芽層があり、その外側に増殖性集合結核結節が広く存在し健全なリンパ組織を残す例は少ない。週 2 回注射群の感染局所所属リンパ節は毎日注射群のそれとは異なり、むしろ対照群に近い組織像を呈している。

第 2 実験、すなわち KM 投与を感染第 7 週から開始した群において、治療開始時の動物の門脈リンパ節、気管リンパ節には著明な増殖性反応を示した結節がしばしば集合して存在し (Plate 5)、中心部壊死を伴っているものもある。

このような状態から治療を開始した場合、毎日 1 回注射群においては門脈リンパ節および気管リンパ節の腫脹は軽度で結核性病変はリンパ節の一部に止まり、結核結節はしばしば全体的に硝子化し (Plate 6)、あるいは中心部が粗鬆となり、周辺が硝子化しない膠原化の著明なものもあり (Plate 7)、中には繁殖性で萎縮傾向を示すものも混ざる。

週 2 回治療の場合にはこれらリンパ節の腫脹はかなり著明で、その大半を増殖性の集合結核結節がうづめている。

結核結節は著明な増殖性反応像を呈するが、その膠原化は必ずしも常に著しくはない。しかし結核結節と結核結節の間には結合織の非特異的増殖と考えられる像があることが多く、この結合織はリンパ節周囲に増殖した結合織と連なっている所見が認められる (Plate 8)。このような像は対照群にもあるが週 2 回群におけるほど著明ではない。また週 2 回群では毎日群にみられたような硝子化像は全く認められなかつた。

この時期における対照群リンパ節ではほとんどすべての例で全体が増殖性の集合結核結節でうづめられ、その

Table 5 Autopsy Findings of Guinea Pigs Infected Subcutaneously with 0.01 mg of KH<sub>1</sub> Strain and Treated with Kanamycin from the Seventh Week of Infection.

Organ	Exp. group		Control group		KM daily in single dose				KM daily in 2 divided doses				KM biweekly																											
	Animal No.																																							
Inoculation site	26	28	31	34	35	36	39	40	63	1	6	7	8	9	61	62	69	4	10	20	30	32	37	48	50	51	66	68	52	53	54	55	56	57	58	75	60			
	U	U	Sc	U	U	A	A	S	Sc	U	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	S	Sc	S	S	S	S	S	Sc		
L. Kneefold	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕			
L. Inguinal	⊕	+	+	⊕	+	+	+	+	+	⊕	⊕	+	+	+	+	+	+	⊕	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
R. Kneefold	-	-	⊕	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
R. Inguinal	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
L. Axillary	-	⊕	+	-	+	+	+	+	+	⊕	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
R. Axillary	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Iliacal	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Portal	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕		
Retrosternal	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tracheal	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Spleen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Liver	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Kidney	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Lung	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	⊕	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Weight of spleen	2.7	6.0	5.2	4.7	2.5	3.5	5.2	4.6	4.0	1.2	1.2	0.6	1.2	1.5	0.8	1.8	1.3	0.6	1.1	0.5	0.9	0.7	0.9	1.0	1.2	1.0	1.0	1.3	1.7	1.6	0.7	1.1	5.3	1.3	1.2	2.1	1.0			

A : abscess

間に不規則な壊死がみられた。個々の結節には周辺に多少の膠原化があるものもあるが、一般的に膠原化は進んでいない。

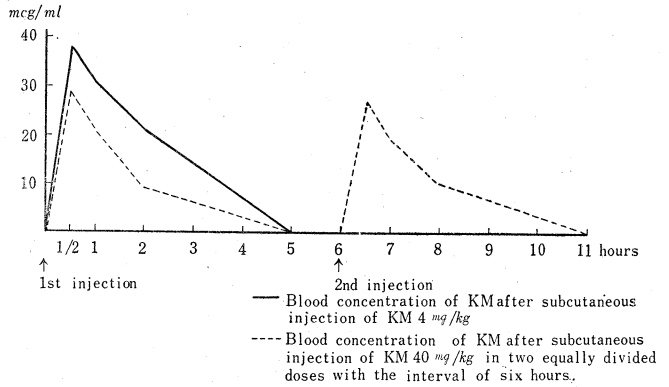
第 1 実験および第 2 実験の成績を総合すると次のような結論がひきだされる。KM 治療によつて結核結節が受ける影響は一面において治療開始の病変の性状によつて規定され、他の面においては KM の投与方法によつて規定され、これらの組合せによつていろいろの像があらわれるということができよう。すなわち病変が新しくかつ局所の結核菌も少ない病巣たとえば壊死のない繁殖性類上皮細胞結節では KM pro kg 40 mg 毎日投与のごとき強力な治療によつて萎縮の方向をたどり、一方中心部に壊死を伴うごとき結核菌の多い病巣あるいは KM 週 2 回治療のごとき不十分な治療の場合には新しい病巣も線維増殖を示してくる。また治療開始時線維増殖を起こしている病巣では KM 毎日治療で結節の硝子化や膠原化が速やかに起こるが、週 2 回治療のごとき不十分な治療では硝子化のごとき像は起こらない。新しく壊死を生ずるなどの病変の進行はとまり、膠原化傾向は対照より明らかであり、また非特異的な結合織化があらわれる。

このような事実は演者がすでに SM や INH について明らかにしたところであり、KM も同様にこの薬剤にそなわつた特異な組織反応を起こすということはないと考えられる。

V 血中および組織の薬剤活性濃度と治療効果との関係

前述の第 2 実験において KM pro kg 40 mg を毎

Fig. 3 Blood Concentration of Kanamycin.



日 1 回に注射した群と 20 mg ずつ 2 回注射した場合との治療効果を比較すると、後者の方が幾分まきついているという結果となつた (Table 5, Fig. 2)。

モルモットにおいて KM の血中濃度を枯草菌を用いた生物学的検定法で測定すると Fig. 3 のごとく、KM pro kg 40 mg を 1 回に皮下注射した場合、30 分後 38  $\gamma$ /cc の最高値に達し、以後速やかに下降して 5 時間後には 0 となる。40 mg を 2 回に分けて 6 時間間隔で注射すると各注射後の最高値は 40 mg 1 回注射よりやや低いが、この山を 1 日のうちに 2 回生ずることになる。そして後者のような場合の方が治療効果がすぐれているのである。

この関係を他の薬剤たとえば INH について検査してみた。モルモットを用い INH pro kg 10 mg を 1 回に経口的に投与した場合と、10 mg を 3 回に分けて 10/3mg ずつ 4 時間間隔で投与した場合を小川(政)の直立拡散法により生物学的検定で測定してみると Table 6, Fig. 4 に示したように 1 回投与では、1 時間後 8  $\gamma$ /cc

Table 6 Biologically Active Blood Concentration of INH in Guinea Pigs.

		mcg/ml						
Hours after administr.		1 hour	2 hours	4 hours	6 hours	8 hours	10 hours	12 hours
Method of administration								
INH 10 mg/kg orally in three divided doses in every four hours		1.5	1.5	0.5	1.0	0.5	2.0	
		2.4	2.3	0.14	0.3	0.14	0.46	0.16
		0.46	1.1	0	0.4	0	0.3	0.12
	average	1.45	1.6	0.21	0.57	0.21	0.92	0.14
INH 10 mg/kg orally in single dose		7.0	4.0	2.0	0.5			
		13.0	7.0	0.25	0.12			
		4.4	3.2	0.16	0			
		average	8.1	4.7	0.8	0.21		

Biological assay with H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>.

In each hour sample of blood was taken from three different animals.

となるが、その後急速に下降して 6 時間には 0.2  $\gamma/cc$  となる。3 回に分服させた場合は最高は 1.6  $\gamma/cc$  にすぎないが、有効濃度を 10 時間以上にわたって持続する。

モルモットの実験的結核症に対し INH pro kg 10 mg を毎日 1 回に経口投与した場合と、3 回に分服さ

せた場合との治療効果を比較した。Table 7, 8, Fig. 5 に示したごとく肉眼的剖検所見ならびに臓器内結核菌の定量培養成績から判断して治療効果は 3 回分服投与の方が明らかにすぐれているといわなければならない。

これらのことから一般に抗結核剤は有効血中濃度を一時的に高めるよりも長時間持続せしめた方がより効果を

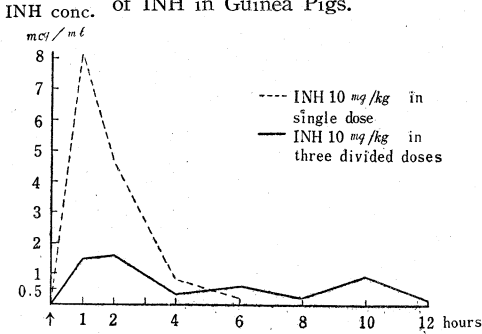
Table 7 Autopsy Findings of Guinea Pigs Infected Subcutaneously with 0.01 mg of KH<sub>1</sub> Strain and Treated with INH 10 mg per kg Orally Daily in Single Dose and in Three Divided Doses.

Exp. group Animal No.	Control group						INH 10 mg/kg daily in three divided doses						INH 10 mg/kg daily in single dose															
	26	28	31	34	35	36	39	40	63	4	10	16	20	24	34	35	2	13	15	18	21	23	27	36	39	41		
Organ																												
Inoculation site																												
L. Kneefold	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
L. Inguinal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
R. Kneefold	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
R. Inguinal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
L. Axillary	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
R. Axillary	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Iliacal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Portal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Retrosternal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Tracheal	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Spleen	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Liver	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Kidney	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Lung	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	
Weight of spleen	2.7	6.0	5.2	4.7	2.2	3.5	5.2	4.6	4.0	0.6	0.6	1.1	1.1	1.1	1.1	0.5	1.0	1.2	1.1	1.1	0.9	1.2	1.0	0.9	2.2	1.0	2.2	1.0

Treatment started at the 7th week of infection and continued for 6 weeks.

U : ulcer Sc : scar S : scar A : abscess

**Fig. 4** Biologically Active Blood Concentration of INH in Guinea Pigs.



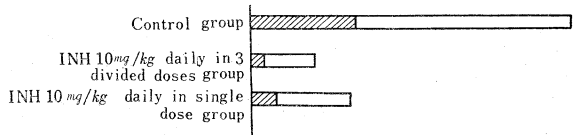
あげることができると考えられる。

次にモルモットに実験的結核性髄膜炎を起こすべく、人型結核菌 KH<sub>1</sub> 株 0.1 mg を Cisternal puncture で大槽内に接種し、3 日後から第 1 群には KM pro kg 40 mg, 第 2 群には SM pro kg 20 mg を毎日皮下注射し、第 3 群には INH pro kg 4 mg を経口的に投与した。対照群では Table 9 のごとく感染後 3 週までに 1 匹を除き他は全部死亡したが、KM および SM 群では大部分が発症し一部が死亡した。しかし INH 群では 3 週までに死亡したものは 1 例もなく、また発症したものもみられず全例が健常であつた。髄膜を含めて脳半球の結核菌定量 培養成績は Table 9 のごとく、INH 群においてもつともコロニー数が少なかつた。

組織学的にみると対照群では髄膜に著明な細胞滲出があり、小円形細胞に混じて多数の分核白血球がみられる (Plate 10)。KM 投与群、SM 投与群においても細胞浸潤はかなり著明であるが、分核白血球はほとんどなく、

**Fig. 5** Comparison of Effect of INH on Experimental Tuberculosis of Guinea Pigs According to Method of Administration.

Average degree of involvement in autopsy findings of each group of animals.



小円形細胞が主で、また類上皮細胞の繁殖もみられる (Plate 11, 12)。しかし INH 投与群では小円形細胞浸潤がわずかにあるにすぎない (Plate 13)。

組織内の各薬剤の濃度を測定するため、各薬剤を投与したのち一定時間に剖検して脳を取り出し髄膜も含めてこれを磨細し、上述の生物学的検定を行なつた。その成績は Table 10 に示すように KM および SM においては投与後の各時間において、少なくともこの測定法によつて薬剤の存在を証明することができなかつた。しかし INH 投与後においては 1 時間後、2 時間後はもちろん 4 時間後においても生物学的活性の INH を証明することができた。

人の結核性髄膜炎に対しても INH がもつともすぐれた効果のあることは多くの経験から明らかであるが、上記の実験成績はこれを裏書きするものである。

次にモルモットの腎臓に直接に KH<sub>1</sub> 0.1 mg を接種し、3 週を経て結核性病変が生じたことを確かめてから、KM pro kg 40 mg, SM pro kg 20 mg の毎日

**Table 8** Number of Colonies of Tubercle Bacilli Cultivated from 10 mg of Organs of Guinea Pigs Infected with 0.01 mg of KH<sub>1</sub> Strain and Treated with INH 10 mg per kg Orally Daily in Single Dose and in Three Divided Doses.

Control group			INH 10 mg/kg daily in 3 divided doses group			INH 10 mg/kg daily in single dose group		
Animal No.	Lung	Liver	Animal No.	Lung	Liver	Animal No.	Lung	Liver
26	201	47	4	0	0	2	0	0
28	500	1	10	0	0	13	0	4
31	500	0	16	0	0	15	12	1
34	500	288	20	0	0	18	0	0
35	390	300	34	0	0	21	5	2
36	96	78	35	11	3	23	0	3
39	500	1				27	0	2
40	148	7				36	0	1/2
63	600	19				39	3	0
						41	6	6
average	381	84	average	1.8	0.5	average	2.6	1.8



**Table 9** Number of Colonies of Tubercle Bacilli Recovered from Brain and Spleen of Guinea Pigs Infected with 0.1 mg of KH<sub>1</sub> Strain by Cisternal Puncture.

Treatment group	No. of animals	No. of colonies cultivated from 10 mg of tissues		Remarks
		Brain	Spleen	
Control group	1	###	##	death 3 w. after infection
	2	52	##	healthy
	3	##	##	death 2 w. after infection
	4	###	##	death 2½ w. "
	5	##	##	death 2½ w. "
Kanamycin 40mg/kg group	7	##	+	paresis of leg
	8	##	126	remarkable weakning
	9	##	+	paresis of leg
	11	##	+	healthy
	12	##	##	paresis of leg
	13	73	##	paresis of leg
	10	##	113	death 3 w. after infection
Streptomycin 20 mg/kg group	14	##	+	paresis of leg
	15	++	++	healthy
	17	++	++	"
	18	##	++	death 3 w. after infection
	19	++	++	paresis of leg
	20	108	++	paresis of leg
Isoniazid 4 mg/kg group	16	++	++	death 3 w. after infection
	20	0	15	healthy
	21	177	2	"
	22	59	15	"
	23	61	4	"
	24	10	½	"
	25	##	½	"
26	118	0	"	

Infection : KH<sub>1</sub> Strain 0.1 mg by cisternal puncture (viable unit  $95 \times 10^4$ )

Treatment : Started 3 days after infection.

Kanamycin 40 mg/kg daily by subcutaneous route.

Streptomycin 20 mg/kg " "

Isoniazid 4 mg/kg daily by oral route.

All survived animals are sacrificed 3 weeks after infection.

Culture of tubercle bacilli : on Ogawa's egg yolk media.

注射ならびに I NH pro kg 40 mg 経口投与を行なつて、5 週間の治療効果を比較した。

組織学的にみると病変は各群の個々の動物によりやや不ぞろいではあるけれども、KM 群、SM 群においては I NH 群におけることき著明な軟化巣を有するものはない。Plate 14~16はそれぞれ各群のもつとも著明な病変を示したものであるが、KM 群ではことに壊死が少なく、これを囲んでわずかの類上皮細胞肉芽があり、SM でもこの肉芽層は薄いが I NH 群では、はるかに厚い結核性肉芽を有している。また各動物の腎ならび

に脾の結核菌定量培養を行なつてみると、Table 11のごとく脾では 3 群の間にほとんど差はないが、腎においては I NH 群のコロニー数が KM 群、SM 群のそれよりはるかに多く、組織学的所見と一致した成績を示している。

要するに腎臓の結核性病変に対しては KM pro kg 40 mg、SM pro kg 20 mg の毎日 1 回投与は他臓器の病変に対すとは逆に I NH pro kg 4 mg の 1 回投与よりすぐれた効果を示すのである。

このような差異の生じた原因を追及するため KM、

Table 10 Concentration of KM, SM and INH in Kidney, Brain and Blood of Guinea Pig.

Drug	Organ	Biologically active concentration of drugs (mcg per ml or g)								
		30 min. after administration	1 hour after "	2 hours after "	5 hours after "	24 hours after "				
KM 40 mg/kg subcutaneously	kidney	9.0 12.5 16.5	12.7 16.5 21.5	16.8 82 33	64 78 33	0 0 33	11 12 12 10	11.5		
	brain	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0		
	blood	28 41 45	38 30 34	31 28 34	21 6 20 38	0 0 0	0 0 0	0		
SM 20 mg/kg subcutaneously	kidney	16 18 20	18 16 20	18 25 16 18	18 0 16 0	5.3 0 0	5.3 16 0	5.3		
	brain	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0 0 0	0		
	blood	69 66 74	70 64 60 51	58 64 60 51	6.6 3.8 5 11	0 0 0	0 0 0	0		
INH 4 mg/kg orally	kidney		0.1 0.6	0.35	5.0 0.6	2.8	4 hours after administration 0 0 0	6 hours after " 0 0 0		
	brain		0.1 0.1	0.1	10.0 0.1	5.0	0 0 3.5	1.1	0 0 0	
	blood			1.6		1.7		0.3		0

Concentration of SM and KM is measured by bioassay with bacillus subtilis.

Concentration of INH is measured by bioassay with H<sub>37</sub>Rv.

SM および INH の腎臓内濃度を時間的に生物学的検定法で測定した。その成績は Table 10 に示すごとく、KM および SM は 1 回注射したのみで 24 時間後においても高い濃度で腎内に証明されるのであるが、INH においては 4 時間後には生物学的活性の INH はもはや証明することができなかつた。

KM および SM は生物学的活性の状態に尿に排泄され、そのさい腎に蓄積されるけれども、INH は速やかに acetyl 化その他の方法で不活性化されて排泄されるので、活性の状態のものは他臓器と同様であり、とくに腎に蓄積されることはないのである。

いずれにしても、このような組織内有効濃度の持続の相違が治療効果の差としてあらわれたものと考えられる。

同様に罹患せしめた動物の実験的結核症に対し、ほと

んど同力価の KM, SM および INH 治療を行なつた場合、病変を起こした場所により INH 効果がすぐれてあらわれたり、KM や SM がより有効であつたりすることが明らかにされた。これはそれら各臓器内の各薬剤の生物学的活性濃度ならびにその持続から説明される。臓器組織内薬剤濃度は血中濃度と関係するのであるが、KM の 2 回分割注射および INH の 3 回分服が 1 回投与よりも有効であるという成績は血中の薬剤有効濃度を長時間持続させることが治療効果を高める原則であるといわなければならない。

## VI Kanamycin とその他抗結核剤との 交互耐性の問題に関連して

Kanamycin はすでに明らかにされたごとく結核菌においては INH や PAS とはもちろん SM とも全く

**Table 11** Number of Colonies of Tubercle Bacilli Cultivated from Kidney and Spleen of Guinea Pigs Infected with KH<sub>1</sub> Strain Directly in the Kidney, and Treated with Kanamycin, Streptomycin and Isoniazid Respectively.

Treatment group	No. of animal	Weeks after infection	Duration of treatment	No. of colonies cultivated from 10 mg of spleen	No. of colonies cultivated from 10 mg of kidney
Precontrol	3	3 w	0		##
Control group	2	5 w	0	++	52
	6	5 w	0	++	##
	4	6 w	0	211	3
	5	6 w	0	++	82
	1	8 w	0	60	0
Kanamycin 40 mg/kg group	12	5 w	2 w	169	0
	10	6 w	3 w	++	0
	7	8 w	5 w	5	99
	8	8 w	5 w	34	0
	9	8 w	5 w	1	0
Streptomycin 20 mg/kg group	15	4 w	1 w	++	++
	18	7 w	4 w	10	0
	14	8 w	5 w	1	0
	16	8 w	5 w	3	0
Isoniazid 4 mg/kg group	21	6 w	3 w	5	7
	23	6 w	3 w	++	++
	22	8 w	5 w	65	60
	24	8 w	5 w	11	++

Infection : KH<sub>1</sub> strain 0.1 mg (50×10<sup>8</sup> viable unit) injected in the left kidney directly.

Treatment : Started 3 weeks after injection

Kanamycin 40 mg/kg daily subcutaneously

Streptomycin 20 mg/kg daily "

Isoniazid 4 mg/kg daily orally

Cultivation : on Ogawa's egg yolk media

**Table 12** Growth of Intracellular Tubercle Bacilli Resistant to either KM or SM in Media Containing either SM or KM Respectively.

Strain	Concentration of drugs in culture media	Number of intracellular bacilli		
		at the start of culture	at the 4th day of culture	at the 6th day of culture
KM- resistant H <sub>37</sub> Rv	SM 12.5 mcg/ml	1.7	2.1	2.8
	" 25 "		1.7	1.9
	" 50 "		1.7	1.9
SM- resistant H <sub>37</sub> Rv	KM 25 mcg/ml	1.6	1.9	2.5
	" 50 "		1.7	1.7
	" 100 "		1.7	1.7

交互耐性を示さない。このことは単球内結核菌についても明らかであり (Table 12), 柳沢らの動物実験でも証明されている。

SM 耐性菌あるいは INH 耐性菌を動物に感染せしめ、KM の治療を行なった場合は感性菌感染の場合と全く同様なすぐれた治療効果を発揮する。このことは

人の結核症に対していかなる意味を有するか。

演者は SM 耐性菌あるいは INH 耐性菌による感染例 31 例について、感性の薬剤すなわち SM 耐性菌感染例には INH を、INH 耐性菌感染例には SM を使用して治療し、菌消失の状況を追及した。Table 13 に示すごとく、大部分の症例では速やかに喀痰中の結核

**Table 13** Findings of Tubercle Bacilli in Sputum in Cases in Which Bacilli were Drug Resistant at the Start of Original Treatment and Treatment was Carried out with Sensitive Drugs.

Term of treatment	1st~3rd month			4th~6th month			7th~9th month			10th month~		
	No. of cases	Sputum (-)	Sputum (+)	No. of cases	Sputum (-)	Sputum (+)	No. of cases	Sputum (-)	Sputum (+)	No. of cases	Sputum (-)	Sputum (+)
Cases treated with SM	8	0	8	8	5	3	7	6	1	2	2	0
Cases treated with INH	23	0	23	22	17	5	20	18	2	12	12	0
Total	31	0	31	30	22	8	27	24	3	14	14	0
	100%		100%	100%	70%	30%	100%	89%	11%	100%	100%	

**Table 14** Findings of Tubercle Bacilli in Sputum after Appearance of Drug Resistance.

Term of treatment after appearance of drug resistance	1st~3rd month			4th~6th month			7th~9th month			10th month~			Drug resistance to new drug
	No. of cases	Sputum (-)	Sputum (+)	No. of cases	Sputum (-)	Sputum (+)	No. of cases	Sputum (-)	Sputum (+)	No. of cases	Sputum (-)	Sputum (+)	
Findings of bacilli in sputum	80	22	58	73	20	53	20	38	45	13	32	49	
	100%	27.5%	72.5%	100%	27%	73%	34%	66%	100%	29%	71%	61%	
Drug was changed to sensitive one after appearance of resistance either to SM or INH	13	0	13	12	3	9	2	7	7	2	5	9	
	100%		100%	100%	25%	75%	22%	78%	100%	30%	70%	69%	
Total	93	22	71	85	23	62	22	45	52	15	37	58	
	100%	24%	76%	100%	27%	73%	33%	67%	100%	29%	71%	62%	
Drug was not changed to sensitive after appearance of resistance	64	12	52	61	27	34	14	22	25	11	14	14	
	100%	19%	81%	100%	44%	56%	39%	61%	100%	44%	56%	56%	

菌は陰性化した。SM 耐性菌あるいは INH 耐性菌を感染した実験的結核症に対し KM が有効だということを人の結核症にあてはめてみると、上記の成績のごとく耐性菌感染例に対して新しい抗生剤 KM が有効であるということにほかならない。

SM や INH 等をもつて治療を実施中の患者において結核菌が SM や INH に対し耐性を獲得した場合に KM が効果をあらわすかどうかは耐性菌感染例とは別の問題として観察しなければならない。

この点を明らかにするため治療中 SM 耐性菌を喀出することが確かめられた症例において治療薬剤を INH に転換あるいはこれを追加した場合、および治療中 INH 耐性獲得が判明し、薬剤を SM に転換あるいは追加した場合、その後の喀痰中の結核菌の状況を追及した。Table 14 に示したように転換あるいは追加後 3 カ月ずつに区切つて菌陰性化の状況をみると各時期に約 70% の症例は相変らず陽性を持続し、耐性菌感染例の場合とは全く異なつた様相を呈していることが明らかである。これは KM に転換しての追及ではないが、この新しい有効な抗生物質もこのような状況下、すなわち他の化学療法剤で排菌を止めえず、耐性菌を生じたような排菌源を閉鎖性になすごとき効力は期待しがたいということである。しかし耐性菌によつて生じた新しい転移巣に対しては耐性菌感染例の新しい病変に対すると同様の効果があることはもちろんである。

## VII 結 論

KM の作用を単球内結核菌の発育阻止からみると S と同様で細胞外の菌に対する発育阻止濃度の 10~20 倍を必要とし、INH や Cycloserine とはやや異なつ

ている。

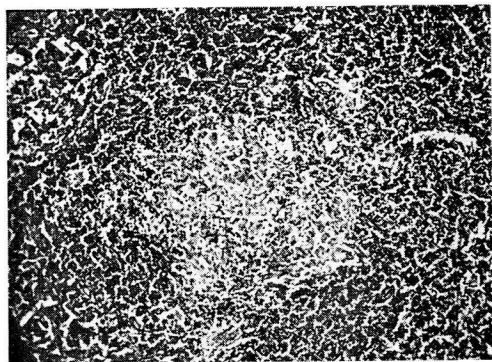
モルモットの実験的結核症において KM, SM, VM および INH の効力を比較すると、KM は SM の約 2 倍量で等力価を示し、VM の同量よりも有効であり、INH は KM の 1/10 量で KM よりややすぐれた効果を示した。

結核病巣に対する KM の効果において特殊な組織学的反応はみられない。他の抗結核剤の場合と同様に治療開始当初の病変の性状と薬物の投与量、投与方法によつて組織像が規定される。

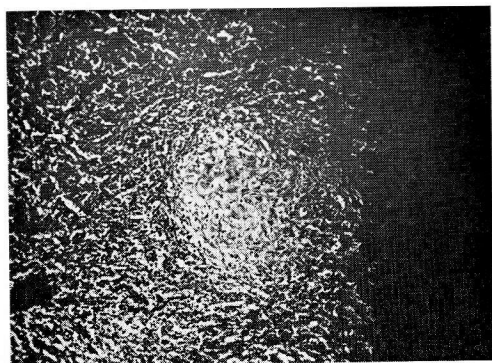
抗結核剤の効果は組織内に薬剤の有効濃度が達せられるか否か、また有効濃度の持続時間によつて決定されることを実験的に生ぜしめた結核性髄膜炎および腎病変について証明した。すなわち髄膜や脳においては INH がよく滲透し、それに平行に治療効果があらわれ、腎では KM, SM の有効濃度が長時間にわたつて持続されるが INH では早く消失し、治療効果も前 2 者にすぐれている。

臓器内薬剤濃度は血中濃度と平行するが、KM を毎日に 1 回注射するよりも 2 回に分割注射の方が効果があり、INH も 3 回分服がすぐれていることは有効薬剤濃度が長時間持続することが治療効果をあげることになるといえる。

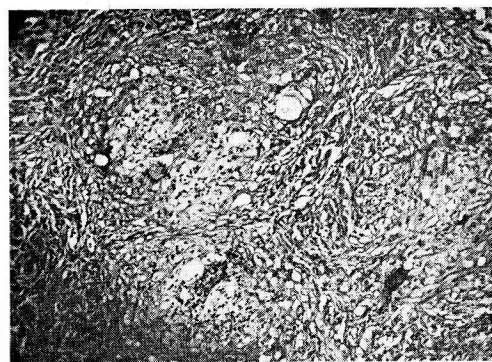
耐性菌感染例に感性的薬剤をもつて治療すれば、すべての薬剤に感性的菌の感染例と全く同様な効果をあらわすが、治療中に耐性を獲得した症例に対して新しい感性的抗結核剤をもつて治療した場合は、耐性菌感染例とは全く事情が異なり、薬剤を転換しても 70% は菌陽性に止まり、排菌源を治癒せしめることは困難である。



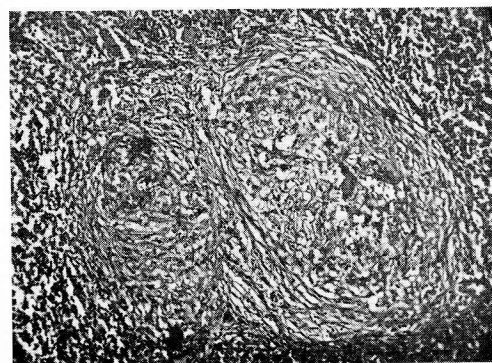
**Plate 1** Tubercle in Portal Lymph Node of Pre-treatment Control of the 1st Experiment.



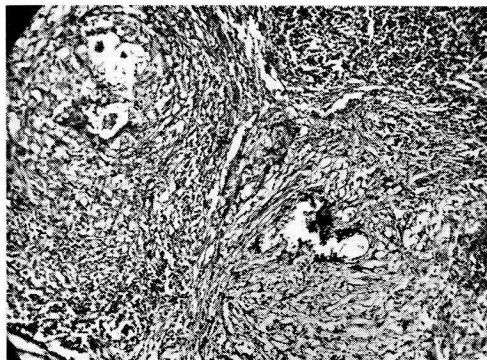
**Plate 2** Atrophic Tubercle in Portal Lymph Node Treated Daily with KM in the 1st Experiment.



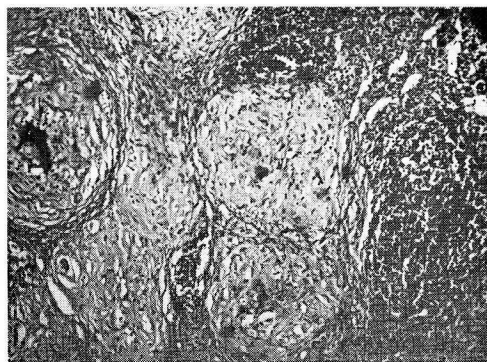
**Plate 3** Tubercle in Portal Lymph Node of Control Group in the 1st Experiment.



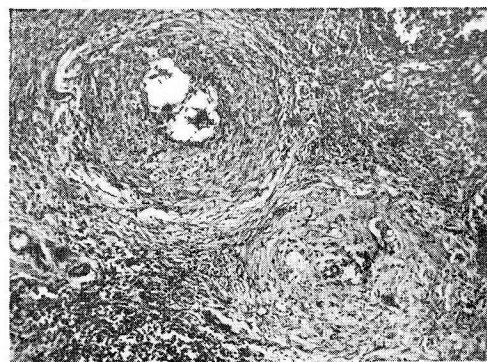
**Plate 4** Tubercle in Portal Lymph Node Treated Biweekly with KM in the 1st Experiment.



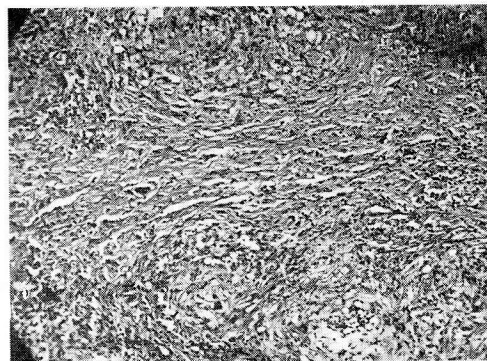
**Plate 5** Tubercle in Portal Lymph Node of Pre-treatment Control in the 2nd Experiment.



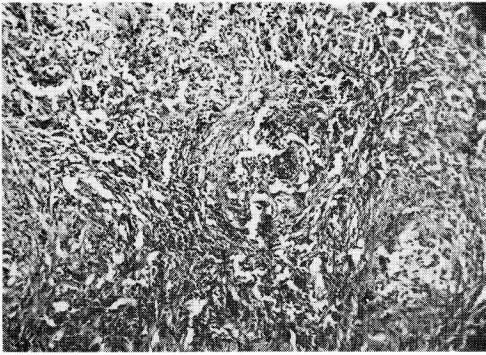
**Plate 6** Hyalinized Tubercle in Portal Lymph Node Treated Daily with KM in the 2nd Experiment.



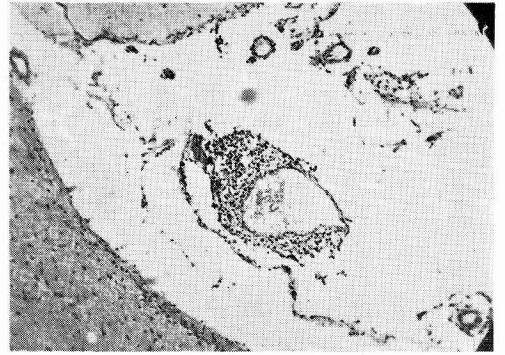
**Plate 7** Tubercle of Portal Lymph Node Treated Daily with KM in the 2nd Experiment.



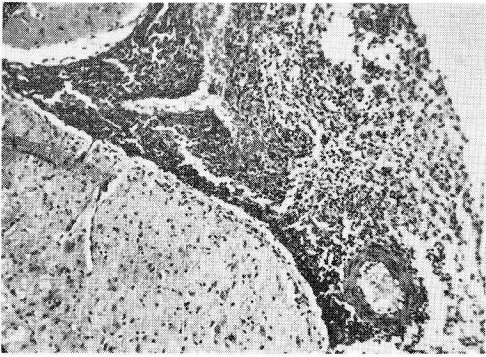
**Plate 8** Tubercle of Portal Lymph Node Treated Biweekly with KM in the 2nd Experiment. Collagenous fibre developed between tubercles.



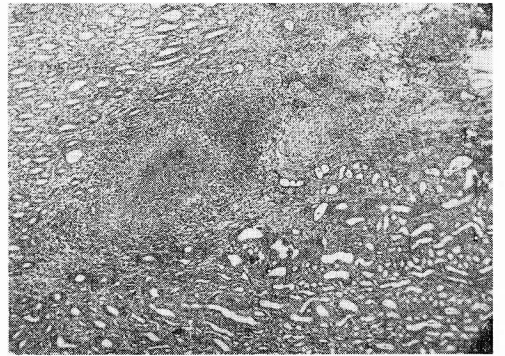
**Plate 9** Conglomerated Tubercles of Portal Lymph Node of Control Group in the 2nd Experiment.



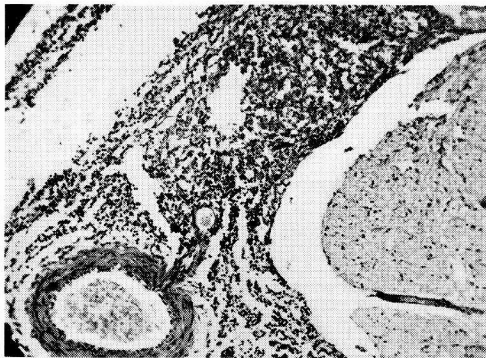
**Plate 13** Meningitis of Animal Treated with INH.



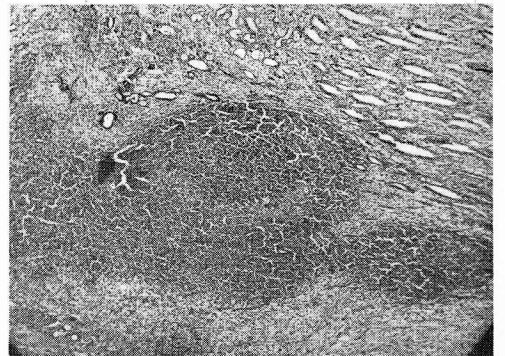
**Plate 10** Meningitis of Control Animal.



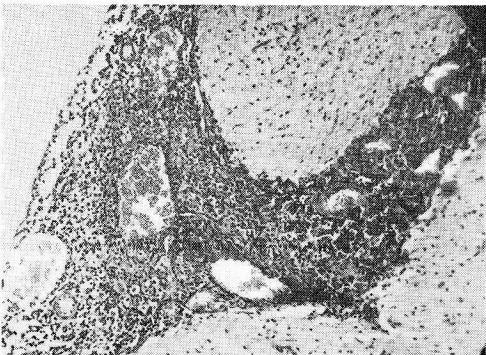
**Plate 14** Tuberculous Focus in Kidney of Animal Treated with KM.



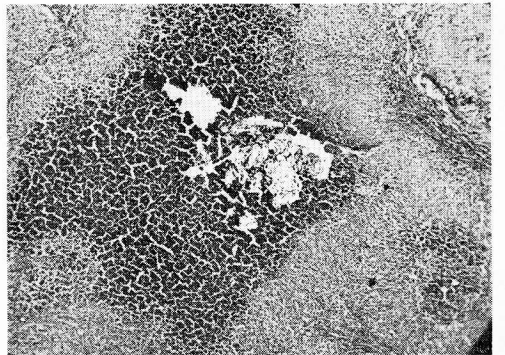
**Plate 11** Meningitis of Animal Treated with SM.



**Plate 15** Tuberculous Focus in Kidney of Animal Treated with SM.



**Plate 12** Meningitis of Animal Treated with KM.



**Plate 16** Tuberculous Focus in Kidney of Animal Treated with INH.

# シンポジウム

## カナマイシンについて

— 臨 床 —

### カナマイシンによる肺結核治療の臨床的研究

奈良県立医科大学第二内科教室 宝 来 善 次

#### I 緒 言

カナマイシン（以下 KM と略）の基礎的研究については発見者である梅沢博士および柳沢博士から詳細な報告があつた。内科的方面への KM の応用に第一に肺結核治療がとりあげられて、文部省科学研究費による総合研究〔化学療法による結核治療機転の研究〕班\*（班長堂野前教授）により協同研究が行なわれた。その治療 6～8 ヶ月までの治験成績は堂野前教授により New York Academy of Sciences の KM Symposium および第 5 回国際胸部学会において報告され、また日本臨牀結核 17 巻 8 号に掲載された。

その後も治療実験が続行され、治療 1 年後の成績が判明した。今回石田会長ならびに研究班長堂野前教授および班員諸賢の推挙により、協同研究者の 1 人である

演者が治療 10～12 ヶ月後の治療成績を報告することとなつた。

あわせて演者の教室で観察した 2, 3 の実験成績について考察を加える。

#### II 文部省科学研究班協同研究成績

##### A. 研究対象および研究方法

##### 1. 研究対象

各研究者所属の診療機関の肺結核患者を対象とし、患者を既往の治療の有無と学研病型分類により区分し、KM 投与量によつてさらに細分した。KM の臨床効果を評価するためストレプトマイシン（以下 SM と略）初回治療群を対照とした。その区分は表 1 のようである。すなわち KM 1 週 4 g またはそれ以上投与者 66 例 KM 1 週 2～3 g 投与者 83 例、SM 1 週 2 g 投与

表 1 各投与法別にみた症例数

投 与 法	投 与 量	症 例 数			
		初回 A, B, E	初回 C, F	再 治 療	合 計
1) KM 1.5 g 1 日 2 回 1 週 2 日 + PAS 10 g	大 量 KM 1 週 4 g または それ以上	42	6	18	66
2) KM 1 g または 1.5 g 1 日 1 回 連日 + PAS 10 g					
以上は 3～8 週後 1 週 2 g または 4 g に 減量					
3) KM 1 g 1 日 2 回 1 週 2 日 + PAS 10 g	少 量 KM 1 週 2～3 g	43	11	29	83
4) KM 1 g 1 日 1 回 1 週 2 日 または 3 日 + PAS 10 g					
5) SM 1 g 1 日 1 回 1 週 2 日 + PAS 10 g		43	9	0	52

者 52 例である。

#### 2. 治療方法および期間

KM\*\* 1 g（力価）を蒸留水 3～5 cc に溶解したものを臀筋、大腿部、上腕筋肉に注射した。

\* 研究班代表者：大阪大学教授 堂野前維摩郷、幹事：慶応大学助教授 五味二郎、熊本大学教授 河盛勇造、班員：九州大学教授 貝田勝美、千葉大学教授 河合直次、東京大学教授 北本 治、京都大学教授 内藤益一、東北大学教授 岡 捨己、国原清瀨病院長 島村喜久治、国立東京療養所長 砂原茂一、奈良医科大学 宝来善次

\*\* 明治製菓株式会社製 KM 硫酸塩



KM の投与法は 1 週 2 日朝夕 1 g 宛 4 g 投与と 1 週 2 日 1 g 宛 2 g 投与を主としたが、治療開始当初は 1 週 2 日朝夕 1.5 g 宛 6 g 投与を行なったものがある。また 1 週 3 日 1 日 1 g 宛 3 g 投与のものもある。SM の投与法は現在慣用されている 1 日 1 g 宛 2 g を投与した。なおほとんどの症例にパラアミノサルチル酸塩 (以下 PAS と略) 1 日 10 g を併用したが、中には PAS の副作用のために投与できず、KM, SM 単独投与例もある。治療期間は 1 年に及んだ。

### 3. 治療効果および副作用の検討

治療効果の検討は X 線像の推移および空洞の変化、ならびに喀痰中結核菌の陰転に重点をおいたが、同時に体温、体重、赤沈、咳嗽、喀痰、食欲等に関する一般臨床症状をもあわせて吟味した。なお X 線像に関しては断層撮影像を含む全フィルムを全研究者協議のうえで、そ

の病型および経過を判定し、読影の個人差による成績の偏向を防いだ。また各種症状、所見の経過判定もすでに発表した学研病状経過判定基準によつた。副作用については KM 投与中は肝機能、腎機能、尿、血清蛋白および鈣質、血液像を定期的に精査して KM の影響を追求するとともに、とくに第 8 脳神経に及ぼす KM の作用に注意し、オーディオメーターによる検査および各種前庭機能検査を実施した。

### B. 研究成績

#### 1. 初回治療学研病型分類 A, B, E 型症例に対する効果

##### a) 症例の構成

初回治療 A, B, E 型の症例構成を表 2 に示す。すなわち年齢、性別には各群の間に大差なく、病変の拡がりにも著明な差がない。空洞ありは、KM 大量群がもつとも多く、KM 少量群、SM 群の順である。

表 2 初回治療 A, B, E 型の症例構成

治 療 群		KM 大 量	KM 少 量	SM
症 例 数		42	43	43
年 令	40 才 未 満	36 (86)	35 (81)	42 (98)
	40 才 以 上	6 (14)	8 (19)	1 (2)
性 別	男	27 (64)	27 (63)	30 (70)
	女	15 (36)	16 (37)	13 (30)
病変の拡がり (学 研)	大	9 (21)	7 (16)	10 (23)
	中	28 (67)	24 (56)	25 (58)
	小	5 (12)	12 (28)	8 (18)
病 症 (NTA)	Far. adv.	16 (38)	13 (30)	20 (47)
	Mod. adv.	24 (57)	28 (65)	18 (42)
	Min.	2 (5)	2 (5)	5 (12)
空 洞	な し	2 (5)	8 (19)	13 (30)
	あ り	40 (95)	35 (81)	30 (70)
	非 硬 化 壁 硬 化 壁	38 (95) 2 (5)	32 (91) 3 (9)	27 (90) 3 (10)
喀痰中結核菌	塗 抹 陽 性	33 (77)	27 (63)	21 (49)
	培 養 陽 性	37 (88)	30 (70)	30 (70)

( ) 内は%

喀痰中結核菌陽性も KM 大量, KM 少量, SM 群の順である。

#### b) 胸部 X 線像に対する効果

胸部 X 線像 (基本病変) の各群の月別の推移を表 3 に示す。

6 カ月後までの成績は堂野前教授が報告されたように効果の程度は、KM 大量群, SM 群, KM 少量群の順であつた。8 カ月, 10 カ月, 1 年後の効果の程度も

KM 大量群, SM 群, KM 少量群の順のようである。

ついで空洞の各群の月別の推移を表 4 に示す。8 カ月, 10 カ月, 1 年後の効果の程度は、SM 群, KM 大量群, KM 少量群の順であるが、KM 大量群に著明改善例が多い。

#### c) 喀痰中結核菌に対する効果

治療開始時に菌陽性を示した例は KM 大量群がもつ

表 3 初回治療 A, B, E 型の治療効果比較

1) 胸部 X 線像 (基本病変)

治 療 群	KM 大 量						KM 少 量						SM					
	2	4	6	8	10	12	2	4	6	8	10	12	2	4	6	8	10	12
症 例 数	42	40	35	22	10	5	43	41	39	19	10	4	43	43	43	20	20	18
改 善	22 (52)	33 (83)	32 (91)	21 (95)	9 (90)	5	18 (42)	26 (63)	31 (79)	17 (89)	8 (80)	4	15 (35)	27 (63)	35 (81)	18 (90)	18 (90)	16 (89)
著 明 改 善	0	1 (3)	1 (3)	1 (5)	1 (10)	1	0	0	1 (3)	0	0	0	0	0	0	0	0	2 (11)
中 等 度 改 善	3 (7)	11 (28)	13 (37)	10 (45)	4 (40)	2	4 (9)	7 (19)	9 (23)	7 (37)	4 (40)	3	3 (7)	4 (9)	12 (28)	10 (50)	13 (65)	11 (61)
軽 度 改 善	19 (45)	21 (53)	18 (51)	10 (45)	4 (40)	2	14 (33)	19 (46)	21 (54)	10 (53)	4 (40)	1	12 (28)	23 (54)	23 (54)	8 (40)	5 (25)	3 (17)
不 変	20 (48)	6 (15)	2 (6)	1 (5)	0	0	25 (58)	15 (37)	8 (21)	2 (11)	2 (20)	0	28 (65)	16 (37)	8 (19)	2 (10)	2 (10)	2 (11)
悪 化	0	1 (3)	1 (3)	0	1 (10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

( ) 内は %

表 4 初回治療 A, B, E 型の治療効果

2) 空 洞

治 療 群	KM 大 量						KM 少 量						SM					
	2	4	6	8	10	12	2	4	6	8	10	12	2	4	6	8	10	12
有 空 洞 例 数	42	40	35	24	10	5	33	31	30	16	10	4	30	30	30	15	15	10
改 善	23 (55)	28 (70)	26 (74)	20 (80)	8 (80)	4	10 (30)	16 (52)	20 (67)	11 (69)	7 (70)	4	14 (47)	21 (90)	23 (77)	13 (87)	13 (87)	8 (80)
著 明 改 善	1 (2)	2 (5)	4 (11)	5 (20)	5 (50)	3	0	1 (3)	0	1 (6)	2 (20)	2	0	0	1 (3)	0	0	0
中 等 度 改 善	2 (5)	4 (10)	8 (23)	5 (20)	1 (10)	0	3 (9)	4 (13)	6 (20)	3 (19)	1 (10)	2	3 (10)	4 (13)	4 (13)	4 (27)	6 (40)	5 (50)
軽 度 改 善	20 (48)	22 (55)	14 (40)	10 (42)	2 (20)	1	7 (21)	11 (35)	14 (47)	7 (44)	4 (40)	0	11 (37)	17 (57)	18 (68)	9 (60)	7 (49)	3 (30)
不 変	19 (45)	11 (28)	7 (20)	3 (13)	1 (10)	1	23 (70)	15 (48)	10 (33)	5 (31)	3 (30)	0	16 (53)	9 (30)	7 (23)	2 (13)	2 (13)	2 (20)
拡 大	0	1 (3)	2 (6)	1 (4)	1 (10)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

( ) 内は %

とも多数であった。陽性例の治療後の推移を表 5 に示す。

4 カ月後までの成績はすでに報告したように KM 大量群がもつとも陰性化率が高かったが、6 カ月目の成績も KM 大量群が優位である。8 カ月、10 カ月、12 カ月の成績は症例数不十分であるのでいずれとも判定しがたい。

d) 臨床症状に対する効果

各種臨床症状に対する 2 カ月後の効果を表 6 に示

す。堂野前教授がすでに報告したように、体重増加と食欲改善は KM 大量群にその率が高いようである。

2. 初回治療学研病型分類 C, F 型に対する効果

初回治療 C, F 型の症例構成を表 7 に示す。6 カ月以上にわたり治療を継続しているものはなはだ少数であるので 4 カ月までの成績を述べる。

各群の胸部 X 線像基本病変ならびに空洞に対する 4 カ月時の効果は表 8 のごとくで、症例数が少ないので比較は困難であるが、改善率の低いのは症例の構成上当然

表 5 初回治療 A, B, E 型の効果比較  
3) 喀痰中結核菌

治 療 群		KM 大 量					KM 少 量					SM							
治 療 月 数		2	4	6	8	10	12	2	4	6	8	10	12	2	4	6	8	10	12
塗 抹	治療前陽性例数	33	31	28	23	8	4	26	23	19	11	6	3	21	21	21	9	9	8
	陰 性 化	21 (70)	24 (77)	24 (86)	18 (78)	7	4	17 (65)	18 (78)	16 (84)	11 (100)	6	3	8 (38)	12 (57)	14 (67)	9	9	8
	減 少	2 (7)	2 (6)	0	1 (4)	0	0	5 (19)	2 (9)	1 (5)	0	0	0	4 (19)	1 (5)	1 (5)	0	0	0
	不 変	10 (33)	5 (16)	3 (11)	1 (4)	0	0	4 (15)	3 (13)	2 (11)	0	0	0	9 (43)	8 (38)	5 (24)	0	0	0
	増 加	0	0	1 (4)	3 (13)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1 (5)	0	0	0
培 養	治療前陽性例数	37	37	30	25	7	4	31	29	24	13	8	3	30	30	30	11	11	10
	陰 性 化	16 (44)	26 (72)	23 (82)	20 (84)	5	1	11 (37)	16 (64)	12 (55)	8 (67)	6	2	13 (50)	17 (71)	19 (73)	11	11	9
	減 少	7 (19)	4 (11)	1 (4)	2 (8)	0	0	14 (47)	7 (28)	6 (27)	3 (25)	2	0	4 (15)	3 (13)	1 (4)	0	0	0
	不 変	13 (36)	6 (17)	3 (11)	1 (4)	1	0	5 (17)	2 (8)	4 (18)	1 (8)	0	0	9 (35)	4 (17)	6 (23)	0	0	0
	増 加	0	0	1 (4)	1 (4)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
未 検	1	1	2	1	1	3	1	4	2	1	0	1	4	6	4	0	0	1	

( )内は %

表 6 初回治療 A, B, E 型の効果比較  
4) 臨床症状 (治療2ヵ月時)

治 療 群			KM 大 量		KM 少 量		SM	
症 例 数			42		43		43	
体 温	改不悪	善変化	17	(85)	12	(46)	10	(90)
			3	(15)	14	(54)	1	(10)
			0		0		0	
体 重	改不悪	善変化	21	(50)	20	(47)	17	(40)
			19	(45)	22	(51)	26	(60)
			3	(5)	1	(2)	0	
血 沈	改不悪	善変化	27	(75)	16	(60)	19	(68)
			6	(17)	9	(33)	8	(28)
			3	(8)	2	(7)	1	(4)
咳 嗽	改不悪	善変化	21	(68)	18	(72)	17	(57)
			9	(29)	6	(24)	13	(43)
			1	(3)	1	(4)	0	
喀 痰	改不悪	善変化	21	(60)	21	(60)	23	(64)
			14	(40)	12	(34)	13	(36)
			0		2	(6)	0	
食 欲	改不悪	善変化	6	(35)	3	(30)	4	(16)
			9	(53)	6	(60)	20	(80)
			2	(12)	1	(10)	1	(4)

( )内は %

表 7 初回治療 C, F 型の症例構成

治 療 群		KM大量	KM少量	SM
症 例 数		6	11	9
年 令	40才未満	3	5	7
	40才以上	3	6	2
性 別	男	3	8	8
	女	3	3	1
病変の 拡 げ (学 研)	大	3	5	0
	中	3	4	6
	小	0	2	3
病 症 (NTA)	Far adv.	4	7	8
	Mod. adv.	2	3	1
	Min.	0	1	0
空 洞	な し	1	1	1
	あ り	4	10	8
	非硬化壁	0	2	0
	硬化壁	4	8	8
喀 痰 中 結 核 菌	塗 抹 (+)	4	8	6
	培 養 (+)	4	9	6

表 8 初回治療 C, F 型の効果比較

1) 胸部 X 線像 (治療 4 ヶ月時)

治 療 群		KM大量	KM少量	SM
症 例 数		6	11	9
基 本 病 変	改 善	2	3	1
	著 明 改 善	0	0	0
	中 等 度 改 善	0	0	0
	軽 度 改 善	2	3	1
	不 変	4	8	8
	悪 化	0	0	0
空 洞	有 空 洞 例 数	4	10	8
	改 善	2	4	2
	著 明 改 善	2	0	0
	中 等 度 改 善	0	0	0
	軽 度 改 善	0	4	2
	不 変	2	5	6
	悪 化	0	1	0

表 9 初回治療 C, F 型の効果比較

2) 喀痰中結核菌 (治療 4 ヶ月時)

治 療 群		KM大量	KM少量	SM
症 例 数		6	11	9
塗 抹	治療前陽性例数	5	9	6
	陰 性 化	2	5	3
	減 少 変 加	1	1	0
培 養	治療前陽性例数	5	9	7
	陰 性 化	2	3	4
	減 少 変 加	0	2	0
養 未	増 加 検	3	4	1
	未 検	0	0	1
	未 検	0	0	1

表 10 初回治療 C, F 型の効果比較

3) 臨床症状 (治療 2 ヶ月時)

治 療 群		KM大量	KM少量	SM
症 例 数		6	11	9
体 温	改 善	1	5	1
	不 変	0	1	1
	悪 化	0	0	0
体 重	改 善	3	4	1
	不 変	3	7	7
	悪 化	0	0	1
血 沈	改 善	3	5	3
	不 変	0	2	1
	悪 化	2	1	1
咳 嗽	改 善	2	5	1
	不 変	2	3	6
	悪 化	0	0	0
喀 痰	改 善	2	5	1
	不 変	3	3	5
	悪 化	0	0	0
食 欲	改 善	0	4	1
	不 変	1	2	3
	悪 化	0	0	0

である。しかし一部のものには効果が認められる。また治療 4 ヶ月時における喀痰中結核菌に対する効果は表 9 のごとくで、各群とも高率でないが、塗抹、培養検査成績とも陰性化が認められる。なお治療 2 ヶ月時における各種臨床症状に対する効果は表 10 のごとくで、改善を認めるものがある。

3. 再治療例に対する効果

KM 治療前にすでに他種化学療法をうけたことのある症例は 47 例で、その症例構成を表 11 に示す。C および F 型が多く、病変の拡げも大、中のもが多い。また空洞も硬化壁をもつものが多数を占めている。かつこれらのうち 29 例は SM, INH, PAS の 1 剤

ないし 3 剤に耐性結核菌をもつものである。

再治療例の治療 4 ヶ月時における胸部 X 線像基本病変ならびに空洞に対する効果を表 12 に示す。再治療例

表 11 KM 再治療例の症例構成

症 例 数		47
年 令	40 才 未 満	33 (70)
	40 才 以 上	14 (30)
性 別	男	20 (43)
	女	27 (57)
病 型 (学 研)	A, B, E	9 (19)
	C, F	38 (81)
病変の拡り (学 研)	大	23 (49)
	中	16 (34)
	小	8 (17)
病 症 (NTA)	Far adv.	31 (66)
	Mod. adv.	15 (32)
	Min.	1 (2)
空 洞	な し	4 (9)
	あ り	43 (91)
	非 硬 化 壁	8 (19)
	硬 化 壁	35 (81)
喀 痰 中 結 核 菌	塗 抹 (+)	39 (83)
	培 養 (+)	42 (89)

( ) 内は %

表 12 KM 再治療例の効果

1) 胸部 X 線像 (治療 4 ヶ月時)

症 例 数		42
基 本 病 変	改 善	5 (12)
	著 明 改 善	0
	中 等 度 改 善	1 (2)
	軽 度 改 善	4 (10)
	不 悪 化	36 (86)
空 洞	有 空 洞 例 数	38
	改 善	5 (13)
	著 明 改 善	0
	中 等 度 改 善	0
	軽 度 改 善	5 (13)
	不 悪 化	32 (84)

( ) 内は %

に対する効果は初回治療例に劣るのは当然のことであるが、基本病変、空洞ともに 5 例に改善を認めた。基

本病変の改善を示した 5 例中 2 例は、それぞれ INH および SM, INH, PAS に耐性の症例であり、空洞の改善を示した 5 例中 1 例は INH 耐性、3 例は SM, INH, PAS 耐性である。また治療 4 ヶ月時における喀痰中結核菌に対する効果は表 13 のごとくで、塗抹、培養検査とも 20~30% に菌陰性化を認めた。培養成績陰転の 3 例は INH 耐性、1 例は SM, INH 耐性である。

表 13 KM 再治療例の効果

2) 喀痰中結核菌 (治療 4 ヶ月時)

症 例 数		42
塗 抹	治 療 前 陽 性 例 数	36
	陰 性 化	10 (28)
	減 少 変 加	1 (3)
培 養	治 療 前 陽 性 例 数	39
	陰 性 化	25 (69)
	減 少 変 加	0

表 14 KM 再治療例の効果

3) 臨床症状 (治療 2 ヶ月時)

症 例 数		47
体 温	改 善	6 (35)
	不 悪 化	9 (53)
	悪 化	2 (12)
体 重	改 善	8 (17)
	不 悪 化	36 (77)
	悪 化	3 (6)
血 沈	改 善	7 (21)
	不 悪 化	25 (73)
	悪 化	2 (6)
咳 嗽	改 善	10 (29)
	不 悪 化	23 (67)
	悪 化	1 (3)
喀 痰	改 善	13 (31)
	不 悪 化	28 (67)
	悪 化	1 (2)
食 欲	改 善	3 (11)
	不 悪 化	20 (74)
	悪 化	4 (15)

治療 2 ヶ月時における各種臨床症状に対する効果は

表 14 のごとくで、相当数に改善を示している。

このように再治療例で他種薬剤耐性例の一部にはKM はたしかに奏効することは注目に値する。

4. 治療中の KM 耐性菌の出現

KM 治療経過中の喀痰中結核菌の KM 耐性獲得の推

移を表 15 に示す。既述したように KM 大量群の 8 カ月後の検査数は 25 例で、陽性持続例は 4 例である。また KM 少量群の 8 カ月後の検査数は 13 例で、4 例が陽性持続している。

表 15 KM 治療中の耐性結核菌の出現

治 療 月 数	治 療 前	2 カ 月	4 カ 月	6 カ 月	8 カ 月	12 カ 月
検 査 例 数	64	64	36	18	6	3
感 性	64 (100)	60 (94)	31 (86)	11 (61)	1	0
耐 性	0	4 (6)	5 (14)	7 (39)	5	3
5 γ 耐 性	0	0	0	0	0	1
10 γ 耐 性	0	2	3	2	3	1
100 γ 耐 性	0	2	2	5	2	1

( ) 内は %

KM 耐性の推移をみると、4 カ月後 36 例中 5 例 (14 %) が耐性であった。6 カ月、8 カ月と菌陰性化率が上昇して 6 カ月後は 18 例中 7 例 (39 %) が耐性であり、8 カ月後は 6 例中 5 例が耐性である。

したがって KM, PAS 併用では 4 カ月までは耐性の出現は少なく、6 カ月、8 カ月と陽性持続のものに耐性出現の頻度が高くなる。KM 単独使用例がほとんどないので、その比較はむずかしいが、PAS 併用は

KM 耐性獲得を遅延していると思われる。このことは後にあらためて述べる。

5. 副作用

KM 治療開始初期は 6 g 以上使用の症例がかなりあったが後には週 4 g 使用とした。それで 6 g 以上使用の症例と 4 g 以下の使用の症例とに分けて観察した成績を表 16, 17 に示す。

表 16 副 作 用

副 作 用		KM 用 量		最初 1 週 6 g 以上	最初から 1 週 4 g 以内
		例	数	約 3~8 週 以後 減 量	
症				40	109
自 覚 症 状	耳 鳴			8 (20)	14 (13)
	め ま い			2 (5)	2 (2)
	難 聴			1 (3)	0 (0)
	発 疹			4 (10)	2 (4)
	頭 痛			2 (5)	4 (4)
状 勢	し び れ 感			3 (8)	3 (3)
	不 安 感			1 (3)	1 (1)
検 査 異 常 所 見	オーディオメーターによる聴力低下	6,000 cps 以上 20 db 以下低下 6,000 cps 以下 も障害		9 (23)	6 (6)
	エオジノフィリア			4 (10)	1 (1)
	尿 円 柱*			12 (30)	13 (12)
聴力低下のための中止例				7/19 (37)	25/73 (34)
				6 (15)	5 (5)

( ) 内は %

\* 3 日間連続検査した症例

自覚症状として注意を要するものに耳鳴、難聴があるが、6 g 以上では発現頻度はやや多い。

また検査所見としてはオーディオメーターによる聴力の低下が注目される。6 g 以上使用のものには約 1/3 に

表 17 主な副作用出現の時期

症 状	1 カ月目	2 カ月目	3 カ月目	4 カ月目	5 カ月以後
耳 鳴	7	3	5	1	2
聴 力 低 下	1	7	5	3	4
エオジノフィリア	1	7	9	6	2
め ま い	3	1	0	0	0

認められる。ところが 4g まで使用のものにはその発現頻度は低い。KM の第 8 脳神経に及ぼす影響はまだ十分追究されていないが、週 4g あるいはそれ以下では注意しながら使用すれば KM による障害はきわめて少ないといえる。

その他検査所見としては血液中の好酸球の増加および尿円柱の一時的増加があるが、これは臨牀的にとくに障害あるものとして認められていない。

III 2, 3 の研究成績

文部省科学研究班協同研究成績を述べたが、演者が行なった 2, 3 の観察した成績の要約を述べる。

A. 試験管内実験成績

1. KM の抗菌力

KM の抗菌力については、柳沢博士その他がすでに報告しているが、アルブミン寒天培地を用い、また培養条件を工夫して検討した。

a) アルブミン寒天培地における KM の抗菌力

アルブミン寒天培地における KM の抗菌力を表 18 に示す。

表 18 KM の 抗 菌 力

菌 株	接 種 菌 量	KM 濃 度 $\gamma/cc$							
		0	0.1	0.25	0.5	1.0	2.5	5.0	10.0
H <sub>37</sub> Rv	5 × 10 <sup>8</sup>	++	++	++	++	+	2	-	-
	5 × 10 <sup>2</sup>	+	+	32	9.5	8.5	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv-R-SM	5 × 10 <sup>2</sup>	+	+	+	+	6	-	-	-
H <sub>37</sub> Rv-R-INH	5 × 10 <sup>2</sup>	+	+	45.5	33.5	3.5	-	-	-

KM の抗菌力は他の抗結核剤と同様、接種菌量によつて多少動揺するが、5 × 10<sup>2</sup> ~ 5 × 10<sup>8</sup> の接種量では、H<sub>37</sub>Rv, H<sub>37</sub>Rv-R-SM, H<sub>37</sub>Rv-R-INH, いずれの菌株に対しても KM は 2.5  $\gamma/cc$  で増殖を阻止し、0.25  $\gamma/cc$  では全く阻止しえない。

抗結核剤未使用患者 12 例, SM, INH, PAS に耐性をもつ患者 13 例, 計 25 例の喀痰中結核菌に対する KM の抗菌力を検査した。成績は表 19 のようである。

約 10<sup>4</sup> 程度の菌量の接種であるが、H<sub>37</sub>Rv と同様、半数以上の菌株は KM 0.5  $\gamma/cc$  で全く阻止されず、5  $\gamma/cc$  でほとんど増殖不可能であつた。他の半数以下の菌株では、それら濃度が半量でよいか、2 倍量が必要とする程度に抗菌力が動揺するのみである。すなわち KM は SM, INH, PAS 耐性株に対しても感受性株と同様の抗菌力を示し、現在までに KM 使用前に耐性を示す菌株に遭遇していない。

表 19 KM 未使用患者結核菌に対する KM の抗菌力

菌 増 殖	例 数	KM 濃 度 $\gamma/cc$				
		< 0.5	0.5	1	2	5
ほとんどの菌が増殖可能	25	5 (20%)	13 (52%)	7 (28%)	0	0
ほとんどの菌が増殖阻止		0	2 (8%)	6 (24%)	14 (56%)	3 (12%)

b) 培養条件の相違による KM の抗菌力  
卵培地, アルブミン寒天培地における KM の抗菌力

の比較, および空気中と 5% CO<sub>2</sub> 加空気中での KM の抗菌力の比較の成績を表 20 に示す。

表 20 培養条件による KM の抗菌力の相違

培地	添加薬品	培養ガス環境	菌株	KM 濃度 $\gamma/cc$							
				0	0.1	0.25	0.5	1.0	2.5	5.0	10.0
岡・片倉培地	—	空 気	$H_{37}Rv$	+			+	+	+	+	—
		$CO_2$ 加空気		+			+	+	+	11	—
アルブミン 寒天培地	—	空 気	$H_{37}Rv$	+	+	32	9.5	8.5	—		
	ビオチン			+	150	9.5	6.0	2.0	—		
	ビオチン・オレイン酸	+		103	7.5	3.0	2.5	—			
	—	$CO_2$ 加空気		+	109	10.5	3.5	0.5	—		
岡・片倉培地	—	空 気	$H_{37}Rv-R-SM$	+		+	+	+	+	+	—
		$CO_2$ 加空気		+		+	+	+	16	—	—
アルブミン 寒天培地	—	空 気	$H_{37}Rv-R-SM$	+		+	+	6	—		
	ビオチン・オレイン酸			+		+	+	—	—		
	—	$CO_2$ 加空気		+		67	22	—	—		

$H_{37}Rv$  株  $5 \times 10^3$  を接種した場合、卵培地 (岡・片倉) を用いると、アルブミン寒天培地の場合より約 4 倍量の KM を必要とする。これは  $H_{37}Rv-R-SM$ ,  $H_{37}Rv-R-INH$  について行なった場合も同様である。

空气中培養より 5%  $CO_2$  加空気中の方が、アルブミン寒天培地では抗菌力が 2 倍、卵培地では 4~5 倍に増強される。またアルブミン寒天培地にビオチン (0.5  $\gamma/cc$ )、あるいはビオチンおよびオレイン酸 (30  $\gamma/cc$ ) を加えた場合にも 5%  $CO_2$  加空気中と同様な傾向を認めた。

一般に 5%  $CO_2$  加空気中で、あるいはビオチン加培地で培養すると、SM, INH, サイクロセリン, バイオマイシン等の抗菌力は  $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{10}$  に弱まることを観察してきたが、KM の場合には全く反対の態度を示すことがわかった。

## 2. KM に対する耐性の誘導

KM に対する耐性の出現と SM に対するそれと比較して実験を行なった。その成績を図 1 に示した。

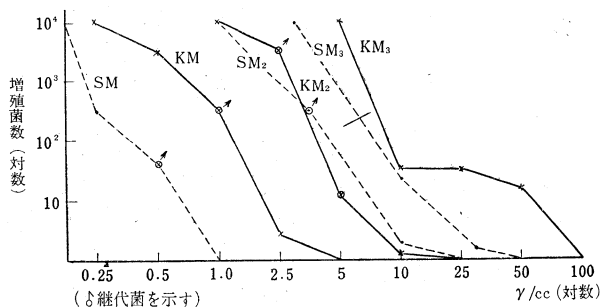
種々の濃度の KM を加えたアルブミン寒天培地に  $H_{37}Rv$  株約  $10^4$  の菌量を接種、30 日間培養後継代接種した。3 代継代後には、KM 5  $\gamma/cc$  含有培地にはほとんど全接種菌が、10  $\gamma/cc$  および 25  $\gamma/cc$  含有培地には約 30 コの集落が増殖した。

これを SM 耐性獲得実験と比較すると、ほとんど差のない程度に耐性獲得が認められることがわかった。

## 3. KM 耐性菌に対する他薬剤の抗菌力

アルブミン寒天培地に INH, SM を添加して K

図 1 KM および SM に対する耐性の誘導



M 耐性菌の増殖を観察したが成績は表 21 のようである。

INH は KM 耐性菌にも感受性菌と同様に抗菌力を示したが、SM および VM は KM 感受性菌に対する抗菌力よりも多少劣るという結果をえた。

## B. 動物実験成績

### 1. 結核菌感染マウスに対する KM の効果

NA<sub>2</sub>-Nishida 均一系雄マウス (生後 4~5 週, 14~15 g) 225 匹を 3 群に分けそれぞれに  $H_{37}Rv$ ,  $H_{37}Rv-R-SM$ ,  $H_{37}Rv-R-KM$  (5  $\gamma/cc$  加アルブミン寒天培地で増殖可能) の生理食塩水浮遊液 ( $13 \times 10^3$ ,  $20 \times 10^3$ ,  $5 \times 10^4$  の生菌数) を静脈内に接種した。これらのマウスの 1 群をさらに、① 無処置対照, ② SM 1 mg 投与, ③ SM 2.5 mg 投与, ④ KM 2.0 mg 投与, ⑤ KM 5.0 mg 投与の群に分けた。

薬剤を 0.1 cc 蒸留水に含有させ、感染翌日から毎日 6 週間大腿皮下に注射した。



表 21 KM 耐性菌に対する他抗結核剤の増殖阻止力

薬 剤	菌 株	薬 剤 濃 度										
		0	0.01	0.025	0.05	0.1	0.25	0.5	1.0	2.5	5.0	
SM	KM-S	+						+	5.3	-	-	-
	KM-R*	+						+	12	9.0	-	-
INH	KM-S	+	+	+	12	-	-					
	KM-R	+	+	+	4.5	-	-					
VM	KM-S	+						+	19.5	9.5	2.5	-
	KM-R	+						+	+	21	11	2

\* H<sub>37</sub>Rv-R-KM : アルブミン寒天培地で 25γ KM/cc に耐性を示す

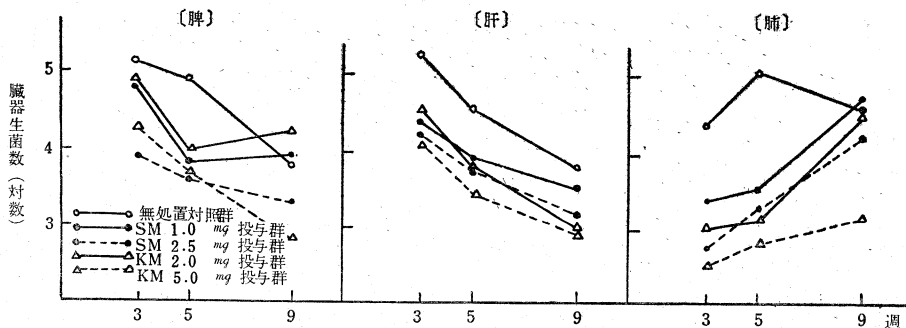
全15群のマウスを治療開始より、毎週体重測定を行ないながら、3, 5, 9 週後にそれぞれ 5 匹ずつ殺し、各臓器の肉眼的所見を観察後、肺、肝および脾全体に 1% NaOH 液を加えて 20 cc とし、均等化し、さらに 10 倍および 100 倍に稀釈してその 0.25 cc を 2% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 小川培地に接種した。

各群のマウスの体重増加の程度と肉眼的臓器所見とは、臓器生菌数におおよそ並行した。

治療効果を検出集落数より全臓器内菌数を推定すると次のようになる。H<sub>37</sub>Rv 感染群に対する KM 投与の効果は図 2 のごとくである。

すなわち 3, 5 週ともに効果は認められ、2 mg 投

図 2 H<sub>37</sub>Rv 感染マウス (菌量 1.3×10<sup>4</sup>) に対する KM および SM の治療効果



与より 5 mg 投与の方が優れていた。また SM の効果と比べると、SM の投与量の約 2 倍量投与で効果がほぼ匹敵するようである。9 週後になると、7 週以後は治療を行なっていないためか、KM, SM とともに治療効果は劣る。

H<sub>37</sub>Rv-SM 耐性菌感染群の治療効果は図 3 に示すように、SM 投与は無効であったが、KM 投与では感性菌感染群に対する効果とほぼ同等の成績を得た。

H<sub>37</sub>Rv-KM 耐性菌感染群に対する治療効果は図 4 のように、KM 治療の無効なことはもちろんであるが

図 3 H<sub>37</sub>Rv-R-SM 感染マウス (菌量 1.3×10<sup>4</sup>) に対する KM および SM の治療効果

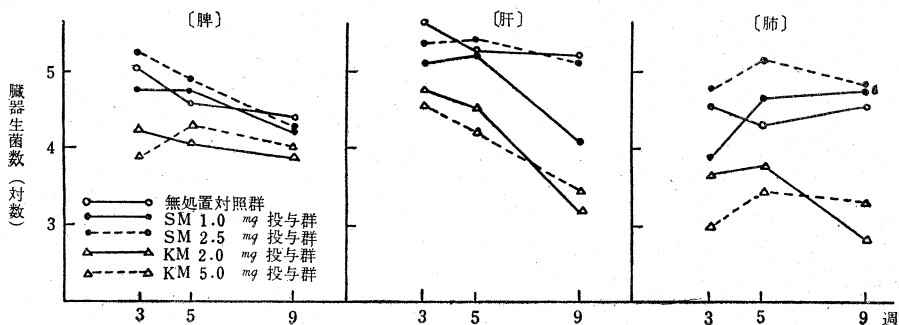
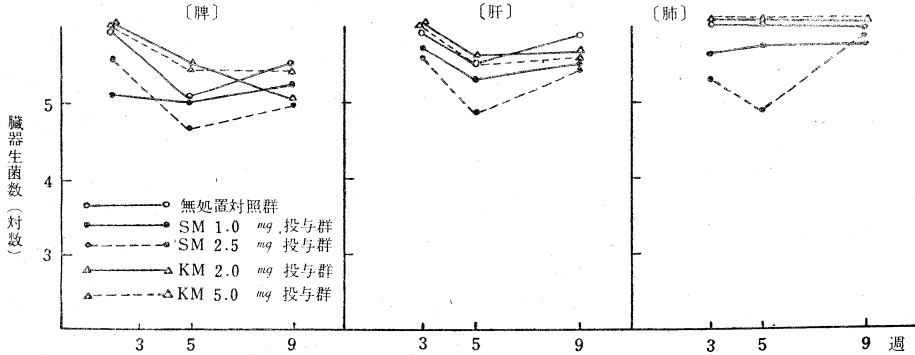


図4 H<sub>37</sub>Rv-R-KM 感染マウス (菌量 1.3×10<sup>4</sup>) に対する KM および SM の治療効果

SM を投与しても、2.5 mg 投与群では 3~5 週目では効果があるようであるが、それ以後では感性菌感染群に対する効果よりかなり劣る傾向が観察された。

なお、各臓器別に観察すると KM は肝、脾におけるよりも肺において、より強い効果を示すように見える。これは実験を重ねて検討したい。またその理由も不明であるが、既述の 5% CO<sub>2</sub> 加空気中培養で KM の抗菌力が強く現われることと考えあわせると興味深い。

## 2. KM 治療による耐性獲得

KM 治療実験とほとんど同じ方法で行なった。

感染菌量を 10 倍に増し、3, 5, 7, 9 週目にそれぞれ 3 匹を殺し、薬剤含有培地に直接臓器均等化液を接種して耐性菌の検出につとめた。

しかし、現在までの成績では、KM, SM に対する耐性菌を検出していない。

## C. 臨床的観察

### 1. 治療効果と臨床検査所見

演者のもとでは初回治療例 18 名、再治療例 15 名計 33 例について観察した。治療効果の点では学研の研究成績とほぼ一致する成績を得た。しかし効果を期待しがたい長期治療継続中の再治療患者 10 例では 1 例に陰影の減少、3 例に空洞の縮小を認めたにすぎなかったが、一たん治癒傾向をもつたのちに進展した病巣や新病巣の出現をみた例では 5 例中 4 例に陰影の減少と 1 例に空洞の消失、3 例に空洞の縮小を 6 カ月の間に観察しえた。これらは SM および INH、あるいは PAS に耐性を示す症例であったが、PAS 併用 (PAS 耐性例にはスルフィソキサゾール併用) で、初回治療群とほとんど変わらない良好な成績を得た。

臨床検査所見については比較的早期に貧血の改善、血清蛋白分値 A/G の低値を示したものが正常化するのを観察した。X 線像については KM 投与 1 カ月目に浸潤像の増加を初回治療例に 3 例、再治療例に 1 例、計 4 例を認めた。これらは 2 カ月目に消失し、治療

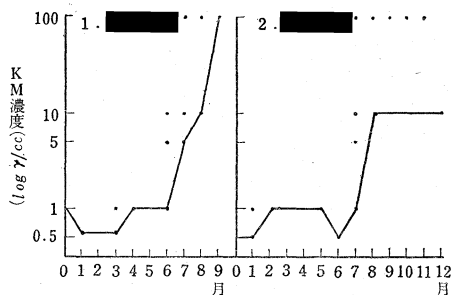
前よりもかえって陰影の減少があつた。この理由は不明であるが、陰影の増加が一見悪化の徴のように判定されることがあるので、KM 治療にあたって注意を要する現象である。空洞像も比較的早期に縮小あるいは消失することは既述のとおりである。しかし何カ月目かに充塞あるいは濃縮を思わせる X 線像上の陰影を示しながら、その後において徐々に小さくなり癥瘕化してしまう症例に遭遇した。SM 治療の場合には、一たん充塞 ~ 濃縮すると排菌も止まり、陰影は多少縮小しても癥瘕化することが少ないのと比べて興味があると考えられる。したがって、KM 治療後の切除例による病理学的検索での説明を期待している。

### 2. KM 耐性菌の出現の様相

初回治療群 18 例中 6 カ月以上排菌陽性 5 例のうち、2 例が KM 10 γ/cc 以上に耐性を示した。2 例とも 3~6 カ月後には耐性を示す菌が部分的に現われた。6~8 カ月後にほとんどの population が 10 γ に耐性を示すようになった。これら 2 例は重症例であり、中等症から耐性を認めなかつたことから SM, INH と同様重症例に耐性の出現しやすいことがうかがわれる。いずれの症例も KM, PAS 併用例で 5~10 γ/cc 以上完全耐性にいたるまで 8 カ月を要したと考えている。これらの耐性獲得の推移を図 5 に示す。

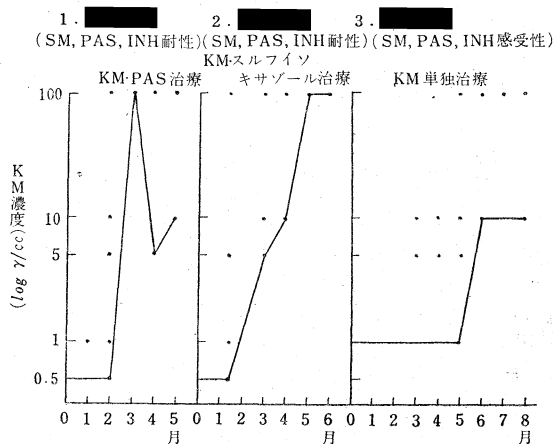
再治療群 15 例中治療 6 カ月以上にわたるものは少ない。喀痰中結核菌ははじめから陰性が 2 例、陰性化が 4 例あり、9 例が菌陽性を持続している。そのうち 6 例に 2~3 カ月ころから耐性獲得が認められた。SM INH, PAS, 3 剤耐性 5 例で、そのうち 3 例は KM, スルフィソキサゾール併用を行なったものであるが、かかる例では耐性出現遅延は認められなかつた。他の 2 例は KM, PAS 投与を行なったが PAS 耐性のため、KM 単独と同じことになり、2~3 カ月で耐性出現した。1 例は SM, PAS, INH のいずれにも耐性がなかつたが、KM 単独治療であつたので 3 カ月で KM 5 γ 部分耐性を認め、6 カ月で完全耐性を示し

図5 初回治療患者2例のKM耐性獲得の推移



点は一部の菌が増殖した KM 濃度を示す

図6 再治療患者3例のKM耐性獲得の推移



点は一部の菌が増殖しうる KM 濃度を示す

た。これらのうち3例の耐性獲得の推移を代表的に図6に示した。

### 3. KM耐性獲得患者の経過

KM初回治療群に2例、再治療群に6例のKM耐性獲得患者の経過を観察した。初回治療群の耐性獲得の様相は既述したが、臨床経過は2例とも耐性出現後も浸潤陰影、空洞ともに改善の傾向が認められている。再治療群のうち1例はKM単独投与を6カ月で中止し、SM、INH耐性を認めないため、SM、INH治療を行ない5カ月を経過するが、KM治療の対象となつた病巣陰影の縮小がわずかに認められた。しかし反対側にあつた肋膜腔に覆われた肺上野に新しい空洞の出現があり、3カ月でSM1γ、INH10γの耐性獲得を認めた。この症例は一般状態はなほだ悪く、生体側の治癒機転に及ぼす要因が比較的小さいものと思われる。また他の1例はSM、INH、PAS、3剤耐性例で、KM、スルフィソキサゾール併用を5カ月行なう間に耐性獲得と新病巣の出現があつた。その後サイクロセリン、INHで治療を行なつたが、新しく出現した病巣はやや消退に傾いている。次の1例はKM、PAS (PAS耐性)治療中に空洞の拡大、新しい空

洞の出現があり、2カ月でKM100γ耐性を示し、臨床症状(発熱、咳嗽、咯痰)の多かつたものである。INH耐性があるにもかかわらず、ピラジナマイド、INH治療を始めて臨床症状はやや軽快した。残り3例はなおKM治療を続けている。このようにKM耐性獲得した場合にも、他の薬剤を使用してある場合臨床症状の緩解に役立つものでないかと思われるが、このことについては将来の研究問題と考えている。

## IV 総括および考案

文部省科学研究班協同研究によるKMの肺結核治療成績と演者のもつて観察した成績を総括し、若干の考察を加える。

初回治療肺結核症に対し、KM、PAS併用療法は優秀な治療効果をあげることができた。化学療法に反応しやすいA、B、E型に対してはその効果は顕著であるが、C、F型に対する効果は当然のことながら、A、B、E型に比べて劣っている。KM投与量による効果の比較は1週4g以上の大量投与が1週2~3gの少量投与に勝っている。SM、PAS併用療法を対照としたが、KM、PAS併用療法はこれに勝るとも劣らない効果を示した。

KM治療はSM、INH、PASの1~3剤に耐性菌をもつある症例にも十分奏効しうる。またSMに強いアレルギー症状を呈する患者にも使用することができる。また1年に及ぶ治療も効果が期待される。

KM投与による結核菌の耐性獲得は治療後6カ月に上りわたり排菌を続ける症例においては相当頻度に認められる。この場合SM、PAS、INHに耐性のない症例にKM、PAS併用を行なうとKM耐性の出現はあつても治療6~8カ月後であるが、KM単独治療では早期に耐性出現が認められる。またすでにSM、INH、PASの薬剤に耐性獲得している症例ではKM、スルフィソキサゾール併用治療による比較的早期に耐性の出現がある。すなわちいずれかの薬剤に耐性をもつ症例ではKMと他剤の併用治療であつても菌陰性化しない場合は耐性出現は比較的早い。しかしいずれの薬剤にも耐性をもたない症例においてはPAS併用治療はKM耐性獲得を明らかに遅延せしめるとと思われる。

KM投与によつてKM耐性獲得患者を観察しているが、SM、INH、サイクロセリン、ピラジナマイドにより、ある程度症状緩解をきたすことがわかつた。

KMの副作用のうち重要なものは第8脳神経障害による聴力低下であるが、KMの投与量を1週4g以下に制限すればその出現はきわめて低率である。その他の副作用には特記すべきものはない。

臨床との関連性を考えるために試験管内実験、動物実

験を行なった。KMの抗菌力は卵培地使用ではアルブミン寒天培地使用に比べて力価の減弱を認める。また5% CO<sub>2</sub> 加空気中では空気中よりも抗菌力が強く発揮されるようである。このことは SM, INH, サイクロセリン, バイオマイシンと趣きを異にする。その機構は今のところ解明できていない。結核感染マウスの治療においては SM と同等の治療効果をあげるには柳沢, 岩崎博士の報告と同様, KM は SM の約 2 倍量を必要とすることが明確になった。臓器の菌培養成績から肺における KM の作用が強いことが想像され, 試験管内実験成績に照して興味深いと考える。

## V 結 語

KM の治療成績から副作用を考慮しての効果の点からすれば 1 回 1 g 宛朝夕 2 回週 2 日投与し, これに P

AS 10 g 毎日併用を基準とするが, 症状によつては INH を加えた 3 剤併用, あるいは KM 少量投与など多少変更することも大切である。

以上の成績から KM は肺結核に対し, SM に匹敵する優秀な一新抗結核剤であると結論する。

謝辞: 本学会に講演の機会を与えて下さつた石田会長に真先に深甚の謝意を表します。ついで文部省科学研究総合研究班の諸賢の御援助と御了解に対し厚く御礼申し上げます。またたえず御指導, 御鞭撻を賜つた恩師今村大阪大学名誉教授, 研究班長堂野前教授に感謝の意を捧げます。あわせて実験的研究に御協力をいただいた大阪大学堀教授および始終協力してくれた教室員一同に心から御礼申し上げます。

# シンポジウム カナマイシンについて

— 臨 床 —

## カナマイシンによる肺結核治療

慶応義塾大学医学部内科 助教授 五味 二郎

### 目 次

- |   |  |
|---|--|
| <p>I 緒 言</p> <p>II 初回化学療法における KM の治療効果 (厚生省結核療法研究協議会の研究成績)</p> <p>III 薬剤耐性を示す重症肺結核に対する KM の治療効果</p> | <p>IV マウス実験的結核症における KM 耐性菌発現と発現阻止実験</p> <p>V KM の毒性に及ぼすパントテン酸の影響</p> <p>VI 結 語</p> |
|---|--|

### I 緒 言

演者は厚生省結核療法研究協議会 (以下療研と略) の KM の臨床的研究成績を中心とし、これに演者自身の研究成績を付け加えて、KM の肺結核に対する治療効果を検討したい。

### II 初回化学療法における KM の治療効果 (療研の研究成績)

療研においては、すでに発表された堂野前教授らの臨床研究成績、柳沢氏ならびにその他諸氏の動物実験成績、KM 筋注時の血中濃度の消長およびこれまで療研において行なつた各種の化学療法の研究成績を検討し、KM と SM との比較研究方法を数次の幹事会および常任委員会において討議のうえ次のごとく決定した。

研究対象患者としては初回化学療法の肺結核患者で、年齢は満 15 ~ 39 才、病型は学研分類による滲出型または浸潤乾酪型とし、これを空洞なきものと空洞あるものに分けた。空洞なき肺結核患者は KM と PAS の併用治療群と SM と PAS の併用治療群の 2 群とし、空洞のある肺結核患者は KM, PAS, INH の 3 者併用治療群と SM, PAS, INH の 3 者併用治療群の 2 群とした。

各薬剤の投与量は KM 1 日 2 g (朝, 夕 1 g 宛筋注) 週 2 日, SM 1 日 1 g 週 2 日, PAS 毎日 10 g, INH 1 日 0.3 g 週 2 日である。対象患者の治療方法の選び方は患者の来院順序によることとし、無選択的に行なわれるように配慮した。

治療開始時の各群の性、年齢、入院ならびに外来治療、重症度、喀痰中結核菌所見、胸部 X 線写真所見等の患者背景因子は表 1, 2 のごとくであつて、少数の規定以外の症例を含んではいないが、各群の構成をみれば、

治療効果の比較が可能なることを示している。すなわち治療開始時の症例数は KM+PAS 群 83 例, SM+PAS 群 61 例であり, KM+PAS+INH 群 123 例, SM+PAS+INH 群 108 例である。また学研分類では KM+PAS 群の滲出型は 6.1%, 浸潤乾酪型は 84.1%, SM+PAS 群の滲出型は 4.9%, 浸潤乾酪型は 91.8% であり, KM+PAS+INH 群の滲出型は 3.6%, 浸潤乾酪型は 82.9%, SM+PAS+INH 群の滲出型は 2.8%, 浸潤乾酪型は 85.2% である。KM+PAS+INH の非硬化壁空洞は 97.2%, SM+PAS+INH の非硬化壁空洞は 93.4% である。

現在までに 3 カ月ならびに 6 カ月治療の成績を集計しえたが、表 3 のごとく、その間に脱落症例があり、6 カ月の治療成績を集計しえたのは KM+PAS 群 54 例, SM+PAS 群 35 例, KM+PAS+INH 群 95 例, SM+PAS+INH 群 73 例計 257 例である。

治療 6 カ月の成績は表 4 に示すごとくである。すなわち KM+PAS 群と SM+PAS 群とを比較するに、体温、体重、血沈、咳嗽、喀痰、食欲等はほぼ同様の改善率を示しているが、体重の著明に増加せるものが KM+PAS 群に多い。喀痰中結核菌所見もまた両群ともにほぼ同様の改善率を示している。また胸部 X 線像の基本病変の中等度以上の改善率は KM+PAS 群では 20.4%, SM+PAS 群では 14.7% である。学研判定基準によつて総合判定成績をみれば、KM+PAS 群では著明軽快 3.7%, 中等度軽快 16.7%, 軽度軽快 40.7% すなわち全軽快率は 61.1% であり、SM+PAS 群では著明軽快 5.7%, 中等度軽快 11.4%, 軽度軽快 54.3% すなわち全軽快率は 71.4% である。

KM+PAS+INH 群と SM+PAS+INH 群を比較するに、体温、体重、血沈、咳嗽、喀痰、食欲等はほぼ同様の改善率を示している。喀痰中結核菌所見は鏡検陰性化を示すものは KM3 者治療群では 88.9%，SM3 者治療群では 83.3%，培養陰性化を示すものは KM3 者治療群では 88.5%，SM3 者治療群では 100% である。胸部 X 線像の基本病変の中等度以上の改善率は KM3 者治療群では 28.5%，SM3 者治療群では 32.8%，また空洞の中等度以上の改善率は KM3 者治療群では 21.3%，SM3 者治療群では 28.5% である。学研判定基準によつて総合判定成績をみれば、KM3 者治療群では著明軽快 4.2%，中等度軽快 19.5%，軽度軽快 51.6% すなわち全軽快率は 75.3% であり、SM3 者治療群では著明軽快 1.4%，中等度軽快 15.1%，軽度軽快 53.4% すなわち全軽快率は 69.9% である。

KM 耐性菌の出現状況については検査症例数が少ないが、KM+PAS 群で 4 例中 2 例、KM+PAS

+INH 群で 8 例中 3 例に 10  $\gamma$ /cc の耐性がみられる。

副作用については表 6 のごとく、難聴を訴えたものが KM+PAS 群に 2 例、KM3 者群に 4 例、SM3 者群に 1 例あり、また注射部位の疼痛を訴えたものが、KM 治療群にしばしばみられている。

オーディオメーターによる聴力検査成績は表 7 のごとく、治療前異常なくして 6 カ月後に高音部の聴力低下をきたしたものは、KM+PAS 群においては 2 例 (9.1%)、KM3 者群においては 5 例 (14.3%)、SM3 者群においては 1 例 (4.8%) みられている。

以上のごとく療研の研究成績からみれば、初回化学療法肺結核患者に対する KM の治療効果はきわめてすぐれており、その治療成績はほぼ SM と同等といえるが、その副作用としては注射部位の疼痛が SM より顕著であり、また聴力低下については十分なる注意が必要である。

表 1 治療開始時における対象患者の性・年齢構成

年 令	KM+PAS			SM+PAS		
	男	女	計	男	女	計
15 ~ 19	6	10	16(19.3)	5	5	10(16.4)
20 ~ 29	25	10	35(42.2)	13	12	26(42.6)
30 ~ 39	21	6	27(32.5)	16	5	21(34.4)
40 ~ 49	4	1	5(6.0)	2		2(3.3)
50 ~				2		2(3.3)
計	56	27	83(100)	39	22	61(100)

年 令	KM+PAS+INH			SM+PAS+INH			計		
	男	女	計	男	女	計	男	女	計
15 ~ 19	14	7	21(17.1)	16	7	23(21.3)	41	29	70(18.8)
20 ~ 29	32	23	55(44.7)	29	12	41(38.0)	100	57	157(41.8)
30 ~ 39	27	8	35(28.5)	26	6	32(29.6)	90	25	115(30.7)
40 ~ 49	10		10(8.1)	8	1	9(8.3)	24	2	26(6.9)
50 ~	2		2(1.6)	2	1	3(2.8)	6	1	7(1.9)
計	85	38	123(100)	81	27	108(100)	261	114	375(100)

( ) 内は %

表 2 治療開始時における対象患者の病状

区 分		KM+PAS		SM+PAS		KM+PAS+INH		SM+PAS+INH		
		83		61		123		108		
入院・外来別	入外	74	(89.2)	54	(88.5)	114	(92.7)	98	(90.7)	
	院来	9	(10.8)	7	(11.5)	9	(7.3)	10	(9.3)	
重症度別	軽	58	(69.9)	73	(70.5)	22	(17.9)	14	(13.0)	
	中	22	(26.5)	18	(29.5)	89	(72.4)	79	(73.1)	
	重症	3	(3.6)	0		12	(9.8)	15	(13.9)	
喀痰中結核菌	鏡 検	—	67	(83.8)	52	(86.7)	60	(49.2)	51	(48.6)
		1~3	11	(13.8)	7	(11.6)	23	(18.9)	20	(19.0)
		4~6	0		1	(1.7)	25	(20.5)	19	(18.1)
		7~10	2	(2.5)	0		15	(12.3)	15	(14.3)
	不明	3		1		1		3		
	培養	—	39	(70.9)	27	(61.4)	45	(48.9)	28	(33.7)
+ 不明		16	(29.1)	17	(38.6)	47	(51.1)	55	(66.3)	
X線所見	NTA	軽中	49	(59.9)	35	(57.4)	4	(3.4)	7	(6.7)
		中高	29	(34.1)	26	(42.6)	43	(75.6)	77	(71.3)
	岡 氏 病 型	IA	1	(1.2)	1	(1.6)	0		0	
		IIA	1	(1.2)	0		0		0	
		IIIA	1	(1.2)	0		0		1	(0.9)
		IIIB	1	(1.2)	1	(1.6)	0		7	(6.7)
		IVA	5	(6.1)	3	(4.9)	77	(62.6)	57	(52.8)
		IVB	67	(80.7)	52	(85.2)	16	(13.0)	9	(8.3)
		V	2	(2.4)	1	(1.6)	1	(0.8)	3	(2.8)
	VIB	0		2	(3.3)	0		1	(0.9)	
	VII	5	(6.1)	1	(1.6)	29	(23.6)	30	(27.8)	
	学 研 分 類 (基本)	A <sub>1</sub>	3	(6.1)	2	(4.9)	0	(3.6)	2	(2.8)
		A <sub>2</sub>	2		1		4		1	
A <sub>3</sub>		0		0		0		0		
B <sub>1</sub>		49	(84.4)	35	(91.8)	25	(82.9)	24	(85.2)	
B <sub>2</sub>		18		21		65		54		
B <sub>3</sub>		2		0		12		14		
C <sub>1</sub>		3	(6.1)	1	(3.3)	3	(10.6)	2	(6.7)	
C <sub>2</sub>		1		1		7		4		
C <sub>3</sub>		1		0		3		1		
T		2	(2.4)	0		0		0		
E	1	(1.2)	0		0		0			
F	0		0		4	(3.6)	5	(4.5)		
O	0		0		0		1	(0.9)		
空 洞	Ka	3		2		64	(46.4)	40	(38.1)	
	Kb	3		3		40	(29.7)	34	(32.4)	
	Kc	0		0		19	(13.1)	14	(12.4)	
	Kd	2		0		11	(8.0)	11	(10.5)	
	Kx	0		0		2	(1.4)	3	(2.8)	
	Ky	0		0		0		0		
	Kz	0		0		2	(1.4)	4	(3.8)	
計	計	8		5		138	(100)	106	(100)	
	なし	75	(91.5)	56	(91.8)	12	(9.8)	15	(13.9)	

( )内は%

表 3 治療開始後 3 カ月および 6 カ月の観察例数

区 分		KM+PAS	SM+PAS	KM+PAS +INH	SM+PAS +INH	計
治療開始時の観察例数		83	61	123	108	375
治療開始後 3カ月間に 脱落	理由	1	0	0	0	1
	副作用	1	0	0	1	2
	3カ月目フィルム欠	6	4	5	2	17
	治療法の変更	0	0	0	0	0
3 カ月間観察例数		76	57	118	105	356
治療開始後 3カ月目 6カ月に 脱落	理由	1	0	0	0	1
	副作用	0	4	2	0	6
	6カ月目フィルム欠	20	18	21	32	91
	治療法の変更	1	0	0	0	1
6 カ月間観察例数		54	35	95	73	257

表 4 治療開始後 6 カ月間の経過

区 分	経 過	KM+PAS	SM+PAS	KM+PAS+INH	SM+PAS+INH
体 温	平 温	12(80.0)	11(100.0)	30(78.9)	29(80.6)
	下 熱	0	0	1( 2.6)	1( 2.8)
	不 変	3(20.0)	0	7(18.4)	6(16.7)
	上 昇	0	0	0	0
	計	15(100.0)	11(100.0)	38(100.0)	36(100.0)
体 重	はじめから平温	38	24	57	37
	不 著	1	0	0	0
	増 加	12(23.1)	3( 8.6)	24(26.4)	16(23.5)
	減 少	28(53.8)	23(65.7)	47(51.6)	31(45.6)
	計	52(100.0)	35(100.0)	91(100.0)	68(100.0)
血 沈	正 常	23(82.1)	20(87.0)	52(78.8)	35(72.9)
	遅 延	3(10.7)	0	11(16.7)	13(27.1)
	不 促	2( 7.1)	2( 8.7)	3( 4.5)	0
		0	1( 4.3)	0	0
	計	28(100.0)	23(100.0)	66(100.0)	48(100.0)
咳 嗽	はじめから正常	26	12	29	25
	不 著	0	0	0	0
	減 少	7(43.8)	3(37.5)	33(55.9)	31(72.1)
	増 加	1( 6.3)	1(12.5)	11(18.3)	4( 9.3)
	計	16(100.0)	8(100.0)	59(100.0)	43(100.0)
咯 痰	はじめからなし	38	27	36	30
	不 著	0	0	0	0
	減 少	9(35.5)	8(50.0)	24(33.8)	25(50.0)
	増 加	0	0	16(22.5)	6(12.0)
	計	24(100.0)	16(100.0)	71(100.0)	50(100.0)
食 欲	はじめからなし	30	19	24	23
	不 著	0	0	0	0
	増 加	2(20.0)	2(28.6)	10(33.3)	7(46.7)
	減 少	3(30.0)	1(14.4)	6(20.0)	3(20.0)
	計	10(100.0)	7(100.0)	30(100.0)	15(100.0)
欲	はじめから正常	44	28	65	58
	不 著	0	0	0	0
	増 加	2(20.0)	4(57.1)	14(46.7)	5(33.3)
	減 少	3(30.0)	0	0	0
	計	44	28	65	58
	はじめから正常	0	0	0	0

( )内は %



表 5 治療開始後 6 カ月間の経過

区 分	経 過	KM+P A S	SM+P A S	KM+PAS+INH	SM+PAS+INH		
喀 痰 中 結 核 菌	鏡	陰 性 化	5(61.7)	2(66.7)	48(88.9)	25(83.3)	
		減 少	0	0	4( 7.4)	5(16.7)	
		不 変	2(24.7)	1(33.3)	1( 1.9)	0	
		増 加	0	0	0	0	
		陽 性 化	1	0	1( 1.9)	0	
	検	計	8(100.0)	3(100.0)	54(100.0)	30	
		はじめから陰性	40	28	26	41	
		不 明	6	4	5	2	
		培	陰 性 化	1(100.0)	1(50.0)	23(88.5)	12(100.0)
			減 少	0	1(50.0)	3(11.5)	0
不 変	0		0	0	0		
増 加	0		0	0	0		
陽 性 化	0		0	0	0		
養	計	1(100.0)	2(100.0)	26(100.0)	12(100.0)		
	はじめから陰性	15	6	17	14		
	不 明	38	27	52	47		
	胸 部 X 線 像	基 本 病 変	著 明 改 善	2( 3.7)	2( 5.9)	5( 5.3)	2( 2.7)
			中 等 度 改 善	9(16.7)	3( 8.8)	22(23.2)	22(30.1)
軽 度 改 善			24(40.4)	19(55.9)	54(56.8)	34(46.6)	
不 変			18(33.3)	10(29.4)	14(14.7)	15(20.5)	
増 悪			1( 1.9)	0	0	0	
変		計	54(100.0)	34(100.0)	95(100.0)	73(100.0)	
		はじめからなし	0	1	0	0	
		不 明	0	0	0	0	
		空 洞	著 明 改 善	0	0	6( 6.1)	8(11.4)
			中 等 度 改 善	0	0	15(15.2)	12(17.1)
軽 度 改 善	1		0	54(54.5)	30(42.9)		
不 変	2		1(100.0)	23(23.2)	20(28.6)		
拡 大 現	0		0	0	0		
洞	出 現	0	0	1( 1.0)	0		
	計	3(100.0)	1(100.0)	99(100.0)	70(100.0)		
	はじめからなし	51	34	9	10		
	不 明	0	0	0	0		
	総 合 判 定	著 明 軽 快	2( 3.7)	2( 5.7)	4( 4.8)	1( 1.4)	
中 等 度 軽 快		9(16.7)	4(11.4)	9( 9.5)	10(15.1)		
軽 度 軽 快		22(40.7)	19(54.3)	49(51.6)	39(53.4)		
不 変		19(35.2)	9(25.7)	31(32.6)	22(30.1)		
増 悪		2( 3.7)	1( 2.9)	2( 2.1)	0		
計		54(100.0)	35(100.0)	95(100.0)	73(100.0)		

( )内は%

表 6 治療開始後 3 カ月および 6 カ月における副作用

時期	区 分	KM+PAS	SM+PAS	KM+PAS+INH	SM+PAS+INH	
3 カ 月	副 作 用 な し	65(85.5)	42(73.7)	101(85.6)	81(77.1)	
	副 作 用 あ り	11(14.5)	15(26.3)	17(14.4)	24(22.9)	
	副 作 用 の 内 訳	注射後の発熱	2	2	4	5
		発疹	0	2	0	2
		眩暈	1	1	2	2
		耳鳴り	2	1	5	3
		口辺のしびれ	0	9	5	12
		頭痛	6	5	5	12
		咯血または血痰	0	0	3	2
		食欲不振	1	2	0	0
難顔面灼熱		1	0	2	1	
聴感痛れ		1	0	1	0	
胃のしびれ	0	0	1	0		
倦怠感	0	0	0	1		
耳の不快感	1	0	0	0		
不眠	1	0	0	0		
	0	0	0	1		
	計	76(100.0)	57(100.0)	118(100.0)	105(100.0)	
	注射部位の疼痛(再掲)	19(22.4)	6(10.6)	33(27.9)	9( 8.6)	
6 カ 月	副 作 用 な し	49(90.7)	29(82.9)	83(87.4)	66(90.4)	
	副 作 用 あ り	5( 9.3)	6(17.1)	12(12.6)	7( 9.6)	
	副 作 用 の 内 訳	注射後の発熱	2	0	2	2
		発疹	0	1	0	0
		眩暈	0	0	0	1
		耳鳴り	1	0	4	2
		口辺のしびれ	2	3	1	2
		頭痛	1	2	2	4
		咯血または血痰	0	1	0	1
		食欲不振	0	0	1	0
難顔面灼熱		2(3.7)	0	4(4.2)	1(1.2)	
聴感痛れ		1	0	0	0	
胃のしびれ	0	0	1	0		
倦怠感	0	0	0	0		
耳の不快感	0	0	0	0		
不眠	0	0	0	0		
	計	54(100.0)	35(100.0)	95(100.0)	73(100.0)	
	注射部位の疼痛(再掲)	8(14.8)	2( 5.7)	13(13.7)	1( 1.4)	

( )内は %

表 7 オージオメーターによる聴力検査成績

	治療開始時 異常なし	3 カ月 治療 後			治療開始時 異常なし	6 カ月 治療 後		
		異常あり	異常なし	不 検		異常あり	異常なし	不 検
KM+PAS	39	2 (6.1)	30 (93.8)	7	26	2 (9.1)	20 (90.9)	4
SM+PAS	27	0	24 (100.0)	3	19	0	17 (100.0)	2
KM+PAS+INH	51	3 (9.4)	42 (90.6)	6	44	5 (14.3)	30 (85.7)	9
SM+PAS+INH	44	0	38 (100.0)	6	28	1 (4.8)	20 (95.2)	7

( )内は %

### III 薬剤耐性を示す重症肺結核に対する KM の治療効果

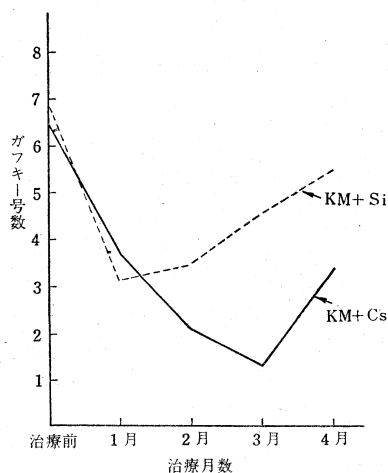
SM, PAS, INH の 3 薬剤に耐性を示す肺結核患者の多くは学研分類の重症混合型すなわち F 型に属するので、これらの患者に対する化学療法の治療効果はきわめて悲観的であることが予想されるが、現実にはこのような重症混合型に属する肺結核患者は結核療養所には決して少なくないのである。演者は新しい有力な結核化学療法剤である KM が、このような重症混合型に対していかなる治療効果を呈するかを検討した。

小川政敏氏は試験管内において KM と Sulfisoxazol (Si と略) あるいは Cycloserine (Cs と略) は相加的効果があることを示しているので、20 例の 3 者耐性重症肺結核患者を 2 群に分け、KM 1 日 2 g 週 2 日と Si 1 日 3 g 毎日の併用療法と KM 1 日 2 g 週 2 日と Cs 1 日 0.5 g 毎日の併用療法を 4 カ月行なった。

両群の治療対象患者の性、年齢、治療前の薬剤耐性、病型、総合判定は表 8, 9 に示すごとくである。すなわち両群ともに患者の大部分は SM, PAS, INH の 3 種の薬剤に耐性を示し、NTA 分類、岡分類、学研分類からみてもきわめて重症な肺結核である。学研判定基準による治療 4 カ月の総合判定をみるに KM + Si 治療群では空洞拡大させるために悪化と判定された 1 例を除き、他はすべて不変であり、KM+Cs 治療群では 3 例は軽度軽快、他はすべて不変である。治療 4 カ月目の臨床症状の経過をみるに、体温の下降あるいは平温化せるものは KM+Si 群で 5 例、KM+Cs 群で 6 例、体重増加せるものは KM+Si 群で 3 例、KM+Cs 群で 6 例、血沈遅延せるものは KM+Si 群で 3 例、KM+Cs 群で 1 例、咳嗽の減少せるものは KM+Cs 群に 2 例、食欲の増加せるものは KM+Si 群に 4 例、KM+Cs 群に 3 例みられている。

胸部 X 線写真の経過をみるに KM+Si 群では空洞拡大させるために悪化と判定されたもの 1 例、基本型軽度軽快 1 例、空洞軽度軽快 1 例、KM + Cs 群では基本型軽度軽快 5 例、空洞軽度軽快 4 例で他はすべて不変である。また喀痰中結核菌の鏡検陰性化せるものは KM+Cs 群に 1 例、減少せるものは KM+Si 群に 1 例、KM+Cs 群に 5 例みられている。両群の患者の喀痰中結核菌のガフキー号数の平均を治療月数ごとに示せば図 1 のごとくであつて、KM+Si 群も KM + Cs 群もともにガフキー号数は一たん減少するが、4 カ月目には再び増加する傾向を示している。喀痰培養成績ならびに KM 耐性検査成績は表 10, 11 に示すごとくである。KM 耐性検査培地は間接法には Kirchner 寒天培地を用い、2 カ月目からは小川培地を用いて直接法も併用した。培養成績では菌陰性化したものは両群に 1 例もないが菌集落の減少せるものは KM+Si 群に 1 例、KM+Cs 群に 2 例みられている。KM 耐性検査成績は両群ともに治療 1 カ月の成績では耐性上昇はみられない。

図 1 KM+Cs 治療群ならびに KM+Si 治療群の喀痰中結核菌数(鏡検)の推移 (各群10例平均値)



10  $\gamma/cc$  以上の完全耐性獲得せるものは治療2ヵ月では KM+Si 群に 3 例, KM+Cs 群に 1 例, 治療 3 ヵ月では KM+Si 群では 4 例, KM+Cs 群では 2 例, 治療 4 ヵ月では KM+Si 群では 6 例, KM+Cs 群では 4 例である。鏡検成績ならびに培養成績, さらに耐性検査成績からみれば, かかる大空洞を有する重症肺結核では比較的速やかに耐性菌が出現し, Cs は Si よりも KM 耐性菌発現を阻止する効果が大なるものと考

えられる。

以上のようにかかる重症例に対してはいかなる化学療法剤もすぐれた治療効果を発揮することは不可能であるが, KM+Si ならびに KM+Cs によつて個々の臨床症状ならびに一般状態はしばしば改善され, KM の抗結核化学療法剤としての価値が認められたが, その効果を削減するものは耐性菌の発現にあると考えられる。

表 8 KM+Si 治療群の患者背景因子ならびに総合判定

症例番号	患者名	性	年令	治療前耐性 $\gamma/cc$				病 型			総 合 判 定			
				SM	PAS	KM	INH	NTA	岡	学 研	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
1	■	女	38	10	10	1	1	高度	VII+VIII B <sub>2</sub>	FKz Pls	IV	IV	IV	IV
2	■	男	61	100	100	1	10	高度	VII+VIII B <sub>2</sub>	FKz Pls	IV	IV	IV	IV
3	■	男	58	100	100	1	100	中等度	VII+VIII B <sub>2</sub>	FKz Pls	IV	IV	IV	IV
4	■	女	26	100	10	1	1	高度	VII	FKz	IV	IV	IV	IV
5	■	女	41	100	100	1	10	高度	VII	FKz	V	V	V	V
6	■	男	31	10	100	1	10	中等度	IVAa <sub>1</sub> +VIII B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> Kx <sub>2</sub> Pls	IV	IV	IV	IV
7	■	男	27	100	0	1	0.1	高度	VII	FKz	IV	IV	IV	IV
8	■	男	30	10	10	0	1	高度	VII	FKz	IV	IV	IV	IV
9	■	男	46	100	10	1	10	高度	VII+VIII B <sub>2</sub>	FKy <sub>3</sub> Pls	IV	IV	IV	IV
10	■	男	56	100	100	1	10 (不完全)	高度	VII+VIII B <sub>2</sub>	FKy <sub>3</sub> Pls	IV	IV	IV	IV

表 9 KM+Cs 治療群の患者背景因子ならびに総合判定

症例番号	患者名	性	年令	治療前耐性 $\gamma/cc$				病 型			総 合 判 定			
				SM	PAS	KM	INH	NTA	岡	学 研	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
1	■	男	33	100	10	1	10	高度	VII+VIII B <sub>2</sub>	FKz Pls	IV	IV	IV	IV
2	■	女	31	10	10	1	1	高度	VII+VIII B <sub>2</sub>	FKz Pls	IV	IV	IV	IV
3	■	男	26	100	0	1	1	高度	VII+VIII B <sub>2</sub>	FKx <sub>3</sub> Pls	IV	IV	IV	IV
4	■	女	37	100	1	1	10	高度	VII	FKz	IV	IV	III	III
5	■	男	62	100	100	0	0	高度	VII	FKz	IV	IV	IV	IV
6	■	男	31	10	10	1	10	中等度	VIB+VIII B <sub>2</sub>	C <sub>2</sub> Ky <sub>2</sub> Ky <sub>2</sub> Pls	IV	IV	IV	IV
7	■	女	48	100	10	1	1	高度	VII	FKz	IV	III	III	III
8	■	男	47	100	10	1	10	高度	VII+VIII B <sub>2</sub>	C <sub>3</sub> Kx <sub>2</sub> Pls	IV	IV	IV	IV
9	■	女	46	100	10	1	10	高度	VII+VIII B <sub>2</sub> +VIII A	FKb <sub>1</sub> Pls Ple	IV	IV	III	III
10	■	男	42	100	10	1	100	高度	VII	FKz	IV	IV	IV	IV

表 10 KM+Si 治療群の喀痰培養ならびに耐性検査成績

症例番号	患者名	γ/cc	治 療 前		1 カ 月		2 カ 月		3 カ 月		4 カ 月			
			0	1	10	100	1,000	0	1	10	100	1,000	0	1
1	■	直間	■	+	■	+	■	■	■	■	■	■		
2	■	直間	■	■	■	+	■	■	■	■	■	■		
3	■	直間	■	+	+	+	+	+	+	+	+	+		
4	■	直間	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■		
5	■	直間	■	■	■	+	■	■	■	■	■	■		
6	■	直間	■	■	■	+	■	■	■	■	■	■		
7	■	直間	■	■	■	+	■	■	■	■	■	■		
8	■	直間	■	■	■	+	■	■	■	■	■	■		
9	■	直間	■	■	■	+	■	■	■	■	■	■		
10	■	直間	■	■	■	+	■	■	■	■	■	■		



#### IV マウス実験的結核症における KM 耐性菌発現と発現阻止実験

前述のごとく KM の治療効果を削減するものは KM の耐性菌の出現にあるので、耐性菌の発現とその阻止の研究は臨床的にもつとも重要な問題である。近時染谷四郎氏は CF # 1 系マウスならびに牛系結核菌 T C 50 株を用い、INH 耐性菌の動物体内発現ならびに KM, SM による INH 耐性菌発現阻止に成功し、また岩崎龍郎氏も雑系マウスを用い、感染にさいし Cortisone を併用することによつて INH 耐性菌を動物体内に発現せしめることに成功した。

演者らは KM の耐性菌発現実験を次のごとき実験方法によつて行なつた。

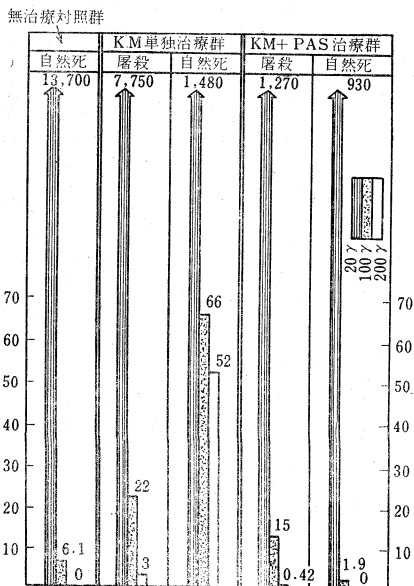
使用マウス：d-d 系の生後 5 週、体重約 17 g の雄

感染菌株および感染方法：マウスを 1 回通過せしめた黒野株を Dubos-albumin 培地に 13 日間培養し、その 0.2 cc をマウスの尾静脈内に接種した。

治療方法：感染後 2 週間放置し、その後 1 週 6 日 10 週間治療し、治療開始後 4 週目、8 週目、10 週目に 3~5 匹ずつ屠殺し、肺の臓器定量培養ならびに耐性検査を行ない、また斃死せるマウスは即日培養した。治療術式は次のとおりである。使用せるマウスは各群 20 匹である。

- 1 群 SM 4 mg
- 2 群 SM 4 mg + PAS 10 mg
- 3 群 KM 6 mg

図 2 マウス実験的結核症における KM 耐性菌発現ならびに発現阻止の実験

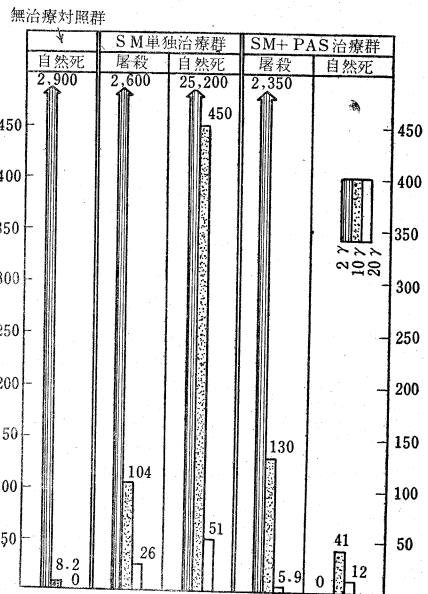


- 4 群 KM 6 mg + PAS 10 mg
- 5 群 無治療対照

使用培地：1% 小川培地に SM は 2  $\gamma$ /cc, 10  $\gamma$ /cc 20  $\gamma$ /cc, KM は 20  $\gamma$ /cc, 100  $\gamma$ /cc, 200  $\gamma$ /cc の割合に薬剤を混入せしめた。集落数の判定は培養後 5 週目ならびに 7 週目に行なつた。

以上の成績は図 2, 3 に示すごとくであつて、数字は薬剤を混入せざる対照培地の集落数  $10^6$  に対する各薬剤濃度を含有する培地に発育した集落数を示している。この成績は現在までに判明した治療 4 週目の検査成績である。自然死とあるは治療 4 週目前後に斃死せるマウスの培養成績である。SM 単独治療では SM 耐性菌を発現し、SM と PAS の併用治療では SM 耐性菌の発現をある程度阻止する傾向を示している。KM も同様であつて KM 単独治療では KM 耐性菌を発現し、KM と PAS の併用治療では KM 耐性菌の発現をある程度阻止する傾向を示している。

図 3 マウス実験的結核症における SM 耐性菌発現ならびに発現阻止の実験



#### V KM の毒性に及ぼすパントテン酸の影響

KM の肺結核治療の応用にあつては、副作用の発現には十分なる考慮が必要である。近時パントテン酸が SM の毒性を軽減しうることが報告されているので、演者らは KM の毒性に対するパントテン酸の影響を検討した。

図 4 に示すごとく DHSM の急性毒性はマウス 1 匹あたり 15 mg のパントテン酸カルシウムによつて軽減しうが、図 5 に示すごとく KM の急性毒性も同様にパントテン酸カルシウムによつて軽減しう。

表12は DHSM, DHSM + パントテン酸カルシウム, SM-tripantothenate, KM, KM + パントテン酸カルシウム, KM-tripantothenate の LD<sub>50</sub> を示しているが, パントテン酸カルシウムの付加, あるいは Tripantothenate は LD<sub>50</sub> を増大せしめ, ことに KM-tripantothenate の毒性は軽減せしめられている。

表 13 は SM-tripantothenate ならびに KM-tripantothenate の試験管内抗菌力を示しているが, SM ならびに KM の該薬剤中の含有量を考慮すれば, これらの薬剤の抗菌力は SM あるいは KM と同等とい

うる。

図 6 はマウスの実験的結核症に対する SM とパントテン酸カルシウムの併用効果, KM とパントテン酸カルシウムの併用効果, KM-tripantothenate の治療効果を示しているが, パントテン酸カルシウムの併用, あるいは Tripantothenate は SM あるいは KM 単独とほぼ同様の治療効果を示している。すなわちパントテン酸は SM あるいは KM の抗菌力に対して拮抗作用がない。

表 12 KM の LD<sub>50</sub> に及ぼすパントテン酸の影響

薬 劑	LD <sub>50</sub>
DHSM	1,116 mg/kg
DHSM + パントテン酸カルシウム 1 : 1	1,682 mg/kg
SM-tripantothenate	1,493 mg/kg
KM	1,952 mg/kg
KM + パントテン酸カルシウム 41 : 58.5	2,811 mg/kg
KM-tripantothenate	4,300 mg/kg 以上

表 13 KM-tripantothenate の試験管内抗菌力

	K M		KM-tripantothenate		S M		SM-tripantothenate	
	2 W	3 W	2 W	3 W	2 W	3 W	2 W	3 W
10 $\gamma$ /cc	—	—	—	—	—	—	—	—
5 $\gamma$ /cc	—	—	—	±	—	—	—	—
2.5 $\gamma$ /cc	—	++	—	±	—	—	—	+
1.25 $\gamma$ /cc	±	++	±	+	—	±	±	+
0.6 $\gamma$ /cc	+	++	+	++	±	+	±	+
0	++	++	++	++	++	++	++	++

使用菌株: H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>

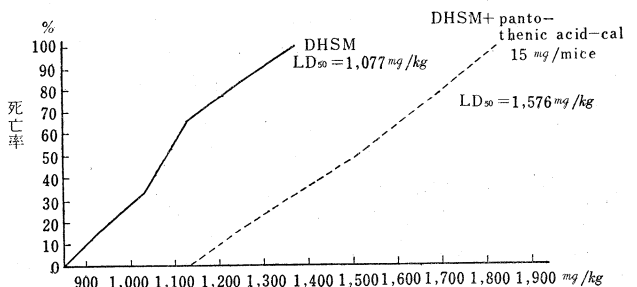
使用培地: Dubos-Albumin 培地

KM-tripantothenate および SM-tripantothenate の KM および SM の含有量はそれぞれ 41%, 44.7% である

VI 結 語

1) 初回化学療法の肺結核患者 257 例を 4 群に分ち, KM+PAS, SM+PAS, KM+PAS+INH, SM+PAS+INH の 4 種の併用療法を 6 カ月間実施し, その治療効果を比較検討したが, KM 1 日 2 g 週 2 日の投与法によれば, その治療成績はきわめてすぐれており, SM とほぼ同等である。しかし副作用として注射部位の疼痛がしばしばみられ, また難聴の発現

図 4 DHSM の急性毒性に及ぼす Pantothenic acid-cal の影響





には十分なる注意が必要である。

2) 重症肺結核 20 例に対して、KM+Si, KM+Cs の併用療法を 4 カ月実施してその治療効果を検討した。学研判定基準による総合判定においては大部分の症例は不変であったが、個々の臨床症状の改善はしばしば認められた。かかる重症な巨大空洞を有する症例においては、KM 耐性菌は治療 2 カ月より発現し、耐性菌の発現がまたその治療効果を削減する。Cs は KM の耐性発現阻止あるいは遅延に対して Si よりもより効果的である。

3) 実験動物体内に薬剤耐性結核菌を発現せしめることは従来きわめて困難とされていたが、染谷氏、岩崎氏は INH 耐性菌の発現に成功し、演者らも KM 耐性菌をマウス体内に発現せしめ、PAS が KM 耐性菌の発現を阻止する傾向のあることを示した。マウスの抵抗力、接種菌の毒力ならびに菌量、薬剤投与量の 3 者の適当なる組合せによつては、耐性菌の発現ならびにその阻止の動物実験が可能であると考えられるので、かかる基礎的研究から KM を臨床的に応用するにさいし、耐性菌の発現を阻止するためには、KM をいかに投与すべきかあるいはいかなる薬剤と併用すべきかが近い将来に決定されるであろう。

4) 動物実験によりパントテン酸が KM の毒性を軽減する効果を有することが明らかとなった。長期使用を必要とする肺結核の治療にさいして、KM とパントテン酸カルシウムの併用あるいは KM-tripantothenate の今後の臨床的研究は重要な意義を有するものと考えられる。

図 5 KM の急性毒性に及ぼす Pantothenic acid-cal の影響

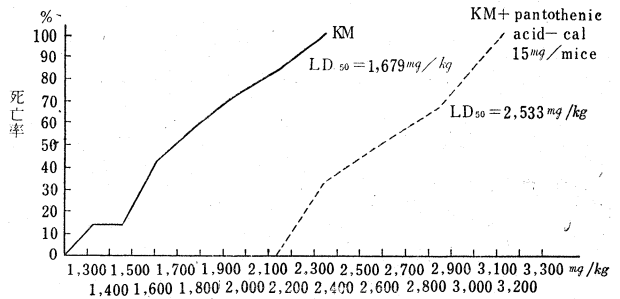
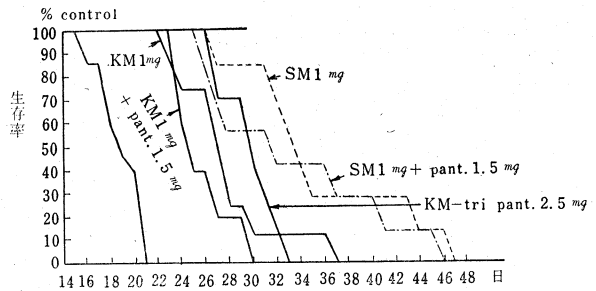


図 6 マウス実験的結核症に対する KM の治療効果とこれに及ぼすパントテン酸の影響



終りにのぞみ、講演の機会を与えられた恩師石田会長に感謝し、また熊谷委員長を始め療研の各委員、文部省科学研究費による総合研究「結核班」の代表者である堂野前教授ならびに班員各位の御指導と御協力に対して感謝する。また療研の成績集計にあられた重松博士ならびに研究に協力された教室同僚諸兄に心より御礼申し上げる次第である。

## シンポジウム

## カナマイシンについて

## — 外 科 —

## 耐性例の外科療法におけるカナマイシン

慶応義塾大学医学部外科教室 教授 赤 倉 一 郎

## — 協 同 研 究 施 設 —

京大結研外科療法部	国立新潟療養所	結核予防会結研
東京医科大学外科	〃 兵庫 〃	伊豆通信病院外研
東北大学抗酸菌病研究所	〃 広島 〃	日赤中央病院外科
徳島大学医学部第二外科	〃 福岡 〃	関東通信病院結核科
大阪大学医学部第一外科	〃 三重 〃	聖隷病院 外科
北海道大学医学部外科	〃 明星 〃	聖路加国際病院外科
日大医学部宮本外科	国立療養所村松晴嵐荘	国立別府病院本院
千葉大医学部第一外科	〃 日野 荘	伝研病院 外科
金沢大学医学部外科	〃 貝塚千石荘	北研 附属病院
慶応大学医学部外科	〃 大日向荘	稲田登戸病院
国立旭川療養所	〃 山陽 荘	聖テレヂア療養所
〃 宇多野 〃	〃 久里浜病院	国立松戸療養所
〃 神奈川 〃	〃 清瀬病院	立川病院 外科
〃 京都 〃	〃 福寿園	道 躰 外 科
〃 高知 〃	〃 清澄園	芝済生会中央病院外科
〃 東京 〃	〃 清光園	静岡赤十字病院外科
〃 中野 〃	結核予防会保生園	愛媛県立新居浜療養所

## 目 次

## I 緒 言

## II 症 例 (肺切除例)

- 1) 性別, 年令別, 術式別
- 2) KM 投与前の化学療法
- 3) KM 投与前の薬剤耐性
- 4) 病 型
- 5) 切除標本の病理細菌

## III KM 投与方法

## IV 成 績

- 1) 術後排菌
- 2) 術後合併症
- 3) 術後死亡
- 4) 副作用

## V 対照例の成績

## VI 膿胸, 気管支瘻における KM 使用成績

## VII 考案ならびに結語

## I 緒 言

薬剤耐性を有する症例に肺切除術を施行した場合, 気管支瘻や膿胸などを併発することが多いことは, 従来多くの報告により明らかであるが, これらの耐性菌を有する症例に対し, カナマイシン (KM) の効果について研究するために, われわれは 厚生省結核療法研究協議会

(療研)外科療法研究班の企画により, 全国 51 施設において, 昭和 33 年 6 月より同年 11 月までの間に肺切除術を施行した 120 例の術前術後に KM を使用し, その成績を調査したので報告する。

## II 症 例 (表 1)

症例数は 120 例 (男 77 例, 女 43 例) で, これら

の症例は KM 投与前に、SM 10 γ, INH 1 γ 以上の耐性獲得者である。症例を集める都合上 PAS の耐性は問わなかったが 72.5 % のものが PAS にも 10 γ 以上の耐性をもっていた。

表 1 術式別, 性別, 年齢別

術式	例数	(追加胸成)	(横隔神経麻痺)	性別	20才以下	21~30才	31~40才	41~50才	51才以上	計
部切	1	(0)	(0)	♂ ♀	0 1	0 0	0 0	0 0	0 0	0 1
区切	20	(8)	(0)	♂ ♀	0 0	8 3	6 1	2 0	0 0	16 4
葉切	49	(23)	(5)	♂ ♀	1 1	10 11	10 6	6 1	3 0	30 19
全切	36	(18)	(4)	♂ ♀	2 0	6 6	8 5	4 2	1 2	21 15
複合	14	(11)	(0)	♂ ♀	0 0	3 1	4 2	2 1	1 0	10 4
計	120	(60)	(9)	♂ ♀	3 2	27 21	28 14	14 4	5 2	77 43

1) 性別, 年齢別, 術式別

性別, 年齢別は表 1 のごとくであり, 術式別にみると, 部分切除 1, 区域切除 20, 肺葉切除 49, 全切除 36, 複合切除 14 例である (複合切除とは, 葉切+区切, 葉切+部切などの手術である)。このように重症例

が多いので, 全切, 葉切が多く行なわれ, 切除術後に追加胸成術を行なっているものが 60 例 (50 %) もあり, 横隔神経麻痺術を行なつたもの 9 例 (7.5 %) も含んでいる。

2) KM 投与前の化学療法 (表 2)

表 2 KM 投与前の化学療法

術式	SM				PAS				INH			VM	PZA	TB <sub>1</sub>	Cyclo-serine	不明
	50g以下	51~100g	101~150g	151g以上	1,800g以下	1,801~3,600g	3,601~5,400g	5,401g以上	36g以下	37~72g	73g以上					
部切	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0
区切	2	4	3	10	0	7	3	9	3	7	7	0	3	0	0	1
葉切	4	16	15	12	2	14	17	14	11	16	17	0	10	2	0	2
全切	2	11	15	8	2	7	10	17	6	11	18	2	11	0	1	0
複合	1	3	4	5	2	3	4	3	5	4	4	1	2	1	0	1
計	9	35	37	35	6	31	35	43	25	39	46	3	26	3	1	4

KM 投与前に SM を使用した症例 116 例中の 72 例 (62.6 %) は 100 g 以上も連続使用しており, PAS の場合でも 3,600 g 以上の使用者が 78 例 (67.8 %), INH にても 37 g 以上のものが 85 例 (77.2 %) で, 抗結核剤をすでに大量に使用しているものが多い。また, このほかにバイオマイシン (VM) を使用せるものが 3 例, ピラジナマイド (PZA) を使用せるものが 26 例, ティピオン (TB<sub>1</sub>) を使用せるものが 3 例ある。化学療法の期間からみても, 1 年以上の化学療法を行なっているものが 80.4 % で, 長期間にわたつ

て, 大量の化学療法を行なっているものが多い。しかも, 本症例では, KM を投与前の場合には, SM 10 γ, INH 1 γ 以上の耐性をもつ排菌者と規定したので, SM, PAS, INH 等の化学療法では, 病勢を抑えることができなかつた症例が集められているわけである。

3) KM 投与前の薬剤耐性 (表 3)

規定したごとく, SM 10 γ, INH 1 γ 以上の耐性獲得者の中で, SM, INH とともに, 100 γ というものが 2 例, SM 100 γ, INH 10 γ が 6 例というような高度の耐性をもっているものを含んでいる。

表 3 KM 投与前の SM および INH の耐性

術式	例数	SM 10 $\gamma$				SM 100 $\gamma$			
		INH				INH			
		1 $\gamma$	5 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$	1 $\gamma$	5 $\gamma$	10 $\gamma$	100 $\gamma$
部切	1	1	0	0	0	0	0	0	0
区切	20	6	1	2	0	6	4	1	0
葉切	49	21	4	4	0	12	7	1	0
全切	36	9	0	4	1	14	4	2	2
複合	14	2	1	2	0	5	2	2	0
計	120	39	6	12	1	37	17	6	2

表 4 KM 投与前病型 (NTA 分類)

術式	例数	軽度	中等度	高度
部切	1	1	0	0
区切	20	5	13	2
葉切	49	1	38	10
全切	36	0	6	30
複合	14	1	13	0
計	120	8 (6.7%)	70 (58.3%)	42 (35.0%)
		(93.3%)		

表 5 KM 投与前病型 (学研分類基本型)

術式	例数	A			B			C			D			E			F
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
部切	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
区切	20	0	0	0	3	4	0	3	7	1	0	1	0	0	0	0	1
葉切	49	0	1	0	0	11	2	4	22	5	0	0	0	0	0	0	4
全切	36	0	0	0	0	4	3	0	5	3	0	0	0	0	0	0	21
複合	14	0	0	0	1	5	1	1	5	0	0	1	0	0	0	0	0
計	120	0	1	0	4	24	6	9	39	9	0	2	0	0	0	0	26
		1 (0.8%)			34 (28.3%)			57 (47.7%)			2 (1.6%)			0			26 (21.6%)

表 6 KM 投与前病型 (学研分類特殊病変)

術式	例数	非 硬 化 空 洞									硬 化 空 洞														
		Ka			Kb			Kc			Kd			Kx			Ky			Kz					
		1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3			
部切	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
区切	20	1	0	0	3	4	0	0	1	0	0	0	0	2	5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
葉切	49	0	2	1	2	5	0	0	4	2	0	1	0	2	13	1	2	4	1	1	4	1	1	4	1
全切	36	0	3	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1
複合	14	1	0	0	1	3	0	0	1	0	0	0	0	2	2	1	0	1	0	0	0	2	0	2	0
計	120	2	5	1	6	13	1	0	7	2	0	1	0	7	21	2	3	5	2	2	7	2	2	7	2
		8 (9.0%)			20 (22.4%)			9 (10.3%)			1 (1.1%)			30 (33.6%)			10 (11.2%)			11 (12.4%)					

4) 病 型 (表 4~6)

術前の X 線写真による病変の程度を NTA 分類で示すと表 4 のごとく、中等度、高度のものが圧倒的に多く 93.3% である。同様にこれを学研分類で示したものが表 5, 6 である。基本型は、B (浸潤乾酪型) 28.3%, C (線維乾酪型) 47.7% が多く、その病巣の拡りも 2 以上のものが多い。また全切除を行なったものでは 36 例中の 26 例(21.6%)は F 型 (重症混合型) である。特殊病変をみると有空洞例が 89 例 (74.1

%) で、F 型の 26 例は空洞についての記載がないが、(重症混合型 F は、空洞、病巣の拡りについては記載の要はない) これもほとんど空洞を有しているので、これを加えると 115 例 (95.8%) は、KM 投与前に空洞をもっていたことになる。その空洞型は、Kb (浸潤集中の空洞)、Kx (硬化輪状空洞) が多くみられている。

5) 切除標本の病理細菌 (表 7, 8)

表 7 のごとく、切除標本の中に空洞をもっていたも

表 7 切除標本病理学的分類 (I)

術式	例数	空 洞	乾 酪 巣	空洞+乾酪巣	不 明
部切	1	0	1	0	0
区切	20	10	4	4	2
葉切	49	23	0	21	5
全切	36	21	3	9	3
複合	14	6	0	7	1
計	120	60 (50.0%)	8 (6.7%)	41 (34.1%)	11 (9.2%)

のが 60 例 (50.0%)、乾酪巣をもっていたもの 8 例 (6.7%)、空洞と乾酪巣とをもっていたもの 41 例 (34.1%) で、術前の X 線所見と同様に空洞例が大多数である。この空洞をさらに分析してみると表 8 に示すように空洞は残存し、灌注気管支は開存し、塗抹陽性、培養陽性のものが大多数であり、乾酪巣の場合でも、灌注気管支の開存、中心部の洞化、塗抹陽性、培養陽性のもが多い。

III KM 投与方法

薬 剤 投 与 方 法

KM: 術前 4 週間 KM 週 2 日

1 日 2g 筋注	16g
術後 1 週間 KM 毎日	
1 日 1g 筋注	50g
2~7 週まで KM 週 2 日	
1 日 2g 筋注	

PAS: 術前および術後 8~10g 毎日

表 8 切除標本病理学的分類 (II)

術式	空 洞									乾 酪 巣											
	病 理 所 見					細 菌 所 見				病 理 所 見					細 菌 所 見						
	癥痕化	癥痕前期	開放性洞	浄化空洞	被包化	灌注気管支開放	閉鎖灌注気管支	空洞残存	鏡検 +	鏡検 -	培養 +	培養 -	癥痕化	被包化	灌注気管支開放	閉鎖灌注気管支	空洞化	鏡検 +	鏡検 -	培養 +	培養 -
部 切	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	1	0
区 切	0	0	0	0	0	12	2	14	9	1	11	2	0	7	4	1	1	6	1	6	2
葉 切	0	3	0	0	2	35	6	41	36	6	41	2	2	14	10	6	8	9	5	10	5
全 切	1	1	0	0	0	25	2	29	21	2	21	3	1	9	5	2	8	3	3	2	4
複 合	1	3	0	0	1	12	1	10	10	2	11	1	2	7	3	3	2	4	2	3	3
計	2	7	0	0	3	84	11	94	76	11	84	8	5	37	23	12	20	22	12	22	14

このような症例に対して、KM の投与量を 1 人 50 g 宛とし、原則として、術前 4~8 週間、週 2 日、1 日 2 g 筋注 (朝夕 1 g 宛分注) PAS 8~10 g 毎日併用、術後の 1 週間は、手術時に胸腔内に 1 g 注入し、毎日 1 g 宛を筋注するか、あるいは 1 日 2 g を週 2~4 日筋注し、術後 2 週目から 7 週目までの 6 週間は、1 日 2 g、週 2 日筋注するとともに、PAS 8~10 g を毎日併用する方法によつた。

#### IV 成 績 (表 9~12)

##### 1) 術後排菌

術後排菌をみた症例は 6 例 (5%) で、その原因は表 9 に示すように、術後気管支瘻、空洞残存、シューブなどによるものが考えられる。

表 9 術後排菌例 (120 例中 6 例)

症例番号	術式	術後発見までの期間	ガフキー	原因
1	複合	5 週	1 号	不明
2	葉切	1 週	1 号	気管支瘻
3	葉切	3 週	4 号	シューブ
4	葉切	5 週	7 号	空洞残存
5	葉切	5 週	7 号	空洞残存
6	葉切	3 週	1 号	シューブ

表 10 合併症および死亡例

術式	例数	気管支瘻	肺瘻	膿胸	シューブ	血胸	死亡
部 切	1	0	0	0	0	0	0
区 切	20	1	1	0	0	1	0
葉 切	49	4	1	0	2	2	1
全 切	36	4	0	1	1	0	2
複 合	14	2	1	0	0	0	1
計	120	11 (9.2%)	3 (2.5%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	3 (2.5%)	4 (3.3%)
(17.4%)							

##### 2) 術後合併症

手術合併症は、気管支瘻 11 例 (9.2%)、肺瘻 3 例 (2.5%)、膿胸 1 例 (0.8%)、シューブ 3 例 (2.5%)、

血胸 3 例 (2.5%) となつており合併症の合計は 21 例 (17.5%) である。このうち、膿胸、気管支瘻、肺瘻の 15 例を個々に示したのが表 11 で、経過観察中

の 1 例を除いて、各例とも発見とともに瘻閉鎖術か追加胸成術を行なっており、その結果は、9 例 (64.3%) が良好に経過しており、他はその後の経過不明のものが

3 例、観察中のものが 1 例で、他の 1 例は開胸ドレナージ中に大量出血があつて術後に死亡している。

表 11 気管支瘻、肺瘻、膿胸

症例番号	合併症	術式	病型 (NTA)	発生時期	治療法	効果
1	気管支瘻	区切	中等度	21 日	追加胸成	良好
2		葉切	中等度	22 日	瘻閉鎖術+追加胸成	良好
3		葉切	中等度	21 日	瘻閉鎖術+筋肉充填+追加胸成	良好
4		葉切	中等度	7 日	瘻閉鎖術+追加胸成	良好
5		葉切	中等度	4 ヶ月	経過観察中	
6		全切	高度	18 日	瘻閉鎖術+追加胸成	良好
7		全切	中等度	19 日	開胸, ドレナージ	死亡 (出血死)
8		全切	高度	1 ヶ月	瘻閉鎖術+追加胸成	経過観察中
9		全切	高度	13 日	瘻閉鎖術+筋肉充填+追加胸成	良好
10		複合	中等度	21 日	瘻閉鎖術+追加胸成	良好
11		複合	中等度	4 ヶ月	筋肉充填	不明
12	肺瘻	区切	中等度	21 日	瘻閉鎖術+追加胸成	良好
13		葉切	中等度	50 日	追加胸成	不明
14		複合	中等度	14 日	同上	良好
15	膿胸	全切	高度	3 ヶ月	追加胸成予定	不明

## 3) 術後死亡

死亡例 (表 12) はこの例を加えて 4 例 (3.3%) で他は表 12 のごとく、術後急性肺水腫によるもの 2 例、術後肺性心による心代償不全によるもの 1 例である。

## 4) 副作用 (表 13)

副作用は 25 例 (20.8%) にみられているが、治療を継続している間に自然治癒をみたものが多く、KM 投与を中止しなければならなかつたような重篤なものはみられなかつた。聴力の低下をきたしたものが 9 例 (7.5%) あるが KM 投与前から、おそらく SM によるとと思われる聴力低下をきたしていたものを 4 例含

表 12 死亡例

症例番号	術式	死亡時期 (術後)	原因
1	葉切	88 日	肺性心による心代償不全
2	全切	1 日	大量出血
3	全切	1 日	肺水腫
4	複合	50時間	肺水腫

んでいる。

表 13 副作用

術式	例数	耳鳴	眩暈	発疹	全身倦怠	頭痛	胸部絞約感	局所痛	発熱	聴力障害	肝障害	合計
部切	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
区切	20	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2
葉切	49	3	0	1	0	1	0	1	0	4	0	10
全切	36	0	1	0	1	1	1	2	0	3	0	9
複合	14	0	0	0	0	1	0	0	0	2	1	4
計	120	4 (3.3%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	1 (0.8%)	4 (3.3%)	1 (0.8%)	3 (2.5%)	0	9 (7.5%)	1 (0.8%)	25 (20.8%)

## V 対照例の成績 (表 14)

同時期に、同施設で行なつた肺切除術の中から、SM

10%, INH 17 以上の耐性獲得例を選んで KM 以外の化学療法剤を用いて手術を行なつたもの 50 例を対照例として、その合併症を調査したものを表 14 に示す。対

表 14 対照例の合併症および死亡例

術式	例数	気管支瘻	肺瘻	膿胸	シュールプ	血胸膨脹不全	死亡	
部切	1	0	0	0	0	0	0	
区切	6	0	0	0	1	1	0	
葉切	23	5	0	0	0	1	0	
全切	13	1	0	0	2	0	0	
複合	7	2	0	0	0	0	0	
計	50	8 (16.0%)	0	0	3 (6.0%)	2 (4.0%)	0	
		(26.0%)						

照例の合併症の合計は 13 例 (26.0%) であるが、死亡例は 1 例もない。この成績は KM 使用例に比べて、やや劣るものと考えられる。

## VI 膿胸、気管支瘻における KM 使用成績 (表 15)

前述の合併症の項で述べたごとく、気管支瘻、肺瘻、膿胸の発生率は 15 例 (12.5%) であるが、これらに気管支瘻閉鎖術や追加胸成術あるいは再切除術を施行すると、一次的に合併症の治癒をみたものが多いので、肺切除術の症例とは別に、気管支瘻、膿胸例を 20 例集め、KM を使用しながら、瘻閉鎖術や、追加胸成術あるいは再切除術を行ない、その成績を調べてみたのが表 15 である。

気管支瘻 11 例、膿胸 3 例、気管支瘻と膿胸を合併せるもの 5 例で、術前耐性検査の結果が不明のものが 3 例あるが、SM, INH ともに耐性のないものは 2 例

にすぎず、他はそれぞれ SM, INH に耐性をもっている。これらの症例に、気管支瘻閉鎖術を行なつたもの 7 例 (同時に筋肉弁充填を行なつたもの 3 例)、追加胸成術 3 例、膿胸に対して 1 側肺全別出を行なつたもの 2 例、気管支瘻に対し、残存肺を切除し、主気管支にて切り直したものの 8 例である。この 20 例中の 15 例 (75.0%) は気管支瘻、膿胸が一次的に治癒し経過良好で、一般に難治性といわれている気管支瘻、膿胸の治療としてはよい成績であると思われる。

## VII 考案ならびに結語

以上で調査症例のバックグラウンドと外科療法に併用した場合のカナマイシンの臨床的効果について、一応述べたわけであるが、これによつて KM の臨床的価値を批判することは、手術後の観察期間が十分に長くないこと、比較検討すべき諸因子が一定していないので批判することが困難であるとともに、あまりに早すぎる結論的



表 15 膿胸および気管支瘻症例 (20 例)

症例番号	年令	性	術前耐性		膿胸	気管支瘻	効果		施行術式
			SM	INH					
1	40	♂	100 γ		+	+	良	好	* 全切除
2	34	♂	不明			+	良	好	気管支瘻閉鎖術
3	38	♂	10 γ	10 γ	+	+	良	好	同上
4	21	♂	不明		+	+	良	好	* 全切除
5	34	♂	10 γ	1 γ	+		良	好	追加胸成
6	34	♂	100 γ	10 γ		+	×	不良	気管支瘻閉鎖術
7	53	♂	100 γ	10 γ	+		良	好	全切除
8	36	♂	0 γ	0 γ	+	+	良	好	追加胸成
9	53	♂	不明		+		良	好	全切除
10	29	♀	1 γ	0.1 γ		+	良	好	気管支瘻閉鎖術
11	27	♀	100 γ	10 γ		+	良	好	* 全切除
12	45	♀	10 γ	1 γ		+	良	好	* 同上
13	33	♀	100 γ	1 γ		+	×	不良	* 同上
14	41	♂	100 γ	1 γ		+	良	好	* 同上
15	33	♂	10 γ	1 γ		+	×	不良	* 同上
16	36	♂	100 γ	100 γ	+	+	×	不良	* 同上
17	26	♀	100 γ	100 γ		+	×	不良	気管支瘻閉鎖術
18	39	♀	10 γ	1 γ		+	良	好	同上
19	22	♂	1 γ	1 γ	+		良	好	追加胸成
20	22	♂	0 γ	0 γ		+	良	好	気管支瘻閉鎖術

\*印の全切除は瘻発生後の2次的全切除である

印象を与えることとは私はおそれるものである。

しかしあえて次に若干の考察を加えてみたいと思う。

薬剤耐性を有する症例に肺切除術を行なった場合に気管支瘻、膿胸、ジュープなどの術後合併症が非耐性例の場合よりも明らかに多くみられることは、すでに諸家の報告もあり一般的にも認められているところである。もちろんこれらの術後合併症の発生率を左右する因子は単に薬剤効果だけでなく、手術手技、術後の管理、肺ならびに気管支の病変状態その他の条件が関与するものであるが、手術手技と術後管理の面では幸いわが国の現状がほぼ平均された比較的良好な成績水準に到達していることは最近発表された療研外科療法研究班の報告「日本における肺切除の現状」(日本医事新報 No. 1818, 昭和 34. 2. 28)によっても推察することができる。

一方外科療法に併用する抗結核剤の効果をもつとも明瞭に認めやすい手術術式は肺切除療法であることも、従

来の経験から一般に認められるところである。

そこでわれわれはKMの臨床的効果を批判するための手段として、肺切除術式を選んだのであるが、肺切除療法が抗結核剤療法と並行する基準的な外科療法の立場にあるということ、もう1つはその肺切除療法における現在の悩みの種子が薬剤耐性に関連する術後の合併症にあるということも、今回肺切除療法を選んだ理由でもある。

術後の合併症発生率からみると、KMを使用した症例では17.5%であるが、KM以外の薬剤を使用した対照症例群では26%である。KM以外の薬剤としては、耐性例にたいして従来一般に行なわれているような、SM, PAS, INHの使用強化、ヴァイオマイシン(VM)、ピラジナマイド(PZA)、サイアジン(Thiasin)等が用いられたものである。対照群は、同時期に同施設で同様にSM 10γ, INH 1γ以上の耐性例を選んで治療を行なったものであるから、この両者を大ざっぱに

比較することは許されると思うが、KM 使用群が対照群よりもやや優れた成績を示しているといえる。

次に従来発表された諸家の耐性例における肺切除療法の成績から術後の合併症についてとりあげてみると、下

表に示すように、沢崎博士は 43.6%、鈴木教授は 43.1%、宮本教授は 3 者耐性例では 65.2%、2 者耐性例では 34.1% というようになりかなり高い術後合併症の発生率を報告している。

著者	症例数	合併症発生率	気管支瘻	膿胸	膿胸 + 気管支瘻	チューブ	その他	発表年月	摘要
沢崎	39	17(43.6%)	9	2	4		3	昭 30.7	
鈴木	65	28(43.1%)		3	6	13	6	〃 33.4	
宮本	23	15(65.2%)	5	4		1	5	〃 33.1	3 者耐性
〃	44	15(34.1%)	5	7		0	3	〃 33.1	2 者耐性
療研 (赤倉)	120	21(17.5%)	14	1		3	3	〃 34.4	KM使用

もちろん、これらの成績は観察期間の長短、病変の程度、その他いろいろの条件の相違から簡単に今回のわれわれの成績と比較することは妥当でないかもしれないが、はつきりしている点は、これらの諸家の症例には手術の前後に KM 以外の薬剤が使用されたという点である。

われわれの今回の調査では短期間の間に症例を集める必要上、SM と INH の耐性についてだけ条件を決めたが、結果においては予想通り PAS においても 10% 以上の耐性を有するものが全例の 72.5% を占めていたことは先に述べたとおりである。

そこで、この術後の合併症発生率の数字からみると、われわれの調査ではまだ観察期間が短いから十分確実だとはいえないが、SM、INH および PAS 耐性のある症例に肺切除術を行なう場合に、KM を手術に併用すれば、術後の合併症を少なくするという点で、かなり期待がもてるということが考えられる。

次に肺切除療法後に気管支瘻、膿胸などを起こした場合に、その治療にしばしば困難をきたすことは経験者

のよく知るところであるが、われわれはさきに述べたように気管支瘻、膿胸の 20 例にたいして、KM を使用しながら外科療法を行ない、20 例中 15 例(75%)に治療目的を達することができたのである。

この点については、今後の症例増加とともに成績を検討しなければならないと考えるが、従来のこの種の治療成績と思い比べて、注目に値すると思う。

なお KM 使用に伴う副作用は患者からも聞きだす関係上、数字のうえでは 20.8% という結果がでたが、治療中に自然に治つてしまうものが大多数で重篤なものは見出されなかつた。

以上述べたところから考えると、梅沢博士らによる KM の発見は、外科療法に併用して効果が期待される薬剤が 1 つふえたことを意味するものであつて、ことに SM、PAS、INH の耐性例に外科療法を行なう機会の多くなつている最近では、われわれ外科医の立場からも KM の今後の成績に期待するところが大きいものである。

# シンポジウム

## カナマイシンについて

### — 泌尿器結核 —

#### 泌尿器結核のカナマイシン療法

東京大学医学部泌尿器科教室 教授 市川 篤 二

#### はし が き

1957年6月演者がはじめてカナマイシン (KM) を臨床的に使用してからすでに多数の尿路感染症について KM の効果を確認したが、ここに泌尿生殖器結核 55 例、ことに腎・膀胱結核の 52 例について述べる。

#### 性 年 令 (表 1)

表 1

年令 性	性 年 令 (表 1)				
	11~20才	21~30才	31~40才	41~50才	51~60才
男	6	6	7	5	2
女	6	8	9	5	1

#### 疾患の種類と手術 (表 2)

表 2

疾患の種類と手術 (表 2)			
I 尿路結核			
(1) 偏側腎結核	42	腎 剔 除 術	25
(a) 右腎結核	21	"	11
(b) 左腎結核	21	"	14
(2) 両側腎結核	4	"	0
(3) 残腎結核	6	"	0
II 男子生殖器結核	3	副 辜 丸 剔 除 術	1

#### KM 投与の形式 (表 3)

52 例の症例は腎盂像からみると、いずれも Lattimer の大病巣ないし中病巣であつて、小病巣に属するものは 1 例もない。膀胱の変化は多様であつて非常に進行したのものから、かなり軽度なものまで種々な段階がある。

KM の抗結核剤としての価値を判断するために、表 3 に示したように、6 例について KM 単独療法を試みた。その結果は演者が SM 単独療法で得た結果とほぼ同様であつたので、その他の症例には PAS 内服每

表 3

	1 日投与量 (g)	併用薬剤	症例数
毎 日 投 与	1) 1~1.5	—	5
	2) 1~1.5	PAS	1
1 週 2 回	1) 1~2	PAS	38
	2) 2~3*	PAS	1
最初毎日、 ついで1週2回	1) 1.5~3*	PAS	2
	2) 1.5~3*	—	1
最初毎日、 ついで自宅療法	1.5~3*	PAS + INH	4
			52

\* 1 日 3 g の場合は 2 回に分注

#### KM 使用期間 (表 4)

表 4

1 カ月以内	2 例
2 カ月	5 "
3 カ月	12 "
4 カ月	10 "
5 カ月	7 "
6 カ月	5 "
7 カ月	4 "
8 カ月	5 "
9 カ月	2 "

#### KM 使用総量 (表 5)

表 5

11~20 g	2 例
21~30	5 "
31~40	8 "
41~50	9 "
51~60	1 "
61~70	4 "
71~80	8 "
81~90	3 "
91~100	4 "
101~150	7 "
151~200	1 "

日 10 g を併用する方法を行なつた。INH の併用は故意に行なわなかつた。

治療と経過

膀胱症状の軽減は KM を毎日投与した方が、1 週 2 回の場合よりも早くみられるが、1 カ月の経過においては大差はない。

1) 尿の混濁：1 カ月で 94.2 %，2 カ月で 98 % の軽減がみられた。

2) 排尿痛：1 カ月で消失したもの 34 %，2 カ月では 50 %，軽快したものは 1 カ月では 43 %，2 カ月では 77.6 % である。

3) 尿意頻数：52 例中 41 例が尿意頻数を訴えていたが、そのうち 11 例は 1 カ月で消失，18 例は軽快した。2 カ月後まだ尿意頻数を訴えているものは 6 例にすぎない。

4) 膀胱鏡所見：どの投与形式でも 2 カ月後の観察ではほぼ同様の軽快がみられ、治癒と判断しうるものが 90 % である。

5) 尿中結核菌：52 例中 34 例において顕微鏡的に結核菌が証明されたが、1 カ月後には 16 例，2 カ月後には 25 例において証明されなかつた。

細菌学的観察

治療開始前に尿中結核菌を培養しえたものが 22 例あり、それらに対する KM および SM の最小阻止濃度は表 6 のごとくである。

表 6 最小発育阻止濃度 (mcg/ml)

KM		SM	
0.49.....	1 株	0.49.....	3 株
0.98.....	10 "	0.98.....	8 株
1.95.....	5 "		
3.9 .....	1 "		
17 株		11 株	

次に治療の種々な時期において剔除した結核腎は 25 コであるが、その空洞内容から培養しえた菌株は 9 株で、そのうちの 6 株について KM 治療前後の最小発育阻止濃度を比較することができた (表 7)。

6 株についてみると治療開始前の最小発育阻止濃度は KM では 0.98 mcg/ml が 3 株，1.98 mcg/ml が 3 株で、これに KM 単独 1 例，KM+PAS 5 例の治療

表 7

	最小発育阻止濃度 (mcg/ml)				投 与 薬 剤	
	治 療 前		治 療 後		K M	P A S
	K M	S M	K M	S M		
症 例 1	1.95	—	1.95	—	34.5	—
" 2	0.98	0.98	1.95	0.98	31.0	400
" 3	1.95	—	1.95	—	24.0	400
" 4	1.95	—	1.95	—	23.0	400
" 5	0.98	0.98	1.95	0.98	20.0	770
" 6	0.98	0.98	250.00	0.98	34.0	820

を行なつた結果、6 株中 5 株は KM の最小発育阻止濃度が 1.95 mcg/ml であつたが、1 株は 250 mcg/ml というきわめて著明な阻止濃度の上昇を示した。

KM 治療開始前に SM の阻止濃度も測定したものが 3 株あり、これについては KM 治療終了後の価も測定したが、3 株とも変化なくいずれも治療開始前と全く同様に SM 0.98 mcg/ml で阻止された。すなわち KM に耐性となつても SM には耐性とならないといふ結果である。

著しい耐性 (250 mcg/ml) を KM に対して獲得した菌株については、次項で再び論ずることとする。

組織学的観察

上述のごとく KM 治療の種々な時期で 25 コの結核腎を剔除して、これを組織学的に検査し、KM の結核腎組織に及ぼす影響を観察した。KM の投与量は、KM 単独療法において 12~118.5 g，PAS との併用療法においては 18~88 g であつた。より以上の大量使用例についてはまだ腎剔除を施行していない。

KM 単独投与の場合の組織学的影響は、15 g 投与においてははじめてみられ、増量に伴つて明らかになり、118.5 g (79 日) を投与した場合には空洞壁はほぼ完全

に清浄化し、一部には上皮の再生がみられた。空洞壁の上皮様細胞は萎縮し、巨細胞は著明に変形している。実質内では結核結節の萎縮が著明で、巨細胞は変形し、かつ空胞化を示している。なお一般に急性炎症の像は消失し、結節周囲に結締織の増生はほとんどない。

KM 38 g, PAS 850 g を 85 日間に投与した結核腎も、ほぼ上記と同様の所見であるが、異なる点は、結節周囲に結締織の増生があることである。

しかるに腎機能のきわめて不良なものに KM 34 g, PAS 820 g を 82 日間投与した例——これに上記の KM 最小発育阻止濃度 250 mcg/ml の菌株が証明されたのである——においては、空洞には乾酪様物質が充満し、空洞壁から好銀線維が乾酪様物質の中へ移行しているが、空洞壁、腎実質内ともに組織学的改善の所見がない。剔除腎の重量は 570 g で、きわめて進行したものであった。

すなわち結論をだすためには症例が不十分であるが、結核性変化が進行して機能の不良なものにおいては、耐性株の発現があり、組織学的所見も容易に好転しないものと考えられる。

#### 副 作 用

KM 治療中にアレルギー性と思われる皮膚発疹をみたるもの 2 例があつたが、KM 治療を続行しても悪化することはなかつた。

また 40 例について血液の好酸球を測定し、7 例にその増加を認めたが、これも治療続行の障害とはならなかつた。

聴力障害：第 8 脳神経の障害については SM 治療のさいに十分に経験されたことであり、KM 治療にあつてわれわれは十分にこれに注意したが、52 例の腎結核患者について KM 治療により前庭機能障害を認めたものは 1 例もない。

これに反し聴力障害は、高音部の障害として 40 g 以上投与のものうち 10 例に認められた。10 例中 5 例は耳鳴を訴えていたが、残り 5 名は何の自覚症状もなく、検査によつてはじめて発見されたものであつた。

#### 考 案

尿路結核に対し KM は著しい効果を有するというこ

とができる。その効果が SM に比べてどの程度であるかを決定することはなかなかむずかしい。毎日投与において膀胱結核の自覚症状が改善してゆく状態は、ほぼ SM に匹敵すると思われるが、剔除腎の組織所見についてみると、SM の場合には投与総量 10 g で好転のはじまるのを認めているのに比べ、KM では投与総量 15 g で同様な好転がはじまるから、一応 SM の 1.5 倍量の KM が、SM に匹敵するものとする。

したがつて KM 1 日 1 回 1.5 g 宛 1 週 2 日, PAS 1 日 10 g 併用という形式が成立する。

KM 耐性となつた結核菌が SM には耐性を示さないという基礎実験の事実は、われわれの臨床例についても証明された。したがつてこの点からも有力な抗結核剤が 1 つ増加したといふことができる。

副作用については聴力障害以外におそるべきものはなく、むしろ SM 注射に強い反応を示す症例でも、KM は無反応に注射しうる症例があるほどである。

元来泌尿器科領域には腎機能障害を有する症例が他科領域ことに肺結核患者に比べて多い関係上、SM 難聴例も腎結核がかなり高率を占めていた。すなわち難聴の発生に対し、泌尿器科専門医は、他科専門医よりも一層細心の注意が必要であることを強調したい。したがつて腎結核の KM 治療中には、自覚症状の有無にかかわらず耳鼻科専門医による聴力検査を行なつて、不幸な副作用を未然に防ぐべきである。幸いにもこの聴力障害は初期は高音部の障害であつて日常の会話には差支えがないから、できるだけ早く発見して、適宜に処置することが必要である。

#### 結 論

KM は有力な抗結核剤で、腎・膀胱結核に対しても強力に作用する。

PAS との併用において 1 週 2 回、1 回 1.5 g の筋注が適当と考えられる。

副作用として留意すべきものに聴力障害があり、上記の投与方法でも総量 40 g 以上となれば警戒の必要があり、不幸な症例を防ぐために、規則正しい聴力検査の施行が望ましい。

カナマイシンについて

— 追 加 —

婦人性器結核に対するカナマイシンの使用経験

慶応義塾大学医学部産婦人科教室 教授 中 島 精
助手 筒 井 章 夫

I 緒 言

わが教室では不妊症患者について routin test として
月経前期に子宮内膜生体組織診を行ない、その約5%に
結核性子宮内膜炎を発見している。

従来性器結核に対しては、ストレプトマイシンを主と
し、バスまたは INAH を併用する治療を行なつてきた
が、最近結核性子宮内膜炎および結核性と思われる炎症
性付属器腫瘍に対してカナマイシンを使用し著効を認め
た。

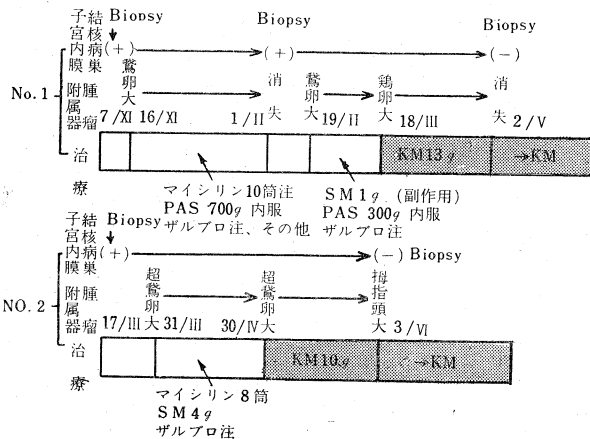
II 使用方法

使用方法は1週2回1g宛の単独投与群とPAS
1日10g毎日服用を併用せる群の2群に分ち、各
群につきそれぞれ投与開始後、次回または次々回月経前
期に生体組織診および月経期に月経血結核菌培養検査を
行なつて治療経過を観察した。

III 治療成績

- 1. カナマイシン投与と子宮内膜生体組織診
(A) カナマイシン単独投与群

表 1 結核性子宮内膜炎および付属器腫瘍の治療経過



第1例、第2例は子宮内膜生体組織診により結核病
巣を発見したが、組織診のちに結核性と思われる付属
器腫瘍を併発した症例である。

第1例は生体組織診後約10日目に発熱、下腹痛と
ともに鶯卵大の左付属器腫瘍を生じ、マイシリン注射、
バス内服、ザルプロ注射等により腫瘍は消失したが、こ
れらの治療を行なつたのちにも子宮内膜結核病巣は残存
し、その後、カナマイシン13gの投与によつてはじめて
病巣の消失をみた。なお第2回組織診後にも前回と
同様の付属器腫瘍を生じたが、第3回すなわち結核病
巣消失後の組織診では付属器腫瘍の発生は認められなかつ
た。

第2例は生体組織診後約2週間目に発熱、下腹痛と
ともに右付属器に鶯卵大の腫瘍を生じマイシリン、スト
レプトマイシン、ザルプロ等を注射するも全く効果なく、
カナマイシンの注射を行なつたところ腫瘍は急速に
縮小し、カナマイシン10g投与後腫瘍は拇指頭大となつ
た。またその間に子宮内膜結核病巣の消失も確認され、
第2回組織診後には付属器腫瘍の発生を認めなかつた。

すなわち第1例ではとくに結核性子宮内膜炎に、第
2例では結核性と思われる炎症性付属器腫瘍に対し
てカナマイシンが有効であつたことが明らかである。

第3例より第15例までは不妊を訴えるほかには
は自覚的障害なく、他覚的にも子宮内膜生体組織診
によつて結核性変化を認めた以外には全く所見のない
症例である。

第3例はストレプトマイシンの注射後副作用の
ため3gで中止しカナマイシンを使用した例である
が、カナマイシン7g投与後なお子宮内膜に結
核病巣の残存を認め、さらに8gすなわち合計15
g投与後組織検査により結核病巣の消失を確認し
た。

第4例、第5例はそれぞれカナマイシン8g、

6g 投与後組織検査により病巣の消失を確認した。

第 6 例はカナマイシン 5g 投与後なお結核病巣の残存を認め、さらに 7g すなわち合計 12g の投与により結核病巣の消失を確認した。

第 7 例、第 9 例はそれぞれ 12g の投与後組織検査を行ない、結核病巣の消失を確認した。

第 8 例は 8g、15g 投与後なお結核病巣の残存を認め、23g 投与により結核病巣の消失を確認した。

第 10 例は 6g 投与後なお病巣を認め、22g 投与後の組織診により結核病巣の消失を確認している。

第 11 例は 8g 投与後結核病巣の消失を認め、第 12 例は 10g 投与後病巣の残存を認め、23g 投与後結核病巣の消失を確認している。

第 13 例は 8g、18g 投与後なお病巣の残存を認め 24g 投与後病巣は消失している。

第 14 例、第 15 例はカナマイシンそれぞれ 10g で結核病巣の消失を確認している (表 2)。

前記症例中第 10 例は子宮腔部結核を合併せる症例であり、ストレプトマイシン 40g 投与後、子宮腔部の結核性変化は消失したが、子宮内膜には生体組織診にてなお結核病巣の残存を認め、2ヵ月後再び組織診を行なつて結核病巣の残存を確認したのち、カナマイシン投与を行ない 22g で病巣の消失を確認した。

第 11 例は子宮内膜生体組織診にて結核病巣を認め、ストレプトマイシン、パス併用療法を開始せるも、ストレプトマイシン 21g 投与後副作用のために中止し、パスのみ単独で 1日 10g 服用を 6ヵ月続けたのち組織診を行なつてなお病巣の残存を認め、3ヵ月後再び組織診を行ない、病巣の残存を確認したのちカナマイシン投与を開始、8g 投与後結核病巣の消失を確認している (表 3)。

(B) カナマイシン・PAS 併用群

第 1 例より第 5 例までいずれも結核病巣確認後カナマイシン週 2回 1g 宛投与と PAS 1日 10g 毎日を併用せる症例である。

第 1 例は併用投与後 12g ではなお病巣の残存を認め、さらに 7g 投与、合計 19g 投与後結核病巣の消失を確認している。

第 2 例は 13g 投与後なお病巣は残存し、22g 投与後に病巣の消失を確認している。

表 2 結核性子宮内膜炎治療経過 (組織診陽性例)

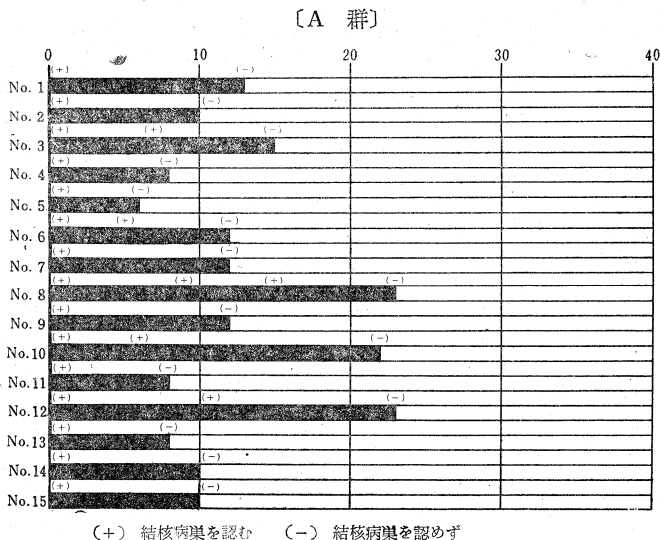


表 3 結核性子宮内膜炎の治療経過

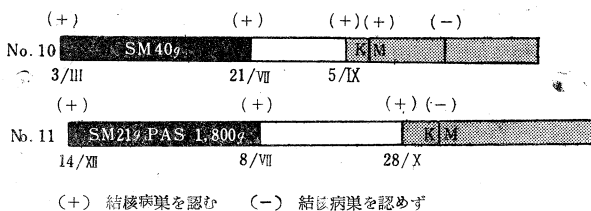
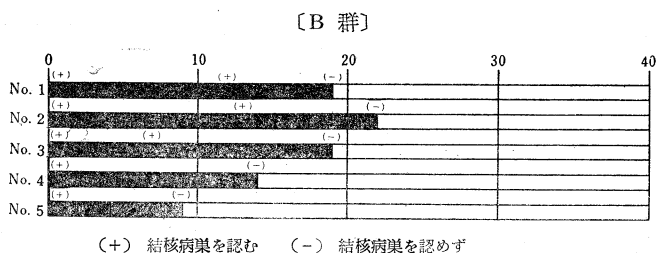


表 4 結核性子宮内膜炎治療経過 (組織診陽性例)



第 3 例は 7g 投与後なお病巣の残存を認め、さらに 12g、合計 19g の投与により結核病巣は消失している。

第 4 例、第 5 例は投与開始後それぞれ 14g、9g で結核病巣の消失を確認している (表 4)。

以上子宮内膜生体組織診によつて検索した範囲では結核性子宮内膜炎発見後カナマイシン単独投与群、PAS 併用群ともにカナマイシン 6~24g の投与によつて全例に結核病巣の消失を確認している。

村越の研究によれば、ストレプトマイシン、パスを併用せる結核性子宮内膜炎の治療経過中、ストレプトマイシン 10g 投与後組織診を行なつた 7 例中 5 例に結核病巣が残存し、2 例消失を認め、20g 投与後組織診を行な

表 5

Kanamycin 単独投与

	性器結核	
	(+)	(-)
10 g	9 (60%)	6 (40%)
20 g	4 (26%)	11 (74%)
30 g	0 (0%)	15(100%)

Kanamycin・PAS 併用投与

	性器結核	
	(+)	(-)
10 g	4 (80%)	1 (20%)
20 g	1 (20%)	4 (80%)
30 g	0 (0%)	5(100%)

つた 11 例中では 2 例に結核病巣の残存を認め、9 例に病巣の消失を確認し、30 g 投与後においては 9 例中 2 例に結核病巣の残存を認め 7 例に病巣の消失を確認している。

この成績と先に述べたカナマイシン投与例とを比較検討するに、カナマイシン投与例はストレプトマイシン、パス併用例よりもかなり優れた治療成績を得たものと考えられる(表 5)。

Streptomycin・PAS 併用投与

	性器結核	
	(+)	(-)
10 g	5 (71.4%)	2 (28.6%)
20 g	2 (18.2%)	9 (81.8%)
30 g	2 (22.2%)	7 (77.8%)

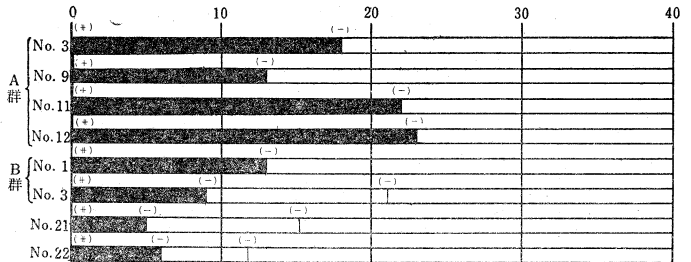
2. カナマイシン投与と月経血結核菌培養成績

子宮内膜生体組織診により結核病巣を確認し、カナマイシン治療を行なった前記20例中、月経血培養陽性例は6例、他の14例は培養陰性であり、第21例、第22例は子宮内膜生体組織診で結核病巣を認めず、月経血結核菌培養にて陽性のため治療を行なった症例である。

なお培養陽性例中1ヵ月培養陽性例は6例であり、残り2例は2ヵ月培養陽性例である。

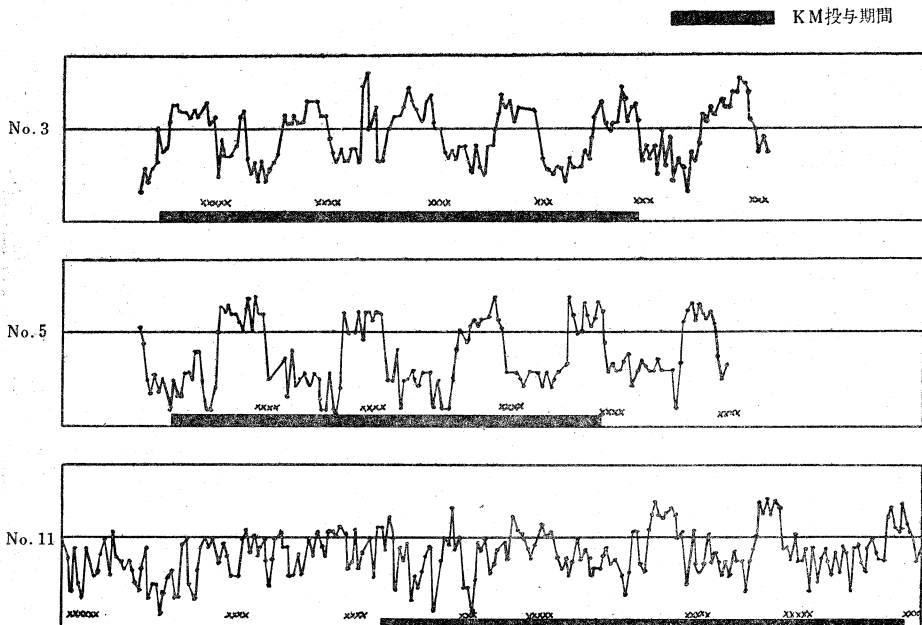
以上培養陽性8例においてもカナマイシン5~23g

表 6 結核性子宮内膜炎治療経過(月経血培養陽性例)



(+) 培養1ヵ月陽性 (+) 培養2ヵ月陽性 (-) 培養陰性

表 7 治療経過中の基礎体温曲線





投与によりいずれも月経血培養陰性の成績を得た(表6)。

### 3. カナマイシン投与と基礎体温曲線

月経血結核菌培養のみ陽性の2例を含めて結核性子宮内膜炎に対してカナマイシン投与を行なった22例中治療前基礎体温曲線2相性を示したものの21例で1例のみ1相性であった。

カナマイシン投与後基礎体温曲線が1相性となった例は1例もなく、月経周期にも著しい変動は認められなかった。

第11例は治療前1相性であったが治療開始後3周期より内膜の結核菌の消失とともに基礎体温曲線が2相性に好転した例である。カナマイシン投与中止後も基礎体温曲線に変化をきたした例は現在までみられていない。なお前記22例中には無月経を示した例は1例も含まれていない(表7)。

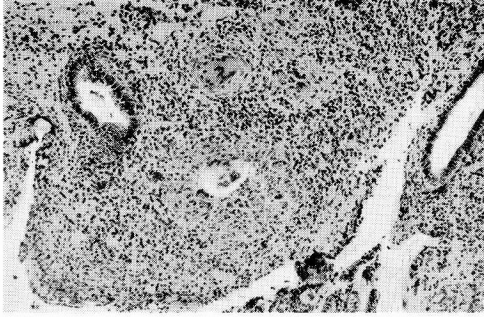
### 4. カナマイシン投与と副作用

前述の全症例は結核菌の消失確認後もさらに1週2回1g宛の投与を続けているが、現在までに自覚的あるいは他覚的の投与中止のやむなきにいたる副作用を1例も認めず、注射部位の疼痛を訴える者が多いが4~5gの投与後注射後の疼痛も次第に軽減せる例が多い。

投与総量30g以上の2例について、Audiometerによる検査を行なったがなんらの聴力障害も認められなかった。なお腔内容培養を同時に行なってみたが、Candidaの発生を1例も認めていない。

## IV 総 括

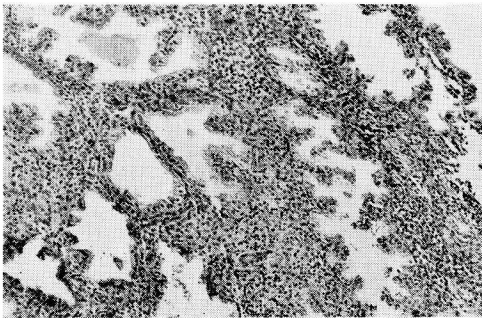
以上婦人性器結核に対してカナマイシンを使用し、子宮内膜生体組織診、月経血結核菌培養検査、基礎体温曲線等により治療経過を22例につき検討した結果優れた治療成績を得たので報告する。



**写真 1** 第1例の治療前子宮内膜組織像で、間質にラングハンス氏巨細胞、類上皮細胞およびこれを囲繞するリンパ球の集団より成る定型的な結核結節を認める。



**写真 2** 第1例にマイシリン 10 筒、パス 700 g、ザルプロ注射等の治療を行ない、付属器腫瘍が消失したのちの子宮内膜組織像で、これには前回とほぼ同様の結核性変化が認められる。



**写真 3** 第1例にカナマイシン 13 g 投与を行なったのちの組織標本で、これは定型的な月経前期の子宮内膜像で結核性変化は全く認められない。

## シンポジウム

## カナマイシンについて

— 追 加 —

## 骨関節結核に対するカナマイシンの効果について

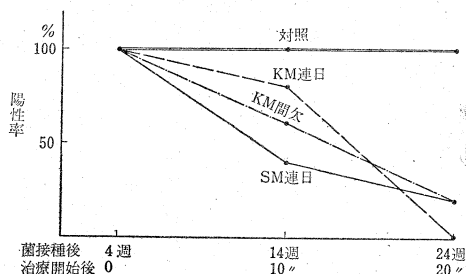
慈恵医大整形外科教室 助教授 伊 丹 康 人

骨関節結核に対する KM の治療効果について、実験的にまた臨床的に検討を行なつたわれわれの教室の成績を述べる。

## I 動物実験成績

実験群を 1) 対照群 (結核菌接種後無処置), 2) SM 連日群 (菌接種後 5 週のはじめから SM pro kg 30 mg 連日注射), 3) KM 連日群 (同様 KM pro kg 30 mg 連日注射), 4) KM 間欠群 (同様 KM pro kg 30 mg 週 2 回注射) の 4 群に分かつ。動物はツ反応陰性, 体重 300 g 前後の健康海狸を使用し, その膝関節内に当教室の従来の方法により結核菌 (フラックフルト株 0.1 mg) を接種し, 一次的な関節結核を起こさせ, 菌接種後 4, 14, 24 週に剖検検索した。関節の病理組織学的所見をみると, 対照群では, 菌接種後 4 週では関節腔には肉芽が増殖し, また, 関節周囲軟部組織に高度の細胞浸潤を認めて Panarthritits tbc. の像を呈している。ところが接種後 14 週になると, 関節内の結核性肉芽はさらに高度となり, 骨端部は肉芽により高度に破壊され, 軟部組織には多数の膿瘍の形成をみるようになる。さらに 24 週では病巣はやや限局化の傾向をみせてはいるが, 比較的増殖性の結核肉芽による骨の破壊はさらに高度となり, また多数の膿瘍の形成をも認める。海狸の人工膝関節結核は以上のごとき経過を辿るものであるが, これに菌接種後 5 週のはじめから化学療法を行ない KM, SM の効果を比較検討した訳である。すなわち SM 連日群は非常によく病巣を抑制しており, 治療後 10 週の見で滑液膜はわずかに肥厚増殖, 20 週では関節腔の肉芽の線維化がさらに高度となる。しかし, なお中等大の膿瘍が数々残せるものも認める。KM 連日群では, 治療後 10 週では, おおむね SM 同様良好な抑制力を示し, 20 週ではもちろんほとんど活動性の結核病巣を認めない。しかるに KM 間欠群においては, 治療後 10 週で関節腔に中等量の肉芽の増殖があり, 骨端破壊が軽度のみられる。20 週でも依然中等大の膿瘍の遺残, 骨端の中等度の破壊をみるものがある (図 1)。この関節内の結核菌を蛍光法で追求すると化学療法群は

図 1 罹患関節内結核菌の消長 (蛍光法)



3 群ともに良好な陰性化を示した。次にこれら動物の内臓器の結核病巣をみると (図 2), KM および SM 連日群では 10 週間の投与によつて撒布巣は高度に抑制され, 20 週でも同様である。しかし, KM 間欠群では肝あるいは脾に少数ながら明瞭な結核病巣を認めている。この内臓器の結核菌の消長を蛍光法により検索すると (図 3), KM および SM 連日群では著明な陰性化を示しているが, これら 2 群に比し KM 間欠群はわずかに劣る。

以上のごとく動物実験の成績をみると, 病理学的にも細菌学的にも, 連日投与を行なう限り, 関節病巣あるいは撒布巣に対する KM の抑制力は SM に劣らない効果を示した。

## II 臨床成績

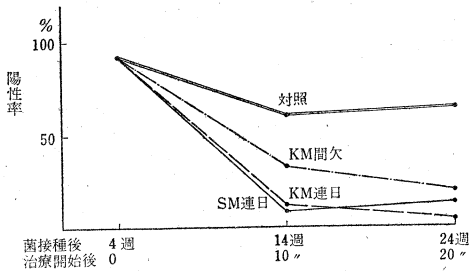
膿瘍もしくは瘻孔を有する骨関節結核患者 30 例に対し KM を連日あるいは間欠的に投与して 12 週間の経過を観察した。瘻孔例 (18 例) ではほとんどの症例に混合感染を認めたので, これら混合感染菌に対する KM の効果をも期待したが, さほど著明でなく, Tc の併用によりはじめて瘻孔の縮小, 閉鎖状況が好転したものが大部分である。

膿瘍例 (12 例) についてみると, KM 連日投与例では膿瘍の縮小と硬化の状況, 膿量の減少, 固形物率の低下状況は SM あるいは INAH とほぼ同様の経過を辿るが, 間欠投与は連日投与に比しやや劣ると思われる。結核菌陰性化の状況を見ると KM 連日投与例ではほと

図2 内臓器転移巣

菌接種後	治療開始後	対 照 群					SM 連日群					KM 連日群					KM 間欠群									
		No.	肺	肝	脾	腎	淋	No.	肺	肝	脾	腎	淋	No.	肺	肝	脾	腎	淋	No.	肺	肝	脾	腎	淋	
4	週	1	+	+	++	-	卅																			
		2	+	+	++	-	卅																			
		3	卅	+	++	卅	-	++																		
		4	+	+	++	卅	-	+																		
		5	卅	+	+	++	-	卅																		
14	週	11	+	-	+	±	-	32	+	-	-	-	-	51	-	-	-	-	-	71	-	-	-	-	-	
		14	+	卅	卅	+	卅	33	-	-	-	-	-	52	-	-	-	-	-	72	-	±	-	-	-	
		15	+	+	-	±	+	34	-	-	-	-	-	53	-	-	-	-	-	73	±	-	+	-	±	
		21	+	+	卅	±	-	35	-	-	±	-	-	56	-	-	±	-	-	74	-	+	±	-	-	
		22	卅	+	++	±	++	41	-	-	-	-	-	61	-	-	±	-	+	82	-	-	-	-	-	
24	週	24	-	±	-	-	++	42	-	±	-	-	-	62	-	±	-	-	-	83	-	±	++	-	+	
		25	+	±	++	-	卅	44	-	-	-	-	-	63	-	±	±	-	-	84	-	-	-	-	-	
		26	-	++	卅	-	卅	45	-	-	-	-	-	64	-	-	-	-	-	85	-	±	+	-	-	
		27	卅	卅	卅	±	卅	46	-	-	+	-	-	65	-	-	+	-	-	86	-	±	-	-	-	
		29	+	卅	卅	±	卅	47	-	-	-	-	-	66	-	-	-	-	-	87	-	-	-	-	卅	

図3 内臓器転移病巣内結核菌の消長(蛍光法)



んど12週で陰性化をみるが、間欠投与では85.7%で連日投与に劣る。またKMの血中および膿内濃度をみると(図4, 5), KMの膿瘍内への滲透性もかなり良好と推定される。KM12週間投与後に膿瘍壁を病理組織学的に検索すると、肉芽の結核病巣は相当度に萎縮を示し、結合織の発育も良好で、結核病巣としての定型的所見は全くみられず、高度の萎縮傾向を示していた。しかし既往にSM, INAH, PAS等を比較的長期にわたり使用したものがほとんどであり、KM単独の効果とみなすことは早計である。

以上のようなわれわれの臨床的ならびに実験的経験では、KMを連日投与した場合には、SMに劣らない抗

図4 KM 1.0g 筋注

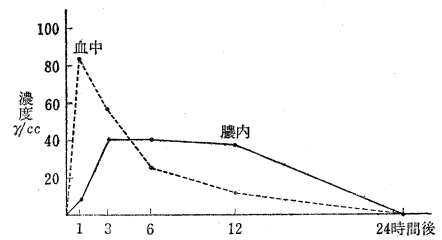
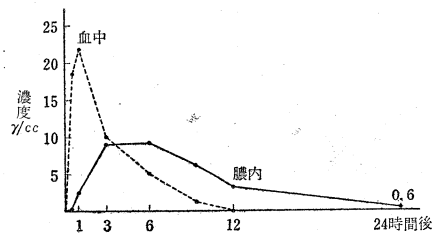


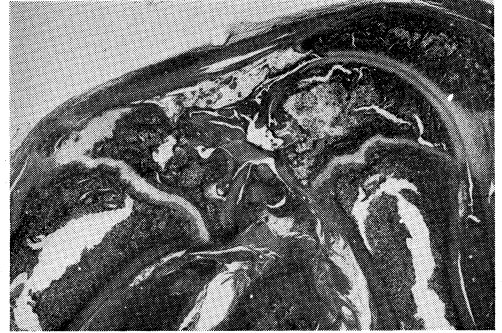
図5 SM 1.0g 筋注



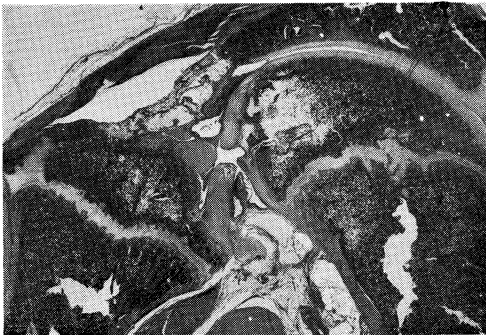
菌力を発揮するものと思われる。最後に、臨床例において、KM連日投与の7例中5例に多少の差はあるが第8脳神経障害を認め、とくに7週で高度難聴を招来した1例のあることを付言する。



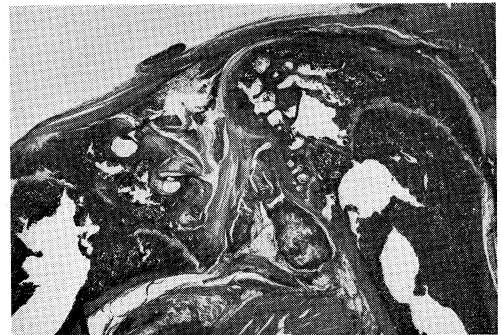
**附図 1** No. 29: 対照群 (菌接種後 24 週)  
滑液膜の腫脹は高度で、関節腔は肉芽で充満されており、また膿瘍の形成も著明である。肉芽および膿瘍周囲に線維化の傾向がみられている。靭帯付着部から侵入した結核性肉芽はほとんど骨端骨髄全体をしめている。大腿骨骨幹骨髄には大きな地図状の転移巣を認める。



**附図 2** No. 47: SM連日群 (菌接種後 24 週、治療後 20 週)  
後関節囊および関節上囊の部に膿瘍がみられるが、中等度の線維性被包を認めている。交叉靭帯周囲に少量の肉芽がみられるが骨端骨梁の破壊はごく軽度である。一般に肉芽の線維化は著明で、骨の増殖も軽度に認められる。骨幹骨髄および膝蓋骨には全く病巣をみない。



**附図 3** No. 63: KM連日群 (菌接種後 24 週、治療後 20 週)  
滑液膜の肥厚増殖は軽度で、交叉靭帯周囲にごく少量の肉芽が増殖しているが細胞浸潤はほとんどなく、線維化も良好である。骨端には肉芽の侵入をほとんど認めない。骨端骨髄、膝蓋骨にも転移巣をみない。



**附図 4** No. 87: KM間欠群 (菌接種後 24 週、治療後 20 週)  
滑液膜は中等度に線維性に肥厚増殖している。後脂肪体の部に薄い結合織で被包された中等大の膿瘍をみる。大腿骨骨端中央に中等大の病巣をみるが萎縮状である。脛骨骨端にはわずかに肉芽が侵入しているが、肉芽の周囲は結合織と骨梁で囲まれている。

## シンポジウム

## カナマイシンについて

— 追 加 —

## カナマイシンによる聴器障害の臨床ならびに実験的研究

京都府立医科大学耳鼻咽喉科学教室 (主任 中村文雄教授)

中村文雄・小西輝三・水越 治・田中康夫

梁川吉彦・吉弘純一・小田雅義

結核性疾患の化学療法において、デヒドロストレプトマイシン (DHSM) はストマイ難聴を起こすためその使用が問題とされているとき、梅沢<sup>1)</sup>によりカナマイシン (KM) が発見された。KM<sup>2)3)</sup> はグラム陽性菌および陰性菌をはじめ抗酸性菌にいたる広スペクトルの抗菌作用を有しているけれども、SM あるいは DHSM と同様に副作用の発現を免れない現状である。

最近 KM による聴器障害についての臨床報告もともに増加してきており、KM の臨床応用に関しその本態究明は緊急の課題である。われわれは KM によつて惹起されたと考えられる数例の難聴症例に接し、これに考察を加え報告するとともに、オージオロジー学会カナマイシンシンポジウム以来 KM の聴器障害性を主張し、引き続き電気生理学的ならびに細胞化学的研究を進めてきたのでその実験結果をここに発表する。

## I 臨 床

KM の副作用として患者は耳鳴および難聴のほか眩暈、頭痛、しびれ感、不安感、さらに発疹の発現等を訴えるが、自覚症状のないものの中でも、諸検査を行なうことにより、潜在的聴力低下、エオジノフィリー、そ

の他尿円柱の出現等を認めることがある。これら副作用の発現率は報告によつて異なり、少数例で決定することは危険なように考えられる。それゆえ今回は KM 週 4 g 以下、総量 12~120 g 使用の患者の中で、KM を使用しはじめてから耳鳴あるいは難聴を訴えるもの 6 例をとりあげてみた。いずれも以前に耳科的疾患を有せず、年齢は 35 才以下であるが、SM は以前に使用している。肝障害や腎障害は認められなかった。

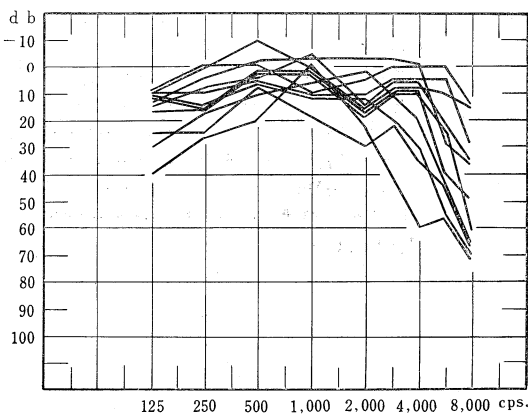
図 1 のごとく聴力はがいして 6,000~8,000 cps において低下し、高音急墜型を呈するものが多く典型的な dip 型はみられなかった。500 cps 以下の低音部において 20 db 以上の閾値上昇をみるものにはほとんど鼓膜の内陥を伴っていた。耳鳴のみで難聴を自覚していないものでも、8,000 cps においては 20~50 db の閾値の上昇を認め潜在性難聴の存することがうかがわれた。

また昨年 10 月末、本院第二内科に入院の肝腫瘍の患者に KM 1.5 g 連日投与したところ、5 日目に突然強度の耳鳴をきたし、聴力は全聾に近かつた例を経験している。耳鳴については患者はちようど製材所の中に入っているようであると表現した。この症例では他に原因を思わす疾患や薬剤の投与もなく、KM 難聴と断定されたにち KM の投与を中止したが、いかなる薬剤によつても耳鳴、難聴は回復しなかつた。R.F. Naunton<sup>4)</sup> は腎別出を行なつたのち、KM 5 g および 14 g の投与により全聾となつた 2 例を報告し、市川<sup>5)</sup> は両側水腎症に高度の難聴が起つた例をあげ、腎機能障害のある場合の KM 使用に注意を喚起している。

また肝腫瘍の例のごとく、肝障害のさい聴力障害の現れ方は急激でかつ高度である。ことに KM は投与後の血中濃度の変動がはなはだしいために、解毒機能、排泄機能の障害のある場合に聴器障害が顕著に現われるようである。

KM の難聴発現率については、慈大では 10%、東大では 18%、関東通信では 22.6% という数値をだ

図 1



し、宝来、堂野前<sup>6)</sup>は 6,000 cps において 20 db 以下が 23 % と報告している。また熊大<sup>7)</sup>では、73.7 % という高率を示している。現在、KM の使用が全般にわたっていないため、例数も少なく報告もまちまちで正確な発現率は把握がたいが、KM も DHSM 同様もしくはそれ以上の聴力障害を起こすことは臨床的にも明らかである。

## II 電気生理学的研究

### 1. 実験方法

実験動物には成熟海獺を用いた。薬剤投与の方法は中

耳胞内注入法および蝸牛内注入法によつた。これらの投与方法は薬剤の吸収量が判然としない欠点があるが、短時間で実験動物を作る利点がある<sup>8)</sup>。

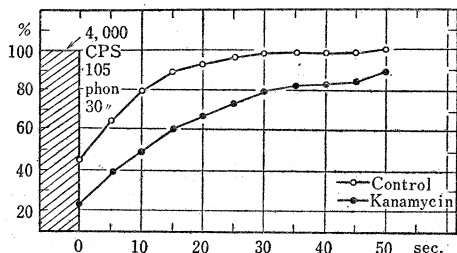
動物を固定し気管切開を行ない、クラールによる筋弛緩ののち、人工呼吸を行ないつ蝸牛基礎回転に小孔を穿ち蝸牛電位 (CM) ならびに神経活動電位 (AP) を誘導した<sup>9)</sup>。

内耳機能の判定には、蝸牛電位の感度、強大音負荷による蝸牛電位の疲労回復状態、および KM 注入後の蝸牛電位ならびに神経活動電位の変動を記録し、判定の指標とした。

表 1

		cps	250	500	1,000	2,000	3,000	4,000	6,000	8,000
Normal			0	0	0	0	0	0	0	0
Physiol.	0.25 cc 5 Days		-5	-10	-5	0	-10	-5	5	-5
	NaCl-Sol.	0.25 cc 5 Days	0	-5	10	10	-5	10	15	15
Kanamycin		500 mg 3 Days	45	40	25	15	30	20	10	0
		500 mg 3 Days	0	15	15	15	25	30	20	15
		250 mg 2 Days	15	40	✓	50	55	55	35	25
		250 mg 2 Days	35	50	55	55	60	50	45	35
		Normal side	-15	10	5	5	0	5	5	0
		100 mg 2 Days	35	55	50	45	45	45	35	25
		50 mg 2 Days	-5	-5	5	5	5	5	0	-5
		Normal side	-20	-10	-10	-5	0	5	0	0

図 2



### 2. 実験成績

中耳胞内注入法では蝸牛電位の感度は KM 100 mg 以上中耳胞内注入例において、全周波数にわたり著明な閾値上昇を認めた。KM 50 mg 以下注入例では対照動物と比較しほとんど感度に変化を認めなかつた。

強大音負荷による蝸牛電位の疲労回復状態を検索してみると、4,000 cps, 105 phon. 30 秒刺激のものではその回復曲線が明らかに遅延しているのを認め、15 秒刺激のものでは遅延を認めなかつた。

図 3 は KM 200 mg/ml の溶液を直接蝸牛内に注入した場合の蝸牛電位および神経活動電位である。

種々の濃度の KM 溶液を蝸牛内に注入したのち蝸牛電位および神経活動電位の時間的経過を記録し、それぞれの電位ならびに活動電位  $n_1$  の潜伏時間の長さを百分率で表現した。

蝸牛電位は KM の各濃度に従い注入後次第に低下し、KM 200 mg/ml 注入例において 5 分後生理的食塩水による洗浄を行なつても回復しなかつた。神経活動電位は KM 溶液注入後瞬時にして急激にその電位を減じ、KM 200 mg/ml 注入例では 15 % になつてしまう。さらに時間の経過とともに降下してゆくようである。活動電位  $n_1$  の潜伏時間を測定し、KM の濃度に従い延長することを認めた。

### 3. 考 按

#### 1) カナマイシン投与方法について

従来われわれのストマイ難聴の研究<sup>10)</sup>には薬剤投与方法として連日筋肉内注射法を採用してきた。この方法

図 3

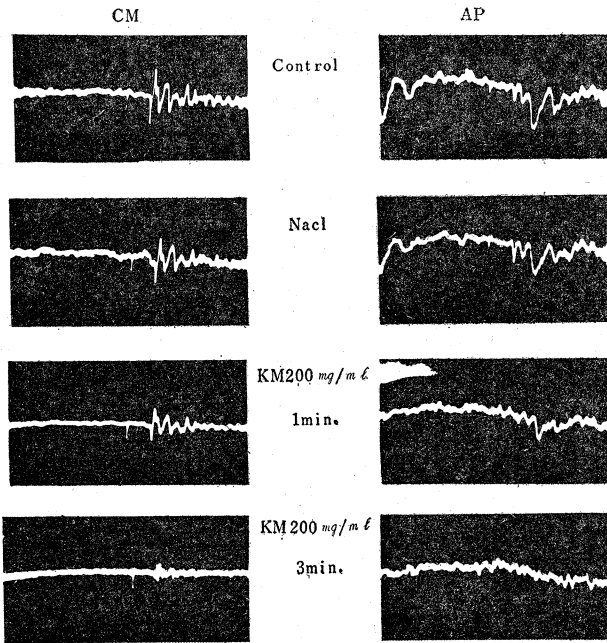


図 4

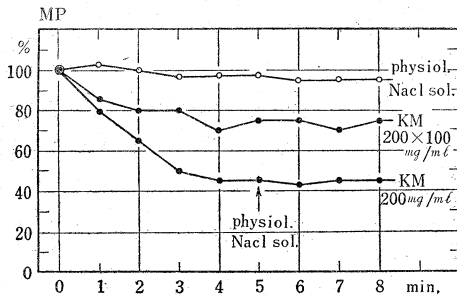
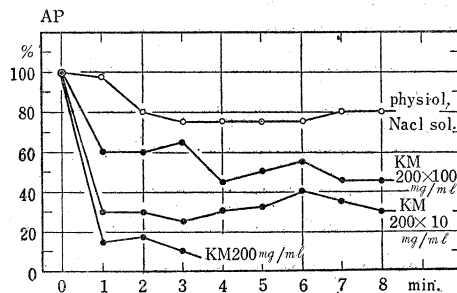


図 5

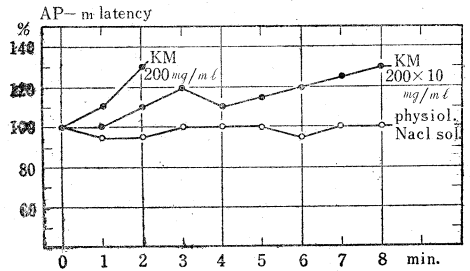


は投与量が正確に決定できかつ薬剤の内耳侵襲経路も自然であり適当な方法であるが、実験動物を完成するのに時日を要する欠点がある。本研究においては KM の内耳侵襲の有無を決定するとともに、今後の系統的研究の基礎にしたいと考えたため中耳腔内注入法ならびに蝸牛内注入法を採用した。これらの方法は直接中耳腔あるいは

は蝸牛内に薬剤を注入するため、中耳伝音系にある程度の障害を及ぼすものと考えられる。そのため中耳腔内注入法では注入後1週間以内に蝸牛電位を測定したが、粘膜の肥厚充血、線維性物質の附着、鼓膜の充血等を認め、蝸牛電位の感度低下をただちに毛細胞に基因せしめることはできないものと思われる。

2) 強大音負荷後の蝸牛電位の回復についてわれわれは DHSM, 音響性外傷, 低血糖, 酸素欠乏等による蝸牛機能の潜在性障害ないしは受傷性を観察するのに、強大音負荷による電位の疲労回復状態を検索するのがもつとも適切なる検査法であることを力説してきた(10, 11)。また組織化学的にも検討しその有意義性を実証した(12, 13)。今回の実験にもこの検査法を用い、KM 投与群が対照動物に比べ疲労回復の遅延することを認めたと、なお蝸牛電位の感度に大した低下をみなかった例にも潜在性内耳障害の存することを知った。

図 6



そして KM 中耳腔内注入による種々の伝音系障害に原因すると考えられる蝸牛電位の感度低下も、その大半は内耳障害に基づくものであることを本検査法によつて明らかにできた。

3) 蝸牛内注入法と活動電位測定について

内耳液採集の方法を応用し薬剤を直接蝸牛内に注入した。KM 溶液が完全に蝸牛内に入っていることを確認するため、色素を前庭階より注入し蝸牛全体が色素に染まったのち該色素が鼓室階より流出することを認めた。本法では注入液の温度、pH および滲透圧がかなりの影響を及ぼすことが考えられるが、これら因子の究明はわれわれの系統的研究の一課題である。蝸牛内注入法では蝸牛電位は薬剤注入後時間の経過とともに徐々に低下してゆくが、神経活動電位は KM 注入後瞬時に低下してしまうことは首肯できることである。これらの成績から KM による聴器障害は DHSM と同様に蝸牛有毛細胞が障害されるものと考えられる。



## 4) その他

蝸牛内注入法のみならず中耳腔内注入法においても KM 溶液の物理化学的性状が内耳障害因子として働くと考えうる。中耳腔内注入法で KM がどの程度蝸牛内に吸収されているかを調べるため、細菌学的に該内耳液の抗菌力を検査してみたが吸収量を決定することは不可能であった。

本実験におけるごとき薬剤投与法は比較的大量の薬剤を一時的に吸収するため、人体に投与する場合とやや趣きを異にしているようであるが、実験動物の解毒機能や排泄機能の影響を除外できる利点がある。

## 4. 小 括

われわれは海溟を用い種々の濃度の KM 溶液を中耳腔内および蝸牛内に注入し、KM の蝸牛電位に及ぼす影響ならびに内耳機能の態度を電気生理学的に観察し、KM による聴器障害の事実を認め、内耳の潜在性易傷性を確認した。

## III 組織呼吸障害に関する研究

中枢神経系はもちろんのこと、内耳蝸牛においてもその機能維持に糖代謝がもつとも重要である。DHSM 難聴の発生本態が蝸牛および神経組織の解糖系および呼吸系に対する阻害作用にあるということは Oginsky, Smith & Umbreit<sup>14)</sup> の細菌における焦性葡萄糖およびオキサール酢酸の代謝障害に示唆されており、また動物においても同様の現象が起こることが Umbreit & Tonhazy<sup>15)</sup> によつて報告されているし、われわれ<sup>11)</sup> も広い角度から解糖、呼吸系に対する影響を検討して附磷障害、焦性葡萄糖等の酸化障害、コハク酸脱水素酵素を通じた阻害作用あるいは究極的な高エネルギー-リン結合の減少等を蝸牛神経中枢路または内耳蝸牛において実測した。DHSM の構造中には特異な糖成分があり、これが生体糖代謝を侵襲するように推定できるが、KM の構造中にも似たような糖構成が認められている<sup>1)</sup>。この類似点から KM においても聴覚障害を起こしうる危険性は十分考えられるので酸素消費の面より検索を加えた。

## 1. 実験方法

実験装置は Warburg 検圧装置を使用した。モルモットを断頭し脳髄は小脳を除く全脳を秤量し、その 10 倍量の Krebs-Ringer-Phosphate Solution にて homogenate を作製、これの 1 cc と終末濃度が 0.2% になるべく調製した葡萄糖液を 0.5 cc を主室にとり、側室には 100, 500 および 1,000  $\gamma$ /cc の KM を 0.5 cc に調製したものを注入した。10 分ごとに検量して 30 分間測定のち正常呼吸を営むことを確認し、側室の KM を主室に注入し、KM の酸素消費に及ぼす影響を観察した。

一方内耳は蝸牛骨壁を双眼実体顕微鏡下に膜様蝸牛を

損傷せぬように除去し同時に骨胞内に附着せる粘膜等軟組織を除去せるのち Krebs-Ringer-Phosphate Solution 中に浮遊せしめ、脳髄の場合と同様に酸素消費量を測定した。

## 2. 実験成績

脳髄における成績は図 7 に示すごとくである。30 分以後において酸素消費量は時間の経過とともに抑制され減少し、同時に KM の濃度の大なるものにおいてこの傾向は著明となる。

図 7 Effects of Kanamycin and Dihydrostreptomycin on the Respiration of the Brain.

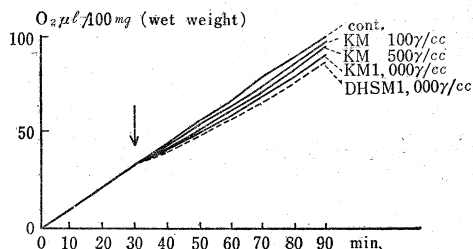
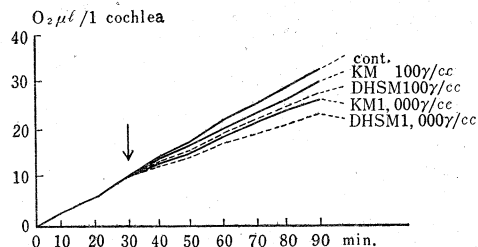


図 8 Effects of Kanamycin and Dihydrostreptomycin on the Respiration of the Cochleas.



KM 注入後 60 分における各 5 例の平均値は 100  $\gamma$  において約 5%, 500  $\gamma$  において 10%, 1,000  $\gamma$  において 14% の率において対照値より減少を示している。しかしながら同様に操作せる DHSM 1,000  $\gamma$  においては 20% の阻害率を示し、KM の阻害は DHSM に比して少ないことが判明した。

内耳におけるこの種の実験すなわち微細な構造を有する膜様迷路の呼吸系の実験は文献にもみずまた検討を要することが少なくない。これに伴う各種の検索成績は別の機会<sup>16)</sup> に譲るが、資料があまりにも僅少のため重量測定が不能でありここに示される数値も酸素消費の絶対値を示すものでなく対照値に対する相対値である。蝸牛においても脳髄の場合と同様に 30 分以後において対照値より低い KM の阻害作用を実証することができる。すなわち図 8 に示すごとく KM 100  $\gamma$ /cc の濃度における 60 分値は 8 例の平均で約 5% の阻害率を示し、同じく 1,000  $\gamma$ /cc の濃度ではさらに大きい 17% の

数値が得られた。これはおのおのの濃度における DHSM の 12% および 24% に比して軽度ではあるが、KM にもかなりの程度の呼吸系に対する阻害作用が認められる。

### 3. 考 按

KMあるいは DHSM を臨床的に長期にわたって使用することによつて起こる聴覚障害はいわば慢性の中毒現象であつて、これを試験管内的に再現して考察を進めるということにはかなりの矛盾が考えられる。われわれが KM の副作用をもつとも簡便に表現するものとして採用した呼吸系の実験というものは DHSM によつて実験的に長期薬物負荷動物および試験管内実験において、広い範囲の組織化学的検索、生化学的検討、ことに P<sup>32</sup>代謝と呼吸系の関連を検討せる結果、もつとも表現の適切であるものとして断定されたもので、薬剤の使用濃度が通常生体内において臨床的使用濃度では考えられない高濃度のものを使用したこともこれらの裏付けがあるためである。

KM が DHSM に比して軽度ではあるが呼吸系に対する阻害作用があるということに関して 2 つの途が考えられる。その 1 つは「KM は DHSM と全く異なつた生化学的機構で聴器の呼吸系を侵襲する」ということ、もう 1 つは「KM は DHSM と類似の機構または同じ機構で聴器を阻害するがその率が弱い」ということである。DHSM は Streptidine-Dihydrostreptose-n-methyl-1-glucosamine の構成を有している。Streptidine 単独では聴覚障害は起こしにくいことおよび聴覚障害の原因は Dihydrostreptose にあるのではないかとこの検討が志多ら<sup>17)</sup>によつて報告されている。Dihydrostreptose と n-methyl-1-glucosamine によつて構成される Dihydrostreptobiosamine はおのおのの構成に分離することは試験管内的にむずかしい。しかも 1-glucosamine というアミノ類は生体内には存在しない型のものである。通常生体内に存在する D-glucosamine は Glucose と同様に Kinase の作用によつて附磷されしかもそれが共通のものであるということ、さらにこのアミノ糖が Embden-Myerhof の解糖系式に関与するということが Faulkner & Quastel<sup>18)</sup>, Wolfe<sup>19)</sup> 20), Reissig<sup>21)</sup>, Srinivasan & Quastel<sup>22)</sup>, Comb & Roseman<sup>23)</sup> らによつて明らかにされてきていることをみても、また DHSM の細菌学的効果は各構造単独では成立しないという点からみても、特異な糖成分が複合体の型のまま解糖系を障害することは容易に推定される。この DHSM に関する見解より KM についてみるに Amino 糖(6-amino-6-deoxy-D-glucose)-2-Deoxystreptamine-Amino 糖(Kanosamine) よりなる構成は成分的にみて DHSM の構成とある意味において非常に類似せるものということができる。ただし KM に含まれるアミノ糖は DHSM

のそれとは異なつて生体に通常存在する D-型のものである。

アミノ糖のみが聴覚障害を起こす原因となるような実証は得られていないがアミノ糖を含む全体的な複合体として正常解糖系になんらかの侵襲を及ぼすことが解糖呼吸系を通じた副作用発現の根本的なものとしてさらに追究すべき問題と思われる。このように思惟するならば KM の作用機構は DHSM と理論的には同一の生化学的機構によつて起こるという前述の第 2 の考え方が妥当と思われる。しかもその度の弱いことは構成成分中に存在するアミノ糖が通常生体に存在する型のものであるか否かによるためと考えるのが現在の生化学の知識よりすればもつとも常套的なものと思われる。

KM が結核菌に対して効力を有することは構造が SM に似たものであるということによつていられるであろうし、またこのことは副作用に通じた問題でもある。しかしその間にあるわずかな差は今後の抗結核剤の発見に何かのヒントを示すものと思われる。われわれの実験から KM 難聴の予防または治療にも SM の場合と同様の解糖系を目標とする治療指針がそのまま合致することを指摘するとともに 1 日も早く聴覚障害のない抗結核剤が現われることを期待してやまない。

### 結 語

KM には SM と同様に聴覚障害を副作用として有することを臨床的に観察するとともに、電気生理学的に立証し、同時に組織呼吸の面より検討を加え、SM と比較してその作用機構について考察を加えた。

### 文 献

- 1) 梅沢：カナマイシンの発見と基礎的研究，日医雑誌，39：713，昭33。
- 2) Dickison, H.L.：カナマイシンの薬理学的研究，日医雑誌，39：715，昭33。
- 3) Robinson, H.J.：カナマイシンの細菌学的並びに薬理学的研究，日医雑誌，39：727，昭33。
- 4) Naunton, R.F. et al.：The ototoxicity of kanamycin sulfate in the presence of compromised renal function, A.M.A. Arch. Otolaryngol., 69：24, 1959.
- 5) 市川：カナマイシンによる尿路感染症の治療，日医雑誌，39：730，昭33。
- 6) 堂野前他：カナマイシンによる肺結核治療の臨床的研究，日本臨牀結核，17：525，昭33。
- 7) 野坂他：カナマイシンの聴力並びに前庭機能障害に就て，日耳会報，62：62，昭34。
- 8) Schuknecht, H.：Ablation Therapy in the Management of Ménière's Disease, Acta

- Otolaryngol. Supp., 132 : 1, 1954.
- 9) Tasaki, I., Davis, H. & Legouix, J.P. : The Space-Time Pattern of the Cochlear Microphonics (Guinea Pig), as Recorded by Differential Electrodes, Jour. Acoust. Soc. Amer., 24 : 502, 1952.
  - 10) 志多 : DHSM の蝸牛障害並びに Chondroitin sulfate の該障害に対する予防効果に関する実験的研究, 日耳会報, 60 : 164, 昭32.
  - 11) 中村 他 : ストレプトマイシン難聴の臨床と病理, 耳鼻と臨床, 3 : 227, 昭32.
  - 12) Nakamura, F., Konishi, T. & Mizukoshi, O. : Physico-Chemical Process in the Hair Cells of Organ of Corti, Ann. Oto., Rhin. & Laryng., 66 : 106, 1957.
  - 13) Nakamura, F. : Electrophysiological and Cytochemical Study on Ototoxicity of Dihydrostreptomycin, Ann. Oto., Rhin. & Laryng., 66 : 1080, 1957.
  - 14) Oginsky, E.L., Smith, P.H. & Umbreit, W.W. : The Action of Streptomycin, J. Bact., 58 : 749, 1949.
  - 15) Umbreit, W.W. & Tonhazy, N.H. : The Action of Streptomycin in Tissue Homogenates, J. Bact., 58 : 769, 1949.
  - 16) 水越 他 : 内耳蝸牛呼吸系に関する検討, 未刊.
  - 17) 志多 他 : Dihydrostreptomycin の難聴発現性とその化学構造との関聯性について, 耳鼻咽喉, 31 : 141, 昭34.
  - 18) Faulkner, P. & J.H. Quastel : Anaerobic Deamination of D-Glucosamine by Bacterial and Brain Extracts, Nature, 177 : 1216, 1956.
  - 19) Wolfe, J.B., Morita, R.Y. & Nakada, H.I. : Glucosamine Degradation by Escherichia Coli (1) Observation with Resting Cells and Dry-Cell Preparations, Arch. Biochem. Biophys., 64 : 480, 1956.
  - 20) Wolfe, J.B. & Nakada, H.I. : Glucosamine Degradation by Escherichia Coli (2) Isomeric Conversion of Glucosamine 6-PO<sub>4</sub> and Ammonia, Arch Biochem. Biophys., 64 : 489, 1956.
  - 21) Reissig, J.L. : Phosphoacetylglucosamine Mutase of Neurospora, Jour. Biol. Chem., 219 : 753, 1956.
  - 22) Srinivasan, S. & J.H. Quastel : Enzymatic Synthesis of Oligo and Polysaccharides Containing D-Glucosamine, Science, 127 : 143, 1958.
  - 23) Comb, D.G. & S. Roseman : Glucosamine Metabolism (4) Glucosamine-6-Phosphate Deaminase, J. Biochem., 232 : 807, 1958.

## 昭和 33 年 結 核 実 態 調 査

厚生省公衆衛生局長 尾 村 偉 久

## A. 調 査 の 概 要

## I. 調 査 の 目 的

本調査は、昭和 28 年の第 1 回結核実態調査から 5 年目に当たる昭和 33 年におけるわが国の結核患者数を推定し、その年齢分布、病型分布、必要とする医療の状況等医学的現状を明らかにするとともに、結核患者の社会的状況、受療状況および結核予防事業の浸透状況等を把握することによつて、今後の結核対策樹立のための基礎資料とすることを目的とした。

## II. 調 査 組 織

本調査は、厚生省が各都道府県および政令市の協力をえて実施したものである。

本調査に関する重要事項を審議し、あわせて調査に関する事務の一部を行なうため厚生省に臨時に結核実態調査協議会を設置した。協議会の委員は、結核、統計および社会経済学関係の学識経験者ならびに関係行政庁の職員をもつて構成され、その任務の主なもの、調査の企画立案、調査資料の判定および調査結果の解析等である。

また現地調査を実施するために都道府県、政令市ごとに結核実態調査班を設けた。調査班は、調査地区を管轄する保健所長、結核の健康診断に習熟した都道府県または政令市の職員である医師、X線技師、細菌検査技術者および地元保健所の職員等によつて編成された。

## III. 調 査 の 対 象 お よ び 客 体

全国民を調査対象とし、これより抽出された約 70,000 人を調査客体とした。

客体の抽出は次のごとき方法によつた。すなわち全国の国勢調査地区（特殊地区を除く）から 1/100 の割合で無作為に抽出された昭和 32 年度厚生行政基礎調査地区 3,884 地区のうち、昭和 32, 33 両年度にわたつて調査

される地区 1,942 地区（昭和 32 年度厚生行政基礎調査地区の半数）を次に述べる 20 の層に層化し、世帯のない層を除く各層から無作為に約 1/6.2 の抽出率で 301 地区を抽出し、本調査の調査地区とした。

この層化は、まず昭和 31 年都道府県別全結核死亡率の大小により都道府県を 4 つに分類し、さらにその中に含まれる対象地区を昭和 32 年 4 月 15 日現在の地区内人口の多寡によつて 5 つに分類したものである。

したがつて本調査は全国の約 1/1,240 の規模となる。

## IV. 調 査 時 期 お よ び 調 査 日

調査は昭和 33 年 5 月上旬より 6 月下旬までの間に、地区の実情に応じてもつとも高い受検率をあげる日時を選定して、ツ反応検査、X線間接撮影検査等を実施し、約 6 週間のかくたん培養期間を含めてその完結はおそらく 8 月上旬と予定した。しかし実際には現地における間接撮影 X線写真の読影においては無所見と判定されたもののうち中央における再読影において所見を発見されたものについて精密検査を追加実施したので、全地区において菌の培養検査が完結したのは 9 月に入つてからとなつた。

なお、調査日は各調査地区において最初に検診を行なつた日とした。

## V. 主なる調査、検査の事項および方法

## 1. 問 診

世帯票の間診事項については、調査日前 1 週間以内に調査者が被調査世帯を訪問して問診して記入し、調査日当日検診場において確認した。

個人票の間診事項については、調査日当日検診場において調査者が被調査者各人ごと（乳幼児、小児についてはその保護者）に直接問診して記入した。

## 2. ツベルクリン反応検査

結核実態調査用ツベルクリン希釈液（ロット No. 501 の原液より調製した 2,000 倍希釈旧ツベルクリン液）を使用することとし、その他の液は一切使用しなかつた。

注射部位は、反復注射の影響をさけるため、右前膊屈側中央よりやや下方（末梢）とし、ツベルクリン液を確実に 0.1 cc 皮内に注射することとした。もし失敗した場合には下方にずらしてやり直した。

判定は注射後 48 時間目に行なうこととし、やむをえない事情で 48 時間目に判定できなかつたものについては 72 時間以内であればそのまま判定し、判定までのおよその時間を付記することとした。72 時間以上経過したものについては、硬結その他で明らかに陽性であつたと認められるものを除き、あらためて注射を行なつて判定した。

### 3. X 線 検 査

ツベルクリン反応の陽性、陰性にかかわらず被調査者全員について実施した。

未就学乳幼児については最初から直接撮影を、学童以上の者については最初は穴なし 35 mm 判の間接撮影を行ない、間接撮影フィルム読影（現地および中央において実施した）の結果、なんらかの所見を発見された者については第二次 X 線検査として直接撮影（背腹方向）を実施した。なお顕著な結核既往症を有する者については、間接撮影の所見の如何を問わず直接撮影を実施した。

また背腹方向の直接撮影写真によつては診断を確定しがたいものについては斜位撮影、腹背方向撮影等を行ない、1 回の直接撮影で診断を確定しがたい者（一過性浸潤の疑ある者等）については約 1 カ月後に再撮影を行なつた。

間接および直接 X 線写真の判定は現地において一次判定を行ない、中央において最終判定を行なつた。

### 4. 菌 検 査

X 線直接撮影の結果なんらかの異常所見を認めた者については、かくたん、うがい水、咽頭粘液、胃液あるいは胃洗滌液を採取して塗抹標本検査（チール・ネルゼン法および螢光法）ならびに培養検査（小川培地使用）を行なつた。

上記検査のいずれかにおいて、菌陽性と判定された者については SM, PAS, INH に対する耐性検査を行なつたが、この場合塗抹陽性者については直接法により、塗抹陰性で培養陽性の者については間接法によつて実施した。

未就学乳幼児についての菌検査は、とくに必要のある者についてのみ行なつた。

判定はすべて現地において行ない、培養検査、耐性検査については 6 週間後の成績をもつて判定した。

（培養陽性者については菌株を国立予防衛生研究所に収集し、非結核性抗酸性菌の鑑別、耐性検査追試等を行なつたが、その結果は未だ発表の段階に至っていない。）

### 5. 肺以外の結核の検査

既往歴、現病歴についての問診を基礎として適宜実施した。

## VI. 判 定 の 基 準

### 1. ツベルクリン反応判定基準（略）

### 2. X 線所見判定基準

#### (1) 岡病型分類（略）

#### (2) NTA 分類（略）

#### (3) 学研分類（略）

#### (4) 空洞の有無

[1] 空洞あり：透亮影の全部または大部分が認められ、空洞の存在が確実に予想されるもの。

[2] 空洞疑：透亮影を明らかに指摘することはできないが、透亮影を疑わせる影があり、空洞の存在が疑われるもの。

[3] 空洞なし：透亮影を疑わせる影が認められないもの。

#### (5) 活動性分類

[1] 活動性感染性：空洞有または菌陽性のもの。菌陽性の判定はチール・ネルゼン染色法による塗抹標本検査または培養検査の成績にもとづく。

[2] 活動性非感染性：[1]以外で不安定な動きやすい病変の認められるもの。  
（以上 [1] および [2] の合計、すなわち活動性は後述の要医療と一致する）

[3] 不活動性：安定した病変の認められるもの。  
（後述の要観察と一致する）

[4] なし：岡病型の X A, B, C 型, VIII B 型, IX 型, VI A 型の一部（指導区分 D3 のもの）はなしとする。

#### (6) 指導区分

指導区分の決定には次の諸因子を参考にする。

i X 線所見（病巣の性質、大きさ、範囲）

ii 排菌状況

iii 臨床症状

iv 既往歴（発病の時期、既往の医療、術後の期間など）

v 年齢

vi 職業（職種、仕事の内容）

#### a. 医療面よりみた指導区分

[1] 要医療：医師による直接の医療行為を必要とするもの。

[2] 要観察：医師による直接の医療行為は必要としないが、医師の観察指導を必要とするもの。

[3] 観察不要：医師による直接の医療行為および観察指導を必要としないもの。内容は無所見

および治療所見のみのもの。

b. 生活規正の面よりみた指導区分

- [A] 要休業：業務あるいは学業を休む必要のあるもの。活動性肺結核の大部分（病状の軽いものを除く）がこれに入る。
- [B] 要軽業：業務あるいは学業に制限を加える必要のあるもの。[A]に基定されたもの以外の活動性肺結核および不活動性肺結核の一部がこれに含まれる。
- [C] 要注意：生活はほぼ正常でよいが、過激な業務ないし運動は避ける必要のあるもの。不活動性結核の大部分がこれに入る。
- [D] 正常生活：全く正常生活を行なつて差支えないもの、無所見および治療所見のみのもの、および XI B, C, F 型で術後数年（約5年）以上経過したもの。

以上のことを岡病型別に表示すれば次のごとくなる。

岡病型別指導区分一覧表

岡病型	指導区分	医療面		生活面		1		2		3	
		A	B,C	A	B,C(D)	A	B,C(D)	A	B,C(D)	D	
II A型, III型, IV A型, VII A型											
I B型	既往医療なし。または不十分下記に該当する十分な医療をうけてないもの										
IV B型, VI B型	医療十分 少なくとも6ヵ月以上の化学療法が行われかつこれによって治療目的が達せられたと考えらるるもの										
V 型	V型（径5cm以上、数が多い）で既往の医療不十分（上記）のもの										
VI A型	V型で医療十分（上記）のものおよび上記より大ささ、数、範囲の小さいもの、VI A型の大部分										
VII B型	VII A型発病後6ヵ月未満 “ 6ヵ月～2年 “ 2年以上										
IX 型, X 型											
XI B型	術後約1年未満（特に経過良好のものは6ヵ月以内）										
XI C型	約1年～数年（約5年）										
XI F型	数年以上経たしたもの										
菌陽性のもの											
性状不明のもの											

(7) 適応医療区分

肺結核に対する医療内容を [イ] [ロ] [ハ] [ニ] [ホ] の5群に分ける。その内容を例示すれば次のようである。

[イ] 化学療法のみ—化学療法で治療の目的が達せられると考えられるもの。

たとえば

- i 粟粒結核 (II A 型)
- ii 空洞のない肺炎型肺結核 (III A 型, III B 型, IV B 型, VII 型の各一部)
- iii 肺の新しい原発巣 (I A 型, I Bb 型)
- iv 細葉性播種性肺結核 (II B 型)

- v 肺門リンパ腺腫脹 (I Ba 型)
  - vi 浸潤型, 結節型, 混合型肺結核で個々の病巣が小さくて稠密でないもの (IV B 型, VI 型, VII 型の各一部, ほぼ 2cm 以下のV型)
  - vii 滲出性胸膜炎
  - viii X線上無所見, 治療所見または VI A 型で菌陽性のもの
  - ix 外科療法にひきつづいた化学療法 (XI B 型, XI C 型, XI F 型)
- [ロ] 一応化学療法—化学療法だけで治療の目的が達せられるかどうか不明なもの。

たとえば,

- i 空洞および空洞の疑のある肺結核の一部 (III A 型, III B 型, IV A 型, VI B 型, VII 型の各一部)
  - ii 結核腫の一部 (ほぼ 2cm 以上のV型)
  - iii 浸潤型, 混合型肺結核で個々の病巣が大きくて稠密なもの (IV B 型, VII 型の各一部)
  - iv 外科療法後の排菌者 (XI B 型, XI C 型, XI F 型)
- [ハ] 外科療法—外科療法が必要でかつそれにより治療目的を達すると思われるもの。

たとえば,

- i 化学療法のみでは治療目的を達しがたく, 外科療法が有効と予想されるもの  
たとえば一側荒蕪肺で他側の病変が軽度のもの, 巨大空洞 (内径ほぼ 5cm 以上), やや大きい硬化壁空洞 (内径ほぼ 3cm 以上)
- ii 少なくとも6ヵ月以上の化学療法を行なつたが, 治療の目的を十分に達することができず, さらに継続してもそれ以上の効果を望めないもの  
たとえば菌陽性のもの, 空洞の残存するもの, 結核腫 (ほぼ 2cm 以上)
- iii 虚脱療法 (胸成術, 充填術, 気胸, 気腹等) あるいは直達療法 (切除術, 空洞切開術等) が不成功に終わり, 再手術の余地を残すもの

[ニ] 内科的虚脱療法—

- i 内科的虚脱療法 (人工気胸または気腹) のみによつて治療の目的を達成できると考えられる場合
  - ii 内科的虚脱療法と化学療法との併用によつて治療の目的を達成できると考えられる場合
- [ホ] その他の療法—化学療法でも外科療法でも治癒しがたいが, 対症療法として化学療法を行なうもの。

(8) 要入院の範囲

- i [ホ] の全部
- ii [ハ] の全部
- iii [ロ] のうち空洞のあるもの
- iv [イ] [ロ] のうち病状の重いもの

3. 菌所見判定基準

(1) 陽性、陰性

塗抹検査についてはチール・ネルゼン法の成績が陽性のもののみを陽性とし、蛍光顕微鏡法の成績は採用しなかつた。

培養検査については6週間後の判定成績を採用した。

(2) 耐性

SM (DHSM 使用) 10  $\gamma$ /cc, PAS (PAS-Na 使用) 10  $\gamma$ /cc, INH (INH 使用) 5  $\gamma$ /cc に対する耐性を6週間観察し、対照培地上の菌の発育量とほぼ同程度に発育した場合を完全耐性とし、集落発生があつても明らかに対照以下の場合には不完全耐性とした。

B. 結果の概要

I. 受検状況および完全受検者の構成

(付) 全国数の推計方法および標本誤差

1. 受検状況

本調査の客体は前述のごとく全国の国勢調査地区(特殊地区は除く)より1/100の割合で無作為抽出された「厚生行政基礎調査地区」から、さらに1/12.4の割合で抽出された301地区の全住民69,028人であるが、このうち完全受検者(X線検査を完全に終了した者)は68,269人、受検率は98.9%であつて、昭和28年の調査と比較すると、調査客体は約20,000人増加しており、受検率は0.4%下まわつている。

これを各調査地区ごとにもみると、100%の受検率をあげているのは157地区であつて、全調査地区の1/2以上のぼつており、とくに受検状況の悪かつた2地区を除

いては、すべて90%以上の受検率であつた。不完全受検者および未受検者は759人であり、この内訳をみると、受検を「拒否」した者301人、「調査期間中不在」のため受検しなかつた者218人等である。また療養所や病院に入院中の者については、昭和28年と同様、病院側と連絡してほとんどもれなく調査を行なつている。

完全受検者のうちツベルクリン反応の判定を終了した者は67,410人で、調査客体に対する率は97.7%となつている。

2. 完全受検者の性・年齢階級別構成

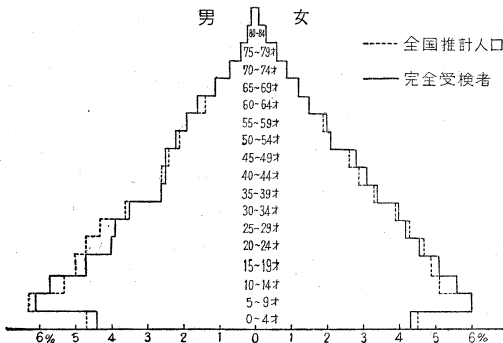
完全受検者の性・年齢階級別構成と昭和32年10月1日現在全国推計人口(総理府統計局推計)の性・年齢階級別構成とを比較すると図Iの1のごとく、10~14才の男女において完全受検者がやや多く、15~29才の男においてやや少ないことを除けば、ほぼ一致している。

表Iの1 受検状況(昭和28・33年)

	調査客 体 総 数	完全受検者				不完全受検者または未受検者					
		総 数	ツ 反 応			総 数	拒 否	調 査 期 間 中 不 在	疾 病 に よ る 脱 落	老 幼 に よ る 脱 落	そ の 他
			判 定 不 足	受 け ず ま た は 判 定 せ ず	受 け ず ま た は 判 定 せ ず						
昭和 33年	実 数 69,028 調査客体総数に対する率(%) 100.0	68,269 98.9	67,410 97.7	859 1.1	759 1.1	301	218	36	14	190	
昭和 28年	実 数 51,011 調査客体総数に対する率(%) 100.0	50,668 99.3	50,340 <sup>※</sup> 98.7	328 <sup>※</sup> 0.6	343 0.7	12	112	17	4	198	

(注) ※ ツ反応判定不足の者をすべて完全受検者として表示した。

図Iの1 性・年齢階級別構成



(付) 全国数の推計方法および標本誤差

1. 推計方式

この調査は任意抽出法による標本調査なので、全国の患者数等をうるには、この調査でえられた実測値に基づいて推計をしなければならぬ。推計方式として、昭和28年度結核実態調査と同様に比推定法を採用した。

推定式

$$Z' = P \times \frac{\sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^{n_i} x'_{ij}}{\sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^{n_i} y'_{ij}}$$

ただし

Z: 推定値

$P$ : 全国推計人口 (91,690,000 人)  
 $x'_{ij}$ :  $i$  層  $j$  被調査地区内の患者等の数  
 $y'_{ij}$ :  $i$  層  $j$  被調査地区内の完全受検者数  
 $n_i$ :  $i$  層の被調査地区数  
 $L$ : 層の数

すなわち、 $\sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^{n_i} y'_{ij} = 68,269$  人と  $P$  との比 1,343.07

を結果表の患者等の数に乗ずることにより全国推定値がえられる。

2. 標本誤差

前述のような推計方式による推定値の標本誤差は、次の式によりえられる変動係数 (C. V.) をもって評価することができる。

$$C. V. (Z') = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^L N_i^2 \cdot \frac{N_i - n_i}{N_i - 1} \cdot \frac{1}{n_i} \left[ \frac{\sigma_{ix}^2}{X_2} + \frac{\sigma_{iy}^2}{Y^2} - 2 \frac{\text{Covi}(x, y)}{XY} \right]}}{1}}$$

ただし

$N_i$ :  $L$  層の総地区数

$$\sigma_{ix}^2 = \frac{1}{N_i} \cdot \sum_{j=1}^{N_i} (x_{ij} - \bar{x}_i)^2 \quad \bar{x}_i = \frac{1}{N_i} \cdot \sum_{j=1}^{N_i} x_{ij}$$

$$\sigma_{iy}^2 = \frac{1}{N_i} \cdot \sum_{j=1}^{N_i} (y_{ij} - \bar{y}_i)^2 \quad \bar{y}_i = \frac{1}{N_i} \cdot \sum_{j=1}^{N_i} y_{ij}$$

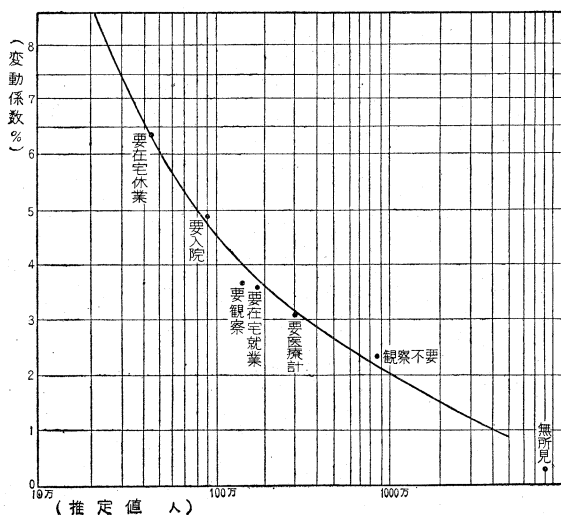
$$\text{Covi}(x, y) = \frac{1}{N_i} \cdot \sum_{j=1}^{N_i} (x_{ij} - \bar{x}_i) (y_{ij} - \bar{y}_i)$$

$$X = \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^{N_i} x_{ij}$$

$$Y = \sum_{i=1}^L \sum_{j=1}^{N_i} y_{ij}$$

$x_{ij}$ :  $i$  層  $j$  地区内の患者等の数

図(付) 推定値の誤差曲線



$y_{ij}$ :  $i$  層  $j$  地区内の調査対象の数

主な調査事項についての変動係数は次の表のようになる。

	推定値	変動係数	95% 信頼区間
総数	$\times 10^3$ 人 3,038		$\times 10^3$ 人 2,852~3,224
要入院	864	0.0306	779~949
要在宅休業	428	0.0631	374~482
要在宅就業	1,746	0.0359	1,621~1,871
要観察	1,467	0.0364	1,360~1,574
観察不要	8,558	0.0241	8,146~8,970
無所見	78,627	0.0040	77,997~79,257

ここでいう 95% 信頼区間とは推定値  $\times (1 \pm 2X'$  変動係数) によりえられるもので、真の全国の患者数等がこの区間内にあることが 95% まで確実である。

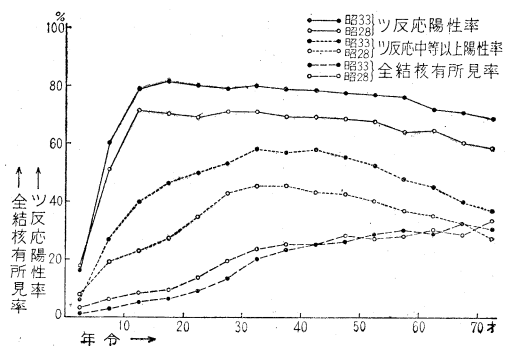
II. ツベルクリン反応

1. 概 説

表 II の 1 市郡・性・年齢階級別ツ反陽性率

	全 国			六大都市	その他の市	郡 部
	総数	男	女			
総数	70.8	73.3	68.5	78.3	72.3	66.0
0~4才	16.3	16.0	16.6	23.3	14.9	15.1
5~9	60.1	56.8	63.5	66.3	63.6	54.7
10~14	79.3	76.6	82.1	80.9	80.7	77.4
15~19	81.7	81.2	82.1	84.7	82.4	79.0
20~24	80.2	81.1	79.4	85.0	81.4	75.6
25~29	79.3	83.0	75.8	88.9	80.1	73.0
30~34	80.2	88.5	73.0	89.3	80.9	74.0
35~39	79.3	88.9	72.2	86.0	81.1	73.9
40~44	79.0	88.7	71.2	87.1	79.6	74.8
45~49	77.8	88.0	69.1	85.1	79.2	73.1
50~54	76.9	84.8	68.9	85.5	78.2	71.9
55~59	75.6	83.7	67.8	84.9	76.5	70.8
60~64	73.9	79.9	67.9	81.8	76.2	69.3
65~69	70.6	76.9	64.7	81.7	69.3	68.3
70~74	69.3	75.2	64.9	78.1	68.4	67.8
75~79	65.4	71.7	60.7	80.3	66.0	61.3
80~84	70.2	76.0	66.4	75.8	73.7	66.3
85~	66.7	67.6	66.3	42.9	75.0	63.6
不詳	63.0	62.9	63.2	85.7	71.4	48.4

図 II の 1 年齢階級別ツ反陽性率および全結核有所見率 (昭和 28・33 年)





全年令のツ反応陽性率は表 II の 1 に示すごとく 70.8 %、また反応の強度別にみれば弱陽性 27.8%、中等度陽性以上 43.0% である。28 年の成績では陽性率 60.1%、弱陽性 30.3%、中等度陽性以上 29.8% で、主として、強い反応を呈する者の率が増加していることが分かる。

2. 年令階級別ツ反応陽性率

ツ反応陽性率を年令階級別にみると図 II の 1 のごとく、0~4 才 16.3% より 5~9 才 60.1%、10~14 才 79.3% と急激に上昇して、ほぼ最高に近づき、その後大体 80% 前後の陽性率を保ちつつ推移して、40 才ころより漸減の傾向を示している。5~14 才にいたるまでの急激な陽性率の上昇は、BCG 接種によるものが主因をなすことは明らかである。以上の傾向は 28 年の成績と同様であるが、5 才以上の各年令階級で、今回は 28 年よりも 10% 前後高い陽性率を示している。

また、年令階級別ツ反応中等度以上陽性率曲線は図 II の 1 に示すように、0~4 才 5.8% より 10~14 才 39.7% まで急激な上昇を示し、その後は 30~34 才 58.6% で最高に達するまで緩やかに上昇し、以後は漸減する。この傾向も 28 年とほぼ同様であるが、5 才以上の各年令階級で今回は 28 年より 10~20% くらい高い陽性率を示している。

今回の調査においてはこのように、28 年よりツ反応陽性率が増加しているが、その原因について考察するに BCG 既接種率の増加は図 II の 2 のように、20~34 才までに著しく、以後は少なくなっているのに対し、ツ反応陽性率は各年令階級がほぼ同様に 28 年より増加している。また一方、BCG 接種とほとんど無関係な年令階級においても陽性率の増加が認められることよりみて、BCG 接種が今回の 28 年に比較して陽性率上昇の原因であるとは認めがたい。

また、結核有所見率は図 II の 1 に示すように、全年令を通じて今回が 28 年より高率を示しておらず、40 才

未満では低率を示しているの、今回調査時において結核のまん延度が 28 年より高まったとは考えられない。

したがって今回のツ反応陽性率、ことに中等度陽性以上の率の上昇の原因はむしろ他に、たとえばツ反応検査手技の相違（注射部位として 28 年には左前膊の常用部位が用いられたのに、今回の調査では右前膊が用いられた）あるいは、使用ツベルクリンの力価等に求めるべきであろう。

3. 性・年令階級別ツ反応陽性率

全年令平均ツ反応陽性率は男 73.3%、女 68.5% である。性・年令階級別では図 II の 3 のように 0~4 才では男女ほぼ等しいが、5~14 才では女の陽性率がやや高く、15~24 才では男女の差はほとんどなく、それ以後女は緩やかな下降を示しているのに反し、男では 30~34 才まで上昇して 88.5% に達し、この状態が 45~49 才あたりまで続いて、以後は緩やかな下降を示す。したがって 25 才以後は、男の陽性率は女に比較してかなり高い。なおこのような傾向は 28 年の成績とほぼ同様である。

性・年令階級別 BCG 既接種率は 14 才までは男女間にほとんど差がないので、この年令層で女の陽性率が高いことについて、原因を BCG に求めることはできない。また 25 才以後の男の陽性率の高いのは、結核感染

図 II の 3 性・年令階級別ツ反応陽性率

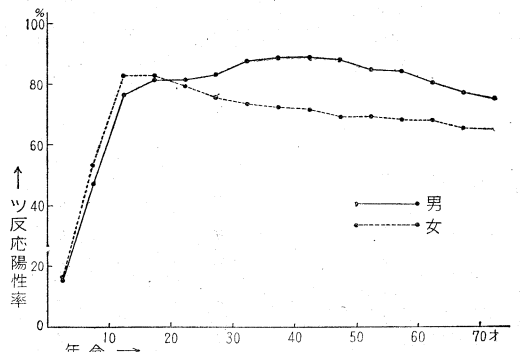


図 II の 4 市郡・年令階級別ツ反応陽性率

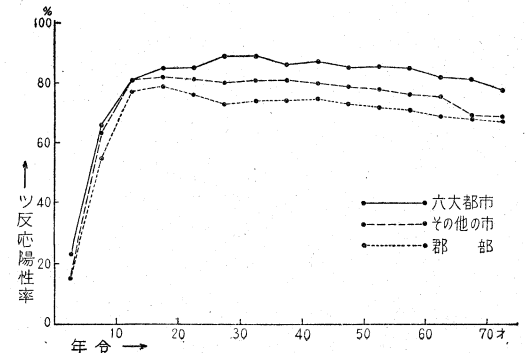
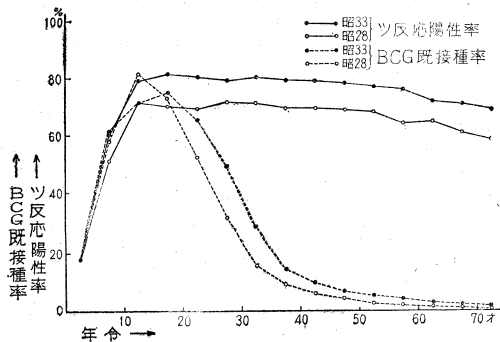


図 II の 2 年令階級別ツ反応陽性率および BCG 既接種率(昭和 28・33 年)



の機会が女よりも多いためと考えるべきであろう。

4. 市郡・性・年齢階級別ツ反応陽性率

市郡別のツ反応陽性率は図 II の 4 のごとく、全年令では六大都市 78.3%，その他の市 72.3%，郡部 66.0%である。中等度陽性以上の率は六大都市 43.7%，その他の市 44.7%，郡部 40.9%で、郡部がやや低い。

各地域における性・年齢階級別ツ反応陽性率は全国の場合とほぼ同様であるが、同一の性あるいは年齢階級における陽性率はすべて六大都市、その他の市、郡部の順に低くなっている。

III. 肺 結 核 所 見

〔付〕 非結核性胸部疾患

1. 肺結核有所見者の岡分類別観察

(1) 概 説

なんらかのX線所見を有する者 9,624 例について岡分類別の観察を行なうと次のごとくである。

すなわち、岡分類を初期結核型 (I)、粟粒結核型 (II) 肋膜炎型 (VIII A)、浸潤混合型 (II B+III+IV+VI B+VII)、結節硬化型 (V+VI A)、加療変形型 (XI)、石灰化癆痕型 (VIII B+IX+X) の 7 病型に大別し、これら病型の占める割合をみると図 III の 1 のごとく、石灰化癆痕型が 56.6% を占め、浸潤混合型が 22.0%，結節硬化型 19.1%，加療変形型 1.7%，初期結核型 0.5%，肋膜炎型 0.1% となつている。浸潤混合型を浸潤型 (II B+III+IV) と混合型 (VI B+VII) に分けると前者 15.8%，後者 6.1% である。

各病型の有所見者数の全国推計値は次のごとくである。

	33 年	28 年
総 数	1,293 万人	1,357 万人
初期結核型	7 "	25 "
肋膜炎型	1 "	1 "
粟粒型	0 "	1 "
浸潤混合型	284 "	284 "
結節硬化型	248 "	286 "
加療変形型	22 "	10 "
石灰化癆痕型	731 "	750 "

昭和 28 年と比較すると、初期結核型は 25 万人より 7 万人と約 1/4 に減少し、浸潤混合型は兩年とも 284 万人で変わらず、結節硬化型は約 40 万人、石灰化癆痕型は約 20 万人それぞれ減少している。

また加療変形型が 28 年の 10 万人より 22 万人と約 2 倍に増加し、外科治療の普及を示している。

(2) 年齢階級・岡分類別肺結核有所見率

岡分類各病型の年齢階級別の人口対率は図 III の 2 のごとく、14 才までは各型とも 0.3% 以下であるが、初期結核型以外はその後次第に上昇している。

図 III の 1 肺結核有所見者の岡分類別構成

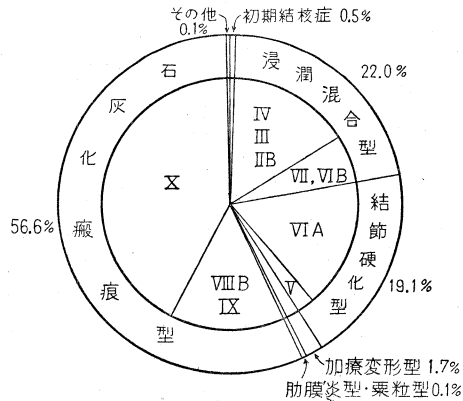


図 III の 2 年齢階級・岡分類別肺結核有所見率

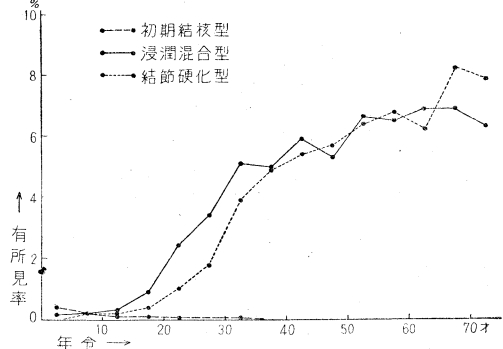
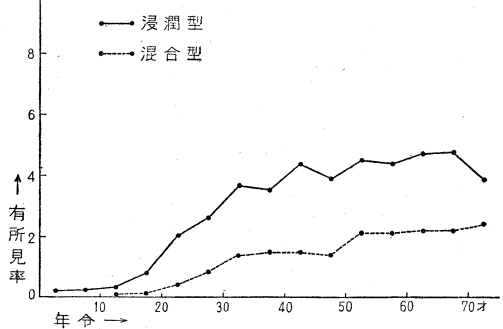


図 III の 2 (続) 年齢階級・岡分類別肺結核有所見率



石灰化癆痕型を除きもつとも数の多い浸潤混合型と結節硬化型についてみると、30~34 才までは前者が後者より高い率を示しているが、35~39 才以後は両者の率が各年齢層ともほぼ同様で年齢とともにゆるやかに上昇している。浸潤混合型を浸潤型と混合型とに分けてみると、浸潤型は 15~19 才の 0.8% から 30~34 才の 3.7% までかなり急激に上昇し、以後は著しい高低を示さず 65~69 才で 4.7% となつている。混合型は 15~19 才ではじめて 0.1% となり、30~34 才の 1.4% までゆるやかに上昇し、45~49 才まではほぼ同じ率を示し、それ以後は 2% 以上になる。

図 III の 3 年令階級別浸潤混合型有所見率 (昭和 28・33 年)

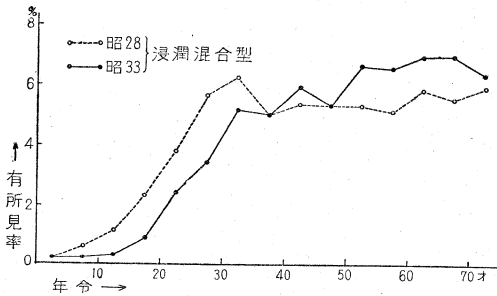


図 III の 3 (続) 年令階級別結節硬化型有所見率 (昭和 28・33 年)

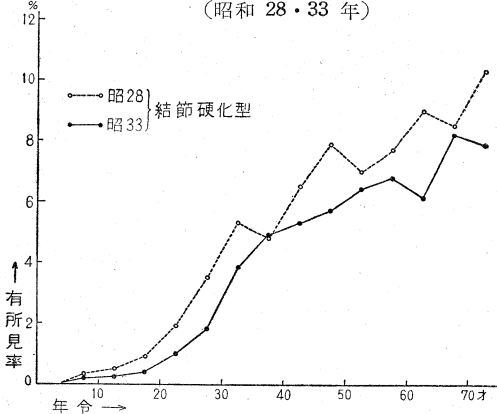


図 III の 4 性・年令階級別浸潤混合型有所見率

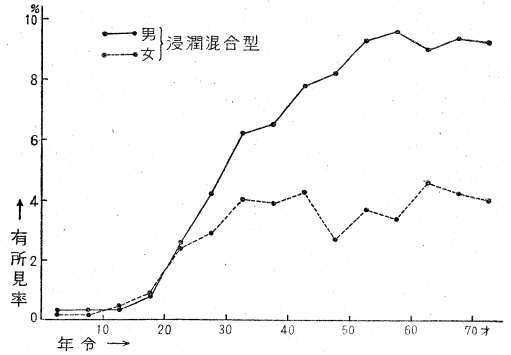
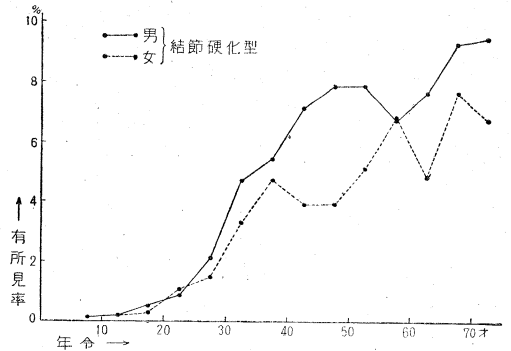


図 III の 4 (続) 性・年令階級別結節硬化型有所見率



初期結核型は 0~4 才で 0.4%, それ以上の年令ではさらに低率で 35 才以上にはみられない。

28 年の成績と比較すると, 図 III の 3 のごとく, 浸潤混合型は 34 才までは 28 年よりかなりの減少を示しているが, それ以後の年令階級では常に 33 年の方が増加しており, 結節硬化型は全年令を通じて 28 年より減少している。初期結核型は 0~4 才で約 1/2 に 5~9 才台で 1/4 に 10~14 才でも 1/4 に減少している。

(3) 性・年令階級・岡分類別肺結核有所見率

各病型の人口対率を性別にみると, 浸潤混合型, 結節硬化型とも男は女の約 1.3 倍で療変形型においては約 4 倍となつている。その他の病型では著しい差がみられない。

これを年令階級別にみると, 図 III の 4 のごとく, 浸潤混合型は 20~24 才までは男女ともほぼ同じ率であるが, 25~29 才以後は年令を増すにつれて男は著しく高率となるに反し女においてはほぼ同じ率で経過し, 両者の間に大きな開きを示している。結節硬化型においても 24 才までは男女同率であり, その後は女が男より低率であるが浸潤混合型ほどの差はみられない。

2. 肺結核有所見者の学研分類別観察

(1) 序 説

岡分類の対象となつた肺結核 X 線有所見者 9,624 例から石灰化癥瘕型 (VIII B+IX+X) 5,444 例を除外した 4,180 例について, 学研分類別の観察を行なうと次のごとくである。

なお本調査においては, この分類が普通写真のみによつて行なわれたので, 基本型ならびに特殊型の一部は分類することができたが, 空洞型の分類は行なわれず, 空洞あり, 空洞疑, 空洞なし, を区別することとした。

(2) 空 洞

まず空洞についてみると「空洞あり」は 307 例で学研分類対象者の 7.3%, 「空洞疑」は 273 例 6.5% である。これを人口対率でみると前者 0.4%, 後 0.4% であり, 全国推計値は「空洞あり」41 万人「空洞疑」37 万人となる。また「空洞あり」のうち重症空洞型は 103 例で人口対率 0.2%, 全国推計値 14 万人となる。

「空洞あり」は 28 年の人口対率 0.6% 全国推計値 54 万人と比較すると若干減少しており「空洞疑」は 28 年の 1.7% 150 万人に比し, 著しく減少しているが, 28 年と今回との間には「空洞疑」の判定基準に相違があり 28 年には転移源の有無を粟門結合の有無によつて判断して「空洞疑」を決定し, 今回は透亮の疑の有無からこれを決定した。したがつて「空洞疑」について 28 年と 33 年を比較することは適当でないと考えられる。

	33 年		28 年	
	人口対率	全国推計値	人口対率	全国推計値
空洞あり	0.4%	41 万人	0.6 %	54 万人
空洞疑	0.4%	37 万人	1.7 %	150 万人

各基本型 および特殊型について「空洞あり」および「疑」の割合をみると、図 III の 5 のごとく、「空洞あり」は A 型の 13.3%、B 型の 10.7%、C 型の 5.0%、F 型の全部および 0op 型の 2.9% にあり、「空洞疑」は A 型の 13.3%、B 型の 16.6%、C 型の 5.7%、OT 型の 2.4%、0op 型の 0.6% に認められた。

男女別に「空洞あり」「空洞疑」および重症空洞型の人口対率をみると、図 III の 6 のごとく、「空洞あり」は男 0.6% 女 0.3%、「空洞疑」は男 0.5% 女 0.3%、重症空洞型は男 0.2% 女 0.1% で、いずれも男においてこれらの存在する割合が高い。この点は 28 年においても同様であった。

空洞保有者の年齢階級別人口対率をみると、図 III の 7 のごとく、「空洞あり」は 15~19 才台ではじめてあらわれ、0.1% を占める。以後徐々に増加して 40~44 才台で 0.9% となり、70 才以上まで 1.0~1.1% を保っている。

図 III の 5 学研分類別の空洞の有無 (%)

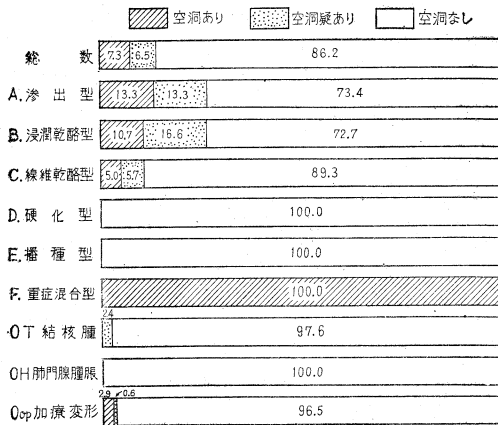


図 III の 6 性別有空洞率 (人口対)

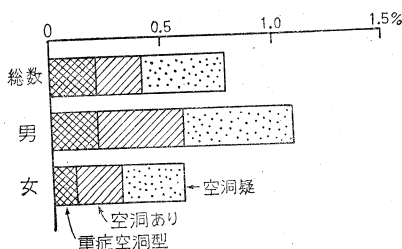


図 III の 7 年齢階級別有空洞率 (人口対) (昭和 28・33 年)

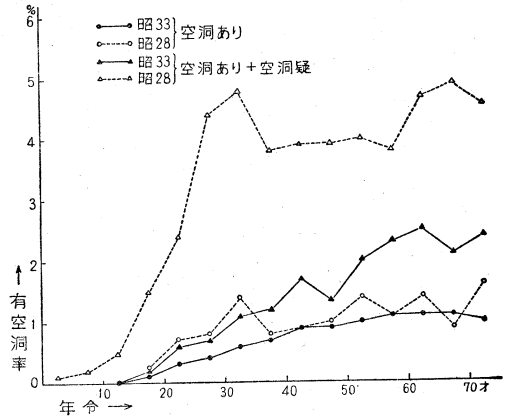
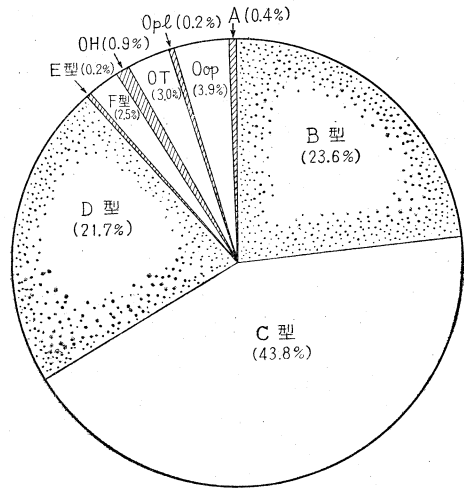


図 III の 8 学研分類による各病型の百分率



「空洞疑」もほぼ同様の傾向である。「空洞あり」のうち、とくに重症空洞型についてみると、40~44 才台に 0.4% となり以後多少の増減はあるがほぼ同様な率を示している。

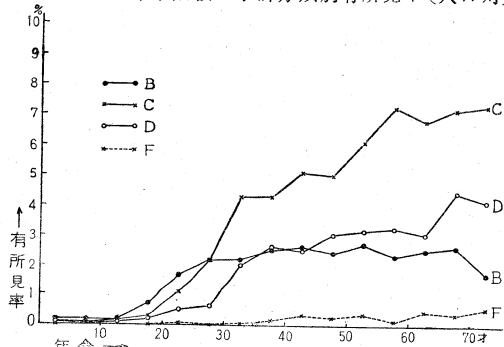
28 年と比較し、33 年は各年齢階級で「空洞あり」の率が減少しており、ことに 20~34 才台の減少が著しい。

(3) 基本型

基本型は図 III の 8 のごとく、4,180 例のうち A. 滲出型 0.4%、B. 浸潤乾酪型 23.6%、C. 線維乾酪型 43.8%、D. 硬化型 21.7%、E. 播種型 0.2%、F. 重症混合型 2.5% で、このほか基本型を欠く特殊型すなわち OT 結核腫 3.0%、OH 肺門腺腫脹 0.9%、OpI 滲出性肋膜炎 0.2%、Op 加療変形 3.9% であつた。

各基本型の年齢階級別人口対率をみると、図 III の 9 のごとく、A 型、E 型は各年齢ともきわめて少なく、B 型は 15~19 才 0.7% から次第に増加し 25~29 才以後

図 III の 9 年令階級・学研分類別有所見率(人口対)



は 2.5% 内外を保つ。C型は 20~24 才 1.1% から 30~34 才 4.3% までに急激に増加し、以後は 70 才以上までゆるやかに増加をつづける。D型は 25~29 才 0.6% から 35~39 才 2.5% まで急激に増加し、以後ゆるやかに増加をつづける。

3. NTA 分類による肺結核有所見者の進展度

学研分類の対象となつた肺結核X線有所見者 4,180 例からさらに肺門腺腫脹のみを有する者 (I Ba 型) および滲出性肋膜炎 (VIII A 型) 合計 44 例を除外した 4,136 例について NTA 分類による進展度をみると、次のごとくである。

すなわち、軽度が 77.1%、中等度進展が 16.6%、高度進展が 6.3% である。これを全国民に引延して推計すると次の通りである。

進展度別全国推計数

軽度	428 万人
中等度進展	92 "
高度進展	35 "

4. 肺結核有所見者の菌所見

(1) 概説

今回の調査における結核菌検査は、学童以上のものについては精密検査の結果肺に異常所見を認めたもの全員について、未就学乳幼児についてはとくに必要のあるものにかぎり実施するようにした。菌検査を行ないえた者は 6,617 名で、肺結核有所見者の 68.6% に当たり、28 年の 49.5% をかなり上まわつた。

検査の結果、チール・ネルゼン法による塗抹染色と小川氏法による培養のいずれかで陽性であつたものの総数は 334 名で、菌検査を行なつたものの 5.0% である。これは昭和 28 年の 5.9% に比べやや少ない。

なお菌陽性 334 名中には現地においては X 線有所見と判定されたが、中央においては X 線無所見と判定された者 9 名が含まれている。

(2) 性・年令階級別菌陽性率

男女別の菌陽性率は前回の男 7.3% 女 4.3% に対し、今回は 6.3% と 3.7% で、総数の低下と併行しておの

図 III の 10 年令階級別菌陽性率(昭和 28・33 年)

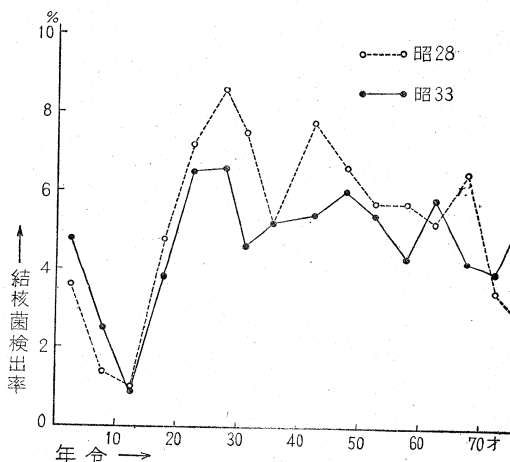


図 III の 11 岡病型別菌陽性率(昭和 28・33 年)

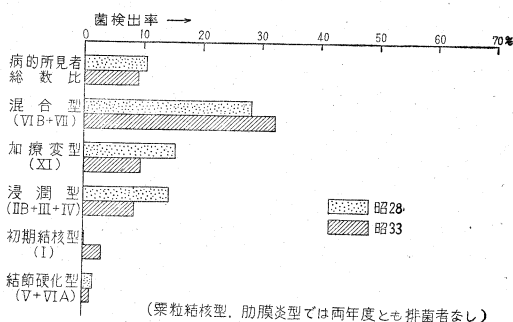
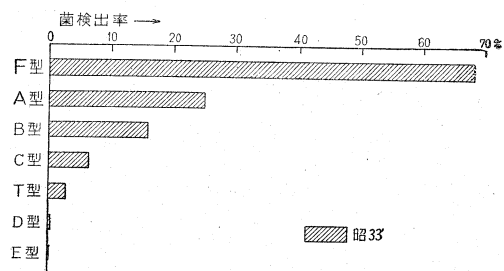


図 III の 12 学研分類別菌陽性率



おの低下している。菌陽性総数中の男女比は 65.4% 対 34.6% で前回の 66.2% 対 33.8% とはほぼ同じである。

年令階級別には図 III の 10 のごとく、10~14 才のところ最低を示すのは前回と同様であるが、20 才台の最高の山が前回よりもやや低くなり、その後の下降傾向が前回よりもゆるやかとなつた。すなわち菌陽性率が各年令階級を通じて平均化してきた。

(3) 岡病型別菌陽性率

岡病型別に結核菌陽性率をみると、図 III の 11 に示すごとく、混合型 (VI B+VII) 32.8% がもつとも高く加療変型 (XI) 9.6%、浸潤型 (II B+III+IV) 8.6%

がこれに次いでおり、初期結核型 (I) は 3.2%、結節硬化型 (V+VI A) は 1.4%、石灰化癥痕型は 0.1% にすぎず、粟粒型 (II A) および肋膜炎型 (VIII A) では全例に結核菌を検出しなかつた。

(4) 学研分類別菌陽性率

学研分類別菌陽性率は図 III の 12 にみるごとく、A 型では 25.0%、B 型 15.9%、C 型 6.5%、D 型 0.3%、F 型 68.3%、T 型 2.8% と結核菌を検出しているが、E 型のみは結核菌を検出したものがなかつた。

〔付〕 非結核性胸部疾患

1. 概 説

X線写真撮影をうけた 68,269 名の対象のうち非結核性胸部疾患と診断されたものは表付の 1 に示す通りである。各疾患のうちもつとも頻度の高いものは一過性肺浸潤 (今回の調査においては初回の直撮 X線写真において一過性肺浸潤の疑あるものについては 1 カ月後に再撮影を行なつて診断の確定に努めた) の 0.18% と気管支拡張症の 0.17% であり、以下肺線維症の 0.13%、肺化膿症、肺炎、気管支炎を合計したもの 0.10%、肺腫瘍 0.06%、塵肺症 0.06%、肺嚢胞 0.03%、その他 0.08% となつている。

2. 性・年齢階級別非結核性胸部疾患

表付の 1 にみられるように、全般的には男女間における頻度の上に著明な差は認められないが、塵肺症だけが男に多いのは病気の性質上当然であろう。年齢との関係を見ると表付の 2 に示すように、一過性肺浸潤では 20 才未満が 72% を占め、若年者が圧倒的に多いのに対し

表付の 1 非結核性胸部疾患の種類と頻度

完全受検者数	総数	男	女	%
	68,269	32,866	35,403	100.0
総数	553	273	280	0.81
一過性肺浸潤	123	56	67	0.18
気管支拡張症	118	57	61	0.17
肺嚢胞症	18	14	4	0.03
肺腫瘍	39	17	22	0.06
肺線維症	89	24	65	0.13
肺化膿症・肺炎・気管支炎	68	39	29	0.10
塵肺	43	39	4	0.06
その他	55	27	28	0.08

表付の 2 非結核性胸部疾患と年齢

	総数	0~19	20~39	40~59	60~
総数	553	140	57	131	225
一過性肺浸潤	123	88	24	7	4
気管支拡張症	118	3	11	30	74
肺嚢胞症	18	—	4	9	5
肺腫瘍	39	2	6	12	19
肺線維症	89	—	3	23	63
肺化膿症・肺炎・気管支炎	68	23	4	14	27
塵肺	43	—	2	27	14
その他	55	24	3	9	19

気管支拡張症、肺腫瘍、肺線維症、塵肺症等では年齢の長ずるに従つて頻度が高くなつている。肺化膿症、肺炎、気管支炎を合計したものは若年者と老年者に多く中年層に少ないのが「その他」の群と同様に目立っている。

IV. 指 導 区 分

1. 肺結核指導区分および活動性分類

(1) 概 説

肺結核有所見者 9,633 例中、医療面の指導を要する者は、要医療 2,214 例、要観察 1,056 例、要指導計 3,270 例である。有所見者に対する要指導者の率は 23.0%、完全受検者に対する率は、表 IV の 1 のごとく、要医療率 3.2%、要観察率 1.5%、要指導率 4.8% である。これを全国に推計すると要医療 297 万人、要観察 142 万人、要指導計 439 万人となる。昭和 28 年の要医療 271 万人、要観察 253 万人、要指導計 524 万人に比し、要医療は 26 万人増加しているが、要観察は 111 万人も減少しており、合計において 85 万人の減となつている。

要医療 2,214 例中、要入院と判定された者は 623 例で、これは要医療の 28.1%、完全受検者の 0.9% に当たる。全国数を推計すれば 84 万人となる。要入院 623 例を除く 1,591 例は在宅医療でよいと判定された者であるが、このうち 303 例、要医療総数の 13.7% は要休業と判定され、残りの 1,288 例、要医療総数の 58.2% は就業してもよいと判定された。

これらの数は後述の全結核についての全国推計数、要医療 304 万人、要観察 147 万人、要入院 86 万人のそれぞれ 97.9%、96.7%、96.9% を占めている。したがつて肺結核の指導区分についての性・年齢階級別等の観察は全結核の指導区分の場合と同様であるので、図 (IV の 1~3) のみを示すにとどめ、解説は肺結核の病型分類との関係についてのみふれることとする。

表 IV の 1 肺・肺外結核および両者合併者の全国推計数および全結核に対する割合

	全国推計数	人口対率	全結核に対する割合
	肺結核	297.3万人	3.2%
肺外結核	141.8	1.5	96.7
	439.1	4.8	97.5
合併	8.5	0.1	2.8
	7.2	0.1	4.9
両者とも要指導	15.8	0.2	3.5
	2.1	0.0	0.7
両者とも要医療	4.5	0.0	1.1

表 IV の 2 肺および肺外結核要指導者 (昭和 28・33 年)

	肺結核要指導者全国推計数および要指導率		肺外結核要指導者全国推計数および要指導率	
	推計数	要指導率	推計数	要指導率
28 年	524万人	6.0%	37万人	0.4%
33 年	439	4.8	16	0.2

図 IV の 1 肺結核指導区分および活動性

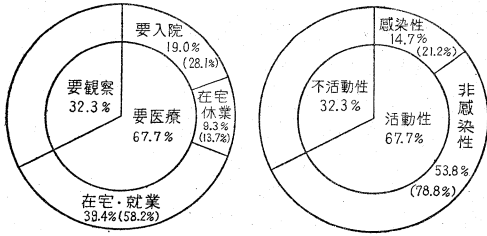


図 IV の 2 年齢階級別肺結核指導区分および活動性

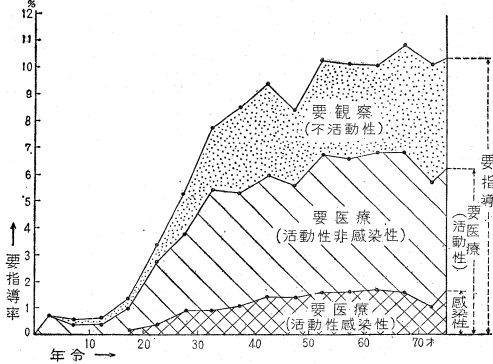
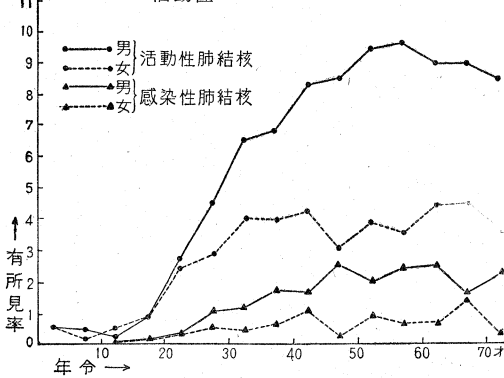


図 IV の 3 性・年齢階級別肺結核指導区分および活動性



(2) 肺結核の活動性分類

今回の調査においては肺結核の分類に活動性分類を採用した。活動性分類はX線所見と菌所見の総合判定に基づく分類で、肺結核を活動性と不活動性に分け、さらに活動性のものについては感染性と非感染性に分けている。

今回の判定においては、活動性分類と肺結核指導区分(医療面)との関係において、活動性はすべて要医療、不活動性はすべて要観察と割切つてある。したがって活動性患者数および不活動性患者数はそれぞれ前述の要医療者数、要観察者数と一致する。

活動性患者 2,214 例中、感染性患者 480 例、非感染性患者 1,734 例で、それぞれ全体の 21.2%、78.8% を占めている。(図 IV の 1~3 参照)

表 IV の 3 岡分類と指導区分(医療面)との関係(有所見者について)

	各病型に対する%				各指導区分に対する%		
	総数	要医療	要観察	観察不要	要医療	要観察	観察不要
総数	100.0	23.0	11.0	66.1	100.0	100.0	100.0
初期結核型	100.0	90.2	9.8	—	2.1	0.5	—
肋膜炎型	100.0	100.0	—	—	0.3	—	—
粟粒結核型	100.0	100.0	—	—	0.1	—	—
浸潤混合型	100.0	95.5	4.5	—	91.2	9.0	—
浸潤型	100.0	95.3	4.7	—	65.7	6.8	—
混合型	100.0	96.1	3.9	—	25.6	2.2	—
結節硬化型	100.0	3.7	47.0	49.2	3.1	82.1	14.3
加療変形型	100.0	35.2	51.9	13.0	2.6	8.0	0.3
石灰化癭痕型	100.0	0.1	0.1	99.8	0.2	0.5	85.4
分類対象外	100.0	100.0	—	—	0.4	—	—

(3) 岡分類と肺結核指導区分との関係

各病型がどのような指導区分になっているかをみると、表 IV の 3 のごとく、初期結核型はすべて要指導とされており、その内訳は 90.2% が要医療 (28 年までは 62.5%)、9.8% が要観察となつている。肋膜炎型および粟粒型はすべて要医療である。浸潤混合型はすべて要指導であるが、その 95.5% までが要医療で (28 年では 87.9%)、残りの 4.5% が要観察である。結節硬化型はわずか 3.7% が要医療で、要観察と観察不要が約半々となつている (28 年ではこの比率が 2.1%、66.1%、31.7% となつている)。加療変形型は要医療 35.2%、要観察 51.9%、観察不要 13.0% の比率となつている。(28 年では 48.2%、50.0%、1.8% の比率)

なお石灰化癭痕型、肋膜炎治ゆ型で発病後経過年数の短いもの、および X 線上無所見で菌陽性のものに要医療ないし要観察とされたものが少数ある。

以上の成績を 28 年と比較すると、今回は初期結核型では要医療が高率となり、浸潤混合型でも要医療がやや高率となり、結節硬化型の観察不要率が高まり、加療変形型では要医療が減り、観察不要が増している。

つぎに、各指導区分別にその病型の内訳がどうなつているかをみると、要医療の大部分を占めるものが浸潤混合型であることは 28 年と同じであるが、28 年に比べて初期結核型の占める比率がやや低くなつている。また浸潤混合型の中では 28 年に比べて今回は浸潤型 (II B+III+IV) の比率がやや増し混合型 (VI B+VII) の比率がやや減つている。

つぎに、要医療者について各病型別に要入院、要休業、就業可の比率をみると、表 IV の 4 のごとく、粟粒結核および肋膜炎、浸潤混合型のうちの混合型 (VI B+VII) に要入院の比率が高く、浸潤混合型のうちの浸潤型 (II B+III+IV) および結節硬化型に就業可の率が高い。

要入院の比率を 28 年と比較すると、28 年には初期結核型の 2.6% が要入院、IV 型の 87.8% が要入院とされたのが、今回は初期結核型の要入院率 23.9% が高く、

表 IV の 4 岡病型と要入院・生活面の指導区分との関係(要医療者について)

	各型の要医療に対する%				各区分総数に対する%		
	総数	入院	在宅	就業	入院	在宅	就業
総 数	100.0	28.1	13.7	58.2	100.0	100.0	100.0
初期結核型	100.0	23.9	41.3	34.8	1.8	6.3	1.2
肋膜炎型	100.0	85.7	14.3	—	1.0	0.3	—
粟粒結核型	100.0	100.0	—	—	0.3	—	—
浸潤混合型	100.0	28.6	11.8	59.6	92.8	78.5	93.5
浸潤型	100.0	13.7	13.4	72.9	31.9	64.4	82.3
浸潤混合型	100.0	67.0	7.6	25.4	60.8	14.2	11.2
結節硬化型	100.0	2.9	29.0	68.1	0.3	6.6	3.6
加療変型	100.0	42.1	21.1	36.8	3.9	4.0	1.6
石灰化瘰癧型	100.0	—	100.0	—	—	1.3	—
分類対象外	100.0	—	100.0	—	—	3.0	—

浸潤型(IV型が大部分を占めている)の要入院率13.7%は著しく低くなっているが目立つ。

つぎに、指導区分別に各病型の内訳をみると、要入院の92.8%は浸潤混合型で占められている。この点では28年と全く同じであるが、28年にはそのうちVII型とIV型とがほぼ半々の比率を占めていたが、今回は「II B+III+IV」型:「VIB+VII」型は1:2となっている。就業してよいものの内訳でもその93.5%が浸潤混合型で、82.3%までが「II B+III+IV」型で占められている。

(4) 空洞の有無と指導区分(医療面)との関係

表 IV の 5 に示すごとく、空洞あり、および空洞疑はすべて要医療である。28年にはこの2群はいずれも要指導ではあるが、空洞ありの1.3%、空洞疑の9.2%が要観察であつた。空洞なしは要医療18.0%、要観察11.7%、観察不要70.3%の内訳となつている。ところが28年はこの比率は21.9%、55.5%、22.6%となつており、要医療の占める比率に変わりはないが、要観察と観察不要の比率が全く逆になつて、今回は観察不要の率が著しく高くなつている。

つぎに、要医療の内訳をみると、空洞ありは13.9%、

表 IV の 5 空洞の有無と指導区分との関係(有所見者について)

	各分類に対する%				各指導区分に対する%		
	総数	要医療	要観察	観察不要	要医療	要観察	観察不要
総 数	100.0	23.0	11.0	66.1	100.0	100.0	100.0
空洞あり	100.0	100.0	—	—	13.9	—	—
空洞疑	100.0	100.0	—	—	12.5	—	—
空洞なし	100.0	18.0	11.7	70.3	73.7	100.0	100.0

表 IV の 6 空洞の有無と要入院・生活面の指導区分との関係(要医療者について)

	各分類の要医療に対する%				各区分の総数に対する%		
	総数	入院	在宅	就業	入院	在宅	就業
総 数	100.0	28.1	13.7	58.2	100.0	100.0	100.0
空洞あり	100.0	100.0	—	—	49.3	—	—
空洞疑	100.0	56.9	22.1	21.0	25.2	20.1	4.5
空洞なし	100.0	9.7	14.8	75.4	25.5	79.9	95.5

空洞疑が12.5%、空洞なしが73.7%となつている。28年では要医療の内訳はそれぞれ19.0%、49.0%、32.0%となつている。空洞疑と空洞なしの占める率が逆になつているのは、前述のごとく、今回の判定においては空洞疑の範囲がせばめられたことが大きな理由と考えられる。

つぎに、要医療者について空洞有無と入院、休業、就業の関係を見ると、表 IV の 6 のごとく有空洞例では全例要入院であるが、空洞疑の56.9%、空洞なしの9.7%が要入院となつている。この率は28年の成績と著しい差はない。なお空洞疑の21.0%、空洞なしの75.4%が就業可となつている。

指導区分別に空洞の有無をみると、要入院の約半数は空洞ありによつて占められ、さらに残りの半分ずつがそれぞれ空洞疑、空洞なしとなつている。就業可の95.5%は空洞なしで占められている。28年の要入院の判定成績と比較すると、今回は空洞あり、および空洞なしの占める比率が高くなつている。

2. 肺外結核指導区分

肺外結核は本人の申告を基礎とした調査であり、肺結核におけるX線フィルムに匹敵する客観的な資料にもとづくものでないで、その精度において肺結核より劣るものである。

肺外結核の要医療者数、要観察者数は、表 IV の 1 のごとく、それぞれ全国で8.5万人、7.2万人と推計され、その人口対の率はともに0.1%弱である。

28年の肺外結核要指導者全国推計数37万人、要指導率0.4%から今回は16万人、0.2%に減少していることになる。

いま、これを病類別にみると、表 IV の 7 に示すごとく、要医療者については脊椎の結核が全体の25.0%、腸・腹膜および腸間膜の結核が18.8%、骨・関節の結核およびリンパ腺の結核がいずれも17.2%を占めており、これら4者を合わせると全体の78.2%になる。要観察者については脊椎の結核が全体の29.6%、リンパ腺の結核が24.1%を占めており、この両者を合わせると全体の53.7%となる。

表 IV の 7 肺外結核要医療・要観察・要指導の病類別分布

	総数	髄膜・根神経の結核および中	腸・間膜の結核および腸間膜の結核	脊椎の結核	骨・関節の結核	リンパ腺の結核	泌尿生殖器の結核	副腎の結核	その他の結核
要 医 療	100.0	1.6	18.8	25.0	17.2	17.2	6.3	—	14.1
要 観 察	100.0	—	9.3	29.6	14.8	24.1	12.0	5.6	3.7
計(要指導)	100.0	0.8	14.4	27.1	16.1	20.3	9.3	2.5	9.3

3. 全結核指導区分



(1) 概 説

全結核について要医療と判定されたものは完全受検者の3.3%、要観察が1.6%であり、したがって結核のため何らかの指導を要するもの4.9%である。

全国推計をすると、表IVの8のごとく、要医療は304万人、要観察は147万人、要指導451万人となる。

28年の判定では、今回用いられた指導区分とやや違った区分が用いられている。比較の便宜のため対照すると、要医療は28年も33年も同じであり、28年の要休業

表IVの8 全結核要医療・要観察・要指導の全国推計数および対人口比(昭和28・33年)

		33年		28年	
		全国推計数	%	全国推計数	%
要 医 療	計	304万人	3.3	292万人	3.4
	男	186	4.2	176	4.2
	女	118	2.5	116	2.6
要 観 察	計	147	1.6	261	3.0
	男	88	2.0	150	3.5
	女	59	1.2	111	2.5
計(要指導)	計	451	4.9	553	6.4
	男	274	6.2	326	7.7
	女	177	3.7	227	5.1

と要注意を合わせたものが33年の要観察に該当する。要指導は28年も33年も同じである。28年にはこのほかにさらに結核ありという言葉が用いられており、これは要指導とわずかにくいちがつているが、今回はこの言葉は用いず、要指導について28年と33年を比較することにした。

要医療は全国推計数で28年より12万人増加しているが、人口対率では3.4%から3.3%と0.1%だけ減少している。

要観察者は推計数、率とも著しく減少し、要医療と要観察を合わせた要指導も減少している。

要医療の実数が増加しながら人口対率が増加していないのは、この5年間にわが国の人口が509万人増加したためである。

要医療の増加したのは、一つは化学療法の進歩に伴って要医療の範囲が広げられたためであり、いま一つは岡病型別所見の項で述べたごとく、浸潤混合型が増加したためと考えられる。また要観察が著しく減少したのは硬化結節型総数の減少と、さらにその中で要観察とされるものの割合が減少したためと考えられる。

要医療のうち要入院と判定された者は28.4%で、人口対率0.9%、全国推計数は86万人である。28年の人口対率1.6%、全国推計数137万人と比較すると著しく減少している。要入院以外の71.6%は在宅医療でもよいと判定された者であるが、総数の14.1%、人口対率0.5%、全国推計数43万人は、要休業と判定されたものであり、57.5%、人口対率1.9%、全国推計数175万人

表IVの9 性・年齢階級別全結核要医療率、要観察率、要指導率

	要 医 療				要観察	計 (要指導)
	入 院	在宅休業	就 業	計		
総 数	0.9	0.5	1.9	3.3	1.6	4.9
男	1.2	0.6	2.4	4.2	2.0	6.2
女	0.7	0.3	1.5	2.5	1.2	3.7
0~4才	0.3	0.2	0.2	0.7	—	0.7
男	0.3	0.3	0.2	0.7	—	0.7
女	0.2	0.1	0.2	0.7	—	0.7
5~9	0.1	0.2	0.2	0.5	0.1	0.6
男	0.0	0.3	0.3	0.6	0.1	0.7
女	0.1	0.1	0.1	0.3	0.1	0.4
10~14	0.0	0.1	0.3	0.4	0.2	0.6
男	0.0	0.1	0.3	0.3	0.2	0.5
女	0.0	0.1	0.3	0.4	0.3	0.7
15~19	0.3	0.3	0.5	1.1	0.3	1.3
男	0.3	0.2	0.6	1.0	0.3	1.3
女	0.4	0.2	0.4	1.1	0.2	1.3
20~24	0.7	0.5	1.6	2.7	0.7	3.4
男	0.7	1.6	1.6	2.8	0.8	3.6
女	0.8	0.4	1.5	2.6	0.6	3.3
25~29	1.1	0.7	2.0	3.9	1.5	5.3
男	1.3	1.0	2.3	4.6	1.9	6.5
女	1.0	0.4	1.8	3.2	1.1	4.3
30~34	1.5	0.7	3.2	5.4	2.5	7.9
男	2.2	0.8	3.7	6.7	3.4	10.1
女	0.9	0.5	2.8	4.2	1.7	5.9
35~39	1.3	0.7	3.3	5.3	3.2	8.5
男	2.0	1.0	4.0	7.0	4.1	11.2
女	0.7	0.5	2.8	4.1	2.5	6.6
40~44	1.7	0.7	3.7	6.1	3.2	9.4
男	2.0	1.1	5.2	8.3	4.2	12.5
女	1.4	0.4	2.5	4.4	2.4	6.8
45~49	1.1	0.6	3.4	5.7	2.9	8.7
男	2.7	0.8	5.0	8.5	4.5	13.0
女	0.8	0.4	2.1	3.3	1.6	4.9
50~54	2.0	0.7	4.0	6.8	3.6	10.4
男	2.7	1.1	5.5	7.4	4.6	14.0
女	1.3	0.3	2.5	4.1	2.6	6.7
55~59	1.9	0.9	3.9	6.6	3.7	10.3
男	3.0	1.2	5.5	9.6	4.0	13.7
女	0.9	0.5	2.3	3.7	3.3	7.0
60~64	2.2	0.8	3.7	6.8	3.5	10.2
男	3.4	0.9	4.6	9.0	4.4	13.4
女	0.9	0.7	2.8	4.5	2.5	7.0
65~69	1.8	1.0	4.1	6.9	4.0	10.9
男	2.0	0.9	6.2	9.0	4.6	13.6
女	1.7	1.0	2.1	4.8	3.5	8.3
70~74	1.6	0.2	3.9	5.7	4.3	10.0
男	2.9	0.0	5.5	8.4	6.5	14.9
女	0.6	0.3	2.7	3.7	2.7	6.4
75~79	2.5	1.0	3.3	6.9	3.9	10.8
男	4.2	1.7	5.6	11.5	4.5	16.0
女	1.3	0.5	1.6	3.4	3.4	6.8
80~84	3.0	0.5	3.8	7.3	4.3	11.6
男	3.4	1.4	3.4	8.1	6.1	14.2
女	2.7	—	4.1	6.8	2.2	9.9
85~	3.3	0.8	2.5	6.6	3.3	9.9
男	5.6	—	5.6	11.1	5.6	16.7
女	2.4	1.2	1.2	4.7	2.3	7.1
不 詳	—	—	—	—	—	—
男	—	—	—	—	1.3	1.3
女	—	—	—	—	2.6	2.6

は休業しなくてもよいと判定された。

(2) 性・年齢階級別全結核指導区分

全結核指導区分を性別にみると、表IVの9のごとく要医療は男186万人、女118万人で、男の方が多く、28年に比し男は10万人、女は2万人増加しており、率では男は変わりなく、女は0.1%減少している。要観察は男88万人、女59万人で実数、率とも著しく減少しており、要指導は男274万人、女177万人でそれぞれ全人口の6.2%、3.7%に当たり、28年に比べるとその減少は著しい。

年齢階級別に全結核指導区分をみると、人口対要医療率は、表IVの9、図IVの4のごとく、14才以下では0.4~0.7%ときわめて低く、15~19才で1.1%とや

図 IV の 4 年令階級別全結核要医療率, 要観察率, 要指導率

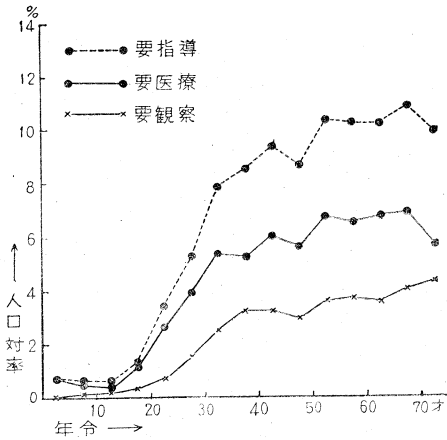
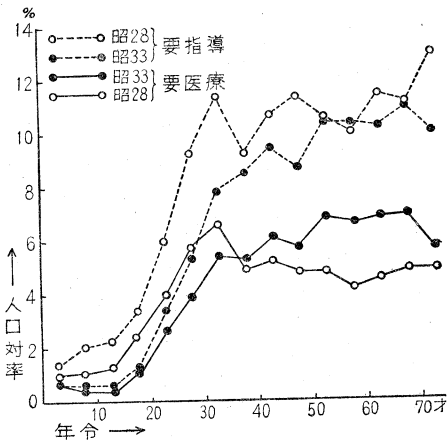


図 IV の 5 年令階級別全結核要指導率, 要医療率 (昭和 28・33 年)



や上昇し始め、以後急激に増加して 30~34 才で 5.4% となり、その後は 6% 内外の値を示す。これを 28 年と比較すると図 IV の 5 のごとくなる。34 才以下では要医療率は 28 年に比し著しく減つてきているが、35 才以上では逆に 28 年に比し増加しており、その増加は 50 才以上で著しい。また 28 年には 30~34 才にピークがみられたのが特徴的であつたが、今回はこのピークは消失している。

28 年に 0~4 才であつたものは今回は 5~9 才になつているので、同じ年代に生まれたものについて、5 年間の要医療率の動きをみると、28 年のときの年令で 34 才以下のものは、15~19 才を除いてすべて値は低下しており、これに反して 35 才以上ではすべて値が増加している。

要観察の人口対率は、図 IV の 4 のごとく、20 才以下ではきわめて少なく、その後漸次増加して 30~34 才で 2.5% となり、その後は 3~4% の値を示す。

要医療と要観察を加えた要指導の人口対率は 15 才以

下では 1% に充たず、その後急速に増加して 30~34 才で 7.9%、40~44 才で 9.4% となり、50 才以後では 10% 以上の値を示す。28 年との比較では図 IV の 5 のように 34 才以下の減少が著しく、35 才以上では 28 年に比しやや低い値を示す程度である。

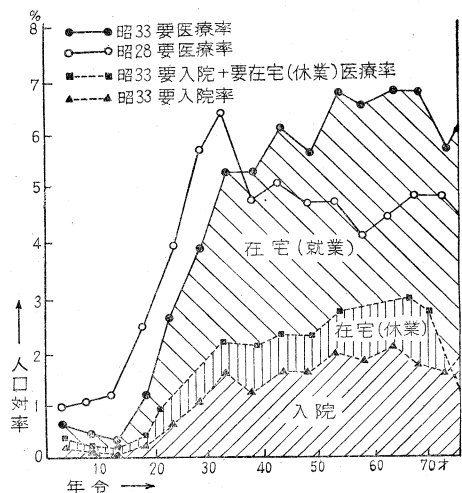
28 年と 33 年では要医療とする対象がやや異なつており、28 年には要休養または要注意とされたものの一部にも 33 年には医療が指示されており、要医療の範囲がやや広がつてきていると考えられる。要医療と要観察を加えた要指導率が 35 才以上では 33 年の方がやや低い程度であるのに、要医療率は 33 年の方がはるかに高いことは、このことを裏書きするものと考えられる。このように要医療の範囲が広がつてきているのに、なお 34 才以下では要医療率が 28 年に比しかなり低くなつてきていることは、若年層の結核が着実に減少していつていることを示すものである。

この点をさらに要医療者の推計数について分析すると、表 IV の 10 のごとく、0~14 才では 28 年の 35.2 万人が 33 年には 14.5 万人に激減し、15~29 才では 28 年の 87.0 万人が 33 年には 59.8 万人になつている。一方 30 才以上では要医療者は増してきている。28 年には 0~14 才の要医療者は全体の 12.0% を占め、30 才未満の要医療者が 41.8%、要医療者総数の半数に近かつたのに、33 年には 0~14 才が 4.8%、30 才未満でも 22.5% に

表 IV の 10 年令階級別全結核要医療推計数 (昭和 28・33 年)

		総 数	0~14	15~29	30~44	45~59	60~
33 年	推計数(万)	304.0	14.5	59.8	97.8	78.3	53.3
	%	100.0	4.8	19.7	32.2	25.8	17.5
28 年	推計数(万)	292.0	35.2	87.0	87.3	50.2	32.5
	%	100.0	12.0	29.8	29.9	17.2	11.1

図 IV の 6 入院・休業・就業別全結核要医療率 (昭和 28・33 年)



すぎず、結核が青年の病気から漸次壮老年の病気に移行しつつあることが分かる。

要医療の中の要入院の人口対率は、図 IV の 6 のごとく、20 才以下では 0.3% 以下できわめて低く、その後年齢とともに上昇して 30~34 才で 1.5%、以後 2% 近い値を示す。要在宅休業医療は 20 才以下では要入院とほぼ等しく、その後はあまり増加せず、30 才以上では要入院のほぼ半数を占めるにすぎない。これに対して要医療就業可は 20 才以上では要入院のほぼ倍の値を示す。

性・年齢階級別に要医療の人口対率をみると、図 IV の 7 のごとく、男女とも 20 才未満は低く、ほぼ同じ値を示し、20 才をこすと値は急に増加し始め、30~34 才で男は 6.7% となり、その後もゆるい上昇を続けて 50 才以上では 9% 内外となる。女は 20~24 才までは

図 IV の 7 性・年齢階級別全結核要医療率 (昭和 28・33 年)

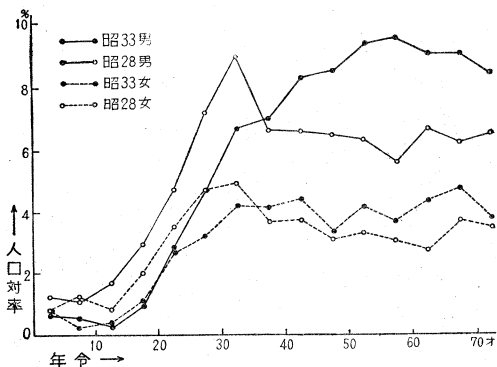


図 IV の 8 性・年齢階級別全結核要指導率 (昭和 28・33 年)

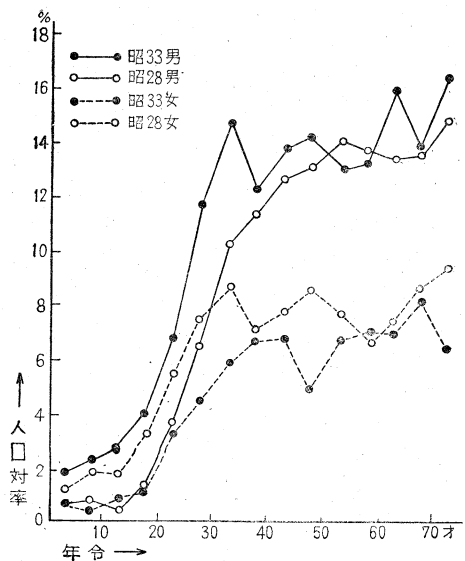
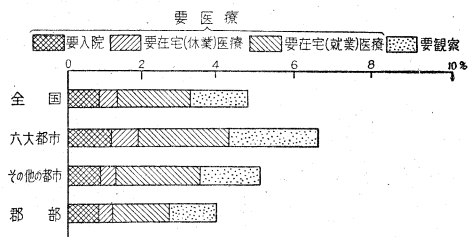


図 IV の 9 市郡別全結核要医療率, 要観察率



男とほぼ同様の傾向を示しているが、その後の増加はゆるく、要医療率は男のほぼ半分である。28 年と比べると、男女とも 30~34 才のピークが消失し、35 才を境にして、男女ともそれ以下の年齢では 28 年に比し減少し、35 才以上では増加している。25 才以下の要医療の減少は男の方が著しい。

要指導について同様な分析を行なうと、図 IV の 8 のごとく、男女とも 35 才以下の減少は著しく、35 才以上では 28 年がやや高い程度で著しい差はみられない。

(3) 市郡別全結核指導区分

指導区分を市郡別にみれば、図 IV の 9 のとおり、各指導区分とも、六大都市、その他の市郡部の順に低くなっている。すなわち、要指導率は六大都市では 6.6%、その他の市では 5.1%、郡部では 4.0% となつている。要医療率は六大都市では 4.3%、その他の市では 3.5%、郡部では 2.7% である。

(4) 職業別全結核指導区分

職業別に全結核指導区分をみれば、図 IV の 10 のとおりであり、要指導率では管理的職業がもつとも高く、15.3% であり、ついで事務従事者 10.5%、採鉱採石従事者 10.2%、専門的技術的職業 10.1% となり、最低は分類不能・非労働力・未就業・不詳等の 3.3% となつている。要医療率では最高は管理的職業の 10.1% で、事務従事者 6.5%、販売職業 6.2%、専門技術的職業 5.9%、採鉱採石従事者 5.8% がこれについており、最低は分類不能・非労働力・未就業・不詳等の 2.3%、その上は農林漁業 3.0% となつている。これらを昭和 28 年度と比べると、要指導および要医療率の職業別の順位はほぼ同様である。

要入院率のもつとも高いのは採鉱採石従事者 2.2% で、管理的職業 2.1% がこれについている。

(5) 従業状況別全結核指導区分

従業状況別に要医療率、要指導率を示したのが図 IV の 11 である。もつとも要医療率が高いのは無職その他の 8.7% であるが、この中には結核のため無職になっているものも多く含まれていると考えられるので、これを除外して考えると、残りの中でもつとも高いのは自営(その他)の 6.2% であり、常用勤労者のうち共済や組合管

図 IV の 10 職業別要医療率、要観察率

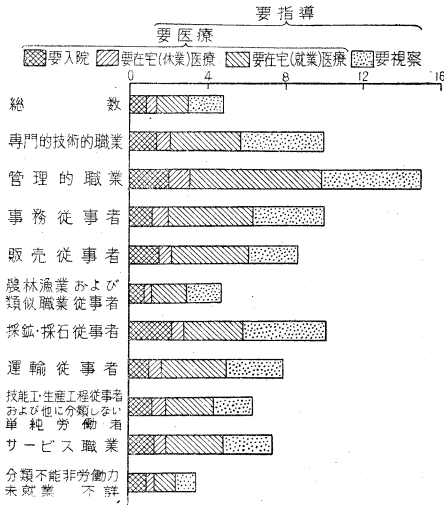
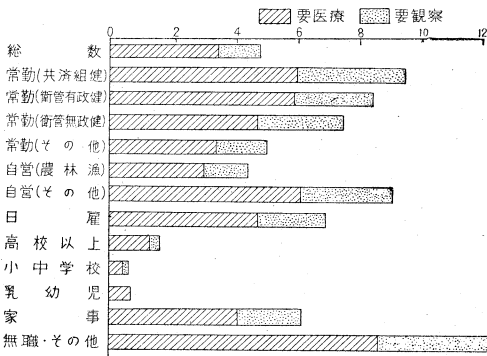


図 IV の 11 従業状況別要医療率、要観察率



掌健保に属するものの 6.0%、衛生管理者のいる政府管掌健保の 5.9% がこれについている。いわゆる小企業、零細企業の勤労者と考えられる衛生管理者なしの政府健保の常用勤労者、その他の常用勤労者の値はそれぞれ 4.8%、3.4% と、前二者に比べると低い。また日雇労働者の値は 4.8% である。小中学校生徒、乳幼児はそれぞれ 0.4%、0.7% ときわめて低く、高校以上の学生の 1.6% がその上に位する。

要指導率についてもほぼ同様な傾向がみられる。

(6) 保護保険の適用状況別全結核指導区分

保護適用状況と要医療率、要観察率の関係については、生活保護法による生活扶助等を受けているもの(医療扶助単給を除く)としないもの(医療扶助単給を含む)とに分けて比較検討し、表 IV の 11 に保護適用状況別に全結核要医療率、要入院率、要休業在宅医療率、要医療(就業可)率、要観察率を示した。いずれも生活扶助を受けているものに高く、この層の人に結核が多いことを示している。

表 IV の 11 保護適用状況別全結核要医療率、要観察率

	総数	要 医 療				要観察	観察不要	無所見
		要入院	要在宅(休業)医療	要在宅(就業)医療	要医療就業可			
総 数	3.3	0.9	0.5	1.9	1.6	9.3	85.8	
生活扶助を受けている	6.5	2.8	1.4	2.3	2.3	11.3	79.8	
生活扶助を受けていない	3.3	0.9	0.5	1.9	1.6	9.3	85.9	
不 詳	5.4	1.0	1.0	3.4	3.2	12.2	80.2	

注：生活保護法による各種扶助を受けている者のうち、医療扶助単給者のみは「生活扶助を受けている」に含まれず「生活扶助を受けていない」に含まれている

表 IV の 12 保険適用状況別全結核要医療率、要観察率

	総数	要 医 療				要観察	観察不要	無所見
		要入院	要在宅(休業)医療	要在宅(就業)医療	要医療就業可			
総 数	3.3	0.9	0.5	1.9	1.6	9.3	85.8	
健保本人	5.9	1.3	0.7	3.8	3.1	12.0	79.1	
健保家族	2.3	0.5	0.3	1.4	1.1	8.1	89.0	
家族+国保	1.9	0.6	0.2	1.1	0.9	10.8	86.4	
国 保	2.9	0.9	0.3	1.7	1.4	8.9	86.8	
保険に加入せず	3.3	1.2	0.5	1.6	1.5	9.4	86.0	
不 詳	0.9	0.9	0	0	1.8	25.0	71.5	

保険の適用状況別に全結核要医療率、要入院率、要休業在宅医療率、要医療(就業可)率、要観察率を表 IV の 12 に示した。当然のことながら乳幼児、小中学生が含まれていない健保本人が最も高く、これらが多く含まれている健保家族、家族+国保が低い。また郡部に多い国保被保険者がその他に比し低い。

V. 肺結核の適応医療

1. 概 説

肺結核要医療と判定された 2,214 名について適応医療の状況を見ると、次のごとくである。

本調査における適応医療の判定には、主として医学的な条件のみで適応を決定したことは 28 年と同様であるが、適応医療の区分および判定基準には 28 年のそれと今回とで若干の相違がある。これは結核治療法の進歩に伴ない過去 5 年間に適応医療に対する考え方が変化したためである。28 年の成績と比較する場合の参考として主な相違点を示せば、

1) 適応医療区分では、28 年の「化学療法」を 2 群に分け、今回は「化学療法のみ」(化学療法のみで治療の目的が達せられると考えられるもの)と「一応化学療法」(化学療法だけで治療の目的が達せられるかどうか不明のもので、この中には将来外科療法が必要となるものが相当含まれている)とした。

2) 判定基準では、28 年には「外科療法」の適応と考えられていた肺結核の一部が今回は「一応化学療法」の適応とされた。また 28 年「内科的虚脱療法」の適応の大部分が今回は「化学療法のみ」または「一応化学療法」の適応とされている。また 28 年の「その他の療法」には特殊療法が無効ないし不能の重症結核のほか、比

表 V の 1 肺結核要医療者に対する各種療法適応率 (昭和 28・33 年)

	33年度			28年度		
	実数	率	全国推計数	実数	率	全国推計数
総数	2,214	100.0	297万人	1,588	100.0%	271万人
化学療法						
総数	2,063	93.2	277	1,250	78.7	214
化療のみ	1,661	75.0	223			
一応化療	402	18.2	54			
外科療法						
総数	32	1.4	4	122	7.7	21
成形	12	0.5	2	68	4.3	
切除	17	0.8	2	52	3.3	
その他外科	3	0.1	0	2	0.1	
内科的虚脱療法	—	—	—	99	6.2	17
その他の医療	119	5.4	16	217	13.9	37

注：28年の適応医療は1人の患者について2種以上計上されていることがあるので、適応医療の計は要医療者数を上まわる数となる。「一応化療」には将来外科療法を必要とするもので、28年には外科療法の適応とされたものが含まれている。

較的軽症で特殊療法を必要とせず、ただ大気安静、栄養を必要とするものが含まれていたが、今回の「その他の医療」は対症療法として化学療法しか行ないえない重症結核のみに対して適応とした。

3) 28年には同一人に2種以上の療法を適応としたものもあるが、今回は同一人に対しては1つの療法のみを適応とした。したがって28年の適応医療総数は要医療者数を上まわり、厳密な意味での比較は困難であるが2種以上の療法の適応とされたものの数は少ないので、この点を無視して両年を比較しても、大体の傾向をうかがうことはできよう。

以上のようにして判定された適応医療の状況を概観すると、表 V の 1 のごとく「化学療法のみ」が要医療の 75.0% を占めて圧倒的に多く、ついで「一応化学療法」が 18.2% となっている。この二者を合わせると実に要医療の 93.2% を占めることになる。28年の化学療法の適応率は 78.7% である。

外科療法はわずか要医療の 1.4% を占めるにすぎず、28年の 7.7% に比べて率において 1/5 以下に減少している。はじめに述べたように、28年であればただちに外科療法の適応とされたようなものでも今回は「一応化学療法」の適応とされるものが多くなっているからである。

28年には要医療の 6.2% を占めていた内科的虚脱療法の適応が今回は1名もみられなかつたことも28年との著しい相違である。

化学療法でも外科療法でも治療の目的を達しがたいが、対症療法として化学療法を行なう「その他の医療」は要医療の 5.4% にみられる。この適応は28年の「その他の療法」にほぼ対比されるものであるが、これが28年では 13.9% となっている。

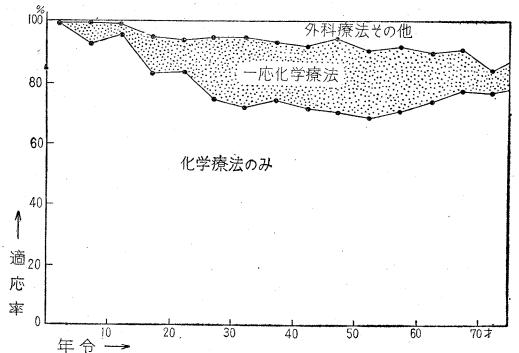
肺結核適応医療の各区分別全国推計数は次のとおりである。すなわち、肺結核要医療者数 297 万人のうち「化

学療法のみ」を適応とするものは 223 万人で「一応化学療法」の 54 万人を合わせると 277 万人となる。外科療法を適応とするものは 4 万人、うち成形術および切除術のおおの 2 万人で、「その他の医療」を適応とするものは 16 万人である。

2. 性・年齢階級別肺結核要医療者の適応医療

年齢階級別に要医療者に対する各種医療の適応率をみると、図 V の 1 に示すとおりである。化学療法（一応化学療法を含む）の占める率は 14 才以下では 100% で、15~19 才で 97%、20~34 才ではほぼ 95%、これ以上の年齢階級ではおよそ 90% 前後となっている。28 年

図 V の 1 肺結核要医療者の年齢階級別各種療法適応率



では 15~44 才の間で化学療法の適応がやや低率となっていたのが、今回は年齢による差が目立たなくなっている。

外科療法の適応は当然のことながら 15~59 才にのみみられ、25~44 才の階層で要医療のほぼ 2~3% を占め、それより若年または高年齢層では低率となる。外科療法の内訳では、例数は少ないが、切除の大部分が 44 才未満の年齢層にみられ、45 才以上では大部分が成形の適応とされている。「その他の医療」を適応とするものは 15 才以上に認められ、年齢の増加とともにその比率が漸増するが、外科療法を適応としがたい 60 才以上ではさらに高率となっている。

適応医療の状況を性別にみれば、「化学療法」の適応率は女に、「外科療法」および「その他の医療」の適応率は男に若干高い増加がみられる。この傾向は 28 年とほぼ同様である。例数は少ないが女に成形術の適応が著しく少ないのが目立つ。

3. 肺結核の各種分類と適応医療との関係

(1) 岡病型との関係

各病型がどのような適応医療となっているかをみると、表 V の 2 のごとく、初期結核型はすべて「化学療法のみ」の適応であり、浸潤混合型では 74.1% が「化学療法のみ」の適応で、「一応化学療法」を合わせると

表 V の 2 肺結核要医療者の病型別各種医療の適応率

	総 数	化 学 療 法			外科療法	その他
		総 数	化療のみ	一応化療		
初期結核型	100.0	100.0	100.0	—	—	—
浸潤混合型	100.0	93.0	74.1	19.0	1.3	5.6
浸 潤 型	100.0	99.7	89.3	10.4	0.3	0.1
混 合 型	100.0	76.0	35.0	41.0	4.1	20.0
結節硬化型	100.0	100.0	79.7	20.3	—	—
加療変形型	100.0	82.5	75.4	7.0	8.8	8.8

93% までが化学療法の適応である。なお浸潤混合型を浸潤型 (II B+III+IV) と混合型 (VI B+VII) とに分けてみると、当然のことながら、前者ではその 99.7% までが化学療法の適応とされているのに、後者ではこれが 76.0% と低率となり、ことに「化学療法のみ」の適応率は 35.0% と著しく低く、逆に「外科療法」が 4.1%、「その他の医療」が 20.0% も占めている。結節硬化型はすべて化学療法の適応である。加療変形型の 82.5% が「化学療法」、8.8% が外科療法、同じく 8.8% が「その他の医療」の適応となつている。

28 年との比較では、全般的に 33 年の方が各病型とも化学療法の適応率が高くなつていることのほかに、28 年には初期結核型の 11.1%、結節硬化型の 41.7% が「その他の療法」となつており、これらは主として安静療法のみを適応としたわけであるが、このような適応が今回は 1 名もないことが、両年間に於ける著しい相違点である。

(2) 空洞の有無との関係

表 V の 3 に示すごとく、空洞の有無と適応医療との間には前項で認められたと同様の傾向が一そう明瞭に認められる。すなわち、空洞ありでは「化学療法のみ」の適応はわずか 8.1% で、「一応化学療法」が 54.1%、「外科療法」6.2%、「その他の医療」31.6% となつているが、空洞なしでは「化学療法のみ」が 92.8% で圧倒的に多く、「外科療法」、「その他の医療」はきわめて少ない。空洞疑ではちょうど両者の中間の分布を示す。

28 年においても、空洞ありの方に外科およびその他の療法の適応率が高くなる傾向を認める点で、今回と著しい相違はないが、28 年においては、空洞なしにもその 11.4% に「その他の医療」、2.2% に「外科療法」の適応が認められるが、今回は空洞なしにはかかる適応がきわめて少ないこと、また、28 年の空洞ありではその

表 V の 3 肺結核要医療者の空洞有無別各種医療の適応率

	総 数	化 学 療 法			外科療法	その他
		総 数	化療のみ	一応化療		
空 洞 あ り	100.0	62.2	8.1	54.1	6.2	31.6
空 洞 疑	100.0	90.9	44.2	46.7	2.5	6.5
空 洞 な し	100.0	99.4	92.8	6.6	0.4	0.2

22.2% が「その他の医療」の適応とされているのに、今回の空洞ありではその他の占める率が 31.6% と高くなつていること、などが 28 年と今回との多少の相違である。

4. 肺結核要入院および生活面の指導区分と適応医療との関係

肺結核要入院者の適応医療をみると、表 V の 4 に示すように「化学療法のみ」が 30.2%、「一応化学療法」は 45.6%、「外科療法」5.1%、「その他の医療」は 19.1% を占めている。28 年の成績では、肺外結核の医療のために入院する者を含めた全結核についての値であるが、要入院の内訳は化学療法が 37.2%、外科療法が 30.8%、内科的虚脱療法が 2.0%、肺外結核 3.5%、その他の医療 26.5% となつている。すなわち、今回は 28 年に比べて、化学療法（「一応化学療法」を含む）の比率が 2 倍になり、逆に「外科療法」は率において 1/6 に減少し、「その他の医療」も著しく減少している。なお全国推計数で両年を比較すれば、33 年は 28 年より要入院は全体で 137 万人から 84 万人と 48 万人の減少をみているが、「化学療法」は 51 万人から 63 万人と 12 万人増し、「外科療法」は 42 万人から 4 万人と著しく減り、「内科的虚脱療法」の 3 万人は今回はなくなり、「その他の医療」は 36 万人から 16 万人と減少している。率においても全国推計数においても「外科療法」の減少がとくに目立つが、これは 28 年では、当面は化学療法を行なうが、その後外科療法を行なう予定のものを、適応医療全体の集計の場合は「化学療法」に含め、要入院の場合

表 V の 4 肺結核要入院者の適応医療 (昭和 28・33 年)

	33 年		28 年	
	要入院に対する%	全推計数	要入院に対する%	全推計数
肺結核要入院者数	100.0	48万人	100.0	137万人
化学療法のみ	30.2	25	37.2	51
一応化学療法	45.6	38	—	—
外科療法	5.1	4	30.8	42
内科的虚脱療法	—	—	2.0	3
その他の医療	19.1	16	26.5	36
肺外結核に対する医療	—	—	3.5	5

注：28年は全結核についての統計であり、その適応医療は 1 人の患者について 2 種以上計上されていることがあるので、適応医療の計は要医療者数を上まわる。一応化療中には将来外科療法を必要とするもので 28 年には外科療法の適応とされたものが含まれている。また 28 年には当面は化学療法を行なうがその後外科療法を行なう予定のものを適応医療全体の集計の場合は「化学療法」に含め、要入院の場合には「外科療法」に加えて集計してある。

表 V の 5 適応医療と要入院、生活面の指導区分との関係 (%)

	要医療	要入院	要休業	就業可
化学療法のみ	100	11.3	15.5	73.2
一応化学療法	100	70.6	11.4	17.9
計	100	22.9	14.7	62.4

合は「外科療法」に加えて集計しており、しかも今回は28年の外科療法に当たるものの多くが「一応化学療法」の適応として集計されたためである。

つぎに、適応医療別に要入院および要休業、就業可の占める率をみると「外科療法」および「その他の医療」は当然すべてが要入院であるが、「化学療法」および「一応化学療法」では、表Vの5に示すようになる。「化学療法のみ」でよいと判断されたもののうち、要入院は11.3%、要休業15.5%で、就業(制限生活およびほぼ正常生活を含む)しながらでよいものは実に73.2%にも及んでいる。これに反し「一応化学療法」の群では逆に要入院はその70.6%を占め、要休業11.4%、就業可17.9%となつて、要入院の占める比率は著しく高い。

### VI. 結核対策の現状

#### 1. 健康診断、予防接種の実施状況

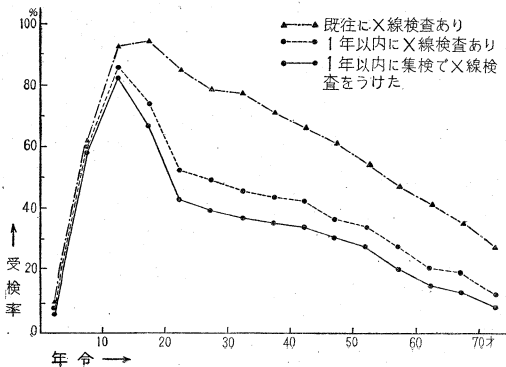
##### (1) 概 説

被調査者のうち過去にツ反応検査、胸部X線検査、BCG接種を受けたことのある者は、表VIの1に示すごとくそれぞれ69.4%、66.4%、38.2%である。このうち過去1年間にこれらの検査、接種を受けた者はそれぞれ36.4%、47.8% (集検によつたもの41.8%)、9.8%であつた。過去1年間の検査、接種全国推計数はそれぞれ3,335万人、4,383万人(集検によつた者3,836万人)、898万人となる。

表VIの1 健康診断、予防接種の普及状況

	全国推計数			人口対比		
	ツ反応 万人	X線検査 万人	BCG 万人	ツ反応 %	X線検査 %	BCG %
総 数	9,169	9,169	9,169	100.0	100.0	100.0
う 総 数	6,361	6,092	3,501	69.4	66.4	38.2
過 1 年 間 集 団 検 診 による 数	3,335	4,383	898	36.4	47.8	9.8
去 年 集 団 検 診 による 数	—	3,836	—	—	41.8	—
た 1 年 間 集 団 検 診 による 数	—	547	—	—	6.0	—
5 年 前 1 年 間 集 団 検 診 による 数	3,026	1,709	2,603	33.0	18.6	28.4
明 確 な 数	2,427	2,081	5,384	26.5	33.1	58.7
不 明 数	381	47	285	4.2	0.5	3.1

図VIの1 年令階級別既往の胸部X線検査



#### (2) 年令階級別の観察

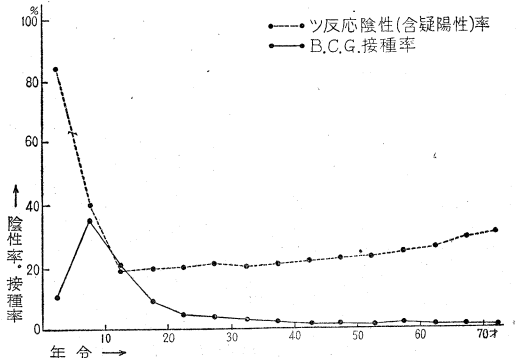
過去にX線検査を受けたことのある者の各年令階級の人口に対する割合をみると、図VIの1のようになる。0~4才でX線検査を1度でも受けたことのあるものは10%であるが、5~9才では63%に急増し、10才台では90%を越し、それ以後はX線検査を受けたことのあるものの割合は漸次減少する。

過去1年以内にX線検査を受けたことのあるものは、0~4才では8%できわめて少なく、5~9才で58%に急増し、10~14才で85%と最高に達し、15~24才でやや急激に下がり、以後は漸次減少している。

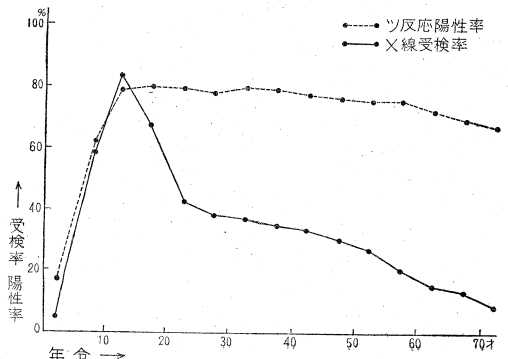
つぎに過去1年間のBCGの接種状況を年令階級別に人口に対する比率でみると、図VIの2のようになる。BCGはツ反応の疑陽性・陰性者に接種するので、人口対の比率では低くなつてはいるが、年令階級別には5~9才36.1%、10~14才21.8%で高く、小中学生には相当広く接種されていることがみられる。これに反し、0~4才では11.5%で、ツ反応陰性率を勘案すれば、かなり低いと考えられる。当然のことながら、15才以上ではBCG接種率は低い。

15才以上のツ反応陽性率は図VIの3のごとく、かなり高く、かつ年令階級によつてあまり差がみられない

図VIの2 年令別ツ反応陰性(含疑陽性)率および過去1年以内BCG接種率



図VIの3 年令階級別ツ反応陽性率および過去1年以内の集検による胸部X線受検率



ので、過去1年以内に集検でX線検査を受けたものの割合がほぼ健康診断の普及度を示すと考えてよい。15~19才では学生が比較的多く含まれており、したがって集検のX線検査を受けている者の率もかなり高いが、20才以上では急激に低くなる。20~59才の人口には事業場の従業員もある程度含まれているので、これを除いた一般住民に対する集検の普及はさらに低いものと考えられ、ことに要医療率の高い高齢層に対する健康診断の普及がきわめて悪いことが注目される。

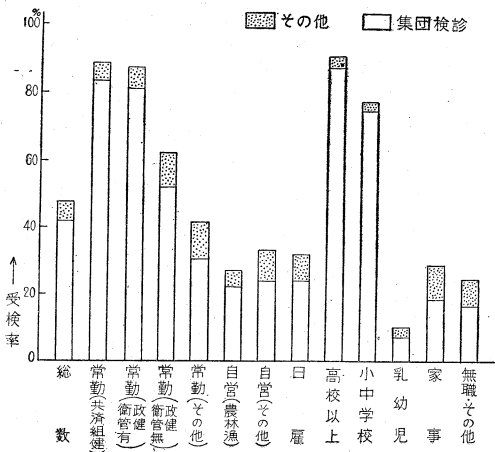
5~14才では大半が学童で占められており、ここではツ反応陽性者のみがX線検査の対象になる。昨年のツ反応の状況が分からないので正確な対比はできないが、図VIの3によつて今回のツ反応陽性率と比較すると9割以上が集検を受けており、この年齢層に対する健康診断の普及はきわめてよいといえる。

0~4才に対する健康診断はツ反応のみを行ない、陰性・疑陽性者はBCG接種をすることになつているので、この層に対する健康診断の普及度はツ反応でみる必要がある。過去1年以内にツ反応を受けているものは20.2%にすぎず、過去1年以内にBCGを受けたものは0~4才の11.5%である。今回の調査結果では0~4才の陰性(疑陽性を含む)率は、図VIの2のごとく、83.7%であり、昨年と同様であつたと仮定すれば、昨年中ツ反応を受けた陰性・疑陽性者中13.7%がBCGを受けることになり、ツ反応検査の実施状況からみても、BCGの接種状況からみても、乳幼児に対する健康診断の普及は十分とはいえない。

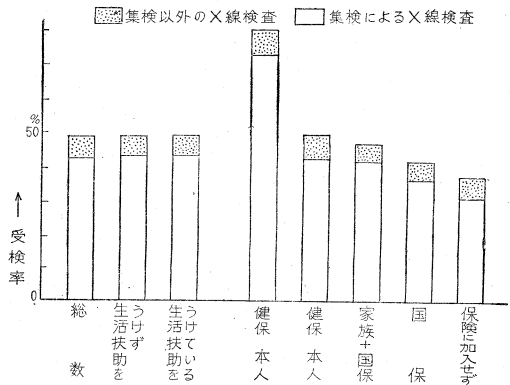
(3) 従業状況別の観察

過去1年間の胸部X線受検率を従業状況別にみると、図VIの4に示すごとく、集団検診、その他によるもの共に共済組合、組合管掌健保を設けているか、政府管掌

図VIの4 従業状況別過去1年間に受けた胸部X線検査



図VIの5 保護・保険の適用状況別過去1年間のX線検査受検状況



健保に加入しているもののうち衛生管理者をわいていような比較的大きな企業の従業員および高校以上、小中学校の学生生徒が高く、これに反して自営、日雇、家事、無職その他一般住民検診対象者および乳幼児に低い。政府管掌健保に加入しているもののうち衛生管理者をわいていないもの、および健康保険に加入していないような比較的小きな企業の従業員がその中間に位している。

(4) 保護・保険の適用状況別の観察

過去1年間の胸部X線検査の受検率を保護の適用状況別にみると、図VIの5に示すごとく、生活扶助をうけている者といない者の間に差はない。健康保険の加入状況別にみると、健保本人79.5%がもつとも高く、以下健保家族48.5%、家族+国保46.6%、国保41.8%、未加入者37.5%の順となつており、未加入者がもつとも低い。

2. 結核患者の自覚状況

(1) 概況

今回の調査の結果、全結核要医療と判定された者のうち、現在自分が結核であることを知っている者は、表VIの2に示すごとくわずか25.7%で、現在自分が結核であることは知らないが過去に結核にかかったことがあると申告した者が23.2%、現在においても過去においても全く結核に関係ないと思つている者は51.1%である。28年の21.4%、17.1%、61.5%に比し、現在結核

表VIの2 結核の自覚状況(昭和28・33年)

	昭和28年	昭和33年					
		全結核					
		全結核	総数	要入院	要在宅医療		感染性肺結核
						休業	
総数	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
現在結核だ まに結核にか つたことがある	21.4	25.7	45.3	22.6	16.8	41.3	38.9
結核にかつたこ とはない	61.5	51.1	37.3	57.7	56.3	40.4	43.7



核を自覚している者および既往の結核を申告した者の割合が増え、全く結核に関係ないと思つている者の割合は相当減つた。

この自覚率を指導区別によりやや詳しく出してみると、要入院 45.3%、要休業在宅医療 22.6%、要在宅医療就業可 16.8% と入院を要するような比較的重症なものほど高くなつている。また感染性肺結核者等結核対策上重要なものの自覚率はいずれも 40% くらいとなつている。

(2) 健康診断と自覚率

肺結核要医療者の自覚率は、表 VI の 3 に示すごとく 24.6% であるが、過去 1 年間に集検で胸部 X 線検査を受けた者では 27.8% で、その他の 23.2% より高くなつている。

しかし、過去 1 年以内に集検で X 線検査を受けた者で今回の調査において肺結核要医療と判定された者のうち、自分が現在結核であることを知つている者が 27.8% にすぎないということは低率といわなければならない。

いま、今回の調査において肺結核要医療と判定された者で自分が現在結核であることを知つている者の発見の動機をみると、表 VI の 4 のごとく、集団検診等(患者家族検診、入学、就職等のための健康診断を含む)によつて発見された者が 29.6%、自発的健康診断によつて発見された者が 44.6%、結核以外の疾病の診療のさい発見された者 11.0%、その他および不詳 14.7% となつている。これを発見された時期別にみると、集検等によつて発見された者の割合は過去 1 年未満に発見されたものもつとも高く、年を経るに従つて低率となつている。

表 VI の 3 過去 1 年以内の集検、胸部 X 線検査の有無別肺結核患者の自覚率 (%)

	総 数	過去 1 年以内に集検で胸部 X 線検査を受けた	そ の 他
総 数	24.6	27.8	23.2
要 入 院	43.8	50.4	41.9
要 在 宅 医 療	17.1	22.2	14.3
要 休 業	19.5	20.6	18.9
就 業 可	16.5	22.5	13.2

表 VI の 4 要医療患者で自分が結核であることを自覚している者の発見の時期および動機 (%)

	総 数	1 年未満	1~3 年	3 年より前	不詳
総 数	(100.0) 100.0	(24.1) 100.0	(22.6) 100.0	(33.9) 100.0	(19.4) 100.0
事業場、学校等の集検	22.1	27.2	24.4	23.2	3.3
一般住民検診	4.4	8.8	6.5	1.4	1.6
業態者検診、患者家族検診	2.0	4.0	1.4	1.8	—
入学就職等のための健康診断	1.1	3.2	0.7	0.5	—
自発的健康診断	44.6	42.4	48.9	52.3	11.5
結核以外の疾病の診療のさい	11.0	11.2	12.9	11.4	4.9
その他	4.0	—	4.3	6.8	1.6
不詳	10.7	3.2	0.7	2.7	77.0

図 VI の 6 年令階級別全結核要医療者の自覚率

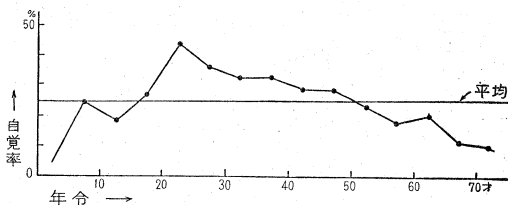


図 IV の 7 従業状況別自覚率

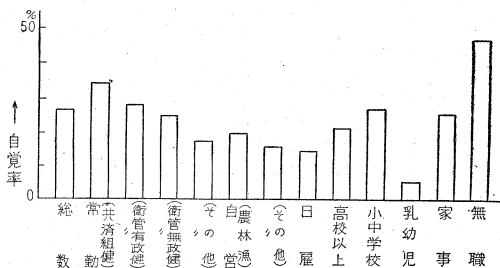
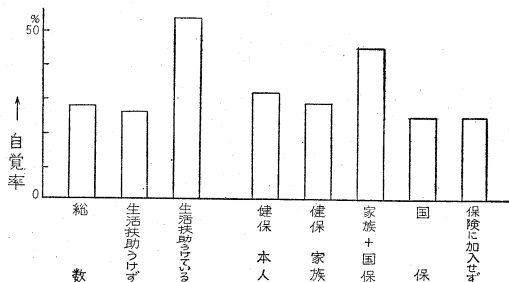


図 VI の 8 保護・保険の適用状況別自覚率



(3) 性・年令階級の観察

全結核要医療者の自覚率を性別にみると、男 25.8% と女 25.7% の間に差はない。これを年令階級別にみると図 VI の 6 に示すごとく、5~9 才で小さい山があり、10 才台は低く、20 才台でもつとも高くなり、以後年令とともに低くなつている。(乳幼児等の自覚率はその保護者が知つているかどうかによつて示した)

(4) 従業状況別の観察

全結核要医療者の自覚率を従業状況別にみると、図 VI の 7 に示すごとく、無職にもつとも高いが、これは前述のごとく重症患者が多く含まれているためであろう。また過去 1 年間の X 線検査受検率の高い健保を実施している事業場の常用勤務者、学生、生徒、児童等の自覚率が概して高い。

(5) 保護・保険の適用状況別の観察

全結核要医療者の自覚率を保護・保険の適用状況別にみると、図 VI の 8 に示すごとく、重症患者の多い生活扶助受給者中の要医療者の自覚率 52.8% がその他に比して著しく高く、また健保本人および家族の自覚率が

表 VI の 5 従業状況別全結核要医療自覚患者の受療率

	要医療自覚者の受療率			要入院自覚者の入院率		
	実 数		%	実 数		%
	自覚者	受療者		自覚者	入院者	
総 数	582	433	74.4	291	103	35.4
常勤 (共済組健)	99	72	72.7	31	13	41.9
〃 (衛管有政健)	36	30	83.3	12	4	33.3
〃 (衛管無政健)	24	17	70.8	11	10	90.9
〃 (その他)	17	11	64.7	8	2	25.0
自営 (農林漁)	58	42	72.4	33	7	21.2
〃 (その他)	52	35	67.3	28	5	17.9
日 雇	10	4	40.0	4	1	25.0
高 校 以 上	7	6	85.7	2	0	—
小 中 学 校	15	12	80.0	3	1	33.3
乳 幼 児	2	1	50.0	1	1	100.0
家 事	85	57	67.1	36	3	8.3
無 職 そ の 他	176	145	82.4	121	56	46.2
不 詳	1	1	100.0	1	0	—

表 VI の 6 保護・保険の適用状況別全結核要医療自覚患者の受療率

	要医療自覚者の受療率			要入院自覚者の入院率		
	実 数		%	実 数		%
	自覚者	受療者		自覚者	入院者	
総 数	582	433	74.4	291	103	35.4
生活扶助をうけている	28	25	89.3	17	7	41.2
その他	549	404	73.6	272	95	34.9
不 詳	5	4	80.0	2	1	50.0
健 保 本 人 族	173	128	74.0	60	29	48.3
健 保 家 族 保	91	76	83.5	41	12	29.3
家 族 + 国 保	8	7	87.5	6	4	66.6
国 保 に 加 入 せ ず	171	123	71.9	96	31	32.3
不 詳	138	98	71.0	87	27	31.0
不 詳	1	1	100.0	1	—	—

国保および未加入者の自覚率より若干高くなっている。

3. 結核患者の受療状況

(1) 概 説

全結核要医療者で現在自分が結核であることを自覚している者のうち、現に医療を受けている者は 74.4% で残りの 25.6% は自分が結核であることを知りながら医療を受けていない。要入院で自覚している者についてみると、医療を受けている者は 78.4% であるが、入院している者は 35.4% にすぎない。

肺結核要医療者で自覚している者のうち、現に医療を受けている者は 73.9% であり、このうちの感染性患者についていえば、医療を受けている者が 75.8%、入院している者は 29.3% である。

(2) 従業状況別の観察

全結核要医療の自覚患者の受療率をみると、観察数が少ないので断定的なことはいえないが、表 VI の 5 に示すごとく、日雇労働者の受療率が他に比して低いようである。

全結核要入院の自覚患者の入院率はさらに観察数が少なくなっているが、家事従事者が低率のようである。

(3) 保護・保険適用状況別の観察

全結核要医療自覚患者の受療率を保護の適用状況別にみると、表 VI の 6 に示すごとく、生活扶助受給者 89.3% はその他より高くなつており、また保険の加入状況別にみると健保家族が他より高くなっている。要入院自覚患者の入院率は健保本人 48.3% が他に比し高い。

4. 結核患者の登録状況

被調査者のうち保健所に結核患者として登録されている者は 1.6% で、これから全国の登録者数を推計すると 149 万人となる。

今回の調査において登録者として報告された者について指導区分および活動性をみると、図 VI の 9 に示すごとく、要医療すなわち活動性 49.8%、うち肺結核感染性 16.4%、要観察すなわち不活動性 13.6% で、これらの全国推計数は要医療 74 万人、うち、肺結核感染性 24 万人、要観察 20 万人となる。全国の要医療者 304 万人の 24.4%、肺結核感染性患者 64 万人の 37.9%、要

図 VI の 9 登録患者中の全結核要医療率、要観察率

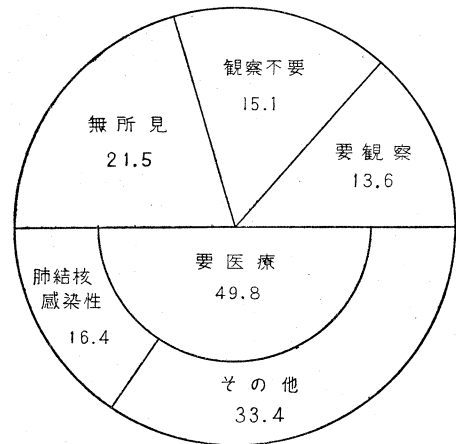
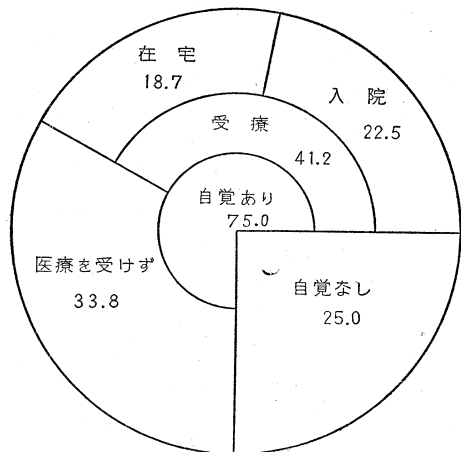


図 VI の 10 登録要医療者中の自覚および受療状況



観察者 147 万人の 14.8% が登録されていることになり、28 年調査時の要医療者 19.1%、要観察者 12.0% という登録率よりかなり高くなっている。

登録要医療者の治療状況を見ると、図 VI の 10 に示すごとく、現に治療をしている者は 41.2% にすぎず、33.8% は自覚しながら治療しておらず、25% はすでに治ってしまったと思っている。

### VII. 世帯内感染の状況

#### 1. 観察対象

個人を単位とした観察の場合は、すでに述べたように完全受検者は 68,269 人（完全受検率 98.9%）であったが、世帯を単位として受検状況を見ると、調査客体となったのは 16,677 世帯（世帯員数 69,028 人）で、このうち完全受検世帯（世帯員全員が完全受検者であった世帯）は 16,050 世帯、完全受検率は 96.2% であった。残りの 627 世帯（世帯員数 2,571 人）、3.8% は世帯員の一部または全部が不完全受検または未受検であったため不完全受検または未受検世帯となり、観察の対象から除外した。

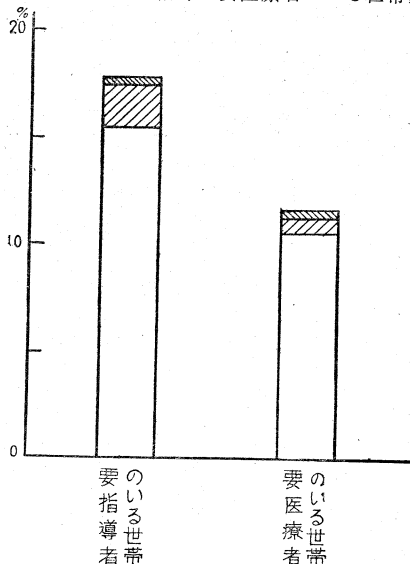
不完全受検および未受検世帯の世帯員のうち、完全受検者は 1,812 人で全結核要医療率は 3.6%、要指導率は 5.1% で完全受検世帯のそれと大差なく、いずれにしても世帯観察をする場合に影響を与えていない。

#### 2. 世帯別の全結核まん延の状況

##### (1) 市郡・世帯員数・世帯内要指導者数別の観察

世帯当たりの全結核要指導者の分布を見ると、要指導者の 1 人もいない世帯は 82.2%、1 人いる世帯 15.5%、2 人いる世帯 2.1%、3 人いる世帯 0.2% となつてい

図 VII の 1 要指導・要医療者のいる世帯数



る。これを累計で見ると図 VII の 1のごとく、要指導者が 2 人以上いる世帯 2.3%、1 人以上いる世帯 17.8% となる。つまり 6 世帯に 1 世帯の割合で要指導者のいる世帯があるわけである。しかし 28 年調査（有病者について）の 2 人以上いる世帯 3.6%、1 人以上いる世帯 25.9% と比較すると、いずれも約 2/3 に減少している。

要医療者の 1 人もいない世帯は 87.6%、1 人いる世帯は 11.2%、2 人いる世帯は 1.1%、3 人いる世帯は 0.1% となつており、累計で見ると図 VII の 1のごとく、要医療者が 2 人以上いる世帯は 1.2%、1 人以上いる世帯は 11.4% となつている。すなわち 9 世帯に 1 世帯の割合で要医療者のいる世帯があるわけである。

#### 3. 世帯内全結核感染状況

6 才以上の活動性患者の有無別に、6 才未満の要医療者のいる世帯の割合を見ると、図 VII の 2のごとく、

図 VII の 2 6 才以上の世帯員に活動性患者の有無別、6 才未満の要医療者のいる世帯

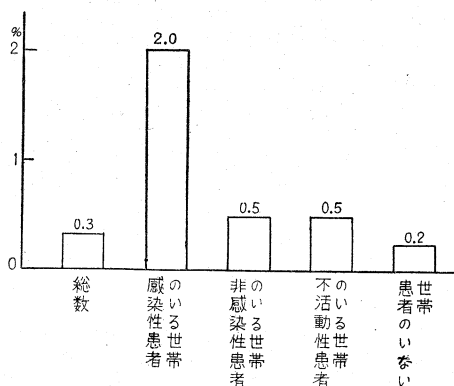
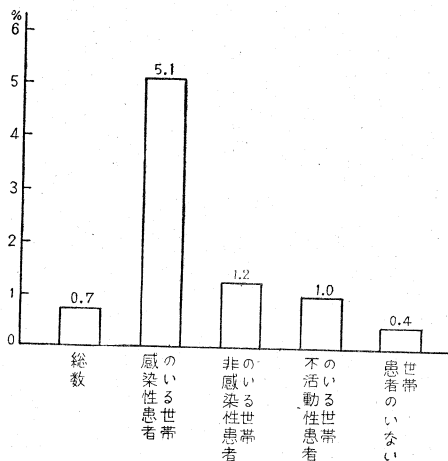


図 VII の 3 6 才以上の世帯員に活動性患者の有無別、6 才未満の要医療率

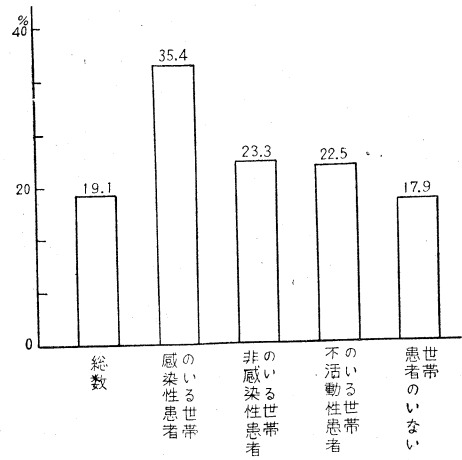


6才以上の世帯員に感染性患者のいる世帯では2%、非感染性患者のいる世帯および不活動性患者のいる世帯では0.5%、6才以上の世帯員に患者のいない世帯では0.2%となっており、6才以上の世帯員に感染性患者のいる世帯でかなり高くなっている。

また6才以上の活動性患者の有無別に6才未満の要医療率をみると、図VIIの3のごとく、6才以上の世帯員に感染性患者のいる世帯では5.1%、非感染性患者のいる世帯1.2%、不活動性患者のいる世帯1.0%、6才以上の世帯員に患者のいない世帯では0.4%で、6才以上の世帯員に感染性患者のいる世帯が著しく高く、非感染性患者のいる世帯と不活動性患者のいる世帯ではあまり差がみられない。

つぎに6才以上の活動性患者の有無別に6才未満の世帯員のツ反応陽性率を比較すると、図VIIの4のごとくで、6才以上の感染性患者のいる世帯では35.4%でもつとも高く、非感染性患者のいる世帯では23.3%、不活動性患者のいる世帯では22.5%で、この両者にはあ

図 VII の 4 6才以上の世帯員に活動性患者の有無別、6才未満の世帯員のツ反応陽性率



まり差がなく、6才以上の患者のいない世帯では17.5%で低くなっている。