

一 般 演 説

シンポジウム (1) 培養方法

(1)-1. 血清添加小川培地による結核菌の培養 小池 義郎 (国療札幌)

〔研究目的〕 肺結核症の化学療法が普遍化して以来、患者喀痰中の結核菌の検索、とくに培養法による菌の判定が複雑化してきたことは日常しばしば経験することである。すなわち菌集落発現時期の遅延、いわゆる塗抹陽性培養陰性菌の出現等、化学療法以前にはあまり遭遇しなかつた種々の現象が現われてきた。これについては培地中への抗結核剤の混入とか、菌代謝機構の変化のためとか種々推論がなされている。演者は現在一般に普及している 3% 小川固形培地に微量の血清を添加することにより比較的早期かつ多量の菌集落の発現を得るという興味ある知見を得た。〔実験方法〕 ①被検材料：結核菌陽性の患者喀痰。②方法：菌陽性の患者喀痰を 4% NaOH で型のごとく前処理後、3% 小川固形培地に 0.1 ml 宛接種し、次に牛あるいは馬血清（無菌化したもの）0.2 ml をその上から培地上に添加、キルク栓を施したのち、37°C で 8 ~ 30 日間培養、成績を判定した。

〔実験〕 (I) 血清添加小川培地（以下血清培地と略）における菌集落発現について：菌陽性 15 例の患者喀痰をそれぞれ上記方法により 4 本宛の小川培地に接種し、うち 2 本宛に牛血清 0.2 ml を添加、残りの 2 本を control とした。培地上初発菌集落発現時期を調べるため、培養後 8、15、20、25 日目に判定を行なったところ、8 日目では control は全く菌集落の発現がみられなかつたのに反し、血清培地では 15 例中 7 例 (46%) が 100 コロニー程度の発現を示した。10 日目では control はその 46% が 100 コロニー程度の発現を示したが、血清培地では全例 (100%) に 200 コロニー程度の発現がみられた。なお血清培地上の個々の菌集落は control のそれに比べ、約 2 倍近くの大きさに発育していた。

(II) 血清の添加量および添加時期について：培地に添加する血清の至適量を検討するため、0.1~0.5 ml の牛血清を培地に添加し、培養 10 日目と 14 日目の成績を control と比較した。その結果、培養 10 日目では control は被検喀痰 5 例中 3 例は菌集落の判別が不明瞭な程度であつたのに反し、0.1~0.5 ml の血清を添加した培地はすべて 200 コロニー程度の菌集落の発現を示した。このことから添加血清量は 0.1~0.5 ml のいずれの量でも菌集落は好適な発育を示すことが分かつた。

次に、血清添加時期を、培地上に喀痰を接種する 24 時間前、接種直後ならびに接種 24 時間後の 3 時期とし、菌集落発育状態を比較したところ、これら 3 時期の間ではいずれの時期でも、菌集落の発現はともに control に比べて好適であつた。また添加する血清の種類について検討を加えた結果、牛・馬血清、Dubos 培地用牛血清アルブミン fraction V、榮研アルブミンを比較すると、いずれの血清ないし血清アルブミンもともに好適な菌発育を促すことが分かつた。(III) 試験管内発育結核菌の血清培地による培養：上記 (I) および (II) の実験はすべて患者喀痰についての実験であるが、試験管内で純培養された菌が血清培地上でいかなる発育状態を示すかを確かめた。使用菌株は小川培地培養の BCG および H₃₇Rv で、これを control および血清培地に接種し両者の菌集落発育状態を比較した。その結果、試験管内発育菌では control 培地および血清培地ともに集落発育状態に差は認められなかつた。〔結語〕 結核菌の液体培地に血清を加えることにより菌が好適な発育を示すことは既知の事実であるが、演者はこの点からヒントを得て小川固形培地に少量の血清を添加することにより、臨床材料の培養成績が相当優れた結果を示すことを認めた。今回の報告はこの事実に基づいて、血清添加培地の基礎的な問題に若干の検討を加えたものである。とくに興味あることは *in vitro* で発育した菌を材料とした場合は、血清の効果は全く認められなかつたのに反し、*in vivo* のそれに著明な効果を与えた事実である。このことは、化学療法剤の影響によりなんらかの変化を受けた結核菌が血清の添加によりその機能が活性化されたためとも考えられるし、また喀痰中に含有されているとみなしうる菌発育阻止物質を血清が中和するとも思われる。この点は今後なお詳細に追求する予定である。

〔追加〕 川村達 (国立公衆衛生院)

昨年春の衛生検査学会で、結核菌検査のシンポジウムに同様な報告があつた。その際の座長を務めた関係もあつて、追試の実験をしたことがある。残念ながら只今のごとき好成績は得られなかつた。只今は司会者の突然の御指名で、成績を持って来てもないし、10 数例程度で小池氏の報告を批判はできないが、明らかに指摘しうる条件の差異がないとすると、今後追試しようとする方はよほど慎重ならざるをえない訳である。結核菌の培養実験

にいままでも原因不明の成績のくい違いの多い事実は、われわれの共通の悩みではないかと思われる。今後の一層の御検討を希望する。

(1) - 2. 結核菌寒天培地の研究 林治 (国立公衆衛生院) 大竹昭 (いすゞ病院)

〔研究目標〕結核菌の分離用培地、抗結核剤の耐性検査培地あるいは菌株の保存には、鶏卵培地が広く応用されている。しかしながらたとえば病的材料を苛性ソーダで前処理した場合には酸性培地、菌浮遊液の定量培養、菌株保存には中性の培地、また耐性検査にしても直接法と間接法により、あるいは薬剤の種類 (たとえばカナマイシン) によつては寒天培地を現状では使用せざるをえないという具合に、その検査する目的によつて用いる培地の種類も自ら異なっている。われわれは組成が簡単で、使用目的のいかにかわらず同一の培地で、分離にも耐性検査にも使用できる寒天培地を考案した。〔研究方法〕培地組成の基礎となつたのはキルヒナー寒天 (K-agar) である。まず本培地の組成について個々に検討した結果、一応次のごとき組成の寒天培地を試作 (変法 K 寒天培地と呼称)、実験に供した。KH₂PO₄ 5.0 g, Na₂HPO₄ · 12H₂O 3.0 g, MgSO₄ · 7H₂O 0.6 g, グルタミン酸ソーダ 5.0 g, カザミン B (極東) 2.0 g (グルタミン酸ソーダとカザミン B の代りにアスパラギン 5.0 g のみでもよい)、クエン酸鉄アンモン 0.05 g, マラカイト緑 0.002 g, グリセリン 20 ml, 精製寒天 15.0~16.0 g を水 900.0 ml に溶解、滅菌後に馬または牛血清を 100.0 ml 混和、滅菌中試験管あるいはシャーレに分注する。凝固水の pH は 6.2~6.4 で修正する必要はない。〔研究結果〕(I) 基礎実験: まず K-agar の各組成を 1 つずつ除いた培地を作り、これに結核菌保存株の蒸留水浮遊液を適当に希釈して接種した結果、硫マあるいはアスパラギンを除いたものには発育がきわめて悪い。しかるにクエン酸ソーダを除いたものにはかえつて発育がよい。とくに培養初期ではこの傾向が著しい。ただしこれを除くと培地がやや溷濁する。しかしこの程度では寒天培地として成績判定上とくに支障をきたすほどのものではない。アスパラギンは経済的考慮からグルタミン酸ソーダを代用したが、同量あるいは倍量を加えてもアスパラギンよりやや成績は劣る。そこでカゼインの加水分解物を併用することによりほぼ同等の発育が示された。K-agar に血清の代りとして市販のアルブミンを用いると INH 耐性菌の発育が極度に悪い。これは Fe の欠乏に関係があると思われる。このような場合も考慮し、また血清を用いたときでも (馬, 牛), ある量の Fe の添加は INH 耐性あるいは感性菌の発育に好影響を及ぼすのでクエン酸鉄アンモンを加えた。マラカイト緑は病的材料よりの分離培養には 50 万倍, その他の場合には 100 万倍が適当で

ある。血清は馬でも牛でもまず差がないようで (ただし個体差による影響が若干みられるように思われる), またこれを非働化する必要はないように思われた。添加量は 10% 以上に加えてもとくに成績がよくなるとは思えないが, 8% 以下になると菌株により成績の劣る場合がみられ, 5% ではこの傾向が強い。磷酸塩の配合比は, 病的材料よりの分離には前処理剤として 4% 苛性ソーダ水を用いることを前提とし, 処理したものをそのまま, ただちに培地に接種するために適当なる緩衝能と pH をもたなければならぬことから KH₂PO₄ を 0.5% に増量した。これをさらに増すと分離培養のさいの成績にはさしたる影響はないが, 蒸留水などの菌浮遊液による培養成績ではむしろ発育が劣ってくる。また強い酸性培地では菌株の保存用として適当でないことも考慮にいれ, pH 6.2~6.4 の範囲に入るようにした。なお寒天はメーカーによりゼリー強度が異なるので注意する必要がある。(II) 患者喀痰よりの分離培養成績: 喀痰 110 例について行なつた (うち約半数は塗抹陽性例)。喀痰に 4% 苛性ソーダ水を 5~10 倍量加え, 駒込ペットでよく均等混和, その 0.1 ml ずつを 3% 小川および変法 K 培地各 2 本に接種 (一部例数につき K-agar についても行なつた), 培養 10, 12, 14, 17, 21, 28 日後に集落発生の有無およびその数, 雑菌発生状態を観察した。この結果, 培養 10 日後の小川培地は陽性 32 例, 変法 K 培地 42 例, 12 日後はそれぞれ 51, 61 例, 14 日後は 73, 78 例, 17 日後は 90, 91 例。すなわち, 17 日後になると両培地の間に差はないが, 培養初期は変法 K 培地が明らかに優れている。次に一方の培地にのみ陽性を示した例が, 10 日培養後に小川 2, 変法 K 11 である。12 日後はそれぞれ 0, 10 例, 14 日後は 1, 6 例である。培養 28 日後の雑菌発生率は小川が 0.45%, 変法 K が 0.91% であつた。〔総括〕病的材料よりの結核菌分離培養, 蒸留水または食塩水による菌浮遊液の定量培養, 直接あるいは間接法による各種抗結核剤の耐性検査が同一種類の培地によつてすべてが検査できるような組成の寒天培地を試作検討し, ほぼ所期の目的を達した。とくに分離用培地としては初期発生の小集落が容易に判別できるので結核症の早期診断に役立つものと思う。なお本培地について各抗結核剤の耐性検査, とくにカナマイシンについて基礎的実験を行ない, 従来の鶏卵培地に比しきわめて合理的であることを認めた。

(1) - 3. 結核菌の寒天高層混積培養法 宇都宮利善 (国療村松晴嵐荘)

〔研究目標〕われわれは結核菌の発育する場について考察するために, 2, 3 の実験的研究を行なつた。すなわちさきに寒天高層培地は酸化還元物質を含む場合物理的に著しい不連続性を示すことをみたので, ①結核菌の発育を支持することができる寒天高層培地を考察し, ②こ

の高層培地の諸性状が諸種結核菌株の発育に及ぼす影響を観察し、結核菌の発育の場について考察した。このさい、とくに寒天高層混釈培地上に I NH 溶液を重畳して培地内における集落層の移動を観察した。〔研究方法〕(1)結核菌の発育をよく支持することができる寒天高層培地の考案。①液体培地：培地の各組成がキルヒナー原法の2倍量を含むもの（これに cystein を加えたものと、加えないものとの2種類）。②寒天：用いた寒天はそのままでは結核菌の発育をよく支持しないので、0.1%の割合に norite A を加えて溶解後、濾紙で濾過して用いた。(2)寒天高層混釈培養法による結核菌発育の観察方法。0.5% 寒天高層混釈培養法によれば、結核菌は高層培地内に均等に発育するものではなく、培地のいづれかの部に集落層を発生する。これに諸操作を加えて集落層の移動の状態を観察した。この場合、①酸素環境内での培養、②諸種抗結核剤溶液重畳（とくに I NH 溶液重畳）培養を行なった。(3)供試菌株。結核菌標準株 H₃₇Rv 株、患者喀痰より分離培養した菌株、鳥型結核菌竹尾株、mycobacterium 607 株を用いた。〔研究成績〕(1) cystein を含む培地および酸素環境における集落層の移動。患者より分離した I NH 耐性菌数株はなお catalase を保有し、高層混釈培養においては培地の表面に集落層を現わした。Middlebrook の報告のような高層培地の中間部に集落層を現わしたものが数株あった。これらの菌株は Middlebrook の報告におけると同様に酸素環境では高層培地の中間部に集落層を現わし、概して耐性の高い株ほど深部に集落層を現わすが、このあと大気中にとり出して培養を続けると表層近くにも集落層が現われてきた。(2) cystein を含まない培地における集落層および酸素環境におけるその移動所見は前項の所見とほぼ同様である。(3) I NH 溶液重畳による集落層の移動。①同一菌株の集落層の移動に関する因子：④菌量；同一菌株を菌量を異にして混釈し、同濃度の I NH を重畳して培養すると、菌量が少ないほど集落層は深部に移動する。⑥混釈から I NH 重畳までの時間；混釈後短時日に I NH を重畳するほど、集落層は深部に移動する。⑦ I NH の濃度；I NH の濃度が高いほど集落層は深部に移動し、耐性の度合いが低いほど I NH の濃度による移動の中が広い。②一般的な手技のうちで集落層の移動に関係しない因子：⑧試験管の太さ、⑨高層の高さ（3~8 cm）、⑩重畳溶液の量（2~8 ml）、(4) I NH 耐性と I NH 重畳による集落層の移動。通常の検査法による I NH 耐性の程度と、I NH 重畳による集落層の深部への移動とは平行するようである。すなわち 100 γ 耐性菌は 100 γ I NH を重畳しても表面に集落層を生じ、10 γ 耐性菌は 100 γ I NH 重畳で深部に集落層を現わし、0.1~1 γ 耐性菌は 1~10 γ I NH 重畳により同様に深部に集落層を生じた。

(5) I NH 耐性と I NH 重畳による集落層の移動と酸素環境による集落層移動との関係。I NH 耐性菌は酸素環境内では深部に集落層を生じたが、H₂O を重畳すると表層または表層に近く集落を生じ、I NH 重畳によつてより深部に集落層が生じた。(6)酸化還元指示色素の高層内呈色。cystein を含む場合、Yanus green は高層内で一たん褪色したのち、数日で再発色する。cystein を含まない場合は褪色は起こらない。〔結論〕①使用した寒天は norite A で処理することによつて結核菌の発育をよく支持することができた。②結核菌を高層培地上に I NH を重畳して培養すると、高層培地の深部に集落層が現われ、表面からの距離は耐性と関係を有するようである。③結核菌は酸素濃度が高くても低くても休止状態にあるようであり、発育のための至適酸素濃度は I NH 耐性となんらかの関係を有するようである。④ cystein を含む高層培地の上部には〔cystein+O₂=cystin+H₂O₂〕という反応が起こり、その H₂O₂ のために結核菌は発育しないと論ぜられているが、酸素環境培養後大気中で培養を続けると上部にも集落層が発生してくる。⑤ 0.5% 寒天高層培地内の酸素分布は不均等であるようである。

(1)—4. 炭酸ガスと結核菌の増殖、とくにオレイン酸の利用に関係して 宝来善次・辻兵博・簾谷平八郎・植島亨介・福岡衛・薄葉滋（奈良医大第二内科）

結核菌の分離培養を可及的速やかに、しかも高度の陽性率をあげるには、5% 炭酸ガス加空気で培養するのが適していること、この炭酸ガスの増殖促進作用はアスパラギン、オレイン酸、ピオチンの3者を培地へ添加することによつて置換できることをすでに報告した。これら3者の作用の相互関係について結核菌のオレイン酸の利用の面より2, 3の実験を行なった。〔研究方法〕H₃₇Rv 炭酸ガス要求菌およびアスパラギン、オレイン酸、ピオチン加寒天培地適応菌を用い、slide culture 法により培養した。基礎培地は塩類と NH₄Cl を N 源、ブドウ糖を C 源とする簡単な液体培地（牛血清アルブミン（Armour 製）を 0.5% の割合に加えた）である。脱水素反応および酸素消費の測定には鳥型結核菌竹尾株とその 5% 炭酸ガス加空気適応菌を用い、Thunberg 氏法と Warburg 氏法により測定した。〔研究結果〕①アスパラギン、オレイン酸、ピオチンの各至適濃度を検討したところ、アスパラギンは 5mg/cc、オレイン酸は 30 γ/cc、ピオチンは 0.5 γ/cc であり、オレイン酸を 50~100 γ/cc とするとピオチンは 1~2.5 γ/cc であつた。オレイン酸を他の有機酸で置換したところ、醋酸およびプロピオン酸（各 0.1 mM）を加えると、オレイン酸とほぼ同等の増殖を得たが、コハク酸（1 mM）、ラウリン酸（0.001 mM）ではやや劣る結果を得た。またアスパラギンを他の種々のアミノ酸に置

換して検討した。アスパラギン酸、グルタミン酸、オルニチンではアスパラギンとほぼ同等の増殖を得るが、dl- α -アラニン、dl-セリン、トリプトファン、バリン、ノルバリン、メチオニンではかえって増殖が阻止された。②重炭酸イオンおよびアスパラギン、ピオチンのオレイン酸の脱水素反応および酸素消費に及ぼす影響：オレイン酸を基質としたとき、M/30 磷酸緩衝液中での酸素消費量は $10^{-3}M$ のとき最大、 $0.2 \times 10^{-2}M$ では内部呼吸程度、 $10^{-2}M$ では内部呼吸より低いことを認めた。重炭酸イオン存在下では $0.2 \times 10^{-2}M$ で最大消費量を示し、 $10^{-3}M$ でも抑制は軽度であった。脱水素反応も同じ傾向の結果が得られた。すなわち重炭酸イオンの存在により、より高濃度のオレイン酸を利用しうることが分かった。しかし重炭酸塩の代りにピオチンのみ添加してもオレイン酸の酸素消費には全く無影響であり、アスパラギンを添加してもわずかに増加する程度であった。そしてアスパラギンとピオチンとを同時に添加すると重炭酸イオン存在下と同じ結果が得られた。しかしオレイン酸と菌とをあらかじめ接触せしめたのちに前二者を加えても以上のような結果は得られない。③ピオチン拮抗物質である acidomycin および avidin の結核菌の増殖に及ぼす影響：アスパラギン加培地とアスパラギン・オレイン酸加培地へピオチンを $0.001 \gamma/cc$ より $0.5 \gamma/cc$ まで漸増添加して検討した。前者では acidomycin ($0.05 \gamma/cc$) を加えるとピオチンが含まれないときには全く増殖がみられないが、 $0.001 \gamma/cc$ の少量でも増殖し、 $0.03 \gamma/cc$ のピオチンがあるとほとんど増殖阻止が認められない。後者の培地ではピオチン $0.003 \gamma/cc$ を加えても増殖は全く認められず、 $0.3 \gamma/cc$ を加えると増殖阻止がほとんど消失する。卵白 ($1,000 \sim 3,000 \times$) を加えた場合には acidomycin と同じ傾向の成績を得たが、Tween 80 を加えないかぎり強い阻止は認められない。言いかえると卵白 (avidin) は結核菌体内ピオチンとは Tween 80 がないかぎり拮抗しえないと考えられる。これらのことから acidomycin あるいは avidin がピオチンと拮抗するためにオレイン酸による増殖阻止作用が現われ、ピオチンを添加することによりその阻止が認められなくなると考えられる。〔総括〕脱水素反応および酸素消費の実験より、重炭酸イオンがあると高濃度のオレイン酸が利用されうること、ピオチンとアスパラギンの共存により高濃度のオレイン酸が利用されるようになること、しかしピオチンはオレイン酸の利用に直接関与しないことが明らかになった。また培養実験よりピオチンが低濃度の場合に acidomycin あるいは avidin がピオチンと拮抗するために、オレイン酸による増殖阻止が現われること、すなわちオレイン酸の利用にはピオチンが必須であり、オレイン酸が少量のときには菌体内ピオチンにより代謝されうることが、大量の

ときにはピオチンの添加が必要であることが明らかとなった。以上の成績と他種細菌における報告とから考察すると、結核菌ではアスパラギンの異化にピオチンが関係し、そのとき発生した炭酸ガスがなんらかの形にてオレイン酸の代謝に關与するのではないかと考えられる。

(1) — 5. 結核菌微細集落の早期検出法に関する培養手技について 伊藤忠雄・大川日出夫・杉山育男 (国療神奈川)

〔研究目標〕 日常検査室における培養法として迅速な microculture method の確立が要望されており、われわれはかかる観点から filter paper culture, 固形培地斜面による slide culture, semi solid agar による結核菌微細集落の早期検出について検討してきたのでその成績を報告する。〔研究方法〕 ① filter paper culture (F.P.C.) : 東洋濾紙定性 7 号を $35 \times 6 \text{ mm}$ に切つて滅菌し、これを摂子にて無菌的に 3% 小川培地斜面中央にのせて接着せしめ常法により 4% NaOH 処理喀痰、菌液などを 0.1 ml 接種して濾紙面および培地斜面を一樣にうるおし、1 夜斜面合にねせ、ついでゴム栓を施し $37^\circ C$ に培養する。7~12 日でゴム栓をとり、無菌的に摂子で培地斜面上の濾紙片をとり出し載物硝子上にのせ蒸溜水にて 5 倍希釈せる卵白液を滴下して乾燥、熱により固定滅菌して変法 Ziehl-Neelsen 染色を行なうも塩酸アルコールはとくにメタノールを使用し 12, 3 分濾紙の脱色に努め、後染色は行なわず、流バラを濾紙面に滴下して弱拡大 (7×10)、要すれば強拡大にて鏡検した。さらに Tarshis の血液寒天培地を使用し処理中和喀痰、菌液の培養を行ない 7~12 日培養後濾紙片をとり出し同様に微細集落の検出を行なつた。いずれの場合も濾紙片をとり出した培地は再びゴム栓を施し培養を続け培養成績を観察した。② 固形培地斜面による slide culture : 3% 小川培地および Tarshis の血液寒天培地を用い、3% 小川培地では常法により 4% NaOH 処理 喀痰、菌液を 0.1 ml 接種し、血液寒天培地では処理中和喀痰または菌液を 0.1 ml 接種しただちに $75 \times 5 \text{ mm}$ の細い滅菌載物硝子を摂子にて培地斜面中央に接着せしめ、4, 7, 10, 12 日培養後載物硝子を培地より無菌的にとり出し (原法)、一部は 3, 6, 9, 11 日培養後上記同様の載物硝子を培地斜面に接着せしめ 1 日培養し、翌日これをとり出した (反転法)。なお載物硝子は 5 倍希釈の牛血清アルブミンを塗抹乾燥せるものと塗抹せざるものを用いた。培養後とり出した載物硝子は火焔滅菌 (一部 1% 石炭酸にて 1 時間滅菌) し蛍光顕微鏡装置を用い鏡検し、いずれの場合も載物硝子をとり出した培地は再びゴム栓を施し培養を続けその成績を観察した。③ 半流動寒天培地 : 0.1% に寒天を添加せる半流動 Kirchner 寒天および Dubos 寒天を調製し前述同様 NaOH 処理中和喀痰ならびに菌液を 0.1 ml 接種し $37^\circ C$ に培養、

集光ランプを使用し、エタノールを充たしたコルベンまたはピーカーに試験管を挿入して判定した。〔研究結果〕① F.P.C. : 入所中の肺結核患者 444 例について 10 日および 12 日の F.P.C. と常法の培養成績を比較すると、濾紙培養 10 日の濾紙陽性件数 131/444 (29.5%)、濾紙除去後の培地培養により培養陽性を示せる 36 件を加えて F.P.C. 陽性件数は 167 件 (37.6%) であり、培養 12 日の濾紙陽性件数 144/444 (32.5%)、濾紙除去後の培地培養により培養陽性を示せる 38 件を加えて F.P.C. 陽性件数は 182 件 (41.2%) であり、一方常法の培養陽性数は 187/444 (42.1%) を示した。ついで患者喀痰 50 件につき血液寒天 (中和法) および 3% 小川培地による F.P.C. を実施し濾紙培養 7, 10, 12 日につき比較したが、いずれも血液寒天培地では 3% 小川培地に比し陽性率に劣色を認めた。② 固形培地斜面による slide culture : 原法は培地斜面と slide の間に発育する微細集落を載物硝子面に付着せしめ蛍光法により早期に増殖菌体を検出せんとするものであるが F.P.C. に比し多分に嫌気的条件下にあるため良好な菌検出は望めず、さらに血液寒天および 3% 小川培地を用い反転法につき F.P.C. と比較したが F.P.C. に比しやや集落数少ない傾向を認めた。③ 半流動寒天培地 : 0.1% 半流動 Dubos および同 Kirchner 寒天培地ならびに 1% 小川培地に保存および新鮮分離菌株を接種しその成績を比較した。半流動寒天培地ではいずれの場合も 1% 小川培地に比して集落の初発早く、高度の希釈においてもその発育良好であり、NaOH 処理中和喀痰 20 件においても菌液におけると同様に 0.1% 半流動 Dubos および同 Kirchner 寒天培地での集落検出は小川培地に比し 1~2 週早く、その発育も良好であった。〔結論〕① 小川培地または血液寒天培地による F.P.C. を 4% NaOH 処理喀痰、菌液について実施し 10~12 日で微細集落の早期検出を行ない良好な成績を得、さらに濾紙片をとり出した培地は培養を続け routine の培養と同様にその成績をも観察することができた。② 培地斜面と slide の間に発育する微細集落を載物硝子面に付着せしめ、蛍光法により早期に増殖菌体を検出せんとする slide

culture (原法) の検討において成績に劣色を認め、反転法ではやや陽性率の向上をみるも菌数少なく、ともに満足すべき結果は得られなかった。③ 0.1% 半流動 Dubos および同 Kirchner 寒天培地ならびに小川培地について保存および新鮮分離菌株による培養と喀痰中結核菌の分離培養を試み、0.1% 半流動 Dubos, ついで同 Kirchner 培地で早期に集落検出が可能で、集落の発育も良好であることを認めた。

〔司会者報告〕 小川辰次

私の担当したシンポジウムには 5 題の演題があった。そのうちの 3 題は、通常検査と直接結びつきやすいもので、小川培地に血清を加えると発育がよくなるという実験、キルヒナー寒天培地の変法培地に関する実体、迅速検出法に関する実験である。いずれもある程度の進歩の跡はみられた。他の 2 題は基礎的な実験で、1 つは INH 耐性結核菌の発育の場の実験、他の 1 つは結核菌の発育によい 5% 炭酸ガスの環境は、実際的に応用することは簡単でないので、培地中にある薬品を混入することによって、5% 炭酸ガスの環境に代用できると実験証明したものであつて、いずれも貴重な成績である。この 5 題の演題は、いずれも結核菌の培養に関係したものであるが、出発点はみな異なっているので共通した話題はない。シンポジウムとしてよりは一般演題として取り扱ったほうがよかつたのではないかと思う。次に研究の内容であるが、努力された跡はみられるが、もう一步のつっこみが足りないように思う。演壇に上つたからには、何かそこに新味をもたらすものがなければならぬ。新しい方法なら新しい方法の、追試なら追試の、どのような点が従来の成績と違うのかを、はつきり打ち出すべきである。とかくたくさんの成績が出される割合に迫力が足りないのは、われわれ聴衆の受けとり方が不十分であることも 1 つの原因とは思われるが、もう 1 つは、つっこみ、あるいはねり方が不十分であることにもよると思う。苦言を申し述べたが、他に邪心はなく、われわれの結核病学会をよくしていこうという気持からであるから許して頂きたい。

シンポジウム (2) 薬剤耐性検査法

(2)-6. 寒天平板による結核菌の迅速耐性検査法 小川辰次・斎藤直蔵 (北研附属病)

〔研究目標〕 抗結核剤に対する結核菌の耐性検査法で、

迅速に結果判定ができ、しかも手技が簡単で、迅速判定後も培養を継続しうる方法を実験したので報告する。

〔研究方法〕 ① 培養方法 : 直接法では小川らのキルヒナ

一変法Ⅲ寒天培地を Felsen 氏シャーレ (普通の大きさのシャーレで4つに区画されている) の1区画に2.5 cc 宛分注する。1区画は薬剤を含まない対照とし、他の3区画には SM 10 γ /cc, PAS 10 γ /cc, INH 5 γ /cc を1区画宛入れておく。この平板に塗抹陽性の喀痰を4% NaOH で約5~10倍に希釈し、よく振って均等化し、次に滅菌蒸留水を入れた中試験管に喀痰処理液を1cc 加え (すなわち1% NaOH 処理となる) よく振ってその0.2 cc 宛を Felsen 氏シャーレの1区画に接種する。シャーレはそのまま孵卵器に入れ、1日か2日後に培地表面のほぼ乾いたところでポリエチレンの袋に入れ放置する。7日目に袋よりとり出し、寒天平板の裏から50倍で鏡検し、ミクロ・コロニーをみて判定する。その後はまた袋に入れて培養を続け、3~4週で再び判定できる。間接法はキルヒナー寒天に滅菌蒸留水で10⁻¹mg に希釈した菌液を0.2 cc 宛接種し、その後は直接法と同様である。本法によると、直接法では3% 小川培地で約10コロニー以下は迅速法では陰性であるが、約70コロニー以上になると陽性となる。間接法でもほぼ同様である。喀痰は入院患者のを用い採取前日は抗結核薬の投与を中止した。①普通法との比較: ④直接法; 塗抹陽性の喀痰を材料として SM は149例, PAS は143例, INH は141例で、3% 小川培地を対照として比較した。⑤間接法; SM, PAS, INH それぞれ57例で1% 小川培地を対照として比較した。菌株は大部分は喀痰よりの新鮮分離菌を用いた。③本法と小川 (辰) らの変法重層培地による迅速法との比較: 塗抹陽性の喀痰を用い SM は36例, PAS は37例, INH は36例で3% 小川培地を対照として比較した。〔成績〕①直接法: 完全耐性, 不完全耐性, 感受性に区別して普通法と比較すると、SMでは149例中104例 (70%), PAS は143例中114例 (80%), INH では141例中107例 (76%) において一致した。②間接法: やはり完全耐性, 不完全耐性, 感受性に区別して普通法との一致率をとると、SM は57例中43例 (75%), PAS は57例中43例 (75%), INH では57例中44例 (77%) において一致した。③本法と小川 (辰) らの変法重層培地による迅速法との比較: それぞれの迅速法と普通法との一致率は SM, PAS, INH で両方法ともほぼ同様の成績であった。〔結論〕われわれの寒天平板による迅速耐性検査法は普通法に比べて直接法でも間接法でも約70~80% 一致した。また従来の迅速法の1つである変法重層培地による迅速法と比べてもほぼ同様の成績であった。Felsen 氏シャーレを用いると、1枚のシャーレで SM, PAS, INH の耐性スクリーニングができる。本法は7日目に判定したのち、あるいは7日目に対照の菌数が少ないかまたは陰性で判定できないときでも、

そのまま培養を継続し3~4週で肉眼的集落をみて確認できる。また従来の迅速法に比べて遠沈染色等の手技を必要としないので簡便である。

〔追加〕高橋昭三 (東大細菌)

寒天平板を用い裏から鏡検する方法は、迅速法と普通法を1枚の平板を用いる点で優れている。この方法を routine に行なうにはまだいくつかの考慮すべき点があるようである。本法による結果の判定は、10日目になれば判定者の熟練によらず population まで一致する。5~7日に判定するときは、PAS, KMについてときに不一致をみるから、やや熟練を要するものと思われる。雑菌汚染は7日後に観察して再び培養を継続するときによくみられ、とくに血清 albumin を用いたときに多いようである。寒天培地の本質的な問題であるが、小川培地を用いた場合に比して population curve が急なことである。この意義についてはあとの機会に述べたい。

(2)-7. PAS 耐性検査法の検討 梶屋富一・鈴木九五・舟橋昭 (九大第三内科)

現在、喀痰中の結核菌の薬剤耐性検査は一般に直接法で行なわれている。しかしながら、これが必ずしも常に真の耐性を示すとは限らない。INH の場合、喀痰をモルモットに接種し8週後に剖検した動物の臓器から分離した菌の耐性度が、接種前の耐性度より著しく高かったという報告がある。われわれは PAS 耐性菌についてこのような現象の存在を検べるために、PAS 投与中および PAS 中止後一定期間経過した患者の喀痰について、PAS 耐性度を直接法と間接法で検査し、一方同一喀痰の一部をモルモットに接種し、4週と12週後に剖検し、臓器内の菌の耐性度を直接法で検査した。また、PAS 中止後一定期間経過した患者から分離し、薬剤を含まない培地に5~7代継代した菌についても同様にモルモットに接種して耐性度の変化を追求した。耐性検査には常に岡・片倉培地を使用し、PAS 濃度は100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1 γ /cc とした。また耐性度を厳密に判定するために、喀痰または臓器を適当に希釈して population を数えられるようにした。このようにして直接法と間接法とを比較すると、約半数では直接法と間接法が一致したが、残りの半数ではそのうちほとんどが間接法による耐性度が直接法よりやや高い耐性を示し、間接法が低い耐性を示すことはほとんどなかった。すなわち比較しえた10例中、不完全耐性では直接法を基準として間接法で不変4例、上昇3例、上昇が疑わしいもの2例、低下1例であった。完全耐性では不変5例、上昇2例、上昇が疑わしいもの2例、低下1例であった。このように間接法で耐性がやや上昇する例が多かったが、上昇の程度は一般にわずかで1深度段階程度のものが多かった。このように間接法が直接法よりやや高い耐性を示す例は、PAS 投与中の患

者でも中止患者でも認められた。また過去における PAS 投与総量とも特別な関係は認めなかつた。次に喀痰または菌液を、各例についてそれぞれ 4 匹のモルモットに接種し、4 週および 12 週で 2 匹宛剖検し、臓器の直接法による耐性と接種喀痰または菌液の耐性とを比較した。対象は PAS 投与中の患者喀痰 7 例、PAS 中止後一定期間経過した患者喀痰 8 例、PAS 中止患者より分離した菌株の菌液 5 例、計 20 例である。4 週あるいは 12 週を一応別々に判定すると、全例を通じて接種時に比して動物通過後の耐性が不変のものもつとも多く、次に耐性度が上昇するもの、上昇の疑わしいものも多く、低下するものは少なかつた。すなわち比較しえた延べ 32 例中、不完全耐性では不変 13 例、上昇 8 例、上昇が疑わしいもの 4 例、低下または低下が疑わしいもの 7 例であつた。完全耐性度でみると、不変 21 例、上昇 5 例、上昇が疑わしいもの 4 例、低下または低下が疑わしいもの 3 例であつた。各症例ごとに見ると、耐性度は 4 週と 12 週で終始不変のものもあり、4 週で一たん上昇してから 12 週で低下するものもあり、一定の関係は認めがたかつた。動物通過による耐性上昇例のみについてみると、4 週、12 週いずれの時期にも上昇または上昇が疑わしかつた例は少なく、全例 20 例中 4 例で、4 週または 12 週のいずれかの時期に一度上昇または上昇が疑わしかつたものは比較的多数で、約半数 10 例であつた。上昇の程度は一般にそれほど著しいものではなかつたが、かなり著明な例も認められた。また耐性上昇例は PAS 中止例よりも PAS 投与中の例にやや多いような傾向が認められた。すなわち一般に間接法または動物通過による耐性度は、直接法に比較して一致するかあるいはやや高い耐性を示し、低下する例は少ないという結果となつた。次に *in vitro* で分離した PAS 耐性菌を用いて、動物通過または PAS を含まない培地通過による耐性の変化をしらべた。その結果、PAS 含有培地で継代した PAS 耐性菌をモルモットに接種するか、または PAS 非含有培地で継代すると、一般に耐性度がやや上昇することが多いことを認めた。すなわちモルモットに接種した 4 回中 3 回、PAS 非含有培地に継代した 4 回中 2 回に耐性度の上昇を認めた。たとえば PAS 100 γ /cc 含有培地に継代した菌でただちに耐性度を検査してみると、10 γ /cc 不完全、1 γ /cc 完全耐性を示し、100 γ /cc、30 γ /cc の培地には population をしらべられる程度の菌量ではコロニーの発育を認めなかつたが、これを 1 度 PAS 非含有培地に継代してから耐性検査を行なうと 100 γ /cc 不完全、30 γ /cc 完全耐性を示した。臨床的にみられた PAS 耐性の動物体内通過、または間接法のさいの耐性度の上昇の原因は明らかでないが、*in vitro* の成績からみると PAS の存在のもとに発育することが 1 つの因

子として作用しているのではないかと考えられる。

(2)-8. pyrazinamide の耐性検査成績 平井得夫 (長大炭島内科)

〔研究目標〕 PZA・INAH 併用療法が一般化せられるにつれ、従来の諸種抗結核剤と同様に PZA の耐性検査の必要性が望まれている。私は昭和 31、32 年にその臨床効果を検討したさい、3% 小川培地による直接法で PZA 使用の前後とも 100~500 γ /cc 以上の耐性値を示し、*in vitro* では測定不能と報告し、当時諸家の報告もほぼこれに一致している。しかし McDermott らは pH 4.5~8.0 の範囲で PZA の発育阻止力を調べ、pH 5.0~5.5 では 16 γ で発育を阻止したことを報告し、本邦でも小川、内藤、岡野らによる酸性培地上の発育および耐性検査の試みが報告されている。さらに Ole Wasz-Höckert らは H₃₇Rv 感染マウスに PZA を 12 週投与し、その内臓より分離した菌が pH 5.5 培地で 400 γ /cc の完全耐性を示し、またこの菌株感染マウスに PZA が無効であつたと述べ、高橋は PZA 治療患者 4 例中 1 例に pH 5.5 培地で 100 γ /cc の完全耐性を認めている。ここに私は pH 5.5 の PZA 添加培地を作製し、PZA 未使用者、既使用者それぞれ 70 例より分離した結核菌の発育を観察し、臨床上的耐性限界を調べた。〔研究方法〕 pH の測定はケンブリッジガラス電極を用い、標準調整には同社の緩衝液 pH 7.00 (15°C) を使用し、測定温度は常に 15°C に一定した。8% HCl で pH 5.50 に修正したキルヒナー原液は牛血清の 10% 添加では 0.2~0.3 pH アルカリ側に傾くので、 γ アルブミン染研 γ を用いた。このさい培地 pH は 0.02~0.03 アルカリ側に傾くのみである。また検査法の一般化のために小川氏の鶏卵培地を併用した。1% 小川培地の pH を 8% HCl で 5.10~5.50 の間で 5 系列作製し 88°C 40 分滅菌凝固すると、でき上つた培地の凝固水は pH 5.50~6.01 とアルカリ側に傾く。したがってでき上つた培地を pH 5.50 にするためにはあらかじめ pH 5.10 に修正しておく必要がある。その小川氏の原法で原液 300 cc 卵液 600 cc を材料とする場合には 8% HCl を原法より約 4 cc 余分に必要とする。直接法は喀痰および前処置苛性曹達を厳密に定量しないと pH の変動が著しいため本研究には採用しなかつた。長崎大学附属病院および周辺の療養所より得られた喀痰は一たん 3% 小川培地に培養し、その集落より蒸溜水で均等液をつくり、0.1 cc 宛をキルヒナー培地では約 0.1 mg、小川培地では約 0.05 mg 接種しそれぞれ 3 週、4 週後に判定した。PZA の含有量は 5、10、25、50、100、500、1,000 γ /cc とした。〔研究結果〕 H₃₇Rv 生菌数 2×10^5 で、キルヒナー培地では 10 γ /cc、小川培地では 25 γ /cc まで発育を示した。PZA 未使用者より分離した 70 株の小川培地による最高発育濃度

もそのほとんどが 0, 5, 10 γ/cc で, 50 γ/cc をこえるものはない。これに対し PZA 既使用者より分離した 70 株では, 0 γ 0, 5 γ 4, 10 γ 4, 25 γ 10, 50 γ 11, 100 γ 26, 500 γ 11, 1,000 γ 4, と 100 γ/cc をピークとして高濃度でもかなりの発育をみる。PZA の使用量と耐性度も平行するかにみえるが, 反面少量使用者にもかなり高濃度耐性のものがみられ, 病巣のいかんでは早期の耐性発現が疑われる。ところで現在「社会保険における PZA の使用基準」では他の薬剤に耐性をもつものみにその使用が制限されている。これは適応を十分考慮しないと PZA の耐性をも獲得しやすいことを意味する。私の症例は PZA 使用後も非菌しているもののみを集めたため, その X 線分類基本型は B₂ 型 1 例, C₁ 型 1 例, C₂ 型 34 例, C₃ 型 3 例, F 型 31 例と, 大部分が C, F 型で占められ全例に空洞を有し, また PZA 使用後の X 線経過は軽度改善 2 例, 不変 62 例, 増悪 5 例, 不検 1 例と大部分が不変ないしは増悪である。ここで PZA の使用が適正であつたか否かの問題は別とし, これら症例では耐性獲得を疑わせるに十分であることはいう。未使用者株中 3 例のみに 25 γ/cc の最高濃度で発育したものがあつたことをも考えあわせ, 臨床上の耐性限界を pH 5.5 培地で 50~100 γ/cc と考える。キルヒナー培地は小川培地よりやや高い値を示すことがあるが, ほぼ小川培地と平行する。固型培地は操作, 判定が容易であり, かつ定量的であり, 1% 小川培地はこの点で十分使用に適する。

〔総括〕 pH 5.5 に修正したキルヒナー培地, 1% 小川培地に PZA 5, 10, 25, 50, 100, 500, 1,000 γ/cc を含有せしめ PZA 未使用者, 既使用者それぞれ 7 例の喀痰より分離した結核菌の耐性度を測定した。両培地はほぼ平行し, H₃₇Rv および PZA 未使用者群は 10~25 γ/cc で発育を阻止し, 使用者群では 100 γ/cc をピークとして高濃度の側に寄っている。routin test として 1% 小川培地は使用できるものであり, その作製にあたっては滅菌凝固によるアルカリ側への pH の移行を考慮し, あらかじめ pH 5.10 に修正すべきであり, PZA 10, 50, 100, 500 γ/cc の濃度で測定し, 50~100 γ/cc を臨床上の耐性限界とすべきである。

(2) 9. PZA 耐性検査法の意義 熊野脩一・岡野正光・村尾誠・百瀬達也 (東大上田内科)

〔研究目標〕 PZA の抗結核菌力検査に酸性小川培地が使用できることをたびたび報告してきたが, 酸性環境でのみ認められる抗菌力が PZA の作用中重要なものであるかどうか, また H⁺ イオンと PZA との 2 重因子を含む検査が一般耐性検査なみに有用かどうかについては疑問があつた。今回はこの 2 点を明らかにするために, PZA 酸性耐性菌を用いたマウスの実験的結核症について, PZA の治療効果, INAH との併用効

果等を細菌学的, 病理組織学的に検査し, また臨床効果と PZA 耐性検査成績とを比較検討した。〔研究方法〕 ①動物実験: 生後 5~6 週の gBC マウスを各群 4~5 匹宛使用。接種菌は H₃₇Rv 株および H₃₇Rv 株の PZA 耐性菌 (>250 γ), 牛型菌としては Ravenel 株, いずれも Dubos 培地培養 7~10 日のものを希釈して尾静脈より 0.2 cc (菌量約 10⁶) 接種。3, 6, 9 週に屠殺して脾および肺中の生菌量を小川培地で定量, 同時にフォルマリンに固定した臓器より病理組織標本を作製した。治療は感染翌日から屠殺前日まで, PZA は 1% 含有食餌として, INAH は 30 mg/l 溶液として飲水に含ませて摂取させたが, これにて体重 1 kg あたり PZA 2 g, INAH 6 mg 程度の投与量となつた。臨床成績: 開放性肺結核患者 27 名に対し PZA+INAH 併用療法を 4 カ月以上行ない治療効果をみた。治療前および治療中に喀痰中から分離した結核菌について PZA 耐性検査を行ない, これと非菌陰転率とを比較検討した。

〔研究結果〕 ①人型菌と牛型菌の耐性分布: マウスの実験的結核症において人型菌感染には PZA が有効だが牛型菌感染には無効だといわれている。普通培地ではともに 250 γ 完全耐性。人型菌は 5 γ ですでに 10⁻² 以下となり, 100 γ 以上では 10⁻⁵ 程度となり感受性が認められた。すなわち PZA 治療が有効か無効かが酸性培地で鑑別できる。ただし人型菌でも菌量が多い (>10⁷) 高耐性菌が含まれている。② PZA 感性菌感染および PZA 耐性菌感染に対する PZA 治療実験: 牛型菌は動物感受性, 代謝等を異にしそのまま比較しにくいので使用せず, ただ PZA 酸性耐性をもつ点が異なるだけで起源は全く同じ菌を使用した。PZA 感性菌感染マウスでは, 無処置対照群では脾, 肺ともに 3, 6, 9 各週とも臓器 1 mg あたり 10²~10⁴ 程度の菌を証明。PZA 治療群では全例に菌を証明しなかつた (<20)。しかるに PZA 耐性菌感染マウスでは治療群も対照群も同じく 10²~10³ 程度に菌を証明し PZA の治療効果は全くみられなかつた。すなわち PZA が有効であるためには感染菌が PZA 酸性感受性であることが必要条件と思われる。③ INAH を加えた治療実験: PZA に酸性条件下での抗菌力以外の作用すなわち INAH 血中濃度を高め INAH の効果を増強するとか, 生体側の反応に何か修飾を加えるとかが重要な因子であるならば耐性菌感染によつてそれらの諸作用は妨げられないから, PZA 治療群は対照群に勝り, INAH+PZA 治療群はそれ以上に INAH 治療群に勝るはずである。これら 4 群の臓器中生菌量を比較すると脾, 肺ともに PZA 群=対照群, INAH+PZA 群=INAH 群であり, 後者は INAH の効果により前者の % 程度であつた。したがつて PZA に酸性においてみられる抗菌力以外の作用, ことに INAH の効果を増強すると

いう成績は得られなかつた。④病理組織学的検索：前項③のマウスの肺組織をみると、限局性の小さな肺炎性病変が健康肺組織中に散在し、ところどころに肺気腫および無気肺等を伴っていた。肺炎性病変は大単核細胞および白血球の浸潤を主とし、前者が空胞変性を起こしている部分もあつた。対照群と P Z A 群においては病巣の数が多く密で、INAH 群と INAH + P Z A 群では少なく粗であつたが、4 群間に反応の質的な相違は認められず、P Z A の有無による差が認められなかつた。すなわち病理学的検査からも P Z A の特殊効果は証明できなかった。⑤臨床成績：治療前の耐性は 5 γ 以下 10, 5 γ 5, 10 γ 6, 100 γ 3, 250 γ 3 で、最初から高耐性を示すものがあつた。耐性度と病型の間には特定の関連を認めなかつた。患者を菌の INAH および P Z A 耐性により 4 分し、I 群 INAH および P Z A ともに感性 11 名、II 群 INAH 感性、P Z A 耐性 ($\geq 10\gamma$) 8 名、III 群 INAH 耐性 ($\geq 1\gamma$)、P Z A 感性 4 名、IV 群 INAH および P Z A ともに耐性 4 名として排菌陰転率をみると、INAH 感性群 (I + II) 42% に対し INAH 耐性群 (III + IV) 25% であるが P Z A 感性群 (I + III) 53% に対し P Z A 耐性群 (II + IV) は 17% であつて、治療効果のうえに P Z A 耐性の有無は INAH 耐性の有無に劣らず無視できないことを示している。なお両者に耐性を示した IV 群では長きは (病型 CK_{x2}) 1 年半にもわたる治療にもかかわらず全例無効であつたことは注目される。〔結論〕以上の成績から① P Z A の効果の主役をなすものは酸性条件下における抗結核菌作用と思われる。②酸性 + P Z A という 2 重条件での検査ではあつても P Z A 耐性検査は他の薬剤の耐性検査と全く同様の意味で用いることができる。③ただし患者より分離した結核菌の中に P Z A 使用前から半型菌 (Ravenel 株) のごとく P Z A 自然耐性を示すものが少数例存在する。感性菌 (H₃₇Rv 株) でも大量中には高耐性菌が含まれている。以上の結論から動物実験および臨床成績に関する知見が統一的に解釈されるが、臨床例についてはさらに多数を長期間観察して検討を深めることが望ましい。

〔8, 9 への追加〕ピラジナマイド耐性結核菌の検査 沢井武 (北研附属病)

ピラジナマイド耐性結核菌の検査用培地として 3% 小川培地および 1% 小川培地の pH を塩酸で修正し、ほぼ実用に耐える培地を考案したので追加する。培地の製法は 3% 小川培地、1% 小川培地の凝固前の状態に塩酸を加え凝固後の pH を 1% 小川培地は 5.5、3% 小川培地は 4.7、4% NaOH 0.1 cc 流注後の pH を 5.5 とした。ピラジナマイドは原液に溶解させ培地内濃度を 5,000 γ 、1,000 γ 、100 γ 、10 γ とし、対照とした。実験方法は pH 4.7 の 3% 小川培地には保

存菌株、喀痰ともに 4% NaOH で処理してその 0.1 cc を接種し、pH 5.5 の 1% 小川培地には保存菌株は無処理で、喀痰は 4% NaOH で処理したものを 8% HCl で中和し、臓器中の結核菌は 1% NaOH で処理してそれぞれの 0.1 cc を接種した。判定は 5 週目とした。まず H₃₇Rv 株および pH 5.5 の 1% 小川培地に継代培養して作った H₃₇Rv P Z A 1,000 γ 耐性株を接種した。成績は H₃₇Rv P Z A 感性株を接種したものでは 3%, 1% 両培地とも 100 γ で菌の発育を阻止し、1,000 γ 耐性株を接種したものと明瞭に区別できる。次にピラジナマイド未使用患者喀痰を接種すると、3% 小川培地では陽性の 42 例中完全耐性で 100 γ を示したものはなく、不完全耐性でとると集落数の多い 1 例が 100 γ の耐性を示し、その他は全部 100 γ で発育を阻止された。1% 小川培地では陽性の 44 例全部が集落数のいかにかわらず、また不完全耐性でとつても 100 γ の耐性を示すものはなかつた。次に黒野株および pH 5.5 の 1% 小川培地で継代培養して作った黒野 P Z A 1,000 γ 耐性株のそれぞれ 0.1 mg をマウス尾静脈に接種し、P Z A 3 mg を毎日経口投与したものと、治療しないものと 2 群に分け、1 カ月目、2 カ月目で屠殺剖検して、臓器より分離した結核菌の 10⁻³ mg を pH 5.5 の 1% 小川培地に接種し、P Z A の耐性値をみた。成績は黒野 P Z A 感性株を接種した対照群では肺に 1 例 100 γ 不完全耐性を示したほかは 100 γ 以下の耐性を示したのに反して、治療群では大部分が 100 γ の耐性を示し、1,000 γ の耐性を示したのもかなりあつた。黒野 P Z A 耐性株を接種した群では対照群で 100 ~ 1,000 γ の耐性を示し、治療群では耐性値が高くなり 5,000 γ の耐性を示すものも 2, 3 あつた。以上より pH 5.5 の 1% 小川培地、接種後 pH 5.5 の 3% 小川培地は P Z A 耐性結核菌の検査には使用できそうに思えるが、3% 小川培地では発育状態が平等でない欠点があり、P Z A 耐性結核菌の検査には pH 5.5 の 1% 小川培地が適当と考える。

(2) — 10. mycobacteria の薬剤耐性に関する生化学的研究. kanamycin (KM) 耐性菌にみられる streptomycin (SM) 感受性の低下 堀三津夫・庄司宏・早野和夫・西窪敏文・児玉哲治 (阪大微研竹尾結研)

〔研究目標〕柳沢らは人型結核菌を用いた培養試験および治療実験で SM, KM 間に交叉耐性の存在せぬことを述べており、梅沢らも mycobacterium 607 について培養試験で両薬剤間に交叉耐性を認めていない。森窪らは大腸菌についてその KM 耐性株は SM に対する感受性が低下していることから、one-way cross resistance が存在するとしている。われわれは mycobacteria の catalase 活性に関する研究の途上、ある種の条件で

の鳥型菌の catalase 活性の増強を SM, KM がすること、ならびにこのさい KM 耐性株の catalase 活性の増強に対しては SM の阻害作用が減弱していることを認めたので鳥型菌の SM, KM 耐性の間に one-step cross resistance と類似の関係があるのではないかと考えて詳細に検討した。〔研究方法〕鳥型結核菌竹尾株の感性親株, 同 SM 5,000 γ/ml 以上耐性株, 同 5,000 γ/ml KM 耐性株 (栄研 Dubos 寒天培地) を用いた。これらの耐性株は継代培養法によつて得たものである。上述の 3 株をグリセリン肉汁に 3 日間培養し, 生洗滌菌を調製し実験に供した。catalase 活性の測定, 適応酸化の測定は型のごとく Warburg 検圧計を用い行なつた。〔研究結果〕① catalase 活性の増強に及ぼす薬剤の影響: pH7.2 磷酸緩衝液 5ml 中に菌 (5mg 湿菌/ml), δ -aminolevulinic acid (5 $\mu M/ml$), γ -aminobutyric acid (5 $\mu M/ml$), CoA (0.3 mg/ml), クエン酸鉄アンモン (20 γ/ml) を混じ, 37°C, 3 時間振盪したのち, 菌の catalase 活性を H₂O₂ の分解により生じた O₂ の計測により検した。同時に上述の反応系にさらに種々の濃度の SM または KM を混じた場合の菌の catalase 活性を測定し, 菌の catalase 活性の増強に対する SM, KM の阻害を検した。親株の catalase 活性の増強に対し SM は M/50万 で完全に阻止し, M/200万 でもかなりの阻害を認めた。また KM は M/10万 で完全阻止, M/20万 でかなりの阻害を示した。SM 耐性株の catalase 活性の増強に対し SM は M/5万 で全く阻害を認めなかつたが, KM は親株と同様に M/10万 で完全阻止を示した。KM 耐性株の catalase 活性の増強に対し KM は M/1,000 で全く阻害作用を示さなかつたが, SM は M/10万 でもわずかに阻害した程度である (親株に対しては M/50万 で完全阻害)。本学会で別に報告するように mycobacteria の coproporphyrin 形成過程は SM によつて阻害されず, 上述の実験で δ -aminolevulinic acid, γ -aminobutyric acid, クエン酸鉄アンモンを除いて hemin を添加した場合の菌の catalase 活性の増強も SM, KM によつて阻害される。したがつて catalase 活性の増強の SM, KM による阻害は catalase の蛋白部の形成の阻害に起因することが想像され, 適応酵素形成についても同様の現象がみられなければならないと考えて以下の実験を行なつた。②安息香酸の適応酸化に及ぼす SM, KM の影響: Warburg 検圧法によつて磷酸緩衝液中に菌 (100 mg 湿菌/ml) と安息香酸 (10 μM) を混じた場合の適応酵素形成に及ぼす SM, KM (M/2,000) の影響を検した。親株では SM, KM により適応酸化は完全に阻害された。SM 耐性株では 適応酸化に対する SM の阻害はみられなかつたが, KM により完全に阻害された。KM 耐性菌では KM の阻害は全く認められず,

SM はある程度の阻害を示したのみである。③培養法による SM, KM の交叉耐性の試験: 種々の濃度に SM, KM を加えたグリセリン寒天上で, SM, KM 耐性株の薬剤に対する感性度を比較したのに KM 耐性株の SM に対する感性度のみが低下していることを認めた。〔総括〕鳥型菌竹尾株の感性親株, SM 耐性株, KM 耐性株を用いてこれらの菌の catalase 活性の増強, 適応酵素の形成に対する SM, KM の作用を蛋白質形成の阻害という観点から比較検討したのに, KM は SM 耐性株に対して親株に対すると同様の阻害像を示したが, SM の KM 耐性株に対する阻害は親株に対するそれよりもはるかに軽度であり, one-way cross resistance に類する現象を生化学的な面から確認した。また培養法によつても KM 耐性株の SM に対する感受性は親株よりも低下していることを認めた。

〔追加〕 kanamycin 耐性を中心とする人型結核菌の cross resistance 東村道雄 (国療大府荘)

人型結核菌でも viomycin (VM) 耐性菌は kanamycin (KM) 感受性が低下し, また KM 耐性菌は SM 感受性が低下しているが, 逆は成立しないことがわれわれ (医学と生物学 1959 年 1 月) および Steenken ら (Am. Rev. Tuberc. 1959 年 1 月) により報告されている。small inocula を用いるわれわれの方法ではどの程度の感受性低下があるかも明らかにしえた。すなわち VM 耐性菌の KM 感受性低下および KM 耐性菌の SM 感受性低下の度合は約 50% である。その後われわれは VM 耐性菌における KM 100 γ 耐性菌出現率は原株の約 1,000~10,000 倍, KM 耐性菌における SM 40 γ 耐性菌出現率は約 1,000 倍に増加していることを認めた。ただし SM 高耐性菌出現率は不変であつた。以上の実験は青山 B 株で行なわれたが, H₈₇Rv 株でもやや程度が異なるが同じ結果が得られた。

(2)-11. kanamycin のミコバクテリウム 607 株に対する抗菌力に及ぼす諸因子の検討 伊藤忠雄・大川日出夫・杉山育男・亀崎華家・綾部和三郎 (国療神奈川)

〔研究目標〕培地内 dihydrostreptomycin (SM) および kanamycin (KM) とくに KM の抗菌力に影響を及ぼす諸因子について検討を加えた。〔研究方法〕実験 I: 基質としての寒天および鶏卵, さらに加熱と磷酸塩の添加が SM ならびに KM の抗菌力に及ぼす影響について検討した。パイオン, パイオン寒天, 1% および 3% 小川培地による両薬剤の 1,000, 100, 50, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31, 0.16, 0 γ/ml の各希釈系列を準備した。パイオンおよびパイオン寒天培地では両剤とも 90°C, 1 時間加熱せる系列も用意し加熱による抗菌力への影響をも併わせ観察した。供試菌株はすべて mycob. 607 を用い 10⁻², 10⁻³, 10⁻⁴ の 0.1 ml を各

培地にそれぞれ接種し、 37°C に培養、3 日および 5 日でその成績を判定した。実験 II：磷酸塩を添加せざる簡単な組成を有する培地として Tarshis の血液寒天培地を用い、とくに培地 pH および 磷酸塩が KM の抗菌活性に及ぼす影響について検討した。培地の最終 pH を 6.4, 6.8, 7.2 にそれぞれ調整して、KM を $100 \gamma/ml$ より前記同様の濃度に含有する血液寒天培地の各希釈系列を準備し、さらに培地の pH を 6.8 に調整し KH_2PO_4 を 0.1, 0.3, 0.5 % に添加せる上記同様 KM の各希釈系列、ならびに pH を調整せず KH_2PO_4 を 0.1 % (pH 6.6), 0.3 % (pH 6.4), 0.5 % (pH 6.2) に添加せる上記同様 KM の希釈系列とを準備し、対照に Kirchner 寒天を用い、mycob. 607 の 10^{-2} , 10^{-3} の $0.1 ml$ を各培地に接種した。実験 III：血液寒天を用い正磷酸と第二磷酸曹達が KM の抗菌性に及ぼす影響を 1, 2, 3 % 小川培地と比較検討した。血液寒天では培地の pH をすべて 6.8 に調整し第一磷酸加里に秤量換算して 0.1, 0.3, 0.5 % に正磷酸を添加した上記同様 KM の希釈系列、ならびに 0.1, 0.3, 0.5 % に第二磷酸曹達を添加した上記同様 KM の希釈系列を準備し、mycob. 607 の 10^{-2} の $0.1 ml$ を接種し 37°C に培養、1, 2, 3 % 小川および血液寒天培地と比較検討した。〔実験結果〕実験 I：ブイオン、ブイオン寒天、1 % および 3 % 小川培地における mycob. 607 に対する SM の抗菌力を最小発育阻止濃度 (MIC) で検討したが、ブイオン、ブイオン寒天を用い 90°C 、1 時間加熱による抗菌力の影響はきわめて軽度であり、寒天による吸着は比較的軽度 (2 倍数希釈で 1 段階くらい) と考えられる。ブイオン ($0.16 \gamma/ml$)、ブイオン寒天 ($0.31 \gamma/ml$) 培地に比し小川培地の抗菌力は著しく低下し、1 % 小川培地の $2.5 \gamma/ml$ に対し 3 % 小川培地では $10 \gamma/ml$ を示し抗菌力の著しい減弱がみられる。一方 KM では加熱による抗菌力への影響は軽微であり、寒天による吸着も SM と同様比較的軽度と考えられる。ブイオン ($0.16 \gamma/ml$)、ブイオン寒天 ($0.31 \gamma/ml$) に比し小川培地の抗菌力は著明に低く、1 % 小川培地の $10 \gamma/ml$ に対し 3 % 小川培地では $<50 \sim >10 \gamma/ml$ を示し抗菌力の減弱がみられる。これらの結果より培地の pH、鶏卵による吸着、磷酸塩の存在が両剤の抗菌活性に少なからざる影響を与えるのでないかということが予想される。実験 II：Tarshis の血液寒天において pH 6.4, 6.8, 7.2 に調整せる各系列では KM の MIC はともに $0.31 \gamma/ml$ で各系列間に著明な抗菌力の差異は認められなかった。培地の最終 pH を 6.8 に調整し、0.1, 0.3, 0.5 % に KH_2PO_4 を添加せる系列における MIC はそれぞれ 1.25, 2.5, $5 \gamma/ml$ を示した。培地 pH 無修正で 0.1, 0.3, 0.5 % に KH_2PO_4 を添加せる各系列では上記 pH 調整系列とほぼ同様の M

IC を示した。routine の Kirchner 寒天培地では MIC $5 \gamma/ml$ を示した。これを要するに添加せる KH_2PO_4 の増量につれて KM の抗菌力は低下する。実験 III：0.1, 0.3, 0.5 % に正磷酸を添加し培地の最終 pH 6.8 とせる各系列における KM の MIC は 1.25, 5, $10 \gamma/ml$ で、0.1, 0.3, 0.5 % に第二磷酸曹達を添加し同様に pH を調整せる各系列における KM の MIC は 0.31, 0.63, $1.25 \gamma/ml$ を示し、血液寒天培地では $0.31 \gamma/ml$ であった。すなわち添加せる正磷酸の増量につれて KM の MIC は低下することが認められ、第二磷酸曹達においても抗菌力の低下は軽度であるが同様の傾向が認められた。〔結論〕培地内 KM の抗菌力に及ぼす諸因子について検討し、 90°C 、1 時間の加熱による影響は SM と同様にきわめて軽度であり、両剤ともにわずかながら寒天への吸着が考えられ、また小川培地での抗菌力はブイオン、ブイオン寒天に比し著明に弱い。さらに 3 % 小川培地では 1 % 小川培地に比し抗菌力の低下が認められたことより培地の pH、鶏卵による吸着および磷酸塩と磷酸の抗菌力に及ぼす影響をさらに追求した。血液寒天培地において pH を 6.4, 6.8, 7.2 に調整せる系列では著明な抗菌力の差異なく、0.1, 0.3, 0.5 % と KH_2PO_4 の増量とともに MIC の減弱を認め、 KH_2PO_4 に秤量換算して 0.1, 0.3, 0.5 % に H_3PO_4 を添加した各系列でも KH_2PO_4 の場合と同様に H_3PO_4 添加が KM の抗菌力と拮抗することを認めた。KM 耐性測定用培地としては磷酸塩を含有せざる、寒天を基質とせる培地の使用が望ましい。

〔追加〕(I) 変法 K 寒天培地によるカナマイシン耐性検査法に関する基礎的研究 林治 (公衆衛生院)
鶏卵培地による KM 耐性検査法は耐性価も高く、かつその成績は分散する。しかし、われわれの変法 K 寒天培地ではそのようなことはなく、直接法でも間接法でも検査できるので適当であると思う。

(II) 東村道雄 (国療大府庄)
林氏は耐性検査にさいして耐性度が低く出ることを重視しておられるが、これは相対的なものであつて重要な因子とはいえない。たとえ、ある方法で耐性度が低く出ても測定誤差が大であれば無意味である。たとえば耐性度が平均 0.2γ で $0.1 \sim 0.4 \gamma$ を動揺する場合と、平均 20γ で $15 \sim 30 \gamma$ を動揺するのでは測定誤差は前者のほうが大きいことになる。耐性検査には ①同一条件で恒常的な成績が得られること、②耐性度の表示が明快であること、③臨床像と一致することの 3 点が必要である。変法 Kirchner 培地が優れているとただちに結論することは時期尚早である。

〔シンポジウム (2) への追加〕(I) 室橋豊穂 (予研)

33 年度結核実態調査で集められた 300 余の分離株について Kirchner 寒天培地を用いてしらべた結果 $1 \gamma/ml$ 完全耐性と認めうるものはなかった。今後の検査に対して非常に参考になると思う。

(II) 室橋豊穂

人型 H_2 株の 100 γ KM-R 株を SM 培地に植えた場合、1 代目において parent 株に比して耐性菌の population は明らかに高い。100 γ SM-R 株を KM 培地に植えた場合、これに対して耐性菌の population は parent 株のそれよりやや多い程度である。このような状態からみて one way cross といえるかどうか疑問である。

(III) KM 耐性検査用培地としての Kirchner 半流動培地 松崎武寿 (熊大河盛内科)

鶏卵培地が不適當である KM 耐性検査に Kirchner 半流動培地を使用し、寒天培地との比較を試みた。すなわち、半流動間接法として原法培地処方のうち、寒天濃度を 0.125 %、半流動直接法として小川氏による Kirchner 寒天 (変法 III) 培地の寒天濃度を 0.125 %、malachite-green 濃度を 10,000 倍に変更して使用した。KM 使用中患者喀痰より小川培地に分離した 54 株における Kirchner 寒天と半流動培地との比較において、半流動培地によく発育を認めたもの 10 株あつた。耐性は両者おむね一致した成績を示した。判定までに要した日数は半流動培地では 1 週後 57 %、2 週後 90 % となり、固形培地におけるより早期に菌の発育が認められた。なお雑菌の混入はみられなかった。また半流動直接法による患者喀痰からの培養においても集落の検出が早期であり、症例によつては間接法同様に半流動培地でのみ発育をみたものもあつた。以上の成績から KM 耐性検査に Kirchner 半流動培地の使用は実際的に便利であると思われる。

(IV) 牛場大蔵 (慶大細菌)

教室の渡辺の研究による鼠チフス菌の耐性菌は step wise にあげた場合、first step では SM と KM とが完全に cross をするが、second step からは cross をしないようにみえる。(また SM に one step の高度耐性株は KM に cross は全くしない。) これらのことを遺伝学的にどう解釈したらよいかを今後検討したい。

〔司会者報告〕 染谷四郎

各報告の主要な問題点は次の 4 点である。すなわち ① 迅速耐性検査法、② PZA の耐性検査法、③ カナマイシン (KM) 耐性検査法、④ SM、KM の交叉耐性等である。このほかに PAS 耐性検査法について九大舟橋の報告があつたが、本報告では PAS 耐性菌を動物接種することによつて耐性度が上昇する傾向のあることが述べられたが、本問題は PAS 耐性菌の動物体内に

おける増殖力、すなわち virulence と密接な関係がありきわめて興味ある問題であるが、時間の関係で討論を省略した。① 迅速耐性検査法については北研小川らの報告および東大細菌の高橋の追加があつたが、小川らの迅速耐性検査法は小川培地における成績と 70~90 % に一致し、3~4 週において耐性度の判定を肉眼的に確認できること、小川培地を併用する必要がなく、対照区面に発生した集落の菌を用いて間接法を実施できること等、従来の方法に比較して著しく改良されたものであつて、実地に応用される方法と考えられるが、早急に各研究者の追試を願いたい。PZA 耐性検査法については長崎大の平井、東大の眞野の報告および北研沢井の追加があつた。すなわち pH 5.5 の Kirchner 寒天培地または 1 % 小川培地等の酸性培地によつて PZA 耐性検査が可能なが明らかにせられ、また PZA 耐性菌感染モルモットおよび 10 γ/cc 以上 PZA 耐性菌排出患者の PZA 治療効果は悪いことから臨床的には 10 γ/cc 耐性を PZA 耐性限界として、今後検討するのが妥当であろうということに各発言者の意見は一致した。しかし中性培地上に発育する菌集落の 1/2 前後しか pH 5.5 培地に発育しないことは酸性培地を PZA 耐性検査に用いてよいかどうかについて残された重要な問題であると考えられる。② KM 耐性検査法については神奈川療養所の伊藤の報告、熊大の松崎、公衆衛生院の林、大府荘の東村および予研究室橋らの追加討論があつた。伊藤は小川培地における SM、KM の吸着はブイオン寒天およびブイオンに比して著しいこと、磷酸イオンの存在は KM の抗菌力を弱めること、pH 6.4~7.2 の系列では著明な差異がないこと、また KM 90°C 1 時間の加熱に対して比較的安定であること、さらに Kirchner 寒天培地には磷酸塩が添加されていることから KM の耐性培地としては Tarshis の血液寒天培地が至適であると述べた。これに対し松崎は KM 耐性検査用培地として半流動寒天培地が優れているとし、林は鶏卵培地では KM の吸着がはなはだしいこと、および培養菌量によつて耐性検査の成績が著しく変化することなどから寒天培地について研究し、特別な変法 Kirchner 寒天培地を考案し、直接法により KM の耐性検査が可能であることを追加した。東村は小川培地においては著しい KM の吸着があるが、耐性限界を高濃度にすること、検査材料を数段階に希釈し、各希釈液について耐性検査を行えば培養菌量による不都合を除くことができることから小川培地も KM 耐性検査に用いようと述べた。室橋は耐性検査培地は耐性度が敏感に現われること、培養菌量の差異その他の手技によつて耐性度がはなはだしく影響を受けないこと培地の調製が簡単であること等の条件を充たすものがよいが、現在 KM 耐性検査用としてこれらの全条件に適う培地がないので、厚生省実態調査

および療研では Kirchner 寒天培地を使用することにしており、昨年実態調査において中央に集められた菌株について予研、公衆衛生院、結核予防会研究所において KM 耐性検査を実施したところ 1 γ /cc 以上完全耐性を示した菌株は 1 例もなかったこと等を述べた。④ KM および SM の耐性の関連について阪大微研の堀らは鳥型菌竹尾株について KM 耐性菌は SM の感受性が低下していること、さらに catalase 活性の阻害、安息香酸の適応酸化の阻害についてもこれを裏書きするような興味ある生化学的研究の報告がなされた。しかし、M. 607 においてはこのような現象は認められなかったという。これに対し、東村は人型菌 H₃₇Rv および青山 B 株にお

いても同様の現象のあることを観察したと追加した。室橋は KM 耐性結核菌は SM 感受性が低下しているが KM 耐性を上昇させてもそれに平行して SM 耐性は上昇しないことから、本現象の機序についてはさらに多数菌株について十分検討することが必要であることを強調した。さらに慶大の牛場は鼠チフス菌について KM, SM の耐性の関連性について研究し、結核菌の場合と異なることを観察しており、本現象は各菌種間において相当相違するものであることを指摘した。出席者には KM, SM 耐性の関係がきわめて複雑なものであるとの印象を与えたものと思われる。

シンポジウム (3) 薬剤耐性患者の治療方法

(3)-12. 耐性菌による感染例の臨床 後藤正彦(国療佐賀)

〔研究目標〕いわゆる耐性菌による感染例がどれくらいに存するものか、またそれら症例の薬剤別耐性度、病型、発見の動機、発見時の病型、入所後の治療法とその効果、治療中における耐性の推移等について調査する。

〔研究方法〕九州地区の国立結核療養所34施設に対して問い合わせ用紙により耐性菌感染例の有無を調査し、該当者の発見せられた施設に対してはさらに詳細な調査を依頼し、回答を求めてその成績を集計した。〔研究成績〕① 34 施設のうち 30 施設より回答を得た。耐性菌感染と思われるもの 32 例で、15 施設において該当例が発見せられた。しかし耐性菌感染例は抗結核剤未使用者の約 2% にあたる。② 薬剤別耐性の程度をみるに(括弧中は不完全耐性の再記)、SM 1,000 γ 2 例、100 γ 1 例、10 γ 9 (1) 例、1 ~ 5 γ 14 (3) 例、INH 10 γ 3 (1) 例、1 γ 3 (1) 例、0.1 γ 3 (1) 例、PAS 100 γ 2 (1) 例、10 γ 1 例、1 γ 7 (2) 例であった。③ 完全耐性を証明したもののみについてみるに SM, INH, PAS 3 者に耐性のも 3 例、SM と PAS とに耐性のも 4 例、INH と PAS 1 例、SM 単独 12 例、INH 単独 2 例であり、結局完全耐性を認めたものの合計は 23 例であった。④ 上記 23 例について抗結核剤使用による 6 カ月後の治療効果について述べる(学研の分類ならびに判定による)。⑤ 空洞像の推移についてみるに上記の 23 例中に変例は基本型 D の 1 例のみであった。軽度改善は 6 例で、そのうち 3 剤耐性 1 例、2 剤耐性 1 例、SM

10 γ 耐性 3 例(うち 2 例は 60 才以上)、SM 1 γ 1 例で本例は基本型 D であった。その他の 16 例は中等度ないし著明改善であった。結局レ線像においては 3 剤耐性、2 剤耐性、SM 10 γ 単独耐性群の間には改善率に大差なく、SM 1 γ 耐性、INH 単独耐性群は前記 3 群に比し改善率は大であった。空洞像の推移では不変が 4 例であったが、4 例ともに SM 10 γ 単独耐性のものであった。しかし、そのうち Kc 2 例、Kb 2 例であり、Kc の 1 例と Kb の 1 例とは 60 才以上の高令者であった。排菌の推移の点では、塗抹で陰性にならなかったものが 2 例あり、そのうち 1 例は SM, PAS 2 剤に 10 γ 耐性のものであり、1 例は SM 5 γ 耐性の 69 才の老人であった。培養で陰性にならなかったものが 6 例あり、うち 2 例は 3 剤耐性例(3 剤耐性例は全例で 3 例)、3 例は 2 剤耐性例(2 剤耐性例は全例で 5 例)、1 例は上記の 69 才の老人であった。なお、当然のことながら菌陰性化率は 2 剤耐性、3 剤耐性のもは 1 剤耐性のものに比しはるかに効果が少ないといえることができよう。⑥ SM 耐性者に S+P+I を用いた場合と I+P とを用いた場合の効果に差異を認められなかったし、また INH 毎日法と週 2 回法との間にも差異を認めなかった。⑦ 発見時(治療開始前)の病型の基本型は A 2 例、B 18 例、C 1 例、D 2 例でほとんどが B 型であった。⑧ 一応臨床的耐性の限界を SM 10 γ 、PAS 10 γ 、INH 0.1 γ とみて完全耐性を有する 14 例について治療中の耐性の推移を追及したが、8 例は途中で菌陰性化したので、6 例のみについておむね 6 カ月後の成績を

調べた。使用薬剤が必ずしも同一ではないが、SM では 5 例中上昇 1 例 (I + P 使用), 不変 3 例, 低下 1 例 (INH 単独使用), PAS では 4 例中不変 2 例, 低下 1 例 (I + P 使用) 消失 1 例 (INH 単独使用), INH では 4 例中出現 1 例 (I + P 使用) 不変 1 例, 消失 1 例 (3 者併用) で計出現 1, 上昇 1, 不変 6, 低下 3, 消失 2 例であった。⑦ 上記 14 例についてみるに自覚症状ありて受診せるもの 8 例, 集団検診ないし健康診断で発見せられたもの 6 例であり, 6 例中 4 例は INH 耐性者であった。INH 耐性者は全例で 6 例であったので INH 耐性者の 2/3 は検診で発見せられたわけである。

(3) - 13. 肺結核患者の耐性と化学療法 斎藤正敏 (社会保険中京病) 畔柳久男 (国療志段味荘) 野村孝雄 (国療愛知) 永田彰 (県病愛知) 山本正彦・伊藤和彦・片山鏡男 (名大日比野内科)

〔研究目標〕化学療法による耐性の推移および耐性と治療効果との関係を検討し, 耐性の臨床的限界と治療方式を設定しようと考えた。〔研究方法〕耐性菌患者 341 例について, 種々の抗結核剤を単独, 2 者あるいは 3 者併用療法をもって治療し, 喀痰中結核菌の耐性度の消長を観察した。耐性の測定は 6 ヶ月ごとに 1 回行ない, 培地は 3% KH_2PO_4 培地を用いた。胸部 X 線写真は学研分類により, 病状の推移は学研分類の総合経過判定基準に従って判定した。〔研究結果〕① かつて化学療法剤を使用しなかった 47 例の耐性は SM 1 γ/cc 不完全耐性 6 例, 完全耐性 3 例, SM 10 γ/cc 不完全耐性 1 例, 完全耐性 4 例, INH 10 γ/cc 完全耐性 1 例, PAS 1 γ/cc 不完全耐性 4 例, 完全耐性 6 例, 10 γ/cc 不完全耐性 2 例, 100 γ/cc 不完全耐性 2 例を認めた。② F 型の耐性は 3 者耐性 22.1%, 2 者耐性 33.1%, 1 者耐性 33.7%, SM, PAS それぞれ 10 γ/cc , INH 1 γ/cc 以下の耐性 10%, 感性 1.1%, 硬化空洞の耐性は 3 者耐性 11.1%, 2 者耐性 26.7%, 1 者耐性 33.3%, SM, PAS それぞれ 10 γ/cc , INH 1 γ/cc 以下の耐性 28.9%, 感性なし。非硬化空洞の耐性は 3 者耐性 17.6%, 2 者耐性 14.9% 1 者耐性 24.3%, SM, PAS それぞれ 10 γ/cc , INH 1 γ/cc 以下の耐性 32.4%, 感性 10.8%, 空洞のない例の耐性は 3 者耐性 8.7%, 2 者耐性 21.7%, 1 者耐性 21.7%, SM, PAS それぞれ 10 γ/cc , INH 1 γ/cc 以下の耐性 30.5%, 感性 17.4% である。③ 総合経過判定については中等度以上の軽快は, SM 10 γ/cc 以下, PAS 10 γ/cc 以下, INH 1 γ/cc 以下のそれぞれの比較的低度の耐性を認めた例には 18.3%, SM 10 γ/cc , PAS 10 γ/cc , INH 1 γ/cc 以上の 3 者耐性を認めた例には中等度以上軽快はなく, 2 者および 1 者耐性を認めた例には 1.1% あ

つた。これをもって判定すれば SM, PAS それぞれ 10 γ/cc , INH 1 γ/cc 以上をもって耐性の限界とし, 以下の耐性は低耐性として区別するのが適当であるという結果を得た。非硬化空洞例では中等度以上に軽快したものは感性例で 55.5%, 低耐性例で 30.4%, 耐性例で 2.5%, 硬化空洞例には耐性例, 感性例ともに中等度以上の軽快例はなかつた。④ 菌の陰性化は感性例では 80%, 低耐性例では 10%, 耐性例では 1.8% であり, 耐性例に耐性のない他の薬剤を使用した場合は 6.2% であつた。このさいの陰転は SM 耐性例では INH 使用, INH 耐性例では SM 使用によるものであり, PAS はこれに関与しなかつたと考えられる。⑤ 悪化は感性例にはなく, 低耐性例に 10%, 耐性例に 16.1%, 1 者耐性に 13.1%, 2 者耐性に 11.3%, 3 者耐性に 21.6% あつた。⑥ 肺癆死は感性例にはなく, 低耐性例では 5%, 1 者耐性では 4%, 2 者耐性では 6.8%, 3 者耐性では 13.3% であつて, 3 者耐性例に多い。⑦ 耐性の変動よりみれば, SM 耐性例に SM を使用した場合, 感性化ないし低下は 28.6%, INH を使用した場合は 37.1% で差は少なかつたが, INH 耐性例に INH を使用した場合, 感性化ないし低下は 46.4%, SM を使用した場合は 26.1% で, SM 耐性, INH 耐性いずれの場合も INH を使用することが有利である。⑧ INH 耐性重症 109 例に INH 16~20 mg/kg 連日, INH 6~8 mg/kg 連日 PAS 併用, INH 6~8 mg/kg 間欠 PAS 併用の 3 治療法を行ない X 線像の改善を比較すると, 基本病変の吸収例数は INH 1 γ/cc 不完全耐性以下ではそれぞれ 25.0%, 20.5%, 23.0%, 1 γ/cc 完全耐性以上ではそれぞれ 22.7%, 14.8%, 8.3% で, INH 連用群では 1 γ/cc 不完全耐性以下の吸収例数に近く, INH 間欠使用群の 1 γ/cc 完全耐性以上の吸収例数は減少している。非硬化空洞の縮小例数は INH 1 γ/cc 不完全耐性以下ではそれぞれ 25.6%, 25.0%, 24.3%, INH 1 γ/cc 完全耐性以上ではそれぞれ 21.6%, 12.0%, 5.7% で, INH 連用群では 1 γ/cc 不完全耐性以下の縮小例数に近く, INH 間欠使用群の 1 γ/cc 完全耐性以上の縮小例数は減少している。硬化空洞は 3 治療法ともに INH 耐性度に関係なく不変例が多い。〔結語〕排菌患者の化学療法による臨床経過と耐性の推移を検討した結果, SM, PAS はそれぞれ 10 γ/cc , INH は 1 γ/cc を臨床上耐性の限界とするのが適当である。3 者耐性には軽快例なく, 2 者および 1 者耐性には軽快例が少数ある。INH 耐性例には INH 大量連日投与が優れている。

(3) - 14. 耐性を獲得せる肺結核患者に対する IHMS と sulfisomidinum 併用療法の効果について 大藤真・服部進・露野嘉彦 (岡大平木内科) 原正夫・沼田

尹典・中谷照 (国療岡山)

〔研究目標〕近時肺結核症に対する長期化学療法が広く普及するにつれいわゆる薬剤耐性患者が増加の傾向を辿りつつあることは臨床統計的にも明らかな事実である。これらの薬剤耐性患者に対する治療方法についてはわれわれ臨床家のもつとも苦慮するところであるが最近 INH と sulfisoxazole との併用療法の効果が諸家によつて報告されるに及び注目をあびるにいたつた。われわれは過去において SM, INH, PAS の各抗結核剤の複雑な投与を受け、これら 3 剤のうち 1 剤または 2 剤以上に耐性を獲得せる肺結核患者に対して、新たに IHMS と sulfisomidinum (erycon) を併用し、臨床諸症状と結核菌の各種薬剤に対する耐性の推移を観察した。〔研究方法〕SM, INH, PAS に対して種々なる耐性を獲得せる陳旧性肺結核患者 68 例に IHMS 1.0 g, sulfisomidinum 3.0 g を毎日併用し、8~12 カ月間継続投与し、その治療効果と耐性の推移を INH 感性群 (23 例) と INH 耐性群 (45 例) について比較検討した。臨床諸症状、喀痰中結核菌、胸部 X 線所見はすべて学研の病状判定基準によつて判定し、耐性検査は SM, INH, PAS について 3% 小川培地を用いて直接法で行ない、培養 5 週目に判定した。〔研究成績〕臨床症状についてみると体温をはじめから平温を示すものが多く、有熱例についてみると INH 感性群では 8 例中 3 例 (37%)、INH 耐性群では 19 例中 5 例 (26%) に体温の下降を示し、他の大多数は不変であつた。体重は不変を示すものが大多数であつたが、INH 感性群の 26%、INH 耐性群の 17% が増加を示した。体重減少例は胃腸障害の副作用を伴つた症例にみられたが、少数例にすぎなかつた。赤沈は大多数が不変であつた。咳嗽についてみると INH 感性群では 34% が、INH 耐性群では 37% が減少を認め、これに伴つて喀痰も顕著な減少がみられ、INH 耐性のいかににかかわらず約半数に減少がみられた。食欲ははじめより正常であつたものが多く、減少はわずか 6 例で胃腸障害を伴つた症例にのみみられた。これらの臨床症状を総合し、同一症例で 3 つ以上の症状が好転ないし悪化したものをもつてそれぞれ軽快ないし悪化と判定するならば、INH 感性群では 9 例 39% が軽快し、INH 耐性群では 14 例 31% が軽快を示し、悪化例は前者が 1 例、後者が 2 例を数えるにすぎなかつた。次に喀痰中結核菌の消長を塗抹法によりみると、INH 感性例では減少が 8 例 (34%)、増加が 3 例 (13%)、INH 耐性例では減少が 14 例 (31%)、増加が 5 例 (11%) で INH 耐性群も感性群と同程度の効果を示した。さらに胸部 X 線像についてみると症例が広汎な病巣を有する陳旧性肺結核症であるため、高度の改善を期待することは不可能であるが INH 感性群では

26% に、耐性群では 22% に軽度改善がみられた。次に化学療法の一つの障害である副作用については、治療開始直後発疹をみたものが 2 例、頭痛を訴えたものが 1 例みられ、また治療開始 2 カ月目ごろより胃腸障害を訴えたものが 6 例あつたが、これらのうち全身に発疹をみた 1 例と胃腸障害を訴えた 3 例は治療を中止せざるをえなかつたか副作用は比較的僅少であつた。肝機能障害、白血球減少、あるいは顆粒細胞減少症等の重篤なる副作用は全くみられなかつた。次に治療開始前の耐性と治療終了時の耐性とを比較してその推移をみると、INH 耐性については、INH 感性群 23 例では治療終了時 6 例が 1 γ /cc 不完全ないし完全耐性を獲得したにすぎず、他の 17 例はそれ以下ないし感性を維持していた。INH 耐性群では 9 例に耐性上昇の傾向がみられたが反面低下を示したものが 8 例あつた。以上により sulfisomidinum の併用により INH 耐性の出現が遅延ないし阻止せられたものと考えられる。きわめて安定性の高い SM 耐性についてみると、INH 感性群では 22 例中 8 例が、INH 耐性群では 31 例中 10 例がそれぞれ耐性の低下を示し、これを総合すると約 1/3 の多数に SM 耐性の低下がみられたことは注目に値する。PAS 耐性については不変例が大多数を占めており、本併用療法の影響はあまりないものと考えられる。〔総括〕われわれは陳旧性病巣を有する薬剤耐性患者に対して IHMS と sulfisomidinum (erycon) の併用療法を行なつた結果、咳嗽、喀痰を主体とする臨床諸症状の改善と喀痰中結核菌の減少、胸部 X 線像の改善等かなりの効果が認められ、かつ INH 耐性出現が遅延ないし阻止せられた。この場合 INH 耐性例が感性例とほぼ同程度に奏効していることから本療法の効果は sulfisomidinum 併用に基づくものと考えられる。またかくのごとく INH 耐性例に有効であるのみならず、SM 耐性例に対しても耐性低下をもたらししたものであるから本併用療法はとくにこれら薬剤耐性患者に対して積極的に試みるべき治療法と考える。

(3)-15. 薬剤耐性肺結核患者に対する PZA・INH 療法の再検討 (ならびに三者併用療法との比較) 橋本仙一郎・完岡市光・小林はる枝・今林誠次・黒川伝太郎・山本辰子・高野久子・藤森圭子 (関西医大附属 牧野病)

〔研究目標〕厚生省の結核治療指針には PZA・INH 併用療法 (以下「P」) は、SM および PAS に対し耐性結核菌の発現した患者で一般的な併用療法を行なうもなお無効の場合には「P」を行なうことがあると定められている。われわれはこの指針に従いすでに SM, PAS, INH 等の複雑な投与を受け、これら薬剤に対して種々なる耐性を有する重症ないし中等症肺結核で「P」を受けた入院患者 92 例の治療成績を分析検討し、あわ

せてこれら患者と諸種 background factor を可及的に同じくした SM・PAS・INH 三者併用療法群 (以下「三」) 56 例の成績を比較した。〔研究方法〕「P」は PZA 2.0 g, INH 0.4 g 連日投与, 「三」は SM 1 g, INH 0.5 g 週 2 回, PAS 10 g 連日投与を行なった。治療 3 カ月目, 6 カ月目の成績につき, 学研経過判定基準により述べる。〔研究成績〕① 臨床症状: 体温は「P」6 カ月で判定基準 0 が 61.3 %, 3 が 10.6 % あり, 2 が 1.3 %, 1 が 10.6 % に対し, 4 が 16.0 % もあり, 「P」3 カ月ならびに「三」の 3 カ月, 6 カ月もほぼ同様の傾向がみられ, 改善悪化相半ばしている。体重は「P」6 カ月で 0 が 6.1 %, 3 が 58.4 % で 2 が 20.0 %, 1 が 3.0 % に対し 4 が 12.2 % あり改善例が悪化例より多く「P」3 カ月ならびに「三」に比し優れている。血沈は「P」6 カ月で 0 が 18.3 %, 3 が 56.3 % あり, 2 が 8.4 %, 1 が 9.8 % に対し 4 が 7.0 % で改善例が悪化例より多く「三」6 カ月との間に大差はない。咳嗽は「P」6 カ月で 0 が 25.3 %, 3 が 46.6 % で, 2 が 6.6 %, 1 が 6.6 % に対し, 4 が 14.6 % と改善悪化相半ばし, 「P」3 カ月のほうが悪化例は少なく「三」の改善率は「P」より高い。喀痰は「P」6 カ月で 0 が 22.6 %, 3 が 52.0 % で, 2 が 4.0 %, 1 が 5.3 % に対し, 4 が 16.0 % もあり, 改善例より悪化例が多く, また「P」3 カ月のほうが悪化例は少ない。「三」の改善率は「P」より高い。食欲は「P」6 カ月で 0 が 70.8 %, 3 が 19.4 % で 2 が 5.5 %, 1 が 1.3 % に対し, 4 が 2.7 % で, 「P」3 カ月より悪化例は少ない。改善率では「P」は「三」よりやや劣る。② 喀痰中結核菌: 塗抹成績は「P」6 カ月で 0 が 51.3 %, 3 が 29.7 % であり, 2 が 2.7 %, 1 が 9.5 % に対し, 4 が 6.7 % となっており, 塗抹陽性群の好転率は 27.2 % で「P」3 カ月の好転率 37.9 % より劣っている。なおこの成績は「三」の好転率 3 カ月 59.2 %, 6 カ月 40.0 % より劣っている。「P」6 カ月の塗抹成績を INH 耐性の有無から分析してみると 0.1 γ 完全耐性以上の好転率は 17.4 % にすぎないが, 0 γ 症例は 66.7 % と著しい差を示している。INH 耐性の有無によるこのような関係は「三」ではみられない。培養成績は「P」6 カ月で 0 が 39.2 %, 3 が 31.3 % であり, 2 が 7.6 %, 1 が 5.8 % に対し, 4 が 5.8 % となっている。「P」6 カ月の培養陽性群の好転率は 40.0 % であり, 「P」3 カ月も同率である。この成績は「三」の好転率 64.0 % より劣っている。「P」6 カ月の培養成績を INH 耐性の有無より分析してみると 0.1 γ 耐性以上の好転率は 34.8 % であるが, 0 γ 症例は 60.0 % であり塗抹成績と同様に著しい差がある。INH 耐性の有無によるこのような関係は「三」

ではみられなかった。次に結核菌の薬剤耐性の推移を 6 カ月目に調べてみると P では INH に対し治療前感受性菌であり, 治療後も感受性菌であるもの (以下感→感) が 37.0 %, 感→耐が 22.2 %, 耐→耐が 18.5 %, 耐→感が 22.2 % みられる。SM 耐性は感→感 7.4 %, 感→耐 3.7 %, 耐→耐 59.2 %, 耐→感 29.6 %, P AS 耐性は感→感 30.0 %, 感→耐 0 %, 耐→耐 13.3 %, 耐→感 56.7 % となっている。これに対し「三」では INH 感受性菌が耐性になる率は「P」よりやや少なく, また, INH 耐性, SM 耐性, PAS 耐性ともに感→感は「P」よりも多く, 耐→感は「P」よりも少ない。③ 胸部 X 線像: 基本病変では「P」, 「三」いずれも大部分が C 型, F 型を示し, その割合は「P」は C:F が 55.8:44.2, 「三」は 53.7:46.3 と両群ほとんど同率である。「P」6 カ月で基本病変 C は 3 が 83.7 %, 2b が 9.3 %, 4 が 6.9 %, F は 3 が 76.4 %, 2b が 8.8 %, 4 が 14.7 % となっている。これに対し, 「三」では C は 3 が 44.8 %, 2b が 34.5 %, 2a が 17.2 %, 4 が 3.4 %, F は 3 が 76.0 %, 2b が 12.0 %, 2a が 4.0 %, 4 は 8.0 % となっており, C 型, F 型ともに「P」は「三」より治療効果が劣っている。INH 耐性の有無より分析してみると 0.1 γ 耐性以上の基本病変 (C+F) の好転率はわずかに 6.5 % であるが, 0 γ 症例は 18.1 % であり, 結核菌の場合と同様にかんがりの差があるが, このような関係は「三」ではみられなかった。空洞像は Kx, Ky, Kz が多く Kb がわずかにあり, 「P」では Kx:Ky:Kz が 7.7:40.0:52.3 であり, 「三」では 12.0:46.0:42.0 で大差ない。④ 硬化空洞の治療成績は「P」6 カ月で 3 が 83.0 %, 2b 6.2 %, 2a 3.1 %, 4 が 7.7 % となっており, 不変例が多く, 改善悪化相半ばし「三」でもほぼ同様の傾向がみられる。INH 耐性の有無による空洞改善率の差は「P」でも認められなかった。以上の諸成績の総合判定としては「P」6 カ月で IV 72.3 %, III 2.6 %, V 25.0 %, 「三」6 カ月では IV 62.5 %, III 12.5 %, II 3.5 %, V 21.4 % となり 1 % 以下の危険率で「P」の軽快率が「三」の軽快率より劣っているということがいえる。副作用も「P」のほうが多く関節痛の 19.8 % を筆頭に頭痛, 発疹, 食欲不振, 咯血等がみられたが, とくに 1 例の急性黄色肝萎縮を経験した。「三」の副作用は少なく血痰がわずかにみられた。〔結論〕厚生省治療指針に基づいてすでに SM, PAS, INH 等の複雑な投与を受けこれら薬剤に対して種々なる耐性を有する重症ないし中等症肺結核に対してわれわれが行なった「P」の効果は不十分であり, background factor を可及的に同じくして比較した「三」にやや劣るという結果が得た。background factor の選び方により, 成績が上下するのは当

然であるが PZA 療法の使用基準, 使用時期については検討する必要があると思う。

(3) —16. INH および SM 耐性患者の治療成績の検討 加藤威司・江波戸欽彌・中山清 (東京通信病結核科)

〔研究目標〕 INH 耐性の特殊性については種々論ぜられているが, われわれは INH および SM 耐性の臨床的な差異に着目しながら, 両薬剤の耐性症例に対する治療成績を検討した。〔研究方法〕対象症例は INH 1 γ /cc 以上または SM 10 γ /cc 以上の完全耐性を示した 150 例で, うち 99 例は SM, INH, PAS を含む併用および INH・PZA, または SI, または CS 等の併用方式による化学療法にて治療し, 35 例は切除を, 16 例では胸成を行なっている。対象症例の病型は切除群を除けば重症が約 2/3 を占め, ほとんど C 型および F 型に属する。したがって治療成績は菌の推移に重きをおいた。〔研究結果〕耐性出現後 1 年以上の治療, 観察を行なった化学療法群を最初の耐性によって INH-R, SM-R, INH-SM-R の 3 群にわけて菌の推移をみると, 1, 2, 3, 4 年目の菌陰性化率は INH-SM-R 群 35 例では 10~20% であり, INH-R 群 35 例では 30~50% であり, SM-R 群 17 例では 40~50% である。したがって INH-SM-R 群のみ著しく成績は劣るが, INH-R, SM-R 両群では有意な差はない。化学療法群全体では菌陰性化率は 25~50% であるが, これに対し切除群は 86%, 胸成群は 65% である。化学療法による菌陰性化例は, INH から SM, または SM から INH の転換治療を行なった例に多いが, INH 耐性例に SM を使用した場合と, SM 耐性例に INH を使用した場合の菌陰性化率には有意な差はなかつた。しかし SM に耐性が出現した場合ひき続き SM 使用を行なっても菌の消失をみることはまれであるのに対して, INH 耐性例に INH を含む種々の併用方式で治療して, ある程度の効果を期待することはできる。すなわち, INH 普通量・PAS の併用を行なっても菌の消失をみない症例に対し, INH・PZA 27 例, INH・CS 17 例, INH・SI 10 例, INH 大量・PAS (一部 SI 併用) 18 例の併用方式で治療を行なった。治療開始後 1, 3, 6, 9 カ月後の菌陰性化率をみると, INH・PZA が 10~20%, INH・SI が 10~20% でほぼ同じく, INH 大量・PAS が 10~35% でやや勝り, INH・CS が 20~45% でもつとも優れている。また INH 耐性上昇の傾向はこれらの併用方式では INH 大量・PAS にやや強いようである。そこで次に INH 大量・PAS の併用を行なつて, ひき続き排菌をみている 31 例について, INH 耐性, カタラーゼ反応, X 線像の悪化の関係をみた。治療が進むにつ

れて INH 耐性は上昇し, カタラーゼ反応は減弱する傾向がみられる。しかしカタラーゼ反応が陰性化したあとで菌の消失をみることはまれで, 再びカタラーゼ陽性となってくるか, またはカタラーゼ陰性菌をひき続き排出する。概して INH 耐性, カタラーゼ反応ともに著しく動揺する。X 線像の悪化は INH 耐性の上昇してくる例に少ないとはいえなかつた。次に, 化学療法中 X 線像の悪化をみた 41 例の悪化時の INH または SM の耐性をみると, INH 0.1 γ /cc 以下 18 例, 1 γ /cc 8 例, 10 γ /cc 12 例, 100 γ /cc 3 例であり, また, SM 1 γ /cc 以下 10 例, 10 γ /cc 12 例, 100 γ /cc 19 例で, さらに菌毒力とより関係があると思われるシュープ (新病巣の出現) 23 例では INH 0.1 γ /cc 以下 12 例, 1 γ /cc 3 例, 10 γ /cc 6 例, 100 γ /cc 2 例であり, SM 1 γ /cc 以下 5 例, 10 γ /cc 9 例, 100 γ /cc 9 例である。これらを対象症例の各耐性度の出現回数に対する頻度から考察すると, X 線像の悪化は INH, SM 10 γ /cc 以上に多く, シュープは SM では 10 γ /cc 以上, INH では各耐性度に同じ割合で起こっている。次に肺切除を行なった 34 例について, 術後の排菌または X 線像の悪化, あるいは晩期気管支瘻を起こした症例の各耐性度における頻度をみると INH 0.1 γ /cc 以下 3/8, 1 γ /cc 3/11, 10 γ /cc 5/15 であり, また SM 1 γ /cc 以下 2/12, 10 γ /cc 3/13, 100 γ /cc 6/9 で, SM では 100 γ /cc 以上に多く, INH では各耐性度に起こっている。〔結論〕以上の成績を総合すると, われわれは INH 耐性の上昇が臨床的に有利であるとする結論は得られなかつた。INH, SM ともに耐性の上昇してくる症例では X 線上の悪化も多いから, 外科手術の積極的適応があると考えるが, そのさい INH 大量・PAS, INH・PZA, INH・SI, INH・CS 等の併用はかなり有効であろうと思われる。

(3) —17. 薬剤耐性患者の悪化に対するカナマイシン治療成績 梅沢勉・中島安三・豊泉正夫・塚本勉 (警視庁健康管理室)

〔研究目標〕過去に化学療法を受けた肺結核患者が再発あるいは悪化し, しかも喀痰中に SM, PAS, INH に対し高度の耐性を示す菌が証明される場合は, 耐性を示す薬剤による治療によつて病巣の好転をはかることはむずかしく, 新たな抗結核剤による治療が望ましい。われわれは SM, PAS, INH による長期の化学療法施行中に悪化せる肺結核患者で, しかも高度の薬剤耐性を有することが証明されたもの 10 例に対し, 約 1 年間カナマイシンを投与し, その効果を観察した。〔研究方法〕対象は過去 5 年以上当室にて経過診断を継続しその治療内容, X 線所見等を確実に把握している警察官で, 長期の化学療法を施行し, しかもその施行

中に悪化を示し、喀痰中に SM, PAS, INH に対し高度の耐性を示す菌が証明されたもの 10 例である。その進展度は NTA 高度 5 例, 中等度 3 例, 他は肺葉切除 2 例で、肺葉切除 2 例を除いてはいずれも空洞を有する肺結核症であり、悪化内容はシェーブ 2 例, シェーブ+空洞形成 3 例, 拡大悪化 1 例, 拡大悪化+空洞形成 3 例, 管内性播種状散布 1 例で SM, PAS, INH に対し完全耐性あるいはそれに近い耐性を証明している。カナマイシンは硫酸カナマイシンで製造および試験後 1 カ月以内のものを用いた。投与方法はカナマイシン 1 g 週 2 回法, PAS 連日併用投与方法とした。〔観察方法〕X 線検査, 血圧, 脈搏, 体重, 体温, 赤沈, 肺活量, 尿血液所見等につき 1 カ月ごとに検査し、喀痰検査は開始時より 3 カ月間隔に直接法により耐性検査を行ない、とくに聴力障害については聴力計により随時その有無を確かめた。〔観察結果〕① 9 例とも投与後 3~6 カ月でシェーブや拡大せる病巣は消褪し、糖尿病を合併せる 1 例は糖尿病重症化と同時に一時悪化した。その後は再び好転している。すなわちいずれも悪化病巣の著明な好転を認めえた。悪化時に形成された空洞は 6 例中 4 例は消失したが、消失せざるものでは空洞壁の菲薄化が認められる。悪化前の原病巣中硬化萎縮の傾向をみるが原病巣全体の著明な好転は認めがたい。② 咳嗽、自覚的病感は 3 g 投与後に消失し喀痰量も著しく減少する。赤沈促進せるもので投与によつても正常値に戻るのみみられないものもあつた。体重、肺活量は増加の傾向をみる。③ 排菌は投与により減少するを認めるが陰性化したものは 2 例のみであつた。④ 副作用は自覚的には認めがたく、尿中に 1~3 カ月後に全例において顆粒円柱が出現するのがみられた。聴力についてはとくに障害とみられる症候はなかつた。他の臨床諸検査上、副作用としてみるべきものは、まだ現われていない。糖尿病を合併せる例についてはカナマイシン 1 g 隔日投与を行なつたが副作用としては前記と同様である。〔総括〕① 長期化学療法施行の重症肺結核患者で高度の薬剤耐性を示すものの悪化に対して、カナマイシンはその悪化を早期に軽快せしめうることを認めた。② 1 g 週 2 回投与の方法によつては 1 カ年間投与によつても考慮すべき副作用は出現しがたいことを確かめた。以上薬剤耐性患者の悪化に対する治療方法としてカナマイシンは有効であるといひうる。

(3)-18. kanamycin 使用による SM 耐性例の外科療法. とくに SM 耐性 324 例に対する肺切除との比較 芳賀敏彦・小野勝・渡辺誠三・浅野友次郎・志村輝仁永・田島寛・米田良蔵・古賀良平・小路力男・金子信俊 (国療東京外科)

近年抗結核剤に対し耐性を有する患者が増加してきたが、かかる症例に化学療法をさらに続けても効果は少な

く、他の条件が許されれば成形を、さらに肺切除を行なうことにより菌陰性化率は高率に改善される。しかしかかる耐性例、とくに SM に耐性のある例では術後合併症の高率なことが知られ現在まで種々検討されてきたが、昨年来新抗結核剤 KM を使用する機会が与えられたので今までの成績と比較した。KM 使用例は 1958 年 6 月以降手術された例で、観察期間は 1~10 カ月である。対照となつた例は 1958 年 7 月までに手術の終わった例である。耐性は不完全も含めて SM・PAS 10%, INAH 1% を限界とした。〔肺切除〕術後合併症は汚染例——術前すでに膿胸、気管支瘻を有するか、術中空洞損傷の例——では SM 耐性 93 例中気瘻 11 (11.8%)、膿胸 13 (14%), その他 (創化膿、断端結核、再悪化) 14 (15.1%), 計 38 例 (40.9%), INAH 耐性 11 例中気瘻 3 (27.2%), 膿胸 2 (18.2%), 計 5 例 (45.4%), 感性例 10 例中気瘻 2 (20%), 膿胸 2 (20%), 計 4 例 (40%), 術前菌陰性例 (6 カ月以上) 53 例中気瘻 5 (9.4%), 膿胸 9 (17%), その他 1 (1.9%), 計 15 例 (28.3%) であり、耐性度と関係なく合併症は高い。非汚染例では SM 耐性 231 例中気瘻 24 (10.4%), 膿胸 10 (4.3%), その他 28 (12.2%), 計 62 例 (26.8%), INAH 耐性 89 例中気瘻 5 (5.6%), 膿胸 2 (2.2%), その他 1 (1.1%), 計 9 例 (9.0%), 感性例 161 例中気瘻 9 (5.6%), 膿胸 1 (0.6%), その他 4 (2.4%), 計 14 (8.7%), 菌陰性例 623 例中気瘻 18 (2.8%), 膿胸 3 (0.5%), その他 9 (1.4%), 計 30 例 (4.8%) で SM 耐性例に高く、INAH 耐性例は感性例と変わらず菌陰性例にもつとも少ない。SM 耐性例に合併症が多いゆえ SM 耐性菌の他剤に対する阻止力を調べたが、VM では 10% 前後, sulfaisoxazole 10~20%, sulfamethazole 7~15%, KM 1%, またはそれ以下で KM が最少値を示した。次に SM 耐性例の切除直後使用薬別合併症発生率をみる。とくに KM 使用例の内容は SM・INAH・PAS 3 者耐性 16 例, SM・INAH 耐性 10 例, SM・PAS 耐性 5 例で切除部位は全切 12, 葉切 13, 複合, 区切各 3 例で汚染例 9 例 (気瘻 6 例, 空洞損傷 3 例) がある。KM はほとんどの例は手術野へ 1 g 撒布, 当夜 1 g 注射し第 7 病日まで毎日 1 日 2 g, 以後週 2 回 1 日 2 g で PAS・INAH を併用し, KM 終了後は SM, VM, PZA, PAS, INAH, sulfaisoxazole を適当に組みあわせて続けて投与した。総 KM 使用量は 20 g 前後 6 例, 40~50 g 18 例, 70~80 g 7 例である。汚染例では SM 使用 46 例中合併症は 20 (43.4%), SM に VM を併用した 37 例中 16 (43.1%), VM を主として用いた例 5 例中 2 (40%), sulfamethazole の 1 例は創の化膿を残したが, sulfaisoxazole 3 例, KM 9 例には合併

症はない。非汚染例 SM 耐性例で SM 使用 143 例中 49 (34.2%), VM を併用 59 例中 11 (18.6%), sulfaisoxazole 併用 15 例中 2 (13.3%) で VM を主とした 6 例, sulfamethyazole 5 例, KM 22 例 (うち 1 例は術後 1 カ月非結核死) には合併症がない。術後の排菌は SM 耐性例全例では 320 例中 102 (31.8%) であり, KM 使用し 3 カ月以上観察した 19 例では 5 例 (26.4%) である。このうち 3 例はおのおの 1 回だけ 1 コロニー排菌のあつた例で, 他の 2 例は気嚢を伴つた症例の切除後である。この排菌の続いた 2 例もすでに 70 g 近く KM を使用しているが, まだ耐性はでていない。すなわちまだ観察期間は短い SM 耐性例の 31 例, 術前排菌は止まつたが過去に多量の化学療法を受けた 5 例, 計 36 例中早期合併症は認められない。〔膿胸〕主として SM 耐性であり, また切除時すでに膿胸を併発していた例の肺切除に合併した膿胸, 胸壁瘻に KM 40~50 g を併用し, 掻爬筋肉肉填を行つたのは 6 例で, 中にはすでに 2 回も掻爬して不成功の例, VM を使用している例もあるが全例創の閉鎖を認めた。同様な例の KM 以外の薬剤使用再手術の結果は 20 例中 8 例 (40%) に良好であつたにすぎない。また 1 例は気胸後の膿胸の剝皮に KM を使用し成功した。しかし切除後の膿胸, 胸壁瘻に再手術することなく KM を使用した例ではなお創を残している。〔術後再悪化〕SM 耐性例の肺切除直後対側に高度の再燃を起した 3 例に KM を使用した。このうち 2 例は VM 併用で切除された例である。1 例に菌の一時的陰性, 1 例に一時的減少を認めたが KM 中止とともに旧に戻つた。しかしレ線以上ではかなり陰影の吸収を認めたが空洞は遺残している。他の 1 例は菌も不変, 空洞も遺残したので, そのまま KM を使用し, 切除し治療した。前 2 者は全切除後であつたので再手術は不能であつた。SM 耐性例の切除後の再燃例に KM 以外の化学療法を行つた 13 例では 11 例 (84.6%) がなお満足な結果を残している。以上, まだ術後の観察期間は 1~10 カ月で早期合併症を中心に考察したが, SM 耐性例ではとくに汚染のある例においても早期合併症は防止しえた。膿胸, 胸壁瘻の再手術に併用し効果があつた。気管支瘻閉鎖術は 1 例にすぎないが不成功であつた。SM 耐性例の切除後の再燃に使用し, レ線陰影の吸収はあつたが排菌減少は一時的であつた。使用量の比較はできなかつたが *in vivo*, *in vitro* の結果より 1 日 2 g を単位とし少なくとも 40 g は使用したいと思う。VM 耐性との関係は実証できなかつたが VM 耐性と KM 耐性は一方に交叉耐性を有するゆえ, 今後は KM を VM に先行させて使用すべきであると考えらる。

〔17, 18への追加〕カナマイシン初回治療例の臨床と病理 石原尚・中川保男 (国療清瀬病)

清瀬病院における初回治療としての KM 使用例は現在まで 10 例である。使用法は KM 1 日 1 g 週 2 回・PAS 1 日 10 g 毎日の併用療法である。このうち約半数は 12 カ月, 残りも 6 カ月間使用している。これらの KM 10~12 カ月使用後に肺切除を施行した 3 例に対して, 臨床的ならびに病理学的検索を行つた成績について述べる。表に示したとおり, 臨床的には肺切除直前時には排菌も減少ないし陰性化し, X 線的に空洞の縮小を認めた。切除肺の病理所見では第 1 例は空洞で, 空洞内容物の培養により結核菌を証明した。第 2 例は厚壁空洞, 第 3 例は浄化空洞であつた。組織学的には空洞には一部に上皮化生を認め, 血管新生も著明であつたが, 他方, 活動性の類上皮細胞の増殖もかなり認められ, また空洞周囲の組織は滲出機転が著明であつた。病巣全体としては結合組織の増殖もかなり認められた。被包乾酪巣は皮膜も線維性で, 巨細胞, 類上皮細胞の萎縮も認められたが SM に比べれば軽度のように見うけられた。なお, 浄化空洞壁は全く線維性で, 化生は認められなかつた。以上要約するに, KM 1 日 1 g・PAS 10 g 毎日法では臨床的には空洞の縮小を認め, 病理組織学的にも結合組織増殖などの効果が認められたが, SM に比較すれば, やや効果は少ないように考えられる。

〔シンポジウム (3) への追加〕(I) 北本治 (東大伝研)

INH 耐性菌のピルレンツが概して低下していることは先年来報告されているが, 演者は単個菌についてなかなかにピルレンツの低下せぬもののあることを報告した。その後手術時の合併症頻度についてみたところ SM 100 γ 耐性例で INH 耐性を合併せぬものと合併したものと比べると INH 10 γ 合併した場合のほうが低いことをみた。この点からやはり一般的には INH 耐性菌のピルレンツが下がっているのではないかと思われる。

(II) 三上次郎 (国病東一)

われわれはすでに発表したごとく, 結核菌の臨床的耐性の限界を, 併用療法において SM 10 γ, PAS, INH 1 γ としている。その根拠は一つには国立病院協同研究班において集計した臨床例において, 治療前にこれらの濃度以上の耐性をあわせもつた症例では, 臨床効果がほとんどみられないことによつて。とくに PAS を 1 γ とすることについてはいろいろ論議のあるところであるが, われわれは臨床的效果判定の指標として従来喀痰中の結核菌数の消長を測定することがもつとも適切であると考え, 1 日喀出生菌数を経過に従い測定してきた。この場合大部分の菌が PAS 1 γ 耐性であつて, 10 γ 耐性菌がほとんど認められない患者で INH または SM に感受性の患者に PAS と併用し, 菌数の消長と INH, SM 耐性菌の出現増加の状態を

観察すると、INH, SM 単独治療の場合と同じように菌数は一度減少するが再び増加し、菌数の再増加に伴って INH または SM の耐性菌が増加している。また逆に SM, INH 耐性患者で PAS 1 γ 耐性菌がほとんど認められない患者に同じような治療をすると、菌数は同じような経過をとり PAS 1 γ 耐性菌の出現増加に伴って菌数が再増加し、元に戻ることを見た。この場合 PAS 1 γ 耐性菌が出現増加し、PAS 10 γ 耐性菌がほとんど認められないことは PAS 1 γ 耐性菌を SM+PAS, INH+PAS の併用療法がほとんど抑制できないことを意味している。以上の点より考え PAS 1 γ をこれら併用療法における PAS の耐性限界と考えている。なおこの場合に、これら耐性菌の割合、また 2 重、3 重耐性菌の割合ということが治療効果にきわめて重要な役割をなしていることを銘記しなければならない。

〔司会者報告〕 藤田真之助

本シンポジウムでは、薬剤耐性患者の治療方法というテーマのもとに耐性菌に関する臨床的な問題を取り上げた。すなわち、薬剤耐性菌としては 7 人の演者がすべて、主として直接法により、SM および PAS では 10 γ /cc, INH では 1 γ /cc 以上の濃度に完全耐性を示すものを取り、耐性の臨床的限界、耐性菌による感染、薬剤耐性患者に対する各種治療法の効果などについて検討した。まず耐性の臨床的限界については、斎藤氏（社会保険中京病院）は耐性菌患者を SM, PAS および INH の単独、2 者あるいは 3 者をもつて治療し、SM および PAS は 10 γ /cc, INH は 1 γ /cc の耐性を境界とすると、総合経過判定で中等度以上の軽快は 3 者耐性にはなく、2 者および 1 者耐性には少なく、悪化ないし肺癆死の点からみても同様の成績であり、また非硬化空洞の改善や菌陰性化からみても感性例において優れた成績を示すので、前記の耐性を耐性の臨床上の限界とするのが適当であるとした。これに対して三上氏（国病東一）から、1 日喀出生菌数の消長を臨床的効果判定の指標とすると、PAS については 1 γ /cc 耐性が併用療法における耐性限界と考えられるという発言があつたが、臨床的限界にはある程度の中をみるべきであろう。耐性菌による感染については、後藤氏（国療佐賀）は未治療患者の調査によつて、完全耐性を示すもの 23 例、不完全耐性までを含めて 32 例の感染

例をあげ、これらに対する SM, PAS, INH 等による 6 カ月の治療成績は 3 者耐性の症例ではきわめて不良であつたという。これに対して斎藤氏および加藤氏（東京逓信病）よりも耐性菌感染例の追加があり、耐性菌による感染は今後注目すべき問題であることが強調された。次に薬剤耐性患者に対する各種治療法の効果については、3 者耐性例ないし SM および INH の 2 者耐性例が成績不良であることは共通の意見である。斎藤氏は INH 耐性の重症例において、X 線所見の好転よりみて INH 単独大量連日使用が INH 連日 PAS 併用、INH 間欠 PAS 併用よりも優れていると述べ、加藤氏も INH 耐性例に対して INH を含む種々の併用療法を試み、菌陰性化よりみてそれぞれ効果をあげたが、cycloserine の成績がもつともよく、INH 大量、sulfisoxazole および pyrazinamide はほぼ同様であるという。沼田氏（国療岡山）は IHMS・sulfisomidinum 併用が INH 耐性例に対しても感性例とほぼ同程度に奏効し、かつ INH 耐性の出現が遅延ないし阻止されている成績をあげ、橋本氏（関西医大）は PZA・INH 併用の 3 カ月および 6 カ月の成績は background factor をできるだけ同じくした場合、3 者併用にやや劣る結果を得た。梅沢氏（警視庁）は長期化学療法施行中に悪化を起し高度の薬剤耐性を証明した重症肺結核に対して kanamycin 1 g 週 2 回および PAS 併用を行ない認むべき効果をあげ、芳賀氏（国療東京）は SM 耐性例に対して KM を使用して肺切除を行ない、術中非汚染例はもちろん汚染例でも術後の合併症なく、なお SM 耐性の膿胸、気管支瘻、術後再悪化等にも有効であると報告した。以上述べたごとく、耐性患者に対しても種々の化学療法がそれぞれ効果をあげることができるが、病型その他の条件に左右されることが多くその効果には限界がある。なお INH 耐性菌の毒力と臨床との関連について加藤氏は、X 線像の悪化の点からみて、INH 耐性の上昇を臨床的に有利であるとする結論は得られなかつたと述べたが、この問題に関して北本氏（東大伝研）から、術後の合併症の頻度についてみれば、SM 100 γ /cc 耐性例で INH 10 γ /cc 耐性を合併した場合のほうが低く、一般的には INH 耐性菌の毒力が下がっているのではないかと思われるとの発言を得た。この問題は今後なお検討を要すると思う。

シンポジウム (4) 非定型的抗酸性菌

(4)-19. 非定型抗酸性菌の研究 平野憲正・長田富香・須子田キヨ・元山清・山田三郎・長川静・張登川 (東京女子医大)

〔研究目標〕われわれは肺結核患者から分離される非定型抗酸性菌は何に由来するのか、人型結核菌の変異したものか、あるいは他から侵入したものかということを探らなかりしよと思つて研究している。今回は生牛乳に証明される抗酸性菌(牛乳型)と人に証明されるもの(ヒト型)との間に関連があるか、どうかを中心として研究を進めた。〔研究方法〕研究に用いた菌株は肺結核患者から長田が分離した12株と、広島備前佐々木が生牛乳から分離した菌株中モルモットに接種するとツベルクリン反応陽性となる11株とである。〔実験〕①顆粒: Much染色と電子顕微鏡とによつて観察したが、ヒト型と牛乳型との間に差異は認められなかつた。電子顕微鏡でみると、電子線不透過性の顆粒と小顆粒のほかに、電子線のよく透過する顆粒とが認められる。このほか山田が電子顕微鏡によつて詳細に研究しているけれども、今回の目的とは異なるので省略する。②生物学的性状:すでに報告済みであるが、その後ナイアジテストについて実験した。③実験動物に対するvirulence: マウスに対しては、ヒト型の場合には2週間培養、牛乳型の場合には1週間培養を1mgずつ静脈内に注射、5週後に剖検した。ハムスターに対しては、体重50~80gのハムスターの腹腔内に2mgずつ接種し、5~8週後に剖検した。④沈降反応とOuchterlong法: adjuvantとして流動パラフィンを加えた人型結核菌H₃₇Rv(馬血清を加えたYoumans培地に培養)でウサギを免疫し、その免疫血清と人血清を加えたYoumans培地にヒト型および牛乳型の非定型抗酸性菌を培養した培養液との反応を、小試験管内およびOuchterlong法によつて検した。〔研究成績〕顆粒の模様も生物学的性状もヒト型と牛乳型との間に差は認められない。ナイアジテストは両者とも陰性である。マウスに対する病原性をみると、ヒト型を接種したマウスにおいては、肉眼的に点々と小結節が認められた。病理組織学的には肺に剝離性肺炎、気管枝周囲炎、肝にgranulomaが認められた。牛乳型は2株を除き、その他菌株を接種したマウスにおいても、結核様の変化が認められたが軽度であつた。ハムスターに対しては、ヒト型は相当強い病原性を示し、肺にはかなり多数の結節が認められ、肝にも往々結節がみられた。病理組織学的には肺、肝、脾に結核様の病変が認められた。しかし牛乳型はほとんど病原性を示さなかつ

た。沈降反応ではヒト型の大部分は強い反応を示したが、牛乳型にも陽性成績を示したものがあつた。ところがOuchterlong法では今日までの実験(10日間)ではヒト型のみが陽性成績を示した。〔結論〕ヒト型も牛乳型もナイアジテスト陰性であつた。人型結核菌の免疫血清と沈降反応中等度陽性を示したヒト型非定型抗酸性菌はOuchterlong法でもH₃₇Rv免疫血清と強く反応した。これらの菌株はハムスターにも結核性病変を起し、また患者の喀痰に長期にわたつて証明された。その他の菌株の多くは、1回だけ証明されたのみである。牛乳型のなかには沈降反応で人型結核菌免疫血清と陽性成績を示したものもあつたが、Ouchterlong法では陰性であつた。またストレプトマイシン耐性とした牛乳型菌株をストレプトマイシンを加えたKirchner培地に培養するとストレプトマイシンが分解されるけれども、ストレプトマイシン耐性ヒト型菌はこれを分解しない。その他牛乳型はハムスターに対してほとんど無毒である。よつてヒト型と牛乳型とは全く無関係であると考えられる。ヒト型はいくつかの種類に分かたれるであろうが、少なくともそのうちの一部分は人型結核菌の変異したものであろうと思う。

〔追加〕いわゆる黄色菌(非定型的抗酸性菌)の宿主体内生菌数推移 大島一馬・三木勝治(国療刀根山病)

いわゆる黄色菌については、自然界系非病原性抗酸性菌および有毒結核菌との異同、鑑別が問題になっているが、われわれはハツカネズミ全身ホモジナイズ法によつて宿主体内生菌数推移を調べ、これらの全生体内の運命がいかに相違するかを検討した。その結果は次のごとくである。

非病原性抗酸性菌 *M. phlei*, *M. butyricum* では接種生菌数が10⁷前後でも、接種後間もなくより全身生菌数は著明に減少の途をたどり、2~4週には宿主体内より消失する。しかるに黄色菌では、10⁵~10⁷前後の接種生菌数は、いずれの場合も4週にいたるも十分宿主体内に生存していて、明らかに自然界系非病原性抗酸性菌と異なる態度をとつている。②黄色菌の宿主体内生菌数推移を検討すると、③有毒H₃₇Rv株のごとく、増殖傾向を有するもの、④接種時菌数単位を4週くらいまで維持して、あたかも *voile bacillus* D₁₅のごとき態度をとるもの、⑤無毒H₃₇Ra株のごとく、漸次生菌数の減少をきたすも、4週後も十分生存するものがあり、黄色菌の全身生菌数推移には多様性が認められた。なお使用した黄色菌菌株は、第33回結核病学会総会で報告したごとく本院入院患者の喀痰より分離したものである。

〔追加〕 非定型的抗酸性菌の肺感染について Lt.

Col. Roque M.C. (東京座間米陸軍病)

肺における非定型的抗酸性菌の感染の問題を述べるにあたって、私は臨床的な面を強調したいと思う。われわれが今日この菌についてもっている、限られたわずかな知見は主として細菌学者によつて提供されたものであり、争う余地のないいくつかの適切な事実である。すなわち、①非定型的抗酸性菌は形態学的には結核菌と区別できない。②われわれが日常結核症の細菌学的診断に使用する培地に迅速かつ豊富に増殖する。③それは実験動物たとえばモルモット等に対して非病原性であり、かつ抗菌性薬剤と抗結核性抗生物質に対して耐性である。最近われわれは慢性気管枝拡張症を有する患者(主婦)に出あつた。これまで数度の肺炎の既往症を有するこの患者について最近発病した2度の肺炎の喀痰からわれわれが日常分離培養に使用している7H-9 オレイン酸・アルブミン・寒天培地にこの菌を分離した。この菌の大量を摂取されたモルモット、白色 mice、家兎および syrian hamsters 等は8週後においても肺、肝、脾臓組織に肉眼的に病変を認めることができなかつた。この菌から調製したツベルクリンはこの菌をもつて感染させた実験動物家兎、モルモットおよび hamsters に対しては10倍稀釈液と100倍稀釈液で陽性反応を示した。患者はこのツベルクリンの500倍稀釈液にも陽性反応を示したが、この患者の家族(夫、12才になる息子)は100×、500×、1,000×、2,000× 稀釈液すべてに対して陰性であつた。耐性検査ではINH、PASそれぞれ128 mcg/cc に対して耐性であり、SMは70 mcg/cc に対しては耐性であつたが、80 mcg/cc に対しては感受性を有した。これらの菌の臨床的意義に関して2つの観測が適切であるように思われる。第一にこの非定型的抗酸性菌は抗生物質によつて損傷された結核菌の変異型であるかということ。この考えはこの菌がSM、PAS、INH および諸種の抗生物質たとえばオレオマイシン、テラマイシン、クロロマイセチン、アクロマイシン等に対して高度の耐性を示すという点において興味をひくものである。第二にこれらの菌は真に人間に対して病原性を有するものであるかということ。これらの菌が見出だされるときはいつでも大抵は慢性に推移している肺疾患、たとえば慢性肺炎症、気管枝拡張症、あるいは肺結核症においてであつた。それらは真の病原性菌でなく、ただ単に慢性肺疾患の患者の bacterial flora に見出だされる無害の菌で、それ自体疾患の本来の原因でないように思われる。そしてもしこれらの菌が病原性を有するものであるというのなら、たしかに感染という重大な問題に関与しないほどに毒性の低いものであろう。

(4)-20. 諸種抗酸菌の管内ならびに生体内薬剤感受性について 占部薫・松尾吉恭・山田一郎・三谷秀夫

(廣大細菌)

生体から分離された、われわれのいわゆる非定型抗酸菌90株(人体系45株、動物系45株)ならびに自然界系抗酸菌31株を供試し、まず稀釈法によつてそれらの streptomycin (SM), PAS, INH, kanamycin (KM) および oleandomycin (OM) に対する感受性をしらべ、続いてそれらのうちから任意に選んだ非定型抗酸菌5株の、aureomycin 他5種の抗生物質および promin 他8種の sulfa 剤に対する感受性についても同様にして追及した。さらに、マウスに対してその起病性が明らかにされたところの上記抗酸菌のうち、KMに耐性の喀痰系菌、同感受性の切除肺系菌および同比較的感受性の自然界系菌の各1株を選び、それらの各1mgをマウスの尾静脈内に接種し、KMの発症阻止的ならびに治療的効果についても法に従つて検討し、ひき続き sulzol および chloromycetin (CM) のMICがそれぞれ10 γ および100 γ であつた人髄液系菌佐世保I号株に対するこれらの薬剤のマウス体内効果についても同様の実験を行なつた。〔実験結果〕供試した抗酸菌は種々の抗生物質や化学療法剤に対して一般には低い感受性を示すものが多く、ことにPASに対してはそのMICはすべて1,000 γ ないしそれ以上であつたが、それでも個々の菌株は別として菌群としてみるときは、生体よりのいわゆる非定型菌群と自然界系菌群との間には薬剤の種別によりそのMICにある程度の差を生じた。すなわち、SMについては両菌群間にとくにいうほどの差はみられなかつたが、INH および OM に対しては非定型菌群は自然界系菌群に比して高い感受性を示すものの頻度がより高く、反対にKMに対してはその逆の関係を示すものより多いことが認められた。次にKMに対する感受性をそれぞれ異なる3株の各1mg 静脈内感染による実験的マウス抗酸菌症に対するKMの影響について検討した結果、KMに対して耐性の喀痰系菌接種のさいには平均生存日数、剖検時の肉眼的所見、塗抹鏡検所見ならびに臓器よりの定量培養所見のいずれからも、とくにいうべき発症阻止ならびに治療効果を認めえなかつたが、比較的感受性であるところの自然界系菌にあつては、対照群の平均生存日数5.5日に対して発症阻止群のそれは35.8日であり、臓器よりの塗抹鏡検ならびに定量培養所見からもまた著明な発症阻止効果をうかがいえた。またKM感受性の切除肺系菌のさいには対照群および治療群の平均生存日数はそれぞれ14.5日および14.7日で両群間に差はなかつたが、発症阻止群のそれは23.2日で前2群に比してやや延長しており、さらに剖検時の肉眼的ならびに細菌学的所見から、やみ見るべき発症阻止ならびに治療効果が期待された。次に切除肺系、喀痰系、人流血系、人髄液系および人臍腫系抗酸菌のそれぞれから任意に選ん

だ各 1 株の、抗生物質としては aureomycin, achromycin, CM, leucomycin, erythromycin および penicillin に、sulfa 剤としては domian, sulzol, sulfadiazin, homosulfamin, irgafen, sulfamerazin, promin, urocydal および region に対する感受性をしらべた結果、MIC が 10^{-7} 以下のものは切除肺系菌に対しては sulfa 剤 3 種、人髄液系菌に対しては sulfa 剤 2 種、鼠癩腫系菌に対しては抗生物質の 2 種がそれぞれ検知されたのみで、その他の場合にはいづれもいほどの管内阻止効果は認められなかった。そこで sulzol および CM の MIC がそれぞれ 10^{-7} および 10^{-10} であつた人髄液系菌佐世保 I 号株の 1 mg 静脈内接種によるマウス抗酸菌症に対し、感染即日より CM および sulzol の経口投与を試みた結果、CM 単独投与群の平均脾重は 191.8 mg、対照群のそれは 186.7 mg であり、また剖検時の肉眼的所見、定量培養成績のいずれの点においても両群間にいべき所見差はせず、したがつて CM の生体内抗酸菌に対する阻止効果はこのさい全くみられなかった。他方、sulzol 単独投与群および sulzol・CM 併用投与群においては平均脾重はそれぞれ 103.0 mg および 104.5 mg で先の 2 群のそれに比してはるかに軽く、剖検時の肉眼的病変度もより軽度であつたし、臓器よりの定量培養成績についてみてもわずかながら優れていた。したがつて sulzol はとくに顕著であるとはいえないが、ある程度この抗酸菌の生体内増殖を阻止する働きがあるものと考えられた。

(4) 21. 非定型抗酸菌のフェージ感受性とツベルクリン特異性 武谷健二・山浦賢治・神中寛 (九大細菌・九大結研)

最近、非定型抗酸菌の問題が各方面でとりあげられるにいたつたが、そのフェージ感受性についてはまだその報告をみず、ツベルクリン反応における特異性についても詳細な報告は少ない。われわれは米国由来の非定型抗酸菌 9 株および国内において分離された人由来の抗酸菌について、われわれの分離した A, B および C グループのフェージ 10 株に対する感受性を検討し、一方各株から精製ツ蛋白 π を作製し、対照としてヒト型結核菌、トリ型結核菌および非病原性抗酸菌から得た π とともに、各株で免疫したモルモットについて交叉皮内反応を行ない、ツ反応における特異性を調べた。なお犬から分離した抗酸性菌のフェージ感受性をも検討したのでこれらについて報告する。〔実験方法〕非定型抗酸菌としては米国由来の 9 株、うち photochromogen 5 株 (Forbes 84, Bostrum D-35, Myc. Kansasii, #8, #22), non-chromogen 3 株 (#7, 100616, 121326) および skotochromogen 1 株 (#6) を用いた。その他、昭和 23 年教室において関節結核より分離し、トリ型変異株と考えられていた松本株、国内で分離された人由来の石井株、

永田株、二宮 L₁ 株、山本 S 株などを用いた。さらに、野犬の臓器から分離された 10 数株の抗酸菌についてもフェージ感受性を調べた。フェージとしては教室分離の B-1, B-2, B-3, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7 および C-3 株を用い、グリセリン寒天上に菌を半流動寒天に混和した上にフェージ液を 1 滴スポットして感受性を調べた。各種のソートン培養後 8 週のものから、型のごとく精製ツ蛋白 π を作製した。non-chromogen は一般にツ蛋白量が少なく、あらかじめ限外濾過濃縮を行なつて精製を行なつた。各種の加熱死菌体を流動パラフィンに包埋したもの 6 mg をもつてモルモットを感作し、各株の π 1 γ を用い交叉皮内反応を行ない、48 時間後の発赤および硬結を測定した。各株の菌についてさらに K₂TeO₃ に対する感受性を他の抗酸菌と比較して検討した。〔実験成績と考案〕米国由来の非定型抗酸菌および国内で分離され非定型抗酸菌に属すると考えられる菌株はすべていづれのフェージによつても溶菌されなかつた。一方、前に報告したように非病原性抗酸菌は人体由来のものも、多くはいずれかのフェージによつて溶菌され、ヒト型およびウシ型菌も大部分は溶菌されるので、非定型抗酸菌のいずれのフェージによつても溶菌されないという性質はこの菌の同定の一助として役立つものであろう。この性質はトリ型菌と類似しており、あとに述べるツ反応特異性とも関連させて非定型抗酸菌の分類学的位置を考えるうえに興味ある性質と考えられる。テルル酸カリに対する感受性もヒト型およびウシ型よりは低く、非病原性抗酸菌よりは高く、トリ型菌の感受性によく一致している。photochromogen の精製ツ蛋白 π の収量は 400~750 mg/l でかなり多いが、non-chromogen の収量は 40~90 mg/l でかなり少ない。交叉皮内反応によれば、photochromogen および non-chromogen とともにそれぞれ自分の属するグループの各菌株とは共通のツ反応特異性を示し、また非病原性抗酸菌チモチー株に比べればヒト型菌にやや近い性質をもつ。なかでも photochromogen はヒト型菌にかなり近い特異性をもつ。一方、non-chromogen はトリ型菌に近く、ツ反応特異性においてはトリ型菌とほとんど区別できないことは興味深い。野犬の臓器から分離された抗酸菌 16 株中 8 株は B 群および A 群のあるものによつて溶菌を受けることが明らかになつた。これらはすべて R 型集落を示し、別に福岡衛研武原らによつて行なわれたモルモットを用いた動物実験ではかなり強い毒力を示し、ヒト型結核菌であろうと判定されていたもので、フェージ感受性もこれとよく一致する。残りの 8 株は S ないし SR 型を示すものが大部分で、発育は遅いがモルモットに対する毒力も弱く、フェージ感受性がない。これらの菌株の中には前述の非定型抗酸菌となんらかの関係をもつものもあるのではないかと想像され興

味深い、これについては今後検討を行なう予定である。いずれにしてもこれら菌型不明の抗酸菌の同定に今後はファージ感受性試験も重要な1研究方法を提供するものと期待される。

(4) — 22. 抗酸性菌のニコチン酸産生 長山英男・安達けい・今野淳・岡捨己 (東北大抗研)

抗酸性菌はアミノ酸を単一 N 源とする培地において種々のビタミンを合成できる。この方面の研究は Pope & Smith (1946) および Bird (1947) により始められ、ビタミン中とくにニコチン酸の産生量が多く、人型菌と牛型菌では差があることも認められた。今野ら (1953, 1957) は、各種の抗酸性菌を合成培地に生育させてニコチン酸生成を比較した結果、人型結核菌のみが比較的多量のニコチン酸を産生し、他の型と区別できることを見出した。さらに、固型培地に生育した菌に直接 BrCN を加える化学的定性法により、人型菌を (非定型抗酸性菌をふくむ) 他の型の菌から鑑別するいわゆるナイアシン・テストを提案した。われわれは、このような人型菌のニコチン酸産生がいかなる機作によるものであるかを明らかにし、この現象の結核菌の物質代謝における意義を明確にすることを目標とする基礎実験に着手した。本報においては、まず、上記の方法で認められるニコチン酸が遊離のニコチン酸そのものであるか、あるいはアמיד型であるかを明らかにすることから始めた。BrCN はピリジン核の α 位が空位の化合物に反応し、必ずしも遊離ニコチン酸のみに特異的ではないからである。次に、ニコチン酸産生現象が菌全体の代謝とどのように関連しているかを知る一つの手段として、人型結核菌を用い、培養条件により産生量が影響を受けるか否かを検討した。今回はこの2点について報告したい。〔研究方法〕①ニコチン酸とニコチンアミドの分別と定量：種々の抗酸性菌を Sauton 合成培地 (クエン酸鉄アンモンを除いた変法) に生育させ、培養濾液について、BrCN 反応の時間的経過および paper chromatography (10% AmOH 飽和 BtOH) により遊離型 (Rf 約 0.20) とアמיד型 (Rf 約 0.60) を分別、定量した。②培養実験：人型結核菌 H₃₇Ra 株を用い、上記 Sauton 合成培地の N 源 (アスパラギンの代りにグルタミン酸、カザミノ酸、グリシン、アラニン)、C 源 (グリセリンの代りに葡萄糖)、添加物 (各種の有機酸、芳香族化合物) を変えて培養し、培養濾液のニコチン酸を定量した。〔研究結果〕①各種抗酸性菌のニコチン酸およびニコチンアמיד産生：まず、各種の抗酸性菌が培地に出すのは遊離型であるかアמיד型であるかを検討し、次の事実が明らかになった。④人型結核菌が産生する多量 (18~26 γ/ml , 40 日) のニコチン酸は、ほとんど全部が遊離の状態が存在する。これに対し非定型、鳥型、非病原性菌は少量 (1~3 γ/ml) のニコチン酸を全部アמיד型で

もっている。ただし、BCGは量は少ないが (3 γ/ml)、人型菌と同様に遊離のニコチン酸であつて、いわば中間型である。⑤人型菌のニコチン酸産生能は毒力やINH耐性の有無に関係なく、人型菌として type-specific であると思われる。これまで人型菌のみが多量のニコチン酸を産生し、他の型ではその量がきわめて少ないとしてきたが、以上の結果からその差は単に量的なものではなく質的なものであることが明らかとなつた。②培養実験：そこで、人型菌のうち実験に便利な H₃₇Ra 株を用いて、培地組成を変えることによりニコチン酸産生量を変化せしめうるか否かを検討した。④ Sauton 合成培地の磷酸塩、クエン酸鉄を増加した場合、単位培養濾液当りのニコチン酸産生量は増加するが、同時に菌収量も増加し、単位菌体量当りの産生量は一定である。Cu を加えると逆に菌の生育が抑えられるが、単位菌体量当りの産生量は常に一定である。⑤ N 源をグルタミン酸、カザミノ酸などに変えると、菌収量のみが比較的著しく増加し、単位菌体量当りのニコチン酸産生量は減少する。ところが、③ C 源をグリセリンから葡萄糖に変えると、逆に単位菌体量当りの産生量は増加する。この現象はグリセリン濃度を低めた場合にも認められた。すなわち、人型菌のニコチン酸産生は無機磷、Fe、Cu などの影響で菌体の増殖が影響される場合には単位菌体量当りで常に一定であるが、N源を変えて生育をよくすると減少し、C源を変えて生育を悪くすると増加するようである。(この点は結核菌のビタミン B₂ 産生の場合と異なっており、山村ら (1952) によると鳥型菌の B₂ 産生は培地組成変化の影響をあまり受けない。)〔総括〕①各種の抗酸性菌のニコチン酸産生能を検討し、人型結核菌のみが比較的多量のニコチン酸をほとんど大部分遊離の状態に産生することを認めた。非定型抗酸性菌をふくむ他の型の菌は少量のアמיד型を産生するのみである。②人型菌のニコチン酸産生能を培養条件を変えて検討した。単位菌体量当りの産生量で比較すると、無機磷、重金属の影響で菌の生育が変わつても常に一定であるが、N源、C源の影響で菌の生育が変わる場合にはかなりの変化をうける。

(4) — 23. 油脂包埋抗酸性雑菌の毒力について 工藤祐是・豊原希一・檜川義親 (結核予防会結研)

〔研究目標〕われわれは従来も抗酸性雑菌の抗原性や毒力について検討してきたが、最近いわゆる非定型抗酸性菌に関連して、このような非病原性菌が何か特定の条件下に病原性を発揮しうるかもしれぬと考え、結核死菌免疫に用いる油脂添加の問題をとりあげた。〔研究方法〕① M. phlei (有色株, No. 19 (白色株) を流動パラフィンおよび水に 10 mg/cc の生菌浮遊液とし、その 0.2 cc を前感作 (当該死菌 2 mg 宛 4 回, 3 日間隔) および無処置のモルモット肺内に接種、斃死時ならびに 6

週後剖見, 臓器定量培養を行なった。② *M. phlei* の流バラと水 10 mg/cc 浮游液 0.5 cc 皮下接種のモルを 1, 2, 4, 6, 8 週後に剖見, 培養。③ *M. phlei* の流バラ浮游液, 流バラ包埋菌の 10 倍水乳化液, 死菌流バラ浮游液, 水浮游液各 10 mg/cc を 0.5 cc 宛皮下接種, 6 週後剖見, 培養。④ *M. phlei* のモル皮下脂肪 (抽出) および水浮游液 10 mg/cc を 0.5 cc 宛モル腹腔内接種, 6 週後剖見, 培養。⑤ *M. phlei* のモル皮下脂肪 10 mg/cc, 1 mg/cc, 水 10 mg/cc および皮下脂肪のみの 4 試料を各 0.1 cc 宛モル脳内に接種, 死亡までの期間を観察, 生残動物は 6 週後剖見, 培養。⑥ INH 耐性人型結核菌の流バラおよび水 2 mg/cc 浮游液 0.5 cc モルに皮下接種, 6 週後剖見, 培養。⑦ BCG 4 mg/cc 0.5 cc をモルに皮下接種, 4 週後人型菌の流バラおよび水 2 mg/cc 液 0.5 cc を皮下接種, さらに 6 週後剖見, 培養。⑧ 人型菌 0.05 mg/cc 流バラ および水浮游液を 0.2 cc 皮下接種後ただちに, 各群の半数に SM 20 mg 週 2 回注射, 半数の無処置対照とともに 7 週後剖見, 培養。〔研究結果〕① *M. phlei*, No. 19 の両者とも, 前感作の有無にかかわらず, 流バラ菌接種群の肺病変が著明で, 接種側には大なる膿瘍が形成され, 対側にも多数の結核結節類似の病巣がみられた。これに反し水浮游菌では全く病変を認めず健常であつた。対側肺の定量培養では, 流バラ群に無数の菌が検出され, 水浮游菌には一部に数々の菌がみられたにすぎない。② *M. phlei* 流バラ浮游液皮下接種では, 肺, 肝に少数の結節が認められ, 1, 2, 4, 6, 8 週の剖見ではほぼ一定していた。一方水浮游液では全く病変を示さなかつた。流バラ菌皮下接種では, 所属淋巴腺に多数の菌がみられ, 肺, 肝には比較的少なかつたが, 菌数は 8 週まで増減なく, 2 週までにほとんど消失する水浮游菌の場合とはなはだ異なつていた。③ 菌を少量の流バラに混じ, それをさらに水に懸濁させると, 同一菌量を流バラのみに浮游させたものを接種した場合に比べ, 病変も臓器内菌も大分少なかつた。死菌流バラ浮游液では所属淋巴腺がやや腫れた程度で, 内臓にはほとんど変化が起こらなかつた。またモルの皮下脂肪に浮游させても, 流バラの場合と全く同様の効果が認められ, かなりの病変が起こつたが, 臓器内菌は流バラ群よりは少なかつた。④ 皮下脂肪浮游液を腹腔内に接種すると激しい変化を起こし, 腹腔内の各所に膿瘍を形成した。膿瘍には淡黄白色クリーム状の膿が充満し, 結核性の場合と酷似していた。その中には旺盛な発育像を示す抗酸性菌が多数存在した。また大網, 腹膜等にも多数の結節があり, 癒着のため栄養障害を起こし, 一部の動物は斃死した。水浮游液では全例が全く健常であつた。⑤ 脂肪浮游液脳内接種 10 mg/cc 0.1 cc では全例 9 日以内に斃死, 1 mg/cc 0.1 cc では半数が 11 日までに死亡, 水浮游液および脂肪のみでは全例が 17 日目の屠殺まで

全く健康であつた。脳病変も脂肪菌群では脳膜に結節形成, 癒着が著明で, 水, 脂肪のみ群では不変であつた。また脂肪菌群には遠隔の肺にも著明な結節をみるものも多く, 臓器内菌もはなはだ多かつたが, 水菌群ではほとんど菌を検出しなかつた。⑥ モルに病変を起こさなくなつた人型菌 KHI の INH 100 γ 耐性菌を流バラに浮游し接種すると, かなり著明な病変が起こされ, 臓器内菌量も水浮游液に比べて多かつた。⑦ BCG であらかじめ免疫したモルに人型菌の流バラおよび水浮游液を接種すると, 前者は後者に比べ, かなりの病変を示した。しかし臓器内菌量には両者間に大差はみられなかつた。⑧ 人型菌を流バラに包埋して接種すると, 水浮游菌の場合よりも SM による阻止効果が低下しているのがみられた。〔結論〕非病原性抗酸性菌の生菌を流バラに混じてモルに接種すると, いかなる経路でもかなり著明な病変を起こし, 臓器から菌が長く検出されるようになる。これは単に生体内に生き残っているのではなく, 発育増殖もしている。この現象はホモであるモルモット皮下脂肪を流バラの代りに用いても同様にみられ, とくに脳内接種では, むしろ人型菌よりも激しい変化を起こす。以上の現象の解明に当たり, BCG による免疫や SM による菌阻止作用が菌の油脂包埋により阻害される点からみて, 宿主に不適応でただちに消滅する運命にある菌が生体のもつ菌殺滅排泄作用から油脂によつて保護されているのではないかと考えられる。

(4) — 24. *M. phlei* の菌力に対するコーチゾン, ツベルクリンの影響 工藤 貞・中川 保男・長倉 勇次郎・徳久 梯次郎・埴原 哲 (国療清瀬病)

〔研究目標〕われわれは国立療養所共同研究班により集められた有色抗酸性菌 32 株 および *M. phlei*, 石井株のモルモット, ハムスター, マウスにおける病原性を検討し, その成績はすでに厚生省 医務局発表会に報告した。そのさい, これら 32 株と *M. phlei* 株はほとんど病変を示さず, 臓器定量培養でも 6 週後には生菌を認めなかつた。今回は, 第二次実験として *M. phlei* を用い, このような非病原性菌のモルモット, マウス体内における消長と, これに菌防禦能を低下させるような条件を加えた場合について実験を行なった。〔研究方法〕非病原性抗酸性菌 *M. phlei* の菌液をモルモットの皮下に 10 mg, マウスの腹腔内に 5 mg 宛接種し, おのおのを 3 群に分けた。第 1 群はコーチゾン 10 mg/kg を毎日両動物に皮下注射した。第 2 群には *M. phlei* より作つたツベルクリン (ソートン培地 14 日培養) を $\times 100$ とし, モルモットには 0.5 cc, マウスには 0.1 cc 宛毎日皮下注射を行なった。第 3 群は無処置対照群とした。菌接種後, 5 日目, 9 日目, 15 日目, 19 日目, 26 日目にモルモット, マウスを屠殺剖見し, 臓器 (肺, 肝) の定量培養を行なった。なお, これらの動物は 13 日目お

よび 24 日目に $\times 10$ *M. phlei* ツベルクリンで皮内反応を調べ、体重の測定および接種局所の変化もあわせて観察した。〔研究結果〕モルモットのコーチゾン、ツベルクリン、対照の 3 群には 5, 9, 15, 19, 26 日の各時期とも肉眼的病変に大差なく、淋巴腺腫脹と内臓の軽度変化が認められたにすぎない。マウスでも 3 群間の差異はほとんどないが対照群の脾が非常に大きく腫脹していた (0.9 g) のに反してコーチゾン群の脾がはなはだしく小さいのが目立つた (最小 0.02 g)。臓器定量培養の成績では、5 日目のモルモットですでに対照群には数コロニーしか菌がみられなかつたが、コーチゾン群ではかなり多くの菌が認められ、ツベルクリン群にもこれにつぐ菌が証明された。マウスでも同様な傾向が認められたが、モルモットに比べると対照群でも菌数が相当多かつた。9 日目ではモルモットの菌はさらに少なくなつていたが、マウスにはなおかなりの菌が認められた。15 日目にはモルモットのツベルクリン群、対照群はともに 1~2 コのコロニーとなり、コーチゾン群のみが 10 数コを示した。マウスも同様にコーチゾン群に多く、ツベルクリン群、対照群はごく少数となつた。19 日目にはモルモットの 3 群とも全く菌を検出しえず、マウスのみやはりコーチゾン群、ツベルクリン群、対照群の順に少数ながら菌を証明した。26 日目にはモルモットの 3 群とも 19 日と同様コロニーは全然認められず、マウスも 3 群とも非常に少量の 2~3 コロニーを認めたのみであつた。〔総括ならびに結論〕*M. phlei* をかなり大量に接種し、生体防禦反応を低下させるといわれるコーチゾンおよび病巣反応を低下させるといわれるツベルクリンを毎日注射したにもかかわらず、モルモット、マウスの両動物に対照よりもさらに強い病変は起きなかつた。したがつて、このような条件下では非病原性菌に病原性を与えることができなかつた。なお、*M. phlei* の生体内生残期間はモルモット 10 mg 皮下接種では 15 日前後であり、マウス 5 mg 腹腔内接種では 26 日前後であると思われる。

(4)-25. 切除肺病巣より純粋に分離された chromogenic pathogenic mycobacteria の 1 例. 本症例の細菌, 病理, 臨床所見 宮本泰 (神奈川県衛生研究所) 足立茂・宮坂昌延・岡本季彦・伊藤誠司・荒井登茂雄 (三池病) 岩崎龍郎・岩井和郎 (結核予防会結核研)

〔研究目標〕病巣から chromogenic pathogenic mycobacteria のみが純粋に分離された確実な 1 症例について細菌, 病理, 臨床および分離菌の実験動物に対する病原性等に関する詳細な研究を行なう。〔研究方法〕3 者併用を規則的に施行。SM 185 g, PAS 8,700 g, I NH 60 g 投与を行なつたが転移巣まで生じ、肺切除の適応となる。その間各種臨床ならびに細菌検査を規則的に

施行した。 S^6 主病巣と S^4 転移巣はともに 1% 苛性ソーダ水にて乳剤とし、小川培地に接種、 37°C で培養。分離菌の計測、染色、培養その他の性状検査は型のごとく行ない、各種薬剤感受性検査にはキルヒナー液体培地を使用、菌力テストにはモルモット、ウサギ、ニワトリ、ハムスター、マウスを使用。ことにモルモットに対する菌力の程度を詳細にしらべるため、1 mg 静脈感染を行ない、各週 5 匹ずつ 8 週まで追究。肺、脾内菌の定着性の程度を非病原性抗酸菌 *M. phlei* の場合と比較し、小川培地による定量培養数値をもつて示した。切除肺病巣と感染動物組織の切片には haematoxylin-eosin 染色と銀染色を施し、病理組織学的研究に供した。〔研究結果〕 S^6 主病巣の空洞は濃縮し、抗酸菌を含む乾酪物質は厚い線維性壁に囲まれ、 S^4 転移巣 2 コは被包乾酪巣で滲出性反応を示し、同様な細胞層に囲まれる。これらの 3 コの病巣のすべてから、オレンジ色、湿潤、光沢を有する小正円形集落のみを総計 14 コ得た。結核菌集落は 8 週後まで 1 コも発生せず、もちろん術前にも検出されなかつた。本菌は光に対して scotochromogenic で、抗酸性、中央、両端等に顆粒を有するやや短い桿菌で、平均 2.4 micron、培養至適温度は 32°C であつた。 27°C 、 37°C およびその中間の 32°C における発育を比較すると、 32°C において明らかにもつとも旺盛である。小川培地では 10~14 日、キルヒナー液体培地では 7 日、グリセリンブイヨンでは 14~21 日で良好な発育を示し、菌膜形成をみる。26 種類の各種薬剤中 in vitro で有効なものは SM, I NH, viomycin kanamycin, tetracycline および sulfa 剤中の sulfathiazole を含む 3 種で、PAS は無効であつた。本菌の 1 mg 静脈内感染で、ウサギ、ニワトリに病原性を示さず、肉眼的病変も認めない。ハムスターにも病変を認めなかつた点は米国の報告例とは異なつていようであつた。これに反して、モルモットに対しては明らかに軽度の病原性を示し、1 mg 皮下接種群の 1 例の皮下膿瘍、肺病変部の顕微鏡所見は結核菌による結核結節と区別しえなかつた。1 mg 静脈感染群の臓器定量培養成績は肺において 3~4 週まで、脾では 4~5 週まで菌の増殖と定着が認められ、さらに 1 例では 8 週まで菌の臓器内定着性が立証された。この点で、非病原性抗酸菌 *M. phlei* などの場合に、1 週以後菌が消失するのに比べて明らかに強い菌力を示すことが分かつた。このことはまた、静脈感染モルモット臓器の病理組織学的所見のうえでも認められた。すなわち、6 週より 8 週にいたつても肺には非定型的ではあるが組織球形細胞を主体とする肺炎巣の残存を認め、脾にも小さい類上皮細胞結核結節を認める。静脈感染群でこのように非定型的ではあつたが、とにかく 8 週においても弱いながらも病変を認めることは、非病原性抗酸菌の場合に 4 週以後病変が消退

することと明らかに異なっていた。すなわち、菌の臓器内定着性の程度、ならびに病変組織の病理組織学的所見のいずれの点でも、非病原性抗酸菌と有毒結核菌との中間の性状を示し、その virulence の関係はあたかも大腸菌から赤痢菌にいたる中間過程に横たわる病原大腸菌群のそれを思わせるものがあつた。〔総括〕切除肺病巣から chromogenic pathogenic mycobacteria のみが純粋に分離された症例について、その臨床、病理、細菌学的研究を行ない、さらに本菌株の各種実験動物に対する病原性の検討を行なつた。本菌株は、感染動物臓器内における菌の定着性の点でも、また、その病変組織の病理組織学的所見のうえでも、ともに、非病原性抗酸菌と有毒結核菌との中間に位する程度の菌力を有することを知つたが、その virulence の関係は、あたかも大腸菌と赤痢菌との中間に位する病原大腸菌群のそれを思わせるものがあつた。臨床ならびに動物実験の成績から、本菌が個体によつては明らかに病原性を発揮するようになる菌であることが分かり、宿主側の因子がそれに関与しているという印象を強く受けた。

〔追加〕 中村善紀 (日本鋼管清瀬浴風院)

われわれも最近黄色集落を呈する非定型抗酸性菌によつて感染した肺炎患者を発見したので追加報告し、あわせていささか私見を述べたいと思う。本患者は集団検診で発見され、レ線写真では小葉大の空洞を有するもので、喀痰培養から数回黄色集落の非定型抗酸性菌が検出され切除標本からも同一菌が多数培養された。したがつてこの患者はいわゆる非定型抗酸性菌による肺炎患と考えられる。その後この患者は術後気管支瘻を併発していることは本菌が抗結核剤に対して感受性が著しく低下していることの一因とも考えられる。このことは本菌の性状から明らかとなつた。将来、非定型抗酸性菌による肺炎患が出現する可能性がある。喀痰培養中に非定型抗酸性菌のコロニーが検出されたら、迷入汚染として捨てさらず、さらに頻回の喀痰培養を行なつて本菌感染であるや否やを確実にせねばならない。また本菌は各種抗結核剤に耐性であることが多いから切除術に当たつては気管支瘻や膿胸を併発しないよう術前に心掛け、いかなる薬剤に感受性であるかを前もつてしらべておく必要がある。

〔司会者報告〕 堀三津夫

非定型的抗酸性菌 (以下 AAFB) はまだ明確に定義されていず、各研究者によつて任意に定義づけられ研究されている。したがつて AAFB が今後さらに詳細に研究されるにはまず一応の定義が与えられ、これに基づいて研究された成績を集積し、再び定義が再検討されることが望ましい。そこでこのシンポジウム(4)では AAFB を、かりに結核疾患の患者から恒常的に分離され、かつその疾病の病因菌と考えられる抗酸菌と定義し、このような定義のもとに既知の定型的抗酸菌 (Bergey の分

類に従う) との鑑別ということに主眼を置いて報告していただいた。まず宮本氏は 1 患者から分離された AAFB について、その臨床、細菌学的研究成績を報告しことに細菌学的研究としてその培養性状、病原性を詳細に研究し、AAFB の代表的な例を提示した。平野氏は AAFB と牛乳から分離された抗酸菌の諸性状を比較し、形態学的には両者を鑑別することは困難であるが、免疫反応およびハムスターに対する病原性から両者がある程度鑑別しうることを報告し、武谷氏は AAFB は同氏が使用した抗酸菌フェージに全く感受性を示さないことから AAFB と既知の抗酸菌とを鑑別しうることならびに AAFB および既知の抗酸菌からそれぞれ精製ツ蛋白をとり、ツ反応によつても AAFB を既知の抗酸菌とある程度区別しうるが、ツ反応では non photochromogenic AAFB は鳥型菌との鑑別が困難であり、また photochromogenic AAFB は人型結核菌との区別が容易でないことを実験し、フェージ感受性と免疫反応と併用することによつて AAFB を同定しうる可能性のあることを示した。ついで松尾氏は実験目的は異なるが氏らのいわゆる非定型的抗酸菌株の多数について SM, KM, INH, PAS, その他の薬剤に対する感受性を検討し、これらの菌は薬剤感受性の面からは自然界抗酸菌とは明確には区別しえないことを報告し、長山氏は物質代謝の面から氏らが従来研究されている niacin test によつて AAFB と人型結核菌とは区別しうるが、既知の非病原性抗酸菌と AAFB との鑑別はなお研究を要することを発表した。さらに工藤禎氏は臨床的に分離された多数の有色抗酸菌株がモルモット、その他の動物に全く病原性を示さなかつたが、実験の方法によつてはこれらの菌株にも病原性がみられるの、ではないかとの意図のもとに、モデル実験として M. phlei を用いてモルモット、マウスに M. phlei を接種して cortisone, M. phlei のツベルクリンを投与すると、非特異性ではあるが病変を生ずることを実験し、工藤祐是氏も同様の考えで M. phlei を流バラに包埋してモルモットに接種したのに病原性を示したことを報告した。以上のように AAFB の研究はなお今後の研究にまたねばならないことがきわめて多く、まず AAFB と既知抗酸菌との鑑別ならびに定義がなされねばならない。鑑別にはいろいろの方法が考えられるが、培養性状、病原性、免疫反応、フェージ感受性、薬剤感受性、物質代謝などによる鑑別がその主要な手段であろうと思われる。AAFB が定義され同定しえたのちに AAFB の分類が行なわれることが必要であり、武谷氏の報告は AAFB を photo- および non photochromogenic の 2 群に分けうる可能性を示唆している。最後に AAFB と結核化学療法あるいは薬剤耐性との関係、すなわち AAFB が結核菌から変異したものであるか否かという変異の

問題が研究されることも必要であろうと考えられる。

シンポジウム (5) ツベルクリン反応検査方法

(5) — 26. 日本の旧ツベルクリンと WHO の精製ツベルクリンによるツベルクリン反応の比較 大林容二・

沢田哲治・朽木五郎作・張仲鑣 (結核予防会結研)

〔研究目標〕 ツベルクリン反応検査の方法として、現在わが国で行なわれている方法と WHO が各国で行なっている方法とを比較、その得失を検討し、彼我の成績をどのように評価、比較すればよいかという基礎資料を得ようとした。〔研究方法〕 ツベルクリンとしては日本のツは市販の旧ツ (Lot 502) を、WHO のツはデンマークの国立血清研究所より送られた PPD (RT 19~21) の原液を使用した。後者の場合は原液 1 cc を 0.01 % chinosol 加磷酸緩衝食塩水 1,000 cc に加え、指定の 5 TU 稀釈液を作った。検査対象は 1 年前に BCG 接種 (初接種) を受けた小学校 2 年生 1,107 名。左右前膊屈側に上記 2 種類のツを、繰返し部位を避けて注射、48 時間後に判定した。4 人の検査者が判定に従事、同一被検者につき 2 人の検査者が 2 重判定を行なった。

〔研究結果〕 日本の旧ツおよび WHO の PPD による反応の大きさ (発赤径および硬結径) を指標として、2 重判定を行なった 2 人の検査者の測定値の相関係数を各指標別に算出した。γ の値は 0.9 前後であり、ある特定の指標を用いた場合に γ の値がとくに高いという傾向は認められなかった。次に日本の 2,000 倍旧ツと WHO の 5 TU PPD の力価および反応性等の比較を行なった。発赤の大きさには有意の差がなかったが硬結では PPD の硬結のほうが平均 3 mm (2.71~3.99 mm) 大きかった。硬結率では PPD が旧ツよりも高かったが、2 重発赤率では両者の間に有意の差がなかった。また反応径の変異係数 ($\sigma/m \times 100$) は一般に発赤が硬結よりも小さく、また硬結の間では PPD 硬結の変異係数が旧ツ硬結のそれよりも小さかった。次に日本の旧ツ発赤による測定値と WHO の PPD 硬結による測定値の間には相当高い相関が認められ、また前者で発赤 10 mm、後者で硬結 6 mm を陽性限界と定めた場合の陽性率には著しい差はなく、前者が後者よりもやや高い程度であった。〔総括〕 ①日本の旧ツおよび WHO の PPD による発赤径と硬結径とを判定の指標として用いた場合、これらの中のどの指標を用いても、各計測者の測定値の一致度には差がなかった。②日本の 2,000

倍旧ツおよび WHO の 5 TU PPD によるツ反応の強さを比較した成績では、発赤径には有意差なく、硬結は PPD のほうが大きく、かつ触知が容易であった。また反応径の変異係数では発赤が硬結よりも小さく、両種の硬結の間では PPD 硬結のほうが小さかった。この理由としては、発赤はあるが硬結は触れないという例がことに旧ツの場合に多かつたためと考えられるが、これらの弱反応の大部分は BCG 接種後の弱いアレルギーを示すものとみられた。硬結によつてこのような弱いアレルギーを検出するには PPD を用いるほうが有利であると思われる。③日本の旧ツによる発赤値と WHO の PPD による硬結値との間には高度の相関が認められ、また両種ツ反応それぞれの基準による陽性率の間には著しい差は認められなかった。

〔追加〕 前田道明 (予研)

精製ツによる反応性状に関してはわれわれも数年前から研究を行ない、その成績の一部はすでに結核誌上に発表してきたが、WHO の PPD による成績が演者らの成績と異なるので追加する。われわれが用いた国際標準精製ツは、演者らの用いた stock solution ではなくて、凍結乾燥粉末である。2 度分与を WHO より受けたが、いずれも同一ロットのもので、Copenhagen, State Serum Institute 製となつているが Lot No., Batch No. の記載はない。また精製ツの取扱いについては、溶解後の保存の問題、volume effect の問題などもあるので、成績を一定化するため、われわれは WHO よりも厳密な注意を払い、溶解希釈後 1 夜氷室に保存したのちに試験に供し、常に氷室保存を心掛けていた。かくのごとく注意を払つて行なつたわれわれの 3 回にわたる成績によると、BCG 陽性者を過半数とする小・中学生では、わが国の 2,000 倍希釈旧ツ液は WHO の PPD の 1 TU (0.028 γ /0.1 ml) とほぼ発赤の大きさは等しかつたが、硬結触知率は PPD のほうが高かった。この成績は演者らのそれとはなほだしく差異のあるものであるが、わが国の 2,000 倍旧ツ液の約 3 倍の力価を有する WHO の 2,000 倍旧ツ液が 5 TU であることから考えると、われわれの成績はほぼ一致している力価であるが、演者らの成績ではわが国の 2,000 倍旧ツ液と WHO の 2,000 倍旧ツ液とが等力価であ

るとの矛盾を生ずる。ここは再検討を要するところであろう。しかし、旧ツ液と PPD とによるツ反応様相はきわめて異なるものであるから、反応様相から両ツ液の等力価点を確実に把握するのは困難である。また結核患者の場合と学童の場合とで両ツ液の発赤の大きさの等しい濃度に変動がみられる。WHO では PPD で規定された international tuberculin unite (TU) を旧ツ液の力価表現にまで用いているが、いかなる方法によって規定したのか了解に苦しむものである。われわれは国際標準の 1 TU の不動化を希望してやまない。

〔回答〕 大林容二

われわれの用いた精製ツ, RT 19~21 は前田氏の使用された PT とは別のものではないかと思う。WHO が日本の乾燥 BCG を台湾やアフリカで接種し, RT 19~21 でテストして報告しているが, その成績では 5 TU の RT 19~21 の力価は日本の旧ツのそれよりとくに高いことはなさそうである。また最近使用された RT 23 は 0.06 ヲが 5 TU となっており, RT 19~21 の約 2 倍の力価をもっている。したがって製品が違えば力価が違うのはありうると思う。

〔追加〕 乳幼児におけるツベルクリン反応の濃度別判定基準について 大八木重郎 (東京都日市保健所)
演者は昭 28 本総会において, 第 1 報として 2,000 倍および 100 倍ツの判定基準について述べ, 翌昭 29 には日本公衆衛生学会でさらに 500 倍ツのそれを加えて報告したが, その後 3 年間にさらに例数を加え検討したところ, その数値に多少の訂正を加える点を生じたので, 今回中間的に報告する。すなわち発赤の大きさ mm による判定基準を次のごとく改める。

ツ稀積度	陰性	疑陽性	陽性
2,000×	0~4	5~9	10~
500×	0~6	7~10	11~
100×	0~9	10~13	14~

以上の数値は月令 7 カ月~2 才未満の乳幼児で, 危険率 0.5% の精度を示す。前回までの報告でも, 生後 6 カ月までの乳児については, ツ非特異発赤の大きさの上限値を 1~3 mm 大きくする必要を述べてきたが, 今回も各稀積度とも 3 mm 大きくなり, 生後 6 カ月までの乳児においては, 次の判定基準を用いる必要がある。

ツ稀積度	陰性	疑陽性	陽性
2,000×	0~4	5~12	13~
500×	0~6	7~13	14~
100×	0~9	10~16	17~

なお, 用いたツベルクリンはすべて, 予研より分与を受けたソートン培地旧ツベルクリン液であり, 発赤の大きさは 48 時間値である。

(5)-27. 700 倍稀ツ液によるツ反応検査方法の検討 染谷四郎・大串章・生天目多賀子・北見篤四郎

(公衆衛生院)

演者らは 2,000 倍ツ 48 時間判定の陰性, 疑陽性の弱反応者に対し, さらに 700 倍濃厚ツ液を用い, BCG 接種, ツ反応検査の既往歴およびツ反応部位による反応発現状態を比較観察した。まず対象を I, II, III の 3 群に分け, I 群はツ反および BCG の経験の全くないもの, II 群はツ反応の経験はあるが BCG 接種をうけたことのないもの, III 群はツ反応, BCG 接種ともに経験のあるものとし, これを農村小学校生徒より選び, I 群は初回部位, II, III 群は常用部位を用いて 2,000 倍ツ液による 48 時間判定で陰性群と疑陽性群とを区別選定した。さらにこれらのものに 700 倍ツ液を初回, 常用部位の 2 カ所に同時に注射し, 24 時間, 48 時間, 4 日後の反応を測定した。I 群についてみると陰性群, 疑陽性群においてもともに初回部位より常用部位のほうがやや発赤の大きいほうに分布していることがみられる。I 群では今回の 2,000 倍ツ液注射後約 10 日間の経過においてもツ液注射により反応の増強が認められた。II 群について陰性群でみると I 群と同様常用部位のほうが大きいほうに分布している。しかし陰性群と疑陽性群について比較すると初回, 常用部位のいずれにおいても 700 倍ツ液による発赤は疑陽性群において著しく大きい。III 群についてみると, 陰性群, 疑陽性群のいずれにおいても, 常用部位のほうがやや発赤が大きい傾向がみられるが, 陰性群と疑陽性群とを比較すると初回, 常用のいずれの部位においても 700 倍ツ液による発赤は疑陽性群において著しく大きく, この度合は II 群よりも著明である。以上は 48 時間判定について述べたが 24 時間, 4 日の判定における成績も同様な傾向を示すことが知られる。これらの 700 倍ツ液による 48 時間後の判定の発赤の度数分布をみると数が少ないので判然としない場合も多かつたが, 10 mm 前後を峰とする第 1 の山と 20 mm 以上に分布する第 II の山との 2 つの峰を有する双峰曲線を示していることが知られ, 第 I の山は非特異的であり, 第 II の山は特異的な反応を示したものと考えられる。したがって BCG 接種, ツ反応検査既往歴のあるものにおいて, 陰性あるいは疑陽性と判定されたものの中にも明らかに特異的ツ反応を示すもののあることが予想される。この傾向は疑陽性群に高度であり, さらに初回部位よりも常用部位のほうがやや著しいことがみられた。したがって 2,000 倍ツ液によつて陰性, 疑陽性の反応を示したものに対しさらに濃厚なツ液によつて再検査する方法も結核診断上考慮する必要があるものと思う。しかし 700 倍ツ液による判定基準はいかにあるべきかについては, さらに例数を増して検討の必要がある。

(5)-28. 濃厚ツベルクリン使用に関する研究 岡田博・浅野元康・加藤孝之 (名大予防医学)

〔研究目的〕 ツ反応の反復実施および BCG 接種の普及等により、現行の 2,000 倍 OT 48 時間判定では判定しにくい反応が多くなったので、陰性、疑陽性の者に対し、さらに濃厚なツ液を使用して検査し、そのさいのツ反応発現の様態および判定基準について検討した。

〔研究方法〕 乳児、幼児、小学生、中学生、約 2,600 名を対象とし、まず次のような 3 群に分けた。① ツ反応歴、BCG 接種歴ともになしの群、② ツ反応歴あり、BCG 接種歴なしの群、③ ツ反応歴、BCG 接種歴ともにありの群で、この ①②③ 群にあらかじめ 2,000 倍 OT による検査を行ない、48 時間判定で発赤 9 mm 以下の者 990 名を対象とした。2,000 倍 OT は乳児幼児では左前膊の常用部位に、小・中学生では半数に常用部位に、半数に初回部位 (右上膊) に注射した。濃厚ツとしては 100 倍 OT および 700 倍 OT を使用し、100 倍 OT は乳児と幼児に、700 倍 OT は幼児、小・中学生に使用し、半数には常用部位に、半数には初回部位に注射した。判定は 100 倍 OT を用いた乳児、幼児では 48 時間に 700 倍 OT を用いた幼児、小・中学生では 24 時間、48 時間、4 日の 3 回行なった。〔研究結果〕 ① 100 倍 OT を用いた場合：乳児において 2,000 倍 OT 発赤 9 mm 以下の者のうち 100 倍 OT でもつて前膊では 17.1%、上膊では 9.5% に発赤 10 mm 以上のはつきりした反応を示す者がみられた。2,000 倍 OT で (-) の者は (±) の者に比べ 100 倍 OT による反応は小さい者が多く、かつ発赤 15 mm 以上の者はなかつた。幼児においても、反応の増大がみられ 100 倍 OT によつて発赤径の大なるもの、ことに 15 mm 以上の者が乳児の 1.4~1.6% に比べ 4.8% と多くみられた。なお発赤の度数分布から陽性限界を決めることは困難である。② 700 倍 OT を用いた場合：① 幼児において；BCG 接種歴のない群の 48 時間判定の発赤度数分布は 10~11 mm を境とする 2 峰型を示し、非特異反応の上限界は一応発赤 12 mm 前後と考えられる。発赤 12 mm 以上の者は初回部位で 6.0%、常用部位で 4.0% にみられた。BCG 接種歴のある場合はない場合より 700 倍 OT によつて反応の増大した者が多く、初回部位では 18.7%、常用部位では 11.3% であった。なお BCG 接種歴のない群でみられた発赤度数分布の 10~11 mm の境ははつきりしなかつた。③ 小学生において；BCG 接種歴のない場合には幼児の場合と大体同様に発赤の分布から常用部位では発赤 12 mm 前後が非特異反応の上限と考えられる。最初に 2,000 倍 OT を初回部位に行なったほうが、常用部位に行なったものより 700 倍 OT での反応の増大した者が多かつた。また、常用部位では 24 時間判定が 48 時間判定より濃厚ツにおいても反応が大きく、早発反応が認められた。BCG 接種歴のあ

る場合は BCG 歴のない者に比べ 700 倍 OT で反応の増大した者の割合がさらに高かつた。④ 中学生において；700 倍 OT によつて反応が増大し発赤 10 mm 以上となった者の率は小学生よりさらに高くなり 60% 以上にみられた。⑤ 濃厚ツと 2,000 倍 OT との相関：100 倍 OT と 2,000 倍 OT による 48 時間判定の発赤値の相関は低いが、700 倍 OT と 2,000 倍 OT とは、一応相関がみられた。〔総括ならびに結論〕 2,000 倍 OT で 48 時間判定、発赤 9 mm 以下の者に対し 100 倍 OT および 700 倍 OT の濃厚ツを使用し、その反応の様態および判定基準について検討し、次の結論を得た。① 濃厚ツによつて 2,000 倍 OT による反応より増大した反応や明確な反応を示すものが認められた。ただし濃厚ツによる反応は乳児、幼児、小・中学生と年齢層が高くなるにつれて反応の増大した者の率が高かつた。また BCG 接種歴のある群がない群より増大した者の率が高かつた。② 乳幼児における 100 倍 OT の陽性限界は確言できないが、幼児、小学生に対する 700 倍 OT の陽性限界は非特異反応の上限界から推定しておおむね発赤 12 mm 前後と考えられるが、2,000 倍 OT での発赤 10 mm 以上の者に対する濃厚ツによる反応をもあわせ検討することが必要である。③ 2,000 倍 OT で発赤 9 mm 以下のものの反応の大きさと濃厚ツの反応の大きさは、それほど高い相関は認められず、ことに 100 倍 OT との相関は低かつた。以上のことより濃厚ツ使用に関しては BCG 接種歴の有無による違い、年令的の差異、最初の 2,000 倍 OT を注射する部位による違い、2,000 倍 OT との相関等考慮すべき点が多いが、陰性、疑陽性者のかなりの者に増大した明確な反応があるので、一応濃厚ツ使用は意義があると考えられる。

(5)-29. BCG 接種対象者の選択方法に関する研究。

濃厚ツベルクリン液および BCG テストの利用価値について 真島光子 (東京都世田谷保健所) 重松逸造 (公衆衛生院疫学) 志毛ただ子 (埼玉県所沢保健所)

〔研究目標〕 ツ反応検査の普及に伴つてツ頻回注射の影響が問題となり、とくに BCG 接種者では弱陽性者が多いため、ツ反応の正確な判定に困難をきたしていることは周知のとおりである。その対策研究の一環として今回は BCG 接種対象者を選択する場合における濃厚ツ液による検査および BCG テストの利用価値について研究した。〔研究方法〕 1) 濃厚ツ液による検査：東京都内および埼玉県下の小学生、幼稚園児に、2,000 倍ツ検査を初回部位において実施し、48 時間測定値が陰性、疑陽性の 391 名に 700 倍ツを注射した。このさい各集団の半数は初回部位に、他の半数は常用部位に実施して 24、48 時間および 4 日目に判定した。また別に同じく農村小・中学生で 2,000 倍陰性、疑陽性者 92 名に対

しては 100 倍ツを注射した。2) BCG テスト：小学生より大学生にいたる 1,132 名を対象として 右上膊外側に 5~10 mm 1本の皮切を加えたのち 7~15 mg/cc の BCG 生菌または死菌液を塗布し、24, 48 時間後に皮切部発赤 (横巾) を計測して、同時に行なつた 2,000 倍ツ反応成績および BCG 接種局所変化などと比較した。〔研究結果〕1) 濃厚ツ液による検査：①700 倍ツ注射によつて一般に反応は増強し、24, 48 時間、4 日の測定値とも発赤径平均値は大きくなり、発赤径度数分布は径の大きいほうにずれ分散は大となる。このさい 2,000 倍陰性者より疑陽性者に、初回部位よりは常用部位に、BCG 接種回数の少ないものより多いものにこの傾向は顕著であつた。また初回部位に比べて常用部位では各測定時間も発赤径は大きくなるが、硬結径は逆に小さく、うすい反応も多くなり、発赤径の最大となるのは 24 時間で、48 時間、4 日には比較的速やかに縮小し、促進現象を認めた。② 同じく 2,000 倍陰性、疑陽性で既往の BCG 接種回数別に 100 倍ツ液によるツ反成績をみると、発赤 10 mm 以上を示すものは BCG 1 回のもの 55%、2 回 79%、3 回以上は 90% と接種回数が増加するにつれその率は高くなる。硬結触率も全く同様に BCG 接種回数の多いものほど高率となつた。③ 2,000 倍ツ陰性、疑陽性者に BCG 接種 (乱切) して 8 日後にその発赤巾を計測し、これと 2,000 倍および 700 倍のツ検査成績との相関をみると、2,000 倍ツ反発赤径の大小と BCG 局所発赤径とはなんら相関は認められないが、700 倍ツ反が大きいものほど BCG 接種局所発赤径も大きく、ことに初回部位より常用部位のほうがよく相関した。すなわち BCG 接種回数の多いものや、BCG 接種局所反応が強いものでは、免疫保有力が大きいと仮定すれば、BCG 接種対象の選択に濃厚ツ液を用いることは有効と考えられる。2) BCG テスト：① 2,000 倍ツ反の強度と BCG テストとの関係を集団別に観察したが、農村小・中学生では 2,000 倍ツ (-) に対して BCG テスト 1.7 mm、同じく (±) に対して 3.0 mm、(+) に対して 3.8 mm、(++) (≡) に対して 5.0 mm と反応強度の強いものほど BCG テスト値は増加し、よく相関する。都会小学生は 2,000 倍ツ (-) に対して BCG テスト 2.9 mm であつて、やや増強している以外は農村小・中学生の場合とほぼ同様であつた。これに反し都会中・高生、大学生では全く相関は認められず、(±) に対しても 4 mm 前後の反応があり、この年齢層における 2,000 倍ツ (-)、(±) の中に BCG アレルギーを有するもののあることが知られた。② 常法に従い皮内法で BCG を接種したものについて 20~30 日後 BCG 接種局所発赤径を観察し、これと 2,000 倍ツ成績および BCG テストとの関係をみると、BCG 接

種局所発赤 9 mm 以下のものは BCG テスト 2.0 mm、10~13 mm では 2.4 mm、14 mm 以上では 4.8 mm を示し、よく相関しているが、2,000 倍ツ発赤径との相関はあまり明らかでなかつた。③ BCG テスト自身の局所反応は一般に最大となる 48 時間値でも発赤 10 mm 以上を示すものは 4% 以下で、また潰瘍化するものは全くなく、なんら問題とすべきものはなかつた。〔結論〕2,000 倍ツ液で弱反応を示すものから BCG 接種対象者を選ぶ場合、濃厚ツ (たとえば 700 倍あるいは 100 倍) を使用することは有意義といえる。また同じ目的に BCG テストを利用する問題については今後さらに検討することは必要であるが、考慮の価値のある方法と考えられる。

(5) 30. ツ反応の検査方法に関する研究 吉田久・川面美智・車田孝夫・島崎孝一 (東大小児)

〔研究目標〕濃厚ツ液の実地上の意義を中心に検討し、あわせてツ反応における局所のツの滯溜状況を放射性同位元素で記号したツを用い動物実験により検索した。

〔研究方法〕濃厚ツとしては 100 倍液を用い、BCG を接種した乳幼児を主対象とした。放射性同位元素としては I^{131} を用い、予研浅見博士分与の PPD に記号し、結核感作、非感作モルモットについて調べた。〔研究結果〕① 2,000 倍液と 100 倍液による反応の比較：約 700 例の左右前膊に同時に 2,000 倍と 100 倍の反応を行ない 48 時間後における発赤の度数分布を比較した結果、100 倍液による発赤は 2,000 倍液のそれに比べて 5~10 mm 強い結果を得た。対照液 (100 倍) による反応の成績 (大多数 10 mm 以下) と比較すると 2,000 倍液でアレルギーの証明できぬさいも 100 倍液で調べればその存在を明らかにすることが多いと考えられた。② 早発反応および遅発反応における 100 倍液の反応：BCG を接種した 271 名につき 2,000 倍液による早発反応を検した結果は反復部位、初回部位のいずれにおいてもこの反応の出現をみたが、発現頻度は本集団では前者に多かつた (16% と 7%)。これらに 100 倍液の反応を行なつた結果は、100 倍液ではいずれの場合も 48 時間後においても明らかな反応を呈するものが多く、約 70% は 15 mm 以上の、また約 90% は 10 mm 以上の発赤を認めた。次に 2,000 倍液で遅発反応を呈した 15 名につき上と同様に 100 倍液の反応を検査したところ、同じく対象の 86% は 48 時間後 15 mm 以上を、また 93% が 10 mm 以上の発赤を呈し、第 1 項に述べたとおしく、早発反応、遅発反応においても濃厚ツ液による反応の検査は有用と考えられた。③ 100 倍液による促進現象および遅発反応：約 4 カ月前に 100 倍液で検査した小児につき 4 時間、24 時間、48 時間後に 100 倍反応を反復し、その推移を反復部位と初回部位で比較した。4 時間後における強

反応は反復部位に多く、濃厚液による場合も促進現象を認めた。次に別に 100 倍反応施行後、48 時間、4 日、6~8 日後に局所を反復検査した結果は濃厚液によりても遅発反応 (48 時間後 0~4 mm, その後において、10 mm 以上、および同じく 10~14 mm より 15 mm 以上) を認め、検査時期別には 4 日後にやや多く、またこれらの 48 時間後の反応は 5 mm 以上のものが大多数をしめたが、一部では 0~4 mm であつた。すなわち濃厚液によつても促進現象、遅発反応の存在が認められた。④ PPD に I¹³¹ を記号し結核感動物、非感動物の皮内に注入シカウントを測定、ツの局所における滯溜時間を比較した結果、両群のいずれにおいても注入されたツの大部分は局所から早く消失する結果を得た。個体差が大ききさらに検討する必要があるが、現在までの結果では感作群における局所の滯溜は非感作群に比べやや長い傾向がみられ、またツ反復部位では感作群においても早く消失する傾向がみられ、将来実験手技の改善により本法はツ反応の経時的変化の解明にも資すると考えられた。〔総括〕① 濃厚液として 100 倍液を用い、BCG を接種した乳幼児を主対象としてツ反を行なつた結果、濃厚液によるツ反検査の意義あることを認めた。ただし濃厚液によつても促進現象と遅発反応は認められた。② I¹³¹ で記号した PPD を用いて動物にツ反を行ない局所におけるツの滯溜状況を検査した成績を述べるとともに、今後技術的検討を重ねれば本法はツ反の経時的変化の本態の解明にさらに寄与するものと考えられることを述べた。

〔27~30への追加〕 大串章 (公衆衛生院)

濃厚ツ液を実際に使用することについての意見を述べる。個別的にも集団的にもより精確に診断をくだすうえに結構と思われるが、集団的には 2,000 × による注射判定に 2 日を要しさらに濃厚液による注射判定に 2 日計 4 日を要するので、かかる点に実際使用上の隘路があると思う。

(5) — 31. 促進反応よりみたるツベルクリン反応判定基準の検討 (第 2 報) 不破博徳・永田峰子・広瀬甫 (岐阜医大衛生)

〔研究目標〕 ツ反応の促進反応と関連し、とくに常用部で発赤径 24 時間値 10 mm 以上で、48 時間値では 9 mm 以下に減退する者がかなり認められることからわれわれはツ反応判定基準に反応の経時的変化を一つの指標とすることの重要性に注目し、このような観点からさきに山村の小学校児童を対象とする 2,000 倍 OT 常用部接種のツ反応に発赤径 24 時間値、48 時間値ともに 0~9 mm の者 (A 群)、24 時間値 10 mm 以上、48 時間値 0~9 mm の者 (B 群)、24 時間値 0~9 mm、48 時間値 10 mm 以上の者 (C 群)、24 時間値 48 時間値ともに 10 mm 以上の者 (D 群) の各群に分

けて考察を試み、昨年の本学会総会においてその成績による前記各群のツ・アレルギー反応における意義について報告したが、今回はさらに都市の小学校児童を対象とし前報と同様に経時的観察を行ない、前記各群の学年別分布、推移、BCG 接種による陽転率および局所副作用発現率、度数分布等について検討を加えた。〔研究方法〕 岐阜市内中心部の某小学校児童 (1~6 年生) を対象とし昭和 32 年 4 月ツ反応を行ない (第 1 回 1,093 名)、その発赤径 48 時間値 0~9 mm の者に BCG を接種、同 32 年 10 月 (第 2 回 973 名)、同 33 年 4 月 (第 3 回 978 名) にそれぞれツ反応を行ない前記 A、B、C、D 各群の学年別分布、推移および度数分布等について検討を加え、さらに第 3 回ツ反応の発赤 48 時間値 0~9 mm の者 (A 群 214 名、B 群 86 名) に BCG を接種、約 1 カ月後の局所副作用発現率および約 5 カ月後の陽転率 (48 時間値 10 mm 以上) について検討した。なお使用せる 2,000 倍 OT 診断液、BCG ワクチンはともに日本 BCG 製造 K. K. 製でツ液は各回とも左側前膊常用部に接種、全員 24 時間、48 時間後の発赤径を慎重に測定、反応の淡いものも測定可能のものはできるだけ測定し、BCG は左側上膊外側に接種、局所の副作用は硬結、発赤、膿疱、潰瘍、痂皮、癩痕の有無を観察した。〔研究結果〕① 第 1 回ツ反応における各群の学年別分布は 1 年生では A 群 60.0%、B 群 6.4%、C 群 7.1%、D 群 26.4% で A 群がもつとも多く (山村の BCG 接種を受けたことのない 1 年生では A 群 92.8~85.8%)、以後学年が進むに従い A 群は順次減少、逆に D 群は増加、B 群は 2 年生では 15.9% に増加し以後約 14~24% の間を増減、C 群は常に低率であり、6 年生では A 群 8.0%、B 群 24.0%、C 群 0%、D 群 68.0%、全校生では A 群 18.6%、B 群 16.6%、C 群 2.6%、D 群 62.2% であつた。なお第 2、3 回ツ反応でもこれら各群のかような学年分布の特異的傾向は同様に認められた。② 第 1 回ツ反応の全校生の発赤値度数分布は 24 時間値、48 時間値いずれも発赤 0 の群 (24 時間値では少ない) と、3~5 mm に山を示す群と、10mm 前後に上昇をみせてそれより山を示す群との 3 群が認められるが、24 時間値のいわゆる第 2 峰は 48 時間値のそれより発赤値大なるほうへ移行し、また A 群と B 群についてそれぞれ 48 時間値の度数分布をみると A 群は発赤 0 の群と、3~5 mm に山を示す群よりなり、B 群は必ずしも 5~9 mm に集積せずこの傾向は第 2、3 回ツ反応でも同様であつた。③ 第 1 回ツ反応の C+D 群が A、B 群に移行する率をみると第 2 回ツ反応ではその 3.7% が A 群、12.5% が B 群に移行し B 群に移行する率が高く、この傾向は第 3 回ツ反応でも同様であつた。④ 第 3 回ツ反応の

A, B 両群に BCG を接種した場合の接種約 5 カ月後の陽転率は A 群 66.7%, B 群 80.2% で B 群が高く, また現行法による陰性, 疑陽性群の陽転率はそれぞれ 66.3%, 78.0% であった。第 3 回ツ反応の A, B 両群に BCG を接種した場合の接種約 1 カ月後の局所副作用のうち膿疱, 潰瘍, 痂皮のいずれかを認める者は A 群 54.2%, B 群 81.4% で B 群が高く, また現行法による陰性, 疑陽性群のそれはそれぞれ 61.7%, 62.5% であった。なお潰瘍のみについては接種者のうち 6.3% に認められたが各群の間に著しい差はなかった。〔総括〕都市の学童においても, 山村の学童の場合と同様に前記の条件のツ反応では前記各群の学年別分布に特異的傾向が認められ, そのうち A 群は陰性, CD 群は陽性と考えられる。B 群は促進反応とも関連深く発赤 24 時間値の度数分布曲線においていわゆる第 2 峰に含まれるが 48 時間値のそれは 5~9 mm に集積するとは限らず, また BCG 接種により相当数が CD 群に移行するがその率は A 群より高く, 一方 BCG 接種による局所副作用発現率も A 群より高い。したがって 48 時間値 10 mm 以上を陽性として区分すればその 0~9 mm には A, B 群が混在し, その場合 A 群を陰性とし B 群を疑陽性とするのがより合理的と考えられ, また 24 時間値 10 mm 以上を陽性として区分すれば 0~9 mm の大部分は陰性群としての A 群よりなり一部として C 群が含まれる。

(5) - 32. ツベルクリン早発現象に関する研究 塩田 憲三・須賀嘉幸・稲葉俊雄・鈴木辰正・前田泰生 (阪市大小田内科)

前回ツ注射を頻回行なった場合の早発反応をツ特異的の反応とみなしうるか否かを検討するために, BCG 接種後の局所変化を観察して報告した。今回も大阪市内 N 小学校, 幼稚園の児童で, BCG, ツ反応歴のたしかかな者を対象として, 2,000 倍ツ皮内注射の 48 時間後発赤 9 mm 以下のものに, BCG 常用量 0.04 mg を注射し, 以後週に 1 回局所の変化を追求した。そしてそのうちからツ反応 24 時間値が 10 mm 以上で, 48 時間値が全く陰性のものと, 24, 48 時間値とも陰性のものを選び, 前回と同様に BCG 接種後の潰瘍形成率を比較した。すなわち, 24, 48 時間値とも陰性の BCG 接種者群では潰瘍発現は接種後 2 週間目ころよりわずかに現われ, 6 週にいたつても 53~66.8% にすぎない。一方 24 時間値が発赤径 10 mm 以上で 48 時間値の陰性であるいわゆる早発群では, 接種菌量が異なつても陰性群に比べ潰瘍形成時期が早くすでに接種後 1 週間目より現われはじめ, かつ 6 週間目には 74~100% の高率に現われており, 両者の間に明らかな差を認め, 早発群は Koch 現象陽性と考えられる。次に非特異的炎症がツ反応の発現に及ぼす影響をみるために次の実験

を行なった。結核死菌流バラ浮游液で感作したモルモットの腹部皮内へ, 100 倍クレゾール液は 1 回, 白色ブドウ球菌浮游液は 2 回, プイオンは 3 日おきに 8 回の各 0.1 cc を注射しておいて, その刺激影響が全く消失したと思われる 3 週間後に, 200 倍ツを同部に注射した。クレゾール, ブドウ球菌による刺激部位は非刺激部位に比べて反応出現が早期に認められた。しかしプイオン注射部位では早発傾向は認められなかつた。さらにモルモットを結核感作する前に, ツ注射を繰返し 3 回行なつたのちに, 上と同様死菌流バラ浮游液で感作し, 6 週間目に前にツを注射した同一部位に, 再びツ注射を行なつたが, この場合には対照と比較してもツ反応発現に早発傾向は認められなかつた。このことは陰性時のツ注射は陽性後に早発傾向を惹起しないものと考えられる。また早発傾向を示したクレゾール, ブドウ球菌による刺激部位のツ反応の皮膚組織変化は, クレゾールによる刺激部位はツ注射 1 時間目で小円形単核細胞の少数の浸潤と, 軽い小血管拡充を認め, 3 時間目には多核白血球の浸潤が, 6 時間目になると小円形単核細胞を混じた多核白血球の浸潤が強くなり, 血管の拡充も強い。12 時間目では大型の単核細胞の浸潤がやや強く, 浸潤細胞は多核白血球, 小円形単核細胞より大型の単核細胞へその勢力が入れ代わつたように感ぜられる。この状態は 24 時間目も同様程度維持するが, 36 時間目を境に細胞浸潤は大型の単核細胞が主役を演じているが, その程度は弱くなり, 血管の充盈も少なく反応が弱くなつてきている。ブドウ球菌による刺激部位のツ反応組織像でも, ツ注射後 1 時間目では小円形単核細胞の浸潤と血管充盈, 6 時間目に多核白血球を主とし少数の大型の単核細胞の出現をみる。24 時間目には大型の単核細胞が主となり, 多核白血球がかえつて少なくなり, 反応は 24~48 時間が頂点となり大型の単核細胞の浸潤が強い。以後反応は弱くなり 96 時間目にラ型巨細胞の出現をみる。これを先に報告した初回および頻回ツ反応の組織像と比較すれば, 初回部位のツ反応は注射後 12 時間目までは小円形単核細胞, 多核白血球の浸潤が主で, 24~48 時間に大型の単核細胞を主とした反応の頂点をみる。ラ型巨細胞の出現は 96 時間目に認めている。ツ頻回注射部位では 1 時間目から多核白血球, 小円形単核細胞の浸潤を認め, この間に大型の単核細胞も軽度に出現しているが, 注射後 12 時間目より大型の単核細胞の浸潤が強くなり, 24 時間目を頂点として次第に弱くなり, ラ型巨細胞の出現は注射後 48 時間目ころより現われる。以上のことからみて, クレゾール, ブドウ球菌で皮膚に刺激を与えた部位でのツ反応は未処置皮膚におけるツ反応よりいく分早く現われるのではないかと考えられるが, ツ頻回注射によつて起こされる早発傾向に比してその程度は弱く, 明らかにツ反応自身が早発したとは断定しがたいと考えられる。

(5)―33. 反復のツ反応の判定に及ぼす影響とその対策 松島正視・由上修三・松島敏・本沢繁二郎・増村雄二郎・庭地大・宮下晴夫 (群大小児)

〔研究目標〕32回総会において、われわれは、ツ反応反復の影響は著しいから、これを避けて個体の真のツ感作状態を知ろうとすれば、必ず初回部位でツ反応を行なわねばならぬと主張した。そして、1回のツ反応の影響範囲、影響の持続する期間、部位による反応の違いをしらべて、左右前膊屈側の上下 $\frac{1}{2}$ および上膊屈側の下 $\frac{1}{2}$ の6カ所を用いて、毎回部位を変えてツ反応を行なうことを提案した。今回は、その後の研究成績を報告する。また、われわれは、反復部位で3、4時間後からみられる早期反応の本態について研究し、これが、好中球に富むびまん性の細胞浸潤を主とした組織反応であること、およびこの早期反応も、本来の遅延型反応と同じく、ツ蛋白分画を抗原とする特異的な反応であることを、33回総会に報告した。われわれはさらに、この早期反応の本態に関して、動物実験を行なっているのでその成績を報告する。〔研究方法および研究結果〕① 1回のツ反応の影響の持続期間：先にわれわれは、ツ反応の既往歴から、6年以上経過すれば影響がないことを認め、32回総会に報告した。また、1年後にツ反応を行なつた場合には影響が著しいことも報告した。今回は、2年後および2年半後に行なつた場合の成績を報告する。学童の右前膊初回部位でツ反応を行ない、1群は2年1ヵ月後、他群は2年6ヵ月後に、同一部位でツ反応を反復し、右上膊初回部位の反応と比較した。そのさい、発赤の大きさのみでなく、色調、硬結、2重発赤を含めた反応の強さ全体について比較した。2年1ヵ月後には、47名中27名57%に反復部位の反応の著しい減弱を認めた。2年6ヵ月後には、30名中6名20%に減弱を認めたのみであった。すなわち、2年後にはまた影響が著明であったが、2年半後には影響が少なくなる傾向がみられた。さらに、3年後、4年後の影響も追及する予定である。② BCG接種による陽性反応の持続期間：自然感染による陽性と、BCG接種による陽性とを区別するためには、BCGによる陽性反応が、何年後まで、どのくらいの強さで続くかを知る必要がある。従来報告は、多くは同一部位でツ反応を反復しているの、反復の影響による減弱が加わつて本当のツ反応の推移を示していないおそれがある。われわれは、BCG初接種幼児(30名および31年接種各25名)について毎回部位を変えてツ反応を行ない反応の推移を追及した。30年接種群では、3～7ヵ月後強陽性を呈した17名中10名59%が1年10ヵ月後まで、また8名47%が2年11ヵ月後まで強陽性を持続した。30年接種群でも、6ヵ月後強陽性を呈した14名中6名43%が2年後まで強陽性を持続した。この中には、感染に

よる陽転者も少数含まれている可能性があるが、大多数はBCG接種による陽性であろう。すなわち、反復の影響を避けて検査すれば、BCG接種による陽性反応は従来考えられていたより長く、強く続くと考えられる。今後さらに追及する予定である。③ 細胞性被働性移入による動物実験：反復部位の早期反応は前回のツ反応局所のみ認められ、かつ、ツに対する特異的な反応と考えられる。したがって、ツ反応局所には、ツに対して早期反応を起こすような抗体が集まつて、残存していることが考えられる。われわれは、これを確かめるために次のような実験を行なつた。モルモットでChaseの方法にしたがつて、ツ・アレルギーの細胞性被働性移入を行ない、2日後に20倍旧ツまたはPPD-s 10 γ を用いてツ反応を行ない、10例に陽性反応を得た。そのうち5例について、1～2週後ツ・アレルギーがほとんど消失してから、前回ツ反応部位と反対側の初回部位とに、50倍旧ツまたはPPD-s 5 γ を注射して反応の時間的経過を比較した。全例反復部位に6時間前後を頂点とする発赤、腫脹をみ、初回部位との間に差を認めた。なお、3週以後に反復した4例では、1例にのみ同様の反応を認めた。能動的に感作したモルモットで、反復部位と初回部位のツ反応を比較すると反復部位のほうが早くから反応が現われ、6時間前後で著明な差が認められるが、これは初回部位の反応に上記の早期反応が加わつたとして理解できるのではないかと考える。〔総括〕われわれは、毎回部位を変えてツ反応を行なうことを主張してきた。そのさい、何年たつたら同一部位で再びツ反応を行なつて差支えないかについては、2年半後もなお影響が残っており、さらに今後の追及を必要とする。またBCG接種によつても、従来考えられていたよりも長く強陽性を呈するから、反応の強さと最終BCG接種からの期間とによつて自然感染とBCG陽性とを区別するには従来とは別の基準を作らねばならぬと考える。また、反復部位の早期反応については、人体および動物実験の成績からみて、ツ・アレルギーを有する個体にツを注射することにより、注射部位にツ抗原に対して早期反応を起こすような抗体が集まり、残存していることが考えられる。

〔31～33への追加〕 岡田静雄 (結核予防会大阪府支部)

ツ反応における非特異性反応は、ソートン対照液を使用して大阪市内の小学生および高校生について行なつた実験の結果では、ツ注射頻回注射の影響はとくにみられず、私の成績では24時間のほうが48時間より大きな発赤を認めた以外は明確な定義を定めえなかつた。

〔シンポジウム(5)への追加〕 促進反應對策。注射部位変更問題について 野辺地慶三 (日大公衆衛生)

促進反應對策として注射ごとに注射部位を変更する場

合には 2 つの問題がある。① 注射部位間隔：はじめ反復注射による反応性変調の範囲は 2 重発赤の発現域に及ぶであろうと考えたが、教室の池上の自衛隊における観察によれば 2 重発赤の最大径は 7 cm であつたので、上記間隔は 8 cm 以上となすべきであると提案した。しかるに松島は小学生における観察の結果この間隔は 5 cm で足りると発表している。よつて 2 重発赤域のツ反応を実施してみたというこの域内では反応変調が起らないことを知つた。よつて上記の間隔は松島の説のごとく 5 cm で足りると考えられる。ただし肘関節に近すぎると反応がぼやけ、また腕関節に近すぎると反応が小さくなる。よつて大人では前腕に上下 2 カ所、左右で 4 カ所用いられるが、幼児では各腕 1 カ所、左右で 2 カ所しか用いられない。松島が上腕でも 2 カ所用いられることを報告したが、この場合は 2 頭膊筋の内側を用いる必要がある。② 促進反応の消失に要する期間：名大時代の教室の土屋の某工場員についての観察によれば、反復注射による反応性の変調は大體 4 年で消失した。また日大の教室の池上の自衛隊での観察によつても反応回復曲線は 4 年後には正常位に戻つた。松島も一部は 6 年を要するが、大部分は 4 年で反応性が常態に復すと報告している。よつて一度ツ反応を実施した部位も正常反応を期待できるものと考えられる。

〔シンポジウム (5) への追加〕 文部省科学試験研究費ツベルクリン委員会昭和 33 年度研究結果および結論 重松逸造 (公衆衛生院)

〔研究結果〕 1) 判定時間に関する研究 ① 24 時間測定による判定基準：ツ注射歴あり BCG 接種歴なしの対象群においてツ初回部位と常用部位の発赤度数分布曲線を 24, 48 時間, 4 日, 6 日の測定値について検討すると、常用部位においてはツ注射の 24 時間値が示す第 1 峰 (非特異曲線) と第 2 峰 (特異曲線) の境界がもつとも明確であつた。そして判定誤差は他の場合に比しもつとも小さいことが認められた。24 時間および 48 時間測定値よりみた遅発反応の出現状況：BCG 歴なしの対象群についてツベルクリン常用部位と初回部位における 24 および 48 時間測定値のそれぞれ 4 日および 6 日目の遅発反応出現状況を見ると、24 時間および 48 時間の陰性群からは初回、常用の別を問わず遅発反応出現頻度に差なく低率であつたが、疑陽性群では初回部位のほうが常用部位に比して 24, 48 時間の両測定値とも高率を示し、また初回部位では 24 時間測定よりのほうが 48 時間測定より、常用部位では 48 時間測定よりのほうが 24 時間測定よりそれぞれ高率の遅発反応の出現を示す傾向があつた。BCG 歴ありの対象群においても 24 時間および 48 時間判定の陰性、疑陽性からの遅発反応出現頻度は上記 BCG 歴なし群と同様であつたが、ただ疑陽性群からの遅発反応出現頻度が BCG 歴

なし群ほど著明でなかつた。2) 濃厚ツベルクリン液使用に関する研究：2,000 倍ツ 48 時間発赤 9 mm 以下の者でも濃厚ツ (100 倍, 700 倍) によつて明確な反応を示すものがかなり認められた。このさい濃厚ツ液による陽性限界は 24, 48 時間の両測定値とも 100 倍ツは 15 mm, 700 倍ツの場合は 13 mm と推定せられる成績が得られたのでその基準で判定すると、BCG 歴あり、なしにかかわらず常用部位においては初回部位よりも陽性率高くかつ促進現象が認められた。その陽性率は BCG 歴なし群 2,000 倍ツ 48 時間値の 5~9 mm 疑陽性の者からは 100 倍ツ液により初回部位 7.7%, 常用部位 11.4%, また BCG 歴あり群においてはそれぞれ 66.8~63.0% を示した。この場合 2,000 倍ツ液による反応を初回部位で行なつた場合のほうが常用部位で行なつたものより濃厚ツ液による陽性率が高かつた。〔結論〕 ① 2,000 倍ツ液を使用する場合ツ常用部位においては 24 時間判定のほうが 48 時間よりも判定誤差が少なくより勝つている。しかし 24 時間判定が実用的に妥当か否かを決定するためには非特異反応の混入程度をさらに精製ツ液等を使用して質的に検討することが必要と考える。② 2,000 倍ツ液による弱反応者から濃厚ツ液によつてより明確な反応を呈する者を選択しうることが判明した。しかしその頻度はツ注射部位と既往 BCG 接種等により著しく影響をうけることもわかつた。そこでこれら条件や使用すべき濃厚ツ液の適当濃度およびその陽性限界等さらに検討を要する点が多い。

〔司会者報告〕 岡田博

現今ツベルクリン反応で問題となつている現象の主たるものは、① ツ常用部位では反応が促進されてでること、すなわち促進現象と、② BCG を頻回接種したような対象では 48 時間 9 mm 以下でもその後数日に陽性になる反応、すなわち遅発反応が出現すること、③ ツ常用部位では疑陽性程度の判定しにくい色調を呈する反応が増加したことなどであつた。この解決策として考えられていることは、① ツ常用部位では判定時間を 48 時間より 24 時間にかえては如何ということ、② ツ注射の度ごとに場所をかえては如何、③ second dosis すなわち濃厚なツ液を使う方法、④ 精製ツ液を使つたほうがよいのではないかと等ということである。ところで今回のシンポジウムに取りあげられた中心問題は 4 つである。① 結研大林氏はわが国で使つている 2,000 倍 OT と WHO が各国で使つている PPD とで反応がどう違うかというわれわれのすべてが知りたがつている問題を取りあげて同一対象で検べた結果、両者による発赤径に差がなく硬結は PPD のほうが大きい、そして OT 発赤 10 mm 以上 PPD 硬結 6 mm 以上陽性という現行の判定基準で検べると両者で陽性率に差がないという大変安心する data を示して下さつた。けれども予研前田氏

からも追加がでたごとく PPD は lot により相当 potency に差があるので、その点も考慮に入れてさらに促進現象や遅発反応のそのような集団での成績も示してほしいものである。② 濃厚ツを使用する問題は大宮保健所大串、名大予防加藤、世田谷保健所真島、東大小児吉田氏らで論ぜられた。まず濃厚ツのほうが2,000倍ツより反応大きくかつ明確な反応がでる場合が多いが、濃厚ツの反応曲線は年令的な差が大きいし、またBCG接種の有無でも反応の大きさが著しく影響されるという点で皆一致している。また濃厚ツは反応が増大されるので、したがって非特異反応も増大されるがそのさい陽性限界をどの辺にすべきかという点では100倍で15mm, 700倍で12~13mmぐらいが適当であろうという意見もあるがこれはさらに検討する必要がある。濃厚ツを使うとするとツ注射を2回やらねばならぬので practical な問題として、結核予防の第一線におられる保健所の医師からの強い反対もあるようであるが、しかし2,000倍ツで、紛らわしく判定のできない場合に濃厚ツにより特異反応を示すことがたしかにある以上、ことに小児科方面では結核感染の有無の診断、またBCG接種の必要の有無の判定に濃厚ツを使用することは今後

さらに考究すべきものとする。③ 早発反応については岐阜大不破、群馬大松島、大阪市大前田氏らにより論ぜられたが、まずツ常用部位では24時間のほうが48時間より発赤反応大で、この早発反応はツ特異反応でありまた同時に遅発反応も特異反応であるという昨年度の結論が再確認された。そこでツ常用部位では判定時間を48時間より24時間に変えてはどうかという問題であるが、その基礎となる重要な問題の1つは24時間と48時間における非特異反応の混入度ということである。24時間と48時間と差がないという説と前者が後者より大または小という説とあり、この点についてはさらに精製ツ等を使い質的に検べる必要がある。④ 毎回部位を変えてツ注射を行なえという説もあるが、このさい前注射の影響する期間について2年半、3年、4年とまちまちであり、また前注射局所からの影響をうける範囲も5~6cmという説と、そうでない説もあり、またツ注射が頻回行なわれた場合の影響は局所にどまらずもつと範囲の広いものであるとの説もあるし、かつ毎回場所を変えることについての技術的な問題もあるので、この方法はさらに学問的にも技術的にも今後追及する必要があるものと思ふのである。

シンポジウム (6) 結核菌の代謝

(6)-34. 鳥型結核菌の glyoxylate 代謝 守山隆章 (阪大微研竹尾結研) 湯井五郎・久野満男・坂口喜兵衛 衛・東野一彌 (阪大堂野前内科)

鳥型結核菌竹尾株抽出液中に isocitritase 活性が存在することは、昨秋近畿地方会で報告した。この酵素により isocitrate から生成する glyoxylate の代謝経路を追求したので報告する。Kornberg らは、一部の細菌およびひまの種子には isocitritase 活性により生成する glyoxylate と acetyl CoA を縮合し malate を作る malate synthetase が存在し、glyoxylate cycle を形成することを明らかにした。この cycle により acetyl CoA 2分子から1分子の succinate が生成され、Utter-Kurahashi の反応を経て脂肪酸から炭水化物が生成されることが示唆されている。われわれは、まず菌抽出液中に malate synthetase 活性があるか否かを検討した。① malate synthetase 活性の証明：菌抽出液中には多少の phosphotransacetylase 活性を認めたが、さらに補強する意味で E. coli 13 株の乾燥粉末抽出液 (phosphotransacetylase 活性 (12.4 単位 / 0.1 ml) を 0.3

ml 添加した。反応組成は $10 \mu M$ glyoxylate を基質とし、 $33 \mu M$ acetyl-p, CoA, $20 \mu M$ Mg⁺⁺ および $10 \mu M$ cysteine より成っている。酵素液として、malate の酸化を防ぐ意味で無細胞抽出液の硫酸飽和0.3~0.6画分を用いた。malic acid は fluorometric に測定した。しかるに反応液中には malic acid を証明することはできなかった。生成 malate がさらに別の物質に代謝されていれば、もちろん反応液中に malate は証明できないわけであるが、glyoxylate を無細胞抽出液と incubate したときに全然 O₂ 消費が認められないことも malate が生成していない可能性を裏づけるものであろう。以上、菌抽出液中には現在の段階では malate synthetase の存在を証明していない。② glyoxylate cycle 以外の代謝経路：しかし、glyoxylate を無細胞抽出液と incubate すると、aerobic にも anaerobic にも相当早い速度で代謝される。ところが、抽出液を活性炭で処理すると、ほとんど完全に glyoxylate を代謝しなくなる。これに、加熱抽出液 (無細胞抽出液を5分 100°C 加熱、濾過したもの) を加えると活性はほぼ炭末処理前の状態に戻る。以上のことから、一方

において無細胞抽出液の硫安分画を試み、他方において加熱抽出液中の有効因子の検討を試みた。硫安分画では 0~0.3 飽和分には全く glyoxylate 代謝能を認めることはできない。0.3~0.7 画分では加熱抽出液を加えることにより、十分に glyoxylate を代謝する。ゆえに顆粒成分は全く glyoxylate を代謝することはできないものと思われる。加熱濃液は透析するとほとんどその活性を失い、透析外液を上記硫安画分に加えると glyoxylate を代謝するようになる。他方、Nakada et al. によると動物組織では glyoxylate と glutamate は condense してから代謝されるという成績があるので菌無細胞抽出液に glyoxylate と等モルの glutamate を添加した。glyoxylate の代謝はきわめてよく促進される。なお glyoxylate と glutamate 間の spontaneous transamination はわわわの条件ではみられなかった。菌体内に glutamate の多いことは庄司がすでに報告している。加熱抽出液中の主としてアミノ酸を検討する意味で、上記のごとく活性のあつた加熱抽出液の透析外液を DNP-化し ether 可溶部と水溶部をそれぞれ濾紙クロマトに展開した。前者に 3つ、後者に 2つの spot を認めた。これら 5つの spot のうち著明であつた前者に属する spot 2つについて同定を行なつた。そのうちの 1つは glutamate であり、他の spot を 0.1% 重曹水で溶出し、分光分析的に 360 $m\mu$ のほかに 390 $m\mu$ に吸収の極大のあることを認めた。すなわち 2つ以上の DNP-化物質の混合したものであり、そのうちの 1つは DNP-化 proline ではないかと考えている。無細胞抽出液に glutamate を加えると前記のごとく glyoxylate 代謝は促進され、CO₂ 発生が認められ、同時に α -ketoglutarate を検出した。proline, asparagin 酸を添加しても glyoxylate の代謝は促進されない。ゆえに glutamate による glyoxylate の代謝促進は glutamate に特異なものであろうが、さらに他のアミノ酸についても検討の予定である。glutamate の glyoxylate 代謝促進機構は、2つの可能性があり、glutamate を glyoxylate が condense してからさらに加水分解される場合と、transamination が考えられる。いずれも α -ketoglutarate を生成する。わわわの場合、炭末処理抽出液に pyridoxyl-P を添加しても glutamate による glyoxylate の促進作用はみられなかったので前者の機構の可能性がある。しかし、現在のところ結論することはできない。

〔質問〕 長山英男 (東北大抗研)

データをみると transamination は一応除外できそうであるが、検討の場合にはアミノ供与体として alanine をみているか。蚕, pseudomonas の transaminase の場合には alanine がもつとも強いから。

〔質問〕 本宮雅吉 (東北大抗研)

還元能が INH 作用菌でふえているのは lipid の減少による相対的のものでないか。

〔回答〕 守山隆章

もしそうであるとすればペーパークロマトですべての糖のスポットが増強しているはずだが、この場合にはグルコース、アラビノースという特定のスポットに増強がみられるのでこの点に意味がある。

(6)-35. 鳥型結核菌による polyphosphate 代謝について 山本正彦・住田元且・茂兼英寿・児玉光雄・山本達郎・仁井谷久暢・河辺寿太郎・田中伸一(名大日比野内科)
〔研究目標〕 結核菌において polyphosphate が存在していることはわわわの生化学的な研究および武谷らの電顕による研究で明らかであるが、今回は polyphosphate の生体における消長および polyphosphate-kinase の抽出およびその性質を研究し、あわせて cell free level における streptomycin の作用をしらべた。〔研究方法〕 菌は鳥型結核菌尾尾株の 3 日培養菌を使用した。菌体成分の分析は Schmidt-Thannhauser 法を使用、ATP, AMP 等の分離は Dowex-1 による resin chromatography を使用した。polyphosphate phosphokinase の抽出は cell を 1/10 volume の pH 7.0 の 0.02 M glycyl-glycine buffer と同量の石英砂とともに 0°C で 1 時間すり 3 倍量の水で抽出し、12,000 g で cell を除き、1/10 volume の 5% streptomycin で核蛋白を除き (NH₄)₂SO₄ の 0.3~0.4 飽和を取り、それに 1/10 volume の 1% protamine を加えて不活性の蛋白を除き上清を Ca-phosphate-gel に吸着して 0.1 M の potassium phosphate buffer で elute して 32 倍に比活性を上げた。polyphosphate の同定は Dowex-1 の resin chromatography によつた。polyphosphate の合成は Kornberg によつて K-phosphate を 775°C で K-polyphosphate とし Dowex-50 で Na-polyphosphate とした。acetyl-phosphate の合成は Avison によつて acetate と phosphate を pyridine と acetic anhydride で縮合させた。polyphosphate の定量は albumin と共沈させたのち PCA で acid-soluble-phosphate を除き、アルカリで溶かして phosphate 量または放射活性を測定した。ATP の定量は 3-phosphoglyceric-acid, DPNH, phosphoglycerin kinase, glycerin aldehyde phosphate dehydrogenase を組合わせて DPNH の減量を 340 $m\mu$ でしらべた。acetokinase の抽出は Rose によつて E. coli より 0.1 M phosphate buffer による抽出、硫安分画およびアセトン分画により精製した。GTP³² の合成は Chambers and Khorana によつて D.C.C., GMP, NH₄OH より GM P-NH₂ を作り pyrophosphate-P³² と縮合した。〔研究成績〕 菌を P³² と incubate して時間ごとに菌体各成分への P³² の転入をみると P³² は polyphosphate

へ早くしかも強く転入する。反対に polyphosphate の P^{32} はあらかじめ P^{32} で label した菌を Sauton の培地にもどすと polyphosphate の P^{32} が RNA の中に入るように思われる。streptomycin は polyphosphate への P^{32} の転入を強く阻害した。polyphosphate は培養初期に多く培地の P 量の減少にしたがって減少する。polyphosphate-kinase は 34 倍に精製された。polyphosphate-kinase は 2 時間までは linea に進み, enzyme ATP, acetyl-phosphate, acetokinase, Mg^{2+} , $(NH_4)_2SO_4$, glycylglycine buffer が必要でこれらの 1 つが除かれると反応はほとんど停止する。enzyme の label では streptomycin はほとんど反応に影響ない。アクリノール, EDTA に多少の阻害は認められたが KCN, Na_3N , KF, monojode acetic acid, P-chloromercuric benzoate は阻害しない。enzyme を Dowex-1 で処理してもこれに合成 polyphosphate を加えても反応に変化ない。ATP の代りに GTP では反応しない。polyphosphate より ATP を新生することも可能である。〔結論〕 polyphosphate は鳥型菌の bacterial-phosphagen として ATP とともに重要な energy-pool をなすとともに phosphate pool をなしている。streptomycin は whole cell では P^{32} の polyphosphate への転入を阻害するが cell free label では polyphosphate の新生は阻害しない。

(6) — 36. 抗結核剤を作用させたトリ型菌の糖脂質について 本宮雅吉・宗形喜久男 (東北大抗研)

〔研究目標〕トリ型菌 (伝研株) に DHSM を作用させた場合, McManus 反応陽性物質が増加することを知り, この本態の化学的分析を試みた。〔研究方法と結果〕
 ① DHSM 作用トリ型菌の作製: Sauton 培地に 72 時間培養のトリ型菌の菌膜をとり, 濾紙にて脱水 DHSM を 100 γ/ml の割合に含有せる Sauton 培地中に沈め, ととき振盪 DHSM を作用せしめ, $37^\circ C$ に 6 時間保存。6 時間後菌塊をとり, 濾過し, 蒸留水にて洗滌培地成分を除去し, 乾燥保存した。② DHSM 耐性菌の作製: Sauton 培地 (DHSM 100 γ/ml 含有) に継代培養せる DHSM 100 γ 耐性菌を, 100 γ/ml DHSM 含有 Sauton 培地上に 72 時間培養, ①と同様に DHSM 100 γ/ml 含有 Sauton 培地中に 6 時間沈めて $37^\circ C$ に保存せるもの。③ PAS 作用菌: PAS 10,000 γ 含有培地中に沈めて 6 時間保存せるもの。④ INAH 作用菌: INAH 100 γ 含有培地中に沈めて $37^\circ C$, 6 時間保存せるもの。McManus 反応は Vic-OH を有する化合物に由来するもので, 多糖類が関与している場合が多いとせられている。菌体の加水分解を行ない還元能を測定した結果, DHSM 作用菌において還元能の増加がみられ, McManus 反応陽性物質の増加は糖類に基づくことが明らかとなつた。そこで菌体をメタノール・クロロホルム

3:1 の混合液中に浮遊し音波で 24 時間振盪破壊, さらに機械的に室温で 24 時間振盪, メタノール・クロロホルム溶分と不溶分に分けた。不溶分はさらに数回分画を行ない, Molisch 反応陽性の各画分について, ペーパークロマトグラフィーを行ない糖組成を比較検討したが, いずれの画分にも組成の差異は認められなかつた。メタノール・クロロホルム溶分はさらに次のごとく分画を行なつた。① メタノール・クロロホルム溶, アセトン溶分。② メタノール・クロロホルム溶, アセトン不溶, エーテル溶分。③ メタノール・クロロホルム溶, アセトン不溶, エーテル不溶分 (以下 Mesaiei 画分と略)。④, ⑤にはペーパークロマトグラフィーで糖組成の差が認められなかつたが Mesaiei 画分ではグルコース, ガラクトース, マンノースのほか DHSM 作用菌ではアラビノースのスポットが著明にみられたのに反し, 対照ではほとんどみられなかつた。本画分は水, メタノール, エタノール, ピリジンに難溶で弱アルカリに比較的良好に溶けた。定量分析の結果, DHSM 作用菌で P 含量が対照に比し, 約 6 倍で DHSM 耐性菌では対照にほぼ等しい値を示した。還元能および N 量は DHSM 作用菌, DHSM 耐性菌, 対照菌いずれの場合にも著明な差はみられなかつた。PAS 作用菌の Mesaiei 画分の P 含量は中等度に増加し, ペーパークロマトグラフィーで, ガラクトース, アラビノースのスポットの増加がみられ, INAH 作用菌では P 含量の増加はみられず, ペーパークロマトグラフィーでグルコースとアラビノースのスポットの増加がみられた。〔総括〕 Mesaiei 画分の P 含量と McManus 反応の強度はほぼ平行関係にあり, 本画分の糖組成に関して作用薬剤の種類による差異が認められた。

(6) — 37. mycobacteria による porphyrin 形成について 庄司宏・畠山英夫・早野和夫・木戸幸作・児玉哲治 (阪大微研竹尾結研)

〔研究目標〕Mycobacteria の INH 耐性と porphyrin 体代謝の関係についてはいろいろと報告されているが, われわれは INH 耐性鳥型菌でも培養条件で coproporphyrin 体を産生することを証明した。そこでわれわれは mycobacteria の porphyrin 体代謝の過程を INH 感性菌と INH 耐性菌とで追求, 比較したいと考えて以下の実験を行なつた。〔研究方法〕人型結核菌, 鳥型菌およびこれらの INH 耐性株をグリセリン肉汁に培養し, 生洗滌菌として用いた。生洗滌菌を一定時間基質と接触せしめたのち生成物を濾紙クロマトグラフィー, 紫外線鑑識器, spectrophotometer 等で検討した。catalase 活性の測定は Warburg 検圧法によつた。〔研究結果〕①人型結核菌 $H_{37}Rv$ 株, $H_{37}Rv$ -INH 耐性株, GB 株をそれぞれグリセリン肉汁に 3 週間表面培養したものを脱イオン水で洗滌し M/15 磷酸緩衝

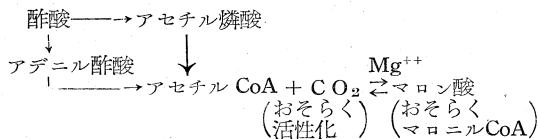
液 pH 7.2 で菌液とし, δ -aminolevulinic acid $3\mu M/ml$ を加えて全量 $5 ml$ とし, $38^\circ C$. $40 hr.$, incubate した。反応液を遠沈し, 上清からサク酸エチル:サク酸 (4:1) で赤色蛍光物質を抽出し 10% HCl に転溶して吸収極大をみたところ, 3 株ともに $405 m\mu$, $551 m\mu$ $590 m\mu$ に吸収極大がみられた。中和後サク酸エチルに転溶して濾紙クロマトグラフィー (展開剤ルチデン:水 = 5:3.5) にかけると Rf=0.42, 0.50, 0.60 の 3 つの spot を認めた。しかしこれらの菌株の catalase 活性の増強は認めていない。BCG 株, mycobacterium 607 株, 鳥型菌竹尾株, 竹尾株 I NH 耐性株, 鳥型菌獣調株について同様の実験を行なったのに, 人型結核菌の場合と同様であつたが, 鳥型菌の場合はその catalase 活性が増強した。なおこの porphyrin 体形成は $2\mu M/ml$ の I NH あるいは $0.2\mu M/ml$ の SM によつては阻害されない。㉑ 鳥型菌竹尾株から同様にして得た porphyrin 体を濾紙クロマトグラフィーにかけたのに 6 つの spot をみた。その中のもつとも 蛍光の強い spot を切りとつて展開剤で抽出し, ㉒ 塩酸に転溶して吸収極大をみたのに $405 m\mu$, $554 m\mu$, $592 m\mu$ の 3 つの極大を示し, また ㉓ これをエーテルに転溶して吸収極大をみると $497 m\mu$, $530 m\mu$, $569 m\mu$, $597 m\mu$, $611 m\mu$, $624 m\mu$ に極大がみられ, 勝沼の coproporphyrin と一致する。㉔ 鳥型菌竹尾株を 2 日間表面培養したものをガラス粉とともによくすりつぶし, M/15 磷酸緩衝液 pH 7.2 で抽出し, $10,000 r.p.m.$, $20 min.$ 遠沈して上清液を得, これに $3\mu M/ml$ の δ -aminolevulinic acid を加えて $38^\circ C$, $20 hr.$ 反応させた場合にも, porphyrin 体を生成した。これを上記のごとく chromatography で検すると Rf = 0.05 付近に spot をみた。㉕ $1,500 \gamma/ml$ I NH 添加培地に増殖した鳥型菌竹尾株の洗滌浮遊液を調製し, pH 7.2 磷酸緩衝液中 ($5 ml$) に菌 ($10 mg/ml$), CoA $0.3 mg/ml$, δ -aminolevulinic acid $5\mu M/ml$, クエン酸鉄アンモン $20 \gamma/ml$ を混じり $37^\circ C$, $3 hr.$ 振盪したのち, 菌の catalase 活性を Warburg 検圧計で検した。これら添加剤を加えた場合には $198 \mu l/2 mg$ の酸素放出がみられ, 非添加の場合には $26 \mu l/2 mg$ であつた。また無酸素状態では添加剤の存在においても $23 \mu l/2 mg$ の酸素放出があるにすぎない。この反応は M/500 I NH により軽度阻害されるが, M/500,000 SM, M/100,000 kanamycin によつて完全に阻害される。〔総括〕㉑ 人型結核菌 H₃₇Rv 株およびその I NH 耐性株, GB 株 (I NH 耐性株 (北本)) により δ -aminolevulinic acid から porphyrin 体, ことに coproporphyrin が形成されることを確かめた。この反応は I NH, SM により阻害されない。㉒ δ -aminolevulinic acid, CoA, クエン酸鉄アンモンと洗滌 I NH 耐性鳥型菌を好氣的

に接触せしめることにより catalase 活性回復を認めた。これは SM, KM により強く阻害される。

(6)一38. 抗酸性菌の炭酸ガス固定について (第1報)
C¹⁴O₂ のマロン酸への固定反応 楠瀬正道・甲和良夫・楠瀬恵美 (阪市大刀根山結研・国療刀根山病)

〔研究目標〕結核菌の培養実験にさいして, CO₂ が菌の増殖を促進することが古くから報告されている。われわれは結核菌の物質代謝における CO₂ の役割を明らかにする目的で, 放射性 NaHC¹⁴O₃ を用いてこの菌の CO₂ 固定反応の研究を行なつた。〔研究方法〕鳥型菌, 竹尾株を使用した。グリセリン肉汁培地に $37^\circ C$, 4 日間培養, 集菌洗滌後, 乳鉢中 ($0^\circ C$) で海砂とともに 30 分間磨碎する。のち 4 倍容の蒸溜水と混合し, $54,000 \times g$, 40 分間遠心沈澱を行ない, その上清を無細胞抽出液として使用した。C¹⁴O₂ の有機酸への導入実験は以下に示す方法で行なつた。すなわち抽出液 $2.0 ml$ を $0.2M$, 磷酸塩緩衝液 $0.5 ml$ (pH 6.8), $0.1 M$, MgSO₄ $0.1 ml$, $0.1 M$, アセチル 磷酸 $0.5 ml$ および $1 M$, NaHC¹⁴O₃ $0.1 ml$ (3.5×10^5 c.p.m.) とともに $30^\circ C$, 60 分間 incubation 後, 反応液を塩酸で除蛋白, その上清を pH 9 に調整して減圧下に乾燥する。その残渣について celite-0.2N H₂SO₄ でクロマトグラフィーを行ない, 有機酸を分離する。溶出はクロロホルム-ブタノール混液を用い, $10 ml$ ずつ分取してその各区分をアルカリで滴定, 有機酸を定量する。ついで各区分について液を蒸発させたのち, C¹⁴ の放射能を測定した。カルボキシル- C¹⁴ ラベル酢酸および同マロン酸から他の有機酸への導入実験も同様の方法で行なつた。また反応液中の有機酸をペーパークロマトグラフィー (ブタノール/ギ酸/水 = 4:1:2) で同定したのち, この濾紙を automatic gas-flow counter scanner にかけて濾紙上の C¹⁴ の放射能を測定した。〔研究結果〕抽出液をアセチル 磷酸の存在下に NaHC¹⁴O₃ と作用させてのち, 前述のクロマトグラフィーを行なうと, C¹⁴ は著明にマロン酸と酢酸に導入されることが認められた。(このほか, コハク酸へも少量導入される)。さらにマロン酸であることを確認するため, 反応液をペーパークロマトグラフィーにかけてのち, 濾紙上の C¹⁴ の放射能を測定するとマロン酸に相当する部分に著明な C¹⁴ のピークが証明された。抽出液を $90^\circ C$, 5 分間加熱するが, 反応液からアセチル 磷酸を除くと, C¹⁴O₂ の導入は全く起らない。この反応は好氣的, 嫌氣的いずれの条件下でも進行し, 顆粒分画の存在は不要である。マロン酸および酢酸へ導入される C¹⁴ の量は抽出液の添加量と比例する。反応時間による影響をしらべると, マロン酸への導入は約 30 分間で極大に達し, のち徐々に減少する。一方酢酸への導入は 30 分後も直線的に増加する。次にこの反応系における co-factor の関与を明らかにするために, 抽

出液を硫酸で分画し、0.2~0.6 飽和沈澱を用いて実験を行なった。このさいにも $C^{14}O_2$ のマロン酸への導入は認められるが、これに coenzyme A を添加すると著明に促進され、 Mg^{++} を除くと導入は全く認められない。さらに Mg^{++} の作用は Mn^{++} , Co^{++} または Cu^{++} によつても代用される。一方、ATP の添加は導入を若干阻害する。以上の実験はいずれもアセチル 燐酸を CO_2 の acceptor として添加したが、他の化合物についても検討した。アセチル 燐酸の代りに酢酸および ATP を加えても $C^{14}O_2$ の導入はわずかしき起こらない (しかしアセチル 燐酸とラベルしない $NaHCO_3$ の存在下で $CH_3C^{14}OOH$ の C^{14} は著明にマロン酸に導入された)。焦性ブドウ酸、リンゴ酸またはコハク酸も CO_2 の acceptor にほとんどなりえない。しかしマロン酸の場合には、ATP の存在で若干 $C^{14}O_2$ のマロン酸への導入が認められた。さらにアセチル 燐酸とマロン酸の共存下では $C^{14}O_2$ のマロン酸への導入はアセチル 燐酸単独の場合より数倍増加し、これに反して酢酸への導入は著しく阻止されることが示された。したがつて、 $C^{14}O_2$ はアセチル 燐酸と反応して最初にマロン酸を生成し、ついで酢酸 (おそらくそのデリバート) に変化することが予想される。さらに抽出液を C^{14} -ラベルマロン酸と incubation すると、 C^{14} は著明に (約 3%) 酢酸に導入される事実によつて確かめられた。〔総括〕鳥型菌の無細胞抽出液には CO_2 を固定してマロン酸を生成する酵素系が存在し、有機酸または脂肪酸の代謝に重要な役割を演じていると予想される。



〔質問〕長山英男 (東北大抗研)

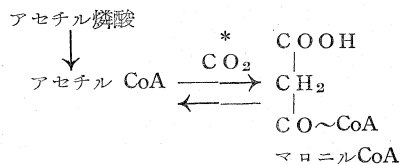
①結核菌の物質代謝における $C^{14}O_2$ 固定反応の役割を問題にする場合に、初期の固定反応そのものの解析と同時に、生成物から他の化合物たとえばアミノ酸への C^{14} の移行の度合もみるべきではないか。②いわゆる Wood-Werkman 反応との関係は量的にどうであろうか。(回答は否定)。③コハク酸に認められる c.p.m. をどう解釈するか。

〔司会者報告〕山村雄一

このシンポジウムでは、結核菌の営む特異な代謝様式が各演者によつて報告され、それぞれ専門の立場から討論が行なわれた。まず守山さん (阪大竹尾結研) はトリ型菌の glyoxylic acid cycle を目標として、今回は無細胞性抽出液を用いて malate synthetase の証明されなかつたことを述べ、しかしこの抽出液は glyoxylate を代謝することができることをみとめた。抽出液を活性炭で処

理すると glyoxylate の代謝はほとんど起こらなくなるがこれに加熱した抽出液を加えると活性は回復した。また抽出液にグルタミン酸塩を加えると反応が著しく促進される。したがつて今のところこの菌の抽出液によつて glyoxylate は代謝されるが glyoxylic acid cycle の存在に対しては否定的見解をもつことを述べた。山本さん (名大第一内科) は結核菌中に存在する polyphosphate の生物学的意義を明らかにするために菌体内 polyphosphate の動きを追求した。そしてメジウム中の P^{32} がきわめて速やかに菌体内の polyphosphate へとり込まれること、このとり込みはストレプトマイシン (SM) によつて強く阻害されることを認めた。またこの polyphosphate はリボ核酸の合成に利用されるようである。さらに polyphosphate 合成酵素を抽出精製し、その性状を明らかにした。すなわち $ADP + [P_i]_n \rightleftharpoons ATP + [P_i]_{n-1}$ (P_i は無機燐酸) の反応を触媒し、GTP (グアノシン三燐酸) は基質とならない。この酵素ではストレプトマイシンによつて阻害されない。この研究はかつて日比野さんがストレプトマイシンの作用機作として提出されたものを、より正確にかつ実態的にしようとなつたものであり、興味深い成績である。また生化学的には polyphosphate が一種の細菌 phosphagen として燐代謝またはエネルギー代謝に重要な役割を演じていることを示したものである。本宮さん (東北大結研) は故篠原博士の残された研究を完成するために次の研究を行なつている。すなわちトリ型菌にジヒドロストレプトマイシンを作用させると、McManus 反応陽性物質が増加することを認め、これが菌体内のメタノール・クロロホルム可溶性で、アセトンとエーテルに不溶性画分の糖質が増加していることによることと認め、これを水解するとグルコース、ガラクトース、マンノースは対照と変化がなかつたがアラビノースが著明に増加していることを証明した。また燐含量が非常に多かつた。パスヤイニコチン酸ヒドラジド (INAH) の影響についても述べた。庄司さん (阪大竹尾結研) は mycobacteria によるポルフィリンの形成について興味ある報告を行なつた。まず人型結核菌 H₃₇Rv 株およびその INAH 耐性株によつて δ-aminolevulinic acid からポルフィリン体ことにコプロポルフィリンが形成されることを確かめ、この反応は SM によつて阻害されないことを認めた。しかし INAH 耐性人型結核菌ではカタラーゼの生成はほとんどなかつた。ところが洗滌した INAH 耐性トリ型菌を δ-aminolevulinic acid, CoA, クエン酸鉄アンモンと好気的条件下のもとに反応させるとカタラーゼ活性が著しく増強した。これは SM やカナマイシンによつて強く阻害される。この研究は生物学的には INAH 耐性とカタラーゼ活性との関係を追求するうえで興味深く、化学的にはポルフィリンの生合成という問題と

関係があり注目される。最後は楠瀬さん（阪市大刀根山結研）で、トリ型菌またはスメグマ菌の抽出液を用いて次のような新しい CO_2 固定反応を見出した。すなわち



の反応で、重曹の C^{14} をラベルしたものがアセチル磷酸をパートナーとしてマロン酸へ incorporate されることを証明したものである。この反応を触媒する酵素は硫酸によつて一定度精製することができる。最近マロニル CoA がアセトアルデヒドと脱炭酸的にアルドール縮合を行なつて β -オキシ酪酸へ生成されることが報告されており、新しい CO_2 固定反応としても、あるいは結核菌の脂肪酸の代謝の面からも興味深い。

シンポジウム (7) 開放性治癒

(7)-39. open-negative syndrome の臨床と病理 佐多和秀（稲田登戸病）

〔研究目標〕抗結核剤は結核の治療に顕著な成績を収めつつあるが、結核臨床においてもつとも重要な指標としての透亮と結核菌への影響をみると、おのおのの1年間の当院における消失率は透亮では 39.0% にすぎず、かつその消失は緩慢であるのに対し、排菌のそれは 85.2% の高率であり両者間の食違いが大きい。最近、X線透亮を認めながら排菌3ヵ月以上陰性の例は open-negative syndrome (以下 O-N と略) とよばれている。われわれは結核切除肺につきかかる空洞の発生頻度、安定度等、さらに浄化空洞につき臨床と病理学的事項より種々検討し、また病巣の未治を証明する1方法としての気管枝造影による誘発試験およびこれらをいかに取扱うべきかの点についても論及する。〔研究方法〕昭和30年11月1日より33年10月31日までの3年間に当院にて肺結核症の切除術をうけた358例の透亮は全例断層写真、排菌は毎月少なくとも1回以上の検査に基づくものであり、菌陰性2ヵ月以下の例を open-positive (以下 O-P と略) とした。切除標本は全例肉眼的に検討のち、その一部は組織学的検査を行なつた。〔研究結果〕① 358例中 O-N 111例 (空洞145コ)、O-P 105例 (空洞144コ) であつた。② O-N 空洞は病理組織学的には未治の不安定なものが多く、浄化空洞は O-N 中に6コ (真の病理組織学的治癒空洞は2コ)、O-P 中にも1コみられ、総空洞308コ中に7コであつた。③ O-N 発生率の少ない年齢層は20才以下、41~50才であつたが、浄化空洞は高年齢に高率にみられた。左右別では O-N の発生にはほとんど差がないが浄化空洞は右側のみみられた。化学療法では再治療には O-N は少なく、またその発生率は少ない。主な化学療法方式よりみると O-N の発生は S

-P に多い傾向があるが浄化空洞は S-P ではわずかに1コあるに対し、S-P-I 3者間欠使用例では87例中に6コがみられ、O-P より O-N への化学療法方式をみても S-P がもつとも多い。また化学療法は6~12ヵ月実施の例に O-N 発生は比較的によくその中より浄化空洞の発生も多い。しかし INH の使用量は O-N ならびに浄化空洞の発生と関係を認めない。④ O-N の菌陰性持続期間は3~22ヵ月の間に広く分布しているが、22ヵ月の例でも空洞の病理組織学的安定度は低く浄化空洞例の菌陰性持続期間も区々である。O-P より O-N になるものの菌陰転はほとんどが6ヵ月以内に行なわれ、O-N には O-P より薬剤耐性例は少ない。しかし耐性例の空洞の安定度はきわめて低い、それらからも2コの浄化空洞がみられた。⑤ X線像との関係をみると空洞の区域別では O-N の発生は両側ともに S^6 のものは低く S^3 に高いが、浄化空洞はいずれも右側のみであり S^1 S^2 に6コ、 S^3 に1コみられた。透亮の型では O-N は Ka, Kx, Kd が多く、浄化空洞はすべて Kx に属しているが、O-N の治療前の型は Ka, Kb が多く、その発生率は Ka, Kc および空洞のない A, B において高い。しかし浄化空洞のそれは Ka に4コ、Kb に2コ、Kc に1コであつた。透亮の大きさでは内径が大となるほど O-N の発生は少なくなるが、浄化空洞は内径 1.5 cm 以上のものが6コ認められた。浄化空洞は嚢胞状と表現されているが 2 mm 以下の空洞壁を有するものは O-N に多く発生し、さらにその内縁の凹凸のないものは20コであるがそのうち4コの浄化空洞がみられた。空洞造影は42コ (14.3%) にみられ、そのうち浄化空洞は3コのみであつたが灌注気管枝に狭窄は認められなかつた。⑥空洞部の肋膜癒着が高度なほど O-N の発生が多くなる傾向はなかつたが浄化空洞の6コのそ

れは高度であつた。次に組織標本の菌所見は O-N 90 中 65.6 % に陽性であつた。それらの主灌注気管枝開通腔は O-N では O-P より狭小なものが多く、少数ながら屈曲を有する例も多いが、O-N で開通腔の大なるものもあつた。なお浄化空洞の 1 コはそれを発見できなかった。④ われわれの提唱する気管枝造影による誘発試験では O-N の状態にあつた 46 例から 9 例の誘発をみた。⑤ O-N の切除後 1~36 カ月に気管枝瘻 1, 断端結核 3, 病巣の進展 1, 計 5 例の合併症をみたが O-P よりは優秀であつた。〔総括〕以上のごとく O-N 発生の特殊事項はなく、その空洞はほとんど病理学的に未治の不安定の状態を示すものが多く、組織標本では 65.6 % に結核菌を証明したが、喀痰中菌証明の困難なる理由は灌注気管枝の器質的变化のみには帰しがたく思われ、われわれの提唱する気管枝造影による誘発試験はかかる空洞の未治確認に役立つと思う。浄化空洞の 7 コ中 6 コは比較的に大きい Ka, Kb, Kc 型に S-P-I 3 者間欠併用を行なつたものであるが、長期陰性必ずしも治癒を意味せず、X 線上 Kx 型の透亮内径 1.5 cm 以上の、壁 2 mm 以下の、内縁の凹凸のない右上葉に位置したものに浄化の可能性が考えられる。空洞造影において洞気管枝開通部の狭窄のないこともその可能性を示唆しようと思うが、空洞造影もまた確実なその診断の根拠となしがたいし、浄化か否かの診断は困難である。それゆえに、かくのごとき O-N の切除成績は優秀であるから可能ならば切除が最良の治療法であると思う。

(7)—40. open-negative syndrome に関する臨床的ならびに病理学的研究 貝田勝美・田中健蔵・芝野忍・荒木宏・乗松克政・重松信昭・森茂之・肥高幸彦・水原博之・神武壮・勝田彌三郎(九大結研) 武田与平・村田早苗・実藤昭一(九電病)

近時結核性肺空洞の開放性治癒の頻度が増加したことは諸家の報告でも明らかであるが、いわゆる open-negative syndrome の実態、ことに開放性治癒との関連性、その background factor あるいはこれに対する治療態度などにはまだ不明の点が多いので、肺切除例を対象として臨床的ならびに病理学的に検討した。昭和 28 年より 32 年末までの肺結核切除肺 785 例について、3 カ月以上排菌陰性有空洞例を O-N とし、その 102 例に対する浄化空洞 5 例ならびに浄化前期空洞 3 例、計 8 例の頻度は 7.8 % である。空洞浄化の判定基準は諸家によりかなりの差異があり、われわれは空洞内容、壁内面、壁、壁の菌にそれぞれ基準をもうけて、浄化空洞を I, II の 2 型に分ち、壊死物質あるいは特異性肉芽がわずかに遺残するものを浄化前期空洞とした。さらに検索症例を増し、昭和 28 年より 33 年末までの切除肺 800 例中、主として初回治療例で、治療開始時空洞

があり、一定の方式の化学療法をうけた 212 例について検討し、浄化前期空洞 17 例、浄化 I 型 6 例、浄化 II 型 7 例、計 30 例を得た。空洞浄化の background factor には年齢、性、初回治療再治療の別、化療の種類、期間以外にも、主として局所的要因として、治療開始時の空洞の性状、乾酪物質の融解、灌注気管枝ことに接合部の開存、性状、周焦炎、周囲の病巣、肋膜の癒着程度、病巣の位置などが菌の薬剤感受性とともに関与する。排菌陰性期間別に浄化の頻度をみると、6 カ月以下 14.6 %, 10~12 カ月 28.6 %, 13 カ月以上 40.9 % であり、また術前 X 線所見中壁の厚さでは 2 mm 以下 84.6 %, 3~5 mm 19.2 %, 6 mm 以上 0.6 % で、菌陰性 13 カ月以上、壁の厚さ 2 mm 以下の例ではほとんどが浄化前期あるいは浄化空洞であつた。それゆえ O-N は少なくとも 7 カ月以上菌陰性例をいつたがよいと考えられる。術前治療の種類・期間別にみると、SM, PAS 併用 50 例中 2 例 (3.8 %) で、他はすべて INH 使用例で、3 者併用を含む化療を行なつた例 15 例、INH 大量 4 例で、その頻度も 3 者併用を含む化療例、ついで INH 大量例に多い。浄化例の化療開始の空洞は学研分類によれば Kb, Kx, Ky が多く、各病型別頻度は Kb 54 例中 22.9 %, Kx 49 例中 16.1 %, Ky 36 例中 13.9 % で、Kd, Kz には少ない。これら開放性治癒の頻度は切除肺という限定された対象の検索であることに留意すべきで、治療別頻度も空洞病型別頻度の検討が大切である。次に浄化例の X 線所見の推移により空洞浄化のなりたちを分類すると、非硬化壁、硬化壁空洞よりの移行、周囲の病巣(空洞、被包巣、気腫性嚢胞など)と融合しながら形成されるもの、空洞化結核腫よりの移行、浸潤巣中にあらわれるもの、あるいは一たん空洞周囲に滲出性陰影があらわれてのち移行するものなどがある。そして内径が $\frac{1}{4}$ 以上大きくなる例が 10 例 (35.7 %)、小さくなる例が 6 例 (20 %) である。空洞浄化の過程には、乾酪物質の融解と排除とが関係し、これについては数次報告したが、壁の浄化の過程を検討すると、非特異性被膜内層に細血管新生層が形成され、これよりの体液成分の滲出、好中球の浸潤、組織球の増生がおこり、やがて乾酪層に脱落し、あるいは非特異性あるいは特異性肉芽が露呈し、壁の結合織層に膠原化し、多くは菲薄となるが、ごく一部に乾酪物質、特異性肉芽が遺残するのは、菌の感受性とこのような機序のおこる時期程度と乾酪物質の遺残しやすい因子(たとえば多房性)の存否とが関係すると考えられ、また壁の菲薄化には、非特異性被膜が薄い空洞で、周焦炎の消退、乾酪層の可及的速やかな排除、壁の弾力線維の僅少、壁の膠原化菲薄化などが接合部の弁状作用ならびに周囲の硬化巣による牽引などとともに関与すると考えられる。上皮性の一部被覆は 7 例 (23.3 %) に認めら

れ少ないが、その理由についてはすでに報告した。接合部を明らかに組織学的に認めた 13 例中閉鎖 2, 拡張 3, 狭窄 8 で、また結核性炎の遺残は 1 例のみであった。次に蛍光顕微鏡法により、浄化前期空洞壁にわずかに遺残する乾酪物質の菌検索を行なうと、乾酪物質の遺残のない 4 例には菌は認めず、乾酪物質の遺残を認める 12 例中 8 例 (66.7%) に菌を認め、1 例には定形の桿菌、他は短形あるいは細小萎縮形であったが、これは治療法の決定に示唆するところが大きいと考えられる。以上のことから open-negative syndrome に対する治療態度について一言すると、肺切除術がよいと思うが、壁の厚さが 2 mm 以下で、排菌陰性 13 カ月以上の例では保存的療法を行なつてもよいと考えられる。

(7) — 41. open-negative syndrome について 尾関一郎 (名古屋市職員病) 小林周 (国療愛知) 大見弘 (県病愛知) 須藤憲三 (結核予防会愛知一診)

① open-negative cavity をどうして 6 カ月菌陰性を選んだか。菌陰性 3 カ月, 6 カ月, 12 カ月, 18 カ月の 4 群について、36 カ月までその累積悪化率をみると、3 カ月群では O-N 到達後 6 カ月から 24 カ月において他の 3 群に比して高い悪化率をみた。また他の 3 群の間において悪化率にはほとんど差を認めない。したがって、悪化率の比較的少ない 6 カ月菌陰性を一応 O-N 空洞として取扱つたほうが適当である。② O-N 空洞 207 例の病型は非硬化性空洞 154 例、硬化性空洞 53 例で、O-N 到達までの期間は 6 カ月で 56%, 12 カ月で 93% に到達し、化学療法剤の種類よりも、とくに INAH 使用群に早く到達するとはいえない。初回、再治療別にみても差異はみられない。③ O-N 到達後の空洞の臨床的経過: O-N 到達後、6 カ月より一部 62 カ月まで観察すると、改善率 (中等度および著明改善) のもつともよいものは非硬化性単発空洞で、30 カ月で 55% の改善率を示し、改善率のもつとも悪いものは硬化性単発および多房空洞で、18 カ月で約 8% の改善を示すにすぎない。悪化率のもつとも少ないものは非硬化性単発空洞で、10.1% の悪化であるが、硬化性多発多房空洞は 48 カ月で 50% の悪化を認める。不変率は硬化性空洞に高く、48 カ月にいたつても 50% 不変であるが、非硬化性空洞では 20% くらいに存在しているにすぎない。これを、空洞壁の厚さ、大きさ、形、癒着の状況よりみると、空洞壁の厚さでは、改善率のもつとも高いのは空洞壁 3 mm 以下の空洞で、36 カ月で 100% の改善を示す。改善率の悪いものは硬化性空洞で、3 mm 以上のもので平均改善率は 22.2% である。悪化率の少ないものは非硬化性空洞の 3 mm 以下のもので、12% の悪化を示すにすぎないが、硬化性空洞の 3 mm 以上のものでは 36 カ月で 50% の悪化を示している。空洞の大き

さでは非硬化性の中・小空洞が改善率よく、30 カ月で 60% を示し、悪化は 9% にすぎない。とくに、硬化性小空洞では 48 カ月で 50% の悪化を示す。空洞の形よりみると、円形空洞はもつとも改善はよく 36 カ月で 55% を示し、悪化は 7.8% を示すにすぎない。癒着の有無よりみると、癒着のないものは改善はよく、30 カ月で 45% を示し、悪化は 83% を示すにすぎない。以上の臨床成績より、改善率高く、悪化の少ない空洞は非硬化性空洞で、壁は 3 mm 以下、大きさは中・小空洞、形は円形、癒着のないもので、これらの条件を満足すれば、O-N 到達後、35~50% の中等度および著明改善が期待でき、これらの空洞よりの悪化は 8~12% にすぎないと推定される。改善率悪く、悪化率の高いものは硬化性空洞で、壁厚く、形は不整形、癒着の著明なもので、これらの空洞よりの改善は、12~22% に期待できるにすぎない。悪化は 20% 以上に起こる可能性が考えられる。④ O-N 到達後、2 年間全く不変の空洞は 120 例中 38 例、31.6% にみられた。これらを病型、空洞壁の厚さ、形、大きさ、癒着の有無よりみると、硬化性空洞に多く、壁は 3 mm 以下の薄壁空洞に多く、大きさは大きく、癒着の著明なものに多い。これらの条件を満足すれば、約 50~60% の不変空洞の出現可能性が考えられる。⑤ O-N に到達した 30 例の切除空洞を検討すると、組織学的には、治癒の状態 (open-healing) に達したものは 30 例中 2 例 (6.6%) 認めたにすぎないが、いわゆる浄化空洞というものは、前例を含めて 8 例 (27.8%) に認めた。これを臨床的に検討すると、浄化空洞の出現は硬化性空洞に多く、5 例中 2 例 (40%)、非硬化性空洞では 25 例中 2 例 (24%) に認めたが、その臨床経過が軽度改善を示したものは 9 例中 4 例 (44.4%) 出現している。O-N になるまでの期間よりみると、6 カ月以上のものよりやや多い傾向があり、化学療法の期間よりみても長いものほど多く出現する傾向がみられる。とくに空洞壁の厚さよりみると、8 例中 4 例 (50%) は 3 mm 以下のものに存在し、3 mm 以上のものでは 22 例中 4 例 (18.2%) 出現しているにすぎない。INAH の使用量では多いものほど出現が多い傾向がみられる。

(7) — 42. open-negative syndrome の分析 今村昌耕 (結核予防会結研)

X 線所見による透亮像の状態と菌所見、化学療法等を関連させ、切除材料の病理解剖学的所見から "open-negative syndrome" 該当症例の分析を試み、開放性治癒の頻度と、その臨床的判断資料を得ようと試みた。切除材料は昭和 29 年 1 月より 33 年 12 月までに当研究所附属療養所外科で切除せる症例のうち、術前に X 線所見上明らかに透亮を有するものである。なお X 線所

見上, および病理解剖学的に肺結核性空洞以外のものは除外した。症例は 298 症例で, 空洞数は 310 コであった。切除標本における病理解剖学的な空洞内壁の性状を岩崎分類に従い, [A] 膿様膜または乾酪物質で被われているもの, [B] 浄化が進んでいるが一部に乾酪物質があるもの, [C] 浄化が進んでいるが全面あるいは一部に結核性肉芽のあるもの, [D] 全面非特異的肉芽, または一部が非特異的肉芽で他は結合織になったもの, [E] 完全な結合織性になっているものか, あるいは完全な上皮化のあるもの, と分類する。以上の分類に従い研究材料の病理解剖学的分析をした。310 中 288 (92.9%) は [A] の状態であった。[B]+[C]+[D]+[E] を病理解剖学的に浄化空洞といい, [D]+[E] を開放性治療空洞というが, 前者は 22, 後者は 15 であった。治療別, 排菌状態別に開放性治療をみると, 全体の 57% 170 例が手術前 2 カ月陰性か, 直前まで排菌していた。3~5 カ月 open-negative は 68 例で 2 例の開放治があり, 6~11 カ月 open-negative 46 例中 8 例, 12 カ月以上 open-negative は 14 例中 3 例の開放治症例がみられた。開放治空洞は計 13 例で, うち 2 例はそれぞれ 2 コの開放治空洞を有していた。全症例中の開放治空洞は 4.3% にみられ, 3 カ月以上の open-negative の場合は 10.1% に開放治空洞がみられた。化学療法開始時の空洞の学研分類による治療別に開放治をみた。非硬化壁空洞では, 初回治療の Ka, Kb のみに計 12 の開放治がみられ, 硬化壁空洞では, 再治療の Kx のみに 2 の開放治空洞がみられた。非硬化壁空洞は 163 中 12 (7.36%), 硬化壁空洞は 78 中 2 (2.56%) で, 前者のほうに多く開放治がみられるが, 統計的な有意差は認められなかった。症例の化学療法の種類別にみた開放治の比較は, 特別のことがみられないので, I NH の使用の有無別に, 初回治療で, しかも Ka, Kb の空洞型のみにかぎり back ground を統一して浄化空洞の起こる頻度をみた。I NH 非使用群とは SM, PAS のみの治療で, 近年これのみの治療が少なく, 両者の間に特別の差異を認めることができなかった。6 カ月以上の open-negative の X 線所見上の壁の厚さと, 病理解剖学的な空洞内壁の性状との関係をみた。開放性治療空洞はすべて 3 mm 以下の菲薄なものか, 紙様に菲薄な状態の部に集中している。病理解剖学的な他の所見より, 6 カ月以上 open-negative のものでも 64 中 45 (70.3%) は浄化にほど遠い状態で, そのうち 31 (68.8%) は組織検査で菌が明らかにみられ, しかも全体の 85.9% が開放性の状態で, 油断のない状態と考えられる。ただ菲薄なもののみが open-negative の中で開放治の可能性を有するものである。以上の分析より臨床的資料として, 菌の状態と, X 線所見上の空洞壁の厚さとの関係が開放治空洞の診

断にもつとも重要な要素と考えられるので, これらの関係を治療別にみると, 3 mm 以下の菲薄の場合, 初回治療では 3~5 カ月 open-negative に 4 例, 12 カ月以上 open-negative に 2 例, 計 6 例, 再治療では 6~11 カ月 open-negative に 2 例開放治がみられ, 紙様に菲薄な状態では, 初回治療 6~11 カ月 open-negative に 2 例, 12 カ月以上 open-negative に 1 例がそれぞれ開放治を営んでいた。〔結語〕空洞の開放治は, 全症例の 4.3% にみられ, 3 カ月以上 open-negative の場合は 10.1% に開放治がみられた。3 カ月以上 open-negative で, 壁の厚さが 3 mm 以下の菲薄な状態になっている場合には 39.3%, 6 カ月以上 open-negative で, 3 mm 以下の菲薄な状態の場合は 45.8% に開放治が起こっていた。その場合初回治療で化学療法開始時の空洞型が Ka, Kb に開放治の起こる頻度が高い。化学療法との関係は I NH の使用の有無別には, 特別の差異を認めることができなかつた。臨床的に開放治と考えられる症例, すなわち残った空洞の壁の厚さが一様にきわめて菲薄で, 菌が 6 カ月以上陰性を継続しているような症例は, 場合により必ずしも手術は必要としないと思われる。ただし空洞の治療型式としては癩痕治に勝るものはない。そこで浄化が進んだと思われる状態, すなわち壁が菲薄になった状態で, 一時的の内科的虚脱療法を実施したところ, 虚脱の成功した 6 例中 5 例は癩痕治の状態となった。このような点から浄化空洞に対し, 一応上記のごとき内科的処置も考慮すべきものと思われる。

(7)—43. いわゆる open-negative syndrome の臨床的観察 中山清・小須田達夫・伊藤不二雄 (東京通信病結核科)

いわゆる open-negative syndrome (以下 O-N-S と略) を Breuer の定義にもとづいて次のごとく規定した。すなわち, ① X 線像にて最大直径 1 cm 以上の透亮像を少なくとも 6 カ月以上認め, この期間透亮像不変のもの, ② 透亮像以外の病巣は落ちついていること, ③ 6 カ月間連続結核菌陰性であること, とした。これら 3 要素を満足したときを O-N-S としての観察開始の時期とし, 47 例を選び臨床的に経過を観察した。47 例中男 36 例女 11 例で, 年齢は 16~68 才で, 40 才以下 23 例, 41 才以上 24 例であるが, このうち男は 20 例を占めている。すなわち 41 才以上の男が全体の 42.5% を占めている。発病より観察開始までの期間は 1 年未満のもの 9 例, 2 年以上を要したものの 27 例で, 2 年を境としてほぼ半数ずつである。治療はすべて I NH を含む併用化学療法であるが, 初回治療 16 例中 8 例は治療開始後 1 年未満で, 4 例は 2 年未満で O-N-S となっている。再治療 31 例中 23 例は 2 年以上を要し, 3 年以上に達するものも多い。発病時の

空洞および基本病型を学研分類に従って分類すると、基本病型は B, C, F の 3 型に限られ、病巣の拡りは 2 が圧倒的に多い。空洞の種類についてみると非硬化壁空洞 13 例、硬化壁空洞 27 例で、前者では Ka が多く後者では Ky, Kz が多い。また結核腫 3 例、空洞不明 4 例が含まれている。空洞の大きさは半数は内径 15~40 mm (15 例) で、40 mm 以上のもの 7 例、15 mm 以下のもの 8 例である。これらの空洞が化学療法により O-N-S の条件を備えるにいたつたわけであるが、治療前に基本病型 B 型のもはすべて C 型となり、空洞壁が薄く嚢胞状を示すようになったものは 28 例で、これをさらに詳しく検討すると非硬化壁非多房空洞 12 例中 8 例 (66.6%)、硬化壁非多房空洞 15 例中 4 例 (26.6%) が嚢胞状薄壁空洞となり、非硬化壁のほうが嚢胞状になりやすいようである。また多房空洞 13 例は 12 例が硬化壁空洞で、後述のごとく気管支拡張性空洞とみなされる場合が多いようである。これらのうち 10 例 (76.9%) が嚢胞状薄壁空洞となる。さらに結核腫 3 例中 2 例、透亮像不明のもの 4 例より全例が薄壁空洞となつている。また 19 例は薄壁化といわれないうちに O-N-S の状態となつている。O-N-S の空洞の母地として以上のように各種の空洞があげられるが、輪状空洞および硬化多房空洞は嚢胞状薄壁空洞になりやすい印象をうける。とくに硬化多房空洞は比較的高年者にみられる気管支拡張性空洞で、硬化収縮とともに薄壁化してくるものと思われる。O-N-S の状態となつて 1 カ月~5 年 11 カ月にわたつて経過を観察したが、1 年以上のもの 31 例、1 年未満は 16 例でこのうち 3 例は肺切除、1 例は胸成術を行つた。切除 3 例中 1 例は組織学的に結核性反応がほとんど認められない。空洞は半数以上 (26 例) は不変であるが、非薄壁空洞 19 例中 10 例は薄壁嚢胞化した。薄壁空洞中 5 例は著明な拡大を示し、多房空洞の 1 例は縮小したものと拡大したものと共存した。また縮小 (4 例)、消失 (1 例) がある。経過観察中排菌を認めたもの 3 例、シェーブ 4 例で、悪化率は 15.9% である。これらは非多房空洞 5 例、多房空洞 2 例で、空洞壁の状態からみると薄壁 5 例、非薄壁 2 例、5 例は不変に経過したもので、1 例は拡大、1 例は薄壁化したものである。気管支造影術を多房空洞の 2 例に行なつたが気管支拡張性空洞の像を示し、薄壁空洞 5 例では空洞に造影剤が侵入するのは 1 例にすぎず、他はすべて空洞気管支接合部で遮断された像を示し、中には緊張空洞を思ふように周囲気管支を圧迫した像を示すものもある。手術を行なわない 43 例中 9 例は現在なんらの治療も行なわず普通の勤務に従事し、27 例は化学療法のもとで勤務あるいは家事に従事し、7 例はなお療養中である。いずれの場合も経過は嚴重に観察しなければならない。

(7)-44. open-negative cavity の研究 山本和男・笹岡明一・岡村昌一 (阪府病羽曳野)

〔研究目標〕最近開放性治癒との関連において興味をひいている open-negative cavity の問題を病理細菌学的ならびに臨床的に検討した。〔研究方法〕喀痰中結核菌が 3 カ月以上塗抹、培養ともに陰性を続け、かつ空洞の残存しているものを open-negative cavity (以下 O-N と略) として、病理細菌学的検索には 199 コの空洞について、手術後ただちに切除肺を肉眼的に検し、半分は細菌学的検査 (1% 小川培地に培養)、半分は固定し組織学的ならびに細菌学的 (オーラミン染色) 検索を行なつた。臨床的には 6 カ月以上の化学療法により O-N となつた 159 例についての遠隔成績を直接検診 (胸部 X 線、喀痰検査) により検討し、P-L 推定値 (Kaplan and Meier 法) をもつて退院後 4 年までの累積悪化率を算定した。〔研究結果〕(I) 病理細菌学的検索 ① 3 カ月以上喀痰中結核菌陰性であつても切除標本では空洞内に結核菌を 79% に認め、空洞内に菌陰性であるがなお壁の一部に乾酪性物質を認めたものは 14%、完全に開放性治癒していたものは 7% であつた。② 術前の菌陰性持続期間が長くなるに従い開放性治癒は増加し、12 カ月以上喀痰中菌陰性例では 14.6% となつている。③ 開放性治癒は非硬化壁空洞に比し硬化壁空洞に多く出現し、術前学研分類嚢状化を呈したものに多くみられ、開放性治癒 14 コ中 9 コは嚢状化を示したものが占めているが、嚢状化を示したものが必ずしも開放性治癒に到達しているものではなく、嚢状化 13 コ中 2 コは空洞内菌陽性、2 コは菌陰性であるが、壁の一部に乾酪性物質を認めている。④ 化学療法との関係については、初回と再治療の間にあまり差異がなく、INH 使用群に病巣内菌陰性のものがやや多いが、SM, PAS 群にも開放性治癒をかなりの数に認めている。なお化学療法の期間の延長とともに開放性治癒は増加している。以上 O-N という syndrome だけではまだ病理学的治癒にいたらないものが多いが、これに嚢状化が加わると病理学的治癒を示すものが増加するという事実は注目すべきであろう。(II) 臨床的検索 ① O-N の出現頻度は化学療法 8 カ月で全空洞の 20% 程度にみられ、嚢状化は 8 カ月で 1.6%、12 カ月で 3.2% 出現しており、治療期間の延長とともに増加している。② 159 例の O-N の退院後の累積悪化率は 39.6% であり、open-positive cavity 113 例の累積悪化率 83.0% に比し低率であるが、なお悪化率の高いことはその予後の危険性を物語っている。一方嚢状化を呈したものの 24 例の 4 年後の累積悪化率は 15.4% でその予後は良好であるといえる。③ O-N 中退院時非硬化壁空洞を呈したものの再悪化率は

硬化壁空洞例に比し低い。なお退院時非硬化壁空洞を呈したものはその後改善して線状化、濃縮化したものもかなりあるが、硬化壁空洞では改善するものが少ない。

④ O-N の喀痰中結核菌陰性持続期間を 3~6 カ月、6~12 カ月、12 カ月以上に分けてその悪化率をみたが、3 者の間にほとんど差異をみなかった。ただし、硬化壁空洞のみについてみると再悪化率は菌陰性持続期間の延長とともに低下している。〔結論〕化学療法によつて空洞の開放性治療の出現頻度が増加しており、ことに癩菌性治療しがたい硬化壁空洞においてもしばしば開放性治療のみられることは、肺結核治療上喜ぶべきことである。しかし O-N の予後は必ずしも良好であるとはいえず、悪化率も高く、開放性治療を示すものも数%であつてきわめて少ない。もちろん 1 年以上長期に化学療法を実施したもの、または 1 年以上喀痰中結核菌陰性持続例では空洞内菌陰性率は増加しているが、それでも半数に達しない。これらの点よりみて O-N のうち嚢状化を示した空洞の予後は比較的良好であり、かつ開放性治療を示す率も高いので、嚢状化したものはそのまま経過を観察してもよいのではないかと考える。ただしこの場合、菌陰性持続期間が 3 カ月以上のものをとるのは少し短かすぎると思われ、最低 6 カ月、できれば 12 カ月以上菌陰性持続のものをとるのが望ましい。

(7)-45. 開放治療 三好博之 (国療広島)

6 カ月以上菌 (-) の open-negative 112 例について検討した。X 線上、壁の厚さが 2 mm 以下のものが 33 例あり、結核性肉芽を認めないものは 1 例にすぎなかった。しかし本例も連続切片中に壁の一部に非特異的肉芽を認めている。33 例中 bulla 5 例、気管支性 cyste 4 例、未治空洞 23 例であつた。未治空洞例のうち、4 例は 5 カ所以上の標本中でただ 1 コの標本にのみ結核性肉芽を認め、他の標本には結核性肉芽を認めなかった。われわれの症例では 112 例の open-negative 中わずかに 1 例の open-healing を認めるのみで、きわめて少ない。そこで、2, 3 の点について検討した。まず、標本で結核性肉芽を認めがたい場合は、ほとんど空洞全体から標本を作成し、場合によつては連続切片とした。第 2 に、いわゆる bulla と open-healing の鑑別である。病理学的鑑別が困難な場合があるとされ、その区別に、X 線所見でまず最初に空洞様陰影があり、次にそれが INAH を含む長期化学療法によつて壁のうすい空洞となることが鑑別点となつている。私は、はたして、X 線的にこの両者をどの程度まで区別できるか検討した。材料は、化学療法が 3 カ月以下、INAH が 3.0 g 以下使用されて切除された肺嚢胞 (bulla)、ならびにかかる条件をつけない気管支性 cyste 48 例である。結果は、41% (21 例) に X 線上に透亮影として

出現しているが、約半数は普通考えられているように壁のうすい透亮像を示さず、かえつて、壁のあつい結核性空洞と区別できない透亮像を示した。これは化学療法によつて cyste 周囲の浸潤、病巣が消退すると、うすい壁を示してくるのである。したがつて、X 線に重点をおくと、bulla を open-healing とする可能性が生じてくる。その症例を 2, 3 示す。われわれの壁の 2 mm 以下のうすい open-negative 33 例中に、bulla ならびに気管支性 cyste が 9 例あつたが、このうち bulla は 5 例で、2 例ははじめより壁のうすい透亮像を示し、1 年以上の化学療法によつて変化を示していないし、また病理学的にも典型的な bulla であつた。3 例は空洞様陰影から壁のうすい透亮像をしめすにいたつたのであるが、標本上に wand はうすく、elastica の断裂している遺残をしめし、wand 周囲は emphysem 強く、典型的 bulla であつた。1 例に bronchs の開通があつた。化学療法の期間は、症例数が少ないので検討できないが、15 カ月のものに open-healing があつた。また open-negative 例とは別に、われわれは 1 例の非特異的肉芽からなる open-healing を認めている。この 2 例が、われわれの所における肺切標本 2,200 例中のすべてである。したがつて、open-healing はきわめてまれであるので、切除を適当と考える。臨床的経過観察では cyste が当然入り込むので、follow-up 自体を結核空洞の follow-up と考えてはならない。

〔シンポジウム (7) への追加〕 (I) 上村等 (国療神奈川)

① 切除病巣中の結核菌の薬剤耐性について：われわれの肺切除 1,100 例中 open-negative syndrome に該当する症例は 121 例である。このうち切除病巣より結核菌を培養しえた症例は 53 例約 44% で、さらに 1 剤または 2 剤以上の薬剤に耐性を示したものが 31 例ある。その耐性の程度は種々であるが、術前菌陰性化以前にかつて耐性をみとめた症例では、病巣内結核菌も同等またはそれ以上の耐性を示しているものが多い。このことは病巣の再悪化の重要な因子となるものと考えられる。

② われわれの症例では open-negative syndrome の症例中、いわゆる浄化あるいは著しい浄化の傾向を示した症例はそれぞれ 1 例ずつにすぎない。

(II) 岩崎龍郎 (結核予防会結研)

結研の先年の共同研究において、治療後切除された空洞の病理学的所見と術前の臨床所見との関係から、治療により空洞壁がきわめて菲薄になり、かつ菌陰性が 6 カ月以上継続した場合は 60% 以上開放治があることが確かめられた。他の性状の空洞では開放治の出現率は低い。しかしそのような open-negative cavity でも壁からの菌培養は 50% に陰性であるという報告もある。

このような空洞を化療後放置したらどうなるかをみるため、全国 38 施設の協力を得て 188 例の化療後残存空洞例の経過を追及した。3 年以上にわたって追及したものをまとめてみると、きわめて菲薄な壁の空洞となつた場合は悪化率 6% 以下、その他のものでははるかに高い悪化率がみられ、切除肺でみられた成績とよく一致した成績を得た。

〔司会者報告〕 影山圭三

開放性治癒に関して予定された今村、三好、中山、尾関、佐多、田中、および山本氏の 7 名の演者、および岩崎、上村両氏の追加討論があつた。これらを要約整理すると、① O.N.S. および O.H. の判定基準ならびにその頻度の問題、② O.N.S. および O.H. に関する諸種の重要因子の問題、および ③ O.N.S. を呈する例の予後ならびに治療方針の問題に集約できる。1) O.N.S. の判定基準については、問題の扱い方によって相違のあるのは当然で、6 ヶ月以上菌陰性とする group (今村、三好、中山、尾関、田中氏) と、3 ヶ月以上菌陰性とする group (佐多、山本の両氏) とに分かれた。また O.H. については、今村氏は岩崎分類を採用し、病理解剖学的浄化空洞と、開放性治癒を定義、田中氏は、O.H. の発生源および発生形態について述べ、非浄化空洞、浄化前期空洞、および浄化空洞の 3 種よりなる病理組織学的分類と、その基準について述べたが、両者の見解には本質的には大差がないと思われるので、今後は同様な基準と、名称を用いるのが好都合と考える。各報告者の O.N.S. および O.H. の頻度は、表 1 に示すとおりであり、全般的には O.H. の頻度は著しく低いものといわねばならない。2) O.N.S. および

表 1 O.N.S. および open-healing (O.H.) の頻度

報告者	X線有空洞例数	切除肺有空洞例数	O.N.S.	O.H.
今村		310 例	128 例	15 例
三好		2,000 例	112 例	1 例
中山			47 例	1 例
尾関	200 例		30 例	8 例
佐多		{253 例 308 例	{111 例 145 例	2 例
田中		283 例	102 例	6 例
山本		199 例		14 例

O.H. に関する種々の因子について：① 今村、中山、尾関、佐多氏によると、O.N.S. の中には初回治療の例が比較的多く、発病から治療までの期間について検討された中山氏の成績では、1 年未満の例に多く O.N.S. が認められた。② 一般的には、O.H. に到達した例の治療開始時の X 線上の空洞分類では、非硬化性空洞、ことに Ka, Kb に多かつたが、山本氏はこれと反対に硬化性空洞に多いと結論したのは興味がある。③

O.H. の例は切除時 X 線像で壁がはなはだ菲薄な空洞、または嚢状化の状態を示し、治療期間が長期にわたり、また菌陰性期間も長期にわたるものに比較的多い。④ O.H. と化学療法の種類の間では、表 2 に示すように、三好、中山、尾関、佐多、田中、山本の 6 氏の報告では、INH 使用群に多数、高率に認められたが、今村氏は、数においては INH 群が多いが、率においては INH 非使用群と大差がないことを報告した。また尾関氏は、空洞の大きさ、位置、形および肋膜癒着等、多くの background factors のあることをとりあげた。

表 2 O.H. と化学療法の種類

報告者	O.H. の数	PAS+SM	PAS+INH	PAS+SM+INH
今村	15	2		13
三好	1			1
中山	1			1
尾関	8		INH 使用群が多い	
佐多	2	1	0	1
田中	30	2	9	15
山本	14	4		10

3) O.N.S. を有する例の予後と治療方針について：① 表 3 に示すように、岩崎、中山、尾関、山本の 4 氏から悪化率について報告されたが、尾関氏によると、

表 3 O.N.S. の悪化率

報告者	悪化率									
岩崎	化療終了時 188 例 <table border="0" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"> <tr> <td rowspan="4" style="font-size: 2em; vertical-align: middle;">{</td> <td>空洞壁がきわめて菲薄なもの</td> <td>悪化きわめて少ない</td> </tr> <tr> <td>比較的菲薄なもの</td> <td>悪化はやや多い</td> </tr> <tr> <td>その他</td> <td>きわめて多い</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> </tr> </table>	{	空洞壁がきわめて菲薄なもの	悪化きわめて少ない	比較的菲薄なもの	悪化はやや多い	その他	きわめて多い		
{	空洞壁がきわめて菲薄なもの		悪化きわめて少ない							
	比較的菲薄なもの		悪化はやや多い							
	その他		きわめて多い							
中山	43 例中 7 例 15.9%									
尾関	菌陰性 6~24 ヶ月、非硬化、円形、単発、壁 5 mm 以下、癒着なし 10% 以下 硬化、壁厚く、癒着著明なもの 20%~30%									
山本	4 年後までの累積悪化率 (PL 推定値) 39.6% ただし嚢状化 15.4%									

空洞壁の厚さ、大きさ、胸膜癒着等、種々の条件によってかなりの差があるが、壁の著しく薄い例を除いては比較的高い悪化率を示し、おのおの報告者の成績では、O.N.S. を呈した切除肺病巣では菌陰性率は 50% 以上であり、上村氏の報告では高率に耐性菌を認めている。また佐多氏は open-negative cavity と open-positive cavity の空洞壁、ならびに灌注気管支病変等を病理組織学的に検討し、両者の安定度を比較し、さらに O.N.S. を呈した 46 例に、bronchographie を行なつたところ、1 ヶ月以内に 9 例 (19.6%) に再び排菌をみたこと等から、O.N.S. は病理学的立場からするとはな

はだ不安定なものであることを強調し、O.H. がはなはだしく低率であつた三好氏とともに、現段階では外科的切除が希望されることを述べ、山本氏は、一般的には外科的切除に賛成したが、嚢状陰影を示す例については、なお長期間にわたる観察を行なつたほうがよしいとの見解を表明した。また、今村氏はX線上空洞壁が一様にきわめて菲薄で、6ヵ月以上菌陰性の例について人工気胸を行なつた結果、高率に癒痕治療を認めたので、このような方法も考慮の余地があろうと提唱した。また三好氏は Emphysema Bullosum (プラ) の臨床病理学的研究成績を述べ、これといわゆる O.H. 空洞がはなはだ類似しているので、この点改めて吟味する必要があるとの興味ある発表を行なつた。このことは、いわゆる Parafokaler Hohlraum あるいは初期滲出病巣に、ときに発

生するわれわれのいわゆる emphysematöse Kaverne 一気腫性空洞一等、通常の軟化空洞とは異なつた成り立ちを示すもの等とともに比較検討すべきものと考え。これを要するに、O.N.S. を呈する例のうちで、X線上壁が一様にきわめて菲薄で、長期間菌陰性例の中から O.H. が比較的高率に期待されるので、このような症例に対しては一応内科的観察が必要であらうが、このような症例は全体としては比較的少なく、O.N.S. の多くは外科的切除の適応であるとの印象を受けた。他方、今後とも O.N.S. および O.H. の問題は、一定の基準に従い、一定の factors を揃えたものの多数例について、しかも長期間にわたる follow-up の例数を重ねたうえで、繰返し再検討を加える必要があることを痛感した。

シンポジウム (8) 各薬剤投与術式と治療効果 (臨床・病理)

(8) - 46. 結核化学療法方式の比較 (第2報) 原岡壬吉・畠山辰夫・勝沼文朗・渡辺三郎・藤井実・赤松松鶴・佐々虎雄・瀬川二郎・島村喜久治・砂原茂一他 (国際化学療法共同研究班)

全国の国立療養所を構成員とする共同研究の第1次1年、第2次半年の成績の一部を報告する。〔第1次〕① SM 1日1g 週2回 + PAS 1日10g 毎日 (以下 PAS 量は同じゆえ略)、② INH 1日200~300mg 週2回 + PAS、③ INH 1日200~300mg 毎日 + PAS、④ SM 1日1g 週2回 + INH 1日200~300mg 週2回 + PAS、⑤ SM 1日1g 週2回 + INH 1日200~300mg 毎日 + PAS。〔第2次〕① INH 1日200~300mg 毎日 + PAS、② SM 1日1g 週2回 + PAS 6ヵ月 → INH 1日200~300mg 毎日 + PAS 6ヵ月、③ INH 1日200~300mg 毎日 + PAS 6ヵ月 → SM 1日1g 週2回 + PAS 6ヵ月、④ IHMS 1日1.5g 毎日 + PAS、⑤ INHG 1日2g 毎日 + PAS、⑥ INH 1日500mg 毎日 + PAS。われわれの研究の特色はできるだけ厳密な random allocation を行なつたこと、とくに半年目までは脱落を比較的少数に留めた点である。第1次においては全症例を扱ふと①、②、③、④、⑤の順に半年後の菌陰性化は大となり、かつ方式番号1つおきに有意差がある。1年目には2者群 (①と②と③) と3者群 (④と⑤) とに分かれる傾向ありその間に有意差がある。

しかし1年後でも NTA 分類の高度進展だけを抜きだすと①、②、③、④、⑤の順に並び⑤と③以下および④と①との間に有意差がある。また硬壁空洞例の菌陰性化についても全く同じ傾向がみられる。X線像基本型改善率 (1および2a) では菌の場合に異なり①が②よりも優れていた。空洞閉鎖率も①、②、③、④、⑤の順に大となり (有意差は①と⑤の間のみ)、治療率でも①がもつとも劣る。いわゆる target point 到達率も①、②、③、④、⑤の順に大となる。したがって第1次の大まかな傾向としては SM のみより INH を含んだ方式のほうがよく、INH は間欠よりも毎日のほうがよく、3者は2者より優れているといつていいようである。もつとも強力な INH 毎日の3者による1年後の菌陰性化率は全症例については91%、高度進展のみについては90.8%であつた。第2次共同研究例中にはまだ6ヵ月に達しないものもあるため仮の成績にすぎないが培養陰性化率は INH 大量⑥、INH 誘導体④+⑤、INH 普通量①+③、SM+PAS の順に小であつた。第1次と第2次との間に INH 普通量 + PAS および SM + PAS の2方式が共通しているが6ヵ月目の培養陰性化率を比較すると INH + PAS については第1次82%、第2次81%、SM+PAS については第1次74%、第2次70%であつた。時を異にし材料を異にしても random allocation をやつておくことこの程度の再現性のある成績が得られることを知つた。したがって第1次

と第2次の6カ月の成績を1列に並べるとINH毎日の3者, INH間欠の3者, INH大量+PAS, INH普通量毎日+PAS, INH普通量間欠+PAS, SM+PASという順序となる。なおわれわれは第3次研究としてINH+PZA, INH+sulfisoxazole, INH+sulfisomisin, ICP+PAS, 3者併用等の効果の比較とPAS-CaとPAS-Al, SMとdihydrodesoxyestreptomycinとの副作用の比較などを同じデザインで行ないつつある。

(8) — 47. PZA・INH併用療法の臨床および実験的観察 小田稔・近藤忠七・小田俊見 (国療佐賀)

〔研究目標〕6ヵ月以上PZA・INH併用療法を行なった患者92例の臨床像を観察し, この療法の化学療法における地位につき検討を加え, あわせて実験的感染動物におけるPZAの態度を細菌学的見地より観察してその作用機転を探索した。〔研究方法〕①PZA・INH併用療法6ヵ月以上治療の92例を学研の分類によつて分類し, 基本型の推移, 空洞像の変化, 結核菌陰性化の状況, 赤沈, 体重, 体温等の変化をあわせ参酌, 総合経過を判定した。②PZA・INH初回治療例23例とSM・PAS・INH3者初回併用群20例につき, 上記の項目について比較検討した。③再治療43例につき, \vee 線所見の改善率および菌陰性化率と耐性との関係を観察しPZAの再治療群に対する効果を検討した。④PZAがINHの耐性出現を抑えるか否かを実験的感染動物により検した。青山菌0.1mgの生理的食塩水浮遊液0.1ccをd-d系マウスの尾静脈より注入感染せしめ, これを4群に分ち, 感染2週目より次のごときPZA・INHの投与を行なった。すなわち第1群(PZA 50 mg/kg, INH 5 mg/kg), 第2群(PZA 50 mg/kg, INH 20 mg/kg), 第3群(INH 5 mg/kg), 第4群(無処置)とした。各群とも治療開始4週目, 8週目, 12週目に撲殺してその肝, 脾, 肺より定量的に小川培地(INH含有0, 0.1, 0.5, 1.0, 5.0, 10%)に培養し, 耐性検査を実施した。またそのさい, 脾臓の重量を測定して生体の反応をも推測した。〔研究結果〕 \vee 線所見の推移は軽度改善以上を示したものはA型5例中全例, B型25例中24例であった。C型, D型, F型においては62例中48例が不変であった。喀痰中結核菌の消長は塗抹ではA型3例中全例, B型13例中12例, C型21例中4例, F型31例中11例の陰性化であった。培養ではA型4例中全例, B型22例中19例, C型20例中4例, F型32例中8例の陰性化であった。空洞の変化は非硬化壁空洞では18例中15例に改善をみたが, 硬化壁空洞では50例中5例にすぎなかった。総合判定としてはA型, B型ともに改善例が多く, 30例中24例であり, C型, D型, F型では62例

中3例が改善したにすぎなかった。初回治療群としてPZA・INH併用23例およびSM・PAS・INH併用20例を比較したがA型ではPZA・INH群4例, 3者併用群7例, B型はPZA・INH併用13例, 3者併用群6例でこれらは全例改善を示した。C型, F型では不変例が多かった。また再治療群の菌陰性化推移曲線を観察するとPZA・INH群が3~4週で陰性化を完了したが, 3者併用では12~16週間で陰性化するのも相当数存在した。一方, 再治療群43例の \vee 線改善率と耐性との関係では感性63%; 0.1%, 47%; 1.0%, 33%; 10%, 13%と段階的に低下を示した。菌陰性化率もまた同様の傾向を示した。感染動物における成績はいずれの場合もINH耐性菌の出現は認められなかった。しかし, 対照コロニー数を比較すると第4週目の肺, 脾, 肝の3者にてはいずれも第1群より第2群のほうがコロニー数少なく抗菌力が強いことを示した。しかし, 第1群は第3群よりも全例コロニー数多く, PZA存在のためにかえつて抗菌力が弱められた形となり, INHの抗菌力のみが浮き出した感を抱かせた。しかし, 8週目の成績では反対に第1群が第2群, 第3群より強い抗菌力を示し, PZA併用による抗菌力の増加を示した。また各群の脾臓重量の平均値を第4, 8, 12週と経過を追つて求めると, 第1群0.37, 0.12, 0.19, 第2群0.15, 0.15, 0.15, 第3群0.21, 0.18, 0.16, 第4群0.27, 0.17, 0.15となり第2群の不変が目された。〔結論〕①PZA・INH併用療法症例92例につき学研の基本型により分類しその効果判定し, \vee 線所見改善率43%, 菌陰性化率塗抹50%, 培養45%, 空洞改善率29%, 総合軽快率29%の成績を得た。②初回治療群のみをSM・PAS・INH初回治療群と比較したところ, A型, B型においてはほとんど全例軽快し, 3者併用と同価値のあることを示した。そのさい, 菌陰性化はSM・PAS・INH3者併用より早期に起こることを知った。③再治療群43例につきINH耐性と \vee 線所見改善率および菌陰性化率との関係を調査し, 耐性出現とともに低率になることを報告した。④実験的感染動物において, 第4週目ではPZAがINHの抗菌力を減弱させるがごとき成績を示したが, 第8週では増強する結果となりPZA併用の意義を見出だした。脾臓により生体反応をみたが, INH大量投与にその意義を見出だし, PZAの存在の意義は明らかではなかった。⑤この動物実験では耐性出現, 抑制の状態を知ることはできなかった。

(8) — 48. INH初回単独療法, SM・PAS併用療法およびSM・PAS・INH併用療法の優劣について 常盤太助 (国療京都)

INH初回単独大量投与法と, SM・PAS2者

併用療法ならびに SM・PAS・INH 併用療法という従来のなわけて SM を中心とする投与方法とを、主として病巣の癥痕性治癒という観点から比較検討したので、その成績を報告するとともに、それらの諸成績から肺結核に対する化学療法剤の基本的投与方法についてのわれわれの見解を述べてみたいと思う。研究対象および薬剤の投与方法は表に示すとおりで(表略)、対象はいずれも初回治療例である。これらの症例についてその臨床成績を、学研分類に従って主として X 線的に比較検討した。さらに、INH 単独大量群 68 例中 40 例、SM・PAS 併用群 121 例中 62 例および SM・PAS・INH 併用群 62 例中 50 例に対しては、のちに肺切除術を行ない、切除肺については病理組織学的にも比較検討した。まず、学研分類に従い、浸潤乾酪型や浸潤巣中の空洞等の非硬化性病巣に対する X 線上の治療効果を、各症例群別に比較してみると、中等度以上改善率においては INH 単独大量群 (61.9%) と 3 者併用群 (62.1%) とはいずれもほぼ同様に優秀である。それに比べると SM・PAS 併用群 (44.7%) はかなり劣っている。また、INH 単独大量群の著明改善率 (45.2%) は SM・PAS 併用群の約 2 倍の高率で、3 者併用群 (34.5%) に比較してもかなり優れている。しかしながら、線維乾酪型や硬化壁空洞等の硬化性病巣に関しては大差が認められず (改善率 10~13%)、硬化性病巣に対する化学療法の限界というものが示されているようである。次に、化学療法開始時、非硬化性病巣を有していた症例 90 例の切除肺所見を、病理組織学的に比較した成績は次のとおりである。すなわち、病巣が癥痕性治癒ないしそれに近い状態に達していたものは、INH 単独大量群 24 例中 8 例 (33%)、SM・PAS 併用群 37 例中 2 例 (6%)、SM・PAS・INH 併用群 29 例中 9 例 (31%) であり、INH 単独大量群と 3 者併用群とはほぼ同等の癥痕性治癒率を示しているが、それに比べると、SM・PAS 併用群の癥痕性治癒率は著しく低いことが分かる。なお、真の癥痕性治癒は INH 単独大量群 (29%) が最高である。さらに注目すべきは、SM・PAS 併用群では濃縮被包化の傾向が強く、また病理組織学的にも被包化にいたりつつある所見が認められるのに対し、INH 単独大量群では濃縮率も低く、しかも、病理組織学的にも病巣の軟化傾向が著明であり、また肉芽組織が巢内に進入しつつある所見が随所に認められることである。以上の諸成績から、結論として得られたことは次の 2 つである。まず第 1 にいえることは、浸潤乾酪型の病巣や、浸潤巣中に空洞を証明するような非硬化性病巣例に対しては、SM を主とする薬剤を初回治療剤として使用するよりも、INH を主とする薬剤を初回治療剤として用いるほうが、癥痕性治癒を期待する意味で、より効果的

なわけななかろうかということである。第 2 の結論としては、従来の 3 者併用療法においても、INH を間欠的に使うよりも、むしろ毎日使ったほうが、さらに著明な効果を期待しうるのではないかとということである。なぜなら、INH を毎日大量に使用する場合には、たとえそれが単独投与であっても、X 線上の著明改善率や病巣の癥痕性治癒率等の点で、従来の 3 者併用療法のそれに比較して勝るとも劣らない成績が得られているからである。もちろん、まだなお症例数が少なく、また、INH 大量投与方法には、副作用や耐性菌等のいろいろな問題が残されているが、現在のところわれわれは一応以上のような方針で化学療法を行なうほうがよいのではないかと考えている。

(8) — 49. 長期 INH 大量療法 の臨床成績 藤田真之助・田中元一・中山清・江波戸敏彌・小須田達夫・加藤威司・河目鐘治・吉岡一郎・伊藤不二夫 (東京通信病結核科) [研究目標] 昭和 33 年度の本学会のシンポジウム「INH 大量療法」において、藤田が治療 9 カ月までの臨床成績を他の慣用方式と比較して報告したが、今回はその後 9~18 カ月の成績をまとめて検討する。[研究方法] 対象は昨年度発表と同じ症例で INH (誘導体を含む) 大量毎日 PAS 毎日初回例 104 例、同じく再治療 149 例であり、初回例の対照例として INH 普通量毎日 PAS 毎日 75 例、INH 普通量週 2 日 PAS 毎日 54 例、SM 週 2 日 PAS 毎日 30 例、SM、INH 週 2 日 PAS 毎日 (3 者併用) 32 例で、全症例合計 444 例である。薬剤投与量は、INH 大量例では INH 1 日 0.6 g、誘導体 2.0 g、普通量例では INH 1 日 0.2~0.3 g、誘導体 0.8~1.0 g であり、PAS はすべて 1 日 8.0~10.0 g、SM は 1 日 1 g を使用した。症例の構成は、X 線像の基本病型では各方式とも B および C 型が大部分を占めているが、再治療例では F 型が比較的多い。病変の広がりでは初回例は小および中が多いが、再治療例には大も多い。空洞は全数 259 コ、うち初回例 162 コ、再治療例 97 コであり、その性状は初回例では非硬化壁空洞が大半を占めるが、再治療例では硬化壁空洞が多い。その大きさについては初回例には大が少なく、再治療例では大または多房空洞がほぼ半数にみられた。なお集計例数は 12 カ月以降には急激に減少するので、治療成績は 12 カ月までを目標とし、それ以降については参考とするに留めた。この症例減少の原因は、治療目的達成のための中止、およびはじめの治療方式の効果が不十分で、他の化学療法または外科的療法への転換のために集計より除外されたものが大部分であり、各治療方式ともその 40~50% がこれに相当した。[研究結果] X 線像の経過を学研の経過判定基準 2 a (中等度改善) 以上をとって改善率とし検討した。治療方式による差異を

みるために、治療剤の病型BおよびCについて比較すると、INH 大量初回例では9および12カ月において、B型ではそれぞれ51, 61%であり、C型では18, 15%であった。INH 普通量毎日例ではB型37, 42%, C型12, 16%であり、INH 普通量間欠例ではB型43, 53%, C型は各月とも改善例なく、SM・PAS例ではB型28, 30%, C型9, 11%であり、3者併用例ではB型57, 58%, C型では各月とも改善例がない。再治療例ではB型10~19%, C型では8~10%となっている。以上の成績よりみれば、初回例B型においてはINH 大量例、ついで3者併用、INH 普通量間欠、INH 普通量毎日例が60~45%の間にあり、SM・PAS例はやや低値を示したが、これらの間には有意の差は認められなかった。C型では各方式ともB型におけるよりも劣るが、やはり有意の差は認められない。なお軽度改善以上をとつてみても有意差のある方式はなかった。空洞の改善をみるために学研判定基準の2b1以上をとつて閉鎖率を算出してみると、非硬化壁空洞については、初回例では12カ月において、INH 普通量毎日、3者併用、INH 大量例が75%前後を示し、SM・PAS例は62%となつてやや低い。INH 普通量間欠は低率を示すが、例数が少ないのでその他の方式と有意の差は認められない。再治療例ではほぼ半数が閉鎖している。硬化壁空洞では各方式とも10~20%の低い閉鎖率を示した。喀痰中結核菌の陰性化率は、12カ月において、INH 普通量毎日、3者併用例ではすべて陰性化しており、INH 普通量間欠、INH 大量例が70~80%となるが、有意の差は認められない。SM・PAS例は例数が少ない。再治療例は40%前後の陰性化率を示すが、一方では10%の陽性化をみた。6カ月以降観察時期に、いわゆる目標点に達したものの累積をとつてみると、B型、C型ともに6カ月ではINH 大量初回例がそれぞれ60, 37%とやや高率を示すが9~12カ月では各治療方式ともほとんど同率を示し、B型では75%前後、C型では50~60%となり、SM・PASのB型57%, C型45%がやや低率を示すが、これも有意差は認められない。INH大量例において、空洞の薄壁化、透亮出現ないしは透亮拡大は9カ月以降にも少数例みられたが、治療期間が長くなるに従つて増加するという傾向は認められない。INH大量例にみられた悪化は9カ月以後初回例3例、再治療例9例で、前者はすべて浸潤の増強であり、後者は硬化壁空洞の拡大が大部分を占め、その9例中5例は菌陽性で、すべてINHに対し耐性を有していた。副作用は胃腸障害7例、血痰2例、神経系障害4例が9カ月以後にみられたが、頭痛の1例を除いてすべてINHを続けている。〔結論〕前回の報告において、

INH 大量初回例が、3者併用とともに、X線像の改善とくにB型において他の方式に勝るとしたが、9カ月以降においては、他の方式に比べて有意の差を認めるものはなかった。しかしすべての臨床成績が比較的良好であることから、その効果はほぼ3者併用と同等と考えられる。INH 普通量については毎日例が空洞、菌に対して間欠例よりやや優れているように思われる。SM・PAS例の成績はすべて他の方式のそれを下まわつていた。

(8) — 50. 空洞に対する化学療法の投与術式について 藤岡万雄・吉田文香・西山寛吉・平嶋信子・杉浦宏政 下坂正次郎・塩塚正一 (埼玉県療小原)

〔研究目標〕空洞に対してもつとも効果ある化学療法の投与術式を知ることは治療上必要であり、INHとSMとが肺結核病巣に対する影響を異にするならば、これをいかに臨床に利用しうるかを研究目標とした。〔研究方法〕対象病巣は総計150名、210コの空洞である。空洞の種類はKa 75コ、Kb 31コ、Kd 19コ、Kx 52コ、Ky 12コ、Kz 21コである。化学療法の種類はINH・PAS併用先行SM・PASまたは3者併用後行32コ、INH単独先行SM・PASまたは3者併用後行24コ、SM・PAS併用先行INH・PAS併用後行24コ、INH毎日・PAS併用45コ、3者併用31コ、SM・PAS併用28コ、INH単独26コである。3者併用は主としてINH週2日の日本式3者併用である。INHの1日使用量は0.4gで、INH単独使用例中にはIHMSまたはINHG1日1.5g使用例が多数含まれている。いずれも全経過が9カ月以上で平均1年目の臨床成績をとつて比較した。経過の判定はすべて断層撮影所見により学研の判定基準に従つた。なお患者の年齢は10才台男7名、女5名、20才台男48名、女15名、30才台男36名、女10名、40才台男10名、女7名、50才台男4名、女3名、60才台男3名、女2名である。

〔研究結果〕X線所見による改善度を各化学療法術式別に比較すると、Ka, Kb, Kdの非硬化型空洞では3カ月治療後はINH先行SM・PASまたは3者併用の64.7%を最高にINH単独、INH毎日・PAS併用、INH・PAS併用先行SM・PASまたは3者併用後行、SM・PAS併用先行INH・PAS併用後行と続きいずれも50%台、3者併用がもつとも悪く36.4%である。治療6カ月、9カ月となるにつれ改善度は上昇し、各術式間の差は少なくなり、6カ月で最高INH先行SM・PASまたは3者併用の82.4%から最低3者の57.1%までの間に並び、9カ月では最高INH先行SM・PASまたは3者併用の88.2%から最低3者併用の72.7%までの間に、12カ月では最高SM・PAS併用とINH先

行 SM・PAS または 3 者併用の 93.3 % から最低 INH・PAS 併用先行 SM・PAS または 3 者併用の 82.4 % までの間に並び、各術式間の改善度に有意の差を認めがたくなる。これに対して治癒率を調べると 3 カ月では SM・PAS 併用で治癒 6.3 % を認めるのみで、他の術式ではまだ認められないが、6 カ月では INH・PAS 併用先行 SM・PAS または 3 者併用の 16.7 % を最高とし、INH・PAS 併用 14.3 %、INH 単独先行 SM・PAS または 3 者併用の 11.8 % と続き、その他の群では約 5 % と相違がみられはじめ、9 カ月ではこの差異は一層著明になり、INH 先行 SM・PAS または 3 者併用の 52.9 %、INH・PAS 併用 SM・PAS または 3 者併用の 33.3 % に対して他の群ではいずれも 14 % 以下である。12 カ月後では INH 先行 SM・PAS または 3 者併用の 52.9 %、INH・PAS 併用 SM・PAS または 3 者併用の 47.7 % に対して、その他の群はその約半分の 20~25 % 以下である。以上より Ka, Kb, Kd に対しては INH 先行 SM・PAS または 3 者併用形式の化学療法がよいようである。次に Kx, Ky, Kz の硬化型空洞について化学療法別に改善度を調べると 3 カ月で 3 者併用が最高 42.9 % を示し、INH 先行 SM・PAS または 3 者併用 33.3 %、INH・PAS 併用先行 SM・PAS または 3 者併用 21.4 %、INH・PAS 併用 12.5 %、SM・PAS 併用 8.3 %、SM・PAS 併用先行 INH・PAS 併用 0 の順になり、この差は 6 カ月でさらに著明になり、9 カ月では 3 者併用 66.6 %、INH 先行 SM・PAS または 3 者併用 44.4 %、INH・PAS 併用先行 SM・PAS または 3 者併用 38.5 %、INH・PAS 併用 26.7 %、SM・PAS 併用先行 INH・PAS 併用 14.3 % となり、12 カ月でもほとんど 9 カ月と同様で、3 者併用でもつともよく、SM・PAS 併用でもつとも劣るようであった。治癒率は Kx, Ky, Kz では例数少なく比較できなかった。排菌状態を調べてみると 3 者併用がもつとも優秀で、排菌陰性化率は 3 カ月で 3 者併用 82.4 %、INH 単独 63.6 %、INH・PAS 併用先行 SM・PAS または 3 者併用、INH・PAS 併用、INH 先行 SM・PAS または 3 者併用がいずれも約 40 %、SM・PAS 併用先行 INH・PAS 併用 27.3 %、SM・PAS 併用は 15.4 % と続き、この傾向はその後も続き、12 カ月後には 3 者併用 100 %、INH 先行 SM・PAS または 3 者併用 75 %、INH・PAS 併用先行 SM・PAS 75 %、SM・PAS 併用先行 INH・PAS 併用 72.7 %、INH・PAS 併用 60 %、SM・PAS 併用 50 % となっている。排菌陰性化は Ka, Kb, Kd、の空洞に著明で、Kx, Ky, Kz、

では排菌陰性化は 3 者併用で数例みられた程度できわめて少なかった。一般に空洞の改善、治癒は排菌陰性化例に限られており、排菌持続例では空洞の改善、とくに治癒は望むべくもなかった。次に Ka, Kb, Kd 型の空洞に対して INH または INH・PAS 併用先行 SM・PAS または 3 者併用後行療法を行なったものについて INH 系先行の期間と 1 年後の改善度との関係を調べた。INH 先行 3 カ月で改善率 87.5 %、空洞閉鎖率 (1~2a) 50 %、治癒率 37.5 %、INH 先行 6 カ月で改善率 83.3 %、空洞閉鎖率 61.1 %、治癒率 27.7 %、INH 先行 9 カ月で改善率 100 %、空洞閉鎖率 80 %、治癒率 60 % となる。INH 先行 6 カ月のところでは空洞の大きいものが多かったため成績がおちており、一般には 6~9 カ月の INH 系先行がよいようである。厳密には INH 先行の期間は個々の空洞ごとに定めるべきで、大体乾酪化物質がほとんど排出された時期までとすべきである。空洞の改善には空洞の種類、排菌持続の有無、空洞の大きさが関与するが、その他にも空洞周囲の肋膜癒着の状況、硬化巣の存在が空洞の治癒に影響を及ぼし、空洞周囲の肋膜癒着や硬化性病巣が強く存在するような例では化学療法術式の種類とは関係なく成績が悪いようであった。〔結論〕肺結核患者 150 名 210 コの空洞に対して INH 先行 SM・PAS または 3 者併用後行、INH・PAS 併用先行 SM・PAS または 3 者併用後行、SM・PAS 併用先行 INH・PAS 併用後行、3 者併用、INH 毎日 PAS 併用、SM・PAS 併用、INH 単独の 7 種の術式の化学療法を施行し、9~12カ月の経過を観察した。Ka, Kb, Kd の新しい空洞に対しては、改善率では各術式で 12 カ月後有意の差を認めがたいが、治癒率からみると INH 系を 6~9 カ月続けたのち SM・PAS または 3 者併用に変更するのがよいようであり、Kx, Ky, Kz の古い空洞に対しては改善率で 3 者併用療法がよいようであった。また排菌陰性化率は 3 者併用療法がもつともよく、SM・PAS 併用でもつとも劣った。なお空洞の改善には空洞の種類、大きさ、排菌持続の有無、空洞周囲の肋膜癒着、硬化性病巣の存在が、化療法の術式とは無関係に強く影響する。

(8)—51. A・B 型肺結核初回化学療法における INH・sulfisoxazole 法、SM・PAS 法および SM・INH・PAS 法の効果比較 内藤益一・前川暢夫・吉田敏郎・津久間俊次・中村彰 (京大結核治療)

〔研究目標〕初回化学療法例で学研分類による B 型 (一部 A 型を含む) の肺結核患者を対象として、① INH 0.3 g 毎日、sulfisoxazole (SI) 3.0 g 毎日投与 (INH・SI) 37 例、② SM 1.0 g 週 2 日、INH 0.3 g 毎日、PAS 10 g 毎日投与 (S₂I 毎 P 毎) 73 例、③ SM 1.0 g 週 2 日、INH 0.3 g 週 2 日、

PAS 10 g 毎日投与 (S₂I₂P 毎) 49 例, ④ SM 1.0 g 週 2 日, PAS 10 g 毎日投与 (S₂P 毎) 65 例, の 4 種の併用治療の効果を学研判定基準により, 判定比較する。〔研究方法〕上述の 4 種の併用療法を施行し, 学研判定基準に従い, 喀痰中結核菌所見, 胸部 X 線像, ならびに断層撮影上の空洞像を 3 カ月後および 6 カ月後に検討した。〔研究結果〕喀痰中結核菌ガフキー陽性例の 3 カ月後の所見で陰性化例, 減少例, 不変例および増加例の百分率を順次に並べると, I NH・S I では 100.0, 0, 0, および 0 %, S₂I 毎 P 毎 73.3, 6.7, 20.0 および 0 %, S₂I₂P 毎 84.0, 4.0, 12.0 および 0 %, S₂P 毎 56.5, 13.0, 26.1 および 4.3 % となる。ガフキー陽性例の 6 カ月後の所見では, I NH・S I では 100.0, 0, 0 および 0 %, S₂I 毎 P 毎 84.0, 8.0, 8.0 および 0 %, S₂I₂P 毎 91.6, 4.2, 4.2 および 0 %, S₂P 毎 80.0, 5.0, 10.0 および 5% となる。培養陽性例の 3 カ月後の所見で陰性化例, 減少例, 不変例および増加例の百分率を以下順次に並べると, I NH・S I では 78.3, 4.3, 17.4 および 0 %, S₂I 毎 P 毎 79.1, 14.0, 7.0 および 0 %, S₂I₂P 毎 75.8, 6.1, 18.2 および 0 %, S₂P 毎 62.5, 3.1, 33.4 および 0 % となる。培養陽性例の 6 カ月後の所見で, I NH・S I では 100.0, 0, 0 および 0 %, S₂I 毎 P 毎 86.7, 6.7, 6.7 および 0 %, S₂I₂P 毎 93.9, 0, 6.1 および 0 %, S₂P 毎 66.7, 6.7, 26.7 および 0 % となる。胸部 X 線像 3 カ月後の所見で, 著明改善と中等度改善とを合計したもの, 軽度改善例, 不変例および増悪例の百分率を以下順次に並べると, I NH・S I では 43.2, 43.2, 13.5 および 0 %, S₂I 毎 P 毎 24.6, 53.5, 21.9 および 0 %, S₂I₂P 毎 30.6, 42.9, 26.5 および 0 %, S₂P 毎 13.8, 43.1, 41.5 および 1.5 % となる。胸部 X 線像 6 カ月後の所見では, I NH・S I で 68.8, 31.3, 0 および 0 %, S₂I 毎 P 毎 70.4, 29.6, 0 および 0 %, S₂I₂P 毎 61.7, 34.0, 4.3 および 0 %, S₂P 毎 26.8, 55.4, 17.8 および 0 % となる。断層撮影所見による空洞 6 カ月の経過は, 著明改善と中等度改善とを合計したもの, 軽度改善例, 不変例および拡大例の百分率を以下順次に並べると, I NH・S I では 57.1, 14.3, 28.6 および 0 %, S₂I 毎 P 毎 28.2, 46.2, 20.5 および 5.1 %, S₂I₂P 毎 46.6, 20.0, 33.3 および 0 %, S₂P 毎 22.2, 27.8, 50.0 および 0 となる。〔総括〕以上の成績を総括すると, 喀痰中結核菌, 胸部 X 線像, および断層撮影による空洞像の経過からみると, I NH・S I 併用法は SM・PAS 併用法より著明に優れ, S₂I 毎 P 毎法ならびに S₂I₂P 毎法に勝るとも劣らぬ成績を示したのである。なお 3 者併用の I NH 週 2 日法と毎日法との間には大差は認められな

かった。ただし, 以上は A・B 型についての成績であつて, C, F 型については目下検討中である。

〔追加〕自在気管支ゾンデによる注入療法と肺結核空洞の治療成績 山中太郎・清水浩・高原満男・恩田和彦・坪井栄孝・松本泰二・吉河孝雄・森弘 (日医大放射線) 遠藤寿夫・小倉敏郎・稲垣悠一 (鳩ヶ谷療)

〔研究目的〕有力な抗結核剤の出現により肺結核に対する一般化学療法の効果は優れた成績を示しているが, なお, ことに空洞に対してはその効果に限界がある。この限界の打破と, より効果的投与方法 (治療促進) の研究としてわれわれはメトラ氏ゾンデによる肺結核空洞の選択的薬液注入療法を昭和 28 年以来試み, 満 5 年間 140 例の経験を得, その治療成績の一部はすでに昭和 30 年に発表したが (40 例), その後「気管支ゾンデ自在矯正誘導マンドリン」を創案して気管支ゾンデ操作の改善と, これによる空洞造影を多数の例について行なつており, その後の治療成績 100 例について学研肺結核病型分類に基づき検討を試みたので報告する。〔研究方法〕空洞の閉鎖しないもので注入回数 20 回以下は除外, 空洞総数 100 例につき検討。注入方法は空洞造影で確かめた誘導気管枝に適確にゾンデを挿入して最適体位で注入, 1 時間同一体位, あとの 1 時間仰臥位で安静。注入薬は, ① SM 0.5~1.0 g 単独, ② I NH 0.1~0.3 g または IHMS 0.5~1.0 g 単独, ③ SM 0.5~1.0 g + I NH 0.1~0.3 g (IHMS 0.5~1.0 g), ④ VM 0.5~1.0 g, ⑤ KM 0.5~1.0 g, ⑥ 尿素 50 % 3 cc 等種々な薬剤を用いた。注入間隔は週 1 回。治療過程は X 線普通写真および断層写真を観察し, 学研肺結核病型分類によつて治療効果を検討した。同時に体重, 赤沈, 検痰等を定期的に検査した。〔研究結果〕空洞総数 100 例中空洞の閉鎖せるもの 61 例, 浄化開存と思われるもの 9 例, 不変および悪化により中止せるもの 15 例, 注入回数 20 回以上でまだ空洞閉鎖にいたらず (縮小中のものも含む) 治療継続中のもの 15 例について検討した。学研分類基本型からみた治療率 (周田病変との関係) は B 型 55 例中 46 例 (92 %), C 型 42 例中 24 例 (50.6 %), F 型 3 例治療なし。空洞型からみた治療率は Ka 38 例中 35 例 (初回治療 17 例, 再治療 18 例) (92.1 %), Kb 15 例中 13 例 (初回 8 例, 再治 5 例) (86.7 %), Kc 3 例中 3 例 (初回 3 例) 治療, Kx 14 例中 10 例 (再治 10 例) (71.5 %), Ky 12 例中 6 例 (初回 3 例, 再治 3 例) (50 %), Kz 3 例中 3 例 (再治 3 例) 治療。空洞造影よりみた治療状況は, 造影成功例では Ka 型は線状化が濃縮化より多く, Kb 型は濃縮化が線状化より多く, Kx 型は線状化のほうが多かつた。造影不成功例では Ka 型は線状化, 濃縮化ほぼ相半ばし, Kb 型は濃縮化が線状化より多かつた。浄化開存と思われるもの (1 年以上菌陰性) については造影成

功例のほうが不成功例より多かつた。造影所見上接合部の像が拡張、狭窄いずれを呈する場合においても線状化、濃縮化がみとめられとくに有意の差はなかつた。このことからうかがえることは空洞の閉鎖には誘導気管支の性状のみならず空洞および空洞周囲の性状が重要な関係を有するものであることを知った。また誘導気管支数を1本および2本以上に分けてみると線状化、濃縮化いずれにおいても有意の差はなく、浄化開存と思われるものでは2本以上造影されたものに多くみられた。注入回数は、治療した空洞について空洞型別による注入回数の全平均回数は28回でほぼ6ヵ月であり、われわれの症例では初回治療31例、再治療39例で、浄化開存と思われるもの9例を差引いても計61例で、空洞の閉鎖期間は一般化学療法(山本氏の報告では6ヵ月で著明改善せる各空洞型の全平均は15.3%, 10ヵ月では29.6%)に比べ著しく短縮しており本法の特異性を物語るものである。不変、悪化中止例(15例)の吟味をすると初回1例、再治14例で基本型はC型10例、B型4例、F型1例であり、空洞型はKa型3例、Kb型2例、Kx型4例、Ky型6例で再治療群で陈旧性硬化壁空洞が多く、シュープ悪化排菌例3例、不変排菌例4例、縮小せるも排菌あるもの2例、不変および縮小で菌陰性化せるもの6例であつたが、シュープ等病勢悪化せるものはわずかに3例で他は少しずつでも改善を期待しうるものであつた。耐性については、本法では好転せるものは急速に菌陰性化するために耐性検査不能の例が多かつた。病型がよくないものになるに従つて陰性化しない傾向があるが(とくに再治療群においてはすでにSM 10~100 γ の耐性を有するものがある)、ほとんど耐性の上界はみられなかつた。〔総括〕以上われわれは本法の治療成績についての概略を述べたが、初回治療はもちろん、一般化学療法によつて治らない再治療例に対してもみるべき効果を期待しうるものであつて、治療期間の短縮せらるる点からいつでも適応を選んで本法を大いに活用すべきものと信ずる。

(8) — 52. 抗結核剤の経気道性注入療法の研究 長沢直幸・山下政行・岩瀬敬治・井上スミ・兪長昌・中島芳郎・仙田善朗(京都厚生園)

われわれは抗結核剤の1つの投与方法として経気道性注入療法の研究を行ない、その成績の一部は第7回国際気管食道学会において発表した。今回はその後得た知見を加え、経気道性注入療法の臨床的意義ならびに治療成績の概要について報告する。肺結核病巣に対して、抗結核剤を経気道性に注入することは抗結核剤の全身的な投与方法に比較してどのような利点をもつかということについて検討するため次の実験を行なつた。すなわち、実験的に作成した肺結核家兎の気道内にスライド①(スライド略)のような放射性同位元素 C^{14} によつて標識されたIH

MS 50 μ cの水溶液を注入し、2時間30分後において病巣内にIHMSがどのように分布しているかをラジオオートグラフによつて観察した。スライド②およびスライド③はそれである。IHMSの存在部位はフィルム膜の黒化によつて示されている。一見して分かるように、IHMSがもつとも多量に存在しているのは病巣周辺部の健常な肺組織である。また、病巣内に残存している肺胞壁あるいは気管枝壁にも多量に存在している。そしてこれらの部分から病巣内に向かつてIHMSが滲透しつつある所見が認められる。このことは抗結核剤が気道内注入によつて肺病巣内に直接滲透しうるものであることを示している。また、肺結核家兎の気道内にIHMS 50 mgを注入し、2時間30分後における病巣内濃度を測定すると大きな塊状の乾酪巣では1gあたり1 γ 内外であり、集合乾酪巣では3~7 γ であつた。病巣内濃度の測定方法はJohnson & Corteの行なつたScottの変法である。また、肺葉切除術時血管結紮に先だつて気管支を切断し、切除される気管支内にIHMS 1gを10ccの蒸留水に溶解して注入し、2時間30分後における乾酪物質内のIHMSの濃度を測定した。その結果、被膜に包まれた固い乾酪物質内では痕跡程度にすぎないが軟らかい乾酪物質内では1gあたり3~8.5 γ に達する。このさいにおける最高血中濃度は多くの場合1ccあたり1 γ 内外にすぎない。すなわち、気管支内に注入された抗結核剤は血行を介することなく病巣に達しているものと思われる。次に、健常家兎の気道内に抗結核剤の水溶液を注入し、気道壁からする薬剤の吸収速度を検討した。その結果、気道内に注入された抗結核剤は速やかに血中に移行するものであるが、SMの吸収速度はINHのそれに比べて著しく遅いことが分かつた。このことを、臨床例についてみると、スライド④のように空洞内に水性デオノゾール3ccを含む蒸留水10ccにSM 0.5gを溶解して注入した場合、およびこれを同様にINH 0.5gを注入した場合における血中濃度の推移を比較すると、スライド⑤のとおりである。すなわち、INHはSMに比べて著しく吸収速度が速く、また、吸収量も多量である。このことは注入薬剤としてはINHがSMに比べて優れていることを示すものと思われる。以上のような基礎的研究の結果、抗結核剤とくにINHの経気道性注入療法は優れた利点をもつことが確かめられた。そこでわれわれは、外科的療法後の遺残空洞、なんらかの原因で外科的処置を行なうことが困難であると考えられる空洞および気管枝結核に起因すると思われる頑固な咳や排菌を示すもの等30例に対して本療法を行なつたところ、かなり良好な成績が得られた。いずれの症例も耐性菌の発現によつて治療の遷延していた症例である。治療成績の概要は次のとおりである。すなわち、空洞の濃縮化7、乾酪物質が排出されほとんど消失したもの4、気管

枝結核に起因すると思われる頑固な咳の消失したもの2, および菌が陰性化したもの5, 等である。以上のように, 抗結核剤とくにINHの経気道性注入療法は優れた利点を有するものであり, 今後も検討を続ける価値を有する治療法であると考え。

(8) — 53. 結核性肺空洞に対する不飽和7員環化合物の局所的応用 (続報) 富田達夫・高橋実・桑原俊夫・田代成元 (新大桂内科・新潟市社会事業協会 信楽園) 勝田和夫・古寺秀喜 (新大桂内科)

昨年の本学会に引き続き, その後新たに治療を行なった6例について報告する。〔第28例〕37才男, 昭和32年7月29日入院, 喀痰中の結核菌は塗抹, 培養ともに陽性, SM 10 γ , INH, PASにそれぞれ100 γ 耐性。右上葉空洞50 \times 30mm, 昭和33年1月右背部より空洞を開放した。空洞内容物中の結核菌は塗抹, 培養ともに陽性, 2月よりhinokitiol-calcium (Hi-Caと略) 撒布開始。内容物中の菌は陰転した。空洞径は30 \times 15mmに縮小, Hi-Ca撒布49日目に左肺野にシュープを認め, 空洞開放療法を中止, 以後7ヵ月間にわたり反対側病巣の鎮静するをまち同年11月右胸成術を実施, 現在療養中であるが経過良好である。〔第29例〕39才男, 昭和33年6月18日入院, 喀痰中の結核菌は塗抹, 培養ともに陽性, SM 1,000 γ , PAS 10 γ 耐性。右上葉空洞100 \times 60mm, 同月右背部より空洞を開放した。空洞内容物中の結核菌は塗抹, 培養ともに陽性, 7月よりHi-Ca撒布開始, 内容物中の菌は陰転, 喀痰中の菌は減少, Hi-Ca撒布176日間行ない, 空洞径は40 \times 20mmに縮小, 昭和34年1月右胸成術を実施, 現在療養中である。〔第30例〕37才男, 昭和29年3月22日入院, 喀痰中の結核菌は塗抹, 培養ともに陽性, SM 1 γ , PAS 100 γ 耐性。左上葉に多発性空洞を有す。昭和33年7月左背部より空洞を開放した。空洞内容物中の結核菌は塗抹, 培養ともに陰性, 同月Hi-Ca撒布開始。内容物中の菌は終始陰性, 喀痰中の菌は8月中旬より陰転した。Hi-Ca撒布176日間行ない空洞径に変化なく, 昭和34年1月左胸成術を実施, 現在療養中である。〔第31例〕38才男, 昭和30年10月31日入院, 喀痰中の結核菌は塗抹, 培養ともに陽性, SM, PASにそれぞれ100 γ , INH 10 γ 耐性。右上葉空洞50 \times 30mm, 昭和33年7月右背部より空洞を開放した。空洞内容物中の結核菌は塗抹, 培養ともに陽性, 同月Hi-Ca撒布開始。内容物中の菌は漸次減少したが喀痰中の菌は終始陽性, Hi-Ca撒布206日間行ない, 空洞径20 \times 20mmに縮小, 昭和34年2月右胸成術を実施, 現在療養中である。〔第32例〕39才男, 昭和25年12月22日入院, 喀痰中の結核菌は塗抹, 培養ともに陽性, SM, PASにそれぞれ100 γ , INH 10 γ 耐性。右上葉にひょうたん型の空洞40 \times 50, 50 \times 40mm。

昭和33年7月右背部より下方の空洞を開放した。空洞内容物中の結核菌は塗抹, 培養ともに陽性, 同月Hi-Ca撒布開始。喀痰および内容物の菌は陰転, Hi-Ca撒布175日間行ない, 空洞径計測不能となる。昭和34年1月, 上方の空洞に対し, 右背部より開放, Hi-Ca撒布52日間行ない, 空洞径計測不能となる。4月右胸成術の予定である。〔第33例〕30才男, 昭和32年5月21日入院, 喀痰中の結核菌は塗抹, 培養ともに陽性, SM 10 γ , INH 1 γ , PAS 100 γ 耐性。両側上葉に多発性空洞を有す。昭和33年9月左背部より左上葉空洞を開放した。空洞内容物中の結核菌は塗抹, 培養ともに陽性, 10月azulen 0.3%溶液を空洞内に噴霧開始, 漸次濃度をあげ11月に1%溶液を使用, 内容物中の菌は陰転した。しかるにazulen噴霧107日目に咯血, その後一時治療を中止, 止血後Hi-Ca撒布にきりかえ現在治療中である。われわれは数年来マウレル氏法による空洞開放を行ない, 局所的に7員環化合物を用い, その効果のあることを報告した。今回はhinokitiol-calciumの撒布ならびにドイツに抬頭せる7員環化合物azulenの噴霧について報告したが, 後者に関しては, 効果その他, 現在のところ不明である。本法は高度耐性菌の保有者で化学療法に期待できず, かつ直接的に肺切除術, 胸成術に不可能な重症肺結核患者に用いうるもので, 適応としてはまず第1に1側孤立性巨大空洞, 第2に反対側に撒布巣を有する1側巨大空洞, ついで1側の巨大空洞とこれに隣接する小空洞を有するもの等が考えられる。空洞開放はできうるかぎり背部しかも上部であるほうがよい。これは胸成術時, 瘻孔閉鎖, 肺尖剝離に便ならしめるためである。ラミナリア桿の挿入は2日間, 3日目からビニール管に変え, 以後毎日局所療法時に交換する。誘導気管支の人工的閉鎖は行なわない。第32例は空洞開放直後Hi-Ca粉末が呼気中に混在するのがみられたが1ヵ月で消失した。第31例は治療終了時まで呼気に混在するのを見た。局所療法による空洞内壁の変化はHi-Ca撒布により次第に清潔化し充血を呈し内容物および喀痰の菌は消失または減少する。空洞径の縮小が極点に達したときに胸成術を加えるがHi-Caの局所療法期間はおおむね6ヵ月~1年である。合併症としては第28例が反対側肺にシュープをきたした。第33例はazulen噴霧治療107日目に咯血をみた。以上述べたごとく本法はHi-Caの空洞内局所療法によりしばしばきわめて良好なる成績を示すことがあり, 補助療法としての役割を果たすよい方法と考える。

(8) — 54. 肺結核症の化学療法中に認められたレ線陰影増強例の臨床的ならびに病理学的研究 貝田勝美・杉山浩太郎・田中健蔵・松山恒雄・芝野忍・中溝利幸・荒木宏・鬼塚信也・重松信昭・乗松克政・坂上益夫・森茂之・肥高幸彦・柴田昌数・篠田厚・水原博・中村

清二 (九大結研)

種々の術式で化学療法を行なった 230 症例中、学研分類 B 型に属する約 100 例について 6 ヶ月間のレ線写真基本型改善度をみると、学研の改善度分類 1 および 2 a すなわち中等度以上改善の例をとれば、INH 大量毎日 3 者併用、INH 普通量 3 者併用および INH 大量 PAS、INH 普通量 PAS、SM・PAS の順序となつたが、改善度 2b すなわち軽度改善以上をとると、3 者併用群が 2 者併用群に比較してやや良好であるほか、INH 大量と普通量との間には大差はみられなかつた。ただこの場合、INH 使用群には学研治癒判定基準 4a、4b に属するものが比較的多くみられた。また INH 使用例では、病巣が化学療法の影響を受けにくい線維乾酪型の症例においてもこれがみられた。この 4a、4b に属する症例の割合は約 15% であつたが、このうち結核腫中に生じた透亮すなわち 4b を除くと約 7% となる。このような陰影増強と INH 使用との関係は化学療法中菌陽性転化群が INH 使用例に多いことも関連があるようにみえる。そこで別に約 700 例の化学療法例の中から 4a 型の基本型変化すなわち陰影増強をきたした 41 例 (約 6%) を見だし、その臨床経過を追及した。増強した陰影の多くはその後改善してゆく様子がみられ、陰影増強例を新巣形成群と、既存病巣拡大群に分けると、新巣は縮小、消失が比較的著明であり、また既存病巣が拡大した場合も空洞化しない群では、多くは拡大時に比較してはもちろん、拡大前に比較しても改善がみられるにもかかわらず、空洞化した群では陰影増強前に比較すればむしろ悪化というべき例が大部分を占めていた。また陰影増強後に化学療法術式を変更したものと変更しなかつたものを比較してみると、その後の改善度には大差がみられない。化学療法術式を変更しなくても改善してゆくものが少なからず存在するということはいえるであろう。また他の肺切除例約 700 から術前レ線像に 4a 型の基本型変化、すなわち陰影増強がみられたもの 32 例 (約 5%) についてみると、INH 大量、ことに INH 単独大量初回例に多数にみられた。レ線所見の推移と切除肺所見とを対比してレ線像の増強陰影を分類すると、5 型に分かつことができた。I 型は既存の被包巣または空洞の近くあるいは遠隔の部に境界不鮮明な陰影を生ずるもので、a) 既存病巣が縮小しながら他に陰影を生ずる、b) 既存病巣の大きさは不変で空洞化または空洞内径が増す、c) 被包巣が不変のまま存在、d) 既存病巣が拡大して洞化する場合、等によつてさらに 4 種に分けた。II 型は既存病巣と重なつてそれを蔽うように新たに陰影を生ずる場合、III 型は誘導気管支の狭窄などにより、病巣内容物が病巣の周囲組織に逆流して新陰影を増した場合、IV 型は経皮漸進型、V 型は細

葉性結節性病巣部へ出現するものである。INH 大量療法でしばしば出現する陰影増強はこのうち I a 型に比較的多いことがみられた。これらの各型の転帰は I 型に属する増強陰影はほとんど吸収あるいは中等度吸収のごとき良好な経過をとる例が多く、III、IV 型等是不変または洞化のごとき、むしろ悪い経過をとる場合が多く、II 型はその中間であるが、ただ I d 型は例外であつて、しばしば空洞形成等に導かれやすいことがみられた。以上から化学療法中の増強陰影中 INH 大量例などにしばしばみられる I a 型は乾酪物質の融解排除と関連するもので、出現陰影の予後は比較的良好であると考えてよく、また既存被包巣あるいは空洞の拡大とともにその近傍または遠隔部に陰影を生じたとき I d、あるいは経皮漸進型 IV などは少なくとも悪化という概念で取扱つてもよいであろう。

(8) - 55. 実験的肺結核に対する化学療法剤の影響について (とくに SM および INH 治療における家兎肺結核の組織学的所見の相違に関して) 黒羽武・芦沢久子 (東北大抗研)

〔研究目標〕 INH を含む治療群が SM 治療群に比べて早期にかつ高度に乾酪物質の軟化融解排除作用が著明であることは、内外の文献に多数の報告があるが臨床上の見解が多く、組織学的所見に言及しているものは少ない。そこでわれわれは今回非感作家兎を使用して、結核アレルギーの組織反応を可及的に除外し、治療後 1 カ月の短期間にて屠殺剖検し、SM、INH の結核病巣に対する影響の相違を比較検討した。〔研究方法〕体重 2.5 kg 前後の健康家兎 35 例に感作せずに山村氏法により脱水ラノリン、流動パラフィンの懸濁液として牛型結核生菌 1 mg を家兎腋下より右肺上葉に穿刺した。穿刺後 10 日目より SM 1 日 100 mg、INH 1 日 50 mg を連日項部皮下に注射し、両群とも治療後 30 日すなわち菌液穿刺後 40 日に耳静脈からの空気栓塞にて屠殺剖検した。〔研究結果〕 1) 主病巣について：肉眼的に穿刺部位は全例とも上葉のほとんど全体を占める肺炎像を示しており、一部が軟化融解排除されて、大小様々の空洞を形成していた。空洞形成率は INH 群 63%、SM 群 50%、対照群 20% で、INH 群にもつとも多く、対照群がもつとも低率であつた。組織学的には対照群の空洞壁は乾酪物質の分画がはなはだ不良であつたが、INH 群空洞壁の分画像は著明であつた。SM 群空洞壁の分画像は INH 群に比べて劣り、対照群に比べてやや良好であつた。一見肺炎像とみえるところは肉眼的に大差はないが、組織学的にはかなりの相違を認め、対照群では広汎な乾酪性壊死に陥つていながらもかかわらず、軟化融解の微なくわずかに残存している肉芽組織の中には毛細血管の新生、充血像がほとんどみられなかつた。SM 群では対照群に比ぶべくもなく壞

死巣はわずかで、乾酪物質は毛細血管の新生充血の著明な類上皮細胞性肺炎内に限局して濃縮されていた。INH 群ではさらに壊死巣は少なくほとんど類上皮細胞性肺炎像を呈し、わずかにみられる壊死巣は網状に鬆粗な類上皮細胞から移行し、限局性なく、浮腫性軟化像を呈していた。類上皮細胞性肺炎内には血管の新生、充血像が SM 群に比べてわずかであった。2) 撒布巣について：①肺内撒布巣は SM 群にもつとも少なく、主病巣のみに限局し撒布巣を認めなかつたものは SM 群 38%，INH 群 13%，対照群 13% であった。穿刺部位同側肺への撒布は INH 群に最多で 81%，ついで対照群 67%，SM 群 63% にみられた。穿刺部位反対側肺への撒布巣は SM 群に 1 例もなく、INH 群 38%，対照群 67% であった。INH 群撒布巣は質、量ともに SM 群に比べて高率であり、リンパ行性に肋膜下への蔓延像を呈し、他群とは著しく趣きを異にしていた。対照群撒布巣は、はつきりした限界をもって正常肺組織内に散在し、乾酪化の傾向強く、粟粒大のものにも乾酪物質の残存が認められた。次に INH 群は類上皮細胞のびまん性浸潤像を示し、はなはだしい周焦炎を伴い、正常組織への移行が判然としなかつた。SM 群撒布巣周焦炎は INH 群と対照群の中間に位していた。②腹部臓器への撒布巣は SM 群では 11 例中肝に 3 例、腎に 1 例、INH 群では 12 例中 1 例に腹膜炎を起し滲出液の貯溜しているのがみられるのみであった。対照群では各症例に肝、腎、脾、廻盲部いずれかの臓器には必ず撒布巣が認められ、肝に 12 例中 9 例、腎に 8 例、廻盲部 7 例、脾に 3 例認められた。すべて血行性で対照群では化学療法群に比べて質、量ともにはなはだしく、肝にはとくに広汎な壊死巣が認められた。3) 穿刺部位と反対側の肺組織：肉眼的に正常とみえるが、検鏡すると化学療法群とくに INH 群に肺胞のうつ血ははなはだしく、気管支粘膜炎リンパ小節の増殖も多かつたが、対照群はほとんど正常肺組織であった。〔結論〕未感作動物(家兎)の実験的肺結核症に対し INH は滲出作用、乾酪物質の浮腫性融解、結核菌毒のリンパ性拡散作用を助成し、SM は特異肉芽の充血、乾酪物質の濃縮、病巣の限局作用を助成する形跡を認めた。

〔追加〕木村良知 (阪府病羽曳野)

われわれも実験的家兎結核性肺空洞に対し SM・INH の治療を行ない治療後 3 ヶ月目に屠殺剖検して両剤の結核病巣に及ぼす効果の相違を比較検討した。治療対象として家兎を生菌感作、死菌感作および非感作の 3 群に分ち、これに牛型結核菌三輪株 1 mg を肺内注射し、X 線検査によつて明瞭に病巣の出現したものに対して治療を行なつた。INH 群は SM 群に比して乾酪物質の軟化融解傾向が強かつた。とくに感作群にその傾向は著明

であつた。SM 群では空洞はむしろ縮小濃縮する傾向がみられた。組織学的に比較してみるとすでに空洞化した病巣では両剤の間に著明な差異がなかつたが、空洞化していない乾酪巣では周辺の毛細管の新生が INH 群ことに感作群に著明で SM 群との間に顕著な差異がみられた。さらに M. phlei を使用して作成した病巣に対し同様両剤で治療を行なつた場合もほぼ同様の成績が得られ、これら治療家兎の耳静脈より 5% Evans blue 20 cc を静注後 12 時間で屠殺剖検し組織学的に検すると INH 治療群では SM 群に比して Evans blue を貪食した単核球が壊死層に向かって遊走著明であつた。以上の成績から INH の乾酪物質軟化作用は乾酪巣周辺の毛細管の新生、毛細管の透過性の亢進等に基因して発現する白血球の各種融解酵素作用の増強によるものと考えられ、これは SM との本質的な相違ではなく、むしろ量的な相違と考える。

〔司会者報告〕内藤益一

最初の 2 題の報告はともに一般的化学療法において効果のなかつた肺結核患者に対する局所化学療法に関するものである。すなわち富田さんは空洞に経皮的にビニール管を挿入、hinokitiol Ca あるいは azulen 溶液を毎日入れることにより、また岩瀬さんはメトラのゾンデを用いて INAH を気道性に注入することにより、いずれも相当の好転をみている。たしかに今後推進さるべき一方法と思われる。清水さんの追加もこれを裏書きした。砂原さん、田中さん、常盤さん、吉田さんおよび杉山さんの報告は、大体现在広く使われている薬剤の投与術式と治療効果との関係を検討したものであり、それに加うるに小田さんは INAH・PZA 併用と比較し、前川さんは INAH・スルフィソキサゾール併用をも比較の対象とした。いずれもバックグラウンドをできるだけ揃えようと努力された点が明らかにうかがわれ、数年前までのこの種の報告と比べて一段と深い信頼感を覚えるのである。さてその結果をまとめてみると SM, INAH, PAS の使い方では S₂I 毎 P 毎法がもつともすぐれ、S₂I₂ P 毎法がこれにつき、S₂P 毎法がもつとも劣るという点に一致したようである。一方 INAH 大量 2 者併用、INAH 大量単独、INAH・PZA および INAH・スルフィソキサゾール併用がいずれも 3 者併用に劣らない治療効果を発揮することが明らかにされた。もつとも、芦沢さんの病理組織学的実験では INAH は SM に比べて滲出作用、浮腫性融解、乾酪化阻止作用が強く、結核菌毒のリンパ性拡散作用を助成すると述べ、木村さんの追加もほぼこれを裏書きしたが、そして臨床的にも 2, 3 の方がこれに起因すると思われる悪化様外見を認めているが、杉山さんの詳細な観察によると、そのうちの多くの場合にはさほど危惧する必要のないものである。要するにいずれの御意見でも肺結核化学療法の

中心は INAH におかれており、少なくとも最初は INAH を主剤とした方法で出発したいという点に一致したようである。なおこの場合 INAH 大量単独はその耐性発現が速く、PZA の INAH 耐性阻止はなお不明、スルフィソキサゾールは INAH 耐性を遅延せしめるとの意

見がでた。ただしこれらの結論は本シンポジウムのみに関するものであつて、今後の研究の進展により変化してゆくかもしれないことをとくに司会者として追加しておきたいと思うのである。

シンポジウム (9) 化学療法および外科的療法後の再悪化と化学療法による再発防止

(9)–56. 化学療法および外科的療法後の遺残病巣の病理学的ならびに X 線学的検討 大家隆金・磯部喜博・青木幸平 (国療比良園)

最初に結論を一言にして述べると、次のとおりである。すなわち、外科的療法後の再悪化を防ぐには遺残病巣の面からいえば、空洞はもちろんのこと径約 1 cm 以上の大きさの病巣もなるべく残さないようにすることが望ましいと考えられる。ここに悪化とは、学研の経過判定基準による悪化を意味している。以下、このように考えるにいたつた臨床成績と、切除結核肺病巣の病理学的所見とについて、簡単に説明する。はじめのスライドは、手術後にかなりの病巣を残した重症ないし比較的重症例 225 例について、主として反対側肺の手術後遺残病巣を手術後 2 年間 X 線学的に観察して得た成績である。これによると、遺残病巣中に、空洞も径 1 cm 以上の病巣も残つていなかった病例群では、悪化例はわずかに 4% にすぎない。しかし、空洞が残つていた症例群と空洞は、ないが径 1 cm 以上の病巣が残つていた症例群では、悪化例は最高 40% で、最低でも 24% にも及んでいる。このことは、手術後の遺残病巣の性状ないし大きさによつて、悪化率にかなりの差が生ずることを示していると思われる。とくに、遺残病巣中に空洞は認められないがなお径 1.0 cm から 1.4 cm を示す大きさの病巣が認められた症例でも、24% に悪化例が存在している。そこで、十分な化学療法を行なつたあとには径 2 cm 以下の、あるいは 1.5 cm 以下の病巣が残つていても、そのまま経過を観察してよいとしている人々も多いのであるが、われわれは径約 1 cm 以上の大きさの病巣もなるべく残さないことが望ましいという線を取り上げた次第である。このようなことは、また次の病理学的所見からもうかがえるようである。次のスライドは、(スライド略)化学療法を 6 カ月以上行なつたのち、肺切除術を施行して得た切除肺 69 中の病巣 14 中の病理学的所見である。これらの病巣は、連続切片標本によつて、病理組織学的ならびに組織化学的に被包化の程度を検討し、スライドに示

す病巣の安定化の条件にしたがつて、安定なものとは不安定なものに分類している。この表によると、空洞はもちろん不安定なものと考えられる。被包乾酪巣では、径 0.5 cm 以上の病巣中に不安定と考えられるものが存在している。この不安定な病巣は、径 0.5 cm から 0.9 cm までの乾酪巣中では 210 中 21% 存在している。しかし 1 cm 以上のものの中には、不安定な病巣が最低でも 52% にも達している。すなわち、径約 1 cm 以上の大きさの被包乾酪巣では、不安定と考えられるものが過半数を占めている。さて、外科的療法後に再悪化をきたす因子としては種々の因子が考えられる。そのうち遺残病巣についていえば、以上簡単に説明した成績から考えて、最初に述べたように、外科的療法後の再悪化を防ぐには空洞はもちろんのこと、径約 1 cm 以上の大きさの病巣もなるべく遺残しないように努力することが望ましいという次第である。

(9)–57. 肺結核化学療法後の再発に関する研究 (とくに非空洞性肺結核について) 北本治・塩塚正一・福原徳光 (東大伝研臨床研究部)

化学療法終了後の再発の状況についてはすでに昭和 32 年本学会総会において報告したが、今回は学研病型分類から改めて観察した成績を報告する。昭和 27 年より 30 年 8 月までの間に化学療法を施行終了し約 2 年経過を観察した 253 例、332 中の病巣について学研病型をもとにして、化学療法前、終了時、1 年後、2 年後の X 線像の推移を追求した。空洞例は症例数が少なく集計より除外した。すなわち、治療前空洞を認めない症例でことに学研基本型の B 型と C 型の比較に重点をおいて観察した。学研判定基準 1 および 2a に到達したもの (以下 R, reached の意) は 129 例、到達しなかつたもの (以下 N.R.) は 124 例で、前者からは 10 例 (7.7%), 後者からは 22 例 (17.7%) に悪化がみられ、後者からの再発はやはり高率であつた。N.R. 群の症例中には治療終了時の X 線所見が治療前と比べて不変のもの (以下 X) と一部改善がみられるが R に到

達して化学療法を止めたとは思われないもの (以下 Y) の 2 群が大別される。そして X 群 55 例中から 9 例 (16.4%), Y 群 69 例中から 13 例 (18.8%) に悪化がみられた。すなわち治療終了時一部改善 (学研判定基準 2b) 程度では将来の再発に対し十分警戒を要することを物語っている。N.R. 群について X 線写真上の推移を観察すると治療終了後も漸次好転を示す例がかなりあり、このさい、好転を示しながら終点に達し、その後 6 カ月の X 線写真が不変であればこの時点を固定点 fixation point (F.P.) としてとり扱った。この F.P. に到達したものは N.R. 群全体として 33.1% であり、X 群からは 16.4%, Y 群からは 46.4% であつた。すなわち、N.R. 群中ことに治療終了時 Y 群中には F.P. の方向に漸次好転していくものが相当高率である。今回の調査では治療前の病型は A 型 16 例、B 型 155 例、C 型 62 例であつた。このうち治療終了時 A 型は 15 例 (93.7%), B 型は 84 例 (54.2%), C 型は 25 例 (40.3%) に著明改善がみられているが、その後 2 年間の再発の状況は A 型からは 2 例 (12.5%), B 型からは 20 例 (12.9%), C 型からは 9 例 (14.5%) の悪化がみられている。すなわち B 型群からもかなりの頻度に再発がみられる。この再発の状況を N.R. 群についてみると、B 型では 71 例中 15 例 (21.1%), C 型では 37 例中 6 例 (16.2%) で再発は B 型に多い。また、この N.R. 群を F.P. の観点からみると B 型では 40.8% が、C 型では 18.1% が F.P. に到達している。すなわち B 型は治療終了後なお漸次好転していく傾向も大である。以上より治療により完全に停止性とはならなかつた B 型のうちには F.P. の方向に進むものと悪化の危険をはらむものが表裏一体の関係にあるものと思われる。F.P. に到達するまでの期間をみると治療終了後 2 年までの間に、ことに 1~2 年の間にかなり多くの例が F.P. に到達しており、このことは治療終了後 2 年間病巣が停止性でなかつたことを示している。しかしこの F.P. に到達したものは将来の再発に対し安全度のきわめて高いものと思われるが、これについてはなお今後の経過観察も必要であろう。また、少なくとも 2 年間不変を続けた症例を一応非活動性としてとり扱いたいと思うがこの点に関しても今後の経過観察が必要である。学研病型分類では各病型間の区別が困難な場合は A, B 間では B に、B, C 間では C に、C, D 間では C に入れるという申し合せがある。この学研の基本型から治療終了後の再発を観察する場合に各基本型間の移行型を考慮する必要があり、1 つの症例が 2 コ以上の病巣を有している場合はことに問題がある。この点からわれわれはとくに 235 例の症例を 382 コの個々の病巣に分けて学研病型を適用し別に観察したが、この場合の成

績も上述したところとはほぼ同様な傾向であつた。

(9)-58. 結核腫の悪化について 鏡山松樹・渡辺武夫・間嶋正男・吉長正文・橋本正澄・鈴木良敏・亀田和彦・嶋村允子・宮下四良・白井潤 (健保星ヶ丘病)

〔研究目標〕従来の結核腫に関する研究は、主として切除肺について病理細菌学的に行なわれ、崩潰すなわち転移源なる概念によつて予後の推測ないしは切除適応の検討が行なわれてきたようであるが、はたして切除しない結核腫はそんなに将来の危険をはらむものであろうか。われわれは長期化療後の結核腫の遠隔成績を調査研究し、この回答の一端を解明せんとした。〔研究方法〕星ヶ丘病院において昭和 28~32 年末に化学療法のみで退院した肺結核患者 994 名中退院時結核腫を有し、随伴陰影のなかつたもの 127 名のうち、さらに X 線写真によりその後の経過を観察しえた 87 名 101 コの結核腫を対象とした。なお遠隔成績の検討は 33 年 12 月現在の X 線フィルムによつたもので、観察期間は退院後 1~5 年である。結核腫とは、X 線上境界鮮明な直径 1 cm 以上で病理学的に被包乾酪巣と考えられるものとし、正円形のものを a 型、不正円形を b 型、さらに不正形の孤立陰影を c 型とした。〔研究結果〕①結核腫の生成過程からみた遠隔成績：入院時どんな病影から退院時の結核腫になつたか、さらにそれがどんな経過を辿つたかを調べると最初から結核腫であつたもの 56 コ中 35 コ約 60% は不変、線状化は 2 コ (4%) で比較的安定のものが多く、入院時浸潤あるいは空洞であつたものはおのおの 9/27, 6/18 (いずれも 33%) は不変で、5/27, 3/18 (いずれも約 20%) が線状化をみた。なおいずれの成り立ちからも 1 例ずつ現在透亮を認めるが、その 1 例は嚢状化を示し、浄化空洞として治癒しているものと思われる。これら結核腫を全体から眺めると半数が不変、さらに残りの半数の大部分が改善ないしは癥痕治癒を示している。②安定期間からみた遠隔成績：結核腫になつてから退院時までの期間すなわち安定期間別にみると、その期間が 5 カ月以下の短いものでは不変は 9/26 (35%) で 6 カ月以上の不変例 41/75 (55%) に比し少なく、改善、悪化ともに比較的多く変化しやすい成績であつた。③型からみた遠隔成績：前述に既定した a, b, c 型に分けて観察するとそれぞれの改善の度合は Ta 24/65 (37%) Tb 4/9 (44%) Tc 17/27 (63%) となり、不正形のは正円形、不正円形に比し幾分高率である。なおこの Tc は入院時浸潤であつたもの 41% を占めている。④化療期間および INH 使用の関係からみた遠隔成績：化療実施 12 カ月未満とそれ以上に分けてみると前者では改善 8/24 (33%), 後者では 37/77 (48%) で後者に多く、INH 使用期間を 5 カ月以下と 6 カ月以上とに分けてみると線状化

10/101 および洞化 3/101 はすべて6ヵ月以上の群に含まれていた。⑤退院時一時洞化を確認した症例の検討：退院後の経過中一時洞化した8例をみると、2例は著明縮小、4例は線状化し癭痕治癒の傾向を示している。あとの1例は洞化のまま不変、1例は新病巣の発生をみている。とくに注目すべきことは8例中5例は一時洞化後化療を施行せず放置したにもかかわらずシューブを起こしたものは現在新病巣を示す1例にすぎず洞化後化療を施行した3例はすべて線状化を示している。いずれも12ヵ月以上の化療を行ない洞化時期は全例化療中止後2年以内であった。⑥大きさからみた遠隔成績：結核腫の大きさを学研分類の大ききの基準に準じ T₁、T₂、T₃ と分けて検討したが特記すべき関係は認められなかった。〔総括〕以上の成績から①長期化療後の結核腫の遠隔成績は生成過程の如何にかかわらず悪化はきわめて低率である。②長期化療後における経過中の一時洞化は悪化ではなくむしろ好ましき治癒形式の一過程と考えたい。

(9) — 59. 学研 C 型からの悪化の検討。とくに化学療法中止例と無処置例における悪化の比較 本堂五郎・八尾猛・山口智道 (結核予防会一健)

〔目標〕化学療法を終了し、C 型となつた肺結核患者からの悪化率について検討し、これを C 型で無処置であつたものと比較して化学療法による再発防止の効果を調査した。〔方法〕対象は2群に分かれ、第1群は昭和31年12月末までに治療を終了したもので、学研分類の B 型または C 型で空洞のないものに化学療法を行ない、終了時に C 型となつた 349 例である。第2群は集団検診を行なつて管理している集団で発見した C 型の患者で、大部分が化学療法が普及するまえに発見され、気胸等も受けずにきた 170 例である。これらの対象からの悪化を検討するにあたり、C 型をさらに2群にわけた。すなわち C 型でも B 型の要素を含んだ不安定なものと、B 型の要素のない安定した C 型とに分け、前者を CB 型、後者を CC 型とした。化学療法群の治療期間は7~12ヵ月のものもつとも多く、治療法は SM・PAS 併用および INH 週2日・PAS 併用が大部分である。化学療法終了後の観察期間は終了後6ヵ月に満たないものから、最長は4年1ヵ月観察したものまで含まれている。無処置例では一般に長期にわたり、短いものでも1年以上であつて、約半数は4年以上観察しており、10年以上に及ぶものもある。これらの観察期間のまちまちな症例の悪化率をみるために life table 法を用いた。〔成績〕④ CB 型と CC 型との比較：化学療法を終了したとき CB 型であつた 254 例の累積悪化率は1年目 6.0、2年目 11.5、3年目 15.8、4年目 21.4% であつた。化学療法を終わったとき CC 型であつた 95 例の累積悪化率は1年目 3.7、

2年目から4年目まで 5.8% であつて、この両者の悪化の差は年とともに著明となる。次に無処置のまま経過を観察した CB 型 124 例の累積悪化率は1年目 3.2、2年目 12.3、3年目 20.6、4年目 26.2、5年目 29.4、6年目 31.8、7年目 41.8% である。無処置の CC 型 46 例の累積悪化率は1年目から4年目まで 2.2、5年目から7年目まで 8.4% となり、この両者の悪化率の差は著明である。⑤ CB 型からの悪化：発見したとき CB 型であつて、化学療法を行なつた 155 例の累積悪化率は1年目 5.9、2年目 9.4、3年目 11.8、4年目 11.8% であつた。これを無処置のまま経過を観察した CB 型からの悪化と比較すると、2年目では無処置例の 12.3% に対し 9.4%、3年目では 20.6% に対し 11.8%、4年目では 26.2% に対し 11.8% と、年とともに次第に悪化率に差ができ、4年目では化学療法により悪化をほぼ半分抑えることができる。また化学療法を終わったとき CB 型であつたものからの悪化は、この両者の中間であつた。⑥ CC 型からの悪化：発見したとき CC 型であつて化学療法を行なつた 29 例の累積悪化率は1年目 0、2年目以後4年目まで 6.3% であつた。化学療法を終わったとき CC 型であつたものからの悪化、および無処置で経過を観察した CC 型からの悪化と比較すると、いずれも悪化率は低く、大きな差はみられない。⑦ 最大病巣の大きさ別にみた悪化：化学療法を終わったときの病巣中、最大病巣の大きさをはかり、10mm 以上のものと 10mm 以下のものとにわけ悪化をしらべた。10mm 以下のものの累積悪化率は1年目 4.9、2年目 9.8、3年目 12.9、4年目 18.7% であり、10mm 以上のものの累積悪化率は1年目 6.8、2年目 11.2、3年目 15.6、4年目 15.6% で、両者の間にはほとんど差はない。次に無処置で経過を観察したものについてみると、最大病巣が 10mm 以下のものの累積悪化率は1年目 2.9、2年目 9.6、3年目 16.6、4年目 21.1、5年目 25.9、6年目 28.4、7年目 35.9% であり、10mm 以上のものの累積悪化率は1年目 3.1、2年目 9.6、3年目 13.1、4年目から6年目まで 17.4、7年目 31.2% であつて、やはり両者の間には大きな差はない。〔結論〕C 型からの悪化をみる場合、CB 型と CC 型によつて悪化率に大きな差がある。CB 型に化学療法を行なえば、悪化率を明らかに減少させることができる。われわれの行なつた治療では CC 型に対して化学療法を行なつても、再発予防の効果はないものと考えられる。最大病巣を 10mm 以下のものと、10mm 以上のものに分けて悪化をみたが、差はみられなかった。

(9) — 60. 小児結核の再悪化について 上島三郎・橋本政章・石田尚之・木世川広太郎 (国療神奈川)

〔研究目標〕結核小児が一定期間のサナトリウム治療を

経て退所したのちにどの程度の再悪化がみられるか、原病変 (レ線所見, 排菌) との関係, 年齢, 生活状態, 健康管理の如何, 退所後期間の問題, しかしてこれら再悪化が入所中どのような化学療法を受けたかおよび退所後の予防的治療によつてどの程度に防止できるか等について小児結核病棟 10 年の成果を検討したい。〔研究方法〕入所中各種治療とくに初回治療の分析, 主としてレ線所見, 排菌の面より検討し, 退所患児は年 2 回定期的に連絡来所を求め, レ線像, 発育状態, 必要の場合は排菌の有無を追求した。〔研究結果〕昭和 23 年より 33 年末までに小児病棟に収容した患児は 583 名に及び, うち 2 年以上経過観察しえたものは 474 名であるが, 全く消息不明の者が 29 名, 非結核 (気管枝拡張 19, 一過性浸潤 12) 31 名, 残りの 414 名について検討した。全体として非活動性 (レ線所見は硬化性, 癭痕化, 病影消失, 排菌 9 カ月以上陰性) となつた者 398 例 (414 名より死亡 8, 未治 8 例を除く) よりの再悪化は 32 例 8.0% である。これを病型別にみると, 初感染結核 172 例中 6 例 3.5%, 播種型 15 例中 3 例 20%, 浸潤 (空洞を認めえないもの) 型ではもつとも高率で 48 例中 15 例 31% に及ぶ。空洞型は化学療法のみで終始したものは 90 例で, うち未治 7, 死亡 5 を除くと 78 例中 4 例の再悪化で 5.1% の低率であつた。切除した空洞症例は 34 例で再悪化は 1, 死亡 1, 気管支瘻 3 であつた。成形術を行なつたものは 12 例, 遺残空洞 1 例である。他に肺内に石灰巣のみを認める者 24 例中 1 例に腎結核の併発をみたが, 目下のところ再燃例はない。ただし入所時すでに空洞を認めるもので肺内あるいは肺門淋巴腺に石灰沈着を証明する者が収容二次結核患児 222 例中 74 例 33% あつたことは石灰化が必ずしも樂觀しえないことを示唆していよう。気管枝拡張 19 例では退所後に 2 例に大咯血をみている。一過性浸潤には再発はない。再悪化 32 例中全く化学療法を行なわなかつた者は 7 例, 単独, 短期等の不完全な化学療法しか行なわなかつた者は 13 例で計 20 例, 全例の%がこれに属することになる。他の 12 例は 9 カ月ないしそれ以上の長期併用療法を行なつているが SM・PAS 例が多く, はじめから 3 者併用を行なつたものは 1 例, 播種型症例でのちにカリエスを発症したものである。再発時年齢は 4 例を除いてすべて思春期年齢で, 化学療法の不完全是この年齢の因子も無視できない。退所後悪化時期は 1 年以内 9 例, 1~2 年 11 例, 2~3 年 8 例, 3 年以上 4 例で大部分が 3 年以内, とくに 2 年までに約%が再発している。次に初回化学療法の影響について検討してみた。SM, PAS, tibion, INH 等の単独・短期治療群と SM・PAS 群, INH・PAS 群, SM・PAS・INH 3 者併用の 4 群についてみると, 単独・短期群では 80 例中シューブ, 死亡, 未治

が 19 例 23.6%, 外科治療に移行 10 例, SM・PAS 群では 121 例中それぞれ 27 例 22.3%, 20 例で両者に差異はみられなかつた。これに対して INH・PAS 群では 33 例中それぞれ 3 例 9%, 4 例, 3 者併用群では 26 例中 2 例 7.6%, 3 例で両者にとくに差異は認められなかつたが, 前 2 者の方法に比してすぐれていた。最後に退所後の化学療法による再発防止を検討するために 83 名の患児に主として PAS・INH を大部分 6 カ月服用させた成績をみるに, 服用者よりの再悪化は 83 名中 7 名 8.4%, 服用しなかつたものでは 313 名中 25 名 8.0% でとくに差異は見出だしえなかつた。〔総括〕2 年以上経過観察した結核患児 414 名について, 死亡と未治を除いた 398 例からの再悪化は 32 例 8.0% で, 空洞症例よりも空洞の明らかなでない浸潤型よりの悪化が 5.1: 31.0% とはるかに高率であつた。初感染結核からの再燃は 172 例中 6 例 3.5% であつた。再悪化例は多く不完全化療例でかつ大部分が思春期年齢であつた。退所後 2 年までに約%が再発している。初回の化学療法では INH・PAS あるいは 3 者併用が SM・PAS あるいは単独薬剤治療群よりすぐれていた。退所後の化学療法は行なつたものを行なわなかつたものとで再燃率にとくに差異は認められなかつた。

(9)—61. 肺結核切除術後の再悪化例の検討 貝田勝美・田中健蔵・井上権治・荒木宏・浦田正知・水原博之・坂元秀三・神武壮 (九大結研)

肺結核切除術後の再悪化といへば, 術後の合併症すなわち気管支瘻, 膿胸, 術後シューブ, 術後排菌等の胸部合併症および胸部外合併症と多くあるが, 今回は肺切除術後にレントゲン学的変化のあるもの, すなわち残存肺および対側肺に新病巣の出現したものおよび遺残病巣の再燃したものを対象として九大結研ならびに福岡市近郊の病院および療養所の昭和 24 年より昭和 32 年までの肺切除例 1,343 例を検討して再悪化 52 例を集めた。再悪化率は年々低下を示し, その平均は 3.9% である。術後再悪化例の発見までの期間は術後 6 カ月までが 29 例でその半数以上を占め, 1 年以内に生ずるものは計 41 例 71.8% であつた。再悪化の形と側との関係は遺残病巣再燃は同側 6 例, 対側 13 例と対側肺に多く, 新病巣出現は同側 17 例, 対側 13 例, 両側 3 例と同側肺に多い。術式別にみると部切 2 例, 区切 31 例, 葉切 15 例, 複合 2 例, 全別 2 例で区切例に多く, 区切例では他の術式が遺残病巣再燃と新病巣出現が手術同側および対側とほぼ同じ割合に出現しているのと異なつて同側の新病巣の出現が 15 例と多い。これはのちに病理学的検索の項で述べごとく, 切除剝離面付近の術中気付かない病巣の存在が考えられる。術前化学療法と再悪化との関係を九大結核研究所, 九電病院, 国立福岡療養所

の肺結核切除例 808 例中死亡および記録不十分の例を除く 725 例中再悪化 32 例についてみると、化学療法 6~9 カ月および 9~12 カ月使用例の再悪化率もつとも低く、12 カ月以上になるとまた増加の傾向を示すようになってくるが、12 カ月以上のもので術前後に耐性菌を示したものが 7 例あり、よつて術前化学療法は耐性菌の出現を考慮にいれながら少なくとも 6 カ月以上行なうべきであると考ええる。また、術後化学療法は 1 年間使用例のものまで再悪化の発現をみているので 1 年以上行なつたほうがよいと考える。術前排菌を調査した 781 例中再悪化 32 例についてみると、術前 3 カ月を境として $\ominus \rightarrow \ominus$, $\oplus \rightarrow \ominus$, $\ominus \rightarrow \oplus$, $\oplus \rightarrow \oplus$ に分けて $\oplus \rightarrow \oplus$ のものが 17 例 7.9% でもつとも多い。再悪化例の切除主病巣は検索しえた 46 例中空洞例 30 例 65.2%, 結核腫 12 例 26.1%, 小被包巣群 2 例 4.3%, 乾酪性気管支炎 1 例 2.2%, 乾酪性肺炎 1 例 2.2% で空洞例が多かつた。また、主病巣の 63.0% に周焦炎をみた。気管支断端病変は結核性炎の認められたもの 23 例 50% であつた。再悪化例に空洞例が多く、周焦炎を多く認め、術前排菌率の高いこと等より気管支断端に病変の多いことは容易に想像され、気管支断端に病変の多いことと術後 57.7% と排菌率の高いことは潜在性の気管支瘻、断端結核のあるものが多いのではないかと考える。切除肺の主病巣以外の撒布巣をみると乾酪性肺炎や新しい結節を多くみた。また、切除剝離面近傍に病巣のあるものは、検索しえた 32 例中 9 例 28.1% で、残存切除剝離面近傍の気付かない病巣遺残の存在を考えさせる。再悪化例の治療および転帰は再切除 9 例、胸成その他の手術を行なつたもの 16 例、化学療法のみ行なつたもの 28 例で再悪化 52 例中 46 例 80.8% は略治、または良好の結果を得ている。再切除の 9 例中 3 例は結紮糸に結核性変化が加わつて結核性膿瘍をきたしたものであり、3 例が潜在性気管支瘻を有するもの、3 例が遺残病巣の再燃と思われるものであつた。以上より肺結核切除術後の再悪化の機序を考えると①切除剝離面を含めた同側残存肺内病巣、②対側肺遺残病巣の存在、③気管支病変、④結紮糸および壊死物質の存在に化学療法使用法の不適、耐性菌の存在、手術手技、適応の不良、全身抵抗減弱、術後管理の不備などが加わつて肺結核切除術後の再悪化が起こつてくるものと考ええる。

(9)-62. 肺結核切除療法後の再発について。再発例切除肺の病理学的検討 上村等・吉松博(国療神奈川)

〔研究目標〕第 41 回関東地方学会においては昭和 31 年 8 月までに行なわれた肺切除療法後の再発例についてその臨床的諸問題を報告した。今回はさらにその後の症例も加え、肺切除療法後の再発について切除肺の病理学的所見を中心として検討した。〔研究方法〕昭和 23 年 10 月から

33 年 6 月までに行なわれた肺切除 1,000 例中再発と認むべき 38 例の切除肺 47 (再切除 9 を含む) につき主病巣、撒布巣、気管支および淋巴節の病理学的所見を考察した。〔研究結果〕(I) 切除肺の病理学的所見: 全剔 1, 葉切 19, 区切 11, 部切 2, 複合切除 5 例。①主病巣: 空洞 24, 被包乾酪巣 14 例で、空洞は比較的壁の厚いもの 20, 空洞例は高度の気管支病変を伴うものが多く、また乾酪巣例に乾酪性肺炎を伴うものがあつた。空洞は 1.5~4.0 cm に及ぶ大きさで灌注気管支は約 70% に結核病変を認めた。空洞壁線維化の程度は著明なものも少数あるが、半数はほとんど認めないか、あるいはきわめて軽度であつた。また主病巣周囲肺組織は半数に無気肺化高度で、リンパ瀝胞核組織が多数存在し剝離性肺炎像を認めた。②撒布巣: 大きさ、振り、その他を主病巣に準じて考察したが、米粒大ないし小指頭大の乾酪巣が散在するものが多く、区域切除面に近接した病巣を少数例に認めた。また細葉結節性病巣の撒布を認めたものが多かつた。③気管支: 断端および肺内気管支について検索し、断端には大部分リンパ球集簇巣を種々の程度に認め、25% に結核病変を認めた。肺内気管支には粘膜下リンパ球浸潤および結核病変を 86% に認め、病変高度の症例が多かつた。④肺門部リンパ節: 33 例約 70% のリンパ節を検索し 60% に結核病変を認めた。(II) 再発例の臨床像による切除肺の吟味: 再発 38 例は臨床像により次の 4 群に分類した。すなわち A. 術側残存肺悪化群 (11 例), B. 潜在性気管支瘻群 (14 例), C. 断端結核群 (5 例), D. 対側悪化群 (8 例) である。A 群の切除肺主病巣は空洞 2, 被包乾酪巣 9 で、乾酪巣例に被膜形成軽度なもの、所属気管支に高度病変を認めるものがあつた。撒布巣は米粒大、大豆大のものが多く、広範乾酪化を呈するものがあつた。B 群では切除肺主病巣は空洞 13, 被包乾酪巣 1 で大多数は灌注気管支病変高度で結節形成、乾酪化等の変化を認めた。気管支断端は 5 例に結核病変を認めた。C 群に切除肺気管支病変高度のものがあつた。断端に結核病変明らかなものは 1 例であつた。D 群の切除肺主病巣は空洞 7, 被包乾酪巣 1 で空洞は乾酪物質が多く、半数に壁の線維化軽度あるいはほとんど認められないものがあつた。灌注気管支病変高度で、撒布巣は細葉性結節性病巣が多かつた。(III) 再切除肺の病理学的所見: 区切あるいは部切後隣接区域再切除 4, 残存肺葉切除 1, 残存肺葉区域切除 1, 潜在性気管支瘻切除 2, 対側切除 1。①隣接区域再切除例では再発時レ線写真上広範撒布の像を呈するのが特徴的であるが、再切除肺病巣は小豆ないし小指頭大乾酪巣あるいは米粒大以下の乾酪巣の集合であつた。②区切および部切後、切除肺 2 例に気管支断端縫合糸(絹糸)を中心とした結核性肉芽形成を認めた。他の 1 例に切除区域面に接する多発性小乾酪巣の

出現を認めた。③潜在性気管支嚢の再切除肺1例に米粒～大豆大乾酪巣を認めた。気管支は粘膜下リンパ球浸潤を認めた。(IV)切除肺中結核菌：切除肺からの培養陽性例は34例中22例で、術側残存肺悪化群では9例中5例陽性。潜在性気管支嚢群では13例中8例陽性、SM耐性10γ以上5例であった。断端結核群では5例中4例陽性。対側悪化群7例中4例陽性、SM耐性2例であった。再切除肺は7例中4例陽性。〔総括〕肺結核切除1,000例中再発38例について切除肺の病理学的所見を中心に考察した。①切除肺主病巣は空洞例が多く、かつ撒布巣、気管支病変高度の症例が多くあった。とくに潜在性気管支嚢による再発例に著明であった。主病巣が空洞で、気管支病変高度の例では術前後化学療法、切除術式、菌検索に十分考慮を払うべきである。②区切、部切除切除肺において断端縫合糸を中心とした結核性肉芽形成および区域切除面に接する多発性乾酪巣の出現の症例があった。区切または部切の適応においては適応決定、切除手技、縫合材料等に慎重でなければならぬ。③前回の報告で切除療法後の再発の多くは既存病巣の再燃と潜在性気管支嚢による悪化で、とくに切除後再発における潜在性気管支嚢の役割の重大さを述べた。しかし、最近手術時には病巣を認めなかつた残存肺に術後2～3年経て新病巣の出現した症例が数例ある。この再発の形式についてはさらに今後追究する必要があると考える。

〔追加〕再悪化の1因子としての気管支結核について 山崎慶夫 (慶大外科)

私は、肺結核における主病巣の気管支系へ及ぼす影響を考え、灌注気管支、主病巣に隣接せる気管支、主病巣と離れて存在しその付近の肺実質にも肉眼的に著変のない他区域気管支に分けて、それぞれ気管支の変化を造影写真所見と切除肺病理組織学的所見とを比較しつつ検索した。灌注気管支や隣接気管支に高い頻度に気管支結核の存在することは従来報告せられているが、私の検索した症例では主病巣より離れた気管支にもかなり結核性の変化が認められた。すなわち43例について68気管支のうち22枝(43例中19例)32%に結核性病変を認めた。また68枝のうち43枝は気管支造影像において明らかな異常所見すなわち狭窄、円筒状拡張、念珠状拡張および嚢状拡張を示したが、正常または軽度拡張を有する気管支においても12%に気管支結核がみられた。これらのことは残存肺の遺残病巣として気管支結核の存在もまた考慮する必要があることを示すのであり、術後の原因不明の再悪化または排菌の1因子となる可能性もあると考えられた。なお、これらの気管支結核に対する化学療法剤の効果も検討し、術前12カ月前後の化学療法施行例について、もつとも気管支結核の頻度の低下することを認めた。

〔61, 62への追加〕今井久 (伊豆通信病)

再悪化は肺切除所期の目的を一応達成し、または少なくとも達成したかにみえたのちの問題で、いわゆる術後合併症とは概念的に一線を画しうが、本療法の各科分担の要素にも鑑みその防止、処理さらに極言すればその責任の所在や主導性の問題はきわめて錯雑である。両演者らが発生機の序形式等理論的ないし系統的追及を強調するゆえんであろう。われわれも同様な意図より昭和28年来いわゆる気管支嚢を2区分(断端嚢と肺嚢)し、これらと膿胸との先後因果関係や発生機序等を追及、昭和31年には潜在性気管支嚢および膿胸なる概念を提起した。62の演者が潜在嚢を重視しているのは同感だが、潜在性膿胸をも含めて、これらが狭義の術後合併症の場合もまた再悪化の場合もあると考える。これら潜在例とも関連し、排出源不明の術後菌陽性は再悪化招来の危険が多く、また術後管理の不備は61の演者らも指摘することくしばしば再悪化の原因となるので大いに留意する必要があると考える。

〔56, 61, 62への発言〕長石忠三 (京大結研)

御指名により1, 2私見を述べる。肺切除術後における肺結核症の再燃には次の2つの場合がある。その1つは、手術部はうまくいつておりながら、残存肺に元からあつた病巣が再燃する場合であり、他の1つは手術部にたとえ潜在性であるにもせよ、なんらかの問題が残されていて、それが原因となつて残存肺に新しい病巣を生じたり、元からあつた病巣が再燃したりする場合である。61, 62によると、後者のほうが多いように思われる。後者は主として手術や後療法の技術または適応選択の如何に関係があるから、これらの改善に努めることにより、さらに再燃率を低下せしめることができると思う。一見術後の経過がうまくいつているようにみえても、手術部付近になんらかの潜在性変化が残されていないかどうかには注意し、入院中に適切な対策を講じておくことが大切だと思う。また、前者すなわち手術部がうまくいつているにもかかわらず、残存肺の病巣が再燃する場合については、不安定な大きい病巣が残されているとか、術後の後療養や化学療法が不足であつたとか、いろいろな原因はあろうが、近年よく行なわれているように、肋骨を全く切除しないで肺切除術を行ない、残存肺を過膨脹せしめることにも若干関係があるかも知れない。たとえば、上葉切除後にMetrasのゾンデを用いて残存肺の各区域の選択的造影を行なつてみると、上葉切除後の死腔は主として下葉のS⁶や中葉の位置の移動および若干の過膨脹によつて充たされている。すなわち、これらの部分が二次肺結核症の好発部位に移り、しかも程度の差こそあれ、過膨脹するわけであり、ことにS⁶の場合にはそれ自体がもつとも二次肺結核症の好発部位なのであるから、もしもこういつた残存肺の肺区域にたとえ大きさが小さ

くてもなんらかの病巣が残されており、しかも術後の後療養や化学療法が不足な場合には、それらの病巣があとになつて再燃してくることはありうると思う。今後、肋骨をとらずに肺切除術が行なわれた症例を多数集め長年月にわたつて経過をくわしく観察し、補足胸成術が行なわれた症例と比較検討してみる必要があるかと思う。

(9)―63. 抗結核剤による再発防止 (その1) 木内達彌 (国鉄東京保健管理所)

〔研究目標〕 診断技術の進歩やすぐれた抗結核剤の使用による治療成績の向上につれて、要注意、要観察など不活動性の小さい病巣をもつものが近年ますます増加の傾向をみせてきた。これらの人たちの再発防止の問題は職場の結核管理上ゆるがせにできない重大な事柄である。私たちがこのような対象に対して再発防止の為に抗結核剤を種々の方式により投与してきたのでその一部の円形、類円形病巣について報告する。〔研究方法〕 レントゲン形態学上微細な変化をもよく追求しうる円形、類円形病巣を対象として東京中心地区の国鉄職員 32,103 名中 4,498 名の病的所見者から上記病巣を有する 388 名を選び、さらにそのうち既往に化学療法をうけたことのない人々を選出して 1 群を投薬群、他を対照群とした。病巣の大きさは 7 mm から 38 mm まで多岐にわたっている。円形陰影で境界鮮明であつてもまだ不安定な活動性と思われた病巣は、すでに外科的処置や化学療法を施行されており、本報告の対象者は不活動性で安定性の高いものが大部分である。投薬群には PAS-Ca 錠毎日 10 g INH 錠週 2 日 1 日 0.5 g の投与を 6 ヶ月間行なつた。対照群にはなんらの処置も施さなかつたが両群とも直接撮影で形態の変化を追求する一方随時結核菌培養検査を行ない、投薬開始時から 30 ヶ月の経過を観察した。なお悪化、軽快の言葉を避け、総合して変化という言葉を用いた。これはたとえば円形病巣の空洞化も一概に悪化とはいはず治療への過程とも考へるなどの点からである。〔研究結果〕 投薬群では 63 名 78 コ、対照群では 63 名 71 コの病巣を追求した。30 ヶ月の観察期間では投薬群 9 名 9 コ、対照群 6 名 6 コの変化例を見出し、その変化率はそれぞれ 11.5 %、8.5 % で大差はなかつた。しかし次の各要因別に眺めると若干の差異が認められた。① 大きさ : 9 mm 以下の病巣の変化率は投薬群 11.5 %、対照群も同じく 11.5 % であつた。10 mm 以上の病巣ではそれぞれ 11.5 %、6.7 % の変化率で両群にわずかながら差があるように思われた。② 石灰沈着 : 病巣内石灰沈着なし、軽度沈着、高度沈着と分けると、石灰沈着なしでは投薬群 18.5 %、対照群 11.1 % の変化率であり、軽度沈着では 9.1 % と 7.7 %、高度沈着では両群とも変化例なしとなつて、石灰沈着の有無にかかわらず両群間の変化率は 大差がなかつた。そして両群とも石灰沈着の認められないものほど病

巣が動揺しやすいという結果であつた。③ 病巣の濃淡 : 病影の濃いものでは投薬群 10.0 %、対照群 4.5 %、中等度の濃さでは 13.2 % と 6.1 %、淡いものではそれぞれ 10.0 %、18.8 % の変化率となつて対照群では淡いものすなわち概して不安定と思われるものほど変化率が高かつたのに比し、投薬群では 3 者の間に差異はなく濃厚陰影でも淡い陰影でも同じ変化率であつた。④ 撒布巣 : 病巣周辺の撒布巣の有無別に変化率をみると有りでは投薬群 13.3 %、対照群でも同じく 13.3 % であつたが、無しではそれぞれ 10.4 %、4.9 % となつて後者に低率であつた。すなわち投薬群では撒布巣の有無別にみても差のない変化率であつたが、対照群においては撒布巣有りのほうが明らかに高い変化率を示した。⑤ 既往の経過および年齢 : 投薬開始時から遡つて過去 3 年の間レ線所見上経過不変であつた病巣の変化率をみると投薬群 10.6 %、対照群 4.2 % で投薬群は高い変化率を示したが、過去 3 年間に動揺の認められた病巣の変化率は投薬群 16.7 %、対照群 17.4 % で同じであつた。すなわち両群とも過去に変化の認められなかつたもの換言すれば安定性の高かつた病巣は不安定であつた病巣に比し変化例は少なかつた。しかし投薬群においては対照群に比してその開きは小さかつた。なお、年齢を 34 才以下と 35 才以上に分けて観察すると 34 才以下では投薬群 9.4 %、対照群 16.2 % の変化例を認めたが、35 才以上では投薬群 13.0 % の変化例があるのに対して対照群では全く変化例を認めなかつた。⑥ 変化例の内容 : 変化例の内容をみると投薬群においては転移 2、拡大 2、縮小 2、消失 1、索状化 2 であり観察期間の最終における判定では投薬開始時に比して不変 3、軽快 5、悪化 1 となつた。対照群では縮小 1、撒布巣の拡大 1、癭痕化 2、一部消褪 2 であつて 30 ヶ月目の判定では不変 1、軽快 5 となつた。ただし両群とも 2 例ずつの変化発見後の化学療法施行例を含んでいる。なお、対照群の消褪例中にはその後排菌を認めたものが 1 例あつた。〔結論〕 円形、類円形病巣に対する抗結核剤による再発防止の問題を対照を以て比較検討した結果次のごとき成績を得た。すなわち安定性の高いと思われる病巣においては、抗結核剤投与群が自然経過観察群に比べて病巣の変化率は高い傾向であつた。このことは要治療者に対する化学療法中の経過から類推するとむしろ有利なものであると考えられる。それゆゑに、さらに長期の薬剤投与を行ないえたらば良効な成績を期待しうるものではなからうか。

(9)―64. 結核要注意者に対する再発防止対策としての化学療法剤の投与成績 村上達郎 (住友別子病放射線)

別子鉱業所における過去の結核発病状況ならびに再発状況をみるに新患者の発生は昭和 27 年度 90 名 (従業員 5,316 名)、28 年度 62 名 (従業員 5,421 名)、29 年度

36名(従業員5,424名),30年度43名(従業員5,436名),31年度36名(従業員5,408名),32年度18名(従業員5,349名)と減少しつつあるが,結核管理を施行しながら休務期間満了者(自然退転)を含めた1割近い退転者を出し,再発患者はほとんど減少していない状態である。これは休務期間の制約,健康保険の有効期限,傷病手当金の給付期間および家庭の経済的理由あるいは自覚症状なきためレ線像が一応固定停止型となれば出勤し,過労の状態を続けるためと思われる。そして私の過去の経験からも新居浜の他の事業場においても要注意者の再燃率はかなり高い。とくに当事業場においては珪肺症と結核の因果関係からも再発防止は結核管理の最重要部門を占めている。そこで再発防止としての抗結核剤の使用を思いついた。〔研究方法〕現在出勤している従業員中レ線写真上陳旧な結核陰影を認め,過去4~5年以上放置され写真のうえでは陰影のものになんらの変化を認めない男子30名を選び試験的に予防内服剤を投与した。予防内服剤はヒドロソランを用い使用法は連日投与として1日量0.3gを用いた。しかし内服確認のため衛生管理者を専任とし内服を確認して捺印記録した。予防内服剤投与と同時に8時間以上の就労を禁止し,夜業,残業も禁止し,厳重なる健康管理を実施した。投与は32年6月1日より開始し,1年間行なってみた。〔研究結果〕予防内服としてヒドロソランを投与した30名全員に自覚的にはなんらの違和を認めないばかりか食欲の増進する者が多くみられた。また,疲労度の減退,体重赤沈値の好転が目立った。他覚的検査として尿検査,肝機能検査には異常なく心配する副作用は認めなかった。次に胸部レ線検査についてみるに,悪化例はなく多くは不変であるが,なかには5年以上レ線検査でその陰影に変動のない固定停止型とみられる結核が少量投与によつて陰影消失あるいは減少し顕著な治療効果を示した。その顕著な症例を示すと①藤〇〇雄36才,昭和32年5月23日の写真にみえる右鎖骨下の石灰沈着を伴う結核腫様円形陰影は,昭和32年11月8日の写真では石灰陰影を残して完全に消失した。血沈,体重不変,本例はヒドロソラン少量投与により著効を示した。②高〇〇載44才,昭和32年5月30日の写真と昭和33年1月29日の写真を比較するに,左鎖骨下の病巣は一部消失硬化しつつあり,血沈値は26mmより3mmに体重は66kgより68kgにそれぞれ好転している。③佐〇〇彌37才,昭和32年5月31日と昭和33年1月29日の写真を比較するに左上葉の病巣は変化を示し,陰影は縮小している。血沈は1時間値48mmより10mmに好転している。このように数年間レ線像が不変で元気に働いている者の中にヒドロソラン少量投与でレ線の改善を認め,悪化例はなかった。したがって予防内服で長年停止型の病巣にも好結果をもたらす

可能性が期待できる。昭和33年度には結核要注意者214名中100名に同様の方法でINHG, IHMSを投与した。ところが再発患者は昭和29年には23名(要注意者244名),30年には20名(要注意者219名),31年には21名(要注意者208名),32年には20名(要注意者)だったのが予防内服投与後の33年には5名に減少し,しかも予防内服投与者からの再発患者を認めない。〔総括〕結核要注意者群に化学療法剤を投与しなかつた過去の再発成績とINHG, IHMS投与後昭和33年の再発成績を比較するに,過去において相当数再発があつたのに比し著しく減少している。予防内服についてはまだ耐性の問題,遠隔成績の問題等いろいろ検討を要する点があるが,現在のところ,当鉱業所においては予防内服者よりの結核発生皆無,休業者の激減,結核に対する諸経費の節減(ちなみに入院患者1人あたり直接費約45万(診療費,傷病手当金,療養傷病見舞金)等著しい効果をあげている。次に数年間レ線検査上不変の陰影が働かせながらのヒドロソラン予防内服により消失あるいは縮小し良好な経過を辿るということは,レ線診断上固定停止型あるいは治癒と見なして就業させている結核患者がいかにか再発の危険性をもっているかがうなずける。したがって就業制限,栄養剤投与,経過観察に甘んじていた従来の行き方に対して積極的に予防内服を行ない,その再発防止をはかることは,現在のところ事業所の結核管理にとつては望ましいことであると考えたい。

(9)-65. 2, 3の産業におけるINHGによる肺結核再発防止の共同研究 貞利庫司(三井造船玉野三井綜合病) 白髪克也(同和鉱業柘原病) 谷本一(新三菱重工水島工場三菱病) 榊原秀夫(倉敷紡績岡山工場診療所) 西村昭二(神島化学神島工場診療所)

〔研究目標〕肺結核要注意者の再発を防止し,その労働能力を保持せしめることが事業場における最近の結核管理の大きな問題である。しかしこの目的のために近時各種の抗結核剤投与が行なわれているが,われわれも同様の目的でINHGの投与を行ない経過を観察したのでその中間報告を簡単に述べる。〔研究方法〕造船,金属鉱業,自動車製造業,紡績,化学工業の結核管理担当医の合議によりそれぞれの業態における稼働中の肺結核要注意者合計391名を対象として選んだ。しかし使用薬剤は中外製薬の好意によりINHGの提供を受け1週3日,1日600mg宛,1回全量投与,6ヵ月間内服せしめた。なお服薬前に対象者の体重,血沈,検痰,胸部レ線検査(各種の分析撮影,断層,高圧を含む)等を行ない,さらに6ヵ月後(服薬終了時)に同様の検査を行ない服薬前と比較検討した。胸部レ線病型分類は学研分類を用い合同で読影した。〔研究結果〕①体重の変動は増加7名(1.8%),不変312名(79.8%),減少72名

(18.4%) となり減少が増加に比べ高率であるが、これは服薬時期が3~8カ月の間であつたため時間的の因子が影響したものと思われる。②血沈値の変動をみるに投与前10mm以下332名(85.9%), 11~20mm 39名(9.9%), 21~30mm 16名(4.1%), 31mm以上4名(1.1%)で、投与終了時は10mm以下338名(86.4%), 11~20mm 42名(10.7%), 21~30mm 10名(2.6%), 31mm以上1名(0.3%)で明らかに改善の傾向が認められた。③検痰(塗抹、培養を含む)は必要と思われるもの110名について行なつた。投与開始前結核菌陽性2名(1.8%), 陰性108名(98.2%)で、終了時には陽性5名(4.5%), 陰性105名(95.5%)で悪化の傾向がみられたが、これは悪化例が加つたので当然のことで、これのみでINHGの効果を疑うことはできない。④胸部X線所見は投薬開始前の病型を基とし6ヵ月後(服薬終了時)の状況を見るとB型で改善を示したもの4名(15.4%), B型で不変のもの19名(73.1%), B型で悪化を示したものの3名(11.5%), C型で改善を示したものの37名(14.6%), C型で不変のもの215名(84.6%), C型で悪化を示したものの4名(0.8%), D型では25名全例不変であつた。T型で改善を示したものの1名(3.7%), T型で不変のもの25名(92.6%), T型で悪化を示したものの1名(3.7%), Re型では25名全例不変であつた。またツ反陽転者32名(0型)からの発病はみられなかつた。以上全例391例のうち、改善42名(10.7%), 不変341名(87.2%), 悪化8名(2.1%)で、これを昭和27年当時の要注意者からの増悪率13.2%と比較すると著しい悪化の減少がみられた。〔総括ならびに結論〕①体重の変動はむしろ減少の傾向をみたが、これは季節的影響が大きいと思われる。②血沈値は改善の傾向を認めた。③検痰成績では投与後やや菌発見率が増加したが、これは悪化例のためである。④X線所見では改善10.7%, 不変87.2%, 悪化2.1%で、抗結核剤の十分普及してない昭和27年当時の悪化率13.2%と比較すると著しい減少をみた。⑤INHGの副作用としては認めるべきものはなかつた。⑥われわれの報告のごとき簡単な調査では決定的な結論は出せないが、以上の諸成績からINHGは要注意者再発予防投与剤としても十分期待しうものと思われ、ひき続き追求検討の予定である。

(9)-66. IPCによる再発化学予防について 大賀弘毅・井上宏(大日本紡績本社衛生課) 浅海通太・岡田静雄(結核予防会大阪府支部相談診療所) 多久島順次・上野元男(日本生命) 志村達夫・橋田進・於勢伝三(阪大堂野前内科)

〔研究目標〕近年、事業所における結核管理の重点はX線有所見要注意者の再発防止にあると考えられる。今回

われわれはX線有所見要注意者の再発化学予防についての成果を明らかにする目的で、調査研究を実施した。

〔研究方法〕N紡, N生命, H造船のX線有所見要注意者160例を対象として、これにIPC1日4錠(400mg)服用を1年間にわたり連日(6日間服用1日休業)実施しその経過観察を行ない、従来の同一各事業所のX線有所見要注意者からの再発率と比較検討を行なつた。ここにいうX線有所見要注意者とは、化学療法を受けないで胸部X線像上の病巣陰影が6ヵ月以上不変であり、また喀痰中結核菌が6ヵ月以上陰性の者である。なお日常勤務に就業している者である。病型からみれば、学研分類でCまたはTに属する者である。B型病巣の併存するC型もこの中には含まれているが(CB型とする)、これも上記の条件である胸部X線像6ヵ月以上不変、喀痰中結核菌の陰性を認めており、他の臨床症状からみても一応安定したものと考えられるものである。再発とは、これらX線有所見要注意者の胸部X線像上の増悪ならびに喀痰中結核菌の陽性化を認めたものである。〔研究結果〕N紡ならびにN生命の従業員を対象として昭和28年以降昭和31年にいたる間のX線有所見要注意者の再発率は毎年7%であり、健康者の年間発病率は平均0.5%であつた。これらのX線有所見要注意者は化学療法を行わずに生活指導のみで経過観察を行なつていたものである。次にこれらX線有所見要注意者に上記のごとくIPC服用を実施しその後の再発率をみた成績ではN紡, N生命の実施例96例中2例の再発を認めたにすぎず、再発率にして2%であり、従来の同じ環境下のX線有所見要注意者からの再発率7%に比し著しく低率であることを認めた。次にN紡においてIPC服用開始当初の昭和32年9月以降1ヵ年間のIPC服用ならびに非服用のX線有所見要注意者の再発率と健康者からの発病率の3者を比較観察した結果、健康者からの発病率0.7%およびIPC非服用要注意者からの再発率6.4%で従来の成績と大差なく、IPC服用の26例からは再発例を認めなかつた。次にH造船, N生命, N紡のIPC服用X線有所見要注意者160例について胸部X線像を病型別、年齢別に観察した結果は、病型別にはB型の病巣の併存するC型64例(CB型)からは4例の改善例を認め、C型87例からは2例の悪化例を認めている。T型5例からは3例の変化例を認めている。この3例はすべてKdとなつたもので年齢は41才以上のものであつた。年齢別には特記すべきことは認めなかつた。喀痰中結核菌陽性化を認めた者は、IPC服用者160例中1例認めたにすぎない。副作用は特記すべきものを認めなかつた。〔総括〕結核有所見要注意者からの再発率が高率であることは従来からの報告に知られるところである。N紡, N生命のX

線有所見要注意者からの従来の年間再発率をみても約7%であり相当高い。今回、これらX線有所見要注意者にIPCを1年間にわたり服用を実施、その再発率をみた成績では実施例76例中2例の再発を認めたにすぎず、再発率にしてわずかに約2%であり、従来の同じ環境下のX線有所見要注意者からの再発率7%に比し著しく低率であることを認めた。H造船、N紡、N生命のIPC服用X線有所見要注意者160例の病型別経過では、C型から2例の悪化例を認めたにすぎずT型5例中3例がKdに変化したことが注目される。X線有所見要注意者に対して再発化学予防を実施した報告は少なくないが、X線有所見要注意者の定義が異なり、要治療との差が判然としていない成績が多い。われわれの成績では、X線有所見要注意者の選定に当たり、前述のごとく化学療法を受けずに6カ月間以上胸部X線像不変、喀痰中結核菌陰性という条件を満たし、なお臨床症状も安定し日常勤務に就業差支えないものと判定した者だけに限った。ゆえにIPC服用のため改善を認めた者は少ないがIPC服用による再発化学予防の効果を一応認めた成績と考えるものである。

(9)—67. 就労下の化学療法について 近江明(富士銀行衛生管理室) 村瀬貞雄・青木正和(結核予防会結研) 小山幸男・菊池誠作(労働結核研究会)

(I) 集団の結核管理にさいし、不安定病巣を有する要注意者の再発をいかにして防止するかという命題はきわめて重要な意義をもっている。われわれの調査対象である成人約10,000名の集団における過去6カ年間ににおける要注意者からの要療養者発生率—すなわち悪化率—をみると、第1表(表略)のごとく28年度は年間17.8%、29年度13.3%、30年に入つて3.2%、31年3%、32年2.5%、33年2.7%を示している。すなわち要注意者群の大半に就労下の化学療法を大規模に実施せる30年度より悪化率は著明な低下を示し、昨年度は28年度に比し6分の1以下に著減している。われわれの用いた化学療法は大部分が3者併用法で一部PAS・INH2者併用である。治療実施期間は最低8カ月、平均12カ月であり、これら実施例のうち理想的に実施せる症例163例についてその成績を報告する。(II) 就労下の治療実施群には①既往医療皆無の群、②既往医療が主として虚脱療法のみか、不十分な治療を実施せる群、③既往医療は十分であるが復職後も療養中にひき続き駄目押しの意味で実施せる群の3つがある。これら3群に対する就労治療の効果を学研病型別にX線所見の改善度を基に調査した。改善度は結核予防会基準、すなわち病変の質量が理想的に改善されたもの(100%改善)を(3)とし、90%の改善を(2)、50%の改善を(1)とし、それぞれの中間を2.5(95%)、1.5(75%)、0.5(25%)としている。病型は学研病型を用い、B型のうち

でC型の要素の多いものをB₂、純粋のB型をB₁と細区分して観察した。①群に対する効果：治療開始前の病型分布は②、③群に比しB₁型群が17.4%と多いが、治療終了時にはB₁型群は皆無となり、B₂型群も40.2%から7.6%と6分の1近くに減じている。治療終了後の病型分布をみると安定病型と考えられるC、E型群が激増している。改善傾向はB₁、B₂、C型の順で低下している。②群に対する効果：治療前の病型分布は①群に比しB₁型群が8.1%でやや少ない。B₂型群はほぼ同じであるがC型もやや少ない。この群でも①群の場合と同様B₁型群は治療により皆無になり、B₂型群も著減し、C、E型群が激増している。③群に対する効果：治療前の病型分布をみるとC型(52.9%)、B₂型(29.4%)、E型(11.6%)を示し、平均1年間の治療終了者群だけに安定病型が多い。しかしながらこの群でもB₂型群は追加治療により5分の1に減じていることは注目すべき点であろう。(III) 考察：以上163例の就労下の治療実施例について治療前後の病型の推移、X線所見の改善状況を検討したが、これら163例の治療終了後1年間におけるX線所見上の悪化はみられない。一方、未処置の要注意者からはB型では年間10%、C型では3%の悪化がみられている。要注意者群に対する就労治療が再発防止策として有力な方法であることが以上の成績から推察されるが、より長期の観察と検討を加えたいと思う。

(9)—68. 結核既感染者に対する化学予防について 浅海通太・岡崎正義・大島義男・岡田静雄・田中開(結核予防会大阪府支部)

[研究目的] 最近既陽性発病が増加する傾向があり、しかもその成因が初感染巣の再発またはシューブだということから、これらの既陽性者にあらかじめ化学予防を行なえば、その後の結核発病を阻止しうるや否やを検討した。また最近化学予防が広く行なわれるに従い、免疫性の低下が考慮されている。この点について、現在なお免疫性とツ反応の間に平行関係があるか否かは明瞭でないが、人においては免疫の指標をツ反応に置かざるをえない現状から、われわれは自然陽転者、BCG陽転者に対して化学予防を行なつたさいのツ反応の推移を比較し、化学予防のツ反応に及ぼす影響について検討した。[研究方法] ① IHMS投与群：従来から結核発病の多い大阪市内某高校生において、昭和32年4月入学直後結核検診を行ない、結核有病者(厚生省指導区分A₁、B₁、B₂)を除き、他を無作意的に2群に分ち1群にはIHMS1回0.5g週2回服用を32年4月より6カ月間継続し、他の1群には澱粉で作製したIHM S同様の錠剤を同量投与した。IHMS服用総量は25gである。経過観察は間接撮影を年4回、ツ反応を年2回実施し、34年1月まで行なつた。② IPC投与群：

大阪市内某高校の2年生中結核有病者を除き、他の生徒中希望者に対し、IPC 1回 0.4 g 週2回服用を32年4月より3ヵ月間継続した。この実験ではIPC 非服用群には何も投与しなかつた。経過観察は間接撮影を年3回、ツ反応を年2回実施し、34年1月まで行なつた。IPC服用総量は12 gである。〔研究成績〕①IHMS, IPC 両剤投与群とも従来の結核発病率は1%前後で、大阪市内の高校生の平均発病率0.5%をはるかに上回る高率である。②IHMS投与群: 34年1月まで、IHMS投与群からは1名の結核発病者もみないが、対照の非投与群では1.9% (年間発病率1.3%)の結核発病者がありほぼ従来の発病率と等しい。③IPC投与群: 34年1月までにIPC投与群からは1名の発病者もみていない。このさい、IPC投与学年では非投与群が少なかつたので1年および3年も対照として比較した結果、IPC非投与群では1年0.74%, 2年2.8%, 3年1.01%の発病者が認められた。④ツ反応の推移: 化学予防のツ反応に及ぼす影響を検討するためにわれわれはBCG接種者を含む全員に化学療法剤を投与した。BCG未接種群はほとんどが自然陽転者と考えられる。BCG接種者については過去2年以内にBCGを接種した群および2年以前に接種した群に分類した。前者は比較的BCG陽転者を多く含み、後者はBCG陽転者も含まれるであろうが、また自然陽転者もかなり含まれると考えられる。各群について、化学療法剤投与前のツ反応と服用後のツ反応を不変群、増強群、減弱群に分けて比較した結果、各群とも同じ時期、同じツ注射部位におけるツ反応ではIHMS投与群と非投与群の間にIHMS服用1年後までの経過ではほとんど差が認められなかつた。〔結論〕ツ反応既陽性者にあらかじめIHMS, またはIPCを投与することにより、その後の既陽性発病を阻止する可能性があると思われるが、観察期間の短いことは今後なお経過観察の必要性を認めるものであり、その結論は将来のことであろう。また化学予防のツ反応に及ぼす影響については自然陽転者、BCG陽転者の如何にかかわらず、IHMS 1回 0.5 g 週2回6ヵ月間服用、IHMS服用総量25 gの程度ではツ反応になら変動が起こりえないが、しかしツ反応と免疫性の問題はなお検討の余地があり、今後に残された問題であろう。

〔司会者報告〕 貝田勝美

本シンポジウムは56~68にわたり13の演題を含んでいる。大別すれば外科的療法ことに切除術後の再発の問題が3題においてとりあげられ、主として学研分類によつ

てX線学的に検討したものが3題あり、小児結核で再発をみたものが1題、さらに、要注意者について管理しつつ化学療法剤によつて発病防止を行なつたものが5題ある。ここで再発といい、再悪化といつてもその概念は決定的なものでなく演者によつて異なっているから、各演者に講演のはじめにその定義を大体して貰つた。北本ら(57)は、学研分類B型、C型について主として観察し、化学療法によつて好転を示し、その後6ヵ月のX線写真が不変であればこれを固定点 fixation point (F.P.) としてとり扱つた。治療後2年間の観察ではA型から14.5%, B型からは12.9%, C型からは14.5%に再発をみた。鏡山ら(58)は結核腫について調べ化学療法後の悪化率がきわめて低率であると述べ、本堂ら(59)は、化学療法を終了しC型となつたもの、C型で無処置であつたものの再発率を比較し、C型のうちCB型とCC型に分けると両者の間に明らかに再発率の差があり、CC型には化学療法を行なつても行なわなくとも再発率に差がないことを述べた。小児結核について観察した橋本ら(60)の報告は興味深く、二次結核を有する小児では33%に肺内または淋巴腺の石灰化を認めた。このことは貝田が以前から主張していることと一致する。再発時の年齢は大多数が思春期であつた。浅海ら(68)は既陽性無所見者にINH誘導体による発病防止を行なつた結果を述べた。外科的療法において、大家ら(56)は遺残病巣のうち径1cm以上の病巣が重大な意義を有することを述べ、貝田、荒木ら(61)は、切除剝離面を含めた同側残存肺内病巣、対側遺残病巣、気管枝病変等種々の因子について切除肺より推論し、上村ら(62)は同様に遺残病巣の再燃と、潜在性気管枝瘻を重視した。切除後の再発の問題は、患者にとつて苦痛であるので、なお、十分なる検討と改善が望まれる。63, 64, 65, 66, 67はいずれもINHもしくはその誘導体による再発防止についての報告であるが、化学療法剤による再発防止はその投与量、方法、対象について多くの未解決の問題があり、今後の検討が望まれるところである。以上、化学療法、外科的療法を含めてもちろん対象、期間によつて差はあるが、10%内外から20%近くまでの再発があることは注目すべきことであり、再発防止については十分なる検討と工夫が望ましいと同時に、また再発なる概念についても同一問題を論ずる場合には考えを一致させることが望ましい。さらに条件や方法を統制して比較できるような形のシンポジウムにすることが研究に便利である。

シンポジウム (10) 塵肺と結核

(10)—69. 珪肺結核症の臨床知見 伊藤真一郎・村山尚子・松本光雄 (県病愛知)

〔研究目標〕珪肺結核症に対する抗結核剤の臨床的効果を明らかにし、また石工と珪石粉砕工とを比較検討せんとした。〔研究方法〕石工 24 例、珪石粉砕工 16 例、鋳物工 5 例、その他 5 例、計 50 例の珪肺結核患者を対象とした。これらに抗結核剤の 2, 3 剤併用療法を施行し、いずれも治療中における 6 カ月～5 年半の観察である。このうち死亡 4 例、肺切術 2 例、胸成術 3 例である。X 線所見の観察方法としては珪肺特別法による分類と学研式の結核分類を用いて 6 カ月ごとに総合経過判定を行なった。珪肺の進展度は第 1 型 31 例、第 2 型 15 例、第 3 型 4 例で、結核の基本病変別では A 型 11, B 型 17, C 型 13, D 型 2, E 型 0, F 型 7 であった。石工では B 型が 24 例中 9 例でもつとも多く珪石工では A 型が 16 例中 6 例でもつとも多くみられた。経過観察中にみられた空洞 44 コ (石工 22, 珪石工 15) のうち非硬化壁 29 (石工 14, 珪石工 14) 硬化壁 15 (石工 8, 珪石工 1) で珪石工に硬化壁空洞の少ないことがみられた。〔研究結果〕① X 線所見の経過：好転例は珪肺第 1 型 31 例中 6, 第 2 型 15 例中 1 で、悪化は第 1 型 15, 第 2 型 13, 第 3 型 4 で、珪肺の進んだものではほとんど悪化を示した。空洞の経過は非硬化壁空洞 17 コのうち好転 5, 悪化 6 で非硬化壁空洞においても悪化が多くみられた。また化学療法中空洞の出現したものが 16 例あった。X 線所見の悪化の時期は石工では 1 年ないし 2 年の間に、珪石工では 1 年以内に多くみられた。② 喀痰中の結核菌の経過：治療開始時に菌陽性のもの 26 例中 12 例が最終観察時に菌の陰性化を示した。また治療開始時菌陰性のもの 24 例中 7 例が治療中に陽性化を示した。③ 総合経過判定：最終観察時における総合経過判定は 50 例中好転 7, 不変 10, 悪化 33 であった。〔総括〕珪肺結核症に対する化学療法の効果はわれわれの 50 例の成績よりみると単純結核に比べて劣るものである。また石工と珪石粉砕工を比較してみると珪石工が悪化率も高く、また悪化の時期も速度もはやい。

(10)—70. 珪肺患者の尿中珪酸排泄量に及ぼす諸種薬剤の影響 谷森久信・貴島康彦・高見昭一郎・石井良幸・田中宏 (関西労災病内科)

体内における珪酸代謝については King, 頼尊, 天野らの報告があるが、珪肺患者のそれについてはわずか 2, 3 の報告をみるにすぎず、なお不明の点が多くある。われわれは数年来珪肺症を観察してきたが、今回これら患者

の体内における珪酸代謝の動向の一端をうかがうため、本症患者の尿中珪酸排泄の状況を調査するとともに、一方尿中への珪酸排泄を促す目的をもって、メルカプト醋酸ソーダ、醋酸カリ、Ca-EDTA を投与してその影響を観察し、あわせてその間の血清電解質の動向につき検索し一定の成績を得たので、ここに報告する。実験対象として当院に入院中の珪肺患者 (珪肺第 4 症度) 34 名を選んだ。測定法は E.J. King (1939) の比色法 blue colour method に準じて行ない、比色計はエルマ光電比色計 V 型を用い、フィルターは 660 m μ を使用した。血清電解質測定は早朝空腹時に採血し、Na および K は Baird 社製焰光比色計を用い、Ca は EDTA 法によった。①珪肺患者の尿中珪酸排泄状況について：食餌は普通食とし、健康人 20 名および珪肺患者 34 名について 1 日尿中珪酸排泄量を測定した。珪肺患者群の 1 日排泄量は 9.6～124 mg, 平均 29.26 mg であった。また健康人群の 1 日排泄量は 15.9～51.1 mg, 平均 31.72mg で、珪肺患者に比して変動は少なかった。②尿中珪酸排泄に及ぼすメルカプト醋酸ソーダ投与の影響：珪肺患者 10 名に対し、3%メルカプト醋酸ソーダ溶液 2cc (60 mg), 1 日 1 回皮下注射, 1 週間連続施行, 施行前 1 週間ならびに施行中 1 週間尿中珪酸排泄量を測定した。施行前 1 週間平均 1 日排泄量は 21.22～48.47 mg, 10 例平均 30.16 mg で、施行中 1 週間の平均 1 日排泄量は 24.95～63.07 mg, 10 例平均 39.08 mg であり、個々の例について検討すると 10 例中 8 例に排泄量の増加を認め、増加率平均 39.4% であった。③尿中珪酸排泄に及ぼす醋酸カリ投与の影響：珪肺患者 4 名に局方 34% 醋酸カリ液 10 cc (3.4 g) を 1 週間毎日投与し、別に対照として同一食餌をとつた珪肺患者 4 名について、投与前 1 週間および投与中 1 週間の尿中珪酸排泄量を調査した。投与前 1 週間の平均 1 日排泄量は 7.9～24.40 mg, 4 例平均 18.63 mg であった。投与中の 1 日尿中排泄量は 1 週間平均 13.72～34.4 mg, 4 例平均 26.44 mg で、全例とも珪酸排泄量の増加を認め、その増加率平均は 66.7% であった。またその間の尿量の増加は認められなかった。対照群の 4 名のその間の珪酸排泄量は軽度の増加をみるが、投与前ほど著明ではなかった。④尿中珪酸排泄に及ぼす Ca-EDTA 投与の影響：醋酸カリ投与の場合と同様、珪肺患者 4 名に Ca-EDTA (市販クレプトン錠, 1 錠中 0.18 g 含有) 1 日 1.8 g を 1 週間毎日投与、投与前 1 週間および投与中 1 週間について、1 日尿中珪酸排泄量を測定し、それと同時に同じ食餌をとる珪肺

患者についても同様測定して対照群とした。投与群の投与前 1 週間の平均 1 日排泄量は 19.10 ~ 27.36 mg, 4 例平均 22.25 mg, 投与中 1 週間の平均 1 日排泄量は 18.70 ~ 35.78 mg, 4 例平均 25.44 mg で、その増加量は -2.66 ~ 8.42 mg, 4 例平均 3.21 mg であつて、明らかな珪酸排泄量の増加とは認められない。なお非投与群にても、排泄量はほとんど変化がなかつた。⑤珪肺患者血清電解質とこれに対する醋酸カリおよび Ca-EDTA 投与の影響：珪肺患者 8 例の血清 Na, K, Ca 濃度を測定した。血清 Na は 133.2 ~ 153.0 mEq/L でほぼ正常範囲内であり、血清 K は 4.5 ~ 5.8 mEq/L で、これまた、ほぼ正常範囲である。血清 Ca は 7.77 ~ 9.67 mg/dl, 平均 8.91 mg/dl で全般に低い値を示した。これに 34 % 醋酸カリ液 1 日 10 cc, 1 週間投与した 4 例および Ca-EDTA 1 日 1.8 g 1 週間投与した 4 例について血清電解質を測定したが、投与前後に著明な変動を認めなかつた。〔結論〕珪肺患者につき、尿中珪酸排泄量およびこれに対する諸種薬剤投与の影響ならびに血清電解質の変動につき検索し、次の結果を得た。①珪肺患者の 1 日尿中珪酸排泄量は健常人と大差は認められなかつた。②醋酸カリ、メルカプト醋酸ソーダの投与により尿中珪酸排泄量は増加した。③ Ca-EDTA 投与により排泄量は増加せず。④本症患者では血清 Ca は一般に低値を示した。

(10)-71. 生体内および生体外における石英粉の結核菌増殖に及ぼす影響。とくに INH 感性菌と耐性菌の増殖について 海老名敏明・蓮池照夫・高橋義郎 (東北大抗研)

動物体内に石英粉が存在すると結核菌の増殖を促すが、弱毒化した INH 耐性結核菌も有毒菌同様に増殖するか否かを検討した。さらに免疫海狸の腹腔から採取した単核細胞に BCG を捕喰させ、組織培養法を用いて、BCG の細胞内増殖に及ぼす石英粉および炭粉の影響を検討した。〔実験 I〕40 頭の ddn 系マウスの右側腹部皮下に石英粉の浮游液 (10 mg 相当)、左側腹部皮下に硫酸バリウム粉の浮游液 (10 mg 相当) を注射した。これらを 2 群に分ち、1 群に INH 耐性 600 γ /cc の H₃₇Rv 5/1,000 mg を、他群に INH 感性の H₃₇Rv 5/1,000 mg を粉塵注射後 1 日, 3 週, 6 週および 10 週目に 4 頭ずつ屠殺剖検し、両粉塵注射局所および肺臓 10 mg 中の生菌数を小川培地を用いて定量した。実験に用いた耐性菌は INH 100 γ /cc に完全耐性であつた。すなわち 10⁻⁶ mg 中の平均コロニー数は 100 γ /cc = 49.5, 10 γ /cc = 44.5, 0 γ /cc = 47.0 であつた。なお感性菌 10⁻⁶ mg 中の平均コロニー数は 35.2 であつた。耐性菌群の石英粉、硫酸バリウム注射局所および肺臓より発生した耐性菌も 100 γ /cc に完全耐性であり、カタラーゼ陰性であつた。しかし INH 感性菌はカタ

ラーゼ陽性であつた。培養成績：①肺内の増殖；感性菌では急激に増加し、3 週目に最高で 62,000 のコロニーが発生したが、その後は減少の傾向を示し 10 週目では 6,200 であつた。しかし耐性菌では 3 週目に 140 のコロニーが発生したが、その後徐々に増加し、10 週目に最高 2,200 に達した。②粉塵注射局所内の増殖；肺臓の場合とほぼ同じく、感性菌では急激の増殖が認められるが、10 週目では減少している。これに反して、耐性菌では肺の場合と同様に徐々に増加し、10 週目では感性菌感染群にくらべ 300 ~ 400 倍も多くのコロニーが発生した。肉眼的所見：両群とも剖検時の肉眼的所見では、感染後 3 週目より 10 週目まで肺に結核結節を認めたが、感性菌群の結節は耐性菌群のそれより大きくかつ多数存在していた。以上のことから毒力の弱まつた INH 耐性菌でも、粉塵注射局所においては著明な増殖が認められた。〔実験 II〕グリコゲン 0.5 mg/cc 含有の生食水 15 cc をツ反陽性の海狸の腹腔内に注入した。さらに 4 日後 20,000 倍ヘバリン加 Hanks' B S S 20 cc で腹腔内を無菌的に洗滌し、これを遠心したのち 1 cc 中約 100 ~ 200 万コ細胞を含むように培養液に再浮遊させ、これに一定濃度の BCG 菌液、石英粒子および炭粉浮游液をおのおの加えて次の実験を行なつた。①単核細胞内 BCG 菌数の測定；カバーガラスを入れた Carrel D 5 瓶を用いて静置培養し、培養液は隔日に交換し、培養後 1, 3, 5, 7 日目にカバーガラスをとり出し、BCG を捕喰している単核細胞 100 コを計測して、細胞内の菌数を 1 ~ 2, 3 ~ 5, 6 ~ 10, 10 以上の 4 群に分類して、それぞれのパーセントをとり細胞内の菌増加を調べた。石英粒子添加例では細胞内の菌数の増加が培養日数とともに認められたが、対照および炭粉添加例では菌数の増加を認めなかつた。②培養各時期における細胞総数の変動；試験管を用いて静置培養を行ない、隔日に培養液を交換して、Earle らの方法によつて細胞総数を求めた。石英粉末添加例では著明に細胞数が減少し 7 日目には 70 ~ 80 % 減を示し、他の例では細胞数の減少度は小で 7 日目には 20 ~ 30% 減であつた。この事実は石英粉が単核細胞を傷害することを示す。③ 1 週間培養後の BCG 生菌数の測定；試験管を用いた回転培養法 (4 日目に新培養液を追加した) によつて培養された石英粉および炭粉貪喰細胞および正常単核細胞内の BCG 生菌数を小川培地を用いて定量した。さらに培養液のみあるいは細胞を人為的に破壊して培養液に浮遊させた浮游液に BCG を添加して 1 週間に培養した。その結果、培養 1 日目に比較し 7 日目では各群とも増殖は認められなかつた。以上のことから石英粉を貪喰した単核細胞においては BCG が増殖したような所見を示したが、これは見かけ上のことであつて、実際には石英粉によつて、単核細胞が崩壊され培養

液中に放出された BCG が、さらに他の単核細胞に捕捉されたものと推定される。動物実験において、石英粉と同等の菌増殖を示した絹雲母粉は試験管内でも単核細胞の破壊は強く、中等度の増菌を示したカオリンも単核細胞を破壊したが、増菌のほとんど認められなかつた次硝酸蒼鉛末は全く単核細胞を傷害しなかつた。この石英粉、カオリン、絹雲母粉の単核細胞を傷害する作用から、無水珪酸は体内において喰細胞に捕食されてこれを破壊するため、結核菌の増殖を促すものと思われる。

〔質問〕 興貴美子 (労働省労働衛生研究所)

①モル腹腔内細胞は何日目のものを用いたか。②4日目の場合の Zelle Arten は？ ③単核球以外のたとえば Neutrophile Leukozyten の Phagocytose の問題は？ ④ Culture Medium の成分は、回転培養と静置培養では同じものを用いたか。

〔回答〕 蓮池照夫

①注射後 4 日目に採取した。②細胞種は明確に判定しなかつたが、単核細胞は約 80 % を占める。③単核細胞以外の食細胞についてはとくに考慮にいれなかつた。④ culture media は同一のもので人肋水 7、自家血清 1、Hanks' BSS 2 である。

(10) — 72. 珪肺結核に対する外科的療法の成績 貝田勝美・井上権治・長野準・荒木宏・浦田正知・肥高幸彦・坂元秀三・吉原猛郎・水原博・勝田彌三郎 (九大結研) 中島利男・松浦龍二・武谷慶宜 (国療銀水園)

①われわれは昭和 33 年末までに 170 例の珪肺結核に対する手術治療例をもっているが、これらの症例を職業別にみるとそのうちの 90 % 強は炭鉱労務者で、その他は金属鉱山や窯業関係の労務者あるいは石工などである。②手術種類と珪肺病型との関係については、切除術では珪肺の軽い初期群に多いが、胸成術では切除術に比べて珪肺の進んだものの率が高いようである。しかし全体として珪肺第 3 型以上の症例に対する手術例はない。③時間の関係上主として切除術について述べると、切除種類は表(表略)のようであるが一般に珪肺の軽いものに部切、区切の行なわれる率が高いようである。④切除術の術後経過は、術後全く順調に経過したものが 66 例 (69.3 %) であるが、血腫形成、膨脹不全、病巣遺残などで追加胸成を行なったもの 12 例 (12.5 %) を加えると、全切除例の 81.8 % は大体順調な経過をとっているといえる。結核性合併症として術後の排菌、結核悪化、気管支瘻などを起こしたものは 9 例 (9.5 %) である。死亡の 1 例は術中の輸血事故によるものである。なお、術後珪肺の進展したものが 5 例に認められたが、そのために労働不可能となって退職、再療養中のものは 1 名で、他の 4 名は元気に働いている。⑤切除術をうけた患者で術後 2 年以上を経過した 50 例中 44 例 (88 %) は就労中であり、その他は自宅療養 3 例、入院中 2 例、死亡 1

例となつている。⑥退院後就労したもののうちで調査のできた 48 例では、原職復帰が 24 例、労働力を軽減されたもの 20 例であるが、多くは坑内あるいは坑外の肉体労働に従事している。⑦珪肺結核では、結核病巣は外科治療でおさえても、基本疾患である珪肺症が慢性に進行する肺の線維症であるので、その治療成績の判定は術後長期の、とくに肺機能学的判定にまたねばならない。われわれは、術後 2~10 年を経て現在就労中のものにつき、運動換気予備率と M.B.C. より肺機能学的的復職基準を判定したところ、調査症例 22 例がすべて中等労働可能な状態にあり良好な成績であつた。

〔司会者報告〕 中村隆

塵肺と結核との間にはいろいろ問題があり、本学会で大いに検討していただきたいと思うが、今回基礎的研究 2、臨床的研究 2 だけが述べられた。まず基礎的研究からふれると、①は関西労災病院から報告された珪酸塩代謝の問題で、King らの方法で測定した尿中珪酸量は健康人と大差なく、かなり個体差はあるがこれは食餌にも関係するという点は昭和 27 年にわれわれの報告したところと全く一致する。また醋酸カリ、メルカプト醋酸ソーダ等が尿中珪酸量を増加するので、体内遊離珪酸の溶解を助長、その体外排出を促進できないかと演者は考えているようであるが、われわれの成績では尿中珪酸排出量と血中珪酸濃度との間には必ずしも平行関係がみられず、珪酸の生体内溶解性の研究と相まつて論ぜられねばならない、なかなか難しい問題があると考える。②は抗酸菌病研究所からの報告で、珪肺に結核合併率がよく、かつ合併結核は予後不良であるという臨床的知見の理由を基礎的に追究したもので、すなわち石英粒子は単核細胞を傷害するため石英粉塵を貪食した喰細胞は比較的速やかに死亡し、結核菌に対する防衛機構が傷害されるという考えを実験的に証明しようとしたもので、かつてわれわれも類似の方法で実験しているが今回さらに巧妙な方法でこの点を明らかにされた。なお上記の点に関してはこのほかにも珪肺発生に伴う肺組織傷害とこれに伴う陳旧性病巣の再燃ということが問題になると思う。次に臨床的な研究として③県立愛知病院から珪肺結核の臨床知見が述べられた。約 50 例の珪肺結核患者について化学療法を施行した効果は単純結核に比べて劣り、ことに珪肺程度の高いものほど予後不良で、したがって単純結核よりも早期発見、早期治療が必要であり、また珪肺程度の高いものでは結核合併の有無が必ずしも明瞭でない場合にも予防的治療が必要であろう等の諸点が述べられ、とくに結核症の治療上、珪肺の有無は background factor としての意義が大であることが強調された。これらの諸点はいずれも全く同感である。④は九大結研から珪肺結核に対する外科療法の成績が述べられた。珪肺第 2 型以下で合併結核が切除術の適応であれば積極的に切

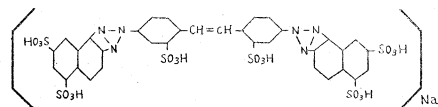
除するのがよく、また胸成術は切除術に劣るように思われたが、空洞切開術とともに向後応用さるべきであろうことが強調された。われわれも一昨年来外科療法を実施しているが、今回は多数例 (170 例) について非常によい成績の得られたことが明示されている。ただし症例の

大部分は炭坑夫塵肺である。一般結核の治療がかなり容易になった今日といえども珪肺結核という特殊病像はきわめて治療に抵抗し、往年の結核のような悲惨な様相を示しており、なんとかこの不幸な人々を救える日の一日も早からんことを切望してやまない。

シンポジウム (11) 肺結核の鑑別診断

(11)—73. 喀痰の細胞診による肺結核の鑑別診断に関する研究 服部正次・松田実 (阪大堂野前内科)

阪大堂野前内科に入院した肺腫瘍患者は昭和 27 年以降 103 名で、そのうち原発性肺癌は 85 名の多きに達している。この 85 名が入院までどのような治療を受けていたかを調査すると、肺結核として 33、肺門結核として 3、肋骨カリエスとして 2、肋膜炎として 7、計 45 名が結核の化学療法を受けており、鑑別診断の必要性がうかがわれる。喀痰を用いての細胞診は、同一標本を用いて鑑別ができること、簡単であることが利点である。ether-ethanol 等量混液で 30 分固定した喀痰の塗抹標本を NTS 1,000 倍溶液 (pH 9.8 Veronal buffer) で 30 秒染色後、同じ Veronal buffer で分別して蛍光顕微鏡装置で観察すると容易に癌細胞が見出される。同じ標本を用いて rhodamine B-auramine O 染色を行なうと、結核菌が容易に検出される。NTS は



なる構造式を有し、pH 6.3 からアルカリ側では、特異的に塩基性蛋白とのみ結合沈澱し、他の物質とは決して沈澱を生じない。また非常に蛍光が強いためわずかに 30 秒染色にて核構造が鮮明に識別できる。この色素は、酸性多糖類と結合しないゆえに粘液で覆われた喀痰中の癌細胞も容易に検出しえ、この染色による陽性率は Papanicolaou 氏法によるものと同様である。一方、rhodamine B-auramine O 染色は結核菌の検出にはもつとも優れていることが認められており、この両染色を同一標本に施行することによつて、鑑別診断は容易である。癌細胞の NTS による蛍光染色法については日本臨牀 17 巻 5 号に掲載される予定である。癌細胞の

角化を識別する必要がある場合は、われわれの簡易染色法 (昭和 33 年日本癌学会総会、日本臨牀 17 巻 5 号掲載) を行なうとよい。

(11)—74. 非結核性胸部疾患の頻度について 白崎昭一郎・古賀要・山本千恵子 (福井県福井保健所)

〔研究目標〕近時胸部 X 線写真撮影の機会の増加に伴い非結核性胸部疾患が次第に注目を受けるようになってくるが、その頻度に関する報告はまだ多くはないのである。およそ諸疾患の頻度を明らかにすることは、鑑別診断上からも諸疾病対策の基礎としても意義あるものと考えられる。ここにわれわれは当保健所において観察せられた胸部 X 線写真により、これら疾患の年間頻度ならびに結核に対する比率を知らんと試みた。〔研究方法〕昭和 32 年 10 月はじめより 33 年 9 月末までに当所において観察した胸部 X 線写真 (間接および直接) は 54,212 件であつた。われわれはこれを 4 群に分けた。A. 小・中学生集団 (12,272 件) B. 15 才以上集団 (高等学校、会社事業場、一般住民等 33,878 件)、C. 保健所外来者 (4,060 件) D. 結核診査会提出写真 (4,002 件)。A 群および B 群は病覚のないものが大部分を占めている。C 群も病覚がないか、症状があつても軽度のものが多い。D 群は大部分なんらかの症状をもつて医家を訪れたものである。これら各群間に諸疾患の頻度の相違があることは当然予想せられる。なお各群間の重複例はできるかぎり注意してこれを除くように努めた。診断を確定するためには精密かつ頻回の検査とともに経過の観察も必要である。われわれは極力これに努めたが、保健所の性格上の限界により、確診をくだしえず疑診の範囲に留まつた症例も少なくない。〔研究結果〕各疾患ごとに各群別の頻度を示し、括弧内に結核患者数に対する比率を記す。①原発性非定型肺炎：A 群において 0.15% (0.72)、B 群では 0.03% (0.03)、C 群 0.32% (0.14)、D 群 1.1% (0.02)。とくに A 群において、対結核比が非常に高いことが注目される。すなわち結核との鑑別がはなはだ重要である。②細

菌性肺炎および肺化膿症：A 群および B 群には見だされていない。C 群では 0.07 % (0.03), D 群 0.17 % (0.03) であった。これはこの疾患の頻度の低いことを意味せず、自覚症状を伴うため集団検診では発見されないのであろう。しかし D 群中にかなり存在していることは注目されてよい。⑧慢性気管支炎および気管支拡張症：A 群中には見だされず、B 群に 0.015 % (0.014), C 群に 0.05 % (0.02), D 群に 0.1 % (0.002) であった。⑨塵肺 (珪肺等)：A 群には見だされず、B 群に 0.006 % (0.006), C 群に 0.07 % (0.03), D 群に 0.07 % (0.001) であった。⑩肺寄生虫症：全群に確診を得たものなく、疑診が B 群に 0.003 % (0.003), C 群に 0.02 % (0.01) に留まつた。⑪肺癌：A 群中になく、B 群に疑診 1 例 0.003 % (0.003) のみ、C 群に確診 2 例 0.05 % (0.02), D 群に確診 4 例、疑診 5 例、計 9 例 0.21 % (0.004) を得た (C, D の確診例は重複)。このほか別な調査方法により確実な肺癌 7 例があり、管内人口に対する年間頻度は 1 万につき 0.8 人と推測される。⑫肺の良性腫瘍：疑診ではあるが B 群に 2 例 0.006 %, C 群に 2 例 0.05 % をみている。⑬心疾患：各種の心疾患も結核との鑑別上考慮しておく必要がある。A 群には 0.29 % (1.44), B 群には 0.1 % (0.1), C 群に 0.3 % (0.13), D 群に 0.92 % (0.015) あり、ことに D 群の比率は結核との鑑別上問題となる。⑭診断不明：種々な検査を行ないなお診断名をくだしえなかつた比較的珍しい 2 症例をスライドにより供覧した。〔考案ならびに総括〕以上の諸疾患を通じて、がいして A, B 群より C, D 群の順に頻度が高くなっている。これは症状の有無による差であろう。D 群で頻度が高いにもかかわらず対結核比が低いのは医師による選択が行なわれているためであろう。これらのことを考慮にいれて各群の頻度を通覧すれば、真の頻度を推測することも不可能ではない。結核との鑑別上もつとも問題となるのはやはり PAP でありついで心疾患であろう。これは小・中学生においてとくに顕著である。高年齢では肺癌が重要である。以上の非結核性胸部疾患を合計すれば年間頻度は 0.5 %, 対結核比はほぼ 0.1 に達し、結核診断上重要な問題を投げているものと考えられる。

(11) - 75. 健康相談所における非結核性胸部疾患について 渡辺博・瀬倉敬・中島丈夫・安川隆郎 (結核予防会一健)

〔研究目標〕昨年度の結核病学会において、われわれの 1 人が「健康相談所よりみた肺結核症の 10 年間の動向」について発表したのが、今回は、最近胸部疾患の鑑別診断に対する重要性がたかまつてきた点から、外来患者における非結核性胸部疾患の実態およびその動向を調査したのでその一部を発表する。〔研究方法〕当相談所への

はじめての来診者全部について次の項目を主にして調査した。1) 過去 1 年間の新患者中に占める非結核性胸部疾患患者の実態、2) 過去において当所で診断しえた非結核性疾患のおのおのについて次の諸事項との関係、①性別 ②年齢、③職業、④自覚症状、⑤ツ反、⑥受診理由、⑦肺結核と誤診されたものの割合、⑧診断にいたるまでの検査の種類、⑨処置および転帰、⑩観察期間。〔研究結果〕1) 過去 1 年間の実態：昭和 32 年 11 月より 33 年 10 月までの 1 年間に当相談所への新規の来診者数は成人 12,114 (88 %), 子供 1,618 (12 %), 計 13,732 (ただし集団検診室でとりあつたものは省く)、うち成人では男子 62 %, 女子 38 %, 子供ではそれぞれ 56 %, 44 % であった。結核性胸部疾患 5,451 (40%), 胸部異常なし (治療所見を含む) は 7,970 (58 %), 非結核性胸部疾患は 587 (4.3 %) であった。これを男女の比率で見ると、結核性疾患では、男子 66 %, 女子 34 %, 非結核性疾患では男子 63 %, 女子 37 % の割合であった。次に各疾患別に頻度の高い順にあげると (括弧内はそれぞれ全外来患者数および全非結核性疾患数に対する百分比を示す)、一過性肺浸潤 208 (1.52, 35.5 %), 気管枝拡張症 107 (0.78, 18.2 %), 肺化膿症 48 (0.35, 8.2 %), 中葉症候群 36 (0.26, 6.1 %), 肺腫瘍 27 (0.2, 4.6 %), 心疾患 29 (0.21, 4.9 %), 気管枝炎 28 (0.20, 4.8 %), 気管支喘息 24 (0.18, 4.1 %), bulla または cyste 17 (0.12, 2.9 %), 肺気腫 13 (0.10, 2.2 %), 自然気胸 12 (0.09, 2.1%), 肺線維症 (異物吸入または原因不明のもの) 9 (0.07, 1.5 %), 塵肺 8 (0.06, 1.4 %), 無気肺 (中葉以外のもの) 7 (0.05, 1.2 %), 胸腺肥大症 7 (0.05, 1.2%), 肺内血管奇形 4 (0.03, 0.7 %), 真菌症 1 (0.01, 0.2 %), 横隔膜ヘルニア 1 (0.01, 0.2 %) であった。2) 各非結核性胸部疾患について：とくに非結核性胸部疾患に興味をもつようになってから現在までの数年間に当所で診断した非結核性疾患のうち、調査のできたものはそれぞれ上記の数の 1 ないし 3 倍に及ぶが、さらに上記の疾患以外に昭和 32 年 10 月以前に観察した肺ジストマ症 4, サルコイドーシス 4 が含まれる。①各疾患により年齢的な傾向の特徴がみられた。主なものは塵肺では 40~59 才が 72 % を占めるほか肺腫瘍では 40~79 才 90 %, 中葉症候群 10~39 才が 80 %, 気管枝拡張症 10~39 才が 69 %, 一過性肺浸潤 10~39 才が 90 %, 肺線維症では 40~69 才が 80 %, 肺気腫では 50~79 才が 85 %, 心疾患では 10~39 才が 75 %, 気管支喘息では子供に少なく 20 才から 70 才までの間にばらまかれていた。②肺結核症と誤診されているものもかなり多い。当所で誤診されたものをも含めると、気管枝拡張症のうち 35 % は肺結核として化学療法その他の治療をうけている。その他心疾患で 30 %, 塵肺症 36

%, 肺線維症 58 %, 肺ジストマ症およびサルコイドー
ジスとはとも 100 % が肺結核症としてとりあつかわれ
た。肺腫瘍ではその 75 % が一応結核の化学療法をう
けている。

(11) 76. 肺結核症として療養所に入所した非結核性 疾患 10 年間の観察 西野龍吉 (国療大日向荘)

診断学の進歩によつて、肺結核症およびその他の胸部疾
患の診断、発見に多くの知見が得られたけれど、一面そ
の鑑別診断は必ずしも容易ではない。私は最近 10 年間
に観察しえた肺結核症として療養所に入所してきた患者
のうち、非結核性疾患はどれくらいあるであろうか、ど
ういう疾患が肺結核と間違われたか、またその誤りの原
因や最近の傾向等について検討した。昭和 24~33 年末
にいたる 10 年間に肺結核症として大日向荘に入所した
患者の実数は 2,778 名 (男 1,797, 女 981) である。
入所後の各種臨床検査, 切除標本, 剖検所見等により非
結核性疾患と判明した 52 例 (1.9 %) を調査の対象と
した。当荘入所者の 85 % は県内各地より集まり, 15
% は近隣諸県の居住者である。〔調査成績〕①非結核
と診断された 52 例はすべて入所前に X 線撮影をうけ
て肺結核症と診断されたものであるが, 入所時 2,000
倍ツ反応陰性者 8, 疑陽性者 2 であった。52 例の入所
期間は 4 日 ~ 3 年 8 ヶ月, 平均 280 日であるが, 全
経過を通じ, 喀痰中結核菌は塗抹, 培養ともすべて陰性
であった。またその初発症状は咳嗽, 喀痰, 発熱, 血痰
または咯血, 胸痛, 呼吸困難, 眩暈, 頭痛の順で医師を
訪ねており肺結核の初発症状とほとんど区別がつかない。
集団検診で発見されたものは 6 例である。②入所
後非結核と判明した症例は一過性肺浸潤, 肺炎 13,
肺化膿症 9, 気管支拡張症 8, 蜂窩肺, 気腫性肺嚢胞
5, 肺癌, 肺線維症のおのおの 3, 縦隔洞腫瘍, 珪肺, 中
葉症候群のおのおの 2, 肺ジストマ症, 肺放線菌症, 白血
病, 僧帽弁膜症, 鼻出血のおのおの 1 と多種多様である。
一過性肺浸潤のうち, 寒冷凝集反応を実施したのは 3 例
にすぎないが 1 例が 64 倍陽性を示した。好酸球増多
をみたものは 3 例, 肺陰影の出現から消失までの期間
は 4~25 日であった。肺化膿症 9 例のうち肺壞疽 4,
肺膿瘍 5 である。気管支拡張症例のうち 5 例は特発性,
3 例は肺化膿症に続発したものである。肺癌の 3 例
はすべて 33 年に入所したもので, 年齢は 42, 46, 56
才で男 2, 女 1 名である。1 例は右肺門部中野の, 1 例
は左舌部の無気肺像を示し, 他の 1 例は左上野の林檎
大の円形病巣を示し, いずれも同側の肋膜炎, 他側肺へ
の転移を起こし, なお 1 例は脳転移を起こして死亡し
た。生前のスメアテストで確診は得られなかったが, 1
例は試験開胸により, 1 例は頸部, 鎖骨上窩淋巴腺の腫
大によつて診断しえたが, 1 例は剖検によつてはじめて
診断を確かめた失敗例である。中葉症候群の 1 例は入

所後肋膜炎を併発, 15 日目で死亡した例で肺癌の疑い濃
厚なるも剖検して確かめることができなかつた。肺ジス
トマ症の 1 例は入所後 2 年 3 ヶ月目にはじめて虫卵
を検出して診断しえた失敗例である。肺放線菌症の 1 例
は剖検によつて判明した例である。白血病の 1 例は入
所直後の血球算定にて白血球 75,000, 鼻出血の 1 例は
代償性月経と考えられるものでツ反応陰性であった。③
52 例の性別は男 36, 女 16 例で, その年齢は 10 台 5,
20 台 10, 30 台 8, 40 台 13, 50 台 11, 60 台 4, 70
台 1 例で, これを全入所者の年齢構成と比較してみると
40 台以上では非結核性疾患の頻度は著しく高いよう
である。④非結核症例の頻度を入所年次別にみると下記
のとおりである。

昭和 24 年度入所者	198 例中, 非結核 0
” 25 ”	246 ” 0
” 26 ”	427 ” 4, 0.9 %
” 27 ”	316 ” 0
” 28 ”	283 ” 1, 0.4 %
” 29 ”	250 ” 5, 2.0 %
” 30 ”	214 ” 6, 2.8 %
” 31 ”	274 ” 9, 3.3 %
” 32 ”	247 ” 9, 3.6 %
” 33 ”	323 ” 18, 5.5 %

ここ 2, 3 年来, 非結核性疾患の入所者が増加している
がこれは, 一過性肺浸潤や肺癌の出現が主因をなしてい
る。診断学の進歩にもかかわらず, かつて非結核症例
の入所が増加してきたのは, われわれのこの方面への関
心の増大によるものか, これら疾患の自然増加のためか,
人工気胸術がほとんど行われなくなつたこともその 1
因をなしているかもしれないが, 近年目立つてきた地方
療養所の空床と関連して, その入所が著しく容易になつ
たこと, また療養所入所者の年齢が年々高年齢層に移行
しつつある療養所の特殊性のためかは軽々しく判断でき
ないが, おそらくこれらすべてが関与しているものと
考える。〔結語〕過去 10 年間に肺結核症と誤られて
療養所に入所した 52 例の非結核性疾患について検討し
た。診断学の進歩にもかかわらず, 今なお, かなりの率で
非結核が肺結核症として取扱われているようであるが,
これら疾患の診断にはさらに一段の技術の向上と十分な
検索の必要性を感じるものである。

〔74~76 への追加〕 守屋荒夫・関本敏雄 (静岡赤十
字病呼吸器)

昭和 32 年 1 月より, 33 年 12 月までの 2 年間に本
院呼吸器科外来で受診した 2,200 名の外来患者のうち
気管支拡張症は 12 %, 喘息 8 %, その他 1.5 % と
なつている。気管支癌のみについてみると 0.6 % にな
るが, 年齢 40 才以上についてみると 1.6 % になり,
意外の高率であることを知つた。これらの症例の診断に

あたつては、平面普通写真のほか斜位、断層撮影、高圧撮影等を実施、さらに診断の確定のために気管支鏡、気管支撮影を積極的に行なうようにした。気管支造影については、昨年の本会総会で発表し、その後もひき続き検討を加えてますますその診断上における有意性を知つたのでこれを強調したいと思う。

(11) - 77. 学童生徒の非結核性永続性陰影 新津泰孝・小松田憲子 (東北大抗研)

〔研究目標〕学童生徒の胸部レ写真上の異常陰影は経過上一過性陰影と永続性陰影とに分けられる。一過性陰影は非結核性で8~9週までにはほとんど陰影消滅し、主としてウィルス肺炎である。永続性陰影は経過長く、結核性と非結核性とに大別できる。本報では学童、生徒のレ集団検査で発見した非結核性永続性陰影のうち、主に心臓弁膜症のない群について結核陰影との差異を比較観察し、あわせてその頻度を明らかにしようとした。

〔研究方法〕BCG接種の励行で高学年のツ反応陽性率90%以上の仙台市立全小・中・高校児童・生徒約7万名に昭和30~33年に毎年行なつたレ検査で得た大型レ有所見者中、ツ陰性時またはBCG接種後ツ陽性でも陰性時に異常あり、6ヵ月以上存続を確認した陰影を非結核性永続性陰影とした。〔研究結果〕①昭和30~33年に非結核性永続性陰影331名を得、そのうち44名は心臓弁膜症を伴うもので、肺門異常24、肺野異常16、肺野異常4であつた。心臓弁膜症を伴わないものは287名であつた(以下A群とよぶ)。いずれも石灰化像は認めない。同期間に石灰化像なき結核性陰影(以下結核群とよぶ)368名を得た。ただし結核とせざるをえなかつた中には若干の非結核性陰影の含まれている可能性を否定はできない。一過性陰影は間接レ有所見で大型レ精検時陰影消失例を含め、昭和29~33年に1,084名を経験し、昭和30~33年に大型レ写真上認めた一過性陰影は279名であつた。すなわち非結核性陰影は石灰化像なき結核性陰影に比しかなり多い。②A群の陰影部位は肺門部異常なきまたはある縦隔異常53名、肺門部82名、肋膜肺腫8名で肺野陰影は144名で半数であつた。結核群では肺門部異常154名、肋膜炎または肺腫18名、肺野陰影196名53.3%で両群とも約半数が肺野陰影で、一過性陰影1,084名では1,066名98.3%が肺野陰影であつた。③A群中傍気管リンパ腺部位はまれで3例みられたが特別な既往症はみられない。肺野陰影中、下肺野の関与はA群86.8%、一過性陰影67.7%、結核群45.4%で、右下肺野はA群59.0%、一過性陰影50.3%でいずれも肺野陰影の約半数で、結核群は32.7%であつた。両側下肺野はA群12.5%でもつとも多く、一過性陰影3.1%、結核群は1名でもつとも少ない。上肺野は結核群30.1%でA群は11.8%を示し一過性陰

影の12.3%に近い。以上A群の陰影分布は一過性陰影に近い。陰影の性状はA群は濃い索状陰影、肺紋理のみえる均等性ないし雲状陰影が主で、中央陰影に連なること多く、蜂窩肺4があつた。結核群では双極像、孤立性陰影、濃淡ある浸潤像がしばしばみられた。④A群は観察期間6ヵ月~9年の間に一過性陰影以外の陰影の新発生1、拡大1、縮小7のみで、陰影がより索状となるものがあるが、拡りは長期間不変で、石灰化巣の出現なく、207名に小学校1年生から存在していたことを確かめた。結核群では陰影拡大または発生135名36.4%を占め、この時期まで遡及しえなかつた残り233名中6ヵ月~3年で石灰化巣出現、陰影縮小、消失を96名26.1%に認め、2ヵ月以内観察の51名を除くと、不変は86名20.6%にすぎない。すなわち非結核性永続性陰影では長期間陰影の拡りは不変で、結核では変化するもの多く、一過性陰影はもつとも消失が早い。⑤結核性家族歴はA群5.2%、結核群22.8%で、既往に結核と診断されたことのあるものはA群7.7%、結核群30.2%で両群間に著明の差がある。⑥喀痰およびまたは胃液中結核菌培養はA群229名中陽性者なく、結核群293名中21.2%に陽性であつた。⑦A群中肺野異常の34名に気管支造影を行ない拡張22名、中葉気管支閉塞5名、著変なし7名があつた。⑧A群では反覆性気管支炎、3才以下の肺炎、気管支炎、百日咳の既往症が60.3%(4才以上含め71.4%)、A群中肺野陰影群では67.4%、気管支拡張症では85%にそれぞれ認められ、この値は結核群の14.1%および小・中学生3,498名中29.3%に比べ著しく高率である。すなわちA群の大部分は幼時の急性気管支肺感染症の後遺症とみることができ。しかしそのときレ写真撮影をうけているものはきわめてまれである。⑨頻度:心臓弁膜症を伴わない非結核性永続性陰影は昭和30~33年のレ検査実人員93,105名の0.31%にあたり、33年4月の年齢別では6~8才0.34%、9~11才0.43%、12~14才0.28%、15~17才0.14%、そのうち肺野陰影はそれぞれ0.17、0.21、0.15、0.07%、計0.15%、造影した気管支拡張症はそれぞれ0.01、0.03、0.04、0.02%、計0.02%にあつた。したがつて気管支拡張症は小・中・高校生では0.02~0.15%、すなわち800~5,000名に1名の割合に存在すると推定される。〔結論〕心臓弁膜症を除く非結核性永続性陰影は長期間不変で石灰化巣出現せず、仙台市小・中・高校生の0.31%にみられた。大部分幼時の急性気管支肺感染症の後遺症とみられる。石灰化像なき結核性陰影との差異を統計的に観察した。肺野異常は半数で、その分布は一過性陰影に近く、気管支造影では拡張、閉塞、著変なしがみられ、気管支拡張症は小・中・高校生の0.02~0.15%にあると推定された。乳幼児の

急性気管支肺感染症はレ写真の監視下に治療すること、この種陰影の診断のために BCG 接種前にレ写真を撮影しておくことが望ましい。

(11)—78. 肺結核と鑑別を要するフリードレンデル肺炎桿菌性肺炎について 熊谷謙二・宮田澄・染谷太乙・佐藤武材・猿田栄助 (国病東二)

昭和 24 年 1 月より 34 年 2 月まで 10 年間に当院内科病棟を退院した患者総数 7,627 名のうち呼吸器疾患は 2,799 名で、そのうち結核性疾患は 2,322 名(肺結核 2,097 名, 胸膜結核 225 名)あり, 非結核性疾患は 479 名でその分類は各種肺炎 120 (25.2%) (フリードレンデル肺炎 12, 非定型肺炎 4), 感冒 (流感) 83 (17.4%), 気管支炎 42 (9%), 扁桃炎 19 (3.9%), 膿胸 16 (3.4%), 肺膿瘍 6 (1.3%), 肺壊疽 25 (5.2%), 気管支拡張症 19 (3.9%), 肺気腫 11 (2.3%), 気管支喘息 67 (14%), 自然気胸 19 (3.9%), 肺癌 27 (5.8%), 胸膜癌 6 (1.3%), 縦隔腫瘍 6 (1.3%), 肺ジストマ 3 (0.7%), 肺カンジダ 4 (0.8%), 肺アクトノミコーゼ 2 (0.4%) その他である。これらの呼吸器疾患はそれぞれ肺結核と鑑別を要するが、そのうち各種の肺炎の約 10% を当院においては占めているフリードレンデル肺炎 (以下本肺炎を F 肺炎, 本桿菌を F 菌と略) は肺結核ときわめて誤られやすくレ線像その他において肺結核と鑑別を要する点が多く、しかもわが国においては F 肺炎の治験報告例がきわめて少ない。しかも亜急性および慢性に経過するものは治療がはなはだ困難であるなど今後追及を要する点が多い。肺結核と確実に診断するには喀痰その他の被検材料より塗抹あるいは培養により結核菌を証明することがまず第一であるがわれわれは肺結核およびこれと鑑別を要する疾患はことごとく結核菌の検索と同時に一般細菌の塗抹培養検査を併行しルチンの検査法としている。この簡単な理論を常に日常行ないうることが F 肺炎はもちろん他の肺結核と類似せる各種の疾患の鑑別にもつとも役立つ。われわれが昭和 23 年より現在までに経験した F 肺炎は 13 例である。このうち急性に経過した 4 例および亜急性に経過した 2 例はいずれも死の転帰をとり剖検により確認した。他の 7 例は慢性の経過をとり軽快あるいは治癒している。慢性に経過した 7 例のレ線写真は全く肺結核を思わせるような所見を示しているのは特異であり、そのうち 2 例は巨大空洞化している。喀痰中に結核菌を証明せず F 菌を純培養のごとく認めた。患者の年齢は 30 才台より 60 才台までで比較的高年齢である。初発症状は中等熱より 40°C の高熱を持續し、悪寒、胸痛、咳嗽、喀痰、呼吸困難等一般肺炎に類似している。細菌学的の検査成績については F 肺炎の喀痰の外観は粘血ゼリー様のことが多いのが特異な点である。剖検した症例では肺、肝、脾よりいずれも多数の F 菌を培養

証明し、ことに肺よりは純培養のごとく F 菌を得た。また急性に経過し死亡した 1 例では血液培養により F 菌を証明している。これは一般大葉性肺炎と同じである。F 菌の平板培地上の集落の性状はきわめて特徴があり見落すことはほとんどないが、その生物学的性状の著しく近似している cloaca 属との鑑別は必要であろう。F 菌の血清学的分類は O 抗原および K 抗原によつてなされ、諸外国においてはすでに一般化されているがわが国ではあまり行なわれていない。われわれの細菌室において昭和 32 年度に分離した F 菌の被検材料は 41 でこれらの 41 菌株について CM, Tc, SM に対する耐性試験は SM 0.1~1 γ/cc の濃度で発育を抑制するもの約 80%, CM では 1~3 γ/cc で 70% が、Tc は 3~10 γ/cc においてその 80% 近くが発育を抑制している。次に F 肺炎の疫学の問題に少しふれる。F 肺炎は散発的な発生をみるようであるが外国では流行性の発生報告がある。われわれが昭和 23 年より 33 年 12 まで本院附属看護学院の生徒および院外の小・中・高校生徒および大学生について年次的に咽頭細菌叢を検索観察した成績によると、昭和 23 年より 26 年までは 7.7% より 10.9% の高率に F 菌を検出したが 28 年より 31 年までは 0.7% より 1.3% に減少し昭和 32 年より次第に再び増加の傾向が認められる。地域的に限局した観察であるが昭和 32 年より 33 年にかけて相ついで 5 例の F 肺炎を経験している事実となんらかの関連性を思わせるものがある。最後に病理学的所見ごとに F 肺炎の空洞形成の機転についてわれわれの見解を述べる。剖検例 6 例に共通した所見は病巣が灰白ないし灰白黄色肝変様の所見を呈し辺縁部は充血が強い。組織学的には多核白血球を主とし少数の大単核球および少量の線維素を混じたもので充たされている。F 肺炎は組織破壊傾向が大で壊死部は融解して大きな空洞の形成をしばしばみる。この空洞形成例をみると病巣内肺胞毛細管は貧血がはなはだしく血行はみられない。空洞壁に近い部分の小動脈では高度の動脈炎とくに動脈内膜炎がみられる。肥厚した動脈内膜の一部には線維素、壊死物質の堆積が認められ、他部では多数の血管新生を伴う線維性動脈内膜炎の像を呈している。この所見から大きな空洞形成はこのような動脈内膜炎による管腔狭窄と血液減少から広範なる組織壊死をきたし、ついで F 菌のもつ酵素および白血球の酵素により壊死物の融解が起こり空洞形成をきたすのではないかと考えられる。以上で肺結核ときわめて紛らわしい所見を呈する F 肺炎の鑑別診断について述べその細菌学的成績、疫学の問題にふれかつ大きな空洞を形成する機転についてその病理学的の解明をなした。そして F 肺炎がわが国においても従来等閑視されている点について注意を喚起したい。

(11)—79. 小児気管支拡張症の研究 村上勝美・野口

純男・石田文太・橋本昭文・大原淳男・大田豊穂・吉田耕作・平山恒夫・吉田豊・石沢整・岩淵齊・高畑豊・河西正隆 (日医大小児)

小児の気管支拡張症 52 例 (うち結核性 12 例) について成因に関係があると思われる事項, その病態生理について検索した結果を報告する。症例の年齢分布は 1 才 9 か月 ~ 16 才で学童期にもつとも多く (86.5%), 性別は男女同数であった。〔成績〕①誘発因と思われる先行疾患は肺炎がもつとも多く (57.5%), 臍胸, 肋膜炎が 15% で, 5 才以下においてその 85% が罹患している。結核性では無気肺が高率で年令的には巾が広がった。②一般所見についてみるに栄養低下のものが目立つて多く (50%), 胸廓変形は非結核性に多く (38.4%), 鼓桴状指は 15.3% に認められた。合併症として慢性副鼻腔炎は 65.7% に認められた。本症の主訴としてもつとも多いのは咳嗽, 喀痰で全例の 87.5% に認められたに反し, 結核性では 66.6% に認めなかった。③気管支影: 造影法を行ない, その影像を形態的に嚢状, 小嚢状, 念珠状, 円柱状, 紡錘状および混合型と区分し, それらの部位的関係をみると非結核性では嚢状, 小嚢状, 念珠状, 混合型が多いのに反し, 結核性では嚢状合併をみることはなくほとんどすべて円柱状, 紡錘状であった。部位は非結核性では中・下肺葉および左全肺葉等に多いのに反し, 結核性では右上・中肺葉に多かった。影像と先行疾患年令との関係についてみるに嚢状, 小嚢状は 0~1 才, 2~5 才と早期に発病したものに多く (85%), 結核性では 6~10 才, 11 才以上と学童期以後に発病したものに多かった。主症状である咳嗽, 喀痰は左右下葉および左全肺葉にあるもののほうが高度であった。病変の範囲でみると, 全体としては 1 肺葉程度の軽度のもものが多く (47.5%), 4 肺葉のものが多いに多かった。④血液所見では血色素の増加, 赤血球の減少傾向がみられ高血色素性を示し, 赤沈は 1 時間値 40 mm 以下の促進が多かった (71.1%)。⑤内視鏡所見を 39 例について検索した結果, 24 例 61.5% に変化を認め中でも気管支粘膜全体の発赤, 腫脹は重・中等症例に多かった。なお結核性では全例の 90% に強い変化を認めた。⑥肺活量 (KYS 式) は全例の 67.8% に低下していた。病型では混合型の全例に嚢状, 念珠状の 70% にみられ, 気管支病変の部位および侵襲範囲との関係については特異な点は認められなかった。なお低下の程度は減少率 -40% 以下は 10 例の半数に認められ, 最高の低下は -66% であった。血中 O_2 飽和濃度は本症では 90~92% を示し, 健康児の 92.5~95% に比しその間には有意の差は認められなかった。病変範囲の程度とは相関はなかった。また, ラボナール麻酔時 (気管支鏡検査) の O_2 飽和濃度の変動は喉頭展開時に 60% 合に下降を示すが一時的であり, 管挿入にあたって

急に回復し, 本症と対照との間には現在のところ特別の差異は認められていない。⑦心電図では全例の 23.3% に右肥大を認め, レ線像による心肺係数の異常は 45% でほとんど全部は心拡大をみた。⑧喀痰から分離した細菌の種類は種々であったが好気性菌ではグラム陽性双球菌, グラム陰性桿菌が多かったが, いずれも大部分は Pe, ST には耐性を示し, プ菌では CM 以外にはほとんど耐性が認められた。嫌気性菌の検出率は喀痰から 77.5%, 気管支吸引物から 71.0% で種類は neisseria がもつとも多く, ついで streptococcus, staphylococcus の順であった。⑨ Hart & Naime 法に従ってモルヨドール経口投与による脂肪吸収試験を行なったところ本症では 23 例中 14 例 (60.9%) に低下を認めた。また血清 ジアスターゼでは 23 例中 16 例 (69%) に 32 倍以上を認めた。影像による病型との関係は認められなかった。本症に上顎洞炎を合しているか否とは関係がなかった。⑩ acute phase reactant である CRP, MP を 17 例延べ 37 回について観察したところ, CRP 陽性は 47.1% で最高は 3+ であった。MP は 41.1% に上昇を認め, 最高 8.02 mg/dl, 最低 2.07 mg/dl, 平均 4.15 mg/dl で正常小児平均値に比して明らかに増加を示していた。それらの率は活動性炎症の存在を推定しえた。〔総括〕①臨床的観察においては年令的にみると学童期に多く, 栄養低下, 胸廓変形を有するものが多く, 誘発因と思われる先行疾患は肺炎がもつとも多かった。咳嗽, 喀痰は過半数に認められた。②レントゲン像では部位は中・下肺葉および左全肺葉に多く, 先行疾患年令との関係では嚢状, 小嚢状は乳幼児期に発病したものに多かった。また主症状と病変部位, 範囲の程度との関係をみたところ, 咳嗽, 喀痰は左・右下葉および左全肺葉に高度で, 1 肺葉程度の軽度のもものが多かった。③諸検査成績についてみると, 赤沈は中等度促進を示し, 内視鏡検査では軽度の変化を認めた。肺活量は過半数に低下したが, 血中 O_2 飽和濃度は健康児との間には有意の差を認めなかった。心電図では約 1/3 に右肥大を示した。なお嫌気性菌検出率は 77.5% に認められ, 脾臓機能検査では低下を認めたものが多く, CRP, MP の検索によつて本症の活動性炎症の存在を推定することができた。

(11)-80. 胸部レ線所見よりみた非結核性肺疾患. とくにビマン性 fibrosis 様の陰影を呈せる症例について 山名弘哉・鈴木明・桜井保之・稲田明孝・杉浦玲二 (名大日比野内科) 小倉幸夫 (国療高山荘) 片山富男 (名鉄病) 黒沢武正・佐藤昭雄 (安田病)

〔研究目標〕われわれは, 肺結核症の鑑別診断と関連して, 非結核性肺疾患の検討を行なった。〔研究方法〕最近胸部レ線写真を撮影せるものについて, 無所見, 肺結核症および非結核性肺疾患に分類し, さらに, 非結核性肺

疾患を疾患別に分類した。〔研究結果〕胸部レ線写真の撮影を行なった 18,059 例中、無所見 9,983 例(55.3%)、肺結核症 7,534 例(41.7%)、非結核性肺疾患 542 例(3.0%)を得た。非結核性肺疾患は、疾患別にみると気管支喘息 135 例(24.9%)、気管支拡張症 106 例(19.6%)、一過性浸潤(PAPを含む)84例(15.5%)、肺腫瘍 75 例(18.3%)、細菌性肺炎 47 例(8.7%)、肺化膿症 36 例(6.6%)、肺線維症 22 例(4.2%)、珪肺および肺気腫各 16 例(2.9%)、その他 5 例(0.9%)であった。これらの非結核性肺疾患 542 例中 11 例(2%)において、ヒマン性 fibrosis 様の陰影を呈する症例が得られた。しかし、3 例は気管支造影により広範なる気管支拡張を示し、2 例は職業歴より重症珪肺と、1 例は同様に berylliosis と診断された。また 1 例はリンパ節穿刺により Boeck's sarcoidosis と、1 例は同様リンパ節穿刺および剖検により胃癌の肺転移と確認された。他の 3 例は剖検によつて Hamman-Rich syndrome およびいわゆる pulmonary adenomatosis (alveolar cell cancer) と確認せられた各 1 例と臨床上 Hamman-Rich syndrome と考えられる 1 例である。〔総括〕非結核性肺疾患は、胸部レ線写真の撮影を行なった 18,059 例中 542 例(3%)に認められた。ヒマン性 fibrosis 様陰影を呈する症例は 11 例であつて、この中には、いわゆる pulmonary adenomatosis (alveolar cell cancer), Hamman-Rich syndrome, Boeck's sarcoidosis および berylliosis 等の興味ある疾患が得られた。

(11)—81. Hamman-Rich 氏症候群 (diffuse interstitial fibrosis of the lung) について 早田 義博・上野茂之・永田澄夫・辻公美 (東医大外科)

肺結核症と鑑別を要する疾患として、胸部レ線像においてびまん性結節性陰影をなすものがある。この中には fibrosis, silicosis, myosis, emphysem 等がある。1953 年 Hamman および Rich は肺のびまん性間質性線維症について報告し、これを Hamman-Rich syndrome と命名して以来欧米においては多数の報告例があるが、わが国においてはまだ報告例をみない現状である。われわれは今回、両側肺野全般にわたる広範なるびまん性結節性陰影を呈し、肺の biopsy による組織診断の結果 Hamman-Rich syndrome と考えられる症例を 3 例経験したので、本症の臨床、病理および病因について報告したい。Hamman-Rich syndrome は年令的に有意な差が認められないといわれてきたが、小児では全く認められない。われわれの 3 例の発病年令は 14 才、50 才、45 才である。性別には特別関係はないといわれている。本症の症状は呼吸困難、喀痰、血痰、咳嗽および全身倦怠等であるが、ときには発熱を訴え、他覚的にはチアノーゼ、浮腫、太鼓撥指等を認める。われわれの症

例も全く同様で、胸部所見としては聴診上全肺野にわたり湿性あるいは乾性ラ音を聴取することが特徴的である。かくのごとく、症状のうえからは重症肺結核、肺炎、気管支拡張症、肺気腫、気管支喘息または心不全を疑わしめる疾患であり、かかるものとの鑑別は、特徴あるレ線像および喀痰所見等によらなければならない。われわれの症例の諸検査成績では赤血球、血色素は増加の傾向にあり、白血球は正常または軽度増加をきたすものが多く、喀痰中の細菌としては結核菌、真菌等は塗抹、培養ともに陰性で、混合感染を生じた場合には化膿菌をみることもあるほか、特殊な細菌および気管支喘息に特有なる喀痰所見は認められない。赤沈は軽度亢進を示すものが多い。レ線像は特有で、図に示すように(図略)両側肺野全般にわたるびまん性結節性細葉性陰影を示し、fibrosis および silicosis の特殊像をきたす。断層写真でも同様の所見が広範にわたつて証明される。しかし気管支造影では軽度の気管支拡張をみるのみで特記すべき異常所見が認められないことは、他の肺疾患とくに気管支拡張症等とは大いに異なる。本症の病理組織学的所見は Hamman-Rich によると、①肺胞上皮細胞の増殖、②肺胞上皮細胞ならびに気管支上皮細胞の壊死、③肺胞腔内面の硝子様膜の形成、④浮腫、⑤間質性の線維症、⑥血管周囲性の線維症⑦エオジン嗜好性細胞の間質性浸潤等が記載されている。いずれにしても肺の線維性変化が主なるものであり、その特徴は線維性増殖組織による肺胞壁の肥厚と肺胞上皮細胞の大きさと数の変化である。John, Read は本症を病理組織学的変化のうえから 3 期に分ち肺胞壁の線維性肥厚は末期のものであり、初期においては肺胞壁および肺胞腔内の漿液線維素性の浸出を認め、所によつては多核白血球を認めるものとした。われわれの第 1 例は 2 期のもので、時期は単核細胞とくに大陰細胞ならびに組織球が主体をなす時期で、肺胞壁はこれらの細胞の浸潤によつて強く肥厚してくる。ついで肺胞壁は結締織の増殖により肥厚し、単核細胞および線維芽細胞が出現し、気管支上皮は毳子性となり、肺胞壁の毛細管は拡張し、しかも血液を入れなくて一種の虚脱状態に陥っている。第 2, 3 例は末期のもので結合織の強い増殖によつて肺胞壁は非常に厚くなり、その形態はびまん性、不規則、ときに限局性、結節性を示している。以上述べたごとく本症は病理組織学的に肺胞全般にわたる広範なる線維性変化を主体とする疾患であるから、心肺機能も著明に障害される。Silverman および Talbat によれば肺活量および肺容量の変化は少なく、心搏出量の増大、右心室圧、肺動脈圧の亢進および酸素消費量の減少が著明であると述べている。われわれの症例における心肺機能は表にみるごとく(表略)、肺活量および時間肺活量はともに低下し、また残気率も著しく増加している。換気予備率は分時最大換気量の低下が著明のために著しく

低下し、60%以下を示すものが多い。このことから本症が呼吸困難を主体とする疾患であることは十分納得できる。分時換気量は代償的に増加し、酸素消費量は1例は著明に低下しているが他の2例は軽度で低下しているにすぎない。しかし、酸素当量の増加はすべての例に認められたことより、本症の肺胞内ガス交換機能の障害が高度であることは明らかである。また肺胞の弾力性の障害もうかがわれる。心臓カテーテル所見においては、心内各部圧は亢進し、とくに低濃度酸素負荷試験において肺動脈圧は60%も増加する。動脈血酸素飽和度は低下し、心搏出量は全例において増加し肺動脈圧は亢進している。動脈血 pH は呼吸性アルカローシスの傾向にある。心電図所見にも異常なものが多く、とくに肺性 P および心室肥大所見をみることが多く、ときに心筋障害を認めることもある。このように本症は広範なる間質性線維症のため換気、肺胞機能の著しい障害を及ぼし、2次的に右心負荷をきたすものと考えられる。本症の原因については、あるものは細菌感染とくに virus 説があるものはアレルギー説を提唱しているが、また家族歴の関係を論ずるものもある。John によれば兄弟に発生がみられたことを報告している。われわれの3例中1例は長期にわたる鉄工場勤務が原因と考えられるが他の2例は原因不明で、とくに興味あることはこの2例が父娘で父の発病後間もなく娘が14才で発病していることである。この事実は多分に体質的要素が重要な因子であることを物語っている。本症の治療については数多の報告例すべてが steroid hormon 療法が有効であるといっているが、われわれの症例ではまだ著効を得るにいたっていない。以上、われわれは X 線およびマン性結節性細葉性陰影を呈する症例に肺の biopsy を施行して病理組織学的に Hamman-Rich syndrome と診断し、その心肺機能上の特異性ならびに病理所見について考察を加えたが、症例 1, 2 例は親子であることから、原因として体質的な問題が考えられる。

(11)-82. 肺癌と肺結核の鑑別診断。肺癌の病型を中心として 石川七郎・林寛治・岩永謙・斎藤敏明・米山武志 (慶大外科)

〔目標〕われわれの臨床における肺癌症例の増加につれてその分析が詳しくなり、肺結核との鑑別がほとんど完全に行ないうるようになったので、それらを具体的に述べたい。〔方法〕肺癌臨床 200 例を中心とし、肺癌と紛らわしい肺結核を病型別にとりあげて比較検討する。肺癌と肺結核との鑑別を総括的に行なうには ①年令と性、② X 線上の形態と原発 (病巣) 部位、③断層写真と気管支造影法、がかなりの参考になるが、確定診断は ④細胞診断 (痰の菌検査)、⑤気管支鏡診断によることはいうまでもない。しかし、肺癌の病型によつては診断法の取捨に大差があり、以上の診断法を駆使してもなお鑑

別に悩むことも少なくない。ここでは、X 線所見による病型別診断を中心として鑑別点を考えてみたい。〔結果〕X 線にみられる肺癌の病型は肺野型、肺門型、特殊型に 3 大別されるが、これら各所見は両疾患に共通してみられるため、病型別の鑑別が問題になる。いま X 線各病型について両疾患の本質を対比すると次のようになり、同一所見で、両者に大差のあることが分かる。

	X線病型	肺 癌	肺 結 核
I 肺野型	小浸潤	癌の初期像	初期浸潤
	銭型	癌の銭型陰影	結核腫
	円型	円型癌	結核腫
	浸潤空洞	bronchiolar type of carcinoma 癌性空洞	浸潤 陈旧空洞
II 肺門型	浸潤	吸引性周焦炎	一過性浸潤
	肺門腫瘍	肺門癌	肺門リンパ腺腫
	無気肺 全無気肺	無気肺 全無気肺	浸潤・限局性肋膜炎 気管支結核 荒廃肺
III 特殊型	肺尖浸潤	Pancoast 腫瘍	肺尖浸潤
	肋膜陰影	胸壁浸潤	肋膜炎
	縦隔腫瘍	縦隔癌	傍気管リンパ腺腫
	胸水	肋膜癌	肋膜炎
	撤布	いわゆる肺胞上皮癌	粟粒結核

以上の各所見を呈する両疾患の代表例を提示し、その鑑別点を検討すると次のように結論することができる。

I. 肺野型においては、側面像による病巣部位決定と肺門リンパ腺の注視とが重大な役割をもつ。肺野に孤立した限局陰影 (浸潤、銭型、円型) においては、鑑別はもつとも困難であらゆる方法による細胞診断、病巣穿刺、ときには試験開胸を必要とすることがある。痰による結核菌培養検査は診断の示標になりえない。気管支鏡検査は多くは無効である。限局性浸潤像を呈した bronchiolar type of carcinoma は化療に反応せずに増大し、細胞診断によつて確診された。限局性陰影の直径が 4 cm より大となれば、空洞を有するものがみられ、癌への診断が容易となる。細胞診断率が高くなるためである。II. 肺門型において小浸潤像を呈したものは右中幹気管支内腔に生じた小腫瘍の出血例であり、その X 線像は吸引性周焦炎のそれであつて腫瘍影ではない。したがつて、出血吸収後は無所見となつた。気管支鏡検査によつて確診されたが、結核と考えれば放置されたと思われる。一般に肺門型は大気管支発生例が多いため、気管支鏡による診断率が圧倒的に高い。肺門腫瘍の時期から進展して無気肺となつたものも、すべてまず第 1 に気管支鏡検査が適応となる。同じことは気管支造影法の有用

性についてもいえる。側面像は無気肺領域の診断にはなはだ価値がある。細胞診断の陽性率も高い。要するに、肺門型の診断は肺野型に比べて容易であるから、癌診断を行なえば鑑別の目的を達しうるのである。Ⅲ. 特殊型における鑑別は年令、性および特長ある症状によつて疑診が濃厚になる。肺結核症例において疑問のあるとき、肺癌における特殊型を想起すれば診断は容易である。診断法のうち胸水型で確診の得られぬときは、治療的診断法として、穿刺排液後 Au^{198} 50 ~ 70 mc を注入する。癌性液であれば浸出液の貯溜が激減する。〔結論〕①肺癌と肺結核の鑑別は年令、性、病巣部位、病型に鍵がある。②病型を肺野、肺門、特殊の3型に分けて検討すると、肺野型の鑑別がもつともむづかしく、それぞれに診断点が相違する。③肺野型は細胞診断に依存する以外に方法がないが、陽性率が低いので病巣穿刺、試験開胸を必要とすることが多い。痰の結核菌検索は、多くの場合役に立たない。④肺門型の鑑別は比較的容易であるが、特異な無気肺像を単に結核の浸潤として放置せず、すぐに気管支造影が気管支鏡検査に進みたい。これらによる診断率は高く、信頼性が強い。細胞診断の陽性率も高い。⑤特殊型は、特異な症状によつてすぐ癌の診断に進みうる。Pancoast の初期肋骨萎縮像、胸水 (肋膜) 型における Au^{198} 注入の重要性について述べた。

〔シンポジウム (11) への追加〕石川七郎 (慶大外科) 肺癌における癌性空洞の病理形態は、打抜空洞と崩壊空洞がある。前者は術前 X 線の把握できるが後者は切除後標本で発見される。気管支は空洞外壁である癌組織によつて閉塞され、空洞と交通しない。すなわち、灌注気管支の概念は成立しない。

〔司会者報告〕渡辺博

肺結核症の隣接領域である非結核性疾患は、その鑑別診断がかならずしも容易ではないという点で最近注目を集めつつある。今回のシンポジウムにも 10 題の演題と 1 題の追加があつた。演者数に比して制限時間が短いので、司会者があらかじめ各演者の報告内容を通覧して、これを共通テーマごとに再編成した。まずはじめに国立療養所の西野氏が、過去 10 年間に肺結核症と誤られて入所した 52 例の非結核性疾患について検討し、逐年その数が増してきていると指摘した。ついで福井保健所の白崎氏が昭和 32 年 10 月から 33 年 9 月にいたる 1 年間に観察した胸部 X 線写真 (間接および直接)

54, 212 件を A. 小・中学生集団, B. 15 才以上の集団, C. 保健所外来者, D. 結核診査会提出写真の 4 群に分け各種疾患の頻度を算定した。結論として非結核性胸部疾患は各群合計で年間頻度 0.5%, 対結核比は 0.1% に達する。東北大学抗酸菌病研究所の新津氏は仙台市立小・中・高校生徒 7 万名について集検の結果直接撮影写真で非結核性の永続性陰影を示したのも 326 名を得た。このうち心疾患 (44 名) と無関係の 282 名について検討し、これは実人員約 93, 105 の 0.30% にあたり、このうち気管支拡張症は 0.02~0.15% に存在すると推定している。結核予防会一健の中島氏は、健康相談所の外来患者 13, 732 のうち非結核性胸部疾患は 587 (4.3%) であり、結核性疾患が約 40% であるので、外来を訪れる結核患者 10 に対して 1 の割合となるとし、また各疾患の年令との関連を示した。ついで熊谷氏および鈴木氏からも、それぞれ国立病院、大学病院等の患者における非結核性疾患の種類と頻度について報告した。これら各施設の頻度についての成績は、それぞれ background が異なるのでその数字が偏つたものとなることはやむをえない。そこで司会者は、33 年度に行なわれた厚生省の実態調査で集計された非結核性疾患の種類ならびに頻度を借用してこれを紹介した。これによると頻度は千分比で 8.1 の割合となる。次に鑑別診断の検査手技その他の項目にうつり、はじめに阪大の服部氏は喀痰の細胞診について独自の蛍光顕微鏡検査法と癌細胞簡易染色法とを報告した。慶大外科の林氏は肺癌を X 線写真所見上、肺野型、肺門型、特殊型の 3 型に分類し、肺結核症の病型と対比させることによつて鑑別点を明らかにした。次に日本医科大学の野口氏は小児気管支拡張症の成因に関する事項および病態生理について、国立東京第二病院の熊谷氏はフリードレンデル肺炎桿菌性肺炎の肺結核症との鑑別点について、また名大の鈴木氏はレ線所見上びまん性 fibrosis 様陰影を呈せる症例について、東京医大外科の上野氏は Hamman-Rich 症候群についてそれぞれ報告を行なつた。次に各演者がおのおの 1 例ずつ症例をスライドによつて示し、診断の確定するまでの過程を説明した。最後に追加として慶大の石川氏が肺癌の空洞型と肺結核症の空洞型との鑑別点をきれいなスライドによつて明らかにした。今後非結核性肺疾患の肺結核症との鑑別診断はますます重要性を高めるであろう。したがつてこれら疾患を正しく診断するための技術の向上に心がけるべきである。

シンポジウム (12) 結核患者の管理

(12)―83. 肺結核の学会分類に関する研究 (第1報)

学会分類と現行諸分類との関連 清水寛・飯塚義彦・丸谷政吉・吉田充重・小林正・原寿太郎・村田ナヲ子・齊藤敏子 (東京都王子結核診療協議会)

1959年本学会病型分類委員会で制定された新分類(学会分類)はおおむね次のごとくである。〔学会分類〕I型 広汎性空洞型, II型 非広汎性空洞型, III型 不安定型, IV型 安定型, V型 治癒型, OH型 肺門腺腫脹型, OPI型 滲出性肺膜炎型, OOP型 加療変形型, 拡り 1, 2, 3 (学研分類と同じ) を付記, 患側 r, l, b を付記。本分類を住民検診要指導者および予防法公費受療者に適用し, 現行諸分類との関連を検討した。1958年王子地区で実施した住民検診受診者総数は 17,272 名, うち有所見 1,079 名 6.2%, 要指導 445 名 2.6%, その内訳は要医療 268 (A1. 要休業 63, B1. 要睡眠 133, C1. 要注意 72), C2. 要観察 177 であつた。この 445 名の学会分類は I 型 8, II 型 41, III 型を空洞疑の有無により A, B に分け, IIIA 型 57, IIIB 型 153, IV 型 152, OOp 型 34 である。本分類と指導区分とは患者管理の見地からよく一致し, 分類の適切であることがわかる。この 445 名の NTA 分類は 1. 軽度 274, 2. 中等度 116, 3. 高度 21, 該当なし 34 で, 1, 2, 3 型とも学会分類の各型にわたつて分散し, NTA 分類では進展度の判別は困難である。活動性分類を定める場合の X 線分類は学会分類と一致するので両者の関連はきわめて密接で, 445 例中 9 例が非空洞型菌陽性のため活動性感染性に入るのを除けば一致する。すなわち活動性分類では活動性非感染性を労結研病型研究班に従い, 空洞疑の有無によつて A, B に分けると 1. 活動性感染性 58, 2A. 活動性非感染性空洞疑 50, 2B. 活動性非感染性空洞無 164, 3. 不活動性 173 となる。なお学会 OOp 型 34 のうち 13 は化療中なので 2B に入る。岡分類では II B 型 1, IV A 型 11, IV B 型 146, V 型 48, VI A 型 133, VI B 型 5, VII 型 67, XI 型 34 となり, 学会分類との関係は, 岡VII型が学会 I から III B 型までに分散する以外はほぼ密な関連がある。学研分類では C 型を不安定な病変混在の有無により Cb, Cc に分けると, A 型 3, B 型 106, Cb 型 115, Cc 型 133, E 型 1, F 型 5, OT 型 48, OOp 型 34 となり, 学会分類との関係は学研 B, Cb がそれぞれ学会分類の数型に分散する。次に予防法公費受療者について検討した。1959年2月前・後期および3月前期の間に王子保健所に医療費申請のあつたものは肺外結核を除

き 414 名で, このうち 398 名が要医療とされた。この 398 名の学会分類は I 型 36, II 型 121, IIIA 型 58, IIIB 型 140, IV 型 13, OPI 型 5, OOp 型 25 である。住検要医療者 268 名中では I, II 型の計, すなわち空洞有 18.4% にすぎないが, 公費受療者では 39.4% となり, 後者に重症の多いことが知られる。398 名の岡分類は, I B 3, II B 2, III A 1, III B 2, IV A 51, IV B 153, V 12, VI A 12, VI B 6, VII 126, VIII A 5, XI 25 となり, 学会分類との関係を見ると, 岡VII型が学会 I から III B にわたつて分散することは住検の場合と同様である。次に学研分類では A 9, B 39, Cb 254, Cc 12, E 6, F 33, OT 15, OPI 5, OOp 25 となり, 学会分類との関係は住検と同様に B, Cb の分散が著明であり, また OT も II から IV までに分散する。以上を総括すると次のごとくになる。①学会分類は空洞および病変の安定性に基礎をおいたものであるが, 本分類は患者の指導区分との関連が密接で, 管理上優れた分類といえる。②NTA 分類との関係は NTA 1, 2, 3 とも学会各型に分散し, NTA では進展度の判別は困難である。学会分類では病変の拡りを付記するので, NTA を包含するともいえる。③岡分類との関係は岡VII型の分散を除けばよく一致し, 岡VII型を A, B, C に分ければさらによく一致する。ただし岡 I, II, III の各型に分類される症例はきわめて少ない。④学研分類との関係は学研 B, Cb, OT が学会各型に分散する。⑤学会分類は活動性分類の X 線分類と一致するので, 断面的にはまず学会分類によつて分類し, その経過を活動性分類によつて補正してゆくことが患者の管理上適切であると考えられる。分類の簡明な点からは岡・学研両分類よりも普遍性が高いといえるであろう。

(12)―84. 主婦の結核に関する研究 (第1報) 要医療

者の1年後の動態 池田絹子・池田忠義・石北寿子・今井みどり・太田綏子・岡田貫一・栗原久子・齊藤敏子・佐伯多恵子・清水寛・杉田歌子・鈴木紀美子・高橋恒夫・外山智恵・豊田理子・中井小江子・野原さや子・正岡和子・真島光子・松村智子・村田ナヲ子・山下章 (東京都主婦の結核協同研究班)

〔目標〕結核管理のもつとも遅れている主婦の結核患者の1年間の治療, 労働, 安静と病状経過との関連の追求。〔方法〕要医療と判定された主婦 101 名の1年後の動態を, 神田, 日本橋, 芝, 麻布, 四谷, 世田谷, 玉川, 渋谷, 杉並西, 滝野川, 王子, 武蔵野の12保健所の協同研究によつて調査した。1957年に上記12保健

所の実施した住民検診で要医療とされた 20~49 才の主婦に対し、一定の調査票を用いて病状、治療状況、家庭の状況、妊娠、分娩、流産、育児の状況、労働の種類および時間、安静、睡眠時間等 30 数項目にわたって調査し、1958 年の住民検診に再受検したもの 101 名について諸項目の動態と病状経過との関連を調査した。

〔結果〕① 101 名の最初の岡病型は 4B が 70 名でもっとも多く、7 型 17、5 型 7、4A、6A 各 3、2A1 で 20 才台 16、30 才台 60、40 才台 25 名である。② 1 年後の岡病型は 4B 62、7 型 18、6A 10、5 型 6、4A 5 で、軽快と悪化によつて増減はあるが、全体として 4B が減少して 6A は増加した。③最初の学研分類では Cb 61、B 21、F 11、T 7、E 1 であつたが、1 年後では Cb 55、B 15、Cc 14、F 10、T 6 で、Cb、B が減少して Cc が増加している。④学研経過判定基準による基本病変の改善度は、1 (著明改善) 2、2a (中等度改善) 8、2b (軽度改善) 24、3 (不変) 57、4 (悪化) 10 で、34 名が軽快し、10 名が悪化した。⑤同じく空洞の経過は、1 (著明改善) 1、2b (軽度改善) 3、3 (不変) 8、4a (拡大) 2、4b (出現) 5 で、4 名が軽快、7 名が悪化した。⑥化学療法を受けた 65 名中、軽快 29、悪化 5、放置患者 36 名中、軽快 5、悪化 5 であつた。化療では 2、3 剤併用、とくに初回治療 27 名では軽快 14、悪化 5 で成績は優れている。⑦勤労、家事労働に従事する時間は、6 時間以下が 34 名、6~8 時間 16 名、8 時間以上が 51 名であつたが、指導後 8 時間以上は 42 名となつた。とくに 12 時間以上が 11 名から 4 名になつたが、結局家庭の主婦は要医療となつてもある程度労働しているわけである。労働時間と経過との間には判然とした関係が認められなかつた。労働時間の少ないものはもともと重症であるからであろう。

⑧睡眠時間は比較的良好にとられており、7~9 時間 65 名、それ以上が 29 名である。経過との関連をみると睡眠の十分なほど軽快者が多く、7 時間以下で軽快したものは 1 名にすぎない。睡眠時間がとくに長く、かつ労働時間の短いのは重症なためで、したがつてかかる群の軽快率は高くない。⑨住宅条件の不利なもの (1 名あたり畳数 2 畳以下、ガスなし、水道なし) が 35 名いるが、条件のよいもの 66 名との比較では、軽快 14、20、悪化 5、6 で両者間に有意の差はなかつた。

〔総括〕①都内 12 保健所管内に住む 20~49 才の主婦である要医療患者 101 名について、生活、環境諸条件と 1 年後の病状経過との関連を追及した。②学研経過判定基準による基本病変の改善度は軽快 34、不変 57、悪化 10 名、空洞 (当初 14、1 年後 18) のそれは改善 4、不変 8、悪化 2、出現 5 名であつた。③化学療法を受けた 65 名では軽快 29、不変 31、悪化 5 で、放置されたものよりも成績よく、とくに初回治療の 27 名では軽

快 14、不変 8 で継続治療より優れている。④主婦の労働時間は 4~6 時間がつもつとも多く、睡眠時間は 8~9 時間がつもつとも多い。すなわち家庭の主婦は結核に罹患しても家庭にいればある程度の家事労働は避けられず、睡眠を十分にとることによつて疲労を防止しているようである。したがつて労働時間と経過との間には明確な関連はみられず、睡眠時間と経過との関係は睡眠時間の多いほど経過は良好で、疲労の蓄積が悪影響を及ぼすことを立証している。⑤住宅事情の良否その他についても経過との間に有意な関係はみられなかつたが、流産の有無等、若干有意の差のみられるものもあつた。

(12)-85. 一般住民における結核患者管理方法の研究

田中正一郎・御園生圭輔・重松造造・松谷哲男・島尾忠男・内田靖子・山下章・小宮山新一・白戸三郎・春日齊・田部正孝・高島常二・井田直美・三沢博人・姉崎卓郎 (厚生科学研究費結核患者管理研究班)

〔研究目標〕結核患者が会社、工場等の集団に属しているのが一般住民の場合であろうが、管理すべき内容は同じはずであり、いいかえれば一般住民も事業所なみに管理するのが理想であるが、実際には一般住民の管理はきわめて困難であつて、それを担当している保健所は膨大な数の登録患者をかかえて整理もできかねている現状である。われわれは昨年来保健所の立場で行なう一般住民の患者管理方法を共同研究してきたのでその結果を報告する。〔研究方法〕本研究班員の所属する東京都渋谷、神奈川県松田、川崎市高津、埼玉県所沢、千葉県中央、大阪府池田、新潟県巻および愛知県の各保健所を研究対象として、①登録患者の現状と受療状況の調査を家庭訪問、呼出し等の方法により実施した (愛知県、川崎市)。

②患者登録の整理、利用および異動追及の方式を visible card system の新登録票を用いて試験的に実施した (東京都、埼玉県、神奈川県、川崎市、千葉県)。③発見患者の適正治療を確実に開始および継続させる方法を、保健所管内各機関の連絡と協同、患者指導等の徹底、治療中止理由に対する対策樹立等を実際に実施して研究した (大阪府、新潟県)。④患者管理に適した結核の分類を実験的に試用した (結核予防会、公衆衛生院および各保健所)。〔研究結果〕①登録患者の現状調査の結果約 8% は死亡、転出、治療等の登録継続不要者であることが判明した。また現在の要治療患者中、治療せずおよび治療中止は約 4% に及んでいることが分かつたが、その理由を調査すると経済的原因によるものは約 10% にすぎず、本人および周囲の無理解がつもつとも大きな原因となつていたことを知つた。②以上の結果から、登録患者の把握、追及が現在の保健所の能力のもとでも可能なような方式を確立する必要性が痛感せられたので、登録患者に関する諸情報を 1 カ所に集中しうるような業務体系と、visible card system による患者管理票を考案して

試用した結果、現在の保健所の能力でも患者管理がかなりの程度に可能となることが確認された。とくに登録票の整理、患者の重点的家庭訪問等が従来と同じ労力で実施しうることが分かった。③患者を確実に把握したうえで はじめて治療の徹底も可能となるのであるが、医師会、町村当局等との連絡を密にして協力を得ることにより、患者の受療成績も従来の $\frac{1}{4}$ の未受療者数とし、治療中断者数を数%以内にまで向上させることが分かった。④以上の患者管理を行なう場合に使用する結核の分類として、X線所見、菌所見、臨床所見を総合した活動性分類を採用、それを試用した結果では、他の結核分類に比べて判定者間の一致度も高く、また患者の管理にもきわめて便利であることを知った。登録中の患者についてみると、活動性患者は約%を占め、そのうち活動性感染性のもはさらにその約%となっていた。〔結論〕一般住民における結核患者の管理方法を保健所において実験的に研究した結果、登録患者に関する諸情報を集中しうるといふ業務態勢と visible card system の新管理票を採用することにより、現在の保健所の能力のもとにおいても、患者の把握、追及が業務量をほとんどふやすことなく可能となることを知った。またそれによつて患者の受療を促進することが容易となり、未受療患者を減少させることができた。なお患者の管理には活動性分類を使用することが便利であることも知った。

(12)-86. 結核後保護施設における回復者の管理とその成績 宮城行雄・田口暢茂・月居典夫・前田和夫(国療札幌) 松尾良祐(北海道電力琴似療)

札幌後保護指導所は北海道立の結核アフタケア施設で、昭和29年12月に発足以来われわれが医学的管理面を支持つてきたものである。その定床は70で入所期間は1年を原則として、孔版印刷、経理事務、衛生技術、ラジオ、テレビおよび洋裁等5科目の職業補導を行なっている。応募者は年度によつて差異があるが大体80~120名で、数名の委員から成る審査会で入所選考をしている。その基準は、胸部写真で空洞なく病巣が6ヵ月以上停止状態で、かつ6ヵ月以上引続き菌陰性の者、成形術後1年以上肺切除後9ヵ月以上を経た者で標準肺活量の45%以上を維持し、1日1~2時間以上の歩行または軽作業をなしうる者としている。入所者の年齢は最高42才、最低18才で平均27才強、性別は男167名、女55名である。入所費用月額3,000円を生活扶助に頼る者は53%を占めている。経由機関は39%が療養所から、14%は病院から、48%は自宅からであるが、自宅からの入所が逐年増加してきている。療養期間は47%までが5年以上であつて、入所前の治療法は30年度は成形術が30名の多数を占めていたが31年度以来半数または%に減つた。これに反し化学療法は年々増加する傾向を示し、切除術は31年度以降わず

かに増減するのみで大体横ばいの傾向である。これを通算すると化学療法36%、成形術31%、切除術14%の順となる。訓練の日課は毎年4月に入所してから9月一杯までは歩行または花園園芸等の作業と職業訓練を平行的に行ない、10月からは職業訓練のみを1日7時間とし科目によつては通習で所外訓練もやつている。ここでは化学予防を全く行なうことなく月2回の喀痰培養と4ヵ月に1回のX線直接撮影を行なつて経過を観察しているが、再悪化による中途退所者は30年度7例(12.3%)、31年度5例(12.5%)、32年度6例(9.8%)、33年度6例(8.1%)、合計23例、10.3%に相当する。その内訳は、21コロニー以上を大量排菌としこれを半月の間隔を置いて連続2回認めた場合に排菌再悪化としたが、これがもつとも多くて9例、次は喀血または連続する血痰による者7例、X線上の再悪化は5例で、他に骨結核の再悪化が2例あつた。骨結核を除く再悪化21例は学研分類のB型から60%、CD型からは10~11%、切除術から12%、成形術化学療法は7~8%内外となつている。成形術からの再悪化6例中喀血による3例はいずれも再検査の結果、術側に高度の気管支拡張症を確認しその予後も良好であつた。さらにこの222名の検痰成績は、延べ3,783回の培養で陽性は111回2.1%、排菌例は48例21.6%であつたが、これを入所後月をおつてみるとはじめほど陽性が多くその90%はほぼ前半年以内の排菌であつた。また前述した肺結核の再悪化21例中排菌の9例は別として、喀血の7例とX線上再悪化5例について入所以来の排菌状態を調べると、喀血7名中3名に排菌を認め、X線5名は全例排菌していた。もちろんこのさいの排菌は大量連続2回という条件にあたらぬ微量または間欠排菌であるが、21例中17例までがなにかしかの排菌をしていたことになる。かくしてここを足場とした社会復帰者は今日までに142名を数えているが、元来ほとんどすべてが無職または失職者であるからその就職には毎年苦心しながらも80%が就職している。この社会復帰群からは3年以内に5名の再悪化をだしている。そのうち4名は30年度の復帰者から、1名は31年度の復帰者からで、通算すると3.5%の再悪化率となる。昭和32年に国立札幌療養所で行なつた調査によると、歩行療法を終わつた者を略治とした退所者群111名の1~4年を経た場合の再悪化率は11.7%であつた。また松尾の管理している北電療養所で作業療法を終わつた者を治癒とした退所者群74名に職場復帰後も化学予防を行なつて1~4年を経た場合の再悪化率は2.7%であつた。これらの成績を比較すると、失職者に対する1年間のアフタケアによる再悪化率の低下は、帰るべき職のある回復者の復職後の化学予防による再悪化率の低下にほぼ匹敵するものではあるまい

か。〔結論〕回復者を1年間アフタケアすると10%の再悪化をみたがこの過程を経た社会復帰者からもなお3.5%の再悪化があつた。結核後保護施設の場合、悪化を診断する手段としては喀痰培養がもつとも鋭敏な方法で、回復者は作業を負荷して検痰することにより、6ヵ月以内に社会復帰の見通しがかなりはつきりする。喀血、血痰は再悪化の場合にも重要な意義をもっているが、成形術のそれは術側の気管支拡張症に基づくこと多く予後は良好である。X線検査は4ヵ月に1回程度の頻度では高い価値はない。とくに成形術や切除術のような加療変型に対してしかりである。

(12)—87. 某製鉄所従業員の結核管理成績。とくに復職者の予後について 鹿内健吉・桂敏樹・佐藤光三(東北大抗研) 伊藤克己(釜石製鉄所病衛生科)

〔研究目標〕某製鉄所従業員で、かつて肺結核のため休職治療し復職可能と認め復職させたものの中から、毎年少数ではあるが再燃悪化するものがあるため、発病時および復職時における病型、とくに空洞の有無と悪化との関係、発病時排菌の有無と悪化との関係、治療と悪化との関係に重点をおいて研究し、復職後の悪化を最小限に防止するうえの一助たらしめんとした。〔研究方法〕昭和29年より33年9月までに復職した従業員139名について直接撮影、赤沈検査、断層撮影、喀痰中結核菌塗抹培養検査等の精密検査を行なつて経過を観察し、悪化者、非悪化者別に発病時、復職時の病型とくに空洞の有無、発病時排菌の有無、既往の治療方法と期間等について調査を行なつた。〔研究結果〕①年度別にみた復職者数と悪化者数：昭和29年より昭和33年9月までに復職した総数は139名で、そのうち17名(12.2%)が再発悪化している。②発病別にみた復職者の内訳：われわれは新処置者を分析するさい、新発見(前年度まで間接フィルムに全く陰影を認めないもの)、新発病(前年度まで間接フィルムにきわめて微小な陰影があつたもの)、再燃(かつて処置者となり治癒して健康群に入つたが再び悪化し処置者となつたもの)の3群に分けているが、これと悪化との関係について研究した。その結果、新発見および新発病患者が治癒して復職した場合悪化率はそれぞれ4.0%、5.6%で低率であるが、かつて再燃して治癒し復職した場合の悪化率は高く19.7%で、この事実は結核は新しいものほど治癒しやすく復職後の再発のおそれも少ないことを示している。③発病時空洞の有無と悪化との関係：発病時空洞を有するものが治癒して復職した場合の悪化率は16.5%で、発病時空洞を有しないものが復職した場合の悪化率5.5%にくらべて高率である。④復職時空洞の有無と悪化との関係：空洞を残したまま復職した場合の悪化率は26.7%で空洞を有しないものが復職した場合の悪化率10.5%にくらべると高率であり、空洞を残したまま復職させた場合悪化の

危険が大きいことを示している。⑤発病時排菌の有無と悪化との関係：発病時塗抹または培養で菌陽性者が復職した場合の悪化率は8.3%、陰性者は14.3%で発病時菌陽性者の悪化率は必ずしも高くなく、両者の間に特別の相関関係を見出すことはできなかった。⑥治療と悪化との関係：①入院治療か外来治療か；昭和23年より昭和31年までの要休養者中入院しないで外来治療を行ない復職した176名中82名(46.6%)が悪化しており、これに反し入院治療した141名中悪化したものは15名(10.6%)で復職後の再燃悪化を防ぐためには入院させて徹底的に治療することが大切である。②復職前化学療法の期間と悪化との関係；化学療法を受けないものの悪化率は28.6%、1年未満の化学療法を行なつたものの悪化率は16.1%、1年以上2年未満の化学療法を行なつたものでは11.0%、2年以上の化学療法を行なつたものの悪化率は4.3%で2年以上化学療法を行なつたものの悪化率は低い。〔結論〕①昭和29年より33年9月までに復職した従業員139名中17名(12.2%)が悪化している。②新発見、新発病の結核患者が治癒して復職した場合悪化することは少ないが、再燃して治癒した場合の悪化率は高く、この点からみても結核は新しいうちに徹底的に治療すべきである。③発病時および復職時空洞を有する患者は空洞のない患者にくらべて復職後悪化する危険が大きい。④発病時排菌の有無と悪化との間にはとくに相関関係を見出すことができなかった。⑤外来治療を行なつたものより入院治療を行なつたもののほうが悪化率は低く、化学療法は2年以上の長期にわたるものの悪化率が低い点から考えて、できるかぎり入院させて徹底的に化学療法を行なうことが復職後再発を防止する意味でも望ましい。

〔追加〕岡崎正義(結核予防会大阪府支部)

外来か入院かの問題は、もちろん入院のほうが安全ではあるが、問題の核心はbackgroundにあるので、漠然と入院か外来かということより、個人の社会的、経済的、家庭的因子を考慮して、いかにすれば十分長期に徹底して治療が行なえるかということであろう。したがって外来の欠点である臨床検査面の不備、生活、服薬の指導の不徹底を克服し、到達点の考え方を厳にすれば、必ずしも入院にこだわる必要はなからう。なお再発の問題は、現今再発予防内服薬が行なわれているので、その様相はかなり異なつたものとなるのではない。

〔追加〕復職前の治療内容と復職後の再発 上田新(国鉄門司保健管理所)

復職時の病型別に復職前治療内容別再発率をみれば、各病型を通じて、外科的療法、化学療法、内科的虚脱療法、安静療法の順に再発率は高くなる。また化学療法例では、薬剤の種類、組合せ、量、投与期間によつて再発率は左右される。以上より、復職の可否を将来の再

発の確率の点から判断しようとするときは、最近の病型のみならず過去の治療内容をもよく検討しなければならない。

(12) - 88. 喀痰培養による就労肺結核患者の管理 北沢幸夫 (社保病松嶺荘) 西山保雄・加島豊吉 (石川島健保組合)

石川島重工においては就労せる肺結核患者の管理方法の1つとして昭和28年7月より喀痰の結核菌培養を全面的に実施した。このうち3年間培養を行なった204名につき3年後の転帰、就労状況、治療、観察当初の病型を調査し、これと培養成績との関係を検討し、再発防止について知見を得たので報告する。この204名を3年間の就労状況により3群に分けた。就労群：休業しなかつたもの141名(69.1%)、短療群：3カ月以内の休業をさせたもの27名(13.4%)、長療群：療養所等にて3カ月以上の療養をさせたもの36名(17.6%)。喀痰培養は小川培地を用いて、就労せしめながら治療を行なったものには毎月1回、治療を行なわず残業を厳重に制限したものには3カ月に1回、深夜作業のみを制限したものには6カ月に1回の割合で培養を行なった。培養回数別にみると10~19回実施したものが89名で約半数にあたる。次は20~29回で48名である。〔成績〕①病型(岡氏)：観察当初の病型はIVB型がもつとも多く(28.4%)、次がVII型で(26.4%)、VIA型(18.6%)、XI型(11.3%)、V型(9.8%)の順となりVIB型は2.9%、IVA型、VIII型が0.9%でIA型が0.5%である。長療群ではVII型がもつとも多く52.7%を占め、次がIVB型で27.8%にあたり他型は少数である。短療群でもVII型が37.0%、IV型が33.3%で他型は少ない。②治療：観察当初までに受けた治療を検討すると化療が32名、切除が2名、虚療が67名で、治療を受けぬものが103名であるが、観察終期までに受けた治療は化療が97名と3倍に増加し、切除も8名にふえたが虚療は42名に減じた。これは当初までに虚療を受けたが3年間に化療または切除を受けたものは化療または切除として取扱つたためである。治療を受けぬものは57名と半減した。レ線所見で新たに陰影が出現した場合および既存の陰影が拡大または洞化した場合を再発と定義し、これと治療との関係を検討した。このさいの治療は再発したものは再発までに受けた治療を、再発しなかつたものは就労群と短療群では全期間、長療群では長期療養するまでに受けた治療をとることにした。化療群からは13名(19.1%)、切除群からはなく、虚療群から10名(20.0%)、治療を受けぬ群から27名(32.1%)の再発がみられた。治療を受けぬものからの再発が多い。③排菌：培養成績を3群に分けた。終始陰性であつたものは123名(60.3%)、1回のみ陽性のものは44名(21.6%)で2回以上

上陽性のものは37名(18.1%)であつた。すなわち約40%に排菌がみられた。病型と陽性率との関係では高い順にあげるとVII型(62.3%)、XI型(43.4%)、IVB型(39.6%)、V型(20.0%)、VIB型(16.6%)、VIA型(15.8%)である。2回以上陽性者はVII型にもつとも多く、排菌のあつた34名中20名が2回以上陽性であつた。排菌と再発とを調べると陰性群から20名(16.3%)、1回陽性群から11名(25.0%)、2回以上陽性群から19名(51.3%)の再発がみられた。すなわち2回以上陽性の場合には陰性または1回陽性の場合に比し再発が多い。再発と病型とではVII型が35.8%でもつとも多くとくに2回以上陽性群では60.0%の再発をみた。IVB型は27.6%、V型は20.0%、VIB型は16.6%、VIA型は15.8%でありXI型はもつとも低く8.7%であるが陽性率は43.4%である点は注目に値する。次に就労状況から排菌と再発を調べるために今まで使つてきた就労群、短療群、長療群の分け方を変えて、再発するまで就労していたものと、排菌があつたために再発しなかつたか短療または長療させたものに分けて観察した。1回のみ集落が10以下陽性であつた33名中就労していたものは26名でこのうち4名が再発した。残りの7名は陽性となつたので短療させた。1回のみ集落が11~50以下の陽性であつた5名は全例就労していたが3名再発した。1回のみ集落が51以上の陽性であつた6名中就労していたものは5名で4名に再発がみられた。再発しなかつたが長療させたものが1名ある。次に2回以上陽性で就労させていた27名からは20名の再発がみられたが、2回以上陽性であつたので短療または長療に変えた10名からは再発はなかつた。すなわち排菌があつても1回だけで集落が10以下の場合には就労させても再発は陰性の場合に比較して多くはならないが、1回でも集落が11以上の場合または2回以上陽性の場合には就労させておくと再発が頻発する。しかしその場合に短療または長療させると再発しないので再発防止の可能性を示している。④転帰：3年後のレ線所見を当初のレ線所見と比較して転帰を改善、不変、悪化とすれば培養成績からこれを見ると陽性のほうが陰性よりも改善が多く、不変が少なく悪化が多くなつている。これは3年間の治療が陽性群に多いためであろう。〔結論〕就労せる肺結核患者204名に3年間喀痰培養を行なつて管理せる結果次の事実が明らかとなつた。培養陽性率は約40%であるが、1回集落10以下に排菌がある場合には就労を続けてもとくにレ線学的再発は増加しないが、1回でも集落が11以上の場合または2回以上陽性の場合には再発が頻発し病型ではVII型またはIVB型がその場合には多く、もし短期または長期療養をさせるならば再発を防止しえた。3年後の転帰は陽性者のほうが陰性者よりも改善し

たものが多かった。

(12)―89. 結核管理を行なっている集団における新発見患者の内容と経過 松谷哲男・鶴田兼春・坂元佐多子・南雲清(結核予防会一健)

〔研究目標〕結核の健康管理に一般に用いられているX線間接撮影法による診断手技の可検域には限度があり、管理中に新たに発見された患者の大多数は既存病巣を種々な間隔をもつて時間的に遅れて、しかも主としてその病巣の拡大を動機として発見されたものであることを結核33巻6号に報告したが、今回は新発見患者の内容とその経過について検討した。〔研究方法〕当所集検室にて長期にわたり管理している事業所 23, 学校 16, 計 39 集団において昭和 28 年から 33 年の間に新たに発見された患者の一部 281 名を対象とした。〔研究結果〕昭和 33 年における発見率はツ反陽性者に対し小学校 $1/862 = 0.16\%$, 中学校 $11/3,036 = 0.36\%$, 高校 $27/7,128 = 0.38\%$, 事業所 $72/5,408 = 1.31\%$ で、年令別には 20 才ならびに 40 才台にピークがあつた。既往の受検回数は 1~15 回に及んだがその 70% は 1~3 回であつた。発見時のツ反応度は 116 例中 卅 23%, 卅 33%, + 44%, 全例のうち既往に自然陽転の時期を推定しえたもの 8.2%, 既陽性のもの 91.8% であつた。発見までのツ反応度の推移を観察しえた 100 例中増強 15%, 減弱 29%, 不変 17%, 不定 39% であつた。陽転例の病巣発見までの期間は 23 例中 1/2 年 25.1%, 1 年 13%, 1 1/2 年 8.7%, 2 年 21.8%, 3 年 17.4%, 3 年以上 13% であつた。病巣の位置は肺尖, 鎖骨下, 上野に 79% に存し, 両側性 13%, 残りは片側性で, そのうち右側性 60% であつた。病巣の大きさは 277 例中小豆大 9%, 亜小葉大 34%, 小葉大 26%, それ以上 31% であつた。病型は岡分類で IVB 71%, VIA 17%, IVA 4%, I 型, VIIA がそれぞれ 1%, 2% を占めていた。学研分類では B 型 59%, C 型 18%, D 型 12.4% であつた。活動性と分類されたものは 79% で, 感染性のもは全体の 15% であつた。病巣の拡りは軽度 87% で, このなかでもごく軽度のものは 55% であつた。生活規正については要休養 56%, 要医療は 73% であつた。経過は 262 例中, 軽快 71%, 不変 24%, 悪化 5% で, さらに学研 B 型 164 例のみについてみるとそれぞれ 91%, 5%, 4% であつた。さらに発見前の受検間隔と経過との関係をみか 1/2 年と 1 年との間に大差はなかつた。次に学研 B 型治療例 152 につき治療形式と経過との関係を入院, 自宅, 就業別に悪化率でみると 100 person-years につきそれぞれ 0.0, 2.7, 2.6 となつた。同一例について軽度, 中等度ならびに著明改善にいたるまでの平均月数をみると受検間隔 1/2 年群ではそれぞれ 4.0, 8.1, 16.4, 1 年間隔群ではそれぞれ

4.6, 7.9, 12.6 であつた。これらの場合の治療の内容は化療 95%, このうち SM 中心 51%, INH 中心 34%, 3 者中心 15% で入院, 自宅とも SM 中心が多かつたが就業群では INH 中心が多かつた。復職または復学率(復旧率)は全病型 88%, 学研 B 型 89% でこれらは検診間隔別, 治療形式別にも差がなかつた。そして 6~9 カ月で半数が 12~18 カ月で 90% 前後が復旧した。また入院群は自宅群よりも遅れて復旧した。〔総括〕管理中に新たに発見された患者の内容と経過につき検討し次の成績を得た。①発見率は 0.16~1.31% で集団の性質により異なり, また年令別に異なる傾向がみられた。②発見時のツ反応度および発見までのツ反応度の推移に一定の傾向を見出だしがたかつた。③ツ反陽転時を推定しえた例で, 陽転後 1 年以降に発見されたものが 61% を占めていた。④病巣の大多数は二次結核の好発部位に存した。⑤病巣の大きさは小葉大以下のものが 69% を占めていた。⑥病型は IVB, 学研 B 型が多数を占め, 79% は活動性で, 進展度は軽度 87% でその 8% はごく軽度であつた。⑦要休養は 56% であつた。⑧経過は軽快 71%, 悪化 5%, 学研 B 型ではそれぞれ 91%, 4% であつた。⑨受療患者の経過を入院, 自宅, 就業群別にみると, 入院群の成績がよく, 自宅と就業群との間には差がなかつた。⑩改善速度は軽度軽快に 4.2, 中等度軽快に 8.0, 著明軽快に 15.1 カ月を要した。⑪復旧率は 88% で 12~18 カ月の間に 90% 前後が復旧した。⑫以上のうち⑤以降の成績には, この報告の範囲において検診間隔による差を見出だしがたかつた。

(12)―90. 管理的にみた結核発病と社会的誘因 森万寿夫・白土大平・中村豊(九電病・九電中央健康管理室)

〔研究目標〕結核発病に関する諸研究は種々の角度より行なわれているが, それらは医学的誘因と社会的誘因とに 2 大別されると思う。従来の研究は主として医学的誘因に主力が注がれ, 社会的誘因に関してはまだ十分の考究が行なわれていない。社員約 2 万を擁する九州電力においては, 昭和 30 年 10 月以降, 全社的に統一した形態によつて, 結核に対する健康管理を行ない, その結果については, 森, 白土らが本学会においてすでに数回報告している。今回は, 被管理者の社会的誘因が結核の発病および悪化に関していかなる関係を有するかを研究した。〔研究方法〕昭和 33 年 9 月現在の被管理者(現在の有病者および過去における有病者)のおのおのレントゲン写真および臨床的所見を, 各人の発病時より現在にいたるまで観察し, その変化の様相を岡, セクリッチおよび学研分類によつて記録し, 同時にその活動性(セクリッチ)を調べた。これと平行して上記の被管理者に「結核発病に関するアンケート」を配布し, 各人に

記入せしめた。アンケートは「秘」扱いとしたが、各職場における衛生管理者には被管理者の転勤、転職その他について別個に調査を依頼し同アンケートに追加記入せしめた。質問内容は大別して社内問題、転勤、転居、家庭問題、経済問題、近所との交際関係および結婚問題について心身を労したと思われる時期を、入社以来の年月に従って自由解答式に記載させた。また、これらの質問形式は被管理者の結核発病もしくは悪化と直接関連づけることを避けた。回収されたアンケートより社会的誘因と考えられる事実を、先に作成した結核管理集計カードに記入し、それらの誘因が発病または悪化といかなる関係にあるかを、発病(悪化)年月より1年以内について各月別に調べた。〔研究結果〕上記の方法で調査した結果、医学的所見を発病時より現在まで完全に解明でき、かつアンケートに記入洩れのないかつ者の、昭和24年1月より昭和33年9月までの発病および悪化例数について、その社会的誘因を分析追求した。対象者数は596名(男581,女15)、発病(悪化)例数は785名であり、年齢分布は19才～56才にわたり、25～39才が61.8%を占めている。上記誘因各項目中、社会的因子として頻度の高かつたものは家庭問題(43.0%)、社内問題(40.0%)、経済問題(25.0%)、近所との交際関係(23.1%)、転勤(21.3%)、転居(18.1%)、結婚問題(15.2%)の順であり、中でも職場内での問題—たとえば上役、下役との仕事上の精神的葛藤、同僚との折合いの悪さ、労働組合関係にタッチしたところより起こる圧力、通勤時間の長いことに対する不満等—が高い率を示すことは興味深く感じた。また転勤については、一般に考えられるより多くの精神的な葛藤のあることも見出された。次に発病または悪化までの期間と誘因各項目の発生頻度との関係について観察すると、上向きの1峰性のカーブを画き、その頂点は発病または悪化の前5～6ヵ月ころにあることを知った。〔総括ならびに結論〕われわれは、九州電力における結核に対する健康管理の一環として、結核の発病および悪化に関する社会的誘因を追求した。被管理者に結核発病に関与すると思われる項目を、臨床的な発病または悪化と直接関連をもたせることのない形式で質問し、別個に調査した発病以来の臨床的経過と対照観察を行なった。とくに病状の推移に関しては、その活動性の変動を中心とした考え方を行なっている。臨床的経過およびアンケートの完全に記載された者596名、昭和24年1月より昭和33年9月までの発病および悪化例数785名について分析追求した結果、社会的誘因と思われるもののうち、とくに大きい頻度を示すのは家庭問題(43.0%)、社内問題(40.0%)であり、中でも職場内における精神的動揺ないし緊張が大なる比重を占めるのは注目に値する。さらにこれらの項目の発病または悪化までの期間につ

いては、前5～6ヵ月ころに誘因の頻度が集中していることを知った。

(12)—91. 労働条件と化学療法 細田裕・有賀光(国鉄東京保健管理所)

〔研究目標〕就労下の結核化学療法の効果をX線所見によつて検討し、結核患者の管理における労働と化学療法との関係を研究しようとした。〔研究方法〕対象として前年度の間接撮影所見が異常なく、しかも、その翌年になつて病巣の発見された国有鉄道職員中①学研分類B、②岡病型4Bb、③WHO病勢1または2、④NTA分類minimalのいずれにも該当する病巣をもつ患者を選び、この分類の範囲内では病巣の性質、backgroundを等しくすることに努めた。すなわち、対象は1954～56年間に発見され化学療法を少なくとも6ヵ月以上行なつた上記該当者のうち、発見後も発見前と全く同じ平常勤務を続けた者77名(就労群)と、少なくとも発見後6ヵ月以上休業した105名(安静群)、計182名をX線所見によつて6ヵ月目、12ヵ月目の観察を行ない、さらに一部は24～36ヵ月間にわたつて病型の推移をみ、両群の比較検討を行なつた。なお休業の有無は本人の意志を主とし医師からの強制は行なわれなかつた。両群のbackgroundとしては上述の病型分類の範囲内では同様であつたが、次の点においてはややちがつた結果になつている。①最大病巣の大きさ：小指頭大に達しないものでは就労群：安静群＝45.5%：31.4%、小指頭大～示指頭大では29.8%：40.9%、示指頭大以上では24.7%：27.6%であつて、最大病巣の小さいもののほうが就労する割合が高かつた。②年齢分布：20才台では就労群：安静群＝36.4%：69.6%、30才台で41.8%：25.6%、40才台で13.0%：3.8%と、若年者では安静を保つたものが多かつた。③使用薬剤：SM+PASは就労群：安静群＝13.0%：36.2%、INH(週2回)+PASは66.6%：41.1%、3者併用は1.7%：13.6%と就労群ではINH、PASのごとき内服が多く、安静群ではSMを含んだ方式が多かつた。はじめ、患者の治療方式は無作為的に行なう予定であつたが、就労群では勤務状況によつて通院に制限をうけ、手軽な内服が数を増している結果になつている。④労作強度：就労群の労作強度を軽・中・重に分けて観察すると軽労作：中等度労作：重労作＝65.0%：32.5%：2.6%となる。すなわち半数以上が軽労作であつた。〔研究結果〕6ヵ月目のX線検査では学研の中等度改善(2a, b)が就労群：安静群＝50.4%：47.6%、12ヵ月目には16.0%および26.5%となつた。悪化は6ヵ月目におのおの2.9%：3.8%をみたのみであつた。12ヵ月目に多少の差が両群にみられたので、さらに1955年度発見の就労群と安静群とを24～35ヵ月追求し、病型の推移を調べた。両群の間にほとんど差はみら

れない。すなわち学研 C は 85.7% : 91.8% であった。〔結論〕以上の成績から、本研究の対象となつたような軽度の肺結核患者には化学療法中に平常勤務を続けても、労作強度のいかにかわからずかなりの効果があることを認めた。

(12) — 92. 肺結核患者の転換療法に関する研究 (第 1 報) 砂原茂一・千葉保之・野村実・小坂久夫・津田信夫・金光浩治・島尾忠男・高松誠・坪上宏 (結核回復者社会復帰研究協議会)

〔研究目標〕結核患者が療養中に陥りがちな心のゆがみを正しくすることは、療養生活の管理と社会復帰指導のうえで必要であり、その方法として転換療法が適切であるか否かを、医学的、心理的、社会的に研究することを目的とし、①基礎的調査として療養所療養者の生活時間調査、②その態度評価、③病状経過の総合判定を行なつた。〔研究方法〕①生活時間調査について：一般療養所 6 カ所患者 439, 転換療法を行なっている療養所 1 カ所患者 84 について、各人に記入させる調査票形式により、ある 1 日 24 時間の生活を記録させた。②態度評価について：一般療養所 2 カ所患者 401, 転換療法を行なっている療養所 1 カ所患者 264 につき、結核患者にありがちな心理的傾向の変化を調査する目的で作成した質問紙法テスト (以下 B.T. テスト) を行ない、参考のため労研情意テストを併用した。③病状経過の判定について：転換療法を行なつた患者 100 につき、作業開始時と 6 カ月後との病状を比較し、学研経過判定基準に従い 9 名による合議判定を行なつた。〔研究結果〕①生活時間調査：

i. 生理的時間すなわち睡眠、食事、身のまわりなどの時間については、各安静度を通じて、また各療養所間にも、大きな差は認められない。ii. 安静時間については、安静 2 度では各療養所とも大きな差は認められず、規定の安静が行なわれていた。安静度 3 度以上では、次第に安静時間の変動の幅が大きくなり、午後の安静時間もかなり短いのがみられる。転換療法を行なっている療養所では、安静時間は他より短かつた。iii. 転換療法を行なっている療養所では、作業にあてる時間が他より明らかに長い。一般療養所においても、これと同様の作業を個人的に行なっている時間がかかなりみられた。女子はいずれの場合も男子より作業時間が長かつた。②態度評価：B.T. テストと労研情意テストの得点を、対象者全体、性、安静度、療養期間、療養所について、それぞれ作業群、非作業群に分け、各群間の有意差をみた。対象者を作業、非作業群に分けるにあたっては、B.T. テスト中の 1 問により、継続的、規則的に何か作業をしているか否かを各自に判断させ、その結果にしたがつた。この成績は、i. 作業群は一般的に B.T. テストの得点が低く、考え方が結核患者的でないことを示した。有意差のあるものは、全体 (0.1%)、性別男

(5%)、女 (0.1%)、安静度 4 度 (1%)、5 度 (5%)、療養期間半年未満 (5%)、1 年半以上 (0.1%) 療養所 T 療 (1%)、M 療 (5%) であつた。ii. 作業群は労研情意テストで必ずしも低得点ではなく、情意不安が少なくないことを示した。有意差のみられたものは、病院 T 療 (0.1%)、H 療 (5%) のみであつた。被検患者全体の平均得点は 19.0 で、正常成人 (20 ~ 30 才) のそれより高かつた。iii. B.T. テストと労研情意テストの得点の相関係数 (ピアソン) は 0.56, B.T. テストの信頼度は再テスト法 (期間 4 週間) で 0.62 であつた。③病状経過の判定：対象者 100 中 97 は化学療法を併用していた (3 者併用 29, PAS・INA 60, その他)。作業開始時の病状は、NTA 分類軽度 54, 中等度進展 38, 高度進展 8, 活動性 43, 非活動性 57。入院から作業開始までの期間は 3 カ月以内 11, 6 カ月以内 16, 1 年以内 9, その他 4。作業時間は 1 時間以内 28, 2 時間 33, 3 時間 30, 4 時間 9 であつた。これらの病状総合判定は、著明軽快 4, 中等度軽快 16, 軽度軽快 24, 不変 51, 悪化 5, 活動性 17 であつた。また、軽快、不変、悪化の率は、肺病巣の拡り、活動性、作業時間の長短と関係を認められなかつた。病状が同程度で転換療法を行なわなかつた対照群との比較は検討中である。〔総括〕①療養生活は、一般に各安静度を通じ、規定の安静以外に教養、娯楽、交際、面会等に 4~6 時間を費している。②これらの安静以外の時間を放任することなく、その一部を軽度の作業に利用し生活指導を行なうことは、生活の管理、社会復帰の準備として有効、必要である。③転換療法は、作業の種目とその時間を適切に行なうときは、結核患者にありがちな考え方のゆがみを是正するに役立ち、療養生活に有利である。④転換療法はその適応を選べば、これによつて病状経過とくに悪い影響を与えない。(本研究に要した費用の一部は厚生省科学研究補助費によつた。)

(12) — 93. 肺結核の活動性分類について 千葉保之・福田安平・有賀光・栗原忠雄・広野恵三・岩崎龍郎・松谷哲男・島尾忠男・重松逸造・梅沢勉・近江明・小山幸男・菊池誠作 (労働結核研究協議会病型研究班)

活動性分類は X 線検査のほかに菌検査の所見や臨床所見も総合して、肺結核患者の病状が安定しているか否か、周囲に対して感染の危険があるか否かによつて肺結核患者を分類しようとするものである。したがつてまた、病状が安定し活動性を失っていることの判定ができるので、治つた者に対して結核というレッテルを剝がすことができるため、管理上はきわめて実際的な分類ともいえる。われわれは昨年諸種病型の普遍性について検討を行なつたさい、活動性分類についても特別な定義を打ち合わせず医学常識で判定したことがある。これによると読影者の一致率が高く普遍性があることが分かつた。今回は

この分類の各区分がどんな内容と特徴をもっているかをあらためて検討し、医学常識による前述の区分に、よりよい境界線と表現法を探索するための資料を得たいと考えた。〔研究方法〕集検によつて発見された交通職場従業員の1地区の病的所見者から、観察開始時(昭和26年)までに手術、気胸、化学療法をしたことのあるものを除いた1,153名を対象とした。読影法は病型班員2名ずつ1組となつて、観察開始時のレントゲン1枚について活動性、岡、学研、進展度、病勢、最大病巣、折り等について協同判定した。その後の5年間の経過については前の読影とは関係なく、別の者が読影し、その成績をあわせて整理した。なお岡病型は7型(混合型)を7A(透亮なし)、7C(巨大空洞、多発空洞あり)、7B(透亮あり、7Cほどでないもの)に細分した。また学研分類はおのおのの基本型を、隣接の病型要素の混入しているものをそれぞれの基本型の後に付し細分した。今回の活動性分類については医学常識で行なつたが、およそ次のようなことになる。①菌の成績は参考にしなで判定した。②透亮のみえるものは活動性感染性とした。③病巣の不安定なもの(化学療法で変化しそうなもの、あるいは悪化しそうなもの)は活動性非感染性とした。④病巣の安定したもので変化しそうなものは不活動性とした。⑤癩痕のみ、石灰巣のみものは治癒とした。〔研究結果〕①本集団では、活動性感染性が5%、活動性非感染性が65%でもつとも多く、不活動性ならびに治癒が30%であつた。②5年間の悪化率は、活動性感染性が70%、活動性非感染性(空洞の疑あり)50%、活動性非感染性(空洞の疑なし)40%、不活動性16%、治癒2.7%となり、本分類と経過とは深い関係がみられた。また岡病型、学研分類、進展度等と経過との関係と比較しても劣つてはいなかつた。③X線のみによる活動性分類と菌所見との成績は、活動性感染性33%、活動性非感染性(空洞の疑あり)20%、活動性非感染性(空洞の疑なし)7%、不活動性3%陽性となり、深い関係が認められた。しかしもちろん菌の検査でこれを補う必要がある。X線所見のみで同一活動性区分内で菌陽性あるいは陰性でもその経過に大差はなかつたから、経過には菌成績よりX線所見が大きく影響することが分かつた。④以上2,3の成績および分類と他の諸種病型の相互関係から考え、常識的に分けた本分類の各区分はおおむね妥当と考えられた。しかし活動性分類別、他の病型別に5年間の経過を観察すると、部分的に多少修正した

ほうがよい点に分かつた。その結果活動性分類と他の病型との関係も比較的単純化され、おおむね次のようなものとなつた。活動性感染性は岡病型では4A, 7B, 7C, (3, 6Bのうち透亮のあるもの)、学研ではKのあるもの。活動性非感染性は岡病型では1, 2, 4B, 7A, 8A, (3, 6Bのうち透亮のないもの)、学研分類ではA, B, CB, (E, PI, H)。不活動性は岡病型では5, 6A₂, 6A₁の一部、学研ではCC, CD, Dの一部、T(CBの一部)。治癒は岡病型では6A₁の一部5の一部、学研ではD, CC, CDの一部となつた。⑤観察期間の問題は、どの分類区分でも最初の1年間はその後と比較するととくに悪化率が高く、かつ年数が経つに従つて漸減した。活動性、不活動性とも原則的には1年以上は観察して変化のなかつた場合に軽い分類に移すべきであろう。また既往の悪化からの年数別に活動性分類別に予後を観察すると、2年以上経っているものは、既往に3年以上不変だつたものとほぼ近い成績となつた点をみれば、活動性感染性では2~3年間は経過をみたらうで不活動性に移すのが望ましいと考えられたが、観察期間については、今後さらに精しく検討したい。〔総括〕活動性分類の内容が比較的明確化され、その特徴の一部は明らかにしえたと思う。本分類は普遍性があり、常識的な分類原理で分けられ、かつ疫学的にも意義があるものと考えられる。

〔司会者報告〕千葉保之

いろいろな集団つまり事業体、家庭の主婦、一般住民などについて管理の現況が報告され、それを中心に検討が行なわれた。そしてそれは大体次のようであつた。①結核の発生や治療には、もう少し精神的な面が考えらるべきではなからうか。何となれば、対象はあくまでも社会生活をしている人間だから。②いままでの管理は、治らぬことを建前としたもの。だから職場には要注意者が、保健所には届出患者がたまる一方であつた。ところが、このごろ、軽快するものが多くなり、再発も目だつて少なくなつてきた。したがつて、もう、治るということを前面にだした管理が必要ではあるまいか。③そのためには、まず治つたという基準が問題となる。こういう意味で、活動性の診断がある。これは、かりに常識的な基準で使つても、みんなの判定がよく一致する。それは80%を上まわる。だから、もう少し、このとり決めを、いろいろなデータにしたがつて申し合せしたら、一層使いものになるだろう。

シンポジウム (13) ホルモンと結核

(13)—94. 実験的肺結核症に対する ACTH の影響について 望月立夫・宮林美福・藤田彰信 (国療 静澄園) 久保克行・山本利雄 (三重 医大 高茶屋分院)

〔研究目標〕近時、肺結核症に対する化学療法の効果はまことに顕著なものがみられるが、これら薬剤は殺菌的でなく静菌的に作用するために、今日化学療法の限界ということが問題となつてゐる。すなわち、肺結核症の根本的治癒は病巣が吸収癩痕化されなければならない。しかるに、化学療法によつて病巣は一応安定した経過をたどるが、その多くは被包乾酪巣の陰影となつて残存し、その後は比較的長期化学療法によつてもほとんど変化を示さず、化学療法を中止したのちにおいてしばしば再発の原因をなしている。このように、化学療法によつて一応安定化した病巣について、京大結研寺松、三重大学山本らは、乾酪物質の外側に膠原線維層、マクロロミア陽性層および濃染性脂質層の3層が規則正しく配列していることを認め、これらの層状組織に対して、被包乾酪巣の外部構造と命名し、しかもこの層状組織は透過性がきわめて低下しており、これらの層状組織の形成には結核菌体の蠟様物質が指導的役割を演じていると述べている。そこで、もし病巣が吸収癩痕化の過程をたどるためには、これら外部構造の形成が阻止されるか、あるいは一たん形成された場合には破壊されなければならないと考える。換言すれば外部構造の形成という観点に立てば、肺結核症の特異的反応形式になんらかの物質をもつて変化を与えうることができれば、その物質がたとえ病巣の治療効果をもたないとしても、吸収癩痕化という根本的治癒形式を、より一層促進しうることは明らかである。かかる観点に立つてわれわれは、ACTH を実験的家兎肺結核症に種々の時期に投与し、その影響を観察した。〔研究方法ならびに研究結果〕第1実験：まず、菌接種と同時に ACTH を投与してその影響を観察し、ついで、菌接種後レ線的に病巣の形成を確認した時期に ACTH を投与して、その組織反応を検討したところ ①細胞反応としては、多核白血球が著明に浸潤し、単核球が少ないこと、②外部構造を示す層状組織の形成がきわめて不規則で粗雑であること、③病巣内外の色素の交流は比較的保たれていることの結果を得た。以上より、病巣の被包化の傾向は少なく、周焦炎が著明であり、一般急性炎症像に近い状態が認められた。第2実験：ACTH に抗結核剤を併用した場合には、①細胞反応としては、多核白血球の浸潤が著明であること、②外部構造を示す層状組織の形成がきわめて弱いこと、③病巣内外の

交流は比較的保持されていること、④抗結核剤により周焦炎は比較的弱いこと、以上の結果、病巣は被包化されことなく比較的長期間、抗結核剤の病巣内浸入を容易ならしめ、病巣の吸収癩痕化の傾向が認められる。第3実験：レ線的に結核病巣を確認した家兎に SM を6週間投与し、一応化学療法によつて病巣が安定化したと考えられる時期に、ACTH 単独投与および ACTH と抗結核剤の併用投与を試みた結果、① ACTH 単独投与によつて、部分的に外部構造を示す層状組織の崩壊または弱体化が認められ、そこには出血傾向が著明であつた。② ACTH と抗結核剤との併用投与の場合には、出血傾向を認めるが、周焦炎は比較的弱い傾向にあつた。〔総括ならびに結論〕以上の実験の結果、初期の肺結核病巣に ACTH を単独に投与すれば、多核球の浸潤、外部構造の形成阻止という2つの点で結核性炎症の特異的反応形式に変化を与えうるものであり、その結果病巣の拡大進展をきたすが、これに反し抗結核剤を併用投与した場合には、外部構造の形成阻止によつて比較的長い間抗結核剤の病巣内部への浸入を容易ならしめ、その結果病巣の吸収癩痕化をより一層期待しうるものと考ええる。また、一たん安定化した病巣に対しても、ACTH と抗結核剤を併用投与する場合には、部分的な外部構造の崩壊、弱体化によつて抗結核剤の病巣内浸入を容易ならしめ、抗結核剤単独投与の場合にみられなかつた、より一層の治療効果が挙げうるものと考ええる。換言すれば、初回治療として ACTH と抗結核剤を併用することは、病巣の吸収癩痕化という根本的治癒形式にかなうものであり、また一たん安定化された病巣に ACTH と抗結核剤とを併用することは、病巣被膜の崩壊という現象からすれば、一種の刺激療法の意味において、治療効果が期待しうるものと考ええる。

(13)—95. 結核症における脳下垂体副腎皮質系ホルモンの影響に関する実験的研究 (第1報) 網内系機能に及ぼす影響 塩田憲三・有光克典・前田泰生・松本要三 (阪大小田内科)

〔緒言〕われわれは脳下垂体副腎皮質系ホルモンが結核感染家兎の網内系に及ぼす影響を検索する目的をもつて教室常用の翁氏鶏血球法を用い検討した。〔実験方法〕家兎は雄性、白色 2 kg 前後のものを餌、糞便に十分の考慮をほらいながら飼育し、これに人型 F 株 1mg を1側耳静脈から感染せしめた。これを2群に分ち A 群は感染3カ月のもの、B 群は1カ月のものとし、さらに両群をそれぞれ4群に分ち実験を行なつた。①

prednisolone (以下 Pr) 2 mg 1 回経口投与せるもの。
 ② Pr 2 mg 1 日 1 回で連日 7 回投与せるもの。③ Pr 2 mg の経口投与と同時に SM 50 mg/kg を 1 回筋注したもの。④ Pr 2 mg 経口および SM 50 mg/kg 筋注 1 日 1 回 7 回投与したもの。各群とも最終処置の 24 時間後に翁氏鶏血球法を行ない流血中から鶏血球が消失する 1 つ手前の時間を消失時間とし、これをもつて網内系機能の判定基準とした。〔実験結果〕(I) A 群は結核感染 3 カ月で、教室の先人の成績から網内系機能がはなはだ低下している時期である。この時期に① Pr 2 mg 1 回経口投与したものの消失時間は 4 時間 30 分 ~ 5 時間 30 分の間にあり、これは教室先人の結核感染 3 カ月無処置家兎の鶏血球処理能とほぼ等しい。すなわち、Pr 1 回投与は結核感染 3 カ月後の家兎の、低下した網内系機能には影響がみられなかった。② Pr 2 mg 7 回投与のものは 6 時間 30 分、他の 1 例は 6 時間にいたるも鶏血球 9,200 を算した。すなわち 7 回投与は家兎の低下した網内系機能をさらに低下せしめるようである。③ Pr および SM 併用 7 回投与のものは 2 例は 1 時間 30 分および 2 時間 15 分を要し網内系機能の著明な改善がみられた。しかし 1 例においては 6 時間以上を要した。この点については目下検討中である。
 (II) B 群は結核感染 1 カ月後で、その機能は著明に亢進している時期である。この時期に① Pr 1 回経口投与のものは、2 時間 45 分より 4 時間 15 分を要した。高田の結核感染 1 カ月無処置家兎の網内系機能と比較すれば、その機能の低下がみられる。② Pr 7 回投与せるものにおいては 3 時間 ~ 4 時間の間でやはり機能の低下がみられる。③ Pr に SM 併用 1 回投与のものにおいても 2 時間 30 分 ~ 3 時間 45 分となり軽度の機能低下がうかがえる。④ Pr に SM 併用 7 回投与のものは 1 時間 30 分 ~ 1 時間 45 分を要し、対照に比し網内系機能の亢進を思わせる。〔結論〕(I) 結核感染 3 カ月後の網内系機能が正常よりも低下した家兎について、① Pr 単独 2 mg 1 回経口投与のものは網内系機能を回復せしめない。② Pr 単独 2 mg 7 回投与のものは網内系機能をさらに低下せしめる。③ Pr 2 mg および SM 50 mg/kg 7 回投与せるものは網内系機能を回復せしめた。(II) 結核感染 1 カ月後の、網内系機能が正常よりも亢進している B 群については ① Pr 単独 2 mg 1 回投与のものは網内系機能を低下せしめた。② Pr 単独 2 mg 7 回投与のものは著明に網内系機能を低下せしめた。③ Pr 2 mg および SM 50 mg/kg 併用 1 回投与のものは網内系機能を低下せしめた。④ Pr 2 mg および SM 50 mg/kg 併用 7 回投与のものは網内系機能をさらに亢進せしめた。

(13) — 96. 海狸実験結核症に対する化学療法剤 (SM, KM) および副腎皮質ホルモン併用の治療実験. とく

に脳下垂体の病理組織学的研究 山岡三郎・増井準治・三富和郎・大和宏・宮入文悦・押小路忠雄・能勢亨 (横浜警友病内科) 渡辺裕 (慶大病院)

〔緒言〕近年結核症に対する化学療法と副腎皮質ホルモンの併用が問題とされている。今回は海狸実験結核症に対して、ストレプトマイシン (以下 SM), カナマイシン (以下 KM) とともにプレドニゾロン (以下 PSL) を併用し、治療実験を行ない、とくに脳下垂体前葉組織像に対する影響を検索したので報告する。〔実験方法〕強毒人型結核菌黒野株の 0.1 mg を雄性海狸に静脈内感染後 1 週目より各群を 10 匹とする治療群に分け治療した。実験 I では SM 40 mg/kg 単独および PSL 1 mg/kg 併用、実験 II では KM 40 mg/kg PSL 1 mg/kg の単独および併用を行ない、投与法は 1 日 1 回大腿部皮下に注射した。観察方法は各群の平均体重を測定し、各群 2 匹ずつを定期的に屠殺し、臓器の肉眼的変化の観察と重量の測定を行ない、肺、脾それぞれ 0.5g を定量培養して、発育せる菌については間接法によりその耐性を検査した。脳下垂体組織像の検索には一般臓器と同様ホルマリン固定後、ヘマトキシリン・エオジン、Pearse 氏パス染色変法、Romeis 氏クレスマザン法等を行ない、細胞数の算定にあたっては標本の全域にわたり、1,500~2,500 コの細胞を 1,000 倍拡大にて判別算定した。なお、好酸性細胞については細胞の萎縮、顆粒の減少、空泡変性、核の濃縮の各項目についてその程度を観察した。一般臓器病変は重量の増大および結節形成の程度により肉眼的病変指数を求め比較し、組織学的所見は病巣の分布と大きさ等の 6 項目について観察した。耐性検査は SM については小川培地を、KM についてはギルヒナー寒天培地を使用した。〔実験成績〕①各群に対する薬剤の延命効果：事故死を除き、対照群および PSL 単独群は菌感染後 19~35 日間にすべて死亡したのに比し、化学療法単独および PSL 併用群にてはいずれもほぼ同様に体重曲線の上昇と著明なる延命効果を認めた。②培養成績：実験 I で 3 週における SM 単独群の脾に菌の発育を認めなかつたほかは、各時期において各群の間にはとくに差を認めなかつた。菌数の推移は SM 単独および併用群ともに 8 週にて菌数の減少をみたが、14 週にては逆に増加の傾向を認めた。実験 II で 14 週の KM 単独投与群の肺、脾ともに菌の発育を認めなかつたほかは、各群の間でとくに差を認めなかつた。菌数の推移は、8 週では各群ともに 4 週のそれとほとんど変化なく、14 週の投与にて菌数の減少を認めた。③脳下垂体前葉組織像に対する影響：各群における細胞分布はいずれも健康海狸に比し好酸性細胞の減少および好塩基性細胞と嫌色素細胞の増加の傾向が認められ、とくに対照群および PSL 単独群にて顕著であり長期の化学療法により一般臓器その他の所見にて治療傾

向の認められるものほど健康海蜃のそれに近い細胞分布を示した。好酸性細胞の組織所見は健康海蜃に比して感染群はいずれも細胞の萎縮、顆粒の減少、空泡変性、核の濃縮等を認めたが、これらの程度も対照群および PSL 単独群においてもつとも顕著であり、長期治療群においてはもつとも変化が少なく健康海蜃のそれに近い所見を呈した。細胞分布および好酸性細胞の組織像に対する PSL の影響はとくに認められず、結核感染による影響のほうがより強いように思われる。④一般臓器肉眼ならびに組織学的所見：いずれも化学療法剤の効果が認められ、かつ長期投与ほど顕著であつた。ただ KM+PSL 併用長期投与群の組織所見にて一般に病巣および乾酪巣も大で KM 単独群と著明な差を認めた。これは副腎皮質ホルモンの併用を長期にわたり行なうとかえつて結核症を悪化させるという報告のあることより考えると興味深い。⑤耐性検査成績：実験Ⅱにおいては 14 週の長期治療においても耐性菌の出現を認めなかつたが、実験Ⅰにおいては長期 SM 使用群ほど高度の耐性菌出現を認めた。ただし耐性出現に対する PSL の影響は認められない。〔総括〕①細菌学的には、実験Ⅰでは SM 単独および PSL 併用群は 8 週にて菌の増殖がもつとも少なかつた。実験Ⅱにおける化学療法剤の効果は 14 週の KM 単独群にてもつとも顕著に認められた。②脳下垂体組織像に対しては副腎皮質ホルモンより結核感染の影響のほうがより強かつたように考えられる。③一般臓器の病理所見にては PSL 単独群、KM+PSL 併用の長期投与群を除きいずれも薬剤の効果を認め、とくに長期投与ほど効果が顕著であつた。④ SM 単独および SM+PSL 併用群にて 5~50 γ にわたる SM 耐性菌の出現を認めた。

(13) — 97. 実験的結核性髄膜炎に対する SM, INH, PAS と cortisone の併用効果 堀江和夫 (関東逓信病結核)

〔研究目標〕副腎ホルモンを重症の結核性髄膜炎あるいは脳脊髄腔のブロックをきたしたものに用いて、抗結核剤だけでは得られない効果のみたという報告が漸増しているので、実験的に結核性髄膜炎を起こさせた家兎に発病初期からこれを併用していかなる効果が得られるか病理学的に検討した。〔研究方法および結果〕実験Ⅰ：牛型結核菌 Ravenel 株の生菌を静注して感作した 20 匹の家兎の大槽内に同生菌を接種し、定型的結核性髄膜炎を起こさせ、これを 5 匹ずつ、対照群、SM 群、cortisone 群、SM+cortisone 群に分け、1 日量 SM 60 mg, cortisone 5 mg を大槽内接種後 5 日目より用い、最長 7 週間に留め自然死を待つて剖検し、病理組織学的に検索した。平均生存日数は SM 群 57.5 日、SM+cortisone 群 56.2 日、cortisone 群 46.5 日、対照群 21 日であり、体重は cortisone 使用群で減少

傾向が大きい。ツ反応の推移では cortisone を使用したものが全例陰性化した。病理組織所見では、対照群に比べて cortisone 群は変化が軽いが充血と結核結節の壊死が著明で、髄液からの結核菌培養も全例陽性である。SM 群および SM+cortisone 群中 25 日で屠殺したものは 1 例ずつではあるがすべての変化が軽い。しかしそれ以上生存したものは対照群の所見と大差がなくなり、かつ SM+cortisone 群では髄液からの結核菌培養も陽性となる。すなわち cortisone と SM を併用するさい、髄膜炎惹起注射後 5 日目から治療を開始すると 1 カ月以内は成績がよいが、それ以上連用するとかえつて増悪する傾向がある。肺その他の病変は初回免疫に用いた生菌静注によるもので、薬剤投与開始時には 1 カ月を経過しているが、cortisone の悪化作用は著しく、SM はこれを著明に中和している。実験Ⅱ：実験Ⅰで分かつた SM, cortisone 1 カ月内併用の相乗効果をさらに 20 匹の家兎で確かめんとした。方法は実験Ⅰと同じく、ただし髄膜炎だけ追及できるように感作に死菌ワクチンを用いた。病理組織所見は、自然死したものではいずれも病変が強いが、35 日で屠殺したものと比較すると充血出血は全例中等度にみられるが、その他の変化は SM+cortisone 群でもつとも軽い。また剖検時髄液からの結核菌培養も SM+cortisone 群で全例陰性であつた。すなわち実験Ⅰの 25 日屠殺例の所見と一致して、SM, cortisone 1 カ月の併用で cortisone を有効に活用しうることが証明された。しかしなお若干の変化が残っている。実験Ⅲ：抗結核剤を SM+INH, SM+INH+PAS と増強し (1 日量 INH 10 mg, PAS 180 mg), 投与期間は 1 カ月とした。方法は実験Ⅱと同じく、ただし牛型 TC 50 株を用いた。また惹起注射後の斃死が多数にのぼり、所期の 5 匹ずつを 3 匹ずつとせざるをえなかつた。肉眼的所見として対照群、cortisone 群で脳膜の溷濁が著明で、cortisone 群では粟粒結核結節が生じていた。病理組織所見はこの 2 群で滲出性増殖性変化とともに強く、壊死を伴い、結核菌の増殖がはなはだしい。また脳実質内への病変の進入がみられた。これに対して化学療法を施行したものは著しい効果をあげ、とくに SM, INH, PAS の 3 者に cortisone を併用したものの活動は顕著であつた。〔総括および結論〕総括すると、cortisone のみの群で著しいことは消炎効果が現われて、細胞成分線維素の少ないことである。しかし髄液からの結核菌培養陽性率の高い点から、喰細胞の数および働きも抑制されているのではないかと思う。また結核結節中の菌の増殖がはなはだしく、壊死が強く、被包化が不完全のため撒布源となりやすい。これらのことは cortisone がアレルギーを抑制すると同時に免疫の発現をも阻害していることを示す。したがつて cortisone を

投与するさいにはこの免疫力の低下を補つて余りある抗結核剤を併用する必要がある。実験 I では SM, cortisone を 1~2 カ月併用したときは、おのおの単独使用より瘵死が強く、かつ脳実質への病変の進入が著しかった。わずかに 1 例ずつではあるが、1 カ月以内ではこれらの変化が最少に止められる希望がいだかれた。そのため実験 II, III では 1 カ月以内の併用とし、かつ SM, SM+INH, SM+INH+PAS と抗結核剤を強化してみると、この順に著しい病変の抑制がみられ、ことに SM, INH, PAS に cortisone を併用した場合、略治に近い成績が得られたのである。この成績をそのまま人に適用することは危険であるが、Johnson も人の結核性髄膜炎で積極的にこれを用うべきだとし、かつ最長 3 週間に留めるべきだとしており、やはり発病初期より用いるさいには 1 カ月程度に留めるべきではないかと思う。

(13)—98. 動物の抗酸性菌に対する感受性と副腎皮質ホルモンとの関係についての 1 考察 陶棣士・中村彰 桜井宏皆 (大阪阿武山赤十字病)

〔研究目標〕結核動物にコルチゾン(以下コ)を投与すると、結核症は一般に悪化するといわれている。その原因については種々の報告がなされているが、まだ定説はないようである。辻教授およびその門下は家兎において、コ投与時には生体内体液中の結核菌が早期より旺盛に発育することを観察し、コ投与による結核症の増悪は第一義的には動物の自然防衛力の変化に帰すべきであると結論している。われわれはハムスターの抗酸性菌に対する特異的な防衛力について発表を行なつてきたが、今回はコ投与の影響について家兎、海狸、ラッテ等の動物をも比較検討した。〔研究方法〕非病原性抗酸性菌 Mico. 607 号菌および強毒牛型 RM 菌をハムスター、ラッテ、家兎、海狸に接種したのち、さらにコをハムスター、ラッテには 1 mg、家兎に 10 mg、海狸に 5 mg を隔日に皮下に注射、日をおつて小川氏定量培養の変法により臓器別に生体内生菌数の消長を追及した。また同時に体重の変動、ツ反応、脾臓重量、血清総蛋白量および血清分画等をもあわせ検討した。なお血清分画は濾紙電気泳動法を使用し、ベロナル緩衝液 pH 8.5~8.9 を用いた。健常動物におけるコ投与の影響は同一動物にコを投与し、投与前および投与後の経時的な消長を追及した。なお飼育条件、採血時の条件はとくに一定にするように留意した。コ投与時における血液像の変化については淋巴球の比較的減少が報告されているが、われわれはハムスターを中心に他の動物との血液像を比較検討した。細胞の関与しない生体内体液中の結核菌発育に対するコ投与の影響はチェムバー法によつた。すなわち粗製硫酸紙をフィルターとしたいわゆる O-チェムバー内に牛型 RM 菌を塗抹し腹腔内

に入れたのち、各種動物について 2 週間目のコ投与群を対照群と比較検討した。〔研究結果〕非病原性抗酸性菌を家兎およびハムスターに接種すると、5 日以内でほとんど生体内に生菌を見出ださなくなるが、コ投与群でもほとんど同様の傾向があり、両群の間に有意の差があるとは考えられなかつた。強毒牛型 RM 菌を家兎、海狸、ハムスター、ラッテに接種し、週をおつて生体内生菌数を検するとコ投与を行なわない対照群に比し、家兎および海狸では 2~3 週の早期より菌数は著しく増加し、家兎では投与を中止した 4 週以後においてもひき続き旺盛な菌の増殖をみる。これに反しハムスターおよびラッテではコ投与によりとくに生体内の生菌数が増加するとは思はず、4 週以後には著明な菌増殖がみられなくなる。このことは生体内体液中でもいえることで、O-チェムバー法での観察の結果では家兎、海狸ではコ投与により、明瞭に無処置の対照群より強く発育増殖することが分かつた。ハムスターおよびラッテではコ投与群および対照群いずれも菌の発育を認めなかつた。血清蛋白量はコ投与により健常動物および結核感染動物ともに減少し、また動物種属間の差は明瞭でない。血清分画は健常家兎および海狸ではアルブミンおよび γ -グロブリンのわずかな減少を認め、ハムスターではアルブミンの減少および γ の増加、ラッテではアルブミンのわずかな増加と γ の増加を証明した。〔総括および結論〕以上の成績よりしてコ投与による実験結核症への影響は家兎、海狸のごとき感受性の高い動物においては、生体内の菌増殖という形で顕著に証明されるが、ラッテのごとき感受性の低い動物ではあまり著明でない。またハムスターの生体内菌数の増加は感受性の強い家兎、海狸に比し少なくなつたがコ投与の影響は著明でなく、対照群との間に差はなかつた。ハムスターのこれらに対する防衛力がラッテ型に属しているというわれわれの見解にも以上の結果は一致するものである。チェムバー法でもコ投与により変化のないことは、体液性の抗菌力がはなはだ強いが、コ投与による影響がほとんどないかであり、コ投与により生体内菌数の増加が影響を受けない原因かと思われる。非病原性抗酸性菌の生体内殺菌作用については家兎、ハムスターともにコ投与の影響はない。また血清分画の測定では家兎、海狸においてコ投与によりわずかの減少、ハムスター、ラッテでは γ の増加をみたが、これについての意義は目下検討中である。血液像についてはハムスターは他の感受性動物家兎、海狸または低感受性動物ラッテと同様な傾向、すなわち淋巴球の比較的減少と各種白血球の増加をみた。以上の事実から考案すればコ投与による一般的な生体内の変化および非病原性菌に対する細胞の喰食殺菌能は上記の実験動物の間では大きな差はなくコ投与による影響は動物の抗酸性菌に対する感受性の差に依存すると考えられる。

(13)—99. 結核に対する化学療法と副腎皮質ホルモン製剤の併用療法の基礎実験ならびに臨床所見 田中伸一・小池亘・山田雄三・高正吾・河辺寿太郎・宮下安忠・村瀬徹・加藤義昭(名大日比野内科) 齊藤正敏(中京病) 外畑巖(東海中央病) 石下泰堂(名古屋第一赤十字病)

〔研究目標〕副腎皮質ホルモン製剤を結核の治療に用いる根拠を細胞形態学、生理学、生化学的に究明する一方、臨床的にいかなる型の結核がその適応であるかを究明し、その臨床的効果につき報告する。〔研究方法〕

(I) 基礎的研究：①正常モルモットおよび $H_{37}Rv$ 死菌感作モルモットの腹腔内に結核菌死菌を入れ、日をおって腹腔内細胞の動態を観察し、該生体反応に対する副腎皮質ホルモン製剤の影響を研究する。②正常および $H_{37}Rv$ 死菌感作モルモットの腹腔内に glycogen を注入して遊出せしめた腹腔単核細胞を組織培養し、in vitro で結核菌をこれに challenge せしめる。そして、この単核細胞内における結核菌の増殖態度に対する副腎皮質ホルモン製剤の影響を研究する。③結核菌より分離抽出した多糖体 lipid により家兎で pyrogen test を行ない、副腎皮質ホルモン製剤による発熱の寛解効果を研究する。④ $H_{37}Rv$ 感染 SM 系純系マウスについて、肝、脾の RNA, DNA, protein の生合成, oxidative phosphorylation を観察し、これら力源代謝のエネルギー効率や、核酸、蛋白質の生合成が結核感染によりいかに変化し、副腎皮質ホルモンがいかなる影響を与えるかを研究する。(II) 臨床的研究：結核症 75 例(うち胸膜炎 49 例、髄膜炎症状を来せざる粟粒結核 5 例、髄膜炎症状を呈しない粟粒肺結核 3 例、腹膜炎 2 例、重症 4 例を含むその他の肺結核 20 例)の症例に化学療法と副腎皮質ホルモンを併用し以下の諸項につき検討した。①いかなる型の結核に適応があるか。②投与方法の吟味、とくに rebound phenomenon について。③結核腫、空洞に対する効果。④重症結核に対する効果。

〔研究結果〕(I) 基礎的研究：①正常モルモットの腹腔内細胞は、結核菌死菌を腹腔内に入れると著大な動員が起こる。これに cortisone 5 mg/kg 7 日投与すると、細胞の動員はほとんど抑圧をうける。50 mg/kg にすると、この生体反応抑圧はむしろ僅少となる。一方 $H_{37}Rv$ 死菌感作モルモットの腹腔内に結核菌死菌を入れると、正常に比し腹腔内細胞の動員は速やかである。cortisone による生体反応の抑圧効果は 5 mg/kg, 50 mg/kg とともに正常と同一成績であり、抑圧効果を得るには至適量を与えることが必要である。②組織培養された正常モルモットの腹腔単核細胞で結核菌は増殖する。 $H_{37}Rv$ 感作モルモットの腹腔単核細胞内では増殖は緩慢である。すなわち獲得免疫なる現象が組織培養法により立証された。しかし、この感作動も cortisone を投与すると、

ツ反応の陰性化と同時に一たん獲得された抵抗性が減弱し、組織培養された単核細胞内で結核菌が増殖するようになる。③結核菌より分離抽出した多糖体、lipid を家兎に注射すると前者は 2 mg/kg、後者は 0.5 mg/kg で、3~4 時間以内に 0.6°C の発熱をきたす。これに cortisone を投与すると発熱を寛解せしめることができた。④結核の感染により、呼吸の低下、oxidative phosphorylation を示す % の低下、脾における RNA, DNA, protein の生合成の上昇等の metabolic imbalance は cortisone 投与により正常状態近くまで復元する。脾における C^{14} 標識 glycine の蛋白への incorporation は結核感染動物では著増するが、cortisone を投与すると正常値近くまで復元する。(II) 臨床的研究：①6 例の結核性髄膜炎に cortisone あるいは prednisolone を化学療法と併用し、体温の下降、血沈の好転、項部強直、Kernig 反射頭痛の軽減、髄液圧の低下、髄液内細胞数の減少等良好な経過をとつた。死亡例は 1 例もなく後遺症状も僅微である。胸膜炎 106 例について副腎皮質ホルモン製剤を使用した 49 例と、非使用 57 例を比較検討すると、解熱までの期間、尿量の増加、血沈の好転、滲出液の消滅等の諸点において、明らかにホルモンの効果を認めた。②投与方法として留意すべきは rebound phenomenon で、薬剤中止にさいし漸減法あるいは adrenal cortex を刺激する方法をとる必要のあつた 2, 3 を経験した。③結核腫および空洞を有する肺結核 16 例に副腎皮質ホルモン製剤と化学療法を併用し、最短 3 カ月、最長 6 カ月の投与期間では乾酪巣の軟化、排出を促すとは断定できないように思われる。④髄膜炎症状を示さない播種型肺結核 2 例、重症肺結核 4 例に副腎皮質ホルモンと化学療法を併用し、前者には著効を認め、後者においては自覚症状の好転を認めたが X 線所見、排菌等には無影響であつた。〔総括〕①結核菌死菌腹腔内注入により起こる腹腔内細胞の動員を、副腎皮質ホルモンは抑圧する。②腹腔単核細胞内における結核菌の増殖を組織培養法で捉え、副腎皮質ホルモンは生体の抵抗を弱めることを知つた。③結核菌の多糖体や lipid による pyrogen activity を副腎皮質ホルモンは寛解せしめる。④結核感染により招来された P^{32} や C^{14} -glycine の RNA, DNA, protein への incorporation の imbalance, % の低下等は副腎皮質ホルモンにより復元の傾向を示す。⑤①~④の副腎皮質ホルモンの生体反応の抑圧と抵抗性の減弱という表裏一体をなす作用を、後者を化学療法で cover して臨床的に応用してみた。まず適応と考えられるのは胸膜炎、髄膜炎等の漿液膜結核であり、ついで播種型肺結核にも有効である。重症結核にも自覚症状の軽快がみられるように思われる。⑥副腎皮質ホルモンの使用方法として中止時の rebound phenomenon に注意を払う必要がある。

(13)—100. 結核症における生体防禦機構に関する研究 (第7報) 副腎皮質ホルモンの結核症に及ぼす影響について 長沢潤・彦坂亮一・井林博・三上理一郎・吉田清一・吉田尚・吉良枝郎・大沢伸昭 (東大沖中内科) 山口時三・加藤和市 (船員保険横浜病)

副腎皮質ホルモンと結核症との関係についてはすでに昭和32年の本学会において、プレドニソロンを用いマウス実験結核症について行なつた研究成績を発表したが、今回は副腎皮質ホルモンである corticosterone すなわち compound B および hydrocortisone すなわち compound F が実験結核症に及ぼす影響を追求し、生体の結核に対する抵抗性の問題を副腎皮質ホルモンの面から検討した。すなわちまず体重約 20 g の雄 DD 系マウス 65 匹におのおの結核菌 $H_{37}Rv$ 0.05 mg 尾静脈から接種、これを 5 群に分け、第1群には菌接種と同時に comp. B 2 mg/kg を連日投与、第2群には接種後7日を経て同量の comp. B を投与した。第3群には接種と同時に comp. F を 2 mg/kg、第4群には7日を経て同量の comp. F を投与した。第5群は対照として菌接種後そのまま放置観察した。これら各群の一部を菌接種後24時間、2週目、4週目に殺して、脾、肺の重量を測定、また脾、肺、肝については定量培養を行なつた。各群についてマウス体重の推移をみると、第3群すなわち菌接種と同時に comp. F を投与した組は、他の群にくらべて体重の増加が劣つていた。次に脾は2週目で対照群である第5群がもつとも大きく、第3群はもつとも小さく、第4週になると各群ともほぼ同じような重さを示すようになる。比肺重をとつてみると、対照群が第2週でもつとも高く、第3群が特異なカーブをとつて第2週で最低値を示している。また肺の重量は対照群、1、2群では2週から4週にかけて著しく増加するが、comp. F を投与した第3群と第4群では2週から4週にかけての増加がそれほど著明でない。比肺重についてもほぼ同様のことが認められる。各臓器別定量培養の成績をみると、脾重量で低値を示した第3群の第2週の菌数は他群とほぼ同様で、第4週には各群ともに菌数の減少が認められた。肺と肝においては、菌数は各群ともに第2週から第4週に増加した。第2週と第4週における各群脾の一部を病理組織学的に検索すると、comp. F を投与した第3群では結核結節が他群に比し一般に小さく、数がより多い傾向が認められる。次に副腎皮質ホルモンを結核化学療法に併用した場合の臨床成績を述べる。すなわち16才から40才の浸潤乾酪型を主とした15例の肺結核患者に初回治療として3者併用療法を行ない、同時にプレドニソロンを投与した。プレドニソロンは最初の2週間、毎日20~15 mg を投与し、以後漸減、35日から40日に及んだ。投与総量は335~550 mg で、漸減中止

した症例の一部については2週および終了時に ACTH-Z 20 i.u. を併用した。かかる症例の6カ月までの成績では、喀痰中結核菌陽性者10例中8例が治療2週で陰性化し、また X 線上からみた病状も基本型でははじめの2週で87%が軽度改善以上の好転を示し、以後治療の続行とともに中等度改善のものが漸増している。空洞もまた2週治療で約半数に軽度改善を認め、治療6カ月では全例好転し、 \forall に著明改善がみられた。またプレドニソロン併用療法中におけるツベルクリン反応の経過を示すと、大部分の症例においてはプレドニソロン投与により発赤の縮小を認め、投与中止後3週でもまだ元の大きさに戻つていないものがある。次にプレドニソロン投与時および投与後の尿中17 KS を時間をおつて測定すると、漸減中止にもかかわらず比較的少量の投与でも尿中17 KS 排泄は投与中漸減し、下垂体 ACTH 抑制を介する皮質不全像が推定される。さらに投与中止後1カ月でもなお低値を示し、2カ月で正常低値に、150日で漸く正常に復する傾向がある。以上われわれの実験成績ならびに臨床成績から、comp. F を菌接種直後に投与した群では臓器内の菌量に大差がないにもかかわらず、体重は軽く、脾は小さく、肺の重量も軽い傾向が認められた。このことは comp. F の生長抑制作用、抗炎症作用と関係があるものと思われる。また臨床成績ではプレドニソロン併用により治療初期の好転速度をはやめるように思われる。また諸家の指摘することと比較的中等ないし少量のプレドニソロン投与中および中止後、長期にわたる尿中17 KS の低下がみられることは副腎機能不全 (iatrogenic adrenal hypofunction) の存在を示すものであり、このためプレドニソロンを結核化学療法に併用する場合も、その併用中止方法の検討が必要であり、またプレドニソロン併用療法に引き続き手術を続行する場合等にあたり、あらかじめ副腎皮質予備能の検査およびこれに対する処置が肝要であろう。

(13)—101. 結核性疾患に対する脳下垂体副腎皮質ホルモン併用経験 塩田憲三 (阪市大小田内科)

抗結核剤の強力な投与とともに脳下垂体副腎皮質ホルモンを補助的に併用することによつて、ある種の型の結核症においてはしばしば驚くべき効果のみられることは周知の事実である。われわれは大阪地区における本療法の趨勢をうかがわんとし、大阪結核医学会会員から各自の症例の報告を求めた。その結果を集録すると次のようになる。①52施設から得た報告を大別すると、本療法を経験した施設は10、未経験42。②未経験の理由の内訳は④その効果が学問的に確立されていない14、⑥高価である10、⑦健保等で認められない17、⑧悪化をおそれる4、⑨適応症が見当たらず17、⑩その他4で、経済的理由がかなりその使用を阻んでいるようである。③使用症例は10施設58症例で、①結核性髄膜炎4、②粟

粒結核症 1, ④特発性胸膜炎 20, ④特発性気胸に伴う滲出液貯留 1, ⑤腹膜炎 2, ①滲出型肺結核 7, ⑤慢性肺結核症 2, ⑥術後使用 21 である。使用ホルモン剤は prednisolone の経口投与が大多数で、一部に cortisone, prednisone, ACTH 等が用いられている。すべてに抗結核剤が併用されている。ホルモン使用期間は特殊の場合を除き、大多数において 2 週間以上使用されている。髄膜炎その他の漿膜炎には効果が著明で、とくに胸、腹膜炎において尿量の増加、滲出液の急激減少、滲着の軽度等の効果がみられ、また急性肺結核症においてもホルモン剤の併用によつてはじめて下熱、一般症状の改善をきたし、以後の経過を良好ならしめたものが多い。慢性結核症では水泡音増加をきたし、短時日で中止したものが多い。最後に、術後に併用して滲着高度のものにおいても、術後発熱日数を短縮し、一般状態の改善に要する期間を短縮するように思われる。

(13)—102. 化療中の結核症の経過に及ぼす ACTH ならびに prednisolone の影響 林直敬・平林隆夫 他 (慈大林内科) 北村省三 他 (国療栃木) 近藤寿郎 他 (国療長野) 石垣征矢夫 他 (浜松社会保険病)

〔研究目標〕ホルモンと抗結核剤の併用が有効な場合はどんな症例か、つまり適応の選択および併用期間を知ることがこの研究の目的である。〔研究方法〕合計 52 症例 (A あるいは B 16 例, F の再燃 7 例, T 7 例, Ple 11 例, F 非再燃 11 例) 中 prednisolone を併用したものは 8 例、大多数すなわち 44 例の臨床例は ACTH を併用、その影響を生体の感受性、抵抗力という点に注目して観察した。〔研究結果〕元来 ACTH と prednisolone は末梢的には類似した作用効果を及ぼすわけであるが生体の副腎皮質にとつては正反対の影響を及ぼすはずであるから、用い方によつては相異なつた結果になることもありうるわけで、以下に説明する成績は化療中の結核生体に及ぼす、とくに ACTH の影響である点に注意を要する。(I) ACTH の場合①自覚症は併用前ツ反応が過敏状態であつたもの、そして経過中ツ反応が抑制されるもの、すなわちホルモンの抗炎性効果が著明のものに改善率が高い。②菌所見は滲出型の初回治療例では 100% 好転しているが、これは化療剤のみでも陰転するのでホルモン併用の影響がどのくらい関与したか明らかではないが、ただ長期間の化療にもかかわらず菌所見が改善せず、そのうち再燃したという例でも併用終了後 7 割近くが好転するし、また化療効果のあがらない慢性重症耐性例でもホルモン併用以後にはじめて菌所見が好転するものが 4 割近くもある。③ X 線改善は併用前ツ感受性が低下してないものがよい。赤沈ははじめから亢進してないものがよい傾向であり、併用前血液の菌発育阻止力の強いものが予後がよい。SCC の菌発育阻止力は漸次低下するものが経過良好の傾向があるが、この

阻止力が併用後低下していく症例は併用前よりはるゝ感受性が低下してないものが多いし、また併用前の赤沈も亢進してないものが多い。そして併用の経過中の所見ではツ反応は抑制されるものが X 線改善がよい。赤沈は経過中改善するものが X 線改善がよい傾向であり、菌発育阻止力は漸次低下するものがよい傾向である。④ Middlebrook-Dubos の赤血球凝集反応の力価はホルモン併用後一齊に高くなる。そして力価の上昇が著しいものが併用効果良好である。⑤尿中 ninhydrin 陽性物質の濃度はホルモンにより一応上昇する。それが一過性に上昇し増減不定でない例が効果良好である。⑥病巣の部位によつて化療剤の効果に相違があり、化療剤単独では左病巣の改善が少ないが、併用により右はもちろん左病巣の改善率が増加し化療剤単独の右病巣の場合とほぼ同じ程度の改善を示すようになる。(II) prednisolone の場合も併用後菌が陰転するものがあること、菌発育阻止力が低下するものが多いこと等は ACTH のそれと同じである。なお、慢性重症耐性例にもホルモン併用を一応試みる価値があると考えるが、それは従来化療中だつたのに再燃した慢性例と、症状が安定して化療によつてはそれ以上改善しないものとの計 17 例に対し ACTH を併用すると、再燃例では菌所見が 7 割近く、X 線所見が 8 割近く改善し、非再燃例でも菌所見、X 線所見ともに 4 割近く改善し、これらすべてに増悪例がない。ただし化療剤は 3 割を精力的に併用する。かくのごとくすれば予備力ある慢性例は菌の薬剤耐性にもかかわらず改善への糸口を見出さう。〔考案ならびに結論〕大略以上のような結果であるが、要するに結核に化療を行なつていうちに中途からホルモン剤を投与すると治療経過が変化する。そしてそのさい、どんな変化が現われれば治療効果が良好であるか、また併用開始前どんな病的条件の症例が適応症であるかということ述べた。すなわち、①ホルモンを併用してホルモン作用が強く現われる場合が期待効果が大きいということであつて、具体的にはツ感受性を抑制するようないわゆる抗炎性効果が著明な場合が自・他覚的に有効な結果をきたすものであり、②ホルモンとくに ACTH 併用効果を期待しうる症例は急性症例のうちでも皮質機能に予備力があつて、ツ感受性が過敏な場合であり、この感受性を抑制するような皮質作用効果がたしかに現われれば併用効果の期待が大きい、そしてすでに stress の加重によつて皮質予備力に依存しえない症例では前葉ホルモンよりも皮質ホルモンの併用のほうが適当であり、さらにまたホルモン併用前からツ感受性が hyposensitive で抗炎性効果が期待できない症例はこれらの併用療法の適応ではないと思う。③併用の経過中に ninhydrin 呈色物質の尿中排泄量が一過性に増加する例、赤血球凝集反応の力価が一過性に上昇する例はホルモンが効いている証拠である。また

SCC による菌発育阻止力が低下していくものは効果があがっているはずである。そしてこれらの変化が明瞭である間がホルモン併用の有効な期間で、それ以後併用を継続しても化療剤の効果以上のものは期待できない。すなわちホルモンが効きそうな個体に使用してその影響が現われている間だけが適当な使用期間である。結局効くのと効かないのがある。その選択と使用期間はホルモン作用の有効な症例ならびにその有効な期間によつて症例ごとに決めるのが適当であると思われる。

(13)—103. 肺結核症に対する prednisolone の使用経験 (第2報) 青木隆一・矢野三郎・寺田綾子・伊藤文雄 (阪大野前内科) 山本和男・木村良知・相沢春海・浦野清彦 (阪府病羽野野)

〔研究目標〕 さきに一般的な結核性胸部疾患に対する prednisolone の使用経験について報告したが、今回は①化学療法に prednisolone を併用することにより、被包乾酪巣を軟化融解せしめうるや否やを検討する。②初回治療有空洞例に化学療法を施行する以前にあらかじめ pyrazinamide, prednisolone を併用する Middlebrook らの方法を追試し、これによつて化学療法の効果増強を期待しうるや否やを検討する。〔研究方法〕 結核腫瘍陰影を有する入院 (阪大病院, 大阪府立羽野野病院) 患者 6 例に SM+INH+PAS ならびに SM+PAS, KM+PAS の化学療法に prednisolone を併用投与した。prednisolone の投与方法は 40 mg 1 週, 20 mg 3 週, 10 mg 4 週, 計 8 週間である。初回治療有空洞例も同じく入院患者 6 例に pyrazinamide 2 g 連日, prednisolone をあらかじめ 3 週間併用投与し、その後 3 剤併用療法 (SM 週 2 g, INH 500 mg 連日, PAS 連日 10 g) にきり換えて実施した。prednisolone は 40 mg 3 日, 20 mg 7 日, 10 mg 11 日間投与した。〔研究成績〕 ①被包乾酪巣に対する prednisolone の使用成績: 6 例中 1 例において 12×14 cm の均等円型の陰影が 3 カ月後に縮小 (中等度改善) したが、他の 5 例は全く不変であつた。prednisolone 使用前後におけるツ反応は 1 例がやや弱くなつたほかは不変であつた。自覚症状は 1 例に喀痰量のやや増加するのを認めたが、その他には著変なく、排菌状態 (とくに陽性化) においても変化を認めなかつた。赤沈値は全例著変なく、副作用としては 2 例に併用 2 週および 3 週後より発疹を認めたが、そのまま治療を続行し特別の治療をしないまま 2 日後および約 3 週後に消退した。さらに 1 例は併用 3 週目より盗汗を訴えたが、これもそのまま治療を続行、併用終了後に自然に消退した。これら全例の prednisolone 併用前後における副腎機能検査を ACTH-Z 20 単位により尿中 17-OHCS を Reddy-Smith の変法で定量、血中好酸性球の変動をあわせ測定したが、明らかな機能低下を認めたものは 1 例もなかつ

た。②初回治療有空洞例に対する prednisolone, pyrazinamide の使用成績: 初回治療有空洞の肺結核 6 例に 3 週間 pyrazinamide, prednisolone 併用療法をあらかじめ行ない、その終了後 3 剤併用を行なつたが、予備治療期間の経過は次のごとくであつた。胸部 X 線上、基本病変では 5 例中全例に軽度および中等度改善を認め、空洞に対しては 5 例中 1 例に線状化、1 例が濃縮化 b, 2 例が縮小をきたしたが、1 例に空洞壁の被薄化、透亮影の拡大を認め、他の 1 例に充塞を認めた。自覚症状では 2 例に赤沈の正常化、3 例に遅延を認め、喀痰量の増加したもの 3 例、不変 3 例であつた。排菌の状態では陰性化 2 例、他の 4 例ははじめから陰性であつたが、別に陽性化を認めなかつた。pyrazinamide, prednisolone による予備治療後、本治療として 3 剤併用を行なつたが、その終了時における胸部レントゲン所見は、基本病変では著明改善 1 例、中等度改善 1 例、軽度改善 2 例、不変 1 例、他の 1 例は咯血後死去した。空洞に対しては線状化 2 例、濃縮化 1 例、充塞 1 例、空洞陰影縮小 1 例であつた。副作用として 1 例に prednisolone 併用終了 1 週後血痰、咯血、膿胸を起こしたが prednisolone との直接の関係は疑問である。前述の ACTH テストによる副腎機能検査では 6 例中 2 例に機能不全の徵が認められた。〔総括〕 被包乾酪巣を軟化融解せしめる手段の 1 つとして、従来の化学療法に prednisolone を併用してその経過を追及したが、この程度の量ならびに期間の prednisolone 投与では、所期の目的を達しうと思われる根拠は全く得られなかつた。一方 Middlebrook らにより試みられた初回治療有空洞症例にあらかじめ pyrazinamide, prednisolone 併用を行ない、化学療法の効果を増強せしめようとする投与方法を追試検討したが、pyrazinamide, prednisolone 併用投与のみにて著明な効果を認め、その後の 3 剤併用療法でもきわめて経過良好で著明な好結果を得た。現在までの成績からみて本療法は興味ある療法であると考えられる。

(13)—104. 肺結核および結核性胸膜炎に対する化学療法および副腎皮質ホルモン併用の影響 北本治 (文部省科学研究費総合研究「感染症と化学療法作用機序に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響に関する研究」班) 文部省科学研究費総合研究「感染症と化学療法作用機序に及ぼす副腎皮質ホルモンの影響に関する研究」班における研究成績中、肺結核症および結核性胸膜炎に対する結核化学療法剤と副腎皮質ホルモンの併用実験の現在までの成績を報告する。(I) 肺結核症に対する影響: 各班員のもとで各種病型に対し化学療法とプレドニゾン併用が実施され、中央より配布された調査票に記入され返送されたものに基づき、さらに委員が X 線写真を再検討して病型ならびに経過判定を記入したもの 131 例

について2カ月の成績を中心として集計した。対照は今回は便宜上学研のカナマイシン治療実験に使用されたものを参考とした。年齢構成は39才まで93名、40才以上38名、また男96名、女35名であった。基本型からみるとA型7例、B型75例、C型17例、E型5例、F型22例、G型5例で、これをA、B、E型87例、C、F型39例の2群に分けて別々に治療効果を観察した。基本病変についてみると、A、B、E型においては2カ月後の治療効果は85例中著明改善2、中等度改善22、軽度改善40例、計64例(75.3%)に改善がみられ、対照の41.0%に比しすぐれた効果を示した。しかもこの改善は2週後(61.5%)より顕著に認められる。C、F型においてはこれよりはるかに劣り改善は37例中10例(27.0%)であった。空洞についてみると、A、B、E型においては2カ月後の治療効果は69例中38例(55.5%)が改善を示し対照の52.3%との間に差を認めない。なお、2例に増悪が認められた。C、F型においてはこれよりさらに劣り39例中9例(23.1%)の改善で、また2例に増悪が認められた。喀痰中結核菌についてみると、A、B、E型においては2カ月後31例中21例(67.7%)に塗抹陰性化がみられるが対照の54.7%との間に有意の差を認めない。1例に増加がみられた。C、F型においては24例中10例(41.7%)に塗抹陰性化がみられるが5例に増加がみられた。以上、A、B、E型における基本病変の急速なる好転がみられることが顕著であるが、空洞、喀痰中結核菌に対する効果はとくに著明でなく逆に結核菌の増加がみられた例があったことは注目に値する。副作用は131例中27例(20.6%)にみられ、そのうち発疹11例、顔の円形化10例、不眠7例、多毛症3例、浮腫2例である。(II)結核性胸膜炎に対する影響：①プレドニゾン内服例：39才まで59名、40才以上17名、男45名、女32名で、また内服期間からみると5日以内3名、6~10日12名、11~20日20名、21~30日23名、31日以上13名であった。体温は有熱者63例中62例に下降正常化がみられ、平熱化までの日数は翌日までに28例(45.1%)、2日5例、3日4例、4日5例、5日3例で、翌日までに45.1%の平熱化がみられたことは顕著である。滲出液は77例中69例(89.6%)が消褪し、消褪までの日数をみると10日までに10例、11~20日13例、21~30日23例で1カ月以内に66.6%が消褪している。血沈は72例の促進者中55例(76.4%)が正常化し、そのうち10日までに6例、11~20日9例、21~30日17例で1カ月以内に44.4%が正常値となっている。以上、結核性胸膜炎に対するプレドニゾン内服の影響は著効24例、有効38例、無効12例、判定困難3例で80.5%にプレドニゾ

ンの効果が認められている。②胸腔内注入例：39才まで20例、40才以上7名、男16名、女11名で、また1回注入のもの2名、2回8名、3回3名、4回6名、5回3名、6回1名、7回2名、9回1名、12回1名で主として週2回注入されている。体温は有熱者18例中17例に下降正常化がみられ、平熱化までの日数は翌日までに7例(38.8%)、2日2例、3日2例、4日1例で、38.8%が翌日までに平熱化している。滲出液は27例中23例(85.2%)が消褪し、消褪までの日数は10日までに6例、11~20日5例、21~30日10例で1カ月以内に91.3%が消褪している。血沈は25例の促進者中17例(68.0%)が正常化しそのうち47.1%が1カ月以内に正常値となっている。以上、結核性胸膜炎に対するプレドニゾン胸腔内注入の影響は著効8例、有効16例、無効3例で88.8%にプレドニゾンの効果が認められる。

(13)-105. 結核化学療法剤と副腎皮質ホルモン併用の臨床的研究 河盛勇造・徳臣晴比古・岡嶋透・金井次郎・石坂和夫・本庄茂・平岡恒郎・三隅博(熊大河盛内科)

〔研究目的〕空洞または被包乾酪巣の内容排除に対するprednisolone(以下Pr)の影響を期待し、本剤併用による肺結核療法の効果増強を検討する。〔研究方法〕①治療対象：結核患者20名(空洞または結核腫21コ)に対して併用を試みた。うち2例以外はすべて再治療例である。②化学療法：INH(1日0.6g分3)およびPAS(1日10g)連日併用。③副腎皮質ホルモン：多くはPrを使用し、他の製剤も本剤に換算して1日40mgまたは20mgより開始、1週ごとに減量し第4または第6週を5mgとして4または6週間を1回の併用とし2~4週間隔で反復した。〔研究成績〕①Pr併用による空洞の変化：空洞の型別(学研分類)に併用前後の空洞の変化を断層撮影像によつて判定すると次のごとくなる。すなわち空洞16コおよび結核腫5コ計21コのうち6コに透亮の拡大がみられ、また空洞壁が3mm以下の薄壁となつたものが4コあり、両者と合すると10コ(48%)であった。また治療回数別にみると48回のうち12回で透亮の拡大または新生をみ、6回に薄壁化を認めている。これらの空洞の型別にみると、必ずしも非硬化壁空洞において透亮拡大が高率とはいいがたく、Kyの4例はいずれも拡大または新生がみられているが、薄壁化は非硬化壁空洞に多い傾向が認められた。②併用開始時のPr量と空洞の変化：20mgより開始した症例と40mgより開始した例について空洞の変化を比較したが、著差がなく、むしろ20mgのほうに透亮拡大、新生が多かつた。③併用回数と空洞の変化：併用を行なつた各回数における空洞の変化は併用第1回にもつとも高率に透亮拡大がみられるが、

第2回以降においてはじめて拡大または薄壁化をみるものも相当に認められた。しかし第4回の併用を行なった6例では、1例に薄壁化がみられたのみであった。④併用回数と空洞の変化：各併用後の状態を最初の併用前の空洞像と比較した成績は、2回併用後は1回併用後に比して透亮拡大、薄壁化が高率であることが認められる。しかし3回以上の例では変化をみた例の増加が著しくないのは症例の差に基づくことが考えられる。⑤Pr併用中の喀痰中結核菌：併用後も菌陽性のものは5例にすぎなかったが、このうち耐性検査未済の2例を除いて残りの3例はいずれもINH 10 γ /cc部分耐性以上を示し、かつすべてカタラーゼ陰性菌株であった。これらのうち2例は併用第2回後に耐性となり他の1例は3回後耐性となった。⑥Pr併用中の尿中ステロイドの消長：Pr併用前および併用中1週ごとに尿中17-KSおよび17-OHCSを定量した結果、男子においては両者ともに一定の変動を認めず、また女子については2例4回または5回の検査にすぎないが低下の傾向はみられなかった。以上われわれは肺結核ことに空洞および結核腫に及ぼす化学療法剤、副腎皮質ホルモン併用療法の影響を観察したところ、空洞のうち約半数に透亮の拡大または薄壁化が認められた。このことより本併用療法の空洞の開放治癒を促進する可能性が考えられる。しかし一方きわめて少数例の経験ではあるが本療法により早期に耐性菌が出現する傾向が認められたことは注目すべきことである。

(13)—106. 肺結核症に対する副腎皮質ホルモンの治療効果 貝田勝美・田中健蔵・本岡健一(九大結研) 森万寿夫・村田早苗・田中恭之助(九電病) 河野肆尙(門鉄病)

われわれは昭和32年よりpredonineを肺結核症の化学療法に併用して、その治療効果ならびにホルモン併用による生体内の体液性諸変化を検討してきたが、今回はさらに例数を加えるとともに病理所見による知見をも得たのでここにその成績を発表する。対象は肺結核症46例、滲出性肋膜炎3例で肺結核症を非空洞群、空洞群、結核腫群、重症群に大別した。predonineの投与方法ははじめ10日間は10 mg 毎日投与を行ない、のち5 mg を維持量として連続投与し1ヵ月ごとに1週間の休薬期をおき、平均4ヵ月間の併用を試みた。また一般化学療法剤はSM, PAS, INHの2者または3者併用のものがほとんどであった。①治療成績：肺結核症の治療効果を学研の判定基準に従って検討すると非空洞群のA型またはB型はよく治療に反応し、空洞群では非硬化型のものには有効例が多く、一般の化学療法による場合と同様であるが、興味あるのは新鮮空洞例の治癒形態で、predonine併用初期には空洞壁は漸次菲薄になり一時空洞像は拡大するが、次第に縮小して空洞壁はますます薄くな

りやがて壁がまたか崩壊するとき経過から空洞の消失をきたした3例を経験したことであった。このような現象はホルモン併用によって空洞壁の滲出性機転および灌注気管支の炎症性機転が副腎ホルモンによって抑制されたのも1原因だと考える。結核腫群では径の縮小4例、透亮相現2例をみたが、中等度軽快以上の有効例は2例で、効果的とはいえなかつた。重症群に対しては、われわれも6例の重症肺結核に使用したところ不変4例、悪化2例を経験した。悪化例はともに高度の薬剤耐性をもつたものであったが、1例は治療中レ線陰影増強をきたした例で他の1例は治療後に体温、咳嗽、食欲が悪化してきたものであり、単に一般症状改善を求めてホルモンを使用する場合は十分慎重であるべきと考える。滲出性肋膜炎の3例はいずれもよく蓄水の吸収を認めたが、発病後2週間で陰影が消失した1例のほかは特別に効果的とはいえなかつた。しかし、解熱効果および一般症状の改善は諸家の報告のように短期間にかつ確実に認められた。②検査成績：血沈値の正常化は重症群を除いては比較的短期間に認められた。結核菌培養成績は11名の陽性者中4例に陰性化をみたのみで、重症群の全例および空洞群の1例は不変である。われわれはホルモン療法によって血清蛋白成分がいかなる変化をするか追求するため、対象18例を選び、チゼリウスHT-B型にて電気泳動を治療経過をおって行なったが、治療期間とともに、A/G比の増加するもの多く、とくに α -グロブリンが低下する傾向を認めた。しかし、重症悪化例2例はその傾向なく、むしろ逆で、また不変例は変動の少ないことから、血清蛋白成分の追求は副腎ホルモン治療にさいして有益な指標を与えるのではないかと想像する。血清中Na, Kの変動は、治療初期Naの軽度蓄積を認めるが漸次軽度になり、血清Kは一般に減少傾向をみる例が大半であった。一方、尿中17-KSをDrekter法にて治療期間をおって検討したところ、17-KSは治療とともに減少し、治療終了後日に復するものが大部分であった。③副作用：副作用としては全体の15.2%に認めたが、いずれも投薬中止によって症状は消滅した。④病理所見：predonine併用治療後の例の切除肺を病理学的に調べてみた。組織的な変化は陳旧な病巣に対しては一般化学療法後の切除肺とあまり変りはないが、空洞ならびに軟化巣の好中球の浸潤が比較的少なく、血管新生の弱いものが認められた。灌注気管支は一概にはいえないが、蛍光顕微鏡にて接合部に多量の菌を認めるものにはやはり気管支粘膜に結核性病変が相当強く、菌が少ないか、認めえないものには病変は認められず、病巣内の菌の状況が強く影響しているものと考えられる。また気管支接合部には、すでに閉鎖している場合には肉芽形成の少ない例もあつた。滲出性炎病巣周囲炎はほとんど痕跡なく治癒しているも

のが大部分である。蛍光法で組織内の菌を調べたが、6例中4例に菌を認め、形は短桿菌ないしは桿状萎縮菌であつたが、3例に菌集落があり1例には非特異性層にまで菌を認めえた。このような現象は少なくとも副腎ホルモンは間接的にせよ菌の発育を助長しているものと考えられ、ホルモン療法のみならず十分考慮すべきである。以上の臨床的ならびに病理組織学的な見地から、ホルモン療法の適応は滲出性病変ないしは浸潤乾酪性病変および非硬化型空洞例を第一に選ぶべきで、重症結核に対してはわれわれはむしろ消極的である。また、結核腫病変や硬化型病変に対しては併用薬剤の選択を慎重にし菌の活動を常に監視しておくべきで、結核の治療としては絶対的適応ではないと考える。

(13) — 107. 肺結核治療に対する副腎皮質ホルモンの併用

三輪清三・福永和雄・砂山孝・平野一雄・杉田喜久寿・高相豊太郎・川口光 (千大三輪内科) 齊藤広宮崎隆次・山口寛太郎 (千葉県養鵜舞病)

〔研究目標〕肺結核の化学療法において第1回の治療効果に比し第2回以後の治療効果は少ない。このことに関しては菌の耐性ととも生体側の因子も考えられねばならない。われわれは生体になんらかの影響を与えるのではないかとの考えのもとに化学療法と副腎皮質ホルモンとの併用を行なつたので報告する。〔研究方法〕併用した肺結核患者は36例で、病型はB型6例、うち空洞を有するもの5例、C型14例、うち空洞を有するもの13例、E型4例、F型9例、OT型1例、湿性肋膜炎2例である。①併用化学療法：SM・INH・PAS 併用26例、SM・INH・PZA 併用8例、他に2例である。②併用ホルモン：プレドニソロン32例、プレドニソロン・アスピリン合剤2例、ACTH2例である。③併用期間および使用全量：短期使用群はプレドニソロン7日間全量140mg、筋注用ACTHZ13日間全量200単位、計9例。長期使用群はプレドニソロン30日間280mg以上120日間720mg、プレドニソロン・アスピリン合剤30日間60錠計27例である。④経過観察期間：使用中止後6カ月以上2カ年である。〔研究結果〕①X線写真所見：長期使用群はB型有空洞5例では使用中に空洞の縮小したもの4例、拡大菲薄化したもの1例で使用中止後に空洞の全く消失したもの2例、使用中拡大した例は中止後縮小し他も縮小の傾向を示した。C型有空洞7例では使用中空洞縮小著明なもの1例、拡大菲薄化したもの3例、不変3例である。使用中止後1例は空洞全く消失し使用中拡大を示した3例中2例は中止後著明に縮小した。F型6例では使用中空洞の拡大したもの1例で他は不変、使用中止後縮小したもの1例、拡大したもの1例で、使用中拡大した例はその後も不変であつた。病型の経過が好転したもの13例でとくに悪化はみられ

なかつた。短期使用群はC型有空洞6例では使用中全例変化がみられなかつたが使用中止後3カ月では一部空洞の縮小をみたもの1例、病型の好転したもの1例である。F型3例では使用中、後ともに不変であつた。②排菌の変化：長期使用群では使用前菌陰性のも11例、陽性のも16例で、使用中排菌のなくなつたもの3例、排菌の減少2例、増加3例であり、使用前菌陰性で使用中心陽性化したもの1例である。使用中止後菌陰性となつたものは使用中排菌の増加した1例を含めて8例、排菌の減少したもの2例、増加1例である。短期使用群では使用中排菌の減少1例、増加したもの2例で使用中止後菌陰性化したものはないが減少したもの4例である。③耐性の変化：耐性検査をなした27例中SM10γ以上耐性10例、INHでは0.1γ以上耐性11例である。使用前INH0.1γ以上耐性で使用中心INH耐性の上昇を認めたもの4例、INH感性で使用中心INH耐性の上昇を認めたもの2例である。使用中止後にINH耐性の低下を認めたもの1例で他は不変であつた。なおX線写真で著しい好転をみたものは各種薬剤とくに2剤以上に感性であるものに多く、また耐性例でも著しい悪化を示したものはみられなかつた。④毒力：副腎皮質ホルモン併用の菌の海眞に対する毒力を精査しえた5例のうち、使用中INH耐性の上昇した3例中2例が毒力の減弱を示し使用中止後は旧に復した。⑤熱：長期使用群では平熱17例、有熱8例で使用中心全例が平熱化し使用中止後も平熱を続けたもの6例で他は微熱であつた。また使用前平熱で使用中止後一時的に発熱したものが3例認められた。短期使用群では平熱6例、有熱3例で全例使用中平熱化したが使用中止後2例は使用前の状態に戻つた。⑥赤沈値：使用前正常値のもの6例、促進者30例であるが促進者が使用中に著明改善を示したものの24例、軽度改善4例、不変1例、使用により促進を示したもの1例である。著明改善で使用中止後も正常値を続けたもの10例である。⑦ツベルクリン反応：36例中使用前7例が強陽性であつたがこれらはX線像等の改善が著しい傾向を示した。⑧付：④湿性肋膜炎2例はプレドニソロン使用7～10日で滲出液の貯溜を認めなくなつた。⑥ブタゾリジン・アミノピリン合剤使用の10例は程度は少ないが副腎皮質ホルモン使用と同様の結果であつた。〔結論〕①臨床症状はホルモン使用の長短にかかわらず著しく好転した。②X線像で空洞の変化は短期間の使用ではあまりみられず、長期間の使用で空洞の拡大、菲薄化、使用後の消失、縮小がみられることが多くB型では全例、C型の一部は著明な影響をうけた。この中には長期にわたる化学療法で変化のなかつたものも含まれ、単に化学療法のみによつて生じたものとは考えられない。③菌の陰性化、X線像の好転が

感性例において多くみられ、また使用前耐性の変化のみられなかつた例において使用により耐性の上昇がみられたことは注意すべきことと思われる。

(13)—108. プレドニソロンと抗結核剤併用による結核性疾患の治療 (第1報) 内藤比天夫・真下啓明・古賀久治・国井乙彦・堺隆弘・安田和人・風間陸美・大島大知 (茨城県病中央・東大田坂内科)

結核性疾患とくに胸膜炎および肺結核に対する抗結核剤とプレドニソロンとの併用療法を検討した。(I) 胸膜炎に対する使用成績①症例および使用法：使用症例は13例で、抗結核剤とプレドニソロンを1日30~5mgを11~30日間総量375~110mg併用した。発見よりプレドニソロン使用開始までの期間は2日~7年3ヵ月で、併用抗結核剤はSM, PAS 7例、他の6例はSM, PAS, INHの3者である。②治療成績：③解熱効果；使用前の体温は40.5~36.5°Cで解熱までの日数は2~26日、38°C以上の高熱のものほど短いものが多かった。著効3, 有効5, その他の5例は最初より平熱であった。④滲出液消失までの日数は原発性胸膜炎2例では38~90日であり、随伴性胸膜炎の11例中8例は21~150日で、他の5例は不変であった。

⑤総合判定；i. 原発性胸膜炎は2例とも有効で併用薬剤は2例ともSM, PASであった。ii. 随伴性胸膜炎11例中有効は6例で無効は5例であった。病葉の基本型はBまたはE型に有効で、C型には無効のものが多かった。併用薬剤は有効例では3者3, SM, PAS 2, PAS, INH 1例で、無効例では3者3, SM, PAS 2でこれらの間には特別の関係は認めなかつた。iii. 膿胸に関しては8例とも無効であった。

(II) 肺結核に対する使用成績①症例および使用法：使用症例は8例でいずれも初回治療で発見よりの期間は3~180日、病型の基本型はB型6例、A型およびF型1例で抗結核剤とプレドニソロン1日量20~5mgを28~35日間総量385~350mg併用した。そのうち3例は20mg 7日、15mg 7日、10mg 14日、他の2例は20mg 7日、15mg 7日、10mg 7日、5mg 7日使用した。他の3例はケナコルトを16×7~12×7~8×14使用した。併用抗結核剤はSM, PAS, INHの3者療法5例で、うち4例はINH 0.3毎日、1例はINH 0.2週2回法である。他の3例のうち1例はSM, PAS, 2例はPAS, INH (0.3毎日) である。②治療成績：③X線像の変化；浸潤はいずれも減少したが空洞を有する6例中縮小4例、消失1例、拡大1例である。なおはじめより空洞がなかつたもの2例である。④菌検査成績；菌は塗抹陽性5例中陰性化3例、不変2例であった。⑤血清蛋白；β使用によりα増加し、γ減少したが対照例ではγ減少した。血清の電解質のNa, Kおよび尿中

17 KSには対照と著変を認めなかつた。⑥総合判定。軽度軽快7例、悪化(空洞拡大)1例であった。

(13)—109. 結核性髄膜炎および重症慢性肺結核症に対する化学療法と副腎皮質ホルモンの併用について 亀山宏平・石川泰了・山作房之輔・三上朝芳 (新大桂内科)

近年結核症に副腎皮質ホルモンを化学療法と併用する療法がかなり広く用いられるようになった。われわれも結核性髄膜炎および従来の化学療法によりほとんど効果の認められない重症慢性肺結核症に対し副腎皮質ホルモンを併用したので報告する。結核性髄膜炎は3例でいずれもhydrocortisoneを髄腔内に注入し化学療法と併用した。有効例は1例で入院半年前に本症を発症しSM・INH療法で一応軽快した。入院1月前発熱、意識障害をもつて再発し、当初SM・PAS・INHおよびSM髄腔内注入を行なつたが、症状は増悪し昏睡状態を示した。よつてhydrocortisone 5mg, ついで10mgを連日髄腔内に注入、30日間総計225mgに及んだ。hydrocortisone 髄腔内注入直後より自他覚的症狀は劇的な改善をみ、意識障害、尿失禁等の急速な消失をみた。髄腔内注入中止後間もなく微熱をみたので、prednisolone 15mgより漸次減量投与し計235mg使用し軽快退院した。無効例2例中第1例は両側癒着性肋膜炎にてSM・PASによる1ヵ月の治療中に頭痛、高熱、次いで意識瀰濁をもつて発症した。胸部レ線写真により両側肺に粟粒大の血行性散布巣を認めた。入院後SM・PAS・INHによる治療にかかわらず症状は増悪し痙攣発作を伴つた。よつてhydrocortisone 5mgの髄腔内注入を連日行ない、一時解熱し髄液および一般状態の改善をみたが、再び高熱を発生し半身麻痺状態を呈した。よつてhydrocortisoneを10mgに増量注入し、さらに筋肉内投与も併用したが症状増悪し死亡した。第2例は入院3ヵ月前より発熱、複視等をもつて発症し、後頭痛、咽頭異物感等の愁訴を加え、外旋神経麻痺、下咽頭知覚異常、脳腫瘍等の疑診をおかれたが、胸部レ線写真上左肺に空洞を認め、入院直前脳膜症状発現し入院した。SM・PAS・INHおよびSM髄腔内注入を併用したが、尿失禁、脳脊髄液圧の上昇、排尿困難、Queckenstedt現象陽性等の髄腔内癒着の増強を思わせる症状がみられたので、hydrocortisone 5mgの髄腔内注入を併用した。注入後数日は体温やや下降し髄液排除もやや容易となつたが、再び体温上昇し髄液排除きわめて困難となりついに死亡した。重症慢性肺結核症例は2例でいずれも7~8年の結核既往歴を有し、既往にSM, PAS, INH, PZ, viomycin等各種化学療法剤による数回の治療をうけ、かつ不飽和脂肪酸の内服または飽和脂肪酸の噴霧吸入等の治療も併せうけている。胸部レ線写真上学研分類Kz型に属する症例で、

SM, PAS, INH, PZ 等に対し完全または不完全耐性を有していた。prednisolone 投与方法は 1 日 5 mg を 2 カ月間連続 SM・PAS と併用した。体温咳嗽、喀痰量、食欲等の自覚症状および体重、血沈、喀痰中結核菌、胸部レ線写真等の他覚所見はすべて prednisolone 使用前および使用後 6 カ月の今日にいたるまで変化をみない。血液像、肝機能検査、血清電解質等も使用の前後で変化はない。第 1 例は自他覚的に prednisolone の副作用と思われるものはなかったが、第 2 例は投与後 39 日目に喀血をきたし数日間投薬を中止するの止むなきにいたつた。結核症に副腎皮質ホルモンを使用する場合は、副腎機能低下をきたせる場合における補充療法および抗炎症作用、抗アレルギー作用、線維形成抑制作用等の皮質ホルモン自体の薬理学的作用を期待する場合が考えられる。結核性髄膜炎における hydrocortisone の髄腔内注入療法は、効果発現がきわめて速やかであるので本症の場合救命の効果を期待しうるよい方法と思われる。無効例中第 1 例は SM・PAS による治療中にもかかわらず粟粒結核症を併発しその部分症として本症を発した例で、菌毒力の強い場合、本ホルモンによる薬理的効果が十分に発揮できなかつた例と思われる。第 2 例は発症来非定型的経過をとり、ために治療開始が遅延し病巣が陳旧化し併用効果が発揮できなかつたものと思われる。また慢性肺結核症 2 例における併用療法はいずれも無効に終わったが、prednisolone 使用前 adrenalin による Thorn 試験が正常であり、かつ体温正常、血沈も正常もしくは軽度促進の程度で、長年の経過にもかかわらず重症慢性肺結核症にしばしば認められるがごとく副腎機能低下が軽く、本ホルモンによる補充療法的効果が期待できなかつたためと考えられる。またレ線写真上病巣は Kz 型を示し多房性硬化性であり、消炎作用および線維素抑制作用等の本ホルモンの薬理的作用が期待できなかつたことも無効の理由と考えられる。したがって、本症例のごとく重症であつても症状が停止性を示し、レ線写真上浸出性病変のほとんどみられない硬化性の症例には本ホルモンの使用は無効であると考えられる。

(13) — 110. 数種ホルモンの結核症に及ぼす影響につ

いて 徳久梯次郎・中川保男・工藤禎・長倉勇四郎・宇佐美よし子・埴原哲 (国療清瀬病)

われわれは昨年度本学会において glucocorticoid の結核症に及ぼす影響につき報告したが、今回は mineral-corticoid, 甲状腺ホルモン, 抗甲状腺剤, 唾液腺ホルモンたる saliva-parotin のマウス実験結核症に及ぼす影響につき研究し、さらに肝臓における副腎皮質ホルモンの代謝抑制剤たる l-ascorbin 酸, glycyrrhizine のマウス実験結核症に及ぼす影響ならびに臨床投与の効果につき検討したので報告したい。① DOCA 投与の影響

: 強毒菌清 H₁ 株, 弱毒菌陸 F 株それぞれ生菌数 $12 \times 10^5/cc$, $9 \times 10^6/cc$ の菌液 0.1 cc を雄マウスの尾静脈に接種し, DOCA 1 mg/kg, 0.2 mg/kg を毎日投与し, 各臓器の定量培養を行なつて, 清 H₁ 株群では 3 週間群でほとんど対照群と差異は認められないが, 6 週間群では対照群に比し肺, 脾の集落数が少なく, 陸 F 株群では 3 週間群で腎の集落数がやや多いが, 肺, 肝, 脾でも集落数が少なく, 6 週間群では肝, 脾, 腎においては有意の差はないが, 肺では DOCA 投与群のほうの集落数が約半数となつており, DOCA のこのような投与量では軽度ながら結核菌の増殖を抑制する傾向が認められた。② 甲状腺ホルモン, 抗甲状腺剤投与の影響: 雄マウスに清 H₁ 株の生菌数 $16 \times 10^5/cc$ 含有の菌液を 0.1 cc 接種し, thyradin すなわち甲状腺素 80 mg/kg, mercazole 4 mg/kg, methiocil 40 mg/kg を毎日皮下注射し, 3, 6 週後に肺, 肝を定量培養すれば, 腹腔内接種群においては 6 週間群で thyradin 群と対照群で有意の差なく, 尾静脈接種群では thyradin 群で対照群に比し肺においてやや菌数が多い程度であり, mercazole 群では 3 週間群においては対照群に比し肝で集落数が多いが, 肺では少なく, 6 週間群では肺, 肝とも若干集落数が多くなつてい。methiocil 群では 3 週間群で肺においてやや多いが, 肝では同数であり, 6 週間群では肺でやや少ないが, 肝ではやや多くなつており, われわれの実験条件では甲状腺ホルモン, 抗甲状腺剤とともに著明なる一定の傾向を示さなかつた。③ saliva-parotin 投与の影響: 雄マウスに清 H₁ 株の生菌数 $4 \times 10^5/cc$ 含有の菌液 0.1 cc を尾静脈に注入し, saliva parotin 0.2 mg/kg, cortisone acetate 3 mg/kg を毎日皮下注射し, 3 週, 6 週後に肺, 肝を定量培養すれば, saliva parotin 群では対照群と差異は認められないが, cortisone 群では著明な悪化が認められ, 6 週間群 3 匹中 2 匹は 6 週間を待たず死亡しており, 従来 parotin の大量投与は実験結核症に対し悪化をきたすとされているが, saliva parotin の臨床的投与量では, これを毎日投与しても, われわれの実験条件では悪化は認められなかつた。④ l-ascorbin 酸, glycyrrhizine 投与の影響: 雌マウスに清 H₁ 株の生菌数 $6 \times 10^4/cc$ の菌液 0.1 cc を尾静脈に接種し, l-ascorbin 酸 20 mg/kg, cortisone acetate 1 mg/kg を投与し, 4 週後に肺, 肝の定量培養を行なつた。その成績によれば l-ascorbin 酸投与では肺で対照群に比し集落数が多いが, 肝では少なく, また cortisone をこれに併用投与しても cortisone 単独投与群に比し, とくに集落数が多いという成績は得られなかつた。次に雄マウスについても, 対照群と l-ascorbin 酸投与群の間にとくに有意の差は認められなかつた。また雄マウスに清 H₁ 株の生菌数 $16 \times 10^5/cc$ の菌液 0.1 cc を尾静脈に接種し, glycyrr-

rhizine 2 mg/kg, cortisone acetate 1 mg/kg を毎日皮下注射し, 3, 6 週後に肺, 肝の定量培養を行なった成績では, glycyrrhizine 群では 3, 6 週間群とも対照群に比し若干集落数が多くなっているが, cortisone を併用投与しても cortisone 単独投与群に比し, とくに集落数の増加を示す傾向は認められなかった。しかしながら l-ascorbin 酸 500 mg, glycyrrhizine 40 mg をそれぞれ毎日臨床的に重症無処置肺結核患者に投与した成績よりみれば, l-ascorbin 酸投与では微熱の下向を示したものの 10 例中 1 例, (一時的解熱効果を認めたもの 3 例), 体力増強感を認めたもの 14 例中 9 例, 食欲増加を認めたもの 14 例中 4 例であったが, 喀痰量の減少を認めた例はなく, glycyrrhizine 投与では解熱効果を認めたもの 11 例中 1 例, (一時的解熱効果を認めたもの 1 例) 体力増強感を認めたもの 13 例中 6 例, 食欲増加を認めたもの 12 例中 2 例, 喀痰量の減少を認めたもの 13 例中 1 例であり, このうち微熱を呈する例で l-ascorbin 酸, glycyrrhizine のいずれでも解熱効果を認めた 1 例があり, これらを中止すると再びある期間後に体温の上昇を認めている。以上のごとく, l-ascorbin 酸, glycyrrhizine はわれわれの動物実験の条件では, 必ずしも副腎皮質ホルモンの代謝抑制を示す成績は得られなかったが, 臨床実験成績ではある程度の効果を認めており, この効果は l-ascorbin 酸, glycyrrhizine それぞれそのものの効果かもしれないが, この問題については今後の研究に待たなければならない。またこれらの臨床的効果は昨年度本学会で報告した prednisolone 毎日 5 mg 投与の成績には及ばないようであった。

(13)—111. 甲状腺疾患患者 965 名における胸部 X 線直接撮影所見の統計的観察 高尾泰・小林和夫 (東大伝研臨床研究部)

われわれは先に第 32 回日本結核病学会総会において甲状腺疾患患者の全血の結核菌発育阻止力について発表したが, 今回は同疾患患者の胸部 X 線直接撮影による肺結核有所見率を検討し, 有意の成績を得たのでここに報告する。〔調査方法〕昭和 30 年 8 月より 32 年 7 月までの 2 年間に東京品川伊藤病院に甲状腺別出術を目的として入院せるバセドウ氏病 592 例 (以下 M.B.) および節節性甲状腺腫 373 例 (以下 Str. nod.) の全症例に胸部 X 線直接撮影を行ない, 昭和 28 年度の厚生省結核実態調査の方法に準拠し, 肺結核「あり」「治ゆ」「なし」の 3 群に分類, 比較検討した。〔調査成績〕まず第 1, 2 表に今回の調査成績を各年令階級別に総括記載した(表略)。これを以下のヒストグラムにより考察を加えると①第 1 図(図略)に調査対象の年令構成を示したが M.B., Str. nod. とともに 30~39 才の年令階級がもつとも多かつたが, 平均年令は M.B. が Str. nod. に比し, やや若年

者に多い傾向が認められた。さらに性別による比率は今回の調査対象では, M.B. においては ♂:♀=1:4.9, Str. nod. では ♂:♀=1:11.4 であった。②第 2 図に調査対象の肺結核所見率を厚生省の結核実態調査成績と比較検討した。肺結核所見「あり」と判定したものは, M.B. 592 例中 26 例 (4.3%), Str. nod. 373 例中 22 例 (5.8%), 実態調査成績 (5.9%) で M.B. の有病率が他の 2 者に比べやや低い傾向が認められた。これは実態調査成績が X 線の透視, 間接撮影によりスクリーニングされており, われわれの成績は全部直接撮影であった。X 線透視, 間接撮影においては, 直接撮影に比し見逃しもありうるので M.B. の有病率が低いということはそれを考慮してもなおかつ認められる。「治ゆ」と判定したものは M.B. 592 例中 121 例 (20.4%), Str. nod. 373 例中 73 例 (19.6%), 実態調査成績 (9.8%) で M.B., Str. nod. と実態調査成績より高率を示している。ただし上述のごとく X 線透視, 間接撮影による見逃しということもありうるので, 実際の率は以上の数字ほどの開きを有しない場合もありうる。③各年令階級別に M.B. と Str. nod. についてそれぞれの有病率, 治ゆ率をグラフに示し, 同じく実態調査成績と比較検討すると有病率は M.B. も Str. nod. もともに実態調査成績のそれより各年令階級とも低く, とくに M.B. は 30 才台と 10 才台を除いては Str. nod. の有病率よりもさらに低い値を示している。治ゆ率は症例数の少ない 10 才台を除いては, 各年令階級とも M.B. および Str. nod. の治ゆ率が実態調査成績のそれよりも高率を示し, とくに M.B. は 10 才台, 20 才台を除くと Str. nod. の治ゆ率よりさらに高い治ゆ率を示している。④肺結核有所見者を病型別に示したが, 両疾患とも I, II, III, IVA 型に属するものが 1 例もなく VII, XI 型が M.B. にはなく Str. nod. に各 1 例ずつ認められた。I, II 型に属するものが認められなかったのは調査対象の年令構成によるものと思われるが III, IVA 型が認められないのは, 両疾患とも肺結核症に罹患しても病勢の進展が著しくないことを物語るものと思われる。また M.B. と Str. nod. とを比較すると後者にも VII, XI 型が認められ前者に存在しないということはさらに M.B. のほうが Str. nod. よりも病勢の進展増悪が少ない傾向にあると思われる。⑤さらにこの有所見者中肺結核「あり」としたいわゆる有病者 (M.B. 26 例, Str. nod. 22 例) を病巣の拡がりから, アメリカの NTA の分類に従い分類すると M.B., Str. nod. とともに far advanced に属するものはなく, M.B., Str. nod. に各 1 例ずつ moderately advanced が認められたにすぎず, 他のものはすべて minimal であった。この点からも先に述べたごとく, 両疾患ともたとえ肺結核に罹患しても進展増悪することが少ない傾向にあると考えら

れるが、例数が少ないことと伊藤病院に甲状腺専門病院として患者が来院している点も考慮すべきと思われる。

⑥最後に両疾患患者の肺結核有病者中既往に結核の化学療法を受けたものは、Str. nod. に2例あるも M.B. には1例もなく、外科療法を受けたものも同様に Str. nod. に1症例のみ認められ M.B. にはなかつた。以上のごとく M.B. は肺結核の有病率が対照に比べ低くばかりでなく病型、病勢、既往症からも対照より肺結核の進展増悪が少ない傾向が認められた。最後に、本研究に対し便宜を与えられた伊藤病院院長伊藤尹医学博士に深く感謝する。

〔シンポジウム 13 への追加〕 青木正和 (結核予防会 結研)

マウス、海狸および家兎の3動物を用いて実験的結核症に対するコーチゾンの影響を検討した。コーチゾン投与量はいずれも約 6 mg/kg であつたが、マウスおよび家兎では著しい結核症の悪化を認めた。これに対し、海狸ではほとんど影響がみられず、25~50 mg/kg 30日間の投与でも、マウスまたは家兎でみたとき著しい影響はみられなかつた。実験的結核症に対するコーチゾンの影響は、実験に用いた動物の種類によつてその現れ方に量的に差がみられるので注意すべきことと考える。ただし、影響の現われにくい海狸でも、大量または長期の投与でマウスまたは家兎と同様の影響がみられる。また化療剤との併用療法では、肉眼的、組織学的に併用群で良効をみるが、臓器内結核菌定量培養を行なうと併用群で劣つていた。この組織学的成績と細菌学的成績との分離は、併用療法にさいして注意すべきであり、十分な化学療法剤の併用が必要であると考えられる。

〔司会者報告〕 北本 治

このシンポジウムは参加者18名、ほかに追加発言1名で、その内容を数々の項目にまとめてみると次のようである。(I) 副腎グルココルチコイドおよび ACTH ①病理組織：望月は家兎実験的結核について ACTH の病巣外部構造に対する影響を検索し、一般の結核性炎症と異なつた急性炎症類似の像をみると述べ、SM または INH を併用した場合、一たん安定化された病巣において外部被膜が一部破壊された像を認めている。堀江は家兎の実験的結核性髄膜炎を用いて SM 60 mg 単独よりこれにコーチゾン 5 mg 併用1カ月のほうが病変の少ないこと、併用期間が1カ月より長期になると増殖性変化がむしろ多いこと、SM, INH, PAS 3者併用にコーチゾンを併用した場合も同様であることを述べた。また司会者指名の発言として青木は病変の皮ホによりうける影響が動物によつて異なる点を明らかにした。②細菌：能勢はモルモットの実験結核に SM または KM 単独とそれぞれにプレドニゾロン (以下プ) を併用した場合の4通りの比較を行ない、臓器結核菌定量培養で8

週におけるプ併用および SM 単独がよく、14週における KM 単独はプ併用よりよかつた。すなわちプ併用が菌の面では必ずしも SM, KM 単独にまさつていないと述べた。長沢は DD 雄マウスの実験結核で、8週の臓器結核菌培養ではコーチゾン併用群と対照と大差がないといい、また、ヒドロコーチゾン投与開始を菌接種直後と1週後と比較しても集落数に差がない。しかし動物の体重増加は接種直後開始のほうが不良であつたという。陶らは家兎、モルモット、ハムスター、ラット等について牛型 RM 菌感染の場合、家兎とモルモットではコーチゾン投与の場合、菌数が多くなるが、ハムスターおよびラットでは影響がみられず、動物の抗酸性菌に対する感受性の差によつて態度が異なることと述べている。すなわち、細菌の面では皮ホ使用の場合、化学療法に併用されると否とに關せず、併用例に菌数の多い傾向があり、化学療法に併用された場合にはその差が縮小される。③機能：松本らは結核家兎を用い網内系機能がプ7日間の投与で低下することを認め、SM 治療を併用すると著しく回復するという。島らはモルモット腹腔内に結核菌死菌を入れた場合における腹腔内細胞の動員が皮ホ投与で著明に抑制されるとし、また組織培養された腹腔単核細胞に食菌される結核菌は皮ホによつて増殖されるという。また結核感染マウスの肝、脾における核酸ないし蛋白質の生合成や、力源代謝の不均衡は皮ホによつて復元するという。概して生体の防衛機能は皮ホにより低下する傾向がある。④臨床：肺結核の学研 A, B, E 型に対しては、化学療法のみよりも皮ホ併用のほうが X 線像の改善が速やか、かつ著しく (学研, 平林, 塩田, 長沢, 田中, 徳臣), また遺残巣が少なく (田中), 一般状態 (体温, 食欲) の改善はとくに顕著であつた (学研, 塩田, 田中)。菌に対してはやはり有効で (高相, 学研), 空洞に対しては長沢, 青木が好影響を認め、学研の成績では観察期間の短いため保留されている。また空洞壁については菲薄化、一時的拡大が田中, 高相, 徳臣によりみられた。結核腫については皮ホ併用効果の有無を断定しえないとするものが多く (田中, 高相, 徳臣), 透亮が一時的に出現する場合もみられた (徳臣)。重症結核に対しては自覚症状の軽快がみられ (島), 一応試みる価値ありとされる場合もあるが (平林), 一般的には著効がない (塩田, 田中, 亀山, 学研)。瀕死の重症例に対する救命の効果については今回はとくに報告がなかつたが、一応考慮される。徳臣は、耐性菌出現が多い傾向があるといい、高相は耐性例に皮ホを併用しても悪化をみなかつたという。結核性胸膜炎では学研, 島, 田中, 徳臣いずれも有効と認め、胸腔内注入もまた有効である (学研)。ただし、胸膜肥厚阻止は必ずしも完全ではない (徳臣)。また膿胸には無効である (古賀)。結核性髄膜炎については有効性が認められている (島, 亀山)。

要するに皮膚の化学療法への併用は胸膜炎、髄膜炎、肺結核 A, B, E 型に対し有効であり、その他の結核に対しても有効である可能性があるが、なお研究の余地が残されている。(II) 他のホルモン: DOCA はマウスの実験結核に臓器結核菌を減ずる傾向があり、パロチンは対照と大差なく、1-アスコルビン酸およびグリチルリチンを重症無処置肺結核に用い、解熱、食欲増加等がみら

れる(徳久)。甲状腺ホルモンまたは抗甲状腺剤は対照と著差をきたさなかつた(高尾、徳久)。しかし、甲状腺疾患 965 名の X 線直接撮影で、バセドウ氏病では一般罹患率に比し肺結核有病率が低いことが確かめられ、また SCC 法による全血の阻止力は基礎代謝率の高いほど強かつた(高尾)。すなわち甲状腺機能亢進状態は結核に対しては有利のようである。

シンポジウム (14) 生体内のINHの代謝と臨床

(14)-112. INAH およびその誘導体の生体内運命 村田彰・松永勝彦・松浦龍二・田中敏朗・前野繁清 (国療銀水園)

〔研究目的〕 INAH 誘導体はそのままの形では無効との報告が散見されるようになった。しかしこの問題の決定には、体内における INAH 誘導体の運命、とくに free-INAH の測定ならびに誘導体の濃度測定ができてはじめてその実態が解明されると思われる。われわれもこの問題を解明せんと企図して次の実験を行なつた。〔研究方法〕 INAH 水溶液をイソアミールアルコール、ルチゲン、水の溶液で展開し(イ展開と呼称) 沃化白金酸カリ(沃白と略)を噴霧すると Rf 0.27 付近に free の INAH のみが紫色の spot を現わし、かつこの spot の面積が INAH の含量(100~10%)に比例することを利用して、人の胃液、十二指腸液、血清、尿および蒸留水に INAH 換算 50 mg/cc の INAH (IH), ヒドロコチン(I-G), ネオイスコチン(IMS), ビボナイブレイン(IPN), アセチルアイナー(Ac-I)を溶解し 37°C 約 3 時間保存したのちイ展開してのち、沃白により発色させ、Rf 0.27 の spot の大きさより、IH の分解ないし抱合の程度および各誘導体より free-IH の生成をうかがつた。そのさい 100~10%まで 10 段階の IH 水溶液の展開をナフトキノ法でも発色させ比較検討した。次に体液中での分解ないし抱合物質を追求するため、ペーパークロマトにより展開し抽出することなく spot の発色と Rf より確認する方法を用いた。すなわち各誘導体および IH を、イ展開とアンモニア飽和の n-butylalcohol 液で展開(フ展開と呼称)する方法を用い、そのおのおの沃白発色、ナフトキノ発色、König の変法による発色、の都合 6 通りを組合わせて、主として抱合体とイソニコチン酸を検索した。次に人、犬、兎に IH および Ac-I を経口投与して、血中 IH 濃度の推移ならびに尿中排泄状況、人の

汗、犬の唾液への排泄等を Scott の方法およびナフトキノ法により測定した。また人、犬、兎につき各誘導体経口投与時の血中 IH 濃度および尿中排泄状況をもあわせ分画定量した。〔研究結果〕 蒸留水中の IH は室温 3 日で変化なく、37°C 4 日でも著変なし。誘導体は 3 日でほとんど変化なく、37°C 4 日で I-G のみ 30~40% の IH を遊離する。胃液(pH 1.4~5.4)中の IH 分解は 0~25%, I-G から free-IH の遊離は 20~80%, IMS の場合は 0~30% であるが後者は 8 例中 2 例が遊離したにすぎない。IPN, Ac-I では変化をみなかつた。十二指腸液(pH 8)では IH に変化なく、I-G から free-IH の生成は 20~30%, IMS よりは 10~20% であつた。血清中の IH は 20~40% 分解ないし抱合され、I-G より free-IH の遊離は 20~40%, IMS よりは 30% 程度で、Ac-I, IPN よりは証明できなかつた。尿中の IH は酸性尿(pH 6.8)は変化少なく、アルカリ性(pH 7.8)だと 20% 前後変化することもある。I-G より free-IH の遊離は 10~30%, IMS よりは 0~40% であつた。なお上述の 2 展開および 3 発色法よりイソニコチン酸と同じ Rf および発色態度を示す物質を胃液および血清中に溶解した I-G より分離できたし、また血清中の Ac-I よりもイソニコチン酸の spot を証明することができた。なお血清に溶解した IH 溶液からは hydrazone 型(H型)と思われるものを検出したが、何であるか確認できない。尿中の INAH から多少 H 型がみられるように思われるが、この点なお追述を要する。次に人に IH (0.37 g) 内服させると血中濃度は諸家の報告と大同小異だがそのさい汗へも free-IH 4~10 γ /cc がでる。また Ac-I 0.5 g 頓服させると、血中 IH 濃度は 1 時間で 0.63~1.8 γ /cc, 3 時間で 0.63~1.8 γ /cc, 6 時間で 0~1.0 γ /cc を証明した。なお Ac-I 内服時、