

ラウンド・テーブル・コンファレンス

1314 Th の 問 題

174. ニコチン酸アミドおよび B₆ による 1314Th 副作用防止に関する研究 千葉保之・松本正治・近内康夫・大村康(中央鉄道病呼吸器) 遠藤兼相・中村雅夫(中央鉄道病胸部外科) 篠原研三・安倍胤一・稲垣忠子・由利吉郎・長島璋・森口幸雄・春日善男・古田寿次・斎藤健利(桜町病)

難治肺結核の治療において 1314 Th が有望な抗結核剤であるということはすでに実証されたが、本剤は胃腸障害を中心とする副作用が比較的多い。その対策としては現在までいろいろ考えられてはいたが、根本的な治療法はないとされていた。しかし最近の Brouet らのニコチン酸アミドを中心とした B₆ との併用法はこれら副作用に対して、予想以上の著効があると認められたので副作用のある 30 有余名に追試を行なった。〔投与方法および研究対象〕なんらかの副作用のみられた 30 有余名にニコチン酸アミド 600 mg および B₆ 60 mg を 1314Th と併用した。〔成績〕主に胃腸障害のあつた症例の約 80 % に副作用の消失がみられた。その外発疹(アクネ, ジンマシン)のあつた症例では 100 % 有効であつた。

175. 1314Th に関する研究 (第 5 報) 2-Ethyl-isonicotin 酸の尿中排泄について 山本実・山口亘(大阪府立羽曳野病)

われわれは 1314 Th の生体内代謝をニコチン酸アミドの代謝を参考にして研究、数回にわたり報告してきたが、今回は本剤内服者尿中に 2-ethyl-isonicotin 酸の存在することを PPC により認めえたので報告する。まずこの酸の鋭敏な検出方法を種々検討したが良い方法がないので、やむをえず pH 指示薬であるメチルロートエタノール溶液を用いて PPC 上にその spot を検出した。また 1314 Th 内服者尿(減圧濃縮せるもの)あるいは塩酸酸性にてブタノールで抽出したものを PPC で展開しても、この酸を分離証明することができないので、塩酸で処理せる陰イオン交換樹脂 amberlite IRA 400 を用いて分離を行なった。この操作によりこの酸を 1314 Th および N'-methyl-1314Th より分離できる。尿中 2-ethyl-isonicotin 酸の証明は次のごとく行なった。すなわち尿 20u を水にて 10 倍に稀釈し、pH を稀苛性ソーダにて 8.0 になし、樹脂カラムを通過せしめ、十分に水洗後 10 % 食塩水でこの酸を脱着し、こ

れを減圧濃縮乾固し、一夜デシケーター中にて脱水、次にこの酸を熱エタノールにて 3 回抽出し、これを濃縮し PPC で展開した。溶媒は 80 % エタノール水およびブタノール・エタノール・水 (4:1:1) 混液、濾紙は東洋濾紙 No. 51, 室温上昇法で行なつた。正常尿においては赤褐色および黄色の spot おのおの 1 コを認めたが、正常尿に 2-ethyl-isonicotin 酸を添加せるもの、および 1314 Th 毎日 0.5 g 内服者 3 例の尿においては、これら 2 コの spot のほかに 2-ethyl-isonicotin 酸に一致する赤褐色の spot を認めた。以上の成績から 1314Th 内服者尿中には 2-ethyl-isonicotin 酸が存在すると思われる。しかしながらこの酸の定量法はまだ確立してないので、その排泄量については明らかでない。今回の成績と今までの成績とを総合すると、1314Th の人間における代謝経路は N'-methyl 化されるものとカルボン酸になるものとがあり、この点においてはニコチン酸アミドの代謝と同様であることは誠に興味深い。

176. 1314 Th 耐性の臨床的観察 (第 2 報) 東村道雄・安保孝・河西栄文(国療大府荘)

〔研究目的〕1314 Th 耐性の特徴、とくに自然耐性、耐性の安定性、耐性阻止を観察した。〔研究方法〕既報の小川培地を用いる直接法(actual count 法)により、毎月測定し、5~12 カ月観察した。〔研究結果〕① 1314Th 自然耐性と 1314Th の治療効果: 1314Th 耐性は自然耐性値が各患者で個人差が大きいことが特徴である。この治療前の自然耐性値と治療効果とは密接な関係がある。好転例は大部分自然耐性値が 5~10 γ で、不変例は 10~50 γ であつた。すなわち、自然耐性の度が高いものは治療効果が少ない。② 耐性出現の経過: 好転例は菌陰転するか、または陰転しなくても耐性の上昇が低かつた。一方、不変例では急激に耐性値が上昇した。治療条件は必ずしも均一ではなかつたが、2 剤以上耐性の 25 症例(うち 3 例は 4 カ月単独使用後、3 カ月休業し、次に 4 カ月他薬剤と併用した。患者数 22 名)中、菌陰転率は、単独使用例 5/13 (好転 10/13), KM 併用例 3/6, CS 併用例 2/4, SM 併用例 2/2 であつた。なお全例に耐性薬剤を併用した。③ 併用による 1314Th 耐性の遅延: KM 併用, CS 併用, 単独使用で不変例について耐性上昇の推移をみると、単独例では 4 カ月治療により平均 5 倍の耐性上昇を示したが、KM

または CS 併用では上昇が約 3 倍にとどまつた。また SM 併用 2 例はともに菌が陰転した。したがって KM または CS 併用により 1314Th 耐性が遅延すると思われる。一方 1314Th 併用により KM 耐性出現もやや遅延する傾向を示した。④ 1314Th 耐性の安定性: 1314Th 4 カ月単独使用により耐性が上昇した例で、7~8 カ月休薬して耐性の推移をみたが、1314Th 耐性は安定に保持された。⑤ 1314Th 治療の他薬剤耐性に与える影響: 1314Th 4~8 カ月投与により、既存の他薬剤耐性は低下することはなかつた。⑥ 1314Th 耐性と Tibione (Tb₁) 耐性の関係: 1314Th 自然耐性と Tb₁ 自然耐性との関係は at random で特別の相関関係はない。しかし 1314Th 獲得耐性は Tb₁ 耐性の上昇を伴う。この所見は 1314Th 自然耐性と獲得耐性とが別個の起原であることを示している。

177. 1314Th に関する研究 (続報) 1314Th 療法中における 1314Th 耐性度の推移 (とくに直立拡散法を応用する耐性検査法) について 大淵重敬・藤森岳夫・大貫稔 (東医歯大第二内科)

小川培地法による 1314Th の耐性度は、Th 未使用菌でも、10 ないし 25 γ を示し、Th 治療により 50 ないし 100 γ 耐性に上昇することが報告されており、われわれの経験でも全く同様の成績であつた。しかしこれは卵固型培地によつて、Th の効力がかなり減弱される結果としてこのような高い数値が出てくるものと思われる。そこでわれわれは、同じ小川培地を使用するが直立拡散法を応用する耐性検査を試み、さらにそれを簡略化する方法を考案した。すなわち、① あらかじめ被検菌を接種した直立拡散用の試験管底に、0, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100 γ/cc の 7 段階の Th 濃度の基準液をそれぞれ注入して、3 週後に阻止帯を生じない (薬液との接触面まで菌が生える) 最高濃度によつて耐性度の判定を行なつた。これによれば、治療前はほとんどが 2.5 γ 耐性を示し、1~2 カ月のうちに 10 ないし 25 γ 耐性を獲得するものを認めたが以後は 6 カ月までそれ以上の上昇はみられなかつた。これらの成績は小川培地混入法に比して、1/4, 1/5 の数値である。② 一方この 7 段階稀釈法の手数をはぶく目的で、100 γ/cc の基準液についてのみ直立拡散を行なつて、その阻止帯の長さから、阻止界面における Th 濃度 (これがその菌の耐性度になる) を算出する方法を試みた。すなわち H₃₇Rv 株について、前述の 7 段階法を行なつて、血中濃度測定の場合と同様に標準曲線を作成すれば、濃度と阻止帯の長さとの関係図ができるので、被検菌を植えた直立拡散培地の随意の高さの Th 濃度が容易に求められる。この 100 γ/cc 1 段階法と、前株の 7 段階法の成績とを 26 株の患者からの菌について比較したが、きわめてよく一致することを認めた。この方法によれば、1 つの菌株に

ついて、せいぜい 2 本の直立拡散を行なえば比較的容易に Th 耐性度が得られることが分かつた。③ このよつて得られた耐性検査成績と臨床経過との関係を 7 例について 6 カ月まで追求したところ、1 カ月目に 2.5 γ を保つた例と、3 カ月目でおお 8 γ に止まつた 2 例は、その後完全に菌は陰転し、X 線所見上も学研の判定基準で中等度好転を認めるにいたつた。しかし 10 γ 以上の耐性を獲得した例では無効例が多かつた。すなわち臨床的な Th 耐性の限界は、直立拡散法による場合はほぼ 10 γ であると思われた。

178. 1314Th 誘導体に関する基礎的研究 伊藤文雄・青木隆一・立花暉夫・高橋洋一 (阪大第三内科)

〔研究目標〕 1314Th (以下 TH と略記) 内服のさい、高率に出現する重篤な副作用である胃障害を軽減する目的で、水溶性の TH 誘導体を考案し、非経口的投与を可能ならしめる。〔研究方法〕 TH および 3264Th の各種誘導体 16 種を合成した。すなわち N₁-ハロゲンメチラート、アセチル体、エトキシ体、塩酸塩、モノクロール、モノエトキシ体、これらのカルボンアミド体、ヒドラジン体等である。これら誘導体を一定濃度含有する 10% 牛血清アルブミン加 Dubos 液体培地に人型結核菌 H₃₇Rv 株 0.1 mg を接種、3 週間培養後、比濁判定し最少発育阻止濃度を検討した。また均一系マウス (NA-2) に人型結核菌黒野株 0.5 mg を尾静脈より感染せしめ、TH 誘導体の一定量を経皮的に投与し、延命効果より抗結核作用もあわせ検討した。さらに急性毒性は同上均一系マウス 5 匹を一群とし、一定濃度の溶液を 0.2 cc ずつ腹腔内に注射し 24 時間観察、Behrens-Kärber 氏法により LD 50 を算出、INH のそれと比較した。〔研究結果〕 ① 各種 TH 誘導体 16 種のうち、TH の N₁-iodine methylate および TH 塩酸塩が水溶性でモル比から換算すると TH とほぼ同程度の試験管内抗菌力を認めた。② 上記 2 種の薬剤はマウスの実験的結核症に対しても著明な延命効果を認め、in vivo でも抗結核作用を認めた。③ TH の N₁-iodine methylate の LD 50 は腹腔内注射で 124 mg/kg、皮下注射で 257 mg/kg で INH (163 mg/kg) とほぼ同程度であつた。〔総括〕 TH および 3264Th 誘導体 16 種のうち、TH-N₁-iodine methylate は水溶性で、しかも TH とモル比ではほぼ同程度の抗結核作用を認めた。また本剤の急性毒性は INH と同程度であつた。

179. 1314Th 6 カ月終了者の遠隔成績 篠原研三・安倍胤一・稲垣忠子・由利吉郎・長島璋・森口幸雄・春日善男・古田寿次・斎藤健利 (桜町病)

1314TH 1 クール (6 カ月) を完了してから、10~18 カ月経過した 103 例の臨床成績を報告する。〔臨床

成績〕レ線効果：基本病変では6カ月終了時と大差なく、著明改善1例が増えたにすぎない。悪化例なし。すなわち103例中改善34例(33%)、不変69例(67%)。空洞では、その後83例中4例が空洞消失したので、著明改善合計は21例(25.3%)となり、これに軽度改善を加えると35例(42.2%)となつた。不変48例(57.8%)。菌に対する効果：塗抹陰性化71例(76.3%)中15例が再陽性化し、陰性化56例(60.9%)に下がり、また培養では16例が再陽性化したので、68例(74.7%)が52例(57.8%)となつた。培養再陽性化16例についてみると、FAが大半の14例を占め、両側性も14例にみられ、また有空洞者は13例、そのうち5例に巨大空洞、6例に多発性空洞があつた。〔総括〕①1314Th 6カ月完了後、10日～18カ月経過した103例の臨床成績を検討した。②レ線的には治療終了直後の成績に比べ、若干改善率の上昇がみられ、今後の経過が期待される。一方、細菌学的には16例の再陽性化がみられたが、大半が不可逆性病変の持主であることからやむをえない結果と思われる。③103例中入院患者は90例で、そのうち33例が退院した。そのうち20例は治癒ないし治癒過程にあり、残りの13例は菌陰性化したが、レ線上治癒とは認められず、なおしばらく観察期間を要するものであつた。1例はシューブを起こし再入院した。

180. 1314 Th による肺結核の治療成績 山田豊治・久世彰彦・田村浩一・坂井英一(北大第一内科) 近藤角五郎・永山能為(国療北海道第二) 宮城行雄・丹居典夫・矢口慧・渡辺文(国療札幌) 小野英夫・小野寺忠純・深江肇・布施祐章(国療旭川病) 原岡壬吉・安達恵(国療北海道第一) 田中瑞徳(国療名寄) 佐藤睦広・大野勝彦(国療帯広) 小野純一・柿木ヒデ(幌南病) 奥田正治・今寛(中央病) 伊東忠人(道立療幌西) 松尾良祐(北電療) 首藤栄三(三菱手稲療)

〔研究目的〕各種の化学療法にかかわらず、排菌が続き(菌塗抹84%、培養98%陽性)しかも耐性を生じ(2, 3剤耐性63%)、長期にわたつて病状の好転を示さない重症肺結核患者80例にTHおよびTHを含む化療を行ない、6カ月間観察しえた成績について述べる。〔研究方法〕①SM単独耐性例にはTH+IHMS。②INH単独耐性例にはTH+SM。③2剤, 3剤耐性例には, ④TH単独, ⑤TH+SM, ⑥TH+IHMS, ⑦TH+S, ⑧TH+CSおよびTH+CS+S。投与量はTH: 0.5~0.6 g 毎日, IHMS: 1.0 g 毎日, SM: 1.0 g 週2回, CS: 0.5 g 毎日, S: S-dimethoxine 0.5 または S-iso-mezole 1.0 毎日, 症例はTH単独は4例, 他剤との併用57例で、そのうちTH+Sが25例, CSを含

むTH治療が21例を占めていた。〔研究成績〕①喀痰中結核菌は塗抹で45.8%, 培養で32.8%に陰性化した。しかしCSを含むTH治療がTHまたはTH+S群より優れた成績を示した。②TH耐性菌の出現は、治療月数が進むに従い増加し、6カ月目では80%に認めた。この場合もTH+CS群はTHまたはTH+S群よりは低率である。またTH治療後5カ月を経て、耐性検査を行なつたところ、6例中5例に感性復帰が見られた。以前にTB₁を使用したもの7例につきTHとの交叉耐性を検したが陰性であつた。③レ線像：基本病変では改善21.3%で、やはりTH+CS群に多く、不変は72.1%, 増悪6.6%ですべてTH+S群に属した。④副作用による中止例は18.8%, 約半数に胃腸障害を認めたが、胃液酸度との間には判然とした関係はなかつた。その他軽度の白血球減少, 肝機能障害, 倦怠, 頭痛, 月経異常などがあつた。⑤高橋氏結核反応: 28例に施行して全例に陽性で, 32倍以上76%, 治療前の平均凝集価は148倍で, 加療後は96倍に下降し, 総合判定で, 軽快群では凝集価下降, 悪化群では上昇の傾向がうかがわれた。

181. 1314Th 血中濃度の化学的定量法の検討(続報) 伊藤文雄・青木隆一・林昭・大河内寿一(阪大第三内科)

〔研究目標〕1314Th(以下THと略記)の血中濃度の化学的定量法を検討し、あわせて生体内代謝物質との関係を追及する目的で以下の実験を行なつた。〔研究方法〕血中濃度の化学的定量法としては、polarograph および spectrophotometer による方法を用い、さらに S³⁵-labelled TH を家兎に投与し、化学的に定量せる血中濃度と、radioactivity との関係を比較検討した。〔研究結果および総括〕①TH投与健康人血清の polarogram には、TH そのものによる第一波に続き、THの代謝物質と考えられる第二波の出現を認めたが、実際にTHを内服する患者血清の polarogram よりの血中濃度の算出は、特殊な場合を除ききわめて困難であるということ結論しう。②chloroform で抽出し、硫酸で再抽出して後、spectrophotometer で定量する方法は、波長 316 mμ では 1 γ/cc を限度として定量可能で、Bieder ら、および Eivus らの報告とほとんど全く同様で、実際に定量しうものと考えられる。一方、277 mμ における最大の peak は、TH投与後時間の経過とともに長波長側にずれ、TH代謝物質の影響を受けるものと考えられる。③S³⁵-labelled TH投与家兎血清のTH濃度とradioactivityとの関係を検討した結果、free-THと考えられる316 mμにおける定量値は、3時間ですでに1時間値の半分以下に低下するに反し、radioactivity は、1時間、3時間ともにほ

とんど差なく、free-THおよびTH代謝物質の混合せるものと考えられる277 $m\mu$ における定量値と平行する。以上のことよりTH代謝物質の一部は、S³⁵を有することは確かで、また人間と家兎ではかなりTHの代謝も異なるものと思われる。

182. 1314 Thの血中濃度と副作用 三輪清三・福永和雄・関隆・松田正久・西村彌彦・小高稔(千大三輪内科) 湯田好一・山崎昇(国病千葉) 堀部寿雄・佐藤実(健保松嶺荘) 斎藤広・宮崎隆次・山口覚太郎(千葉県立鶴舞病) 杉田喜久寿(加茂中央病)

1314 Thの血漿中濃度と副作用について前回に引き続いて検討した。対象は三輪内科および関係病院入院患者で1314 Th治療を受けた33例および血中濃度測定を行なった127例である。〔実験方法〕血漿中Th濃度は2%寒天加キルヒナーアルブミン培地を用い直立拡散法およびEidusらの方法により化学的に測定した。〔実験成績〕①血漿中濃度 ④Th末150 mg 1回投与では2時間値平均1.9 γ , 4時間値平均2.5 γ , 8時間値平均1.0 γ , Th末300 mg 投与では2時間値平均4.2 γ , 4時間値平均4.8 γ , 8時間値平均2.0 γ であった。⑤Th錠500 mg 投与では2時間値平均2.4 γ , 4時間値平均3.6 γ , 6時間値平均2.6 γ , 8時間値平均2.5 γ であり、Th錠300 mg 投与では2時間値平均1.7 γ , 4時間値平均2.8 γ , 8時間はわずかに阻止帯を認めるのみであった。⑥Th坐薬500 mg 投与では2 γ 程度の濃度が持続するのがみられた。⑦錠剤は製品により血中濃度の型を異にし、錠剤崩壊の早いものは血中濃度の上昇が速やかで高くかつ副作用も強いと思われる、未投与時の成績に近く、一方崩壊の遅いものは血漿中濃度の上昇が遅く、吸収も悪いと思われる。⑧化学的定量では錠500 mg 1回投与4時間後の平均値3.2 γ , 6時間値平均4.5 γ であり、同時に行なつた生物学的定量と比較するとやや高値を示した。⑨副作用、Thの副作用としては直接に胃粘膜の刺激は認められず、⑩副交感神経末梢を麻痺するもの、⑪中枢神経系に作用するもの、⑫ニコチン酸アミド等のビタミン欠乏症その他の、代謝障害によると思われるものとの3種に分けられる。副交感神経末梢の麻痺作用は剔出ウサギ腸管によるMagnus法でTh濃度0.001%ですでに腸管運動の抑制がみられ、0.01%で麻痺がみられる。この麻痺は1億倍のアセチルコリンですでに回復の傾向を認められる。中枢神経系への作用ことに嘔吐に関する実験ではフェノチアジン系を主とした中枢抑制剤の数種がこれに拮抗する。副作用の対策としては、副交感神経刺激剤とフェノチアジン系薬物およびニコチン酸アミド等の症状に応じた併用が臨床的にも有効であった。ただニコチン酸アミドは結核菌に対して1314Thとある程度拮抗作用がみられるので、長期に大量に併用す

べきではないと考えられる。

183. 非病原性抗酸性菌を用いる寒天平板拡散法による1314 Th活性濃度測定法 金沢裕(新潟鉄道病) 非病原性抗酸性菌を検定菌として寒天平板拡散法で、INHの血清中活性濃度が2日以内に測定しうることを報告した。1314 Thについても本法が可能であるかについて検討した。各種の非病原性抗酸性菌について検索をすすめ1314 Thに感受性を有するK-9株を得た。本菌は普通寒天培地、kirchner, Dubos培地に2日以内に十分な発育を示し、血清非添加kirchner寒天培地にも発育する。〔測定方法〕血清非添加Kirchner寒天培地を5 ml ずつシャーレに分注し水平に固める。K-9株のTween 80, 0.05%含有ブイヨン24時間培養菌液1滴(0.025 ml程度)を滴下し、数コのガラス玉を揺り動かして均等に接種する。カップ(円筒)を平板上に立て、被検サンプル、標準サンプル(10, 5, 2.5, 1.25, $\mu\text{g/ml}$ 含有血清など)をカップにみたくす。37°Cに培養を行ない、16~20時間後、カップ内サンプルの減少したものは同一サンプルを追加する。培養48時間前後に現われた阻止円の直径を計測する。半対数方眼紙上の整数軸に阻止円直径を対数軸に薬剤濃度を取り、標準曲線を描く、次いで被検体濃度を推定する。本法による測定可能最低濃度は2.5 $\mu\text{g/ml}$ 程度で、あらかじめ被検体に1.5 $\mu\text{g/ml}$ の1314 Thを加えておき、測定終了後に1.5 μg を減ずれば1.5~2 $\mu\text{g/ml}$ まで測定可能であった。本法により1314 Th 500 mg内服後の血清中濃度のある程度追求することができたが、なお感度の点では必ずしも十分でなく、引き続き検討を行なっている。

〔追加〕小川政敏(国療東京病)

一般に耐性測定として、一般の検査法において成績が一致するような方法が日常の臨床検査法として望ましい。

〔追加〕豊原希一(結核予防会結研) Thの血中濃度測定法についてわれわれはキルヒナー血清寒天培地を用いている。

司会者報告

砂原茂一(国療東京)

討論は、血中濃度測定の問題、副作用の問題、耐性の問題、治療効果の問題に分けて行なわれたが、最後の治療効果のあたりは司会の不手際で、尻切れトンボの形となった。他の薬剤の場合と同じく、血中濃度測定法については生物学的方法(主として拡散法)と化学的方法とが並び報告されたわけだが、分光光度計による測定が実用性がありそうで林らの見出した方法は西村の報告したEidusのそれに近い。直立拡散法については予防会結研の豊原氏が非定型抗酸菌を用いて比較的低濃度まで測定できることを追加した。血中濃度測定に関連して、

氏は彼らの TH 代謝の研究の上に立つて代謝産物共存による影響を考える必要があるだろうと述べた。

副作用についていえば、胃腸の局所作用のみによると考えている人はほとんどいないようで、多かれ少なかれ吸収作用、中枢作用の介在を考えているようであった。Brouet のニコチン酸アミドあるいはパントテン酸併用の効果が太村氏や篠原氏によつて熱心に主張されたが、ニコチン酸アミドによつて TH の抗菌作用が減弱しないかという疑問も提出された。篠原氏は臨床的にそのようなことは考えられないといい、中村氏は 0.6 g くらいを一時に与え、効果が出れば急速に減らして 0.1 g にするから、TH の作用を妨げることは杞憂であると述べた。一方副作用防止の目的でフェージアジン系薬剤を用いることが多くの人によつて賛成され、結局ビタミンの系統とこの種の薬剤の 2 本立てで副作用を防止することとなるらしい。坐薬の問題、カプセルの問題なども血中濃度および副作用に関連して論ぜられた。なお大貫氏は脱毛にセファランチンが有効であると追加した。

耐性測定成績については測定法による数値の差、自然耐性の分布の問題など基本となる事項についての見解の地ならしがまだできていない感じが強いが、小川氏（東病）は臨床検査指針の委員会の一人として改正指針における TH 耐性測定法の取り上げ方について述べ、さらに実用的には小川培地でもいいのではないかと東村に賛意を述べた。山田氏は TH 耐性が大変動きやすい（感性側に帰りやすい）という成績を示したが東村氏は正に

反対で、TH の耐性ははなはだ安定しているという成績をかけた、両氏の間で討論が行なわれた。耐性に関連して、東村氏は TH 治療中の TB₁ 耐性の上昇について報告したが伊藤氏（阪大）は過去に TB₁ を用いたことのある患者の TH 耐性が高いことを追加し、臨床的にも一応 TH と TB₁ との間の交叉耐性の存在を容認しておいたほうが安全らしいことが印象づけられた。

TH の治療効果——ことに SM および、あるいは INH 耐性患者に対する——については臨床的材料を扱った報告者がすべて、相当高くこれがかつていことがうかがわれた。個別演題で報告された療研の TH+KM+CS の 3 者併用成績に関連し、果してこの 3 者を必ず併用しなくてはならないのか、このうちの 2 者でもほぼ十分なのかという問いかけに対し、伊藤氏は TH+CS が大変有効だと述べた。

TH の臨床的評価は今回の学会で、堂野前氏の特別講演とこのコンファレンスを通じ、ほぼ確定したといつていいだろう。そして第二陣の抗結核剤としてはもつとも有力なものの一つであると考えられるようになってきたらしい。しかしそのもつとも能率的な使い方についてはまだ今後 1, 2 年の研究と経験の積み重ねが必要なようである。有力な薬剤であるだけに（そして価格もなかなか高いのだから）目先の便利さに引きずられて無駄な使い方が広まらないようにお互いに戒心しなくてはならないと思われる。

INH の代謝

184. 非病原性抗酸性菌を検定菌とする寒天平板拡散法による INH 活性濃度測定法（第 5 報） 金沢裕（新潟鉄道病）

われわれはさきに非病原性抗酸性菌 (M. grass 株) を検定菌として、寒天平板拡散法（薄層カップ法）で体液中 INH 活性濃度測定の可能なことを報告した。本法は市販の粉末寒天培地を用い、0.25 ml の少量の被検体で十分で、2 日以内に終了することができ、喀痰、組織、その他体液の測定にも応用しうる特徴があつた。実施時の実験誤差についても検討し、INH 不活性化様式の判定にも役立つことを報告した。しかしその測定可能域は $> 0.3 \mu\text{g/ml}$ （低濃度法 $0.2 \mu\text{g/ml}$ ）で感度の点では、必ずしも満足すべきものではなかつた。われわれは新たに分離した、非病原性抗酸菌 H-7 株が INH に

高感受性を有し、同様に本菌を用いて、寒天平板拡散法で常に $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上の INH 濃度を 2 日以内に測定することができ、本法を確立することができた。M. H-7 株は非病原性抗酸菌に属し、鶏卵培地、kirchner・Dubos 培地には 2 日以内に十分発育し、普通寒天培地での発育は 3 日程度である。測定方法：溶解し 50°C 前後に保つた血清加 kirchner 寒天培地に H-7 株 (Dubos 培地または Tween 80, 0.05% 含有ブイヨン 24 時間培養) 菌液を 0.2% に接種し、5 ml ずつシャーレに分注し水平に固める。カップを立て被検体ならびに標準 (4, 2, 1, 0.5, 0.25, 0.125, 0.062, 0 $\mu\text{g/ml}$) をみたく。48 時間培養後に現われた阻止円を計測する。半対数方眼紙の整数軸に、阻止円直径を、対数軸に濃度をとり、標準曲線を描き、被検体濃度を求め

る。実際に INH 服用後の血清について血清中 INH 濃度を $0.1 \mu\text{g/ml}$ 以上追求することができた。

185. INH 血中濃度と尿中排泄量およびグルコサミンの影響について 山田豊治 (北大第一内科) 小野寺忠純 (国療旭川病)

INH 血中濃度は INH 単独 およびグルコサミン併用のいずれの場合も時間とともに比較的速やかに低下する。rapid inactivator が 16 例中 9 例を占める。slow activator は 1 例のみであつた。グルコサミンの影響については、2 時間値で上昇するものが多かつた。上記症例の血中濃度と尿中排泄量の関係をみると両者間に併行関係が認められる。INH 単独の場合とグルコサミン併用を全例の平均で比較すると併用のさいに血中濃度がやや高くなり、尿中排泄は逆に減少している。血中濃度と尿中排泄を時間ごとに比較してみた。血中濃度は 2~4 時間の平均値と 4~6 時間の平均値の 2 つをとり、それに対応する時間の尿中排泄量と比較すると、同様に併行関係が認められた。INH 血中濃度を 6 時間値 1 回のみ検査して代謝型を slow, intermediate, rapid の 3 型に分け、尿は 5~6 時間の 1 時間尿中排泄量を前者と比較してみた結果、slow inactivator 3 例中 2 例は明らかに判別しえたが、残り 1 例と intermediate の 4 例は大体同じ範囲に分布して区別しえなかつた。rapid inactivator は intermediate の中間値より下の範囲に分散した。すなわちこの方法では 3 型を明瞭に区別しえなかつた。

186. 活性 INH 血中濃度に及ぼす塩酸グルコサミンの影響について 山田豊治・久世彰彦 (北大第一内科) 月居典夫 (国療札幌) 永山能為 (国療北海道第二) 猿渡政彦 (国療帯広) 小田嘉治 (国療北海道第一) 柿木ヒデ (幌南病) 首藤栄三 (三菱手稲療) 斎藤六郎 (国療名寄)

〔研究目的〕 肺結核の治療上、抗結核剤の血中濃度 (以下血濃と略) を高度かつ持続的にすることの必要性は論をまたないことである。塩酸グルコサミン (以下 GLS と略) をある種抗性物質に併用すると、その血濃を上昇せしめることはすでに報告されているが、今回は化学療法剤 INH と GLS を家兎および肺結核患者に併用投与しそれぞれの血濃の変化につき検討した。〔研究方法〕 ① 動物実験: 平均体重 3 kg の家兎 20 匹を用い、健康時および結核感染時に 4 mg/kg の INH を服用させ、2, 4 および 6 時間目に採血、小川氏直立拡散法により血濃を測定、その後 GLS 10, 50, 100 mg/kg を併用投与し、その変化を比較検討した。次に結核家兎 25 匹を 5 群に分ち、それぞれ経口的に INH 4 mg/kg 単独、INH+GLS 10 mg/kg 、INH+GLS 50 mg/kg 、INH+GLS 100 mg/kg を 50 日

間継続投与し、それによる INH 血濃の推移と結核病巣の病理所見を比較した。② 臨床実験: 肺結核患者 120 名について INH 単独投与時および GLS 10, 20 および 50 mg/kg 併用投与時における INH 血濃を直立拡散法により測定しその比較を行なつた。〔研究成績および総括〕 動物実験: ① 健康時 および 結核感染時における家兎 INH 血濃: 家兎についても人間同様血中 INH 代謝型には個体的特性が認められ、同一家兎の健康時および結核時における血濃には変化は認められなかつた。なお砂原氏による代謝型分類を家兎において行なう場合、INH 服用後 4 時間目の血液で測定するのが妥当と思われる。② GLS 併用による血濃の変化: GLS 併用により上昇あるいは不変と多少の個体差は認められたが、全般的に上昇傾向を示し、とくに 10 mg/kg 併用群は軽度の上昇率ながら比較的持続的に作用したのに対し、 100 mg 群は 2 時間値で急速に上昇し 6 時間でまた急速に下降するという結果が得られた。③ 結核家兎に対する GLS 継続併用投与: INH 単独投与に比べ、平均的に血濃は高値を示し、とくに 50 mg/kg 群に優れていた。ただし投与が長期化することにより血濃の漸増傾向は認めえず、剖検時の病理所見も INH の量的関係により顕著な差はなかつた。臨床実験: 肺結核患者の INH 血濃に対する GLS 併用投与の効果は、10 および 20 mg では多少上昇を示した例はあつたが、ほとんど著明な変化はなく、 50 mg 群が全般的に上昇効果を示した。また血中 INH 代謝型別に併用効果を分析したが、特定の差異は認められなかつた。

187. 活性 INH の臓器内分布に関する研究 (第 1 報) 山田豊治 (北大第一内科) 中野武文 (北大第一内科・国療札幌)

〔研究目的〕 現在各種の抗結核剤が登場しているが、INH は依然すべての点で高く評価されている。INH 療法上、その血中濃度の問題は広く論議されているが、生物学的測定法による組織内濃度の分布等についての報告は少ない。そこで演者らは INH 服用後の活性 INH 血中濃度と臓器内濃度との関連を家兎および手術患者について、検索を行なつた。〔研究方法〕 ① 被検材料 ② 平均体重 2 kg の INH 投与健康家兎 20 匹の内臓臓器、③ 肺結核患者の手術摘出肺。④ 実験方法 ⑤ 血中濃度測定には小川氏直立拡散法、⑥ 臓器内濃度測定は papain 添加処理による臓器ホモジネート (臓器 1 g 当り血液 1 ml として比較) を同様小川氏直立拡散法で測定。〔実験成績〕 ① 家兎に 8 mg/kg の INH を経口投与後経時間活性 INH の推移を血液、肺、肝、腎、脳および脾の各臓器で検索したところ、全般的に臓器内濃度は各時間とも血中濃度より高い値を示したが、とくに肺では常に血中濃度より高いばかりでなく、その推移

も血中濃度が5～6時間で消失したのに対し、なおかなりの長時間存在したことは興味ある事実である。腎では各時間とも他臓器に比べ最高値を示し、とくに30分、1時間で最高であったことは、INHの腎よりの早期排泄が推定される。肝では2時間後最高となり、後は血中濃度と平行して消失した。脳、脾では血中濃度と平行した。②家兎にINH 4, 8, 12 mg/kg 経口投与2時間後の血液および各臓器の活性INH濃度は、大量投与時、脳および脾において増加した。③手術患者から摘出した肺の健康部、空洞壁および空洞内壊死物質のINH濃度(4 mg/kg 注射後摘出時まで)と血中濃度とを比較したところ、学研分類のKaでは、健康肺濃度をもつとも高く、次いで血液、空洞壁、空洞内壊死物質の順であり壊死物質内濃度も *in vitro* における有効濃度をはるかに上回っていた。Tでは内容の硬化したのものにはほとんどINHは検出されなかつたが、軟化したものには多少証明された。Kxでもその硬化の程度により、空洞壁および内容物のINH濃度に多少の増減が認められた。〔結論〕家兎にINH投与後の臓器内濃度は、必ずしも血中濃度とは平行しないが、概して血液のそれより高く、腎においてもつとも高い、ことに肺においては血中よりも長時間残存する。また大量投与時は脳、脾に著増する。患者摘出肺では、健康部、空洞壁、空洞内容の順に低下しており、T, Ka, Kxでも、その性状により差異が認められる。

188. INH あるいはその誘導体投与後の唾液中に含まれる生物学的活性 INH 山本善信(兵庫県立病柏原荘)

〔研究目標〕投与されたINHが身体各部に拡散滲透する速度は、種々の抗結核剤の中でもつとも速やかであるとされており、また体内にあるINHは腸管腔内へ逆に滲透し、腎臓で糸球体を濾出したINHは尿細管細胞の選択性にもかかわらず再吸収されるともいわれている。このように特異な性質を有するINHに対し唾液腺細胞がどのような態度でこれを唾液の中へ分泌するかはすこぶる興味ある問題であるが、まだ研究されていない。私は、これを明らかにするため2, 3の実験を行なった。〔実験方法〕被検者より採った唾液は、コッホ氏消毒器で100°C 10分間滅菌し、上清液を試験に供した。INHの定量には演者および坂本の既報した沈渣判定法による微生物学的定量法を用いた。3群の被検者にはそれぞれ8 mg Eq/kgの割合にINH, IHMSあるいはINH Gをオブラートを用いて経口投与し、2, 4, 6時間後に採血と同時に唾液採取を行なった。これらには同時に測定操作が行なわれた。なお測定値は前回報告と同様稀釈倍数をもつて表わし、5の倍数の間に中間値をも読み取った。〔実験成績〕INH投与群30例、IHMS投与群34例、INH G投与群20例のおの

おの被検者における1人3回ずつの血清中および唾液中INH濃度の対比成績を次の3つの範疇に分けた。すなわち、血清中濃度と唾液中濃度とが同一の値であったもの、前者が後者より高いものおよび低いものに分けると、INH群では、42, 46, 2となり、IHMS群では、35, 56, 11となり、INH G群では、27, 23, 10となつた。これら増減の差はしかし、試験管1本以内のものが大半を占めており、両者の相関係数を求めるとINH, IHMS, INH Gの順に 0.916 ± 0.018 , 0.726 ± 0.047 , 0.719 ± 0.062 なる値を得た。すなわち、INHの場合にはほとんど1に近く、この場合、血清中濃度の代りに唾液中濃度を用いてもほとんど支障ないことになる。つぎに4名の被検者にそれぞれPAS, SM, KMを投与して唾液中濃度と血清中濃度とを同じ方法で測定し比較したところPASの2時間値以外はすべての薬剤ともに、唾液中への出現を認めることはできなかつた。〔結び〕演者はINHあるいはその誘導体投与時の唾液中活性INH濃度が、血清中活性INH濃度と近似し、ことにINH投与時にはとくによく一致することを明らかにした。またPAS, SM, KM等はほとんど唾液中に分泌されないことを認めた。以上のことよりINHのみが唾液腺細胞を修飾されずに通過するものとして興味深い。

〔追加〕INHの生体内代謝について 橋本章(名大日比野内科)

われわれは¹⁴C-labeled INHを用いて、mouseによるINH metabolismに関する実験を行なつてきた。その結果acetyl-INH, hydrazone-INHの両者が、代謝上重要な意味を有するであろうということが推察されたわけであるが、これら代謝型の臓器内における配分、あるいは尿中における量的関係は、投与されたINHによりかなりの相違が認められた。さらに結合型の比較的多いと考えられる中等量(1匹当たり平均0.5 mg)投与後の臓器内および尿中のINH derivativesの配分を時間的におつてみると、まず尿ではhydrazoneとして排泄されるものもつとも多く、約半量freeのままのものがこれに次ぎ、acetyl-INHは約2割程度である。また肝および腎についてみると、いずれの臓器にもfreeのまま存在するのが、約半量、肝においては2時間後にもなおかなりのfreeが認められる。またhydrazoneとacetyl-INHの動きをみていくと、肝ではhydrazoneに比してacetylの減少が遅く、逆に腎ではhydrazonのほうの減少が遅いという結果を得ている。このようにみると、肝がINH-acetylationに関与していると考えられること、およびhydrazone-INHに関して腎がなんらかの役割を果たしているように思われるが、なおこの点検討を要するものと考えられる。われわれはmouseの肝のacetylation activityを検索したが、

10 % homogenate は 1μ mole INH を Na-acetate の存在で 約 75 % acetyl 化しうることを認め、INH は肝において非常に acetyl 化されやすいものである。

司 会 者 報 告

河盛勇造 (熊大)

この問題に関連のある演題は 5 題で、他に一般演題のうちから 2 題の演者が、要点を述べられる予定であったが、うち 1 題 (国療東京 浦野氏) は欠席された。

出題を内容によつて分類すると、代謝状況を知るために必要な INH 濃度の測定に関するものは 1 題 (金沢氏) のみであつた。昨年の本学会の同じ問題のシンポジウムでは、化学的定量法の種々な報告があつたのに対し、今回は生物学的定量法であるこの非病原性抗酸菌を標示菌とした平板拡散法のみが討議の対象となつた。同じ演者の昨年の報告の追試成績では、低濃度の測定が困難であることを司会者が発言したが、演者は今回報告の別の非病原性抗酸菌では、十分低濃度まで定量可能であることを強調した。司会者はもしこの方法が実用化できれば、臨床上すこぶる有利と考えるので、なるべく多数の研究者の追試を要望した。

つぎに INH 血中濃度に及ぼすグルコサミンの影響 (小野寺氏 および 久世氏) についての報告が、討議の対象になつた。すでにこの問題に関して報告している村田氏 (国療東京) らから、同様な成績が述べられ、グルコサミンがこのような効果を示す機作について、村田氏、和知氏 (国療大阪) らから発言があり、INH の吸収、腎よりの排泄、ならびに肝におけるアセチル化阻止の 3 者ともに可能性がある点に、意見の一致をみた。この討議の間に、INH の吸収に関する研究が従来比較的等

閑視されている点の反省が、各発言者によつて行なわれ、今後の研究が要望された。

中野氏の INH 臓器内分布についての成績、すなわち腎にもつとも高濃度で、肺中にも血中濃度の低下後になお残存している事実等に関しても討議された。伊藤氏 (名大) から同様な成績を得られた旨の発言があつた。しかしこの報告中に空洞内にも INH を証明しうる成績が述べられており、この点は昨年度のシンポジウムにおける松崎氏 (結研) の成績と多少不一致がみられるところであるが、発言はなされなかつた。

つぎに INH および誘導体投与後の唾液中濃度についての報告 (山本氏) のうち、PAS が唾液中に証明されないとする成績に関して、村田氏 (国療東京) は、ぜひ化学的定量によつても証明してほしいと希望された。

なお飯尾氏 (中野療) は C^{14} でラベルした INH および異なつた 2 つの C をラベルした IHMS によつて、INH の代謝を追及した成績を追加し、IHMS は特長的な様相を呈することを示したが、詳細は一般演題中において追加として述べられた。

これに対し伊藤氏 (名大) も昨年度以来の C^{14} ラベル INH による研究、ことに hydrazone 型 INH と acetyl-INH の排泄の様相の差について言及した。

以上の諸問題はいずれも未解決のままに残されており、ことに昨年来懸案の hydrazone 型 INH ことに glucosyl-INH の生体内における生物学的活性ならびにその安定性およびその比率等に関しては、本年度学会でも、ついに解決をみなかつた。

現在化学療法剤としてもつとも広く用いられている INH の、生体内代謝の様相に関してなお未解決な諸点を明らかにするとすることは、臨床的にもすこぶる切実な問題と考える。

カ オ リ ン 凝 集 反 応

189. 結核菌磷脂質カオリン凝集反応の追試成績

工藤 嶺・石原啓男・田中喜久子 (国療清瀬病)

清瀬病院において昭和 36 年 1 月～37 年 3 月に、304 例にカオリン反応を施行した結果、ツ反陽性健康者 30 例では全例 16 倍以下であり、肺結核症患者 266 名中 119 名 (44.7 %) が 32 倍以上の凝集価を示した。また非結核性胸部疾患では 8 例中 7 例が陰性であつた。肺結核症の病型および拡りを NTA で分類すると重症 57 例中 40 例 (70 %) が、中等症 113 例中 51 名

(45 %) が、軽症 60 例中 10 名 (18 %) が、32 倍以上を示した。また学研分類でみた場合は F, B, CB, C の順であつた。空洞および喀痰中の菌との関係は無空洞例では 90 例中 58 例 (65 %) が 8 倍以下、有空洞例では 54 例中 29 例 (54 %) が 32 倍以上を示し、菌陰性例では 168 例中 87 例が 8 倍以下、陽性例では 95 例中 65 例 (68 %) が 32 倍以上を示し、空洞有、菌陽性に高い傾向を示した。臨床的経過は 3～6 カ月後に検した 2 回の成績では初回治療を除くと前回と不変のも

山本のが 68 % で二管以上上昇したものが 4 例 (7.3 %), 下降せるものが 13 例 (24 %) を示し, 初回治療例 15 例では 7 例が不変であり 6 例に病状とある程度併行した抗体価の低下がみられた。外科療法においては切除後のものでは抗体価は低く, 胸成のものではかなり年月が経つていても抗体価は高い。また直達療法の失敗例ではとくに気管支瘻に抗体価が高くみられた。また別に血沈値および化学療法使用量との関係をみたがとくに関連性はなかった。以上のごとく本反応はある程度まで臨床の参考となりうると思われるが, 本反応の術式, 器具, 判定法がかなりデリケートであつていわゆる血清稀釈度に従い凝集が陰性となる形式は 63 % であり, 残りの 37 % は稀釈度と併行せず途中で凝集を起こす例もあり, この点さらに忠実に検査手技を守り判定を要するものと考えるとともに, 一方抗原自身にも, もう一段の安定性が望ましいものと考ええる。

190. 肺結核におけるカオリン凝集反応の追試成績

荒井進・吉田綾子 (国療宮城)

国立宮城療養所に収容せる 400 名の肺結核患者について, カオリン凝集反応を実施した。〔実施方法〕北海道大学結核研究所予防部の考案になる実施要領に基づいて行ない, 肺結核よりも, むしろ合併症のほうが優越していると考えられるもの, たとえば膿胸, 腎結核, 関節結核, 腹膜炎などの患者, および入所後短期間で培養の成績が明瞭でないもの, あるいは手術後まだ日が浅く陽性度が動揺している時期の患者はこれを除外した。〔実施成績〕肺病巣の活動性が高度とみなされるもの 89 名のうち, 8 名だけは血清稀釈濃度 64 倍以下の陽性度であるが, 大部分の 81 名は 128 倍以上に陽性を示す。ただし病型 b I₃ で, 喀痰中結核菌が毎常塗抹, 培養陽性の患者に, 本反応陰性のものが 2 名あつたことは注目に値する。次に活動性中等度の患者 75 名では, その大部分は血清濃度 64 倍と 128 倍のところに陽性で, 6 名だけが 32 倍以下の陽性度を示した。活動性軽度のものでは, 82 名中 72 名が 32 倍と 64 倍陽性のところに集まり, 6 名は 16 倍以下, 4 名が 128 倍に陽性であつた。活動性の停止せるもの (またはわずかの III 型陰影が残つていたり, あるいは間歇的微量排菌者で非常に微弱の活動性を持つとみなされるもの) は 134 名で, そのほとんどが, 16 倍陽性以下陰性の範囲にあり, わずか 3 名のみが 32 倍陽性を示したにすぎない。しかしながらこの中には, かつて軽症または中等症であつた時期に, 基準より弱い陽性度を示す傾向の患者が若干名含まれていると推定されるので, 活動性からみた陽性度の基準を軽度以上のものにかぎつた場合, すなわち高度活動性のものを血清稀釈濃度 128 倍以上, 中等度を 64 倍と 128 倍, 軽度患者を 32 倍と 64 倍のところにとれば, この基準に該当しないものは 266 名中 24 名で

9 % に当たり, 前掲のごとき基準の適中率は 91 % となる。北大結研の高橋義夫教授は, 陽性度が 16 倍以下になれば, まず安全圏に入つたとみなして差し支えないといっているが, われわれの成績からも全く同様のことがいえる。〔結論〕本反応には少数の例外があるとはいえ, よく肺結核の活動性と一致した陽性度の推移を示し, 病勢の判定に重要な根拠を与えるものであつて, 今後の肺結核の診断は, X 線検査, 菌検索成績, それにこのカオリン凝集反応との「3 本立て」で行なわれることが望ましいと考えるものである。

191. 当療養所における結核菌磷脂質感作カオリン凝集反応の追試成績 長岡研二・松岡達郎 (国療銀水園)

当療養所入院患者および健康者に結核菌磷脂質感作カオリン凝集反応を行ない, その成績と学研分類による病型, 空洞の有無, 排菌および血沈, 外科手術との関係との関係について検討した。その結果, 32 倍以上を陽性とした場合には, 肺結核患者では約 70 % の陽性率を示し, とくに F 型では 100 %, B 型では 80 %, 空洞を認める例では約 90 % の高い陽性率を示し, 肺結核の活動性患者と非活動性患者の間に有意の差を認めた。一方健康者では約 10 % の陽性率を示し, 当療養所における非結核患者はすべて陰性であつた。臨床症状の経過とカオリン凝集反応成績は大体平行し, とくにレ線所見とは密接な相関を示した。また, 肺手術との関係においては, 肺切後は経時的に明らかに凝集反応の低下を示したが, 成形後はわずかに凝集反応の低下を示したにすぎなかつた。以上によりカオリン凝集反応は, 結核病状判定の一助となりうるものと思われる。

192. 結核菌磷脂質感作カオリン凝集反応の臨床的意義について 林豁・笠島和男・鈴木良亮 (自衛隊中央病内科)

高橋教授らの創始した結核菌磷脂質感作カオリン凝集反応の臨床応用価値を 2 つの観点すなわち, ① 結核と非結核の鑑別, ② 結核の活動性判定の面から検討を加えた。対象は自衛隊中央病院に入院中の結核患者 253 例と非結核性疾患のものおよび健康な勤務員の 39 例で, 昭和 36 年 6 月から 10 カ月間無差別的に検査を行ない, 何倍以上をもつて陽性とすべきかがまだ決定されていない段階ゆえ, われわれは 8, 16, 32 倍の 3 つの基準で陽性率を算出し, 判定の参考とした。成績は, まず非結核では 8 倍以上陽性 69.3 %, 16 倍以上 35.9 %, 32 倍以上 5.1 % で, これに対して結核ではそれぞれ, 96.4, 83, 44.6 % と特異性が高いとはいえないが, 治療型とみられる学研分類 D 型のものと, 肺切後病巣の残存しない例を除いた活動性結核とみられる 212 例ではそれぞれ 96.7, 86.8, 49.5 % となつた。肺結核と他臓器結核とでは 32 倍以上でも 48.5, 50 % とほと

んど差がなく平均凝集価も 40.7, 55.0 と大きな差はない。肺結核の学研分類病型別では、重症型とみられる F, A 型が 32 倍以上でも 89, 94.2 % と高い陽性率を示し、軽症型の B, C 型はそれぞれ 56.1, 28.8 % と低く、活動性とほぼ平行している。一般症状との関係では、血沈促進例 78.4 %, 有空洞例 93.3 % と高く、平均凝集価では血痰例 92.4, 血沈促進例 86.6 と高い。肺区域切除術後病巣残存の有無の比較では、前者が 60 % 121.6, 後者が 21.6 % 19.0 と相当の差を認める。個々の症例で経過を追ってみると軽快 10 例, 不変 21 例, 増悪 5 例の各例では経過と平行し、切除の前後 13 例でもおおむね平行しているのが認められる。以上の成績から陽性の基準は、その目的により異なる倍率を取るべきと考えられる。すなわち結核と非結核の鑑別には 32 倍以上を、また結核の活動性判定、化学療法の効果判定等にはもつと低い、8, 16 倍の価も考慮に入れるべきであると考ええる。

193. 結核菌磷脂質感作力オリン凝集反応 (高橋結核反応) による肺結核症の診断 (第 2 報) 近藤角五郎・永山能為・藤田誠一・樽松三郎 (国療北海道第二) 安達恵 (国療北海道第一) 月居典夫・前田和夫 (国療札幌) 大橋秀一 (国療小樽) 藤江肇 (国療旭川病)

〔研究目標〕 1957 年北大高橋教授は結核菌体より抽出した磷脂質を抗原とする凝集反応が結核の診断法として価値あることを発表した。われわれも国立療養所特殊研究の一つとして、主として肺結核患者の臨床経過と本反応の推移との関係の究明に着手したが、第 1 報として、昨年第 16 回国立病院療養所総合医学会において、肺結核患者では本反応陽性率が高く、病状の経過とよく一致することを発表した。今回はその一部としての特殊例について報告する。〔研究方法〕 北海道内国立療養所 5 施設の入所患者を対象として経時的に本反応を実施し、抗体価 32 倍以上を血清学的活動性反応とした。〔研究結果〕 ① 初回治療例においては学研 B 型では短期間に抗体価の低下を示すものが多いが、C 型、F 型では大部分は急速の低下を認めなかった。② 外科的療法約 100 例の経時的観察では術後に抗体価は著明に低下する傾向が認められるが、切除例では一般に急速でほぼ 6 カ月以内に、虚脱療法では一般に緩やかで約 1 年以内に 16 倍以下の抗体価に下降するのを認めた。しかし遺残病巣のあるものおよび手術経過不良例では高い抗体価を示すものが多かった。③ 約 500 例の退所者について、退所時の転帰と本反応との関係をみると、臨床的に略治の転帰では約 80 % が抗体価 16 倍以下であるが、軽快では約 40 % に止まり、また結核死ではほとんど 100 % が 32 倍以上の抗体価であった。〔結び〕 以上により本反応は肺結核症の病状経過すなわち病勢とよく一致し、結

核の診断上有力なる一手段となるものと考ええる。

194. 結核菌磷脂質感作力オリン凝集反応 (高橋結核反応) の信頼度について 久世彰彦・大橋亮二・中野武文 (北大第一内科) 前田和夫 (国療札幌) 横井敏夫 (国病札幌)

〔研究目的〕 高橋結核反応は、結核症の特異的血清学的診断法として、わが国はもとより、各国において追試されているが、われわれは本反応の信頼度を検討する目的で次の研究を行なった。〔研究方法〕 患者血清を用いて反応は型のごとく実施。判定は陰性、陽性に分け、陽性反応をさらに血清稀釈 8 倍、16 倍の中間反応、32 倍以上の活動反応の 2 つに区分した。〔研究成績〕 ① 非結核患者における高橋結核反応：695 例についてみると陰性 529 例 (76.1 %), 中間反応 114 例 (16.4 %), 活動反応 52 例 (7.5 %)。活動反応を呈した胃癌、糖尿病等の患者のうち、精査により結核合併を確かめえた 7 例を除くと、非結核患者 688 例中活動反応陽性 45 例 6.5 % であった。疾患別にみると腎、肝疾患、糖尿病、アレルギー性疾患に活動反応陽性のものが多かった。その大部分は凝集価 32 倍であり、128 倍陽性は肝炎の 2 例、高コレステロール血症 1 例、256 倍陽性は糖尿病の 1 例のみであった。呼吸器疾患 48 例についてみると、活動反応は 2 例。肺化膿症 6 例はすべて陰性、肺癌 14 例中 1 例のみ 64 倍陽性であった。② 結核患者における高橋結核反応：3 カ月 1 回の間隔で 3 回以上反応を実施しえた例 (半年以上経過を観察しえた) についてみると、③ 陰性または中間反応を呈するもの；結核患者 1,701 例中 241 例 (14.2 %)。その多くは略治退所例、非活動例であり、活動性ありと認められるものは 33 例 (1.9 %) であった。④ 経過と反応成績と併行しないもの；検査数 1,060 例中 43 例 (4.1 %) であった。病勢が改善、停止にかかわらず凝集価高いもの 21 例 (2.0 %), 経過不変なるも凝集価の変動著しきもの 13 例 (1.2 %), 悪化、再燃例で凝集価の動かぬもの 9 例 (0.8 %) であった。以上の成績は、高橋結核反応が臨床の実際に役立つ血清反応として優れていることを示すものといえる。

195. 高橋氏カオリン凝集反応の臨床的検討 杉山浩太郎・鬼塚信也・篠田厚・広田暢雄・石橋凡雄・篠崎晋輔・萩本伝次 (九大胸部疾患研)

われわれは肺結核 381, 肺腫瘍 33, その他の胸部疾患 31, 正常 6, 計 451 件 (429 例) に高橋氏カオリン凝集反応を行ない下記の成績を得た。肺結核で陽性を示すもの 88.4 %, 陰性を示すもの 11.6 % で、学研分類による F 型の平均凝集価 278, A 型 164, B 型 67, C 型 42.3, Re 37.4, Th 32, D 型 11.2, T24, 腫瘍 5.57, その他の疾患 13.9, 正常 4 で結核の活動性、非活動性の境界域は血清稀釈 16× より 32× までの間と考え

られる。また腫瘍におけるカオリン反応陰性および8×稀釈の微弱反応までをとるならば約80%までは結核との鑑別は可能と思われる。術後の経過期間とカオリン反応との推移をみると対側病変を含まないものの平均凝集価は術後2カ月未満85, 4カ月未満62.6, 6カ月未満34.4, 7カ月～1年16.8, 1～2年16, 3～4年6.29, 5年以上8となり術後の経過とともに漸減する傾向にあり, また対側病変を含む手術患者では2カ月未満85.3, 4カ月未満73.2, 6カ月未満26, 7カ月～1年16.8, 1～2年16, 2～3年32, 3～4年6.28, 5年以上19.6となり, 多少の凝集価の差はあるが, 前述と同様6カ月まで, 漸減する傾向にある。他の疾患との関係では, 珪肺結核(重症を除く)の平均凝集価33.4, 結核腫30, 腫瘍(疑を含む)9.3, Virus性肺炎10, その他18.8で腫瘍の中で結核と鑑別困難な浸潤型, および結節型のものとは明らかに凝集価に有意の差を認める。肺結核のみの赤沈値(2時間値)とカオリン反応との関係は正常値の平均凝集価50.6, 促進60.9, きわめて促進103.1でおおよその平行関係をみるが, 赤沈の促進因子は多元的であることを考えておくべきである。ツ反応とは全く相関関係は認められない。結核病巣の拡がりとの間にはNTA分類でFAの平均凝集価32.3, MA57.6, Min53.3, 陰影のほとんど吸収せるものまたは正常のもの11.3で密接な相関を有しない。排菌との関係では菌陽性例の平均凝集価84.3, 菌陰性例47.1と明らかな差を認める。空洞では有洞の平均凝集価61.5, 無洞42.9で有意の差を認める。また個々の症例でシェーブのときに著しく凝集価の上昇を認め空洞を有する例でもKx, Kyの空洞をもつ病巣のものは比較的低値を示した。以上のことから高橋氏の結核反応は結核の診断, 経過予後, あるいはとくに術後の経過予後の判定に, 他疾患のとくに肺癌と結核との鑑別診断に相当の信頼度をもつて応用しうると考える。

196. 学校健診における結核菌燐脂質感作カオリン凝集反応(高橋結核反応) 丸谷竜司・大橋秀一(国療小樽・北大結研)

ほとんど全員ツ反応陽性の1,309名の男女高校生徒に高橋結核反応を行ない, そのうち32倍以上の高い抗体価を示した120名(9.2%)に対して, IHMSによる化学予防を3カ月間実施した。120名を64倍以上の群と32倍の群とに分けて, まず64倍以上群35名に対してIHMS毎日0.6gの化学予防を行なったが, 全員に抗体価の著明な低下がみられた。これに反して化学予防を行なわずに放置した32倍群85名の抗体価は, 3カ月後でも同じく32倍を中心にして上下に若干の変動があつたにすぎない。つぎにこの健診時32倍群に対してIHMS毎日0.3gでの化学予防を行なったところ, この群にもまた抗体価の低下がみられたが,

すでに化学予防を実施済みの, 健診時64倍以上群のその後の抗体価の推移には著明な変動はなかつた。健診時32倍群の化学予防では, 健診時64倍以上群にみられたほどの抗体価の著明な低下はなかつたが, 両群の化学予防終了直後の抗体価の分布状態は, ほとんど同一であつた。以上の化学予防によつて現在のところ1名の発病者もなく, これらの成績から本反応は結核化学予防の指標としても, 高い価値を有するものと考ええる。

197. 高橋氏カオリン凝集反応に関する研究(とくに肺切除病巣との比較ならびにカオリンの吟味について) 村田彰(国療東京病)

〔研究目標〕カオリン凝集反応(カ反応)が結核症の診断ならびに病状にどの程度平行するかは, 36年8月の国立病院療養所総合学会において発表し, そのさいレ線所見, 排菌の有無, 空洞の有無, 病型, 血沈, 病状, 未治療者との関係などにつき報告した。そのさい, カオリンの製造にとくに留意すべきことを報告した。今般はさらに肺切除所見との関係およびカオリンの性状について少しく検討を試みた。〔研究方法〕測定方法は, 高橋教授提唱の方法によつた。症例は延471例になるが, そのうち測定操作に多少疑義のあるものは除外した。比較的良好と思われるカオリンを使用して, 術前後のカ反応を実施したものは55例, このうち切除により遺残病巣がないか, あるいはあつても小さい石灰化巣のみと思われる25例を選び, その切除病巣所見とカ反応の関係を検討した。次に病状の推移と凝集価が平行すや否やを知るため, 患者を安静を要するもの, 歩行者, 作業許可者, 肺切除後3カ月などの群に分ち検討した。次にロット番号の異なる3つのカオリンならびに抗原についても検討した。〔研究結果〕凝集価は, 8倍以下を陰性, 16倍を要注意, 32倍以上を陽性とする。活動性患者(有空洞, 学研分類でA型またはB型, 排菌陽性のいずれかに該当するもの)142例では60%陽性, 26%陰性, 14%が要注意であつた。遺残病巣なき肺切除群のうち, 摘出標本に有空洞または軟らかい乾酪巣があるものは13例で, うち11例(85%)が術前のカ反応陽性, 2例(15%)が陰性であつた。浄化空洞, 石灰化巣のみのもの, または非結核の例は7例で, うち5例(71%)が陰性を示したが1例(14%)は陽性を示した。また他の遺残病巣を有する肺切除群では, 明らかな空洞または軟らかい乾酪巣のあつたもの25例で, このうち88%が術前のカ反応陽性であつた。しかしこの術前に用いたカオリンでは, 未治療の比較的发病後日の浅い26例の患者中58%が陰性を示したことから, 発病予知には不適當のように思われたので, 新しいカオリンの提供を受け, 肺切除3カ月, 入所まもないもの, 歩行許可者, 作業療法許可者などの群につきみると, 凝集価は256倍を中心として, ほとんど同じ分布を示したの

で、さらに健康者 18 例（当院看護婦であり、このものにつき 36 年 5 月までのカオリンでは陰性 65 %、陽性 15 % を示した）につき、新しいカオリンを使用したところ患者と同じく 256 倍を中心として分布し、全例陽性となつた。次に 3 名の患者と 2 名の健康者につき、抗元を一定にして、カオリンを 3 種類使用するとその価は不一致が多くなり、次にカオリンは同一のものとし、抗元を変えた場合は、ほとんど一致した凝集価が得られた。〔結語〕カオリン反応を臨床的に応用するためには、いまだ少し、カオリンの精製に注意工夫がなされ、かつ力価の安定をはかる必要があると思われる。

〔追加〕高橋竜之助（国療中野）

東京近辺の国立療養所、すなわち東京療養所、清瀬病院、松戸療養所、中野療養所の 4 施設が集まり、カオリン凝集反応の共同研究を行なっている。各施設とも水脱イオン装置を準備し、北大の高橋教授にたのんで同一月日製造の試薬 5,000 名分をもらい、これを分配して使用している。手はじめに患者 6 名、健康職員 4 名の血清を採り、これを上記の 4 施設で調べてみたが、その結果、陽性度が 4 施設間区々で、試験管 2 本ないし 3 本くらいのバラツキが出てきた。この陽性度の不一致はわれわれが本反応の手技にまだ未熟であるためか、あるいはなんらかの重要な理由が存在するのか十分に検討してみる必要がある。

司会者報告

島村喜久治（国療清瀬病）

各演者の判定基準には微妙な差があるようである。したがって、結核性疾患ことに活動性結核の場合でも、また健康者や非結核性疾患の場合でも、その陽性率にそれぞれかなりの差がある。たとえば活動性結核の場合、陽性率が 60 % から 93.6 % に開いている。そこで、この反応に対する評価にもかなりの不一致がある。たとえば丸谷氏他は「顕微鏡的活動性病巣でも高い抗体価を示すことが推測される」というが、広田氏他は成績ではツ反応陰性～疑陽性でも 32 倍あるいはそれ以上の抗体価を示しているし、村田氏は、カオリンが不安定なので「臨床的に用いる意義が少ない」という。研究者が北から南へ下るにつれて評価も下がる、というのでは困る。そこで、

① 判定基準の問題：16 倍陽性はどう解釈するか、8 倍は陰性反応か。

② 判定の客観性：判定者によって同一試験管が違つて判定されることはないか。

③ 手技の問題：同一試料でも実施者によつて差は生じないか。

④ 石原氏他の提出した問題：すなわち低稀釈度で陰

性に出で、高稀釈度でかえつて（±）や（+）に出る例はどう解釈するか。

⑤ 村田氏の提出した問題：すなわちカオリンは安定しているか。

などについて討論した。

荒井氏、近藤氏からは、この反応の実施はかなり熟練を要することが指摘されたが、高橋竜之助氏（国療中野）は、国療共同研究班の 4 施設で同一試料について実施したところ、10 試料の全部について 2～5 段階のくい違いがみられたことを追加した。そこで、高橋義夫教授（北大）に発言してもらつたところ「村田氏に提供したカオリンは製造者側の責任で、検定法その他にも問題があつたので改良したこと、また凝集反応は（++）から（-）へ判然と下がるのがふつうで、（±）はないはずであること、血清反応は chemical clean でなければならず、使用する試験管はクローム硫酸で洗う必要があること、したがって判定の客観性が問題になるとすれば、実施者側の責任もあるのではないか」ということであつた。また「8 倍ないし 16 倍（+）の評価は流動的に考えたい。32 倍（+）以上は活動性反応とし、16 倍（+）は中間反応としたい」という発言であつた。

ところでこの反応が、X 線像と菌所見から判定した活動性診断と完全に一致するものなら、その存在意義はむしろ少ないだろう。一致しない場合、一致しない理由の解明こそ、この反応の存在価値につながるはずである。その意味で、久世氏他の、肺癌および糖尿病例で本反応が陽性に出たため精査したところ、見すごされていた結核病巣が発見されたというような例は意義深い。他方、活動性結核でも陽性率は 100 % に達せず、たとえば同じく久世氏他の、臨床的経過と平行しなかつた 4 % の症例の解明は必要であろう。久世氏は、これを重症例に多かつたので死前の陰性反応ではないかとしたが、もつと分析してみたい課題である。それは、この反応の生死につながるものかもしれないからである。

また、鑑別診断に用いるとする演者が数名あつたが、32 倍以上に陽性に出る非結核性疾患のリストが作られる必要がある。

結論として、この凝集反応はなかなかデリケートな反応であるが、もともと抗体産生の弱い結核症が相手ではやむをえないものかもしれない。しかしそれにしても、結核の臨床に使用しうるところまで成功したもののない血清反応が、とにかく集団検診にも応用できるのではないかといわれるほどまでになつていっているのだから、まだいくつかの問題点はあるにしても、北でも南でも、さらに細心な追試と研究を重ねて、その可能性の幅を広げていきたい血清反応といえるだろう。

地域、職域における疫学

198. 下北半島の結核 岸田壮一（国療大湊病）

下北半島地域においては昭和 30～31 年ころは年間 100 名以上の結核死亡者を数えたが、ここ 1～2 年は 50 名内外に減少した。それでも全国平均からみると 60～70 % 多い。この地はいわゆる民度の低いところであつて、生活保護率において全国平均の 2 倍近く、また個人の年間所得も 6 割程度と推定されるので、これが結核死亡率に裏返して出てきたものかも知れない。演者は昭和 33 年以来「むつ」保健所における公費負担申請者の肺結核胸部 X 線像 6,097 例につき、これを NTA 法、WHO 法に分類し、各市町村別、医療機関別に検討した。各市町村別にみると昭和 33 年ころは相当に格差があり、両分類法とも、「むつ」市およびその周辺の比較的交通便利の地においては Min. 例が多く、津軽海峡や太平洋に直接面する農漁村においては前者に比して Far Adv. 例が多かつた。しかしこの差は年をおうて減少し、昭和 36 年ころはほとんど差をみない。WHO 分類法によつてもほぼ同様である。そしてまた生活保護率、医療保護率および本診査会提出率も、市町村別の格差を見ないようになつた。このことは大きくいえば結核知識の啓蒙ともみられ、医療機関の普及ともみられるであろう。一方これらの患者を取り扱つた医療機関を国立療養所、市町村立病院診療所および開業医に 3 大別してみると、国立療養所に重症が多く、開業医の取り扱うものに軽症が多いのは当然であるが、この差はかえつて増加するごとくである。近次国立療養所の収容患者は減少していくけれども、比較的重症、たとえば Far Adv. 例のみでみればその収容率は決して減少していない。またこの間年令層は高年に移行する傾向がみられ、昭和 36 年の結核死亡者の平均年令は 44.6 才で男のほうがわずかに高い。結核住民検診有所見者で 39.4 才、実際の患者で 36.7 才である。

199. 沖永良部島住民の結核 宮崎武人・柚木角正・西園実・松元光幸（鹿児島県衛生部）前田道明・荒川巖・小林茂信・室橋豊穂（予研）高井鎌二（結核予防会結研）大田原幸人・谷山勢之輔（鹿児島県衛生研）

〔研究目的〕 鹿児島県南部の離島住民の結核の実態を把握するために、奄美住用村（昭和 31、32 年調査）、徳之島町（昭和 35 年調査）にひき続き、36 年秋にはわが国の南端沖永良部島（和泊町および知名町）の住民につ

いて結核検診を行なつた。〔研究方法〕 検診は徳之島町の場合と全く同じ方法で行なつた。すなわち、予研製 PPD-s 0.05 γ /0.1ml によるツ反応検査、皮内法による BCG 接種、全員についての胸部 X 線検査、喀痰あるいは喉頭粘液中の結核菌検査、健康相談を、約 23,300 名の住民について行なつた。〔研究成果〕 ① 受診率は 98.6 % で、不受診者の過半数が旅行中のものであつた。② ツ反応陽性率の平均値は、沖永良部島民では 59.0 % で、徳之島町の 54.4 % よりも高率であるが、全国郡部の平均値よりも低率であつた。また本島内で陽性率を比較すると、南部の知名町（62.3 %）のほうが北部の和泊町（55.6 %）よりも高率であつた。③ 年令別にみたツ反応陽性率の動きは、沖永良部島民の場合も徳之島町の場合とほぼ同様であつた。ただし両島における陽性率は年令によつて差がみられ、小・中学生では沖永良部島民のほうが高率であり、20～39 才および 65 才以上では徳之島町民に高率であつた。しかし 40～59 才の成人では両島とも全国都市の平均陽性率に匹敵していた。④ BCG 接種の既往は小・中学生および高校生にみられたのみである。したがつて 6 才未満の乳幼児におけるツ反応成績から年間自然陽転率を求めると 1.2 % で、農村の様相を呈していた。⑤ 沖永良部島の全結核有所見率、要指導率および要医療率はそれぞれ 12.3 %（和泊町 12.1 %、知名町 12.4 %）、3.2 %（和泊町 3.1 %、知名町 3.3 %）、2.3 %（和泊町・知名町とも 2.3 %）で、いずれも徳之島町の場合よりも高率であつたが、和泊・知名両町間には大差がなかつた。しかし空洞保有者は現在までの結核検診が不十分であつた知名町に高率であつた。⑥ 年令別にみた全結核有所見率、要指導率および要医療率の動きは、徳之島町の場合とほぼ同様であるが、全国の平均値と比較すると、20 才以下では各年令層ともほぼ等しくても、20 才以上の成人では年令が高くなるとともに全国平均値のほうが明らかに高率であつた。⑦ 喀痰あるいは喉頭粘液中の結核菌陽性者は、要医療者中の 14.1 % に認められ、空洞保有率の高い知名町のほうが高率であつた。また不完全ながらも既往に化学療法の経験を有するものは要医療者中の 31.5 % であつたが、検出された菌の薬剤耐性は SM に対するものが多かつた。⑧ 沖永良部島民の人口構成は徳之島町の場合と同様で、男が女より少なく、かつ男女ともに青年層の減少が著明であつた。

そこで20才以上の住民について1年間以上奄美大島以外の地に居住したことのものとみると、39.5%で、男のほうが女より高率であつた。次いで要指導者について島外居住経験者をみると62.1%で、とくに30才以上の成人では島外居住経験者に結核患者が多いことを認めた。以上の成績から、農業を主とする亜熱帯地沖永良部島における結核の様相は、徳之島の成績とほぼ同様であるといえよう。しかしこれら島民の結核は、都市への出稼による感染発病が大きく影響していると考えられ、結核管理の点からみて今後注目すべき問題と考える。

200. 新発見患者の9年間の推移について 鶴田兼春・坂元佐多子(結核予防会一健)

当所にて管理した東京都内またはその近郊の集団において、昭和28年から36年の間に、新たに発見(新発生をも含む)された活動性肺結核患者949例の発見率の年次の推移を、また936例について、その内容の推移を検討した。対象集団は延べ数で学校67、事業所57、計124、人員は学校24万、事業所11万、計35万であつた。発見率は総数で、昭和28年の0.49%から36年の0.17%まで逐年減少しているが、34年を底として、以後は横這いの状態で、女性の増加がみられる。集団別には0.4%→0.1%で急な傾斜の曲線を描いて減少している。しかし35年以降は横這いの状態で、男では36年にやや増加している。事業所では0.85%→0.34%で、ゆるい傾斜の曲線を描いて減少しているが、34年を底として、以後増加し、ことに女性において著しい。学校では小・中学校の減少が著しく、高校では比較的徐々に減少し、36年にやや増加している。大学はこの両者の中間を示している。事業所では15~29才群の減少が著しく、45才以上の群では31年を底として増加している。病型は、学校、事業所とも学会Ⅲ型、初感染型が減少し、事業所では33年以降Ⅱ型が増加し、また感染性のものも同様の傾向を示した。Ⅱ型は中学、高校、事業所の15~19才、25~29才群は減少後最近再び増加し、大学および事業所の45才以上群では最近になって新たに出現し、30~44才群では途中出現後減少し、20~24才群では当初より増加を続けている。感染性のものも、ほぼ同様の傾向を示した。そしてこれらの増加は診断手技の変化によるものであることを確認した。要休業率は学校では0.29%→0.08%と著しく減少し、事業所では0.6%→0.23%と減少した。患者のうち65.6%は新発生で、残りは新発見で、前者のうちツ反陽転の時期を推定した105例の発病までの期間は平均11カ月→26カ月と延長し、1年以内の発病率は74%→50%と減少した。また後者のうち発見時に悪化していたものは64%→45.9%と減少を示した。

201. 東京都における感染性患者の一断面 清水寛・松井熙夫・山下章・阿部十七・池田絹子・石井桂子・井上妙子・今井みどり・太田綾子・九島将子・栗原久子・児玉光栄・斉藤敏子・田中紀美子・外山智恵・豊田理子・中井小江子・野原さや子・福島キミ・正岡和・村田ナヲ(東京都主婦の結核研究会)

〔研究目的〕 感染性結核患者の状況調査、とくに治療状況の分析〔研究方法〕 東京都内の麻布、四谷、小石川、荏原、玉川、渋谷、杉並西、王子、滝野川、田無、青梅の11保健所における1カ月間の結核予防法公費負担申請者総計1,620名のうち、感染性患者617名(37.4%)について、性・年令別、入院・入院外別、初回治療、継続または再治療別の患者数、空洞保有率、排菌率、学研分類別、学会分類別、化学療法術式、外科療法術式、耐性獲得状況などに関して調査分析を行なった。〔研究結果〕 ① 617名中男409名(66.1%)、女208名で、年令からみると男は25~64才間は概して多く女は30~34才間がとくに多い。② 617名中入院は男409名中270名(66.0%)、女208名中139名(66.8%)で大差ないが、とくに60才以上の男子では49.4%と低率である。③ 初回治療の割合は入院で409名中73名(17.8%)、入院外で208名中35名(16.8%)にすぎない。④ 617名中空洞保有者は555名(90.0%)に上り、排菌率は不検の68名を除いて549名中339名(61.7%)である。⑤ 学研分類ではF型110名(17.8%)、A型22名(3.6%)、B型225名(36.4%)、C型259名(42.0%)、T型1名(0.2%)である。⑥ 化学療法術式はSIP40.3%、IP10.5%、SI6.2%、SP3.1%、KP2.3%が主であり、外科療法は全員の8.3%で、切除4.1%、成形3.5%、その他0.7%となつている。⑦ 耐性の状況は1剤耐性S7.0%、I0.8%、P0.8%、2剤耐性SP12.3%、SI3.5%、IP0.6%、SIP3剤耐性6.5%で、総合するとS耐性29.3%、P耐性20.3%、I耐性11.5%に上る。耐性はSは100g、Iは100g、Pは3,600g使用後急激に高くなる。すなわちSでは19.9%→56.9%に、Iでは22.5%→57.8%に、Pでは15.2%→69.6%に上昇する。

202. 肺門部リンパ節石灰沈着の年次および年令別観察 中島丈夫(結核予防会一健)

〔研究目標〕 肺門部リンパ節石灰沈着が、結核の感染(患者数の趨勢)、BCG接種(その普及度)、ツ反陽転時年令、あるいは肺内病変等と関連を有するのではないかと考え、それらとの関係を年次別ならびに年令別に検討した。〔研究方法〕 当相談所外来で胸部レ線検査を受けたものの中から無作為に取り出し、生年月により明治20年から昭和35年にわたり、5年ごとに集計し、A群：肺門部リンパ節石灰沈着(以下XBと略す)のあ

るもの(274例), B群:XBと肺内に結核性病変のあるもの(157例), C群:XBなく, 肺内結核性病変のみのもの(134例)に分けて, A群ではXBの年次の推移を, B群とC群とではXBの有無による違いを調査した。〔研究結果〕①A群ではXBの5コ以上あるもの, および径16mm以上のものが, 昭和6年生れから増加し始め, 昭和16~25年生れのものにもつとも多く, 逆にそれ以前生れの高令者にはXBの大きさも小さく, 数も少ないものが多い。②BCG歴のあるものは, A群34%, B群11%, C群33%で, B群に比しC群に多い。③結核家族のあるものは, A群41%, B群25%, C群24%で, B群とC群とに差はみられない。④ツ反応の大きさが, 径平均20mm以上のものは, A群67%, B群88%, C群83%であつた。⑤ツ反応の陽転時年令をみると, 14才までの小児期に陽転したものは, A群79%, B群71%, C群39%で, XBのないものは成人期に陽転したものが多い。⑥肺内結核性病変を発見したときの年令をみても, 14才までに発見したものは, B群28%がC群8%より多くなっている。⑦XBの大きさと, 肺内病変の拡がり(NTA分類), およびBCG歴の有無との間には相関を見出だしえなかつた。〔結び〕①高令者には肺門部石灰沈着の軽度のものが多く, 石灰沈着の高度のものは, 昭和6~25年に生れたものに多くみられた。②肺内結核性病変を有する例の中では, 小児期にツ反応陽転, なしい病巣を発見したものには, 成人期にツ反応陽転ないし病巣を発見したものに比べて, 肺門部石灰沈着を起こす頻度が高い。③一方, 肺内結核性病変を有する例の中で, BCG接種歴のあるものは, 肺門部石灰沈着を合併しているものよりも, 合併していないものに多くみられた。

203. 特殊環境(刑務所)における結核の実態について。10年間の統計的観察 鳴戸弘・知久祝康(東大伝研内科) 芦川和高(東大伝研外科) 西田捷美・房宗秀夫・山口浩二・川村修・塩田一嘉・鈴木基広(八王子医療刑務所)

特殊環境における結核の実態は不明である。八王子医療刑務所に収容した結核性疾患について, 10年間における統計調査を行なつたが, 矯正施設内, および零細収入, 非行者の結核を知る意味で重要である。受刑者の結核罹病率は1958年では全国平均の4.8人に対し, 22.1人と高率であつた。1952~1961年, 10年間に1,003名について行なつた。年令層は20才以下, 2%, 21~30才まで58.5%, 31~40才, 29.8%, 41~50才, 5.9%, 51才以上3.8%であつた。20才代が過半数を占めていた。治療期間は1年以内が過半数であつた。最近5年間における肺結核の分類では, 学研分類, C型が過

半数であるが, F型が次第に増加の傾向を示し, 入所後の排菌者も, 3年前の3.3%から1961年の8.8%, いずれも未治療者, 既治療者でも10%から14%と増加, 耐性も3者とも完全耐性が増加してきている。出所時の転機は軽快26.9%, 治癒12.6%, 死亡2.7%で, 不変29.8%で要治療者は過半数以上であつた。出所の動静をアンケートにより調査すると859名中, 返事を得たものは157名, 住居不明, 返事なし738名(82.5%)であつた。出所後の治療内容は自費18名(11.4%), 健保12名(7.6%), 生保10名(6.3%), その他16名, 不明101名で, その内容は全く貧弱で, 要治療でありながら大部は放置されている状態である。その職業は一応は仕事をしているものは62.4%であるが, その内容は定住労働者は少ない。入所後の定期検診においての発見は次第に減少しているが, 一方において重症型が増加しているのが現状である。

204. 結核検診成績の推移 御国生圭輔・吉岡武雄・鶴田兼春・坂本佐多子・浅羽陽・木下次子・島尾忠男・高井録二・塩沢活(結核予防会)

結核予防会一健・渋谷診療所・結研附属療養所で行なっている結核検診のうち, 昭和34, 35年度の事業所, 学校生徒の検診成績の推移を検討した。対象集団ならびに対象数は昭和34年度学校数149校112,418名, 事業所62カ所15,513名; 昭和35年度学校数133校105,506名, 事業所66カ所22,501名である。事業所は雇傭人数に応じて100人以下(A), 101~300人(B), 301~500人(C), 501人以上(D)の4群に分けて観察した。有所見率についてみるとD群に近いほど多く, 年令別にみると高年令になるに従つて多くなるのは当然であろう。要医療率についてみると昭和34年度2.0%, 35年度1.5%と平均すると少なくなつてはいるがA群に近い群ほどその率も多くなる。活動性分類に従つてみると活動性の占める割合も同じ傾向を示している。また要観察率についても昭和34年度5.6%, 35年度4.9%で前と同じ傾向を示している。学校生徒についてみると要医療率は昭和34年度小学校0.06, 中学校0.12, 高校(全)0.48, 高校(定)0.88, 大学0.5。昭和35年度小学校0.04, 中学校0.11, 高校(全)0.51, 高校(定)0.81, 大学0.44のごとく, 高学年になるにつれて多くなるが, 高校生にて定時制の生徒が全日制の約2倍近くも高率を示しているのはとくに今後の対策として注意を要するものと思われる。これが活動性分類に従つてみても, 活動性の占める率は同じ傾向を示している。要観察率についても同じような傾向を示している。

205. 結核要注意者中の排菌例とその予後 松谷哲男・春田孝正・桑原富郎・磯田好康(電電公社東京健康

管理所結核科)

昭和31年～33年に約1,000名の要注意者に年間平均4～5回の検痰を行ない、X線上の悪化を伴わない排菌64例を発見した。これに対してとつた処置は、入院手術10例、入院治療14例、在宅治療5例、就労下治療29例、観察のみ6例であつたが、その後36年末までの排菌は6例、シューブは5例で、当初の処理が目的を達しなかつたと考えられる例は、入院手術1(10%)、入院治療1(7%)、在宅治療2(40%)、就労下治療2(7%)、観察のみ2(33%)、計8例(13%)である。入院治療が望ましいことは言うまでもないが、就労下治療の効果も否定できない。これらの処置と経過は病型に左右されることが多いことは言うまでもないが、排菌時の学研分類別にみると、処理が目的を達しなかつた例数は、空洞型は5例中2(40%)、B型は14例中なし、CB型は25例中2(8%)、CC型は10例中1(10%)、手術型9例中3(33%)であり、空洞型と手術型の場合の処理が困難であることが分かる。耐性の成績が分かっているのは39例で、SMとPASは10γ以上、INHは1γ以上不完全耐性のものを耐性ありとすると、耐性なし21例54%で、18例46%は1剤以上に耐性があつたが、予後との関連は認められなかつた。また同期間中にX線所見上悪化をみた91例のその後の経過は、排菌6例、シューブ9例で、X線所見無変化排菌例に比べて、予後は排菌がやや低く、シューブはやや高い率を示す。要注意者の検痰の目的は主として周囲への感染の防止と、病巣の増悪の予知にあると考えられるが、前者の意義は今後ますます重要性を加えるであろう。菌の検出が病巣の増悪を予見できるか否かは、この報告中の6例の無治療観察群の成績のみでは結論できないが、排菌に後れて増悪する例があるとともに、排菌のみを続ける保菌者というべき状態があることも考えられる。

〔追加〕北沢幸夫(社会保険麴町診療所)

社会保険結核検診にて要精密者3,596名中の要注意者、要休養者1,495名に対し、学研病型別、年令別に調べた。A型とB型とを合せたものの中で、10代、20代が約50%で、30代で30%、40代、50代、60代のおおの10%弱である。東京の中小企業ではなお地方からの若い新就職者に発病するものが多い傾向がある。

〔追加〕若松栄一(厚生省)

わが国の昭和36年度の結核死亡率は30であつたが、府県別にみると、最低15から45にまで及び、その間に3倍の開きがある。その開きの実態はなにか、またその要因は何か、まず死亡率最低の15である長野県と最高45を示す長崎県では、死亡者の年令分布にほとんど差異がない。すなわち結核まん延のAgingという点

でほとんど差がなく、その地域の結核は質的にはほとんど同じであるにもかかわらず、単に量的に差がついてきたということになる。次にその差をきたした要因であるが、まず第一に考えられる経済的文化的の尺度であるが、これは両県で大した差がない。また故熊谷先生が指摘されている3者併用の普及度もこれだけの格差の原因として十分納得がいくものでもない。結局いろいろな要因が重合した結果には違いないが、われわれ行政の立場からみると、この十数年間にわたる結核検診の行なわれた度合がかなり大きく物をいつていると考える。さらに小地域的にみると確かに大きな格差がみられ、とくに低所得階層の集団では有病率、死亡率の状況は明らかにAgingの差がみられる。これは前述の府県間の格差の場合と違って、単に医学的立場からだけでなく、社会的観点から解決をせまられる問題であろう。

司会者報告

重松逸造(金大公衆衛生)

結核症の疫学像が今日ほど激しい変貌を示している時期はない。その変貌の実態を正しく把握、それに影響を与えた諸要因を明らかにすることは、結核予防に直結する道であり、これがまた結核症の疫学を研究する目的でもある。

今回は、本コンファレンスに発表者として参加された8氏の発表内容により、次のごとく区分して討論を進めることにした。

① 最近における結核症蔓延の実態とその変貌

② 地域的特徴

③ 職域的特徴

④ 結核症の疫学における観察方法と管理上の意義

⑤ 総括

① ② ③の地域的特徴については、前田氏(予研)らよりわが国の南端沖永良部島の住民検診成績について報告があり、結核対策のまだ浸透していない離島ではあるが、ツ反応、X線および喀痰検査等を通じてみた結核の様相は全国平均を下回る程度であり、またこの島の結核が島外居住経験者に多いという農村型の特徴を示していること等が明らかにされた。

一方、本州最北端の下北半島の結核について、岸田氏(国療大湊)は結核診査協議会資料よりの観察成績を述べ、市部と農漁村部にみられた結核の地域格差は年々減少の傾向にあることを指摘した。また清水氏ら(東京都主婦結核研究会)は、東京都における公費負担申請の感染性結核患者の状況を検討し、同患者が公費負担申請全患者の37%を占めていることや、同患者の18%は重症混合型であつて耐性菌排出者の多いこと等を示した。

以上3氏の発言に対して、有末氏ら(北海道医務出張所)は北海道における入院肺結核患者の実態を追加

し、生活水準の低い地域ほど難治型患者の多いことを述べ、また北海道においては生活水準の地域格差がまだまだ大きいことを指摘した。ついで若松氏（厚生省結核予防課）は全国的な観点から結核の地域格差の問題について触れ、長野県と長崎県のごとく結核死亡率に3倍の差のある県でも、年令別死亡率曲線が相似形を示すところから、結核流行歴の差よりは結核対策浸透度の差のほうを重視すべきではないかと述べた。また地域格差の問題に関連して最近における結核病型の特徴についても北沢氏（社保麹町診療所）より発言があつた。

① ⑥の職域の特徴に関しては、吉岡氏ら（結核予防会）より東京都内における多数の事業所および学校の検診成績が示されたが、前者では雇員人数が少ないほど、後者では高学年ほど、また全日制より定時制の高校ほど要医療患者発見率が高いという報告があつた。鶴田氏ら（結核予防会）も同じ集団の最近8年間における新発見患者について検討を加え、この期間に新発見率は急速な低下を示したが、36年にはやや増加していることを述べた。また鳴戸氏ら（伝研）は特殊環境である刑務所の入所者について結核の実態を調査し、入所後の定期検診で発見される患者は年次とともに減少しているが、一方重症型が増加していることを報告した。

以上3氏の発表に対して岡田氏（大阪結核予防会）および磯江氏（愛知結核予防会）からそれぞれの地方における検診成績もほぼ同様であつた旨の追加発言があり、とくに小企業の検診強化に関して、衛生管理担当者の配置、住民検診に合併実施等といった提案がなされた。

つぎに②の問題については、まず中島氏（結核予防会）より肺門リンパ腺石灰沈着（岡病型XB）の疫学的意義と題する発表があり、XBの変化の強いものは、結核家族や二次結核への進展者に多いことから、XBによつて結核感染の強さを推定しうる可能性のあることを示した。また小児期にツ反応の陽転したものにXBの出現が多いとの報告があつた。

松谷氏ら（電電公社）は結核要注意者管理上における検痰の意義を検討し、周囲への感染防止と病巣悪化の予知という点において菌検査が今後ますます重要な意味をもつてくることを強調した。

上記2氏の発表に対し、岩崎氏（結核予防会）はXBの疫学的意義について、乾酪巣が石灰化するのに時間がかかることや、強い感染では石灰化しないうちに結核症が進展死亡する場合もありうることを心得て使えば、XBを疫学的観察の指標とすることができると述べた。また小川氏（北研）は耐性検査も含めた菌検査の重要性を強調し、とくに採痰の困難な例には喉頭粘液の採取を推奨した。

以上を総括すると、わが国の結核症の疫学的様相は、末端地区も含めて全国的に変貌しつつあること、一方地域的あるいは職域的にみた格差は減少しているとはいへ、なお結核対策の重点を指向すべき階層が残存していること、また結核症の疫学的観察方法としては菌検査がもつと利用さるべきであることや、肺門リンパ腺石灰沈着等も疫学研究上の指標として利用の可能性があること等が本コンファレンスで明らかにされた。

重症肺結核症に関する諸問題

206. 肺結核と喘息様症状について 加藤邦夫・高木良雄・黒川勲（国療梅森光風園）

〔研究目的〕 肺結核に対する各種治療法の進歩に伴い結核病巣自体の進展は一応阻止できるようになつてきたが、反面結核に付随する二次的変化が問題となつてきた。中でも喘息様症状は予後にも重大な影響があると考えられるので、これらの症例の経過および肺機能について検討した。〔研究方法〕 入所中の肺結核患者で喘息様症状を訴える症例につき昭和35年4月調査し、2年後の昭和37年3月に再調査して、経過、症例数の増減、肺結核発病より喘息出現までの期間、発作出現の時期、レ線所見、さらに換気機能および肺循環について調べた。〔研究成績〕 ① 経過：昭和35年4月調査時には

入所480名中喘息様症状を有するもの31名で、うち9名は肺結核発病以前より喘息を有したもので、22名は肺結核の経過中に喘息様症状が出現してきたものである。2年後の調査では前者9名は6名軽快退所、1名死亡、新入所を加えると6名入所中である。後者22名は3名が軽快退所したのみで、7名が死亡、12名は依然入所中で、新発生を加えると昭和37年3月現在入所460名中29名に増加している。以下この29名について述べる。② 肺結核発病より喘息発作出現までの期間：5年前後のものが一番多い。③ 発作出現の時期：冬季に増悪する傾向が強い。④ レ線所見：学会分類でみると両側に病影を有し、第Ⅱ型で扱ひは中等度以上のものが大部分であつた。⑤ 換気機能：肺活量の減少に

比し、M. B. C. の減少が著しく、時間肺活量が延長し、呼吸障害性の換気不全を示している。⑥ 肺循環、右心カテーテル法を実施しえた症例についてみると肺動脈圧の上昇、肺血管抵抗の増大、動脈血酸素飽和度の低下を示すものが多い。〔結び〕肺結核に伴う喘息様症例は軽快退所するものはほとんどなく、かなりの死亡例があるにかかわらずなお増加の傾向が認められる。かつ肺機能面よりみても肺循環系にかなりの影響があり、予後は良好でないものと考えられる。その上患者自身の苦痛が強く、その対策が必要となってくるが、現在なお満足すべき治療法もなく、その点今後に残される問題も多くわれわれもさらに検討していきたい。

207. 難治肺結核症の実態について 中原典彦・本多了・米満敬一（新別府病）松岡猛・宮崎幸雄（国病大分）末次恭平（国療菊池病）前山昇（国療豊福園）三嶋功・三隅博・武田省吾（水俣市立病）池田陽一・藤本文彦・田川周幸（熊本日赤）武内玄信・森下昭三・坂田圭子（県立療三重）岡元宏・松岡弘（山鹿市立病）浜崎勝彦・田原孝（済生会日向病）照屋高正（下関厚生病）石坂和夫・大場昭夫（菊水町立病）河村正一・和田退蔵（自治病）小島武徳・一安幸治（県立延岡病）金井次郎・上野直昭・志摩清・畑耕二・野田俊策・長尾忠・赤塚護・古賀陽一（熊大河盛内科）

〔研究目標〕化学療法の効果を検討し難治肺結核症の性格を明らかにする目的で下記の条項に該当する症例について調査した。〔研究方法〕熊本、大分ならびに近県下の14施設に入院中の肺結核患者で下記の条項のいずれかに該当し、かつ調査開始時排菌陽性のものを調査対象とした。①病型が学研F、C₃、B₃のもの。②SM10γ部分、INH1γ部分耐性以上のもの。③外科療法不成功例。調査開始時点は34年1月1日すでに入院中であったものは34年1月1日を、その後同年9月30日まで入院したものは入院当日とした。なお病状経過判定基準は学研分類によった。〔研究成績〕調査対象は326例で内訳はF型190例、C型106例、B₃型30例であり、F型が全体の58%を占めていた。菌陰転率を病型別にみるとF型は6カ月で8例（4%）、2年後9例（5%）と低く、C型は6カ月で5例（5%）であつたが2年後は16例（15%）とやや増加し、B₃型では6カ月で3例（10%）、2年後には6例（20%）と比較的高い成績が認められた。このうちB₃型の30例を除外してF、C型の296例のみについてさらに検討したが、初回治療例に陰転をみたものが多く、また薬剤耐性の有無別では感受性のものに多く認められた。つぎにX線像の改善度をみるとF型は6カ月で10例（5%）2年後でも24例（12%）であつたが、C型では6カ月で12例（11%）、2年後には18例（17%）に達し、B₃型では6カ月14例（47%）2年後には15例

（50%）に及んだ。これを菌陰転率同様F、C型のみについてみたところ、初回治療例に改善を示したものが多く認められた。〔総括〕いわゆる難治結核症に属するものは菌陰転率、X線像改善率ともに低率であつたが、改善を示したものは初回治療例に多く認められた。

208. 肺結核重症化の要因についての研究。脂質代謝からみた重症肺結核症について 大淵重敬・野田世代一・大島誠一・関博人・室賀昭三・安達満（東医歯大第二内科）

〔研究目標〕われわれは結核症の重症化の要因を宿主の側から追及してきた結果、低栄養ことに低アルブミン血症の状態が重要な一因子であることを強調してきた。今回はその研究の一環として、重症者の脂質代謝および副腎皮質機能を検討した。〔方法〕対象は化療施行中の重症例（学研分類F型で病巣の拡がり3）のもの10例、軽症例（学研分類C、D型病巣の拡がり1）のもの5例、対象として20才代の健康者5例である。〔測定項目および方法〕①血清燐脂質はArtom法で抽出し、燐量をSversen法で測定した。②血清中性脂肪量はKimmelsstiel法。③血清総コンステロール量はZak Henley変法。④血清Na、K量は焰光度計により得たmEq/Lから比を求めた。⑤尿中17-KS排泄量はDrekter法によった。〔考察および結論〕①血清総コンステロール量については結核患者は健康群よりは低い、軽・重症群間には明らかな差は認められなかつた。しかし、血清燐脂質量については健康群に比して結核患者では低値を示し、ことに重症群では著明である。このことは重症群における慢性炎症性状態の程度を示唆するものであるが、中性脂肪量の比較的增加はすでに認めた低アルブミン血症を伴う貧血と関連して興味深いところである。一方、血清Na/K、および尿中17-KS排泄量を測定したところ結核症においては健康群より明らかに低下を示し、結核患者では副腎皮質機能の低下を認めた。しかも血清Na/K、尿中17-KS値ともに重症群がより低値を示した。以上、肺結核の重症例ではすでに報告した蛋白代謝の低下と同時に脂質代謝面においても明らかな異常像を示し、このことは副腎皮質機能低下と密接な関係を有するものと思われる。

209. 重症肺結核における心音異常 中谷朝之・浜野創作（国療東京病）

肺結核の心音については本邦では数年前にわずかに友松、高木、吉村らが報告したのみであるが、肺性心を招きやすい重症肺結核が増加しつつある療養所では肺性心の重要所見の一つとして心音の聴診に習熟せねばならないので、われわれは胸部X線像でCB₃～F型の患者140名をえらび肺動脈音を客観的に観察するため心音図をとり、また同時に心電図もあわせて記録し、これらと%肺活量値との間の関係を調査した。異常心音図を示したも

のは 54 例あり、第二肺動脈音分裂、収縮期雑音が異常所見の中では目立つて多く、異常心電図を示したものは 44 例あり、右室肥大、不完全右脚ブロックが多く、%肺活量と心音図、心電図異常との関係では 40 %以下のものに異常者が多くみられた。

210. 肺結核症の心電図学的予後 小林宏行・吉田文香 (埼玉県立小原療)

肺結核症を慢性肺性右心負荷ないし不全症候群の角度から眺め、これを心電図学的に検討した。対象は 19 才～64 才の肺結核入院患者 450 例であり、外科的侵襲を加えたもの、肋膜肺腫等により高度の心陰影変動をきたしたもの、心疾患あるものは除外した。まず比較的高頻度に出現した心電図因子を%VCにより整理すると、各因子により出現頻度は異なり%VC軽度減少から増加する因子(Tv₁陰転、右側胸部誘導のQ・R・S幅の延長)、中等度減少から増加する因子(肺性P、S-pattern、右軸偏位、Tv₂陰転、右脚ブロック、aV_RのqR型)、高度減少で増加する因子(STⅡⅢ降下、V₁R/S≥1)等の所見をみる。さらにF型、C₃型で%VC40以下の長期生存群28例と2年以内死亡群23例について各因子における出現率を比較し、その比

(死亡群の因子出現率)
(生存群の因子出現率)

をみると、右軸偏位 1.1、肺性P 1.4、STⅡⅢ降下 3.6、右脚ブロック 1.5、S-pattern 1.0、aV_RのqR型 1.6、Tv₁陰転 1.2、Tv₂陰転 2.0、V₁R/S≥1 2.3、Q・R・Sの幅の延長 1.6、となり、この数値の大きいほど重篤な因子と考え、この数値を出現した各心電図因子に換算したものを「肺結核心電図上の予後係数」とした。もちろん高値を示すほど心電図上重篤と考えた。この予後係数値と病型との関係を見ると、一般にB型よりC型のほうが高値であり、両型とも空洞の有無にはあまり関係なく、拡りに関係し拡り3で急激に高値を示した。また学研難治肺結核分類(試案)に基づいて、その難治型と同程度のレ線像所見を有する群を対照とし予後係数値をみると全般に難治型のほうが明らかに高値を示す。対照群は言いかえれば新鮮例ともいえる。また予後係数を%VC別に整理すると80%VCまではほとんど変化なく以下直線的に増加し、40%VCでは値6.0を示しさらに死亡群でも早期死亡群は値11.0という高値を示した。この死亡群(いわゆる肺性心または全身衰弱死であり咯血死等は含まない)の内訳をみると予後係数値9.0以上のものはほとんど1年以内に死亡し、値の低下とともに死亡率も低下しさらに生存年月も長期となり、値4.0のものでは死亡例なく、逆に約50%に軽快退院例を認めた。以上肺結核症を心電図学的立場から検討し、心電図因子より予後係数を算出し、これを用いれば重症肺結核およびそれに起因する肺性心の予後判定の一助になるものと

考えた。

211. いわゆる重症結核の治療効果について。われわれの重症分類の立場より 桜井保之・小倉幸夫・森明

(名大日比野内科) 左合昌斉(国療愛知) 奎野寿一

(予防会愛知県支部第一診療所) 広瀬久雄(名古屋第二日赤) 川瀬好生(国療三重) 野田明(国療志段味荘)

われわれはいわゆる重症肺結核症としてNTA分類のfar advanced casesで空洞を有するものを取り上げ、その6カ月以上の治療効果からレ線上空洞を中心とし、病巣の拡りを加味して分類し、3型からなる重症分類を行なった。すなわちI型は死亡率高く重症離脱が不能に近いもの、II型は死亡率は低いが重症離脱が困難なもの、III型は死亡率が低く、かなり重症離脱可能と思われるものである。今回は昭和32年6月より12月までNTAのfar advancedで空洞を有し、入院治療をしていた452例を対象とし、これをわれわれの重症分類に分類し、4カ年経過を観察した。I型は4年間に約2/3死亡し、残り1/3も重症持続、II型はその1/3死亡し、重症離脱菌陰性化したもの10%、その大部分は外科手術によるものである。III型は死亡は約10%にすぎず、しかもその半数は非結核死であり、また1/3は重症離脱、菌陰性化したものがその半数は外科手術によるものである。なお菌陰性化率はI型6.3%、II型22.9%、III型52.4%であつた。なお452例中退院したもの125例、うち重症離脱、菌陰性化して退院したもの44例(35.2%)、重症持続であるが菌陰性化せるもの23例(18.4%)、重症持続、菌陽性のままで退院したもの58例(46.4%)であり、この58例の退院理由をみると、医師の指示によるものはほとんどなく、経済的理由、その他の家庭の事情および患者の希望で、退院したものが大半を占めている。つぎに退院後6カ月ないし、2年目の状況を見ると、重症離脱菌陰性化例では26例(58.1%)が就労しており、また重症持続、菌陰性化例ではその39.1%が就労、重症持続菌陽性例でもその10%が就労しているがこの事実は注目に値する。重症のまま就労した例ではI型はなく、全例II、III型であつた。現在なお療養中のものが退院例の約30%あり、この多くはI、II型であつた。

212. 重症肺結核に関する一考察(特に分類と治療について) 久貝貞治・佐藤実・曾祖訓・小林みち子

(社会保険病院松籟荘) 北沢幸夫・佐藤哲郎(社会保険麹町診療所)

NTA分類によるfar advanced cases 150例を選択し、学研分類に従つて分けるとともに、さらに一側肺、両側肺、空洞の有無の状況によつて4群に分類し、化学療法の効果を入院後1年半に限定して学研の総合判定基準に従つてみてみると、全体として53%が軽快の方向に向かつている。なお初回治療と再治療とでは、明らか

な差が認められ、とくに初回治療では3者併用治療で、INH 連日法を含むものの軽快率は84%の高率を示し、かつ、著明軽快Ⅰ、中等度軽快Ⅱの割合も高率である。しかし、再治療では3者併用治療の効果はあまり現われていない。つぎにさきに分類した1, 2, 3, 4群と学研の総合判定との関係を全体と3者併用群とに分けてみると、3者併用群のほうが1, 2, 3群とも軽快率が高く、なかでも両側に空洞を有する3群では、全体としては43%であるが、3者併用群では72%の高率を示し、1, 2群と同率を示している。なお、学研分類のF型は、すべて3群に含まれており、このF型だけを抜き出してみても、全体としては24%と低率であるが、3者併用群では53%の軽快率を示している。最近ではほとんどみな、初回より3者併用を実施しているので、F型の軽快率はさらに高くなると考えられ、今後、F型をさらに細分する必要があることを痛感する。次に軽快を示さない症例より23例を選択して、1314 Th を投与してみた。投与量は0.5 g 連日で、併用剤としては1314 Th の耐性発現防止の意味で、スルファジメトキシシン0.5 g を用い、なるべく1314 Th そのものの効果をみるようにした。使用期間は大部分が5カ月間で、2例のみ10カ月使用した。レ線上の効果では39%の軽快率を示し、17%に悪化をきたしており、この悪化はすべて空洞の拡大をきたしたものである。臨床効果では赤沈値の好転がとくに目立つた。結核菌に対する効果は明らかで、治療終了時では45%の陰性化を示している。しかし治療終了後1~2カ月後の排菌状況を調べてみると、再び陽性に戻ったもの2例、陰性であったものから陽性化したものが2例あった。副作用の点では、胃腸障害が65%にみられたが、とくにmagenmittelを併用することなく、最後まで服薬を継続することができた。

213. 重症肺結核とINH代謝 山田豊治(北大第一内科) 月居典夫(国療札幌)

重症肺結核症に対するINH療法の意義を実験的に探索する目的で、国療重症肺結核研究班の定義Aに属する45名の重症患者についてactual count法によりINH耐性菌の分布を調べたのが「スライド1」である。0.1 γ 以下の低耐性例が全例の52%を占めかつそのうち8例がINH感性であることが分かった。「スライド2」はこれら症例の既往に使用したINHあるいはそのDerivateの量をクールで示したものであるが、ここで感性ないし低耐性例が9~15クールとかなり多量のINHを用いていることが分かった。「スライド3」は小川氏直立拡散法により血中INH代謝型を調べた成績であるが、低耐性例はいずれもRapidかIntermediateで占められていた。このように過去に多量のINHを用いなお感性ないし低耐性を示しな

がら重症化している患者の生体内におけるINHと菌の関係は、当然その病巣内の菌とINHの相互関係を究めることに焦点がしぼられるわけである。そこでこれを間接的に確かめるべく、これら患者の自家菌株に対するその患者の血中INHの阻止効果を拡散法を用いて検討した成績が「スライド4」である。対照に設けたRv接種培地では明らかにINHの存在を示した患者血漿が、自家菌株に対してはたとえそれがINH感性ないしは低耐性であつても全く阻止効果を示さないという新知見を認めた。「スライド5」は実際の阻止状態を示した図であるが、いずれも2例の株はINH感性で右がRv培地、左が自家菌株培地である。つぎにINH大量投与の影響を本法により確かめるべく12 mg/kgを投与し2時間後の患者血漿と自家菌株の関係を検査したのが「スライド6」であるが、ここではINH感性株のみが阻止帯を示し、0.1 γ 耐性ではこの量でも阻止されなかつた。以上の事実からINH血中濃度と臨床症状の関係は患者血中INHの自家菌株に対する阻止作用を確かめることにより正確な相関が見出だしうと思われ、またINH投与量も本法を実施してのちに決定すべきであるとも考えられる。また臨床的耐性の限界は大量投与による成績からも0.1 γ に線を引きうと思われる。(スライド、図は略)

〔追加〕河盛勇造(熊大内科)

結核菌の抗結核剤感受性の推移と生体のINH代謝の変貌は別の機作によるものであるから、これを別々に測定しても十分INH療法の効果が予測できるわけである。すなわちその患者の排出する結核菌を用いての定量方法は便宜的なものであればともかく、この方法によってのみ知りうる現象は期待できないと考える。

214. 重症肺結核の死亡例の検討から、とくにINH耐性菌問題と血清ムコ蛋白量の観察 笹井外喜雄・森吉猛・伊藤薫(国療宇多野)

肺結核の活動性を判定する方法としては、血中ムコ蛋白の測定が、赤沈値や血清蛋白分画値よりも、はるかに鋭敏かつ正確であることは疑いがない(昭和36年度結核近畿地方学会参照)。そのさい、われわれの案出した方法は、血沈の廃液を利用したポーラログラフィ・PCA沈澱法であり、本法は一資料約10分間で検査しうる。これにより800例以上を試験したが、今回はそのうち重症肺結核、ことに肺結核死亡例について報告する。つまり研究目標を予後不良化の兆しを発見することにおいた。したがって、咯痰中の結核菌のINH耐性(外的要因)の動きおよび血中ムコ蛋白の変動(内的要因)の2つに観察の重点をおいた。〔対象〕昭和36年度中に当療養所において、内科的に不幸な転帰をとつた排菌陽性の患者30名。これに対する対照例としては、上とほぼ同格の重症肺結核レ線像(F型)を示した現生存患者の

中から無作意的に同数例を選んだ。発病よりの経過年数は両群間に著しい差はなく、ともに約半数例は10～15年の中にふくまれる。また、INH服用量はすべて100g以上である。〔結果〕①血清ムコ蛋白量について：死亡群には全例とも著しい血清ムコ蛋白の増加が証明された。末期、とくに死戦期においては、このムコ蛋白は多少の減少傾向を示したが、それでもなお、かなり高い値を保持するものが多かった。対照群における血清ムコ蛋白量は中等度増量を続けるもの、もしくは正常化するものが多く、著明増加例はきわめて少ない。したがって、死亡群と対照群における変動域は、ある程度overlapするが、平均すれば両群の間にはなほだしい差がある。もちろん有意の差である。②INH耐性度について：死亡群30例中23例は1.0 γ 以下の耐性を示し、5 γ 完全耐性のものはわずかに1例であつた。これに対し、対照群では1.0 γ 以下のもの30例中10例、5 γ 完全耐性を示したものは半数(15例)にのぼつた。③そこで、血清ムコ蛋白の変動とINH耐性の変動との相関を求めてみたところ、ある程度、逆相関の傾向が認められた。すなわち毎常5 γ 完全耐性を呈した例は、生存例に限っており、そのムコ蛋白量も著増はなかつた。〔結論〕INH耐性の低い患者でも血清ムコ蛋白の著増が、化療によつて正常化しないものは予後不良であり、これに反しINH耐性の高度の患者でも血清ムコ蛋白の増加が著しくないものは、それなりに安定化している。

〔発言〕北村四郎(新大病理)

発言の主旨は演題47に記載のとおりである。要するに化学療法を行なうようになってから第Ⅲ期結核症が長引きその間になか原因で、たとえば副腎のホルモン剤投与等によつて生体の側の抵抗が弱くなつてくると、従来の肺結核にみられなかつた間質性肺炎やリウマチ性肺炎に類似の像がみられるようになった。すなわち第Ⅲ期結核の以後に現われてきた新しい結核の形態で、host-parasite-relationの観点から免疫学的に興味ある問題である。

司会者報告

北本 治(東大伝研)

難治肺結核症の実態について(207, 武内氏ら)に関しては、INH耐性の境界1 γ 部分耐性というところがあり、それについて質疑があり、1 γ 完全と1 γ 不完全、10 γ 不完全をとる意味との発言であつた。

60才以上で陰転率15.4%で、他の年令より高率という点だが、偶発的のものであるか、そうでないのかということが言及されたが、これは今後の成績にまつこととなつた。

肺核結重症化の要因についての研究(208, 大島氏ら)

に関連しては、燐脂質がとくに低値であることと、重症化との結びつきについて質疑が行なわれた。燐脂質の減少が原因なのか、結果なのかということにもなるが、栄養が悪いために燐脂質が少なく、栄養の悪いことが重症化の原因となつていのではないかとこのことで、燐脂質や総コレステロールが少ないとなぜ結核が重症化するかの詳細については、特別な見解は出されなかつた。

肺結核と喘息様症状について(206, 加藤氏ら)では、「演者は気管支結核のことに言及していないが、気管支鏡所見はどうであつたか」との質疑があり、「重症のこともあり必ずしも気管支鏡検査はやつていない」とのことであつた。司会の北本から「今日までの喘息様症状に関する考え方をまとめると、肺結核における喘息様症状には、真性の気管支喘息の合併と、気管支結核による喘息様気管支炎ないし喘息様症状が主として注目されてきたが、今や肺性心へと向かう肺循環障害による、むしろ心臓性喘息に傾くとき喘息様症状にも留意されねばならなくなつたということになる」と付言した。

重症肺結核における心音異常(209, 中谷氏ら)に関連しては、心音計による検査条件等が質問され、5段階切替の心音計でとくに支障なく検査しうることが答弁された。はじめのころの心音計を用いた場合と、最近の心音計との性能の違いにもよるであろう。

肺結核症の心電図の予後(210, 小林氏ら),

重症肺結核に関する一考察(212, 佐藤氏ら),

いわゆる重症結核の治療効果について(211, 広瀬氏ら)についてはとくに質疑はなかつた。

重症INH代謝(213, 月居氏)に関連しては、「45名中24名52%がINH 0.1 γ 以下の耐性でそのうち8例で感性であるというのは、耐性が低すぎるのではないか、自分のところではもつと高い」という質疑があつた。

患者菌株と患者自家血(INH服用後2時間)の組合せで、発育阻止作用を検する方法について、演者が発見した方法と述べたのに関連して、永坂氏(国療愛知)より、この方法は本学会の昨年総会の耐性菌シンポジウムで、北本が述べているものであること、永坂氏もその後かなりの例に試みているのであることが発言された。北本は、この方法は一昨年DenverのMiddlebrook博士を訪れたさい、そこでDyeが行なつており、興味ある点を含んでいると思うと述べた。

河盛氏(熊本)は従来の耐性検査法を行なつたうえに、さらにこれを行なうとすれば二重のことである。これ一本でとくにすぐれて役に立つかどうかという点が重要であると発言、もしこの方法が確立できれば、従来の方法を行なわずに直接に効果発現の有無を予知しうる可能性が述べられた。本法では症例相互間の比較が困難であることや、服薬後採血までの時間が関係することなどもあ

るが、一方耐性の臨床的境界の設定がいろいろ複雑であり、必ずしも被検者各例の一つ一つにあてはまらないこと、2剤や3剤を併用した場合に個々の測定でわり切れない場合もあることなどがあり、明年までの楽しみにさらに検討しあうことになった。

重症肺結核の死亡例の検討から(214, 笹井氏ら)については質疑なく、演者よりの補足があつた。

難治肺結核の病理学的研究(47, 北村氏ら)について

も質疑はない。

難治結核分類(試案)について(73, 学研北本ら)は時間切れとなつた。

一般に、補足、発言、討議などは長くなりがちで、時間は一杯一杯となつたが、重症肺結核症の病態生理的な掘り下げが行なわれ、分類や治療について討議する時間の余裕をもちえなかつたのは遺憾であつたが、聴取者も場に満ち、総体として益するところが大きであつた。

重症肺結核に対する外科的療法

215. 重症肺結核症に対する空洞切開術の治療成績。

とくに遠隔成績による再検討 長沢直幸・山下政行・仙田善朗・井上スミ・岩瀬敬治・斉藤隆司・二宮和子(京都厚生園)

昭和28年9月～36年12月末に%VCが60%以下で、しかもその過半数が50%以下であるというような重症肺結核患者152名に対して空洞切開術を行なっている。適応別にみると、①一側肺全部に及ぶ巨大空洞、②両側肺の大空洞を含むかなり広範囲の病巣、③一側にすでに虚脱療法が行なわれ、他側に空洞あるもの、④胸廓成形術後の遺残空洞、⑤肺切除術後の気管支膿胸等である。今回は術後2カ年以上を経過した126名の遠隔成績から空洞切開術の応用価値を検討すると、126名中就労は82名(65.1%)、療養中31名(24.4%)、死亡13名(10.3%)である。術後の合併症は気管支瘻を有する肩胛骨下膿瘍7、病巣の再燃4、胸固結核・骨関節結核3、縫合糸膿瘍3合計17例でそのうち、対策を講じて就労せしめえたもの8名で残り9名が療養中となつている。死亡例13名中肺結核に起因する死亡が10名あるが、そのうちの8名はなんらかの意味で肺機能の低下が関連した死亡と考えられる。そこで著しく肺機能が低下している21例について術前術後の%VCの推移をみると、術前すでに20%台のものはもちろん、たとえ術前は機能がよくても術後20%台に低下したものは遠隔成績がよくない結果が得られている。したがって、手術適応は一、二の例外はあつても術後に少なくとも30%台の%VCを残しうような症例を選ぶ必要があるといえる。つぎに両側手術は126名中17名(13.4%)に行ない、就労9名(52.9%)、療養中6名(35.3%)、死亡2名(11.8%)という成績が得られている。以上のように、空洞切開術はその術式の特徴として、手術を分割して行なうことができるうえに、術

後の肺機能低下をかなり防ぐことができるので通常の外科的療法では適応外と考えられるような重症肺結核症に対しても応用価値が高いということが分かつた。しかしながら、重症肺結核症に外科的療法を行なう場合には個々の症例により適応を吟味し、これに合わせた手術方法を考慮されることが望ましい。

〔追加〕 深水(国療再春荘)

主旨として和田教授に賛成するが、難治か難治でないかを定める基準があまりに理想的なものによつて定められる、特定の完備した医療施設においてのみ通用することになり、普遍性の少ないものとなるので、無理に難治と限定せず、重症度として段階を定めたほうが普遍性があると思う。

〔発言〕 古沢昭(東北大抗研)

われわれは重症肺結核患者105名に昭和29年6月～36年10月に各種の手術を行ない、36年11月予後調査を行なつた。就労は33名、軽労作16名、療養中22死、死亡28名であり、これらの死因をみると呼吸不全および肺性心によるものが16名で55%を占めていた。手術術式別にみると、胸成術および骨膜外充填術、とくに後者の就労率はわずかに19%にすぎず、91%が多少とも息切れを訴えていた。死亡例は肺切除群では早期死亡が多く、胸成術および骨膜外充填群では47.6%が死亡した。これは病型が重症かつ肺機能低下例が多かつたためである。すなわち病型別にみると、就労率はNIIa, NIIIa, NIIb型それぞれ40%前後ではほぼ同率であるが、NIIIb型では8.6%に低下し、手術死亡率はNIIa 26%, NIIIa 27%, NIIb 16%であつたが、NIIIb型では56.5%に達した。すなわちかかる重症例には現在の手術術式を用いるかぎり、治療目的達成ははなはだ困難であると考えられる。

〔発言 両側肺手術の手術成績〕 鈴木孝平(国療宮城)

国立宮城療養所における昭和36年10月現在にいたる間の35例、11種類の両側肺手術の成績を調査した。32例が治癒、1例が未治癒、2例が死亡という良い結果を得た。われわれは重症、低肺機能例に対しては軽度の虚脱療法を実施、比較的肺機能のある症例には肺切除を実施する方針をとっている。肺切除は術後合併症の対策が可能な範囲内に限るべきものと思われた。

司会者報告

鈴木千賀志（東北大）

肺結核治療の今日の最大の、しかも最後に残された課題は重症肺結核の治療であり、内科、外科両面からこれの解決に努力が向けられている。青柳会長から「重症肺結核の外科療法」に関して円卓式で討議するよう命じられ、80分の時間を頂戴した。

主討論者は、京都厚生園の長沢直幸博士で、それに演題168～173の5名の演者と北海道からわざわざ飛んでこられた札幌医大の和田寿郎教授を加えて熱心な討議が行なわれた。

重症肺結核の外科療法の適応限界とか、治療成績を討議するにあたって、各自の対象が異なっている話にならないので、まず重症肺結核の定義ないし基準についての話し合いからはじめた。

かつて昭和29年第15回日本医学会総会のシンポジウム「結核治療の諸問題」において「重症肺結核の外科的療法」を担当した私が、重症肺結核の定義を掲げたが、翌30年第35回日本結核病学会総会のシンポジウム「重症肺結核」において外科療法を担当された赤倉一郎教授も独自の基準案を示され、また昨年文部省科学研究費による総合研究「難治結核研究」班（班長北本治教授）も数次にわたる討議を重ねて、ややおおまかではあるが比較的簡明な「難治結核分類」試案を発表した。これらを紹介したのち主として後者について外科側の立場から妥当性を討議したが、これに年令的条件と耐性の問題を加味したほうがよいとか、N1aは除外したほうがよいとか、あるいは肺機能低下を%VCのみで規定すべきではなく、かつ対側肺機能も考慮すべきであるとか、現行の内科的、外科的療法を駆使して3年以内に治癒せしめえないようなものを難治結核とするべきであるとか、あるいはまた肺機能がぎりぎりの線まで低下したものを重症肺結核とすべきであるなど活発な意見が述べられ、結論は得られなかつたが、難治結核を内科医と外科医とが同一基盤上に立つて論じ合い、共通な基準を作製

すること自体が無理であることが感じられた。治療の結果ばかりでなく、手術の危険に対しても全責任を負わなければならない外科側の立場からすれば、肺病巣の拡りおよび肺機能予備力の程度とともに耐性もまた重要な要因であるから、これらを組み合わせた分類を作製することが望ましいわけである。篠井教授から①重症ではあるが、まだなんらかの外科療法を加えうる余地があるもの、②かなりの危険を伴うとみられるが、外科療法を施しうる可能性があるとみられるもの、および③現行の手術法では全く治療が不可能とみられる、いわば「不治結核」に分類することが实际的という意見も提出されたが、これには手術者の技倆（うでまえ）という要素が大きく介入するので、主観的に陥り勝ちではあるまいか。内科と外科と両方から受け入れられるような難治結核の基準または分類は、少しおおまかでも致し方がないから、普通的なものということになろう。

次に、重症肺結核の外科療法の討議に移つたが、肺機能がぎりぎりの線まで低下した重症患者の外科療法として、京都厚生園の長沢氏は空洞切開術によつてかなり満足すべき成果をあげることができ、また国療日野荘の小林氏は胸成術と空洞切開術の併用によつてより優れた成績をあげることができたと報告したが、空洞切開創を根気よく処置し、正しい創傷治癒をもたらすことの重要性を強調された。私の研究所の古沢は、上記学研分類試案でII Nb以上の105名に各種手術を行ない、最短2年、最長7年後調査した遠隔成績から重症患者に対する手術の適応を再検討した成績を報告したが、現存者71名中49名が一応社会復帰しているが、息切れを訴えるものが多く、死亡例の過半数は心肺不全によるものであり、しかも術前心カテーテル検査によつて肺高血圧がみられたものでは、35%が術後数年以内に心肺不全で死亡したことから、肺機能が高度低下して重症肺結核患者の手術の適応決定、施術、術後管理には大いに慎重であらねばならぬし、またかかる心肺予備力高度低下者の外科療法としては、従来とは全く構想を異にした新しい手術術式を考案することが必要であろうと述べた。また東京医大の緒方氏と晴風荘の奥井氏は、重症肺結核の外科療法としてMonaldiの空洞吸引療法を再びとりあげ、とくに前者は先端がラセン形の軟らかい吸引管を考案し、これで空洞吸引と薬剤注入を行なつて好成績をあげたと報告した。愛知療養所の田中氏と宮城療養所の矢吹、鈴木氏は重症肺結核患者に両側手術を行なつた成績を報告されたが、時間切れとなり、討議ができなくなり申訳なかつた。

肺胞拡散障害と肺の換気力学

216. 肺疾患患者における肺圧縮率について 森昇二・松葉卓郎・三上次郎・山下九三夫・川井三郎・陳敏馨 (国病東一)

国立東京第一病院において肺疾患患者における肺機能を肺有効圧縮率を中心に検討した。肺結核をレ線写真により N. T. A. にて軽症、中等症、重症と分類し、さらに肋膜病変のあるものを分けてみた疾患別肺有効圧縮率である。結核においては軽症、中等症、重症の順に、さらに肋膜病変はそれに次いで低値を示した。肋膜病変、肺線維症群はばらつきが少なく、圧縮率も低値を示している。年齢、性別よりみた肺有効圧縮率では 30 才以下の群で高く、以後減少するようであるが、大きな差を認めない。性別では男子の平均 0.163, 女子の平均 0.142 と男子が高値を示した。次に術前、後における肺有効圧縮率をみると術前 22 例の平均は 0.146, 術後 1 カ月の 11 例の平均は 0.088, 3~4 カ月 12 例の平均は 0.067, 6 カ月の平均は 0.068, 1 カ年の平均は 0.134 となり、術後 1~4 カ月に著明に減少し、その後は増加の傾向が認められたが、多くは術前値より低値を示した。これは術後の肋膜癒着、肺の弾性 unit の減少によるものと思われる。％肺活量と肺有効圧縮率の関係はほぼ正の比例関係を認め重症群は％VC, 圧縮率とも低値を示した。％MBC との関係においてもほぼ％VCと同様の関係を認めるが、前者におけるよりややばらつきが多い。つぎに機残率との関係をみるに重症群では機残率平均 53.5%, 圧縮率平均 0.097, 軽症群では機残率平均 41.5%, 圧縮率平均 0.179 となり、重症群が機残率を縦軸にとつたさい左上に多く分布する。残気率との関係をみるとほぼ機残率と同様の関係を認めた。

217. 肺の圧-量曲線の評価に関する一考察 杉山浩太郎・岸川利行・倉富満・大和庸次・吉田稔・末次勲・広瀬隆士 (九大胸部疾患研) 柴山望 (福岡県療養所)

臨床的に得られる肺の圧-量曲線に関してその価値の評価は諸家の間に統一がみられない。圧-量曲線はつまるところ肺の示す応力-歪み図形である。したがってこの点に関するかぎりは肺の材質、形、応力がこの図形を支配する。この3者がそれぞれ十分に分かっている点に今日の混乱が生じたと考えられる。このうち応力は圧力として割合に正確に得られているから、構造を正確に計測することができれば肺のもつ力学的な材質を規定できるが、実際には困難なことから考えられる。材質を直接に計測する試みもなされているが十分ではないと考えられる。以上によりわれわれは暫定的に肺の構造を、少なく

とも以下の条件は満たすものとして設定し、これに基づいて肺の圧-量曲線も評価しようと試みている。すなわち ① 肺はある特定の形を有している。② ガス分布はほぼ均等であり、いわゆる解剖学的死腔量は 150 cc である。③ 圧-量曲線における圧の変動は 30 cm H₂O に達する。④ 肺胞表面をおおう液の表面張力は約 50 dyne/cm である。⑤ 肺の材質は不明であるが、肺の膨脹をある限度に制限する役目を果たす。他に満たすべき条件も多いと考えられるが以上の5つは最低満たすべきものとして以下の模型を考えた。すなわち 14~16 次の2分岐を繰り返す支持導管があり、最小の内径は約 200 μ , その先端に約 400 mm³ の容積を有する1コの膨脹単位が付着している。膨脹単位の構成は多数の大小不同の死腔量 0, すなわち輪状の導管による網構造による基礎構造があつて、それ自体も第一次の膨脹単位をなし、 1×10^{-1} cm 程度の内径を有し、この網目より第二次、第三次の膨脹単位が層状構造をなし、総数にして 1,200~50,000 コの膨脹単位すなわち肺胞を含むものである。ここにおいて肺胞の膨脹は半球を越えるものとすれば膨脹収縮過程におけるヒステレシスは必然的に生じ、かつ膨脹収縮に順序があり、その圧-量曲線の勾配は、その圧において膨脹する肺胞の数によって規定されることが結論される。したがって圧-量曲線により規定されるものは肺がなされる仕事量であり、これより肺の材質をも規定することは不可能であると考えられる。もちろん肺の模型は以上と異なつた構造をとると考えることもできるから、また異なつた解釈も生ずるであろう。肺の圧-量曲線にはなお検討すべき点が多いと考える。

218. 機能的重症肺結核、力学的呼吸図型について 織本正慶 (織本外科病)

〔研究目的〕 重症肺結核の外科療法を行なうにあつてはかなり厳密な肺機能の評価を必要とする。しかもこの評価は全く具体的な臨床症状と一致しなければならぬ。たとえば、静脈血混合率という数値をとつてみてもこれが大であることは理論的には肺機能が障害されているとみて何ら差し支えないにもかかわらず、機能障害が症状のうに歴然と現われていないことはいくとも存在する。同じようなことが生理学的死腔率についてもいうことができる。さらに運動負荷を行ないその前後の換気血流関係の動きをみても、これらの指標からする肺機能の評価が必ずしも常に臨床実利性をもっているとは考えられない。しかしながら、一方換気の力学的要因は、理論的にも具体的な臨床症状と一致し、とくに呼吸図型(リ

サージ)は、その呼吸特性をきわめて端的に表わしていることを認めたのでここにいくつかの分類を行ない、肺機能の具体的評価の一助とした。〔研究方法〕ブラウン管オシロスコープにニューモタコを用いて、圧量図を安静呼吸下において描かせると、そのリサージは呼吸の大きさによつて、多少異なるが数回の呼吸図型の中からその症例に特徴的なリサージをつかみとることができる。これを写真にとり、呼吸を一つの図として評価することにした。〔研究結果〕これによつて得た図型(症例)は700余に及ぶが、そのうち機能的には低く、肺切除がなんらかの理由で行なえないもの61例について、リサージの分類を行なった。そのリサージから得る動的comp, 気流抵抗および仕事量の数値をあえて評価の対照としなかつた理由は、実際的には患者④のcomp値が患者⑤のそれより0.05大であることは、それだけ肺の弾性が良いはずであるにもかかわらず、その事実は臨床的には大した意味をもたないからであり、気流抵抗が高いことは同時に気流障害が強いということにはならないからである。まことに換気の力学的評価はリサージを見ることによつてはじめて臨床と結びつくことであると思われるのである。〔総括〕重症結核は一般的にリサージの楕円は細くcompは低く拘束型をとるが、この拘束の中で閉塞が加わつて行くと定型的な肺気腫型をとらず時定数が高まり胸腔内が陽圧側に傾いてもまだ呼吸が始まらないような(呼吸点の遅延)現象を惹起する。このような経路をふんで重症結核の呼吸障害の度合が進展するのである。

司会者報告

横山哲朗

「肺胞拡散障害と肺の換気力学」のラウンド・テーブル・コンファレンスは、まず国療東一森、九大胸研大和、織本外科病院織本の諸氏、ならびに第1日の肺生理に関する一般演題の演者の要約的研究発表によつてはじめられた。

討議のテーマとしては、まず換気力学をとりあげた。換気力学の検査の基本ともいふべき、いわゆる圧量図について論じられた。このリサージ図形を求めるには、出席された演者の過半数はブラウン管による図形の撮影ではなく、2素子記録装置による連続記録から再生していた。いずれにせよこの図形を求めるさいに食道内圧曲線に及ぼす心搏動の影響、とくに抵抗の小さい場合のそれをいかにすればよいかという技術的な問題がとりあげられたが、ここで織本氏はこのリサージ図形のもつ臨床的意義、とくに“呼吸点のズレ”の意味について論じた。

換気力学において代表的な値とさえ考えられているコムプライアンスの意義についても話がすすめられたが、慶大内科関原、東北大中村内科滝島の両氏はともに動肺

圧縮率Ceは換気数、1回換気量によつて変動するのでただ1回の呼吸周期からこの値を求めるのは意義が少なく、とくに滝島氏は静肺圧縮率との関連のもとにはじめて評価の価値があると主張した。

コムプライアンスの正常値如何という問に対して各演者は0.08~0.23に及ぶかなり広い幅をもたせた値を答えられたが、大和氏は機能的残気量で除した値として表現すべきであるという意見を出された。

換気力学の臨床的应用の可能性について演者の意見を求めてみた。織本氏が手術適応の判定、IPPBの効果判定、呼吸困難の原因解析に意義を認め、滝島氏は単なる拘束性でない換気障害例の呼吸困難の分析に大きな可能性を認めると答えた。しかしスパイログラムが換気機能の努力性限界をみるものであり、換気力学検査が安静時の換気の状態をみる上でいろいろな意味があるのではないかという司会者の期待に反して、多くの演者が目下のところ研究のみのために行なっているという意見しか述べられなかつたのは何か物足りなさを感じさせられた。この換気力学の話合いのしめくりとして、慶大内科笹本氏よりデータが何を意味するかをよく考えて評価に慎重であつてほしいという発言があつた。

拡散障害に関してはまずDcoの低下をいかに表現すべきかということが話題となつた。その前提としてDcoの正常値が明らかにされねばならぬわけではあるが、体表面積、年齢、個体差の問題などとともに測定値そのものとして評価すべきか、予測値に対する百分比として表わすべきか、あるいは日大外科坂野氏のように実測値と予測値の差として表わすことが妥当であるかどうかなどということが論じられた。

臨床と関連した問題として東北大抗酸菌研金上氏はA-Cブロック症候群の定義と分類について述べた。彼はGaenslerの定義に忠実に従うものを狭義のA-Cブロック、胸部レ線所見に異常をみないものを広義のA-Cブロックと定義し、DM, Vcにしたがつて3型に分類することを提案したが、みかけ上のDcoの低下をもつてA-Cブロックの条件とするのは今からすれば古典的な考え方であつて、DM正常、Vcのみ低下というものをA-Cブロックと考えることは何かそぐわないものを感じさせられる。これと若干関連があるが、笹本氏が見かけ上のDcoの低下はすなわち拡散面積の減少、または肺血管床の減少とみなしてよいかと質問したのに対し日大外科瀬田氏は肺結核の場合にはそういうものと答えたが、2, 3の参加者から必ずしもいいえないのではないかという意見が述べられた。

最後に換気力学と拡散障害との関連性について2, 3の考え方が提示された。滝島氏は興味ある実例を示しながら彼の意見を述べた。大阪成人病センター山林氏は不均等な肺胞換気と拡散能力との関連についての理論的な

意見を提出された。

今日われわれがとりあげている換気力学検査はいわば見かけ上の換気機能検査であり、不均一肺胞換気も時間的ズレも総括した値を求めているにすぎず、また一方肺における拡散能力も見かけ上の値であつて部分的な拡散能力の総括的表現であるばかりでなく、肺内ガス分布、換気・血流分布障害の影響をも含めた値であることを認

識すれば両者を手軽に結びつけることは不可能とも思われる。しかし肺機能の不均等性をいろいろな面から検討していこうとする動きがある以上は今後の臨床肺生理学のテーマとしてこの問題がとりあげられることは間違いない。青柳会長の御期待にそいような結論を導き出すことのできなかつたのは残念であつたが、今後の成果が大いに期待される。

非 定 型 抗 酸 菌

219. 抗酸菌のウサギ睾丸内接種試験 平野憲正・須子田キヨ (東女医大細菌)

われわれは一昨年来結核菌および非定型抗酸菌をウサギの睾丸内に接種すると、定型的な結核性病変を起こすことを認め、非定型抗酸菌とよばれているものの中には、結核菌の変異型が含まれているであろうと考えている。われわれはまた H_2 , 青山 B, vole, phlei および生牛乳から分離した抗酸菌をウサギの睾丸内に接種して病変を検討した。その結果, H_2 , 青山 B および vole を接種したものにおいては、明らかに結核性病変を認め、phlei および生牛乳から分離した抗酸菌を接種したものにおいては、一部に滲出性の炎症、また小さな類上皮細胞肉芽腫等が認められたものもあつたが、結核性病変はみられなかつた。それゆえにウサギの睾丸に定型的な結核性病変を起こすものは、結核菌か非定型抗酸菌であると考えられる。以上述べたような理由によつて、われわれはさきに述べたように、非定型抗酸菌は結核菌の変異したものであると考えているが、これについての研究はきわめて乏しいので、まず $H_{37} Rv$, H_2 と青山 B について変異の過程を研究した。これらの菌株を小川平板培地に希釈培養を行ない、生えてきた集落を寒天斜面に植えると、大部分のものが寒天に生えた。また H_2 , 青山 B のなかにはナイアシンテスト弱陽性一陰性のものがあり、コード形成も不著明なものもあつた。青山 B のなかには寒天に生え、ナイアシンテスト陰性で、コード形成の不著明なものもみられた。そのほか、モルモットに対する病原性もナイアシンテスト陰性のもののなかに相当弱いものがあるようである。かかる性状は非定型抗酸菌のそれに著しく接近している。しかし、これらの変異株がどこまで変異するかは今後の研究にまたなければならぬ。

〔発言〕 戸田忠雄 (九大)

演者の発表した実験結果からのみでは、非定型抗酸菌が

定型結核菌の変異菌であろうと断定する根拠としては不十分だと思う。細菌変異に関する細菌学的手技は進歩しているので、その点慎重を期せられたい。

220. 非定型抗酸菌の吸入感染と肺結核症との関連に関する実験的研究. とくに結核化学療法の影響について 豊原希一 (結核予防会結研) 下出久雄 (国療東京)

〔研究目標〕 非定型抗酸菌と肺結核との関係ことに化学療法の影響をモルモットを用い吸入感染法により実験的に攻究する。〔研究方法〕 強毒結核菌による一次吸入感染後、比較的早期に非定型抗酸菌による二次吸入感染を行ないその後化学療法を行なつた場合と、一次吸入感染後3週より化学療法を行ない化療中に非定型抗酸菌を感染させる場合について観察する。すなわち実験群を6群に分ち第1群は $H_{37} Rv$ 吸入感染後2週目に非定型抗酸菌 coffey 株 (アメリカ由来、マウスに強い毒力を示すがモルモットにはほとんど病変をつくらぬ) SM 10 γ 耐性を吸入感染させその後1週して SM 10 mg 毎日筋注を5週続ける。SM 中止後6週目に殺す。第2群は $H_{37} Rv$ 感染2週後に coffey 感染、第3群は $H_{37} Rv$ 感染3週後に SM 10 mg 毎日筋注開始、5週後 coffey 感染そのまま SM 継続第8週に及ぶ。第4群は $H_{37} Rv$ 感染後3週より SM 10 mg 毎日筋注5週間。第5群は $H_{37} Rv$ のみ感染、第6群は coffey のみ感染。なお両菌株ともに吸入感染を行ない $H_{37} Rv$ はほぼ 200 コ coffey は 1,000 コ肺内に定着するようにした。第1群から5群までは $H_{37} Rv$ 感染後14週目に殺し第6群のみは coffey 感染後8週目に殺した。〔研究結果〕 肺以外に病変を認めたものはほとんどなく肉眼的所見としては第2群がもつとも強く1, 3群がこれに次ぎ肺に数コ〜数十コを中心乾酪化した結節を認めた。さらに5群がこれに次ぎ4群の病変は5群に比しはるかに弱く6群には病変を認めなかつた。組織学的所見でも2

群の変化がもつとも強く5, 1, 3群がほぼ同程度でこれに次ぎ4, 6群の変化はきわめて軽かつた。臓器定量培養成績では2群がもつとも多く5, 3, 1群がこれに次ぎ4群では菌を培養しえなかつた。3, 1群中に認めた菌は $H_{37}Rv$ と *coffey* が混在したが $H_{37}Rv$ のほうが多かつた。6群には病変は認めないにもかかわらず, *coffey* は相当数認められた。〔総括〕モルモットに $H_{37}Rv$ を吸入感染させ実験の肺結核症を起こし非定型抗酸菌 *coffey* 株を二次的に吸入感染させ SM による化学療法を行ない次の結果を得た。① 非定型菌の吸入感染により実験の肺結核症は増悪した。② 実験の肺結核症に対する化学療法の効果は非定型菌の吸入感染により阻害された。③ 非定型菌のみの感染では肺に病変を起こさないが菌はかなり長期間肺に生存する。

221. 非定型抗酸菌症発病要因に関する実験的研究

(続) 全身抵抗性減弱および抗結核剤投与の自然界系

抗酸菌感染に及ぼす影響 占部薫・斉藤肇(広大細菌)

〔研究目標〕 いわゆる非定型抗酸菌症の発病要因を解明する一部の手掛りを得ようとして、副腎摘出、レ線照射およびコーチゾン投与による全身の抵抗性減弱ならびに数種の抗結核剤の投与が自然界系抗酸菌の感染に及ぼす影響について検討する。〔研究方法〕① 攻撃法：銭湯より分離した狭義非定型抗酸菌近似の *nonchromogenic strain* No. 1 株および *scotochromogenic strain* No. 14 株をラットではその 5 mg を皮下に、またマウスではその 1 mg を尾静脈内にそれぞれ各別に接種した。② 副腎摘出実験：両側副腎摘出および無処置対照各ラットに菌接種後、No. 14 株接種群は 13 日目と 5 週目とに、また No. 1 株接種群は 5 週目にそれぞれ剖検した。③ レ線照射実験：2 群の 300 r 全身照射および無処置対照各マウスに菌接種後、レ線照射群の 1 群にはさらに 2 回にわたって各 300 r の全身照射を行ない、5 週目に剖検した。④ コーチゾン投与実験：コーチゾンを 1 回 0.1 mg 宛 6 日間連続投与したマウスおよび無処置対照マウスに菌接種後、コーチゾン投与群には引き続き 1 回 0.1 mg 宛 6 回、5 週間にわたって投薬し、5 週目に剖検した。⑤ 抗結核剤投与実験：1 回 SM 2 mg, PAS 5 mg および INH 1 mg 宛を各別に週 6 回、4 週間にわたり投与し、その後 No. 1 株接種群では 3 日目に、また No. 14 株接種群では 4 日目に無処置対照群とともに菌を接種し、その後 4 週目に剖検した。⑥ 観察事項：内臓の肉眼的病変の有無、直接塗抹鏡検所見および定量還元培養成績。〔研究結果〕① 副腎摘出実験：No. 1 株および No. 14 株各感染ラットの副腎摘出群および対照群のいずれにおいても内臓に肉眼的病変のみられたものはなく、また内臓の定量還元培養成績においても両群間にほとんど差はみられなかつたが、接種局所の大きさおよび重量は副腎摘出群において

対照群におけるよりも一般に小さかつたにもかかわらず、直接塗抹鏡検ではむしろ多数の抗酸菌がみられた。② レ線照射実験：No. 1 株感染マウスの無処置対照群には結節形成のみられたものはなかつたが、レ線照射群においてはうち 1 匹のマウスの肝に結節形成がみられ、また肝および脾の直接塗抹鏡検ではレ線照射群において対照群におけるよりも多数の抗酸菌がみられ、なかんづくレ線 3 回照射群において顕著であつた。しかし No. 14 株接種マウスではこれら両群間に顕著な差はみられなかつた。③ コーチゾン投与実験：No. 1 株および No. 14 株各感染マウスの薬剤投与群および対照群のいずれにおいても内臓に肉眼的病変のみられたものはなく、また定量還元培養においても両群間に差はみられなかつた。④ 抗結核剤投与実験：No. 1 株および No. 14 株各感染マウスの各薬剤投与群のいずれにおいても内臓に結節形成がみられなかつたのみならず、No. 1 株感染マウスでは SM および PAS 各投与群の肺および腎よりの、また No. 14 株感染マウスでは肝および脾よりのそれぞれ還元発育菌量は対照群におけるよりもむしろ少なかつた。

222. 公衆浴水より分離の非定型抗酸菌近似菌株のニワトリに対する病原性について 占部薫・斉藤肇(広大細菌)

〔研究目標〕 発育温度域および耐熱性以外にはその生物学的ないし生化学的諸性状において狭義非定型抗酸菌および鳥型菌に近似するところの *nonchromogens* を銭湯から分離しえたので、それらのニワトリに対する病原性を検討する。〔研究方法〕如上の新分離の *nonchromogenic* の 14 菌株および鳥型菌 3717 株の各 10^9 order の生菌単位の 5 mg 宛を生後 2 カ月前後のニワトリ 2 羽宛の羽翼下皮下に各別に接種し、8 週後に屠殺、剖検し、接種局所および臓器の病変の有無の観察ならびにこれらよりの直接塗抹鏡検および定量還元培養を行なつた。〔研究結果〕① 接種局所および臓器の肉眼的病変、直接塗抹鏡検、定量還元培養 ① 接種局所：肉眼的変化は No. 1 株接種のニワトリを除くすべてにみられ、それらのほとんどが蚕豆大またはそれ以上の大きさの変化を示し、直接塗抹鏡検および定量還元培養ともにすべて陽性であつた。② 臓器：鳥型菌接種のニワトリでは肺および腎には肉眼的病変は認められなかつたが、肝に多数の、また脾に中等度の結節形成がみられたのに反して、*nonchromogenic* の菌株を接種したニワトリではいずれの臓器においても定型的結節形成のみられたものはなかつた。各臓器の直接塗抹鏡検では鳥型菌接種の 1 羽のニワトリの肝および脾に少数の抗酸菌がみられたほかはすべて陰性であつたが、定量還元培養においては鳥型菌では肝および脾に中等度ないし多数の還元発育がみられたのに反して *nonchromogenic* の菌株では還元培

養陽性のものもあつたが、その集落数はきわめて少なかった。なお、肺および腎からの還元発育は鳥型菌および nonchromogenic の菌株ともに陰性かまたは少数の集落がみられたにすぎなかった。2) 接種局所および臓器の病理組織学的所見 ① 接種局所：肉芽腫を主とする病変がみられたが、そのほかに膿瘍の像のみられたものもあつた。② 臓器：いずれのニワトリにおいても肺および腎の病変はみられないか、またはきわめて軽微にすぎなかったが、肝には鳥型菌による類上皮細胞結節の像と同様のものが多かれ少なかれほとんどの供試菌株によつてもたらされ、また脾にも同様の組織像のみられたものもあつた。そのほか、11 号株接種ニワトリの肝および脾には散在性の小膿瘍の像がみられた。〔総括〕錢湯から分離の nonchromogenic の 14 菌株はその生物学および生化学的諸性状においては鳥型菌に近似していたが、いずれもニワトリに対して進行性病変を招来しなかつたことよりすると、これら菌株はすべて鳥型菌とは異なるものであろう。

223. 非定型抗酸菌のファージによるタイピング (EOP) 瀬川二郎・佐々木三雄・浜田良英 (国療福岡東病) 武谷健二 (九大細菌)

非定型抗酸菌 85 株について、当研究室保存の血清学的に分けられた各型ファージの代表株 13 株をタイピング用ファージとして用い、菌の型別を行なつた。従来抗酸菌におけるファージ感受性試験の方法として慣用されてきたスポット法では、とくに非定型抗酸菌の場合、既報のように感受性の弱い菌株ほど不安定な成績を示すことが多く、また(++)以下の溶菌のなかには、ファージによる真の溶菌でないものも存在することが確かめられた。この意味で一般にはファージ・タイピングには RTD 法が用いられているが、今回は各菌株のファージに対する efficiency of plating (以下 EOP と略す) を測ることにより、RTD よりもさらに正確に感受性を検討しようとして試みた。〔供試菌株〕Dr. Runyon より贈られた外国株 52 株、文部省「抗酸菌の変異と分類」研究班保存 15 株、日比野教授らの 18 株、計 85 株の非定型抗酸菌につき、4 % グリセリン寒天固形培地に継代したものを用いた。〔供試タイピング用ファージ〕当研究室保存 60 数株のファージを血清学的に分け、各型の代表株 13 株 (九大系 3 株、再春荘系 5 株、福療系 5 株) をタイピング用として用いた。〔実験方法〕各菌対ファージの組合せにつき 4 % グリセリン寒天平板培地を用い、重層法にて被験菌を直接指示菌としてファージのプラク・カウントを行ない、ファージが発育菌層面に単個プラクを形成しうるか否かをみた。生じたプラクについては、対照の宿主菌を指示菌として測定したプラク数との比率を算定し、EOP の値とした。接種菌量は平板 1 枚当り 10~30 mg 程度とし、判定までに 10~14 日を

要した。〔成績および考察〕上述の EOP を感受性試験の方法として用いた結果、ファージによる菌の型別を行なつてみると photochromogen 9 株のうち、すべてのファージに感受性 (-) の 1 株を除いて他は全部 B-1 ファージに感受性を示すと同時に L-3 または L-5 ファージの両方あるいはいずれかの一方に感受性を示した。他の菌群ではかかる感受性域を有する菌株は見当たらず、例外として *M. fortuitum* に同様の感受性パターンをみたが、これは諸種生物学的性状からみて photochromogen に類似している株である。一方 non- および scotochromogen においては、全般的にファージに感受性を示すものが少なく、前者で 43 株中 16 株 (37 %), 後者で 29 株中 8 株 (27 %) がいずれかのファージに感受性を示した程度で満足な型別をするまでにいたらなかつた。しかしながら photochromogen 株は以上の成績からみて non- および scotochromogen 株とだいたい区別できるように思われる。このことは今後の抗酸菌ファージ・タイピングに一つの希望を与えたといえよう。

224. 非定型抗酸菌の抗原性について 山本健一・有馬純・佐々木昭雄・高橋義夫 (北大結研予防) (演説中止)

225. 抗酸菌菌体表面性状による菌型鑑別 高橋宏・佐藤直行・室橋豊徳 (予研結核部)

各種抗酸菌の固型培地上の集落型は、菌体表面の性状の違いに基づくものと思われる。この菌体表面性状の違いを 2 つの方法で観察し、菌体表面の疎水性の程度から鑑別のもつとも至難とされている鳥型菌と nonphotochromogen (以下 nonphoto と略す) 所属菌株を区別しえた。第 1 の方法は、固型培地上の湿潤菌状態における菌体の水、石油ベンジンによる懸濁性である。一般に R 型集落菌は水に懸濁されがたく、石油ベンジンに懸濁されやすい。他方 S 型集落菌は水に懸濁されやすく、石油ベンジンに懸濁されがたい性状を示している。次に乾燥菌の状態では、S 型集落菌は R 型集落菌よりも石油ベンジンに懸濁されやすくなる。この現象は、おそらく菌体表面の脂質が石油ベンジンに接触されやすい形でかつ常温で可溶性の脂質で構成されているか、どうかによるのであろう。第 2 の方法は sauton 液体培地における発育性状の観察である。実験室保存の鳥型菌 8 株はすべて培養 2~3 週で培地表面に膜状発育をするのに対し、nonphoto 所属菌株は 4 型に分かれる発育型式を示している。すなわち、菌膜形成、有菌系菌膜、均等発育、発育不良の 4 型である。そしてこの米国由来の nonphoto 所属菌株のなかには、鳥型菌と同じ菌膜状に発育する 3 株が含まれていた。これらの 3 株 (P 50, P 52, P 53) は動物実験の結果、ニワトリに強い病原性を示しており鳥型菌と同定した。そしてこの 3 株は、Kubica らか

arylsulphatase test により鳥型菌と同定報告しており、彼等の検査項目は異なるが成績の一致したことは興味がある。ただし、sauton 培地に発育不良の IV 型に属する菌株のうち、RS 型の集落を形成する 2 菌株は、継代培養を重ねることにより発育良好になるに従い鳥型菌と同じく膜状発育を示すことが推察される。しかしこのような菌株は、水、石油ベンジンによる懸濁性は R 型集落菌と同じ態度をとり、この点から鳥型菌と区別される。この結果、鳥型菌は nonphoto 所属菌株よりも、より疎水性であることを認めた。そしてこの方法は、病原性テスト、arylsulphatase テストの成績とも一致し鳥型菌の選択鑑別に簡便有用な方法であると思う。

226. 抗酸菌のフォルムアミダーゼ・酵素の分離精製および菌の生育に伴う活性変化 長山英男・今野淳・岡捨己(東北大抗研)

〔研究目標〕抗酸菌には各種のアミダーゼが存在し、その活性と菌型の関連性から生化学的な分類が成り立ちうることを示してきた。このうちフォルムアミダーゼは、雑菌性抗酸菌にのみ見出だされ分類上重要であり、しかも酵素としても新しい酵素である。このことは、すでに前総会において、① pH 曲線、② 耐熱性、③ 各基質共存の実験などから推定した。今回はこれを直接証明することを目的とし、粗抽出液からこの酵素を分離精製し、他のアミダーゼを含まずフォルムアミドにのみ特異的な酵素標品を得た。さらに、菌の生育に伴う各酵素活性の変化を測定し、この酵素の独自性を裏付けることを試みた。〔研究方法〕ソートン変法培地に生育した M. 607 の菌体から、既報の方法で無細胞抽出液を作る。抽出液 0.25 ml、アミド 10 μ モル、0.1 M 燐酸緩衝液 pH 7.0 (全容 1.0 ml) を 37° で 60 分反応させ、生ずる NH₃ をインドフェノール法で定量して活性を測定する。粗酵素液を pH 5.0 の酸性処理およびプロタミン処理をしたのち、硫酸分画、燐酸カルシウム・ゲル処理により、酵素を精製する。〔研究結果〕① フォルムアミダーゼの精製と性質 ① 上記の精製法で硫酸 0.6 飽和以上の分画をとり、混在するニコチンアミダーゼをゲル処理で除くと、比活性にして約 27 倍に精製される。② この標品はフォルムアミドにのみ作用する。粗酵素液でみられたニコチンアミド、ベンゾアミド、尿素アスパラギンなどに対する既知のアミダーゼと分離された。③ この酵素の保存性、および 60°, 10 分の処理でみた耐熱性は、部分精製しても変わらない。pH 8.0~8.2 に至適を示す。④ Km は約 3.7×10^{-4} M (pH 7.0, 37°) で、ニコチンアミダーゼの Km (約 5.6×10^{-3} M) と異なる。⑤ 菌の生育と活性の変動: ソートン (およびその変法) 培地に M. 607 を接種し、菌の生育に伴う各アミダーゼ活性の変化をみた。① ニコチンアミダーゼ、ベンゾアミダーゼ活性は、初期の 5~7 日にピーク

を示し、以後急激に低下する。これに対し、⑥ フォルムアミダーゼは初期に低い、漸増して 24 日ごろにピークを示す。⑦ ウレアーゼ、アスパラギナーゼはこれらと別個の挙動をする。〔総括〕① 雑菌性抗酸菌の抽出液からフォルムアミダーゼの部分精製を行ない、既知のアミダーゼと分離できた。その酵素学的性質を記載した。② 菌の生育に伴い各アミダーゼ活性の変動を追跡し、フォルムアミダーゼの独自性および他酵素との関連性を明らかにした。

227. 浦和市立結核療養所における非定型抗酸菌の分類について 氏家淳雄(慶大細菌・浦和市立結核療)

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人型結核菌以外の抗酸菌がどのくらいの割合に分離されるかを、またこれらを長期に排泄している患者の観察を過去 2 年間にわたって検討した。分離方法は小川培地を用いる普通の結核菌培養検査を利用して分離した。小川培地に継代してから Dubos-albumin 培地に接種し一定程度以上に発育濁濁をしたらこれを適当に希釈してそれぞれの培地に接種して性状を検討した。小川培地を用いて薬剤耐性、遮光培養による色素産生の変化、室温における発育、ミリポアフィルターを入れその上で発育した集落から neutral red 染色性および cording の有無、4% グリセリン含有ブイヨン寒天斜面での発育、性状等をみた。研究結果は、昭和 34 年 7 月から 2 年間におけるもので結核患者の分離率は、入院外来とも 17,338 件中 99 回 (0.58%) であるが入院患者では 21 回 (0.14%) であるのに反し、外来患者では 78 回 (2.8%) に分類されている。このことは入院に相当する老人ホームで 0.2% に分離され、外来に相当する集団検診で 3.7% に分離されていることより、外界に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している。そして入院患者の場合は分離回数 1 回のみであり、しかも“その他”に属するものが多く分離された。しかし外来患者では“non-photochromogen,”が多く分離されている。また数回以上分離された例もかなりみられた。分離された菌株は non-photochromogen 34 株 (42%) scotochromogen 15 株 (19%), rapid grower を含むその他が 32 株 (39%) で photochromogen は分離されてない。その他とは rapid grower を含みまた neutral red 陰性にして saprophyten に近い性状のものである。また non-photochromogen を長期にわたって頻回に排泄している 4 症例は、排菌状態と X 線像を含む病状観察を比較してきたが、とくに関係なく、かかる菌が排泄されているにもかかわらず病状悪化の傾向はみられなかつた。(追加せる 1 例はときどき血痰の排泄があつた)。このことからこれが primary infection の原因菌ということとはできないだろう。むしろ常在菌としての意義をもつにすぎ

ないのかもしれない。そしてこれらの菌についてマウスに対する毒力をみたが軽度の毒力を示している。なお4例中2例はすでに報告済みなので今日は残りの2例について紹介した。

228. 肺結核症と考えられる患者と非定型抗酸菌感染との関係について 岡田博・加藤孝之・青木国雄・古田新和(名大予防医学) 須藤憲三(名大日比野内科)

近年非定型抗酸菌(AABと略)症の報告が注目されているが、その胸部X線像は肺結核と類似しており、またその多くが結核として取り扱われた既往があるので、病院、療養所で入院中の患者につき皮膚反応を基にAAB感染を検討。〔方法〕患者の病歴、X線像(学会および学研病型)、排菌状況、居住地等を調査、同時にAABより精製した「 π 」および対象としてH₃₇Rv- π を注射反応を比較。用いたAABは、① P₁₆(photochromogen), ② 蒲生(non-chromogen), ③ 石井, ④ 三池(scotochromogen)および⑤ 鳥型A71。対象は愛知県下600名には①②③④、全国各地の1,400名には①②③④⑤の4種、対象をそれぞれ4群に分け1種ずつ用いた。 π 濃度は前者OT2,000倍相当、後者10,000倍相当。なお別に胸部有所見AAB排出患者について病状およびその皮膚反応を実施。〔結果〕2,000倍 π で①現在人型菌排菌者、②いずれの菌も未排菌、③AABを1~3回排菌(大部分1回)、人型菌の有無にかかわらず、④AAB症の4群で皮膚反応を発赤径で比較すると、①~③はほとんどの症例がAAB $\pi \leq$ 人 π , ④は逆にAAB $\pi \geq$ 人 π , そこで皮膚反応からAAB感染を疑うとすれば発赤径がAAB π 10 mm以上で、人型 π とほぼ同じかまたは大きい症例を選ぶのが適当と考え、ほぼ同じの範囲を一応幅広く平均発赤径の差 $\pm 25\%$ にとつてみた。するとAAB $\pi >$ 人 π およびほぼ同じの頻度は①0, 2.4~5.7%, ③4.2%, 8.3%, ④41.2%, 41.2%で②は①とほぼ同じ。この基準で各抗原別にみると2,000倍ではAAB $\pi >$ 人 π は石井、三池0, 蒲生2.9%, P₁₆0.7%, AAB $\pi \div$ 人 π ではそれぞれ2.4~5.7, 19.3, 24.2。また濃度を10,000倍として同様の基準でみると、AAB $\pi >$ 人 π は石井0.6, 蒲生0.4, P₁₆1.9, 鳥0.3, またほぼ同じはそれぞれ4.3, 1.4, 2.2, 0.5で、ほぼ同じは高濃度に高率に出る。AAB $\pi >$ 人 π の症例は、2,000倍5名、10,000倍11名。男30才以上に多く、病型ではC, Fに多く半数に空洞また人型菌排菌もあり、うち1例はscotochromogenによるAAB症と判明。ほぼ同じ症例は性、年齢に関係なく、C, F型に多いが、B, Re型もかなりある。有空洞例に高率で硬化壁にやや高い。これらの排菌状況についてひき続き精査中。以上結核患者として入院中のものに少数ではあるがAABに

よる感染発病者があるので今後十分注意したい。なおそのscreeningに皮膚反応は有力な一方法と考えられるが、その使用濃度についてはなお検討を要する。

229. 非定型抗酸菌に関する実験(その1) 非定型抗酸菌発育に及ぼす薬剤の影響 高橋吉彦・杉山正暉・有賀寛・神谷正見・老山良男(慈大林内科)

結核患者として加療中の患者喀痰および胃液中より検出せる小川培地上発育良好、黄色コロニーを呈する抗酸菌(ナイアシンテスト陰性)3株(No. 5, No. 6, No. 8)に対して抗結核剤SM, PAS, INH, TB₁, KM, 1314 Th, CS, SIMの感受性を試験管内法にて実験するとともに、健者10名にINH 500 mgおよびCS 500 mgをそれぞれ内服せしめて60分後に採血し、その抗結核剤含有人血液についてSCC法によって、非定型抗酸菌と思われるNo. 6株の血液内発育抑制作用を調べた。なおNo. 6株に対して、比較の意味でH₃₇Rv株菌液によるSCC法も同時に施行した。〔実験成績〕①試験管内実験: No. 5株(喀痰中より分離)ではKM, CS, 50 γ /cc完全阻止, No. 6株(喀痰中より分離)ではKM感性, CS 10 γ /cc完全阻止, No. 8株(胃液中より分離)では, SM 100 γ /cc完全阻止, KM 50 γ /cc完全阻止, CS 100 γ /cc完全阻止, SIM 100 γ /cc完全阻止を示した。②SCC実験: INH 500 mg内服前後の血液内H₃₇Rv株, No. 6株の発育状態をSCC法にて調べたが、H₃₇Rv株では60分後血液内では発育完全阻止を認めたが、No. 6株は同一血液内で軽度発育を認めた。CS 500 mg内服前後の血液内菌発育はH₃₇Rv株およびNo. 6株ともにほぼ同一程度阻止された。すなわち抗酸菌No. 6株は試験管内法にてはKM, CSがかなり有効であり、INH, PAS, 1314 Th等には不感であることが分かった。このことはSCC法によつてもほぼ同様の結果が認められた。CS, KM等が他の抗結核剤に比較して非定型抗酸菌株に有利であるとの従来の報告にほぼ一致する結果が得られた。

230. 非定型抗酸菌の免疫能に関する実験 佐竹央行・佐藤光三・猪岡伸一(東北大抗研)

非定型抗酸菌による感染症が増加しつつある今日、この菌による不顕性感染者もかなりいることが推定される。そこで非定型抗酸菌と人型結核菌との関係を追求するため、主としてモルモットを用いて実験した。モルモットを用いた理由は、非定型抗酸菌はモルモットに病原性少なく、非定型抗酸菌接種後一定期間を経てから臓器培養すればこの菌は生えてこないの、非定型抗酸菌を接種しその後人型菌を感染させれば臓器培養ではえてくるのは人型菌だけであるという利点と、非定型抗酸菌を接種されたモルモットはツ反が陽性のことも陰性のこともあり、ツ反陽性または陰性の不顕性感染者と人型菌との関

係を追求するのに都合がよいからである。非定型抗酸菌としては No. 8 (photo.) No. 6 (scoto.) 100616 (non-photo.) を選び対照として BCG, M. phlei (自然界抗酸菌) を用いた。これらの菌を 2.5 mg モルモットの左後肢皮下に接種 (免疫) し、4 週後 H₃₇Rv 0.02 mg 右後肢皮下に感染させ、さらに 4 週後屠殺剖検し臓器培養を行なうとともに病理組織標本も作成して免疫効果を判定した。その結果 No. 8 の免疫効果は BCG に劣らず、No. 6 にも免疫能はみられたが、100616 および M. phlei は免疫能が少なかつた。次に No. 8 だけを選び、No. 8 2.5 mg をモルモットに接種し、ツ反の経過を追い 4 週目にツ反陽性群と陰性群に分けて H₃₇Rv 0.02 mg 感染させ 6 週後に臓器培養法にて免疫能をみると、ツ反陰性群でも明らかに免疫能あることを知った。また No. 8 接種モルモットのツ反陽性群と陰性群に対して BCG-test を施行したところ陰性群でも BCG-test は陽性であつた。マウスに上記非定型抗酸菌および対照株 BCG および M. phlei を 0.1 mg 皮下免疫接種し、3 週後 H₃₇Rv 1 mg 静注して生存率を観察したところ、無免疫群のマウスに比して免疫群は生存率がよく、No. 8 および 100616 は BCG に劣らなかつたが、No. 6, M. phlei の免疫効果は少なかつた。以上の実験から非定型抗酸菌による不顕性感染が結核発病阻止を示唆するものと思う。

231. 非定型抗酸菌感染マウスのサルモネラエンドトキシンに対する感受性 乾晁・永島誠・小坂久夫 (国療村山) 牛場大蔵・斉藤和久 (慶大細菌)

各種非定型抗酸菌感染マウスのエンドトキシン (E. T.) に対する感受性の変化を、各菌株のウィルレンスあるいは人型結核菌感染に対する免疫付与能力との関連において検討した。〔実験方法〕使用菌株, non-photochromogen 上田株, scotochromogen 渡辺株, 米国由来 photochromogen P-16 株, non-photochromogen 121326 株, および BCG 株。使用マウスは生後 5 週の CF#1 および dd (市販) の合, E. T. は salmonella typhimurium L T₂ 株あるいは S. enteritidis No. 11 株より Westphal 法により抽出精製したものをを用いた。Dubos 培地 10 日培養の各菌株 (生菌数, 上田株 2.13×10^7 , 渡辺株 2.04×10^7 , P-16 株 3.21×10^6 , BCG 株 2.16×10^7) を、マウスの尾静脈より接種感染せしめ、2 週後、E. T. を各群マウスの腹腔内に注射、注射後 48 時間以内の生死によりそれぞれの LD₅₀ を算定した。各菌株のウィルレンスは感染後の臓器内生菌数により判定、各菌株の免疫付与能力は感染後 4 週目に、強毒人型結核菌黒野株 (3.4×10^6) で静脈内攻撃した生存率から判定した。〔実験結果〕CF#1 マウスにおいては、対照群の E. T. の LD₅₀ は 141.4 γであつたが、非定型抗酸菌感染群では、P-16 株感染群が

E. T. に対する感受性の著しい上昇を示し LD₅₀ はく 14.4 γ, 渡辺株群 70.7 γ, 上田株群 93.3 γ で軽度の上昇を認め、121326 株群では対照とほとんど差はなく 123.1 γ を示した。BCG 株感染群では E. T. 各濃度の死亡にばらつきがあつたが、E. T. に対する感受性の増大は明らかであり、LD₅₀ は 40.5 γ を示した。また E. T. 注射によつて死亡した各株感染群マウスの全肺内生菌数は P-16 株がもつとも多く、約 10⁶ コでは 10⁵~10⁴ コ, BCG 株は 10³ コを示した。dd マウスにおいては CF#1 マウスに比し全般的に感受性が低かつたが、同様の傾向がみられた。次に dd マウスの各株 (生菌数約 10⁷ コ) 感染 4 週後における全肺内生菌数をみると、P-16 株がもつとも多く 16⁶ コ程度を、他の非定型抗酸菌株および BCG 株では 10⁴ コ程度を示した。脾においても P-16 株の増殖は他に比し著しかつた。次に、各種非定型抗酸菌および BCG 株で免疫処置した dd マウスに 4 週後強毒人型結核菌黒野株を尾静脈内攻撃し生死観察した結果は、10 週における平均生存日数、対照群 25.4 日に對し、上田株免疫群は 67.3, BCG 株免疫群は 63.3, P-16 株免疫群は 54.2 でそれぞれ免疫効果を認められた。渡辺株免疫群では 45.6 で効果が明らかでなく、121326 株免疫群では 38.2 で免疫効果がみられなかつた。〔結論〕非定型抗酸菌感染マウスのエンドトキシンに対する感受性の増大は感染菌の体内増殖の大小と関連があると考えられる。しかし、BCG 株の場合は、体内増殖が著しくなかつたにもかかわらず E. T. に対する感受性の著しい増加がみられた。また各菌株の人型結核菌感染に対する免疫付与能力の強さと、E. T. 感受性増大および体内菌増殖の 3 者の間にはなんらかの関連があるように考えられるが、このことはなお検討を要するものとする。

232. 非定型抗酸菌排泄者とじん肺との関連

中村善紀・杉内正信・高田三太・梅田義彦 (日本鋼管清瀬浴院)

非定型抗酸菌排泄者ないし、非定型抗酸菌症と思われる症例が近年多く発見されるようになった。われわれの施設でも昭和 33 年以来 6 例をみている。いずれも喀痰からくり返し非定型抗酸菌を培養したか、切除肺病巣から多量に分離したものである。かかる症例が何ゆえ多く検出されるようになったか、われわれは臨床方面から考察を試みた。とくに患者の職種動続年数、じん肺との関係を調査した。昭和 22 年から、じん肺結核患者を収容しているが、けい肺法施行後急速に入院患者が増加してきた。昭和 33 年患者が増加するとともにじん肺結核と診断されたものの中から非定型抗酸菌多量排泄者がみられるようになった。昭和 33 年 1 名、34 年 1 名、35 年 2 名、36 年 2 名となつた。全じん肺結核患者の 12.5 % は非定型抗酸菌排泄者であつた。そのうち 3

名は切除病巣からも同一菌を分離した。職種別にみると電気溶接工4名、操炉工1名、事務1名であつた。電気溶接工のじん肺からは実に50%に検出された。患者石井は外来患者で2年間に17回本菌が培養されたもので鍛造工でじん肺をもつていた。以上の7例についてさらに検討を加えた。じん肺分類ではPR₁4名、PR₂1名、PR₃1名で他の1名は無所見であつた。学研分類ではB₁5名、C₁1名、F₂1名でB₁F型は空洞をもつていた。分離された抗酸菌はscotochromogen 6株、nonphotochromogen 2株で、三井は喀痰中にもscotochromogenとnonphotochromogenの2株が毎常分離され、切除病巣2コから別々に2種の菌株が培養されたことは興味ありかつ非定型抗酸菌症の発生を解明する症例と考えられる。6名は化学療法を行ない、うち3名は肺切除術を行なつた。4名は退院して就労中である。2名は入院中である。石井は化学療法も行なわず2年間本菌を排泄していたが自然に菌が消失し就労している。8株の生物学的性状は表のごとく抗結核剤に感受性が低い。動物に対して毒力がほとんどない。コード形成はなく亜硫酸ソーダフクシン反応はnonphoto.では陰性、scoto.では陽性であつた。中性紅反応は青木株だけ陽性、他は陰性であつた。ナイアシンテストは全株陰性であつた。〔結論〕非定型抗酸菌はじん肺所見あるものに多く検出された。しかも電気溶接に長年従事したものに圧倒的に多かつた。じん肺所見のあつた患者から2株の菌が痰ならびに切除病巣から分離されたことは、この患者が非定型抗酸菌に対して感受性のある肺組織をもつていたと考えられる。本菌感受性肺組織はじん肺もその一種と考えられる。

233. 非定型抗酸菌症の1例 大井薫・伊藤真一郎・永田彰・松本光雄・永坂三夫(県立愛知県)須藤彦三(名大日比野内科)

患者は53才の女、既往に土器製造工5年、織布工2年、以後主婦として家事に従事し、30才代に気管支喘息といわれたことがあるが、現病発見まで、X線撮影、ツベルクリン反応は一度も実施したことがない。昭和34年11月肺炎に罹患後、昭和35年3月某医および保健所においてX線撮影の結果肺結核の診断を受け、3剤併用10ヵ月間施行後、当院に入院した。入院後連続検痰施行、抗酸菌陽性で、集落、発育状況、生化学的検査の結果、Runyonの分類によるnonphotochromogensと同定される菌を大量検出し、結核菌は陰性であつた。3%小川培地で、SM、PAS、INHに高度耐性であり、Dubos液体培地8日間培養で比濁法により薬剤感受性を検討したが、1314 Th、VMが30γ以上感性であつた以外、抗結核剤、他の抗生剤いずれもほとんど感受性を認めなかつた。X線所見は、全肺野に線維化の傾向が強く、両下野に気腫を認め、右上野に硬化空洞

を有し、学研分類のC₃KY₁の所見を呈した。ツベルクリン反応陰性であり、H₃₇Rvπおよびすでにnon-photochromogensと同定されている蒲生株πによる皮内反応では後者が明らかに大なる発赤を示した。(前者10×8、後者20×20)。経過中、各種化療を行なつたが、毎月の検痰は大量抗酸菌陽性で陰転をみず、血沈値促進、X線所見はほぼ不変(経過中1度洞内腔拡大)であつた。なお本症例喀出菌を1%小川培地に継代し、Dubos培地2代継代後、生理的食塩水で希釈1mg/ccとし、その0.3ccを生後5週のCF#1系マウスの尾静脈内に接種(生菌単位30×10⁵)2、4、8、14週に3匹宛屠殺、脳、肝、脾、肺、腎の各臓器内菌定量および組織所見の経時的観察を行なつた。その結果、肝、脾は2週より菌量多く14週まで不変、肺は経時的に菌量を増し、腎は肺と同様増加をみたが、肺に比し菌量は少なかつた。組織所見は、肝、脾は2週より著明に変化が現われ、肺では8週以後が著明、腎にも所見を認めたが、他の臓器に比し軽微であつた。いずれも類上皮細胞の増殖、結節形成を認める。病変部に一致菌を検出した。以上本症例が毎回大量にatypical mycobacteriaを排出し、蒲生株π皮内反応が対照H₃₇Rvπ皮内反応より発赤大であつたこと、X線所見で肺結核様病変を呈したこと、および本菌がマウスの肝、脾、腎、肺に結節形成を示すことより非定型抗酸菌症と診断した。

234. いわゆる非定型抗酸菌の感染症と思われる難治の1例(続報) 山内秀夫・藤永亮三・高塩舩・岡本亨吉(国療村松晴嵐荘)

われわれは、本議題の菌の一株による感染症と思われる難治の1例について観察を続けているが、この症例は、さきに日本胸部臨床第19巻9号に発表したとおり、昭和28年3月小咯血をきたしたときから肺結核の診断のもとに化学療法、人工気胸術、胸廓成形術などの治療を受け、4年後の昭和32年7月喀痰7週培養で黄色の集落をつくる菌を認めて以来、その切除肺の病巣からも同種の菌が純培養に証明され、種々の治療にもかかわらず、現在まで4年余の間、同一菌を排泄し続け、レ線像上では残存病巣の空洞化など肺結核と酷似の経過を呈しているものである。喀痰については、はじめて本菌を分離して以来、結核菌は全回陰性であり、本菌は塗抹69回中10回Gaffky II号〜V号、培養147回中45回陽性であつた。ことに昭和35年7月空洞再発し補正胸成術施行以後は、塗抹39回毎回陰性であるが培養47回中8回(+)〜(++)である。一方contactの調査をしてみたところ、昭和30年12月、本患者が晴嵐荘入院以来昭和37年1月までの検痰成績では、同室入院患者検痰培養総数718件に対し類似菌は全例陰性、また同病棟入院患者検痰培養総数3,670件中全例陰性、全入院患者検痰培養総数45,000件に対して類

似菌検出 2 例があつた。この 2 例は各例 1 回ずつの検出であり、1 株は色調、培養日数から別種と思われ、他については検査中である。

235. 一患者より長期にわたり検出せられた非定型抗酸菌とその臨床像について 鴨志田正五・影浦正輝・庄司正昭・阪井宏 (神戸市立玉津療)

〔研究目標〕 同一の入院患者より長期にわたって検出したいわゆる非定型抗酸菌についてわれわれは基礎的研究を実施するとともに患者の臨床的経過を観察したが、できうればこのような抗酸菌と肺疾患との関係を明らかにしようとした。〔研究方法〕 患者については入院以来、レ線像と排菌状況の消長を平行して追求し、細菌学的には分離した菌株について集落の性状とともに生化学的反応をまじえた検索を行なつた。なお家兎、マウスおよびモルモット等の動物についてその病原性の有無を実験するとともに該株より「ツ」様物質を調製し、患者および動物に交叉皮内反応を行なつた。〔研究結果〕 ① 臨床所見：患者は入院時レ線上、右上肺野に空洞を認めたが約 2 年間の加療で空洞の癥痕化とともに治癒した。喀痰検査にては毎月塗抹陰性、培養にて約 1 年半の長期にわたり同一の菌株を証明した。この間、結核菌は毎回陰性であつた。② 菌の性状：3 % 小川培地上集落は S 型、粘稠性、淡黄白色 (短桿状) 3~4 週にて発育。発育至適温度 37°C, 25°C にて 1 カ月 (±), 1.5 カ月 (++)。光発色性 (-) (nonphoto.), 抗煮沸性 10~20 分、疎水性 (-), コード形成 (-), 中性紅反応 (-), カタラーゼ反応 (++)、ナイアシンテスト (-), フォルムアミダーゼ (-), ニコチンアミダーゼ (-), ウレアーゼ (±), 入院時耐性 SM 10 γ, PAS 100 γ, INH 1 γ。③ 動物実験：家兎耳静脈 1 mg, モルモット大腿皮下 0.1 mg, 0.3 mg, マウス尾静脈 0.1 mg をそれぞれ接種し経過を追つてこれを剖見、肉眼的および臓器定量培養によつて病原性の有無を観察したが、家兎およびモルモットにはほとんど病原性を認めず、マウスに軽度の病原性を認めた。④ 免疫学的所見：該菌株による「ツ」様物質、および旧「ツ」をもつて交叉皮内反応をモルモットおよび家兎に行なうとともに、さらに健康人(「ツ」反応陽性および陰性)および当該患者に実施して比較した。その結果、いずれにおいても反応に顕著な特異性を認めることはできなかつた。〔結論〕 ① われわれの分離した抗酸菌はいわゆる非定型菌 (nonphotochromogen) の一株であり、その菌の証明は臨床所見の消長と密接な平行関係を示し、他方結核菌は常に陰性であつたことより、該菌株は病巣から排出せられたものと考えられる。② いわゆる非定型菌が一次的に肺疾患を惹起する場合があるとすれば、われわれの症例のごとき非重症例に可能性が多いのではなからうか。③ nonphotochromogens その他 の いわゆる非定型菌の生化学的反

応にはさらに検討の必要があろう。

〔発言〕 山本正彦 (名大日比野内科)

①「非定型抗酸菌症」はたしかに日本にも存在し、その多くは有空洞例で比較的限局性の病巣であつた。②現在のところ、本症の感染経路、その他の疫学は多くは不明であるが、non-photo. 症の家族には non-photo. のツベルクリンが強く反応したものが多くみられた。③本症の診断にはツベルクリン反応は有力な手段と思われる。④人には腎の病変はみられなかつた。

〔発言〕 武谷健二 (九大細菌)

① 臨床に関する討論：非定型抗酸菌精製ツによる非定型抗酸菌症の疫学ないし診断の問題がでており、われわれのところで精製した π が使用されているので、これについて一言したいと思う。同様の研究は PPD を用いて米国でも行なわれているが、米国ではツ陽性率が低いために、感染はヒト型か、非定型かのいずれか一方のみの例が多い。これに反して日本では大部分はヒト型菌または BCG によつてツ反応陽性となつており、これに非定型菌感染が加わつたものが多いと考えられる。かかる重複したツ・アレルギー状態のものをツ反応で鑑別することは、たとえ単一蛋白組成をもつ点で PPD より優れている π を用いても、理論的にかなり困難があると考えられる。したがつて岡田教授より班研究として π の提出を求められたときもその結果を危惧していたが、今回の結果のように π を用いればある程度実用的な意味があることが分かつたことは喜ばしい。しかし、今後とも結果の判定にはこの点を考慮してほしい。② タイピングに関する討論：ファージ・タイピングの問題には私も関係しているので、1, 2 追加する。非定型抗酸菌のタイピングはスポット法、RTD 法などでやられているがはつきりした成績がでていない。そこでその感受性の様相を EOP 法を用いて徹底的に調べよう。この結果からもう一度考え直そうというのが一つ、もう一つは、EOP 法によつて変異ファージを見出だして、これをタイピング・ファージとして使用しようということ。これが (223) で EOP の検討を行なつた理由である。

司会者報告

植田三郎 (京大結研)

1. 臨床に関連したもの：227, 228, 232, 233, 234, 235
 2. 病原性、毒力に関連したもの：219, 220, 221, 222
 3. 菌型鑑別に関連したもの：223, 224, 225, 226, 231
 4. 免疫能その他：229, 230
- まず臨床に関連しては、患者材料からのこの種の「ミ」

の検出について、次第に具体的な注意が払われるようになったことは、当然とはいいいながら結構なことである。喀痰等から培養できた結核菌に似て非な「ミ」を、無雑作にただちに非定型抗酸菌としてその検出頻度等を云々した報告は一考を要すると思う。これでは雑菌性の「ミ」はどこかにおき忘れたような恰好で非常に不安である。この種の「ミ」の感染は多くの場合に結核病巣への二次感染のように思われるが、しかし鴨志田氏 (235) の観察したような一次的な感染もあることが分かる。また中村氏 (232) のように同一肺葉中の2コの病巣から、scoto. と non-photo. とを検出した例も興味がある。一般にこの種の「ミ」の感染症には重症は少ないようであるが、治療が困難であり、それが結核病巣への二次感染であるためか、あるいはこの種の「ミ」が本来抗結核剤に抵抗力が強いいためか、なお問題が残されているようである。この点 (232) でも (234) でも、切除病巣の組織像が明らかに結核性であったとの発言が気にかかるわけで、これは結核病巣への二次感染だけを考えていてよいのか、あるいはこの種の「ミ」もまた結核性の組織変化を起こしうるといことなのか、問題を今後に残しているようである。どこまでがこの種の「ミ」の感染症で、どこからがそうでないのか、山本氏 (日比野代理) は、コロニー数、排菌回数を顧慮して判断することとであつたが、かなり微妙なところのようである。しかしまた青木氏 (228) のように、精製「ツ」様物質による皮膚反応から推断することになると、隠れた感染症がずい分多いということにもなるが、この点はあまり結論を急がないほうがよいような気がする。なお室橋氏 (予研) はこのような目的には低濃度の「ツ」を使用すべきを主張したが、岡田氏 (名大) は人体でまだこのような物質に対する反応の出方がよく分からないために現状ではある程度濃度の高いものを使用するのやむをえないという。非特異的な反応のこと等顧慮すると、なかなか重要な問題点であろう。

病原性、毒力に関連しては、平野氏 (219) の兎睾丸内感染の実験が討論の対象になつた。喀痰から出た「ミ」……非定型抗酸菌とみなして……が定型的な結核性病変を起こし、しかもチモテー菌、その他生牛乳等から分離した「ミ」がそのような病変を起こさなかつた点から、非定型抗酸菌は結核菌の変異したものと考えるとの結論であり、また逆に H₂, H37Rv 株でも寒天斜面上で増殖して、ナイアシン (-), コード形成 (-), モルモット病原性 (-) となり、非定型抗酸菌らしくなるとの実験を披露した。これは山本氏 (224) の抗元分析からする結論とも全く背馳するものであつた。非定型抗酸菌が結核菌の変異菌ではないかとの想像は早くから合衆国にあつたことは周知のとおりであるが、上記平野氏の実験はそれを実証したかにみえる点で問題になるのであろう。

染谷氏 (公衆衛生院), 高橋氏 (北大), 今野氏 (東北大) らから突込んだ反論があつて興味深いものがあつた。

次に斉藤氏 (221, 222) はこの種の「ミ」による発症の要因を実験的に探索しようとした。その着眼は共感をよぶが、はつきりしたことはなお後日をまたねばならないようである。ただこの場合占部氏 (広大) は、この種の「ミ」をその由来によつて、広義、狭義またそれに近似の「ミ」というように分類しているが、これはもちろん特別な顧慮あつてのことかとも思うが、これでは本来分かりにくいものがますます分かりにくくなる心配もある。また染谷氏から腎の病変が特徴的であると発言があつたが、このことは植田氏もすでに雑菌性「ミ」で往々観察したし、占部氏も土由来の「ミ」で同様の体験あることを追加した。瀬川氏 (223) はファージを用いて、また山本氏 (224) は抗元分析によつてタイピングを試みた。ファージの場合 RTD によるか EOP によるか室橋氏 (予研) と武谷氏 (九大) との間に、多数株を供試するさいの便宜と、変異ファージを除こうとする目的と、両見地から多少討論があつた。長山氏 (226) の酵素化学反応によるタイピングも同様に、術式の確立も大切であるが、同時に、ほとんど無限に近いほどに、次々に多数に浮かび上がってくるいわゆる非定型「ミ」をタイピングしていくことは大変なことだと思う。もとよりこれらの方法は補助手段であつて、基本的な鑑別のよりどころがその前に確立していなければ、大変な骨折りになるような感じである。

佐竹氏 (230) は、この種の「ミ」がモルモットにおいて BCG に近いかなり顕著な免疫賦与能力 (抗結核) を発揮することを指摘した。このような場合、毒力菌感染の方法、結果の判定の仕方がおおいに関係すると考えられるが、染谷氏は慎重論を述べ、占部氏は鼠糞材料からたまたま分離された「ミ」 (内田 B) でもかつて同様の観察をしたことを追加した。

戸田氏 (九大) はこの種の「ミ」の感染症の存在はもはや疑う余地はないもので、感染源がどこにあるかが問題である。自然界か、それともわれわれの体内に常在するのか等の点、なかんづくどの程度われわれの間に侵淫しているものか、疫学的調査の重要なことを述べた。植田氏はしかし次のように述べた。atypical という命名が当初患者から出て、しかも typical な結核菌と似て非なる「ミ」というくらいの意味でなされたことは周知のとおりであるが、この場合この種の「ミ」が M. tuberculosis の中の atypical なものということであれば、人型、牛型、鳥型等との鑑別も大切ではあるが、もしこの種の「ミ」が M. tuberculosis の species に入らないものならば、現在広く盛んに試みられているような、M. tuberculosis の species 中の種々の菌型との鑑別は二義的なことになる。むしろ mycobacterium

中の他の species との鑑別が一義的な大切な手続きとなる。周知のように、*M. tuberculosis*, *M. paratuberculosis*, *M. leprae* の3つの species はそれぞれ特徴的な病変を起こすから、species とするのには現状異論はないと思うが、その他記載せられた多数の「ミ」ははたして独立した species なのかどうかまだ不明といわなければならない。たとえば、人体から出たものは *M. hominis*, 蛙からのものは *M. ranae*, 魚からのものは *M. piscium*, その他 *M. canis* 等々である。最近長崎で象から培養されたからというので *M. elephantis* と命名された「ミ」もある。いわゆる非定型「ミ」なるものが、仮

に独立した一つの species であるとしても、このような「ミ」の分類学の現状から、そうであると鑑別、同定することは難事中の難事であろう。しかも上記のほかに雑菌「ミ」なるものがある。これは一つの species なのか、多数の species から成り立つ一つの群なのか全く不明である。であるから、この種の「ミ」による感染症がときに出現することは疑う余地はないとしても、その原因菌を上記の各種の「ミ」と鑑別することは至難のようにも思われる。それは結局「ミ」全体の分類学の基本にふれる問題であるからである。

B C G

236. 乳児における経口 BCG ワクチン投与成績

高世幸弘・萱場圭一・猪岡伸一・飯島久子・柳原寿男・中村巖（東北大抗研）

〔研究目標〕乳児に経口 BCG ワクチン 100 mg を1回投与しその効果を検討した。〔研究方法〕仙台市北保健所において経口 BCG ワクチン投与を希望したツ反陰性および疑陽性の乳児に経口 BCG ワクチンを投与した。ツベルクリン反応は、当所製造（ロット 67）2,000 倍ツベルクリンを左前膊屈側中央部に 0.1 cc 皮内注射し、48 時間後にその発赤および硬結を測定した。経口 BCG ワクチンは、ソートン 2 代 10 日培養の BCG を集菌し、水晶球を入れた手振コルペンで手振磨砕し 20 % 蔗糖液に 200 mg/cc になるように懸濁して製造した。BCG 生菌数は、各ロットにより多少の差はみられるが、 $30 \sim 140 \times 10^6 / \text{mg}$ であった。その 100 mg/0.5 cc を約 5 cm に切断した乳児人工栄養用ビニールチューブで乳児の口腔内に注入し、その後すぐミルクまたは母乳を飲めるだけ多く飲ませた。しかし経口 BCG ワクチン投与の 3 カ月後にツベルクリン反応を再び測定した。〔結果〕原則として 1 才未満の乳児を対象としたが、検査場所の関係上 3 カ月未満の乳児はほとんどなく、また 1 才以上の小児も若干みられたので、1 才未満の乳児とそれ以上を含めた総員でそれぞれ別に集計した。1 才未満の乳児 162 名については、ワクチン投与時平均発赤径 2.9 mm、ワクチン投与 3 カ月後の平均発赤径 8.9 mm、陽転率 67/162 名 41.3 %、また平均硬結径 2.3 mm、硬結 5 mm 以上 36/162 名 22.2 %、硬結触知率（Ⅱ，Ⅲ）44/162 名 27.2 % であった。総員 213 名については、ワクチン投与時平

均発赤径 2.9 mm、ワクチン投与 3 カ月後の平均発赤径 8.9 mm、陽転率 86/213 名 40.0 %、平均硬結径 2.3 mm、硬結 5 mm 以上 46/213 名 21.6 %、硬結触知率（Ⅱ，Ⅲ）57/213 名 26.8 % であった。月令により著差はみられなかった。また経口 BCG ワクチン投与によりなんらの副作用もみられなかった。〔総括〕ツ反陰性および疑陽性の乳児 162 名、および 2～3 才の小児を含めた総員 213 名について経口 BCG ワクチン 100 mg 1 回投与の効果を 3 カ月後に判定したが、陽転率は乳児 41.3 %、総員 40.0 % であった。

237. BCG 接種部位の局所変化軽減について 橋本達一郎・三浦馨・室橋豊穂（予研）大坪祐二・村田文也（東京都立母子保健院）

現在 BCG 予防接種上の大きな問題の一つに接種部位の副作用（潰瘍、癰痕の形成）がある。その軽減をはかる目的で、数年来、径 1 cm の面積内に集中的に乱刺する経皮接種法を、皮内法に代わるものとして行なってきたのであるが、今回はさらに乱刺点を広く分散させて局所変化の融合を防げば副作用は一そう軽微にできるだろうという考えを検討する意味で、Rosenthal の multiple puncture 法をとりあげ乳幼児に経皮接種を行なった。接種は 36 コの針をもつ disc を、80 mg/cc の濃厚 BCG ワクチンを塗布した上に垂直におしつけて行なった。この方法によりモルモットでは局所反応が非常に軽微にもかかわらず、ツ・アレルギーの発現、感染防禦免疫力の著しいことを示した。乳幼児では BCG 初接種例は痂痂、膿疱の形成が少なく、1 年後には無変化かきわめて軽微な癰痕を残すのみで接種局所変化は集中乱刺法より軽微であることが確認された。しかし再接

種例では、その100%に Koch 現象を呈し、接種点の分散する面積が広いにかえつて局所変化が著しいという印象を与えた。1年後の癰痕形成は集中乱刺法によるそれよりもはるかに軽度であつたが、著明な Koch 現象を経過することを考慮すれば再接種例に対する経皮接種は検討を要すると考える。いずれの接種例でも接種後5週では高いツ反応陽性率を示したが、1年後に再び陰転した例では、100倍ツ液に反応しないものも含めて、すべて BCG 再接種により Koch 現象を呈した。このことは、接種方法の範囲でできるだけ局所変化の軽減をはかる一方、再接種例選択の面からも、ツ反応以外の尺度で検討の要があることを示唆していると考えられる。

238. BCG 接種後のツベルクリン反応に及ぼすツベルクリン反復注射の影響について (II) 小林裕・寺村文男・立石恭子(京大結研小兒) 三河春樹・赤石強司・福田潤・横山達郎(京大小兒)

学童に BCG 接種後 1, 3, 6, 12, 18, 24, 30 カ月目に、毎回同一部位および初回部位の2カ所に「ツ」反応を行ない、24, 48 時間に判定した。陽性に出た部位に「ツ」反応を反復することによつて現われる反応の促進と増強は各回とも認められた。この変貌の結果、部位別にみると、陽性率は反復部位に高く、硬結触知率は逆に初回部位に高く、その差は20%前後である。BCG 接種による陽性および硬結触知の持続期は以前より延長しているが、30 カ月では硬結触知率が非常に低くなつていたので、BCG 接種後2年以上を経て明瞭な硬結を示す場合は自然陽性の可能性が強い。48 時間判定で初回部位陽性、反復部位陰性または疑陽性者、すなわち促進現象により陽性を陰性または疑陽性と誤る頻度は1.4~4.8%であつた。逆に、各判定時間とも初回部位陰性または疑陽性、反復部位陽性者の頻度は7.9~24.3%ではるかに高率であつた。中学生で「ツ」頻回注射部位と初回部位に0.5%炭酸加20倍稀釈ソートン培地0.1ccを皮内注射して24, 48 時間に判定し、非特異反応の出現率をみたところ、いずれも8%前後で部位あるいは判定時間による差を認めなかつた。この成績から初回部位陰性または疑陽性、反復部位陽性者が高率の原因は初回部位では2,000倍「ツ」反応では検出できない程度の特異的弱反応が、反復部位では反応の増強によつて検出されたものと考えられる。したがつて、「ツ」反応反復が実際の判定に及ぼす影響は、反応の促進よりもむしろ増強に由来するところが大い。 「ツ」注射をくり返すことによつて、初回部位でも促進現象が出現するかどうかを、各検査時の初回部位で、24 時間発赤径平均値が48 時間値よりも5mmまたはそれ以上大きいものの頻度を調べることによつて検討したが、「ツ」注射回数増加に伴つて、これらのものの頻度が増加する傾向は認められなかつた。

239. ツ反応陽性者への BCG の反復接種 大池弥三郎・木村昭博・山中豊慶・安田倫子・松井省五・松井哲郎・斉藤秀夫・秋元義己・関山幸次(弘大大池内科) 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、そのつどまた、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〕 ツ反応陰性の学童に乱切法あるいは塗擦法によつて種々のワクチンを用いて 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その BCG ワクチンを反復接種し、同時に接種局所の副作用を検した。〔研究結果〕 ① 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べて、とくに増大することはなく軽微であつて、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上昇していった。② 乱切法によつて BCG を接種した結果は次のようである。すなわち、35 年度における Tween 80 添加ワクチン群と Tween 80 を添加しなかつたワクチン群すなわち対照群とのツ反応陽転率を比較すると、初接種では Tween 80 群 30~35%, 対照群 10~15% で、Tween 80 群の陽転率が高かつた。再接種低学年では Tween 80 群 25~60%, 対照群 25~75% であり、再接種高学年では Tween 80 群 10~70%, 対照群 20~70% であつて、ともに有意の差を認めなかつた。36 年度の接種においては、ツ反応陽転率は、初回接種3カ月後では、初接種の場合には Tween 80 群と対照群との間に有意の差を認めなかつたが、再接種の低学年ならびに高学年の場合には Tween 80 群の陽転率が高かつた。③ 塗擦法によつて BCG を反復接種したが、ツ反応陽転率は、ときには乱切法におけるよりも高いことがあつた。〔総括〕 ツ反応陽性者に BCG を反復経皮接種しても、とくに副作用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。乱切用 BCG ワクチンに Tween 80 を添加すると、接種局所の副作用を強めることなしに、ツ反応の陽転率を高めることができる。

240. ツベルクリン反応既陽性者に対する BCG 接種後の局所経過と INH 投与の影響について 重松逸造

(公衆衛生院) 吉田文香・藤岡萬雄・野口愛子(埼玉県立小原療) 加藤敏忠・塩谷兵蔵・木戸俊子・高橋郁雄(埼玉県庁)

昭和36年4月24日埼玉県熊谷市某小学校で「ツ」と誤ってBCGを学童575名に接種する事件が起こった。われわれは全員に接種後5日目よりINHを1〜3年には1日100mg, 4〜6年には1日150mg 12日間投与し、以後投与中止群と投与継続群の2群に分ち、両群の反応の推移の差異を検討した。BCG接種局所の反応は接種後5日目くらいで発赤硬結が強く出現し、二重発赤が32%にみられた。接種後2〜4週になると二重発赤は激減し「ツ」反応の(++)に相当するものが多くなり膿疱、膿瘍、潰瘍、痂皮形成が著明に増加し、7週でそれらの形成率は最高となるが、発赤、硬結はさらに減少し「ツ」反応の(+)程度となる。接種後11週では膿瘍、潰瘍は減少し痂皮形成が多くなり、接種後14週で局所の炎症はほとんど消失し痂皮形成が残る程度でほとんどが治癒した状況となつた。これらの推移は「ツ」反応既陽性者も前年度「ツ」反応陰性ないし疑陽性ともほとんど変りがなかつた。また反応の出方は男女でほとんど差異がなく、年度別では新入1年生だけが反応が弱かつた。潰瘍形成は高学年に、膿瘍形成は低学年に多くなつてゐた。BCG誤接種者には接種後5日目より全員にINHが投与され、12日後INH中止例とINH継続48日投与例とに分けたが、その後の両者の反応に特別な差異はあるとは考えられなかつた。なおBCG誤接種後約3カ月目に「ツ」反応を行なつたが、INH投与12日群と48日群とに分けて「ツ」反応の強さを比較するとINH48日投与のほうがむしろ反応は強く出たものが多くなつてゐた。INH投与により局所反応の推移に好影響があつたとは考えられない。

241. 遠心分画法によるBCG菌体成分の人体接種成績

海老名敏明・高世幸弘・佐藤光三・鹿内健吉・高橋義郎・萱場圭一・佐竹央行・猪岡伸一・鈴木隆福(東北大抗研)

〔研究目標〕 どのBCG画分がもつとも強いツベルクリンアレルギーを人に与えるかを調べた。〔研究方法〕 ソートン2代10日培養のBCG半湿量30gに等量の海砂を加えて磨砕し、0.25Mの蔗糖150ccに懸濁し、1,700×g 20分の遠心を2回くり返して上清をとつた。上清を14,000×g 40分2回遠心して沈渣を細胞膜画分とした。この上清の141,000×g 50分の遠心で得られた上清を上清画分、沈渣を顆粒画分とした。細胞膜画分は0.25Mの蔗糖80ccに再懸濁して、1,700×g 20分10回、4,000×g 20分2回の遠心上清から、12,000×g 40分の遠心の沈渣として精製した。かくして得られた画分のこわされたBCGに対す

る収量は、細胞膜画分で約0.1%、顆粒画分で1.2%であつた。これら画分は、チオグリコレート培地、ザブロー培地、チスチン寒天培地に培養して無菌試験を行ない、小川培地に定量培養し、電子顕微鏡で観察した。ツベルクリン反応陰性または疑陽性の小学校児童の上膊外側皮内に0.1cc宛注射した。接種量はそれぞれ細胞膜画分0.05mg(これはBCG約50mgから得られた量になる)顆粒画分0.05mg(BCG約5mg相当量)、上清画分0.1mg(BCG約0.1mg相当量)で、全菌のままの乾燥BCGワクチン0.05mgである。3カ月、1年後にツベルクリン反応を検査した。〔研究成績〕 各画分は電顕像では純粹にみえたが、培養してみると生菌の混入があり、1接種量中に細胞膜画分では1.5、顆粒画分では56.5、上清画分では0.3の生菌単位数があつた。乾燥BCGワクチンでは513,000の生菌単位数があつた。3カ月後のツベルクリン反応陽性率は細胞膜画分で26%、顆粒画分23%、上清画分26%で、普通の全菌ワクチンでは76%であつた。1年後にはそれぞれ28%、33%、46%、66%であつた。各画分接種3カ月後の注射局所変化は2〜4mm程度の軽い瘢痕かほとんど変化のないものが多く痂皮をつけたものはなかつた。〔総括〕 各画分とも注射局所変化は乾燥ワクチン(全菌)に比べ、軽微であつたが、3カ月、1年後のツベルクリン反応陽性率は30〜40%程度で低く、各画分間に著しい差は認められなかつた。画分接種量中の生菌混入はごく少ないか、ほとんどなかつたから、接種後の陽転は各画分によると思われる。

242. BCGのマウス腹水癌に及ぼす影響

猪岡伸一・海老名敏明・高世幸弘・渡辺民朗・佐竹史行(東北大抗研)

〔研究目標〕 BCGを接種したマウスにエールリッヒ腹水癌を移植した場合いかなる影響があるか、すなわち結核免疫が癌の経過にいかなる影響を与えるかを調べるため実験を行ない、一定の条件では延命効果を認めたが結核免疫のみでは解明できない点が多かつたため、さらに、H₃₇Rv生菌、死菌、No. 8、腸チフス・パラチフスワクチン、ジフテリア血清、エバンス青等を接種してエールリッヒ腹水癌を移植、延命効果を調べた。〔研究方法〕 体重18〜20gのdd系マウスを使用し、これに種々の物質を注入後、種々の期間をおいてエールリッヒ腹水癌505〜8003を移植して対照と生存日数を比較した。使用した物質は、BCG生ワク1mg静注、同腹腔内注入、H₃₇Rv 0.1mg静注、同流動パラフィン包入死菌皮下注、No. 8 1mg静注、腸パラワクチン0.2cc腹腔内注入、ジフテリア血清0.2cc静注、1%エバンス青0.2cc静注。以上の物質を単独で使用したほか、BCGを追加接種した群、2〜3種の物質を組み合わせて接種した群を作り実験を行なつた。各群に同数

の対照をおき、マウスは1群6～15匹、腫瘍細胞は継代7～10日目のものを使用した。また死亡時、腫瘍死所見のないものは除外した。〔実験成績〕BCG接種後4～5週目に追加接種を行ない、さらに7～9日後に腫瘍細胞を移植した群では延命効果が著明で、BCGを1回接種した群では、接種後1～2週目に移植した群に延命効果を認めたが、3週以上経てから移植したものでは明らかでなかった。移植細胞数を1/10に減した群では、同じ期間で移植しても延命が著明だった。腫瘍細胞とともにBCGを腹腔内に直接注入した群では全く延命を認めなかった。BCG以外の物質でも延命を認めたものがあつたが、単独使用の場合でも、2～3種の物質を一定期間において接種した場合でも、腫瘍細胞移植までの期間と、接種間隔により著明な差を認めた。H₃₇Rv死菌、エバンス青では対照より生存日数が短かった。腹水の性状はBCGを接種し延命効果のあつたものには膿性白色のことが多く、ほとんど血性の対照に比較して差を認めたが、腹水が消失するという現象は認められなかった。〔総括〕われわれはBCG、その他の物質を使用して一定の条件下では延命効果を認めたが、結核免疫との関係をはつきり解明することはできなかった。網内系を刺激して個体の防禦機能を高めると思われる一定の条件下では延命効果を認めたが、網内低の機能を低下させるエバンス青や、過度の刺激を与えた場合にはかえつて生存日数が短縮したことから、網内系の機能低下、過度の刺激状態では防禦機能は逆に低下するものとも考えられる。この非特異的反応は今後の実験により結論を下したい。

司会者報告

大林容二(結核予防会結研)

このコンファレンスへの演題提出者および討論参加者は下記の諸氏である。

演題提出者(発言順)：

東北大抗研高世幸弘^他(241)、東北大抗研猪岡伸一^他(242)、公衆衛生院吉田文香^他(240)、東北大抗研萱場圭一^他(236)、予研橋本達一郎^他(237)、弘大内科大池弥三郎^他(239)、京大結研小林裕^他(238)

演題提出者以外の討論参加者(発言順)：

九大細菌武谷健二、阪府立成人病センター服部正次、結核予防会結研島尾忠男、日本BCG研川崎二郎、予研室橋豊穂、日本BCG研朽木五郎作、群大小児松島正視、公衆衛生院染谷四郎、東北大抗研海老名敏明、熊大内科河盛勇造、東京都王子保健所清水寛、予研前田道明、名大公衆衛生岡田博、金大公衆衛生重松逸造、厚生省公衆衛生局若松栄一

高世氏の報告(241)は、遠心分画法による細胞膜、ミトコンドリア、上清等の各画分の人体接種成績で、接

種1年後各画分とも30～40%程度のツ陽性率を示したという。これにつき橋本、武谷、室橋氏らより、各画分ともにツ陽転を示したのは生菌の混入によるものではないか、接種前の「ツ」が完全に(－)であつたかどうか、現段階ではなお精製法そのものに問題があり、その研究について動物実験を経てから人体に移るべきではないか等の意見が出された。

猪岡氏(242)はマウスにBCG接種1～2週後にエールリッヒ腹水癌を移植するとある程度の延命効果があると報告、服部氏もこの成績を肯定し、さらに、結核菌を直接腫瘍内に注入し、または癌細胞に貪食させたのでは腫瘍増殖阻止は起こらぬが、あらかじめ菌を静注し、2週後に腫瘍を移植すると強い増殖阻止が認められると述べた。

残余の時間はBCGの接種法の討論に充てられた。まず現行の皮内接種による局所反応の問題につき、その特殊な例として、結核検診にさいし「ツ」と誤つてBCGを注射された学童の局所反応の調査成績が吉田氏(240)により報告され、また島尾氏は、既往接種回数が増すにつれかなり高率に潰瘍が発生すること、Kochの現象の発現率からみて、同じツ反(－)、(±)のものであるも既往BCG有無により免疫状態にかなりの差があると考えられること等を指摘した。

次に局所反応を軽減する意味で、経口法と経皮法とが問題とされた。モルモットに100mg3回連続経口投与することによりかなりの免疫効果を得たとする川崎氏の報告があり、さらに室橋氏はモルモットに50mg経口投与する場合、新生児では免疫効果がみられるが成熟動物では認められない。しかし十二指腸に直接接種すれば少量菌でも免疫効果が著しいので、投与方法によつてはある程度の期待がもてようとして述べた。人体接種では萱場氏(236)は3～12カ月の乳児に100mg1回投与し、3カ月後に40%以上の陽転を認めたとして述べ、朽木氏は学童、乳幼児についての実験より、経口投与後の陽転率は皮内法には及ばないが、投与量や回数を増すと次第に上昇し、また再接種群では初接種群よりも高く、ときに60%に達することもあつたと報告した。経皮接種については、橋本氏(237)は乳幼児にRosenthalのdiscによる乱刺法を行ない、再接種のさいのKochの現象は著明であり、現実の接種における副作用として問題となると述べ、また大池氏(239)は、Tween 80添加ワクチンを乱切または塗擦により接種すれば、ツ陽性者でもとくに副作用はないとし、さらに朽木氏(5)は、とくに考案された接種器具による乱刺接種により、5カ月後に癒痕を認めたもの初接種群20%、再接種群40%にすぎず、しかも陽転率は対照の皮内接種群とあまり変わらないとして述べた。

次にBCG接種に関連するツ反応検査、とくに促進

反応に関し討論された。小林氏 (238) は初回部位陰性または疑陽性、反復部位陽性者の頻度は 7.9~24.3 % で、これは弱アレルギー反応が増強され検出されたものとみられる。実際問題として BCG に関してのツ検査のさい、促進反応をとくに考慮する必要はないと述べた。松島氏 (91) は BCG 対象のような弱アレルギー集団では、反復部位のほうが反応が大きく陽性率も高い。しかし反復が進むにつれ色素沈着を主とする不明瞭な反応が増し、判定誤差の因となるので、反復の影響は無視できぬとし、室橋氏はツ注射部位を記録し、初回部位に実施すべきであると述べた。

最後の予防接種実施法の問題については多くの討論があつたが、大要は以下のである。

① 近年ワクチンの力価が高まり、ことに BCG 反復接種者のアレルギーは長く持続する。したがってとくに学童については接種間隔を延ばすほうがよい。また

contact への接種を強化し、あるいは接種年齢を 40 才くらいまでに拡大する。ツ検査は促進反応を考慮し、実施回数を減すべきである。

② 接種後のツ反応の成績は、field の報告では研究者のそれよりもがいて悪いから、その原因をワクチンの取扱い、接種手技、ツ検査の各方面より追究してから結論を出すべきで、一方、実施医師の教育も必要である。

③ 弱反応者からも発病が出るから、微弱陽性者をも含め大幅に接種を行なうべきである。

④ 乳幼児にはツ貼布反応と BCG 経口接種の採用が望ましい。その方面の研究の進歩に期待したい。

⑤ 「ツ」の second dosis の採用と、再接種時の経皮法の採用を考慮すべきである。しかしこれに対しては、行政的には2つの方法の併用は混乱の因となるから避けたい、研究者の間にもまた意見の不一致があり、方法の変更は慎重に考慮すべきである、等の意見が出された。

薬 剤 耐 性 検 査 法

243. 小川培地およびキルヒナー寒天培地中におけるストレプトマイシンならびにカナマイシンの力価変動について 林治・小山憲次朗・根橋敏行 (公衆衛生院衛生微生物) 大竹昭 (いすず館)

結核菌の SM 耐性検査には、一般に小川培地が広く利用され、衛生検査指針にも同培地が採用されている。ただ SM は卵蛋白に吸着されるために力価が半減することから、表示力価の 2 倍量を一樣に培地に加えている。しかし一部の研究者は吸着はないと唱えている。仮に吸着があつたとしても、SM を低濃度に加えた場合と高濃度の場合における吸着度合いが一樣に約 50 % になるか否かについてはまだ系統的な検討はなされていないように思う。われわれはこれらの点を KM についてもあわせ再検討するとともに、キルヒナー寒天およびその半流動培地ならびに林の変法キルヒナー寒天についても検討した。実験条件として力価変動の測定方法は抗菌性物質製剤基準 (301, A1) に準じてカップ法で行ない、また寒天培地では disk 法を応用し、その結果 3 % 小川培地における SM の減少は凝固水で測定した場合、その残存率は 10 γ/ml 培地が $\rightarrow$ 64 %, 50 γ/ml $\rightarrow$ 54 %, 100 γ/ml $\rightarrow$ 50 %, 500 γ/ml $\rightarrow$ 40 % であり、また 1 % 小川培地における KM は 10 γ/ml $\rightarrow$ 22 %, 50 γ/ml $\rightarrow$ 18 %, 100 γ/ml $\rightarrow$ 17 %, 500 γ/ml $\rightarrow$ 14 % の残存率を示した。次にこれらの培地と同じ

pH の緩衝液を等量に加えて乳剤化し、高速度遠心分離した上清についての成績もほとんど同様な値を示すが、ややその減少率は多いようである。なおすでに熱変性を起こした卵蛋白においても薬剤添加直後すでに吸着現象を起こし、たとえば SM では、16 γ/ml 培地が $\rightarrow$ 8.4 γ/ml に、8 γ/ml $\rightarrow$ 5.0 γ/ml , 4 γ/ml $\rightarrow$ 3.4 γ/ml と減少している。これら吸着現象はそのほとんどが卵黄成分によるもので、SM ではその残存率は 40 γ/ml の場合 50 %, KM 80 γ/ml で 3.0 %, 卵白においてはほとんど吸着されず、全卵で SM 40 γ/ml $\rightarrow$ 60 %, KM 80 γ/ml $\rightarrow$ 9.3 % の残存率を示す。原法および変法キルヒナー寒天、変法半流動キルヒナー寒天中における SM, KM の力価変動はきわめて弱く、一部分が減少する程度である。一方 KM を加えた 1 % 小川培地の保存に伴う力価の経時変化をみると、10 γ/ml の培地で乳剤 $\rightarrow$ 高速度遠心分離 $\rightarrow$ 上清法で測定した場合、培地作成直後 21 % に減弱していたものが、1 カ月室温で 10.6 %, 37°C で 8.8 %, 2 カ月においては室温で 4.7 %, 37°C で 4.2 % に、また同じく 100 γ/ml 培地で直後の 11.0 % が 1 カ月室温で 8.8 %, 37°C で 6.8 %, 2 カ月室温で 4.0 %, 37°C で 3.2 % の残存率を示した。

244. KM 耐性および 1314 Th 耐性測定について 小川政敏 (国療東京病)

〔KM 耐性測定法〕Kirchner 寒天, 半流動寒天および小川培地を用い倍数希釈法で定量的に耐性を測定し, 結果を比較した。寒天および半流動寒天培地の成績はほぼ一致するが (0.25~1 γ ではやや半流動寒天が阻止力強い), 小川培地は 50~100 γ の濃度では寒天培地のほぼ 1/10 (1/5 以下 1/20 以上) に阻止力が低下している。直立拡散法 (1 % 小川培地, 1,000 γ /0.5 ml KM を拡散) の阻止帯長と Kirchner 寒天の耐性度の間には相関がみられ 10^{-3} mg 接種, 4 週判定ではほぼ日常的に screening 法として KM 耐性測定に便利である。しかし KM は SM より阻止帯が短く, 吸着の大きいことを示唆しておりやや精度が低い。(阻止帯 27 mm 1 γ , 20 mm 5 γ , 15 mm 10 γ , 10 mm 25 γ , 5 mm 以下 100 γ 以上)。〔1314 Th 耐性測定法〕① 希釈法と直立拡散法との相関: 希釈法 (1~100 γ /ml の濃度にわたり倍数希釈培地を用いて測定した耐性度と直立拡散法 (50 γ /0.5 ml あるいは 100 γ /0.5 ml, Th 拡散, 10^{-3} mg 接種, 4 週判定) の阻止帯長との間に相関を認めた (50 mm 1 γ , 40 mm 2 γ , 30 mm 5 γ , 25 mm 10 γ , 20 mm 15 γ , 10 mm 約 30 γ に相当する)。この測定成績の精度は倍数希釈法にほとんど劣らない。② 1314 Th 自然耐性菌の分布: 1314 Th 未使用者より分離した菌 72 株について直立拡散法により耐性度を測定すると 5 γ 完全耐性以下 (30 γ 不完全耐性以下 10 mm 以下には菌の生えないものを含む) のものが 86.1 % を占めており 15 γ 以上完全耐性のものは (10 mm 以下) 2.8 % にすぎない。③ TB₁ と 1314 Th 耐性との関係: TB₁ 使用例における TB₁ および 1314 Th 耐性, 1314 Th 使用例における 1314 Th および TB₁ 耐性の関係については, 長期使用例における観察では, 交叉耐性の傾向が認められるが個々の症例によりその程度は異なるようであり各症例について検討する必要がある。1314 Th 耐性測定は倍数希釈系列の測定が必要である。

245. 現行結核菌耐性検査法の吟味 内藤益一・津久間俊次・吉原宣方 (京大結研化療部)

耐性菌感染症の調査にあつて, 耐性検査の実態を知るために, 一定の割合に耐性菌を含む株の耐性検査を, 12 の施設に依頼, 術式と判定成績を詳細に調査した。これより培地の作り方, 培地作成後の保存期間, 菌の植え方等の検査手技, および判定成績には, 施設間かなりの相違がみられたが, 10 % 耐性菌混合株では完耐か不完耐, 1 % 耐性株では不完耐, 0.1 % 耐性株では不完耐か感性までを許容範囲とすると, 各施設の成績は大体この中にあつた。一般的傾向としては耐性菌の割合が過大に判定されることが多く, 耐性菌を見逃がすことは比較的少ないようであつた。耐性検査成績は, 種々の因子で左右されるが, 培地条件を悪くすると, 感性菌といえど

も SM 1 γ , INH 0.1 γ には対照培地とほぼ同様に発育し, 接種菌量が多ければ SM 10 γ , INH 1 γ , PAS 1 γ にも集落の発生を認めた。しかし悪条件が重なつても, 日常の検査で全くの感性株が SM 10 γ , PAS 1 γ , INH 1 γ に完全耐性を示すことは非常に少ないと考えてよいと思う。耐性菌混入率と接種菌量別耐検成績をみると, 自然変異菌を除いて 100 % 感性株および 100 % 耐性株を除外すれば, どのような菌株も接種菌量の多寡により完全耐性から感性までどの判定成績にもなりうる可能性を示した。したがつて耐性検査は適正な接種菌量で行なわねばならない。耐性検査の臨床的な意義は, 当該薬剤の効果が多少とも落ちているかのほかに, 少しは効果を期待できるかを細菌学的に予知することにある。われわれは 0.1 % 耐性菌混合株から耐性菌の存在を, 10 % 耐性菌混合株から感性菌の存在を検出しようことを条件とすると, 接種菌量は 0.01 mg と 0.0001 mg の少なくとも 2 段階が必要であることを認めた。手技の簡略化はもちろん大切なことであるが, 臨床家にとっては, たしか耐検成績を得ることはさらに必要であつて, このための条件をさらに検討していきたいと考える。

246. 半流動培地による結核菌の薬剤耐性検査

河盛勇造・金井次郎・松崎武寿・河野義邦 (熊大河盛内科)

〔研究目的〕間接法による結核菌の薬剤耐性検査の所要時間の短縮を目的として, 本実験を行なつた。〔研究方法〕肺結核患者喀痰より, 3 % 小川培地に分離した菌集落を, Dubos 液体培地に 1 週間増菌したのち, 0.125 % 精製寒天未加 Dubos 半流動耐性培地で 2 週間培養して判定した。対照として, 1 % 小川培地で 3 週間増菌, 1 % 小川耐性培地 4 週間培養した成績と比較した。なお耐性培地の薬剤添加濃度は INH 0.2, 1, 5, 10 mcg/ml とし, PAS, SM, 1, 5, 10, 100 mcg/ml とした。SM は dihydrostreptomycin を用い, 小川培地には標示濃度の 2 倍を加えた。〔研究成績〕9.5 菌株における比較では, INH 0.2 mcg/ml 濃度の完全耐性値では, 両培地とも感受性を示したものの 46 例, 耐性を示したものの 32 例, 半流動培地感受性, 小川培地耐性を示したものの 7 例, 半流動培地耐性, 小川培地感受性を示したものの 10 例であつた。1 mcg/ml 濃度では, 両培地感受性 70 例, 耐性 11 例, 半流動培地感受性, 小川培地耐性例 10 例, 半流動培地耐性, 小川培地感受性例 4 例であつた。PAS 10 mcg/ml 濃度では, 両培地で一致したもの 90 例, 半流動培地耐性, 小川培地感受性例 5 例となり, SM では, 両培地で一致したもの 90 例, 半流動培地感受性, 小川培地耐性を示したものの 4 例, 半流動培地耐性, 小川培地感受性を示したものの 1 例であつた。すなわち, INH, PA

S では、半流動培地により高い値を示すものが多く、SM では逆に低い値を示すものが多くみられた。この不一致は、3 % 小川培地上集落数の少ないものにはほぼ2倍多くみられた。半流動培地の判定日数を3週後にすると、小川培地に比し耐性値の上昇がみられ、2週判定が適当と思われる。Dubos 半流動培地と Kirchner 半流動培地の成績を比較すると、Dubos 半流動培地に INH 耐性値で高値を示すものが、42 例中 4 例にみられたが、その他は差はみられなかった。汚染率は 104 例中 Dubos 半流動培地で増菌中 5 例、検査中 1 例に、小川培地で増菌中 3 例、検査中 2 例にみられ、また発育不良は小川培地 1 例に比し、半流動培地 7 例と高率にみられた。〔結論〕Dubos 培地増菌および同培地による耐性検査法により、成績判定までの日数を3週間で行なうことができた。

247. 結核菌薬剤耐性検査におけるディスク法利用の可能性について 工藤祐是（結核予防会結研）

現行耐性検査法には成績を不安定にする因子がかなり多いことをすでに昨年の本学会で述べた。しかし、臨床検査法としては、精度の向上に多大の犠牲を払うよりは、実用的に支障のない範囲で簡略化をはかることが望ましい。しかも抗結核剤の種類がふえた今日、このような期待は一般的なものと思われる。ここにおいて他の分野で広く用いられているディスク法を再検討することは意味のあることであろう。しかし、培養期間の長い結核菌にディスク法を応用することは理論的にも問題があるのでまずその可能性を調べた。第1にこれらの抗結核剤で結核菌に阻止帯が生ずるか、第2にその阻止帯に再現性があるか、第3にその阻止帯が現行希釈法と相関をもつかという点を実用的見地から調べた。第1の点では試供9薬剤のうち、SM, KM, VM, TH はかなり輪廓の明確な阻止帯を形成する。INH は輪廓がやや不正であるが、測定は可能である。PAS, CS, sulf 剤は阻止しているのは分かるが境界が不明瞭で測定しにくい。PZA は阻止帯を作らない。この阻止帯形成はたとえ濃度や培地を変えても大きさが変わるだけで境界の性質を変えることは難しく、薬剤に本質的なものと思われる。これら阻止帯の明確なものについて第2の再現性についてみると、培地の新旧、乾湿にはほとんど左右されず、培養後ディスクをおくまでの期間では、菌発育前であれば、菌接種後1週までくらいではあまり差がない。したがってディスク法をすべての薬剤に应用することは問題があると思われるが、今後広く用いられるであろう KM と TH について臨床分離株で希釈法との比較を試みた。その結果例数は少ないが、十分実用性があることが認められた。なお、この2剤については作製後2カ月までの検査では、保存によるディスク中薬剤活性の変動はない。

248. 結核菌の薬剤耐性検査法 杉山浩太郎・鬼塚信也・篠田厚・広田暢雄・石橋凡雄・篠崎晋輔・萩本伝次・古賀敏生（九大胸部疾患研）松山広海（鳥栖鉄道病）

① SM, PAS, INH に対する耐性検査：耐性検査の目的が病巣内耐性結核菌分布状態の推測にあるため、われわれは原則として3%小川培地を用い、新鮮喀痰を材料とし、対照培地の集落数がほぼ50～500となるごとく Gaffky 号数に応じて希釈する直接法、定量培養、いわゆる actual count 法を実施し、得られた結果をわれわれの規定した臨床的耐性限界曲線により、耐性の程度を表示している（この表現法をABC方式と仮称）。この場合の測定誤差は70%の信頼度でほぼ $y \pm 0.3 y$ (y は対照培地上集落数に対する耐性培地上集落の百分率) で、さらに各薬剤とも耐性の誤認と考えられるものが10～15%見込まれるが、これらを考慮にいれても検査成績から当該薬剤の臨床効果の有無を判断することが可能で、当検査方式は臨床的に十分信頼しうるものであると考えている。しかしなお独善的となるをおそれるため、同一喀痰材料につきわれわれの検査方法と渦巻白金耳法（東村氏）、直立拡散法（小川政敏氏）とを同時に施行しその結果を比較したところ、渦巻白金耳法とは各薬剤とも完全耐性値はよく一致し、たとえ両者間に差異があつても、ほとんど1段階の薬剤濃度差（SM, PAS は1, 3, 10, 30, 100, INH は0.1, 0.3, 1, 3, 10 γ/cc の各5段階を使用）にすぎず、また両者の結果をABC方式（したがって各濃度段階における集落数の対照培地上集落数に対する百分率）で表現しても SM, INH は完全に一致、PAS に少差をみたのみであつた。直立拡散法ともかねがね一致するが、総じて直立拡散法では高い耐性値に傾く傾向がみられ、これはことに PAS において著明であつた。いずれにしてもしつかりした検査方式で綿密な耐性検査を行なえば、得られた結果が全く誤つていたということはないであろう。なおいわゆる多重耐性菌の含有率はわれわれの検査方式より各単独耐性培地で得られた耐性菌含有率の積として予測できる。② 1314 Th の耐性検査：Th は培地により結核菌の最低発育阻止濃度を異にするため、耐性検査にあつてもいかなる培地を用いるべきか問題である。3%小川培地を用いわれわれの方式で行なえば、十分再現性ある検査成績が得られるが、その場合標準株、および Th 未使用患者の新鮮分離株の小川培地での Th 完全阻止濃度（約63%が20 γ/cc で約83%が30 γ/cc で完全阻止）と S.C.C. 法で得られた人血中の最低発育阻止力（ほぼ3～5 γ/cc ）との関係から、小川培地では人血中のほぼ1/6～1/7の阻止力の減弱を考慮にいれる必要がある。なおわれわれの症例の全例が、KM, CS, SI を Th と併用して

いるためか、使用 6 カ月後でも耐性の上昇例少なく、たとえ上昇していてもすでに 20~30 r/cc で対照培地とほぼ同数の集落を示す例はなく、ために臨床的耐性の限界をいう場合、どの程度の耐性培地上の集落率の濃度をもつてすればよいか検討を続ける予定である。

249. KM 耐性検査法についての共同研究 国立療養所特殊研究班：中井毅（国療中野）

〔研究目標〕 KM 耐性検査法は、結核菌検査指針では、キルヒナー寒天培地を用いるよう指示されているが、東村は 1 % 小川培地を用いた場合でも、その目的は十分に果たせるとしている。日常検査ではその方法がなるべく簡単であることが望ましい。キルヒナー寒天培地は培地の調製がやや煩雑である。その点では小川培地は使いなれていることから親しみやすい。しかし小川培地では、KM の力価の低価等問題も多いので、実際にこのような培地を用いた場合、信頼できる成績が得られるか否かを確かめる意味から、この比較実験を行なうことにした。〔実験方法〕 被検菌株 5 株ないしは 10 株を国立療養所 31 カ所に配布し、それら菌株の KM 感受性を、キルヒナー寒天培地（林変法培地）一定の市販品と、1 % 小川培地（自家製品）を用い、実験要領に従って比較実験を行なった。薬剤濃度は寒天培地で、0, 1, 1, 10, 100 r/ml 、小川培地で、0, 10, 50, 100, 500, 1,000 r/ml とし、接種菌量は、対照の小川培地で 100~200 の集落を得るようとくに指示した。培養 4 週後の成績を判定し、これを班長のもとで総括し次のような結果を得た。〔実験結果〕 ① 両培地における相関関係では、寒天培地で 1 r , 5 r , 10 r , および 100 r の耐性菌は、それぞれ小川培地で 10 r , 10 r , 100 r および 1,000 r 耐性菌と判定されたものが多かった。② 適正率では、寒天培地より小川培地を用いたほうがやや高率を示した。③ 一般的には、小川培地のほうが寒天培地より発生した集落数が多い。とくに寒天培地上には菌を発育せしめることのできない施設があつた。④ 生菌数の多少による、耐性度の変動は寒天培地より小川培地のほうに少ない。⑤ 雑菌の発生は小川培地のほうに少ない。

司会者報告

小川辰次（北研）

演題は 7 題であつたが、これらの講演の内容をみると多様であつて、この内容のすべてについて論ずることは時間が許さないで、これを 1) SM, PAS, INH, 2) KM, 3) 1314 Th の 3 群の抗結核にしばって各演者および会場の人たちより論じてもらった。

1) SM, PAS, INH

検査指針には鶏卵培地を用いる稀釈法が記載されているが、これ以外のものとして (246) の半流動培地による

方法、(247) のディスク法がある。次に技術的なあるいは解釈の面として (245) の接種菌量 (248) の接種菌量および耐性菌の割合に関する演題がある。これらについては検査指針でもふれているがこれらの実施の方法とは不一致の点が多い。まず半流動培地であるが、この方法は早期に判定できる利点はある。それで目的によつてはこれを使用することができるが、直接法では雑菌の侵入も多く、二次集落や、濃度の高いところに少量の集落が発育することもあるので、通常検査にもち込むのには、まだ検討する余地を残しているという。またディスク法は手技を簡単にする一つの方法であるが、技術的な面をさらに検討する必要があるという。次に接種菌量および耐性菌の割合を出すことについては、実際面では培地を使用する量が多く、集落の分散も多いといった発言がみられた。なお次に論ずる直立拡散法については (248) から稀釈法と一致すると成績が発表された。

2) KM

検査指針にはキルヒナー寒天培地を用いる稀釈法が記載されている。指針外の方法としては、(244) 直立拡散法、(247) ディスク法があり、またこれらを追試した成績の発表がみられた (248), (249)。ディスク法は KM でも可能であるが、前回論じたので省いた。まず直立拡散法であるが、この方法はすでに昨年の本学会で、SM, PAS, INH については実施可能であることが発表されたのであるが、KM でも合格に可能であることが今回に発表された。この方法は検査を簡単にすることがねらいで、1 本の培地の使用によつて耐性値が何 r と判定できる。討論のときに演者から KM では精度が悪く、スクリーニングできる程度であると発言されたが、前述のように SM, PAS, INH についての成績の発表をみたのみで、それを除けば質問および討論はほとんどみられなかつた。次に稀釈法についてであるが、まず (243) は鶏卵培地では吸着の量がキルヒナー寒天培地に比して多く、しかも必ずしも一樣でないという。これに対して 2, 3 の発言があり、それらの研究者の吸着の量が必ずしも一致しないことが分かつたが本論についてはほぼ一致した。また 1 % 小川培地を用いる方法については (243) は前述の理由から反対したが、(749) の被検株、10 株の耐性値を知らせないで 31 カ所でキルヒナー寒天培地と 1 % 小川培地を用いての検査の成績では 1 % 小川培地に信頼感もたれたという。

次に各演者についてどのような培地を用いて KM の耐性検査を実施しているのかについて尋ねてみたところ、寒天培地と 1 % 小川培地を併用している所が圧倒的に多かった。

3) 1314 Th

検査指針はまだこの薬剤のなかつた時代に発行されているので記載はないが、すでに堂野前教授らは 1 % 小

川培地を用いているし、1314 Th の今回の特別講演でも、この培地を用いて臨床的の耐性が見当がつくと発表した。この項に関しては、直立拡散法、ディスク法によっても可能であることが発表されているが、この両方法は前に論じたのでここでは省いて、1 % 小川培地を用いる稀釈法によつて可能であるとする (248) を中心として論じた。もち時間がなくなつてあまり討論することができなかつたが、鶏卵培地を用いることが実用的であるとの発言がみられた。

以上のような講演内容 および 討論 から、耐性検査の方法が種々雑多であることが目につくが、結論的なものは何も出ていない。この程度の成績から結論的なことが見出だされないのは当然かもしれない。われわれはこれらの方法の比較を多数の例について行ない、理論的な面、交際的な面、あるいは臨床的な面をかみ合わせてみていく必要があろう。そこではじめて方法の統一ができるものと思われるが、その日はなお遠いといった感は免れなかつた。