

2. 類上皮細胞

(1) 結核病巣における類上皮細胞の起原

福島県立医科大学病理学教室 小 島 瑞

特殊性炎、とくに結核性肉芽組織を特徴づける類上皮細胞の起原に関する研究は前世紀以来おびただしく、その主張するところあらゆる可能性を網羅しているといつて過言でない。演者は赤崎教授指導のもと、多数の同輩とともに多年にわたり従来の諸学説を逐一吟味検討するとともに、各種の実験的観察を行なつた結果、類上皮細胞が局所の網内系細胞に由来するとの結論に達し¹⁾²⁾¹³⁾、すでに第31回本学会においても報告したところである。今回は最近本病理学教室諸氏とともに施行した2, 3のモデル実験を中心として、結核病巣における類上皮細胞の形成機序につき述べたい。

I 血液細胞（単球、リンパ球等）

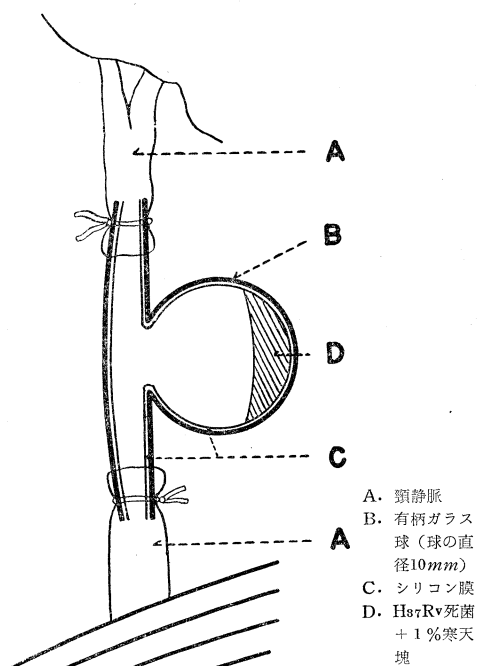
由来説の批判

1. 有柄ガラス球を用いた実験： 球形の憩室をもつたガラス管を作製、その内腔を信越シリコンKF99で覆い、憩室部の壁にH₃₇Rv死菌10~20mgの1%寒天液0.5ccを固着せしめ、ガラス管の両端を家兎頸静脈に装着した(図1)。かかる装置により、結核菌塊は組織とは全く隔絶され、血液細胞のみに接することになる。したがつてもし単球あるいはリンパ球が類上皮細胞の起原であるならば、当然憩室部に類上皮細胞が出現してくるはずである。観察期間は30日、経時的に有柄ガラス球を摘出し、組織学的ならびに細胞学的に観察した。有柄ガラス装着5日後、好中球とともに単核細胞が寒天結核菌塊周囲に蟄集し、菌塊内部にも侵入し、10日目これら白血球による菌塊の浸蝕はさらに顕著となる。

しかし同時に白血球の変性崩壊も漸次著しくなる。20日目菌塊周囲の白血球は著しく減少し、30日目になると菌塊と半凝固状態にある血液との境界に変性に陥つた単核細胞の小群をまれに認めるほどになる。この間単球にしり、リンパ球にしり、これらが変態して類上皮細胞に転化していく過程は全く認められなかつた。

一方ガラス管と頸静脈との接合部では、肉芽組織のきわめて旺盛な増殖があり、これが漸次ガラス管内に侵入していった。この実験成績は総じて血液細胞から類上皮細胞への移行を否定する結果を示したものとといえよう。

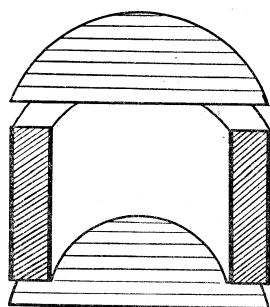
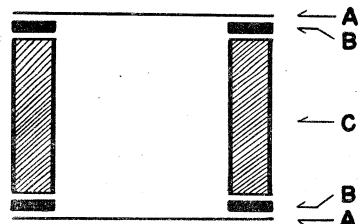
図1 有柄ガラス球装着見取図



2. diffusion chamber 用いた実験： 上記のモデル実験による結論に対して、次の可能性が対抗する。すなわち、単球あるいはリンパ球は血流内では機能休止の状態にあり¹²⁾、血管外においてはじめて増殖変態能を獲得、類上皮細胞に移行しようというのである。かかる可能性は主として血液の体外培養成績によつて強く支持されているように思われる。Carrel & Ebering³⁾, Maximow¹⁰⁾¹¹⁾, Lewis⁸⁾⁹⁾, Heterington & Pierce⁶⁾, Fbert & Sanders⁴⁾, Weiss & Fawcett¹⁴⁾, Goldstein⁵⁾ら一連の学者による血液培養成績では、血流内単核細胞が増殖、変態し、類上皮細胞ないし多核巨細胞化しうることが実証されている。しかしかかる組織培養という特殊環境で認められた増殖、変態の過程が、体内とくに炎症巣においても同様に起こっているものであろうか。この点を確認するため diffusion chamber を用い下記の実験を試みた。

使用した diffusion chamber は高り 4.0 mm, 外径 11.0 mm, 内径 8.0 mm のビニール管の両面に濾過膜 (millipore membrane, HA 型あるいは Membranfilter, Nr. 10-孔径 0.45 μ) をビニール用セメダインで接着, 80°C で 1 時間, 2 回殺菌したものである。(図 2)

図 2 Diffusion chamber の構造



- A. 濾過膜 (millipore membrane HA 型あるいは Membranfilter, Nr. 10-孔径 0.45 μ)
 B. 接着剤 (ビニール用セメダイン)
 C. ビニール管 (高さ 4 mm, 外径 11 mm, 内径 8 mm)

マウス, ラットおよび家兎の心臓血より白血球を分離し, 上述の chamber 内に単独あるいは $H_{37}Rv$ 死菌 (1 対 20) の割合を加え, 注入し, 注入部を密封した後 chamber を同種あるいは自己の腹腔内に挿入した。chamber の濾過膜は体液の交流を支障なく許容するが, 細胞および死菌の通過を許さないことから, 挿入された chamber 内の白血球の消長はおおむね生体における組織内白血球の消長を物語るものであり, これに菌を添加することによって, 生体組織内の炎症巣でしかも組織細胞側の参加を完全に除外した状態を得たものといえることができる。

観察期間は 50 日である。実験成績を一括して述べると, 挿入された白血球中顆粒球の変性, 崩壊に続いて, 単核細胞も漸次変性, 壊死 (主として凝固壊死) に陥り, おおむね 3 週間ではほとんど全白血球が死滅し, この間増生像はもちろんのこと, 認むべき変態像も把握できなかった。

白血球と菌とを混合注入した場合も同様であつて, 初期に単核細胞の食菌像は認められたが, 時間の経過とともに漸次凝固壊死に陥り, 滅滅し, いずれの白血球でも

それが増殖し, 類上皮細胞に転化していくといった所見は認められなかつたのである。

以上の実験成績から, 血流により病巣に遊出してきた白血球は自己の防禦機能を発揮したのち病巣より逐次消滅するものであり, これらがさらに局所において増殖, 変態することは, その可能性はありうるとしても, 実現性はきわめて乏しいものと結論せざるを得ない。

II 組織球の変態過程

1. チフスワクチン注入実験: 既報⁷⁾のごとく家兎腹腔内に局方チフスワクチン 5 cc/kg を注入し, 背部皮下を経時的に観察することによつて, 同所の網内系細胞の反応性増殖, 変態過程を的確に追跡することができる (このさい白血球の遊出は全く認められない)。チフスワクチン注入後既存組織球は障害されるが, 3~4 日ころより大型細胞の増殖像が現われ, 紡錘形, 不定形, 類円形, 円形等種々の形態を示す新生組織球に移行していく。これら諸形態の細胞は炎症巣を構成する円形細胞と同一のものであつて, 網内系細胞は一定の細胞形態に留まることなく, 刺激に即応して増殖し種々の形態に変換しうることが明らかにされたわけである。

2. 組織球増生とその円形遊離化: チフスワクチンを腹腔内に注入後 11 日目に家兎の腹腔内にブドウ球菌 (加熱死菌) 100 mg/10 cc と内容空虚な diffusion chamber を同時に入れる。5 日後摘出された chamber の内腔から滲溜した滲出液を吸出し, これに背部皮下から採取した組織片を 37°C, 30 分浸し, その後組織片の伸展標本を作製, 観察した。

皮下組織内細胞は処置前おおむね紡錘形, 固定形のものであつたが, 処置後では小形円形遊離状の細胞がおびただしく, 瀰漫性あるいは線維索様塊の周囲に集合していた。しかして固定型の細胞から円形遊離化への道程が随所に認められた。

これら円形遊離状細胞はリンパ球あるいは単球に類似し, 炎症巣に認められるいわゆる小型円形細胞に一致する。したがつてこの実験的観察から, 炎症巣に認められる小型円形細胞の給源を強いて血液細胞に求める必要はなく, これらが局所の固定型細胞の変態によつて急速に出現するものであること, またかかる遊離円形化の発現に滲出液が重要な役割を演ずることが明らかにされたものといえよう。しかしてチフスワクチンを用いた両実験成績からまた組織の炎症性反応を 2 型に大別出来る。すなわち, 1 つは前実験に認められたがごとき固定性増殖性細胞反応を主体とするものであり, 他は円形遊離細胞のいわゆる浸潤性出現が前景に立つものであつて, 両者の差異の原因として滲出液の存在が重要な意味を有するものである。

III 遊離組織球の類上皮細胞化の検討

1. 腹腔食細胞の体外培養：ラッテおよび家兎の腹腔内に流動パラフィンを注入し、5日後同食細胞を蒐集、体外培養を行なったところ、3日後円形食細胞が増殖し、固型細胞に転化する過程が明らかに認められた。

2. 腹腔食細胞の diffusion chamber による体内培養：ラッテ、モルモットおよび家兎の腹腔内に前記同様流動パラフィンを注入、5日後の腹腔内食細胞を集め、これに1対20の割合に $H_{37}Rv$ 死菌を混じ、diffusion chamber 内に入れ、遊離状組織球の消長を30日間観察した。遊離組織球に食菌を認めはするが、体外培養時に認めたがごとき増殖像も固定型化もなく、漸次凝固壊死に陥り、20日頃にはほとんどの細胞が死滅した。

3. 有柄ガラス球を用いた実験：結核死菌を入れた有柄ガラス球を家兎腹腔内に挿入し、局所の反応過程を30日間観察した。ガラス球内面の結核菌寒天塊に遊離食細胞が集合し、これを切り崩し食菌も認められる。しかし同時にこれら食細胞は次第に変性壊死に陥り、20日目以後はほとんど姿を消してしまい、菌塊部には30日間ついに類上皮細胞の出現をみる事ができなかった。一方、ガラス管内には早期より大網から連続性に組織が新生し、次第に内部に侵入していき、15日目同部に類上皮細胞および巨細胞より構成された小結節の形成が認められ、25日、30日では定型的な結核結節が形成されていた。

以上の各実験成績から、組織細胞にあつても、一旦遊離円形化した後は、これがさらに増殖し、変態することは、可能性としてはありうるとしても、その実現性は血液細胞と同様きわめて乏しいものといわざるをえない。しかして有柄ガラス腹腔内挿入実験成績から、結核結節の形成、類上皮細胞の形成の条件として組織の連続性増殖がもつとも重視されてくる。

IV 連続性増殖過程の解析

1. 組織細胞配列の再認識：新鮮家兎皮下組織の位相差顕微鏡の観察に加えて、正常ラッテ皮下より組織片を採取、ただちに Zenker 氏液あるいはオスミウムで固定し、注意深く伸展、覆いガラスで封入し、位相差顕微鏡で細胞の配列状態を観察した。その結果正常組織細胞のほとんどが合胞性に連繋し、単独遊離状の細胞はむしろまれであることを再確認した。連繋の様相は種々で、合胞部が細長な場合は全体として網状ないし蜂巢状をなし、合胞部が厚い場合は膜様ないしスポンジ状となる。かかる組織細胞の合胞性配列は電子顕微鏡の観察によつても確認することができるが、ただこの場合は合胞性を証明すべき切片に遭遇する確率が光学顕微鏡の観察に比べはるかに少ない。

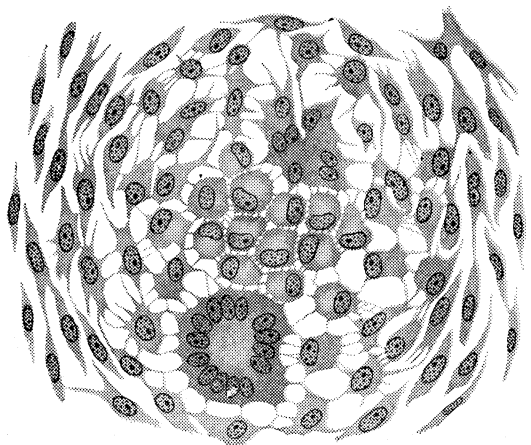
2. 実験的結核性リンパ腺炎の観察：家兎の足蹠に $H_{37}Rv$ 生菌 30 mg を注射し、同側膝窩リンパ節を経時的に採取し、リンパ組織内の結核結節形成過程を観察した。しかして元来網状の配列を示す細網細胞の相互の連繋が次第に顕著となり、やがて合胞多核性の結節を形成する一連の組織変態過程を追跡することができた。

3. 結核結節の立体的観察：家兎の人型死菌結核結節の連続切片 PAM 染色標本により、類上皮細胞群を立体的に観察し、類上皮細胞が1枚の切片標本では一見単離状に認められても、真に単離状である場合はまれで、多くは相互に合胞性に連繋し合い、巨細胞はかかる合胞性配列の特殊型にすぎぬことが明らかとなつた。また同種結節の連続切片による立体的観察によつても同様の所見が確認された。

4. 結核性病変の電顕的観察：家兎皮下に $H_{37}Rv$ 生菌を各 1 mg, 11カ所に接種し、30日間経時的に病巣を採取、伸展 Giemsa 標本と対比しながら、電顕的に細胞性状の推移を観察した。その結果、固定型の組織細胞がそのまま増殖、肥大して、類上皮細胞化し、これら細胞が踵を接して上皮様に配列していく様相、合胞性性格および細胞相互が断裂し、単離円形細胞を形成する過程を的確に物語る所見を得ることができた。

以上演者らが試みた各種の実験観察結果から、血流より遊出した単核細胞にせよ、局在組織細胞より転化した単離細胞にせよ、これら遊離状細胞が類上皮細胞化することは、可能性としてありうるにしても、その実現性がきわめて乏しいことが結論された。組織細胞は元来合胞性配列を示し、これが炎症性刺激により増殖するにさいし、刺激が滲出を誘発する性格の強い場合、組織細胞は合胞性格を失い、個々の単離細胞に転化する。一方かかる滲出性刺激に乏しい刺激下にあつては組織細胞は正常の組織構造を保持したまま増殖する。結核症にあつては

図3 類上皮細胞形成過程見取図



後者に近い性格の刺激を組織に与えるものごとく、したがって固定型の細胞増殖が主体で、これに単離化機転がいく分か加味された状態にあるものとみなされ、かかる状態において類上皮細胞が出現するものと結論される。

したがって類上皮細胞群自体が結核性刺激によって歪められた組織構造といえるのであり、かくみなすことによつて巨細胞の出現機序も容易に理解することができよう。(図3)

参 考 文 献

- 1) 赤崎兼義・小島瑞：血液学討議会報告，第7輯，121，昭29.
- 2) 赤崎兼義・小島瑞：日本臨床，15：5，昭32.
- 3) Carrel, A. & Ebering, A. H.: J. Exp. Med., 36: 365, 1922.
- 4) Ebert, R. H. & Sanders, A. G.: Brit. J. Exper. Path., 20: 342, 1939.
- 5) Goldstein, M. N: Anat. Rec., 118: 577, 1954.
- 6) Hetherington, D. C. & Pierce, E. J.: Arch. f. exp. Zellforsch., 12: 1, 1931.
- 7) 小島瑞：日血会誌，20：75，昭32.
- 8) Lewis, M. R.: Am. J. Path., 1: 91, 1925.
- 9) Lewis, M. R. & Lewis, W. H.: J. Amer. Med. Assoc., 84: 798, 1925.
- 10) Maximow, A. A.: Klin. Wochenschr., 4: 1486, 1925.
- 11) Maximow, A. A.: Arch. exper. Zellforsch., 5: 169, 1927/28.
- 12) Tompkins, E. H.: Ann. N. Y. Acad. Sci., 59: 732, 1955.
- 13) 上兼堅治：日血会誌，18：107，昭30.
- 14) Weiss, L. P. & Fawcett, D. W.: J. Histochem. & Cytochem., 1: 47, 1953.

図 4

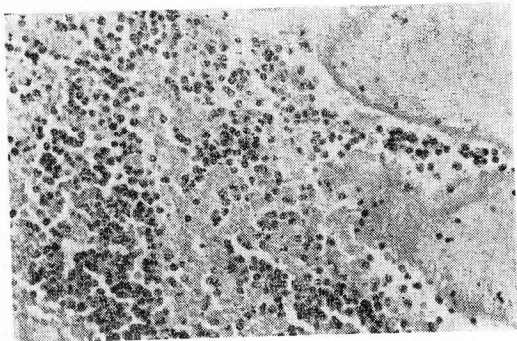


図 5

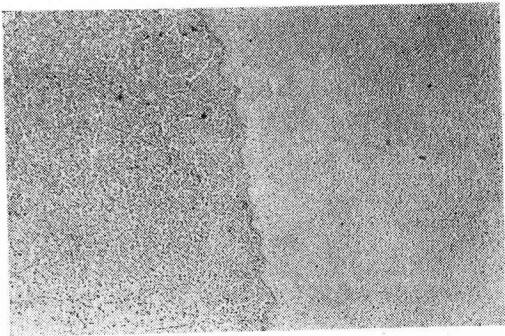


図 6

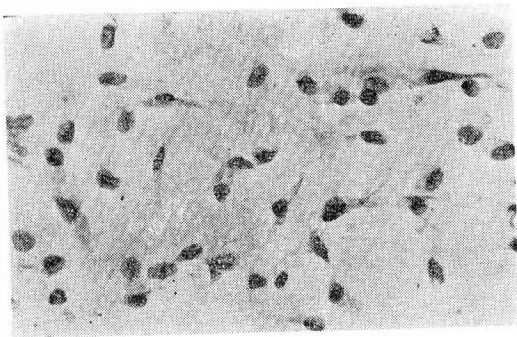


図 7

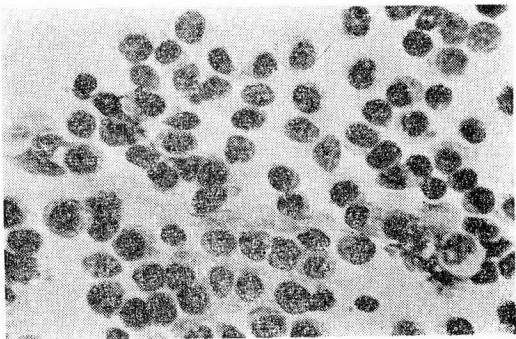


図 8

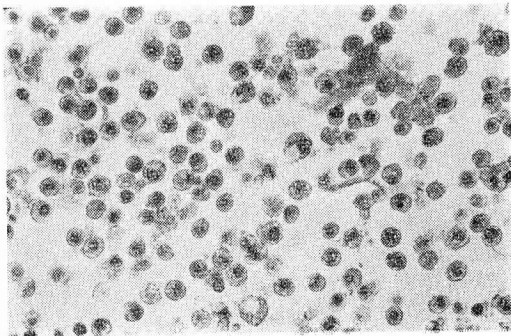


図 9

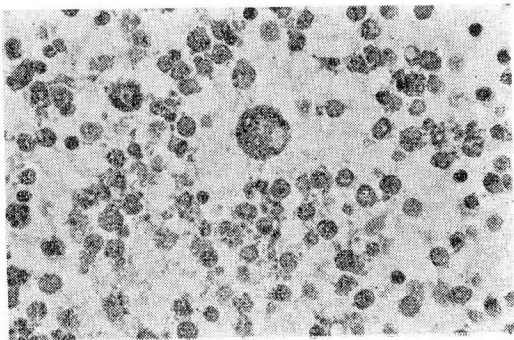


図 10

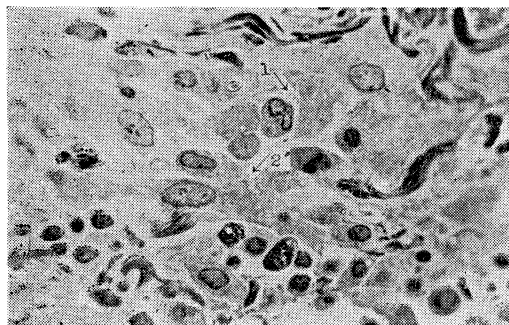


図 11

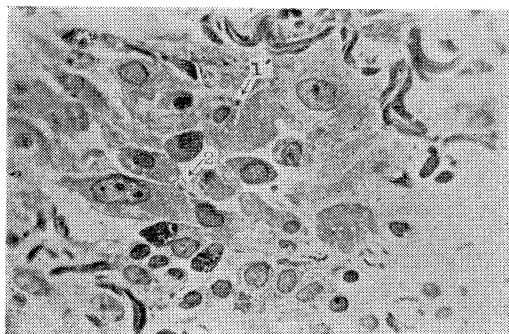
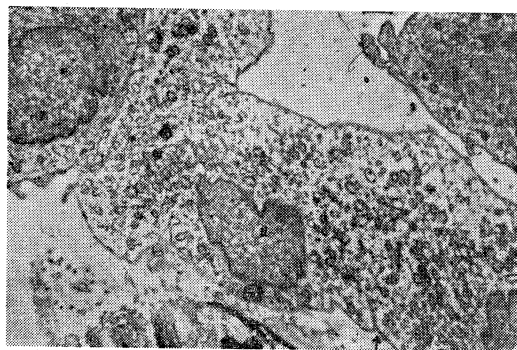


図 12



図 13



付 図 説 明

- 図 4 有柄ガラス家兔頸静脈装着 10 日目： 右側菌寒天塊。菌塊周囲に白血球，主として単核細胞が集合し，これを盛んに浸蝕しているが，一方これら細胞の変性像も顕著である。
- 図 5 同 30 日目： 右側菌寒天塊，左側半凝固状血液。両者の境界には白血球をほとんど認めない。
- 図 6 チフスワクチン腹腔内注入 16 日目家兔皮下組織伸展標本： 固定型細胞球の増生が主体である。
- 図 7 同家兔皮下組織の 30 分間浸出液淫浸後の伸展標本： 円形遊離状細胞球がおびただしく出現している。
- 図 8 家兔腹腔食細胞に $H_{37}Rv$ 死菌を混合，diffusion

chamber 内にて生体内培養 5 日目： 食細胞の胞体内に食菌像を認める。

- 図 9 同処置 30 日目： 食細胞はほとんどが凝固壊死に陥っている。
- 図10, 11 家兔皮下結核結節の連続超薄切片の位相差顕微鏡所見： 一見単離状にみえる細胞が立体的観察により合胞性であることが認められる。
- 図12 家兔皮下結核病巣のいわゆる大単核細胞： 矢印の部で両細胞が合胞性に連繫している。
- 図13 家兔皮下結核病巣の明らかに合胞性を示す 2 コの類上皮細胞： 矢印部から一部切れ込みがある。

2. 類上皮細胞

(2) 類上皮細胞の組織化学的性状

京都大学結核研究所病理学部 水 谷 昭

結核症の研究においても、他の分野と同様、組織化学的方法が広く応用され、その研究報告は多数ある。いまここにその歴史と業績を披露する余裕はないし、また、類上皮細胞の代謝系統に関して逐一組織化学的反應の意義を考察する時間もない。ただ、最近の組織化学の進歩に伴い、まだ結核症においてその報告をみない若干の最新の知見を紹介し、あわせて注意すべき問題点を提起したいと思う。ここに述べるものは動物実験における主として酵素の組織化学的成績であつて、とくに断りのないものは、Cryostat による新鮮切片による反応である。また、酵素反応のみでは類上皮細胞と他と細胞との鑑別が必ずしも容易でない場合もあるので、同時に作製した H・E 染色標本と対比した。この意味では類上皮細胞層の明確な皮下、肝組織等の結節がとくに観察に便利である。

I 酸化・還元酵素

この酵素群が細胞の基本的な機能を維持するための呼吸に関連し、またいたるところの代謝のサイクルに関与していきわめて重要な酵素群であることはいうまでもない。しかし結核症におけるこの種酵素の研究は比較的少なく、青木教授らの報告、高松教授らの亜テール酸カリによる反応、あるいは家森教授等の超生体における NT-methylene 青法および cytochrome oxidase 等の報告が目されるにすぎない。

④ 脱水素酵素：脱水素酵素の組織化学的方法は原理的には實際上ほとんど一つで、水溶性の tetrazolium 塩等を水素受容体とし、酵素作用によつて基質 (substrate) が脱水素的に酸化される過程において、これら水素受容体が還元されて有色で水に不溶性の formazan 等となつて局所に沈澱するため、これを検鏡する方法がとられている (図 1, 2 参照)。ここ数年におけるこの方面の研究の進歩は著しく、結核症においてはまだ報告をみないものも少なくないのでやや詳述する。

対象とした酵素群は表 1 にその実験成績とともに示す。ここで注意すべきは、図 1 でも分るように formazan の形成機転は多くの脱水素酵素反応に対して間接的な表現であることを念頭においておくべきであろう。

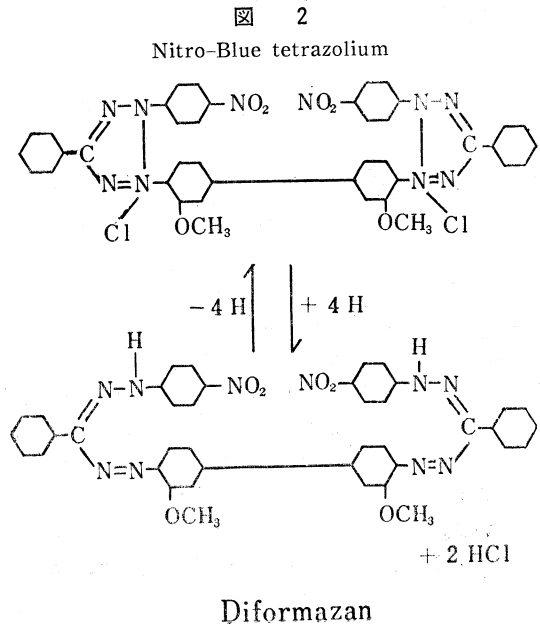
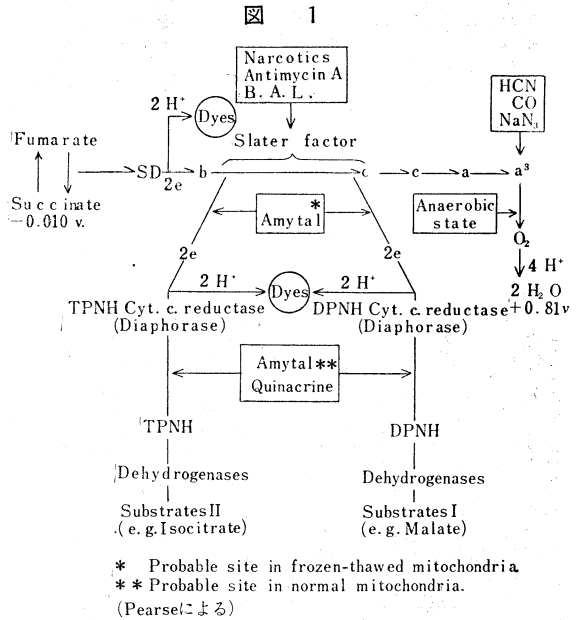


表 1

	家 兎				海 獺			廿 日 鼠		
	皮下	肺	肝	脾	肺	肝	脾	肺	肝	脾
内 元 性 脱 水 素 酵 素 反 応	++	++~+	+	+	+	+	+	+	+	+
コハク酸脱水素酵素系	++	++~+	++~+	++	++~±	+	+	±	+	+
DPN-diaphorase	++	++~+	+	+	+	+	+	+	+	+
TPN-diaphorase	++	++~+	++	++	++	++	++	+	++	++
乳 酸 脱 水 素 酵 素 系	++	+	+	+	+	+	+	++~±	+	+
リンゴ酸脱水素酵素系	++	+	+	+	+	+	+	++~±	+	+
イソクエン酸脱水素酵素系	+	++~±	+	±	±	++~±	±	±	±	±
β -hydroxy 酪酸脱水素酵素系	+	++~±	+	±	±	++~±	±	±	±	±
グルタミン酸脱水素酵素系	+	±	+	±	±	++~±	±	±	±	±
葡萄糖-6-リン酸脱水素酵素系	++	++~+	+	+	+	+	+	+	+	+

注：人型 HsrVv, 牛型 Rm による実験的結核症の 3~20 週の類上皮細胞について、平均的成績を示したものである。

表 1 に総括されるように、皮下結節における類上皮細胞はほとんどいずれの酵素反応も強く陽性で、イソクエン酸、 β -hydroxy 酪酸、L-glutamin 酸等の酸化に与かる酵素群の反応がやや弱いようである。しかし、各臓器の類上皮細胞の前段階にあると思われる細胞群（皮下組織球、肝星細胞、肺の大型喰細胞等）はいずれも強陽性の反応を示し、皮下においては類上皮細胞化してもなお長期間強い反応を持続しているが、他の各種臓器においては比較的速やかに反応が減弱するようである。この皮下と他組織とにおける反応の差異をきたす理由として種々の条件が考えられるものの、なお多角的な検討を必要とし結論を保留したい。

なお最近、コハク酸脱水素酵素の intermediate として phenazine methosulfate, coenzyme Q_{10} menadione 等が注目され (Wattenberg) ており、腫瘍細胞等でこれらの添加によつて酵素反応が促進されるという報告もあるが、類上皮細胞については、とくにこれらで反応が増強されたという所見は得られなかつたことを付記しておく。

ここで一つ注意すべき所見として TPN-diaphorase, および TPN-dependent の脱水素酵素反応が、DPN のそれに比し強い反応を示す場合、あるいは DPN-dependent の脱水素酵素反応がかなり低下した部位において TPN のそれがなお強い反応を示す場合がしばしばある。この所見を、脂肪酸の分解は DPN-dependent system により行なわれ、一方その合成が TPN-dependent system により行なわれるという生化学的な報告 (Porter ら (1957), Lachance ら (1958)) と結びつけて考えてよいものか、興味のあるところで、今後追求したい。

① cytochrome oxidase.: ④ の diaphorase 等とはほぼ同一の所見である。

結 論 I

1. 類上皮細胞ではおおむね各種酸化・還元酵素反応が陽性である。

2. 皮下結節においては DPN- および TPN-diaphorase, 乳酸, リンゴ酸, 葡萄糖-6-リン酸, コハク酸各脱水素酵素系, cytochrome oxidase 等の反応がとくに強く、イソクエン酸, β -hydroxy 酪酸, グルタミン酸各脱水素酵素系の反応がやや弱い。しかも前段階にあると思われる大型喰細胞は早期から反応が増強している。

3. 各臓器においても皮下とほぼ平行した成績であるが、反応の程度が種々で、類上皮細胞化してからその活性減少の勾配が比較的急である。

4. TPN-diaphorase および TPN-dependent 系の反応が DPN のそれに比して反応の強いことがしばしばである。

II Lipase, Esterase 類

Lipase, Esterase 等はいわばかなり分化した機能を営む酵素群であり、結核症においては脂質の代謝という立場からとくに注目されてきたものである。この方面の研究は脂質そのものの組織化学と並行して多数の報告がある。

今回は次のような substrate を使用して、新鮮切片での反応を検討した。

lipase: Tween 20, 40, 60, 80, 85

esterase: Naphthol AS acetate

これらの反応の所見を総括すると、まず皮下結節での類上皮細胞は一般に強い反応を示し、Tween 20 では細針状の結晶として、40, 60 では微細顆粒状の沈澱として胞体内に密に認められる。とくに時期的な変化はなく、終始強陽性である。ただ結節内部の変性、壊死部ではもちろん陰性である。また Tween 80 では一般に反

応が弱く、Tween 85 ではほとんど陰性である。

次に、各臓器における類上皮細胞でも種々の程度に陽性で、Tween 40, 60 等によるものは強陽性の場合もあるが、皮下の反応に比し、一般に弱いようである。

ここに注意すべきことは、組織化学的方法に用いられる Tween 類は高級脂肪酸と特殊な合成アルコール (polyoxyethylenesorbital) とのエステルであり、またエステラーゼ反応に使用する基質も醋酸等と特殊な naphthol 誘導体とのエステルであつて、いずれも天然に存しないものである。すなわち、従来 lipase, esterase の生物学的性状を論ずるに、特殊な物質によるごく限られた範囲での管見から in vivo の姿を類推し、その特異性、分類、あるいは意義について考察が加えられてきたものであつて、演者はまず根本的な方法論についての再検討が第一に必要なことであると信ずる。現在の段階では上述の成績をそのまま受け取るのみで、それ以上の類推は避くべきであると考えている。

結論 II

1. 皮下結節における類上皮細胞では lipase, esterase の反応が Tween 80, 85 の場合を除いて強陽性である。

2. 各臓器による成績は種々で、Tween 40, 60 の場合は強陽性の場合もあるが、一般に皮下の類上皮細胞に比して反応が弱いようである。

3. 組織化学的方法、さらにはその酵素の分類、性状の理解には根本的な再検討が必要である。

III Phosphatase 類

phosphatase 類は生体内においてその作用範囲も広く、生命保持に必須の酵素群であり、組織化学的にも高松 (1938), Gomori (1939) の報告以来、もつとも歴史が古く、それゆえに結核症におけるこの酵素類の報告も多数ある。したがって今回は次のような基質を用い、新鮮切片での反応を簡単に述べる。

substrate: β -glycerophosphate (Na salt), DNA, RNA, 5', 3'-adenylic acid, glucose-6-phosphate, ATP.

一般に alkaline phosphatase (alk-p-ase) は類上皮細胞に陰性で、好中球や再生毛細血管等に強い陽性を示すことは従来の報告と変わりなく、また皮下結節の類上皮細胞が acid phosphatase (acid p-ase) 強陽性であることも同様である。しかしながら、類上皮細胞結節としての構造の明確な肝の小病巣等において、断面で 10~20 μ 程度の類上皮細胞をもつ小結節では、acid-p-ase 反応が星芒細胞とともに類上皮細胞でなお強く陽性であるが、さらに大きな結節になると著しく反応が減弱している。このような所見は新鮮切片を冷ホルマリンで短時間固定することによつて一層明確となる。(固定によつ

て肝細胞の反応が著しく弱くなつて星芒細胞および類上皮細胞の反応がみやすくなる)。同様に肺の病巣でも強陽性の大型喰細胞から類上皮細胞に移行すると比較的速やかに活性が減弱する傾向である。

次に、nucleotidase, nucleophosphatase 等の反応は glycerophosphatase のそれに酷似しており、また最近の細胞内分布の研究でも酸性領域に至適 pH をもつ phosphatase 群が lysosome に集中しているとの成績からも、基質特異性について疑問の点が少なくないようである。ただ ATP および glucose-6-phosphate による反応はかなり特徴的で、とくにアルカリ領域での phosphatase 作用が一般にほとんど認められない皮下結節の類上皮細胞で、ATP による反応が強陽性である点では相当の特異性を認めても良いのではないかと考える。また ATP-ase が他の phosphatase と異なり mitochondria にも分布しているという報告とあわせ考えて興味をそそる問題である。

結論 III

1. 酸性領域においては類上皮細胞の phosphatase 反応は陽性のものが多いが、肝、肺等における反応では星芒細胞や大型喰細胞に比し活性がかなり減弱している。

2. アルカリ領域での反応は一般に弱い、ATP 分解作用は強く、とくに皮下結節の類上皮細胞において著しい。

3. 基質特異性については疑問の点が少なくない。

IV その他の酵素

phosphorylase, β -glucuronidase, leucylamino-peptidase 等についても検討した。

結論 IV

phosphorylase は類上皮細胞では一般に陰性、 β -glucuronidase および peptidase は種々の程度に陽性である。

V 酵素の細胞内分布について

近年の組織化学の趨勢として、その局在性について組織のオーダーから intra-cellular の局在に目が向けられる傾向である。演者は原則的には細胞内の局在を論ずるに光学顕微鏡のオーダーにおける組織化学ではいささか無理があり、一方、電子顕微鏡のオーダーにおけるそれは未開拓である現在、結論的なものは望みえないと考えている。事実、この種の内外の報告を検討しても、その内容には牽強附会のあるものが少なくない。ただ比較的局在のはつきりしている若干の酵素についてこの問題に触れたい。この場合、材料は家兎肺における結核結節のスタンプ標本について検討し、干渉位相差顕微鏡による細胞学的所見と比較対比した。

結論のみを述べる。

結論 V

(酵素反応の細胞内局在について)

1. acid p-ase は中性紅顆粒に一致して強い反応を示し、 β -glucuronidase もほぼ同様の所見を呈するが、やや広く分布する傾向がある。
2. DPN, TPN diaphorase は核周囲に密に分布し、さらに外周に近くかなり分布している。
3. Tween 40, 60 による反応は胞体内にほぼ均等に粗大顆粒として分布する。
4. これらの反応は、おおむね脂肪顆粒の出現に併行して減弱する。

以上、類上皮細胞の各種酵素反応を総括すれば、その成績にはほぼ共通点があり、若干の phosphatases, phosphorylase 等を除いて、皮下結節における類上皮細胞は強陽性であり、一方各臓器の病巣では類上皮細胞化する前段階の細胞では強陽性の反応が多いが、類上皮細胞化すると比較的速やかに反応が減弱する傾向がある。しかし、Tween 40, 60 等の反応はかなり強い場合もある。この所見の理解にはなお多角的な広範囲の検討が必要で、今回はその推測は避けた。ただ類上皮細胞という特殊な形態をとる過程において、質的に特異的な代謝というよりも、量的に各種代謝機構の著しく昂進した状態で類上皮細胞化し、しかも、その後は反応部位によってかなり態度を異にすることを結論とする。

2. 類上皮細胞

(3) 類上皮細胞の電子顕微鏡的研究

神戸医科大学第一病理学教室 家 森 武 夫

I 非特異性刺激に対する炎症性細胞 反応, ことに細網細胞系の電顕像

墨粒, カルミン等を家兎の関節腔内に投与し, その後経時的に滑液膜下組織を観察すると, まず好中球の反応性出現がある。成熟型食細胞による墨粒, カルミンの貪食はかなり早期からみられるが, 多量の貪食物を有する貪食型食細胞は3日ころより多数に出現する。そのほか3日ころからは単核性幼若食細胞の繁殖が現われ, 細胞集合病巣を形成し漸次顕著となる。またその成熟化により成熟型食細胞を混ぜるようになる。初期においてはこれら繁殖細胞の貪食は明瞭ではない。

他臓器でも投与方法により多少の時期的相違がみられるが, ほぼ同様の所見を認める。ラットにチフス菌を接種した場合の脾臓でも細網細胞の同様な繁殖結節および成熟化をみる。

以上のような非特異性刺激で認められる各種の食細胞の電顕所見は次のごとくである。

a) 幼若型食細胞

大きさは5~8 μ で細胞縁は不規則な凹凸を示すことが多い。リンパ球に類似しているが, 核の核質量はやや疎に瀰漫性に分布している。核小体は認められないことが多い。細胞質構造はきわめて単純で基質顆粒(RNP顆粒)は疎で少数の糸粒体および小空胞状滑面小胞体をわずかに散在性に認めるにすぎない。ときにわずかに2~3条の粗面小胞体を認める。Golgi装置は明瞭ではない。

b) 成熟型食細胞

大きさは10 μ 前後で縁部は不整で小突起を認めることもある。核は偏在するものが多く, ときに陥凹を有している。核質は疎で数コの核質結節を有することがある。核小体は認められないことが多い。細胞質はやや複雑となりRNP顆粒は瀰漫性に分布し, 小空胞状の滑面小胞体が増加し散在性に認められる。索状の粗面小胞体を外形質に散在性ないし群在性に認める。糸粒体も幼若型に比し増加し円形~卵円形~短桿型(長径0.3 μ 程度)で内形質に群在することが多い。

Golgi装置は, 中心域に空胞状ないし小管状構造を示

すものをみる。その他多少貪食物を有することがある。

c) 貪食型食細胞

大きさ10 μ をこえ, 円形大形化する。舌状の偽足様突起が発達している。核は偏在する。大きさ3 $\times$ 6 μ 前後で楕円形にて多小陥凹を示すことがあるが深いきれ込みはまれである。1~2コの核小体を認める。

細胞質のOrganelleはいく分豊富となり, また貪食物を蔵している。すなわちRNP顆粒は豊富となり, 断面小胞体は豊富で小空胞状(径50 $m\mu$ 前後)を呈して細胞質全域に分布している。細胞縁部ほど大きくなり0.7 μ 前後の空胞を形成している。また索状の粗面小胞体を外形質に認める。

糸粒体はさらに多少とも増加している。大きさ, 形態, 基質濃度, Crista等の性状は成熟型と大差は認めない。多く内形質に分布し, 群在傾向を示す。

Golgi装置はよく発達し, 空胞, 小空胞, 膜状のものを認める。その他貪食型食細胞内には径0.05~0.3 μ 程度の円形ないし楕円形にて一そうの限界膜を有し, 内部の高電子濃度無構造的な基質を有する小体を認めることがある。私はこれをA型特殊小体と名づけることにした。

II 結核菌生菌の接種による炎症性細胞 反応, ことに細網細胞系の電顕像

家兎の種々な臓器(肺, 肝, 脾, リンパ節, 腎, 関節滑液膜下組織等)について, 結核性炎症にさいしてみられる細胞反応の過程を電顕により観察した。細胞形態学的にはいずれの臓器においても, その所見はほぼ同一である。すなわち, 最初的好中球による非特異的な反応があり, ついで, 結節形成の母胎として, 幼若食細胞(幼若細網細胞, 幼若組織球, 未成熟間葉細胞等)の繁殖性増加があり, 時間の経過とともに, 個々の細胞の成熟化ないし刺激貪食過程を認める。ついで, まず類上皮細胞第1類が出現し, さらに一そう定型的な類上皮細胞第2類が出現してくる。類上皮細胞第1類は貪食型食細胞から, その胞体構造の複雑化により移行するものと考えられ, 第2類に先行して認められることが多い。類上皮細胞第1類および第2類の電子顕微鏡像は次の

表1 類上皮細胞の電顕像所見

	類 上 皮 細 胞 第 1 類	類 上 皮 細 胞 第 2 類
細胞体の大きさ	細胞体の大形化 10 μ 前後	10 μ 以上
細 胞 核	円形～卵円形 凹凸が少ない, 核は胞体の $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{5}$ 核小体 1～2 コ	} 同 左
Golgi complex	Vacuole がよく発達している, 広い Golgi 野を形成する	主として Vesicle が発達している 配置が不規則で中心域が明確でないこともある
糸 粒 体	小型化 (0.3 μ 以下) のものが多い 数の増加, 群在傾向あり 基質の電子濃度が高い 桿状形で異型性を認めるがあまり強くない	小形化—そう著明 0.3～0.1 $m\mu$ 増加—そう著明, 群在傾向あり 基質の電子濃度が—そう高度 形態不整 異型性が強い
基 質 顆 粒 (RNP顆粒)	増 加	増加が—そう顕著
小 胞 体 系	径 50 $m\mu$ 前後の微小円形の滑面小胞の増加 大型 (0.7 μ 前後) の貪食空胞はほとんどみられない 粗面小胞体, 索状で一般的にみて増加	同左の原形質内全域に密在化 同 左 細胞体の一部にことに胞体辺縁部に 棚状に群在することがある 細胞により一定しない
特 殊 小 体	A型小体の増加, 大きさ 20 $m\mu \sim 0.5 \mu$ B, C型小体の出現 C型小体は少数のみ	B, C型小体の出現 ことに内形質に多数のC型小体の出現
細胞膜突起	胞体辺縁はおおむね平滑か舌状の突起を認める ときに索状の突起をみる	同 左 ときに索状突起の密生があり, 隣接細胞と互いにてんらくする

表1のごとくである。

すなわち類上皮細胞第2類では, 第1類と比し細胞内 Organella (糸粒体, RNP 顆粒, 微小円形の滑面小胞体, 索状の粗面小胞体, 特殊小体等) が—そう増加し複雑となっている。

貪食型食細胞内で A 型特殊小体が認められることについては, すでに述べたとおりであるが, B 型特殊小体はこれと同様な形態を示し, 長径 0.1～0.4 μ , 内部に微細な小胞ないし微細顆粒が密在しているものである。

また C 型特殊小体と名づけたものは長径 0.3～0.5 μ の円形ないし楕円形で, 内部に少数の微細小胞～微細顆粒および低電子濃度の無構造物を入れているものである。

類上皮細胞第1類では B, C 型小体ことに多数の C 型小体を認められることが特長的である。

Langhans 型巨細胞では, 多数の核と巨大な細胞質には類上皮細胞と同様な種々の Organella の増加が認め

られる。一部分に索状の細胞膜突起が互いにてんらくしたとき像がみられる。この所見は一見接合した細胞膜の遺残部位と考えられる。

III 結核生菌による類上皮細胞の形成過程および意義

家兎を BCG 菌で感作したのち, 人型 H₃₇Rv 菌株の菌液に墨粒を混じて再感作させると 24 時間までは好中球の浸潤と, 既存の食細胞の反応が主であるが, それ以後病巣には幼若食細胞, 成熟食細胞の繁殖性増加を認める。接種後 3 日くらいまでは変性壊死細胞, 結核菌, 墨粒等多種の貪食物を有する貪食型食細胞を認める。また食細胞自体も変性壊死の過程を辿るものが多いが, それ以後になると繁殖性食細胞には貪食物はほとんど墨粒のみで, 細胞崩壊物を含む大きい貪食体空胞は認めがたくなる。5 日後ころより類上皮細胞第1類が出現し, 7 日ころにはその集合を示す結節形成を認める。類上皮細胞第2類は 14 日ころになるとほぼ確実に認められ

るが、この経過は実験条件によつて多少異なる。

またわが教室の菩提寺、西田、土田等は、さきに家兎皮下結合組織内にきわめて微量の結核生菌（牛型 RM 株）を接種して細胞反応の様相を超生体組織の位相差顕微鏡観察および伸展標本の結核菌染色により追及した。この場合生菌の微量接種が適量であれば細胞反応の経過が 2 相性に現われる。すなわち第 1 期反応は好中球、単核性食細胞等による非特異性反応の出現を認め、5～7 日ころ反応は最高となり、10～14 日ころ消退する。第 2 期反応では好中球、単核性食細胞の急激な反応性出現があり、3 週間ころより定型的な類上皮細胞を認めるようになる。この場合まず食細胞が結核菌を貪食して非特異性の貪食型単核食細胞（貪食型食細胞 III、顆粒型食細胞 VI、および類上皮細胞様食細胞 VI' 等）となるがついにはそのほとんどが崩壊して第 1 期反応は消退する。定型的な類上皮細胞形成には、第 2 期反応に現われる新しく繁殖した食細胞が母胎となるもので、この時期の類上皮細胞では Methylen blue-Neotetrazolium 反応（Dehydrogenase 活性）、Nadi 反応（Cytochromoxydase 活性）、酸性 Phosphatase 反応の顕著な亢進が認められる。すなわち類上皮細胞は非特異性炎で認められ、貪食型食細胞よりも細胞の機能の顕著な亢進、活性化の状態を示すものであるとの結論に達した。

さて、電顕像で認められる類上皮細胞の糸粒体の増加、異型性、基質電子濃度の上昇等の所見は、上記のごとき細胞内酸化酵素等の活性度増加に対応するもので、さらに A 型小体の増加、ないし B、C 型小体の増加は酸 Phosphatase 活性の上昇を裏づけるものと考えられる。またこのうち C 型小体は、酸 Phosphatase 活性のとくに高い細胞内構造物ではなからうかと想像せられる。

IV 結核死菌、結核菌体 Phosphatide および旧 Tuberculin（反覆）による類上皮細胞の電顕像

家兎関節腔内に結核死菌（人型 H₃₇Rv）および結核菌体 Phosphatide を投与したのち 2～3 週間後に現われる類上皮細胞の超微形態を主として問題にすると次のごとくである。

これらの場合には類上皮細胞第 2 類を認める。諸種 Organella の増加、ことに C 型小体の増加がある。しかし細胞質の構造は、結核生菌によるものよりもわずかに疎である。

旧ツベルクリン反覆投与（週 1 回 5 週）でも食細胞には、Organella の増加による肥大がみられる。この場合にはしかし A 型小体、および空胞の出現を認めるが、B、C 型小体はほとんど認められない。すなわち類上皮細胞第 1 類に近い形態を示しているのみである。

V 諸種物質の食細胞内消化、分解過程の電顕像

蛔虫卵を家兎関節腔内に投与すると、2～3 週間後、滑液膜下組織内では、ほぼ定型的な類上皮組織（第 2 類）の出現を認める。すなわち多数の B、C 型小体の形成を認める。蛔虫卵 Phosphatide、鶏卵 Phosphatide の同様な投与では貪食型食細胞の形態を凌駕する Organella の増加があり、B、C 型小体および多数の小空胞の出現を認める。一般にやや大きめの B 型小体が多数で、C 型小体の著明な増加はなお認められない。この点からみれば類上皮細胞第 1 類に分類すべきで形態を示している。

蛔虫卵の脱脂物質および鶏卵アルブミンの投与 2～3 週間後の食細胞は既述の貪食型食細胞よりも Organella が増しいく分複雑であるが、B 型、C 型小体はほとんど認められない。やや大きい A 型小体または空胞が多量に認められる。A 型小体の高電子濃度性物質内には、ときに裂隙状ないし微細小空胞形成ないしその拡大化の像を認める。すなわち A 型小体内の成分としては、蛋白質を主体とすることが考えられ、かかる高電子濃度性物質の上記のような吸収所見は、その消化現象を示すものではないかと考えられる。家兎血清蛋白（3 塩化醋酸沈澱物質）の投与でも、また前記旧ツベルクリン反覆投与の場合にも同様な A 型小体の増加を認めるものである。

寒天の投与では、初期には巨細胞形成を認めることが多い。すなわち細胞体内に低電子濃度性の巨大な貪食体空胞を認める。個々の細胞では細胞質内にはいく分拡大した滑面小胞体および微細な小胞体等の顕著な増加があり、これに基づき細胞体の肥大がある。また細胞膜には多数の索状突起の形成をみる。すなわち結核生菌による類上皮細胞への類似性を認めうるが、A、B、C 型小体の出現、増加等は明瞭ではない。この点において定型的な類上皮細胞（第 2 類）として分類することにはなお困難である。

コンニャク投与の場合には Organella の増加が著明で、A、B、C 型小体の出現を認め、後期にはことに多数の B、C 型小体を認める。すなわち結核生菌による類上皮細胞にきわめて近似した構造を示している。しかしこれらの小体にはなおいく分大きいものもみられ、さらに低電子濃度性の貪食体（空胞）を残していることも多い。

コンニャク投与ではしばしば巨細胞の形成を認める。大きい低電子濃度性の貪食体空胞をみる。またその内部へ索状突起が成長し、さらにこれらが互いに融合して貪食体空胞を分割化している。突起のからみ合った部位をみることもある。

表 2 各種物質による食細胞反応とその形態

光顕所見	位相差所見	電顕所見	投 与 物 質					
			(一)	(±)	(+)	(++)	(+++)	(++++)
小 型 円 形 細 胞	小 型 食 細 胞 (II)	幼 若 食 細 胞	流 パ ラ ・ 墨 ・ カ ル ミ ン ・ チ フ ス 菌	鶏 卵 ア ル ブ ミ ン ・ 脱 脂 虫 卵 体	ツ ベ ル ク リ ン 反 覆 注 射 ・ 血 清 蛋 白	鶏 卵 レ シ チ ン + 流 パ ラ	鶏 卵 レ シ チ ン ・ 虫 卵 レ シ チ ン ・ 寒 天	結 核 死 菌 ・ 結 核 菌 体 磷 脂 質
組 織 球 細 網 細 胞	標 準 型 食 細 胞 (I)	成 熟 食 細 胞						
	貪食型食細胞(III)	貪 食 型 食 細 胞						
	顆粒型食細胞(VI)	(消 化 型) (食 細 胞)						
	類上皮様食細胞(VI')	類上皮細胞 第 1 類						
類上皮細胞	類 上 皮 細 胞	類上皮細胞 第 2 類						

流動パラフィンの投与では初期(1~2週)には巨大な貪食体空胞を認める。時の経過とともに空胞壁の一部が突起状に成長し、互いに融合して徐々に貪食体空胞が小さくなり、数を増す。同時に細胞基質内では多少とも微小空胞の増加を認めるが、必ずしも著明ではない。

流動パラフィンと鶏卵 Phosphatide の複合投与 3 週後では、パラフィン貪食体空胞は、かなり細分化していて数を増している。そのほか Phosphatide 由来の B 型小体の出現を認める。すなわちこの種の食細胞の形態は、単純な貪食型というよりも同時に貪食物質の消化分解過程も認められるもので、光顕所見では、類上皮細胞近似の構造を示すものと考えられる。

各種物質投与時における食細胞の形態を総括的に表示すると次の表 2 のごとくである。

すなわちこれらの物質の投与により幼若食細胞の繁殖、その成熟化があり、細胞集合巣を作ってくる。(i) 流動パラフィン、墨汁、カルミン投与の 1 週後または、チフス菌接種約 1 週後では、その他貪食型食細胞が認められるのみである。すなわち電顕的に類上皮細胞への類似性所見は (一) である。(ii) 鶏卵アルブミン、蛔虫卵脱脂物質、血清蛋白、鶏卵レシチン+流動パラフィン(混合)等の投与 2~3 週後、旧ツベルクリン反覆投与では貪食型細胞の肥大、Organelle の増加等があり、また細胞質内では貪食体空胞の細小化(流パラ)、A 型小体および空胞の出現等の貪食物質の消化過程を確認することができる。すなわち消化型食細胞を認める。これらの細胞は、光顕的には類上皮細胞に近似するか、あるいは模倣する形態を示すものである。電顕的にも結核生菌による類上皮細胞との近似性所見は(÷~+)である。(iii) 鶏卵 Phosphatide, 蛔虫卵 Phosphatide, 寒天

投与の 2~3 週後では細胞体肥大、Organelle 増加が—そう明瞭で、前 2 者では A, B, C 型小体、ことに多数の B 型小体を認める。電顕像による結核性類上皮細胞への近似性所見は—そう高度(++)である。電顕的には、結核生菌による類上皮細胞は、その程度により、第 1 類、第 2 類に分けられるが、第 1 類は諸種 Organelle の増加のほか、A 型小体の増加が認められるものであるが、(ii) および (iii) の状態の消化型食細胞の形態はほぼ第 1 類の範囲であるということが出来る。(iv) 結核死菌、結核菌体 Phosphatide, コンニャク、蛔虫卵等では諸種 Organelle の増加、A 型小体の出現のほか B, C 型小体、ことに多数の C 型小体の出現を認める。すなわち電顕による結核生菌による類上皮細胞(第 2 類)との近似性はきわめて高度(+++)である。しかし Organelle がわずかに疎であるか(結核死菌、結核菌体 Phosphatide), C 型小体はいく分大きい(蛔虫卵)、あるいはわずかに小さい貪食小体を残存する(コンニャク)等、多少の相違点を残している。

最後に食細胞内にみられる諸種貪食物質の消化現象の所見を電顕像より要約すれば、次のごとく分類することができる。

1. 特殊小体内における消化・分解

多くの蛋白質…… A 型小体および空胞の出現

多くの脂質…… B 型小体の出現、一部 C 型小体出現

難消化物質(蛔虫卵、コンニャクマンナン、結核生菌および死菌等)…… A, B, C 型小体出現、ことに多数の C 型小体の出現

2. 細胞膜性消化・吸収

難消化物質（コンニャク、寒天、流動パラフィン等）……巨大貪食体空胞の形成およびその分割化

VI 結 論

定型的な類上皮細胞（電顕像によるその第 2 類）は結核生菌接種後 2～3 週で認められるようになる。感作動物ではその出現が促進せられることから考えれば、類上皮細胞の形成に Allergy が関与することが推定せられる。この状態では食細胞の貪食物質の消化・分解機能の亢進があり、類上皮細胞という形態は消化・分解機能亢進の形態学的な表現と考えられる。しかし類上皮細胞形成は Allergy 性の関与がほとんど考えられない寒天、コンニャク等の高分子化合物の消化・分解過程においても（投与 2～3 週後）出現する。

高分子化合物であつても蛋白質系の物質では、一般的にみてその消化が比較的容易で、通常の貪食型食細胞で見られるよりもいく分凌駕する程度の Organela の増

加が現われる。したがつてこれらを多量に投与する場合でも類上皮細胞化は定型的ではない。諸種 Phosphatide の食細胞内の消化・分解はいく分困難でその過程においては、一般に類上皮細胞近似の形態が出現する。この場合、鶏卵および蛔虫卵 Phosphatide よりも、結核菌 Phosphatide では近似性が高い。結核死菌または蛔虫卵そのものでは、消化・分解は一そう困難であり、結核生菌による類上皮細胞への近似性はきわめて高度となる。したがつて類上皮細胞の生成は、亢進した機能状態での食細胞内の分解・消化の困難な高分子性貪食物質の細胞内分解・消化過程の形態学的表現であると結論することができる。しかし、分解・消化がきわめて困難となる場合の高分子物質（墨粒、カルミン、流動パラフィン）の貪食では食細胞内の消化過程はきわめて徐々であるかあるいはほとんど現われない。したがつて貪食物質がそのまま長く細胞内にとどまり、類上皮細胞化はほとんど認められない。

2. 類上皮細胞

(4) 類上皮細胞出現の免疫学的考察

北海道大学結核研究所病理部 森 川 和 雄

結核性病変の特異性を物語る因子の一つとして、類上皮細胞の出現は古くから注目せられ、数多くの研究者によって調べられている。

従来この方面の研究は、結核菌に関連するものとして菌体成分の側からと、さらに油脂類を用いた異物反応の側からと、2つの面から行なわれており、あるものは純然たる異物反応のさいに出現する細胞であるといい、またあるものは菌体成分中の特殊な脂質成分が本細胞出現の鍵であるといっている。しかし一方北大武田病理においては永年のアレルギー実験の結果から、本細胞出現に抗原抗体反応が密接に関係するとのアレルギー説を提出している。

このように従来研究にはそれぞれの実験材料および方法における差が互いの作業仮説のうえの歩み寄りを障害しているかにも考えられ、われわれはこれらの考えをもう一度批判的に眺めるべく幾種類かの実験を行なつてみた。

実験方法

正常家兎を種々の抗原で感作し、感作の成立を血清沈降反応、皮内反応で確かめたのち、気道内に注射器で特異抗原を注入した。そのさい抗原液が右肺に入るよう右を下にしながら注入し、しばらくはそのまま保持した。総注入量は各 2 ml、なお一部の例には adjuvant (Drackeol 9 : Arlacel 1) が半量を占めるような抗原液を注入した。

成績

1. 異種蛋白アレルギー実験

A. 卵白アルブミンアレルギー

まず単純蛋白の代表として卵白アルブミンを選び、その感作兎に同抗原液を注入した。なお病変を強める目的で半数には adjuvant 加抗原を注入した。

感作兎にアルブミン溶液のみを注入すると、肺には単核細胞性反応が相当強く起こり、7日目、結節の形態をとつた部分がごく少量認められるが、類上皮細胞の出現は認めがたい。一方非感作兎に注入した場合はごく弱い非特異反応をみるにすぎない。

次に adjuvant 加抗原を感作兎に注入すると、1日目から強い肺炎炎が起こり、異物型巨細胞が出現する。3日目、大食細胞の著しい増量が有糸分裂で起こり、7日目以降、油脂を摂取した大食細胞による類脂肺炎が形成せられ、10日目から大単核細胞の著しい増殖が少量ながら類上皮細胞性繁殖炎への分化を示す。一方非感作動物に adjuvant 加抗原を注入すると、感作例同様初期から強い気管支肺炎が起こり、これに大単核細胞の増殖が続き、類上皮細胞性分化が強められる。

B. 凝固卵白アルブミン実験

固形抗原を用いて抗原の吸収を阻害する目的で行なつてみた。抗原は結晶卵白アルブミンのアルコール沈澱画分で、非常に細かい粒子からなる。さてこの抗原で感作した兎に注入すると、3日目から小結節の形成が起こり、5日目から大単核細胞の増量がみられ、10日目いく分分化像を示すが量もごく少なく完成にはほど遠い。また非感作兎ではほとんど認むべき病変を示さなかつた。

C. ツベルクリン蛋白アレルギー実験

複雑抗原の代表として「ツ」蛋白を選び、本抗原感作兎に注入した。7日目大単核細胞性反応が起こり、類上皮細胞性分化も少しは認められるが、そのまま消褪する。一方感作兎に adjuvant 加抗原を注入した場合は同上分化はいく分促進せられ、10日以降少数ながら類上皮細胞が弱い結節炎の構成成分となる。

なお結核兎の皮内に「ツ」蛋白を注射し、「ツ」反応を反復惹起させると、5回反復例に類上皮細胞性結節の出現をみた。しかしその出現頻度はごく低い。

以上から単なるアレルギー反応では定型的な類上皮細胞は出現しえないし、また皮膚反応のような血管性反応はそれがたとえ「ツ」反応のようなものでも類上皮細胞形成刺激となりがたいことが分かる。

2. 異物反応

前記のごとく adjuvant が類上皮細胞形成につながる事が認められたので、まず adjuvant のみを正常兎に注入した。10日以降類脂肺炎巣が形成せられ、15日から肺胞内、リンパ小節内に少数の類上皮細胞の出現を認めた。

次に単球性反応を強く惹起するといわれる乳酸を正常兔に注入すると、大単核細胞性肺炎は強く起こるが、類上皮細胞への進展はみられない。また固形異物としてカオリン末を注入してみたが、同様に軽い異物炎のみを呈するにすぎない。

以上の成績から、流動パラフィンのような異物にも類上皮細胞形成刺激がある。ただしその刺激は弱く、しかも遅く働くことが分かる。

3. 結核死菌チャレンジ実験

結核加熱死菌を同死菌免疫兔に注入すると、大単核細胞性肺炎が強く起こり、3日目からその中に幼弱類上皮細胞の出現が認められ、5日目に始まる繁殖炎、結節炎は10日でほぼ完成し、広大な強い病変を作る。一方非感作兔に死菌を注入した場合15日になつても、ごく軽度の結節炎を示す程度で、免疫兔に比べはるかに病変の成立は遅く、また程度も軽い。

なおこの実験に関連して、*Myc. phlei* 死菌で免疫した兔に *Myc. phlei* 死菌を注入すると、前述結核死菌チャレンジと区別のつかない強い類上皮細胞性病変を作った。非免疫兔にはほとんど病原性をもたない。

4. 結核菌体成分アレルギー実験

A. 磷脂質画分による実験

高橋結核反応に用いられる磷脂質抗原 100 γ を死菌免疫兔に注入すると、初期に強い肺炎が起こり、5日目から結節炎が発生し類上皮細胞の出現をみるが、量的にも、また分化の程度においても死菌体注入例にははるかに及ばない。なお非免疫兔では血管性の細胞浸潤の程度の弱い反応しか起こらず、早期に吸収される。

B. 菌体脂蛋白画分による実験

Folch の法で得た脂蛋白画分 100 γ を、死菌免疫兔、

脂蛋白免疫兔に注入すると、1日目から単核細胞結節および幼弱類上皮細胞が出現し、3日目までに著しい成熟をみせる。脂蛋白免疫兔ではとくに類上皮細胞性病変の完成への歩みが強く、死菌チャレンジを上まわる高度の病変を示した。次に「ツ」蛋白感作兔に脂蛋白を注入した場合は対照の非免疫兔とほぼ同じく、反応はごく弱く、上記特異的病変にはほど遠い所見を示した。

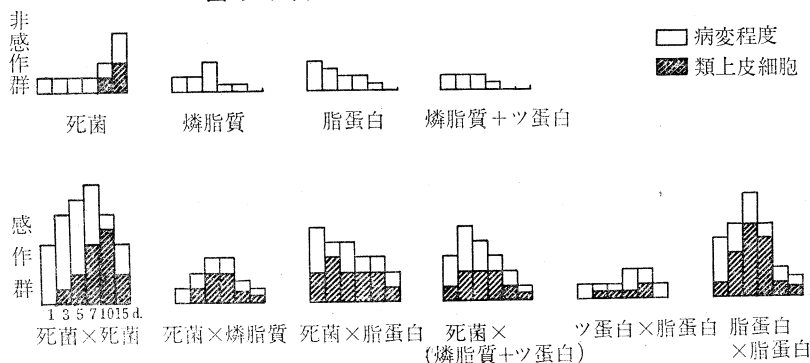
なお上記3種の免疫兔の皮内反応性を注入前にかじめ調べてみると、死菌免疫は遅延型を、「ツ」蛋白免疫は速時型を示したが、脂蛋白免疫は速時型に近い反応性を与えることを知つた。

C. 菌体磷脂質および「ツ」蛋白混合画分による実験

上記磷脂質抗原と「ツ」蛋白を混合し死菌免疫兔に注入すると、ほぼ磷脂質単独注入所見に一致した所見が得られ、脂蛋白画分にははるかに及ばない。

以上各種の菌体成分による成績を模式化したのが図1である。これから死菌チャレンジが類上皮細胞性病変の総量において勝っているが、ただ菌体画分による実験は若干類上皮細胞の出現を早めているかに思われる。ただし菌体画分による変化は比較的一過性で、最高の病変を示した脂蛋白感作×脂蛋白実験でさえ、10日目からはごく弱いものになつてしまつて病変は早期に吸収せられてしまう。いずれにせよ、死菌チャレンジによる類上皮細胞性病変の発生は菌体に含まれる脂蛋白によるアレルギー反応によつて濃厚に代表される。ただ全菌体にはこの脂蛋白以外にも病変の成立を増強させる——つまり adjuvant 的効果をもつ脂質が多量に含まれることが考えられ、脂蛋白実験でも死菌チャレンジほど類上皮細胞の成熟が完成しきつていない傾向を示すギャップをこれらのメタノール・クロロホルム非抽出性脂肪に求めたい。

図1 死菌および菌体成分による病変程度



考 案

さて以上の成績から類上皮細胞出現の条件を考えてみると、まず炎症性刺激をあげねばならない。ただしその炎症性刺激にも条件があり、それは単核細胞の滲出、増

殖をもたらすものでなければならない。また長期間局所に存続し、さらにあまり強烈でない異物刺激でなければならない。しかし、これだけでは類上皮細胞の成熟もまた量的な増加も認めえない。ここにアレルギー現象の果たす役割があると考えられる。

そこでアレルギー炎を眺めてみると、すべてのアレルギー炎に本細胞が出現するとはかぎらない。ここにも条件をもち出す必要がある。それで前記実験成績から次のようなアレルギー反応に対する制約を試みた。

第1にそのアレルギー炎は単核細胞性反応であることで、類上皮細胞の母細胞である単核細胞を強く滲出させ、また局所的にも増殖させることが必要である。多核球反応の強いアレルギー炎は適当ではない。これには抗原の性状が大きく関係していることが考えられる。

第2に抗原、抗体の量的均衡を考えねばならない。一般に強烈な反応惹起部位には類上皮細胞は現われてこない。結節炎にしても、繁殖炎にしても、強烈な反応部位を避けて、その周辺部で抗原が稀釈せられて抗体とのバランスが適当な部位にしか現われてこない。

第3に反応は遷延しなければならない。抗原の吸収性、あるいは変化といった問題もこれに関係する。抗原の同一部位反復注射、または固形抗原による類上皮細胞結節の陽性成績の原理はここにあると考えられる。なお菌体アレルギー反応における特殊性は単に抗原性状のみならず、菌膜という物理的な破壊に強い構造も深く関係していることを考えねばならない。

第4に通常のアレルギー皮内反応のごとく血管性反応を主体としたものでなくて、細胞性あるいは組織性反応が第一義的であることも条件の一つにいれてもよいと思われる。細胞性抗体として今日具体的に捕えられたものはないが、細胞性抗原抗体反応とよばれる範疇に属する反応が条件として望ましいことを強調したい。

さて以上の条件に比較的適う現象として、遅延型アレルギー反応ということが考えられる。しかし普通の遅延型反応は反膚反応の時間的経過に重点がおかれており、もし遅延型の反応が関係するというためにはあくまでも遅延型という言葉をもつと広い意味に用いる必要がある。というのは菌体成分実験で脂蛋白を注入した場合からも分かるとおり必ずしも時間的な遅延型反応とは関係がないことが分かったからである。

さて以上のアレルギー炎の条件をみると、いずれも前述の異物刺激に対する制約と完全に一致することに気付く。類上皮細胞出現に対する条件を一番よく満足するのがこのような制約を受けたアレルギー炎であると考えざるをえない。

次に菌体成分に関する成績では菌体脂蛋白画分がもつとも類上皮細胞形成刺激が強いことが注目せられる。磷脂質画分でははるかに及ばない所見しか得られなかつた

が、この磷脂質画分は少し吸湿性があるに比べ、脂蛋白画分は全く嫌水性である。したがって組織内における吸収性も遅いし、また分解されるのも遅いと考えられ、このような物理的な抗原性状も関係しているかもしれない。

次にこの脂蛋白の病原作用は単なる脂質と蛋白との混合状態では適当でないことが証明された。その場合アレルギー反応が強すぎるし、反応そのものはごく短時間に経過してしまう。これから脂蛋白の本来の特徴である複合状態が重要な因子であると想像せられる。さらに脂質そのもののアレルギー反応は弱く、これに蛋白のアレルギー反応が加わって適度の強さの反応——つまり前述の形成刺激の条件に近よっているためであると考えられる。

このような面から眺めてみると、菌体成分の特異的作用と考えられたのは、上述の一般条件にならなっていることにすぎないとさえ考えられる。つまり菌体の特殊成分だけが類上皮細胞形成刺激をすべて握っていると判断することは間違いのものであることを強調したい。

最後に免疫現象と類上皮細胞とのつながりにふれた。今日類上皮細胞の免疫現象における役割は全く分かっていない。しかしこの細胞は結節の構成成分として、あるいは繁殖炎の構成成分として、アレルギー現象を介して抗原の局所的捕捉、吸収の阻害、病巣の孤立化、さらには修復反応の根源として免疫現象に密接につながっていると考えられるもので、また類上皮細胞性病巣の発現は免疫抗体の存在を示す指標の一つともなりうると考えられ、免疫現象を含む生体の合目的性反応の一種と理解するものである。

結 語

類上皮細胞が母細胞から分化するためには一定の条件が必要である。異物反応とよばれるような単純な炎症性刺激状態においてすら、そのような分化は進められる。しかし結核巣にみる類上皮細胞性病変の成立には単なる異物刺激では不完全であつて、アレルギー現象の介在を必要とする。その意味ではアレルギー現象こそは類上皮細胞性病変の組織発生を握る鍵であると結論したい。

終りに本演説の機会を与えられた会長はじめ幹事諸氏に感謝し、また本実験の進行に対し多大の示唆、援助を賜わった恩師武田勝男、新保幸太郎、小野江為則教授に深謝するとともに本実験の協同研究者、奥山、柘植助手ならびに研究室の各位に深甚の謝意を表する。

3. 外来治療か入院治療か

—外来化学療法 of 検討—

(1) 外来化学療法 of 成績 of 検討

A. 外来化学療法 of 成績概観

結核予防会渋谷診療所 飯 塚 義 彦

われわれが取り扱っている外来化学療法 of 対象 of どのようなものであり、治療成績がおおよそどのくらいのものであるかを紹介する。この成績は、結核予防会化学療法協同研究会議 of 成績をかりて申し上げる。すなわち、昭和 28 年 1 月 1 日から昭和 34 年 12 月 31 日まで に予防会各県 13 外来施設において、化学療法を 6 カ月以上実施終了した 2,902 例についてである。初回治療例は 2,117 例、再治療は 785 例で、N. T. A. 分類では、いずれも軽度が多く 70 % を占めている。空洞症例は、それぞれ約 10 % で、そのうち、非硬化壁空洞は初回治療例では空洞症例 of 90 % を占め、再治療では 50 % 程度で、硬化壁空洞が多くなっている。年齢は 30 歳未満が 60 % を占めており、治療期間は 1 年未満が 30~40 % にみられる。

この対象について、主な病型ごとに治療終了時における X 線改善度をみると、図 1 のごとく、空洞なし of 症例では、A 型は中等度以上改善は 85~100 %、B 型は 50~65 %、CB 型は 20~25 % であり、A 型

以外は再治療例のほうが劣っている。空洞ある場合では中等度以上改善は 65~80 % で、空洞閉鎖率でみると 75~90 % となり再治療のほうが改善が少ないようである。平均治療期間は空洞なしの場合 18 カ月、空洞ある場合は 20~22 カ月である。以上の成績はいままでの報告と同程度と考えられる。次に治療中の X 線悪化を開始時病型 of 主なものについてみると、2 年までの累積悪化率は各病型ともほぼ同様で、初回治療では約 3 %、再治療では 4 % である。治療終了後の X 線悪化は図 2 に示すごとく、終了時 CB 型、CC 型 of 累積悪化率は初回治療、再治療 of 如何をとわず、CB 型 of 場合は 4 年までに 24 %、CC 型 of 場合 9 % である。

以上、外来化学療法 of 成績 of 概観を述べた。

図 1 主要病型別 X 線改善度

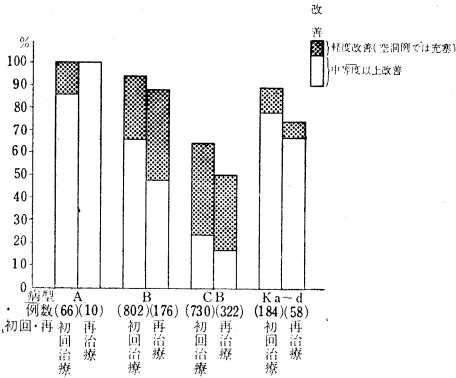
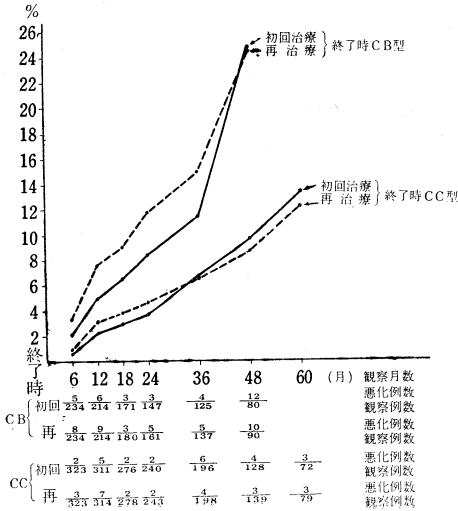


図 2 終了時病型別、初回・再治療別累積悪化頻度



B. 安 静 の 検 討

結核予防会渋谷診療所 飯 塚 義 彦

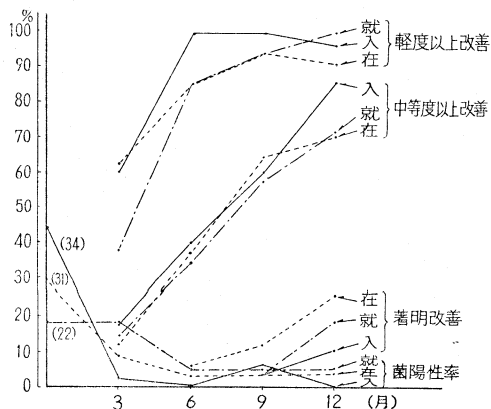
肺結核治療における外来と入院との比較については、化学療法下における安静の程度の差を問題にすることであると考えられるので、この点について検討を加えた。

1. 臨床成績

a) 安静の程度を異にすると考えられる3群を作り、月別のX線改善率、菌陽性率を比較しようとした。このため最近の症例で初回治療のB型、Ka~d型を、結核予防会および労働結核研究会の5施設から、前述の対象とは別に462例を集めた。すなわちB型は271例、Ka~d型は191例である。

安静の程度を異にする3群は、はじめから就労しながら化学療法を受けていたもの、治療開始時から3カ月以上安静4度以上の嚴重な安静を守っていたもの、開始時から入院していたものの3群である。この3群の比較のために、この462例から、各因子ができるだけ同じ割合に含まれるように症例を抽出して比較した。まず、B型については、B型のうちCの要素があるものをBC型とかりに定め（改善が異なると考えられるので）、この割合を同じにし、ついで化学療法種類の3者併用とINH毎日PAS毎日との割合を同じにし、最大病巣（~1cm、1~2cm、2cm~の区分）、振り（1、2の区分）、年令（~19才、20~29才、30~39才、40才~の区分）ができるだけ近いものを選び、35組計105例の症例を抽出した。その比較成績は、図3に示すとおりである。X線改善についてみると、著明改善、中等度以上改善ともに3群は同じ程度であり、軽度以上改善は、6カ月以後の時点において3群同じ程度である。ただ3カ月においては、入院群、在宅安静

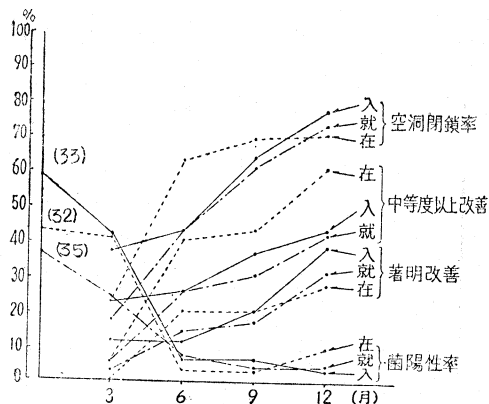
図3 入院、在宅、就労3群の比較
(B型) (各群35例)



群と就労群との間には明らかな差が認められる。菌検査が行なわれているもの（3カ月区間ごとに2回以上実施）について、その陽性率をみると、6カ月以後は3群ともほとんど同程度である。図3の左端の各数字は菌検査実施例数を示している。

次に、Ka~d型についての3群の比較成績は図4に示すとおりである。すなわち、前述の191例から空洞型（Ka, Kb, Kdの割合）を一定とし、年令（~19才、20~29才、30~39才、40才~の区分）、空洞径（長外径で1~2cm、2~4cm、4cm~の区分）、振り（1、2の区分）がほぼ同数となるように抽出し、化学療法種類（3者併用とINH毎日PAS毎日との割合）も同数となるように努めたが、3者併用は在宅安静群に多くなっている。すなわち、4因子がほぼ同数で、化学療法種類が少し異なっている35組計105例を抽出した。この成績をみると、著明改善は3群とも同程度であるが、中等度以上改善は、在宅安静群が他の2群より6カ月以後の各時点において改善が多くなっているが、推計学的にはその差は明らかとはいえない。また、空洞閉鎖率（著明改善+中等度改善+充塞の率）では、6カ月の時点で在宅安静群の改善が他の2群より多くなっているが、その差は明らかであるとはいえない。

図4 入院、在宅、就労3群の比較
(Ka~d型) (各群35例)



菌陽性率をB型の場合と同様な症例でみると、6カ月以後において3群は同じ程度である。図4の左端の数字はこの菌検査症例数である。

以上、初回治療例のB型、Ka~d型について、できるだけ安静以外の因子を一定になるように抽出した症例について、治療中のX線改善の速度と、菌陽性率の

推移を、安静の程度が異なると考えられる3群間で比較したが、その比較成績からは、安静がこれらの症例の経過に明らかな影響を与えるとはいえない結果を得た。

b) 次に、治療終了後の悪化に対して、治療中の安静が影響するか否かを検討した。その対象は、はじめに述べた結核予防会化学療法協同研究会の対象の初回治療例である。すなわち、治療終了後の悪化は、終了時の病型に左右されることが明らかであるので、終了時CB型、CC型ごとに、在宅安静群（治療開始時から6カ月以上安静4度以上の嚴重な安静を守ったもの）と、就労群（治療開始から就労しながら治療を受けていたもの）との終了後のX線累積悪化率を比較した。

この場合、CB型では両群が年令と、最大病巣の大きさを同じ割合に含むように抽出した200組で比較し、CC型では両群が年令のみ同じ割合になるように抽出し、他の因子は無視した221組の比較を行なった。これは、年令以外の因子の影響は、終了時CC型では明らかではなかったからである。終了後4年までの累積悪化率は、CC型では約9%、CB型では24%で、そのおのおのについて就労群、在宅安静群は同じ程度の悪化率を示し、治療中の安静の影響は明らかとはいえない。

次に、外来症例と入院症例とで、この治療終了後の悪化が異なるか否かを調べた。入院症例は、予防会結核研究所附属療養所のものである。終了時病型（CCとCBとの割合）、年令（～30才と30才～との割合）、最大病巣（～1cmと1cm～との割合）、治療期間（～1.5年と1.5年～との割合）、化学療法種類（3者、INH毎日PAS毎日、INH間歇PAS毎日、SM間歇PAS毎日とその変法の割合）、治療終了時のX線

改善（中等度以上改善、軽度改善および不変との割合）、化学療法の既往（初回例と再治療例との割合）、振り（1と2～との割合）等が両群に同数になるように抽出した172組についてX線累積悪化率を比較した。

図5に示すごとく、入院群と外来群との差は明らかとはいえない。

以上、治療終了後の悪化に対する治療中の安静の影響をみるのに、まず外来症例について就労群と在宅安静群との比較を行ない、さらに、入院症例と外来症例との比較を行なった。その結果、この安静の影響も明らかなものはみられなかった。

2. 動物実験成績（結核予防会結核研究所 高原浩による）

安静の影響を純粋なかたちで検討するために動物実験を行なった。

a) 実験方法

1) 実験動物：平均体重約20gのCF₁雌性マウスを使用した。

2) 感染結核菌：結核研究所製H₃₇Rv凍結乾燥菌を用い、1mg/ccの浮遊液として0.1ccを尾静脈より感染した。

3) 化学療法：科研複合SM0.5mgを運動終了後背部皮下に注射した。

4) 運動負荷：直径25cmの円筒による回転運動を実施した。負荷量は1日に8回/分30分より開始し、第2週目から15回/分180分を第3週まで続け、第4週以後は15回/分240分の負荷を持続した。

5) 実験方法：44匹に感染を行ない、感染5週後に4匹剖検し、他は1群おのおの10匹として4群に分け、第1、2群には毎日、第3、4群には週2回の化学療法を行ない、第1、3群には化学療法開始と同時に毎日運動負荷を実施し、第2、4群は放置した。その各群について、運動および化学療法3週および6週後におのおの5匹ずつ剖検して、青木法による病変度判定および肺・肝の結核菌定量培養を型のごとく行なった。

b) 実験成績

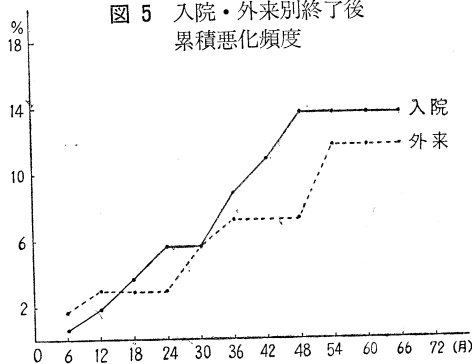
肺病変度は図6a、6bに示すとおりである。すなわち、3週後および6週後ともに、化学療法毎日でも週2回でも、運動群、放置群の病変度はほぼ同じ程度といえる。

肺内結核菌生菌数（臓器10mg中の生菌数の対数）を縦軸にとつてみると図6c、6dに示すごとく、運動群、放置群とも同じ程度の生菌数を示している。

肝臓内生菌数においても図6e、6fのごとく両群とも同じ程度である。

すなわち、動物実験によつても安静の影響は化学療法下においては明らかとはいえない。

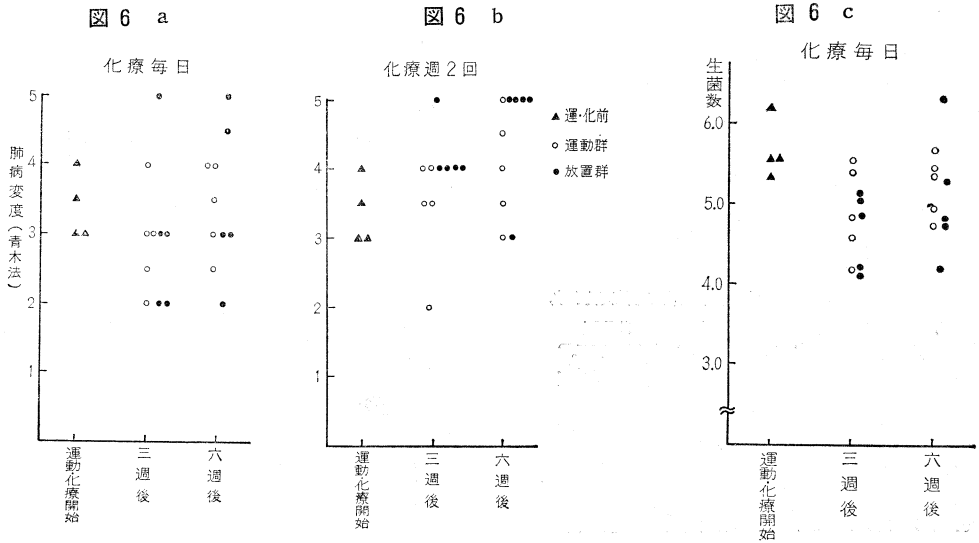
図5 入院・外来終了後累積悪化頻度



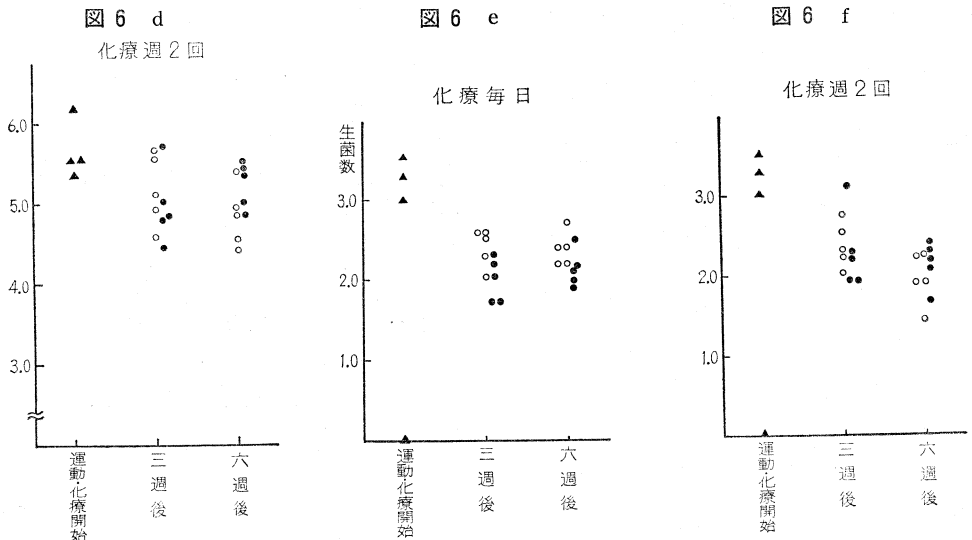
入院群	1/172	2/155	2/128	2/94	0/74	2/58	1/43	1/30	0/17	0/13	0/5	悪化例 観察例 (%)
	0.6	1.9	3.6	5.6	5.6	8.8	10.8	13.7	13.7	13.7	13.7	
外来群	3/172	2/164	0/129	0/96	2/75	1/56	0/35	0/29	1/17	0/10	0/2	悪化例 観察例 (%)
	1.7	2.9	2.9	2.9	5.5	7.2	7.2	7.2	12.7	12.7	12.7	

肺病変度（青木法）（図 a, b）

肺臓内結核菌生菌数〔log(10 mg 中の生菌数)〕（図 c, d）



肝臓内結核菌生菌数（図 e, f）



以上、外来化学療法の対象と治療による X 線改善、終了後の X 線悪化を紹介し、さらに、安静の影響を、

臨床的および動物実験的に検討し、その影響が明らかとはいえないことを述べた。

C. 管理された集団における入院化療・外来化療の比較

国鉄東京保健管理所 有 賀 光

肺結核の化学療法終了後の悪化率は終了時の病型によつて影響されることが大きい。したがつて化学療法の効果判定には改善度の比較のほかに、化学療法によつてどれだけ多くの症例が再発の少ない病型に移行したかを比較する必要もある。この観点から働きながらの化学療法の効果を休業在宅、入院のそれと比較して働きながらの

化学療法の効果の限界を明らかにしようとした。

この研究では学研分類を修正して使用した。

B 型、C 型の間に BC 型、CB 型をつくつたが、さらに種々の病巣が混在する場合は重いほう（B に近いほう）に重きをおいて分類した。

たとえば BC、CB とされる病巣が他に多数あつて

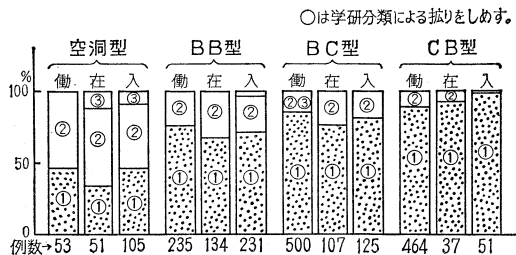
も 1 カ所に BB があればその症例の病型は BB 型とした。

なおレントゲン読影は 2 人で協議判定した。

1. 観 察 対 象

東京中心地区にある 5 事業所の要医療者より、INH, SM の 1 つ以上を含む化学療法を 3 カ月以上受けたものを対象とした。今回は初回治療に限ったが、その内容は図表 1 に示してある。

図表 1 観 察 対 象 (総数 2,093 例)



注：1) 空洞は非硬化壁空洞に限り、BB, BC, CB としてあるのはいずれも空洞のないものである。
2) 働——働しながら 在——休業在宅 入——休業入院

空洞は非硬化壁空洞のものだけに限り、空洞型として示し、図の BB 型、BC 型、CB 型としてあるのは空洞のない症例を示している。

図の○でかこんだ数字は学研分類による病変の括りを示し、各病型における 3 群（働きながらの群、休業在宅群、入院群）の間で括りについての分布に大差なく、各群とも括り 1 のものが大多数を占めている。

働きながらの群、休業在宅群、入院群の別は化学療法開始後 6 カ月の治療状況によって分類した。いずれの群においても対象は観察よりの脱落者が少なく、長期間経過がみられている症例からなっている。

この 3 群の間で各病型ごとに、CB 化率、CB 化後悪化率、CC 化率およびその後の悪化率等を比較した。

2. 観 察 成 績

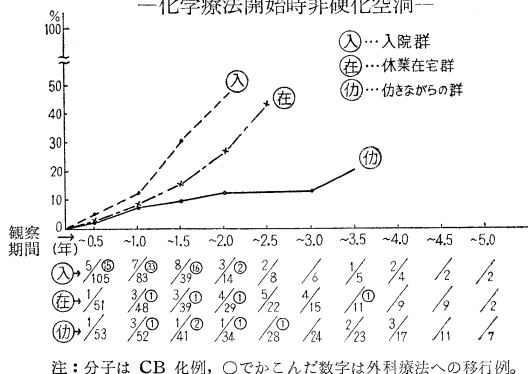
1) 化学療法による CB 化率の比較

各病型ごとに化学療法によって CB 化していく状態を観察し、CB 化累積率を life table 法によって示し、3 群の間で比較した。なお悪化例は初回の悪化時点まで、外科的療法への移行例ではその直前までがそれぞれ観察され、それ以後は観察対象から除外されている。

図表 2 は空洞例の CB 化累積率を示している。1 年までは 3 群の間で CB 化累積率の上昇傾向に大差はなく、1 年で入院群 12 %、働きながらの群 8 %、その後入院群の CB 化率は急速に上昇している。これは入院群で外科療法へ移行する例が多かったことも関係していると思われる。

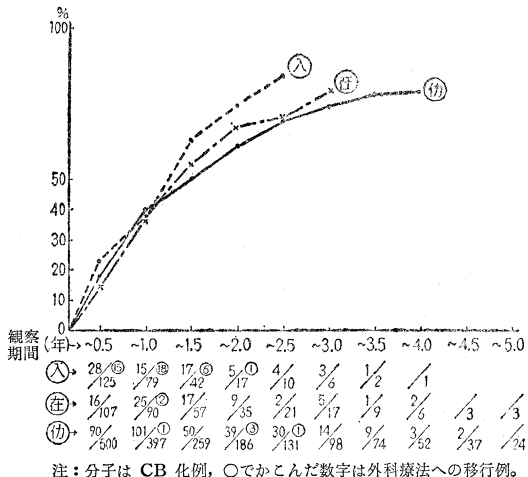
図表 3 は BB 型のものの CB 化率を示している。3 群とも同じような傾向で CB 化率は上昇し、化学療法

図表 2 CB 化累積率 (全観察期間)
—化学療法開始時非硬化空洞—



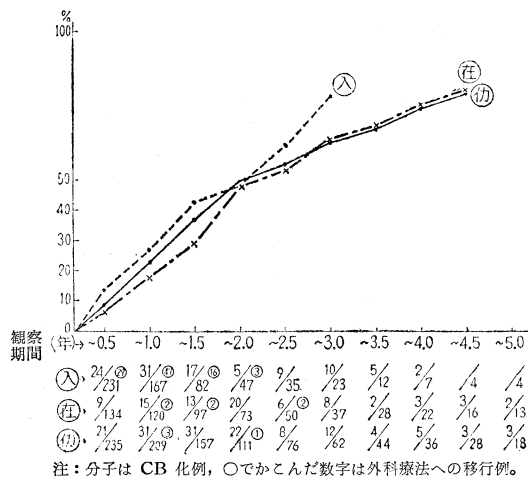
注：分子は CB 化例、○でかこんだ数字は外科療法への移行例。

図表 3 CB 化累積率 (全観察期間)
—化学療法開始時 BB 型—



注：分子は CB 化例、○でかこんだ数字は外科療法への移行例。

図表 4 CB 化累積率 (全観察期間)
—化学療法開始時 BC 型—



注：分子は CB 化例、○でかこんだ数字は外科療法への移行例。

法開始から 2 年後には 48~50 % が CB 化している。化学療法中のみの CB 化率をみても同様、3 群の間に大差はなかった。(図表略)

図表 4 は化学療法開始時 BC 型のものについての CB 化率を示したが、この場合も CB 化率の上昇は 3 群とも同じよう、化学療法開始後 1 年で 38 % 前後になり、2 年で 50 % をこえる。

2) CB 化後の悪化

図表 5 は化学療法開始時病型別に CB 化後の悪化率を 100 person half year で示してある。

まず空洞型でも CB 化すれば働きながらの群では

0/62, 休業在宅群 0/138, 入院群 1.2 %, 化学療法開始時病型 BB のときは CB 化すればその後の悪化率は、働きながらの群 1.2 %, 休業在宅群 0.8 %, 入院群 0.8 % で大差はない。

BC 型においても CB 化すればその後の悪化率は働きながらの群 0.8 %, 在宅群 1 %, 入院群 0.7 % であり、これまた差がない。

図表 6 では CB になつてなお化学療法を続けてい

図表 5 化学療法開始時病型別 CB 化後の悪化 (レ線学的悪化)

— CB 化後の全観察期間 —

病 型	空 洞	BB	BC	計
働きながら	/62	10/809 1.24	17/2,141 0.79	27/3,012 0.89
在 宅	/138	4/508 0.79	6/597 1.01	10/1,243 0.8
入 院	2/168 1.19	5/662 0.76	3/440 0.68	10/1,270 0.79
休 業 (全)	2/306 0.65	9/1,170 0.77	9/1,037 0.87	20/2,513 0.8

注：病型は化学療法開始時病型、これらのものから CB になつたもののその後の悪化率を 100 person half year で示した。

図表 6 化学療法開始時病型別 CB 化後の悪化 (レ線学的悪化)

— CB 化後の化学療法中 —

病 型	空 洞	BB	BC	計
働きながら	/8	/161	3/591 0.51	3/760 0.39
在 宅	/44	1/121 0.83	/118	1/283 0.35
入 院	/34	1/136 0.74	1/105 0.95	2/275 0.73
休 業 (全)	/78	2/257 0.78	1/223 0.45	3/558 0.45

る場合の悪化率を示しているが、どの群でも悪化率は低く、0.4~0.7 % であつた。

以上から BB 型、BC 型においては化学療法によつて CB 化する率は働きながらの群でも他の休業群との間に差がなく、CB 化後の悪化率も大差がなかつた。

空洞型においても化学療法開始 1 年後までの CB 化率は各群ともほぼ同じであつた。また CB 化すればその後の悪化率は働きながらの群でも休業群に比べて大きいことはなかつた。

3) 化学療法による CC 化率の比較

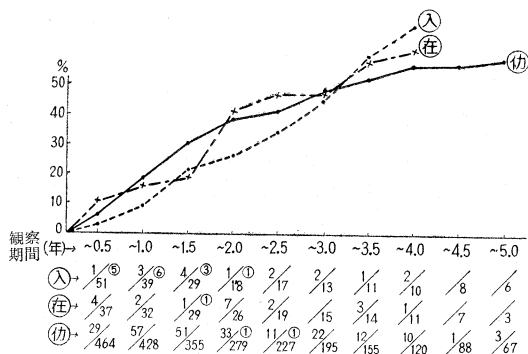
いずれの病型のものでも化学療法によつて CC 化するのにかかりの時間を要し、化学療法の効果判定の指標としては CC 化累積率は不適当かもしれないが、一応病型別に CB 化の観察と同様な方法で CC 化率を比較した。

空洞型の CC 化累積率、BB 型の CC 化累積率、および BC 型の CC 化率においても 3 群の間に差がなかつた。

図表 7 は化学療法開始時 CB 型のものの CC 化率について 3 群の間で比較したものであるが、3 群の間に差がなく、2 年で 35 % 前後である。

図表 7 CC 化累積率 (全観察期間)

— 化学療法開始時 CB 型 —



注：分子は CC 化例、○でかこんだ数字は外科療法への移行例。

4) CC 化後の悪化

CC 型までに達すると、その後の悪化率は低い、図表 8 は化学療法開始時病型別に 3 群の CC になつてからの悪化率を示したものである。はじめの病型を考慮しないで CC になつてからの悪化率 (図表の計のところ) をみると、働きながらの群 0.4 %, 休業在宅群 0.9 %, 入院群 0.35 % である。

図表 8 化学療法開始時病型別 C C 化後の悪化 (レ線学的悪化)

病 型		空 洞	B B		B C		C B		計
働 き な が ら 在 宅 入 院 休 業 (全)	働 き な が ら	/19	3/402	0.75	4/691	0.58	3/1,255	0.24	10/2,367 0.42
	在 宅	/33	1/194	0.54	5/285	1.75	/140		6/652 0.92
	入 院	1/92 1.09	2/411	0.49	/240		/115		3/858 0.35
	休 業 (全)	1/125 0.8	3/605	0.49	5/525	0.95	/255		9/1,510 0.60

注: C C 化後の全観察期間の悪化を 100 person half year で示した。

また C C 化後も化学療法を継続している場合には、
その化学療法中には 3 群とも悪化例はなかつた。

5) 化学療法開始後全観察期間の悪化率

図表 9 に化学療法開始後の病型の変化を考えないで

全観察期間の悪化率を示した。この観察では悪化例は初
回の悪化時点まで観察対象となり、以後は対象から除外
された。

いずれの病型のものにおいても、3 群の間に大きな差

図表 9 化学療法開始時病型別化学療法開始後の悪化 (レ線学的悪化)

病 型		空 洞		B B		B C		C B		計	
全 観 察 期 間	働 き な が ら	7/362	1.93	36/1,728	2.08	65/3,818	1.7	32/3,653	0.88	140/9,561	1.46
	在 宅	8/341	2.35	11/1,035	1.06	16/870	1.72	5/314	1.59	40/2,560	1.56
	入 院	7/434	1.61	13/1,232	1.06	7/687	1.02	4/319	1.25	31/2,672	1.16
	休 業 (全)	15/775	1.94	24/2,267	1.06	23/1,557	1.48	9/633	1.42	71/5,232	1.36
化 学 療 法 中	働 き な が ら	4/211	1.89	24/853	2.8	43/1,788	2.4	12/1,420	0.85	83/4,272	1.94
	在 宅	3/225	1.33	4/527	0.76	5/383	1.31	1/107	0.93	13/1,242	1.05
	入 院	6/282	2.13	8/671	1.2	4/352	1.14	2/132	1.51	20/1,437	1.39
	休 業 (全)	9/507	1.78	12/1,198	1.0	9/735	1.22	3/239	1.26	33/2,679	1.23

注: 化学療法開始後の悪化を 100 person half year で示した。

はなかつた。たとえば B B 型において化学療法開始後
の全観察期間の悪化率は、person half year で働 き な
がらの群 2 %, 休業在宅群、入院群はおおの 1 %
であり、B C 型では働 き な がらの群 1.7 %, 休業在宅
群 1.7 %, 入院群 1 % であつた。いずれにしても 3
群の間に大差はなかつた。

3. 結 論

以上の成績から病変の拡りが学研分類で 1 以内 の
ものでは、空洞がなければ、B B 型、B C 型および C B

型のいずれのものにおいても、働 き な がらの化学療法に
よつて、休業のそれに劣らない効果をあげうるといえる。
空洞例においては明らかな結論を得られなかつた。

またいずれの病型でも化学療法によつて C B 化すれ
ば働 き な がらの化学療法に移行してよいと考える。

この研究は労働結核研究協議会病型研究班およびその
協力者が共同して行なつたものを、有賀が代表して報告
したものである。

3. 外来治療か入院治療か

—外来化学療法の検討—

(2) 外来化学療法の問題点

〔外来化学療法の成績の検討において、学研病型 B 型、CB 型、Ka~d の非硬化壁空洞型では、入院治療による効果と差がないことが明らかにされた。しかしながら、外来治療にはいくつかの問題になることがあると考えられる。そこでいくつかの問題点をとりあげて検討を加え、その疑問を明らかにせんとした。〕

A. 治療中および治療終了後の悪化例の分析

結核予防会渋谷診療所 大 里 敏 雄

化学療法中および終了後の悪化頻度は、入院治療と外来治療間に差のないことが報告されたが、悪化の率に違いがなくても、悪化の状態に違いがあるのではないかという疑問が残る。そこでまずこの点について検討を加えた。

対象：結核予防会の 13 の外来施設において、昭和 28 年 1 月以降に化学療法を開始し、34 年 12 月までに 6 カ月以上の治療を終了し、その後の経過が観察できた 2,902 例（初回治療群 2,117 例、再治療群 785 例）のうち、治療中に悪化を認めた 97 例と、治療終了後に悪化を認めた 314 例である。これらの悪化例は、すべて X 線上の悪化であり、細菌学的な悪化はとっていない。

悪化の定義と形式：(1) 新生（シューブ）；今まで病巣のなかつた肺野に新しい病巣の出現した場合、(2) 拡大；今まであつた病巣が大きくなつたと判断される場合、(3) 新生と拡大の同時に認められたもの。以上の 3 形式に分類した。したがって、拡大を伴わない空洞化は悪化としていない。

1. 治療中の悪化

(a) 治療中悪化の頻度は初回治療群では、2,117 例中 67 例 3.2%，再治療群で 785 例中 30 例 3.8% である。(b) 悪化の形式をみると、新生 48.4%，拡大 45.4% でほぼ同率を示している。(c) 年令別および治療開始時の病型別にみても悪化率に差はない。(d) 悪化の起こつた時期にも偏りはなく、治療期間を通じてほぼ平均して起こっている。(e) 新生病巣の部位は今まで病巣のあつた区域と同区域に生じたものが 62.5% を示した。(f) 拡大の程度を、拡大前と拡大時と比べると、

大部分は 2 段階以内の拡大であり、著明に拡大したものは少ない（病巣の大きさの段階：~4 mm，~7 mm，~10 mm，~15 mm，20 mm 未満，20 mm 以上）。(g) 新生あるいは拡大した病巣の経過：悪化後に 12 カ月以上治療を継続したものは良好な改善を示し、空洞のない例では、治療終了時に 69% が、その後の観察によつて 79.3% がいずれも中等度以上に改善した。非硬化壁空洞例においても 85~90% に中等度以上の改善を認めた。

2. 治療終了後の悪化

(a) 悪化頻度は初回治療群で 2,117 例中 208 例 9.8% に、再治療群で 785 例中 106 例 13.5% に認められ、男女間には差がないが年令別には若年者に悪化率が高くなっている。(b) 悪化の形式：新生 57%，拡大 32.8% で治療中の悪化と異なり、シューブ形式による悪化が高率となっている。(c) シューブ病巣の拡りと最大病巣の大きさ：表 1 に示したように、拡りは学研の 1 以内

表 1 治療終了後のシューブの拡りと最大病巣の大きさ（新生、新生+拡大例を含む）

最大病巣の大きさ	1		2	3	不明	計
	1の1/2以内	1の1/2以上				
1 cm 未満	37	15	1			53
1 cm 以上	59	22	10			91
2 cm 以上	23	9	6			38
4 cm 以上		2	5	5		12
不 明	3				12	15
計	122	48	22	5	12	209

か大部分で、最大病巣の大きさも 2 cm 未満が大部分である。(d) 新生あるいは拡大した病巣の経過：治療終了後の悪化例では、その後大部分に再ないし再々治療が開始されているが、空洞のない例で悪化後の経過が観察できた 244 例について検討した。その結果 59.4 % は中等度以上に改善し、とくに 12 カ月以上観察した 172 例では 116 例 67.4 % が中等度以上に改善した。(e) 新生病巣の部位および拡大病巣の拡大の程度は治療中の場合と同様である。

3. 2 回以上悪化を認めた例について

観察期間内に 2 回以上悪化の認められたものは 90

例（うち 3 回悪化 13 例）であるが、3 回悪化の再治病群では 90 % がシェーブ形式による悪化であることが目立っている。

結 論

外来における化学療法中および化学療法終了後の悪化例の分析の結果、重大な悪化は少なく、また悪化した病巣の経過も良好である。入院治療例の悪化については例数が少なく比較できなかったが、外来化学療法例における悪化は、その後の経過に重大な影響を及ぼすものは少ないものと考えられる。

B. 服薬、菌検査、脱落の検討

〔外来化学療法の場合には、服薬状況がよくないこと、治療を途中で中止するものが多いこと、菌検査が不十分であることが指摘されているのでこれらの点について検討した。〕

結核予防会結核研究所 木 野 智 慧 光

” 渋谷診療所 大 里 敏 雄

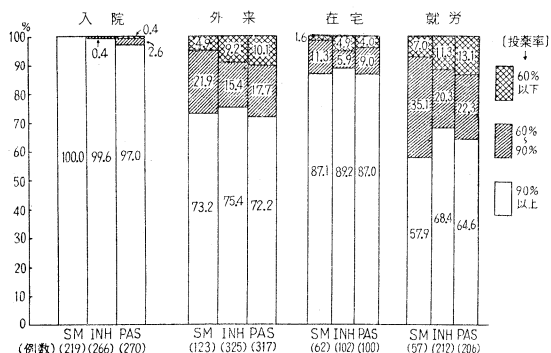
1. 初回化学療法例における服薬率、菌検査率および脱落例の入院・外来別比較

木野智慧光

対 象：国立療養所化学療法共同研究班と結核予防会化学療法協同研究会議の共同による入院・外来別化療効果の比較研究の対象（昭和 36 年 4 月より約 3 カ月間に入院または外来において初回化療を開始した全肺結核症例）を用いた。入院 451 例、外来 374 例である。

服薬状況：図 1 に化療開始後 6 カ月目までの服薬

図 1 服薬状況（主として投薬率より）

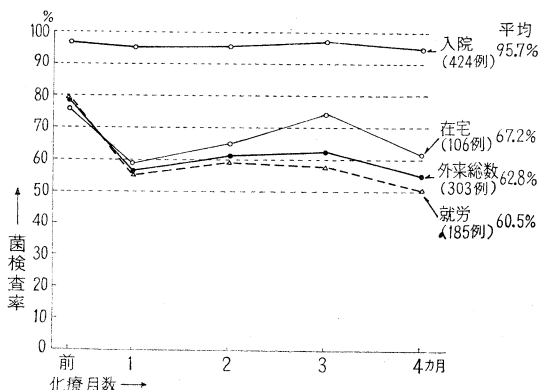


注：観察期間は化療開始後 6 カ月までが大部分。一部 3 カ月まで、または 9 カ月までのものが含まれる。

状況を投薬率（服薬すべき期間に対して実際に投薬された期間の割合）で示した。投薬率 90 % 以上の例が入院では 100 % 近くを占めるのに、外来ではいずれの薬剤についても 70 % あまりにすぎない。同じ外来の中では在宅患者のほうが就労中のものより投薬率はよい。

菌検査率：図 2 に示すとおり、外来では化療開始前約 80 %、化療中は各月とも 60 % 前後で、やはり入院に比べて相当劣る。

図 2 菌検査率（化療 4 カ月以上実施例について）



脱落状況：化療 6 カ月目までの成績を表 1 に示した。このうち好ましくない脱落は外来で 9.9 %（自己中止および不明）、入院では 4.7 %（事故および不明の退所）である。

表1 脱落例——その理由

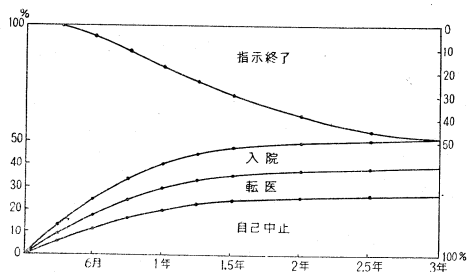
〔外 来 374 例〕		〔入 院 451 例〕	
脱 落 総 数	65 (17.4%)	脱 落 総 数	57 (12.6%)
化 療 終 了	2	転 快 退 所	19
他医の指示で中止	3	死 亡	1
転 医	3	転 院	4
入 院	19	手 術	11
化療の副作用	1	化療の副作用	1
自 己 中 止	15	経済・家庭事情	14
不 明	22	その他の時故退所	
	37 (9.9%)	理由不明の退所	
			21 (4.7%)

2. 一外来施設における脱落例の検討

木野智慧光

外来治療のさいもつとも留意すべき問題点の1つは治療からの脱落であるので、この点についてさらに予防会第一健康相談所に依頼した調査成績を紹介する(本学会一般演題 139: 外来化学療法中の中絶について〔山口智道〕参照)。同所外来において過去8年間に化療を中止ないし終了した3,680例について中止理由の内訳をみると、指示終了50.3, 自己中止25.9, 入院12.0, 転医11.6, 死亡0.2%で、自己中止が約1/4を占める。これをさらに化療開始後経過を追って中止理由の頻度の推移を示したのが図3である。自己中止の約80%は化療開始後1年までにみられ、その後はあまりふえていない。なお自己中止は若年者より高齢者に、病状の軽いものより重いものに多くみられた。さらに上記自己中止949例に対するアンケートの結果では(回答率28.7%), 回答例の13.9%が経済的理由をあげているにすぎず、自己判断による治療中絶が圧倒的に多かった(52.1%)。

図3 化療開始後の期間別、中止理由の頻度



3. 化学療法例の服薬および菌検査の状況

大里敏雄

a. 検尿成績よりみたINH, PAS服薬状況

INH, PASを含む治療を行なっている患者、入院461例、外来226例について尿中のINH, PASを

定性して服薬状況を調べた。調査施設は入院、外来各3施設である。定性方法は、INHは0.2%β-ナフトキノンスルホン酸ソーダにより、PASは3%塩化第2鉄法を行なった。

成績: 入院ではPAS陽性93.5%, PAS, INH両方とも陽性のもの83.7%であるが、施設による差がみられ、PAS陽性率は96%と79.4%, PAS, INH陽性率は90.5%から61.8%の開きがある。性、年齢、治療法別(とくにSMなどの注射を併用しているかどうか)に陽性率に差はないが、医療費別にみると、生保患者の陽性率は低く、PAS, INH陽性率64.7%にすぎなかった。外来においては、菌検査やその他の検査のために服薬しないで来所するものも多く、抜打的に検尿を実施することは能率が悪いので、服薬していることを確かめてから尿検査を実施した。そこでその成績を入院と比較することはできないが、PAS陽性は88.5%, PAS, INH陽性率は81.2%であつた。そこで外来患者の服薬状況を調べるために、当施設における患者の状態を調査した。

b. 服薬および菌検査の状況

対象: 昭和37年1月22日より2月21日までの1カ月間に結核予防会渋谷診療所において化学療法を行なっている561例の治療および菌検査の状況を来所時の聞きとり調査によつて断面的に集計した。

成績: SMなどの注射併用例では、調査期間の1カ月間に7g以上を注射し、服薬しないで来所した回数が2回以内のもの、すなわちほぼ満足に治療しているものは76.6%であつた。内服治療のみの群では、総来所件数に対する服薬件数の率は71.1%で、このうち3回来所している50例150件は服薬率84%を示した(菌検査などの理由で服薬しなかったものは服薬として集計した)。断面調査による服薬率は以上のようなであるが、服薬しないで来所している約29%のうち、1カ月以上の治療中断は4%であり、大部分は1週間以内の休薬であつた。したがつて、これから推定す

ると、患者の 80～90 % は規定量の 8 割以上のんでいるものと考えられる。

次に菌検査の状況は、注射群、内服群とも約 80 % がこの 1 カ月間に菌検査を施行している。しかしこの調査期間が 1 月下旬から 2 月下旬にかけて行なわれたので、調査期間の前後にずれたものを考慮にいと、90 % 程度の菌検査率と推定される。

4. 結 論

従来外来治療の欠陥といわれた服薬状況、菌検査の状

態について尿検査および断面調査を行なった結果を、木野の報告した国療、予防会の協同研究の成績と比較すると、服薬状況はほぼ同程度と考えられる。しかし、菌検査率はわれわれのところはより良好であり、これは菌検査をルチンのシステムにのせるようにしていることによると思われる。しかし、入院の成績と比較して劣っていることは間違いなく、これらの成績を上昇させる努力が必要であり、中止例、脱落例に対しては入念なる患者の指導と、保健所との協力によって早期に治療に復帰させる必要がある。

C. 外来における排菌例の検討

結核予防会渋谷診療所 大 里 敏 雄

外来における菌検査も改善の傾向がみられ、今後励行されていくと考えられるが、菌が陽性であることが判明した患者はどう扱われているか、すなわち外来における排菌例の状況を分析することによつて、菌の面からみた外来治療の問題が検討できると考えられる。そこで第 3 の問題点としてこの点を取りあげた。

対 象

昭和 36 年 1 年間に当外来において、塗抹あるいは培養により結核菌を検出した 200 例である。この 1 年間に 2 回以上排菌のあつたものについては、1 回目の排菌について検討することにした。対象は男 128 例、女 72 例で、年令は 20 才代 58 例、30 才代 54 例でもつとも多いが、60 才以上も 17 例 8.5 % にみられる。検査材料別にみると、喀痰 89 例、喉頭粘液 111 例、胃液 0 である。

成 績

(1) 排菌量：ガフキー陽性あるいは培養で 3 以上のもは 32 例 16 % で、4 以上としても 52 例 26 % であり、残り 74 % は 200 コロニー以下の排菌で、さらに 117 例、全体の 58.5 % は 20 コロニー以下のいわゆる微量排菌である。(2) 排菌の時期：初回治療前 32.5 %、初回治療中 14.5 %、治療終了後(再治療前) 33 %、再治療中 25 % である。すなわち 47 % は治療を受けていないときの排菌である。(3) 排菌時病型は、空洞のないもの 73 例 36.5 % で、他はすべて空洞を有する。また排菌時の病巣の拡りは、学研分類 1 は 30 % で、残りの 70 % は 2 以上であり、外来治療患者一般から比較するとはるかに重いほうに偏っている。(4) 排菌例の転帰：35.5 % が入院し、13 % が転医、40.5 % が当所で治療を開始あるいは継続している(残りは転帰不明、経過観察)。これを排菌時の病型と関連させてみると、非硬化壁空洞は 59 例のうち 34

例 57.6 % が入院しているが、硬化壁空洞では 53 例中 16 例 30.5 % が入院しているにすぎない。これは C B 型(空洞なし) 41 例の入院 22 % と比べてさほどの違いがない。また排菌量が 4 以上の例 52 例の転帰をみると、23 例 44.2 % は入院し、(硬化壁空洞 17.3 %)、外来治療を行なっているものは 21 例 40.4 % (硬化壁空洞 30.8 %) であり、外来治療を行なっている多量排菌例の大部分は硬化壁空洞例であることが分かつた。(5) 硬化壁空洞例の入院したもの、しないものの検討：入院治療の必要なことは異論がないと思われる硬化壁空洞例が、外来における排菌例の主要な部分を占めていることが分かつたが、これらの例が入院しない理由について検討した。まず年令をみると、入院した硬化壁空洞例では、60 才以上は 12.3 % であり、49 才以下は 56.4 % を占めるが、入院しないものは 60 才以上が 33.3 % を示し、49 才以下は 29.6 % にすぎない。平均年令も入院群 44 才、外来群 50.4 才である。医療費の面からみると、入院群では健保本人、国保本人が大部分であるが、外来群では健保家族、自費などが 25 % に認められる。職業では入院群の半数以上が勤人で、外来群では主婦、無職が半数以上を占める。また既往の化学療法期間をみると、入院群では半数以上が 1 年未満で、3 年以上は 16.7 % にすぎないが、外来群では 1 年未満は 4 % で、3 年以上が 72 % と大部分を占めている。また過去に結核としての入院治療を受けたことがあるかどうかをみると、入院群では 16.7 %、外来群では 44 % が入院歴を有していた。また 59 才以下のものについて、手術可能かどうかという面からみると、入院群の 66.7 % は手術可能であるが、外来群では手術可能は 22.2 % にすぎなかつた。(6) 耐性：耐性検査成績の判明している 150 例のうち、治療歴のある 91 例についてみると、58.2 % は SM 10 r

完全, PAS 10 γ 不完全, INH 1 γ 不完全以上の耐性を示し, INH は 45.5% で最高の耐性率を示した。また SM 10 γ 完全, PAS 10 γ 完全, INH 1 γ 完全以上の 2 剤以上耐性は 24.2% であった。

結 論

外来における菌陽性例の検討の結果, 持続, 多量排菌

例は大部分硬化壁空洞を有するものであり, これらは半数近くに入院歴を有し, 年令的にも, 病巣の状態からも治癒は困難と考えられ, またその他の理由からみても入院治療に切り替えることができず, 外来において治療を継続せざるをえない現状である。

D. 未治療肺結核患者の耐性の推移

結核予防会渋谷診療所 大 里 敏 雄

硬化壁空洞に対して外来治療を継続せざるをえない現状は, その耐性獲得の状態からみても, いわゆる未治療耐性例の増加していく危険が考えられる。そこで最後にこの問題について分析を加えた。

対 象

昭和 31 年 1 月から 36 年 12 月までの 6 年間に, 未治療で治療前に菌を検出し, SM, PAS, INH 3 剤の耐性検査を行なった 394 例で, 男 254 例, 女 140 例である。

耐性の基準

(1) 耐性の可能性があると考えられるもの: SM 10 γ 不完全, PAS 1 γ 完全, INH 0.1 γ 完全耐性以上とし, このうち薬剤培地に少数の菌発育を認めた程度

の疑わしいもの, および再検査により耐性なしと判断されたものは除外した。また PAS は 1 γ 不完全耐性であつても, 再検査の成績の一致するものは耐性ありとした。(2) 確実に耐性と考えられるもの: SM 10 γ 完全, PAS 10 γ 完全, INH 1 γ 完全以上としたが, 再検査成績の一致するものはこの基準以下でもこの中に含めた。

成 績

表 1 に示したように前述のいずれの基準でとつても, 35 年, 36 年に耐性例増加の傾向はみられない。薬剤別にみると SM 耐性例は減少し, PAS, INH 耐性例がやや増加している傾向がみられる。2, 3 剤耐性例はとくに増加傾向はない。

表 1 未治療例の耐性の年次別頻度

年 次		31年	32年	33年	34年	35年	36年	計
耐 性								
検 査 例 数		28	75	86	87	56	62	394
耐性の可能性のある例 %		4 14.3	17 22.7	8 9.3	15 17.2	5 8.9	7 11.3	56 14.2
確実に耐性と考えられる例 %		3 10.7	8 10.6	6 7.0	14 16.1	4 7.1	6 9.7	41 10.4
確 実 に 耐 性 と思われるもの の 薬 剤 別 頻 度	S M	3	8	4	9	2	2	28 (7.1)
	P A S			3	8	3	3	17 (4.3)
	I N H		1		3	2	4	10 (2.5)
2~3 剤に確実に耐性と思 われる例			1	1	5	2	2	11 (2.8)

結 論

当所における過去 6 年間の未治療患者の 耐性は, 34

年を頂点としてこの 2 年間に増加の傾向はみられなかった。

E. 総 括 な ら び に 結 論

外来化学療法の問題点を検討した成績を要約すると,

(1) 化学療法中および化学療法終了後の悪化例の分析の結果よりみて, 重大な悪化例は少なく, 大部分軽度

のものであり, 悪化病巣の経過も良好である。

(2) 外来治療の欠陥といわれる服薬および菌検査の現状は, 満足すべきものとは考えられないが, 菌検査に

においては改善の可能性があるものと考えられ、努力によつてより十分な治療および検査を行ないうることが期待される。

(3) 外来における排菌例、とくに持続排菌、多量排菌、耐性菌排出例は入院できない硬化壁空洞例であつて、これの対策が望まれる。

(4) 未治療患者の耐性は増加の傾向はみられなかつ

た。

したがつて、外来治療によつて入院と同等の効果をあげうる例に対しては、外来治療を実施することは妥当と考えられる。しかしながら、硬化壁空洞を有する持続排菌例に対して外来治療を継続せざるをえない現状がもつとも重大な問題であり、一貫した努力と総合的な対策が望まれる。

3. 外来治療か入院治療か

—外来化学療法 の 検 討—

(3) 入院患者の実態よりみた外来治療の問題点

—入院前の化学療法期間の検討—

結核予防会結核研究所 木 野 智 慧 光

これまでは外来治療の問題点を直接外来患者について検討してきたが、さらに観点を变えて入院患者の実態からこの問題を眺めてみた。外来治療が特定症例については入院に劣らぬ成績を示すことはすでに明らかであるが、だからとて外来例のすべてが化療のみで治療目的を達成するとはかぎらない。治療中の悪化も少数ながらみられ、また一定期間の化療のち手術に回されるものもでてくるはずで、事実このようにして入院に移されるものがわれわれの外来でも 10 % あまりにみられている ((2)-B 項, 脱落例の検討一図 3)。かかる場合入院への切り替えが適切に行なわれるか否かは、また外来治療を行なううえでの重要な問題点の 1 つと考えられるので、この点を入院患者の入院前化療期間の分析から検討してみたのである。

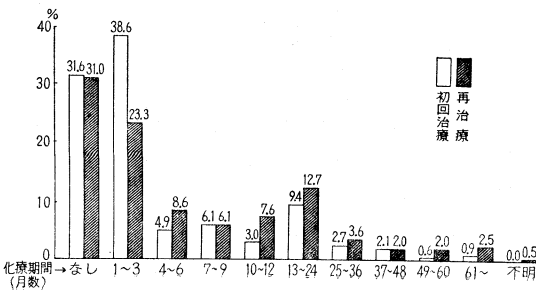
対 象

昭和 35 年の 1 年間に結研附属療養所に入所した肺結核患者 526 名で、調査時期は 37 年 2 月、また 35 年ころの入所待期間間はほぼ 1 カ月以内である。入所時病状は、空洞ありが 59.0 %、うち両側空洞 8.9 %、学会病型 I 型 4.0 % で、病変の拡り 3 は全体の 12.3 % にすぎず、また入所時菌陽性例は 54.4 %、うち塗抹陽性 31.2 % で、国療等には比し軽症例が多い。

入所前化療期間

入所前の経過は様々で化療期間や回数もいろいろなもの

図 1 入所直前の化療期間別分布

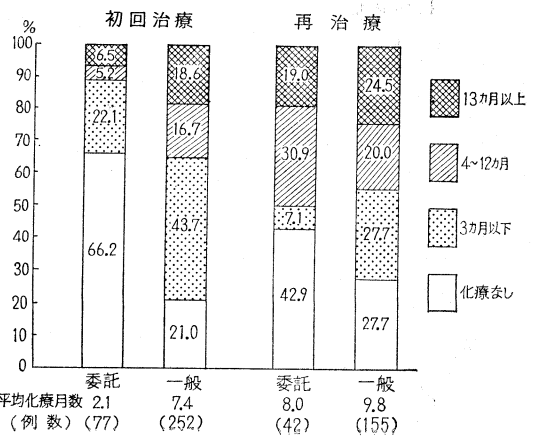


のが含まれているが、これを一括通算すると入所前の全化療期間は平均 13 カ月となる (化療全くなしを含む)。このうち入所直前の継続化療期間は平均 7.4 カ月で、その内訳は、全入所者の 31.4 % が化療開始前に、32.9 % は化療開始後 3 カ月以内に、17.1 % は 4~12 カ月で入所しているが、残りの 18.4 % は入所直前継続 1 年以上の化療を受けている。化療 1 年以上の中には 3 年、4 年あるいはそれ以上の長期のものも含まれており、その状況は図 1 に示すとおりである。

委託患者と一般患者の比較

当所には各種企業体の委託病床が多数あり、本対象中にも委託患者が約 1/4 ほど含まれている。入所直前の化療期間を委託患者と一般患者に分けて比較すると、当然ながら前者のほうが早く入所しており、とくに初回治療の場合その差は著しい (図 2)。これは委託患者の所属する企業体の厳重な健康管理や恵まれた生活保障のほかに、これら企業体の健康管理部門と入院施設の連携の緊密さにもよるものと考えられる。

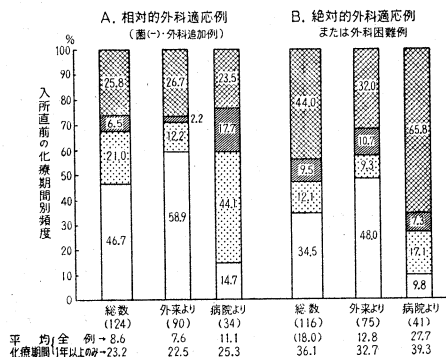
図 2 入所直前の化療期間 (委託患者と一般患者の比較)



入所直前の化療の無駄の有無

化療期間の長いものが必ずしも無駄だとはいえないので、次のような分析を行なった。全対象の入所後の経過をみると、化療のみでほぼ治療目的を達したと思われるものが約半数あり、他の半数は入所中外科療法を受けたか、または外科困難な例であつた。これらのうち入所時より菌陰性または化療で菌陰性化後手術を受けた124例（相対的外科適応、A群）と、手術ではじめて菌陰性化、術後さらに化療を継続して菌陰性化、術後もなお菌陽性の計92例（絶対的外科適応）と手術も困難な24例（後2者併せてB群とす）について入所直前の化療期間をみると（図3）、A群の25.8%、B群の実に44%が1年以上の化療例である。化学療法から外科療法への適応変更は普通化療開始後遅くも1年ころまでにはなさるべきだとの一般的見解に従えば、結局外科的処置

図3 外科適応または外科困難例における入所の遅れ（外来よりの入所例と他病院よりの転入例との比較）



- 注：1) 他病院よりの転入で入所直前化療13ヵ月以上の当所入所直前の平均入院期間はA群19ヵ月、B群27.8ヵ月である。
- 2) B群で入所直前化療13ヵ月以上例の転帰は、
 { 外来より24例中外科施行19（経過15，入所中4），外科不能3，事故退所・死亡各1。
 { 他病院より27例中外科施行24（経過21，菌(+)転院3），事故退所2，死亡1。
- 3) 上記外科施行例の術式は、
 { 外来より19例中全切4，葉・区切11，成形4。
 { 他病院より24例中，全切8，葉・区切12，成形3，空洞切開1。

を要した症例で入所直前の化療期間が1年以上の例の多くに多少とも入院の遅れがあつたものと推定される。ことに入所直前1年以上の化療例のみの平均化療期間はA群2年、B群3年で、しかもこれらの入所時には空洞が残存するか排菌を認めるかのいずれかであるので、入所直前1年以上の化療例には平均して相当の無駄があつたと考えてよいであろう。

外来よりの直接入所例と他病院よりの転入所例の比較

上述の意味での入院の遅れを、さらに外来より直接の入所例と他の入院施設からの転入所例とに分けて比較すると、かえって転入群に入所直前の化療期間の長いものが多く、とくにB群で両者の差が著しい（図3）。転入群における入所直前の化療がすべて入院中のものとはかぎらず、またB群では何年かの療養ののち手術可能となつて転入所してきたものも皆無とはいえない。しかし図3の注に示すように転入群における当所入所直前の平均入院期間は相当長く、またB群の転入群で1年以上化療例のほとんどが手術可能であり、それも区・葉切程度で軽快退所したものが半数を占めている。実際に1年以上の化療例で入所前の経過の分かるものを個々に検討すると、もつと早く手術できたと思われるものが大部分であつた。もちろん以上の成績からただちに入院のほうに無駄が多いということにはならないが、少なくとも入院治療でも全く無駄がないとはいえないのである。

結 論

以上の分析から結論として、外来治療を行なう場合には常に治療方針変更の要否に留意し、いたずらに化療のみに拘泥しないこと、それには化療の限界についての正しい認識が前提とはなろうが、同時に入院、外来間の連携を緊密にすることもまた大切であり、外来か入院かということより、一貫した治療体系の中でいかに外来と入院をうまく組み合わせていくかがより重要と考える。さらに入院、外来間のみならず、手術のできる施設とできない病院との連携についても同様な考慮を払う必要がある。

3. 外来治療か入院治療か

—外来化学療法法の検討—

(4) 総括および結論

結核予防会渋谷診療所 飯塚 義彦

われわれは、安静の程度を異にすると考えられる入院治療群と外来治療群との臨床的検討から、その対象となつた症例については、両群の効果に明らかな差があるとはいえないことを述べ、さらに、管理集団における観察洩れのない成績により、外来診療の効果の裏付けを行なつた。ついで、外来治療の実施面の問題点を検討した。菌検査、服薬、脱落については、外来治療のほうが入院に劣ることを明らかにしたが、菌検査、服薬についてはその改善の可能性のあることおよび脱落については指導にさいしての留意すべき点と、保健所との連携の必要性とを述べた。また、外来施設における排菌例の分析から持続排菌例の責任は、入院、外来の問題以外にあることを指摘し、さらに未治療耐性菌排菌例の増加は明らかでないことを示した。最後に入院症例の以前の治療状況の検討から、いわゆる治療の無駄と考えられるものは、入

院、外来両方に原因があることを述べ、入院、外来の連携の緊密化を強調した。

これらの問題点が外来治療に存在することは明らかであるとしても、これがただちに外来治療を否定するものとは考えられない。それはわが国の要医療の肺結核患者数と収容ベット数からも明らかである。むしろ、外来の問題点の解決をはかり、外来治療の適応を明らかにして入院治療との連携において日本の結核を減少するように努力することこそ目下の急務であろう。すなわち、

われわれの外来治療の適応は次のごとくいえるであろう。

- 1) 空洞のない症例では、最大病巣 4 cm 未満のもので、鉗りが一側肺の 2/3 以内のもの。
- 2) 空洞のある症例では、非硬化壁空洞で、長外径 4 cm 未満のもので、鉗りが一側肺の 2/3 以内のもの。

3. 外来治療か入院治療か

—入院治療—

(1) 外来治療および入院治療の比較成績

東北大学抗酸菌病研究所 菅 野 巖

私は、ここに提起されている問題について次の3つの点から考察した。

第1：抗研に入院している患者のうち、外来・入院治療の限界内にあると考えた入院治療群と外来のみで治療を受けた外来治療群とについての考察。

第2：入院時に、結核菌が塗抹、培養とも陽性で著明な空洞のある肺結核患者の化学療法と薬剤耐性に関する視野からみた考察。

第3：結核予防法の申請に基づき化療を受けた結核患者に対するアンケートによる調査からみた考察。

第1の点よりの考察：

対象とせる患者：SM, PAS, INH（ときにサルファ剤）の3者、またはこれらのうち2者併用の化学療法を受けた外来および入院肺結核患者。一般入院患者は、昭和34年から36年の3年間に退院せるもの。長年にわたり集検を行なつて、たえず健康を管理している2つの集団、すなわち、宮城県教員と東北大学生の入院患者は、昭和30年より36年までの7年間に退院せるもの。外来患者は主に昭和30年以後36年末までの間に化療を受けたものについて検討。肺レ線写真：すべての症例において、普通平面撮影のほか、必ず断層撮影、ときに気管支撮影を行なつたもののみを資料とした。結核菌：すべての患者にくり返しこの検索を行なつた。喀痰を欠くものには胃液培養を例外なく実施。肺レ線上の病型：すべて学研分類による。基本型としてBまたはC型。病巣の拡り1ないし2。空洞は非硬化壁。その大きさは1ないし2に限定。化療期間：外来、入院とも化療連続6カ月以上にわたるものについて観察。

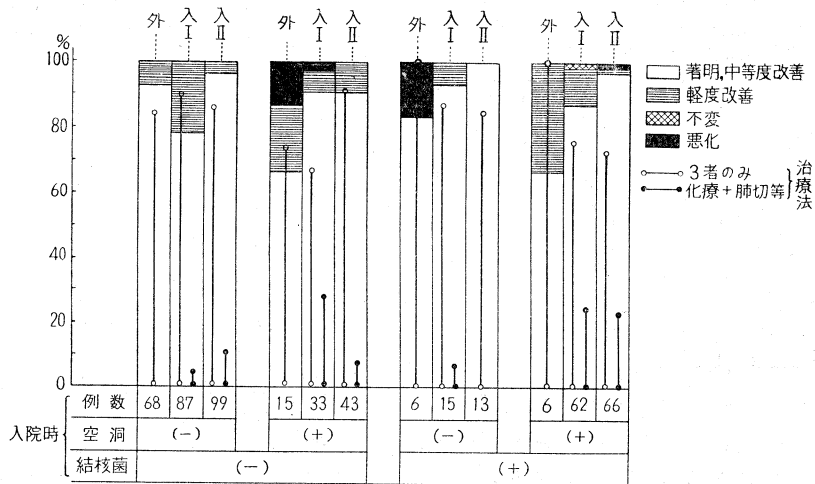
以上の条件に従つて取扱つた肺結核患者は1,176名で、NTA分類で約2/3が軽度、1/3が中等度。学研分類でB型が約半数。年令20~39才が約70%。外来群311名、入院群865名。外来群は男女大体同じくらい。入院群は男は女の約3倍。結核菌：菌(+)のもの、外来群では培養上のみのものがほとんど大部分であ

り、入院群ではガフキー(+)のものが大多数である。空洞：外来群では15mm以下が大部分であり、入院群では16mm以上のものが大多数である。また入院群では13.6%に肺切が行なわれている。なおこのうち初化療のもの8.4%、再化療のもの21.0%であった。すなわち外来群は入院群より著しく軽症のものが非常に多くなっている。しかし化学療法は同一方針で行なわれた。以上の点から考え、私の取り扱つた外来群と入院群との治療成績について、同一基準のもとに論ずることは当をええないと考え、治療開始前の結核菌や空洞の有無、病型などからみて、外来治療群ならびに入院治療群の実態はどうであつたかについてのみ考察する。観察期間は6カ月以上2年以内のものが過半数である。

調査成績

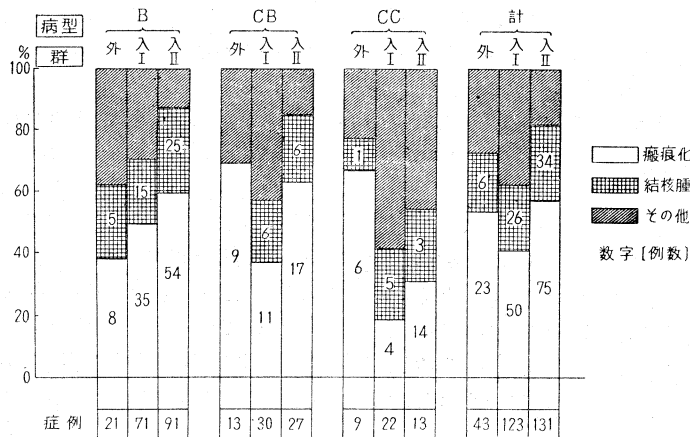
多少のばらつきはあるけれども、B型、C型のいずれの病型においても、外来治療群でも、入院治療群でも、結核菌(-)、空洞(-)のときには改善率が高く、中等度以上改善のもの80%以上である。菌(+), 空洞(+)のときには、外来治療群ではC型がB型より中等度以上の改善率が高い。入院治療群では反対にB型がC型に比べて改善率がいく分高かつた。表1は、外来化療群と入院化療群とにおけるB型の治療成績を示したものである。つぎに、抗研で治療を始めるまえに空洞を認めた患者について、化療による空洞の癰痕化の状態をみると表2のごとく、外来群ではC型(CB, CC型)で相当癰痕化を認め、B型では低率であつた。入院群ではC型に比べてB型の癰痕化が高かつた。反対に改善しなかつたもの、すなわち不変・悪化のものについてみると表3のごとく、外来群についても入院群についても初化療群に比べて再化療群に高い。なお外来群では初化療のもの約76%、入院群では初化療のもの52~65%含まれている。入院化療により軽快退院した肺結核患者856名、そのうち再発を認めたものの41名(4.8%)である。表4のごとく、学生群に高く、教員群に低い。

表 1 外来化療，入院化療（Ⅰ群とⅡ群）B型の観察



注：外（外来化療のみ）入Ⅰ（入院化療し、退院後の外来化療 6 カ月未満のもの）、
入Ⅱ（同じく、外来観察 6 カ月以上のもの）化療はすべて 6 カ月以上行なわれたもののみ対象。

表 2 外来化療と入院化療との空洞の運命の比較



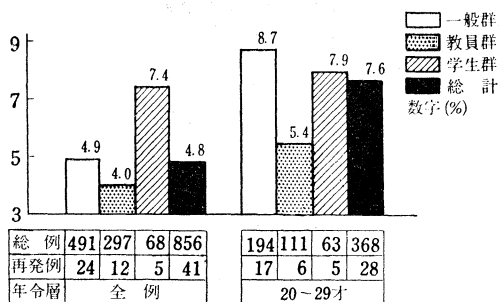
注：化療のはじめすべて空洞を認め、化療のみなされたもの。
外（外来化療）、入Ⅰ（入院化療し、退院後の外来観察 6 カ月未満）、入Ⅱ（退院後外来観察 6 カ月以上）。

表 3 当院化療以前の治療状況と化療後の最終観察の状態

群	外 来 化 療 群 311 (100)				入院化療Ⅰ 群* 373 (100)				入院化療Ⅱ 群* 451 (100)				計	1,135 (100)
抗前 研の治 入院療	化療なし	入院化療	交代 入院外 来化療	外来化療	化療なし	入院化療	交代 入院外 来化療	外来化療	化療なし	入院化療	交代 入院外 来化療	外来化療	化療なし	化療あり
例	235	32	7	37	193	73	41	66	293	60	24	74	721	414
数	(75.6)	76 (24.4)			(51.7)	180 (48.3)			(65.0)	158 (35.0)			(63.5)	(36.5)
	[100]	[100]				[100]			[100]	[100]			[100]	[100]
不 は 変悪 また 例	2	4			0	6			1	2			3	12
	[0.9]	[5.3]				[3.3]			[0.3]	[1.3]			[0.4]	[29]

注：*Ⅰ群（退院後の外来観察 6 カ月未満）、Ⅱ群（外来観察 6 カ月以上）。

表4 入院化療により軽快退院せる肺結核患者の再発率
一般群、教員群（宮城県）学生群（東北大）の比較



さらに年齢層を 20~29 才にかぎってみると平均 7.6 % と著しく高い。これは、この年齢層のものに再発しやすいのか、それともこの年齢層のものに安静を欠いた生活態度のものが多いのかは分からない。つぎに、再発群 41 名について入院してくる理由をみると、空洞が現われたり（41 名のうち 29 名）、結核菌を排出してくるもの（41 名のうち 19 名）が非常に多い。しかし、初入院時の病型とはあまり関係がない。そこで、初入院と再入院とで一定の治療を受けてから退院するときの状態を比較してみると表 5 のごとくである。初入院に比べて再入院のときには経過が一般に悪く、結核菌や空洞の残ったまま退院するものが目につき、また肺切を受けているものが多い。

以上によつて、外来、入院いずれにおいても、菌(-)、空洞(-)の場合には改善率が高い。病型からみて、外来群では C 型に、入院群では B 型においてとくに著しい。また入院群では菌(+), 空洞(+)のときにも改善率が良い。しかし改善率の悪かつた観点からみると、外来群でも、入院群でも、再化療群に高率であつた。ま

表5 初入院と再入院との化療による退院時の転帰比較（再発群 41 例の観察）

事項	区分	初入院化療後の退院時	再入院化療後の退院時
		軽快	不変
転帰	軽快	41 (100)	38 (92.7)
	不変	0	1 (2.4)
結核菌	悪化	0	2 (4.9)
	入院時	19 (46.3)	22 (53.7)
空	退院時	0	3 (7.3)
	入院時	21 (51.2)	28 (63.3)
洞	癒痕化	8	7
	結核腫	5	7
退	空洞消失	3	2
	空洞あり	2	5
院時	肺切、成形	3(成形1)	7
	外科療法	* 4 (9.8)	7 (17.1)

注：() 内 41 例に対する % , *成形 1

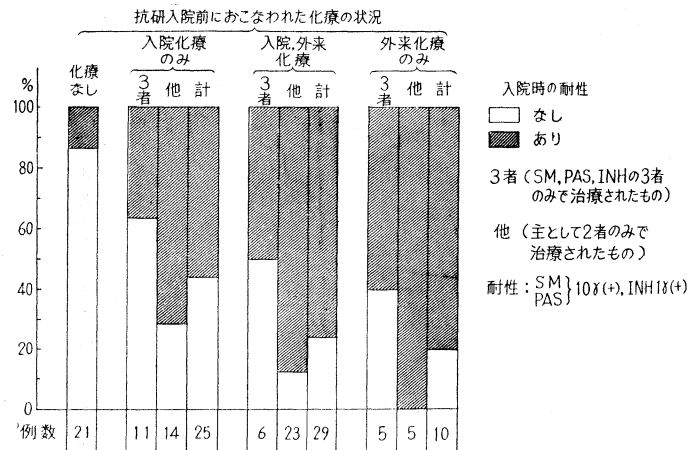
た入院群の再発率をみると 20 才代の学生群に著しい。そして再入院者の経過は初入院のときより一般に良好でない場合が多いことが分かる。

第2の点よりの考察：

われわれは経験上、薬剤耐性のある重症肺結核の多くのものは、以前になされた治療法が非常に関係しているように思う。そこですでに述べた条件の入院肺結核患者を選んで、既往の治療と耐性菌との関係について若干調べた。対象は昭和 36 年に退院したものである。抗研入院前の化療の状況と入院時の薬剤耐性との関係をみると表 6 のごとくである。85 名のうち以前に化療なしのもの 21 名で、このうち 3 名 (14.3 %) に耐性を認めた。他の 64 例はいろいろの医療機関で化療を受けている。

そして入院・外来化療または外来化療群に高率の薬剤耐性を認めた。ここに入院・外来化療群とは不規則な化療が比較的短期間に行なわれ、完全な治療目的の得られないままに医療機関を変えていたような治療群のことである。そして治療法をみると、3 者のみで治療されたものでは耐性の発現が比較的低い。さらに、これらの患者の入院後の治療と退院時の転帰は表 7 に示すごとくである。初化療群では、化療のみで解決のつく場合が多い。再化療群では大部外科療法を受けており、その出来なかつたもの、すなわち化療のみのものの予後は思わしくなかつた。とくに入院・外来化療群では著しかつた。つぎに、入院時の薬剤耐性を

表6 入院前の化療の状況と入院時の薬剤耐性



注：入院時肺レ線空洞あり、結核菌（塗抹、培養とも）陽性のもの 85 例の観察（昭和 36 年退院者）

表 7 入院前の化療の状況，入院後の治療法，ならびに退院時の転帰

入院前の化療の状況	入院後の治療法	退 院 時 の 転 帰					備 考
		軽 快	不 変	悪 化	死 亡		
化 療 な し の 群 21	化療のみ 15	15	20 (95.2)		* 1 (4.8)		*肺切2カ月後死亡
	化療+成形 1	1					
	化療+充填術 1	1					
	化療+肺切 4	3					
入院化療のみの群 25	化療のみ 10	9	23 (92.0)	1 (4.0)	1 (4.0)		
	化療+成形 5	5					
	化療+肺切 10	9					
入院外来化療群 29	化療のみ 9	5	23 (79.3)	2 (6.9)	2 *1	3 (10.3)	*肺切2日後死亡
	化療+成形 1	1					
	化療+肺切 19	17					
外来化療のみの群 10	化療のみ 4	3	9 (90.0)	1 (10.0)			
	化療+成形 1	1					
	化療+肺切 5	5					

注：（ ）内 %

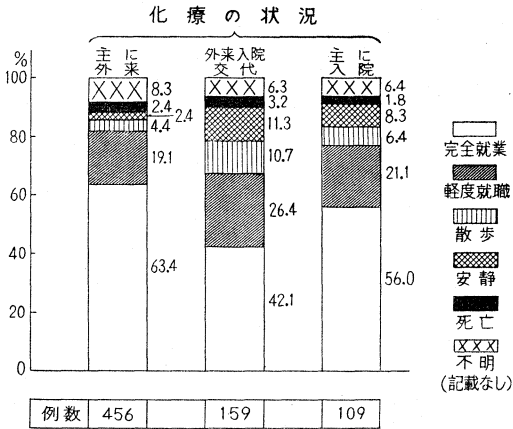
中心として，抗研入院前の化療と入院後の治療とをみると，85名のうち耐性のないもの38名（以前化療なし18名，以前化療あり20名），そのうち17名（化療なし5名，化療あり12名）は外科療法を受け，残りの21名（化療なし13名，化療あり8名）は化療のみで処理された。耐性のあるもの47名（以前化療なし3名，化療あり44名），そのうち29名（化療なし1名，化療あり28名）は外科療法を受け，残り18名（化療なし2名，化療あり16名）は化療のみで処理された。化療のみで処理されたものの退院時における空洞の運命をみると，耐性のない21名では空洞存続のもの1名のみでほとんど大部分（16名）は癒痕化，その他，結核腫，空洞消失，浄化空洞の状態で治癒している。耐性のある18名のうち，初化療の2例はともによく癒痕化を認めた。しかし以前にかなり不規則にいろいろの化療を受けた群では16名のうち8名は空洞存続の状態退院し，その他の8名のうち1名は空洞消失，7名は癒痕化を認めた。

この事実は著明な空洞があり，結核菌陽性のものは，最初の計画的治療がきわめて重要であることを指示していると思う。

第 3 の点よりの考察：

宮城県のある地域における最近6年間（昭和30年～35年度）の結核予防法による申請に基づいて化療の行なわれた結核患者（保健所における申請書に現われたものを資料とす）を対象とし，書信による成績のごく一端について述べる。対象総数1,898名，返信総数724名（38.1%）である。返信者の治療状況と致死率との関係をみると，主に外来化療群456名のうち死亡11名

表 8 返信者の現在の生活状態



(2.4%)，外来・入院交代化療群159名のうち死亡5名(3.1%)，主に入院化療群109名のうち死亡2名(1.8%)で，外来・入院交代化療群に致命率が高い。また現在の生活状態をみると表8のごとく外来・入院交代化療群では完全就業率が低い。

このことは治療の不徹底，あるいは無計画性がいかに患者個人の運命を支配するものであるかを感じしめる。また入院治療群(438名)と外来治療群(130名)との薬剤の服用率につき，一定期間を区切つて(1カ月間)調べてみると，外来群で，指示どおり飲んでいもの64%，ときどき飲まなかつたもの28%，副作用のため飲まなかつたもの8%であり，入院群で，指示どおり飲んでいもの91%，ときどき飲まなかつたもの8%，副作用のため飲まなかつたもの1%である。ときどき

飲まなかつたものの大部分は「忘れて飲まなかつた」となっている。服用率からみても、外来治療の管理はむずかしい。

以上の3つの点から考察して、外来治療、入院治療のいずれにせよ、また患者個人の立場からみても、公衆衛生的の見地からみても、もつとも大切なことは、最初に、計画的に、徹底的に、合理的な治療を行なうことで

ある。そして、社会的、経済的事情の許すかぎりにおいて、原則として、耐性の有無に関せず、結核菌の陽性なもの、とくにガフキー陽性、有空洞のものはすべて入院させて治療し、入院治療による一定の改善を待つてのち、外来治療に移すか、あるいは外来で十分な管理を続けていくようにすべきであると思う。

3. 外来治療か入院治療か

—入院治療—

(2) 国立結核療養所入所患者の実態

厚生省近畿医務出張所・国立療養所刀根山病院

内 田 誉

化学療法以前の「安静即治療」という結核の治療原則のうえに、今日の進歩せる化学療法をただ漫然と積み重ねて事足りりとは考ええられず、外来治療が入院治療かの決定にも、よるべき指標が求められるのも当然であろう。結核の治療方針は、意識すると否にかかわらず、病状を中心として公衆衛生的あるいは社会的個人的事情も勘考されて決定されているが、治療開始時の病状がその後の経過を大きく左右することも言をまたない。

演者は近畿地区の国立療養所 20 施設の協同研究として昭和 36 年 3 月より行なっている「国立結核療養所入所患者実態調査」の資料の一部をかりて、入所患者の入所時の病状、入所までの療養状態・治療法および入所後の経過等と、それら相互間の関連について集計し、本シンポジウムのバックグラウンドファクターの一つを提示したい。

I 調査方法

昭和 36 年 3 日現在入所中の患者について病歴・素因・発病環境・発病条件・発病より入所までの療養治療法・入所時所見・入所後の治療法・経過・現症と予後の見通し等をパンチカードにより調査したが、アンケート

法も一部併用した。集計には主として I. B. M. を用いた。

II 対象の諸条件

調査対象 5,200 名の中から、今回は、本調査が近畿地区のほぼ縮図となるよう、都会、地方の配合を考慮して 9 施設 2,577 名を選び、肺外結核、記載不備のものを除いた 2,350 名について集計した。

- (1) 性別：男 65.7 %，女 34.3 %
- (2) 年齢階級別：15 才まで 2.5 %，15～25 才 18.5 %，25～35 才 30.4 %，35～50 才 29%，50～65 才 16%，65 才以上 3.5 %。
- (3) 支払い方法別：社会保険本人 33.1 %，同家族 9.8 %，国保 16.7 %，生保 35.2 %，命令入所 2.6 %，および自費 2.6%。
- (4) 発病から入所までの期間：3 カ月以内 21.9 %，3～6 カ月 7.1 %，6～12 カ月 8.8 %，1～2 年 12%，2～3 年 7.5 %，3～5 年 12 %，5～10 年 18.3 %，10 年以上 9.8 %，不明 2.6 %。
- (5) 発病から第 1 回入院までの療養ならびに治療の状況

表 1

入院までの 治療状況	入院までの 療養状況	自宅療養	休養または 半療養	軽労働 半就労	就労	その他	計
治療		557	94	101	159	118	1029 (43.8%)
不全治療		129	82	115	143	25	449 (21.0%)
ほとんどまたは全く未治療		74	100	44	154	55	427 (18.2%)
その他		81	32	43	72	171	400 (17.0%)
計		841 (35.8)	308 (13.1)	303 (12.8)	528 (22.5)	370 (15.8)	2350 (100%)

(3) 現入所施設入所前に入院したことのあるもの 937 名 (39.9 %)，うち 2 回以上入院したもの 155 名 (6.6 %)。

前回入院施設退院理由は、就業または就業見込み 11.8 %，家庭療養のため退院 40.3 %，転医のため 37.1 %，その他の理由 8.1 %。

家庭療養の内訳は、長期間にわたるので家庭療養に切り替えたもの 5.9 %，家庭の都合上および経済的理由で退院したもののおおの 13.1 %，保険満了，保護打ちりによるもの 9.3 %。

(7) 入所期間別：3 カ月まで 14.9 %，3～6 カ月 13.8 %，6～12 カ月 24.5 %，1～2 年 20.8 %，2～3 年 9.4 %，3～5 年 7.7 %，5～10 年 3.8 %，10 年以上 1.9 %。

Ⅲ 入所時の病状

(1) NTA 分類：軽度 14.9 %，中等度 44.6 %，高度 39.8 %。

(2) 学研分類基本型の性質：A 型 3.4 %，B 型 684 例 29.1 %，CB 型 1,017 例 43.3 %，CC 型 12.3 %，F 型（続影にさいして F 型はなるべく避ける約束下）207 例 8.8 %，その他 3.1 %。

(3) 学研分類基本型の病巣の振り：1 の振り 29.2 %，2 の振り 39.4 %，3 の振り 31.4 %で，1 の振りをさらに病巣が 1/3 以内であるもの，1/3～2/3 のもの，2/3～1 までのものに分けるとそれぞれ 7.1 %，10 %，12.1 % であつた。

(4) 空洞：明らかな空洞の認められないもの 22.4 %，空洞の明らかなにあるもの 77.6 %。うち空洞の数が 1～2 コで空洞の大きさが学研分類法の 2 までのものの 36.1 %，空洞の大きさが 3 以上であるか，数が 3 コ以上か C または Z 型空洞を有するもの 41.5 %。

(5) 結核菌：検鏡，培養ともに陰性のもの 35.4 %，検鏡陰性培養不検のもの 1.6 %，Gaf. 1～2 号または培養 Ⅲ まで 14.8 %，培養でべつたり発育するものおよび Gaf. 3 号以上 62.2 %，不検 3 例。

(6) 薬剤耐性：入所時に耐性検査を行なわなかつたもの 21.2 %，菌陰性者 35.4 %。耐性検査の結果の判明したもの 43.7 %。耐性検査成績の判明したものの内訳は，耐性なし 37.1 %，1 剤耐性 26.4 %，2 剤耐性 20.2 %，3 剤耐性 16.3 %で，62.9 %はなんらかの薬剤に耐性であつた。因みに，SM 10 γ/cc 完全，PAS 1 γ/cc 完全 10 γ/cc 不完全，INH 1 γ/cc 完全以上を耐性とした。

(7) CB 型 1,017 名について空洞の有無と菌の排出状況を組み合わせて観察すると，空洞あり菌陽性 61.6 %，空洞あり菌陰性 20.6 %，空洞なし菌陽性 5.4 %，空洞なし菌陰性は 12.2 % であつた。

(8) 合併症：なんらかの合併症を有するもの 50 %で，そのうち，治療上そのウェイトの大なるもの 10 %を含め，治療を要する合併症を有するもの 16.5 %であつた。

Ⅳ 入所後の経過

(1) 発病より入所までの期間と入所後の経過との関係

表 2 入所後 6～12 カ月の経過

経過 発病より 入所までの期間	患者数	学 研 経 過 判 定				
		1 %	2 a %	2 b %	3 %	4 %
～3 カ月まで	160	25.0	29.4	30.6	14.4	0.6
3～6 カ月	54	27.8	11.1	35.2	22.2	3.7
6～12 カ月	65	20.0	20.0	33.8	26.2	0
1～2 年	51	19.6	5.9	43.1	29.4	2.0
2～5 年	76	15.8	13.2	32.9	36.8	1.3
5 年以上	138	13.4	12.3	24.6	45.7	4.0

表 2 のように発病後 1 年以内に入所したものは 6～12 カ月の経過が 1 年以後に内所したものよりよい。しかし入所後 1～2 年の経過では上の関係は不明となる。これは経過の良好なものが退所することにもよるであらう。

(2) 入所前の療養状態と入所後の経過の比較

入所前安静療養者と就労者の入所後の経過は表 3 のごとくである。

表 3 入所後 6～12 カ月の経過

経過	療養状態	安 静 群 (5 4 4 例)	就 労 群 (1 5 6 例)
	学 研 経 過 判 定		
	1	18.8%	14.7%
	2 a	18.2	15.4
	2 b	24.6	27.6
	3	32.2	28.2
	4	6.2	14.1

表 4 入所後 6～12 カ月の経過

経 過	安 静	安 静 度 の 指 示 を	
		よ く 守 る (4 6 7 例)	守 ら な い (1 4 6 例)
学 研 経 過 判 定	1	21.6%	10.0%
	2 a	19.0	13.0
	2 b	25.8	28.8
	3	29.0	34.2
	4	4.6	12.5

(3) 入所後安静度の指示をよく守り適正な安静療養をしているものと，しからざるものとの経過の比較は表 4 のごとくで安静を安るものの経過がよい。

Ⅴ その他の事項

(1) 治 療 管 理

このことを併用療法を正しくまたはほぼ正しく，かつ

大体継続して行なつたか否かで入所前と入所後を比較すると、前者では 53.3 %，後者では 91.3 % である。また単独療法の多少でみると、入所前は 26.9 %，入所後は 9.2 % である。以上の点から入院治療では治療管理がよくゆき届くといえる。

(2) 現症よりみた今後の治療方針

重症難治性 9.5 % それに準ずるものを加えて 12.5 %，外科療法現在適応者 6.8 %，将来外科療法の予定されるもの 7.7 % で計 14.5 %。耐性なきか、あつても 2 剤までで化学療法の続行しうるもの 56 % である。

また砂原らの重症結核の分類に準じて、① 高度病変、② 細菌の重症、③ 機能的重症、④ 合併症による重症、⑤ 全身衰弱、⑥ その他の症候の重症と分類すると 27.3 % はいずれかに該当し、上の 4 項以上にあてはまるもの 8.8 %，3 項以上に該当するものは 24.8 % であった。

VI 総 括

以上、資料の分析は不十分ではあるが、本シンポジウムの Background factor の一部として入所患者の実態、とくに入所時の病状について分析を行なつたが、これを飯塚氏の外来群の治療開始前の病状と比較すれば表 5 のとおりである。すなわち当然のことながら、外来治療開始時の病状と入院時の病状とはあまりにもかけ離れていて、その治療成績は併列して比較することは困難であり、外来→入院と縦の線のうえにおいてみるべきで、治療成績の比較検討は国療化研と予防会の協同研究のごとき実験法でなさるべきではなかろうか。

なお経過に及ぼす安静の影響、入所前と入所中の治療管理等について検討を試みた。

表 5

		外 来 (飯塚) (2,902例)	入 院 (内田) (2,350例)
治 療	初 回 再	2,117例 73% 785例 27%	633例 27% 1,717例 73%
N T A	軽	約 70%	14.9%
	中	約 30%	44.6 }
	高	—	39.8 } 84.4%
有 空 洞 率		初回 約11% 再 約15% 2回以上 約 5%	77.6% 3回以上 41.5%
基本型 性 質	A + B	約48%	32.3%
	C B + F	約40%(Fなし)	52.1%
菌 陽 性 率		—	64.6%
耐 性 あ り		—	検査例の62%

VII 沖縄における在宅治療の実態

日本政府が琉球政府に対して行なう技術援助の一環として、演者は昭和 36 年 12 月～昭和 37 年 3 月の間、沖縄に派遣され、同地の結核の諸問題について視察した。琉球住民約 90 万人のうちに要治療の結核患者が約 15,000 人前後ありと推定されるが、結核の収容病床は 650 床ほどで、在宅治療が中心になつている。その治療成績等について外間氏ら公務員医師団によつてすでに報告されているが、さらにその後の成績、疫学的調査等について、同時期に肺外科の指導のため同様派遣されていた中井毅（国立中野療）および萩原隆（国立東京病）と前記外間氏ら公務員医師団と協同研究中であり、その一端を述べたが、詳細は後刻報告したい。

3. 外来治療か入院治療か

—入院治療—

(3) 初回化療例における入院治療と外来治療の比較

国立東京療養所 長 沢 誠 司

国立療養所化学療法共同研究班と結核予防会化学療法協共研究会が共同研究として昭和 36 年 4 月以来表題の研究を行なっているが、その中間成績がまとまったので報告し、同時にこれを私のシンポジウムの発表にする。いままでわが国には条件を一定にして——調査方法、X線写真の読影者、症例の background など——入院治療と外来治療を比較した成績がないので国療と予防会でこの共同研究を始めた。この研究では治療を継続している症例の治療成績をみるのみでなく脱落症例の追跡にも重点をおいているが、ここでは前者についてのみ述べる。研究方法の詳細は紙面の都合で省略するが研究期間は 1 カ年で今回の報告は 6 カ月目までの成績である。

A 全対象の分析

対象は昭 36. IV. 15~VII. 31 の間に国療に入所して、あるいは予防会および国療外来において初回化療を開始した全肺結核症例で、入院 451 例、外来 374 例（予防会 307 例、国療 67 例）である。病状は当然のこととして入院に重症例が多く NTA 分類は図 1 のごとくである。空洞のある例は、入 59 %、外 14 %。学研分類基本型は B 型：入 65 %、外 40 %、CB 型：入 28 %、外 51 %、CC 型：入 1 %、外 7 %。菌陽性例は入 59 %、外 20 % である。

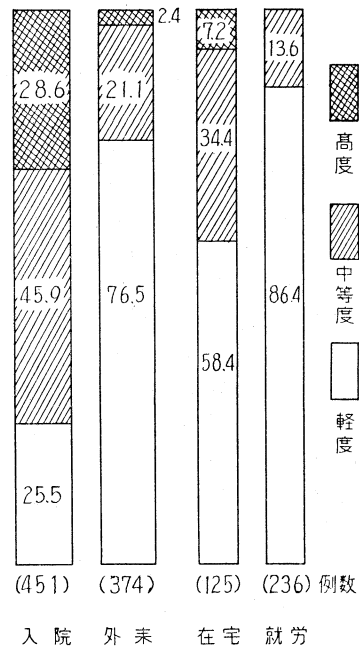
B 比較成績

matched pair をつくって background を一定にして比較したが、全対象の分析でみるごとく入院と外来では患者の病状の程度が非常にくいちがっているために、得られた組は全症例数の割には少なく、ことに有空洞例では著しく少ない。

〔I〕基本型の改善と悪化

1. 対象の選択：化療方式、基本型別に、有空洞例ではさらに空洞の個数、空洞の型別に、病巣の拡がり、空洞の大きさ、年齢の近似した症例で組をつくり 135 組を得た。

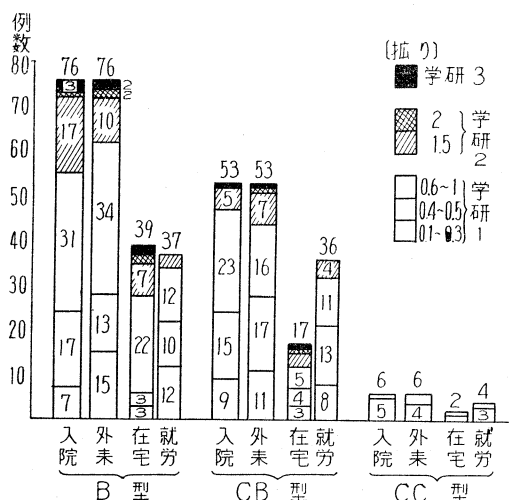
図 1 全対象の NTA 分類



2. 対象の分析 (135 組)：化療方式は入院外来ともに 2 者併用 (INH+PAS) 61 例、3 者併用 (SM+INH+PAS) 74 例。基本型と病巣の拡がり図 2 に示した。空洞の有無はともに空洞なし 108 例、空洞あり 27 例。年齢は 40 才未満が入 121 例、外 119 例。NTA 分類では軽度：入 93 例、外 94 例。中等度：入 37 例、外 35 例。高度：入 5 例、外 6 例で、病状の軽い症例が多い。

3. 基本型の改善率と悪化率：図 3 のごとくである。組のどちらか一方が不検のときはその相手も不検として扱った。判定は学研の経過判定基準に従ったが 6 カ月目では 3 カ月目の写真と比較して悪化した例も悪化した。入院のほうが改善率が高いが有意差 (危険率 5%) はない。

図2 135組の基本型とその拡り



注：学研分類の〔拡り1〕をさらに0.1から1.0まで10等分し〔拡り2〕を1.5と2に2等分した。

〔II〕 空洞の改善と悪化

1. 対象の選択：化療方式，空洞の個数，空洞の型別に，空洞の大きさ，基本型，病巣の拡り，年齢の近似した症例で組をつくり 33 組を得た。

2. 対象の分析 (33 組)：化療方式はすべて 3 者併用。29 組は単数空洞例，4 組が多房空洞例で，Ka 9 組，Kb 12 組，Kc 3 組，Kd 8 組，Kz 1 組。空洞の大きさは学研分類で 1：入 19 例，外 20 例，2：入 9 例，外 8 例，3：ともに 5 例 (Kc, Kz は 3 とした)。NTA 分類ではともに高度 6 例，中等度 27 例。外来

は在宅 19 例，就労 14 例である。総じて治癒しやすい空洞が比較的多い。

3. 空洞の改善率と悪化率：図 4 のごとくである。判定は学研の経過判定基準によつたが浸潤，乾酪巣の透亮化は悪化とせず，また 6 カ月目では 3 カ月目の写真と比較して悪化した例も悪化として扱った。どの図も入院のほうが高率で中等度改善以上の 6 カ月目には有意差がある。

〔III〕 培養陰性化

基本型の改善を比較した 135 組のうちの無空洞例 108 組と空洞の改善を比較した 33 組の各月の培養陰性率は図 5 のごとくである。不検が著しく多いが検査された組については差はない。

C 結 論

(1) 比較は比較的軽症の例で行なわれた。(2) 基本型の改善は中等度改善以上 (学研経過判定の 1+2a) では入院のほうが良好な傾向があるが有意差はない。(3) 空洞の改善も入院のほうが良好の傾向がみられ中等度改善以上の 6 カ月目には有意差があるが，対象症例数が少ないうえに不検が 20 % 以上に達しているので差があると断定するにはさらに検討を要する。(4) 悪化は基本型，空洞とも少数で差はない。(5) 培養陰性化は不検数が多く比較はできない。(6) 結核予防法申請のためなどで経過判定時に X 線写真がなく不検率が高いが，最終判定時には不検率は低下するものと思われる。

本研究にあずかつた諸先生に深甚の謝意を表します。

図3 基本型の改善率，悪化率—対象 135 組

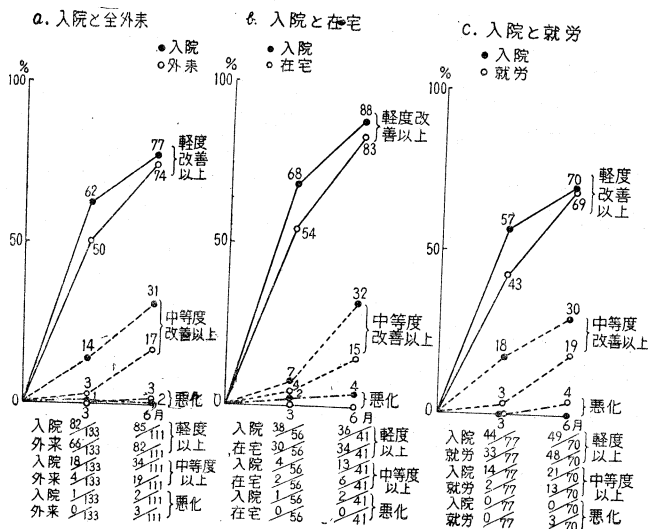


図 4 空洞の改善率，悪化率—対象 33 組

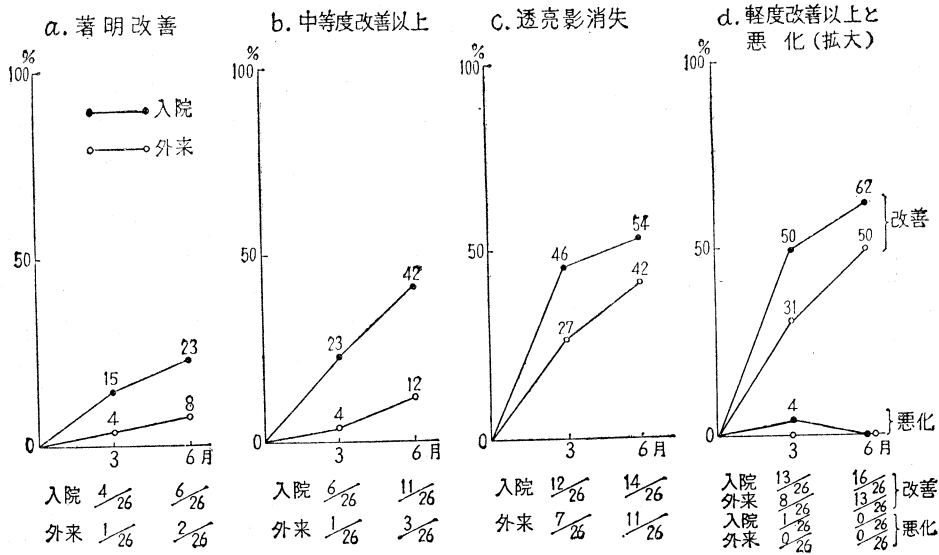
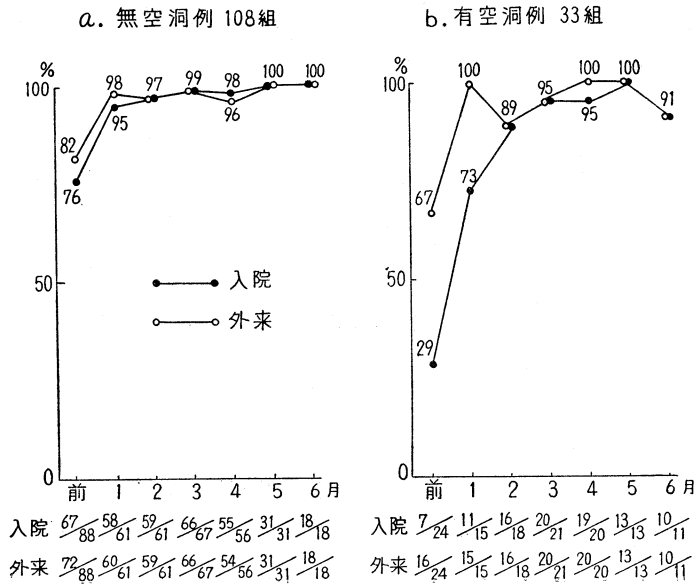


図 5 培養陰性率



3. 外来治療か入院治療か

—入院治療—

(4) 入院治療からみた外来治療の限界

国立東京療養所 植村 敏彦

1) 外来治療失敗の重大性について

有効な抗結核剤の長期併用が行なわれるようになって、従来ならば不可能であったような症例を、通院または就労治療によって治癒させえたという報告が内外においてみられるようになった。肺結核を就労しながら、あるいは自宅で治癒させることができるならば——もちろん他に感染させない条件のもとで——これこそ結核治療の理想であつて、これの安全確実な実施へ向かつての努力はきわめて重要であるといわねばならない。

しかしながら、現実にはつぎに述べるように、外来治療が重症難治患者をつくる原因となつていゝるマイナス面のあることを忘れてはならない。国立療養所重症結核協同研究班の成因解析部会の報告¹⁾によれば、国立療養所に入所中の患者のうち、入所中に重症化したものが 32.7 % であるのに対し、自宅療養中に悪化したものが

39.7 %, 退所後重症化したものが 18.5 % であつた。すなわち、自宅療養中の重症化は、あわせて約 60 % で、入院中のその倍にあたる。また入所中の重症群と非重症群とを比較すると、前者の 62 % が最初外来治療を受け、後者では 48 % にすぎなかつた。また、重症化しないまでも、治癒が遅延し、薬剤耐性となるものが少なくない。このことは、内田氏の報告にもみられるが、厚生省結核療法研究協議会^{2) 3)}の報告によれば、表 1 のごとく、参加施設に入院時、入院前化学療法を行な

表 2 未治療患者の入院時薬剤耐性
(療研共同研究)

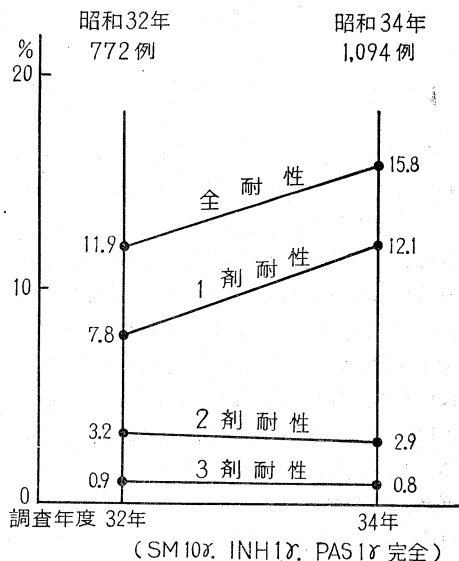
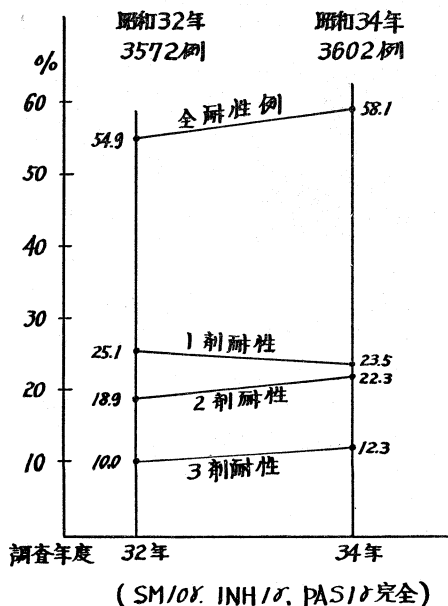


表 1 入院前治療患者の入院時薬剤耐性
(療研共同研究)



つた患者の 58.3 % が 3 主要薬のいずれかに対し耐性となつてゐる。しかもこのうち 22.3 % は 2 剤に、12.3 % は 3 剤に耐性となつてゐる。このような患者は、その後薬剤を変更しても菌の陰性化が困難な場合が多く、ことに外科療法の適応を失うほど重症化したものは、長く結核ベットにとどまつたのち、不幸な結果があるいは社会復帰困難な状態にいたることは、現在のわ

が国の療養所で広くみられる現象である。

以上のような患者個人にとつての不利のほか、外来治療の失敗は耐性菌を蔓延させるという新しい重大な問題を生じつつある。表2は、厚生省結核療法研究協議会が^{21) 3)}、参加施設の未治療入院患者はどの程度3主薬に耐性となつているかを調査した成績である。これによると、昭和32年から34年の2年間に急激に増加して、16%弱、すなわち6人に1人は未治療にもかかわらずすでに耐性となつている。この数字は全国の平均であるが、地方別によると25%を越している地区もある。このような未治療耐性患者に耐性剤を含んだ化学療法を行なうと、治療成績が劣り、しかも併用した薬剤に耐性が生じやすいことはすでに報ぜられていることである。したがつて、これ以上未治療耐性患者が増加するならば、入院、外来を問わずわが国の結核化学療法は不成功例が多くなり、さらに耐性患者の増加に拍車をかける危険が考えられる。しかし、耐性菌の感染は、隔離されている入院患者からではなく、自宅または就労治療中の耐性菌排菌者によるものであることは疑う余地がない。

2) 外来治療の適応の限界

上述のように、外来治療に失敗した場合は入院治療以上に大きな弊害を生ずるのであるから、外来治療にあつてはこのような弊害を最少にとどめるだけの条件を備える必要がある。その条件としては、つぎのようなものが考えられる。

i) 感染の危険が少ない環境のもの(ことに耐性菌の場合)

ii) 外来治療で成功する可能性の多い病状であること。

現在までの外来治療成功例の報告は、比較的軽症者についてのものである。最近次第に高度のものについて試みられてきているが、どの程度まで重い病状が外来で成功しうるかについては、最近の強力な治療方式によるものの報告がまだ数も少なく、ことに脱落例の検討(外来治療では成績不良のものが脱落する可能性が多い)も十分でないものが多く、また遠隔成績も明らかでないので、現在の段階では結論を得がたく、今後に残された課題と考える。しかし入院化学療法ではこの点についての分析が相当発表されている。その成績が不良のような対象は、外来治療にはさらに不適当であると見なすことは、後に述べるような外来治療実施上の不利よりみて当然と考える。

iii) 万一失敗したとき、外科療法の適応を失うなど、重症難治化する危険のないこと。

病巣が諸所に散在し、万一化学療法に失敗したとき広範囲の切除を必要とするような患者は、外科療法の適期を失わないために入院治療を行なうべきである。

iv) 再排菌、耐性菌の発生など不成功の傾向を速やか

に発見できること。

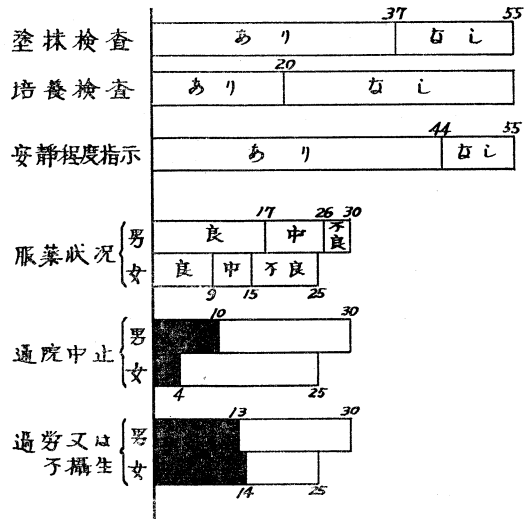
化学療法開始後6カ月以上経ても培養陰性化しないものや再陽性化するものはしばしば耐性となつており、その後の効果が不良であることは一般に認められていることである。外来治療に起こりがちな菌検査の不足のため、このような事実を見逃し、ついにレ線写真にも悪化を認めるにいたることがあつてはならない。ことに耐性菌蔓延防止の見地からいえば、入院治療以上に頻回の検査が必要と考える。

v) 化学剤が確実に使用されること。

外来治療では、監督が徹底しがたいため、PASのような副作用のある薬剤は、確実に服用されがたいことは一般に指摘されていることである。また自己判断によつて通院を中止するものの多いことは、結核予防会のように特別な療養指導の係が配置されている診療所でも1/4に達するという、外来側の発表からみても一般にはいかに多いかを推定することができる。このようなことを防ぐために、治療開始にあつて患者の教育、指導が確実に行なわれる必要がある。

表3 外来治療中の療養状況

昭和30年以後発病入所前6カ月以上
外来治療を受けた55名



しかし、現実にはこのような条件が満たされていないことが外来治療の失敗を多くしているようである。表3は、国立東京療養所の入所患者で、6カ月以上他で外来治療を受けたことのある55名についての調査であるが、外来治療中喀痰塗抹検査を1回も受けたことのないものが約1/3、培養検査を受けたことのないものは約2/3に達する。また服薬状態も完全でないものが過半数を占めている。また男子の1/3は自己判断で通院を中止し、女子の過半数は家事のために過労している。

以上のような現実も考慮に入れ、前記の諸条件に基づ

き「入院治療を行なうべき適応」につき、入院治療側の演者が協議した結果、つぎのような結論を得た。

- I. 原則として入院治療を行なうべきもの
 - a. 排菌陽性例
 - b. 空洞例
- II. 極力入院治療を行なうべきもの
 - a. 塗抹陽性例
 - b. 耐性菌例
 - c. 2葉以上にわたる A および B 型
 - d. 1.5 cm 以上（学研 2 以上）の空洞例

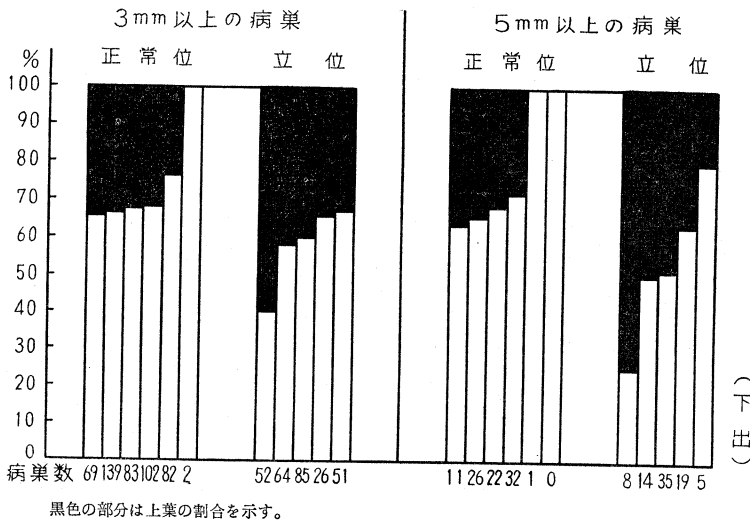
e. 6 カ月以上治療を行なつても排菌陽性のもの
3) 化学療法時の安静の意義

外来治療の主張者には、外来治療の成績が入院治療に劣る場合には、服薬の不確実などによることが主であつて、安静の程度は無関係であるという見解を発表しているものが多い。しかし、一般にはある程度の病状以上では、安静の差が治療の成績に影響を与えると考えるものが多く、通院の負荷が影響を与えないような病状が外来治療を行ないうる限界とみなしているわけである。安静の有効な機序については、化学療法以前から種々の

見解が発表されている。このうち W. Dock⁴⁾⁵⁾ は肺動脈圧の関係で、立坐位では肺上部の肺循環の血流が不足し、これが肺上野に結核病巣が好発する原因であり、立坐位では化学療法の効果が肺上部の病巣に現われたいであろうという推論を述べている。この事実を検討するために、つぎのような動物実験を行なつた。

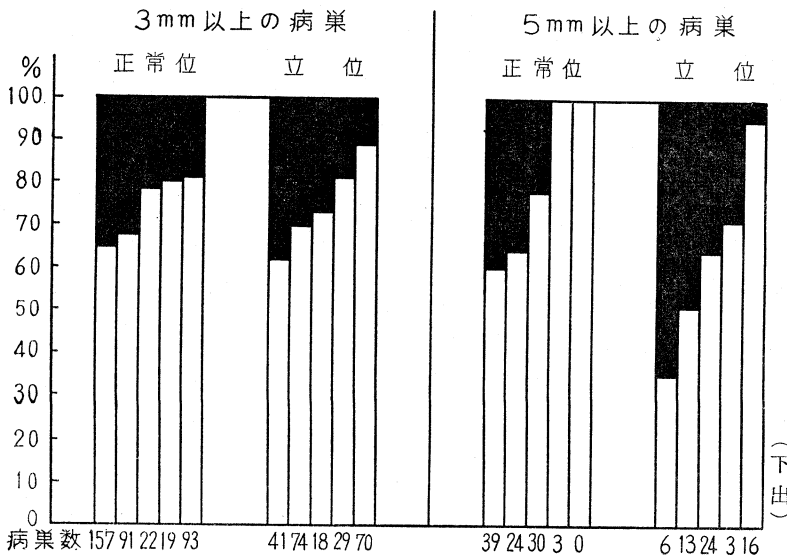
家兎の耳静脈より牛型菌を感染させ、1 群を正常位にし、他の 1 群を毎日 7 時間半立位に保ち、2 カ月後剖検したところ、表 4 のように立位群は正常位群に比べて上葉に（黒色で示す）比較的病巣が多い。ことにこの差は 5 mm 以上の病巣において著明である。表 5 は、これと全く同じ条件にしておいた他の 2 群の家兎に、接種後 2 カ月目から SM を注射し、1～3 カ月の間に組み合わせながら屠殺剖検した所見である。これによると 3 mm 以上の病巣では、上葉の変化は立位群でも正常位群と変わらない程度に軽快し、立位であるがゆえにとくに治癒しがたいという結果にはならなかつた。しかし、5 mm 以上の病巣の場合は、上葉の病巣は化学療法の影響を受けにくかつた。この実験の結果から次のようなことが推論できるであろう。すなわち、化学療法が有効である場合は、病巣が小であるほど肺上部の病巣にも効果が現われやすい。化学療法が行なわれない場合、あるいは無効の場合、立坐位

表 4 肺病巣の上下葉別割合（非治療群）（耳静脈内接種 2 カ月後剖検）



黒色の部分は上葉の割合を示す。

表 5 肺病巣の上下葉別割合（治療群）
（接種 2 カ月後より SM 10 mg/kg 毎日皮下注射 1～3 カ月）



は肺上野の病巣にとって不利である。したがって、外来治療にあたっては、服薬の不十分、耐性菌の発生などについてとくに関心をもつ必要があると考えられる。

終りにのぞみ、座長隈部先生の御懇篤な御指導に深い感謝を表します。また種々御指導、御協力を得た砂原所長および同僚諸氏ことに動物実験担当の下出久雄博士に厚く感謝致します。

文 献

- 1) 重症結核の成因と経過に関する研究：結核研究の進歩, 28号：119, 昭35.
- 2) 肺結核患者の入院時における結核菌薬剤耐性に関する研究：日本医事新報1900号：3, 昭35.
- 3) 同：日本医事新報：1979号：3, 昭37.
- 4) Dock, W. : Am. Rev. Tuberc., 53 : 297, 1946.
- 5) Dock, W. : Arch. int. Med., 94 : 700, 1954.