

# 一 般 演 題

## シンポジウム(1)INHの血中濃度

1101. Isoniazid の代謝に関する研究 (1) 化学的定量法の検討と応用 阿部秀夫・堀田釘一・稲垣力 (愛知県立尾張病)

研究の目的は化学的定量法による Isoniazid の代謝を究明するにある。定量法は最近, Drs. Bells and Littleman の提案による Isonicotinic acid, acetyl-Isoniazid, free-Isoniazid の分離法を改良し, これに Dr. Walter の発色法を併用したものである。本法は, Specificity, Sensitivity, Recovery, Reproducibility とともに良好で Sample (Plasma, Urine) 1 cc 中より 0.1 g/cc の濃度を容易に検出する。経口的に与えられた free-Isoniazid の Plasma および Urine 中に現われる Metabolic Pattern は種々で, 著しい個人差を示すが, これまでにわれわれの得た結果は大体において以下の 4 型に分類する。(Plasma および Urine 中の free-Isoniazid, acetyl-Isoniazid, Isonicotinic acid 量の相関より分類) [第 1 型] 3 者とも投与後 30 分 ~ 2 時間で Plasma 中に最高濃度を示し, その後は徐々に減少して 24 時間後には free-INH はほとんど認められず, 他はわずかながら認められる。Urine 中には Isonicotinic-acid が圧倒的大量に排泄され, 他 2 者もわずかながら排泄される。Urine 中への回収は平均 50 % である。[第 2 型] 第 1 型に比し free-INH の血中排除が速やかで 4 時間前後において消失し, acetyl-INH も濃度著増せず, 6 時間前後で血中から消失する。Urine 中には Isonicotinicacid, acetyl-INH が著増し, free-INH はやはりわずかながら認められる。[第 3 型] free-INH, acetyl-INH が低濃度ながら平均に維持されて, Isonicotinicacid のみが著増する。Urine 中への free-INH の排泄が前 2 型にくらべて高度でしかも 24~48 時間尿にかえつて増加する。[第 4 型] 3 者とも著しい増加を示さず, 6 時間後に free-INH が増加する傾向を認める。Urine 中への free-INH の排泄は前 3 型に比し多量である。

〔質問〕 村田彰 (国療東京)

東京療養所においては横田らが Nielsch の方法を用いて, INH-Free は非常によく回収できるが, Acetyl-INH は回収がうまくいかないとのことである。なお先生のテーマ中, 尿中にイソニコチン酸がたくさん出てい

るが, このカーブはわれわれが尿中 Acetyl-INH をナフトキノンで定量した場合と似たところがあること, 次にシアンプロミードによる発色法では時間的に Acetyl-INH が桃色→紫色→青となり, IHMS も桃色→濃紫となること, ニコチン酸とニコチン酸アミドは前者が薄紫で後者が赤紫と, 非常に紛らわしい発色を呈するので定量にさいし, Acetyl-INH がうまく回収できるかどうかお伺いしたい。

1102. 寒天平板拡散法による INH 活性濃度測定法ならびに測定成績 (2 報) 金沢裕 (新潟鉄道病)

著者は倉又とともに薄層カップ法で体液中 INH 活性濃度測定可能なことを知つたが (第 8 回化学療法学会 昭 35 年 7 月), ひき続き本法の鋭敏化について検討を加えたので報告する。〔測定方法〕感性ディスク用培地 (日産) に 2 % グリセリン, 0.0002 % マラヒットグリーンを加え pH 7.8 に修正し, 5 ml 宛シャーレに分注し水平に固める。非病原性抗酸性菌グラス株 1 白金耳を 0.05 % Tween 80, 2 % グリセリン加ブイオン 5 ml に接種, 1 夜培養し, その上層液を 40 倍に稀釈その 1 滴 (0.05 ml) 宛を寒天平板上に落とし, 10~20 程度のガラス玉を動かして均等に接種する。INH を 4, 2, 1, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0 mcg/ml の濃度に血清に加えて標準とする。平板上にカップを立て標準ならびに被検体をみす。2 時間室温に放置後 37 °C に 40~46 時間程度阻止円の出現するまで培養し, 現われた阻止円の直径を垂直二方向より測定して平均を求める。半対数方眼紙上に標準曲線を描き, その上から被検体濃度を算出する。〔低濃度測定変法〕本法の測定可能限界は 0.2~0.3 mcg/ml であるが, さらに低濃度測定を要する場合はあらかじめ被検体に 0.15 mcg/ml の割合に INH を加え常法と同様に測定算出して, 最後に 0.15 mcg/ml を減ずれば, 被検体濃度 0.15 mcg/ml まで十分測定される。本法の実験誤差を検討したところ, 標準, 被検ともに 1 コのサンプルを用いた場合は最大 152~67 %, 2 コでは 136~76 %, 4 コでは 126~83 % の成績が得られた。本法では 1 回の測定に要する検体は 0.25 ml で十分であるので測定数をふやし精度を上げることができる。ついで 33 人の成人に INH を 4 mg/kg に経口投与し 2, 4, 6 時間にわたり本法により血中 INH 活性濃度を追求し, 本法が INH 不

活性化型式の測定にルチンワークとして用いられることを確かめた。

〔質問〕 村田彰 (国療東京)

① 私は今まで INH を人血清に混入するだけで多少 INH が変化を受けるという立場をとつている。すなわち INH 50 mg/cc の割合に血清に混入すると PPC によりヒドラゾン型と思われるスポットをみるし、また INHG を血清に混入して孵卵器に 2 時間ばかりおくと、立派なイソニコチン酸のスポットをみる事ができる (この出来方は各血清により異なる)。このように INH は血清中で変化をある程度受けることは確かと思うが、演者のように 0.15  $\gamma$  余分に血清を加えてあとで引きさるといふ場合、測定値に影響はないか。② 演者の今までの方法と、0.15  $\gamma$  加にて実施する方法とを 0.5  $\gamma$ /cc くらいの濃度で実測した場合一致するか。

〔回答〕

① 低濃度測定法として 0.15 mcg/ml をあらかじめ被検系列に加えることは、INH を含まない体液に標準 INH を含ませて標準系列を調製することとほぼ同様に考えられる。② 実験的にも、被検系列にあらかじめ 0.15 mcg/ml を加えた場合の最終的算出値は著しい変動をきたさない。③ また 0.15 mcg/ml を加えることにより 0.4 mcg/ml 程度以下の検体も、標準曲線の直線部分 (0.4 mg/ml 程度以上) を利用しえられる傾向があるので実験誤差は必ずしも大きくはならない成績が得られている。

### 1103. 螢光定量法による INH 血中濃度の研究 鏡山松樹・間嶋正男 (健保星ヶ丘病)

従来の INH 血中濃度の化学的定量法は測定限界が 0.5  $\gamma$ /cc 程度で臨床の応用に不適であり、また細菌学的方法は感度が高いが熟練を要し、また結果判定までに数日間を要する等の欠点がある。しかるに最近 Peters が螢光法による新法を発表し測定限界は 0.1  $\gamma$ /cc で臨床的に応用可能な方法であると報告した。そこでわれわれは Peters の方法を追試検討し、さらに新法を用いて下記の研究を行なつた。〔研究方法および成績〕 ① Peters の INH 測定法の追試検討: Peters の INH 抽出法は振盪機を用い同条件で所定時間振盪抽出すると抽出率は 92% で一定であり、INH は PAS, サルファ剤, PZA と完全に分離抽出される。またこの抽出率は INH の水溶液でも既知量の INH を添加した血清でも同率で蛋白に結合した INH も同様に抽出される。抽出液の一部を遊離 INH 用とし、Peters 法により発現した螢光を八木式の螢光光度計を使用測定すると 0.1 ~ 10  $\gamma$ /cc の範囲で螢光の強さは濃度に正比例し、信頼性のある測定限界は血漿中濃度で 0.1  $\gamma$ /cc ある。また発現した螢光は 10 分後最高となり、1 時間安定である。抽出液の残りを総 INH 用とし Peters と同様 Kelley

& Poet の方法により総ヒドラジドを測定すると信頼性のある測定限界は血漿中濃度 0.5  $\gamma$ /cc である。以上により臨床的に応用可能な方法と認めた。② 健康人の INH 0.2 g 内服後の逐時的血中濃度推移 (5 例平均) 投与 2, 4, 6 時間後の血中濃度は遊離 INH は、それぞれ 1.7, 0.9, 0.6  $\gamma$ /cc 総 INH はそれぞれ 6.5, 4, 3.5  $\gamma$ /cc であつた。③ 結核患者 41 例の INH 単独内服 2 時間後の血中濃度遊離 INH 最高 4.4  $\gamma$  最低 0.2  $\gamma$  平均 1.9  $\gamma$ /cc 総ヒドラジドは最高 13  $\gamma$  最低 3  $\gamma$  平均 6.5  $\gamma$ /cc であつた。以上の成績を同一方法による Peters の成績と比較すると遊離 INH は低値であり総ヒドラジドはほぼ同様である。醗化率は平均 71% で Peters の 51% に比しかなり高く、日本人の血中遊離 INH 値の低い理由は醗化率が高いためと思われる。性別による差は認められず個人差が著しい。④ PAS, サルファ剤併用の INH 血中濃度に及ぼす影響, PAS 併用の影響を 17 例について検討すると総ヒドラジドは大差がないが遊離 INH は明らかに上昇を示す。サルファ剤併用による影響を 15 例についてみると従来の報告と異なり遊離 INH 値の下降する例が多くみられた。

〔質問〕 伊藤三千穂 (国療大阪)

名大の長谷川先生の御報告、またわれわれのこれまで行なつた実験等の結果からみて、血中ヒドラゾン型 INH の存在は確実であるが、その点で高い感度をもつ螢光測定法でこれを分別定量する方法は考えられないものか。

〔回答〕 間嶋正男

現在のところヒドラゾン型を分別定量する明案がない。今後研究したいと思う。

〔質問〕 村田彰 (国療東京)

INH の定量を 1 オーダー下げするためには螢光定量が良いと思われるが、ただ free-INH を負荷した場合は 0.1  $\gamma$ /cc ままでうまくいくが、これに Hydrazone 型を混ざると、やはりせいぜい 0.4  $\gamma$ /cc 程度が確実との研究があるが、演者の方法でも Hydrazone 型が混じた場合は、これも一緒に定量にひつかりはしないだろうか。

〔回答〕 間嶋正男

抽出法の最後の段階で N/10 HCl を使用するのでヒドラゾン型 INH は遊離 INH として測定される。測定の感度はわれわれの追試では 0.1  $\gamma$ /cc まで可能である。

### 1104. INH 消化管内吸収の実験的研究 和知勤・松本徹二・伊藤三千穂 (国療大阪)

われわれはこれまで INH およびその誘導体の生体内運命、とくに消化管内における分解、吸収について実験を進め、いささかの知見を得た。そこでさらに消化管と INH 吸収部位との関係を知るための実験を行なつた。〔実験方法および結果〕 ① 白鼠による INH 経口注入

実験：予備実験として白鼠に造影剤および墨汁を経口注入して、X線写真および剖見により経口注入した薬剤が30分後では大腸部に達しないことを確認し、次の実験を行なった。150g前後の白鼠を20時間絶食させたのち、INH 1.5 mg, INHG-Na (INH換算同量)、を3 mlの水溶液として経口的に注入、所定時間後断頭脱血死させ、ただちに開腹、胃部、腸部を別々に結紮、剝離しその中に含まれるINHおよびINHG-Na量を測定した。その結果、注入直後、10、20および30分後の各測定時につき各5区ずつの白鼠についての平均値を求めると、INH注入の場合胃内残存量はそれぞれ826, 233, 98および31 $\gamma$ 、腸内残存量はそれぞれ213, 143, 92および137 $\gamma$ であった。INHG-Na注入の場合は総INH量として胃内ではそれぞれ856, 313, 117および23 $\gamma$ 、腸内では171, 521, 437および449 $\gamma$ であり、このうち遊離INH量は胃内301, 247, 93および23 $\gamma$ 、腸内13, 36, 48および86 $\gamma$ の各値を示した。②家兎消化管部位とINH吸収との関係：2~2.5 kgの家兎を麻酔、開腹し、目的消化管部位の上下を結紮後、INH 50 mg/kgを水溶液として注入、ただちに腹部を縫合して所定時間ごとに心臓穿刺により採血し、血漿中の遊離INHおよび総INH量を測定した。注入部位の区分は胃、十二指腸、空回腸および大腸の4区分とした。なおINHの定量はいずれもわれわれの調製アルカリ性 $\beta$ -ナフトキノン、ブタノール転溶法を用いた。実験は各部位につき3羽ずつについて行ない、注入後15, 30, 60, 120および180分の血中INH濃度の各平均値を求めると、胃部注入の場合遊離INHでそれぞれ0.3, 0.3, 0.2, 0.7および1.5 $\gamma/ml$ 、総INHで0.5, 0.8, 0.7および1.5 $\gamma/ml$ 、十二指腸注入の場合、遊離INHで62.3, 43.7, 34.0, 16.0および9.5 $\gamma/ml$ 、総INHで86.3, 59.0, 44.7, 20.7および11.6 $\gamma/ml$ 、空回腸注入の場合、遊離INHで65.7, 49.2, 32.4, 15.8および12.8 $\gamma/ml$ 、総INHで86.0, 62.0, 48.7, 30.3および22.9 $\gamma/ml$ 、大腸注入の場合遊離INHで22.3, 23.8, 21.6, 17.8および13.0 $\gamma/ml$ 、総INHで42.0, 38.3, 33.8, 29.1および21.4 $\gamma/ml$ の各値を示した。以上の成績よりINHの吸収能と消化管部位との関係は十二指腸>空回腸>大腸となり胃においてもわずかながら吸収されることを認めた。また腸上部での吸収が非常に迅速な点とINHG-Naの腸内滞留時間が大きい点を考えあわせると、INH内服時の血中濃度は薬剤が腸上部まで到達するに要する時間、またINHG-Na内服時には誘導体が消化管内でINHを遊離するまでの時間に影響を受けるものと考えられる。

#### 1105. INHの生体内代謝ならびに病巣内活性濃度に関する研究 松崎芳郎・斎藤千代(結核予防会結研)

主として病巣内のINHについて検討を加えその作用機序を解明せんとした。まず病巣内活性INH濃度の測定はINH 0.3 gを筋注した結核患者30例の肺切除直後の空洞内壊死物質、空洞壁、健常部肺組織等ならびに血漿を採取し、そのhomogenateについて直立拡散法を用いて行なった。測定値について血中濃度と他の組織中の濃度との相関を検討すると血中濃度と肺組織内濃度は有意な相関を示すが、空洞壁中の濃度とはほとんど相関がなく、また空洞内壊死物質中の濃度とは全く相関ない。病巣形態と病巣内壊死物質中の濃度の関係については、Ka型空洞では5例中5に活性INHが定量されたが、Kx型では11例中2に低濃度のINHをみたにすぎず、結核腫では巣内に全く検出されなかつた(ただし例数4)。以上のような分析より、病巣内活性INHは血中濃度との関係よりもまず病巣自体の組織形態学的な条件に大きく左右されるものと考えられた。しかし得られた病巣内INHの測定値は活性INHのみの定量値としても予想外に低く、形態学的条件のほかにより大きな因子の存在がうかがわれた。それで基本的実験として切除のさいにINHの投与を受けなかつた壊死物質を、磨砕しながらINH水溶液を加えたhomogenateを作り、ただちにその活性INHを測定すると添加したINHの50~80%が定量されてこない。一方、同様にしたSMの場合にはこのような現象は認められない。したがってこれは分子構造等の相違でINHの場合は壊死物質に吸着ないし結合または分解されたため、僅少しか遊離の活性INHとして定量されないものと考え、透析により両者を分別して化学的、生物学的に定量し、さらに前者の結核菌に対する活性を検べた結果、壊死物質には吸着または弱い結合によるINHの強力な不活性化が存在するものと考えられた。次の実験として乾酪物質homogenateを37 $^{\circ}C$ に懸置すると上述のごとき不活性化をまぬがれた残りの活性INHも急激に減弱し、その減少の速さは同一実験下のモルモットの肝homogenateに匹敵するが、80 $^{\circ}C$ 10分間の加熱を施した場合には活性の減弱が認められず、かつ反応pHも弱酸性であること等より、これは乾酪物質の酵素的な非活性化機転が主たるものであろうと結論された。以上のような実験結果より生体内においてINHがその抗菌力を十分発揮するためには、生体のacetyl化を主とするINHの解毒機転に拮抗せねばならぬことはもちろんであるが、さらに菌と薬剤が接触する場である病巣内においても、上述のごとき物理的、化学的あるいは組織形態学的な強力なる障害を克服せねばならぬものと考えられる。

#### 1106. INHの血中濃度および生体内分布について 京武美(国療神奈川)

INHの血中濃度および生体内分布の臨床的意義を、と

くに INH 定量法, INH 代謝型, INH の生体内分布あるいは生体内滲透性という面から検討した。INH 定量法に関しては、微生物学的方法として小川氏による直立拡散法を用い、生化学的方法としてスコット変法を用い、20 症例の INH 8 mg/kg 内服 2 時間値を両法で測定し、比較検討したが 1~8  $\gamma$ /cc の範囲で両法による測定値は比較的良好一致した。微生物学的方法は 1  $\gamma$ /cc 以下の低濃度測定に有利であり、生化学的方法はむしろ高濃度測定が正確である。直立拡散法による測定値は生物学的に活性 INH 値であり、スコット変法による測定値は化学的に遊離 INH 値であり、したがって生物学的に活性のある部分は化学的にも活性のある部分であると考えられる。INH 代謝型に関しては、同一症例についてはその血中濃度曲線は 2 週間の間隔でほとんど同様の傾向を示した。また 40 例の肺結核患者について INH 代謝型の分布を調査したが、24 例 60% が rapid inactivator, 11 例 27% が intermediate inactivator, 5 例 13% が slow inactivator に属し、rapid inactivator が大半であった。INH の生体内分布に関しては、白鼠に INH 100 mg/kg を経口投与あるいは皮注して、諸臓器の遊離 INH 濃度の時間的推移を検討したが、INH 皮注時は経口投与時よりも高く、両者とも血漿、腎に高く、肝に低い濃度を認め、諸臓器濃度の時間的推移は血漿濃度と平行 (peck は投与後 1 時間) して消長した。したがって INH は生体内諸臓器によく滲透移行し、これは INH が生体内蛋白と結合しにくいという特長と関連があり、また INH の卓越した臨床効果とも重要な関係がある問題である。

#### 1107. INH 血中濃度 (化学的測定) に及ぼす諸因子について 村田彰 (国療東京)

血中 INH 濃度の考察には、正確な測定法の確立のほか、生体内の INH 濃度に及ぼす諸因子の分析が必要と思われる。私は、われわれの改変した Scott 氏変法で測定した 400 余例を総括して諸因子の分析を試みた。

① INH 0.37 g 服用時の男子 146 例の平均値は 1, 2, 3, 6 時間で 3.8, 2.4, 2.2, 1.0  $\gamma$  女子 34 例の平均値は 5.0, 3.8, 2.7, 1.3  $\gamma$ 。② 男女合計 180 例の平均濃度は 4.0, 2.5, 2.3, 1.0  $\gamma$  であり、INH G 1 g 服用者男女 60 例の平均値は 1.57, 2.65, 1.18  $\gamma$  で、INH に比しなだらかな山を作るようである。③ INH 服用者を年齢別かつ男女別に平均値をみると、10 才代の男 3.52, 1.82, 2.18, 0.91, 女 3.8, 3.93, 2.45, 0.87  $\gamma$ , 20 才代の男 3.96, 3.28, 2.1, 0.95, 女 4.86, 2.63, 0.91  $\gamma$ , 30 才代の男 3.5, 1.9, 2.0, 0.96  $\gamma$ , 女 5.2, 2.54, 1.38  $\gamma$ , 40 才代の男 3.76, 2.9, 2.6, 0.87  $\gamma$ , 女 5.34, 2.86, 1.7  $\gamma$ , 50 才代の男 4.18, 3.6, 2.46, 1.31  $\gamma$ , 女 5.9, 3.6, 1.6  $\gamma$ , 60 才代の男 4.1, 3.3, 2.6, 1.25  $\gamma$ , 女 8.0, 4.6, 3.2  $\gamma$ , 70 才代

の男 1 人は 6.6, 4.0, 1.4  $\gamma$  であつた。④ PAS, Pancel, Erycon, Glucosamine は上昇例多く、PZA, 1314 TH は上昇下降相半し、Prednisolone は 2~3 日負荷しておくとして著明な下降を示した。⑤ INH 0.2, 0.4 g 投与は大差なく、0.6 g 頓用で上昇する例が多い。IPC は 0.5, 1.0, 2 g と増加するにつれ血中 INH 濃度も上昇を示した。INH G 0.5, 1.0, 2g 投与では 1 g 投与時の濃度もつとも高く、0.5, 2 g 投与時がむしろ低くなつた。⑥ 食欲不良時または胃腸障害のあるとき血中濃度が低いとはかぎらない。しかし PAS 併用時は食欲良好のほうが血中 INH 濃度をやや上昇せしめるように思われる。⑦ INH 0.37 g 服用して血中濃度を測定し、しかるのち INH+PZA 療法 (10 例) をして 5 カ月目にまた INH 単独服用で血中濃度を測定すると、10 例の平均値で不変であつた。同様なことを、INH+PAS 群 (10 例) INH+PAS+SM 群 (23 例) に実施すると、5 カ月後の INH 濃度パターンは低下を示したが、5 カ月後に INH と PAS を併用して血中 INH を測定すると、治療開始時のパターンにまであげることができる。⑧ 2~3 日間隔で血中濃度を 3 日間測定すると、血中 INH 濃度は 1 時間値でははなはだばらつくが、3 時間値は大体一致することが多い、とくにははじめの 2 日間の 3 時間値は良く一致した。IPC でも大体同様であつたが、INH G は各時間とも大体パターンは一致し、とくに 3 時間値が良く一致した。それゆえ血中濃度を比較する場合、2~3 日間隔で測定し、かつ 3 時間値で比較すると、比較的正常的な判断ができると思われる。

[発言] 稲垣力 (愛知県立尾張病)

Anion exchanger で Isonicotinic acid を Separate し Cation exchanger で free-INH と acetyl-INH を Separate すれば acetyl-INH の回収はきわめて良好である。なお eluate の evaporating に注意を要する。これには Vacuum distell が望ましく、Colour Reagent の Preparation にも細心の留意をすれば均等な発色を得る。

#### 1108. INH あるいはその誘導体投与時血清中有効濃度の推移に関する基礎的研究 山本善信・坂本保雄 (兵庫県立病柏原荘)

INH あるいはその誘導体である IHMS, INHG を人体に投与し、血清中有効濃度の時間的推移を、われわれの考案した沈渣判定法で測定して、2, 3 の考察を試みた。研究対象には、性・年齢を問わずに無作為抽出した肝機能障害を有しない柏原荘入院患者を選び、まず、投与量として INH : 4 mg/kg, IHMS : 7.9 mg/kg, INHG : 10.84 mg/kg を用いて、INH 群 58 例, IHMS 群 46 例, INHG 群 36 例にそれぞれ経口投与し、投与後 2, 4, 6 時間に採血して血清中有効濃度

の測定を行ないその推移を比較した。2時間値では、INH 群もつとも高く、IHMS 群、INHG 群の順となり、平均値は、それぞれ 1 ml 当り 1.13  $\gamma$ , 0.97  $\gamma$ , 0.79  $\gamma$  となつたが、経時的低下の度合いは、INH がもつとも速やかではほぼ直線的に下降し、IHMS, INHG では 4 時間値が 2 時間値とほとんど変わらず、それぞれ 0.80  $\gamma$ , 1.06  $\gamma$ , 0.77  $\gamma$  を示し、6 時間値では、0.34  $\gamma$ , 0.73  $\gamma$ , 0.38  $\gamma$  となつている。なお、INH 群で、その代謝型の分布をみると、6 時間値で 0.8  $\gamma/cc$  以上のものが 16%, 0.8~0.4  $\gamma$  のものが 31%, 0.4  $\gamma$  未満のものが 54% であつた。次に IHMS 内服では、血清中有効濃度の持続性もつとも良い成績を得たので、その 0.5 g を用いて、同一人に経口、皮下両投与方法を行ない、18 例について投与方法の差異による血清中有効濃度の推移を比較すると、2 時間値では、皮下投与時が経口投与時より明らかに高く、平均値はそれぞれ 1.51  $\gamma$ , 0.93  $\gamma$  となるが、4 時間値では、0.73  $\gamma$ , 0.83  $\gamma$ , 6 時間値は、0.40  $\gamma$ , 0.56  $\gamma$  なる値を得て、皮下投与時の値は経口投与時の値より明らかに下回る。すなわち、経口投与で高い持続性を示す IHMS を用いても、これの皮下投与を行なつた場合には INH 内服の場合と同様に、ほぼ直線的な血清中濃度の経時的低下を示すことを確かめた。以上のごとく、IHMS, INHG のような INH 誘導体を結核の化学療法として経口的に用いるさい、INH を用いては、到底到達しえない血清中有効濃度の持続性を示すものであつて、これは見逃しえない INH 誘導体の長所と考えてよいであろう。なお、血清中有効 INH 濃度の微生物学的定量法では、これが INH 誘導体自身を定量しているのではないと広く考えられているが、INH 誘導体の経口投与によつて、幾多の卓越した臨床効果の得られている現今では、本定量法による INH 誘導体投与後の血清中有効 INH 濃度を、治療効果判定の指標とみなしても支障はないと考える。

#### 1109. 血中遊離 INH ならびに Sulfa 剤の濃度と化学療法の治療効果との関係について 五味二郎・吉沢久雄・伊藤信也・吉沢繁男・松島良雄・青柳昭雄・南波明光・熊谷敬・小穴正治・富田安雄・栗田棟夫・小原正夫・中込勤 (慶大石田内科)

① 206 名の肺結核入院患者に INH 4 mg/kg を投与し、6 時間後の活性 INH の血中濃度を小川氏直立拡散法によつて判定した結果、0.8  $\gamma/cc$  以上のもの (Slow inactivator) は 21 名 (10.2%), 0.79~0.151  $\gamma/cc$  (intermediate inactivator) は 79 名 (38.3%), 0.15  $\gamma/cc$  以下のもの (rapid inactivator) は 106 名 (51.5%) であつた。これら各群について、INH を含む結核の化学療法の治療効果に差があるかどうかを検討した結果、胸部 X 線所見による基本病変および空洞の軽快率

では slow 群と rapid 群の間にはとくに明らかな差は認められなかつた。また喀痰中の結核菌塗抹および培養の陰性化率においても両群の間に明らかな差は認められなかつたが、rapid 群では陽性化を示したものが塗抹では 3 例 (7.5%), 培養では 1 例 (1.9%) 認められた。また体重の増加率、血沈の改善率においても両群の間に明らかな差が認められなかつた。以上のように、slow 群と rapid 群の間には治療効果に著明な差は認められなかつたが、個々の症例を検討すると、slow 群は rapid 群に比しやや優れているように思われるが、今後なお多数例で検討することが必要である。② 活性 INH の血中濃度の測定には Chemical assay が困難なために Bioassay が応用され、それによつて INH の slow・intermediate・rapid inactivator が決定されるが、この方法は判定までに長時日を要しかつ操作が煩雑である。そこでわれわれは以上の症例から slow 15 名、intermediate 10 名、rapid 28 名を選び、Sulfathiazole 1 g 投与後の血中および尿中遊離型と結合型濃度を、Bratton-Marshall の変法で定量し Acetyl 化率を計算した。その結果服用 6 時間後の血中遊離型濃度は、slow では高く rapid では低値を示した。またその Acetyl 化率においても slow では低く rapid では高値を示した。服用 6 ないし 8 時間尿中 Acetyl 化率では、24% 以下のものはすべて slow であり、35% 以上のものは 28 例中 24 例 (85.7%) が rapid であつた。また 6 時間蓄尿および 24 時間蓄尿中の Acetyl 化率においても、同様に slow では低く rapid では高い値を示した。以上のように INH の inactivation と Sulfathiazole の血中および尿中 Acetyl 化率との間に明らかな相関関係が認められ、とくに尿中 Acetyl 化率において著しいことが認められた。したがつて Sulfa 剤の Acetyl 化率測定によつて、INH の inactivation の程度を推定することがある程度可能であると考えられる。

#### 1110. PAS 投与時の生体のアセチル化能および INH 血中濃度について 小森宗次郎・渡辺秀夫・川原和夫 (長崎大箴島内科)

〔研究目標〕PAS はその抗結核菌作用、ことに他剤の耐性獲得遅延作用から主として併用剤として用いられているが、INH との併用においては、さらに、その血中濃度を上昇させる点においても意義があるといわれている。現在、PAS 投与量は主として臨床の経験から習慣的に 8~10 g 多く用いられているが、これは上記諸条件を考慮して決められるべきである。一方、PAS の投与は、生体の Ac. 能を低下させることをさきに教室の綿田は報告したが、INH 血中濃度の上昇は、PAS による INH の Ac. 化阻止作用によるものと考えられる。われわれは適正な PAS 投与量を決めるべく研究中であるが、今回は、INH 血中濃度に及ぼす影響と、

その Ac. 能低下作用との関係から追求した。〔実験方法〕肝機能障害のない肺結核患者について PAS 1 日 8 g, 2 週間および, PAS 1 日 10 g, 2 週間投与し, その前後において Ac. 能および活性 INH 血中濃度を測定した。Ac. 能測定は, PABA 500 mg を投与し, 12 時間尿について, Bratton-Marshall 法により, 遊離および総アミンを測定し, Ac. 能を算出した。活性 INH 血中濃度は, 小川氏直立拡散法により生物学的に測定した。〔実験成績〕① PAS による生体の Ac. 能の変動: PAS 1 日 10 g 投与群 16 例中, PAS 非服用時に比較し, Ac. 能が低下したもの 12 例, 上昇したもの 3 例, 不変であったもの 1 例であった。8 g 投与群 8 例中, 低下したもの 7 例, 上昇したもの 1 例であった。また, Ac. 能の平均値は, 8 g 投与群では, PAS 非服用時 84.4 % で, PAS 投与後は 70.8 % に低下し, PAS 1 日 8 g 2 週間投与でも十分 Ac. 能の低下を示した。Ac. 能低下の程度は, PAS 非服用時に比較し, 20 % 未満の低下を示したものが多かった。② 生体の Ac. 能低下と, 活性 INH 血中濃度との関係: Ac. 能低下例中, 活性 INH 血中濃度が上昇したものは 2 時間値では, 17 例中 15 例, 4 時間値では 18 例中 12 例, 6 時間値では 19 例中 12 例であった。なお, 各時間値を通じて上昇したものは 7 例であった。PAS 併用により, INH 血中濃度が上昇したものは, その上昇率は, PAS 非服用時に比較し, 最低 6 % から, 最高 433 % の上昇を示し, 各時間値を通じて 21~61 % の上昇率を示すものもつとも多く, 101 % 以上の増加を示したものは, 比較的少ないように思われた。Ac. 能低下の程度と, 活性 INH 血中濃度の上昇率との間には, 明らかな程度の相関は認められなかった。さらに, PAS 1 日 6 g, 2 週間投与を行ない, PAS 非服用時と比較し, 8~10 g に劣らず低下する傾向を認めたが, INH 血中濃度との関係についてはなお検討中である。〔結語〕① PAS 1 日 8 g 2 週間投与でも生体の Ac. 能は十分低下する。② Ac. 能が低下したものは活性 INH 血中濃度の上昇する傾向がみられる。③ その両者の間に明らかな程度の相関は認めえなかつたが, この点についてはさらに検討を加えたい。

#### 1111. 自律機能の INH 血清中濃度に及ぼす影響

徳臣晴比古・小島武徳・藤本文彦・関嘉成・田川周幸  
(熊大河盛内科)

われわれは INH 代謝に関し, 自律神経機能がいかなる影響を及ぼすかを検討する目的で次の実験を試みた。24 時間絶食せしめた 2.5~3.0 kg の成熟健康家兎 3 羽に INH 10mg/kg を皮注し, これに迷走神経一側切断または内臓神経両側切断後, および自律神経剤としてエピレナミン, アトロピンそれぞれ 0.25 mg/kg, プロスタグミン 0.2 mg/kg, ヒドラジノフトラジン 3 mg/kg,

イミダゾリン, クロールプロマジン各 2 mg/kg およびテトラエチルアムモニウムブロマイド (TEAB) 10 mg/kg 等併用し, INH 血清中濃度は, 抗酸性消失能を指標とした生物学的定量法により比較検討した。すなわち, 迷走神経一側切断後では INH 単独投与群に比し, 1 時間値で 3 例中 1 例に 2 倍の上昇, 4 時間値では全例とも 2~4 倍, 8 時間値では 2 例に 2 倍の上昇を認めたが, 逆に内臓神経切断では全例に 1 時間値 1/2~1/4, 4 時間値 1/4~1/8, 8 時間値 1/2~1/4 とそれぞれ低下を示した。エピレナミン併用では 1, 8 時間値で 2 例が 2 倍に上昇し, アトロピンは 1 例のみ 1 時間値で 1/2 に低下したが他は全例不変であった。また, TEAB 併用でも全例に 4 時間値で 2 倍の上昇を示した。一方, プロスタグミン併用では全例が 1 時間値で, さらに 4, 8 時間値で各 1 例宛が 1/8~1/2 と低下し, イミダゾリンは 4 時間値で 2 例に 1/2~1/8, 8 時間値では全例に 1/4 以上の低下を認めた。同じくヒドラジノフトラジンは 1, 4 時間で全例, さらにクロールプロマジンは 1 時間値 1 例, 4 時間値 2 例, 8 時間値では全例とも 1/4~1/8 に低下した。以上の成績より, INH 血清濃度は迷走神経切断, エピレナミン, TEAB 併用等の副交感神経遮断または交感神経緊張では低下, 逆に, 内臓神経切断, プロスタグミン, イミダゾリン, ヒドラジノフトラジン, クロールプロマジン併用の交感神経遮断または副交感神経緊張では上昇する傾向がみられ, 自律神経機能の INH 血清中濃度に及ぼす影響が大なることが考えられる。

#### 1112. INH の生体内代謝について 長谷川翠・須藤憲三・斎藤洋一・橋本章・仁井谷久暢・山本正彦・伊藤和彦 (名大日野内科)

われわれは投与後の INH が生体内でいかなる形で存在し, かつ代謝されていくかを解明する目的で次の実験を行なった。まずわれわれに 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として種々検討を加えた結果, 除蛋白抽出法としてはエタノール除蛋白法がもつとも優れていることを知った。次いでわれわれは INH およびその誘導体を preparation する方法としてアルコール除蛋白液を減圧濃縮してきた濁濁をクロロホルム処理により除去し, さらに原量の約 1/100 量まで濃縮し, これを上行法濾紙クロマトグラフィーにより展開する方法が優れていることを知りこれを採用した。そこで INH の生体内代謝を追求する目的で d-d 系マウスに Carboxyl C<sup>14</sup> INH を投与し, 経時的に尿血液および各臓器の比放射能を測定し, 残部を上述の preparation method に従いクロマトグラフィーを施行した。その結果は 1 時間後の各臓器の total activity は肝腎脳心肺の順に, また relative specificativity は腎脳肺肝心の順に高いようであった。尿のクロマトグラ

ムでは5コの放射性の spots を検出しこれを各種の authentic sample と比較したところ、Rf 0.06 の spot は glucose-INH, Rf 0.16 のものは  $\alpha$ -KG-INH, 0.27 は pyruvate-INH および isonicotinic acid, 0.47 は free-INH, 0.71 は acetyl-INH と推察された。各臓器についても大体これと同様の傾向を示し各時間を通じて hydrazone type の INH が多かつた。そこで INH 投与後2時間目の血液を血球血漿の両成分に分け、このおのおのを上記の方法でペーパーに展開しナフトキノン法で発色させたところ、血球および血漿両成分ともに Rf 0.2~0.3, Rf 0.5~0.7, Rf 1.0 に3つの発色 spots を見だし、Rf 0.2~0.3 の spots につい

てはリグロマトグラフィーを行ない authentic samples とその性状を比較したところ glucose-INH であろうと推定された。また Rf 0.5~0.6 の spots は同時に上げたクロマトグラムでこの spots に放射性 activity を認めたので free-INH と思われた。すなわち血漿血球ともに INH およびその誘導体が存在していることを見出し、また人体中にも hydrazone type の INH がかなり INH 代謝上重要な位置を占めていると思われた。またこの glucose-INH が生体内で経時的に free-INH を遊離するであろうことをマウスの肝ホモジネイトと glucose-INH とともに incubate した実験から確かめた。

## 細 菌

### 1113. 結核菌用保存全血液寒天培地の改良 (第2報)

小川辰次・大谷典子 (北研附属病)

〔研究目的〕Kirchner 寒天培地より出発したわれわれの保存全血液寒天培地 (以下血液培地と略す) 上の発育は、詳細にみると、鶏卵培地に比し多少劣る菌株もみられるし、雑菌の侵入も多い。それで、これらの点の改良を企てた。〔研究方法〕塗抹陽性の喀痰を、ガフキー番号に応じて3段階に稀釈し、各段階について3本宛の培地に0.1 cc を接種し、4週で判定した。なお対照培地として、必ず3%小川培地、1%小川培地を併用した。そして発育した集落の10~200までのものについて、平均集落数を出すとともに、集落数が2倍以上のものを差ありとして、差のないもの、多いもの、少ないものの例数を出して比較した。〔われわれの試作培地〕4% NaOH 用:  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  0.5 g,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  0.3 g, グルタミン酸ソーダ 0.3 g, グリセリン 1.5 cc, 0.1% マラカイト緑 3.0 cc, 可溶性澱粉 2.0 g, 精製寒天 2.0 g, 蒸留水 100.0 cc 以上を溶解滅菌して、保存全血液を 10.0 cc 加え、5 cc 宛分注して斜面とする。pH はそのまま 6.15 前後、4% NaOH 0.1 cc を加えると、7.1 前後となる。前回と異なるのは、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$  が 1.0 g から 0.5 g に減量されたこと (そのほうが発育がよい) と、0.1% マラカイト緑が 0.25 cc より 3.0 cc に増量されたこと (雑菌の侵入率を下げたため、この量にまで増量されても、結核菌の発育を障害しない) である。中和用:  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$  0.3 g, クエン酸ソーダ 0.25 g, 硫酸マグネシウム 0.06 g, グルタミン酸ソーダ 0.3 g, グリセリン 1.5 cc, 0.1%

マラカイト緑 3.0 cc, 可溶性澱粉 2.0 g, 精製寒天 2.0 g, 蒸留水 100.0 cc 以上に保存全血液が 10 cc 混入される。前回に比し改良されたことは、 $\text{KH}_2\text{PO}_4$  が除去されたこと (これで発育が一そうよくなった)、アスパラギンの代りにグルタミン酸ソーダを用いたこと (安くするため)、マラカイト緑が増量されたこと (雑菌の侵入率を下げるため) である。なお可溶性澱粉を混入したのは前回からであるが、これは、接種物を斜面に広げやすくするためである。pH は 7.07 である。〔研究成績〕4% NaOH 用の試作血液培地と 3% 小川培地とは 30 例、杉田培地とは 11 例、宇野培地とは 5 例について、また中和用の試作血液培地と 1% 小川培地とは 37 例、Tarshis の培地とは 11 例、杉田培地、亀崎培地とはそれぞれ 6 例宛比較したが、われわれの 4% NaOH 用、中和用試作培地ともに、比較したこれらの培地に遜色を認めない。〔総括および考察〕われわれの到達した現段階の血液培地は、研究途上のものであるが、基礎研究の成績から判定すると、前回に比して一步を進めたものと思つている。今後さらに研究して、通常検査に使用できるようにしたい。

### 1114. 小川法および Löwenstein-Jensen 法による病的材料よりの結核菌分離培養成績の比較 林治 (公衆衛生院微生物) 大竹昭 (いすず病)

〔研究目標〕われわれは病的材料 405 例 (喀痰 400 例、胃液 5 例) について、小川法と L-J 法による結核菌培養成績を比較すると同時に、いわゆる非定型抗酸性菌あるいは非病原性抗酸性菌の検出例が、小川法を常用するわが国にはきわめて少なく、L-J 法を常用するアメ

リカでは相当に多いことから両方法による本菌の検出成績をも比較した。〔研究方法〕小川法と L-J 法とでは材料を前処理する第一歩から異なるのであるから、材料中の結核菌をなんらかの方法で均等に分布し、しかるのちに 2 分して、各培養操作を行なうべきであろうが、今回は便宜上次のごとき処置をとつた。まず喀痰に同量の 4 % 苛性ソーダ水 (0.004 % Phenol red 加) を加え、駒込ピペットで十分に混和均等化、これを 2 等分した。小川法=上記均等化喀痰に、苛性ソーダの作用濃度を 4 % とするため、同量の 6 % 苛性ソーダ水を加えて十分に混和、ただちに 0.1 cc ずつを 3 % 小川培地 2 本に接種した。以後は 37 °C 孵卵器に納めて 2 日後に綿栓をゴム栓に代え培養を続けた。L-J 法=均等化喀痰をさらに 15 分振り、3,000 r.p.m. 15 分 (この場合、喀痰が粘稠、あるいは量が少くないとき、2 % 苛性ソーダ水を加えた)、上清をすて、沈渣に 2 N-HCl を滴加して中和、0.1 cc ずつを L-J 培地 2 本に接種した。〔研究結果〕観察は培養 1 週より 8 週後まで行ない、発生集落数、雑菌発生の有無とその程度 (観察可能か不能か) を比較検討した。培養 2 週よりの陽性例 (陽性率) は次のごとくである。小川法は 2 週後 19 例 (4.69 %), 3 週 20 例 (4.94 %), 4 週 6 例 (1.48 %), 5 週 2 例 (0.49 %), 6 週 3 例 (0.74 %), 7 週 1 例 (0.25 %)。L-J 法では 2 週 19 例 (4.69 %), 3 週 21 例 (5.19 %), 4 週 7 例 (1.73 %), 5 週 3 例 (0.74 %), 6 週 3 例 (0.74 %)。すなわち、小川法では材料 405 例中の 51 例が陽性 (12.59 %), L-J 法では 53 例 (13.09 %) となり、両者の間にはまず差がないといえる。なお一方にのみ陽性を示した例は小川法に 2 例、L-J 法に 3 例である。両方法に陽性を示し、かつ集落数が他方より約 2 倍多いものが小川法に 3 例、L-J 法に 8 例みられた。雑菌による汚染を観察不能と、観察可能のものに分けてみると、小川法では培地 810 本中、観察不能のもの 17 本 (2.09 %), 可能のもの 34 本 (4.19 %)。一方 L-J 法では不能のもの 63 本 (7.78 %), 可能のもの 50 本 (6.17 %) である。最後に結核菌以外の抗酸性菌検出例は、小川法で 3 例、L-J 法では 6 例にみられた。小川法の 3 例はいずれも L-J 法でも検出された。これらの菌は諸性状から考えて、いわゆる非病原性抗酸性菌と思われる。培養陽性率では両法の間に差がない。しかし L-J 法の培養手技および培地調製の煩雑さ、さらには雑菌による汚染例の多いこと等、総合的見地から考えあわせると、わが国で広く賞用されている小川法の優れていることに異論はないと思う。

〔質問〕 間瀬南 (県立愛知県)

① 小川培地の雑菌抑制とくに真菌類について御経験があつたら御教示下さい。② 小川法と L-J 法の雑菌汚

染の比較のさいの雑菌の種類について御調査があつたら御教示下さい。

〔回答〕 大竹昭

別になし。

#### 1115. 喀痰中結核菌の一証明法—いわゆる塗抹陽性培養陰性菌の検討— 高橋義郎・猪岡伸一(東北大抗研)

各種粉塵の浮遊液をマウスの側腹部皮下に注射したのち BCG を静注すると、BCG は石英粉注射局所で 3 週目ころより増菌しはじめ 10 週目には非常に増菌した。また BCG の代りに毒力結核菌を用いても同様に著明な増菌を認めた。小川培養で生えにくい結核菌の発見に、この方法を利用した。すなわち 2~3 日休業した結核患者の喀痰をとり、ほぼ等量の 4 % NaOH を加え、攪拌し BTB を指示薬として、10 % HCl で pH をほぼ 7.0 に修正、この修正物 2 cc を滅菌石英粉 200 mg 入った乳鉢に加え混和した。この 0.1 cc ずつを 5 頭の dd 系マウスの左右下腹部皮下に 2 か所ずつ注射し、皮下注射後 2, 3, 4 週目に 1 頭ずつ屠殺し、皮下局所の内容物を載物硝子に塗抹し、チールガベットで染色、増菌の度合いをガフキー表を用いて判定した。注射後 4 週目に皮下注射局所中の結核菌を小川培地を用いて還元培養をした。また皮下注射したものと同一物を 5 本の小川培地に接種し、6 週間培養し発生コロニーを検出した。〔成績〕毎月 1 回の喀痰培養で陰性ないし発生コロニー数の少ないものを選んで検査した。23 例中 2 例が塗抹陽性培養陰性。2 例が塗抹、培養ともに陰性であつたが、マウスの皮下局所内では 2 週目より塗抹が陽性になり 4 週目には著明な増菌が認められた。次の 14 例は培養陽性であつたが、本法でも全例陽性であつた。次の 5 例中 1 例は小川培養でコロニー 1 コを確認したが、本法では陰性で、還元培養も陰性であつた。他の 4 例は小川培養、本法ともに陰性であつた。〔結論〕以上のことより次のようなことがいえると思う。すなわち ① 喀痰中結核菌が小川培養で陰性であつても、この方法によれば結核菌の発見率が高まるようであり皮下注射局所中の結核菌の還元培養も可能のように考えられる。② また本方法では皮下注射後早ければ 2 週間で菌の存在を証明することができる。

〔質問〕 間瀬南 (県立愛知県)

培養期間は何週までか。われわれの経験では培養 6 か月間 (24 週) まで長期間行なうと通常培養陰性といわれるものでも 20~25 % くらいが培養陽性となりうる。培養陰性の成績もある程度修正を必要とするのではないかと考える。

〔回答〕 高橋義郎

培養期間は 6 週間。

#### 1116. 半流動寒天培地による薬剤耐性検査 大川日出夫 (国療神奈川)



〔研究目標〕3%小川培地による結核菌の薬剤耐性検査では判定に5~6週を要し、その期間の短縮が切望されている。そこで、この目的にかなうものとして、0.1%半流動Dubos寒天培地による薬剤耐性検査を行なった。〔研究方法〕①基礎実験：直接法にはpHを5.8にしたもの、間接法には6.8としたものを用いた。いずれもDubos Agar media without Tween 80 (DIFCO)を使用した。対照として3%小川培地による耐性培地を準備した。SMの添加濃度は1ml中1,000 $\gamma$ , 100, 50, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.62, 0.31, 0の10段階とし3%小川培地へは所定の2倍量を加えた。PASは1ml中100 $\gamma$ , 50, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.62, 0.31, 0.16, 0とし、INHは50 $\gamma$ , 20, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.62, 0.31, 0.16, 0とした。直接法は塗抹陽性患者喀痰5件を、前処理後、集落計数可能な2段階に希釈し接種した。間接法5件は $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ の2段階を接種した。半流動寒天培地の判定は3~4週、3%小川培地の判定は5~6週で行なつた。KM, VMについては、半流動寒天, Kirchner寒天, 3%小川各培地に1ml中100 $\gamma$ , 50, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.62, 0.31, 0.16, 0の濃度に薬剤を加え、H<sub>37</sub>Rv株, Mycob. 607株の $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ を接種した。②Routine：次にRoutineの方法に従い直接法30件、間接法20件につき耐性検査を施行した。SMおよびPASは100, 10, 1 $\gamma$ /ml, INHは5, 1, 0.1 $\gamma$ /mlの3段階とした。また、喀痰あるいは菌液を接種後に薬剤を加える簡便法の検討も行なつた。〔研究結果ならびに結論〕基礎実験およびRoutineの方法に従う耐性検査の成績をみると、SMでは3%小川培地の耐性値は全例で高値を示した。これは小川培地中の卵黄による吸着と燐酸塩による拮抗のためと考えられる。KM, VMについてもSMと同様の傾向を認めた。PASおよびINHについては両培地上の耐性値はほぼ一致した。簡便法は症例数は少なかったが、おおむね全例について原法と耐性値が一致し、使用可能であることを認めた。最終判定までの期間を1~2週短縮することができ、定量的に耐性検査が可能であつた。

〔質問〕松崎武寿(熊大河盛内科)

半流動培地にも小川培地と同様にDihydrostreptomycinを2倍量加えて、MICを比較されているようだがつたがなぜか。

〔回答〕半流動寒天培地にはSMは2倍量は加えてない。3%小川培地にのみ2倍量加えた。

#### 1117. 結核菌の定量的耐性検査方法に関する研究 伊東恒夫(国病霞ヶ浦)

検査材料中結核菌の薬剤耐性検査についてはさまざまな方法が報告されているが、直接法にしる、間接法にしる発育面積あるいは濃度を対照培地と比較して決定してい

るようで、正確に耐性菌 population を測定することは必ずしも容易ではない。また定量培養法により集落を計数して耐性菌 population を測定する方法もあるが、未知の菌数を含んだ材料より、発生集落を計数しうようにするためには、多数の培地が必要となり、日常臨床検査には、労力、経費のうえから実際的ではない。またたとえこれが計数できたとしても現行の衛生検査指針に規定されているように $\pm 25\%$ は誤差として認めるといふ点はきわめて大まかな約束にすぎず、検討すべき多くの点を含んでいる。そこでこの問題に検討を加え、あわせて簡単にできる定量的耐性検査方法を考案した。〔実験方法〕未知の菌数を含んだ菌液を一定量とり室橋らの分別染色をし、緑染菌を数え、発生集落数が計数しやすいように菌液を希釈し、0.1ml宛を培養した。培地は1%小川培地にSM, PAS, 1, 10, 100 $\gamma$ , INH 0.1, 1, 5 $\gamma$ /mlおよび対照0 $\gamma$ をおのおの1菌液につき5本宛用いた。〔結果〕分別染色による1視野中緑染菌数 $n_0$ より0.1ml中の生菌を推定したところ、推定式 $N=2n_0 \times 10^5$ は発生集落数とほぼ一致した。各5本の対照および薬剤含有培地上の集落数について種々推計学的に検討を加えた。まず集落数(N)を平方根( $\sqrt{N}=x$ )に変換し、不偏分散( $u^2$ )と相関をみたところ、正規分布として認められ、それより信頼限界を求め、対照の母集団平均値の下限と耐性菌のその上限と離れたときはじめて不完全耐性とみなされることが分かつた。また $u^2 (u^2 = \frac{1}{N-1} \sum (x_i - \bar{x})^2)$ がほとんど1.0以下であるところから対照集落数平均値を $x_1$ 、薬剤含有培地上のそれを $x_2$ として、 $x_1$ よりみた $x_2$ の検定線を引き、この直線より耐性の程度を決定する方法を案出した。

#### 1118. ピラジナマイド耐性結核菌の検査について(第5報) pH 5.5の1%小川培地を通常検査として使用した成績の統計的観察 沢井武・宮城小枝子・立花嘉子(北研附属病)

〔緒論〕沢井は従来までの基礎的実験からpH 5.5の1%小川培地はピラジナマイド(以下PZAと略す)耐性結核菌の検査に使用できることを報告した。今回は昭和34年4月より35年11月までの期間に通常検査として実施した総件数256件の検査成績を材料として統計的に観察し、培地の結核菌発育の状態、出来上がった培地の検定成績、およびPZA投与と耐性値の推移を検討した。〔実験方法および成績〕対象は結核患者喀痰および分離した結核菌であり、培地は沢井の方法によってpH 5.5の1%小川培地を用いた。同時に3%小川培地で作ったSM, PAS, INHの耐性培地を用いた。接種方法は直接法では喀痰を4%NaOHで均等化して3%小川培地に接種し、残りを中和してPZA耐性培地に接種した。間接法は4%NaOHで

菌液を作り 3% 小川培地に接種し、さらに中和して PZA 耐性培地に接種した。PZA 耐性培地と 3% 小川培地における結核菌の発育を比較すると、PZA 耐性培地のほうがやや発育が悪い。耐性培地を作ることにより pH を測定した H<sub>37</sub>Rv 株を接種すると、pH 5.58, 5.60 のものでは 1,000 γ に発育し、pH 5.52 より酸性側では 10 γ 以下の発育を示した。また対照培地で集落数の少ないものや全然発育しないものがまれにはある。INH の 1 γ 完全耐性以上のものを耐性菌として INH 耐性の有無別に PZA 耐性菌の出現の状態をみると、まず INH 耐性の有無にかかわらず PZA 使用期間が長びくとともに PZA 耐性値は上昇する。次に PZA 100 γ 以上を耐性菌として 1~3 カ月の使用期間で PZA 耐性菌の出現率をみると、PZA 耐性菌は INH 耐性のあつたもののほうに著明に多い。〔総括および考察〕以上の成績から PZA 耐性検査培地の発育は 3% 小川培地に比較して劣るけれども、PZA 投与による耐性の獲得が推定できるから実際には使用できるものと思われる。ただし同様に作った培地でも pH が 5.5 以上のものもある。この場合には耐性値も高くなるから、製造ごとに感菌菌で培地を検定して、検定に合格した培地の成績のみをとることが必要である。

#### 1119. 試験管内における PAS, PZA および Sulfisoxazole (SI) 交代併用時の INH 耐性獲得に及ぼす影響 信太隆夫 (市立札幌病内科)

〔研究目標〕結核菌の INH に対する耐性獲得は迅速で、とくに重症肺結核の場合にばかり。INH を中心として PAS, PZA および SI の併用剤中 2 者を交代に併用した場合の INH 耐性獲得状況を検索した。〔研究方法〕H<sub>37</sub>Rv を INH を中心として併用剤の PAS と SI を 40 日継代ごとに交代に変えた pH 6.0 の Kirchner 液体培地に接種継代した (INH/PAS-SI 群)。同じく PZA と SI 交代併用 INH 培地に継代 (INH/PZA-SI 群)、PAS と SI 交代併用 INH 培地に継代 (INH/PAS-PZA 群) した。接種菌量は 0.02 mg/cc。〔研究結果〕pH 6.0 Kirchner 培地中 INH に対し迅速な耐性を獲得するが、普通臨床併用量の PAS 30 倍量、SI 10 倍量、PZA 30 倍量 (試験管内抗菌力弱きため 30 倍とする) を INH と普通 2 者併用で継代すると、いずれの併用剤も INH 耐性獲得を遅延させる。これら併用剤を INH を中心として 40 日ごとに交代併用すると、INH/PAS-SI 群および INH/PAS-PZA 群は普通 2 者併用に比しさらに INH 耐性獲得が遅延される。しかし普通臨床併用量を試験管内で用いると、INH に比し PAS は過剰で SI は過少である。ゆえに各併用剤はその単独での最低抑制量を用いることとした。すなわち PAS 0.4 γ/cc, PZA 30 γ/cc, SI 10

γ/cc。かく併用剤の単独での最低抑制量を INH と併用した場合、普通 2 者併用法でいずれも INH 耐性獲得遅延作用のあることが明瞭となつた。さらにこれらを交代に INH と併用すると INH 耐性獲得がより遅延し、とくに INH/PAS-PZA 群に明瞭である。すなわち INH 単独に比し併用剤によつて菌の発育は遅延されるとともに、INH 単独で継代 2 代目すでに 0.5 γ ないし 1 γ/cc の耐性獲得を示すが、INH/PAS-PZA 群において 5 ないし 6 継代ではじめて 0.5 γ/cc の抑制度を示すにいたる。また交代併用において PAS に代り PZA を先行せしめてもほとんど同様の結果を得た。

#### 1120. 肺結核患者喀痰中随伴菌、とくにブ菌の結核菌発育に及ぼす作用 近藤寿郎 (慈大林内科) 小林晃 (国療長野)

重症肺結核患者については、手術不能例、あるいは手術不成功例のいかににかかわらず、今日なお解明しなければならない問題が非常に多い。われわれは、重症肺結核患者の喀痰中随伴菌について種々検索を行なつていますが、国立長野療養所入所患者中、喀痰中結核菌塗抹陽性の重症肺結核患者の喀痰中より分離したブドウ球菌 70 株について、とくに病原性ブ菌の結核菌発育に及ぼす影響について検索した。検出したブドウ球菌 70 株中、コアグラールゼ陽性黄色ブ菌は 37 株 52.9%、コアグラールゼ陰性黄色ブ菌 9 株 12.8%、コアグラールゼ陰性白色ブ菌 24 株 34.3% であり、コアグラールゼ陽性黄色ブ菌はマンニット試験をはじめ、各種試験に陽性であり、病原性ブ菌と考えられる。これらブ菌のブイヨン培養濾液の H<sub>37</sub>Rv 株発育に及ぼす影響は、コアグラールゼ陽性黄色ブ菌 1 株のみが発育抑制を示し、コアグラールゼ陰性黄色ブ菌、白色ブ菌のおおの 1 株宛結核菌発育促進を示して、残り 67 株 95.7% は H<sub>37</sub>Rv 株の発育になんら影響を与えなかつた。ブドウ球菌を分離することができた同一患者より得た喀痰中結核菌に対するブドウ球菌濾液の発育に及ぼす影響は、コアグラールゼ陰性黄色ブ菌 2 例、白色ブ菌 2 例が結核菌の発育促進を示した。コアグラールゼ陽性黄色ブ菌については、1 例のみが結核菌の発育阻止を示すにすぎず、他の 65 株 92.9% は同一患者より得られた結核菌の発育に対してなんら影響を及ぼさなかつた。臨床症状との関係は、結核菌発育促進、抑制例では、咳嗽、喀痰多く、赤沈値も促進する例が多く、不変例では咳嗽、喀痰が半数以上において少ないのが認められた。病原性ブ菌と非病原性ブ菌に分けて観察すると、前者において咳嗽、喀痰の多いものが多いが認められ、赤沈 1 時間値 40 mm 以上亢進するものがより多く認められた。各種抗生剤に対するブ菌の感受性については、結核菌発育促進、抑制例と不変例との間にとくに差異は認められなかつたが、病原性ブ菌と非病原

性ブ菌とでは、前者において耐性菌がやや多くみられ、とくにペニシリン耐性ブ菌が、病原性ブ菌において71.4%と過半数であった。ブドウ球菌の結核菌に対する作用はきわめて軽微であるが、結核菌の発育になんらか影響を与えるもの、ならびに病原性ブ菌を有するものでは、しからざるものに比べて、その患者の臨床症状が悪く、また病原性ブ菌は、各種抗生剤に耐性を有するものがより多く認められた。

#### 1121. BCG-DNA の BCG 培養に及ぼす影響 壺場圭一・宗形喜久男 (東北大抗研)

BCG から DNA を抽出し、これを培養基に加えた場合に BCG の増殖にいかなる影響を与えるかを検討した。DNA の抽出は Darzins の方法に従つて次のように行なつた。Sauton 2 代目 14 日間培養の BCG を大量集菌し、濾紙間に狭み  $150 \text{ kg/cm}^2$  瞬間圧で脱水したのち 0.02 M クエン酸ソーダで遠心洗滌した。洗滌液を 1 l ふた付き瓶に入れ、直径 3 mm ガラス玉 400 個、海砂 30 g、および 0.02 M クエン酸ソーダ、0.1 M 食塩水、0.08 M 磷酸緩衝液の混合液 500 cc を加えて機械的に 24 時間振盪した。ついで遠心し、上清を氷冷 95% エタノールに注入し白色線維状の沈澱を得た。この沈澱を 0.1 M 食塩水に溶解し、ふたたび氷冷エタノール中に注入した。この処理を 2 回行なつたのち、Sevag 氏法に従つて Biuret 反応陰性になるまで除蛋白を行なつた。最後に氷冷エタノール注入、食塩水溶解を 2 回くり返し、エタノール中から無菌的に取り出して 0.002 M 磷酸緩衝液に溶解、氷室に保存した。ジフェニールアミンで発色させ Beckmann 比色計を用いて比色定量を行なつたところ、はじめの半湿菌 135 g に対して 645 mg (0.477%) の DNA を得た。得られた物質の吸光曲線は  $260 \text{ m}\mu$  の波長部に頂点を有する。Biuret 反応陰性、ズダン III 染色陰性、Osmium 酸染色陰性、Salkowsky 反応陰性、Orcin 反応微かに陽性であった。以上の定性反応の結果から本物質は大部分 DNA から成ると考えられる。標準 DNA としては和光純薬製鮭精子 DNA を求めて使用した。

これら DNA を Sauton および小川培地に種々の濃度に加えて BCG に対する増殖効果をみたところ次のような結果が得られた。DNA を  $2 \times 10^{-2} \sim 2 \times 10^{-4} \text{ g/cc}$  の濃度で添加した場合の増殖率もつとも大きかつた。しかし非添加対照培地に比し最高で 1.6 倍にすぎなかつた。標準 DNA を添加した場合には増殖効果を認めず、新しい培養日数の BCG よりも古い菌を植えた場合に発育促進効果を認める。

#### 1122. Stilbestrol の抗菌力に関する知見 朝川晃・杉山正暉・高橋芳彦・平林隆夫 (慈大林内科)

stilbestrol が約 25 年前 1936 年に合成された動機を考えると、女性発情効果は sterol 核や phenanthrene 核を必要とせず有効原子団は diphenyl group であろうと当時推定されたことから出発している。一方 steroid 系女性ホルモンの中には線維芽細胞の組織培養液中の核分裂を抑制してその制癌性を期待されているものもあり、また stilbene 系女性ホルモンは一般に制癌作用を有するものであり、試みに stilbestrol を結核菌接種動物に投与すると病巣進展を抑制し臓器定量培養上菌発育を阻止することは教室の赤司の成績のとおりであるが、今回は菌発育の抑制力が stilbene 系発情物質のような diphenyl 誘導体のある種の原子団の中に求められうるかどうか、構造の類似した stilbestrol や、diethylstilbestrol に近い bibenzyl 系発情物質を使つて in vitro で TBB その他の発育に及ぼす影響をみた。その結果、diphenyl 系の中では dibenzal 系の stilbene 誘導体はもちろん、これと近縁の dibenzyl 系発情物質にも相当な抗菌力がある。また、steroid 系発情物質には抗菌力はないし、発情効果と抗菌力とは関係がない。抗菌力のためには sterol 核は必要でないし、また stilbene の形でなくてもよい。一体 diphenyl 体のどの原子団に発情性や抗菌性という力があるのか。今は両者の有効原子団を分離してホルモン作用を除き、抗菌力や制癌性のみを増強させる可能性を感じるが、今一つは bibenzyl 系の場合、化療剤耐性菌に向かつてかえつて抗菌力が強い。

## シンポジウム (2) 抗酸菌の生化学的分類

#### 1201. 人型結核菌青山 B および BCG ツ蛋白質化学構造の比較研究 糟谷伊佐久・稲垣昌平・深井康生・宮崎秀樹・渡辺慶昭・萩谷彬 (立教大理学部)

[研究目的] 抗酸菌ツ蛋白の構成ペプチッドをその N-

末端基の性状ならびに構成アミノ酸の種類に従つて比較調査することにより、抗酸菌の分類が可能であることは、われわれがすでに 1956 年以来主張してきたことである。人型菌ツ蛋白およびそのうちの特異的なペプ

チッドの構造に関してはこれまで数次にわたり発表を行なってきたが、今回はこれに牛型菌をも含めて BCG 菌との比較研究を行なつたので報告する。〔研究方法〕① 使用菌株は人型結核菌青山 B ソートン 8 週間培養、BCG はソートン 2 週間培養のいずれも培養濾液使用。② ツ蛋白精製法は人型菌は F. B. Seibert の PPD-s 精製法 (1955)、BCG ツ蛋白に掛田・箱守 (1960) の安息香酸吸着法。③ ペプチッドの分離は、④ 試料蛋の DNP 化→過蟻酸酸化→n-BuOH/5% NH<sub>4</sub>OH および EtOAc/pH 6.8 磷酸 buffer 等の溶媒による CCD、⑤ ペプチッドの単離と精製は弱陽イオン樹脂 IRC-50 カラムと尿素の蟻酸溶液による段階的溶出 (佐竹 1959)、および Ingram (1958) による

Pyridin-AcOH-buffer (pH 6.1) および n-BuOH-AcOH 系溶媒による一次元ペーパークロマト併用のいわゆる Finger Print 法。④ アミノ酸結合順位の検討は F. Sanger (1945) らによる DNP 化ペプチッドの部分水解法ならびに再 DNP 化物との比較および Cp-ase 法による C 末端検定。⑤ 構成アミノ酸のモル比定量は Stein-Moore (1958) 陽イオン樹脂 Amberleit IR 120 の 150 cm および 15 cm カラムクロマト。⑥ 生物反応は 0.1 μG および 1.0 μG の 2 種類 Dose の人体皮内反応、対照予研標準旧ツ 2,000 × 液 0.1 ml。〔研究成績〕① 人型菌青山 B 培養濾液ツ蛋白 ② 構成ペプチッド像、

N-末端基	構成アミノ酸
A S P —	[Ser · Gly · MetSO <sub>2</sub> · Try]-Thr-[Val · Pro · αNH <sub>2</sub> Bu · CySO <sub>3</sub> H]
β-Ala ※ —	[Gly · CySO <sub>3</sub> H · Gly]-Ser-[α-NH <sub>2</sub> Bu · Val]
Leu —	[ASP · Glu · DAP · Tau · Lys · Arg]-Glu-[Gly · Ala · Lys · Arg]

→⑥ペプチッドの部分構造 (結合順序一部既知, 生化学会総会 (1960)) β-Ala-Glu-(X)-Cys-(Gly)<sub>3</sub>。(X) は未知酸性物質でこの他の部と関連して Rhamnose,

Mannose, Arabinose 等からなる多糖類が存在するらしい。② BCG 菌培養濾液蛋白 ③ 構成ペプチッド像、

N-末端基	構成アミノ酸
Glu —	[CySO <sub>3</sub> H · Asp · X · Gly · Ala · α-NH <sub>2</sub> Bu · Val]
y <sub>1</sub> —	[Asp · Glu · X · Gly · Ala]
y <sub>2</sub> ※ —	[Asp · Glu · X · Gly · Ala · His]

→⑥部分構造 (結合順序一部既知) は y<sub>2</sub>-Asp-[Cys · X · Gly] [Glu · Ala · His]。〔総括〕① 人型菌 ツ蛋白 構成ペプチッド鎖の 1 本の N 端は非 α-NH<sub>2</sub> をもつ β-Ala であるが、BCG ツ蛋白構成ペプチッド y<sub>1</sub>, y<sub>2</sub> の N 端はともに人型菌の場合と同様、非 α-NH<sub>2</sub> をもつ アミノ酸らしい (この点牛型菌も同様、ただし y<sub>1</sub>, y<sub>2</sub> は同一物) が本態はなお未知である。② 構成アミノ酸は人型菌のほうが BCG より Variety に富んでいる。③ 人型、牛型には Serine, Threonine があるが、BCG はこれを欠き Ser. の同族体と考えられる X アミノ酸が存在する。その本態は目下確認に努力中である。

1202. 抗酸菌の呈する硝酸塩還元反応 佐藤直行・高橋宏・室橋豊穂 (予研結核部)

各種抗酸菌の呈する硝酸塩還元反応を調べ、この反応と菌型、菌株との間に、特異な関係があるかどうかを知ろうとした。そのため NaNO<sub>3</sub> の還元によつて生ずる NO<sub>2</sub> の量を、Shinn の方法により赤色の Azo 色素として定性的または定量的に測定した。定性法による実験結果をさらに確実にするため、保存菌株について定量法を行なつた成績を総括すると次のようになる。NaNO<sub>3</sub> の還元能の強い順に菌型、菌株をあげると、非病原性抗酸

菌 smegma 株, phlei 株, かつてとり型菌と呼称されていた伝鳥株, A 62 株は、すべて 2 時間後に 10<sup>-5</sup> M 以上の NaNO<sub>2</sub> を産生していた。また非定型抗酸菌の photochromogen に属する p 1, p 4, p 8, p 16, p 22 の 5 株は、2 時間後に 10<sup>-4</sup> M の NaNO<sub>2</sub> を産生し、現在までのところ還元能力はもつとも強いと判定されている。次に人型結核菌 H<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>Rv, H<sub>2</sub>Ra 株, BCG のスエーデン株は、4 時間後に 10<sup>-4</sup> M 以上の NaNO<sub>2</sub> を、BCG のデンマーク株は 6 時間後に 10<sup>-5</sup> M の NaNO<sub>2</sub> を産生していた。その他の BCG, ソビエト, 日本, ノルウェー, インド, ポーランド, フランスの各株の還元能はさらに弱かつた。牛型菌, Ravenel, 4228, 4118 の各株, とり型菌 Kirchberg, 4110, 4121, E 38686, Maren Cecilie, Flamingo, A 71, 名古屋 59 の各株は、すべてほとんど還元反応を示さなかつた。また非定型抗酸菌の scotochromogen に属する p 6, 三池, 渡辺, 大久保, 松本, 石井の各菌株, non photochromogen に属する p 7, 100616, 121326, 上田, 甲府, 新倉の各菌株の還元能は非常に弱いのが牛型菌, とり型菌よりはやや強いことを認めた。さらに、とり型を対照として非定型抗酸菌株の発育温度域を検討し、とり型, photochromogen 所属菌株の特殊性を認めると

もに, scotochromogen, non photochromogen 所属菌株の温度域区分の多様性を認め, これら菌株の同定上の困難さを知った。〔結び〕以上より定性法で得た成績は, 定量法のそれと相関連していた。少なくとも硝酸塩還元能の強いものと弱いものが, 既知抗酸菌株, 非定型抗酸菌株の中に存在しており, 本反応の検査結果は, 抗酸菌株の分類上の一試験となることを認めた。

### 1203. 諸種抗酸菌の 2, 3 の生物学的性状および薬剤感受性 占部薫・斉藤肇・太刀掛舜輔 (広大細菌)

各種抗酸菌計 153 株を供試し, それらの 2, 3 の生化学的活性および数種の薬剤に対する感受性について検討し, 以下述べるような結果を得た。① ウレアーゼ作用: 哺乳動物結核菌, 鳥型菌変異株, 狭義の非定型抗酸菌 (AM) のうちの Photochromogens (Photo.) ならびに自然界系抗酸菌 (SM) の rapid growers (rap. gr.) は全菌株が, また広義 AM の rap. gr. ならびに狭義および広義各 AM の Scotochromogens (Scoto.) ではいずれも高率にそれぞれ反応陽性であつたが, 鳥型菌定型株ならびに AM の各 Nonchromogens (Nonchr.) のみならず SM の Nonchromogens においてもまた全菌株が反応陰性であつた。② カタラーゼ作用: その強さは一般的にいつて, SM = 広義 AM > 狭義 AM >> 結核菌であり, また AM および SM とともに時間の経過とともにカタラーゼ値は漸増するが, 結核菌では全く変化がみられなかつた。③ 亜硝酸塩の発育阻止作用: 供試菌の過半数以上を阻止する最小阻止濃度 (MIC) は狭義 AM の Scoto. (0.05%) > 同 Photo. (0.1%) = 結核菌 (0.1%) > 狭義 AM の Nonchr. (0.5%) > 広義 AM = SM ( $\geq 1.0\%$ ) であり, また 0.5% 亜硝酸塩含有卵培地上においては狭義 AM の Photo. と Scoto. とはいずれも全株が各型結核菌と同じく発育不能であつた。④ 耐アルカリ性および耐酸性: 4% 苛性ソーダ水に 24 時間も耐えたものの頻度は結核菌 (100%) > 狭義 AM (96%) > SM (43%) > 広義 AM (20%) であつた。また 5% 硫酸水および 4% 苛性ソーダ水に対してはほぼ同じ抵抗性を示す菌株の頻度は鳥型菌 (100%) > 狭義 AM (70%) > 広義 AM (39%) > SM (18%) であり, 酸に対する抵抗性のほうがアルカリに対するよりも強かつたものの頻度は SM (82%) > 広義 AM (61%) > 狭義 AM (25%) > 鳥型菌 (0) であり, さらにアルカリ処置後の還元培養陽性菌株の頻度は鳥型菌 = 狭義 AM (100%) > SM (33%) > 広義 AM (27%) であつた。⑤ 硝酸塩還元作用: その強さは一般的にいつて人型菌, 牛型菌優性発育株, 鳥型菌変異株, 狭義 AM のうちの Photo., 広義 AM および SM において大きく, 牛型菌劣性発育株, 鳥型菌定型株, 狭義 AM の Scoto. および Nonchr. では小さかつた。定性反応

強陽性菌株では  $10^{-2}$  モルの硝酸塩より  $37^{\circ}\text{C}$ , 2 時間後には約  $3 \times 10^{-5}$  モルの, 同中等度陽性菌株では  $10^{-5}$  モルの, また同弱陽性ないし陰性菌株では  $\leq 10^{-6}$  モル order の亜硝酸塩の産生がみられた。⑥ 化学療法剤に対する感受性: MIC が  $\geq 1,000 \text{ r/cc}$  の高度耐性を示す菌株の頻度は STM では SM > 狭義 AM > 広義 AM, PAS では SM > 広義 AM > 狭義 AM, また INAH では 広義 AM > SM > 狭義 AM であつた。また KM, 1314 TH, Viomycin, Chloramphenicol および Sulfisoxazole 他計 4 種 Sulfa 剤に対する感受性は菌株により異なり, Runyon 群別との間にはなんら一定の関連性はみられなかつた。ただし Photo. の全菌株は 1314 TH に対して人型菌とほぼ同程度の感受性を示した。

### 1204. 抗酸菌の生化学的分類法—フォルムアミダーゼによる雑菌性抗酸菌と病原性菌の鑑別— 岡捨己・今野淳・長山英男 (東北大抗研)

〔研究目標〕生化学的方法で抗酸菌を分類するため, すでに人型結核菌を鑑別する niacin test, および牛型菌のための nicotinamidase test を提唱してきた。今回は非定型抗酸菌と雑菌性抗酸菌の区別を主眼とし, アミダーゼ活性により抗酸菌の各菌型を区別しようとした。〔研究方法〕Sauton 変法培地に生育した菌体から無細胞抽出液を作り, アミド  $10 \mu\text{M}$  を加え pH 7.0 で一定時間 incubate し, 生ずる  $\text{NH}_3$  を indophenol 法で定量する。〔研究結果〕① アミダーゼ活性と菌型の関係: まず活性の強い M. 607 抽出液を用い 17 種のアミドに対する作用を酵素的に検討し, これと同一条件で代表的菌株の活性を比較した。nicotinamidase 作用はほとんどの菌株に認められるが, 牛型菌だけは検出できない (今野らの成績と一致する)。pyrazinamide に対する活性もほぼ同様に分布している (これで牛型菌が区別される)。urease 活性は鳥型にのみ欠けており, 戸田らの成績と一致する (鳥型菌が区別される)。重要なのは formamidase 活性で, これは供試菌株のうち, 雑菌性抗酸菌にのみ認められた (これで雑菌性抗酸菌が区別される)。benzamide, iso-nicotinamide は雑菌性抗酸菌のうち M. 607, M. smegmatis のみによつて分解される (雑菌がさらに 2 分される)。asparaginase 活性はいずれの菌株にも存在し, 一定の差はあるが, 分類には利用されない。以上の事実から, 抗酸菌の菌型とアミダーゼ活性の分布には密接な関係があることが分かる。したがつて基質として formamide, benzamide, nicotinamide, urea を用いれば分類法として利用する可能性がある。② formamidase の酵素的性質: formamidase 活性で雑菌を鑑別しうることが示されたが, 酵素としても新しいので 2, 3 の性質を調べた。至適 pH 7~8 で幅は広い。酵素は pH-活性曲線から

benzamidase, urease と区別される。加熱処理により nicotinamidase, asparaginase と区別できる。formamide 飽和の系に他の基質を加えた実験でも formamidase が独立の酵素であることが推定された。〔総括〕  
 ① 抗酸菌の無細胞抽出液のアミダーゼ活性を検討した。  
 ② formamidase 活性で雑菌を区別し、benzamidase, nicotinamidase, urease 活性により各菌型を区別する可能性を示した。  
 ③ formamidase は既知のアミダーゼとは別個の酵素と思われる。

#### 1205. 抗酸菌による Amide (A) 化合物の分解 庄司宏・北村達明・小西法光 (阪大微研竹尾結研)

抗酸菌の菌型の鑑別に資する目的で、主として水解的に  $\text{NH}_3$  を生成する基質を選び、これらに対する各菌型の  $\text{NH}_3$  生成能を比較検討した。基質として Acyl-A (14), Dicarbon-A (3), Glucuron-A, Cyclic-A (7), 尿素誘導体 (5), Amino acid-A (2), Amino-purine, -pyrimidine 類 (10) を使用した。グリセリン寒天培地に増殖した菌を洗滌液が Nessler 反応陰性になるまで洗滌し、菌 (10 mg/ml), 基質 (M/1000) を pH 7.2, M/20 燐酸緩衝液に混じり一定時間 37°C に保存したのち、生成した  $\text{NH}_3$  を Indophenol 法, Nesslerization により標準  $\text{NH}_3$  溶液に対比し測定した。Glucuron-A, Phenylurea, p-Phenetylurea, Benzensulfonamide はいずれの菌によっても分解されなかつた。C-6~C-12 の Acyl-A は各菌型により分解され、ことに Capryl-A, Cupric acid-A は強く分解された。Asparagine, Glutamine, Adenosine も各菌により共通に分解される傾向を示した。人型菌の特長を Nicotin-A, Pyrazin-A, (PZA), Urea を分解することとすると、牛型菌は前2者を分解せぬ点で特性を示し、今野, Bönicke らの成績を確認した。定型的鳥型菌は戸田教授らが指摘したごとく Urease 活性を欠き、その1群は Adenosine, Cytidine を分解した。R型の伝鳥, 獣調, 竹尾, 細谷の各株はC数の少ない Acyl-A をも分解しその代謝 pattern は Smegmatis に類似しており、これらを鳥型菌として取り扱うことは慎重でなければならない。M. microti は本実験では人型菌と同様な代謝 pattern を示し Niacin test も人型菌と同様である。M. ulcerans は Nicotin-A, PZA, Urea を分解しない。M. johnei は Oxamic acid, Cytidine を分解する特性を示し、M. fortuitum は Oxamide を分解し、Nicotin-A を分解するが PZA は分解しなかつた。ただしこの菌株の代謝 pattern は Bönicke の成績とかなり相違していた。非病原性菌の特性は Form-A を強く分解するほか、M. smegmatis は多くの基質を分解した。M. phlei は Isobutyryl-A, Methacryl-A, Succin-A, Benz-A, Isonicotin-A を分解しない点で M. smegmatis と異なる。蛙株は M. smegma-

tis と類似の代謝 pattern を示した。Unclassified mycobacteria の Nonchromogen は戸田教授らの報告のごとく Urease 活性を欠き、国外分離の Scot-, Photochromogen の1群は Oxamide, Nicotin-A を分解し、PZA を分解せぬ点で M. fortuitum に類似の代謝 pattern を示した。国内分離株の Scotochromogen は人型, 鳥型, M. ulcerans などに類似の代謝 pattern を示した。鳥型菌 A-62 株が Biuret を分解したことは特異な生化学反応として興味深い。

#### 1206. 抗酸菌の硝酸塩還元作用とアミダーゼ作用 佐藤光三・佐竹央行・小野俊一 (東北大抗研)

〔研究目標〕抗酸菌の硝酸塩還元作用と各種アミダーゼ作用を追求し菌型によつて特長的差異があるかどうか、また抗酸菌の分類に役立つかどうか検討した。〔研究方法〕① 抗酸菌の硝酸塩還元作用: 1/15 Mol 燐酸緩衝液で調製せる Sauton 培養の 10 mg/cc の遠心洗滌菌 1 cc に、1/20 Mol 硝酸ソーダ 1 cc を加え 37°C 2 時間孵卵器に入れたのち、遠心上清に Griess の試薬を加えると硝酸塩が還元されて亜硝酸塩になつているときは赤色を呈する。② 抗酸菌のアミダーゼ作用: アセトアミド, ベンズアミド, 尿素, イソニコチンアミド, ニコチンアミド, ピラジナマイド, サリチルアミド, アラントイン, 琥珀酸アミドの9種類のアミドを用意し、0.00164 Mol の濃度になるように蒸留水にとかす。次に 1/15 Mol 燐酸緩衝液にて調製せる Sauton 培養の遠心洗滌菌液 (20 mg/cc の濃度) 0.5 cc を 10 本の試験管に分注し (1 本は対照試験管) 別々にアミド溶液 0.5 cc 加え 37°C 12 時間孵卵器に入れたのち、アミドを水解して生じたアンモニヤを Russell の Indophenol 法で定性的に判定した。〔研究成績〕① 抗酸菌の硝酸塩還元作用: ①人型菌は牛型菌に比して強力な還元能を有する。②鳥型菌には還元能の強いものと、そうでないものがある。③自然界抗酸菌には強弱いろいろあつた。④非定型抗酸菌のうち、Photochromogen は還元能強く Rapid Grower は弱い。⑤還元能は培養日数と関係ある。② 抗酸菌のアミダーゼ作用: ①人型菌はウレアーゼ, ニコチンアミダーゼ, ピラジナマイダーゼ陽性。②牛型菌はウレアーゼ, アラントイナーゼ陽性。③鳥型菌はニコチンアミダーゼ, ピラジナマイダーゼ陽性。④自然界抗酸菌は2群に分かれ、すべてのアミダーゼが陽性な群と、そうでない群がある。⑤従来鳥型菌といわれていた竹尾株と鳥伝研株は自然界抗酸菌と同じアミダーゼ反応を示した。⑥非定型抗酸菌中 Non-photo は鳥型菌と同じ結果を示した。〔結論〕抗酸菌の硝酸塩還元作用とアミダーゼ作用を利用すれば各菌型に分類できると思う。また以上の研究成績から分かるように、最少限尿素, アラントイン, アセトアミドの3つのアミドを用意すれば、この3つのアミダーゼが陰性なら鳥型, 陽性な

ら自然界抗酸菌，ウレアーゼだけ陽性なら人型，ウレアーゼとアラントイナーゼ陽性なら牛型菌と区別できる。

〔1201～1206 に対する発言〕 戸田忠雄（九大）  
抗酸菌の分類に生化学的反応を応用することについては，昭和2年ごろ，Urease test がトリ型だけが（一）であるということを発表したがそのままになっていた。今野氏のナイアシンテストが発表されてから全世界のひとびとによつてこの方面の研究が盛んになったことはまことに結構である。この方面の研究に非常に期待をもつ。

〔1201～1206 に対する発言〕 今野淳（東北大抗研）  
長山博士のフォルムアミダーゼは現在不可能である自然界抗酸菌と非定型菌の鑑別に役立つものとして今後菌株をふやして確認する必要がある。菌株は日本では各研究所で保存しているが，これを日本でも一定の場所に登録保存して常に菌株を一定にして絶やさないようにする必要がありと思われる。またいわゆるトリ型菌竹尾，伝研株はアミダーゼ作用によれば Smegma と同じであるので今後は単に M. Takeo あるいは M. Denken と称するようにしたい。

〔武谷氏に対する質問〕 今野淳

トリ型菌と nonphotochromogen はともに urease 陰性であるが何か別の方法で鑑別できるか。

〔回答〕 武谷健二（九大細菌）

Nonchromogen とトリ型は現在まで調べられたあらゆる生物学的性状においてきわめて類似しており，動物に対する毒力，とくにニワトリに対する毒力によつてのみ，画然と区別できるものようである。

〔庄司氏に対する質問〕 今野淳

アミダーゼ作用で人型菌と photochromogen の区別が可能か，また scotochromogen のアミダーゼ作用で pattern が特異なものがあるか。

〔回答〕 庄司宏

人型菌は nicotinamide, pyrazinamide を分解し oxiamide を分解しないが，photochromogen は菌群として oxiamide, nicotinamide を分解するが pyrazinamide を分解しない点で鑑別ができる。scotochromogen は種々の代謝 pattern を示し人型菌，牛型菌，M. ulcerans などに類似性を示した。

## 細 菌

### 1207. 浦和市立結核療養所における“atypical mycobacteria”の分離について 氏家淳雄（慶大細菌） 木下喜親（浦和市立結核療）

肺結核と診断されている患者から“atypical mycobacteria”がどのくらいの割合に分離されるかを検討した。普通の小川培地を用いる結核菌培養検査を使用して分離したが，この場合人から分離した人型結核菌以外の抗酸菌を意味している。昭和34年7月から35年10月の間に入院，外来とも10,569件中69回（0.6%）分離されているが，入院患者では0.1%きり分離されないのに反し外来患者では3.1%に分離されている。現在まで分離されたものでは non-chromogen が25株（42%），scotochromogen が14株（24%），その他20株（34%）で photochromogen は1株も分離されなかった。ここでその他というのは発育が早く，また室温でもよく発育し，より saprophyten に近いものと思われたものである。このほか集団検診を利用して分離を行なった成績では107例中4例（3.7%）分離されている。また一般に気管支拡張などの肺変化が多い老人で

はかかる菌が多く分離されることを期待して，老人ホームで分離を行なったが延べ439人中1例（0.2%）のみ分離されたにすぎなかった。このことは前述の外来患者と入院患者との比較に相当し，外界と接触の多い人にかかる抗酸菌が多く分離されることを示すものである。結核菌が分離されずに，かかる抗酸菌が長期に連続して排泄されるもの3例をみつけたが，それらのX線像およびその他の臨床症状から，かかる菌が排泄されているにもかかわらず病状の悪化する傾向がみられないことを示した。これはかかる菌が病原となつたことを考えるよりもはじめは結核菌により発症し，肺変化とともにかかる菌が二次的に常在するようになったことを想像させる。3例とも分離された菌は nonphotochromogen に属し，マウスに対し軽度の病変をひき起こした。

### 1208. 非定型抗酸菌の侵淫相に関する研究（その1）

占部薫・松尾吉恭・斉藤肇・三戸昭・太刀掛舜輔（九大細菌） 香島洋海（国療賀茂） 梶原太郎（鳥取県衛研） 坪崎治男（高知県衛研） 日名清三（土佐清水保健所）

広島、鳥取、高知における結核患者 377 名、学童 2,511 名、中学生 1,269 名、計 4,157 名を対象とし、それらの皮内にヒト型結核菌  $H_{37}Rv$  株、本邦で分離された非定型抗酸菌のうちの nonchromogenic の佐世保 I 株、同 scotochromogenic の松本株のほかにもマウスに起病性のある雑菌性抗酸菌土 30 号株よりのそれぞれツ蛋白  $\pi$  の 0.15  $\gamma$  を注射し 48 時間後の発赤の平均径 10 mm 以上を反応陽性とした。結核患者の場合：ヒト型菌- $\pi$  との組合せのさい非定型菌の  $\pi$  または雑菌性菌の  $\pi$  のみに反応陽性の例は 1 例もなかつたが両種  $\pi$  ともに陽性例は佐世保 I- $\pi$ 、松本 - $\pi$ 、土 30- $\pi$  との各組合せのさい、それぞれ 68.2 %、25.8 %、16.9 % においてみられ、発赤値はヒト型菌 - $\pi$  のそれがもつとも大きく、ついで佐世保 I- $\pi$ 、松本 - $\pi$ 、土 30- $\pi$  の順となり、その分布曲線は一峯性を示した。学童の場合：ヒト型菌 - $\pi$  との組合せのさい非定型菌の  $\pi$  または雑菌性菌の  $\pi$  のみに反応陽性の例は佐世保 I- $\pi$  に 1.6 %、松本 - $\pi$  に 1.7 %、土 30- $\pi$  に 1.9 % あつて、しかもこれらの中には 30 mm 以上の大きい発赤径を示したものが松本 - $\pi$  に対して鳥取で 2 例、土 30- $\pi$  に対して鳥取で 2 例および広島で 1 例あつた。これらの所見はこのような抗酸菌によるヒトの不顕性ないし潜伏感染の可能性を示唆するのではないかと思われ、注目し値するものであつた。なお、ヒト型菌 - $\pi$  と同時に反応陽性を示した例は佐世保 I- $\pi$  に 28.1 %、松本 - $\pi$  に 26.7 %、土 30- $\pi$  に 24.5 % にみられ、この点では 3 菌株間にいうべき差はでなかつたが、地区別にみるとかなり異なる成績が得られた。すなわち、鳥取では発赤度数分布曲線はすべて二峯性で、かつヒト型菌 - $\pi$  と各抗酸菌 - $\pi$  との相関はきわめて密接であつたが、高知および広島では曲線は一峯性で、発赤値の相関は鳥取の場合ほど密接ではなかつた。中学生の場合：ヒト型菌 - $\pi$  との組合せのさい、非定型菌の  $\pi$  または雑菌性菌の  $\pi$  のみに陽性の例は 0.4~0.8 % で各組合せ間にさほどの差を認めなかつたが、両種  $\pi$  ともに陽性の例は学童の場合とはやや趣を異にして、佐世保 I- $\pi$  における 38.5 % がもつとも高率であり、ついで松本 - $\pi$ 、土 30- $\pi$  の順を示した。ただし、発赤度数分布および発赤径の相関は同じ地方の学童におけると選ぶところはなかつた。

〔発言〕 工藤祐是 (結核予防会結研)

非病原性抗酸菌のツ様物質は、昭和 23 年本学会で発表したように、結核菌感染に対しても旧ツと全く同じ共通反応が強く起こり、集団検査でも、結核感染にカバーされて分析が困難であつた。しかし動物で非病原菌を接種して、旧ツと当該ツで反応をみると、旧ツは全く反応せず当該ツのみが強反応を示し片方的特異性を認めた。このような研究は交叉反応の明快さが、高度でなければ

ならぬと思う。

〔工藤氏に対する追加〕 松尾吉恭

モルモットに対する交叉皮内反応を行なつた結果、 $\pi$  による反応は特異性が高いことを確かめている。

〔松尾氏に対する発言〕 武谷健二 (九大細菌)

名大予防医学の方はおられませんか、おられないようでしたら、私から代わつて発言します。一昨年来、われわれの教室で精製したトリ型菌、Nonphotochromogen (蒲生株)、Scotochromogen (石井株) の  $\pi$  および対照として  $H_{37}Rv$ - $\pi$  を文部省試験研究費研究班 (班長岡田教授) で各班員に配布して、全国的に疫学的調査をしているが、現在までの中間的成績では国内の非定型菌侵淫状況は演者の成績と同様あまり甚しいものではなく、地域差も少ないようである。演者の地域差を示された成績は甚だ興味深いと思う。

〔工藤氏に対する発言〕 武谷健二

精製ツ蛋白を用いた実験では特異性ははつきりしていて、そのような心配はない。

1209. マウスにおける非定型抗酸菌による免疫 乾晃・永島誠・小坂久夫 (国療村山)

非定型抗酸菌のマウスに対する病原性のある程度認める報告が多いが、その程度は菌株により差があり、小沢らはマウスに対しかなり強いウィルレンスを示す菌株を報告している。われわれは非定型抗酸菌が人型結核菌に対する免疫付与力の有無、さらにマウス体内における非定型抗酸菌の増殖力と免疫力の関係を追究するため、次の実験を行なつた。使用動物は体重 14~18 g、♂ のマウス、免疫に用いた非定型抗酸菌株はマウスに対しかなりウィルレンスがあるとされた上田株 (nonphotochromogen) およびほとんどウィルレンスのない渡辺株 (scotochromogen) で対照として BCG 株を使用した。まず Dubos 培地 10 日培養上田株 0.1 mg および 0.01 mg、渡辺株 0.1 mg、BCG 株 0.1 mg を静脈内に接種、免疫処置したマウスに 4 週後人型結核菌黒野株 (Dubos 10 日培養) 0.1 mg を静脈内に接種して攻撃、逐週屠殺、肺、脾の生菌数を定量し、免疫効果を判定した。菌数算定には 1 % 小川培地と INH 0.1 % 含有培地を併用、攻撃菌は小川培地に生えた集落をその性状により区別して数え、免疫菌は INH 培地に生えた集落数を算定した。BCG 株は分離できないので黒野株と合算した。〔実験結果〕① 免疫菌の攻撃前におけるマウス臓器内菌数の消長：肺において上田株および BCG 株はともにやや増加の傾向を示し、渡辺株は減少傾向を示した。脾においても上田株および BCG 株は増加の傾向を示したが、渡辺株は増加傾向を認められなかつた。② 免疫マウス臓器内の攻撃菌の消長：肺において対照非免疫群の菌数は 1 週以後 8 週まで著明に増加し、これに対し BCG 免疫群は、



2週から4週の菌数が対照に比し一段と少なく、8週後も対照および非定型抗酸菌免疫群に比し菌数が少なく、免疫効果を認めた。非定型抗酸菌免疫群では上田、渡辺株とも対照群と同様の消長で、免疫効果を認めなかつた。脾においては各群の間にほとんど差を認めなかつたが、ただBCG免疫群が他に比べやや低い傾向を8週において認めた。③ 免疫菌の黒野株攻撃後におけるマウス臓器内菌数の消長：肺では攻撃菌の急激な増加傾向にもかかわらず免疫菌は緩徐な減少を示し、8週後なお菌の存在を認めた。攻撃菌によつて免疫菌の消長に影響があることは認められなかつた。脾においても同様とくに攻撃菌の消長と免疫菌の消長との間に影響があることを認めなかつた。以上の結果より、マウスにおいて、非定型抗酸菌（上田株および渡辺株）の人型結核菌に対する免疫力はほとんど認められず、したがつてまた非定型抗酸菌のマウス体内増殖力の大小が免疫力に影響することも確かめられなかつた。

〔発言〕 武谷健二

BCGと黒野株のように培養状況から区別できない2株の菌を同一個体に接種する場合、一方をフェージ耐性にしておいて培養の除フェージでselectすれば両者を区別できるので便利と思うので今後このような方法を使用されては如何。

#### 1210. 非定型抗酸菌の抗原について（第2報）—主として米国由来株を中心として— 須子田キヨ・平野憲正（東女医大細菌）

肺結核患者の喀痰から分離された結核菌とは考えられない抗酸菌の数株について、これまでいろいろの方面から研究してきたが、今回はこれら抗酸菌のうち抗原関係の非常に類似した一群と比較する目的をもつて、予研結核部より分けていただいた米国由来株および国内株のうち、Non-chromogenicおよびPhotochromogenicの数株について寒天内沈降反応（Ouchterlony法）を用いて交叉反応を行ない、抗原関係について実験を行なつた。使用菌株は米国由来株として、No. 22, No. 8, P<sub>1</sub>, P<sub>16</sub>, 100616, 121326の6株と、国内株の甲府株および上田株の2株である。このほか対照として、教室保存の非定型抗酸菌1, 2, 3, 4, 5と、人型菌H<sub>37</sub>Rv, 牛型菌263, RO, 雑菌性抗酸菌としてVole, Phlei, 生牛乳株とScotochromogenicのNo. 11である。寒天内沈降反応の詳細についてはすでに発表したので省略する。〔実験成績〕上記の抗原関係を寒天内沈降反応によつて分けてみると、非定型抗酸菌のうち、PhotochromogenicのNo. 22, No. 8, P<sub>1</sub>, P<sub>16</sub>はそれぞれのHomologousの反応と同じ、あるいは類似の反応を示し、抗原関係は非常に近似のものと思われる。同様にNon-chromogenicのものでは米国由来株の100616, 121326と国内株、上田株、われわれの1, 2, 3, 4, 5

の5つの株もそれぞれ抗原関係は類似し、これらPhotochromogenicのものと、Non-chromogenic, およびPhotochromogenicのおのおのの中では同一場所分離されたものは抗原的にはほとんど近い性質をもつものである。対照として用いた人型菌H<sub>37</sub>Rv, 牛型菌263, RO, Ravenel, BCGはこれら非定型抗酸菌とかなりの共通性を有するが、雑菌性抗酸菌とはあるものは一部共通抗原をもっているが、これらの間にはなんらの意味も見出ださない。

〔質問〕 福井良雄（阪大微研）

① ゲル内沈降反応の写真をみせていただきたい。② ゲル内沈降反応を行なう場合、Crudeの抗原量と各抗原間の距離は如何。③ この場合Crudeの抗原であれば、一方のA抗原が非常に多い場合、他方にA抗原がなくても抗血清の近くに沈降線が出て判定しにくいのではないか。

〔回答〕 須子田キヨ

寒天内沈降反応の技術的問題として抗原と抗血清の距離は12mmの間隔をおきその周上に5つの直径約10mmの穴をあけ、これに抗原を入れたので、抗原相互間の干渉はないと思う。反応帯は常に抗原と抗血清との間に平行に現われ、過剰抗原、過剰抗体の場合には、過剰側に片寄るだけであつた。

〔質問〕 佐藤直行（予研結核部）

Non-photochromogenの100616, 121326両株間に、Virulenceの差を認められたか。

〔回答〕 平野憲正

100616 ははじめの実験ではウサギの睾丸に著しい変化を起さなかつたが、その後の実験では睾丸に腫脹と硬結を起し、その睾丸を病理組織学的にみると、乾酪変性とそれを囲む組織にEpitheloidgellenの増殖と少数ながらRiesengellenがみられた。121326との間に病理組織的所見には差は認められなかつた。

〔追加〕 佐藤直行

トリ型結核菌Kirchberg株とその他の株とNon-photochromogen 100616, 121326の両株の発育状態を比較すると、100616株のみは、合成寒天培地およびTween 80 0.5%加合成液体培地内では、全く発育しえないことを認めた。アメリカ由来のNon-photochromogen所属菌株のうちでも、特異な性質をもつた菌株であることに注目したい。

〔発言〕 武谷健二

興味深い結果と思うが、今後福井氏のやられているようにさらに抗原を精製して単一な抗原を用いての研究を期待する。

1211. 非定型抗酸菌の毒力について 有馬純・山本健一・森川和雄・高橋義夫（北大結研）  
組織細胞と共存下で菌の増殖状態を観察して、非定型抗

酸菌の毒力を調べ、その成績を従来の動物接種実験の成績と比較した。使用菌株は、アメリカとわが国で分離された 21 株で、このうち photochromogen 6 株, non-photochromogen 8 株, scotochromogen 6 株, rapid-grower 1 株である。菌液は Dubos 培地培養のものでおよそ 1 mg per ml の濃度のもの、Dubos 培地に生えにくいものは小川培地培養の菌から磨砕して菌液を調製した。組織培養試験は、モルモットの静脈中に菌液を注射後、3 日目に脾をとり出し、細胞浮遊液としてガラス器内で培養し、細胞の内外で増殖する菌数を測定し、室温放置対照との比率から菌増殖率をとり、それによつて菌の毒力を推定した。モルモット接種試験は約 1 mg の菌を皮下に接種し、7 週後に剖検し、肉眼的、病理組織学的検査を行ない、また脾内生菌数を測定した。また接種後 3, 7 週目に 100 倍 OT をもつてツ反応を検した。マウス接種試験は CF<sub>1</sub> 系静脈内接種により、接種 7 週まで生存した動物について肺の定量培養と臓器の病理組織学的検査を実施した。〔成績〕組織培養試験では、photochromogen 6 株中 1, non-photo 8 株中 2 に強毒と推定されるものがあつたが、他はすべて弱毒ないし無毒の態度を示した。この成績と大体一致して、モルモット皮下接種群では比較的大量感染にもかかわらずほとんど病変はみられなかつた。しかし組織培養で旺盛な増殖を示した菌は、モルモット皮下接種実験でも早期に接種局所に比較的強い病変を起こすことが明らかに認められた。したがつて非定型菌の中には感染初期に細胞を強く侵襲する菌株のあること、そしてこのような細胞と菌の関係は組織培養法によつてのみ明らかに認められることが分かつた。マウスではいずれの菌群でもモルモットに比してかなり強い病変がみられ、また肺内菌増殖も著明なものが少なくなかつた。病変は non-photochromogen 群に比較的強く、菌株個々のマウスに対する毒力はある程度組織培養の成績と平行した。非定型抗酸菌がマウスの腎にも強い病変を起こすことを確認した。なおモルモットに対する「ツ」アレルギー賦与性は OT を用いたかぎりにおいては弱かつた。

〔質問〕 牛場大蔵（慶大細菌）

モルモット脾を使つた in vitro の実験成績とモルモット接種成績は平行しないようであり、接種成績ではむしろマウスに強い毒力のあるものがあるので、マウス脾を使つたことがあるか。また動物の種類との関係についてどう考えられるか。

〔回答〕 有馬純

モルモット皮下接種実験と組織培養法の成績とは Wild strain においては約 80% 一致する。しかし Atypical strain で 2, 3 の株で Ratio がとくに高く出たのは、この方法が感染後比較的短期間の細胞と菌の関係を示すものと思う。したがつて Chronic の病気を起こす菌の

毒力を示すものとは必ずしも思えない。

〔有馬氏の回答に対する発言〕 牛場大蔵

つまり慢性感染症としての結核菌の毒力を推定するためには、この方法はあまり頼りにならないと考えてよいか。

1212. 非定型抗酸菌の研究—とくに犬分離 non-chromogens の毒力について— 戸田忠雄・武谷健二・松村寿夫・天児和暢・萩原義郷（九大細菌）

〔photochromogen の光による発色の励起波長について〕 photochromogen P 16 を使用して次のような実験を行なつた。暗所で 1 週間、1% 小川培地およびグリセリン寒天培地に培養した若い菌に東京光電式光度計および日立分光光度計を用いて、各種波長の光をあて、発色は 380~420 mu の間の波長の光により起こることを確かめた。グリセリン寒天培地上でも励起波長は同様で、この場合は煉瓦色様の発色を示した。〔犬分離 non-chromogens のマウスおよび犬に対する毒力について〕培養の性状、薬剤に対する感受性、ニワトリ、モルモットに対する毒力等から非定型抗酸菌の non-chromogens に類似の性状を示す野犬分離抗酸菌 B 群について、マウスおよび犬に対する毒力について検討した。マウスに対しては 5 株のうち、4 株は scotochromogen, non-chromogen の数株と同様に弱い毒力を示したが、ただ屋形原 3 の 1 株は photochromogen の P 16 と同等の強い毒力を示したが、これは興味深いものと考えられる。犬に対しては non-chromogen の No. 100616, トリ型結核菌 3717, ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv を対照として、保健所で捕獲された野犬を使用して、各菌株につき 2 匹宛腹腔内に接種して 8 週後に剖検した。剖検時、肝、脾、腎、肺および腸間膜リンパ腺の肉眼的の変化を観察するとともに各臓器の塗抹標本、定量培養を行なつた。その結果はすべて陰性であつた。これは接種法、剖検までの期間等によるのかもしれないがいずれにしても、これらの犬に対する毒力は弱いものと考えられる。

〔追加〕 牛場大蔵（慶大細菌）

われわれも非定型抗酸菌のマウスに対する毒力を検討してきたが、その成績を一括して表示した。米国株では P-1 のごとくきわめて強い毒力を示すものから 100616 のごとくきわめて弱いものもあり、国内株は概して弱毒である。No. 8 は用いていないが、とくに腎に親和性の強いものはなかつた。また国内株につき結核菌感受性の高いわれわれの純系マウス (dd/ks) を用いても、毒力はやはり弱かつた。

1213. 非定型抗酸菌症の臨床病理学的研究 鏡山松樹・渡辺武夫・宮下四良・嶋村允子・福村成一・田中陽造（健保星ヶ丘病）

〔研究目標〕 われわれは比較的長期にわたり、非定型抗酸菌を喀出した患者について、臨床的観察ならびにその

切除肺の病理組織学的検索を行ない、さらにこれの分離菌について動物発症試験を試み、本症の臨床病理学的知見の一端を解明せんとして本研究を行なつた。〔研究方法および成績〕① 臨床経過：51才男，昭和32年3月右上巨大空洞発見。化学療法施行せるも病巣の改善および排菌の陰性化を認めず，33年9月入院。入院時 B<sub>2</sub> Kx<sub>3</sub> Kx<sub>1</sub> の病型を呈し，高度耐性を有する抗酸菌を毎常喀出するのを認めた。右肺空洞の治癒傾向がないので左中の小空洞の濃縮したのを機会に35年11月右上中葉切除を施行す。② 抗酸菌の性状：毎回喀出する菌は小川培地で37°Cで10~14日でS型集落を形成，光により発光せず，生理的食塩水で均等浮遊液となり，コード形成なくkf10秒，ナイアシンテスト(-)，カタラーゼ反応(+)，中性紅反応(-)，すべての抗結核剤および抗生剤に耐性を有す。以上の所見から Runyon の III 群すなわち non-chromogen の非定型抗酸菌と考えた。③ 動物発症試験：分離菌をモルモットに1mg, 10mg 皮下接種，5mg 腹腔内接種，マウスに0.1mg, 1mg 腹腔内接種，ニワトリおよび家兎は5mg 静脈内接種し検討した。家兎以外は特異的な結核性病変を認めず，円形細胞浸潤を主体とする軽微な変化のみみられたのみである。なおモルモットでは菌接種1~3週後に病変がもつとも著明でかつ臓器培養で菌陽性率も高く3週以後になると退行傾向を示していた。④ 切除肺の病理組織学的および病理細菌学的所見：切除肺は肉眼的に右 S<sub>1</sub> S<sub>2</sub> を占める縮小傾向の少ない厚壁空洞で，中葉に小豆大から小指頭大までの撒布巣をみる。組織学的には空洞壁の壊死層は薄いが核崩壊物質を多数認め，類上皮細胞にとみ，壁周囲には新しい結節を認め，かつ誘導気管支の結核性変化も高度で洞壁には多数の抗酸性桿菌を認めた。この組織学的所見は演者らがすでに報告した治癒傾向のみみられない高度耐性結核症のそれと全く同様の所見である。なお空洞内より分離した菌の細菌学的性状は喀痰より分離した抗酸菌の性状と同一のもので，組織磨砕乳液を作成しモルモットに接種，還元培養を試み，さらに喀痰より分離した菌を接種した場合と同様の病変をきたすことを確認した。

#### 1214. 抗酸菌フェージに関する研究(第2報) フェージ感受性試験の基礎的条件について 瀬川二郎・佐々木三雄・浜田良英(国療福岡) 武谷健二(九大細菌)

① 非定型抗酸菌の spot 法による感受性試験の成績は不安定な場合が多いので，溶菌斑を生じても実際にはフェージによる溶菌でない場合がありうるのではないかと考えて，この点を検討した。溶菌であるか否かを知るには，対応する菌を指示菌としてフェージのブランクカウントを行ない，さらにその菌を宿主としてフェージが増殖するか否かを見る。もし溶菌が起こるならばブランクを生ずるし，またフェージはふえるはずである。+，±

程度の溶菌斑を生ずる場合には，上記の実験によつてフェージによる溶菌でない場合の多いことを確かめ，すでに報告したが，+++ 程度のきわめて明瞭な溶菌斑をつくる場合でも実際には溶菌を起していない場合のあることを確かめた。この場合には，感受性試験を繰り返す行なうとその都度成績が変わってくる。したがつて，非定型抗酸菌の場合には，感受性試験を繰り返す行なうか，あるいはブランクカウントを行なつて control と比較し，感受性の有無および程度を知ることが望ましい。② 一般にフェージの感受性試験の成績は，用いた菌液の濃度や発育の遅速，フェージ濃度およびスポットの時期等によつて変わってくる。これらの条件を検討するために，菌を平板1枚あたり，5，1，0.1，0.01 mg になるように接種し，種々の濃度のフェージを種々の時期にスポットして比較し観察した。その結果，2週間前後でよく発育する H<sub>37</sub>Rv ではスポットの時期は菌接種直後ないし3日後，菌量 0.1~1 mg，判定は2~3週間後，発育のやや長い牛三輪株ではスポットは菌接種後3日目，菌量 0.1~1 mg，判定は3~4週間後，発育の早い非病原性抗酸菌では菌接種直後スポット，菌量 0.1~1 mg，判定は48~72時間後，非定型抗酸菌ではスポットは菌接種直後ないし3日後，菌量 10~20 mg (グリセリン寒天培地を用いる場合)，判定は3~4週間後，フェージ濃度はいずれも 10<sup>7</sup>/ml 以上が判定容易であり，好適条件であると思われる。一般にスポットが早すぎるための不利は認められなかつた。③ フェージタイピングには RTD を用いることはいうまでもないが，フェージの感受性試験に応用しうるか否かを検討した。RTD の決定はブドウ球菌フェージの場合と同様である。高濃度フェージ液と RTD をスポットして溶菌状況を比較したが，高濃度フェージで溶菌斑を生じ RTD で溶菌斑を生じない場合があり，したがつて感受性を知るためにははじめに述べたようにブランクカウントを行なつて control と比較し，感受性の有無および程度を知ることが望ましいと思われる。

〔追加〕 徳永徹(予研結核部)

演者らの成績に対して敬意を表する。① 非病原性抗酸菌について：感受性試験にさいしてはタイピング用フェージの1RTDを用いるべきである。② 結核菌について：注射針1滴RTDスポット法を用いるべきであろう。なお判定を迅速にするためには菌量は10mg程度がよいと思われる。③ 鳥型および非定型の一部にみられる見かけ上の溶菌は，RTDを用いることによつてかなりを除くことができる。

#### 1215. Mycobacteria の Porphyrin 代謝 早野和夫・庄司宏(阪大微研竹尾結研)

われわれは Mycobacteria が  $\delta$ -aminolevulinic acid ( $\delta$ -ALA) を基質として Porphyrin (Po) を合成する

ことをすでに報告したが、今回はその過程を確かめるために次の2点について検討を行なった。第1は *Mycobacteria* における Shemin の Succinate-glycine cycle の存否、第2は Succinate-glycine cycle 以外の Po 合成経路の存在の可能性についてである。〔第1の検討〕 Phosphate buffer (pH 7.0) に Glycine, Succinyl-CoA, PALP, ATP, Mg<sup>++</sup> を含む混合液 (S-G 混液) に、*Mycobacterium Takeo* (M. Takeo) 株の洗浄菌、Phosphate buffer 抽出液、抽出液の硫酸画分 (0~30, 30~60, 60~80 % 飽和)、あるいは高速遠心画分 (13,000 r.p.m. 上清, 25,000 r.p.m. の沈澱および上清) を加え好氣的または嫌氣的条件下で 38°C で反応時間を適宜にとつて反応させた。δ-ALA については2および4時間反応後 Dresel らの方法に準じて定量し、Po の場合は18時間反応後 Granick らの方法に準じて定量を行なった。以上いずれの場合も δ-ALA, Po の生成はほとんど認められなかつた。一方対照にとつた *Rhodopseudomonas spheroides* (Rh. sph.) では嫌氣的には明らかに δ-ALA および Po の生成が認められた。また Rh. sph. の抽出液による δ-ALA 生成は M. Takeo の抽出液の添加によつて抑制されるが、M. Takeo を加熱して加えるとこの抑制は弱体化された。このことから *Mycobacteria* には Succinate-glycine cycle がないとは断定しえず、あるとしても活性が非常に弱いあるいはなんらかの阻害機構が共存していると考えられる。〔第2の検討〕 M. Takeo の洗浄菌と26種のアミノ酸とを、あるいはアミノ酸に数種の炭素源または力源を添加した溶液とを 38°C, 20時間反応させた場合の菌体 Po 含量を測定したのに、L-cysteine に Glycerol を含む系において菌体の Po 含量はもつとも大きく増加した。この場合における L-cysteine および Glycerol の役割について若干の検討を試みたが確証を得るにいたっていない。なお M. Takeo の洗浄菌を L-cysteine-glycerol 溶液中に反応させた反応液から抽出した Po は大部分 Coproporphyrin であつた。また酵母抽出液と M. Takeo の洗浄菌とを 38°C 20時間反応させた場合も菌体 Po 含量の増大を認めたがさらに詳細な検討を行ないたい。以上の検討の結果から *Mycobacteria* には Succinate-glycine cycle を欠くとは断定しえず、もし存在するとすれば活性がきわめて弱いあるいはなんらかの阻害機構が共存すると考えられる。また M. Takeo の生菌による Porphyrin 生成は、菌を L-cysteine および Glycerol の混合液で処理することによつて増強される。この事実は興味深い問題であるので今後の検討にまらたい。

1216. *Mycobacterium* 竹尾株の glyoxylate 代謝 (第4報) 守山隆章 (阪大微研竹尾結研) 湯井五郎 (阪大堂野前内科)

竹尾株無細胞抽出液に glyoxylate と L-glutamate を添加すると、transamination のほかに glyoxylate からの脱炭酸が起こるらしいことはすでに述べた。無細胞抽出液の硫酸 0.3~0.7 飽和画分を酵素液とすると、thiamine pyrophosphate および Mg<sup>++</sup> を添加することによりはじめて CO<sub>2</sub> の発生が認められた。この CO<sub>2</sub> は glyoxylate からの脱炭酸と思われたが、反応液中に formaldehyde を証明することはできなかつた。しかし、反応液を過ヨウ素酸で酸化することにより formaldehyde を証明することができる。このことは formaldehyde がさらに高分子のものに転化している可能性を示すものであろう。種々の糖反応は陰性であつたが、phenylhydrazine を反応液に添加すると加熱により黄色の沈澱物が得られた。この物質は濾紙クロマトおよびカラムクロマトによると単一の物質であると判断されたので、精製により m.p. 194~196°C の結晶を得た。元素分析の結果は C: 65.54 %, H: 5.44 %, N: 12.10 % であつた。この物質は glyoxylate の代謝産物の phenylosazone であろうと考えている。しかし、これらの値から hydrazine と結合しない元の物質を同定することに困難を感じたので、反応産物を遊離の型で結晶化したいと考えている。以上のことから、竹尾株抽出液により glyoxylate はある未同定の物質に代謝されるが、このものはおそらく糖であつて、しかも既報の成績から glyoxylate cycle を経ないで生成されると考えている。

〔質問〕 庄司宏 (阪大微研竹尾結研)

生成した物質が糖反応陰性とのことだがこの点についての御意見は如何。

〔回答〕 守山隆章

糖反応の多くは鉍酸と煮沸することにより α-naphthol, Orcinol, Tryptophane, Anthrone などと反応させる呈色反応で、糖から Furfural が出来ることが前提である。だから Furfural が出来なければ呈色しないわけで、もし糖からの脱水などが起こつていれば呈色しないと思う。

1217. INH 耐性結核菌に対する lysozyme の影響

高部勝衛 (国療大阪厚生園) 守山隆章・坂口喜兵衛 (阪大微研竹尾結研)

INH を添加した試験管内培養によつて表示される結核菌の INH 耐性度は、生体内部環境においては、生体側に由来する種々の物質、酵素などの作用により修飾される可能性が考えられる。lysozyme の抗酸性菌に対する殺菌作用が知られているが、*Mycobacterium* 竹尾株に及ぼす卵白 lysozyme の影響を調べた結果は前回の総会で報告した。すなわち、細胞壁は lysozyme の作用によつて種々の変化を示した。したがつて lysozyme で結核菌の細胞壁を障害しておけば、耐性菌の INH

uptake が増加する可能性を生じ INH 感受性が高まるのではなからうかと考えた。すなわち、INH 耐性人型結核菌 (60  $\gamma$  耐性) を lysozyme 0.2  $\gamma/mg$  を含有する INH 40  $\gamma$  添加 Dubos albumin 寒天培地に培養すると発育が阻止された。それぞれを単独に添加した培地では十分に発育した。Mycobacterium 竹尾株の INH 耐性菌 (60  $\gamma$  耐性) でも 0.2  $\gamma/ml$  の lysozyme および 40  $\gamma$  INH 添加により発育は阻止された。SM 耐性人型菌では SM と lysozyme の共存培地に発育させても、このような現象は認められなかつた。lysozyme の酵素作用を不活化したとき、あるいは lysozyme の代わりに protamine を用いたときは、INH との共同作用は認められなかつた。以上の実験成績から、INH 耐性結核菌に対する lysozyme と INH との共同作用の結果、あたかも INH 感受性が増加したように解釈されるが、その機構は今後の研究にまたねばならない。いずれにしても定性的には INH と lysozyme の共同作用があるのであろうと思われる。

〔質問〕 富士主計 (東北大抗研)

lysozyme が cell wall だけを specific に lysis を起こさせているという形態的な裏付けまたは cell wall に特有な chemical component の遊離という裏付けはあるか。

〔回答〕 坂口喜兵衛

lysozyme が細胞壁に特異的に作用するという証明は現在のところ細胞壁成分である Hexosamine の遊離以外に認めていない。

〔追加〕 久恒和仁 (九大細菌)

富士氏の質問に関連して——lysozyme が抗酸菌の cell wall に作用しているという証拠があるかという質問のようだが、われわれが *M. phlei* の cell wall に lysozyme を作用して、電子顕微鏡的にその影響を検討した結果では、明らかに cell wall の形が崩れた電顕像を得ている。したがって whole cell に lysozyme を作用せしめたときには、可溶性部分に Reissig 反応陽性のものが split されることしか知りえないが lysozyme が内側から作用しうる機械磨砕処理によつて得た遊離 cell wall では、明らかに lysozyme が抗酸菌 cell wall に作用するものと思われる。

〔質問〕 久恒和仁

Tween 80 を加えない培地について検討されているか。われわれが isolate した cell wall についての Tween 80 の作用を電顕的に検討した結果では、いく分、作用を受けているような結果を得ている。

〔回答〕 坂口喜兵衛

Tween 80 を用いない菌においては、抗酸性消失およびグラム氏染色陰性化は認められていない。Tween 80 を用いた振盪培養菌においてはじめてかかる現象が認めら

れる。また Tween 80 でかなり抗酸性の弱くなることは認めている。

#### 1218. SM, INH のミコバクテリア脂質に及ぼす影響 本宮雅吉・宗形喜久男・萱場圭一 (東北大抗研)

① ソートン培地 10 日および 20 日間培養 BCG の脂肪酸組成、および SM, INH 作用時の脂肪酸組成をガスクロマトグラフィーにより分析した。培養後 BCG は水洗、乾燥し、クロロホルム：メタノール (以下 C:M と略) 1:3 10 倍容で抽出、重量測定を行ない、20 日培養 BCG で 10 日培養 BCG に比し多いことを知つた。また INH 作用 BCG では、対照に比し脂質画分が減少していた。次に鹼化後、分離した脂肪酸をメチルエステルとし、ガスクロマトグラフィーにより組成をみた。20 日培養 BCG のメチルエステル量は 10 日培養 BCG のそれより少なく、C<sub>18</sub> 以上の脂肪酸は 20 日培養 BCG でより少ない。SM, INH 作用 BCG の比較では、INH 作用菌で、脂肪酸メチルエステル総量も減少していたが、各脂肪酸の組成の差はみられない。② SM 作用 BCG の C:M (1:3) 可溶—アセトン不溶—エーテル不溶分に P-含有物の増加することはすでに報告した。この画分は諸種の有機溶媒に難溶であり Butanol: ACOH: H<sub>2</sub>O の混液で逆相展開し、P-陽性物質をみるに止まつた。その後 C:M の混合比を変え C:M (8:1)~(4:1) 付近によく溶けることをみたので、C:M (8:1) に溶解し、silicic acid: Hyflosupercel (2:1) のカラムを用い、C:M (8:1), C:M (4:1), C:M (1:1), MeOH, EtOH, H<sub>2</sub>O の順で溶出した。SM 作用 BCG では C:M (8:1) で最初に出現するピークが最大で、P 陽性であり、対照 BCG の最初のピークが、油状の物質との混合物状であるのに反し、融点 38~42°C で、融解の状態からはほぼ均一と思われたので、160°C 減圧で昇華を行ない精製し、融点 41°C の淡黄色の立方形の結晶を得た。この物質は赤外線スペクトル分析の結果、燐脂質の吸光が認められるので、SM 作用 BCG で、C:M (1:3) 溶—アセトン不溶—エーテル不溶画分に燐脂質の増加することを知つた。

〔質問〕 庄司宏

BCG は培養日数が増加すると生菌数がかなり低下することが明らかにされている。死菌の多い条件では INH の作用を受けぬ脂質画分がふえることになり成績の正確さを欠くことになる。生菌数の多い条件で実験されたらもつと著明な INH の作用をうかがうことができるのではないか。前回 INH 作用菌ではミスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸以上の長鎖脂肪酸が INH 作用菌に見出されぬと報告されたがこの点はいかがか。

〔回答〕 本宮雅吉

① BCG の培養日数はたしかに少し多い。しかし INH の実験では常に対照と比較しており、INH の場合にだけみられる変化もあり、また SM の場合も常に対照と比較している。② 以前の画分は未精製であり、発見した脂肪酸はどこに由来するものか分からない。今後部分水解を行なつて構造を決めていきたい。前に述べた glycolipid も現在の推定では Molisch (+) のものは H<sub>2</sub>O で溶出してくる画分にあるだろう。

1219. 結核菌のヌクレオチド 飯尾正明・楊維垣・馬場治賢 (国療中野) 橋本隆 (東大栄養)

結核菌の代謝能と密接な関係を有するヌクレオチドの動態を、M. 607, 人型菌, BCG を材料として検索した。菌体より抽出した、酸溶性リン化合物は、Dowex 1 (×8) ギ酸-ギ酸アンモン系による勾配溶出法によるカラムクロマトグラフィーによつて分画を行なつた。得られたヌクレオチド 10 ml 各分画は、活性炭処理、再カラムクロマトグラフィーによつて精製したヌクレオチドは、ペーパークロマトグラフィー、紫外外部吸収、糖、燐の定量によつて確認定量を行なつた。M. 607, BCG, H<sub>37</sub>Rv についての上記処理により分画溶出された物質の 260 m $\mu$  の吸光度の peak は、研究対照として 13 peak あつた。それらのヌクレオチドで今回、確認できたものは、CMP, DPN, AMP, GMP, UMP, ADP の 6 peak であつた。全ヌクレオチドにおいてモノリン酸類が大部分を占め、ジ-、およびトリリン酸類は少なく、またモノヌクレオチドの大半は AMP であつた。菌湿重量 g 当りのヌクレオチドは培地によつて著明な影響が認められた。すなわち Dubos 培地の M. 607 では CMP 0.59  $\mu$  mole, AMP 1.45  $\mu$  mole, GMP 0.72  $\mu$  mole, UMP 0.81  $\mu$  mole であり ADP は 0.16  $\mu$  mole であつたのに反し、Sauton 培地の M. 607 では CMP 0.12  $\mu$  mole, AMP 0.69  $\mu$  mole, GMP 0.15  $\mu$  mole, UMP 0.37  $\mu$  mole, ADP 0.06  $\mu$  mole であり、Sauton 培地で培養された菌体内のヌクレオチドは Dubos 培地で培養されたものより全体的にヌクレオチドの減少が認められ、さらに DPN が増加していた。菌湿重量 g 当りのヌクレオチドは M. 607 と BCG, H<sub>37</sub>Rv の間には差を認めた。すなわち BCG, H<sub>37</sub>Rv の間にはとくに著明な差を認めなかつたが、M. 607 に比してその量は少なかつた。INH を作用させた場合のヌクレオチドは、いずれも減少していた。ただ ADP は減少していなかつた。<sup>14</sup>C-INH を使用して DPN, TPN への入りこみを検討すると、上記処理によれば、イソニコチンサン、DPN 分画および UMP 分画付近の分画に放射能を認め、それら物質のラジオオートグラムは、イソニコチンサン、DPN, UMP 付近の場所に spot を認めた。以上のことは DPN, TPN に INH が入り

こむ一つの証拠とはみなせるが、まだそれらの事柄だけで <sup>14</sup>C-DPN, <sup>14</sup>C-TPN とは断定できない。また全放射能は <sup>14</sup>C-INH 接触後 3 日, 6 日, 10 日目にとくに著明な増加, 減少を認めなかつた。

1220. 結核菌に対する INH の作用機序 岡捨己・今野淳・長山英男 (東北大抗研)

[研究目標] イソニコチン酸ヒドラジッドが抗結核剤として 1952 年に発見されて以来、数多くの研究がなされてきたが、その作用機序は解明されていない。われわれは <sup>14</sup>C INH (カルボニールラベル) を人型結核菌の INH 感性菌, INH 耐性菌に加えてその <sup>14</sup>C INH のとりこみを測定し、さらに感性菌に対しては <sup>14</sup>C INH が菌体内のどの部分に入つたかを追求した。[研究方法] 人型結核菌 H<sub>37</sub>Ra INH 感性菌 (H<sub>37</sub>Ra-INH-S) および耐性菌 (H<sub>37</sub>Ra-INH-R) をソートン変法培地に 2 週間表面培養しそれに <sup>14</sup>C INH (カルボニールラベル 0.29 mc/m mol) を 1 mcg/ml になるように培地に無菌的に入れ、さらに 5 日間培養した。5 日後菌を濾過し 0.02 % Tween 80 水溶液で菌を約 10 回洗滌する。菌は 60 °C 1 時間滅菌したのち、さらに乾燥し放射能を gas flow counter で測定した。菌体に 10 倍量の水を加え 80 °C 20 分間抽出し、その抽出液をエタノール-醋酸 (E-A) およびブタノール、メタノール、水 (B-M-W) を展開剤として、ペーパークロマトグラフィーを行なつた。さらにペーパークロマトグラフィーで展開したものについて gas flow counter を用いてどの Rf 位に放射能が存在するかをみた。対照として DPN のニコチンアミドを <sup>14</sup>C INH を exchange せしめた D-<sup>14</sup>C INH-N を酵素学的に合成して同じようにペーパークロマトグラフィーを行なつて比較した。D-<sup>14</sup>C INH-N は豚脳 DPNase により <sup>14</sup>C INH と DPN を反応させて合成した。また DPN の構成部分である燐とリボースはそれぞれモリブデン酸アンモン-ベンジジン法およびオルジノール反応を利用して、ペーパーの上でその存在を証明した。さらに菌体内の D-<sup>14</sup>C INH-N の証明にペーパークロマトグラフィーで展開したものを elute して Beckmann spectrophotometer を用いて 210 ないし 380 m $\mu$  の吸収をみた。[研究結果] INH 感性菌の <sup>14</sup>C INH のとりこみは乾燥菌 10 mg に対して 639 cpm で耐性菌は 54 cpm であつた。抽出液では gas flow counter 測定により DPN と同じ Rf に count が検出されるが他の場所には count はなかつた。(E-A で Rf 0.45 に 40 cpm, B-M-W では Rf 0 に 100 cpm)。コントロールとしての合成 D-<sup>14</sup>C INH を同じようにペーパークロマトグラフィーを行なうとやはり同じ Rf 位に count がみられた。以上の事実から <sup>14</sup>C INH を作用させた結核菌の菌体内に D-<sup>14</sup>C INH-N と同じもの

が生成されたと考えられる。また合成 D-C<sup>14</sup> INH-N を塩酸で加水分解して INH を分離しエタノール醋酸で展開すると INH の場所すなわち Rf 0.75 に count が検出される。また菌体内で D-C<sup>14</sup> INH-N が生成された証明としては、その構成成分である燐およびリボースをモリブデン酸ベンジジン法およびオルシノール反応で検出してみるに、エタノール醋酸で展開したものは Rf 0.45 に両者の反応が検出された。またこの Rf 0.45 の付近を切り取って elute して 210~380 m $\mu$  の紫外部の吸収をみると DPN, 合成 D-C<sup>14</sup> INH-N と同じく 260 m $\mu$  にピークがみられた。

〔質問〕 庄司宏

今野氏は INH と DPN の Nicotinamide が exchange するとの成績を出しているが DPN 画分の count は如何。INH と DPN の exchange があるとお考えか。

### 1221. Mycobacterium (獣調株) の SM 依存菌に関する研究 東村道雄 (国療大府荘)

〔研究目的〕 SM 依存機構の研究。〔実験方法〕 Mycobacterium 獣調株から分離した SM 依存菌 (SMD) を被検株とした。SMD は通常 SM 100  $\gamma/ml$  Sauton 培地に培養し、生菌数測定には SM 100  $\gamma/ml$  Sauton 寒天培地を用いた。〔実験成績〕 ① SM 依存菌の生物学的特長: SMD は小川培地を用いて原株から  $5 \times 10^{-10}$  の割合で分離できた。SMD は  $7 \times 10^{-7}$  の割合で非依存性への表現型の逆変異を起こす。逆変異菌の 98% は感性菌で 2% は耐性菌である。SMD は Sauton 寒天培地で発育速度が遅い。SMD の中にも発育が比較的速く S 型のものと比較的遅く R 型のもの

のと 2 種ある。SMD は KM 耐性度が増加しており、この性質は逆変異を起こした後でも保持される。この現象から逆変異がおそらく suppressor によることが推定される。SMD の代謝活性は感性菌より低く、glucose より malate に活性が強い点で感性菌と異なる。代謝活性は SM により影響されない。発育に必要な SM 濃度は 10  $\gamma/ml$  以上である。② SM 依存性の機構: SMD は SM がないと発育が停止するだけでなくさらに発育能力を失ってしまう。また SM が欠如すると cord が形成されず、菌同志が接着しないでバラバラになる。このような形態的变化は菌表面の性質が変わることを暗示している。菌体の DNA 量および蛋白質量は SM なしでも変わらない。RNA 量は SM なしでも増加するが、増加したまま (lag の状態) で発育がとまる。P<sup>32</sup> の核酸や蛋白質分への組入れは SM なしでもほとんど変わらない。したがって核酸や蛋白合成の阻止によつて発育がとまることが一次的原因とは考えがたい。注目される変化は、濾液への pentose leakage が SM の存在でやや多いのに紫外線吸収物質の leakage は逆に SM なしのほうがやや多いことである。酸溶性画分からの P<sup>32</sup> leakage も SM なしでやや多い傾向がある。前述のごとく P<sup>32</sup> 組入れは大差ないが、S<sup>35</sup> 硫酸塩の酸溶性画分への組入れは SM なしでかえつて増加する。S<sup>35</sup> の蛋白画分組入れは増加しない。これらの所見から、SM がないと細膜膜透過性の control が損われ、ある物質にたいして選択的に透過性が増すのではないかと思われる。逆に SM の役割は細膜膜の構成成分として細膜膜機能の保持に寄与することにあるのではないかと想像される。

## 疫 学 ・ 管 理

### 1301. 下北半島の結核 岸田壮一 (国療大湊病)

下北半島は本州の最北端に位し、文化民度のきわめて低いと思われる地域である。この地の結核の趨勢を把握する方法の一助として「むつ」保健所における昭和 33~35 年の間結核予防法診査会に提出された X 線胸部写真 4,696 例につき、これを NTA 法、および WHO 法で分類し、各町村の経済的、社会的条件との間の検討を行なつた。人口は約 10 万、結核の一般状態では年間結核死亡数は従来の 100 以上から昭和 32 年、33 年と減少したが、昭和 33 年以後は 50 台を横這い状態である。結核患者届出数も、結核予防法診査件数も

急激に減少しており、患者の減少を思わせるが、全国平均よりはいずれも 20~30% 高い。集団検診受診率は向上し、昭和 35 年には住民の 50% をこすにいたつた。町村別 NTA 分類で見ると「むつ」市が比較的 Min. 例が多く、Far Adv. 例が少なく、大間町、東通村のごときがその逆で、他町村がその中間にあるごとくである。多少のくい違いがあるが、WHO 法による分類法によつても同様の意味の数値が現われる (WHO 法分類値を一つの数字をもつて代表させるため例数に各数値を乗じて加えたものを全例数で除して、平均値と仮称した)。この原因は一般に経済貧困にあるようでもある

が、市町村別生活保護率とは必ずしも一致しないようである。しかし医療保護率は前記分類法による重症さの率と多少一致するかのごとくである。また結核予防法診査会提出率はさらによく一致する。概して「むつ」市および陸奥湾に面する比較的交通便利な地方は軽症が多く、津軽海峡と太平洋に直接沿う町村のほうが重いということがいえよう。すなわち後者は医療保護率も予防法診査会提出率も比較的低いのであって、貧困という単なる理由よりも、結核あるいは結核医療および社会保障制度等に関する認識、理解が低いことを物語ると思う。ただこの重軽の町村別の格差はわずかながら減少しつつある傾向のみられることは喜ばしい。また医療機関を国立療養所、公立病院、開業医の3つに分けてその取り扱った結核患者を分類すると、国立療養所に重症者が多く、公立病院、開業医の順に軽くなっていることが分かる。これは医療機関の性格、使命からして当然であるが、この格差はわずかながら拡大しつつある。軽症といえども放置することなく開業医等を訪れるものが多くなったことを示すと思われる。最後に結核死亡者もその1/3のみが医療機関に収容されて死亡するのであり、他は在宅死亡であることはなお問題が大きい。

**1302. 徳之島町における結核の実態** 田川稔・柚木角正・内山裕・松元光幸(鹿児島県衛生部) 前田道明・石原重徳・湊治郎・室橋豊徳(予研) 高井録二(結核予防会結研) 太田原幸人・谷山勢之輔(鹿児島県衛生研) 若松栄一・竹中浩二(厚生省結核予防課)

わが国の結核の実態は実態調査成績によつてほぼ明らかにされているが、亜熱帯地域離島の結核の実態については、前田・室橋・内山が報告した奄美本島住用村の成績以外に詳細な報告はない。今回たまたま徳之島総合衛生対策の一事業として徳之島町全住民の結核検診を行なったので、一亜熱帯地域の結核の実態として報告する。約19,000名の住民についてツ反応検査、BCG接種、胸部X線検査、健康相談を行ない、精密検査者については喀痰あるいは喉頭粘液中結核菌の培養試験をも現地で行なった。〔調査成績〕徳之島町民は男よりも女のほうが多く、かつ出稼ぎのため男女とも15~30才の青年層が減じていた。受診率は97.3%で、不受診者の約半数は旅行中のものあるいは四肢不自由者であつた。ツ反応はきわめて鮮明なものが多く、ツ反応陽性者の約90%に硬結を触知した。ツ反応陽性率は平均54.4%で、男のほうが女よりも成人において高率であつた。年令別にみると、40才前後が最高陽性率を示し、40才以降の陽性率は六大都市の平均値にほぼ一致していた。しかし30才以下においては全国の都市、農村よりもはるかに低率であり、BCG接種がほとんど普及していなかつたことを示していた。肺結核の有所見率は10.7%、要指導率は2.9%で、全国平均値よりも低率であつ

た。このうち要観察者は0.9%、要医療者は2.0%で、空洞保有例は35才以上の年令層の1%以上にみられた。すなわちこの地域の結核には未治療あるいは不完全治療が多いことがみられた。また有所見率、要指導率、要医療率はいずれも年令とともに高率となり、年令別ツ反応陽性率の動きとほぼ同一傾向を示していた。要精密検査者827名について喀痰あるいは喉頭粘液の培養検査を行ない、67株の人型菌を分離した。このうちSM耐性菌が13株得られたが、この排菌者はいずれも化学治療の既往者であつた。〔結論〕農業を主とする亜熱帯地、徳之島町における結核の様相は全国平均に近い農村型を示していた。環境衛生や予防衛生の不十分な地域であるので、開放性結核患者が多く、また学童以下の年令層に初感染結核の大部分がみられたことは、離島の結核様相として興味ある知見といえよう。

〔質問〕青木国雄(名大予防医学)

① 島民の生活状況(とくに職業)は如何。また老人の稼働状況についてお伺いしたい。② 分離した抗酸性菌の中で非定型抗酸性菌は検出されたかお伺いしたい。

〔回答〕前田道明

分離された抗酸性菌は81株であつたが、これをナイアシントテスト等の試験を行なつた結果、人型菌と断定したものは67株であつた。他の分離菌がいかなる抗酸性菌に属するかについては目下検査を続行している。

〔回答〕柚木角正

① 徳之島における住民の生計は半農半漁であるが、自給に事欠く状態であつた。② 60才以上のものすべて家業を助けねば生計の途はたてにくく、猫のひたいほどの土地を耕し、また漁業を手伝っている。

**1303. 浮浪者の結核の実態について** 岡田静雄・岡崎正義・大島義男・田中開・西窪敏文・浅海通太(結核予防会大阪府支部) 三宮茂人(大阪市民生局) 高木善胤(国療大阪厚生園)

最近学校、会社、工場あるいは住民等の結核管理はその実態を大きく変化させ、きわめて効果的な結果をあげているが、しかしこれらの管理面から忘れられ、放置されている浮浪者の一群があることをわれわれは忘れてはならない。われわれは以前よりこの問題について関心をもっていたが、幸い最近大阪市立梅田厚生館に入館する浮浪者に対し、X線撮影を実施する機会を得、その実態の一部をつかみえたと考えるので、ここにその成績を報告する。当館を訪ねるものおよび強制収容によつて収容される浮浪者について、昭和35年7月より12月にいたる間、入館者全員に対し35mm間接撮影を実施し、これを数人の医師によつて拡大しながら共同判定を行なった。これはいずれもその後の処置において十数カ所の病院に分散入院させたり、あるいは精密検査を受けないものが多数に存在するため、やむなく間接による判定を



行なつた。間接なるがゆえの問題は当然ながら、一応誤差の少ないと考えられる学会分類によつて浮浪者中の結核有病数を分類すると、浮浪者全員 976 名中 I 型 15 名 (1.53%)、II 型 30 名 (3.06%)、III 型 110 名 (11.22%)、IV 型 49 名 (5.0%)、V 型 16 名 (1.62%) で I、II、III 型の合計は 155 名 (15.8%) であり、他の結核管理集団に比しはるかに高率であつた。またこのうち自覚症あるいは既往症を訴えたものは I 型 1 名、II 型 6 名、III 型 82 名であつた。すなわちこのことは、重症結核患者が自覚症を訴えながらも如何ともしがたく、働くに働かずやむをえず厚生館を訪れたものと考えられ、また一方軽症のものは自覚症もなく、全く自己の疾病に気付かず放置し、将来重症化への道を進む可能性を有しながら浮浪生活を続けていることを知りうる。これらの浮浪者の前住地の分布は、このような施設が全国で当館のみであるために、全国にまたがり、さながら浮浪者の縮図の感を呈し、この実態をそのまま全国の浮浪者の実態と考えても大きな誤りはないと思われ、その結核有病率の高く、重症結核患者の多いことを思うとき、これからの結核管理の目標が、このような浮浪者に対しても十分関心が寄せられねばならないと思う。

〔追加〕 吉岡武雄 (結核予防会)

東京都内山谷地区にて集検の結果、受診者 478 名中約 12% に及ぶ演者らとはほぼ同率の要医療患者を発見し、今後かかる層の管理の困難さを知つた。

**1304. 岩手県岩泉地区における人結核と牛結核の関連性 (第 2 報)** 北島栄一・工藤穰 (東北大抗研) 木村武・湯村緑朗・中村良雄・菅原苗郎 (岩手医大第二内科) 内藤貞勝・小野寺喜久男 (済生会岩泉病) 南沢君平 (岩手県岩泉保健所) 田村栄一 (岩手県岩泉家畜保健衛生所)

〔目的〕 1 つの地区で人結核と牛結核に関連性があることが確認されれば、公衆衛生上重大な問題である。われわれは日本のチベットといわれている岩手県岩泉地区の生活環境の悪い酪農地帯で、人結核と牛結核の関連性を調査した。〔方法〕 ツベルクリン反応、間接および直接撮影、人の喀痰、含嗽水、胃液、牛の気管粘液、屠殺結核牛の臓器、牛乳より結核菌の塗抹染色、培養を行なつた。人のツ反応は、東北大抗酸菌病研究所製の 24 倍溶液 0.1cc 皮内接種 48 時間判定、菌の染色はチールネルゼン氏法、培養は岡・片倉、小川培地および稀グリセリン培地を用いた。人型菌、牛型菌の鑑別はナイアシントテスト、ニコチンアミダーゼテスト、動物実験で行なつた。牛のツ反応は農林省家畜衛生試験所製の動物用ツ反応液 0.1 cc を尾根皺部に皮内接種し 72 時間で判定した。〔検査成績〕 ツ反応陽転率は 2,797 名中 1,125 名 40.2%、間接撮影の有所見者は 2,281 名中 50 名 2.9% で

あつた。乳牛飼育者とツ反応との関係は、飼育者 584 名中 253 名 陽性 43.3%、非飼育者 393 名中 129 名 陽性 24.8% であつた。屠殺処分結核牛と人のツ反応との関係は、屠殺処分牛を有する家族 82 名中、陽性 56 名 68.2%、非屠殺処分牛家族 314 名中、陽性 162 名 51.5% であつた。屠殺処分された結核牛と人結核との関係は、屠殺処分牛を有する家族 43 名中 18 名 41.8% が結核を有し、非屠殺処分牛を有する家族 109 名中 26 名 23.8% が結核を有していた。牛飼育家族の結核菌検出率と非飼育家族の検出率は、飼育者は人結核、牛結核とともに有する家族 26 名中塗抹、培養ともに 10 名 38.4%、非飼育者 31 名中 12 名 38.7% が陽性で、いずれもナイアシントテスト陽性で人型菌であつた。昭和 34 年、35 年に屠殺した 14 頭の内臓牛乳より 32 点について細菌学的検索を行ない、肺門リンパ腺、気管分泌物、肝門リンパ腺よりそれぞれ抗酸菌を培養で検出したが、いずれも雑菌性であつた。乳幼児のツ反応と牛乳との関係は牛を飼育している家族の乳幼児 196 名中 31 名 15.8%、非飼育家族乳幼児 303 名中 35 名 11.6% がツ反応陽性であつた。牛結核多発地区の母乳、粉乳使用家族乳幼児と自家牛乳を使用している家族乳幼児のツ反応陽転率の差はそれぞれ 72 名中 10 名 25.0%、87 名中 26 名 49.9% で自家牛乳使用乳幼児にツ反応陽性率が高かつた。以上の結果を統計学的、細菌学的に吟味すると統計学的には、人結核と牛結核に関連性があることが認められるが、細菌学的には、人結核患者より培養した菌は現在まではすべて人型菌であり、牛からは病原性を有する抗酸性菌は検出されなかつた。今後なお細菌学的に究明することにしてゐる。

〔質問〕 渡辺博 (結核予防会一健)

肺結核以外の牛型菌による発病、すなわち肺外結核について調査をされたか。

〔回答〕 中村良雄

牛結核に対する細菌学的検索は、肺組織各リンパ腺、牛乳より行なつた。

**1305. 現行学研分類に対する補遺** 岡崎正義・大島義男・岡田静雄・田中開・西窪敏文・浅海通太 (結核予防会大阪府支部)

〔研究目標および研究方法〕 現行学研分類を実際に使用してみて、使いにくい点、約束の不備な点あるいは疑問の点等が散見せられるので、これを補遺訂正する意図のもとに考察を加えた。そのため、われわれの診療所における化学療法の治療ならびに遠隔成績より類推すると同時に、学研分類の読み合せ作業の経験を加えて検討し、なお関西労働結核協議会および疫学研究会における討議を参考に供した。〔研究結果〕 ① 補足訂正すべき約束：空洞型における Ka~Kb, Ka~Kd の約束はあるがその他の約束もこれを要する。すなわち空洞型の読み合せに

よる不一致率はきわめて高いいずれも 30% をこえ、ことに硬化壁、非硬化壁の区分が困難なことが多いので、Ka~Kx, Kb~Ky, なお Kx~Ky 間の約束を作るべきである。拡りにおける不一致率は比較的低率ではあるが、1~2 は 2, 2~3 は 3 の約束をすべきである。なお plv, pls は一括すべきで、一側の不透明肺、無気肺は C (Cc) が適当と考える。また空洞の比較は必ず内径 (Kd は別) と一定させたい。② 付則として運用に委ねる点：すでにほとんど一般化しているが、化学療法の治療成績、遠隔成績から、C型を CB, Cc の 2 亜型に分類するのが便利である。同様の意味で T を、比較的淡い不安定そうな T (B) と、きわめて硬化していると思われる T (C) の 2 亜型に分類するのが適切であろう。また将来病巣の拡りがむしろ小病巣中心となつてくることから、拡り 1 をさらに細分して小範囲を想定する必要があるはしないか。③ 他の問題点：簡単に略記すると下のごときであろう。④ 経過判定に病型の質をいかに含めるか。⑤ 経過判定に臨床症状は無視してよくないか。⑥ 明らかに異なる病型の併存する場合、その目的重要度に応ずる約束がほしい。⑦ 菌の比較をある時点とするのは無理、さらに増加減少なる表現は一考を要す。⑧ 最大病巣の大きさをとり入れられるか。⑨ 悪化の内容の検討。たとえば乾酪巣洞化と、新たな洞の出現の問題、嚢胞様陰影の拡大、滲出性胸膜炎の併発等々。〔総括〕以上徒らな複雑化は避けねばならないが、ぜひ必要な約束事の補足訂正、必要ならば細則の付加、種々の問題点に対する慎重な検討等によつてさらに使いやすい、不合理のない分類たらしめるべきかと考える。

**1306. 健康診断で発見された肺結核の病型分析について** 鈴木尙夫・宮崎節夫 (市立秋田総合病第三内科) [研究目標および研究方法] 一地方都市の秋田市における、職域および学校の定期集団検診または新採用志願者の検診で、発見された肺結核の病型区分およびその頻度について調査した。昭和 33 年および 34 年度の成績で、すべてわれわれ自身のレントゲン写真読影によるものであるが、それより以前の経過については秋田市人事課および衛生課の資料による。昭和 33 年度はそれより前に引き続いて、「医療および生活規正についての指導区分」によつたが、昭和 34 年度からはできるだけ「活動性分類」そのものを「指導区分」として採用することにした。さらに詳細に病型を検討するときは学研分類を用いた。〔研究結果〕職域における新採用検診では、623 名の受検者中採用に適しないのが 1.4%、採用に注意を要するのが 5.8%、採用に適するものが 93% だつた。A 官庁 (市役所) の職員の定期集団検診では、昭和 34 年前期、受検者 2,237 名中、要入院療養者 (活動性区分-1) は 0.2%、要通院治療者 (活動性区分-2) は 0.4%、要注意者 (活動性区分-3) は 1.1% だつ

た。4 年前に比べると要療養者は 1/4 に減少している。その他のいろいろな職域での総合成績で昭和 34 年度、受検者 1,398 名中、区分-1 が 0.3%、区分-2 が 0.2%、区分-3 は 2% だつた。団体の規模が大きくなるにつれ区分-3 すなわち要注意者の比率が減少する。秋田市内の 20 の市立中学の定期集団検診では、昭和 33 年度、受検者 9,370 名中、区分-1 および区分-2 の計が 0.1%、区分-3 が 0.1% だつた。秋田市内の職域および学校の定期集団検診で、活動性区分-1 ないし 3 該当者とされた 117 名について学研分類により検討したところ、職域では、空洞 (K) が 1.5% にすぎないのに、学校生徒のほうは 10% も空洞 (K) がみられた。〔結論〕定期集団検診で、一般には「医療および生活規正についての指導区分」が事後処置として採用されているが、病気の活動性および感染性を主体とした「活動性分類」そのものを指導区分として採用することが実際的である。新採用検診においても同様である。

#### 1307. 静岡県引佐郡における肺結核患者の減少について——4 年間の集検と患者管理成績

神津克己 (聖隷病) 肥田規矩男 (御殿場保健所) 小沢健介 (三ヶ日保健所) 鈴木武雄 (引佐赤十字病) 亀井一郎 (国療天竜荘) 大岩範一 (大岩医院) 吉森延 (三ヶ日医院) 木俣公平 (木俣医院) 須川豊・多田茂樹 (静岡県衛生部) 昭和 32 年以来連年一般住民に対し、完全集検 (受診率 90% 以上のもの) を実施し、かつ患者管理を強力に実施した結果、患者減少という初期の目的が達成されたので報告する。受診率は 32 年度 98.8%、33 年度 98.0%、34 年度 96.8%、35 年度同じく 96.8% であり、対象人員は約 5 万人である。集検から患者管理までを系統的に行なうように努力したが、判定委員会の設立、医療機関との密接な連繫、個人管理カードの作成、患者管理合同連絡会、個人面接指導等がはなはだ有効であつた。最初の 3 年間は患者総数の増加がみられたが質的な改善が認められ、この傾向は 4 年目に一そう著明となり患者総数の減少として現われた。34 年度は孔なし間接フィルムを使用したためもあり、患者数もつとも多く 688 名であつたが、35 年度は 374 名となつた。A<sub>1</sub> は 32 年度の 230 名に対し、35 年度 56 名となり、B<sub>1</sub> は 311 名が 170 名となつた。32 年度患者に 33 年度新患を加えた 622 名について、35 年度末における指導区分別、レ線所見からみた改善率は連年の集検成績よりも一そう著明である。次に 35 年度の要医療者 (A<sub>1</sub> B<sub>1</sub> C<sub>1</sub>) について年令別、性別にみた成績では、60 才代に罹病率もつとも高く、50 才以上のものが過半数を占め、30 才代、40 才代においてもそれ以下の若年者に比し多いことが特長的であり、性別では男性が女性よりも高い頻度を示している。新患発生は 33 年度 292 名、34 年度 149 名に比し 35 年度はわずかに 19 名のみで

あつた。この19名中18名は32年度ツ反応既陽性者であつて、レ線所見OBからの発病者は4名、初感染に引き続き発病するという型のものは1名のみであつた。それも33年度の陽転者である。

〔質問〕 小林登（大阪市衛生局）

住民の集検率が非常に高いが何か特別の方法を講じられたか。

〔回答〕 神津克己

高度な受診率の原因としては、一般住民、とくに町厚生関係者の熱意に加え保健所を通じてのPRを熱心に行なつたことによる。なお連年高率な集検が継続できたことは、治療の裏付けのある集検によつて住民に好感を与えたことによると思う。

### 1308. 最近9年間の観察よりみた乳幼児期における結核の感染と罹患について 岡田博・加藤孝之（名古屋予防医学）

〔研究目標〕 小児期における結核の有病者が減少してきていることは多くの報告から明らかであるが、結核の感染そのものが減少してきているか否かについては研究報告少なく今後の問題である。われわれは過去9年間にわたる一小学校の入学予定児童の健診と調査から、乳幼児期の結核の感染と罹患状況の動向を知るべく本研究をまとめた。〔研究方法〕 名古屋市内の住宅地にある一学校の昭和28年から36年までの9年間の入学児童約3,350名を対象とし、各年度1,2月に実施の就学前健康診断時に一般の健康診断とともに保護者との個別面接により本人のツ反応歴、BCG接種歴、既往歴、家族歴を調査した。全児童にツ反応検査とX線間接撮影検査を行ない、必要のものには直接撮影を行なつた。読影ならびに区分の決定は各年ともに行なつてきているが、本研究のまとめにあつては、36年に全部のフィルムを再読影し統一をはかつた。〔研究結果〕 ① BCG接種歴のない小児のツ陽性率は昭和28, 29年ころの25%前後から昭和35, 36年には15%前後へと低下してきている。② ツ反応の強度別に有所見率をみると、BCG歴のない小児で卍のものでは50%、卅では31.5%、+は10.3%、±は0.15%とツ反応の強度と明らかな関係がみられた。家族に結核あるものも、卍、卅の強反応を示すものが多かつた。③ 家族内に結核患者のある児童のほうがない児童に比べて各年度ともツ陽性率が著明に高率であつた。④ X線有所見者率は昭和28, 29年の8%前後から35, 36年には2~3%へと減少してきている。要医療率も昭和28, 29年の2%前後から、35年0.4%、36年には0%へと減少してきている。⑤ 家族内に結核患者のある小児のほうがない小児に比べX線有所見率、要医療率が明らかに高率であつた。またBCG接種歴のないものは、あるものに比べ、有所見率、要医療率ともに高率であつた。

〔結論〕 過去9年間にわたる観察で、BCG接種歴のない小児のツ陽性率ならびにX線有所見率が、年次的に減少してきていることから、乳幼児期における結核感染は、昭和28年以後、現在にいたるまで漸次減少してきていると考えられる。なお家族に結核患者のある小児ではない小児に比べてツ陽性率が明らかに高く有所見率、要医療率にも著しい差を認めた。またBCG接種歴のないものではあるものに比べ明らかに有所見率、要医療率ともに高率であつた。こうしたことから乳幼児への結核対策としてBCG接種、結核患者家族の健診、開放性結核患者の隔離等の重要性をあらためて強調したい。

### 1309. 東京都内郵政職員における結核既陽性発病の推移 駒野丈夫・鈴木竜郎・牧田道子・中村正夫（東京郵政局健康管理室）植田洋一（東京中央郵便局医務室）山本宗三（浅草通信診）

既陽性発病については前回第一次調査（昭和25~31年）において、その本態、疫学、臨床について報告したが（本学会第31, 32, 33回）、その後他集団においても確認され、その頻度はほぼ0.3~0.8%の間にある。第一次調査では対象集団（31局、昭和31年12,522人）は7年間の期間中人員の増加ほとんどなし、年齢構成にも変動なく、集団の性格は同様であつたが、今回第二次調査（昭和32~35年）では郵便物の激増により、昭和31年以後人員徐々に増加し、同じ集団の人員は35年15,954人に達し、その増加は主として若年層にみられ、35才以下48.4%増、36才以上はわずか3%増で、年齢構成においてその性格を著しく一変した。発病状況は、第一次では既陽性発病334例、陽転発病143例（第二次調査による追加それぞれ40例、4例を含む）、両者の比70:30、第二次ではそれぞれ73例、21例、両者の比78:22であつた。年次推移は既陽性発病第一次、25年以降毎年それぞれ23, 49, 52, 56, 55, 45, 53例で、26年以後はほぼ同数で1年平均発病率全人員に対し0.41%で減少はみられなかつた。しかし第二次においては32年以降それぞれ40例（0.31%）、13例（0.09%）、15例（0.11%）、5例（0.03%）で、年平均0.13%と、33年以後著明に減少した。陽転発病は、第一次25年以降それぞれ25, 37, 31, 20, 17, 6, 7例、第二次32年以降それぞれ7, 4, 6, 4例であつた。既陽性発病の年齢別変動は、第一次7年間平均、~20才0.30%、21~30才0.46%、31~40才0.39%、41~50才0.33%、51~60才0.18%、60才0.27%と、特殊条件下と思われる60才以上を除き、20才から60才まで、年齢の進むにつれて、すなわち陽転時期を遠ざかるにつれて減少しているのが、第二次ではそれぞれ0.9, 0.14, 0.125, 0.12, 0.125, 0.9%と変動がほとんどみられない。第一次調査の母体をなす集団は多く戦時中に初感染を終了し、そ

れは陽転発病率 20~40 % という疫学的に強い感染で、それから尾をひく既陽性発病も比較的高かつた。第二次調査ではこの群は高令者に属する小部分を占め、増加した大部分を占める若年層は多く戦後に初感染を受け、これは陽転発病率数 % または 1~2 % という疫学的に弱い感染で、これから起こる既陽性発病率はなほだ低い。この若年者の激増が第二次調査の発病率の激減をきたし、また若年層の低い発病率が年令の変動をなくした。一般社会ではこの両者の入れ替りはより緩徐に行なわれるが、時の経過とともに入れ替りに応じて今後既陽性発病も徐々に減少しよう。

### 1310. 都内事業所の 5 年後における結核の状態の予測 松谷哲男・久保義憲・春田孝正・桑原富郎・磯田好康(電々東京健康管理所)

現在事業所の健康診断の受診率は 100 % に近く、またその成績は十分に検討しうるから、今後少なくとも数年間の結核の動向は予測しうるはずである。それにより管理の重点と方向を検討することは意義あることと思われる。管理所発足後 3 回の定検を行なつたにすぎないが、われわれはその成績を吟味して 5 年後の予測を試みた。まず最近 1 年間の受療者と療養者数を比較すると、前者は 27 %、後者は 23 % 減少している。これはここ数年間の減少率を下回る。数年後における年間減少が 1 割以内に留まるとすれば、5 年後の受療者数と療養者数は、それぞれ年間新規受療者数×平均受療年数、年間新規療養者数×平均療養年数にはほぼ等しい。そこで受療期間をみると、~1 年 9 %、1~2 年 37 %、2~3 年 42 %、3 年~12 % となつており、平均 2.1 年である。また療養期間は、43 % が ~1 年、46 % が 1~2 年、11 % が 2 年~ で、平均 1.3 年である。これらの数字は当然短縮されないであろう。次に新規受療率は再燃再発を含めて 1 年間に半減し、35 年後期には年換算 0.47 % を示す。これを前年の区分別にみると、異常なし(石灰沈着、肋膜炎のみを含む)群の 0.24 %、治癒病的有所見群の 1.5 %、要観察群の 2.4 % が新たに要医療と判定されたことになる。また新規療養者は新規受療者の 45 % を占め、加えて就業下受療者の 2.5 % が療養に移されている。以上の数字とその推移、および他の事業所の成績等を勘案して、今後 2~3 年以内に新規受療者は前年異常なし群の 0.2 %、治癒群の 1 %、要観察群の 2 %、計全対象 0.38 % の線に達しようが、それ以上の改善は困難なものと推定される。その実数は 5 年後の約 3 万人の職員中 112 人に相当し、また新規療養者は 55 人となる。これに平均受療および療養年数を乗じて、年平均受療者は 235 人、療養者は 93 人と推定され、これはともに現在の約 4 割減に相当する。現在 410 人の受療者は 1~1.5 年後に 300 人に、現在 150 人の療養者は 1 年後に 100 人に減少し、

その後は徐々に前記の線に接近するであろう。

### 1311. ツベルクリン反応自然陽転児童の経過と化学予防成績 小林裕・川田義男・寺村文男(京大結研小児) 三河春樹・赤石強司・福田潤(京大小児)

昭和 28 年秋以来 3~4 カ月ごとに行なつたツ反個人歴に基づいて、自然陽転児童を選出、年 3 回全部直接撮影で 2 年間経過を観察後、異常を認めないものは一般管理に帰している。現在まで 2 年間の観察を完了したものは 222 例であるが、このうち陽転後 3 年以上を経過した 181 例について遠隔調査を行ない、110 例の成績を得たのであわせて報告する。222 例中、陽転時無所見者 177 例について希望者に INH 4 mg/kg (IHMS 8 mg/kg) または PAS 120 mg/kg、いずれも毎日 1 回 3 カ月の化学予防を行なつた。対照群(投薬なし) 64 例、INH 群 105 例、PAS 群 8 例で、対照群から 2 例(3.1 %)、INH 群から 3 例(2.9 %) が発病した。発病率からは対照群と INH 群の間に有意の差は認められない。既発表のごとく、小児における pro kg 投与では血清中生物学的活性 INH 濃度が低いものが多いので、INH の投与量、期間につきさらに検討が必要であろう。しかし発病者の病型をみると、INH 群からの 3 例、対照群からの 1 例は初期結核症に属するものであるが、対照群からの他の 1 例は二次肺結核症である。化学予防が血行撒布防止に有効であることはすでに認められており、問題は二次肺結核症への進展に対する効果であるので、この点興味のある所見であるが、さらに例数の集積をまつて検討したい。発病者は陽転時発病者 45 例、上記の 5 例を加え全発病者 50 例(発病率 22.5 %) で、同地区で昭和 16~18 年に行なつた調査成績の発病率 24.3 % と大差がない。発病時期は陽転発見時 45 例(90.0 %)、6 カ月 4 例(8.0 %)、37 カ月 1 例(2.0 %、二次肺結核症)で、以前の 67.0 % に比べて陽転時発病率が高い。これは今回の調査が全部直接撮影で行なわれていることに一つの原因があると思われる。病型は肺門リンパ節腫脹 34 例、初感染巣 8 例、双極性初期変化群 2 例、肋膜炎 5 例、二次肺結核症 1 例で、髄膜炎がなかつたことを除けば以前の成績と大差がない。発病者は二次肺結核症で発病した 1 例を除き、二次結核に進展することなく治癒した。治癒所見は、無所見 23 例、石灰巣 20 例、肋膜炎 7 例である。しかし全く発病を認めなかつた 172 例中 18 例(10.5 %) に肺門部の石灰巣出現を認めた。このことは肺門リンパ節腫脹診断の難しさを物語るとともに、上記の成績および既発表の二次肺結核症患者の約 80 % に石灰巣が見出される所見とあわせて、小児結核の管理は、まず自然陽転の早期発見に重点をおくべきであることを示していると考えられる。

[1307~1311 に対する発言] 野辺地慶三(公衆衛生)

院)

欧米先進国の結核死亡は今世紀に入って漸次減滅したのに、わが国のそれは人口1万対20の線を上下して改善の徴がみられなかつたが、戦後は急降下傾向に転じ、結核の疫学上その類をみない急改善がみられた。しかし数年前までは、わが国の結核死亡は減少しはじめたが、患者は減少しないものと推定されていた。しかるに本日の午前の結核管理のシンポジウムにおいて、わが国の各方面の結核が管理方法のよろしきを得た結果、患者の発生も減少しつつあることが論ぜられたが、今また1307～1311の演者が一般住民、乳幼児期、学童ならびに通信および電々公社労務者の合理的な健康管理の結果、これら各集団においても結核患者の発生が年々減少するのみならず、かつ発生した患者も軽症化しつつあることを報告されたが、これは骨の折れる管理事業の成果であつてその努力を多とする。このように結核死亡のみならず患者発生も減少しつつあることは知られたけれど、患者発生の前提たる結核の感染頻度も先進国同様に降下しつつあるか否かは不明であつたが、本日午前の結核管理のシンポジウムのさい川村達氏(公衆衛生院)はBCG未接種でツ反応成績の判読が容易な小学校新入生のツ反応の観察成績によれば、彼らのツ反応陽性率も降下しつつあり、わが国の結核感染頻度も減滅しつつあるのを見たが、追討を望むといわれたが、1308の演者はこの要望に一致する報告をした。そしてこれは乳幼児期の結核管理のよろしきを得たことに帰因すると報告した。以上のごとく結核管理の難事業に従事される人びとの努力により、わが国の結核は死亡の段階のみならず、罹患の段階も漸減しつつあり、さらにその前段階たる感染も減少しはじめたことはまことに喜ばしいことである。

### 1312. 肺結核回復期患者の急増式歩行作業について

大淵重敏・島田良典・室賀昭三・大島誠一(東医歯大第二内科)

肺結核症は臨床的に治癒の判定が困難であるばかりでなく、将来の再悪化の予測が困難な疾患であるが、歩行作業をBelastungsprobeとして行なうとき、排菌状態が予後と密接な関係をもつことが証明されるに及んで、ますますその重要性を加えた。従来慎重な漸増方式は社会復帰において長い時間を費やし、活動意欲を失うことも考えられる。われわれは先に化学療法を終了した患者に従来より強度の、すなわち1,000 mより始まつて1週ごとにその距離を1,000 mずつ増加して4,000+急坂昇降にいたる急増式歩行作業を試み、短期間にBelastungsprobeとしての目的を達しうると認めてこれを報告した。歩行作業は長い安静生活ののちに行なわれるゆえ、わずかな悪化でも患者に与える影響が少なくないので、今回は急増式歩行作業に化学療法の併用を試みたのでその結果を報告する。軽症58例、中等症37例計

95例に対し歩行作業を負荷し、開始後6カ月以上観察した。歩行開始までに要した期間は平均14カ月であつた。化学療法はINHおよびその誘導体の単独あるいはPASとの併用を主とした。これらの対象に対して臨床症状(レ線像、結核菌、赤沈、体重、自覚症候)、諸種血液性状(ヘモグロビン量、血清蛋白量、A/G、 $\gamma$ -グロブリン量、黄疸係数)をとりあげて検討した結果、臨床的にもつとも重要なレ線像で一時的に病巣の拡大あるいは空洞化ないし空洞の拡大を認めた8例と、一時的な排菌を3例に認めた。これらを悪化群として、他の非悪化群と血液性状の変動を比較した結果、ヘモグロビン量、血清蛋白量、 $\gamma$ -グロブリン量、黄疸係数については有意差を認めず、A/Gのみがいずれも悪化群の値が低く有意差を示したが、各群の歩行前・中・後の間には有意差を認めなかつた。これらのことから歩行開始時にA/Gの低いものは十分注意を要すると思われる。先の化学療法を併用しない急増式歩行作業と化学療法を併用した今回の場合とを比較すると、レ線像の悪化および体重、赤沈、自覚症候については両者の間に有意差を認めず、停止性の病巣の空洞化は有意差を認めなかつた。これらの成績から肺結核患者に対する社会復帰のためのBelastungsprobeもしくはScreening testとしての化学療法を併用した急増式歩行作業は、再悪化の危険を最小限度に防ぎつつ短期間に所期の目的を達しうる方法であると思われる。

1313. 外来肺結核患者の実態 池田陽一(熊本赤十字病) 小川巖(熊本労災病) 中村成夫(国療菊池病) 三嶋功(水俣市立病) 岡元宏(山鹿市立病) 村上和之(八代市立病) 緒方久雄(新日室附属病) 石坂和夫(菊水町立病) 中原典彦(新別府病) 武内玄信(国療三重) 松岡猛(国病大分) 河村正一(下関厚生病) 金子定邦(大津町立診) 三隅博(自治病) 金井次郎・藤本文彦・田川周幸(熊大河盛内科)

熊本および近県下の15施設において昭和35年4月1日現在ですでに3カ月以上外来治療を行なつていた全症例494につき年齢、病型、外来治療期間、退院の種類、入院勧奨の有無、医療費支払い方法と治療成績との関係について調査したのでその成績を報告する。〔研究方法〕調査対象494例を外来治療前に入院治療を受けたことのあるもの(A群)と最初から外来治療のみを行なつたもの(B群)に分け、それぞれ別個に集計した。病状経過判定は学研分類によつた。〔研究結果〕A群は284例で年齢別では40才以下に改善率がわずかに高くとくに中等度以上の改善を示すものが多かつた。病型別ではAB型は45.8%の改善を示したがC型は22.8%、F型は8.3%と劣り、逆に悪化はF型で33.3%に認められた。退院の種類別では軽快退院群には1例の悪化もみられなかつたが、事故退院

群には 15.4 % に悪化が認められた。B 群は 210 例で A 群同様 40 才以下に改善率が高度であった。病型別では AB 型で 77.3 %, C 型は 34.6 % が改善を示した。これを入院勧奨の有無別にみると、入院の要ありと診断されながらも外来治療のみ行なつた群には 9.8 % に悪化が認められたが、入院の要なしと診断されたものでは 2.3 % にとどまつた。〔総括〕3 カ月以上外来治療を続けた 494 例についてその実態を調査したところ、入院治療を受けたことのある群も、また最初から外来治療のみの群もともに 40 才以下に治療成績が良好であり、かつ前者では事故退院をしたものに、後者では入院の勧奨を受けたにもかかわらず外来治療のみを行なつたものに悪化例が多くみられた。

〔質問〕北沢幸夫(社保松籟荘)

40 才以上に悪化が多く、これは F 型が多いためとのことだが、悪化した例中に F 型が 4 例だけだと思つたので、他の原因もあると考えられるがお伺いしたい。

〔回答〕金井次郎

F 型の悪化率は 4 例 (33.3 %) でそれは大部分 40 才以上であった。

#### 1314. 退所患者の外来治療および管理 小池和夫・塩野崎達夫・三輪太郎(国療梅森光風園)

退所後引き続き外来受診し入所時担当医による継続治療または管理を受ける症例が増加してきたので、このうち 1 年以上観察しえた 100 例について X 線所見、排菌について検討した。症例中には外科的療法を行なつたものは入っていない。また症例の入所期間は 12 カ月未満が 54 %, 平均 14 カ月、退所後観察期間は 18 カ月までのものが 72 % である。X 線所見は入所時学研 B および CB が 90 % までを占めていたが退所時 B 6 例、CB 44 例となつており経過判定という点からは 1 または 2a に達したものが全体で 57 %, B については 59 % となつていた。外来治療後それぞれ 74 %, 68 % とさらに軽快例が増加し、退所時 B 的すなわち浸潤型陰影をもつ例の 80 % あまりが退所後外来治療によつてより安定化したことを示す。空洞では入所時 60 例が有空洞例、Ka, Kd が過半数を占めていたが退所時 63 % が 1 または 2a まで軽快し、外来後 80 % に増加した。Ka では退所時 69 % が 1 または 2a に軽快し、さらに外来後 92 % へと増加した。透亮影または不安定病影で外来治療後さらに軽快の度を加えたのが 10 症例みられた。しかし X 線透亮像出現をみた 2 例があつた。排菌状態については入所時半数の 50 例が培養陽性であつたが、退所時には 4 例のみが陽性となり、外来治療にもかかわらず陰性化させえなかつた。外来治療中排菌をみた 2 例が出現した。これらの症例の 70 % は治療中就労しており現在完全就労または就労中の 56 % に家事等の不完全就労を加えると 90 % が就労して

いる。以上われわれの症例は入所化学療法期間が 1 年未満のものが多く、かつ退所時なお B 的すなわち浸潤型陰影をみたものが 50 % にも及び、しかもその 70 % までが就労下治療という条件下にもかかわらず悪化例も予期されたより少なく、B, CB 型はより安定型へと改善せられ、空洞像もまた安定化の方向に向かい、短い入所期間を退所後化学療法により補う可能性の一つを示すものといえよう。

〔質問〕北沢幸夫(社保松籟荘)

① 入院期間は如何。② とくに入院を短縮するとのお考えで退所基準をつくられているか。われわれは入院を 3 カ月と一応あらかじめ決めて退所後の経過を観察した成績を 3 日目に発表するが、ほぼ同一の成績を得た。

〔回答〕三輪太郎

① 入所期間は 12 カ月前後の例が多い。② とくに入所期間を短縮させる目的として外来治療を行なつたわけではないが結果としては入院期間短縮の傾向が出ている。

#### 1315. 退所結核患者管理に関する研究 西野竜吉(国療大日向荘) 菊地慶行(国療宇都宮) 佐藤修(国療千葉) 野上英高(国療千城園) 福田良男(国療清瀬病) 多田知照(国療小千谷) 中川庄侗(国療厚淵)

療養所を退所せる結核患者はいかなる健康管理を受けているであろうかを知る目的で退所後 5 年を経過せる退所者 1,343 名に調査票を送りその実態を把握せんと試みた。昭和 30 年中に関信地区大日向荘他 6 国療を退所せる 1,343 名について 35 年 10 月末、返信用郵券付き封筒を封入せる調査票を送り、回答を得たる 860 例を調査対象として集計した。調査票回答率は 53.6 % より 91.1 % と施設により区々で平均 66 % であつた。91.1 % の好回答率を得た施設の例は試みに調査票発送 4 週後に未回答者に催促状を出したものである。〔研究成績〕① 対象例の背景：調査票を発送せる 1,343 名の性別は男 935, 女 408 名で、入所時の治療法別は非化療 80 (5.9 %), 化療 369 (27.6 %), 成形 357 (26.6 %), 肺切 537 (39.9 %) である。退所時の転帰別は略治 497 (37.0 %), 軽快 759 (56.5 %), 不変 83 (6.2 %), 増悪 4 (0.3 %) であり、退所前 3 カ月間における喀痰中結核菌塗抹または培養陽性者は 116 (8.6 %) である。② 退所後の健康診断：応答せる 808 例についてみるに、退所より現在までときどき健康診断を受けているもの 588 (72.8 %), 現在は受けていないが前に受けていたもの 180 (22.3 %), 全然受けたことのないもの 40 (4.9 %) である。受診場所は勤務先、当該療養所、保健所等が多く、保健所で受診するものもつとも多い施設がある。勤務先、当該療養所で受診するものも多い施設がおのおの 2 である。③ 退所後の化学療法：応答せる 488 例中、全然行なわれないもの 222 (45.5 %), 退所後の一定期間またはときどき行なつているもの 175

(35.8%)、悪化したので開始したもの 67 (15.8%)、引き続き現在まで行なっているものも 24 (4.9%) にみられる。④ 退所後の健康状態：860 例の調査時における健康状態は就労 798 (92.8%)、療養中、死亡各 31 (3.6%) であり、退所後 5 年間における再発悪化は 80 (9.3%) である。860 例の入所時の治療法は非化療 49 (5.7%)、化療 214 (24.9%)、成形 238 (27.7%)、肺切 359 (41.7%) で、治療法別に健康状態を比較検討すると就労は肺切群 96.9% と断然高く、その他の群ではほぼ 90% である。療養中は非化療 49 例中 5 (10.2%) が最高で肺切群 7 (1.9%) が最低である。死亡は成形 15 (6.3%)、化療 12 (5.6%)、肺切 4 (1.1%) の順で退所後の健康状態は肺切群が最も良好のようである。退所時結核菌陽性者 64 名の健

康状態は就労 49 (76.6%)、療養中 4 (6.2%)、死亡 11 (17.2%) で、これを菌陰性群と比較すると明らかに不良で、なかんずく塗抹陽性者の予後は著しく不良である。

〔1313~1315 に対する発言〕 花岡和夫 (井上病)

外来、退院後の外来および発病防止等いろいろの場合に行なう化学療法も患者は注射療法は比較的に受けやすいが薬剤の内服は怠るものが相当多いので、したがって外来で化学療法が適正に行なわれているとはかぎらない。対策はよく説明して理解させ服用せしむることも大切だが、ときにはヒドラジッド等は尿検査によりはたして服用しているか否かをたしかめてよく服従せしむることも必要であると思う。

### シンポジウム (3) 化学療法と再発・悪化

#### 1316. 肺結核の外来化学療法中における耐性患者の検討 (第 1 報) 悪化について 本堂五郎・山口智道・瀬倉敬 (結核予防会一健)

〔研究目標〕 肺結核の外来化学療法中にみられる耐性患者については各種の検討を必要とするが、今回はまずその悪化について観察したので報告する。〔研究方法〕 昭和 31 年より 4 年間に当所外来の化学療法患者で耐性検査を実施したものの中から、とくに X 線フィルム、喀痰検査等の完備した 162 例を選び、これを 3 群に分け悪化を検討した。第 1 群は化療中に少なくとも 1 回以上、SM, PAS, INN の 1~3 剤に完全耐性を示した 75 例、第 2 群は完全耐性は認められないが少なくとも 1 回以上 1~3 剤に不完全耐性の認められた 43 例、第 3 群は常に 1~3 剤に感性を示した 44 例である。完全耐性とは SM 10  $\gamma$ /cc 以上、PAS および INH は 1  $\gamma$ /cc 以上とした。〔結果〕 [I] 治療開始時の状況：—X 線所見上、まず NTA 分類別では各群ともに中等度が多く、病型では第 1 群は硬化空洞型が多く、他の群では非空洞型が多かった。治療開始時の結核菌培養陽性率はいずれも 70% 内外であり、初回治療は 60% 以上を占めていた。〔II〕成績：—① 学研の総合判定で悪化率をみると、第 1 群 32.0%、第 2 群 13.9%、第 3 群 13.7% で第 1 群の悪化率は高く、3 群間に有意差がみられた。② 年令的には第 1 および第 2 群は 40 才以上に悪化が多い傾向がみられた。③ NTA 分類別悪化は、中等度において第 1 群がも

つとも多く 35.2% であり、他の群との間に有意差がみられた。④ 病型別に悪化をみると、非空洞型では第 1 群 38.1% でもつとも多く、第 1 群と第 3 群との間に有意差が認められた。空洞型においても非硬化壁、硬化壁ともに第 1 群の悪化はもつとも多かつた。⑤ 非空洞型における悪化症例のうち空洞型に移行したものは多く平均 70.5% であつた。空洞型における悪化症例の最終観察時の病型は、いずれも硬化壁空洞型であつた。⑥ 最終時の結核菌陽性率を開始時と比べると、第 1 群はほとんど不変であるが、他群はいずれも明らかに陽性率は減少し、3 群間に有意差がみられた。⑦ 完全耐性出現時の化学療法は PAS・INH 併用が多く、1 剤耐性は 70.8% を占めていた。〔III〕結論：以上のごとく完全耐性群の悪化は高いので、治療当初より適正な化療により菌陰性化に努力し、まず少なくとも不完全耐性にとどめておかなければならない。

#### 1317. 化学療法中および終了後の悪化の検討 (シューブ巢の予後に関する考察—第 2 報) 渡辺博・八尾猛・安川隆郎 (結核予防会一健)

〔研究目標〕 第 35 回結核病学会で治療の有無、内容を問わずシューブを認めたものにつき、その予後に関する研究を第 1 報として報告した。今回は化療中および化療終了後に X 線学的悪化を認めた症例につき、その後の化療による悪化巢の経過を種々の要因に基づいて分析し、悪化巢の予後を推定せんと試みた。〔研究方法〕 結核予防会第一健康相談所外来受診患者中最近数年間に悪

化を認めた症例中、悪化前6カ月以上治療を行ない、悪化前後の治療内容の明確なもので、なお前後のX線写真による経過が1年以上追求できたもの96例を検討した。悪化病巣の改善度は治療6カ月、1年、2年目に判定し、1年目の判定成績を主とした。〔研究成績〕悪化前後の治療内容に同一薬剤を使用した群40%、悪化後以前使用した薬剤の一部組み替えた群35%、悪化後以前使用しなかつた薬剤を追加使用した群13%、悪化後、前に使用した薬剤の一部を減少した群11%の4群の悪化巣の経過は、投与方法による有意の差は認めないが、追加薬剤群がもつとも成績良好の傾向を認めた。初回治療時の改善度別に悪化巣の経過を比較するに、初回治療時十分効果のあつたものからの悪化巣も、その後の治療で比較的良好的ものが多かつた。悪化の様式別に悪化巣の改善度をみるに、拡大空洞化がもつとも予後不良のものが多く認められた。悪化前後の排菌状況と悪化巣の予後では、悪化前後ともに排菌を認めたものからの再悪化50%、前後とも菌陰性者からの再悪化は7%にすぎなかつた。悪化例中明らかにX線写真上悪化源として考えられたものと、不明のものからの悪化巣の予後はいずれも50%以上、中等度以上の改善を認め差がなく、悪化前の病巣に対する再治療の影響では、悪化源と考えられた病巣は著明改善を認めるものもあるが、逆に悪化するものもあり、不明のものでは大部分が不変であつた。治療中の悪化と治療後の悪化では、悪化巣の病型、大きさには著明の差を認めなかつたが、拡りの大きいものは治療中の悪化に予後の不良のものが多かつた。同一症例で、悪化巣の6カ月目と、1年目との改善度を比較するに、6カ月目の判定で軽度以上の改善を認めるものは、1年目でもさらに改善を認めるものが大部分であり、6カ月目と2年目とを比較しても同様の傾向を認めた。悪化巣の治療による予後を推定する場合、6カ月目で一応可能であろうと考える。

#### 1318. 肺結核化学療法後の再悪化について 相沢春海

・笹岡明一・鈴木孝・後藤英雄(阪府立羽曳野病)

本研究の昨年までの成績については、昨年の本学会において報告したが、今回はさらにその観察期間を延長し症例数を追加した成績を報告するとともに、新たに空洞壁の状態とその予後について詳細に検討した成績を報告する。調査対象は当院に入院し6カ月以上の治療を受け退院した患者で退院後1~6年間を経過した2,667例で、直接検診率は80%であり、6年後の全累積悪化率は28.3%である。また退院時T.P.到達例は非到達例に比しその悪化率は著明に低く、退院時有空洞例は無空洞例に比しその悪化率は高いが、嚢状化例のみは9.8%と低い。また遺残病巣からの悪化は大きさ1cm以下とそれ以上で悪化率に差を示し、1cm以上が問題となる。退院時耐性と悪化については、SM, INH 両剤

耐性例の悪化が高率であつた。次に空洞壁についての検討であるが、治療の効果を一応入院10カ月に線をひいて検討した。まず治療の種類別に入院10カ月後までの空洞の大きさ、壁の変化について非硬化壁空洞、硬化壁空洞の代表としてそれぞれKa, Kxでみると、INHを含む治療にやや拡大傾向を認めるが、壁の菲薄化傾向はKaにおいてのみやや認められる。次に入院10カ月に残存する空洞について、その後少なくとも1年以上の経過を追求しえたもののみについて検討したが、入院10カ月後で拡大した空洞は、その後さらに拡大するものが多く、かつ20%に嚢状化を認めるので、空洞拡大は全部悪化とはいえず、浄化治癒への途上にあるものも含まれているようである。また入院10カ月の壁が1/2以上薄くなつたものはその後嚢状化するものが、34.0%と多く、非硬化壁空洞では著改をきたすものも多い。次に入院10カ月の壁厚とその後の経過であるが、壁厚2mm以下のものでは嚢状化をきたす率が高く、非硬化壁空洞ではやはり著改をきたすものも多い。かく壁厚2mm以下のものは、その後良好な経過を辿るものが多いが、さらにこれを確かめるため10カ月後の空洞壁の厚さ別に症例別累積悪化率をみた。この場合悪化の原因となるもの煩雑を除くため、入院時より空洞の1コしかない症例のみをとり、かつ空洞拡大を除いたそれ以外の悪化を明らかな悪化とした。入院時非硬化、硬化壁空洞の両者ともに壁厚2mm以下のものに低い悪化率を示した。以上のごとく、空洞残存せる場合、空洞壁の厚さおよび治療による壁厚の変化がその後の経過に与える影響が大きく、とくに壁厚2mm以下のものではその後の経過が良好なので、壁厚1/2以上の菲薄化、壁の厚さ2mm以下の項目を学研分類の経過に加えたほうがよいと考える。

#### 1319. 肺結核退院後の再発について 木村武・小野寺稔・中村良雄・鈴木茂・佐藤一俊・小笠原寿・照井孝臣(岩手医大第二内科)

各種結核剤の登場によつて肺結核の治癒率は著しく良好となつているが、このさいさらに退院後の再発例を調査して、その治療の種類、期間、病型、排菌状態を吟味し、今後の治療指針を求めた。対象は当科の昭和32年より34年までの3年間における肺結核退院患者259名中、アンケートにより解答を得たる173名である。再発の基準は主として肺X線像の増悪、咯痰中結核菌再出現をもつて決めた。再発例は9名5.2%の再発率であつた。①年令別にみると0~9才4名、10~19才15名、20~29才66名、30~39才45名、40~49才23名、50~59才16名、60才以上4名で、50才未満153名中再発5例3.3%に対して50才以上20名中再発4例20.0%で、明らかに老人結核の再発率は高かつた。②性別にみると男94名中再発5例



5.3%, 女 79 名中再発 4 例 5.2% で再発率には男女の差が認められなかった。③ 化学療法 (主として SM, PAS, INH の熊谷式 3 者併用) のみで臨床的目標点に達し退院した 114 名中再発 3 例 (2.6%) に対して, 化学療法に外科的治療を加えたもの 53 名中再発 6 例 (11.3%) で両者に明らかに差があつた。④ 化学療法のみにて終止したものの入院時病型 (NTA 法) は軽症 19 (16.7%) 中等症 87 (76.3%) 重症 8 (7.0%) に対して, 外科療法を加えた群は軽症者なく, 中等症 30 (56.3%) 重症 23 (43.4%) であり, 後者に明らかに重症者が多かつた。⑤ 入院時喀痰中結核菌陽性率は, 化学療法のみ群は 30.7% に対して, 外科療法を加えた群は 43.4% であつた。⑥ 再発症例 9 名の入院時肺 X 線像は学研分類にて F 型 (1), B<sub>2</sub> Kb<sub>2</sub> (6), B<sub>2</sub>K<sub>0</sub> (1), T<sub>1</sub> (1) で, 6 名に排菌があつた。これらの退院時肺 X 線像は乾酪腫 1, 遺残乾酪巣 5, 濃縮空洞 3 であり, もちろん全例喀痰中菌陰性であつた。⑦ 再発までの期間は, 3 カ月 1 名, 1 年 2 名, 1 年 6 カ月 2 名, 2 年 3 名, 3 年 1 名で平均 1 年 9 カ月であつた。再発時の肺 X 線像は, 空洞形成 4 名, 空洞の拡大 1 名, 乾酪腫の軟化融解 1 名, X 線に変化ないが排菌をみたるもの 3 名であつた。再発時の菌の耐性を示せるもの 1 名で, SM (1 γ) PAS (1 γ) INH (0.5 γ) 他の 2 例は感性菌であつた。⑧ 再発の要因はおおむね不明であるが, 糖尿病を合併している者が 1 名, 虫垂炎手術後再発したものが 1 名であつた。

### 1320. マウスにおける INH 早期治療の再感染防禦力に及ぼす影響 小林裕・川田義男・寺村文男 (京大結核小児特異性研究部)

[研究目標] INH 剤による結核の化学予防は近年広く臨床的応用が実施されているが, なお多くの問題が残されており, 動物実験の成績においてもいまだ十分な見解の一致をみないようである。われわれはマウスを用い, 主として死亡率をめやすとして再感染時の防禦力に及ぼす INH 治療の影響について検討を加えた。[研究方法] 体重 20 g 前後の雌性 dd 系マウス 130 匹を下記のごとく 8 群に分けた。菌接種は人型結核菌黒野株の 1 mg/cc の菌液 0.1 cc をマウス尾静脈内に注入。INH 投与は 0.2 mg/マウスを 8 週間背部皮下に注射した。初回菌接種時の生菌単位は大量接種 3.3×10<sup>6</sup>, 少量接種 3.3×10<sup>2</sup> であり, 再接種は 10 週目および 16 週目に実施したが 10 週目 6.8×10<sup>6</sup>, 16 週目 5.4×10<sup>9</sup> であつた。第 1 群: 一初回大量の菌接種した対照群。第 2 群: 一初回大量の菌を接種しその翌日から INH 治療を開始し, 治療終了後 2 週間すなわち初回菌接種後 10 週目に再接種した。第 3 群: 一初回少量の菌接種しその翌日から INH 治療を開始し, 10 週目に再接

種した。第 4 群: 一初回少量の菌接種し INH 治療をせず, 10 週目に再接種した。第 5 群: 一10 週目にはじめて菌接種した対照群。第 6 群: 一初回少量の菌を接種し 4 週後から INH 治療を開始し, 初回菌接種後 16 週目に再接種した。第 7 群: 一初回少量菌接種し INH 治療をせず, 16 週目に再接種した。第 8 群: 一16 週目にはじめて菌接種した対照群。以上であつた。観察期間は 25 週でそれまでに死亡したマウスおよび観察終了時になお生存せるマウスは屠殺して剖検した。[研究結果] 第 1, 5, 8 群はそれぞれ 6, 7, 3 週以内に全員死亡。10 週目に再接種した第 2, 3, 4 群を比較すると第 3 群は 6 週で 90%, 13 週で 100% 死亡したのに反し, 第 2 群は第 4 群とともに 6 週間で 10%, 13 週間で 40~50% 死亡。16 週目に再接種した第 6, 7 群は 3 週でそれぞれ 10% および 0%, 6 週で 25%, 10%, 9 週で 85% および 40% 死亡。[総括および結論] 330 生菌単位という少量の菌を接種し 4 週後から INH 治療を行なつた群は, 菌接種翌日から INH 治療を開始した群に比較し再感染に対する防禦力の著明な増大を認め, INH 治療を行なわなかつた群および初回に大量の菌を接種し翌日から INH 治療した群の再感染防禦力に近い成績を得た。したがつて臨床例におけるごとく, 少量菌感染でもツ反応が陽転した後に INH 投与を行なえば, 再感染防禦力の獲得および維持に悪影響は与えないと推定される。

### 1321. 結核要注意者の再発化学予防について 上田新・金光浩治・榎本彰・芝野忍・為重哲雄・青柳和裕・柴田昌数 (国鉄門司保健管理所) 原田邦夫・小柳温信 (鳥栖鉄道病保健管理部) 田中徳郎 (早岐鉄道病保健管理部)

北九州地区に勤務する国鉄職員中の結核要注意者に行なつた再発防止のための化学予防について, 昭和 31 年以降の観察成績を述べた。服用群 456 例, ほぼ同じ病型の対照群 272 例, ともに 1 年以上 X 線フィルム上の病影が不変であることを確認したのみである。その学研病型は服用群の CB 219, CC 136, BC 56 例などであり, 対照群は CB 88, CC 93, BC 32 例などである。服用期間は 6 カ月, 薬剤は INH・PAS 混合錠が大部分であつて, 少数の例に INH 誘導体を単独投与した。フィルムの読影にあつたの判定基準は学研の基準によつたが, 軽快はとくにこのほか, 病型の質的な改善のみのもも含めた。2 年半にわたる服用群の累積悪化率を対照群と比較すると, 次のようであつた。既往に化療を受けなかつたものに服用させた群のうち, BC 型では累積悪化率が 6.70% であつて, 対照群のほぼ 2 倍, CB 型では 6.49% であつて, ほぼ 3 倍, CC 型では 6.68% であつて, 対照群とはほぼ同率であつた。これを勤務形式別にみると, 既往に化療の

ない群での C B 型の日勤者群の服用後 2 年までの悪化率は 8.67 % であつて、対照群の 1/2 に近い。C C 型の日勤者では 5.83 % であつて、対照群とほぼ等しかった。さらにこれを 35 才を境とする 2 つの年齢層に分けると、日勤者では C B 型において、対照群に比して両年齢層とも著明に悪化率が低いが、若年層にはとくに著明であつた。C C 型においては若年層のみに低かつた。悪化の発見された時期については、明瞭な時期的偏りはまだ認められなかつた。服用の確認には  $\beta$ -ナフトキノンスルホン酸ソーダ法により尿中 INH 定性反応を行なつた。この方法はまだ完全な検出法ではなかつたが、問診と併用すれば服用率の向上に有用であろう。服用を確実にこなわせるためには、服用前および服用中の教育、薬剤の副作用のないことが重要であると思われた。

### 1322. 再燃再発化学予防に関する研究 (第 1 報) 停止性病巣に対する化学予防 千葉保之・福田安平・近藤審・前田裕・広野恵三・佐久間光史・栗原忠雄・木内達彌 (国鉄東京保健管理所)

再燃再発化学予防にさいしては、十分に均質な Control との間で効果を判定せねばならない。われわれはまず既往治療または外科手術を受けていない病巣保有者、主として学研 C 型をとりあげ、その自然の経過を観察し、とくに一定期間不変または軽快の傾向の状態にあつた小病巣保有者に対してなされた化学薬剤投与が、真に再燃再発防止に有効であるかを、その後の悪化率を指標として同様な対照群との間に比較追求し、いかなる病巣が再燃再発予防の対象とされるべきかを検討した。〔対象〕東京都内の交通職員のうち既往に治療または外科手術なく、空洞またはその疑なき病的所見者 2,189 名。〔観察期間〕昭和 27~35 年。学研病型別に X 線フィルムの経過を 100 person half year 当りの悪化率を指標として比較した。〔成績〕① 治療ない期間では、B C, C B, C C, D の順に悪化率が低下するが、C B 以上ではほぼ 2.5 をこえる。D は 0.25 以下で管理上治癒と扱つてよい。② それまでに 3 年間以上不変であつたものについて昭和 30 年以降各年度ごとに治療 (INH+PAS 3 カ月以上) を開始したものと、その年度には開始しなかつたものとの悪化率を比較すると、化 - 群では B C は悪化率高く、C B は若年 (~34 才) で 1~1.4, 高年 (35 才~) で 1.5~2.3, C C で若年 0.6~1, 高年 0.2~0.5, 化 + 群では各年度あわせて C B は若年 0.5, 高年 1.4, C C 若年 0.5, 高年 0 で、化 + 群に悪化率の低下を認める。③ 1 年以上不変だつた群を加えても同様であつた。④ 3 年以内に軽快のあつた群では、化 - は各病型とも 3 年不変のそれに比し悪化率が高く、C C でも 0.9~2.0 を示す。化 + 群では C B, C C とも 0.6 程度に低下す

る。⑤ 治療 18 カ月以上行なつたものでは、どの群でもその後悪化がみられなかつた。⑥ 化 + 群の軽快率は対照群の自然軽快率と差がなかつた。〔結論〕3 年以上不変で一応安定と考えられるような病巣、または軽快の傾向を有する病巣保有者にはじめて化学治療剤の投与を行なつたとき、その軽快率は対照群と大差なく、悪化率は低下する。その効果はとくに C B, それも低年齢で著明であり、C C についてもとくに低年齢および軽快の傾向のあるものにおいて有効である。これらの経過、病型の病巣保持者は、再燃、再発、化学予防のもつともよい対象の一つとなるであろう。

〔1316~1322 に対する発言〕重松逸造 (公衆衛生院) 悪化、再発、再燃等の用語やそれぞれの率の現し方は、やはり学会として約束を決めないと、うまく守られないと思う。

### 〔1316~1322 に対する発言〕

(島村 座長) 臨床的に治療したものでも C C, 2 mm 以内の空洞壁, 1 cm 以内の病巣は化学療法によく反応。(寺村先生へ)

(寺村) ツ反 (+) の期間を 4 週間遅らせれば INH 投与で再発防禦力がある。

(島村) 発病予防にツ反 (-) の人に INH 投与したらどうか。

(寺村) INH 投与をやめれば防禦力がない。

(島村) 35 才未満は軽快率も悪化率も高いのは。

(近藤) 高年の人は古くから見つかつているからであるらしい。

(島村) 金光先生 6 カ月の予防は短すぎるのではないか。

(金光) 現在は 1 年やつている。

(島村) PAS を併用する必要はあるか。

(近藤) C B には PAS を併用したほうがよいと思うが、C C 型は必要がないかもしれない。

(島村) 治療中に耐性獲得した場合、再発する場合は難しいと思われる。服用を守っているかどうか。

(八尾) 尿で検査している。

(島村) 病型分類で空洞壁の厚さや拡大について学会の終了後再検討したい。言葉の不統一は困る。悪化率が 0 % になるまでは研究を続けるべきであるが、治癒の判定基準を重松先生へ。

(重松) 自分の流儀があるので、皆で話し合つて決めたほうがよい。

(島村) 臨床的には化学予防と感染時期の関係をどう考えるか。(寺本先生へ)

(寺村) 実験ではツ反転後 4 週でよいのだが、小児ではツ反応確認後にやればよい。

(島村) 感染の危険のある小児ツ反応陰性者に前もつてやるのはどうか。

(寺村) はつきりいえない。高年の人は古くからみつかり、長い間安定して残っている。

(島村) 6カ月の化学予防(金光), 18カ月以上(近藤)の化学予防か。

(金光) もつと長くやりたい。

(島村) PAS 併用しているが、安定した Herdに、CCでもやるときも PAS の必要はあるか。

(近藤) CBには原則として PAS をやる。CCには単独でもよいと思う。

(金光) PAS・INH 併用はどうかと思うが。

(島村) 耐性菌感染について、また治療中に耐性獲得し、それが治癒して再発したものにどうか。薬はのんで

いるかどうか。

(八尾) 比較的よくのんでいると思う。

(島村) 私の所でも 30% くらいは PAS をのんでいない。

(島村) 学研の病型分類や経過判定基準についてはこの学会終了後、検討することになっています。

○言葉の不統一

再発, 再燃, レ線悪化, 細菌学的悪化, 悪化率

○治癒の判定基準について

(重松) この問題は、皆で約束を作るべきではないか。病型委員会で話し合いたい。

## シンポジウム(4) 耐性菌と臨床

2101. SM, PAS, INH 耐性上限の個人差ならびに年度別耐性の推移 東村道雄・安保孝(国療大府荘)  
 一般に結核菌の薬剤耐性度といつても、routine法の検査では検査成績は接種生菌数の影響は免れえないので、いわゆる actual count 法で被検 population の大部分の菌が示す耐性度を取って調べることが望ましい。対象は昭和32年以降の重症肺結核患者で、SM, PAS, INH等の化学療法を繰り返した患者について2~3年間、毎月あるいは3カ月おきに population 構成を調べた。(1) 耐性上限の個人差: ① SM耐性の上限は1,000  $\gamma/cc$  以上のものが約半数あつて、100  $\gamma/cc$ , 10  $\gamma/cc$  のものもある。② PAS耐性の上限は10  $\gamma/cc$  のものが約60%で、上限の個人差は各個人の耐性度がしばしば動揺するにもかかわらず一番小さかつた。③ INH耐性の上限は個人差が比較的大きく、0.1  $\gamma/cc$  ならびに1  $\gamma/cc$  がほぼ同様であつて、10  $\gamma/cc$  が少なかつた。(2) SM耐性とPAS耐性, SM耐性とINH耐性, INH耐性とPAS耐性の間の各薬剤の上限に関して相関関係は認められなかつた。(3) 耐性上限の個人差の原因は不明であるが、INH耐性に関してはINH血中濃度に関係があることが考えられる。よつてH<sub>37</sub>Rv株を用いて直立拡散法によるINHの血中濃度を測定したが例数も少なく、はつきりした関係は見出だしえなかつた。(4) 国療大府荘における入院患者のSM, PAS, INHの耐性推移は、年度とともに耐性菌排出患者は増加し、感性菌排出患者は減少している。昭和29年までは1者耐性が多く、昭和32年までは2者耐性が多く、昭和33年以降は3者耐性が多くな

り、検査施行患者の約半数が3者耐性であつた。

2102. 結核化学療法施行前の喀痰中結核菌の耐性検査成績とその後の治療成績 内藤益一・前川暢夫・吉田敏郎・津久間俊次・中西通泰・清水明・川合満・中井準・池田宣昭・吉原宣方・久世文幸・田中健一(京大結研)

〔研究目標〕 耐性菌感染の頻度を年次別に究明し、それら患者の化学療法効果を検索し、あわせて外因性再感染問題を検討したいと企図した。〔研究方法〕 耐性検査は厚生省結核菌検査指針に従い、対象は京大結研化学療法部ならびにその関係施設に昭和32年初より同35年前半に入院した化学療法未施行患者311例を選んだ。〔研究結果〕 SM 10  $\gamma$  完全耐性以上の症例は昭和33年度1.6%, 同33年度14.1%, 同34年度15.4%, 同35年度29.4%を示し、10  $\gamma$  不完全耐性以上の症例はそれぞれ9.8%, 20.6%, 22.1%および45.6%を示した。PAS 1  $\gamma$  完全耐性以上(カッコ内は1  $\gamma$  不完全耐性以上)の症例は昭和32年度3.3%(11.5%), 以後10.3%(25.6%), 9.6%(26.0%), 14.7%(33.8%)となつている。INH 1  $\gamma$  完全耐性以上(カッコ内は1  $\gamma$  不完全耐性以上)の症例は昭和32年度0%(3.3%), 以後11.5%(14.2%), 1.9%(7.7%), 5.9%(10.3%)となつている。これら耐性患者の化学療法効果は治療術式により一概に言えないが、A型、B型で硬化壁空洞をもたない者では、治療6カ月以内の菌培養陰転率は感受性例98.3%, 耐性例では86.3%, C型、F型および硬化壁空洞をもつ者では感受性例69.5%, 耐性例60.7

%で、いずれも劣っているが、案外その差は大きくない。次にツ反応陽転時期の明らかであつたもの105例のうち、1剤以上に耐性を示した者が27例あつた。その中で耐性を示した薬剤の市販以前に、BCGによらずにツ反応が陽転していたと思われる者が12例に達していることが分かつた。〔総括〕SM, PAS, INHともに年とともに耐性患者の頻度が高まつているが、とくにSM耐性の率の上昇が著しい。幸い現在までの段階では、それら耐性患者の化学療法成績はさほど悪くはない。しかしこの傾向が続くならば、数年後のわが国の肺結核の治療成績について寒心に耐えないものがある。なお外因性再感染と考えられる症例が、ツ陽転時期の明らかな耐性患者27例のうち12例に達していることは驚くべき成績である。ツ陽転時期は問診で確かめたのである程度の誤差はあろうが、27例中12例という数字は無視できない大きさと思われる。

### 2103. 未治療耐性菌肺結核症に関する研究 中川保男 (国療清瀬病)

昭和29~35年に国療清瀬病院に入院した未治療肺結核患者で治療前に排菌していた344例中297例について、耐性検査を行なつた。その結果SM, PASは10 $\gamma$ , INHは1 $\gamma$ 以上に完全耐性を認めたのは30例(10.1%)であつた。これを年度別にみると、33年の17.2%を頂点として、それ以降は増加の傾向は認められなかつた。薬剤別にみると、SM耐性15例(5.1%), SM-PAS耐性7例(2.3%), INH耐性5例(1.6%), PAS, SM-INH, SM-PAS-INH各耐性はそれぞれ1例(0.3%)であつた。これらの耐性患者に対する内科的治療は、耐性剤による治療はあまり効果はみられなかつたが、感性剤による治療は、国療化研のINH-PAS治療群とほぼ同様の好成績であつた。日常、耐性患者とより多く接触している本院職員の未治療耐性患者は33%であつたことは、自然耐性菌を否定し、外因性再感染を想像されるので、化学療法以前の昭和24年までに、ツ反応陽転者あるいは結核性既往症を有するものをしらべると、再感染と推定されたのは12例であり、このうちには本院の医師、看護婦、洗濯夫の4例が含まれている。また再感染例は高齢者や、33年以降の発病者が多く、石灰化した初感染巣を推定しえた症例もあつた。初感染にひきつづき発病した耐性例は2例にすぎなかつた。しかしながら両者の区別不明が半数であり、初感染、再感染の決定の鍵は主として問診によつたので、幾分かの誤りはさけられない。INH耐性菌の毒力について検討すると、30例中INH1 $\gamma$ 4例, 5 $\gamma$ 耐性1例であり、再感染と推定されたのは3例であつた。またNTA分類では、INH耐性例は全例中等度あるいは高度進展で、4例に空洞を認めた。これはSM耐性, SM-PAS耐性例

とほぼ同じ頻度であつたので、人間に対してINH低耐性菌の毒力が低下しているとは言いがたいようである。また同居家族でINH耐性例も経験した。INH治療により菌陰性化し、その切除病巣よりINH10 $\gamma$ 耐性菌を検出したので、未治療耐性例と、未治療菌陰性例とのX線経過を比較してみると、その不変悪化はほぼ同じ頻度であつたから、未治療菌陰性例にも耐性患者が潜在している可能性も考えられ、今後の検討を要するものと思われる。

### 2104. SM, INH 2剤耐性例に関する臨床的研究

藤田真之助・加藤威司・田中元一・河目鐘治・富山元次郎(東京通信病) 江波戸欽弥・伊藤不二雄・西川五郎(関東中央病)

SM, INHの2剤に耐性を有する重症例に対し、KM, CSおよび1314 THの効果を中心として臨床的な検討を加えた。対象はSM10 $\gamma$ /cc, INH1 $\gamma$ /cc以上の耐性を有する147例で、うち107例はPAS10 $\gamma$ /cc以上に耐性を有する3剤耐性例である。昭和29~35年の著者らの病院の実態を調査すると、患者総数および菌陽性例数は漸減しているが、2剤耐性例数は32年まで急激に増加し、以後やや漸少の傾向を示す。2剤耐性例数の菌陽性例数に対する比率は次第に増加し、34年以後約3割に達する。次に2剤耐性例に対し、KM・PAS39例, INH・CS46例, INH・PZA47例の併用を試み、治療開始後1カ月、3カ月、6カ月におけるX線像と菌の推移とから各方式の効果を比較した。各群の病型はKM群においてF型よりC型がやや多いが、著しい差はない。X線像の改善率(軽度改善以上)はKM群では2.8%, 31.1%, 34.4%, CS群では15.8%, 25.0%, 35.7%, PZA群では0, 8.9%, 14.8%, 菌陰性化率はKM群では22.6%, 42.8%, 57.0%, CS群では37.2%, 42.1%, 40.0%, PZA群29.2%, 11.2%, 19.2%である。したがってKM群およびCS群の成績は匹敵して優れ、PZA群はこれに劣る。次に2剤耐性例36例に対し、1314 THと、KMあるいはCSとの併用を試みた。治療開始後1~6カ月の菌の陰性化率は、TH群8例中1例, TH・KM群8例中1例, TH・CS群12例中6例, TH・KM・CS群8例中6例で、TH・KM・CS群がもつとも優れ、TH・CS群がこれに次ぐ。なおX線像の改善は36例中3例に認めたのみであつた。THに対する耐性を小川培地で測定したが、TH使用後の17例中5例において耐性の上昇を認めた。最後に比較的長期に観察した100例について2剤耐性例の予後を検討した。死亡は14例で、その原因としては咯血死と、右心室不全が多い。排菌持続は58例で、菌陰性化例は28例であるが、うち26例までが外科療法を行なつて

おる。X線像の増悪は36例、69回にみられ、その頻度は年間26.5%である。悪化の経過は、空洞に伴う増悪の予後がもつとも悪く、既存病巣の再燃はやや良く、他肺野へのシュープの予後がもつとも良かった。

〔質問〕 杉山浩太郎（九大胸研）

未治療患者から耐性菌を検出された先生方におたずねする。未治療患者から得られたINH耐性菌のcatalase反応は如何。昨年われわれの得たprimary drug resistanceのINH耐性菌は10 $\gamma$ /ccでもcatalase(+)だったのでおたずねする。

#### 2105. 肺結核におけるINH耐性出現頻度およびINH耐性の変動と臨床症状 村上妙・佐々木より子・鎌田達・杏掛ふみ子・下川フジエ（国療広島）

われわれは肺結核におけるINH耐性の出現頻度ならびにINH耐性の変動と臨床症状との関係について調査した。調査対象は昭和33～35年5月の初回治療例中、治療開始前耐性検査を行なうことのできた133例中の初回にINHを使用した94例について、INH耐性の出現頻度と、昭和34、35年の退所者で初回再治療を問わず2年以上在所したもの、および2年以上で現在なお在所中のもの303例中2回以上耐性検査をしているもの244例について、INH耐性の変動状態を調査した。INH耐性は1 $\gamma$ 以上とした。INH耐性の出現頻度は94例中33例(35.1%)で、耐性例のうち10 $\gamma$ が15例(4.55%)、1 $\gamma$ および100 $\gamma$ はともに3例(9.1%)で、0.1 $\gamma$ が12例(36.4%)あり、われわれの所では10 $\gamma$ がもつとも多い。併用薬剤別にはINHとSulf剤例では1 $\gamma$ 以上の耐性を得たものが17例中9例(52.9%)でもつとも多く、ついでPAS、INH例で48例中10例(20.8%)でINH、Sulf剤例の半分以下であり、3者併用例でもつとも少なく29例中わずか2例(6.9%)である。次に病床カルテをもとにして244例について、INH耐性の変動状態とX線所見との関係およびこのうちの手術例133例については気管支瘻発生率を、非手術例111例についてはその転帰との関係をみた。観察期間のINH耐性の変動状態は3群に分け、耐性群28例(11.5%)、変動群83例(34.0%)、感性群133例(54.5%)で感性群がもつとも多い。手術例133例についてINH耐性、SM耐性と瘻発生との関係は、INH変動群はSM耐性の如何にかかわらずINH耐性群より瘻発生率が低い。非手術例111例についてINH耐性、SM耐性と転帰との関係をみると、INH変動群はINH耐性群に比べ良好な経過をとるものが多い。またINH耐性の変動時(3～7カ月の短期間)の臨床症状、排菌状態およびX線所見を学研経過判定に従って検討したのでは、大部分が不変でわずかに改善率もみられるが、各群ともほとんど差はない。すなわち臨床症

状、排菌状態ならびにX線所見の短期間の観察では、INH耐性の変動したものと、感性になったもの、あるいは耐性になったものとの間に差を証明することはできないが、長期間の観察では、INH耐性の変動群は、つきつばなしの耐性群より手術例では瘻発生率は低く、非手術例では良好な経過をとるものが多く、準感性群としてよいように思われる。

#### 2106. INH耐性菌の臨床的研究 伊藤忠雄・亀崎華家・大川日出夫・市岡正弘・杉山育男（国療神奈川）

臨床上INH耐性菌を取り扱うにあたって、peroxidase反応を連続的に観察すること、とくにそのpopulationの検討が有意義なことを、小川(政)、漆崎らが発表しているの、われわれも6カ月間にわたり33名の患者を対象として検討してみた。対象はすべて入所中の排菌者であり、毎月1回、小川培地4本ずつに分離培養し、この分離菌株についてのINH耐性検査と平行してカタラーゼ反応およびペルオキシダーゼ反応(以下CあるいはP)を実施し、あわせてXPの経過と排菌量とから6カ月間の臨床症状の推移を考察した。CおよびPの実施方法は、培地斜面に直接、pH4.0の醋酸緩衝液1cc、2%カテコール溶液1cc、3%過酸化水素溶液1ccを流し込み、3分以内に集落から発泡するのをC(+),室温放置1時間後に集落が黒(褐)色に変色するのをP(+),それぞれこれらの陽性菌株が培地全体の集落数に対して占める割合を記録した。〔研究結果ならびに結論〕①分離菌166株のCとPとを比較して、Cで(+)(-)のmixed populationを示すものが多く(Pのそれの2倍)、これらC(+)(-)例の多くは、PではP(+),あるいはP(-)のfull populationの形を示していた。このようにPはCよりも、培地上の全集落が一致した反応を示すものが多い、観察も簡単なので、臨床的にはPの追求を主体とした。②分離菌株のINH耐性度とPとの関係を検討し、INH感受性菌はすべてP(+),のfull populationを示し、INH高度耐性菌(5～20 $\gamma$ )では大部分がP(-)のfull populationで、一部mixed populationを示した。ただしINH5～20 $\gamma$ 含有培地上に発育した純粋に高度耐性菌のみからなる菌集落は、すべてP(-)の菌集落から成っていた。INH低耐性菌(0.1～1 $\gamma$ )では、個々の菌株によりP活性がまちまちである。③培地上の集落がP(-)菌のみから成る菌株は、INHになんらかの耐性を有し、P(+),菌のみから成る菌株は大部分が感受性菌と1 $\gamma$ 以下の低耐性菌であったが、P(+),あるいは(-)から直接にINHの耐性度そのものを知ることはできなかった。④Pのpopulationの推移を6カ月間持続的に観察した結果、full populationでP(+),を持続した症例には、臨床

効果著明のもの多く、full population で  $\bar{P}$  (-) を持続した症例は、臨床効果不変であった。悪化の2例はいずれも P の population が不安定な例にみられた。

#### 2107. 重症耐性例における薬剤耐性の推移について

貝田勝美・杉山浩太郎・鬼塚信也・篠田厚・広田暢雄  
・篠崎晋輔・石橋凡雄・萩本伝次 (九大胸研)

重症肺結核症例に対し、SM, PAS, INH に対する薬剤耐性を直接定量培養の actual count 法によつて測定し、その検査値の推移とその間の化学療法および臨床所見との関係を検討した。耐性検査において得られた対照培地の集落に対する耐性培地上の集落の割合を  $y\%$  とすれば、70% の信頼度において約  $y \pm 0.3y$  の測定誤差が見込まれるが、われわれの臨床的耐性の限界曲線を基準として、耐性検査成績の示す線、すなわち耐性の程度を、A (耐性限界を超過)、B (耐性限界付近)、C (限界に及ばず)、C。(耐性菌を証明せず、したがつて耐性表示線なし) に分けてみると、該当薬剤を使用せずして耐性が前の検査より上昇しているごとき例が、約10~15% の例にみられ、これを耐性の誤認と考え、この程度の誤差を前提とすると、耐性の減弱においても、この誤認の範囲を基だしく超えるものではないことが考えられる。われわれの条件にかなない耐性検査を実施しえた症例のうち、昭和35年の1年間を通じINHを主剤として使用した96例についてINH耐性程度の低下をみてみると12例、12.5%で、誤認の範囲を考慮に入れると、とくにINH耐性がINH使用中にも低下の傾向著しいという結果は得られなかつた。(SM使用中SMの耐性低下したものは昭34, 35年の成績では16.8%)。しかしながらわれわれの耐性の表示法は、たとえばINH 10  $\gamma/cc$  以上高耐性菌の消失があつても、INH 0.1, 0.3  $\gamma/cc$  等の低耐性菌が100%の値を得たときは、耐性の消失あるいは低下と見なさないゆえ、この結果を得たのではないかと考える。昭和34年度の検索でINH耐性例にINHと他剤とを併用した臨床成績は、われわれの対象ではINH-SI群が優れていたが、昭和35年度の検索でもINH-SI群が、INH-SI以外併用群よりやや優り悪化例少なく、INH高程度耐性を有するものにも、部分的ではあるがある程度の改善も期待することができるのではないかと考える。しかしINH-SI群では、INH耐性の程度を低下せしめる点では、SI以外併用群に劣り、前記した耐性の誤認を考慮に入れても、Sulfa剤はINH耐性程度の上昇を阻止しえないのではないかと考える。またINH-SI併用群において喀痰中の菌数が定量的

に減少していることがみられたが、上記の結果から、INH耐性程度の減弱とは、われわれの耐性分類では相伴なかつた。

#### 2108. 耐性結核菌に関する研究—薬剤耐性肺結核患者の病態について— 桑原俊夫 (新大木下内科・新潟市社会事業協会信楽園)

[研究目標] 肺結核患者培養陽性例について、入院時耐性例の分布状態や入院後治療による経過を観察し、薬剤耐性患者の病態を考察した。[研究方法] 昭和33, 34年の2年間に入院した肺結核患者のうち、入院時培養陽性145例につき入院前化学療法の有無、入院時の病状および耐性検査成績、入院後治療による経過を観察した。耐性検査は3%小川培地により主に直接法、一部間接法で行ない、SM 10  $\gamma/cc$ , PAS 1  $\gamma/cc$ , INH 1  $\gamma/cc$  以上を耐性とした。[研究結果] ①入院時耐性例は38.6%, 感性低下例は21.4%, 感性例は40.0%であつた。②耐性例56例中1剤耐性25.0%, 2剤耐性57.2%, 3剤耐性17.8%であつた。③耐性例は入院前化学療法施行群に高率にみられ、また硬化型病巣、ことに硬化壁空洞を有する症例に多かつた。④入院前化学療法未施行群においても耐性ないし感性低下例が全例の12.4%にみられたが、INHに対しては全くみられなかつた。⑤入院後治療による耐性の変動は各薬剤とも不変例がもつとも多く、上昇例がこれに次ぎ、少数の下降例も認められたが、感性復帰例は全くみられなかつた。⑥入院後の経過をX線像中等度以上改善と菌陰性化の2面より観察したが、まずX線像中等度以上改善率は非耐性例(感性例および感性低下例)62.9%に対し、耐性例では14.3%であつた。また菌陰性化率は非耐性例89.9%に対し、耐性例では23.2%であつた。耐性例では好転例が著しく少ないが、これら好転例はすべて1~2剤耐性例で、大部分は耐性薬剤を含む治療(主として3者併用)を行なつたものである。また3者耐性例は大部分が3者併用のほかにPZA, SI, KM等も初回使用しているが、好転例は1例もみられなかつた。⑦死亡例は6例ですべて2~3剤高度耐性例で、かつ重症混合型であつた。[結論] 耐性例は入院前化学療法施行群に高率にみられ、硬化型病巣、ことに硬化壁空洞例に多く、また2~3剤耐性例が多かつた。治療による経過よりみて、SMは10  $\gamma/cc$ , PAS, INHはそれぞれ1  $\gamma/cc$ を臨床的耐性の限界とみなすことは妥当と思われる。3者耐性例は治療の如何にかかわらず好転例が全くみられず、1~2剤耐性例に少数の好転例が認められた。

## 症候・診断・予後

2109. 重症結核に関する研究 北本治・福原徳光・杉浦宏政・松宮恒夫・早川道夫(東大伝研)香川修事・石井省吾(東京都立府中病)吉田文香(埼玉県立小原療)稲垣忠子(桜町病)橋本信一(佐倉厚生園)

化学療法と外科療法の現段階から眺めて、内科・外科両者の立場を考慮しながら、重症結核の定義と分類の立案を試み、その観点に立つて202例の重症例につき検討を加えた。発見が遅れ、または治療の不十分・不規則、あるいは中だるみを経て病状が進行し、通常の化学療法には抵抗を示し、無条件には外科手術が施行されない状態のもの。この中にはNTA分類におけるfar adv.学研分類におけるC<sub>3</sub>、F型のほかにNTA分類のmod. adv.,学研分類の拡り2.における抗療法性と考えられるものを含め、全体を難治結核と仮称した。難治結核をI. 亜重症、II. 重症、III. 超重症の3型に分類した。すなわちNTA分類のmod. adv.における抗療法性と考えられるものをI型とし、またfar adv.を拡りと心肺機能・全身症状などを考慮してII型とIII型に分けた。I型では手術が考えられないこともない。II型では差し当り手術は考えられない。しかし化学療法により停止性に、あるいは手術にまでもつていけるものもある。III型は、現在の治療法では好転が不可能に近い。生命の危険もある。新しい化学療法に対しても、すぐ耐性がつくと考えられる。6施設より集めた202例について重症分類別に%肺活量を眺めると、III型と判定されたものは50%以下を示すものが圧倒的に多く、II型は50%以下とそれ以上がほぼ相半ばし、I型はほとんどが50%以上であった。分類の性格上、この傾向は当然であろう。薬剤耐性(SMとINHについて)の状況からは重症分類別に大きな差はないという傾向であった。もちろん耐性例が多いのであるが、一方、耐性はあまり示されていないでしかも抗化学療法性と考えられるものがII型およびIII型にかなり含まれていることは注意に値する。重症例を逐年の経過をおつて眺めると、III型からの死亡が顕著であり、II型はこの状態を続けるもののほかに、I型化するすなわち好転するものと、III型化するすなわち悪化するものとが相半ばしている。またI型からの悪化もかなりみられる。死亡例の死因を重症分類別に眺めると、死亡例は圧倒的にIII型に多いのであるが、ここでII型における死因を

みると、外科療法が5例となつている。II型における手術は慎重を要することを物語つているように思う。THによる菌陰性化を重症分類別に眺めると、I型における菌陰性化は顕著で、ついでII型、III型の順である。一口に重症結核といつても種々の病像のものが含まれている。重症結核に対する化学療法の効果を検討する場合にも、このように3型に分けて観察することが有意義であると考ええる。

2110. 予後よりみた広範囲重症化肺結核の分類 吉田文香・村田昭平・平嶋信子・小林宏行・西山寛吉・藤岡萬雄(埼玉県立小原療)

最近重症難治の肺結核症が増加し、その予後や治療法についても悲観的のことが多い。重症化への原因についてはいろいろ論議されているが、その予防策として適切具体的な方法がたてがたいのが現状である。われわれは当療養所入所例69名について最近の病状より1年半~2年以上5年まで逆に遡つて入所以来の経過を反省し、重症化への予防と重症肺結核の予後を考察した。調査症例は3群に分類し、第1群死亡例21名、第2群不変ないし増悪例20名、第3群排菌陰性化した好転例28名とした。これら症例の病型はF型が大部分で、B<sub>3</sub>、C<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>が少数含まれている。B、C型は第3群でやや多かつた。肺活量は第1、2群で呼吸不全に近いものが多くなつていた。病型を在来の方式で分類すると、3群の相違はあまり目立たないので、これをさらに磯江氏の方式に真似て分類すると第1群、第2群で大空洞、多房空洞または1側荒蕪肺をもつた例で、他側肺にも硬化型空洞のあるものもつとも予後が悪く、ついで全肺野に相当密に撒布巣を有する例が余後が悪かつた。1側肺に大空洞または多房空洞があつても他側が健康であつたり、または少範囲の硬化型病巣があり、空洞のない場合には予後に期待がもてるようである。年令では老令者に手術不可能という問題点があるので、年令構成を調べてみたところ、第3群にやや若い者が多く、第1、2群で30才以上、高令者がやや多くなつていたが、例数が少ないので統計的意義はつけがたい。次に発病より化学療法開始までの年数を調べてみると、第1、2、3群とも発見後ただちに治療を始めたものが多かつた。また第1群で発見後放置し治療開始の遅れたものがやや多かつた。われわれの所に入院してきた当初の状

況をみると、初回治療例 12 名、入院前より継続治療例（ここではこれを再治療例として表現する）57 名であり、再治療例中第 1, 2 群に属するものでは、治療開始後 1 年以上たつてからの入院が多く、第 3 群好転例では 1 年以内のものが多い。これらの点を考えると、重症化への道程には、発見後の治療方式の關係するところが大であると考えられる。次に初回治療時の化学療法と入院、自宅療養、就業の別を調べてみたところ、初回化学療法には第 1, 2 群では SM・PAS 併用が多く、第 3 群では 3 者併用 (SM・PAS・INH) が多かった。入院、外来の別では第 1 群死亡例に就業しながらの療養が多く、第 2 群では自宅療法、第 3 群では入院治療が多くなっていた。この成績は X 線上相当の拡りをもつ肺結核症は始めから入院して強力な化学療法を実施することが絶対に必要のように考えられる。当療養所入院時の化学療法剤の使用量および薬剤耐性、入所後の化学療法術式を調査したところ、第 1 群では化学療法の使用量も耐性も SM・PAS のみに比較的高く INH にはそれほど高度でなかつたが、全身の衰弱状況が強いためか、化学療法の実施にもかなり困難性があり、入所後の化学療法の効果も予期以下であつた。第 2 群では入院までの化学療法剤使用量、耐性とも、もつとも高度であつた。これに対して第 3 群は抗結核剤使用量も少なく化学療法剤の効が大であつた。次に入所後の経過をみると、第 1 群は全例死亡し、死亡までの入院期間は 1 年以内がもつとも多く、4 年目くらいまでであつた。死因では肺性心と全身衰弱がもつとも多かつたが、腸結核 2 名、術後経過不良 5 名が目立つた。第 2 群ではシェーブを起こし増悪したものが 8 名 (約 40%) あり、この中から今後第 1 群に属する者の出現することは必須である。しかし排菌減少したり、手術可能となるほど軽度軽快した者も少数存在した。第 3 群では全例排菌陰性化した。この群では化学療法で排菌陰性化し、一部は開放性治癒に向かうものと始め排菌陽性で薬剤耐性化しており手術によつてはじめて術後排菌陰性となつた 2 群がみられた。術後排菌陰性例は手術によらねば第 2 群より第 1 群へと転落の道を辿つたであろう。第 3 群は以上の経過より入院後 4~5 年以内には退所可能となる公算大である。以上の諸成績を総括すると、広範囲肺結核症の予後を考慮するには、病型は単に学研分類または岡式分類では不十分であり、さらに細かい分析が必要と思われる。これらの例の治療には初回から強力な化学療法と入院治療が重要である。この結果、重症広範囲肺結核症では第 1 の治療目標は排菌陰性化であり、この目標の達成されないときには増悪、死亡の方向に進む公算大である。したがつて第 2 群に転落または転落せんとしている症例に対しては、手術可能のうちに積極的に手術を施行すべきであると考えられる。

### 2111. 重症肺結核患者の糞便内結核菌と腸結核との関連性について 吉田文香・村田昭平・島野治平 (埼玉県立小原療)

抗結核剤の発見以来腸結核の発生は激減したが、最近の重症肺結核患者はすでに多量の抗結核剤を使用し、抗結核剤耐性者が多く耐性結核菌を多量に嚥下している。この点を考慮して糞便内結核菌と腸結核との關係について調査した。まず糞便内結核菌の検索を喀痰内結核菌の検索と併用して実施した。被検者は化学療法中の肺結核患者 93 名、肋膜炎例 2 名、非結核性胸部疾患例 5 名である。糞便内結核菌の有無は塗抹では Ziehl-Neelsen, 蛍光染色とも挟雑物が多く結果に信頼がおけず、すべて培養によつて決定した。糞便内結核菌と喀痰内結核菌の培養所見を比較検討して、次の 3 群に分類することができた。第 1 群—糞便内・喀痰内ともに結核菌陽性 (47 名)、第 2 群—喀痰内結核菌陽性、糞便内結核菌陰性 (19 名)、第 3 群—糞便内・喀痰内ともに結核菌陰性 (34 名)。第 1 群には圧倒的に F 型肺結核患者が多く、また非結核性肺疾患、肋膜炎の症例はすべて第 3 群に属した。次にこれら 3 群について病型、化学療法開始後の年数、化学療法剤の使用量、薬剤耐性、腸症状の有無、体重増加率などを検討した。病型では第 1 群に F 型重症肺結核が多く、大空洞多房空洞を有する者が 78% を占めていた。化学療法開始後の経過年数では第 1 群平均 5 年 11 月、第 2 群平均 10 月、第 3 群平均 3 年で、第 2 群、すなわち喀痰内結核菌陽性、糞便内結核菌陰性の群が著明に短く、これに対して喀痰、糞便内ともに結核菌陽性の第 1 群がもつとも長い。化学療法剤使用量、薬剤耐性度でも第 2 群がもつとも少なくまた低く、第 1 群がもつとも多くもつとも高かつた。慢性腸症状を呈した者は第 2, 第 3 群にはなく、第 1 群に 9 名あり、そのうち 3 名は腸結核を想像させた。この 3 例は超重症例であつた。体重増加率では第 3 群が平均 4.3 kg でもつともよく、第 2 群これに続き、第 1 群がもつとも劣つた。次に喀痰内結核菌と糞便内結核菌との薬剤耐性度を測定、比較してみた (固型培地)。SM は 10,000  $\gamma$  まで、PAS は 2,000  $\gamma$  まで、INH は 200  $\gamma$  まで調べたが、喀痰内結核菌と糞便内結核菌との耐性度はほぼ等しく、少数がわずかな相違を示したにすぎず、その相違も有意とは考えられなかつた。この所見より糞便内結核菌は喀痰内結核菌の嚥下されたものが大部分であるように考えられる。なお各群について耐性度を検討すると、第 2 群では SM, PAS, INH ともほとんどが感受性ないしは 1  $\gamma$  耐性程度であり、また SM, PAS, INH に同時に耐性の例はなかつた。これに対して第 1 群では SM 10  $\gamma$  耐性以上 1,000  $\gamma$  耐性まで、PAS 10  $\gamma$  耐性以上 100~200  $\gamma$  耐性まで、INH 1~10  $\gamma$  耐性以上



100 $\gamma$  耐性までが多く、しかも SM, PAS, INH に同時に耐性のものが多かった。一方糞便内薬剤濃度を小川式直立拡散法で測定してみると、SM は 0~2 $\gamma$  程度であり、PAS は 200~300 $\gamma$ 、INH は 10~20 $\gamma$  であった。以上糞便内結核菌の耐性と糞便内薬剤濃度との比較から、第 2 群では糞便内結核菌に対する化学療法剤の効が大であり、糞便内結核菌培養陰性となつたものと考えやすく、また第 1 群では糞便内結核菌に対する化学療法剤の効果が薄く、糞便内結核菌培養陽性となつたものと考えられる。しかし糞便内結核菌の耐性と化学療法剤の効果のみから考えてみると、第 1 群ではさらに多数の腸結核例が発生しうるのであり、この点についてはさらに他の要因を研究する必要がある。次に過去 5 年間に肺結核で死亡した 22 例についてその死因を調査してみたところ、腸結核を死因と考えられるものが 2 名あつた。次に剖検した 13 例について腸所見を調べてみると、廻盲部小腸および大腸に潰瘍のあつたもの 2 名、腸結核があり癒着化治癒したと思われるもの 2 名、廻腸末端部にポリープあるもの 2 名を認めた。以上の所見より、重症肺結核患者で喀痰中に多数の結核菌を認めるものでは、その結核菌が化学療法剤耐性になるにつれ糞便内に多数に出現するようである。この糞便内に培養で証明される結核菌は肺結核患者、とくに末期重症肺結核患者にときに腸結核を誘発せしめる危険を有しており、この点は糞便内結核菌の薬剤耐性と糞便内薬剤濃度との関係からも推定されるところである。しかしながら多数の糞便内耐性結核菌を有する例にも腸結核を認めぬ例が割合多く、この点についてはさらに他の要因を考究することが必要である。

#### 2112. 老人肺結核の臨床的観察 富川四郎・松本行生 ・北川昭二・近藤金司・山岡康孝(山田赤十字病呼吸器)

昭和 35 年 1 月から 12 月までの間本院呼吸器科外来を訪れた肺結核患者総数 1,127 名、12 月末入院加療中の 210 名、計 1,337 名中満 50 才以上の者は 200 名 (15%) あり、男 135 名 (67.5%) 女 65 名 (32.5%) で男が女の 2 倍を占め、年齢別では 50 才台が 129 名 (64.5%) と過半数であつた。これら患者の発見の動機は、なんらかの自覚症があつて病院、開業医を訪れて発見されたものが 116 例と半数以上で、全体の 1/5 を占める 42 名 (21.0%) が保健所の住民健診によつて発見されていることは注目される。治療費の支払区分を、一般肺結核患者の病院、診療所における治療費支払の統計と対比すると、老人肺結核では国保の患者が 3 倍もあり、反対に健保本人は 6 割にすぎず、自己負担のかかる患者と、かからない患者では入院外来の比率が全く逆を示している。外来患者で 90 名について病状上必要がなくて退院した者あるいは入院しない 37 名を除く

53 名中経済的理由で退院したもの、あるいは入院しない者 16 名全例が国保あるいは健保家族の患者であり、そのうちなお 9 例が排菌を続けている。呼吸器疾患の既往歴を有するものは 69 名 (34.5%) を占め、肺結核、肋膜炎の各 23 例がもつとも多く、全体の 2/3 を占めていた。合併症としては高血圧症、心疾患、糖尿病、神経痛等のいわゆる老人病の合併が多かつた。家族歴では 132 例中患者が明らかに感染源と考えられる結核性疾患が 18 例 (13.6%) あつた。外来患者中 82 例の生活環境をみると、菌 (+) あるいは菌 (-) ながら空洞 (+) で排菌の可能性あるものが 48 例 (58.6%) にあり、そのうち 15 才以下の小児と同居している者が 19 例 (排菌の可能性ある者の約 40%) にみられた。初診時病型分類では C 型、F 型が 49.2% を占め、Ple が 5 例あつたことは注意さるべきである。予後に関しては年令的およびその他の要素を除外した場合、各種外科的治療にて治癒せしめうる可能性のある者が 132 例中 84 例 (62.2%) あつたが、それら要素を加味した場合には 40 例 (30.3%) と減少し、しかもこの 40 例中患者にそれを受ける意志のない者が 25 例もあり、普通ならば化療と外科療法で 85.6% を治癒せしめうる可能性があるが、老人結核の場合 132 例中治癒の可能性のある者は、すでに外科療法を行なつた 9 例今後手術予定の 6 例および化療のみにて可と思われる 31 例の計 46 例 (34.8%) にすぎず、残り 2/3 の患者は治癒の見込は少ないながら、化療のみを行なうのやむなき現状である。

#### 2113. 思春期結核の研究 長井盛至・高野七郎・小田切道夫・柴田実・高橋欽一・八木光・雨宮公一(国療浩風園)

最近の思春期結核の様相を把握するために、入院患者中思春期 104 名、老人 67 名、壮年 40 名を対象として、まず入院時の所見について比較検討を試み、第 1 報として次の結論を得た (ただし思春期 14~19 才、老人 50 才以上、壮年 30~39 才とした)。① NTA 分類からみると、軽度は思 35.6% であるが、老 6%、壮 10% であり、高度進展は思 12.5% であるが、老 40%、壮 42.5% で、すなわち思には軽度が 1/3 強を占め、老、壮よりも多く、高度進展は 1 割強で、老、壮に比べて甚だしく少ないのが特異である。② X-P 学研分類でみると、滲出型 (A) は思には 12.0% みられたが、老は 0、壮は 5% であつた。線維乾酪型 (C) は、思 19.4% に対して、老 31.3%、壮 27.5% であり、また重症混合型 (F) は思 6.4% に対して、老 19.4%、壮 12.5% であつた。すなわち思の 12% は滲出型で、これは老、壮のいずれよりも多く、これに反し思の線配型 19% と重症型の 6% とは、老、壮に比べて明らかに少ないことが分かつた。③ 空洞は思

66.3%, 老 89.5%, 壯 87.5% で, 空洞は思には老, 壯に比べてやや少なく, しかも思の空洞はおおむね小さく, かつほとんど大部分 (94%) が非硬壁空洞であることは顕著な特長である。④ 発病 (あるいは発見) 時の動機をみると, 検診によるものは, 思の 36.4% は老の 12.5%, 壯の 23.1% に比べて多く, 咯血によるものは, 思の 4.9% は老の 12.5% および壯の 15.4% に比べて少ない。⑤ 発病から入院までの期間をみると, 3 カ月以内に入院したものは, 思の 72.1% は老の 30.6%, 壯の 29.7% に比べて明らかに多く, しかも思の過半数 (56.7%) は 1 カ月以内に入院している。⑥ 既往の化学療法については, 入院前に化療を受けていなかったものは, 思は 64.4% あつて, 老の 32.8%, 壯の 20% に比べて明らかに多い。⑦ 思の結核家族病歴の有無の比は 40:26 で, 老, 壯と比べ特別の差異を認めなかつた。⑧ 検痰成績では, 塗, 培いずれにしても陽性のものは, 思 36.9% は老の 58.5%, 壯の 61.5% に比べて低率である。⑨ 菌の耐性は, 思 22 件中 6 件, 老 21 中 17, 壯 15 中 12 で, 思の INH または SM 耐性は他に比べて少ないことが分かつた。⑩ 赤沈は 30 mm 以下思は 73.2%, 老 47.4%, 壯 70% で, 31 mm 以上は思は 26.8%, 老 52.6%, 壯 30% で, 要するに思は軽度促進が大部分を占め, 高度促進はとくに老人に比べて少ないことが分かつた。⑪ 小川氏の直立拡散法による血中の活性 INH 濃度は, 思と老の 54 名につき 108 検体についての成績では, 4 時間では思の濃度は 0.4  $\gamma/ml$  を中心に散在しているが, 老は 0.8  $\gamma/ml$  中心であり, さらに 6 時間では, 思は大部分が 0.1  $\gamma/ml$  であるが老は 0.4  $\gamma/ml$  中心である。すなわち活 INH の濃度は思と老の間には経時的に差を認め, 思はつねに老に比べ低濃度であることを知つた。性別には差異を認めなかつた。

#### 2114. 最近 20 年間の胸膜炎患者の臨床統計的観察

旗野修一・百瀬達也・小池繁夫・坂本敦・白石透・鶴沢毅・村尾誠 (東大上田内科)

昭和 15~35 年の約 20 年間に東大第二内科教室に入院した胸膜炎患者のうち特発性胸膜炎は減少しつつあり, 癌性胸膜炎は近年急増した。このうち膿胸, 癌性胸膜炎等を除外した 223 名を対象として臨床統計的考察を行なつた。患者の年齢構成は初期は 20~25 才台にもつとも多く, ついで 25~30 才台に頂点が移りかけたが, 最近では各年代にはほぼ同じように分布している。基礎疾患である肺結核の年齢構成の変化と類似した推移であるとみられる。治療法別に臨床効果を比較すると, 諸家の報告のごとく, ステロイド・化療併用群 12 例が, 解熱, 赤沈改善, 胸水消失に著効があり, 正常化の速度も熱, 胸水について格段に早かつた。ステロイド併用例の大多数が 2~3 週以内の新鮮例であつたが, 高度の肝臓形成

がなかつただけで, 癒着は他の群と比べてとくに少ないとは云えなかつた。ステロイド剤は胸膜炎の経過を著しく変えてしまうが, 対照, 穿刺, 化療群には著差はないので, 各種条件と臨床経過の関係についてはステロイド使用例を除いて考察した。入院時の症状の重さでは, 胸水貯溜が少ないほど吸収は早く, 大量貯溜では悪化もみられた。発病から治療開始までが短いほど, 解熱, 胸水消失が多かつたが, 赤沈改善, 癒着防止には関係がなかつた。癒着発生にもつとも関係深い条件は蓄水量, 蓄水期間であつた。ステロイド併用は前述のごとく, それだけでは癒着防止作用は著しくなかつた。年齢的条件としては, 30 才を境として, 初発症状のうち発熱は若年者に多く, 呼吸困難は高年者に多かつた。生体反応および呼吸器の状態の相違の表現として興味をひいた。発熱, 赤沈の軽快は若年者に多く, 赤沈, 胸水の不変, 悪化は高年者に多い傾向がみられた。しかしこの相違は穿刺群やステロイド併用群では認められなかつた。ステロイドによる速やかな胸水消失に, 滲出抑制と吸収促進の両者がどの程度に関与しているかを測定しようと試みた。胸水中に  $I^{131}$  人血清アルブミンを入れ, その稀釈されていく程度から滲出量を, 血漿中への出現量から吸収量を計算した。この方法では 1 時間当り滲出量は 5~20 cc, 吸収量は 1~5 cc 程度の値が得られた。両者のバランスからみて, この計算法はさらに検討を要するが, 4 例中 2 例にステロイド投与数日後に滲出抑制, 吸収増加の両者が証明された。

〔追加〕 岡安大仁 (日大第一内科)

われわれは, 肋膜炎の病態生理について, 種々検索しており, テレピン油肋膜炎, 膿胸, 人工気胸等を家兎に作製し,  $I^{131}$ ,  $P^{32}$  を用いて肋膜炎の吸収透過性を種々なる状態で実験的に比較検討し, 健常肋膜炎の吸収透過性はきわめて大きい, 異常肋膜炎, とくに人工的膿胸では著明に低下することを知つた。また血中および気管支内注入  $P^{32}$  の肋膜炎内移行状態を実験的ならびに臨床的に観察し, その移行度と肋膜炎の諸性状との関係を比較検討しているのを追加した。

#### 2115. 化学療法の偉力下に潜在する活動性の判別について 城所達士・本田勲・岩崎望彦 (東医歯大國府台分院外科)

約 800 例の切除症例中より, 下記の条件に相当する 136 例を選択した。(1) 総合経過判定基準 II, III に属する (III のうち B 項 2, D 項 2b (ii) (iii) に該当する症例を除く)。(2) 化療 6 カ月以上, 初回治療に限る。(3) 断層所見上 15 mm 以上の乾酪巣が含まれる。虚脱例を除く。136 例の病理組織所見を総合的に判断し危険例, 安定例, 不安定例に 3 分した。危険例とは, 化療下にもかかわらず明らかに撒布が行なわれつつあるもの, 撒布巣が空洞化しているもの, および撒布巣中に

開放性乾酪性気管支炎が存在するもので、組織学的に危険な状態が予後の危険を示している症例である。扱った症例はいずれも排菌なく線維乾酪型に安定した X 線像を有するにかかわらず、安定例：不安定例：危険例の比率は 2:2.5:5.5 であった。発病と治療開始時の時間的關係によつて早期発見例なる 1 群を設定した。その定義は、(1) はじめて病変を発見したときより遡つて 1 年以内の X 線所見が正常である。(2) 発見後ただちに治療を行なつた。研究結果は次のごとくである。排菌なく、臨床所見正常なる症例の主硬化性に安定した X 線所見を判読するにあたり、それらが早期発見例でかつ治療開始時透亮像なき症例ならば、治療 6 カ月で危険例は少なく約 27 % であるが、治療 1 年ではすべて安定例と考えてよい。これに対し、治療開始時透亮像あり、これが消失した症例では、もし早期発見例に所属せぬならば、治療 6 カ月では約 85 %、治療 1 年で 82 % の危険例が存在し、治療 1 年でもやはりすべて危険例として扱うべきものであることが明らかである。また治療が 2 年以上にわたつた症例で、なお小葉大以上の病巣が認められるならば、それが早期発見例なら危険例は 30 % と考えてよいが、早期発見例でなければ危険例の存在する可能性は 65 % に及ぶ。このように、簡単に臨床上得られる条件により、主硬化性に安定した X 線像の中から危険例を相当明確に選択、判別することができるのである。

#### 2116. 外来通院中増悪した妊産婦結核 河辺秀雄・増山幸男 (聖路加国際病内科)

〔目的〕 結核の死亡率は近年著しく減少したが、結核患者は現在でもなお多い。したがつて結核をもつた妊産婦も少なくない。近年わが国でも妊産婦結核に対し化学療法を行ないながら出産にもつていく傾向が増してきたが、諸外国に比し、肺結核であるために人工流産を行なう症例は少なくない。他方化学療法に頼りすぎ、安静が適度にとられず増悪するものも経験する。一般に妊娠中は比較的安静を取るが、出産後は無理をするものが多い。われわれの取り扱つた妊産婦で、肺に結核所見をもつていたものは 79 例で、この中で妊娠、出産を契機として増悪したものが 15 例あつた。増悪を起こしたいきさつ、どの程度の症状まで安全に妊娠出産が可能であるか知ろうとした。〔方法〕 当院産科に産出の目的で来院するものは、初回に 6×6 cm 間接撮影で胸部 X 線検診を行ない、多少とも異常のあるものは直接撮影を行ない、喀痰または空腹時胃液中の結核菌培養を 3 回行なつた。陽性のものは原則として療養所に入院をすすめるが、化学療法で短期間に菌陰性化の見込みあり、また家族感染の危険の少ないものはそのまま治療を続けた。

〔結果〕 79 例の肺に結核所見のあつたものの中で、妊娠中または出産の後に増悪したことが判明したものが

15 例あつた。最初活動性所見あり、化学療法中にさらに増悪したもの 2 例、臨床的異常なくまた結核性疾患の既往のないものから発病したもの 5 例、結核性疾患経過者より増悪したもの 8 例である。増悪の起きた部位としては肺 9 (粟粒結核 3)、肋膜 2、リンパ腺 1 である。増悪の時期では妊娠中は第 7, 8, 9 月に多かつた。増悪後結核菌の排菌者は 5 例であつた。予後は母体は全例良好であつたが、生児については、1 例人工流産、1 例 7 月で死産、1 例 9 月早産かつ結核感染を受けたが 3 年後の現在略治、この 3 例がいずれも粟粒結核によるものであつた。その他の生児は健康である。〔総括〕 妊産婦結核については、化学療法中一般肺結核患者より増悪を防止する点でさらに安静が大切である。結核既往症のある妊産婦は再発を防止するための予防化学療法が望ましいことは、すでに第 33 回結核病学会で述べた。また妊婦については、妊娠の初期と後期に、出産後は少なくとも第 6 月に胸部 X 線写真検査を行なうことが望ましい。妊産婦結核の治療には一般衛生管理が大切と思われる。粟粒結核の母体よりの生児については、3 例とも満足な結果が得られなかつた。

#### 〔追加〕 赤星一郎 (九州中央病)

活動性肺結核の婦人に、妊娠を継続させ、出産させた例を相当もつているが、その中の最重症だつた 1 例を追加する。私がまだ国立療養所福岡厚生園にいたころ X 線所見上両肺野の半分以上、つまり 1 肺をこえる影があり、もちろん空洞像も数こ認められる婦人で、突然産気づいて出産した例 (妊娠を主治医気づかず) この患者は化学療法は全然やつていない時の例である。このとき出生児は託児所にあずかつてもらつたが、のちに死亡。母はお産でとくに悪化したとも思われなかつたが、その後数年経つて死亡した。その他の例は、むしろ妊娠一出産一育児とも大丈夫だといつてやるほうが、本人の意欲も高まり、肺結核そのものの経過も良いほうに傾くように感じられた。要は、演者も言われたように、患者本人の人生観、家庭の状況、経済条件などから決定されるべきもので、医師あるいは主治医としては、その判断に資するいろいろな医学的な知識、経験にもとづいた忠言をあたえるべきだと思う。

#### 〔質問〕 岡田貞一 (名古屋市開業)

微量排菌の妊産婦にも分娩させるか。演者も言われたように粟粒結核がかなりあるようである。このような病型が高率にあつたことはやはり妊娠、分娩、育児などの特殊条件によるものであろう。なんとすれば、一般内科においてはこのような病型は大へん減少しているから。

#### 〔回答〕 河辺秀雄

排菌があつても妊娠は継続させる。われわれの例で 3 例粟粒結核があつたが、これは 2 例は妊娠数カ月前に撮影した X 線写真でなんら所見なく、1 例は 8 年前

に肋膜炎を経過しその後毎年1~2回X線写真で肋膜炎癒着以外になら活動性所見を認めなかつたもので、しかも3例とも妊娠中に発病している。したがってこの3例は、予防的な処置を考慮する余地がない症例であった。肺に所見のあるものでは化学療法を行ないながら、安静その他の衛生管理を厳重に行なつていけば比較的安全に妊娠、分娩、産褥を経過しうものと考えられる。

〔質問〕 長井盛至 (国療浩風園)

われわれも胸部外科の手術をして2~3年後に安全に分娩をさせた例をいくつかもっている。また分娩後粟粒結核を起こし、化療で無事に回復した例をもっている。そこで一つおたずねしたいことは、授乳をどうしているか、母乳か人工栄養かであるが、私は母乳をやるべきだと思う。その根拠は、①分娩を許す以上は活動性の病巣はあるはずがない。さらに感染の起こらないよう乳房を消毒してする。②授乳しないと母乳は乳房が張つて眠れないが、授乳すると、自然に睡眠がよくなり、食欲が出て母体の栄養はよくなってくる。しかし人工栄養は乳児の体にとつても疾病に対する抵抗力ができる。分娩後は人工気腹療法が好ましいと思うが、いかが考えられるか。

〔回答〕 河辺秀雄

活動性所見を有するものにも妊娠、分娩を許している。非活動性所見のものには授乳を許しているが、活動性所見のあるものには原則として人工栄養を行なうように指導している。できるだけ母体の負担をさけるためである。授乳しないと乳房がはり困ることもあるが、これは産科的な処置で短時間で治る。人工栄養によつてとくに乳児の発育に障害を伴うと考えられない。分娩後の人工気腹療法については経験をもっていない。

2117. 間接撮影読影の人的条件について 鶴田兼春・坂元佐多子 (結核予防会一健)

間接撮影法のうち未解決の問題の多い読影の人的条件につき検討し、2, 3の知見を得たので報告する。材料は講習用に作ったテスト用プリントフィルム (NP 35 mm, 50 コマ) 1, 所見の判明している者を任意に混入した管理中の集団で撮影した長尺 NP 35 mm 47, 長尺 60 mm 19, 計 67 系列を用いた。総コマ数は約 49,000 で 1 系列平均 35 mm 865 (50~2,145), 60 mm 402 (89~1,608) コマ、有所見率は 35 mm 4.9 (1.1~50.0), 60 mm 14.1% (6.6~27.4) で、読影は講習生 20, 演者ら 2, その他 1 名で行ない、細部の検討は演者らのみで行なつた。〔結果〕①経験と成績: テストフィルムを 30 分前後の時間で読み、経験別にみると、無経験群で平均発見率は 50.4, 1 年以内 77.8, 3 年以内 82.0, 3 年以上 89.7, および熟練者 96.0% で、明らかに経験と関係があつた。個々の所見の発見量も同様であつた。一方読み過ぎはこれと逆の関係にあ

り、女性の読み過ぎは経験と関係なく一般に多かつた。経験が多くても 60 才前後の高令者ではかなり成績が悪かつた。次に重複読影の結果は経験の多いほど少人数で比較的良い成績を得た。②読影とフリッカー値との関係は、軽度の疲労を観察しえたのは 35 mm 53, 60 mm 35, 平均 44% で、かつ軽度以上の疲労を示したものはなかつた。連続読影コマ数とは関係なかつたが、1,000 コマ以上の場合にはそれ以上に比し疲労のみられる割合がやや多くなつた。③各種条件、すなわちフリッカー値、連続読影数、有所見率、読影開始時刻、読影前の負荷、読影中の疲労感の推移、読影環境などと発見率との関係は特別な傾向を示さなかつた。④1 系列を 3 等分し、各部分の発見率を経時的にみると、80% は上昇または下降型を示し、これに対応したフリッカー値は 47% が下降型を示し、この両者の曲線の傾向が一致したのは 32% にすぎなかつた。⑤読影の速度と発見率の関係は明らかで、80% 以上の発見率を得るには熟練者でも 100 コマ当り 35 mm 4 分以上、60 mm で 9 分以上を要するものごとくである。また週末、休日翌日は他の日に比しやや成績が劣るようである。さらに同一フィルムを速度を変えて読み、速度の遅いほうが発見率が高いことを確認した。⑥読影速度を考慮して 2 回読みの成績をみると、短時間の 2 回読みの成績に、比較的長時間かけた 1 回読みの成績がかなり接近していることを知つた。〔結論〕①間接像の読影には経験が必要で、かつこれは他の条件に優先するものごとくである。同一経験では女性がやや劣り (読み過ぎが多い)、また高令者ではかなり劣つた。②読影速度は成績と明らかに関係があり、熟練者でも遅く読むと成績が良く、かくすることにより 2 回読みの成績にかなり接近することが分かつた。

2118. 治癒傾向を有する肺結核空洞およびその誘導気管支の造影ならびに病理組織学的研究—とくに空洞誘導気管支接合部について— 高岡秀郎・牧野進・長倉勇四郎・沢沢健之助 (国療清瀬病)

近時肺結核の化学療法によつて、肺結核空洞が好転治癒傾向を示すものが多くなつた。しかしその好転の程度は、切除されて病理組織学的に検索しえてはじめて判明するものである。著者らは、この肺結核空洞の好転の程度をよりの確に術前に知りうる方法として、気管支造影による空洞気管支接合部の造影所見を検討してみた。研究対象は、昭和 31 年 1 月~34 年 12 月に国療清瀬病院に入院中に気管支造影法の施行された 119 例である。これらのうち化学療法によつて空洞が改善されたとして切除を受けなかつた 30 例、切除が行なわれた 36 例計 66 例と、切除材料から浄化空洞を認められた 17 例合計 83 例を治癒傾向を有するものとして検索した。対照として、未治空洞または硬壁空洞を有するもの 36 例を

とつた。以上の症例の気管支造影によつて得られた空洞気管支接合部の造影所見 226 本を、A, B, C, D の 4 型に分類した。A, B 型は円柱型または棍棒型を示すものであり、C, D 型は毛筆または鉛筆型の先端ののびた型を示すものである。これらのうち A, B 型は、病理組織学的検索により、治癒傾向を示すものであり、C, D 型は乾酪性気管支炎を示すものであることを確かめえた。空洞を学研分類に従つて線状化および濃縮を著明改善群、濃縮 b, 充塞, 縮小化, 嚢状化, 浄化空洞を中等度ないし軽度改善群とし、これらの各群について、前述の AB 型, CD 型に分類してみると、著明改善群では、AB 型を示すものが 20 本 100% であるに対して、対照群では、AB 型は 10 本 (17%), CD 型が 49 本 83% であり、この間に有意の差があつた。中等度改善群では、AB 型 69%, CD 型 3% で、その中間の値を示した。切除された材料について、空洞およびその気管支接合部を病理組織学的に検索すると、接合部の AB 型を示したものは線維性拡張または狭窄を示し、CD 型のもは乾酪性気管支炎を示し、これらはいずれも空洞の改善の程度と並行した。したがつて空洞誘導気管支接合部の造影所見によつて、空洞の治癒の程度をある程度まで推定しうるものであると考えられる。

〔追加〕 萩原忠文・児玉充雄・絹川義久 (日大第一内科)

生体内の肺空洞は常に呼吸運動の制約下にあり、この意味で、肺空洞の病態生理学的研究を行なつており、その一つとして、空洞を誘導気管支の接合部の生体内での状態を窺知すべく、イヌ実験空洞内に経皮的に直接造影剤を注入し、誘導気管支への排出状況を観察し、また生体時に近い状態の空洞・誘導気管支の接合部の状態を気管内および空洞内注入の合成樹脂鑄型で観察した。その結果とくに生体内での両者の関係は、形態のみならず、機能的閉鎖あるいは開放がこれに劣らず重要な意義があることを知りえたので追加する。

#### 2119. 肺結核における気管支の拡張性変化について

岡田晃昌・松村寛三郎・北本治 (東大伝研)

肺結核例について気管支造影を行ない、気管支の拡張性変化の多いのに気づいた。今回は本例を検討して、その性状と基本病変、肋膜病変、加療変形等との関係から、その様相、成因について考察を行なつた。〔方法〕メトラのゾンデを使用し、造影剤は 60% ウロコリン油剤 15~20 cc を使用した。気管支病変の性状を高度拡張、中等度拡張、軽度拡張および嚢状、棒状、念珠状、混合型とした。〔成績〕① 総数 153 例中、高度拡張 29 例、中等度拡張 32 例、軽度拡張 46 例、異常なきもの 46 例で 70% に拡張を認めた。② 学研病型別にみると、C<sub>2</sub> 型では高度 20 例、中等度 13 例、軽度 18 例、正

常 4 例。C<sub>1</sub> 型では高度 3 例、中等度 4 例、軽度 3 例、正常 4 例。B<sub>2</sub> 型では高度 2 例、中等度 11 例、軽度 14 例、正常 13 例。B<sub>1</sub> 型では中等度 2 例、軽度 7 例、正常 17 例となり、高度拡張例は C<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>, B<sub>2</sub> 型と減少し、正常例は C<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>1</sub> 型と増加を示した。③ 所属肺区域別にみると、左右肺での傾向はほぼ等しく、その頻度は上, 中, 下葉の順となり、S<sub>2, 1</sub> にもつとも多く、次いで S<sub>4, 5</sub>, S<sub>6</sub>, S<sub>10</sub> となり S<sub>3</sub> には比較的少なく、左肺では S<sub>6</sub> にやや多くみられた。これらの所見はおおむね肺病巣に一致するが、一面解剖学的異同によるものと思われる。④ 肋膜病変、加療変形との関係では、肋膜肥厚あるものに各例とも多くみられ、中でも蓄水、胸廓成形例には高度拡張が著しく、虚脱療法が気管支拡張の発現に大きな役割を演じているものと思われる。⑤ 気管支拡張の程度と性状との関係では、嚢棒混合は高度拡張に多く、中等度、軽度となるに従つて減少し、棒状はこれに反して増加を示し、念珠状は各例においてほぼ等しく、嚢状は高度拡張にやや増加し、棒念珠混合は高度拡張にはみられなかつた。これらの結果を考察すると、棒状および嚢状拡張はそれぞれ別個の要因によつて生じ、念珠状拡張はこの 2 つの要因が同時に働いたものと考えるのが至当のように思われる。肺結核における気管支の拡張性変化は、それが肺の萎縮破壊性変化に随伴する現象であるともいえるが、一般の X 線検査ではその性状を知ることは困難であり、気管支造影法によつて内部からの所見を得ることは診断の一助として望ましいものとする。

#### 2120. 肺結核症の治癒判定法としての造影による菌誘発試験 (第 1 報) 安達恵 (国療北海道第一・北大結研)

気管支造影術は肺結核症にしばしば施行されてきたが、たまたま造影術を契機として、長期間菌陰性を続ける患者に短期間菌陽転するものがあつた。また造影後なお菌陰性を続けるものでは就労あるいは作業療法を行なつても結核症の再発は少なく、菌陰転者の退所者に再発し再入所してきた例を経験した。このことより造影術を誘発試験として、肺結核症の治癒判定の一助になしうるのでないかとの想念のもとに実験を行なつた。〔実験方法〕① 実験対象：入所患者中 X 線所見の NTA 分類で軽または中等症、学研分類の C または D 型。菌所見では月 1 回検査 3 カ月以上連続陰性のもの 120 名。② 気管支造影術：局所麻酔下にメトラのゾンデを経口挿入、病巣領域気管支へも麻酔薬注入後、ウロコリン 20~30 g 使用。③ 喀痰連日培養：前後 8 日間抗結核剤中止。術直後および 7 日間早朝喀痰連日培養。1 回でも陽性のものを菌陽転とした。④ 造影術後 1 年以上経過者の病態調査。〔実験成績〕① 3 カ月以上菌陰性者の 120 例中 32 例 26% に、1 年以上菌陰性者の 18

%に菌陽転を認めた。② X線所見軽症70例中10例14%に、中等症50例中22例44%に菌陽転を認めた。③空洞のないものの73例中8例11%に、空洞のあるもの47例中24例51%に菌陽転を認めた。④菌陽転する場合菌の出現は、造影直後にはわずかに4例、1日目14例、3日目29例、7日目23例で、直後よりも3日目以降に多く、単なる洗滌効果と考えられない。⑤菌陽転32例中28例は2カ月以内に再陰性化する。⑥菌陽転せざるもの88例からは、就労あるいは作業に就事して1年以上の経過のうち悪化するものがなかったが、菌陽転者にして退所5例中4例に再発再入所を認めた。〔考案〕以上のごとき造影後の排菌は単なる洗滌によるものでなく、病巣部が刺激されて、通常の検痰法では証明不可能な、いわゆるdormantな菌が発育を開始したものと思われる。この意味において、気管支造影後の喀痰培養は病巣の細菌学的性状および患者の予後を知るうえで重要な方法であると考えられる。

〔質問〕 萩原忠文(日大第一内科)

ただ今の演説に直接関連しないかも分からないが、われわれもこの問題に関しては重大な関心を有している。その点に関して、以下の2つの質問に対してお答え願いたい。①気管支造影術の実施によつて、菌陽性となるメカニズムをいかに考えているか。②空洞の所在部位すなわち上葉・下葉空洞によつて、菌陽転成績に差異があるか否か。

〔回答〕

①メカニズムは今後なお詳細に検討したいと思つているが、現在のところ造影により刺激されて、いわゆるdormantな菌が発育を開始したものと思われる。②有空洞47例中24例、無73例中8例菌陽転。

#### 2121. 空洞性肺結核症のネブライザー療法 小野田敏郎・鈴木豊明(東京警察病内科)

〔研究目標〕空洞の外科的療法不成功例、空洞の外科的療法の適応外のもの、空洞を伴う重症混合型陳旧性結核など現在の化学療法の限界をこえるものに対してネブライザーによる吸入化学療法を実施してみるべき成績をあげたことを既報したが、さらに本法による治療例を追加して本療法の効果を確かめた。〔研究方法〕①外科的療法不成功ないし再発者、追加3例既報との合計10例、②空洞結核の外科的療法の適応外のもの追加3例、計8例、③老人性重症混合性肺結核追加1例計7例、総計25例はいずれもPAS, INH, SM, KM, PM等相当長期間化学療法を実施したが排菌を続けかつ外科的療法不能の患者であるが、これらの患者に対して従来の化学療法に本療法を併用した。すなわちアレベール1ccを2.5% INH 1ccと混じネブライザーを用いて週2回吸入6カ月～3年間続けた。INHの

代わりにサイアジン, SM, KM, VM, CSを用いた例もある。喀痰中結核菌の推移, XP所見, 臨床所見を学研化学療法による病状判定基準に従つて検討した。〔研究結果〕①結核菌の推移:本療法を行なつた後塗抹陰性化追加4例既報との合計18例, 培養陰性化追加2例既報との合計9例, 不変追加1例既報との合計3例で(うち2名死亡)あつた。塗抹培養菌陰性化9例塗抹のみ陰性化9例, 培養のみ陽性のものも排菌量の減少を認め、従来の化学療法のみでは期待できない好成績を得た。②X線像:学研基準によると基本型では3例に著明な改善をみ、11例に改善が認められた。空洞消失は3例, 縮小6例であつた。③臨床所見:体温, 長期療養者で一応平熱化しているので追加5例計22例が平熱, 1例追加計3例が高熱より平熱化した。体重20例に増加ないし改善がみられた。以上の結果より著明な軽快追加1例計3例, 中等度軽快追加1例計2例, 軽度軽快追加2例計8例, 不変追加1例計10例, 悪化2例で、効果は約50%を認めた。〔結論〕空洞の外科的療法不成功例, 空洞の外科的療法の適応外のもの, 空洞を伴う重症混合型陳旧性結核など現在の化学療法の限界をこえるもの7例を追加した計25例にネブライザー吸入療法を実施し、喀痰中結核菌塗抹陰性化18例, 培養陰性化9例と好成績を得た。X線所見もかなりの改善をみた。以上の結果より同様の症例について大方の追試を希望する。

〔追加〕 萩原忠文・関季慈・西島昭吾(日大第一内科)肺空洞の意義について、多面的に病態生理学的見地より種々検索を行なつている。その一つとして、100% O<sub>2</sub>を吸入せしめ空洞内のN<sub>2</sub>量を測定し、誘導気管支を介して外気が流入しがたい事実を観察した。この事実よりネブライザーによる吸入でも化学療法剤は十分に到達しがたい場合があると考えられ、またC<sup>14</sup>で標識したPAS-C<sup>14</sup>およびINH-C<sup>14</sup>溶液の気管支壁からの吸収の大なる研究結果より、ネブライザー吸入療法の空洞治癒機転の主因は、空洞内の薬剤の吸収でなく、気管支内よりの吸収ではないかと考えたので追加する。

〔追加〕 肺結核症に対するエロゾル療法 安達恵(国療北海道第一)

われわれも昭和32年末より肺結核症に対して抗結核剤のアレベールあるいはケータイン添加吸入療法を行なつて一応の知見を得ているので追加する。〔目的〕①中等症・重症肺結核症のうち2年以上化学療法を継続しても症状停滞し、改善がみられないものの治療のため。②重症肺結核症の外科療法の適応外のもの、いわば超重症患者の咳嗽、喀痰を減少させるため。③超重症患者を手術適応の範囲内にまで持ち来たらせるため。④外科的療法適応患者にあらかじめ2カ月前からエロゾル療法を行ない、手術時の合併症である気管支瘻、気管支性

撒布を減少させるため。⑤ 術後の菌陽性者、術後悪化者に対する治療として、以上の5つの目的から本法を行なった。対照例は男25例、女13例で年齢は各年代にわたり、中等症21例、重症17例。学研分類ではB型6例、C型25例、F型7例で、このうち空洞を有するもの33例、ないもの5例。治療前結核菌塗抹、培養ともに陽性25例、塗抹陰性培養陽性6例手術前の塗抹、培養とも陰性7例。〔治療方法〕10%アイナーまたはストマイ1~2ccをアレバール液あるいはケータイン2cc添加ネブライザーにより1日1~2回。2カ年間継続。〔治療成績〕結核菌の消長は塗抹陰性化25例中14例56%、減少4例16%、培養31例中陰性化13例41.9%、減少12例38.7%。胸部X線像の消長は1割内外でほとんど変化がなかった。一般症状の消長は、咳嗽、喀痰の消失および減少が67~70%あり、赤沈の改善も同様、体重の増加は29%であった。重症例における%肺活量の消長は10%以上増加者は17例中10例59%であった。このようなものの中には外科的療法適応の範囲に入り無事完了したものを含んでいる。また外科療法2カ月前に本吸入療法を行なった21例においてわずかに1例に膿胸併発。しかしこれも気管支瘻なく、膿胸も改善した。

## 2122. 化学療法不成功例に対する内科的虚脱療法の再

検討 (1) 人工気腹術について 沼田至・川井和夫(国療東京) 岡庭弘(東大田坂内科) 関敦子(東大沖中内科) 荒木重清(目白診)

〔研究目標〕化学療法の著しい進歩に伴って、内科的虚脱療法はほとんど姿を消した状態にあるが、主要薬剤に耐性出現のため化学療法に無効となつた症例が漸次増加の実情であるので、われわれは昭和31年ころより再び内科的虚脱療法とくに人工気腹術を一部患者に実施しており、その治療成績を調査したので報告する。〔研究方法〕対象患者は全部で85例、その大部分はINHをはじめ主要抗結核剤に耐性、かつただちに外科手術を行ないがたいものであり、20例は一応菌陰性化するもいわゆるopen negativeまたは不安定な陰影を残すものである。気腹術式はおおむね正規の方法に従っているが、気腹開始前はINHを主とする化学療法を続け、気腹継続中は原則として化学療法を併用しないこと、また1回の送気量は500~800cc程度にとどめることをとくに励行している。〔研究結果〕強度の癒着のため1~2回で送気中止したもの7例、開始して間もないものを含めて治療6カ月未満29例で、そのうち9例は現在送気続行中であつて、中止20例中10例は排菌陽性のまま無効と認めたものである。治療6カ月以上1年未満のもの14例、そのうち中止6例中菌陽性のまま無効と認めたもの2例である。治療6カ月以上に達したものの49例(NTA分類:重症25,中等症20,軽

症4)で、術前菌陽性者の培養陰性化率は、6カ月40%、12カ月66%であり、明らかな空洞を有した37例のうち16例(43%)に空洞閉鎖が認められた。空洞閉鎖例は肺上野のものに多く、肺下野の空洞ではかえって拡大したものもある。化学療法によりいわゆるopen negativeに達したものでは、気腹により早期に空洞閉鎖ないしは瘢痕治癒におもむくものがある。副作用は初回送気時の肩胛部あるいは上腹部の疼痛以外にはとくに著しいものはない。肺活量の変動は興味深く、気腹開始後に多少とも肺活量増加の傾向あるものが多い。〔結論〕化学療法無効となつた肺結核患者に人工気腹術を行なった。結果は比較的良好のものが少なくないので、INHのごとき主要抗結核剤耐性例に対しては、いたずらに化学療法のみを拘泥することなく、一応かくのごとき内科的虚脱療法を試みることは意義あることと考える。

〔追加〕長井盛至(国療済風園)

虚大空洞がありながら手術を拒否している男(40才)に人工気腹を加えて7年間続けているが、そのために再発もなく普通生活を続けているものを経験している。左側胸成、右側空洞のある女性(50才)に気腹により5年間無事に続けているが、この間胃腸症状よくなり栄養状態が改善している。化学療法で副作用多く、衰弱相当にみられる娘(23才)に少量気腹(200~250cc)を週2回施行を5年続けているが、一般状態きわめてよくX線像もよく改善している。沼田氏の報告のように長期の化療を止めて気腹だけするのはhost-parasite-drag-relationshipの意味からも賛成であるが、耐性のないものには化学療法プラス気腹も、熊谷教授の説もあるが、もう少し検討する必要があると思う。

〔追加〕今村昌耕(結核予防会結研)

演者と選んだ対象は異なるが、一時的虚脱療法が再検討されるべきものと考えるので追加する。34回本学会において「結核性肺空洞の開放性治癒と"Open negative Syndrome"の分析」という題で発表した中で、菲薄化残存空洞に対し一時的な虚脱療法が有効で瘢痕治を来たしうることを報告したが、その後症例を加え追加報告する。症例は13例であるが、いずれも初回治療で有効な化学療法実施により空洞は清浄菲薄化、いわゆる"Open negative Syndrome"の症例である。しかし6カ月以上たつても瘢痕化、濃縮化傾向のみられない症例に気胸10例、気腹3例実施した。大部分Kaで、Kxが2例、空洞の大きさは中3例、残りは小。虚脱療法開始までの平均月数10カ月、実施期間は平均6カ月である。結果は2例を除き成功し大部分瘢痕治を来たしえた。不成功例2の空洞はS<sup>3</sup>であつた。以上のように化学療法により空洞の清浄化が起こり残存した菲薄空洞に対して、見通しのはつきりしない開放性治癒を期待するよりは、病理解剖学的にもより安全な治癒をはかるた

めの一時的虚脱療法を一応試みるべきであると思う。

### 2123. 肺結核による咯血に関する臨床的研究 菅野巖 (東北大抗研)

研究対象として、当病院に入院した患者のうち、昭和19年1月～35年12月の17カ年間に退院し、診断の確実な肺結核5,311名を選んだ。また咯血の原因が直接に外科的侵襲によると思われたものは除いて自然咯血と一応考えたもののみを咯血者とした。5,311名のうち、咯血経験者26.3%、入院中に初回咯血者6.8%あつた。各種の治療法の変遷を考え、退院年次と咯血率との関係を観察すると、24年以降の化学療法時代に入り、咯血は急に減少を示した。これは入院中に初回咯血をみた363名について精しく検討するとさらに明らかである。咯血は21年に最高の山を示し、化学療法のように行なわれ始めた24年に急激に下降し、その後は予想に反し34年まで横ばい状態である。しかし35年に急速な下降を示した。これは薬剤の耐性や薬の使い方の進歩と関係があると思われる。入院中に咯血を認めた肺結核680名の退院時における転帰は、良好439、不変または悪化110、死亡131であつた。このうち死亡についてみると、25年を境として急激に減つた。とくに28、29年にもつとも低く、その後は再び上昇を示した。これは、薬剤耐性とか、重症で巨大空洞のあるものが多いとか、そうしたことと関係がある。次に肺結核604名の咯血前の肺X線上の病型を学研分類に従つて観察すると、24年以前では浸潤乾酪型のもが目立ち、とくに戦後の20～24年では滲出型もかなり認められ、硬化型は非常に少ない。反対に、25年以降は線維乾酪型、あるいは硬化型が著しく多い。とくに30～35年では硬化型がもつとも多い。空洞壁をみると、24年以前では非硬化壁が、25年以降では硬化壁が割合に多く認められた。またその大きさをみると、20～24年のものに大空洞がもつとも多く、続いて30～35年のものが高率を示した。また重症209のうち死亡77(36.8%)で、これを年次的にみると、終戦後(20～24年)にもつとも高く(44.2%)、化学療法の後期(30～35年)がこれに次ぎ(42.1%)、その初期に(25～29年)もつとも少ない(11.8%)。この後期における死亡率の高いのは、重症例のほとんどすべてが化学療法を受けているにもかかわらず、大きな空洞があり、その壁も硬く、硬化型の病型が多く、薬剤耐性の発現も著しい、いわゆる治療に困窮するものが多く含まれているためである。なお重症、巨大空洞からの死亡率が、同様に後期のものにもつとも高く50%認めた。次に軽症で咯血を認めたもの8.6%、咯血前に化学療法を受けていたもの28名いた。これらの大多数は硬化型の病型で、使用薬剤の種類をみると、INH含有群に著しく高率であつた。これは薬剤に対するアレルギー体質によるもの

と考えられる。

#### 〔追加〕 大久保滯(関西医大第一内科)

INHが咯血を誘発することについては、私は本剤が胸部皮膚で測つた血管抵抗値(陰圧法)を減弱させることを認め、また咯血前には血管抵抗値が減弱することを認め、これら2つの事実から、INHが咯血を誘発する機序は血管抵抗の減弱にあると考えている。

#### 〔追加〕 渡部良次(国療貝塚千石荘)

私は結核に罹患させた家兎に対して自律神経中枢の刺戟を行ない、実験的に肺出血を結核家兎におこすことを試みているので、その概略を報告する。体重2.5kg前後の感作した家兎に経気道性に生菌を注入して肺病巣を複製し、黒津の方法に従つて交感帯に属する腹内側視床下核に双極針を刺入した。刺戟にはジユボアレイモン型感応コイルを用いた。すなわちこれに2Vの蓄電池を連結し、コイル間距離6～2cmで30秒間の刺戟を12回くり返した。刺戟終了後家兎はエーテル麻酔下に開胸し、ブアン氏液を用いて生体固定を行なつた。〔成績〕スライド1は実験に使用している装置である。スライド2はCD6～5cmで12回刺戟したもので、生体固定時大動脈からブアン氏液を注入し右房から瀉血しているため、この例はブアン氏液が肺に入らず健常肺野が赤色を呈しているため分かりにくい。肺表面にみられる点状の濃赤色の部位が交感帯刺戟に典型的な肺出血であつて、これはモノクロームのスライド3のほうが明らかに認められる。スライド4はその病巣部の剖面で、病巣の周辺に出血がみられる。スライド5はCD6～2cmで12回の刺戟を行なつたもので、左下葉には交感帯刺戟に典型的な点状出血がみられるが、上葉には斑点状の副交感帯刺戟時にみられるような出血が認められる。スライド6は右下葉の病巣部で、スライド7は左下葉の健常部の剖面である。健常家兎における刺戟ではCD7～4cmで、始めの例のような点状出血がみられるのが常であるが、スライド8はCD6～2cmで12回の刺戟を健康家兎に行なつたもので、灌流不良のため分かりにくい。肺出血は認められない。スライド9はこれのモノクロームの写真である。なおスライド複製がおくれたため持参していないが、刺戟を行わずにエーテル麻酔下に生体固定を行なつた対象群の結核家兎には出血は認められない。実験開始後間もなく、現在までに得られた結果は必ずしも十分なものではないが、刺戟方法等をさらに検討することによつて、もつと著明な肺出血を来すことも可能と考えられる。人の肺結核症における咯血や血痰はさまざまな場合にみられるもので、その原因には多くの因子が考えられるが、臨床的には情緒的なストレスが誘因となつたと考えられる場合もあり、感情の中枢とも言われる自律中枢を刺戟して惹起した結核家兎における肺出血は、これを実証したものと言える



のではなからうかと考える。こう考えると、この実験は肺結核症を精神身体医学的疾患として取り扱おうとする立場に一つの実験の根柢を与えるものと思われる。なおこの方法による肺出血の機序については今後引き続き研

究を行なう予定であり、またこの方法を利用することによつて咯血に対する種々の薬剤の効果を判定できる可能性もあると思う。

## 細菌・病態生理

### 2201. 結核菌による Lipoprotein の生合成について

前田秀夫・谷淳吉(国療刀根山病)

結核菌の示す生物学的な活性のうちで Lipoprotein は空洞形成能を有する物質で、山村らにより Folch の方法によつて分離されている。この物質の生合成を研究する目的で  $2\text{-}^{14}\text{C}$  Lysine を Tracer として、その Lipoprotein 分画への転移を追求した。鳥型菌(獣調株)の Sauton 培地浮遊液に Tracer を加えて  $37^{\circ}\text{C}$  で incubate すると菌体のクロロホルム : メタノール (2 V : 1 V) 混液(以不 CM-液と略す)による抽出液中およびこれより分離した Lipoprotein 分画中へ時間とともに高度に放射能は転移してくる。とくに Lipoprotein 分画中へは菌体蛋白に比して単位重量当りの放射能は数倍に達し、また CM-液抽出後の菌体より、山村、岡田の方法に従つてツベルクリンペプチドを分離して放射能を比較しても数倍の specific activity を示す。一方 RNA 分画への Radioactivity の転移と比較してみると、RNA 分画では Incubation 30 分で specific activity は maximum に達し以後低下する。続いて放射能の転移した菌体を洗滌後、非放射性 Lysine を添加して Incubation を続けると、CM-抽出液の Radioactivity は時間とともに増大するが Lipoprotein 分画、RNA 分画のそれぞれの specific activity は一定の変動を示さないが、菌体の phenol 処理水層の Radioactivity は、CM-抽出液の増大とは反対に低下する。しかしなおこれらの Radioactivity の変化を示す物質の分離および同定は施行中である。一方 cellfree の系で Lipoprotein の生合成を続行中であり、また Lipoprotein 自身を精製中であるので、これらの間の関係はまだ得られていない。

〔質問〕 大浦彦吉(富山大薬学)

① Lipoprotein のペーパークロマトで、スポットが 3 コ出てくるが、これは脳から抽出された (Eolch) Lipoprotein A, B, C に相当すると考えられるか。② n-Butanol-AcOH-水の系で、Lipoprotein が分解されるおそれはないか。

〔回答〕 前田秀夫

paperchromatography 中に Lipoprotein 分画が Lipid 部分と protein (または polypeptide) fraction とに分解される可能性はありうろと考えられる。現在は protein 部分を第一の目標としているので P. P. C. 上での Lipid の検出は行なっていないが将来行なつていくつもりである。

〔質問〕 水野伝一(予研)

でき上がつたり蛋白を分解して得られるアミノ酸のうち、リジン以外にリジンの約 2 倍量の活性のある未知物質がある。これはジアミノピメリン酸ではないか。もしそうだと、できたり蛋白は、真の蛋白でなく細胞壁の peptide 合成をみたことになるのではないか。

〔回答〕 前田秀夫

いわゆる「リボ蛋白質」分画が cell wall 由来のものをも含む可能性があることといわれる「リボ蛋白質」分画が純粋なものではないので、引き続き、菌体ではなしに particle を用いて実験を行ないつつあるので cell wall 由来の分画を考慮しなくてもよい結果を得られると思う。

### 2202. 結核菌のグリコペプチドに関する研究 加藤允彦(国療刀根山病) E. Lederer (パリ大学理学部生化学)

人型結核菌ブレヴァンヌ株およびテスト株の生菌体を出発材料として J. Földes の分画法に従い、Middlebrook-Dubos の血球凝集反応抗原性を有する 2 つの多糖質成分、P<sub>1</sub> および P<sub>2</sub> を分離しその構成成分と単一性の検討を行なつた。その構成成分は次表のようである。

P<sub>1</sub> 画分にはリボースの他糖が 1~2% 含まれ、また波長 260  $m\mu$  に紫外外部吸収の極大を示すので抗酸またはその誘導体の混入が考えられる。したがつてこの核酸成分の除去を目標としてなお精製法を検討している。

P<sub>2</sub> 画分は灰分を全く含まず、また波長 260  $m\mu$  および 280  $m\mu$  のいずれにも極大吸収を示さないのその単一性の検討を行なつた。数種の溶媒系によるペーパークロマトグラフィー、および数種の緩衝液中でのペーパ

成分	画 分	
	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
糖	リボース アラビノース グルコース	アラビノース ガラクトース
アミノ糖	グルコサミン ムラミン酸 (muramic acid)	グルコサミン ムラミン酸 (muramic acid)
アミノ酸	グルタミン酸 $\alpha$ , E-ジアミノピメ リン酸	アスパラギン酸 グルタミン酸 アラニン $\alpha$ , E-ジアミノピメ リン酸

ーエレクトロフォoresで、P<sub>2</sub>画分は単一のニンヒドリン、およびエルソン、モーガン反応陽性の spot を与える。しかしながら糖反応は水解後はじめて陽性となる。DEAE-セルロースカラムに吸着させ、食塩のモル濃度を上げながら溶出を行なうと、P<sub>2</sub>画分はアラビノースとガラクトースからなる多糖質と、表に示した組成をそのまま有する2つのグリコペプチドの3つのピークを与えた。後2者はそれぞれDowex 2 (X:8)のカラムクロマトグラフィーで単一のピーク、ヴェロナール緩衝液および酢酸・ピリジン緩衝液中のペーパーエレクトロフォoresで単一の spot を示すので、単一の molecular unit にまで精製されたものと考えられる。

〔質問〕 水野伝一

Assolinean の Wax D からとつた glycopeptide との異同如何。

〔回答〕 加藤允彦

アスリノールの発表した蠟 D 中のグリコペプチドは、アスパラギン酸(-)、ムラミン酸の存在は疑問。ガラクトサミン(+)という点でわれわれの取つたものと構成が異なる。しかし菌膜中に含まれる native, original substance の異なつたフラグメントが方法の違いによつて別々にとられているのではないかという可能性もあると思う。

2203. 実験的結核家兎の肺および肝における脂質の生化学的ならびに組織化学的検索 卜部美代志・村沢健介・高野徹雄・山口国夫・村上尚正・板谷勉・直江寛・高田英之・上原時雄・斉藤正広・梶村平(金沢大結核診療部)

われわれは結核病巣の代謝機構について研究し、すでに組織化学的に結核病巣の酵素、多糖類、脂肪および核酸が切除肺病巣内結核菌出現率、乾酪巣の軟化融解機能あるいは結核菌感染動物の結核病巣の進展ないしは治癒過程に果たす役割について検索し発表した。今回はとくに結核病巣の経過に重要な役割を演じていると考えられている脂質代謝に重点を向け、結核菌感染動物の肺および肝の飽和あるいは不飽和脂肪酸の変化と病変度との関連

性を求めた。病理組織学的には肺病変は4週を境として滲出性より増殖性へと移行し漸次治癒への傾向を示す。肝病変は2週よりみられ乾酪性変化を伴うことなく3週を境として急激に減少する。組織標本内の脂肪沈着は肺病巣においては経時的に増量し4週で最高となり以後漸減する。この所見は乾酪変性部においてもみられるが類上皮細胞においてはもつとも著明である。肺胞上皮および肝細胞においては12週に増量するも肝病巣においては終始軽微にみられるにすぎない。脂肪酸の沈着は肺病巣においては2週に最高を示し、3週に減少、4週に再び増量するが以後漸減する。この所見は類上皮細胞、ラ氏巨細胞および乾酪変性部にみられるが、乾酪変性部においては8週以後にみられない。肝細胞においては12週に増量するも肺胞上皮細胞および肝病巣においては2週に最高、以後漸減する。脂肪酸の分離鑑別法によれば、肝病巣において飽和脂肪酸であるステアリン酸、パルミチン酸および不飽和脂肪酸であるオレイン酸のCa塩が3週に増量著明である。肺病巣におけるCa塩および肺と肝の病巣におけるMg塩は終始軽微にみられるにすぎない。燐脂質は経時的に増減を示すがその程度は終始軽微である。またこの分離鑑別法によれば、レンチン、スイングミエリンおよびケファリンの含有を示す。黒野、酒井氏法による脂肪酸の抽出分離によれば、肺においては不飽和脂肪酸 methyl ester の増量が病変度に平行して増量し、4週目に最高となるが12週に非感染群の1/3弱まで減少する。肝においてもほぼ同様の経過を示すが量的には多く、2週に最高となる。肺における飽和脂肪酸は減少を示し、肝においては逆に増加する。これを円型濾紙クロマトグラフィーで個々の脂肪酸に分析すると肺においては不飽和脂肪酸中リノレン酸が2週以後激減し、4週にやや増量するも12週に再び減少する。肝においては4週にリノレン酸およびオレイン酸が最高となり12週に激減する。すなわち結核菌感染ウサギの肺と肝の病巣における脂肪酸の推移は不飽和脂肪酸が主役をなし、肺においてはリノレン酸肝においてはリノレン酸とオレイン酸がその主軸をなしていることが分かつた。

〔発言〕 水野伝一

脂質各種の定量ははなはだ困難で、その定量誤差範囲が大きな問題である。十分の注意が必要と考える。

〔質問〕 山村雄一(九大医化学)

液状酸を不飽和脂肪酸という風に表現しておられるが、低級および高級脂肪酸に対する検討はどうか。定量法の原理だけでも知らせてほしい。

〔回答〕 村沢健介

金沢大学薬学部の黒野・酒井氏法により液状酸と固型酸に分離した。液状酸が不飽和脂肪酸、固型酸は飽和脂肪酸と言いきることは疑問に思っているが、今回はそのよ

うにまとめてみた。今後はさらに詳細に検討したいと思つている。分離方法はすでに前回の胸部外科学会で発表している。抽出誤差は円型濾紙クロマトグラフィーよりは85~90%抽出できる。臓器よりのものはできるだけ細挫して抽出するのではほとんどないものと考えている。

#### 2204. 実験的家兎肺結核症における酸溶性燐酸化合物の代謝について 馬場宏治(長崎大筈島内科)

酸溶性燐酸化合物中には、いわゆる高エネルギーの燐酸化合物をはじめ、糖燐酸エステル、nucleotide も含まれ、生体内の物質代謝およびエネルギー代謝にきわめて重要な意義を有することが知られている。したがつて肺結核病巣における燐酸化合物代謝を的確に把握することは病巣の進展ならびに治癒機構の解明に資することが非常に大きいと思われる。さきに本教室においては、実験家兎肺結核病巣では酸溶性燐酸化合物の増加を見ることを明らかにしたが、今回は主としてその肺結核病巣における酸溶性燐酸化合物の増加がいかなる物質の増加によるものかを解明するために、二次感染5週後の実験家兎の肺結核病巣酸溶性燐酸化合物を抽出しその分析を行ない、これを正常肺組織のそれと比較検討し、同時に $P^{32}$ を投与して、その導入状況を観察し、酸溶性燐酸化合物代謝について考察すると、①ラジオオートグラムにより肺組織酸溶性燐酸化合物として、無機燐、AMP、ADPが含まれることを認めた。②病巣中の燐酸代謝中特異な変化を示すものは無機燐である。③AMP、ADP代謝は病変部が非病変部に比し低下の傾向も示す。④病変部の無機燐量は明らかに増加を示し、かつ $P^{32}$ の導入も著明であることが判明した。上記AMP、ADPの代謝が著しくないことから無機燐は病変内に漸次不活性の無機燐として、そのまま組織に蓄積していくのではないかということが一応考えられる。またこの変化は、空洞内において著明に起こつていることが判明した。⑤空洞内へも無機 $P^{32}$ は著しく多量に取り込まれることを知つた。

#### 2205. 肺結核病巣部における酸性粘液多糖類について 森重立身・森重福美・小柳嘉子(大刀洗療)田中幸男(久留米大病理)

〔目的〕肺結核病巣部の酸性粘液多糖類についてはまだ十分の研究が行なわれていない。森重らはすでに肺結核病巣部のヘキソサミンを測定し、病巣部にヘキソサミン

の増加することを認めているが、ヘキソサミンは酸性粘液多糖類の構成成分であるだけでなく、ムコ蛋白の構成成分でもあるのでヘキソサミンを酸性粘液多糖類のメルクマールとするのは妥当ではない。したがつて病巣部から多糖類を抽出し酸性粘液多糖類を分画し、その特有成分であるヘキソロン酸を定量して酸性粘液多糖類の量を正確に測定し、ヒドロキシプロリン(HPro)測定で得たコラーゲン蛋白量、シアル酸測定で得たムコ蛋白量との相互関係を検討した。〔実験〕酸性粘液多糖類(AMP)の抽出は病巣部(正常肺組織および乾酪成分はできるだけ除去をした)を細切し、アセトン脱脂後乾燥粉末とし、パパイン、トリプシンで消化し、過塩素酸で除蛋白後透析し、塩基性界面活性剤CPCで酸性粘液多糖類を沈澱させ、食塩の濃度を変化させてヒアルロン酸(HA)、コンドロイチン硫酸(CSA)、ヘパリン(Hep)に分画し、Dische法で定量した。HProはElson-Margan法で定量した。シアル酸はEhrlich直接法で定量した。〔結果〕増殖性細葉性、小葉性病巣部ではAMPが多く、HProすなわちCollagen量は少ない。これに対し硬化性空洞ではAMP値が少なくCollagen値が高い。このことから硬化性空洞のCollagenは十分に成熟したものであると考えられる。シアル酸すなわちムコ蛋白は増殖性病巣部に多いが、シアル酸とAMPは並行関係にある。一般に病巣部のAMPではHAがもつとも多くCSAは少なく、HAに次いでHepが多い。Hepは増殖性病巣部、硬化性空洞でも大差なく0.175 mg/g程度であるが、HAでは増殖性病巣部で0.955 mg/gを示すのに対し、硬化性空洞では0.633 mg/gで約2/3の値を示している。組織学的検索による炎症の程度とAMP量との間には比例関係がある。以上のことから炎症の強い比較的初期の病巣部にはHAが出現し、Collagenは未熟であるがCollagenの出現と反比例してHAは減少していく。炎症局所にはHAとともにムコ蛋白の増加も認められる。このような生化学的測定と、組織像とは一般に一致している。従来AMPの組織化学的研究にはPAS染色、メタクロマジン染色が用いられてきたが両者とも欠点をもつていて正確を期しがたい。したがつてこの方法はAMP研究の有力な手段になりうと思われる。

## 免疫・アレルギー

### 2206. 脾細胞培養法によるツベルクリン・アレルギーの研究 山本健一・高橋義夫(北大結研)

〔研究目標〕 ツ・アレルギーの本態を究明するため細胞浮游液培養法を用いて、結核感作脾細胞の特異的融解現象に關与する因子を検討した。〔研究方法〕 ①細胞浮游液：加熱人型結核死菌 Arlacel および Drackeol 浮游 10 mg の筋注によつて感作したモルモットの脾を細切、トリプシン作用、メッシュを通して Tyrode 浮游液とする。②培養液：Tyrode 液、馬血清、鶏胎児抽出液を 4:3:3 の割合の混合液。③細胞液 0.5 ml に培養液 1 ml と添加する Agent は 0.1 ml に含ませて短試験管中で 37 °C 静置培養を行ない、2 日後に細胞をクリスタル紫で染色し、血球計算盤上で核数をしらべて生存細胞数として、融解の程度を対照試験管と対比して求めた。〔結果〕 ①結核菌体あるいはツベルクリン各分画の細胞融解能：OT 5 倍液 および 蛋白分画の大部分は 100  $\gamma$  で融解を起こした。菌体蛋白の R $\text{\textcircled{10}}$  は 1  $\gamma$  でも同様に活性をもつた。多糖体分画の大部分 および 磷脂質には全く細胞融解がみられなかつた。しかし多糖体分画の 1 つ TS-2 は明らかに細胞融解能をもつ。また、菌体蛋白 R-12ab および R $\text{\textcircled{10}}$  は加熱によつてその活性を失われぬが、ザイツ濾過によつて不活性化された。PPD-S ではそのようなことはみられない。②Acidomycin (武田)、グリチロン、EDTA および Na-citrate の細胞融解能に及ぼす影響：ツ・アに阻止的に働く Acidomycin の 10  $\gamma$ 、グリチロンの 200  $\gamma$  の添加によつて細胞融解を阻止した。補体の活性に影響を与える EDTA の 3% 液 および Na-citrate 1 mg の添加によつて蛋白分画による細胞融解を阻止した。③多糖体 および 磷脂質分画の細胞融解現象に及ぼす影響：菌体多糖体 100  $\gamma$  を添加し培養した細胞にそれぞれ 0, 6, 24 および 48 時間目で蛋白分画を加えたところ、多糖体添加培養 24 時間以上のものには細胞融解はみられなかつた。また、多糖体または 磷脂質 1 mg を感作モルモットに静注 1 および 24 時間後にその脾細胞の蛋白による融解をみると、人型菌由来の多糖体 および 磷脂質の場合のみ細胞融解を阻止し、非定型抗酸菌、M. Phlei などの多糖体、磷脂質にはその働きがみられなかつた。〔結論〕 ①感作モルモット脾細胞浮游液培養法による細胞融解を惹起する抗原は主

として菌体およびツ蛋白である。②この細胞融解は Acidomycin, グリチロン, EDTA および Na-citrate の一定濃度を添加して阻止しうる。③多糖体または 磷脂質を感作モルモットに静注後の脾細胞 および 多糖体を添加 24 時間以上培養された脾細胞はともに蛋白分画による融解作用を免れる。

〔質問〕 浅見望(予研)

① ザイツで冷やしたさい PPD-S のみ変化なく他の分画ではその作用が低下しているが、それは分画の純度が問題なためか。② 最後の表は特異性があるということか。

〔回答〕 山本健一

① 純度の問題ではなく、PPD-S 以外の用いた 2 つの蛋白分画がザイツ濾過のさいに吸着されたため、つまりこの実験ではザイツ濾過に用いた分画の量が少なすぎたため、吸着が飽和にいたらず、大量を用いれば活性因子が濾液に出てくるものと思う。② 人型菌由来の多糖体あるいは 磷脂質のみが人型感作の脾細胞融解を阻止するということから特異的と考える。

〔質問〕 梁慶雲

特異的融解現象は脾を Trypsin で消化して得られるすべての種類の細胞において一様に現われるのか、または細胞の種類によつてその融解の比率が異なるかを検討したことがあるならばその結果を伺いたい。

〔回答〕 山本健一

細胞の種類の見解は行なっていない。

〔質問〕 小原幸信(京大結研)

多糖体分画とツ蛋白分画が細胞に働く作用機転に相違がなかつたか。われわれの感作家兎より取り出した単離細胞では、多糖体は細胞質に、ツ蛋白は核に作用する所見を得ている。

〔回答〕 山本健一

各分画の細胞に作用する部分の検討は行なっていない。

〔追加〕 土屋院司(武田薬工研)

モルモット脾臓の組織培養で、脾臓のトリプシン消化細胞は培養が困難であるから、脾臓を器械的に破碎して細胞浮游液をつくるか、腹腔内滲出単核細胞を用いることが、良好な結果が得られる。

2207. 脱感作による結核アレルギーと血中抗体の相互関係の検討 山本健一・有馬純・高橋義夫(北大結研)

〔研究目標〕結核におけるアレルギーと免疫の関係を明らかにするため、脱感作を行なつたさいのツ皮膚反応と血中抗体、さらに脾細胞の融解現象を種々の抗原を用いてしらべた。〔研究方法〕人型仲野株加熱死菌 Adjuvant 浮遊 20 mg で家兔を感作、2 週後より OT、菌体蛋白分画 (R-12 ab, Pmpa), PPD-S (予研)、人型加熱死菌をそれぞれ群別に少量から漸増して連日皮下投与。2 週ごとに OT 100 倍液で皮内反応と赤血球凝集反応により血中の多糖体、蛋白および磷脂質に対する抗体をしらべた。そして 6~8 週で OT に対して脱感作がほぼ成立したさい、OT のほかに脱感作に用いた蛋白および PPD-S に対する皮膚反応を同時にしらべた。また、このさいおよび以後 6 週放置して、脾を用いて型のごとく脾細胞浮遊液を作り、これにそれぞれ OT、蛋白分画、PPD-S を添加培養し、クリスタル紫染色の核数計算から脾細胞の各抗原による融解の程度をもしらべた。〔研究結果〕血中抗体の推移：① 多糖体抗体価は脱感作によつても上昇せず、むしろ下降し、対照群と各脱感作群ともその推移に著差はなかつた。② 蛋白抗体価；脱感作群はいずれも上昇の一途を辿り、6 週にいたつては、やはり同様に上昇を示す対照群よりもはるかに高い価を示した。③ 磷脂質抗体価；全群ほぼ同様な経過をもつて上昇したが 4 週以後は上昇はみられなかつた。皮膚反応：各脱感作群における OT による皮膚反応の減弱は第 1 実験では 6 週でみられたが、菌体蛋白および PPD-S に対しては各脱感作群ともに対照群とほぼ同じく皮膚反応が出現した。そこで同様な実験を加熱死菌脱感作群を加えてくり返したところ、加熱死菌群を除き他の脱感作群は 8 週にて OT に対し脱感作されたが、他の菌体蛋白あるいは PPD-S に対しては皮膚反応は対照、加熱死菌群と同様に出現した。細胞融解現象：いずれの脱感作群の脾細胞も OT、菌体蛋白 (R-12 ab), PPD-S に対し感受性を欠いていたが、対照群の脾細胞は上記 3 抗原にはほぼ同様な感受性を示した。〔結論〕脱感作のさいの皮膚アレルギーと血中抗体ならびに脾細胞浮遊培養時の特異的融解現象との関係をしらべて次の結果を得た。① OT による皮内反応と血中の 3 種の抗体との間には直接的関係がない。② OT に対し脱感作されても菌体蛋白あるいは PPD-S に対してはほとんど脱感作されない状態が存在する。③ いずれの脱感作操作によつても脾細胞はそれぞれの脱感作抗原のいずれにも感受性を消失する。

〔追加〕浅見望 (予研)

① われわれのところで脱感作を OT および PPD で行なつた成績と今回の成績とは違うがその原因は ④ 感作法がわれわれのは生菌であるが、今回は死菌流パラであること、⑤ 動物がわれわれのはモルモットであ

るが、今回はワサギであるという点ではないか。② 脱感作後感染防禦は行なわれなかつたか。

## 2208. 実験結核におけるアナフィラキシー抗原の精製

永松三郎・庄島賢治・中村京亮 (国療清光園) 岡田吉美・森沢成司・山村雄一 (九大医化学)

実験結核動物に結核菌体または培養濾液からとつた多糖体成分を静脈内に与えるとアナフィラキシーショックを起こすという実験はすでに Enders らをはじめ 2, 3 の学者によつて検討されている。われわれはこの抗原物質の化学的な本態を究明するとともに、その反応の抗酸菌各株による特異性およびショック時の生体内の生化学的变化を研究するため、この抗原の精製を試みた。人型結核菌青山株、抗酸菌竹尾株のソートン培養濾液を原料として、これをトリクロール醋酸で除蛋白したのち、流水透析する。透析内液に 50% となるまでエチルアルコールを加えて生ずる沈澱を除去する。この上清を流水透析、蒸留水透析をしたのち、冷凍乾燥して材料とする。この物質は多糖体を主成分とするものと考えられ、Morisch 反応、アンスロン反応は強陽性で、蛋白質質に由来する反応は弱い。しかし N 含量は 3.0% でやや高いと考えられる。Dowex 50 には全く吸着されない。この物質を使つて結核菌感動物に静脈内注射を行なうと、0.15 mg で典型的なショック死を起こし、0.10 mg では死にはいたらないが、チアノーゼ、ケイレンなどは起こす。また沈降反応との関係を調べると結核感作モルモットの非動化抗血清に対して 0.1 mg 以上で沈降を示し、寒天ゲル重層法、平板寒天ゲル沈降法で、1 本の沈降線を示した。もちろん化学的には精製は不十分であると考えられ、さらにゾーンエレクトロフォーシス、超遠心で均一性を検討しつつ、化学的精製をすすめ、その化学の本体を調べたいと思う。

〔質問〕浅見望 (予研)

従来から致死物質は不明であつたが、今回の成績ははなはだ興味あることと思う。それで ① 多糖体が黄色粉末であることは加熱 OT を用いられたためではないか。② OT では 0.07 ml で死ぬが、この OT と多糖体との取量との関係はどうか。③ 致死の組織像はみなかつたか。④ 生菌感染の場合の成績はどうか。

〔回答〕森沢成司

① 着色するのは何であるか他の培養法をやつていないので分からない。② 生菌感染動物でショックの起し方を調べて、その差異を検討してみよう。③ 反応が複雑かもしれないので一応さらに精製してから検討してみる。

## 2209. 肺結核の肺自家抗体に関する研究 (続報) 小西池 穰一・福原孜・下条文雄・岡田潤一 (国療大阪福泉)

〔研究目標〕われわれは先に家兔結核病巣肺抽出液を正常家兔腹腔内に処置することにより抗肺物質の出現する

ことを認め、これが肺自家抗原抗体反応に由来するものであろうことを推論した。今回は既報の Boyden 溶血反応 (B-HL), Boyden-Coombs 溶血反応 (B-C-HL) により、結核感染家兎ならびに臨床実験について肺自家抗原抗体反応を免疫血清学的見地から検討を加えた。

〔実験方法〕① 家兎正常肺および腎組織からの粗抽出抗原のほかに蛋白画分、多糖体画分、燐脂質画分を分離し、これらを抗原として牛型結核菌三輪株感染家兎血清との間に B-HL, B-C-HL 反応を行ない、溶血価を比較検討した。② 牛型結核菌三輪株肺注家兎の病巣進展と B-C-HL 反応の推移を Mb 反応と対比しながら追跡した。③ 臨床実験として入所中の患者 84 名について、病型、NTA, 空洞壁, TB 菌排菌の有無などと B-C-HL 反応の溶血価の比較検討を行なった。

〔研究結果〕① 牛型結核菌感染家兎血清について B-HL, B-C-HL 反応を実施すると、肺および腎組織の蛋白画分が粗抗原および多糖体、燐脂質画分よりも強く反応した。したがってこれら反応には蛋白画分が抗原として主要な役割を演じているものと考えられるが腎組織と共通抗原因子を有することについてはさらに検討を要する。② 牛型結核菌感染家兎における B-C-HL 価の推移は一般に低値であり、同菌株の再感染により初期一過性に上昇を示したのち低下をたどった。この推移は Mb 反応抗体価とは全く関連が認められなかつた。③ 肺結核患者の B-C-HL 価は被検者 84 名中 46 名 (55%) 陽性で、学研分類によると A および B 型 71%, C 型 43%, F 型 46% 陽性で、比較的新鮮な病巣に陽性率が高かつた。NTA 分類では軽症に比して重・中等症にやや陽性率高かつたが、空洞壁の性状や排菌の有無などは一定の関係が認められなかつた。また化学療法による有効例では、B-C-HL 価は徐々に低下、陰性化する傾向がうかがわれた。〔総括〕以上の成績から B-HL, B-C-HL 反応により検出される血中抗体は正常肺組織に対する自家抗原抗体系に関与するものであり、とくに正常肺組織の蛋白画分と強く反応した。また動物実験では高度の滲出性炎症をきたす初期に一過性に肺自家抗体が血中に出現し、臨床実験でも A および B 型の比較的新鮮な病巣に本抗体の陽性率の高いことが証明された。

〔質問〕 工藤祐是 (結核予防会結研)

感作用抗原に病肺を用いたことはないか。私は以前にモルの正常肺、病肺の粗抽出液で感染モルの各臓器の病変に及ぼす影響を検討したことがあるが、差があるように思われた。変化した蛋白あるいは、その他の病巣成分が関係しているかもしれない。

〔回答〕 小西池穰一

感作用抗原はすべて正常肺 (腎) 組織を使用した。

〔質問〕 北沢幸夫 (社保松籟荘)

陽性限界が低いと思われるが、この点は如何。

〔回答〕 小西池穰一

HL 価は今回の動物実験では最高 32 倍だつた。家兎の抗体産生能の相違により陽性限界を明らかにすることは困難かと思う。

〔質問〕 大林容二 (結核予防会結研)

① 臨床実験に用いた材料は健康肺か。② 他の臓器滲出液では反応は起こらないか。

〔回答〕 小西池穰一

抗原としては正常肺組織のほかに腎組織ともほぼ同程度に反応した。これは両組織との間に共通抗原があるものと考えられる。このほかに肝、心組織ともごく弱い反応が認められた。

#### 2210. 脳下垂体副腎皮質ホルモンの結核症に及ぼす影響 (第4報) Middlebrook-Dubos 法による検討

塩田憲三・松本要三 (阪市大第一内科)

〔研究目標〕今回私は Prednisolone (以下 P) 投与が実験的結核家兎の抗原抗体反応に、どのような影響を与えるかを Middlebrook-Dubos 法 (以下 M-D) により血清学的に追究し、さらにこのさいの網内系機能について、翁氏鶏血球法を用いて観察した。〔研究方法〕白色雄性 2.0 kg 前後の家兎を A, B, C, D の 4 群に分ち、A, B 群には Kirchner 培地で 3 週間培養の結核菌 F 株 1 mg を 1 cc の生理的食塩水に浮遊し、一側耳静脈より静注感染した。B 群には、その後一定間隔で P 2 mg を 0.5% CMC 液に懸濁して経口投与を行なった。P は 4 日間の連続投与後 3 日間休薬し、これを毎週くり返した。C, D 群には菌感染を行なわなかつたが、D 群には B 群と同時に同様の方法で、P 投与を行なった。菌感染前に各家兎について体重測定を行ない、またツ反応が陰性であることおよび M-D 凝集価が 0 であることを確かめた。本実験では 1 週間間隔で M-D を反復し、各群間のツ反応の関係、M-D 凝集価の関係を観察した。ついで上記実験終了後の家兎について翁氏鶏血球法による網内系機能の検索を行なった。〔研究結果〕体重の減少は P 投与群 (B 群) においては感染初期に比べて、感染後期ではやや目立つたが、その他の群では、体重減少はみられなかつた。ツ反応は、A, B 群ともに第 4 週において陽転したが、A 群は B 群に比較してはるかに強く、第 8 週においても、ほぼ同程度のツ反応の強さがみられたのに反し、B 群では非常に弱く第 8 週においてはほとんど全例が陰性であつた。また M-D 価は A 群では、第 4 週において最高に達しこの値は第 5 週、第 6 週において、わずかに低下するのみで、第 8 週においても、かなりの M-D 価を有していた。B 群では、A 群同様第 4 週で M-D 価は最高値を示したが、A 群に比べてその値は低く、第 5 週、第 6 週における M-D

価の低下は A 群より著明であつた。また第 8 週においては 6 例中 4 が M-D 価 0 で他の 2 例は M-D 価 0 であつた。鶏血球消失時間は B 群は A 群よりかなりの延長が認められた。C, D 群は常にツ反応陰性で M-D 価も 0 であつた。〔結論〕感染後 3 週までは A, B 群において、体重減少がみられず、またツ反応の強さ、M-D 価の上昇にも差がみられなかつたが、第 4 週以後では、P 投与群 (B 群) において体重減少がやや目立ち、ツ反応の減弱、M-D 価の低下がみられた。鶏血球消失時間は B 群にかなりの延長がみられたが、M-D 価との相関関係については明らかな関係が得られなかつた。

〔質問〕北沢幸夫 (社保松籟荘)

① 使用されたツバクルリンは何倍稀釈のものか。100 倍のものを使用された由だが、われわれが従来行なつたツ反応は家兎では 10 倍を使用しないと結核家兎が確実に陽性とならないので、この点を留意していただきたいと思う。② 家兎の感染方法が、人型菌 1 mg を使用されているとのことだが、肺病変は如何。われわれが従来行なつた実験では人型 K 株 5 mg を経気道感染すると空洞を生ずる。その場合の M-D を今回みたが、3 カ月間には低下をみなかつた。さらに例数を増加して検討してみよう。

〔回答〕松本要三

① 菌はフランクフルト株 1 mg を静注感染した。② 肺の病変は両肺に相当広範な結核病巣を認めたが空洞はない。結核病巣は P 投与群と P 不投与群との間に差がない。

## 2211. 結核に対する生体の防衛力に関する研究 (続報) 健康人尿中に存在する抗結核菌性物質について 辻周介・大島駿作・藤田豊・岡田長保 (京大結研)

従来の研究に引き続き、健康人尿を原料として、生体内に存在する抗結核菌性物質の化学的分析を行なつた結果を報告する。すでに報告した方法に従つて人尿を 4 つの分画に分けると、アミノ酸、ペプチドを含む第 1 分画、および有機酸を含む第 3 分画の両者に著明な結核菌発育抑制作用をみたが、今回はとくに第 1 分画について得られた知見を報告する。第 1 分画をさらに精製する目的で醋酸活性化した活性炭のカラムに、第 1 分画に相当する試料を注入したのち、硫化水素飽和 5% 醋酸溶液を用いてカラムを洗滌し、一定の溶媒で吸着された試料を溶出することにより、濾液に相当する脂肪族アミノ酸およびペプチドと、吸着部に相当する芳香族アミノ酸およびペプチドとに大別した。吸着部は硫化水素および醋酸エチル飽和水の一定量で洗滌したのち、さらに 20% 醋酸にて溶出した。これに減圧濃縮操作を加え十分醋酸を除いたのち、一定量の蒸留水を添加した。それぞれの分画について H<sub>37</sub>Rv 菌および BCG その他の抗酸性菌

に対する作用を検討した。活性炭カラム濾液には著明な抗菌作用を認めることができず、吸着部に相当する芳香族アミノ酸ペプチド分画では、20% 醋酸溶出部が 250  $\gamma$ /cc で抗菌作用を示した。もとの材料である第 1 分画が 1 mg/cc で抗菌効果を発揮する点から、活性炭カラムを使用した上記操作によつて、その活性は約 4 倍に増加したと考えられる。さらに 20% 醋酸溶出部についてセルローズを用い、塩酸、ブタノール、プルバノール、メタノール、水を溶媒とする分配カラムクロマトグラフィーを行なつた。流出液を 5 cc 宛捕集し、おのおのの試験管について定量的にニンヒドリン反応を行なつてアミノ酸およびペプチドの分布曲線を作成した。この曲線についてニンヒドリン反応のピークを中心として溶出液を 7 分画に大別し、この各分画について H<sub>37</sub>Rv 菌および BCG に対する抗菌試験を行なつた結果、第 1 番目のピークを含む分画にのみ抗菌活性を認めることができた。また 20% 醋酸溶出部を減圧濃縮乾固し、少量の冷蒸留水で洗滌後、少量の塩酸酸性温水に溶かし加温しながら pH 7.0 に修正して冷却することにより、無色針状結晶を得た。この結晶についてペーパークロマトグラフィーを行なつた結果、先の分配カラムクロマトグラフィーで検出された抗菌性分画と正確に同一の Rf を得、また H<sub>37</sub>Rv 菌および BCG に対しては 250~500  $\gamma$ /cc でその発育を阻止した。この結晶に 6 N HCl, 9 時間~15 時間の加水分解操作を加えたところ、ペーパークロマトグラフィーで 2 つの異なつたニンヒドリン反応陽性のスポットが得られた。本物質は比較的 low molecular weight のペプチドと推定され、人尿中に含まれる抗結核菌性物質の一部であると思われるが、他にも強力な抗結核菌性物質が第 1 および第 III 分画に存在すると考えられるので、目下それらの物質については検索を続けている。

〔質問〕森沢成司 (九大医化学)

① アミノ酸、ペプチドの分画に活性炭を用いられたのは何故か。普通は Dowex 50×2, または ×4 を用いるのがよいと思うが如何。② Paper chromatography で一つの Spot をさらに Hydrolyse を行なうと 2 つの Spot になるそうだが、その Rf 値は?。さらに化学的な、しつかりした根拠に立つて分析を進められたらよい結果が出ると思う。

〔回答〕岡田長保

① 活性炭を用いて精製した理由は、従来の研究で、抗菌性物質が活性炭に吸着されるという結果が示されているので、Jusitz の方法に従つて、吸着部は芳香族アミノ酸ペプチドであろうと推定して、活性炭処理を行なつた。Dowex-50 による精製は今後検討する予定。② ペーパークロマトグラフィーで検した結晶加水分解産物は、Rf=0.1~、Rf=0.36 程度のものであること。

〔質問〕加藤允彦 (国療刀根山病)

カラムクロマトグラフィーで得られる第1画分を濃縮すれば結晶が得られるのか。カラムクロマトによる精製法とは全く別の方法で結晶が出てくるのはどういうわけか。

〔回答〕 岡田長保

カラムクロマトグラフィーで示された抗酸性ピークよりは、量的に少ないため、結晶は得られておらず、ペーパークロマトグラフィーにかけて、先の20%醋酸溶出部より得られた結晶のRfとの一致を調べた。

〔質問〕 勝沼信彦 (阪大蛋白質研)

精製各ステップの抗菌試験にあつて有効成分が有効に濃縮されたのであるということを知るためにはなんらかの基準による比活性として追求する必要があると思う。本物質はニンヒドリン陽性なのでニンヒドリン反応あたりでも全Nあたりでもよいと思う。この種の比活性で表現された精製のデータがあればお示しいただきたい。

〔回答〕 大島駿作

抗菌試験に大量の試料を消費したため定量的な化学的分析はまだ十分行なつてないが、現在研究中である。

2212. 結核感染に対する動物の獲得性抵抗力と肺胞内滲出細胞に含まれるリゾチームの抗菌作用との関連性について 辻周介・大島駿作・中島道郎・泉孝英 (京大結研)

〔研究目的〕 結核感染に対する動物の獲得性抵抗力の研究という立場から、肺胞細胞中に含まれる強力な抗結核菌性物質の本体について研究を行なつた。〔研究方法〕 健康家兎を Adjuvant を含む大量の BCG 死菌により感作し、その後3~4週目に5mgのBCG死菌を静脈注射するいわゆる“Challenge”を行なうことによつて、感作家兎肺胞内に多数の単核細胞が滲出し、肺臓は肥大して正常肺の約4倍の重量となつた。肺胞内に単核細胞が充満し、肉芽腫様肺の様相を呈した。この肺臓を粉碎して作製した肺臓抽出液について in vitro で BCG および *M. phlei* に対する発育抑制実験を行なつた。肺胞内に充満した単核細胞を気管より洗い出すことにより、いわゆる“Packed cell”の状態で兎1匹あたり5~7ccの多量の単核細胞を得た。細胞を冷凍融解操作により破壊し、細胞抽出液を作成した。この細胞抽出液について in vitro で結核菌発育抑制実験および *S. lutea* に対する溶菌力を指標としたリゾチームの定量を行なつた。さらにこの細胞抽出液に含まれる抗結核菌性物質を追究する目的で陽イオン交換性 CM セルローズ粉末を用いたカラムクロマトグラフィーを行ない、採集した各分画について検討を加えた。〔研究結果〕 感作および Challenge を行なつた家兎の肺臓抽出液は in vitro で BCG および *M. phlei* の両者に対して、正常家兎肺臓抽出液と比較して著明な菌発育抑制作用の

増加を示した。感作および Challenge によつてリゾチーム量も著明に増加していた。感作および Challenge を行なつた家兎の肺胞内滲出細胞抽出液について行なつた BCG および *M. phlei* に対する抗菌試験の結果、肺臓抽出液の場合と同様、著明な抗菌作用を認めた。この抽出液から多量のリゾチームの存在することを証明した。陽イオン交換性 CM セルローズ粉末を用いたカラムクロマトグラフィーを行なつた結果、分画 C において、蛋白曲線のピークと、リゾチーム活性のピークが、正確に結核菌発育抑制作用のピークと一致し、それら相互の量的関係より、細胞抽出液中の抗結核菌性因子の本体はリゾチームであると推定した。〔総括および結論〕 以上の実験成績より、BCG 死菌により感作および Challenge を受けて肥大した家兎肺臓の抽出液中に増加した抗結核菌性作用の主因子は、肺胞内に滲出充満した単核細胞中に含まれるリゾチームであることを証明した。

〔質問〕 森沢成司 (九大医化学)

① Normal の Lung-tissue 中には Lysozyme の分布は如何。② Lysozyme と平行関係があるとすれば Direct に Lysozyme を細胞から抽出したら如何。その収量や性質を比較したら生化学的にも面白いと思う。

〔回答〕 大島駿作

① すでに報告された成績からも、私の実験からも200~400  $\mu$ /cc 程度の少量である。② 試みたいと思う。

〔質問〕 大林容二 (結核予防会結研)

抽出液中に菌は含まれていないか。

〔回答〕 大島駿作

含まれていなかった。

2213. 咯血による Schub の発生機転に関する一考察 木村良知・高井馨・橋本武彦・岡村昌一・新田俊男・植田昭幸 (阪府立羽曳野病)

咯血によつて出現する Schub は結核菌が Bronchogen に吸入撒布されて招来するものと考えられているが、この場合大量の血液も同時に吸入される。一方結核患者の赤血球が「ツ」様物質によつて感作されており、かつ抗体 (M. D. 抗体) 産生能を有することが証明されているので、この場合吸入される血液は完全抗原として作用し肺臓内において独自の抗原抗体を惹起し Schub の発現に関与する可能性が考えられるので次のごとき実験を行なつてみた。〔研究方法〕 「ツ」反応陰性の家兎をあらかじめ結核加熱死菌で型のごとく感作し、下記の血球を流動パラフィンに30%の割合に浮遊してビニール管を通じて気管内より注入し15日および30日目に屠殺剖検した。①「ツ」感作血球：健康家兎血球1mlを50倍稀釈旧「ツ」10mlに加え37°C、2時間感作したもの。② 結核家兎血球。③ 正常家兎血球 (対照)。〔研究結果〕 「ツ」感作血球および結核家兎血球注入群



はいずれも全例に粟粒大ないし小豆大の結節形成が多数みられ、組織学的にはいずれも類上皮細胞結節または増殖性肺胞炎の像を呈していた。これに反し正常家兎血球注入群では肉眼的ならびに組織学的に異常所見が認められなかった。〔総括〕咯血の場合出現する Schub は Bronchogen に吸入される結核菌がその主役を演ずることについては異論はないが、同時に多量の血液が吸入されること、そしてこれら赤血球は「ツ」様物質によつて感作されており、かつ抗体産生能を有することから、これら血球は肺臓局所においてただ異物としてではなく完全抗原として独自の抗原抗体反応を引き起こし、結核菌に由来する反応にプラスされて病巣出現の一因をになうのではないかと考え、以上のような実験を行なつた。その結果は実験成績の項で詳述したごとくであり、「ツ」感作血球および結核家兎血球の注入による病巣形成は抗原抗体反応によるものと考えるのがもつとも妥当のように思われる。かかる成績から咯血時に出現する Schub は結核菌に加うるに同時に吸入される血液等の抗原因子に基因する抗原抗体反応も関与する可能性が考えられる。

〔質問〕 工藤祐是（結核予防会結研）

病巣の悪化ということではなく、感作赤血球で病変が起るという実験と了解してよいか。卵白でも流パラに加えて接種すると空洞を作りうる。

〔回答〕 木村良知

然り。

〔質問〕 北沢幸夫（社保松嶺荘）

流パラを Adjuvant として使用されているが、これを使用しない場合は如何。京大結研の最近の発表によると、流パラは菌および菌体成分を表面に吸着させ、そのために病変の反応を強くするといわれているので、流パラによる影響がどのようなものか伺いたい。

〔回答〕 木村良知

赤血球を流パラに浮遊させたのは、実際問題として咯血の場合吸入する血液は相当粘潤と考えられるので、なるべく臨床に近い状態で実験を行なつたほうがその機序を解明するのに便利と考えたからで、流パラの影響については今後の研究にまらたい。

#### 2214. ツベルクリン皮内反応における膠原線維膨化の組織化学的研究 小方健次・本田穰（結核予防会保生園）

われわれは前報と同じく肺切除術あるいは胸廓成形術実施予定結核患者について、手術実施前所定時間にソートンツベルクリン 2,000 倍稀釈液（以下ツ液と略す）あるいは 0.5% 石炭酸加ソートン培地 2,000 倍稀釈液を型のごとく 0.1 ml 皮内注射し、手術時に注射部分皮膚を切除、ただちにカルノア氏液に 5 時間固定後パラフィン包埋し、標本作製した。それぞれの標本についてパス染色、Hyaluronidase 消去後パス染色、ヒアルロ

ン酸のための大野氏法、Mallory のフィブリン染色、松井氏法によるグラム染色、鍍銀染色、H-E 染色をほどこし比較検討した。検査材料は健康無処置皮膚 4 例（すべての実験の対照）、ツ液注射群 24 例（2 時間 5 例、6 時間 6 例、12 時間 6 例、48 時間 6 例、96 時間 1 例）、ソートン培地群 24 例（2 時間 7 例、6 時間 6 例、12 時間 6 例、48 時間 5 例）、計 52 例である。〔結論〕前報でわれわれは電子顕微鏡を使いツ液ならびにソートン培地注射による人体皮膚の組織反応を比較検討した結果、両群とも膠原線維の Fibril 自身はほとんど変化をうけないことを知つた。また今回の実験で膠原線維の基質を構成するといわれる酸性多糖類がツ液やソートン培地注射でとくに目立って増量することは認められない。そして鍍銀染色で膨化が目立つ部分と Mallory 氏フィブリン染色陽性部分ならびに松井氏グラム染色陽性部分が一致するのをみたので、膠原線維の膨化現象は多分フィブリン様物質が膠原線維に浸潤付着するための現象と想像され、ツ反とソートン培地群に本質的な差が認められないところから、ツ反における膠原線維膨化をツ反の特異現象と考えるのは早計だと思ふ。

〔質問〕 浅見望（予研）

ツベルクリンの皮内反応は組織学的には特異性がないものか。

〔回答〕 小方健次

ツ皮内反応を約 6 年間病理組織学的に研究してきたが、多少特長の掴めたことは PPD において旧ツに対し早期の白血球の反応が少なく、単核球の反応がはつきり出てくることくらいで、結局ツ反応の特異性を病理組織学的に、あるいは組織化学的に掴もうとするのは無理なのではないかと思ふ。おそらく病理組織学では抗原抗体反応の結果をかなり grob な形でしか掴めないのではないかと思ふ。

〔質問〕 浅見望

先生が以前にご発表になつたのでは、一度 OT 注射後 2 週くらいにその組織に類上皮様細胞の集団がみられるようにいつておられるが、これが毎常みられるのであつたら、促進現象の原因の解明になると思うがどうか。

〔回答〕 小方健次

ツ注射後 7, 14, 21 日の組織像をみているうちにごく少数例に（1 例か 2 例に）類上皮細胞に近い型の組織球の集団、グラヌロームを認め、その組織像を報告しておいた。この場合のツベルクリンは結核予防会結研製のもので菌体は含まれていない。これは保生園入園中の結核患者でみられたもので事実である。

#### 2215. ツベルクリン皮内反応と貼付反応の病理組織学的比較研究—細胞浸潤について—安田明正・江原直・前田謙次・水沼忠雄（国療村山）室橋豊穂・浅見望・池田絹子（予研）

〔研究目的〕 従来、ツベルクリンの皮内反応における組織学的所見には、注射による損傷のため起こる変化を除外することは困難であつた。そこで、貼付反応を用い、皮内反応との比較を同一動物に実施したので報告する。

〔研究方法〕 未感作モルモットならびに青山 B 株死菌感作モルモット、おのおの 18 匹ずつを選び、一側には PPDs 0.2  $\gamma$  と対照液（緩衝液）0.1 ml とを皮内注射し、他側には PPDs 33 mg % の貼付軟膏と軟膏のみを貼付し、その後 2, 6, 12, 24, 48 および 72 時間後に両群から 3 匹ずつ処分し、反応部位を取り、ホルマリン固定後、ヘマトキシリン・エオジン染色によつて鏡検した。

〔研究結果〕 ① 皮内反応：未感作動物における両反応ならびに感作動物における対照液による反応は、全経過を通じ、真皮乳頭層に軽度の細胞浸潤を、さらに真皮網状層深部および皮下組織にもやや著明な浸潤をそれぞれ認められた。感作動物における PPDs による反応では、さきの未感作動物における所見のほか、24 時間以後において、表皮直下より網状層浅部にかけて著明な細胞浸潤が認められた。

② 貼付反応：未感作動物における両反応ならびに感作動物における対照軟膏による反応では、表皮直下に中等度の細胞浸潤を認められた。また時間の経過とともに皮下組織にも軽度の浸潤を認められた。感作動物における PPDs 軟膏による反応では、未感作動物における所見のほか、24 時間以後において、表皮直下より網状層浅部にかけて、著明な細胞浸潤が認められ、また同一貼付範囲内においても、細胞浸潤の強弱の部位が混在し、不均一な反応であつた。

〔総括〕 ① 感作動物におけるツ反応は貼付法も皮内法と同様強い細胞浸潤を呈し、両者間に本質的な差異を認めなかつた。ただ貼付法では皮内法と異なり、注射による組織の損傷は存在しなかつたが、貼付早期より表皮直下に非特異性反応と思われる中等度の細胞浸潤を認められた。また時間の経過とともに皮下組織にも細胞浸潤を認められたが、皮内法の場合よりも軽度であつた。

② 未感作動物における PPDs 軟膏および感作動物における対照軟膏による反応にも、中等度の細胞浸潤が認められた。

#### 2216. 新貼付軟膏によるツベルクリン反応について

浅見望・池田絹子・室橋豊穂（予研）

〔研究目標〕 著者らのさきに（結核 35 巻、胸疾 4 巻）報告したツベルクリンの新しい貼付反応を用いて、やや多数の結核患者および農村一般住民とに対して皮内反応との比較を行ない、陽性限界の設定を試みようとした。

〔研究方法〕 対象：療養所に入所中の結核患者 353 名および農村一般住民 2,035 名を選んだ。この一般住民は毎年 1 回集検を行なつているので、BCG 陽転者と自然感染者とが含まれる。ツ反応：皮内法には患者では 10,000 倍液を、住民検診では 2,000 倍液を、貼付法には両対象とも OT 33 % 軟膏を用いた。部位は皮内法

には両対象とも前腕を、貼付法には結核患者では鎖骨下を、一般住民では前腕を、それぞれ用い、判定はいずれも 48 時間後に行なつた。反応区分：皮内法では慣用の方法によつた。貼付法では仮に、点状丘疹 2~3 コ ±、数コ以上 +、丘疹融合 ++、発赤強く、水泡等を伴うもの 卍 とした。

〔研究結果〕 I. 結核患者一両反応はよく相関した。ただ 50 才以上のものおよび栄養状態の悪いもの等では貼付法が皮内法よりやや弱かつた。II. 農村一般住民— ① 年令別相関：10 才ごとに区分して両反応を比較すると 0~9 才ではほぼ一致するが、それ以上では貼付反応が劣つた。これは真夏のため発汗が多く剝離しやすかつたことによると思う。②  $\chi^2$  Test：両反応の陽性率の比較として、皮内法 + 以上のものについて、貼付法 + 以上と ± 以上との 2 区分を行なつて  $\chi^2$  Test をすると、貼付法 + 以上を陽性とする場合には 0~9 才のみがほぼ一致した。しかし貼付法 ± (2~3 コの丘疹) 以上を陽性とする、49 才以下までがほぼ一致をみた。③ 陽性率の比較：上の成績から貼付法 ± 以上を陽性として、両反応の陽性率を比べると、49 才以下ではほぼ一致したが、50 才を越える年令の増加とともに貼付法が劣つた。

〔総括〕 新しいツベルクリン軟膏による貼付反応は、結核患者では皮内反応とよく相関した。農村の一般住民では、反応区分を丘疹 2~3 コ以上のものを陽性とするれば、両反応の相関のよいことが分かつた。しかし 50 才以上のものでは皮膚の吸収力が減退するため、皮内反応よりも明らかに劣つていた。この結果からみると、貼付法では丘疹 2~3 コ以上を呈するものを陽性と思はしてよいと思われる。今回の成績からすれば、従来のツベルクリン Jelly を用いる場合に比べて、皮内反応と一致する年令層の上昇がみられた。ただ発汗が多かつたりして軟膏が皮膚に一定時間密着しない可能性の多い場合は注意を要する。

〔発言〕 岡田博（名大予防）

人間の表皮の物理的、化学的刺激に対する反応態度は、年令によりまた個人的にはなほ異なるので、基準なども各年令とも同一でよいか、その他種々の点で皮内反応のさいと同一な考えのもとに行なつてよいかどうか種々の問題がある。貼付反応は簡便な点やその他いろいろ利点もあり面白い方法と思うが、上記のごとき考慮のもとに研究を行なわれることを希望する。

〔回答〕 浅見望

われわれは一応このような区分を決めたが、先生の申されるように、今後反応区分に関してはさらに検討を行ないたいと思う。

#### 2217. 同一局所反復施行によるツ反応の促進について

（第 5 報）松島正視・宮下晴夫（群馬大小兒）

〔研究目的〕 ① 初回部位で 1 回行なつたツ反応が次回

反応と皮内反応との反復の影響を検索した。〔研究方法〕  
 ① 大多数が自然感染者と考えられる学童の4集団(各約50名)で、右前膊上1/3の初回部位でツ反応を行ない、1年1ヵ月後、2年2ヵ月後、3年2ヵ月後、4年2ヵ月後に、同一部位で再びツ反応を行なつて、4, 24, 48時間後の反応を対照の初回部位の反応と比較した。② 7名の成人で、左上膊の初回部位で貼布反応および皮内反応を行ない、約3週後に、3名ではこの前処置した2ヵ所で貼布反応を、4名では皮内反応を行なつて、対照の初回部位の反応と比較した。〔研究成績〕(A) ① 48時間後の反応 a) 陽性率…反復、初回両部位とも、4年間を通じて92.7~100%で差がなかった。b) 硬結触知率…反復部位と初回部位では、1年後18.0%:74.0%, 2年後15.8%:76.1%, 3年後49.1%:89.1%, 4年後66.0%:86.0%で、3年後に接近してきているが、4年後も反復部位は初回部位の約3/4であつた。c) 二重発赤…常に反復部位のほうが少ないが、一定の傾向は認められなかつた。d) 色素沈着…反復部位のほとんど色素沈着のみの反応の出現率は、1年後24.0%, 2年後26.1%, 3年後21.8%, 4年後10%で、4年後に減少した。② 反応の時間的経過は反復部位では、4年間を通じて、ほとんど全例が4時間後に強い反応を呈した。発赤は24時間後には初回部位より大きくなり、48時間後に再び小さくなつて初回部位とほぼ同じになつた。24時間後の増強傾向は年とともに次第に軽度になつた。硬結は1年後、2年後は24時間後にすでに消褪するものが多かつたが、4年後には24時間後の消褪はほとんどみられず、48時間後の減弱も軽度になつている。(B) ① 貼布反応を同一部位で反復した場合にも、皮内反応部位で貼布反応を行なつた場合にも、24時間後の反応が初回部位より著しく強く、反応の促進、増強がみられた。反復部位では、8時間後から反応が現われた者があつた。② 貼布反応部位で皮内反応を行なつた場合にも、皮内反応を反復した場合と同様の反応の促進が認められた。〔総括および結論〕① 1回行なつたツ反応の影響は4年後もなお認められる。② 貼布反応、皮内反応の間には互いに反復による促進が認められる。

#### 2218. ツベルクリンの反復注射による早発反応の研究

宝来善次・辻本兵博・松村謙一・西川元通・中谷肇  
 (奈良医大第二内科)

同一部位皮内にツベルクリン(以下ツと略)を反復注射することにより惹起されるいわゆる“早発反応”について、学童を対象とした調査および動物実験により基礎的研究を行ない、その発現機序について検討を加えた。① 幼稚園児および小、中学生3,699名中BCG接種歴のないツ反応陽性者1,261名を対象とした。ツ注射を半年ごとに実施している集団の学童をツ注射回数別に分

け、その発赤の平均値を各群ごとに求めて初回および反復部位について比較した。反復部位にはツ反応2回目以後早発反応の現われることはもちろん、初回部位においても3~4回ツ注射後には24時間値は48時間値にほぼ等しくなり、7~10回群では反復部位とほぼ等しくなり、明瞭な早発反応を示すようになる。② 上記のような初回部位への早発反応の出現頻度は(24時間目発赤値が48時間値より5mm以上大きい場合を早発反応陽性とすれば)ツ反応4回以下のものでは1.6~1.9%, 1年ごとに5回以上実施されたものでは2.9~6.9%にすぎないが、半年ごとに5回以上繰り返された学童では20.3%に観察された。ツ注射間隔を短く頻回に行なえば、初回部位にも早発現象が現われる場合のあることが明らかとなつた。③ 死菌感作5週後のモルモット5匹に、5倍OT 0.1mlを大腿皮下に1週ごとに4回注射すると、OT処理前の100倍OTによるツ反応は24時間目発赤値が最高であるのに対し、OT処理2週間後のツ反応は再注射部位のみならず、初回部位でも12時間値が最高を示し、上記成績と一致する結果を得た。④ 死菌感作5週後の動物5匹に0.5% Evans blueの0.5mlをあらかじめ心臓内に注射し、引き続き100倍OTでツ反応を行なつた。注射局所膨隆部への色素の游出は、ツ再注射部位へは15分前後よりかなり広範囲に認められるのに反し、初回部位へは少なくかつ遅れて現われ、早発反応の発現には局所毛細管透過性の亢進の関与をも想起させられる。⑤ Uhr, Salvin & Pappenheimerの方法によりdiphtheria toxoid-antitoxin混合物およびplasma albuminで遅延型に感作(結核死菌を含む Freund adjuvant 加)したモルモットに、それぞれ0.1Lf/ml toxoid, 0.3γ/ml albumin液の0.1mlずつで皮内反応を試みた結果、それぞれ対応する抗原に対しツ反応の場合と同様な早発反応が出現することを観察しえた。⑥ しかしtoxoidあるいはalbuminで前処理後3週目にツ反応を観察したところ、反復注射部位においても早発反応は認められなかつた。早発反応は前処理に用いたのと異なる他の抗原によつては交叉的に反応せず、特異的な反応であることが明らかにされた。

〔追加〕小林裕(京大結研小児)

われわれは昭和34年春BCGを接種した集団について、BCG接種後1, 3, 6, 12, 18ヵ月目に毎回反復部位および初回部位の2ヵ所にツ反応を行ない、24, 48時間判定を行なつている。このうちBCG接種当時1年生であつた102名について、24時間値が48時間値よりも大きいものの各回の出現頻度を、各初回部位について検討した。BCG接種後陰転者が増加していくので、陽性者に対する%をとると、1ヵ月20.6~26.8%, 以後順に12.3, 27.3, 15.3, 50.7%

となり、18カ月目に著明に高い。しかしその間徐々に増加する傾向は認められず、また注射部位の問題も考えられるので、今後さらに追求する結果をまつて結論を出したい。

〔追加〕 松島正視(群馬大小児)

私どもも初回部位でも反復部位と同様な早期の反応がみられることに気づき、検索したので追加する。健康学童(165名, 48名), 健康成人(20名), 結核学童(44名), 結核成人(21名)で、上膊屈側または背部の初回部位でツ反応を行ない、6時間後に観察した。6時間後に10 mm以上の明らかな硬結を示した者は健康学童では3%, 7%, 健康成人では11%であったが、結核学童、結核成人ではともに48%で多かつた。また年3回ツ反応を行なつてきた別の健康学童(64名)では、右前膊の初回部位で、4時間後に10 mm以上の硬結を44%に認めた。(高橋恒尹:アレルギー, 9(2))

〔発言〕 岡田博(名大予防)

促進反応という言葉は野辺地先生が付けられたものであるが、私はこれは特異反応が促進しただけで特異な反応ではないという理由で促進現象と呼んでいる。しかしこのような名称の混乱は相談のうえ定めることが望ましいと思つている。

〔質問〕 浅見望(予研)

今まで、われわれの感じでは促進現象は局所的と思つていたが、今日の成績では全身的のようにみられるが、それはどうか。

〔回答〕 辻本兵博

同一部位に頻回注射を行なつた場合、初回部位にも早発反応の現われる場合のあることについて上述実験の皮下注射でなくても、ツを腹腔内、皮下あるいは静脈内に注射した場合(動物実験)に、注射前のツ反応が24時間値が最高であるのが、6~9~12時間目に最高値を示すようになる。この事実と考えあわせると、機序不明ではあるが、興味ある現象であると考え。

〔質問〕 野辺地慶三(公衆衛生院)

「促進反応」という名称は不適當であるのご意見のようであるが、これは自分が名づけたものである。それは一般の免疫反応において反復実施すればいわゆる促進反応が起こる(たとえば種痘反応が第2回目からは反応が早期に現われる)ことと同質の現象とみられるからである。演者はシック反応も反復すれば同様促進反応が起こるが、ツ反応後にシック反応を行なつてもこの現象がみられず、同質の反応の間では促進反応が起こるが、異質のもの間には起こらないことを示された。私の日大時代の同門の小川がすでに全く同一の報告をしている。ツ反応とヒストプラスミン反応の間にも促進反応が起こらないことを同じく日大の同門の村井および小林が報告しているが、これも異質の反応の間には促進反応が起こ

らない例である。

〔回答〕 辻本兵博

この反応に対し、大阪大学堀教授により促進反応という用語はC. V. PirquetのBeschleunigte Reaction(1910)を想起させ混乱をまねくおそれがあるから、早発反応とよぶのが適當ではないかとの提言があつた。今回の報告はこの提言に従つた。

2219. ツベルクリン反応に及ぼす諸種薬剤の局所作用について 馬島治平・長尾四郎(田附医研・北野病)

結核菌体多糖体と同菌体蛋白質とを混合して結核動物に皮下注射すると、蛋白質の呈するツ反応が抑制されることをさきに報告した。この術式で検すると、結核菌多糖体には未知の生物学的作用があることが分かる。類似の作用がありそうな若干の薬剤をも本術式で検したので、その成績を報告する。〔試料〕粉砕した結核菌の抽出液からセバーグ法等により除蛋白を繰り返す、ついでアルコール・エーテルで処理し可及的に精製した多糖体(葡萄糖として60%, N量0.7%), 他に抗ヒスタミン剤、副腎皮質ホルモン剤、およびグリチロン、セファランチン、デキストラン等である。これら試料を粉砕した人型菌から抽出分離した蛋白質と混じり、結核菌感染モットムの皮内に注射し反応の強度を比較観察した。すなわち蛋白質0.02 mg~0.05 mg(N量換算)と試料の諸種の量を混じり、液量を0.1 ccとして用いた。〔成績〕人型菌多糖体では蛋白質0.05 mgに同量の多糖体を混じた場合は対照の蛋白質のみに比し反応は抑制された。抗ヒスタミン剤(プリベンザミン)でも、プレドニン、ハイドロコチゾンでも抑制効果がみられたが、その効果の発現時期に多少の差がみられた。すなわち抗ヒスタミン剤では反応の初期に、副腎皮質ホルモン剤では晩期に、多糖体では48時間を通じて抗結核炎症抑制効果がみられる傾向があつた。粗な懸濁性のコーチゾン剤、およびセファランチン、グリチロン等では本作用がなくむしろ増強作用があつた。スメグマ菌を除き牛型菌、BCG菌、鳥型菌のいずれの多糖体にも同様の作用があつたので、本効果は特異性の低いものと考えられた。デキストランには全然本作用をみられなかつた。なお血清学的にみたところ、これら抗酸性菌の多糖体には、かなり強い類属反応を呈することが認められた。

〔発言〕 浅見望(予研)

私のところでもPPDsとPolysaccharid(OT中)とを混ぜてやつたが、反応に差はなかつた。また培養濾液を限外濾過した場合のものにはPPDと多糖が含まれているが、これをさらに精製したPPDはさきものより力価が劣るというように、先生のところの成績とは不一致である。

〔回答〕 馬島治平

5回多糖分離して行なつたところ、われわれも3回だ

けしか出ていない。なにか多糖の分離法に条件があるようである。なおツベルクリンによる反応でなくわれわれは Native な蛋白による実験である。

**2220. O-Aminophenol Azo-Tuberculin の実用化に関する研究 (続報)** 柿下正道・西東利男・松田知夫・小西健一・山本純夫・柳碩也・横井健・佐々木静・伊藤祐裕 (金沢大結研)

[研究目標] OT に代り力価の安定した精製「ツ」が結核の研究者からつとに望まれていたところで、「ツ」活性因子の研究と相まつて、わが国でも数種の精製「ツ」が創製されている。OA-Azo-T はわれわれのところで独特な方法によつて得た粗製「ツ」であつて、その実用化について創製以来今まで種々の検討を加えてきたので、その成績について報告する。[研究結果] ① Lot を異にした 11 種の OA-Azo-T について成人に対する皮膚反応惹起力を比較したところ、その力価は一致していた。② OA-Azo-T (0.05  $\gamma$ /0.1 ml) とわが国で市販されている 9 種の OT (1:2,000, 0.1 ml) および Seibert の PPD (0.05  $\gamma$ /0.1 ml) を成人について比較したが、おおむね等力価を示した。③ 1949 年に精製した OA-Azo-T について 1960 年に比較した成績も同一値を示した。④ 1949 年以来毎年学童について OA-Azo-T と OT の成人に対する上記等力価量を同時に接種して反応を比較した成績では、62.5~92.0% に BCG 陽転者と自然感染者との鑑別が可能であつた。⑤ 鑑別の可否と BCG 接種回数、最終接種より検査日までの日数について検討した結果では、接種回数の少ないものに、また BCG 接種から検査までの期間は 2 カ年までのものに鑑別可能なものが多いようである。⑥ BCG 接種後経過をおつて両「ツ」の反応を比較した成績からみると、「ツ」アレルギーの持続には個人差の著明なことを知つた。⑦ OA-Azo-T においても 9~15% に促進現象が認められた。[結論] 以上の成績を総括して考察するに、OA-Azo-T はきわめて優れた精製「ツ」で、この実用化を推奨する次第である。

**2221. 乾燥 BCG 接種後のツ陽性率の研究** 島尾忠男・高原浩 (結核予防会結研)

[研究目標] 乾燥 BCG 接種後のツ反応陽性率を長期間にわたり観察し、陽性率の持続に影響する諸要因について分析した。[研究方法] 昭 26~28 年に東京近郊の小学校へ入学し、入学前に BCG 未接種でツ反応陰性、疑陽性者 2,200 (男 1,195, 女 1,005) 名に乾燥 BCG を型のごとく接種し、昭 34 年まで最長 8 年間年数回のツ反応検査を行なつてツ陽性率を life table 法により算出した。なお陰転したものには再接種を行なつた。[研究結果] ① BCG 初接種後のツ陽性率の持続: 2,131 (男 1,058, 女 1,073) 名について初接種後の陽性率の持続を、陽性率が 50% に低下するまでの推

定期間で表わすと 26 年男子 1 年、女子 2 年、27 年男子 2 年、女子 4 年、28 年男子 2 年、女子 6 年であつた。すなわち年度の推移とともにツ陽性率は高く、しかも長く持続しており、また女子が男子よりも高くその持続も長い。② BCG 再接種後のツ陽性率の持続: 再接種を受けた 1,404 (男 866, 女 538) 名について、再接種後のツ陽性率の持続を陽性率が 50% までに低下する推定期間で表わすと、26 年男子 3 年、女子 3.5 年、27 年男子 4 年、女子は 6 年目でも 53.8% で 50% 以上を保ち、28 年男子 3.5 年、女子 4.5 年であつた。すなわち 27 年と 28 年入学については 27 年の陽性率が高率を示している点を除いては初接種の場合と同一の傾向を示した。なお初接種と再接種後のツ陽性率を比較すると、同一入学年度では再接種の陽性率が高くなつている。③ BCG 初接種後 6 カ月および 1 年目のツ反応の強さ別にツ陽性率をみると、ツ反応が強いほど陽性率は高く、かつ長く持続している。④ BCG 初接種後 6 カ月目に接種局所の癩痕の大きさを調査し、癩痕の大きさとツ陽性率との関係をみると、癩痕形成が大きいほど陽性率は高く、持続も長い。⑤ BCG ワクチンの製造時生菌数が明らかなものについて、生菌数とツ陽性率との関係をみると、女子においては生菌数の多い群が陽性率は高いが、男子においては 1 年目までは生菌数の多い群が高率であるが、2 年以後では差を認めない。[結び] 昭 26~28 年入学学童に乾燥 BCG を接種し、ツ反応追求検査を行なつたところ、BCG 接種後のツ反応陽性率はある程度長期に持続するものであり、陽性率の持続と性、生菌数、局所反応、ツ反応の強さとの関係を明らかにしえた。

[追加] 小林裕 (京大結研小兒)

われわれが結核管理を行なつている小、中学校において、昭和 30 年以降毎年行なつている BCG 接種後の「ツ」アレルギーの推移を検討した。経過中明らかに自然陽転したと認められるものは除外した。BCG 初、再接種者、男女とも一括して集計した。「ツ」注射部位は左前膊屈側中央付近であるが、厳密には一定していない。「ツ」反陽性率硬結触知率ともに年度によりかなりの動揺があるが、年次の推移とともに高まる傾向は認められない。しかし昭和 25 年ころ行なつた既発表の成績と比較すると、今回のもつとも陽性率の低い年度の成績でも BCG 接種後 6 カ月~1 年で、陽性率、硬結触知率ともに 10~20% 高い。持続期間については最長 5 年 7 カ月の観察で陽性率 28.6%、硬結触知率 4.7% であつた。

**2222. 物理的諸因子の BCG ワクチンに及ぼす影響** 海老名敏明・高世幸弘・福土主計・山口淳二・萱場圭一・猪岡伸一・長谷部栄佑 (東北大抗研)

[研究目的] 乾燥 BCG ワクチン製造のさいに加わる

物理的諸因子の影響を調べた。〔研究方法〕Sauton 2代 10 日培養の BCG 菌苔を滅菌濾紙の間に挟んでプレスシトルクレンチで  $150 \text{ kg/cm}^2$  すなわち 150 気圧の圧力で押し込み、ただちに圧迫をとり、または 5 分間圧迫を継続した。この半湿菌を加圧装置で直接に 2,400 気圧 5 分間、4,800, 7,200, 10,000 気圧 10 分間圧迫して小川培地に定量培養し抗酸性染色を行ない電子顕微鏡で観察した。また半湿菌を蒸留水に懸濁したもの、水晶球入硝子コルベンで約 200 r.p.m. 4 分間手振り磨砕したもの、白糖液またはグルタミン酸ソーダ液を加えて凍結乾燥したワクチンを 30 分ごとに観察した。また乾ワクに蒸留水を加えて再懸濁して凍結乾燥を反復してその影響を調べた。〔研究成績および総括〕①  $150 \text{ kg/cm}^2$  で瞬間圧迫した半湿菌は乾量基準で 250 % の水分を含み圧迫を 5 分間継続すると水分は 200 % となる。半湿菌を 2,400 気圧 5 分間圧迫しても生菌数に変化はないが、4,800 気圧 10 分から生菌単位数はほぼ 1/1,000 に減少し、1 万気圧となると 10 万分の 1 に減少したが 1 万気圧でも完全に死滅しなかつた。電顕像に 4,800 気圧から破壊像が認められたが抗酸性染色性は 1 万気圧でも変化はなかつた。② Sauton 培地上の BCG はふつくらして高低(凹凸)も滑らかであるが、半湿菌は高低がけわしくやや縮んで脱水を思わせる像となる。蒸留水に浸すと再びふつくらとして細胞膜には 2 本の平行な fibrous structure が現われるが、長く浸すと膨潤が著しくなり 2 本の平行線は 1 本の隆起となる。手振りコルベンで磨砕すると不全型(ghost cell, 断片型, 融合型)が Sauton 培地上の菌または半湿菌で 15 % であつたのが 50 % と増加する。不全型は凍結乾燥中には増減がなく、白糖液とグルタミン酸ソーダによる差もみられない。③ 白糖液を媒液として BCG の凍結乾燥を繰り返すと、生菌単位数は乾燥ごとに減少する。10 回乾燥後小川培地に生えた集落を Sauton 馬鈴薯、Sauton 培地に移してワクチンを作り、さらに 12 回反復するとやはり乾燥ごとに生菌は減少した。さらに小川、Sauton 馬鈴薯、Sauton 培地に移して 10 回反復すると、6 回目からは生菌の減少はみられなくなつた。第 1 回目 10 回反復乾燥後の生ワクに対する生残率は 0.003 % で、第 3 回目 10 回反復乾燥後のそれは 1.9 % とほぼ千倍も高くなつた。5 年 10 カ月氷室に保存したワクチンは保存中生菌単位数はほぼ 1 % に減少し、6 回目から生菌はなくなつた。

**2223. ツ反応陽性者への BCG 接種ならびに乱切用ワクチンの改良** 大池弥三郎・山中豊麿・松井哲郎・松井省五・斎藤秀夫・秋元義己・安田倫子(弘前大大池内科)高世幸弘(東北大抗研)

〔研究目標〕われわれはツ反応陽性者に BCG を反復

経皮接種することの可否について追求し、また BCG の乱切法に用いられるワクチンの改良を志した。現在の BCG 接種によつては、ツ反応の陽性期間は一般に短く、したがつてしばしば BCG を接種しなければならず、その都度またツ反応を検することになる。もしこのさいツ反応陽性者にも BCG を接種してよいのであれば、これによつてツ反応を絶え間なしに陽性に持続させることができ、さらにはツ反応検査の手数を省略することができるであろう。〔研究方法および結果〕① 海猿に BCG を接種してツ反応を陽転させた後さらに BCG を乱切法あるいは塗擦法により反復接種し、さらに人型菌を接種した後剖検した。剖検所見は BCG 反復接種群においても 1 回接種群においても同程度であつた。② 海猿に人型菌を接種してツ反応を陽転させた後乱切法あるいは塗擦法により BCG を接種し剖検した。剖検所見は人型菌だけを接種した対照群のそれと同じ程度であつた。③ の実験を通じて、局所の副作用はツ反応陰性の場合と同様にきわめて軽微であつた。④ ツ反応陰性の学童に乱切法、塗擦法あるいは貼付法により BCG を接種し、その後 3 カ月と 6 カ月にツ反応の陰陽にかかわらず BCG を反復接種した。ツ反応陽性者に BCG を反復接種しても、局所の副作用は陰性者に比してとくに増大することなく軽微で、膿瘍、潰瘍は全例を通じて見当たらなかつた。ツ反応陽転率は経時的に確実に上昇していつた。⑤ カーボワックス、ラノリン、親水軟膏、生理的食塩水あるいは蒸留水を用いて種々の乱切用ワクチンを作り、学童に接種した。ツ反応陽転率は蒸留水ワクチン群においてもつとも高く、次にカーボワックスワクチン群において高かつた。またヒアルロニダーゼを乱切用ワクチンに加えると、ツ反応陽転率は高まり、ツ・アレルギーの持続期間も延長した。〔結論〕ツ反応陽性個体に BCG を反復経皮接種しても、とくに支障が認められないので、ツ反応の陰陽にかかわらず、すなわちあらかじめツ反応を検査することなしに、BCG を接種することが許される。これによりツ反応の陽性を絶え間なしに持続させることができ、またツ反応検査の手数を省くことができる。乱切接種用の BCG ワクチンを作るのには、生理的食塩水よりは蒸留水を用いたほうがよく、ワクチンにはヒアルロニダーゼを添加するのがよい。

〔質問〕沢田哲治(日本 BCG 研究所)

反復経皮接種の動物実験における免疫効果を伺いたい。

〔回答〕山中豊麿

BCG を反復接種した後、人型菌を接種した群と単に結核菌を接種した対照群とでは剖検所見に明らかに差を認めるが、BCG 反復群と BCG 1 回接種群との間には、剖検所見の差がない。

## 病 態 生 理

### 2301. 肺結核症の心電図 (3報) とくに心電図所見の分類について 小野直樹 (国療豊岡)

第1報で、肺結核症の特有心電図所見ならびに閉鎖循環麻酔器による15分間 $O_2$ 呼吸試験によつて、第2報で導子を装着したまま床の上で10~15回坐臥運動をさせる軽度の負荷を実施し、直後、7分後、30分後の心電図観察について報告したが、この間に検査しえた症例は500例に及び、心電図所見とその他の検査や一般臨床症状との相関を考察し、また一方各症例が、その病状経過に伴つて所見の変動を示した推移を追求した結果、肺結核症心電図所見の分類として、次の4段階に分けられるかと考えられた。①軽度所見期：右心負担出現の初期で、肺性P、PQ終部の降下、QRSの右型、QRS時間延長、T平低下等の特有所見のうち、その一部をみるが、ST降下やTの高度平低下にいたらぬもので、予後は良好かあるいは固定しても自覚症は少ない。②機能的右心不全期：各所見は著明になり、またより数多くの所見が出現し、Tの高度平低下にいたつているが、 $O_2$ 呼吸試験や運動負荷試験でTの増高を、とくにII、III、aVfで明らかにみるもので、予後は病状の好転に平行して正常に復するかあるいは軽度所見で固定する。③右心不全期：所見は前期とほぼ同程度で、ときにST降下を伴つているが、本期の症例は $O_2$ 呼吸試験や運動負荷試験でTの増高を全然示さない。すなわち、 $O_2$ 補給や軽い運動による冠血流量の増大で心筋好転の余力を有しないもので予後は不良が多く、その経過期間も長く、また自覚症も強く、感染症などの合併症で容易に重篤症状に陥りやすい。④右心不全末期：前期の経過中、幸いに重篤合併症を免れ、漸次心衰弱高度になつたもので、各所見は高度で、QRS時間延長やSTの降下を認め、TはIIで陰性、III、aVfで冠性T様の尖鋭陰性を認めるのが特長であるが、その割りに $V_4$ 、 $V_5$ 、 $V_6$ のTが平低下しないのみをみた。予後は全く不良で、早晚心衰弱死に陥る。〔総括〕肺結核症の心電図所見を4段階に分類する基準を試案したが、その判定基準をあまり詳細に限定するとかえつて全般を把握しえなかつたり、その他の臨床症状と平行しない症例も少なくなかつた。また右心不全末期の所見にいたるまでには他の合併症で斃れるので、この症例数は少ないものである。心臓機能の検査にあたり、心電図検

査はもつとも有力でかつ簡単であるが、一方その読み方にはその解釈がさまざまに容易でない場合がある。したがつてなお適切な症例を数多く、かつ長期間の観察を要すると考えられる。主要な特有所見のうち、P、QRS所見はこの4段階の進度におよそ平行してだんだん明瞭所見になるが、各期を区分するほどの特長を見出だしえない。TおよびST所見はその変動に一定性がみられ、この分類の主な中軸をなすと考えられた。

〔質問〕 木村栄一 (日本医大内科)

演説中の“右心不全”は、たとえば肝腫脹や浮腫などを伴うところの普通の意味の右心不全か、または心電図分類の試みとしての右心不全か。

〔質問〕 細野清士 (慶大石田内科)

解剖学的に右心不全を確かめたといわれたが、それは右室肥大のことか。右室肥大と右心不全を全く同一と考えることは無理だと思う。

〔質問〕 宮本忍 (日大第二外科)

肺性Pの存在は必ずしも右心不全を意味するものではなく、血行動態の面からみると右心不全の前段階として右室負荷状態のあることはたしかである。したがつて、右心不全を演者のように広い意味に用いられるのには賛成できない。

〔木村・細野・宮本氏に対する回答〕 小野直樹

右心不全という言葉を使用した根拠は、①従来一般に右心負荷と考えられている心電図所見、②剖検による心臓所見等である。右心肥大、右心拡張、右心不全は当然それぞれ区別すべき御意見には全く同感であるが、さてその区分には諸説もあると考えられ、私はおよそそれらの間には深い相関があつて、一般臨床的には区別が容易でないかと思つている。今回私が述べているのはその区分ではなく、肺結核症心電図所見をその程度で4段階に分類するために右心不全の用語を致したのである。すなわち今日の4段階分類は試案であつて、右心不全の用語が不適当ならば、あるいは第1度所見~第4度所見に分類してもよいかとも考える。

### 2302. 小児肺結核症における心電図学的研究 (第1報) 各病型ならびに手術例について 福島清・河西助蔵・星野皓・守屋荒夫・草野博 (東京都立清瀬小児病)

小児肺結核症の心電図学的研究はわが国では少なく、か

つ外科的治療にさいしての報告にはまだ接していない。われわれは入院患児にこれの検討を行なった。対象は16才までで乳幼児65, 学童72, 思春期96の計233名である。レ線病型はI型42, II型7, 成人型128, その他56である。誘導は12誘導のほか $V_{3R,4R}$ についても行なった。〔成績〕A: 初回例(233名) ① 正常軸偏位を示すものは83.7%, 右軸偏位は各病型に認められるがVII型ではとくに多く認めた。年令的には健康児とほぼ同様である。② 電気的位置と病型および年令とのそれぞれの相関関係は認めない。③ 胸部におけるT波陰転率は健康児と比べ $V_{3,4,5}$ で高率に認められた。④ 異常所見は(i) P波の増高尖鋭(7.7%)はIV, VII型に多いが重症例においても典型的な肺性Pを示したものはない。(ii) ST, Tの低下(6.4%)はII, VII型でそれぞれ45%前後に認められていることは注目に値する。(iii) QRS群( $V_{1,2,3R}$ )の結節, 分裂(2.6%)はI型に多く, (iv) 不完全右脚ブロック(4.3%)はIV型に多い。(v) PQ, QT時間の異常例はなく, 低電位, 期外収縮はそれぞれ0.4, 0.9%であつた。(vi) 以上の有所見者数は60例2.6%であり, II型で57.1%, VII型は65%で他病型に比べ多く認めた。B: 経過観察例(術後例を除く62例, 146回) ① P波増高の出現は11.3%で, とくにVII型ではその2/3にこれを認めた。IV型では増高の持続するものが多い。② STの異常出現はIV型に, 不変はVII型に, 消失はII型にそれぞれ多くみられた。③ QRS群の結節分裂および不完全右脚ブロック等は活動性病変の強い病型で出現する傾向にあつた。④ すなわち異常所見の出現はVII型に, また消失はII型にそれぞれ多く認められた。⑤ レ線推移と心電図所見との関係は多くの症例で並行するが, しかし比較的重症例でも必ずしも一致していないものもあつた。C: 手術例(56例) — 術後は一定の日をおいて追求した。術式は葉切23, 区切31, 成形2である。術後の変化は① 軸偏位は26.8%, 電気的位置は8.9%にそれぞれ変動を認め, ② P波は術前に比べ増高したものは30.4%であるが典型的な肺性Pを示したものは少ない。③ ST下降は30.4%に認め, ④ T波はほとんどの症例で陰転ないし平低化を示しことにIII, aVFで著明であつた。⑤ 術式との関係は左右別なくまた葉切, 区切との差も明らかでない。⑥ 異常所見は術後3日目に出現し各所見とも成人例と比べ短時間で復帰(1カ月以内)し, かつ著明な異常所見の残存は認めなかつた。

2303. 重症肺結核症の病勢と心電図所見について——  
ことに心電図主ベクトル角および Ventricular Gradient の変動から——大淵重敬・野田喜代一・関博人  
・阿部恒男(東医歯大第二内科)

われわれは昨年度, 重症肺結核症(学研F)の心電図

所見は右室肥大, 右室負荷等慢性肺性心を示す所見が意外に少なく, 左室の状態を反映する誘導でのSTおよびTの変化を主体とする左室負荷の所見が多いこと, この所見が肺機能および血清アルブミン量と密接な関係があることを報告した。今回は, 重症肺結核症での右室負荷所見と左室負荷所見の発現の関係を病勢との関連において検討してみることにした。対象は学研F型, 排菌持続陽性の28才から50才の患者34例で, その経過を1年間観察し, レ線所見, 排菌状態等の変化から, 改善, 不変, 悪化の3群を分類した。心電図所見はできるだけ数量的に表現したいと考えて, 次の成績に述べる諸項目を選び, 上述の改善群5例と悪化群11例(うち死亡5例)の所見を, 各群とも2時点, すなわち観察出発点と約1年後(死亡例は死前2カ月以内)をとらえて比較検討してみることにした。その成績の主なものは次のごとくである。① QRS Vector: はじめ全例が0から90°の正常範囲を示したが, 悪化群ではその範囲で高値を示し, 死に近づくときさらに値の増加をみた。② Q-T Ratio: 対象は概して高値を示したが, 死亡例では全例が死前に正常値の上限1.10をこえ, 好転群では減少した。③ Ventricular Gradient: Directionは, 悪化群ははじめからやや高値の傾向, 死に近づくときさらに高値となつた。そのSizeについては, 悪化し死に近づくとき低値をとることが明らかになつた。④  $SV_{1+RV_5}$  両群の2時点いずれも35mmをこえるものではなく, 経過による変動も明らかでなかつた。⑤  $RV_1$  両群の2時点のいずれも, 7mmをこえるものは1例もなかつたが, 悪化群では死前増加の傾向をみた。⑥  $SV_5$  悪化群ことに死亡例で7mmをこえる異常者が増加する傾向をみた。⑦ ST, T, およびP波の異常の出現率は悪化群では増加, 好転群では減少の傾向を認めたが, この傾向はことにT平低において著明であつた。以上から, 重症肺結核症の心電図所見は低栄養時のそれと一致する点の多いことを確認しえた。またその増悪死亡は, 上述のT波およびVentricular Gradientの変動等の所見および先に行なつた家兎の飢餓実験の成績からみて, 左室負荷による心臓の衰弱に加えて右室負荷が発現すると考えるのがよく, 心臓の衰弱の一部は低栄養に由来するところが大きいと推測された。

〔質問〕 木村栄一

Ventricular Gradient の方向に関してはどうか。

〔回答〕 野田喜代一

重症混合型Fの心電図上, Ventricular GradientのDirectionについては悪化群は好転群に比較して, 一般に高値をとつたが, 有意の差はなく, 両群の経過による変動にも差がない。

2304. 肺結核症における右心負荷 横山剛・滝沢進  
(公立岩瀬病内科)



肺結核患者 80 例を対象とし、心電図による右心負荷所見を中心とし肺機能その他の臨床検査成績との関係を検討し、右心負荷に影響を与える因子の検索を行なった。心電図による右心負荷所見としては、右室肥大基準として Sokolow-Lyon らの基準の中からもつとも重要と考えられる 7 項目をとりあげ、この他不完全右脚ブロック、完全右脚ブロック、肺性 P の 3 項を加えて検討した。これら心電図上にみられる右心負荷所見を、N. T. A. の分類による重症度基準によつて比較してみると、重症例で右室肥大の 2 項目以上を満足するものは、34 例中 10 例、29.4 %、さらに 1 項目のみ該当するものを加えると 14 例、41.1 % となつた。これに対し中等症では 2 項目以上該当するものは 21 例中 4 例、14.3 %、軽症例では 16 例中 1 例のみであつた。また肺性 P も重症例には 6 例、17.6 % にみられたが、中等症では 1 例、軽症では 1 例もなく、これら右心負荷所見は病型により明らかな差異を示した。次に Benedict-Roth 型 Respirometer により肺機能を検査した結果についてみると、2 項目以上の右室肥大基準を満足せる 13 例中、肺機能正常なるものは 1 例、軽度の拘束性障害を示すもの 1 例で、他は呼出障害ないし混合性の換気機能障害を示した。また心電図上に右心負荷所見を全く示さないものにおいても、肺換気機能はかなりの障害を示し、肺機能正常なるものは 40 例中 7 例のみで、他はいずれもなんらかの換気障害を認めた。これらの結果から、いまだ心電図上に右心負荷所見を示さない例においても肺換気機能はかなりの障害をきたしているものが多く、また肺結核症にみられる換気機能障害は、拘束性の障害のみならず、呼出障害ないし閉塞性の障害も関与していることを示すものである。このほか、全例中明らかな赤血球増多症を認めたものは 1 例もなく、血清電解質では心電図上の右心負荷例にやや K 高値、Cl 低値を認めたが、その意味づけについては目下検討中である。さらに血清蛋白および A/G 比は、右心負荷群と正常群との間に差異はなく、発病よりの疾病持続期間では、2 項目以上該当群の半数は 5 年以上の疾病持続期間を有していた。また年令との関係では 40 才以上のものに多い傾向がみられた。

〔質問〕 光藤由己 (国療貝塚千石荘)  
対象症例に術後例を含んでいるか。

〔回答〕 滝沢進  
含んでいない。

〔追加〕 光藤由己

① われわれの施設において、重症肺結核患者を %VC 40 % 以上と以下および死の転帰をとつた 3 群について心電図上右室肥大を示したものはそれぞれ 1.3, 7.3, 8.1 % であつてあまり高率ではない。② 肺動脈圧の高い例に右室肥大心電図を認めることが多いが、肺高血圧

必ずしも心電図上の右室肥大を示すとはかぎらない。これは肺結核症における肺高血圧の程度が強くないためによるものであろう。

### 2305. 肺結核症における右室肥大の心電図学的考察 谷崎雄彦・田島洋・楊雄垣・島谷巧・馬場治賢 (国療中野)

肺結核症は治療の進歩に伴つて慢性の経過をとり、慢性肺性心状態になるものがかなり多いことが注目されてきた。昭和 31 年 1 月から 35 年 8 月までの当所の剖検例 101 例においても 62 例に右室肥大が認められている。この右室肥大を簡単に診断するには心電図所見によるのが有力な手段であると考え。死亡前心電図検査を行なつてあり、剖検により心を検索できたものは 34 症例である。この心について形態学的に検索し、肺性心は右心室壁 5 mm 以上と従来いわれていたが、心横断面において右心室側の心中隔の幅を測定すると、心拡張の度が判然とする。壁の厚さと心中隔の幅を 5 mm 以上、45 mm 以上を A 群、3~5 mm、45 mm 以上を B 群、3~5 mm、45 mm 以下を C 群、3 mm、45 mm 以下を D 群とすれば、A、B 群は肺性心と考えられるものであり、D 群は正常、C 群はその中間にあるものと考えられ、右心室壁が厚くなるに従つて心中隔の幅も増大している。A 群 15 例、B 群 3 例、C 群 10 例、D 群 6 例であつた。肺性心の心電図所見は右室肥大心電図であり、この基準は諸家の報告がある。34 症例の心電図を観察しその特長的な所見をあげると、① 右軸偏位、② 肺性 P、③ S パターン、④ aV<sub>R</sub> の qR、QR 型、⑤ II、III、aV<sub>F</sub> の ST、T 低下、⑥ 不完全右脚ブロック (V<sub>3R</sub>, V<sub>1</sub>)、⑦ V<sub>1R</sub>, V<sub>3R</sub> の QRS 上向、⑧ V<sub>5</sub>, V<sub>6</sub> の深い S である。この所見と剖検心と比較すると、A、B 群 18 例中 17 例が 4 項目以上、C、D 群では 4 項目以上は全く認められず、3 項目 2 例、1~2 項目 5 例、無所見 9 例である。この 8 項目を基準として 4 項目以上を陽性、3 項目を中間態 (右室肥大の疑い) 1~2 項目陰性、無所見を正常として、右室肥大を判定しても十分であると考え。またこの心電図を Sokolow & Lyon 氏の基準によれば A、B 群 18 例中 11 例、鬼塚氏の基準によれば 18 例中 10 例が陽性であつた。この判定基準で外科的処置の行なわれていない 281 症例について心電図をみると陽性 6.0 %、中間態 20.1 %、陰性 25.2 %、正常 48.7 % である。NTA 分類によれば、高度進展例では 19.0 %、中等度 1.6 %、軽度 5.1 % が陽性であるが、%VC からみると、陽性は 60 % 以下のものに、76.5 %、60~80 %、23.5 % であり、80 % 以上のものには全く認められない。肋膜肥厚の状態からみると両側強度のものでは 42.8 %、片側強度のものに 17.3 % の陽性が認められ、肺活量の低いものに多く判

定陽性が認められる。

**2306. 副行換気 (Collateral ventilation) に影響を与える因子について** 滝島任・工藤国夫・高杉良吉・金野公郎・大久保隆夫 (東北大中村内科)

〔研究目標〕犬摘出肺について換気力学的立場より、換気数や肺気量などの条件が副行換気に与える影響を検討した。〔研究方法〕6匹の成犬をペントバルビヌール麻酔下に瀉血によつて屠殺し、無気肺にならぬように、主として右上葉、下葉を摘出し、1葉内の一方の区域気管支群にカニューレを挿入し、他の区域気管支群はまとめて他のカニューレに連結し、空気もれないことを確かめた。この摘出肺葉を内容積 2.6 l のガラス容器に吊るし、プレシスモグラフを構成し、胸腔内と同様な状態とした。ガラス容器内圧は電磁型電気圧力計によつて測定した。気量変化は微小なため、内容積 500 l の箱に換気量を出し入れし、微細な圧変化に変換し、同じく電気圧力計にて測定した。両圧力計の出力を陰極線オシロスコープの X Y 両軸に連結し、摘出肺葉の圧気量図を記録し、さらにスパイログラムを画いて観察した。〔研究結果〕①有効肺圧縮率による観察：1周期 4~1秒の sine 波圧変化を加え、有効肺圧縮率と換気数との関係を見ると、3~2秒以下になると副行換気は起こりにくく、1秒間1周期の換気ではほとんど起こらない。肺内気量との関係を見るべく、ガラス容器内陰圧度を -5, -10, -15 cm H<sub>2</sub>O に変えると、副行換気は肺内気量増加とともに起こりやすくなる。②吸気時スパイログラムによる観察：陰極線オシロスコープの Y 軸に換気量変化を入れ、X 軸を時間軸に切り替え、スパイログラムを記録した。本スパイログラムから、副行換気による換気量変化が起こりうる。また一換量と1秒量とから1秒率を求め、これと肺内気量との関係を検討した。本実験から、副行換気は、犬によつて異なるが、数秒以内に完了すること、肺内気量が増加すると加速することが知られた。〔総括〕6匹の成犬につき、肺葉内における副行換気を換気力学的に測定する方法を考案し、副行換気量を算出するとともに、換気速度、肺内気量の増減が副行換気に与える影響を検討した。副行換気は犬によつてほとんど認められないものから、著明なものまでまちまちで、個体差のあることが察知された。また早い換気時には副行換気は阻害され、肺内気量が増すと加速される。

〔質問〕横山哲朗 (慶大内科)

犬の場合コーン氏孔が大きいことが知られており、その材料を使つて collateral ventilation の存在を換気力学的に証明されたことには敬意を表する。ただ換気の変えた場合、肺をふくらませたとき報告されたような回路でただちに collateral ventilation の有無を論ずることは無理ではないかと思うが。

〔回答〕滝島任

他側を開放した一側だけの換気では報告した変化が認められないので、副行換気によるものと考えて間違いないと思う。

〔質問〕笹本浩 (慶大内科)

演者の実験条件で2つのセグメント間の換気は、すべて Cohn の孔を通る collateral respiration と考えられるか。

〔回答〕滝島任

副行換気がいずれの部に起こるか明らかではないので、本実験で測定した副行換気は、正常の気道を介する換気以外のすべての換気を含む。

〔質問〕原沢道美 (東大沖中内科)

① Isolated long experiments であるのに実験が困難な理由。② 成功例の時間的変化は如何。

〔回答〕滝島任

経時的測定は行なつていない。実験は気道狭窄による肺内ガス分布障害をきたさないようにするため難しかった。

**2307. 終末呼気採取法による一酸化炭素肺拡散能力 (Dco) 測定法** —— とくに左右別肺拡散能力測定法の臨床的応用 金上晴夫・鈴木公志・桂敏樹・白石晃一郎・馬場健児・荻原昇 (東北大抗研)

〔研究目標〕拡散能力の測定は高価な特殊装置を必要とするか、あるいは測定法が煩雑なために、臨床検査法としてまだ普遍化をみるにいたつていない。まして左右各肺の拡散能力測定については、わずかに単一呼吸法および生理学的死腔法によつて測定した1, 2の予報的な報告をみるので、臨床には全く行なわれていない。これに鑑み、われわれは安静時における Dco ならびに左右各肺の Dco 配分比を簡易に測定し、その臨床的応用を試みた。〔研究方法〕呼気時の終末肺胞気を連続的に採取できるようにきわめて簡便な呼吸回路装置を考案し、これを用いて終末呼気採取法により、健康者 30名、肺結核症 16名、肺癌 11名、一側肺全切除者 34名について、総合 Dco ならびに左右各肺の Dco 配分比を測定した。〔研究成績〕まず本測定法の信頼性を吟味するために、換気量を各自安静時の分時換気量とし、呼吸数を毎分9回とした測定条件下において、本装置によつて Dco を測定するとともに単一呼吸法をもあわせ行なつて両者の成績を比較した。本測定法による Dco 値はきわめて高い再現性を示し、しかも単一呼吸法による Dco 値との間には高い相関が認められ、また不均等換気による測定誤差は有意でないことを見出した。本測定法によつて左右肺別に測定した Dco 配分比も高い再現性を示した。以上により、本測定法は Dco 測定法および左右各肺の Dco 配分比測定法としてすこぶる簡便で、反復して測定することができ、しかも臨床的に信頼性の

ける測定法であるといえる。次に本測定法による測定値の評価基準を得るために、健康者について Dco 標準値ならびに左右各肺の Dco 標準配分比を求めた。Dco 値が体表面積との間に相関係数  $r = +0.79$  と有意の相関を認めたことより、 $Dco = 17.2 \times \text{体表面積} - 11.0$  なる標準予測式を得た。また左右各肺の Dco 配分比の平均は右：左 = 56：44 で、肺容量および分時  $O_2$  摂取量の配分比とほぼ一致することを知った。さらに本測定法を各種肺疾患患者および一側肺全切除者について行なつた。肺結核症においては、病巣範囲が広範になるにつれて Dco の減少がみられ、しかしして主要病側においては、肺活量および分時  $O_2$  摂取量の減少とほぼ並行して Dco は減少を示した。肺癌においては、腫瘍が肺門に近く存在しているものほど Dco の減少が著明であつた。しかししていわゆる「中心型」肺癌の罹患側肺においては、肺活量や分時  $O_2$  摂取量の減少度よりも Dco の減少度がはるかに高度であつた。一側肺全切除者においては、Dco がきわめてよく代償されており、しかしして Dco の増加率は右肺残存例よりも左肺残存例のほうが著しかつた。

〔質問〕 横山哲朗（慶大内科）

中心型肺癌例で Dco の低下が  $\dot{V}_{O_2}$  の低下より著明であつたという。この場合  $\dot{V}_{CO}$  の変化と  $P_{A_{CO}}$  の変化との関係について伺いたい。ただちにこの結果から血管床の減少を推定することはできないと思うが。

〔回答〕 金上晴夫

肺泡  $P_{CO}$  と Dco との間には相関が認められる。肺泡  $CO_2$  は測定していない。それは肺泡  $CO_2$  の濃度は Endtidal sampling 法の計算に必要がないからである。

〔追加〕 瀬在幸安（日大宮本外科）

興味深く拝聴した。肺癌の DL が中心型で著減することには賛意するが、この原因として気管支に対する腫瘍の圧迫のために、ただ有効肺血流量の減少であるといわれた点、見解を異とする。肺胞拡張障害という概念に立脚して DL を分析するとわれわれは肺癌の DL を測定するし同時に肺切除にさいして腫瘍の周辺部および遠隔部から肺組織片を切除して、これを電顕的に検索すると肺胞膜における血液—空気間部の Basement Membrane の厚さと DL とが負の相関を示している。したがって、肺癌における DL の低下は肺胞膜における Blood-air Pathway の Basement Membrane の肥厚と関係し、このほか、呼吸（拡散）面積、Vc の減少等が複雑に関係しているとみてよい。

2308. 呼吸閉塞点までの呼出量 ( $\Delta V$ ) の意義について

滝島任・松崎広近・高杉良吉・金野公郎・大久保隆男（東北大中村内科）

Tiffeneau 検査の Spirogram で肺気腫等いわゆる呼吸閉塞といわれる曲線の折れ曲りのみられることは、古くから知られているが、この現象が最大努力性呼吸後き

わめて短時間に生じ、このときの呼出量は肺気腫では比較的少なく、また MBC 検査用のキモグラフでは表われにくいこともあつてか、ほとんど解析が行なわれていない。われわれは、呼吸閉塞点までの呼出量を  $\Delta V$ 、時間を  $\Delta T$  と名づけ検討を加え、閉塞性障害の解析に有用である 2, 3 の知見を得た。対象は健康者、喘息、肺気腫、その他の肺疾患計 89 名である。Respirometer は 13.5 l の Benedict-Roth 型で、Tiffeneau 検査には 32 mm/sec. のキモグラフを使用し、換気力学的検査は食道内圧法により安静吸気時粘性抵抗、静肺圧縮率、安静呼気位および最大吸気位食道内圧を求めた。 $\Delta T$  は、肺気腫、喘息、その他の疾患、健康者とも例外を除き、0.04~0.08 秒の間にあり、 $\Delta V$  は肺気腫では 0.5 L 以下、喘息は 1 L 以下、健康者でたまたまみられた 3 例では 0.8 L 以上であつた。呼吸閉塞の生じたときの肺張力を  $P_r$ 、抵抗を  $R$ 、気流速度を  $\dot{V}$  とすると、 $dP = R\dot{V} - P_r = 0$  が呼吸閉塞の条件となる。 $\dot{V} \propto \Delta V$  ( $\Delta T = \text{一定}$ として) なので、 $\Delta V = k \times P_r / R$  が条件となり、 $P_r$  が減るか  $R$  が増すと、呼吸閉塞現象が著明になることが分かる。 $\Delta V$  と食道内圧 ( $= P_r$  とみて) の関係は粗であるが、これに抵抗を参しやくして考えると、かなり上式に一致した成績であつた。 $\Delta V$  と安静吸気時粘性抵抗は双曲線関係を示しており、相関比 0.73 であり、かなりの程度までスパイログラムで粘性抵抗を推測できることを表わしている (1 秒量と抵抗の相関比は 0.69 であつた)。また  $P_r$  を下げた位置、すなわち異なる FRC から最大努力性呼吸を行なわせると、健康人でもいわゆる呼吸閉塞現象が認められることを確かめ、この安静吸気位からの吸気量と  $\Delta V$ 、および肺気量と  $\Delta V$  との関係を  $V-\Delta V$  Diagram と名づけた。これが健康者では M. M. F. と関係が大きく、また喘息で 1 秒率が 80% に近く一見正常値を示したものも異常群に入っている点、1 秒率 70~80% のその他の疾患が健康者と喘息の間に分布している点などから軽度閉塞性障害の検出、考察に意義あるものと考えられた。

〔質問〕 伊井義一郎（慶大内科）

最後の図表の Log Volume (縦軸) は Total Lung Capacity の意味か。Asthma bronchial では 8,000 cc で少し多いと思うが。

〔回答〕 大久保隆男

肺気量という意味について (Slide-11)、各吸気位の肺内の全空気量である。喘息で、TLC 7.6 くらいのものがみられるが、これは、 $V-\Delta V$  Diagram でも肺気腫傾向の大きいことを示している。

〔質問〕 横山哲朗（慶大内科）

貴研究室の閉塞機序の説明が今まで肺弾性をあまりにも強調されすぎているような印象を受けていたが viscous resistance をとり入れて説明されたことに賛意を表し

たい。P, R, Pr の関係を説明する微分方程式において R は一定数と考えることはできないと思うが。

2309. 一酸化炭素による肺拡散能力測定の臨床的意義について——とくに肺毛細血管量 (Vc) および膜拡散能力 (DM) 測定の意義について 海老名敏明・金上晴夫・桂敏樹・白石晃一郎・馬場健児・尾形和夫・田中元直 (東北大抗研)

〔研究目標〕 Dco 測定の臨床的意義についてはまだ不明の点が多はなはだ多く、また肺毛細血管量および膜拡散能力測定が臨床的にいかなる意義を有するかについてほとんど解明されていないのでわれわれは各種心肺疾患患者についてこれらの点を検討した。〔研究方法〕健康者 40 例、喘息、肺気腫、肺結核、肺癌、肺線維症、サルコイドーシス、肺全剝患者、気管支拡張症、癒着性肋膜炎、塵肺、A S D, P. S. 等 180 例の心肺患者について単一呼吸法による Dco を安静時および負荷時に測定しました 20 数例について Roughton-Forster 法により Vc, DM を測定した。〔研究成績〕健康者の安静時 Dco 予測式についてはすでに発表したが、Treadmill による水平、2.0 m. p. h. および 7 % 傾斜 3.0 m. p. h. の負荷でそれぞれ  $Dco = B. S. A (m^2) \times 45.6 - 36.7$ ,  $Dco = B. S. A (m^2) \times 46.0 - 23.8$  の標準値予測式を得た。また健康者の Vc は平均 70.3 cc で再現性も高いが DM はきわめて分散し、本法による DM 測定は信頼性が乏しいかあるいは DM は健康者においてもきわめて変動しやすいものである。喘息においては Dco は増加し、肺気腫では減少するが、Vc も同様の傾向を示し肺毛細血管床の増減がこれら疾患の Dco 変動の因子である。肺癌では肺活量がほぼ正常であるにもかかわらず Dco はとくに肺門型において著明な減少を示し、Dco 60 % 以下の症例では予後がきわめて不良であった。Vc は肺門型において高度の減少を示し腫瘍による肺動脈の圧迫により肺毛細血管床の減少が認められた。A S D においては左→右シャント量と平行して Dco, Vc の増加を認め術後シャントの消失とともに Dco は正常に復した。純型 P. S では Dco, Vc の低下を認めこれら先天性心疾患における診断ならびに予後の判定上価値が大きい。Dco と Vc との間には高度の正相関を認めるが DM との間には相関なく、単一呼吸法による Dco の測定は有効肺毛細血管床の測定を意味している。

〔質問〕 原沢道美 (東大沖中内科)

気管支喘息と肺気腫で拡散能力が異なる知見は非常に興味があると思う。それを毛細血管量の差で説明されているが、気管支喘息患者でそれがふえるのをどうお考えになるか。

〔回答〕 金上晴夫

喘息の場合にはくり返して起こった発作のため肺に充血が起り肺毛細血管量の増加をきたし Dco は増加する

が、肺気腫の場合には肺組織の破壊に伴う肺毛細血管床の減少をきたし Dco は低下する。これが両者における Dco の変化の主因であると考ええる。この場合のガス分布障害の影響は少ないと考えている。

〔質問〕 小池繁夫 (東大上田内科)

① われわれも去年同様な実験を行なつたが、きわめて難しい方法であると思われる。とくにこの方法では数レベルで酸素吸入を行なわせたと思うが、そのレベルおよび方法についてお伺いしたい。② 同一被検者で再現性は如何。とくに Vc について。③ 血液因子 ( $\theta Vc$ ) と肺泡膜因子 (DM) の比が正常者のそれに比して肺気腫および気管支喘息で変わつてくると考えられないか。

〔回答〕 金上晴夫

① 使用ガスは ① 20 % O<sub>2</sub>, 10 % He, 0.3 % CO, 70 % N<sub>2</sub> と、② 10 % He, 0.3 % CO, 90 % O<sub>2</sub> の 2 種を用いた。② Vc の測定誤差は 5 % ぐらい。DM は測定値が高度に分散する症例がかなりみられた。③ DM/ $\theta Vc$  比は健康者では 1.2~1.5 ぐらいで疾患の種類によつて異なる可能性はあるが DM の測定信頼性が低いのでその判定が難しいと思う。

〔質問〕 瀬在幸安 (日大宮本外科)

①  $\theta$  を 1.5, 2.5 にすることによつて値に非常に影響を及ぼすが、値をいくつにしたか。② Vc, DM の正常人における Mean value はいくつであつたか。また、体重、身長、体表面積および Exercise との関係は。

〔回答〕 金上晴夫

①  $\theta$  ではない。λ で λ=2.5 を用いている。それは λ=1.5, λ=∞, λ=2.5 を用いて数例について比較したところ λ=2.5 が両者の平均値にほぼ一致するので現在は λ=2.5 を用いることにした。② Lewis は B S A と Vc との間に相関を認めているが、われわれは症例が乏しいので Lewis およびわれわれの症例を含めて平均を 70 cc±15 cc を正常 Vc として現在用いている。負荷で Vc は増加する。

〔質問〕 細野清士 (慶大石田内科)

Forster の方法で肺毛細血管量を計算するには、いくつかの仮定があるので、正常人のときにはよいが、肺疾患で肺に変化がある場合には、かなり問題があると思われるが如何。

〔回答〕 金上晴夫

Vc の計算は  $1/DL = 1/DM + 1/\theta Vc$  の式から計算しているが、もちろんこの式の成立にはいくつかの Assumption がある。たとえば λ の値を最小、最大の中間値として λ=2.5 を用いるとか、 $\theta$  の値についても健康者についてある条件下で測定した値を用いている。したがつて患者の場合にこれらの値をそのまま用いて差し支えないかという問題が起こる。血液疾患の場合にはとくに  $\theta$  の値が問題になると思うが現在のところ患者個

々について  $\theta$  を測定しながら Vc を算出するということが不可能であるから Forster の方法をそのまま用いているわけである。

### 2310. 気管支の動態に関する研究 北尾勤 (国療中野) 佐竹三夫 (武蔵野療園)

肺の呼吸運動による気管支および末梢気管枝の分岐角の変化, 各肺区域の呼吸運動を検索するとともに, 気管枝分岐角度の変化により肺切除後に再膨脹した肺の過膨脹の状態を知ることが本研究の目的である。この目的のために, 深吸気および深呼気における正面, 側面の気管支造影写真, ならびに気管支造影断層写真を使用した。呼吸による気管枝の分岐角の変化は肺の各部分によつて異なつた態度を示している。呼吸運動は胸廓運動と横隔膜運動の総合であるが, 気管枝の分岐角度に対しては胸廓運動より横隔膜の運動が強く影響する。そのため気管枝は呼吸にさいして, 胸壁に対する分岐角と横隔膜に対する分岐角とは全く反対の態度をとる。胸壁に対する分岐角は呼気において開大し, 呼気において集束するが, 横隔膜に対する分岐は反対に呼気において開大し, 吸気において集束する。この状態は同一区域内においてもみられ, 肺門より肋骨横隔膜洞にいたる面を界として反対の態度をとる。各肺区域の呼吸による容積の変化を知るため, 吸呼気両相に共通する測定点を求め, 各区域の長さ, 幅, 深さを測定し, 呼気相に対する吸気相の肺区域

の容積の増大の比率を得た。これによると前方および肺底区に存在する肺区域は呼吸による膨脹が大きい, 上方および後上方に存在する区域は小さい。しかし区域気管枝の伸展は前者に著しく, 後者においては気管枝の伸展よりも区域の幅または深さの変動が著しい。すなわち下方の肺区域は呼吸にさいして気管枝の伸展によるアコーディオンを奏するような運動を行なうに反して, 後上方肺区域では気管枝角の開大による扇を開閉するような運動を行なう。平面写真における気管枝の分岐角は真の分岐角度を示していない。気管分岐のフィルム上の投影角度は気管枝分岐角がフィルム面に対して前後に傾斜する場合は  $180^\circ$  まで増大し, フィilm面と平行に回転する場合  $0^\circ$  まで減少する。この誤差を少なくするため造影断層写真を利用した。気管枝樹に似せた気管枝分岐模型による断層写真の測定では誤差は  $10^\circ$  以内である。これによつて気管枝の分岐角度を測定すると正常肺においては直角を示すものもつとも多く, ついで鈍角が多いが鈍角を示す分岐は非常に少ない。これに反して 1 葉以上の切除を行なつた症例では鈍角を示す分岐が著しく増加し, 術後の過膨脹の状態を示している。1 ないし 2 区域の切除例では分岐角の変化は明瞭でない。これによつて造影断層写真における気管枝分岐角の変化は肺の過膨脹を示す一つの尺度であると考えられる。

## シンポジウム (5) 肺機能よりみたる手術適応

### 2311. 肺生理学的にみた肺結核症の重症度判定基準に関する研究—とくに病態生理学的にみた重症肺結核の診断基準についての考察— 石田二郎・笹本浩・横山哲郎・伊井義一郎・田村文彦 (慶大石田内科)

従来, 肺結核症の臨床的重症度の判定基準として, 測定が容易な点から, 肺活量がしばしば用いられてきた。肺機能障害を詳細に検討できるようになつた今日, なお肺結核症の重症度の判定を肺活量のみで行なおうとする動きが多くみられる。肺活量の減少により代表される拘束性障害が, 肺結核における換気機能障害に主役を演じていることは事実としても, それは肺機能障害の一端を示すにすぎない。われわれは, いわゆる重症肺結核について, 肺胞低換気症候群の概念に基づいてスパイログラムと, 肺胞気  $\text{CO}_2$  分圧の関係を検討した。その結果を病態生理学的にみた重症肺結核症の診断基準に関する研究

の一段階として報告する。〔検査対象および方法〕われわれの経験した肺結核症のうち, 肺活量百分比が 80 % 以下の症例 200 例を無作為に選び出して検討した。いわゆる肺胞気  $\text{CO}_2$  分圧は Liston Becker Model 16.  $\text{CO}_2$  analyser を用いて, 安静時に最大呼気終末部の  $\text{CO}_2$  濃度より算出した。〔研究成績〕肺活量比の低下の著しいものには, 1 秒率, air trapping の著明なものが多くみられた。肺活量比 40 % と 1 秒率 70 % を境に分けた 4 群で,  $\text{PAco}_2$  46mm Hg 以上の症例は, 1 秒率の低い群に多く, なかでも, 肺活量減少の著しいものに多くみられた。 $\text{PAco}_2$  の高い例は, air trapping の著明なものに多くみられ, またとくに, 1 秒量の少ないものほど高率にみとめられた。〔結論〕病態生理学的な立場から, 肺機能障害を評価する試みの第一段階として, 肺胞低換気の有無を評価の基準と想定し, 肺胞気

CO<sub>2</sub> 分圧を中心に検討した。肺泡気 CO<sub>2</sub> 分圧の高い症例は、肺活量の減少の著明なものほど多くみられる傾向は認められる。しかし肺泡気 CO<sub>2</sub> 分圧の上昇には、肺活量のほかに、1 秒率の低下や、air trapping の出現を無視しえないという結果を得た。このような理由からわれわれは、肺活量の減少のみを重症度の基準とすることには同意しがたく、少なくとも、時間肺活量、air trapping を加味したものであるべきだと思う。このような条件をみたすものとして、MBC があるが、実施の面で誤差が入りやすく、被検者の負担も少なくない。重症度の判定基準としては、簡単で、だれにでも正確に測定できることが望ましいが、これらの条件を考えて、われわれは、時間肺活量 1 秒量をその判定の指標としてとり上げることを提案したい。

### 2312. 重症肺結核患者の作業能力に関する研究 (第 1 報) 吉田耕平・磯田四郎・木戸碩夫・岡部安生 (国療愛媛)

各種肺結核外科的療法後、% 肺活量が 60 % 以下に低下した肺結核患者 26 例を対象として、その自覚症状に基づき次の 2 群に分類し、これら両群の安静時ならびに運動負荷時の心肺機能を比較検討した。すなわち、非作業群：平地における普通速度の歩行、階段昇降、あるいは坂道歩行にさいし、息切れ、動悸等の症状を強く訴え、途中休止せねばならないもの (15 例)。作業群：以上の運動時において、大した困難を訴えず、途中休止せずに遂行できるもの (11 例)。**〔検査成績〕**① 換気機能面においては、% 肺活量は両群間に平均 15 % の差があり、非作業群では 15 例中 1 例を除きすべて 40 % 以下であった。また % 分時最大換気量では両群間の差はさらに顕著となり、非作業群では全例 50 % 以下であり、両群間に平均 20 % の差が認められた。Tiffeneau 値も非作業群は作業群に比し、平均 10 % の差が認められ、Tiffeneau 値の低下せるものが多い。すなわち、非作業群は作業群に比し、明らかに換気能力の減弱の程度が大きい。② 分時酸素摂取量、分時換気量、動脈血酸素飽和度、心係数ならびに動脈血酸素含量較差は安静時においては両群間に有意の差は認めなかつたが、肺動脈圧は非作業群 15 例中 12 例が 20 mm Hg 以上であり、作業群では 2 例を除いては 20 mm Hg 以下を示し、全肺血管抵抗も、非作業群では作業群に比し、安静時かなりの増大を示している。運動負荷した場合、両群間に顕著な差が認められた。すなわち、非作業群においては分時酸素摂取量、分時換気量および心係数の増加が少なく、動脈血酸素飽和度の低下が著しい。また動脈血酸素含量較差は増大する。肺動脈圧では、作業群は 30 mm Hg 以上に上昇するものは 11 例中 2 例にすぎないが、非作業群においては 1 例を除きすべて 30 mm Hg 以上と著明に上昇し、回復時間の遅延も認められ

る。全肺血管抵抗においても著明な増大を認めた。以上のごとく、非作業群においては、換気機能の低下が著明であり、さらに、肺血管床の減少の結果、軽度の運動負荷によつても容易に右室負荷を招来するものと思われる。それゆえに、肺結核患者の回復後の作業能力、ひいては社会復帰後の生活問題を考えた場合、われわれは、術前的心肺機能を十分に把握し、さらに手術術式の選択を慎重にし、心肺機能不全による生活無能力者を作ることには戒めねばならないのであつて、このためには術後 % 肺活量 40 %、% 分時最大換気量 50 % 以上保持することが望ましいと考える。

### 2313. 運動負荷試験による手術適応の決定とその術後経過 内匠昭・竹田衆一・島村嘉高・鈴木一郎 (慶大外科)

**〔研究目標〕** 最近増加してきた呼吸機能低下例に対する外科療法の機能的適応決定方法に関してはなお多くの問題が存在する。従来一側肺動脈閉塞試験を含む多くの研究があるが、われわれはこの問題を、比較的容易に施行でき、かつ再現性に富む術前の運動負荷試験に根本的に再検討を加えるとともに、術後における血液ガスの変動を検索しているが、今回はこの問題に関する 2~3 の知見を述べる。**〔研究方法〕** 術前 % VC 60 以下の 14 症例および対照 8 例に対して Master の 2 step test 毎分 15 回昇降 3 分間 (RMR 4 程度) を行ない、負荷前、直後、5 分後、10 分後に動脈血と呼吸を採取した。一部の症例について外科療法施行直後の末梢動脈血を採取してその変動を追求した。**〔成績および考察〕** ① 術前運動負荷試験：酸素飽和度および Po<sub>2</sub>：運動負荷直後において変動の少ない群と低下の著明な群とがあり、後者は % VC 40 以下の症例が大部分を占めたが、% VC 40~60 症例も少数みられた。% MBC についても同様であつた。CO<sub>2</sub> 含量：運動負荷後大部分の症例が減少の傾向をとり、% VC 40 以下の症例と、% VC 41~60 の症例との間には有意の差を認めなかつた。② 術後の変動：術前の運動負荷における変動の少ない群と変動の著しい群とについて術後経過を追つて観察したところ、酸素飽和度と Po<sub>2</sub> は術後第 1、第 2 病日までには高値をとり第 3 病日にはいずれも最低値を示し、以後ふたたび上昇の傾向を示した。これに対し CO<sub>2</sub> 含量および Pco<sub>2</sub> は術後第 1~第 3 病日を頂点とし上昇する。負荷試験において変動の著しかつた症例は変動の少なかつた症例に比べ、酸素飽和度および Po<sub>2</sub> の低下と CO<sub>2</sub> 含量および Pco<sub>2</sub> の上昇が著しく、かつ術前値への回復が遅れるようである。このような変動をきたす主な原因は術後の酸素投与、疼痛および気管・気管支内の分泌物の貯溜による hypoventilation であると考えられるので、変動の著しい症例に対しては、術後酸素の過剰投与に原因する炭酸ガスの蓄積に対して十分

な考慮を払うことが必要である。〔結論〕低肺機能例に対する肺外科手術の機能的適応決定のための運動負荷試験の価値ならびにその方法を再検討し術後の血液ガス変動を検索した。①術前運動負荷試験は、Master 2 step test 1分間15回昇降3分間施行の程度では低肺機能例の機能的適応決定の資料としては十分ではないと思われる。②低肺機能例の術後管理にはCO<sub>2</sub>蓄積に注意し、酸素投与の方法および疼痛などによる hypoventilation に対する十分な考慮が必要である。

**2314. 肺切除患者の術前術後の肺機能** 松葉卓郎・三上次郎・川井三郎・森昇二・飯野美枝子(国病第一) 国立東京第一病院において行なわれた肺切除患者の術前、術後1カ月、3カ月、6カ月に沿つて肺機能を測定した44例の成績を報告する。%肺活量は44例中41例に減少、3例に増加を認めた。増加した3例は上葉切除に剝皮術を加えたもの、下葉の気管支閉塞を切除したもの、気管支拡張症で下葉を切除したものであり、全般的に術後1~3カ月で急激に減少した後漸次増加して6カ月にいたるが、術前値より少なくなっている。%MBCは44例中33例に減少、11例に増加しているが、補正成形術では減少が著しい。増加した11例は術前、咳痰等の症状の強いもの、術前自然気胸を起こしていたもの、下葉の無気肺等であり、全般的に術後1カ月目は著明に減少し、6カ月まで漸増している。機残量は減少したもの44例中31例で、増加は11例、増加例の内訳は、下葉切除2例、術前自然気胸を起こしていたもの1例、他の7例は補正成形を行なわなかつたもので、補正例は全例に減少をみている。切除後補正を行なわなかつたものは肺の過膨脹が起るためと思われる。また肺葉切除のみの20例についてみても、補正群の7例はすべて機残量が減少しているのに非補正群は増加の傾向がある。区域切除、肺葉切除のみ、肺葉切除+補正、全摘と分けた平均値でも、%VCおよび%MBCは区切、葉切、葉切+補正、全摘の順に減少し、機残率は、葉切+補正で55%、葉切のみ52%、区切、全摘とも49%であるが葉切のみのほうが補正群に比べて、術前術後の差が多い。残気率は葉切+補正37%、全摘37%、葉切のみ32.6%、区切16%となつていながら、葉切と補正群の術前術後の差は機残率より著明であつた。次に17例につき肺の動的圧縮率、吸気および呼気最大粘性抵抗を測定したが、動的圧縮率の平均は、術前0.145 L/cmH<sub>2</sub>O、術後1カ月0.086、3カ月0.087、6カ月0.063で14例に減少、3例に増加をみた。これは弾性 unit の減少によるものと思われる。また術後1カ月で著明に減少し6カ月までなおわずかながら減少の傾向をもっている。圧縮率と機残率との間には一定の比例関係が認められなかつた。吸気最大粘性抵抗平均値は、術前4.38 cmH<sub>2</sub>O/L/sec、術後1

カ月7.21、3~4カ月11.7、6カ月5.7と全般的に増加の傾向にあり、17例中14例が増加、残り3例は減少した。呼気最大粘性抵抗平均値は、術前11.2 cmH<sub>2</sub>O/L/sec、術後1カ月11.5、3~4カ月18.7、6カ月8.9で増加したもの12例、減少したもの5例で、吸気、呼気とも粘性抵抗は%MBCが減少すれば増加し、%MBCが増加すれば減少する傾向がみられた。

**2315. 低肺機能者の手術適応と就労基準に関する研究** 堀江栄一郎・塩沢正俊・安野博・木下巖・塚崎義人・小熊吉男・金子幸雄(結核予防会結研)

肺結核に対する手術適応とくに低肺機能者の手術の限界になお多くの疑問が残されており、かつ術後の復職可否の判定にいたつては全く検討が加えられていない。われわれは第12回胸部外科学会に発表せる成績を基にして手術の限界、復職の可否につき2、3の知見を得たので報告する。〔実験方法〕①健康男女60例、低肺機能者35例に250、500、750 kg/minの自転車運動負荷を行なつた。②軽症肺結核患者および低肺機能者30例に心臓カテーテル、運動負荷を併用した。③術後%VC59以下の症例(肺切176例、胸成300例)の就労状態を調査した。〔実験成績〕①自転車運動負荷試験：健康者の最大労作能力は大体体重に比例し、kg/min、R.M.R.の単位で示される。低肺機能者では%VCおよび1秒率と相関を示し、次のごとき予測式が作られた。肺切除例では男(女)子で、健康者体重別最大労作量 $\times \frac{\%VC - 25(20)}{75} \times \frac{TVC}{60}$ 、 $\frac{TVC}{60} > 1$ のときは1とする。胸成例はこれを1.8倍する。②心臓カテーテル：運動負荷時肺動脈圧の上昇度は%VCの減少せるものほど大である。%VC30%程度のものでは負荷と同時に急激に上昇し、心搏出量の増加度は少ない。③就労状態の調査：術後%VC30以下の胸成例では50%が就労している。%VC30~39では肺切、胸成例ともその80%が就労している。④運動負荷時のE.K.G.の変化：%VC35%以下の3例に運動時心室性期外収縮を認めたほか、著変を認めなかつた。〔考案ならびに結論〕①手術適応に関連して：以上の成績から、手術の最低限界は術後%VCが肺切除では33%、胸成例では28%くらいに止めうることが必要である。術者は自己の技術から各症例の肺活量の減少を見込んで手術術式を選択すべきであり、必要あれば空洞切開に切りかえるべきである。低肺機能例とくに非手術側の肺活量高度減少例では嚴重なる術後管理が必要であり、換気不全のある場合はただちに術後調節呼吸を行なう必要がある。②復職に関連して：%VCと1秒率から術後の労作量を決定する式を考案作成した。この労作量はR.M.R.で示されるから、労研より発表されている各職種R.M.R.と対比することにより、いかなる職種が適当であるかを判別することができる。

胸成例は切除例よりも 1.8 倍の労作量を示している。就労の面からも % VC が肺切例では大体 33 %、胸成例では 28 % であることが必要である。術後患者の就労状態もこれを示している。過度の労働は肺動脈高血圧症を惹起し、長年のうちには右心負荷の状態となると考えられる。

### 2316. 肺胞拡散能力からみた肺結核外科療法の限界

宮本忍・瀬在幸安・岩村顕三・山崎健一・奈良田光男  
・佐藤規・今田幹郎・広田悦文・阿部貞義・原田裕光  
・坂野洋南・中村潔・根本光規 (日大宮本外科)

肺結核症における心肺機能検査法は、その病態生理を説明する手段として広く用いられ、多くの貢献をなしてきている。とくに肺結核症が肺高血圧症ないしは慢性肺性心の形で問題を投げかけている現在、より深く、そして再現性の高い心肺機能検査法が要望されている。かかる慢性肺性心の病態生理を追求するために今回はその肺胞における拡散能力をとりあげ、基礎的、臨床的意義について研究し、とくに肺結核外科療法の限界に関して知見をえたので報告する。〔研究方法〕肺結核患者に対して DLco を Zorster 法, Filley 法で測定して、さらに換気、血流、肺循環にわたる詳細な心肺機能検査をも実施して種々検討を加えた。〔考案と総括〕われわれの研究から肺結核症では、その拡散能力の低下は、肺活量と密接な関係があつて、肺毛細血管床の拡散面積、すなわち呼吸面積の減少によることが明らかである。さらに肺結核における A-a Gradient の増大が肺活量の減少に基づく、Membrane Component に主としてよる場合は、右心室の圧負荷から慢性肺性心の発生に拍車をかけるという点で臨床的にもきわめて意義がある。そしてこの範疇にある症例の外科療法にあつては Venous Admixture Component, Hyperventilation を軽減させるがごとき方法、すなわち肺実質の減少を招来しない換気機能の改善をきたすがごとき術式、たとえば胸廓成形術による空洞閉鎖や肺剝皮術をとるべきである。したがつて比肺活量 40~30 % に属する重症肺結核のうちにも、なお外科療法の適応例を思い出だすことが可能であるにしても、30 % 以下に属するものはいかなる外科的操作も生存を危くするから、外科療法が許されないことを拡散能力の面からその限界について検討を加えた。

#### 〔2311~2316 に対する発言〕

(宮本 座長) 肺結核の重症度を肺機能から判断することについて。(田村氏に)

(田村) 安静時の CO<sub>2</sub> 分圧をとり上げたが、CO<sub>2</sub> 分圧は % VC に平衡するから、% VC が重症度に関係している。しかし 1 つの指標のみで判断するのは危険である。VC に 1 秒率を加えたらよい。

(宮本) 手術の適応を決めるについて。(内匠氏へ)

(内匠) 手術の適応を決めるのは難しい。手術適応のために私は運動負荷を与え測定した。マスター、プレットミラー、自転車等いろいろ行なわれるがこのうち体系づけるものを 1 つ見つけたい。% VC の減少したものはもちろん悪いがこれは Po<sub>2</sub> を測定した。

(吉田) 外科では社会復帰を考慮することが大切。社会復帰をさせるのは % VC 40 % 以上、% MBC 50 以上と考える。しかし % VC 50 % 以上、また % MBC 55 % 以上に良好であつた。

(宮本) 気道閉塞について。

(松葉) パラツキがあつてはつきりしたことはいえない。術後 % VC 40 % 以下でも労作しているものも相等あるからもう一度検討したらよいと思う。

(宮本) % VC 28 % で成形された堀江氏に。

(堀江) 成形は % VC が少なくとも割合肺機能が保たれる。肺切の場合は上葉の部分がのびるから Emphyseus になりやすい。

(奈良田) % MBC 60 % 以上、% VC 40 % 以上のものは詳しい肺機能検査は必要ない。

(宮本) 運動負荷のやり方について。

(田村) 外科手術の場合と内科的の場合では異なる。

(寺田) 運動負荷試験と一側肺動脈閉鎖試験を行なつたが、平行していないから検討を要する。

(内匠) 手術と同じ負荷を与えることはできない。しかし困っているばかりではいけないので私はマスターをしたが、他よりよいというわけではないが手軽にできるから行なつた。

(松葉) マスターと歩行を行なつた手軽にできるものがよい。

(堀江) % VC, 1 秒率の悪いものに心カラーテル自転車を負荷した。

(奈良田) 下時屈伸運動を行なつたが一貫してできるものがよい。

(宮本) 術後の肺機能は計算ではでないから、% VC 40 % 以上というようなある程度余裕をとつたほうがよい。



## 隣接領域

## 2317. 慢性気管支炎のレ線所見と肺換気機能 中島丈夫 (結核予防会一健)

1) C. M. Fletcher らに従つて、1回の咳と痰の発作が3ヵ月以上持続し、2年以上毎年発作をくり返す場合を慢性気管支炎と定義し、肺、気管支、上気道等の限局性疾患および特定の疾患によるものを除外した。2) 106例中、男72、女34、20才代27例、40才以上の高齢者50例。罹病期間では16年以上43例、5年未満36例。各年代を問わず何才でも発病している。3) レ線所見：① 肺紋理増強63%、肺紋理の乱れ43%、肺紋理細長化18%。② 非常に細かい播種性陰影のもの多く、ケシの実大まで45%、粟粒大34%、半米粒大以上17%。播種影は広範のもの多く、下肺野の内側部に密に分布する特長がある。播種影の性質としては、網状・棘状突起影を主とするもの51%、ばやけある撒布影を主とするもの45%、レ線透過度増加を示したものの20%あつた。③ Simon, Reid らのいう肋膜近くにある不規則な癍痕様ないし小結節様陰影は32例30%あり、延べ56コで上肺野、中肺野の外側部に多くみられた。小陰影の大きさは大豆大までが84%を占めた。④ 線状の線維増殖像を主とするものが5例あつた。4) レ線上における合併所見：結核性病巣16例15%、肺炎、肺化膿症等20例19%、プラ12例、中葉症候群6例、自然気胸3例、心肥大拡張2例、横隔膜低下54例、心立位像59例。5) 気管支造影所見：26例中気管支走行の乱れ15%、気管支集束8%、部分的拡張69%、部分的狭窄8%、気管支瘻像19%、一部拡張、一部狭窄24%、一部拡張、一部細長12%、粘液腺排泄管の拡張24%、気管支充盈中断像69%、部分的欠損像35%、壁の不整像27%、アコーデオン像11%、Peripheral pool 50%、Spider bronchi 12%、末梢充盈不足46%、Mimosa blossom 24%。6) 換気機能所見：① 56例中、肺活量が80%以上のもの30%、1秒率70%以上のもの20%、1秒率が54%以下のものは34%あり、呼出障害の傾向が強い。② レ線上ばやけある撒布巣を主とする群では肺活量減少と1秒率以下とがほぼ平行しているが、網状影、気腫群では平行関係がみられない。③ 54例中33例が5%以上のAir-trappingの指数を示し、閉塞性障害を呈していた。④ 1秒量のReversibilityをみると、27例中19例が10%以上の値を示し、Reversibilityの高いものが多い。

〔質問〕 中村隆 (東北大)

① 気管支拡張剤を使つて治らないものはいかなる症例

か。② 息切れなどの症状はないか。

〔回答〕

① Reversibilityの少ないものは高年者に多いと思われるが、さらに例数をふやして検討してみたい。② Fletcherの定義にみられるように息切れを伴うものは相当多い。これは肺気腫、肺線維症を合併しているためと思われる。

## 2318. 慢性気管支炎と気管支拡張の研究 (第1報)

渡辺誠三・長沢誠司・芳賀敏彦・高栄 (国療東京)

非結核性の慢性胸部疾患として、慢性気管支炎、気管支拡張の占める役割は大きく、患者数も多いにかかわらず、一般に放置されている傾向がある。われわれは非結核胸部疾患研究の一部として、慢性気管支炎様症状を有する患者の調査を行なつた。国立東京療養所入所患者867名、東京都養育院東村山分院入院中の高齢者501名に、咳嗽、咯痰、息切れ等15項目のアンケートを行ない、その結果を男女、年齢別に集計比較した。療養所の患者は養老院の高齢者に比べ、息切れではあまり差はないが、咳嗽、咯痰、喘鳴、くしゃみ、じんましんなどはいずれも数倍もの割合に自覚症をもつていることが分かつた。次に、養老院の高齢者のうち、主に慢性気管支炎が原因となり、自覚症を有するもの、男子19名、女子35名、計54名の肺活量、最大換気量、気速指数、時限肺活量などを調べたところ、自覚症のない同年令の対照同数と比べ、肺機能の低下が著しいことが分かつた。このような自覚症をもつ高齢者に、抗生物質の投与を続けて行なうことによつて、咳嗽、咯痰、息切れ、動悸など労作を困難にする原因をとり除き、労作の可能性を増すことが可能であるかどうか実験中である。高齢者についても、このような手段によつて日常生活の困難を除去することは可能であり、また必要と考える。次に、東京療養所の患者315名に、Schwachman氏のFingerprint sweat testを行なつたところ25例が(卍)で、このうち19例について、日を改めて再度検査したところ、12例が再び(卍)を示した。1回目の検査で(-)から(卍)までの12例に、別の日の昼食前に2回目を行ない、3回目は昼食のほか食塩5gを負荷してみたところ1回目で(+)と(卍)の中のおのおの1名が、2、3回ともに(卍)を示したほかは変動がみられなかつた。したがつて、指先の汗の食塩量には個人差があり、摂食した食塩量でひどく変わるものではないことが推測された。食塩量と先天性気管支拡張症との関係については目下実験中であり、次回に発表する予定である。

### 2319. 気管喘息の病型による肺機能障害の特長について 中村隆・滝島任・高杉良吉・金野公郎・大久保隆夫(東北大中村内科)

〔研究目的〕 気管喘息の病因論に関して多くの学説が提唱される理由は、喘息自身難解な疾患であることにもよるのであろうが、すべての喘息を一元的に解釈する取扱い方にも問題があると考えられる。したがって当然喘息の病型が重要視され、数多くの病型分類が提唱されているが、われわれは Swineford らの分類に従い喘息患者をアトピー群、感染群および混合群の3群に分類し、換気機能を主とした肺機能検査を施行し各群に興味ある差異を見出だしえたので報告する。〔研究方法〕 スパイログラフィーは 13.5 L の Benedict-Roth 型 レスピロメータにより、また肺気量分画は Izzo-Chiodi 氏変法を用いた閉鎖回路法 ( $N_2$ ) によつて測定した。換気力学的検査法として、食道内圧法および体プレシスモグラフィを使用した。検査対象は中村内科に来院せる喘息患者 137 で検査はすべて午後施行した。〔成績ならびに結論〕 アトピー群、感染群および混合群の各群について、全肺気量、% 肺活量、1 秒量、1 秒率、静肺圧縮率、粘性抵抗、気道抵抗ならびに肺組織抵抗を測定し、比較検討した。アトピー群では一般に喘息に特有な換気機能障害の型、すなわち肺活量の減少、静肺圧縮率の低下、さらに粘性抵抗の増大等の傾向を示していたが、これに反して感染群では粘性抵抗の増大のみが著明で、肺活量および静肺圧縮率のそれほど低下しておらない症例が認められた。むしろ静肺圧縮率は増加の傾向を示し、これは年令的要因も加わり、非発作時においてもすでに器質的障害を伴う閉塞性障害を示し、このことは感染群がアトピー群に比べてより容易に肺気腫に移行しうることを示唆するものと考えられ、かかる両群の差異は喘息の病因が一元的に説明しえないことを物語るものとして興味深い。

### 2320. 膠原病とくに硬皮症における肺所見に関する観察成績——間質性肺線維症の気管支性肺線維症に対する比較について 三上理一郎・吉良枝郎・福島保喜・長沢潤・柴田整一・三村信英・長沢俊彦・訖摩武英(東大沖中内科)

われわれは近年注目を集めている各種肺線維症の臨床的検討を行ない、昭和 35 年度の本学会総会に Hamman-Rich 症候群の 1 例を、また老年医学会総会においては慢性気管支炎に由来する気管支性肺線維症につき報告した。今回は間質性肺線維症の発生をみることの知られている硬皮症患者につき臨床的検討を行ない、先に報告した気管支性肺線維症と硬皮症にみる肺線維症との比較を行なつた。対象は当科入院の 20 例の硬皮症患者である。このうち胸部レ線肺線維症の合併をみたものは 8 例で、うち 7 例では 1 年から 3 年にわたる線維性陰

影の存続および進行性の増大をみている。硬皮症の肺線維症の拡り方は一般に下肺野より始まり徐々に上方に拡大していくのを認め、その陰影は一般に柔らかく、気管支の走行との間には関係なく、密に粉をまいたような感じを認めるが、気管支性肺線維症例ではその拡大の仕方は硬皮症例と一致するが、その陰影は一般に粗く、全く線維様で、かなり明らかに気管支の走向に一致し、しばしば気腫性変化を思はず蜂窩状構造を示し、また気管支肺炎の合併より斑点状陰影を伴い、両者の間にはかなり明らかな相違が認められる。気管支造影所見を両者につき比較すると硬皮症例は気管支筋層に硬皮症の変化をみないかぎり一般に気管支の変化がほとんど認められないが、気管支性肺線維症例では高度の慢性気管支炎による壁の破壊気管支周囲の線維増殖により、胸部レ線上の線維性変化と一致して、棍棒状拡張、壁の不正、小憩室の形成、走向の異常等高度の変化が認められる。これらの所見よりも明らかなごとく、硬皮症の肺線維症例の臨床症状は一般に咳、痰、血痰等の気管支症状が気管支性肺線維症例に比し軽い。しかし硬皮症例でとくに注目に価するのは動作時の呼吸困難で、この訴えは肺線維症の合併のない例にも認められる。次にスパイログラムを比較すると両群とも肺活量、最大換気量は同様低下をみるが、硬皮症例では最大換気量の低下度が軽く、時限肺活量の低下度も明らかに軽い。残気率は明らかに相違し硬皮症例では正常範囲内にある。しかし硬皮症例の肺線維症のないものにも肺活量、最大換気量の低下を認めるものかなり認め、硬皮症例の皮膚および筋肉の変化により胸廓および肩甲関節の運動制限と考えあわせると、硬皮症にみられるスパイログラムの変化は、これらによる呼吸運動の障害による拘束性障害が大きな役割を果たしていると考えられた。なお心臓カテーテル検査を施行しえた 1 例、動脈血ガス分析を行ないえた 2 例ではとくに変化を認めず、また臨床的に右心不全を認めた例は 1 例であつた。これらより硬皮症の肺線維症は一般にレ線上の陰影に比し呼吸機能障害は軽く、これらの障害の発現はかなり末期のものであつて、この発現の機序には一般に広くいわれている間質性肺線維症による拡散の障害のほかに、胸廓の運動制限による拘束性障害が大きな役割を占めてくるものと考えられた。

#### 〔追加〕 田村文彦(慶大石田内科)

われわれは、汎発性鞏皮症例 11 例について肺機能検査を行ない、その成績を第 129 回内科学会関東地方会で報告したのでその内容を追加する。換気機能については、約半数で拘束性障害が認められ、他は正常の換気機能を示した。一般に肺内ガス分布障害は認められなかつたが、一部正常群にガス分布障害の認められたものもあつた。11 例中、5 例では steady state 法により肺胞ガス拡散能力 Dco の測定を行なつた。その結果、拘束性換気

障害およびガス分布障害のあつた例では著明な肺胞ガス拡散能力の低下が認められた。scleroderma heart disease として死後剖検しえた症例では、とくに肺下野に肺胞壁の線維性肥厚、小血管の内腔狭窄が認められた。約6カ月の間隔で経過を追つて3回の検査を行なつた症例では、皮膚症状悪化の時期に残気量の著明な増加、残気率の上昇、肺内ガス分布の障害が認められた。

〔追加〕 横山哲朗(慶大内科)

汎発性硬皮症の場合に肺あるいは胸廓に異常を臨床的に認めるにかかわらず hyperventilation が存在しないときには動脈血  $\text{CO}_2$  分圧をぜひ測定すべきであると思う。それによつていわゆる肺胞低換気症候群の徴候を認めるか否かを検討する必要がある。

〔質問〕 瀬在幸安(日大宮本外科)

① 間質性肺線維症で呼気(expiration)の態度よりも吸気(inspiration)の機能的態度が問題である。② いわゆる door stop, phenomen をみられたか。③ 本症においては  $\text{Pa CO}_2$  の測定が必要である。

〔回答〕 吉良枝郎

間質性肺線維症が胸部レ線かなり広範に認められるが、呼吸数、分時換気量からみでの hyperventilation の状態は認められず、現在ただちに拘束性障害の状態であるとはいききれない。よつて御質問の点について現在検討していないが、われわれは胸部レ線所見の割りに機能障害は軽いということを強調したいのである。

〔質問〕 笹本浩(慶大内科)

死亡した症例の心所見に scleroderma heart disease または肺性心、いずれがあつたか。

〔回答〕 吉良枝郎

① E. K. G に関するかぎりは、sclerotic heart disease を思わせる所見は認められなかつた。② 死亡例は1例のみで、本例は肺機能を行なえる以前の症例であつたのでやつてない。

### 2321. 実験的珪肺症の研究 中島郁子(東北大中村内科)

〔研究目的〕 実験的珪肺症は多くの人により行なわれてきたが、なお幾多の課題が残されている。私はとくに珪肺の発生、進展や珪肺と結核との関係について、2, 3の検討を行なつた。〔研究方法〕 石英粉じん( $\text{SiO}_2=96\%$ )を用い、東大大学科研の粉じん吸入装置により家兎33羽(対照も含めると45羽)に吸入実験を行なつたが、家兎を2群に分け、1群(20羽)には粉じん吸入のみを、2群(13羽)はこれをさらに珪肺未形成、軽症珪肺、高度珪肺群に分け、それぞれに気管内注入法による結核感染を行なつた。〔研究成績〕 単純珪肺家兎群の吸入実験経過中、レ線所見の推移を検討した結果、吸入開始後10カ月以降で明らかな肺紋理増強を認めたが、珪肺性とみられる結節撒布を示したものは1例の

みであつた。しかし病理組織学的には単純珪肺家兎20例中13羽に肺内珪肺結節の発生をみた。結節の発生は肺野、気管支壁淋巴濾胞を比較して後者に先行する傾向にあり、また肺門部淋巴節の珪肺性変化は肺内珪肺性変化に先行し、かつ高度であつた。珪肺発生は吸入実日数、吸入時間とよりはむしろ全飼育期間、吸入停止後飼育期間の長さや密接に関係し、短時間吸入家兎でも飼育長期に及ぶと珪肺を発生し、珪酸が生体に働きかけるためにはある程度の時間を要すると知らされた。また肺炎を合併した10例中、7例にびまん性線維化巣の形成をみた。放射線弱照射を4羽に行なつたが少数例のため結論を避けたい。珪肺に付加された結核性変化はおおむね対照例に比し、病巣の密度、融合性が大、かつ滲出性傾向が強いが、このうち珪肺未形成、軽症珪肺に付加された結核は感染後長期となるに伴い逐次的増悪を示し、高度珪肺群に付加された結核は感染後著しく迅速、かつ急速の悪化を示した。しかし珪肺未形成群のうちでもとくに吸入時間短く、飼育短期間で結核感染後10日前後に屠殺した2例ではいずれも対照例に比し、結核性変化がはるかに軽く、少なくとも一時結核の進展が抑制されているかの感を受けた。〔総括ならびに結論〕 家兎珪酸じん吸入実験にさいし、明らかな珪肺性変化はレ線学的には1例、病理組織学的には20例中13例に認められた。珪肺発生は吸入時間とよりはむしろ飼育期間と密接に関連し、炎性変化の合併はびまん性線維化巣の形成を促進した。一般に珪肺に付加された結核は高度珪肺では急速な悪化を示し、珪肺未形成、軽症珪肺では逐次的悪化を示したが、珪肺未形成の時期に付加された結核で、少なくとも一時、結核の進展が抑制されるかの感を抱かせるものがあつた。

### 2322. 珪肺結核の治療効果に対する検討 三友義雄・中村善紀・高田三太・梅田義彦(日本鋼管清瀬浴風院)

①珪肺結核の治療は、化療と肺切除術の採用によりかなりの向上をみたようなので、その治療効果を結核の病状面のみならず、患者の職場条件、これに基づく珪肺進行の程度、結核合併の時期などの背景に注目しつつ検討した。② 安静(9例)および化療(21例)の治療成績：胸部レ線所見中結核の基本病変は、安静治療群に一時的改善以外の改善例が皆無なのに比して、化療の効果は認められたが、改善例は結核B型のものにかぎられた。B型中、珪肺第1, 2型のものが大部分改善したのに対して、珪肺第3型にはほとんど改善なく、珪肺粒状影の大きさ別では差をみず、患者の粉塵作業勤務年数20年をこえるものは大部分不変であつた。その他の職場条件は、症例の大部分がほぼ同一条件のため差を認めなかつた。なお全例、結核発見時にすでに珪肺粒状影の存在したものである。治療開始時の肺活量比別では、肺活量比小なるものに改善率小なる傾向があつたが、これは珪

肺第3型が肺活量比小なる群に集中したためである。その他の各病状についても検討したうえの総合判定で、安静群では経過きわめて悪く、化療群中珪肺第1, 2型の経過はよかつた。しかし、単純結核で軽快例の多いのを常とする結核B型でも、珪肺第3型のものでは化療1年後になお全例不変であつた。また珪肺第3型で結核F型のものも化療に抵抗した。③ 切除例所見：区切4例、葉切兼成形2例の手術はすべて成功して、化療では望みえない効果をあげた。しかし肺活量の消長を単純結核切除例と比較すると、葉切兼成形例では術後の肺活量減少が顕著で、術前値への復帰も不十分のようであつた。ことに珪肺第3型の1例では、術後1年にいたるも拘束性障害強く、最大換気量に中等度以上の障害を認めたのみならず、心電図で右心負荷への傾向を疑わせた。珪肺では潜在性心肺機能低下の多いことと考えあわせて、珪肺第3型の切除術は、心肺機能の面からも慎重にすべきものと思われた。④ 総括：珪肺結核に結核化学療法を行なつた場合、珪肺程度が軽ければ単純結核の場合とほぼ同等の治療効果を望みうる。しかし珪肺の程度がかなり進んでいるときは、その治療効果は単純結核に劣り、ことに結核F型で珪肺第3型の場合には、効果を期待しがたい。また、切除術後の心肺機能は、単純結核で予想される以上に低下することがありうるから、あらかじめ潜在性の障害発見に努めねばならない。

### 2323. 右横隔膜部分的突出像の疫学的考察 藤森岳夫・今川彦彦・阿部恒男(東医歯大第二内科) 塩田幸男(江戸川病)

一般住民を対象とした集団検診が大規模に実施されるにいたつたのは一昨年からである。私はその間接像を多数みているうちに、従来の集検ではほとんどみられなかつた異常所見に気付いた。それは右横隔膜部の部分的

突出像で、農村の比較的高令の女子においてかなりの頻度をもつて認めた。そこで共同研究者とともに、その数例について臨床的検討を加えた結果、その大部分が、右前内側部に限局する横膈膜弛緩症と考えられた。すなわち、いずれも高令の女子で右横膈膜の内側前方部に突出をみ、自覚症はなく、炎症性徴候や肝機能異常を認めず、肝臓も腫瘤も触知せず、透視により突出部は吸気時に著明となり、呼気時には縮小または消失する。人工気腹術施行により該突出部はその形のまま空気層によつて満たされ、肝は突出部の形態を伴つて沈下している。従来の横膈膜弛緩症の報告は、全体としての膨隆かつ左側が多く、先天性奇形とされている。今回のように右側で部分的なものは珍しいとされる(Voglのみは少なくないという)。日本での手術例は過去に約20例にすぎない。次に、その発生頻度を農村と都市(および養老施設)において調査し比較してみた。農村の対象は5,705名、都市は870名で、発生頻度は農村がはるかに高く、男子より女子に多い。性・年令別にグラフとして画くと、都市男性では一過性、可逆型を、農村女子では進行型を呈し高令となるほど多発する。かつ農村女子では腰曲り頻度曲線とも平行する。かくのごとく農村ではかなりの数に存在し、しかも潜在疾病として伏在していると思われるので、肺癌発見のための集団検診が普及される場合にはぜひ注意を要するものとする。なお、農村女子に多発する原因としては、他の研究資料から次の諸因子が考えられる。第1は農業労働における横膈膜運動の過重。第2は農業労働における前屈姿勢持続による局部的圧迫。第3に農村の多産と帯をきつく締める習慣による後天的因子、これらが重なりあつてこのような現象をきたしたのであらうと推察した。なお剖検所見についても研究するつもりである。

## 内 科 的 治 療

### 3101. 化学療法による空洞閉鎖の様式(第2報) 大島厚生・加藤洋(東邦ガサ診)

われわれは臨床的立場より化学療法によつて空洞が閉鎖する場合、a, b, c, d, e, fの6つの様式が考えられ、かつこの6型式と空洞の大きさ、形、型(学研分類)、部位、周囲浸潤との関係、再発の状況等について詳細に検討し前総会において報告したが、その後薬剤投与方法と、この閉鎖様式の関係について検討しいささかの所

見を得たので報告する。化学療法のみによつて閉鎖した空洞の治療方法を次の6治療コースに分類した。①SM・PAS・IHMS→PAS・IHMS→IHMS(特長は最初3者併用で全治療コースにIHMS連日使用している)。②SM・PAS→PAS・IHMS→IHMS(特長は最初の2者併用にIHMSを使用していないこと)。③PAS・IHMS→IHMS(特長は全治療コースにSMを使用していないこと)。④IHMS→(特長

は全治療コース単独でSM, PASを使用していない)。  
 ⑦その他の併用術式。以上5つの治療コースとa, b, c, d, e, fの6閉鎖型式の関係を追求し、どう  
 いう治療コースをしたものがどう閉鎖型式をとるかを検  
 討し次の結果を得た。① 最初3者併用から開始し全  
 治療にIHMSを連用したものの空洞は理想的なC型  
 閉鎖型式(すなわち空洞は「縮小」のみにより閉鎖する  
 様式)をするものもつとも多く、とくにKb空洞は本  
 治療コースでもつとも成績がよい。② 最初にSM・  
 PASを使用し、IHMSを使用しない場合(①治療  
 コース)は空洞がまずかなり縮小してのちに内容が充溢  
 して閉鎖する(b型閉鎖型式)をとるものが多い。Ka  
 空洞は本治療コースによつてもつとも成績がよい。③  
 SMを全経過中に全然使用しない治療コース(④治療  
 コース)はやはり空洞がかなり縮小してから内容が充溢  
 して閉鎖するものが多い。総括的にみてSM・PAS  
 ・IHMSの3者併用のほうがSM・PASの2者  
 併用よりも空洞の閉鎖は理想的なように考えられる。こ  
 とにKb空洞には最初に3者併用すべきでありKa空  
 洞は最初SM・PAS2者併用でもかなり成績はよ  
 い。

〔質問〕 児玉充雄(日大第一内科)

われわれも肺空洞の研究を行なっており、次の3点に  
 対して御教示願いたい。① 空洞閉鎖各様式時の誘導気  
 管支の状態は如何。② 空洞周囲浸潤の強度との関係に  
 ついて。③ 切除肺は病理形態学的に裏付けがある例が  
 あるか。

〔回答〕 大島厚生

① 誘導気管支の質問：われわれは臨床的な立場から主  
 として断層写真によつて追求しているので病理学的誘  
 導気管支の病態生理学的の正確な作用はこれをお  
 答えする資料をもっていないが、どなたか御教示願え  
 れば幸いである。② 周囲浸潤の関係の問題：これもわれ  
 われはあくまでX線所見を中心として単純写真、断層  
 写真を中心として検討して何故に周囲浸潤の有無に  
 より多少型式が異なるかについてはその理由を十分解  
 明する病理学的資料をもちあわせていない。③ 病理学的  
 検討の問題：これもわれわれは臨床的の観察であつて  
 病態生理学的、病理学的に他に分類できるか否か十分に  
 私自身多くの疑問をもっている、どなたか病理学的  
 に御検討、御訂正願いたい。

〔質問〕 藤田真之助

癥瘕化、石灰化の意味如何。

〔回答〕 大島厚生

これも病理学的の意味でなく臨床的のX線所見を中心  
 としての考察である。萎縮像を伴った線状ないし索状陰  
 影という大きな意味に解して頂きたい。

3102. SM, PAS, INH 無効肺結核のカナマイシ

ン・サイクロセリン併用療法 内藤益一・前川暢夫・  
 吉田敏郎・津久間俊次・中西通泰・川合満・清水明・  
 中井準・池田宣昭・吉原直方・久世文幸・田中健一  
 (京大結核治療部)

試験管内結核菌発育阻止力においてKMとCS間に  
 ある程度の併用効果が認められることはすでに報告した  
 が、試験管内におけるKMの耐性上昇に及ぼすCS  
 の影響を10%血清加キルヒナー培地により恒量置換  
 培養法で検討した成績は、KM濃度が1 $\gamma$ /ccの場合も  
 10 $\gamma$ /ccの場合にもいづれもKM単独に比してKM  
 ・CS併用のほうが著明に耐性の上昇を抑制している  
 ことを認めた。臨床成績を述べると、対象とした症例は  
 京大結核研究所および関係施設に入院中の肺結核患者で  
 いづれもSM, PASおよびINHを長期間にわた  
 って使用してなお、喀痰中の結核菌が陰性化せずもちろ  
 ん外科的療法の適応もない症例46例でKMは1日  
 1g筋注週3日、CSは1日0.5g毎日投与した。  
 喀痰中結核菌検索成績のみについて3カ月および6カ  
 月の所見を示すと、学研分類による病型でC型28例  
 中菌陰性化率は3カ月で67.9%、6カ月では74.1  
 %であつたのに対して、F型18例では3カ月でも6  
 カ月でも菌陰性化率は16.7%にとどまつた。また治  
 療開始前の喀痰中結核菌の検索所見からみると最初塗抹  
 陽性であつた症例の培養陰性化率は3カ月で36.7%、  
 6カ月で40.0%であつたが、最初塗抹陰性で培養の  
 み陽性であつた症例の培養陰性化率は3カ月で68.8  
 %、6カ月で73.3%とかなり優秀な成績を示した。  
 病型と菌所見とを組み合わせると一そう本併用療法の価  
 値ないし限界が明らかとなる。すなわち、C型で培養  
 のみ陽性であつた症例の菌陰性転化率は3カ月で75.0  
 %、6カ月で81.8%というよい成績であるのに、F  
 型で最初塗抹陽性であつた症例の陰転率は3カ月、6  
 カ月ともに7.1%にすぎなかつたのである。以上の成  
 績を総括すると、CSはKMと併用するとKMの  
 耐性上昇を遅延せしめる。臨床的にSM, PAS,  
 INH無効肺結核患者にKM・CS併用を試みて菌陰  
 性化率を検討したところ、C型の症例には相当の効果が  
 認められたが、F型でしかも治療開始前に喀痰中結  
 核菌が塗抹陽性であつた症例に対してはほとんど効果が  
 認められなかつた。われわれはこのような症例に対する  
 治療方式の評価を決定するうえには治療開始前の菌所見  
 と病型を区別して観察することが重要であると考える。

3103. 肺結核症に対するサルファ剤を含む3者併用  
 療法 檜垣晴夫・三上次郎(国病東一)

われわれはSM, PAS, INAHの3者併用療法と  
 サイアジン等SulfisoxazolとINAH, SMの3者  
 併用療法を比較し検討し、後者が前者に劣らない結果を  
 得たので報告する。対象の患者は本院の入院および外来

患者 39 名で、第 1 群：Sulfisoxazol 2 g, INH 0.3 g, SM 週 2 g, 20 例。第 2 群：Sulfdimethoxin 0.5 g, INH 0.3 g, SM 週 2 g, 11 例。第 3 群：Sulfisoxazol 2 g, INH 0.3 g, KM 週 2~4 g, 8 例。第 1 群のうち、初回治療 12 例、再治療 8 例。第 2 群、初回治療 10 例、再治療 1 例。第 3 群は全例 8 例とも再治療である。胸部レントゲン像は、学研病型分類の A 型 7 例、B 型 10 例、C 型 1 例、F 型 2 例が第 1 群、A 型 4 例、B 型 5 例、E 型 1 例、F 型 1 例が第 2 群、第 3 群は全例再治療の F 型である。〔治療成績〕治療期間最短 3 カ月で多くは 6~9 カ月であつた。血沈：各群ともはじめから正常値を呈せるもの 19 例で、不変、促進せるものは 6 例のみで他は好転した。体重：各群とも著明増加 18 例、増加 8 例、はじめから肥満せるもの 5 例で、不変 8 例、減少を認めたものはなかつた。喀痰量：はじめからないもの 11 例で、不変 8 例、増加したものなく他は消失ないし減少している。結核菌培養成績：第 1 群の陽性例 4 例とも陰性化し、第 2 群は 2 例とも陰性化し、第 3 群は 8 例中 2 例が陰性化 6 例は不変であつた。レントゲン像：著明改善 5 例、中等度改善 10 例、軽度改善 6 例で不変 12 例中 1 例のみが初回治療で他はすべて再治療患者である。耐性検査：第 3 群中陰性化しなかつた 6 例について 6 カ月までの結果は INH 耐性の上昇は全く認められなかつた。その他血液像、肝機能は全例とも治療経過中も終了後も変化は認められなかつた。以上総合し、著明軽快 20.5 %、中等度軽快および軽度軽快ともに 25.6 % で不変 28.2 %、悪化なしという成績は SM, PAS, SM の 3 者併用に劣らない成績を得たものと思う。PAS 服用のさいの胃腸障害を考えると患者にとり福音とならう。

**3104. INH-TB<sub>1</sub> 併用療法 (第 2 報) INH-TB<sub>1</sub>-SM 併用との比較について** 三方一澤・勝正孝・佐伯孝男・荒井和彦・朝倉宏・野添昇 (慶大三方内科)

INH-TB<sub>1</sub> 併用療法は INH を中心とした他の併用療法に比肩しうる治療効果を有し、実験的、臨床的に INH 耐性上昇抑制効果を認め、白血球に対する影響は INH-SL 併用とほぼ同程度であり、副作用は軽度一過性であることはすでに発表した。今回は症例数、観察期間の増大と、これに SM をも併用した 3 者併用を行なつたので、総症例 208 例のうち 6 カ月以上観察しえた INH-TB<sub>1</sub> 併用 94 例と INH-TB<sub>1</sub>-SM 併用 24 例計 118 例のみの治療成績および各群中の A・B 型の治療成績を比較してみた。以下 INH-TB<sub>1</sub> 群を IT 群、INH-TB<sub>1</sub>-SM 群を ITS 群と略す。両群の構成をみると A・B 型は IT 群で 53.2 %、ITS 群で 50 %、F 型は IT 群 17 %、ITS 群 16.5 %、初回例は IT 群 43.6 %、ITS 群 54.2 % でほとん

ど両群は相似的な構成を有していた。投与量は INH 0.2~0.3 g と TB<sub>1</sub> 0.05~0.1 g を毎日併用投与し、SM は週 2 g を併用した。学研判定基準による両群の 6 カ月と 12 カ月の治療成績の比較は次のごとくであつた。〔体温〕IT 群 6 カ月で 47.1 %、12 カ月で 33.3 % の好転に対して ITS 群は各 100 % の好転を示し、また各 A・B 型の比較でも ITS 群が優れていた。体重、赤沈値、咳嗽、喀痰のいずれにも有意の差を認めなかつた。〔排菌〕塗抹、培養成績はともに両群に差を認めず、各群の A・B 型についても同様に差を認めなかつた。〔胸部レ線所見〕両群の好転率にほとんど有意の差を認めず、A・B 型の間にも有意の差を認めなかつた。〔空洞〕IT 群および ITS 群の非硬化壁空洞と硬化壁空洞の割合はともにほぼ 6:4 であつたが、両群の空洞好転率にもまた有意の差を認めえなかつた。〔総合判定〕両群の好転率はそれぞれ 6 カ月では IT 群 61.7 % : ITS 群 58.4 %、12 カ月では 68 % : 60 % であり、さらに軽度、中等度、著明の各改善の程度を比較してみると、6 カ月では軽度改善 IT 群 27.6 % : ITS 群 29.6 %、中等度改善 IT 群 27.6 % : ITS 群 25 %、著明改善 IT 群 6.5 % : ITS 群 4.2 % であつた。また 12 カ月および両群中の A・B 型の比較についても同様に有意の差を認めえなかつた。〔副作用〕食欲不振、皮膚発疹、上半身一過性潮紅、悪心、口渴、痒痒感等を 118 例中 27 例に認めたがいずれも一過性軽度でとくに投与にさいして問題となる程度のもではなかつた。白血球数は投与前より強い貧血を有した 1 例にのみ病的減少を認めたが、休薬によりただちに正常化した。以上のごとく INH-TB<sub>1</sub>-SM 3 者併用群は症例数が少ないためか、F 熱効果が優れているほか両群の治療効果の間に今回はとくに有意の差を認めえなかつた。

**3105. 肺結核初回化学療法としての SM 0.7, INH 0.6, PAS 7.0, SI 2.0 4 者毎日併用療法** 内藤益一・前川暢夫・吉田敏郎・津久間俊次・中西通泰・清水明・川合満・中井準・池田宣昭・吉原宣方・久世文幸・田中健一 (京大結研)

〔研究目標〕耐性菌喀出肺結核患者ならびに耐性菌感染肺結核患者の発生を防止する目的で、初回化学療法においてできるだけ高率に喀痰中結核菌培養陰性化を獲得したいと企図し、掲題の方法の効果が現在の常用法に勝るかどうかを吟味した。〔研究方法〕対象：治療開始前に SM 10 γ, INH 1 γ および PAS 1 γ のいずれにも感受性菌を証明した未治療肺結核患者。術式：① SM 0.7, INH 0.6, PAS 7.0, SI 2.0 いずれも毎日投与 (ただし SM 0.7 毎日は約 2.5 カ月で打ち切つた。その後は SM 1.0 週 2 日に変更したものと SM を止めたものがある)。② SM (1.0 週

2日), INH (0.3~0.5 毎日), PAS (10.0 毎日)。  
 ③ SM (1.0 週 2日) INH (0.3~0.5 週 2日),  
 PAS (10.0 毎日)。  
 ④ INH (0.3~0.6 毎日), SI (3.0 毎日) あるいはシノミン (2.0 毎日)。以上4種の併用療法について菌培養陰転率ならびにその速度を比較し, 4者併用による基本病変および空洞の経過を観察した。今回の期間は6カ月。バックグラウンドを2種類に分けた。すなわち, 学研分類 A, B, E型にして Kx, Ky, Kz をもたないものを甲型とし, C, F型および他の病型でも Kx, Ky, Kz をもつものを一括して乙型とした。〔研究結果ならびに総括〕 甲型の6カ月後の菌培養陰転率においてはいずれの方法も大差なく優秀な成績を示したが, とくに4者併用では陰転の速度において他を引き離して優れていた。乙型においては3者法は2者法に勝り, 4者法はもつとも優秀で, 6カ月後19例全例において培養陰性となった。基本病変ならびに空洞の経過もきわめて好成績を示し, 本法の効果が単に菌陰転の高率にとどまらざることを知った。副作用は案外少ないが, 耳鳴りは軽微のものを含めて10.0%に認められた。対照として SM 1.0 週2回投与法を調べてみたが, 大きな差はなかった。今後はこれの予防方法を検索してみたいと考えている。本法において SI がどれだけ効果を発揮するかは今後吟味したいところであるが, 試験管内併用実験の範囲ではある程度の役目を演じているように思われる。

#### 3106. INH 単独療法を受けた患者のその後の経過について 梶屋富一・鈴木九五・高木成・伊藤俊美 (九大梶屋内科) 木村三男 (国療赤江) 吉原政弘 (飯塚病) 竹腰孝 (福岡県立嘉穂療)

INH または INH 誘導体の単独療法を受けた患者のうち, その後の経過の判明したものは135例である。この135例についてその後の経過を追求した。単独療法を受けたのち, 他の治療を受けることなく現在まで元気であるものが60例で, このうち2/3はいわゆる target point に達してから2年以上を経過しているものである。単独療法を受けたのち, 他の治療は受けなかったが再発をきたしたものが6例あった。残りの69例は, 単独療法を受けたのち他の治療に変更したものである。以上の135例について, 単独療法開始時の陰影, 空洞の状態および排菌の有無と, その後の経過との関係を検討した。単独療法開始時, 空洞を認めなかったものは52例で, このうち単独療法のみを受け再発もきたさないものが40例, 再発をきたしたものが4例, 他の治療法に変更したものが8例であった。再発をきたした4例は早期に単独療法を中止したものであり, 他の治療法に変更した8例のうち4例は必ずしも他の治療の必要を認めなかったものである。単独療法開始時, 空洞を認めたものは83例で, このうち単独療法のみで再

発もきたさないものは20例, 再発をきたしたものは2例, 他の治療に変更したものは61例であった。一般に硬化性空洞を有するものでは, ほとんど全例が他の治療に変更した。非硬化性の空洞を有するものでは, 一般に陰影の拡りが中等度以上のものの他の治療に変更したものが多かった。空洞の大きさと経過との間には一定の関係はみられなかった。再発をきたした2例は単独療法を早期に中止したものであった。単独療法開始時, 咯痰中に結核菌が陽性であったものは一般に空洞を証明した。そして, 結核菌陽性である有空洞者は, その後の経過において他の治療法に変更したものが多かった。とくに浸潤巣中の空洞を有する例では, その傾向が著明で, 単独療法のみを受け再発もきたさないもの12例のうち, 最初結核菌が陽性であったものはわずか2例であるが, これに対し他の治療法に変更したものでは, 最初結核菌陽性であったものが22例中16例という多数であった。しかし結核菌自体は単独療法のみで陰転するものが多く, 非硬化性空洞を有する排菌者, 単独療法により菌が陰転しないものは31例中4例のみであった。

#### 3107. Sulfadimethoxin (SD) の抗結核作用に関する実験的ならびに臨床的研究 山田豊治・今井英一・坂井英一 (北大第一内科) 原岡壬吉 (国療北海道第一) 近藤角五郎 (国療北海道第二) 宮城行雄・月居典夫 (国療札幌) 佐藤隆広 (国療帯広) 小野英夫 (国療旭川病) 田中瑞穂 (国療名寄) 小野純一 (幌南病) 奥田正治 (中央病) 高橋義彰 (日通療) 松尾良裕 (北電療)

〔研究目的〕 新持続性 Sulfa 剤 SD を用い, 一方動物実験的にその抗結核作用の病理細菌学的検索を行ない, 他方その臨床的效果を観察した。I. 実験篇〔方法〕 動物は海狸とマウスを, 接種菌株は人型結核感性菌および INH 10  $\gamma$  耐性菌使用, 海狸は菌接種 (1/100, 1/50 mg) 3 週間後から5週間, SD (5~20 mg/kg), INH (1 mg/kg) および SM (2 mg/kg) の単独ならびに SD+INH, SD (10~40 mg/kg)+SM (20 mg/kg) 併用療法を行なったのち剖検, 臓器の病変を観察し, 脾の定量培養を行ない, マウスは菌接種 (1 mg) 直後から2週間治療し生存日数をみた。〔結果〕 ① 実験的結核に対する SD 単独療法の効果は認められない。② SD-INH (併用効果は, SD 10 mg/kg+INH 1 mg/kg がもつとも優れ, しかもこれは INH 耐性菌の場合も同様である。③ SD・SM 併用療法の成績は, SM 単独群に劣り, 両剤の拮抗作用がうかがわれる。II. 臨床篇〔方法〕 ① 肺結核初回治療 75, 再治療 129, 計 204 名を, ④ SD 0.5 g 毎日+INH 0.3 g 毎日 37 例, ⑤ SD 0.5 毎日+INH 0.3 週2回+SM 1.0 週2回 23 例, ⑥ SD 0.5 毎日+SM 1.0 週2回 15 例に分け, 再治療群は主として ④ 法

により治療して、喀痰中結核菌、胸部レ像、一般臨床症状、肝機能、血液所見および副作用などを、学研判定基準により3および6カ月後に観察した。〔結果〕① 喀痰中結核菌は、塗抹では、初回治療で75%、再治療で20%、培養では、初回81%、再治療で25.7%に陰性化した。② 胸部レ像基本病変の改善は、初回のA群63.3%、B群76.2%、C群64.3%、平均67.7%であり、再治療では15.5%にすぎない。空洞に対しては、各群ともさらに良好で、初回の平均83%が好転し、再治療では18.4%が改善している。③ 体温、体重、赤沈、咳嗽、喀痰などの一般臨床検査成績も、再治療群に比べ初回群が良好である。④ 総合判定では、SD+INH+SM群の成績(61.9%)がもつともよく、動物実験と異なりSD+INH、SD+SM群の間には大差がない。⑤ 副作用では、肝機能障害18.1%、白血球減少4.9%で、治療脱落者は3.9%である。

〔追加〕東村道雄(国療大府荘)

われわれはdd系マウス、H<sub>37</sub>Rv株、マウス全身ホモゲナイズ法の組合せでは、SM(2mg 毎日)、Sulfisoxazole(20mg 毎日)の皮下注射でpositiveの併用効果がある実験結果を得た。これにINH(50γ 毎日)を加えるとさらによい結果が得られた。なおSulfisoxazole(SI)とSulfadimethoxine(SD)のin vitroの結核菌発育阻止作用はほぼ同様であるが、PABAの拮抗効果をみるとSIのほうがやや優れていた。この点(量にもよるが)SIのほうがやや優れているのではないかということがsuggestされる。

### 3108. 働きながの肺結核化学療法の効果 千葉保之

・有賀光・森岡幹・実川浩(国鉄東京保健管理所)

この報告は働きながの肺結核化学療法の効果についてレントゲン形態学的に研究したもので、休業化学療法との効果比較には次の諸点について考慮をほらつた。① 始療時の病巣が同質のものとなるような対象を選ぶこと。② 肺結核の経過は慢性で再発しやすいので長期間の観察を必要とする。したがって脱落者の少ない対象で治療中の効果はもちろん、治療終了後の再悪化についても比較しなければならない。③ 化学療法終了時の病型がその後の悪化に強く関係するので、効果の判定には終了時の病型分布の比較も必要である。以上のことから約30,000人の東京中心地区鉄道従事員の集検により、1954年から1957年までに新しく発見された肺結核患者全員の化学療法の実態を調査し、とくに始療時B型、化学療法1年以上のもの(356例)について、働きながの群(141例)、休業群(291例)に分けてその効果を比較した。前者の化学療法期間は平均26.9カ月、後者のそれは25.7カ月であつた。その結果、① 化学療法中の効果をみると、働きながの群の改善率70%、

悪化率2.8%、休業群ではそれぞれ77%、6.5%であつた。始療時最大病巣20mm未満のものだけとりあげても同様な傾向であつた。② 終了後の悪化をみると、100 person half yearで働きながの群では1.7、休業群で2.6であつた。なお両群とも終了時CC型のものからの悪化は100 person half yearで0.9~0.6であつた。③ 終了時CC型に達するものの割合をみると、両群ともほぼ同率で、とくに始療時病巣が20mm未満のものでは働きながの群45.5%、休業群46%であつた。この面からみると、ますます両群の治療効果には差がないと思われる。④ 空洞例、菌陽性例等についても検討した。以上の成績から、化学療法の効果の限界内では、働きながでも休業化学療法に劣らない効果を示すことが分かつた。(この報告の詳細は東鉄保健管理所報第7集に掲載の予定—1961.4.1.)

### 3109. 肺結核患者の短期入院に関する研究 北沢幸夫

・佐藤実(社保松籟荘) 佐藤哲郎(社保麴町診)

肺結核患者に化学療法を行なう場合に入院させて行なうべきか、外来でよいかについて検討する場合に外来治療の患者が確実に長期間治療を受けなければ比較は困難である。われわれはこの問題を検討する目的で検診で発見した患者に結核教育の意味で短期間入院させ、その後外来治療を行なつた場合の治療効果について研究し次の成績を得た。〔観察方法〕東京都政府管掌健康保険被保険者に対する結核検診の結果要医療と認めた患者に3カ月間の入院治療をすすめ、種々なる期間入院したものが151名いたが、退院後主として麴町診療所にて外来治療を行なつて経過を観察しえた117名について、入退院時の病型、外来治療中のレ線効果を検討した。〔成績〕短期入院をすすめて短期入院を希望した90名中短期入院(3カ月以内)したものは37名(41.1%)で準長期入院(4~8カ月)したものは26名(28.9%)で長期入院(9カ月以上)したものは27名(30%)であつた。長期入院を希望して短期入院したものは5名(18.5%)で準長期入院したものは4名(14.8%)で長期入院したものは18名(66.7%)であつた。したがって入院期間によつて3群に分けると、短期群は42名で準長期群は30名で長期群は45名である。この117名は男85名、女32名で年令は大半が20代、30代である。入院時の病型ではA+Bが短期、準長期、長期の各群をあわせると62名でそれぞれ25.8、24.2、50.0%でありC+Dが全部で45名でそれぞれ37.8、31.1、31.1%であり、空洞ありも全部で25名でそれぞれ12.0、32.0、66.0%であり、拡りも大きなものが長期群に多いので、短期、準長期、長期の順に重い病状であるといえる。次に退院時の病型ではA+Bが全部で17名でそれぞれ58.8、17.7、23.0%となり、C+Dが全部で90名でそれぞれ26.7、30.0、



43.3%となり、空洞ありは全部で7名に減じそれぞれ43.0, 28.5, 28.5%となつて長期群の改善が著明で準長期がこれに次ぎ短期が劣る結果となつた。退院後の観察期間は4ヵ月～1年がそれぞれ16, 14, 34名であり1～2年でそれぞれ26, 16, 11名であつて、短期、準長期、長期の順に短くなつてゐる。この観察期間中のレ線所見の増悪はそれぞれ9.5, 10.0, 6.7%であつて長期がやや低い傾向があるがもちろん有意差はなく、改善はそれぞれ35.7, 36.7, 24.4%であつてやはり長期群は他群より劣る傾向がある。不変はそれぞれ54.8, 53.8, 68.7%である。しかも増悪の大半は退院後1年以内にみられた。〔結論〕検診で発見された患者に治療を行なう場合に入院期間は3ヵ月でもそれ以上でも退院後十分な外来治療を就労下で行なえば2年間の観察期間では増悪率には差をみなかつた。さらに症例をふやし、長期間の観察を行なう必要を認める。

### 3110. 化学療法中の排菌状態（時期的排菌者の規則性について） 遠藤兼相（中央鉄道病胸部外科）

少なくとも2ヵ月以上排菌陽性または陰性の月が連続し、その前後と排菌状態を異にすると認められる時期が3回以上ある例を対象とした。治療初期より観察しえたもの（初回治療）16例、途中より観察しえたもの（継続治療）12例である。排菌陽、陰性月が混在し期の境が比較的不明瞭のものでは陽性期に厳格に区別した。観察期間中に未完了の陽・陰性期、および手術に直接して終了した陽性期はとくに断らないかぎり除外してある。各陽・陰性期の陽・陰性月数を問題にした。①陽性期陽性月数は2～7ヵ月、9～18ヵ月、22ヵ月以上の3群に分けうる。②2～7ヵ月の群では初回治療例は継続治療例と比較して2～3ヵ月の短期のものが多い。③2～7ヵ月の群のうちで初回治療例の第1回陽性期、第2回以後の陽性期、継続治療例の陽性期とだんだんに平均陽性月数が増大する。④この調査の材料では、のちに陰性期に移行する陽性期は陽性月数22ヵ月以内に移行する。⑤陰性期陰性月数で28ヵ月以上の長期のものは治療開始当初より続いているものである。⑥一度陽性期を経過してのち移行した陰性期がまた陽性期に転ずるものは22ヵ月以内に移行するものと多くである。⑦陰性期陰性月数の平均は陽性期陽性月数の平均より大である。⑧同一例で2回以上陽性期を繰り返す例についてその最大のものと最小のものとの差（幅）と各陽性期陽性月数の平均との間に正の相関関係が認められる。⑨また平均/幅の比は幅が増大するにつれてやや低下する。⑩陰性期陰性月数について同様の操作を行なうと同様に正の相関関係が認められる。⑪幅7ヵ月以下平均値も7ヵ月以下の群と幅7ヵ月以上平均値も7ヵ月以上の2群が認められる。⑫陰性期陰性月数を2～5ヵ月の小群、6～9ヵ月の中群、10ヵ月

以上の大群に分けると、多くの例が小中の組合せと小大の組合せのいずれかになる。前者が小幅小平均群、後者が大幅大平均群となる。⑬厳格に区別した陽性期の前後の陰性期中に陽性期に接して孤立的な排菌月をみることがある。陽性期の端より孤立的排菌月にいたるまでの陰性月数は1～3ヵ月のことが多い。⑭陽性期をこの点まで拡大して考えると全例に34回のレントゲン写真上シュープが認められるが、そのうち32回までが排菌陽性期に重なつて起こつたことになる。

### 3111. ストレプトマイシンの副作用に関する研究 林 裕・若山晃・笠島和男（自衛隊中央病内科）

SMの副作用をおおむね3項に分類すると第1に第8神経障害、第2に全身性アレルギー性障害等で両者はかなり重大な症状で多くの場合その中止を要し、いわばMajor-Toxicityというべきでこれについては多くの発表がなされているが第3の一過性に発現する頭痛頭重、しびれ感、耳重圧感、その他の症状—Minor-Toxicity—は比較的軽く後遺障害がないため研究報告が少ないが、これは相当に頻度が高くときには患者に与える苦痛が大きくSMの減量または分割注射を要することもある。われわれは昭和33年6月より35年6月まで2年間にわたり自衛隊中央病院入院および外来の結核患者255例についてSM注ごとに副作用の有無、種類、強さ等を問診により収録し、全注射回数に対する発現率、気候の変動による影響、さらに4種の副作用軽減のための薬剤の効果、Desoxy-SMと複合SMとの比較等を調査研究した。症例は病院の特質上大多数が男子で年齢は16～51才で全注射回数は7,521回である。成績は、なんらかの副作用のみられる例は4,937件66%に及び、うち頭痛頭重38%について顔面しびれ感34%が多い。持続時間は4時間を境として半々で3%は20時間以上続いている。症状の強さと持続時間は製品と関係がありM社製品は強く比較的短時間で消失し、N、K社製品は比較的弱いが長時間続くものが多い。発現率推移と季節との相関関係は明らかかなものを見出だせなかつた。Desoxy-SMと複合SMはそれぞれ71%、64%の副作用発現を認め大差ないが全体としてDesoxy-SMのほうが弱く時間が短い。副作用軽減のためのPancalは著効20%、有効30%、やや有効30%、無効20%で著明な時間短縮がみられ、Hepathormon著効10%、有効10%、やや有効30%、無効50%、Condoronは1%溶液でSMを溶解して用いたが著効、有効0%、やや有効90%、無効10%で強さも時間もともに軽減がわずかであつた。次にP.A.G.の効果はわれわれが偶然の機会に発見したもので、すなわちたまたまSM使用中の患者で助間神経痛を訴える症例に使用したところ、これまでSM注ごとに自覚した諸症状が消失し患者から注射を熱望して

きたことによる。その後さらに症例を追加し 23 例に使用、著効 26 %、有効 39 %、やや有効 26 %、無効 9 % であつた。本剤は 1 cc 中グルタミン酸 14.7 mg・アスパラギン酸 13.3 mg・プロカイン 23.6 mg から成つているがいずれに効果があるかを塩酸プロカインのみで試験したが全例無効であつた。

〔質問〕 吉沢久雄（慶大内科）

SM とヘパトルモン、コンドロンその他の薬剤をいかに患者に投与されたか。SM と溶解したのか、あるいは別個に注射したのか。

〔回答〕 笠島和男

各種副作用抑制剤の使用法は、SM と混合することなしに同時に併注している。また 1 %コンドロンのみは蒸溜水を用いず SM を 3 cc で溶解している。

### 3112. 結核菌体抽出物質（丸山）の実験的海豚結核症に与える影響について 塩原哲・長倉勇四郎・常石三郎・沢渡健之助（国病清瀬病）

〔実験目的〕 実験的海豚結核症に対する結核菌体抽出物質、いわゆる丸山ワクチン注射の影響、ならびに SM との併用効果を検索したので、ここにその成績を報告する。〔実験方法〕 体重 450 g 前後純系海猿 90 匹に、 $H_2Rv$  菌（予研究室橋株）0.0 1 mg を左側腹壁皮下に接種、5 週放置後、生き残つたものを 8 群に分けて加療を行なつた。加療直前に 5 匹を屠殺剖検し、強い病変を確認した。A 群：無処置対照。B 群：SM 5 mg 週 2 回皮下注射。C 群：ワクチン 100 倍液 1 cc 週 1 回皮下注射。D 群：ワクチン 1 万倍液 1 cc 週 1 回皮下注射。E 群：ワクチン 100 万倍液 1 cc 週 1 回皮下注射。F 群：SM 5 mg 週 2 回と丸山ワクチン 100 倍液 1 cc 週 1 回併用（B 群 + C 群）。G 群 SM 5 mg 週 2 回と丸山ワクチン 1 万倍液 1 cc 週 1 回併用（B 群 + D 群）。H 群：SM 5 mg 週 2 回と丸山ワクチン 100 万倍液 1 cc 週 1 回併用（B 群 + E 群）。以上 8 群について観察しながら、13 週で全群を屠殺、次の成績を得た。途中死亡したものはその都度、剖検、培養を行ない成績に加えた。① 加療中の動物死亡は、 $E > A > D > C$ 、 $F = G = H = B = 0$  であつた。② 体重増加は、 $C > D > A \geq E$ 、 $B > F = G > H$  の順に著しかった。③ 接種潰瘍（局所）の大きさは、 $E > A \geq D > C$  の順に大きく、 $F = G = H = B$  であつたが、F 群では膿瘍が 13 週まで存した。④ 局所淋臓腺は、“ワ” 単独 3 群ではいずれも A 群と同様大きく、併用群では 6 週で消失した。⑤ 内臓病変の肉眼所見は、 $A > E > D > C$  で、C 群もつとも軽度、また  $G = F = H = B$  はほとんど等しかった。⑥ 臓器定量培養成績および脾重量も上記肉眼所見にほぼ平行した。⑦ 淋臓腺の病理所見では、肺門、肝門の乾酪病変について検討すると、全体として“ワ” 単独より SM

併用群に少なく、とくに C 群に壊死も小さい。⑧ 肺、肝、脾の病理所見では、 $A \geq E > D > C$ 、 $F > G \geq H > B$  の順に進展傾向少なく、とくに“ワ” 単独間では C 群に、併用間では H 群に治癒傾向を多く示した。⑨ 結論：実験的海豚結核症に丸山“ワ” を投与し影響を調べた。死亡数、体重増加、菌接種局所、臓器定量培養および病理所見等において、対照無処置 A 群に比し有効な成績を示し、とくに高濃度 C 群に著明であつた。併用群間では、むしろ低濃度“ワ” を併用した H 群がよいように思われる。最終的には SM 単独および併用群は“ワ” 単独より優れているが、対照無処置 A 群よりは明らかに有効であると思われる。

〔追加〕 北沢幸夫（社保松嶺荘）

SM を単独に使用したようだが、週 2 回方法にも丸山ワクチンが劣つている。さらに併用群が SM 単独と同程度の成績であつて相乗作用がみられない。われわれの従来の再感染家兎治療実験では感作群よりも感作+化療群（単独または併用）が勝つている。すなわち相乗作用が認められる。したがつて丸山ワクチンの治療効果は実験的に認められるが、その効果が化療によつておおわれてしまうところに（相乗作用が認められない点に）さらに改良検討の余地があると思う。

### 3113. 肺結核初回治療例における Neo-TB-Vaccin（丸山ワクチン）と化学療法剤の併用療法の経験 若林三圭・中野真一・井幕真哉（白十字会鹿島サナトリウム）

対象症例は初回治療およびそれに近い症例を選び、男女あわせて 23 例について学研分類に従つてその経過を観察した。SM を含む 3 剤併用化学療法の初回治療例についても比較検討を行なう必要上、学研分類で病型、病変の拡り、空洞等大体似た症例を選びその対照例とした。この症例数は 25 例である。なお血沈、検痰、末梢血液像、肝機能等についても月 1 回検査した。その結果を胸部 X 線像に重点をおくこととした。すなわち胸部 X 線像における効果では、学研分類 A、B 両型において基本病変および空洞の改善の経過は、SM を含む 3 剤併用療法と同程度の改善を示したが、CB、T 型では両者ともに著明な効果は得られていない。痰中結核菌陰性化の成績は SM を含む 3 剤併用療法が、わずかによい結果を得た。血沈、体重、体温の変化は両者ともに同程度で、肝機能、末梢血液像等にはみるべき変化はなかつた。なお Neo-TB-Vaccin の副作用は現在までのところ、認められなかつた。〔研究目標〕 肺結核の治療に一般的に効果のある方法として SM を含む 3 剤併用が用いられている。しかし SM 治療にはある程度の限界があり、しかも SM には多少なりとも副作用を認め、病巣の如何により濃縮化して手術のやむなきにいたるものもあり、さらに SM 耐性が出現するにいたつて

は治療上はなほだ困難な問題を提供することになる。われわれはここに Neo-TB-Vaccin を使用する機会を得たので、初回治療例に対し Neo-TB-Vaccin と SM を除く他の結核化学療法剤との併用療法を行ない、これと SM を含む 3 剤併用療法との効果を比較検討したので報告し、大方の御批判を乞う次第である。〔研究方法および結果〕 Neo-TB-Vaccin と併用する薬剤は INAH 系薬剤, PAS, Si とし, Neo-TB-Vaccin は型のごとく毎週 1 回 0.5 cc より始め、次第に漸増し 1.0 cc を維持量として皮下に注射した。〔総括〕 Neo-TB-Vaccin (丸山ワクチン Nr. 151~153) と INAH 系, PAS, Si の併用療法の効果は、初回治療例については SM を含む 3 剤併用療法の効果と同程度と考えられる。しかも SM 耐性、副作用等の点からみて、Neo-TB-Vaccin は肺結核初回治療例に使用すべき価値あるものと考えられる。

〔追加〕 近藤宏二 (中野駅前診)

頸部淋巴腺結核 12 例に丸山ワクチン週 1 回皮下注射を行ない、縮小効果の著しいことを認めている。従来の化学療法剤の局所注射療法より優れているような感じを受けるものがあつた。

〔追加〕 木村良知 (阪府立羽曳野病)

いわゆる刺戟療法の意義は化学療法剤をもつてする治療によつてもなお打ち破ることのできない壁をこれらの製剤の併用によつて打ち破ることにその価値が見出されるものとする。かかる意味においてわれわれは化学療法によつてある程度改善したがなお空洞等が残存してこれ以上改善を期待しがたい症例 18 例を対象として丸山抗原と諸種化学療法剤の併用を試みた。その結果 X 線基本型では 1 例に中等度改善と、空洞では 1 コが半分くらいに縮小、3 コに少しは縮小したものを認めたが、全般的には期待したほどの効果を認めることができなかった。今後さらに投与方法等検討の要あるものとする。

### 3114. 肺結核症に対するメチール抗原治療に関する研究 (第 3 報) 遠隔成績について 山形豊・菊地一郎・吉田綾子 (国療官城)

1~9 年の間、種々の化学療法を受けてもなお排菌の止まらない慢性空洞性肺結核患者 48 名に対して、メチール抗原と抗結核剤との併用療法を 1 年間行ない、その治療終了直後の成績は、第 34 回結核病学会総会において発表した。今回は本治療を受けた患者について、その後 1~2 年間なんらかの化学療法を行ないながら、体重、血沈、排菌状態、胸部レ線像ならびに耐性等について治療直後の成績と比較観察したが、この間に 14 名が外科療法を受け、また 8 名が死亡したので、これらの切除肺ならびに剖検肺の組織学的所見についてもあわせて報告する。本治療開始時の病型ならびに耐性の状態は基本型では線維乾酪型、空洞では硬化壁のものが多く、それ

ぞれ 27 名、43 名である。耐性では SM 10  $\gamma$  以上のもの 42 名、PAS 10  $\gamma$  以上のもの 31 名、INH 1  $\gamma$  以上のもの 25 名である。血沈は 3 名が促進を示したほかは治療直後とあまり変りがない。体重については、減少例が 16 名で治療直後より多くみられる。排菌状態については、陰性化~減少例が塗抹 23 名、培養 21 名で治療直後とあまり変りがない。耐性の推移では、SM, PAS, INH の耐性上昇例がそれぞれ 17 名、18 名で治療直後より増加しているが、PAS 耐性は治療直後に比して変化がみられない。レ線像については、基本病変では 4 名増悪を示しているが、このうち 3 名は死亡例で、そのほかは不変であつた。空洞については著明改善 2 名、中等度改善 2 名、軽度改善 6 名で治療直後に比して著明改善例がみられる。拡大例は 6 名で治療直後より多くみられる。切除肺の組織所見については、滲出性傾向が全くなく、空洞壁の治癒傾向の認められるものでは治療前血沈は軽度促進程度、基本型では線維乾酪型のものであつた。これに反して一般に滲出性に傾いており、気管支にも相当の変化のみられるものでは治療前血沈が中等度以上促進しており、SM, PAS, INH にそれぞれ高度耐性を有し、レ線上重症混合型~浸潤乾酪型であつた。以上の成績よりみて、メチール抗原と抗結核剤との併用療法は、重症であつても臨床症状が比較のおちついており、耐性では SM, PAS, INH に高度耐性がないもの、レ線上線維乾酪型のものに 1 年以上の治療継続が望ましいと思われた。

〔追加〕 河盛勇造 (熊大)

昨年の胸部疾患シンポジウムで報告したが、メチール抗原を抗結核剤に併用し、70 例ほどの症例を治療する研究を、堂野前・貝田・北本・岩崎・篠原・河盛が協同して行なつた。その結果基本病変には大した変化はみられないが、空洞、結核腫はそれまでの化学療法のみでは変化がみられなくなつたものにも、透亮化、薄壁化、一部には囊胞化もみられる働きがあつた。今後投与方法と治療対象の選択を検討すれば、外科的切除療法を余儀なくされた症例の一部に用いて、化学療法の効果を増強しようのではないかと考える。

### 3115. 肺結核病巣に対する刺激療法の研究 山本利雄 (三重大胸部外科)

われわれはかねてから結核性反応の基本反応形式について種々検討を続けてきたのであるが、今日までの基礎的研究結果から、肺結核病巣の安定化機転と、これらの病巣を吸収癒着化するための条件と方法を理論的に確立し、それらの理論を動物実験によつて実証してきた。そこでこのようにして確立された方法を約 70 例の肺結核症例に施行して有意の結果を得たので、肺結核病巣に対する刺激療法として総括して報告した。① 刺激療法施行にさいして、基本となる抗結核化学療法剤は Hydra-

zide を主としたものである。Prednisolone を併用した刺激療法第1法は症例が少なくかつ期間も短いので、これらの成績が単に Hydrazide のみを使用したものより優れているかどうかはなお明言のかぎりではないので個々の症例の経過を詳細に検討してみた。その結果非硬化性病巣に対しては癩痕性治癒の促進にかなりの効果があり、その作用機序は、単球を主とした慢性的炎症過程を、多核白血球を主とした急性の炎症形式に修飾することによるものと考えられた。かかる作用機序をもつがゆえに、炎症のほとんど消退したと考えられる硬化性病巣に対してはほとんどその効果をみることができなかつた。③ このような硬化性病巣に対しては、刺激療法第2法である旧ツベルクリンを使用することによつて病巣反応を惹起せしめ、周焦炎の起こるのをまつてのち、Prednisolone 療法に切りかえることが、非常に効果的な手段であると考えられた。④ Glycyrrhizine は病巣

の肉芽形成の促進に役立つことが認められた。⑤ このような刺激療法施行にさいしては、若干の副作用（とくに旧ツベルクリン使用時における局所の発赤腫脹、全身倦怠、発熱、咳嗽発作、頭痛等）をみたが、われわれがもつともおそれた新しい病巣の出現という合併症を1例もみながつたことは強調されねばならない。以上の臨床成績はその数も少なくかつその期間も短く、そのうえあらゆる新しい試みの基本的態度として、安全性の確保という立場から、きわめて安定した小病巣を多く選び、非常に用心深く各種の治療が行なわれたわけである。この点今回は個々の症例の経過の追究に重点をおかざるをえなかつたのであるが、これら困難な条件下に行なつたことを前提として本成績を検討するとき、刺激療法は今後なお大いに検討される価値を有するものであることを確信する。

## シンポジウム (6) 1314 TH

### 3116. 1314 TH の試験管内結核菌発育阻止力およびその耐性に対する研究 多賀一郎・大山馨(富山県立中央病) 木村隆徳(福岡県衛生部)

〔研究目標〕 われわれは 1314 TH の結核菌発育阻止作用と耐性菌出現の状況ならびに、耐性菌の出現が他の抗結核剤との併用により遅延されるかどうかという点について試験管内実験を行なつた。〔研究方法〕 ① 使用培地は Youmans 培地を用いた。② 発育阻止実験には H<sub>37</sub>Rv, SM-R, PAS-R, INH-R, SM・PAS-R, SM, INH-R, CS-R, SM・PAS・INH-R および TBI-R の9株であつて、接種菌量は 0.01 mg, 判定は3週後を最終判定とした。③ 耐性出現は最低発育阻止濃度の1段下に発育した菌を次の代に接種するという方法で順次に高濃度の 1314 TH に発育する菌を得ていつたが、同時に SM 0.5  $\gamma$ /cc を添加したもの、PAS 0.5  $\gamma$ /cc, INH 0.03  $\gamma$ /cc, CS 5  $\gamma$ /cc を添加した5組の培地を用いて 1314 TH に対する結核菌の耐性出現の状況を観察した。〔実験成績〕 I) 試験管内発育阻止実験成績：① H<sub>37</sub>Rv, PAS-R, INH-R, CS-R, SM・PAS-R, SM・INH-R, SM・PAS・INH-R は 0.3  $\gamma$ /cc から 1  $\gamma$ /cc で発育が阻止された。② TBI-R は 3  $\gamma$ /cc で発育が阻止された。II) 本剤に対する結核菌の耐性出現とその推移について観察した結果は、① 7代で 1314 TH 10

$\gamma$ /cc に、10代で 20  $\gamma$ /cc に発育する菌株が得られた。② SM 添加培地では7代で 5  $\gamma$ /cc, 10代で 20  $\gamma$ /cc の培地に発育が認められた。③ INH 添加培地では7代で 5  $\gamma$ /cc, 10代で 10  $\gamma$ /cc に発育する菌が認められた。④ PAS 添加培地では7代で 3  $\gamma$ /cc, 10代で 5  $\gamma$ /cc に発育する菌が認められたにすぎない。⑤ CS 添加培地では7代で 5  $\gamma$ /cc, 10代で 10  $\gamma$ /cc に発育することが認められた。以上のことから 1314 TH に対して結核菌は比較的容易に耐性を得るが、PAS・INH・CS の併用は耐性の出現を遅延させるようであるが、とくに PAS がその点において効果があるようである。〔総括ならびに結論〕 Youmans 培地を用いて 1314 TH の抗結核菌作用および耐性出現の状況について検討し次のようなことを知つた。① 1314 TH は TBI-R を 3  $\gamma$ /cc で発育阻止したが他の菌株は 0.3  $\gamma$ /cc から 1  $\gamma$ /cc で発育が阻止された。② 1314 TH は Youmans 培地上でも比較的容易に耐性菌が得られるが、PAS, INH, CS とくに PAS の併用によつて耐性菌の出現速度は遅くなる傾向が認められた。

### 3117. 結核菌の 1314 TH 耐性獲得とその阻止 金井次郎・土持隆彦・松崎武寿・副島林造(熊大河盛内科)

〔研究目標〕 抗結核剤 1314 Th に対する結核菌の耐性獲

得状況を知るために、基礎的、臨床的実験を行なった。  
 [研究方法] ① 臨床実験：Th 投与患者 31 例中、投与開始前菌陽性のもの 22 例について、小川培地および Kirchner 半流動培地により、治療期間中毎月 1 回、Th 耐性検査を間接法により行なった。② 試験管内実験：人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株および H<sub>2</sub> 株を用い、Dubos 液体培地により Th 耐性獲得状況を、Th 単独の場合と INH 0.005 γ, PAS 0.1 γ, SI 10 γ, SM 0.1 γ, KM 0.1 γ, PZA 10 γ をそれぞれ恒量添加した場合とについて、1 週間隔の増量継代法により比較した。また INH 耐性上昇に対する Th の併用効果をみるために、INH 単独と Th を 1 γ 恒量添加した群とについて、同様に 1 週間隔の増量継代法により比較した。  
 [研究結果] ① 臨床実験：Th 投与前菌陽性 22 例中、小川培地では 5 γ まで発育し 10 γ で阻止されたもの 7 例、10 γ に発育し 50 γ で阻止されたもの 15 例であり、4 カ月目に 50 γ 耐性を示すもの 2 例を認めたが、7 カ月目までそれ以上の耐性を示すものは出現しなかつた。Kirchner 半流動培地では、投与前 0.5 γ に発育し 1 γ で阻止されたもの 16 例、1 γ に発育 5 γ で阻止されたもの 6 例であり、1 カ月目に 2 例が 5 γ 耐性を示したが、以後 7 カ月目までそれ以上の耐性上昇は認めなかつた。② 試験管内実験：H<sub>37</sub>Rv 株では、INH, PAS の併用は Th 耐性上昇に阻止効果を認めなかつたが、SI, SM, KM, PZA はやや効果を認めた。H<sub>2</sub> 株では、SI, PAS はかなりの阻止効果認め、SM, KM, PZA もやや効果を認めた。H<sub>37</sub>Rv 株で INH 耐性上昇に対する Th の併用に阻止効果を認めなかつた。  
 [結論] ① Th 投与患者について、治療期間中毎月 1 回、Th 耐性の検査を行ない、7 カ月目まで高度耐性菌の出現は認めなかつた。また、培地により発育阻止濃度に差のあることを知りえた。② 試験管内実験で Th 耐性阻止に対する他薬剤の併用効果は、H<sub>37</sub>Rv 株では INH・PAS は効果なく、SI・SM・KM・PZA にやや効果を認め、H<sub>2</sub> 株では INH は効果なく、PAS・SI にかんがりの効果を示し SM・KM・PZA もやや効果あり、菌株により差のあることを知りえた。③ H<sub>37</sub>Rv 株で INH 耐性獲得に対する Th の併用は阻止効果を認めなかつた。

3118. 1314 Th の血中濃度とその副作用 三輪清三・福永和雄・砂山孝・関隆・川口光・松田松久・西村弥彦(千葉大三輪内科) 湯田好一・山崎昇(国病千葉) 堀部寿雄・北沢幸夫(健保松嶺荘) 斉藤広・宮崎隆次・山口覚太郎・杉田喜久寿(千葉県立鶴舞病) 石塚正治・大久保哲夫・池上晴介(栃木県上都賀病) 鈴木和夫(千葉県東陽病)

新しい抗結核剤 1314 Th の臨床効果、ことに血漿中濃度および副作用について検討した。対象は三輪内科およ

び関係病院入院患者で、1314 Th 3 カ月治療を受けた 23 例、および 1 回投与後の血漿中濃度を測定した 72 例である。[検査方法] 血漿中 1314 Th 濃度は 2% 寒天加 Kirchner 培地を用いて直立拡散法により測定、接種菌量は培地当たり 0.01 mg, 判定は 2 週間後に行なった。[研究成績] 1) 血漿中濃度 ① 1314 Th 500 mg 投与 41 例の血漿中濃度は 2 時間値最高 7.1 γ, 平均 2.5 γ, 4 時間値最高 7.2 γ, 平均 3.6 γ, 6 時間値最高 6.4 γ, 平均 2.5 γ であり、4 時間値が最高のものが多く、2 時間値では約 1/3 は阻止帯がみられない。② 製品により Coating の厚さに差があり、3 製品を A, B, C 群に分けると、もつとも厚い C 群と薄い A 群には差があり、C 群では、血漿中濃度は 2, 4, 6 時間値とも 2 γ 以下であつた。③ 300 mg 1 回投与では 4 時間値の最高 4.7 γ, 最低 1.9 γ, 200 mg 1 回投与群では 4 時間値は 1.5 γ である。④ 200 mg 投与後 6 時間で 200 mg を再投与しても血漿中濃度はとくに上昇はみられず阻止帯の出る最低の濃度である。300 mg の 6 時間後の再投与では、再投与 2 時間後 3.3~4.2 γ と著明な上昇がみられる。⑤ 1314 Th の血漿中濃度と INH 不活性化との関係は、slow intermediate, rapid inactivator に分類してもとくに 1314 Th の濃度に差は認められない。2) 副作用 ① 1314 Th 投与 3 カ月を経過した 23 例で副作用を認めなかつたのは 6 例、認めたものは 17 例である。もつとも多いのは食思不振および悪心 16 例、そのほか腹部膨満感、上腹部痛、頭重感、血痰などがみられた。ウロビリノーゲンの陽性化 2 例以外は、諸検査成績ではとくに異状は認められなかつた。副作用のため投与を中止したのは 1 例のみである。② 300~600 mg 1 回投与 72 例では胃部灼熱感 5 例あつたが、その他の副作用はほとんど認められなかつた。③ 1,000 mg 投与 4 例では全例に頭痛頭重感、異臭感、悪心、嘔吐、羞明を認めた。このため胃の直接刺激症状以外に中枢性の副作用があると思われる。④ マウスを用い急性中毒症状を阻止する薬物を検索したところ、アザサイクロノールがもつとも安全有効であつたので臨床的に試用したがまだ十分な効果は認められないので目下検討中である。[結論] 1314 Th の有効血漿中濃度を得るには 1 日 600 mg 3 回分割投与以上の量が必要である。INH の rapid inactivator の例でも、血漿中濃度はとくに差はない。副作用は胃腸障害を主として大部分の例に認められるが、投与中止せねばならぬ例は少ない。

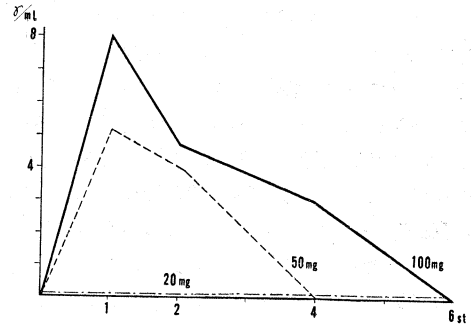
[追加] 1314 Th の生物学的血中濃度 小森宗次郎・原耕平・吉田誠・渡辺秀夫・川原和夫(長崎大畿島内科)

1314 Th の血中濃度は抗酸性消失、直立拡散法、スライド培養法等により行なわれているようであるが、われ

われは Kirchner 寒天培地 (Difco Bactagar 2.5 % 加) を用いた直立拡散法で測定を行なった。家兎では 10, 20, 50, 100 mg / 匹と投与量の増加に伴い、血中濃度が上昇する様がよく現われた。1314 Th 治療患者中 12 名について 250 mg 投与の場合は全例血中濃度は現われなかつたが、500 mg の投与では 4 時間目にもつとも血中濃度が高まる傾向がみられ、また個体差が大きく血中濃度を証明しえないものから (2 例)、4 時間値 14 γ, 6 時間値 17 γ というような高濃度を示すものもあつた。これら血中濃度と INH 血中濃度との間には相関関係を認めることは少なく、また血中濃度の高低と副作用の発現との間にもあまり密接な関係を認めるものは少なかつた。本実験は種々の病型の患者について行なつており、しかも 1314 Th 治療中の併用薬剤についても多岐にわたつたために総合判定のさいに同一条件のものが少なかつたためか、1314 Th の血中濃度が高いものが必ずしも治療上効果を認めたというような関

係も認められていない。以上のことから 1314 Th で治療するさい、たとえ 1 日 500 mg 投与をするにしてもこれを 2 回に分けて投与するか、または 1 回に一度に投与すべきかということは副作用の発現とも考えあわせて今後検討されるべき問題と思われる。

1314 Th 血中濃度 (家兎)



1314 Th 血中濃度

症 例	基本病型	1314 Th 血中濃度						INH 血中濃度			胸部X線基本病変	咯 痰 菌 中 培 養	総 合 判 定
		250 mg			500 mg			2 4 6					
		2	4	6	2	4	6	2	4	6			
■	F	0	0	0	0	0	0	/	2	0.5	3	3	IV
■	F	0	0	0	4	7.5	3.5	1.8	0.9	0.5	3	5	IV
■	C <sub>2</sub> Ky <sub>2</sub> Ky <sub>3</sub>	0	0	0	0	7.5	3.0	2.0	1.7	0.8	3	3	IV
■	C <sub>3</sub> Kc	0	0	0	5	4.5	3.7	—	—	—	2 a	2	IV
■	C <sub>2</sub> Kx <sub>1</sub> Kx <sub>2</sub>	0	0	0	0	4.7	0	—	—	—	3	3	IV
■	C <sub>2</sub> Ky <sub>1</sub>	0	0	0	0	0	6	—	—	—	3	3	IV
■	B <sub>2</sub> Ka <sub>3</sub> Th. Re	0	0	0	0	10	4.5	3.2	1.4	0.6	2 b	1	III
■	B <sub>2</sub> Kb <sub>1</sub> Kb <sub>2</sub>	0	0	0	0	4	0	5.0	4.6	2.5	2 b	1	III
■	B <sub>2</sub> Kb <sub>2</sub> Kb <sub>3</sub>	0	0	0	0	2.5	3.0	2.0	0.7	0.3	1	2	IV
■	B <sub>3</sub>	0	0	0	6	14	17	0.5	0.5	0.3	3	2	IV
■	B <sub>2</sub>	0	0	0	0	0	0	—	—	—	3	0	IV
■	B <sub>2</sub> Kb <sub>1</sub> Kb <sub>3</sub> Th	0	0	/	0	7.5	5.5	—	—	—	3	2	IV

3119. 1314 Th と INAH 併用 6 カ月間の使用成績 (第 2 報) 臨床諸検査成績とくに 1314 Th ならびに INAH の血中濃度について 大淵重敏・藤森岳夫・大貫稔・野寺修・静谷晴夫・須田吉広・三好潤子・斎藤隆 (東医歯大第二内科)

難治肺結核患者、とくに 3 者耐性例に対する化学療法が重要かつ困難な問題とされているが、INAH 耐性者に有効とされる 1314 Th を試みてその価値を検討する機会を得たので、第 1 報にその臨床効果と副作用について述べる予定であるが、本報では、臨床的観察と平行して行なつた各種検査成績の中でとくに血中 1314 Th 濃度ならびに血中 INAH 濃度を中心にして報告する。〔研究方法〕 対象は第 1 報に述べると同じものであつ

て、観察期間は 5 カ月以上 10 例、6 カ月以上 8 例。薬剤投与方法は 1314 Th 1 日 0.5 g を朝夕 2 回に分服させ、これに INAH または IHMS を併用し、1 例にはさらにサイクロセリン 1 日 500 mg を併用した。施行した検査項目は、1314 Th および INAH の血中濃度測定、血液諸性状、肝機能、心電図、自律神経機能、副腎皮質機能、フリッカーなどの臨床生理、生化学的検査、ならびに生物学的検査である。〔研究結果〕 小川式直立拡散法による血中 1314 Th 濃度測定によれば、4 時間値にピークを示すものが多く、効果あるいは副作用との関係については症例も少なくはつきりした関係を見出だすことはできなかつた。また小川培地による血中 1314 Th 濃度測定にはその測定限界になお問題が

あり、今後液体培地による測定と比較することによつて十分な検討が必要と考えられる。1314 Th 250 mg 併用による血中 INAH 濃度に対する著しい影響は認められなかつた。臨床的好転例には、INAH 10 mg/kg 投与時の血中 INAH 濃度が比較的高いものが多い結果を得たが、例数も少ないので今後さらに例数を加えて検討する必要があると考える。そのほか全例に A/G, アルブミンの増加を認め、とくに好転例にその傾向が目立つたが、症状好転に伴う 1 つの現象と考えるべきであろう。その他の諸検査成績についてはとくに異常な変動はみられなかつた。

**3120. 1314 Th に関する研究 (第 3 報) 尿中赤紫螢光物質について (その 2)** 山本実・山口亘 (阪府立羽曳野病) 高橋洋一・刀禰健治 (阪大第三内科)

われわれは先に 1314 Th 内服者尿をアンモニアアルカリ性でメチルエチルケトン (MEK) で抽出すると、このものは紫外線の照射により著明な赤紫螢光を生ずることを報告したが、今回はさらにこの螢光物質について検討を加えたので報告する。本剤毎日 750 mg 内服中の結核患者尿を一方はそのまま減圧濃縮し、他方はアンモニアアルカリ性 MEK で抽出濃縮し、東洋濾紙 No. 51 を用い BEW で上昇法で展開してみると、両者ともに 2 つの赤紫螢光物質をほぼ同じ Rf のところに認め、このものは MEK と反応して生じたものではないと考えられる。次に同じく本剤内服中の重症結核患者 1 例の尿の MEK 抽出物を PPC で展開すると 3 つの赤紫螢光物質を認め、これについて種々の呈色反応を実施した。また、別の患者の尿につきその MEK 抽出物を酢酸ブタノール水で展開したところ、やはり 3 コの赤紫螢光物質を認め、種々の呈色反応を実施した。以上の成績から考えて、トリプトファンの中間代謝産物と一致するとは考えられないが、とくにアントラニール酸は、その螢光色調と Rf より近似しているので、さらに詳しく検討したところ、アンモニア・ブタノール水で展開してみると、全く Rf を異にした。また Fe<sup>+++</sup> 反応が陰性の点から V<sub>2</sub>B<sub>6</sub> 代謝産物とも考えられない。次にボルフィリン体と鑑別するため、PPC より螢光部分を切り取りクロロホルムで抽出して検討したが、いわゆる Soret 帯を認めなかつた。次に現在までに入手した 1314 Th の誘導、 $\alpha$ -エチル・イソニコチン酸および 1314 Th の Jod Methylat はいずれも螢光を認めないが、後者を苛性アルカリ性で赤血塩酸化を行なうと強い赤紫螢光物質の生じることを認め、さらに 1314 Th の Jod Methylat を合成し、これを酸化しエーテルで抽出し濃縮して尿中赤紫螢光物質と同時に PPC で展開してみたところ、3 種の溶媒いずれにおいても、非常に近い Rf を示す赤紫螢光物質を認めた。このことからこのものが 1314 Th の代謝産物として尿中に排泄されてい

る可能性が大であると考えられる。次に家兎に 1314 Th 100 mg あるいは同時に Glycine を 1.0 g 胃内注入しその尿につき検討したが、人間における赤紫螢光物質を証明しえなかつた。

**3121. 肺結核に対する 1314 Th の治療成績** 篠原研三・安部胤一・稲垣忠子・由利吉郎・長島璋・桑原弘信・斎藤健利 (桜町病)

長期の化学療法でもレ線の改善なく、細菌学的にも SM, PAS, INH 等に耐性を生じ、または感性でも臨床的に無効とされた 110 名 (6 カ月終了者 74 名, 3 カ月終了者 36 名) の慢性肺結核患者を対象とした。FA 56, MA 38, Min 16 (NTA)。排菌者 94 名。既使用剤 SM 98, PAS 97, INH 101, PZA 62, CS 48, KM 3, TB1 4, Sulfa 剤 30, Sulfone 1。1 日量 0.5 g とし、感性 SM, PAS または INH のほか、とくに未使用抗菌剤を併用。〔臨床効果〕咳: 有咳者 88 名中, 消失, 減少 42 (47.7), 不変 46 (52.3)。咯痰: 有咯痰者 79 名中, 消失, 減少 32 (40.5), 不変 47 (59.5)。血沈: 血沈異常者 91 名中, 改善 61 (67.6), 不変 22 (24.2), 悪化 8 (8.8)。体重: 増加 26 (23.6), 不変 57 (51.8), 減少 27 (24.6)。〔レ線効果〕基本病変: 著明軽度改善は FA 型 56 名中 10 (17.9), MA 型 38 名中 15 (39.5), Min 型 16 名中 9 (56.2)。空洞: 有空洞者 87 名中, 著明改善 15 (17.2), 軽度改善 22 (25.3), 合計 (42.5), 不変 56 (57.5)。大空洞 (4.0 cm 以上) の著明改善 35 中 0 (17.1), 中空洞 (1.5~4.0 cm) 28 中 5 (17.9), 小空洞 24 中 4 (16.7) と空洞の大小とは関係なかつた。〔菌に対する効果〕塗抹検査 (咯痰, 胃液等) 94 名中陰性化 69 (73.4), 減少 7 (7.4), 不変 18 (19.2)。培養 68 名中 (3 カ月群の培養はまだ出ていない) 陰性化 47 (69.1), 減少 5 (7.4), 不変 16 (23.5)。SM 耐性者 (10  $\gamma$  以上): 27 例中陰性化 12 (44.5), 減少 7 (25.9), 不変 8 (29.6)。PAS 耐性者 (10  $\gamma$  以上): 20 例中それぞれ 11 (55.0), 3 (15.0), 6 (30.0)。INH 耐性者 (5  $\gamma$  以上): 23 例中それぞれ 17 (73.9), 3 (13.0), 3 (13.0) と INH 耐性菌に対してもつとも効果があつた。〔副作用〕胃腸障害がほとんど主な副作用であるが、最近は投与法の工夫, 錠剤の改良, 坐薬使用等で激減。すなわち, 第 1 群 (21 名) は胃不快感, 食欲不振, 吐気, 嘔吐, 下痢, 腹痛等の副作用例は 12 例, 第 2 群 (20 名) でも 13 例あつたが, 第 3 群 (33 名), 第 4 群 (36 名) ではそれぞれ 9, 6 と著減した。皮膚疾患 7, 神経系障害 3 (CS と併用, CS 中止により治癒), 月経異常 3, 腎, 血液, 尿等異常なし。初回治療例では, 病型 FA 2, MA 7, Min 4。咳消失減少 3 例中 2。痰消失, 減少 6 例中 3。血沈 10 例中好転 10。体重増加 13 例中 8。基本病変の著明改善 1,

中軽度 10。空洞 9 例中それぞれ 4, 4。結核菌は 8 例中 8 陰性化。

### 3122. 肺結核に対する 1314 Th 療法の臨床的研究—

とくに 1 日 0.5 g 投与の検討— 赤松松鶴・山本好孝(国愛療養) 山本和男・木村良知・桜井宏・相沢春海(阪府立羽曳野病) 瀬田好澄・高木善胤・福井茂(国療大阪厚生園) 岩崎結治・東海林四郎(国療大阪) 岩田真朔・下河辺昌隆(国療奈良) 覚野重太郎・西沢夏生・小西池穂一(国療福泉) 栗村武敏・彭浦正輝(神戸市立玉津療) 吉川保路・中野敬一(神戸赤十字療) 日置達雄・山本俊一(国療延寺浜園) 中谷信之・弘末元勇(大阪通信病) 浅海通太・千葉隆造(結核予防会大阪支部療) 堂野前維摩郷・伊藤文雄・青木隆一(阪大堂野前内科)

新抗結核剤 1314 Th (以下 TH と略す) の 1 日 0.5 g 投与法の臨床効果と副作用の出現状態を明らかにするため協同研究を行なった。とくに全例再治療症例を選び、治療開始前結核菌が SM, INH, PAS の 3 主薬の 1 剤以上に耐性を獲得している症例のみに限定した。治療対象は標記の阪大堂野前内科関係療養所に入院している肺結核患者で全例 69 例である。TH 0.5 g (分 3) と主としてサルファ剤, Sulfadimethoxin, Sulfamethomidine 1 日 1 回 0.5 g を併用したが、一部症例には CS, PAS, KM 等を併用した。症例構成は初回治療例は 1 例もなく、全例再治療例で学研の病型分類では C 型と F 型が大部分を占め、わずかに B 型があつた。病変の拡りも 3 が過半、2 とあわせて 93% に及び、NTA 分類では高度進展 61%, 中等度進展 39% で軽度は 1 例もなかつた。また有空洞例が 95%, 大部分が硬化壁空洞であつた。排菌も塗抹陽性 73%, 培養陽性 84% と大部分が菌陽性例であつた。治療前菌薬剤感受性は 3 主薬すべてに耐性を示したものの 71%, SM と INH の 2 剤に耐性を示したものの 15% で両者あわせて 86% がこの 2 剤とも耐性を有し、その他あわせて全例耐性例であつた。以上いわゆる重症に属するものが大多数を占めていた。治療効果としてまず胸部 X 線像(基本病変)では C 型, F 型が大部分を占めていたので改善ははじめから期待できなかつたが、2~4 カ月治療で 12~17% の改善を認め、この改善例は B 型例が多く、また軽度改善が大部分であつた。空洞の改善もほぼ同様で 10~25% の改善率を認め、主として非硬化壁空洞が改善した。これらの胸部 X 線像の低い改善率に反して喀痰中結核菌の菌陰性化率は治療初期より塗株、培養成績ともかなり高率を示したことは注目に価する。今回はいわゆる重症肺結核に属するものが多かつたのに、40~60% という高い菌陰性化率を認めたことは本剤による併用療法の特色であろう。また一般臨床症状も食欲を除き改善例をかなり認

めた。副作用では 41 例 (59%) になんらかの副作用を認め、従来の 0.7~1.0 g 法に比してさほど低率ではなかつたが、一時減量ないし坐薬等の使用によりわずか 5 例の中止を認めたのみであつた。これらの副作用は主として胃症状で 36 例 (52%) に及んだ。ほかに頭重感、しびれ感、浮腫、下痢、黄疸、脱毛等を少数例に認めたが本剤の直接の副作用か否か明らかでなかつた。以上 TH 0.5 g 投与法は併用薬剤を考慮すれば再治療他剤耐性例に試みる価値のある一療法と考えられる。

### 3123. 1314 Th による肺結核症の治療について 三

上次郎・松葉卓郎・椋垣晴夫・小酒井望(国病東一)

INH に耐性を有する結核菌を排出する再治療肺結核患者 25 例に 1314 Th を含む治療を 4~6 カ月行なつた。治療法は第 1 群 Th 0.3~0.5 g と持続性サルファ剤である Sulfadimetoxine (Abcid) 0.5 g を毎日併用したものの 12 例、第 2 群 Th 0.3~0.75 g と Cycloserine 0.5 g 毎日併用したものの 5 例、第 3 群 Th 0.3~0.75 g と CS 0.5 g 毎日、KM 1~2 g を週 2 回併用したものの 5 例、第 4 群 Th, CS, Abcid を毎日併用したものの 2 例、第 5 群 Th 単独服用したものの 1 例であつた。胸部 X 線像は学研分類により A 型 1 例、B 型 5 例、C 型 8 例、F 型 13 例であつた。空洞像は Ka 3 例、Kb 7 例、Kx 3 例、Ky 6 例、Kz 8 例であつた。これらの治療後の効果は A 型は中等度改善のみ、B 型は軽度改善 2 例、不変 3 例、C 型では軽度改善 3 例、不変 4 例、F 型で軽度改善 2 例、不変 10 例であつた。空洞像では Ka で著明改善 1 例、軽度改善 2 例、Kb では軽度改善 1 例、不変 5 例、Kx では軽度改善 2 例、不変 1 例、Ky では軽度改善 1 例、不変 5 例、Kz では全例不変であつた。喀痰中結核菌の変動は治療前塗抹陰性 9 例、陽性 16 例で後者のうち 9 例が 4~6 カ月の間に陰性化し、不変 4 例、1 度陰性化し再び陽性となつたもの 3 例存在した。培養成績では治療開始前全例陽性であつたが 25 例中 14 例 (45.6%) は 4~5 カ月までの成績では一応陰性化している。このうち第 3 群は全例陰性化し、第 1 群は 50%, 第 2 群は 40% 陰性化した。なお治療開始前 SM, PAS, INH の耐性をみると PAS 100  $\gamma$  耐性 2 例、10  $\gamma$  耐性 10 例、1  $\gamma$  6 例であつた。SM と INH の耐性と治療による陰性化の関係をみると SM 10  $\gamma$  と 100  $\gamma$  耐性群の間には差が認められなかつたが、INH 1, 3, 10  $\gamma$  の各耐性群の間では 1  $\gamma$  耐性群は 14 例中 10 例陰性化し、一番陰性率がよかつた。臨床症状では体重が不変 8 例、減少 6 例で増加したもの 7 例であつた。喀痰は減少 16 例、不変 5 例、増加 1 例、減少後再び増加したもの 2 例であつた。副作用では初期に悪心、食欲不振、胃痛が認められた。これは胃粘膜に直接 Th が作用することも考えら



れるが、坐薬を用いた2例においても同様な悪心、嘔吐が認められたことにより、中枢性の作用が考えられた。このほかとくに注意をひいたものは頭髪脱毛を認めたもの男性1例、女性2例存在した。また2例に低血糖(ソモジー法により25 mg/dl)を認めたものがあつた。併用法についてはKM, CSと3者を強力に行なう方法がよいか、サルファ剤のごときものと併用しKM, CSをとつておく方法がよいかは今後さらに研究を要する点である。

### 3124. 1314 Th と INAH 併用 6 カ月間の使用成績 (1 報) 臨床効果と副作用 大淵重敬・藤森岳夫・大貫稔・野寺修・静谷晴夫・須田吉広・三好潤子・斉藤隆 (東医歯大第二内科)

〔研究目標〕 従来の各種化学療法に取り残された難治肺結核に対する1314 Thの価値を臨床的に検討した。  
〔研究方法〕 対象は12例(男3, 女9)で、長期化学療法でもなお排菌を続け、SM, PAS, INAHにかなりの耐性を有し、学研F型8例、C型4例の有空洞患者を選んだ。観察期間は最高9カ月に達したが、そのうち5カ月以上10例、6カ月以上8例である。1314 Thは1日0.5 gを朝夕食後に分服し、INAHまたはIHMSを併用した。1例のみはさらにCS 0.5 gを併用した。平面、断層を毎月撮影し、結核菌塗抹、培養は毎週施行した。また血液諸性状をはじめ、諸種生体反応を頻回に追求した。さらに副作用についても綿密に調査した。〔研究成績〕 ① 結核菌: 1カ月目から12例中6例が培養陰転したが、再陽性化例もあつて、6カ月では8例中3例が培養陰転した。塗抹はやや遅れて陰転するものがあるがほぼ同様の傾向を示した。SM, PAS, INAHに対する耐性度は1~2カ月ころに減弱して感性に復する例があつたが、このことは第2報における、INAH血中濃度の高いものに好転者が多かつた成績と考えあわせると興味ある問題である。② X線所見: 6カ月で8例中3例が好転した。陳旧乾酪巣が軟化融解し、空洞は融合拡大し、壁が菲薄化する傾向を認めた。③ 一般臨床症状: 体温、血沈の改善率は高かつたが、咳嗽、咯痰は増加する例もあつた。また副作用のため食欲不振が多く、6カ月間に体重が2 kg以上減少したものが8例中2例あつた。④ 副作用: 12例中、神経系副作用として、頭痛3, 頭重3, 眩暈2, 不眠7, SM難聴の増悪1, 飛蚊症1。消化器系副作用として、食欲不振12, 悪心12, 嘔吐9, 胸やけ3, 胃痛4, 胃部不快感11, 腹痛4, 下痢4, 便秘2。その他全身倦怠感6, 頭髪脱毛10, 月経異常6, 顔面浮腫6, 盗汗1, 尋常性瘡瘻3, 蕁麻疹1, 顔面着色3を認めた。とくに悪心嘔吐を伴つた食欲不振がもつとも重大な副作用であつたが、胃液酸度の低酸のものにいく分強く現われる傾向がうかがわれたが、推計学

的に有意差はなかつた。⑤ 副作用の対策: 10日ないし2週ごとに2~3日の休業日を入れる方法、また就寝前に500 mgを1回にのませると日中の食欲をかなり保ちうる等の方法がかなり有効だつた。〔結論〕 1314 Thは、消化器系副作用が高度なため、SM, PAS, INAHの十分有効と思われる症例にまで使うべきではないが、今後難治結核に対して十分期待できる抗結核剤であると思われた。

### 〔3116~3124 に対する 追加〕 坐薬投与形式における1314 Thの肺結核に対する使用経験について 大藤真・田村甫・宇治鉄也・沼田尹典・中谷照 (岡山大平木内科)

重症肺結核の治療において1314 Thはたしかに有望な抗結核剤といひうが、最大の欠点として経口投与において胃腸障害の副作用がしばしばみられる。われわれはこの副作用を軽減する目的で1314 Thの坐薬を用い臨床実験を行なつたので報告する。〔対象患者および治療方法〕 症例は過去において相当量のSM, PAS, INHを使用している有空洞重症患者21例に対して1314 Th(坐薬)を含む治療実験を行なつた。すなわち1314 Th(坐薬)0.5 gを朝夕2回に分け投与、連用し3カ月から4カ月間その臨床症状に及ぼす影響を観察した。〔臨床成績〕 体温は平温化4例、下降2例で計6例(29%)に好転をみ、体重は6例(29%)に増加を示し、赤沈は正常化2例、遅延2例、計4例(18%)に好転をみた。咳嗽は7例(33%)に減少を、咯痰は5例(24%)に減少をみた。食欲は増加するもの4例(18%)でそのうち著しく増加したものが2例みられた。咯痰中結核菌ならびに胸部レ線像については1314 ThがINH感受性菌のみならずINH耐性菌にも有効であることからINH感性群と耐性群に分け検討したが、咯痰中結核菌は感性群で陰性化1例、減少1例で計2例(25%)に好転をみ、耐性群では陰性化5例、減少2例、計7例(54%)に好転をみ耐性群のほうに好転例が多いようにみられた。しかしレ線像では感性群に新鮮例が多いためか中等度改善2例、軽度改善3例、計5例(62%)に好転がみられるに反し耐性群では6例(46%)に好転がみられ、感性群のほうに好転例が多くみられた。すでに獲得している薬剤の耐性の推移は経過を観察した16例について検討を加えたが、SM, PAS, INHのすべての耐性度が低下する傾向を示し、とくにINHの耐性度は著しく低下した。副作用については8例(38%)になんらかの副作用がみられ、そのうち3例(14%)中止した。しかし経口投与に多くみられる食欲不振、嘔気、嘔吐はおのおの1例ずつで少なく、それに反し下痢、軟便化のごとき局所刺激作用が5例(23%)にみられた。〔総括〕 1314 Th(坐薬)は臨床症状に上述のごとく30

% 前後の好転を及ぼしとくに INH 耐性群にも感性群と同様に有効なことが分かった。またすでに獲得せる薬剤の耐性を低下せしめる傾向を示した。副作用は経口投与に比しはるかに少なく投与形式の改善に一方式を与えるものと思われる。

〔3116~3124 に対する追加〕 原耕平 (長崎大箴島内科)

1314 Th の血中濃度の測定に Difco の Bactagar を 2.5 % の割りに加えた Kirchner 寒天培地を用いると 1 日放置で寒天が崩れずに好結果が得られた。

〔3116~3124 に対する追加〕 大山馨

1314 Th の発現防止作用は Youmans 培地で 0.6  $\gamma$  ~ 1  $\gamma$ /cc, Dubos 培地では 2.5 ~ 3  $\gamma$ /cc, 小川培地では 2  $\gamma$ /cc だった。

〔3116~3124 に対する追加〕 1314 Th による肺結核の治療について 山田豊治・久世彰彦・坂井英一 (北大第一内科) 近藤角五郎・望月孝二・永山為能 (国療北海道第二) 宮城行雄・月居典夫・矢口慧 (国療札幌)

北大第一内科および療養所入所中の薬剤耐性を有する再治療患者 41 例に 1314 Th を使用した 5 カ月目までの成績を述べる。① 薬剤投与方法は Th 単独および SM, IHMS, SD 等との併用, Th は 0.5 g 毎日投与。② 副作用のための投薬中止例は 11 例 (26.8%)。③ レ線所見の改善は軽度であるが, 咯痰中結核菌の陰性化は著しく 30 例中 16 例 (53%)。④ 副作用では胃腸障害がもつとも多く, ついで神経系異常, 全身倦怠等が認められた。中止例は治療開始後 3 カ月目にもつとも多くみられた。

〔3116~3124 に対する追加〕 結核菌の 1314 Th 耐性に関する臨床的観察 東村道雄・安保孝 (国療大府荘)

① 1314 Th 耐性検査は routine 法でもおおよその推

定は可能であるが信頼度は低い。1314 Th 耐性検査は KM耐性検査とともに actual count 法により信頼度が著増する薬剤の 1 つである。② 1 % 小川培地での actual count 法では未使用者の耐性は大部分 10  $\gamma$  以下であるが, 30  $\gamma$  に達する例もあり個人差が大きい。この個人差は各個人で比較的一定している。未使用者で耐性の高いものは臨床効果も少ない。未使用で 30  $\gamma$  耐性の 4 例中 TB<sub>1</sub> 使用は 1 例のみで TB<sub>1</sub> 使用との関係は疑わしい。③ actual count 法で 30  $\gamma$  耐性のあたりで臨床効果は低下する。30  $\gamma$  以上耐性の発現は 2~3 カ月である。④ 試験管内実験から 1314 Th の併用薬剤として比較的適当と思われるのは, PAS, KM, VM である。ただし 1314 Th と拮抗する薬剤はないので他の薬剤の併用も差し支えない。

〔3116~3124 に対する追加〕 小児における 1314 Th の副作用 寺村文男 (京大結研小児)

7 才から 16 才までの小児結核患児 20 例に 1314 Th を 10 mg/kg 3 回分服投与 3 週間, その後 15 mg/kg に増量して 4 週間, 副作用を観察した。20 例のうち 1314 Th 単独は 4 例, 他は SM, PAS, SI などの併用例であつた。薬剤は乳鉢でコーティングを破碎して使用した。20 例のうち副作用なし 10 例, 軽症 6 例, 投与中止 4 例であつた。ただし投与中止 4 例のうち 2 例は 1 週後, 1 例は 3 日後再開し, 軽度の副作用を認めたがその後投与に耐えた。症状はほとんど胃部不快感, 悪心, 胃痛, 嘔吐などの胃症状であり, 他に頭痛さらに 1 例に右顔面および腰部の神経痛様症状をきたしたが, これはその後投与を再開しても症状をきたさなかつたので副作用かどうか不明である。全例に投与前, 3 週および 7 週後に検血, 検尿し BSP 試験を施行したが 1 例において BSP 45 分値が 5 % から 10 % に上昇した以外は異常を認めなかつた。20 例のうち 10 例はなお観察続行中である。

## 病 態 生 理

### 3201. 結核切除肺の気管支筋に対する各種自律神経毒の影響 粟田口省吾・松山靖 (東北大抗研)

〔研究目標〕 結核肺気管支の自律神経毒やヒスタミンに対する動きを研究する目的で, 切除直後の主として結核肺から, 各部気管支を取り出し, その動きを測定した。〔研究方法〕 実験資料は主として結核切除肺で, 一部は対象として肺癌切除肺を用いた。気管支造影および切除

肺の肉眼的所見で, 正常気管支と判断したものを正常気管支とし, 拡張や狭窄などの気管支像のあるものを病的気管支として, 正常気管支 16 例, 病的気管支 37 例につき実験した。実験方法は, 輪切りにした新鮮な除軟骨気管支を 3 ~ 5 コ木綿糸で連鎖状に結紮し, マグヌス法に従いリンケル液中に懸垂して, 100  $\gamma$  アセチルヒヨリン, メタコリン, アドレナリン, 1,000  $\gamma$  のヒスタ

ミンを作用させた。実験成績から気管支筋の各反応型を次の3型に分類した。I型：アドレナリンに正常し、他の薬物のいずれか、または全部に反応するもの。II型：アドレナリンには反応しないかまたは微弱な反応しか示さないが、他の薬物のいずれかまたは全部によく反応するもの。III型：アドレナリン、アセチルヒヨリン、メタコリンおよびヒスタミンに全く反応しないか、または微弱な反応しか示さないもの。〔研究結果〕①部位別にみた正常気管支の運動：—正常主気管支2例中、I型1例、III型1例で、運動力は弱かった。正常区域気管支5例中、I型4例、II型1例で、正常亜区域気管支以下9例中、I型7例、II型1例、III型1例で総体的に後者が前者よりよく反応した。②病的気管支の運動：—④病理学的分類別にみた気管支の運動：切除肺を肉眼的にみて、癒痕部の3例は運動力が減退していた。肉眼的に肥厚し、高度の細胞浸潤、筋肉の断裂像をもつ5例は、II型2例、III型3例で、アドレナリンに対する反応が弱かった。中・軽度細胞浸潤を有する14例では、I型7例、II型2例、III型5例で、正常な組織像を呈する23例ではI型13例、II型5例、III型5例で、組織像と運動力とはかならずしも平行しなかつた。⑤硬化壁空洞、結核腫誘導気管支の運動：硬化壁空洞誘導気管支21例中、I型4例、II型7例、III型10例でアドレナリンに対する反応は弱かった。結核腫誘導気管支3例は各型に分散した。〔結論〕気管支造影および病理学的所見から、病的と判断された気管支は、自律神経毒やヒスタミンによる運動力が減退している。硬化壁空洞誘導気管支は大部分アドレナリンに反応しない。癒痕像を呈する気管支は運動力がなく、高度の細胞浸潤、筋肉の断裂があるものはアドレナリンに対する反応が弱く、中軽度細胞浸潤のあるものは、まだかなりの運動力がある。正常気管支では末梢気管支がよく反応した。

3202. 結核症における生体防禦機構に関する研究(9報) 結核化学療法経過とメコリール試験反応型の推移および化学療法とクロールプロマジン併用の効果  
沖中重雄・長沢潤・吉川政巳・彦坂亮一・宇尾野公義・中西孝雄・室隆雄・田辺等・上田敏・朝長正徳(東大沖中内科)加藤和市・山口時三・若倉和美・松村一雄・杉浦宏政(横浜船員保険病)

昨年度の本総会ではメコリール試験による肺結核患者の自律神経機能について述べ、肺結核患者ではほぼ60～75%がN型(中間型)を示し、S型(交感神経過反応型)やP型(交感神経低反応型)も治療経過とともに漸次N型に集中する傾向のあること、また化学療法剤にプロスタグミンを併用し、臨床上若干の効果が認められたがメコリール反応型にはとくに影響を与えないことを報告した。今回はさらに症例数を増し、一部の患

者には化学療法剤とともにクロールプロマジン(Cp)を併用投与したのでその成績を報告する。対象は横浜船員保険病院に入院中の肺結核患者114名にて、その初回検査成績ではS型が28名(25%)、N型がもつとも多く75名(65%)、P型11名(10%)にて、この分布は昨年報告とほとんど同じ成績であつた。この成績を年齢、発病からの期間、進展度(NTA)、病型(学研)、さらに空洞の有無および排菌の有無により分類検討すると、S型が比較的多いのは若年者群、発病1年未満群、中等度進展群および排菌陰性群であり、浸潤乾酪型群や空洞あり群ではP型が少なく、それぞれ3および4%にすぎず、これらの成績も昨年とほぼ類似していた。次に化学療法実施中の患者にCp毎日50～75mgを併用、経口投与し、3カ月以上経過を観察した31例では約半数が一過性に口渇、鼻閉感を訴えたが一方就眠良好、体重増加など好ましい影響もあり、X線上13例に軽快を認め、検痰陽性9例中6例が陰性化した。しかし併用効果については今後なお症例を増して慎重に検討したい。これらCp併用例におけるメコリール反応型の推移(26例)をみると、併用前S型であつた8例はCp3カ月併用投与後の検査では1例に減じ、N型が17例から24例に増加した。また同時に実施した皮膚電気抵抗の成績(21例)でもRt型、すなわち反応が長く続く型がCp投与後、14例から6例に減じ、Q型すなわち反応の乏しい型が5例から10例に増加している。この成績は昨年報告したプロスタグミン併用の場合とは明らかに差異を認め、Cpが交感神経中枢に対し抑制的に作用したものと考えられる。次に、かかる反応型の推移と臨床経過との関係を検討するに、S→N群では7例中軽快は2例のみであり、かえつてN→N群において16例中10例に軽快を認め、Cp投与による反応型の変化と軽快との間に明らかな関係を認めることはできなかつた。

3203. 肺結核症における血清GlycoproteinおよびMucoproteinの変動に関する研究(第1報) 血清GpおよびMpの臨床像ならびに血清蛋白分層との相関性について 大橋亮二(北大第一内科)

肺結核患者において、血清GpおよびMpがいかなる変動を示すか、また両者が蛋白結合糖であることから、血清蛋白および蛋白分層との間にいかなる相関性があるかを検討した。〔方法〕対象は正常者16名、肺結核患者120名で、これをNTA、学研および空洞型により分類、次の各項について測定した。①Gp: Tryptophan法(Shetlar), ②Mp: Winzler法+Tryptophan法 ③血清蛋白: 日立蛋白計, ④蛋白分層: 濾紙電気泳動法, ⑤血沈: Westergren法。〔成績〕血清GpおよびMpいずれも軽症およびC型では有意( $P<0.05$ )の増量はみられないが、他の病型ではいず

れの分類でも病変と平行的に有意差をもつて増量し、また病型相互の差もまた有意である。Gp/血清蛋白およびMp/血清蛋白はいずれも各分類とも正常値との差は有意で、よく病型と一致した変化を示す。GpとMpの相関係数は0.72で高度の相関性を有するが、それぞれの正常値からの増加率をみると、軽度病変例ではGpの増加率が大きく、病巣の拡大とともにMpの増加率のほうが大きくなる。この関係をMp/Gp平均値から検討すると、NTAでは軽症、中等度進展と増加するが、なお正常値より小さく、高度進展になつてはじめて正常値との差が著明になる。学研および空洞型の分類でも全く同様である。血清蛋白分層を病型別にみると、各分類ともAlの減少と各Glの増加が病変の程度と一致するが、とくに $\alpha_2$ -Glおよび $\alpha_1$ -Glの増加と、Alの減少が著明で、 $\gamma$ -Glは大きな変動を示さなかつた。蛋白分層相互の相関性をみると、Alと $\alpha_2$ -Glがもつとも大きい相関値をとり、 $\alpha$ -Glと $\gamma$ -Glとは相関性がなかつた。Gpと各分層の相関性では、Alがもつとも大きく、ついで $\alpha_2$ 、 $\beta$ 、 $\alpha_1$ の順であるが、 $\gamma$ -Glとは相関性を認めなかつた。Mpでは、 $\alpha_2$ 、Al、 $\alpha_1$ の順であるが、 $\beta$ と $\gamma$ には相関関係を認めなかつた。GpおよびMpいずれも赤沈値との間に相関性があつた。〔結論〕①血清GpおよびMpの増量はよく臨床像と平行する。②GpおよびMp/血清蛋白もまた臨床像と一致する。③GpおよびMpの相関性は大きい、軽度病変ではGp、高度病変ではMpの増加率が大きい。④GpおよびMpいずれもAlの減少と $\alpha$ -Glの増加に強い相関性がある。

#### 3204. 肺結核患者の血清アルカリ・フォスファターゼに関する研究、とくに全身免疫力との関連性について 二之湯栄 (神戸市博愛会安田病外科)

名市大藤浪外科教室において、肺結核患者に手術侵襲を加える場合、全身免疫力は術後4～6週の長期間にわたり低下し、これが潜伏結核の再燃または活動化の原因となることを立証しているが、私はさらに肺結核患者の血液生化学的変化とくに血清アルカリ・フォスファターゼ(以後「ア」と略記)を中心として、血清比重、総蛋白量、 $\gamma$ -globulin値、Ca量を測定し、全身免疫力との関連性を検討したので、今日までの成績を報告する。①肺結核患者は、咯痰中結核菌はG.3～G.6号程度の排菌状態で赤沈値は中等度以上に亢進しているいわゆる中等ないし重症患者を対象とした。血清比重、総蛋白量は正常値より低いが、血清 $\gamma$ -globulin値は正常値よりやや高い値をとつており、「ア」は正常値より大なる値を示し、喰菌値は低下している。②骨折患者では、時間の経過とともに血中Ca量「ア」は正常値以上の値を示し、喰菌値はほぼ正常範囲にある。③脊椎カリエス患者では、肺結核患者と同様な傾向を示している。

④結石症では、喰菌値はほぼ正常値を示し、「ア」は正常ないし正常よりやや高値を示す。血清 $\gamma$ -globulinは減少の傾向あり。⑤急性虫垂炎では、術後1週間にて血清比重、総蛋白量、 $\gamma$ -globulin値は低下しているが、「ア」と血中喰菌値は正常値域にある。⑥内痔核(ならびに潜伏梅毒)手術後2週目の血清の生化学的性状、喰菌値は正常値域にある。⑦血清酸性フォスファターゼは前位体癌患者に増加すると報告があるが、肺癌の病巣摘出例においては血清「ア」は正常値を示しており、すなわち病巣を除去することにより「ア」ならびに血中喰菌値は正常状態に回復するものである。⑧「ア」上昇は肝機能障害の指標となり、とくに肺結核患者では「ア」上昇時には血中喰菌値は低下しており、この両者は密接な関係がある。よつて肺結核患者の手術前後には肝機能賦活方針をとるべきである。

#### 〔質問〕 辻周介

全身免疫力と言うより、血中喰菌率と具体的に述べるほうが分かりやすいのではないか。

#### 〔回答〕 二之湯栄

血中喰菌値と全身免疫力と平行しているということは、名市大藤浪外科教室一門によつて検討立証されているが、なお種々因子と全身免疫力との関連性は研究中である。

#### 3205. 滲出性肋膜炎患者の副腎皮質機能 石田二郎・ 笹本浩・細野清士・大橋敏之・相川英雄・岡崎敬得・ 佐藤昭雄・高木康・伊達俊夫 (慶大石田内科)

滲出性肋膜炎患者に近時副腎ホルモン剤が使用され、有効であるとの報告がなされているが、その作用機序に関しては不明のことが多い。そこで副腎皮質機能の面より検討した。化学療法を始めてから1～2週間内の新鮮な肋膜炎患者2,3例についてThorn's test, 尿中17-KS, 尿中17-OHCSの排泄量、さらにACTH-gel testを行ない副腎皮質予備能をも検討した。発熱の及ぼす影響をみるため、平熱群と微熱群とに分けて観察し以下の成績を得た。①約半数以上はThorn's test不良にて、尿中17-KS, 尿中17-OHCSは低値を示すもの多く、ACTHに対するadrenal responseは良好であり、いずれも平熱群、微熱群との間に有意の差を認めなかつたが、同じ血沈値を示すものでも、微熱群のほうが平熱群に比し尿中17-OHCSは高値を示し、微熱群において機能亢進を思わせた。②体温平熱化、血沈正常化し、滲出液が消失するにつれて、尿中17-OHCSは低値より正常範囲内まで増量した。③INHの1例を除いては、SM, PASの化学療法剤はいずれも副腎皮質activityを亢進させなかつた。④滲出液(+)にて赤沈亢進を示す病初期と、治癒期とを比較すると、好酸球数は治癒期に増加し、Thorn's testは一定の傾向認めず、尿17-OHCSは低値より正

常内まで増量し、ACTHに対するadrenal responseは良好で、副腎皮質予備能、好酸球数の態度より滲出液(+)の時期は治癒期に比して機能亢進を示すにかかわらず、尿17-OHCSは低値を示すのはendogenous steroidhormoneの需要が亢進しているものと思われる。⑤発病後2週間内の肋膜炎患者4例にPrednisolone 20 mgより始め、3日ごとに5 mgずつ漸減し、5 mgを維持量として5日間使用し、同時に化学療法との併用を行ない、著効1例、有効2例、無効1例を経験したが、これらの臨床効果とACTH gel testとの関係を見ると、無効例は良好、有効、著効の順にresponseの低下を認めた。

#### 3206. 肺結核症とCRP-test 鎌田達(国療広島)

CRP-testの方法は、Anderson, McCartyの毛細管を用いる沈降反応を施行し、肺結核入所患者147名についての成績は、29名に陽性がみられ、これは全体の19.7%であった。なお患者の選び方は、NTA分類に従ってminimal, moderately advanced, far advancedとおのおの50名前後を選んだ。①CRP-testとNTA分類では、minimal 48例中3例(6%), moderately advanced 57例中5例(9%), far advanced 42例中21例(50%)でfar advancedに高率にCRP-test陽性をみた。しかも陽性者29名中21名がfar advancedであることを示している。②学研分類との関係は、A, B, C型は差なく、わずかのCRP-test陽性者しかみなかったが、F型では24例中15例(63%)と高率に出現している。③空洞との関係では、有空洞群77例中25例(32%)に陽性がみられ無空洞群70例中4例(6%)より高い値を示し、その程度も(++)、(+++)と強く現われている。④排菌の有無との関係では、CRP-test施行の月をはさんで3カ月の塗抹、培養成績をもとに調べると、明らかに毎月菌陽性の群に47例中22例(47%)と、毎月菌陰性群66例中3例(5%)より、はるかに高い出現をみた。すなわち時折菌陽性群を加えると、CRP-test陽性の29名中26名は排菌がみられることを示している。⑤赤沈との関係では、明らかに促進群に36例中22例(61%)に陽性を認め、かつ陽性度も強く現われている。

〔質問〕北沢幸夫(社保松嶺荘)

C反応の推移の点はどうか。われわれの例では短期間に正常化している。

#### 3207. 肺結核の血清反応に関する実験的臨床的研究

北沢幸夫・会祖訓・鈴木一声(社保松嶺荘)

赤血球寒冷凝集反応(以下C.H.A.)は非定型性肺炎と肺結核との鑑別に役立つと言われている。しかし前報および他の報告のごとく、肺結核の場合にも少数ながらC.H.A.が陽性を示すことがある。前回実験的家兎肺

結核においてC.A.H.が陽性を示すことを報告したが、今回は家兎肺結核の推移とC.H.A.の推移との関係、およびMiddlebrook & Dubos反応(以下M.D.)とC.H.A.との関係につき追求して次のごとき成績を得た。また臨床的に入院患者にC蛋白反応(以下C反応)とC.H.A.とを行なつて臨床像との関連につき検討した。〔方法〕家兎18匹を人型結核菌K株1 mgにて感作し、35日後に同株5 mgを経気道感染し、同時に無処置家兎13匹に同株5 mgを経気道感染させた。その後胸部X線撮影を定期的に行なつて、肺病巣の推移を知らながら心臓穿刺によつて血液5 ccをとり、自家家兎赤血球を用いてA.E. Feller法に準じてC.H.A.を行ない、一部に同時にSmith & Scott法によりM.D.を行なつた。観察期間は1~4カ月である。〔臨床観察〕入院患者53名にDifco製C Protein Antiserumを使用、C.H.A.はFeller法に従つた。〔成績〕A家兎肺結核成績：再感染群では再感染前はC.H.A.は16倍以下であるが、10日目に最高値を示し、以降病巣の吸収限局化とともに下降した。最高値は1例が16倍であつたのを除き他は64倍以上であり、1,052倍512倍を示したものもある。初感染群では感染前は32倍以下であるが、3週以後乾酪性肺炎となるに及んで64倍以上となり1,052倍に達したものもあるが、空洞出現後1カ月目には8倍以下となつた。C.H.A.とM.D.:両群とも2カ月目まではC.H.A.よりM.D.のほうが1オーダー高値を示すが、C.H.A.が経過とともに低下するに反し、M.D.ではこの観察期間では低下がみられなかつた。〔臨床成績〕C反応(-)C.H.A.(-)が40例、C反(-)C.H.A.(+)が4例、C反応(+)C.H.A.(-)が5例、C反応(+)C.H.A.(+)が4例である(ただしC.H.A.は32倍以上を陽性とした)。病型と両反応との関係ではC(+)C.H.A.(+)では4例中3例がF型で、他の群にはF型はない。空洞との関係ではC(+)C.H.A.(+)群とC(-)C.H.A.(+)群とは合計8例中7例が空洞があり、他群では空洞のないものが多い。排菌との関係でもC(+)群は排菌が多く、とくにC(+)C.H.A.(+)群では4例中3例が排菌ありである。血沈との関係ではC(-)C.H.A.(-)群では初めから正常が多くC(+)C.H.A.(+)群は4例とも不変である。〔結論〕実験的家兎肺結核ではC.H.A.は感染後短期間で陽性となるが、病巣の吸収限局化または空洞化後は陰性化する。M.D.はC.H.A.より高値を示しかつ低下がみられなかつた。したがつてC.H.A.は肺炎期にのみ陽性となること、特異的血清反応たるM.D.とは平行しないことが明らかとなつた。臨床的にC反応は重症の場合に陽性となりやすく、

C.H.A. 陽性は空洞があり、血沈が不変の場合に多く、両者がともに陽性の場合には F 型が多い。

### 3208. 結核の貧血にたいするグロンサン鉄の効果

中村京亮・熊谷恒雄(国療清光園) 三野原愛道・豊原弘(国病福寿園) 大串英夫・藤井舜輔(国療屋形原病) 長岡研二(国療銀水園) 信原南人・楠木繁男(国療長崎) 瀬川二郎・田中一(国療福岡)

7 施設入院患者 2,309 人中 血色素量 75 % 以下の者 158 名 (6.8 %) にグロンサン鉄を投与しその効果を検討した。158 名中男は 70 名 (5.2 %) 女は 88 名 (9.1 %) で女に率が高かった。グロンサン鉄服用前平均血色素量は 66 %, 服用 15 日後は 78 % で、平均 12 % の増加をみた。また 15 日後に 5 % 以上増加したものは 72.5 %, 10 % 以上増加したものは 44.9 %, 30 日後に 5 % 以上増加したものは 73.7 %, 10 % 以上増加したものは 54.5 % であった。男女別血液像の推移では、赤血球、血色素量、色素係数ともに両者の間に著明な差はみられなかった。年令別血液像の推移では 15 才未満の小児期が他の年令層と異なつた経過をとつているが、感染の影響が成人に比して大なるものがあると考えられる。NTA 分類別血液像の推移では、赤血球、血色素量ともに軽、中等度進展が高度進展よりも増加の傾向が著しい。血沈との関係では、赤血球、血色素量、色素係数ともに血沈が促進するにつれて効果が少ないようである。胃液酸度との関係では、正〜過酸と無〜低酸との間には著明な差はみられなかった。色素係数による分類では、低血色素性のほうが血色素量、色素係数ともに急激に増加している。副作用では食思不振 29 例 (18.9 %), 胃部不快感 30 例 (19.0 %), 腹部不快感 11 例 (7.2 %) が主なものであった。以上の成績から、グロンサン鉄は結核患者の貧血にかなり有効であり、鉄の欠乏がその貧血の成因の一つとしてとりあげられるのではないかと考えられる。

〔質問〕 西岡諄(京大結研)

グルクロン酸の鉄作用への影響はどうか。相加的か、相乗的か、あるいは無意味か。

〔回答〕 田中一

そこまでは考えていない。

### 3209. 慢性肺疾患における胃病変について (第1報)

松原弘昌・鈴木文雄・佐竹辰夫・安藤昭寛・片岡勝(名大青山内科) 山本潤一(陶生病)

肺性心および慢性肺疾患には古くから胃酸上昇を示す例が多いとされているが、最近胃潰瘍の合併することが注目されてきた。文献的に考察すると、種々の人びとにより諸種の肺疾患にそれぞれ 5~40 % 胃潰瘍の発生を認めているが、これらの報告はいずれも剖検上の検索にすぎない。われわれは肺疾患と胃病変との関係を臨床的に観察するために、対象として青山内科入院外来患者の中

より慢性肺疾患を有するもの 47 例、うち肺気腫 13 例、気管支拡張症 9 例、気管支喘息 12 例、珪肺 8 例、その他 5 例で年令的にみれば 40 才以下 10 例、40 才以上 37 例でこれらについて血液ガス分析、ガストロカメラ、胃液検査等を中心に検討した。これら慢性肺疾患患者 47 例の胃病変を考察すると、比較的高令者が多いにもかかわらず表層性胃炎がもつとも多く、47 例中 29 例 (62 %) を占めており、これに反して萎縮性胃炎は 7 例 (15 %) と比較的少なかった。また、これら慢性肺疾患患者 47 例のうち 50 才以上 27 例では青山内科入院外来一般患者 2,000 例と比較し過酸のものが多く、無酸例が少ない傾向を示した。胃潰瘍は 47 例中 8 例 (17 %) の高率に認められ、これを現在までの他の一般疾患における胃潰瘍発現率と比べると、一般患者では 1.6~4.4 % を示しており、肺疾患患者では胃潰瘍の発現率が高いことがうかがわれ、とくに肺気腫に多く、胃症状無自覚のものが半数を占め、これらはいずれも動脈血酸素飽和度の低下した例であった。動脈血酸素飽和度の正常に近い群と低下群に分けて胃液遊離塩酸度の程度を観察すると、ここで取り扱つた症例では動脈血酸素飽和度が 89 % 以下の例では無酸が多く、動脈血酸素飽和度が 94 % 以上の例に過酸が多い所見を示した。予報で述べたように、肺結核屍の検索で、ことに右心肥大例に新鮮な胃潰瘍を高率にみたが、肺疾患における胃病変は、一般疾患の胃病変とはやや異なるようであり、胃潰瘍の発生についても临床上 Roulet and Frutiger の述べたように、長期にわたる肺の炎症が関与するようにも考えられるが、これらについてはさらに検討を行なう予定である。

〔質問〕 松田実(阪府立成人病センター)

肺気腫のほうに胃潰瘍の発生が多いが、これらの症例は、過去に副腎皮質ホルモンを使用したことがないか。

〔回答〕 安藤昭寛

これらの症例の検査以前にはステロイドホルモンは使用していない。また別に Anoximia 高度例にみられた無酸症と副腎皮質ホルモン投与との関係については観察中である。

### 3210. 体液の結核菌発育に及ぼす影響についての一実験

高橋芳彦・朝川晃・杉山正暉・高橋昇三(慈大林内科)

〔目的〕 血液唾液尿の結核菌発育に及ぼす影響を検する目的で、これら体液を凍結乾燥したものを可検材料とし、これに結核菌を一定時間接触せしめて菌発育に及ぼす影響を 3 者間において検する。〔方法〕 ツ反応陰性健康者ならびに結核患者の血液唾液尿を凍結し、真空乾燥装置により凍結乾燥して粉末とし、これに結核菌液を各段階濃度になるように加えて 37°C にて 24 時間接触せしめ、その菌液の一定量を 1 % 小川培地に接種し、あるいは健康血液中に加えて SCC 法を行ない、結核

菌発育に及ぼす影響を比較検討した。〔成績〕健康者血液については、ツ反陰性者は結核患者血液よりも結核菌発育抑制力が弱かった。結核患者血液については活動性と思われる症例において発育阻止作用が著しかった。尿についても同様の傾向が認められた。〔結論〕健康者および結核患者の血液、尿、唾液の結核菌発育に及ぼす影響をそれら試料の凍結乾燥粉末を用いて検討し、3者の間に同一の傾向のあることを認めえた。

〔質問〕池田純雄（結核予防会結研）

結核菌以外の菌に対する抗菌作用を検査されたことがあるか。私は結核患者の尿が枯草菌に対して抗菌作用を有すがごとき現象をみたことがあるので……。〔患者の尿中SMを「カップ法」により測定するさいに〕20QPにて行なつた。

〔質問〕西岡諄（京大結研）

抗結核剤2日中止後実験をしているが、2日間の中止でよいか否か検討しているか。私の経験では少し危険かと考える。ことに唾液に関してとくに慎重でなければな

らぬと考える。

〔回答〕高橋芳彦

確かに危険性はあると思われる。とくに長期抗結核剤服用者に関して唾液中に薬剤成分がどのくらいの期間出現するか、確認したいと思う。

〔質問〕大島（京大結研）

①各材料の抗結核菌作用の実験においてSCCのみでなく、SCMやDubosの培地を用いても実験なされたことがあるか。②各材料、とくに尿を凍結した材料で抗菌試験を行なわれたさい、培地内pHの変化はどうであつたか。③唾液中のリゾチムについて検討されたことがあるか。

〔回答〕高橋芳彦

①SCC法のほか京大式SCM、および伝研小林氏法SCCも行なつたが、結局手慣れた当教室法を採用した。②尿の抗菌作用と培地pHとの関係は精密に測定していないし、また測定の必要性を認める。③目下検討中です。

## 解剖・病理

### 3211. マウス実験的結核症の病変度判定方法について 青木正和・工藤賢治・続木正大（結核予防会結研）

最近、結核症の実験的研究にマウスを用いることが多くなつてきている。われわれはdd系マウスを用いて基礎的問題について、いくつかの検討を行なつた。病変の判定方法を検討するため1mgから1万分の1mgまで7段階のH<sub>37</sub>Rv凍結乾燥菌を静脈感染せしめ、種々な程度の病変を作り観察した。1mg、0.5mg群以外は6週まで体重は順調に増加し、死亡した動物はない。マウス結核症で始めにみられる変化は脾の腫脹である。生後7週、健康マウスでは平均120mgであつたが、感染後第1日で2倍以上に腫脹し、以後持続する。感染菌量群別には、ほぼ菌量に比例して重量の増加をみるが、組織学的には主として脾髄の網状細胞増殖によつて腫大していると考えられ、病変の重さとは必ずしも平行していない。細菌学的にみても重量と脾内生菌数とは関連しないので、病変度の判定には参考にする程度に止めるのがよいと考える。マウス実験的結核症で肉眼的に病変を認めた臓器は肺のみであつた。その所見は次のごとく総括される。病変なし(0)、微小結節20コ以内(1)、同20コ以上(2)、半米粒大の結節を数コ

混ざ(3)、同多数混在す(4)、小豆大に及ぶ結節全肺にあり(5)。以上の基準で各動物の病変度を判定し、全肺内結核菌生菌数との相関を検討すると、よく両者は相関する。また各群ごとに平均肺病変度をみると感染菌量と平行する成績が得られた。病変が重くなるほど肺重量は増加するが、肺病変度と肺重量、肺内生菌数と肺重量との相関をみると、これらもよく相関している。したがつて肺重量の測定によつても肺の病変をよく表現するが、上述の基準による病変度の判定のほうがより容易である。その他の臓器では、肝、リンパ腺、腎に組織学的に病変を認めるが、これらは、感染菌量と平行し、肺病変度とはほぼ平行するので、肺病変度の判定で病変度はほぼ代表しうると考える。次にマウスの結核症で線維形成がみられるか否かをみるために、感染後6週間放置したマウスの肺で組織学的検討を行なつたが、肺胞壁に軽度の格子線維増殖をみるのみで、組織反応は単純であつた。ツ反応もOT20倍液を用い足蹠で行なつたが判定困難であり、Koch氏現象も肉眼的にはみられなかつた。またSlide Cell Culture法でマウス血清での結核菌培養をみると、モルモット、家兎に比し菌増殖は劣つており、結核症に対する先天的な抵抗性が比較的強い

ことの一つの原因になつていると考えられた。

**3212. 結核菌の吸入感染に関する実験的研究、とくに INH 耐性菌による感染と免疫との関係** 下出久雄 (中河原病) 豊原希一 (結核予防会結研)

〔研究目標〕 INH 耐性カタラーゼ反応陰性結核菌の毒力について経気道吸入感染による検討を行なつた。また INH 耐性菌の吸入感染に対する BCG の免疫効果について検討した。〔研究方法〕吸入感染装置については第 32 回本学会総会で発表したもので省略する。吸入感染に使用した菌株は H<sub>37</sub>Rv 株、およびそれより in vitro で INH 50  $\gamma$ /cc に完全耐性化されたカタラーゼ反応陰性の菌株で、ともに Sauton 培地 2 週間培養菌の蒸溜水 1 cc 中 10 mg の濃度の浮游液を遠沈し、その上清を濾紙にて濾過した液を噴霧菌液とした。各菌液中の生菌数は 1 cc 中 35~40 $\times$ 10<sup>5</sup> であつた。実験動物はツ反反応陰性モルモット 25 匹で、第 1 実験では INH 耐性菌感染群 (5 匹, RI 群とよぶ) と INH 感性菌感染群 (5 匹, S 群とよぶ) とについて感染後 5 週目に剖検し、各臓器の肉眼的、組織学的観察を行ない、肺肝脾の結核菌定量培養を行なつた。第 2 実験では感染の 5 週前に BCG 乾燥ワクチン 5 mg を皮下接種し、ツ反反応を陽転せしめた後 INH 耐性菌を吸入感染せしめた群 (5 匹, BR 群とよぶ) と BCG 接種を行わず INH 耐性菌を吸入感染せしめた群 (5 匹, RII 群とよぶ) および BCG 接種のみを行なつた群 (B 群) について感染後 5 週目に剖検し、第 1 実験と同様な観察を行なつた。〔研究結果〕第 1 実験では RI, S 両群ともに吸入感染後 3 週目に大部分陽転した。肺表面の結核結節は RI 群では平均 139 コでケシの実大が多かつたが、まれに中心に壊死の認められる約 1 mm の結節がみられた。S 群では結節数は平均 429 コで大きさは 2~3 mm が多く、融合結節が多くみられ、中心壊死が多数にみられた。気管リンパ節は両群ともに著明な腫脹、壊死がみられたが、S 群が RI 群よりやや高度であつた。組織学的所見では RI 群には微小な類上皮細胞の増殖が比較的多数認められ、わずかにみられる中心壊死を伴つた結節中には少数の抗酸菌が認められた。S 群では融合した類上皮細胞結節がきわめて多数みられ、中心壊死も強く、比較的多数の抗酸菌が認められた。臓器内結核菌定量培養では臓器 10 mg 中生菌数は S 群では肺で平均 998, 肝で 9.3, 脾で 21.9 であり、RI 群では肺で 58.3, 肝で 62.6, 脾で 2.2 であり、RI 群の生菌数は S 群に比し肺で 1/17, 脾で 1/10 であつた。ただし肝では RI 群のほうが S 群より多く、これらは組織所見とも一致していた。第 2 実験では、肺表面の結節は BR 群ではきわめて微小な結節が数コ認められたにすぎず、気管リンパ節の腫脹もみられず、きわめて少数の菌が肺の培養で認めら

れたにすぎず RII 群に比し病変ははるかに軽度でほとんど病変の進展は阻止されていた。肝脾には全実験群を通じ著明な病変を認めなかつた。以上の実験成績より INH 高度耐性菌はその原株に比して生体内菌増殖力、病巣形成力が明らかに低下している。しかし一部にはなお生菌を認める乾酪巣を残しているため病変進展の可能性を全く否定することはできない。また INH 耐性菌感染に対し BCG 接種は著明な免疫効果を示した。

**3213. INH 耐性結核菌接種動物に対する焦性ブドウ酸の影響について** 高橋金弥・篠塚徹 (化学療法研)

演者らは弱毒化した INH 耐性結核菌の毒力復帰について研究しているが、今回は結核菌の発育にある種の影響を与えるといわれている、焦性ブドウ酸を投与した動物における INH 耐性株の毒力について検討した。〔実験方法〕肺結核患者の喀痰より分離した INH および SM を各 10  $\gamma$ /cc ずつ含む小川培地に発育した 10 菌株である。動物はモルモットで 1 群 10 匹とし、供試菌 0.1 mg を腹腔内接種した。うち 5 匹には 0.5% 焦性ブドウ酸ナトリウム液 1 cc を菌接種日より 1 週 3 回、5 週間にわたり腹腔内注射し、さらに 2~3 週後に剖検し、諸臓器における結核罹患度を肉眼的ならびに結核菌の定量培養によつて観察した。〔実験成績〕供試菌の毒力は微弱 2, 弱 2, 中等 3, 強 3 株であつた。焦性ブドウ酸投与群の臓器の肉眼的所見が対照群より増悪 1 (強毒) ほとんど同程度 7 (強毒 2, 中等毒 1, 弱毒 2, 微弱毒 2) やや軽度 2 (中等毒) 株であつた。これを定量培養成績と比較すると、発生集落数が対照群より多い 4, ほとんど同程度 3, 少ない 3 株であつた。臓器の肉眼的所見と定量培養成績とが一致したものは 6 株、他の 4 株は肉眼的所見は両群ほとんど同程度であつたが、定量培養で投与群がまさつていたもの 3, おとつていたもの 1 であつた。〔総括〕藤本は INH 耐性牛型結核菌接種ウサギに焦性ブドウ酸を投与し、結核性髄膜炎の所見が増悪したことを報告した。演者らは INH-SM 2 重耐性結核菌接種モルモットに焦性ブドウ酸を投与した結果、供試菌 10 株のうち臓器の肉眼的所見で対照群より悪化したのは 1 株のみで、7 株は対照群と大差なく、対照群よりむしろ軽度のものが 2 株あつた。しかし定量培養では投与群の発生集落数が対照群よりまさつていたもの 4 株あつた。なお演者らは供試菌株を焦性ブドウ酸加小川培地に培養したが、供試菌のカタラーゼ反応の成績に関係なく、菌の発育は対照培地よりやや良好であつた。以上の成績より、INH 耐性結核菌接種動物に対する焦性ブドウ酸投与は、結核菌の毒力ならびに結核症の進展に著明な影響を与えるとは考えられない。

**3214. マウスの実験的結核症の進展と細網内皮系細胞**



### の喰食機能との関連について 青木正和・工藤賢治 (結核予防会結研)

細網内皮系の機能測定法として従来コンゴ赤指数が使用されてきたが、コンゴ赤は注射後早期より胆汁内に排泄されるので、肝機能の状態により影響を受ける可能性が考えられた。このため、網内系細胞、とくに肝脾の網内系細胞に摂取されることを確かめえた炭粉粒子の摂取率を測定した。すなわち 250 A° 前後の炭粉粒子を 16 mg/cc の濃度に含有する墨汁をマウスに 0.1cc/10g 静注し、20 分後に採血して血中に残っている墨汁の濃度を測定し、その対数値を墨汁指数とした。この指数とコンゴ赤指数の関係をみるために、網内系刺激剤としてチフスワクテン (TV) を、網内系機能低下剤としてエバンス青 (Eb) および肝細胞を障害する目的で四塩化炭素を注射し、それぞれについて墨汁指数、コンゴ赤指数、およびブロムサルファレン試験値を測定した。検査成績より、コンゴ赤指数は墨汁指数と平行せず、網内系機能と同時に、肝細胞の機能も関与していることを確かめ、墨汁指数のほうがより正確な網内系機能検査法と考えられた。本法を用いてマウスの実験的結核症の喰食能の経時的推移をみると、感染後第 1 日および第 3 日にはかなり著明な機能亢進を示し、第 5 日にはほぼ正常値に戻り、以後 6 週まで著変を認めなかった。次に TV 0.1 cc を皮注射したときの影響をみると注射 1 日、3 日後には著しい機能亢進を示し、以後は機能低下を示した。このように 2 相性の反応を示すことより、菌感染の前後の種々な時期に TV を 1 回注射した影響および菌感染後 5 日ごとに TV を追加注射した影響についてみた。成績は TV 1 回を菌感染の 3 週前に注射した群が軽度の改善を認めたが、その他の群では対照群と同じか、あるいは軽度の悪化を認めた。すなわち TV の作用は単純ではなく、注射量および注射の時期によつて複雑に反応するものと考えられる。次に網内系をブロックする目的で墨汁を腹腔に注射し結核症に対する影響をみると、軽度の悪化を認めた。しかし墨汁注射後に墨汁指数を測定すると、逆に著しい機能亢進を示した。そこで初期の目的とは逆に菌感染後に墨汁を追加注射して機能亢進状態を保持して、その影響をみたが明らかな影響は認められなかった。次に喰食能の低下を示した Eb を菌感染の種々な時期に注射して結核症に対する影響をみると、Eb 群ではいずれも著明な悪化を認めた。以上のごとく網内系喰食能の機能亢進処置によつては明らかな改善は認められなかったが、機能低下群では著明な悪化を認めた。

3215. モルモットの実験的空洞性肺結核症に及ぼす ACTH (Z) と IHMS およびその併用の影響について 高橋智広・足立達・岡井隆・小川辰次 (北研附属病)

モルモットの肺空洞形成実験 (山村氏法) に及ぼす ACTH (Z) (以下 A) の影響を検討した。〔実験方法〕人型有毒結核菌 H<sup>2</sup> 死菌で感作し、H<sup>2</sup> 生菌の流動パラフィン浮遊液を肺内注射し、A の 1 日量は第 1 実験では第 1 週 2~3 単位、第 2 週から 1 単位とし、第 2 実験では 1 日 2 単位として 4 週間治療を行なつた。IHMS は 1 日 6 mg を単独あるいは A と併用した。両実験とも治療終了後ただちに剖検し各臓器の肉眼的、組織学的検索と肺、脾の結核菌の定量培養を行なつた。〔成績〕①空洞形成率は誤つて肋膜腔に生菌が注入されたものと推定されるものを除くと、第 1 実験では対照 10/14, A 群 5/8, 第 2 実験では対照 3/9, A 群 4/12, IHMS 群 3/13, IHMS-A 併用群 3/9 で各群間に大差はない。空洞形成の阻止あるいは促進の傾向はみられなかった。②肺、脾の臓器結核菌の定量培養集落数は A 群は第 1 実験では大差なく、第 2 実験では対照群に比して明らかに多かつた。IHMS あるいは IHMS-A 併用群では対照に比してきわめて少ないか、陰性であつた。③A 群の組織学的変化の特長は第 1, 第 2 両実験とも類上皮細胞の核の大小不同、核融解、空胞化などで第 2 実験のほうがその変化が著明であつた。肺では類上皮細胞組織が定型的な結核結節をつくらず間質性に瀰漫性に拡がる傾向があり、壊死傾向もかなり強かつた。脾、リンパ腺で類上皮細胞の集合が第 1 実験では密で塊状を示したが、第 2 実験では疎であつた。すなわち A 群では悪化像がみられた。IHMS 群は特有の類上皮細胞の萎縮像がみられた。IHMS-A 併用群では IHMS, A 両群の中間的像であつた。④A 群では前報で述べた prednisolone (1 日 2 mg 4 週治療) のような空洞形成阻止、結核肉芽組織形成阻止の傾向はみられず、むしろ悪化させる傾向があつたが、この悪化は IHMS の併用で防ぐことができた。

### 3216. 一側不透明肺の臨床的ならびに病理学的研究 (とくに主気管支病変との関係について) 飯塚穰・三田勤・前中由己 (国療村松晴嵐荘)

〔研究目的〕重症肺結核のうちで X 線写真所見上一側肺の不透明化した症例がしばしば認められる。その成因については諸説があるが、その実態を把握し治療方法を確立するために臨床的、病理学的に検討したので報告する。〔研究方法〕全入院患者 678 例および肺全切除施行 69 例ならびに剖検 53 例のうちから 1 側肺の X 線学的不透明化を呈した症例を選び、肺内変化および気管支病変について検索した。〔研究結果〕入院患者 678 例中に一側不透明肺症例は 76 例 (11.2%) 存したが、そのうち男子は 8.3% 女子は 16.4% を占め、大部分が左側 (86.8%) であり女子に多かつた。化学療法を 1 年以上施行した 113 例について検索したところ、不透明肺症例の症状は咳嗽、多量の咯痰、血痰、呼吸困

難、頻脈等を呈したものが 64.6 % 存し、1年以内連続的に結核菌陽性例が 77.0 %、肺活量 2,000 cc 以下のものが 81.5 % に達しており、心偏位 39.8 %、気管偏位 65.4 %、横隔膜挙上 32.7 %、縦隔偏位 53.0 % 等のごとく隣接臓器偏位が著明である。気管支造影施行 75 例から気管支の形態を 4 型に分類することができた。すなわちすべての気管支が拡張せるもの (I 型) 46.6 %、主気管支あるいは上葉枝の狭窄を呈するもの (II 型) 25.3 %、上葉気管支が拡張し下葉気管支が枯木様陰影を呈するもの (IV 型) 10.8 % で、I 型がもつとも多くみられた。肺の病理所見 (44 例) は破壊肺 27.2 %、無気肺および気管支拡張を呈するもの 31.8 %、無気肺およびその中に空洞の存するもの 27.2 %、膿胸 13.8 % であつた。不透明肺 20 例としからざる 56 例の主気管支病変について比較検索するに、潰瘍を形成しているものはそれぞれ 25 %、28.5 %、細胞浸潤のあるものは 45 %、23.2 %、癥痕性変化のあるものは 10.7 %、10 %、病変なし 20 %、34 % であり、リンパ腺の気管支壁瘻孔例は後者に 3.5 % 存し、一側不透明肺例としからざる例との間に差異をみなかつた。剖検を行なつた不透明肺例で気管支病変が直接その発生に関係していると思われる 2 症例は、気管支壁に生じた広汎な潰瘍の癥痕性収縮に基づく気管支腔の著明な狭窄を起したものであつた。〔総括〕一側不透明肺 113 例について、臨床的、病理学的に検索した。① 気管支造影写真上 4 型に分類しえ、I 型がもつとも多くみられた。② 主気管支へのリンパ腺穿孔は少なく、これを大気管支の限局性狭窄の有力な原因とする所見は得られなかつた。③ 不透明肺発生には肺組織破壊による線維化および無気肺化による収縮性変化ならびにそれに伴う隣接臓器の偏位、主気管支の癥痕性狭窄が重要な関連因子であると考えられる。

### 3217. 動物実験よりみる肺、肝、腎病変への骨関節結核菌の影響 西新助・小泉正夫・茂手木三男 (東邦大整形外科)

全身性疾患である結核症において、各臓器巣の進退は、相互に有関係かどうかはなお明確にされていないが、われわれは骨関節結核の積極的治療にさいして、他臓器病

巣に影響を及ぼすかどうか常に問題となる。しかしこれらの点についてはなお明らかにされていない、基礎的追及もなされていない。そこで動物 (家兎) 実験的に調査した。結核感作動物の関節内に抗原を注入すると激しい *allergie* 反応を起して組織の破壊と病変の進行を示すが、低栄養餌育動物ではこの反応後は対照に比して肺病巣に著しい発展をきたし、肝、腎に急進する病巣を形成せしめる。さらに関節切除を加えると、この障害はさらに強く増大する。次に関節に非結核性 *allergie* 反応 (卵白 *albumin*) を起こした場合には腎の病巣形成が早められるが、他には特別の影響はなかつた。したがつて関節内 *allergie* 反応という現象が影響を及ぼすのではなく、結核 *allergie* 反応とこれに伴う関節病変の亢進が影響を与えることが分かる。さらに骨折、捻挫を加えたがさしたる影響はなかつた。また持続する創傷を皮膚に作つたものにおいては関節内反応によつても、また関節切除によつても強く病巣悪化をきたしている。したがつて、骨折や捻挫のごとく単一な外傷では病巣悪化の原因とはならないが、長く経過する感染創傷では病巣を悪化せしめる悪影響をもつことが知られる。これらの関係は脂肪染色による脂肪顆粒の消長からも裏付けられる。すなわち関節病変の急進や関節切除術に伴う病巣進展には脂肪顆粒が甚だ少ない。順調な経過をとる病巣には通常脂肪をもたない肺、脾においても脂肪が多く集合しているが、脂肪を常時多量にもっている肝、腎において進行する病巣を作るときは病巣部に脂肪顆粒が減少している。これは病巣進展阻止に脂肪顆粒が関係をもつことを思わせる。したがつて関節内病巣の急変や関節切除は、この脂肪顆粒の増加に悪影響を与えているようで、これはまた他部病巣の進展をうながす作用のあることをも暗示していると思う。以上から関節病変の進行や関節切除術等は、骨外結核巣に少なからず影響を与え、ことに栄養の低下するものや長期にわたる皮膚創傷をもつものにおいて、より強く現われることが分かつた。しかもこれらの諸条件は肝、腎巣にとくに強い影響をもたらすので、骨関節結核の外科的取扱いは、肺、肝、腎巣の状態に十分の注意が肝要である。

## シンポジウム (7) 空洞形成に関する実験的研究

3218. 肺における結核病巣の形成 (第 6 報) 家兎肺における結核菌体脂質および蠟質分画成分によるアレ

ルギー反応 小原幸信・安平公夫 (京大結研第二部) 由本伸 (新三菱神戸病)

結核死菌で感作した家兎肺を利用し、山村氏法に従つて結核死菌を注入したさいに生ずる種々の組織変化は、アレルギー反応で起こると考えられている。この組織病変を菌体分画成分を用いて分析的に検討し、ツ多糖体分画では24時間後を頂点とする Arthus 型の組織変化、すなわち好中球滲出、壊死分画炎が、ツ蛋白分画では2日目を頂点とするツベルクリン型遅延反応、すなわち単球反応が起こる。しかしこの2つの分画では、結核炎症に特有の類上皮細胞巢の形成はみられなかつた。今回は燐脂質、蠟質、Choucroun の PMK<sub>0</sub> および Fraction R を用いて、それらが肺組織にもたらす変化を検討した。これらのうち燐脂質 A<sub>3</sub>、蠟質 D、PMK<sub>0</sub>、Fraction R によつて、感作兎の肺では2~3週後に典型的な類上皮細胞巢の形成を認めた。なお Fraction R では、すでに7日後には類上皮細胞、さらに小さい Langhans 氏型巨細胞がみられた。他方正常兎では約2週間のずれを置いて、同一性格の組織反応が現われる。このことから正常兎では、肺内に注入された分画によつて個体が感作されるために約2週間を要し、その後肺内に残存していた分画成分との間のアレルギー反応によつてもたらされた組織変化と考えられ、この変化は Arthus 型、あるいはツベルクリン型組織反応とは別の Mechanism によるものと考えられ、かような組織変化を“超遅延型反応”と呼ぶことを提唱したい。この反応の抗体が、果たして血中にあるものか、あるいは組織固着性のものかは目下不明であり、追索中である。その他の分画成分すなわち燐脂質 A<sub>5</sub>、蠟質 C では、家兎の肺に特別の変化を起こさせることができなかつた。

〔質問〕 家森武夫 (神戸医大病理)

燐脂質 A<sub>3</sub> の類上皮細胞形成についてはすでに多数の報告を認めるが、菌体蠟質 D、Choucroun の毒物質ないし感作物質にて類上皮細胞が形成せられるという成績は注目すべきものとする。しかし類上皮細胞の判定が切片標本の染色に基づく場合には卵白 Albumin とか、Tuberculin に基づく Allergy 反応にても認められるという報告もあり、かなり広範囲のものが含まれている。したがって今後の研究には類上皮細胞を超生体染色所見 (Sabin) により規定するとか、われわれが行なっているごとく、位相差顕微鏡所見、Cytochrome-oxidase 反応ないし脱酸素酵素反応 (Neotetrazolium) の所見または電子顕微鏡所見により問題とする細胞を結核生菌による定型的な類上皮細胞と比較検討すべきものとする。この点に関する御意見をうかがいたい。またわれわれの蛔虫卵の類上皮細胞形成に関する電子顕微鏡研究では、全卵では結核生菌による類上皮細胞はほぼ一致した所見を示すが Phosphatide のみではその性質は定型性がかなり貧弱となつている。御報告では問題の物質を流動パラフィンに混じて投与していられるための影

響も考えられるが、この点についての御意見をお伺いしたい。次に類上皮細胞が Allergy 反応に関連して発生するとの御意見には賛成する。われわれの行なつた微量結核菌接種後の観察でも、第一期反応 (接種後~2週) では定型的な類上皮細胞形成は認められないが、第2期反応 (2~3週~) では定型的なものが出現する点よりみて、Allergy 反応の関与を考慮しなければならないと考えている。

〔回答〕 小原幸信

蛔虫の Phosphatide は使用した経験はないため不明である。なお燐脂質画分の純度に関する検討は行なつていない。ただ類上皮細胞等の出現をみた燐脂質 A<sub>3</sub> はフチオン酸を含んだ True の Phosphatide といわれるものである。なお肺門注入はすべて流パララノリンに浮遊させているが、流パララノリンのみの反応は軽い異物性炎で特異な反応はない。しかしこのことは常に考慮している。

### 3219. 実験的結核病巣の形成機序における結核菌体蠟様物質の役割について (2報) 石川治・山本利雄・真柄忠哲 (三重大胸部外科) 鈴木建弥 (黒部厚生病第二外科)

われわれはかねてから、結核性炎症の特殊性について種々検討を続け、その結果、単球を主とした細胞浸潤によつて構成せられる壊死の形成と、これらの壊死物質を被包する膠原線維、メタクロマシア陽性物質および濃染性脂質の層状配列によつて構成される外層膠状組織の形成とが、結核性炎症巣の特殊性を決定する大きな因子であることに着目した。しかも、結核菌体蠟様物質がこれらの形成に指導的役割を演じていることが確認されたのである。一方乾酪化という大量の壊死形成には、結核アレルギーが関与していることは疑う余地のないところである。そこで、われわれは空洞形成に関与するアレルギー、すなわち抗原抗体反応の役割が、単に壊死の形成の量的な問題に関与するのみか、あるいは質的な問題すなわち、結核性炎症の特殊性にまで影響をもちうるものかどうかという点を解明する目的で以下の実験を行なつた。すなわち体重2kg前後の家兎36羽を用いて、これを2群に分け、卵白アルブミンのみで感作した家兎と結核死菌を主として Adjuvant として用いて感作した家兎とに、二次抗原として卵白アルブミンのみと、これに結核菌体蠟様物質を混入したものとをそれぞれ肺内に注入して経時的に観察した。すなわち卵白アルブミンによる Immediate Hypersensitivity という条件下に菌体蠟様物質を用いて作つた病巣と、Delayed Hypersensitivity という条件下に菌体蠟様物質を用いて作つた病巣とを比較検討したのである。その結果、炎症反応の範囲、とくに壊死の大きさにおいては Delayed Hypersensitivity の条件下の例のほうが、はるかに強烈かつ広範である。

しかし、空洞の形成される時期、また炎症の細胞反応すなわち単球浸潤の出現の様相、外廓層状組織の出来方、出来る時期等は両群ともに全くその差を認めなかつた。すなわち Immediate Hypersensitivity と、 Delayed Hypersensitivity の条件下におけるこれらの実験結果から、これら感作方法の差によつて、炎症反応の量的な差は明瞭には認められるが、質的な差は全く認められないことが明らかとなつた。これらのことから、結核性炎症の特殊性を決定する因子は、結核菌体蠟様物質の直接的一次的反応形式にあるのであつて、結核アレルギーとはいつても、抗原抗体反応のもつ役割は、炎症の量、とくに壊死の量の決定にその役割があるにすぎないと考えるのである。

〔質問〕 家森武夫

石川、山本氏のいわゆる単核細胞浸潤を伴う外廓層状組織構造は類上皮細胞の出現を伴うか、あるいは類上皮細胞が消失した後の時期の人の結核病巣被膜に認められる所見に一致すると考えられる。したがつて石川、山本氏の御研究では結核菌体蠟様物質は類上皮細胞形成を伴う単核細胞の出現に対してのみならず、さらに後期にいたるまで、被膜組織に対する持続的な刺激を及ぼす因子となり、被膜の特有な構造の成立にあずかると理解してよいか、お伺いする。

〔回答〕 石川治

菌体蠟様物質を注入したごく初期においては、多核白血球浸潤が主であるが、これが24時間目ころより次第に多核白血球に代つて単球浸潤が増加してくる。48時間目には、中心部に壊死形成を認めるにいたる。4週目以降、単球を主とする壊死巣を、厚い膠原線維メタクロマジン陽性物質および濃染性脂質等の層状配列によつて形成される外廓層状組織によつて被包するようになる。このような特殊性被膜の形成には結核菌体中の蠟様画分が指導的役割を演じていることがわれわれの実験から明らかとなつたのである。

〔江頭・小河氏に対する質問〕 家森武夫

病理学会では感作家兎に Tuberculin を反復投与する場合類上皮細胞の形成が認められるという御報告があつたが、その点について、演題 209, 219 との関係もあるからここで御説明願いたい。

〔回答〕 小河秀正 (予研病理部)

類上皮細胞を主体とする肉芽腫性炎の発生に遅延性アレルギーの関与を考え、結核死菌感作モルモット皮膚および肺に「ツ」を反復惹起注射したところ、類上皮細胞および大型巨細胞からなる広汎な肉芽腫性炎を起こした。詳細は講演で述べる。

3220. 空洞形成阻止に関する実験的研究 — 結核菌菌体の静脈内注射について — 小川弥栄・高啓一郎・仁士賢一・山県英彦・中村滋 (国療刀根山病)

結核性空洞の形成を阻止する試みとして旧ツベルクリン、抗アレルギー剤あるいは BCG 等の皮下注射による実験が行なわれた。筆者らはブドウ球菌による空洞形成実験において、あらかじめブドウ球菌加熱死菌をウサギの耳静脈内に注射しておくことと肺臓内惹起注射部位に空洞や壊死巣は形成せられることなく、肉芽腫様病巣が形成されるという所見を得た。ここにおいて、結核性空洞形成阻止のため以下の実験を試みた。あらかじめ H<sub>37</sub>Rv 加熱死菌を生理的食塩水に懸濁してウサギの耳静脈内に反復注射するとともにおのおの動物の腎筋内に流動パラフィン 1 ml に懸濁した同菌 20 mg を2回注射した後、流動パラフィン 0.1 ml に懸濁した同死菌 5 ml を肺臓内に注射した。なお対照として旧ツベルクリンあるいはブドウ球菌加熱を同様に生理的食塩水にて稀釈あるいは懸濁して静脈内に注射した群ならびに全く静脈内注射を行なわない群に対しても同様に筋肉内注射と肺臓内注射とを施行し、肺臓内注射後28日目に屠殺剖検した。その結果、対照群においては肺臓内の病巣は大きく、かつ空洞や壊死巣が多数に形成されていた。これに反し、結核死菌を静脈内に注射した群においては5例の肉芽腫様病巣と3例の空洞とが認められ、その空洞は肉芽腫様病巣中に孤立して形成せられた直径 5 mm 以下の壊死巣のきわめて少ないものであつた。以上を示すごとく結核性空洞の形成阻止には結核菌加熱死菌静脈内注射がきわめて有効であることが明らかとなつた。次に空洞形成には感作のための筋肉内注射を省略して流動パラフィン 0.1 ml に懸濁した H<sub>37</sub>Rv 加熱死菌 4 mg をウサギの肺臓内に注射する方法を用い、以下の実験を行なつた。第1群は肺臓内注射の前後を通じて同死菌 41 mg を、第2群は肺臓内注射前に同死菌 12 mg を、第3群は肺臓内注射後に 29 mg をそれぞれ生理的食塩水に懸濁して静脈内に注射、第4群には第1群と同量の菌を同一時期に皮下に注射、第5群は静脈内注射も皮下注射も施されない。このように処置を行なつて肺臓内注射後28日目に屠殺剖検した結果、空洞や壊死巣は第4群に13例中10例、第5群に6例中6例がみられるけれども静脈内注射を受けた第1群には形成せられず、第2群に8例中1例、第3群に10例中2例が認められるのみである。また病巣の大きさを比較すると第5群がもつとも大きく、ついで第4群であり、静脈内注射を受けた群はもつとも小さい。以上の諸成績と組織学的所見とを検討し抗原性物質静脈内注射によるアレルギー性滲出炎抑制効果の機作に関し考察を加える。

〔追加〕 仁士賢一

結核菌菌体を静脈内注射することによつて、空洞形成を阻止しうることが報告されたが、一方、アルサス型の空洞形成実験に用いられる抗原性物質として、卵白アルブ

ミンを選び、同様の実験を行ない、空洞の形成を阻止しえた。実験方法はウサギに卵白アルブミンを Freund の complete adjuvant に懸濁し、1 週隔 3 回、皮下注射 (感作) し、その後卵白アルブミン (1 mg) を生理的食塩水に溶解したものを、週 3 回、9 週にわたり静脈内注射を行なつて、卵白アルブミンを肺内注射し、その後、2 週間静注処置を続けて、屠殺剖検した。その結果、6 例中 4 例は、肉芽腫様病巣を形成、2 例は小壊死巣のみを形成し、空洞化にまでいたらなかつた。一方、静注処置を行なわなかつた対照群は、全例、壊死形成ないし空洞化がみられ、卵白アルブミンの場合も、空洞形成を阻止しえた。

〔質問〕 木村良知 (阪府立羽曳野病)

われわれは空洞形成阻止因子として個体の獲得性抵抗力すなわち免疫の関与することを早くから提唱してきた。演者らが空洞形成阻止に局所の獲得性防御力の形成にその機序を求められていることについては同感であるが、なお疑問の点があるので伺いたい。① 結核死菌静注群の「ツ」反応、血中抗体の推移は如何。② 第 1 実験第 1 群において結核死菌の筋注による感作を行なつておられるが、すでに静注により感作は成立していると思われる。その意義について承りたい。また第 3 群ではブドウ球菌の静注を行なつておられるが、その免疫学的意義如何。

〔回答〕 小川弥栄

① ツベルクリン反応：屠殺前 3 日にツベルクリン反応を行なつたところ、結核菌 H<sub>37</sub>Rv 加熱死菌を静脈内に注射した群においてはその発赤は軽微であり、静脈内注射をしない群は著明であつた。② 抗体価の測定は実施していない。③ 第 1 実験における筋肉内注射による感作の意義：山村氏法による空洞形成に対する阻止効果を調べるため、その方法により感作処置を行なつた。④ ブドウ球菌を静脈内に注射したのは同菌による結核性空洞形成阻止作用があるかも知れないという疑いをもつたから (超感作によるエネルギーを想定していた)。

3221. 空洞を中心とする肺組織各部の核酸および磷脂質の経時的消長に関する実験的研究 (その 1) 一肺空洞の病態生理に関する研究 第 26 報一 萩原忠文・西沢憲勝・関孝慈・吉田禎・遠藤文子 (日大第一内科)

〔研究目標ならびに研究方法〕 空洞の病態生理を検索しているが、今回は空洞肺の中間代謝の一面を究明すべく空洞その他の肺組織各部の核酸、磷脂質および酸可溶性燐の消長を追求した。実験は山村家兔空洞を用い、空洞 (病巣部)、空洞壁、同周囲部および健側対応部の核酸、磷脂質および酸可溶性燐を Schmidt-Thanhauser 改良法で抽出し、Allen 法によつて経時的に定量比較した。〔研究結果〕〔A〕 肺組織各部の経時変化につい

て ① 酸可溶性燐の消長：健常肺の平均値 53.9 mg/100 g に対して、二次抗原注入後 15 日までは各組織部で大差なく、空洞形成後は空洞壁で著明に増加し、乾酪物質および空洞周囲部でも増量する。② 磷脂質の消長：健常肺の平均値 94.1 mg/100 g に対して、15 日までは各部とも減少し、その後乾酪物質および空洞壁で著明に減少する。③ DNA の消長：健常肺では平均 23.9 mg/100 g で、15~30 日では各部とも増加し、その後やや減少する。④ RNA の消長：健常肺の平均値 62.0 mg/100 g に対して、15 日までは大差ないが、30 日に及ぶと空洞周囲部で増量し、その後は減少する。

〔B〕 各肺組織部の経時的相互変化について ① 病巣部および空洞内容の変化：DNA は二次抗原注入後 5~15 日で増量し、その他では減少し、90 日の病巣では核酸および磷脂質は減少するが、酸可溶性燐は相当に増量する。② 空洞壁の変化：酸可溶性燐は経時的に著増し、磷脂質および両核酸は減少する。90 日に及ぶと減少の磷脂質および RNA は回復する。③ 病巣および空洞周囲部の変化：病巣部周囲で 15 日までは磷脂質の減少傾向がみられるが、RNA は 30 日ころに増量し、その後減少する。DNA は大差ないが、酸可溶性燐は全経過にわたつて増量する。④ 健側対応部の変化：RNA は二次抗原注入後 60 日でやや減少し 90 日で回復する。その他の組成では大きな変動はみられない。〔総括ならびに結論〕 ① 酸可溶性燐は空洞の生成後、空洞壁、空洞周囲部および乾酪物質で著明に増量する。② 磷脂質は二次感作後早期より他の部に比し病巣部ないし空洞部で相当に減少する。③ RNA は空洞周囲部で増量するがその後は該部および各部で減少する。④ DNA は各組織部で空洞形成前期および初期にやや増量し、その後は経過に従つて減少傾向を示す。

3222. 人工肺空洞形成過程における病巣部の蛋白分解酵素作用について 西岡諄 (和風会医学研) 大島駿作・浅田高明 (京大結研第五部)

かつて演者西岡は乾酪巣の軟化融解現象の機作にはカテプターゼもちろん関与するが、トリプターゼもある程度の意義を有することを報告した。また昨年の本会でわれわれは人工肺空洞が兎にできやすく、ラッテに生じがたいのは、兎白血球に存するトリプターゼがラッテに存在しないためであろうと推論発表した。われわれはさらに人工肺空洞形成過程における病巣部の蛋白分解酵素作用を検して、両動物間の差を明らかにした。すなわち流パラ・ラノリン包埋人型結核菌加熱死菌を抗原として両動物に山村空洞作成を試み、効果注射後時を追つて病巣肺ならびに対側健常肺を剔出し、それぞれ肺組織を磨砕し、その一部をもつて Van Slyke の装置を用いて自家融解作用を検し、残部より 50% グリセリン水溶液をもつて蛋白分解酵素を抽出し、同一装置にてカゼイン分

解作用を検索した。その結果を総括すると以下のごとくなる。① 両動物ともに健常肺にカタプターゼ作用(その至適 pH は 5.0 付近で、それよりアルカリ性側で急激に減弱する pH 活性曲線を得た)が認められるが、その活性度は家兎のほうがはるかに著しく、ラットの約 3 倍程度であつた。② この活性度は家兎では効果注射後、1 週、2 週と日を追つて上昇し、軟化融解の認められる 4 週目にはとくに著しいが、ラットではかかる事実は認められず、結核肺、健常肺の間に著差がなかつた。③ 健常肺で認められないトリプターゼ作用(pH 8 付近で活性曲線の明らかな再上昇あり)が家兎においてのみ、しかも効果注射後 1 週目に著明に現われ、以後消失する。これはトリプターゼが消失するためか、阻止物質の蓄積するためか明らかでなく、今後の検討にまちたい。以上の事実より、乾酪巢の軟化融解には、もちろんカタプターゼも関与するようであるが、少なくともその初期にはトリプターゼの存在が必須条件となるのではなからうかと想像せられ、両動物間の空洞形成の難易差が、このトリプターゼ作用の有無と、カタプターゼ活性の程度の差に帰せられるのではなからうかと考える。なお今後さらにこの点についての検討を進める予定である。

【質問】 家森武夫

古く Huebschmann は肺結核空洞の発生は顆粒白血球反応が高度の過敏反応によつて病巣に現われることが重要であり、白血球の崩壊によつて生ずる蛋白融解酵素の作用が組織融解の原因であると述べている。この病理学所見よりの結論より考えればただ今の西岡氏の御報告は注目すべきものと思う。ついては御報告にあるトリプターゼの由来は主として顆粒白血球に基づくものと考えてよいものかお伺いしたい。また家兎にてトリプターゼ活性は効果注射後 1 週で著明に現われ、その後は低下して、その活性度と組織の軟化融解の時期とは必ずしも一致していないように考えられるが、その点について何か御説明があればお答え願いたいと思う。

【回答】 西岡諄

① 好中球、単球、双方に由来するものとする(前会の報告を参照されたし)。② トリプターゼ活性が融解時に低下するのはトリプターゼが消失するのか、Aktivator が消費されるためか、阻止物質の蓄積するためか明らかでなく今後の検討を要する。

3223. 結核性肺空洞作成実験への寄与 江頭靖之・小河秀正(予研病理)

実験的に結核性肺空洞を高率に作成することは従来きわめて困難とされていたが、最近、山村らがアレルギーの立場からこれを検討し、感作動物に高率にかつ再現性に富む作成法を確立し、さらにその抗原物質を明らかにしたことはもはや周知のことである。しかし、自然に起こ

る感染は宿主と菌の有機的關係にあつて成立しているわけで、結核性肺空洞の発生条件にも当然、宿主の抵抗性と感染菌の菌力の均衡を考えなければならない。この観点から、われわれは微量生菌経気道感染法によつて、数種の正常の実験動物と異なつた菌力との組合せにおいて空洞発生の可能性を検討した結果、きわめて菌力の強い Ravenel 株 Dubos 培地培養菌(D 菌)およびこれよりやや菌力の弱い同株の Sauton 培地培養菌(S 菌)を接種したウサギに、また D 菌を接種したモルモットに経過 2~5 カ月の間に 80% をこえる空洞発生率をみた。そして、その組織学的性状も宿主と菌力の均衡により異なり、空洞壁の壊死層の厚さ、進行性反応の強さがウサギ対 D 菌、ウサギ対 S 菌、モルモット対 D 菌の順になつている。これらの空洞は感染様式、発生前期間、組織像等からヒトのそれに近似し、結核性肺空洞の研究素材に活用しうると信ずる。結核性肺空洞の発生機序に関しては、われわれは、結核症の特異性からみて、病巣が洞化することに特別な意味を考えず、むしろ、その前段階の乾酪化、さらに遡つて類上皮細胞性繁殖性炎症の発生に関心をもつ。この点に焦点をおき研究を進めているが、現在までの結果をまとめてみると、① 生菌接種後の肺の初期反応では、非特異的な胞隔炎に続いて 7~10 日ころより現われる類上皮細胞性肺炎が基本的な組織像で滲出性炎は軽微である。血管の変化は結節形成期から乾酪化初期(2~3 週)でかなり著明になり、しばしば細動脈の狭窄ないし閉塞がみられる。② 前処置(感作)の病巣形成に対する効果をみると、類上皮細胞の発現は促進されているが、この時期から乾酪化にいたる期間は正常動物と異ならない。③ 肺および皮膚でツベルクリン反復惹起注射により遅延性アレルギー反応を持続させた場合、肺では惹起注射 1 回で、皮膚では 3 回以後に類上皮細胞および「ラ」型巨細胞からなる著明な肉芽腫性炎がみられる。現在までのところ、類上皮細胞巢形成は結核菌または菌体成分の直接的作用のみでは理解しがたく、感染アレルギーの関与を、そして乾酪化の要因として血管障害、影山らのいう類上皮細胞の生理的死を重視したい。

【山村氏に対する質問】 家森武夫

人体肺結核空洞の発生がいかんして現われるかを知るとは実際すこぶる困難なことと考えられる。われわれの本学会示説(4)の成績からも考えられるように、レ線像により透亮を示す場合でも組織学的には空洞ではなく、被包充実乾酪巢である場合にしばしば遭遇する。したがつて人体にてレ線的に空洞の発生を認める場合の Tuberculin-allergy を追及することによつては空洞の Allergy 性発生を実証することはほとんど不可能であると思われる。ただ今山村教授より発言の希望があつたが、ちよつどよい機会と考えられるので、人体の肺結核

空洞の発生についての御意見，ことに人体結核空洞発生における感作性空洞形成の意義等に関係していろいろの御解説を承りたいと思う。

〔回答〕 山村雄一（九大医化学）

江頭氏の方法は経気道的に生菌を感染させるという方法で，すでに Henry Phipps 研究所の Wells, Lurie らによつても報告されている。この方法がヒトの自然感染に相似しているのは当然であると思う。われわれの方法は元来空洞形成の pathogenesis を明らかにするために始めたもので，生菌のみならず，死菌，菌体成分でも形成が可能である。いずれの方法によつてもほぼ同様な空洞が形成されるようで，われわれのウサギ，モルモット，サルを用いた経験によるとヒトと動物の系統差のほうが実験の方法よりも大きく影響してくると思う。今後，病理学者の御協力を得てより一そう優れた方法が考案されることを期待したい。

〔質問〕 加藤允彦（国療刀根山病）

① 空洞形成が起こる時期に吸入感染させた菌がどの程度増殖しているか検討しておられるか。② 感作動物に微量の菌を吸入させると空洞形成率が低いという実験はいかなる目的でなされたか。自然感染の場合，感作が成立している時期に，肺内に 100 V. U. というような少数の菌がいるという事態は起こらないと思うのでお尋ねする。

〔回答〕 小河秀正

① 個々の病巣内の菌数が問題になると思う。したがつて臓器全体を摺りつぶしてその中の菌数を計ることはやつていない。② Koch の現象により前処置により空洞

発生が促進されるであろうと想定し，この実験を行なつた。結果は免疫的に作用し，空洞発生率は低下しているが，もつと大量の二次抗原（菌量）を接種すれば，空洞発生は促進されるであろうと思う。

〔加藤氏の質問に対する回答〕 家森武夫

人体の肺結核症は微量の結核菌の感染より出発するものであり，その後なんらかの原因により菌が増加し，最後に空洞形成に進展するものと考えられる。この点において微量の結核菌の接種に基づき実験的に空洞形成を実現した江頭・小河法に意義が認められる。しかし組織障害がたえず進展するような Virulent な菌を用いている点では人体結核空洞の発生といく分異なる点も認められる。以前われわれは家兎の肺動脈結紮によつて弱毒菌の微量感染後の進展により空洞が発生することを認め報告しているが，この方法は実験操作の困難性のため実際的には問題とならないようである。また結核空洞の発生には，なんらかの過程にて発生する Allergy 性の亢進状態のもとにおいて，増加した結核菌により Allergy 反応が誘発せられることが空洞の発生要約として重要であるごとくに考えられる。したがつて本学会報告にもみられるように山村法による実験的の各方面からの追及により空洞に関する多数の知見が得られるわけである。また江頭・小河氏の実験空洞では微量の結核菌より空洞発生にいたる経過を追求しようという利点が認められる。この意味においてわれわれは人体結核空洞に接近しよう第 2 の方法を知りえたことになり，各種の研究が山村氏法によるものとともに，この方法によつても多数に行なわれることが望ましいものと考えられる。

## 外科的治療

### 3301. 空洞切開，一次縫合して肩胛骨移植胸廓成形術併用の成績 片岡一朗（日本医大斉藤外科） 大野敬・木野嘉郎（国療福島）

肺結核空洞を有する患者で，肺切除の適応が考慮される場合に，何かの理由で肺切除のごとき積極的な手術侵襲を加えることの困難なものがある。かような症例に適応を求めて，本術式を行ない好成績をおさめているので報告する。術式は普通胸成に従つて第 4 から第 2 肋骨までを病巣の広さに従つて切除し，肺尖部は第 1 肋骨およびその周囲から十分に剝離して，ついで肩胛骨を下角から 8 ～ 9 cm くらいで切断する。空洞は表面を切除するようにして切開し，内容は清拭あるいは搔爬し，清

潔にして Viomycin 1 g を充填一次縫合した。剝離肺尖部から空洞存在の部位にわたり，切断した肩胛骨および切除肋骨細片を移植，合成樹脂球を充填し一次成形を終わり，1 ～ 2 カ月後に病巣の広さに従つて第 5 肋骨以下切除の二次成形を行ない，球は抜去した。症例は術後 6 カ月以上を経過したもの 20 例であつて，現在肺切除が多く行なわれているため，本術式を行なう適応はあまり多くないので症例は少ないが，その成績をみると，年齢，性別では 28 才から 46 才までの男 14 例，女 6 例である。空洞の位置は胸成適応を対照として選んだのですべて肺尖上野に存在しているもののみである。空洞の長径は 2.0 ～ 8.1 cm で，3 ～ 4 cm の大

空洞がもつとも多い。したがって術前は喀痰量の多いものが大多数であったが、術後は急速に減少し、血痰は10日間くらいで消失した。血沈値は術前は1~75 mmで促進しているものが多かったが、術後3~6カ月目には大多数が正常値になりあるいは正常値に接近した。肺活量は高度の癒着や大空洞のため肺機能の低下が多かったが、術後1年目くらいで90%が術前に近く回復した。排菌量は術前は多くが菌陽性(G 2~5号)であったが、術後は4例が陽性であった。術後合併症ではシュープ1例、切開空洞移行して膿胸併発1例、咯血死1例で、空洞切開は再手術により移植骨摘出し、空洞清浄になった時期に筋充填術により治癒せしめた。成功例は20例のうち15例(75%)であった。以上何かの理由で肺切除が不適応な空洞病巣を有する患者では、胸成術のみを行なうよりは本術式によつたほうがより好成績である。肩胛骨移植胸成術は第1肋骨を切除せず、切除肋骨長を短くし、切除肋骨数を減じるので、姿勢の変形が軽く、萎縮肺尖部の再膨脹を防ぎ、空洞の再開を防止する利点がある。

〔質問〕 和田寿郎(札幌医大胸外)

巨大空洞で肺切除術の適応外となるものは耐性高度のものまたは肺機能低下者が対象となると考えるが、可及的手術侵襲を少なくする目的で術者の方法を一次的に行なうことはできないものであろうか。十分なドレーンの挿入すなわちチューブによる開放療法を用いれば一次的に手術を終えうるのではなからうか。

〔回答〕 片岡一朗

心肺機能低下者に行なうことが多いので1度に行なうよりも2度に分けたほうが危険性が少ないので。

〔追加〕 寺松孝(京大結研)

私はこのような手術では開放療法を行なつたほうがよいと思う。とくに最近耐性例が増加している今日、開放療法を行なうことにより耐性例でも空洞切開術により好成績を得ている。また一面、空洞切開術の適応例の幅には、開放療法を行なうことなしに一次的に空洞切開創を閉鎖しうる例もあるが、それなどは現在ではあまり多くはない。さらに、われわれは、開放療法を行なうことにより、すなわち、空洞切開創の作成、開放療法そして空洞切開創の閉鎖というように、手術を分割して行なうことにより、1回の手術の侵襲は非常に少なくなると考えている。

〔回答〕 片岡一朗

肩胛骨を移植することによつて第1肋骨切除を要せず、また肺の再膨脹防止ができ、また空洞を切開することによつて、空洞の浄化をはかり、開放療法することなく一次的に治癒せしめるのを目的としている。

〔追加〕 守岡英武(国療島根)

われわれも重症肺結核症に対して空洞切開術を約60例

行なつたが、われわれの症例では空洞内容はきわめて汚く、これを清拭して一次的に閉鎖するのは適当でないと考える。開放療法を行なつて空洞清浄化をまつて二次的に閉鎖をはかるのが適当と考える。

3302. 中, 下肺野空洞に対する空洞切開術 寺松孝・矢崎次郎(京大結研外科療法部) 大家隆金(国療比良園)

われわれは、京大結研および国療比良園で昭和25年7月より昭和34年12月までに経験した中、下肺野空洞例に対する39例の空洞切開術の経験からそのさいの手術術式その他について次のような知見を得た。中, 下肺野の空洞は、健全な肺野に孤立性に存在していることが多く、またその付近に自由胸腔が遺残していることも少なくない。このことと空洞切開術の適応とされている中, 下肺野空洞例は、肺機能や他肺野の病巣の抅り等からみて肺切除術の適応外の重症例であることを考えるならば、手術の実施にさいしては肺機能の損失を可及的最小限に止むべきであり、その意味で広範囲の肋骨切除は行ないがたいことが多いのである。そこで中, 下肺野の空洞に対する空洞切開術にあつては、空洞のみを切開し、これを処理する方法がとられているのであり、この意味ではわれわれのいわゆる直接切開法なる術式がもつとも多く用いられているわけである。そのさい、注意すべきは自由胸腔が遺残しており、しかも開放療法を必要とする場合があることである。空洞が表在性の比較的大きなものであれば、約1週間肋膜外でヨードフォルムガーゼの交換を行ない、肋膜の癒着を招来せしめたのち、しかるのちに空洞を切開、開放すればよい。空洞が小さく、しかも深在性の場合には、前述の操作ののちでは、肋膜肥厚その他のために空洞の位置が不明瞭となり、空洞に達しがたいことがある。このような場合には、空洞周囲の肺肋膜と肋間軟部組織とを縫合したのち、空洞を切開し、さらに空洞切開創と自由胸腔とを空洞壁と皮下組織と縫合することにより二重に遮断するのである。このようにして空洞切開創を作成したならば開放療法を行なうのであるが、この場合には空洞の周囲の肺組織は健全で、再膨脹能力に富んでいるので、適切な開放療法を行なうならば空洞切開創は急速に縮小し、浅くなり、その閉鎖はきわめて容易となるので、肋骨切除を追加する必要はほとんどなく、したがって肺機能の損失はきわめて少ない。前述の39例についてその肺活量の減少度をみると、平均して%VC14程度で、自由胸腔が遺残していた症例が多かつた割合には少なくてすんでいる。さらに、39例のうち、34例(87%)に手術目的を達しえており、これらの成績は、中, 下肺野空洞例の中にも空洞切開術の独自の適応例が存在していることを明らかにしたものと考えられる。

〔追加〕 和田寿郎(札幌医大胸外)



肺切除術の適応外とされる空洞に対してわれわれはかねて Kavernoplasty なる術式を提唱してきている。空洞によつては一次閉鎖のできるものと開放療法が必要とされるものがあるが私は後者には演者のいう開放術式と可及的太いチューブを用いて空洞を開放性として(空洞消失に必要な手技を行なつたほかに)次第に遺残空洞を消失せしめる方法との2つが考えられるべきであると思う。いずれにしても前演者および本題は空洞を消失する目的の術式でありこれらに近似した術式が最近散見される。これらの術式を総括してわれわれのいわゆる Kavernoplasty なる術式名を提唱したい。

### 3303. 空洞および膿胸腔切開術後に発生した Candida 症例について

貝田勝美・杉山浩太郎・荒木宏・重松信昭・鬼塚信也・篠田厚・坂本秀三・勝田弥一郎・広田暢雄・篠崎普輔・石橋凡雄・萩本伝次(九大胸研)  
柴田義衛(第二松寿園)安藤精弥(長垂療)平野桂樹(白浜療)松垣忠国(大谷光青園)

肺の空洞あるいは膿胸腔の開放術後ガーゼ交換中にしばしば発熱および局所の症状とともにガーゼに Candida が検出されることをみた。その病因としてこれが発生以前の抗生物質の使用状況と関連性を有するものか検討し、あるいはすでに空洞や膿胸腔内に Candida が存在していないものか手術時、または剖検時にその病巣内を検査した。また気管支鏡検査時に灌注気管支の開口部付近より分泌物を採取し Candida の検出を試み、さらに胸部疾患で入所中の患者の喀痰中の Candida を検査し、健康人のそれと比較すると同時に、検査までの抗生物質の使用状況や病型と Candida 発生との関係についても検討した。またガーゼ交換中に発生した Candida 症の治療についても報告する。その結果開放術を受けた症例 25 例中 12 例にガーゼに Candida を認め、この発生例は非発生例に比し術前、後に KM, Penicillin の使用量がやや多かつた。胸部疾患で入所中の患者で喀痰を排出した 476 名中 179 名 (37.5%) に Candida を発見しており男女の性別間にはほとんど差がなく、対照の健康人の Candida 発生率 22.7% に比較すると高く、従来の呼吸器疾患患者での発生例としてはやや高い。このうち C. albicans は 83.9% を占めていた。喀痰結核菌と Candida 検出との関係では結核菌陽性のものに 35.9%, 陰性のものに 32.0% 証明しており両者の間に差は認められなかつた。学研結核病型と Candida 発生とを調査したが B, C 型の K (+) および F 型において K (-) 群よりやや多かつた。この B, C, F 型の抗生物質使用平均期間は陽性例がやや陰性例より長期であつた。また BK (+) 型のほうが BK (-) 型より抗生剤使用月数が多く、C 型ではその間にほとんど差を認めなかつた。検査時の使用薬剤と Candida 検出率を検討した場合、やはり抗生剤をまず用いるこ

と、しかも長期に使用することが発生に影響を及ぼすことが明らかとなる。すなわち SM と併用の場合 1 カ月 18.7%, 3 カ月 38%, 6 カ月以上 47.5% と次第に高率になっている。KM, SM の場合も同様であるが症例にやや乏しかつた。ところが気管支鏡検査で分泌物を検査したところそれまでに喀痰中に Candida を証明した 7 例からも陰性であり総計 29 例中 1 例に Candida を証明したがいわゆる Candida 症ではなかつた。手術時の切除病巣や膿胸腔内にも全例 Candida を検出しなかつた。ガーゼ交換中の Candida 症の治療には全身的、局所的にもそれまでの抗生物質使用を中止し、トリコマイシン、ナイスタチンの内服、1,000 × ゲンチアナヴィオレット、1,000 × リバノール、1% Nifroxime, アルバー軟膏の塗布等を行なつたが、その治癒にはかなり困難を覚えた。いわゆる広域抗生物質の使用による菌交代症の原因としてはもちろん抗生剤による微生物の Flora の変化とともに個体の抵抗力の低下、あるいは他の特殊な菌との混合感染が考えられる。われわれのガーゼ交換中の Candida 増殖例では KM, Penicillin の術前後使用量が非増殖例より多く、また喀痰中の Candida 発生例でも長期に抗生剤を使用した例に発生率がやや高かつた。学研 B 型、C 型の空洞 (+) の例にやや Candida の発生が多かつたがこれは解剖学的な気管支の病変も関与しているのではないかと考えられる。今後さらに検索を進めたいと思う。

### 3304. 重症肺結核に対する凝血加細骨片充填胸成術

河村謙二・東平介・岩佐裕・横田巖・勝田善之(京府医大河村外科)飯田四郎・溝淵浩(国療青野ヶ原)久保田修・安野喜夫(国療福井)

肺結核に対する外科的療法としては、化学療法下における病巣切除が基本的療法であることはもちろんであるが、耐性菌の問題、病巣の拡り、肺機能の面より切除療法の適用しえないものに対する胸廓成形術の成績も、切除療法に劣らぬものとして近時その効果が再認識されている。しかし従来の胸成術に満足することなく、肋骨切除量を減じ、手術侵襲を少なくして、しかも同等の虚脱効果をあげ、さらに同時になんらかの病巣治癒機転を増強せしめる方法として凝血加細骨片充填胸成術を考案した。Ca<sup>45</sup> を用いての実験的肺結核モルモットにおける Ca 代謝の研究(林)によれば、病巣部への Ca 移動は骨より移動する Ca が主であり、他臓器中の Ca の移動は少ない。しかも結核モルモットにおける骨折実験、骨移植実験(横田ら)により、かかる Ca 代謝の変動は、骨折、さらに骨移植によつてより長期にわたり増強されることを知りえた。また河村・東のさきに発表せるごとく、結核病巣近くに骨移植を行なうことにより、病巣の治癒機転に好影響を与えうるものである。かかる観点よりわれわれは凝血加細骨片充填胸成術を考案し、今

日まで39症例に実施して、術後最長3年余の観察であるが、一応所期の好結果を得ている。術法は Semb 氏法に準じた胸成術を行なうのであるが、切除肋骨量は目的病巣を虚脱せしめうる最小限にとどめ、切除せる肋骨を円鑿鉗子で細切し、自家または保存血に混じ、さらにトロンピン末、SM等を混じて凝固せしめ、この凝塊を主病巣部に一致せる肋膜外あるいは筋膜外に充填する。手術を二次に分かつた場合には、第一次手術時切除せる肋骨を冷蔵庫中に保存して使用することもでき、また同日に行なつた他の胸成術患者より得た同種肋骨を使用することもできる。このようにして凝塊は剝離腔に、自由な形で間隙なく密に置くことができ、骨細片は凝血に包まれてなら機械的な刺激源とはならず、充填細骨片は次第に吸収され、あるいは骨の新生添加を受けて強固な新胸壁を速やかに形成し、手術時の虚脱程度を維持して再膨脹の傾向はみられない。術後の血沈、排菌状態の改善もよく、術後肺機能の面においても同程度の病巣に対する普通胸成術に比して良好である。以上のごとく本術法は、従来癱瘓していた切除肋骨を利用することにより、きわめて簡単、容易に実施でき、従来の胸成術より手術侵襲少なくしてしかもより以上の効果を期待しうる良法として紹介した。

〔質問〕 和田寿郎 (札幌医大胸外)

① 同じ目的を達する目的では切除肋骨を再び術野に虚脱を確保する位置に縫合固定する方法がより簡易ではなからうか。② また自家凝血をあえて用いる目的は？なぜならば常に患者の術野に多少の凝血は常にあるのが普通であるからである。

〔回答〕 岩佐裕

凝血を使用するのは細骨片による機械的刺激を避けると同時に充填の主役を演ずる骨片の量を節約しえ、しかも移植材料としての骨の特質を失うことがないためである。骨を細碎して bone chip とすることは大骨片をそのまま使用するよりも骨の移植後経過を安全かつ速やかならしめる。またこれによつて充填物を自由な形とし、希望する場所に選択的に充填することが可能となる。これらのことは教室多年の骨移植に関する研究により証明されたところである。肋骨を細片とすることは、少し慣れれば術中に助手あるいは看護婦に容易に作製せしめうる。

3305. 重症肺結核に対する肺縫縮術 安藤良輝・西村耕治・横田巖・河村章治・池田誠 (国療三重・京府医大河村外科)

近来虚脱療法とくに胸成術の遠隔成績が発表され肺切除術のそれに近い効果を示していることが報告されて以来、外科的療法において虚脱療法が再び重視されるようになってきた。当所では昭和34年以来化学療法失敗例ないし長期化療例について肺縫縮術を行ないこれに他の

虚脱療法を併用して良好な成績を得たのでここに報告する。症例は術後6ヵ月以上経過した16例であるが全症例ともなんらかの理由で肺切除不可能なものであり、病巣の拡りのため縫縮術を施行したものの11例、その他技術上肺切除危険と認めたもの5例である。前者は術側下野に病巣が散在し、全剔出には惜しいかあるいは対側病変および癒着の関係から手術侵襲が多大と思われるものであり、後者は肺動脈の癒着および脆弱なもの、気管支淋腺穿孔の位置的關係によるもの、主気管支試験的閉鎖によりただちにチアノーゼを発生したものおよび肝脈強度にて剝離困難なもの等であつた。いずれも多量の化剤が投与され排菌陽性にて3者耐性例も含まれ、病巣の拡りもNTA分類中等度以上にて、長径4cm以上の巨大空洞あるものが6例であつた。手術は第5肋骨切除後開胸、肺門部まで剝離、空洞を表軸の方向に縫縮、2週間後再び開胸し血腫を除去し内腔精査後閉胸し第1より第4肋骨まで切除を施行した。また下葉巨大空洞縫縮後の1例に対してはフレニコを加えた。出血量はほとんど300~600g以下、手術時間は2~3時間以内が大多数であり、術後肺活量減少率も平均17%、また全身状態は全症例とも良好にしてレ線精査にて遺残空洞を認めたものは皆無である。咯痰中結核菌は術前陽性10例、術後は1例のみにて対側肺になお空洞を認めるものである。しかしして現在までに退所就労しているものは16名中11名、近々退所予定のもの2名、なお入所療養中の3名は対側肺に病巣を認めるもの2名と他疾患のため加療中のもの1名である。以上総合すると、本法は他の手術にては危険に陥つたり、合併症を生じたり、不完全であつたりする可能性がある場合、安全かつ簡単であり手術侵襲が少なく、選択的虚脱が得られ、全身状態、遺残空洞、咯痰中結核菌の点からもほぼ満足しうる結果が得られた。内科的治癒の見込みのない重症例に対して、その適応如何によつては実施する価値のあるものと考えられ、今後さらに検討を加えていきたい所存である。

〔質問〕 和田寿郎 (札幌医大胸外)

演者は肺縫縮術に肋膜外充填術を併用されたことがあるが、肋骨切除による補成胸成のみならず充填術も行なうことを考えられることが望ましい。

〔回答〕 池田誠

① 現在においてはまだ実施していないが、骨片充填などの方法を用うればなお良好な成績が得られるものと思われ、今後検討を加えていきたいと思つている。② 肺切除などの目的にて開胸した場合、患者の全身の状態あるいは技術上の問題にて縫縮術に転向を余儀なくされた場合をさしていつたのである。

3306. 小児思春期肺結核症の外科的療法 上島三郎 (国療小児結核共同研究班)

国立療養所(札幌, 宇都宮, 習志野, 長野, 中野, 天竜, 神奈川, 大府, 三重, 兵庫, 広島, 福岡, 再春) 13施設の小児病棟に入所後手術を受けた 234 例についてみると, 結核肺の手術は 208 例で, そのうち, 肺の切除は男子 75 例, 女子 110 例, 計 185 例で多く, 成形は男子 7 例, 女子 16 例, 計 23 例で少ない。また男子より女子に多い。非結核性の手術はこのほか 26 例あり, そのうち気管支拡張症が 16 例で多い。切除例の手術時年齢は 7~18 才で, 14~16 才が多く全体の 60% を占めている。また年令的には女子のほうが早期に手術例がより多く認められる。発病発見から手術にいたるまでの期間は 1~3 年以内の手術が多く 67% を占めその後は急速に減少する。術後気管支瘻は 177 例中 6 例 3.3% で同時代の成人の場合に比べ低いようである。はじめから結核菌陰性である症例ならびに化学療法によつて陰性化した症例で手術した 126 例では 1 例の気管支瘻を認めたのみであるが, 化学療法によつても陰性化できなかったまま手術した 51 例では 5 例の気管支瘻が生じた。いずれも耐性が認められ, 1 例を除き大量排菌であつた。術後肺活量の推移を, 1 年以内に術前肺活量に回復するか否かで見ると, 左肺では回復しないものと, したものは 42 例対 32 例である。しかるに右肺では 63 例対 22 例で右肺は左肺に比べ回復が遅れているように思われたがなお検討を要する。年令別にみると, 低年令ほど術後肺活量の回復は早い。6~11 才では 3 カ月で回復するものがあり, 9 カ月では術前値より増加を示す。12~16 才では回復はやや遅れ, 術後 6 カ月で回復しはじめ 1 年では増加する例もあるが, 回復しない例もある。17 才以上ではおよそ 1 年で回復するが増加しない例も多い。性別, 年令別, 葉切か区域切除かについて術後 % 肺活量の変化を求め表式化を試みた。これによつて, 術後 % 肺活量の推移を推定することができると思う。一般に区域切除は葉切に比べて回復が早く, 低年令ほど回復が早い。なお非結核肺の切除でも肺活量の回復は順調であるが, 成形とくに低肺機能者では回復に問題があるようである。

〔質問〕 唐沢和夫(群馬県立東毛療)

われわれの所の症例も約 50 例あるが, 一番困るのは予測値に対する % である。% VC 値を求めるにあつては, その予測値の算定はいかなる計算式で行なつたか伺いたい。全国的に, 日本人学童の標準値というものを経験的に検討する必要があるものと思う。

〔回答〕 石田尙之(国療神奈川)

Baldwin の式は 16 才以下について適用されるもので, しかもアメリカにおける標準式であるので, いずれにしても本式を適用することは不可能である。われわれは学童期については東北大抗酸菌研, 田多井氏の式を参考にし, われわれの測定法に基づいて計算した。また 6 才

以下はわれわれの測定値によつた。これらの標準式については慎重に検討すべき性質のものであるので今後検討のうえ報告したい。

〔追加〕 守屋荒夫・星野皓・草野博(東京都立清瀬小児病)

清瀬小児病院外科開設以来 1 年 6 カ月間の小児肺切除例は 61 例(現在 70 例)で, 年令は最低 3 才 9 カ月, 最高 16 才である。またこのうち肺結核は 56 例, 非結核は 5 例であつた。術後成績は, 肺結核 56 例中, 術後排菌 2 例 3.6%, 気管支瘻 1 例があるが, 気管支瘻は追加手術により治癒し, 現在のところ, 61 例中 59 例(66.7%) は順調な経過をたどつている。SM 耐性 100  $\gamma$  以上の例は 5 例ありうち 1 例は術後排菌をみているが, 気管支瘻の症例では SM 耐性 10  $\gamma$  であつた。気管支瘻, 膿胸の発生の少ないのは, KM の使用もさることながら, 気管支縫合をナイロン糸で行なつていふことも関係しているように思うが, さらに症例を重ねて検討したい。対側シュープの経験はなく, ほとんどが術後 3 カ月で院内付設の学校に出席可能となり, 6 カ月では退院, 自宅より登校, さらに 1 年では正常健康児と変りない生活をしている。

3307. 薬剤耐性肺結核症の肺切除における VM の効果 上村等・山田穰・下山田和夫・松室正智・原田昌亮・奈良圭司(国療神奈川)

SM 耐性肺結核症の肺切除における viomycin (VM) の効果を調べるために, 国立神奈川療養所で昭和 32 年 1 月より 35 年 7 月までに行なわれた肺切除を 3 群に分け術後合併症について比較検討した。すなわち第 1 群は耐性例に VM を使用した 48 例, 第 2 群は耐性例に VM を使用せず, SM, PAS, INH を使用した 44 例, 第 3 群は感性例に SM, PAS, INH を使用した 426 例である。第 1 群と第 2 群の耐性例はすべて SM に 10  $\gamma$ /cc 以上の耐性を示したものである。術後合併症として気管支瘻, 膿胸, 肺病巣の悪化および術後排菌陽性の 4 項目について検討した。各群の術後合併症は次のとおりである。すなわち第 1 群 VM 使用例 48 例からは気管支瘻 1 例(2.0%), 膿胸 1 例, 排菌 3 例, 合併症合計 5 例(10.3%) が発生した。第 2 群 VM 非使用耐性例 44 例からは気管支瘻 3 例(6.8%), 排菌 5 例, 合併症合計 8 例(18.1%) が発生した。第 3 群感性例 426 例からは気管支瘻 3 例(0.7%), 膿胸 5 例, 排菌 2 例, 合併症合計 10 例(2.3%) が発生した。これら 3 群を比較すると気管支瘻は第 2 群 VM 非使用耐性例からは 6.8% に発生したが, 第 1 群 VM 使用例からは 2% に発生したにすぎず, また合併症全体においても, 第 1 群 VM 使用例からの合併症発生率 10.3% は第 3 群感性例の 2.3% には及ばないが, 第 2 群 VM 非使用耐性例の

18%よりは少なく、VMは耐性例の合併症発生防止に効果があると考えられる。次にVM使用例において術前および手術時の種々の状況と合併症との関係について検討した。術前の排菌については、術直前3カ月以内排菌陰性例15例からは合併症は発生せず、排菌陰性例では成績がよい。また手術操作中に空洞穿孔を起こし手術野を汚染した17例から4例の合併症をみたが、空洞穿孔のない31例からは1例の合併症をみたのみであり、空洞穿孔例では成績が悪い。VMの副作用については、32年1月より35年12月までに行なわれた肺切除または気管支瘻に対する手術の術前術後にVMを20~50g投与した71例の症例について検討した。副作用としては、発疹、痒痒感、呼吸困難、悪感、悪心などがあつたが、副作用は71例中8例(11%)であつて、これらの症状はいずれも重篤なものではなく、いずれも抗ヒスタミン剤、強心剤の投与によつて軽快し、VMを中止することなく引き続いて投与することができた。〔結論〕VMを耐性例の肺切除に使用した成績は良好であり、VMの副作用は11%にみられたがいずれも重篤のものではなく続いてVMを投与することができた。

### 3308. 術後肝障害について(2報) —とくに輸血後肝炎の予防と治療について— 荒木宏・重松信昭・吉田猛朗・下野亮介(九大胸研) 坂元秀三(九電病) 肥高幸彦(国療屋形原病)

胸部外科手術後の輸血後肝炎について、昨年の第1報に引き続き検討を重ねた結果、現在までのところ次のような所見を得た。①昭和33年10月以降34年11月までの手術例における肝炎発生率は32%、それ以後35年5月までの発生率は33%であつて、そのうち黄疸発現例は前期8%、後期4%と半減した。その原因として、Screening testを術後2~4週ごとに必ず実施して早期に肝炎発生を見出し、適切な治療を行なうようになったことおよび輸血後すなわち術直後よりの肝庇護剤の長期投与例では肝障害度が比較的軽くなり、3週以上の庇護例には黄疸発現例はなかつたという成績が関係していると考えられる。②昭和35年6月より11月までの6カ月間の手術例57例(4例を除き他は全例3週以上の術後肝庇護実施)では肝炎発生45.6%、うち黄疸発現2例3.5%で、術後肝庇護3週例に1

例、4週例に1例の黄疸発現を認め、現在われわれが実施しているような20%糖液、V. B<sub>1</sub>、V. C、V. B<sub>2</sub>、チオクト酸等の投与のみでは黄疸発現を抑制するに不十分であり、また第1報で述べたような術前、術後の化学療法の種類、量、期間の問題、輸血量等の問題についても今後一そうの検討を要すると思われる。③近接病院(九電病院)の昭和35年1月より11月までの手術58例の血清肝炎発生率は、主としてAsorbin S排泄試験により検討したが、肝炎発生率は45%、うち黄疸発生は7%であつた。④これらの例の経過中における最高の肝障害度をみると、昭和33年10月~35年5月と35年6月~35年11月との症例間に大差なく、ただ黄疸発現例は前期に比し後期は1/2以下であつた。⑤昭和35年7月以後Screeningの肝機能検査にG. P. T.を加えて検討した結果、B. S. P.値とほとんどよく一致した。⑥術前の肝障害は輸血後肝炎の発生率には影響がないが、肝炎発生後の治療経過が順調でなく治療経過が遅延する傾向が認められた。⑦手術直後からの肝庇護を3週以上実施することにより肝炎の発生率は低下せしめえない。⑧血清肝炎の発生初期における各種肝庇護剤の効果を検討すると、著効のみられたものは5%糖液点滴静注例の多いこと、とくにチオクト酸、V. B<sub>2</sub>を含めた肝庇護剤の使用例の多かつたことが認められた。

### 3309. 当療養所における術後気管支瘻併発患者の統計的観察 中野正・磯田四郎・桑原公達(国療愛媛)

われわれは、昭和27年から35年にいたる当療養所の術後気管支瘻併発例について統計的観察を試みて次の結果を得た。①肺直達手術712例中、瘻併発例37例で5.2%であつた。②瘻併発と術前排菌ならびに洞の存在との間には推計学的に有意性を認め、SM高度耐性例における瘻併発はけつして少なくない。③肺直達手術後の遺残胸腔の大きさは、切除術式とは関係がないが、その存在は瘻併発を推測せしめる。④高度耐性を伴う重症肺結核の増加しつつある現在では、今後、以上の統計的観察から類推してけつして減少するとは考えられない。しかして瘻併発の場合には難治の傾向にあり、肺機能の低下をきたさしめる。⑤しかし、われわれが行なつてきた筋肉弁充填術、胸成術、断端再縫合術の3者併施が瘻に対し有効であるように思われる。

## シンポジウム(8) 一側肺全切除療法

**3310. 肺結核に対する片肺全剔の成績、とくに右側全剔に死亡が多い原因について** 何世雄・織本正慶・宮本忠明・恒川清三・秋山寛・石垣堅吾(織本病)

〔研究目的〕 肺結核に対する片肺全剔の成績は前回の総論で砂原先生の発言どおり右に死亡率が多い。この傾向を自家症例 106 (死亡率右 31.0%, 左 5.2%) より検討, その原因を究明。〔研究方法〕 昭和 30 ~ 35 年までの右 28, 左 78 例を対象。全例を術前のレ線写真, 切除肺病変および臨床的観点より不透明肺群 35 (5:30), 広汎病巣群 46 (10:36), 膿胸群 7 (4:3), 直達不成功群 7 (4:3), 虚脱不成功群 10 (5:5), および手術過誤 1 (左) の 6 群に分類, 可及的に術側別に比較検討。〔研究結果〕 総死亡 13 例中, 後出血死 1 (左) および晩期非結核死 1 (右) 以外の 11 例は, 早期死 (右 4, 左 2) で死因の大部分がいわゆる急性の心肺不全で低肺機能と密に関係。一方晩期結核死 (右 4, 左 1) は全例合併症併発による二次的な死亡と判明。よつて不成功の因子を以下心肺機能および合併症発生の 2 項目より検討。(A) 心肺機能: (a) V. C.; 左に比し右に 50% 以下の低肺活量者が多く, 30% 以下はすべて右側。また各群とも右は 4 ~ 7% 程度左より少。(b) M. B. C.; 特定な群以外 % V. C. ほどはつきりせず。ただし直達不成功群のみ % V. C., % M. B. C. とともに 24, 31 と右が著明に少。(c) 肺循環抵抗 (P. A. と P. V. R.); 比較的機能の対照的な広汎病巣および不透明肺群ともに右が左より高い傾向を示す。(B) 合併症併発: (a) 術前排菌および耐性獲得状態; ほぼ互角。(b) 手術の困難性; 右に手術困難な膿胸群および合併症を伴った直達不成功例多く不利。病巣性状でも右は左に比し縦隔変位による病巣自体の萎縮虚脱傾向少で, 右広汎病巣群に大空洞多く空洞の開放像著明, 術前の咳嗽, 喀痰も平均して多い。(c) 手技上右は左よりやや困難。(d) 術中出血量, 手術時間; 膿胸および直達不成功群ともに右に不利。(e) 結果的に死亡右 9 (31%), 左 4 (5.2%)。死亡以外の合併症は右 39.3%, 左 24.4% で右に早期瘻 (右 2, 左 2), 非特異性膿胸 (右 3, 左 1), 結核性気管支瘻膿胸 (右 5, 左 10) が比較的多。死亡を含め合併症は右 71.4%, 左 30.8% で, 右側は左側の 2 倍以上を示す。〔総括および結語〕 ① 生理的狀態を受け継いで右全剔例は左に比し, 一般的に心肺機能の低下を認む。② 左に肺機能の荒廃した不透明肺が多いことは機能損失軽減で左に有利。③ 右全剔に比較的手術困難な膿胸, 再切除群が多く, とくに後者は合併症を伴った Poor-Risk な症例で

死亡率増加の一大原因を形成。④ 左右別の解剖学的差は病巣の性状にも差を生じ, 一般的に右肺病巣の開放が著明で, 術前の自覚症も多い。これは術後の成績にもある程度影響している模様。

**3311. 一側肺全切除術の成績** 田中哲・秋山三郎・鳥居重彦・林春男(国療愛知)

昭和 30 年 1 月より 35 年 7 月までに当国立愛知療養所で行なわれた肺切は 494 例, うち全切除は 69 例 (14.0%)。この比率は年々増加の傾向にある。全切 69 例中, 右 21 例, 左 48 例で左に多い。女子の肺切に全切が多い。年齢は最低 20 才, 最高 56 才。合併症としては直接死は 1 例もなく, 入所中死亡は術後 シューブによる 2 カ月目および 4 カ月目の 2 例である。血胸のため早期に再開胸を要した症例はない。そこで今回は早期死, 晩期死に大きく影響する気管支瘻 (以下 F と略す), シューブ再悪化 (以下 S と略す) をとりあげて検討する。F は 6 例, S は 4 例。適応では広汎病巣 54 例, そのうち F 3, S 3, 計 6 (11.1%)。膿胸 9 例で F 1, S 1。肺切後気管支瘻発生例に対する全切除 3 例 (いずれも右) F 2, S 0, 計 2。肺切後シューブ発生例に対する全切 2 例, その他 1 例。肺切後気管支瘻発生例に対する全切除に F が多く, これが全切除の F 発生率を大にしている。この症例を除いてもなお全切の F, S の発生率は他の肺切のそれに比し高い。肺切の合併症を発生しやすくする諸条件すなわち「発病から手術までの年数の長いこと」「癒着度大なること」「術中胸腔内汚染」「対側病巣のあること」「耐性」等に相当する症例が全切に多いこと, 術前排菌, とくに術前 3 カ月内排菌例の多いことが全切の合併症発生率を高めているように思われる。全切の転帰は合併症のない 59 例中略治退所 52, 作業療法中 2, 入所治療中 5。合併症発生例 10 例中, 略治退所 2, 入所治療中 5, 転医 1, 死亡 2。術後退所までの期間からみても合併症発生例は予後が悪い。なお左右の合併症発生率をみると左右差はない。肺活量は男子では 1,500 cc 以上, 女子では 1,000 cc 以上に行なわれている。術前左右別肺活量を測定しえた症例から先述の合併症例を除いた 45 例についてその対側 % VC を術前, 術後 3 カ月, 6 カ月の値と比較すると, 術前値では右全切に低いものが多い。術後 6 カ月で大体術前の対側値に近く戻っている。なお補正成形は最近では膿胸に対する全切除以外は, 合併症発生のおそれのないかぎり原則として行なわないことにしており, 今回の症例のなかにも 7 例含まれている。出来上り % VC を 40% 以上にしたいため, 術前の

対側 % が 40 % 以上あることを適応決定の原則としているが、やむなく 40 % 未満のものが 13 例あつた。そのうち 1 例は入所中。7 例は 40 % 以上になつて退所。3 例は 35 % 以上で退所。2 例は左 1 例、右 1 例でそれぞれ退所時 28 %, 27 %。前者は術後満 2 年の現在、就労。後者は術後 2 年 3 カ月で退所し、術後 4 年目にインフルエンザで死亡している。

### 3312. 肺結核症における一次的右側全切除術の死亡例の検討 (1 報) 中村京亮・梅本三之助・熊谷恒雄・直村貞子・川崎洋助・漢明・庄島賢治・勝田満江・大石都子・永松三郎・松本美智子 (国療清光園)

昭和 35 年末までの肺切除 総数 1,506 例中肺結核症における一次的一側全切除例は 143 例 (9.5 %) で、右側 26 例、左側 117 例で、うち右全切 7 例 (26.9 %), 左全切 4 例 (3.4 %), 計 11 例 (2.7 %) の死亡例をみた。術前の肺活量では左右別肺機能検査の実施できた 100 例については右全切の対側 1,500 cc 以下 11 例中 4 例 36 % に死亡をみたが、左全切例には死亡例はない。なお対側肺の % VC 4 ~ 49 の例では右全切では 10 例中 5 例 50 %, 左全切では 43 例中 2 例 5 % に死亡をみた。死亡例、生存例とも心電図には異常を認めなかつた。手術時間では時間が長くなるほど左右ともに死亡率が高くなつている。術中出血量との関係は 5,000 g 以上の右全切例 4 例のうち 3 例の死亡をみた。右全切前に成形を行なつた例すなわち準備成形例 1 例、成形不成功例 7 例中 3 例 43 % に死亡をみた。成形を追加しない例は 143 例中 118 例 83 % である。発病から手術までの経過年数では 5 年以上の例では長いほどやや悪いようである。患側肺の病変は半数が荒蕪肺で、右全切では 11 例中 3 例 27 % に、左全切では 76 例中 3 例 4 % に死亡をみた。次に虚脱不成功例で右全 9 例中 3 例 33 % に死亡をみたが、左全では 7 例中死亡例をみない。対側肺における病変との関係を見ると左右全でも対側肺に病変のある例に死亡は高くなつており、右全に高率である。なお対側に肋膜炎着像あるもの右全切 5 例中 2 例 40 % に、左全切では 26 例中 2 例 8 % に死亡をみた。術中对側吸引を起こした 4 例中 3 例 (2 例は死亡) に肋膜炎着像を認め他の例に肋膜炎の既往症のあつたことは注意すべきことと思う。術前血沈値はあまり関係はないように思われる。次に薬剤耐性ととの関係では他の肺切除と同じように SM+P+INH 3 者耐性例に死亡率は高い。肝機能、血清蛋白にはとくに関連は認められない。なお体力等も加味した一般身体状態すなわち術前の「見てくれ」の感じということ手術の適応を決めるのに大切なことと思うが、死亡例中にはそうしたもの 2 例あつた。次に死亡例の検討をすると、死亡までの期間は左全では手術死 1 例、早期死 1 例、晩期死 2 例で、右全では手術死 5 例、

早期死 1 例、晩期死 1 例で手術死は明らかに右全に高率である。上述の諸項目から推定死因としては、左全切では対側吸引により 1 例、気管支瘻 + 膿胸からシューブを起こした 1 例、全身の出血傾向強く心肺不全と脳内出血による 1 例、他の 1 例に後出血による心肺不全にて死亡した。次に右全切では 2 例が対側吸引、1 例は引き続き気管支瘻と膿胸を起こして死亡、1 例は後出血によるアノキシアにて死亡、1 例は後出血にて死亡、3 例が肺水腫を起こし死亡、他の 1 例は気管支狭窄と上葉の病変に右全を行ない、急性の心肺不全のためか 12 時間にて死亡。以上のように右全に著しく死亡率が高い。その理由として気管支を解剖学的にみて右全の場合に対側吸引が起こりやすい (現在では時期に応じて気管切開をすれば危機は脱しようと思うが) のと後出血によつて大静脈を圧迫し、静脈環流が妨げられることなどによるのではないだろうか。その一つの裏付けとして、肺切除例で凝固血胸を起こして全身状態の悪化をきたし、再開胸を行なつた例 65 例のうち 1,000 g 以上の貯溜血液を認めた 35 例をみると、再開胸前の血圧の下降は右では 23 例中 14 例 61 %, 左は 12 例中 5 例 42 % で、脈圧の狭小となるもの右では 23 例中 14 例 61 %, 左は 12 例中 3 例 25 % で明らかな差が認められる。なお脈搏数 50 以上の増加を認めた例は、右 23 例中 10 例 44 %, 左では 12 例中 2 例 17 % で、右の影響が明らかに高率である点などより大静脈圧迫による静脈血環流が妨げられているとの一つの根拠になるのではないかと思つている。

### 3313. 右肺全切除の危険性について 渡辺誠三 (国療東京)

肺結核の治療法の進歩とともに、外科手術の適応はいきおい重症患者に向けられる傾向が大きくなつてきた。したがつて、一側肺全切除術は年を追つて増加の傾向にある。しかし一側肺全切除術は、手術の危険性と術後の労働力の維持がどの程度まで可能かという 2 つの方面から十分に検討されねばならない。国立東京療養所において、1948 年から 1959 年までの間に行なわれた 2,523 例の肺切除術について、死亡例を検討すると直接死は 34 例で 1.3 % であつた。これを術式別にみると、区域切除では右 199 例で死亡なく、左 362 例で死亡 1 (0.3 %), 肺葉切除では右 898 例中 13 例 (1.5 %), 左 399 例中 5 例 (1.3 %) であつた。肺全切除では左は 338 例中ただ 1 例 (0.3 %) の直接死をみたが、右では 182 例中実に 13 例 (7.1 %) の直接死があり、肺切除の死亡率は右肺全切除のみで引き上げられている。この事実は右は左に比べ肺機能の損失が大きいことを想像させる。ことに呼吸不全、肺水腫等の合併は右肺全切除術にみられている。そこで術後 3~6 カ月後肺機能検査を行なつた症例について比較検討してみると、右 15,

左 30 例（そのうち成形を加えないもの 14 あり）で、肺活量は左成形（-）で 48.5%，左成形（+）で 43.6%，右成形（+）で 35.2%。最大換気量は左成形（-）で 62.7%，左成形（+）で 59.9%，右成形（+）で 51.3% となりいずれも右は左に比べ少ない。呼吸死腔率、動脈血  $O_2$  飽和度、 $CO_2$  分圧等は安静時には差異は認められない。時限肺活量、残気率等もとくに有意な差は認められなかった。作業能力を示す指数の換気指数は、左成形（-）41.8、左成形（+）34.5、右成形（+）24.5 とかなり大きな差が認められる。これらの結果から、手術成功例からみても肺活量、最大換気量、換気指数等、呼吸予備能力を示すものは、右肺全切除例は左肺全切除例に比べ明らかに肺機能が低い。したがって、手術の場合、侵襲による機能不全が加わる場合、右肺全切除に、呼吸不全、肺水腫の危険率が高いことは当然であろう。術後の作業能力についても一般的にかなりの差を認めねばならず、一側肺全切除で肺機能の激減を伴う場合、肺活量というならば、わずか 1% の大小が大きな問題となると考えられる。

### 3314. 遠隔時における一側肺全切除患者の肺動態および心肺動態からみた術後胸成術の適応について

川合功・鈴木公志・萩原昇（東北大抗研）

〔研究目的および方法〕 肺結核患者で、一側肺全切除術を受け術後平均 3 年を経過した 38 名について、換気、ガス分布、拡散および循環機能検査を行ない、遠隔時における心肺機能を検討するとともに、心肺機能面に及ぼす追加胸成術の影響について検討した。〔研究成績〕

① 換気およびガス分布：左肺全切除 27 例と右肺全切除 11 例の 2 群に分けて検査した。肺活量、最大換気量および全肺容量を総合標準値と比較すると左全別ではそれぞれ 58%，70%，65% で右全別の 52%，66%，60% に比べて大きかつたことは正常人の肺容量左右比からみて当然とみられる。残気量は左全別 32%，右全別 33% で著しく高い値を示したが、1 秒率、 $\Delta He$  および酸素当量が正常値を示したことでスパイログラムの所見からみて単なる代償性過膨脹によるものと解された。歩行指数は 30% 前後で両群ともに高かつた。② 拡散機能：Dco は両群ともに平均 10.7 cc/min/mm Hg で健康人総合標準値の 71% に相当し、よく代償されていたが、運動負荷時の Dco の増加は健康人に比しきわめて低かつた。③ 循環機能：運動負荷直後の動脈血  $O_2$  飽和度は 1 例を除いて全例正常範囲内にあつた。肺動脈圧は 10 ~ 18.5 mm Hg で、全肺血管抵抗および心搏出量はすべて正常範囲内にあつた。ただし症例の半数に心カテーテル検査終了直後血圧の下降が認められた。④ 心電図：心臓の変位をみると、前額面における変位は左肺全切除群に著しく、これに対し移行帯の移動は右肺全切除群に著しかつた。心房負荷を現わ

す P 波の異常は右全別の 64%，左全別の 32% にみられ、右肺全切除群の半数に頻脈がみられた。また運動負荷心電図では全例に T の平低化および R の減高が現われ、負荷前心電図への回復も遅延していた。⑤ 追加胸成術が心肺機能に及ぼす影響：右肺全切除例にはすべて胸成術が併用されていたので、左肺全切除群を胸成群（21 例）と非胸成群（6 例）に分けて検討した。併用群の最大換気量、肺活量および全肺容量は総合標準値に対しそれぞれ 68%，57%，67% で非併用群の 75%，62%，66% に比べて少なかつたが、残気量が併用群 94%，非併用群 96% でその差はわずか 2% であり、これは胸成術を併用しても残存肺の過膨脹を防ぎえないことを示している。他の検査では両群の間に有意の差は見出だせなかつた。〔結論〕 一側肺全切除者の遠隔時の心肺動態は安静時にはほぼ平衡を保っているが、歩行指数、運動負荷時の Dco、心電図等の所見からみて、運動負荷に対する心肺予備能力の乏しいことが推測された。また心肺機能面に関するかぎり、一側肺全切除術後の追加胸成術は不要であろうと考えられた。

### 3315. 結核肺全葉切除患者の就労事情 矢吹清一（国療宮城）佐藤順（宮城県立瀬峰療養所）猪狩正昭（磐城共立病）

最近外科療法の対象となる肺結核患者は重症例が多く、全葉切除が増加し、全葉切除の就労率の成績が報告されているが、社会復帰に対する質的報告すなわち就労事情の調査も重要であると考えられる。われわれは、国立宮城、宮城県立瀬峰療養所において、昭和 25 年 12 月から 35 年 7 月までに施行した全葉切除 105 例中、就労した 53 名 50.5% について、アンケートその他の方法により判明した就労事情を報告する。就労者 53 名中男子 30 名、女子 23 名で、術側左は 44 名、右は 8 名で、補成形成例は 38 名である。就労したわれわれの症例は農業出身者が多く、共同的、強制的作業は少なく、男子 30 名中半数以上は退所時 % V. C. 50 前後以上で農業等の比較的労働作業につき、% V. C. 40 ~ 50 は普通人の 8 割程度の作業につき、40% 以下は養鶏、花作り等の園芸的、または農業の草取りや手伝い程度の軽作業についている。女子は終日家で過ごす家事、和洋裁が大部分で農業が 2 名いる。これらの就労時間は最短 3 ~ 最長 13 時間、平均 6.5 時間で、退所後の経過年数が長くなるとある程度作業量が増加するようである。職業別にみると、男子は農業 7、商店経営 3、事務 2、漁業、輪業、牛乳配達、大工、印刷工、行商、教師、学生各 1 名ずつで、他は園芸、農業の手伝い程度 10 名であり、女子は家事 16、和洋裁 3、農業 2、事務、学生各 1 名である。個々の作業時における動悸、息切れの有無をみると、44 名中 39% 名は全く訴えがなく、なんらかの訴えのあるものは 27 名 61% である。

また坂道を登るときに起こる動悸、息切れは退所時 % V. C. 39 以下に多く、40~50 % の間に混在し、50 % 以上にはほとんどない。個々の生活に対する自信、希望の有無をみると、自信、希望ありと答えたものは 42 名中 25 名 60 %、不安は 17 名 40 % で、不安の理由は再発をおそれるもの、あるいは漠然とした不安が多く、% V. C. 40 以上は指導の如何により自信と希望をもたせうるものが多いと考えられる。以上のほか、風邪を引きやすいもの 6 名、胃症状を訴えたもの 4 名、神経痛 2 名、中耳炎 1 名で、退所後まもないものや不安をもっているもの 8 名は現在 INH, PAS の化学療法を受けている。また術後結婚したものは男子 2 名で、術後妊娠した女 1 名は人工流産している。〔結論〕農村を基盤としたわれわれの症例から、退所時 % V. C. 50 以上は健康人の作業能力に比べて劣るが、普通人あるいはそれに近い仕事をやつており、40 % 台は普通人の 8 割程度の作業が可能で、30 % 台は半人分くらいの軽作業が適当と考えられ、退所後の経過年数が長くなるにつれて作業量が増加する傾向にある。

〔3310~3315 に対する質問〕 宮本忍（日大第二外科）全切除後追加成形の可否について。

〔回答〕 心肺機能の面からいえば追加成形の必要はないと思うが、晩期合併症を防止するためには長期間少なくとも術後 1 年間は検痰、レ線検査によつて経過を観察し、その必要性の有無を決めるべきである。

〔3310~3315 に対する追加〕 和田寿郎・小松作蔵（札幌医大胸外）

① われわれの教室で過去 6 年間に行なつた一側肺全切除術は 248 例で、そのうち肺結核に対するものは 220 例となつている。女性にやや多く、かつ左側に行なわれたものが右側の約 2 倍半となつている。最年少者は 9 才で、50 才以上のもの 7 例が含まれている。その死亡例は 21 例で、右側は約 18 %、左側は約 6 % となつており、右側全切除の死亡率が著しく高率となつている。術前肺活量からみれば 2,000 cc 以下のものに多く、またこれら死亡例の対側病巣の有無についてみれば、右側 12 例中 11 例、左側 9 例中 7 例と、いずれも対側病巣を有したものが多い。その死因としては、肺浮腫および心肺不全によるものが過半数を占めている。非結核性疾患に対する全切除術は肺癌における再発晩期死を除けば手術死亡例は右側の 3 例のみとなつている。以上の知見から結核性、非結核性を問わず一側全切除は右側に死亡例が多くみられ、その原因としては、左右肺およ

び左右縦隔と横隔膜の解剖学的差異によるものと考えられる。したがつて対側肺とくに左肺になんらかの器質的変化を伴う症例における全切除術の適応決定には慎重な注意が必要とされよう。② 3312, 3313 の演者は術後危機は右側では空静脈の圧迫によると述べたが、その考えには反対したい。演者の述べた症状は胸腔内出血量と輸血量（が過少）の差すなわち急性出血症状の一連として説明できよう。

#### 〔3310~3315 に対する発言〕

（長石 座長） 全肺切の危険性、直接死亡、心肺機能減少等をあげ、右の死亡率の高い原因としては右は肺容量が大きいためという考えが多い。左右の肺容量差は 10 % であるがギリギリの線で Ope.、右の V. Cava の圧迫、Venous return の減少が危険性を増すというが、はつきりした立証がない。晩期死亡率では右は手術がやりにくいので合併症を起こしやすい。気管支断端は左は縦隔にかくれるが右は露出している。Ope. の最低線は？

（何） 30 %。術中、術前の管理を十分やれば 30 % だよ。

（田中） 同上。

（梅本） 同上。

○ 30 % では半人前、40~50 % で 8 分目、50 % 以上ではほぼ正常人なみ。

○ 術中に反対側に Sputa が吸引されると術後排出が困難となる。

○ 対側肺に術後過膨脹あり、肺気腫となる。術後、成形をしても過膨脹は防げない。追加成形は合併症のないときには行なう必要がないと皆さんが考えている。

○ 胸成すると、術側および対側肺の V C も若干減少するので追加胸成はしないほうがよい。

（宮本） やらないでいくという考えである。過膨脹を防げないから。

（和田） 248 例、非結核性の全別、28 例（うち 3 例死亡はいずれも右側）。術後の心肺機能は残されたほうの肺が Normal なら完全、癒着があれば危険は大きい。Venous return が悪くなればかえつてよいのではないか。出血量の誤算が V. Cava の圧迫によるものと考えてはいないか。なぜ Kr を右を下にして、Mediastinum をうかせないか。

（渡辺） 出血量の誤算は血圧その他で分かるから誤算はしていない。



## シンポジウム(9) 肺癌・とくに肺結核との鑑別診断

3316. 切除結核肺の気管支上皮異常について 高橋喜久夫・米本仁・加藤逸夫・吉本忠(徳島大高橋外科) われわれは教室で経験した結核肺切除材料 391 例(全症例 334 例)について、性別、術側別、術前化学療法の間あるいは病型別(学研分類)などから気管支粘膜上皮異常を追求し、従来癒痕癌発生の場合ともなりうるといわれている結核症が発癌母地としての意義を有するや否やを検討した。上皮異常分類のうち、気管支系は基底細胞増殖、移行上皮増殖、杯細胞増殖、異型的増殖、扁平上皮化生および再生上皮に、終末気管支系は腺様化生、カルチノイド型に分けて観察した。性別および術側別にみて、気管支系では基底細胞増殖が多く、終末気管支系の腺様化生も 50~60% を示すが、男女間、左右別には著差なく、年齢別では 40 才以上は若年者に比して上皮異常の出現頻度はわずかに多い。気管支部位との関係は、大気管支および中気管支において基底細胞増殖が著しく、小気管支では腺様化生が多い。気管支拡張例では、拡張の高度なものほどその出現頻度が高く、術前化学療法との関係は、化学療法が長期になるほど著しい上皮異常がみられ、30 カ月以後ではそれ以前と比べて出現頻度の増加がうかがわれる。また、学研分類による基本型と上皮異常の関係を見ると、O 型にもつとも少なく、F 型に著しい異常所見を認めるが、特殊病変については、一般に K<sub>2</sub> 群により以上の異常上皮の出現をみる以外には有意の差はない。結核の著しい罹患率に比較して考えるとき、種々の程度に出現する気管支上皮の病的増殖や化生はけつして悪性のものとは考えられず、上皮異常すなわち発癌母地との考え方自体ははなはだ魅力的な構想であり、肺癌の早期治療成績を一步前進させる意味では有意義ではあろうが、その発癌母地としての意義はきわめて少ないものと思われる。

3317. 肺癌と肺結核症との関連についての病理学的研究(第 1 報) 肺癌に合併した肺結核症について 影山圭三・清水興一・斉藤昭昭・山口寿夫(慶大病理) われわれは結核性病変を場にした肺癌の発生の問題を究明しているが、今回は原発性肺癌による死亡例の中で、肺に二次結核症を有する症例の癌ならびに結核病巣を詳細に検討したのでその概略を報告する。① 慶大病理における肺癌剖検例 150 例中 23 例(15%)が肺結核症を合併していた。年齢別頻度は 40 才代から 60 才代までにそれぞれ 7 例ずつ認められた。男性 21 例、女性 3 例である。② 肉眼的癌型による分類は局限型 29 例(肺門型 7 例、末梢型 12 例)、瀰漫型 4 例である。これはすでに発表した肺癌 140 例の肉眼的癌型による

分類頻度と大差はないが、若干末梢型が多く、瀰漫型が減少している。③ これら肺癌例の組織型による分類では扁平上皮癌 47%、腺癌 21% であり全肺癌の組織型による分類頻度および肺癌肺結核合併の報告例に比して、われわれの症例では扁平上皮癌が多く、腺癌が少ないことが注目される。④ 結核ならびに癌病巣の位置的關係は両病巣が同側同肺葉にあるもの 23 例中 13 例で、同側他肺葉にあるものは 4 例、癌原発肺葉の対側に結核病巣のあるもの 5 例、原発肺葉不明のもの 1 例である。⑤ 結核病巣の種類では被包乾酪巣や線維化巣を中心とした陳旧性結核病巣が大半で、空洞を有する硬化性結核例 4 例ではいずれも活動性病変が認められた。⑥ 癌ならびに結核病巣が同側同肺葉にみられた 13 例において両病巣の位置的關係は両者が全く別個に存するもの 4 例、両病巣が位置的に混在または結核病巣内に癌の浸潤があるもの 9 例である。以上のごとく病理解剖学的ならびに組織学的に検索した肺結核合併肺癌例では癌性変化が優勢を占め、癌発生の初期像はもちろん、癌発生の様相をこれら症例から想定することは困難であるが、上記諸例において既存の結核病巣内に癌が浸潤したと考えることが妥当なものが大半でいわゆる癒痕癌や空洞灌注気管支上皮の異常増殖に結びつける所見はなかつた。なお進行性結核症例では癌の増殖とともに局所的増悪像がしばしばみられ、臨床的に注意を要するものである。

3318. 肺癌における拡散機能測定の評価 金上晴夫・桂敏樹・鈴木公志・白石晃一郎・馬場健児・田中元直・尾形和夫(東北大抗研)

[研究目標] 肺癌患者の一酸化炭素肺拡散能力(Dco)を測定し、肺癌における Dco 減少の原因を追求し、あわせて肺癌における Dco 測定の臨床的意義について考察した。[研究方法] 30 例の肺癌患者を腫瘍の存在部位により中心型(腫瘍が主気管支、肺葉気管支に存在するもの、13 例)、中間型(腫瘍が区域気管支に存在するもの、3 例)、末梢型(腫瘍が区域気管支より末梢に存在するもの、11 例)、転移型(他臓器の癌が肺に転移したものの、3 例)に分類し換気機能、ガス分布機能を測定するとともに Forster の Single Breath Method により安静時、運動時の Dco を測定した。[研究結果ならびに結論] 肺活量は 30 例中 23 例(77%)が正常、最大換気量は 29 例中 21 例(72%)が正常で、肺癌において肺活量、最大換気量の減少する症例は少なく、病型による差も認められなかつた。時間肺活量は中心型で減少し平均値は 68% で明らかに気管支の閉塞所見が

認められた。閉塞性肺気腫の合併は30例中6例(20%)にすぎず、程度も軽度のものが多かった。肺内ガス分布は30例中17例(53%)が障害された。安静時Dcoは30例中18例(60%)が減少し、平均値は中心型17.29 cc/min/mm Hg(予測値の64%)、中間型22.30(予測値の74%)、末梢型23.71(予測値の81%)、転移型18.53(予測値の68%)で中心型、転移型の拡散障害が著明であり、とくに中心型ではDco減少の程度が著しく13例中7例(54%)が予測値の60%以下と高度の減少を示した。また運動時Dcoも20例中11例(55%)が減少し安静時同様中心型、転移型で減少の程度がとくに著明であった。以上のごとく肺癌ととくに中心型では換気障害に比し拡散障害が著しい。肺癌における拡散障害の原因は主として腫瘍による肺動脈の侵襲の結果肺動脈に閉塞、狭窄が起り肺毛細管床、肺血流量、毛細管血量の減少をきたすためと考えられる。これは手術および剖検所見、毛細管血流量(Vc)測定により確かめられた。Dcoが予測値の60%以下に減少した11例中4例(36%)は開胸したところ肺門部における病変高度で手術不能であったが、肺活量、最大換気量は全く正常であり肺癌における手術適応の決定にはDcoの測定が役立つ。またDco60%以下の症例では1例を除きすべてが切除または開胸後6カ月以内に死亡あるいは再発しているが、Dco60%以上の症例では6カ月以上生存した症例が19例中10例(53%)を占め1年6カ月後なお普通生活を続けている症例もあることからDco測定は肺癌の予後判定にも役立つ。

〔追加〕 横山哲朗(慶大内科)

データの解釈に関連して申し述べたい。apparent Dcoの低下必ずしも“拡散障害”ということとはできない。またVCの減少すなわち肺毛細管床の低下ではない。ガス交換に関与する肺毛細管床の低下と解すべきである。かかる立場よりすれば提示された成績は必ずしも腫瘍による肺動脈の圧迫と考えなくとも、ガス分布障害、換気血流分布障害による静脈血混合の増加で説明することもできる。演者のデータによつても $\Delta$ Heの増加がみられており( $\Delta$ HeとDcoに相関がなかつたとしてもbreath holding法によるDcoと $\Delta$ Heの相関を云々することはできない)、従来の知見にもよく合致する。もちろん演者のいう肺動脈の圧迫の可能性を全く否定するわけではないが。

3319. 肺結核と肺癌とのX線鑑別診断について 岩崎竜郎・岩井和郎・初鹿野浩(結核予防会結研) 御園生圭輔・宮下脩・盛本正男(結核予防会保生園) 中島丈夫(結核予防会一健) 田崎勇三・宮島碩次・古川一介・淵上在也・富永仁示(癌研附属病)

肺癌と結核とのX線鑑別診断の根拠を得るために、原発

性肺癌181症例、およびこれに類似した肺結核139症例のX線写真を比較検討し、両疾患のX線像の差異を検討し、あわせて癌のX線像の病理所見との対比を試みた。原発性肺癌は、肺門型、無気肺型、肺野型、肋膜炎型、Pancost型などの型に分けられるが、今回はその主なる前3型について検討した。〔I. 肺門型〕形態は八つ頭、類円、境界やや不明、浸潤の各型に分けられるが、癌の場合も浸潤型が多い。その位置は、結核では肺門より後が多いのに対して癌では約半数が肺門より前に中心を有し、かつ肺門との連絡を認める。癌放射は22.0%に認められ、組織標本からその本態は、気管血管周辺結合織〜小葉隔壁に起こった逆行性癌性淋巴管炎と、それに伴う結合織性肥厚に、静脈の鬱血、気管支内粘液貯溜などが加わつたものと思われる。〔II. 無気肺型〕その辺縁の形は、癌では直線状であることが多く、結核VIB型は凹型である。無気肺の発生部位は、癌では前42.4%と肺門より前に多く、また上野とともに中、下野にもかなり発生する。肺門部腫瘤状陰影は59.4%に、横隔麻痺は21.8%にみられたが、肺門挙上などの萎縮像、透亮などは結核のほうにはるかに多くみられた。〔III. 肺野型〕年令分布は全国結核実態調査の成績よりすれば、癌のそれとかなり重複しているが、30才以下の症例は癌ではまれである。肺内発生部位は、癌は前に36.3%、後に31.9%と肺門より前にもかなりみられた。結核には4cm以上の症例のなかつたため、4cm以下の癌症例についてのみ検討を行なうと、癌では八つ頭型がもつとも多く、大きくなるにつれて、発現頻度が高いのがみられ、結核では89.6%が類円形であった。撒布巣は結核の75.2%に認め、癌では12.2%しかなく、辺縁の鮮鋭度は結核では鮮鋭であることが多いのに比して癌では一部にボケ像のあることが多い。さらに末梢に小無気肺様陰影を伴うことが24.4%に認められた。この陰影は、癌組織による気管支の閉塞による無気肺ないし肺炎を伴った無気肺であることが示された。癌放射、淋巴腺腫脹、萎縮像、石灰沈着などの出現頻度について述べ、最後にそれぞれの疾患に特有と思われる所見に結核では-1点、癌では+1点を与えると、癌では0~+5点の間に、結核は-6点~+3点の間に分布した。これより+3点以上の場合には結核よりも癌と推定され、0~+2.5の間は癌と結核両方を疑つて検査すべきである。なおこれらの因子のうちで、撒布巣の有無がもつともしばしば問題となることが示された。

3320. 肺結核と肺癌の鑑別診断 —とくに臨床検査を中心として— 和田義夫・山藤光彦・古沢久喜・山本直明(国病名古屋内科)

昭和22年以降14年間にわれわれの経験した原発性肺癌は113例で、その年令層は50才代38例33.6%で

もつとも多く、40~60才代 98例 86.6%であつた。また最近5年間の肺結核入院患者においても、40~60才代が年々増加の傾向を認める。われわれは113例の肺癌に対して行なつた以下の臨床検査について、肺結核との鑑別上の意義を検討してみた。①胸部レ線検査：肺癌106例中癌の発現部位は右肺69例、左肺37例で、さらに早期のレ線写真および断層写真その他により区域別にみると92例中右肺S<sub>1</sub>23例、S<sub>2</sub>12例、S<sub>6</sub>6例、計41例70.7%、左肺S<sub>1+2</sub>15例、S<sub>6</sub>8例、計23例67.6%で、肺結核の好発部位とよく一致しており、発現部位による両者の鑑別は不可能な場合がある。また107例の肺癌の初診時レ線病型では肺門肺野を通じて結節型48例44.9%でもつとも多く、この病型には特別な注意をばらう必要があるが、とくに結核腫との区別はある程度可能であつてレ線像は決定的診断を与えない。また肺門結節型は、40才以上の結核性肺門リンパ腺炎はまれである点より両疾患の鑑別の拠所となりうる。またPancoast型以外の病型は肺結核にみうるもので、病型による肺癌と肺結核の鑑別は慎重であらねばならない。とくに肋膜炎型、無気肺型、肺野浸潤型の早期像の鑑別はレ線像のみでは困難のことが多い。②細胞診の陽性率は喀痰54例中35.1%、気管支分泌液洗滌液9例中44.4%、胸水28例中64.3%、肺穿刺4例中100%、リンパ節穿刺31例中35.4%、体壁肋膜穿刺1例中0%であつたが、本検査は診断の極め手となりうるので、陽性率低い場合でも最重要である。③松原氏反応の陽性率は肺癌50例中32%、人間ドックの健康者320例中0%であつたが、肺結核の中等度進展、高度進展例ではおのおの33.3%、40%であり、本反応では中等度以上進展した肺結核との鑑別は不可能であつた。④気管支鏡検査：肺癌30例中直接症状8例26.6%、間接症状15例50%、計76.6%となるが、肺結核を含む非癌19例に間接症状は8例42.1%に認め、癌と結核との鑑別は主として直接症状によることが多い。以上の臨床検査中単独で診断の極め手となりうるのは細胞診のみで、他の検査法は併用のうえ、臨床症状、年齢、性別等を考慮に入れて慎重に総合判断を下さねばならない。しかしなおかつ経過観察、診断的診療、試験開胸によらねば両疾患の鑑別は困難なることがある。

### 3321. 肺腫瘍診断の要点に関する臨床的研究 藤田真之助・小須田達夫・中山清・河目鍾治・吉岡一郎(東京通信病結核科)

原発性悪性肺腫瘍31、転移性肺腫瘍25、結核腫63、非腫瘍性無気肺19、その他類似疾患を比較対照しつつ、肺腫瘍の診断の要点について考察した。断層撮影等の各種撮影法によるX線診断では、葉門結合、陰影末梢側の線状陰影、周辺撒布果は結核腫のそれぞれ約85%、56

%、92%にみられるが、腫瘍群にはほとんどみられず、癌放射、無気肺、1~2ヵ月間の陰影増大は、腫瘍群のそれぞれ約37%、40%、83%にみられるが結核腫にはほとんどみられず、いずれも診断上の意義が大きい。発生の部位をみると結核腫ではほとんどすべてS<sub>1</sub>、S<sub>2</sub>、S<sub>1+2</sub>、S<sub>6</sub>、にかざられるが、腫瘍群ではS<sub>3</sub>、S<sub>4</sub>、S<sub>5</sub>にも27%に認められ、この区域の円形陰影はまず腫瘍を考えるべきであると思われる。気管支造影像の検討には、対象として原発性腫瘍13、結核腫25のほか非腫瘍性無気肺19をとりあげた。腫瘍群では狭窄61.5%、鋸歯状像46.1%、気管支圧排像63.5%がみられ、結核腫ではこれらの変化はほとんどみられない。非腫瘍性無気肺群では狭窄53.0%のほか気管支牽引像が63.0%にみられるが、圧排像はなく、鋸歯状像はやや丸味をおびた類似像が15.8%に認められたが、本来の鋸歯状像とは異なるものである。病的造影像の発現部位をみると、非腫瘍群では無気肺の1例を除いては肺葉気管支より末梢にかざられていたが、腫瘍群では主気管支あるいは気管に異常をみたものが38.5%に及んだ。気管支鏡所見を、腫瘍、浸潤狭窄、外圧等の腫瘍症状と、瘢痕狭窄、浸潤、発赤等の炎症症状に分けてみると、腫瘍群(11例14回)では72.8%になんらかの腫瘍症状を認めたが、結核腫群23例25回では3例に軽度の炎症症状をみたのみ、非腫瘍性無気肺群(19例26回)では57.9%に炎症症状を認めた。非腫瘍群中腫瘍症状を呈したのは、外圧症状のやや疑わしい無気肺の1例のみであつた。このように腫瘍の診断上気管支鏡検査の価値は大きい、本法のみによつて診断にいたりえた例は1例のみであつた。喀痰のPapanicolaou染色法による細胞診の陽性率は判定IVおよびVを陽性とする、原発性腫瘍群(12例42回)では初回検査陽性率50%、最終総合判定陽性率75%であり、転移性腫瘍群(7例12回)では最終総合判定陽性率28.6%であつた。非腫瘍性疾患群の偽陽性率は47例中気管支拡張症の1例のみであつた。固定切片HE染色法による細胞診陽性率は腫瘍群10例14回の最終総合判定で40%にとどまつた。Danieesの斜角筋前脂肪組織内リンパ節生検では肺腫瘍4例5回中2例、Sarcoidosis 2例の全例に特定の組織像を得て診断が確定した。

### 3322. 肺癌の早期診断について 一細胞診とレ線像の臨床病理学的検討 一田中健蔵・荒木宏・重松信昭・勝田弥三郎・松葉健一(九大胸研)

われわれは肺癌と肺結核との鑑別診断について検討するため、60例の原発性肺癌と、3,500名の結核退院患者より肺癌と似たレ線所見を呈する130例を選び、両者のレ線像を対比し、肺癌症例に比較的特長と思われる15種の像について臨床病理学的検討を行なつた。肺野

型肺癌 40 例の発生部位についてみると、その約半数 (17 例) が肺門より前方に所在し、結核の好発部位と著しい差を示した。次に、陰影の形状についてみると、いわゆる八つ頭状を示すことが第一の特長である。陰影の周辺についてみると約半数において、いわゆる Ausläufer がみられ、これはさらに fein なものと、grob なものとに分けうるようである。すなわち、fein な Ausläufer の実態は癌塊より周辺へ向かつて簇出する微細な癌の足のような進展像で、おそらくはリンパ管行性拡大の像とその周辺の細い fibrose も関係した像かと考えられた。grob な Ausläufer の実態は、Atelektase、およびそれに伴い fibrose と、その中への癌浸潤または拡張した血管および気管枝拡張およびその周辺への癌浸潤との像よりなると考えられた。また断層および平面写真で一見癌巣を投影していると思われる像もこれを詳細に検討すれば、かなりの割合において、無気肺が関係して作る像で癌そのものを示していないことがあり、これはエラスチカ染色を行えばさらに明瞭となる。癌周辺のぼけ像の実態は Kompressions atelektase であり、また癌に著しい、幅の広い尾状影は肺門部へ向かう気管支壁の癌浸潤による肥厚像である。また一方周辺ぼけのない癌ではこの Kompressions atelektase は著しくない。以上のような肺癌のレ線像に特有な像と思われるものを結核と比較すると、八つ頭像は癌で 55 %、結核で 1.6 %、癌放射は 48 %、対 9~12 %、周辺ぼけ像はそれぞれ 65 %、23 %、鋸歯像はそれぞれ 35 %、11 % で、その他無気肺 53 %、21 %、肺気腫 25 %、11 %、尾状影は 48 %、25 % で癌では幅の広いものが特長的であった。撒布様陰影は癌で同側 25 % に対し結核では 60 % を示した。その他癌性空洞は壁の内面が凹凸不平なことが多く、小さいものは気管枝接合部より離れた部位にみられることが多かつた。また、ときに unresorbed pneumonia の像をみることもあり、また肺癌影はとくに初期においてきわめて淡い。ここに九大病理学教室の肺癌分離をあげると肺癌は基本型として結節型と気管枝周囲浸潤型に分けられ、中間に混合型を、その他特殊型に分けているが、肺野型肺癌における浸潤型はその取扱いがきわめて困難である。以上レ線像はあくまでも相対的に確定診としえないため、細胞診を行なったが 46 例中 70 % 陽性、15 % の疑陽性を得、非癌例では 2 % の誤陽性、13 % の疑陽性を得たが肺結核 73 例中 1 例の陽性例もなく、診断法として優れているが、6 次以上の高次の気管枝に存在する癌では陽性率がやや低く、この方面の新しい解決法が望まれた。

### 3323. 集団検診で発見された肺癌の実態 早田義博・上野茂之・久米陸夫・林源信・白石吉晴 (東京医大外科)

非結核性肺疾患のうち肺癌に対する関心が高まってきた

今日、集団検診は独り肺結核の発見のみならず、肺癌の早期発見ならびに生存率を向上させる点においても重要であるが、その実態については明らかにされていない点が多い。われわれはこのような意味で集団検診で発見された肺癌 32 例について考察を試みた。集団検診で発見される頻度は 14.9 % で非常に少ない。次に集団検診で肺癌の疑いをもつて紹介された 102 例の患者を検索すると、肺癌が 31 % を占めもつとも多いが、他は種々の非癌性疾患であった。これらの症例で診断が術前に確定したものは 65 %、残りの 35 % は術後の組織学的診断で確定したものである。肺癌の 32 例中 16 例は気管支鏡細胞診、Isotope によつて確定診断がなされとくに細胞診によるものは 37 % を占め、細胞診の値は大きい。他の 50 % は手術後判明したものである。X線像を集検例と集検外とを比較すると、明らかに集検例では肺野腫瘍型が多いが、無気肺、肋膜型も相当にある。さらに発生部位別に比較すると、末梢に発生したものが 65 % で、主気管支および肺葉気管支に発生したものは少ない。切除率についてみると集検例のものでは試験開胸または不能例が 55 % もあり、根治手術が施行されたものはわずかに 20 % にすぎないが、集検例では 56.2 % に根治手術が施行され、とくに根治肺葉切除は集検外で 4.8 % であるが、集検例では 25 % で約 5 倍も多い。このことは集団検診の価値を認めるに足るものである。しかし、集検例でも姑息切除、試験開胸および不能例が 28 % もあることは肺癌の早期発見の難しさを物語っている。手術術式と入院時症状の有無をみると、入院時症状のないものではその 54.5 % が根治葉切が可能で、かつ生存例も多いが、なんらかの症状を訴えたものではその 42.8 % に根治全剝が行なわれ、根治葉切はわずか 9.5 % のみである。また発見より手術までの期間を術式別に検討すると、異常陰影を指摘されてから 3 カ月以内に手術したものでは根治手術が 52.9 %、姑息切除または不能例は 29.4 % である。発見後 9 カ月以上とくに 1 年以上経過した 4 例でも根治手術が施行され、根治葉切が施行された 2 例が長期生存していることは、肺癌の複雑性を物語るものである。これは腫瘍の発育速度によつて表示される悪性度と関連するものと思われるが、この問題については今後の研究にまたねばならない。生存率についてみると集検例では根治的葉切を行ないえたものでは、3 年以上生存率は 50 %、5 年以上のもの 33.3 % である。これを集検外と比較すると、集検外では 3 年以上 37.5 %、5 年以上はわずか 1 例施行し、これが現在生存中である。また根治全剝では、集検例の 3 年以上生存率は 22.2 %、5 年以上は 25 % となり、集検外では 3 年以上は 26.3 %、5 年以上 14.3 % となつている。次に術後の死亡原因を検討すると、脳転移が 4 例、心肺不全 3 例、局

所再発2例となつている。すなわち、集検例でも術後の脳転移が少なくないことは、本症の切除療法にあつて血中癌細胞をいかに処理するかが、今後に残された問題である。以上のごとく、集検例は集検外に比較し、切除率、生存率は優れているが、まだ満足すべきものではなく、今後この方面に大いに意を注ぐことを強調したい。

### 〔3316～3323 に対する発言〕

(香月 座長) 慢性気管支疾患の気管支上皮の変化はその局所だけでなく、もつと広い部位の上皮の検査が必要である。

(桂) 肺癌では、VC、MBCが正常であつて、肺血管床の減少が拡散機能の減少の大きな部分を占めると思う。

(香月) 症例がふえてくれば、こういつた面も十分議論できるようになると思う。

(香月) レ線所見。陰影の位置の発見部位が参考にならない。(山藤先生へ)

(山藤) 結核の好発部位と一致したときは初期ではレ線だけからでは鑑別できない。

(香月) 肺門の前と後とは何を基準にするか。

(岩井) 側面で肺門の前と後とに分ける。肺尖と肺門、気管影を参考にして判定。

(上野) Segment を考慮して決める。

(香月) 結核は好発部位があるが Krebs は部位が拡がっているので鑑別になると思う。Tumor そのものの影、周辺の影の性状が鑑別となるが、八つ頭状は普通のXPでどの程度みられるか。

(小須田) 私は Tomo で判定している。

(香月) 普通のXPではどうか。

(小須田) 相当大きいものではみられると思う。

(香月) どの程度の大きさでは分かるか。

(岩井) 1～1.5cm大では結節性状が分かるが、1cm以下ではみつかつていない。

(香月) Tumor 自身の影の判定は1cm以下では分からないので、二次的に起こる付随所見をみていくことになるが、これが将来進んでいく方向に大きな参考になる。Krebsによつて起こる肺野の影にFeinとGrobとある。Feinの影はいつでもつかめるわけではないがGrobな影はTumorが小さくてもできる。Stauung、気管内の閉塞、Pneumoniaだといわれたがそうでしょうね。TBとKrebsとの鑑別。一方はEntz、一方はNeubildungであるので、その周囲に特長的な変化を示す。TBは萎縮像を示し、それが血管系に出るKrebsでは萎縮像は出ない。