

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った。〔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 の生成をうかがった。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  $\gamma$ /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  $\gamma$ /cc, 3 時間で 0.63~1.8  $\gamma$ /cc, 6 時間で 0~1.0  $\gamma$ /cc を証明した。なお Ac-I 内服時、

尿中へも free-IH, H 型, Ac 型が、それぞれ投与量の 2.8%, 1.9%, 48.8% 証明できた。犬では IH (37 mg/kg) を経口投与すると、兎に比し著しく IH の血中濃度が高く 1 時間で平均 27  $\gamma$ /cc に達するが、兎では 7.5  $\gamma$ /cc で、このさい尿中ならびに唾液中にも free-IH, H 型はであるが、Ac 型は全く欠如するか、でもきわめて微量であった。兎では IH 投与では諸家の報告に一致するが、Ac-I 経口投与でもやはり血中に IH を 1.2~2.7  $\gamma$ /cc 証明できる。このさい尿中に H 型が全く欠如することが特異的であった。次に同じ換算量の IH とその誘導体経口投与時を比較すると、犬の場合は IH を投与すると誘導体投与に比し血中 IH 濃度は著しく上昇するが、人および兎では IH 投与時に比し誘導体投与時の血中 IH 濃度のほうが一般に低いが、犬のようにその差は著明でない。なお 6 時間目の血中 IH 濃度は人の場合では IMS, IH, IPC, I-G, Ac-I の順に高かったが、8~20 例の平均値であるから、例数を増加すればこの順は多少変わるかもしれない。〔総括〕①血中濃度定量にさいし、血清に INAH およびその誘導体を溶かして標準曲線を作製することは一考を要する。②人体液中 (胃液、十二指腸液、血清、尿) で IH, I-G, IMS は分解ないし抱合が行なわれ、ある種の平衡関係があるように思われる。③人血清に I-G, Ac-I を混入し、37°C に保つとイソニコチン酸が生成される。④犬に IH を経口投与しても Ac-I は尿中および唾液中にもでないか、またはでもごく微量である。⑤Ac-I を経口投与すると人、犬、兎の血中に INAH が証明できるし、そのさい人、犬の尿中には free-IH, H 型, Ac 型 INAH があるが、兎の尿には H 型 INAH が全く欠如する。以上のことより Ac-I は生体内ではかなり不安定であると思われる。

(14)—113. INH の脂肪酸エステル誘導体の生体内運命と抗結核作用 伊藤文雄・青木隆一 (阪大堂野前内科) 山本実・下村康夫・那須義則 (阪府病羽曳野) [研究目標] 従来われわれが取扱つてきた誘導体は、①  $-N=CHR$ , ②  $-NH-CH_2R$ , ③  $-NH-COR$  の 3 種の結合形式をもつたものであった。このうち④は試験管内においても抗菌作用は非常に低いが、①, ②は試験管内では強い結核菌発育阻止作用を示す。しかしわれわれは生体内運命および動物実験成績より、これら誘導体はそのままの形では無効であり、遊離 INH となつてはじめて抗結核作用を示すものであることを報告した。今回は  $-NH-COOR$  なる結合を有する一連の INH の脂肪酸エステル誘導体入手したので、これらの生体内における運命ならびにマウスの実験的結核症に対する動物実験を行ない、既存の誘導体の態度と比較検討した。〔研究方法〕azotometry は従来われわれが報

告したのと同様である。すなわち資料をアルカリ性でフェリシアンカリ処理する FeAZM, 酸性で重クロム酸カリ処理する CrAZM, またときには硫酸で前処理後 Fe または CrAZM を行なう酸処理法等を併用し、それぞれの場合に発生する窒素ガス量を定量した。マウスは  $NA_2$ -Nishida 均一系を用い、1 群 10 匹とし、尾静脈より人型結核菌黒野株の 10 日前後培養菌浮游液 (湿菌量 0.5 mg) を感染せしめ、感染翌日より 1 週 6 日の割で、各薬剤を経口投与または皮下注射し、その生存日数を観察した。paperchromatography は上昇法により、溶媒はブタノール、醋酸、水 (4:1:2), 80% エタノールを主として用いた。実験に供した誘導体は、202 R =  $C_2H_5 \cdot HCl$ , 215 R =  $C_8H_{17} \cdot HCl$ , 215B R =  $C_8H_{17}$ , 217 R =  $C_{10}H_{21} \cdot HCl$  等である。〔研究成績〕試験管内結核菌発育阻止力は、われわれの行なつた範囲内でも、また他の人たちの報告でも、これら一連の誘導体中  $C_8 \sim 10$  のものがもつとも強いので、主として 215 および 217 について実験を行なつた。マウスの実験的結核症に対する抗結核作用は 217 ではほぼ INH 換算量と同程度で、しかもその効力は経口投与しても皮下注射しても同様であるが、215 および 215 B では皮下注射でも換算量よりも弱く、経口投与では皮下注射よりさらに弱い。215, 215 B の効果はほぼ同程度であったが、これらの 2  $\gamma$ /g 投与は INH 1  $\gamma$ /g に匹敵した延命効果を示した。次にこれら薬剤の 150~200 mg を健康人に内服せしめ、その 8 時間までの尿につき azotometry を行なつた。これらの一連の誘導体は azotometry では Acetyl-INH と全く同じ態度をとる。すなわち FeAZM にて  $N_2$  ガスを発生し、CrAZM には発生しない。また酸処理を行なつてもその態度は変わらない。投与後 8 時間までの尿について行なつた成績では、全くもとの性質のまま尿中に証明される。しかももとの形のまま尿中にでているものとして計算すると 8 時間尿中に投与量の 50~80% が排泄されていることになる。ところが、この尿を減圧濃縮し、エーテルで抽出後再び減圧濃縮したものに付き、paperchromatography を行なつたが、もとの誘導体は証明されない。そこで展開した濾紙につき Körnig 反応および各 fraction の抽出物の azotometry による  $N_2$  発生量等を検した結果、尿中に排泄されている azotometry 陽性物質は  $R=C_2H_5$  以下の炭素数の少ない脂肪酸エステル誘導体になつていないかとの印象を得た。また 217 および 215B 投与尿を比較検討した成績では、両者を投与した場合のそれぞれの排泄物は同一ではないかと推察された。〔総括〕以上の成績から INH と脂肪酸エステルとの誘導体は、経口投与しても体内で INH を遊離せず、しかも炭素数の少ない誘導体となつて尿中に排泄されるものと考えられる。一方試験管内およびマウスの実験的結核症に対し

てINHに匹敵ないしはそれに近い抗結核作用を示すことは、この誘導体が従来の既存の誘導体と全く異なった態度をとるものと考えられ、この点においてとくに興味深いと考えられる。

**(14)—114. INH 血中濃度の生物学的測定とその臨床的意義** 吉田清一・漆崎一朗・芳賀敏彦・小川政敏 (国療東京)

〔研究目標〕 活性INHの血中濃度を直立拡散法により生物学的に測定し、その臨床的意義を検討し、routine workとしての本法の臨床的役割を考察するのが目的である。〔研究方法〕 小川の考案になる直立拡散法に準じた。すなわち1側面を平らにした特殊試験管を用い、PABA 20  $\gamma$ /ccを含む1%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地6ccを注入し水平位置で凝固し、 $\text{H}_3\text{rRv}$  菌液 0.01 mg/0.1ccを接種1昼夜後、直立位置で管底に血漿1ccを注入して10日～14日間37°C 孵卵器で培養後拡散による阻止帯の長さをよみ標準曲線を対照として濃度を測定した。標準曲線は最終INH濃度が0.125, 0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0  $\gamma$ /ccになるよう正常人血漿にて稀釈しそれぞれ1cc宛を注入し各濃度3本ずつを1組として作製した。〔研究結果〕 ①培地にPABA 20  $\gamma$ /ccを添加することによりPAS 50g服用後の血中遊離PASの抗菌作用は完全に抑制しえた。②またPABA 20  $\gamma$ /ccの添加はINHの抗菌力に対し影響を与えない。以上の基礎実験に基づき次の臨床実験を行なった。③hydrazid 4 mg/kg 1回投与では最高値は男1.5  $\gamma$ /cc, 女1.0  $\gamma$ /cc, 6時間値では男0.4  $\gamma$ /cc, 女0.1  $\gamma$ /ccでrapid, intermediate, slow inactivatorはそれぞれ男では12, 13, 4例, 女では8, 2例, 0の割合である。④男10例にhydrazid 100 mg/2cc溶液を静脈内注射し、4 mg/kg 経口投与時の血中濃度を比較すると、経口投与時に低い者は静注後1時間ですでに低値を示している。⑤hydrazid 4 mg/kg 投与例にPAS-Cal 2.5g併用投与すると最高値では男2.1  $\gamma$ /cc, 女1.2  $\gamma$ /cc, 6時間値では男0.8  $\gamma$ /cc, 女0.3  $\gamma$ /ccと上昇が認められ、それぞれの上昇率はhydrazid単独時の50%以上の増加を示す者は最高値では男の27%, 女の22%, 6時間値では男の65%, 女の44%に認められた。しかし男女間に有意差は認められなかった。⑥hydrazidに対しPAS-Cal 2.5gとPAS-Na 2.5gをそれぞれ併用した比較ではPAS-Na併用時10例中2例により高値を示したが、その他はほとんど同値を示した。⑦PZA併用では最高値、6時間値とも血中濃度に変化はみられなかった。⑧hydrazidを4 mg/kgから3 mg/kgに、増量すると平均値では2時間値、6時間値とも2倍以上の上昇を示し、74%では2時間値、6時間値とも2倍以上の上昇を示し、また71%では6時間値で0.4  $\gamma$ /cc以上に上

昇した。その上昇率に関してはrapid inactivatorとintermediate inactivatorとの間に差は認められず、rapid inactivatorのみ14例について5.1～8.2 mg/kgに増量しても6例ではなお0.4  $\gamma$ /cc未満に留まった。⑨またPAS投与量を2.5gより5.0gに増量してhydrazidに併用すると、血中濃度が1.5～2.0倍に増加したものは4例、2倍以上に増加したものは1例であった。⑩53例についてhydrazid耐性度と4 mg/kg投与時の血中濃度を比較した。耐性は過去に実施された数回の耐性検査の成績中最高の不完全耐性をもつて示した。また感性群、低および中耐性群はいずれも1年以上のhydrazid投与群であった。感性および低耐性群では最高値は全例2  $\gamma$ /cc以下、6時間値でも0.5  $\gamma$ /cc以下であり、耐性度の高まるにつれ高い血中濃度を示す例が増加するが、高耐性群中にも低い血中濃度を示す症例がみられる。高耐性群のperoxidase反応は7例は陰性、4例は混在例であった。また最高値で3  $\gamma$ /cc以上を示す7例中経過の明瞭な5例では短期間で高耐性を獲得したものである。⑪hydrazid毎日・PAS毎日併用の初回治療37例の6カ月の観察では普通量群と大量群では菌陰転率、細菌学的悪化等若干大量群のほうがよいようではあるが、非硬化型空洞を有するB型に属する26例では菌陰転の早い遅い、および経過判定基準の $\vee$ 線像の拡りで2a以上、空洞でも2a以上をとつて血中濃度の高い群と低い群と比較したところ、両群の間に差は認められなかった。ただ細菌学的に悪化を示した5例はいずれも血中濃度が低かった。

**(14)—115. 活性型INHの血清中濃度に関する研究 (第3報)** 貝田勝美・杉山浩太郎・篠田厚・坂上益夫・広田暢雄 (九大結研)

〔研究目標〕 5-methyl-3-sulfanilamide-isoxazole (MS-53), glucosamine, pantothenic acid CaをそれぞれINHと併用した場合の活性型INHの血清中濃度(以下INH血中濃度と略)に及ぼす影響につき検討するとともに、INH血中濃度と $\vee$ 線像における病巣の転帰との関係、さらに病型別にみたINH血中濃度の差異につき検討を試みた。〔研究方法〕 INH血中濃度はMandelらの原法、Bellらの改良法を参考として、すでに発表したわれわれの変法による微生物学的定量法により測定した。判定は菌の抗酸性の脱失をみることにより行なった。〔研究結果〕 ①MS-53併用時の影響: INH単独0.2g投与時とMS-53 1.0g併用時のそれぞれ服用1, 2, 4, 6時間後のINH血中濃度を測定し両者の経時的推移を比較したが、対象とした5例の平均濃度は各時間とも併用により濃度の上昇が認められたが今までわれわれが検討した他のsulfa剤(sulfisoxazole, sulfisomidinum)と同様、併用時の影響は個々の症例で相当異なつた態度を示し、またIN

H 単独 6 時間後の活性量が  $0.2 \gamma/cc$  であった 3 例中 2 例は併用にて  $0.4 \gamma/cc$  以上の濃度が維持されており、有効濃度の持続時間の延長が認められた。MS-53 併用 4 時間後の濃度は単独時に比し、平均 1.4 倍に上昇しており、これは他の sulfa 剤あるいは P AS, P Z A をそれぞれ慣用量併用した場合の成績と著差はない。② glucosamine 併用時の影響：INH  $0.37 g$  単独投与時と glucosamine  $1.0 g$  併用時のそれぞれ服用 1, 4, 6 時間後の INH 血中濃度を測定比較したがこの場合も併用による影響は個々の症例でかなり異なつた態度を示しており、また併用により平均して各時間も濃度の上昇が認められ、4 時間後の平均濃度は 2.1 倍に増加していたが、INH 服用量が他の場合と異なつてゐるため、その成績を他の併用剤と直接比較することはできなかつた。③ pantothenic acid Ca 併用時の影響：INH  $0.2 g$  単独投与時と pantothenic acid Ca  $0.2 g$  併用時の 4 時間後の INH 血中濃度を比較したが、対象とした 14 例中 11 例は変化なく、単独時  $0.8, 1.6 \gamma/cc$  という比較的高濃度のもの、すなわち slow inactivator の中の 3 例に  $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{4}$  の濃度の低下を認めた。④ X 線像による病巣の転帰と INH 血中濃度との関係：INH を主剤として 6~12 カ月間使用しているものを対象としてその各病巣につき、INH 使用前後の X 線像の変化をみることにより INH  $0.2 g$  服用 4 時間後の INH 血中濃度との関係をみた。基本病型では学研基準の軽度改善以上の転帰は  $0.2 \gamma/cc$  のものでも  $0.4 \sim 0.8 \gamma/cc$  のものと大差なかつたが、中等度改善以上となると明らかに INH 活性量との相関がみられ、高濃度のものほど高率であつた。空洞ではこの関係はさらに著明で、軽度改善以上では大差がなかつたが、中等度改善以上になると  $0.2 \gamma/cc$  以下には 1 例もみられず、 $0.4 \gamma/cc$  以上のものでも高濃度になるに依り高率で、両者はほぼ平行関係を有していた。これら病巣を化学療法に反応しやすいとみなされる学研分類による浸潤乾酪型および非硬化壁空洞と、反応しがたいとみなされる線維乾酪型および硬化壁空洞とに分け、前者では中等度以上、後者では軽度以上の改善を目標として血中 INH 濃度との関係をみると、前者では  $0.4 \gamma/cc$  以上で大多数が予期された転帰を示していたが、後者では  $0.8 \gamma/cc$  でも予期された転帰を示さないものがまだ過半数を占め、 $1.6 \gamma/cc$  ではその目的が達せられていた。⑤病型別による INH 血中濃度の差異：肺結核が陳旧化するに伴いみられる線維増殖の観点から、浸潤乾酪型と線維乾酪型の INH 血中濃度を比較するとわれわれの対象とした症例では後者は前者に比し、その濃度分布は低位に偏しており、いわゆる rapid inactivator が多い傾向にあつた。さらに肺において線維増殖の著明な珪肺ならびに珪肺結核症ではこの傾向はさらに著明で

あつた。これが何に起因するか予測することはきわめて困難であるが、われわれの成績からみて、肺の線維増殖となんらかの関係を有しているのではないかと想像することは許されるであろう。〔総括〕① MS-53 併用により、他の sulfa 剤と同様 INH 血中濃度の上昇および有効持続時間の延長を認めた。しかし 4 時間後の濃度上昇率は他の併用剤と著差はなかつた。② glucosamine 併用にて濃度の上昇が認められたが、この場合は INH 服用量が他の場合と異なつてゐたため他の併用剤と直接比較できなかつた。③ pantothenic acid Ca 併用にて slow inactivator に属するもののみ INH の生体内 acetyl 化機転に pantothenic acid が関与したとみなされる症例を認めた。④ X 線像による病巣の転帰と INH 血中濃度との間には、かなり高い相関がみられ、また病巣を化学療法に反応しやすい病型と反応しがたい病型別に検討すると両者は予期される転帰と異なつた態度を有していた。⑤線維乾酪型では浸潤乾酪型に比して rapid inactivator に属するものが多い傾向にあり珪肺ならびに珪肺結核症ではこの傾向はさらに著明であつた。

(14)—116. INH 投与後の血中有効濃度に関する臨床的研究 河盛勇造・徳臣晴比古・岡嶋透・金井次郎・小島武徳・調政喜・永木謙治 (熊大河盛内科)

〔研究目標〕昨年度本学会シンポジウム報告に引続き、INH 投与後の血中濃度と、臨床効果の関係を追及するとともに、INH 投与方法と血中有効濃度持続の関係および P AS 併用による INH 血中濃度の変化の安定性をも検討した。〔研究方法〕初回治療肺結核 44 例および再治療例 83 例に、1 日  $200 mg$  または  $600 mg$  の INH を分 3 投与し、X 線像および喀痰中結核菌の推移を追及するとともに、1 日  $200 mg$  投与例では 1 回  $200/3 mg$  投与後、1 日  $600 mg$  投与例では 1 回  $200 mg$  投与後、ともに 4 時間における血中 INH 濃度と改善の状況を比較した。血中 INH 濃度の定量は昨年度本学会シンポジウムで発表した結核菌の抗酸性消失を示標とした生物学的定量法の河盛らによる変法を用いた。〔研究結果〕① X 線像における病巣の拡りの改善と血中濃度の改善：昨年度の報告において、血中濃度  $0.4 mcg/ml$  を示す例と、 $0.2 mcg/ml$  以下のもの間に、臨床効果に差異のあることを示したが、今回は  $0.8 mcg/ml$  以上と  $0.4 mcg/ml$  以下の 2 群にも分かつて検討を試みた。まず初回治療例の学研分類 A・B 型では 3 カ月時において、 $0.2 mcg/ml$  以下からは 18 例中 5 例、 $0.4 mcg/ml$  以上からは 18 例中 12 例の改善がみられ後者からの改善率は明らかに良好であつた。しかし 6 カ月ないし 9 カ月後においては両群の差は著明でなく、また  $0.4$  と  $0.8 mcg/ml$  で区分すると、3 カ月後においても改善率に著明な差は認めなかつた。初回治療の C

および F 型は少数例のみであるので比較は困難であった。再治療例の A・B 型では、3 カ月時においては、0.2 と 0.4 mcg/ml 群の間に改善率の差がみられたが、6、9 カ月時では 0.4 と 0.8 mcg/ml 群の間のほうが著明となつた。②空洞の改善と血中濃度：初回治療の非硬化壁空洞の 3 カ月時における改善は血中濃度との間に明瞭な関係を示さないが、6 カ月および 9 カ月時においては、0.2 mcg/ml 群よりも 0.4 mcg/ml 群のほうが高い改善率を示し、ことに中等度以上の改善について著明であつた。しかし硬化壁空洞の改善は、0.8 mcg/ml 以上をとつたほうが、0.4 mcg/ml 以上についてみるよりも高い改善率を示した。再治療例の空洞改善率は、0.8 mcg/ml 以上の血中濃度を有する例において、0.4 mcg/ml 以下の群よりも高いことが認められた。③喀痰中結核菌陰転と血中濃度：喀痰中結核菌の陰転は 6 カ月以後は各群各型ともに高率となるので、3 カ月時のみについて検討した。その結果初回治療の A・B 型では 0.4 mcg/ml 以上において、0.2 以下に比して高い陰転率が認められた。また再治療例でも A・B 型については 0.4 mcg/ml 以上のものの菌陰転率が高かつたが、C および F 型では 0.8 mcg/ml 以上と 0.4 mcg/ml 以下の間に、明らかな差がみられた。すなわち以上の 3 項から、初回治療例では 0.4 mcg/ml 以上の血中濃度を有するものに改善率が高いが、再治療例のことに空洞に対しては、0.8 mcg/ml 以上のものに効果が著明であることが知られた。④ INH 投与回数と血中濃度推移：INH 0.2 g を朝夕 2 回、および 5 時間ごとに 1 日 3 回服用せしめた場合の血中 INH 濃度推移を比較した結果 3 回投与の場合は第 2、第 3 回投与後に多少ずつ濃度の上昇がみられ、ほとんど終日にわたつて有効濃度を保持することを知つた。⑤ PAS 併用による INH 血中濃度上昇：10 例の肺結核患者に対し、INH 単独、PAS 併用、PAS 併用、INH 単独と、1 週間間隔で 4 回にわたつて血中濃度を定量したところ、INH 単独投与後の血中濃度はほぼ一定であつたのに対し、PAS 併用の影響は半数の例において一致した値が得られなかつた。〔総括〕INH 治療による臨床効果は、投与後の血中濃度の高低にほぼ平行し、初回治療例では 0.4 mcg/ml 以上において改善例が多く、再治療例では 0.8 mcg/ml 以上のものに好転例が得られた。なお INH 0.2 g 1 日 3 回投与によるときは、ほとんど終日にわたつて有効血中濃度の維持が得られ、また PAS 併用による INH 濃度上昇は不安定であることが知られた。

(14)—117. INH の血中活性濃度と治療効果に関する研究 岩崎龍郎・松崎芳郎・古久保文造・木野智慧光 (結核予防会結研)

INH をモルモットに pro kg 4, 10, 15 mg および

20 mg を皮下注射し血中活性濃度を測定した。30 分値はそれぞれ 17, 32, 64  $\gamma$  および 72  $\gamma$ 、2 時間値は 2, 7, 12, 19  $\gamma$ 、6 時間では 0.14, 0.8, 1.8  $\gamma$  および 2.8  $\gamma$ /cc となる。モルモットに KH<sub>1</sub> 株 0.01 mg を皮下に接種し、7 週から上記のごとき各量の INH 皮下注射を毎日 6 週間行ない剖検した。肉眼的所見、組織学的所見および臓器内結核菌の培養成績から INH 投与量の多いほど治療効果がすぐれていた。しかし 15 mg と 20 mg との効果の差は少なく、かつ pro kg 20 mg では腎細尿管主部に慢性的退行変性を認めた。次に INH pro kg 10 mg および IHMS pro kg 20 mg をモルモットに経口的に 1 回に投与した場合と 4 時間おきに 3 分服させた場合との血中活性濃度をみると、INH pro kg 10 mg 1 回では 2 時間後 8  $\gamma$ 、6 時間後 0.2  $\gamma$ /cc となり、3 回分服の場合は 4 時間目、8 時間目に 0.2  $\gamma$  となることはあるが、1.5~0.6  $\gamma$ /cc の濃度を 10 時間以上にわたつて維持する。IHMS pro kg 20 mg 1 回投与では 2 時間 1.6  $\gamma$ 、6 時間 0.1  $\gamma$ 、3 回分服では 0.7  $\gamma$  ないし 0.3  $\gamma$ /cc を長時間維持する。前回同様のモルモットの実験的結核症に対する治療効果は INH 10 mg 毎日 1 回経口投与より毎日 3 回分服投与のほうがすぐれており、IHMS でも毎日 1 回より毎日 3 回分服が勝つていた。また INH と IHMS ではすべて INH がすぐれていた。以上のことから INH は血中活性濃度を高くしたほうが有効であるが、一時的に高いよりは、少し低くても長時間活性血中濃度を維持するほうが有効であるといえよう。日本人の INH 活性血中濃度はわれわれの 60 余例の測定においても平均して低値で rapid inactivator が多いことは従来報告と同様である。PAS を併用しても活性濃度上昇は米国人におけるごとく著しくない。rapid inactivator でも用量を増加すれば血中活性濃度は高まり、これを高値に長時間維持させるためには一般に大量投与が必要である。活性血中濃度の測定にあつて時間的経過をおうことが必要であるが、INH 投与後 2 時間値と 6 時間値の間には相関が少なく、4 時間値と 6 時間値の間にはかなり著明な相関が認められた。患者の採血をたびたび行なうことが困難な場合は投与後 4 時間目の測定が実用的である。学研分類 B 型においてそれまで行なつてきた INH 投与量で血中濃度を測定し、X 線所見の改善の状況と血中濃度との相関をみたが、著しい相関関係はみられなかつた。まだ例数が 20 例という少数であり治療期間も不揃いであるので結論的なことはいえない。INH の血中活性濃度と耐性菌の出現ことにカタラーゼ反応についての関係を追及するため次のごとき実験を行なつた。動物実験で生体内に耐性菌を出現さすことは必ずしも容易ではないが、雑種マウスに静脈内に KH<sub>1</sub> 株 0.01 mg を接種 2 週を経て cortisone を投与、病変を悪化させ著明

な結核菌増殖が起こったところでINH pro kg 15 mg および 4 mg をそれぞれ毎日 1 回および 3 回分割投与して耐性菌の出現状況を検査した。INH 投与開始 6 週および 13 週に剖検したが、13 週治療の場合も肺病巣内に著明な結核菌増殖を認めた。このようなことは cortisone で悪化させない動物ではみることができない。耐性菌は 6 週剖検の動物では死亡した 1 例にしかみられなかったが、13 週間 INH を投与した群のうち 15 mg 毎日 1 回投与群では全例から 10 γ 耐性菌が証明され、そのうち 80% は完全耐性であった。4 mg 毎日 1 回投与群からも 3/4 例に 10 γ 完全耐性が証明された。15 mg 毎日 3 回投与群では耐性出現率が低く、2/3 に 1 γ 不完全耐性が証明された。4 mg 毎日 3 回投与では 2/3 例に 10 γ 不完全耐性が得られた。カタラーゼ活性は INH の量および投与方法とあまり関係は得られなかったが、1 回投与は 3 回分割投与より耐性ができやすいようである。

#### (14) — 118. 小児の血清中 INH 濃度について 佐川一郎 (金大小児) 寺村文男 (京大結核小児特異性研究部)

〔研究目標〕 INH の生体内濃度には個人差のあることが認められている。われわれは小児結核患者について生物学的測定法により血清中 INH 濃度を測定し、小児における INH 代謝の個人差を検討し、また INH 増量および PAS 併用による INH 濃度の上昇、血清中濃度と副作用との関連等についても検討した。また成人手術例より得た肺門リンパ節内の生物学的活性 INH 濃度を測定し、リンパ節病変におよぼす INH の効果の一端を知ろうとした。〔研究方法〕生物学的測定法としては河盛氏の方法に準じた。人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株の Dubos 液体培地 (栄研) に培養 5 日目の菌液を用い、3 日後に抗酸性の消失を指標として判定した。対象小児は京都市立桃陽学園および京都大学結核研究所入院患児 54 例である。検査 2 日前の夕よりすべての投薬、注射を中止し、検査当日は午前 7 時に 3.3 mg/kg の INH (10 mg/kg 1 日量の 3 回分服時 1 回量) を内服させ、2, 4, 6 時間後に採血し、朝食は軽いものを 2 時間目の採血後に、昼食は 3 回の採血終了後にとらせた。PAS 併用の場合は PAS-Ca 66 mg/kg (200 mg/kg 1 日量の 3 回分服時 1 回量) を INH 3.3 mg/kg と同時に内服させて、培地には 10 γ/cc の PA BA を添加した。リンパ節内濃度の測定にさいしては、手術前日にすべての投薬を中止し、手術室に入る直前に INH 3.3 mg/kg を内服させ、剔出した肺門部リンパ節をすみやかに乳鉢で磨碎し 1% パバイン液を添加して、42°C 1 時間放置後、その上清を沸騰煎上に 10 分間置き自然沈下をまって上清 0.8 cc を採取して血清と同様に処理した。〔研究結果〕①血清中 INH 濃度は全例 2

時間後に最高値があり、2 時間値は最高 3.2 γ/cc、最低 0.2 γ/cc で巾が広く、大部分は 1.6~0.8 γ/cc を示した。4 時間後には 1.6~0.1 γ/cc 以下にさがり、大部分は 0.4 または 0.2 γ/cc であった。6 時間後には 0.8~0.1 γ/cc 以下となり、そのうち 0.4 γ/cc に達しないものが全例の 80% を占めていた。男女間の差はあまり認められなかった。比較的安定しているといわれている 4 時間値について年齢別に 6~9 才、10~12 才、13~14 才の各群に分けると、平均値がそれぞれ 0.30, 0.46, 0.54 γ/cc で年少者ほど低い傾向があり、6~9 才群と 13~14 才群の差は推計学的にも有意であった。② INH 投与量を 2 倍の 6.6 mg/kg に増量した場合の 4 時間値は、25 例中 13 例に 2 倍ないし 8 倍の上昇を認め、10 例は同値、2 例は低下を示した。上昇効果は 3.3 mg/kg 投与時に高値の例よりも低値の例のほうが著しい傾向があった。③ PAS-Ca 併用の場合 4 時間値は 28 例中 10 例に 2~8 倍の上昇を認め 14 例は同値、4 例は低下を示した。INH 増量に比し、その上昇効果はやや劣るようである。④ 1~5 カ月後に再び同量の INH 3.3 mg/kg を与え、4 時間値の動揺を検討したが 24 例中 17 例は同値を示しており、同一個人については比較的安定していると思われる。⑤血清中濃度を測定した 15 例に INH 1 日量 20 mg/kg 3 回分服投与して副作用の出現を観察したが、3.3 mg/kg 投与 4 時間値が 1.6 γ/cc を示した 3 例はすべて 5 日目ころより悪心、嘔吐、腹痛を訴え、内服を中止しなければならなかった。しかし 0.8 γ/cc 以下であった 12 例はそのうち 5 例に軽度の頭痛、眩暈、悪心を認めたが内服を中止するほどではなく、2 週目以後はなんら副作用なく 3 週間の投薬に耐えた。上述の内服中止した 3 例に再び同量の INH と 5 mg/kg ピリドキシンを併用した場合には 2 週間の観察期間中全く副作用を認めなかった。⑥リンパ節内濃度は 2~4 時間後に 1.0 γ/cc 以上 3 例、1.0 γ/cc 以下 3 例、6 例は検出不能であつて、リンパ節内にも INH の若干移行する例を認めた。血清濃度との関係については、いまだ例数が少ないため今後の検討にまちたい。〔総括〕小児においても、血清中生物学的活性 INH 濃度にはかなりの個人差があり、3.3 mg/kg の投与量では全体に低濃度を示す例が多い。また男女間にはあまり差が認められなかった。4 時間値について年齢別分布をみると年少者ほど低濃度を示す傾向を認めた。INH 2 倍増量時も、PAS-Ca 併用時も 4 時間値に濃度の上昇を認めたが、後者のほうが上昇効果はやや劣るように思われる。1~5 カ月後に同量の INH を投与して 4 時間値の動揺を検討したが、同一個人では比較的安定していると思われる。INH の副作用は血清濃度の高いものに出現しやすく、この副作用に対してはピリドキシンの併用が効果

を示した。リンパ節内濃度については例数が少なく、今後の検討にまちたい。

#### 〔司会者報告〕 河盛勇造

この主題には、7つの演題が含まれたが、主としてINH誘導体の代謝の問題、INHの生体内代謝の個人差に基づく血中有効INH濃度の推移と臨床効果との関連、ならびに血中濃度測定方法についての問題、の3つについて論議された。まず誘導体の代謝については、国療銀水園の村田氏から、同氏の考案によるメーパークロマトグラフィーを用いた定量方法で各種誘導体の分解を追及した成績を報告した。そのうちINHおよびIHMSが血清中でイソニコチン酸に分解するという事実、およびアセチルINHを投与した人、犬等の血清中に遊離INHを証明した成績は注目をひいた。また阪大堂野前内科の伊藤氏は、脂肪酸エステル誘導体、すなわち215、217等と仮称されている物質が、他の誘導体とは全く異なつた代謝様相を呈し、生体内で遊離INHを生じないことを報告したことは興味を深かつた。次にINHの血中濃度と臨床の関係については、国療東京の吉田氏、九大結研の篠田氏、熊大内科の河盛、京大結研の寺村氏から報告があつた。吉田氏はINH投与後の血中濃度のPAS併用、INH量の増加による上昇等を追及し、また喀痰中結核菌のINH耐性と血中濃度の関係等をも検討した結果、耐性の高いものほど血中濃度も高い傾向はあるが、高耐性例中にも、低血中濃度例のあることを述べた。篠田氏もサルファ剤グルコサミン、パントテン酸カルシウム併用の、INH濃度に及ぼす影響等を追及し、また血中濃度とX線像における病巣の改善率の間には高い相関のあることを報告した。また線維乾酪型および珪肺結核等に、血中濃度の低いものが多い傾向があるという。河盛は昨年の本学会シ

ンポジウムにおいて報告した以後の血中濃度と臨床効果の関係を述べ、昨年と同様に初回治療例では0.4 mcg/ml以上の血中濃度(4時間値)を呈するものと0.2 mcg/ml以下のものとの間に、とくに3ヵ月後の臨床効果に差のあることを示したが、さらに再治療例の空洞に対しては、0.8 mcg/ml以上の血中濃度を有する例において改善率がよいことを報告した。結核予防会結研の岩崎氏は、モルモットの実験的結核において、血中濃度と治療効果の関係を種々な投与量で比較した結果、1回に大量を与えた場合よりも、これを1日3回に分割投与して低ながらも有効な血中濃度を長く保持せしめたほうが治療効果がよいことを示した。河盛も人体において、1日0.2 g 2回投与と3回投与による血中INH濃度推移を比較したが、3回投与ではほとんど終日有効血中濃度を維持することが知られ、ことに低濃度例では3回投与が必要であろうと考えた。岩崎氏はさらに患者についても血中濃度を測定し、4および6時間値はよく相関することを示した。また動物実験でコルチゾン投与のもとにマウスの実験的結核のINH治療を行ない、生じたINH耐性菌のカタラーゼ活性を追及して、大量投与によつても必ずしもカ陰性菌のみが出現しないことを示した。寺村氏は小児のINH血清中濃度を測定し、年長児に高い傾向のあること、血中濃度の著しく高い例に副作用の多いこと等を認め、また外科手術時に剔出したリンパ節中のINH濃度についても報告した。以上の諸報告に用いられた定量法は、小川氏による直立拡散法と、結核菌の抗酸性消失を示標とした方法の2種類の生物学的方法であつたが、前者は濃度が連続的の数値で表現される点、および判定の容易な点で便利であり、後者は判定までの日数が短くてすむ利点があることが考えられた。

## シンポジウム (15) 重症肺結核とその対策

### (15)-119. 肺結核の死因よりみたる重症結核の対策 小池和夫・加藤邦夫・沼田正樹・中野弘雄(国療梅森光風園)

〔研究目的〕近年結核症の死亡が著しく減少したことは全国死因統計よりみて明らかである。この原因として化学療法の影響があげられるが臨床的には化学療法剤による腸・喉頭結核合併の激減によるものと理解されている。われわれは当所における最近10年間の死因の変動を追求し、腸・喉頭結核症の合併のない今日の肺結核症の

予後について検討を加えた。〔研究方法〕昭和23年より昭和32年までの死亡者708名および在所患者をえらび、とくに昭和28年より昭和32年までの死亡者164名については臨床的に死亡の誘因および直接死因を深く検討した。また昭和28年より昭和32年までの当所剖検例66例につき近年関心をもちられている肺性心の問題を中心に検討を加えた。また現在在所中の外科的療法の困難な32例につき肺機能上の成績をも参考とした。〔研究成績〕上記10年間の死亡率をみると昭和26年

を境として急激な減少を示している。各年度において在所患者数に対する死亡を百分率をもって示すと 23 年には 22.8% であつたものが減少して 26 年には 9.9% となり 27 年以降は 5% あるいはそれ以下となつている。これを死因別に検討してみると、腸・喉頭結核症は 26 年まで 50% 以上を占め、27 年より 29 年までは 20% 内外、30 年以降は 10% 以下となつている。これに反し咯血死をふくめた肺結核死は 26 年までは 20% 内外にすぎなかつたが 27 年以降は 5% 以上と増加を示している。しかし 10 年間の肺結核死の実数をみると増加を示していない。これよりみて死亡減少の大部分は腸・喉頭結核の減少によることが明らかでありこれは化学療法剤使用の増加とともに減少の度を強めている。また咯血死についてはその増加を説くものもあるが実数のうでの変動はみられなかつた。われわれはさらに昭和 28 年より 32 年までの 5 年間、死因の大部分を占める肺結核 100 名につき、その死亡の誘因および直接死因の追求を試みた。このうち 19 例は咯血による窒息死であるため一応除外した。残りの 81 例は化学療法無効、外科的療法困難のものであり、死因となる激しい臨床症状発現までは、体温 37.5°C、脈搏 100 以下であり安静時に呼吸困難の認められなかつたものである。われわれは直接死因となる臨床症状のうち簡単にして重要である発熱、頻脈、呼吸困難について検討を加えてみた。まず死因となる症状発現より死亡までの日数は 81 例中 1~15 日が 31 名、これに 30 日までのものを加えると 52 名となり全症例の 64% に達する。さらに呼吸困難と発熱との関係を見ると呼吸困難著明にして体温 38°C 以上で死亡したものが 21 例、37.5°C 以下をつづけて死亡したものが 25 例、呼吸困難比較的軽く高熱をつづけたものが 25 例存在した。われわれはこのうち発熱なく高度の呼吸困難をつづけて死亡した症例を呼吸不全死と名づけた。これを基礎として肺結核死の分類を試みた。すなわち高度の呼吸困難を継続し、しかも平熱に経過し死亡する呼吸不全死、死亡前 1 ヶ月以内に感冒、咯血等の誘因により直接死因たる肺結核の増悪、肺炎を惹起死亡するもの、たえざる肺結核の進展増悪により死亡するもの、全身衰弱が加わり死亡するものに分け A、B、C、D 群とした。これに咯血死 19 名 (E 群) を加え計 100 名について検討を行なつた。A 群は 20 名、B 群は 37 名、C 群は 14 名、D 群は 10 名であり、B 群がもつとも多く A、E 群はこれについだ。すなわち咯血、感冒等を誘因として肺結核の増悪または肺炎を惹起し死亡するものが 37%、純然たる呼吸不全死が 20% 存したことになる。次に当所剖検例 66 例の検討において右室壁厚 5 mm 以上で心重量 300 g 以上のものを肺性心と定義したところ 66 例中 20 例 30% に存した。これを前記の臨床所見と対比すると A 群

9 例、B 群 8 例、その他 3 例で、呼吸不全の診断のもとに死亡した症例が剖検上肺性心であつたことは当然のことと思われる。しかし B 群の診断のもとに死亡した 20 例中 8 例 40% に肺性心のみられたことは特記すべきことと思われる。これらの症例は死亡前すでに潜在性の呼吸不全が存在していたものと思われる。なお現在在所中の重症肺結核症中、死亡例の死因となる臨床症状発現以前に該当する患者 32 例の動脈血飽和度平均 90%、計算肺活量 1,010 cc、M. B. C. 平均 36 l であることよりみても重症結核症に潜在性の呼吸不全の存在を推定しうる。〔結論〕結核症死亡の減少は腸・喉頭結核の減少によることは明らかであり、現在重症肺結核症は呼吸不全のために死亡するか、または潜在性の呼吸不全が存在し、感冒、咯血等の誘因により直接死因となる肺結核の増悪または肺炎を惹起し急激に死亡するものが多い。このためわれわれは呼吸不全を生じないように努め呼吸不全の対策を検討するとともに、死因のうちその誘因となる感冒、咯血に考慮をはらうことが必要と思われる。

#### (15) — 120. 重症肺結核に関与する諸因子の検討. 重症肺結核の内科的治療の実情とその成績

馬場治賢・高橋龍之助・須藤健治・田島洋・飯尾正明・谷崎雄彦・島井律平・外垣静子 (国療中野) 楊維垣・佐竹三夫 (武蔵野療園) 庄司文久 (浄風園)

現在わが国においては重症肺結核について種々議論されているが、その取扱う症例の内容については必ずしも一律性がない。われわれは重症の定義により客観性を与える目的でまず最近の 50 例の剖検例を検討した。そのさい腎結核および結核以外の疾患による死亡例は除外した。年齢は 10~60 才 (平均 40 才)、発病~死亡期間は 1~22 年 (平均 8 年) で、広範な陳旧性病巣や肋膜肥厚、肺気腫、内科的・外科的の高度虚脱による慢性呼吸面減少例が 25 例、それらの素地のうえに窒息、新しい肺炎、自然気胸等急性の誘因が加わっているもの 18 例、急性誘因のみ 4 例および広範な乾酪性肺炎 3 例で腸結核は全くみられなかつた。つまり肋膜肥厚や陳旧性硬化病巣が基底にあるものが 43 例 (85%) に認められた。以上の全例中肺性心は 56% に認められ、とくに高度肋膜肥厚例、長期肺活量減少者に目立つた。次に死亡直前の心電図検査で病的と認められた 7 例においては剖検上も 71% に肺性心が認められたので、一応心電図による肺性心 20 例を追求したところ、まだ検査時より 7~12 ヶ月にすぎないが、うち 3 例は軽作業に従事しているし、3 例は肺性心との診断後全摘または成形を受けている。次に昭和 29 年 1 月以降在所した N T A の高度進展 (以下 F. A. と略) 680 例中手術のない 477 例の 2 年目の死亡率と X 線所見とを対比した

(表1)。すなわち全例を拡りだけについて、また空洞だけについてというような分類をした。この方法には無理な点もあり発見時が問題であるが、とくに死亡に影響ある

と思われる因子は目標で示した。このうち心電図での病的所見例は10%、肺活量1,000以下例は6%にすぎなかつた。すなわち通常重症といわれている心肺機能の減退

表 1

閉鎖率 (%)	拡り (477例)			空洞 (477例)				濃影 (477例)			肋膜肥厚 (477例)			肺活量 (477例)				心電図 (69例)		
	1/2>	4/6>	4/6<	なし	4cm>	8cm>	8cm<	なし	1/2>	4/6>	なし	片側	両側	1,500<	1,500>	1,000>	測定不能	正	中	病
	5	7	18	5	0	1	57	9	12	35	10	12	25	4	6	6	37	0	15	10

注 空洞の内径は長径+短径で示した  
2

は測定もできない例を除けば、2年内の死亡率は意外に低かつた。しからば重症の基準をいかに定むべきか。少なくとも公式の取決めはぜひ必要である。われわれは今回はさしあたって F.A. を前述の分類に従って考察した。われわれの 680 例では約 3/4 は治療中 F.A. 化した発病より 5 年以上のものは半数以上、F.A. 発見時より 5 年以上のものは 1/4 以上である。年齢は最近高令者の F.A. 例が目立ち、全例中 50 才以上の 93 例についてみれば、昭和 29 年以後のものが 75% を占めている。全例を手術 203 例 (切除 29, うち全摘 12, 両側切 1, 成形 174, うち 両側成形 13) と非手術 477 例に分けて成績をみると、良好、不変、悪化、死亡とも手術例がはるかに優れている。もちろん非手術例のうちには手術も考慮できぬ多数が含まれているゆえ当然と思われるが、前述の因子に分けて比較したところ肺活量 1,000 以下群では手術群は 6 例中 3 例 (50%) 死亡に対し、非手術群 25 例では 8 例 (23%) の死亡であつた。ただ前者は 3 例とも 5 年以後の死亡に対し後者は 2 例が 5 年以内であつた。その他の群ではすべて手術例の予後がはるかによかつた。次に化療の行ない方は単独のもの、2 者以上の併用のもの、連続したもの、中断したもの等きわめて多種多様であつたが、空洞の閉鎖率と菌陰性化率だけについてみると、全空洞の内径の総和では 8 cm 以上の場合でも 147 例中 10 例 (17%) に閉鎖しているが、最大空洞 1 コの内径では 4 ~ 8 cm の 174 例中 7 例 (4%) に閉鎖したのみであり、しかも閉鎖したものは全例 5 cm 以下のものであつた。一方はじめて空洞のなかつた 69 例ではその後の経過について 43% に空洞の出現をみた。これらはいずれも治療不十分例においてであつた。しかし菌陰性化は空洞閉存例にも認められ、全例 529 例では 83 例 (16%) に、4 ~ 8 cm のでは 12% に、8 cm 以上の例でも 8% に認められた。次に化療の行ない方による空洞閉鎖率は表 2 のとおりである。

表 2 治療法の相違による空洞の閉鎖率

1. 全例	594 例	11 %
2. 初回以上 2 者以上併用 (中断なし)	60 例	45 %
3. 1 年 ときどき中断、ただし 1 カ月以内	34 例	6 %
4. 治療 1 年以上、中断なし	45 例	18 %
5. 不規則 2 ~ 5 年	55 例	6 %

注: 2 と 3 とは有意、3 と 4 とは有意なし  
不規則群で空洞閉鎖はすべて INH 使用法のみである

同じ初回治療でもときどき中断するか否かによつてその閉鎖率に非常に差のあることを示している。もつとも 2 は INH を含む 3 者が多く、3 では SM・PAS が多かつたことも大きな原因であろう。もちろん空洞壁の性質にも関係大で、2 についてみると軟壁空洞 41 例では閉鎖率は 58%、中壁空洞 12 例では 17%、硬壁空洞 7 例では 0% であつた。表 2 の 2 と 3 の比較ではこれらの点は考慮してある。以上を総括すれば重症なる概念は一見きわめて簡単にみえるが、きわめて複雑な要素を含み時代とともに、また治療目的によつても異なり、その判断は主観によることが多い。したがつて公式の取り決めが望ましい。われわれは今回はさしあつて広く知られている NTA の F.A. をもととして、そのうちに含まれている因子を分けて考察した。ことに空洞の内科的治療の限度は従来の方法では最大空洞 1 コの内径が 5 cm 以下であり、その壁の性質はただか中等度硬化までのものであつた。

(15) — 121. 重症肺結核患者 (とくに呼吸機能不全者) の血中および尿中  $\alpha$ -ケト酸ならびに乳酸量よりみたる糖代謝と治療による影響 向山弘茂 (国療東京)  
〔研究目標〕重症肺結核患者 (とくに肺機能不全者) においては体内の酸素利用が円滑に行なわれないために、糖の中間代謝に障害をきたし、焦性ブドウ酸 (以下 PA),  $\alpha$ -ケトグルタル酸 (以下 KGA), ならびに乳酸 (L A) 等が 1 度血中に増加すると長時間その濃度を持続し、したがつて尿中にも多量に排泄せられるであろうこ

とが想像される。しかしこれらの中間代謝物質の異常な蓄積は単に人体に不利であるばかりでなく *in vitro* にて結核菌の発育を促進するという報告もあり、また化学療法剤の効果にも影響をあたえると考えられるので慎重に検討する必要があると思われる。さて正常人ですすでに発表せられてあるごとく、果糖負荷試験を行なうと、負荷後 2 時間目尿中 PA, KGA, ならびに LA の排泄量は負荷前 1 時間の排泄量より少ない。すなわち代謝が正常であるときは排泄上昇比が下降する。血中においても 15 分では高濃度に達するが 1 時間では注射前値またはそれ以上に下降している。すなわちこれら酸の負荷後血中 1 時間濃度上昇比は下降する。そこで肺機能不全者に果糖負荷試験を行ない糖代謝状況を測定せんとして以下のような研究を行なつたのでここに報告する。〔研究方法〕被検者は 4 つのグループに分ける。第 1 群 (6 例) および第 2 群 (6 例) はともに肺機能不全者にして症状は安定化しており、% 肺活量が 50 以下の人々である。肺機能改善の治療には第 1 群には diamox 250~500 mg/day, 第 2 群はサルチル酸ソーダ 5g 点滴静注 1 日ののち、アスピリン 2g 経口 1 週間使用後、1 週間経過して triamcinolone 4~16 mg/day 1 カ月使用した。第 3 群 (6 例) は化学療法未使用の学研分類 B 型の人々で治療は predonine (5~20 mg/day) 1 カ月と 3 者併用化学療法を施行した。第 4 群 (3 例) は機能不全者にして高度広範病巣および症状不安定の人々であり、化学療法施行中に ACTH-gel 20 単位/day 連日筋注した。そしてこれらの各群のおおの人々の 1 日尿中 PA, KGA, LA ならびに酸溶無機燐 (以下 P) 排泄量を継続的に測定するとともに各治療の前中後にわたつて 3~5 回早朝空腹時の果糖負荷試験による上記諸酸を測定した。果糖負荷試験は早朝空腹時 20% 果糖 20cc 静注し、その前、血液は 10 分、後 15 分、1 時間に 20cc 採血して、それぞれ PA, KGA, LA を定量し尿は前 1 時間、後 1 時間、2 時間に採尿しそれぞれ PA, KGA, LA ならびに P の測定をした。〔研究結果〕肺機能不全の人々の 1 日尿中の上記諸酸の排泄量は治療の前後において著しい変化はない。血中濃度も早朝空腹時では同様特別な変化はない。次に機能不全に果糖負荷試験を行なつた結果では、血液、尿中各酸ともに上昇が著明で上昇比も血液 1 時間で、PA は 114 (92) ( ( ) 内は正常者), KGA 115 (95), LA 131 (94) であり、2 時間尿中 PA 112 (90), KGA 125 (95), LA 172 (96), P 151 である。次に第 1 群に diamox 治療を施行する前中後における上昇比をとつてみると治療中に下降し、後にはやや戻つている。すなわち代謝の改善されたのが分かる。第 2 群の機能不全者にサルチル酸ソーダならびにアスピリン治療を行なうと、各酸の血液 1 時間および 2 時間尿の上昇比がともに著明

に下降する。triamcinolone で投薬中は薬剤そのものの糖代謝拮抗作用のためか上昇するが、投薬終了後 1 週では下降してともに代謝の改善されているのが分かる。学研 B 型の人々では同様果糖負荷試験にて漸次上昇比が下降している。predonine は本来糖利用能低下作用あり、本来ならば上昇比は上昇すべきであるが、症状の好転し、呼吸機能の改善がこのような作用を現わしたものであろうか。今後ますます検討の要あるものと思われる。第 4 群の人々は特別上昇比は減少しなかつたが、そのうち機能不全と喘鳴のはなはだしかつた 1 例は ACTH-gel 治療中喘鳴が減少し多少呼吸困難が軽減したが、この人は血液 1 時間ならびに 2 時間尿中上昇比は治療直後 LA をのぞき減少している。〔総括〕①肺機能不全者、早朝空腹時血中濃度ならびに 1 日尿中排泄量は治療により特別な変化は示さない。②肺機能不全者の果糖負荷試験においては PA, KGA, LA ならびに P の血中 1 時間ならびに 2 時間尿中上昇比が健常者より明らかに上昇して代謝の阻害されているのが分かる。③肺機能不全の人々に diamox, サルチル酸ソーダ, アスピリン, triamcinolone 治療を行なうと上記諸酸の代謝は改善される。④学研分類 B 型の人々にプレドニン+化学療法を行なつても、同様に上昇比が下降し代謝は改善された。⑤ ACTH 治療では症状の改善された 1 人は代謝が改善されたが、他の人々は特記すべき変化はなかつた。

#### (15)—122. 重症肺結核の研究 (第 3 報) 岡捨己

(東北大抗研) 木村武・柴田善三郎・小野寺稔・鈴木茂・田代忠・佐藤一俊・野村実 (岩手医大第二内科)

重症肺結核について、第 1 報において肝機能を、第 2 報においては耐性菌の消長を明らかにしたが、今回は主として副腎皮質機能を追及した。なお従来は重症肺結核の分類は NTA 法により、中・軽症と対比したが、今回は学研分類法に従い、F 型すなわち重症混合型のみを重症肺結核とし、その他諸型を対照とした。1) 頻度：最近の入退院患者 274 例中、F 型重症混合型は 84 名 17% あつた。2) 治療法とその転帰：①内科的に化学療法のみで終始せるものは 48 名中 24 名 (50%)、そのうち治癒退院せるものは 3 名のみ、死亡は 9 名であつた。他は大半年長期臥床例で最長 9 年に及ぶものがある。②外科療法を加えたものは 24 名 (50%) であり、その種類は胸成 11 例、肺切 10 例、充填 3 例であつた。これらのうち、治癒退院せるものは 17 名 (35%)、死亡はわずか 1 名のみであつた。③以上両者を合計して F 型重症混合型の転帰は、42% が治癒退院し 21% が死亡した。31% はなお長期治療を要するものであつた。他は事故退院 6% である。3) 17 KS, 17 OHCS 排泄量：入院患者 96 名中 F 型 33 例について、副腎皮質

機能を検査し、その臨床経過を4~15カ月にわたり観察した。①尿中17KS排泄量はDrekter-三宅変法により測定した。健常男子の平均正常値が9.7 mg/day, 女子は8.2 mg/dayであつたが、肺結核患者、重症例は男5.1 mg/day, 女4.9 mg/dayであり、F型外の対照群は男女それぞれ7.7, 7.3 mg/dayで、明らかに結核患者の17KS排泄量は減少していた。②尿中17OHCS量をSilber-Potter法(熊谷変法)により定量した。健常者平均値は男女とも5.2 mg/dayに対して、肺結核患者、重症例は3.1 mg/day, 対照群は4.2 mg/dayであつた。4)排泄量の消長による類型区分:毎月1回17KS, 17OHCSを定量し、その消長と臨床経過との関係を追求した。尿中排泄量は両者とも4群に類型区分された。A群:常に棄却限界内の正常値で経過したもの、B群:当初正常値棄却限界外であつたものが経過とともに正常範囲に推移したもの、C群:終始限界外の低値で経過したもの、D群:きわめて浮動した値で経過したもの、重症例の大半、75.7%はC, D群に属し低値、または浮動した数値で経過した。これに対して、対照例は72.9%がA, B群すなわち正常値または正常範囲に復帰した。17OHCS排泄量の消長についても同様の型式が認められ、重症例はC, D群の経過を示したものが68.9%, 対照例はA, B群の経過を示したものが73.2%であつた。5) Thorn's testの成績: Thorn's testはACTH-gel 25 mg筋注法により行なつたが、重症例42回、対照例59回の検査結果は正常範囲のものが重症例52.3%, 対照例では83.0%であつた。また重症例12名、対照例16名につき2~4回臨床経過とともに追求検査したが、常に正常範囲の数値を示したものが重症例中2名(16.6%)対照例中11例(68.7%)で明らかに差異が認められた。6)臨床経過総合判定との関係:17KS, 17OHCS尿中排泄量の推移と、その臨床経過の判定を学研基準により確かめ、両者の関係を明らかにした。重症例の多かつたD, C群は不変および悪化例が多かつたが、これに対して対照例の多かつたA, B群では著明および中等度軽快例の多い傾向が認められた。7)臨床例:15才女の重症例にACTHおよびブドニンを連続投与した経過をみるとACTH投与中は17KS, 17OHCSともに増加の傾向にあつたが、ブドニン投与では当初増加したがのちにはかえつて減少の傾向を示した。これに再びACTHを投与したら幾分増加し、体温も下降して平熱となつた。しかし結核菌、胸部X線像、体重等には変化がみられなかつた。赤沈値は著明促進より改善された。以上重症混合型F型では尿中17KS, 17OHCSの低値ないしは浮動するものがあり、Thorn's test異常値も多いことから副腎皮質機能は減弱していることが窺知できるがACTHになお反応し、副腎皮質ホルモン投与で

症状改善をみることがあるので、これを結核化学療法といかに併用すべきかは今後追求したい。

#### (15)-123. 近年の大空洞を有する肺結核症に関する統計的ならびに臨床的研究 橋本信一(東大伝研・佐倉厚生園)

重症肺結核の治療に関してこれまで多くの努力が重ねられてきているが、その臨床像も化学療法の発達とともに変化してきていると思われるので、大空洞を有する症例を中心として統計的ならびに臨床的所見につき調査した。対象は日産厚生会佐倉厚生園および国立佐倉療養所に昭和18年以降昭和32年までに入院した肺結核症1,494例中、内径4cm以上の大空洞例180例である。①性別頻度は男8.6%, 女9.5%で差は認められなかつた。②年齢別頻度では20才台が最高で30才台、40才台がこれにつき、20才台と30才台をあわせると73.3%で約半になる。これを昭和28年に行なわれた厚生省の実態調査の要入院と判定されたものの頻度と比較すると、大空洞例は20~40才の頻度が実態調査の頻度より高く、20才以下および40才以上では少なくなつてきている。このことは20才以下では発病後間もなく発見され、治療を受ける例が多いため大空洞例が少なく、40才以上では大空洞を有する症例がこのような年齢に達することの少ないことを示唆しているのではないかと思われる。そこで入院時期を昭和18~23年、24~26年、27~32年に分けてみると、20~40才の層の頻度が次第に減少し、40才以上が増してきているのがみられる。③大空洞の大きさの分布は指数分布型で、径の大きなものほど少なく、4~6cmの大きさのものが45.9%を占めている。6cm以下をG-K群、6cm以上をR-K群とし、化学療法を受けないものをC-0, 単独療法群をC-I, 併用療法群をC-IIとすると、5年後の死亡率はG-KではC-0が90%であるのに対し、C-I:44%, C-II:20%と著しく低下を示し、R-KでもC-0:100%, C-I:50%, C-II:28%と同様に低下を示している。また同一治療法群内では上記の数値により明らかなようにG-KよりもR-Kが高い。同様のことは経過を調べても明らかで、悪化率はG-KではC-0:56.2%, C-I:40.9%, C-II:32.4%, R-KではC-0:89.5%, C-I:75.0%, C-II:45.8%と低下し、不変例はG-KではC-0:18.8%, C-I:18.2%, C-II:40.5%, R-KではC-0:5.3%, C-I:16.7%, C-II:44.5%と著しい増加傾向がみられ、軽快例もG-KでC-0:18.8%, C-I:3.1.8%, C-II:21.6%, R-KでC-0:0%, C-I:8.3%, C-II:14.4%と増加してきている。④空洞の数によつて大空洞1コ, 他に空洞なし(N-I), 大空洞1コ, 他に小~中空洞(N-II), 大空洞2コ以上(N-III)と分けると、C-0とC-IIとを比較した場合では

死亡率 (1 年後) は N-I で 56 % → 4 %, N-II で 75 % → 19 %, N-III で 56 % → 24 % と著しい低下が認められ, かつ N-I, N-II, N-III の間にも差があることが認められる。経過についてみると, C-0, C-II の間で悪化率は N-I : 75 % → 41 %, N-II : 75 % → 56 %, N-III : 77 % → 48 % といずれも低下を示し, 一方不変例は N-I : 6 % → 37 %, N-II : 25 % → 37 %, N-III : 22 % → 52 % と増加が著しい。また軽快例は N-I : 19 % → 22 %, N-II : 0 % → 6 % とわずかながら増しているが, N-III では軽快例は 1 例のみみられなかった。⑤病巣の拡がりにより症例を 1 側肺野の 1/2 以下 (E-I), 1/2 ~ 1 肺野 (E-II), 1 肺野以上 (E-III) に分けると, 1 年後の死亡率は E-I では C-0 : 40 %, C-I : 17 %, C-II : 0 %, E-II では C-0 : 17 %, C-I : 40 %, C-II : 4 %, E-III では C-0 : 74 %, C-I : 37 %, C-II : 19 % とかなり低下しており, かつ拡りの大きいほど死亡率は高い。経過との関係は, C-0 と C-II を比較すると, 悪化率は E-I : 60 % → 21 %, E-II : 50 % → 43 %, E-III : 84 % → 44 % と低下を示し, 不変例は E-I : 0 % → 14 %, E-II : 33 % → 48 %, E-III : 16 % → 46 % と増加している。しかして軽快例では E-I は C-0 でも 40 % (2%) にみられ, C-II では 65 % ではなはだ高率を示しているが, E-II, E-III ではそれぞれ 17 % → 12 %, 0 % → 10 % と低い。これは病巣の拡がり経過に大きな関係を有していることを示していると考えられる。以上大空洞例の年齢構成およびそれが高令化しつつあるとみられること, また大きさ, 数, および拡りというような因子が死亡率および経過に関係し, かつこの因子と化学療法との交互作用がみられることを示したが, これらの因子は互いにかかなり密接な関係にあるので, これらの因子がそれぞれどの程度に予後に関係するものかを知ることは困難であるが, 大空洞を有する重症肺結核にあつても, これらにより予後に差があり, それが化学療法によつてさらに影響されているので, 今後このような点に関し考慮がはらわれる必要があるのではないかと思われる。

(15)—124. 重症肺結核治療に関する研究 覚野重太郎・西沢夏生・小西池穰一 (国療福泉) 瀬良好澄・高木善胤 (国療大阪厚生園) 岩崎祐治・東海林四郎 (国療大阪) 赤松松鶴・山本好孝 (国療愛媛) 岩田真朔 (国療奈良) 栗林忠夫 (国療松嶺荘) 吉川正吾 (国療延寿浜園) 山本和男・木村良知・相沢春海 (阪府病羽曳野) 栗村武敏 (神戸市療玉津) 中谷信之・弘末元勇 (大阪通信病) 浅海通太・千葉隆造 (結核予防会大阪支部) 江木景明 (神戸赤十字療) 吉川保路 (クリストロア病) 神沢憲一 (日紡青葉荘) 堂野前維摩郷・志村達夫・伊藤文雄 (阪大堂野前内科)

近年化学療法の限界に達した外科療法の不可能な患者が増加しつつある。演者らの施設に入院しているいわゆる重症患者に属し過去の種々の治療に失敗した患者について従来の治療法以外の化学療法を行なった症例 296 例を検討しその成績を報告する。〔症例の構成〕治療法は PZA・INH 143 例, SI (sulfisoxazole)・INH 73 例, KM (kanamycin)・PAS 27 例, TB<sub>1</sub>・INH (TB<sub>1</sub> 単独も含む) 30 例, CS (cycloserine)・INH 12 例, viomycin, 副腎皮質ホルモン等の使用例 11 例であり, このほかに以上の各療法を交互に継続使用例 28 例がある。使用期間は大部分 3 カ月~1.5 年である。それぞれの中には SM, PAS, INH 等を加えて 3 剤使用したのもも少数例含んでいる。年齢別は 40 才以上が 36 % でやや高い。病型は学研分類による C および F 型が 262 例, 「拡り」は全例 2 以上, 有空洞例は 200 例で, そのうち硬壁 176 例, 大きさは 2 以上が 109 例である。喀痰中結核菌陽性は 287 例, 耐性は SM, PAS, INH にそれぞれ 1 剤以上 237 例である。〔治療効果〕X 線像の基本病変に対しては, 著明改善なく, 中等度改善 1 例, 軽度改善を含めて 37 例 (12.5 %), 悪化は 16 例, 他の 82 % は不変である。治療法別では, KM, CS の使用例が有効率が高い。空洞に対する効果は対象 223 例中, 著改 5 例, 中改および軽改を含めると 37 例 (16.6 %) である。拡大および出現は 10 例, 他は不変である。治療法別では CS が高く (9 例中 3 例), ついで KM および 2 法以上使用例である。喀痰中結核菌に対する効果は, 培養陰性化 33 例 (11.2 %), 減少を含めると 50 例 (16.9 %) となり, 塗抹では陰性化 49 例 (16.5 %), 減少を含めると 75 例 (25.3 %) とやや高い。療法別では CS がもつとも高く (培養陰性化 25 %), ついで KM, PZA である。結核菌の陰性化例のみを検討すると, 基本病変および空洞改善との相関性が高い。また感性例では 25 % の陰性化があるが, しかし耐性例でも 29 例 (12.2 %) が陰性となり, 塗抹でも同様の傾向がみられる。また治療期間の長いほど有効であることも示している。臨床症状に対する効果は軽改以上 36 例 (12.1 %) である。療法別では CS, 2 法以上使用例が良好でそれぞれ 50 % 以上, ついで KM である。副作用は 67 例に出現し, そのうち PZA 使用例にもつとも多く (45 例), 関節痛, 肝障害が多い。その他では, TB<sub>1</sub> 10 例, CS 5 例となっている。KM では聴神経に対する副作用が特長である。副作用のための中止例は全例の約 10 % (29 例) でそのうち PZA は 20 例である。以上の成績を総括すると, PZA, SI, KM, CS, TB<sub>1</sub>, viomycin 等を SM, PAS, INH と併用し, またこれらの薬剤等を種々に組合わせて試みることによつて, 従来の治療法の限界に達した症例

にもある程度の効果を期待しうることが判明した。すなわち X 線像、結核菌臨床症状を含めてそれぞれ 10~15% 程度に有効であり、KM, CS, PZA が比較的有効に作用する。よつていわゆる重症例にも以上の薬剤を工夫して用い、また副作用を避けつつ可及的長期間使用すれば、菌の陰性化をも含めてかなりの臨床的効果を期待しうものと思われる。

(15)-125. カナマイシンの重症肺結核に対する影響について 内藤比天夫・吉賀久治・久保泰平・大島輝也・市原直直・田中邦輔・服部伴一郎・里中道子・安田和人・堺隆弘・風間隆美・大島大知 (茨城県病中央)

重症肺結核とくに抗結核剤に高度の耐性を有する症例に対し KM を併用し病巣の変化を検討するとともに KM に対する耐性試験を行なった。〔I〕KM の試験管内感受性試験：H<sub>37</sub>Rv-S に対する最小発育阻止濃度は Tween-albumin (Dubos) 液体培地では 2~5 mcg/ml, 小川氏の変法第 3 キルヒナー-寒天培地では 2~4 mcg/ml である。〔II〕臨床例：1) 内科症例：①症例；主として SM に耐性を有する 12 例で喀痰中結核菌は塗抹、培養ともに陽性 8, 培養のみ陽性 2, 塗抹、培養ともに陰性 2 である。病型は基本型 F 型 6, C 型 5, E 型 1 である。発見より KM 使用開始までの期間は 1~14 年である。②使用方法；KM 1 日 2 g 週 2 回法 6~3 カ月 (総量 100~50 g) を KM 単独 1, PAS との併用 1, 他はいずれも INH またはその誘導体と PAS または PZA と 3 者毎日使用した。③投与期間および量；投与期間は 6 カ月 100 g 8 例, 5 カ月 81 g 1 例 0 4 カ月 56 g 2 例, 3 カ月 50 g 1 例である。④菌検査成績および耐性獲得；菌はいずれも SM 10~1, 00, mcg/ml 完全耐性で, SM の既往の使用量は 20~256 g で, 1 例は 20 g で 1, 000 mcg/ml 完全耐性を得た症例である。PAS は 2, 700 ~ 12, 000 g, INH は 15~280 g 使用した症例である。KM 併用により 10 例中塗抹陰性化 2 例, 培養陰性化 1 例である。次に KM 使用前のこれらの症例の、結核菌に対する Dubos 液体培地を用いた最小発育阻止濃度は 1 mcg/ml 4 例, 5 mcg/ml 6 例であった。KM 使用后, KM に対し 100 mcg/ml 耐性獲得した症例は 2 カ月で 3 例, 3 カ月で 1 例, 4 カ月で 2 例である。よつて 6 カ月後もなお菌陽性のもの 7 例中 6 例までは 100 mcg/ml 耐性を獲得した。われわれの試験管内実験でも 3 回継代培養により 100 mcg/ml の耐性を獲得した。⑤X 線像の変化；X 線写真では基本型の変化はみられず空洞の拡大 3, 新しく空洞を生じたもの 1, その他の空洞は不変であった。⑥総合判定と体重増減との関係；KM は体重の増加をきたすことが多いという報告があるが, われわれの重症肺結核症例では総合判定の軽快 1 例においてのみ体重著明増加し, その他の不変または悪化の例では, 体

重増加 2 例で, 他の 8 例は不変, 体重の減少したものは 1 例であった。総合判定では軽度軽快 1, 不変 7, 悪化 4 である。軽度軽快の 1 例は E 型で, F 型は全例不変または悪化であった。2) 外科症例：①症例；SM 10 mcg/ml 以上完全耐性 9 例の肺切除術施行例に KM を併用し, 同じく SM 耐性症例 28 例を対照として術後合併症および術後排菌状態を比較してその効果を検討した。②術式；KM 群は葉切 3, 葉切+区切 1, 全切 5 で, 対照群は区切 5, 葉切 11, 葉切+区切 7, 全切 5 である。③使用方法；全例術前には KM を使用しなかつた。KM は総量 7 g から 88 g にわたり使用方法も一定していないが大手術後数日間胸腔内に注入し, 以後は週 2 回 1 日 2 g ずつ朝夕 2 回に分けて筋注した。④成績；KM 群では膿胸の再発をみたもの 1 例, 対照群では明らかに気管支瘻, 膿胸を併発したもの 2 例である。術後 6 カ月以上菌陽性の続いたものは KM 群 1 例 (11%), 対照群 5 例 (18%) である。⑤小考察；以上のごとく高度耐性患者の肺切除術後の主な合併症である気管支瘻, 膿胸については両群に明らかな差を認めなかつた。術後排菌の消長については使用群がややすぐれている。対側肺病巣の状態, 術側残存病巣の状態, 併用薬剤 (INH) の効果など複雑な条件が関係してくるので厳密な比較は困難であるが, KM 群のほうが対照群より重症のものが多くは明らかなことから KM の効果はある程度認めてよいと考える。3) 副作用：①オーゾグラムによる副作用検査；3 例のみ高音障害型 (high tone loss type) を示している。②好酸球増加；過去において SM を使用しているので使用前好酸球増加を示しているものもあるが, KM 使用により著明な好酸球増加は認められない。4) 考察：①内科症例では SM に対し高度耐性を有する症例であるためか F 型では有効例なく, E 型の 1 例のみ有効であった。②KM は in vitro および in vivo においても結核菌に対しては比較的早く耐性がつくものがある。③副作用は 1 日 2 g 週 2 回法では少ない。④SM 耐性の外科症例ではある程度有効であった。

〔追加〕 沢井武 (北研附属病)

われわれはカナマイシンを使用中の患者 13 例についてカナマイシン耐性値の経過を追求したので追加する。対象は当院入院中の重症肺結核患者 13 例で SM 10 γ, PAS 10 γ, INH 1 γ 以上の耐性を有するものが大部分であった。KM 投与方法は 2 g 週 2 日筋注が 10 例, 1 g 週 2 日が 2 例, 1 g 週 3 日が 1 例であった。耐性検査に使用した培地はキルヒナー変法Ⅲ培地とその組成はキルヒナー-寒天培地の組成のうち KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> のみを 2.5 倍量にし直接法に使用できるようにしたものである。成績は 4 週目で判定した。使用前の耐性値は 13 例全例が 1 γ あるいは 1 γ 以下であった。13 例

中 10 例は KM 使用 4 カ月未満で切除，菌陰性化，退院等の理由で検索を中止しているが，10 γ に耐性を示したものはなかった。残る 3 例はスライドのごとく 5 カ月目と 3 カ月目に 1 例ずつ 100 γ の耐性を示し 1 カ月目に 1 例 10 γ の耐性を示した。

(15)—126. 重症肺結核に対する肋膜外気胸療法について 篠原研三・安倍胤一・稲垣忠子・由利吉郎・長島璋・森口幸雄・角雅夫・須藤昭子 (桜町病)

最近の肺結核治療のめざましい発達によつて，肋膜外気胸術は一般的な治療法としてはその価値がなくなつた。とくに軽症および中等症の限局した病巣に対しては，肋膜外気胸はその席を一時肺切除術に譲つたが，しかしこの後者すらも，系統的な長期化学療法が確立された今日では，次第に減少してきた。しかし，長期化学療法にも広範囲にわたる病巣を所有し，とくに排菌者でありながら外科手術，とくに肺切除術が不可能であり，胸成術でさえも危険を伴うと思われる難治性重症肺結核に対しては，肋膜外気胸療法は緊急的な，しかも予想以上の効果をあげうる療法である。そこでこのさい，重症肺結核に行なつたわれわれの肋膜外気胸術 52 例 (60 回) に検討を加えてみるのも意義があると思う。われわれの場合の重症肺結核の基準と，それぞれの例数は次のとおりである。I. 巨大空洞 5 cm 以上 (最大空洞は 9 cm) 11 例，II. 多発性空洞で I に準ずるもの 25 例，III. 1 側の不透明+空洞肺 1 例，IV. 病巣の拡りの総和が 1 側肺の面積に達するもの。濃厚な融合病巣の場合は，その拡りが 1 側肺の 2/3 ないしそれ以上に相当するもの 4 例，V. 両側肺に広範囲の病巣があり，大規模な外科手術を要するもの 3 例，VI. 肺活量の 1,500 cc 以下の，しかも一般状態不良なもので，他の手術が困難と思われるもの。中でも難治性の空洞性病変があり，その範囲はさして広くないが，対側も肋膜肥厚や，すでに施行された対側の虚脱療法，直達療法等による呼吸機能の著明な減退があるもの 8 例，昭和 25 年から昭和 32 年 12 月末までの肋膜外気胸総数 260 回中，重症例は 52 例 (60 回) (両側剝離 7，二次的に手術したもの 1 例) であつた。われわれの統計では，30 年以後急に本手術の例数が減つているのに対して，重症例の比率は 28 年 (12%)，30 年 (25%)，31 年 (57%)，32 年 (67%) と増加の傾向にある。手術適応は多発性空洞がもつとも多く，ついで巨大空洞であり，術前の肺活量は最低 1,100 cc で，1,500 cc 以下が 11 例であつた。肺活量の点では，肋膜外気胸はもつとも回復が早いようである。〔結果〕①喀痰中結核菌の推移からみると，術者のうち (術前は全部陽性)

{ 陰性化者 38 名 陽性者 14 名 →	{ 術側よりと思われるもの 5 名 反対側 " 8 名 気管支結核 1 名
---------------------------	---

菌陰性化までの期間は，術後 1~2 カ月が大部分であつた。②空洞がみえなくなるまでの期間は，多くは 1 週以内であつた。③肋膜外気胸を受けたものの現状 (転帰) としては，普通生活者 32 名，軽快退院者 3 名，療養中 17 名 (術側悪化 5 名，反対側病巣 8 名，気管支結核 1 名，術後 1~2 年未満入院中 3 名)。④合併症は膿胸 6 例で，3 例は治癒し，3 例は治療中である。なお術前の化学療法使用は，28 年末までの 14 例では少量であつたから，その一部は肺切除にもつていけたかもしれない。29 年からは 3 者併用が多くなり，ことに 30 年以後は 3 者併用による大量使用者が 28 名あつた。次に 2, 3 の症例のレ線写真をスライドで示す (スライド略)。〔結論〕長期化学療法後の重症肺結核に対する外科的治療法としては，あらゆる方法が考えられているが，肺切除術が不可能で，胸成術さえも困難である場合，肋膜外気胸術がなお残されたしかも効率の高い 1 方法として適応されうることを強調したい。術後 2 年経てば治癒し，少なくとも好転して再膨脹するという可能性は，1 つの大きな特長である。

(15)—127. 重症肺結核の外科的療法 久保克行・山本利雄・積木繁郎・吉本謙一・鈴木健彌・草川実・真柄忠哲 (三重大外科)

〔研究目標〕重症肺結核の外科的療法において問題となるのは主として心肺機能の面からみた手術限界という点にある。しかしながら，一口に重症肺結核症といつても，病変程度ならびに換気，循環機能の面からみると種々の病型があり，どのような病型にいかなる術式が適当であるかは，病型により異なるものであり，手術限界という問題も術式により当然異なってくるものである。われわれはかねてから，重症肺結核をわれわれ独自の病型分類法により分類し，そのおのおのの病型について，手術成績を検討してきたので，その臨床成績を明らかにし，病型別の手術適応について論ずるとともに，手術術式による適応限界を明らかにし，あわせて死亡例を検討し，重症結核症の外科的療法にさいしての麻酔管理の重要性を強調したいと考える。〔研究方法〕われわれは重症肺結核を NTA 分類の定義を参考とし，次のごときわれわれ独自の病型分類を行なつた。まずレ線上病巣陰影の範囲が全肺野の 2/3 以下のものを A 群とし，2/3 以上のものを B 群とした。次に両群をそれぞれ 3 型に分け，I 型は手術対象が 1 側肺のみに限局しているもので，このうち I 型 A は空洞の直径が 4 cm 以上のもののみをこの群に入れた。II 型は両側に手術対象を有するもので，かつ % 肺活量が 60% 以上のものである。III 型は両側に手術対象を有するもので，かつ % 肺活量が 60% 以下のものである。重症肺結核症といわれるものは，以上の分類のどこかに含まれると考えられ，かつ III 型 B の症例はもつとも重症と考えられ

る症例である。今日まで、われわれは以上の病型のどれかに属する 162 症例に対し、136 例の手術を施行した。〔研究結果〕①まず I 型 A のごとき 1 側肺に巨大空洞を有する症例 18 例中切除術を行なったもの 4 例で、全例に成功をおさめ、空洞切開術例は 14 例で、そのうち 12 例に成功し、2 例は現在なお開放中のものである。したがって、かかる症例は切除術および空洞切開術いずれの適応ともなりうると思われるが、このような症例では耐性菌を保有する 경우가多く、このことが切除術の不成功の原因となるものであるから、そのような場合には空洞切開術が好ましいと考える。②次に I 型 B の症例は 15 例であり、そのうち全切除術 8 例、葉切加胸成 2 例、空切 2 例および胸成 3 例であるが、いずれも良好な成績をおさめている。このような症例には、全切除術がよい適応となると考えられる。③ II 型 A の症例は 32 例で、空切 16 例、肺切 16 例でいずれも良好な結果を得ている。このような症例は空洞切開術ならびに切除術のいずれの適応ともなると考えられる。④ II 型 B の症例は 12 例で、そのうち空洞切開術 7 例、切除術 4 例、胸成術 1 例である。切除術中の 1 例の死亡、および健保の関係で瘻孔を残したまま退院した各 1 例を除いては、いずれも良好な成績を得ている。⑤ III 型 A の症例は 19 例で、そのうち空洞切開術は 13 例で、10 例に成功をおさめ、3 例は目下開放処置中であり、切除術は 6 例で、そのうち 4 例に成功し、1 例は膿胸を起こし、1 例は死亡している。かかる症例はなお切除術の適応範囲のものが多く、合併症ならびに死亡の危険のあることを考慮しなければならない。⑥ III 型 B の症例は 40 例で、そのうち空洞切開術は 30 例で、20 例に成功し、1 例不成功で、3 例は目下治療中であり、6 例の死亡をみている。切除術は 7 例でそのうち 3 例の死亡をみ、胸成術は 3 例でそのうち 1 例の死亡をみている。このような症例では術前の % 肺活量の平均は 46 % であり、予備換気能力は少なく、肺動脈圧の上昇および右心負担労作心電図を示すものが多く、心肺性危機準備状態にあると考えられる。したがってかかる症例には、わずかの換気障害によつても死の転帰をとる場合が多いので、外科的療法としてはもつとも手術侵襲が少ない術式、すなわち空洞切開術が独自の適応をもつことが多いと考えられる。⑦ 全症例 136 例中 12 例の死亡例をみたのであるが、死亡原因としては、深麻酔後の呼吸減弱、エーテル刺激による喀痰の増量に起因する換気障害および術後の気管炎、肺炎の併発等が主たるものである。そこでかかる重症例の手術には、麻酔管理が重要な問題となってくる。このような症例の麻酔管理としては、浅麻酔であること、気道刺激の少ない麻酔ガスを用いること、および少ない換気面積で十分の換気を行なうことが主眼点となってくる。そこで麻酔ガスの面から

手術直接死をみると、エーテル麻酔では 992 例中 13 例の死亡があり、そのうち 11 例は換気不全によるものであるが、笑気を主とし、筋弛緩剤併用下に陽陰圧調節呼吸を行なった 261 例では、換気不全による死亡は認められていない。したがってこのような重症肺結核の外科的療法にあつては、麻酔管理に留意して、術中のみならず、術後における麻酔ガスの影響による換気障害にとくに注意することが必要である。〔結語〕重症肺結核症の外科的療法を論ずるにあたり、われわれ独自の重症肺結核の分類を明らかにして、そのおのおのについての手術適応を明確にするとともに、麻酔管理の重要性に言及した。

〔追加〕 鈴木達雄 (北研附属病外科)

重症肺結核、とくに機能的 poor risk 患者の手術後の管理はなかなか困難な問題である。われわれは最近、対側肺機能のとくに悪い症例に 1 側肺をやむをえず全切除し、術後全く苦労して救いえた症例があるので追加する。患者は 42 才の女子、発病は 20 年前、両側に病巣があり、両肺に人工気胸を行なったのち右の空洞に対して 10 年前胸成術を行なったが遺残空洞があり、引続き G 3 号程度の排菌がある。検査によると右肺は上葉に遺残空洞があるほか、ほとんど全葉に高度の気管支拡張があり、左肺上葉にも結節性病巣が存在する。全肺活量は 1,260 cc、左右比は 4:1、酸素消費量の左右比は 6:1 で相当な poor risk 症例である。したがって右上葉切除のみの予定で本年 3 月 10 日手術を施行したが、開胸してみると中葉にも空洞があつて膿胸腔と通じ、下葉にも病巣があり肺門部の癒着も高度のためやむをえず右肺全切除を行なった。術後は当然 hypoxia hypercapnea が予想されたので B L B マスクを使用し、麻酔器を準備しておいた。術後 24 時間目の血液  $pCO_2$  は 78、pH は 7.24 と典型的な呼吸性アシドーシスを呈し、これより数時間後に対側にラ音を聴取し重篤な症状となつた。原因は高度の呼吸性アシドーシスなることを予測して Jepherson ventilator による陽陰圧呼吸を行なわしめると同時に術後第 2 日からソリタ (乳酸ソーダ)、ジュース (重曹溶液) 等を点滴静注して pH の低下を防いだ。術後 72 時間目には  $pCO_2$  48、pH 7.45 にまでなり全身状態もよくなつた。そこで術後第 4 日の夜から ventilator を外し、nelaton カテーテルで鼻腔から酸素を与えたが、翌日正午近くまたまた前回同様重篤な病状となり、肺水腫準備状態にまで悪化し、血液所見では再び呼吸性アシドーシスを呈していた。ここでまた ventilator による機械呼吸を行なわせ、毎日血液性状をみながら 2 週間続けた。その後、きわめて徐々に ventilator を外す時間を毎日 2~4 時間ずつ延長し 4 月 2 日に ventilator を全く止め、ネラトンによる酸素吸入を今もなお行なっている。以上のような経過を辿つた症例であるが、ここに注意すべきは経過中血中酸素飽和

度は常に 90% 以上を示していたことである。このことはかかる機能的 poor risk 症例では、もちろん個々の場合で程度の差はあるが、通常の酸素投与方法で必要量の酸素は摂取できるが、必要なだけ炭酸ガスを排出することはできないということを示しており、その結果極度の呼吸性アシドーシスを招くことになる。この対策としては、①肺胞換気を盛んにするために ventilator による陽陰圧機械呼吸を積極的にできるだけ長く行なうこと。②血液 pH の低下を防ぐためにソリタ、ジュートン等の点滴を同時に行なうこと。③以上の処置の継続の可否は、全身状態とともに血液の性状とくに  $p\text{CO}_2$ 、pH、buffer base によつて定めること、この 3 点が重要だと思われる。

(15)—128. 本邦における肺結核に対する全葉切除の趨勢 和田寿郎・池田敏夫・松藤和彦・植田真三・小松作蔵・富田房芳・宮本健司・土田幹夫・中瀬篤信・幾世橋経太郎 (札幌医大胸部外科)

〔研究目標〕重症肺結核に対する外科的療法、ことに全葉切除術の価値について、またその適応の拡大、ならびに本邦における全葉切除の年代的施行頻度、変遷および結果について。〔研究方法〕昭和 29 年末より昭和 33 年末までに行なつた、肺結核に対する全葉切除の自験 140 例について、主に耐性の問題より眺めえた知見、合併症発生率等について報告し、かつまたアンケートによつて知りえた本邦 66 施設における、全葉切除の適応選択ならびにその結果を対照に検索しえたことを述べる。〔研究結果〕本邦 66 施設において昭和 24 年末より昭和 33 年 6 月まで施行された、肺結核に対する全葉切除 1,763 例については、昭和 28 年より直達療法の発達普及に比例して、切除例数は年次的に増加し、昭和 32 年度は 342 例 6.2% に施行されているが、反面胸成術は昭和 29 年より急激に減少しているが、その施行頻度は 14% 弱を維持していること。その全葉切除の最低肺活量限界は男 1,500 cc、女 1,000 cc とするもの 17 施設、他は 2,000 cc 以上としているものが多いが、分割により男 800 cc、女 700 cc ならば可とするもの 9 施設認められるようになった。術後胸成追加に関しては要否論相半ばしているが、全体の補成率は 33% 強となつているが、昭和 28 年度のみ 60% の高率を示した。性別では男性にやや多く 56%、女 70%、切除までの期間は発病より 3~10 年の 57%、1~3 年の 35% となつており、対側病巣の有無は、有するもの 46% となつている。合併症発生率は 26% 強で、うち 46% 強が気管支瘻および膿胸によるもので、その他肺水腫、後出血によるもの 12% となつている。死亡は 10.1% で、直接死、早期死が 78% をしめている。また肺動脈圧は 25~20 mm Hg 以下とするもの 10 施設、35 mm Hg、30 mm Hg を可とするもののおおの 1 施設

あり、術後要入院期間に関しては、3 カ月で可とするもの 4、6 カ月は 20、9 カ月は 2、1 年は 17、1 年半 3 施設となつている。自験 140 例については、適応は独自の立場で行なわれたが、最近肺活量 800 cc、最高肺動脈圧 37 mm Hg 等の種々の症例に施行、合併症発生率は耐性群 36% 強、感性群 10.9% を示し、死亡率は 7.9% であつたが、術後 1 年以上経過せるものは全治 88% で、療養中 4% 弱となつている。これらのことについては耐性群、感性群に分類し、それぞれ比較検討した。〔結語〕全国 66 施設の協力により知りえた肺結核全葉切除 1,763 例に、当胸部外科で取扱つた 140 例を含め、本邦における全葉切除術の趨勢を報告した。この結果は耐性の有無はさほど意にすることなく行なつてよいと考えられ、いわゆる重症肺結核としてとり残すよりも、外科的治療を行なうことにより、いくらかでも内科的療法による悲惨な結果を改善すべく努力すべきことを強調し、無選択な自験例を披瀝し、いささかの参考に供すれば幸いである。

(15)—129. 重症肺結核に対する外科的療法。とくに空洞切開術を中心として 豊城倍雄 (国療紫香楽園) 磯部喜博・青木幸平・大家隆金・奥村雄作 (国療比良園)

空洞切開術は手術侵襲も少で、術後の肺機能障害も少なく、したがつて、重症肺結核に対しても応用価値の高い術式である。そこでわれわれは昭和 24 年以降空洞切開術を中心とする諸問題について検討を加えつつ現在にいたつては、今回はそれら諸検討成績のうち、重症肺結核に対する空洞切開術の適応の下の限界を、肺機能の面から述べてみたいと思う。われわれがここでとり扱つた重症肺結核例は表に示すような症例である。すなわち、これらの症例はいずれも肺切除術や胸成術の適応の限界線上のものか、またはそれ以下のものばかりであるといえる。われわれは昭和 25 年 10 月以降、昭和 33 年 12 月末までに、このような症例 116 例に各種の外科的療法を施行してきたが、それらのうち、空洞切開術を単独、または他の療法と併用して施行したものは 68 例であり、さらにそれらのうちで、術後 1 年以上の経過を観察しえた症例は 55 例である。今、これら 55 例について、主として肺機能の面から検討してみよう。さて、肺機能に関する検討方法や表現型式は種々あるが、ここでは京大結研において肺機能をもつとも端的に表現しうるといわれている % 肺活量をもつてした成績を中心に述べる。術前の % 肺活量と術後の呼吸困難との関係をみるに、術前の % 肺活量が 30 以下の 4 症例においては、術後かなり長期にわたる強い呼吸困難を招来しやすいことが認められる。次に、比較的軽度の呼吸困難を招来したものは 30% 以上の 53 例中 16 例 (約 30%) に相当する。次に、現在の % 肺活量と生活状況との関係をみると、術後の % 肺活量は少な

くとも 30 程度残っていないければ、社会生活を営むことが困難であることが推察される。空洞切開術施行例の術後 % 肺活量の減少量は、われわれの症例では最高 34、最低 0 でその平均値は約 12 である。そこで、結論としては、重症肺結核に対する空洞切開術の適応の下の限界は、安全率をみこんだ場合、肺機能の面からは、術前の % 肺活量 40 前後ということになる。

#### 表. 重症肺結核に対するわれわれの定義

- ① 1 側に肺全切除術を要する病巣があるもの。
- ② 両側に上葉切除またはそれ以上の範囲の切除を要する病巣があるもの。
- ③ 1 側にすでになんらかの手術が加えられてあつて、% VC ならびに % MBC が 60 以下となつているもののうち、他側になんらかの外科的療法を必要と認めるもの。
- ④ % VC ならびに % MBC が 40 以下のもの。
- ⑤ % VC が 40 以上でも手術を加えない側の肺機能が高度に障害されているもの。

#### 〔シンポジウム (15) への追加〕 (I) 重症肺結核症の推移に関する分析 岩崎龍郎 (結核予防会結研) 南雲清 (結核予防会一健)

近年重症肺結核症が減少したといわれているが、この変動の推移および要因の分析を行ない、減少した理由について報告する。1) 重症肺結核症の定義：「NTA 分類で far advanced の規定にあてはまる病変の拡りを有し、巨大空洞、多発性空洞などの空洞が存在するもの」。2) 疫学的推移：人口約 6,500 の農村における重症患者の年次別推移は、昭和 22~24 年では受検者 1 万対 20 より急速に減少し、昭和 32 年には 5.5 に下降している。また外来結核相談所における重症患者数は昭和 22 年で結核患者に対し、15.1 より年々に下降し、昭和 32 年には 2.9 となつており、この減少曲線はわが国結核死亡率曲線と一致した傾向を示している。3) 臨床的推移：住民および事業所の集団検診により発見された重症患者の発見年次別推移をみると、① 死亡率；昭和 22・23 年発見のものは昭和 32 年までに 96.5 % 死亡し、24・25 年のものは 58.7 %、28・29 年のものは 20.0 % 死亡、いずれも発見後 1 年間の死亡率が高い。② 軽快率；昭和 22・23 年発見のものはほとんど軽快することなく、24~29 年までの発見患者は 30~33 % 軽快している。③ 残存率；昭和 22・23 年発見のものは 1 例も重症にとどまつているものはなく、24~29 年までの発見患者は 10 % 前後、28・29 年発見のものは 46.7 % 重症にとどまり、残存率が上昇してゆく傾向が認められる。④ 重症移行前の状況；重症化前の病型をみると、岡病型の IV 型が 59.1 %、VII 型が 30.1 % をしめ、その他の病型も約 10 % みられる。また重症化前に化学療法を受けないものが 77.4 % をしめ、6 ヶ月以上の治療を受けたものは 5.4 % にすぎない。4) 減少した理由について：昭和 27 年以前には重症患者の多くが死亡し、28 年以後は患者の早期発見と治療の進歩とく

に化学療法の発達により、重症に移行するものが少なくなつたことが重症肺結核症の減少した理由と考えられる。

#### (II) 宮本忍 (日大)

肺結核では肺活量の減少するにつれてその換気障害を代償するために肺血流量が増加し、その代償作用は % 肺活量 60~40 の中等症群にみられる。この結果、換気と血流はバランスを保たれるわけであるが、% 肺活量が 40 以下になると肺胞換気量に比し肺胞血流量が増加しないし減少して、換気と血流のアンバランスが発生する。したがつて、% 肺活量が 40 以上の軽・中等症群では換気面の検査のみで肺機能の評価を行なつても大差はないが 40 % 以下の重症群では換気面の検査から血流面の状態を推定すると誤りをきたすおそれがある。重症肺結核にたいする外科療法の適応を決める場合、% 肺活量が 40 以下のものでは原則として肺循環の検査を行なわねばならない。このために血液ガスや右心カテーテル検査を行なうことが必要であるが、後者はどこの施設でも安易に行なわれるとはかぎらない。そこで、われわれは普通の気管支肺容量検査、呼気ガスおよび血液ガスの分析に心電図の検査で以上の目的を達しうることを知つた。たとえば、V<sub>1</sub> の QRS 時間の延長 (不完全ないし完全右脚ブロック) から全肺血流量 (心係数) の増加と右室拡張期圧の上昇を、V<sub>1</sub> の R の増高から右室収縮期圧の上昇を知ることにより、40 % 肺活量前後の重症肺結核患者において慢性肺性心の発生を予知し、これにたいする適切な治療を加えることができる。また、O<sub>2</sub> 不足量は換気と血流のアンバランスを表わすから、これもまた外科的適応の決定に役立つ検査方法である。以上のごとく、右心カテーテル検査を行ないえない施設でも、少なくとも普通の肺機能検査に血液ガスと心電図の検査を行なつて外科療法の適応を決め、手術後に肺性心を発生しないように努力していただきたい。

#### (III) 鈴木千賀志 (東北大抗研)

時間がないので、簡単に結論だけ述べると、現在の外科療法の心肺機能面における最低限界をはつきりいうことはできないということである。一昨日の日本医学会総会のシンポジウム「結核治療の諸問題」において述べたように肺切除術の「理論的安全限界」については数値をもつてはつきり示すことができたが、その他の手術、骨膜外充填術や空洞切開術についてはまだ例数も少なく最低限界を述べることはできず、ディスカッションのさい青柳教授にそれについて質問したところ、空洞切開術でも最低全肺活量が 40 % 以上、対側肺活量が 30 % 以上が必要であるという解答で、只今の 2 演者も大体同じような意見だつたが私は低肺機能患者の最低限界を % 肺活量だけで正しく規定しうるか否かについては多大の疑義を有するもので、この点今後ともつとよくみん

なで研究してはつきりさせたいと考えている次第である。

#### 〔司会者報告〕 加納保之

昭和 33 年結核実態調査によれば NTA 分類による高度進展例は 35 万人、学研分類による重症空洞型は 14 万人存在すると推計されているが、日常の実際的な診療の場では多数の重症例に接するのであり今日の医学技術の段階においてこれらの患者にいかに対処すべきかを検討しておくことはきわめて重要なことであると考えられる。重症肺結核の概念は化学療法剤の出現を境としてかなり異なつてきているのであり、この約 10 年間における推移をみると喉頭結核や腸結核を合併したものは全くなり、肺実質の高度に荒蕪した、呼吸機能が著明に低下した症例が残つてきているのであり、この原因は主として化学療法に帰せられるのである。最近の肺結核患者の直接死因をみると咯血、かぜ、肺炎等の併発症による一時的な呼吸機能低下ないし純然たる呼吸機能不全によるものがきわめて多いのである。したがつて重症肺結核治療上重要な点は呼吸不全対策にある。また糖代謝の面からみても酸素利用不全のため、その障害が認められ副腎皮質機能も低下しているのであつて、副腎皮質ホルモンの化学療法剤との併用も研究を要するところである。重症肺結核に対する化学療法だけによる内科的治療の結果と外科的治療の結果をみると、ある限界内においては外科治療が優れた結果を示している。すなわち化学療法の従来の方法では治療限界に達した症例であつても PZA, KM および CS 等を SM, INH, PAS 等と併用し種々に組合わせて試みるとおよそ 10% 程

度に効果が認められる。しかしこの点はやはり病状によるのであり学研分類の F 型、C 型等の高度病変例を対象とした場合 KM の効果は認められず切除療法が優れているのである。このようなわけで重症肺結核の一部のものは外科治療によらなければ救えないし、また外科治療のほうがよい結果を得ることができるものもあるので、外科治療の望みのあるものはその可能性のあるうちに外科医の手に委ねたほうがよいということになるのである。外科治療の方法として今回のシンポジウムに現われたものは肺切除術、胸廓成形術、空洞切開術および肋膜外気胸術であつた。はなはだしく荒蕪した肺は切除が望ましいことは当然であるが、重症例の中には切除手術に耐えないものも多いのであり、それらに対しては他の方法が行なわれなければならない。このシンポジウムに提示された切除、胸成術、切開術、肋膜外気胸術の成績は重症例に対して行なわれた結果としては一応満足しうるものであると思う。外科療法においては内科療法とは違つた意味の責任があり、いかなる種類の外科療法を行なうにも当然その手術に耐える限界内にあるものでなければならない。その限界の決定は今回までのところまだ明示されてはいないが一般に % VC, % MBC が 60% 以下の例では詳細な検査を必要とするものである。しかし空洞切開術ではこれが 40% 前後まで拡大できるということである。いづれにしても手術完了後の肺機能は標準値の約 75% 以上を保存することが必要である。機能検査方法の進歩と経験の蓄積によりこれらの限界点が明示されることがまたれる次第である。

## (16) 疫学および統計

### 1. 北海道における結核実態調査報告 小林治人・岩永俊一郎・小阪享・阿部一治・立野太刀雄（北海道衛生部）

〔調査目的〕 われわれは昭和 28, 9 両年にわたり第 1 回の結核実態調査を行ない、北海道の特異な現象としてツ反応陽性率および結核死亡率は全国を上回るにかかわらず結核有病率は全国平均に達しないこと、また有病者中重症型ないし進行型の占める率が全国より高いという成績を得た。このことは北海道の特殊事情が結核の進展に大きな影響を与えていることを示すものであるが、その後 5 年間に実施された結核対策の浸透状況および成果を確認するとともに、前記の課題を究明するために改

めて昭和 33 年に断面調査を行なつた。〔標本設計〕 本調査の被調査地区は昭和 32 年度厚生行政基礎調査の標本地区すなわち系統的に 1/100 抽出された 217 単位地区を地区人口の大きさにより 5 層に層化し、さらに 1/6 抽出率で無作為に抽出した 37 単位地区である。この被調査世帯は 1,618 世帯、被調査人員は 8,126 名である。〔調査成績〕 ①受検率：対象人員 8,126 名中、ツ反応受検者 7,943 名（受検率 97.7%）、X 線受検者 8,010 名（受検率 98.6%）でほぼ満足すべき受検率であつた。②有所見者：X 線受検者 8,010 名中、肺結核有所見者は 1,275 名 15.9% で昭和 28 年の 13.4% より少し高率である。このうち結核あり 335 名

4.2%, 治ゆ 940 名 11.8% で、これを昭和 28 年の 3.8%, 9.6% に比べるといずれもやはり高率である。なお、肺外結核 有所見者は 73 名 0.9% で昭和 28 年の 0.7% に比べると大差はない。③年令別ツ反応判定成績：昭和 28 年との比較においてみるに、陽性率では各年令とも大差はないが、硬結触知率は乳幼児を除き全年令にわたって今回がかなり高率を示している。なおツ反応陽性率は 75.2% (昭和 28 年は 73.6%) 硬結触知率は 53.3% (昭和 28 年は 41.7%) であつた。④BCG 既接種状況：15~19 才に山がみられ、昭和 28 年に比してそこから 40~44 才あたりまで 5 才差の移行に応じて高率となつている。なお 5 才未満の接種率は前回より 10% 減少していた。⑤有所見者の岡病型分布：有所見者の岡病型 7 分類の分布をみると初期結核型 0.9%, 肋膜炎型 0.2%, 粟粒型 0.1%, 浸潤混合型 16.1%, 結節硬化型 18.1%, 加療変形型 0.5%, 石灰化癩瘻型 64.1% となり、昭和 28 年に比して初期結核型の減少と結節硬化型の増加が目だつている。⑥要医療および要観察の受検者対率：結核ありのうち、要医療は 216 名 2.7%, 要観察 119 名 1.5% で昭和 28 年の 2.5%, 1.3% に比べるとやや高率である。またこれを全国の成績に比べると今回もやはり本道のほうが少し低率である。しかし 28 年に比して全国ではかなり減少しているにもかかわらず、本道ではわずかながら増加していることは注目される。⑦結核ありおよび要医療の年令分布：山が移行し、結核ありは 20~29 才より 30~39 才へ、要医療は 20~29 才より 40~49 才へ移り、それとともにいずれも青少年に減少し壮老年層に増加した。⑧空洞ありおよび要入院の対結核あり率：結核あり 335 名中空洞ありは 39 名 11.0%, 要入院は 83 名 24.8% であつた。昭和 28 年に比べると空洞ありはほとんど変わらないが要入院はかなりの減少がみられる。⑨要医療と現在の肺結核：要医療のうち調査当時入院中のもの 25 名、医師の治療を受けているもの 10 名、疑つているもの 11 名、なしと答えたもの 133 名、したがつて自覚のあつたものは 72 名約 33% となり、昭和 28 年の 22% に比しかなり良好である。⑩要医療と適応医療：化学療法のみと判定されたもの 131 名 60.6%, 一応化学療法 62 名 28.7%, 成形 4 名 1.9%, 切除 7 名 3.2%, その他の外科 1 名 0.5%, その他の医療 11 名 5.1% でこれを 28 年に比べると化学療法は非常にふえて約 90% となり、外科療法は 1/2 に減少して 5.6% となつた。⑪肺結核患者の世帯集積性：①肺結核あり世帯における肺結核患者集積性；肺結核患者が 1 名以上いる世帯は 282 (1 人世帯を除く) (以下同じ)、うち要医療または要観察が 2 名以上いる世帯は 42, したがつて集積率 14.9%。また要医療が 1 名以上いる世帯は 191, うち要医

療または要観察が 2 名以上いる世帯は 36, この集積率は 18.8%。②感染性世帯における肺結核患者集積性；1 名以上感染性患者のいる世帯は 45, うち結核ありが 2 名以上いる世帯は 13, この集積率 28.9%。③乳幼児または学童の結核あり世帯における成人肺結核患者集積性；乳幼児または学童の結核ありが 1 名以上いる世帯は 14, うち他に成人の結核ありのいる世帯は 7, この集積率 50.0%。〔総括〕以上を要約すると昭和 28 年との比較において①要医療、要観察ともにわずかであるが増加した。②要医療の年令分布は青少年で減少し壮老年で増加している。③要医療の岡病型分布は初期結核型が減少し結節硬化型が増加した。④空洞あり、要入院等の比較的重症と思われる患者は減少した。⑤要医療のうち自覚のあるものは増加した。⑥肺結核患者世帯集積性は結核あり世帯、要医療世帯、感染性世帯、乳幼児または学童の結核あり世帯の順に高い。以上の成績から考察すると本道においても全体としては過去の結核対策がかなりの成果を収めていることを知つたが、全国の成績に比べると結核有病率はやはり少し低く、有病者中重症型の占める割合は高く、ツ反応陽性率、結核死亡率は高いなどの点において昭和 28 年当時と同じ関連にあり、また有病率が若干増加したなどの点は注目されるので、これらの詳細は医療面における経済的背景の調査とともに今後資料を整理検討のうへ、別の機会に発表したい。

## 2. 奄美大島における結核の実態 前田道明・室橋豊穂 (予研)

〔研究目標〕 わが国の結核の実態は昭和 28 年および 29 年に調査された全国の実態調査成績でほぼ明らかにされたが、この成績は結核予防行政が施行されて 5 年後のものである。このさいには政治的な事情によつて鹿児島県南方の島々は未調査のままに残されていた。われわれはツベルクリン反応(以下ツ反応)と結核との関係を追及する目的で、結核予防対策の全く行なわれていない奄美大島のほぼ中央、東海岸に位する山間の農村である住用村の結核の実態調査を、31 年および 32 年の 11~12 月に行なつた。〔研究方法〕 地理的条件の悪い所なので、部落ごと移動して検診を行なつた。前班はツ液の注射と間接撮影を全村民について行ない、後班は 2 日後にツ反応の判定および BCG 接種、間接所見の通知および一般検診を行ない、間接撮影後精密検査を必要とするものは終了直後にまとめて全員ともこれを行なつた。〔研究成績〕 ①住用村住民は男より女が約 9.4% 多く、また 31 年より 32 年には約 500 名の人口が減じていたことから、かなりの人口移動がうかがわれる。②結核検診率は 31 年が 99.2%, 32 年が 99.1% でほとんど全住民が検診を受けたと考へてよい。③ツ反応初回検査時における陽性率は 42.5% で、この陽性者の 93% に硬結を認めた。すなわち、ツ反応検査や BCG 接種の既

往のないものにおけるツ反応陽性者ではその大部分に硬結を触知しうることを再確認した。④ 31年度のツ反応陽性率を年齢別にみると、乳幼児から40才まではほぼ直線的に上昇し、40~74才では80~70%を示したが75才以上になると60%に低下していた。この傾向は男女ともほぼ同様であつて、BCG接種を行なつてあるわが国一般の成績とかなり異なつた様相を示している。⑤ 31年度のツ反応陽性率は19才までは0.8~1.8%にすぎないが、その後年齢とともに高率となり、60才以上では12.3~17.0%に及んだ。これはツ反応陽性率の年齢的な変動とともに、老人の皮膚の反応性の低下によるものと考えられ、ツ反応検査時に注意すべきことであろう。⑥ 住用村でのツ反応の年間自然陽転率は平均1.7%であり、有病者は31年と32年との間では0.3%だけ増加していた。⑦ 肺結核患者の有所見者率は31年には4.7%、32年には5.0%で、男女間には大差がなかつた。また有病率は、31年には1.5%、32年には1.7%であり、有病者家族のツ反応陽性率は全村民のそれよりもやや高率であつた。⑧ 年齢別に有所見者率および有病率をみると、いずれも年齢とともに高率となつていた。そして有病者は主に浸潤混合型であり、ついで浸潤型および結節硬化型であつた。〔総括〕奄美大島の農山村である住用村の結核の実態は、昭和14~15年に調査された日本内地の農村、富岡村よりも結核の浸長度が高く、東京都の月島地区および日本全国の平均値よりはやや低い状態であると考えてよいであろう。(本調査は鹿児島県衛生部、名瀬保健所、住用村役場の諸氏および鹿児島福祉協会の協力によつたことを付記する。)

### 3. 肺結核の再発に関する研究(第2報) 退院後の再発について 赤松松鶴・山本好孝・坂根一彌(国療愛媛)

〔緒言〕われわれは愛媛県衛生部ならびに県下各保健所の協力を得て、国立愛媛療養所退院患者の退院後の動態調査を行ない、肺結核患者の再発状況および再発に関与すると考えられる諸因子につき調査検討を加えたので報告する。〔調査方法〕昭和27年1月1日以降、31年12月31日までの間に当所を退院した肺結核患者1,303名につき県下各保健所の保健婦患家訪問の機会を利用し、あらかじめ配布した調査票により現在ならびに退院後現在までの生活状況、治療状況および再発の有無等につき調査した。調査可能な者は県外移住その他の理由のため調査不能であつた230名を除いた1,073名(調査率82.3%)で、調査時期は33年7月以降10月末日まで、退院後の経過観察期間は1年6ヵ月以上6年6ヵ月までである。〔調査成績〕「再発」の定義については今日なお確定したとはいひがたいが、われわれは本調査を扱うにあたり退院時の病状を基準としていわゆ

る target point の解釈を適用して、X線写真上停止の状態を示し空洞影を認めず菌培養陰性3ヵ月以上持続した者を略治群とし、この群からの悪化を再発とした。退院時、以上の条件に満たぬ者を非略治群とし、この群からの悪化については別に「退院後の悪化」とした。調査しえた1,073名中略治群800名からの再発者は98名で、再発率12.3%、非略治群273名からの退院後の再悪化者は93名、再悪化率34.1%で両群間には退院後の経過に明らかな差を認めるが、非略治群の詳細は本報告からは除外した。再発者98名についての悪化の内容はX線所見上に悪化を認めるとともに菌再陽性化した者16名、X線所見上に悪化を認めた者51名、菌再陽性化した者22名、結核死亡4名、不明5名である。①再発者を、退院した年度別に検討すると、27年93名中18名で19.4%、28年120名中18名で15.0%、29年147名中22名で15.0%、30年193名中18名で9.3%、31年247名中22名で8.9%と逐年低下し、ことに30年以降に大きく低下しているが観察期間不揃いのため今後の検討を要する。②入院中施行した治療を5群に分け各群からの再発率をみると、内科的虚脱療法群はもつとも高く120名中22名で18.3%、以下無処置群94名中16名で17.0%、化学療法群97名中14名で14.4%、成形群340名中35名で10.3%、切除術群はもつとも低く149名中11名で7.4%である。③加療変形を除いた289名につき、退院時のX線写真を学研分類により分類し、病型および病変の拡りより再発率を検討すると、退院時A型およびF型に判定された者はなく、B型では28名中10名で35.7%、Cb型では210名中37名で17.6%、Cc型では41名中2名で4.9%、D型では6名、O型では3名中ともに再発者を認めず、E型では1名中1名に再発を認めた。すなわち退院時X線所見上病巣の安定化した者ほど再発率は低くなる。つぎに病変の拡りでは「1」からは116名中13名で11.2%、「2」からは137名中32名で23.4%、「3」からは36名中5名で13.9%で「2」からの再発率が高かつた。④退院後就労した者につきその生活状況を調査し、あわせて学研分類による病型を基準として退院後の管理状況を検討した。⑤退院後就労までの期間では6ヵ月以内に就労した者は397名中49名で12.3%、7~12ヵ月の者は154名中6名で3.9%、13~18ヵ月の者は71名中2名で2.8%、19~24ヵ月の者は40名中2名で5.0%、24ヵ月以上の者は54名中2名で3.7%となり退院後6ヵ月以内に就労した者の再発率は高い。この6ヵ月以内の就労群につき加療変形および空洞を有する者を除いたB型とCb型およびCc型+D型の3群に分かつと、Cc型+D型は27名中再発者なく、Cb型は112名中17名で15.2%であるが、B

型では 17 名中 8 名 47.1% と B 型において再発率は高い。⑥就労時の勤務内容を普通勤務と制限勤務に分け比較すると、普通勤務を行なつた者からの再発は 305 名中 35 名で 11.5%，制限勤務を行なつた者 411 名からは 26 名で 6.3% と就労時普通勤務を行なつた者に再発は多く認められた。前回同様病型別に 3 群に分け検討すると、Cb 型においては普通勤務を行なつた者からの再発は、制限勤務を行なつた者からの再発の 1.7 倍であったが、B 型では 2.1 倍で普通勤務を行なつた者の再発率は Cb 型に較べやや高かつた。⑦就労時の労働内容を 4 つに分け検討すると、肉体労働は 221 名中 22 名で 10.0%，事務労働は 350 名中 26 名で 7.4%，家事

は 121 名中 7 名で 5.8%，通学は 24 名中 6 名で 25.0% と通学群に再発率は高く、肉体労働と事務労働との間には有意の差を認めない。⑧再発者 98 名につき退院後再発までの期間を調べると、6 カ月までの者 19 名、12 カ月まで 20 名、18 カ月まで 15 名、24 カ月まで 15 名、36 カ月まで 8 名、48 カ月まで 14 名、49 カ月以上 7 名と退院後 2 年以内に全体の % 以上の再発が認められる。⑨就労した者につき、就労後再発までの期間では 6 カ月まで 12 名、12 カ月まで 10 名、18 カ月まで 12 名、24 カ月まで 10 名、36 カ月まで 6 名、48 カ月まで 7 名、49 カ月以上 4 名で就労後 2 年以内に % 以上の再発が認められた。

## (17) 結核菌およびツベルクリン

### 4. 結核菌の微細構造の研究 小池聖淳・森良一・武谷健二・戸田忠雄 (九大細菌)

結核菌の菌体内構造を超薄切片法で検索しようとするさいには、固定、包埋の条件を十分考慮しながら行なわないと、非常に人工産物を起こしやすく、その人工産物を本来の構造と誤認することが多い。われわれはその固定、包埋条件についていささか検討し、従来のものより優れたものを見出だしたので報告する。① 1% OsO<sub>4</sub> in veronal-acetate buffer pH 6.0 over night 固定。② 0.5% uranyl acetate 処理。③ acetone 脱水。④ araldite M 包埋。用いた菌は鳥型結核菌、獣調株、グリセリン・ピジョン 通気培養 16 時間のものを用いた。cell wall は巾 200 Å で最外層は 50 Å のやや density の高い層、中間層は 120 Å で density の低い層、最内層は 30 Å の density の高い層の 3 層より成る。cytoplasmic membrane は二重膜構造で巾 80 Å で、25 Å の double dense line から成る。この膜は従来は菌の分裂時に分裂端のみみられたものであつたが、これが double のまま全菌を被つていることが分かつた。いわゆるミトコンドリア様構造は巾 80 Å (25 Å の double dense line, less dense の 30 Å の interspace) の二重膜の層状構造であることは昨年われわれが dichromate-potassium buffer でのオスミック酸固定、methacrylate 包埋のものについて発表した。今回でも全く同一の構造を見出だすことができたので、この構造は人工産物ではないことは明らかである。しかもまだ機能の点でミトコンドリアとはまだ固定できていないし、形態的にもクリステ等の構造もないので、ミトコンドリ

ア様構造と呼ぶよりも層状体 (lamellar body) と呼称することを提唱したい。核構造は従来は非常に人工産物を起こしやすく、容易に核物質の凝集を起こし、その凝集塊を chromosome その他の本来の構造であるかのごとくに誤認されることが多かつたが、今回の固定包埋条件で、核部位に 10~30 Å の微細繊維が平行に走つていて、核部位を充満している像を得た。これは Kellenberger & Ryter の E. coli, B. subtilis 等の他の細菌と全く同様構造で、この微細繊維は DNA 分子の dimension と一致することは興味深い。しかもこの繊維をよく固定させるためには uranyl acetate 処理が絶対に必要であることが分かつた。host-parasite relation-ship を検索するための one step として、培養 HeLa 細胞に H<sub>37</sub>Rv を接種し、5 日培養後、超薄切片を作製し検索した。細胞質の中に巨大な colony を形成しているが、細胞側ミトコンドリアは健在で、このことは細胞と結核菌が共存していることを示している。結核菌は細胞質内に homogenous な hyaline 様の顆粒 X (直径 100~200 mμ) の body が点在し、その他網状の構造 Y がみられた。その他の構造は他の mycobacteria の構造と一致するが、前記 2 種の body は現在まで全く新しい構造で、その機能との関連性については今後の検索によるべきであると思う。〔結論〕①結核菌にもつとも適した固定包埋条件を明らかにした。②その超薄切片像より細菌膜、原形質膜、層状体核の構造を明らかにし、それぞれの dimension を計測した。③ host-parasite relation の 1 段階として HeLa 細胞-H<sub>37</sub>Rv の系で細胞構造、菌体構造を明らかにした。④細胞と結核

菌は併存していることが分かった。⑥結核菌の細胞質内に X, Y の 2 種の新しい顆粒の存在を明らかにした。

### 5. 結核菌のミトコンドリアの形態と機能分類 海老名敏明・福土主計・山口淳二・佐藤光三・鈴木隆福 (東北大抗研)

〔研究目標〕われわれは結核菌の超薄切片像にはじめてミトコンドリア様構造を発見し、ついで遠心分画法と超薄切片法との併用により、この構造が機能的にも動物細胞のミトコンドリアと酷似するものであることを確認した。今回はこの結核菌のミトコンドリアを分離するさいに、分画時の磨砕時間、メジウムの濃度等によつてミトコンドリアの形態と酵素活性とがどのように変化するかを詳細に研究し、細菌のミトコンドリアの特異性を追求した。〔研究方法〕ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株およびトリ型菌伝研株を用い、非磨砕菌の固定には 1% オスミウム酸・磷酸塩緩衝液 (pH 7.4) および 2% 過マンガン酸カリ水溶液を用い、固定時間を変化させてその切片像を比較した。ミトコンドリアの分離には、3 日間培養したトリ型菌 50 g を用い、ドライアイスで冷却しつつ等量的大海砂とともにモータ付擂潰機で磨砕して、蔗糖溶液に浮遊させ、分離用超遠心機で分画した。磨砕時間を 15 分、1 時間、1.5 時間および 2 時間とし、分画用メジウムを蒸溜水、0.25 M, 0.44 M, 0.88 M, 1.1 M および 1.5 M 蔗糖溶液として分画し、40,000 g および 106,000 g で顆粒画分を得た。顆粒画分およびその上清の L-リンゴ酸、コハク酸、DPNH, 乳酸酸化能をワールブルグ検圧計で測定し、チトクローム系を分光器で測定した。これと同時に顆粒画分を 1% オスミウム酸で固定し、超薄切片像を電子顕微鏡で観察した。〔研究結果〕①非磨砕トリ型菌の超薄切片を得るための固定には、1% オスミウム酸水溶液では室温 48 時間作用、2% 過マンガン酸カリ水溶液では室温 3 時間作用がもつとも良好な結果を与えた。2% 過マンガン酸カリ水溶液固定の場合、15 分間固定でもかなり像は保存されているが、細胞膜遊離がはなはだしく、切片像は不良であった。1 時間固定でかなり良好となつたがなお細胞膜は遊離していた。3 時間固定では細胞膜が完全に密着し、しかも細胞内部構造がよく保たれ、細胞質顆粒も微細で、核部位も空胞化をまぬがれた。最良条件の場合には、1% オスミウム酸でも 2% 過マンガン酸カリでも基本構造には大差はないが、過マンガン酸カリ固定は短時間で完了するから人工産物を生ずる危険性は少なくなると考えられ、賞用すべき固定法と思われる。②ミトコンドリア分離における磨砕時間は海砂磨砕法では 15 分間磨砕でもつともよく顆粒の形態が保たれた。すなわち 15 分間磨砕では 50~400  $\mu$ m の円形で、内部に管状構造を有する顆粒として分離されるが、長時間磨砕ではこの内部構造が失われ、膜のみのリング構造となつて

しまう。一方酵素活性の比較では有意の差が認められなかった。③ミトコンドリア分離におけるメジウムの濃度：形態保全にもつとも適した 15 分間磨砕法を用いてメジウムの濃度の影響を検討した結果、酵素活性は高濃度のメジウムによる分画ほど高い値を示した。培養時期、磨砕および分画法、酵素活性測定法などの微妙な差異によつて測定値の比較に誤算を生ずることを避けるために、一時に大量 (約 200 g) の菌を培養し、これら要素を完全に同調させて数回にわたつて実験を行ない、比較研究にあつた。したがつて L-リンゴ酸、コハク酸 DPNH 酸化能が、メジウムの濃度に比例して高い値を示したことは意義が大きいと考えられる。なおチトクローム系の存在を示す特有な吸収波長は、磨砕時間およびメジウム濃度の変化によつて変動を示さなかつた。一方メジウム濃度を種々変化させた場合、顆粒の超薄切片像は著明に変化せず、形態学的には蔗糖濃度差に対して安定なものであることが分かった。この点、動物細胞のミトコンドリアと相違すると考えられる。以上のように、形態変化を示す場合にも酵素活性に大きな差を示さず、酵素活性に差を生じた場合にも形態変化が著明でない場合のあることは、結核菌ミトコンドリアの機能的単位がかなり微小な構造的単位で行なわれていることを示唆する。

〔結論〕①結核菌の固定法として、オスミウム酸とともに、過マンガン酸カリの適当条件での使用がよい切片像を与えた。②結核菌ミトコンドリアの分離には短時間磨砕法が望ましい。③結核菌ミトコンドリア画分の酵素活性は分画に用いるメジウムの濃度に比例して増大する傾向を示した。

#### 〔4~5 への質問〕 武谷健二 (九大細菌)

演題 5 のミトコンドリア様構造と演題 4 の lamellar body との差異についてどう考えるか。

#### 〔5 への質問〕 小池聖淳 (九大細菌)

福土氏の写真をみると、顆粒画分の切片像は菌体中の lamellar body と似ていない。ゆえに顆粒画分は酵素学的にはミトコンドリアに相似ではあるが、その顆粒が菌体内にみられる lamellar body と同定することは難しいと思う。lamellar body はわれわれが示したものは crystae も dimension も高等生物の mitochondria とは異なるので、これはミトコンドリア様構造とよぶよりも層状体とよぶほうが、今の段階では無難なのではないかと考える。

#### 〔回答〕 福土主計

小池氏の示された写真ではやはり lamellar body とよぶのが妥当だと思う。われわれの分離した顆粒画分は TCA cycle の酵素、チトクローム系のほかに酸化的リン酸化も行なうから、生化学的性状からいつてミトコンドリアに匹敵すると思う。この顆粒画分が intact cell の lamellar body と結びつくかどうかを今後確かめなければ

ばならないと思う。

#### 6. BCG より分離した cell wall, 顆粒および可溶性画分の免疫学的性状に関する研究 小谷尙三・北浦敏行・平野貞治 (奈良医大細菌) 東川幹男 (奈良医大第二内科)

〔研究目標〕最近の実験技術の進歩に伴い、微生物の生理、生態、化学的ないし免疫生物学的性状をその sub-cellular な微細構造と対応させつつ考究する研究分野が急速に開拓されつつある。演者らはこのような新しい研究方法を利用し、従来とは異なつた観点から、まだ不明の点のはなはだ多い結核菌ないし結核症の諸問題を解明しようと考え、昨年の本学会では音波処理によつて得た BCG 破砕液から cell wall, 顆粒および可溶性の各画分を分離し、その化学的性状を互いに比較しつつ調べた成績について報告したが、今回はこれらの画分の免疫学的性状についての実験成績の概要をとりまとめて報告する。

〔研究方法〕実験に用いた画分のうち顆粒ならびに可溶性画分は化学実験用の標品分離の場合と全く同様にして分画したが(北浦敏行: 奈良医学雑誌, 9(3): 184~196, 1958), cell wall 画分は化学実験用の標品分離の条件でとつたものには 1~3% の抗酸菌が混入しており、免疫学的実験ではこの程度の抗酸菌の混在も得られた結果の解釈を複雑にするので sonic oscillation の出力電圧を 75 V から 125 V にあげ、また低速遠沈を 330 g の代りに 1,600 g で行なう等菌体破碎、分画の条件を多少変更して分離した。このようにして分離した cell wall 標品は細片化して電顕像のみでは cell wall かどうか判定しがたいほどであり、収量は乾燥菌量の 1~3% とよくないが、化学的性状は低電圧破碎で得たものと大差なく、しかも抗酸菌の混入率は 0.01% 以下で、また多数の電顕視野についてしらべても dense な菌体破片の混在はほとんど認められない。これら画分の免疫学的性状の検索法は次項に記す。〔研究結果〕①ツベルクリン皮内反応惹起能: 各画分ならびに対照として凍結乾燥した BCG 生菌を arlacel A 1, 流バラ 2, 水 1 の adjuvant に所要濃度に浮遊し 65°C 1 時間加熱したものを免疫原とし、実験 1 および 2 では各群 3~4 例のモルモットにその 1 mg 相当分を 1 回皮下注射して 7 週間後に、実験 3 では各群 3 例のウサギに 3 mg 相当分を 17 日の間隔で 2 回皮下注射して 3.5 週間後に、ツベルクリン皮内反応の有無、強さをしらべた(モルモットでは 100 倍、ウサギでは 10 倍のソートン・旧ツベルクリンを用いた)。その結果、可溶性画分感作群ではいずれの実験でも反応陰性、cell wall 感作群では全菌感作群と同程度の明瞭な陽性反応の認められることが明らかになった。顆粒画分感作群の成績は一定せず、実験 1 では反応陰性であつたが、別の標品を用いた実験 2 および 3 では陽性反応が認められた。しかしその強さ

は全菌あるいは cell wall 感作群に比べるとかなり弱かつた。後述するように、この画分には相当量の cell wall が混在している疑いがあるので、観察された陽性反応が顆粒それ自身による感作に基づくものかどうかは今後の検討を要する。②防禦抗原性: 上記 adjuvant に浮遊した各画分ならびに全菌の 3 mg ずつを各群 5 例の CF 1 系マウスに 20 日の間隔で 2 回皮下注射し、第 2 回注射後 41 日目にマウス当り  $3 \times 10^5$  生菌単位の強毒牛型菌 Ravenel 株を尾静脈内に接種した。攻撃 31 日後にマウスを屠殺し、肺、肝、脾、腎について臓器当りの生菌単位数を算定し、その値を adjuvant のみを注射した非免疫対照群のそれと比較した。その結果、cell wall 免疫群では肝、脾、腎の生菌単位数が対照群のそれを有意の差で下まわり、全菌免疫に近い防禦効果の認められることが明らかになった。これに対し顆粒画分免疫群では有意の差がみられるのは腎のみであり、可溶性画分免疫群ではいずれの臓器にも有意の差を認めえなかつた。なお上記免疫原の 1 mg 相当分で 2 回免疫したマウスに Ravenel 株を接種し、攻撃後日をおつて各群 2 例ずつのマウスを剖検し、臓器内生菌単位数の消長をしらべた実験においても、本質的に同様な結果が得られた。③血中抗体産生能と反応原性: ツベルクリン皮内反応惹起能をしらべる目的で免疫したモルモット、ウサギから採取した血清について、これら血清の各画分に対する抗体価を補体結合反応によりしらべた。その結果、cell wall および顆粒の両画分はいずれも強い抗体産生能を有し、かつ両画分の抗原性には強い交叉反応性の認められること、可溶性画分は他の画分にくらべると抗体産生能が弱いこと等が明らかになされた。ついで cell wall および顆粒画分免疫ウサギ血清を cell wall, 顆粒および可溶性画分で吸収して吟味した結果、④顆粒画分には他の画分に少なくとも多量には存在しない顆粒に特異な抗原が存在する。⑤しかし一方、この画分には cell wall と共通な抗原ないしは cell wall 破片が相当量存在している。⑥これに反し cell wall 画分への顆粒の混入はあるとしても少ないが、cell wall に特異な抗原の存在の有無は現在のところ明らかでない。⑦可溶性画分と cell wall および顆粒画分の間には少なくとも多量の共通抗原の存在ないし相互の混在は認められない等の事実を示唆する成績が得られた。

#### 7. 抗酸性菌フェージの分離に関する研究 瀬川二郎 佐々木三雄 (国療福岡) 武谷健二・古川和宏 (九大細菌)

〔研究目的〕土壌中の抗酸性菌フェージの由来については、すでに武谷らもいつているとおり、いろいろな可能性が考えられる。その 1 つは、土壌中にあるいは存在するかもしれない lysogen な抗酸性菌によつて放出されるフェージの増強という可能性。第 2 には、分離の

目的で投入された菌群のなかに、lysogen な菌と感受性菌とがたまたま混在することによって増強されるという可能性。第 3 には、wild type のファージが、感受性菌の投入によって増強されるという可能性等が考えられる。われわれは、これらの可能性を検討するために次のような実験を行なった。〔実験方法〕実験用土壌としては、福岡養所構内の 10 カ所の土壌と長島愛生園から恵送された 2 カ所の土壌と計 12 種で、いずれも肥料のよく効いた場所から採取された土壌である。12 種の土壌のそれぞれに滅菌蒸溜水を加え、十分に攪拌振盪したのちに、Söhngen 氏法によってこれら土壌中に含まれる抗酸性菌をできるだけ多数分離する。12 種の土壌から計 22 株の抗酸性菌が分離された。ついで、これら 12 種の土壌をそれぞれ等分して、一方にはいま分離した 22 株の分離菌株を、他方には 5 株の研究室保存菌株を型のごとく投入し、約 3 カ月後に細菌濾過管にて濾過した 24 種の濾液を、増強に用いた保存菌株ならびに分離菌株のすべてに spot して、その感受性の有無を探索した。〔実験成績〕増強のために保存菌株を投入したほうの濾液はこれら保存菌株群に強く感受性を示し、また増強用に分離菌株を投入したほうの濾液はこれら投入分離菌株群に強く感受性を示すことが同様に認められた。このことは、これらのブラックからさらに分離増強したファージを用いて、同様な実験を繰り返すことによって確認された。つぎに、ある土壌に分離菌株を投入して得られた濾液が、同じその土壌から分離された抗酸性菌に対して感受性を示した場合が 5 例、感受性を示さなかつた場合が 4 例であつた。なお、24 種のファージを武谷分類試案に従つて分類すると 3 群に分かつことができる。〔溶原菌の存在〕これらの実験途上において、われわれが新たに土壌より分離した菌株中に特異な性状を示すものの存在することを認めた。すなわち、3-A 株および 3-a 株の 2 株を、ファージの吸着を阻止する Tween 80 を含む Dubos 培地に数日間培養したものの濾液を spot 法により検するに、数株の分離菌株に対して溶菌斑を形成するのを認めた。実験方法としては、それぞれの菌のごく少量を、Tween 80 を含む Dubos 培地に 5 日の間隔で継代培養を行ない、その 3 代目より 12 代目までのおのおの培養濾液について、3-B 株を指示菌としてファージの検出および定量を行なった結果、2 株とも常に一定の割合にファージを放出するのを認めた。なお、2 株ともフィルム培養における発育状況、染色性、Littman 培地での発育等によつて抗酸性菌であることを確かめた。以上の事実から、3-A 株および 3-a 株は、lysogen な抗酸性菌であると考えられる。武谷らによつてすでに人工的に lysogen な抗酸性菌をつくることに成功しているが、自然界における lysogen な抗酸性菌の存在については、世界を通じてまだ報告がな

く、ここにわれわれによつてはじめてその存在が確認され報告されたのである。〔結論〕従来、土壌中ファージの分離のためには、増強用抗酸性菌として、研究室保存菌株が用いられてきたのであるが、われわれの行なつたように、その土壌から新たに分離した抗酸性菌によつても、ファージの分離は可能であり、しかも肥料のよく効いた土壌であるならば、このような方法によつても 100 % 可能である。新たに分離した土壌中抗酸性菌のなかに lysogen な抗酸性菌の存在しうるといふ事実と、ある土壌に分離菌株群を投入して得られたファージが、同じその土壌から分離された抗酸性菌に対して感受性を示す場合も少なくないというこれらの 2 つの事実より、土壌中抗酸性菌ファージの由来については、最初に述べた第 1 と第 3 の可能性が実証された。

#### 8. 抗酸性菌ファージに関する研究 工藤祐是・檜川義親 (結核予防会結研)

〔研究目標〕近時、抗酸性菌ファージの分離の報告がかなりみられるようになったが、そのいずれもが土壌に由来している。また分離ファージの諸性状も研究が開始されたばかりで、まだ不明な点が多い。そこで、抗酸性菌ファージの分布、抗酸性菌ファージを用いての抗酸性菌の分類および抗酸性菌ファージによる治療を目標とする研究を行なった。〔研究方法〕ファージの分離は、畠土、鶏舎土、鶏糞、鳩糞、家兎糞、緬羊糞、モル糞便を用い、畠土は約 50 g、糞便は拇指頭大 1~2 コに滅菌水 50 cc を加え混和後、非病原性抗酸性菌 *チモテー* 株および No. 19 株の濃厚洗滌菌体を 3 日目ごとに 4 回加えてファージの増強を行ないジャンペラン型濾過管 L<sub>0</sub> での濾液を使用した。これらの畠土は電気 pH メーターで pH を測定した。ファージの有無の検査には、はじめグリセリン寒天平板培地を用い *チモテー* および No. 19 に対する溶菌斑形成を検討した。これをさらにグリセリンブイヨンの通気培養により増強して各種の検査に用いた。しかし発育の遅い菌ではグリセリン寒天使用がうまくいかぬので次の方法を考案した。すなわち従来の 1 % 小川氏培地を用い、被検菌の 0.1 mg/cc 菌液を平等に斜面に接種し、ついでファージ液をガラス壁に沿つて、0.5 cc ずつ流入後封ろう直立のまま培養する。しかるときは菌の発育に伴い溶菌が行なわれておれば、斜面の底部から上方に向かう発育阻止帯が認められた。この方法で研究室保存の人型菌 9 株、牛型菌 5 株、鳥型菌 6 株、非病原性抗酸性菌 2 株の計 22 株を検査した。治療実験としては、KH-1 株の 5 cc/mg 菌液を 0.1 cc ずつ静注し、菌接種と同時に、7 日後に谷川株の 5 × 10<sup>6</sup> plaques/cc の力価のもの 0.1 cc ずつを静注して 60 日間観察後屠殺、剖検および培養を行なった。また血清の溶菌作用に及ぼす影響をみる目的で、谷川株について No. 19 を指標に 5 % グリセリン加寒天培地に人、牛、馬

家兔血清を 0.1% より 10% までに加えた場合について寒天重層法により定量的に検討した。さらにファージの増殖に及ぼす血清の影響をしらべるために 5% グリセリン培地に馬血清を 10% に加えこれに谷川株および No. 19 のおのおの一定量を加えて 37°C で通気培養を行ない、経時的にとり出してグリセリン寒天平板でファージ数を定量した。これらのファージは電子顕微鏡により形態が検討された。〔研究結果〕 畠土 16 種より 8 株、鶏舎土 4 種より 3 株、鶏糞 3 種より 2 株、家兔糞 2 種より 1 株、綿羊糞 1 種より 1 株、計 15 株の抗酸性菌ファージを分離しえた。畠土の pH とファージ検出との相関は認められない。分離ファージのうち数株の形態をしらべたが現在までに報告されたものと同様で精子状を呈していた。谷川、K<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>11</sub>、K<sub>12</sub>、K<sub>14</sub> はもつとも広い溶菌域を示し、人型菌のほとんど、または全部と 263 t (牛型保存株) を溶かし、かつその一部のものには Avt (鳥型保存株—ほとんど鳥に病原性なし) をも溶菌している。さらに M9 は H<sub>27</sub>Ra, Maren Cecilie, E 38686, Avt を溶菌する特異な株である。有色抗酸性菌を溶菌するファージはまだ分離しえない。病原性の弱いと思われる菌株ほど多くのファージが共通して溶菌する傾向がみられたのは興味深い。マウスでのファージによる治療実験は所期の目的を達しえなかつた。この原因を探究すべく各種血清を用いて溶菌状態をしらべたが、各血清ともその含有量の増加に従って溶菌斑形成は少なくなり、とくに馬血清においてその傾向の強いことが分かつた。さらにファージの増殖に及ぼす影響をしらべた。培養 3 時間後には血清を加えたほうが若干ファージの増加が多いようであるが、48 時間後には加えざる場合の千分の一以下にファージの増殖が抑えられていた。〔総括〕以上の成績から、抗酸性菌ファージの分布は意外に広く、従来の土壌ばかりでなく、鳥獣糞便にもかなり高率に見出だされる。したがって、雑菌の多く存在するような試料にはどこにも抗酸性菌ファージも存在するものと想像される。われわれは 15 株のファージを分離しえたが、その溶菌スペクトルからみると、特異性の強い数株と広く適合する多くのファージがあり、これら特異性の強いものを選び、抗酸性菌の分類を試みつつある。またこの実験で鶏に強毒である鳥型菌 2 株を溶菌するファージ 1 株を得た。各種の血清は抗酸性菌ファージの増殖および溶菌に悪影響があり、これが生体内でのファージ作用が阻害される 1 つの原因と考えられる。

〔質問〕 武谷健二 (九大細菌)

① 分離ファージのあるものがトリ型結核菌毒力株を溶菌するといわれるが、それは plaque count をして確かめられたか。そうでないかぎり、われわれが前から報告しているように、一種の abortive infection と考えたほうがよいであろう。② ファージ治療が無効なことは

他のファージについてよく知られている。われわれも数年前、lysogenic な菌を得る目的で結核感染マウスに大量のファージの連続投与を行なつたが、治療効果はなく、また lysogenic な菌を分離することもできなかつた。③ 血清添加培地での菌の発育の様相は無添加のものとは違くないか。

〔回答〕 檜川義親

はたして強毒トリ型菌の中でファージが増殖しているかどうかについては、さらに検討を加える。

〔追加〕 瀬川二郎 (国療福岡)

われわれは、ファージ B<sub>1</sub> に及ぼす人血清の影響を検討した。0~128 × まで倍数希釈した各濃度の血清を 37°C 2 時間作用させたファージはいずれも、対照のグリセリン、プイオン中のファージに比べて活性の低下は認められなかつた。また 1~7 日間にわたり血清を作用させたファージも、おなじく対照に比べて活性の低下は認められなかつた。したがって、少なくともファージ B<sub>1</sub> に関するかぎりは、人血清が阻止的に働くものとは考えられない。

### 9. 結核菌の薬剤耐性に関する研究 (第 8 報) 柿下正道・西東利男・松田知夫・小西健一・荒井正宏・西田昭治・寺崎隆・毛利正 (金大結核細菌免疫部)

〔研究目的〕結核菌の薬剤耐性機構の一端を知る目的で主として SM および INAH に対する耐性獲得 機序および耐性菌の感性復帰に関して次の試験管内実験ならびに動物実験を行なつた。(I)耐性獲得に関する実験〔研究方法ならびに結果〕ヒト型結核菌 H<sub>2</sub> 株 1 mg 静脈内感染マウスに対し感染後 4 週目より毎日 SM 1 mg あるいは INAH 200 γ 宛をそれぞれ 20 週にわたり皮下投与し、その間臓器内結核菌の SM または INAH に対する耐性獲得状況を毎週測定した結果、SM 投与群では 8 例に 10 γ 耐性菌の出現をみたが、INAH 投与群では 8 週において 3 例に 1 γ 耐性菌の出現を認めた。いずれも高度の耐性菌は認められなかつた。しかも SM 耐性菌出現の時期は治療期間と平行せず比較的早期より認められた。一方比較的少量感染マウス (0.1 mg 静脈内) に接種翌日より 3 週間治療を行なつた実験では両群とも耐性菌の出現は認められず、動物体内における結核菌の薬剤耐性化には菌の増殖が旺盛であることが必要な条件の一つであると考えられる。しかしいずれにしても動物体内で結核菌を高度に薬剤耐性化することは困難である。次に耐性獲得機序の一端を知る目的でトリ型結核菌を用いて次の実験を行なつた。まず 20% glycerol 含有 Sauton 培地に継代して発育良好ならしめたトリ型結核菌竹尾株の SM に対する感受性を測定したところ、処置前の菌株に比して明らかに感受性の低下しているのが認められた。この菌株の glycerol を基質とした場合の酸素消費量を Warburg 検圧法により測定

したところ、処置前の菌株に比し lag phase の明らかな延長が認められ、以後急激に酸素消費量の増加したことより菌膜の透過性の減弱が考えられる。さらに竹尾株を P<sup>32</sup> (30 μc/ml) 単独、SM (0.05 γ/ml) 単独および P<sup>32</sup> (30 μc/ml) と SM (0.05 γ/ml) 併用添加 Sauton 培地に 5 日ごとに 5 代継代し、毎回 SM に対する耐性を測定したところ、P<sup>32</sup> と SM の併用添加培地に継代した場合は SM 単独添加培地に継代した場合に比し SM 耐性化は促進されることが認められた。しかし P<sup>32</sup> 単独添加の場合は SM 感受性に無影響であった。また INAH に対して同様の実験を行なったが P<sup>32</sup> と INAH 併用添加の場合も INAH 単独添加の場合と全く同様な成績であった。〔総括〕以上の成績を要約すれば、①実験的結核マウスに対して SM あるいは INAH で治療を行なっても高度の耐性菌は出現しないが、耐性獲得には体内の菌が増殖旺盛な状態にあることが必要であると思われる。②トリ型結核菌を用いた試験管内実験では菌膜の透過性を減弱せしめると思われる処置により SM 感受性は低下する。③トリ型結核菌に対し SM の存在下において P<sup>32</sup> を持続照射することにより SM 耐性化は促進されるが INAH についての実験では P<sup>32</sup> の照射は無影響であった。(II) 耐性菌の感性復帰に関する実験〔研究方法および結果〕100 γ SM 耐性ヒト型結核菌 0.2 mg 宛をマウスの静脈内に感染し 3 週ごとに 5 代マウスに継代し、これらのマウスを VM 治療群 (毎日 2.0 mg) と INAH 治療群 (毎日 0.1 mg) とに分けて 1 代ごとに臓器内結核菌の薬剤感受性を測定したところ、VM 治療群では 4 代にいたり 10 γ SM 耐性に低下することが認められた。INAH 治療群では最初やや耐性の低下を認めたが INAH 耐性となるにしたがつて旧に復するものが認められた。次にトリ型結核菌を用いた試験管内実験では竹尾株の SM 感受性株を 0.1 M の citrate 溶液中に浸漬せしめ 100° C、10 分加熱後 1 週間水室に放置したものの上清に SM 耐性竹尾株を浮遊せしめ 50° C、30 分間加熱後耐性測定用培地に接種し、発生集落数を算定することにより明らかに耐性の低下していることが認められた。このことは耐性菌にあらかじめ 50° C、30 分間加熱後 -13° C、20 分冷却操作を加えたのちに感性菌浸出液を作用させた場合に一層著明であった。また感性菌浸出液に DNA-ase を作用させることにより耐性菌感性化能の消失することからこの作用は DNA と関係あるものと考えられる。一方 INAH 耐性菌については、INAH 治療を行なった肺結核患者より分離した 100 γ INAH 耐性菌 2 株、10 γ INAH 耐性菌 11 株を Kirchner 培地に継代培養した結果 6 代目より耐性の低下するものが認められ、12 代にいたつて全菌株が感性に復帰した。〔総括〕以上の成績を要約すれば① SM 耐

性菌感染マウスを長期間 VM で治療することにより SM 耐性の低下がみられる。(トリ型結核菌を用いた試験管内実験において、感性菌浸出液に SM 耐性菌を浸漬せしめて加熱、冷却操作を施すことにより SM 耐性の低下がみられる。③この感性化能は浸出液中の DNA に由来するものと考えられる。④ INAH 耐性菌を Kirchner 培地に長期にわたり継代培養することにより感性に復帰した。

#### 10. 鳥型結核菌の SM 耐性獲得に及ぼす pridoxamin の抑制 山田弘三・近田嘉人・松永俊明 (名大山田内科)

われわれは、先に鳥型結核菌における SM 耐性の出現を pridoxamin が強く抑制することを知り、その抑制機構として、第 1 に、pridoxamin は SM と共存するとき SM の有する遺伝子変異効果に強く拮抗する、第 2 に、pridoxamin の化学構造上より、4 位の側鎖のアミノ基が重要な意義をもつことを明らかにした。今回は、鳥型結核菌竹尾株の SM 1,000 γ/cc 以上耐性菌より DNA を抽出して、SM 感性菌の耐性化をはかり、この過程に pridoxamin を添加した場合、DNA による SM 耐性誘導にいかん pridoxamin が影響するか観察した。また、pridoxamin による SM 耐性獲得抑制機序の発現の場における SM による事前の感作の影響、すなわち、いわゆる免疫類似現象があらわれるか否かを観察した。(I) 核酸抽出法〔実験方法〕使用菌株は鳥型結核菌竹尾株の SM 1,000 γ/cc 以上耐性菌、これを 2% Sauton 寒天培地に数代培養後の菌株を使用した。核酸抽出法は Chargatt Saidel 法を多少変更し、鳥型結核菌 Sauton 培地 6 日間培養後水洗、10 倍水冷アセトン投入後菌体をヌッチェで濾別、20 倍水冷エーテルで 24 時間脱脂、この乾燥菌 5 g につき、少量の 0.01 M citrate-Na 添加 borate buffer pH 7.6 を加え 0° C で 4 倍重量ガラス粉と磨砕約 1 時間、同様 buffer 100 cc 加え 0° C 24 時間振盪抽出、3,000 回転 30 分遠沈、ついで上清を 12,000 回転 10 分遠沈、この上清濾液 80 cc に同量の 1% desoxy-chorate を加え 0° C 24 時間振盪し Sevage 法除蛋白、2 倍容アルコールを加え 3,000 回転 30 分遠沈しえた核酸沈澱を 35 cc の蒸留水に溶かし流水透析 0° C 24 時間、次に蒸留水透析 0° C 24 時間、これを凍結乾燥す。抽出核酸の主たる生化学的特性は、収率 0.78%、総磷測定は Fiske & Subbarow 法により 8.8%、DNA 磷は diphenilamin 反応を用い 7.2%、RNA 磷は Meibum 法により 1.6%、紫外線吸収波長は Beckman spectrophotometer により最大 258 mμ、最小 235 mμ を示した。(II) DNA と菌体との培地外感作実験〔実験方法〕供試菌株は鳥型結核菌竹尾株の SM 感性菌で、これよりガラス玉手振り法により 5

mg/cc の均等な生理食塩水菌浮游液を調製した。反応系は、菌液 1 cc, DNA 1,000  $\gamma$ /cc 1 cc, pridoxamin 100  $\gamma$ /cc 1 cc を 37°C 24 時間感作す。対照は pridoxamin を除いた。ついで感作後菌液を buffer で洗滌して DNA を除去したのち、よく振盪した菌液を pridoxamin 100 および 10  $\gamma$ /cc 含有の 2% Sauton 寒天培地に 0.1 cc 宛接種し、これを 5 日目ごとに 3 代継代培養した。耐性獲得状態は、継代ごとに菌を生理食塩水にて  $10^{-1}$ ~ $10^{-7}$  に稀釈し、各濃度の SM を含む系列 (各組試験管 10 本) に単個集落を得るように接種し、耐性菌の population を算定した。対照は普通 Sauton 寒天培地に同様継代培養して耐性誘導の状態をしらべた。〔実験成績〕対照は DNA 感作後 3 継代で SM 100  $\gamma$ /cc の耐性に誘導され、pridoxamin 添加例ではいずれも SM 0.1  $\gamma$ /cc 以上には上昇せず。この場合の耐性菌の population は、対照は生菌数  $9.5 \times 10^7$ , SM 0.1, 1  $\gamma$ /cc に膜様増殖, 10  $\gamma$ /cc に  $1.1 \times 10^6$ , 100  $\gamma$ /cc 以上には集落なし。pridoxamin 添加例は生菌数  $7.4 \times 10^7$ , SM 濃度 0.1  $\gamma$ /cc に膜様増殖, 1  $\gamma$ /cc に  $0.3 \times 10^3$ , 10  $\gamma$ /cc 以上には集落なし。(III) DNA と菌体との培地内感作実験〔実験方法〕供試菌株は同様に竹尾株の SM 感性菌を使用。感作方法は 2% Sauton 寒天培地内に DNA 1,000  $\gamma$ /cc, pridoxamin 100  $\gamma$ /cc の割合に含有するように作成し、菌液 0.1 cc 接種 4 日間感作増殖す。以後は pridoxamin 100, 10  $\gamma$ /cc 含有培地に 5 日目ごとに継代培養し、SM 耐性獲得の状態を観察した。対照にはいずれも pridoxamin を除いた。〔実験成績〕耐性菌の population は対照の生菌数  $12.2 \times 10^7$ , SM 濃度 0.1, 1, 10  $\gamma$ /cc に膜様増殖, 100  $\gamma$ /cc に  $2.6 \times 10^7$ 。pridoxamin 添加例では生菌数  $3.6 \times 10^7$ , SM 濃度 0.1  $\gamma$ /cc に  $2.1 \times 10^7$ , SM 1  $\gamma$ /cc 以上には集落を認めず。(IV) 耐性復帰実験〔実験方法〕DNA の培地内、培地外感作によつて得られた SM 耐性誘導菌および誘導阻害菌を、2% Sauton 寒天培地に 15 継代培養し、この SM 耐性度の復帰および獲得の状態を観察した。pridoxamin 添加実験の菌継代には、pridoxamin 100, 10  $\gamma$ /cc をそれぞれ添加した。〔実験成績〕いずれも対照は SM 100  $\gamma$ /cc 以上の耐性を示し、pridoxamin 添加例では SM 1  $\gamma$ /cc には survive するが 10  $\gamma$ /cc 以上には survive しなかつた。(V) SM 感作後の pridoxamin 添加実験〔実験方法〕SM 濃度がそれぞれ 0.01, 0.1, 1  $\gamma$ /cc 含有の Sauton 寒天培地に SM 感性菌を接種 5 日間培養後、その最高濃度に生えた菌株を pridoxamin 100  $\gamma$ /cc 含有 2% Sauton 寒天培地に増量的および恒量的に 5 日目ごとに継代培養した。〔実験成績〕pridoxamin 添加例は対照より 1 継代おくれで第 6 継代にて SM 1,000  $\gamma$ /cc 以上耐性に上昇し、増量

的、恒量的実験とも同様傾向を示した。〔結論〕①鳥型結核菌竹尾株の SM 1,000  $\gamma$ /cc 以上耐性菌より抽出した DNA が SM 感性菌を耐性化する過程において pridoxamin を添加すると、その耐性化は完全に阻害される。②同様 DNA 感作による SM 耐性誘導菌および SM 耐性誘導抑制菌は、第 15 継代後もおのおのの SM 耐性度を保持している。③ pridoxamin による SM 耐性獲得抑制機序は、SM 感性菌が SM と最初に接触する場合に pridoxamin が共存することが必要条件で、事前に 1 度 SM に接触した菌株は、そのさい SM 耐性を獲得していなくてもその後の pridoxamin 添加では SM 耐性獲得を抑制することはできなかつた。

〔質問〕東村道雄 (国療大府荘)

核酸 (耐性菌より得た) の入った場合と入らない場合の SM 耐性菌出現率の差はいかほどであつたか。

〔回答〕松永俊明

DNA 添加しない培地の集落の大きさ、培養日数および生菌数は DNA 添加培地におけるそれと大差ない。

#### 11. 結核菌の INH 耐性出現機序と結核菌による INH の不活性化作用に関する研究 加賀董夫・坂井英一・橋本郁 (国療神戸)

〔研究目標〕先に、われわれは in vitro において、INH の抗結核菌作用は SM のそれに比して菌量の影響を受けやすく、また、大量の菌を INH 含有培地に接種して one step に分離した mutants は、分離せられた濃度の INH に対して耐性を示さないことを知つたので、今回、これらの現象は菌が INH と拮抗し、INH の抗菌作用を不活性化することによるものではないかと検討した。つぎに、Fisher が INH 耐性菌が hemin を要求することを報告して以来、INH 耐性菌の特殊な栄養要求性に関してしばしば検討がなされているが、また、その本態が解明せられていない。この INH 耐性菌が特殊な栄養要求性をもつことは、INH の作用機序、INH の耐性出現機序を考察するうえに重要な問題点と考えられる。われわれは INH の one step mutants より、1.5% Sauton 寒天培地上の発育には hemin あるいはその他の物質 (supporting factor—菌の発育に、直接的あるいは間接的に役立つ物質—広義の growth factor) を必要とする鳥型菌 INH 耐性株を分離して、その菌株が supporting factor の必要性に関して純粹かつ安定であることを知つたので、分離の方法、supporting factor の種類、該菌の生物学的特性等に関して検討を行なつた。〔実験方法および結果〕① INH 100  $\gamma$ /cc 加 1.5% Sauton 寒天培地 (アスバラギンの代りにグルタミン酸ソーダ倍量使用) における鳥型菌竹尾株の one step mutants の分離率は、湿菌量 100 mg/cc (生菌数:  $2.952 \times 10^9$ )、10 mg

/cc を接種したときには、それぞれ  $8.91 \times 10^{-6}$ ,  $9.68 \times 10^{-6}$  であるのに、 $1 \text{ mg/cc}$ ,  $0.1 \text{ mg/cc}$  (生菌数  $2.952 \times 10^6$ ) を接種したときにはそれぞれ  $1.42 \times 10^{-6}$ , 0 となり、菌液濃度による分離率の差異を認めた。グリセリンブイヨン寒天、1%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  小川培地においても同様であった。②鳥型菌竹尾株の感性株および INH 耐性株の培養濃液 (遠沈 2,500 rpm 30 分間、その上清を Seitz にて濾過) あるいは菌体の 1/15 M, pH 7.2 の磷酸緩衝液抽出液 (凍結融解 20 回) を Sauton 培地に添加する (1 cc 当り 0.25 cc 宛) と、INH の鳥型菌に対する MIC (最小発育阻止濃度) は、前者により 4~64 倍 (培養日数が古いほど大) となり、後者により 125 倍となり、いずれも INH の抗菌作用を不活性化した。③ INH 100  $\gamma/\text{cc}$  培地の one step mutants の数コロニーをとつて菌懸濁液を作製し、Sauton 寒天培地および 5  $\gamma/\text{cc}$  hemin 加 Sauton 寒天培地に接種すると、それぞれ 2 コロニー、249 コロニーの発育を認めた。さらに、hemin 加培地の数コロニーをとつてこの操作を繰返したところ hemin 加培地には 872 コロニーの発育を認めるのに、hemin を加えない Sauton 寒天培地には全く発育を認めなくなった。同菌株 (SF (+) 株と略) を 5 代、hemin 加 Sauton 寒天培地に継代したが、毎代とも hemin を加えない培地においては全く発育を認めなかつた。④種々の物質を、種々の濃度に添加した Sauton 寒天培地上に SF (+) 株の発育を検討したところ、hemin (3.2  $\gamma/\text{cc}$  以上)、pyruvate (25  $\gamma/\text{cc}$ )、クエン酸鉄アンモン (500  $\gamma/\text{cc}$ ) を添加したときのみ、完全な発育を示した。⑤ SF (+) 株、SF (-) 株 (INH 100  $\gamma/\text{cc}$  培地より分離した supporting factor を必要としない菌株) の、INH に対する耐性を pyruvate 25  $\gamma/\text{cc}$  加 Sauton 培地に検査したところ、INH の MIC が感性株に比して、それぞれ 8~16 倍であつた。⑥ SF (-) 株を Sauton 寒天培地上で、step by step の方法により INH に対する耐性を上昇せしめ、12.5  $\gamma/\text{cc}$  の INH に耐性を示すコロニーを得た。⑦感性株、SF (+) 株、SF (-) 株の Sauton 培地における  $\text{H}_2\text{O}_2$  の静菌作用を検討したところ、その MIC はそれぞれ 2  $\gamma/\text{cc}$ , 1  $\gamma/\text{cc}$ , 1  $\gamma/\text{cc}$  で有意差なく、catalase 反応は 3 株とも陽性、peroxidase 反応は感性株は陽性であるのに SF (+) 株、SF (-) 株は、ほとんど陰性であつた。〔考案〕 INH 100  $\gamma/\text{cc}$  培地における one step mutants の分離率が接種菌液濃度の影響を受けることは、先に発表した同分離株が、INH に対して軽度の耐性を示すにすぎない事実とともに、菌が INH に拮抗し、INH の抗菌作用を不活性化することを間接的に示す。さらに培養濃液および菌体抽出液が INH を不活性化して、INH の抗菌作用を減弱せしめること

を直接的に証明した。つぎに、鳥型菌の INH 耐性株には 1.5% Sauton 寒天培地上の発育に supporting factor を必要とする菌株と、必要としない菌株のあることを示し、これらの菌株の生物学的特性を検討したが、catalase 反応、 $\text{H}_2\text{O}_2$  抵抗性については感性株と変わらず、peroxidase 反応は両株とも減弱あるいは消失していたので、これらの成績のみでは両株間の supporting factor の必要性の有無の意味を説明できない。また、Sauton 寒天培地上に SF (-) 株の INH に対する耐性度の上昇をなしえたことにより、この supporting factor の必要性和 INH 耐性度との間には、直接的な関係がないことを示した。〔結論〕① one step selection method を用い、接種菌液の濃度差による INH 100  $\gamma/\text{cc}$  培地における鳥型菌の one step mutants の分離率の差異を検討した。大量の菌を接種したときには、少量の菌を接種したときに比し分離率がより大きく、菌が INH に拮抗することを知つた。②鳥型菌の感性株および INH 耐性株の培養濃液および菌体の磷酸緩衝液抽出液は、培地中の INH の抗菌作用を不活性化したがその作用は菌体抽出液がより強力であつた。③鳥型菌の INH 100  $\gamma/\text{cc}$  培地における one step mutants より、Sauton 寒天培地の発育には supporting factor を必要とする INH 耐性株 (SF (+) 株) および必要としない INH 耐性株 (SF (-) 株) を、それぞれ分離した。SF (+) 株は supporting factor の必要性に関して、純粋かつ安定であつた。④ supporting factor として有効であつたのは、hemin (3.2  $\gamma/\text{cc}$  以上)、pyruvate (25  $\gamma/\text{cc}$  以上)、クエン酸鉄アンモン (500  $\gamma/\text{cc}$  以上) であつた。⑤ SF (+) 株の  $\text{H}_2\text{O}_2$  に対する抵抗性および catalase 反応は、感性株あるいは SF (-) 株と大差なく、peroxidase 反応は SF (-) 株と同様に、感性株より劣つていた。

〔質問〕長田進 (予研結核部)

①大量菌接種の場合の viable unit は如何。②鳥型菌竹尾株を使用しているが、竹尾株が鳥型結核菌か否かについては疑義がある。その点をどう考えるか。③人型、牛型結核菌でも同様のことがいえるか。

〔回答〕加賀董夫

①接種菌量は、実験に示したとおり、最高は  $10^9$  である。②、③人型結核菌にこの現象が当てはまるか否かは今後検討するが、現在 INH 耐性菌のポルフィリン代謝を取扱うさいに、その操作上ほとんどが鳥型菌を用いているので、鳥型菌の実験も有意義であると思う。

〔質問〕牛場大蔵 (慶大)

SF (+) 菌と SF (-) 菌との間に耐性分布上の差があるか。

〔回答〕加賀董夫

①実験に示したようにこの supporting factor の必要

性と INH 耐性度との間には、直接的な関係はない。

② SF (+) 株は SF (-) 株より INH の耐性が比較的 homogeneous であるが、これらの菌株の INH 耐性度の詳細は、次報にする。

## 12. INH 軽度耐性菌から生じる INH 高度耐性菌の性状について 梶屋富一・鈴木九五・高木成・伊藤俊美・中島卯一 (九大第三内科)

INH 耐性菌を試験管内継代培養によつて分離する場合、INH 感性菌を継代培養して得た場合と、INH 軽度耐性菌を継代培養して得た場合とで、耐性菌の性状すなわち INH 耐性度、カタラーゼ反応およびモルモットに対する毒力にいかなる差があるかについて検討した。感染菌 Frankfurt 株を、それぞれ INH を 0.05, 0.1, 0.3, 1  $\gamma$ /cc 含有する岡・片倉培地に菌量 2 mg を移植し、発育してきた集落をとつてさらにそれぞれを同一濃度に 2 代継代したものと、患者喀痰より分離した INH 0.05  $\gamma$ /cc 軽度完全耐性菌および Frankfurt 株から得た 0.3  $\gamma$ /cc 軽度完全耐性菌を、感性菌 Frankfurt 株と同様の方法で INH 0.1, 0.3, 1, 3, 10  $\gamma$ /cc 含有岡・片倉培地に 3 代継代したものについて、INH 耐性度および耐性菌の population を検べるとともに、 $\frac{1}{10}$  mg をモルモットに皮下接種し、12~18 週後剖検して毒力を検べた。なお、接種菌については Middl ebrook 発泡法によるカタラーゼ反応を検べた。感性菌 Frankfurt 株を、それぞれ INH 含有培地に 3 代継代して得た菌の INH 耐性度は、INH 0.3  $\gamma$ /cc 以下の濃度に継代した場合 0.03~0.1  $\gamma$ /cc 完全耐性を示し、1  $\gamma$ /cc に 3 代継代した場合は 10  $\gamma$ /cc 完全耐性を示したが、不完全耐性よりみると、0.05  $\gamma$ /cc に継代したのもでもすでに 30  $\gamma$ /cc の高度耐性菌が認められ、INH 1  $\gamma$ /cc の濃度に継代したものの 1  $\gamma$ /cc 以上の高度耐性菌の population は、継代する INH 濃度が高くなるにしたがい増加する傾向が認められた。なおカタラーゼ反応の成績は、0.3  $\gamma$ /cc 以上に継代したものはカタラーゼ活性が著しく弱かつた。同様の実験を繰返して、ほぼ同様の成績が得られることを認めた。つぎに、INH 0.05  $\gamma$ /cc 軽度耐性菌および 0.3  $\gamma$ /cc 軽度耐性菌を継代した場合の耐性菌の INH 耐性度は、0.05  $\gamma$ /cc 軽度耐性菌を継代した場合、INH 0.3  $\gamma$ /cc 以下の濃度に継代したものでは 0.05  $\gamma$ /cc 完全耐性で継代前の耐性度と同様であり、1  $\gamma$ /cc および 3  $\gamma$ /cc 継代では耐性度は 0.1~0.3  $\gamma$ /cc でやや耐性度の上昇を認め、10  $\gamma$ /cc 継代ではじめて耐性度は 3  $\gamma$ /cc と著明な上昇が認められた。不完全耐性の population は、0.3  $\gamma$ /cc 以上に継代してはじめて 3  $\gamma$ /cc 以上の高度耐性菌が認められ、30  $\gamma$ /cc 以上の耐性菌を認めたものは 10  $\gamma$ /cc 継代のみであつた。カタラーゼ活性もこの場合、1  $\gamma$ /cc 継代ではじめて弱くなつた。また 0.3  $\gamma$ /cc 軽度耐性菌を継代し

た場合、1  $\gamma$ /cc 以下の濃度に継代したものは耐性度が 0.3  $\gamma$ /cc 完全耐性で継代前の耐性度と同様であつたが、3  $\gamma$ /cc 以上の濃度に継代した場合にのみ、耐性度の上昇が認められた。不完全耐性からみた場合も、3  $\gamma$ /cc 以上の継代ではじめて 30  $\gamma$ /cc の高度耐性菌を認めた。カタラーゼ活性も 10  $\gamma$ /cc 継代ではじめて著しく弱くなつた。つぎに、継代培養によつて得た各菌株のモルモットに対する毒力をみると、感性菌 Frankfurt 株を継代して得た各耐性菌の毒力は、INH 0.1~0.3  $\gamma$ /cc に継代したものから毒力の減弱するのが認められた。これに対して、0.05  $\gamma$ /cc 軽度耐性菌を継代して得た INH 耐性菌についてみると、1  $\gamma$ /cc 以上に継代したもののみ毒力は著明に減弱しているのが認められた。0.3  $\gamma$ /cc 軽度耐性菌を継代した場合は、10  $\gamma$ /cc 継代でのみ著明な毒力低下を認めた。以上の成績からみると、継代培養で INH 高度耐性菌を分離する場合、INH 軽度耐性菌は比較的高濃度の INH 培地に継代しなければ高度耐性菌を分離できない。また、カタラーゼ活性および毒力の弱い菌も比較的高濃度の INH 培地に継代しなければ分離できないと考える。

## 13. 非病原性人癩系抗酸性菌の INH 耐性菌に関する研究 高田三太 (日本鋼管清瀬浴風院・慈大細菌)

いわゆる非定型抗酸性菌の登場により、従来から結核菌と並んで研究されてきた非病原性抗酸性菌についても新たな研究が必要とされるにいたつた。演者は非病原性人癩系抗酸性菌について、その INH 耐性菌の生物学的性状を検討したところ、INH 耐性とカタラーゼ反応減弱とが分離していることを知つたので、このことを中心として 2~3 の生物学的性状について述べる。まず、単個集落分離を 2 回繰返した菌株を原株とし、その耐性を平板に作成した小川培地で検すると、接種菌量の多少、ことに培養期間の長短によつて耐性値に大差をみた。よつて種々予備実験の結果、接種生菌数大約  $10^8$ 、小川培地 2 週培養の成績をとることとした。このさい発育した最高濃度培地上の単個集落について再び INH 耐性を検すると、その耐性が表型的適応にすぎないと思われる菌株が多かつた。野生株に含まれる割合の可及的小さな純系を求める意味で、ここに得た耐性菌の中で分離濃度に完全耐性を示した菌株をとり、その 10 倍濃度の INH 含有培地に 2 週毎 18 代継代し、この継代中毎回所要濃度に完全耐性を示した菌株について生物学的性状を調べた。すなわち木戸白および Kedrowsky の INH 1,000  $\gamma$  耐性菌ならびに木戸黄および 509 の INH 100  $\gamma$  耐性菌である。これらの菌株はその後 INH 非含有培地に 3 日毎 40 代、または 1 週毎 16 代継代しても全く耐性低下を認めず、その耐性度は別に行なつた各菌についての最小発育阻止濃度の 100~200 倍の濃度の INH 耐性である。また上述のよう

に、野生株の大約  $10^8$  をうえても発育をみない濃度の INH 耐性である。かかる菌のカタラーゼ反応を発泡法および過マンガン酸カリ法で調べると、分離当初には確かに原株より減弱を示す。しかしこの耐性菌を INH 含有培地で継代してゆくと、カタラーゼ反応は漸次原株のそれに復元していった。また分離当初の INH 含有培地発育株ではカタラーゼ反応減弱を示した菌でも、これを薬剤非含有培地に発育させたところ反応復元をみた。しかし被検株はいずれも所要濃度に完全耐性を示した。同様のことは抗煮沸試験においてもみられ、カタラーゼ反応を検したと同一の菌株について厳密な検査を行なった結果、耐性菌の分離当初のものは、抗煮沸時間が原株の  $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$  に短縮していた。しかしこれを薬剤非含有培地に培養するか、もしくは薬剤含有培地ででも反覆継代すれば、抗煮沸時間は延長して原株のそれに復元した。また、ウレアーゼ反応についても分離当初の耐性菌では反応減弱を認めしたが、これを薬剤非含有培地に培養すれば耐性は低下せずに反応増強をみた。すなわち、いずれも分離当初の性状変化をこの耐性菌の属性とは考えがたいものである。以上は 2 週培養菌についての成績であるが、普通結核菌で行なうように 3 週以上の長期培養をすれば、カタラーゼ反応に減弱をみた。すなわち、INH 含有培地に 8 代継代して、その 2 週培養では原株と同一のカタラーゼ反応を示すにいたった耐性菌について、これを薬剤含有および非含有培地に培養、一方原株を薬剤非含有培地に培養、この 3 培養について培養期間とカタラーゼ反応との関係のみた。原株でも耐性菌でも、薬剤非含有培地では培養期間延長によりカタラーゼ反応の減弱はわずかであつた。しかるに、薬剤含有培地においては 5~7 週培養によつて反応は著しく減弱した。しかしこの 7 週培養菌を新培地に移した場合の増殖およびカタラーゼ反応は、2 週培養菌について同様の実験を行なった場合と相違を認めなかつた。同様の実験は抗煮沸試験についても行なったが、このさいは長期培養しても原株を薬剤非含有培地に長期培養したときとくに異なつた所見はなかつた。以上の実験とは別に、原株から増量的継代法に準じて INH 高濃度含有培地発育可能株をつくり、その途上の各培地上の菌について、カタラーゼ反応を各週ごとに検した。各培地上の 2~4~6 週におけるカタラーゼ反応を比較すると、培養期間延長によるカタラーゼ反応の減弱は薬剤含有濃度の高い培地でほど著明であつた。培地上の菌が 2 週以後に増した例においても、カタラーゼ反応はかえつて減弱することが薬剤含有量の多い培地では多くみられた。このように、非病原性の人糞系抗酸性菌においても、その INH 耐性菌を薬剤含有培地で培養すればその培養期間が 3~4 週という長期にわたる場合に限つて、カタラーゼ反応は減弱を示した。この現象は菌の生活力が衰えたためによ

るのではないようであつたが、INH 環境に対する菌の生理的適応によるにすぎないものであるのか、あるいは培地内の INH の分解と関係があるのか、もしくは INH の作用機序と関連のある現象であるのか、興味ある問題である。なお、各菌の原株と耐性菌について、これを糖の水溶液に浮遊させて、その pH 変化から糖分解能を推測、比較したが、いかなる相違があるのか、明らかにできなかつた。

〔質問〕室橋豊穂 (予研)

人糞から分離した抗酸性菌というのは非病抗菌であると考えるが如何。

〔回答〕高田三太

使用菌株は非病原性の、教室保存抗酸性菌である。

#### 14. 結核菌の kanamycin 耐性に関する遺伝学的研究 東村道雄・橋本正・野田用・山本昌邦・林光男・安保孝・鳥居太 (国療大府荘)

〔研究目的〕人型結核菌および鳥型結核菌の kanamycin (KM) 耐性の遺伝機構の研究。〔研究方法〕人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株および鳥型結核菌猷調株の原株 (S 型) および R 型変異株を用いた。培地は前者には 1% 小川培地、後者には 3% Sauton 寒天培地を用いた。生菌数測定は前者には渦巻白金耳法 (結核, 32:639, 1957; 33:43, 1958)、後者には常用の plate count 法を用いた。〔実験成績および考察〕(I) 人型結核菌の KM 耐性: H<sub>37</sub>Rv 株の KM に対する survival curve は KM 20% までは緩徐に下降し、20% には約 10% の菌が survive する。しかし、30% に survive する菌は急に減じて  $10^{-5}$ ~ $10^{-6}$  の割合に見出だされるにすぎない。survival ratio は 30~100% の間では緩徐に減じ、KM 200% 以上で再び比較的急に減じて、200~1,000% 区間では約  $10^{-8}$  となる。すなわち、survival curve は KM 30~100% および 200~1,000% の区間ではほぼ水平に近く移行するので、あたかも 2 つの single step pattern よりなるかのごとく思われた。しかしながら、種々の KM 濃度の single colonies に由来する clones の population 構成をしらべてみると、これらの構成には種々の段階のものが得られ、またこれらの clones における KM 1,000% 耐性菌出現率も  $10^{-4}$  から  $10^{-8}$  以下にいたるまちまちの成績が得られた。以上の結果から KM 30~100% 耐性 (中間耐性) に関与する遺伝子は multiple factors であると考えられた。また、相似の population 構成を示す clones の間において 1,000% 耐性菌出現率が異なることは、同一耐性度に関与する数々の loci があるか、または条件因子の存在を想像させるように思われる。さらにまた、中間耐性を示す clones の中に 1,000% 耐性菌出現率が原株より高いものがあることは、中間耐性に関与する遺伝子のあるものの変化が高耐性に関与する遺伝子の変化に影響

を与えることも想像させる。一方、KM 200  $\gamma$  培地に eugenic colonies を形成した clones の populatoin 構成は 1,000  $\gamma$  培地の colonies のそれと相似であつた。したがつて、これら高耐性遺伝子は同一のもつと想像された。(II) 鳥型結核菌のKM 耐性：獣調株の場合も first-step selection で得られた clones の population 構成は種々の段階のものが得られ、やはり multiple factors であると考えられた。鳥型結核菌の場合には人型結核菌の場合と異なつて、multiple-step selection を行なつてもある程度以上の高耐性菌は得られず、S型原株では5 $\gamma$ 耐性、R型変異株では2 $\gamma$ 耐性がおのおのその上限であると考えられた。S型原株とR型変異株ではKM感受性が異なり、後者のほうが感受性が高かつた。この事実は、KM耐性そのものに関与する主因子のほかに耐性度表現に影響を与える1種の条件因子(おそらく発育速度を規制する因子)が存在してKM耐性の表現に関与していることを考えさせる。KM耐性株から抽出した核酸による transformation の実験の結果も、KM耐性に関する因子(主因子)が multiple factors であることを裏書きした。すなわち、transformation により得られた耐性菌の耐性度は、核酸抽出の原料とした耐性菌の耐性度より低いものであつた。[結論]人型結核菌(H<sub>37</sub>Rv株)のKM耐性系も、鳥型結核菌(獣調株)のKM耐性系も multiple factors よりなると考えられる。

〔質問〕室橋豊穂(予研)

mycobacteria における transformation はなかなか難しいと考えている。成績中の parent 株の耐性度分布率と DNA 添加株からのそれとから transformation ができたと考えるが、どうか。

〔回答〕東村道雄

Hotchkyn のいう transformation 形成によれば、一応 multiple factors を示す結果と考えられる。しかし、この問題についてはわれわれも検討の余地があると考えている。

#### 15. いわゆる2者耐性菌中の2重耐性菌集落混合率について 大藤真・沼田尹典・中谷照・相谷勝一(岡大平木内科)

〔研究目標〕抗結核剤が広く使用されるにつれて耐性結核菌もかなりの率に発現されている現在、いわゆる2者又は3者耐性株に真の多重耐性菌がはたしてどのくらい含まれているかという問題は治療上重要なことである。この点北本、高橋は全然含まぬ場合もあると述べているが、詳細なる混合率については触れていない。われわれは先に耐性培地による交叉培養実験を行ない、9例中全例に真の2重耐性菌がかなり含まれていることを認め、同時にモルモットに対する毒力検査の結果その率はかなり高く認められたがやはり1剤に対する感性菌も一部を

占めることを認め、これらの成績は第33回結核病学会総会で報告した。われわれはさらにこの混合率を詳細に求めようとして引続き単個集落培養実験を行ない、いわゆる2者耐性菌中の2重耐性菌混合率について検討を加え、2,3の知見を得たので報告する。〔研究方法〕第1実験：材料は抗結核剤使用患者から分離した各種組合せの2者耐性菌の37°C4週間培養した菌を用いた。まず一定の菌量より手振法で均等菌浮遊液を作り十分数えうる単離集落を得るように稀釈して培養した。各薬剤加単剤培地、2剤混合培地および対照培地おのおの10本ずつに37°C6週間培養しその集落数を数えた。第2実験：対照および各単剤培地について十分数えうる単離集落の40%以上出現をみた培地を選び、これらの集落を各種薬剤(同種ならびに異種)の単剤培地10本ずつに、1培地1集落の割合で移植して37°C、6週間培養しその増殖の有無を判定して、10本の培地数に対し増殖をみた培地数の%を求めた。なお第1,第2実験ともに1%KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>培地を使用した。〔研究結果〕まずSM10 $\gamma$ ・INH1 $\gamma$ 2者耐性菌(3例)において対照培地に発育をみた1培地平均集落数は50~60%であり、SM10 $\gamma$ 単剤培地では11~34%、INH0.1 $\gamma$ 単剤培地は21~38%、INH1 $\gamma$ 単剤培地は7~18%である。つぎに各薬剤培地で分離した単剤培地出現の平均集落数と対照培地における平均集落数との比率を求めるとSM10 $\gamma$ 単剤培地は22~69%、INH0.1 $\gamma$ 単剤培地は34~77%、INH1 $\gamma$ 単剤培地は10~35%である。つぎに2剤混合培地で分離した真の2重耐性菌の平均集落数は6~9%であり、これらの対照に対する比率は10~18%である。以上を要約すると本2者耐性菌において、SM単独耐性菌は平均38%、INH単独耐性菌は平均19%であり割合多いことがわかり、また混合培地による2重耐性菌はほぼ12%含まれることがわかつた。なお次にSM10 $\gamma$ ・PAS1 $\gamma$ 2者耐性菌(1例)についてみると、PAS単独耐性菌は25%、SM単独耐性菌も25%、SM・PAS2重耐性菌は6%である。さらにPAS1 $\gamma$ ・INH1 $\gamma$ 2者耐性菌(2例)についてみると、PAS単独耐性菌はほぼ27%、INH単独耐性菌はほぼ17%、PAS・INH2重耐性菌はほぼ4%である。以上の成績より各2者耐性菌中の2重耐性菌混合率は先にわれわれが交叉培養実験により推定した2重耐性菌混合率より幾分低いことがわかつた。つぎに第2実験として第1実験で得た2重耐性菌混合率をさらに別の面から正確に求めようとして、前述のごとく交叉培地による単独の単個集落培養実験を行なつた。その結果、SM・INH2者耐性菌の場合にはSM単剤培地で分離した単離集落のINH単剤培地に増殖可能な%は50~60%であり、逆にINH単剤培地で分離した場合のSM単剤

培地増殖率は 70~77% である。つぎに SM・PAS 2 者耐性菌においても同様に行なつたが、SM 単剤培地で分離の PAS 単剤培地増殖率は 50~77%、その逆の場合は 50~66% である。つぎに同様にして PAS・INH 2 者耐性菌については、PAS 単剤培地で分離の INH 単剤培地増殖率は 10~22% で、逆の場合は 50~55% である。そこでそのおのおのの交叉耐性培養で増殖可能な % に、第 1 実験で得た成績すなわち各薬剤単剤耐性菌の原株に対する含有率を乗ずると、SM・INH 2 者耐性菌では SM 単剤培地から INH 単剤培地を通したものの平均 17%、その逆 INH 単剤培地から SM 単剤培地を通したものの平均 13% であり、つぎに SM・PAS 2 者耐性菌では同様にして SM 単剤培地から PAS 単剤培地に通したものの 19%、その逆は 16% であり、また PAS・INH 2 者耐性菌の場合は PAS 単剤培地から INH 単剤培地に通したものの 4%、その逆もほぼ 4% となる。ここで得た数字はそれぞれの 2 者耐性株中に含まれる 2 重耐性菌混合率をおおむね示すものである。今この数字を第 1 実験の 2 重耐性菌混合率と比較すると SM・INH 2 者耐性菌の場合は 12% に対し 13% および 17% であり、SM・PAS および PAS・INH 2 者耐性菌の場合もほぼ近い値を得た。〔結論〕いわゆる 2 者耐性菌中の真の 2 重耐性菌混合率は、単個集落を用いない交叉培養実験からの予想より少なく、少なくとも 4~19% 存在することが今回の実験で確認されたのであり、少なくとも北本、高橋のいうごとく全く含まない場合は認めなかつた。

〔追加〕貝田勝美・杉山浩太郎・松山広海 (九大結研) まず 3% 小川培地 10 本宛定量培養を実施した。平均集落数 60.2 以下と 63.2 以上は有意の差が認められるゆえ 63.1 以下と 63.2 以上に分けてそれぞれ統計学的処理を行ない 95% の信頼限界の平均を算出し、2~3 重耐性検査の成績算定の基礎とした。単剤耐性検査培地および 2~3 重耐性検査培地は 24 種類を準備し、対照は 4 本宛、耐性培地は 2 本宛培養した。掛け合わせ理論より耐性菌の混合率から 2~3 重耐性菌の集落数の期待値を求め、この期待値と 2~3 重耐性培地の実測を比較した。実測値が期待値と一致するものは 86 例 (86.7%) 不一致例 13 例 (13.1%) であつた。以上の結果掛け合わせの理論により単剤耐性培地の集落数から 2~3 重耐性菌の集落数を十分推定しうることができると考えられる。

〔質問ならびに追加〕加賀董夫 (国療神戸)

患者喀痰中の 2 重耐性菌の分布率を 2 剤併用培地で決定するとき、2 剤の培地内における相互作用 (たとえば Jawetz のいう synergism など) の影響を、どのように解釈するか。私が、すでに発表したように、この程度の

濃度 (たとえば SM 10  $\gamma$ /cc, INH 1  $\gamma$ /cc) では、2 剤間はほとんど no interaction であり、また患者の喀痰中の 2 重耐性菌の分布率は、単剤耐性率より推定される値とほとんど一致する。また、臨床的には 2 剤併用培地は必要でない。

〔回答〕相谷勝一

2 者耐性菌の混合率については今回は全例数 7 例であつたので今後例数を追加しもつと確実なデータにしたい。

#### 16. カナマイシンの結核菌発育抑制作用 大平一郎・遠藤次夫・会沢五美・堀江吉宏・森川一弘 (慈大林内科)

kanamycin および諸種抗結核剤、ACTH 併用投与による結核菌の発育抑制作用を slide cell culture 法 (S C C 法) にて比較検討し、あわせて、そのときの kanamycin の血中濃度についても測定し以下の成績を得た。〔実験方法〕軽症肺結核患者を対象とし、実験 24 時間前より抗結核剤の服用を中止し、朝食 30 分後に施行した。すなわち、kanamycin 1.0 g を蒸留水 30 cc に溶解後筋注し、併用例では同時に PAS-Ca 2.5 g, INH 0.2 g, cycloserine 0.25 g, pyrazinamide 0.5 g 内服、および ACTH 20 単位を同時に、また 1 時間前に筋注し、対照として SM 10 g 筋注を kanamycin と同方法にて実施した。結核菌発育抑制作用 (S C C) 法ではその施行前、施行 30 分、1, 2, 4, 6, 8, 24 時間後に採血し、人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株 3 週間小川培地培養の菌浮遊液の 1 白金耳量を使用し、37°C 7 日間培養後判定した。血中濃度は前述の薬剤投与 1, 2, 4, 8 時間後に採血し、枯草菌 (P I C 219 株) を使用し重層法により測定した。〔実験成績〕① kanamycin 1.0 g 筋注例 (10 例) : 30 分から 4 時間後にわたり大なる発育抑制作用が認められ、平均抑制率は 30 分後 79% でもつとも著明で、その後漸次減少し、1 時間後 77%、2, 4 時間後 72%、6, 8 時間後 50% で 24 時間後はわずか 1% である。血中濃度は、1 時間後 72  $\gamma$  で最高値を示し、以後下降状態を示すも 8 時間後でも有効血中濃度を維持している。② kanamycin 1.0 g 筋注 + PAS-Ca 2.5 g 内服例 (10 例) : 30 分、1, 2, 4, 6 時間後の抑制率はそれぞれ 87, 90, 86, 89, 85% で kanamycin 筋注例に比較すると協力作用による抑制作用が長時間にわたり、かつ著明であり、8 時間後 69%、24 時間後でも 12% の抑制率を示している。血中濃度も 1 時間後が最高値で 84  $\gamma$ 、2, 4, 8 時間後ではそれぞれ 68, 30, 6  $\gamma$  で kanamycin 自身の血中濃度は kanamycin 単独時と比較し、著明な変化はない。③ kanamycin 1.0 g 筋注 + INH 0.2 g 内服例 (8 例) : PAS-Ca 併用例とほとんど同様に著明な抑制作用が認められ、30 分、1, 2, 4, 6 時間後ではそれぞ

れ 84, 85, 81, 81, 60 % で 24 時間後にも 18 % の抑制率を示した。血中濃度も 1, 2 時間後が最高でそれぞれ 95, 90 % で、これは前 2 者に比べやや高濃度で 4 時間後も 44 %, 8 時間後も 15% を維持している。④ kanamycin 1.0 g 筋注 + CS 0.25 g 内服例 (8 例) : kanamycin 単独例と PAS-Ca, INH 併用例の中間位の発育抑制作用が認められ、30 分後がもつとも著明で 81 %, 以下 1, 2, 4, 6 時間後ではそれぞれ 79, 76, 76, 75 % で 24 時間後では 2 % である。血中濃度も 1 時間後 105 %, 以下減少下降を示し 2, 4, 8 時間後はそれぞれ 87, 52, 16 % である。⑤ kanamycin 1.0 g 筋注 + PZA 0.5 g 内服例 (10 例) : CS 併用例とほとんど同様で 30 分, 1, 2, 4, 6, 24 時間後はそれぞれ 82, 76, 76, 69, 65, 0 % であり血中濃度もその時間的経過は前者と同様である。⑥ kanamycin 1.0 g 筋注 + ACTH 20 単位同時筋注例 (5 例) : 30 分, 1, 2, 4, 6, 8, 24 時間後はそれぞれ 83, 82, 76, 76, 69, 65, 0 % の抑制率で、kanamycin 単独例とほとんど同様な成績で、血中濃度においても同様である。⑦ kanamycin 1.0 g 筋注 + ACTH 20 単位 1 時間前筋注例 (5 例) : その抑制作用は前者と同様で、ACTH 筋注による kanamycin の結核菌発育抑制作用においてはその時間的關係は認められない。⑧ DHSM 1.0g 筋注例 (5 例) : kanamycin に比較して 30 分後 82 %, 1, 2, 4 時間後それぞれ 77, 77, 76 % と 30 分から 4 時間までは抑制作用は強いが、6, 8 時間後はほとんど同様で 50 %, 49 %, 24 時間後でも 10 % の抑制率を示している。

〔総括〕われわれは kanamycin 単独および諸種抗結核剤ならびに ACTH 併用時の標準結核菌の発育抑制作用を SCC 法にて比較検討し、同時に kanamycin の血中濃度を測定し、以下の結果を得た。① kanamycin + PAS-Ca および INH 併用例において 30 分から 8 時間にわたり著明な発育抑制作用を示した。② kanamycin + CS および PZA 併用例においては、前者と kanamycin 単独例のほぼ中間の抑制作用を示した。③ ACTH 併用による kanamycin の結核菌発育抑制作用には、kanamycin 単独例に比較して著明な差異は認められない。④ kanamycin および諸種抗結核剤の併用における kanamycin の血中濃度には、ほとんど変化が認められない。

#### 17. 組織培養法による結核菌の毒力測定 有馬純・山本健一・望月孝二 (北大結研)

〔研究目標〕結核菌の毒力測定を、組織培養法により、迅速かつ正確に実施できるかどうか検討すること。〔研究方法〕使用株は  $H_{37}$  Rv 株,  $H_{37}$  Ra 株,  $H_{37}$  Rv INH-R 株, ヒト型仲野株, 向井 INH-S 株および INH-R 株 (弱毒), 水木 INH-S 株および INH-R 株 (INH-S 株とやや同等の毒力をもつ),

ウシ型毒力菌三輪株, および BCG, 以上 10 株。これら各菌株を Dubos の Tween-albumin 培地に接種し、37 °C に約 10 日間培養した均等な菌浮遊液を 0.5 ml ずつモルモットの静脈内に注射した。接種直後、ついで 2, 5, 7, 10 および 14 日後に 3 匹ずつ動物をエーテルで殺し、脾の一部を組織培養に供し、同時に残りの脾、肝、肺および門脈リンパ節を取つて各臓器内の生菌数を 1 % 酸性小川培地を用いて定量的に測定した。なお組織培養は実験の都合上、接種後、5 日および 10 日後のものについて実施した。組織培養に用いた培養液は、エトリ胎児 (培養 9 日目のもの) の抽出液 (0.6 ml), 健康ウマ血清 (0.6 ml) およびタイロッド液 (0.8 ml) からなり、これらを径 18 mm, 長さ 85 mm の試験管に分注した。組織培養は脾約 0.5 g を容量 50 ml の遠洗管にとり、細切し、これに ml 当り 200 単位ずつトリプシンを加えたタイロッド液 (ただし Ca と Mg を含まない) 6 ml を加え、水晶球入り三角コルベンにとつて 37 °C に 30 分間放置、その間 5 分ごとに適当に振盪する。ついでこの組織浮遊液を 2,000 rpm, 10 分間遠沈し、ほぼ中間層の部分約 1 ml をとり、さらに 2 回洗滌したのち 10 ml のタイロッド液に再浮遊し、ついで 80 および 150 メッシュを通して均等な細胞浮遊液とした。この浮遊液を上記の培養液 2 ml の入った試験管 (これにあらかじめ被いガラスを入れて置く) に 1 ml 加え、ゴムキャップをして約 10° の傾斜を保つて 37 °C の孵卵器に置いた。培養 1 日および 3 日後に被いガラスをとり、メタノールで固定、チール・ネールゼン法で染色し、検鏡して 100 視野に見出される菌数の平均値を算出した。なお菌数の算定にさいして接種時の小菌塊、培養後のコード形成のものをも 1 菌単位と見なした。別に対照として、37 °C で培養せず室温 1 日放置の試料についても同様にして菌数を求めた。

〔研究結果〕菌液静注後脾細胞浮遊液の組織培養上での菌の消長をみると、毒力の強いヒト型菌仲野株,  $H_{37}$  Rv 株, 向井 INH-S 株, 水木 INH-S 株およびウシ型三輪株では菌の増殖 (主として細胞外の) がきわめて旺盛で、しかも早期にコードの形成がみられた。これに比して弱毒菌たる BCG,  $H_{37}$  Ra 株, またすでに弱毒性が確かめられている向井 INH-R 株,  $H_{37}$  Rv INH-R 株では増殖はきわめて弱く、強毒菌との間に確然たる差異が認められた。また興味深いことに、水木 INH-R 株はカタラーゼ陰性で、しかも母株に近い毒力を持つことが知られているが、その組織培養上の菌増殖のパターンは毒力株のそれとほぼ一致した。このような組織培養での菌数の消長は、同時に行なつた各臓器の定量培養の成績と大体一致した。〔結論〕静脈内結核菌感染のモルモットの脾を細胞浮遊液として組織培養し、感染菌の増殖状態を細胞と共存下で観察し、次の結果を得

た。①ヒト型ならびにウシ型毒力菌では、菌は短期間に主として細胞外で旺盛に増殖し、一方 BCG, H<sub>37</sub> Ra 株および INH 耐性菌の、すでに弱毒性を認められている株では増殖はきわめて弱い。②ガラス器内実験でみられる菌株間の毒力の差異は、同時に行なつた各種臓器内生菌数の培養成績とほぼ一致する。

〔追加〕安平公夫（京大結研）

①生体内では、結核菌は特殊な場合を除いて常に細胞内にあることを考えておく必要がある。②菌の毒性の問題は菌の増殖を指標とするか、組織に起こす病変の度合を指標にするかで大いに結論に違いがある。常に両者を考慮する必要がある。

〔質問〕牛場大蔵（慶大細菌）

①そこに現われた成績と細胞内菌増殖をみる方法による成績との間の比較をメカニズムのうえからどう考えるか、もう少し具体的に説明願いたい。②いわゆる組織培養法中の per cc 当りの菌数（または各視野ごとの菌数）にどれほど差があるか。

〔回答〕有馬純

①動物に静注する菌量は 1 mg (5~50×10<sup>6</sup>) で大体一定している。しかし tissue culture の場合の細胞と菌数との関係は必ずしも一定していない。しかしいずれも菌の増殖率には大差はない。②腹腔内滲出細胞の場合と違って脾組織細胞の場合には菌株による細胞障害はあまり著明でない。

〔質問〕蓮池照夫（東北大抗研）

①細胞浮遊液中の細胞数には培養開始時と 3 日目では移動がないか。②毒力を異にする strain 間では cytotoxic effect に相違があるか。

〔回答〕有馬純

cytotoxic effect について海狸腹腔内単核細胞について検討したところ、BCG ではほとんどこの作用なく、毒力菌（患者から分離した）および H<sub>37</sub> Rv では 7 日目でははじめの 1/100 に減少したことを認めている。

### 18. トリ型結核菌保存株に関する研究 戸田忠雄・武谷健二・神中寛・山浦賢治（九大細菌・九大結研）

〔研究目標〕従来トリ型結核菌として国内の各研究室に保存されている菌株中には、トリ型結核菌としての性状の多くを欠くものが少なくない。これらの菌の性状を、典型的なトリ型菌と各種の見地から総合的に比較検討する。〔研究方法〕①菌株：国内各研究室から集めえた15株のトリ型結核菌を用いた。②培養性状：小川培地上での発育日数および集落の形態を詳細に調べた。③ファージ感受性：われわれの分離した A, B および C グループのファージ 10 株に対する感受性を、スポット法によつて調べた。すなわち Dubos 培地に 1 週間培養した菌の 0.3 ml を、半流動グリセリン寒天 4.0 ml と混

合して小川培地平板上に移植し数日間 37 °C 培養後、上記ファージ液を 1 滴滴下し 37 °C に約 1 週間置いて溶菌の有無を判定した。④毒力試験：生後 3 カ月の白色レグホン雞の翼下皮下に 10 mg または家兎の耳静脈内に 1 mg の菌を接種し、雞は約 4 カ月半後、家兎は約 4 カ月後剖検し、臓器の肉眼的病変を調べ、臓器より塗抹を作製すると同時に培養を行ない、あるものは組織標本を作成した。感染後は雞、家兎ともに体重の測定を行ない、とくに家兎においては黄疽の出現に留意した。⑤化学療法剤および NTC に対する感受性：INH, PAS, および neotetrazolium の各稀釈濃度の培養試験管を型のごとく作り、各菌株を接種してその発育阻止の最高稀釈度を求めた。⑥ツベルクリン特異性：各菌株をソートン培地に培養、約 10 週後滅菌濾過し、型のごとく精製ツベルクリン π を作成した。一方、各菌株およびヒト型結核菌、非病原性抗酸菌の流バラ包埋死菌 6 mg をもつて感作したモルモットを用意し、これについて各菌株の π (ヒト型、非病原性菌を含む) を用いて交叉皮内反応を行ない、48 時間後の発赤、硬結を測定してツベルクリン特異性を調べた。〔研究結果〕培養性状からは S 型で発育の遅い典型的な菌株 (A), R 型で発育の早い菌株 (B) および R ないし SR 型で発育の遅い菌株 (C) とに大別される。A グループはファージに対する感受性がきわめて弱く、全く作用を受けないものが大部分であるが、B グループは逆にいずれかのファージによつて容易に溶菌される。C グループは明確に溶菌はされないが、高濃度のファージ液によつて発育抑制を受ける点で両者の中間的性質をもっている。毒力試験の結果もよくこれと一致し、A グループは強毒であるが、B グループは無毒またはきわめて弱毒であつた。C グループは中等度の毒力を示す。一方、精製ツ蛋白 π による交叉皮内反応の結果、A および C グループと B グループとの 2 群に大別された。また、いずれもヒト型菌および非病原性菌とは異なるが、A グループはヒト型菌と、B グループは非病原性菌とおのおの多少の類縁関係を示した。化学療法剤等については、A および C グループは B グループに比較して PAS に対する感受性が強く、NTC には逆に感受性が弱かつた。

〔総括〕トリ型結核菌として国内の研究室に保存されている 15 株の菌株について、培養性状、ファージ感受性、毒力、各種化学療法剤に対する感受性、NTC に対する感受性、精製ツ蛋白 π を用いた特異性試験などの各種の見地から総合的な検討を加えた結果、3 つのグループに大別できた。第 1 のグループ (A) は S 型で発育遅く、ファージに感受性なく、強毒であり、PAS 感受性強く、NTC には感受性が弱い。第 2 のグループ (B) は逆に R 型で発育早く、ファージ感受性強く、無毒またはこれに近く、PAS および NTC に対す

る態度は (A) と逆である。第 3 のグループ (C) は R ないし SR 型で発育遅く、毒力およびフェージ感受性において (A), (B) の中間的性質をもっている。ツ蛋白特異性から考えてこのグループの菌株は明らかにトリ型結核菌の変異株と考えられるが、B グループは少なくとも現在のところ、トリ型結核菌としての性質のほとんどすべてを欠いており、トリ型菌の変異株と呼ぶるか否かは今後の検討にまたねばならない。

〔追加〕室橋豊穂 (予研)

昨年日本細菌学会総会で報告したが、今演者もいわれたように、鳥型結核菌についての観念は、わが国では従来かなりルーズであつたと思う。一つには分離頻度がはなはだ低かつたことにもよろう。鳥型菌という以上は鳥に対する病原性の検討がまず必要で、さらに tuberculin 培養性状その他の属性をも参照して決めるべきである。国際的にも影響ある問題なので、いわゆる鳥型菌を用いる場合慎重でなくてはならない。

〔追加〕戸田忠雄

ヒト型やウシ型については毒力株、弱毒株などについて菌株の選択は慎重である。トリ型についても動物に対する態度、その他の点から典型的のトリ型株を用いて代謝の問題その他についても研究されることを希望したい。

#### 19. 抗酸性菌の生死鑑別に関する一知見 松尾仁・高木篤 (鳥取大細菌)

〔研究目標〕ある抗酸性菌が生菌であるか死菌であるかを、色素に対する態度から比較的簡単に識別する方法を追求検討し、かつ生菌塊と死菌塊の色素を取り込んでいる状態の差を推定せんとした。〔研究方法〕①人型結核菌、非病原性抗酸性菌各 1 株を Petraghani, 小川, Sauton, Kirchner, Dubos 各培地に発育させ、その新鮮発育菌塊に加熱あるいはホルマリン添加の操作を加えて死菌塊となし、Petraghani, 小川両培地はそのまま放置、生菌のままのものと比較し、一方 Sauton, Kirchner, Dubos 各培地発育菌塊を同様に処理、死菌としたものには malachite green 水溶液を加え、同様に色素を加えた生菌と malachite green による染着、脱色の差異を比較した。②人型、牛型、鳥型各結核菌 2 株宛、非病原性抗酸性菌 4 株を用い Sauton 培地上に菌膜発育させたものと、同じ菌を加熱により死菌塊としたものとの、malachite green, methyl green, brilliant green, safranin, fuchsin および methyl violet の水溶液を加え、生菌塊と死菌塊のこれらの色素の脱色あるいはこれら色素による染着の差異を比較検討した。③ malachite green 加培地に発育した生菌塊あるいは Sauton 培地発育後添加した色素を脱色した生菌塊のみをホルマリン水に浮遊させ、菌塊の、色素の酸化による青緑色調の回復が現われるか否かにより、生菌塊中にも色素が還元された状態で取り込まれているのではなからうかということ推定せ

んとした。〔研究結果〕①② Petraghani, 小川両培地上で作つた加熱死菌塊およびホルマリン添加死菌塊には明瞭な malachite green の青緑色の染着がみられ、生菌塊にはかかる現象が現われない。③ Sauton, Kirchner, Dubos 各培地発育菌の加熱あるいはホルマリン添加死菌塊に加えた malachite green は菌塊を青緑色に染着し、培地中の malachite green も脱色されない。しかるに生菌のほうは青緑色の染着がみられないのみならず、培地中の malachite green が脱色される。④ Sauton 培地上発育の生菌は malachite green, methyl green, fuchsin, methyl violet の各色素により染着されず、かつ培地中の色素を明瞭に脱色する。brilliant green は成績やや不安定のものであり、safranin は生菌によつても脱色されない。他方死菌のほうはいずれも菌塊が各色素によつて染着され、培地中の色素も脱色されない。⑤ malachite green 含有培地発育生菌塊あるいは、Sauton 培地発育後添加した色素を脱色した生菌塊すなわち菌株固有の色で明らかに着色を認めないものをホルマリン水中に浮遊させると菌塊に青緑色の malachite green の色調が再び現われる。すなわち還元された状態で生菌塊中にも同色素は取り込まれていたことが窺われる。〔結論〕① 抗酸性菌の malachite green を含んだ固型培地上の死菌塊は培地中の malachite green により次第に青緑色に染まり、生菌塊は染まらないので生死菌の鑑別が可能である。② malachite green を含んだ培地上の抗酸性菌陳旧培養菌塊に malachite green の染着がそれほど明瞭でないのは、すでに還元された状態で同色素が取り込まれているためではないかと推定した。③ 液体培地上の死菌塊は加えられた malachite green を脱色せず青緑色に染着し、生菌は脱色し、染着をみないので同様生死鑑別に利用しうる。また生菌塊の malachite green を脱色したものあるいは malachite green 含有培地発育生菌塊をホルマリン水に浮遊させると該色素の色調が再現することから、生菌塊も色素を取り込んでいるがそれは還元された状態においてではないかと思われる。④このような色素染着による抗酸性菌生死鑑別は、malachite green のみならず methyl green, fuchsin, methyl violet によつても達せられる。

〔追加〕安平公夫 (京大結研)

結核菌の有する酸化還元電位以上の酸化還元電位を有する色素をすべて脱色するようで、菌種によつてその電位に多少の相違のあることをわれわれの研究室で明らかにしている。

〔追加ならびに質問〕戸田忠雄 (九大)

結核菌の生死鑑別に色素を用いるのは viability による個々の菌の染色像が問題になり、それについてわれわれは研究している。演者もその方向に進んで欲しい。また大正の終りごろの私の研究も参照して貰いたい。

## 〔質問 (I) 山村雄一 (九大医化)〕

生菌を用いたといわれるが、それは全部生きて菌であるのか。加熱とかホルマリン処理とかの激しい処理によって死んだ菌と、自然に死んだ菌とは違った成績が得られるのではないか。

## 〔質問 (II) 庄司宏 (阪大微研竹尾結研)〕

脱色された M.G. は大部分が菌体側にあるのか。反応液側に残っているのか。

## 〔回答〕松尾仁

①大正年代の戸田教授の実験では結論はでなかつたといわれたが、当時の文献をみると色素の脱色は pH の変化の結果であるといつておられる。われわれの結論は還元によるものと抄論する。大正年代に他人のやつたことを今やつたといわれるのは心外である。② leucomalachite green を脱色後の培地について追及してみる。③ 同一色素によって生菌のほうは着色されず、死菌塊のほうは着色することは酸化還元電位の関係のみとは考えない。④ 個々の菌の生死鑑別の方に進みたいと思う。

## 20. 結核菌体中の血圧下降物質について 木積一郎・

早野和夫・服部正次・堀三津夫 (阪大微研竹尾結研)

〔研究目標〕井下は第 12 回本学会において結核菌培養濾液中より血圧下降物質を抽出し、それがアデノシン様物質であることを報告した。われわれは結核菌体中にも血圧下降物質が存在し、さらにアデノシン様物質以外にもこの作用をもつ物質のあることを認めたのでその化学組成を追及した。〔研究方法〕人型結核菌青山 B 株を Sauton 培地に 8 週間表面培養したものを濾過し、菌体を加熱滅菌してのち脱イオン水で十分に洗浄し、エーテルで 24 時間脱脂した。脱脂菌体について、その中の核酸様物質をできるだけ除去するために、5 倍量のドライアイスと同量のガラス粉を入れて磨砕し、ホウ酸緩衝液 (pH 7.8) で 48 時間核蛋白を抽出し、遠沈して得た沈澱に約 2 倍量の N-HCl を加え 125 °C 1 時間加水分解をした。生じた黒褐色残渣を捨て、上清に同量のエーテルを加えて分液漏斗で十分に振り、エーテル層、中間層および水層を得た。その中間層をとりこれをエーテルと水で交互に洗浄したのち、約 5 倍量の温ピリジンを加えてできるだけこれに溶かし、不溶物を遠沈により除いてピリジン可溶部を得た。脂肪酸の濾紙クロマトグラフィーは Mangold らの方法に従い、あらかじめ濾紙をシリコンオイルで coating し、85 % サク酸を展開剤とし沃素ガス発色法によって spot を検した。糖の濾紙クロマトグラフィーは水飽和フェノールを展開剤として硝酸銀発色法によって spot を検した。リンの測定は Fiske-Sabarow 法により行ない、吸収曲線の測定は日立分光光度計を用いた。〔研究結果〕エーテル・水の中間層 1 ml (1 mg を 1 ml の脱イオン水に懸濁) の注射によって家兎の血圧は水銀柱 15 mm 下降することを認めた。

また水層 1 ml (1 mg/ml) によつては水銀柱 10 mm の血圧下降を認めた。また中間層のピリジン可溶部を乾燥し、固形物 1 mg を 1 ml の脱イオン水に懸濁し、血圧を検したのに水銀柱 15 mm の下降を認めた。ピリジン可溶部の 2, 3 の物理化学的ならびに有機化学的性質を以下に示す。まず溶媒に対する態度は 25 °C において水、エーテル、アセトンに不溶でクロロホルム、ピリジン、温エタノールに可溶である。次にこのものはリンを含まず、また 22 m $\mu$ ~400m $\mu$  の間に吸収極大を認めない。ninhydrin 反応はごくわずかに認められるが Molisch 反応は強陽性であり、また濃硫酸を添加すると紫赤色の呈色反応を示す。濾紙クロマトグラフィーで検すると、水飽和フェノールを展開剤とした場合、ブーダンブラックで発色させた場合も、硝酸銀発色法による場合も Rf 0.05 付近に同様に 1 つの spot が認められ、85 % サク酸を展開剤として沃素ガスで発色させた場合、原点に spot がみられ単一のものと考えられる。次にこのピリジン可溶部を 6 N-HCl で 125 °C 8 時間加水分解したのものにつき、水飽和フェノールを展開剤として濾紙クロマトグラフィーを行なつた場合、ブーダンブラックによる発色では Rf = 0.9 に、硝酸銀による発色では Rf = 0.45 に強い単一 spot がみられ、後者はガラクトースの spot と一致する。ninhydrin 発色法では spot を認めない。さらに 85 % サク酸を展開剤として濾紙クロマトグラフィーを行ない、沃素ガス発色法では Rf = 0.77 に spot がみられ、これは炭素数は決定しえないが不飽和脂肪酸と判定される。対照としてオレイン酸、ステアリン酸、ラウリン酸を検したがいずれも上のものと一致しない。〔総括〕人型結核菌菌体より家兎の血圧を下降させる物質を抽出した。このものは濾紙クロマトグラフィーでは単一の spot として検出され、隣、核酸様物質を証明せずその組成は sphingosine-galactose-fatty acid であろうと推定される。

## 21. ツベルクリン活性ペプタイドの研究 山村雄一・森沢成司・田中渥・藤井輝美・庄島賢治 (九大医化)

〔研究目標〕ツベルクリン活性物質が蛋白質質のものであることは現在疑いはない。しかし従来ツベルクリン活性を有する精製された蛋白質はかなり安定であり、研究者によつては蛋白分解酵素である程度分解しても、活性は残存することを認めており、さらに透析性の活性物質を得ている報告もある。一方、最近生理的活性を有するペプタイドないしは低分子蛋白質の化学構造が漸次明らかにされつつあり、生理的活性の化学構造的裏付けは非常に興味ある課題である。演者らはツベルクリン活性物質の化学構造決定を最終目的として、活性を有するペプタイドを純粋にとり出すことに成功したが、その精製法、活性、化学的性質について報告する。〔研究方法〕人型

菌(主として H<sub>37</sub> Rv) のアセトン乾燥菌体より 0.1N 塩酸で抽出後、ピクリン酸塩として沈澱させた蛋白体より塩酸エタノールおよび塩酸メタノールで抽出精製を行ない、電気泳動的に均一な透析性のペプタイドを得た。種々の呈色反応および紫外線吸収曲線よりみて蛋白質質のものであり、糖質核酸は含有していない。この物質は水に非常によく溶け、エタノール、メタノールにも溶ける。超遠心分離機 (Spinco Model E) で長時間超遠心沈澱を行なつても高分子蛋白質のようにピークを形成しないところから、ポリペプチドであることは確かである。このポリペプチドのツベルクリン活性は福岡県下某療養所入院患者 100 名および長崎県下某中小学校生徒児童 500 名を対象として行なつた検査では 0.1% で旧ツベルクリン 2,000 倍液 0.1 cc 以上の活性があることが認められた。今回はこのポリペプチドの化学構造をさらに詳細に検討し、活性と構造の関係をしらべた。すなわち、構成アミノ酸の組成を Stein および Moore の方法に従い、Dowex × 50 の column chromatography によつて定量し、分子量を算出した。また、アミノ酸の結合順位を定めるために DNP 法によつて N 末端アミノ酸の決定を行ない、DNP 化した場合の活性の低下について検討した。さらに同様の方法で抽出精製した鳥型結核菌の N 末端アミノ酸を DNP 法で決定し、活性と N 末端との関係を検討した。一方、従来得られているツベルクリン蛋白質をペプシン、トリプシン等で部分加水分解し、生じたペプチドを分離してその活性をしらべ、ツベルクリン活性を發揮するのに最小の構造を明確にしようとしてみた。〔研究結果〕DNP 法による N 末端アミノ酸を決定すると、プロリンと思われる成績を得た。ツベルクリン蛋白質 (π 蛋白) のペプシン加水分解物を 0.1 N 塩酸で抽出して、ピクリン酸塩を経て塩酸エタノールで抽出すると、ポリペプチドを分離することができるが、この活性は 0.2% で旧ツベルクリン 2,000 倍液 0.1 cc に相当する活性を認めた。〔総括〕演者らは結核菌体より高いツベルクリン活性を有するポリペプチドを分離して、その化学構造を決定しようとしている。その結果従来考えられていたようにツベルクリン活性を現わす物質は必ずしも蛋白質のような高分子構造を必要とせず、低分子のペプチドで十分であることが明らかとなつた。そのアミノ酸の組成、N 末端アミノ酸の決定を行なつたが、さらにアミノ酸の結合順位分子量を決定して、全化学構造を決定する予定である。

〔追加〕染谷四郎 (公衆衛生院)

①ペプチドに対するツ活性を H<sub>37</sub> Rv 感染モルモットについて H<sub>2</sub>-PPD-s と比較したが、力価はやや弱いようである。②本ペプチド 1 mg を bayol, alacel を adjuvant としてモルモットを免疫したが、即時型、遅発型反応を発現させることができなかつた。ツ感

作原性は全然ないか、あつてもきわめて弱いことが知られる。③このような純粋なツ活性物質が結核菌の他の成分といかなる関係にあるか、その免疫学的性状はどうか等について検討することは結核免疫の研究上役立つところがきわめて大きいと考えられる。

〔質問〕大林容二 (結核予防会結研)

活性ペプチドの反応の性質は普通の PPD-s 等とは変わらないか。

〔回答〕森沢成司

人では OT と反応性は変りない。動物実験では公衆衛生院の染谷部長のところで行なつて貰つた。

〔討論〕糟谷伴佐久 (立教大理学部)

①今述べられた結晶ペプチド以外のものにはツ活性は全然みとめられなかつたか。②今述べられた活性ペプチドに関しては、β-アラニン是否定されているが、われわれは、その後も活性ペプチドから β-アラニンを証明している。ツ活性ペプチドが 1 種類であるか、また活性ペプチドにある特定の化学構造があるか否かは、なお今後の検討を要するものと思う。

森沢成司

ツベルクリン活性のペプチドの N 末端については β-アラニンが共通であるという所見は非常に興味があるが DNP 化後の DNP-アミノ酸の単離同定についてはさらに慎重に検討願いたい。

山村雄一

糟谷氏の β-アラニンを N 末端とするペプチドについては人間について正確なツベルクリン活性を示して頂きたい。

〔質問〕浅見望 (予研)

大へんきれいな成績に敬意を表する。われわれのところで試験した品物は、中間行程の試料と伺つたが、あれには蛋白反応が認められた。蛋白がないという証明法はあるか。また、精製により力価は上昇してもよいと思うが、私のところの成績でも、そちらの人体成績でも予研の PPD-s に比しペプチドの力価は 4~5 倍弱いように思われるがその点はどうか。

〔回答〕森沢成司

①活性の検定を願つたのは精製度の低いものであつて蛋白区分の多少の Iontaminat があつた。②ツ反応活性は各区分にあり、このペプチド区分にのみあるわけではない。

## 22. ツベルクリン皮内反応における膠原線維の電子顕

微鏡的考察 小方健次・本田穰 (結核予防会保生園)

飯塚昭 (結核予防会結研)

われわれは数年来人体皮膚におけるツベルクリン皮内反応(以下ツ反)の病理組織学的細胞学的検索を行なつてきた。今回はツ反における膠原線維の変化を電子顕微鏡をもつてさらに詳細に観察することができたのでここに報

告する。使用したツベルクリンは結核予防会製ソートンツベルクリン 2,000 倍希釈液で、対照として 0.5% 石炭酸加ソートン培地 2,000 倍希釈液を使用した。注射方法は肺切除術あるいは胸廓成形術実施予定の患者について手術一定時間前に肩胛間部あるいは肩胛下部に型のごとく 0.1 ml を皮内注射し、手術時に反応部位の皮膚を巾 3 mm 長さ 5 mm くらい大きさに切除し、ただちに表皮と皮下脂肪組織を切り捨て 10% 中性ホルマリンに 1 時間固定後軽く水洗し、10~15 M の氷結切片を作る。これを注射針で細かく分離し蒸留水に入れ懸濁液を得る。この液の 1 滴をメッシュに塗り室温自然乾燥後 Cr 2 mg を真上 13 cm の高さからメタルした。使用電子顕微鏡は明石製作所製 TRS-50 B で倍率は 1 万倍である。検索材料は結核患者の無処置皮膚 3 例、ツ液 2 時間反応 4 例、6 時間 2 例、48 時間 3 例とソートン培地 2 時間 4 例、同じく 48 時間 3 例で各例につき 10 数カ所を電子顕微鏡的に検査した。学会ではそのうち代表として無処置皮膚については 3 標本を、ツ液あるいはソートン培地注射群については各群より 2 標本宛を選んで示説した。結論として次のことがいえる。①無処置皮膚の膠原線維は先人もいつているように周期性の濃淡の縞すなわち横紋がはつきりと認められるのに対し、ツ液あるいはソートン培地注射による反応部位の膠原線維は大体において横紋が確かに認められるがやや不明瞭なのが多く、線維の膨化が目立つ。②ツ反とソートン培地の反応領域の広狭はあるが、反応部位に関してはツ反の膠原線維の横紋の状態、線維の膨化の程度とソートン培地による膠原線維の変化との間には質的にも量的にも著差が認められず、またツ反およびソートン培地例でも注射後 2 時間からすでに横紋が不明瞭になり、線維の膨化するのが認められ、その程度は反応の大きさすなわち発赤硬結の大きさに無関係である。③これを要するにツ反およびソートン培地例では fibril は多分その横紋がこわされるほどの影響を受けないが、多少浮腫状に膨化するものと考えられる。

### 23. 結核患者における精製ツベルクリン (PPD-s)

#### その反応様相について 大島登輝夫 (国療大日向荘)

[研究目標] PPD-s の実用化の基礎資料とするため。  
[研究方法] ①大日向荘入院患者 469 名をその病歴、性別、年齢等の条件が加わらないようにおのおのほぼ

150 名前後の A, B, C の 3 群に分ち A 群患者には OT 4,000 倍液と予研製 PPD-s 0.03  $\gamma$ , B 群には 8,000 倍液と 0.015  $\gamma$ , C 群には 16,000 倍液と 0.0075  $\gamma$  を左右前膊相応部位に同時に注射し 24, 48, 72, 120, 168 時間の 5 回判定をして、その発赤の大きさ、色調、硬結の大きさ、触知率、2 重発赤形成率等を比較研究した。②次に大日向荘入院患者 460 名を前回同様おのおの 150 名前後の 3 群に分ち、OT 8,000 倍液を対照として、PPD-s 0.01  $\gamma$ , 0.05  $\gamma$ , 0.0025  $\gamma$  を左右前膊の相応部位に同時に注射し 24, 48, 72 時間の 3 回反応を検し、その反応様相を比較研究した。[研究結果] PPD-s の反応の時間的経過では発赤の大きさ、2 重発赤形成率は 48 時間において最高を示し、ツ反判定には 48 時間の発赤の大きさを指標にとるのが最適であることが分かった。研究①において PPD-s とそれに対応する OT 希釈液の反応の比較では、3 つの群のいずれにおいても、またいかなる判定時間においても PPD-s は対応 OT 希釈液よりも強かった。48 時間判定の発赤の大きさについていえば、おおむね PPD-s 0.0075  $\gamma$  と OT 4,000 倍液とがほぼ等しかった。ただしこの場合硬結触知率は PPD-s 92.0% と OT 61.8% であつた。研究②において PPD-s 0.01  $\gamma$  は OT 8,000 倍液に比べて反応様相が強く、PPD-s 0.0025  $\gamma$  は硬結触知率を除いたほかはすべて OT 8,000 倍液に明らかに劣つていた。PPD-s 0.005  $\gamma$  と OT 8,000 倍を発赤の大きさで比べてみると、48 時間ではほぼ等しく、度数分布曲線は両者もつともよく一致した。また 2 重発赤形成率は 48 時間でもつとも近似した。48 時間判定における OT 8,000 倍液による発赤値を基準として、PPD-s の 3 量による発赤値のそれぞれについて発赤比を計算してみると、PPD-s 0.05  $\gamma$  が 0.962 の発赤比でもつとも OT 8,000 倍液に近似した数値を示した。[結論] 以上の成績より、結核患者に PPD-s を注射した場合は、48 時間における発赤の大きさについては PPD-s 0.005  $\gamma$  と OT 8,000 倍液はほぼ等力価なりといえる。前田らが BCG 接種学童を対象とした研究では標準 2,000 倍ツ液は PPD-s 0.06~0.055  $\gamma$  に相当するという成績であるから、結核患者の場合にはほぼ 3 倍の力価を示すものといえる。

## (18) 免疫およびアレルギー

## 24. 肺における結核病巣の形成 (4) 異動種物間における反応の差異 由本伸・平野実・小原幸信・安平公夫・辻周介 (京大結研第二部)

〔研究目標〕結核病巣は、感作状態にある動物においてアレルギー性に形成されるものであることが、われわれの従来の研究で明らかとなつた。そこで感作状態と病巣形成との関係をみるために、ツベルクリン反応の陽転に難易の差が著しい動物を選び、これらの動物の肺における病巣形成を観察した。〔研究方法〕動物は家兎、海狸、ラッテ、マウスの4種を使用した。そのおのおのを2群に分け、1群は無処置の非感作群とし、他の1群は結核死菌で感作した。感作方法は流バラ・ラノリンに包埋した結核死菌を抗原とし、家兎では死菌の3 mg、海狸では1 mg、ラッテでは1 mg、マウスでは0.2 mg 当量の抗原を、各動物の大腿皮下に注射した。1週間の間隔で、さらに2回感作して、その後3週目に家兎と海狸ではツベルクリン皮内反応の陽転を確かめて、またツベルクリン反応の陽転しないラッテとマウスでは、同じく3週目を陽転時期相当とみなすこととして、これらを感作終了動物とした。かくして得た感作動物と、対照として残した非感作動物の双方に、ピニール細管を使用して、同時に抗原を経気管支的に肺内に注入した。注入抗原量は家兎と海狸では1 mg、ラッテは0.5 mg、マウスでは0.1 mg 菌当量の流バラ・ラノリン包埋結核死菌である。これと同時に結核死菌を含まない流バラ・ラノリンのみの注入をも行なつて、流バラ・ラノリンによる異物反応をも検討した。抗原注入後2, 4, 7, 14, 21日等その後約10週まで日を追つて動物を屠殺し、肺その他臓器を病理組織学的に検討した。

〔研究結果〕感作動物では、抗原注入後早期の好中球肺炎に引続き、繁殖性および増殖性の結核病巣が作られる。滲出した好中球は壊死に陥つて、分界肉芽で囲まれた壊死巣が形成される。壊死部が液化して気管支より排出されると空洞が現われる。非感作動物に抗原を注入した場合には、異物反応として軽い胞隔炎がみられるが、2週後には好中球の滲出を伴うアレルギー性の反応が招来され、以後は感作動物と同じ形式で病変が進行する。抗原を含まない流バラ・ラノリンのみの注入では、異物反応として起こつた胞隔炎が3週後には線維化され、癒痕性となつてその後次第に常態に回復する。以上は基本的な病変の推移であつて、この病変の推移は動物の種類によつて変化する。初期の好中球反応と、これに続く壊死巣形成のもつとも著しいのは海狸である。感作海狸

に抗原を注射したときは、2~4日後すでに壊死巣が広範囲に作られて、これを分界する肉芽の分界線が明瞭に認められる。この肉芽を通つて好中球の滲出は引続き、なおも壊死巣の拡大をきたすのであるが、2週後には肉芽は線維化の傾向を現わして、壊死巣を空洞中に分界する。しかし分界された壊死物質は比較的長く空洞中に残存する。家兎においては、初期の好中球壊死反応が海狸に比しやや弱い。2日後にみられた好中球肺炎は、一たん消退して1週後には繁殖性および増殖性の反応と置換され、引続き滲出を継続していた好中球が2週目に小壊死巣を形成し、3週後にいたつて肉芽に分界されて小空洞を形成する。ラッテの反応はさらに弱く、4週までは増殖性の反応で、5週にいたつてはじめて壊死巣を形成する。その後分界肉芽が発育して壊死物質を分界するが、分界された壊死物質は空洞中に残存し、一見被包乾酪巣と思われる病巣を形成する。マウスは反応がもつとも弱く、感作、非感作にかかわらず、8週後にもなお増殖性の病巣さえ作らない。異物反応として起こる初期の好中球反応が、その後進展して2週後に小壊死巣を形成することがある。しかしこの反応もその後消失して、わずかに細胞の増殖した胞隔炎が残される。7~8週後にいたつてこの胞隔の浸潤細胞が増殖して、増殖性病巣形成の徴をみせ、その後の病巣進展を思わせるが、現在までのわれわれの検索では、この期以後の病変を検索していない。〔総括〕感作した動物では、非感作動物よりも病変が早期に作られる。早期の好中球反応に引続き、繁殖性および増殖性の病変が作られる。滲出した好中球は壊死に陥り、これを分界する肉芽が形成され、壊死部は脱落して空洞を形成する。この一連の反応は、海狸、家兎、ラッテ、マウスの順序でその強さも弱く、時期的にも遅れて出現する。この病変を起こす反応はアレルギー反応によるものと推察され、反応の形式よりArthus型のアレルギーと関係が深いものと思われる。しかし反応の出現が、動物のツベルクリン反応の出現とある程度規を一つにするものがあり、結核アレルギーのいかなる機作がこれに関与するかはなお確定していない。

## 25. 結核に対する生体の防衛力に関する研究 (続報)

体液低分子抗結核菌性物質の化学的性質 辻周介・大島駿作・藤田豊・中島道郎 (京大結研第五部)

われわれは最近数年間にわたつて結核に対する動物の自然抵抗力および獲得性抵抗力に関する研究を続けてきたが、これら動物の抵抗力と深い関係があると思われる体

液成分、とくに抗結核菌性物質の化学的性状について述べたいと思う。体液内に含まれる抗結核菌性物質の採取方法については、前回の本学会で、辻教授より「結核における生体の防衛機序」と題する特別講演の一部として報告されたが、まず人尿中抗結核菌物質の分離、採取方法は、その物質がメタノールに溶けやすく、エーテルに溶けないという性質、また醋酸処理した活性炭に吸着され、20% 醋酸で溶出されるという性質、およびイオン交換性樹脂 amberlite IR-120 (H 型)、amberlite IR-400 (CO<sub>3</sub> 型) および (OH 型) による系統的分別操作等により、①アミノ酸ヘプタイド分画、②有機塩基、無機カチオン分画、③有機酸、無機アニオン分画、④糖類、の4分画に分けられる。これをさらに第 I および第 III 分画のみにつき、カラムパーチションクロマトグラフィー法によつて分別操作を行なつたがこれは後述する。これら4分画について *in vitro* で結核菌に対する抗菌試験を行なつた結果は、第 I および第 III 分画にのみ抗菌力を認め、第 II および第 IV 分画には全く抗菌力を認めなかつた。次にこれら4分画の化学的性状、ならびに抗菌力を有する第 I および第 III 分画をさらに細かく分けた分画成分における抗菌試験について述べると、まず第 I 分画ではパーパークロマトグラフィーによつて少なくとも9種のノンヒドロリン反応陽性物質が検出できる。これをセルローズカラムにより n-ブタノール・メタノール (1:1) 混合液を溶媒として、分別溶出した各 subfraction について行なつた抗菌試験の結果と比較すると、front よりやや低い位置に著明な結核菌発育阻止力を認める。この試料を6N 塩酸を加え 100°C、16 時間加水分解によつて若干活性を減ずること、ならびにこの付近の R<sub>f</sub> に相当した R<sub>f</sub> を有するアミノ酸サンプルに著明な抗菌力をもたないという実験結果から、この抗菌性物質の本体はヘプタイドであろうと推定されるが、その詳細についてはなお検討中である。第 II 分画は抗菌力を示さないが、容易に結晶化するのでこれについて種々化学的検索を行なつたところ、この主成分はクレアチニンであることを同定することができた。第 III 分画は、パーパークロマトグラフィーにおいて、アンモニア性硝酸銀還元反応に抵抗する白い4つのスポットが得られる。この分画についてセルローズカラムによるパーチションクロマトグラフィーを行なつてみるとやはり4つのピークが得られる。このピークにあたる分画を分別採取して濃縮乾固したものについて化学的検索ならびに抗菌試験を行なつた結果、pH 7.0 における抗菌力はわれわれが subfraction 2 と名付けた分画がもつとも強く、subfraction 4 のごときは強い酸性を示し中に尿酸を含む分画、ならびに馬尿酸と思われる結晶を含む subfraction 1 の抗菌力は弱かつた。これら subfraction の化学的性質についてはなお検索中で

ある。第 IV 分画は、その主成分は  $\alpha$ -グルコースであることが判明した。以上健康人尿よりの抗結核菌性物質に関する報告を終えるが、なお動物の体液中には、たとえば健康人、牛、馬、家兎、モルモット血清低分子成分、あるいは各種動物の各種臓器エキス低分子成分中に尿の場合とほぼ同様な性質を有すると推定される抗結核菌性物質がわれわれの研究により発見されている。そのごく概略を述べると、健康動物血清低分子の場合においてもやはり第 I および第 III 分画に抗菌力があり、第 II、第 IV 分画にほとんど抗菌力を認めなかつた。またこれら各分画の抗菌力は、動物に結核死菌による免疫処置を加えても変化がなかつた。臓器エキス低分子成分の場合は、家兎に例をとると、やはり一般に第 I、第 III 分画に抗菌力が認められるが、臓器によつては第 III 分画に抗菌力を示さないものもあり、結核感染に対する臓器特異性を示すものとして興味深い現象である。以上のごとく人尿中の抗結核菌性物質に関しては研究がかなり進捗し、化学的同定を行なう段階にまで到達しているといえるが、血清ならびに臓器エキスの場合はまだ分析不十分で、なお実験を続行している。

## 26. 実験的結核病巣の形成機序における結核菌体蠟燭物質の役割について 山本利雄・鈴木建彌・真柄忠哲 山際晴紀・久保克行 (三重大外科)

〔研究目標〕 実験的結核性肺空洞の形成機序については従来より種々検討されているが、今日なお不明の点が多い。われわれは 1954 年以降、結核性炎症巣の乾酪化ならびに軟化融解および吸収癒痕化の機序について研究を続け、安定した被包乾酪巣は、膠原線維、メタクロマジア陽性物質および濃染性脂質の層状配列によつて構成される、われわれのいう“外廓構造”を示す層状組織により被包されていることを発見して以来、これらの組織の形成機序ならびに生化学的性質について検索を続けてきた。その結果、完成された“外廓構造”を示す層状組織は、きわめて透過性が低下しており、しかもこの層状組織の形成には、結核菌の蠟燭物質が指導的役割を演じていることを明らかにした。同時に結核菌体中の蠟燭物質は、家兎体内において、単球を主とする細胞浸潤による壊死巣を形成しうることをも明らかにした。乾酪化という局所の大量壊死を伴う現象は、アレルギー反応、すなわち、結核抗原抗体反応により惹起されることは、疑う余地のないところである。そこで、蛋白抗原、すなわち卵白アルブミンを用いて、家兎肺内に抗原抗体反応を惹起せしめ、二次抗原注入時に結核菌体蠟燭物質を同時注入し、蛋白因子により起こる局所の反応を Arthus 現象とは異なつた反応像、すなわち乾酪化ならびに空洞化という反応に導きうるのではないかと考えたので、以下の実験を行なつた。〔研究方法〕 実験には体重 2 kg 前後の成熟家兎 24 匹を用い、感作は卵白アルブミンの 5% 生理

的食塩水溶液 4 cc 宛隔日に 5 回、家兎の大腿内側皮下に注射した。感作開始後 3 週目に重層法により血清中の抗体価を測定し、抗体価が $2^8$ 以上陽性なることを確かめて、二次抗原注射を行なつた。二次抗原注射は 0.1 cc を経皮的に肺内に注入した。二次抗原注射時に、卵白アルブミンのみを使用したもののほか、流動パラフィン、脱水ラノリン、羊毛蠟あるいは結核菌体蠟様物質と卵白アルブミンとの混合液を用い比較検討した。二次抗原注射後 6, 12, 24, 48 時間および 4 日, 7 日 および 4 週後に屠殺し、病理組織学的ならびに組織化学的に検索した。〔研究結果〕剖検により空洞を認めたものは、流動パラフィンを注入した例および結核菌体蠟様物質を注入した例である。卵白アルブミンのみを注入した例では、炎症は一般に軽度で、局所の出血、多核白血球の浸出および結合繊維の増生をみるにすぎない。脱水ラノリンおよび羊毛蠟使用例においては、卵白アルブミンの例と比べてくに著明な変化はなかつた。流動パラフィンをういた例では、薄い結合繊維膜に被包された壊死巣があり、所々に異物巨細胞を認める。しかしながら脂質染色では、可溶性脂質は壊死巣の所々に散在しているにすぎない。メタクロマジア陽性物質の存在は確認できない。これに反し、結核菌体蠟様物質を使用した例では、壊死巣をとり巻く厚い膠原線維性被膜があり、これら壊死巣の細胞浸潤は、主として単球細胞の浸潤であり、凝固壊死の像を呈し、その一部にはラングハンス氏巨細胞が認められる。脂質染色によれば壊死巣の最外側に濃染する脂質層を認め、この脂質層は膠原線維層の内側に層状に配列している。メタクロマジア陽性物質はヘプシンで消化後 pH 4.1 で膠原線維層の基質に明瞭に認められる。〔総括〕以上の成績をみると、空洞の形成が確認されたものは、結核菌体蠟様物質注入例および流動パラフィン注入例である。しかしながら、それらの症例を病理組織学的ならびに組織化学的に検討した結果をみると、われわれのいう“外廓構造”を示す層状組織の形成という点において、著しく異なっているといえよう。すなわち流動パラフィン注入例では、4 週後壊死巣は薄い膠原線維層で被包せられ、脂質の散在をわずかに認めるのみであつて、この病巣が吸収癒痕化という修復機転をとりにくいとは考えられない。これに反して、結核菌体蠟様物質を注入した症例では、壊死巣をとり巻いて、われわれのいう“外廓構造”を示す層状組織の配列が明瞭に認められるのである。以上の成績から、生体内において、卵白アルブミンによる抗原抗体反応が惹起される条件下において、二次抗原注入時に、結核菌体蠟様物質が同時に存在することにより、局所に惹起される現象を、Arthus 現象とは著しく異なつた結核性炎症巣類似の炎症像に変化せしめることが明らかになつた。

〔討論〕牛場大蔵（慶大細菌）

24 番と 26 番はともに病理学的の問題だが、安平氏あたりから何かお話を願えないか。たとえばマウスの結核菌感染症において、一般病理学的の見地からいつて真の結核病変はどう解釈できるものか。

安平公夫（京大結研）

静注その他の経過によつて送られた菌の起こす病変と、マウスやラッテに山村氏法によつて起こされた病変とは異なる。これはマウスやラッテでは流パラ・ラノリンに対する異物反応が反応の前景に強く現われるためであろうと考える。

27. BCG 免疫の実験的空洞形成に及ぼす影響 木村良知・桜井徹・岡村昌一・高井馨（阪府病羽曳野）

〔研究目標〕結核性空洞の形成は抗原抗体反応を基盤として惹起されるが、広義の抗原抗体反応を論ずる場合、アレルギーと密接な関連を有する免疫を無視することはできない。われわれは空洞形成実験にあつて強力な感作を行なつた場合等に空洞形成率の低率なることを報告し、その本態に免疫作用が関連しているであろうと推論している。今回はこれら一連の研究に関連して、種々の菌量の BCG をもつて免疫した家兎に牛型結核菌三輪生菌を肺内注射した場合の空洞形成の状態を比較検討してみた。〔研究方法〕ツ反応陰性の健康家兎に下記のごとき種々の菌量の BCG（食塩水浮遊液）を大腿皮下に注射して、約 3 週放置後、ツ反応の陽転を確かめたのち牛型三輪生菌 0.5 mg を ajuvant（流パラ・脱水ラノリン混合液）とともに家兎肺臓内に注射し、X 線検査によつて病変の拡り、空洞形成の状態を追及し、2 カ月後屠殺剖検して肉眼的に空洞形成の状態を比較検討するとともに病理組織学的検索を試みた。①免疫群：BCG 菌量 0.1 mg, 0.5 mg, 2 mg, 10 mg, 50 mg, ②無処置対照群。〔研究結果〕① X 線所見：惹起注射後 1 カ月, 2 カ月目に X 線撮影を行ない病変の拡り、空洞形成の有無をみると BCG 大量接種群 (50 mg) では病変の拡りはきわめて小範囲で空洞形成も 1 例を除いては確認することができなかった。他の BCG 群においても対照群に比して病変の拡りはわずかに小さかつたが空洞形成率には著明な差異がみられなかつた。②剖検所見：X 線所見に大体一致した所見が得られた。すなわち空洞形成率は対照群に比してわずかに低いものがあつたが全般に著明な差異が認められなかつた。ただ BCG 50 mg の大量免疫群においては形成された空洞はきわめて小さく、周辺への撒布はほとんど認められなかつた。③病理組織学的所見：空洞内部は BCG 接種量の増大とともに浄化傾向強かつた蛍光法による検索の結果結核菌数も著明に少なくなつた。また空洞化していないいわゆる結核腫瘍病巣は肉眼的には各群とも弾性硬の病巣でその間に著明な差異を認めなかつたが、組織学的には BCG 2 mg を境としてそれ以下の群および対

照群では乾酪性肺炎，以上の群では増殖性肺炎の像を呈した。〔総括〕BCG 免疫が結核症進展防止の有力な手段であることは古くから認められている。一方空洞形成機序にアレルギー反応が関与することは多くの人によつて認められているが，われわれは空洞形成実験において免疫効果の十分期待できる実験条件下では空洞形成は阻止せられることを報告し，これに関与する因子はアレルギーと密接な関連を有する免疫作用であろうと推論してきた。今回 BCG 免疫家兎を使用した実験では空洞形成率は対照に比して著明な差異を認めることができなかったが，BCG 菌量のきわめて多い群では形成された空洞は小さくかつ空洞内浄化傾向強く，空洞内の結核菌も著明に少なかった。また空洞化していないいわゆる結核腫様病巣は肉眼的にはいずれの群もほぼ同じ性状を有していたが，組織学的には対照群，BCG 少量免疫群では乾酪性肺炎の像を呈し，将来空洞化の傾向を有していたが，BCG 2mg 以上接種群では前者と全くその様相異なり，増殖性肺炎の像を呈し将来吸収癆瘵化の傾向大なるものと考えられる。これらの成績から BCG 免疫によつて空洞形成阻止の可能性が期待できるものと考えられる。

〔質問〕 牛場大蔵（慶大細菌）

空洞形成経過を通じて結核のアレルギーと免疫とが分けられる成績であると理解してよいか。

〔回答〕 木村良知

空洞形成実験を通じて免疫とアレルギーの関連性については一元論的に解釈すべきか二元論的に解釈すべきかまた結論に達していないが，いずれにしても BCG 免疫の効果が局所抗原抗体反応を修飾することによつて空洞形成の阻止もある程度期待できるのではないかと考える。

**28. 薬剤による結核発病阻止における既往 BCG 接種の影響に関する実験的研究** 岡田博・大西積守・島田冬樹（名大予防医学）

〔緒言〕 近來抗結核剤が結核の治療はもとより発病阻止にも使用され有効なことが立証されるようになった。しかし既往に BCG 接種がある場合，抗結核剤による発病阻止はどうなるかについての研究は乏しいので，これらの点を動物実験的に究明せんとし，あわせて人体において自然陽転と BCG 陽転の鑑別がはなはだ困難とされている現在，実際問題として BCG による発病阻止と抗結核剤によるそれとの優劣も論ぜられるのでこの点についても同時に研究した。また近年抗結核剤耐性菌の自然感染例が報告されるようになり今後増大すると思われるので，薬剤耐性結核菌感染時の抗結核剤による発病阻止についても検討した。〔研究方法〕①実験動物および実験群：体重約 350 g の Römer 反応陰性の白色雄性海豚 80 匹を 8 群に分けた。すなわち BCG 接種 4 週後  $H_{37}Rv$  および SM 耐性  $H_{37}Rv$  の 2 種菌株

をのおの感染せしめ，その日から 6 週間毎日 INAH を投与した 2 群（BCG+ $H_{37}Rv$ +INAH, BCG+ $H_{37}RvR \cdot SM$ +INAH 群と略），それと同様な操作であるが INAH を投与しない 2 群（BCG+ $H_{37}Rv$ , BCG+ $H_{37}RvR \cdot SM$  群と略），BCG を接種せず 2 種菌株感染後 INAH を投与した 2 群（ $H_{37}Rv$ +INAH,  $H_{37}RvR \cdot SM$ +INAH 群と略）および以上の対照として 2 種菌株感染のみの 2 群（ $H_{37}Rv$ ,  $H_{37}RvR \cdot SM$  群と略）とした。② BCG 接種および結核菌感染：BCG は 0.5 mg を右股腹部皮内に接種し，4 週後  $H_{37}Rv$  および  $H_{37}RvR \cdot SM$  株をのおの 0.001 mg 左股腹部皮下に接種， $H_{37}RvR \cdot SM$  は予研より分与を受けたもので使用時 SM 1,000  $\gamma$  完全耐性であつた。③ INAH 投与：武田薬品製 isonicotinic acid hydrazide を生理的食塩水に溶解，3 mg/day を菌感染当日から 6 週間毎日腹部皮下に持続投与した。④ 効果判定：体重増加率，菌感染後の局所変化，ツ反応，肉眼的剖検所見，脾重量，肺，肝，脾の定量培養および病理組織学的所見によつた。〔研究成績〕① 体重増加率：各群とも全例実験終了時体重は増加したが，菌感染のみの 2 群は他の 6 群に比し増加率が低く約 50% であつたが他群間には著差なく 70~80% であつた。② 菌感染後の局所変化：菌感染のみの 2 群では対象動物の多くに局所変化を伴い，所属リンパ腺の腫脹がみられたが，他の 6 群では少なく，ことに BCG 接種後 INAH を投与した 2 群では両変化とももつとも軽かつた。③ ツベルクリン反応：実験前には 5 mm 以下であつたが，7, 10 週後には多くは 10 mm 以上の硬結が発現した。しかし  $H_{37}RvR \cdot SM$ +INAH 群は 7, 10 週後もツベルクリン・アレルギーが弱く実験前の反応と著差なく，また BCG+ $H_{37}RvR \cdot SM$ +INAH 群も弱かつた。④ 肉眼的剖検所見および脾重量：菌感染のみの 2 群では肺，肝，脾ともかなりの肉眼的結核結節を認め，脾重量もほとんど 1 g 以上を示したが，他群では一般に結核結節は少なく，脾重量も 1 g 以上は半数程度で，ことに BCG+ $H_{37}Rv$ +INAH, BCG+ $H_{37}RvR \cdot SM$ +INAH の 2 群では結核結節の形成はほとんど認められず，脾重量も 1 g 以上は 1 例もなかつた。⑤ 定量培養成績：菌感染のみの 2 群は肺，肝，脾ともほとんどの例にかなりの集落を認めた。BCG 免疫のみの 2 群は菌感染のみの 2 群に比し集落の発生は少なかつた。感染後 INAH を投与した 2 群中  $H_{37}Rv$ +INAH 群は BCG 免疫群と著差はなかつたが， $H_{37}RvR \cdot SM$ +INAH 群からは，肺，肝，脾とも全く集落をみとめなかつた。また BCG+ $H_{37}Rv$ +INAH, BCG+ $H_{37}RvR \cdot SM$ +INAH の 2 群からは集落は全く認めなかつた。⑥ 病理組織学的所見：菌感染のみの 2 群は肺，肝，脾とも乾酪化がもつとも強く他の 6 群は軽かつたが病理組織学的所見からは群間に

優劣はつけがたかった。〔結論〕①  $H_{37}Rv$  感性菌感染の場合の INAH による結核発病阻止における既往 BCG 接種の影響については、BCG 接種後 INAH を投与した場合は菌感染のみの群とはもちろん、単なる BCG 免疫群あるいは INAH 投与群よりも、ことに定量培養成績から明らかに結核病変阻止効果をもとめた。② BCG 接種による場合と INAH 投与による場合の発病阻止効果を比較すると、SM 耐性菌感染のさいには INAH 投与のほうが BCG 接種よりも結核病変阻止効果が優れていた。しかし  $H_{37}Rv$  感性菌感染では両者の間に結核病変阻止効果が優劣はつけがたかった。③ SM 耐性菌感染の場合の INAH による発病阻止効果は、 $H_{37}Rv$  感性菌感染の場合よりも優れていた。BCG 接種後 INAH を投与した場合は、感性菌の場合と同様顕著な効果を示した。また BCG 接種による結核病変阻止効果は感性菌と相似していた。④ ツベルクリン・アレルギーについてみると、SM 耐性菌感染に INAH を投与した場合、および BCG 接種後 INAH を投与した場合には、ツベルクリン・アレルギーの発現が微弱であつたがその他の群では著差がなかつた。

〔追加〕長田進 (予研)

2 種の BCG (INH 感性および耐性) をもつてモルモットを免疫し、翌日より INH を 1 匹あたり 10 mg を連日 6 週間皮下注射し、その後  $H_2$  株 (人型結核菌) 1/50 mg で攻撃し 6 週後に剖検した。感性 BCG 免疫群は INH 投与の影響をうけツ・アレルギーは弱く、病変の程度、臓器内菌数は対照群と大差なかつた。これに対し、INH 耐性 BCG 免疫群は INH の影響はなくツ・アレルギー、病変阻止、生菌数等毎常われわれが経験する感性 BCG (INH 非投与) の成績に一致した。よつて免疫後ただちに予防内服を行なう場合には INH 耐性 BCG による免疫が望ましい。

### 29. 乾燥 BCG ワクチンの研究 海老名敏明・高世幸弘・海老名昭昌・高橋義郎・麻内健吉・佐藤光三 (東北大抗研)

〔研究目標〕われわれは氷室に保存すれば 1~2 年は生菌数の安定な乾燥 BCG ワクチンを製造しているが、さらに生菌数が多く、かつ  $37^{\circ}C$  に保存しても安定なワクチンを得るための実験を行なつた。〔研究方法〕いろいろの条件で作つたワクチンを  $37^{\circ}C$  に保存して、小川培地に植えて生菌数の消長をみた。〔研究成績〕① 蒸溜水で 160 mg/ml とした生ワクチンを種々の濃度の白糖液で希釈して次のような菌量と白糖液の濃度とした。すなわち菌量 80 mg/ml (白糖液 5, 4, 3, 2, 1%), 10 mg/ml (3, 2, 1, 0.5, 0.3%), 5 mg/ml (2, 1, 0.5, 0.3, 0.1%) および 3 mg/ml (2, 1, 0.5, 0.3, 0.1%) の 20 種で、0.5 ml 宛アンプルに分注、箱型乾燥機で 6 時間乾燥した。多種類のものを 1 度に乾燥

したので、乾燥が十分でなかつたのか、生菌数はかなり大きく減少した。7 カ月後、生菌数が比較的良く保たれていたのはワクチン菌量 40 mg では白糖濃度 2%, 5 mg 以下では 0.5% であつた。② 乾ワク製造のさいは、箱型乾燥機で一たん乾燥してから、空気を入れて扉を開き、アンプルをとり出して多岐管式乾燥機で真空中に熔封する。この一たん真空を破つて空気に曝すことの影響をみるため、箱型乾燥機からとり出したただちに真空熔封したものと、シリカゲルを入れて湿度約 25% に保たれた箱内に 2 時間、4 時間半、15 時間おいてから真空熔封したワクチンの生菌数を比較すると、2 時間おいたものに乾燥直後すでにわずかの生菌数の減少が認められ、4 時間半、15 時間とさらにわずかずつ減少する。氷室保存ではそれぞれそのまま平行に軽度の減少を示し、6 カ月後に乾燥直後の約 70% になるが、 $37^{\circ}C$  に保存すると減少の度は大きくなり 6 カ月後には 1/30 から時間の長いものは 1/100 に減少した。③ 2 コのデシケーターの底部にそれぞれ 500 ml の 20% および 70% 硫酸を入れてそれぞれ湿度約 90% および 5% の恒温槽とし、これに 2 時間おいたものと、ただちに熔封したワクチンを比べると、乾燥直後すでにただちに熔封、湿度 5% で 2 時間、湿度 90% で 2 時間の順にわずかに減少し、氷室保存では 6 カ月後にそれぞれ乾燥直後の生菌数の約 70% に減少するが、 $37^{\circ}C$  に保存すると直後熔封と湿度 5% においたものはほぼ 1/100 に、湿度 90% のものは 18 万分の 1 に減少した。④ 現在の BCG ワクチンの製造では懸濁液を作るとき、水晶球入りコルベンで回転振盪するから機械的障害が加わる。深部均等培養からワクチンを作ればこの障害はない。0.025% triton 加ソートン培地に 9 日培養した BCG を遠心沈澱して集め、8.3% デキストラン、7.5% 葡萄糖、8.3% デキストラン加 7.5% 葡萄糖および 1% 白糖、1% グルタミン酸ソーダを媒液としたワクチンを作り、ドライアイス・メチルアルコールの凝結器で一次乾燥 16 時間および  $P_2O_5$  を使つた二次乾燥 4 時間、合計 20 時間乾燥して、 $37^{\circ}C$  に保存すると 1 年後 1% グルタミン酸ソーダがもつともよく生菌を保つていた。8.3% デキストラン加 7.5% 葡萄糖および 1% グルタミン酸ソーダを媒液としたワクチンを一次乾燥 4, 8, 12, 16 時間、さらに二次乾燥 4 時間の 20 時間と乾燥時間を変えてみると氷室保存成績には差はないが、 $37^{\circ}C$  に保存すると 4 時間乾燥では 1 カ月から著明 (1/1,000) に減少し 6 カ月では生菌がなくなり、乾燥時間が長いほど保存性はよくなり、20 時間のものは 1 年後もつともよく生菌を保つていた。⑤ 普通の表面培養からの白糖液を媒液としたワクチンで一次乾燥を数時間に二次乾燥を数時間、2 日、6 日間加えて強く乾燥してみると、一次乾燥 5 時間を

加えたものは 37°C に保存してもよく生菌を保ち、乾燥時間を長くしても保存性は向上しなかつた。〔総括〕37°C での生菌の保存という点からみると、白糖液を媒液としたワクチンでは BCG 菌量が少ないときは白糖液の濃度も薄いほうがよく、80 mg/ml では 2%，10 mg/ml 以下では 0.5% が適当と思われた。また真空乾燥中一たん空気に曝すことは、長時間となると障害があるが、長時間曝すことより、曝す空気の湿度が大きいことが強く影響する。triton-ソートン培地からのワクチンは磨砕の機械的障害はないが、生菌数および 37°C の保存性からみて、普通の表面培養からのワクチンにまさる点は認められない。乾燥時間を長くすれば保存性はよくなるが、普通の白糖液を媒液としたワクチンでは数時間の乾燥で十分で、それ以上強く乾燥しても 37°C での保存性はよくなり、よく乾燥されたグルタミン酸ソーダを媒液としたワクチンには劣る。

〔質問〕 佐原幸雄（農林省家畜衛生）

Sauton 培養菌では培養日数によつて凍結乾燥に対する抵抗性が異なる。このことからして深部培養した場合とこれを比較するときもつとも重要なことは、異なつた培養方法においてのそれぞれの growth curve のうえて比較すべきである。すなわち、たとえば表面培養の 10 日培養菌と深部培養の 9 日培養菌が生理学的に対応する 2 点であるかどうか。この基礎的検討を望みたい。

〔回答〕 高世幸弘

triton-ソートン培地に植えた場合 3, 5, 7, 9, 10, 11, 14 日と 33 回生菌単位を測定しているが、大体 9, 10, 11 日培養が普通のソートン培養 7~10 日ごろと相応して、もつとも生菌単位が多いようである。

### 30. 長期にわたる農村結核集団検診よりみた結核症の家族的観察について 湯田好一・北条龍彦・東条静夫 郡司昭男・佐久間光史・森本武志・原恒男・土屋尚義・野沢陽一郎・高沢五郎（千大三輪内科）

結核の感染および発病が曝露の強さ、すなわち結核菌の量、感染の頻度およびその期間等に左右されるとするならば、わが国とくに農村における結核は家族内感染を主体として蔓延しているものと考えられる。家族内感染に対する研究は幾多の先人により実施され、いずれも結核患者がその家族に及ぼす影響の大なることを報告しているが、これら研究はいずれも短期間内の観察が多く、全年令層を含む一般住民を対象として長期間にわたつて観察を繰り返した研究はきめて少ない。わが教室においては、戦後の農村結核の実態を知り、その予防対策を樹立する目的をもつて、昭和 22 年より昭和 32 年まで千葉県五井町全住民約 12,000 名を対象として逐年結核集団検診を実施し、すでにその総合成績のうち一般疫学的事項、発病進展、ツ・アレルギーの推移ならびに BCG 接種効果については第 24 回本学会総会以来報告してき

たが、今回は家族的観察として、両親の所見の有無が子供のツ・アレルギーの推移および発病に及ぼす影響について考察した。すなわち両親の胸部レ線所見よりこれを有病者家族（以下有・家）81 世帯 438 名（男 221 名、女 217 名）、治癒性有所見者家族（以下治・家）103 世帯 575 名（男 258 名、女 317 名）、無所見者家族（以下無・家）237 世帯 1,372 名（男 671 名、女 701 名）の 3 家族群に分類し、各群別にツ・アレルギーの推移、BCG 接種後の経過、有所見者の出現等について比較検討したので報告する。〔検査成績〕①初検診時ツ反応陽性率は有・家もつとも高く 47.6%，ついで治・家 36.3%，無・家 25.8% の順であつた。さらにこれを年令別に比較すると有・家は各年令とも他の 2 群に比して高く、とくに 0~9 才では 15~20% も高率であつた。治・家と無・家とを比較すると 29 才以下では認むべき差がないが、30 才以上では明らかに治・家のほうが高かつた。②初検診時既陽性者のツ反応の変動とくにその陰転状況をみると、有・家 8.1%，治・家 5.8% 無・家 11.3% でとくに顕著な差異は認められず、初検診時ツ反応度の強い者すなわち中等および強陽性者よりの陰転は各群大体同率であつた。③ BCG 接種後のツ反応の推移から自然陽転確実と思われた者の出現率を比較するに、有・家の 0~4 才は 19.3% で他の 2 群の約 2 倍、5~9 才では 37.2% で約 2.5 倍の高率を示した。④初回 BCG 接種 1 年後の陽転者についてその後の陽性持続期間をみるに、有・家もつとも長く陽性を持続した。⑤いわゆる BCG 難陽転者の出現率は有・家 10.0%，治・家 16.7%，無・家 18.4% であつた。年令別にみると 0~9 才の間においては無・家にもつとも多く出現し、10 才以上において有・家では難陽転者はみられなかつたが他の 2 群よりはなお出現がみられた。さらに性別にみると有・家では差なく、他の 2 群では 0~9 才は男のほうが女より高率にみられたが、10 才以上では逆に女のほうが多い傾向が認められた。また難陽転者からの発病者は各群とも 1 名もみられなかつた。⑥対象となつた両親を除き、その子供における有所見者を検討すると、全有所見率は有・家 18.5%，治・家 2.8%，無・家 2.7% であつた。また初検診時既陽性者の有所見率は有・家 45.0%，治・家 14.2%，無・家 15.3% であり、これを病型別にみると、有・家では進行性病変を有する者が多くみられたが、他の 2 群では治癒性所見が多かつた。なお、いわゆる既陽性発病について調査するに有・家において 2 名認められたが、他の 2 群では認められなかつた。またこの 2 名は兄妹関係にあり母親の病勢進展に伴う家族内濃厚感染による外因性再感染発病と思われた。BCG 接種者の有所見率は有・家 5.6%，治・家 0.32%，無・家 0.77% であり、病型別にみると有・家におい

ては進行性病変を有する者が比較的多くみられたが、他の 2 群においては治癒性所見を有する者が比較的多く発見された。〔総括ならびに結論〕①初検診時ツ反応陽性率は有・家をもつとも高率で、とくに幼年令層において顕著であった。また初検診時既陽性者でその後のツ反応が陰転した者は各群大体同率であった。② BCG 接種後自然陽転確実と思われる者は有・家にもつとも多く、逆にいわゆる BCG 難陽転者はやや無・家に多い傾向がみられた。③子供の有所見率は有・家をもつとも高率で、しかも進行性病変を呈する者が多かつたが、他

の 2 群では治癒性所見が大部分であった。また有・家に既陽性発病と思われる 2 名があつた。またいわゆる BCG 難陽転者よりの発病は各群ともに 1 名もみられなかつた。以上のごとく、有病者家族のツ・アレルギーの推移および発病状況が然らざる家族のそれに比較し時異の差異があることから農村における結核の感染・発病は家族内感染がもつとも重要な主体であり、とくに乳幼児に及ぼす影響の大であることが判明するとともに、濃厚感染がある場合には再感染発病も起こりうることが推定された。

## (19) 病 態 生 理

### 31. 肺結核症における血液単球の喰菌現象ならびに単球喰菌現象に及ぼす各種薬剤の影響 前原義雄・成瀬昇・今田教幸・牧野勝雄・川瀬好生・早川保男・河合隆之・伊丹正司(国療三重)

結核症の喰菌現象に関して好中球の喰菌成績は多くの報告があるが、今回は血液単球の喰菌現象ならびに抗結核剤、抗生物質等の喰菌現象に及ぼす影響を観察したので報告する。〔検査対象と検査方法〕ツ反応陰性および陽性の健康成人と入所中の成人肺結核患者で、化学療法剤の使用を 2 日間休業後 4~6 名を 1 群とし、検査薬剤の投与前および投与後経時的に 2% ケエン酸ソーダ液で血液 1 cc を採り、同量の  $H_{27}Rv$ , 1 mg/cc 生菌浮遊液を混じ、37°C のローラー・チューブ内で 40 分喰菌、アニリン水・フクシン液染色後鏡検し、喰菌した細胞の割合(喰菌率)および喰菌菌数の平均値(喰菌数)より、投与前の値に対する増減率を求めた。〔検査成績〕ツ反応陰性健康人の喰菌率は  $7.5 \pm 0.95\%$ 、陽性健康人は  $10.7 \pm 0.42\%$  で、陽性群が高く有意の差を認め、肺結核患者の NTA 分類による喰菌率は軽度群  $13.2 \pm 0.66\%$ 、中等度群  $21.6 \pm 1.21\%$ 、高度群  $32.0 \pm 2.37\%$  で、病巣の拡りに平行して高くなりそれぞれの間に有意の差を認めるが、喰菌数は健康人、肺結核患者のいずれの群も 3~4 コで著しい差を認めない。好中球の喰菌成績と比較すると、いずれの群も単球の喰菌率は好中球の喰菌率よりも低く有意の差を認めるが、喰菌数の間には著しい差をみとめない。肺結核患者の単球喰菌現象は、空洞を有しない群の喰菌率  $15.7 \pm 1.66\%$  は有する群  $28.1 \pm 2.41\%$  よりも低く、赤沈 1 時間値 10 以下の正常群の喰菌率  $17.2 \pm 1.83\%$  は促進群  $26.4$

$\pm 2.25\%$  よりも低く、体温 37°C 以下の平熱群の喰菌率  $16.5 \pm 1.60\%$  は発熱群  $30.8 \pm 2.20\%$  よりも低く、また排菌陰性群の喰菌率  $15.1 \pm 1.44\%$  は陽性群  $28.5 \pm 2.24\%$  よりも低く、それぞれの間に有意の差を認めるが、喰菌数は著しい差を認めない。好中球の喰菌成績と比較すると、いずれの群も単球の喰菌率は好中球の喰菌率よりも低く有意の差を認めるが、喰菌数は著しい差を認めない。抗結核剤の単球喰菌現象に及ぼす影響は、投与 1~3 時間後を頂点として、DHSM 1 g, KM 1 g, INAH 50 mg, PAS-Cal 3 g 投与の順に 14~25% の喰菌率増加の傾向を認め、5 時間後投与前の値に復するが、PZA 0.7 g 投与は著しい変化なく、また喰菌数の変化は喰菌率との間に一定の関係を認めない。抗生物質およびプレドニゾロンの単球喰菌現象に及ぼす影響は、1 時間後を頂点としてプレドニゾロン 10 mg, ムニシリン 30 万単位投与により約 15% の喰菌率増加の傾向を認め、3~5 時間後投与前の値に復するが、TM 250 mg, AM 250 mg, CM 1 g 投与は著しい変化なく、また喰菌数の変化は喰菌率との間に一定の関係を認めない。抗結核剤と抗生物質の喰菌現象に及ぼす影響を比較すると、抗結核剤は PZA を除き、その他の抗生物質よりも喰菌率の増加が強い傾向を認めた。各種薬剤併用投与の単球喰菌現象に及ぼす影響は、1 時間後を頂点として INAH・プレドニゾロン併用、DHSM・PAS-Cal 併用投与は約 17% の喰菌増加の傾向を認め、5 時間後投与前の値に復するが、PAS-Cal・INAH 併用、PZA・INAH 併用は著しい変化なく、また喰菌数の変化は喰菌率との間に一定の関係を認めない。薬剤の併用投与とそれぞれの薬剤の単

独投与の喰菌現象に及ぼす影響を比較すると、併用投与は単独投与よりも一般的に喰菌率の増加が少ない傾向が認められる。〔むすび〕健康人と肺結核患者の血液単球の喰菌現象ならびに各種薬剤の単球喰菌現象に及ぼす影響を観察した。①健康成人の単球喰菌率は好中球の喰菌率よりも低く、またツ反応陰性群は陽性群よりも低く有意の差を認めるが、喰菌数の間には著しい差を認めない。②肺結核患者の単球喰菌率は、好中球の喰菌率よりも低く有意の差を認めるが、病巣の拡り (NTA) につれて高くなり、また空洞のある群、赤沈促進群、発熱群、排菌陽性群の喰菌率はいずれも高く有意の差を認める。喰菌数は著しい差を認めない。③各種薬剤の単球喰菌現象に及ぼす影響は、投与 1~3 時間後 DHSM, K M, INAH, P A S-Cal, ペニシリン, プレドニゾロンは喰菌率増加の傾向を認め 5 時間後復し、白血球機能促進的に作用するが、P Z A, T M, A M, C M は著しい変化なく、喰菌数も喰菌率と一定の関係を認めない。また抗結核剤は P Z A を除き、その他の抗生物質よりも喰菌現象を高める性質が強いことを認めた。④各種薬剤の併用投与は単独投与にくらべ喰菌率の増加が少ない傾向を認めるが、INAH・プレドニゾロン併用、DHSM・P A S-Cal 併用投与は、1 時間後喰菌率の増加の傾向を認め 5 時間後復し、P A S-Cal・INAH 併用、P Z A・INAH 併用投与は著しい変化なく、また喰菌数は喰菌率との間に一定の関係を認めない。

〔追加〕 桑原忠実 (北研)

演者報告の喰菌現象は私も 25 年以上結核治療剤のすべてと各動物に対し、また私が現在結核主薬として使用中の結核死菌 (北研製) も実験した。この喰菌とツ反応および赤沈との関係は結核診断および疾病進行状態の観察ならびに治療予防上重要と信ず。発病者のツ反応性喰菌は増加 (健康者は 10 % 内外なるも発病者はその発病程度によつて差あり。多くの場合 15 % 以上 25 % 内外を示す) せず、すなわち健康者以下にて、発病者にもツ反応性のときは 10 % 以下 5 % 内外の者もある。赤沈はこの場合下降はなほだしく、すべての治療に適応しがたいが、初期、中、重症者のツ反応陽、強陽性にて喰菌は増加 (15%以上20%内外) しつつあるも、赤沈だけはこの場合昇降に関係なくしていずれの治療にも適応しやすい場合がある。以上 3 者の関係は治療に際し線陰影広範囲ならびに各諸症状第 3 期以上の者または栄養状態たとえ不良の場合にてもツ反応陽性ことに強陽性および喰菌増加の者は赤沈下降の場合 (赤沈は健康者および結核以外の者も昇降一定せず、女子のごとき然り) にても一応治療を試みる必要あり。すなわちツ反応と喰菌率は常に準ずるも赤沈だけは前 2 者に準じない (結核 27 巻 1 号の私の報告参照)。よつて私は初診時精密診査とともに必ずツ反応および喰菌検査ならびに赤沈検査後疾

病進行程度 (進行程度は主にツ反応出現度によつて決定するが前述のごとくとえ進行性ともあるもツ反応強陽性または水泡形成の場合は、死菌治療のごときは最適症と認め、治療開始後初期、中等症者は 80% 以上治療成績を認むる者が多数である) を予想して診療開始す。また現在健保使用中の抗生剤の喰菌率は数十回使用するも 20 % 内外にてこの率数では結核治療および予防の獲得困難にて、少なくとも 40 % 以上を要す。私が使用中の死菌は菌体作用にて 40 % 以上 60 % を示す。すなわち死菌接種後その接種部の化膿、潰瘍形成現象は菌体作用と接種部の炎症、両作用により抗体現象のためすなわちコッホ現象による (本年 15 回総会 4 月 1 日午後免疫についての緒方博士の講演参照) 障害および副作用、悪化なく、なお、安静度の厳守者は再発少なく自然治療に向かい喀痰中の菌も自然減退消失す。なお、経過中全身発熱および悪性合併症主として腸、喉頭等に併発症ある者は早期に SM の少量を耐性に注意し併用せり。また都内各地方より送られた患者の多くは長期化療および手術を命ぜられた患者である。これらは精密検査後以上治療、手術治療中止を命じツ反応陽、強陽性者はことに死菌治療にて治療良好の好成績多数を認めた。しかし菌耐性中等度以上高度の者は病原不明の発熱または全身障害にて治療中困難あり。(日結 1 報より 5 報まで私の報告参照) また最近周知のとおり結核死亡減少は化療 (主として SM 使用効果大なり) のため腸、喉頭、ほか炎症状 (戦前の死亡は主として腸、喉頭併発症者が多数であつた) が減退のため、一時治療状態にてただ生存しおるのみにて肺空洞内の結核菌は依然殺菌できないため再発しやすい。この空洞内の菌はわが国および諸外国にてもコッホ氏発見以来約百年内外の今日いまだ直接殺菌剤がないからである。この直接殺菌剤は周知のごとく結核菌が他の細菌に比し最強力であるから近き将来にても出現困難と思う。私も長期種々なる研究方法にて研究したがついに獲得できなかった。よつて私は喰菌作用と炎症両作用による抗体現象 (コッホ現象) に基づき自然菌減退消失をはかるほかないと思う。また、動物実験にても喰菌力なき動物、たとえばモルモット、兎、ラット等はただちに感染するが猫は先天的に人型結核菌に対し喰菌強力のため感染しない。ゆえに人体も喰菌力ある物質にて間接にても菌の自然減退消失と同時に疾病治療をはかり、現在ある喰菌強力なる死菌を使用し、前述のごとき治療患者の多数を認めつつあるが、必ずしも喰菌のみに限らず前述せるコッホ現象による炎症作用による抗体出現にても結核患者の良好を認めている。なお最近死亡減ずるも完全長期治療せず生活経済上苦痛の者も少なくない (日結本年 1 月号隈部博士報告参照)。よつて現在のごとき健保医療制度にて良、不良、不変に問わず長期化療、手術治療のみに止まるときは将来は菌耐性の手術後の奇形患者数百万人

となり、われわれ医師として責任を感じず。また去る 3 月 7 日産経ホールにて米国センシナ大学教授モートンハンバー氏もわが国抗生剤併用は経済上および各抗生剤の毒素からみても不合理であると講演した。もつとも最近 I N H 多量長期使用の報告またまた盛んなるが、私の数十名使用者の実験では耐性、咯血、血痰頻数あり菌も相当認めた。また本年両学会報告の抗生剤使用状況も、適確なる治癒報告もなく良、不良、悪化、副作用、再発等にて手術後の報告も耐性等の障害にて結局耐性その他の解決もなく終了した。なお、他の種々なる抗生剤以外治療報告もあつたが、この報告はわれわれは現在の医療制度にてはただ見聞するだけにて水泡となる。また各会社工場の集団検診にてただレ線陰影だけに止まり、これが結核、非結核に関せず健保医療制度により長期化療、手術等を命ぜられ生活上苦痛の者もある。もう少し精密検査の必要あり。また角田博士は外遊中仏国、イタリー、スイスの諸国は現在の医療制度も崩壊しつつあるという。すなわち医療のみならず医療費等についても相当異論あるという。よつて現在の医療制度に対し改良またはなんらかの早期対策を希望す。

### 32. 肺結核症患者および家兎の実験的結核症における血液カタラーゼの態度 樋渡淳三(長崎大第二内科)

〔研究目標〕血液カタラーゼ(以下 K)は生体の酸化機転に密接な関係を有するので、諸種疾患およびその各時期において血液 K に特有の変化をきたすことは想像にかたくない。すでに 2, 3 の肺結核症患者の血液 K 減少の報告をみるが、いまだ詳細な系統的観察をみない。私は今回肺結核症患者の血液 K を測定し、進展度、病型、空洞の有無、排菌状態、血沈値、発熱、栄養状態等との相関を検討し、実験的結核症家兎の血液 K, K I, HbKI, 分布比の動的観察およびそれらの SM, cortisone 等による影響を経過をおつて観察し、いささか知見を得たので報告する。〔研究方法〕齊藤氏血液 K 微量定量法を用いて測定し、同時に K I (血液 K/赤血球数)、HbKI (血液 K/血色素量)、分布比(浮遊血球 K/血液 K)を測定した。〔研究結果〕(I)肺結核症患者における血液 K: 患者は 120 名の本院入院患者である。① K, K I は進展度軽度の者では正常値を示し、中等度では正常範囲内の低値を示し、高度では減少を示した。分布比では逆に増加の傾向を示した。②病型との相関では、K, K I は C, B, A, F 型の順に減少し、T 型では高値を示した。分布比は逆に増加の傾向をみた。③ K, K I は有空洞の者はなき者に比し明らかな減少をみ、分布比は増加をみた。④ K および K I は排菌なき者は正常値を示し、排菌をみる者では低値をみた。分布比は逆に増加の傾向をみた。⑤血沈の促進するほど K および K I は低下しており、分布比は増加の傾向を示した。⑥発熱をみる者では K は低値を示し、

分布比は高値を示す傾向をみた。⑦栄養状態との相関では、肥満型および 2.5 kg 以上の体重増加をみた者は K, K I とともに高値を示し、分布比は低値を示した。HbKI は進展度、病型、空洞、排菌の有無、血沈値、発熱、栄養状態等との相関を認めなかつた。(II)家兎の実験的結核症における血液 K: 家兎血液 K の正常値の範囲は広く、個体差が大であるので、病型、病勢、薬剤等と血液 K との相関をみるには経過をおつての動的観察にまたねばならない。感作された家兎の耳静脈に牛型菌 1mg を静注して結核症を起こさしめ、次の各群に分ち、感染前、感染後 1 日目、その後 1 週ごとに K, K I, HbKI, 分布比を測定した。①感作未処置群(対照)。②結核症家兎群。③同上 + SM 250 mg 毎日 20 日間筋注。④同上 + cortisone 1 mg/kg 毎日 20 日間筋注。⑤同上 + (cortisone 1 mg/kg + SM 250 mg) 毎日 20 日間筋注。①群では K, K I, HbKI, 分布比ともに常に一定である。②群では K は感染後漸次減少し、K I, HbKI は感染直後一時減少後急激な増加を示し、分布比はこれと逆の相関を示した。③群では K は一時減少後徐々に増加して正常値となり、K I, HbKI は感染後一時減少後増加し高値を示したが、②群よりは変動は少なく、分布比では逆の相関をみた。④群では K の減少度、K I, HbKI の増加度は大で、②群以上に K は低値、K I, HbKI は高値を示し症状の悪化を想像せしめる。cortisone, SM を併用した⑤群では②, ③, ④いずれの群とくに SM 単独使用した③群よりも K の減少および K I, HbKI の上昇は少なく、感染前の値に近く、対照群の経過に類似している。cortisone 10 mg/kg を使用し上記と同様の実験を行なつたが、この群の K の減少、K I, HbKI の増加は④群よりさらに急でかつ 2 週間後で死亡し十分の観察ができなかつた。またこれに SM 250 mg を併用した群では、K の減少度、K I, HbKI の増加度よりみて ③群よりより良き効果をもたらすようには思えなかつた。〔結語〕肺結核症患者 120 名の血液 K を測定し、次のごとき結果を得た。K, K I は進展度高度の者は軽度の者に比し低値を示し、滲出型、重症混合型では他の型より減少し、排菌、発熱、空洞を有する者はなき者に比し低値を示した。また血沈の促進するものは低値を示した。HbKI ではこれらのものとの相関を認めなかつた。分布比は K, K I とは逆に重症例、滲出型、排菌例、有空洞では高値を示し、K, K I の減少の有意性を裏づけた。家兎の実験的結核症においても、血液 K, K I, HbKI, 分布比に相当著明な一定方向の変動のくるのを認めたので、この変動に対する SM, cortisone の影響を検討した。SM はこれらの変動を抑制するが cortisone は逆に変動を大にし、結核症をかえつて悪化せしめる観を呈するに反し、SM, cortisone 併用は SM 単独の場

合以上にこれらの変動を抑制し、ほとんど対照群と同様な変動をきたすにすぎず、SM, cortisone 併用の結核症治療において有意義なことを K, KI, HbKI, 分布比の動的観察により推論しえた。

### 33. 化学療法中肺結核患者のアセチル化能 岩鶴龍三 溝口輝彦 (和歌山県医大第一内科) 辰見康夫・高原弘明・野本拓 (和歌山県野上厚生総合内科)

〔研究目標〕 諸種疾患時とくに慢性疾患ならびにそのさい使用する薬剤によつて、種々の代謝異常を起こすことが考えられる。この代謝異常の一端をうかがう1方法として、アセチル化能の測定がある。これは焦性ブドウ酸酸化系の1員であるアセチル CoA の動きを示唆するものである。われわれは先に糖尿病、肝障害、腎障害のさいおよび種々薬剤の投与によりしばしばアセチル化能の低下することを報告したが、この度各種化学療法中の肺結核患者についてアセチル化能を測定し、現症、経過および治療との相関性について検討し、さらにサイオクト酸のこれに及ぼす影響についても検討した。〔研究方法〕 ①研究対象：野上厚生総合病院に入院中の各種化学療法施行中の肺結核患者のうち、アセチル化能に影響を及ぼすと考えられる合併症を有する者を除外した56例で、男36例、女20例である。②測定方法：患者は採血前36時間一切の薬剤の投与を中止し、早朝空腹時安静状態で、10% PABA 5 cc を静注し、1および2時間目に採血し、血液中の遊離の PABA および総 PABA の量を Eckert の方法で測定してアセチル化率を算出した。〔研究結果〕 まず全患者のアセチル化率の分布は、1時間値では最高93% 最低28% 平均56.9%、2時間値では最高100% 最低35% 平均74.6% で、健常者の平均1時間値70%、2時間値85% に比し明らかに低値を示す。分布曲線は1時間値50% 台の者16例、2時間値80% 台の者18例でそれぞれもつとも多く、これを頂点としておよそ正規分布曲線を描く。次に現症との関係は、学研分類による X 線上病型および空洞の有無とは特別の関係は認められない。病巣のひろがりとの関係は、小に属する者には高低種々の値を示す者が混在するが、大に属する者ではこのような変動が少ない。しかして平均値は小55.4%、中57.1% 大63.4% で病巣小なる者ほど低値を示している。血沈、食欲とは特別な関係を見出すことはできない。次に経過との関係は X 線基本病変および空洞、体重、血沈、食欲、喀痰中結核菌塗抹および培養の経過とはそれぞれ同様の傾向を示し、経過の不変または増悪の者の中には低値を示す者が少ないにもかかわらず、経過の良好な者の中に著明な低値を示す者が存在する。総合判定との関係でも同様の傾向が認められる。治療との関係では、バス使用中の者と非使用中の者との間には明らかな差異が認められる。すなわち、バス使用中の者42例の

平均は53.8% で、バス非使用中の者14例の平均66.7% に比し明らかに低値を示している。またバス2,000g以上を使用した者24例の平均はさらに低値をとり47.8% となつている。これは極端な1例を除き、最高60% 最低28% の間に分布する。2,000g以下の者は最高90% 最低42% の間にあり、その中で高値をとる者はほとんど1,000~2,000g の間にあつた。SM 使用者と非使用者との間にはこのような差異は認められない。ピラジナミドは少数例に用いているが、とくに影響は認められない。なお、バス2,000g以上使用しアセチル化能低下を示す11例に対してサイオクト酸1日20mg を1週間内服せしめ、同様の方法でアセチル化能を測定した結果、使用前に比し上昇6例、不変3例、低下2例となり、平均値においては使用前37.9%、後49.1% でやや上昇の傾向にある。〔総括ならびに考察〕 ①現症とアセチル化能とは特別な関係は認められないが、病巣小に属するにもかかわらず極端に低値を示す者が存在する。②経過との関係は各項目それぞれ同様の傾向を示し、総合判定でI, II, IIIの群に低値の者が属し、IV, Vの群には低値の者は全くない。③治療との関係は、バス使用者と非使用者との間に明らかな差異が認められた。すなわちバス服用1,000g以下ではやや低く、1,000~2,000g で高低混在し、2,000g以上ではすべて低値をとつている。バスは体内でアセチル化を受けることは周知の事実である。しかも使用量は他薬剤に比しきわめて大量であり、その連続内服は人体に対するアセチル化の強制と考えることができる。われわれはウサギにPABAを連日注射することによりアセチル化を強制する実験を行ない次の結果を得た。すなわち、PABA 連日注射を行なつているウサギの血糖およびアセチル化能を測定したところ、空腹時血糖は次第に上昇し、アセチル化能は次第に低下するが、第4週目ごろには空腹時血糖、アセチル化能ともに前値に復するのを見た。この動物実験により、アセチル化強制にさいしては一種の慣れの現象が認められ、バス内服にさいしてもこの慣れの現象が1,000~2,000gのときに起こるものと考えられる。④サイオクト酸内服はこのバス内服によるアセチル化能の低下をやや上昇せしめる傾向を示すが、われわれが肝障害、腎障害においてサイオクト酸を使用した場合よりも上昇傾向が弱いことが認められる。文献によれば、バス使用により糖代謝障害が生じ潜在性糖尿病の状態を起こすといわれているが、この事実とわれわれの認めたバスによるアセチル化能低下との関係は体内物質代謝上注目すべきことと考える。

〔追加〕 綿田紀孝 (長崎大築島内科)

私は Gershberg の法に従い尿をもつて肺結核症の Ac 能を測定し昨年9月結核病学会九州地方会にすでに発表し、その後さらに PABA の代謝産物につき検討した

ので追加する。結核症についての Ac 能は演者と同様臨床所見のうちに相関を示す要因は見出だせなかつた。しかし化学療法別に検討するに PAS 使用群に著明な Ac 能の低下を認めた。これは PAS の服用を中止して 1 週間を経過すると正常値に回復するようである。また Ac 能低下の度合は PAS 使用量には関係せずその他の要因ごとに肝機能についても検討したが一定の相関を示す要因は見出だせなかつた。なお PAS 服用者と PAS 非服用者につき PABA の尿中代謝産物を paperchromatographie で展開するに PAS 服用者は PAH の spot が大きく、濃染されているのを認め、かつ遊離型アミンを検討するに当然 PAS 服用者は遊離型アミンは増量排泄あり、これをエーテル可溶性アミンすなわち PABA の測定をするに両者に差を認めず以上 2 つの事実から PAS 服用者は PAH の生合成の昂進が起こつていることが判明した。これが Ac 能低下の原因であるか、結果であるかについては不明である。

#### 34. INAH およびその誘導体の肝機能に及ぼす影響

長岡研二・村田彰・武谷慶宣・松永勝彦・松浦龍二・野崎瞭・田中敏朗・前野繁清 (国産銀水園)

〔研究目標〕結核治療に使用される INAH およびその誘導体は、普通使用量では肝障害は比較的少なく軽度かつ一過性といわれているが、最近その大量療法が各方面で取りあげられるに及んで、INAH はもちろんその誘導体の大量投与時における肝機能が問題となつてきた。われわれは大量投与時にいかなる肝障害を起こすかを知らうとして、また副作用が少ないことを提唱する市販の各種誘導体のうち、そのいずれが肝機能の点より考えてより有効に作用するかを調査せんとし、また動物の種類によつてその肝障害にどの程度の差異が認められるか、また肝臓に対して悪影響を及ぼすものは遊離型 INAH であるか、結合型 INAH であるか等の点について興味をもち、その実態を知らうとして実験を行なつた。〔研究方法〕実験には人 (入院患者、職員)、犬、兎、モルモット、マウス等を用いてそれぞれ INAH およびその誘導体を投与した。人では INAH 0.6 g, INHG 1.0~3.0 g, IHMS 1.0~3.0 g, IPC 1.0~3.0 g, acet-INAH 0.5 g を毎日投与した。犬では急性毒性実験 (INAH 37 mg/kg 当モル毎日経口投与 5 群)、慢性毒性実験 (INAH 18 mg/kg 当モル隔日経口投与 5 群) および投与方法では経口、皮下注、静注、十二指腸注入等を行なつた。兎、モルモットでは 37 mg/kg INAH 当モル 5 群、マウスでは 37 mg/kg, 100 mg/kg, 200 mg/kg INAH 当モル 5 群を毎日経口的に投与した。以上についてそれぞれ経過をおつて一般的肝機能検査のほか、血清トランスアミナーゼ (GOT) 値を測定し、人では肝生検により、動物では屠殺剖検または肝生検によ

り肝変化の推移を追求した。組織学的には一般染色のほか特に特殊染色 (脂肪、糖原、糸粒体、核酸) をも施して観察した。また一部ではそれら薬物投与時における INAH 血中濃度 (Scott 氏変法) およびその尿中排泄 (白井氏法) を測定した。〔研究結果〕人では薬物投与 1~3 カ月ごろ一時肝機能の低下をみるがその後次第に回復するものが多い。S-GOT 値は INAH 群のみに障害が強く、他では軽度かつ一過性で 4 カ月までには正常に復した。肝所見も INAH 群に脂肪肝が強く現われたが、誘導体では INHG はもつとも肝障害が軽度で、IHMS と IPC は大同小異であつた。犬では急性実験群に高度の副作用が現われ、食思不振、嘔吐、痙攣、麻痺等のもとに 3 週以内に全例死亡し、肝機能、S-GOT 値も悪化し、組織学的には肝の出血壊死、脂肪肝が高度にみられた。慢性実験群では 3~5 週で 1 度肝機能障害が現われ、その後回復するが再び悪化して 3 カ月までに死亡する。組織学的には高度の脂肪肝、壊死のほか高度の繊維化をみる例もあつた。この 2 実験とも INAH 群がもつとも障害の度が強く、IHMS 群、IPC 群、INHG 群の順に軽度であつた。投与方法では十二指腸内注入がもつとも障害が強く、経口、静注、皮注の順に軽度となる。十二指腸内に空腹時注入したものは肝障害が強く、とくに INAH 群では注入後高度の糸粒体障害が現われ糖原も減少した。なかには痙攣を起こして死亡する例もあつた。兎では結核に罹患せしめたものにつき薬物を投与したが、結核の治療像を観察するとともに肝機能も測定したが、INAH 群に軽度の壊死と脂肪肝の現われる例があつたが 37 mg/kg INAH 量では大した障害がないことを知つた。モルモット、マウスでは採血量の關係上血清 GOT 値のみを追求し、肝組織像と比較したが、モルモットでは軽度でマウスは 1 カ月後には軽度の脂肪肝が現われる例が多くみられた。以上の動物における尿中排泄を測定してみると、人では acetyl 化された INAH が 60.6 %, 兎では 47.1 %, マウスでは 40 % 排泄されるが、犬においてはほとんど排泄されないか (3 %), または全く認められなかつた。また acetyl-INAH そのものを経口投与したさいでは、人、兎では遊離型 INAH が僅少であるに反し、犬では相当量排泄される。これらのことからして、犬に INAH 系を投与せるさいの肝障害は、この遊離型 INAH が重大な関係をもつているものと考えられる。〔総括〕①人では INAH 0.6 g 毎日法では 1~3 カ月ごろ肝機能障害および脂肪肝が現われ、誘導体では INAH 含量 1.0~1.5 g で軽度の機能障害が現われるが、それ以下では障害なく、また一過性である。②犬では INAH 系にはなほ抵抗性が弱く、人における大量投与量くらいですて 3 カ月までに死亡し、高度の脂肪肝と肝繊維化を起こす。兎等では軽度で、これは動物の種類によつて肝における

acetylation 能の差が重大な意味をもち、acetyl 化の少ない場合がより肝機能の障害が大であることを知った。③投与方法では INAH 系の空腹時投与は十二指腸注入の場合と同様に肝障害が強いので、大量投与にさいしては食後の投与が望ましい。

### 35. 肺結核症の経過予後について. とくに甲状腺機能を中心として (第1報) 加藤守生・佐藤制一・泉清彌 (国療愛知)

〔研究目標〕肺結核症の経過予後に関して体質学的観点から諸検査を試みてきたが、今回はこれに甲状腺機能を中心として肺結核症との関係について検討を加えてみた。〔研究方法〕肺結核症について、甲状腺機能として血清蛋白結合度 (PBI) を Grossmann's 法に準じ基礎代謝率 (BMR) を Knipping's 装置、甲状腺  $I^{131}$  摂取率を Shiply's 法に準じて測定した。副腎皮質機能として Thorn's test (ACTH-gel 10単位 2日間連続筋注法)、尿中17-KS を Zimmerman-三宅の変法で測定した。またトルコ鞍形態は泉の分類に従った。〔研究結果〕①肺結核症の PBI : 健康人 20 名の PBI 値の平均値は  $5.5 \gamma/dl$  ( $4.8 \sim 6.3 \gamma/dl$ ) で、その信頼限界は  $5.85 \geq m \geq 5.22 \gamma/dl$  である。以下信頼限界により高値群、健康人値群、低値群の3群に分け比較検討を行なった。肺結核症 116 名の PBI の平均値は  $5.9 \pm 0.29 \gamma/dl$  ( $3.2 \sim 8.3 \gamma/dl$ ) で健康人に比して分散度が高い。次に高値群のものが健康人に比較して多く有意差がある。NTA 分類では、PBI の平均値はそれぞれ軽症 70 名  $6.1 \gamma/dl$ 、中等症 26 名  $5.6 \gamma/dl$ 、重症 20 名  $5.5 \gamma/dl$  である。各病症間では高値群を示すものには有意差を認めないが低値群を示すものは軽症に比し中等症、重症に多く有意差がある。学研病型分類では PBI の平均値はそれぞれ A 型 14 名  $6.1 \gamma/dl$ 、B 型 29 名  $5.7 \gamma/dl$ 、C 型 55 名  $6.0 \gamma/dl$ 、F 型 18 名  $5.4 \gamma/dl$  である。各病型間では高値群を示すものは有意差を認めないが、低値群を示すもの B 型、F 型は A 型、C 型に比して多く、それぞれ有意差が認められる。②肺結核症の経過予後との関係 : 20~40 才で現在の病型が NTA 分類の軽症で、学研病型分類の C<sub>1</sub> であり、病状が安定したと思われるものについて、既往に増悪をきたしたことをある者を不良群とし、順調に回復してきたものを良好群とした。③ PBI ; この両群の PBI の平均値は、良好群 18 名  $6.1 \gamma/dl$ 、不良群 16 名  $5.9 \gamma/dl$  である。個々の値は良好群に比し不良群のほうが広い分布を示し、高値群を示すものは良好群、不良群の間では有意差を認めないが、低値群を示すものは不良群に多く有意差を認める。④ BMR ; 平均値はそれぞれ良好群 18 名 + 7.5 %、不良群 16 名 + 8.4 % で、両群の分散比に有意差が認められる。⑤甲状腺  $I^{131}$  摂取率 ; 24 時間値では良好群 11 名平均値 19.7 % で 12.3 ~ 30.6 % の

範囲に分布し、不良群 13 名平均値 27.7 % で 7.9~46.6 % の範囲に分布している。すなわち良好群に比し不良群のほうが広く分布している。経時的にみても良好群より不良群のほうが動揺範囲が広く有意差がある。⑥良好群、不良群の PBI、BMR、甲状腺  $I^{131}$  摂取率の相関をそれぞれ比較すると両群ともに同じ程度に正の相関を認める。⑦甲状腺機能と副腎皮質機能の関係 : ①Thorn's test ; 肺結核症 42 名の PBI 値により、高値群、健康人値群、低値群に分けて、好酸球減少率をみた。好酸球減少率が 50 % に達しなかつたものは、高値群では 22 名中 8 名 (36.3 %)、健康人値群 10 名中 0 (0 %)、低値群 8 名中 3 名 (37.5 %) である。すなわち高値群、低値群のものに好酸球減少率が 50 % に達しなかつたものが多いようである。② ACTH 筋注時の尿中 17-KS 増加率について ; 17-KS 増加率が 30 % 以上に達しなかつたものは、高値群では 22 名中 12 名 (54.5 %)、健康人値群 10 名中 1 名 (10 %)、低値群 8 名中 4 名 (50.0 %) で、高値群、低値群の者に 30 % 以上に達しなかつたものが多いようである。③ PBI とトルコ鞍形態との関係 : PBI 値の高値および低値を異常値とし、健康人値のものと比較すると、健康人値 11 名中正常型 5 名 (45.4 %)、中間型 4 名 (36.4 %)、異常型 2 名 (18.2 %) で、異常値 36 名中正常型 13 名 (36.1 %)、中間型 8 名 (22.2 %)、異常型 15 名 (41.7 %) である。すなわち、健康人値ではトルコ鞍正常型が、異常値ではトルコ鞍異常型が多いようである。〔総括ならびに結論〕肺結核症の PBI 値は健康人の PBI 値より広く分布し、高値群に属するものが多く有意差を認めた。各病型間では PBI 低値群に属するものには有意差が認められるものがあつた。経過予後からみて PBI の低値を示すものには経過不良群に多く認められた。また良好群、不良群の BMR および甲状腺  $I^{131}$  摂取率の分散比に有意差を認めた。甲状腺機能の不安定なものには、副腎皮質機能も不安定なようであり、トルコ鞍形態も異常型が多いようであつた。

### 36. 肺結核症の心電図について 小野直樹 (国療豊岡)

肺循環障害による心臓疾患の増加は近年注目されているが、同様に、肺結核患者が進歩した化学療法によつても、なおかつ治癒しにくくとり残された場合は、逐次右心不全状態に陥つてゆくものと考えられる。私は当療養所において、比較的重症の肺結核症を選び、このうちから老人、小児等年令的に心臓所見を有する者および元来から心臓疾患を有する者ならびに心臓の位置変化をとくに著明に有する者等を除外して、総数約 200 例の心電図検査を行なった。右心不全状態を心電図によつて判断する場合、その所見の読み方はまだまださまざまな意見があつて容易ではないが、症例数を多く、また経過をおつて検査回

数を重ね、あるいは剖検によつて心所見を確かめながら観察してゆくと、あたかもX線所見が病状経過を表明することく、心電図所見も病状の変化に応じて興味ある経過を辿ることを観察しえた。(I) 肺結核症が次第に進み、右心障害が考えられる場合の心電図所見を総括して述べれば次のごとくである。① P : P 尖高あるいは巾広のいわゆる肺性 P は、きわめて共通的でほとんどが多少ともこの特徴を示しており、II, aVF, IIIの誘導に所見が多くみられ、V<sub>1</sub> 誘導に2相性 P 出現も一つの特徴と考えられる。② PQ および Q : 軽度所見例にはそれほど明瞭でないが、PQ の終りの部が低下し、Q 出現を認めるのが特徴と思われた。③ RS : R および S 所見が、重症例になるほど右室肥大型を示してくるのが特徴で、また I, II, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub> 誘導で S 出現が明瞭になる傾向がみられた。④ QRS 時間 : V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub> 誘導で0.09秒前後のものが割合に多く、明らかに右脚でブロックとまではゆかないが、不完全ブロックと思われるものが多かつた。⑤ ST : とくに重症と思われる症例では、明らかに ST の低下を示しており、この所見はII, aVF, aVR, IIIの誘導の順に多くみられた。⑥ T : T はもつとも重視すべき所見で、重症例はほとんど T 平低下、さらに T 陰性を示しており、この所見はII, aVF, aVR, III, V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub> の誘導の順に多くみられ、普通一般に心電図所見中、T 変化がもつとも重要とされる原則と全然変りがないものと考えられた。(II) 肺結核症の病状経過をおつて、心電図検査を行なつてみれば、前記所見中、T が病状の変化に応じてもつともよく変化してゆくことが注目された。①初期の広範囲肺結核は手術直後あるいは長期臥床による廃用性要因から、T 平低下を明瞭に認めていても、浸潤が吸収され、また術後回復し、あるいは作業開始により病状が好転した場合、T は再び正常に復してくるのがみられた。②すでに T 平低下の肺結核症が逐次呼吸不全状態に陥つてゆく場合、T はますます平低下し、さらに陰性化し、ST が降下してくるのがみられ、そのうちのある症例は剖検により右室壁が 10 mm を算するものがあつた。③肺結核症はすでに治癒し、硬化陰影あるいは肺全般に線維化の強い症例のある者は、その心電図にこの特有の所見を認めたが、これらは運動時とくに心悸亢進等の自覚症を有するもので、潜在的な心不全状態にあると考えられた。(III) 肺結核症は運動負荷試験検査が容易でないので、私は逆に O<sub>2</sub> を閉鎖循環麻酔器で 15~20 分間呼吸させながら心電図観察を行なつた。①特有所見のうち P, PQ, QRS は O<sub>2</sub> 呼吸によつてほとんど変化しないが、T は O<sub>2</sub> の影響がきわめて顕著で、普通時に T 所見を有するものの約 6 割は、O<sub>2</sub> 呼吸により T が明らかに増高し、2~3 倍に及ぶものもみられた。そしてこの T 増高の程度は

aVF, II, III, aVR, V<sub>3</sub>, I, V<sub>2</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, V<sub>1</sub>, V<sub>6</sub> 誘導の順に多くみられた。すなわちこの順位は右室変化が心電図に所見として現われる様相に、興味ある関係があるかと考えられた。②大部分の有所見例がわずかに 15~20 分間の O<sub>2</sub> 呼吸により T が増高することは、元来弱いとされる右心筋がまだ O<sub>2</sub> 補給によつて容易に好転する程度の機能的な心不全状態にあると考えられ、肺結核症右心障害の原因は低酸素血症が大きい役割をなしているものと考えられる。③ O<sub>2</sub> 呼吸により、T が全然増高しない約 4 割の症例は、臨床的にもきわめて重症者で、すでに心筋は器質的に変化し、わずかの O<sub>2</sub> 補給によつて全然好転しないものと考えられる。

〔追加〕 佐藤規 (日大宮本外科)

肺結核症 36 例に右心カテーテルを施行し、その血行動態と心電図との関連性につき検討し、次の知見を得た。% 肺活量の減少度により次のごとく分類した。I. 軽症肺結核症 61% 以上。II. 中等症肺結核症 40~60%。III. 重症肺結核症 39% 以下。① Rv<sub>1</sub> と右室収縮期圧とについて：肺結核全例においては両者間に相関は認められなかつたが、重症肺結核例のみにおいては両者の間に平行関係が成立する。②QRSv と全肺血流量について：肺結核全例においては両者間にほぼ平行関係が認められたが、とくに中等症肺結核例にその平行関係が著明であつた。以上より中等症肺結核においては volume load が主体となり、重症化すると pressure load がこれに加わることが推定される。以上より慢性肺性心の発生過程を EKG にて追求できることが分かつた。

〔回答〕 小野直樹

①私は心電図を主体として観察したので他の諸検査と心電図所見の相関についてはいうことができない。②佐藤氏はとくに V<sub>1</sub> 誘導を主体として、心電図判定を行なっているようであるが、それについて、何かの理由があつたら伺いたい。

### 37. 慢性肺性心の発生機序に関する研究 (第2報) 重症肺結核の心肺機能 宮本忍・大畑正昭・瀬在幸安・岩村頭三・佐藤規・奈良光男・舟本与昭・磯良男・今田幹郎 (日大宮本外科)

〔研究目標〕化学療法の発達により多くの肺結核は高度の進展からまぬがれるようになったが、なおそのうちには進展を阻止しえないもの、または進展は阻止しえても結核病変によつて引き起こされた解剖学的な変化および生理学的な障害は数多くの問題を残しており、これに対する不適当な処置すなわち麻酔、輸血、輸液、手術等によつて容易に肺性心という状態にまで患者を追い込む可能性があり、このためには相当詳しい心肺機能的検索で患者の心肺動態を明らかにすることが必要であることを痛感し本研究を行なつた。〔検査方法〕検査対象はわれわれの教室に手術または外科的適応の決定のために入院した肺

結核患者のうち % 肺活量 80 % 以下のもの 29 例について、肺容量の測定には福田式無水スパイロメータにより、血液ガス分析は Van Slyke-Neill 氏法を用い、心内圧の測定は右心カテーテル法を実施し、呼吸ガス組成は Scholander 氏微量ガス分析器を使用した。〔検査成績〕 気相面においては肺活量、% 肺活量の減少とともに最大換気量、とくに % 最大換気量が著明に減少し、分時換気量、1 回換気量は軽度に増加し、残気率、機能的残気率は著明に増加し時間肺活量、換気速度指数は軽度に低下している。% 肺活量と % 最大換気量との間には正の相関がみられるが残気率と機残率との間には逆の関係があり、% 肺活量が 52 % 以下では著明な増加がみられるがそれ以上ではかえって減少している。分時換気量は % 肺活量の減少に従ってわずかに減少していくがその程度は著明ではない。換気血流関係では呼吸死腔率の増加、呼吸商の増加、 $O_2$  利用率の増加、有効肺胞換気率、全肺血流量、有効肺血流量率の低下、静脈血混合率の増加、肺内ガス混合指数の増加、肺胞動脈血間  $O_2$  分圧較差の増加、肺胞気  $O_2$  分圧の上昇、肺胞気  $C O_2$  分圧の低下が共通してみられるが、% 肺活量別にみると呼吸死腔率は重症群に増加が著しく、呼吸商は A、B 群すなわち軽症、中等症群に増加がみられるが呼吸死腔率の増加によって有効肺胞換気率が減少し、肺胞からの  $C O_2$  排出が減少するために 0.8 以上となる。 $O_2$  利用率は重症群に増加する傾向にある。 $O_2$  消費量、全肺血流量、有効肺血流量率は中等症にもつとも増加しているが、これは肺小動脈の拡張による肺血管床の拡大すなわち肺循環の機能的代償とみてよい。 $O_2$  当量は中等症において減少しているがこのことは軽症群よりかえって換気効率が良くなっていることを意味する。静脈血混合率の増加はとくに重症群に著しいが、病変の拡大と肋膜の癒着、病変周囲の無気肺等による換気分布障害と無効肺血流量の増加によるのであろう。静脈血混合率と肺内ガス混合指数、肺胞動脈血間  $O_2$  分圧較差はほぼ平行して上昇しており重症群に著明である。肺胞気  $C O_2$  分圧の低下は代償性過剰換気によるものであろう。血液ガスにおいては動脈血  $O_2$  含量は大體正常で、 $O_2$  飽和度は軽度に低下し、 $O_2$  分圧は著明に低下し、動脈血  $O_2$  含量差は増加し、動脈血  $C O_2$  分圧は著明に低下し pH は上昇して呼吸性アルカローシスを示す。血行動態では 1 回心搏出量、心搏出量、心係数は正常範囲であるが % 肺活量が 60 % 前後ではもつとも高値を示している。肺動脈圧、肺毛細管圧はその中間値で軽、中等症群ではかえって低下し、重症群すなわち % 肺活量 40 % 以下では著明に上昇する。肺動脈-毛細管圧勾配は % 肺活量の減少に従って低下し、とくに中等症群に著しい。肺小動脈抵抗、全肺血管抵抗は軽症群および重症群は正常より増加しているが中等症群では

著明な低下がみられる。右心対圧仕事量は大體正常範囲にあるが重症群にやや上昇する傾向がある。すなわち軽症群において増加した全肺血管抵抗、肺小動脈抵抗、右心対圧仕事量は中等症では著明に低下し心搏出量は増加して肺血流量は増大し、重症群となると再び抵抗や仕事量は増加して軽症群以上となる。〔結論〕 % 肺活量 80 以下の肺結核患者 29 例に広範な心肺機能検査を行ない、つぎの結果を得た。①重症肺結核における換気障害は気道の閉塞を主体とするものでなく肺実質の縮小によるものである。② % 肺活量の減少に従って最大換気量は減少し、残気率、機残率は増加するが軽症、中等症すなわち % 肺活量 40 % までは比較的良好に心肺機能は代償されている。③以上の代償は % 肺活量が 80~60 % の間では肺循環の機能的反応としての肺小動脈の収縮と軽度の過剰換気によるが、60~40 % となると肺小動脈の拡張が起り、肺血流量、心搏出量は増加し、これとともに換気分布状態の改善で代償するが 40% 以下になるともはや代償は行なわれず肺毛細管が上昇し、心搏出量は減少し、ただ過剰換気のみによって換気の不足を補おうとする。ゆえに % 肺活量が 40 % までは可逆性でこの時期における外科的処置は考慮されうるが、40 % 以下となり肺毛細管圧が上昇してしかも心搏出量が減少しているような症例では、もはやなんらの過剰換気を障害する処置を加えてはならない。

### 38. 肺結核症の換気調節機構における換気機能の検討

笹本浩・岡崎敏得・細野清士・伊賀六一・浜田和郎・中野実・片山一彦・横山哲朗・安川奎一・伊井義一郎・野口忍・角野照和・尾崎恭輔・加藤邦夫・松村浜雄・高橋隆一・関原敏郎・竹内惣二・森雅弘 (慶大石田内科) [はじめに]  $C O_2$  による化学的換気調節は主として動脈血  $C O_2$  分圧、または pH の変動が chemoreceptor を介する nervous regulatory system への効果として表現されてきたが、その手段として  $C O_2$  を吸入させ動脈血  $C O_2$  分圧を変動させたときにもたらしうる有効肺胞換気量の増加率が用いられてきた。これが stimulus response curve ( $C O_2$  反応曲線) である。しかし肺胸廓系に換気障害のある場合にはその問題は一層複雑である。かかる場合に  $C O_2$  吸入によって有効肺胞換気量を増加させようとする刺激は、正常に送られたとしても十分それに反応できないはずであるが、この点については現在まで比較的ないがしろにされている。いわゆる肺胞性低換気症候群の発生機序を解明するためには、nervous regulatory system そのもの問題と肺胸廓系の換気障害をともに考慮する必要がある。われわれはかかる観点より胸膜肺腫を含む肺結核症を中心として換気機能を検討した。(症例および検査方法) 検査症例は健常者 8 例、胸膜肺腫 12 例、慢性肺気腫 8 例で、 $C O_2$  吸入前換気諸量測定のうち、5 %  $C O_2$  吸

入前および吸入中 steady state において血液相、気相を測定すると同時に換気力学的諸因子についても検討した。〔成績ならびに考案〕5% CO<sub>2</sub> 吸入前後の有効肺胞換気量の増加率およびこれと動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧の増加率との比がいずれも低値を示す症例ではいずれも換気機能上 II, III, IV 型に入るものであり、また CO<sub>2</sub> 反応曲線においては、多くの健常例ではその傾斜が急峻であった。また安静時動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧の上昇を示す慢性肺気腫例では、その傾斜はゆるやかであり、軽症例では健常例とほぼ同様であった。また対側代償機能を有する片側肺底あるいは軽症肺底例では、健常群と同様に多くは急峻な曲線を示した。両側肺底例では安静時動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧が正常ないしはその上界にあるにかかわらず、5% CO<sub>2</sub> 吸入によつてもその傾斜のゆるやかなものがみられたので、これらの症例について5% CO<sub>2</sub> 吸入の影響を検討してみると、換気力学的な面では両側胸膜肺底例において安静時すでに肺の弾性仕事量を主体とした全換気仕事量の増加がみられるが、5% CO<sub>2</sub> 吸入によつてそれらの増加は著明となる。安静時動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧の上昇を認める肺気腫例では、安静時すでに肺の換気力学諸量は機械的抵抗仕事量を主体とする全換気仕事量もつとも大きい、5% CO<sub>2</sub> 吸入によつてもその増加は少なかった。食道内圧変化は、両側胸膜肺底例では安静時 16 cm H<sub>2</sub>O で高値を示し、CO<sub>2</sub> 吸入によつてほぼ2倍近くに増加したが、重症肺気腫例では安静時に両側胸膜肺底よりやや高いが、5% CO<sub>2</sub> 吸入によつてもその変動は4~7 cm H<sub>2</sub>O で著明な増加はみられない。また換気量の増加は、胸膜肺底例では1回換気量よりも換気数が著明に増加することにより、一方重症肺気腫では1回換気量が増加することによつて生じた。またO<sub>2</sub> 摂取、CO<sub>2</sub> 排泄は両側胸膜肺底例では著明に増加し、肺気腫例では軽度ないしは不変であった。以上を総括すると①一般に拘束性障害の存する場合には機械的抵抗仕事量に比して弾性仕事量が著しく大きいので適性換気数は大きく、1回換気量は小さいのであるが、CO<sub>2</sub> 吸入により換気量が増加する場合には、弾性仕事量を主体とする全換気仕事量、食道内圧、換気数の著明な増加のため、一定の肺胞換気量を維持させようと努力する結果はかえつて死腔換気量の増大、O<sub>2</sub> 摂取、CO<sub>2</sub> 産生の著明な増加とあいまって動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧の好ましからざる上昇をきたし、安静時動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧は正常範囲にあるにかかわらず、かかる症例では CO<sub>2</sub> 反応曲線はその傾斜がゆるやかになると思われる。②また一方慢性肺気腫にみられる上述の変化はすでに多くの報告があり、CO<sub>2</sub> 吸入によつて生ずる換気量の増加の少ない理由として、CO<sub>2</sub> 吸入に対する呼吸中枢の感受性の低下をあげている。しかしこれら症例の換気予備率の変動は正常例では CO<sub>2</sub> 吸入によ

つてもなお80%の高値を示すが重症肺気腫例では安静時すでに20~40%と非常に低値を示し、5% CO<sub>2</sub> 吸入によつて生ずる換気量の増加はほとんど分時最大換気量に達することをみたが、このことは従来よりいわれてきた CO<sub>2</sub> に対する呼吸中枢の感受性の低下とともに、安静時の分時換気量がすでに critical level に達しているために換気量が増加しえず CO<sub>2</sub> 反応曲線はゆるやかになると思われる。③さらにわれわれは正常例8例のうち2例において CO<sub>2</sub> 反応曲線の減少をみたが、安静時の換気機能、気相、血液相および換気力学諸量は他の6例と同様に正常範囲にあるにかかわらず5% CO<sub>2</sub> 吸入によつて動脈血 CO<sub>2</sub> 分圧はほぼ6.0 mm Hg と比較的著明に上昇したが、分時換気量、O<sub>2</sub> 摂取、CO<sub>2</sub> 産生および肺の換気力学諸量の変動は他の6例の健常者と同様の傾向を示したことは、肺胸廓系に換気障害の全くない健常者においても CO<sub>2</sub> 吸入に対する呼吸中枢の感受性の低下を示すものとして、興味ある事実と考える。

### 39. レ線写真の肺機能学的考察 (第3報) 貝田勝美・長野準・岸川利行・倉富満・浦田正知・井本鴻作 (九大結研)

従来、肺容量の予測値算出法としては Boldwin, 船津らの方法があるが、その予測値は年令、身長に基づく最大公約数的平均値であるため、臨床上個々の症例につき肺機能の評価をなす場合、しばしば混乱をきたしていた。私は、Kovach らが考案したレ線写真計測による全肺容量分画算出法に基づいて、全肺容量および肺活量の予測値算出法を見出し、その値が個人的予測値として信頼度の高いことを認めた。最深吸気時に撮影した背腹方向胸部レ線写真について、胸腔の縦径、横径を計測し、胸腔を幾何学的に回転類抛物線体とみなして求積し、全胸腔容量を求め、これより左右横隔膜穹窿、心臓、上下縦隔竇の各容量、肺組織・肺含血量および最深吸気時の右心搏出量の増加 100 cc を減じて、全肺内含気量すなわち全肺容量を求める。われわれは健康者 30 例のうち、最深吸気時に横隔膜がとくに良く下降し、かつ運動制限のない 20 才より 40 才までの 12 例につき全肺容量を計測算出し、他方実測した。計測全肺容量と実測全肺容量との差は最大 7%, 最小 0.8%, 平均 3.4%, 相関係数 0.9878, 危険率 1% 以下で密接な相関を示した。このことにより、両者はきわめて近似併行していることが分かるが、Baldwin の全肺容量予測値と実測値との差は最大 28%, 最小 4%, 平均 14% で、予測値としての価値が小さい。健康者では最深吸気時における横隔膜の位置はほぼ一定しているので、肺疾患患者に対しても、その正常時位置を仮想して計測すれば、個人的に全肺容量予測値として算出する。計測全肺容量より実測肺活量を引くと残気量を求めうる。20 才より 40 才ま

での 12 例については実測残気率は 24.6%，計測残気率（計測全肺容量と実測肺活量との差を計測残気量とし、これの計測全肺容量に対する比）は 24.1% で近似的であった。そこで同年令間の健康人の残気率を 25% と考えると、肺活量は全肺容量の 75% となる。われわれは計測全肺容量の 75% を肺活量予測値として算出し、従来の Baldwin, 船津, 横山, 海老名の各種予測値と比較すると、後者はいずれも個人差が強く、% 肺活量の正常範囲は ± 約 20% であったが、計測予測値は +10.8% より -3.4% の範囲内にある。事実肺活量と身長および胸腔容量との相関関係を調べると、後者とはさらに密接で、計測全肺容量の 75% として算出した肺活量予測値のほうが個々の症例に合致した値を得ることができるといえる。本法の臨床的意義について検討するため肺結核患者 41 例を NTA 分類により病度別、また開胸時肋膜炎変所見別に分け、本法を適用した。われわれの肺活量予測値を用いた % 肺活量は、軽症例では 88%，中等症例では 85%，重症例では 64% を示し、病度に依じた肺活量の減少を知ることができる。軽症例につき肋膜炎による肺活量の変化をみると、肋膜癒着軽度例では 92%，中等度例では 86%，高度例では 78% を示した。健康人の場合、計測全肺容量と実測全肺容量とはきわめて近似するので、 $\nu$ 線写真計測による全肺容量予測値と実測値との差は、正常全肺容量よりの低下すなわち換気能力の低下を示すもので、この差を  $\alpha$  と呼称した。この  $\alpha$  は現在の残気量では捉えにくい factor である。 $\alpha$  は軽症例では約 80 cc、中等症例では約 400 cc、重症例では 1,400 cc で、病症に応じて無気肺部分の容積、気管支非交通の含気部分をも含めて、換気能力の低下を量的に表現するものである。この  $\alpha$  をも含めた計測残気率は、軽症例では 30% 以下、中等症例では平均 37%，重症例では平均 50%，軽症例において肋膜癒着中等例では平均 35%，高度例では平均 40% を示し肺内病変および肋膜癒着程度に応じて増加を示している。実測残気率と肺および肋膜病変との関係はなんらみられなかったが、計測残気率はこれらの関係についてその真相を良く表現している。以上  $\nu$ 線写真の肺機能学的考察を計測全肺容量算出法に立脚して、①従来の Baldwin その他の予測値算出法は各個人差を表現できないため肺機能の臨床的評価に混乱をきたすことに気付き、計測全肺容量算出法より、肺活量その他の予測をなすこと、②さらに  $\alpha$  なる概念を従来の肺容量区分に導入することができ、また計測残気率を導き出して換気障害の量的分類に 1 知見を得たこと、③設備等のない所では  $\nu$ 線写真計測により全肺容量を算出し、実測肺活量との差をもつてある程度残気量を推測しうることを解明した。

#### 40. 肺機能の振動力学的研究 (第 1 報) 1~30 c/s の

口腔内圧振動に対して健康肺、疾患肺が示す反応について 中村隆・滝島任・工藤国夫・崎崎広近・青木利・中村寔 (東北大中村内科)

〔研究目標〕換気機能は肺機能のうちでもとくに重要な要素であるにもかかわらず、主としてスパイログラム分析といった、ともすれば不正確になりやすい、しかも被検者の意志によつて大きく左右される検査法が用いられるにすぎなかつた。われわれはかかる方法が換気能力をもつて肺の性状を知ろうとする不合理な検査法である点に注目し、被検者の意志によらず全く客観的に肺機能を評価するとともに、肺粘弾性体の構成要素たる粘性、弾性を分離する目的をもつて、数年来レオロジーの立場から換気力学的方法によつて測定し、発表してきた。すなわち食道内圧測定法によつて胸腔内圧を求め、換気量、換気速度との関係より肺圧縮率、肺粘性抵抗を算出し、体プレシモグラフにより気道抵抗を測定し、その差から肺組織抵抗を求める方法である。しかしかかる方法は肺全体としての肺弾性、肺粘性を測定するもので、したがつて肺全体として比較的均等におかされる疾患、たとえば気管支喘息のごとき場合には問題がないが、肺癌のごとき局所的疾患においては評価が難しく、全く無力な場合も多い。肺の各部分の局所的機能を知らうとして、これまで分離肺活量、さらに分葉肺活量を測定する方法がとられているが、これとてもおおまかなもので、被検者の意志に左右され、また肺の大きさ、能力を測定しうるにすぎない。われわれはかかる点に鑑み肺の各部分における局所的粘弾性を分離する目的で振動力学的方法を採用し、興味ある成績を得たので報告する。〔研究方法〕健康者は普通 0.25 c/s (15 c/min) 程度のゆつくりした換気を行なつていたが、かかる状態では肺の各部で粘弾性が異なつても胸廓、横隔膜が連続的に運動するため肺全体として動き、粘弾性の局所の変化を検出しえない。しかし換気数が早くなると微細な粘弾性変化によつても肺の動きに差が生ずることは、慢性肺気腫において換気数を増すと有効肺圧縮率が著減することから明らかである。また呼吸筋によつて換気運動を行なう場合はかかる局所の変化を認めたいが、口腔より圧縮ポンプによつて陽、陰圧を加える場合には胸壁全体として動かず、各部の肋間に振動として伝わるから粘弾性の局所の変化が表わされやすい。かかる観点より振動力学的測定を行なつた。オッシレータは東北大学附属科学計測研究所において製作した。本器は無段変速 3 相分巻整流子電動機によつて 1~40c/s の周波数で 1~100cc の空気量をほぼ sine 曲線をもつて出し入れしうるポンプである。本ポンプを被検者の口腔に連続し、一定量の空気をもつて振動を与えたいさいにおける①流速をポンプ・口腔間に挿入した流速計 (Lilly) にて測定した。②口腔内圧は Sanborn 製静脈圧用ヘッドを用い、増巾器は胸壁

用のものと同一回路を試作使用した。③胸壁ならびに腹壁の振動は微細な変化であるため、高感度の電気圧力計を必要とするが、体プレチスモグラフ用電気圧力計を使用し十分な成績を得た。このさいとくに問題となるのは換気数が1~40c/sと非常に早い換気における口腔内圧、気流速度、胸壁振動おのおのの振巾ならびに位相差を問題とするため、3者を測定する流速計、各電気圧力計相互間に上記周波数範囲内において位相差をみないことが必要条件であるが、われわれは全く同一様式の transducer, 同一回路の増巾器を用いて測定した。観察には2 beam oscilloscope (日本光電)を用い、周波数は時間軸の掃引速度を一定にして規定し、胸壁の振動の大きさは振巾を直読して求め、両圧間の位相差はX, Y軸上のリサージュによつて測定した。〔測定成績〕健康者においては、口から与える振動は前胸部、上胃部にもつとも強く伝播され、側胸部にいくに従つて減少し、後部胸壁にはほとんど伝わらない。約20 c/s以上になると空気の出入りは上気道に限られ、胸壁の振動が減少する

とともに口腔内圧変化が大となり、被検者は苦痛を訴える。横隔膜の振動を腹壁の動きで表わすと、胸壁に比し遅い周波数(5~7 c/s)でもつともよく振動し、口腔内圧との位相差もより遅い周波数(4~5 c/s)で90°遅れ、10 c/sになると180°遅れる。胸壁はこれに反し10 c/s程度で90°遅れ、18 c/s程度で180°おくれる。かくのごとく胸壁と横隔膜間にはずれがある。心臓部は低い周波数では右側前胸部と同様によく振動するが、20 c/s程度に早くなると後者に比し1/3の振巾しか振動しなくなる。かかる点、振動力学的方法の局所診断への応用を考えせしむる。慢性肺気腫においては振動の伝わり方が肺全域にわたり激減し、また腹部にも非常に伝導しにくい。遅い周波数(3~4 c/s)において減衰をはじめ。片側荒廃肺、胸水溜溜側、胸廓成形施行側においては高い周波数において振巾減衰を認める。〔結論〕換気機能の振動力学的検査法は局所診断法として意義あるものと考えらる。

## (20) 病 理 解 剖

### 41. 肺胞腔内に侵入した固形微粒子または結核菌の運命に関する電子顕微鏡的観察 岡田慶夫・石河重利・大道重夫・大塚弘一(京大結研外科療法) 仙田善朗(京都厚生園) 仲武敏(国療宇多野)

われわれは、昭和29年以降、健常肺組織を電子顕微鏡的に観察して、その微細構造を明らかにしてきた。今回は、経気道性に肺胞腔内に注入された異物粒子、および結核菌に対する肺胞領域の細胞の反応の、電子顕微鏡的所見について述べる。実験動物としては、ツ反応陰性の家兎17匹を用いた。実験方法は、気管切開下にネラトン氏カテーテルを気道内に挿入し、それを介して結核生菌 H<sub>37</sub>Rv 株を、墨汁を加えた生理的食塩水に浮遊させて気道内に注入した。実験動物は、菌注入後1, 2, 3, 4, 6 および10時間目に開胸してその肺組織を採取し電子顕微鏡資料および組織標本作成に供した。健常な家兎の肺胞壁を電子顕微鏡的にみると、肺胞壁は固有の肺胞上皮細胞と見なされる核を有する扁平な細胞により、明らかに連続性に被覆されている。これらの上皮細胞のほかに肺胞壁の表面には、われわれが肺胞壁細胞と呼んでいる特異な細胞が存在している。この細胞は、肺胞腔に面する遊離縁に多数の小絨毛を有し、細胞質内に好オスミウム小体と呼ばれる電子密度の高い特異な封入体

を有している。われわれは以前、形態学的な観点から肺胞壁細胞は間質性の細胞であろうと考えていた。しかし、ひきがえるの肺では、肺胞上皮細胞にも好オスミウム小体が認められ、また肺胞壁細胞も肺胞上皮細胞と同様に細胞質性の膜を伸ばして肺胞壁を覆っている。すなわちひきがえるの肺では、肺胞壁細胞と肺胞上皮細胞との間に明確な一線を画しがたいのである。このような系統発生学的所見から、現在では、われわれは肺胞壁細胞もまた上皮性の細胞であろうと考えている。その他に、肺胞領域には、毛細血管の内皮細胞、毛細血管内の血球、間質および間質細胞等が認められる。また、肺胞腔内には遊離性の大型の細胞が認められるが、これはいわゆる塵埃細胞と呼ばれているものである。この細胞の由来についてはいろいろの説が述べられているが、われわれは細胞質の性状その他から、いわゆる塵埃細胞には肺胞壁細胞に由来するものと、単球系の細胞に由来するものとの2種類があると考えている。結核菌の注入後に肺胞壁に招来される変化は、注入された菌の量によつて著しく左右されるが、われわれは比較的菌量の多い部位を選んで、肺胞壁および肺胞腔内の変化を時間的経過をおつて観察した。まず、注入後3時間内外までに招来される変化について述べる。この時期においては、細胞反応

は主として肺胞腔内に限られており、しかも肺胞腔内に注入された墨汁粒子および結核菌に対して、もつとも活発に貪食作用を営むのは塵埃細胞である。すなわち、この時期においては、多量の墨汁粒子を摂取した塵埃細胞や、結核菌を貪食した塵埃細胞が多数認められる。これらの墨汁粒子は細胞質内の滑面小胞体の内部に集積されている。結核菌もまた、細胞膜の陥凹部から摂取されて小胞体内にとり込まれる。ところが、詳細に検討すると、このような貪食能は単球由来と見なされる、好オスミウム小体を欠如している塵埃細胞にとくに強いようである。われわれは、かつて塵埃細胞のほかにも肺胞壁細胞も墨汁粒子を摂取することを報告した。しかし、肺胞壁にあつてそのような貪食能を有する細胞は、好オスミウム小体を欠如している。したがつて、このような細胞は単球起源のものであつて、それが肺胞壁から肺胞腔内に向かつて遊離して、塵埃細胞に転化しつつ墨汁粒子を摂取しているものと考えられる。なお、肺胞上皮細胞は全く貪食能を示さない。つきに、注入後4時間以降の変化について述べる。この時期になると、肺胞腔内に多数の細胞が遊出し、肺胞壁の組織にも炎症が波及する。肺胞腔内には塵埃細胞のほかにも多数の好中球が遊出しはじめる。注入後さらに時間を経たものでは、肺胞腔内に滲出した細胞が敷石を敷きつめたように配列するようになる。一方肺胞壁の構造をみると、肺胞上皮細胞および間質は水腫状に膨化し、毛細血管は拡張し、その内腔には多くの血液細胞がうつ滞し、とくに好中球が増加する像が認められる。しかし、この時期においても肺胞壁の間質内や血管の内腔には菌の侵入は認められない。以上述べたような所見から、結核菌が肺胞腔内に侵入した場合に、これに対して貪食作用を営むのは塵埃細胞であつて、さらに時間が経過すると好中球の反応が強くなること分かる。肺胞領域における結核病巣の形成は、まず肺胞腔内に存在する菌に対して細胞の滲出が起り、その炎症過程が周囲組織に波及して結核性の初期病変が成立するといえるのである。

#### 42. 結核性類上皮細胞の電子顕微鏡的研究 家森武夫・松浦寛・佐々木正道・森芳茂・尾立竹次郎・松尾梅雄・森沢英夫(神戸医大第一病理)

〔研究目標〕 われわれは多年結核性炎症時の反応細胞について、位相差顕微鏡および種々の細胞化学的手法を用いて観察を行なつてきた。その結果貪食細胞の類上皮細胞化は、形態的には微細顆粒のびまん性増加を示すが、このさい dehydrogenase, cytochrome-oxidase, acid-phosphatase 等の酵素反応の上昇を伴うことを明らかにした。したがつてこのような形態的あるいは機能的变化は、結核菌貪食後の消化分解に対する積極的な細胞の適応反応であり、特殊な細胞内代謝の表現として糸粒体等の細胞内 organella の増加があるであろうと推定した。

これに明確な形態学的根拠を与えるために、電子顕微鏡による類上皮細胞形成過程の観察を試みた。〔研究方法〕 人型 H<sub>37</sub>Rv 株または牛型 RM 株接種家兎を継時的に屠殺し、可及的速やかに肺、肝、腎、リンパ腺、皮下組織等を 1 mm 立方の細片として 1% osmic acid (0.25 M 蔗糖) 磷酸緩衝液で固定し、メタアクリレート包埋後、超薄切片として電子顕微鏡観察を行なつた。結核菌の接種量および接種方法は所要臓器によりそれぞれ適当に選んだ。超ミクロームは日本電子工学製および Sjöstrand 型を用い、電子顕微鏡は主として明石製作所製 TRS50B を用いた。〔研究結果〕 臓器または組織により多少差はあるが、結核菌接種後比較的早期に出現する貪食細胞は、やや狭少な胞体内に Palade の顆粒、微細円形の滑面小胞体 (smooth surfaced variety of endoplasmic reticulum) が散在し、その間に円形または短棒状の糸粒体が認められ、核は円形であるがリンパ球に比し核質が疎で電子密度の低い幼若貪食細胞と考えられる細胞である。このような細胞は時期を経るとともに、胞体が肥大し、胞体内 organella の増加が著明になる。すなわち小空胞状滑面小胞体がきわめて多数となり、糸粒体もとくに小型のものが増加してくる。胞体縁も不規則で細い索状突起を有するようになる。このような細胞は非特異的な成熟型貪食細胞とは同じ幼若貪食細胞を母細胞としているが、胞体内 organella の増加が著しく、胞体内が稠密かつ複雑な構造を呈し、類上皮細胞の前段階をなすものと考えられる。典型的な類上皮細胞は電子顕微鏡によると大体次のような所見を有している。すなわち、核の構造は一般貪食細胞と異なる点はとくに認められないが、糸粒体が増加し、その大半は円形または短棒状の小さいものである。これらの小型糸粒体は cristae mitochondriales が少なく内部は電子密度が高く、一般の糸粒体のような細長型のものはいくつか少ない。糸粒体の分布域は初期には特長的なものはないが、典型的なものでは一般に胞体周辺域にみられる。小胞体はきわめて多く円形小空胞状から内部に電子密度のやや高い物質を充たしている円形、長管状または嚢状等の種々の滑面小胞体が、初期にはびまん性、のちには主として胞体中心域にみられる。後期にはさらに壁に Palade の顆粒を有する索状の粗面小胞体 (rough surfaced variety of endoplasmic reticulum) が胞体周辺域に現われ、ときにはこれが集合して特異な形態を示すこともある。胞体縁は突起が増加し、典型的なものにおいては細長な索状突起が隣接細胞のそれと互いに纏絡し合うような形態を示す。これらの類上皮細胞が変性に向かうにつれて、胞体内には脂質顆粒が多数出現するようになる。〔総括および結論〕 上述のごとく類上皮細胞の電子顕微鏡的特長を把握しえたが、これらの間には臓器または組織によつて多少の差があり、さらに移行型が多種存在しその形態はきわめて複

雑である。しかしすべてに共通して認められることは著しい小胞体および糸粒体の増加と細長い胞体辺縁の突起である。succinoxidase, cytochrome-C-oxidase 等の酵素が糸粒体に存在することを証明した超遠心分離法による業績からも明らかなように、糸粒体の増加は細胞内酵素の増加の形態的表現であり、また小胞体の増加も細胞内の旺盛な物質代謝を示すものであると考えられる。同時に胞体辺縁の小突起の発達も同じように旺盛な細胞内代謝機能に依する細胞表面積の増加であると考えられる。このような所見から、類上皮細胞は幼若貪食細胞が結核菌体成分を摂取したあと、その体内における消化分解処理と併行して小胞体および糸粒体の増加を起し、organelle の特異な形態的变化と分布をもたらしたものであることを知った。このことは、類上皮細胞形成とともにみられる超生体時の各種酵素反応の増強および超生体染色ならびに位相差顕微鏡によつてみられる微細顆粒のびまん性増加は、結核菌摂取後の貪食細胞の機能的亢進状態を示すものであるとするわれわれの考察に、電子顕微鏡によつて形態的根拠を与えたものと考えられる。

#### 43. 実験肺空洞生成過程における生化学ならびに組織化学的所見の消長に関する研究 萩原忠文・吉田禎・野田弘雄・黒須哉・齊藤勝也・西沢憲勝(日大比企内科)

〔研究目標〕肺空洞の生成機序については実験的に幾多の業績がある。また結核症進展に伴う生化学的变化についても多くの研究がみられる。われわれは、BCG 死菌を用い後述のいくつかの方法によつて家兎肺に実験空洞を生成し、とくにその全過程にわたつて、血清における生化学的所見の消長を追求した。そして実験感作処置および空洞生成がいかなる影響を及ぼすかを、空洞生成例と非生成例について検討し、また空洞生成肺の病巣各部について、組織学的ならびに組織生化学的にいかなる変化が起こるかを観察しようとした。〔研究方法〕実験動物は一定の飼料で飼育し体重 2 kg 前後のツ反陰性の家兎を使用した。実験用抗原として脱水ラノリン、流動パラフィン液 0.1 ml 中 BCG 死菌 2 mg および 10 mg をそれぞれ浮遊せしめ、前者を皮下感作用、後者を肺内感作用抗原とした。実験は次の 4 群に分けて行なつた。第 I 群は逐週約 5 ml 採血のみの群 (10 匹)、第 II 群は直接肺内に抗原を 1 回注射した群 (13 匹)、第 III 群は大腿皮下注射による感作後肺に直接抗原を注射した群 (42 匹)、第 IV 群は肺内に約 3 週間の間隔をおいて 2 回注射した群 (20 匹) の計 85 匹である。観察方法は胸部 X 線単純撮影により空洞生成の時期を推測しつつ逐週的に空腹時血清について、エステル型総脂酸 (ヒドロキシルアミン法) (エ・脂)、総コレステロール (Kiliani-柴田法) (総コ)、アルカリ性フォスファターゼ (Shinowara-Jones-Reinhart 法) (ア・フォ)、Ca・

Na・K (炎光光度計法)、Cl (Schales and Schales 法) 血清リボ蛋白 (電気濾紙泳動法) について測定した。また正常肺ならびに実験肺について、それぞれ型のごとく組織学的検索を行ない、とくに乾酪物質、空洞壁およびその周囲組織、対側健常部組織、肋膜肥厚部等の組織生化学的検査、ことにそれらの部のエ・脂量を測定比較した。〔研究結果〕体重は対照群を除き、実験 3 群では 10 % 以内の漸減的変動を示すが、空洞生成の有無、実験方法の差異はほとんど無関係である。エ・脂は、抗原注射により一時減少するが、のち増量し実験前値より高値のまま経過する。総・コは対照群でやや下降傾向を示す。II 群では肺内注射により 1 週目に約 20 % 増加するが以後急速に減少し、3 週目ではほぼ実験前値に復する。III 群では皮下感作により増量し、肺内注射でさらに増長されるが空洞生成例が 9 週にわたつて 37 ~ 57 % 増加のまま経過するのに対して、非生成例では 5 週目ころより下降傾向を示し 9 週ではほとんど実験前値に復している。IV 群では、一次肺内注射で約 17 % 増加するが二次肺内注射で増減の態度が不安定となる。空洞生成例では 7 週ころより約 60 % 高値のまま比較的安定して経過する。非生成例では約 30 % 増加程度で一応安定するが 9 週目では減少傾向が著明で実験前値に近づく。ア・フォは、対照群および実験各群そして空洞生成の如何にかかわらず抗原注射とともに低下の傾向を示す。リボ蛋白は、対照群では各分画比の消長にあまり変化がみられない。II 群および III 群ではアルブミンの減少と  $\beta$ -リボ蛋白の増加が目立つが、ことに後者において著しい。IV 群では比較的に変動が少ない。すなわちリボ蛋白では空洞生成の有無、実験法の差異による変化の特徴を示さないが大体  $\alpha + \beta$ -リボ蛋白の増加がみられる。電解質では、対照群は Na, Cl は変化なく Ca は 3 週までやや低下、K は 3 週後軽度の減少を示した。II 群では K と Na の軽度の増加、III 群では全経過を通じて K と Cl の増量、Na と Ca の減少を示すが、空洞生成の有無による差異は著明でない。IV 群では Na と Ca の増量傾向がみられるが、とくに二次肺内注射直後に最高を示し以後は減少傾向を辿り実験前値に近づく。Cl は非生成例で 2 週まで約 15 % 増加するが、以後は安定して生成例のそれとともにほとんど変化を示さない。K は増減とも不安定であるが大体増加傾向を示す。次に肺内注射後 3~4 週に生成された空洞組織のエ・脂量は、正常肺 4.25  $\mu\text{p}/\text{dl}$  に対して、空洞壁 5.8、壁周囲組織 6.0、対側健常部 7.62、乾酪物質 3.98、肋膜肥厚部 3.6  $\mu\text{p}/\text{dl}$  であつた。〔結論〕①空洞生成の全過程にわたつて体重減少は軽度でまた逐週約 5cc 採血の影響は血清においては軽微である。②血清総・コは抗原の注射によつて増量し、また空洞の生成は総・コの上昇を促進する。③血清ア・フォは空洞生成の有無に

関係なく、抗原の注射によつて低下し実験前値への回復はみられない。④血清エ・脂は抗原注射により一時的に減少するが、のち増量しそのまま経過する。⑤血清リポ蛋白は空洞生成の有無、実験法の差異による変化の特徴を示さないが、大体アルブミンの減少とβ-リポ蛋白の増加がみられコレステロールの関連が考えられる。⑥電解質では空洞生成の有無よりも抗原注射法の差異による変化が大きい。⑦実験家兎肺のエ・脂は、正常肺に比し対側健常肺で著明に増量し、乾酪物質では少なく、空洞壁およびその周囲では軽度増量している。対側健常肺で増量していることは代償作用とも考えられ肺の脂質代謝への関連が推測される。

#### 44. 結核性炎症巣の基本的反応形式について。とくに

に結核菌体蛋白および蠟様物質の役割について 石川治・篠崎拓(富山県黒部厚生病) 山本利雄・鈴木建彌・真柄忠哲(三重医大外科)

われわれはかねてから、結核性炎症巣の乾酪化および乾酪巣の軟化融解ないしは吸収癩真化の機転について、病理組織学的、組織化学的および生化学的に検討を加えてきた。その結果、未感作家兎の肺および皮下において、結核菌体の脂質とくに蠟様物質が単球を主とする細胞浸潤を惹起せしめるとともに膠原線維、マタクロミア陽性物質および濃染性脂質等の層状配列により構成されるわれわれのいう「外廓構造」を示す層状組織の形成に指導的役割を果たすことを明らかにしてきた。しかし、乾酪化という大量の壊死を伴う現象は、結核抗原抗体反応によつて惹起されるということは容易に想像されるところである。そこで、結核菌体脂質が感作家兎体内においては、はたしていかなる反応像を示すかということ、注入後短時間より経時的に観察し、未感作家兎の場合のそれと比較検討した。まず、牛型菌三輪株をAndersonの方法に準拠して磷脂質、アセトン可溶性脂質、結合類脂体、蠟様物質および脂質ではないが抗原抗体反応に主役を演ずると考えられる菌体蛋白の各画分に系統的に抽出した。家兎を感作群および非感作群とに分け、両群ともにスライドのごとき実験方法により病巣を作成して、その局所反応像を検討した。その結果、まず磷脂質注入例においては、注入初期では多核白血球浸潤が主であるが、48時間以後になると炎症周辺部に単球細胞および類上皮細胞が出現してきて、時間の経過とともに次第に結節様病巣を形成してくる。アセトン可溶性脂質注入例でも、早期においては多核白血球浸潤のみで、36時間以降炎症は次第に限局化の傾向を示してくる。しかし本画分においても特異的反応像は著明ではなかつた。また結合類脂体注入例では前2者より炎症は軽微であり、48時間以降単球細胞、類上皮細胞、線維芽細胞が出現してきて、癩真化の傾向がみられた。次に、蠟様物質注入例では、注入初期においては出血と多核白血球の浸潤

のみであるが、24時間以降単球細胞、類上皮細胞の出現を認め、この単球細胞浸潤は時間の経過とともにますます著明になり、いわゆる肉芽腫の像を示してくるのである。しかし、以上の磷脂質、アセトン可溶性脂質、結合類脂体および蠟質の各画分においては、感作群と非感作群との間には著明な差を認めることはできなかつた。ところで、菌体蛋白のみを注入した場合には、感作群、非感作群ともに注入後24時間から48時間の間に炎症がもつとも激烈であり、とくに感作群では出血、多核白血球の強度の浸潤および壊死形成を認めるのである。48時間以降、非感作群では炎症は軽減していくのに対して、感作群ではなお白血球浸潤は強度で、この点は他の画分にみられなかつた特長である。以上の実験結果より、結核菌体脂質自体は、どの画分も感作家兎および非感作家兎の間には著明な差を認めることはできなかつた。これに比べ結核菌体蛋白は当然のことながら、感作群においてははるかに激しい炎症が惹起されたのである。しかし、菌体蛋白による反応像は主として多核白血球を主とする細胞反応である。それでは、菌体蛋白によつて抗原抗体反応を惹起せしめ、広範な壊死の形成をはかるとともに、二次抗原としての蛋白注入時に、同時に結核菌体蠟様物質を注入すれば、結核性炎症特有の乾酪化という現象が惹起されえないうかということとは当然考えられるところである。われわれの同僚山本および鈴木らは、卵白アルブミンで感作した家兎に、二次抗原として卵白アルブミンと蠟様物質とを同時に注入し、単球細胞浸潤および外廓層状組織を有する、結核病巣にきわめて類似した病巣を作成することに成功している。そこでわれわれは結核菌で感作した家兎の肺内に二次抗原として結核菌体蛋白1mgと蠟様物質10mgとを混和し注入したところ、6時間目においてすでに多核白血球の強度の浸潤に加えて、単球細胞の出現を認め、肺胞には赤血球が充満しておるのが認められた。12時間目にいたると単球細胞は増加の一途を示し、炎症中心部は壊死に陥り、空洞化の傾向を示している。この反応像は蠟様物質単独注入時に比べ、はるかに強度で、かつ広範なものである。24時間目にいたると炎症はさらに激烈かつ広範になり、出血が強く、中心部はなお多核白血球の浸潤が主体となつておるが核崩壊をきたし、所々に組織融解をきたしてくる。36時間以降単球細胞浸潤はますます強くなり、壊死形成も著明で、60時間以後結核病巣に酷似の病巣が形成された。これに比べて、非感作家兎に同様に注入した場合には、炎症は比較的にまん性の形をとり出血、壊死形成も少なく、かつ単球細胞の出現も感作群に比べ遅く、またその程度も少なかつた。以上の成績から、結核菌体蠟様物質は単にわれわれが最初に発見した肺の乾酪巣の「外廓構造」を示す層状組織の形成に指導的役割を演ずるのみならず、さらに蛋白画分による抗原抗体反応

時においては、その反応形式を多核白血球を主とする Arthus 型の反応形式から単球細胞浸潤を主とする反応形式に変更せしめる能力があるのではないかと考えるにいたつたのである。この点に関しては目下なお検討を加えつつある。〔結語〕①結核菌体蠟様物質は家兎体内において単球細胞浸潤および外層層状組織の形成に指導的役割を演ずる。②結核菌体蠟様物質それ自体は、感作群および非感作群の間にほとんど差は認められないが、結核菌体蛋白による抗原抗体反応時に共存することにより、大量の壊死形成を得るとともに、局所の反応像を多核白血球を主とする反応像から、単球を主とする反応形式に変更せしめる能力があるものと考えられる。

#### 45. 肺循環障害の肺結核病巣に及ぼす影響に関する研究 (第 2 報) 肺動脈あるいは肺静脈結紮切断後の肺結核病巣に及ぼす影響 村沢健介・高野徹雄・出口国夫・村上尚正・板谷勉・直江寛・高田英之(金大結核研)

肺循環の異常が肺病巣と密接に関係するであろうことは容易に推定される。近時肺切除術は肺結核外科療法的主流をなすにいたり、それに伴って人為的な肺循環障害の惹起される場合も少なくないと考えられるので、このような場合にその支配下領域結核病巣にどのような影響を及ぼすか明らかにしようと試みた。この目的のために実験動物としてイヌを選び、まずその肺に実験的結核性空洞を作成した。種々実験の結果、イヌを BCG 菌接種によりツ反応を陽転させたのち、気管支内に結核菌を濃厚に接種させた場合に空洞形成がみられた。しかして菌浮遊液としては、粘稠性を有するアルギン酸ソーダ溶液や、高比重性をも有する沃度化油を用いたほうが、咳嗽等による菌浮遊液の飛散喀出等を防ぎ、菌浮遊液を局在せしめるので好成績を得た。接種手技としては、尿管あるいは心カテーテルをさらに細い金属管を通して気管支鏡下に使用すると、所期の気管支に確実かつ末梢部まで挿入して菌浮遊液の接種が行なえるので、高率(約80%)に空洞形成がみられた。かくして作成された空洞の大きさは直径約 1.5 cm 前後のものが多く、その組織学的所見は、アレルギー性反応と思われる充血、線維素性-漿液性の滲出、好中球の遊走をもつて特徴づけられる比較的限局性の滲出性肺炎をもつてはじまり、組織は融解、空洞へと進展する。この滲出現象に接して類上皮細胞の増殖が早期に開始され、この反応はきわめて顕著で、イヌの結核における細胞反応の主体をなすごとく思われる。この類上皮細胞の増殖は接種 2 週後にすでに認められ、5 カ月後においても継続する。空洞壁は初期には好中球の浸潤があるが次第に類上皮細胞の増殖により置換され、円形細胞浸潤が目立つてくる。1 カ月目ごろより空洞壁には線維成分が増加し、3 カ月後には清浄化された肉芽組織により包被され、6 カ月後には線維性被膜で完

全に被覆され、12 カ月後には空洞の被膜に硝子化が認められる。かかる 1 カ月半前後の病巣に対する肺動脈あるいは肺静脈結紮切断後の影響を検索した結果は、肺動脈結紮切断によつては、肉眼的には血管処理部以外全く癒着を認めぬ例もあるが、多くは軽度の肋膜癒着があり、一般に縦隔面に強い。肺は初期にはやや硬く肝様の感を呈する例もあるが、約 3 週後よりかかる所見は消退し含気性となり、軽度に縮小しているが、対側肺とはほぼ同様の感じを与える。組織学的には大多数例に血行停止像があり、血管周囲結締組織の鬆粗化が認められる。肺胞内出血をみる例もあるが、結紮切断 1 カ月後では少ない。初期では無気肺を示す例が多いが、結紮切断後 1 カ月目ごろには含気性の回復がみられ、3 カ月目ごろにはほぼ正常に復している。しかしなお中等度の肺胞隔の肥厚を所々に残す例もある。結紮切断 1 カ月後には肥厚した肋膜にかなりの血管新生が認められる。類上皮細胞結節では中心乾酪壊死および洞化が認められ、線維形成も弱い。空洞では結紮切断 3 カ月後においても空洞壁の類上皮細胞の増殖はかなり著しく、周辺に多数の類上皮細胞結節が認められ、治癒傾向が少ない。肺静脈結紮切断によつては、肉眼的には 1 週目ごろまで肺は肝様に腫脹し、すでに肋膜の癒着がみられる。1 週以後は癒着の程度はさらに増加するが、肺は次第に含気性を回復してくる。一般に肺の縮小はみられない。組織学的には結紮切断後初期では肺胞内出血が著明であるが、1 週目ごろより消退し、滲出液、フィブリンの析出がみられる。時期の経過とともにそれらは吸収されて含気性を回復してくる。結紮切断 2 ないし 3 カ月後になお相当無気肺のみられる例もあるが、多くはほぼ完全に含気性を回復している。他方部分的気腫を呈する例がある。間質結締組織は一般に増殖している。結紮切断 2 カ月後では空洞壁は線維性被膜で包被されるが、なお類上皮細胞の増殖、円形細胞浸潤が認められる。しかし 3 カ月後では空洞壁は浄化され細胞浸潤は少なく、内面は平滑となり周囲肺組織と線維性被膜で明瞭に境界されており、類上皮細胞結節ではまだ硝子化はみとめられないが、線維性の小丘としてみられ、血管非結紮切断病巣の 6 カ月後の所見と相似している。以上を総括すると、ツ反応陽転イヌの気管支末梢部に、高粘稠性あるいはさらに高比重性の濃厚結核菌浮遊液を接種すると、かなり高率に肺空洞を形成せしめる。しかしてその主細胞反応は類上皮細胞の増殖であり、その増殖は早期より認められ、5 カ月後においても継続するが、12 カ月後にはほとんど認められない。かかる病巣に対する肺動脈結紮切断の影響は病巣の治癒傾向を阻害し、肺静脈結紮切断は病巣の線維化をきたし、治癒傾向を助長すると考えられる。

#### 46. SM 依存菌 H 18-b を用いた実験結核における化学療法 (PZA・INH) 治癒と自然治癒の比較 宇

井豊 (稲田登戸病) 徳川博武 (国病大蔵)

〔研究目標〕 SM 依存性結核菌 H 18-b 株は強毒人型菌 H<sub>2</sub> 株から分離された変異菌で、培地に 100 γ 以上の SM を加えると増殖するがその速度は早くない。動物実験においては菌接種に SM 投与を併用しなければ十分な結核病巣を作らないし、また一たん生じた結核病巣は SM 投与を中止すると速やかに菌が毒力を失うために自然治癒の過程を歩み出し、ついに治癒に到達する。今もし H 18-b で作った動物肺結核に対し PZA・INH を用い治療実験を行なえば、これを上記の自然治癒と比べることにより同一菌株を用いながら、しかも自然治癒と化学療法治癒との両者の過程を比較することができるわけである。われわれは実験空洞についてこの両者の過程を比較したいと思い感作した動物に H18-b を肺内接種して空洞および結核結節を作成したのでその成績を報告する。〔研究方法〕 500 g 前後の成熟モルモットを用い H<sub>37</sub>Rv 加熱死菌を 1 週間隔で 2 回感作し、2 週後ツ反陽転を確かめ SM 依存菌 H 18-b 0.1 mg を流動パラフィン 0.1 ml に浮遊せしめ肺内注射し実験空洞を作成した。dihydro-SM 0.5 g を毎日皮下注射し同依存菌の毒性を保たせた。また治療方法としては PZA は pro kg 60 mg, INH は pro kg 12 mg を CMC 懸濁液として注入内服せしめた。実験は次の 3 つに大別しおのおの H 18-b 肺内接種日より SM 注射を開始した。第 1 群は SM 6 週間連日注射後屠殺治療なし。第 2 群は SM 1~2 週間注射後 5~6 週間放置。第 3 群-a は SM 注射開始後 1~2 週より PZA・INH 療法を開始し 2~3 週間続行後剖検。第 3 群-b は SM 注射開始と同時に治療を併行し 3~6 週間続行後剖検した。なお予備実験として非感作モルおよび感作後 SM 使用モル等によつて H 18-b 菌肺内注射の効果をみたがこれらについては省略する。〔研究結果〕 第 1 群は全 5 匹に SM 投与を 6 週間毎日続行した群で、したがって通常の有毒菌接種動物と同じであり、類上皮細胞結節も空洞形成ももつとも著明である。またこれらの治癒傾向はほとんどみられなかつた。すなわち本群は対照である。第 2 群は SM 投与を 1~2 週間行なつてその後 5~6 週間放置した群で、すなわち SM 投与中止後菌は毒力を喪失し自然治癒の過程を 2~6 週間辿つたものである。6 匹中 4 匹に空洞形成がみられ、空洞内面壊死層に接してやや萎縮した類上皮細胞の薄い層が認められ、結核結節においても一般に治癒傾向は僅少であつた。この中で少しく注目すべきことはわずか SM 1 週の投与によつて 5 週後に十分な結節および空洞形成を示した 1 匹のあつたことである。第 3 群-a は SM を投与して 1~2 週後にいたりさらに PZA・INH 治療を 2~3 週加えたもので、いわば有毒菌感染者に PZA・INH 治療を施したものと

わめてよく似た関係である。7 匹中 3 匹に空洞形成があり、本群では一般に結節中の類上皮細胞の網状解離という形式の治癒過程は著明に進んでいる。また空洞壁ではすでに類上皮細胞はほとんどみられず、淋球を主とする非特異肉芽よりなり、一部に上皮被覆の認められるものもあつて、周辺には膠原線維による隔壁の形成もわずかにはじまつていた。第 3 群-b は SM と PZA・INH 療法を最初より常に 3~6 週間与えた群で空洞形成は 7 匹中 3 匹にみられた。空洞および結節の治癒状況は 3 群-a よりさらに良好で、空洞壁は浄化空洞に近くなつており、厚い膠原線維の被膜によつてとり囲まれている。結核結節においても類上皮細胞の網状解離その他の治癒傾向は著明である。以上の所見より空洞形成および結節形成は各群に共通してみられ、たとえ菌接種と同時に PZA・INH 内服療法を施しても予防することはできなかつた。空洞形成には菌量の多少が大いに関係するものと思われ、空洞の発生はもつとも早ければ 1 週以内、多くは 2 週以後にできるようである。本実験の目的である自然治癒経過を示す第 2 群と治療を施した第 3 群との治癒状況を比較すると、第 2 群においては空洞内壊死層に接してやや萎縮した類上皮細胞層がなおみられるのに反して、第 3 群ではすでに特異肉芽はみられず、浄化空洞に近い状態にまでなつていた。結核結節の治癒過程を比較するに類上皮細胞の網状解離を基準にとつて眺めると、第 2 群の SM を 2 週間以上作用させた場合は、すなわち有毒期間が少し長くなると治癒機転の発現は非常に遅れており、むしろ対照の第 1 群に近い状態となり、SM が 1 週作用したのみの場合は途中より化学療法を開始した 3 群-a に近い治癒状況を示した。〔結論〕 H 18-b の変異菌をモルモット肺内に接種して類上皮結節と空洞を作らせ、一方にはその途中より SM 投与を中止して自然治癒の過程を歩ませ、他方には PZA・INH を投与して治療した結果、化学療法治癒は自然治癒の経過を著しく短縮したものにほかならず、質的には同一であると結論した。すなわち類上皮細胞は網状解離を経て線維化に向かい、空洞はその乾酪化部が融解排除されることにより浄化される。

#### 47. 結核肺における末梢リンパ節の結核性変化と気管支病変の關係について 野田辰男 (慶大外科)

肺門部、ならびに縦隔リンパ節における結核性変化の気管、気管支系に対する影響については最近数々の研究報告がみられるが、私は結核肺において、第 1 次ないし第 6 次末梢気管支に癒着せるリンパ節を病理組織学的に検索したのでその知見を報告する。〔検索材料〕 慶大外科において肺結核症のために切除した肺全切除の 9 例および肺葉切除の 42 例、計 113 コのリンパ節を用いた。〔検索方法〕 リンパ節を気管支壁とともに切り出して、連続切片を作製し、組織学的検索を行ない、同時に同

一標本における肺実質内の主病巣と考えられる病巣についても組織学的検索を行なった。〔検索成績〕リンパ節における結核性病変は、乾酪巣を有するもの 25 = 22.1%，巨細胞、類上皮細胞など結核結節を有するもの 20 = 17.8%，洞カタルのみを有するもの 24 = 21.2%，間質の増生のみを認めるもの 42 = 37.1%，ほとんど正常の所見を示すもの 2 = 1.8% で大多数のものに何らかの変化が認められた。次にこれらリンパ節の実質の変化が周囲組織に与えている影響についてみると、リンパ節被膜に細胞浸潤を認めるものが 68.3%，被膜の肥厚を示すものが 79.6% あつた。また周囲組織に円形細胞浸潤を認めるものが 42.5%，結合織の増生を認めるものが 90.3% あつた。これらの所見を実質病変別にみると、実質内に乾酪巣あるいは巨細胞、類上皮細胞、洞カタルなどの炎症像の存しているものではリンパ節周囲炎が高率に認められた。リンパ節と気管支壁との関係についてみると肉眼的に明らかな穿孔を認めたものはなかつた。組織学的穿通の有無については、リンパ節被膜とその周囲組織および隣接気管支壁の 3 カ所を検索した。その結果、円形細胞浸潤が被膜および周囲組織をこえて、気管支粘膜下組織まで波及しているものが 16 = あつた。これはリンパ節周囲炎が気管支壁に及んだものかあるいは気管支周囲炎がリンパ節周辺に波及したものか、そのいずれかであると考えられるが、この 16 のうち 5 = はリンパ節の炎症が気管支壁のそれよりも明らかに強く、リンパ節の気管支壁への組織学的穿通と思われた。またリンパ節被膜から気管支粘膜下組織に癩痕性変化の連続しているものが 11 = あつたが、そのうちの 5 = はリンパ節の気管支壁穿孔により生じた癩痕性変化と考えられた。すなわちこのような場合穿孔リンパ節を確認することは少なく、なんらかの病変を有するリンパ節の周辺に塊状の癩痕を認め、この癩痕から索状に気管支壁に増生せる結合織がのびている。つまり乾酪化したリンパ節がその乾酪物質を気管支腔へ排除しつつ結合織化し、内容の排除を終るとともに瘻孔もまた癩痕化したものと考察されたのである。このうち 2 例は主気管支に癩痕性狭窄を有していた。組織学的穿通およびその後生じたと考えられる癩痕組織を認めた標本は 10 = 8.8% であつた。これらのリンパ節病変に対する化学療法の影響を化学療法施行期間 0~6, 7~12, 13~18, 18カ月以上に分類し観察すると、6カ月以内の場合には高率に各種の結核性病変が認められたが、6カ月以上の場合には化学療法期間の長短による有意の差は認められなかつた。このことは諸家の報告にみえているようにリンパ節内に結核菌を証明しうることは少なく、したがつて化学療法は治療開始当初に効果を収め、その後は顕著な変化を示しえないため有意の差を生じないものと考えられた。主病巣と所属リンパ節病変との関係については主病

巣を空洞、被包乾酪巣、乾酪性気管支炎および癩痕性病変に分類し、その所属リンパ節病変との関係を見ると、主病巣と所属リンパ節病変との間には組織学的な平行関係はみられない。これは肺実質内の空洞あるいは被包乾酪巣と所属リンパ節の間には、病変の集積、あるいは病期に差があるため、このような結果を示したものと考察された。〔結語〕結核切除肺 51 例における末梢リンパ節 113 = を病理組織学的に検索し、次の結果を得た。①リンパ節病変は乾酪巣、結核結節、および洞カタルの所見を示したものがおのおの 20% 前後あり、間質の増生のみを認めたものはやや多く、37.2% であつた。②肉眼的に明らかなリンパ節の気管支壁穿孔を認めたものはなかつた。組織学的穿通ないし穿孔後像と考えられるものは 10 = 8.8% であつた。③リンパ節病変に対する化学療法は 6 カ月以上行なうべきであると考え。④肺実質内主病巣と所属リンパ節病変との間には組織学的な平行関係はみられなかつたが、これは両者の間の病変の集積、病期に差があるためと考察された。

#### 48. 切除後残存肺に対する結核感染の実験的研究(第 3 報) 下葉切除により生じた高度の代償性肺気腫と結核病変との関連 藤田信一(札幌医大結核科)

肺葉切除後に起こる代償性肺気腫と結核病変との関連を研究するため数年来われわれの教室において一連の実験を行なつてゐるが、本実験は下肺葉切除により生じた高度の過膨脹肺に、血行性再接種を行なつて、結核病変が示す態度を追及した。〔実験方法〕体重 3 kg 内外のツ反陰性の健康成熟家兎 35 匹を用い、BCG 生菌 10mg 大腿外側皮内注射 2 回により感作したのち、下肺葉を切除した。切除後 2 カ月目に人型伸野株生菌 0.5 mg/kg を耳静脈内に接種してこれを実験群とし、感作後手術をせずに菌静注を行なつた群を対照群とした。血行性再接種後、1, 2, 4, 6, 8 週目にアルコール延髄注射により屠殺し、肉眼および組織学的に両群を比較検討した。〔実験成績〕①肉眼的所見：(S<sub>1</sub>)；実験群において、胸廓の変形は著明でない。肋膜癒着は、強度のもの 2 例、軽度のもの 2 例を認めたが、これらでは左上葉の膨脹は不完全で、心臓葉が著明に膨脹している。肋膜癒着のないものでは、(S<sub>1</sub>) にみるごとく(スライド略)体積増大が著明で、対照群のはほぼ 5 倍。一見して蒼白色貧血状できわめて柔らかく、肺胞内含気量の増加を思わせた。各肺葉を凸面部、凹面部および割面部の 3 部分に分け、病巣の大きさをケシ粒大(K)、粟粒大(M)、米粒大(R)、えんどう大(E)等に區別して、各面の 1 平方種内の病巣数を算定した。第 1 週は両群ともにケシ粒大以下のもの無数で算定不能、第 2 週では実験群の左上葉は対照群左上葉ならびに両群の他の肺葉に比して病巣数は少ない。週をおつて各葉とも病巣数は減少し、大きさは増すが、6 週から両群とも大きさの増大は停止し、実験群では大

きさ、数とも対照群をしのぐ傾向がある。(S<sub>2</sub>)；1つの試みとして病巣 K を係数 1 とし、以下 M を 3, R を 10, E を 20 とし、各肺葉ごとに平均値をだすとこれは病巣の大きさおよび数を加味した肉眼的病巣のおおよその推移を示すと思われる。(S<sub>2</sub>) はこれをグラフに示したもので、両群とも週をおつて低い数値を示しているが、概していえば 2 週、4 週では実験群より対照群が高く、6 週、8 週では対照群が著明に低い数値を示している。すなわち実験群では対照群より「治り」が悪いことを示すと考えられる。②組織学的所見：(S<sub>3</sub>) は第 1 週実験群左上葉の肺胞大の病巣を示した。第 1 週は両群ともほぼ同様に血管壁に近く小結節様浸潤巣があり、滲出機転少なく、類上皮細胞形成少数で病巣はほぼ均等に撒布されている。第 2 週では両群とも結節は一般に増大し、あるものは融合し、類上皮細胞形成著明、巨細胞出現し、乾酪化もみられ、病巣数は一般に増加している。(S<sub>4</sub>) は第 4 週実験群の左上葉のかなり大きな類上皮細胞結節で周囲に著明な肺気腫を認める。(S<sub>5</sub>) は第 4 週対照群の左上葉の同様な病巣であるが周囲に肺気腫を認めない。第 4 週は両群ともに結節の増大は停止し、小さい病巣はなくなったため病巣数はむしろ減少し、結節は限局性で境界が明らかになる。実験群の各葉とも気腫肺所見が認められ、左上葉では共通してやや強い。第 6 週は対照群では治癒が進行しごく少数の類肺炎球結節を認め、一部の肺葉に癒合した限局性の結節をみる。実験群ではごく軽度であるが結節の数が多く、1 例ではとくに大きな結節を多数認める。肺気腫はやや強くなっており、左上葉において程度が強いが結核性病変は他の肺葉より強いことはなく、むしろやや軽度なものもある。第 8 週に両群は 1 例の例外を除き 6 週と同様な関係にあり、また実験群内において左上葉と他肺葉との病変の関係は第 6 週と似ているが、1 例のみは左上葉に大乾酪病巣を形成していることが例外である。③組織内菌所見：第 1 週は両群の間では実験群が各肺葉とも対照群より多数の菌を認めるが、各群において肺葉の差は著明でない。菌は肺胞大以下の小病巣からも証明する。第 2 週および第 4 週では両群ともに菌は目立つて減少する。第 6 週では乾酪巣の中にはほとんど常に菌を認めるが、けつして多くはない。限局化した大きな結節で乾酪化していないものは菌を認めないことが多い。第 8 週では対照群には菌はきわめて少ない。実験群はこれよりわずかに多く 1 例のみは大乾酪巣の中に無数の菌を認めた。〔総括ならびに考案〕本実験において①肉眼的に実験群の左上葉は対照群のその容積の約 5 倍に及ぶ著明な過膨脹を示した、②肉眼的病巣は 2 週、4 週では対照群に多く、6 週、8 週では実験群に多い、ただし実験群の左上葉は他肺葉より少ない、③組織学的には 4 週以後結節の増大は止み、小さいものはなくなり、6 週、8 週で実験群

では対照群より結節の数が多く、大ききもやや大きき、④組織内菌所見では、第 1 週においてもつとも多く菌を検出し、漸次減少する。6 週、8 週では両群ともに少ないが実験群にわずかに多い、等の所見を得た。代償性肺気腫と結核病変との関係を扱った実験は多くの報告をみないが、なかでも肺葉切除を行なった実験は非常に少ない。教室の伏屋の左上葉切除後の感染実験、田尻の上葉および下葉切除による実験報告等があるにすぎない。多くは実験群において病変の強いことを認め、その原因として血流の変化をあげている。伏屋、田尻らの報告でも知ることく、気管支結紮ないし左上葉切除では著明な過膨脹肺を得ることはできない。このような場合においても、また、本実験のごとくに著明な残存肺の過膨脹を示した場合においても、同じように実験群の病巣が悪化ないし治癒の停滞傾向を有することになるが、本実験において、過膨脹の著明な左上葉が、1 例を除いて他肺葉より病巣が悪くなかったことは残存肺の悪化に対する過膨脹の功罪を論ずるうえに重要な所見と思う。なお化学療法併用下の問題については目下教室において続行中の研究結果にまちたいと思う。

#### 49. 切除肺よりみた小児期肺結核症の病理解剖学的

研究 古城雄二・長倉勇四郎・植原哲 (国療清瀬病)

本院における小児肺結核症の切除手術例数はすでに 100 例をこえている。今回のわれわれの症例は 8~12 才を A 群とし 14 例、13~15 才を B 群とし 46 例計 60 例である。これらの back ground factor を図示した (図略)。この内容は①男子よりも女子が多いこと、② NTA 分類で軽度進展例を欠くこと、すなわち 12 才以下の症例でも必ずしも軽症に限られていないこと、③ A 群では左上葉に、B 群では右上葉に切除目標となつた病変の多いこと、④発病発見より手術までの期間において、2 年未満の例数が 29 例で約半数を占めること。なおわれわれの症例中自然陽転を明らかにしたものは 13 例で、A 群は 3 例で陽転後 2 年から 3 年 3 カ月の間に発病発見。B 群の 10 例は数カ月~4 年に発病発見。しかし陽転後 1 年以内に 5 例が発病発見している。陽転時発病のあつたもの 4 例。うち 2 例は肺門リンパ腺炎、他の 2 例は肋膜炎であつた。初期変化群の治癒した痕跡を残しながら発病した症例を二次結核症としたが該当例は 26 例であり、他は初期変化群を確認しえないもので、初感染結核症例であるというものではない、不明のものが含まれている。術前化学療法の効果をレ線所見上空洞壁によつて調査すると、空洞消失、すなわち濃縮空洞と思われるものが、初回治療群では 30 例中 7 例 (23%) にみられ、再治療群では 20 例中 3 例 15% であり、初回治療群に多かつた。また癒真治癒と思われるものが 3 例あり、治療前明らかに存在した空洞透亮が術前にレ線上消失しているものであり、切除材料の該当部

分を調べても空洞らしいものを見出だせず白色塊状と化していた。しかし組織学的に強い膠原線維の増殖が認められる中に筋線維の断裂があり、拡張性空洞であった印象も否定できない。なお Ka から F に変化した 1 例で巨大空洞をもっていた症例であるが、厚い肋膜肺腫が生じ F 型に変わった印象を与えたもので、空洞そのものは周辺膠原線維の増殖が強く虚脱肺と化しているものであった。切除肺の病理学的分類においては浄化空洞が 6 コ (療研分類 D, C) で 8.9%, E 型の浄化空洞は見出だされず、濃縮空洞を含めた縮小空洞は 31 コ、切除目標とされた 67 コの病変との比は 46% でかなり著明にみられた。これらの浄化空洞と縮小傾向との間になんらかの相関関係がみられないかと調査したところ、縮小傾向を示す空洞 45 コ中浄化空洞 (C+D) は 4 コできわめて少ない印象を受ける。しかし浄化空洞として認められる数は 6 コで、4 コに多少とも縮小傾向がみられたことは興味深い。われわれが切除肺をしらべているさい、径 2~3 mm の被包乾酪巣の中心部崩壊したものを多数認め注意をひき、それを組織学的にしらべたところ、大部分が乾酪性気管支炎で被包化されたものであることを知った。このような部分は全例にみられたが、被包乾酪巣より、このほうが多かつた症例も 8 例、ほとんど同数のもの 6 例であり、小児期肺結核症の特性とも思われた。同様に血管壁の変化を全切片について調査をして、乾酪化病変に接合する血管壁には閉塞性動脈炎をみ、成人と同様に思われた。病変の消退した部分の血管壁には全く変化はみられなかつた。淋巴腺穿孔を思わせる 2 例があつたが、1 例は切除手術時淋巴腺が崩壊し確認しえなかつたが、他の 1 例は気管支粘液腺の病変と吻合するものであつた。〔結論〕①切除肺よりみた小児肺結核症の特異性は見出だしがたい。②組織反応の差異として乾酪性気管支炎の多いこと、血管壁の変化の少ないことの影響を受けたが、back-ground-factor を統一して成人と比較することが困難なため決定しがたい。

#### 50. 油性ウロコリンに対する人結核肺の組織反応。

##### とくに病巣形成に対する adjuvant としての意義について 江波戸俊嗣 (國療東京)

〔研究目標〕すでにわれわれは造影剤に対する組織反応の研究においてモルヨドールをとりあげて報告したが、今回はその続きとして現在もつとも多く用いられている油性ウロコリンについて同様の検索を行なつたのでその成績を報告する。今回の目的の主たるものは油性ウロコリンがはたしてモルヨドールに比べ組織残存率、障害性、病巣形成率が低いかどうかをみることであつた。〔研究方法〕われわれが用いた材料は国立東京療養所において切除された肺で、術前 1 回かぎり油性ウロコリンによる造影が行なわれた例で総数 97 例である。造影後手術ま

での期間は 48 時間から 855 日までの各段階を含んでいる。これら切除肺をホルマリン固定したのちに肉眼的に精査し、健常部、気腫部、無気肺、撒布巣、乾酪巣、空洞、肺門リンパ腺等を切り出し、凍結切片を作り、残つた組織片をパラフィンに包埋しパラフィン切片として各種の染色をほどこした。すなわち、ズダン III 染色、Felton 氏ヨード染色、ヘマトキシリン染色、エラスチカ・ワンギーソン染色、マソン・ゴールドナーのトリクローム染色、PAS 染色、鉄染色、隈部氏結核菌染色、鍍銀染色等である。〔研究結果〕油性ウロコリンにおいてウロコリンが Felton 氏ヨード染色で染め出しがたいこと、最初の 48 時間に吸収排泄が多量に行なわれる等のことにより組織内残存はズダン III による油滴の存在をもつて陽性とした。これによれば 97 例中 91 例が陽性でさらに詳細に追求すれば陽性率は高まるであろう。陽性率には経時的な差はあまり認められないが量については初期のものに多いようである。855 日目の例にも認められている。また油滴を中心とした病巣形成は 11 例に認められ、最短 9 日から最長 276 日の例に認められた。X 線所見との対比についてはモルヨドールと異なりウロコリンによる影は早期に消失するので残存率との関係を追求めることは困難であつた。病巣を形成していた例でもこれが確かに造影後に生じた病巣であると指摘しうるのはなかつた。ウロコリンの一番よく残存していたのはモルヨドールと同様肺気腫の部分で健常部がこれに次いでいた。6 例に空洞内残存が認められた。次に組織反応の経時的な推移であるがこれはなるべく結核性炎症の少ない部分を選んで観察したが、結核性炎との区別の困難な場合も少なくなかつた。まず 48 時間目の例では油滴周囲に著しい液状成分の滲出が起り、5 日目の例にも認められた。これはモルヨドールよりも明らかに強い。このことは油滴内に懸濁していたウロコリンが速やかに吸収されることによる刺激反応であろう。この時期がすぎるといわゆる肺胞壁脱落細胞といわれる細胞集団による取りかき反応が起る。大体 1 週目くらいにこの細胞配列が完了する。この細胞の中には塵埃細胞とよばれる形のものも混じている。この細胞の中にやがて巨細胞が混じてくるがこの出現はモルヨドールにおけるよりやや少ない。これら細胞集団内に線維を形成することははなはだ少ない。このような状態が長期にわたり持続することはモルヨドールにおけると同様である。ただし肺胞内に入つた油性ウロコリンは細かく分散する傾向がある。しかし気腫性の大きな肺胞内に入つたものでは形の大きいままで残つていることも多い。気管支内には長期の例にも油滴の存在がみられる気管支、血管周囲のリンパ腔にはリンパ球が多数出血し、閉鎖性リンパ管炎を起しているが油滴をほとんど認めえない。肺門リンパ腺には初期に漿液性の嚢カタルをみるか油滴を全く認めること

はできない。おそらく油滴は経気道的に排泄され、リンパ行性の排泄はほとんどないのであろう。油滴を中心とする病巣には、滲出性、増殖性あるいは乾酪化したものまでの各種のものが認められる。油滴中に気道内の結核菌が含まれ組織に固着して病巣を形成したものと考えられる。〔結論〕①手術前に 48 時間から 855 日の各時期において油性ウロコリンによる気管支造影を行なった切除肺 97 例中 91 例に油滴の残存を認めた。②組織反応は

初期には強い滲出性反応であるが、やがて肺胞壁脱落細胞、巨細胞による繁殖性の取りかこみ反応に変わる。この細胞集団内に線維形成が少なく、この状態が長く続く。初期の滲出はモルヨドールより強い。油滴のリンパ行性排泄はほとんどない。これらの反応は基剤の植物油に対するものと考える。③ 11 例に油滴を adjuvant とする病巣形成をみた。これはモルヨドールと同程度である。

## (21) 症候・診断・予後

### 51. A・O 皮下注射による末梢白血球数の減少症候 (いわゆる吉田氏反応)、とくに肺切除の前後における消長について 直村貞子 (国療清光園)

〔研究目標〕吉田氏反応 (以下 YR) とは吉田善晴氏が昭和 6 年に発表した A・O 皮下注射による一過性の白血球減少症候で、本反応により結核性、非結核性の鑑別、結核の活動性の程度の識別、予後の判定等をなすことができるといわれている。私は肺結核患者 118 名についてその肺切除術前後に本反応を施行し、主として本反応の態度と切除肺の病理所見との関係について検索した。〔研究方法〕吉田氏が提唱した実施方法に従い、弱毒性結核菌製剤 A・O 2 号を体重 1 kg につき 0.01 cc の割合に上膊皮下に注射し、注射直前 1 回および注射後 30 分、60 分、90 分、120 分と 4 回にわたり耳聾より採血をなし、その間における白血球数の動揺を観察した。検査は食後少なくとも 3 時間を経て、検査前 1 時間より検査期間中は床上安静を守らせた。反応識別は吉田氏にない血液 1 mm<sup>3</sup> 中白血球減少数 1,000 ~ 2,000 の場合を弱陽性 (+)、2,000 ~ 3,000 を中等度陽性 (++)、3,000 以上を強陽性 (+++) とし、注射後白血球数が 1,000 に達しないもの、あるいはむしろ増加を示すものを陰性 (-) とした。対象は昭和 31 年 1 月より同年 9 月までに施行された肺結核患者の肺切除 118 例で術前の検査は手術前約 1 ヶ月、術後は 2 ヶ月ないし 3 ヶ月を経て本検査を反復施行した。しかして術前陽性のものが依然として陽性を示す場合、また術前陰性のものが術後陽性となったものに対してはさらに 5 ヶ月後に本検査を施行し、本反応の推移状態を観察した。次に病理検査は切除された肺組織をホルマリンにて固定し、2~4 週後に肉眼的の検査をなし、さらにその中から主病巣の小なるものを 18 例選んで組織学的検索を施した。包埋には主にパラフィンを用い、染色はヘマト

キシリン・エオジン重染色法を用いた。〔研究成績〕本反応と結核病巣の広さないし臨床症状との相関性を知る目的で区域切除、肺葉切除、複合切除、全葉切除の 4 項目に分けてこれを観察した。(I) 臨床的研究成績 ①肺切除総数 118 例中 YR が術前陽性を呈したもの 61 例、陰性者 57 例であつた。この術前術後における YR の変動は (+)→(-) 44 例、(-)→(-) 42 例、(-)→(+) 15 例となり、終始本反応が (-) を示した 42 を除けば、76 例中好転 44、不変 17、悪化 15 となり、その約 58% が術後陰性に転化した。②しかし、これらを肺切除区域の広さに区分して観察すると、区切の場合は好転 52%、不変 26%、悪化 22%、葉切の場合は好転 63%、不変 11%、悪化 26%、複合切の場合は好転 75%、不変 11%、悪化 11%、全葉切の場合は不変あるいは悪化なく好転 100% であつた。③ YR を術後日をおつて観察すると、術後 2 ヶ月では陽性であつても 4 ヶ月ないし 5 ヶ月の検査で陰性に転化するものが多い。かくのごとき症例が 24 例中 21 例にみられた。④術前本反応検査時まで使用した抗結核剤総量との関係を調べたが特別な相関性は見出だすことができなかつた。⑤術後の陽性者について、臨床諸症状との関係を追求したところ、そのあるものにおいては結核性病変との相関性を見出だしたが、臨床経過とは係わりなく原因不明のものも少なくなかつた。(II) 病理学的研究成績 ①切除肺の病理所見は相当に複雑であつて、これらの所見と YR との相関性をその一つ一つについてただちに意義づけることは困難であつた。一般の傾向としては、空洞を主病巣としたほうに陽性者が多く、被包乾酪巣を主病巣としたほうに陰性者の多いことがうかがわれた。②よつて摘出肺 118 例中から病巣が孤にかつ小であり、しかも随伴病変が軽微である症例 18 例を選び、これに組織学的検索を加えて YR との関係を追及し

た。その結果、空洞については壁が厚いか薄いか、被包乾酪巣については被膜が厚いか薄いか、さらにその内容が硬いか軟いか、また病巣周囲の炎症が無いか有るかという点に主眼を置いて検討したところ、前者のほうが明らかに YR に陰性者が多く、後者に陽性者が多かつた。しかし、病巣が陳旧性と考えられた例でも YR 陽性のものもあつた。③以上の事実から、YR 発現の機序は病巣の活動性に基づくものであることを推定しえたが、その機序のすべてを病理所見のみで説明することは妥当でないように考えた。〔総括〕患肺摘出によつて術前 YR 陽性のもものが術後は陰性に転化すること、また摘出肺の病理所見と YR との関係については、病巣の比較的新しいものに陽性率が高いことから、本反応は結核病巣の存在に由来することを明らかにした。しかし中には摘出肺の病理所見で相当の変化が認められないにもかかわらず、術前 YR が陰性を示したものがあつた。また陳旧性と考えられた症例でも陽性を示したものがあつた。これら病理所見と相反した YR の態度に関しては、術前における化学療法の影響あるいは間接の影響ないし結核の免疫学的方面からこれを解釈した。

## 52. 血液寒天培地による結核菌の耐性検査について 亀崎華家 (国療神奈川)

現在、わが国では、ストマイ、パス、アイナーなどの主要な抗結核剤に対する耐性検査には、主として小川培地が用いられ、大体この標準によつて統一されている。しかし最近になつて、カナマイシン (KM) の耐性が小川培地のような鶏卵培地では高く出るので、Kirchner 寒天培地が KM 耐性検査用の培地として注目されてきている。そこで、KM といろいろの点で類似点をもつ SM についての耐性検査を鶏卵培地および寒天培地で比較して再検討してみた。このさい、寒天培地としては、Kirchner 寒天培地よりも組成の簡単な血液寒天培地を使用し、一方鶏卵培地としては 1%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地を使った。そしてルチンの耐性検査として直接法 7 件と、間接法 7 件、計 14 件を行ない、直接法の場合の前処理はすべて中和法を用い、また間接法の場合の接種材料は 1 mg/ml の菌液を 100 倍稀釈したものを 0.1 mg/ml 使用した。また小川培地に加える DHSM (デヒドロストレプトマイシン) の量については、現行の結核菌検査指針のとおり、2 倍量加えた群と、等量加えた群に分け、この両培地の耐性成績を血液寒天培地の耐性成績と比較した。〔実験成績〕①ストマイ耐性：比較しえた 12 菌株中の耐性値の大体の傾向として一番低くなるのが血液寒天培地、つぎに SM 2 倍量添加の小川培地、一番高いのは SM 等量添加の小川培地であつた。そして、小川培地群と血液寒天培地との間の耐性値のくいちがいが著明であつたのに比べ、SM 添加量の相違による 2 種類の小川培地の間には、そんなに著明な耐性値の開きはみ

られなかつた。②パス耐性：同じく比較を行なつた 12 菌株のパス耐性をみると、大体において一致しており、ただ 4 菌株では、小川培地上の 1 段階高い濃度 (100  $\gamma$ /ml) にわずかに 1 コロニーずつの遅発集落を示した。③アイナー耐性：これも比較しえたのは 12 菌株で、ほとんど一致していたが、ただ 2 例において 10  $\gamma$ /cc に 1 コロニーの遅発集落を生じた。以上の SM, PAS, INH の耐性値の一致率をみると、不完全耐性を含めた場合、SM では 12 例中 4 ないし 5 例 (33~42%)、PAS では 70%、INH では 80% であるが、PAS, INH の場合の不一致例はいずれも 1 段階だけ高い濃度にわずかに 1 コロニーだけの遅発集落であつたから、これらを含めなければほとんど 100% は一致していたといえる。すなわち大体の傾向として、SM の場合にのみ血液、小川両培地間の耐性成績に著しいくいちがいがみられたが、この原因について考えられることは、まず SM が寒天あるいは卵黄などの基質へ吸着することによるという問題、また加熱凝固の影響、培地の pH の影響、接種材料の大きさ、磷酸塩の影響などがあげられるが、寒天への吸着および加熱凝固の影響については、すでに協同研究者の伊藤が本学会のシンポジウム (2) の 11 で発表したように、その影響はきわめて軽微と考えられ、また上の実験で使用した培地の pH はすべて中性培地だつたので、培地 pH の影響も除外でき、接種材料もそんなに大量ではなかつた。そこで残る 1 つの因子として、小川培地中の主要成分の 1 つである磷酸塩をとり上げ、これが SM の抗菌力に及ぼす影響をみた。④供試菌株：SM 感受性株であるミコバクテリウム 607 を用い、この菌液 1 mg/ml を 100 倍稀釈してその 0.1 ml を接種し、5 日後判定した。SM 濃度は 0, 0.16, 0.31, 0.62, 1.25, 2.5, 10, 50, 100  $\gamma$ /ml の 10 段階とし、培地の条件としては 13 種類、すなわち Tarshis による原法血液寒天培地を対照とし、これに第 1 磷酸カリ、正磷酸、第 2 磷酸ソーダなどの磷酸ないし磷酸塩を、それぞれ 0.1, 0.3, 0.5% の濃度に加えた計 10 種類の血液寒天培地と、1, 2, 3% の第 1 磷酸カリを含む 3 種類の小川培地を用意した。なお血液寒天培地の pH は基汁の pH を調節して、培地のでき上りの pH をすべて pH 6.8 に一定しておいた。その結果、明らかに磷酸ないし磷酸塩の影響で、培地内 SM の静菌作用すなわち抗菌力が弱められ、その結果、磷酸塩の濃度がふえるにつれて、耐性値が高くなるようである。607 株に対する最小発育阻止濃度は原法血液寒天培地では 0.31  $\gamma$ /ml であつたのに対し、3% 小川培地では 50  $\gamma$ /ml であつた。〔考案ならびに結論〕現在 SM の耐性検査用には一般に小川培地が使われており、この標準によつて統一せられ、耐性成績の比較、臨床的耐性の問題などが論議せられているので、いま

らこれを変える必要はないが、学問的には、磷酸塩による SM 抗菌力への拮抗が明らかに認められる一方、寒天基質への SM の吸着は軽微であるなどの点から、磷酸塩を含まない寒天培地のほうが SM 耐性測定には適していると考えられる。さらに Henry らや Youmans らのいつたように *in vivo* の環境条件をそのまま引きうつしてきたような培地が理想的な耐性培地であるという観点からしても、血液寒天培地はこの条件を満足する培地の 1 つといえると思う。

### 53. 肺結核の診断上における高圧拡大撮影法の臨床的価値について 菅野巖・新藤三郎・伊藤安彦（東北大抗研）

〔研究目標〕 肺結核を診断するのに、高圧拡大撮影法が臨床上的どのような価値をもっているかを知りたいと考えた。〔研究方法〕 われわれの研究所に入院した肺結核患者のうち、275 例の肺結核患者を観察の対象とした。臨床の立場から、同一患者について普通平面撮影、断層撮影、高圧拡大撮影を行ない、これら 3 者の所見について比較検討した。なお、高圧拡大撮影にさいし、管球・フィルム間を 100 cm とし、その中央に患者をおいた。したがって、像は約 2 倍に拡大されている。〔研究結果〕 肺結核を学研分類法により、レントゲン写真の病型を分類すると、基本型の病巣総数 263、特殊型（空洞、結核腫、肋膜肥厚、成形術など）の病巣総数 109、この特殊型のうち空洞 59 である。はじめに、いずれのレントゲン撮影法によつても空洞を認めることのできなかつた病巣について、3 つの撮影法の優劣性を比較してみる。病巣総数 254 のうち 3 者間の所見にあまり優劣のなかつたもの 161 (63%)、この中には結核腫、硬化型の病型が目立つ。高圧拡大の有利と思われたもの 86 (34%) で、肋膜肥厚のある例ではとくに優れている。しかし結核腫でも、1 cm 以下のもので肋骨下にかくれている場合に、高圧拡大の有利と思われたものがあつた。つぎに、断層、高圧拡大で空洞を認めるけれども、普通平面写真では空洞の不明である病巣 59 に対し、断層と高圧拡大撮影とを比較する。断層、高圧拡大とも優劣のなかつたもの 45 の大多数をしめている。高圧拡大の有利だつたもの 10、これは多房空洞、とくに硬化壁のものにみられた。こうした点から考えると、空洞の発見に対して、一見高圧拡大は断層と同じくらい、あるいはむしろ断層よりも有利のように思われる。しかし、他方に断層の有利だつたもの 4、この中には高圧拡大で空洞の認めえなかつた症例も含まれている。この点に注目すると、断層は質的にみて診断に有利のように考えられる。つぎに、観察病巣の部位からみた 3 つの撮影法について比較する。普通平面写真で空洞の不明だつた群、ならびに 3 つの撮影法で、ともに空洞を認めることのできなかつた群のいずれにおいても、普通、断層、高圧拡

大のうち、これらの 3 者または 2 者の間にあまり優劣のなかつた症例についてみると、病巣の部位による差異はあまり認めない。しかし、高圧拡大、または断層の有利だつた症例についてみると、病巣が鎖骨下および上野にある場合であつた。他の撮影法では 1 病巣とみえるけれども、高圧拡大では数々の病巣の集合であること、すなわち分解像の発見に役立つことがある。さらにまた、他の撮影法で肺野の側面にある不鮮明の像を著しく鮮明に認めうることが多い。われわれの対象とした肺結核患者はいずれも化学療法を受けている。こうした患者の病巣の変化を少しでも早く知ることは、いろいろの意味で意義がある。われわれは、同一の病巣の変化を追求し、平面、断層、高圧拡大の 3 つの撮影法について比較観察した。はじめに、同一患者について、3 つの撮影法で同時に撮り、その後、2 ヶ月、4 ヶ月あるいは、12 ヶ月後に再び同時に 3 撮影法を行なつた観察群についてその成績をみると、高圧拡大では 2 ヶ月群が病巣の変化を認めることもつとも著しく 28% を示し、4 ヶ月群では 19% でこれに次ぎ、12 ヶ月群では 5% にすぎない。すなわち、目が経つにつれて 3 撮影法の優劣の差が少なくなる。さらに、31 例の同一病巣の変化の経過をみると、2 ヶ月で 42% の病巣の変化を認めたのに、4 ヶ月では 19% となつている。この事実は病型の臨床的経過観察と対比して考えるとき、他の 2 つの撮影法ではまだ変化を認めない早い時期に、高圧拡大では早く変化を認めることができるということである。〔結論〕 高圧拡大撮影法は臨床的にみて、骨の下または骨の重なつた部位の病巣、肺野の側面陰影、病巣陰影の分解像の発見、病巣の経過観察において、その変化を早く知るためにきわめて有利である。空洞の発見にたいしては、普通撮影より優れているけれども断層撮影には劣るように思われる。したがつてこの方法はルーチン方法としてよりもむしろ、ある一定の目的のもとに撮影を行ない臨床診断に利用するのが合理的であろう。

### 54. 学研病型分類の高圧および低圧直接像における吟味 堂野前維摩郷・志村達夫・橋田進・於勢伝三（阪大堂野前内科）

〔研究目的〕 学研病型分類は現在かなりの普及をみているが、その判定の客観性を期するためには、判定の基礎である X 線写真の撮影条件について、十分に検討しておくことが必要である。本研究はこのような検討の 1 つとして撮影時電圧の高低が病型判定成績にいかなる影響を及ぼすかを知らうとして行なつた。なお最近基本型 A, B, C, D のほかに AB, BC, CD 等の中間型の項を設け、さらに詳細な分類を試みている向きもあるので、上記の検討はこのような分類についても試みた。〔研究材料および方法〕 肺結核 130 例につき、低圧および高圧撮影を行なつた。撮影装置は島津山城号、低圧（普通）

撮影の条件は 62~67 kVp 400 mA, 1/20 秒, 焦点フィルム間距離 200 cm, 焦点 2×2 mm, 増感紙は FS とし, 高圧撮影は 120 kVp 100 mA, 1/20 秒, 焦点フィルム間距離 200 cm, 焦点 2×2 mm, 増感紙 FS, ルシデックス (4:1) を使用した。かくして得た高圧および低圧直接写真130組につき, つぎの2方法により病型判定を行ない, 高圧像と低圧像における成績を比較検討した。①読影に習熟した1人の医師が, まず低圧写真のみを集めて病型判定を行ない, その後, 時を隔てて高圧写真のみについて同様の判定を行ない, 両者の成績を比較した。なお, 低圧像判定のさいの記憶が高圧像の判定成績に影響を及ぼすことを避けるため両判定の間に約2週の間隔を置いた。②読影に習熟した2人の医師が, 高圧および低圧像を並べて協議しながら病型を判定し, その成績を高圧および低圧群別に比較吟味した。〔研究成績〕①同一人が時を隔てて低圧および高圧像を判定した場合, 学研分類の基本型により分類した成績では低圧像と高圧像における判定の一致したものは全例130例中107例(82.3%)で, 不一致は主として低圧像でのB型が高圧像ではC型と判定されえたのであつた。つぎに中間型 AB, BC, CD 型を導入して, より詳細な分類を試みた結果では, 高圧像と低圧像における一致率は全例中85例(65.4%)に低下した。これらの不一致例の主なもの, 低圧像での AB, B, BC 型が高圧像ではそれぞれ B, BC, C 型として判定されがちであつた。以上の成績は要約すると高圧像では低圧像に比し, 硬化型のほうにずれて判定される傾向があること, 学研分類による基本型 AB, BC, CD 等の中間型を導入するときは, 撮影時の電圧の差による不一致がさらに増大することを示すものといえる。②2人の判定者が低圧および高圧像を同時に協議判定した場合, 学研分類の申し合せにより A, B, C, D 型に分類して判定した成績によると, 高圧像と低圧像の判定の一致せるものは130例中123例(94.6%)であり, 不一致は7例にすぎなかつたが, 前述の方法による判定に比し一致率はかなり向上しているが, その不一致はやはり主として低圧像での B 型が高圧像では C 型と判定されえたのであつた。なお中間型を導入した場合には, さらに不一致例が多くなることも①の方法の場合と大体同様であつた。〔結語〕以上の内訳から高圧で撮影したX線写真では, 低圧のそれに比し病型が硬化型のほうにずれて判定されC型が増加する傾向があるが, この撮影時の電圧による判読影のくい違いは判定成績に本質的な影響を及ぼすほどのものではない。ただし学研分類の基本病型のほかに中間型を導入した分類を用いると両者間の不一致例がかなり増加する。したがつて特殊な場合を除き, かような複雑な病型分類を一般化することには, にわかに賛意を表しがたい。

### 55. 肺結核患者の気管・気管支に関する研究(第3報) 大池彌三郎・鳴海弘英・竹川鉦一(弘前大大池内科) 相馬信夫(国弘弘前) 安田準三(秀芳園小野病)

(I) 気管枝造影重複撮影法による観察: この方法によつて, われわれは気管・気管支の呼吸性の変動あるいは心搏動による変動を簡単に正確に知ることができる。〔研究目標〕肺結核患者の気管・気管支の位置, 内径が深呼吸あるいは心搏動によつてどのような変動を示すかを追求し, その変動の大きさを健康者のそれと比較して臨床的に利用しようとした。〔研究方法〕今回は主として気管分支部, 肺区域枝あるいは小区域枝の呼吸性変動について, 肺結核患者120名と健康者43名とにおいて観察し, 両者を比較した。また気管・気管支の搏動性的変動は呼吸を停止したままで, 心臓の収縮期と拡張期とにおいて気管支造影撮影を相次いで重複して行なうことにより計測された。〔研究結果〕深呼吸による気管分支部の上下運動については, 健康者では男10.2 mm, 女7.2 mm で, 肺結核患者の男7.2 mm, 女5.4 mm に比してよく動いていた。しかし分支部の横への運動量には両者間に大差はなかつた。横への移動方向については, 健康者では58.5%が右方へ, 26.8%が左方へ移動し, 左右いずれの方向へも移動しなかつたのは14.7%であつた。肺結核患者では40.8%が右方へ, 25.2%が左方へ移動し, 左右いずれへも移動しなかつたのが34.0%であつた。結核患者の2例では上下左右のいずれへも移動せず, すつかり固定されていたが, 健康者ではかような例はみられなかつた。結核患者の肺区域枝の呼吸性上下運動については, 病巣部およびその付近の枝を計測した。健康者の右肺では B<sub>1</sub>~B<sub>10</sub> がそれぞれ 7.4 mm, 7.8 mm, 7.6 mm, 17.2 mm, 18.2 mm, 14.8 mm, 24.7 mm, 28.3 mm, 27.0 mm, 25.8 mm だけ運動したのに比して, 肺結核患者では全般に小さく, B<sub>1</sub>~B<sub>10</sub> がそれぞれ 5.6 mm, 4.4 mm, 3.8 mm, 9.2 mm, 8.6 mm, 6.8 mm, 8.7 mm, 11.1 mm, 11.9 mm, 15.1 mm だけ運動したにすぎなく, 病巣部あるいはその付近の区域枝は明らかに運動が少なかつた。右肺区域枝の横への動きについては, 健康者では B<sub>1</sub>~B<sub>10</sub> がそれぞれ 2.3 mm, 2.3 mm, 2.5 mm, 1.8 mm, 1.8 mm, 2.3 mm, 3.3 mm, 6.5 mm, 4.5 mm, 3.5 mm だけ動いたが, これは肺結核患者においてもほぼ同程度であつた。左肺区域枝の動きについては, 上下運動も横の運動もともに右肺のそれと同傾向であつた。しかし左上葉枝の運動は, 右のそれに比して健康者においても肺結核患者においてもともに大であつた。これは, その気管支の分岐のしかたが, 解剖学的に左右で異なることによるものと推察される。肺小区域枝の呼吸性運動は健康者と肺結核患者の両者において上葉枝では区域枝のそれと同程度であつたが, 中, 下葉枝で

はそれよりも大であつた。われわれはまた肺区域枝について拡張、狭窄または中断像（屈曲、痙攣によるもの、または造影剤不足のために中断されていると思われるもの）などを示す枝の呼吸性運動をみた。60 例中 126 枝についての結果では、拡張枝はその拡張の範囲の広いものほど、また肺結核の古いものほど運動が抑制されていた。狭窄枝も肺結核が古いものほど抑制されていた。しかし中断像の場合では概して呼吸性運動がよくみられたので、器質的変化のない中断像は器質的変化のあるものと一応区別できる。心搏動による気管支の変動については、分岐部は全例において全く動かなかつた。主気管支は 2 例に 1 mm, 1 例に 2 mm 程度の動きがみられたが、他の 8 例では肉眼で計測できるほどの運動はみられなかつた。各肺区域枝については一般に 1~2 mm 程度、1 例では 5 mm の動きがみられた。下葉枝では概して上、中葉枝に比して動きが強いように思われた。気管・気管支の運動に及ぼすエフェドリンの影響はわずかのようであつた。深呼吸による気管・気管支の内径および角度の変化については、症例を増してみたが前回の報告と大差がなかつた。〔総括〕肺結核患者では、分岐部の深呼吸による上下運動は、健康者に比べて小さい。

健康者でも肺結核患者でも、分岐部は深吸気時に右方へ移動するものが多かつた。結核病巣部あるいは病巣付近の肺区域枝および小区域枝の呼吸性上下運動は、健康者に比して抑制されていた。これによつて病巣の位置を知ることができる。横の運動では一定の傾向がなかつた。器質的変化のある肺区域枝は呼吸性運動が小さかつたが器質的変化のないと思われる中断像を示す枝では割合に制限されていながつた。心搏動に伴う気管支の動きは、気管分岐部ではほとんどみられず、主気管支ではわずかの例にみられ、肺区域枝では大半にみられた。(II) 断層撮影法による観察：〔研究目標〕造影剤を注入する等の刺激を加えることなしに、気管・気管支を観察しようとして断層撮影を利用した。〔研究方法〕240 名の肺結核患者について、狭角度および広角度普通断層撮影を行ない、また断層重複撮影を行なつた。〔研究結果〕気管支を観察するには、狭角度断層法がもつとも優れており重複断層法がこれにいつた。誘導気管支や病巣部の気管支は、大多数において観察可能であつた。また結核が重症であるほど気管支の観察は容易であつた。気管・気管支の計測値は造影重複撮影法によるものとはほぼ一致していた。

## (22) 化学療法・内科治療一般

### 53. カナマイシンに対する併用剤の研究 内藤益一・前川暢夫・吉田敏郎・津久間俊次・富田守中・恒村俊郎・浜田浩司・国枝義治・辻野博之・河田利延・松田好和・清水明・川合満（京大結研化療部）

〔研究目標〕SM, INAH, PAS に耐性を獲得した結核患者の化学療法におけるカナマイシン (KM) の優秀な併用剤を探索する。〔研究方法〕① 10% キルヒナー培地における実験、② 恒量置換培養法による KM 耐性遅延実験、③ 家兎血中静菌力における併用実験、④ 海狸前眼部結核症の治療実験、⑤ 海狸結核性皮膚潰瘍の治療実験、⑥ マウス生存日数を指標とせる治療実験、⑦ SM, INAH, PAS 無効肺結核患者に対する臨床的応用。〔研究結果〕① 試験管内実験において、KM と他剤とを臨床投与量比に併用した場合、TC (テトラサイクリン) ならびに SM との間に比較的著明な協力作用が認められ、PAS, INAH, TB<sub>1</sub>, VM, PZA, CS, SI (スルフィソキサゾール), CAH との間には軽度の協力作用が認められた。拮抗作用を示したものはなかつた。MIC 比に併用した場合に比較的明らか

な併用効果が認められた者は PAS, SI, PZA, TB<sub>1</sub>, CS, CAH であり、その他の者も軽度の協力作用が認められた。② 10% 血清加キルヒナー培地で恒量置換培養実験を行なつた結果、KM の耐性遅延効果を明らかに認められた者は TC ならびに CS であり、SI ならびに CAH の効果はさほど著明ではなかつた。③ ほぼ臨床投与量比に KM と他剤とを家兎に投与しその後時間的に採血して血清中静菌作用の持続を調べた結果、KM に協力作用を示した者としては PAS, VM, TC, SI があり、PZA, CAH, CS の併用効果は明らかでなかつた。④ 海狸前眼部結核症の治療実験で、KM (30 mg/kg 週 2 日) と CS (15 mg/kg 毎日)、KM と SI (90 mg/kg 毎日) の間には協力作用が認められ、KM と CAH (15 mg/kg 毎日)、KM と PAS (300 mg/kg 毎日) の間には明らかな協力作用が認められなかつた。⑤ 海狸の結核性皮膚潰瘍の治療実験で、KM (30 mg/kg 週 2 日) と SI (90 mg/kg 毎日)、KM と PAS (300 mg/kg 毎日) の間には協力作用が認められ、KM と CAH (15

mg/kg 毎日)との間には明らかな協力作用が認められなかつた。⑥純系マウスの生存日数を指標とする実験においては KM (30  $\gamma$ /g 週 2 回) に対して, PAS (300  $\gamma$ /g 毎日), VM (60  $\gamma$ /g 週 2 回), TC (30  $\gamma$ /g 毎日), SI (90  $\gamma$ /g 毎日), PZA (60  $\gamma$ /g 毎日) の併用がいずれもある程度の併用効果を發揮し, SIOM (スルフィソミジン) (60  $\gamma$ /g 毎日), OTC (オキシテトラサイクリン) (30  $\gamma$ /g 毎日), CS (30  $\gamma$ /g 毎日) の併用効果は明らかでなかつた。⑦肺結核患者で既往に SM, PAS, INAH その他を使用し, 現在それらによつて好転の傾向の認められない, 主として F 型, C 型の者を対象とし, KM 1.0 隔日注射 SI 3.0 隔日 (のちには毎日) 内服群 25 例, 同じく KM 1.0 ならびに TC 1.0 ともに隔日に投与せる症例 16 例における 3~4 カ月の治療成績を検討した。胸部 X 線像および断層撮影上空洞像は両群とも病型の性質上大部分が不変であり, 少数の改善例も治療法の差異に起因するよりも, むしろ C 型の一部に混在せる B 型部分の存否によるものと考えるほうが妥当のようであつた。喀痰中結核菌の培養陰性化率は TC 群で 3 カ月 42.9%, 6 カ月 36.4%, SI 群で 3 カ月 29.2%, 6 カ月で 26.3%, これを学研委員会再治療例の PAS 群で 4 カ月 21.0% という成績と比較する SI 併用はわずかに優れ, TC 併用は一層良いようである。〔総括〕上述の患者で手術不能あるいはそれを承諾しない者に対しては KM・SI ことに KM・TC を試みるのは 1 方法と思われる。われわれ自身は昨年度発表の TB<sub>1</sub>・TC 併用の経験とあわせ考えて, TB<sub>1</sub> 毎日, TC 毎日, KM 隔日の 3 者併用を試みたいと考えている。

#### 57. 肺結核患者カナマイシン治療における聴力障害について 岡田昊昌・阿部由明・谷荘吉 (東大伝研臨床研究部)

〔緒言〕今回発見されたカナマイシン (KM) はストレプトマイシン (SM) と類似の抗生物質であり, 一般に結核性疾患の治療では長期間にわたつて連用するのが普通であるため, その副作用の 1 つである聴力障害についても十分に考慮すべきものと思われる。演者らは KM 使用患者に定期的に聴力検査を実施して若干の知見を得たのでここに報告し, あわせて SM による障害とを比較検討した。〔方法〕標準型オーディオメータを使用し測定方法は文部省科学研究費聴力測定の規準により, 気導および骨導聴力を測定し, 装置の特性は正常人 10 名の測定平均値をもつて標準とした。〔対象〕当附属病院入院の肺結核患者であり, 病型別にはその範囲が広く, SM 既使用の有無により A, B 2 群に分け, SM のみのものを C 群とした。すなわち A 群は KM のみ使用のもの 13 例, B 群は既往に SM 100~350 g 使用 10

例, および 15~66 g 使用 3 例で, 現在は KM のみのもの計 13 例である。A 群では新鮮発病例が多く, B 群では重症例が多数で SM 大量使用のものも多く, また SM 無効のため KM の使用に変更したものである。年令, 性別に分けると A 群では 21~51 才, 平均年令 32 才, 男子 8 名, 女子 5 名であり, B 群では 20~40 才, 平均年令 34 才, 男子 5 名, 女子 8 名でほとんど差異を認めない。KM の使用法は 1 日 0.5~1.0 g 隔日または週 2 回筋注法で A 群 5 例, B 群 6 例, 1 日 2 g 朝夕, 週 2 日法では A 群 8 例, B 群 6 例である。また A 群の使用日数は 4~10 カ月でその総使用量は 38~110 g, B 群では 3~17 カ月で総使用量は 55~198 g である。KM に同時に併用する薬剤では A 群で PAS 毎日 6 例, PAS+IHMS 6 例, IHMS 1 例, B 群では PAS 1 例, PAS+IHMS 3 例, sulfisoxazolium 1 例, PAS+sulfisoxazolium 6 例, その他 2 例であり, 病状にもよるが前者では PAS または PAS+IHMS 例が多く, 後者では PAS+sulfisoxazolium 例が多い。〔成績〕(I) A 群: 13 例中気導および骨導とも正常 5 例, 測定の前後で変化のないもの 1 例, 障害を認めたものでは, ① KM 使用后 1 カ月で右耳圧迫感 1 例, ② 耳鳴 3 例, すなわち 3 カ月後左耳に, さらに 7 カ月後両耳に認められたもの 1 例, 4 カ月後左耳に, さらに 10 カ月後に増強したものの 1 例, 9 カ月後にはじめて気付いたもの 1 例, ③ 聴力障害については ① 1~2 カ月後左耳のみ 6,000~8,000 c/s の高音域で気導, 骨導とも 10~20 db の一過性低下を示し 4~5 カ月後に回復したものの 2 例, ② KM 使用前すでに両耳の軽度障害のあるもので 4~5 カ月後気導のみ高音域で 1 側耳の 10~30 db の低下を示し, さらに 9~10 カ月後回復したものの 3 例, ③ 回復せず漸次増悪したものの 2 例, このうち 1 例は 30 才の女子で 2 カ月後左耳のみ気導, 骨導とも 8,000 c/s で 20 db 低下, 4 カ月後さらに左耳のみ 6,000 c/s で 25 db, 8,000 c/s で 55 db となつた例で比較的短時日の間に中等度の高音域障害を認めるようになり, KM 中止 6 カ月後に再検査を行なつても回復せず耳鳴も持続した例である。(II) B 群: 13 例中 KM 使用前に耳鳴を認めたもの 5 例, これは既使用の長期かつ大量の SM によるものと思われる。KM 使用后新たに認めたもの 3 例, すなわち 3 カ月後 1 例, 8~9 カ月後 2 例, その他 KM 使用により増悪したものの 2 例, ① 聴力障害については, ① 1~2 カ月後一過性に気導のみ 8,000 c/s で 10 db の低下を示し, のちに回復しさらに 4~5 カ月後再び 15 db の低下を示したものの 2 例, ② 4~5 カ月で高音域で 10~20 db の低下を示し, さらに回復したものの 2 例, ③ 回復せず漸次増悪したものの 5 例, このうち KM 使用前は両耳とも正常で 11 カ月後, 気導の

み 6,000 c/s で 10 db, 8,000 c/s で 20 db 低下したものの 1 例, これも 1 側左耳にみられた。24 カ月後より低下をはじめ 6 カ月後気導, 骨導とも中等度の障害を示したものの 1 例, その他高度の障害を認めたもの 3 例。②性別に見ると, A 群では男子 8 例中一過性の軽度の障害を 4 例に認めたが全経過を通じて著明な障害はなく, 女子では 1 例に中等度の障害を認めた。B 群では男子 5 例中 2 例に軽度の障害から中等度および高度に悪化し, また女子では 8 例中 3 例に軽度の障害および軽度から高度に, また中等度から高度にそれぞれ悪化したものを認めた。これらの差異は性別によるというよりは, 個人差によるものと思われる。(Ⅲ) C 群: SM による自検障害例を簡単に述べると, 使用総量は 80~300 g, 日時は通算 1~2 年のもの 24 例で, 男子では聴力正常なもの 4 例, 障害あるもの 13 例, このうち軽度障害 (10~40 db) 7 例, 中等度 (40~60 db) 2 例, 高度 (60 db 以上) 4 例, 女子では正常なもの 6 例, 軽度障害 1 例, また両耳に同程度の障害を認めたものは 14 例中 12 例, 1 側耳のみのもの左右耳にそれぞれ 1 例ずつ認めた。〔結語〕KM によつて起こされる副作用のうち主なものは耳鳴と聴力障害である。耳鳴は使用後 1~2 カ月また 8~9 カ月後にみられることもある。聴力障害の発現とおおむね一致する。聴力障害は高音域障害型で 8,000 c/s にはじまり 6,000 c/s, 4,000 c/s, 3,000 c/s と順次低下を示し, 大部分が急墜型である。使用開始初期に一過性の軽度の障害を認めることがある。障害の起こり方には個人差があるようである。なんらかの障害が約半数に認められた。また KM による障害は SM によるものにさらに相加される。例数が少ないためまだ検討を要するが 1 側耳とくに左耳に障害が多く認められたがこれは SM の場合と異なるようである。なお, KM 使用者に腎機能検査の 1 つとして P S P 試験を 17 名に実施したが, おおむね正常で聴力障害との間には有意の関係を見出さなかつた。KM の長期使用者には相当数に障害を起こすおそれがあり, 定期的に聴力検査を行なつて早期に予防することが重要である。

〔質問〕林直敏 (意大)

KM による聴力障害を起こした例で, 回復し再び KM 使用した例があるか。

〔回答〕岡田晃昌

KM 使用によつて聴力障害を生じた場合, 病状によつて①中止する: 主として新鮮発病例の場合または障害の急速に著明に発現する場合。②そのまま続行する: 重症例で SM 無効のもの, ただし 1 カ月に 1 回程度の割合で聴力検査を行ない注意のもとに使用する。

58. ACTH-Z (間歇) と INH および PAS 毎日投与法による慢性有空洞肺結核症に対する治療効果につ

いて 大淵重敏・野田喜代一・大貫稔・室賀昭三・関博人・鹿取信・齊藤勝彦・高橋満 (東医歯大第二内科)

ACTH あるいは cortisone は人工的に stress の状態を惹起するが, そのさい A-R の counter-shock phase において, 慢性結核症の治療をさまたげている炎症性肉芽組織の生成を抑制する一方, RES の機能を亢進し, また毛細管透過を増加することが認められている。これらの作用を慢性肺結核症の治療に利用することを考え, われわれは ACTH-Z 間歇, INH・PAS 連日投与方式で 5 例の慢性有空洞結核患者を治療し, その効果を臨床的に検討する一方, 種々の臨床検査値の変動から本治療方式の妥当性を批判してみることにした。〔対象ならびに研究方法〕対象は 19~37 才の男子 5 例で, その病型は学研分類で第 1 例 B<sub>2</sub>Ka<sub>2</sub>, 第 2, 第 3 例 B<sub>1</sub>Ka<sub>1</sub>, 第 4 例 B<sub>1</sub>Kx<sub>2</sub>, 第 5 例 B<sub>1</sub>Ka<sub>2</sub> であつた。使用薬剤は INH 0.3 g 毎日, PAS 10 g 毎日, ACTH-Z (ACTH に微量の亜鉛を結合させ, 徐々に corticotrophin を溶出させるようにしたもの) 40 I. U. 週 2 回間歇的に筋注して 14 週間使用した。なお第 1, 第 2, 第 5 例の 3 症例は初回治療例である。本方式施行前後にわたつて血液諸検査, 肝機能検査, 尿検査, 17 KS 測定, 心電図, 自律神経機能検査, 血圧, フリックカー値, 基礎代謝値の測定を行なつた。〔治療成績〕(I) 臨床症状①咳嗽: 治療開始前に軽度の咳嗽を認めた 2 例は治療中に消失し, 他ははじめから認めなかつた。②喀痰: 治療開始前 1 日 1~5 コの喀痰を全例に認めたが治療中に減少し 1 例に 1 日 1 コ程度を認める程度となつた。③食欲: 全例ははじめから正常であつた。④体温, 脈搏: 経過中に異状を認めなかつた。ただ ACTH-Z 注射翌日に一時的な軽微な体温上昇, 脈搏増加の傾向がみられた。⑤体重: 全例に増加を認めた。治療前と終了時とを比較すると最低 2.5 kg, 最高 6.2 kg, 平均 4.3 kg の増加を示した。⑥理学的所見: 1 例に, ときに小水泡性ラ音を上野に聞くほか特記すべき所見を認めなかつた。⑦血沈: 一時的促進を示した 1 例を除き経過中異状はなかつた。⑧喀痰中結核菌: 5 例中 3 例は治療開始前および経過中, 塗抹, 培養ともに陰性であつた。他の 2 例は経過中も間歇的に塗抹, 培養陽性で, 終了時なお完全に陰転しなかつた。⑨レ線所見: 治療当初と終了時を比較すると, 学研判定基準により 2 a は 3 例, 2 b は 2 例であつた。空洞は消失 1 例で他はいずれも明らかな縮小を認めた。⑩総合判定: 5 例中 I 1 例, II 2 例, III 2 例であつた。⑪副作用: 特記すべきものはなかつたが, ただ注射当日と翌日に軽度の倦怠感を訴える傾向があつた。〔諸種検査成績〕①血液所見: Hb 量, Ht 量, 赤血球数, 白血球数, 好酸球数, 血清蛋白量, AG 比,  $\gamma$ -グロブリン量, 黄疸係

数、グロス反応、血糖、血清 Cl 量を治療期間中 2 週に 1 度、定期的に測定した。赤血球数、Hb 量、Ht 量はともに増加の傾向を示したが、その他の成績は正常範囲内の変動を示した。②血圧：治療開始前の、1 週に 2 度測定した値では全例とも最高血圧は正常範囲内であった。中間血圧で男 90、女 80 mmHg 以下を低血圧とすると全例が低血圧の傾向を示した。経過中、最高血圧でみると 1 例は 150 mmHg をこえたことがあったが、全体としてみれば血圧の変動は治療前平均 114、第 12 週 128 mmHg で、ほぼ正常範囲内の変動であった。③尿所見：尿量、比重、酸度は正常範囲の変動を示した。尿糖、蛋白、ウロビリノーゲンについてもともに全経過中に異状所見を認めなかった。④肝機能：BSP、チモール混濁反応、硫酸亜鉛混濁反応、コバルト反応を行なった。治療前後に全員異状を認めなかった。⑤自律神経機能検査：アドレナリンおよびピロカルピンテストを治療前後に行なったが全例とも特記すべき変化を認めなかった。⑥フリッカーテストおよび基礎代謝率測定：毎週 1 度行なったが全経過中全員正常範囲内の変動を示した。⑦心電図：全例とも治療前後を通じて正常であった。⑧尿中 17KS：注射前日尿および当日尿を毎週 1 回測定した。治療当初は前日尿で平均値 10.8 mg/dl を示し、ACTH-Z によく反応して注射日の 17 KS 排泄量の増加を見たが、徐々に注射日の 17 KS 排泄量が減少しはじめ、第 12 週ごろからは ACTH-Z 注射による反応も弱まりはじめた。〔結論〕ACTH-Z 間歇・INH 毎日・PAS 毎日療法は以上の結果より臨床的には短期間に著明な効果を確認することを知った。とくにレ線所見において全例に病巣の縮小、空洞の消失ないし縮小を認めた。また多項目に及ぶ臨床検査の成績から ACTH-Z 間歇併用は肝機能、腎機能、血圧等に対して特別な悪影響を及ぼさないことを知った。しかし 17 KS の連続的な検査からみて ACTH-Z 投与の回数が多くなるにつれて副腎皮質機能に反応の低下を疑わせるものごとくであった。以上のすべての成績を総合して考えてみるとわれわれの ACTH-Z・INH・PAS 療法の慢性有空洞肺結核症に対し、かなりの効果を期待しうる方法であるが、1 クールを 12 週程度とするのが適当であると思われる。

**59. PAS の代謝に関する研究. とくに PAS による糖尿について (Ⅲ報) 高橋英男 (横浜市大第一内科)**  
〔緒言〕PAS 服用患者の尿中還元物質が G 酸であり、PAS 血中濃度が一定程度以上に上昇するとき尿 Nylander 反応が陽性となることは、すでに第 29 回、第 31 回結核病学会において報告した。以来 PAS 抱合 G 酸がいかなる抱合型式をもつて抱合せられているか、糖尿病経口治療薬 rastinon (D 860) によつてどのような影響を受けるかについて研究し、興味ある知見

を得たので報告する。〔検査方法〕G 酸定量法は Dische の変法たる能勢法により臨床例、動物 (家兎) ともに配糖体形 G 酸、エーテル型 G 酸、総 G 酸を定量した。PAS 投与量は臨床例に 1 日 10 g、4 回分服。家兎は 1 日 1 回、PAS 2 g を静注し 24 時間尿において測定した。D 860 は飼料に 1 g を混入経口投与し、PAS 静注群と無処置群につき検討した。臨床例についてはすでに Nylander 陽性尿は ester 型 G 酸の増加によるとの報告がある。われわれの第 I 例においては服用 4 時間後に glucosid 型 G 酸のほうが多く、第 II 例においては服用前の早朝尿に glucosid 型 G 酸の増加がみられ、第 III 例は 1、3 時間後に、第 IV 例は 2 時間後においてそれぞれ glucosid 型 G 酸の増加がみられる。第 I および第 II 例においてはそれぞれ 800 γ、400 γ 以上に証明された。この事実から必ずしも ester 型 G 酸によつて PAS 糖尿が陽性を呈するものとはいえない。しかし、20 回に及ぶ G 酸定量検査を平均すれば PAS 服用者においては明らかに ester 型 G 酸の増加がみられる。〔動物実験〕家兎については PAS 静注後 24 時間の各 G 酸総平均は総 G 酸 61.1 mg、glucosid 型 G 酸 34.2 mg、ester 型 G 酸 26.8 mg で glucosid 型 G 酸が多い。これ無処置群、PAS 投与家兎および PAS 投与家兎中 N 法陽性群についてみると、PAS 投与家兎尿は無処置群のほぼ 2 倍の G 酸 (ester 型、glucosid 型を含めて) を認め、N 法陽性群は ester 型 G 酸は約 5 倍に増加し、glucosid 型 G 酸は約 3 倍に増加している。これにより PAS による糖尿は glucosid 型、ester 型ともに増加しているものと考えられる。D 860 投与家兎および PAS 静注、D 860 投与家兎についてはともに明らかに無処置群にくらべ G 酸排泄量は増加を示すにもかかわらず、両者の間にほとんど差を確認することができない。また、ともに Nylander 陽性となるほど高度に G 酸は認められない。このことから D 860 は PAS の G 酸代謝を阻害すると考える。〔結論〕① PAS 糖尿は glucosid 型および ester 型 G 酸がともに増加して生ずるものと考えられ、これは臨床的にも、動物実験においても証明される。② D 860 は PAS の G 酸代謝を阻害する。

〔質問〕 沢木徳二 (名大山田内科)

PAS 糖尿は tryptophan 代謝障害である xanthurenic acid 糖尿という発表が岐阜薬大の杉浦氏により家兎にて報告されているが人間においてもかかる原因が求められないか。

**60. PAS, INAH 経口投与による胃障害の実験的研究** 上村良一・岩森茂・大瀬戸弘隆 (廣大第一外科)  
SM, PAS, INAH 等の結核化学療法剤の治療効果は優秀であるけれども、一方それらの乱用の結果副作用

や続発症が少なからず起こることはすでに多くの報告の示すところである。かつてわれわれは肺結核化学療法施行後肺および他臓器に発症した悪性腫瘍症例が少なくないことを自験例から意識し、2,3学会において報告した。しかもとくにこのうち胃癌症例においてはPAS, INAHによる胃障害が反復持続している事実をつきとめた。PAS, INAHによる胃障害は一時的なものとされその詳細はまだ検討されていないし、またとくに長期投与後の胃病変を追求したものは皆無である。われわれはかかる点に立脚して以下の実験を企画した。実験には20g前後の雌性dd系マウスを用い、おのおの対照群, PAS単独経口投与群, INAH単独経口投与群, PAS+INAH, 3者併用投与の4実験群に分け、PAS-Cal 500 mg/kg, INAH 40 mg/kg, DHSM 50 mg/kg (SMは皮下注)の割合に連続投与し、50日後、100日後にそれぞれ瞬間的に屠殺して胃を剔出しその組織像をHE染色により追求するとともにFeulgen法および柴谷氏メタクロマジー反応により核酸、直良氏法によりAl-phosphataseさらにGomori氏法によりmucinおよびglycogenの組織化学的定量を行ない、これら抗結核剤による胃障害の有無および程度を比較検討した。一方小腸、大腸、心、肺、肝、腎を組織学的に検討し胃障害との関連性を追求した。またhistaminによる人工的胃潰瘍治癒に及ぼすこれら薬剤の影響をもあわせ観察した。〔実験成績〕各群における胃組織像をみると、50日目ではPAS群の一部に腺胃の軽度の萎縮傾向を認めるも前胃および腺胃上皮にはとくに荒廢像はみられず、INAH群では一部腺胃萎縮を示すものもあるが、肥厚性傾向がやや強い。PAS, INAH併用群では肥厚、萎縮相半ばして一定傾向を示さないが腺胃では増殖像が強く、3者併用群では腺胃上皮の脱落がやや目立つのみである。100日目になるとPAS群では全例において、とくに腺胃の萎縮像が現われており、上皮の剝離脱落も著明である。一方、INAH投与群ではかえって腺胃の肥厚傾向および上皮増殖像が明らかに認められるが、PAS, INAH併用および3者併用群では表層上皮がわずかに肥厚像が強いようにみうけられるが、その病変はかえって軽微で一定傾向がみられない。つぎにこれら胃病変と他臓器像との関連性を追求してみた。小腸では50日とくにPAS群に軽度の萎縮傾向、INAH群に肥厚傾向がみられたが、一過性のものと思われ100日目のものはすべて著変がみられなかつた。また大腸組織像には全く異常なくその他心、肺、肝、腎、脾組織像所見においては胃組織像と相関した特異な病変を明らかに見出しえなかつたが、ただ肝臓においてのみPAS投与群とくに100日目のもので胃萎縮像の強いものにはほぼ平行して肝実質の萎縮変性がみられたのがやや特異的であつた。つぎに前記剔出胃をさらに組織化学的に

検討した結果、デゾキシリボ核酸は50日目ではとくにPAS群の腺胃に中等度の増加がみられ、100日目になると実験群のすべてに、なかでもPAS群および3者併用群にやや著明な増加傾向がみられた。とくにPAS群の腺胃に中等度の増加がみられ、100日目になると実験群のすべてに、なかでもPAS群および3者併用群にやや著明な増加傾向がみられた。また柴谷氏メタクロマジー反応を利用してリボ核酸量の多寡を追求してみると、50日目のものでは一定の傾向を示さなかつたが、100日後になるととくにPAS群およびPAS・INAH併用群にそれが増加することが分かつた。つぎにアルカリフォスファターゼ量は50日、100日を開かず、PAS群にやや減少傾向強く、その他は3者併用、INAH群の順に増加傾向を示した。また、glycogen, mucin量をGomori氏法により追求したところ、一般にすべて減少傾向を示したが、奇異なことには100日群よりかえって50日群のほうが著明であつた。最後に実験的胃潰瘍治癒に及ぼすこれら薬剤の影響について検索した。すなわちマウスにhistaminを毎珎0.3mg宛隔日3回にわたり皮下投与すれば胃潰瘍が高率に発生することは既知の事実である。あらかじめ該処置マウスに胃糜爛出血の起こることを確かめ、2週間にわたり前記薬剤を投与した各実験群に潰瘍を作製してさらに1週間各薬剤を投与したのち、その胃を剔出して肉眼的所見から検討した。その結果全例において潰瘍痕跡は全く認めえなかつたので、潰瘍自体への影響を確認するにいたらなかつたが、PAS群にやや糜爛出血斑の存在が多いように見受けられた。〔結語〕一般に、とくにPAS胃障害は一過性のものであり重要視されていないが、ときに高度の胃障害をきたす症例もかなりある。本実験の結果、PAS連続投与は萎縮性胃炎像を招来し、INAH連続投与は胃腺肥厚増殖性に作用することが分かつた。しかし一方PAS・INAH併用群、3者併用群に特記すべき胃病変の現われなかつたことはPASとINAHの胃に対する作用に拮抗性のあることを示唆しており興味深い。また、組織化学的検討の結果が慢性胃炎ないし前癌状態におけると同様の傾向を示していることも別の観点から興味深いものがある。

#### 61. chamber法による各種抗結核剤の検討 (第1報) 伊藤薫・伊藤澄子 (国療三朝)

〔研究目標〕抗結核剤の生体内での作用機序を推定する1方法として、従来、投与薬剤の流血中濃度の消長が、採取した全血または血清を用いin vitroにおいて研究され報告されている。しかしながら結核症において真に問題となるのは、流血中における薬剤濃度というよりも結核菌が実際に生存している局所における薬剤の働きでありかかる意味において、組織液が薬剤投与により結核菌に対していかなる影響をもつようになるかの研究が重要で

ある。組織液中の薬剤はもともと流血中より補給されるのであるから一応流血中の薬剤濃度と深い関係のあることは当然であろうが、その描く消長曲線は時間的にも量的にも必ずしも同一のものとは考えられない。また薬剤の結核菌に対する働き方も生体内環境においては、*in vitro* に取り出した体液中におけるそれとは当然異なつた点があるであろう。以上により薬剤を授与した家兎の病巣またはその周囲組織液の結核菌に対する影響を直接観察し、もつとも合理的な薬剤授与法を探索するヒントを得るべく試みた。〔研究方法〕健康家兎を用いその体重比で算定した各種各量の抗結核剤を授与した。INAH および SM は 0.5 cc の蒸溜水に溶解して筋肉内に注射し、PZA は 2 cc 懸濁液として経口的にピペットで授与した。薬剤授与による病巣またはその周囲組織の結核菌に対する影響を直接に観察する方法としては自身考案した chamber 法（京大結核研要第 7 巻第 1 号昭和 33 年）を利用し、実験目的に応じて各種の chamber を併用した。同時に行なつた流血中薬剤濃度の測定は、家兎に薬剤授与後経時的に採血し分離した血清を用いて 10%、50% および 90% 血清加キルヒナーを作製し、スライドカルチュア法により生物学的に測定した。使用した菌株の各薬剤に対する感受性はあらかじめ判定してある。〔研究結果〕①静菌作用：SM 20 mg/kg あるいは 10 mg/kg 毎日単独注射すると model 病巣としての chamber 内塗抹菌はその発育をほぼ完全に阻止される。SM 20 mg/kg 週 2 回注射の場合にもおよそ発育が阻止されている。SM 20 mg/kg 単独 1 回注射後の血中阻止濃度の保持期間は短時間であるが一時的には非常に高濃度となる。INAH を 6 mg/kg 毎日注射した場合にも chamber O 塗抹菌は、ときに弱発育をみるが大體発育を阻止される。INAH 6 mg/kg 単独 1 回注射後の流血中阻止濃度の保持時間はやはり短時間であるが、SM と同様一時的には非常に高濃度に達する。INAH を 10 mg/kg、25 mg/kg あるいは 60 mg/kg 毎日注射した場合には動物の個体差をこえて chamber 塗抹菌はすべて発育を阻止される。INAH 10 mg/kg 週 2 回筋肉注射すると chamber 塗抹菌はその発育を相当阻害される。PZA を単独に使用すると臨床的な使用量である 40 mg/kg あるいは 50 mg/kg を毎日使用しても chamber 塗抹菌の発育にはほとんど影響は認められなかつた。この場合 chamber 内容液の pH は結核病巣とほぼ同じく 6.4~6.6 であつた。また流血中においても結核菌に対する静菌能は認められなかつた。しかし 200 mg/kg を毎日授与すると幾分阻止力を現わしてきて、500 mg/kg を毎日授与すると chamber 内塗抹菌の発育はほぼ阻止され、流血も静菌能を幾分もつてくる。また INAH あるいは SM に PZA を併用した場合 *in vivo* の体液内で INAH または SM の結核

菌発育阻止力が PZA により強く助長されるという証拠は得られなかつた。その他 SM または INAH を連続授与後には 1 回授与後より流血静菌能の持続時間がやや延長する傾向が認められた。②有効因子の大きさ：透過膜の異なつた chamber を用い、授与された薬剤が生体内で蛋白等と結合して高分子の形で働くか、またはそのまま低分子の形で働くかを *in vivo* で判定したが、SM も INAH も低分子の形のままで作用していることが分かつた。③殺菌作用：SM 20 mg/kg 毎日、INAH 10 mg/kg 毎日、PZA 40 mg/kg 毎日あるいは PZA 40 mg/kg に INAH 6 mg/kg を毎日併用して 1 ヶ月間連続使用しても、model 病巣としての chamber O または model 空洞としての chamber L 内の結核菌は死滅するにはいたらなかつた。④薬剤耐性上昇：次にまた chamber O および L における塗抹菌の耐性の上昇を検査したがいずれの場合にも相当の耐性上昇を示した。同一の薬剤使用法でも個体差等により少し菌が発育した場合には、発育しない場合より耐性の上昇が著明であつた。SM あるいは INAH に PZA を併用すると SM または INAH に対する結核菌の耐性上昇を少し遅らせるようである。model 空洞としての chamber L においては、model 乾酪巣としての chamber O よりやや耐性の上昇が著しい傾向がみられた。また発育が阻止された休止菌においても薬剤耐性はわずかながら誘導されるようにみえる結果がでた。〔結論〕新しい実験方法である chamber 法を化学療法剤の研究に導入することにより、多くの知見を得た。これは結核の化学療法剤の使用法において新しい示唆を与えるものと考えらる。

## 62. thiamine ethyl disulfide の抗結核作用 山田弘三・沢木徳三・矢崎沖也・内海聰明・川口幸平（名大山田内科）

〔研究目標〕最近抗結核剤の探求が新しい方面より数カ所の研究グループによつて追求されている。これらの作用基は一般に生体内で分解されて生ずる ethylmercaptan と考えられる。かかる ethylmercaptan の抗結核作用は相当顕著ではあるが揮発性で使用しがたい欠点のため、生体内で容易に ethylmercaptan に分解される物質を求めてその関心が向けられつつある。われわれはこれらのことより松川氏らにより合成された thiamine ethyl disulfide（以下 TED）に注目し、その化学構造上より抗結核作用を想定し、抗結核剤としての価値を種々の面より検討するを目標とした。〔研究方法〕① TED のトリ型結核菌に対するガラス器内発育阻止作用ならびに cysteine, glutathion による拮抗作用をソートン培地でみた。②トリ型結核菌のストレプトマイシン、ヒドラチッド耐性菌に対する TED の抑制効果と同じくソートン培地でみた。③TED のヒト型結核菌に

対するガラス器内における発育阻止作用を小川培地、グリセリンブイオン、ソートン培地で試験した。④TEDのモルモットにおける実験的結核症に対する効果を経口投与により観察し、3週後の臓器の結核性病変を比較した。⑤TEDのmetabolic cleavageについてラットの臓器、細菌を用いて $C_2H_5SHgCl$ のでき具合より判定した。⑥TEDのマウスに対する急性毒性試験を行ない、その毒作用をみた。⑦TEDの抗菌スペクトルをガラス器内で行なつた。⑧その他。〔研究結果〕TEDのトリ型結核菌に対するガラス器内発育阻止作用は顕著であり、ストレプトマイシン、ヒドラチッド耐性菌にも同様の効果がみられた。またこの阻害効果はcysteine, glutathionで拮抗した。一方TEDのヒト型結核菌に対するガラス器内発育阻止作用は小川培地では100 $\gamma/ml$ でもほとんど認められなかつたが、ソートン培地、グリセリンブイオン培地ではある程度の効果がみられた。またモルモットの実験的結核症においても有効であつた。一方TEDはラットの臓器（とくに肝、肺において）および結核菌によつて分解され $C_2H_5SHgCl$ を形成するのが観察された。したがつてその作用基は一応ethylmercaptanと推定され、その毒作用についてはあまり問題とする必要がないようである。さらにTEDの抗菌スペクトルとしてstaphylococcus 寺島株以外には顕著な抑制がみられなかつた。〔総括ならびに結論〕以上の実験よりTEDがヒト型結核菌に対してガラス器内で、小川培地での発育阻止作用が100 $\gamma/ml$ でもみられないとはいえ、このことはthioethylesterに共通の事実であり、かつTEDの分解具合と菌の発育期間が比較的長いと推定される。一応その作用基をethylmercaptanと考えた場合にはある程度の効果が期待されるであろうし、TEDがビタミンB<sub>1</sub>誘導体の1種であるということはその効果とともにきわめて好都合と思われる。なにはともあれ多くの研究者はethylmercaptanの抗結核作用はほぼ確実なものと考えており、かかる物質が生体内で分解されてできる物質へと注意が向けられている現状においてTEDはthioethyl compoundの抗結核剤に加えることができよう。またethylmercaptanの作用機作をみるうえからも好都合な物質と思われ、一方ヒト結核症への応用も可能と考えられる。

### 63. 肺結核症に対するメチール抗原治療に関する研究

(第2報) 臨床成績 山形豊・吉田綾子(国療宮城)

ネーグルによるメチール抗原を作成し、これにより結核感染モルモットの治療を行ない、その成績を第33回結核病学会に発表したが、今回はこれを重症肺結核患者50名に用いたのでその7ヵ月以内の治療成績を報告する。治療対象は化学療法剤未使用2名を含むほかは、いずれも1~8年の間種々の化学療法を受けてもなお排菌の

止まらぬ症例である。胸部X線像の基本型は重症混合型16名、線維乾酪型25名、その他が9名であり、病巣の拡りは1側肺野以上のものが大部分を占めている。また全例が空洞を有し硬化多房空洞が過半数を占める。本治療開始前の薬剤耐性度はSM 10 $\gamma$ 未満29名、10 $\gamma$ 以上21名、PAS 10 $\gamma$ 未満36名、10 $\gamma$ 以上14名、INH 1 $\gamma$ 未満37名、1 $\gamma$ 以上13名である。メチール抗原の使用方法ははじめ稀釈抗原を0.25 cc, 2日目0.5 cc, 3日目0.75 cc, 4日目1.0 ccと漸増して筋注し、ついで純抗原を同様に4日間用いて8日を1kurとして毎月注射をくりかえした。またヨードカリを1日1~3gずつメチール抗原注射と同日に8日間内服させた。これに種々の化学療法剤を併用したが結核菌のSM感受性の程度ならびにヨードカリ内服の有無によつて3つの治療形式に分かれる。1群はSM 1日1g週3回・PAS 10g毎日・INH 0.3g毎日の3者併用にメチール抗原、ヨードカリを用いたもので、2群はPAS・INH 2者併用にメチール抗原、ヨードカリを用い、3群はPAS・INH併用にメチール抗原を用いた。なおヨードカリ服用は毎月継続している者と治療開始後3ヵ月間までのものに分かれる。検査事項は毎月体重、血沈、喀痰の塗抹、培養、検尿、血液中の好酸球算定を行ない、また3ヵ月に1回胸部X線撮影、4~6ヵ月に1回断層撮影を行ない、学研の病状経過判定基準により治療効果を判定した。体重は1群でははじめから肥満4名、著明増加2名、増加8名、不変22名で、2群でははじめから肥満2名、不変4名、3群は全例不変で、体重の著明増加ないし増加をきたしたものははじめから肥満を除いたものの23.8%である。血沈は1群でははじめから正常6名、正常化10名、遅延5名、不変15名、2群では遅延1名、不変5名、3群でははじめから正常2名、正常化2名、遅延1名、不変3名で、正常化ないし遅延をきたしたものははじめから正常を除いたものの45.2%を示した。喀痰中結核菌については、塗抹では1群の12名陰性化、1名減少、22名不変、1名増加を示し、2群では1名陰性化、1名減少、4名不変、3群では全例不変であり、全体の30%が塗抹陰性化ないし減少を示した。また培養では1群の5名陰性化、10名減少、19名不変、2名増加、2群の1名減少、5名不変、3群の全例が不変で全体の33.7%が培養陰性化ないし減少を示したがこれらのうちの50%はSMに10 $\gamma$ 以上の耐性を有している。胸部X線像は7ヵ月以内の治療では不変が大部分を占め空洞縮小例は3名に認められた。なお菌陰性化した症例は線維乾酪型が多いように思われた。臨床症状ならびに喀痰中結核菌の改善に比較して胸部X線像が不変のために7ヵ月までの総合経過判定では不変が大部分を占め

る。エオジン細胞の推移を治療前の数に対して 50% 以上の変動をもつてその増減の状態をみると、1 群では増加 22 名、不変 14 名、2 群では増加 1 名、不変 4 名、変動あるもの 1 名、3 群では増加 1 名、不変 6 名、変動のあるもの 1 名で、全体として増加ないし不変を示したものが約半数ずつ認められた。尿は蛋白、糖、ウロビリノーゲンを検べたが、蛋白、糖は治療経過中全例陰性であり、ウロビリノーゲンは持続性を示したものはみられなかつた。本療法継続中副作用としてみられたものは、ヨードカリ服用中微熱、軽度の頭痛、咽頭、鼻粘膜の刺激症状等を訴えるものを約半数に認めたが服用中止は 42 例中 2 例のみであつた。メチール抗原注射局所の軽度の硬結をきたしたものの 2 名、頸部淋巴腺の発赤腫脹をきたしたものの 1 名がみられたが数日以内に消退し化膿したものはみられなかつた。メチール抗原注射中は咳嗽、喀痰の軽度増加を認める者が多いが注射終了後は注射前よりも減少の傾向が著明であつた。また小咯血 3 名、血痰排出 6 名をみたが、これらはメチール抗原によるものか INH によるものか判別しがたいと思われる。また 1 名が治療 4 カ月後死亡したが、これは急性肺炎の併発によると思われた。化学療法不成功例の慢性重症肺結核患者に対するメチール抗原療法は 7 カ月までの治療成績では決して満足すべきものではないが、臨床症状ならびに喀痰中結核菌に対してある程度の改善が認められたので試みるべき治療法と思われる。

#### 64. 実験的家兎肺結核症に及ぼす Chlorpromazine の影響について 新居得三 (徳島大高橋外科・国療徳島)

〔研究目標〕頸、胸部交感神経節切除が肺結核症の経過に好影響を与えるという報告や、植物神経遮断作用とともに多角的な薬理作用を有する chlorpromazine (以下 Cp) が実験結核に対して有効であるとの報告があるので、臨床的にも病理学的にもつとも問題となるところの結核性病変の乾酪化と、それに引続いて起こる空洞の形成に対し Cp がいかなる影響を及ぼすかを追求すべく、山村氏の原法に従つて感作家兎の肺に牛型結核菌を接種し、その直後より Cp 10~20 mg/kg を毎日 1 回筋注し、菌接種後 80 日目に剖検して Cp は実験空洞に対してほとんど影響を及ぼさないことを観察した。そこで Cp は初期病変に対しても影響を及ぼさないか、どうかを追求せんがため、菌接種直後より Cp 20 mg/kg を毎日 1 回筋注し 5 日目と 10 日目に剖検して、Cp は初期においては滲出性病変と乾酪変性を軽度に抑制することを観察した。そして Cp が実験空洞に対してほとんど影響を及ぼさないのは、Cp が実験空洞の成立機転に対して影響を及ぼさないのか、あるいは影響を及ぼすとしてもその作用が弱く、しかも短期間に動物がナレの状態になることによるのか、そのいずれかによるもので

あろうと考察した。ついで初期において軽度に病変を抑制するのは、Cp の交感神経遮断作用、肺末梢血管壁の透過性減退作用、抗ヒスタミン作用など、その多角的な薬理作用によるものであろうと考察した。Cp は山村氏の原法による肺結核家兎において初期には軽度の病変抑制作用があることが分かつたので、今回は初期病変に対して streptomycin (以下 SM) と Cp の併用投与を行なうと SM 単独投与による影響をどのように修飾するか、また武田氏は感作家兎の経気道感染にさいし adrenalin (以下 Ad) を投与すると高度かつ広範な乾酪変性が生じると述べているが、はたしてそうであろうか、もしそうであるなら抗-Ad 作用の顕著な Cp は Ad による影響をどのように修飾するかということを追及すべくつぎの 2 つの実験を行なつた。(I) 実験肺結核の初期病変に及ぼす SM 単独投与ならびに SM、Cp 併用投与の影響について：〔実験方法〕12 匹の感作家兎の肺に牛型結核菌を接種し、これらを 6 匹ずつ A、B の 2 群に分け、A 群には菌接種直後より SM 50 mg/kg を毎日 1 回筋注、B 群には同量の SM と Cp 20 mg/kg を毎日 1 回同時に筋注し菌接種後 5 日目と 10 日目に半数ずつ剖検して、さきの Cp 20 mg/kg 投与群およびその対照群と比較検討した。〔実験成績〕5 日目、10 日目を通じて病変の度合は、対照群、Cp 投与群、A 群、B 群の順に弱くなつていたが、SM を投与した A 群においても乾酪変性は抑制はされるが阻止されず、SM と Cp を併用投与した B 群では乾酪変性はさらに抑制されるがその度合は僅少であつた。(II) 実験肺結核の初期病変に及ぼす Ad 単独投与ならびに Ad・Cp 併用投与の影響について：〔実験方法〕12 匹の感作家兎の肺に牛型結核菌を接種し、これらを 6 匹ずつ C、D の 2 群に分け、C 群には菌接種直後より Ad 0.2 mg/kg を毎日 1 回皮下注射し、D 群には同量の Ad と Cp 20 mg/kg とをそれぞれ皮下と筋肉内に毎日 1 回注射し、5 日目と 10 日目に半数ずつ剖検して、さきの Cp 投与群およびその対照群と比較検討した。〔実験成績〕5 日目、10 日目ともに Ad 投与を行なつた C 群において滲出性病変と乾酪変性もつとも強く、ついで Ad と Cp の併用投与を行なつた D 群、ついで対照群、Cp 投与群の順であり、なお C、D 両群では肺の鬱血と所々に出血斑を認めたが、その度合は C 群に比し D 群が軽度であつた。〔結論〕山村氏の原法による実験肺結核の初期病変に対して、SM は滲出性病変と乾酪変性を軽度に抑制はするが乾酪変性を阻止することはできず、SM に Cp を併用すると滲出性病変と乾酪変性をさらに抑制はするがその度合は僅少である。Ad は滲出性病変と乾酪変性を増強さすが、Ad に Cp を併用するとこれらの病変をある程度抑制する。

〔討論〕木村良知 (阪府病羽曳野)

われわれも実験的家兎肺結核性空洞に対する chlorpromazine の影響について実験したので追加する。本剤が広範な生体機能抑制作用を有すること、空洞形成が抗原抗体反応を基盤として惹起されることから空洞形成に及ぼす影響を検討した。実験は結核菌の毒力等に起因する因子を除外してアレルギー反応にしぼって観察するため、感作、二次抗原ともに結核死菌を使用し表に示すごとく(表略) chlorpromazine 5 mg/kg および 50 mg/kg 投与群の 2 群に分ち約 2 カ月投与したのち屠殺剖検した。空洞形成率をみると 5 mg/kg 群で感作前から屠殺まで投与した群のみやや抑制されたが他はほとんど対照群と差異を認めなかつた。ただ形成された空洞は一般に乾酪物質きわめて少なく浄化傾向が強かつた。

### 新居得三

私の実験では、chlorpromazine 投与によつて空洞が浄化された所見は認めなかつた。

### 65. 各種抗生物質の血中濃度に対するグルコサミンの影響 (第 2 報) 和知勤・松本徹二・伊藤三千穂・林長蔵・藏野洋・名越繁樹・薬師寺舜・北谷文彦・西啓三 (国療大阪)

〔研究目標〕 Welch, Carozzi らはヒトを用いてテトラサイクリン (TS) 経口投与に塩酸グルコサミン (GLA) を併用すると TS の血中濃度が上昇持続することを報告している。そこで演者らはこのような作用が他の抗生物質においても認められるか否かを知るために実験を試み、第 1 報として 18 回日本結核病学会近畿地方会においてその結果を一部報告した。すなわち、家兎を用いて TS, PAS, INH をそれぞれ経口服用させ、またこれらにそれぞれ GLA を併用させ主剤の血中濃度を観察したところ、3 者とも併用の場合に濃度の上昇持続を認めた。さらにヒトを用いて TS について同様観察したところやはり血中濃度の上昇を認めた。しかしストレプトマイシン (SM) 経皮投与時の GLA 経口併用によつては家兎、ヒトいずれの場合も血中濃度の上昇持続は認められなかつた。今回はヒトを用いて INH 経口投与時の血中濃度に対する GLA 併用の影響を観察し、あわせて尿中 INH 排泄量を測定した。さらに GLA の作用機作の一端を知る目的で白鼠を用いて生体腸管環流実験を行なつた。また INH 血中濃度測定法に知見を得たのであわせて報告する。〔研究方法〕 ① 人体実験：健康な成人男子 7 人を用いて INH 10 mg/kg 経口投与と、INH 10 mg/kg, GLA 10 mg/kg 併用経口投与を 1 週間の間隔で交叉実験した。血中濃度測定のために採血は投与前と投与後 1.5 時間、4 時間の 3 回行ない、尿中濃度測定のための採尿は投与前と投与後 0~2, 2~6, 6~24 時間の 4 回蓄尿させて行なつた。なお血中濃度測定は遊離 INH のみとした。血中濃度測定は 10% クエン酸ソーダを含む血漿を檢

体としメタノールで除蛋白し、上清一定量を用い N/20 硼砂液でアルカリ性とし、ラビゾール・メタノール (1:1) 液少量を加え 10° C に冷却後 1.2 ナフトキノロン・4・スルフォソートン酸ソーダ液で発色させ、5 分後に 455 m $\mu$  で比色定量した。この場合ラビゾール液の少量を加えることは比色時の乳濁を減少させ定量法の精度を高めた。尿中濃度測定は遊離型、ヒドラゾン型、アセチル型を分別定量した。すなわち尿を適当倍数に稀釈し一定量を用い N/20 硼砂液でアルカリ性とし 10° C に冷却後発色剤を加え比色定量した。ただしヒドラゾン型に対しては N/10 HCl で 5 分間、アセチル型に対しては 4 N HCl で 30 分間 85~90° C に加温加水分解後、対応する NaOH で中和する前処置を行なつたのち前記同様発色させ比色した。血中、尿中いずれの場合もブランクとして投与前のものを同様操作して用い、あらかじめ作成せる検量曲線により濃度を算出した。② 白鼠腸管環流実験：体重 200 g 前後の雌性白鼠を一定飼料で飼育し発育の正常なもの 7 匹を実験に用いた。24 時間絶食 (水は与える) 後エーテルで軽く麻酔、手術台に固定、開腹、12 指腸起始部と回腸終末部に小切開を加え腸内を洗滌、腸を 2 分してカニューレを挿入し緒方の方法に準じ生体環流を行なつた。環流液は 0.2% の glucose を含む Krebs-Ringer bicarbonate buffer を用い 2 分した腸の一方へ INH 1 mg を、他方へ INH 1 mg と GLA 1.58 mg (INH と当モル) を負荷し環流した。負荷後 4 回 20 分間隔で環流液を採取して INH 濃度の変化を観察した。環流液中にいずれの場合もヒドラゾン型、アセチル型 INH を認めなかつたので定量法は前記尿中遊離 INH 定量法に準じて行なつた。環流後 2 分した腸はそれぞれ恒量になるまで乾燥し秤量してその重量を濃度変化の計算に用いた。〔実験成績〕 ① 人体実験：INH の経口投与における GLA の併用は INH 単独の場合に比し血中遊離 INH 濃度において、1.5 時間値で 19%, 4 時間値で 132% の上昇を認め、その尿中排泄量において、0~2 時間では遊離 INH は 16% 減少、ヒドラゾン型 INH は 26% 減少、アセチル型 INH は 32% 減少、0~6 時間では遊離 INH は 8.5% 減少、ヒドラゾン型 INH は 21% 減少、アセチル型 INH は 29% 増加、0~24 時間では遊離 INH は 7% 増加、ヒドラゾン型 INH は 17% 増加、アセチル型 INH は 12% 減少 (いずれも 7 例平均) を認めた。② 白鼠腸管環流実験：乾燥腸の単位 g に対する吸収 INH 量を計算すると GLA 併用によつて環流後 20 分、40 分、60 分値でそれぞれ単独の場合に比し 1.3%, 2.3%, 5.8% (7 例平均) の吸収増加を認めた。〔結論〕 ① 1.2 ナフトキノロン・4・スルフォソートン酸ソーダ法による血中遊離 INH の定量においてラ

ビゾールを加えることによりその精度を高めた。②健康男子に対するINH経口投与時のGLAの併用は血中遊離INH濃度の上昇持続と、尿中排泄の軽度の抑制をもたらすことを認めた。③白鼠生体腸管環流によってINH吸収に対するGLAの影響を観察し、軽度の吸収促進を認めた。

#### 66. 肺結核に対する刺戟療法の研究(第1報) ツベルクリンならびにグリチールリチンに関する実験的研究 寺松孝・小笠原久三・吉田誠・山崎昇・木下修二郎 (京大結核外科療法部) 坂本昌久(松江日赤)

肺結核の化学療法は急速な進展をみせており、現今すぐれた抗結核剤も2, 3に止まらないのであるが、それらはすべて結核菌に対して作用するのであって、病巣の組織それ自体に作用して結核の治癒を促進させるものではない。そのために病巣の性状からみて容易に治癒し難いもの、たとえば硬化性の乾酪性病巣等の中には現在の化学療法ではまだいかにともなしえないものが少なくないのである。そこでわれわれは、病巣それ自体に作用してこれを治り易くする、すなわち、寄主側からみた治療という意味でここに再び肺結核に対する刺戟療法という問題を取り上げたのである。われわれの目的とするところは、刺戟療法と化学療法を巧みに併用することにより、できるかぎり多くの病巣を癩痕性に治癒せしめるという点にあるのであるが、今回は現在もつとも問題となっている硬化性の乾酪性病巣を取り上げ、実験成績を基にしてわれわれの考え方を述べてみたいと思う。そして、時間の関係もあるので、刺戟療法剤としては、ツベルクリンおよびグリチールリチンの2つに話をしばつて申し上げたい。さて、乾酪病巣が癩痕性治癒を営むためには、内容の軟化融解に伴つて、新しい肉芽組織が巢外から巢内に進入する必要がある。しかし、われわれがすでにしばしば報告したように、陳旧硬化性の乾酪性病巣の被膜、とくにその中の膠原線維は各種の蛋白分解酵素に対して強い抵抗性を有しており、そのために病巣周囲浸潤が起こつても容易に融解せず、したがつてこのものは新しい肉芽組織の巢内への進入に対する防波堤のような役をしているのである。このように陳旧性乾酪性病巣の癩痕性治癒がきわめて困難である最大の原因は、その硬い丈夫な病巣被膜にあるのであつて、刺戟療法の役割は、まず第一にこのような病巣被膜を崩壊せしめるということにあると考えてもよいようである。このような意味で刺戟療法を実験的に検討するためには、まず人の陳旧性硬化性病巣に近似した病巣を動物に作成することが必要となる。われわれは家兎を用いて、これに山村氏の方法に準じて乾酪性肺病巣を作成し、その後SMを10 mg/kg 連日2ヵ月間投与することにより、ほぼ人のそれに近似した硬化性の乾酪性病巣を作らせたのである。その肉眼的所見およびV. Gleson 染色所見からみ

ると、かなりよく被包化されており、膠原線維層の配列もかなり規則正しい走向を示している。しかしそれでもなお、所々に膠原線維層の走向の不規則な部分があり、そこでは細胞浸潤もなお著明である。すなわち、この乾酪巣はかなり安定化されているが、なお将来悪化再燃の危険を有しているものであり、このような所見は人の硬化性の乾酪性病巣にしばしば認められるものである。そこでわれわれは次の実験として、このような硬化性病巣を有する家兎に対してツベルクリン(100×, 1.0 cc, 14日毎筋注)あるいはグリチールリチン(100 mg 毎日筋注)をそれぞれ単独またはINH(50 mg 毎日筋注)と併用しながら3ヵ月間にわたつて投与してみた。ここにツベルクリンを採り上げたのは、これがかつて肺結核に対する刺戟療法剤として使用されていたことがあるからであり、またグリチールリチンを採り上げたのは、これが抗アレルギー作用を有するのみならず、肉芽形成を促進させる作用があるという点に着目したからである。さらにINHを併用する群を作成した理由は、これが乾酪性病巣の吸収癩痕化を促進させる作用があるというわれわれの実験成績に基づいている。このようにして得た標本を時日をおつて観察してみると、ツベルクリン群およびグリチールリチン群のいずれにおいても、当初においては、病巣周囲浸潤が時日の経過とともに次第に増強してゆくのが認められる。しかし、両者の差異は、2~3ヵ月後にはかなり判然と認められるようになる。すなわち、ツベルクリン群においては病巣周囲浸潤は時日の経過とともにますます増大し、それとともに病巣被膜の崩壊が起こり、広範なびまん性の壊死巣を形成するにいたるが、一方、グリチールリチン群においては、病巣周囲浸潤に伴つて被膜の崩壊は起こつても、それに伴つて新しい肉芽組織の巢内に向かつての進入が同時に始まるのである。換言するならば、ツベルクリンはややもすれば破壊のみに終わる傾向があるのに対して、グリチールリチンは破壊とともに修復機転をも促進していると思われるものである。そしてこのような吸収癩痕化の傾向は、グリチールリチンとINHを併用した場合にはとくに顕著であるが、ツベルクリンとINHを併用した場合には毎常必ずしも著明ではない。以上の所見からわれわれは、ツベルクリンもグリチールリチンと同様に、これを使用することにより硬化性の乾酪性病巣の被膜を破壊することが可能であり、この意味では刺戟療法剤としての資格を有するものではあるが、グリチールリチンのほうが破壊後の修復機転を促進するという点で、肺結核に対する刺戟療法剤としては、後者により多くの期待をかけたいと考えるにいたつたのである。現在、われわれはグリチールリチンとINHの併用療法を臨床的にも試みつつあり、それらの成績については後日報告する予定である。

〔追加〕 肺結核症のツベルクリン療法 山崎昭・中島弘之他 (国病大蔵)

数年前から肺結核症に旧ツを用いて若干の臨床的効果を認めており、このことは結核症の免疫とアレルギーとの問題とも関係があり、興味深いものがあるので追加発表する。実験方法は 10 万倍の旧ツ液を 1~2 cc, 週 2~3 回皮下に注射した。化学療法は SM を含めた 3 者併用や INAH だけのものもある。その成績は化学療法初回治療のものは病状の重症度の区別なく半数以上により効果を得ているが、再治療では効果が少ないようである。X 線上では滲出型と思われる浸潤巣には著効があり、空洞壁のうすいものにも相当有効である。喀痰中の結核菌の陰性化のほうが X 線所見の改善よりも多いようである。これらの成績は当然化学療法の種類によつて区別すべきであり、ツを用いない化学療法の効果との比較をし、またツを用いた期間等によつて分けて述べるべきだと考えるが、それは別の機会にする。化学療法の初回治療にツを併用したものがよい成績であるのは当然であるが、再治療でも効果を認めるし、中には SM 耐性のあるものでも効果を認めたものがある。X 線所見の好転は化学療法だけよりもツの併用によつてより早期に認められるようである。今後この作用機転の検討とともに治療効果をさらに大きくしたいと考えている。切除した組織の検査やツ反応、ミドルブルックの反応その他については誌上に譲ることとする。

〔追加への質問〕 寺松孝

刺戟療法においては、その刺戟の量をもつとも大きな問題であり、われわれが現在もつとも苦心している点であるが、山崎氏の場合にはツの量をいかにして決定しているか。

〔回答〕 山崎昭

ツ使用量が体質によつて差をつけねばなるまいという意見に対しては答えるものをもたない。しかし、かつての動物実験では濃度の高いところと低いところで効果に差があることが分かっている。このことは注目しなければならず、Commumin などのシュワルツマン濾液においてもかかることがいわれている。われわれのツの濃度を 10 万倍にしたのはツの脱感作療法を開始濃度が 1~10 万倍からするように書いてあつたのを利用したものである。その後に見出した文献では英国では 1 万倍から開始して、その後濃度を高くしているのであるが、今回は一応簡単に 10 万倍のツの効果について述べた。

〔追加〕 柴田正衛 (国療湯田)

肺結核の刺戟療法は昭和 17 年、日本放射線学会で恩師中島教授の特別講演があり、現在にいたるまで九大放射線科などでよい成績をあげているので、ここには述べないが、私は温泉も同じような刺戟療法の 1 つであると考慮して種々研究している。本日の 67 番もその第 6

報である。温泉に入ると陳旧性乾酪巣の悪化を認めうる 1 例を経験したが、これがあるいは 1 つの手がかりとなり、温泉に入れて活性化した肺結核を化療で治療できないかと考えている。動物実験も計画中なので、そのうちに成績を発表できるものと思つている。

67. 肺結核患者の温泉浴 (6 報) とくに泉浴による血清蛋白像の推移 柴田正衛・高岡久雄・上野滋夫・藤田良樹 (国療湯田)

〔研究目的〕 1937 年 Tiselius 氏が電気泳動法を確立しその後定量的電気泳動法が完成した。わが国では本法への関心が現われてきたのは戦後であつて 1948 年ころより濾紙電気泳動法が普及した。結核症の病像と血清ないし血漿蛋白像との関係については多くの研究業績が発表されているが、泉浴の血清蛋白像に及ぼす影響についての研究は少ない。われわれは肺結核患者を泉浴させその前後における血清蛋白分層を測定し、その成績を比較検討し、いささか知見を得たので報告する。〔研究方法〕 肺結核患者 34 例について泉浴の直前、直後、3 時間後と 3 回採血し、血清蛋白は日立蛋白計を用いて測定し、電気泳動分層は自作の濾紙電気泳動装置で測定し、測定値はプランメータ法で算出した (操作法は昭和 32 年濾紙電気泳動法操作委員会の操作法に準ずる)。〔研究成績〕 ① 泉浴直前の血清蛋白像：肺結核症の血清蛋白像は諸家の報告によると多少の差異はあるが、albumin の減少  $\alpha$  および  $\gamma$ -globulin の増加をきたしている。われわれの測定値も大体一致して、健康人に比して albumin の減少、 $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ -globulin の増加を認めた。当所職員健康人 7 例の血清蛋白分層の平均値を 100 としこれに対する肺結核患者の増減をみると、肺結核の場合 albumin は約 20% 減、globulin は 10~30% 増となつた。これを進展度別にみると、高度のものは albumin の減少 (約 30%),  $\alpha_2$  (50%),  $\gamma$  (60%) の増加が著明であつて軽度のものは albumin の減少は 5%,  $\alpha_2$  の増加 30% と著しくなく、 $\gamma$  は正常値となつている。中等度は高度と軽度の中間である。病型別にみると B 型で  $\alpha_1$  (35%), F 型で  $\gamma$  (35%) がもつとも増加し、C 型では  $\gamma$  が正常値を示している。albumin では F 型、B 型、C 型の順に減少が少なくなつていた。② 泉浴後における血清蛋白像の変化：浴後大多数が増減いずれかをきたし、不変のものは僅少であり、albumin  $\alpha_2$  は増減ともに同数であつて  $\alpha_1$  は増加例が、 $\beta$ ,  $\gamma$  は減少例が多かつた。増減を考慮せず変動値の平均をみると albumin 3.9%,  $\gamma$  3.8%,  $\beta$  3.0%,  $\alpha_2$  1.9%,  $\alpha_1$  1.1% である。つきに増加例と減少例に分けて、そのおのおのの浴前値および変動値についてみると、浴前値では増加例は全症例の平均値を 5~17% 下回り、減少例は 2~30% 上回つている。変動値についてみると albumin  $\alpha_2$  は増加例のほうが勝り、 $\alpha_1$ ,  $\beta$  は減少例が上回つ

ており、増加例と減少例との間に 10~36% の差がみられた。しかしこのように浴前値および変動値においては増加例、減少例との間に差を認めるが、この差は推計学的には有意であるとはいえず、 $\alpha_2$ 、 $\beta$  については浴前値において有意であった。浴前値と変動値との関係をみると、増加例では逆相関、減少例では順相関を認め、増加例、減少例ともに  $\alpha_2$ 、 $\beta$  に高い相関関係がみられた。つぎに浴後増減を除外した変動値について進展度別にみると高度のもの中等度軽度よりも上回っている  $\gamma$  のみが中等度より低く、全症例の平均より下回っている。全体的にみると高、中、軽の間には 5~60% の開きをみる。病型別には B 型では  $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 、 $\gamma$  が F、C 型より高く、F 型では albumin  $\beta$  の変動が大きく、C 型では全症例より 25~60% 下回り、B、C、F 型の間には 30~70% の差があった。これらの差も有意であるとはいえなかつた。つぎに見方を変えて分層百分率全体についてみると浴後の変動を 13 型に分類できたが、3 例以上属したものは、① albumin  $\alpha$  が増加し  $\beta$ 、 $\gamma$  が減少するもの、② albumin のみが増加したもの、③ albumin のみが減少し、その他は増加したもの、④ albumin  $\gamma$  が減少し  $\alpha$ 、 $\beta$  が増加したもの、⑤ albumin  $\beta$  が減少し  $\alpha$ 、 $\gamma$  が増加した 5 型であった。この変動の型と病型進展度との間には関係は認めない。浴後 3 時間後の蛋白像についてみると、浴前値に復帰する傾向がみられた。〔総括ならびに結論〕①肺結核において、蛋白像は初期に albumin の減少、 $\alpha$  の増加をきたし、病気の進行に伴い  $\gamma$  も増加するといわれ、病状により分層の値に差があるともいい、また差はないともいわれている。われわれの成績では albumin の減少、 $\alpha$ 、 $\beta$ 、 $\gamma$  の増加を認め、進展度別、病型別にみても各分層とも差を認めたが、その差は有意とはいえなかつた。②泉浴後各分層は増減いずれかに変動し、不変のものは僅少であつて、変動値は albumin 2.9%、 $\gamma$  3.8%、 $\beta$  3.0%、 $\alpha_2$  1.9%、 $\alpha_1$  1.1% であつた。増加例と減少例に分けてみると、浴前値では増加例が減少例より下回り、変動値は減少例では  $\alpha_1$ 、 $\beta$  が増加例より勝り、増加例では albumin  $\alpha_2$  が減少例より上回っていた。このように増加例と減少例の間には差はあるが  $\alpha_2$ 、 $\beta$  の浴前値のみに有意であつてその他は有意でなく、浴前値と変動値との間には増加例は逆相関、減少例では順相関関係をみたが、 $\alpha_2$ 、 $\beta$  において高い相関関係を認めた。進展度別病、型別にも変動値に差をみたが、これらの差は有意でなかつた。蛋白分層百分率を全体としてみると浴後変動した型を 13 型に分けることができたが、主なものは 5 型であつて、これらの型と病状の間にはなんら関係は認めない。以上のように浴後血清蛋白像が変動するのは、泉浴により温泉の非特異的作用が一種のストレスとなり下垂系副腎系に作用し、自律神経系に影響を与えるため

と推察される。今後なお症例を増し、なお追求したい。

68. 耐性菌を認めた肺結核未治療患者について 中川 保男・石原尙 (国療清瀬病)

肺結核化学療法が広く行なわれるとともに、未治療患者からも化学療法を行なう前に耐性菌を認めた報告は、数多く見受けられる。清瀬病院でも、かような治療前に耐性菌を認めた症例を経験し、2, 3 の知見を得たので報告する。昭和 29 年~33 年末の 5 年間に、当院に入院した肺結核未治療患者は 303 例で、喀痰中結核菌陽性は約 2/3 の 192 例である。このうち 153 例について、直接法または間接法で SM, PAS, INH の耐性を検査し、SM, PAS 10  $\gamma$  以上、INH 1 $\gamma$  以上の完全耐性は 19 例 (12.4%) であつた。過去 5 年間、毎年耐性患者をみているが、29 年、30 年は耐性不順例が多いので、31 年以降についてみると、幾分か増加の傾向を示している。薬剤別に耐性をみると、SM 耐性 11、INH 耐性 3、SM・PAS、2 者耐性 4、SM・INH 耐性 1 例で、3 者耐性は認めなかつた。また 19 例中の 10 例は SM 100  $\gamma$  以上の高度耐性であつた。患者の性別は男子 13、女子 6 例であり、発病当時の年齢は 19 才未満は男女ともに 2 例ずつで、20 才台は男 9、女 3、計 12 例で、20 才台の者がもつとも多く、最高は 47 才の男であつた。ツベルクリン反応は問診によつたので正確には分からないが、陽転から発病までの期間をみると 1 年以内に発病し、初感染かと思われるのは 1 例だけであり、他はいずれも 3 年以上経つてから発病している。しかも 10 年以前に陽転した者は 7 例もあり、これは重感染あるいは再感染かと想像されるが自然耐性菌の存在も考えるといずれとも断定はできない。発病前に結核患者と直接接触していたか否かを問診により調査した。発病時、当病院に勤務していた者 2、SM 治療後死亡した患者と同居していた者 3、治療の種類は分からないがとにかく肺結核患者と同居していた者 2、計 7 例は、発病前に結核患者と密接に接触していた。残りの 12 例は、結核患者との接触を否定している。また同居者 2 名が相次いで発病し、ともに INH 1 $\gamma$  耐性で、3~6 カ月 INH 治療を行ない、ほとんど無効であつた症例は興味ある所見である。全例ともに発病後数カ月以内に入院し、その病型はほとんどが浸潤乾酪型で軽症ないし中等症であつた。内科的治療として、SM 耐性患者 11 例中の 2 例に対し SM 治療を行ない、1 例は 12 カ月後に軽度軽快したが、他の 1 例は 2 カ月後にもなお不変なので INH 治療に変更して、好転した。他の 9 例は INH を含む併用療法を行ない、8 例は改善されたが、SM 1,000  $\gamma$  の 1 例はかえつて悪化をきたしたので、9 カ月後に切除し、病巣内の菌は SM 1,000  $\gamma$ 、INH 1 $\gamma$  の耐性であつた。SM・PAS 耐性例に対して INH 治療を、SM・INH 耐性例に

は KM・PAS・INH 併用療法をそれぞれ行ない軽快した。INH 耐性患者に INH 治療を行なった 2 例はともに不変で、SM・PAS・INH 併用療法の 1 例は軽快した。すなわち SM・PAS 耐性患者には、SM はさほど奏効しないが、INH を含む併用療法は 1 例の悪化以外はいずれも好転している。SM・INH 耐性例には KM 治療がよく、INH 耐性例には INH 治療は無効であるが、SM を含む併用療法では好転している。化学療法後に 7 例は切除し、その病理所見を発病時の耐性と治療別とにより 3 群に分けてみた。(I) SM 耐性例に対する INH 治療群 (3 例): 切除直前に VM 3 g, KM 11 g, SM 4 g をそれぞれ使用した。全例ともに被包乾酪巣が主病巣で、1 例に小嚢腫状空洞を認めた。組織学的には一般に増殖性病巣で、乾酪巣の被膜は厚く、癩痕化部分もみられた。(II) SM 耐性例に対する SM および INH 治療群 (3 例): 切除前の治療は、SM および INH を相当量使用しているので病理所見は省略する。(III) INH 耐性例に対する INH 治療群 (1 例): 切除直前に SM 4 g を使用した。拇指頭大までの被包乾酪巣が撒在しており、組織学的にはその被膜に線維化、一部硝子化を認め、増殖性の所見である。〔総括ならびに結論〕過去 5 年間に当院に入院した未治療患者は 303 例で、このうち耐性検査を行なった 153 例中 19 例 (12%) に耐性菌を認め、ことに 20 才台の者が多く、近年増加の傾向がみられ、感性薬剤では良好な治療成績を示したのに反し、耐性薬剤での治療はほとんど奏効していないから、治療前には必ず耐性検査を行ない、治療方針を再検討する必要があるものと思われる。

〔質問〕 砂原茂一 (国療東京)

耐性菌感染の問題はいろいろな興味ある論点をふくんでいる。①頻度ごとに地理的差異: 実態調査の結果がでるといふくらい分かるだろうが、他地方からの報告を期待したい。②INH 耐性菌の毒力の問題: INH 耐性菌でも感染は起こるらしいが頻度は少ないのであろうか。その後の経過はどうなのであろうか。INH 耐性菌について毒力は少しも落ちていないという主張と、いや明らかに落ちているという主張があるが、むしろ問題は中間にあるかもしれない。③治療中耐性になったものと耐性菌感染によつて発病したものとで予後が違うのでないか。これは申川氏にうかがいたい。

〔回答〕 申川保男

未治療者耐性と、既治療者に対する感性薬剤による化療の効果は、前者はよく奏効するが、後者に対してはその病状等もかなり差異があるが、前者に比しその効果は劣るようである。

〔追加〕(I) 未治療肺結核患者の耐性とそのツ反応との関連について 大里敏雄 (結核予防会渋谷診)

未治療者の耐性については従来も報告してきたが、今回は現在までの 176 例について報告する。まず耐性の範囲であるが、① SM, PAS 10 γ, INH 1 γ に対照よりは少ないが数えられない程度以上の発育を認めたものと、S, P 100 γ, I 10 γ になんらかの発育を認めたものは 26 例 14.8% で、薬剤別には S 19, P 4, I 1, SP 1, SI 1 である。②次に SP 10 γ, I 1 γ に対照と同じ SP 100 γ, I 10 γ になんらかの発育を認めたものをとると、18 例 10.2% となり、S 15, P 0, I 1, SP 1, SI 1 である。③さらに嚴重な線を引き、SP 10~100 γ, I 1~10 γ に対照と同じ発育を認めたもののみをとると 12 例 6.8% で、すべて SM 耐性例である。耐性成績は技術的に変動しやすいことや、最近の例についての再検査の成績からみて確実な耐性例のみをとると、③群の 12 例ということになるが、①, ②群にも真の耐性菌感染が若干含まれるものと考えられ、耐性の実態は 7~14% の間にあるものと推定される。次に確実に耐性と思われる上記 12 例をツ反応~病歴によつて分類すると、化療普及前に感染していた群では 73 例中 2 例 2.7%、これに反して化療普及後に感染した群では 49 例中 6 例 12.2% が耐性であり、かなりの差異が認められた (ツ反応不明群は 54 例中 4 例 7.4%)。

(II) 未治療者の耐性菌発現率について 丸屋博・石垣堅吉 (代々木病) 中村美治・山本輝昭 (小豆沢病) われわれの病院で、昭和 32~33 年度に受診した肺結核症患者のうち、未治療者の薬剤耐性検査を行ない 60 例をまとめることができた。そのうち SM, PAS, INAH いずれにも耐性を示さなかつたもの 17 例、1 剤以上に不完全耐性を示したもの 30 例、1 剤以上に完全耐性を示したもの 13 例であり、初回治療前の完全耐性発現率は 21.7% の多きを数えた。完全耐性例の内訳は SM 4 例, PAS 3 例, INAH・SM 2 例, SM・PAS 3 例、3 者完全 1 例であつた。全 60 例の耐性獲得率を各種薬剤に分類してみると、SM では耐性なし 23 例、不完全耐性 27 例、完全耐性 10 例 (発現率 14.4%) で PAS に対しては耐性なし 31 例、不完全耐性 22 例、完全耐性 7 例 (11.4%)、また INAH では耐性なし 44 例、不完全耐性 13 例、完全耐性 3 例 (5%) であり、INAH は SM, PAS に比し耐性発現率が少ないようである。われわれは、最近 2 年間で未治療者の耐性発現率が 21.7% という高率に達し、なお年をおうに従い上昇傾向を辿ると思われ、臨床医学として黙視することができない数字を示したので追加する。

〔質問〕 申川保男

SM, PAS, INAH 耐性の限界はいかがい。

〔回答〕 丸屋博

培地には 3% 小川培地を用い、SM, PAS それぞれ 10 $\gamma$  培地, INAH 1 $\gamma$  培地に対照の半数以上のコロニーを認めたものを完全耐性とし、それ以下を不完全耐性とした。

### 69. 外来化学療法の検討 (第3報) 就労群自療群別の臨床的観察 磯江駿一郎・杵野寿一・青木国雄・山本達郎・須藤憲三 (結核予防会愛知県支部第一診)

〔研究目標〕 近来わが国においても肺結核外来化学療法が漸増しつつあり、その意義および成績について種々論議されているが、入院と異なり外来においてはその患者管理につきとくに慎重であらねばならない。われわれは現在まで外来化療の適応およびその成績につき報告してきたが、今回はとくに外来化療で問題となる患者の服薬状態およびそれが治療効果に及ぼす影響につき若干の考察を加えるとともに、外来化療中の生活様式、すなわち就労しながらの治療患者と自宅休養治療患者とに大別し、外来治療の効果を比較検討した。〔対象および研究方法〕 対象は当外来で 6 カ月以上化療を行なった初回治療患者 541 名で、男 423 (78.0%) 女 118 (22.0%)、年齢は 20~30 才合 323 (59.6%) が過半数を占め、40 才以上 156 (28.8%) である。化療期間は 6 カ月治療群 171、残りは 1 年以上の長期にわたる化療を施行、使用薬剤は SM・PAS・INAH の 3 者および PAS・INAH の 2 者併用例が大部分で、SM・PAS のみの併用例は少ない。化療中の生活様式を自宅休養して治療せる自療群と、就労しながら治療せる就労群に分けると、自療群 208 (38.5%)、就労群 333 (61.5%) で就労群が多いが、就労群の職種をみると当然過激な肉体労働に従事しているものはほとんどない。対象の病型を学研病型別にみると、B 型 185 (34.2%)、C 型 206 (38.0%) と過半数を占め、有空洞例のうち非硬化壁空洞 92、硬化壁空洞 25、計 117 (21.6%) である。また病巣の拡りでは当然拡りの狭い 1, 2 が大部分である。また自療、就労群別では B 型で就労 116 (62.5%)、C 型就労 116 (56.5%)、有空洞例でも就労 39 (32.4%) をみるが、病巣の拡りでは就労群は自療群より狭いものが多い。これら対象を服薬状況より規則的服用群と不規則的服用群に分け、うち規則的服用群について 3 カ月ごとの胸部レ線所見より経過を学研判定基準で判定、自療、就労群の化療成績をみた。〔成績〕 自療、就労群別に、外来でもつとも問題となる患者の服薬状況を比較すると、自療群では化療期間 6 カ月までは 164 (78.8%)、7~12 カ月で 130 (82.8%)、12 カ月以上 91 (79.2%) が規則的服用群であり、就労群では 6 カ月まで 228 (68.5%)、7~12 カ月 140 (65.4%)、12 カ月以上 86 (66.7%) が規則的服用群となり、自療群のほうが就労群よりやや服薬状況がよい。しかし実際に患者が服薬しているか否かをさらに知るため、規則的服用群より任意に抽出し

た 164 につき 3% 塩化第二鉄法による尿中 PAS 検出法を施行、結果として化療期間の長短にかかわらず約 10% 前後の陰性率をみたにすぎず、これらは実際に規則的に服用していると考えてよいことを知った。

background を一定にした B 型で SM・PAS (6 カ月) → PAS・INAH (9 カ月) 治療群 42 につき服薬状況による成績を比較すると化療 6 カ月で中等度以上改善は規則的服用群 23.0%、不規則的服用群 18.7%、12 カ月で規則的服用群 65.5%、不規則的服用群 43.8%、18 カ月で規則的服用群 77.0%、不規則的服用群 62.5% となり、当然のことながら規則的服用群のほうが不規則的服用群より成績がよい傾向がみられた。そこで就労、自療群における成績は規則的服用群にかぎり、化療効果の著明な B 型および非硬化壁空洞および例数の多い C 型で検討した。B 型 (自療群 54, 就労群 80) において、いわゆる target point への到達率を各化療月数ごとにとみると自療、就労群間にほとんど差は認められないが、中等度以上の改善を示しかつ target point に到達せる % は各化療月数とも自療群にややよい傾向がみられた。次に化療 6 カ月の中等度以上改善率は自療群 29.6%、就労群 27.5% でほとんど差はないが、化療 12 カ月では自療群 62.9%、就労群 50.0% でやや自療群によい傾向がみられ、悪化率も自療群が就労群よりやや少ない。C 型 (自療 32, 就労 97) を軽度改善率により両群を比較すると化療 6 カ月で自療群 40.6%、就労群 23.7%、化療 12 カ月で自療群 53.1%、就労群 39.2% が改善を示しやはり自療群のほうが成績がよい。悪化は就労群にのみみられた。次に非硬化壁空洞例 (自療 50, 就労 26) につき比較すると、化療 6 カ月で自療群 18.0%、就労群 15.3%、化療 12 カ月で自療群 46.0%、就労群 34.4% の中等度以上改善率を示し、やはり自療群に多少成績のよい傾向がみられた。また悪化率においては両群間に全く差がみられなかつた (化療 12 カ月で 7.5%) が例数が少ないためさらに追求する必要があると考えられる。〔結論〕 ① 外来治療においては患者の服薬状態に十分注意する必要がある、自療群で約 15%、就労群で約 35% の不規則的服用者をみた。② 自療群、就労群に分け B 型、C 型、非硬化壁空洞例で化療効果を比較検討した結果、いずれの病型においても自療群が就労群よりややよい傾向がみられた。

### 70. 外来化学療法の効果と近接成績 (第1報) 浅海通太 (結核予防会化学療法協同研究会議)

化学療法を適切に行なうには化学療法の効果を明らかにし、それと関連する因子を決定することが肝要である。これには長期間観察しえた症例を多数集める必要がある。このためわれわれは、結核予防会各都道府県 12 外来施設の共同研究会議を設け、各施設の協同により

1,329 例の症例を集めた。これは昭和 28 年 1 月～31 年 12 月末に治療を終了し、その後も引き続き観察しえた症例で、初回治療 1,001 例、再治療 328 例である。この症例について現在までに得られた成績を報告する。初回治療例の back ground factor のうち、年齢については 40 才以上の含まれる割合は病型 A は 39:3, B は 405:45, CB は 279:51 (学研分類 C 型のうち B の要素を含むものを CB, しからざるものを CC とした)。CC は 124:25, Ka~d は 77:13, Kx~z は 28:16, T は 36:5 で、CB, CC は B より多く、A, Ka~d, T では差は認められない。なお Kx~z はもつともその割合が多くなっている。病巣の拡がりについては 1 側肺の  $\frac{1}{2}$  以内のもの割合は、A は 39:24, B は 405:331, CB は 279:222, CC は 124:105, Ka~d は 77:39, Kx~z は 28:8, T は 36:34 で B, CB, CC 間に有意の差は認められず、A は CB, CC より少なく、Ka~d は B, CB, C より少なくなっている。また、Kx~z は Ka~d より少なく、T は A, B, CB, Ka~d より多いが CC とは差は認められない。治療期間では A, B, CB, Kx~z, T 間では、1 年未満と 1~1.5 年の割合は差が認められず、CB と CC とでは 1 年未満が CC に多くなっており、Ka~d はこれらより 1~1.5 年が多くなっている。治療中の効果は初回治療例では著明改善および中等度改善の割合は、A は 39:34 でもつとも優れ、CB は 279:37 でもつとも劣り、B は 405:221 でその中間に位する。CC では中等度以上の改善はみられなかった。Ka~d は 77:44 で Kx~z の 23:5 より優れている。治療中の悪化は A, T 両型にはなくその他の各型には少数ながらみられた (B 12 例, CB 7 例, CC 2 例, Ka~d 3 例, Kx~z 1 例)。再治療では B 型において中等度以上の改善は 63:22 にみら

れ、初回治療例より明らかに劣り、CB は 138:16, Ka~d は 31:14 で差は認められなかった。初回治療例において、治療終了後の再燃に関連する因子について検討した。すなわち、終了時病型が B, CB, CC であったものの再燃はそれぞれ 70:19, 421:42, 422:20 で、おのおの間に有意の差が認められる。また、これらについて、治療終了後の再燃の頻度を、終了後第 1 年、第 2 年、第 3 年と区切つてみてもこれらの間には有意の差が認められなかった。治療期間については終了時 CB 型を示し、安定点 (菌検査不十分であるため目標点というのをさけた) に到達したものについては 6~12 カ月治療のもの (85:15) と、12~18 カ月治療のもの (69:2) とでは有意の差があり、到達しないものでは有意の差は認められなかった。終了時 CC を示したものについては同様な比較をしたが有意の差を示さなかった。安定点に到達したものと、しからざるものとの再燃の頻度は、それぞれ 223:17 と 43:6 で、この間に有意の差は認められなかった。しかし、終了時 CB を示したもので治療期間が 12~18 カ月のものについては 69:2 と 35:5 で差が認められ、CC を示したものでは差は認められなかった。治療法の種類については、もつとも多かつた SM 間歇 PAS (SiP), INH 間歇 PAS (IiP), SiP から IiP に移行したもの (SiP~IiP) の 3 つについて比較した。開始時病型 B から終了時 CB, CC になつたものでは、再燃は SiP 77:14, IiP 79:6, SiP~IiP 107:6 で、SiP と IiP, IiP と SiP~IiP の 2 者間の差はいずれも有意ではないが SiP と SiP~IiP とでは有意の差が認められた。治療中の改善度と再燃との関連については、終了時病型 B, CB, CC を示したものについて、著明改善と中等度改善、軽度改善と不変との 2 群について比較したが 286:29 と 511:44 で差は認められなかった。

## (23) 虚脱療法および外科的療法

### 71. 肺区域・肺葉切除術後における再膨脹完了肺の X 線形態学的研究 三野原 愛道・豊原弘 (国療福寿園)

〔研究目標〕 肺結核症に対する肺区域・肺葉切除術後のいわゆる再膨脹の機転の検討。〔研究方法〕 経験例 390 のうち、術前後の気管枝造影 (背腹位立体撮影, 側位撮影) が技術的に良好でかつ術前気管枝変位の少ない例を選び、そのうちの死腔を残さぬ 130 例について、しか

らざる例と対比しながら、術後の気管枝および縦隔、横隔膜等の変化を計測し分析した。〔研究結果〕 右 S<sub>1</sub>, S<sub>2</sub>, S<sub>1</sub> S<sub>2</sub>, 左 S<sub>1+2</sub> 切除後の再膨脹は、側面像で S<sub>4</sub> S<sub>5</sub> が後上方に伸びた A 型、前上方に拡がった B 型、外側前後に拡がった C 型に大別され、その程度は S<sub>4</sub> S<sub>5</sub> 前後端の位置によつて表わした (後端が脊椎前縁付近にある 1, 後縁付近にある 2, 後胸壁にある 3, 前縁が胸骨柄接合部にある 4, その下方にある 5, 柄中央に

あるハ、柄上縁にあるニ)。①  $S_1$ ,  $S_1S_2a$  切除: 気管枝分岐が  $B_2 \cdot B_1+B_3$ ,  $B_1 \cdot B_2+B_3$  の例は  $B_1$  口型,  $B_1 \cdot B_2 \cdot B_3$ ,  $B_3 \cdot B_1+B_2$  の例は  $A_1$  イ型を示し, 主に  $S_3$  と中葉の回転, 移動による。②  $S_2$ ,  $S_2S_1a$  切除: 気管枝分岐が  $B_2 \cdot B_1+B_3$ ,  $B_2+BX_a^1 \cdot BX_b^1+B_3$  の例は  $B_1$  イ型〜ハ型, その他の例は  $A_1$  イ型を示し, 主に  $S_3 \cdot$  中葉, 次に  $S_1S_6S_8$  の回転, 移動により, 過膨脹は軽度。③  $S_1S_2$  切除: 側面像で  $S_1$  前下端が胸骨柄接合部〜その下方にある例は  $A_1$  イ型〜エ型, 胸骨柄中央にある例は  $C_1$  口型〜 $C_2$  口型〜ハ型, 柄上縁にある例は  $A_2$  口型〜 $C_1$  口,  $C_2$  ハ型,  $S_1$  が明確でない例は  $B_1$  口型となることが多く, また一般に中葉の大きな例が  $B$  型 ( $S_5$  大) や  $C$  型 ( $S_4$  大) となる傾向を示す。いずれも  $S_3$ , 中葉が上後 (外) 方へ中等度〜軽度移動, 高度〜中等度回転し中等度に過膨脹, 下葉はやや上昇し  $S_6S_8$  が葉間面へ膨れている。  $S_{1+2}$  切除では一般に  $B_1$  イ,  $B_2$  口型〜ニ型で,  $S_{1+2}$  小,  $S_3$  舌区大の例に  $A_1$  イ型〜エ型のものがあり, 舌区が著しく後上方に及ぶ例が  $C_3$  口型を示した。④  $S_6$  または  $S_6S_*$  切除: 中葉は軽度後内方へ移動,  $S_4$  は高度,  $S_5$  は中等度に外転してよく伸び, 前端の位置は術前と変わらず, 後端は後胸壁に達し ( $A_{3vi}$  型), 肺底区は軽度後上方, 中等度内方へ移動, 後上方へ回転膨脹している。また中葉がやや小, 外転やや小のため後胸壁に達せず, 下葉が縮んでその間隙に上昇している例がある ( $A_{2vi}$  型)。⑤  $S_1S_2S_6$ ,  $S_{1+2}S_6$  切除:  $S_3$ ,  $S_4S_5$  は中等度後上内方へ移動, はなはだ高度に上外転, 著明に膨脹し  $S_4$  の後端は術前と大差ない高さで後胸壁に達し, 前上端は胸骨柄中央部 ( $D$  ハ型) または下端 ( $D$  口型) にある。⑥ 右上葉切除: 中葉が中等度上方, 軽度内後方へ移動し, はなはだ高度な上外転と著明な膨脹によって下葉に乗った貌となり, 下葉も中等度に上昇し, 上部を後内方, 底部を前外方に向け全般的 (とくに  $S_6S_8$ ) な膨脹を示す  $E$  型と,  $S_4$  がはなはだ高度,  $S_5$  が中等度に上外転し著しく膨脹して, 下葉の前に位置する  $F$  型がある。  $E$  型は中葉がきわめて小さい場合のほかは死腔を残さぬが,  $F$  型は中葉が例外的に大きくなければ死腔を残す。⑦ 右上葉・ $S_6$  切除: 中葉はやや高度近く後方, 軽度上内方へ移動, きわめて高度に上外転し, 肺底区の上に乗った貌となつて著しく膨脹。肺底区は後上方へ高度に移動, 上部を後内方, 底部を前外方へ向け, 全般に, なかなく後上方と前方へ著明に膨脹。横隔膜の高度上昇を伴う ( $G$  型)。⑧  $S_4S_5$  切除: 上葉, 上大区はやや下降して前下方へ傾き, 主に  $S_3$  が前下方へ著しく膨脹, 下葉では主に  $S_8$  が葉間面へ膨れている ( $H$  型)。⑨ 下葉切除: i) 右; 上葉はやや下降し, やや外前下方へ傾くとともに著しく膨脹, 中葉はやや後内方へ移動, 著しく後下方, 中等度内側寄りに倒れ, 主

に後外方へ著明な膨脹を示す。ii) 左;  $S_8$  が大きい場合は上葉が中等度後方へ移動, 舌区は高度後転, 軽度内転, やや外旋し膨脹。  $S_3$  は前下方へ著明な膨脹を示す ( $I_1$  型。  $S_{1+2}$  も大きいときはこれが内前方へ膨れ,  $S_3$  は外下方へ著しく膨脹)。舌区が大きい場合は, 上葉は中等度後内方へ動いてやや前外方へ傾き, 舌区が高度後転, 中等度内転, よく外旋してはなはだ膨脹し, 上大区はやや外旋し前下方へ膨脹している ( $I_2$  型)。⑩  $S_4S_5$ ・下葉切除: 右では上葉はわずかに後下方へ傾き, 外方とくに後外方へ著しく膨脹。左では上大区が中等度前内方へ動き, 高度に後方へ傾いて中等度に内旋し, 全般的に著しく膨脹。ともに横隔膜の高度上昇を伴う ( $J$  型)。⑪ 左上葉または右上葉・中葉切除: 下葉は高度に上方, わずかに内前方へ移動, わずかに内方へ倒れ, 全般的に, なかなく  $S_6S_8$  が著しい膨脹を示す ( $K$  型)。横隔膜上昇は下葉が小であれば高度, 大であれば軽度に止まる。〔総括〕いわゆる再膨脹にもつとも重大な意義をもつものは残存肺の転位, 次に過膨脹である。かかる変化は  $S_3$ ,  $S_4S_5$ ,  $S_6$ ,  $S_8$  に著しく, その大きさ, 気管枝分岐形態, 分葉不全, 残存癒着等にきわめて影響されやすい (気管支, 上・中・下幹の動きと相まつて, 切除部位が上部の場合は  $S_3$ ,  $S_4S_5$  は後 (外) 上方へ, 下葉は上前 (外) 方へ向かい, 下部の場合には上葉は前 (外) 下方へ,  $S_4S_5$  は後下 (内) 方へ向かうことが多い)。また, 横隔膜および縦隔の動きも二次的に重要な意義がある。(以上の関係から, 再膨脹肺は切除部位によつて一定の形態を示し,  $S_4S_5$  の動きを指標として 11 型に大別される)。

〔追加〕 織本正慶 (織本外科病)

肺切除後の残存肺膨脹の形式は早期に一定程度まで膨脹しその後徐々に膨脹していくものと考えられる。この程度とはレ線では手術時気管内加圧によつて膨脹させた限界以内であり (ほとんどその付近まで), そこまで膨脹するのに要する時間は大体 3 時間である。次にこの早期膨脹に関する換気血流関係の変化をみると, この早期膨脹を裏付けるごとく大部分の例では術後 3 時間値は 24 時間値よりもかなりよい値を示し, とくに静脈血混合においてしかりである。24 時間値の落ちるのは浮腫やうづ血や凝血が 3 時間以後徐々に加わってくるものと考えられる。しかしこれをニューモタコグラフィによる肺の動的コンプライアンス, すなわち肺の弾性変化からみると著明な変化はみえず, ただ気管内加圧を行なうと弾性は非常によくなることは明瞭である。術後肺弾性はきわめて徐々に改善されるのであつて, 14 病日くらいで術前値に戻るものもあるが多くは 1 カ月を経てなお回復せず, いわば術前よりかたい肺になつていくことが分かる。これに反し非弾性抵抗仕事量や気道抵抗が術前値より減じているのは 1 回の換気量が減少しているためであつて

とくに改善されているわけではない。したがって反対側に切除を加えるときはこの点を考慮に入れて十分な時間をおくべきであると考え。

#### 〔追加〕 桑田しん（聖隷病）

演者らと全く同様な研究を190例について行なった。得られた結果もほぼ同様で、術直後は術側横隔膜の著しい挙上と運動制限、対側横隔膜の下降と運動促進が認められることから肺機能が対側肺によつてかなり代償されていることがうかがわれる。この現象は大体6ヵ月～1年で固定するようであるが、気管気管支角度は上葉切除例では減少、下葉切除例では増加する。どの切除術式にもほぼ共通して死腔閉塞の主役を演じているのは、 $S^3 S^4 S^5 S^6 S^8$  で、めざましい展開を示すが右  $S^1 S^2$  区切の場合、 $S^3$  は後上方に展開し、 $S^3$  基部は後上方に屈曲する。この現象によつて一方残存肺病巣の再燃悪化、他方著明に偏位した肺域に呼吸機能のうえてマイナスの面が現われないかという危惧がある。広範囲切除例には術後合併症がなくても胸腔縮小手術が必要となろう。葉切除後に軽い成形を追加した例では残留肺の配列が術前とほぼ同様である。

#### 72. 左右別肺切除と肺切除術との関係について 片桐鎮夫・森川昭彦・沢井武・柳沢昭吾・岡井隆・黒河輝久（北研附属病）

〔研究目標〕 ブロンスピロメトリーによる左右別肺機能検査はひろく行なわれており、肺結核切除術後の残存肺の肺機能低下に中心を置いた研究もたくさん報告されている。ききにわれわれは、運動負荷による左右別肺機能について、第31回総会において報告したが、今回は肺結核外科療法をうけた患者の中で比較的良好な経過をとつて肺機能学的にも安定したと思われる257例について、手術前後の機能変化を肺容量、MBC および換気ガス代謝を中心として比較検討した。〔研究方法〕 対象は過去3年間に当院で扱った肺機能検査1,050例中手術前後の成績をまとめた257例で、部分切除27例、亜区域切除27例、区域切除80例、肺葉切除16例、区域切除に胸成術を加えたもの36例、肺葉切除+胸成術33例、胸成術29例、その他6例、計257例である。多くの検査項目のなかから肺活量、MBC、運動負荷時の左右別酸素消費量を取り上げ、肺活量、MBCについては正常予測値に対する実測値の比率によつて検討した。なお、術後検査施行時期は原則として術後3ヵ月から5,6ヵ月の間に行なった。〔成績〕 ①肺活量：左右別肺活量の各術式別の平均値についてみると、右側手術でも左側手術でも術側の肺活量の減少が認められ、とくに肺葉切除、切除+胸成術ではその減少が著しい。胸成術例は肋膜の癒着などにより切除不可能の例が多く、したがつてははじめから肺活量が少なく、手術による減少率は少ないが、残った肺活量はもつとも低値である。次に手術

が右側あるいは左側とは無関係に、術側対側別肺活量の平均値についてみると、術側では前述のとおりであるが、対側は切除例では手術前後に有意の差がないが、切除+胸成術例と胸成術例では減少の傾向が認められた。次に左右肺活量の和、すなわち全肺活量についてみると、手術後はすべて減少を示すが、その減少の度合は切除範囲が広がるほど大きく、切除に胸成術の加わつたものはなお大きい。そこで切除のみのものをI群、切除+胸成術をII群、胸成術だけをIII群と分けると、II群がもつとも減少率が大きく、III群は術後の全肺活量をもつとも低い。このような特徴は先に述べたように術側の肺活量減少によるところが大きい、胸成術例では対側の減少も大いに関与していることは明らかである。②MBC：次にMBCについてみると、術後減少を示すのは肺葉切除、切除+胸成術および胸成術例で、その胸成術例が最低値を示す。I、II、III群に分けてみると、I群、II群、III群と減少率が漸増する。すなわちMBCの術後の減少には胸成術の影響が大きいと思われる。③運動負荷時左右別酸素消費量：術側対側別に運動負荷時の酸素消費量をとつて平均値をみると、術側では肺葉切除、肺葉切除+胸成術および胸成術で減少し、その他は変化がない。対側では胸成術で減少し、その他は術前と有意の差がない。すなわち術側で酸素消費量を大きく減らすものは肺葉切除のごとく切除面積の大きなものであり、追加胸成術の影響は比較的少ない。しかし胸成術例で運動負荷による全酸素消費量が減少していることは、拘束性換気障害も加わつて、負荷のための必要な酸素を摂取できない状態を示すものであろう。I、II、III群に分けてみると、このことはなお明らかとなり、術側酸素消費量の減少をI、II群では対側で補っているに反し、胸成術では代償しえず逆に減少し、全酸素消費量としては減少している。この程度の運動負荷テストで胸成術例はアノキシアを発生することが期待される。以上述べてきた術後の変化について、それぞれの術前、後の差について相関関係を調べたが、1側肺活量の差と、1側酸素消費量の差との間に相関は認められず、MBCの差と全酸素消費量の差とも相関なく、肺活量とMBCの変化との間ではIII群で正相関の傾向があつた。〔総括〕 以上の成績から、手術による肺活量の減少は切除範囲の大きいほど大きく、胸成術が加わると著しい。胸成術は胸廓運動制限などの理由で対側の肺活量も減少させるが、切除のみでは対側肺活量の減少は認められない。MBCの減少も切除面積の大きいことと、胸成術が加えられることの影響が大きい。運動負荷による酸素消費量は、一般に術側消費量の減少は対側で代償され、全酸素消費量としては変わらないが、胸成術のみでは術後全消費量が減少し、運動負荷により増加する酸素需要に応じきれない

状態を想像させる。このような酸素消費量の変化と、肺活量あるいは MBC の変化とに相関がなく、酸素消費量の運動負荷時の測定は肺容量の測定から得られない諸事実を示した。

### 73. 重症肺結核とくに対側肺機能著減例に対する肺切除 松井澄・中野昭・渡辺淳・桂教子・細田哲司・長谷川淵(国療中野) 浦上正躬・亀山容(東大木本外科) 宮入鴻一(宮入外科病)

肺切除のさい、対側肺機能の安全限界として種々なる値があげられているが、それら以下の例でも手術直後の呼吸不全に安全な対策を有しさえすれば回復後の肺活量が対予測標準比(以下対標比)30~40%を期待しうる症例は少なくない。いま対側肺機能著減例で対側肺活量対総合肺活量対標比 25% 以下の症例に、われわれの実施した肺切除は表(表略)の11例である。切除量は1区域5例、2区域2例ないし3区域3例および第11例の切除であり、対側肺機能減退理由は手術によるもの8例のほか、高度の肋膜肥厚、膿胸あるいは広範病変によるものである。対側肺活量は6例で対標比18%以下であり、対側 O<sub>2</sub> 摂取量対全 O<sub>2</sub> 摂取量比は測定8例中4例で30%以下であり、最大換気量は測定7例中5例で対標比50%以下で呼吸不全をきたした第7例および第11例はとくに著しい低値を示している。昭和31年度すなわち第7例までは、このような症例に対して術前術側に気胸するとか、術中癒着剝離を小部分に止めるとか、あるいは術後の吸引マスクによる加圧など、手術および術後管理をとくに愛護的に行ない、6例は良好な経過を得ている。呼吸不全を持続した第7例は対側肺活量としては良好な部類に属しながら総合肺活量対標比44%はもつとも低下しており、しかも切除量も比較的多く、また最大換気量も対標比40%の低きを示した例である。幸いに回復したが本例の経験および昨年7月実施した両側計9.5区域切除例が術後早期より再膨脹良好であったにもかかわらず長く呼吸不全を持続した経験から、以後の4例には切除直後気管切開を行ない、これに加圧用カニューレを挿入して術後管理を行なつた。この4例はいずれも最大換気量対標比50%以下で、残気率もはなはだ高く、総合肺活量も第8例を除きいずれも対標比50%以下であり、術中術側肺を縮小せしめると動脈血 O<sub>2</sub>飽和度は急速に75%以下となり、明瞭なチアノーゼを呈した例ばかりである。このような症例に切除直後気管切開を行なつてこのカニューレを使用することは先日の外科学会総会で報告したごとく、その原理ではなはだ利点が多く、またその操作も容易であり第8, 9, 10例の経過を安全に回復せしめえた。従来術側残存肺機能に期待しないことは、切除とくにその後の経過上はなはだ安全なる考えとされておられ、これは主として術側残存肺機能が気道内分泌物の蓄積、血腫の形成や

大量切除に伴う膨脹不全などにより著減することを考慮するからであろう。もとより術後のいわゆる過膨脹は遺残病巣の有無にかかわらず心肺機能上からも必ずしも有利とは考えられない。しかしわれわれはこのような切除直後の無気肺や膨脹不全などが無効肺血流量を増加させる主因であり、換気面におけるこれらの改善が有効肺血流量を増加させて、肺循環面にも好影響を与えうものと考えており、すでに本法により動脈血 O<sub>2</sub> 飽和度を上昇せしめうることを報告した。膨脹不全をきたした3例中2例に術後呼吸不全を認めているが、第11例のごとき大量切除例を除き少量切除の場合は切除直後より残存肺を再膨脹させることは明らかに有利で、われわれが本法によつた3区域内切除3例の肺機能の回復も早期よりはなはだ良好である。切除後50日前後の肺活量は対照が最低800cc以上の減少を示すに対し同じ1区域切除の第9, 10例はいずれも400cc以内であり、これは本法により切除直後より回復後に近い肺機能を保ちうることを示すものであろう。第11例は対側肺活量は比較的よい部類に属するが総合肺活量対標比49%で、とくに最大換気量は対標比29%にすぎず、これに左上葉およびS<sup>9a</sup>の切除を余儀なくしたものである。すでに術中より残存肺の再膨脹は望みえず最近これに補正成形を加えたが、切除および補正手術直後の著明な換気不全状態は本法による人工換気を長時間行なうことにより救いえたのである。本例の最大換気量の少ないことおよび総合肺活量に対し切除量の大きいことは前述の第7例と類似し、その程度のはなはだ大なるものである。すなわち本法により対側肺の代償力を期待しえない対側肺機能著減例の切除も安全に行なうと考えられるが、術後の総合換気機能がある程度以上残すことはもとより必要なことである。したがつて対側肺機能著減例の切除では術側残存肺機能に期待するところが大きいゆえ、切除量に相当な制限を受けることは止むをえない。4例の対側肺機能減退理由は表のごとくで、第8例は術後対側空洞よりと思われる分泌物多く、これを十分に喀出しうるまで長期の気管切開を残し、対側成形の例では術後の奇異呼吸に補助ないし人工換気を必要とすることが多いようである。対側肺機能著減例の切除は肺機能上の問題のみならず、長い経過などから伴われやすい菌の耐性、手術操作の困難性、肝臓機能障害あるいは肺動脈圧の亢進などに対しても可能なかぎり対策を必要とするものである。しかし、われわれはこの加圧用カニューレを用いた気管切開法の応用が肺機能上切除の安全性を拡大し、今後両側切除の手術先行側の決定にある拠り所となり、また切除同時成形、両側開胸、1側全別後の肺切除あるいは適応があれば両側同時ないし連続切除などを行なうえにはなはだ有用であろうと考え、ここに報告する。

### 74. 小児肺結核症の外科療法 上島三郎・橋本政章・

石田尚之・上村等 (国療神奈川)

昭和 27 年以来小児・思春期肺結核症 505 例中 64 例に手術を行なった。〔研究目標〕小児における外科手術の正しい適応を決定する。〔研究方法〕①臨床的に手術例と非手術例の予後治療成績を比較する。再悪化とくにその再悪化が現代の治療で解決しうる程度のものかどうかを検討する。②時代的な分析をする。③病理細菌学的検討で、手術適否を批判する。④肺機能をよく測定し、手術適否を批判する。⑤成形を低年齢でする possible の限界を求める。〔研究結果〕小児空洞で①化学療法により菌が陰性化した場合予後は良好で、再悪化は 61 例中 8 例であった。この再悪化は再度の化学療法でも菌陰性化しえた。したがって菌陰性化する場合一般に手術しない。特別な社会条件と、病巣の広範な場合に手術する。②化学療法で菌陰性化しない空洞症例は手術しないと早晚進展し、長期療養ないし死亡する例が多い。③小児空洞型に手術する場合、1 度菌陰性化した時期に行なえば予後ははなはだよい。不完全な化学療法で菌陰性化にいたらずして行なう場合、ときに気管支腫がみられる。④濃縮空洞でも再悪化が 24 例中 4 例に認められた。大きな濃縮空洞、とくに上野のものは切除する。⑤成形 possible の年齢を検討した。15 才で身長 150 cm, 肺活量 1,500 cc 以上なら予後良好で、脊椎彎曲はほとんど認められない。⑥成形の最低年齢: 10 才, 13 才くらいで肺切が不能で止むをえず成形に変更した症例が 3 例ある。予後は良好である。この場合、肺活量の回復ははなはだ著明で 1 年以内であった。その後 3 年以上にわたり脊椎彎曲を認めないが、なお観察中である。手術を行なわなくても 1 側の荒蕪による脊椎彎曲例があるので、小児では成形よりできれば肺切のほうが好ましい。⑦肺切にさいし、所属淋巴腺切除の要否を検討した。菌は塗抹では 140 コ中 30% に認められるが生菌は培養例中唯 1 例のみであった。意識的とくに淋巴腺切除の要を認めたのは、化膿した 2 例のみであった。一般に主病巣が活動性であるほど、所属淋巴腺にも菌が認められた。⑧手術の前後において肺容量分画の変化はあまりない。⑨左右別肺活量をみると、上葉と下葉の場合で、また広さで異なる。右中下葉切除程度では 60% 術側で減少する。対側も 15% 程度は減少する。上葉で右  $S_1 + S_2$ , 左  $S_{1+2}$  程度の区域切除例では、30% 程度の減少で対側に変化はない。⑩ 3 ~ 4 年後における終末肺泡気を左右別に採取、瓦斯分析を行なうと、術側機能も著明な低下は認められず、対側の代償性が認められる。⑪ 窒素濃度稀釈曲線も正常である。〔結論〕①化学療法では解決できず進展する可能性の強い症例は手術すべきである。②菌の陰性化をはかった場合、手術成績は良好である。③肺切時の所属淋巴腺は化膿肥大したものを切除する。④ 1 葉以下程度の切除なら肺機能上問題はほとんどない。⑤成形は 15 才、身長

150 cm, 肺活量 1,500 cc 程度まで可能である。止むをえず 10 才までで行なつた症例があり、予後良好であるが推奨はできない。

〔追加〕小児肺結核に対する肺切除術の経験 青木徹・山田博一 (神戸市立玉津療)

われわれは昭和 29 年以降、7 ~ 15 才の小児肺結核患者 40 名に肺切除術を行ない、その治療成績を検討し、小児肺結核の肺切除術について次のように考えている。すなわち肺切除術の適応となるものは 1 年ないし 1 年半に及ぶ化学療法を施行した後の病状が、レ線所見において 1 区域以上にわたるもの、化学療法前に比し著明軽快の域に達しないもの、とくに空洞所見において改善のみられぬもの、咯痰中結核菌を証明するものおよび肺化膿症等の場合である。しかして術後の経過は良好であり、死亡例や合併症をきたしたものはなく、残存肺の再膨脹も非常にすぐれている。以上のことから、小児肺結核患者に対する肺切除術は修学途上の小児の治療期間を短縮せしめうる利点もあり、適応症であれば時期を逸せずその施行を考慮すべきである。

75. 気管気管支成形の実験的研究 平野一生・本康裕・浜野年子・神津克巳・関口一雄 (聖隷病)

われわれは昨年(昭和 30 年)の第 11 回日本胸外科学会で、①端端吻合がもつともすぐれた成績を示すこと、②窓状欠損に対する Mesh の修復効果は頸部気管においても主気管支においてもほぼ理想的で、上皮の再生は 1 週後ですでに欠損部に生じた肉芽の周辺に始まっており、2 ~ 3 週でほぼ完成し、4 週以後は全面に線毛を有する完全な上皮で覆われるようになること、③全周切除プロテーゼ挿入法では、プロテーゼとして使用したポリエチレン管は弾力性に乏しく、気管の運動に順応できないという重大な欠点があつて、全例気管輪から脱落して高度の狭窄がおこり、一方 Mesh 管では支持力が弱く、変形しやすいという欠点があるが、気管外に挿入の例では気管軟骨に支持されるためか気管内挿入例よりも成功率が高かつた。しかし、主気管支に Mesh 管を挿入した例では満足すべき成績が得られなかつたことを述べた。手術成績を左右する因子の 1 つに縫合材料がある。前回は絹糸、catgut、鋼線について述べたので、今回はその後重点的にナイロン糸だけを用いた 10 例の所見から再び縫合材料についての検討を行なつた。組織反応の面からみると 1 週後は軽度の細胞浸潤を認めるだけであるが、2 ~ 7 週にかけて明らかな肉芽形成があり、3 ~ 9 カ月後にもなくなり、気道内に露出した絹糸のまわりではとくに著明であつた。鋼線では 2 週後軽度、3 週ではごく軽度、4 週後は全く認められない。ナイロン糸の場合は 2 週、3 週後も肉芽形成があり、5 週後にもなお軽度ながら認められる。すなわち、鋼線よりはいく分組織反応が強いようであるが、絹糸よりは明らかに少ない。以上、組織

反応の面からみると、鋼線がもつともすぐれ、次に *ca-tgut*、ナイロン、絹糸の順になるが、結びやすさという点からみると全くこの逆で、有名な「きつく、ただしあまりきつからず」*tightly but not too tightly* という鉄則を本当に危気なく実行できるのは、使いたれた絹糸においてはほかにないようである。たとえば、肺切除時の気管支断端の閉鎖に鋼線を用いた 33 例のうちからは 1 例の気管支瘻もでてないが、よく検討すると、断端の合せ方が十分でなかったためと思われる鋸歯型、突出型が割合に多くみられた。ナイロン糸は製品によって強度、伸長度ともまちまちでとくにすぐれた製品でも絹糸の場合と同様な煮沸消毒を行なうと明らかに弱くなるが、消毒法を工夫すれば絹糸に勝るとも劣らぬ性能を発揮するから、良いナイロン糸を選んで用いるのも一法であろう。ただし、ここに注意を要することは、動物実験の成績は必ずしも人体にそのままあてはまらないということである。たとえば、再切除例について気管支断端の治療状況をみると、右 S<sup>1</sup>S<sup>2</sup> 切除後 5.5 ヶ月目の例では断端を覆っている線維層中の絹糸はもとより、気道内腔に露出した絹糸のまわりにさえも著しい肉芽増殖は認められない。人間では動物実験の場合とは格段の術後管理と十分な化学療法が行なわれるためであろう。たとえば、左上気管支狭窄に対する左上葉切除、絹糸による主気管支下幹支吻合例では 10 ヶ月後の現在も順調である。すなわちこの例では確実に結べるという長所が組織反応が強いという絹糸の欠点を補っているようである。窓状欠損に対する Mesh による修復効果は理想的で、全例良好な結果が得られた点から、安心して臨床に適用できると思われるが、全周欠損を Mesh 管で修復した実験成績はこれよりやや劣り、いまのところ人体に用いて絶対安全というところまではいっていない。Mesh 管による胸腔内の気道再建の成績が振わなかった原因は、主として修復部からの空気漏洩と修復部内腔の分泌物停滞にあつた。ここにも動物実験と人間の手術との相違がある。犬よりはるかに縦隔が丈夫で修復部を気密にしやすく、術後の持続吸引による胸腔内陰圧の保持、気道の管理、計画的な化学療法を実施できる人間でははるかにすぐれた成績をあげることができると思われるが、この手術の安全性を実証するために、修復部の気密性と血行を 2 つながら保持する方法として、筋膜による Mesh 管の被覆という従来の方法ばかりでなく、有蓋肋間筋による被覆に重点をおいて実験を続けるつもりである。ナイロン糸については、最近すでに臨床に利用しているが、われわれの行なつた実験において示すごとく、組織反応の点でもその強度の点でも絹糸よりはすぐれているので、気管支の処理についてはナイロン糸を使用すべきであると考えられる。この点から、今まであまり良い成績の得られなかつた Mesh 管挿入法も、今までの絹糸使用例よ

りはるかにすぐれた成績が期待できるので、この点も追試していきたい。その結果は次回に報告する。

#### 76. 肋膜外凝血加細骨片充填術 およびその効用機轉 河村謙二・北川司良・岩佐裕・飯田四郎・林章夫・甲原昭二・勝田善之・横田巖 (京府医大河村外科)

肺結核病巣の治療促進的因子に関するわれわれの研究成績を基として行なつた切除不適応の肺結核症に対する肋膜外または肋膜外凝血加細骨片充填移植術なる新療法について報告する。まずかかる方法の有効と考えられる根拠についてのその後の実験成績を述べる。いま実験的肺結核症を作成し、そのさいの Ca を血清、肺、骨でみると、骨の Ca 量は減少の傾向を示すが、肺、血清では著変はない。しかし骨の Ca<sup>45</sup>RSA は結核感染後 4 週ごろまで上昇し、肺も相当度の Ca<sup>45</sup>RSA 変動を示し、7~8 週後にはほぼ正常値に戻る。同様な肺結核症動物に SM を投与した場合は、血清 Ca 量はほとんど増減を示さないが、骨と肺のそれは 4 週ころまで動揺し、肺に増量の傾向がみられる。血清、肺、骨の Ca<sup>45</sup>RSA はいずれも交替率高く、その変動は時期的に相対応している。EDTA-2Na を投与した場合は血清 Ca 量は高まるが、肺、骨では著明でなく、肺における Ca<sup>45</sup>RSA の上下は骨のそれに約 1 週間おくれて追従する形をとっている。また 1-塩酸リジンを投与した場合は、投与後 2~3 週までの Ca 量は肺、骨ともに多少増加し、血清は一時減少し、また骨の Ca<sup>45</sup>RSA は 3~4 週後には大となる。これらの実験結果を総合すると、骨の Ca は肺結核症時比較的初期からかなり動揺し、しかも他臓器組織の Ca よりもきわめて容易に遊離し、また肺組織中 Ca もこれとあたかも符合して増減するものと認められる。次に結核症になつていない動物で骨折を起こさしめたときの血清、肺、肝、骨、骨折側骨の Ca 量の変動を 60 日にわたつてみると、骨折側骨の Ca 量は著明に減少し、肺ではやや増量するが、実験的肺結核症とした動物で骨折を起こさしめたときの Ca 量は、血清ではあまり変動ないが骨折側骨は著明に減少し、肺、肝では著明に増量している。とくに肺では 10~30 日の間で Ca<sup>45</sup>RSA は著しく高まつている。すなわち骨の Ca はきわめて動揺しやすく、しかも骨折、上皮小体機能亢進的条件等の加つた場合、骨からの遊離 Ca は結核病巣周辺の Ca 増量となつて、その部に沈着しうるものと推定できる。このような関係は骨組織と歯牙とを除く他の内臓、その他組織ではみられないところである。自家または同種骨を細骨片として凝血と混じり、実験的に作つた骨腔洞に充填移植した場合の移植部組織をみると、筋肉を充填した場合は 2 週ではもちろん 4 週を経過してもなお壊死組織と幼若結合織に満たされているが、凝血加細骨片を充填移植すると、1 週ないし 10 日後には骨縁に造骨細胞の新生増殖がみられ、2 週後には腔洞は新生幼若骨組織で完全に

満たされ、移植床骨質と完全な癒合を営み、4 週後には全く完成修復された一様の骨組織となつている。このような骨組織を肋膜に接して移植、硬着せしめると、肋膜内面および癒着せる肺臓内に強い結合組織細胞の増殖浸潤がみられ、この部分には Ca の著しい増量が認められる。以上の実験結果から切除不適応肺結核症に対して本法が治療法となりうると考えられ、凝血加細骨片充填移植術を胸成術適応患者に行なつた場合の病巣部の観察と、その術後経過観察の結果は前述の種々の実験成績を否定しえない良好な経過がみられている。この充填移植術の手術術式は大体 Semb 法に倣い胸成術を施行し、その虚脱肋膜あるいは筋膜外腔に自家または同種肋骨より作製した細骨片と、同じく自家または同種凝血塊の混じったものを余すところなく充填するものである。この方法により死腔は余すことなく完全に、きわめて容易に充填することができる。手術症例は現在まで11例であるが、いずれも良好な経過を示し、血沈、レ線所見も好転し、排菌停止をみ、よくその目的を達している。次に2~3の症例について述べる。48才男子、術後2日目胸部レ線像は右上葉部虚脱腔への充填細骨片像がよくみられ、術後117日目胸部レ線像では移植骨像はホモゲン化してびまん性の濃像を示し、虚脱肺はよくその虚脱像を呈し、肺野の病変は不著明となつている。33才男子、術前喀痰中結核菌 G III であるが術後は G も培養も陰性となり、血沈も好転し、肺活量は 2,900 が 2,200 となつているのみで、その経過はきわめて良好である。32才女子、左上葉に巨大空洞があり、術後は G も培養も陰性化し、血沈は 13, 30 が 4, 15 となり、肺活量は 200 減少したのみである。現在までの経過きわめて良好である。肺活量の減少は一般にきわめて少なく、2例にはかえつてその増加をみた。〔結論〕臨床手術成績の良否は多数症例による遠隔成績を観察したうえでなければ、これを云々することのできないことはいうまでもない。したがつてわれわれの本手術法の結果は、最長経過いまだ2年であり、これを今日正当に批判することは妥当でなく、後日をまたねばならない。しかし少なくとも種々実験成績を総合した結果、理論的に良好な影響をもたらすと考えられる。すなわち凝血加細骨片の切除不能または不適当な肺結核患者に対する胸成充填術は、術式としての欠陥少なく、病巣に好結果を与えていることは実験成績の事実を実際にもたらしているのではないかと考えることができる。

**77. 肺切除後大量血腫滯溜例に対する早期診断ならびに早期再開胸の重要性** 森崎重彦・益田友宏・留高照幸・平田正信・吉田泰二・松田美彦・本田穰・宮下脩・久留幸男(結核予防会保生園) 木下巖・塩沢正俊(結核予防会結研)

(A) 早期再開胸の目的: 結核予防会で行なつた肺切除

2,000 回における手術死亡の検討の結果、手術死亡は出血性のショック死亡がもつとも多く、ショックの成因には胸腔内に大量の血腫滯溜があるため、輸血量、出血量のアンバランスが関連することが分かつた。われわれはこの結果より、切除後胸腔内血腫滯溜状況およびその量を推定し、ショック等の危険状態に陥らせぬうちに、緊急手術として、早期に開胸血腫排除をなし、術後経過の好転をはかつていく。これにあわせて、血腫残溜による再膨脹不全を防止し感染その他の合併症の発生を除いている。(B) 再開胸を実施した 25 例について: 昭和31年9月~33年12月に、保生園で行なつた肺切除 452 例中、再開胸を行なつたものは 25 例 (5.5%) である。このうち①救急処置として行なつたもの19例、②血腫のための膨脹不全防止 4 例、③無気肺を血腫と誤つたもの2例であつて、緊急手術として再開胸を行なつた19例中 6 例に明らかな出血点を確認した。これら 25 例の術式別をみると葉切 12、区切 11 (無気肺 2 を除く) で、切除量、術式からの差はみられにくい。(C) 再開胸を決定する診断的基礎: 一般的術後経過観察とは別に次の点を重視して決定している。①吸引管の開放、閉鎖の状態と後出血量の増加状況、②出血、輸血のバランスと血圧、脈搏変化 (ショック・プレショック惹起の有無)、③XP による血腫滯溜状態の高度か否か? ①、②はいずれも血圧表、吸引排液量によつて、判断するにたる資料が得られるが、血腫の状態については、打聴診ではきわめて不十分であり、XP に頼らざるをえない。このXPによる血腫量の推定は、再開胸例の実測値よりみて、ほぼ信頼性が得られるものと思つている。すなわち、XP で血腫と推定される不透明範囲を 4 型に分類すると、25 例のうち術直後 XP にて IV 型 13 (うち無気肺 2 を含む)、III 型 6、II 型 1 で、III → IV 型 3、II → IV 型 2 である。各型の血腫実測値を示すと、IV: min 729.3 g ~ max 3,250 g, 平均 2,045.2 g III: min 1,098.7 g ~ max 2,700 g, 平均 1,949.2 g II: 1,000 g 前後、I: 500 g 前後となる。これらの結果より、われわれは XP に示される血腫量をおおよそ (500~700 g × 各型の数) として、その対策に当たつている。この血腫滯溜状況と①、②の条件を考慮して、状態のさらに増悪せぬうちに時期を失せず開胸血腫排除することが望ましいと考へている。(D) 再開胸実施までの対策および時期判定: われわれの行なつた再開胸例は、先述(C)の①②の条件においては、きわめて重篤な状態を呈していたものが多かつたが、強心、輸血処置およびXP判定によつて再開胸を行ない、術後経過を改善しえた。いかなる時期に開胸したかについては、①時間出血量の多いもの、少なくとも 150 g/H 以上 (8 例) では 24 時間以内に、② 300 g/H 以上 (3 例) では 12 時間以内で行なつた (このうちの 1 例すなわち 450 g/H

の例は6時間目に開胸したが、その後の後出血多量〔XP:IV〕で死亡した。時間出血量が150g/H以下でも、術後危険を極力避けるためと、良好な再膨脹を期待して24時間前後までにすることが望ましい。ここに示す48時間内9例中の5例は、II→IV(2例)、III→IV(3例)となつたもので、先述(C)の①②およびXP管理により再開胸を行なつたものである。このように、排液量とXP判定による血腫量との合算によつて時間出血量を求め、これが少なくとも100~150g/H以上の場合、時期を失せず再開胸を行なうほうがその後の経過をより好転せしめるものと考えられる。(E)再開胸による効果:再開胸を適応とするXP上III→IV型の場合、姑息的な療法では死亡にいたらしめることは従来の切除死亡の成績が示すとおりである。われわれも不幸、死亡1例をだしたが、他の24例は全例好転を示している。再開胸によりまず生命の危機を脱したとともに、残存肺再膨脹は良好であつて、これを同時期の無作為抽出の切除100例の、術後再膨脹状況と比較してみると、術直後の血腫滲溜状況の多いものほど再膨脹は悪く、また成形追加が増加している。すなわち、再開胸例では単に開胸前の重篤状態を脱しようという直接効果のほかに、直前血腫多量群においてもその再膨脹を好転せしめようという間接効果もある。

〔質問〕 城所達士(東医歯大府台分院外科)

24時間以内の再開胸を行なうことは後出血の場合には注意すべきである。心停止の危険がある。肋膜が高度に肥厚して吸収能力の少ないものに行なうべきであると思ふが如何。

〔回答〕 森崎重彦

肋膜変化については考慮しているが、バックグラウンドを揃えて、今後に報告する。

#### 78. 肺全切除後の死腔処理に関する研究 篠井金吾・永井純義・江本俊秀・三宅有・吉沼喜一郎・河野通隆・榊岡勇雄・岡山和猷・福山敏彦(東京医大外科)

肺全切除後の死腔に対しては、従来胸廓成形術が行なわれていた。しかし胸廓成形術は胸廓の変形、上肢の運動制限、脊椎の側彎や健側肺の機能低下をきたす等の欠点がある。そこで最近では肺全切除後に補成を行なわないほうがよいと主張するものもあり、教室でも肺癌等の全切除20数例に補成を加えなかつたが、なかには食道や気管、心臓等を含めた縦隔転位の著しい症例が少なくない。さらに重要なことには、縦隔の移動に伴つて必然的に健側肺に過膨脹が起り、肺機能検査によつて慢性肺気腫の所見を呈するものが多いのである。かかる点からわれわれは肺全切除後の死腔処理の1方法として、ポリビニール・ホルマール・スポンジ(PFS)を死腔に充填することに着目し、動物実験と並行して臨床例に応用して効果を得た。

〔基礎的実験〕 PFSを胸腔内に使用する場合の反応については、和歌山医大久保田氏が肺葉切除後の死腔に挿入した報告がある。それによると、1カ月ですでにPFSは壁肋膜、肺肋膜と全周囲にわたつて癒着し、1~4mmの結合組織がPFSを被包し、3カ月ではさらに著明で被膜の厚さも増し、6カ月ではますます顕著であると述べている。われわれの動物実験でも、胸腔内充填後12日で、すでにPFSは1~2mmの結合組織で被包され、壁側ではこれがより強く鈍的剝離も困難である。充填時期についての動物実験では、肺全切除直後に充填した場合には死亡率が高いが、全切除3週以後では生存率が高い。犬では縦隔肋膜が薄いので、術後の死腔の縮小につれて縦隔が圧排されるためであり、また、肺全切3週以後では死腔も20~30%縮小するから、この時期に充填すればPFSも小さく、縦隔に対する影響も軽微である。したがつて、臨床の場合でも肺全切除後2週以上経つてから行なつたほうがよいと思う。事実、5例の臨床例は肺全切除2週後では、胸腔容積は30~40%縮小しており、また、この時期では縦隔上部の移動はほとんどみられず、胸腔内の出血や滲出も一応止まり、肺全切除による手術侵襲もほぼ回復し、充填時期としては最適であろうと思う。充填形式を動物により検討したが、PFSを小片として多数を充填するとPFS間に小死腔を作り、ここに滲出液が貯溜し、ために化膿の原因となる場合が多い。死腔にあわせて作成したものを2~3コに切断すると充填も容易である。〔臨床的応用〕 施行例は肺結核3例、肺癌1例、気管支拡張症1例、計5例でいずれも左肺全切除例である。気管支拡張症の1例は充填後化膿したので取り出し、他の4例は最長9カ月、最短1カ月を経過しているがいずれも経過は良好である。術後9カ月に胸廓の変形や縦隔の転位もなく、気管、食道造影によつても移動がみられない。EKGも定期的に検査したが正常に回復している。〔充填による影響〕 教室において肺全切除を行なつた最近の約40例のX線写真を胸成術を行なつた補成群と、行なわない無処置群とに分けて充填例と比較したところ、縦隔洞は補成群では健側に転位し、無処置群では術側に転位するものが多いが、充填例ではほとんど正常位にある。脊椎も補成群では健側に側彎し、無処置群では軽度で術側に彎曲しているが、充填例では正常位にある。肋間の狭小や洗下の程度は無処置群では著しいが充填例ではほとんどみられない。気管や食道は補成群では健側へ、無処置群では患側へ移動しているものが多いが充填例ではほとんど正常位にある。肺機能を肺換気、肺循環、肺胞系について検討した。対象症例はいずれの群も肺全切除6~9カ月を経たもののみとした。充填例はO<sub>2</sub>摂取量が術前値より低下しているが、分時安静換気量や分時最大換気量の変化は少なく、肺活量は約10%

減少し、全肺容量も 4.2 % の減少で、いずれの変化も他の群に比べて軽微である。残気率は約 10 % 増加しているが、補成群での 20 % や無処置群での 30 % の増加に比べると少ない。循環機能面でも肺動脈圧、動脈血飽和度は充填例ではほとんど変化がなく、心係数はやや増加しているが、肺胞機能は非常によく改善されており、酸、塩基平衡の面でも影響が少ないのである。これらの成績を総合すると、肺全切除後の充填群は心肺機能の低下がもつとも軽微である。〔むすび〕片肺全切除後の死腔の処理法としてポリビニール・ホルマール・スポンジを充填したが、縦隔転位を予防するのみならず残存肺の心肺機能の低下も防止しており、満足すべき結果を得た。

〔追加〕 城所達士（東医歯大國府台分院外科）

extraperiosteal に剝離したのみで sponge を充填しなくても同様の目標に達することができる。

〔追加への質問〕 江本俊秀

そのさい、縦隔上部の移動、すなわち食道、気管等の移動はみられなかつたか。

#### 79. 遠隔成績からみた巨大空洞に対する 各種外科療法の価値 鈴木千賀志・木戸就一郎（東北大抗研）

巨大空洞を有する肺結核患者の予後はきわめて不良、治療も困難であることは古くから多くの研究者により報告されてきた。われわれは直径 5 cm 以上の巨大空洞を有する肺結核患者 207 名に次に述べるような種々の外科療法を行ない、その遠隔成績を追求して巨大空洞に対する各種外科療法の価値を検討して、その治療法を講じようと試みた。①昭和 18～32 年われわれは巨大空洞患者 207 名に各種外科療法を行なつたが空洞の大きさは径 5～8 cm のものが 196 名で全体の 94.7 % を占め、8 cm 以上のものは 11 名 (5.3 %) であつた。②われわれが行なつた外科療法の種類は空洞吸引術+胸成術が 22 名、胸成術が 150 名、肺切除術が 29 名、骨膜外充填術が 6 名であるが、外科療法の種類は時代とともに変遷し、化学療法登場以前の昭和 18～22 年は主として空洞吸引術+胸成術が行なわれたが、昭和 22 年ごろ吸引膿孔から混合感染を起こし転移性膿瘍を併発して死亡したものが 2、3 名あつたため本療法を中止し、昭和 20～27 年筋膜外肺尖剝離術を併用した胸成術を適用した。しかしながら巨大空洞患者ではいかに広範な肋骨切除に徹底的な肺尖剝離術を併用しても遺残空洞を残すものが少なくなく、また斯界の趨勢に従つて昭和 28 年ごろから肺切除が行なわれるようになったが、近ごろは両側に空洞を含む広範な病巣があり、肺機能予備力が著しく低下し、肺切除術や胸成術には耐えないような poor risk patients が外科療法の対象とされる場合が多くなつてきたので、肺機能を損うことがもつとも少ない骨膜外充填術が行なわれるようになった。過去 15 年間にわれわれが行なつた

これら各種外科療法の治療成績を検討してその価値を批判してみたい。ただし手術の年代、術後観察期間、化学療法の併用状況などが相当異なつているのでこれらの事情を考慮する必要がある。③もつとも初期に行なわれた空洞吸引術+胸成術患者 22 名の治療成績は術後 11～15 年経過した現在消息不明が 2 名、死亡 10 名 (45.5 %)、生存しているものは 10 名で、うち 9 名 (40.9 %) が就業し 1 名 (4.5 %) が療養中という寥々たる成績であるがすべて化学療法以前のものであり、化学療法の発達した現在空洞切開術とともに再検討の価値があるものと思われる。次の時代に行なつた胸成術患者 150 名では退院時遺残空洞を認めたものが 38 名 (25.3 %) あり、喀痰菌の陰転をみながつたものが 51 名 (34 %) あつたが術後 5～15 年を経過した現在消息不明 9 名と死亡 20 名 (13.3 %) を除き生存者 121 名のうち 102 名 (84.3 %) が就業し、13 名 (10.7 %) が軽作業、6 名 (4.9 %) が療養中である。これをほぼ同期間内に行なつた胸成術全患者 508 名の成績と比較してみるとかなり劣つているが、胸成術の適応症は空洞の大きさが 4 cm 以内のものに限られるという従来の常識を覆えて意外にも良好な成績であつた。④しかも巨大空洞患者における胸成術後合併症は術側または対側肺病巣の悪化および自然気胸などが 28 名 (18.7 %) にすぎなかつた。肺切除術を行なつた巨大空洞患者 29 名を手術式別にみると肺葉切除が 16 名、肺全切除が 7 名、区域切除 3 名 (左上葉上区 2 名、右 S<sup>6</sup> 1 名)、肺葉+区域切除 3 名で、術後 1～8 年の治療成績は死亡が 5 名 (17 %) あり、生存者 24 名のうち 15 名 (62.5 %) が就業し、2 名 (8.3 %) が軽作業に従事し、7 名 (29.2 %) が療養中である。このように期待された肺切除術の治療成績があまり芳しくなかつたのは術後合併症の発生をみたものが多かつたためである。巨大空洞を切除したのち合併症の発生をみたものが 13 名 (44.8 %) で術側または対側肺病巣の悪化、気管支瘻+膿胸のような合併症のものであつたがほぼ同期間に行なつた肺切除術患者 500 名の合併症発生率と比較すると巨大空洞切除例の合併症発生率は著しく高率であつた。巨大空洞を有する患者では術側残存肺または対側肺にも撒布巣を伴うものが多くかつ耐性菌の出現をみたものが多かつたので肺切除術後結核性合併症の発生率が高率となつてくる。また肺病巣が広範で肺機能予備力が著しく低下し肺切除術や胸成術に耐えないとみられたために骨膜外充填術が適用された巨大空洞患者 6 名の治療成績をみると術後 1～3 年後の現在 2 名が死亡し、生存者 4 名が全例療養中という芳しからぬ成績である。以上のごとく巨大空洞に対する各種外科療法の治療価値を遠隔成績から批判すると胸成術の成績がもつとも良好であつた。胸成術は手術の直接危険は少なく本手術に伴う本質的欠陥、すなわち胸廓の

変形やこれに伴う心肺機能障害、病巣の体内遺残等が容認されるならば巨大空洞に対する胸成術の価値は再認識されるべきであろう。化学療法が登場してから巨大空洞の外科療法の治療成績はかなり著しく改善されたことは事実であるが、巨大空洞を形成するような肺結核患者は

個体抵抗力ないし病巣の状態が不良なものであるから、いかなる外科療法によるも治療成績が芳しからぬことは当然で、化学療法が発達した今日においても巨大空洞の治療が依然難問題であることに変わりない。