

特 別 講 演

1. 結核菌の変異と遺伝
— 薬剤耐性に関連して —

国立療養所大府荘 東 村 道 雄

細菌の遺伝の研究には通常、接合、形質導入、形質転換などの方法が用いられるが、結核菌ではこのような手段を実用できないので研究手段はもっぱら「変異の解析」にかぎられる。このような困難さの存在にかかわらずわれわれが結核菌の遺伝学的考察を試みた理由は、これまで結核菌の薬剤耐性の研究に定量的な方法が用いられたことがなかつたからである。またもつとも進歩の著しい腸内細菌の分野でも耐性度の問題（耐性度の段階数や表現機構）についてはけつして十分な解析が行なわれているとはいえないためである。以下まずわれわれが用いた研究方法である変異の解析法について説明する。

研究原理

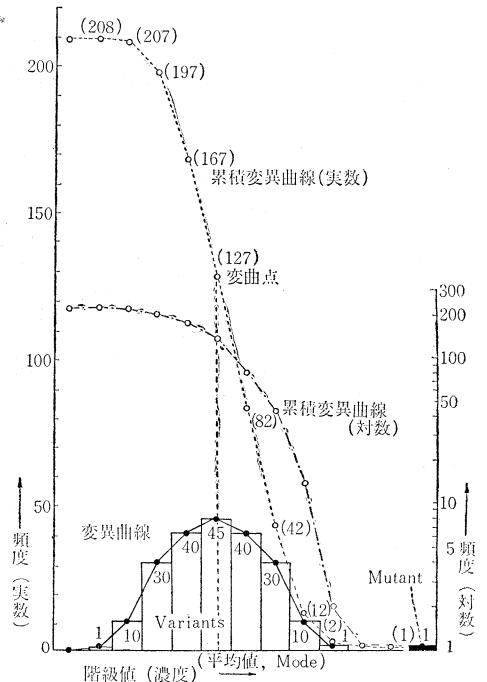
周知のごとく変異には「遺伝的変異」と「環境の影響による一時的変異」とがある。変異の解析にあつては、このような環境的要因による変異と遺伝的変異とを区別しなければならない。われわれが今問題とするのは遺伝的変異であるから環境の影響を除外して遺伝的変異のみをとり出す必要がある。

結核菌は無性生殖を行なうから、1匹の菌に由来する菌集団 (population) すなわち clone はいわゆる純系集団で同一遺伝子型 (genotype) をもつと考えられる (ただし突然変異菌を除外する必要がある)。このような純系集団でも環境要因によつて形質 (character) の変動が起こることは免れない。したがつて純系集団を任意の形質について区画分けをして頻度を縦軸にとつてみると正規分布を示す変異曲線 (variation curve) を画く。この変異曲線の平均値は一応環境の影響を除外したものと考えるので、この平均値は環境の影響を除外した表現形質すなわち表現型 (phenotype) とみなすことができる。耐性の場合には表現型は耐性度にはかならない。一概に耐性といつても菌はその菌のもつ遺伝的要素によつても耐性を示し、また環境的要因によつて一時的に比較的高濃度の薬剤中で発育することもあるであろうが、われわれが知りたいのは前者の遺伝的形質としての耐性度の段階である。換言すればある薬剤耐性についてはいくつの耐性度があるかということである。この問題はまた耐性度の段階は連続的か不連続的かということ

にもなる。このためには環境の影響を除外するために、種々の clones の平均耐性度を測定して、それらの段階が連続的といえるほど多数あるか、または少数の段階しかないかということを見ればよい。

さてわれわれの目的は clone の個々の菌の形質の平均値 (平均耐性度) を求めることであるが、細菌の場合個々の菌の形質を観察することは不可能であるのでなんらかの工夫が必要である。形質平均値の代りに変異曲線そのものを用いてもよいはずであるが (むしろ変異曲線は平均値のほかに変異の程度をも示すので表現型の index としてはより適当である)、変異曲線を作ることも事実上不可能である。そこで今、変異曲線を右から累

図 1 変異曲線と累積変異曲線 (生残曲線) との関係



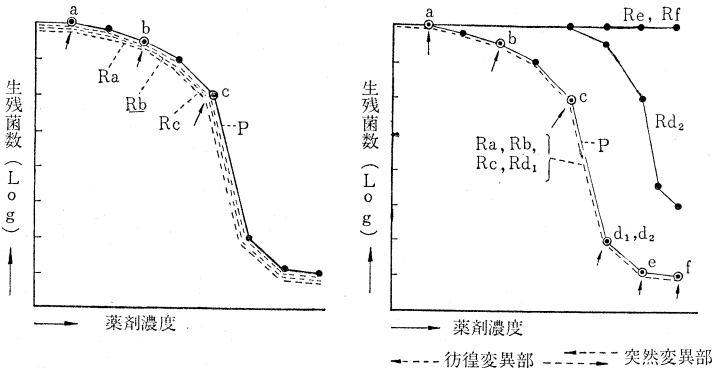
積させて変異累積曲線 (cumulative frequency curve) を作つてみる。この変異累積曲線も当然表現型として用いることができる。図 1 のごとく実数で画いた変異累積曲線の変曲点 (curve point) から作図により容易に

平均値を求めることができるからである。一方われわれは薬剤耐性の研究に生残曲線 (survival curve = 横軸に薬剤濃度を取り縦軸に発育可能菌数をとった曲線) を作るが、実はこの生残曲線は横軸に薬剤濃度をとった変異累積曲線にほかならない。したがってわれわれは clone の生残曲線または population 構成でもって表現型を代表させてよい。この表現型は一定の遺伝子型によって支配されていると考えられるから次のごとく総括できる。

『clone の生残曲線または population 構成 (ただし突然変異に由来する部分を除く)』=『遺伝的形質として

図2 彷徨変異と突然変異

彷徨変異 (a, b, c) 突然変異 (d₂, e, f)



たとえば右図で集落 a, b, c d₁ は親株 P と同じ生残曲線を示すので彷徨変異によると考えられ、集落 d₂, e, f は親株と異なる生残曲線を示すので突然変異株と考えられる。R は生残曲線を示す。

の耐性度』=『表現型』:『遺伝子型』

具体的には、図2のようにまず感性株 (感性菌の clone) の生残曲線を書いて種々の濃度で集落を分離し、その集落を薬剤なし培地で増菌して clones を作り、各 clone の population 構成を調べて生残曲線を書く。図2の左のように感性株と同じ生残曲線を示せば、これらの clones は感性遺伝子型をもち、その表現型は感性であるということが出来る。一方右のごとく異なった生残曲線を描けば、これらの clones は感性菌と異なった耐性遺伝子型をもつと考えることができる。もし連続的といえるような種々の耐性度の段階があれば、種々の生残曲線の型が得られるであろうし、一方不連続的な少数の耐性度しかなければ、少数の生残曲線の型しか得られないであろう。したがって次のごとくいうことができる。

『clone の生残曲線の型数』=『遺伝的形質としての耐性度数』=『表現型の数』:『遺伝子型の数』

実験材料および方法

人型結核菌 H₃₇R_v 株および青山 B 株, Mycobacterium 獣調株および竹尾株を用いた。培地は前者には

1% 小川培地、後者には Sauton 寒天培地を用いた。集落数算定は前者では4週後、後者では5日後に行なった。定量的とり扱いのために生菌数 (集落形成可能菌数) の算定は可及的正確を期するため人型菌では培地10本の平均値を取り、獣調株および竹尾株では5枚の平均値をとった。生菌数算定は1% 小川培地と渦巻白金耳を用いるのがもつとも正確であり、寒天培地を用いると培地を同数にしても測定誤差が大きい。また感性菌と耐性菌との発育速度が可及的同じで継代の間に population change が起こらぬためにもほとんど完全培地である1% 小川培地を用いることが望ましい。ある

人びとは薬剤の培地への吸着をおそれているが、一定条件で一定の結果が得られれば問題はないはずである。生菌数測定の際の誤差や根拠については既報^{1)~6)}したのでここでは省略する。

耐性形式の記載方法

上述のごとくわれわれは耐性形式を「clone の生残曲線の型数または耐性度数 (表現型数)」で記載しようとするものであるが、これとは別に従来から知られる「耐性獲得形式」^{7)~9)} によつて分類する方法がある。われわれが用いた研究方法は「耐性獲得形式」をみる方法を系統化しかつ clone の概念および表現

型の概念を明らかにしたものである。自ずから「耐性獲得形式」をも明らかにすることができる。したがって以下両者を並行して記載することにする。「耐性獲得形式」は検査に使用する population の size によつて結果が異なる欠点があるので、記載には両者を併用するのが合理的である。ここでは Bryson & Szybalski⁸⁾ の分類法を用いたので簡単に説明しておく。(1) obligatory single-step pattern: もつとも簡単な型で菌は感性かでなければ full resistance という場合である。(2) facultative single-step pattern: 高耐性菌は first-step selection で得ることが出来るが、また中間耐性菌を経て得ることもできる。first-step selection で得られた株の耐性度は種々のものがみられる。わが国では SM 型という人が多い。(3) multi-step pattern: 高耐性菌は multi-step selection によつてはじめて得られる。俗に penicillin 型とよばれる。以上が Bryson & Szybalski の分類であるが、われわれは便宜上第4の型として two-step pattern なるものを加えることにした。もちろんこれは multi-step pattern の一種であるが、最高耐性度の clone が second-step selection ではじ

めて分離しうる。この例は人型結核菌のINH耐性やPAS耐性である。

実験成績

1. 耐性形式

得られた結果を表1に一括した。

表1 薬剤耐性に関する「表現型数」ならびに「耐性獲得形式」

薬 剤 #	M. tuberculosis	M. tuberculosis	Mycobacterium	Mycobacterium
	H ₃₇ Rv 株	青山B株	獣調株	竹尾株
SM	multitypes facultative	multitypes facultative	multitypes facultative	multitypes facultative*
KM	multitypes facultative	multitypes facultative	multitypes facultative	multitypes facultative*
VM	multitypes? multistep?	multitypes? facultative?	1 type single-step	
SULF	multitypes multistep			
INH	6 types two-step	2 types two-step	1 type single-step	2 types facultative
PAS	2 types two-step	2 types facultative		
TB1	2 types facultative	2 types facultative		
CS		2 types two-step		

SM: Streptomycin; KM: Kanamycin; VM: Viomycin; SULF: Sulfisoxazole; TB1: 4-Acetyl-amino- benzaldehyde-thiosemicarbazone; CS: Cycloserine
 上段: 「表現型数」= 「clone の population 構成の型数」または「clone の生残曲線の型数」または「遺伝的な耐性段階数」≡ 「遺伝子型数」
 下段: Bryson & Szybalski の分類によつた「耐性獲得形式」
 single-step: obligatory single-step pattern
 facultative: facultative single-step pattern
 multistep: multistep pattern
 two-step: two-step pattern (multistep pattern の一種, 東村)

耐性形式について注目されるのは、INH、PAS、TB1耐性に関する遺伝的な耐性度の段階(耐性に関する表現型の数)がわずか2段階または6段階しかないことである。たとえば人型H₃₇Rv株のINH耐性の段階は、感性菌はINH 0.02~0.03 γ/ml まで発育可能であるが、耐性菌の種類は0.05 γ 耐性、0.1 γ 耐性、1 γ 耐性、10 γ 耐性、50 γ 耐性、100 γ 耐性の6段階のものにかざられる。100 γ 以上のものはINH培地に継代を重ねても得られない。青山B株ではもつと劇的で、感性菌の耐性度は0.02 γ であるが、耐性菌は50 γ 耐性のものと200 γ 耐性のものとに分類されてしまう。たとえばINH 0.05 γ/ml の培地で分離したcloneでもINH 10 γ/ml で分離したcloneでも耐

性は同じである。上述の2段階の間の中間的なものは見出だされない。PAS耐性についても耐性段階は低耐性(H₃₇Rv、青山B株ともおおよそ2~5 γ 耐性)と高耐性(H₃₇Rvでは1,000 γ 耐性、青山B株では500 γ 耐性)の2段階しかない。

注目されるのは、SM耐性やKM耐性の形式は菌

株差がないが、INH耐性については菌株により形式が異なる。耐性度の段階(表現型数)でいうと、H₃₇Rv株は耐性菌の表現型数は6型、青山B株と竹尾株とは2型、獣調株は1型のみである。

薬剤別では、SM、KM、Sulfa剤、(VM)のように耐性段階が多数あるものと、INH、PAS、TB1、CSのごとく少数段階しかないものとに2つに分けることができる。

2. 耐性上限

何代淘汰を繰り返してもそれ以上耐性度が上昇しえないというcloneの最高耐性度を「耐性上限」と定義すると、この耐性上限は薬剤により、また菌株により異なる。結果は表2に一括した。人型菌については耐性上限は無限大群(SM、KM)、高度上昇群(INH、PAS)、低度上昇群(VM、CS、Sulfa剤)の3群に分かれる。

またINHについては人型菌H₃₇Rv株および青山B株では3,000~10,000倍の上昇

表2 耐性上限

薬 剤	M. tuberc.	M. tuberc.	M.	M.
	H ₃₇ Rv 株	青山B株	獣調株	竹尾株
Streptomycin	∞	∞	∞	∞
Kanamycin	∞	∞	∞	∞
INH	3,000	10,000	10	20
PAS	20,000	1,000	-	-
Tibione	1,000	>100	2	-
Viomycin	10	20	4	-
Cycloserine	10	20	-	-
Sulfisoxazole	4	-	100	-

感性菌の耐性度を1として示した。

が上限であるのに、非病原性の獣調株や竹尾株ではわずか 10~20 倍の上昇で頭打ちとなることが異なっている。

3. 突然変異頻度

突然変異頻度は菌株、薬剤、薬剤濃度によつて若干異

なるが人型菌ではおおよそ 10^{-5} から 10^{-8} の間に位するものが多い。獣調株では INH 耐性への突然変異頻度が人型よりやや高く 10^{-4} ~ 10^{-5} である。竹尾株の INH 耐性突然変異頻度は 10^{-2} ~ 10^{-3} で著しく高い(表 3 参照)。

表 3 突 然 変 異 頻 度

薬 剤 耐 性	M. tuberc. H ₃₇ Rv 株	M. tuberc. 青山 B 株	Mycobac. 獣 調 株	Mycobac. 竹 尾 株
Streptomycin 低耐性	10^{-5}	10^{-6} ~ 10^{-7}	10^{-5} ~ 10^{-6}	
" 高耐性	10^{-8} ~ 10^{-9}	10^{-8}	10^{-8}	
Kanamycin 低耐性	10^{-5} ~ 10^{-6}	10^{-5} ~ 10^{-6}	10^{-4} ~ 10^{-5}	
" 高耐性	10^{-8}	10^{-8}	< 10^{-10}	
Viomycin 耐性	10^{-7}	10^{-5}	10^{-4}	
INH 低耐性	10^{-5}	10^{-5} ~ 10^{-6}	10^{-4} ~ 10^{-5}	10^{-2} ~ 10^{-3}
" 高耐性	*	*		10^{-5} ~ 10^{-6}
PAS 低耐性	10^{-7} ~ 10^{-8}	10^{-5}		
" 高耐性	*	10^{-8}		
Tibione 低耐性	10^{-4} ~ 10^{-5}	10^{-4} ~ 10^{-5}		
" 高耐性	10^{-7}	10^{-4} ~ 10^{-5}		
Sulfisoxazole 低耐性	10^{-6} ~ 10^{-7}			
Cycloserine 低耐性	10^{-5}	10^{-6}		

薬剤にふれたことがない感性株における自然耐性菌数：総生菌数の比
* 高耐性菌が first-step selection で得られなかつたもの。

4. 遺伝子作用の相加的效果と耐性度表現機構

高耐性菌の成立機構として 2 つの場合が考えうる。第 1 は低耐性遺伝子と機能的に独立した遺伝子の変化によるもので、この場合は感性菌でも低耐性菌でも高耐性遺伝子 1 コの変化によつて高耐性となるゆえ、両者における突然変異頻度は同率であるはずである。一方、第 2 の場合は、高耐性菌が低耐性遺伝子とさらにもう 1 コ (あるいは 2 以上) の別の遺伝子の変異の累積により生じる場合である。この場合は、低耐性菌ではすでに 1 コの遺伝子の変化が起こっているから高耐性になるためには他のもう 1 コの遺伝子の変化が起こればよい。しかし感性菌が高耐性となるためには 2 コの遺伝子の変化が必要であるから、高耐性菌出現率は感性菌では低耐性菌より著しく小さいはずである。この両者のいずれの場合に相当するかを種々の菌株で種々の薬剤について検討してみると、大てい場合は第 2 の場合に相当することが分かつた。第 1 の場合は青山 B 株の PAS 耐性および TB 1 耐性の場合にのみ認められた。第 2 の場合でも H₃₇ Rv 株の SM 耐性や KM 耐性で clone によつてはこれに該当しないと思われるものもあるのでなお若干の問題は残る。しかし大ていの場合

に、複数の遺伝子の変化によつて高耐性菌が生じることは、これらの遺伝子の作用に相加的效果があるものと考えてよい。

5. 少数遺伝子の組合せによる耐性度表現の多様性の仮説

以上のように遺伝子の作用に相加的效果が認められたことは、SM 耐性や KM 耐性のように耐性度段階 (表現型) が多数あると考えられる場合でも、実は比較的少数の遺伝子の組合せによつて多数の表現型が作られるのではないかという可能性を考えさせる。たとえば仮に potency の異なる 5 コの遺伝子があれば、5 コの組合せの数は 31 であるから、31 種の表現型を作ることが可能である。SM 耐性や KM 耐性の多表現型がこのような機構によつて作られる可能性も考えうる。このような可能性の存在を示唆する一つの観察として次のことがあげられる。獣調株の SM 耐性の場合に、SM 0.5, 0.7, 1, 2 γ/ml の濃度で集落を分離増菌して clones を作り、その population 構成を調べてみると、この 4 つの濃度で分離した clones が全く同じ生残曲線を描くことが見出された。この事実は 0.5 γ/ml から 2 γ/ml にいたる耐性が同一遺伝子の変化によつて支配されるこ

とを示唆するものであり、SM 耐性についてもかなり不連続的な面があることが想像される。このような不連続性の存在は少数遺伝子の考えに支持を与えるもののように思われる。

結 論

人型結核菌 H₃₇Rv 株および青山 B 株ならびに Mycobacterium 獣調株および竹尾株の耐性形式、耐性上限、突然変異頻度を明らかにした。とくに人型結核菌の INH 耐性、PAS 耐性、TB1 耐性に関する表現型の数(耐性度段階数)がわずかに2またはせいぜい6段階にすぎないことは注目される。耐性の形式や耐性上限は SM や KM については菌株差が少ないが、INH については菌株差が著明である。人型菌では INH 耐性上限は1,000倍以上に達するが、非病原性2株では20倍を出ない。また人型菌の突然変異頻度は薬剤の種類および濃度によつて異なるがおおよそ 10^{-5} ～ 10^{-8} の間にある。また clone の生残曲線の型が耐性に関する表現型とみなされる根拠を明らかにし、耐性形式の記載に表現型数(遺伝的な耐性度の数)を用いることを提唱した。また遺伝子の作用に相加的効果がみられることから、SM 耐性のごとく多数の耐性段階があるものでも比較的少数の遺伝子の組合せの多様性により表現できるという可能性が考えられる。

勝沼六助荘長ならびに日比野進教授の御指導に感謝の

意を表す。有益な御助言を頂いた牛場大蔵教授ならびに渡辺力博士に謝意を表す。協同研究者：三浦幸二・野田用・林光男・山本昌邦・安保孝・鳥居太

文 献

- 1) 東村・野田：結核，32：639，昭32.
- 2) 東村他：結核，33：43，昭33.
- 3) 東村・中村：日細，13：916，昭33.
- 4) 東村：結核，35：397，昭35.
- 5) 東村・河西：結核，36：38，昭36.
- 6) 東村：衛生検査，9：134，昭35.
- 7) Hsie, J. & Bryson, V.: Am. Rev. Tuberc., 62：286, 1950.
- 8) Bryson, V. & Szybalski, W.: Adv. in Genet., 7：1, 1955.
- 9) Demerec, M.: J. Bacteriol., 56：63, 1948.

〔感想〕 堀三津夫(阪大微研竹尾結研)

まず東村博士の御研究に対して敬意を表します。ミコバクテリアの薬剤耐性の問題は非常に難しい研究課題でありまして、今日の段階ではまだ薬剤耐性の遺伝子を云々するのは困難であろうと考えられます。にもかかわらず東村博士の御努力の結果はわれわれに示唆するところが多く、同博士の御研究の今後の進展を大いに期待する次第であります。

特別講演

1. 結核菌の変異と遺伝

— 薬剤耐性に関連して —

特別発言 (1)

結核菌の抗結核剤耐性の生化学的機構

東京大学医学部細菌学教室 横田 健

結核菌の薬剤耐性発現に関する東村氏の研究は高く評価されるべきものと考えられる。しかしながら薬剤耐性の問題は、究極において生活細胞の基礎ともいべき生化学的代謝過程の面から分子レベルで論じられるべきものであつて、そうしないと、仮説は単なる仮説のままに終わるおそれがある。微生物遺伝学と生化学との関係が明らかになつたとき、はじめて薬剤耐性菌の発現の真の機序が解明されるものである。残念ながら今日、結核菌の抗結核剤耐性の生化学的機構は一般細菌におけるそれに比べ、種々の理由からかなり遅れているし、また教室で得られた成績も多くないので、本特別発言においては薬剤耐性の生化学的機構の種々の様式を一般細菌と結核菌とを比較しながら総説し、あわせて、今日知られている遺伝生化学の主な点について概論した。

細菌における薬剤耐性機構は次の5つの様式に大別される。すなわち

(1) 薬剤分解酵素の産生、結核菌においてはこの様式の耐性菌は見出だされていない。

(2) 薬剤によつて阻害される代謝系に薬剤不感受性な「まわり路」の活性化、勝沼氏によるトリ型結核菌のPAS耐性菌がこの例といわれる。

(3) 薬剤によつて阻害される代謝系の終末産物を完成した形で利用することによる耐性化 E. coli PAB 依存株が sulfonamide 耐性となる場合に methionine および glycine 要求株に変わる例のほか、結核菌においては高橋氏が tryptophane, nicotinic acid または INAH 依存性の株を患者から分離した例がある。

(4) 薬剤と拮抗する物質または薬剤と結合する基質または酵素産生量の増加、結核菌においてはこの様式の耐性菌はまだ確認されていないが、一般細菌における SA 耐性菌における pterin の産生能増強、腫瘍細胞の aminopterin 耐性株の folic acid reductase の増産の例がある。

(5) 薬剤の透過性の低下、耐性機構の様式としてはこれがもつとも多い。結核菌における INAH 耐性のほか、一般細菌においては、chloramphenicol 耐性菌、多剤耐性菌などがあげられる。

以上のごとき種々の耐性機構の様式が2つ以上組み合わせられて高耐性となつている例もあり、抗生物質の作用点が必ずしも1つでないと考えられることとともに、耐性機構の多重性も注意すべきことと考えられる。

特別発言 (2)

細菌における遺伝子の伝達

慶応大学医学部細菌学教室 渡辺 力

Mycobacterium において薬剤耐性の程度と型から薬剤耐性の遺伝機構を解明しようとする東村博士の努力とその業績は高く評価されるべきものと信ずる。しかし一方、これらの現象型 (phenotype) のみから遺伝子型 (genotype) を論じることに無理があることも指摘されなければならないだろう。東村博士その他の非常な努力

にもかかわらず、*Mycobacterium* での変異と遺伝の研究は腸内細菌その他に比してかなり遅れていると考えられる。その理由としては *Mycobacterium* が増殖速度が遅くて栄養要求が複雑であることもあるが、それよりもむしろ *Mycobacterium* では「かけ合わせ」が見つからないことが重要な理由であろう。遺伝子型はかけ合

わせによつてはじめて研究が可能であり、腸内細菌その他においてはかけ合わせの発見によつて遺伝機構が非常によく分かつてきた。*Mycobacterium* においてもなんらかの形式のかけ合わせが発見されることが切に望まれるので、その意味において現在知られている細菌のかけ合わせについて解説した。

細菌でのかけ合わせの形式には現在次のようなものが知られている。その一つはオスの細菌とメスの細菌とが接合して、オスの細菌の染色体がメスの細菌に送りこまれるもので、高等生物の有性生殖にかなりよく似ている。次にファージによつて細菌の染色体の一部が切りとられ

て他の細菌に運びこまれる導入 (transduction) という現象、および遺伝子の本体である DNA を他の細菌に与えると、それが取りこまれる転換 (transformation) は、細菌に特有の形式である。接合は特定の遺伝子を染色体の上に位置づけるのに適しており、導入および転換は遺伝子群の微細構造を明らかにするのに役立つ。さらに最近ある種のファージ、細菌にオスとしての性質を与える F 因子、コリシン (大腸菌のつくる抗生物質) 産生因子、耐性伝達因子 (RTF) などの細胞質因子が、宿主細胞の染色体の一部を取りこんだまま他の細菌に接合によつて移されることが分かった。

2. 結核菌の毒性物質

— とくに Cord Factor について —

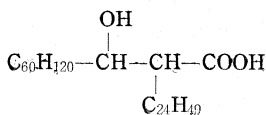
九州大学医学部医化学教室 山 村 雄 一

結核菌がシフトリア菌やテタヌス菌などの産生する外毒素やチフス菌の内毒素に比すべき毒性物質を有しているかどうかということは、長い間結核研究者の興味をひいていた。ところがロックフェラー研究所の Dubos らの形態学的研究に端を発して、Bloch, Noll (ピッツバーグ大学), Lederer 一門 (パリ生物物理学研究所) らの共同研究によつて、結核菌から毒性物質が単離され、その化学構造まで決定されるにいたつた。

Dubos らは 1947 年に結核菌の強毒株が培養上ひも状発育 (cord-like growth) を行なうことを見出し、弱毒株や無毒株ではこのような事実のないことから、ひも状発育は菌体表面に存在する一定の化学的物質によるものではないかと考えた。そしてさらにこの考えを拡張して、もしこのようなひも状発育を規制する物質が存在するならば、それは菌の菌力と関連しているのではないかと想像した。

この作業仮定に基づいて Bloch は最初石油エーテルを用いて、このひも状発育を規制すると考えられる物質の抽出を試み、マウスに対して強い毒性を示す物質の抽出に成功し、この物質に cord factor (C F と略記) という名称を与えた。

その後 Noll らはこの C F が従来から結核菌のロウ画分として知られている部分に多量に存在することを見出し、magnesium silicate を使用するクロマトグラフィーによつて純粋な C F 調整に成功した。そして単離された C F の化学構造について徹底した研究を行なつて C F がミコール酸の 2 分子がトレハロースの 6, 6' 位の炭素につく OH にエステル結合を行なつている trehalose-6, 6'-dimycolate であることが確定された。ミコール酸は次に示すように結核菌に含まれる特異な超高級脂肪酸であつて、Anderson, Lederer 一門により α 位の炭素に C_{24} のアルキル基側鎖を、 β 位に $-OH$ 基を有する次の構造であることが明らかにされている。



C F のこの化学構造は合成によつても確かめられている。

この講演においては C F を中心として次の諸問題について解答を与えるために研究を行なつた結果について述べる。

- 1) C F の精製法は従来の方法でよいか。簡単な方法はないか。またすべての *Mycobacteria* に共通に使用できるか。
- 2) C F ははたして菌の菌力と関係があるか。
- 3) C F 以外に毒性物質は存在するか。
- 4) C F の化学的合成は可能であるか。
- 5) C F の毒性はいかなる作用メカニズムに基づいているか。

I cord factor 精製法の検討

各種の *Mycobacteria* から抽出された精製ロウを出発材料として種々の方法でクロマトグラフィーを行なつて、C F と同様な毒性を示す物質の精製を目標としてクロマトグラフィーの方法を比較検討した。

その結果、人型結核菌や BCG のロウを出発材料とすると、silica gel を用いて簡単に精製することができると、このときはロウ画分を石油エーテルに溶かしてまず silica gel に吸着させ、クロロホルム・メタノール (4:1) 溶出画分をとり、さらにこの画分をクロロホルムに溶かして silica gel に吸着させクロロホルム・メタノール (95:5) にて溶出すると 5~10 μ g でマウスを致死させる画分を容易に得ることができる。

しかし結核菌以外の *Mycobacteria* では上の精製法によつては不十分であつて、毒性が弱く、融点も sharp でない画分を得る。このときには silicic acid や magnesium silicate を用いるクロマトグラフィーを組み合わせて行なうと毒性物質を純粋な状態で抽出精製することができる。これらを一括して示すと表 1 のごとし。

表 1 クロマトグラフィーによる毒性物質の精製

		Noll・Bloch	野 島	三島・山村ら	東・山村ら
材 料	人型結核菌の ロウ C		BCG の ロウ	BCG, 人型結 核菌の精製ロウ	結核菌以外の Mycobacteria の精製ロウ
	吸 着 剤	Mg silicate: celite (2:1)	silic acid: hyflosupercel (2:1)	silica gel: celite (2:1)	同 左
I	溶 出 剤	エーテル: メタノール (75:25)	クロロホルム: クロロホルム メタノール (95:5)	クロロホルム: メタノール (4:1)	同 左
	吸 着 剤	Mg silicate: celite (2:1)	Mg silicate: hyflosupercel (2:1)	silica gel: celite (2:1)	同 左
II	溶 出 剤	エーテル: メタノール (95:5)	エーテル: メタノール (9:1)	クロロホルム: メタノール (95:5)	同 左
	吸 着 剤	Mg silicate: celite (2:1)	silica gel		silicic acid: celite (2:1)
III	溶 出 剤	エーテル: メタノール (95:5)	石油エーテル		クロロホルム: メタノール (95:5)
	吸 着 剤	Mg silicate: celite (2:1)			Mg silicate: hyflosupercel (2:1)
IV	溶 出 剤	エーテル: メタノール (95:5)			エーテル: メタノール (9:1)
	収 量	wax C に対し 8~25 %	wax D に対し 26 %	精製ロウに対し 10~15 %	精製ロウに対し 0.2~1.0 %

II 種々の Mycobacteria の cord factor 画分

菌の毒力と CF が関係があるか、あるいは CF 以外に毒性物質が存在するか、などの疑問を解くためには、毒力を異にする種々の Mycobacteria の CF 画分の化学的および生物学的性状を調べればよい。そのためには人型結核菌のイソニコチン酸ヒドラジド (INH) 耐性株 (弱毒株)、BCG、非定型抗酸菌 P₁₆ 株、No. 6、No. 22、石井株、M. fortuitum、トリ型菌 A. 71、M. phlei、M. smegmatis の CF 画分を精製して化学的および生物学的性状を検討した。

その結果は表 2 に示すごとくで人型結核菌 H₃₇Rv 株の CF と対比してあり、これをまとめあげると次のごとくである。

1) CF の収量については 2 群に分かれる。すなわち人型結核菌は強毒株の H₃₇Rv 株や弱毒株の INH 耐性株、BCG などは菌力と無関係に CF の収量が高く、これに反して非定型抗酸菌やその他の Mycobacteria の CF 画分の収量はきわめて低く 1/10 またはそれ以下である。

2) 融点は人型結核菌、BCG、P₁₆、No. 6 などで

は 43~44 °C で低いが、その他の菌では 50 °C 前後の値を示すものが多く一般に高い。

3) 赤外吸収スペクトルはほとんど大部分が人型菌の CF に典型的なスペクトルを示すが No. 6 の CF 画分は波長 6.1 μ に吸収があり異なっている。しかし P₁₆ の CF 画分も同様な吸収を示していたが、クロマトグラフィーをくり返すと消失したので、不純物によるものと考えられる。

4) CF 画分を加水分解したのち、水溶性画分の糖の定性を行なうとトレハロースまたはその構成成分であるグルコースのみが証明される。ただしときに不純な CF 画分では 5 炭糖やイノシットが証明されることがある。

5) CF 画分の加水分解物中のエーテル可溶、ミコール酸不溶部分としては典型的なミコール酸を証明することができた。ただし融点の高い CF 画分から得られるミコール酸は、赤外吸収スペクトルは人型菌の CF のミコール酸と一致するが、融点は高い。

6) M. phlei および M. smegmatis の CF のミコール酸は元素分析の結果から分子量が人型結核菌のミコール酸 (C₈₈ 前後) に比して低いと考えられる。

7) CF 画分の毒性はいずれも大差がなく、強い毒

表2 種々の Mycobacteria の cord factor

		取 量		CF 画分の化学的性質			CF 画分の毒性 (最小致死量)	
		精製ロウ (菌体に対し)	CF (ロウに対し)	融 点	赤外吸収 スペクトル	糖 部 分		ミ コ ー ル 酸 部 分
人型結核菌	H ₃₇ Rv 株	3.5 %	10.0 %	43~44 °C	典型的	トレハロース グルコース	53~54 °C	5~10 µg
	INH 耐性 弱毒株	3.5	14.2	43~44	典型的	トレハロース グルコース	53~54	5~10
B C G		3.2	10.0	42~43	典型的	トレハロース グルコース	53~54	5~10
非定型 抗酸菌	P ₁₆	3.9	1.06	43	典型的	トレハロース グルコース	53~54	10
	No. 6 *	3.6	0.7	43~44	波長 6.1 µ に吸収他 は典型的	トレハロース グルコース	56	20
	No. 22 *	1.7	0.3	46~53	典型的	グルコース 5 炭糖?	/	10
	石井 *	3.5	0.9	56	典型的	グルコース イノシット?	/	10
M. fortuitum		2.5	2.55	49~51	典型的	トレハロース グルコース	59~61	10
A 71 *		5.4	0.7	54~63	典型的	グルコース 5 炭糖?	/	10
M. phlei		2.0		44~46	典型的	グルコース	56	20

* 印の CF は精製不十分。

性を示し 5~10 µg をオリーブ油に溶かしてくり返しマウス (ddN) の腹腔内に注射すると致死させることができる。

以上の結果から CF 画分は菌の菌力と直接に関係はないと考えられ、また少なくともミコール酸部分を異に

する CF 画分が存在していることが明らかとなつた。CF のごとき化学構造がすでに明らかにされた毒性物質が Mycobacteria に見出だされ、その構造が明らかにされていることは、結核の pathogenesis を生化学的に理解するうえにきわめて重要である。

表3 合成 cord factor

ミ コ ー ル 酸	合 成 C F			
材 料	融 点	赤外スペクトル	融 点	毒 性 (100 µg)
BCG α-ミコール酸 (C ₈₈ , Lederer)	53 ~ 54 °C	O H, エステル	39 ~ 40 °C	+
同 上 (C ₈₈ , 大浦ら)	53 ~ 54 °	O H, エステル	38 ~ 40 °	+
人型結核菌青山 B β-ミコール酸 (C ₈₈ , 大浦ら)	74 ~ 76 °	O H, エステル	58 ~ 60 °	+
ジフテリア菌 corynomycolic acid (C ₃₂ , Lederer)	70 °	O H, エステル	120 ~ 123 °	-
合成ミコール酸 (C ₄₄ , Lederer)	82 ~ 84 °	O H, エステル	80 ~ 95 °	+
合成ミコール酸 (C ₅₂ , 大浦ら)	85 ~ 87 °	O H, エステル	80 ~ 81 °	+
合成ミコール酸 (C ₈₂ , 大浦ら)	77 ~ 78 °	O H, エステル 二重結合	72 ~ 73 °	-

III cord factor の合成

Lederer らは BCG の α -ミコール酸および彼らが合成した C₄₄ から成るミコール酸を素材として、トレハロースとの結合物を合成して、いずれも毒性を認めたと報告している。

これに対し大浦らは表 3 に示すごとく、BCG の α -ミコール酸 (融点 53~54 °C)、人型結核菌青山 B 株の β -ミコール酸 (融点 74~76 °C) および彼の合成によるミコール酸 (C₅₂ または C₈₂) を素材としてトレハロースとの結合物を合成した。その結果これらの合成 trehalose dimycolate はほぼ素材として用いたミコール酸に対応する融点を示し天然のミコール酸および C₅₂ の合成ミコール酸を素材としたときにはマウスに対して毒性を認めたと合成によつ得られた C₈₂ のミコール酸から得られた CF は 100 μ g の注射によつても毒性を發揮しなかつた。

このほか田中らはミコール酸のカルボキシル基とアミノ酸のアミノ基との間に酸アミド結合をつくり、ミコイルアミノ酸を合成した。アミノ酸としてはバリン、ロイシン、アラニン、リジン、スレオニン、セリン、チロジン、フェニルアラニンなどを用いた。ミコール酸としては人型結核菌のミコール酸を使用したが、いずれもマウスに対して致死効果を發揮することはできなかつた。しかしミコール酸とバリン、ロイシン、アラニンとの結合物はいずれも 100 μ g をマウスの腹腔内に注入すると後述するマウス肝のコハク酸脱水素酵素活性を低下させる作用を現わす。

IV cord factor の毒性の作用機作

CF は 5~10 μ g をマウスの腹腔内に注射すると遅延型の毒作用を發揮してマウスを致死させるし、CF を投与したのちにマウスに結核菌感染を行なうとより重篤な感染をひき起こすことが知られており、さらに CF は INH の治療効果にも拮抗的に作用することも報告されている。

しかしこれに対し反対の成績も得られており、加藤らは CF の 100 μ g または 10 μ g を注射後、人型結核菌 H₃₇Rv と H₃₇Ra 株の感染を行なつて、全身 homogenize 法によつてその影響を検討すると、6 週間にわたつて生菌単位数は CF 処置群と無処置対照群との間にほとんど差がないことを認めた。

ところが P³² で標識した加熱結核菌をマウスに注射して全身 homogenize 法によつて、菌の体内からの消失速度を調べると、菌をクロロホルムで処理すると消失速度は著明に速やかになるが、この菌を CF で coat すると、もとのようにゆるやかな消失速度となる (山村好弘)。したがつて CF は菌が動物によつて処理排泄

されるメカニズムと一定の関係があることが明らかにされている。

さらに加藤らは CF のマウスの肝酵素系に対する作用を検討したところ表 4 に示すごとく CF の注射を受けたマウス肝の homogenate のコハク酸、リンゴ酸、乳酸、 α -グリセロ燐酸脱水素酵素系は対照に比し著明に低下していることを見出だした。これに反してグルタミン酸、アラニン、クエン酸などの脱水素酵素系やカタラーゼはほとんど変化を受けない。

表 4 CF のマウスの肝脱水素酵素に及ぼす影響

基 質	formasan 生成量 / 10 mg 肝組織 10分	
	対照(オリーブ油)	100 μ g CF / 0.1ml オリーブ油
コハク酸	5.6 \pm 2.05	1.8 \pm 0.3
リンゴ酸	1.6 \pm 0.4	1.0 \pm 0.5
乳 酸	1.8 \pm 0.8	0.8 \pm 0.5
α -グリセロ燐酸	8.0 \pm 2.8	5.1 \pm 0.9
クエン酸	3.4 \pm 2.6	4.4 \pm 2.9
アラニン	2.1 \pm 1.2	2.7 \pm 1.2

数値は CF 100 μ g をマウス腹腔内に注射 24 時間内に基質の脱水素によつて triphenyltetrazolium chloride 還元により生成する formasan 量を示す。

次に正常マウスの肝抽出液の透析外液中には上述の CF によつて低下した肝コハク酸脱水素酵素活性を回復させる因子の存在することが明らかになった。しかるに CF の注射を受けたマウスの肝にはこのような因子は著明に減少していた。

この因子は透析によつて外液に移行し弱アルカリ性では安定であるが酸性では不安定で、陰イオン交換樹脂 (Dowex-1 または Amberlite IRA-400) に強く吸着され、この因子を Dowex-1 を用いるクロマトグラフィによつて精製することができる。得られた画分は波長 250~264 $m\mu$ に吸収を認め、SH 基と有機燐酸と 5 炭糖を含む。この因子の化学構造はまだ決定されていないが、かつて Martin らが結核感染モルモット腎のコハク酸脱水素酵素の低下した酵素活性を回復させる因子として発表した desamino coenzyme A とよく似た化合物ではないかと推定された。そこで CoA を HNO₂ で処理して desamino CoA を合成し、これを正常および CF 処理肝 homogenate に加えコハク酸脱水素酵素作用に及ぼす影響を調べたところ表 5 のごとき成績を得た。すなわち CoA および desamino CoA はともに CF 注射を受けた肝の低下したコハク酸脱水素酵素作用を回復させるが、desamino CoA の減量が原因となつて脱水素酵素系の機能低下がひき起されるようになる。

表5 CoA と desamino CoA の影響

	正常肝	CF 処理肝
対 照	3.2 ± 0.9	2.8 ± 0.76
desamino CoA 添 加	4.0 ± 0.3	3.0 ± 0.76
CoA 添 加	2.2 ± 0.9	2.8 ± 0.9

数値はコハク酸を基質としたときの formasan 生成量 ($\mu\text{g}/\text{mg}$ 肝 homogenate N/分) を示す。

いずれにせよ CF の投与によつて動物体内に一定の代謝攪乱が引き起こされることはたしかで、この攪乱は癌における肝のカタラーゼの低下などとは異なつたもの

であり、等しく悪液質を起こす結核と癌の比較生化学の問題としても興味がある。

終りにこの講演の機会を頂いた会長日比野進教授に厚く感謝する。また協同研究者、大浦彦吉、田中渥、東市郎 (九大医化学)、加藤允彦、永菅徳子、寺井武雄、山村好弘 (国療刀根山病院) の努力に対し深く感謝の意を表す。また終始物心両面にわたつて協力と友情を送られた Hubert Bloch 教授および Hans Noll 博士 (ピッツバーグ大学細菌学教室) に厚く感謝したい。

特 別 講 演

3. 結核患者の精神身体医学的療法

国立八事療養所 深 津 要

I 精神身体医学の概念規定

精神身体医学 (PSM) とは生体を二分論的に眺めるとか、あるいは疾患を機能的なものと器質的なものとに分類して、2つのカテゴリーから眺める、というものはなかろう。ここでは結核症を PSM 的に論ずるのではなく、病人を Totality において考察し、結核に病んだ人間を PSM 的に、全体医学の立場から眺めるという立場をとることにする。

II 結核患者にみられる PSM 的問題

1. 結核発病に関与する精神的因子

もともと生体が結核を発病するには結核菌の存在を必要とするのはもちろんであるが、しかし結核発病という全体的反応を呈するにいたるには、外界環境因子として結核菌、精神的因子、その他が考えられ、それにつれて内界的に身体的ならびに精神的調和破綻を招くものと考え、結核発病に関与したと思われる精神的因子を検索した。とくに情緒反応の著しい女子結核患者 100 名につき面接分析をして、家庭外の因子として 42%、家庭内因子として 30% の精神的外傷が、結核発病に近接してあつたことを認めた。

したがって主治医は、女子結核患者の家族構成面での心理的様態を考察してから療養指導をする必要があり、かかる因子を PSM 的に逆の方向から解きほぐして、結核症の好転をはかるという療法が成り立つわけである。

2. 結核患者の自律神経機能と性格様態

41名の結核患者につき、薬物検査により交感神経緊張群 23名ならびに同じく副交感神経緊張群 18名を分類し、これらについての性格検査を行なった。その結果から交感神経群は明らかに強く心理的な「場」の反応を示すことを認めた。したがってたとえば自律神経安定剤を投与することは PSM 的な一つの療法であるといえる。

3. 結核患者の副腎機能と心理的様態

副腎皮質機能検査として Thorn test および OHCS ならびに 17 KS 測定をなし、また脳下垂体副腎皮質系の一指標として Uropepsin 測定を West 法でなした。また ACTH-Z 20 単位筋注後の 24 時間尿を測

定して、前日 24 時間尿と対照比する Response test も行なつた。

この考成成績 (25 名の結核患者についての) のうち生体面については先人の成績と大差なく、また心理的側面については興味ある知見を得た。

たとえば Uropepsin については抑うつ反応型のものがもつとも強く Response し、そうした傾向は他の副腎皮質機能検査でも認められた。

また病气 (結核) についての心配、病气に対する予期性不安、治るという確信がない、というような否定的感情は著しく副腎皮質機能に影響し、その様態を知るには OHCS 測定および Response test がよい法であり、ここに PSM 的心理療法の存在領域が認められた。

4. 結核患者の総体的な PSM 的現象

これについては患者が自己の療養体験よりして PSM 的現象を肯定するかどうかと、また結核症の好転悪化にきわめて著明な作用を及ぼした心理的因子を症例分析的に考究した。その結果やはり家庭の問題がもつとも主要な因子となつて総体的な PSM 的現象が生ずることを認めた。

III 結核患者の心理的実態

この心理的実態を索め把握することは、ひいては心理的苦悩の軽減による PSM 的好転、とくに重症者に対する精神生理学的療法の意味づけ、結核のリハビリテーションその他に関連する問題である。

はじめに結核患者の心理状態を考察することの重要性に関する認知、結核症そのものにまつわる心理的な諸問題、とくに重症結核患者の心理的様態、結核患者をとりまく人間関係、その他の心理的諸問題などについて論じた。これらの詳しいことは国立療養所結核精神衛生協同研究班 (班長 砂原茂一博士) 員の協力によつてなつた「結核患者の精神衛生」なる著書の中において述べられている。

IV 結核患者の PSM 的療法の方法論

1. 結核患者心理の力動的把握

この PSM 的療法の方法論の理論的基盤となるものは、結核心理は変動しうるものであるという実証である。なぜならばもし変動しないものならば、心理的状態

は固着し、したがって心理面からの PSM 的な療法的な理論的な攻撃手段がなくなるからである。

このことについては結核患者の心理的変動推移を、結核発病前、発病後自宅療養時、療養所に入所後と、3つの場面を追って考察し、その力動的変動様態についての推計学的検定結果から、明らかに結核心理は変動するものであるということ把握した。

これは結核発病前には、身体的にも社会的にも調和のとれた条件因子からなる場のうえにある心理状態で、それは結核発病後は破綻した場のうえにある心理状態となるわけで、したがってそれは歪んだ状況である。したがって結核心理はやはり Psychological overlay という解釈概念によつてつくられているものである。

一般に結核患者の Biological な面を化学療法あるいは外科療法などで攻め、Social な面を MSW などが攻め、そうして心理的なものはその両面から Field dynamics 的に構成されるものであることを認めた。

実はこの知見をよく了解しておくことが、結核患者を PSM 的という自然科学的な領域から加療するためにはもつとも重要である。もしそれがなくて単純なる精神主義的な色彩のみにおおわれてしまうであろう。

2. 結核患者に対する PSM 的薬物療法

これには睡眠剤のような一般的薬剤もちろんあるが、心理面に対して作用する他の特殊な薬剤としては、Meprobamete あるいは MAO 抑制剤あるいは Imipramine などがあげられた。

心気症状の著しい結核患者あるいは神経衰弱様状態に対しては上記の第1の薬剤が治効し、また第2、第3のそれは主として抑うつ感情に対して治効することを認めた。

これらは患者の心理的苦悩を速やかに軽減して、もつて PSM 的好転をはかろうとするために、という道程に座を占めるものである。

3. 結核患者の環境因子の調整

これについての一例として、われわれの療養所では老令結核患者について、まずその病態生理学的考察をなし、ついで安静と老人食給与の便のように、さらには心理的な支持のためにもと考えて老人病棟の設置をなし、また療養と生活の場を分離して、たたみ敷きの部分をベランダに設け、次に調査成績に基づいて明度は高く彩度は低くという色彩調節をなした。またさらに情緒的関係を加療するために集団心理療法あるいは絵画、毛筆習字、生花練習などによる心理的作業療法を行なった。

また環境因子の調整の一つとして重要なのに、結核患者に対する医療ケースワークの問題がある。これに関してはわれわれは国立療養所結核精神衛生協同研究班を組み、その第3グループにおいて山本武夫幹事を主任として協同研究した。また広い意味における医療というこ

ととケースワークとの交叉領域が PSM 的場面であるといえよう。

4. 結核患者に対する心理療法

われわれは7年間に実数238名延数671例の心理療法を結核患者に行なった。しかし従来からの心理療法の概念のみでは、特殊な結核心理療法の体系化を得ることはできなかつた。

しかし結核患者はもともと身体的病変をもっているのて、単一な心理療法たとえば非指示的方法のみでおしきるべきではないことは認めた。

5. 結核患者に対する人間関係の療法

この問題は単に主治医と結核患者との間の対人関係のみではなく、そこには必然的に主治医対ナースあるいはナース対結核患者あるいは主治医対 MSW あるいはさらにはナース対 MSW のそれも介入してくる。

またとくに心理的ナーシングの問題に関してはとくに前記研究班の第5グループにおいて考究したが、研究成績は省略する。

とくに強調したいことは、主治医と結核患者の間の人間関係は、必ず同一平面上での、言いかえれば現存在の共通の面での接触であるべきで、そうしてこそはじめて PSM 的療法が結核患者に受け入れられるということである。

V 結核患者の PSM 的療法に関する 経験論的知見と、病気の中の人間 学的論の展開

上述したのは結核 PSM 的療法についての理論体系を実証的研究成績から組み立てたものである。しかし現実の場面では結核症状そのものがすでに各患者ごとに異なっているのて、したがってそれに対する生物学的処置もそれぞれ異なってくる、ということと同様に、心理面についても同一患者は2人とはいえないといえる。したがって PSM 的療法も理論的のみではなく、経験論的な論述も許されてしかるべきであろう。結核臨牀の先人にこうした論を述べることは心苦しいが、しかしあえて述べればその大要は次のごとくである。

1. まず実際場面での出発点として私は結核患者を、結核という病気の中にある人間として受容したカウンセリングしようという、こちら側の態度をとることにしている。

こうしたこちら側の心組みというか価値体系をもつことは、まず医師と患者との間によいラポールをもたらすのによいようである。

しかし結核患者は結核臨牀医である主治医を、やはり一人の臨床医として眺め、けつして心理療法家とは眺めていない。

したがって結核という病気を相手の病人はどのように

受け取っているかをまず知らねばならない。

それには私はレ線フィルムあるいはカルテその他を手中におき、シャーカステンを前にして語ることにしている。

このことは結局自らを自然科学的立場よりインテークすることになる。

いいかえれば自らはけつして心理療法家のまねをするものではないという、自己の立場の明確化になる。

そうして次には PSM 的な問題分析をすること、また人間の多元的把握をなそうと心がける。

そのためには単に結核病巣の追求のみでなく、病人の行動についてナース、MSW、家族などの観察知見を求めるようにする。

そうしてあとで身体面に対する処方なすとともに心理面への処方をする。

ここではじめて PSM 的療法への緒につくことになるわけである。

2. もつとも簡単で、しかも重要な心理的な第一処方は患者を支持することであると思われる。

しばしばわれわれが回診のときなどにいつた言葉を患者のほうのみが記憶していて、そこに自己の希望の支点をおいていたことを知らされることもある。

これは自己の生命を託した主治医から支持されたのだ、という自己暗示ができていたからである。

やはり重症のためにいわゆる生きる意欲すらもない病人にとっては、主治医から Support されたという心理機制はまず第一に必要であろう。

3. 次に結核臨床症状の説明を説得技術を用いてすることである。

病人は自己の症状把握が不十分のために激しい不安感情を意識下にもつている。

たとえば排菌は病巣が活動性であることを示すと簡単にのみこんでいる場合には、しばらく排菌陰性のあとで微量排菌にでもなると、とたんに病状の一切は逆転しきってしまったと受け取つたりして、詳しい病状把握を欲してくる。

実はこうした場合にわれわれは、もちろん臨床症状を平易に医学的に解説することは必要であるが、それと同時に病人は何も難しい医学的用語を用いての説明を求めているのではなく、それを求めずにはおられない感情の乱れを早く看取し了解する、ということも臨床医として必要である。

そうした場面観察と了解のあとで説得にあたるという順序過程が一つの説得技術である。

4. ともかく結核患者のいうことを傾聴することも必要なことである。

療養期間の短い疾患あるいは総合病院に入院中の患者の場合などは心理的環境の変化が容易に生ずるので、そ

れほど他動的な思考の混迷、停止ということは目立たない。

しかし毎日臥床し、しかもサナトリウム入所中もしくは自宅療養中の結核患者の場合には、明らかに思考の堂々めぐり、自己決断能力の低下などがみられる。このために心理的困難についての除反応が生じがたい。

この状況を打破して思考の進展をはかるには、患者自らが自分の存在を主治医は忘れていないという意識、つまりは自我の再発見を手がかりとすることが大切である。

かくして環境認識の主体依存性に患者が気づいたときには、新しい心理的環境を自ら作り出すようになる。

この重要な主治医による患者の存在承認のためには、ともかく患者のいうことを聴いてやるという場面をぜひもたらさねばならぬ。

5. 即物的態度をつくらせることも必要である。

長い年月を療養しているという自己の姿を直視することは、実際にはきわめて苦しいことである。

したがつてとかくそうした自己の現実と直面することを避けるようになる。

そのためにある意味では自己を喪失しているといえる。

しかしやはり本当の自己の建てなおしをはかるには、やはり自己現実の直視、ひいては現実容認が前提条件である。

それができれば洞察の機制が生まれ、患者の实在機能の回復がみられ、ついには自発性の発現となる。

こうした点にまで達するには、主治医が患者の現実を容認してやらねばならぬ。たとえば「今はたしかに重症である。しかしこの重症がいつまでも続くとは医学的には証明できない。つまり今は重症だが……」というように説得してやることである。

6. 共感による人間性の自認をもたらしようにすることも最終的に重要なことである。

しばしばいわれる言葉に、「病人の身になつて考える」というのがある。

この言葉をよく考えると、実際には不可能なことである。なぜならば主治医は健康者であり、相手は長期療養者である。したがつて全くその心理的あるいは社会的、もちろん身体的にも、そのおかれている基盤を異にしている。その異なつた「場」の交叉した面がある場合にかぎつてごく部分的に共感しうるであろう。

しかしこれは一人称的な考察、いいかえれば Eigenwelt での接触である。

これに反して相手の療養者の問題を、自分の問題として二人称的な考察を Mitwelt ですということ、より共感を把握しうる。

いいかえれば、われわれが病人を眺めると同時に、わ

れわれも病人から眺められているのである。

この意識はひいては主治医対結核患者なかんずく重症者との間の接触が、心理的深層で可能という場面を導くことになる。

これができたときには双方が無言で、眼と眼で接触し、この場面での共感から病人ははじめて人間性を自認するようになる。

ここまできると身体的には結核症的存在であつても、なおやはり人間としての絶対的価値をもつた存在 (Ichsein) を患者がとりもどすようになる。

しかもこうした点にまで結核患者をもたらしうるのは、

は、PSM 的に、その心身両面を加療しようというのは、実に結核患者の主治医であるわれわれ臨床医しかほかにかない、ということを自らが再発見することが、あらゆる問題の中心課題となるものである。

(協同研究者： 寛潔・跡見敬之・中村和代・渡辺庸尙・伊藤保雄・猪野敏樹)

日比野会長、青山教授、岸本教授、沼田所長、国療結核精神衛生協同研究班の班長、班員各位その他御指導を頂いた諸先輩に深謝します。

特別講演

4. 結核菌磷脂質抗原による肺結核の血清学的診断

北海道大学結核研究所 高橋義夫

I はじめに

結核症とくに肺結核の血清学的診断法に関しては従来幾多の研究業績が公表されてきたが、現在まで実用の域に達したものは皆無である。1948年 Middlebrook and Dubos が正常赤血球を吸着原としツベルクリンを感作原とするいわゆる Middlebrook-Dubos の赤血球凝集反応を公表し¹³⁾、ついで 1951年 Boyden がタンニン酸処理血球を吸着原とし同じくツベルクリンを感作原とするいわゆる Boyden の赤血球凝集反応を公表して以来⁴⁾、この 2 つの反応は大いに矚目されて世界的研究の対象になったが⁹⁾⁴⁵⁾、その後数年ならずして、この 2 つの反応にも期待がもたれなくなつてしまつた⁶⁾¹²⁾。現在では免疫血清学的研究手段として使われているにすぎない。

さてこの方面における従来の研究業績を通覧すると、抗原としては主としてツベルクリン、ツベルクリン蛋白質、多糖体および磷脂質系のもとははいわゆる Boquet et Nègre の antigène méthylique (メチル抗原)²⁰⁾ が用いられてきたが、研究者の大部分は抗原の精製ないしは術式の改良に意を用い、はたしてこれら異質の抗原物質に対するそれぞれの抗体が結核血清の中に存在するものかどうか、もし存在するとすれば、それらは複雑な結核症の経過とどのような関連性において発現消長するものかという点についてはほとんど考慮が払われていなかった。もちろん、結核蛋白質、多糖体および脂質を抗原として赤血球凝集反応、溶血反応 (Brodhage und Fey, 1955; Popp, 1955; Gernez-Rieux et Taquet, 1951; 進藤, 歌橋, 昭 32; Maillard and Gagliardo, 1952)、感作カオリンあるいはコロジウム凝集反応 (山本, 昭和 29; Weir, 1941) および補体結合反応 (Nègre, 1956) 等によつて実験的結核症における抗体の消長を追及した研究は少数ながら存在するが、用いられた血清反応および抗原の特異性がはつきり立証されていないので、検出された抗体がはたしてそれぞれの抗原に対する特異抗体かどうかはなほだ疑わしいのである。のみならず磷脂質抗原として一般に考えられている Boquet et Nègre のメチル抗原は結核菌の単なるメタノール抽出液にすぎず、その主成分は磷脂質ではあるが、多量の蛋白および多糖体系の不純物を混有してい

る。したがつて本抗原で検出された抗体がはたして磷脂質に対する特異抗体かどうか、これもはなほだ疑わしいといわざるをえない。

そこでわれわれはまず磷脂質系の簡単かつ特異的な血清反応を見出すことを希望しながら、メチル抗原を化学的に精製して血清学的に単純な磷脂質を分離することに成功し³¹⁾、これで正常緬羊血球を感作すると結核血清との間に立派に赤血球凝集反応を起こすことを確認し、さらに本反応は特異反応であつて磷脂質抗体のみを検出することをつきとめた^{31)30)32)~34)}。この研究と並行して、精製ツベルクリン蛋白質、多糖体および菌体蛋白質、多糖体を用い、抗体吸収法により、上述の Middlebrook-Dubos 反応および Boyden 反応もまた血清学的特異反応であつて、前者は特異的に多糖体抗体を、後者は蛋白抗体のみを検出することを確認した¹¹⁾³⁶⁾。すなわち上述の 3 つの感作赤血球凝集反応によつて結核血清中には少なくとも結核蛋白質、多糖体および磷脂質に対応する抗体がそれぞれ独立して存在していることが証明されたのである。続いて実験的結核症および人の結核症において 3 つの抗体の消長を追及して、これら抗体の中で磷脂質抗体が結核症の病理学的ならびに臨床的経過の軽重に並行して産出されることを見出し、人の結核症の血清学的診断には磷脂質抗体の消長をこそ追及すべきであるとの結論に達したのである²²⁾³¹⁾³⁷⁾³⁸⁾。そこで赤血球の代りにカオリン粒子を用いて「結核菌磷脂質感作カオリン凝集反応 (以下カオリン反応)」の術式を確立³⁾¹⁰⁾、同時に抗体の易熱性に着目して、EDTA (disodium ethylenediaminetetraacetate) による血清の化学的非動化法を考案して、カオリン反応の安定性を高めると同時に最大限の陽性率と抗体価を得ることに成功したのである。本報告はこれら一連の研究の概要である。

II 3つの抗体と実験的結核症

ウサギを 4 群に分け、第 1 群には BCG を皮下に、第 2 群には静脈内に、第 3 群には有毒ヒト型菌仲野株を皮下に、第 4 群には静脈内に接種して (接種量 1 mg)、3 つの感作赤血球凝集反応で定期的に抗体の産生状況を追及してみると、蛋白質および多糖体抗体、とくに多糖体抗体は菌の毒力および感染様式にほとんど関係

なくいずれの実験群においても大体一様に産生されるが、これに反して磷脂質抗体の産生は菌の毒力および感染様式によつて著しく影響を受けることが認められた。すなわち磷脂質抗体の産生は BCG 皮下群ではきわめて弱く、BCG 静脈群では強い。また有毒菌仲野株接種群では BCG 群よりもさらに強くとくに仲野株静脈群では病変の進行とともに抗体産生が増強する傾向がみられた(図 1, 2, 3)。

図 1 Middlebrook-Dubos 反応の推移

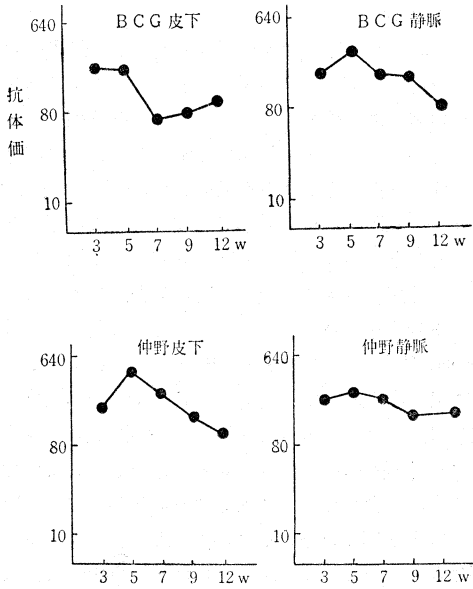


図 2 Boyden 反応の推移

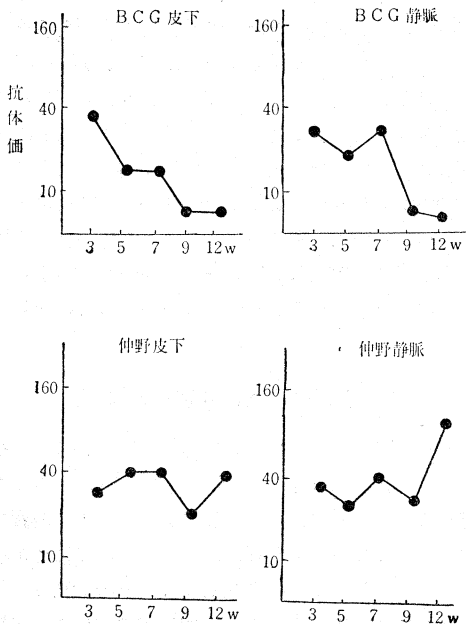
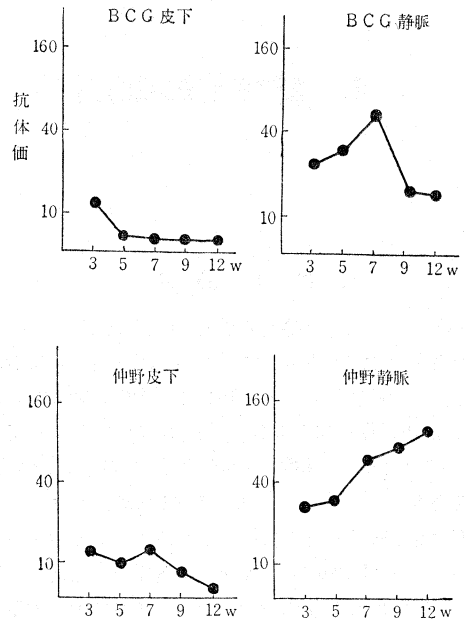


図 3 磷脂質感作赤血球凝集反応の推移



以上の差異は結核抗原の化学的性状によるものと思われる。すなわち結核菌蛋白質および多糖体には水溶性のものが多く、結核菌が生体内に存在しているだけで常に体液中に融出されて間断なく抗体産生が促され、これに反して磷脂質は吸湿性ではあるが水溶性でないので、結核菌が単に生体内に存在するだけでは抗体産生が促されることは少なく、主として生体内の結核菌が強度に破壊融解を起こすような条件下で抗体が産生されるものと考えられる。

また生体内に接種された BCG は接種後 1~2 カ月ころまでは増殖するが、その後は進行性病変を形成せずに体内から消失することはすでに認められている事実であるし、他方毒力菌を静脈内に接種すると皮下感染の場合に比べて早期に強度の病変が形成されることも知られている。これらの事実と磷脂質抗体の消長を比較考察すると、磷脂質抗体の消長が結核病変の進行状況をよく反映していることがうかがわれる。この事実は次に述べる人の肺結核症の場合にもよく認められた。

III 3つの抗体と人の肺結核

療養中の結核患者 201 名とツベルクリン反応陽性ないわゆる健康者 100 名について赤血球凝集反応により 3 つの抗体の態度を追及したところ平均抗体価はいずれも患者に高く健康者に低かつたが、陽性率からみると、多糖体反応は患者健康者の別なく 100% 陽性、蛋白反応は患者に 55% 内外、健康者に 45% 内外陽性、これに反して磷脂質抗体は患者には 80% 内外陽性、健康者には 5% 内外であった。そこで患者を活動性と非活動

性に分け、健康者と対比して抗体価の度数分布を調べてみると、多糖体および蛋白反応は3者間に著差を示さなかつたが、磷脂質反応は明らかに活動性患者に高く、非活動性これに次ぎ健康者にはきわめて低いことが認め

られる。すなわち磷脂質抗体の消長は陽性率からみても抗体価からみても肺結核の活動性非活動性と密接な並行関係をもっていることが分かる(図4)。

IV 抗体の易熱性

被検血清を検査直前に56°C, 30'加熱して非働化することは現在血清学上の常識である。すなわち56°C, 30'の加熱によつて補体は非働化されるが抗体は影響を受けないとされ、そこになんら疑いをさしはさむものはない。われわれは結核菌磷脂質感作赤血球凝集反応の感度を調べるためにこの点を再確認する必要があつたので、実験を行なつたところ、従来の定説に反して、結核抗体とくに磷脂質抗体は56°C, 30'の非働化操作によつて著しくその機能が失われることが明らかにされた。

周知のごとく補体作用はMg⁺⁺およびCa⁺⁺の存在下ではじめて発現するのであるから、これらイオンの作用を阻止すれば間接的に補体は非働化されるはずである。EDTAはこれらイオンをキレートするので、この物質の適当量を被検血清に加えて化学的に補体を非働化する方法を案出した。そこで52例の肺結核患者血清についてEDTA非働化法と加熱非働化法を赤血球凝集反応によつて比較してみたところ、加熱すると平均抗体価において多糖体抗体は約1/2に、磷脂質抗体は1/3以下に機能が低下することが分かつた(表1)。蛋白抗体も同様な影響を受ける。このことは血清学上重要な知見で、ひとり結核血清学の領域ばかりでなく、一般血清学の研究にさいしても今後考慮されなければならない事実と思われる。

以上の実験結果からEDTAによる化学的非働化法を採用することにより磷脂質赤血球凝集反応の感度を最高度高めることができた。

図4 病勢と各抗体価の分布

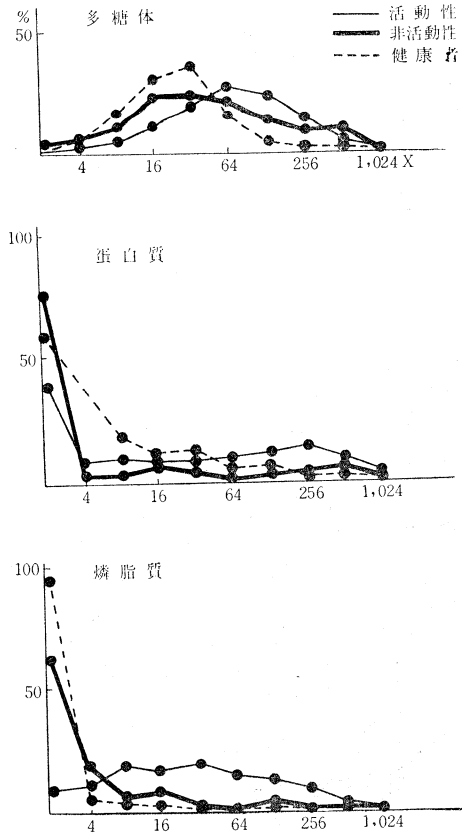


表1 抗体の易熱性 (感作赤血球凝集反応)

多糖体抗体					磷脂質抗体				
非働化操作	被検例	陽性例	陽性率	平均抗体価	非働化操作	被検例	陽性例	陽性率	平均抗体価
加熱	52	48	92.3	33.3	加熱	52	22	42.3	15.4
EDTA	52	52	100.0	68.8	EDTA	52	47	90.3	50.8

V 結核菌磷脂質感作カオリン凝集反応

これまでの実験で、結核菌磷脂質感作赤血球凝集反応が診断法として価値があることが分かつたので、次に反応操作を簡易化するために赤血球の代わりにカオリン粒子を使用する方法を研究して、「結核菌磷脂質感作カオリン凝集反応」を確立した。

一般に感作カオリン凝集反応を実施する場合は、他の血清反応の場合と違って、反応メデウムとして燐酸緩衝食塩水は使用できないとされ現在一般に梅毒診断に用いられているカルディオライピン感作カオリン凝集反応のさいは通常の生食水を使用する建前になつている。結核菌磷脂質カオリン凝集反応の場合も同様であつて、燐酸緩衝食塩水を用いると反応は出現しないか出現しても微

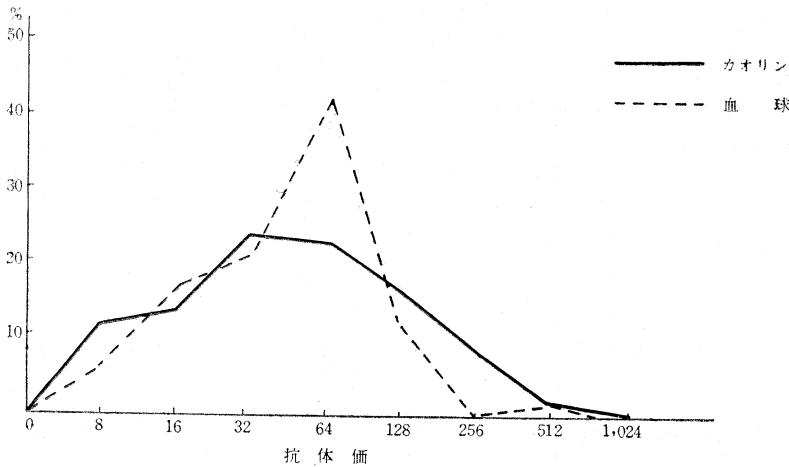
弱不規則で問題にならない。この理由をいろいろ追及した結果、燐酸分子が比較的大きいためにカオリン粒子に対する抗原の吸着を阻害することが推定されたので、燐酸緩衝液の代わりにトリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、マレエート緩衝液を選びこれに相当量の EDTA を加えて TME 緩衝液をつくり、反応メヂウムに用いたところ規則正しい美しい凝集反応が出現した。すなわ

ち TME 緩衝液はカオリン反応には不可欠の試薬である。そこで 103 例の肺結核患者血清についてカオリン反応と赤血球凝集反応を同一抗原を用いて比較してみたところ両者は全く同様な血清学的価値をもつことが明らかにされた（表 2, 図 5）。カオリン反応の場合は抗原量は赤血球凝集反応の場合に比べて 1/50 以下で間に合う。

表 2 カオリン凝集反応と赤血球凝集反応の比較

抗体価		0	8	16	32	64	128	256	512	1024	計
カオリン	実数	0	12	14	25	24	17	9	2	0	103
	(%)	(0)	(11.5)	(13.6)	(24.2)	(23.1)	(16.5)	(8.8)	(1.8)	(0)	(100)
血 球	実数	0	7	17	22	44	12	0	1	0	103
	(%)	(0)	(6.8)	(16.5)	(21.3)	(42.7)	(11.5)		(0.9)	(0)	(100)

図 5



VI 肺結核患者におけるカオリン凝集反応

a. 患者および健康者における反応成績：以前の研究で抗体価 8~16X が陽性の限界であることが推計学的に確かめられたので、ひとまず 8X 以上を陽性として、5カ所の療養所に入所中の患者 1,402 名とツ反陽性ない

わゆる健康者 303 名にカオリン反応を実施した。陽性率は患者で 95.4%，健康者で 12.9%，平均抗体価は患者で 55.8，健康者で 1.5 であった。健康者の中で高い抗体価を示したものはツ反応陽転直後のもので、また 16X 以上の抗体価を示したもののなかから以後数名の発病者がレントゲン診断で発見された（表 3）。

表 3 各施設における成績

区分	施設名	抗体価										計	陽性率
		0	8	16	32	64	128	256	512	1,024			
肺結核患者	札幌療養所	24	15	43	53	39	25	3	1	0	203	88.2	
	小樽療養所	6	9	12	23	48	44	28	13	2	185	96.8	
	旭川療養所	13	7	43	63	45	22	21	6	0	220	94.1	
	北一療養所	13	13	48	57	54	73	55	21	36	370	96.5	
	北二療養所	9	44	49	112	74	79	37	18	2	424	97.9	
	計	65	88	195	308	260	243	144	59	40	1,402	95.4	
	(%)	(4.6)	(6.3)	(13.9)	(22.0)	(18.6)	(17.4)	(10.3)	(4.2)	(2.8)			

区分	施設名	抗体価										計	陽性率
		0	8	16	32	64	128	256	512	1,024			
いわゆる健康者	札幌療養	35	3	1	0	0	0	0	0	0	0	39	10.3
	小樽療養	121	1	5	1	5	0	0	0	0	133	9.0	
	旭川療養	25	4	3	1	0	0	0	0	0	33	24.2	
	北一療養	54	4	4	0	0	1	0	1	0	64	15.6	
	北二療養	29	4	1	0	0	0	0	0	0	34	14.7	
	計	264	16	14	2	5	1*	0	1*	0	303	12.9	
(%)	(87.1)	(5.3)	(4.6)	(0.7)	(1.7)	(0.3)	0	(0.3)	0				

*：ツ反応陽転直後の看護学院生徒

b. 空洞の有無と反応成績：空洞の有無によつて患者を分けてみると陽性率も抗体価も有空洞者に明らかに高

表4 空洞の有無と反応成績

空洞	抗体価										計	陽性率	平均抗体価
	0	8	16	32	64	128	256	512	1,024				
あり	実数	18	23	84	178	176	196	123	54	35	887	98.0	84.3
	(%)	(2.0)	(2.6)	(9.5)	(20.1)	(19.8)	(22.1)	(13.9)	(6.1)	(3.9)			
なし	実数	47	65	109	129	82	46	20	4	5	507	92.7	24.7
	(%)	(9.3)	(12.8)	(21.5)	(25.4)	(16.2)	(9.1)	(3.9)	(0.8)	(0.9)			
不明	実数	0	0	2	1	2	1	1	1	0	8	/	/
	(%)	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
計	実数	65	88	195	308	260	243	144	59	40	1,402	95.4	55.8
	(%)	(4.6)	(6.3)	(13.9)	(22.0)	(18.6)	(17.4)	(10.3)	(4.2)	(2.8)			

c. 排菌の有無と反応成績：排菌の有無によつて患者を分けてみると、陽性率も抗体価も明らかに排菌者に高い。とくに排菌者では100%近い陽性率を示したことは注目に値すると思われる(表5)。

表5 排菌の有無と反応成績

排菌	抗体価										計	陽性率	平均抗体価
	0	8	16	32	64	128	256	512	1,024				
陽性	実数	5	21	65	175	180	166	109	47	36	805	99.4	91.7
	(%)	(0.6)	(2.9)	(7.8)	(21.3)	(22.3)	(20.6)	(13.6)	(6.0)	(4.6)			
陰性	実数	60	67	129	133	78	77	35	12	4	595	89.9	49.8
	(%)	(10.1)	(11.3)	(21.6)	(22.4)	(13.1)	(13.0)	(6.0)	(2.1)	(0.7)			
不明	実数	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2	/	/
	(%)	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
計	実数	65	88	195	308	260	243	144	59	40	1,402	95.4	55.8
	(%)	(4.6)	(6.3)	(13.9)	(22.0)	(18.6)	(17.3)	(10.3)	(4.2)	(2.8)			

d. 血沈値と反応成績：血沈値を高度促進、中等度促進および正常に分けて比較すると、陽性率には著差はないが、平均抗体価が血沈値の低下に並行して低下するのが認められた(表6)。

反応成績を比較してみると、重症混合型から浸潤乾酪型を通じて治癒に赴くに従つて陽性率はなだらかに下降するが、平均抗体価はきわめて顕著な差をみせながら下降するのが認められた。とくに重症混合型では100%近い陽性を示し、平均抗体価も158.3ときわめて高く、こ

e. 学研分類と反応成績：学研分類による病型別に反

れに反して無所見者および切除肺患者では平均抗体価は11.8で重症混合型の1/10以下に低下していることは注目に値すると思う(表7)。

f. N.T.A. 分類と反応成績：この場合も学研分類と同様、病巣の拡りが高度から軽度になるにつれて陽性率は緩慢に下降するが、平均抗体価はきわめて顕著に下降するのが認められた(表8)。

g. 活動性分類と反応成績：活動性分類に当てはめて反応成績を比較してみると、活動性、不活動性、健康者になるにつれて陽性率も平均抗体価も顕著に下降するのが認められた(表9)。

以上の諸成績は結核菌磷脂質感作カオリン凝集反応が肺結核の活動性非活動性を如実に反映することを示すものと思われる。

表6 血沈値と反応成績

抗体価		0	8	16	32	64	128	256	512	1,024	計	陽性率	平均抗体価
高度促進	実数	2	5	17	52	47	68	52	21	17	281	99.3	121.4
	(%)	(0.7)	(1.7)	(6.0)	(18.5)	(16.7)	(24.2)	(18.5)	(7.5)	(6.0)			
中等度促進	実数	4	12	41	61	70	68	35	18	11	320	98.7	78.2
	(%)	(1.3)	(3.7)	(12.8)	(19.1)	(21.9)	(21.3)	(10.9)	(5.6)	(3.4)			
正常	実数	58	71	136	194	142	105	55	17	11	789	92.6	35.8
	(%)	(7.4)	(9.0)	(17.2)	(24.6)	(18.0)	(13.3)	(6.9)	(2.2)	(1.4)			
不検	実数	1	0	1	1	1	2	2	3	1	12	/	/
	(%)	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
計	実数	65	88	195	308	260	243	144	59	40	1,402	95.4	55.8
	(%)	(4.6)	(6.3)	(13.9)	(22.0)	(18.6)	(17.4)	(10.3)	(4.2)	(2.8)			

表7 学研分類による病型と反応成績

抗体価		0	8	16	32	64	128	256	512	1,024	計	陽性率	平均抗体価
F	実数	2	4	8	29	32	51	46	23	15	210	99.1	158.3
	(%)	(0.9)	(1.9)	(3.8)	(13.8)	(15.7)	(24.3)	(22.0)	(11.0)	(6.7)			
B	実数	9	13	44	95	91	107	52	13	20	444	98.0	75.3
	(%)	(2.0)	(2.9)	(9.9)	(21.3)	(20.4)	(24.1)	(11.7)	(2.9)	(4.5)			
C	実数	36	57	117	143	122	79	43	22	5	624	94.2	39.7
	(%)	(5.8)	(9.1)	(18.7)	(22.9)	(19.6)	(12.7)	(6.9)	(3.5)	(0.8)			
D	実数	4	8	17	21	5	1	0	0	0	56	92.9	18.3
	(%)	(7.1)	(14.2)	(30.4)	(37.5)	(8.9)	(1.8)	(0)	(0)	(0)			
OまたはRe	実数	10	6	5	13	3	3	0	0	0	40	75.0	11.8
	(%)	(25.0)	(15.0)	(12.5)	(32.5)	(7.5)	(7.5)	(0)	(0)	(0)			
その他	実数	4	0	4	7	7	2	3	1	0	28	/	/
	(%)	/	/	/	/	/	/	/	/	/			
計	実数	65	88	195	308	260	243	144	59	40	1,402	95.4	55.8
	(%)	(4.6)	(6.3)	(13.9)	(22.0)	(18.6)	(17.4)	(10.3)	(4.2)	(2.8)			

表 8 N.T.A. 分類による病巣の拡りと反応成績

抗体価		0	8	16	32	64	128	256	512	1,021	計	陽性率	平均抗体価
拡 り	実 数	6	9	31	79	69	98	75	34	26	427	98.6	114.6
	(%)	(1.4)	(2.1)	(7.3)	(18.5)	(16.2)	(23.0)	(17.6)	(7.9)	(6.1)			
高 度	実 数	15	28	77	122	137	112	58	19	12	580	97.4	79.8
	(%)	(2.6)	(4.8)	(13.8)	(21.0)	(23.8)	(19.3)	(10.0)	(3.3)	(1.9)			
中 等 度	実 数	44	51	87	103	50	30	11	6	2	384	88.5	16.2
	(%)	(11.5)	(13.3)	(22.7)	(26.8)	(13.0)	(7.8)	(2.9)	(1.7)	(0.5)			
軽 度	実 数	0	0	0	4	4	3	0	0	0	11	—	—
	(%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
不 明	実 数	65	88	195	308	260	243	144	59	40	1,402	95.4	55.8
	(%)	(4.6)	(6.3)	(13.9)	(22.0)	(18.6)	(17.4)	(10.8)	(4.2)	(2.8)			
計	実 数	65	88	195	308	260	243	144	59	40	1,402	95.4	55.8
	(%)	(4.6)	(6.3)	(13.9)	(22.0)	(18.6)	(17.4)	(10.8)	(4.2)	(2.8)			

表 9 活動性分類と反応成績

抗体価		0	8	16	32	64	128	256	512	1,024	計	陽性率	平均抗体価
区 分	実 数	15	34	112	230	225	227	135	56	38	1,072	98.6	80.8
	(%)	(1.4)	(3.2)	(10.4)	(21.5)	(21.0)	(21.2)	(12.6)	(5.2)	(3.5)			
活 動 性	実 数	48	54	83	76	33	15	9	3	2	323	85.1	16.4
	(%)	(14.9)	(16.7)	(25.7)	(23.5)	(10.2)	(4.6)	(2.8)	(0.9)	(0.6)			
不 活 動 性	実 数	2	0	0	2	2	1	0	0	0	7	—	—
	(%)	—	—	—	—	—	—	—	—	—			
不 明	実 数	65	88	195	308	260	243	144	59	40	1,402	95.4	55.8
	(%)	(4.6)	(6.3)	(13.9)	(22.0)	(18.6)	(17.4)	(10.3)	(4.2)	(2.8)			
計	実 数	264	16	14	2	5	1	0	1	0	303	12.9	1.5
	(%)	(87.1)	(5.3)	(4.6)	(0.7)	(1.7)	(0.3)	(0)	(0.3)	(0)			
い わ ゆ る 健 康 者	実 数	264	16	14	2	5	1	0	1	0	303	12.9	1.5
	(%)	(87.1)	(5.3)	(4.6)	(0.7)	(1.7)	(0.3)	(0)	(0.3)	(0)			

Ⅶ 珪肺結核症とカオリン凝集反応

周知のごとく、珪肺症のもつとも重要な合併症はいうまでもなく結核であるが、その精密なレントゲン診断はかなり至難とされている。そこで各型の珪肺症 150 例と同じ療養施設に入院中の単純肺結核症 16 例にカオリン反応を実施してみたところ、単純結核には 100 %陽性、珪肺患者には 69 %の陽性率を示した。珪肺症における肺結核合併率は死後病理解剖所見から60~80%とされているので、カオリン反応の成績がこの数値とよく一致することは興味深い(表 10)。そこで塵肺法による分類に当てはめて各型の陽性率を出してみると、第Ⅱ型、第Ⅲ型に陽性率が高かったが、第Ⅰ型および第Ⅳ型でも約半数あるいはそれ以上のものが陽性反応を示し

表 10 珪肺症全患者の陽性率

	総 数	陽 性	陰 性	陽性率	平均抗体価
珪 肺 症	150	103	47	68.7	31.6
単 純 結 核	16	16	0	100	29.3

た。すなわちカオリン反応の成績からみると肺結核合併症は各型間に散在していることが分かる(表 11)。次にレ線所見上の読みと反応成績を比較してみると、tb+すなわち活動性肺結核を合併していると診断されたものでは 85.6 %が陽性反応を呈したが、tb0, tb-, tb±すなわち結核合併症がないかあるいは現在は活動性結核の合併症はないと診断されたもののうち 38.6 %が陽性反応を呈した。

表 11 塵肺法による分類

区 分	人 員	陽性者	陰性者	陽 性 率
PR ₁	P	3	3	57.1
	M	10	5	
	N	1	0	
PR ₂	P	6	3	74.4
	M	63	52	
	N	17	9	
PR ₃	P	1	1	83.3
	M	15	11	
	N	8	8	
PR ₄	P	1	0	42.3
	M	19	8	
	N	6	3	

表 12 レ線上の読みとの比較

区 分	人 員	陽 性	陰 性	陽 性 率
tb0	13	5	8	38.5
tb-	14	7	7	
tb±	25	8	17	
tb+	98	83	15	84.7

表 13 非結核性疾患とカオリン凝集反応

病 名	抗体価		0	8	16	32	64	128	256	512
	例 数									
癌 および 肉 腫	10		7	2	1					
肺および気管支疾患	11		7	2	1	1				
胃 腸 疾 患	18		7	7	4					
循 環 器 疾 患	11		9	1	1					
リ ウ マ チ	9		4	4					1*	
糖 尿 病	6		2	2	2					
骨 軟 骨 疾 患	27		12	9	4 [#]	1 [#]	1 [#]			
腎 疾 患	15		8	5	2					
肝 胆 嚢 疾 患	13		3	3 ^b	2 ^b	3 ^b	1 ^b		1 ^b	
ノ イ ロ ー ゼ	26		11	15						
湿 疹	5		1	2	0	2				
計	151		71	52	17	7	2		2	
(%)	(100)		(47.0)	(34.4)	(11.3)	(4.6)	(1.3)		(1.3)	

※：重症慢性関節リウマチ

#：経過の遷延した骨折または頭部外傷を伴っている骨折

b：慢性肝炎および肝硬変

反応と考えられる。しかしこのことは、類属反応の出現する頻度と疾病の性質からみて、肺結核に対するカオリン反応の診断的価値を減少するものではないと思われるが、一般患者にカオリン反応を実施する場合はこのことは一応心にとどめておく必要があると思う。

前述したように、一般活動性肺結核症の場合はほとんど 100%に近い陽性率がみられ、かつツ反応陽性な健康者では 10%内外である。この数値と今述べた珪肺症における数値とを考え合わせると、珪肺症における結核合併症のレントゲン診断がいかに至難であるかが想像できると同時に、カオリン反応が将来この方面においても重要な役割を演ずる可能性があるように思われる。

また空洞および排菌の有無に分けて比較したところ一般肺結核患者の場合と大差はなかつた。

VIII 非結核性疾患とカオリン凝集反応

a. 一般患者における反応成績：カオリン反応の特異

性を調べる目的で、癌および肉腫、結核以外の肺および気管支疾患、胃腸疾患、循環器疾患、リウマチ、糖尿病、骨軟骨疾患、腎疾患、肝胆嚢疾患、ノイローゼ、湿疹など合わせて 151 例の非結核性疾患についてカオリン反応を実施してみたところ、過半数が陽性反応を呈したが、大部分は 8~16X の微弱反応で、32X 以上の反応は少数ながら慢性遷延性の頭部外傷および骨折、慢性肝炎および肝硬変、重症関節リウマチおよび湿疹にみられた(表 13)。一般に慢性経過をとる腎肝疾患、リウマチ、アレルギー性疾患には非特異的凝集素が存在することが知られているので、これらの反応はそのための類属

b. 梅毒血清における反応成績：42 例の梅毒血清についてカオリン反応を調べたところ 15 例が陽性反応を示したが、うち 13 例は 16X 以下の微弱反応で 32X 陽性が 2 例あつた。これらの梅毒血清はカルディオライピンに対してはすべて 10X から 320X の抗体価を

示す。したがって両者の間には相関関係は認められない。少なくともわれわれの方法で抽出精製した結核磷脂質は梅毒抗体とは関係がないといえよう(表14)。

表14 梅毒血清と反応成績

	27	5	8	2	42	
梅毒カル デオライ ピン、 カオリン 反応 抗体価	320	2	1	2		5
	160	3		1		4
	80	9		1	2	12
	40	6	3	1		10
	20	5		1		6
	10	2	1	2		5
	0	8	16	32	64	
	結核磷脂質カオリン反応 抗体価					

c. らい血清における反応成績：ツ反応が完全に陰性ならぬ患者からとつた50例の血清について赤血球凝集反応で調べたところ、22例が陽性反応を呈したが、いずれも抗体価10X以下の微弱反応であつた。これに反してツ反応陽性な患者からとつた72例の血清についてカオリン反応を調べたところ、陽性例59例、82%、そのうち32X以上陽性例は30例、約41%であつた。この事実もまた結核カオリン反応の特異性を示すと同時に、ツ反応陽性ならぬ患者には活動性肺結核の合併症がかなり存在することを示しているものではないかと思う(表15)。

表15 らい血清と反応成績
ツ反応陰性者血清50例
(赤血球凝集反応)

抗体価	0	5	10	20	40	80
実数	28	14	8	0	0	0

ツ反応陽性者血清72例
(カオリン反応)

抗体価	0	8	16	32	64	128	256
実数	13	6	23	14	7	6	3

IX 考 案

1928年 Pinner は結核菌体にはアセトン・クロロホルム不溶、アルコール可溶性の非蛋白抗原が存在するこ

とを指摘し²³⁾、翌1929年 Dienes はリポイド溶媒で抗原物質が抽出されることを報告⁷⁾、同年 Boquet et Nègre はメタノール抽出によつてリポイド系の抗原「メチル抗原」を分離した²⁰⁾。このメチル抗原の活性因子は Macheboeuf および協同研究者の詳細な化学分析によつて phosphoaminolipid なることが確かめられた^{15)~17)}。下つて1954年 Meynell は結核菌は表在性抗原として多糖体および磷脂質をもち深部抗原として蛋白質をもつていと報告している¹⁸⁾。このように結核菌磷脂質は結核蛋白質および多糖体と同様試験管内抗原性があることは古くから知られていたが、はたして磷脂質抗体が結核感染個体の血清中に独立して存在しているかどうかはつきりつきとめられていなかった。われわれの研究によつてはじめてこの点が確認され、同時に磷脂質抗体は結核症の病勢に並行して産生されることも確かめられたのである。多糖体および蛋白抗体ははじめに述べたように単に「感染」という事実がありさえすれば、程度の差はあつても、患者および健康者に広く産生されるので、これらの抗体を検出する血清反応はツベルクリン反応となら選ぶところがないといえる。一時囁まれた Middlebrook-Dubos 反応がその後数年にしてその診断的価値がすっかりうすらいでしまつたのはわれわれの研究結果からみれば当然の帰結であつたといえよう。

近年(1959) Parlett and Youmans は活動性結核症の血清学的診断法としてツベルクリンを抗原とする寒天二重拡散法 (gel double-diffusion technique) による沈降反応を考案し本反応の成績は753名の肺結核患者について総陽性率は76.2%、高度活動性患者 (far advanced active cases) では84.2%、中等度活動性患者 (moderately advanced active cases) では73.5%、軽度活動性患者 (minimally active cases) では57.8%、456名の健康者(うち67.4%はツ反応陰性)では2.1%と報告している²⁵⁾²⁶⁾。われわれもこの方法を追試して患者には大同小異の成績を得たが、ツ反応陽性な健康者では陽性率は15%以上であつた²⁸⁾。同じ分類法によるわれわれのカオリン反応の成績はそれぞれ98.6%、97.4%、88.5%であり、全体として95.4%、ツ反応陽性な健康者では10%内外であるから、Parlett and Youmans 法はカオリン反応にはるかに及ばないのである。のみならずこの方法の最大の難点はツベルクリンをそのまま抗原として使用していることである。

周知のごとくツベルクリンの中には抗原物質として蛋白質、多糖体およびリピッドが含まれているが、それらの濃度には同一菌株から同一方法で製造したツベルクリンでもサンプルによつてかなりの動揺がみられ、血清学的に一定の力価をもつツベルクリンを製造することはなほ困難である。菌株が異なればなおさらのことであ

る。このことはツベルクリン抗原とする Middlebrook-Dubos 反応の成績が用いる ツベルクリンのサンプルによつて著しく動揺することで明らかである(14)(29)(43)。

したがつて Parlett and Youmans 法はツベルクリンのサンプルによつてかなりの動揺を呈するはずであるし、のみならずいずれの抗原抗体系が反応の場に現われてくるか知る由もない。もし主として多糖体抗原が反応の場に現われるような場合には、患者における陽性率が高くなると同時に健康者の陽性率も高くなるであろう。もし磷脂質抗原が反応の場に主役を演ずれば活動性に並行するような成績が得られ、蛋白質抗原であれば陽性率は低下するであろう。ツベルクリン抗原とするかぎり本反応もまた Middlebrook-Dubos 反応と同様な運命を辿るのではないかと想像される。因みにわれわれの研究室でツベルクリン蛋白質および多糖体を別々に抗原として Parlett and Youmans 法で患者および健康者血清を調べたところ、いずれの抗原でも両者間に有意の差はみられなかつたことを付記しておきたい。

いずれの血清反応もそれが診断法として使用されるためには、抗原力価が常に一定していることが最大の条件である。この点われわれの抽出精製法を用いれば、菌株を問わず血清学的に常に一定の力価を有する磷脂質を取り出すことができる。その至適濃度はメタノール溶液として $0.1 \sim 0.2 \text{ mg/ml}$ である。またこの磷脂質は血清学的単純抗原であつて、ウサギに注射すると磷脂質抗体以外の抗体は産生されない(40)。

近年 C-reactive protein test (C. R. P. test) が活動性結核の診断法として研究されている。われわれも先年この方法を研究して、その成績が肺結核の活動性をかなりよく反映することを知つた。すなわち本反応は活動性患者に強く出現し、病勢の好転とともに消失し、外科手術患者では術後陽性となり治癒とともに陰性化し、また手術侵襲の大きいものほど陰性化が遅れ、合併症があれば反応は依然として陽性を持続する。しかし本反応は結核症に対する特異反応ではなく、一般急性炎症にみられる非特異反応である。したがつて鑑別診断法としての価値は全然なく、本反応が陽性であるからとつて結核と断定することはできない。また本反応によつて結核症の経過を追及する場合でも、反応の陰性化は一応急性炎症症状の消失を意味するが、病変の治癒ないしは病勢の停止を意味しないのである。われわれの研究で重症混合型および浸潤乾酪型に化学療法を施した場合 C. R. P. test は 1~4 カ月の短時日でほとんどすべてが陰性化したが、これはその証査である。したがつて C. R. P. test の結核診断価値は特異反応であるカオリン反応にはるかに及ばないのである。

結核カオリン反応が活動性肺結核の診断法として高い

価値をもっていることはこれまでのわれわれの研究結果から異論の余地なく証明されたと思う。われわれは別の臨床実験において、シュープに先行する急激な抗体価の上昇、治癒に先行する抗体価の下降を認め、また外科手術の場合は、病巣が完全に摘出されると抗体価は短時日のうちに下降するが、遺残病巣があつたり手術が不成功に終わった場合には依然として高い抗体価が持続することを認めている³⁾。また 16X 以上の抗体価を示した健康者から以後レントゲンの発病者が発見され、また一般患者の中から肺結核、腎結核、結核性脳膜炎などが早期に発見されたことが報告されている。また肺癌、肺膿瘍などの肺結核類似疾患には高い反応は出現しない。このような事実は磷脂質カオリン反応の診断的価値がきわめて高いことを物語るものと思う。

最後に磷脂質カオリン反応の陽性の限界について考察してみよう。いずれの血清反応でも多少の類属反応は血清学的に避けられないので、本反応も例外ではなく、16X 以下の微弱反応は非結核性疾患にもかなりみられる。しかし 16X の抗体価を示した健康者から発病者が発見されているので、この範囲内には特異反応と非特異反応が混在しているものと思われる。したがつて一般結核検査の場合は 16X 以下の反応は疑陽性としてチェックして日を改めて再検査し、32X 以上のものについて精密検査をするかあるいは化学予防を施すと発病を未然に防ぐことができるであろう。また患者の経過を追及する場合は抗体価が 16X 以下に低下した場合に治癒ないし病勢停止と考えて大過ないであろう。すなわち 32X 以上を「血清学的活動性」とみなすのである。この観点にたつて将来の問題として考えてみたいことは、本研究において現行の活動性分類に従つて活動性と診断された患者は 98.6% ときわめて高い陽性率を示したが、そのうち 15.0% は 16X 以下の低い抗体価を示し、反対に不活動性と診断された患者のうち 42.7% は 32X 以上の抗体価を示し、血清学的には依然活動性と判断しなければならないことである。レントゲン診断法は主観的方法であり、血清学的診断は客観的方法であるから両者は必ずしも一致するものではないが、何とつても血清反応は生体内の眼にみえない微妙な動きを反映するので主観的診断に勝ること必定である。したがつて将来はレントゲン所見の読みのみを主体とせず、それに血清学的所見を加えた活動性分類法の確立が望ましい。かくすることによつて結核の発病、経過、予後が的確に診断され、ひいては治療、予防および管理の適正を期することができるであろう。

謝 辞

本総会において特別講演の機会と榮譽をお与え下さつた会長日比野進教授に心から厚く御礼申し上げます。本

研究は国立北海道第一、第二療養所、国立札幌療養所、国立小樽療養所、国立療養所旭川病院、札幌市立病院、国立岩見沢労災病院および国立松丘保養園の絶大なる御協力によるものであります。所長および院長以下関係各位に厚く御礼申し上げます。また本研究は文部省試験研究費、特殊研究費に負うところはなほ大であります。あわせて深謝の意を表します。

主 要 文 献

- 1) 阿波克美：胸部疾患，2：479，昭33.
- 2) 阿波克美：結核の研究，第14集に発表の予定，昭36.
- 3) 安達恵：結核の研究，第14集に発表の予定，昭36.
- 4) Boyden, S. V. : J. Exp. Med., 93 : 107, 1951.
- 5) Brodhage, H. & Fey, H. : Z. Hyg., 141 : 76, 1955.
- 6) Cole, L. R., Matloff, J. T. & Farrell, R. : J. Exp. Med., 102 : 647, 1955.
- 7) Dienes, L. : J. Imm., 17 : 157, 1929.
- 8) Gernez-Rieux, Ch. & Tacquet, A. : Ann. Inst. Past., 81 : 149, 1951.
- 9) Gernez-Rieux, Ch. & Tacquet, A. : S. Karger. Basel, 5 : 66, 1952.
- 10) 深江肇：結核の研究，13：27，昭35.
- 11) 藤田誠一：結核の研究，13：13，昭35.
- 12) 伊藤忠雄他：慶応医学，30：291，昭28.
- 13) Middlebrook, G. & Dubos, R. J. : J. Exp. Med., 88 : 521, 1948.
- 14) Middlebrook, G. : Bull. N. Y. Acad. Med., 28 : 474, 1952.
- 15) Macheboeuf, M. A. & Lévy, G. : Ann. Inst. Past., 53 : 591, 1934.
- 16) Macheboeuf, M. A. & Bonnefoi, A. : Ann. Inst. Past., 55 : 433, 1935.
- 17) Macheboeuf, M. A., Lévy, G. & Faure, M. : Ann. Inst. Past., 55 : 517, 1935.
- 18) Meynell, G. G. : J. Path. Bact., 67 : 137, 1954.
- 19) Maillard, E. R. & Gagliardo, F. J. : Am. Rev. Tuberc., 66 : 762, 1952.
- 20) Negre, L. : Masson, Paris, 1956.
- 21) 小野勝男：結核の研究，10：1，昭34.
- 22) 小野寺忠純：結核の研究，12：23，昭35.
- 23) Pinner, M. : Am. Rev. Tuberc., 17 : 86, 1928.
- 24) Popp, L. : Zeitschr. f. Hyg., 141 : 161, 1955.
- 25) Parlett, R. C. & Youmans, G. P. : Am. Rev. Tuberc., 77 : 462, 1958.
- 26) Parlett, R. C. & Youmans, G. P. : Am. Rev. Resp. Dis., 80 : 153, 1959.
- 27) 進藤宙二・歌橋 徳：日本細菌学雑誌，12：303，昭32.
- 28) 坂井英一・高橋義夫：未公表.
- 29) Salemeron, S. L. & Sherris, J. C. : J. Path. Bact., 73 : 519, 1957.
- 30) 高橋義夫・小野勝男：結核の研究，7：1，昭32.
- 31) 高橋義夫：日本細菌学雑誌，15：935，昭35.
- 32) Takahashi, Y. & Ono, K. : Science, 127 : 1053, 1958.
- 33) Takahashi, Y. & Ono, K. : Am. Rev. Resp. Dis., 83 : 381, 1961.
- 34) Takahashi, Y. & Ono, K. : Am. Rev. Resp. Dis., 83 : 386, 1961.
- 35) Takahashi, Y. & Fukae, H. : Compt. rend. Soc. Biol., 154 : 692, 1960.
- 36) Takahashi, Y., Fujita, S. & Sasaki, A. : Compt. rend. Soc. Biol., 154 : 69, 1960.
- 37) Takahashi, Y. & Onodera, T. : Compt. rend. Soc. Biol., 154 : 887, 1960.
- 38) Takahashi, Y., Mochizuki, K. & Nagayama, Y. : Compt. rend. Soc. Biol., 154 : 1132, 1960.
- 39) Takahashi, Y. & Adachi, K. : Compt. rend. Soc. Biol., 154 : 1129, 1960.
- 40) Takahashi, Y., Kurematsu, S., Yamamoto, K. & Sasaki, A. : Compt. rend. Soc. Biol., séance du 30 sept. 1960, Tokyo.
- 41) Weir, J. M. : P.S.E.M.B., 46 : 47, 1941.
- 42) 山本善三郎：米子医学，5：234，昭29.
- 43) 矢追秀武：奈良医学雑誌，2：248，昭26.

〔質問〕 木村良知（阪府立羽曳野病）

私も本反応を少数例に対して追試し結核症にほぼ特異的に反応することは認められたが、ただ結核症において重・軽症の間の titer の差が比較的少なかった。一つお伺いしたいことは感作抗原を洗滌することなくそのまま用いるようになってきているが、カオリンに吸着されず溶液中に free に残っている抗原が反応を inhibit する危

険はないか。

〔回答〕 本反応は水に対して非常に鋭敏である。脱イオン水を使わなければならない。free な抗原を洗い去る必要はない。洗つても同じである。

〔質問〕 水野伝一（予研）

① 磷脂質抗原が血球凝集反応抗原であるということを用いるためには、緩和な条件で磷脂質のみを酵素的に破

壊し、反応が失われたということを見ればよいと思う。1/1,000 程度の多糖体抗原の存在によつても、同一の現象が起こりうるし、また多糖体抗原プラス磷脂質 *adjuvant* という形としても考えられる。② 菌体或分中には、*cardiolipin* 様の物質も、*lepra* 患者に特異的に結ぶ抗原も（両方とも磷脂質）存在する。これは抽出のたびに本抗原にまぎれてくる可能性が多いから、十分に注意する必要があると思う。

〔回答〕 ① 反応の特異性は抗体吸収法で調べており、多糖系の反応でないことを確かめている。またこの磷脂質を加水分解して糖の部分と他の部分に分けるといづれの部分にも抗原性はなくなる。② そのようなことは十分心得て研究している。私はリポイド抗原には結核、らい、梅毒に共通のものと、各疾患に特異的なものがあるのではないかと思つている。

〔付議〕 山村雄一（九大医化学）

この種の研究においては、化学的な面から精製を行なつてその生物学的作用を明らかにしていくとき、逆に生物学的作用から化学的な面を明らかにするという場合がある。しかしいづれにせよ最後は両者が合一することが望ましい。

〔付議〕 戸田忠雄（九大）

高橋教授の成績は演説としては立派だ。しかしX線診断による活動性か否かの決定を上まわる成績を高橋氏反応が出すかどうかは多くの学者の追試が必要である。もりたてる意味の追試が必要である。

〔付議〕 藤田真之助（東京通信病結核科）

高橋教授の御依頼によつて臨床的に本反応の追試を行なつた。まだ始めたばかりで症例も40例足らずであり、今後の検討を要するが、ここに本反応に関する私の感じだけを申し上げる。

非結核性疾患との鑑別診断としては、肺癌、気管支拡張症などでは低値または陰性を示す。肺結核で活動性の

如何をみると、X線所見における病型が活動性と思われるものでは、比較的高値を示した。すなわち演者の多数例における成績とはほぼ一致している。しかしまだ1回ぐらいの検査なので、今後個々の症例において経過を追つてやつてみたい。たとえば、昨日の「結核管理」のシンポジウムで本反応が復職の一つの指標になるという報告もあつたが、私としては、回復期に向かうにつれて本反応がどういふ変化を示すか、また化学療法や外科療法によつてどう変わるかということ、ことに刺激療法というか免疫療法というか最近試みられつつある副腎皮質ホルモンや各種の菌体抽出物質の化学療法との併用による本反応の経過について追及してみたいと思う。いづれにしても本反応は結核の血清学的診断法として研究する価値のあるものと考えられる。

〔付議〕 岩崎竜郎（結核予防会結研）

座長からX線所見による活動性の判断に関し病変の拡りが問題になるかという質問があつたわけだが、活動性か不活動性かは個体としていうことでX線的にはそれを決定する一つの因子を判定することになる。そのさいは個々の病巣について判断し、拡りは必ずしも問題としない。しかし個々の病巣の安定か不安定かを判断する資料になつたのは、それぞれの悪化あるいは改善の頻度である。この意味からは拡りが非常に広汎なものは個々の病巣の性状だけでは決定しない。しかしこのような判断が高橋氏のいう活動性とどれだけ関連あるかは別問題である。また高橋氏はX線診断は主観的診断だといわれたが、X線写真の所見を「感じ」で判断するからであつて、それは正しくないことである。理論的判断でやれば客観的診断法であり、それでなければ困るのである。

〔総括〕 高橋義夫

本反応とM・D反応とは抗原が全く異なることを御認識になつてほしい。いろいろ御批判頂いて有難うございました。

特 別 講 演

5. 結核感染の疫学的考察

名古屋大学医学部予防医学教室 岡 田 博

第1章 結核症の疫学的考察

人類の永い歴史における感染症の消長とその現在における位置と姿を把握するためには、感染症の全貌すなわち感染—発病—死亡のあり方についての認識と考察を必要とする。いかなる感染症にあつても病原体の侵淫と患者の発生、死亡とは時代の流れとともにまた地球上の地域によつて著しく異なる。そして疾患の趨勢、罹患、死亡のあり方は民族における疾患の侵淫の古さと民族の病原体に対する集団免疫度、先天的抵抗力や病原体の毒力とともに環境や生活程度などによつて規定される。

感染症の疫学的観察の基底をなすものは集団における感染の状況すなわち病原体のまん延の認知であることは論をまたない。ところで結核症にあつては古くから多くの人たちにより疫学的観察がなされてはいたが、そのほとんどが死亡を基としての観察であつた。それは結核症が過去においては死に直結した疾患であつたこと、感染や発病を認知する知識や手段が比較的近年まで発達が遅れていたために、死亡に準拠することがもつとも正鵠を得ていると考えられたためであつた。

1. 結核症のまん延と消褪

—結核死亡からみた趨勢変化—

まず死亡を基としての結核症の趨勢変化を観察すると、結核症のまん延は産業革命による人間の都市集中による population density の増大と交通や接触量の増加による communicability の増大がそのきっかけをなしたことは医学史の教えるところであるが、世界で最初に産業革命の興こつた London では18世紀の中ごろすでに人口10万対1,000近い高率の死亡の peak を経て下降に転じており、Stockholm, Hamburg なども peak が少し遅れてはいるが同様の傾向を示している。また Norway, Denmark, Hungary, 米国等の国々は比較的遅れて peak に達しているがその peak も低い。また米国内の Negro や Indian をみると peak は高いが下降が早い。以上から結核症は侵淫の始まつた時代、地域、民族などでかなりの相違はあるが、結核対策の強力でなかつた時代において、その趨勢変化は100~300年を一期と考えられ、急性感染症と時間的空間的に顕著な pace の差がみられる。ところでわが国の趨勢をみると明治の後期より今日まで60~70年を経過しているが、

その peak は低くかつ3度の peak を書き、また近年の減少は急激であつて、前記諸国とかなり異なつている。この戦後の急激な減少は画期的化学療法やBCGのためというよりもすでに始まつていた通減傾向にこれらの要因が拍車をかけたと考えるのが適当であろう。なお年令別死亡率の減少傾向も民族の相違によつて様相をかなり異にしている。

2. 近年における結核症の変貌

—罹病、致命率、症状等を中心として—

いかなる感染症にあつても感受性の高い処女集団へ病原体の侵淫した初期にあつては感染の場における発病や死亡の比重は著しく重く、かつ急激にして重篤な症状を呈するものであるが、侵淫が古くなると、もはや発病や死亡の比重と疾患の姿に著しい変化をきたすものである。結核症のまん延は古く18世紀以来であるが、その変貌を比較しうる古い正確な資料に乏しいので近年の傾向でみると、まず罹患率(新患発生率)については米国はじめ欧州各国とも罹患率は死亡率とともに減少しているが、一般に死亡率のほうが減少傾向が著しい。しかし Denmark では大戦後新しい peak を作つて以来罹患率と死亡率が平行に減少している。これは1946年住民検診の結果、多数の潜在患者が発見されたためで注目すべき現象である。同様の現象はまた検診のゆき届いている和蘭においてもみられるところで有病率、罹患率、死亡率がともに平行して減少している。一方わが国においては罹患率と死亡率の開きはまだまだ大きく、死亡率の減少がはるかに著しい段階にある。なお性別では古くは罹患率、死亡率とも女子が高かつたが近年になると男子のほうが高く、ことに高年令層に著しい。これは産業形態や生活様式の変化によるものと考えられる。なお有病率については罹患率とほぼ同様の傾向にあり割愛する。

致命率は結核症においては年間の新発生患者と死亡者の比と、新発生患者を長期 follow up することにより得られる死亡との比率の2者が考えられる。前者について、わが国と欧米諸国のそれを比較すると死亡率の低下とともに致命率の減少する傾向はともに変わらないが、わが国の致命率のほうがはるかに低い。これは新患の定義の異なることとわが国では新患発生率の高いこと等に原因すると考えられる。また後者について Italy と Copenhagen 市の推移を見ると新患発見後5年間の致命率

は最近になるほど減少しているが、わが国でも青年層以下はかなり減少している。しかし老壮年層は著明でない。なおまた発見から死亡までの期間が近年著しく延長しているのが認められる。

病型の変遷をみると肺外結核が減少し全結核中に占める呼吸器結核の比率が増大を示している。そしてまた陽転発病に比し既陽性発病の比率が増大し、発病時の症状も一般に軽症化している。このような変貌は感染菌量の減少や化学予防あるいは生活程度の向上などに起因すると考えられる。

以上近年における傾向からみて罹患率や致死率が時の流れとともに低下してきているのであるが、その tempo はわが国の現状では罹患率は死亡率に比し緩徐であり、重松らの将来の推定曲線の傾向も首肯しうるところである。

3. 感染を中心としてみた結核症

感染の傾向を論ずるにあたりその基礎となるツ反応が戦前は術式や力価や判定基準の不統一から、また戦後は BCG の普及のために感染の正確な認知が困難となりために正確な検討は困難であるが、おおよその傾向を述べたい。まず戦前においては大都市、中都市、郡部でかなりの感染速度の差を示したが、戦争の拡大とともに動員、疎開、密集などにより一般に著明な感染率の上昇をきたしたことが推測されるが、戦後数年にしてその陽性率は戦前と著差を示していない。そして、実態調査による近年の動向をみると BCG の影響もあろうが都市と郡部の差は戦前ほど著明でない。ところで最近の感染傾向は再度にわたる実態調査の成績の示しているごとく、昭和 33~34 年の動態調査では 28 年のそれに比し陽転率および新患発生率の減少がみられる。この傾向はわれわれの教室の名古屋市児童の 9 年間の追及によつても認められるところで、その他の都市の乳幼児の感染傾向もほぼ同様である。一方農村では調査された地区では戦後ツ陽性率および罹患率が一時上昇したが、最近ではともに減少の傾向にある。またかつてはわが国結核感染の focus であつた産業界においても近年は一般に減少の傾向にあるが、しかし未検診の多い零細企業には問題が存し、また貧困階層には依然として感染、発病率が高くまた重症患者も多くて有病率も減少せず、いわゆる階層分離の現象が目される。以上現在は結核感染は著しくはないが減少の傾向にあるといふのであろう。なお感染の傾向を世界的にみるとアジアは他の地域に比しはなはだ高いので、今後はアジア全体の立場から結核問題を論ずる必要があることを主張したい。

4. 結核症の疫学的考察

民族における結核症の姿は侵淫の古さに基づく集団免疫度、感受性の高い人たちの淘汰、病原体の薬剤などによる毒力の変化、環境や生活程度等によつて規定される

が、その推移が急性感染症と時間的空間的な pace が異なるだけではなくて、宿主-病原体-環境の要因のうちに環境や経済状態などの ecological condition が大きく作用し、それだけ考察を困難にしている。

ところで Grigg は結核症の推移を図式化して論じている。すなわち侵淫の初期においては感染、罹患、死亡とも急激に上昇するが、ある期間たつと peak に達し以後徐々に減少する。そのさいまず死亡率から始まり、少し遅れて罹患率、さらに遅れて感染率の順序となるといつている。L' Eltore も欧州諸国の疫学的観察から同様の見解を述べている。ところでわが国の推移は必ずしも Grigg の説のごとき症期の差を著明には示していない。これはわが国が欧州諸国とは地理、人種、風俗、習慣あるいは経済などの異なる歴史的背景をもつためであると考えられる。

さて種々の感染症の感染の場における罹患、死亡の占める比重をみると疾患の種類により著しく異なつた様相を呈している。したがつて死亡や罹患のみでは到底疫学像を把握できない。そこでわが国の結核症をみると侵淫初期、最盛期を経て現代は減退期に入つていてと考えられるが初期や最盛期にあつては死亡によつて疫学像をある程度推測できたとしても、現今のごとき減退期にあつては感染-罹患-死亡の把握によつてのみ疫学的全貌が認識しうることが分かる。その意味において現在は結核症の epidemiological thinking に変化をきたしつつある時代といふのであろう。そしてかかる疫学的考察の基に感染の場における予防対策がこの疾患の撲滅に大きな位置を占める時代に入つたと考えられる。そこで結核感染の認知はますます重要となるばかりでなく、最近結核症の減少とともに増加してきた結核症類似の肺疾患との鑑別のためにもますます意義を加えてきたのである。それゆえに感染認知の手段としてのツ反応の価値の再認識とその方法の再検討が要望される時期にあると考える。

第2章 ツベルクリン反応

1. ツ反応の問題点

わが国におけるツ反応は昭和 16 年ころ野辺地、柳沢らの努力によりその判定基準が統一され今日までに 20 年が経過している。ところで現在の問題点は本来結核感染を認知する手段として定められたこの基準が、その後 BCG が普及しその効果判定の手段としても用いられるようになったことにある。すなわちそれ自体感作原性のあるツ液の頻回導入と BCG による軽度免疫の普及がわが国民のツ・アレルギーの発現様態に変化をもたらしその結果在来の基準では幾多の疑義を生ずるようになったとしても無理からぬことであつた。

そこで発現様態の変化の主なるものをあげると (1) 判定しにくいすい反応が多くなつたこと、(2) 10mm 付近

の弱陽性反応の増加、(3) 反応の促進現象の著しいこと、(4) 遅発反応の増加などであろう。まづうすい反応の出現頻度をみると幼児から高校生においてすべてに BCG 歴の有無にかかわらずツ反応常用部位のほうが初回部位より有意に発現率高くまた常用部位においては 48 時間測定のほうが 24 時間測定より高率である。次に 10 mm 付近の弱反応の増加は図のごとくであるがわれわれの日常接する集団を分析すれば BCG 被接種者と自然感染者の混合集団であるのでそれらの実測曲線より考察すると、結局判定に影響の大きい 10 mm 前後の弱反応の増加が主として BCG 接種に帰因することが分かる。

次に反応の促進現象は各年令層に認められるがツ常用部位においては BCG 歴の有無にかかわらず著明であり、ツ注射 3 時間後においてすでにかなり著しい。なおこの現象は精製ツによつても同様に認められる。ところでこの現象を動物実験による組織像でみるとまず特異現象の促進したものと考えて差し支えないであろう。

さて遅発反応の発現する頻度は年令の長ずるほど大きく、これもまた精製ツによつても同様認められる現象である。ところでこの反応はツ反応の常用、初回の部位差では関係少なく、むしろ BCG 接種歴に関係が深い。なおこの反応は 15 mm 以下の弱陽性のものが多く、48 時間測定時疑陽性のものからのほうが陰性者からより多いので、真性のものと測定誤差によるものとの存在が考えられる。以上 BCG ヤツ反応が頻回行なわれたものについての反応出現様態の変化を述べたが、BCG ヤツ反応を全然施行されていない乳幼児においては在来の基準で差し支えないことは当然である。

2. ツ反応改良への努力

以上のごとく現今においてはツ反応の判定基準に幾多の疑義があるので改良への努力が要望される。改良するとすればまず 3 種の場合が考えられる。(1) 現在の OT 2,000 倍液をそのまま使用する場合、(2) 100 倍などの高濃度 OT をも使用すること、(3) 精製ツを使用することなどである。

(1) 現行の 2,000 倍 OT をそのまま使用する場合考えられることは、毎回注射場所を変更する方法と判定時間を常用部位では繰上げることの 2 方法であろう。しかし場所を変更することは諸氏の報告によると前回注射の影響を避けるためには 5 cm 前後離す必要があり、また前回の場所の影響は 4~6 年残るといわれているので、今日のごとき頻回行なわれている状況ではまず不可能である。そこで判定時間を繰上げることが問題となるが、それには実用的にもまず 24 時間判定が適当と考えられる。そこで 24 時間と 48 時間判定の理論的妥当性を発赤分布曲線より比較すると、常用部位においては明らかに 24 時間値のほうが非特異と特異曲線の分布が判然として区別され、したがって判定誤差の少ないこと

が分かる。また重要なことは淡い判定しにくい反応が 24 時間値のほうが有意に少ないことであつて、したがって常用部位においては初回部位と異なり判定にもつとも影響する発赤 10~14 mm の部分の標準偏差が 24 時間測定のほうが 48 時間よりはるかに小さいのである。また遅発反応の出現度も常用部位では 24 時間測定より 48 時間測定のほうがより少ない結果を得ている。そしてまた問題となる非特異反応混入度については両測定時間値に有意差を示さないのである。以上常用部位においては 24 時間測定のほうがまず妥当と考えられるのである。そこで現在のところは 2,000 倍 OT を使用するとすれば BCG 未接種ツ未注射の乳幼児のごとき対象では現在の判定方法でよいが、大多数のそれ以外の対象では常用部位においては 24 時間測定を主とし、また 48 時間および 6 日をもさらに測定することが望ましいと考える。

(2) 高濃度ツ液使用について：2,000 倍で 9 mm 前後の判定しにくい反応の現われた場合、さらに高濃度のツ液を使用して、より明瞭な反応を得ようとする方法であるが、図のごとく 100 倍では 2,000 倍よりさらに反応が増大していかつ明瞭である。これにはもちろん非特異反応も増大しているので、このさいは 2,000 倍と異なる判定基準が必要となる。そこで未感染者の集団と感染者を含む集団の反応曲線より計算すると、100 倍ツ反応においては初回部位 48 時間判定で 15 mm 以上陽性、14~10 mm 疑陽性、9 mm 以下陰性となる。

以上高濃度ツ反応は 2,000 倍よりも反応は明瞭であるが、同一人に 2 回ツ注射を行なわねばならぬので集団に実施するには困難があり、また後述のごとく人型菌と cross reaction を有するとき種々の細菌感染の可能性も考えられる今日、parallergie 反応の増大も考えられるので、乳幼児のごとき感染のまだ少ない対象に結核感染を確認するにはよいが、より年長児には種々の問題の存することを考慮したうえで感染認知の一手段として応用することは可能であろう。

(3) 精製ツ液使用の問題：欧米諸国においては今日ほとんど精製ツを使用していることは周知である。精製ツは発赤において 2,000 倍 OT と等力価のものを使用した場合、硬結が OT よりはるかに強く出るのである。そして色調は OT よりはるかに明確ではしたがって判定誤差が少ないことや、粉末であつて力価が変わらず長期保存できることなど OT より優れた点のあることは論をまたない。しかし作製方法による力価やその他の性状の差異をみると、われわれで作つた諸種精製蛋白と九大製 π、予研製 PPD-S の比較において N 量、糖量、核酸あるいは波長、specific density 等の物理化学的性状に相当差がみられ、また蛋白成分の均一性や N 量当りの力価にも相当の差がある。またツ製法研究協議会の成績をみると、同一製法によつても製造者の間にかんりの

差異がみられる現状なのでこれらの点をさらに検討して、力価の均一な製品を得ることを考究して精製ツの実用化を希望したい。

3. ツ反応発現様態に変化を及ぼすと 考えられる要因

ツ反応発現様態に変化を与える要因としては種々のものが考えられるであろうがまず BCG の頻回接種、ツ反応の頻回施行、INH 耐性結核菌感染の増加や、また非定型抗酸菌などの結核菌と共通の感作抗原を有すると考えられる細菌による感染であろう。

(1) BCG の頻回接種の影響については既述したとおりであつて（判定を困難にする）10 mm 前後の弱反応の増加や遅発反応の増加の主なる原因は BCG によると考えられる。

(2) ツ反応の頻回施行がうすい判別しにくい反応の増加や促進現象の出現に影響していることは顕著である。ところでこの促進現象についてはツ液の感作原性が大きな役割を演じていることが考えられる。ツ液の感作原性については古来多くの報告があるが菌体蛋白をもつてツ・アレルギーを賦与しうることを肯定しているものが多い。これについて染谷は PPD-S, Azo-tuberculin によつてツ・アレルギーを与えたが山村により peptide まで精製されたものはツ感作原性を示さないといつている。われわれの実験において、結核感動物に PPD-S を頻回注射すると、反応の増大と促進現象を認め、また Tolderlund による BCG 感動物の1年間にわたるツ反応の推移をみても、ツ注射2週間前に前もつてツを注射した群では明瞭な boosting effect が観察されているのである。またこのことはわれわれの人体における実験でも同様に認められる。

(3) INH 耐性菌感染：近年薬剤耐性結核菌の増加が世界的に注目され、わが国においても岩崎の調査や療研の報告からその増加の傾向がうかがわれ、これらの菌による感染の増加が今後のこの疾患の疫学像に多大の影響をもたらすことが想像される。

ところで注目されることは動物実験における INH 耐性菌感染においてのみ認められる現象であるが、このさいには SM や PAS 耐性菌感染と異なりツ反応の大きさはるかに小さいのである。しかし人体の INH 耐性菌感染についてはまだ知りえないが、報告されているとき特定動物に対する INH 耐性菌の毒力低下と、なんらかの関係があるのではないかと推定される。

(4) 非定型抗酸菌感染：非定型抗酸菌感染については世界的に注目されているが、わが国においても日比野によると70余例の本菌によると考えられる症例が報告されている。そこでわが国における本菌の感染分布の調査を昭和34年から35年にわたり全国的な規模のもとに2回にわたり行なつたのである。そのさい使用したツ液は

米国にて分離された photochromogen からの PPD-Y, non-photochromogen からの PPD-B とわが国で分離された、scotochromogen からの石井 π , non-photochromogen からの蒲生 π やトリ型菌からの π であつた。その結果両回とも北海道より九州にかけて感染を考えられるものは高々 3~6% にすぎずはなはだ少なかつたのであるが、これらの菌は結核菌と共通のツ感作原を相当有するので、今後もしこれらの菌による感染が増加した場合にはツ反応に及ぼす影響の甚大なることが考えられる。

以上ツ反応の現今の問題について述べたが、ツ反応の価値を高めるためにはまず BCG 接種とツ反応の頻回施行を避けることであつて、これには後述するごとく、BCG 接種の対象とすべき年齢層の重点を現在の実状に即し変更することと、かつ乾燥ワクチンになつて、potency の向上した現在、その接種間隔をずつと引き離すことにより達成されうるのであろうし、またそのうえ特異性高く力価安定であつて、かつ感作原性の少ないツ液の製造とその実用化の研究が必要である。

第3章 結核予防についての考察

感染症予防への approach には種々な方法があり疾患の種類によりはなはだ異なつてゐる。たとえば感染源が無数でありかつ認知しがたい不顕性感染者が主体をなす poliomyelitis や diphtheria にあつてはその予防は集団免疫の向上にまたねばならず強力な予防接種の励行に主力が注がれねばならないが、病原体—宿主—環境を含む疫学像がはなはだ複雑である結核症にあつては、その全貌は侵淫の場の多面的条件によつて左右されやすく、したがつてその撲滅の方策も疫学的な病期に応じた適切な対策がたてられなければならない。

ところで現今における結核症の予防は発病を中心とする予防を主とし、その他の多彩な体系をとるにいたつてゐるが、はたして結核症の撲滅への努力はこれで十分であろうか？ 現今全国で推計 304 万の要医療者がまだ存在し、すでに発見されたものは 30% に満たず、さらに活動性感染性患者は減少したとはいえ 64 万も存在し、かつその 38% しか登録されていないことは今後の感染に及ぼす影響のはなはだ大なるものを思わせるのである。それゆゑに現今こそ発病の場における予防の段階より一步前進して、感染の場における予防を強力に推進すべき時期にあると考える。すなわち検診の徹底による感染性活動性患者の発見と、隔離および治療を経済的裏付けのもとに行ない、そのうえに現在行なわれている BCG や抗結核剤による発病予防、患者管理体制の拡充と増悪阻止、社会復帰者の後保護による再発防止などの多面的撲滅対策に邁進すべきである。

(1) 感染源の発見と管理

結核検診が行なわれだしてからすでに20数年たった現在、なお検診率が全国民の約1/3にすぎないことは、これがいかに難事業であるかを物語っている。ところで検診の第一の目的は感染源の発見にあることは論をまたない、そして検診の充実には検診範囲の拡大と罹患率の高い年令層と集団への重点的施行の2方法が考えられる。すなわち感染率の高い患者家族や零細企業および貧困層への検診の徹底が望まれる。

次に感染源の隔離については、死亡の激減した今日においても自宅死亡が約60%を占めることからみて、感染危険度の高い重症患者の隔離の不十分が考えられ、かつこれらの重症者は耐性菌排出が高率であることは名古屋市在宅患者や療研の調査からも首肯され、隔離の徹底が経済的裏付けのもとに要望される。現今命令入所は増加したとはいえ昭和34年約6,000人にすぎず、その拡充と患者家族への保護対策が望まれる。また発見患者については治療の徹底再発防止などの合理的管理の励行が感染防止のためにも重要なことは論をまたない。

(2) BCGとその接種方式

現今は感染の場における予防とともにBCGとINHによる発病予防をも併用する必要のあることは、なお膨大な患者の存在する今日当然と考えられる。ところでBCGと化学予防の優劣については種々の議論があるが、BCG接種は未感染者に対する免疫賦与であり、化学予防は薬剤による感染発病機転の阻止であつて本質的に異なっており、一をもつて他を代用しうるものでなくむしろ併用により一その効果をあげうる結果をわれわれも動物実験によつて得ている。

一体BCG接種は罹患率高く感染源の多い地域では効果著しく、罹患率の低いところではその劣に比し効果のきわめて低い傾向にある。しかしわが国の現状では到底中止する段階ではない。なおそのうえ方法が化学予防に比し簡単で、経済的であるだけではなく耐性菌感染にも有効なことはわれわれやSiebenmannの報告でみるとおりである。

しかしながらBCGの接種方法については改変すべき時期にあると考えられる。すなわち現今BCG接種はもつとも罹患率の低い小中学生に集中的に行なわれているが、これを発病の多い青年層まで延長するとともにBCGのpotencyが乾燥ワクチンことにglutamin酸リダーダワクチンとなり向上された今日その接種間隔を3~4年に延長することが考えられる。すなわち1955年以前の予防会やわれわれの成績では接種2年でツ陽性率が相当低下しているが、最近の大林の成績では接種3年後でツ陽性率85~90%を示しており、また発病予防効果ではBritish Medical Councilや宝来の成績も発病に顕著な効果を認めている。

以上のごとくBCG接種対象の重点の変更とその間隔の延長はBCG接種やツ反応の頻回施行によるツ・アレルギー発現状態の変化を緩和しうるとともに、結核予防の第一線にある人たちの管理の能率化と過労防止に寄与しうるものと考えられる。

結 辞

感染症の疫学の目的はその流行を宿主-病原体-環境の要因に分析して観察し、予防策を樹立するにある。今日結核症の疫学像はもはや死亡によつては推測できず、その全貌の把握には感染-罹病-死亡の総合的認識が重要となつている。最近結核症は死亡は激減したが、わが国においてはなお他のいかなる感染症よりも大きく影響する場を占めていて、その撲滅への道はまだ遠い。そしてその予防策は発病の場を中心とするだけではなく感染の場における予防をも強力に実行すべき時期にきている。ところでその予防策はもちろんこの疾患の疫学像の十分な認識のうえに樹立されるべきではあるが、それには基底として感染の認知が要求される。そして結核感染の認知は結核症と鑑別を要する胸部疾患の増加してきた今日、一そう重要性を増してきたのである。それゆえにその手段としてのツ反応の価値を高める方法を再検討すべき時期であることを主張したい。

謝 辞

本講演の機会をお与え下さつた日比野進学会会長に感謝の意を捧げ、永年の協同研究者である文部省科学試験研究費「ツベルクリン反応の再検討」および「精製ツベルクリンの実用化」研究委員会委員およびツベルクリン懇話会の諸兄に感謝し、あわせて非定型抗酸菌株の分与を受けた九大武谷助教授、御助言を頂いた公衆衛生院染谷部長、慶応大学五味助教授に深謝し、最後に、終始御協力下さつた名大予防医学教室各位に深甚なる謝意を表します。

「感想」隈部英雄

結核症の免疫に関し、広い視野からお教え下さつたことを感謝いたします。単に日本のみならず諸外国の例をとつて歴史的学問的にお話し下さつたことは今後の研究におおいに裨益するところがあると存じます。BCGと化学予防の関係等についても明確にお教え下さつたことも大変有益であつたと存じます。なお今年度から命令入所が11万人となりましたが、今後いかにして11万人を入所さすべきかということも今後われわれに課せられた問題であると思います。いろいろの点で本当に有難うございました。

6. 大空洞に対する空洞切開筋肉弁充填術

関東通信病院結核科部長 沢 崎 博 次

§ 結 言

肺結核大空洞は組織欠損の大きなことそれ自身すでに難治性を示すが、周囲および対側への撒布、多量の排菌、耐性出現、気管支への影響等のため、いつの時代でも重症結核の1つの型としてその治療には困難が伴った。安静、気胸、気腹、化学療法、胸成術、いずれも単独ではその目的を達しがたく、肺切除術といえども万全を期しがたい。

演者はこの大空洞に対し昭和25年以来、空洞切開、胸廓成形、有茎肋間筋肉弁充填の同時手術を行なってきた。

大空洞に胸成術を施行したさいに起こりがちな遺残空洞を内部から筋肉弁によつて充填して空洞の充実性治癒をはかり、周囲病巣に対しては虚脱を与えて処理せんと企てたわけである。

肋間筋を有茎弁として空洞充填に用いる理由は演者が肋膜外合成樹脂球充填術後の空洞穿孔や、肺切除術後の気管支瘻等の多数の重症合併症の治療にさいし、結核性化膿巣中においても穿孔部の被覆治癒に優秀な効果をあげたからである。

準備治療としては空洞吸引療法（一部には空洞開放、胸成術、空洞穿刺薬液注入）をもつて結核性炎症の沈静、空洞内壁の浄化をはかるのを原則とし、もちろん化学療法を併用した。

その成績についてはしばしば報告したが本報告においてはこのような大空洞の治療方式が現在どんな適応をもち、どのくらいの頻度に行なわれ、その成績は如何、また大空洞に対する筋肉充填という治療方式が病理組織学的にどう価値づけられるかを示さんとするものである。

§ 手 術 術 式

もつとも普遍的な方法として行なっている空洞吸引後、胸成、空洞切開、筋肉弁充填術は胸成術を主体とし、筋肉弁は無用となる肋間筋(Ⅱ～Ⅳ)を用いて有茎的に作製する。このさいの注意としては支配血管、神経を切断せぬように、筋肉弁のみを取り出すというよりは肋膜外肺剝離の要領で肺から剝離するほうがよい。肺剝離は空洞を縮小させる意味もあつてできれば肺尖から空洞周囲にかけて行なつておく。次に前胸壁から行なわ

れている空洞吸引の瘻管を伝わつて空洞壁を切開（一部切除）し、内壁を器械的に搔爬する。気管支開口部はできうれば縫合し、筋肉弁の先端は空洞底部に固定縫合を行なつておく。

筋肉弁充填後、空洞壁をその上で縫合し、余分の筋肉弁があれば肺縫合線の上を被う。空洞吸引瘻管は切除搔爬して浄化する。術後排液管を入れ、二次成形は空洞の大きさ、撒布巣を考慮して計画する。

§ 症 例 の 提 示

さて本演題に対し一般に抱かれる関心の大きなものが2つあると思う。それは適応の問題と充填筋の運命であろう。そこで最近の1例ずつを示す。

(1) 適応の問題、近〇、♀、35才

昭和19年発病、両側病巣（左空洞）、排菌のため両側気胸、SM1年8カ月、昭和30年再発、ガフキーⅢ号、3者併用にもかかわらず右巨大空洞として来院。無熱、体重44kg、肺活量1,330ml（%肺活量49）、赤沈97、ガフキーⅢ号、耐性なし。X線的には両側中等度肋膜肝脈、右8cmと3cmの空洞、右全肺野、左下肺野硬化性病巣である。肺機能面では%肺活量49、残気率67%、左右別検査で右530ml、左800ml、肺内N₂ガス分布検査で窒素稀釈は遅延し、dN₂1.5で機能的に肺の線維症、肺気腫が推定でき、心電図で右心負荷の傾向があり、右開胸、上葉切除のさいに術中術後の各種の危険が予想された。そこで空洞吸引4カ月で空洞切開、胸成、肋間筋充填を行ない、術後経過順調で2年7カ月、%肺活量36、左右別では右350ml、左650mlとなつたが菌(-)で職業婦人として活躍している。これなどはまさに絶好の適応といえる。

(2) 充填筋の運命、二〇、♂、57才

昭和26年発病、以来8年の経過で左気胸、SM、PAS、INH、PZA等を用うるも好転せず、耐性例として来院。X線上左肋膜肝脈、左肺尖5.5cmの硬壁大空洞、左全肺野混合型病巣である。これに対し空洞吸引3カ月後に空洞切開、胸成、肋間筋充填術を行なつたが術後排菌止まず、1年2カ月後に左全摘を行なつた。

切除肺をみるに目的とした大空洞には筋肉は密に充填

されたまま生存し、空洞壁とは結合織性に癒合し、遺残空洞なく美事に治癒していた。気管支の空洞開口部も完全に閉鎖されていた。排菌源は下葉の乾酪性肺炎であった。

すなわち失敗例と目された本例でも目的の大空洞に充填された肋間筋弁は病理組織学的にも美事な空洞治癒をもたらしていることが証明されたわけである。

§ 臨床資料

資料は表1のごとく施設別に3群に分かれ、ほぼ年代順にもなる。I群は80例(国立広島療養所, 昭和

表1 空切, 筋充填術の年次の推移

年	群種	広島		久里浜			通信	
		大	普 遺	大	普	遺	大	普
昭和 24				1				
25		3	1	7				
26		6	3	3				
27		18	9	4				
28		10	12	2	9	3	1	
29		7	4		1			
30		1			5			
31		45	25	10	3			
32		80 (5.1%)		4	1			
33							2	1
34				1			2	3
35				33	5	1	1	
				39 (3.7%)			5	4
							9 (2.5%)	

大……大空洞 (4 cm 以上)
 普……普通空洞 (4 cm 未満)
 遺……遺残空洞

25~30年), II群は39例(国立久里浜病院, 昭和24~34年), III群は9例(関東通信病院, 昭和33~35年), 合計128例である。また空洞の種類によつて3種に分かれる。すなわち, 大空洞(4 cm 以上)は83例, 普通空洞(4 cm 未満)は34例, 胸成後遺残空洞は11例である。

これらをその当時の切除, 胸成に対する比率を求めると5.1~2.5%となり, どの時代でも空洞切開は数%の適応があることになるが, その内容は大分異なるところがある。

すなわち, 初期においては化学療法の不十分, 切除技術の未熟, 麻酔技術の拙劣によつて空洞切開に傾き, 中期においては切除困難例に適応がおかれたが, 耐性の問題や肺機能面で検討不十分であり, 後期にいたつてようやくこれらの整理ができて, 現在の適応にいたつたといえる。

以下手術成績の分析には大空洞群のみをとりあげ, 必

要な場合には普通空洞, 遺残空洞の成績をも参考とすることにする。

まず手術式とくに前処置であるが, 大空洞群では空洞吸引のちに空切, 胸成, 筋充填を行なうのを基本としたが, 一部には空洞開放, 空洞穿刺(SM注入), 胸成術を前処置としたものや, 無処置で一次的に切開を行なつたものもある。

有茎筋肉弁は大部分は肋間筋を用いたが例外的には背筋や, 前胸壁においては大胸筋を用いたものもある。普通空洞, 遺残空洞では一次的に空切, 筋充填を行なつた。

大空洞患者の構成は性別では男が女に比し約2倍, 左右別では差はなく, 位置は圧倒的に上葉に多い。年令的には20才以上50才までが95%を占め, そしてこれらの傾向は広島, 久里浜, 通信ととくに差はみられない。

その罹病期間は広島群では1年以内の新鮮例が多いが, 久里浜群では5年以内のやや陳旧例が, 通信群では6~13年の陳旧例ばかりという特長がみられる。

さてこれら患者の術後観察期間は広島群では7~10年が多く, 久里浜群では2~10年, 通信群では1~3年が多い。

§ 遠隔成績

遠隔成績は表2のごとく, 大空洞群では就労68.6

表2 遠隔成績

種類	状態				
	就 業	療 養	死 亡	不 明	計
大 空 洞	57 (5) (68.6%)	9 (2) (10.8%)	15 (2) (18.0%)	2 (2.4%)	83 (9)
普通空洞	29 (2) (85.2%)	3 (8.8%)	1 (2.9%)	1 (2.9%)	34 (2)
遺残空洞	5 (45.4%)	1 (9.0%)	3 (27.2%)	2 (18.1%)	11
合 計	91 (7) (71.0%)	13 (2) (10.1%)	19 (2) (14.8%)	5 (3.9%)	128(11)

() は切除例を示す。

%, 療養10.8%, 死亡18.0%, 不明2.4%で喀痰中結核菌は表3のごとく死亡者を除き陰性70.5%, 陽性10.2%とかなり良好である。これに反し普通空洞群では就労85.2%, 死亡2.9%, 喀痰中結核菌は陰性90.9%と当然ながらさらに優秀である。胸成後遺残空洞は就労45.4%, 死亡27.2%, 喀痰中結核菌は陰性75.0%と若干劣る結果となつた。

() は充填失敗例に対する肺切除例であるが, これらを除外しても成績には大差はない。

さてこれを広島, 久里浜, 通信と3群別にみると大空洞群で就業率は広島群で77.4%, 久里浜群で57.5

表3 略痰中結核菌 (死亡者を除く)

種類	結核菌	広島	久里浜	通信	合計
大空洞	(-)	28(3)	15(1)	5(2)	48(6) (70.5%)
	(+)	1	6	0	7 (10.2%)
	不明	8(1)	5	0	13(1) (19.1%)
普通空洞	(-)	24(2)	3	3	30(2) (90.9%)
	(+)	0	0	1	1 (3.0%)
	不明	0	2	0	2 (6.0%)
遺残空洞	(-)	5	1	0	6 (75.0%)
	(+)	0	0	0	0 (0%)
	不明	2	0	0	2 (25.0%)
総計		68(6)	32(1)	9(2)	109(9)

(-) は切除例を示す。

% と差がみられ、広島群にやや良好な成績が得られているが、これは前述のごとく新鮮例が多いというほかに反対側病巣、化学薬剤の耐性、肺機能の点で広島群の条件が良好であつたのが原因でこの分析は後に述べる。通信群では死亡はなく、療養者があるが術後期間の短いものである。

§ 死亡者

死亡は大空洞群では15例(18.0%)であるが、その原因は表4のごとく広島群では3例の手術死(手術後出血2, 先天性心疾患1)の他はいずれも術後1年3カ月~8年10カ月の良好な経過ののちに非結核性疾患で死亡した晩期死で結核死は1例もない。死の直接原因は自殺(精神異常)、急性腎炎(尿毒症)、肺炎

表4 死亡原因 (大空洞群)

群	手術歴年	性・年齢	死亡原因	術後年月	状態	合併症	肺機能(完成時)	手術時治療, 耐性
広島	昭和26	♂ 27	手術後出血	/	/	/	/	/
	26	♀ 25	急性腎炎(尿毒症)	8年10月	就業	(-)	%VC 30	SM 34g
	27	♀ 38	自殺(精神異常)	1年3月	良好	(-)		SM, PAS 4ヶ月
	27	♂ 23	肺炎(?)	5年2月 (切除後3年8月)	就業	(-)	VC 1,300	SM, PAS 40日
	27	♂ 24	手術死(先天性心疾患)	/	/	/	/	/
	28	♂ 27	手術後出血	/	/	/	/	/
	29	♂ 38	腸閉塞	5年4月 (切除後2年6月)	良好	気腫(膿胸)	%VC 37	SM, PAS, INH 10ヶ月 (耐性 SM 100γ完)
	29	♂ 45	冠不全	4年10月	軽勤	(-)	%VC 34	SM, PAS, INH 11ヶ月
	久里浜	25	♂ 30	肺炎	7年9月	就業	創面化膿	%VC 19
25		♀ 20	化膿衰弱	1年6月	入院	気腫(膿胸)		SM 8g
25		♂ 33	結核性髄膜炎	2年	入院		%VC 34	SM 30g
28		♂ 25	対側膿胸(空洞穿孔)	3年	入院	膿瘍	VC 900	(-)
28		♂ 37	術後吸引(?)	3年9月	入院	気腫(膿胸)	VC 1,000	(耐性 SM 10γ完)
31		♀ 41	術後吸引(?) 肺性心	2月	入院	創哆開	VC 900	(耐性 SM 10γ完, PAS 10γ完)
32		♂ 22	下方空洞拡大 対側空洞化	3年7月	入院	創哆開 気腫	%VC 22	(耐性 INH 1γ完)

(?), 腸閉塞, 冠不全であり、間接原因としては肺機能低下(%肺活量40以下)のほかは見当たらない。これに反し久里浜群では1例の肺炎(術後7年9ヶ月, 就業中)のほかはすべて結核性疾患(術後1年6ヶ月~3年9ヶ月まで)で死亡したもので大部分が術後引き続き入院治療中であつた。死の原因としては創傷化膿の率も高いが、初期の化学療法不足、後期の耐性出現と関連して肺内病変の進展、さらに低肺機能などが考えられる。これらの分析は後に述べる。

通信群には死亡は1例もない。普通空洞群の死亡は1例(2.9%)で、これは術後14日の急性胃拡張のためである。遺残空洞群では3例(27.2%)であるが術後5年5ヶ月良好な経過ののちの肺炎(?), 術後2年の心臓麻痺, 肺結核増悪の例

であつた。

§ 術前条件 (大空洞群)

さてこれらの臨床成績を左右する因子として術前の各種条件を検討してみる。体重は広島群の男子に重いものがやや多く、広島群の女子に軽いものがやや多く、また体温、赤沈は広島群に正常値に近いものがやや多い。しかしこれらが予後を左右する重要な因子とは思われない。

さて空洞径は4cmから13cmにいたるが、5cmをこえるものが37%でもつとも多く、空洞吸引や空洞開放によつて縮小はするが、扁平化が著明であるにすぎず、筋充填術前には3cm前後にとどまるものが多い。空洞吸引や空洞開放単独療法ではいかに治療困難か理解できる。これに反し前処置なしにただちに胸成と同時に

空洞切開を行なつた群では空洞径は多少小さい。

なお前処置としての空洞吸引の期間は4~7カ月が多く、空洞開放の期間は若干短く2カ月以内が多い。これらと予後との関係は少ない。

また術前喀痰中結核菌はほとんど全例が塗抹陽性で、ガフキーⅢ~Ⅶ号のものが多く、空洞吸引、空洞開放によつて約半数がガフキー0にいたるが、培養(-)となるものはほとんどまれで、空洞穿刺(SM注入)、胸成の前処置では減少度が少ない。前処置なしにただちに空洞切開、胸成、筋充填を行なつた群では排菌が若干少ない傾向がみえる。

そしてこれらの傾向は広島、久里浜、通信の3群間で差があまりない。

さてこれらの大空洞の多量排菌の事実と裏表となる灌注気管支の状態であるが、術前の気管支鏡所見は小野氏分類によればⅡ、Ⅲ型が55.3%を占めていて重症が多い。これまた広島、久里浜、通信3群の間に差がない。

これらの多量排菌、気管支の高度の病変は大空洞に当

然伴う重要な所見で、切除術の禁忌でもあり、それぞれの時代において空洞切開の適応と考へた正しい理由の1つとも考えられる。

§ 肺病変と予後

まず大空洞であるので肋骨は数本切除を原則とし、その切除本数は4~7本が多いが最近はやや減少の傾向がある。

さて、病巣の範囲は両側肺野を上中下に6等分して両側病巣範囲を合計してみると広島、久里浜、通信の3群間に差はない。

しかしながら対側病変をみると病変なしは広島群で39.0%、久里浜群で25.0%と広島群に軽症例が多いことになる。これが予後の差をもたらしたのではあるまいか。

そもそも手術側大空洞以外の病巣は胸成による虚脱の効果を期待できるが反対側病巣は無影響である。

そこで対側病巣と予後との関係をみるに表5のごとく対側病変なき群は大多数が就業し、死亡は非結核のみ

表5 対側病巣と遠隔成績(大空洞) (不明、手術死を除く)

群	対側病巣状態	対側病巣				合計
		なし	撒布巣	小葉大	空洞	
広島	就療	13	20	1	1 (気胸)	35 1 5) 41
	死	3 (非結3)	2 (非結2)	1 (結1)		
久里浜	就療	8	5	3	3 (胸成)	19 6 7) 32
	死		5 (非結4) 4 (非結1)	1 (結1)		
				3 (結3)		
通信	就療			3		3 2 0) 5
	死	1		1		

であるが、撒布巣や小葉大病巣を有する群は死亡や療養が多く、しかも結核性の原因が多い。すなわち反対側病巣の問題は重要なものである。

そして全体的に久里浜群に成績が悪いが、これは後に述べる化学療法耐性の問題もからんでくる。空洞例がいずれも就業しているのは気胸、胸成、化療でよく処理できたからである。

また肋膜肥厚、対側気胸、対側胸成などの所見は肺機能を低下させるので重大であるが、これらの所見のないものは術側では広島群で80.0%、久里浜群で45.4%、反対側では広島群で82.2%、久里浜群で69.6%のごとく全体的に広島群に軽く、久里浜群に重い傾向がある。

肺機能と予後との関係は後に述べる。

§ 化学療法

本手術の併用療法の根本をなす化学療法は重要な問題であるので詳細に述べる必要がある。まずその年次的、量的、質的關係は表6のごとく当初より昭和27年まではSM単独で、術前後の化学療法期間も3カ月以内が断然多く(SM単独20gというのが多い)きわめて不十分であるが、初回治療例が多いので耐性の出現は少なく、重大な障害となることが少ない。

昭和28年にいたつてSM、PAS2者併用が多くなるが期間は依然として3カ月以内が絶対多数である。しかしここから再治療が多くなる(間隔3カ月以上を再治療とする)。

しかるに昭和29年以後となるとようやく長期例が増

表 6 手術前後化学療法期間 (大空洞群)

化療期間 歴年	0		～3カ月		～6カ月		～12カ月		～2年		～3年		～4年		～5年		～6年		～7年	
	昭和 24	1																		
25		3	7																	
26		5	2	1																
27		11		5	1															
28	1	7	8	1	1															
29		2				4		1												
30				1	1				3											1
31					1				1		1									
32											1			1		1				
33												①		①		1				
34								②			1									
35								①												

1………広島 1………久里浜 ①………通信

し、2者、3者併用が常識となるが、同時に再治療例が絶対多数を占め、したがって当然ながら耐性の率が増してくる。

そして広島群は量的、質的不十分さは免れないが初回例が多く耐性例がほとんどないので予後がよく、久里浜群では前半の化学療法不充份例と後半の長期、再治療、耐性例とに2分されるが、耐性例では予後が悪くなるものと予想される。通信群ではその中間で量的にも十分に、若干の耐性はあつても新しい有効薬剤を十分用いて質的にも改善されているので予後良好と考えられる。そこで耐性と予後との関係を次に検討する。

§ 耐性と遠隔成績

耐性の限度をSMは10γ完、または100γ不完以上、PASは10γ完、100γ不完以上、INHは1~5γ完、5~10γ不完以上とし、全例を耐性(+)、(-)、不明に分ち、さらに初回治療、再治療群に分類して遠隔成績との関係を見ると、表7のごとく耐性(+), 再治療群では療養、死亡が高率でしかも結核性の

表 7 手術時耐性と遠隔成績 (大空洞群)
(手術死を除く)

手術時耐性	手術時治療	就業	療養	死亡	不明
耐(+)	初	1	1(結1)	0	
	再	3	3(結2 非結1)	4(結3 非結1)	
耐(-)	初	5	1(結1)	1(非結1)	
	再	11	2(結1 非結1)	1(非結1)	
耐不明	初	27	1(結1)	3(結2 非結1)	1
	再	10	1(結1)	3(結1 非結2)	1
合計		57	9	12	2

原因が多く、これに反し耐性(-)群では療養、死亡は少なく、それも非結核性の原因が多い。耐性不明群はその中間に位するが死亡の原因は結核、非結核が相半ばする結果となつた。

すなわち、やはり耐性例は予後が明らかに悪いことが示された。

それでは手術創の化膿などと耐性との関係はどうであろうか。次に検討してみる。

§ 耐性と創傷合併症とその予後

次に空洞切開術でもつとも多く合併する創傷合併症と耐性との関係をみるに表8のごとく気管支瘻、膿胸、創哆開等が広島群で23.8%、久里浜群で48.4%、通信群で0、平均して32.5%とやや高率であるが、耐性との関係をみると耐性(+)群では50.0%と最高率で、初回治療、耐性(-)、不明群では35.8%でこれに次ぎ、再治療、耐性(-)、不明群では20.0%前後でもつとも少ない。

初回治療群で成績の悪いのは初期における抗結核剤の量的、質的不足が決定的な欠陥であつた。

しかしながらそれら合併症発生者のその後の状態をみるに久里浜群では療養、死亡が多く、広島群では少ないが、全例で耐性との関係をみるに耐性(+)群では予後が絶対に悪く、全例が死亡または療養という惨憺たる状態になつた。これに反し耐性(-)、再治療群は全例就業という良好な成績を認め、その他の群はそれらの中間に位し、死亡療養は低率であつた。

以上より空洞切開、筋充填にさいしもつとも忌み嫌われる創傷合併症は全体的に相当高率ではあるが、初回例では量的(若干は質的にも)不足が原因であるだけに合併症を発生してもその予後はよいが、再治療例でとくに耐性が(+)である場合は創傷合併症も最高率である

表 8 手術時耐性と創傷合併症とその予後 (大空洞群)

(手術死を除く)

治療 と耐性	群	合併症 と予後 総例	創傷 開 瘻	気管支 瘻 (膿胸)	空洞再 開	計	就 業	療 養	死 亡
初 耐(-)	広 久 通	21	6			6 (33.3%)	5	1 (結 1)	2 (非結 1)
		17	3	5		8 (47.0%)			
		1				0			
						35.8%	6		
再 耐(-)	広 久 通	10	2			2 (20.0%)	2		
		2		1		1 (50.0%)			
		2				0			
						21.4%	1		
再 耐(不)	広 久 通	9	1			1 (11.1%)	1	1 (結 1)	1 (結 1)
		6	2			2 (33.3%)			
		0				0			
						20.0%			
再・初 耐(+)	広 久 通	2		1		1 (50.0%)		2 (非結 1)	1 (非結 1)
		8	1	3	1	5 (62.5%)			
		2				0			
						50.0%			3 (結 3)
計	広 久 通	42	9	1		10 (23.8%)	8	1	1
		33	6	9	1	16 (48.4%)			
		5				0			
						32.5%	7	3	6

が同時にその予後も絶対悪くなることが判明した。

重症結核が空洞切開へと傾く現在、同時に付きまとう耐性の問題から有効な新抗結核剤の出現が望まれる。

§ 肺機能と遠隔成績

肺結核の重症度を示す尺度の一つに肺機能があるが % 肺活量 (% VC と記す) をとりあげて術前値、完成時と予後との関係をみた。

図 9 におけるごとく完成時 % VC は就業、軽作業、療養、死亡の順に低く、また広島、久里浜、通信の順に低くなる。広島群の成績の良好な原因の一つはここにもあるといえる。

また就業者は % VC 30 まではみられるが、死亡者はいずれも % VC 40 以下 (% VC 不明の例ではいずれも VC 1,300 以下) であることに注意したい。

これに対し術前の % VC をみると全体的傾向は完成時 % VC と同一であるが就業者では 40 以上、死亡者では 60 以下となっている。

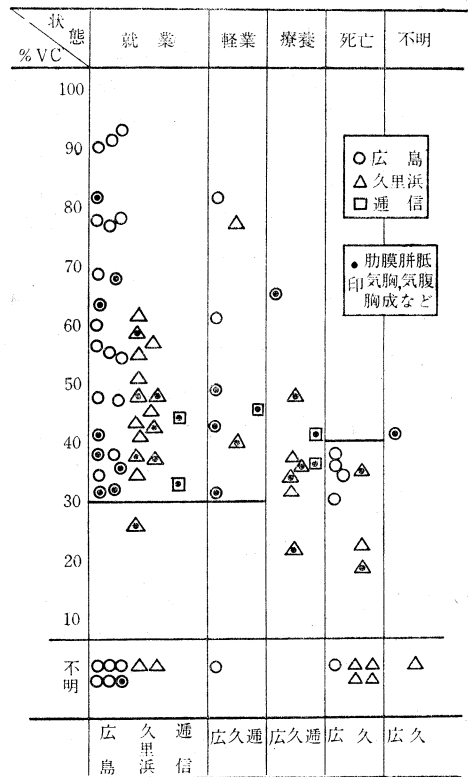
また手術による肺機能減少は % VC でみると 0~20 が多く、平均して 8.4 % であった。

以上より低肺機能者に本手術を行なう場合は出来上がり % VC 40 以下とならぬことが望ましいが、この限界線前後のものは心肺機能の精密検査を要すると考える。

また出来上がり % VC が 50 以下、40 以下で就業中の症例をみるに機能低下の原因は図中 ●印のごとく肋膜肺腫、気胸、気腹、反対側手術等が多いが、拘束性障害の場合は % VC が低くとも肺の機能は良好な場合が

多いことと関係があるかもしれぬ。

図 9 % VC (完成時) と遠隔成績 (大空洞群) (手術死を除く)



§ 重症度と遠隔成績

さてこれまでに予後を左右する因子として、手術反対側病変、耐性、肺機能障害(%VC 40以下, VC 1,300以下)の3つをとりあげたが、仮にこれらを重症度の一面ずつを示すと考えると、そのいずれか1つがあつても軽、いずれか2つがあれば中、3つともあれば重と区分して遠隔成績との関係を見ると図10のごとく、重症病型に入らぬものは成績もつともよく死亡は0

図10 重症度と遠隔成績

重症度	就業	療・養	死亡	不明
0	10 (全耐性)	2 (全耐性)	0	1 (全耐性)
軽	10 (7耐性, 3非結核)	2 (1耐性, 1非結核)	2 (1耐性, 1非結核)	0
中	10 (5耐性, 5非結核)	2 (1耐性, 1非結核)	2 (1耐性, 1非結核)	1 (非結核)
重	2 (1耐性, 1非結核)	2 (1耐性, 1非結核)	2 (1耐性, 1非結核)	0

対側病変 → ● ← 肺機能障害
 耐性 ↑ ● ↓ 非結核

10、普通空洞4である。筋充填より肺摘出までの期間は20日~3年2カ月が大部分で例外的に5年9カ月の1例がある。

その局所の変化は図11のごとく大空洞7、普通空洞3では充填筋は目的空洞を十分に満たして遺残空洞はない。筋肉線維は充分活力を保有して生存し、空洞壁とは結合織性に固く癒着している。

筋充填部自体の不成功例は4例で、1例は気管支瘻、1例は筋肉の一部壊死、2例は隣接乾酪巣との融合による筋肉の部分的壊死であつた。

そして筋充填局所の成功にもかかわらず臨床的に不成功をみた排菌源は下葉乾酪性肺炎3、周囲病巣空洞化、周囲軟化病巣、周囲撒布巣、反対側病巣、不明各1となつている。

すなわち、不成功と考えたものうち72%は筋肉充填局所が治癒していたことになり意外なほどの高率の治癒が証明されたことになる。

このことから臨床的に成功を取めている症例はもちろん同様に十分な局所的治癒が得られていると思われる。

また手術不成功の原因は病理組織学的には隣接乾酪巣に多いので適応決定にさいしては充分な分析がなされなければならない。

さて組織学的にみると、充填筋には結核性変化はほとんどなく、多少の萎縮はありながら筋

である。対側病変のみの場合もほとんど影響はない。肺機能障害のみでも死亡の原因になるが結核死ではなかつた。

機能障害と対側病変の両者が合併すると予後は相当悪くなる。しかしこれに耐性が加わつて3者が合併すると予後は断然悪くなるという成績になつた。

これは重症肺結核に伴う当然の帰結であろうが、大空洞重症結核を空洞切開の対象と考える場合に深く注意して検索を進めなければならぬことを示している。

4cm未満の普通空洞はこれらの重症病型に入らぬものが多いため成績がよいのである。

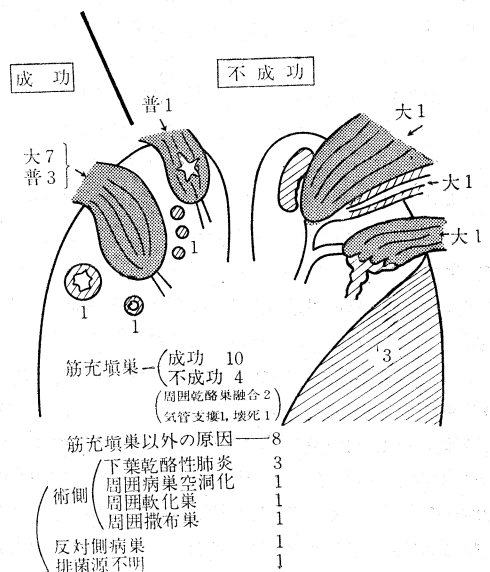
以上で臨床事項の検討を終わつたが次には病理組織学的検索に移る。

§ 病理組織学的検索

さて大空洞の筋肉充填局所は病理組織学的にいかなる所見を示しているか。この問題に対しては報告がきわめて少ないので詳述の必要がある。まず冒頭にその1例を示したが今ここにその全例を示す。

資料は手術成功後の死亡の剖検肺2例(3側)と手術不成功のための切除肺11例、合計14例で、大空洞

図11 病理組織学的所見 (大空洞10, 普通空洞4)



肉線維は永く保存され、結合織化するよりはむしろ脂肪組織によつて置換される像を示している。数年たつても筋肉全部が結合織に変化するわけではない。

充填空洞壁にも乾酪化、ツベルケルはきわめて少ない。

さて、このように肋間筋の有茎弁を、浄化されたとはいえ結核性空洞に充填してなぜこのような高率に空洞治癒を得るのであろうか。

筋肉弁充填といつてもそれは臓器の移植である。臓器の移植にさいしては支配血管と支配神経の温存は重要な事項である。肋間筋も有茎弁とする以上はこの原則を守らねばならぬ。

幸いにして肋間筋は骨膜剝離、肋膜外肺剝離に注意すれば血管と神経は温存できるので理想的な筋弁で、これが成功の原因ではあるまいか。

そこで実験的に犬の有茎肋間筋弁作製にさいし、肋膜直下にある肋間血管と肋間神経の切断を行なつてみると対照に比し血管神経同時切断に障害が一番著明で、血管切断がこれに次ぎ、筋肉線維の萎縮、結合織化が著しい。神経のみの切断は筋肉線維の軽度の萎縮のほか脂肪組織の増殖が著しい(2カ月までの所見である)。

背筋群は肋間筋に比し萎縮、結合織化が若干強いよう

である。

また肺に切開を加え有茎肋間筋弁を充填しても血管切断筋は萎縮吸収され消失していた。

すなわちやはり筋肉弁作製にさいし、血管と神経、とくに血管の温存は重要で、肋間筋はもつとも都合がよいわけである。

§ 考案ならびに結論

大空洞に対する空洞切開の適応については座長青柳教授、ならびに長石教授によつてもつとに指摘されているところであるが、演者の128例の資料を整理考案するに、その臨床成績の優秀さと、剖検例、失敗例の切除肺の病理組織学的検索によつて示された筋肉弁充填局所の美事な治癒所見から考えても、大空洞に対する空洞切開、胸成、有茎肋間筋弁充填術の適応は少数例ながらも存在すると結論される。

その適応条件と諸注意は表12のごとくである。

要約すれば大空洞といえども切除術によるのが理想的であるが、切除がいろいろな理由で困難なとき、病巣が広範囲で全摘に傾く適応であるが肺機能を温存せねばならぬとき、また対側病変、対側機能低下があるときなどの場合に適応があるといえる。

表12 適 応 症 (大 空 洞)

1. 大空洞にして肺切除不適 {原因 a) 排菌多量, 気管支高度病変
b) 癒着高度——空洞損傷, 肺門血管損傷}
2. 病変が複雑広範囲で全摘に傾く適応であるが、大空洞は本法で処理し、周囲病巣は胸成術で処理できる場合(保存的手術, 下方肺機能温存)
3. 術側は切除適応なるも対側病変のため不適となるもの {対側 a) 肺機能障害
b) 病巣, 手術を要す。}
4. 1, 2, と3との合併
5. 比較的適応 {切除適応の大空洞なるも——年令, 一般状態, 設備, 技術の欠陥あるとき
いわゆる浄化大空洞——再発防止のため}
6. そして大空洞は孤立性のものがよい。対側病巣は化療, 気胸, 胸成, 切除等で対処できるもの。
肺機能——低肺機能に注意, 出来上がり%肺活量40以下にならぬよう。
薬剤耐性——耐性例においては有効感性薬剤を十分使用すること。
隣接病巣の分析——側面断層, 立体気管支造影が役立つことが多い。

すなわち、大空洞重症結核、とくに低肺機能者の治療方式としての価値は大きいといわねばならぬ。

肺機能が低いとき、安全性を考慮して切除よりは胸成を選ぶならば大空洞の場合は遺残空洞の危険を考慮して空洞切開、筋肉充填を同時に行なうべきである。

また重症結核につきものの薬剤耐性の問題は重要で、乾酪巣等結核病巣に直接する手術術式であるだけにその悪影響は大きく、耐性薬剤を確実に検討し、有効な薬剤を充分量使用せねばならない。重症者の多剤耐性の面からも新しい有効薬剤の発見が望まれるところである。

ただ耐性例で有効感性薬剤のない場合は空洞切開に伴う筋充填を急いでではない。空洞吸引または空洞開放

によつて完全無菌となつてから筋充填に移るべきであるまいか。

また肺機能の高度障害の場合も空洞吸引または空洞開放による無菌化で満足せねばならぬ場合もある。

反対側病巣、肺機能低下、薬剤耐性の3つの面が揃うときはよほど慎重であらねばならない。

また充填筋肉弁作製については臓器移植の原理に従つて支配血管、神経の温存の面を強調し、肋間筋を推奨する。

謝 辞

終りにのぞみ、日比野会長に深甚の謝意を表し、共同

研究者としては病理組織学的方面を担当された順天堂大学医学部病理学山中晃助教授、資料の集計整理を分担された尾道市農協病院胸部外科医長向井勝郎博士、種々御便宜を賜わった国立広島療養所藤井実所長、佐藤登博士、国立久里浜病院宍戸芳男院長、安藤喜八博士、ならびに終始協力を惜しまれなかつた医局諸兄に深謝する。

症例に関する詳細は下記単行本を参照されたい。

北本治・沢崎博次共著：“肺結核大空洞の治療”（とくに大空洞の生態と空洞切開術兼有茎肋間筋肉弁充填術を中心として）胸部外科双書第10巻，南江堂，昭和35年。

特別講演

6. 大空洞に対する空洞切開筋肉弁充填術

特別発言

欧米の空洞切開術

京都大学結核研究所 長石忠三

ただ今の御講演を拝聴して、昭和 18 年ごろ、まだ化学療法の助けをかりえなかつた時代に、青柳教授や私どもで Monaldi の吸引療法を準備手術として空洞を切開し、その後には有茎性筋肉弁充填術を行ない、はじめてこれに成功したころのことが懐しく思い出される。

ただ今お聞きのような沢崎博士の術式や、私や寺松助教授等がしばしば御報告申し上げているような「上背部から入って脊椎旁で空洞を切開し、一定期間開放療法を行なつたうえで、有茎性筋肉弁を充填することを原則とする術式（日本外科手術全書他）」等により、空洞切開術の基本的な形はほぼ出来上がっているかのように思われるが、空洞切開術では、独自の適応が複雑な様相を呈する重症肺結核症例中に含まれていることが多い関係上、その手術術式は肺切除術や胸廓成形術の場合と違って、画一的なものではありえないし、また細部についても個々の症例ごとにそれぞれ若干の工夫を要する点が少なくないので、本法については今後ともさらに詳細に検討することが必要である。

この意味から、以下欧米滞在中の見聞を基にして、欧米における切開排膿療法の現況や 2, 3 の手術術式を御紹介申し上げ、今後の研究の御参考に供したいと思う。

話の中心となるのは、昭和 35 年 8 月下旬にウィーンで開かれた International Congress on Diseases of the Chest および同年 9 月初旬にパリで開かれた International Union against Tuberculosis の年次大会におけるシンポジウム（司会者：Prof. Rink（独）；演者：Prof. Bernou（仏）、Prof. Bougush（ソ連）、Dr. Wipf（スイス）、Prof. Monaldi（伊）および長石ら）の出席時ならびに Prof. Rink, Dr. Habicht（マリエンハイデ）、Prof. Monaldi（ナポリ）および Prof. Zorini（ローマ）らの訪問時の見聞や印象である。

欧米の空洞切開術とはいっても、アメリカでは現在ほとんど行われていない。

欧州でもイギリスやスエーデンではほとんど行われていないし、その他の国でもさほど広く普及しているわけではないが、フランス、ドイツ、ソ連、スイスおよび

イタリア等では、何人かの人たちが切開排膿療法に関するそれぞれの術式を考案して熱心に行なっている点でアメリカとは違っている。

フランスでは、Prof. Bernou の speleostomie が行なわれている。speleo- というのは、ギリシャ語に由来した言葉で、ラテン語の cavum に相当したものであるが、前胸部から入る彼の方法はあまり好ましいものではない。

ドイツでは、ボン大学の Prof. Tünnerhoff のように Maurer の療法を熱心に行なっている人もあるが、一般的には、Maurer の療法や Monaldi の療法は肺切除術がやれない施設やその技術をもたない内科医の手で散発的に行なわれているにすぎない。

これに対し、他方では純然たる空洞切開術の範疇に属するやり方もあちらこちらで行なわれている。現在これを系統的に熱心に研究している施設は、オーデルベルグの Dr. Kleesattel の所とマリエンハイデの Prof. Rink の所とである。Prof. Rink の所では、Dr. Habicht の手で主として実施されている。彼は、ソ連のモスコウ大学の Prof. Bougush から直接その術式を習つてきて、これを追試しつつ旁らその改善にも努めている。

Prof. Bougush の術式では、腋窩から入って、第 I 肋骨以下第 IV 肋骨までをそれぞれ 8~10 cm ずつ切除したのちに、同じ創内から続いて空洞を切開し、一定期間開放療法を行なつてから M. pectoralis major または M. latissimus dorsi でもつて充填している。

Dr. Habicht は、筋肉弁の固定にあつて、その先端部にかけたカットグートを術側の背面上方から経皮的に通した細いトロアカールを通じて外界に導き、筋肉弁が空洞壁に密に充填、固定されるように工夫したり、筋肉瓣を充填する日に上背部から新たに入り直して、肺門部で気管支結紮術をあわせ行なつたりしている。彼が行なっている気管支結紮術のやり方は、ウィーンで開かれた国際胸部医学会議のさいに、空洞切開術とは無関係にコロンビア大学の Prof. Chamberlain により報告された術式とほぼ同様である。

スイスでは、一時は Maurer の療法が盛んに行なわ

れてはいたが、今日では廃つており、本法については欧州全体としてみても新たな発展はみられない。またこの国では、現在 Dr. Wipf により、かつて堂野前教授によつて行なわれたような空洞内抗結核剤注入療法が試みられている。

イタリアでは、Monaldi の吸引療法が現在なおかなりの多数例に行なわれているが、その多くはナポリの Prof. Monaldi の所で行なわれていて、ローマの Forlanini 研究所の Prof. Zorini の所やその他の施設ではさほど活発には行なわれていない。

ナポリでは、本法の独立的侵襲によつても空洞が閉鎖し、その後空洞の再開をみないもののがかなりの多数例にみられたが、これは予想外のことであつた。

Monaldi の療法による治療の時期は、現在では、(1) カテーテルの挿入期、(2) 吸引管理期および (3) 完結治療期等の三つの時期に大別されている。

化学療法剤の全身的な投与は、吸引療法の準備期から全経過を通じて行なわれているが、局所的な投与は完結治療期にかぎつて行なわれている。吸引療法ではこのような局所的投与のやり方が大切だとのことである。カテーテルの挿入や吸引管理のやり方は周知のような原法のとおりであるが、完結治療期というのは化学療法があわ

せ行なわれるようになってから新たに設けられたものである。

吸引期間は平均 8 カ月で、吸引中止後の完結治療期は平均 2 カ月である。

以上の詳細は、「日本胸部臨床」昭和 36 年 5 月号に「欧米土産話—肺結核の切開排膿療法を中心として」と題して載ることになつているので、近く御覧頂けると思う。

終りに、欧米の話ではないが、耐性と空洞切開術との関係について私見を申し上げると、空洞切開術では、局所を機械的にも廓清したり、局所に高濃度の化学療法剤を投与したりすることができる関係上、現段階では耐性菌があるからといつて頭から手術が実施できないといつたことはないが、耐性菌のあるほうが不利であり、また耐性の度合いが増せば増すほどより不利になるであろうことは容易に想像しうるところである。

それであるから、初診時から、のちに空洞切開術の施行を要すると予想されるような重症肺結核への化学療法にあつては、のちに手術を要するか否かを化学療法を一応やつてみてからでないと判定しがたい軽症ないし中等症肺結核の場合とは違つた別個の投与法を考案し、最初から計画的に行なうべきではなからうかと考えられる。

特 別 講 演

7. 空洞と胸廓成形との諸問題

結核予防会保生園 久 留 幸 男

動十分心。動七分身。初心不可忘。
世阿弥「花鏡」

はじめに

抗菌化療の長期併用が恒常となり、無効な場合にまず切除が考えられるようになった現在¹⁾¹⁸⁾、胸廓成形術の占める位置²⁾²⁰⁾はどうかであろうか。厚生省国療の手

術統計³⁾や、同統計調査部の資料⁴⁾をみると、およそ切除 3 : 成形 1 である。また最近の赤倉の集計⁵⁾によると切除 56 %、成形 33 %、ことに重症では切除 34 %、成形 53 %と逆の比率である。そこで結核予防会保生園で 1954~59 年に実施した成形 298 例を中心として(表 1)われわれの経験を述べ、皆様の御批判を得たいと思う。

表 1 保生園の肺結核外科療法 20 年間の記録

手術種類	抗菌化療年度			PC			SM			PAS TB1			INH			VM			CS KM			1314 Th		計		
	19	42	43	44	19	45	46	47	48	49	19	50	51	52	53	54	19	55	56	57	58	59	19		61.	
																								60	I~III	
直達療法	Monaldi	3	2	2		4	8	9																		28
	空洞切開					2		2	3	3		1	1									2				14
	肺切除								7	2	2	11	129	191	208		215	210	181	196	166		165	39	1,722	
	小計	3	2	2		2	4	10	19	5	2	12	130	191	208		215	210	181	196	168		165	39	1,764	
虚脱療法	横麻	3	1	3		21	23	17	14		12	43	26	8	6			1								178
	焼灼	2	11	12		8	9	56	51	34	58	104	90	20	16			1								472
	成形1次				12	17	35	60	59	49	120	152	69	57	57		59	44	51	48	39		55	10	993	
	同2,3次補正				2	5	14	38	58	68	167	204	108	80	80		67	54	60	54	55		73	14	1,201	
	球技, 切除後など								3	3	23	32	43	77	53		41	45	49	49	70		54	14	556	
	肋膜外				1	5	4	8	44	144	15	9	8	6	2		1									247
その他								1	1			2													4	
小計	5	12	30		35	83	185	233	313	395	546	344	248	214		169	144	160	151	164		182	38	3,651		
剝皮その他													1	2	14		7	20	23	22	15		1		105	
計	8	14	32		37	87	195	252	318	397	558	475	441	436		391	374	364	369	347		347	78	5,520		

A 適 応

I. 適応の一般について (遠藤, 下田)

1. 患者の性別は男 232 (77%), 女 66 (23%) で、

最近女が微増している。2. 年齢別には最近高令化の傾向がある。3. 発病発見から手術までの期間は大半が 5 年以上、すなわち陈旧患者が多い。自覚症発病と集検発見との比率は 2 : 1 で前者が多い。また後者では手術ま

での期間が短い。4. 術前の抗菌化療は大部分 (70 %) が2 剤以上の併用, ついで SM 単独 (18 %), INH 単独 (10 %) の順序。症例の 3 % (1954) は全く化療なし。5. 抗菌化療の期間は半年以内, 1 年以内, それ以上がおのおの 1/3。最近では 2 年以上が多い (40 %) が, そのうちには無駄な化療もあるように思われる。6. 術側の学研病型は CB 45 %, CC 40 % が大部分を占め, 残りは B, F で D, T はない。NTA 分類では軽度 2 %, 中等度 68 %, 高度 30 %。7. 空洞はあり 81 %, 疑い 14 %, なし 5 %。空洞の種類は Kx~z 83 %, Ka~d 17 % で断然古い空洞が多い。空洞の大きさは大 25 %, 中 60 %, 小 15 %。8. 対側の病型は CB 35 %, CC 32 %, なし 30 %。対側の空洞はあり 7 %, 疑い 8 %。その種類は Ka~d 40 %, Kx~z 60 %。すなわち術例より空洞が新しい。

9. 術前の排菌は 3 カ月以内 1/3, 1 カ月以内 1/2 にあり, なし 134 例 44 %。その耐性は全例に対し 31 %, 排菌者に対し 56 % で, 非常に高率。10. 術前の肺機能は大部分が正常 (% VC 88 以上 38 %, 60 以上 47 %) であるが, 高中程度の低下者も 15 % (60 以下 10 %, 50 以下 3 %, 40 以下 2 %) を数える。

II. 成形を選んだ理由 (宮下, 盛本)

この問題については益田らとともに 1953 年 1 月~57 年 3 月の症例について報告したことがあるが⁶⁾, 今回はその後の変遷をみる意味で 1959~60 年の 2 年間 94 例を分析した (表 2)。その結果は表 2 のように, 主たる理由は X 線所見が最多, ついで年令, 肺機能などの順序であるが, 最近はその他 (膿胸合併など) も多い。重要なことはただ一つの条件で成形と決めることは少なく, いくつかの条件の総合で判断していることである。

表 2 成形を選んだ理由

条件	比重	成形のほうがい よ	成形のほうがい ややよい	どちらでもよい	切除のほうがい ややよい	計
X P 所見		10	31 (19)	(10)	(4)	41 (33)
年 令		15 (3)	6 (13)	(16)	(4)	21 (36)
肺 機 能		4 (6)	7 (8)	(21)		11 (35)
耐 性		1 (8)	(11)	(4)	(6)	1 (29)
そ の 他		11	3 (12)	4 (4)	2	20 (16)
計		41 (17)	47 (63)	4 (55)	2 (14)	94 (149)

注: 1) () は二義的な理由
 2) その他とは全身状態, 膿胸合併, 肺外合併症, 本人希望, 切除中止変更など
 3) 全摘はできるだけ避けた。

III. X P 所見について (表 3)

X P で成形を選ぶのは多くの場合, 上葉の大空洞あるいは上葉と下葉上区 S₆ に主病巣があつて, 中下野に

も大小の撒布を認める場合。そのほか両側広汎病変, とくに対側に空洞を認める場合などである。次にその各項目について述べる。

表 3 成形の適応条件

条件	年度	1954	55	56	57	58	59	計
大 空 洞		3	12	6	[1] 15	[2] 12	[1] 10	[4] 58 (19.5 %)
肺 門 空 洞		1	5	5	3	3	0	17 (5.7 %)
両 側 空 洞		[6] 7	[3] 5	[3] 3	[1] 7	[3] 9	[4] 7	[20] 38 (12.7 %)
高 令		3	6	5	3	13	[2] 10	[2] 40 (13.4 %)
低 肺 機 能		[2] 6	[2] 11	[2] 4	12	[1] 6	6	[7] 45 (15.1 %)
耐 性		2	20	17	21	18	14	92 (30.9 %)
成 形 全 例		57	59	44	51	48	39	298

注: [] は両側手術

a. 大空洞^{7)~9)}。

1954~59 年の大空洞は全部で 57 例 58 側, これを

前半と後半に分けると 21:37 で最近かなりふえている。空洞の大きさは 4.0~4.9 cm 37 例, 5.0~5.9 cm

11例, 6.0 cm~9例, すなわち40%は巨大空洞といつてよい。対側に空洞あるもの12, 同疑い5。病型で学研F型に近いもの6。

その成績を空洞の大きさ別に分けると, やはり6.0 cm以上の巨大空洞が悪い(死亡2, 療養2)。しかし4.0~4.9 cm程度の空洞ではまだ日が浅いの75%が就労しており, 総合成績に比べてさほど見劣りしない。

これを過去の報告(香取ら⁸⁾)と比べても漸次向上の跡がみられる。

b. 下葉上区いわゆる肺門空洞¹⁰⁾¹¹⁾(留高)

成形17例を同期間の切除18例と比べると, 上葉の空洞(あり; 成形群3/4, 切除群1/4), 上葉空洞なし群の病変(高中等度; 成形群100%, 切除群35%), 上区空洞の大きさ(大および中; 成形群60%, 切除群40%), 対側病変(高中等度; 成形群30%, 切除群5%)など, あらゆる点で症例は成形群のほうが重かつたが, 術後の悪化も死亡も両群1例ずつ, 菌陰性化はともに非常によく, 就労時期に多少遅速があるという程度の差にすぎなかつた。

c. 両側空洞(河原)

この期間の両側空洞は成形群38例(13%), 切除群18例(1.5%)あつた。成形群のうち20例(53%)は両側に外科療法(成形16, 対側切除3, 対側充填→球抜1)を受けており, 切除群でも12例(67%)が両側手術であつた。適応を年齢, 空洞の大きさ, 排菌, 耐性, 肺機能等の諸条件で比べると, すべての点で成形群のほうに重症が多かつた。

術後の排菌は片側成形群に2例のみ, 片側手術後対側の病変は好転あるいは不変のものが多く, 悪化はまれであつた。成績は片側しか成形ができなかつた群がやや悪いが, 両側手術群では成形と切除との間に差はなかつた。

抗菌治療が多種類かつ強力になつたので, 両側空洞でもいづれか片側, 軽く新しい側を治療と対側虚脱効果に期待し, 両側手術を避けることができる。またすでに数年前に広汎な成形を受けている症例に, 新しく対側に空洞が出現した場合, 成形は安全に実施できる方法である。両側成形16例中7例は5~8年後の再発であつた。

IV. 低肺機能者¹²⁾(山本孝紀)

この群に標準肺活量に対し高度低下者(40%以下)6例2%, 中等度低下者39例13%(40~50%10例, 50~60%29例)があつた。

かかる肺機能低下の理由を調べると, 多くは対側の病変, 肋膜癒着, 対側の手術などにある。またこれらの肺機能低下者のうち左右別に肺機能を測定されたものは15例あつたが, その対側肺機能は30%以下6例,

30~40%8例, 40~50%1例で, 以上の事実とよく符合している。

その成績は一般の成形に比べてやや悪く, とくに高度機能低下者では約半数に成功をみるにすぎない。

V. 高令者²⁰⁾(田中)

50才以上の症例は成形群39例(13.0%), 切除群13例(1.1%)で約10倍である。両群を比べると成形群は古い病変が多く, 空洞も高率, 対側病変も重く, 肺機能も悪かつた。

成績は成形群に死亡3(うち2は非結核死), 切除群に死亡2, 1年後の排菌は成形群3, 切除群0, X P上の悪化はおのおの2, 入院期間は成形群がやや長い, 就労率にあまり差はなかつた。

VI. 抗菌剤耐性¹³⁾(吉田)

術前の耐性は92例(31%, 菌陽性者に対しては56%)で, その内訳はSM単独45(49%), SM・INH二重耐性37(40%), INH単独10(11%)。また年度ごとに推移をみると1955年以降は全例に対しおおむね40%の線を上下している。

吉田が経過のよく分かっている術前排菌者97例を耐性群58例と感性群39例に分けて術後のシェーブ, 排菌などを検討した。その結果はもちろん耐性群のほうが成績は悪いが(シェーブ; 耐性群5, 感性群1. 排菌; 耐性群19, 感性群6), 耐性の有無よりは, 空洞の大きさ, 学研病型, 術前排菌量などによる差のほうが大きい。要するに成形では切除におけるように, 耐性をおそれる必要はない。

B 手 技

I. 肺剝離と術後虚脱²⁾(表4)

肺剝離を高, 中, 軽(不能, 実施せずを含む), 術後X Pによる肺の虚脱状態を優, 良, 可および不可のおのおの3段階に分けると, この両者はおおむね平行するが, 必ずしも全面的には一致しない。

肺剝離高度で術後虚脱優の51例と, 肺剝離軽度で術後虚脱可の61例とを比較検討すると, 成績でもつとも著しい差は術後排菌である。すなわち前者は排菌24%, 後者は30%と率では似ているが, 排菌の持続期間および排菌量では大きな差がある。次に肺機能に与える影響を調べると, 肺剝離の十分な群は肋骨切除本数も多い(症例の重いことを示す)のに, かえって術後の機能低下は少ないくらいである。しかし現況をみると必ずしも有意の差はない。

成績で案外差のない理由は, 1) 肺剝離の必要度の強いものほど徹底的な剝離を励行し, 成績にさほど影響のないと思われる症例では剝離にこだわらず軽度にとどめていること, 2) やはり肋骨切除のみでも効果の大きいこと, の両者によるものと考えられる。

表4 肺剝離と術後XPによる虚脱

剝離	虚脱	優	良	可	死亡	不明
高	度	51 (17%)	12 (4%)	3 (1%)	1	2
中	等	28 (10%)	66 (22%)	9 (3%)	1	2
軽	度	12 (4%)	44 (15%)	61 (21%)	5 (2%)	1
計		91	122	73	7	5

注:1) 高度……背側第6肋骨以下, 腹側第2肋骨以下
 中等度……背側第4肋骨以下, 腹側第1肋骨以下
 軽度……それ以下。なしまたは不能を含む。
 2) 優……肺尖が鎖骨下縁以下で, 残存肋骨の上方にはほとんど肺を認めない。
 良……肺尖は鎖骨上縁まで, 残存肋骨の上方の肺は面積で術前の1/3以下
 可……それ以下

II. 肋骨切除数と切除長の減少 (表5, 6)

肺剝離を漸次強めるに従って, 肋骨切除の数ならびに長さを減じて同程度あるいはそれ以上の萎縮が得られる。この傾向が表5, 6にみられるが, この5年間に7本以上の肋切はまれになり, 総切除長は約10cm減少した。

低肺機能者がふえつつある現在こういう手技のもつ意義は大きい。とくに対側の肺機能の悪い症例では必須といえよう。われわれの症例で肋切5本以下は約1/4を占めるが, そのまた1/4は両側外科療法例であった。

表5 肋骨切除数

年度	肋切数	3本	4	5	6	7	8	9	10	計
1954			(2) [2] 3	(1) [3] 9	39	5	1			57
55	1	(2) [2] 2	(1) [2] 11	[1] 31	11	2	*	1		59
56		(1) [1] 1	(1) 8	[1] 30	4	1				44
57			(1) [3] 11	33	6					51
58	[1] 1	1	(3) [4] 12	[2] 31	3					48
59	(2) [2] 2	(2) [4] 6	(1) [3] 6	23			*	1	*	39
計	3	(4%) 14	(19%) 57	(63%) 187	(10%) 29	4	2	1		298

注: * ……膿胸に対する成形
 () ……両側外科療法
 [] ……第1肋骨残存

表6 肋骨切除長

年度	切除長	I	II	III	IV	V	VI	VII	総切除長 平均
1954		9.35	16.87	19.04	17.47	14.92	11.81	9.78	88.01
55		9.52	15.96	17.93	17.03	14.54	12.75	11.3	85.19
56		9.44	16.30	18.62	17.02	14.73	12.67	12.25	87.70
57		9.10	15.85	18.01	16.39	14.42	12.50	9.91	84.18
58		9.53	16.85	18.22	16.91	14.73	11.90	8.61	84.20
59		9.44	16.00	17.38	16.55	13.20	11.40	19.75	79.26

Ⅲ. 第1肋骨をとらぬ成形¹⁴⁾

この群で30例31側(10%)は第1肋骨をとらぬ成形であつたが、そのうち両側成形9, 高令者6, 低肺機能者5, 女性5, 切除より変更4, 対側切除1が含まれている。第1肋骨をとらなくても、術後の虚脱は肺剝離とほぼ平行し、一般の成形と変りはない。

これらの症例の成績は死亡1(両側巨大空洞), 療養2を除くとおおむね経過良好である。

Ⅳ. 現在の手技と私見

肺剝離の手技は一般外科の原則に従つて、どこでも剝がしやすいところから始めて、まず正しい層を見つけ、これを拡大して最後にもつとも難しい部分を、あらゆる方向から攻めるのがよいと思う。R. Grégoireが「外科的解剖学とは剝離の層の学である」といつているが、まことによい言葉である。以前は第1肋骨の軟骨部から始めることが多かつたが、現在ではいきなり肺尖部(鎖骨下動脈に接するところ)から始めることが多い。肺剝離の重点は後部死角で、この部分に圧倒的に病変が強いから、十分下方に剝がさなければならない。われわれは下葉上区に病変が存在するかぎり(その一つの目標は肋膜肥厚の範囲である)、下方への剝離を徹底するので第8肋間に及ぶこともしばしばある。この場合も肋骨切除は第6肋骨までで、切除長も10cm以内である。

次に必要な範囲を残存肋骨(普通第5肋骨)の上縁で、半円周状に肋膜外剝離を加える。この手技は最近始めたが、術後の虚脱でみるとよいようである。

最後に2次成形のさい、第1次切除肋骨の残存部を追加切除するとともに、新しく胸壁と肺との間に出来た癒痕を離断することも必要である。前者で第1次の侵襲を軽減できるし、後者で無理のないbalanceのとれた萎縮が得られる。また第2次のさい第5肋間筋および骨膜を切断するのもよいと思う。第4肋間筋やその下面骨膜は1次のときに切断しておくことはもちろんである。

要するにC. Semb¹⁵⁾のいわゆる「筋膜外肺尖剝離を伴う胸廓成形術」から、「肋骨切除を伴う筋膜外肺剝離術」への移行を強調したい。Sembの最近の術式も変わつていると思うが、M. Iselin¹⁶⁾の考えに近い。肋骨切除と肺剝離との地位の逆転、筋“肋”膜外剝離と肺(尖)剝離の相違、このわずか1字ずつの挿入と削除は重大であると思う。

Ⅴ. 術中事故とその対策

術中事故としてもつとも多く、また危険なものは肋膜損傷と空洞穿孔である。死亡例を検討すると3例が肋膜損傷であり、たとえ死亡しなくても重い呼吸不全を起すし術後虚脱も不十分なものが多い。

空洞穿孔は過去10年間に数例経験したが、1例は肋膜腔の重い感染を起して死亡、1例は難治の外瘻を残

して療養中である。

この両者に対する処置は同じで、まず穿孔や損傷にこだわらず周囲を広く剝がし、空洞壁や肋膜に十分余裕ができたなら嚴重に縫合閉鎖すればよい。最近の空洞穿孔2例はこの方法でことなきを得た。また肋膜損傷の場合は、たとえ空気のもれがなく、密に閉鎖できたと思つても、剝離腔にドレーンを挿入して血腫を排除すること、術後胸腔の状態を監視(XDL, 打聴診, 穿刺など)することが必要である。

C 成 績

Ⅰ. 総合成績(表7)

保生園における過去17年間983例953例(両側30例)から、術後2年に満たぬ91例を除くと、その成績は表7のようである。第Ⅰ期(1944~48年)→第Ⅱ期(1949~53年)→第Ⅲ期(1954~58年)と、漸次その成績は向上している。これは第Ⅱ期に抗菌治療が導入されたほかに¹⁹⁾、適応手技の両面の進歩によると思う。第Ⅲ期にやや停滞気味の理由は、切除に適しない症例を主とするようになったことと、術後日が浅いためと思われる。

表7 総合成績

群	年度	就 労	療 養	死 亡	不 明	計
第Ⅰ期	1944	8	0	3	1	12
	45	10	1	4	2	17
	46	23	1	7	1	32
	47	44	1	10	1	56
	48	49	1	5	1	56
	小計	134(77)	4(2.5)	29(17)	6(3.5)	173
第Ⅱ期	1949	40	1	7	1	49
	50	102	4	4	7	117
	51	132	6	7	4	149
	52	62	4	2	0	68
	53	51	2	4	0	57
	小計	387(88)	17(3.8)	24(5.5)	12(2.7)	440
第Ⅲ期	1954	49	2	2	0	53
	55	51	4	2	1	58
	56	36	2	2	1	41
	57	42	4	4	1	51
	58	41	4	1	0	46
	小計	219(88)	16(6.4)	11(4.4)	3(1.2)	249
合 計		740(86)	37(4.3)	64(7.4)	21(2.4)	862

Ⅱ. 死亡例の検討

死亡は第Ⅰ期29, 第Ⅱ期24, 第Ⅲ期11と漸減しているが、その時期は2年以内が多い。最近(第Ⅱ期以降)は非結核死がふえて半数を占める。非結核死

の内訳は事故、自殺、癌、肺炎、換気不全が大部分である。

このうち直接死（2カ月以内）26例を本田が詳しく調べたが、その死因は第I期の重い化膿3を除くと、侵襲過剰→換気不全8、肋膜損傷（自然気胸を含む）→換気不全5、出血性ショック7、その他3で、ほとんどすべて換気不全とショックである。現在われわれは十分な輸血と酸素補給ができるから、成形の安全性は著しく向上したといつてよからう。

III. 術後の排菌

術後の排菌は3カ月以内20%、1年後10%くらいで、これは成形の作用機序からみて当然である。1年以上になると5%以下、術後一度でも排菌したものを合わせると約1/4である。

IV. 術後の肺機能低下

術前%VC60以上で、術後50以下に減つたものは35例、その術前の%VCは大部分61~70(25例71%)である。また術後も大部分40~50(30例86%)で、39以下は5例にすぎない。ただし平均の低下は24.4%とかなり大きい。

これらの症例を調べると、術側あるいは対側の強い肋膜癒着、対側の広汎な撒布、両側手術、7本以上の肋切など、大部分に低下の原因と思われるものを推定できた。すなわち術前術側とくに上野の機能がよい場合、ならびに侵襲が大きい場合に術後の低下は強い。

V. 肺機能訓練

術後の肺機能低下と変形の防止に必要な訓練法については島尾¹⁷⁾がスウェーデン結核予防会から導入し、当園では1958年から約3年間森崎らが熱心に実施している。今までの諸家の報告によると、成形後の脊椎湾曲は80%、肩の挙上は50%、上肢関節障害は60%くらいといわれているが、当園ではそれぞれ24%、14%、8%ときわめて軽度にとどまっている。また術後の肺機能低下も普通20~25%といわれているが、当園の多くの症例では10~15%程度である。この両者はもちろん成形の手技にも関連するが、肺機能訓練の意義は切除におけるより成形におけるほうがはるかに大きいと思う。

ま と め

以上過去6年間の症例を中心に検討してきたが、これをまとめると;

A. 適応についてはXP、年齢、肺機能、耐性、全身状態など、諸条件を総合して判断すべきこと。そのうちXPについては、いわゆる複雑な病変で上葉の大空洞、肺門空洞、両側空洞などは、広汎な切除より成形のほうが適すること。また年齢については高令の患者がふえつつあるので、50才以上に適応を拡大すべきこと。

B. 手技については肋骨切除よりも肺剝離を重視すべきこと。

C. 成績についてはたえず全症例を見守ることにより、適応と手技とを反省してその向上に資すべきこと。さらに機能を重視して、できるだけ欠損の少ない治癒 *restitutio ad integrum*、完全な社会復帰を目標とすべきことを述べた。

—Multitude, solitude: termes égaux et convertibles par le poète actif et fécond. Qui ne sait pas peupler sa solitude, ne sait pas non plus être seul dans une foule affairée. —C. Baudelaire “Le Spleen de Paris”

最後に少し主題から離れることをお許し頂きます。昨日、1961年4月5日に都築正男先生が肺癌のため亡くなられました。先生はCoryllosの上部選択的胸廓成形術を日本に導入されましたのをはじめ、わが国の胸部外科学会の長老として大きな功績を残されました。結核予防会でも外科が創設されました当初から先生の御指導を受けており、先ほどの表1には先生の手術例も含まれております。ここに謹んで皆様とともに哀悼の意を捧げさせていただきます。

文 献

- 1) V. Monaldi: Arch. Tisi. Mal. App. Resp., 15: 775, 1960.
- 2) 久留幸男: 日胸外, 5: 574, 昭32.
- 3) 厚生省医務局: 国療年報, 昭33.
- 4) 厚生省大臣官房統計調査部: 衛生年報, 昭33, 衛生統計月報, 昭34~35.
- 5) 赤倉一郎: 結核, 35 (増刊): 113, 昭35.
- 6) 益田友宏 他: 結進, 25: 129, 昭34.
- 7) 久留幸男 他: 日胸外, 2: 247, 昭29.
- 8) 香取庸平: 胸外, 11: 104, 昭33.
- 9) 久留幸男: 日胸外, 8: 548, 昭35.
- 10) 松田美彦 他: 日結第44回関東地方会, 昭32.
- 11) 留高照幸・田中元 他: 日胸外, 8: 13, 昭35.
- 12) 松井澄 他: 呼吸器診療, 15: 391, 昭35.
- 13) 吉田泰二: 結進, 29: 322, 昭35.
- 14) 島田脩 他: 日胸外, 2: 274, 昭29.
- 15) C. Semb: “Die Chirurgie” Band V, 502, 1941.
- 16) M. Iselin: Traité de technique chirurgicale, Tome IV, Fasc. I, 310, 1955.
- 17) 島尾忠男: 肺機能訓練療法, 結核予防会, 昭32. —脱稿後追加—
- 18) P. Weiller: Poumon et Coeur, 16: 611, 1960.
- 19) 鈴木平三郎: 日胸外, 9: 210, 昭35.
- 20) J. Turet & M. Merlier: Rev. Tub. Pneum., 24: 1105, 1960.

1. 結核管理の再検討

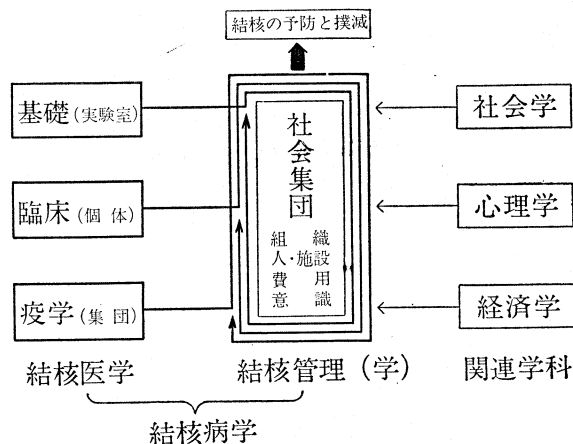
— 司会のことば —

座長 国立公衆衛生院 重松逸造

1. 結核管理とは何か (図 1)

結核管理とは、結核医学を現実の社会集団に適用して、結核の予防と撲滅をはかることをいう。結核管理を実施しうるための前提条件としては、医学的基礎の確立、社会的組織の充実、スタッフ、施設、費用等の確保、集団全員の意識と衛生知識の向上等が要求される。また結核管理には、医学以外に社会学、心理学、経済学等の知識も必要であつて、このような総合的な知識に基づく結核管理学の出現が期待される。結核病学とは、結核医学と結核管理学の両者を合わせたものをいうべきである。

図 1 結核管理とは何か？

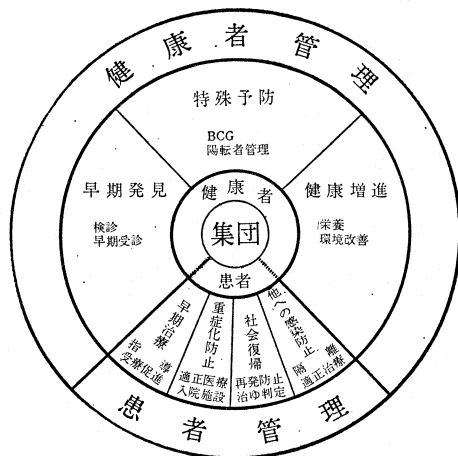


2. 結核管理では何をするか (図 2)

結核管理が集団全員を対象とすることはいうまでもないが、対象を便宜上健康者と患者に大別して考えることができる。健康者に対しては、健康増進(栄養、鍛錬、環境改善、衛生教育等)、特殊予防措置(BCG接種、化学予防、陽転者養護等)、早期発見(定期検診、早期受診等)の諸策が行なわれる。これが健康者管理である。患者に対しては、早期治療(適正指導、受療促進、社会保障等)、重症化防止(適正医療、入院施設、社会保障等)、社会復帰(再発防止、治ゆ判定、適正職場等)、他への感染防止(隔離、適正治療等)の諸策が行なわれ

る。これが患者管理である。そして、健康者と患者の両者に対する管理をあわせて実施してこそ、はじめて完全な結核管理といえるのである。

図 2 結核管理では何をするか？



3. 本シンポジウムでは何を再検討するか (図 3)

ここでは、健康者管理と患者管理において現在もつとも問題となっている点を、医学的な面と管理的な面から一つずつとりあげて討議することにした。医学的な面では、(1) 従来用いられているツ反応の陽転とか既陽性とかいつた健康者の管理区分が、発病防止、早期発見等のうでで現在いかなる意義をもっているかを再検討する。(2) 結核治療が発達し、生活環境も改善されてきた今日、従来のように患者とか要注意者とかいつたレットをいつまでもはつておかないで、管理上治ゆとしてよい線を医学的に示しうるはずであり、その基準はどうかという点を討議する。管理的な面では、(3) 結核検診の効率的な実施方法、(4) 患者の受療と復職の問題に重点において、社会的見地を加えた討議を行ないたい。

以上の諸問題に関する討議を通じて、これからの結核管理のあり方と、結核管理上医学的ならびに社会的に今後解決すべき問題点を明らかにすることが本シンポジウムのねらいである。

図3 本シンポジウムでは何を再検討するか？

	医 学 的	管 理 的
健康者管理	(1) ツ反による管理区分 の意義 (発病防止, 早期発見) 新 津 一 梅 沢	(3) 対象別検診のやり方 (予防接種, 早期発見)
患者管理	(2) 管理的治ゆの判定 基準 (社会復帰) 島尾・森一宮城・西	(4) 受療状況と復職状況 (早期治療, 社会復帰) 磯 江 一 前 田

シンポジウム

1. 結核管理の再検討

(1) 健康者管理の問題点

—とくにツ反応陽転および既陽性発病について—

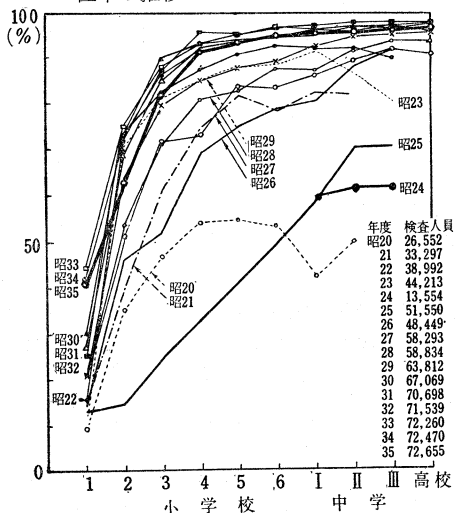
東北大学抗酸菌病研究所 新津 泰孝

ツ反応陽転および既陽性発病がいわれはじめた時代に比べて、生活環境が変わり、結核がよく治癒するようになった現在、健康者管理におけるこれらの意義を再検討し、健康者管理上重要な事項について、学童期および思春期において観察した成績に基づいて述べてみたい。

I 対象と管理方法

対象は仙台市立全小中高校児童生徒である。昭和 20 年以来毎年 1 回全員にツ反応を行ない、陽性でない全員に BCG 接種を繰り返してきた。したがって小学校入学以後は学令期前感染者と BCG 接種者との 2 群に大別できる。ツ陽性率の推移(表 1)は上学年は 90% 以上を持続し、高い結核免疫率を示す。毎年 1 回ツ反応成績にかかわりなく、全員に間接、有所見者に大型レ検査を行なってきた。昭和 28 年以来有所見者に咯痰、胃液の結核菌培養を励行し、昭和 30 年以来治療の既往あるものと治癒型以外の結核には化学療法を指示し、最近は要療養者は全員治療を受けている。

表 1 仙台市立全小中高校児童生徒のツ反応陽性率の推移



注: 1) 毎年 1 回全員にツ検査し、発赤 10 mm 未満はその都度 BCG 接種を行なつた(昭 24 小学校は行なわなかつた)。
 2) 昭 20~23 1:1,000 ツ上膊 24 時間判定
 昭 24~35 1:2,000 ツ前膊 48 時間判定

表 2 異常陰影の分類とその率(昭和 35 年 5, 6 月)

学 年	小 学 校		中 学 校	高 校	総 計		
	1~3 年	4~6 年					
間 接 レ 検 査 人 員							
非 結 核 性 陰 影	一 過 性 陰 影*		164	75	26	2	267
	永 続 性 陰 影	心 弁 膜 症 あり	10	7	2	2	21
		心 弁 膜 症 なし	46	57	24	1	128
	計		56	64	26	3	149
	そ の 他**		9	3	5	1	18
計 (%)		229 (63.1)	142 (38.6)	57 (30.3)	6 (14.3)	434 (45.2)	
結 核 性 陰 影	ほとんど石灰化像だけの所見(石灰化型) (%)		50	160	89	19	318*** (33.1)
	石灰化型を除いた結核 (%)		84 (23.1)	66 (17.9)	42 (22.3)	17 (40.5)	209 (21.7)
	計 (%)		134	226	131	36	527 (54.8)
総 計 (%)		363 (100.0)	368 (100.0)	188 (100.0)	42 (100.0)	961 (100.0)	

* 間接レにだけ陰影を認め、大型レで再検時消失していた陰影を含む。
 ** 漏斗胸、肋骨異常、sarcoidosis および疑い、その他
 *** このうち学令期前感染者は 298 名 93.7% で、また間接レを遡って石灰化像があつて BCG 接種を受けたと推定されたものが 2 名あつた。

II 非結核性陰影との鑑別診断

結核の発病を論ずる場合非結核性陰影の鑑別除外はとくに重要である。非結核性陰影は便宜上一過性陰影と永続性陰影とに二大別できる。昭和29年以来石灰化型以外の陰影を追求して一過性陰影を鑑別した。永続性陰影はツ陰性の時代の間接または大型レに遡つて比較して診断した。

たとえば(表2)昭和35年は74,736名中961名の有所見者があつた。そのうち非結核性陰影は45.2%を占め、低学年ほど多い。なお昭和35年の一過性陰影の15%はCoxsackie B1ウィルスの感染によるものであることをウィルス分離および中和抗体価の上昇から明らかにした。

III 観察方法

毎年全員にツ反応を行ない、陽性でないとその都度BCG接種を繰り返したゆえ、厳密な意味での陽転発病例はない。そこでツ反応成績から、学令期以後の感染発病すなわち小学校入学以後BCG接種歴あるものからの発病と、既陽性発病として学令期前感染者からの発病とに分けて観察した。レ有所見者は既往の大型レはもちろん、必要により既往の間接レと比較し、また既往のツ成績、BCGの有無は記録によつた。上学年の小学校入学以後の記録の整つた昭和30~35年の6年間の成績を主に述べる。

IV BCG接種者における結核の発生

ほとんど石灰化像だけの所見(以下石灰化型)を除いてBCG接種歴のある結核有所見者の既往の間接レを遡つて陰影出現の時期を確かめた(表3)。昭和30~35年の結核発生が88名あつた。推定BCG接種人員に

表3 BCG接種者からの結核発生率(昭和30~35年の平均)

学 年	小 学 校		中 学 校	総 計
	2~4年	5~6年		
間接レ検査延べ人員	153,574	95,270	122,366	371,210
推定BCG接種者数*	130,538	80,980	104,011	315,529
発生した人員 結核** (%)	40 (0.031)	23 (0.028)	25 (0.024)	88** (0.028)

- 注: 1) 小学校入学後BCG接種歴のある結核有所見者の既往の間接レをみて陰影出現の時期を確かめ、昭和30~35に陰影新発生したものを発生した結核とした。
 2) * 表1からBCG接種率85%と推定して計算した。
 3) ** このほかにBCG接種の有無不明の結核有所見者19名を加えた場合107名0.034%となる。
 4) 88名中結核との接触歴が45.5%に認められた。

対し、年平均発生率は0.028%で、各学年間に著しい差はない。45.5%に結核との接触歴が認められた。

陰影出現時のツ反応の強さは(+)16.9%、(++)54.9%、

(++)28.2%で、発赤の大きさでは10~19mm, 20~29mm, 30mm~それぞれ約1/3ずつであつた。BCG接種歴のある小2~中3の昭和35年のツ反応成績と、この群で新発生した結核のツ反応成績と比較した(表4)。

表4 母集団(昭和35年小2~中3年でツ強度を測定した学校におけるBCG接種者)のツ反応と昭和35年新発生患者とのツ反応の比較

ツ 反 応		ツ検査人員	発生した結核* (%)
0~4 mm		1,093	0
5~9 mm		1,214	0
10 mm 以 上	強	11,622	0
	+	6,771	5 (0.07)
	++	403	3 (0.74)
	+++		
発大赤さの	10~19 mm 20~29 mm 30~ mm	14,576 3,586 634	1 (0.007) 4 (0.11) 3 (0.47)
計		18,796	8 (0.042)
総 計		21,103	8 (0.037)

* 昭34異常なく、昭35新発見

患者発見率は(++)反応者は(+)反応者の約10倍高いが、0.74%にすぎない。早期発見の目的に(++)反応者を対象としては一部の結核が発見できるにすぎない。

BCG接種後レに異常なく(++)反応を呈し、その後発病した結核の割合をみた。ツ反応の強さの明らかな学校でBCG後発病した52名中(++)反応を経過して発病したものは7.6%にすぎなかつた。発病予防という点からはBCG後(++)反応者に発病防止の重点をおいても、BCG接種者の発病の一部を予防できるにすぎない。

BCG接種後の発病者中(++)反応者は15名あり、うち11名は(++)反応をはじめて呈したときすでに発

表5 BCG接種後(++)ツ反応率と結核発生率

区 分	昭25入学	昭26入学	昭27入学	
BCG接種後のツの経過判明人員	2,130	2,574	2,064	
BCG接種後(++)または(++)反応を呈した人員 (%)	1,917 (90.0)	2,347 (91.2)	1,858 (90.0)	
BCG接種後(++)反応を呈した人員 (%)	204 (9.6)	333 (12.9)	211 (10.2)	
BCG接種後中学卒業までに発生した結核のうち発病時または以前に	(++)反応を示したもの (%)	1 (0.5)	3 (0.9)	2 (0.9)
	(++)反応の有無不明		1	
計 (%)	1 (0.5)	4 (1.2)	3 (1.4)	

注: BCG接種後ツ強度の測定してある学校についての統計で、BCG接種後中学卒業まで観察した実人員で示した。

1961年7・8月

病していた。したがって(卅)反応時発病していないと、その後の発病危険率は著しく減少する。

BCG 接種者が中学卒業までに1回以上(卅)反応を呈した人員は10%内外で(表5)、そのうち発病時またはそれ以前に(卅)反応を呈した結核は1.4%をこえない。なお昭和26, 27年小1年BCG 接種者について、中学時ツ陰転した82名を対照とし、中学卒業までに(卅)反応を呈した124名の小1~中3の9年間の間接レ写真の経過を比較したが、結核所見の見落し例はなかつたから、1.4%をこえないことに著しい誤りはない。

以上から現在では、BCG 接種児童生徒においては1年1回のツ反応成績からは、発病危険率のとくに大きい群を選出し、結核発病の大部分を効率よく防ぐことは困難となつている。

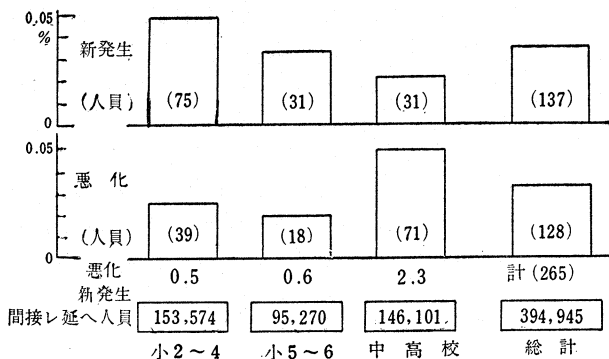
V 結核有所見者中学令期前感染者の占める割合

石灰化型は大部分学令期前感染者で昭和35年は93.7%を占め(表2)、中高校生でも88.0%以上を占めていた。昭和30~35年児童生徒延べ441,429名中石灰化型を除く結核有所見者は延べ1,546名(0.35%)に認められた。小1年は毎年0.5%内外でもつとも多く、全員学令期前感染者である。小2年以上では学令期前感染者の割合は、小2~4年88~95%, 小5~6年71~86%で、中高校の上学年でも64~84%で、年度により多少の違いはあるが、各学年ともBCG 接種者より多い。

VI 学令期前感染者からの発病と悪春期悪化

前記有所見者中には治療がすみ、治癒安定しているものもあるから、発病例についてこれらの関係をみた。上述の石灰化型を除く小2年以上の結核1,297例中99.0

表6 新発生と悪化学年別比較(昭和30~35年)

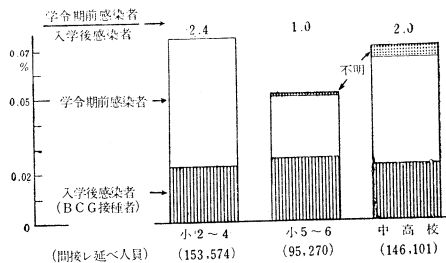


新発生: 前年間接または大型レで全く異常なく新しく陰影出現した結核(実人員137名)

悪化: 前年間接または大型レで石灰化型またはその他の病変があつて陰影拡大または出現した結核(実人員124名, 小学校入学後大型レで有所見だったもの32名で、そのうち要療養者は7名であつた)

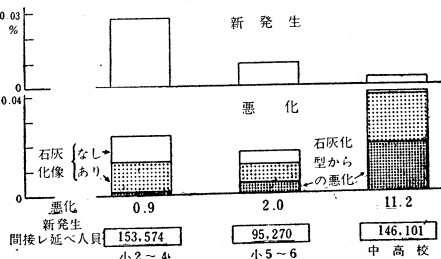
%について以前の大型または間接レと比較した。発病を新発生と悪化とに分けた(表6)。検査人員に対する発病率は小2~4年から5, 6年と減少するが、中高校では再び多くなる(表7)。このうち新発生は上学年ほど低率であるが、悪化は中高校でもつとも多い。すなわち中高校では悪化の形をとる発病が多い。この発病例を

表7 新発生悪化例における学令期前感染者の占める割合(昭和30~35年)



みると(表7)、検査人員に対しBCG 接種者からの発病は各学年はほぼ一定している。これに対し学令期前感染者からの発病は上学年になるにつれて、すなわち感染からの年数の経過とともに減少していくのではなく、5, 6年で一たん減少するが、中高校で再び増加する。すなわち中高校で発病が多くなるのは学令期前感染者の発病の増加による。学令期前感染者だけについてみると(表8)、新発生は上学年になるにつれて、すなわち感染からの年数がたつにつれて少なくなる。悪化は5, 6年で一たん減少するが、中高校で再び増加する。

表8 学令期前感染者における新発生と悪化(昭和30~35年)



すなわち中高校生では、学令期前感染者の中の悪化例の増加が、5, 6年で一たん低下した発病率が再び増加を示す原因をなしている。

昭和25, 26, 27年小学校入学生が中学卒業までの間に集検で新発見された結核を学年別にみても(表9)、5, 6年に比べて、中学年令でのほうが学令期前感染者の割合が多くなり、その原因として悪化が多いことが目立つ。

次に昭和23年小1年生結核有所見児童の予後を追跡した(表10)。86名中2名が3年以内に髄膜炎で死亡した。7名が悪化した。2回目の

表 9 小学校入学から中学卒業までの間の新発見の結核と学令期前感染との関係

学 年	小 学 校						中 学 校			
	1 年	2 年	3 年	4 年	5 年	6 年	1 年	2 年	3 年	
昭 25 入学生	年 度	昭 25	昭 26	昭 27	昭 28	昭 29	昭 30	昭 31	昭 32	昭 33
	間接レ検査人員	6,875	7,410	7,325	7,564	7,658	7,768	7,608	7,595	7,653
	新 発 見	48	47		16			20		
	学令期前感染者	48	35		5 (悪化 2)			11 (悪化 9)		
	入学後感染者 (BCG接種者)		11		11 (新発生 10)			8 (新発生 3) (悪化 2)		
	不 明		1					1		
昭 26 入学生	年 度	昭 26	昭 27	昭 28	昭 29	昭 30	昭 31	昭 32	昭 33	昭 34
	間接レ検査人員	6,365	6,515	6,571	6,663	6,696	6,918	6,501	7,653	6,610
	新 発 見	47	41		7			18		
	学令期前感染者	47	34		3 (悪化 2)			13 (新発生 1) (悪化 7)		
	入学後感染者 (BCG接種者)		6		4 (新発生 2) (悪化 1)			3 (新発生 3)		
	不 明		1					2		
昭 27 入学生	年 度	昭 27	昭 28	昭 29	昭 30	昭 31	昭 32	昭 33	昭 34	昭 35
	間接レ検査人員	5,435	5,306	5,406	5,440	5,616	5,619	5,246	5,376	5,652
	新 発 見	34	28		18			14		
	学令期前感染者	34	25		16 (新発生 1) (悪化 5)			10 (新発生 2) (悪化 6)		
	入学後感染者 (BCG接種者)		3		0			4 (新発生 3)		
	不 明				2					

新発見：集団検査で大型レ上はじめて結核（石灰化型を除く）を発見されたもので、転入および以前大型レ有所見で悪化した例も含む（この表での悪化の大部分は以前大型レのないもの）。

悪化を含め 6 名が 14～16 才で悪化している。

以上を総括すると、学令期前感染者が思春期にいたるとそれまで停止性ないし治癒性であった病巣からも悪化しやすくなる。中高校生に学令期前感染者の発病の割合が多く、したがって有所見者中に占める割合も多い理由である。同時に乳幼児の結核治療の効果は近接する血行撒布等の悪化防止のほか、思春期の悪化防止という点からも評価されなければならない。

Ⅶ ほとんど石灰化像だけの所見からの悪化

学令期前感染者の悪化例は上学年ほど石灰化像多く、中高校では 98 %に認められる（表 8）。石灰化型からの悪化の割合も上学年に多く、5, 6 年では悪化の 25 %, 中高校では 50 %を占める。石灰化型からの悪化は

昭和 30～35 年に 37 名みられ、91 %は学令期前感染者で、この発病形式は主に学令期前感染者の問題である。新発生悪化例中、中高校では 33 %を占め、思春期における重要な発病形式である。このうち以前大型レで石灰化型を指摘されていたものは 24.3 %で、他は発病時の大型レの石灰化像に相当する陰影だけが前年の間接レで認められたものである。学令期前の結核既往症が 37.8 %に認められたから、化学療法の普及により将来この発病形式もさらに減少するであろう。33 名の結核菌培養（主に胃液）で 45.5 %に陽性であった。

学令期前感染中学生で石灰化像だけ所見を残すものと無所見者との間に発病率に違いがあるかをみた（表 11）。それぞれの発病者が 22 名と 4 名あつた。石灰化型有所見率を表 12 の成績から推定すると、学令期前感染中学生では石灰化型からの発病率は年平均 0.3 %, 新発

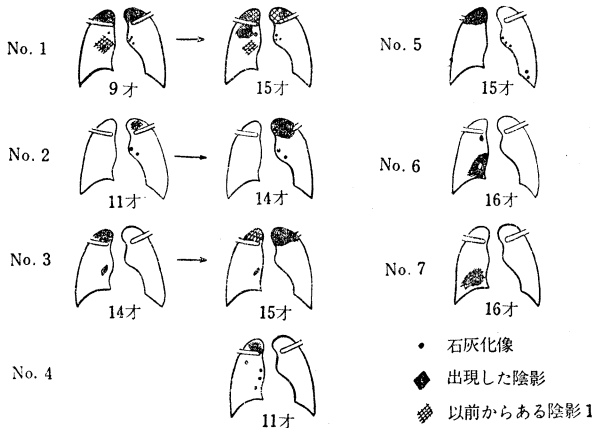
表 10 小学校 1 年生結核有所見児童 11 年後の予後 (昭和 23 年入学児童 化学療法なし)

A) 死亡および悪化数

	5 年後まで (追及数86)	6~11 年後**	計
死 亡	2*	0	2
悪 化	3	4(2***)	7(≥8.3%)
			9(≥10.5%)

* 結核性髄膜炎死
 ** 全員を追及したのではない。
 *** 2 回目の悪化例

B) 悪化発見時のレ所見と年齢



注: 1) 全例に石灰化像を認めた。
 2) 肺尖部に陰影出現が 7 名中 5 名
 3) 14~16 才で 7 名中 6 名が悪化

表 11 学令期前感染中学生の石灰化像有無別年平均発病率の推定

間接レ検査延べ人員 (昭 30~35 中学生)	122,366
学令期前感染者推定数 (13.21% として推定)*	16,165
ほとんど石灰化像だけの所見数 (46.5% として推定)**	7,516
上記所見からの悪化(%)	22(0.3)
無所見者数 (53.5% として推定)**	8,649
上記所見から新発生(%)	4(0.05)

* 昭 25, 26, 27 小学校入学生 12,387 名中, 中学卒業までツ反応陽性を持続したものが 13.21% であつたから, この率を用いて推定した。
 ** いずれも表 12 から推定

表 12 昭和 23 年小学校 1 年時よりツ自然陽性を持続した中学 3 年生の大型レ写真上石灰化像を認めた率

検 査 人 員	116	
石灰化像なし (%)	62 (53.5)	
石灰化像あり	肺門部肺野	17
	肺門部だけ	23
	肺野だけ	14
計 (%)	54 (46.5)	

生は 0.05% と推定され, 両群間の発病率に大差がある。この事実は石灰化型からの悪化の多くが内因性再感染によることを示唆する。

学令期前感染中学生で石灰化型からの悪化 22 名中悪化時結核との同居 3 名に対し, 新発生は 4 名中 3 名あつた。また学令期前感染者で未治療の思春期発病の 2 名に $SM \geq 100 \gamma$ 耐性菌を証明した。したがつて既感染者の思春期発病の原因として外因性再感染を全くは否定できない。

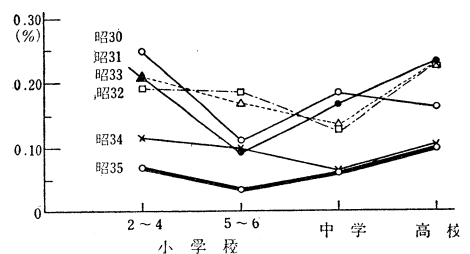
石灰化型から内因性再感染によつて発病するならば, 石灰化型から結核菌が検出されるか。喀痰より 3 倍検出率の高い胃液培養では (新津他: 臨内小, 15:233, 昭35), ほとんど石灰化像だけの有所見者実人員 659 名中 5.0% に結核菌を検出した。すなわち内因性再感染によつてほとんど石灰化像だけの所見者が悪化する可能性を示す。

Ⅷ む す び

発病防止の目的で BCG 接種を繰り返している学令期および思春期では BCG 接種者からの発病は年平均 0.03% の低率で, 既陽性すなわち学令期前感染者からの発病の割合が多い。BCG 接種者からツ反応成績によつて高い発病危険率の群を選出し, 効率よく発病を防止することは困難である。他方学令期前感染者からの発病防止は乳幼児期の結核管理にまつ点が多い。治療型を含めレ所見からは治療の必要がないと思われる結核有所見者にとくに胃液培養を繰り返し, 陽性者を治療することはこの群からの発病を防ぐ。他方ここに述べた程度の悪化前の病巣を間接レ所見からすべて発見することはなかなか難しい。したがつて学令期前感染者からの発病も効率よく予防することは困難である。

以前に比べて生活環境, 結核の免疫状態, 発病の様相が変わり, かつ早期治療で結核がよく治癒するようになった現在, 健康者管理上もつとも重要なことは次のことである。ツ成績にかかわらず全員にレ検査を繰り返す。見落しを少なくし, 結核の早期発見に努める。非結核性陰影の鑑別に留意する。レ所見のほか, ツ成績,

表 13 仙台市立小中高校児童生徒の結核新発見率の推移



BCGの有無と既往の間接または大型レとの比較、治療歴、結核菌（とくに胃液）培養成績等を参考にして診断および治療の要否を決定する。要療養者は的確に治療する。他方毎年全員にツ反応を行ないBCG接種を繰り返す。

以上のようにして管理を続けてきた仙台市学童生徒の小学校2年生以上の結核新発見率（表13）は最近減少し、昭和35年は最低で0.1%以下を示すとともに、小学校入学後集検で大型レで再検査を受けたことのあるものからの悪化は1名もみられなかつた。

シ ン ポ ジ ア ム

1. 結核管理の再検討

(1) 健康者管理の問題点

— とくにツ反応陽転および既陽性発病について —

特 別 発 言

警視庁健康管理室 梅 沢 勉

I 検討の方法と調査対象

1) 検討方法：(イ) 管理の実態，年間の管理結果，その年次推移から実態を分析する。(ロ) 管理の目的達成の度合い。(ハ) 管理の実際と能率。(ニ) 管理方式のありかた。などの項目について検討した。

表 1 ツベルクリン反応判定基準
静 的 基 準

BCG接種後の期間	ツ 反 応	判定区分
3ヵ月以内	水泡のあるもの +, 卍 卍 (水泡あるものを除く)	自然感染 BCG感染 自然感染疑い
3~6ヵ月	+, 卍 卍 (水泡あるものを除く) 厚み 7 mm 厚み 8 mm 以上	BCG感染 自然感染疑い 自然感染疑い 自然感染
6~12ヵ月	+, 卍 卍 (水泡あるものを除く) 厚み 5 mm 厚み 6 mm 以上	BCG感染 自然感染疑い 自然感染疑い 自然感染
12ヵ月以上	+, 卍 卍 厚み 4 mm 厚み 5 mm 以上	BCG感染 自然感染疑い 自然感染 自然感染疑い 自然感染

動 的 基 準

BCG接種後の期間	ツ 反 応	判定区分
12ヵ月以上	卍 → + 卍 } → 卍 卍 } 卍 → 卍 + → 卍 ± → 卍	BCG感染 自然感染疑い 自然感染

注：1) +：発赤のみ 卍：硬結を伴った発赤 卍：二重発赤もしくは水泡または両者とも伴った硬結発赤を呈する場合を略記する。

2) (水泡のあるものを除く)は，自然感染とみなすからである。

3) BCGを接種せぬ場合はツ反応(-)，(±)より硬結ある発赤 10 mm以上を示したものを自然陽転とする。

2) 調査対象集団の background：(イ) 東京都在勤，夜勤，中等労作職成人集団。(ロ) 被管理対象数 28,000。
(ハ) 調査期間—昭和 30~35 年 6 年間。

3) 管理方式：(イ) 既陽性健康者群は年 1 回検診，未感染者および自然陽転者群は年 4 回検診。(ロ) 新規採用者は採用時，6ヵ月後，1年後にツ反応，レ線検査を行ない選別管理する。(ハ) 自然陽転者は陽転確認後原則として 1 年間管理。(ニ) 昭和 30 年までは未感染者に対し BCG 接種，同 31 年以後は自然陽転者に対し発病化学予防を行なっている。

II 未感染者管理

A. 管理の実態

自然陽転は表 1 の基準により決定している。

1) 陽転率，陽転発病率

(注 1：ここに示す陽転発病とは陽転後 1 年以内のもの，いわゆる陽転早期発病をいう。2. 以下自然陽転を陽転と略す)。

表 2 年間陽転率，陽転発病率 (年別)

対象者	30年	31年	32年	33年	34年
陽転者数	65	44	32	19	37
陰性者数	120	105	87	101	116
計	185	149	119	120	153
陽転率 (%)	33.1	29.5	26.9	15.8	24.2
陽転発病者数	7	2	2	0	1
陽転発病率 (%)	10.8	4.5	6.3	0	2.7

年間陽転率は現在も高率である。都会成人集団ということによると考えられる。陽転発病率は逐年減少の傾向にある。

2) 陽転発病

12 例

陽転確認と同時発見

5 例 (40%)

陽転確認後 3~12 カ月以内 7 例 (60%)
 病型中肋膜炎型は 31 年以後はみられない。陽転後 1 年以上経過しての発病はまだみられない。

表 3 陽転発病例一覧 (昭和 30~34 年)

陽転年	陽転より発病までの年数	発病時の病型				
		I Ba	I C	VIII A	VIII B	IX B
30	0		2	1		1
	3					
	6			2		
	9	1				
31	0				1	
	3		1			
32	0	1				
	3				1	
34	12		1			
計	0~12	2	4	3	2	1

B. 管理の効率

管理の目的は、(イ) BCG 接種対象の選別。(ロ) 陽転後の発病の予防。(ハ) 病巣の早期発見にある。(ニ) (ホ) の目的をどの程度達しうるかをみるため、発病者について陽転確認の難易を検討した。多数の例が必要なので、27 年より 34 年までの陽転発病と思われるもの 93 例を用いた。

表 4 病巣発見と陽転確認

A 群	陽転確認と同時発病	21
B ₁ 群	陽転確認後 3 カ月内発病	13
B ₂ 群	陽転確認後 6 カ月内発病	10
B ₃ 群	陽転確認後 9 カ月内発病	8
B ₄ 群	陽転確認後 12 カ月内発病	9
		40
C 群	BCG 接種後強陽性が続き陽転確認に慎重を要したもの	18
D 群	BCG 接種後強陽性または弱陽性が続き陽転確認できないまま発病	14

想であるが、実際には管理開始時のツ反応歴が不明確なため、念のため管理してゆかねばならないものが対象として混在する。このような群は総管理対象の 1/2~1/3 程度ありうる (表 5-1, 2)。

2) 陽転後の管理期間

陽転後 1 年以内に発病が集中していることは陽転後の管理は原則として 1 年間でよいとみられる。

D. 管理の手技について

1) BCG 接種の影響

管理の効率への影響 (表 4 参照)

BCG により陽転確認不能 14%

BCG により判定慎重を要する 18%

すなわち発病例よりみて、その 3 割は BCG によりツ反応判定上困難または慎重を要している。

2) 陽転確認不能なものの管理

これについては長期間観察し、その間の発病の有無から、安全な管理期間を推定した。表 5 その 2「一応管理対象とする群」の管理終了後より現在までの発病例は、いずれも既陽性扱いとしてのち 2 年以上経過してのものであり、管理の実際としては既陽性発病として扱ってよい。つまり 1 年管理が妥当であろう、ただし BCG 接種後強陽性を続ける群は管理を 3 年行なつてのちの成績であり、それよりみれば、他の群よりも長目に管理するのがより安全であると経験上考える。

3) 陽転確認不能であつた群よりの発病が 14 例 (全発病の 14%) あることは BCG 陽性と思われても集検時にはレ線診断をすることが必要であることを示している。

III 既陽性健康者管理

(既感染者および未感染者管理を経てのちのものを既陽性者とする)

A. 実態

1) 既陽性発病率は平均年間 0.5% である。

表 5 未感染者管理の推移 (年別)

その 1 ツ反応陰性、陽転を確認できる管理群 (585 例)

区分	30 年	31 年	32 年	33 年	34 年
前年末陰性者の転帰	186 (内発病 7)	151 (内発病 2)	119 (内発病 2)	120 (発病なし)	153 (内発病 1)
陰性のまま経過	120	105	87	101	116
退職	1	2			
陰性で採用	15	10	9	7	12
年内陽転	46	24	42	59	57
年内陰性のまま経過	31	14	33	52	45
年間被管理総数	232	175	161	179	210

この管理では陽転を確認することが重要である。比較的容易に確認しうる率は

A + B_{1~4} = 61 全例の 66%

BCG 接種の影響を慎重に扱えば確認しうる率は

A + B_{1~4} + C = 79 全例の 85%

以上より本管理の効率は 66~85% の間にあるとみたい。

C. 管理の実際と能率

1) 管理対象の内容

すべて純粋に未感染とみられるものが理

その2 前記以外の一応管理対象とする群 (424例)

区 分	30年	31年	32年	33年	34年	管理終了後 現在までの発病
ツ反応歴, BCG 歴を問診により確かめ, 念のため陽転扱いとしたもの	64	17	25	71	63	1
ツ反応(-)を確かめ, BCG 接種したが, その後ずつと強陽性で, 陽転時期確かめがたいもの	32	6	4	0	0	1
弱陽性で変動しているいわゆる“よろめき”を示すもの (既弱陽性の疑い)	29	16	26	38	29	2
計	125	39	55	109	92	4

表 6 既陽性発病内容 (管理年数別, 所見別)

管理年数	1	2	3	4	5	6	総 計		
							肺 内	肺 外	計
発 病 数	(0.6) 137	(0.6) 153	(0.4) 103	(0.4) 85	(0.3) 63	(0.4) 85	571	56	(0.5) 627
被 管 理 総 数	24,524	24,318	23,284	22,518	22,217	21,850			138,705
無 所 見 発 病	(0.6) 105	(0.6) 112	(0.5) 80	(0.3) 69	(0.3) 43	(0.4) 58	434	33	(0.5) 467
無 所 見 総 数	17,721	17,542	16,617	15,941	15,678	15,366			98,865
全 治 癒 型 → 発 病	(0.5) 32	(0.6) 41	(0.4) 24	(0.2) 16	(0.3) 20	(0.4) 27	137	23	(0.4) 160
全 治 癒 型 総 数	6,803	6,777	6,668	6,571	6,539	6,484			39,842
治 癒 型 (6 A を含む) → 発 病	(0.5) 24	(0.6) 30	(0.3) 14	(0.2) 7	(0.2) 10	(0.3) 12	82	15	(0.3) 97
治 癒 型 総 数	4,814	4,792	4,712	4,642	4,621	4,581			28,168
6 A 型 → 発 病	(0.4) 8	(0.6) 11	(0.5) 10	(0.5) 9	(0.5) 10	(0.8) 15	55	8	(0.5) 63
6 A 型 総 数	1,989	1,985	1,956	1,929	1,918	1,897			11,674
10 型 → 発 病	(0.2) 3	(0.7) 10	(0.1) 1	(0.2) 2	(0.2) 2	(0.5) 6	17	7	(0.3) 24
10 型 総 数	1,353	1,344	1,306	1,275	1,271	1,264			7,813
8 B 型 → 発 病	(0.6) 17	(0.6) 17	(0.5) 13	(0.1) 4	(0.2) 6	(0.2) 5	54	8	(0.4) 62
8 B 型 総 数	2,785	2,778	2,741	2,705	2,689	2,667			16,365
10 + 8 型 → 発 病	(0.6) 4	(0.4) 3		(0.2) 1	(0.3) 2	(0.2) 1	11		(0.3) 11
10 + 8 型 総 数	676	670	665	662	661	656			3,990

発病の上欄 () 内は発病率, 治癒型は岡氏病型による。

2) 穴なし 35 mm 間接フィルムにより選り出される有所見者から, 大撮影により治癒病巣を確認する方法によれば, 間接所見異常なしの群と治癒所見ありの群とでは発病率に差はない。

3) 肺外結核は肺内結核の 10% を占めており, 減少の傾向はない。

B. 管理の効率

1) この管理の目的は, 早期発見により発病を減少させることである。現在の集団検診は 0.5% まで発病率を低下させているが, それ以上は低下させがたいかもし

れない。

2) 集団検診の効果としては

(イ) 集検以外の自覚発見が少なくなつてきている。

(ロ) 病巣発見時に空洞のみられる頻度は年により変動はあるが, 減少しているとはいえない。

C. 管理の実際と方式

1) 集団検診は毎年必要か (表 6 参照)

6 年継続管理されているものからも 0.5% 発病していることからみて毎年必要と考えたい。

表7 既陽性発病内容（肺内外別，発見動機別）

発見部位別	年次別発見方法																		発病合計			
	30年			31年			32年			33年			34年			35年				各年合計		
	集検	自覚	自覚発見率%	集検	自覚	自覚発見率%	集検	自覚	自覚発見率%	集検	自覚	自覚発見率%	集検	自覚	自覚発見率%	集検	自覚	自覚発見率%		集検	自覚	自覚発見率%
肺内	109	19	14.8	116	19	14.1	78	14	15.2	73	9	11.0	49	5	9.3	73	7	8.8	498	73	12.8	571
肺外	1	7		2	10			10			3		1	10		3	9		7	49		56
小計	110	26		118	29		78	24		73	12		50	15		76	16		505	122		
発病計	136			147			102			85			65			92			627			627

表8 病巣発見時の空洞発見率

発見年	発病総数	有空洞数	空洞発見率(%)
30	128	17	13.4
31	135	17	12.6
32	92	9	9.8
33	82	10	12.2
34	54	5	9.3
35	80	11	13.7

2) 治癒所見あるものの管理（表6参照）

異常所見なしの場合と治癒所見ある場合と発病率は同率であり，管理上両者の扱いは同じでよいと考えたい。

〔付議〕川村 達（公衆衛生院）

欧米には，結核死亡の減少につれて学童のツ反応陽性率が逐年見事に減少していく姿を画き出した報告が少ない。

わが国では，BCG陽性と自然陽性の鑑別の難しさが強調されすぎたきらいがあり，それを整理して自然陽性の推移を推定しようとする報告に接していない。

昭和26年以來の10年は，わが国の結核事情の大変動期であるが，その間私自身がみってきた都内小学校の入学児童の推定自然陽性率は，大体20%弱であつたが，最近（昭和34，35年）になつてようやく約1/2，10%弱に減少した。これはその地域の結核感染密度の減少に結びつくものと考えられる。途中28年と29年が14%程度とやや低いが，28年は戦争の影響で入学児童の少なかつた年，29年はベビーブームの子供たちの入学した年で，関係はなんともいえないが面白い事実であると思う。

以上に関連して提案したいと思うのは，特定の対象ならば，BCG陽性と自然陽性の鑑別の難しさをこえて，自然感染の趨勢を把握することはそう難しくはないのであるから，研究者としてツ反応を実際にやつておられる方々が，それぞれの立場で，今後10年，20年にわたる推定自然感染率の推移を観察し，それをあわせてわが国全体としての結核感染の推移をみきわめたい。それは，日本全体の結核管理という立場からみると，この学会の任務の一つというべきであろうと考える。

1. 結核管理の再検討

(2) 患者管理の問題点

— とくに治癒判定基準について —

結核予防会結核研究所 島尾忠男

研究目的

結核患者の管理を行なっていく場合に、いつ治療を止めて不活動性に移すか、また不活動性患者をどこで管理からはずすかということは、管理医の当面するもつとも難しい問題である。この点を明らかにするため本研究を行なった。

研究方法

東京都内の2事業所および都下近郊の学童集団の結核有所見者について経過を追求した成績を用いた。臨床的に治癒判定を行なう場合にもつとも有力な手技はX線所見と菌所見であると考えられるので、これらの治癒判定にもつ意義について検討した。X線所見については、病型別、化療の有無および期間別に、経過観察中に悪化の起こる割合(悪化率)を求め、悪化率を指標にして治癒の程度を判定しようと試みた。既感染無所見者からも年間0.5%程度に発病がみられているので、ある所見をもつものの悪化率がこの程度なら、その所見の安定度は無所見者と同様であり、臨床的に治癒と確認しうる。病変が安定していない場合は悪化率も当然高くなるので、これを指標として治癒の程度を表現しうるわけである。

X線所見の病型には学研分類を一部修正して使用した。すなわち純粹のB型をBB、C型をCCとし、その中間型としてBに近いものをBC、Cに近いものをCBで示した。幾種類かの性質の異なつた病変が混在しているときは、質的により重いもの(A、Bに近いもの)をとつた。判定は偏りを避けて2人の協議のもとに実施した。

症例のほとんどが半年に1回以上のX線検査を受けているので、観察の単位を半年として、観察開始後の期間別にその間の100 person half year当りの悪化率を求めた。1年間の値はほぼこの2倍となる。

化療未施行群は、化療を始めたときまたは悪化が起こつたときに観察をうち切り、化療実施群では手術を受けたとき、次の化療を始めたとき、または悪化が起こつた

ときに観察をうち切つた。

菌検査成績は、1事業所のものだけを集計したが、過去の菌検査は有所見者全員に洩れなく行なわれてはおらず、当時の管理医が岡病型のIV型(浸潤型)以上としたものが主であつた。

研究成績

1. 成人集団化療未施行群についての観察

病型別に観察開始後の期間別の悪化率をみると表1のようになる。各病型について、病型が当初の型から変わったあとも観察を続けた場合をa、当初と同じ型の間だけを集計した場合をbで示してある。BB、BCの悪化率はかなり高く、5年をこしても2%以上である。CBは5年をこすと悪化率が1.3%となる。CCははじめから悪化率が1%以下であり、5年をこすと0.3%となる。CCのうち、好転してCCになつたもののほうが、その他のCC(大部分は発見時すでにCC)より悪化率が高い。Dの悪化率はきわめて低く、既陽性無所見者からの発病率にほぼ等しい。

2. 成人集団化療実施群についての観察

病型別に化療実施期間別に化療終了後の悪化率をみると、表2のようになる。化療中にBBになつて、そこで化療を中止すると、中止後高率に悪化がみられるが、BBになつてから化療を行なうと、1年以内の化療でも終了後の悪化はかなり少なくなる。

BCの場合も、BCになつてすぐ化療を中止すると悪化が多いが、BCになつてから化療を行なうと、化療期間が長くなるにつれて終了後の悪化は少なくなる。しかし化療終了時の病型がBCの場合は、2年をこす化療を行なつても3.6%に悪化が認められている。

CBの場合は、CBになつてから1年をこす化療が行なわれた場合は、終了時の病型がCBであつても、その後の悪化は少ない。

CCの場合は、CCになつて化療を中止した場合、または以前に化療を行なつてあつて、終了後観察中にCCになつた場合、その後の悪化率は0.5%であり、CCに化療を行なつた場合の終了後の悪化率も

表1 化療未施行群について病型別，観察開始後の期間別悪化率
(100 person half year 当りの値)

病 型		観察開始後の期間		0 ~ 1		~ 3		~ 5		5 年をこえる期間		計	
B B	a	38/219	17.4	22/180	12.2	2/70	2.9	2/55	3.6	64/524	12.2		
	b	38/219	17.4	12/92	13.0	1/15	6.7	0/7		51/333	15.3		
B C	a	106/1,571	6.8	121/2,061	5.9	35/1,001	3.5	14/671	2.1	276/5,304	5.2		
	b	106/1,571	6.8	110/1,643	6.7	24/528	4.6	8/307	2.6	248/4,049	6.1		
C B	a	54/1,818	3.0	95/2,845	3.3	45/1,724	2.6	16/1,225	1.3	210/7,612	2.8		
	b	54/1,818	3.0	85/2,500	3.4	35/1,230	2.9	10/890	1.1	184/6,438	2.9		
C C	計	16/2,219	0.7	37/3,906	1.0	20/2,783	0.7	7/2,257	0.3	80/11,165	0.7		
	好 転	7/609	1.2	12/889	1.4	5/430	1.2	-/206	-	24/2,134	1.1		
	その他	9/1,610	0.6	25/3,017	0.8	15/2,353	0.6	7/2,051	0.3	56/9,031	0.6		
D		8/3,511	0.23	20/6,538	0.31	19/5,510	0.34	16/2,767	0.58	63/18,326	0.34		

注： a は観察開始後病型が当初と変わつてからの期間も含めたもの，b は観察開始時と同じ病型の期間だけのもの
各欄左の数字の分母は延べ観察半年数，分子は悪化例数，右の数字は悪化率（以下各表同じ）

表2 化療実施群の病型別，化療期間別化療終了後の悪化率
(100 person half year 当りの値)

病 型		化療期間		0		~ 1		~ 2		~ 3	
B B	a	3/24	12.5	3/233	1.3	3/262	1.1	-/81	-		
	b	3/17	17.6	-/30	-	-/10	-				
B C	a	8/258	3.1	27/1,166	2.3	10/732	1.4	3/305	1.0		
	b	8/118	6.8	18/431	4.2	4/194	2.1	2/56	3.6		
C B	a	19/1,091	1.7	24/1,892	1.3	4/881	0.5	1/278	0.4		
	b	16/747	2.1	19/1,075	1.8	1/382	0.3	1/160	0.6		

注： a は観察開始後病型が当初と変わつてからの期間も含めたもの，b は観察開始時と同じ病型の期間だけのもの

0.5 % 度ともかなり低く，化療未施行群の C C に比べて悪化率はやや低くなつている。

病型別の化療実施中の悪化率は，化療未施行群と比べると各病型とも悪化率は 1/2~1/3 に減少しているが，B B の場合は減少しているとはいえかなり高率に悪化がみられている。

3. 学童結核有所見者についての観察

化療未施行群について観察した成績は表 3 のとおりで，観察例数が少ないため率の変動はやや大きい，大体的傾向は成人の場合と同様である。ただし C C の悪化率が 2 % をこしており，この点は成人と異なっており，学童の C C は慎重に取り扱つたほうがよいと考えられる。H (肺門リンパ腺腫脹) の悪化は最初の 1 年間に多く，その後はみられていない。

硬化型，石灰化巣，肋膜癒着からの悪化はきわめて少なく，今回の観察例中には，石灰化巣から 1 例，0.04 % にみられているだけである。

化療を実施した場合の成績は，例数が少ないため確実なことはいえないが，大体的傾向は成人の場合と同様であり，C C も化療を行なつたあとでは悪化がみられておらず，H も化療後には悪化が起こつていない。

4. 菌検査の意義

C B, C C について菌検査を行なつた結果は表 4 のようになる，C B の化療なし群で 7.4~7.5 %，あり群では 5 % 前後が陽性であり，C B の場合かなり高率に菌が証明されている。C C の場合は 1.8 % と菌陽性率は低く，C C になつたとき菌陰性のものからはその後 0.7 % が陽性になつているだけである。

表3 学童の未治療群について病型別観察開始後の期間別悪化率
(100 person half year 当りの値)

病型	観察開始後の期間	0 ~ 1		~ 3		~ 5		5年をこえる期間		計	
		分子	百分率	分子	百分率	分子	百分率	分子	百分率	分子	百分率
A	a	2/5	40.0	-/4	—	-/4	—	-/5	—	2/18	11.1
	b	2/5	40.0	—	—	—	—	—	—	2/5	40.0
B B	a	7/86	8.1	6/116	5.2	2/90	2.2	-/60	—	15/352	4.3
	b	7/86	8.1	2/5	40.0	—	—	—	—	9/91	9.9
B C	a	6/38	15.8	1/34	2.9	-/32	—	-/17	—	7/121	5.8
	b	6/38	15.8	1/3	33.3	—	—	—	—	7/41	17.1
C B	a	-/34	—	3/58	5.2	-/38	—	-/19	—	3/149	2.0
	b	-/34	—	1/17	5.9	—	—	—	—	1/51	2.0
C C	a	2/55	3.6	3/88	3.4	-/39	—	-/8	—	5/190	2.6
	b	2/55	3.6	2/47	4.3	-/10	—	-/1	—	4/113	3.5
H	a	3/44	6.8	-/79	—	-/61	—	-/61	—	3/245	1.2
	b	3/44	6.8	-/10	—	—	—	—	—	3/54	5.7

注： a は病型が観察当初と変わつてからの期間も含めたもの、b は同じ病型の間だけをとつたもの

排菌例について、X線上の悪化との関係を見ると、X線所見の悪化が起こる前に排菌のみられたものはCBの20.6%、CCの3.8%であった。治癒判定をする場合に、菌検査は重要な意義をもっており、X線所見と総合して判定することによつて、治癒判定の確実さが一そう増すものと考えられる。

総 括

患者管理を行なつていく場合には、不活動性を次のように3段階に分かつと便利であろう。

不活動性 a：治療を中止して要医療から要観察に移す段階

不活動性 b：患者登録からははずす段階

不活動性 c：既感染無所見者からの発病率と同じ程度の悪化率になつた段階

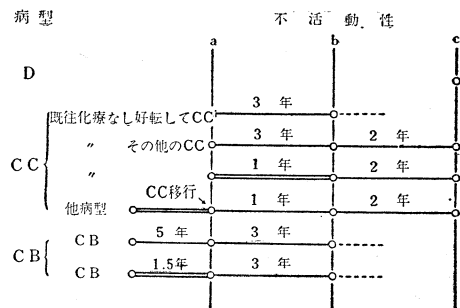
悪化率の大小を指標にして不活動性をこのように分かつ場合、aとbの決定にさいしては、ある悪化率をもつ段階に達した場合、それをさらに治療ないし観察して得られる利益と、それに要する手数や費用を考えあわせて、どの程度の悪化率のものをaとし、bとするかを決める必要がある。

従来一般に行なわれている管理体系では、年間悪化率が3%くらいになつところでaにし、aになつてから3年でbにしている。3年という期間はもつぱら実際上の便宜を考えて決められたものである。年間悪化率が0.5%前後になるとcにしている。

菌陰性ということをも前提条件にして、X線病型と化療の有無、期間を組み合わせて、不活動性 a, b, cとするための基準を作ると図1のようになる。ただし学童の場合は、CCは一応活動性とし、1年化療をして不活動性 a, その後1年でb, さらに2年たつてcとする。Hは、Hが認められるうちは活動性とし、認められなくなれば不活動性 a, その後1年でb, さらに1年でcとする。

この基準は管理の便宜を考えて作られた大綱であり、個々のケースの処理にさいしては、これに種々の要因を加味して運用する必要がある。また病型の判定にも約1/3の不一致がみられるので、病型判定に迷うときはより重いほうにとる配慮が必要である。

図1 病型別不活動性に移す基準 (菌陰性を前提条件とする)



注： ○の期間は化療なし
●の期間は化療あり

本研究は労働結核研究協議会病型研究班およびその協
力者が共同研究で行なった成果を、島尾が代表して報告

したものである。班員 および 協力者は 次のとおりであ
る。

— 班 員 —

千葉保之・福田安平・有賀 光・前田 裕・栗原忠雄・広野恵三（国鉄東京保健管理所）
近江 明（富士銀行衛生管理室）
梅沢 勉（警視庁健康管理室）
松谷哲男（電々公社東京健康管理所）
菊地誠作・小山幸男（労働結核研究会）
重松逸造（公衆衛生院）
岩崎竜郎・島尾忠男（結核予防会結核研究所）

— 協 力 者 —

高原 義・近藤 審・森岡 幹・霜島正雄・長島 晟・実川 浩・奎保文彦（国鉄東京保健管理所）
中島安三（警視庁健康管理室）
鈴木誠一（東宝診療所）
村瀬貞雄・高井鎌二・塩沢 活・高原 浩（結核予防会結核研究所）

シンポジウム

1. 結核管理の再検討

(2) 患者管理の問題点

— とくに治癒判定基準について —

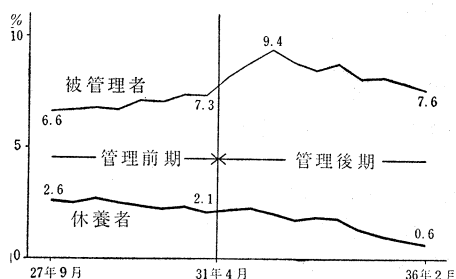
九電病院 森 万寿夫

I はじめに

この報告は、九州電力の従業員約 2 万人のうち結核管理対象者 1,497 名について、5 年ないし 10 年間追及した成績である。

われわれが結核管理を始めたのは 31 年 4 月からで、それ以前に観察を始めたものと、31 年 4 月以降に管理にあげたものとは、各種の条件や結核症の経過に相当な差異があるので、31 年 4 月を境として、それ以前を管理前期、以後を管理後期として区分して検討した。

図 1 全従業員に対する被管理者と休養者の百分率

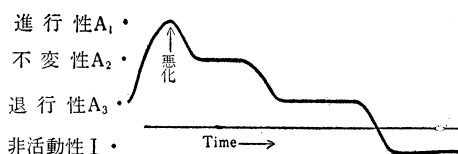


II 活動性からみた結核症

結核症の経過を長く追及してみると、活動性はあたかも波のように動いているが、その動き方にいろいろの型がある。

試みに結核症を活動期 (A) と非活動期 (I) の 2 つに分け、さらに活動期を進行性 A₁、不変性 A₂、退行性 A₃、と 3 段階に分け、進行性 A₁ を最上位におき、非活動期 I は学研病型の CC 型になったときと割り切ることにして、結核症の動きを時間的に追及すると次

図 2 結核症の活動性の波動



のようなカーブとなる。

たとえば観察開始時には A₃ であつたものが、悪化して A₁ となり、その後は順調に経過して非活動期に入つたものは、図 2 のように描かれる。こうすることにより、個々の結核症の経過が一目で分かるようになる。

われわれの対象者についてこの活動性の型を描いてみると、図 3 のように分類され、A I 型が約 2/3 を占める。

図 3 活動性の型

活動性の型	例数	%
A →	183	12.2
A I	968	64.5
A I A	12	0.8
(A I) _n	52	3.5
I →	229	15.3
I A	12	0.8
I A I	41	2.8
計	1,497	100.0

A I 型の中でも、活動期に 1 回の悪化も起こさずに短期間に非活動性になつたものや、活動期の間に何回となくシュープを繰り返して、長期間活動期が続いたのちにやつと非活動性になつたものなどがみられる。

観察開始後に悪化のなかつたものは約 2/3 で、2 回以上の悪化をみたものが約 1 割を占めているが、後のような例は結核症の複雑性を物語るものであるから、管理上の取扱いは単純経過型より慎重にする必要があると思う。

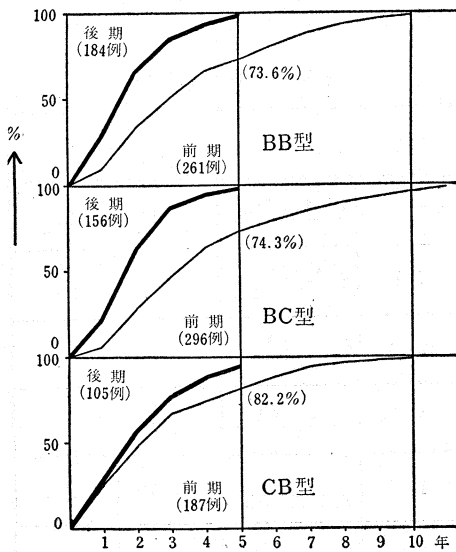
表 1 活動性の型別の悪化回数

活動性の型	悪化回数						
	1	2	3	4	5	6	7
A →	117	36	16	10	2	1	1
A I	699	213	43	11	1	1	
A I A	/	3	5	4			
(A I) n	/	34	17		1		
計	816 (67.2 %)	286 (23.5 %)	81 (6.7 %)	25 (2.0 %)	4 (0.3 %)	2 (0.2 %)	1 (0.1 %)

次に活動期がどれだけ続いたかということを検討してみよう。

観察開始時の学研病型 BB, BC, CB が何年後に非活動期に入ったかを、管理前期を細線で、管理後期を太線で示した (図 4)。

図 4 学研病型別の非活動性になるまでの期間



管理前期は観察開始より満 5 年までに非活動性になったものはおのおの 73.6%, 74.1%, 82.2% であるが、管理後期は十分な管理を行なっているため、各病型とも大体 5 年以内で非活動性になっている。

BB 型, BC 型では管理前期と後期の間に、管理の徹底による治癒のスピード化と安全化をはかりうる事が明らかに示されている。CB 型ではそれほど大きな差は認められない。

III 治癒判定基準

治癒という言葉にはいろいろな意味、立場があるが、結核管理上重要なポイントである社会復帰すなわち復帰可能な状態という意味と、結核管理から除外する管理解除の時期という 2 つの点について検討してみたい。

1) 復職判定

a) 悪化について

復職判定のときにわれわれが一番問題とするのはその患者が今後悪化するかどうかである。治癒の裏返しともいえる悪化について考えてみよう。

表 2 年度別の発病率と悪化率

年度	32年	33年	34年	35年
健康者よりの発病	80/17,473 (0.5 %)	72/17,623 (0.4 %)	53/17,848 (0.3 %)	56/17,625 (0.3 %)
被管理者よりの悪化	67/1,346 (5.0 %)	65/1,344 (4.8 %)	31/1,409 (2.2 %)	25/1,327 (1.9 %)

注: % は Person year を用いた。

われわれが就業してよいと判定した被管理者よりの悪化率は管理当初は 5.0 % であつたものが、強力な管理によつて 35 年度には 1.9 % に下がっている。われわれはこの数値を現在としては十分な管理成績とみており、したがつて要注意からの悪化率を 2 % 以内におさえようとする復職判定基準を進みたいと考えている。

悪化のうちの X 線の悪化については他の演者の詳しい報告があるので、細菌学的悪化すなわち排菌についてふれてみたい。

表 3 退院後の排菌例

区分	入院中排菌のあつたもの	排菌のなかつたもの
前期	19/119 16.0 %	12/97 12.4 %
後期	6/139 4.3 %	8/399 2.0 %

九電病院に入院した患者について、入院中に排菌のあつたものとなかつたものとの退院後の排菌状態は、もちろん入院中排菌のあつたものでも退院のときは排菌はなかつたのだが、管理後期でみると排菌歴のあるもののほうが約 2 倍の排菌率を示しており、排菌歴のあるものは治癒判定にさいして慎重にやる必要があることになる。

表4 退院後排菌例

経過 年数	1年	2年	3年	4年	5年	6年	7年
	前期	7/216	14/209	6/195	2/189	2/187	0/108
後期	10/538	3/427	1/269	0/143			
計	17/754 (2.3%)	17/636 (2.7%)	7/464 (1.5%)	2/332 (0.6%)	2/187 (1.1%)	0/108 (-)	0/71 (-)

注：%はPerson yearを用いた。

また退院後の年数別の排菌率をみると、2年目は2.7%、3年目は1.5%で以後は低い排菌率を示しており、退院後は少なくとも3年間は観察する必要があると考えられる。

悪化の原因については多くの研究があるが、結核症のようにいろいろな因子に影響される疾患はただ身体の面の検討だけでは十分とはいえない。結核症の発病や悪化のさいの事情を詳しく聞いてみると、職場の中での身心の過労（転勤、転職、職場内の人間関係のテンション）や、家庭での身心の過労（家庭内の不幸、近所や親戚との諸問題）、そしてそれらに伴う不摂生といった社会的因子が悪化の誘因であろうと思われるケースがしばしばある。

表5 社会的因子と悪化との関係

社会的因子がおこつて悪化までの月数						
0~ 2ヵ月	3~ 4ヵ月	5~ 6ヵ月	7~ 8ヵ月	9~ 10ヵ月	11~ 12ヵ月	1年 以上
18.1%	25.2%	11.5%	11.5%	10.6%	10.2%	12.8%
社会的因子の持続月数						
0~ 2ヵ月	2~ 4ヵ月	5~ 6ヵ月	7~ 8ヵ月	9~ 10ヵ月	11~ 12ヵ月	1年 以上
38.0%	27.0%	10.6%	10.2%	3.1%	3.5%	7.5%

われわれは33年4月以降の悪化例180例について、上述のような社会的因子と悪化との関係を直接面接法で調査したところ、因子の持続期間は2~3ヵ月前後のものが多く、このような因子が起こると6ヵ月間は悪化を起こしやすいので十分注意する必要がある。

b) 作業療法との関連

極端に環境の異なる病院と職場との間の身心の順応を円滑にするための訓練の場として34年4月より作業療法を行なってきたが、治癒の一面である精神方面の状態を調査してみた。

入院患者について精神的および身体的自覚症状をCornel Medical Indexにより調査してみると、入院直後は非常に自覚症状が多いが、安静療法期を終わり歩行療法に入ると精神的自覚症状は次第に減り、作業療法に入るとさらに減少していく。すなわち作業療法によって患者は心理的に次第に健康人に近づいている。これは作

業療法の有効性を示しており、現在では入院治療の終末過程として、社会復帰への必須条件としている。

図5 安静度別の自覚症状の頻度

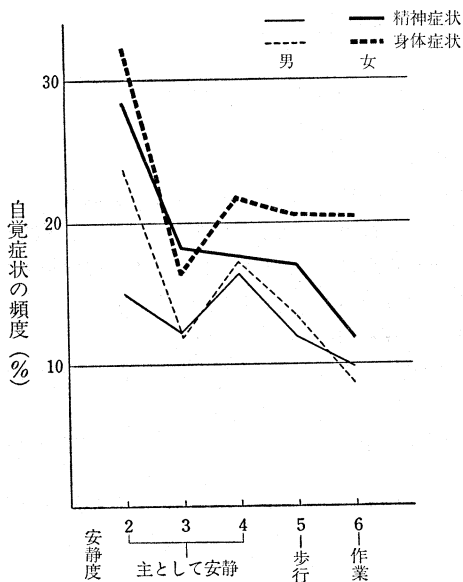


表6 作業療法開始後の悪化

	作業開始より悪化までの月数					計
	1~ 2ヵ月	3~ 4ヵ月	5~ 6ヵ月	7~ 9ヵ月	9ヵ月 以上	
化学療法群 (96例)	5	1	0	1	0	7/96 (7.3%)
手術群 (96例)	4	0	3	0	0	7/96 (7.3%)

作業療法を行なつた192例のうち、その後悪化したものは14例で、そのうち一過性排菌が6例で、再治療を要したものは5例であつた。作業を始めてから悪化までの期間は2ヵ月以内のものが大部分であるが、6ヵ月程度の作業期間をおいたほうが安全であると思われる。

c) 高橋氏カオリン凝集反応

北海道大学の高橋教授より依頼を受けてカオリン凝集反応を追試してみた。対象は当院入院中のもの26名および就労被管理者77名で、学研病型別の凝集反応をみると、

表7 学研病型別のカオリン反応

対象	カオリン反応	学研病型	活動性						I				計
			A										
			F	BBK	BCK	BC	CBK	CB	CC	Th	Re	D	
入院患者 26名	卅		6										6
	卅			1	2	2	1						6
	+				3			5					8
	-							①	1		4		6
就労者 77名	+				2	4	5	⑦					18
	-						④	30	2	17	6		59

注：○印は不一致例

CBK以上の活動性のもは全部陽性、Th以下の非活動性のもは全部陰性になっており、X線所見による活動性分類とよく一致している。CBおよびCCについてはX線所見との不一致例が12例あるが、血清反応としては優れた方法であると思われ、活動性であるかどうかの裏付け方法を得た感があり、復職判定の指標になりうるのではないと思われる。

2) 管理期間について

治癒判定の第2の問題の管理期間をどの程度にしたらいかにについて考えてみよう。

管理を解除するさいには、前述した活動性の型や治療

方法さらには個体的条件等も当然考慮されねばならないが、管理解除後の健康診断の密度やその人がおかれる社会的条件等も考えて解除の時期を決める必要があろう。

退院後の排菌状態よりみれば、表4にみるごとく復職後、少なくとも3年間は管理すべきであろう。

管理解除したのちに再発を起こすケースがときどきあるが、これは表5にみられるような社会的因子が相当作用する場合が考えられるから、本人の自己管理もきわめて重要であることをPRする必要があることを示している。

管理をしているうちに活動性の病型から、CC型に

表8 学研病型CC型の悪化率

		観察年数										
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
好転して CC型	前期	15/463 (3.2)	10/403 (2.5)	8/308 (2.6)	8/202 (4.0)	6/125 (4.8)	1/61 (1.6)	0/34 (-)	0/9 (-)	0/1 (-)	0/1 (-)	
	後期	0/229 (-)	2/153 (1.3)	0/88 (-)	0/20 (-)							
その他の CC型	前期	10/89 (11.2)	5/68 (7.4)	2/56 (3.6)	2/44 (4.5)	1/34 (2.9)	0/20 (-)	0/15 (-)	0/9 (-)	0/7 (-)	0/4 (-)	
	後期	7/112 (6.3)	3/84 (3.6)	4/55 (7.3)	1/34 (2.9)	0/11 (-)						

注：()はPerson yearによる悪化率

なった場合の年次別の悪化率をみると、管理後期では2年間管理をすればよいと思われる。これに反して、発見したときも非活動性ではあるが病巣が大きいものなどは、十分な管理をしていても5年間は観察する必要があると思われる。

肺切除術後の年次別の悪化率は3年目が1.9%で、3年以後の悪化は現在のところはない。これよりみると肺切除術のあとは3年間観察すればよいように思われる。

表9 肺切除術後悪化例

観察年数	観察年数					
	1年	2年	3年	4年	5年	6年
前期	0/96	3/96	4/93	0/89	0/89	0/31
後期	2/276	2/188	0/120	0/48		
計	2/372 (0.5%)	5/284 (1.8%)	4/213 (1.9%)	0/137 (-)	0/89 (-)	0/31 (-)

注：%はPerson yearを用いた。

IV む す び

以上われわれの成績より患者管理の問題点の幾つかを検討してみたが、アメリカの Félix Martí-Ibáñez は「現代医学の研究や観察方法は、画法でいうとあまりに

接近法に力を入れており、全体を見失うおそれがある。もう少し遠近法的な見方も必要と思う。」と述べている。

結核管理のさいも multi-dimensional に観察して処理すべきであり、治癒の判定にも結核症の「流れ」を知ることが重要であろう。

1. 結核管理の再検討

(2) 患者管理の問題点

— とくに治癒判定基準について —

特別発言(1)

国立札幌療養所 宮城行雄
北海道札幌後保護指導所

1) 島尾・森両先生の業績に深い敬意を表しながら私は、肺結核の療養所治療における略治、あるいは臨床的治癒をめぐつて付言したいと思う。まず略治の信頼度を再発率を指標にして吟味し、再発の態様について私見を述べ、次に略治の条件を具体的に示したうえで、回復者管理体系における位置付けに論及したい。

2) 調査対象：昭和 27 年 7 月～34 年 6 月間の札幌療養所（以下札幌と略記）略治退所者 352 名を昭和 35 年 9 月に調査し、昭和 29 年 12 月開設以来 35 年 4 月までの札幌後保護指導所（以下札幌後保と略記）の入所者 352 名を昭和 36 年 1 月に調査した。すなわち条件をほぼ等しくする 704 例を対象とした、最長 8 年、最短 1 年の遠隔成績をみると、

(a) 札幌略治退所者は生保 31 %、減免 20 %、国保 4 %、健保 45 % で、51 % が無職であった。調査時消息不明 11 名 (3.1 %)、結核外死亡 4 名 (1.1 %)、計 15 名 (4.2 %) を除く 337 例から、結核死 3 例と再発 31 例（退所後の化学予防や就業化学治療は再発としない）の再発率を Life Table 法でみると、8 年後に成形 70 例から 10 %、化学療法 169 例から 8.7 %、切除術は 5 年後で 49 例から 11.7 % となる。ただし 3 年目までは各療法とも 2～5 % の年間再発率を示すが、4 年目以後は切除、化療に再発なく成形は 3 % 以内の再発を続ける。札幌における略治の条件は、各種治療によつて菌陰性化してから「一定期間」を経てのちに歩行 3 カ月の負荷を無事に終わることで、その一定期間とは成形 14 カ月、切除 5 カ月、化療 16 カ月であった。ただし切除術では以上の条件を欠くところの軽快退所者との間に再発率に差がない。また化療群の退所時 X 線所見では 0 型 2 例中 1 例、CC 型 106 例中 3 例、CB 型 37 例中 8 例が再発したが、病巣の拡りは再発と関係がない。

(b) 札幌後保入所者は調査時消息不明 23 名 (6.5 %)、結核外死亡 2 名 (0.6 %)、計 25 名 (7.1 %) を除く 327 例から、再発 40 例の率を同様に計算すると、6 年

後に成形 89 例から 13.4 %、切除 90 例から 14.7 %、化療 125 例から 15.8 % となる。この場合は各療法とも、訓練期間に当たる 1 年目と社会復帰する 2 年目までは 5～9 % の高い年間再発率を示すが、札幌より 1 年早く 3 年目になると切除化療に再発なく成形は 3 % 以内に再発を認めた。この入所条件は、3 カ月以上連続菌陰性、成形術後 1 年、切除術後 9 カ月以上とし、1 年間収容して職業訓練を行なう。化療群の入所時 X 線所見からすると、D 型 28 例中 3 例、CC 型 67 例中 6 例、CB 型 15 例中 2 例が再発し、0 型 14 例と T 11 例から再発なく、病巣の拡りはやはり再発と関係ない。札幌後保入所者の療養期間は 1～15 年、平均 5 年 8 カ月でほとんど全員が入所治療を受けており、生保 56 %、残りは自費で全部無職である。

3) 札幌の歩行は 3 カ月で札幌後保の訓練は 1 年であるが、いずれも肺結核治療の「仕上げ」として、誘発または誘発を兼ねた授産が狙いである。この仕上げ期間中に、札幌では 8 % に、札幌後保では 23 % に誘発による症状を起こす。その内訳は、札幌では排菌 5.7 %、X 線悪化 1.8 %、肺外結核 0.5 %、咯血・血痰 0.2 %、札幌後保では排菌 17.0 %、咯血・血痰 4.3 %、肺外結核 1.4 %、X 線悪化 0.3 % であった。ともに排菌が断然多いが、札幌では 31 年から化学療法をしながらの歩行に変えたので排菌は少なくなった。これに反し札幌後保においては、化学予防は行なっていないので高率を示している。またそのような条件では排菌は訓練初期に多く、最初の 3 カ月で 73 % が、6 カ月までみると 95 % までつかむことができた。

4) 略治後の再発は札幌 34 例、札幌後保 40 例の計 74 例であるが、その再発診断は排菌 25 例、X 線悪化 21 例、咯血・血痰 19 例、肺外結核 3 例および「その他」6 例であった。その他は不明と不可解であるが、不可解とは両施設を出た直後に再治療を受けている場合をさすが、ここに共通の物差しと共通の管理方式の必要を痛感するものである。次に札幌後保では訓練中に 21 Ko・

lonie 以上 2 回連続非菌したものを再発としているが、X 線悪化の再発 7 例中実に 6 例までが事前に排菌をしていた。また成形や切除の場合、手術に起因する気管支拡張、瘻形やおよび死腔等はしばしば血痰を主症状としてくる。なお微量非菌を質的に検討するため、札幌の月居は微量非菌株 15 株を動物接種すると、成形群の菌株は化療群のそれに比べて有意的に菌力が弱いという成績を得た。

5) 療養所治療の略治基準として、①成形術は菌陰性化後 1 年、②化学療法は菌陰性化後 1 年半をそれぞれ経てから 3 カ月の歩行または作業を負荷して変りない場合は略治とする。③切除術は菌陰性化し創が癒つたなら体力の回復をまつて略治としてよい。ただしいずれの

場合も X 線上空洞を認めず、退所後の就業化学治療または再発化学予防を認め、3 年間は 3 % 程度の年間再発を許容せねばならない。

なお退所後の管理は X 線検査に偏ることなく、菌検査を制変化する必要がある。また現行の指導区分と同様に共通の物差しとして、退所後管理の便宜のために次の 3 段階の呼称を提案したい。すなわち

軽快：なお休業化学療法を要する——1 年間

略治：就業可なるも化学療法または予防を行ない、強い管理を要する——3 年間

治癒：就業、普通生活可なるもなお管理内にある——2 年間

その後は管理からはずす。

特別発言 (2)

岡山大学医学部 西 純 雄

肺結核の治癒判定のためには胸部レ線所見、菌所見が重要なことは論をまたないが、外科療法後の患者では社会復帰の条件として肺機能の問題が当然考慮されなければならない。私は国立岡山療養所で肺切除または胸成形を施行した症例のうちから低肺機能例および両側手術例(術後経過期間は両側手術例の一部を除き、3 年以上) 298 例について調査した。退所後の症例は来院(68 例)、または通信(115 例)により術後の経過ならびに現況を把握し、来院例については肺機能検査を行なつて就労状況との関係を検討し、就労基準を求めた。

低肺機能群は術前、術後の % VC より 3 群に分類(I 群:術前 % VC <60, 術後 % VC >40, II 群:術前 % VC >60, 術後 % VC <40, III 群:術前 % VC <60, 術後 % VC <40) し、両側手術例(両側肺切除 52 例、一側切除、対側胸成 3 例)を第 IV 群とした。

遠隔成績:低肺機能群では I, II, III, 群の間に成績は大差なく、全体で治癒 56.8 %, 加療中 9.4 %, 死亡 16.4 % である。第 IV 群では治癒 81.8 % で低肺機能群よりはるかに良好であり、死亡は 3 例(結核死 2, 事故死 1) 5.4 % と低い。

病型と遠隔成績:術前の病型は学研分類 B および C 型で有空洞例が多く、低肺機能群では F 型が 20 例ある。B 型と C 型を比べると前者に死亡例が多く、後者に治癒例がより多い。F 型 20 例中 11 例が治癒していることは注目してよい。

就労期間と就労状況:2 年以内の就労例は I 群のほうが II, III 群より多い。術後 % VC <40 の症例は就労までの期間が長く、2 年以上の例が 2/3 を占める。

IV 群の就労期間は前者より短く、1 年以内の例が 1/3 2 年以内 65 % である。就労状況をみると完全就労例が低肺機能群で 85 %, IV 群で 93.5 % となり、前者でも就労状況はかなり良好である。

就労後の悪化:胸成例より切除例のほうが多い。退所後の化療の有無 期間、耐性の問題を一応無視し、今回の調査は片寄つた症例であるからさらに検討する必要があろう。就労後悪化の時期は最短 1 年 9 カ月、最長 6 年 11 カ月である。

肺機能検査:来院者 68 例について階段昇降による運動負荷を課し、負荷前後の Oximeter Rate, 換気指数, その他の換気機能検査を行なつた。従来就労基準の好指標として報告されている換気指数は % VC よりも % MBC と、より相関関係がある。一定の運動負荷に耐えなかつたものが 11 例あるが、それらの症例は % VC, % MBC とともに 40 以下の症例が多い。

Oximeter Rate と % VC, % MBC : % VC のほうが % MBC より Oximeter Rate に関係が深い。IV 群では Oximeter Rate 0~10 のものが 18 例中 10 例、負荷が継続できなかつたものは 1 例である。低肺機能群では負荷に耐えないものは 50 例中 10 例、負荷が継続できても Oximeter Rate が 10 % 以上低下(山本氏分類 2)を認め、中等度の労働能力低下と考えられる症例がきわめて多い。

仕事量と % VC, % MBC :仕事量を RMR によつて 5 段階に分類し、これと % VC, % MBC との関係を見ると % VC <30 では軽作業例が 1 例あるのみで、その他には就労例はない。% VC 30~40 の群では軽・中労作例がかなりみられ、中労作に服してい

る例が多い。 $\% \text{MBC}$ と仕事量との関係は $\% \text{MBC} < 30$ 以下で軽・中労作例がそれぞれ 3 例ある。

仕事量と換気指数, Oximeter Rate : Oximeter Rate の分類 (0, 1, 2, 3) は山本氏の指標によつた。分類 2, 3 群には中労作例が 36 例中 25 例あり, 2 群のうちには強労作に服しているものが 3 例ある。換気指数では従来就業不適とされている換気指数 40 以下の症例が中労作, 軽労作群中に多くみられる。この成績よりみると換気指数, Oximeter Rate の仕事量に対する従来基準は少し高すぎるのか, 被検者が無理を承知しながらもやむをえず働いているかのいずれかであろう。向後

これらの症例についてはさらに経過を追求し, 検討する必要がある。

以上の成績から考察するに,

低肺機能群では両側手術群に比し就労までの期間は遅れるが, 完全就労率はかなり良好であるといえる。

換気指数, Oximeter Rate による従来就労基準は低肺機能群では再検討する必要がある。

$\% \text{VC}$ は心臓機能の指標といわれる Oximeter Rate と相関関係があり, 仕事量との関係からみると就労の最低限界は $\% \text{VC} = 30$ といえることができる。

シ ン ポ ジ ア ム

1. 結核管理の再検討

(3) 結核管理運営上の問題点

— とくに健康診断と患者管理の実施方法について —

結核予防会愛知県支部第一診療所 磯江 駿 一 郎

対象を企業体と一般住民に分けて主として検診受診率および患者受療率の面より結核管理運営の問題点を検討することとした。検討の資料はほとんどすべて愛知県下ならびに名古屋市内における企業体、一般住民の最近の検診成績によつた。

I 従業員50人以上の企業体（衛生管理者あり）における受診状況と受療率

愛知県における該当の企業体は約 2,000 カ所で検診はよく普及実施せられている（昭和 34 年度の検診実施

表 1 従業員 50 人以上の企業体における受診状況と受療率

	検診実施 事業所数	間 接 撮 影			精 密 検 診			指 導 区 分		受 療 状 況		
		対象数	受 診 数	受診率 (%)	要精検者数	精検受診者数	精検受診率 (%)	要医療者数	要観察者数	受療	放置	不明
従業員 300 人以上の事業所	15	50,379	49,546	98.3	4,555	4,542	99.7	1,254 (2.5)	1,477 (3.0)	1,245 (99.2)	0	9
従業員 51~299 人の事業所	223	25,172	22,702	94.4	1,528	1,352	88.5	165 (0.7)	359 (1.6)	136 (82.4)	6	23

() 内は %

率は 89.3 %)。従業員の受診率、患者の受療率については表 1 のごとくとくに問題点は認めがたい。

II 復職不能者の退職後の状況

大企業において復職不能のために退職したものの 268 名の退職後の経過および生活状態の調査を試みたが、そのうち状況を知りえたものは 193 名 (72 %) であつた。退職時期は昭和 29 年より 30 年末までに退職したものがもつとも多く 114 名 (59 %) であつたが、その後 33 年までに退職したものは 52 名 (27 %) と減り、さらに 34 年以降の退職者はずつと少なくなつている。

今回の調査時に胸部 X 線撮影を行なつて現症を検診しえたものは 62 名 (32 %) であつたが、これらの病型を退職時のそれと比較してみると表 2 のごとく有空洞者の軽快は少なく、逆に学会病型 III 型であつたものの悪化がかなり目立つ。なお線所見 IV 型のもは一般に復職可能であるが、表中の退職者は他の臨床所見により復職不能と判定されたものである。

就業者は表 3 のごとく予想したとおり少なく、とくに定期検診の行なわれる職場に就職しているものはわずかに 9 名にすぎない。したがつて自己の収入のみで生

表 2 退職時と現在のレ線像の比較

(退職後 3~5 年)

現 症→ 退職時 病型↓	I	II	III	IV	計
I	9	1	1	1	12 (19.4)
II	3	14	3	2	22 (35.5)
III	1	4	7	7	19 (30.6)
IV	0	0	0	9	9 (14.5)
計	13 (21.0)	19 (30.6)	11 (17.7)	19 (30.6)	62

病型：学会分類
() 内は %

表 3 退職後の就業率と死亡

退職時病型→ (学会病型) 就業状態↓	I	II	III	IV	計
就 業	4	32	10	5	51 (26.4)
未 就 業	32	63	30	1	126 (65.3)
死 亡	10	6	0	0	16 (8.3)
計	46 (23.8)	101 (52.3)	40 (20.7)	6 (3.1)	193

() 内は %

表4 退職後の生計

自己の収入	家族の収入	退職年金	生活保護法	その他	計
53 (29.9)	68 (38.4)	15 (8.5)	3 (1.7)	38 (21.5)	177

()内は %

計を維持しているものは少なく、多くは家族の収入、その他の不定収入で生計を支えている(表4)。

III 従業員 50 人未満の企業体(衛生管理者なし)における受診状況と受療率

都市における衛生管理者のいないいわゆる小企業体の数は膨大な数にのぼり、検診実施状況を知悉することはきわめて困難である。昭和35年度に検診を行なった1,654カ所の小企業について各検診実施機関別にその成績を検討すると、それぞれ多少の差異が認められるが全

般に大企業の受診率、受療に比してかなり低い(表5)。とくに私設検診機関の精検受診率の著しく低いことが注目せられるが、これらの精検未受診者について個別的に未受診理由を調査してみると表6のごとく理由を明確にしえなかつたものがその半数に及んでいる。現在大都市における小企業の検診は企業体の数がはなはだしく多いために私設検診機関により実施せられている場合がかなり多いが、以上の精検受診の状況にみられるごとく小企業の検診実施には困難な問題が存在している。瀬戸市の陶器健保組合が実施しているごとく同種企業が集まっている地域にあつては同業組合の組織により行なわれる検診方法も適切な方法の一つであろう。いずれにしても小企業の検診をいかに行なうべきかは今後の結核管理研究に残された重要な課題であり、十分なる検討、対策が望ましい。

表5 企業体(従業員50人未満)における受診状況と受診率

	検診実施 事業所数	間 接 撮 影			精 密 検 診			指 導 区 分		受 療 状 況		
		対象数	受診者数	受診率	要精検者数	精検受診者数	精検受診率	要医療者数	要観察者数	受療	放置	不明
保健所 (昭和、江南)	385	4,127	3,598	87.2	208	169	81.3	22 (0.6)	35 (1.0)	14 (63.6)	0	8
結核予防会 愛知診療所	23	501	445	88.8	52	44	84.6	17 (3.8)	14 (3.1)	10 (58.8)	1	6
社会保険診療所 (大阪長堀橋)	373	11,134	6,844	61.5	464	365	78.7	56 (0.8)	82 (1.2)			
同業健保組合 (瀬戸)	679	9,150	8,690	94.9	1,111	1,030	92.7	104 (1.2)	171 (2.0)			
同系列会社 (名鉄)	2	52	46	88.5	2	2	100.0	1 (2.2)	1 (2.2)	2	0	0
私設検診機関 (名古屋市内)	192	5,283	4,611	87.3	207	66	31.9	17 (0.4)	18 (0.6)	9 (52.9)	1	7
計	1,654	30,247	24,234	80.1	2,044	1,676	82.0	217 (0.9)	321 (1.3)	35 (61.4)	2	21

()内は %

表6 精検未受診者の未受診理由

理 由	例 数	%
精密検診通知後他医で自発的に受診した	28	19.9
現在受療中で精検の必要がないと考えた	14	9.9
現在罹病を知らずながら放置し、検診を忌避した	7	4.9
昨年 C ₂ D ₃ の判定を受け本年も精検の必要がないと考えた	22	15.6
精検時すでに退職していた	6	4.3
明確な回答なし	64	45.4
計	141	100.0

IV 一般住民における従業別受診率

一般住民についても小企業におけると同様に都市にあつては対象者を正確に把握することはかなり困難である。対象者の整理がよく行なわれている名古屋市内の2地区の受診状況をみると表7のごとく両地区ともに家事従事者の受診率もつとも高く、日雇労働者もつとも低い。家事従事者の受診率が高いことは後述の他の地区における受診率にも示されている(表9参照)。要医療率は日雇、無職が高く、農林漁業が最低となつている。

表7 一般住民における従業別の受診および受療状況

	瑞穂保健所 (住宅地区)										港保健所(工場地区)			要医療者数	
	間接撮影			精密検診			指導区分		受療状況			間接撮影			
	対象者数	受診者数	受診率	要精検者数	精検受診者数	精検受診率	要医療者数	要観察者数	受療	放置	不明	対象者数	受診者数		受診率
自営 (農林漁業)	181	23	12.7	0	0	0	0	0	0	0	0	3,028	1,716	56.7	29 (1.7)
自営 (その他)	6,939	1,964	28.3	180	167	92.8	54 (2.7)	54 (2.7)	43 (79.8)	10	1	3,305	1,616	48.9	34 (2.1)
日雇労働者	380	39	10.3	8	7	87.5	5 (12.8)	1 (0.3)	5 (100.0)	0	0	1,333	269	20.2	13 (4.8)
家事従事者	23,774	10,625	44.7	519	485	93.4	101 (0.9)	173 (1.6)	82 (81.2)	17		214,621	11,009	75.3	104 (0.9)
その他無職	6,864	1,805	26.3	335	306	91.3	85 (4.7)	95 (5.3)	70 (82.4)	14	1	5,601	2,880	51.4	89 (3.1)
零細企業従事者 (衛生管理なし) (従業員5人以下)	3,492	1,106	31.7	53	52	98.1	19 (1.7)	14 (1.3)	14 (73.7)	2	3	2,684	1,267	47.2	13 (1.0)
不明	858	190	22.1	11	9	81.8	3 (1.6)	4 (2.1)	3 (100.0)	0	0	834	208	24.9	7 (0.8)
計	42,488	15,752	37.1	1,106	1,026	92.8	267 (1.7)	341 (2.2)	217 (81.3)	43		731,406	18,965	60.4	289 (1.5)

()内は %

表8 地域分割重点方式

年次↓	地区→	A地区	B地区	計
		重点	非重点	
昭和31年	重点別	重点	非重点	
	検診実施回数	60	21	81
	対象者数	24,172	12,957	37,129
	受診者数	10,475 (43.3)	3,679 (28.4)	14,154 (38.1)
昭和32年	重点別	非重点	重点	
	検診実施回数	31	61	92
	対象者数	17,757	18,609	36,366
	受診者数	6,494 (36.6)	11,496 (61.8)	17,990 (49.5)
昭和33年	重点別	重点	非重点	
	検診実施回数	64	32	96
	対象者数	22,507	14,685	37,192
	受診者数	13,298 (59.1)	7,274 (49.5)	20,572 (55.3)
昭和34年	検診実施回数	104		
	対象者数	34,233		
	受診者数	20,193 (59.0)		

()内は %

V 地域分割重点方式

一般住民の受診率向上のために愛知県豊田保健所では昭和31年より3年間地域分割重点方式により住民検診を行なった。方法は保健所管内の全域を2分割して、重点、非重点地区を毎年交互に設定して、重点地区では検診回数を増加するとともに地区組織の育成普及に努めた。その結果表8のごとく重点地区の受診率を向上せしむることができたが、3年目すなわち昭和33年においては両地区の受診率が接近した。これは重点地区内に漸次充実した地区組織の協力活動によるものと考えられ、34年においては管内全域を一様に検診を行なったが、それにもかかわらず従来の重点地区の受診率に等しい好成績をあげた。

VI 年次受診累積方式

一般住民の検診受診率が低率であり、かつ毎年同一対象のみが受診する傾向のある点に留意して、われわれは名古屋市中村保健所の一学区において前年度の未受診者を次年度には受診せしむることに重点をおいて検診を行なうこととし受診率の向上をはかった。昭和33年(初年度)の受診率は56%、34年は60%、35年は71%と受診率は向上したが、毎年の新受診者数のみ累積した累積受診率をみると表9のごとく3年間で82%とかなりの高率を示し、ことに40~59才の女性のほと

表9 年次累積方式

		20~29才	30~39才	40~49才	50~59才	60才以上	計
対 象 者 数		980	841	523	466	438	3,248
昭 和 33 年		419 (42.8)	511 (60.8)	361 (69.0)	316 (67.8)	236 (53.9)	1,843 (56.7)
昭 和 33 年, 34 年 2 年 間 累 積 数		560 (57.1)	597 (71.0)	404 (77.2)	353 (75.8)	264 (60.2)	2,178 (67.1)
昭 和 33 年, 34 年, 35 年 3 年 間 累 積 数		799 (81.5)	693 (82.4)	459 (87.8)	409 (87.8)	303 (69.2)	2,663 (82.0)
男	対 象 者 数	292	211	164	179	195	1,041
	昭 和 33 年	114 (39.0)	86 (40.8)	85 (33.2)	95 (53.1)	101 (51.8)	481 (46.2)
	昭 和 33 年, 34 年 2 年 間 累 積 数	136 (46.6)	102 (48.3)	92 (35.9)	104 (58.1)	112 (57.4)	546 (52.4)
	昭 和 33 年, 34 年, 35 年 3 年 間 累 積 数	216 (74.0)	130 (61.6)	110 (42.9)	124 (69.3)	131 (67.2)	711 (68.3)
女	対 象 者 数	688	630	359	287	243	2,207
	昭 和 33 年	305 (44.3)	425 (67.5)	276 (76.9)	221 (77.0)	135 (55.6)	1,362 (61.7)
	昭 和 33 年, 34 年 2 年 間 累 積 数	424 (61.6)	495 (78.6)	312 (86.9)	249 (86.8)	152 (62.6)	1,632 (73.9)
	昭 和 33 年, 34 年, 35 年 3 年 間 累 積 数	583 (84.7)	563 (89.4)	349 (97.2)	285 (99.3)	172 (70.8)	1,952 (88.4)

()内は %

表10 病型の比較

病 型→ 拡 び→ 対 象 者↓		基 本 型						空 洞		有 病 率	
		A	B		C B			F	非 硬 化 壁 空 洞		硬 化 壁 空 洞
			1	2	1	2	3				
昭和 35 年まで 3 年連続受診者	1,044	0	2 (0.2)	0	12 (1.2)	0	0	0	2 (0.2)	0	16 (1.5)
			2 (0.2)	12 (1.2)							
昭和 35 年 1 回 のみの受診者	605	0	0	3 (0.5)	26 (4.3)	6 (1.0)	1 (0.2)	1 (0.2)	4 (0.7)	6 (1.0)	47 (7.8)
			3 (0.5)	33 (5.5)							

病型：学研分類

()内は %

んどすべてはこの期間に一度は検診を受けており、またこの年齢層の女性の半数は毎年受診していることを知った。

有病者についてみると表10のごとく3年間毎年受診したものでは3年間に1回のみ受診したものに比較して有病率は低く、またCB型病巣(学研病型)が前者に比して後者に多く、硬化壁空洞は後者のみに認めら

れた。

VII 医療機関への精密検診委託実施

昭和35年度より愛知県安城保健所管内における一般住民の精密検診が結核予防法指定医療機関においても委託実施されることとなり、表11のごとく前年度81%であった精検受診率が92%に向上した。

表 11 医療機関への精密検診委託成績

年次	間接撮影者数	要精検者数	精検受診者数	受診率	要医療者数
昭和34年	17,673	1,029	837	81.3	178
昭和35年	14,261	793	732(157)	92.3	187

()内は保健所実施分

Ⅷ 愛知県における要医療登録患者の受療状況

愛知県における一般住民の要医療登録患者（昭和33年4月に登録）611名の2年間の経過を検討した結果表13のごとく約3割は治療を中止しており、ことにその半数は6ヵ月以内に中止したものである。中止理由は自己判断で中止したものが全体の半数を占めている。保険の有無別にみると表14のごとく自費患者の中止がやはり多く、その他のものは生保を除いて大差はない。社保本人の中止が比較的多いのは小企業の従業員の

患者からの登録が大多数を占めていることによると考えられる。

表 12 愛知県における要医療登録患者の病型と年令

	活動性 感染性	活動性 非感染性	不活動性	疑い	不明	計
0～5才	0	22	4	4	3	33 (5.4)
6～15才	1	38	11	6	3	59 (9.7)
16～29才	32	65	14	6	19	137 (22.4)
30～59才	80	134	29	8	25	276 (45.1)
60才以上	34	44	12	2	14	106 (17.3)
計	147 (24.1)	303 (49.6)	70 (11.5)	26 (4.3)	65 (10.6)	611

()内は %

表 13 愛知県における要医療登録患者の受療状況

治療期間	治療継続 患者数	放置および治療中止患者数							治癒 患者数	死亡 患者数	計
		経済的 理由	通院 不便	熱意が ない	自己 判断	副作用	その他	計			
治療せず		2	0	0	3	1	4	10 (5.3)	12 (5.4)	2 (6.6)	24
～6ヵ月	13 (7.8)	14	3	4	48	1	17	87 (45.5)	110 (49.5)	16 (48.5)	226
～1年	27 (16.1)	9	1	2	22	2	16	52 (27.5)	59 (26.6)	9 (27.3)	147
～2年	127 (76.0)	7	0	2	20	0	11	40 (18.5)	41 (18.5)	6 (18.2)	214
計	167(100.0)	32	4	8	93	4	48	189(100.0)	222(100.0)	33(100.0)	611

()内は %

表 14 愛知県における要医療登録患者の受療状況

	治療継続 患者数	放置および治療中止患者数							治癒 患者数	死亡 患者数	計
		経済的 理由	通院 不便	熱意が ない	自己 判断	副作用	その他	計			
社保本人	29 (21.3)	4	0	0	12	0	22	38 (27.9)	64 (47.1)	5 (3.7)	136(100.0)
社保家族	35 (28.7)	4	1	2	23	1	8	39 (32.0)	42 (34.4)	6 (4.9)	122(100.0)
国保	51 (25.2)	7	1	4	34	3	10	59 (29.2)	78 (38.6)	14 (6.9)	202(100.0)
生保	26 (60.5)	2	0	0	3	0	1	6 (13.9)	8 (18.6)	3 (6.9)	43(100.0)
自費	26 (24.0)	15	2	2	21	0	7	47 (43.5)	30 (27.8)	5 (4.6)	108(100.0)
計	167 (27.3)	32	4	8	93	4	48	189 (30.9)	222 (36.3)	33 (5.4)	611(100.0)

()内は %

御協力頂いた方々に厚く感謝の意を表します。

1. 結核管理の再検討

(3) 結核管理運営上の問題点

— とくに健康診断と患者管理の実施方法について —

特別発言

大阪府衛生部 前田 成 納

わが国の結核対策上住民検診は重要な方策であり、未受診者の実態を把握して、将来の住民検診のより効果的な実施方法に資したいと考えて、大阪府下5地区において昭和33年以来3年間連続住民検診の対象であった9,442名について受診を左右する諸要因を面接調査によつて検討(調査率92%)するとともに未受診者の再検診に努力した成績から次の諸点を述べた。

1) 3年間の継続受診状況から高受診地区(毎年90%以上)では当初受診者の約80%がその後も連続受診しているが低受診地区ほど継続受診者は少なくなり、一方当初未受診者の約半数は3年間依然として受診していない。また一度でも受診したものの約90%は今後も受検する意欲がみられるが未受診者では30%弱であり、いわゆる住民検診未受診者はかなり高率に固定しており現状では容易には受診率の向上が望みがたいと考えられる。

2) また受診者が検診を受けない大部分の理由は多忙または無理解となりわれわれの納得できるような明確な理由は認めがたく、未受診者再検診にさいして検診会場の増設、夜間検診、随時検診などの方法を試みても受診率の顕著な向上はみられなかった。しかし地区によつては再検診で有病者が意外に多く発見され未受診者対策はさらに積極的に行なわれるべきことを暗示していた。

3) 既受診者の受診動機からみると受診率の高低にかかわらず約70%強が能動的に受診しており、人情的受診は地区組織活動の活発な地区ほど高率で地区組織の住民検診実施上に果たす役割の大きいことを物語っていた。また検診の実施方法について既受診者の20~30%がなんらかの改善を望んでおり、その大半は「他検診加

味」を要望していることは将来地区の実情と要求にあつた検診手技が採用されるべきであろう。またこれが受診率向上に一役を演ずるものと思われる。

次に結核患者管理には保健所と医療機関との連けが必要であることは当然であるが、管理検診および患者家族検診に医療機関委託方式を採用した結果から次の2点にふれた。

① 管理検診による要医療患者発見率は保健所受診群には比較的少なく、医療機関受診群にきわめて高率であり管理検診の効果をあげるためには広く医療機関の理解と協力が必要であろう。

② 家族検診を患者入院病院(府立羽曳野病院)において実施したところ比較的短期間に全家族の約70%強の現状が明らかとなり患者および家族の指導に効果をあげることができ、将来さらに積極的に推進すべき方策であると考えられる。

〔発言〕 若松栄一(厚生省)

結核の管理について大企業や学校集団等においては比較的よく徹底して相当の効果をあげているが、中小企業や一般住民についてはその責任をもつものもなく実施がきわめて不十分であつた。この両3年、厚生省においては医師による届出票を基礎として結核患者登録票の整備を急いでおり昭和36年の秋ごろまでにはおおよそ整備されることになるのでこれを基礎として、患者およびその家族の管理を強化し、さらにそのさい、従来から結核予防の盲点となつていた感染性患者の収容促進についても特別の配慮をしていきたいと考えている。

シンポジウム

1. 結核管理の再検討

— 座長のまとめ —

本シンポジウムでは、健康者管理と患者管理における問題点を、医学的な面と管理的な面から一つずつとりあげて討議した。これをまとめると次のとおりである。

1) ツ反による管理区分の意義 (表 1)

BCG 接種下においては、ツ陽転者を BCG 陽転者と鑑別することが困難であり、とくに学童、生徒では結核発病率がきわめて低率となつてきたため、陽転者管

理の意義が以前に比べるとかなりうすくなつてきている。BCG 接種のあまり行なわれていない成人集団では、未感染者にツ反検査を頻繁に実施して陽転者を発見、管理することにすれば、なおある程度の効率が期待されるが、成人集団の場合も、陽転率と陽転発病率は低下の傾向にある。

表 1 ツ反による管理区分の意義

ツ陽転者	学童・生徒 (BCGあり)	成人 (BCGなし)
1. ツ陽転率 (年間)	不明	低下…24%
2. 発病率	卍の1%	低下…陽転者の3% (全員1年以内)
3. 陽転時発病	70% (卍のみ)	20~40% (ツ年4回)
4. 陽転確認困難で発病	40~90%	15~30% (含BCG陽性)
ツ既陽性者		
1. 発病率 O Bより	0.05%	やや低下…0.5%
石灰より	0.3% (主に内因性)	0.3%
2. 陽転: 既陽性 (発病実数の比)	小2~4 1:2 小5~6 1:1 中・高 1:2 (悪化多し)	1:50
3. 菌検査	石灰 4%陽性	

いわゆるツ既陽性者よりの発病率は学童、成人とも、とくに前者は低率であるが、年次的にみて減少傾向は少ない。また新発病者中における既陽性発病者の割合は、学童、生徒でも過半数、成人では大部分を占めており、とくに思春期年齢においては X 線所見で石灰像のあるものよりの発病が多くなることが注目される。

要するに発病の危険の多いものを選ぶ目的でツ反検査を繰り返すことは、その意義が以前よりうすくなつており、健康者管理では、BCG 接種と X 線検査の反覆実施に重点をおくべきことが示唆された。

2) 管理的治ゆの判定基準 (表 2)

X 線所見を質的に判定し、菌検査を精密に行なうと

表 2 管理的治ゆの判定基準

判定方法	X線悪化率, 菌検査, 症状 (血痰, 咯血), 肺機能 (OR; VI; %VC; %MBC) カオリン凝集反応, 精神状態	
判定基準	CC, CB (5年, 化療CB 1.5年) H消失 CC (3~5年, 化療1年, 化療CC 1年) 不活 a CB (3年), 肺切 (3年) 不活 b CC (2年) (化療なしCCを除く) 就労の最低肺機能限界……%VC=30	不活動性 a: 要 観 察 (悪化率 3%以内) 不活動性 b: 管理解除 (悪化率 1~2%) 不活動性 C: X線治ゆ (悪化率 0.5%)
		退 区 分 … 治 ゆ 略 治 軽 快

ともに、臨床症状、肺機能等を参考とすることにより、管理上の治り判定基準を設定しうる事が明らかにされた。とくに学研分類で純粋の C 型を示すものは、年間悪化率が 3 % 以下となり、3~5年の経過によつて、X線無所見者からの既陽性発病率とほぼ同程度の悪化率にまで達しうることが示された。また療養所退所患者については、後保護施設への転出も考慮して、これよりゆるやかな段階を含めた判定基準が提案された。

いずれにしても、管理上はこのような基準の設定が必要であるということ、基準の適用は杓子定規的でなく、case by case の考え方で行なうべきであるということが各演者の共通した意見であつた。

3) 対象別検診のやり方 (表 3)

健康者管理においてもつとも重要な意義をもっている結核検診は、大・中企業においては比較的良好に実施されているが、小企業と一般住民では実施率と受診率がかなり低率であることが示された。そして、その対策としては表 3 に示す各項目が、実際の実施経験とともに提示された。

表 3 対象別検診のやり方

受診の現状	
大・中企業…良 小企業, 一般住民 (とくに日雇)…不良	
受診率向上策	
小企業	一般住民
1. 発見患者の保護措置	1. 地域分割, 年次累積方式の工夫
2. 検診に対する理解 (とくに使用者)	2. 精検, 管理検診の医療機関委託
3. 対象の把握	3. 他検診の加味
	4. 入院患者家族の検診

4) 受療状況と復職状況 (表 4)

患者管理の目的の一つは、患者の受療促進にあるが、上述の場合と同様、小企業と一般住民の受療状況がかなり不良であることが示された。受療放置の理由調査では、表 4 にみられるような項目があげられており、社会的努力を加えるべき方向が明らかにされた。また結核

表 4 受療状況と復職状況

受療の状況
大・中企業…良 小企業, 一般住民…不良
受療放置理由
自己判断, 自費, 休業期間の制限
復職不能者
最近は減少, 再就職 26 % (主に小企業) 自己収入による生計維持 30 %

による復職不能者の実態として、再就職者が少なく、あつても管理の不十分な小企業に再就職しているもの多
いことが報告され、患者管理の盲点の一つがここにあることが示された。

以上は、結核管理において現在問題となつている諸点を再検討した各演者の発表内容をまとめたものであるが、ここでとりあげた問題点については、ある程度の解答が得られたものといつてよい。ただし結核管理という広汎な仕事の中には、今後検討を要すべき問題点は山積しているのであつて、その一例を示すと図 4 のごとくである。

図 4 結核管理における今後の主な問題点

	医 学 的	管 理 的
健康者管理	耐性菌による感染と発病 既感染者の発病要因	化学予防の利用方法 結核検診の実施間隔
患者管理	重症化の原因 (とくに Host と Agent の要因) 就労治療の意義と限界	重症患者の管理方法 社会復帰の促進方法

意を捧げる。また本シンポジウムに関して種々有益な御指導を頂いた隈部英雄先生に厚く感謝する。

終りに演者一同を代表して本シンポジウムの機会を与えて頂いた日比野進学会長ならびに会員諸氏に深甚の謝

2. 薬剤耐性の臨床

(1) 耐性の臨床(細菌学的見地より)

—耐性測定法と臨床—

国立東京療養所 小川政敏

最近薬剤耐性の疫学的意義や臨床上の重要性は一そう高まりつつある。このさい実際上の立場から耐性測定方法の検討を行ない、また臨床的意義を考察した。

I 療養所入所患者の薬剤耐性出現の実態

a. 昭和31年より35年までに東京療養所に入所した患者のSM, PAS, INHに対する耐性菌排菌者の出現率は毎年上昇し、とくにSM耐性菌排菌者は19.9%(31年)から40~35.8%と著明に増加した。

b. 入所時未治療者の耐性菌出現率は33年から上昇しており、したがって感性菌は31年の96.3%から次第に減少し33年86.5%, 34年80.2%, 35年80.3%となつて、耐性菌排菌者は20%近くに達している。

c. 療養所入所患者間の耐性菌感染の可能性に関する検討

耐性菌感染の可能性の有無をSM耐性菌の突然の出現をindicatorとして検討した。すなわちSM高度耐性を除外した長期入院の156例について、6カ月以上にわたつて繰り返し耐性を追求したが、これらのものがSMを6カ月以上の期間に投与していないのに、確実に高度の耐性を証明した例は1例もなかつた。微量排菌であつたものおよび一度高耐性のものが低耐性となり再び上昇したかのごとくみえる不確実なものを加えても2.9%にすぎず、前述のSM耐性菌感染者16%に比

表1 入院患者間のSM耐性菌感染の可能性

—未治療入院患者(排菌陽性)のSM耐性菌検出率とSMを6カ月以上使用していない入院患者のSM耐性上昇との比較—

未治療入院患者のSM耐性出現率	34年度	9/61 (14.8%)	
	35年度	12/71 (16.9%)	
SM中等度・低度耐性あるいは感性の入院中の患者のSM耐性の上昇	SM使用の有無 (6カ月以内)	なし	2/68* (2.9%)
		あり	20/88 (22.7%)

* No. 1-70 SM>100 γ →菌減少 10(30) γ →菌再増加→>100 γ

No. 2-46 微量菌+iよりSM10(50) γ →10カ月後菌増加→>100 γ

べても著明に低率であつた。すなわち病室内の結核患者間の感染はあつてもきわめて低率で実際にはほとんど無視してよいと思われる。

II 一般に日常的に施行されている耐性測定法およびその成績の信頼度に関する検討

a. 東京都における大学、国立病院、研究所、民間の検査機関(主として自家製の培地を用い他の医療施設の耐性測定をも引き受けている)16施設の協力を得て、同一の材料(すなわち均等浮遊菌液を痰に混合して作った人工喀痰)を、各施設で日常施行されているありのままの検査法、手技に従つて耐性測定を依頼し、結果を比較した。耐性測定法は衛生検査指針に基づいているものが全部で一部これを改変したものがあつた。その成績の一部を述べたものが表2-1, 表2-2である。

成績はおおむね一致しているが、“actual count”すなわち発育集落の実数を算定でき耐性菌のpopulationを定量できた検査例を比較すると、その割合には相当の開きがみられた。

表2-1は集落の実数を示し、これをもととして表2-2を作つたのであるが、たとえば小田株のSM耐性測定成績を例にとると、完全耐性(対照培地とほぼ同数または75%以上の集落数を示した培地の濃度)でみると、各施設の判定成績は10 γ 以下、10 γ 、100 γ 完全耐性の3通りに3分されている。他方不完全耐性(集落の発生した耐性培地の最高の薬剤濃度で表す)はほとんど全例が一致している。INH, PASについてもほぼ同様である。

b. 市販の耐性培地の比較

7施設の市販培地に、均等浮遊菌液を接種して、培養結果を比較した。おおむねaに述べた成績に類似して、耐性度は一致するが、耐性菌構成の一致はみられなかつた。これらの製品の中には菌の発育の著明に悪い培地があつて、多少のむらがみられたが特定の施設とは断ぜられない。

表 2-1 東京における諸検査機関で施行された耐性測定成績の比較 (4 週判定, * 6 週判定)

材 料 施設 No.	A 小 田 株					B 河 上 株				C 鈴 木 株				
	S M					P A S				I N H				
	薬剤 7/ml	対照	1	10	100	1,000	対照	1	10	100	対照	0.1	1	5
5	250	250	300	300	/	無数	300	(-)	(-)	無数	無数	(-)	/	(-)
7	+	/	+	+	(-)	卅	卅	+	(-)	卅	/	+	(-)	(-)
10	卅	/	卅	卅	/	卅	(-)	(-)	/	卅	/	(-)	(-)	/
11	280	180	90	19	/	500	310	(-)	(-)	卅	160	123	(-)	/
9	155	/	105	80	/	卅	52	(-)	/	卅	/	卅	(-)	/
2	卅	/	卅	+	/	卅	卅	(-)	/	卅	/	卅	(-)	/
6	150	/	150	50	/	卅	/	+2	/	卅	/	卅	(-)	/
* 8	48	35	22	2	/	25	7	(-)	(-)	350	/	350	(-)	(-)
1	卅	/	+	+	/	卅	+	(-)	/	卅	/	卅	(-)	/
3	多数	/	30	(-)	/	多数	/	(-)	(-)	(-)	/	/	/	(-)
拡散法	卅0 + W >100					卅56 卅234 +218 0.8 (2.5) (5)				卅80 +50 <1(0.5)				
D 秋 田 株					E 久 米 株				F 島 村 株					
10	卅	/	(-)	卅	/	卅	(-)	(-)	/	卅	/	(-)	(-)	/
7	+	/	20	(-)	(-)	+	+	(-)	(-)	卅	/	(-)	(-)	(-)
5	150	150	(-)	(-)	/	無数	200	(-)	(-)	無数	100	(-)	/	(-)
*8	58	35	(-)	(-)	/	67	35	(-)	(-)	45	/	(-)	(-)	(-)
1	卅	/	+	(-)	/	卅	卅	(-)	/	卅	/	(-)	(-)	/
11	200	120	7	(-)	/	310	230	/	/	卅	500	(-)	(-)	/
2	卅	/	(-)	(-)	/	卅	卅	+	/	卅	/	(-)	(-)	/
3	多数	/	(-)	(-)	/	多数	/	11	/	多数	/	/	(-)	(-)
9	108	/	(-)	(-)	/	+	88	(-)	/	卅	/	(-)	(-)	/
6	卅	/	(-)	(-)	/	80	/	70	(-)	卅	/	(-)	(-)	/
拡散法	卅33 +28 4(8) +32					卅28 卅0 3(10)				卅61 卅50 +39 0.05 (0.08) (0.13)				

Actual Count を行ないえた例を主にのせた。

表 2-2 諸検査施設における耐性測定成績の比較 (6 週判定)

— S M —

被検材料	拡散法	耐性度	完 全 耐 性				不 完 全 耐 性							
			5	9	3	11	8	1	6	12	12	6	8	2
1. 秋田株	4γ (11)	< 10												
		10												
		≥ 100												
2. 野村株	11γ (16)	< 10												
		10												
		≥ 100												
3. 中川株	10γ (20)	< 10												
		10												
		≥ 100												
4. 青田株	50γ (100)	< 10												
		10												
		≥ 100												
5. 小田株	>100	< 10												
		10												
		≥ 100												

□内の数字は施設番号を示す。

表3 市販培地による耐性測定成績の比較(6週判定)
—SM, INH, PAS—

薬剤	菌株	拡散法	耐性度	完全耐性	不完全耐性
S	宮内株 (25) (100)	7γ	<10	7 6 4 4 3 2 1 6	5
			100		1 2 3 4 5 7
M	小野株 (20)	8γ	<10		6 5 4
			100	7 3 2 1 1	1 2 3 4 5 6 7
I	野田株 (5)	0.5γ	<1	7 6 5 4 3 2 1 1	2 5 7
			1		1 3 4 6
N	山崎株 (0.2(0.5))	0.2(0.5)	<1	7 6 5 4 3 2 1 1	3 4 5 6 7
			1		1 2
P	佐藤株		<1	7 5 4 3 1 2	2
			100	6 1 6 7 2 3 5	4
A	山崎株		<1		7
			100	6 5 4 3 2 1 1	3 4 5 6 7

拡散法で希釈培地の薬剤濃度すなわち 1, 10 γ に近い耐性を示した菌株では、棒グラフの山が2分された例がみられた。菌の発育にすれすれの薬剤濃度を含んだ培地では、微妙な実験条件の相違で集落を生じたり生じなかつたりすると考えられる。

III 直立拡散法による耐性測定法

最近抗結核剤の種類が増加し、それぞれの薬剤に対する希釈培地を製作して、取り揃えておくことは繁雑の感を免れない。また測定成績の精密も、定量的分析の点では相当の誤差と幅が認められることが明らかとなった。一般の細菌では、拡散法によつて簡単に臨床上の目的に耐性測定を行なっている。私は、直立拡散法により、希釈法にあまり劣らぬ精度で耐性測定が可能であり、簡単に実際の耐性の測定が実施できることを証明した。

a. 実施の方法

- (1) 頸曲りの中試験管を用意する。形は内径 15 mm、長さ 14 cm の中試験管を、管底より 10 cm のところで弯曲させる。
- (2) 培地：3% KH₂PO₄ 培地(小川)を 5~6 ml 分注してのち、水平に静置し、87 °C 70 分凝固滅菌する。
- (3) 菌接種には、培地の凝固水ですてて、4% NaOH 処理の痰または均等浮遊菌液を 0.1 ml 均等に培養し 1 昼夜 37 °C に水平においてのち直立して、薬液を 0.5 ml 試験管に注加し、管口に栓をして直立のまま培養する。
- (4) 判定は 4, 6 週後、液面からの阻止帯の長さを測定して菌の耐性度を知る。
- (5) 薬液(蒸留水溶液) 測定可能域
 SM... 400 γ per 0.5 ml Aq. dest. 1~100 γ
 INH... 2γ per 0.5 ml 0.1~1 γ
 20γ per 0.5 ml 1~5 γ
 PAS... 5γ per 0.5 ml 0.1~1 γ
 50γ per 0.5 ml 1~10 γ

表4 SM 耐性測定(4週判定)
—直立拡散法による阻止帯長と倍数希釈法による耐性度との相関—

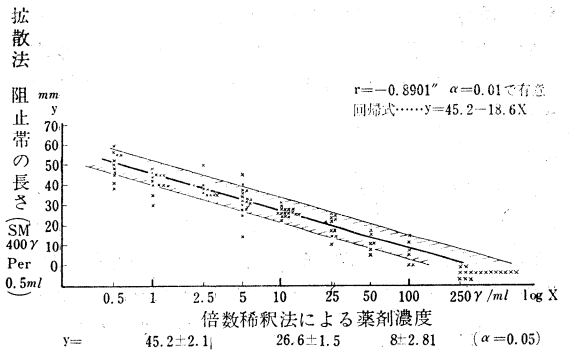


表5 INH 耐性測定(4週判定)
—直立拡散法による阻止帯長と倍数希釈法による耐性度との相関—

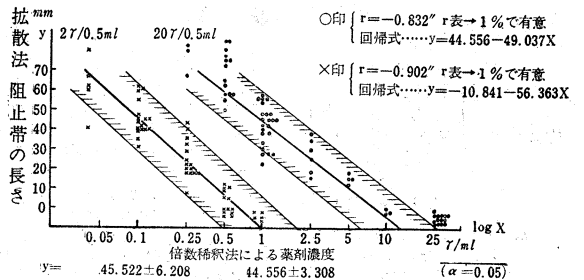
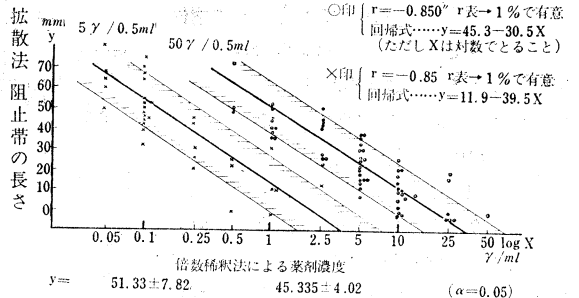


表6 PAS 耐性測定(4週判定)
—直立拡散法による阻止帯長と倍数希釈法による耐性度との相関—



阻止帯の長さとは希釈法による菌の耐性度との間には一定の範囲内では、相関関係が成立する。

表 4, 5, 6 に示すように、阻止帯の長さを測定することにより耐性度を知ることができ、希釈法による測定結果の成績を比較することができる。測定値の誤差は倍数希釈法に近い値を示した。

b. Disk による直立拡散法

以上のように拡散培地があれば簡単に耐性が測定できるので、これに Disk を用いれば一そう便利である。

(1) Disk の製法：径 6.5 mm の東洋濾紙をあらかじめ滅菌乾燥し，所要量の SM, PAS, INH の滅菌蒸留水溶液を製作して，毛细管ピペットで所要量の薬剤を含む滴数をしみこませて乾燥保存する。

(2) Disk の使用法：拡散培地に菌を培養し 1 昼夜 37°C に静置後，Disk を管底に投入して，あとから滅菌蒸留水を 0.5 ml 管底に注入して直立し 37°C に培養する。

INH-Disk と薬液法の比較—H₃₇Rv 菌株 0.01 mg を培養し，のち INH 水溶液 2.5 γ/0.5 ml および 2.5 γ Disk を用いて，2 週培養後阻止帯の長さを比較した。薬液の場合 58.2 ± 1.68 mm, Disk ± の場合 59.3 ± 1.16 mm で，(n=9, α=0.05) 両者の間には推計上有意差を認めない。Disk を 1 年 6 カ月，乾燥剤を用

いて氷室 (0~5°C) に保存した場合，阻止帯長は 58 mm でほとんど力価の低下を認めなかった。SM でも同様の成績であった。PAS では阻止帯の境界が不鮮明で正確な定量は困難であったが，1 年 6 カ月の保存でもあまり減弱しないようである。

以上のごとく，直立拡散法と Disk 法をあわせ用いることにより結核菌の薬剤耐性測定は著しく簡単となり，一般細菌の Disk 法による耐性測定の水準にまで簡易化することに成功した。

IV 耐性測定に関連して 2~3 の興味のある菌株について

耐性測定のさい，誤認しやすい，あるいは検出しにくい菌が人体内から略出されることがある (表 7)。

表 7 薬剤耐性測定にさいし興味ある 2~3 の特殊の菌株

性状 菌株	菌検査 前の投薬	薬 剤 耐 性			菌 型	集 落 の 性 状	niacin test	peroxi- dase R.	catalase R.	3%KH ₂ PO ₄ 培地の発育	毒 性 (マウス)
		SM	INH	PAS							
川 村 株	SM PAS INH	5	2	<1	人型菌?	白 R-S	(-)	-	-	発育せず	卍
佐々木株	SM PAS INH	10	1(10)	10(100)	scoto- chromogen	橙黄色 S	(-)	+	+	良 好	+
黒 沢 株	なし	10	1	10	scoto-? chromogen	橙黄色 S	(-)	+	+	遅 い	?

注：1) 川村株は 3% 小川原法培地，Kirchner 寒天，林寒天培地に発育せず。
2) 3% 小川変法(pyruvate, 可溶性澱粉加)，3% 小川，半流動寒天複合培地に発育す。

a. 川村株：本菌は痰の塗抹検査で毎回陽性で，東療変法 3% 小川培地に多数培養され，小川原法培地では直接法でもまた分離菌を用いて継代しても発育せず耐性測定が困難であった。pyruvic acid 加小川培地による拡散法では SM 5, INH 2 γ 耐性，PAS 1 γ 感性と判定された。小川原法斜面一血清加半流動寒天培地では INH (0.1, 1, 5 γ) および SM (1 γ) の存在で表面より数 mm 下に帯状に菌が発育した。peroxide, catalase 反応陰性である。マウスに強毒があり，Niacin test が陰性であるのも興味深い。

b. atypical mycobacteria 代々木株，黒沢株 (省略)。

表 8 3 者併用 (SM, INH, PAS) の排菌に及ぼす効果について (202 例)

— 完全耐性 —

INH耐性度 SM耐性度	≥ 10	≥ 5	≥ 1	≥ 0.5	≥ 0.25	≥ 0.1	< 0.1
≥ 100	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●
≥ 25	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●
≥ 15	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●
≥ 10	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●
≥ 5	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●
≥ 1	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●
< 1	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●	●●●●●●●●●●

注：● は毎月 1 回以上の蛍光培養で排菌に影響なきもの
○ は菌減少がほとんどなきか明瞭でないもの
◎ は菌が減少 2 回以上のもの (確実に有効)
① は菌が著明に減少したもの
○ は菌陰性化したもの
◎ は 1~20 コ以下の微量菌のもの
△ の記号は PAS 1 γ 以下の感性のもの

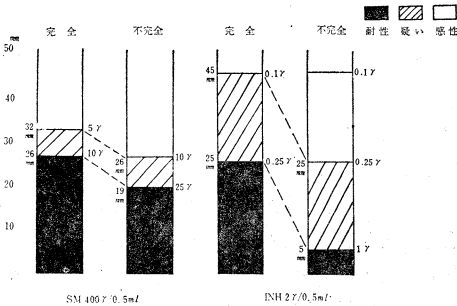
V 耐性と臨床

直立拡散法により耐性度を連続的に測定できるが，この測定結果より得た SM, INH, PAS 耐性度と，3 者併用療法をこれらの耐性菌を略出している患者に実施して，痰中の菌の推移に及ぼす影響との関

係を追求した。検査は毎月1回以上の頻度で6ヵ月以上の期間にわたって継続したものである。

すなわち、SMでは完全耐性では5~10 γ (阻止帯では32~26mm), 不完全耐性では10~25 γ (阻止帯では26~19mm)の耐性度がおおむね排菌に有効、無効の境界、すなわちdoubtful resistanceである。INHでは完全耐性0.1~0.25 γ (45~25mm), 不完全耐性0.25~1 γ (25mm以下)がdoubtful resistanceであり、それより阻止帯の長い場合は有効(sensitive), 短い場合は無効(resistance)である。

表9 阻止帯の長さ(mm)と臨床的耐性との関係



考案および結論

1. 日常検査としての耐性測定の必要性を強調したい。耐性菌感染や耐性入所患者の増加がみられる半面に、療養所入所患者間の耐性菌感染例が発見できないのは、疫学上また、病室の管理上興味のある所見である。
2. 東京都における各検査施設で標準法により施行されている測定の結果は定性的にはほぼ一致したが、完全、不完全耐性のごとき定量的の判定になると相当の誤差と幅を考慮せねばならない。

3. 直立拡散法は稀釈法と比較して、薬剤含有培地をあらかじめ用意しなくてよい、試験管が少なくすむ、など手技が簡単なうえに耐性度を連続的に測定され菌の耐性を総合的に把握できるので臨床検査法として実際的である。

4. Diskを直立拡散法と併用することにより結核菌の耐性測定を一般菌と同じ水準にまで簡易化することに成功した。

5. 耐性測定を確実にしめるためには、小川培地のみでは十分でなくできるだけ培養検出率を高める努力が必要である。この例として特殊の菌株について報告した。

6. 直立拡散法により測定した耐性と三者併用(SM, INH, PAS)の痰中の排菌量に及ぼす効果を検討して、SMでは400 γ /0.5mlを拡散させ阻止帯長32mm以上は有効、19mm以下は無効、INHでは2 γ /0.5ml拡散で45mm以上は有効、管底まで菌が生えたときは無効であることを知った。またPAS 50 γ /0.5ml拡散で50mm以下ではしばしば無効であるようである。

本研究にあたり、御助力を頂いた医局および研究室の諸氏、さらに御協力を賜わった東京大学中央検査部、慶応大学中央臨床検査室、国立東京第一病院、国立東京第二病院、北里研究所、昭和医科大学、東京女子医大、東京都立衛生研究所、病態生理研究所、早川予防衛生研究所、東京公衆衛生研究所、東京顕微鏡院、東京細菌臨床検査所、東洋微生物研究所、東京都立清瀬園検査室の各位に感謝する。

なお発表の機会を与えられた日比野進会長に深甚の謝意を表します。

2. 薬剤耐性の臨床

(1) 耐性の臨床 (細菌学的見地より)

— 耐性測定法と臨床 —

特別発言

耐性検査測定方法の検討

結核予防会結核研究所 工藤祐是

現行の結核菌耐性検査法における不安定な要素を検討し、2, 3の知見を得た。

1) 培地作製時の薬剤力価変動について：とくにSMでは卵培地凝固後の力価低下が知られているが、現在なお明確な結論は得られていない。種々の濃度のSMを加えた凝固前卵液と、凝固後の水抽出液について、キルヒナ寒天拡散法で力価の変動を測定した。SMを40 *mcg/ml* に加えて凝固したものは、凝固前の20 *mcg/ml* に相当する阻止帯を示したが、300 *mcg/ml* では、200 *mcg/ml* に等しく、濃度の高いほうの低下率は少なくなる。これに反しINHでは凝固の前後でほとんど差がなく、PASではやや低下がみられるがSMよりは差が少ない。このSMの低下は加熱によるものではなく、培地の存在によるものであることも確かめた。

2) SM, VM, KM溶液の卵培地接触による力価低下：これら薬剤溶液を卵培地斜面に重層し、一定時間後に取り出し、力価を測定すると、いずれの薬剤も24時間後には著明な減少が認められた。SMではほぼ1/5, KM 1/10, VM 1/16に減ずる。この吸着された薬剤は繰り返し抽出すれば、ほとんど回収できるが、INHに比べて、水で抽出しにくく、したがって菌発育阻止に関与しがたくなるものと思われる。

3) 保存による培地中INHの活性低下：INH含有培地を封じて、室温と37°Cに放置し、経時的に力

価を測定すると、10 *mcg/ml* では8週後で1/2以下、1 *mcg/ml* では6週で1/3となり、37°Cではさらに著明である。

4) 菌継代による判定値の変動：H37 Rvの試験管内20 *mcg*, 0.2 *mcg* 耐性菌株と感性菌株を種々の割合に混合し、その初代の耐性検査成績と、1~2カ月間隔で継代したものの耐性を比較した。高耐性菌を少量含む菌構成では、継代により耐性菌がほとんど消滅することさえある。低耐性菌でもその傾向はあるが、比率が多ければ耐性値の変動は少ない。

5) 現行法と単独濃度判定、直立拡散法：耐性検査には以上のほかにも成績を不安定にする因子が多い。したがってこのような方法を基にして耐性の基礎的研究を行なう場合は、十分慎重な配慮が必要である。むしろ現行法はあくまで臨床的相対的判断の資料として誤差を大きく見込むべきである。そのような意味から実用的で簡略な方法が検討されねばならぬ。たとえば適当な単一濃度で判定しても現行法と大差のない成績が得られる。また直立拡散法も十分実用性がある。これらの点について、患者喀痰よりの分離菌で検討した。

6) 種々の菌構成をもつINH耐性菌感染マウスの治療：0.2 *mcg* 程度の低耐性菌の感染でも混在率が多い場合は、*pro kilo* 50 *mg* のINHを毎日経口投与してもほとんど効果は認められない。

2. 薬剤耐性の臨床

(2) 薬剤耐性の臨床的限界

県立愛知病院 永坂三夫

結 論

肺結核症の化学療法における結核菌の抗結核剤耐性の臨床的限界は、化学療法の臨床的効果によつて決定されるべきものであり、かつまた、化学療法の臨床効果は、耐性菌のほかは治療法、肺結核の病型に左右されるものであるから、耐性の臨床的限界も必然的にこれらの諸条件との関連において求められなければならない。今日まで諸家によつて示された各薬剤の耐性基準も、報告者のそれぞれの観察条件のもとに求められたものであつて、それらの観察条件を顧慮しないと臨床の実際と矛盾する

場合がある。演者は、臨床的に考慮すべき、かつ考慮できる諸種の条件のもとに、肺結核症の化学療法における菌の薬剤耐性の臨床的限界を、SM, PAS, INHについて求めようと試みた。

対 象

観察に用いた症例は、別記施設から提供された肺結核症の臨床例で、その中から次に述べる方法による観察の可能なものを選んで対象とした。総数 1,790 例で、その内訳は表 1 にみるとおりである。

表 1 対 象

耐性検査法	治療法 基本病型	SM-PAS-INH	SM-PAS	PAS-INH	計		
		939	234	617	1,790		
直 接 法	初 回 治 療	A-E	25	4	1	30	199
		B	84	29	14	127	
		C	12	1	0	13	
		F	22	3	4	29	
	再 治 療	A-E	14	7	5	26	847
		B	131	50	122	303	
		C	64	20	75	159	
		F	149	33	177	359	
間 接 法	初 回 治 療	A-E	31	1	3	35	253
		B	142	30	19	191	
		C	10	0	4	14	
		F	8	3	2	13	
	再 治 療	A-E	10	9	0	10	491
		B	125	27	71	223	
		C	49	9	41	99	
		F	63	17	79	159	

方 法

1) 耐性検査法：厚生省衛生検査指針によつて、日常の臨床検査としてもつとも普通に行なわれている方法によつた。すなわち routine work の水準でみたものである。耐性の判定も、対照と同程度の発育をもつて完全耐

性とした。これを直接法検査例と間接法検査例とに分けて観察した。間接法の場合は原培養の集落数が 10 コ以下のものを除いた。

2) 初回治療の場合と再治療の場合とに分けた。

3) 患者の病型については、学研分類による基本病型別に観察した。各施設において判定されたものを、毎月

菌陰性率について棄却法によつて検定した。その結果 CB₁, CB₂ 型は B 型に, CB₃, C₃ 型は F 型にまとめた。したがつて C 型は C₁, C₂ 型である。

4) 治療法は, SM-PAS-INH 併用療法, SM-PAS 併用療法, PAS-INH 併用療法の 3 種類について観察したが, 薬剤の使用量, 使用法は考慮していない。

5) 化学療法の臨床効果の判定法については, 菌の陰転を指標とした。ここにいう菌陰転とは, 3 カ月以上連続して塗抹, 培養陰性の場合をいう。

6) 効果判定の時期は, 観察開始後 6 カ月とした (6 カ月目陰転とは, 8 カ月目まで陰性が持続したものをいう)。

7) 化学療法 6 カ月で菌陰転率が 50 % 以上と以下の境界を耐性の限界とした。

8) 各薬剤に対する感受性 (sensitivity) は, SM については 10 γ/ml , PAS, INH については 1 γ/ml を中心にして, 感受性の高いほうから低いほうへ

次のように配列した (s: 感性, p.r.: 不完全耐性, t.r.: 完全耐性)。

SM: 1 γ s., 1 γ p.r.-10 γ s., 1 γ t.r.-10 γ s., 10 γ p.r.-100 γ s., 10 γ p.r.-100 γ p.r., 10 γ t.r.-100 γ s., 10 γ t.r.-100 γ p.r., 100 γ t.r. 以上

PAS: 1 γ s., 1 γ p.r.-10 γ s., 1 γ t.r.-10 γ s., 10 γ p.r., 10 γ t.r. 以上

INH: 0.1 γ s., 0.1 γ p.r.-1 γ s., 0.1 γ t.r.-1 γ s., 1 γ p.r.-10 γ s., 1 γ p.r.-10 γ p.r., 1 γ t.r.-10 γ s., 1 γ t.r.-10 γ p.r., 10 γ t.r. 以上

成 績

A. 各薬剤に対する単独感受性の有効限界

他の薬剤とは無関係に, 単独感受性の各段階と菌陰転率との関係を求め, 菌陰転率 50 % 以上を示す境界を有効限界として, その結果のみを示すと表 2, 3, 4 のごとくなる。

表 2 SM 耐性の有効限界

耐性検査法	治療法	病 型			
		A-E型	B 型	C 型	F 型
直 接 法	初回治療	SM-PAS-INH 100 γ t.r.	10 γ t.r.	10 γ s.	10 γ s.
		SM-PAS × ?	100 γ t.r.	1 γ s ?	× ?
間 接 法	再治療	SM-PAS-INH 10 γ p.r.	10 γ s.	1 γ p.r.	×
		SM-PAS 10 γ s →?	10 γ s. ?	10 γ s.	× ?
間 接 法	初回治療	SM-PAS-INH 10 γ t.r. →?	100 γ t.r.	10 γ s.	10 γ s.
		SM-PAS ?	100 γ t.r.	?	1 γ s. →?
間 接 法	再治療	SM-PAS-INH 10 γ p.r. →?	10 γ p.r.	1 γ p.r.	10 γ s. ?
		SM-PAS ?	100 γ t.r.	10 γ s.	×

× : 最低濃度に感性でも菌陰転率 50 % 以下
 ? : 該当症例がないか, 僅少のため判定できないし不確定
 →? : 該当症例なきためそれ以上の上限判定不能

同一条件で比較すると, 病型間, 初回治療と再治療の間に明らかに有効限界の相違が認められ, また治療法の間 とくに 3 剤併用と 2 剤併用の間 および直接法検査と間接法検査の間にも若干の相違が認められる。この中で臨床的に化学療法の対象としてもつともしばしば取り扱われる B 型の SM-PAS-INH 併用再治療の場合を基準とすると, SM は 10 γ 感性 (間接法では 10 γ 不完全耐性), PAS, INH はいずれも 1 γ 不完全耐性が菌陰転率 50 % 以上を示す限界となる (表中ゴチックで示した)。

B. 2~3 剤複合感受性の有効限界

SM 10 γ/ml , PAS 1 γ/ml , INH 1 γ/ml という濃度が, 上述の点から臨床的にもつとも有意義な濃度と考えられるので, これらの濃度に対する各薬剤のそれぞれの感受性の組合せと, 菌陰転率の関係を求め, 陰転率 50 % 以上と以下の境界を求めた。したがつてこの場合, 完全耐性というのはこれらの濃度に完全耐性以上の耐性ということである。

再治療例における成績の結果を表 5 に示す。

表3 PAS 耐性の有効限界

耐性検査法	病型		A-E型	B型	C型	F型
		治療法				
直接法	初回治療	SM-PAS-INH	10 γ p.r.	10 γ p.r.	1 γ s.	1 γ s.
		SM-PAS PAS-INH	\times ? 1 γ s. \rightarrow ?	10 γ t.r. 1 γ s.	1 γ s. \rightarrow ? ?	\times 1 γ s.
	再治療	SM-PAS-INH	10 γ p.r.	1 γ p.r.	1 γ p.r.	\times
		SM-PAS PAS-INH	1 γ s. \times	\times \times	1.p.r. \times	\times \times
間接法	初回治療	SM-PAS-INH	10 γ p.r. \rightarrow ?	10 γ p.r. \rightarrow ?	10 γ s.	10 γ p.r.
		SM-PAS PAS-INH	? 1 γ s. \rightarrow ?	10 γ p.r. 10 γ p.r.	? 1 γ p.r. \rightarrow ?	10 γ p.r. \rightarrow ? \times
	再治療	SM-PAS-INH	1 γ p.r.	1 γ p.r.	1 γ s.	\times
		SM-PAS PAS-INH	? ?	1 γ p.r. 1 γ p.r.	\times 1 γ p.r.	\times \times

\times , ?, \rightarrow ? : SMの場合と同じ。

表4 INH耐性の有効限界

耐性検査法	病型		A-E型	B型	C型	F型
		治療法				
直接法	初回治療	SM-PAS-INH	1 γ p.r. \rightarrow ?	1 γ t.r.	1 γ p.r. \rightarrow ?	1 γ p.r.
		PAS-INH	0.1 γ s. \rightarrow ?	1 γ p.r. \rightarrow ?	?	0.1 γ s
	再治療	SM-PAS-INH	1 γ p.r.	1 γ p.r.	0.1 γ p.r.	\times
		PAS-INH	1 γ s. ?	\times	\times	\times
間接法	初回治療	SM-PAS-INH	1 γ p.r. \rightarrow ?	1 γ t.r.	0.1 γ s. \rightarrow ?	1 γ s. ?
		PAS-INH	1 γ p.r.	10 γ t.r.	0.1 γ s.	\times
	再治療	SM-PAS-INH	0.1 γ p.r. \rightarrow ?	1 γ p.r.	0.1 γ p.r.	0.1 γ s.
		PAS-INH	?	1 γ s.	0.1 γ s.	\times

\times , ?, \rightarrow ? : SMの場合と同じ。

以上はすべて空洞の有無を区別していないが、症例の約90%が有空洞例であるから、有空洞例の場合の値とみなされる。無空洞例の場合は、これより若干高耐性のところに限界がある。

考 案

肺結核症において、化学療法に抵抗してその効果を減殺するものは、結核菌の薬剤耐性と生体側の抵抗要素(Organismische Chemotherapie-resistenz, Heilmeyer)とがある。後者には体内における薬剤の不活性化のごとき、結核前の要素と、結核病巣の新旧、空洞の有無、その性質等、結核の病型に基づくものがある。このような点からみて、病型によつて耐性の臨床的限界が

相違することは首肯できることである。

初回治療の場合と再治療の場合とで同一病型においても限界値に相違があることは、結局は臨床・レ線学的には鑑別できない病型の相違に基因するものと考えられる。

治療法間の相違、とくに3剤併用の場合と2剤併用の場合との相違は、併用効果という点からみれば当然のことと考えられるが、症例数の関係もあつてすべての場合に認められたとはかぎらない。

直接法検査の場合と間接法検査の場合の限界値の相違は、排菌数の多少によるものようである。すなわち排菌数の少ない場合、たとえば塗抹陰性の場合に間接法検査を行なうと、耐性の臨床的限界は直接法に比して高濃度のところにあるということが出来る。この症例における

表5 再治療例における SM 10 γ/ml ,
PAS 1 γ/ml , INH 1 γ/ml に
対する複合感受性の有効限界

	病型 治療法	A-E型	B型	C型	F型
直接法	SM-PAS-INH	○●A	○○●	○○○	×
	SM-PAS	○○	○○?	○○	○○
	PAS-INH	○○?	×	×	×
間接法	SM-PAS-INH	○●A	○○●	○○●	×
	SM-PAS	?	●●	○●	×
	PAS-INH	?	○○	○○	×

- : SM10 γ/ml , PAS1 γ/ml , INH1 γ/ml のいずれかに感性
 ● : " " " " 不完全耐性
 ○● : " " " " 完全耐性
 ? : 不確定ないし判定不能

間接法検査例は、直接法検査例に比して排菌数の少ないことがうかがわれ、日常の臨床例において当然このような検査法の選択が行なわれていたことは首肯できる。しかし、接種菌量の多いことに基因すると思われる点も個々の症例については認められている。

なお耐性の臨床的限界は化学療法に対する期待の大小によつて異なる。1例の治療失敗もなく、100%の効果を期待するときは、低濃度耐性の意義が強調されねばならないが、逆に1例の好転でも期待するという見解にたてば、より高濃度耐性に限界が求められるはずである。著者は化学療法6カ月において菌陰転率50%以上を期待するという見解で有効限界を求めたのであるが、これはLD₅₀の考え方によつている。どれほどの効果を今日の抗結核剤に期待すべきものであるか、なお検討の余地があるが、この限界値が日常の診療の指針とすべきものであるならば、それは臨床の実際にはなほだしくは矛盾しないように決められるべきものであろう。

む す び

化学療法6カ月における菌の陰転率50%を限界として、薬剤耐性の臨床的限界を求めると、同一条件のもとでは、病型別、初回治療・再治療別に限界値に相違が認められる。3剤併用、2剤併用の治療法別にも限界値に相違があるものと考えるが、直接耐性検査法と間接耐性検査法との間の相違については結論を保留する。おそらく排菌数の多少によるものであろう。

臨床的な耐性基準としては、日常の臨床検査の水準において、各薬剤単独にはSM10 γ 感性ないし不完全耐性、PAS1 γ 不完全耐性、INH1 γ 不完全耐性が有効限界と認められる。したがつてSM10 γ , PAS1 γ , INH1 γ にそれぞれ完全耐性を示す菌を臨床的に「耐性菌」と称するが適当であらう。

資料を提供された施設

名古屋大学第一内科、国立名古屋病院、国立療養所梅森光風園、国立療養所大府荘、国立愛知療養所、国立八事療養所、国立療養所志段味荘、国立豊橋療養所、愛知県立尾張病院、豊川市民病院、新城市民病院、市立岡崎病院、津島市民病院、常滑市民病院、名古屋市職員病院、東海病院、名古屋第一赤十字病院、名古屋第二赤十字病院、掖済会名古屋病院、愛知県済生会病院、中京病院、安田病院、トヨタ病院、名鉄病院、愛知県結核予防会第一診療所、国立岐阜療養所、国立療養所高山荘、県立多治見病院、県立下呂温泉病院、東海中央病院、多治見市民病院、国立静岡病院、国立療養所天竜荘、国立富士療養所、国立三重療養所、市立四日市病院、県立愛知病院。

上記施設の諸氏の御協力に対し感謝の意を表す。

2. 薬剤耐性の臨床

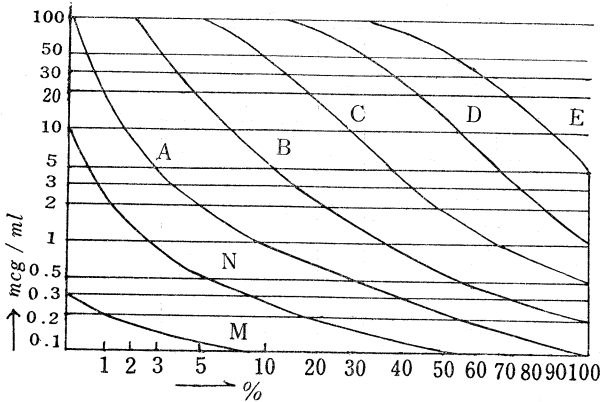
(2) 薬剤耐性の臨床的限界

特別発言

九州大学胸部疾患研究所 杉山浩太郎

われわれは薬剤使用中に使用薬剤に対する耐性を獲得していくときの耐性菌の Population の変動の Pattern を、この臨床的限界を考えるときの基礎においている。すなわち臨床的に患者から出てくる菌の耐性の Population はほとんどの場合において本来均一でないものであると考えている。なんとなれば、直接法、定量培養、いわゆる Actual count 法で検査し、対照培地の集落数を 50~500 程度になしえたとき耐性培地の集落数との比を % で求める方法で耐性獲得の様子をみていくと、低耐性菌の割合が増すにつれて段階的に高耐性菌が出現してくる状態を示すものが大多数を占めるからである。その耐性出現状態は同一患者の耐性を追つても、また薬剤使用量のまちまちな多数の患者の耐性を調べてもほぼ同じ傾向を示す。これを多数の例について重ねてみて、さらに模式的に書くと図 1 のごときものが得られる。すなわち、臨床的に耐性の発現は M, N, A, B, C, ……という順序で進むであろうと考えられる。

図 1 INH 耐性発現の傾向図

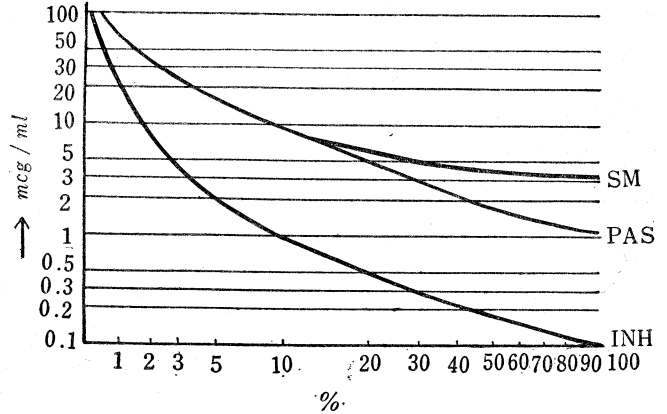


もし耐性の臨床的限界が存在するとすればこれらの線あるいはこれらに並ぶ線のうちどれかに相当しなければならぬであろう。

X 線像と喀痰中結核菌の増減を主な目標とし、その他覚的症状がそれと一致することを確かめて、たとえば有効例の耐性検査値の分布する範囲をみたり、また

悪化例のそれを見たり、あるいは耐性検査の時期に、それまでは縮小していた空洞が拡大して排菌が増加したり、新病巣が出現したりした例をちょうど限界付近にあるものと考えてみると、INH では図 1 の曲線 A が

図 2



ほぼ該当した。同様なことを SM, PAS についても行ない、図 2 のような限界線を得ている。

この限界線は Partial resistant のところていえば SM 10 γ /cc 10%, PAS 10 γ /cc 10%, INH 1 γ /cc 10% の付近を通るけれども、完全耐性のところていえば SM 3 γ /cc, PAS 1 γ /cc, INH 0.1 γ /ccとなる。

またこの限界線は、中等症ないし重症例に SM, PAS, INH 各普通量を使用したときに得られたものであるが、临床上耐性の測定を必要としてくるような症例は多くは中等症ないし重症、あるいは病型上空洞などの治癒になんらかの障害を有するために、かなり長期間菌の陰性化をみないような症例が多いであろう。それゆえわれわれの症例に近いと考えられる。

このようにして得た耐性の臨床的限界が種々の例においてどのように該当するかをみると、1 つ以上の耐性検査濃度において限界線をこえた例と、全くこえない例との間には、その後 6 カ月までの経過において明らかに差がみられた。

2. 薬剤耐性の臨床

(3) 耐性例の内科的治療

東京大学伝染病研究所 北 本 治

緒 言

「耐性例の内科的治療」ははなはだ難しい問題である。

原則的には、耐性のついていない薬物を種々の組合せで投与するということが主要な方法であることは申すまでもない。

このほか、耐性度を上まわるような血中および組織中濃度を期待しうるような投与方法の工夫ということもありうる。しかし一般に耐性の発現するより早く、菌を陰性化しうるよう初回治療を工夫することのほうがもつとも大切であると考えられる。

以下にこの問題に関連した 2, 3 の検索成績を報告するが、その中でわれわれが用いた重症結核の仮分類を示せば表 1 のごとくである。これは、X 線所見と外科

療法の面すなわち対側肺の病変や肺機能からの観点および化学療法の面すなわち耐性等の観点をあわせ考慮したもので、詳細は省略するが、要するに I, II, III の順に重症度の高いものであるといつて差し支えない。

耐性から眺めた重症結核の現状

重症と判定されたときの耐性の状況を耐性の判明している 177 例について眺めると表 2 のごとくで、重要性の高い SM, INH を主眼にして、SM 10 γ 以上 111 例 (62.7%), INH 1 γ 以上 76 例 (42.9%), 2 者 SM 10 γ ・INH 1 γ 以上 54 例 (30.5%) である。

すなわち、SM 耐性は約 2/3, INH 耐性は (1 γ を限界として) 約 1/2, 2 者耐性は 1/3 である。

なお表でみるごとく、重症でも INH に耐性を有しな

表 1

		難 治 結 核				
		NTA	抗化学療法性 Mod. adv.	Far adv.		
型	I	II		III		
仮 称	重 重 症	重 症		超 重 症		
X 線 像 そ の 他	<ul style="list-style-type: none"> ○空洞両側のこと多し ○術後持続排菌性中等症を含む ○片側空洞+心肺機能障害 	主 側 荒 蕪 肺 空洞一肺葉以上多発 空 洞 (Kx, y, z) は一肺葉のみ	他 側 — (または一と) みなし得 — (または一と) みなし得 活動性病巣の拡りは学研 1 以内	<ul style="list-style-type: none"> ○IIよりも進行せるもの ○II+心肺機能障害 ○II+その他(肝、腎など)の機能障害 ○II+全身症状(熱・衰弱)強きもの 		
外科療法	条件付き可	差し当り不可		不可		
化学療法	化学療法により停止性にさせうる望みもある			きわめて困難		
増 悪 の 可 能 性	IIへの移行の可能性あり	IIIへの移行の可能性大		生命の危険あり		

表2 重症結核における耐性

	SM	0γ	1γ	10γ	100γ
INH	0γ	14	27	39	18
	1γ	2	14	14	12
	5γ	1	5	19	9

SM 10γ 以上 111例 (62.7%) 2者耐性
 INH 1γ 以上 76例 (42.9%) 54例 (30.5%)

分類 ↓		SM	0γ	1γ	10γ	100γ		
	I	INH	0γ		1	5	1	4例 (28.5%)
			1γ		3	2	1	
			5γ				1	

II		SM	0γ	1γ	10γ	100γ	
	INH	0γ	9	12	20	9	16例 (21.6%)
		1γ	2	5	5	1	
		5γ		1	8	2	

III		SM	0γ	1γ	10γ	100γ	
	INH	0γ	5	14	14	8	34例 (39.5%)
		1γ		6	7	10	
		5γ	1	4	11	6	

い症例が案外多いこと、しかも重症のII型、III型にもかなりあることは興味ある問題である。

これについては、かつてSM・PAS併用が用いられた症例が多いこと、INH耐性は変動しやすいこと、INHにRapid inactivatorが少なくないこと、などの諸要因が考察されよう。

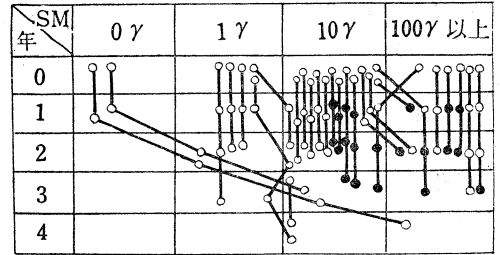
重症例の経過と耐性の変動

耐性の経過を逐年的に追求しえた症例について耐性の変動をみたものが表3である。

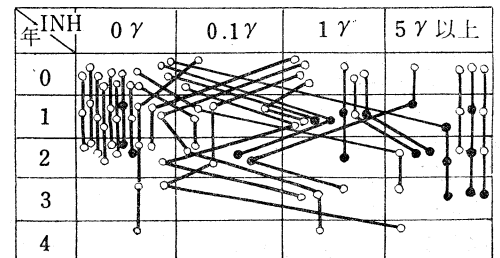
SM耐性は10γ以上を継続するものが多く、またこの中に悪化例(表中黒丸)がかなり含まれている。

表3 重症例(II型)の経過と耐性の変動

(SM耐性)



(INH耐性)

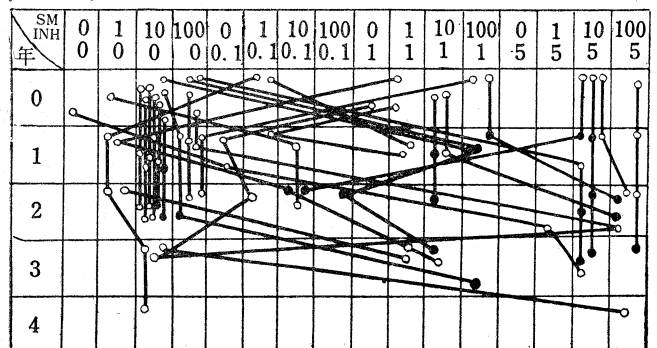


悪化

INH耐性は1γ以上を継続するものと、0γないし低耐性を継続するもの、および種々の程度に耐性値の変動するものがある。また悪化は1γ以上の耐性例に

表4 重症例(II型)の経過と耐性の変動

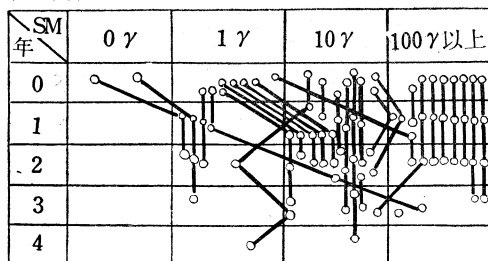
(2者耐性)



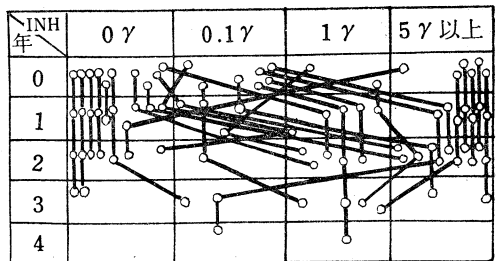
悪化

表5 重症例(III型)の耐性とその変動

(SM耐性)



(INH耐性)



多くなっている。

また表4のごとく、2者耐性からみてもSM 10γ, INH 0γで継続するものがあり、同時に、0γと1γの間を変動する例もかなりある。

悪化例(黒丸)は表の右のほう2者耐性例に多くみられる。

以上は重症II型についての成績であるが表5の重症III型についても同様な傾向が認められる。

耐性重症例の悪化時の耐性と直前の化学療法

表6のごとくで、SM耐性が1γ以上の場合にはINH耐性が出現していても、INH・PAS療法中に悪化しているものがある。これはSM 1γ耐性が出現する病巣というものは病変そのものが化学療法に応じがたいためか、INHのRapid inactivatorであるためか、その他の理由かは今後さらに解明を要するが、INH耐性の臨床的境界決定には慎重を要することが分かる。

表6 耐性重症例の悪化時(II型→III型)の耐性と直前の化学療法

INH	SM		0γ		1γ	10γ			100γ		
					HP	SHP	HP HP HP HP	SP	HP HP	SP SP	
0											
0.1					HP		HP				
1						SHP	HP HP	SP	SHP SHP	HP	GT ₃ HZ
5						SHP SF	KMHSF				SH
10						SHP SHP				HP	
							HP	HZ			

S:SM, H:INH, P: PAS, Z: PZA

またSM耐性が10γ以上の場合には諸種の化学療法中に悪化がみられる。その悪化はINH耐性1γ以上の場合に多い。INH耐性0.1γの場合はそれほど多くない。この点もINH耐性の臨床的境界決定にある程度幅をもたせることの必要が示唆されよう。

表7 耐性重症例(II型)における悪化と悪化後の化学療法およびその経過

悪化時耐性 SM	悪化前耐性 INH	悪化前 化学療法	悪化後化学療法	その後観察年数	経過	悪化時耐性		悪化前 化学療法	悪化後化学療法	その後観察年数	経過
						SM	INH				
10	0	SP	SHP	4	不変	10	0	HP	SHP	2	徐々に悪化
10	0	HP	SHP-HZ	3	"	10	0	SHP	SHP	1	"
1	0	HP	SP	2	"	10	0	HP	SHP	2	"
1	0.1	HP	SHP	3	"	100	0	SP	HP	1	死(全身衰弱)
100	0	HP	H(毎日)P-KMP	6	"	10	1	SHP	SHP SF	4	徐々に悪化
100	0	SP	SHP-KM SF	3	"	10	1	SP	GT ₃	3	死(手術)
100	0	HP	KM HP	1	"	10	1	HP	SHP	2	徐々に悪化
10	1	HP	SHP	1	"	10	1	KM H SF	VM H SF	1	咯血死
10	1	SHP SF	HZ SF	1	"	100	1	SH	H SF-KM H	2	死(全身衰弱)
100	1	HP	SP	5	"	100	1	GT ₃	HZ	3	死(急性胃拡張)
100	1	SHP	KM HP	3	"	100	1	SHP	HZ-H SF	2	徐々に悪化
10	5	SHP	SHP-SHPZ	3	"	100	1	HZ	KM P	2	死(心不全)
100	5	HP	HZ-SHP SF	3	"	10	5	SHP	HZ-KM H	2	死(全身衰弱)
10	10	HZ	SHP	2	"						
10	10	HP	HZ-SHP SF	3	"	10	0.1	HP	HZ-SHP SF	3	やや好転

S:SM, H:INH, P: PAS, Z: PZA, SF: サルファ剤

表 8 耐性重症例中の好転例

		SM				
		INH	0	1γ	10γ	100γ
II→I 13 106 (12%)	0		3者	3者 3者 KM 成形+3者, 成形+3者	2者	
	1γ				TH+KM 成形+3者	
	5γ			切開+成形 +3者		
	10γ			4者(3者+ PZA) KM+TH		
		SM				
		INH	0	1γ	10γ	100γ
	0		3者	TH TH		1→脱重
	1γ					4 20 (19%)
	5γ					
	10γ			KM		
		SM				
		INH	0γ	1γ	10γ	100γ
III→II 4 75 (5%)	0			3者		
	1γ			TH		
	5γ					
	10γ			強力3者 吸引+3者		

耐性重症例の悪化後の化学療法およびその経過

悪化後1年以上経過を追究しえたものについて、悪化後の化学療法とその経過を眺めると表7のごとくである。

左半分はその後悪化を起こさず不変の状態を続けており、右半分は徐々に悪化を示し、中には死の転帰をとるものもある。

KMを含む併用療法が7例に行なわれているが、不変は4例、悪化は3例であった。

要するに、耐性重症例の悪化では、少しずつでも徐々に悪化が続く場合、諸種の組合せの化学療法ことにKMのごとき新しい薬物を用いても必ずしも十分な効果をあげない場合があるが、約半数は悪化が停止し、不変を続けることが認められる。

耐性重症例中の好転例と治療方式

耐性重症例について、どういう化学療法で好転がみられたかを整理してみると表8のごとくである。

SMのみに耐性でINHに耐性のないものでは、INH(ことにINH毎日)を含む3者併用で好転するものがある。

しかし、SMとINHと両者に耐性の例ではかかることはまれであり、好転したものの治療方式は、成形+3者併用、強力3者併用(すなわちSM毎日の3者併用)、1314Th使用、KM使用などであった。

この場合重症分類別に眺めると、IIからIへは12%、Iから0へは19%の好転があるのみでなく、IIIからIIへの推移も5%に認められた。

耐性例再治療におけるエチオニアミド(1314Th)

INH1γ以上の再治療耐性例にわれわれがエチオニアミド1314Th(以下TH)を使用して6ヵ月観察した80例について、C型、F型に分け2、4および6ヵ月後における菌の塗抹および培養成績をみると表9aのごとくである。

表 9 a 再治療耐性例における TH の効果 (喀痰中結核菌塗抹成績)

治療前病型		C 型			F 型		
治療月		2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
TH (自験例)	治療前陽性例数	45	46	27	33	28	19
	陰性化	30(67)	32(70)	17(63)	13(40)	16(57)	9(47)
	減少	8(18)	7(15)	4(15)	13(40)	2(7)	1(6)
	不変	7(15)	7(15)	6(22)	7(20)	10(36)	9(47)
KM (自結研例)	治療前陽性例数	48	48	30	45	40	20
	陰性化	17(35)	15(31)	12(40)	5(11)	8(20)	1(5)
	減少	0	5(10)	1(3)	0	0	0
	不変	31(65)	28(59)	17(57)	40(89)	32(80)	19(95)

() 百分率

表 9 b 再治療耐性例における TH の効果 (喀痰中結核菌培養成績)

治療前病型		C 型			F 型		
治療月		2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
TH (自験例)	治療前陽性例数	45	45	27	27	29	18
	陰性化	27(60)	27(60)	15(56)	12(44)	13(45)	9(50)
	減少	4(9)	3(7)	3(11)	7(26)	2(7)	0
	不変	14(31)	15(33)	9(33)	8(30)	14(48)	9(50)
KM (自結研例)	治療前陽性例数	61	61	35	45	40	20
	陰性化	15(25)	16(27)	12(34)	2(4)	3(8)	0
	減少	4(7)	3(5)	3(19)	5(11)	2(5)	0
	不変	42(68)	41(68)	20(57)	38(85)	35(87)	20(100)

() 百分率

塗抹では2, 4, 6カ月の菌陰性化がC型で67, 70, 63%, F型で40, 57, 47%であり, 日結研で協同研究されたKMの成績と比較しても優れた成績である。

培養でもほぼ同じ傾向がみられ(表9b), C型で60, 60, 56%, F型で44, 45, 50%となった。

また重症分類別にTHによる菌陰性化をみると表10のごとく, I型では64.7%, II型では44.4%, III型では20.0%で, とくにI型に高率であるが, III型でも予想を上まわるものがある。

表10 重症耐性例とTHによる菌陰性化

分類	症例数	菌陰性化
I	17	11 (64.7)
II	9	4 (44.4)
III	5	1 (20.0)

なおこれらTHによる重症肺結核の治療に関してはわれわれの属しているところの日本結核化学療法研究会(会長堂野前教授)の協同研究が行なわれて, 一部はすでに発表されている。

TH + CS + SI 方式

われわれは表にも示した協同研究者らとともに, SM・INH・PAS3者耐性例に対してTH+CS+SI3者方式を試みているが, ここにその3カ月の成績を示すと(表11)菌陰性化率は16例中13例(81%)の高率に達している。

また空洞に対しても, 学研の判定基準における軽度ないし中等度の軽快2b, 2aの例が少数ながら認められている。

TH 耐性

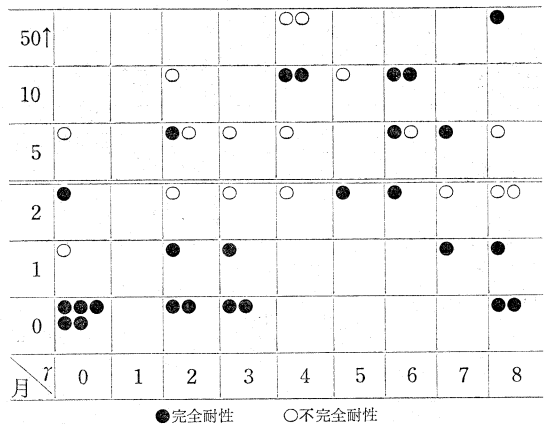
TH投与後も継続して培養陽性のもので, あるいは一時陰性化後再度陽性となったものにつき耐性を測定した

表11 SM・INH・PAS3者耐性例に対するTH+CS+SI方式の検討

3カ月の成績							協同研究者					X線像の推移			菌(塗抹)		
治療前 進展度 (NTA)			治療前 基 本 型				基本病変	空 洞					0	陰 性 化	不 変		
1	2	3	B	C	F	Op 後		Ka	Kb	Kx	Ky	Kz					
1	2	3	B	C	F	Op 後	1						5	13	3		
						2a	1			1						81%	
						2b	2	1	1	1							
1	4	16	0	11	9	1	3	18			2	12					
							4					1					

砂原茂一(国立東京療養所)
五藤真之助(慶応大学)
藤田真之助(東京通信病院)
長沢潤(東大中内科)

表12 TH 耐性



ものが表12のごとくである。

4カ月ころより10γ以上の完全耐性菌出現がみられ, また2カ月ころより不完全耐性菌出現がみられている。

KM 耐性例に対するTH

KM耐性のH₃₇Rv株はKM感性のH₃₇Rv株よりもTHに対して感受性が強いということ, マウスの実験結核でも同様であるということは九大戸田教授らが指摘せられた興味ある所見である。

今回われわれは, 患者から分離した菌についてKM感受性菌, KM低耐性菌, KM高耐性菌のTH感受性を検索した(ユーマンス培地)(表13a)。

第1~5株のKM感受性菌および第6~11株のKM低耐性菌では, TH 0.5~1.0 γ/ccの濃度でも増殖のみられるものが多いのに反し, 第12~25株のKM高耐性菌では, TH 1.0 γ/ccでほとんどすべて阻止され, 0.5 γ/ccでも約半数が完全に阻止されており, 戸田教授の成績と同様である。

この差を臨床効果上でも証明するということは困難であるが, 少数ながらKM耐性例にTHを使用して予想以上に奏効した例を経験している。例示すれば表13bのごとくである。

KM 耐性菌のVM 感受性

先年, VM耐性菌はKM耐性菌であるが, KM耐性菌はVM耐性でないといわれ, One way cross resistanceの存在が考えられていたが, その後人工的に耐性化したKM高耐性

表 13 a KM 耐性例に対する TH の作用
(KM 耐性菌の TH 感受性)

薬剤 菌株 No.	KM γ/cc						TH γ/cc						
	0	1	2	5	10	100	1,000	0	0.1	0.5	1	2	5
1	卅	-	-	-	-	-	-	卅	卅	+	+	-	-
2	卅	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	卅	-	-
3	卅	-	-	-	-	-	-	卅	卅	卅	+	-	-
4	卅	-	-	-	-	-	-	卅	卅	+	-	-	-
5	卅	-	-	-	-	-	-	卅	卅	+	-	-	-
6	卅	+	-	-	-	-	-	卅	卅	+	-	-	-
7	卅	卅	-	-	-	-	-	卅	卅	+	+	-	-
8	卅	卅	-	-	-	-	-	卅	卅	+	+	-	-
9	卅	卅	+	-	-	-	-	卅	卅	+	+	-	-
10	卅	卅	+	-	-	-	-	卅	卅	+	+	-	-
11	卅	卅	+	-	-	-	-	卅	卅	-	-	-	-
12	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-
13	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-
14	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-
15	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-
16	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-
17	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-
18	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	±	-	-	-
19	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-
20	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-
21	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-
22	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-
23	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-
24	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	-	-	-	-
25	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	-	-	-

表 13 b KM 耐性例に対する TH の作用
(臨床例)

患者 名	性	年 令	病 型	病 歴 年	K M		T H	効 果			
					使用量g	耐性 γ					
古○	♀	37	C ₂ Kx ₂ Th	12	225	10 (100)	TH0.5-0.6 + SF	12	2 a	1	1
青○	♀	48	C ₂ Ky Th	8	260	100	TH0.5 + KM-IHMS	11	1	1	1
宍○	♀	53	C ₂ Kx ₂ Th	3	101	10 (100)	TH0.5 + CS·SF	7	2 a	2*	1
赤○	♀	39	F (Pls) Th	8	222	100	TH0.5 +(隔日) SF	8	2 b	1	1
池○	♀	33	C ₁ Kx ₁ Th	9	63	10 (100)	TH0.5 + CS·SF	6	2 a	1	1

() 不完全耐性 * 陰性化後6ヵ月目に再排菌

菌について、これに関し若干の反論がなされている。
われわれは、患者から分離した KM 耐性菌についてこの点の検索を行なった(ユーマンス培地)(表 14)。
それによると KM 感受性株はすべて VM 5 γ/cc で完全に阻止せられるに反し、KM 耐性株は VM 5 γ/cc の

濃度でも増殖するものがかなりみられる。
すなわち VM に対し若干の感受性低下が認められるのである。したがって KM 耐性患者に VM を使用するにあたってはあらかじめ VM 感受性を測定することが望ましい。

耐性菌と腸結核

耐性菌と腸結核の問題についてはわれわれは新たな眼を向けて若干の検索を行なった。
すなわち一つには、一時ほとんど影をひそめた腸結核が近年散見しはじめたという点、二つには、耐性結核患者に INH, PAS を服用させることが無意義か否かの点を中心として観察したのである。

まず表 15 のごとく、症例を I, II, III の 3 群、結核菌が喀痰 (+), 糞便 (-) のものと、喀痰 (+), 糞便 (+) のものと、喀痰 (-), 糞便 (-) のものとに分けてみると、第 II 群には圧倒的に F 型が多く 45 例中 40 例を占め、化学療法の使用量も概して多い。かつ、第 I 群および第 III 群では腸症状のあつたもの、腸結核を疑わせるものがないが、第 II 群ではそれぞれ 9 例および 3 例みられている。

糞便内抗結核剤濃度

各抗結核剤の普通投与量を単独に投与し、翌日ないし翌々日に排泄された糞便につき糞便内抗結核剤濃度を測定してみた(表 16 a)。

方法は、SM, INH, PAS は小川氏直立拡散法により、SI は大腸菌を用いる重層法、KM は枯草菌を用いる重層法によつた。

表 16 a のごとく、PAS は 200~290 γ であり、INH および IHMS では 10~50 γ , SI は 5 γ 以下、SM は 0 に近く、KM は一般に低いときどき 17~60 γ を上下した。

糞便内結核菌の耐性

一方糞便より分離した結核菌の耐性をみると表 17 のごとくで、SM 1,000 γ 完全耐性のもも少なくなく、PAS に対しては完全耐性では主として 10 γ/cc までであるが、不完全耐性では 1,000 γ/cc のものもあり、200 γ/cc のものはかなり多数証明される。

INH に対しては、完全耐性では 10 γ/cc のものが主であるが、不完全耐性では 100 γ のものもある。

表 14 KM 耐性菌の VM 感受性

菌株 No.	KM (γ)							菌株 No.	VM (γ)				
	0	1	2	5	10	100	1,000		0	1	2	5	10
1	卅	-	-	-	-	-	-	KM 感 受 性 菌	卅	卅	-	-	-
2	卅	-	-	-	-	-	-		卅	+	+	-	-
3	卅	-	-	-	-	-	-		卅	卅	+	-	-
4	卅	-	-	-	-	-	-		卅	卅	卅	-	-
5	卅	-	-	-	-	-	-		卅	卅	+	-	-
6	卅	-	-	-	-	-	-		卅	卅	+	-	-
7	卅	-	-	-	-	-	-		卅	卅	卅	-	-
8	卅	+	-	-	-	-	-		卅	卅	卅	-	-
9	卅	卅	-	-	-	-	-	KM 低 耐 性 菌	卅	卅	卅	卅	+
10	卅	卅	+	-	-	-	-		卅	卅	卅	卅	-
11	卅	卅	+	-	-	-	-		卅	卅	卅	+	-
12	卅	卅	+	-	-	-	-		卅	卅	卅	卅	-
13	卅	卅	+	-	-	-	-		卅	卅	卅	卅	-
14	卅	卅	+	-	-	-	-		卅	卅	卅	卅	-
15	卅	卅	卅	+	-	-	-		卅	卅	卅	卅	-
16	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		KM 高 耐 性 菌	卅	卅	+	-
17	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	+	-	-
18	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	-	-
19	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	-	-
20	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	+	-
21	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	+	-
22	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	+	+
23	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	+	+
24	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	卅	+
25	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	卅	+
26	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅		卅	卅	卅	+
27	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	卅	+	

卅~一：菌増殖度

また不完全耐性として、増殖を認める場合のうち、集落数の多いのは PAS 200 γ の濃度である。

以上の成績から、腸内に耐性菌があつても少数では腸結核を起こすにいたらないということが知られるとともに他方では、PAS 200 γ の濃度で増殖してきた場合のような多数の集落の存する場合には腸結核を起こす

可能性のあることが考えられるのである。

すなわち PAS か INH を服用しているかぎり、SM 耐性菌があつても腸結核を防止しえようが、PAS, INH を使用していないか、または、使用していても PAS 200 γ , INH 10 γ 以上に高耐性の菌が多数ある場合には腸結核を起こしうるわけである。

患者の耐性菌を用いた直立拡散法による患者血液の抗菌力測定

同じ耐性度で表示される耐性株でもその耐性菌のポプュレーションには相違がありうることを、試験管内試験で有効なはずであつても、吸収、排泄、不活化等によつて血液中で必ずしも所期のごとく有効とはかぎらないこと、などを考慮すると、患者の耐性菌を用いてその患者の投薬後の血液の抗菌力を検することは望ましいことである (表 18)。

まだ少数例に試みたにすぎないが、表の右半分は血液の抗菌力を示しており、その高低は、比較的よく臨床的経過と一致することがみられた。

一つの方法として価値があるのではないかと思われるが、なお今後検索を続行すべき問題である。

結 語

(1) 耐性例の内科的治療は、原則的には依然として耐性のついていない薬物を投与することが主体をなしている。新しい抗結核剤 KM, エチオニアミド (1314 Th) を含む併用療法、たとえば KM + CS + 1314 Th または 1314 Th + CS + SI は、SM・INH・PAS 3 者耐性患者に対して現在のところかなりの効果が認められる。

しかしながら耐性例では次々と使用した薬物に耐性を

表 15 糞便内結核菌の耐性と腸結核の問題 (病型、化学療法と糞便内結核菌)

群	結核菌	例数	病 型				治療開始後の期間	化 療 使 用 量			腸症状のあつたもの	腸結核を疑わせるもの	
			F	C	B	その他		SM	PAS	INH			
I	咯痰 ⊕ 糞便 ⊖	18	8	4	6	0	平均 10カ月	平均 69g	2,190	70	0	0	
II	咯痰 ⊕ 糞便 ⊕	45	40	3	2	0	平均 5年11カ月		229	11,523	259	9	3
III	咯痰 ⊖ 糞便 ⊖	26	5	8	6	7	平均 3年		126	3,650	102	0	0

表 16 糞便内結核菌の耐性と腸結核の問題
(薬剤の糞便内濃度)

薬 剤	症 例	濃 度 γ/g	備 考
PAS	■	290	
	■	235	
	■	200	
INH	■	11, 16	
	■	21, 18	
	■	14	
	■	48	
IHMS	■	14	
	■	41	
SI	■	<5 (coli)	化学的には 150 250
	■	<5	
SM	■	0	
	■	0	
	■	0	
KM	■	0 ~ 26	(Subtilis, 重層法)
	■	17 ~ 60	
	■	0 ~ 28	
	■	0 ~ 28	
	■	0 ~ 19	

表 18 直立拡散法による耐性菌の薬剤感受性と耐性患者の薬剤投与後の血中抗菌力

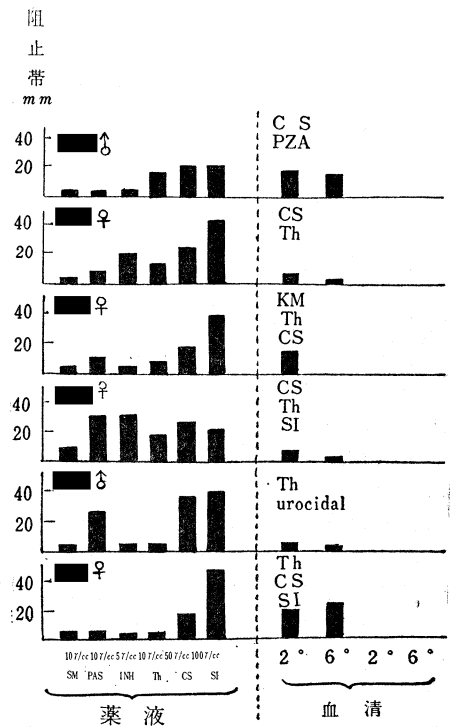


表 17 糞便より分離した結核菌の薬剤耐性

患 者	対照	SM (γ/cc)					PAS (γ/cc)					INH (γ/cc)			
		0	1	10	100	1,000	1	10	100	200	500	1,000	1	10	100
■	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	+	50	30	10	+++	++	+	-
■	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	+++	+++	+	-
■	+++	+++	+++	+++	++	+++	+++	+	+	-	-	+++	+++	+	-
■	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+	-	-	-	-	+++	15	-	-
■	+++	+++	+++	-	-	+++	++	+	100	30	1	+++	22	-	-
■	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++	++	+	+	70	+++	++	+	-
■	+++	+++	+++	-	-	+++	+++	+	30	-	-	+++	+++	-	-
■	+++	++	++	++	-	+++	+++	++	+	60	30	+++	+++	+	-
■	+++	+++	+++	++	++	+++	+++	++	++	+	50	+++	+++	1	-

+++ : 菌増殖度 (数字は集落数)

生ずることも多く、耐性未出現のうちに菌を消失させるという方向で工夫すること、換言すれば、初回治療における菌陰性化率を高めることが耐性例を少なくする大切な方法と考えられる。

(2) 耐性患者に抗結核剤 INH または PAS を投与する意義、ならびに耐性患者が増加している割りに腸結核の少ないことの理由などを明らかにするため、2, 3 の検索を行なった結果 INH または PAS の服薬患者の糞便中の INH または PAS の濃度は、糞便内耐性菌の耐性度を上まわることが多いことを認めた。し

たがってこれらの薬剤を投与しておくことは、肺病巣に対する効果が期待しにくい場合でも嚥下された耐性結核菌を腸内で抑制するのに役立ち、腸結核防止上の一つの役割を演ずるものであり、その意義はかなり大きいと考えられる。

終りにのぞみ、本シンポジウム担当の機会を与えられた会長日野教授、司会岩崎博士、協同研究の各位、その他多くの関係各位に深く感謝の意を表します。御静聴を深謝いたします。

2. 薬剤耐性の臨床

(3) 耐性例の内科的治療

特別発言(1)

大阪府立羽曳野病院 山本和男

耐性症例に対する化学療法について検討した結果を報告した。対象は SM, INH, PAS のいずれか1剤以上に耐性を獲得したもの 820 例であり, その 93 % が空洞を有し, C, F 型は A, B 型の約 3 倍を占めており, SM, PAS は 10 γ , INH は 0.2 γ の各部分耐性以上を耐性とみなした。

I. まず, 耐性症例に耐性となつた薬剤を使用した場合, その化学療法がさらに有効か否かを検討した。すなわち, 病型を分けて, 耐性例に対する SM+PAS, SM+INH+PAS, INH+PAS 治療 6 カ月の効果を再治療感受性例のそれと比較した。

成績の総括: 耐性症例に耐性となつた薬剤を使用した場合, その治療効果は感受性例に比しておちるが, A, B 型, 非硬化壁空洞では耐性例においてもなおかなりの治療効果が認められた。これに反して, C, F 型, 硬化壁空洞では耐性例の成績はきわめて不良であつた。かくのごとく耐性例においても, 薬剤使用開始時の病型により, その臨床効果は著しく左右されるものであるから, 薬剤の臨床的耐性限界を検討するさいに病型は重要な background factor の一つとして十分考慮されるべきであろう。

II. 次に, 上記薬剤に耐性を生じた C, F 型の症例に以下の各種薬剤を 4~6 カ月間投与してその治療効果を比較検討した。

1) INH 0.2 γ 以上の耐性を有する C, F 型症例に対する SI+INH, PZA+INH の成績は基本病変, 空洞の改善率 10 % 以下, 菌陰転率 13 % 弱の低率であり, TB-1 ではわずかに 4 % の菌陰転をみたにすぎなかつた。

2) KM, CS, 1314 Th 等を主軸として INH, SI, PAS 等を併用した成績では, 基本病変, 空洞の改善率は 15 % 前後にすぎないが, 菌の陰転率は KM 群の 20 %, CS 群の 27 % に対し, CS+KM 群では 53 % の高率を示し, また 1314 Th 群は 40 %, 1314 Th+CS あるいは KM 群では 57 % の良好な成績を示した。

総括: SM, INH, PAS の耐性を有する C, F 型症例に対して KM, CS, 1314 Th 等を使用することにより, 胸部 X 線所見の改善はそれほど期待したが, 咯痰中結核菌の陰性化はかなりの率にみられ, ことに CS+KM, 1314 Th+CS あるいは KM の成績の良好なことが認められた。したがつて, 重症耐性例の化学療法には, 咯痰中結核菌の陰性化を主目標として, 2~3 の未使用薬剤の強力な併用療法を行なうのが適当であると考えられる。ただし新しい抗結核剤は漫然と長期間使用すべきではなく, たとえ咯痰中結核菌の陰性化をみない場合においても, 一定期間の使用で中止すべきであろう。

特別発言(2)

外科的にも処置できない耐性菌保有例の治療

京都大学結核研究所 内藤益一

かような症例の治療目標として, 私は咯痰中結核菌陰性転化とその持続とをはかるのが今のところせい一杯と感じているが, これだけでも非常に困難な仕事である。それについてのわれわれの経験を述べる。

1) INH を長く使用していながら常に 10 γ /cc INH に感受性を示す患者に 0.6 以上の INH を投与す

ると, 時にはじめて陰性化することがある。これは rapid inactivator との想定もとの試みだが, もちろんそう高率に成功するわけではない。

2) INH 耐性菌に対して, スルフィソキサゾール(SI)ならびにピラジナマイド(PZA)が選択的に静菌作用が多少強く出るといふ試験管内実験成績に立脚し

て、INH 0.6, SI 2.0, PZA 1.5 の3者毎日併用療法を6カ月試みた結果、治療前培養のみ陽性であった患者群では21例中10例(47.6%)の陰転を示したが、塗抹陽性例では陰転率0であった。

3) TB1に対する併用薬剤を探し求めた基礎実験の結果テトラサイクリン(TC)を見出だし、臨床的にTB1 60~100 mg, TC 1.0 毎日併用を試みた結果4カ月で15例中7例(46.7%)の陰転を認めた。

4) カナマイシンが出現するに及んで、その試験管内耐性上昇を遅延せしめるものを求めて、CS, TC, TB1を得た。そこでKM 1.0 週3日, TC 1.0 同日3日の併用と、KM 1.0 週3日, CS 0.5 毎日の併用とをKM 1.0, SI 3.0 毎日併用を対照として6カ月間試み、その結果、両併用法ともかなり有望と認められたので、KM, CS 併用例をふやし、47例に達した。その結果C型では70%前後の陰転率を認めたが、

F型ことにそのうちでも最初塗抹陽性例では7.1%でほとんど無効といわねばならない成績であった。

以上は一応の培養陰転を取り上げたにすぎず、後日再び陽性化するものも珍しくないので、現在のところ、再治療の研究は日暮れて道遠しの感が深いのである。

一方今や耐性菌感染症が年とともに増加していることをあわせ考えると、およそ初回化学療法においてすべての患者の喀痰中結核菌を培養陰性化しこれを持続することを最低の目標としたいと考える。SM (0.7 毎日2カ月半, 爾後1.0 週2日), INH (0.6 毎日), PAS (7.0 毎日), SI (2.0 毎日) の4者併用43例の成績は今のところ6カ月以内に培養陰性100%に達している。もちろんすべての患者に本法が必要というわけでは毛頭なく、治療開始時その病型と排菌状態を考えあわせて、薬剤の量と数とを工夫する道の開けることを切望するものである。

2. 薬剤耐性の臨床

(4) 薬剤耐性と外科治療について

慶応大学医学部外科
国立療養所村松晴嵐荘

加納保之

現今における肺結核症の治療方針は長期化学療法を基礎としており、適当期間の化学療法施行後になお治癒しない病巣が残った場合に外科療法が施行されるのである。その場合には抜本塞菌的効果のうえから肺切除がまず考慮され、ついで胸成術その他の外科的方法が考慮されるのである。

肺切除術は化学療法剤の出現以前においては合併症のため死亡率がおよそ 50% 以上に達し、実用的治療法たるの価値に乏しかったのであるが、しかし Penicillin と SM の出現に伴い合併症は激減し、切除療法は肺結核外科の主座を占めるにいたり、わが国でも昭和 29 年には外科療法の半ばをこえ以後毎年 70% 以上を占めている。しかし結核菌が抗結核剤に対する耐性を獲得し、その薬剤の静菌効果が低下しているときには結核性手術合併症がかなり高率に発生することが認められるので、第 12 回および第 13 回日本胸部外科学会で切除手術の合併症、主として気管支瘻について多くの報告を集め、その原因ならびに防止方法等について論議がかわされたのであるが、そのさいにも合併症と薬剤耐性との間に関係が存することが強調された。また諸外国においても同様な見解をとるものが多いのである。

肺結核の外科治療における手術合併症のうちもつとも重要なものは肺切除における気管支瘻であり、またこれは合併症の大部分を占め、しかも予後に重大な影響をもつものである。したがってこのシンポジウムにおいては外科療法の合併症として肺切除術における気管支瘻をとりあげることにし、また薬剤耐性については、SM に対しては 10 γ 、INH に対しては 1 γ 以上に達しているものを対象とした。

われわれは最近昭和 35 年に全国国立療養所における肺結核外科療法の遠隔成績を調査したがその成績によると昭和 27~32 年の間に行なわれた約 30,000 例にのぼる肺切除術において気管支瘻併発率は 7.3% であり、部分切除 3.4%、区域切除 7.2%、肺葉切除 7.7%、複合切除 11.2%、全切除 5.0% であつた。これを術前の排菌状態と関連してみると陰性群では 5.0%、陽性群では 12.5% であり、さらに陽性群のうち感受性菌群は 8.2% であるが耐性菌群では 14.9% に発生しており、ことに 3 剤耐性群では 26% に達している。

さらにこれらの耐性菌を有する症例における気管支瘻発生率を術式別に比較すると部分切除では非耐性群 1.9% に対し耐性群 21.0%、区域切除では非耐性群 5.0% に対し耐性群 21.2% であり、肺葉切除においてもまた全切除においても同様の関係がみられるが、とくにこれらの小範囲切除では耐性例において高率に気管支瘻の発生をみている。

しかもこれらの気管支瘻を発生した 1,777 例の予後はその後頻回の治療が加えられたにもかかわらず 10.2% が死亡し 10.5% が未治のまま残っているのである。また切除療法も含めて各種の外科療法の予後をみると、いずれの術式においても耐性例は非耐性例に比し死亡率が高く就労率が低いことが認められるのである。

冒頭に述べたごとく現今では化学療法が結核治療の基盤となつており、すべての治療法に優先して行なわれるため、また菌と薬剤の相互関係からみても薬剤をつかえば耐性菌の出現することは好まざる当然の帰結でもあるので、したがって耐性例に対する対策は外科治療においてもまた重大な問題として考えられているのである。

すなわち薬剤耐性例に対処する方法としては 1) 外科治療法の選択に関する考慮、2) 感受性を有する薬剤を併用すること、3) 手術手技に関する研究等である。

最近では手術合併症に関する認識が深まり、慎重に考察されるにいたり、一般に気管支瘻は減少の傾向を示しているという見解が行なわれているが、私は以上の諸点を中心として薬剤耐性例に対する外科治療上の 2, 3 の問題点について検討してみることにする。

I 内科的治療との関連について

肺切除手術については術前の化学療法期間が長期間であるほど合併症が多いことは多くの統計の示すところであるが、このことはまた長期間にわたる化学療法を施行した症例では高度の耐性を獲得していることが多いためであると解せられる。したがって化学療法を切り上げて外科療法に移行する適期を決定することは良好な外科治療成績を得るためにきわめて重要な因子をなしているのである。

化学療法の効果は病理解剖学的状態に関連しているのであり、それはレ線病型によつてもある程度は推定しう

る。すなわち学研分類においても重症型、硬化空洞型等においては治癒率が低いことが認められているが、これらの化学療法が奏効しがたい病型例に長期間にわたる化学療法を行なった場合には高度の耐性が獲得されることが多い。

抗結核剤が Bacteriocidal でなく Bacteriostatic であるかぎり喀痰の細菌学的な改善はレ線所見により観測される病巣の病理学的な変化と相伴つて進行するものであり、病理学的変化を伴わずに単に細菌学的治癒を期待することは困難である。排菌が一時的に減少しても再び増加する場合をしばしば経験するが、その場合には耐性の上昇を伴うことが多い。したがって化学療法の決定的効果を期待しがたい症例や化学療法を行なうも菌の減少しない症例には6~9カ月間の化学療法施行後に綿密な菌検索を行なうとともに外科療法の適応の存否を検討することが必要である。

化学療法により濃縮化した空洞や限局化した被包巣は従前からその再燃の可能性について論議が行なわれ、その取り扱いについては保存と切除の境界におかれているが、これらの病変の一部のものには明らかに生きた結核菌が証明される。

自験例によれば化学療法により術前6カ月以上にわたり排菌を認めず、かつレ線上透亮を認めない Closed lesion を有した487例から768コの病巣を切除して細菌学的検査を行なった成績によれば80.1%が鏡検上菌を有し、18.3%が培養陽性を示した。またこれらの菌の67.1%は耐性を獲得していることも証明されているのである。また薬剤感受性のまま喀痰が陰性化し、かつ切除病巣から菌を培養しえた症例が4例存するが、その2例において病巣内の結核菌が耐性を獲得していたことが証明された。

II 薬剤耐性例の外科療法について

外科療法における治療術式の選択にあたり考慮しなければならない条件は手術に伴う危険性を少なくすることと呼吸機能の低下を避けることであるが、現在の進歩した外科技術からすれば肺切除術は当然優先的に考慮されるべきである。しかし耐性例に対する切除手術には前述のごとく結核性合併症、主として気管支瘻の併発が多いのであり、しかもその予後は安易ではないものが多い。肺切除術に併発する気管支瘻の原因としては従来手術の稚拙、断端部の病変、縫合部の感染等があげられているが、その防止のためには3つの方針が示される。

すなわち第一は外科療法の選択にあたり耐性に重点をおき、耐性例に対しては胸成術を施行するか、あるいは病理解剖学的変化よりさらに広範囲の切除を行なうことである。区域切除術は解剖学的にも呼吸機能的にも幾多の利点を有しているの従来広く行なわれている術式で

あるが、耐性例においては他の術式と比較してとくに高い気管支瘻の併発を認めており、その原因として手術野の汚染、剝離面の病巣露出および気管支断端部に病変の多いこと等があげられている。

したがって現在では耐性例に対しては区域切除、複合切除等を避ける傾向がみられる。国立療養所における手術術式の年次別推移をみても昭和33年以降胸成術、肺葉切除術および全切除術が増加し、区域切除術が減少しつつあることは症例の重症化も関係しているであろうが同時にこのような方針の採用を示すものでもあらうと考えられる。

第二は菌が感受性を有する薬剤を併用して切除手術を施行する方法である。抗結核剤のうちではSMがもっとも合併症の防止に有力であるとみられているが、SM、INH、PAS等の耐性例に対してはPZA、VM、KMおよびその他の感受性薬剤を併用して合併症の発生の防止が試みられており、わずかではあるがその成績報告もみられている。しかしこの方法については自験例が少ないため、われわれが参加して臨床研究を行なったKM使用に関する療研の成績によればSM10 γ 、INH1 γ 以上の耐性獲得例についてKM使用群の気管支瘻発生率は120例について9.2%、KM以外の薬剤使用群では50例について16.0%であつた。

第三は手術手技による気管支瘻の発生防止である。気管支瘻は気管支断端の縫合不全に基づき、結核性病変と関係なしに発生している場合もあるのであり、当然手術手技が問題となるが、また排菌例、耐性例において高率に発生していることは気管支断端における活動性病変の存在および縫合糸の感染等も原因となることが考えられるのであり、したがってこれらの不利な条件の存在のもとにおいても縫合不全が起りかたないように手術手技を改善することによる防止効果が考えられる。

気管支瘻の病理解剖学的所見によれば多くは瘻孔周囲に限局性膿胸を形成し、ときにその膿胸腔のなかに縫合糸が感染異物となり集積されているのが認められる。気管支断端は通常粘膜上皮の変性が著明で、ときには一部は脱落して浅い潰瘍を形成している。粘膜下組織には浮腫、細胞浸潤および血管新生が認められ、ときに小結核結節がある。気管支外層には結合織の増殖があり、結核性炎症に非特異性炎症が加わつた所見を示している。

したがってこれらの気管支瘻例においては縫合糸の異物作用や汚染による断端の治癒障害が考えられる。気管支縫合材料は従来絹糸が多く使用されているがこれは吸取されにくく、したがって生体も強い異物反応を呈するのである。気管支縫合材料には絹糸のほかCat gut, Nylon, Tantarum Wire, Stainless Steel Wire等があるが、私は動物実験によりこれらの材料を比較し、異物反応が少なく、かつ断端縫合部の癒合が完了したとき

には吸収されるという点で *Chromic Cat gut* がもつとも優れていると考えてこれを採用し臨床試験をした。

すなわち $SM 10 \gamma$ 以上の耐性を有する症例に対する *Cat gut* を使用した場合の気管支瘻発生の成績は自験 121 例に対して 19.8 % であり、これは絹糸使用群 82 例に対する 30.4 % に比し明らかに優れており、また関連病院においても同様な症例に対して絹糸使用群 174 例については 18.3 %、*Cat gut* 使用群 97 例については 5.1 % の成績である。なお断端の縫合については種々の方法が存在するが一般には *Sweet* 法によるものが多い。しかし $SM 10 \gamma$ 以上の耐性例における *Sweet* 法の自験成績は 50 % に及ぶ気管支瘻を併発している。

私は軟骨輪の弾力による縫合部の緊張を除くため気管支軟骨を切断し弁状に切断成形して縫合する方法を採用した結果、気管支瘻の発生は 14.5 % に低下した。さらに *Métrás, Beaulieu* らの方法を参考として気管支を弧状に切断し気管支壁断面を相互に接着させ、かつ粘膜下縫合を採用した結果、耐性例について気管支瘻の発生は 41 例に対して 3 例すなわち 7.3 % に減少した。しかもこの 3 例は技術的に未熟な初期に発生したもので、中期以後は全く合併症の発生をみていない。

以上はまだ満足しうる成績ではないが、すでに完成した実用的治療方法となつている肺切除術についてもなお研究の余地があるものと信じる。いずれにせよ耐性例に対する肺切除術は手術方法の改善によつて成績の向上を求めうるものであると考えられる。また耐性例に対する胸成術の成績も術後 2 年以上経過した 52 例については就労 88.5 %、菌陰性化 82.0 % であり、また全国立療養所における外科療法に関する協同研究成績においても外科治療を行つた 1,000 人につき 8 年後の生存数をみると肺切除で 951 人、胸成術で 949 人であり、胸成術の治療成績は切除療法の成績に比して著しく劣るものではない。したがつてやむをえざる場合には胸成術をもつて応ずることも十分に考慮さるべき価値を有するものである。

以上薬剤耐性獲得例に対する外科治療上の問題点およびその対策、成績等を検討したが耐性の獲得は多くは重症肺結核の治療に伴う必然的な現象であり、したがつて耐性獲得の防止に関する研究も必要であるが、同時に現実には相当数に及ぶ耐性例が存在するのであり、また出現しつつあるのであるから外科的治療に関する研究をさらに進めることが望まれるのである。

シンポジウム

2. 薬剤耐性の臨床

(4) 薬剤耐性と外科治療について

特別発言

東北大学抗酸菌病研究所 鈴木千賀志

私は、ただ今の加納教授の講演に対して全面的に賛意を表するもので、これになんら蛇足を加える必要がないと思うが、せつかくの御指名であるから加納教授がふれられなかつた 2, 3 の点について述べさせて頂く。

耐性患者において、肺切除術後合併症の発生率が高い

ことは、加納教授ならびに多くの方々によつて指摘されたとおりであり、われわれの研究所でも SM, PAS, INH のいずれか、あるいはこれらすべてに耐性が出現した患者に SM+PAS+INH 療法を続けながら肺切除を行なつた場合 42.9% という高率な合併症

表 1 耐性例における肺切除術後結核性合併症

手術術式	合併症	例数	気管支瘻	膿胸	肺病巣悪化	断端結核	手術創化膿	計
肺全切除		22	1	3	3	1	1	9 (40.9%)
肺葉切除		26	1		7	1	3	12 (46.2%)
区域切除		17	3		3			6 (35.3%)
葉切+区切		5	1		1	1		3 (60.0%)
合併症 (%)		70	6 (8.6%)	3 (4.3%)	14 (20%)	3 (4.3%)	4 (5.7%)	30 (42.9%)

注：これらは術前、術後とも SM+PAS+INH 療法が行なわれた。

表 2 耐性肺切除例における耐性薬剤の種類および耐性値と術後合併症

手術術式	耐性薬剤 および 耐性値	例数	S M			P A S			I N H		
			10 γ	100 γ	1,000 γ	10 γ	100 γ	1,000 γ	1 γ	10 γ	100 γ
肺全切除		22 (9)	13 (3)	3 (1)	6 (5)	8 (6)	5 (1)	1 (1)	4 (4)	4 (2)	2 (1)
肺葉切除		26 (12)	7 (1)	6 (1)	12 (10)	10 (3)	6 (6)	4 (3)	4 (3)	7 (4)	4 (2)
区域切除		17 (6)	10 (3)	3	3 (3)	6 (3)	4	2 (1)	2	5 (2)	5 (3)
葉切+区切		5 (3)	2	1 (1)	2 (2)	2 (1)	1 (1)		1 (1)		
合併症 (%)		42.9	21.9	23.1	87.0	50.0	50.0	71.4	72.7	50.0	54.5

注：1) () 内は合併症発生例数

2) これらは術前、術後ともに SM+PAS+INH 療法が行なわれた。

表 3 耐性薬剤数と肺切除術後合併症

手術術式	耐性薬剤数	例数	感性例	1 剤	2 剤	3 剤
肺全切除		25 (9)	3	6	7 (3)	9 (6)
肺葉切除		47 (14)	21 (2)	3	10 (3)	13 (9)
区域切除		26 (7)	9 (1)	2	6 (3)	9 (3)
葉切+区切		8 (4)	3 (1)	1	4 (3)	0
合併症 (%)		32.1	11.1	0	44.4	58.1

注：1) () 内は合併症発生例数

2) これらは術前、術後とも SM+PAS+INH 療法が行なわれたものである。

がみられ (表 1), しかも SM 耐性値が高いほど合併症の発生率が高く (表 2), また 1 剤のみに耐性が出現したものでは合併症がみられなかったが, 2 剤耐性例では 44.4%, 3 剤耐性例では 58.1% という高率に合併症がみられた (表 3)。

これは裏返しにしてみると, 耐性患者でも感性薬剤数が多く残されているものほど肺切除術後の危険率が少ないということにもなる。ただしこの表において感性患者でも術後合併症が 11.1% みられたことに御注目を願いたい。これは耐性患者における術後合併症の発生要因は, 単に結核菌が薬剤に耐性であるということのみによるものではなく, 病巣または喀痰中に結核菌が陽性であるということも重要な因子であることを示すものとみられよう。このほかにも耐性菌を産生する肺および気管支

病巣の病理解剖的变化, 手術手技および術後管理等多数の因子があげられるが, 術後合併症の防止策として, 細菌学の面からまず術前なんらかの手段によつて一時的にせよ喀痰菌を陰性化させることが有効と考えられ, われわれは強化 3 者を 3 カ月間行なつたのち PAS+S F 療法に切り替える療法を試み, これによつて症例の約 30% に一時的ながら喀痰菌の陰性化を得ることに成功した (図 1, 2)。

これで喀痰菌の陰性化が得られない場合には, 感性な新しい抗結核剤を術前および術後数週~数カ月間併用しながら肺切除術を行なつてみた。Pyrazinamide 併用例では 20%, Sulfa 剤併用例では 16.2%, Viomycin 併用例では 12.5%, Kanamycin 併用例では 5.9% と, 新抗結核剤の併用によつて術後合併症を著しく減少

図 1

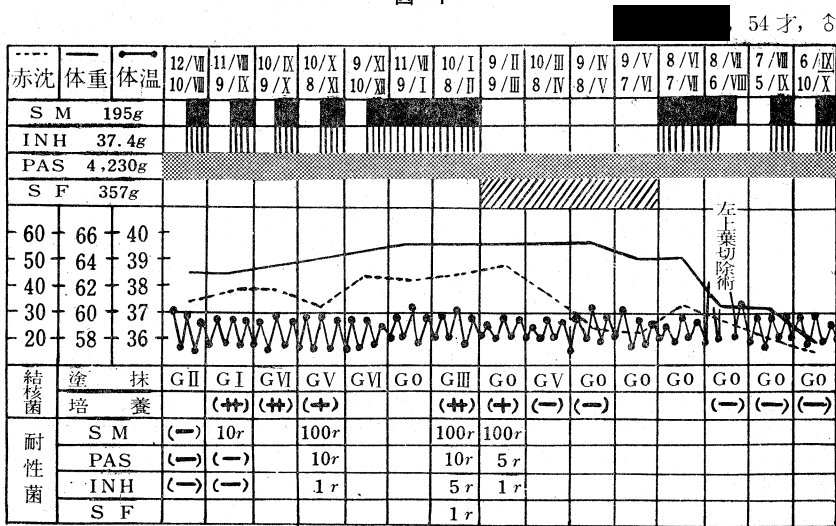


図 2

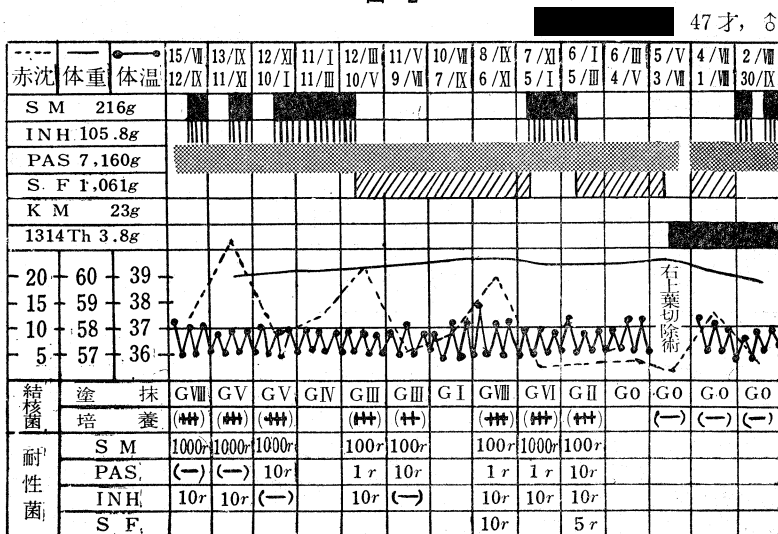
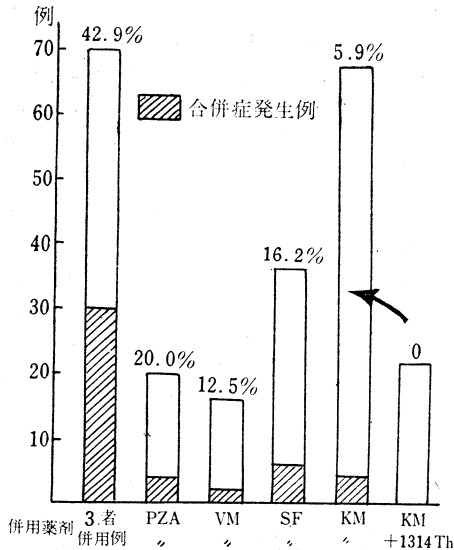


図3 耐性患者の肺切除時併用薬剤の種類と術後合併症



させることができた (図3)。とくに Kanamycin と 1314 Th とを併用した 22 例では今日までのところまだ 1 例も術後合併症の発生をみたものがない (表 4 a, b)。ただし 1314 Th 投与例では胃腸障害を訴えるものが多かった。

また手術手技の面で加納教授は、気管支断端閉鎖法に關して種々斬新な工夫を凝らしておられ、その努力に対しておおいに敬意を表するが、私はもつぱら Sweet 氏法によつているが、昭和 34 年、35 年度には 1 例も気管支瘻を経験していない (図 4)。要するに各術者がもつともよく習熟した方法で気管支断端を処理することが重要であると考え。最近耐性患者の増加にもかかわらず、全国的に術後合併症が減少の傾向にあることは喜ばしい次第である。

最後に、加納教授は「耐性がない症例の胸成術の就労率が 92 %、耐性群のそれは 88.5 % で、前者に比べて著しく劣るものではない」と結論されたが、1958 年 9 月ドイツで開催された「肺結核治療における外科療法の地位」という Kolloquium において述べたフランスの Monod の次の言葉が想起される。「肺結核の外科療法においては手術の術式が最終的な成績を左右することはほとんどありえないと考えられる。結核病学から得たあらゆる知識を活用して周到な注意のもとに手術を行なえばどんな手術を行なつても結果はほとんど同一であろう。今日多くの結核外科医は肺切除術のみに専念しているように見受けられるが、かつて立派な治療効果をあげた胸成術や肋膜外気胸、Speleotomie 等を全く見捨ててよいであろうか」と。味わうべき言葉である。

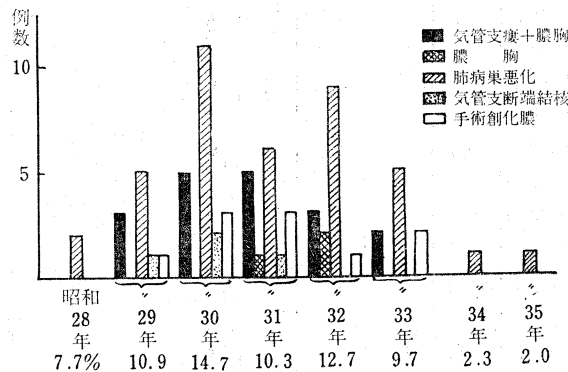
表 4 a カナマイシン+1314 Th 併用肺切除例

症 例	肺 病 巢 型	喀痰菌耐性値				手 術 術 式	KM+1314 Th 投与量 期 間		術後合併症	副作用
		SM	PAS	INH	SF		術 前	術 後		
1. 46. ♂	胸成不成功 (下葉空洞)	10 γ	1 γ	1 γ	—	右全切除術	—	27.0g+12.0g 38日	—	食不振
2. 22. ♀	左硬壁上空葉洞	100 γ	10 γ	1 γ	20 γ	左切除術	—	11.0g+17.5g 55日	—	食不振
3. 31. ♀	左硬壁多発性空洞	100 γ	10 γ	10 γ	1 γ	左全切除術	2.0g+1.5g 3日	56.5g+45.5g 90日	—	食不振 思振心
4. 46. ♂	左硬壁上空葉洞	1,000γ	10 γ	10 γ	5 γ	左切除術	4.0g+3.0g 5日	19.0g+7.5g 28日	—	—
5. 15. ♀	右硬壁上空葉洞	100 γ	100 γ	0.5 γ	—	右切除術	4.5g+2.0g 7日	30.0g+7.5g 36日	—	悪心
6. 39. ♀	右硬壁上空葉洞	10 γ	100 γ	10 γ	5 γ	右切除術	—	30.0g+7.0g 28日	—	食不振 思振心
7. 25. ♀	右上葉巨大空洞 + 中・下葉撒布巣	100 γ	100 γ	1 γ	20 γ	右全切除術	7.5g + 0 12日	40.0g+24.0g 66日	—	—
8. 23. ♂	右硬壁 S ⁶ 空洞	100 γ	10 γ	100 γ	—	右切除術	—	45.0g+7.0g 74日	—	食不振 思振
9. 21. ♂	左硬壁上空葉洞	100 γ	10 γ	0.1 γ	—	左上葉 S ¹⁻³ 切除術	—	6.0g+22.5g 50日	—	—
10. 25. ♂	左遺残上空葉洞	10 γ	10 γ	1 γ	—	左切除術	6.5g+3.0g 6日	28.0g+8.5g 17日	—	食不振 思振心

表 4 b カナマイシン+1314 Th 併用肺切除例

症 例	肺 病 巣 型	喀痰菌耐性値				手 術 術 式	KM+1314 Th 投与量 期 間		術後 合併 症	副 作 用
		SM	PAS	INH	SF		術 前	術 後		
11. 30. ♂	左 上 葉 硬 壁 空 洞	10 γ	1 γ	1 γ	20 γ	左 下 葉 切 除 術	6.0g+2.0g 4 日	19.5g+6.0g 32 日	—	食 思 不 振
12. 25. ♀	左 荒 壊 肺	100 γ	10 γ	100 γ	20 γ	左 全 剔 除 肺 術	18.0g+13.5g 28 日	20.0g+10.0g 41 日	—	—
13. 32. ♂	左 上 葉 硬 壁 空 洞	1,000 γ	1 γ	0.1 γ	1 γ	左 上 葉 切 除 術	16.0g+15.5g 28 日	32.0g+33.6g 51 日	—	—
14. 43. ♂	右 上 葉 硬 壁 空 洞	100 γ	100 γ	0.5 γ	5 γ	右 上 葉 切 除 術	26.0g+16.2g 27 日	28.0g+28.2g 53 日	—	—
15. 62. ♂	左 上 葉 硬 壁 空 洞	100 γ	10 γ	(—)	(—)	左 上 葉 切 除 術	14.0g+15.6g 25 日	28.0g+29.4g 54 日	—	—
16. 33. ♂	左 上 葉 硬 壁 空 洞	100 γ	10 γ	(—)	5 γ	左 上 葉 切 除 術	4.0g+5.4g 8 日	47.0g+40.2g 69 日	—	—
17. 29. ♂	右 上 葉 硬 壁 空 洞 + 下 葉 結 核 腫	100 γ	1 γ	(—)	10 γ	右 上・下 葉 切 除 術	—	38.0g+26.5g 57 日	—	食 思 不 振
18. 38. ♂	右 多 發 性 硬 壁 空 洞	10 γ	10 γ	0.1 γ	—	右 全 剔 除 肺 術	6.0g+3.5g 9 日	54.0g+36.5g 75 日	—	惡 食 不 心 思 振
19. 32. ♂	左 荒 壊 肺	100 γ	10 γ	1 γ	—	左 全 剔 除 肺 術	6.0g+3.5g 8 日	54.0g+38.0g 76 日	—	—
20. 29. ♂	左 下 葉 硬 壁 空 洞 (右 上 葉 切 除 後)	100 γ	10 γ	1 γ	—	左 全 剔 除 肺 術	21.0g+12.5g 25 日	59.0g+67.5g 85 日	—	惡 食 不 心 思 振
21. 19. ♀	右 上 葉 硬 壁 空 洞	10 γ	(—)	10 γ	—	右 上 葉 切 除 術	16.0g+13.0g 26 日	24.0g+10.0g 20 日	—	—
22. 28. ♀	右 遺 殘 上 葉 空 洞	100 γ	10 γ	(—)	10 γ	右 上 葉 切 除 術	22.0g+56.5g 210 日	0+19.5g 42 日	—	惡 心

図 4 手術年度別術後結核性合併症発生率 (抗研)



シンポジウム

3. INH の 臨 床

熊本大学医学部 河 盛 勇 造

I INH 血清中濃度定量の臨床的意義

第 33 回本学会総会シンポジウム「INH大量療法」において、私¹⁾は INH の適当な投与量を見出だすための、一つの手がかりとして、血清中 INH 濃度と臨床効果の関係を検討した。

その後の症例を加えた成績については、すでに一部を発表²⁾³⁾したが、その要点を以下に述べることにする。

すなわち初回治療の学研分類病型 A 型または B 型の症例に対し、INH の種々な量を PAS 1 日 8~0 g とともに 1 日 3 回に分けて連日内服せしめ、X 線像と喀痰中結核菌の推移を追及し、これらの改善率および陰転率と各例における INH 1 回量を投与したのちの血清中濃度との関係をみたのである。

このさい投与 4 時間後の値を採用したのは、1 時間値、2 時間値は同一症例でも、検査時によつて異なる成績を示すのに対して、4 時間値は比較的安定であるのと

検査の實際上、便宜が多かつたゆえである。

表 1 にその成績を示したが、血清中濃度によつて 0.2 γ/ml 以下のものと 0.4 γ/ml 以上のものに区分し、それぞれの X 線像基本病変の改善率をみると、3 カ月後において前者が 28 % であるのに対し、後者は 67 % で明らかに差があり、中等度以上の改善をみた例も多かつた。しかし 6 カ月後には両群ともほぼ同様な改善率を示している。

しかし血清中濃度による区分を 0.4 γ/ml と 0.8 γ/ml の間に上げてみると、両群の改善率の差は縮まつてしまう。

非硬化壁空洞の改善率についても同様な事実がみられ、0.2 γ/ml と 0.4 γ/ml の間で 3 カ月後および 6 カ月後の中等度以上改善率に明らかな差があるが、0.4 γ/ml と 0.8 γ/ml の間にはほとんど相違が認められない。

表 1 血清中 INH 濃度 4 時間値と臨床効果の関係

a) 初回治療 A, B 型の基本病変の推移

血清中 INH 濃度 (4 時間値)	3 カ 月				6 カ 月			
	治療例数	改 善 例			治療例数	改 善 例		
		中等度以上	軽 度	計		中等度以上	軽 度	計
≤ 0.2 γ/ml	18	1 (6)	4 (22)	5 (28)	16	4 (25)	8 (50)	12 (75)
$0.4 \leq$	18	5 (28)	7 (39)	12 (67)	13	3 (23)	7 (54)	10 (77)
≤ 0.4	26	1 (4)	10 (38)	11 (42)	20	7 (35)	9 (45)	16 (80)
$0.8 \leq$	10	4 (40)	2 (20)	6 (60)	9	4 (44)	2 (22)	6 (67)

注: () 内は %

また喀痰中結核菌が 3 カ月後に培養陰転する率も 0.2 γ/ml と 0.4 γ/ml の間に明瞭な差がみられる。

以上の成績から、少なくとも初回治療の A または B 型には、投与 4 時間後の INH 血清中濃度を 0.4 γ/ml に維持することが早期の治療効果を良好にしうる

と考えたのである。しかもこの値を 0.8 γ/ml に上昇してもそれに伴つた効果の改善は期待できなかつた。ただし再治療例や化学療法に反応しがたい病型または空洞に関しては別に検討されねばならない。

b) 初回治療 A, B 型の非硬化壁空洞の推移

血清中 INH 濃度 (4 時間値)	3 カ 月				6 カ 月			
	治療例数	改 善 例			治療例数	改 善 例		
		中等度以上	軽 度	計		中等度以上	軽 度	計
≤ 0.2 γ/ml	10	0	4 (40)	4 (40)	10	1 (10)	5 (50)	6 (60)
$0.4 \leq$	25	4 (16)	9 (36)	13 (52)	13	6 (46)	5 (38)	11 (85)
≤ 0.4	21	2 (10)	8 (38)	10 (48)	15	4 (27)	7 (47)	11 (73)
$0.8 \leq$	14	2 (14)	5 (36)	7 (50)	8	3 (38)	3 (38)	6 (75)

c) 初回治療 A, B 型の咯痰中結核菌推移

血清中 INH 濃度 (4 時間値)	治 療 前 菌 陽 性 例	3 カ 月 後 菌 陰 転 例
≤ 0.2 γ/ml	8	1 (13)
$0.4 \leq$	13	7 (54)
≤ 0.4	15	5 (33)
$0.8 \leq$	6	3 (50)

表 2 INH 0.2 g 投与 4 時間後の血清中濃度

血清中 INH 濃度 (4 時間値)	男	女	計
$3.2 \gamma/ml$	4 (1.5)	1 (0.7)	5 (1.2)
1.6	32 (11.7)	9 (6.3)	41 (9.8)
0.8	95 (34.6)	52 (36.3)	147 (35.2)
0.4	111 (40.5)	62 (43.4)	173 (41.5)
0.2	27 (9.8)	17 (11.9)	44 (10.6)
0.1	4 (1.5)	2 (1.4)	6 (1.4)
0.05	1 (0.4)		1 (0.3)
計	274 (100)	143 (100)	417 (100)

一方多数の症例について、INH 0.2 g を投与した 4 時間後の血清中濃度を定量した結果、表 2 の成績を得ている。

すでに多くの研究者が認めているように、同一量の INH を投与してもその血清中濃度には相当な個体差がみられるが、われわれ熊本地方で定量した成績では 417 例中 366 例 (87.7%) が 0.2 g 内服によつて 4 時間後に 0.4 γ/ml 以上を得ている。

これに対して、1 日量を 0.2 g とし、これを分 3 投与、すなわち 1 回に約 0.07 g を内服せしめた場合の血清中濃度ははるかに低く、表 3 に示したごとく約 7% のみが 4 時間後に 0.4 γ/ml を得ているにすぎない。

また 1 回量を 0.1 g としても、0.2 g 投与後に比較して得られる血清中濃度は 1/2 をはるかに下まわつている。

これらの事実から、私は INH の 1 回投与量として 0.2 g が適量であり、これによつてはほぼ 90% の症例が良好な効果を得るに必要な血清中濃度を保持すると考へる。

なおこのように 4 時間後に 0.4 γ/ml 以上の血清中 INH 濃度を保つていた症例のみについて、1 時間値または 8 時間値の高低と臨床効果との関連を検討したが前者は全く関係がみられず、8 時間値においては 0.1 γ/ml 以上のものが多少優れている傾向を認めたにすぎなかつた。

一般に化学療法剤の投与量は、投与後の血清中濃度推移と副作用出現の状態を参考に決定されるのが常であるが、INH はその出現当時に血清中濃度を定量する適当な方法がなかつたために、それ以前に存在しつとも有効な抗結核剤とみなされていたストレプトマイシンとの効果比較に基づいて、1 日 0.2~0.3 g の用量を慣用されることになつたものである。INH の 1 日

表 3 INH 0.2 g および 0.067 g 投与 4 時間後の血清中濃度比較

0.2 g 投与後	0.067 g 投与後				
	0.4	0.2	0.1	≤0.05	計
γ/ml					
3.2	1	1	1		3 (3.4)
1.6	3	2	3	1	9 (10.3)
0.8	2	14	21	12	49 (56.3)
0.4		4	9	7	20 (23.0)
0.2			3	3	6 (6.9)
計	6 (6.9)	21 (24.1)	37 (42.5)	23 (26.4)	87 (100)

0.6 g 投与によつてなんらの副作用をみないことはすでに一般に認められるところであるので、私ははつしてこの量を“大量”とは考えていない。前述のように、投与後の血清中濃度推移と臨床効果の関係から考えて“適量”と思考するものである。

II 血清中 INH 濃度と病巢中濃度

INH 投与後の血清中濃度がはたして病巢中の濃度の推知に役立つか否かに関しては種々な意見があり、本学会第 1 日にも、松崎氏ら（結核予防会）が空洞内ではきわめて低い濃度に証明されるにすぎなかつた成績を述べる。

表 4 血清中 INH 濃度と結核病巢中 INH 濃度の比較

a) 肺の非軟化乾酪巣

血清中 INH 濃度	病巢中 INH 濃度			
	0.2	0.1	≤ 0.1	計
γ/ml				
0.8	1		5	6
0.4		1	8	9
0.2		1	3	4
≤ 0.1			7	7
計	1 (3.8)	2 (7.7)	23 (88.5)	26 (100)

この問題に関してもわれわれ¹⁾はすでに報告したが、その概要は表 4 に示したごとくである。

b) 肺の軟化乾酪巣および空洞内容

血清中 INH 濃度	病巢中 INH 濃度				
	0.4	0.2	0.1	≤ 0.1	計
γ/ml					
0.8	1	3	2		6
0.4	1	6	3	1	11
0.2			1	1	2
計	2 (10.5)	9 (47.4)	6 (31.6)	2 (10.5)	19 (100)

c) 腎結核病巢中濃度

血清中 INH 濃度	病巢中 INH 濃度			
	0.4	0.2	0.1	計
γ/ml				
0.8		1	1	2
0.4		2		2
0.2			1	1
計	1 (20)	2 (40)	2 (40)	5 (100)

すなわち、肺切除手術にさいし直前に INH 0.2 g を内服せしめ、病巢切除と同様に採血して、血清中 INH 濃度と病巢中濃度を比較したものである。このさい組織は摩砕後パインを加えて均等化処理を行なつている。

その結果病巢中の乾酪物質が、なお軟化していないものではほとんど全例に INH を証明しえなかつたが、軟化した乾酪巣や空洞の内容の大多数からは 0.1 γ/ml 以上、また約半数からは 0.2 γ/ml 以上の INH が定量された。なお血清中濃度との比率をみると、軟化乾酪巣等では 19 例中 9 例が 1/2 以上、また 7 例は 1/4 の病巢内濃度を保つていた。腎結核病巢中の濃度も血清中の 1/2 のものが多かつたのである。

このように病巢内濃度は病巢の性状によつて影響されるところが大きいのが、軟化乾酪巣や空洞の内容では血清中濃度よりは低値ながら相当の濃度に証明されることが知られた。しかし個々の症例について直接病巢内濃度を定量することは不可能であるから、咯痰中の INH 濃度をもつて代えうるか否かを検討してみた。

表 5 はその成績を示したものであるが、INH 0.2 g 内服 4 時間後の血清中濃度に比して、2 ないし 6 時間後に咯出した咯痰濃度は低値を示すものが多く、0.4 γ/ml 以上は約 18%、0.2 γ/ml は約 42% のみであつた。血清中濃度と同程度の咯痰中濃度を示した例は 6%、1/2 のものは 27%、1/4 は 36% を占め

しており、以上で約 60 % となる。

すなわち喀痰中濃度と血清中濃度の関係は、前述した軟化乾酪巣または空洞内容中濃度と血清中濃度の関係によく一致していることが知られる。

これらのことから、われわれは血清中濃度とともに、

表 5 INH 0.2 g 投与 4 時間後の血清中濃度と喀痰中濃度比較

血清中濃度	喀 痰 中 濃 度					計
	0.8	0.4	0.2	0.1	≤ 0.1	
γ/ml 3.2			2			2 (0.8)
1.6	2	9	10	3	3	27 (11.1)
0.8		24	49	28	8	109 (44.7)
0.4		8	36	24	23	91 (37.3)
0.2			6	4	5	15 (6.1)
計	2 (0.8)	41 (16.8)	103 (42.2)	59 (24.2)	39 (16.0)	214

喀痰中：血清中比；1/1=14(5.7), 1/2=66(27.0), 1/4=87(35.7)
1/8=61(25.0), 1/16=16(6.6)

表 6 S S 培地を用いた拡散法による血清中INH 濃度値と抗酸性消失法による値の比較

抗酸性消失法の値	拡 散 法 (S S 培 地) の 値 (γ/ml)								計
	1.6 <	1.6 ~	1.2 ~	0.8 ~	0.6 ~	0.4 ~	0.2 ~	0.1 ~	
1.6	1	1	1		1				4 (6.3)
0.8			1	6		1			8 (12.5)
0.4			1		7	2	2		12 (18.8)
0.2					1	9	6	4	20 (31.3)
0.1						1	3	13	17 (26.6)
0.05							1	2	3 (4.7)
計	1 (1.6)	1 (1.6)	3 (4.7)	6 (9.4)	9 (14.1)	13 (20.3)	12 (18.8)	19 (29.7)	64 (100)

なお同一血清について、S S 培地を用いた直立拡散法と抗酸性消失を示標とした生物学的方法の成績を比較した結果、表 6 に示したごとく両者がよく一致することを認めた。

さて INH 治療を行なう症例に対して、血清中 INH 濃度定量を routine の検査として行なうべきか否かについては私は次のように考えている。

可及的喀痰中濃度をも定量して病巣内濃度を推知することに努め、かつ喀痰中濃度を上昇せしめるために結核菌製剤の併用等を試みているが、その成績については今回はふれない。

III 血清中濃度定量の実際

われわれは INH 濃度の定量に抗酸性消失を示標とした生物学的方法を用いてきた。この定量法はわずか 3 日間で成績を判定しうる便宜があるが、その手技にある程度の熟練を要することと、得られた数値が連続的でない欠点がある。

これに対し、わが国では小川政敏氏らによつて始められた直立拡散法は手技も簡単であるので、成績判明に急を要しない場合にはより便利な方法と考えている。

ただわれわれは、用いる培地を Steenken & Smith⁵⁾ が Hohn 培地を改良し、ラクモイドを加えることによつて背景を青黒色とした S S 培地をこの拡散法に利用してみた。この培地は U. S. Public Health Service の協同研究で耐性検査のため用いられていたが、集落が融合しにくいと集落の発見が容易な点に有利性が認められている。

直立拡散法でも、同じ理由によつて阻止帯の限界が明瞭に出ることと、成績の判定が 10 日前後で可能になったので、もつぱらこの S S 培地によつて血清中 INH 濃度を測定することとした。

前述のごとく、1 回 0.2 g の投与によつて約 9% の症例は必要な血中濃度を保持しうるが、残りの 10% を見出だして、さらに適当な用量を決定することは望ましいに違いない。

しかも直立拡散法を用いるならば、一般に結核菌の培養を行なう設備を有する施設では、定量もまた簡単に実施しうるはずであるから、routine の検査に組み入れる

ことに別段大きい支障がないと考える。

しかし Middlebrook⁶⁾らが述べているような、4 mg/kg 投与後の血中濃度のみによつて投与量を決定する方法には賛成できない。前述のとおり、投与量と血中濃度とは必ずしも比例しない。ことに一般に血中濃度の低い日本人では用量を上げて濃度がほとんど変わらない例が相当多いので、0.2 g 投与によつて適当な血中濃度が得られない場合は、増量した1回量についてさらに血清中濃度定量を繰り返すべきであろう。彼ら⁷⁾も別の記載では、4 mg/kg で適当な血清中濃度の得られない例には 8 mg/kg で再検査するとしている。

引用文献

- 1) 河盛勇造：結核，33（増刊号）：51，昭33.
- 2) 調政喜：熊本医学会雑誌，33：1105，昭34.
- 3) 河盛勇造：診療，11：431，昭35.
- 4) 河村正一：日本内科学会雑誌，47：1334，昭34.
- 5) Steenken, W., Jr. & Smith, M. M. : Amer. Rev. Tbc, 38 : 514, 1938.
- 6) Middlebrook, G. & 宮本昭正：日本臨床結核，17：451，昭33.
- 7) Kass, I., Russell, W. F., Jr., Heaton, A., Miyamoto, T., Middlebrook, G. & Dressler, S. H. : Ann. Int. Med., 47 : 744, 1957.

3. INH の臨床

国立中野療養所 馬場 治 賢

I 病理組織学的に INH に特有な結核病巣の修復過程が認められるか

化学療法による結核病巣の修復過程を病理組織的にみれば、特定の化療剤による特定の所見は今日まで認められていない。空洞壁の毛細管の増強、いわゆる肉芽腫等も INH に特有な所見ではない。われわれは空洞壁の組織所見を 5 段階に分けた。

- A. 結合織のみよりなる。
- B. 大部分が結合織からなるが、わずかに変形性肉芽(田島)とごく一部に痕跡の乾酪物質が残る。
- C. 変形性肉芽が空洞壁全面を被っている。その他は

ほとんど B と同じ。

以上 A, B, C とも肉眼的には浄化空洞で切片上結核菌が全く認められないか、きわめてわずかに認められるのみである。

D. 非特異性肉芽層厚く、新生血管増殖著明で、乾酪物質は膿性である。

E. 特異性肉芽層よりなり、乾酪物質は膿性で厚く、血管新生に乏しい。

以上のように分類すると表 1 のとおり、SM, PAS, INH の 3 種の組合せ方のいずれにも頻度の差はあるがそれぞれの組織像が認められる。

しかもこのような浄化の進行は化療の種類でなく、組

表 1 切除前 3 ヶ月以上同一治療が行なわれた 125 空洞 (103 例) において化療種類と空洞壁組織所見の比較

	A	B	C	D	E	計
SM-INH-PAS	1 (2%)	6 (11%)	9 (15%)	21 (36%)	20 (35%)	57
INH-PAS	0	4 (9%)	4 (9%)	19 (41%)	19 (41%)	46
SM-PAS	0	1 (5%)	2 (9%)	10 (45%)	9 (41%)	22

織における菌の陰性化と直接関係が認められる。

しからば INH の特性はいかなる点にあるか、高度の抗菌力、高度の組織内浸透力、副作用少なく長期連用可能、内服可能、価格安い等種々の特長あるため、各種薬剤との併用の主役をなしている。

未使用例では小川卵培地でみると大部分が 0.05 γ/cc で発育阻止し、一部は 0.025 γ/cc でも阻止している。血中濃度は常用の 0.3 g 分 3 法で最高値の 2 時間値で平均 0.2 γ/cc 以上である。組織内浸透力は SM に比しきわめて高度である。

II 試験管内における INH の結核菌に対する「殺菌作用」

いろいろの濃度に INH を含んだ Dubos 培地、生食水、小川卵培地にそれぞれ結核菌を接種して 37°C におき、12 時間、1 日、3 日、5 日、10 日、2 週、4 週、6 週後、液体培地の場合は 1,000 倍希釈して薬剤を含ませ小川培地に移し、菌の発育如何を検した。Dubos 培地では INH と菌の接触期間が 2 週間目に菌の発育能力は最低となり、菌多量群では 5 γ/cc の INH

濃度との接触でもそれ以後菌の増加をみるが、菌少量群では 0.5 γ/cc で発育不能となる。生食水では 0.05 γ/cc でも 4 週後では全く発育しない。また小川卵培地では耐性検査施行と同じ様式で、対照には無数の集落があり、薬剤含有培地には集落の全く認められない培地の表面をかきとり(検鏡では菌陽性)これを薬剤を含ませ小川培地に接種したところ、INH 0.05 γ/cc 含有の培地からかきとつたものは培養陽性であつたが、0.1 γ/cc 以上の培地からかきとつたものは 2 週間接触でも全く生えてこない。これを INH の殺菌作用とすることはもちろん当を得ないが、少なくとも INH の作用は菌のおかれた環境により作用力が異なることを示すものである。また最低阻止濃度以上の薬剤を用いても効果は同じである。薬剤の効果は比較的早期に現われ、同一環境下においてはそれまで無効なものはその後有効となる可能性は少なくなる。この時期は耐性出現時期に相当する。

III INH の組織内濃度分布

¹⁴C-INH を 4 mg/kg の割りに健康マウスに内服させ、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間ごとに

殺し、血液、その他の臓器の¹⁴Cのカウントをガスフローカウンターで測定した。その成績では血中濃度と肺結核の濃度はほとんど同一か、肺の濃度がいく分高

い。また別の実験で同じ分量を皮下に与えたが、この場合もほぼ同様の成績を得た(表2)。

表2 ¹⁴C-INH 投与後の¹⁴Cの臓器内分布

	内 服					皮 下 注 射		
	30分	1時間	2時間	4時間	6時間	2時間	4時間	6時間
血 液 (γ/cc)	10.4	9.4	5.4	4.3	0.9	11.0	2.5	0.7
肺 組 織 (γ/cc)	20.5	22.0	8.4	4.0	2.3	3.3	3.5	0.9

注:1モル800mcの¹⁴C-INHを用いたが(すなわち理論値は1γ50,000カウント)除蛋白操作等のものは1γ133カウントであった。

次に切除肺の活性INH濃度を血中のそれと比較した(表3)。手術前種々の時間(30~180分)にINH0.2gを皮下注射し、肺切除と同時に静脈血を採取、健康肺部、空洞壁部、乾酪巣部等を切除後ただちに無菌的に一部切りとり2~4倍に浄水でうすめ(血液は血清そのままおよび2倍液、3倍液を用いた)、直立拡散法で測

定した。したがってこの方法では組織内濃度は0.2~0.4γ/cc以下は測定できない。なお残りの肺組織については一部水分の測定、一部組織標本を作成した。また手術後時がたつてから別にINH4mg/kgを与え遅延、迅速の型を決定した。

表3 切除時の血中活性INH濃度と切除肺組織内濃度

	INHの血中代謝型	肺組織内INH濃度				切取時の血中INH濃度	INH注(0.2γ)に対する切取までの時間	血液濃度に対する組織濃度の比	場中には含まれている水分	切除材料の性状					
		投包	空 洞							健康肺	乾酪物質	痰 塊	肉 芽	血 管	その他
			空洞	濃部	乾酪洞										
■	中間型		0.2γ/cc			2.7 ⁹⁶	30分	7.1%		泥状	中	わずか	なし	■	
■	迅速型	0.56γ/cc				3.6	50分	15.6		脆弱	厚	わずか	なし	■	
■	遅延型	0.6(0.8)				3.15	57分	19.0	74.9%	均質	厚	なし	なし	■	
■	迅速型	1.8				4.5	60分	40.0		泥状	薄	乏しい	ほとんどなし	■	
■	迅速型				0γ/cc	1.92	60分		80.5						
■	迅速型			0.3γ/cc		4.8	67分	6.2		石灰化	厚	わずか	なし	■	
■		0.52γ/cc				2.6	73分	20.0		均質	厚	なし	なし	■	
■	迅速型	0				2.7	79分		79	均質	厚	わずか	なし	■	
■	迅速型	0				3.0	80分		73.8	泥状	厚	わずか	わずか	■	
■					1.36(1.74)			45.0	78						
■	遅延型	1.35(1.9)				3.9	95分	34.5	71.9	泥状	厚	著明	中等	■	
■	迅速型				0.60(0.74)	0.48	108分	125.0	81.5						
■	迅速型	0							75	均質	厚	わずか	なし	■	
■		0				0.9	140分		74.8						
■					0				75.3						
■	迅速型	0.2				2.3	150分	8.7							
■	中間型	0				1.1	180分		65.3	均質	厚	わずか	ごくわずか	■	
■					0				77.5						

注:()内は水分含有量によって修正した値

例数がまだ少ないので大体のことしかいえない。血中濃度の時間的推移は人によって異なることは周知のとおりであるが、われわれの14例では1時間前後に最高値のものが集まっていてそれ以後はより低値のものであった。その最高値は4.8γ/cc、最低値は0.5γ/ccであった。

肺組織では0, 0, 0, 0.60γ, 1.36γ, 空洞壁では0, 0, 0.2γ, 0.3γ, 0.52γ, 1.35γ, 乾酪巣では0, 0, 0, 0.2γ, 0.56γ, 0.6γ, 1.8γで、これを組織の水分含量(われわれの例では65~82%の間にあった)を100として換算しても、活性INHの組織内含量の絶対値の増加はごくわずかであった。水分のとくに少ない例では

この関係はどうであろうか。

いずれにしても組織内活性 INH 濃度の絶対値はきわめて低く、大部分は INH 皮下注射後 30 分から 2 時間以内の組織内には認められたが、それ以後の 3 例では 2 時間半目の 1 例で乾酪巣内に $0.2 \gamma/cc$ (血中濃度は $2.3 \gamma/cc$) に認められたのみである。

同時に健肺部、空洞部、乾酪巣部を測定した 1 例では健肺部にのみ活性 INH が $1.36 \gamma/cc$ に認められ (血中濃度は $3 \gamma/cc$)、他の 2 例では健肺部でも測定不能であつた。

また組織像との比較では空洞壁または乾酪巣肉芽層の毛細管との関係に注目したが、空洞壁の血管が中等度に増強していた 1 例では $1.4 \gamma/cc$ (血中濃度 $3.9 \gamma/cc$) であつたが、血管がわずかに増強していた 2 例中 1 例は乾酪巣内濃度 $1.8 \gamma/cc$ (血中濃度 $4.5 \gamma/cc$) で他の乾酪巣内濃度は 0 (血中濃度 $3 \gamma/cc$) であつた。またその他の例は血管が全く認められなかつたが組織内濃度は区々であり、現在までのところ血管の増強と組織内活性 INH 濃度との関係はまだ明らかでない。また血中濃度と組織内濃度の比率を求めたが、前者の高いもの必ずしも後者が高いという関係も認められなかつた。いずれにしても肺組織内の活性 INH 濃度は血中濃度に比しはるかに低く健康肺部の 1 例を除き、他は全例血中濃度の 40 % 以下であつた。

以上の所見は切除という特殊の条件下 (輸血が連続的に行なわれている、肺は手術操作で圧迫その他の影響を受けて肺の血液含量、局所の毛細管圧等が人によつて異なる) であるから生理的の場合とは異なるであろうが、マウス実験のさいみられた ^{14}C -INH の組織内分布と比較すると、後者では血中濃度と組織内濃度がほぼ同じか、組織内濃度がむしろ高く、また時間的にも長く組織内に留まつている。 ^{14}C のカウントは活性 INH にかぎらず、Acetyl 化その他の変化を受けたものも含まれているはずであるから、切除肺の所見とあわせ考えると肺組織内でも INH が変化を受けた状態でしばらく留まつていることを暗示すると思われる。

IV 血中の活性 INH 濃度と臨床

入所例 99 例について血中活性 INH の代謝型決定を行なつた。朝食 1 時間後 $4 mg/kg$ の INH を内服させ、2 時間、4 時間、6 時間後採血、その血清について活性 INH を直立拡散法で求めたところ、遅延型はわずかに 5 % で、中間型は 24 %、迅速型は 71 % であつた。このさい迅速型は 0.19γ 、中間型 $0.2 < 0.79$ 、遅延型 $0.8 \leq$ とした。

次に同一治療例 (INH (0.3 g 毎日)-PAS) 27 例について、活性 INH 濃度 2 時間値、4 時間値、6 時間値と 6 カ月目の X 線改善の度合いを比較したが、ど

の時間値と比較してもその血中濃度の高さと X 線改善度とは平行するとはかぎらず、たとえば 6 時間目の迅速型だけについても悪化から、90 % 改善までの間にばらまかれ、血中濃度の高さより、基本病型そのものが改善度にははるかに大きい影響があることが明らかであつた。

次に次の 7 群 (INH 1 回服用量 $5/3 mg/kg$ 19 例; $10/3 mg/kg$ 54 例; $12/3 mg/kg$ 173 例; $20/3 mg/kg$ 25 例; $100mg$ 16 例; $200 mg$ 56 例; IHMS 1 g 51 例) について前 2 時間、4 時間、6 時間値を測定したところ、その各群の平均値は服用量の増加に従い高い値を示し、2 時間値が最高値で、6 時間値の平均が $0.2 \gamma/cc$ 以上であつたものは INH $20/3 mg/kg$ ($0.3 \gamma/cc$)、IHMS 1 g ($1.0 \gamma/cc$) の 2 群のみであつた。ただし同一人に日を変えて大量と少量を与えたところ、中には少量の方が大量より高い血中濃度を示した例もあつた。

V INH の大量と少量の効果比較

a) 動物実験

第 1 回の実験では、DDN 系マウス 180 匹 (体重 $20 \sim 25 g$) に牛型菌 Tc 50 $1/10 mg$ (生菌数 4×10^6) を尾静脈より感染させ、3 時間、2 週、3 週後治療を開始した。治療は INH $6 mg/kg$ 、 $20 mg/kg$ を毎日 3 週間続け、その後 3 週放置して各時期に殺し脾および肺を一緒にして生菌数の定量培養を行なつた (表 4)。

この成績からみると kg 当り $6 mg$ と $20 mg$ とはほとんど差が認められない。

別に $6 mg/kg$ 2 週 \rightarrow $20 mg/kg$ 2 週 \rightarrow 放置 3 週の群と $20 mg/kg$ 2 週 \rightarrow $6 mg/kg$ 2 週 \rightarrow 放置 3 週の群との比較を行なつたが、治療中止時もその後の放置 3 週目の成績も全く同じであつた。

第 2 回の実験では同じく DDN 系マウス 180 匹を用い生菌数 2×10^7 の感染を起こさせ、2 週後 INH kg 当り $6 mg$ 、 $50 mg$ 、 $100 mg$ を毎日 3 週間治療 3 週放置した。このたびは治療中または治療中止後死亡する例が多く、そのため判定が困難ではあつたが、撲殺した例だけの生菌数で比較すると $6 mg/kg$ 、 $50 mg/kg$ 、 $100 mg/kg$ の間にほとんど差は認められなかつた。また大量から少量、少量から大量を 3 週の間に変換した例の間でも差は認められなかつた。

b) 臨床実験

全例初回治療例で INH 0.3 g 毎日 - PAS 10 g 毎日群と INH 0.9 g 以上または INH 相当量 1.5 g の INH 誘導体を用いた群との比較である。NTA 分類では Minimum, Moderate, Far advanced の順に少量群では 29 : 24 : 6、大量群では 23 : 30 : 6 で大部分が中等症以下であつた。また学研分類では O, A,

表4 INHの大量と少量の結核マウスに対する効果

	感染3時間後治療開始			感染2週後治療開始			感染3週後治療開始	
	直前	治療3週	放置後	直前	治療3週	放置後	直前	治療3週
対照	9×10 ³ ⑦			19×10 ⁴ ⑤			25×10 ⁴ ⑥	
6 mg/kg		0.4×10 ³ ⑩	18×10 ³ ⑨		0.2×10 ⁴ ⑨	2×10 ⁴ ⑩		3×10 ⁴ ⑩
20 mg/kg		0 ⑩	7×10 ³ ⑤		0.4×10 ⁴ ⑨	2×10 ⁴ ⑥		0.7×10 ⁴ ⑩

注：1) 第1回実験の接種生菌数は4.45×10⁶、第2回のそれは(表省略)2×10⁷であった。
 2) 丸で囲んだ数は予定日に撲殺した動物数である。全例10匹ずつであったが、予定日前に死亡したため例数が少なくなっている。ただ感染3時間目の7匹は感染の失敗のためである。
 3) マウスの肺と脾を一緒にし2% NaOHで10倍にうすめ、その0.1ccを4本の小川培地にうえた。すなわち10²以下の菌数は測定不能である。
 4) 6 mg/kgは体重50 kgの人の1日0.3 gに相当する。20 mg/kgは人の使用にたえる最大量である。

B, CB, CCの順に少量群では1:3:34:19:2で、大量群では1:3:34:20:1で両群ほとんど同じであった。空洞の数、大きさおよび菌の多少、その陽性率も治療開始直前ほぼ同じであった。

治療6ヵ月目の両者の成績を比較すると菌の陰性化(少量群93%、大量群91%)、中等度以上のX線改善率(両群とも53%)、空洞の閉鎖率(少量55%、大量52%)で両者間にほとんど差が認められなかった。

VI INH 耐性菌による悪化

昭和33年より34年にいたる間に切除され切除時空洞の開存していた155例中比較的新しい肺炎が認められたものは28例(うち著明な肺炎は10例)である。そのうち切除病巣の一部を培養し耐性検査を行なった23例についてみると、

INHに10γ完全耐性例は	15例	(4例)
" 1γ "	11	(4)
" 0.1γ "	2	(0)
" 感性菌	5	(0)

であった。括弧内はそのうちの著明な肺炎巣を有した例である。すなわちINHに10γ完全耐性を有したものに新しい肺炎が認められた。これらの例ではカタラーゼ反応や動物に対する感染実験は行なわなかったが、少なくともINHに高耐性になったから毒力が減弱したという証拠は得られなかった。

総括ならびに結論

1. 治療による治療形式には薬剤別による相違は認められない。その本質は菌の陰性化を目的としている。
2. INHの特性は主としてその抗菌力の強さにあ

る。

3. INHの作用は菌のおかれている環境によつて異なる。試験管内実験のみで菌陰性化には最初の菌量の影響が大きい。また最低阻止力以上の薬剤の意義は疑わしい。効果は比較的早期に現われ、耐性出現と同時に失われる。

4. INHの作用はINHが組織内に浸透しておそらくは直接菌に作用するものと思われる。活性INHの組織内出現は比較的早期に始まり、血中濃度とは必ずしも比例しないが、われわれの14例では1例を除いて血中濃度の40%以下であった。また0.2g1回投与では直立拡散法による測定可能限界以下のものもあつた。

5. われわれの99例では遅延型は5%にすぎなかった。X線改善度は血中濃度より基本病型の影響力が大きかつた。

6. 結核マウスに対する、kg当り6mgと20mgのINH治療実験では、軽い感染でも重い感染でも両者間に差がなかった。また臨床でもN.T.A.の高度進展10%を含む59例ずつの比較では1日0.3gとその3~5倍量との間に差が認められなかった。

7. INH 10γ完全耐性を有する空洞例で、その周辺に新しい肺炎巣を有する切除例を示した。INH 10γ完全耐性でも人には無毒といえないと思われる。

終りに本論文は以下の諸君の共同研究による。ここに深甚の感謝を捧げる。

国立中野療養所：田島洋・須藤健治・楊維垣・飯屋正明・谷崎雄彦・二村久
 東大栄養学教室：橋本隆

3. INH の 臨 床

— SM + PAS + INH の 3 者併用ことに INH の役割について —

東北大学抗酸菌病研究所 岡 捨 己

I ま え が き

SM + PAS + INH の日本式 3 者併用ことに INH の役割について、抗酸菌病研究所で行なわれてきた成績の一部を述べ、考察を加えたい。

II 3 者併用の沿革

わが国でも諸外国でも、SM + PAS 治療の成績は PAS + INH, SM + INH, SM + PAS + INH に匹敵すると報告^{1)~3)}されてきた。われわれは 1953 年ころから、3 者併用は空洞ある肺結核に対し SM + PAS より優れていると主張^{4)~8)}してきたが、最近この事実が認められている(国療化療研究班報告 1960)。

日本式 3 者併用の特長は INH 投与量の少ないことである。これに対し Denver から INH 大量療法が報告され世界の流行となつた。しかし、最近体重プロキロ 10~20 mg INH の毎日投与成績は 1 日 300 mg のそれと優劣がなく、かえつて副作用の多いことが報告されている(Berté (1960¹⁰⁾, 1961¹¹⁾), Harris (1960¹²⁾), Wier (1960¹⁴⁾) など)。以下観察を加える。

III 3 者併用療法の成績

1. 空洞の癒痕化と浄化

化学療法は病巣の自然修復機転に障害を与えぬよう行なわれるべきである。INH がもつとも強力な抗結核剤であるからこれを臨床的にいかに使用するかが重要である。

抗結核剤が病巣の結核菌に急に強く働くとき、結核菌側(代謝産物、菌体など)に対する生体の過剰反応が起こり、空洞周囲の特異性および非特異性肉芽炎が著しくなる。また気管支開口部の病巣は増殖反応が強くなり、狭窄を起しやすく、空洞の自然治癒は妨げられる。このさい、治療開始時の病巣の解剖的变化、生体の素因、免疫などがいかに修復するかの重要な因子であると思惟される。かかる生体—結核菌—抗結核剤の関係から緩徐

に働く日本式 3 者併用はあらゆる空洞ある肺結核の初治療にもつとも無難に使用される方法である。

(1) SM + PAS 療法

写真 1 は 17 才の男で、SM + PAS の 2 者併用を 5 カ月受け、咯痰中の結核菌が陰転し、さらに 1 年 5 カ月化学療法が続けられ、右上葉を切除された症例である。写真 1a は気管支空洞開口部で灌注気管支は乾酪栓子のため狭窄をきたしていることを示している。

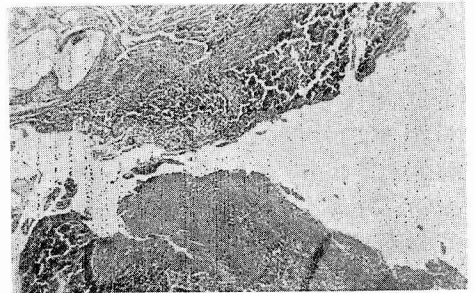


写真 1 a 症例 1 SM+PAS 使用例, N.N. 17 才, 男

[1958 年 2 月より SM + PAS 5 カ月行なう。G VII は 1 カ月後陰転、その後 SM + PAS + INH 1 年 5 カ月、菌毎常陰性、右上葉切除。誘導気管支の乾酪栓子を認める。病巣中結核菌 G VI, K (卅), SM 100 γ, PAS 1 γ, INH 10 γ]

写真 1b は空洞壁の分画不良の乾酪層を示している。SM + PAS 療法は気管支の狭窄ないし閉塞をきたしやすく、たとえ咯痰中の結核菌が陰性化しても、この症例のごとく病巣中の結核菌は培養陽性(G VI)で、しかも耐性(K 卅, SM 100 γ, PAS 1 γ, INH 10 γ)を示しているものもある。いま切除前 6 カ月以上咯痰中結核菌が毎常陰性であつても空洞中には表 1 のごとく 34.5 %が結核菌培養陽性であるから再発の危険がある。

(2) INH が用いられてから乾酪物質の軟化融解、肉芽組織の血管増殖、乾酪層の分画、灌注気管支が治療の

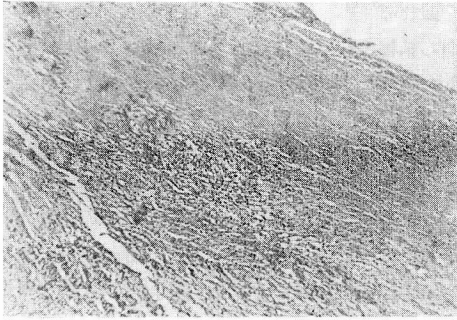


写真 1 b 同空洞壁の分画不良の乾酪層を認める。

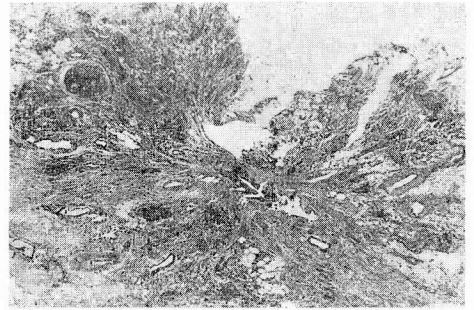


写真 3 30 才男, 空洞癆痕像の例

表 1 切除前 6 カ月喀痰中結核菌毎常陰性なるときの切除肺病巢中の結核生菌

	痰中結核菌	病巢中結核菌培養陽性	
		+	-
空	+ 194	158 (81.4%)	36 (18.6%)
洞	- 55	19 (34.5%)	36 (65.5%)
乾酪腫	+ 51	26 (51%)	25 (49%)
	- 86	6 (7%)	80 (93%)

最後まで開存するためなどが気付かれている。かくして、日本式 3 者併用では特異性病変を認めない美しい空洞癆痕または浄化空洞となる。

写真 2 は 28 才の男教員で 3 者併用 11 カ月後右上葉が切除せられたもので、空洞は開存せる B₁ の気管支の尖端に癆痕化している。

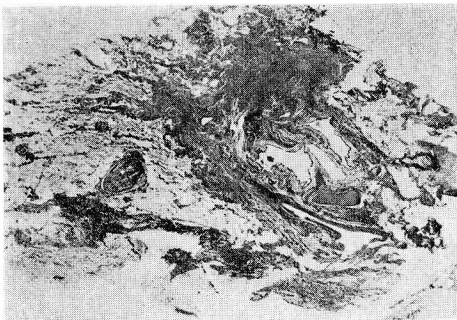


写真 2 28 才男, 3 者併用 11 カ月行なわれ右上葉切除さる。開口せる B₁ の尖端に空洞は癆痕化する。

写真 3 は 30 才の男ではじめ G IV 号で左肺門部に大きな空洞があつたが、短期間 SM + PAS 治療後 3 者併用約 1 年後に左下葉を切除せられたものである。空洞は顕微鏡的にわずかにみえる亀裂を中心として、癆痕は放射状に認められるまでに推移している。

次に浄化空洞の出現をみる。写真 4 a は 31 才の女事務員で右上葉の肺炎様陰影を認めたときに喀痰中に結核菌は陽性であつたが 3 者併用 6 カ月後に写真 4 b のごとく浸潤は吸収されその部位に空洞透亮が認められ、喀痰中結核菌陰性となり右上葉が切除された。

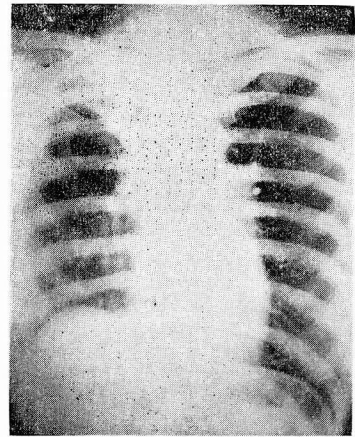


写真 4 a 31才女, 治療前右上野の肺炎像

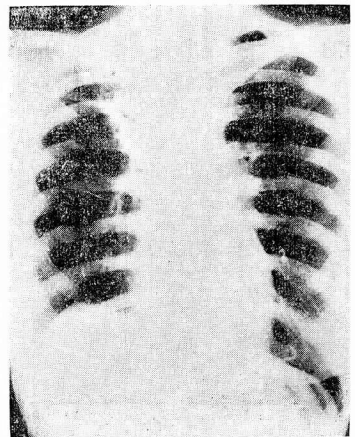


写真 4 b 同症例, 3 者 6 カ月治療, 右鎖骨下に空洞透亮認められる。

切除標本は写真4cのごとく乾酪物質のない大小さまざまな浄化性空洞がみられ、組織標本は写真4dのごとく空洞壁は硝子化した薄い膜を示している。

空洞ある肺結核の初治療で3者併用を行なうと表2のごとく大部分空洞は癒痕化または浄化する。

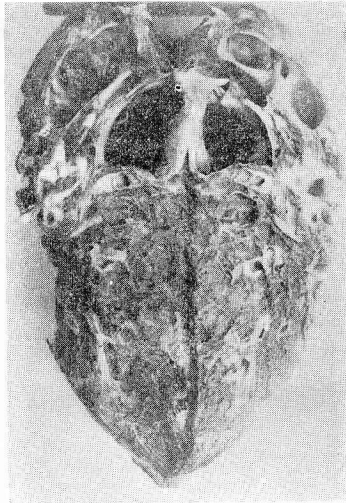


写真 4 c 同症例，右上葉切除標本，大小の乾酪物質が全くなき浄化空洞を認める。

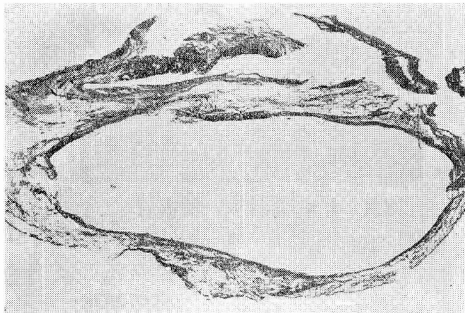


写真 4 d 同症例，組織像，空洞壁の薄い非特異性結合織の硝子化

表 2 退院患者 535 名 (1954 - 1 ~ 1955 - 8) 中空洞性肺結核初治療 41 例の化学療法成績

治療方法	癒痕化	浄化空洞	被乾酪包果	遺残空洞
SM + PAS 37 + INH	33(89.2%)	1(2.7%)	3(8.1%)	0
SM + PAS 4	1(25%)	0	0	3(75%)

(3) 強化3者

しかし結核の化学療法は Host-parasite-drug relationship¹⁶⁾¹⁷⁾ の関係を考へて行なうべきことは当然である。

空洞が非常に活動性で結核菌が無数に発育生存しているとき急に強く化学療法を行なうと、空洞の周焦炎を起こし、そのため肉芽形成が強くなる。次の症例は 32 才の男で略痰中 G IX 号を示し、右上葉に空洞を認めた肺結核患者であつて、はじめから強化3者4カ月が行なわれ右上葉が切除せられた。ここで強化3者とは日本式3者の処方をもととし、SM, INH の投与日数を連日または隔日のごとく強化に投与する方法である。写真5a, bのごとく空洞壁の周焦炎が目立っている。この所見は田中健蔵博士²⁰⁾のINH大量療法の空洞壁の組織像と類似している。

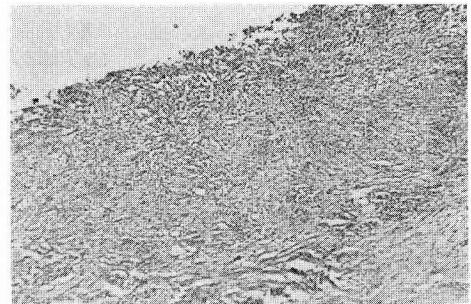


写真 5 a 空洞壁には乾酪物質消失し、浄化性肉芽中に毛細血管充血像がみられる。

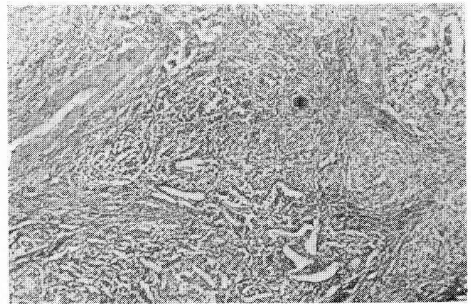


写真 5 b 空洞壁の著しい周焦炎 (一部特異性、一部非特異性) の病巣中結核菌 G (0) K (+)

(4) 化学療法にて空洞が浄化されたごとく、安定した場合、または化学療法を施行しなくとも病巣が比較的安定した場合、SM, INH の毎日の強化3者を行なつても上述のごとき周焦炎は認められない。

写真6a, bは28才の女で3者併用10カ月を行なつてS₆の空洞が薄壁化し、当初G VII号であつたが治療後6カ月毎常陰性となり、このときから、強化3者5カ月行ないS₆の空洞が縮小して切除されたも

のである。空洞周囲には炎症はみられない。このような場合に強化3者の働くところは結核病巣の遺残しているところ、また空洞気管支接合部の遺残乾酪巣または増殖炎で、この部位に狭窄または閉塞をきたしそのため浄化空洞の収縮をきたすことがある。

かく結核の化学療法は症例に応じ Host-parasite-drug-relationship を考え治療を個別化することができる。現在強化3者の適応として咯痰中の結核菌の証明されない場合の遺残空洞、遺残乾酪巣、乾酪腫、ことに浄化空洞が考えられる。

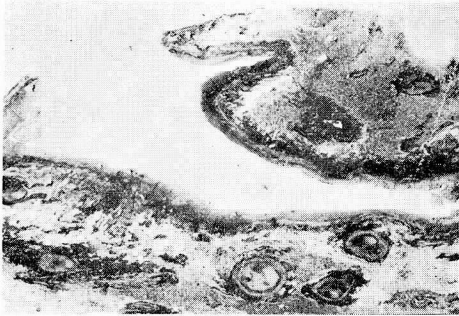


写真 6 a 右 S₆ のほとんど浄化に近い空洞

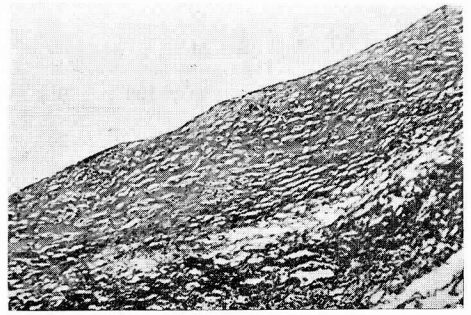


写真 6 b 浄化空洞に近い状態で壁は薄く周焦炎もない病巣中結核菌 G(0) K(-)

2. たん中結核菌の陰転率

日本式3者併用療法では、

- (1) 初治療では 99/108 (91.7%) 菌陰転、
- (2) 再治療で耐性菌の認められないもので 48/84 (57.1%) 菌陰転、

(3) SM, PAS, INH のいずれか1剤に耐性あるとき 18~25%, 2剤耐性 8~10%, 3剤耐性 5%の菌陰転となる(表3)。すなわち3者併用は多剤耐性を示しているときは菌の陰転を期待することはできない。この傾向は強化3者でも同じであり、他の有効な薬剤

表 3 3者併用療法による結核菌陰転化と臨床所見改善率

	菌陰転化	レ所見改善率	空洞消失率	赤沈正常化	体重増化
A. 初回治療	99/108 (92%)	97%	58%	83%	66%
B. SM, PAS, INH に耐性なし	48/84 (57%)	60%	23%	44%	54%
C. SMに耐性	4/14 (25%)	35%	12%	7%	39%
D. PAS に耐性	1/5 (20%)	63%	38%	40%	71%
E. INH に耐性	2/14 (18%)	56%	0%	38%	44%
F. SM, PAS に耐性	2/23 (9%)	47%	7%	7%	53%
G. SM, INH に耐性	2/24 (8%)	40%	20%	0%	50%
H. PAS, INH に耐性	1/10 (10%)	33%	0%	17%	33%
I. SM, PAS, INHに耐性	3/65* (5%)	56%	11%	29%	50%

*ただし PAS,Thiazin にて(8カ月の調査)

の使用と工夫が必要となる。

3. 3者併用における INH 耐性菌

1) INH 耐性菌に関する 2, 3 の問題

(1) 3者併用下の耐性は SM 10 γ , PAS 1 γ , INH 0.1 γ とした。耐性検査は対照培地で集落 100 μ 前後に発育させることが重要である。上述の基準の理由として ① Kirchner 培地では SM 1 γ , PAS 0.5 γ , INH 0.05 γ で結核菌発育を阻止、② 未治療患者の結核菌薬剤感受性は表4のごとくであり、③ 治療中 SM 10 γ , PAS 1 γ , INH 0.1 γ の耐性菌出現で菌の陰転化がきわめて悪くなるためである(表3)。

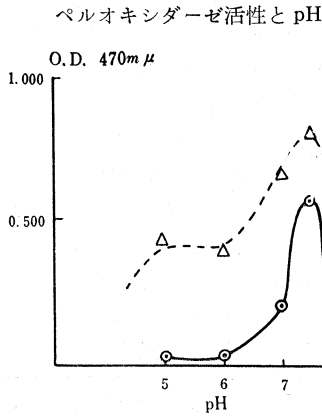
(2) 結核菌集落の Catalase (Cat.), Peroxidase (PO) 作用から臨床的に INH 耐性を決めることは困難である。① PO は Tirunarayan 法では pH 4.0 で集落の褐色化を目標としており、さらに同じ pH で Cat. 作用を行なっている方法²²⁾もある。② Cat. 至適 pH 7.0, PO 7.4 であるから²³⁾, pH 7.0 で Cat., PO を同時に行なつたほうがよい(表5)。③ INH 耐性 5 γ 以上では Cat. (-), PO (-) であるが、1 γ 耐性培地には PO (+), Cat. (+) のものもある。したがって 0.1 γ INH 耐性菌を Cat., PO 作用から臨床的に決定することは困難である。

表4 未治療肺結核患者の喀痰中結核菌の薬剤感受性

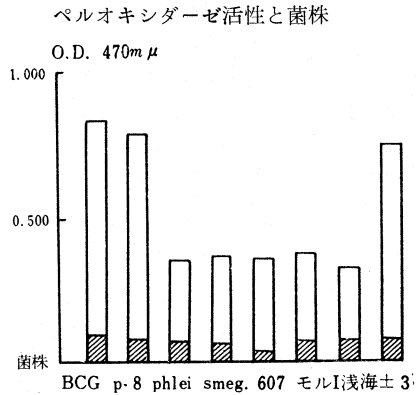
	S M				P A S				I N H							
	0 γ	1 γ	10 γ	100 γ	0 γ	1 γ	10 γ	100 γ	0 γ	0.05 γ	0.1 γ	0.5 γ	1 γ	10 γ	100 γ	
1955	19	1	0	0	20	0	0	0	20				0	0	0	
1956	10	3	0	1*	18	0	0	0	18				0	0	0	
1957	14	8	0	0	22	0	0	0	22	0	0	0	0	0	0	
1958	28	11	0	0	39	0	0	0	38	1	0	0	0	0	0	
1959	31	13	1*	0	45	0	0	0	42	2	0	0	1△	0	0	
計	106	36	1	1	144	0	0	0	140	3	0	0	1	0	0	
%	73.6	25.0	0.7	0.7	100				97.2	2.1				0.7		

* 耐性菌感染例と判定 △ 薬剤不使用なるも耐性菌感染か否か不明

表5



反応液：p-8 抽出液0.2ml; 水0.8ml;
 Buffer (各pH) 1.0ml; Catechol (0.2%) 1.0ml;
 H₂O₂ (0.3%) 1.0ml 全容4.0ml
 O.D.470m μ で測定



反応液組成：抽出液0.2ml + 水0.8ml;
 Buffer (pH7.4) 1.0ml; Catechol 1.0ml;
 H₂O₂ 1.0ml 計4ml, 37°C, 20分
 〇〇〇 Oxidase 活性 O.D. 470m μ で測定

(3) INH 耐性菌の人体での Virulence

INH 高度耐性, Catalase 陰性菌の人体の Virulence は次のごとく考えられる。① INH 耐性菌の感染がある(自家例はない)。② 結核性空洞から排泄されるのであるから INH 耐性菌に Virulence が無いとはいえない。③ 体内結核菌の INH 耐性度は均等ではない(空洞壁の構造, INH 不活性化, 結核菌発育環の相違から考えて)。切除肺から PO (+) 菌が検出される(表6)。④ INH 耐性菌の Backmutation が考えられる。⑤ INH 耐性菌を含む多重耐性菌喀出者の経過はよくない(表7)。

2) 日本式3者併用における INH 耐性菌出現率きわめて低率である(表8)。この事実は厚生省結核化学療法研究班の観察からも確かめられている。

4. 肺レ像の改善

初治療では基本病型, 空洞の改善ともに良好である(表3)。耐性例では菌の陰転化をきたさなくとも, 肺レ像の改善をみることもある。

表6 切除肺結核菌の INH 耐性度と Peroxidase 活性および Catalase 活性との関係

INH耐性	Peroxidase 活性		検数
	+	-	
10 γ	0 (0%)	20 (100%)	20
1 γ	3 (12%)	22 (88%)	25
0.1 γ	20 (57.1%)	15 (42.9%)	35
0.05 γ	35 (92.1%)	3 (7.9%)	38
0 γ	33 (94.2%)	2 (5.8%)	35

INH耐性	Catalase 活性		検数
	+	-	
10 γ	0 (0%)	16 (100%)	16
1 γ	3 (13.6%)	19 (86.4%)	22
0.1 γ	22 (78.5%)	6 (21.5%)	28
0.05 γ	30 (85.7%)	5 (14.3%)	35
0 γ	27 (84.3%)	5 (15.7%)	32

表7 耐性菌略出者の経過

入院時	婦 転	菌 除 転	入 院 中 不 転 変 院	肺 胸 充 切 成 填	軽 快	死 亡
1 剂 耐 性	SM	4/16 (25%)	5 1	5 1 0	4	0
	PAS	1/5 (20%)	1 0	3 0 0	1	0
	INH	2/14 (14.3%)	5 1	3 1 0	3	1
	計	7/35 (20%)	11 2	11 2 0	8	1
			13 (37.1%)	13 (37.1%)	(22.9%)	(2.9%)
2 剂 耐 性	SM, PAS	2/23 (8.7%)	9 2	6 1 1	3	1
	SM, INH	2/24 (8.3%)	7 1	11 1 0	2	2
	PAS, INH	1/10 (10%)	4 1	3 0 1	1	0
	計	5/57 (8.8%)	20 4	20 2 2	6	3
			24 (42.1%)	24 (42.1%)	(10.5%)	(5.3%)
3 剂 耐 性	SM, PAS, INH	2/65* (3.1%)	21 4	29 6 1	2	2
			25 (38.5%)	36 (55.4%)	(3.1%)	(5.3%)

* ただし PAS, Thiazin にて

表8 Isoniazid (INH) による肺結核の療法について (熊谷岱蔵 他:日結, 12:609, 昭28)

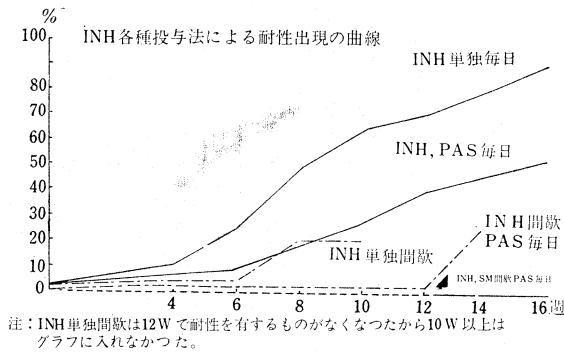


表9 SM, PAS, INH 併用 787 例の副作用 (投与中止例)

症 状	中止薬剤	SM	PAS	INH
1. 第八神経障害 前庭機能障害 (眩暈, 運動失調), 聴神経障害 (難聴, 耳鳴)		4		
2. 胃腸障害 (食欲不振, 悪心, 嘔吐, 腹痛, 下痢, 吞酸)			10	
3. アレルギー反応 (発熱, 発疹, 掻痒感, 喘息発作)		7	8	
4. 肝臓障害 (黄疸)			2	
5. 末梢神経, 中枢神経障害 (手足シビレ感, 精神異常)				8
6. 血管血液障害 (血痰, 咯血, 貧血)				8
7. 腎臓障害 (血尿, 蛋白尿, 円柱尿)				1
計		25	20	9
投与患者 787 に対する割合		3.2%	2.5%	1.1%

5. 副作用 (表 9)

787 人の肺結核患者の 3 者併用で, SM の副作用と思われるもの 3.2%, PAS 3.2%, INH 1.1% のごとく低率である。

6. 再発頻度 (表 10)

3 者併用終了後の再発は諸家の報告と比較し低率である。114名 (男 57, 女 57) 平均化学療法期間 8.8 カ月の 1~3 年後の再発は 3 (2.6%) である。

7. 実験結核動物における INH 間歇療法²⁴⁾ (表11) モルモット実験結核で INH 間歇は毎日法と匹敵した。

8. 単球内結核菌に対する SM + PAS + INH の作用²⁵⁾ (表 12)

INH は単球内結核菌の発育を $0.1 \gamma 1 ml$ で, また SM $10 \gamma 1 ml$ + PAS $10 \gamma 1 ml$ + INH $0.01 \gamma 1 ml$ で阻止した。

表 10 日本式 3 者併用後の再発 (1½~1¾年)

治療の種類人員	病 型			たん中結核菌		平均化学療法 期 間	再発 (%)
	軽	中	重	(+)	(-)		
化学療法のみ 114 (男 57, 女 57)	19 (13.6%)	87 (76.3%)	8 (70%)	35 (30.7%)	79 (69.3%)	8.8 カ月	3 (2.6%)
化学療法 + 外科 53 (男 34, 女 19)	0	30 (56.6%)	23 (43.4%)	37 (69.8%)	16 (30.2%)	13.0 カ月	6 (10.3%)

岩手医大第二内科

表 11 Isoniazid (INH) による肺結核の療法について (菅原)

モルモット実験結核症に対する INH の連続ならびに間歇投与および SM 間歇投与を併用した場合の剖検時肉眼的所見 (模様図)

群別	投与法	治 療 5 週 後	治 療 10 週 後	治療15週後 6 週 観 察	治療20週後 25 週 観 察	治 療 25 週 後
I	INH(10mg) 毎 日					
II	INH(5mg)毎日+ SM(20mg)週2回					
III	INH(20mg) 週 2 回					
IV	INH(10mg)週2回+ SM(20mg)週2回					
V	対照 (未治療)					

接種局所の病変:

- A : 膿瘍
- N : 癬痕
- F : 瘻孔
- Cr : 痂皮
- U : 潰瘍

リンパ腺の大きさ:

-米粒大
-小豆大
-大豆大
-豌豆大
-蚕豆大またはそれ以上

内臓の病変:

- ▨: 結節数 1 コ以内
- ▨: " やや多数
- ▨: " 多数
- : " はなはだ多数

表 12 単球外および単球内結核菌に対する DSM, PAS, INH の発育阻止濃度

(川守田)

薬 剤	濃 度 判定日	単 球 外	単 球 内
		完全発育 阻止濃度	完全発育 阻止濃度
DSM	5 日	10 γ/cc	100 γ/cc
	7 日	10 γ/cc	1,000 γ/cc
PAS	5 日	1,000 γ/cc 以上	1,000 γ/cc
	7 日	1,000 γ/cc 以上	1,000 γ/cc 以上
INH	5 日	0.01 γ	0.1 γ
	7 日	0.01 γ	0.1 γ
DSM PAS INH 併用		SM 10 γ/cc PAS 10 γ/cc INH 0.01 γ/cc	

9. 3 者併用中の血中 INH 濃度

INH を体重プロキロ 4 mg 経口的に投与し 3 時間、6 時間に遊離 INH を Johnson²⁶⁾ 法、総 INH を Kelly-Poet²⁷⁾ 法で測定し小川 (政) 氏直立拡散法による

表 13 体重プロキロ INH 4 mg 投与後血中 6 時間値と病型、治療の推移との関係

INH 血中濃度	6 時間値	N.T.A.(入院時)	経過 (学研)	例 数
0.8 γ 以上	11 (19.4)	中 6 (54.6)	2a	1 (9.2)
		高 5 (45.4)	2b 3	5 (45.4)
0.8 γ~ 0.2 γ	23 (40.3)	中 12 (52.2)	2a	2 (8.6)
		高 11 (47.8)	2b 3	6 (26.1) 15 (65.3)
0.2 γ 以下	23 (40.3)	中 8 (34.8)	2a	6 (26.1)
		高 15 (65.2)	2b 3	8 (34.4) 9 (39.5)

る生物学的測定法と比較し、ほぼ同値を得たので、生物学的測定法を用いた。

(1) 結核患者に体重プロキロ 4 mg 投与し、3、6 時間 INH 値と病型、治療の推移との間には明らかな関係は認められなかつた (表 13)。

(2) 体重プロキロ 4 mg の 1/3 投与量では、6 時間後の血中濃度はきわめて低く、体重プロキロ 4/3 mg を朝昼投与しそれぞれ 3 時間の血中濃度は表 14 のごとく 0.4 γ 以上を示すものが多い。

表 14 体重 4 mg/kg の 1/3 量を朝昼 2 回投与した場合の血中 INH 濃度

N o.	年 令	1 回 目 (3 時間値)	2 回 目 (3 時間値)	病 型 お よ び 推 移	菌
1	26	0.3	0.2	Kaz \rightarrow 1	G (0) K (-)
2	21	0.8	1.0	B ₃ Kb ₃ \rightarrow 2 _a 2 _a	G (0) K (-)
3	20	0.5	0.2	B ₂ Kb ₃ \rightarrow 2 _a 2 _b	G (0) K (-)
4	18	0.8	0.9	B ₂ Kb ₃ \rightarrow 2 _a 2 _a	G (0) K (-)
5	22	0.5	0.4	C ₁ Ky ₂ \rightarrow 2 _b	G (0) K (-)
6	26	0.5	1.5	C ₂ Ky ₂ \rightarrow 3	G (0) K (-)
7	39	0.2	0.3	B ₂ Kb ₃ b ₃ \rightarrow 2 _b 2 _b	G (II) SM (10) P A S I N H
8	39	0.9	0.9	C ₂ \rightarrow 3	G (0) K (-)
9	22	0.4	0.2	C ₁ \rightarrow 3	G (0) K (-)
10	38	0.5	0.5	B ₂ Kb ₂ b ₂ \rightarrow 2 _a 2 _a	G (0) K (-)
11	35	0.2	0.4	C ₃ Ky ₂ \rightarrow 3 2 _b	G (0) K (-)

治療効果には血中濃度とともに他の要因すなわち病巣の解剖的变化、INH の滲透性とその部位の不活性化なども考慮しなければならない。

10. SM + PAS + INH の投与期間

Bartmann²⁹⁾ などの実験と一致し、結核菌増殖のない嫌気性条件下では INH の発育阻止作用はほとんど観

察できないが、SM にある程度認められた。INH、SM が共存するときこの作用が増強する。したがって、菌が陰転化病巣が被包されたときも PAS + INH に切りかえず、3 者併用を行なう。その期間はおおむね 18 カ月となる (表 15)。

IV む す び

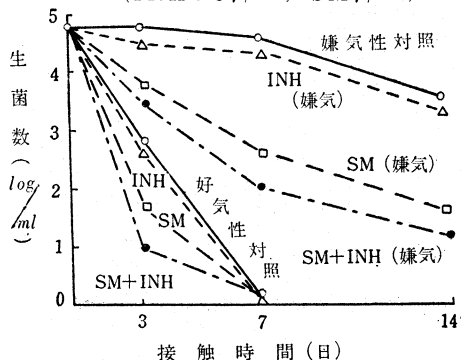
日本式 3 者併用療法は空洞ある肺結核の初治療にもつとも無難に長期に用いることができ、その効果もきわめてよい。病巣がより安定している場合には強化 3 者 (PAS 毎日と、SM INH 隔日ないし毎日のごとく併用) を用い効果を高めることができる。

シンポジウム参加の光栄を与えられた日比野進会長に深く感謝する。なお研究室新津季季、今野淳、長山英男、佐藤正弘、工藤穠、半田輝雄の各位の御協力と仙台宮城野病院佐藤守、芦沢久子、青沼賢治および仙台日赤病院山田俊一郎の諸博士の御援助を深く感謝する。

文 献

1) Mount, F. W. & Ferebee, S. H. : Amer. Rev. Tuberc., 70 : 521, 1954.
2) Williams, J. H., Jr. : V. A.-Armed Forces,

表 15 嫌気条件下の抗結核剤の作用 (INH 0.5 γ/ml , SM γ/ml)



使用菌株: H₃₇R_v
嫌気条件: デシケーター中で 99.96% Na 置換アルカリ性ピロガロール使用
薬 剤: SM 1, 5, 10 γ , INH 0.1, 0.5, 1.0 γ 単独および併用
接触方法: 菌液 (0.1 mg/ml) を蒸溜水および Dubosalbumin で作り上記薬剤を加えて好気性および嫌気性で incubate し一定日数後に生菌数を測定

- 91, 1955.
- 3) Wier, J. A., Storey, P. B., Tempel, C. W. & Weiser, O. L.: *Amer. Rev. Tuberc.*, 73 : 117, 1956.
 - 4) 熊谷岱藏 : 第 14 回日本医学総会, 昭30.
 - 5) 熊谷岱藏 他 : 日本医事新報, 1625 : 2699, 昭30.
 - 6) 熊谷岱藏 他 : 日結, 15, 特集号, 昭31.
 - 7) 熊谷岱藏 他 : 日結, 16, 特別号, 昭32.
 - 8) 熊谷岱藏 他 : 日胸, 19, 特別号, 昭35.
 - 9) 国立療養所化学療法共同研究班 : 結進, 28 : 1, 昭32.
 - 10) Berté, S. J. & Dunnington, W. G. : *V. A.-Armed Forces*, 19 : 55, 1960.
 - 11) Bert, S. J. & Dunnington, W. G. : *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 83 : 50, 1961.
 - 12) Harris, H. Wm. & Knight, R. A. : *V. A.-Armed Forces*, 19 : 21, 1960.
 - 13) Harris, H. Wm. : *V. A.-Armed Forces*, 19 : 49, 1960.
 - 14) Wier, J. A. : Donohoe, R. F., Duke, C. J. & Katz, S. : *V. A.-Armed Forces*, 19 : 66
 - 15) 黒羽武 : 胸部外科, 8 : 601, 昭30.
 - 16) Hart, P. D. : *Brit. Med. J.*, 4891 : 767, 1954.
 - 17) 具田勝美・篠田厚 : 結進, 24 : 1, 昭34.
 - 18) 熊谷岱藏 : 日本医事新報, 1895 : 3, 昭35.
 - 19) 熊谷岱藏 : 日胸, 20 : 1, 昭36.
 - 20) 田中健藏 : 結核, 33 : (増刊号) : 70, 昭33.
 - 21) Tirunarayanan, M. O. & Vischer, W. A. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 75 : 62, 1957.
 - 22) 漆崎一朗・小川政敏 : 医学と生物学, 47 : 206, 昭33.
 - 23) Winder, F. : *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 81 : 68, 1960.
 - 24) 菅原庸雄 : 抗研誌, 10 : 249, 昭30.
 - 25) 川守田淳 : 抗研誌, 11 : 76, 昭30.
 - 26) Johnson, W. J. : *Nature*, 174 : 744, 1954.
 - 27) Kelly, J. M. & Poet, R. B. : *Amer. Rev. Tuberc.*, 65 : 484, 1952.
 - 28) 小川政敏 : 日結, 16 : 417, 昭32.
 - 29) Bartmann, K. : *Beitr. Klin. Tbk.*, 122 : 94, 1960.

3. INH の 臨 床

— INH 代謝についての遺伝的、地理的ならびに臨床的研究 —

国立東京療養所 砂 原 茂 一

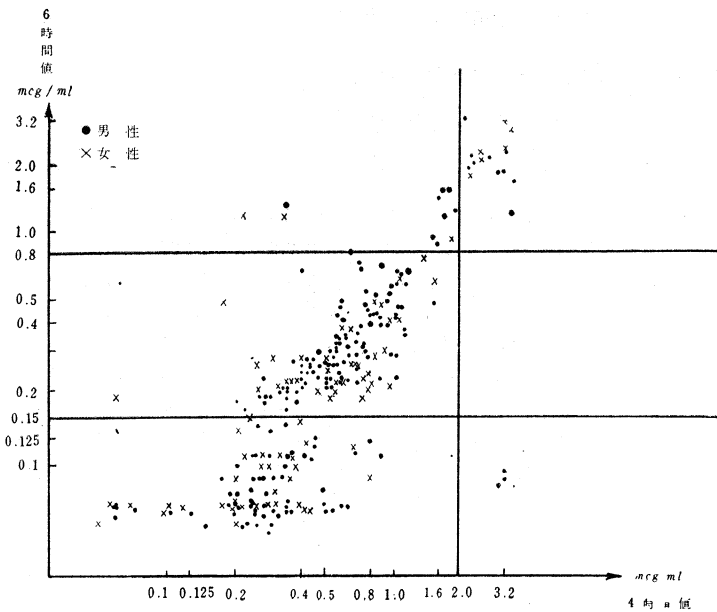
I Rapid(R), Intermediate(I), Slow(S), Inactivator の分類

血中濃度を3つに分類することは Mitchell にはじまると考えられるが、それ自身把握のきわめて困難な臨床効果との相関を足場としての分類であつたから客観性、合理性に乏しく各人各説の観を免れなかつたことは私¹⁾や Bartmann²⁾ が文献上の数字を収集整理して作製した一覧表をみれば明らかである。

われわれは直立拡散法を用いてすでに 3,000 人以上の血中濃度を測定しているが 4 mg/kg 投与後の濃度を方眼紙上にプロットすると 6 時間値において、自然に 3 群に分かれることを知り、次のごとく定義した(ただし、0.15 は 0.2 とまとめてもよいであろう)。

- Rapid ≤ 0.15 mcg/ml
- Intermediate $0.15 < < 0.8$ mcg/ml
- Slow ≥ 0.8 mcg/ml

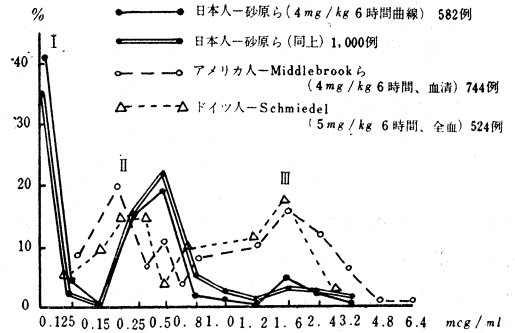
図 1 INH 4 mg/kg 負荷後血中濃度 4 時間と 6 時間の相関(275例)



この場合の 4 時間値や、8 mg/kg 投与時の 6 時間値はこのようにきれいには分かれなから代謝型の自然分類としては適当でない。

欧米の学者は I を 2 つの大きな集団の間にはさまれ

図 2 3 峰説と 2 峰説



た谷間と考え、したがつてきわめて幅の狭い地帯とみなしているため遺伝様式などを正しくとらえることができなかつたのであるが、後出の図 3 にもみられるようにわれわれの分類基準をあてはめると欧米人にも幅の広い I 集団が存在することが明らかとなる。彼らは Harris によつて代表される 2 峰 (Bimodality) 説をとつているが、比較的多数の測定例を記載している報告から作図して日本人のそれと比較すると図 2 のようになる。すなわち II 峰と III 峰は日本人にも白人にも存在する(ただし日本人では III 峰は低い)が日本人では別にもつとも高い I 峰が存在するのである。日本人については時を異にし対

象を異にしたわれわれの別々の測定群の曲線がよく一致することからいつて3峰 (Trimodality) 説は間違っていないと思われる。欧米人にもRに相当するI峰が存在するのであろうが例数が少ないためと測定方法の限界のため明らかに現われないのであろう。II峰はI, III峰はSにあたることはいうまでもない。

II INH 代謝型の遺伝様式

INH に関しての3つの代謝型が各個体に固定しているように見えるところから遺伝的關係の存在を疑うの

は自然である。実際 Knight and Harris³⁾ や Evans⁴⁾ が遺伝学的な試みを公にしているが、彼らの分類の根本が適当でないのであるから正しい法則の発見に成功しようがなかつた (たとえば Harris は S は劣性であるが R ははつきり分らないとした)。われわれの家族調査の結果は表1のごとくであつて、ほぼ十分な安全性をもつて「S と R はホモ接合体、I はヘテロ接合体であつて、S と R の両対立遺伝子間に優劣關係がない (without dominance)」という遺伝仮説をたてることができるように思われる。表中 *印例のみは例外のよう

表1 家系調査の成績

	結婚数	子供の数	Rapid		Intermediate		Slow	
			観察数	期待値	観察数	期待値	観察数	期待値
R × R	4	8	8	8	0	0	0	0
P × I	6	14	11	7	3	7	0	0
I × I	4	9	4	2.25	4	4.50	1	2.25
R × S	2	5	0	0	5	5	0	0
S × I	4	11	1*	0	6	5.50	4	5.50
S × S	0	0	0	0	0	0	0	0
計	20	47	24		18		5	

にみえるがこの例の血中濃度は0であつて、その父は0.94, 母は0.2であつたため S×I とされたが、0.2というところに測定の誤りがあつて実は母はRであつたのであろう。生物学的測定であるからこの程度の過誤はやむをえないと思われる。このような境界的な数値の場合は別として、R×RからSが、またS×SからRが生まれるはずがないのであるから親子鑑別にも利用できるのではないかとひそかに私は考へている。もちろん

家族調査としてはわれわれの今まで扱つた家族数は少なすぎるから100家族程度にまで増すため現在努力中である。

III 集団遺伝学的検討—地域差

家系調査の不十分さを補う意味も含めて日本列島内の各地域および周辺諸国の住民について測定を行ない、集団遺伝学的な検討を加えたが表2はその一部である。

表2 人種差, 地方差—集団遺伝学的検討—

		形質の頻度 %			対立遺伝子頻度 †			任意交配検定 ††		
		S	I	R	S 遺伝子	R 遺伝子	σ	χ ²	p	
日 本 人	北海道	9.3	48.6	42.1	0.33645	0.66355	0.03275	0.830	0.3	<0.5
	東北	7.1	33.9	58.9	0.24107	0.75893	0.04099	0.296	0.5	<0.7
	関東	12.6	45.6	41.8	0.35437	0.64563	0.03380	0.001	0.91	
	中部	8.8	38.2	52.9	0.27941	0.72059	0.05518	0.087	0.7	<0.8
	近畿	13.7	49.2	38.1	0.37302	0.62698	0.04308	0.159	0.5	<0.7
	山陽	10.7	55.4	33.9	0.38393	0.61607	0.04660	1.622	0.2	<0.3
	山陰	18.2	45.5	36.4	0.40909	0.59091	0.05315	0.158	0.5	<0.7
	四国	26.5	26.5	47.0	0.39706	0.60294	0.05933	6.798*	0.001	<0.01
	九州	11.0	46.1	43.1	0.32927	0.67073	0.04219	0.099	0.7	<0.8
ア イ ヌ 人	アイヌ	2.1	37.5	60.4	0.20833	0.79167	0.04204	0.899	0.3	<0.5
	沖繩	14.6	51.5	33.9	0.40323	0.59677	0.03115	0.650	0.3	<0.5
	朝鮮	9.0	44.5	47.0	0.31707	0.68293	0.05138	0.008	0.9	<0.95
	タイ	28.8	52.9	18.5	0.54167	0.45833	0.03392	0.427	0.5	<0.7

まず遺伝形質の頻度をみると同じ日本人でも北方には S が少なく大体南西にいくに従って増している。つまり地域差がある ($\chi^2=27.096$, D. F. =12 であつて $P>0.001$ の有意水準)。そこで S 遺伝子の頻度 (p^*) と, R 遺伝子の頻度 (q^*) を最大確度法 (Maximum likelihood method) で算出して推定すると対立遺伝子頻度も形質のそれに平行し S は北に低

$$p^* = \frac{S + \frac{I}{2}}{N} \quad S = S \text{ の頻度}$$

$$q^* = \frac{R + \frac{I}{2}}{N} \quad I = I \text{ "}$$

$$p^* + q^* = 1 \quad R = R \text{ "}$$

$$\sigma^2 = \frac{pq}{N} \quad N = S + I + R$$

く南に高い一般的傾向が指摘できる。ただし、北海道の日本人と関東 (東京を含む) は日本人の遺伝子頻度の平均値 (S : 0.35227, R : 0.64773) に近い値を示している。これらの地区の住民は日本各地からの移住者によつて主として構成されているからであろうか。説明のつかないのは九州地方の S 遺伝子頻度が低いことである。朝鮮人も低い。とにかく正常形質にこのような頻度の差のあるものは他にまだ知られていないのである。

本形質における 2 つの対立遺伝子の頻度はみられるようになりかなり高いから両対立遺伝子に対する淘汰の圧力はさほど強くないと推定される。したがつてわれわれの遺伝仮説が正しいとすればそれぞれの集団ごとに Hardy-Weinberg 法則が成立するはずである。S 形質の期待頻度は p^2 , I が $2pq$, R が q^2 で与えられるからこれと観察値との差を次式で検定できるのである。表に

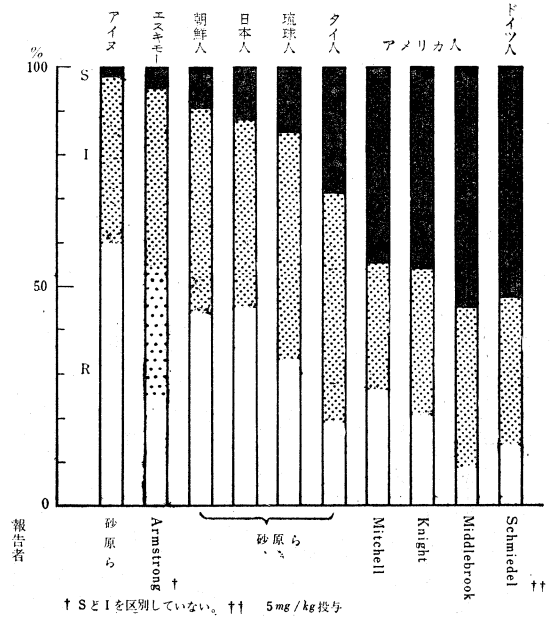
$$\chi^2 = \frac{N(I^2 - 4SR)^2}{(2S+I)^2(2R+I)^2} \quad D. F. = 1$$

明らかなように四国地方を除いてきわめてよく期待値が観察値に一致している。したがつて任意交配が成立することとわれわれの遺伝仮説が間違っていないことが証明されたといつてよい (四国については再検討が行なわれるはずである)。なおその後これらの各地方の大部分において、合計 1,000 名をこえる新しい対象についての再調査が行なわれたが、以上の結論を再確認することができた。

IV 人種的差異

われわれが INH 代謝型に興味をもちだしたのは 1956 年小川が直立拡散法を確立し日本人の血中濃度をはかりはじめたときアメリカから報告されていた数値との開きに驚いてからのことであつた。その後

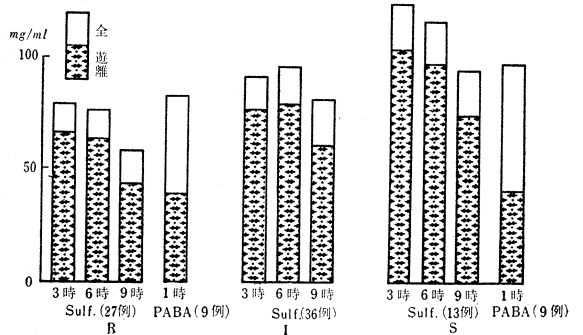
図 3 人種差



Morse⁵⁾ や Harris⁶⁾ の仕事でこれは最初われわれが推測していたような技術的な差ではなく人種差であることが明らかになつたし Armstrong⁷⁾ によつて日本人よりももつと INH を不活性化しやすいエスキモー人が見出された。われわれは今回の遺伝学的研究と平行して日本周辺の諸人種の比較研究を行なつて日本人と白人との間のギャップを埋めることができた (図 3)。

やはり北から南に移るに従つて S 形質がふえること、アインズはエスキモーよりも S 形質が少ないことが注目される。このような淘汰の原因は何であるか今のところ明らかでない。白人間にもわれわれのような方法論をもつてすれば形質や遺伝子頻度の差がみられるのではないだろうか。

図 4 INH 代謝型別血中遊離 Sulfisoxazole および PABA 濃度 (Sulf. 1 g 経口, PABA 10 mg/ml 静注)

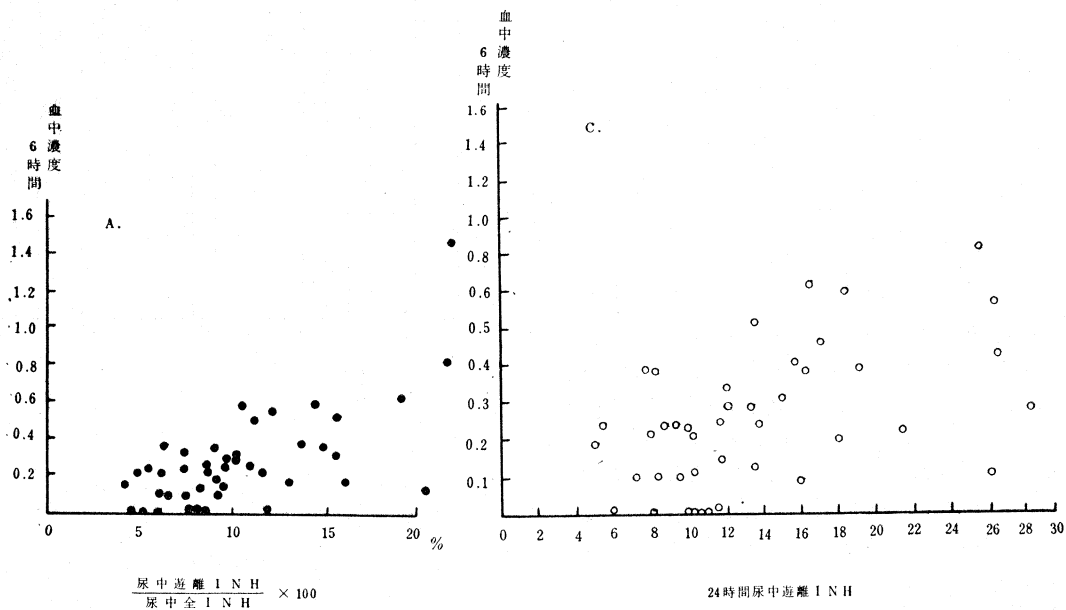


V Acetylation 一般

化学的体質学あるいは生化学的個性 (Biochemical individuality-Williams) の研究についての興味ある手

がかりを得たことになりそうであるが、それなら INH 代謝にだけ執着しないで Acetylation 一般、補酵素 A の働きというような、より広い観点に問題を押し出すことが許されよう。この意味で、PAS, PABA, Sulfa

図5 6時間血中濃度と6時間, 12時間尿中遊離INH量および6時間遊離INH% (4mg/kg INH 負荷)



B. 代謝型と6時間尿中遊離INH量

血中INH→ 尿中遊離INH↓	R	I	S
10 mg >	17	8	0
15 mg >	14	9	2
15 mg <	6	6	4

剤の非活性化の様態をINH代謝型別に調べてみたが中間的な結論としては Sulfa 剤がもつともよくINH代謝に相関するようである (図4)。

VI 尿中代謝物

Rapid, Slow ということは最初尿中排泄物について

図6 尿中INH代謝物 (4mg/kg 経口投与)

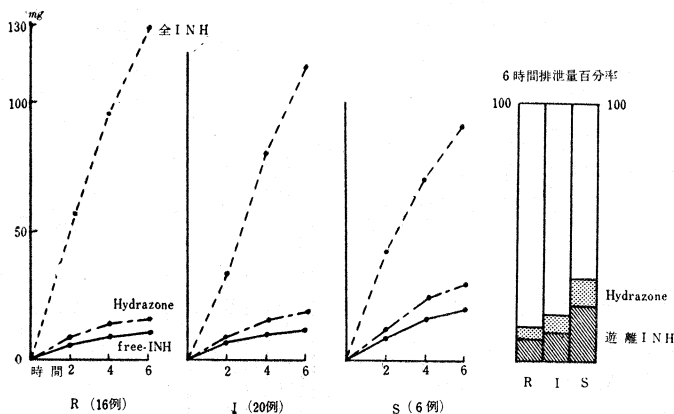
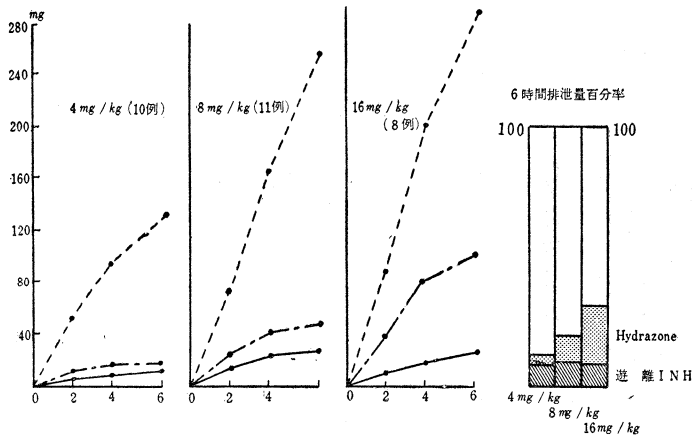


図7 Rapid に INH を増量投与した場合の尿中代謝産物

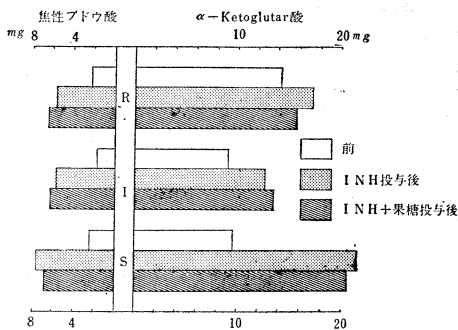


気づかれたことであるが分類基準が確立したのは血中濃度の測定が進歩してからである。もし尿中排泄に基づいて分類が可能であるなら臨床的研究にも遺伝的研究にも大変便利であろう。われわれの成績では尿と血液は大まかには相関するが(図5), 分布曲線の裾野が重なり合うから(B)尿中排泄量に基づいてS, I, Rを分類することは今のところ無理なようである。

ところで尿中排泄の分画を調べると全INH排泄量は $R > I > S$, 遊離INHは逆に $R < I < S$ であつてSにHydrzone分画が多いことが目につく(図6)。RにINHを増量投与した場合は尿中遊離INHの絶対量はもちろん増すが%で表わすとほとんど増加せず, Hydrzoneが増えてAcetyl-INHが減少していることが目につく(図7)。このような観察からするとHydrzoneがもついろいろな意味についてもう一度考え直すことが必要のように思われる。

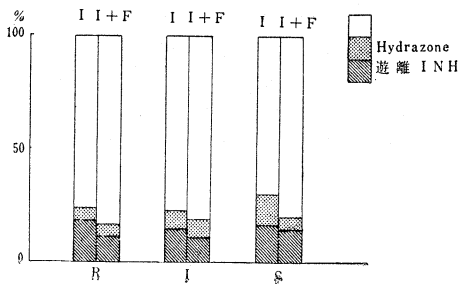
そのような企ての一つとしてそれ自身 α -Ketoglutar酸や焦性ブドウ酸排泄を促さずの果糖をINHと同時に投与したが, 果糖はむしろINHのAcetyl化促進に

図9 INH 単独および INH+果糖負荷の尿中焦性ブドウ酸および α -Ketoglutar酸排泄に及ぼす影響 (INH 4 mg/kg 経口, 果糖 20 g 経口)



働くようである(図8)。このときの尿中の α -Ketoglutar酸や焦性ブドウ酸を直接測定するとやはりINHによる増加以上には増していない。なおこれらの糖代謝中間産物のINH投与による増加率は $R < I < S$ の順であること(図9)はHydrzoneの動きとよく一致している(図6)。

図8 INH (4 mg/kg 経口) および果糖 (20 g 経口) 投与後6時間尿中排泄INH分画 (I: INH, F: 果糖)



VII INH 少量, 普通量および大量療法の効果比較

血中濃度の問題に直接, 間接に関連してINH投与量と臨床効果との相関が果しない論争の種となっている。私は8)第15回日本医学会の講演の中でINH大量は重症群においてのみ普通量にやや抜きんでるか3者には到底及ばないとしたが今回の成績もそれを裏付けるものであつた(図10)。18 mg/kgまで増しても目覚ましい効果の差が認められないのである。それなら逆にどこまでINH投与量を減らしうるかを知ろうとし

図10 有空洞高度進展例に対するINH大量療法の意義
— 6ヵ月培養陰性化率 (国療化研) —

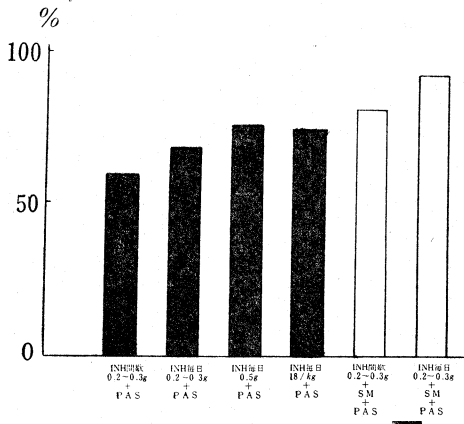
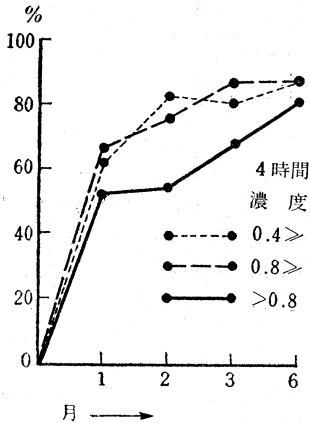
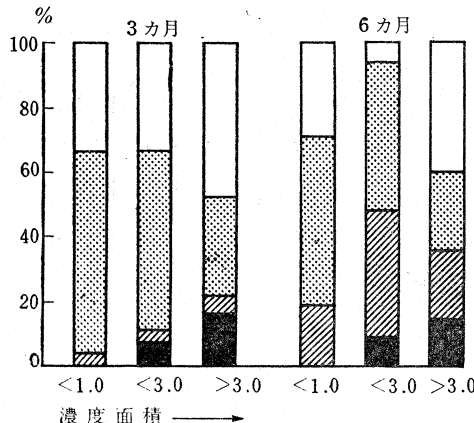


図11 血中濃度と臨床効果の相関

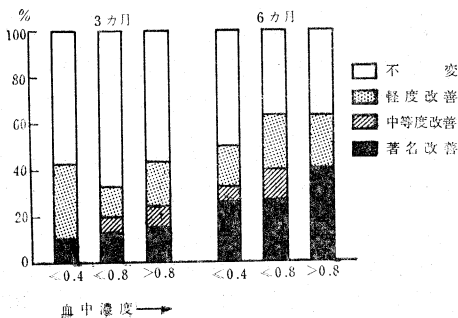
A. INH+PAS 治療培養陰性化率と INH+PAS 実際量投与後血中濃度



B. INH+PAS 治療基本型変化と INH+PAS 実際量投与時濃度面積



C. INH+PAS 治療空洞改善率と INH+PAS 実際量投与後濃度 (4時間)



て初回例を1例おきに2 mg/kg 1日2分服26例と4 mg/kg 2分服25例(ともにPAS併用)の2群に配置して1ヵ月観察したが決定的な差を見出さなかった。

Ⅷ 血中濃度と治療効果の相関の検討

今まで、血中濃度の臨床的意義を説得力のある形で明らかにしようと試みながらわれわれは常に失敗してきた。そこで今度は国療化研第3,4次の症例(無作為割当て,初回治療)を用い,単一治療方式別(たとえばINH+PASのみ)に,またX線病型別に扱いかつ同一症例にINHの治療実際量投与および4 mg/kg投与試験を平行して行ないその2,4,6時間目の各濃度をそれぞれ数段階に分けまたは血中濃度面積として表わす等できるだけ多角的な分析を試みた。2~3の成績を

見本として掲げる(図11)。

結論的にいうと 1) 実際量投与のほうが4 mg/kg投与より臨床効果に相関しやすいこと, 2) 菌所見ではどのように扱ってみても相関が認められがたかつたこと, 3) 基本型変化がもつともよく相関すること, 4) 空洞変化もいづれの場合も有意差は認められないこと, を知った。今後の研究の積み重ねが必要なるに思われるのであるがINH血中濃度と臨床効果との間にいくらかの相関が存在することを推定する足場をはじめ得たように考えている。

付記: 本研究の対象は大部分国療化研参加諸施設から提供されたし, またタイ国の Central Chest Hospital, 琉球結核研究所その他公私の多くの機関の協力を得た。本報告はこれら諸施設との共同研究とみなさるべきものである。なお遺伝学的検討にさいしては田中克己教授の多大の助言, 援助を得た。なお本研究には U. S. Army Research and Development Group から研究費の一部の援助を得た。これら各方面の方がたの厚意に対し心からのお礼を申し上げたい。

この研究の直接の担当者は浦野元幸, 古田清一, 向山

弘茂, 川井和夫, 三井美澄, 横田英夫, 今泉真澄および直立拡散法創始者としての小川政敏の諸君である。これらの人びとと研究室関係, 集計関係の助手諸君に厚く感謝する。

文 献

- 1) 砂原: 日本医事新報, 1926: 23, 昭36.
- 2) Bartmann, K. & Massmann, W.: Beitr. Klin. Tuberk., 122: 239, 1960.
- 3) Knight, R. A., Selin, M. J. & Harris, H. Wm: Trans. 18 Conf. V. A., 61, 1959.
- 4) Evans, D. A. P., Mauley, K. A. & McKusick, V. A.: Brit. Med. Journ., ii 495, 1960.
- 5) Morse, W. C., Rei, T. S., Roque, F. T., Christianson C.S. & Tempel, C. W., 結核, 33: 258, 昭33.
- 6) Harris, H. Wm, Knight R. A. & Selin, M. J.: Am. Rev. Tuberc. and Pulm. Dis., 78: 944, 1958.
- 7) Armstrong, A. R.: Am. Rev. Resp. Dis., 80: 588, 1960.
- 8) 砂原: 第15回日本医学会総会, 昭34.

3. INH の臨床

特別発言(1)

INH の代謝と臨床

慶応大学医学部 五味 二郎

(1) 206名の肺結核患者について活性 INH の血中濃度を小川氏直立拡散によつて測定した。pro kilogram 4 mg の INH を投与後 6 時間目の血中濃度 0.8 γ/cc 以上のものを slow inactivator, 0.79~0.151 γ/cc のものを intermediate inactivator, 0.15 γ/cc 以下のものを rapid inactivator とすれば、それぞれ 10.2%, 38.3%, 51.5% であつた。

(2) INH を含む化学療法の治療効果が slow, intermediate, rapid inactivator の 3 群の患者の間において差があるか否かを検討したが、明らかな差は認めえなかつた。しかし今後より多くの症例について検討することが必要である。

(3) これらの患者から slow inactivator 15 名, intermediate inactivator 10 名, rapid inactivator 28 名を選び、sulfathiazole 1 g を投与し、血中および尿中の遊離型ならびに結合型濃度を定量し、アセチル化率を計算した。

服用 6 時間後の遊離 sulfathiazole の血中濃度は、slow inactivator では 27 γ/cc 以上は 53.4%, 20 γ/cc 以下は 13.3%, intermediate inactivator では 27 γ/cc 以上は 20%, 20 γ/cc 以下は 50%, rapid inactivator では 27 γ/cc 以上は 7.1%, 20 γ/cc 以下は 67.9% であつた。

服用 6 時間から 8 時間後の尿中に排泄された sulfathiazole のアセチル化率を測定したところ、slow inactivator では 23.9% 以下のものは 80%, 35.1% 以上は 23.9% 以下は 80%, intermediate inactivator では 23.9% 以下は 35.1% 以上は 40%, rapid inactivator では 23.9% 以下は 3.6%, 35.1% 以上は 82.1% であつた。

以上の成績により INH の inactivation の程度は

尿中 sulfathiazole のアセチル化率を測定することによつて大体推測しうるものと思われる。しかし尿中 sulfathiazole のアセチル化率の個体差は、活性 INH の血中濃度の個体差ほど顕著ではない。このことは INH の生体内代謝においてアセチル化以外の機転が考慮されねばならない。

(4) INH 0.2 g を肺結核患者 15 名に経口、筋注、点滴静注の 3 種の方法によつて投与し、各投与方法別に、尿中に排泄された INH のアセチル化率を掛見氏変法によつて測定した。筋注ならびに点滴静注においては投与後 2 時間までの尿中に排泄された INH のアセチル化率は経口投与よりもはるかに低く、また投与後 30 分までの尿中 INH のアセチル化率は点滴静注がもつとも低い。

(5) rapid inactivator の肺結核患者 5 例に INH 0.2 g を経口投与、筋注、点滴静注、INH 0.2 g と PAS 9 g を点滴静注し、投与後 15 分、30 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間ごとに採血し、小川氏直立拡散法によつて活性 INH の血中濃度を測定した。

INH と PAS の点滴静注はもつとも高い血中濃度を示し、かつその高濃度持続時間ももつとも長く、ついで INH 単独点滴静注が高い血中濃度を示した。点滴静注には 400 cc の生理的食塩水に薬剤を溶解したが、注射時間に約 1~2 時間を要するので、この時間中も相当高度の血中濃度を維持するものと考えられる。

INH の点滴静注法は INH の血中濃度をきわめて高く、かつ数時間にわたつて維持しうる方法である。

(6) 肺結核患者 24 例 (うち重症患者 19 例) に INH の点滴静注を隔日に 6 カ月間行ない、その約半数に菌培養陰性化をきたした。

特別発言(2)

INH 耐性結核菌の増殖阻止法の考察および毒力

大阪大学微生物病研究所竹尾結核研究部 庄 司 宏

INH 誘導体,あるいはINHの併用剤に要請される諸条件のうち,耐性菌に対するINHの抗菌作用の増強について検討を行なつた。その根拠は,第32回本学会シンポジウム「結核菌の薬剤耐性」で述べたごとく,「INH耐性菌は,なおINHの作用を受ける必須代謝系に依存しており,なんらかの機構によつて,

INHが菌体中に侵襲することを抑制することにより耐性を発揮している」との想定である。したがつてINH耐性菌は特定の条件のもとで,INHによる増殖阻害を受けるはずである。SalicylaldehydeのHydrazone化合物がINHと共存する場合,耐性菌の増殖が阻害され,また1-Isonicotinoyl-2-salicylidenehydrazineが耐性菌に強く作用することを見出し,これらの試剤を用いて,INH耐性菌感染マウスについて治療実験を行なつたが,所期の効果を得ることはできなかった。さらに有効な試剤の検索を行ない,2-Salicylidene hydrazino-pyrimidineが耐性菌に対するINHの抗菌作用を著しく増強し,また1-(2-Diethylamino-1,3,4-thiadiazol-5-yl)-3-p-hydroxyphenyl thiourea, 2-Mercapto-4-methyl-5-phenyl mercapto thiazoleも同様な作用を示すことを認めた。これらの所見は,耐性菌の耐性発現に必須である機能的な条件が,添加試剤によつて阻害されたために起こつたと考え

られるが,他方耐性菌に機械的な障害を加えても,INHが耐性菌に作用することが確かめられた。それぞれ単独ではINH耐性菌の増殖を阻止しない濃度のINHとLysozymeを添加した培地で,耐性菌の増殖が阻害された(本学会守山報告)。SM耐性菌ではかかる所見は認められず,結核菌のINH耐性とSM耐性の成立が相違していることも明らかである。またINHの生体内での抗菌機作に,生体内因子が寄与していることが示唆される。

INH耐性菌の毒力については,その毒力が,ウサギ,モルモットに対して低下していてもマウスには必ずしも低下しておらず,BCG型弱毒菌と同一には考えられない。ヒトについての毒力に関しては,(1)INH耐性菌によるヒトの初感染,あるいは外因性再感染の頻度,(2)INH高耐性菌を高率に証明しうる肺結核患者でのシューブの発生頻度あるいは予後,(3)肺結核患者の外科的処置にさいしての合併症発生の頻度,などから想定されるが,実験的には動物試験から類推せざるをえない。ウサギの肺に実験的に作成した結核性空洞あるいは乾酪巣内でINH耐性菌はBCG型弱毒菌と異なり容易に消滅しないことを確かめた。INH耐性菌はたとえその伝達性が減弱していても,高耐性菌の喀出の続いている患者にとつては危険がないとは断定しえない。

特別発言(3)

INHの生体内代謝

名古屋大学医学部日比野内科 伊 藤 和 彦

投与されたINHの生体内代謝物の解析については,その分離,回収の方法および生体内濃度測定の問題でまだ十分の成果があげられていない。そこで私は投与されたINHがいかなる誘導体として存在し,これがどのように代謝されていくかを解明せんとした。

INH代謝産物を比較的温和な方法で良好な回収率を得ることを目的に種々除蛋白,抽出法を検討を加え,誘導体をpreparationする方法としては,2倍量のethanolにより除蛋白,上清を減圧濃縮,生成する濁濁はクロロフォルム処理により除去,さらに濃縮して約1/100量にし,これを上行法濾紙クロマトグラフィーに

より展開した。

carboxyl-¹⁴C INHを使用してD-D系マウス体内における代謝を検討した結果,2πcounterによる比放射能は,注射後1時間における分布をみるに,total activityで,肝,腎,脳,心,肺の順に高く,relative specific activityで腎,脳,肺,肝の順であつた。

クロマトグラムの各spotの検出はratemeterを使用した,各臓器とも5~6コのspotを認め,そのrechromatographyを行ない,合成INH各誘導体と比較し,Rfの小さいものから,glucose-INH, α-ketoglutarate-INH, pyruvate-INHおよびisonicotinic acid,

free-INH, acetyl-INH を同定した。

各臓器における時間的変化をみると、各臓器とも acetyl-INH に比していわゆる hydrazone type の誘導体がかかなり存在する。すなわち、まず血中に glucose-INH あるいは α -kg-INH を中心とすると思われるいわゆる hydrazone type の INH 誘導体の形成が認められ、free-INH は初期において比較的低いながら、1 時間後に最高値に達し、2 時間に急速な減少がみられた。

また臓器中の各誘導体は血中の濃度と大体平行し、1 時間後に最高の濃度を示すが、とくに肝においては1 時間後に acetyl-INH 相当部分が濃度が高い。尿中では初期から hydrazone type, とくに glucose-INH の排泄が認められ、acetyl-INH は経時的に順次蓄積が認められた。

また INH を経口的に投与後、人血を採血、heparinize してから、血漿および血球成分に分離し、preparation して測定するに両成分ともに3 コのナフトキノン陽性 spot を認め、そのうちに、free-INH および glucose-INH を同定した。すなわち人血中に glucose-INH はかなりの量存在し、またそれが血清中のみならず、血球からもほぼ同量認められた。

次に glucose-INH, acetyl-INH を肝 homogenate とともに incubate し、遊離する INH を測定した結果 acetyl-INH の分解は全く認められないのに対し、glucose-INH は明らかに free-INH を分離する。

以上の結果から ^{14}C -INH 投与の動物実験から INH の代謝の初段階において acetyl 化に先立ちいわゆる、hydrazone type と考えられる諸誘導体が形成されており、かつまた尿中にも同様の物質が acetyl-INH または free-INH 以上に排泄されている。また人血中における INH 誘導体の検索を行なった結果、血液の液体成分とほとんど同程度に細胞成分中に free-INH および glucose-INH と考えられる部分が認められたことは INH の血中濃度を論ずる場合、細胞成分中のものも無視できないことを意味する。また glucose-INH の存在は動物実験と考えあわせ、人間においてもいわゆる hydrazone の形成が代謝における主要な意味を有するものといえよう。マウス肝 homogenate を使用して glucose-INH の分解を検討した実験からは、この INH hydrazone は生体内で free-INH に返り再び active-INH として抗菌力を示しうることを暗示している。