

特 別 講 演

1. 昭和 38 年 結 核 実 態 調 査

厚生省公衆衛生局 若 松 栄

TUBERCULOSIS PREVALENCE SURVEY IN JAPAN IN 1963

Eiichi WAKAMATSU*

In 1953, the first systematic survey of tuberculosis prevalence was carried out by the Ministry of Health and Welfare in order to obtain the basic informations on the present status of tuberculosis in Japan. Five years later, the Ministry of Health and Welfare conducted the second survey by the similar method.

In 1963, the Ministry of Health and Welfare conducted the third survey by the similar method in order to obtain the latest informations on the present status of tuberculosis in the country and to assess the trend of the disease during these ten years.

The present paper reports the results of the third survey, comparing with those of the previous surveys.

The method used in these three surveys was essentially the same, but little change was made in the 1963 surveys.

Radiological examination: In 1953 and 1958, screening was done by radiophotography, but in 1963, all the subjects were examined directly by radiography.

Bacteriologic examination: Cases showing abnormality on radiogram or radiophotogram were examined bacteriologically in three surveys.

Specimens used for examination were mainly sputum in the 1953 and 1958 survey, and in the 1963 survey, laryngeal swab was used.

The estimated number of active tuberculosis of all forms and that of inactive tuberculosis were 2.03 million and 1.41 million respectively, and the rate per total population was 2.1% and 1.5% respectively in 1963.

The estimated number of active tuberculosis of all forms was 3.04 million (3.3%) and 2.92 million (3.4%) respectively in 1958 and 1953, thus marked decrease in the estimated number and prevalence rate of active tuberculosis was observed in the last five years.

Comparing the prevalence rate of active tuberculosis in 1958 with that in 1953 by age group, as shown in Fig. 11, marked decrease was observed under 35 years of age, and on the contrary, marked increase was observed over 35 years of age. Comparing the rate in 1963 with that in 1958, decrease was observed in all age groups.

* Director, Public Health Bureau, Ministry of Health and Welfare, Japan.

As shown in Fig. 3, the prevalence rate of cavitory tuberculosis was low, and observing by age group, the rate was higher in older age groups. Comparing the prevalence rate of cavitory tuberculosis in 1953, 1958 and 1963, the rate showed marked fall in the last ten years in all age groups. (Fig. 5)

Comparing the prevalence rate of active tuberculosis by sex, the rate of male was approximately twice as high as that of female. (Table 3 and Fig. 4)

Observing the prevalence rate of active pulmonary tuberculosis by occupation, the rate was highest among persons without occupation, next in free workers, shopkeepers and artisans, and lowest in infants and school children. (Fig. 7)

Awareness of active tuberculosis increased from 21.4% in 1953 and 25.7% in 1958 to 38.6% in 1963. (Table 6)

厚生省は昭和 28 年の第 1 回, 昭和 33 年の第 2 回結核実態調査に引き続いて, 昭和 38 年に第 3 回目の調査を実施したので, その結果を報告する。

I 調査の概要

1. 調査目的

本調査は断面調査によつて全国の結核患者数を推定し, その性・年齢別分布, 市・郡別分布, 病型別有病率, 適応医療状況等医学的現状を調査するとともに結核患者の社会的状況, 受療状況および結核予防事業の浸透状況等の実態を把握することによつて, 将来の結核予防行政ならびに結核医療行政の基礎資料とすることを目的として実施した。

2. 検査方法

主なる検査方法は, 1) ツベルクリン反応検査-被調査者全員について実施した。2) X線検査-ツ反応の陰性, 陽性を問わず, 被調査者全員について直接撮影を実施した。3) 結核菌検査-X線撮影の結果異常所見を認めた者については年齢にかかわらず原則として喉頭粘液を採取し, 培養検査を実施した。4) 肺以外の結核検査-被調査者全員について, 既往歴, 現症歴, 現在の自覚症状等についての間診を基礎として適宜実施したが, とくに専門的な検査は行なわなかつた。

II 結果の概要

1. 受検状況

本調査の客体は昭和 38 年厚生行政基礎調査の調査地区約 2,800 から, 市・郡別および地区の特性によつて層化し, 無作為抽出された 353 地区内の全住民 74,811 人 (世帯数 20,285) であつて, これは全国人口に対して約 1/1,186 の抽出率となり, このうち完全受検者は 73,399 人 (完全受検世帯 19,158) で受検率は 98.1% であつた。これを昭和 28 年, 33 年と比較すると表 1 のごとくである。

2. ツベルクリン反応

全年令のツ反応陽性率は 77.1% で, そのうち弱陽性は 38.8%, 中等度以上の陽性は 38.3% であつた。これを過去 2 回の調査成績と比較すると, 陽性率は昭和 28 年の 60.1%, 33 年の 70.8% よりも高く, 中等度以上陽性率は昭和 28 年の 29.8% よりも高いが, 33 年の 43.0% よりも低い値を示した。また, 年齢階級別に観察すると図 1 のごとく, 0~4 才では 25.7% であるが, 10~14 才までは急激に増加して 84.3% となり, 15~19 才では最高の値である 88.1% に達し, 20 才以上の年齢ではゆるやかに下降して, 75~79 才では 73.8% となつている。これを過去 2 回の調査成績と比較すると, 陽性率曲線の形はほぼ同様であるが, 昭和 38 年の曲線は 28 年より約 15%, 33 年より 5~10% 高くなつている。

3. 肺結核所見

1) 肺結核有所見者の岡分類別観察

Table 1. Rate of Response to X-ray Examination in 1953, 1958 and 1963

Year	Total inhabitants in sample areas		Complete X-ray examination		Not completed X-ray examination						
					Total		Refused	Absent	Not examined because of other diseases	Not examined because of senility or infancy	Other reasons
	No.	%	No.	%	No.	No.					
1963	74811	100.0	73399	98.1	1412	1.9	188	678	183	88	275
1958	69028	100.0	68269	98.9	759	1.1	301	218	36	14	190
1953	51011	100.0	50668	99.3	343	0.7	12	112	17	4	198

Fig. 1. Tuberculin positive Rate by Age and Intensity in 1963

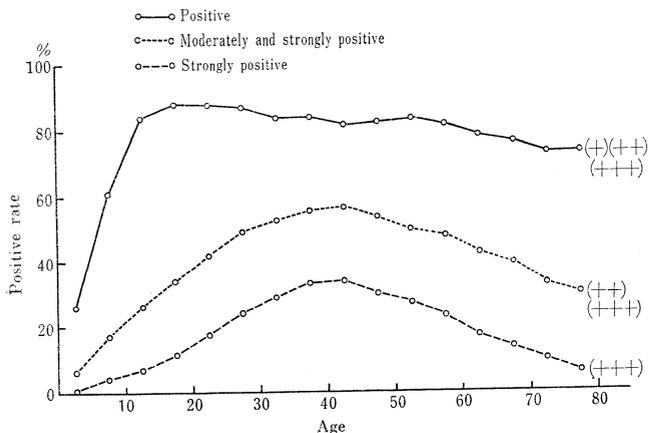
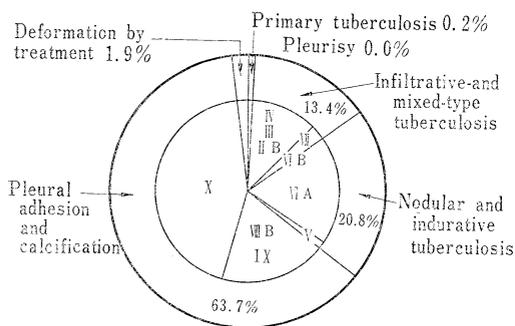


Table 2. Estimates of Cases Showing Pulmonary Tuberculous Pathology by Type of Disease in 1953, 1958 and 1963

Type of disease	1963	1958	1953
Total	1,425 × 10 ⁴	1,293 × 10 ⁴	1,357 × 10 ⁴
Primary tuberculosis	3	7	25
Pleurisy	1	1	1
Miliary tuberculosis	—	1	1
Infiltrative-and mixed type tuberculosis	190	284	284
Nodular and indurative tuberculosis	297	248	286
Deformation by treatment	28	22	10
Pleural adhesion and calcification	907	731	750

Fig. 2. Rate of Cases Showing Pulmonary Tuberculous Pathology by Type of Disease in 1963



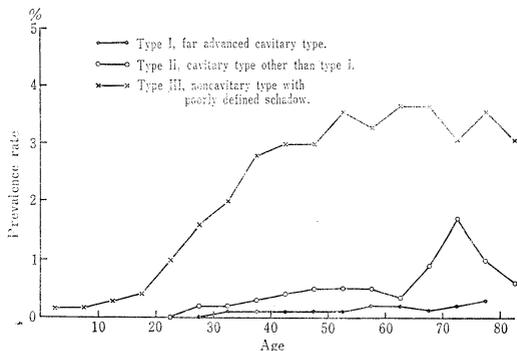
なんらかのX線所見を有するもの 10,928 例について観察を行なうと、図2のごとくである。すなわち、石灰化癒痕型が 63.7% と大部分を占め、結節硬化型が 20.8%、浸潤混合型が 13.4%、加療変形型が 1.9%、初期結核型が 0.2% となつている。また、各病型の有所見

者の全国推計数を昭和 28 年、33 年と比較すると、表 2 に示すごとく、初期結核型は 3 万人で、28 年の 25 万人の約 1/8、33 年の 7 万人の約 1/2 に減少しており、胸膜炎型はいずれも 1 万人で変わらず、粟粒結核型は 28 年、33 年とも 1 万人あつたが、38 年は対象例の中に 1 例もみられなかつた。浸潤混合型は 28 年、33 年とも 284 万人で変わらなかつたが、38 年は 190 万人と約 2/3 に減少している。結節硬化型は 297 万人と 28 年、33 年に比較してやや増加しているが、これは直接撮影による硬化性肺結核症の発見率の上昇が関係していると考えられる。加療変形型は 28 年の 10 万人、33 年の 22 万人に比較して 28 万人と増加している。また石灰化癒痕型は 907 万人で、28 年、33 年と比較してやや増加しているが、これも全員ははじめから直接撮影を行なつたので石灰化沈着型の発見率が高くなつたためと思われる。

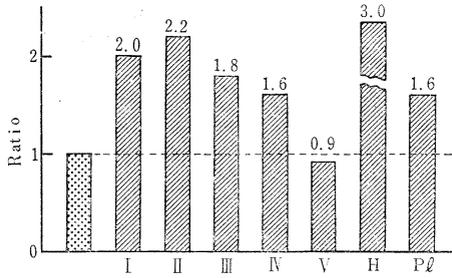
2) 肺結核有所見者の学会分類別観察

同じく、10,928 例について学会分類別に観察を行なうと、I 型が 0.4%、II 型が 1.6%、III 型が 11.2%、IV 型が 9.8%、V 型が 75.6%、H 型が 0.2%、PI 型が 0%、Op 型が 1.3% で、このうち III 型を洞疑いあり、疑いなしに分けると、前者は 1.5%、後者は 9.7% となる。また各病型の有所見者の全国推計数は I 型が 5 万人、II 型が 23 万人、III 型が 159 万人、IV 型が 139 万人、V 型が 1,077 万人、H 型が 2 万人、PI 型が 1 万人、Op 型が 19 万人となる。これを年齢階級別にみると図 3 に示すごとく、I 型は 29 才以下では 0% であつて、75~79 才では 0.3% と最も高く、II 型は 25 才以下では 0% であつて、以後ゆるやかに上昇し 70~74 才

Fig. 3. Prevalence of Cases Showing Pulmonary Tuberculous Pathology by Age and Type of Disease in 1963

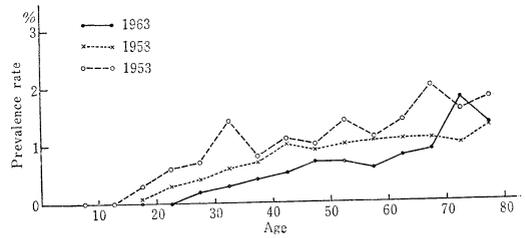


Fgi. 4. Ratio of Male to Female among Cases Showing Pulmonary Tuberculous Pathology in 1963



Type I : Far advanced cavitary type.
 Type II : Cavitary type other than type I.
 Type III : Non-cavitary type with poorly defined shadow.
 Type IV : Non-cavitary type with welldefined shadow.
 Type V : Healed type.
 Type H : Enlarged hilar lymph nodes.
 Type P : Pleurisy with effusion.

Fig. 5. Prevalence of Cavitary Tuberculosis, by Age in 1953, 1958 and 1963



年の1/2以下に減少しているが、60才以上では33年より増加を示し、空洞保有者は高年令層に片寄つてきたといえる。

3) 肺結核有所見者の菌所見

菌検査は直接撮影で肺に異常所見を認めたもの全員および既往歴を有するものについて、原則として喉頭粘液を採取するようにし、全例培養検査を行なつた。検査を実施したものは、8,587例で肺結核有所見者の78.6%にあたり、昭和28年の49.5%、33年の68.6%をかなり上回つており、そのうち培養成績の判定可能なものは、8,565例で実施例の99.7%、肺結核有所見者の78.4%にあつているが、検査の結果菌陽性であつたものは131例で、成績判定可能例の1.5%であり、28年の5.9%、33年の5.0%に比較すると著しく低率になつている。学会分類別菌陽性率をみるとI型が40.5%でもつとも高く、ついでII型の30.4%、III型の4.5%となつている。

4) 肺結核有所見者の活動性分類別観察

肺結核所見について、活動性分類別に観察すると、表3に示すごとく活動性肺結核は200万人で、うち感染性は37万人、非感染性は163万人であり、不活動性肺結核は139万人である。活動性肺結核は33年に比較すると著しく減少しているが、不活動性肺結核はそれほど減少してはいない。これを年齢階級別にみると図6に示すごとく、活動性感染性、非感染性および不活動性ともほぼ同様の傾向を示し、40才以上で高い率を示している。次に、市・郡別に観察すると、活動性、活動性感染性および不活動性とも七大都市がもつとも高く、その他の市部と郡部はそれぞれ同じ値となつている。年齢階級別にみても30才以上では七大都市が他に比し著しく高くなつているが、市部と郡部の間にはほとんど差は認められない。

では1.7%と最高の率を示し、その約65%を60才以上で占めている。III型は0~4才よりみられ、35才以上に圧倒的に多くなつている。また、性別では図4に示すごとく、男女比においては女を1とするとV型のみが0.9で男が低く、その他の病型ではいずれも男が高い率を示している。すなわち、I型では2:1、II型では2.2:1、III型およびIV型では1.6:1で男が女の約2倍となつている。

「空洞あり」のものについて観察すると、昭和38年は人口対率0.3で全国推計数28万人となり、これを28年の0.6%、54万人、33年の0.4%、41万人と比較するとそれぞれ48%、37%減少している。また、年齢階級別にみると図5に示すごとく、59才以下では28

Table 3. Estimates of Active and Inactive Cases of Pulmonary Tuberculosis, by Sex in 1958 and 1963

Category	Sex	1963		1958	
		Estimated no. of cases	Prevalence rate (%)	Estimated no. of cases	Prevalence rate (%)
Active	Total	200 × 10 ⁴	2.1	297 × 10 ⁴	3.2
	Male	127	2.7	184	4.2
	Female	74	1.5	114	2.4
Active infectious	Total	37	0.4	64	0.7
	Male	24	0.5	42	1.0
	Female	13	0.3	22	0.5
Active non-infectious	Total	163	1.7	233	2.5
	Male	103	2.2	141	3.2
	Female	60	1.2	91	1.9
Inactive	Total	139	1.4	142	1.5
	Male	85	1.8	86	1.9
	Female	54	1.1	56	1.2

Fig. 6. Prevalence of Active and Inactive Pulmonary Tuberculosis by Age in 1963

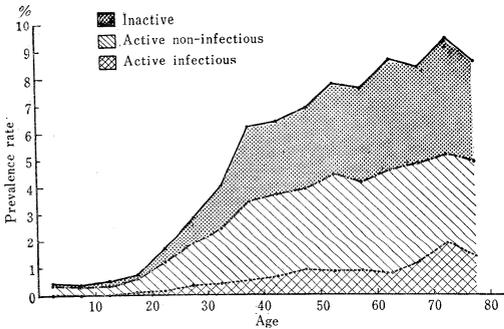


Fig. 7. Prevalence of Active and Inactive Pulmonary Tuberculosis by Occupational Group in 1963

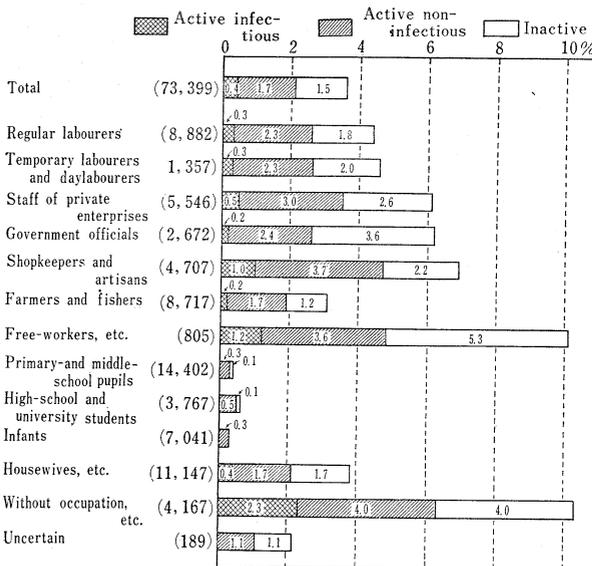
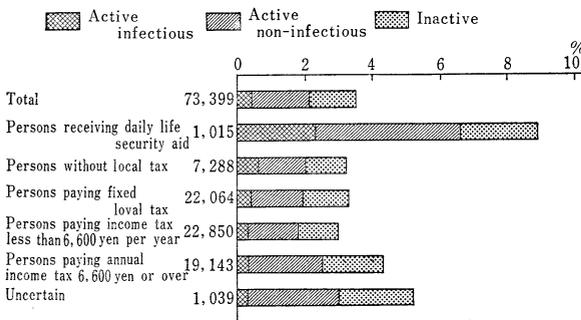


Fig. 8. Prevalence of Active and Inactive Pulmonary Tuberculosis by Tax Groups in 1963



従業状況別では図7に示すごとく、活動性結核患者の率のもつとも高いのは無職・その他の6.3%であるが、この中には結核のために無職となつたものが相当数含まれていると考えられるので、一応これを除くとこれ以外

の中でもつとも高率なのは自由業者・その他の4.8%、商人および職人の4.7%である。もつとも低いのは乳幼児および学童の0.3%、学生の0.5%であつて他の階層に比較して著しく低く、ついで農林・漁夫の1.9%となつている。また、全般的には活動性患者の率の高い階層では感染性患者の率も高くなつている。

課税等種別にみると、図8に示すごとく生活保護世帯における感染性肺結核の占める割合は全体の平均と比較して約6倍であり、低所得階層ほど感染性患者の率が高くなつている。

4. 指導区分

1) 肺結核指導区分

肺結核については活動性肺結核は要医療に、不活動性肺結核は要観察となつている。肺結核要医療が全結核要医療98.6%を、肺結核要指導が全結核要指導の98.5%を占めているので、肺結核の指導区分は全結核指導区分で述べるのと同じような傾向であると考えてよい。

2) 全結核指導区分

全結核については、表4に示すごとく要医療と判定されたものは、人口対率で2.1%、要観察は1.5%であり、両者を合わせた要指導は3.6%である。これを全国推計すると、要医療は203万人、要観察は141万人、要指導は344万人となる。昭和28年、33年と比較すると、図9に示すごとく要指導はほぼ直線状に下降し、要医療は33年と38年の間に、要観察は28年と33年の間に著しく減少している。この両者の減少のしかたに著しい差があるが、これのある部分は28年と33年の判定基準の相違に起因するものと思われる。

要医療のものについて、生活面の指導区分をみると、要入院が22.7%、要在宅休業が15.2%、就業可が62.1%であつて、28年、33年と比較すると要入院は著しく減少し、全国推計数で28年の137万人、33年の86万人に比べて46万人と減少している。要医療が全体として減少し、その中でも入院を要するような比較的重症なものが減つてきているわけである。これを年齢階級別にみると、図10に示すごとく要医療は20才未満では低く、以後年齢とともに増加して50才以上では4%をこえる。要入院は20才未満ではきわめて低く、以後年齢とともに増加して50才以上では1%をこえる。要観察も要医療と同様の傾向を示している。

次に、全結核要指導の人口対率を昭和28年、33年と比較すると、28年と33年の間では35才未満が著

Table 4. Estimates of Cases with Tuberculosis of All Forms Requiring Guidance by Sex in 1953, 1958 and 1963

Category	Sex	1963		1958		1953	
		Estimated no. of cases	Prevalence rate (%)	Estimated no. of cases	Prevalence rate (%)	Estimated no. of cases	Prevalence rate (%)
Requiring guidance	Total	344 × 10 ⁴	3.6	451 × 10 ⁴	4.9	533 × 10 ⁴	6.4
	Males	214	4.6	274	6.2	236	7.7
	Females	130	2.6	177	3.7	227	5.1
Requiring medical treatment	Total	203	2.1	304	3.3	292	3.4
	Males	128	2.7	186	4.2	176	4.2
	Females	75	1.5	118	2.5	116	2.6
Requiring periodical check	Total	141	1.5	147	1.6	261	3.0
	Males	86	1.9	88	2.0	150	3.5
	Females	55	1.1	59	1.2	111	2.5

Fig. 9. Prevalence of Cases with Tuberculous Pathology of all Forms and Cases Requiring Guidance by Sex in 1953, 1958 and 1963

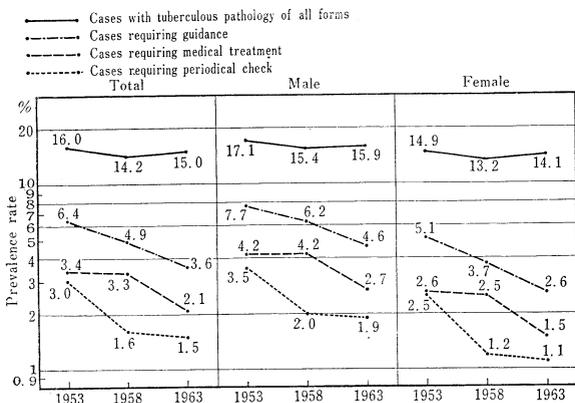


Fig. 10. Prevalence of Cases with Tuberculosis of All Forms Requiring Guidance by Age in 1963

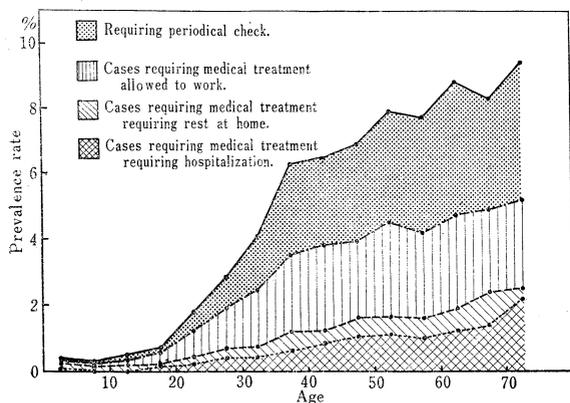
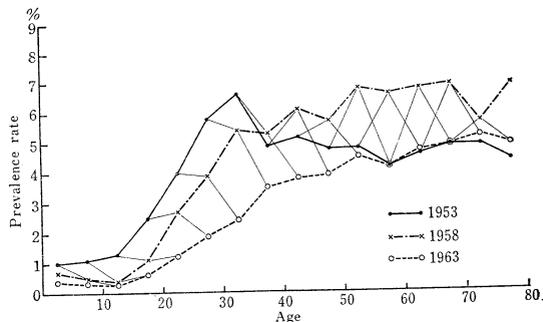


Fig. 11. Prevalence of Active Tuberculosis of All Forms by Age in 1953, 1958 and 1963



しく低下し、35 才以上ではわずかに低下しただけであつたが、38 年には全年令にわたつて低下している。また、要医療の人口対率を 28 年、33 年と比較すると、図 11 に示すごとく 28 年と 33 年の間では 35 才を境にしてそれより若い層では減少し、それより高年の層では増加していたが、38 年には全年令にわたつて低下している。しかし要医療の全国推計数を年令階級にみると、33 年に比べて全年令とも減少しているが、若年層の減少が著しく、従つて要医療のものの所在がますます高令者に片寄つてきたわけである。

5. 肺結核の適応医療

昭和 38 年の調査における適応医療の判定は昭和 33 年にあつた「内科的虚脱療法」の項が除かれているほかは 33 年と全く同様の区分ならびに基準で行なわれたが、28 年の区分ならびに基準との間には若干の相違がある。

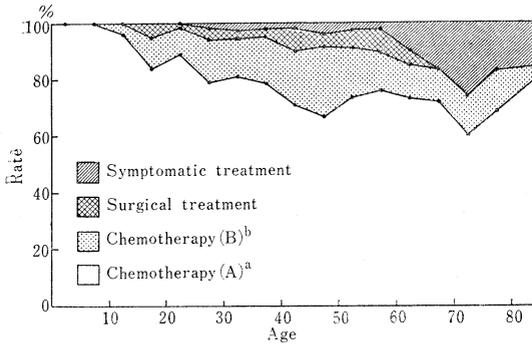
肺結核の適応医療の状況を肺結核要医療 1,535 名について観察すると、表 5 に示すごとく「化学療

Table 5. Treatment Indicated for Cases with Active Pulmonary Tuberculosis in 1953, 1958 and 1963

	1963			1958			1953 ^a			
	No. obs.	%	Estimated no. of cases	No. obs.	%	Estimated no. of cases	No. obs.	%	Estimated no. of cases	
Total	1,535	100.0	200	2,214	100.0	297	1,588	100.0	271	
Chemotherapy	Total	1,393	90.7	182	2,063	93.2	277	1,250	78.7	214
	Chemotherapy (A) ^b	1,163	75.8	152	1,661	75.0	223	—	—	—
	Chemotherapy (B) ^c	230	15.0	30	402	18.2	54	—	—	—
Surgical treatment	Total	63	4.1	8	32	1.4	4	122	7.7	21
	Thoracoplasty	27	1.8	4	12	0.5	2	68	4.3	12
	Resection	35	2.3	5	17	0.8	2	52	3.3	9
	Other	1	0.1	—	3	0.1	0	2	0.1	3
Non-surgical collapse therapy	—	—	—	—	—	—	99	6.2	17	
Symptomatic treatment	79	5.1	10	119	5.4	16	217	13.9	37	

- a. When more than one treatment was indicated for a single case, each treatment was counted as one: thus the total number of treatment indicated exceeded the total number of active case.
- b. Indicated on the assumption that no other therapy would likely be needed in the future.
- c. Indicated in cases of uncertain prognosis-i.e., those whose cure by chemotherapy alone would be doubtful, and whose further treatment could be decided only after b-12-months follow-up of the response to chemotherapy.

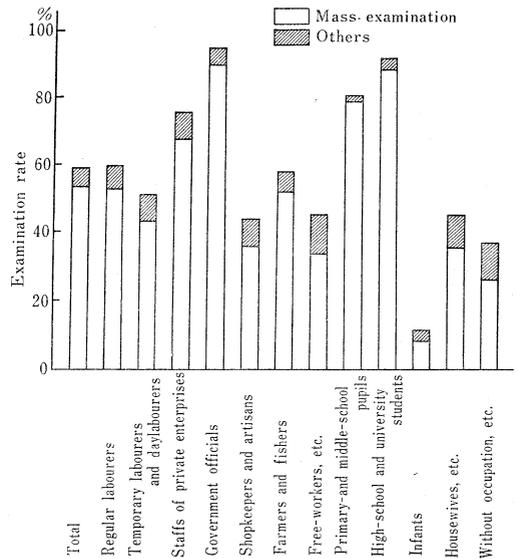
Fig. 12. Rate of Treatment Indicated for Cases with Active Pulmonary Tuberculosis by Age in 1963



- a. Indicated on the assumption that no other therapy would likely be needed in the future.
- b. Indicated in cases of uncertain prognosis.

法のみ」で治療目的を達すると思われるものは要医療者の75.8%で圧倒的に多く、ついで「一応化学療法」を試みるものが15.0%を占めている。全国推計をすると「化学療法のみ」は152万人、「一応化学療法」は30万人となり、これを33年と比較すると著しく減少しているが、要医療の中で占める適応率の点では33年の成績とほとんど同じである。「外科療法」を適応するものは要医療の4.1%、全国推計は8万人で、33年の1.4%に比較し相当高率となっている。化学療法でも外科療法でも治ゆしがたい「その他の化学療法」に区分されるものは5.1%、全国推計は10万人で、適応率においては33年とほぼ同率であるが、全国推計の点では16万人から10万人に減少している。この適応率を年齢階級

Fig. 13. Extent of Previous Chest X-ray Examinations within 1 year by Occupational Groups in 1963



別にみると、図12に示すごとく「治療のみ」は14歳以下ではほぼ100%、15~39歳では80%前後、40歳以上ではおよそ70%程度となり、若年層ほど「治療のみ」で治ゆると推定されるものの比率が大きくなっている。「一応治療」の適応率は45~49歳が最も高く、それより若年または高年になるに従ってわずからず低率となっている。「外科療法」では40歳以上の年齢層がそれ以下のものより適応率がやや高く、「その他の治療」では60歳をこえると急に高率となり、60歳以

Table 6. Awareness of Disease among Cases with Active Tuberculosis in 1953, 1958 and 1963

	1963						
	All formes of active tuberculosis				Active infectious pulmonary tuberculosis (%)	Bacilli positive (%)	With cavity
	Total (%)	Requiring hospitalization (%)	Requiring rest at home (%)	Allowed to work (%)			
Aware of present illness	38.6	64.0	44.5	27.9	58.5	50.4	67.3
Aware of past illness but not of present	—	—	—	—	17.7	20.6	14.7
Unaware of past or present illness	—	—	—	—	23.8	29.0	18.0
1958							
Aware of present illness	25.7	45.3	22.6	16.8	41.3	38.9	53.7
Aware of past illness but not of present	23.2	17.4	19.7	26.8	18.3	17.4	17.6
Unaware of past or present illness	51.1	37.3	57.7	56.3	40.4	48.7	28.7
1953							
	All forms of active tuberculosis		With cavity				
Aware of present illness	21.4		33.9				
Aware of past illness but not of present	17.1		19.9				
Unaware of past or present illness	61.5		46.2				

事業所および事務所の規模別に観察すると、図14に示すごとく従業員1~9人のような零細企業は47.3%でもつとも低く、10~49人までおよび50~99人までの企業ではそれぞれ58.7%、72.7%と漸次上昇し、さらに1,000人以上の大企業では93.0%の受検率となつている。

2) 予防接種の実施状況

被調査者のうち過去に一度でもBCG接種を受けたことのあるものは全国民の47.1%で、昭和28年の34.1%、33年の38.2%と比較するとかなり向上している。既往のBCG接種状況を年齢階級別にみると、0~4才では28.5%と低率であるが、5~9才では69.4%となり、10~24才では77~78%を示し、40才以上では漸次低下する。

3) 結核患者の自覚状況
全結核要医療と判定されたもののうち、現在自分が結核であることを知っているものは、表6に示すごとく、昭和38年の調査では38.6%であり、28年の21.4%。

上の要医療中16.3%は「その他の化療」の適応である。

6. 結核対策の現状

1) 健康診断の実施状況

被調査者のうち過去に一度でもX線検査を受けたことのあるものは全国民の80.6%で、全国推計は7,707万人で、33年の66.4%、6,092万人と比較すると、かなり向上している。既往のX線検査受検状況を年齢階級別にみると、0~4才では12%であるが、5~9才では68%に急増し、10~24才では95%をこし、25才以後では次第に減少している。これを33年と比較すると、20才未満では兩年ともほぼ同様に増加しているが、20才以後では38年の受検率が著しく高くなつている。

従業員状況別に観察すると、図13に示すごとく無職・その他が37.4%、商人および職人が44.2%、自由業者・その他および家事従事者が45.7%で、一般住民検診対象者に低くなつており、図7に示した活動性患者の率と比較すると、受検率の低いところでは要医療率が高くなつていることが知られる。

Fig. 14. Extent of Previous Chest X-ray Examination within 1 year by Size of Enterprises in 1963

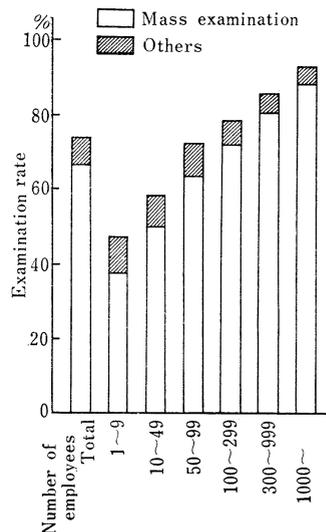


Table 7. Number of Cases Requiring guidance with Household by Number of household-members in 1963

No. of household members		2	3	4	5	6
No. of households completely examined		2,243	2,824	3,520	2,791	1,812
No. of persons completely examined		(4,486)	(8,472)	(14,080)	(13,955)	(10,872)
Total number of cases requiring guidance in completely examined household		(285)	(376)	(494)	(474)	(354)
No. of cases requiring guidance	0	1,980	2,473	3,065	2,368	1,503
	1	241(267)	327(343)	419(444)	379(413)	270(300)
	2	22(9.1)	23(15.9)	33(24.2)	38(29.0)	36(25.2)
	3		1 (0.2)	3 (0.6)	4 (1.0)	2 (1.1)
	4			— (0.0)	2 (0.0)	— (0.0)
	5				— (0.0)	— (0.0)
	6					1 (0.0)

Notes: Figures in parenthesis denote expected value of cases requiring guidance by binominal distribution.

33年の25.7%に比較すると向上している。これを指導区分別にみると、要入院64.0%、要在宅休業44.5%、就業可27.9%と入院を要するような比較的重症なものほど高くなっており、28年、33年と同様な傾向を示しているが、それよりも高くなっている。また、感染性患者の自覚率は58.5%、空洞保有者の自覚率は67.3%とさらに高く、これも28年、33年と比較するとかなり向上している。

7. 世帯内感染の状況

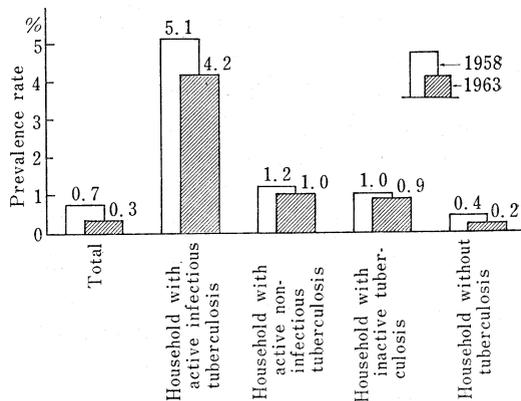
1) 全結核有病者世帯集積性

昭和38年の調査においては、表7に示すごとく要指導者の世帯集積性は高く、結核患者の世帯内における感染の頻度の高いことを示している。たとえば、世帯員が2人の世帯において、2人とも要指導者であるような世帯が偶然にみられる確率は9世帯となる。しかし実際の値は22世帯であり、その差の13世帯が世帯内の感染によつて2人とも要指導者になつた世帯と考えられる。

2) 世帯内全結核感染状況

6才以上の活動性患者の有無別に、6才未満の世帯員の要医療率をみると図15に示すごとく、6才以上の世帯員に感染性患者のいる世帯では4.2%、非感染性患者のいる世帯では1.0%、不活動性患者のいる世帯では0.9%、また患者のいない世帯では0.2%となつており、6才以上の世帯員に感染性患者のいる世帯が著しく高くなっている。これを33年と比較すると、感染性患者のいる世帯においては5.1%から4.2%とやや減少して

Fig. 15. Prevalence of Active Tuberculosis among Children under 6 Years of Age according to Presence or Absence of Persons with Tuberculosis over 6 Years of Age in the Same Household in 1958 and 1963



いるが、6才未満の乳幼児の要医療率は6才以上の世帯員に感染性患者がいるか、いないかによつて大きく左右されている。

おわりに、昭和38年結核実態調査の発表の機会をお与え下さつた柳沢学会長に厚く御礼申しあげる。また、本調査のために絶大なるご協力を賜つた結核実態調査会議委員ならびに関係各位に深甚なる謝意を表する。

2. 空 洞 の 病 態 生 理

日大医学部萩原内科 萩 原 忠 文

PATHO-PHYSIOLOGY OF CAVITIES

Tadafumi HAGIHARA*

Many findings so far noted in cavities have been based on observations of autopsied and resected lungs under static conditions. However, cavities in the living body at all times under marked and complicated influences of respiratory movement or circulation should be studied under dynamic conditions hence investigations from this standpoint are essential for an elucidation of cavitation, cavity development and mechanisms underlying the healing of the cavity.

By the application of many new techniques a variety of clinical and experimental cavities have been subjected to patho-physiological studies from various aspects and a great deal of findings have been yielded in reference to corresponding pathological, bacteriological and chemical aspects. This paper deals with the results concerning the relation of the cavity to respiratory movement and other matters.

1. The relationship between the cavity and respiratory movement continuous observation was conducted on the phases exhibited by a cavity under dynamic conditions, such as normal or abnormal respiration. Temperature, pressure, and sound within the cavity were plotted for analysis together with respiration curves; changes in intracavernous gas composition in inspiration and expiration were analyzed by cinematographic observation through a cavernoscope; respiratory changes in the form of cavities were studied by moving picture roentgenography and serialography. The results conversely led us to gain a picture of characters of cavities and to demonstrate the close relations of the cavity to its surrounding tissue.

2. Studies of permeability of the cavity wall (1) comparative analyses of intercavernous, intrapneumatic and expired gases and (2) electron microscopic observations on (a) the effect upon the composition of inspired gases (b) the transition of intracavernously-introduced RI (^{32}P , ^{131}I and RI-labelled antituberculotics) into the blood or tracing of such drugs (c) the transition of intracavernously-introduced $\text{PASNa-}^{14}\text{C}$ and $\text{INH-}^{14}\text{C}$ into the cavity wall established the relationship of the permeability of the cavity wall to the characters of tissues in the cavity and its periphery. The facts permitted information regarding the determination of intracavernous gas composition, the origin of content formation and differences in action between drugs.

3. Excretion of the cavity content and the mechanism underlying that excretion of the cavity content is a very important factor in cavity formation development and healing, but much remains to be known pertaining to the mechanism underlying that excretion. Moving picture roentgenography and serialography disclosed (a) various modes of excretion of contrast media percutaneously introduced into the cavity, (b) differences in the phases of excretion in normal and abnormal respiration and (c) a part of the mechanism.

4. The functional relationship of the cavity to the draining bronchus. The draining bron-

* The 1st Department of Internal Medicine, Nihon University School of Medicine.

chus is an important organ controlling the fate of the cavity. To study the functional relationship between both, the mode of excretion of contrast media introduced into the cavity was observed by the above methods. At the same time observation was conducted under conditions almost approximate to those of the living body by the application of the resin specimens of the cavity and draining bronchus. Analysis revealed the closely functional state and relation between the cavity and draining bronchus.

5. The relation of the functions of the cavity to tissues in the cavity and its surrounding.

The cavity performs the functions of changing volume, secreting contents from the cavity wall, penetrating the cavity wall, and excreting content; each of these is related to the fate of the cavity. These have been demonstrated to be related not only to the characters of the cavity wall itself, but also to tissues surrounding the cavity. Particularly, these are connected with the dynamics of the blood vessel system (pulmonary and bronchial arteries). Moreover, studies were performed from the standpoint of pathohistology (electron microscopic features), bacilli within tissue (the fluorescent method), and histochemistry (phosphorous fractions, enzyme activity and O_2 consumption). Microanalytically, chemical aspects, bacilli tuberculosis, and histological features were simultaneously examined especially in cavitory tissues. Thus the mutual relations could be demonstrated, and the effects of drugs for chemotherapy were explored from these standpoints.

6. Comparative pathophysiology of a variety of cavities. The above studies were conducted in the clinical and experimental cavities in tuberculosis and abscess in an attempt to make a comparison between pathophysiological differences due to the kind, type and course of the diseases. Obviously, various differences could be established.

7. Chemotherapy and pathophysiology of cavities. Concerning cavity formation, development and healing, roentgenological, pathological and bacteriological studies have been made to a full extent. Observation was conducted from a pathophysiological standpoint. Investigation of the effect of antitubercotics in resected lungs from the view-point of energy metabolism of lung tissue revealed a few findings.

I 緒 言

空洞、とくに結核空洞に関しては、すでに各領域にわたつて多くのすぐれた業績があるが、これらの多くは剖検・切除肺を基本としたもので、いわば静態的知見ともいえよう。

しかし、常時呼吸運動あるいは循環などの動態下にある生体内の空洞は、これらのみでは律しがたい。ときには全く矛盾した事実もあり、当然動態的立場での解明と理解とが必要であろう。この意味で、われわれが「空洞の病態生理」の総括的概念下で追究してきた理由がある。もちろんこの方面にもすでに高く評価さるべき Coryllos¹⁾, Ameuille²⁾, Monaldi³⁾, Kayser⁴⁾ あるいは海老名⁵⁾らの独創的研究があるが、その後、諸種の知見や手技は発達高度化し、この意味でも再検討の必要を認める。空洞は結核のみならず各種の呼吸器疾患にも形成され、実験的にも各種の空洞^{6)~8)}が形成される段階にあり、これらの各種空洞間の病態生理学的比較⁹⁾も、結核空洞(以下「結」空と略)の究明には好都合で、われわ

れもこの見地で検索を拡大してきた。一面、空洞は肺組織の反応所産であり、当然、空洞のみならず、これに対応する周囲肺組織ないし健常肺組織も同義的見地で追究し、空洞を含む肺組織の多面的追究(物理学的・化学的・病理組織学的など)から、終始空洞を浮彫りにする研究方法を採択して、数多くの知見を加えてきた。この意味で、上記項目に従い、今日までの業績を総括報告し、あわせて批判を得たいと考える。

II 研究 方 法

空洞の成立、進展あるいは治癒機転にも関連せしめ、空洞自体のみならず空洞周囲組織、健常肺組織、誘導気管支、肺血管系などの観察も同時に行ない、広義の病態生理学的立場から追究した。すなわち、レ線学的には、連続撮影、映画あるいは空洞造影などの動態観察に重点をおき、病理形態学的には、空洞鏡、大切片標本¹⁰⁾¹¹⁾、合成樹脂「イ」型¹²⁾、電顕像¹³⁾、Microradioautographyなどを応用した。生理学的には、空洞の内圧¹⁴⁾¹⁵⁾、内温¹⁶⁾および内音¹⁴⁾¹⁵⁾などを連続描記、また Radioisotope に

よる循環動態、空洞壁の透過性¹⁷⁾ および空洞の呼吸性形態容積変動¹⁵⁾などを観察し、細菌学的には組織内結核菌の実態¹⁸⁾を捕捉し、また洞壁その他の肺組織の生化学的検索¹⁹⁾²⁰⁾を併用し、とくに空洞内ガス組成の変動²¹⁾、肺組織のエネルギー代謝面、薬剤の果たす生化学的影響などを明らかにし、これらの相互関連性と総括的把握を基幹とした。被検対象は「結」空、肺化膿症空洞(以下「化」空と略)およびその他の肺疾患で、さらに、各種の実験空洞(イヌ、ウサギ)とその他の実験呼吸器疾患を随時対照とした。

III 研究成績

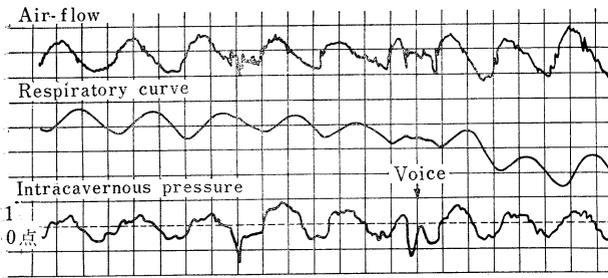
1. 空洞と呼吸運動との関係

1) 呼吸による空洞内温度の変動

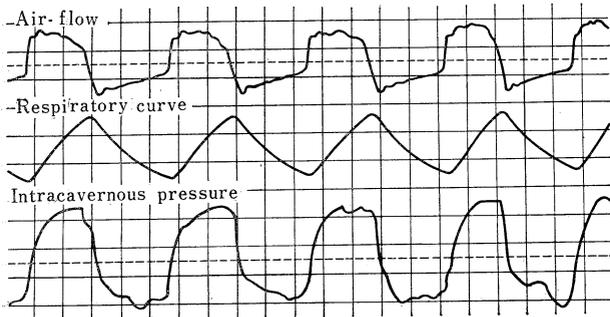
Bead型 Thermistor を気管支鏡を介して空洞内に挿入して、空洞内温度を連続的に測定¹⁶⁾すると、大部分の該温度は呼吸性変動を示さなかつた。この事実は、空洞の大小、洞壁の性状、所在部位の如何を問わず、平静呼吸下では空洞内に外気が直接流出入しがたいことを意味するもので、おそらく気体の流出入のないか、すでに恒温化した気道内気体のみが出入するためと考えられる。しかし、異常呼吸(咳嗽など)下ではこれらと異なり、気体の流出入が一時的にみられるものと考えられる。

Fig. 1. Intracavernous Pressure and Respiration-curves

(a) In Cavity of tuberculosis (61 j, male)



(b) In Cavity of experimental abscess (Dog)

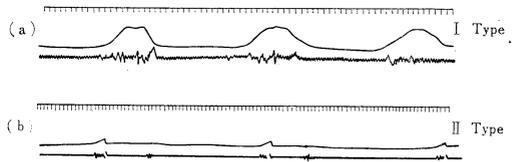


2) 呼吸による空洞内圧の変動

特殊設計の内圧計¹⁴⁾¹⁵⁾を用い、臨床ならびに実験空洞(イヌ結核、肺化膿症)の内圧を連続的に測定し、同時に呼吸曲線と Air-Flow 曲線をも記録して、呼吸性変動を追究した。その結果、呼・吸気相にわたり常時陽圧、常時陰圧および陽陰圧にわたる3型を認めた。空洞内圧曲線は、しばしば気流曲線と形態時相ともきわめてよく一致し、簡単に気流曲線から空洞内圧変動をある程度推定しうる場合もある。一般に空洞内圧は図1のごとく、発声、気流量の変動あるいは咳嗽などで強く大きく影響され、これらも「結」空と「化」空とでは多少の差異を呈した。とくに空洞内圧と空洞の諸性状とは密接な関係を有し、たとえば上葉空洞は下葉空洞より変動が大きく、多房型より単房型、また、陳旧空洞より新鮮空洞に呼吸性変動例が多く、かつ大きく、さらに空洞内ガス組成あるいは内圧の呼吸差とも相当密接な関係がみられる。

Fig. 2. Types of Intracavernous Sounds

(Dogs)



3) 空洞内音の描記と分析

空洞内圧曲線と同時に、空洞内音を描記録音¹⁴⁾¹⁵⁾しえたが、これらについては、すでに詳報した。空洞内音は洞内に流入する気流音と一部は洞壁の弾性音とから構成されるものと考えられ、図2のごとく、持続音(“I型内音”)と断続音(“II型内音”)との2型に大別され、さらにそれぞれ周波数分析(だいたい100 c/s程度のもとの吸気時100 c/s以下、呼気時1,600 c/s程度の2型に類別される)を行ない、空洞の諸性状との関係を種々実証した。すなわち表1のように、“I型内音”は、小・単房・新鮮・陰圧および内圧差の小さい各空洞例に多くみられ、このように、相当密接な関係が成立しており、一方、「誘気」の性状にも強く影響される。次に、空洞内圧曲線から理論的に移動気量曲線がえがかれ、呼吸運動との機能関係がうかがわれるが、詳細は既報¹⁴⁾¹⁵⁾のごとくで割愛する。

4) 空洞の容積および形態変動

前述の移動気量曲線から呼吸に伴う空洞の形態・容積の連続的変動が理論的にも推察され、

Table 1. Relationship between Types of Intracavernous Sound and Character of Cavities (Dogs)

Character	Type I	Type II
1. Size	Small cavity	Great cavity
2. Mono-and-multilocular	Monolocular	Multilocular
3. Course of Cavitation	Fresh	Medium-old
4. Intracavernous pressure	Negative	Positive
5. Pressure difference	Small	Great

Table 2. Respiratory Changes in Cavities

Respiratory changes	(+) Ins. Exp.		(-) Ins. Exp.	Total
	Ins. Exp.	Ins. Exp.		
Measured (%)	35 (57.0%)	12 (23.0%)	14 (20.0%)	61 (100.0%)

これを61例の臨床「結」空でレ線学的に検討(連続撮影法・映画)した。図3のように、変形が確認され、呼吸性変動例は80%(表2)の多きに及び、かつその57%が呼気時にかえつて増大を示した。この事実は二重ゴム袋の加圧モデル実験からも肯定され、吸気時肺内圧は吸気とともに空洞にも及ぶためと考えられる。空洞の呼吸性変動と空洞の諸性状の間にも種々の関係があるが、とくに洞周囲病変の強いほど、変動例は著減し、部位では、むしろ上肺野より中肺野空洞に変動例がやや強く、空洞の大小とはほとんど無関係で、洞周囲の強度の肋膜癒着例ではもちろん変動はほとんど認められない。

5) 空洞内ガス組成の呼吸性変動

すでに空洞内ガス組成も種々検査¹⁾⁵⁾²³⁾²⁴⁾されているが空洞内ガス組成の分析結果は既報²¹⁾²²⁾のごとくで、今回は省略して、とくに呼吸性変動のみを検討した。ちなみにわが国における空洞内ガス組成の分析は、全国アンケートの調査によると、ほとんど実施されていない。臨床・実験空洞-「結」空、「化」空、Candida 空洞(以下「カ」空)-を直接穿刺して呼気・吸気別にそれぞれガスを採取分析して、空洞内ガス組成の呼吸性変動を追究し、同時に気道各部の同時ガス採取法でも検討した。空洞内ガスのN₂量はほぼ不変に近く、CO₂量とO₂量とが互いに相対的に変動するので、以下便宜上CO₂量を示標として検討した。臨床空洞のガス呼吸性変動は表3のごとく、33%の少数例にすぎないが、この事実は前述の形態変動、内圧変動および空洞内温度の無変動の事実と対応すれば、注目を要する事実と考える。さらに、各種の実験空洞で、詳細に検討²¹⁾²⁵⁾したが、各種の空洞の生成経過上では、「結」空の初期に変動例が多く、その後減少し、陳旧化すると30%程度に低下する。「化」空では変動例は少なく、経過にほとんど無関係で

Table 3. Respiratory Changes in Intracavernous Gas-composition

	Nuber of cases	(%)
Respiratory changes (-)	8/12	67%
Respiratory changes (+)	4/12	33%

あるが、「カ」空は、ほぼ両者の中間程度を示した。また、洞周囲の浸出型では変動例が少なく(14%)、浸潤乾酪型ではこの関係が逆転する。また経過とともに減少する空洞の呼吸性内圧差に応じて、変動例が減少する。空洞と「誘気」との接続様式の単純型に変動例が多く、逆に複雑型では少なく、また「誘気」数の少ないほど変動例が少ない。これらを約要すると、表4のごとくで、空洞の諸性状と密接な関係を有し、とくに、洞周囲病変型、空洞の呼吸性内圧差および「誘気」とは不離不即の関係を有する。

Table 4. Summary of Relationships between Respiratory Changes in Intracavernous Gas-composition and the Characters of Cavities (Dogs)

Characters of cavities	Degree of changes
Fresh or recent	Fresh > Recent
Peripheral infiltration	A > B > C
Size	Great ⇌ Small
Mono or multilocular	Multilocular < Monolocular
Regular or irregular	Irregular < Regular
Difference in respiratory intracavernous pressure	Great > Small
Draining bronchus	Small number > Great number Simple > Complicated

なお、吸気時に呼気時より空洞内CO₂量の増加例が予想外に多く、実験「結」空の洞周囲浸出型では43%にも達するので、この事実を以下のシエマで検討した。図4は空洞内ガス組成に関与しうる諸因子を示したもので、まず気道内ガスの流出入、洞壁内の細菌および細胞の代謝ガスならびに洞壁のガス透過などがあげられる。空洞の閉鎖時には、図5(a)のごとくで呼吸性変動はなく、開放時、とくに吸気時CO₂増加時には、図5(b)のように、洞周囲の多数の肺胞ガスが空洞内に流入してCO₂濃度を高め、逆に吸気時減少例では、図5(c)のように、周囲より吸気内圧が空洞に加わり、洞内ガスを流出させるためと考えられる。これらは洞周囲病変と洞内ガス組成がもつとも密接な関係を有する事実とよく一致し、結局、平静呼吸下では直接洞内に外気が流入しないものが多く、異常呼吸(咳嗽など)下では、一時的

Fig. 4. Factors of Effects upon Intracavernous Gas Composition

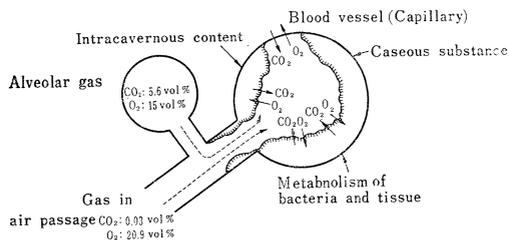
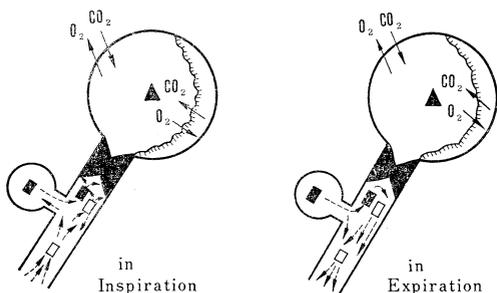


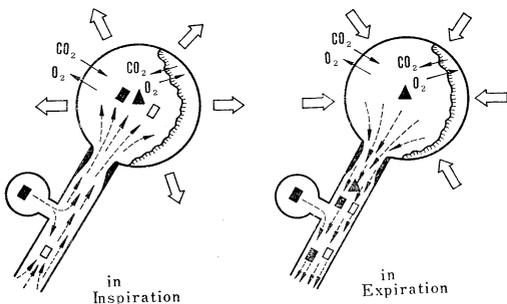
Fig. 5. Various Types of Respiratory Changes in Intracavernous Gas Composition

▲: Intracavernous gas
 ■: Alveolar gas
 □: Gas in air passage

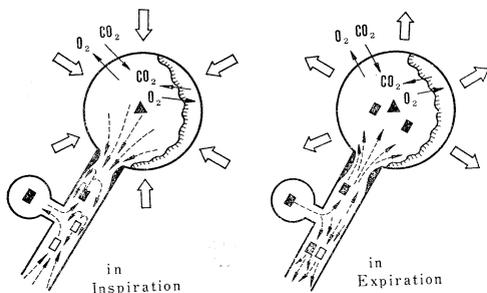
(a) Type I: Type of no change



(b) Type II: CO₂-increasing in inspiration



(c) Type III: CO₂-decreasing in inspiration



6) 空洞鏡による観察

われわれは同時に映画撮影と内圧測定が可能のように、空洞鏡に改良を加えて、臨床ならびに実験空洞で検討を加え、とくに洞内面のみならず、接合部「誘気」の呼吸運動動態を観察した。2,3の写真(図6)と映画を供覧する。これらより比較的陳旧空洞でも、接合部「誘気」の呼吸性変動が相当にみられ、また呼吸運動に伴う洞内血行動態を窺知しえた。

7) 本項の小括

空洞と呼吸運動との関係を動的に種々観察したが、空洞内温度、ガス組成などの呼吸性変動例は以外に少なく、また呼気時にCO₂量が逆に増加するものもあり、その理由を検討し、また多くの例で空洞の呼吸運動性変形を実証した。いずれも空洞の諸性状と密接な機能的関連性を有し、生体内空洞の実態の持異性を示すものと考えられる。

2. 空洞壁の透過性の検討

この問題は若干報告^{26)~29)}されているが、詳細な検討はなく、われわれも多面的に検索し、そのうち、ガス体の透過性はすでに詳報したので、ここでは液体透過性を主体として述べたい。

1) 液体の洞壁透過性

空洞の機能、抗結核剤の作用機序などにわたり、重要な意義を有するので、臨床および実験空洞について、各種のRI(¹³¹I, ³²P)を洞内に経皮的に穿刺注入し、その甲状腺摂取率³⁰⁾、血中濃度¹⁷⁾³¹⁾あるいはMacro-Micro-radioautogramなどから検討³²⁾した結果、気管支壁には劣るが、洞壁のある程度活発な吸収能を実証しえた。すなわち、空洞内注入後、血中濃度は急上昇し、その後漸減する“I型”と吸収開始は遅いが、その後漸増する“II型”の2型に大別され、表5のように、前者には新鮮空

Table 5. Relationship between Two Types of ³²P-permeability by a Cavity-wall and the Characters of Cavities (Dogs)

Type of permeability	Type I	Type II
Characters of cavities		
Course	Short	Long
Size	Small	Great
Difference in region	None	None
Negative pressure degree	Small	Great
Difference in changes in respiratory intracavernous pressure	None	None
CO ₂ -amount	Slightly great	Slightly small

洞、小空洞、空洞内圧差の小差例、高CO₂空洞などが属し、他方、空洞内圧の呼吸性変動度や空洞の所在部位とはほとんど無関係であった。さらに、これらについて、加嶋の血中放射線解析法を応用して、吸収速度係数

にこれらと様相を異にし、発作終了後、上述の状態に復するものと考えられる。

Sk と吸収量係数 V_k を算出して分析した。1例を示せば「結」空では Sk 1.3, V_k 0.7, 「化」空ではそれぞれ 1.5 および 0.9 である。表6はイヌの各種病態臓器より

Table 6. Comparison between ³²P-absorbing Functions of Cavity Walls and Other Tissues (40 Dogs)

Site of measurement	Dogs measured	Absorption velocity coefficient "SK"	Absorption amount coefficient "VK"
1. Cavity wall	10	2.2	1.1
2. Pulmonary Parenchyma	10	2.1	1.4
3. Bronchial wall in bronchi	10	3.2	3.3
4. Normal bronchial wall	5	5.7	5.1
5. Normal pleural lumen	5	5.8	11.4
Total	40		

の平均 Sk と V_k で、健常気管支壁 (Sk 5.7, V_k 5.1) に比して、吸収速度および吸収量よりは小さいが、洞壁の吸収速度はほぼ肺実質のそれに一致し、吸収量はこれより劣ることが知られた。また実験ウサギ空洞内に ³²P を注入して経時的に Macro-Microradioautogram を作成して、³²P の洞壁および洞周囲組織への透過像を検討すると、相当強かつ速く洞壁を透過して健常肺組織に達し、これからも洞壁透過性を実証しえた。さらにトリアセチンあるいは脱水ラノリン、流動パラフィンなどを空洞内に注入して、経時的に洞壁および洞周囲組織の組織化学的³³⁾³⁴⁾ 検討からもこれを実証しえた。

2) 抗結核剤の洞壁透過性

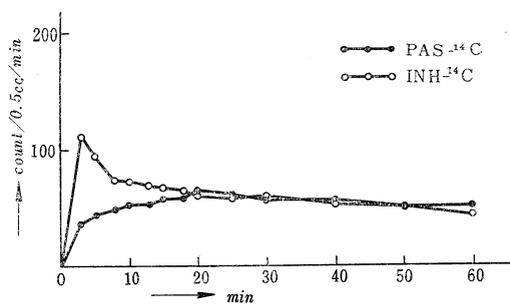
この事実もすでに知られている^{27)~29)} が、われわれはとくに ¹⁴C 標識の PAS および INH をイヌの実験空洞内に注入して検索^{17),35)} した。図7のごとく、明らかに両薬剤ともに洞壁を透過するが、透過上差異があり、INH の透過は PAS より速くかつ大きいことが知られ、両薬剤の空洞への薬理作用上の差異の一端を示すものと考えられる。これらの透過性と空洞の諸性状との関係を表7に要約したが、ことに洞周囲浸潤の強いほど、透過性が

Table 7. Relationship between the Permeability of Cavity Walls and the Characters of Cavities (Dogs, Rabbits)

Characters of cavities	Drugs intruded into cavities		
	²² P	PAS-Na- ¹⁴ C	INH- ¹⁴ C
1. Size	Great > Small	Small > Great	Small > Great
2. Formation	Irregular > Regular	Regular > Irregular	Irregular > Regular
3. Peripheral infiltration	Intensity > Moderate ≒ Slight	Intensity > Moderate ≒ Slight	Intensity > Moderate > Slight
4. Course of cavitation* (days)	75 > 38	87 > 43 > 123	81 > 119 > 35

* No. of days after introduction of secondary antigen into the lung.

Fig. 7. Comparison between Absorptions of PAS-Na-¹⁴C and INH-¹⁴C by Cavities (Dogs)



増大し治療上重要な示唆と考えられる。

3) 微小固体の透過性

この点については、実証の段階にいたつてないが、ウサギ空洞内にススの微粒子および Carbon-black を注入して電顕像で観察³⁶⁾すると、これらの洞壁内移行像がみられ、洞壁細胞貪食機能によるものであろうが、このような“間接的透過”も再検討の価値があるものとする。

4) 本項の小括

洞壁はガス体および液体を比較的容易に透過し、抗結核剤でも同様で、これらは空洞の諸性状で明らかに異なり、とくに洞周囲浸潤の強弱で著明な差異を示し、さらに抗結核剤では PAS と INH とで異なり、両薬剤の異なる作用機序の一端を示すものと思われる。このような透過性もまた生体内空洞の有する特異的機能の一つで、治癒機転解明上重視されるべき事実と考えられる。

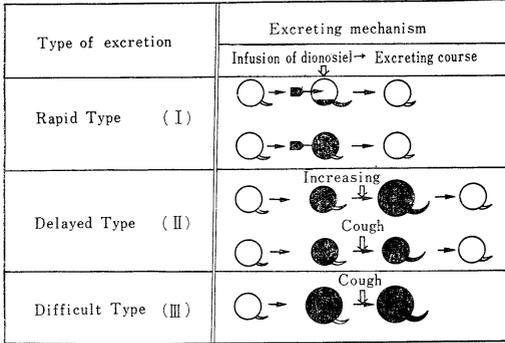
3. 空洞内容の排出とその機序

1) 排出形態とその機序

洞内には、多くは乾酪物質その他の内容物があり、随時「誘気」内に排出され、空洞の運命に直接・間接関連するが、その排出機転はなお十分に明らかではなく、これらを解明すべく、モデル実験的方法を応用³²⁾³⁷⁾³⁸⁾した。すなわち、直接洞内注入の造影剤の排出像をレ線学的に(一部はレ線映画³⁷⁾で)観察した。普通の気管支造影法では異物性咳嗽などを招来して、自然状態の排出機転と異なるので本法によつたが、種々の排出状態が観察(図8)され、大体3種を類別しえた(映画供覧)。さらにその

排出機序をシェーマで示すと、図9のごとくである。すなわち、洞内に少量の造影剤が注入されると、ただちに

Fig.9. Model of Excreting Mechanisms and Types of Intracavernous Contents by X-ray Cinema of Cavities (Human and Dogs)



排出されるか、または空洞をほぼ充盈すると容易に排出される“即時排出型”(I型)と、排出はやや困難で、空洞をほぼ充盈しても排出せず、さらに増量すると排出される型とほぼ充盈しても排出されないが、これに咳嗽発作が加わると排出される“排出遅延型”(II型)、さらに空洞を進展せしめるほどに増量をして、また咳嗽発作が加わっても排出しない“排出困難型”(III型)の3型である。もちろん、「誘気」が閉鎖していれば、排出はなく、また Check valve などの機能的閉鎖例も少なくない。いずれにしても、空洞と「誘気」とはこの観点でも密接な関係を有し、さらに後述のとおりである。

2) 本項の小括

モデル実験的に空洞内容の排出形態とその機転を考察した。一般に咳嗽発作はその排出を促進するが、排出は多くは非連続的で、空洞内容量の一定レベルまでの増大か、咳嗽発作の発来までは、機能的閉鎖状態にあるものと想像されるものが少なくない。排出がみられると咳嗽発作を誘発し、逆に排出を促進する場合もあり、排出機転は単純ではなく、しかも空洞の運命に密接関与する。

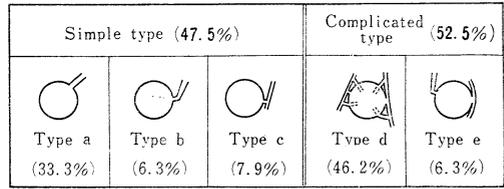
4. 空洞と「誘気」との機能的関係

空洞の究明には、一面「誘気」の検索が不可欠で、とくに生体内では両者の機能的関係が重要で、以下の諸検討から2,3の事実を究明しえた。

1) 空洞と「誘気」との形態的關係

「結」空および「化」空作成のイヌについて、「誘気」と空洞に合成樹脂を注入して「イ」型標本^{12),38)}を作製すると、図10のごとく、両者の形態および接続様式が、ことに比較的静態時に近い状態で明瞭に観察される。本法で観察しえた両者の接続様式は図11のごとく、a~e型の5種で、a~c型を単純型とすると47.5%で、d~e型を複雑型とすると52.5%となり、複雑型が少なくな

Fig.11. Classification of Types of Connection between Cavity and Draining Bronchus by the Use of Cast Specimens (Dogs)



いことを示している。これらを気管支造影法ないし空洞造影法で観察した59例の臨床空洞と比較すると、単純型48%、複雑型52%で、実験空洞の「イ」型法とほぼ同成績が得られ、また、平均「誘気」数でも両者間にほとんど差異がみられなかつた。これらの「誘気」数と空洞の性状との間にも、ある程度の関係が常に成立している。

2) 空洞の性状と「誘気」との関係

両者の関係を要約すると、「イ」型上の接続様式単純型の空洞内容の排出は、大体“即時型”で、空洞内ガス組成も呼吸性変動を示すが、複雑型の一部は“排出遅延”~“困難型”で、空洞内ガス組成も呼吸性変動のあるものとなないものがあり、その他の複雑型は“排出困難型”を示し、ガス組成もまったく変動しない。以上からも「誘気」の機質のないし機能的性状が相当に推定された。

3) 本項の小括

空洞と「誘気」とは形態的のみならず、機能的にもきわめて密接な関係を有し、両者相まつて空洞の性格をつくり、またその運命を卜するといえる。とくに、生体内空洞の特異性の多くは、これらの機能的態度によつて支配されるが、空洞内ガス組成、空洞内容の排出およびその他ときわめて密接な関係を有し、「誘気」の機能的態度が重視される所以である。

5. 空洞の機能と洞壁ならびに洞周囲組織との関係

1) “空洞の機能”とこれに影響を与える諸因子について

空洞はもちろん組織反応の所産であるが、空洞成立後、その母体肺組織に一つの立場を主張し、受動的にしても種々の機能的性格が発現する。すなわち表8に要約

Table 8. Function of Cavity

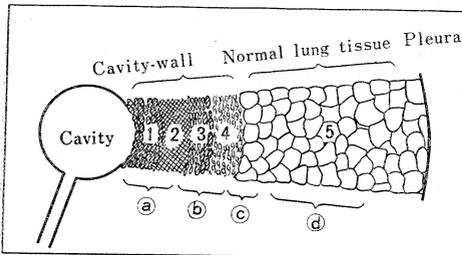
1. Content formation
2. Content-excreting functions
3. Communication with the draining bronchus
4. Permeating and absorbing capacities of cavity wall
5. Maintenance of intracavernous pressure
6. Dification of intracavernous gas-composition
7. Capacity for volume and form changes
8. Other

したような諸性状があり、これを便宜上、“空洞の機能”とよぶが、これらは生体内空洞に特異的な現象で、つまりこれらが空洞の病態生理の領域に属し、静態的性状との関連追求が要請される。“空洞の機能”に影響を与える諸因子は、空洞の諸性状、洞周囲組織の変化、呼吸の種類、「誘気」の性状、治療法およびその他で、本項ではとくにこの観点から洞周囲組織を多角的に検討した。

2) 組織内細菌との関係

とくに組織内細菌(蛍光染色法)¹⁸⁾と組織のエネルギー代謝面¹⁹⁾(酵素の微量分析)との関係を切除空洞(48例)および実験空洞(31匹)で検索した。蛍光染色法の結核菌は図12のごとく、形態、散布状、その他が明瞭で、これによると洞壁各組織層ごとの菌分布の多寡と形態は従来報告のごとく、軟化層(a層)にもつとも多く、肉芽層(c層)では少ない。実験空洞の生成経過では、空洞完成後次第に減量し形態も変化する。さらに図13

Fig.13. Sites of Examination of Tubercle Bacilli and Enzymes Activities within the Tissue-layers of Cavity-Walls (Fluorescent Straining and Microanalysis)



- Ⓐ: Softening-caseous layer (1+2)
- Ⓑ: Caseous-granular layer (2+3)
- Ⓒ: Granular normal part (4+5)
- Ⓓ: Normal lung tissue (5)

のa~d層ごとに微量法定量で Aldorase (ALD), Lactic Dehydrogenase (LDH) および Malic Dehydrogenase (MDH) 活性を測定し、該各層の菌との関係を追求したが、なお一定の傾向を見出だしていない。しかしこれらは治療剤の作用機転あるいは耐性出現にも関与するものと考え、検索酵素を多くして検索している。

3) 組織の化学面との関係

図14のように、洞壁、洞周囲および健常部の各部肺組織について、O₂-消費量と前述の2,3の酵素活性とを測定¹⁹⁾したが、ここではコハク酸脱水素酵素(SDH)活性のみに限定する。空洞の大小では、O₂-消費量は大空洞にやや高いが、SDH活性では著差はない(図15)。洞周囲病変では、O₂-消費量では差異はないが、SDH活性では、学研分類B型はC型より高値を示した。さらに洞壁の硬度、洞内乾酪物質の多寡などで比較したが、表9のごとく、空洞の諸性状によつて、とくにSDH活性上に差異があるが、概してO₂-消費量では少ない。なお超遠心法で検討すると活性の差異の主体が細胞の Mi-

Fig.14. Location of Lung Tissue on which Measurement was made

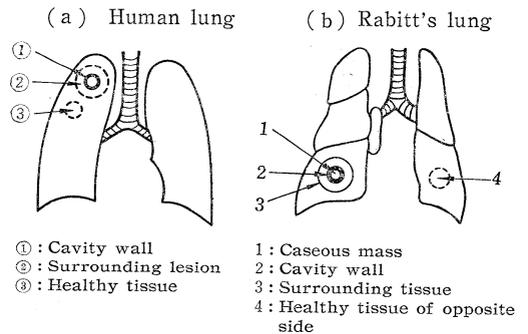


Fig.15. Tissue Respiration and SDH Activity in Tissue of Cavity Lungs (Resected Lungs) —Difference in Size of Cavities—

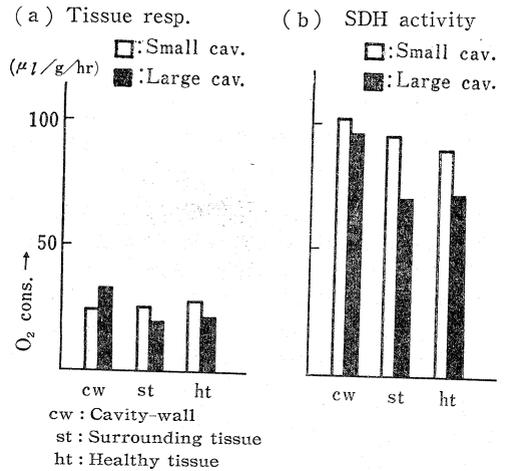
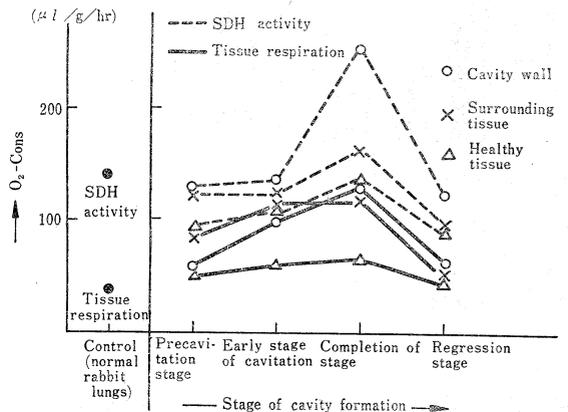


Fig.16. Respiration and SDH Activity in Rabbit's Lungs with Different Stage of Cavity Formation

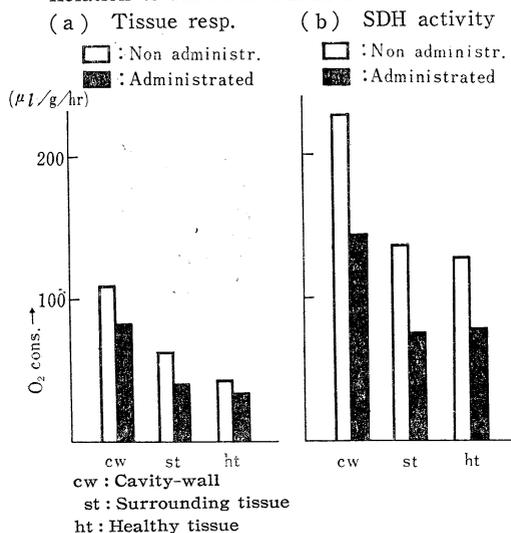


tochondria 分画であることを実証しえた。さらに実験空洞(ウサギ)は、切除肺とほぼ同傾向を示すが、とくに異なつた経過上の差異と抗結核剤の影響は図16のごとくで、空洞生成初期より上昇し、その完成期にピーク

Table 9. Summary of the Relationship between O₂-consumption and SDH-activity in Tissues of a Cavity Wall (Clinical Resected Lungs)

Characters of cavities	O ₂ -consumption	SDH-activity
1. Size	Great > Small	Small > Great
2. Type	Monolocular ≐ Mulocular	Monolocular > Mulocular
3. Hardness	Harden > Soft	Soft > Harden
4. Cotent (caseous)	Large < Small	Large > Small
5. Peripheral lesion	Absence > Presence	Presence > Absence
6. Intensity of lesion	Intensity > Slightness	Intensity > Slightness
7. Characters of lesion	Type B = Type C	Type B > Type C
8. Period before resection	Long ≐ Moderate	Long ≐ Moderate
9. Duration of antituberculous drugs	Long ≐ Moderate	Long ≐ Moderate
10. Age	Young > Old	Old > Young
11. Sex	Male ≐ Female	Female > Male
12. Comparison with lung cancer	Pulmonary tuberculosis ≐ Lung cancer	Pulmonary tuberculosis > Lung cancer

Fig. 17. Tissue Respiration and SDH Activity in Tissue of Cavity Lungs (Rabbits, Average) —Relation to Antituberculous Administration—



に達し、その後低下することは、空洞の生成とこれらが密接な因果関係を有することを示している。これに抗結核剤を投与すると図 17 のように、いずれも抑制され、同薬剤の作用の組織反応とも解される。さらに洞壁各組織層ごとの ALD, LDH および MDH 活性は切除肺で、いずれも a 層 (軟化層) に高いが、なお被検数が少ないので、十分その意義は明らかではないが、なんらかの関連性が予想され、検討を進めている。次に切除肺および実験空洞肺 (ウサギ) の洞壁および各部肺組織の酸可溶

性燐, 燐脂質, DNA および RNA などの各燐分画を測定し、これらと空洞の諸性状との関係を検討したが、すでに詳報²⁰⁾したので省略する。

4) 洞壁の超微細構造との関係

“空洞の機能”, ことに洞壁の透過性などと形態学的関連を窺知すべく、ウサギの空洞について経時的に洞壁の電顕像を検索したが、なお明らかにしえなかつた。ただ洞壁の超微細構造の推移は捕捉¹⁹⁾された。とくに洞壁の毛細管系の荒はい像は著明で、これらはなんらかの意味で、透過性にも、また洞内容物の形成にも直接、間接に関連しているものと考えられる。

5) 空洞肺および洞壁における血管系の諸変化

いかなる場合にも肺循環動態³⁹⁾⁴⁰⁾は重要であるが、とくに空洞の生成～進展に伴う肺血管系の諸変化は著明で、これらを合目的に理解することも必要かと考える。この意味で、実験空洞の生成経過を追い、肺動脈系⁴¹⁾⁴²⁾および気管支動脈系⁴³⁾を血管造影、「イ」型標本⁴⁴⁾、Postmortem Angiography⁴⁵⁾⁴⁶⁾あるいは電顕像⁴⁵⁾で観察し、とくに空洞の諸性状との関連性を追求した。空洞イヌの肺動脈像⁴¹⁾には、洞周囲部に途絶・狭窄・迂回・蛇行・屈曲および拡張などの諸像が高頻度 (90%) に発現し、しかも 2 つ以上の所見を同時保存する 경우가多く、とくに空洞生成初期に多く、その後消褪するものもある。気管支動脈像は健常肺にみられない蛇行・拡大・新增成・迂回および屈曲などの諸像 (図 18) がみられ、とくに「結」空では、蛇行・拡大および新増生の諸像が著明で、「化」空、「カ」空とも差異がみられた。これら

は空洞の経過や空洞形態（大小など）でも異なる。またウサギ空洞肺の「イ」型標本観察⁴⁴⁾ (図19)上、洞周囲部あるいはこれにいたる部に著明な迂回・屈曲あるいは新生の諸所見がみられ、空洞の生成経過に伴う諸像の発現頻度は異なってくるが、空洞生成前の比較的早期より諸変化が出現し、途絶像などはその後消失傾向を示し、怒張・蛇行・拡大・迂回および新生などが次第に増強する。これらは当然空洞の生成～進展と関連し、これらの血管系の対応で空洞は成立するともみられ、また空洞の成立後も著明な迂回・蛇行あるいは拡大像などあることは、同血管系の合目的な循環血量の増大などをも意味するとも解され、さらに片肺灌流法や RI などで検索している。さらに図20のように、ウサギ空洞について Postmortem Angiography⁴⁶⁾ で線形態と組織像を対比し、同時に肺化膿症や肺癌などとも比較している。

6) 洞壁・洞周囲組織の“局所的 Compliance”の理論と測定

空洞内圧曲線から呼吸に伴う移動気量曲線を理論的に導き¹⁴⁾¹⁵⁾⁴⁷⁾、2,3の実証と推論を行なった。この原理を応用して、“空洞の機能”にもつとも密接な関連(既述)を有する洞壁および洞周囲組織の“局所的 Compliance”の理論的考察とその測定を行なっているが、なお多少検討を要する問題を内包しており、後日にゆずりたい。

7) 本項の小括

“空洞の機能”なる表現を提唱し、これに影響しうる諸因子を列挙し、この観点から、とくに洞壁および洞周囲組織について、細菌学、生化学あるいは組織学的に検討を加え、さらに空洞肺の血管系の諸変化ならびにその関連性を追及した。とくに上述の諸変化を単なる所産としてではなく、なんらかの合目的立場から理解すべく試みたが、なお今後に期待したい。

6. 各種空洞間の比較病態生理

各種の空洞間の病態生理上の差異をしばしば指摘してきたが、ここではこれらを要約的に次の2,3の事項について比較した。

1) 臨床各種空洞間の比較

空洞内温度は「結」空より「化」空に高温傾向がみられ、空洞内圧もまたその呼吸性変動も後者が大きく、空洞内 CO₂ 量も高いが、その呼吸性変動は少ないことなどを知れた。また洞壁の透過機能も「化」空が大きく、これらと空洞との諸関係も前述のとおりである。

2) 実験各種空洞間の比較

空洞の生成経過²⁵⁾では、3空洞間に明らかな差異があり、「化」空はもつとも早く生成され(4~9日)、ついで「カ」空(7~14日)で、「結」空(30~62日)はもつとも遅く、その後の経過でも著差があり、また「化」空では消失傾向も強いが、他の2空洞では少ない。「誘気」

の形態および機能上でも差異があり、また気管支動脈像にも相当な差異がみられ、これら形態上の差異は必然病態生理上の差異ともなりうるわけである。空洞内ガス組成上でも、またその呼吸性変動その他でも明らかに相違する。

3) 本項の小括

臨床および実験の「結」、「化」ならびに「カ」各空洞間では、静態的な差異のほか、各種の病態生理上でも相当な差異があることを実証し、これらからの理解も各疾病の究明には不可欠と考える。

7. 空洞の病態生理よりみた治療法に対する考究

1) 空洞の治療形式と病態生理

洞壁の性状、空洞の形態、洞周囲病型、「誘気」あるいは二次病変などから治療上の難易の差が生ずるが、その理由もまた薬剤耐性の成立機転もよく解明されていない。これらに対する従来の究明は、生体側の諸条件を軽視しているきらいがあり、この立場で空洞内温度、内圧あるいはガス組成などと呼吸性変動との関係や、さらに洞壁の薬剤透過性、洞壁その他の組織のエネルギー代謝面などを検討した。とくに¹⁴C標識で検索した。PASおよびINHは洞壁を両剤ともよく透過するが、明らかに差異(図7、表7)があり、かつ空洞の性状と直接関係するが、空洞自体よりは、むしろ洞周囲組織の性状が支配的であることなどが知られ、この見地での治療上の再検討も必要と考える。次に空洞内容の排出機転や空洞内圧に及ぼす発声や咳嗽および運動負荷の影響も大きく(図1)、治療上無視できず、また「誘気」も、その機能面を理解すべきと考える。以上のように、病態生理(空洞の機能)から治療法が再検討される要があることを痛感する。

2) 抗結核剤と肺組織の化学面との関係

抗結核剤の病巣内透過を検討し、また空洞の生成～進展を肺組織のエネルギー代謝面¹⁹⁾から、組織の酵素学的立場で、ALD, LDH, および MDH 活性を測定し、各組織層内結核菌との関係を追求した。また抗結核剤投与の影響は切除肺各部組織の O₂-消費量と SDH 活性には差異を示さないが、実験空洞(ウサギ)では、洞壁および洞周囲組織で上昇する SDH 性活および O₂-消費量ともに抑制され(図16, 17)、切除肺と実験空洞肺でのこのような差異は、前者が切除時既に陳旧肺であるためと考えられ、とくに結核病変の初期新鮮病巣に及ぼす抗結核剤の酵素学的差異と考えられ、これらも治療機転一部を示唆するものと考えられる。

3) 本項の小括

空洞を空洞の治療～悪化の立場で2,3検討したが、細菌免疫学的諸因子および病理学的諸因子のほか、 “空洞の機能” の諸因子の検討が必要であると考えられる。

IV 総括ならびに考案

生体内空洞の実態を解明すべく、レ線学的、生理学的、病理学的、化学的ならびに細菌学的各事項にわたる広義の病態生理学的見地より、種々検索して、2, 3の実態を窺明しえたものと信ずる。

以上の諸観察より、生体内空洞の特異性の一部は、表8に要約しうるものと考え。すなわち、空洞壁には透過性があること、空洞は常に内圧、温度、湿度、ガス組織などを維持していること、空洞内容を生成しこれを排除する作用があること、また「誘気」は器質的のみならず機能的流通性があることなどで、これらを“空洞の機能”とよび、呼吸あるいは循環その他との関連性のある程度窺知しえた。これらの“空洞の機能”に影響しうる諸因子は、呼吸の性状、とくに咳嗽あるいは運動負荷などの異常呼吸が強く影響する。また洞壁および洞周囲組織の諸性状で、とくに後者が予想以上に強い影響を有している。さらに「誘気」の諸性状のほか循環動態の諸影響である。なお十分ではなく、不明の点が少なくない。また空洞の運命（成立・進展あるいは治癒）に対して、とくにこれらを支配する因子として、細菌学的因子、病理学的因子、治療剤の影響はもちろんであるが、これらに劣らず“空洞の機能”、ことにその有無、強弱あるいはその組合せによる因子を除外しえないことを強調したい。

謝辞：本講演の機会を与えられた柳沢謙会長に深謝し、あわせてご清聴をいただいた会員の皆様に感謝する。なお、長年にわたりご指導をいただいた恩師比企能達名誉教授に深くお礼申しあげ、また多年研究をともにした共同研究者ならびに、種々ご援助をいただいた研究機関各位に感謝する。

——共同研究者——

現教室員：——

天木一太・細田 仁・岡安大仁・田辺潤一・
鵜飼新一郎・田中秀俊・勝呂 長・内山照雄・
堀内 篤・中島重徳・岩田 章・北野和郎・
児玉充雄・西沢憲勝・絹川義久・西島昭吾・
高橋一江・上田真太郎・藤木 孝・井上博史・
伊藤幸彦・加瀬一朗・久保非常悦・有山雄基・
中沢貞夫・太田昭文・是永太公・広原公昭・
益岡宏明・布山峰雄・斉藤美恵子・浅井 保・
深谷 汎・岩田康人・松本外四郎・山崎英彦・
新垣盛良・川村章夫・長野孝暢・高橋淳司・
平間石根・杉原寿彦・中村倫二郎・落合正俊・
北村 晨・大畑信子・野中辰雄・井上新一郎・
遠藤文子・(斎藤敏三)

元教室員：——

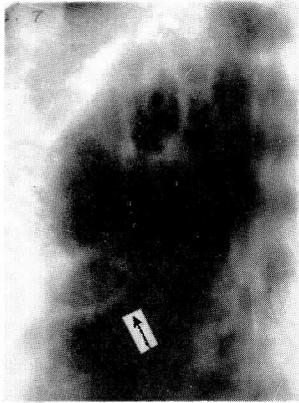
小野孝一・安藤盛夫・本江 卓・佐藤二三男・
本橋昭三・久保田富造・吉田 禎・菅野茂雄・
藤井信之・横山良郎・岩間重夫・津田一哉・
中沢董之・茂垣 剛・関 孝慈・塚崎 整・
岩崎昭一・野田弘雄・向林 功・中稲仙一・
馬場一馬・中村三郎・佐藤 誠・笠木欧三・
上野 肇・笠原延元・高木利治・藤本忠夫・
小川五月

文 献

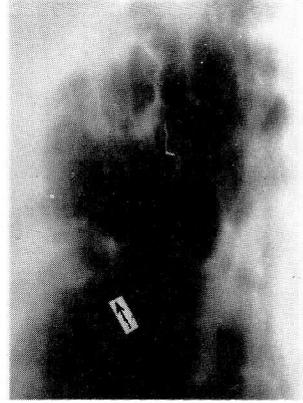
- 1) Coryllos, P. : J. Thorac. Surg., 8 : 10, 1938.
- 2) Ameuille, H. : Bull. Soc. Med. Paris., 48 : 791, 1924.
- 3) Monaldi, V. : Zeit. Tbk., 82 : 273, 1939.
- 4) Kayser, W. : Beit. Klin. Tbk., 95 : 43, 1940.
- 5) 海老名：結核, 20 : 429, 1942.
- 6) 山村：結核のアレルギー, 医学書院, 1957.
- 7) 井上他：第2回胸部疾患学会総会, 1962.
- 8) 是永他：第7回日本真菌学会総会, 1963.
- 9) 萩原他：第60回日内総会, 1963.
- 10) Gough, G. et al. : J. Roy. Microscop. Soc., 69 : 231, 1947.
- 11) 佐野他：労働科学, 34 : 920, 1958.
- 12) 絹川他：日気食報, 13 : 57, 1962.
- 13) 上田：結核, 37 : 695, 1962.
- 14) 児玉：日内誌, 50 : 827, 1961.
- 15) Hagihara, T. et al. : Nihon Univ. J. Med., 4 : 387, 1961.
- 16) 菅野：日内誌, 48 : 13, 1959.
- 17) 関：日内誌, 50 : 142, 1961.
- 18) 川村他：第3~4回日本胸部疾患学会総会, 1963~1964.
- 19) 有山：日結, 38 : 530, 38 : 562, 1963.
- 20) 西沢：日結, 39 : 23, 39 : 45, 1964.
- 21) 中沢：日内誌, 52 : 885, 1963.
- 22) 笠原：日大医誌, 19 : 3067, 1960.
- 23) Eloesser, L. : J. Thorac. Surg., 10 : 501, 1961.
- 24) Haapanen, J. : Am. Rev. Resp. Dis., 80 : 1, 1959.
- 25) 北野：日結, 38 : 576, 1963.
- 26) Turunen, M. : Ann. Med. Exp. Biol. Fennial., 35 : 1, 1957.
- 27) 橋本：結核, 35 : 24, 1960.
- 28) Seyss, R. u. a. : Tbk. Arzt., 8 : 2, 1954.
- 29) 岩瀬：京大結研紀要, 7 : 146, 1959.
- 30) 川俣：日内誌, 49 : 30, 1960.
- 31) 茂垣：日大医誌, 20 : 1920, 1961.
- 32) 萩原他：日大医誌, 19 : 2935, 1960.
：日気食報, 18 : 2591, 1959.
- 33) 吉田：日大医誌, 18 : 2591, 1952.
- 34) 野田：日大医誌, 19 : 1146, 1960.
- 35) 深谷：日内誌第53巻掲す。
- 36) 勝呂他：第58回日内総会, 1961.
- 37) 絹川：日結第39巻掲す。
- 38) Adams, W., et al. : Pulmonary Circulation—An International Symposium, 1958—, Grune & Straton, London, 1959.
- 39) Harris, P. et al. : The Human Pulmonary Cir-

(Tadafumi HAGIHARA)

Fig. 3. Change in the Shape of Cavity due to Respiration (18 j, male)



(a) In inspiration



(b) In expiration

Fig. 6. Findings in Cavernoscopy (Dog)

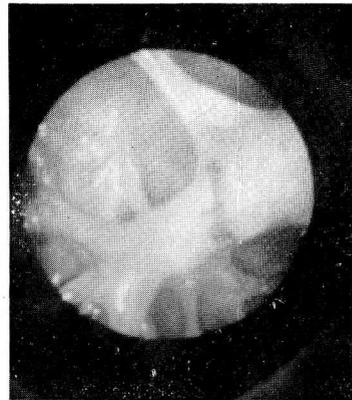
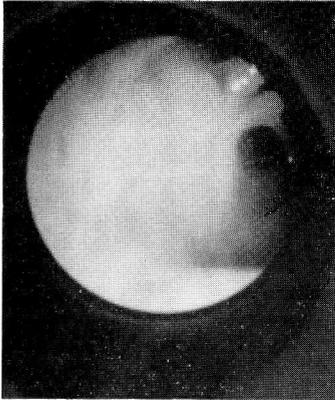
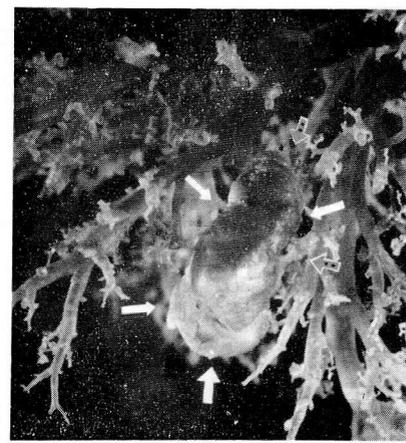


Fig. 10. Forms of Cavities and Draining Bronchus and especially the Types of their Connection (Casting Method, Dog)



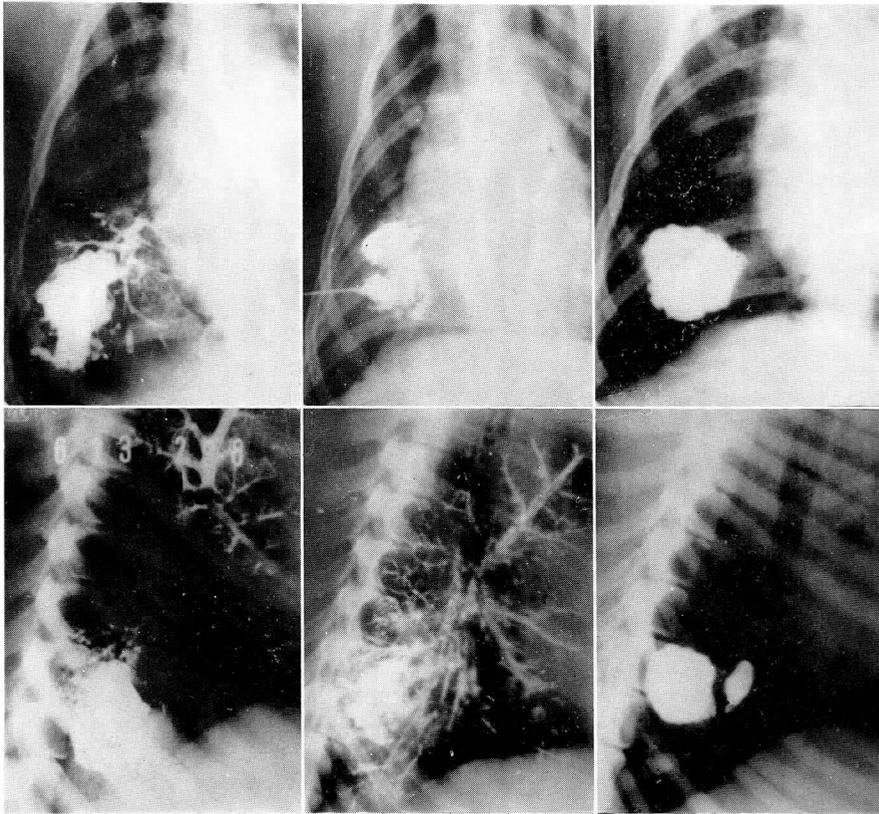
↑ : Cavity



⌘ : Draining Bronchus

(Tadafumi HAGIHARA)

Fig. 8. Various Excreting Types of Intracaverous Contents (=Infused Dionosiel) (Dog)

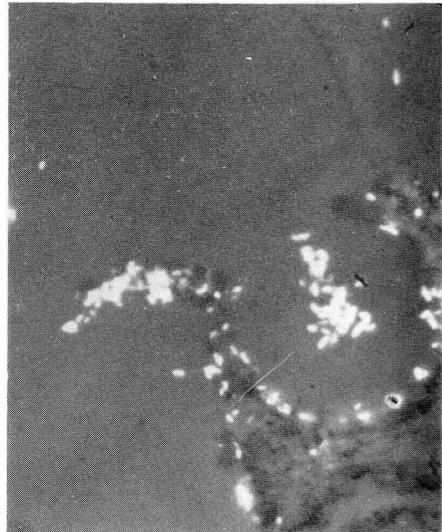
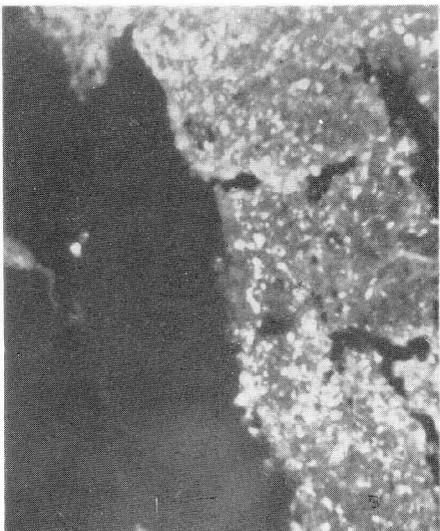


Rapid Type
(Type I)

Delayed Type
(Type II)

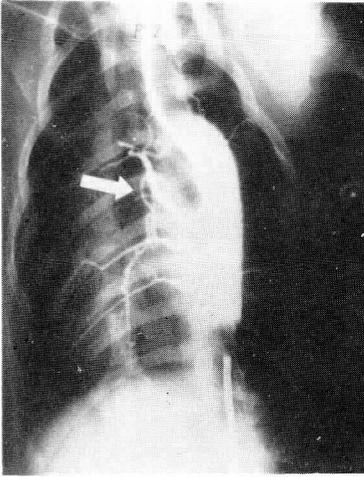
Difficult Type
(Type III)

Fig. 12. Tubercule Bacilli in Cavity-wall
by Fluorescent Straining

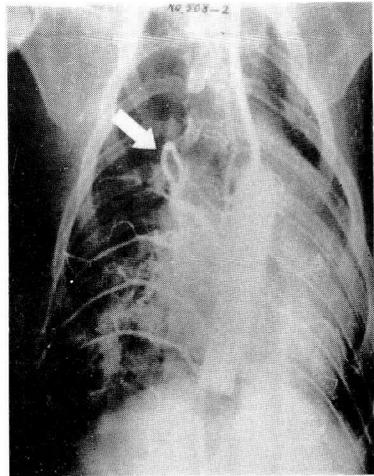


(Tadafumi HAGIHARA)

Fig. 18. Bronchial Arteriography (Dog)



(a) Normal lung

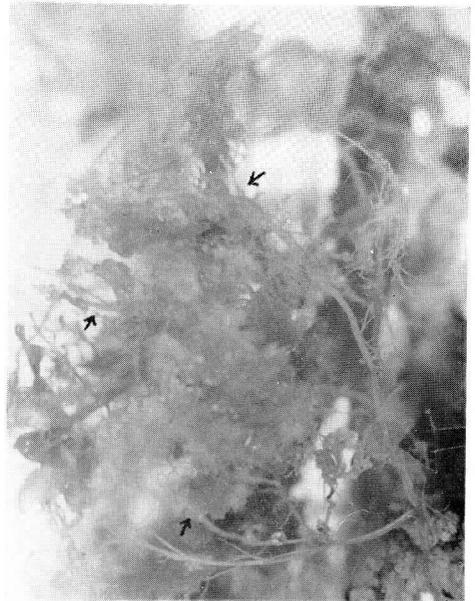


(b) Candidiasis of the lung (Cavity)

Fig. 19. Cavities and Draining Bronchus by Acrylic Resin Casting Method (Rabbit)



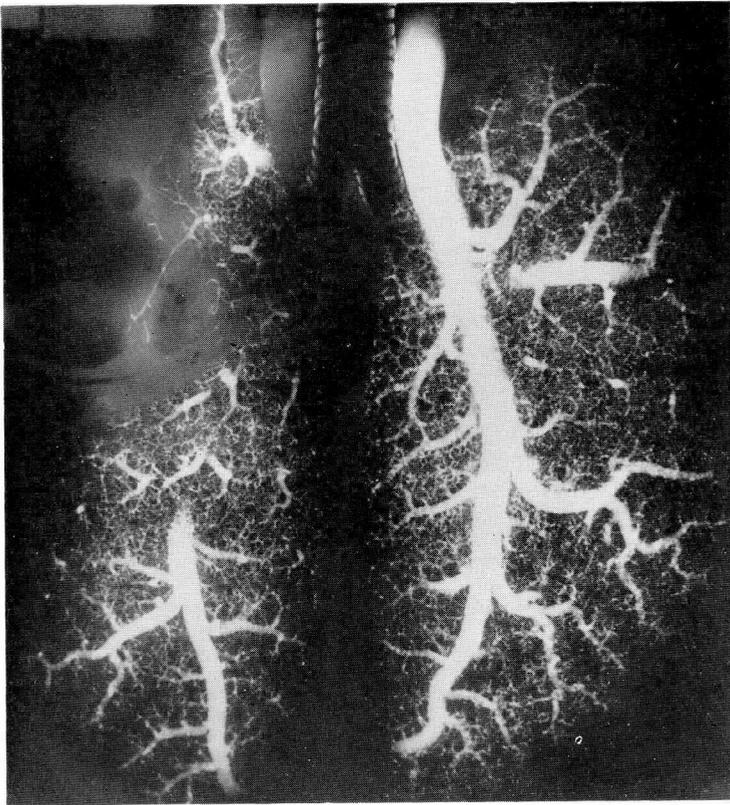
↑ : Cavity



↑ : Bronchial arteries

(Tadafumi HAGIHARA)

Fig. 20. Postmortem Angiography in Cavity Lung (Rabbit)



- culation, Living, London, 1962.
- 40) 中村：日大医誌，19：1805，1960.
 - 41) 萩原：日胸，19：119，1960.
 - 42) 益岡他：第3～4回日本胸部疾患学会総会，1963～1964.
 - 43) 中島：日大医誌，20：1，1961.
 - 44) Wagenvoort, A. et al. : The Pathology of the Pulmonary Vasculature, Charles C. Thomas, Springfield, 1964.
 - 45) 加瀬他：第4回日本胸部疾患学会総会，1964.
 - 46) 児玉他：日気食報，13：49，1962.

3. INH 代謝に関する 2, 3 の問題

国立療養所東京病院 砂 原 茂 一

はじめに

私は 1961 年本学会における同じ主題のシンポジウムで、1) 血中生物学的活生 INH 濃度の分布曲線が三峰性であること、2) 三つの代謝型、R (Rapid), I (Intermediate), S (Slow) の分類にさいしては 4 mg/kg の INH 投与後 6 時間値について 0.15 mcg/ml および 0.8 mcg/ml を境界値とすべきこと、3) 私たちの遺伝仮説によると INH 代謝は一つの遺伝形質であつて R と S はホモ接合子、I はヘテロ接合子、しかも R 遺伝子と S 遺伝子間には優性劣性の関係がないこと、4) INH 代謝型の頻度には人種差、地域差があること、5) INH の代謝と他の薬剤の Acetyl 化との間にはつきりした相関を認めたいこと、6) INH 血中濃度と臨床効果の結びつきを確実に証明することに成功しなかつたこと——などを報告した(砂原¹⁾)。

今回はその後の私たちの研究(砂原^{2)~9)}のうち遺伝仮説、Acetyl 化機構、その他の 2~3 の問題点に関する成績をとり上げて報告することとした。

第 1 部 われわれの遺伝仮説を確かめるための試み

1) 2 つの遺伝仮説——われわれのと Knight, Evans らのと——

私たちの遺伝仮説は家系調査、集団調査により日本人のみならず東南アジア諸人種に妥当することがくり返し証明された。ところが Knight-Harris¹⁰⁾、Price Evans-McKusick ら¹¹⁾¹²⁾ は今日なお私たちとは異なつた遺伝仮説すなわち S は単純メンデル遺伝の劣性で R は優性らしいという考えをもっている。その理由の一つは彼らは INH 血中濃度(生物学的活性または遊離 INH)の度数分布について二峰性を認めたのみでわれわれのように三峰性を把ええなかつたことにある。したがつて彼らの場合には R と S が存在しても I は存在せず、私たちのいう I を彼らは R の中に数え入れているのである(Harris は I という言葉を用いてはいるがそれは R と S との谷間を意味するにすぎず独立した集団と認めているわけではない)。もつとも Price Evans らは彼らのいう R の中にヘテロ接合子(血中濃度の平均値が割合高い)とホモ接合子(平均値が比較的低い)の 2 種のグループが混在していることを推測しているから私たちの観察にある程度近

づいているといえよう。

2) 食い違いの原因

どうして私たちと欧米の研究者の成績が一致しないのであろうか。まず考えられることは測定法の相違である。私たちは直立拡散法を用いているのに対し彼らは稀釈法または化学的定量法を用いている。研究対象も異なるが白人と日本人とで遺伝様式そのものが異なるとは考えにくい。白人では本来の R が I から分離されにくい何かの理由があるのであろうか。白人では本来の R の山が低いはずであるから見逃がされたという可能性も考えられよう。もつとも私たちは東南アジア諸人種を私たちの測定法で測定しているが、そのうちとくにタイ人の場合は R の頻度はほぼ白人に等しい(S の頻度は白人より小さい)のでタイ人における INH 血中濃度の三峰性の観察に基づいて白人の場合を推論することが許されそうに思われるのである。また私たちは東京近郊の施設に収容されている日本人と白人または黒人と混血児を調査して三峰性分布を確かめた。

このようないくつかの間接的な証明が積み重ねられたけれども完全な説得力をもつためにはどうしても白人自身を私たちの方法で直接測定しなくてはならない。

3) Knight-Harris と私たちとの共同研究

私たちは、INH 遺伝研究にもつとも早く手をつけた Knight らによびかけ日本人と白人の血液を空輸によつて交換し、同一方法(直立拡散法)によつて同一血液を東京と Philadelphia とで同時測定することとした。

残念なことに打合せが不十分であつたため Knight らは小川の直立拡散法の原法をそのまま用いず Mitchison の変法(Dufour ら¹³⁾)を用いた。この変法では標準曲線作製にあつて原法のごとく血清を用いる代わりに生理的食塩水を用いているので、同一濃度に対する阻止帯の長さがやや異なるのである。また試験管底の血清中に寒天を添加するなど他の 2~3 の点でも原法を離れている。そのため個々の測定値には日米間に同一血液について多少のズレがみられたが分布曲線は日本人のみならず白人についても三峰性となることを Knight ら¹⁴⁾ とわれわれが独立に同時に確認したのである(図 1, 図 2)。

なお今回の共同研究の結果、私たちは私たち自身の測定値に基づいて日本人、アジア人、白人における 3 代謝型の頻度および私たちの遺伝仮説に基づいて算出された対立遺伝子頻度を相互に比較できるようになつた

図 1. Frequency Distribution Curve of Japanese by Means of a Modified Vertical Diffusion Method (Serum sent by Sunahara)—— Knight et al. 1963. (105 Subjects)

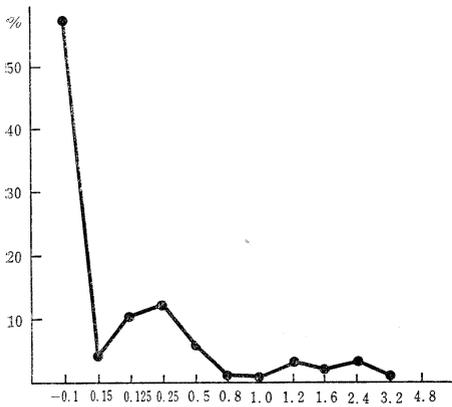


図 2. Frequency Distribution Curves of INH levels of Caucasians (108 Subjects) —Simultaneous determination of the same in sera Tokyo and Philadelphia—

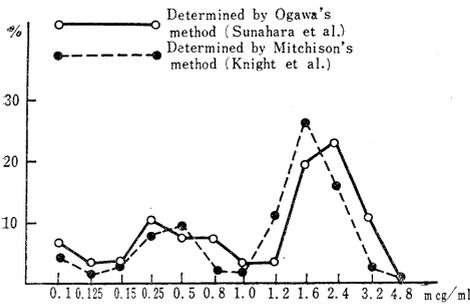
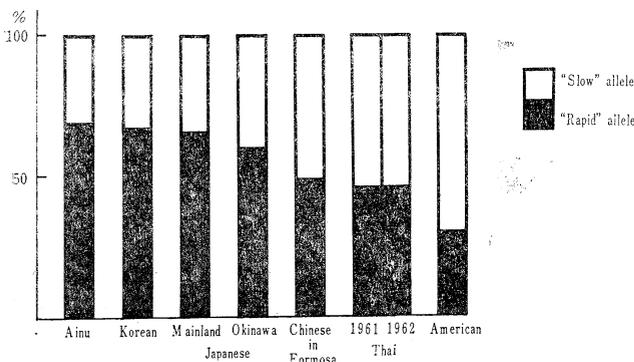


図 3. Frequency of Alleles Controlling INH Inactivation——Racial Difference



〈図 3〉。

4) 残された問題

このようにして二峰性・三峰性論争に一応終止符がう

たれたごとくであるが将来に残された問題も少なくない。

第1に、三峰性をはじめて見出された日本人の場合も任意の条件のもとで、それがたやすく観察されるのではなく、体重 1 kg 当り 4 mg の INH を負荷して6時間後の濃度を取り上げたときにもつとも明瞭となる(砂原⁵⁾)。負荷量、測定時間をかえ濃度をたかめると三峰性がくずれるのである。生体の acetyl 化能と処理さるべき INH 量との間に一定の量的関係の成立することが不可欠な前提なのであるうか。

第2に、動物においてはヒトの場合のような三峰性がまだ証明されていない。私たちは 60 匹のカニクイザルについて負荷と測定をいろいろ変えて血中濃度を測定したがヒトの場合のような分布曲線を得ることに成功していないのである。

第3に血中濃度と生体の acetyl 化能との間の量的関係が明らかにされていない。私たちはカニクイザルについて血中濃度と肝 acetyl 化能を平行して測定したが、平均値において両者間にわずかに相関を認めたにすぎず、個々の動物については両者の値はあまりよく平行しなかつた。肝が唯一の acetyl 化臓器ではないからこれは当然かもしれないが acetyl 化能そのものの遺伝様式が明らかにされないかぎり遺伝子の支配関係が十分に説明されないうらみがある。私たちはヒト血球の acetyl 化能と INH 負荷後の生物学的活性 INH 濃度との関係づけをも試みたがこれもまだ成功していない。

第2部 INH 代謝型の生理的、病理的意味づけのための試み

INH 代謝に著しい個体差・人種差・地域差がみられ、アジア地域では北から南にかけて S 遺伝子頻度の高まり (Cline) が証明される (砂原⁵⁾)。がこれにはどのような淘汰力が働いているのかいまのところ全く不明であり、他の形質との間の相関ないし連関も認められていない。また INH 代謝型に関係のありそうな病気も知られていない。

1) INH 代謝型といくつかの生化学的数値との関係

私たちはまず、INH 治療を行なっていない人について血清蛋白、血清の硫酸亜鉛混濁反応、Thymol 混濁反応、血清血球の Transaminase 活性、血清総 Cholesterol, α -lipoprotein, 残余窒素、尿素窒素、尿中の Vitamin B₆, Xanthuren 酸, α -ketoglutar 酸, 焦性ブドウ酸、馬尿酸排泄などを INH 代謝型との関連において検討した。

多くの項目については R₁, I₁, S 3 代謝型との間にいささかの関係も見出だしえなかつたが Transaminase 活性

のうち血球 GOT 活性は $R < I < S$ (図 4) Thymol 混濁反応は $R > I > S$, 尿中 Vitamin B₆ 排泄は $R > I > S$, Xanthurene 酸排泄は $R < I < S$ であった (図 5)。しかし今回の測定例数は必ずしも十分でないからこれらの傾向が恒常的かつ有意なものであるかどうかは例数をふやしたうえで検討にまたなくてはならない。

2) INH 負荷または治療の他の生化学的数値への影響

図 4. Got Activity of Blood Cell of Rapid, Intermediate and Slow Inactivators of INH

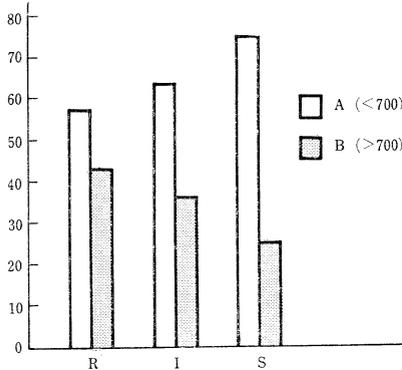


図 5. Xanthurenic Acid Excreted in 24 Hour Urine Related to Patterns of INH Inactivation

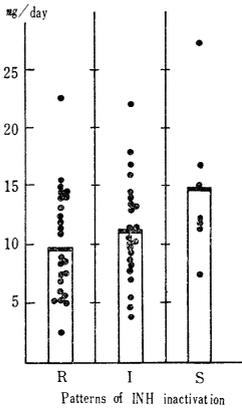
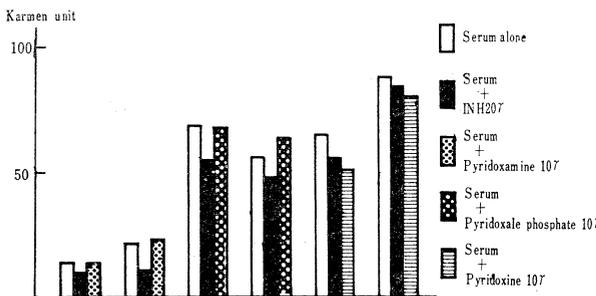


図 6. Influence of INH and Vitamin B₆ on Serum GOT Activity in vitro

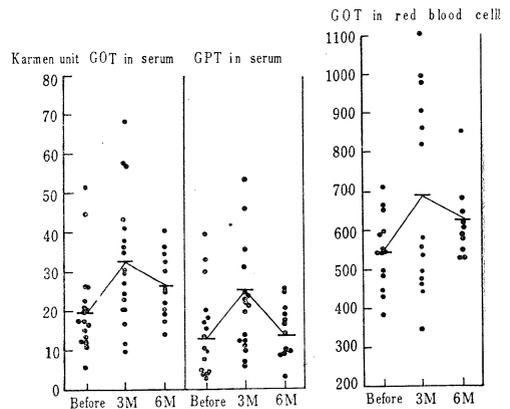


試験管内でヒトの血清または血球に INH を加えると血清 GOT 活性は減少しこれに Pyridoxamine, Pyridoxal を加えると再び増加する (図 6) が, GPT の変化は不定で血球 GOT 活性は INH 添加後かえって増加する場合が多い。また血清に Pyridoxamin を加え GOT 活性を上昇させたのち INH を添加すると活性下降が認められるが, INH 量を増すとかえって活性上昇が認められる場合もあつて INH と B₆ と Transaminase 活性との係わり合いは簡単ではないらしい。

家兎に 1 日 100 mg の INH の静脈内注射を続けると血清 GOT は下がるが GPT はほとんど変化しない。健康なヒトに INH 1,000 mg を静注すると血清 GOT, GPT とともにやや増し Thymol 混濁反応値は減少した。

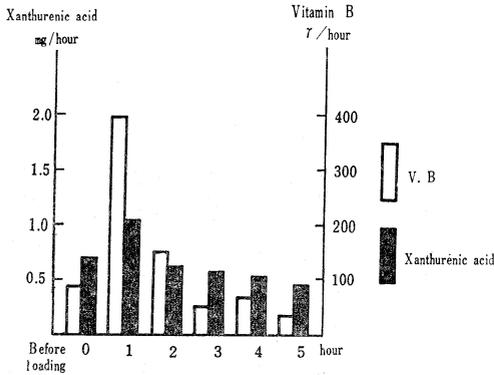
今まで INH 治療を行なつたことのない患者に 1 日 300 mg の INH 投与を続けると 3 月目には血清 GOT, GPT, 血球 GOT とともに上昇したのち 6 月目には下降する (図 7)。一方 Bonstein ら¹⁵⁾ の成績では 5 週までは上昇し 13 週には下降し, ことに全血 GOT はもとの数値を下回っている (もつとも彼らの場合は 1 日 600 mg INH 投与で同時にステロイドホルモンを併用している)。私たちは R, I, R の 3 代謝型に分かつた観察も行なつたがはつきりした差異は見出だされなかつた。

図 7. GOT and GPT in Serum and Red Blood Cell before and during INH Treatment



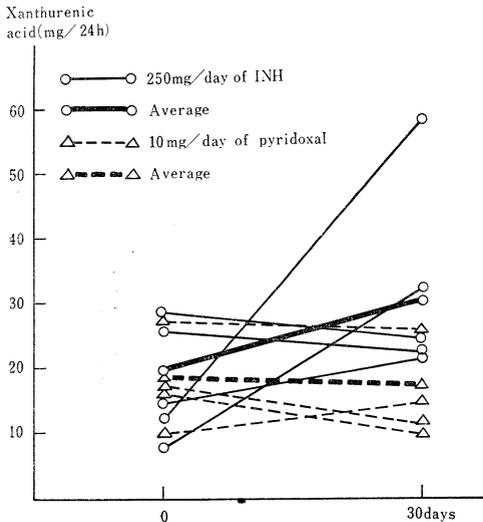
INH 投与の Tryptophan 代謝に対する影響については諸家の成績は必ずしも一致しない。一つには INH そのものの影響と結核性病変の影響 (ことに INH 治療による軽快の影響) とが絡みあつているからかもしれない (Lévi-Valensi¹⁶⁾)。私たちは健康人に INH 400~500 mg を静注後尿 Vitamin B₆ および Xanthurene 酸排泄を追跡したが両者相ともなつて増加する傾向が認められた (図 8)。しかし変化を示さない人もあつた。この場合投与 INH 量と排泄

図 8. Excretion of Vitamin B₆ and Xanthurenic Acid after Intravenous Administration of 500 mg of INH



量との間に単純な平行関係が認められなかつたが INH と同時に 10mg Vitamin B₆ を負荷しておく両者が平行した。結核患者に INH 1日 200~300mg を3月間投与すると1日尿中の Xanthurene 酸排泄は増加, 減少まちまち (平均値は減少傾向) である。健康人に INH を1カ月間投与すると l-tryptophan 5g 投与後 Xanthurene 酸の排泄の増加傾向が認められた (図 9)。

図 9. Urinary Excretion of Xanthurenic Acid after Oral Dose of 5g of l-Tryptophan



前回 (砂原) の報告で INH 負荷後尿中 hydrazone 型排泄は R<I<S の順であることを述べたが, このさい α-ketoglutar 酸, 焦性ブドウ酸の排泄増加率は R に比し I, S にきわめて大きい。

3) 残された問題

Transaminase 活性や Xanthurene 酸排泄や α-keto 酸排泄については, Vitamin B₆ が Transaminase その他多くの酵素の補酵素として重要であることを考慮すれば INH 投与による影響が理解できるであろう。しかしたとえば Transaminase の場合でも GPT と GOT, 血

清と血球とが必ずしも同方向の変化を示さないのであるからなお今後の検討を必要とする。

要する第2部は INH 代謝または代謝型と結びつくかもしれない項目に対する手さぐりの試みであつてここにはさしあたつてなんらの結論も主張も存在しないのである。陽性らしい成績についても今後さらに実験条件を吟味し, 例数をまし有意性を検討し意味づけをあらためて考えなくてはならないであろう。

第3部 個人差, 人種差, 種属差, 薬剤差の機構を明らかにするための試み

私たちは究極的には個体特異性, 人種特異性の機構を明らかにしたいのであるがそのための直接の手だてをもたないのでそれへの間接的接近のためにまず動物組織の acetyl 化能を研究題目としてとり上げることとした。

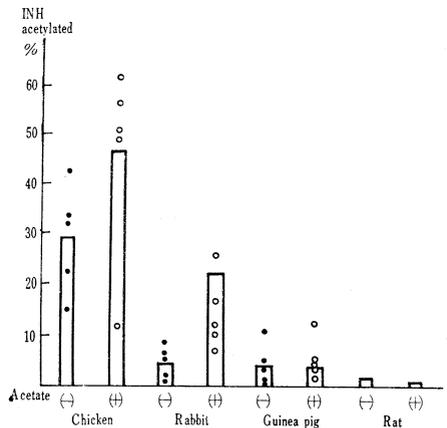
1) Acetyl 化能の臓器差と細胞内局在

Warburg 装置を用いニワトリの各臓器を比較すると Acetyl 化能は抜きんでて肝に高く腎これにつき, 肺, 脳, 筋などは弱い。カニクイザルの場合も肝, 腎, 脾の順である。ニワトリ肝ホモジネートを Schneider 法に従つて分画すると acetyl 化能は主として上清分画に存在する。microsome にもいくらかの活性はあるが汚染のためかもしれない。

2) 種属差と基質添加の影響

肝ホモジネートの acetyl 化能はハト, ニワトリ, ウサギ, モルモット, ラットの順であつて酸素消費とは相関しない。反応系に酢酸を加えるとはじめから acetyl 化能の強いニワトリなどでは活性増加がみられるが, もともと弱いラットなどではほとんど全く無影響である (図 10)。コハク酸, フマルール酸, α-ketoglutar 酸など TCA cycle 中のメンバーは全く無効であるが酢酸, 焦性ブドウ酸など Cycle 外で CoA に近く位置する物質

図 10. INH Acetylating of Liver Homogenate Comparison of various capacity species of animals and effect of added acetate

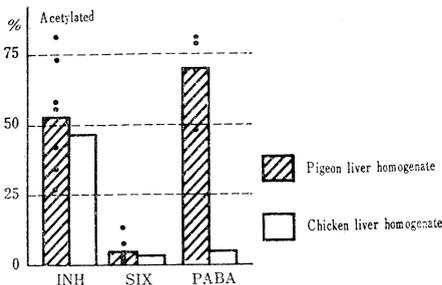


は acetyl 化を著明に促進するのである。

3) 薬剤と種属の絡み合い

ところで INH acetyl 化能の強いニワトリ肝の PABA および Sulfisoxazole に対する acetyl 化能はきわめて弱くモルモットと同じ (PABA) かこれに劣る (Sulfisoxazole)。ハト肝の場合は PABA acetyl 化は著明であるが Sulfisoxazole についてはニワトリに等しく弱い (図 11)。Sulfisoxazole を Sulfanilamide に代えるとハトでは INH とほぼ同程度に強く acetyl 化されるがニワトリでは Isoxazole よりは acetyl 化されやすいけれどもハトに比べると格段に acetyl 化率が低い。カンキイザルでは INH acetyl 化能もつとも弱く Sulfanilamide と PABA はほぼ同程度である。種属と薬剤の絡み合いは複雑である。

図 11. Acetylation of INH, Sulfisoxazole (SIX) and PABA by "Pigeon" Liver Homogenate



4) ATP, CoA の役割

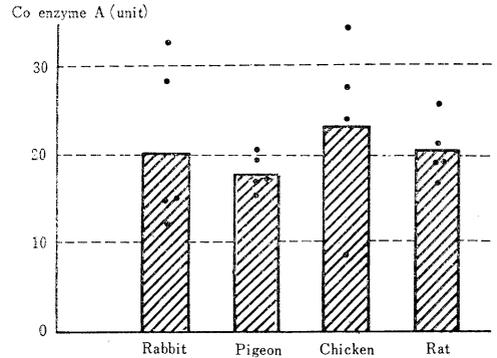
ニワトリ肝ホモジネートに ATP を添加すると acetyl 化が促進されるが ATP 量を増しても acetyl 化率は一定限度に止まる。また各種動物肝の ΔP 量 (その 70~80% は ATP であると考えられる) を比較すると acetyl 化能の大きいハト、ニワトリとほとんど acetyl 化能を示さないラット、マウスとの間に差を見出さない。

ハト肝ホモジネートに CoA を添加すると著明な acetyl 化能の上昇がみられたが、もともと acetyl 化能の弱いラットの場合は酢酸添加の影響はほとんど認められないのに CoA 添加によつて明らかな活性増加がみられた。しかしハトに比しきわめて有利な実験条件 (ホモジネート量および CoA 量 2 倍, INH 量 1/2) の下でもラットの acetyl 化率は 12% にすぎずハトの 55% というには遠く及ばない。また活性を異にする各種動物肝の CoA 量にもほとんど差が認められない (図 12)。

これらの実験成績は acetyl 化の種属特異性は基質, ATP, CoA 等の多少によるのではなく acetyl 化酵素そのものに依存することを想定せしめる。

5) Acetone powder extract を用いた実験

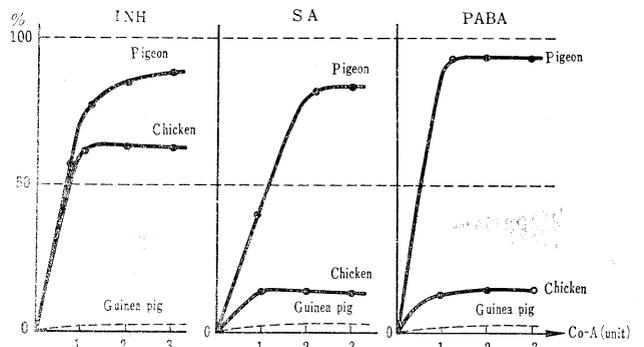
図 12. Co Enzyme A Content of Liver



肝ホモジネートに代えるに Acetone powder extract を用いて INH, PABA, Sulfanilamide の acetyl 化を同一条件で比較するとハトでは PABA に対する活性もつとも強いが INH, Sulfa 剤に対する活性も弱くない。一方同じ鳥類でもニワトリの場合は全体としての acetyl 化能はハトより弱い INH と PABA, Sulfa 剤との間の開きの大きいことが注目される。

逆に薬剤別にまとめると INH に対する活性はハトもつとも強く、ニワトリはその 70% 程度に止まり、モルモットは全く無力である。PABA と Sulfa 剤に関してはハトの独壇場であつてニワトリははるかに弱くむしろモルモットの線に近づく (図 13)。

図 13. Species and Drug Difference in Acetylation (Aceton powder extract of liver)

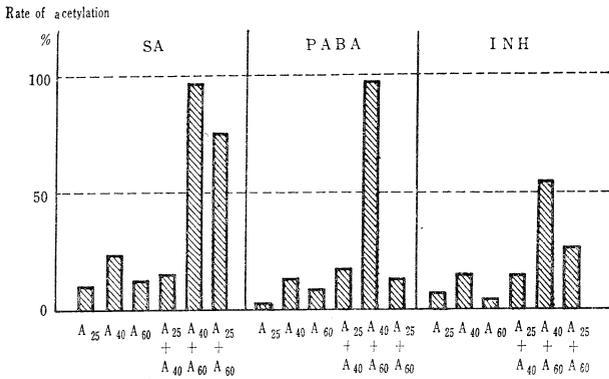


6) 各薬剤に関する酵素の多様性と Isozyme の証明 Chou-Lipmann¹⁷⁾ に従つてハト肝 acetone powder extract を 25%, 40% および 60% acetone 溶液を用いて分画し、これらの分画を組み合わせた場合の各薬剤に対する活性を測定した (図 14)。

PABA に対しては A_{40} と A_{60} の組合せのみが鋭い、決定的な活性を示す。Sulfa 剤, INH に対してはやや歯切れが悪いが同様の傾向を示す。 A_{40} は acetyl 供与系に属する酵素 A_{60} は Acetyl 受容系に属する酵素と考えられる。

次に A_{60} 分画は低温下で濃縮し澱粉 zone 電気泳動で

図 14. Acetylation by Combination of Acetone Fraction A₂₅, A₄₀ and A₆₀



流した (図 15) のち, 1cm ごとの 30 block のおのおのを切り出し A₄₀ 分画と組み合わせて各薬剤に対する酵素活性を測定した。PABA, INH, Sulfa 剤のおのおのについての曲線のピークが異なり Pattern が異なるから (図 16, 17, 18) 各薬剤に対応する transfer 酵素がことなる

図 15. Starch Zone Electrophoresis of Fraction A₆₀

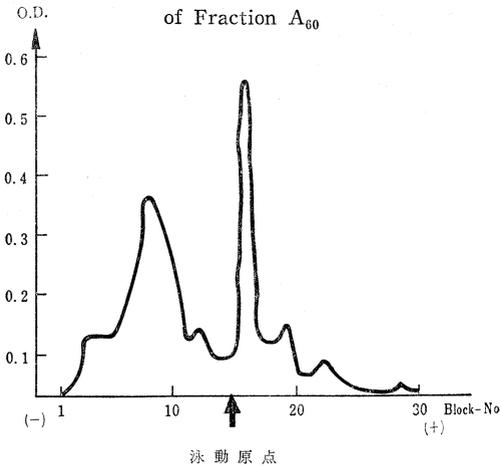
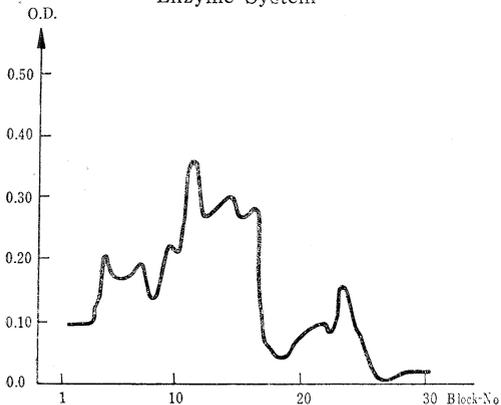


図 16. PABA Acetyating Enzyme System



ものと結論しなくてはならない。またこの実験によつて acetyl 化酵素が Isozyme であることが明らかになったと考える。ニワトリ肝の acetyl 化酵素についても同様の観察が行なわれた。

7) 残された問題

INH 代謝-acetyl 化の種属差, 薬剤差の機構がほぼ明らかになったが, これらの実験成績をただちにヒトの INH 代謝の個人差, 人種差の説明に採用することは許されない。もともとヒトと動物とは異なるし, 種属間特異性が種属内特異性と同一の遺伝学的要因によつて規定されているという保証はないわけであるからである。私たちが究極的に知りたいのは R の遺伝子, S の遺伝子がどのような酵素系をどのように支配しているかであるがそこに達するにはなお道が遠いのである。新しい研究方向の打開が必要であると思われる。

図 17. Sulfanilamide Acetyating Enzyme System

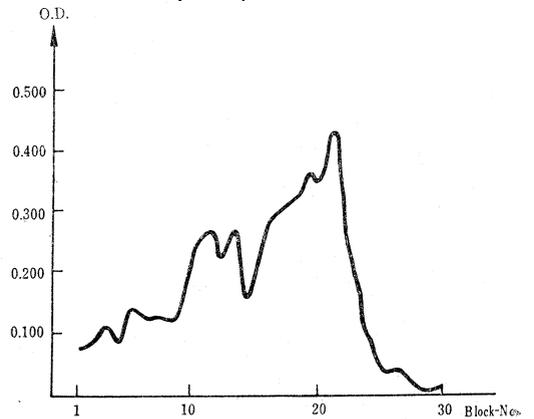
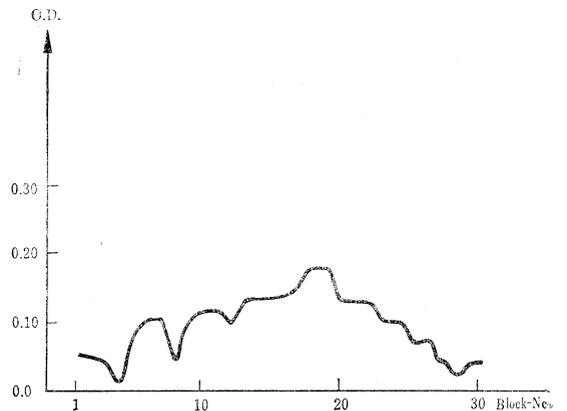


図 18. INH Acetyating Enzyme System

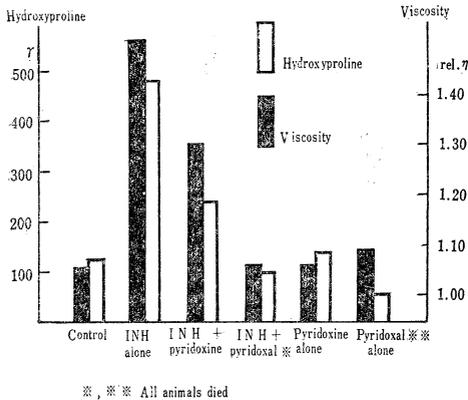


第4部 INH の lathyrogenic effect に ついて

Lathyrogenic というのは *Lathyrus odoratus* (スイトピー) に由来する言葉である。スイトピーに含まれる β -aminopropionitrile は動物の中胚葉に有毒に働くが Levene¹⁸⁾ は INH にもそれに似た作用のあることを報告した。

私たちは孵卵器中のニワトリの受精卵に INH を注入し3日後 embryo を取り出し首に結びつけたセロファン袋に一定速度で水を注入し首が千切れるのに要する水量をはかり脆弱度をはかると共に足の長骨の食塩水抽出液を水解除して粘性度と hydroxyproline 量をはかつた。INH 注入群は対照例に比し、注入 INH 量に比例して粘性度と hydroxyproline 量が増し脆弱度が上昇した。INH に pyridoxine を併用すると上記の現象が多少抑制されるが、pyridoxal を併用すると INH による粘性度および hydroxyproline 量の増加がほとんど完全に抑制される(図19)。(pyridoxal 群は全例出血死をしたため(脆弱度の値はこの場合は信頼性がうすい)、INH 以外の抗結核剤では 1314TH が lathyrogenic effect を示したが INH よりは弱い。

図19. Influence of Vitamin B₆ on
Lathyrogenic Effect of INH



私たちは先天性股関節脱臼児について母親が妊娠中 INH, 1314TH を常用していたものの調査を行なつたが今までのところ確かな相関を認めていない。

付記 1. 本研究に対し数年間にわたり研究費を与え

られたアメリカ政府に感謝する。

2. Knight, Harris (Philadelphia) 林新沢 (台北) 曾永沢 (台南) および Adirek Jarumilinda (Bangkok) ら国外の共同研究者の厚意に感謝する。

3. 川井和夫, 浦野元幸, 中川英雄, 村田彰, 小川政敏, 本庄重男, 高阪精夫, 藤原徹らの共同研究者, 志村甲子男, 奥村和子, 鈴木七郎, 柳沢淳, 川島正, 森井行雄, 川端久年, 楠本三郎ら技術協力者の努力に感謝する。

文 献

- 1) 砂原: 結核, 36: 521, 1961.
- 2) Sunahara, S.: Urano, M. and Ogawa, M. Science 134: 1530, 1961.
- 3) Sunahara, S.: Proc. XV Internat. Tuberc. Conf. Excerpta Medica, Intern. Congress Series 44: 513, 1962.
- 4) Sunahara, S., Urano, M., Ogawa, M., Yoshida, S., Mukoyama, M. and Kawai, K. (英文): 人類遺伝学雑誌, 8: 93, 1963.
- 5) Sunahara, S., Urano, M., Lin, H. T., Cheg, T. J. and Adirek, J.: Acta Tuberc. Pneum. Scand. 18: 181, 1963.
- 6) Sunahara, S. and Urano, M.: Medicina Thoracalis, 20: 289, 1963.
- 7) Sunahara, S.: Biochemical and Genetical Studies of Isoniazid Metabolism (英文) (非公刊), Annual Report No. 1, 1961; No. 2, 1962; No. 3, 1963.
- 8) 砂原, 川井: 内科学会雑誌, 51: 320, 1962.
- 9) 砂原, 川井, 浦野: 同上, 52: 519, 1963.
- 10) Knight, R. A., Selin, M. J. and Harris, H. Wm.: Trans. Chem. Tuberc. V. A, 18: 52, 1959.
- 11) Price Evans, D. A., Manley, K. A. and McKusick, V. A.: Brit. Med. J., ii: 485.
- 12) Price Evans, D. A., Storey, P. B. and McKusick, V. A.: Am. Rev. Resp. Dis., 108: 60, 1961.
- 13) Dufour, A. P., Knight, R. A. and Harris, H. Wm.: Trans. 22nd Research Conf. in Pulm. Dis. V. A.: 57, 1963.
- 14) Knight, R. A.: 私信 (Science に発表予定).
- 15) Bonstein, H., Rossa, G., Friedrich, H., Lauener, H., Aquet, M. and Favez, G.: Schw. Med. Woch., 91: 134, 1961.
- 16) Lévi Valensi, A., Lévi Valensi, P. et Farisse, P.: Rev. Tuberc. Pneum., 21: 634, 1961.
- 17) Chou, T. C. and Lipmann: J. Biol. Chem., 196: 89, 1952.
- 18) Levene, C. T.: J. Exp. Med., 113: 4, 1961.

特別講演

4. わが国の結核の将来とその対策

結核予防会保生園 御園生圭輔

わが国の結核まん延状況の将来を予想するためには、過去のまん延状況と現在の状態を知らなければならない。

幸いにしてわが国では昭和28年、33年、38年の3回にわたって結核実態調査の断面調査が行なわれ、29年、34年にはそれぞれ前年に引き続いて動態調査が行なわれている。

また、結核行政の線でも昭和34年以来、結核患者の登録制度が強力に進められており、把握されている結核患者の状況を明らかにする。結核死亡率については明治32年来ほぼ確実に記録されている。これらの資料をもとにして過去から現在までのまん延状況を観察し、それに基づいて将来の動向を予測したいと考える。

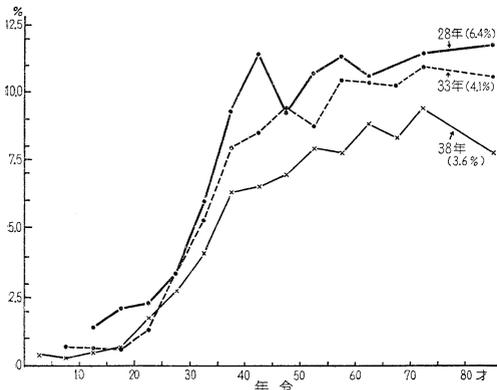
I 現在までの結核まん延の推移

1. 3回の結核実態調査による断面の比較

3回の調査による要指導率、要医療率、有空洞率、要入院率について Cohort 法により比較すると図1のごとく、各率とも一部を除き38年がもつとも低率となっている。28年から33年の間では主として若年層に、33年から38年の間では年令の多い階層での減少が多くなっている。少なくとも若年層での感染発病は減少していると考えうる。

推計患者数についてみると表1のごとく、減少は若年層で著明であり、壮年層では減少の割合はやや少なく、老年層では減少傾向はあまり著明でない。

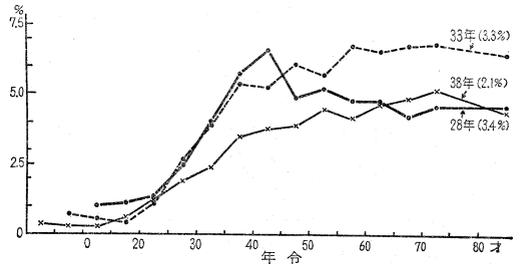
図1a 年令階級別全結核要指導率の推移 (Cohort)



さらに患者数を、従業状況別、課税種別、事業所事務所の規模別にみると、商人職人を含めた零細、小企業では、その他の階層に比べて患者は比較的多く、また感染性患者は低所得層にやや多くなっている。また、世帯内における患者の集積性が高まってきている。

全国民についてみれば結核患者数および率は減少してきているが、年令階級別には老年層、社会階層別には零細小企業、所得別には低所得層では減少傾向は他の階層よりは少なく、これらの階層にまた、同一世帯内に患者はたまりつつあるといえる。

図1b 年令階級別全結核要医療率の推移 (Cohort)



注：年令は28年結果については10才、33年結果については5才、年令の高いほうにずらしてある。

図1c 年令階級別有空洞率の推移 (Cohort)

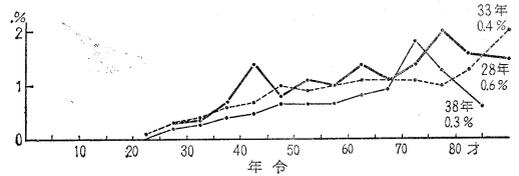


図1d 年令階級別要入院率の推移 (Cohort)

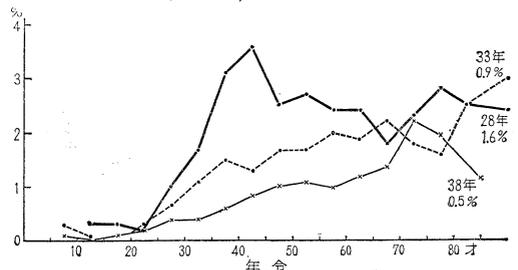


表1 性・年令階級別肺結核指導区分の比較 (昭28, 33, 38年結核実態調査)

			総 数	0~14才	15~29才	30~44才	45~59才	60才~	
			万人 %						
全 結 核 要 医 療	昭 28 年	計	292 (100)	35 (12.0)	87 (29.8)	87 (29.9)	50 (17.2)	32 (11.1)	
		男	176 (100)	21 (11.9)	50 (28.3)	52 (29.5)	33 (18.7)	20 (11.6)	
		女	116 (100)	14 (12.1)	37 (32.1)	35 (30.6)	17 (14.9)	12 (10.3)	
	33 年	計	304 (100)	15 (4.8)	60 (19.7)	98 (32.2)	78 (25.8)	53 (17.5)	
		男	186 (100)	8 (4.2)	31 (16.7)	58 (31.0)	55 (29.6)	34 (18.5)	
		女	118 (100)	7 (5.7)	29 (24.3)	40 (34.2)	23 (19.6)	19 (16.2)	
	38 年	計	203 (100)	9 (4.2)	30 (14.9)	65 (31.8)	57 (27.9)	43 (21.1)	
		男	128 (100)	5 (3.8)	18 (14.1)	40 (30.7)	38 (29.4)	28 (22.0)	
		女	75 (100)	4 (5.4)	12 (16.4)	25 (33.5)	19 (25.4)	15 (19.3)	
	肺 結 核 活 動 性	33 年	計	297 (100)	13 (4.6)	57 (19.4)	96 (32.3)	77 (25.9)	53 (17.8)
			男	184 (100)	7 (4.0)	30 (16.7)	57 (30.7)	55 (30.0)	34 (18.6)
			女	114 (100)	6 (5.6)	27 (23.7)	39 (34.6)	22 (19.5)	19 (16.6)
38 年		計	200 (100)	9 (4.3)	30 (15.0)	64 (31.8)	56 (28.0)	42 (21.0)	
		男	127 (100)	5 (3.8)	18 (14.3)	39 (30.6)	37 (29.3)	28 (22.0)	
		女	74 (100)	4 (5.7)	12 (15.9)	25 (33.7)	19 (25.5)	14 (19.7)	
肺 結 核 感 染 性	33 年	計	64 (100)	1 (1.3)	11 (17.7)	20 (30.4)	19 (29.2)	14 (21.4)	
		男	42 (100)		6	13	14	9	
		女	22 (100)		5	7	5	5	
	38 年	計	37 (100)	0 (0.5)	4 (11.0)	10 (27.5)	12 (31.9)	11 (29.1)	
		男	24 (100)		2	6	8	7	
		女	13 (100)		2	4	4	4	
肺 結 核 不 活 動 性	33 年	計	142 (100)	3 (1.8)	17 (12.1)	50 (35.3)	41 (28.9)	31 (21.9)	
		男	86 (100)	2 (1.2)	10 (11.9)	30 (35.1)	26 (30.4)	18 (21.4)	
		女	56 (100)	1 (2.6)	7 (12.4)	20 (35.7)	15 (26.5)	13 (22.7)	
	38 年	計	139 (100)	2 (1.9)	12 (9.0)	46 (33.3)	44 (31.4)	34 (24.4)	
		男	85 (100)	1 (1.6)	7 (7.7)	30 (35.3)	18 (32.7)	19 (22.7)	
		女	54 (100)	1 (2.4)	6 (11.2)	16 (30.0)	16 (29.3)	15 (27.1)	

2. 結核登録者の推移

新登録者を昭和27年、32年、36年、37年と比較すると罹患率は人口10万対683から403にまで低下している。年令階級別罹患率の最高値は27年には20才代にあつたが、36、37年には60才代に移行している。この事実は結核まん延が減少傾向にあることを示すものといえる。

有病率についてはいまだ著明な減少はみられていない。罹患率、有病率について特記すべきことは死亡率とともに都道府県間で著しい格差のみられだしたことである。

3. 感染率の推移

実態調査によると1年以内にBCG接種を受けた0~4才乳幼児のツ反応結果中(卅)は1.4%である。これらは、すべて自然感染と考える対象であるが、1.4%

を年間自然陽転率とすると数年前に比べて感染率は低下しているといえる。

4. 結核死亡率の推移

結核死亡率は年々低下しつつある。さらに年令階級別死亡率をみると、死亡率の最高値を示す年令階級は以前は若年層であつたものが現在では60、70才の高年令層となつている。一方、死亡率は減少しているといつても都道府県間の格差は著しく、37年都道府県別死亡率の最高値と最低値の間には約2.6倍の差がみられる。

以上の統計上の数字からみて、一応わが国の結核まん延は減少傾向にあることは確かであり、その中でまん延にいろいろの格差を生じていることもまた事実である。

II 結核を減少させた要因

結核を減少させる要因は集団免疫と生活環境と医療で

表2 都道府県別結核死亡率からみた結核淫侵の状態と現状

結核死亡率のピークに達した時期別 ()は府県数	ピーク時の結核死亡率 (人口10万対)	死亡率の減少傾向 $\left(\frac{1962 \text{ 年の死亡率}}{\text{ピーク時の死亡率}} \times 100\% \right)$		
		10 % 以下	10 ~ 15%	15% 以上
a グループ 明治終期 (8)	300 以上 250~300 200~250 0~200	福井 滋賀* 山梨*	三重 岐阜, 静岡* 茨城*, 千葉*	
b グループ 大正期 (26)	300 以上 250~300 200~250 0~200	東京*, 神奈川*, 石川, 京都 富山*, 長野* 福島*, 群馬*, 埼玉*, 新潟*	大阪, 兵庫 愛知, 島根*, 広島, 徳島, 香川 宮城*, 愛媛*, 福岡 山形*, 栃木*	奈良, 和歌山, 山口, 熊本
c グループ 昭和初期 (12)	250~300 200~250 0~200		北海道 青森, 鳥取*, 岡山* 岩手*, 秋田*	高知, 佐賀, 長崎, 大分, 宮崎, 鹿児島

注：*印は 1962 年死亡率が全国値 (29.2) 以下であることを示す。

あるとされている。

わが国の結核死亡率の推移を都道府県別に、死亡率が最高に達した時期別に、最高値別に観察すると表2のごとくであり、時期的に早く最高値に達した府県ほど、また最高値の値が大きかった府県ほど減少の割合は著しくなっている。集団免疫が結核減少に大きな役割を果たしたことは否定できない。

死亡率が逐年減少している点からみて、生活環境の改善が結核まん延を妨げていることも事実と考える。

昭和 28 年から 33 年と、33 年から 38 年との各 5 年間の結核死亡率の減少の割合はほぼ同じであるが、実態調査による要医療率の減少は前 5 年では著しくなかつたのに、後 5 年では著明で、患者数、要医療率ともに 2/3 に減少している。この点から最近の結核減少に対しては、結核医療および結核医学の進歩を取り入れた結核対策の浸透があずかつて力があつたと推定される。この点を実態調査の成績から検討してみよう。

1. 予防接種の普及度

19 才以下で BCG 接種の経験を有する者の割合は、38 年 67.4 % で 28 年の 55.5 %, 33 年の 58.8 % より増加している。若年層で有所見者の減少している理由の一部は BCG 接種の普及によるものと判断しうる。

2. 健康診断の普及度

胸部 X 線検査を受けたことのある者の数は 33 年の 6,000 万人に対し 38 年では 7,700 万人と推計されており、著しく増加している。年齢階級別には 30 才以上とくに 50 才以上の有経験者が増している。このことが主原因と考えられるが、結核要医療者とされた者の中の結核であることを自覚している者の率は 33 年の 25.7 % が 38 年には 38.6 % にまで増加している。この率の増加は治療を受ける者の率を増したであろうことを推定させ

る。

3. 結核治療の普及度

患者調査、結核予防法公費負担申請に対する合格件数、実態調査において治療を受けていると答えた者の数から推計すると年間のある時点で 60~70 万人の結核患者が治療を受けていると考えられる。

治療期間については、結核予防法による医療費の請求状況からみて十分な治療を受ける者の割合は逐年増加しつつあると考える。

この点については保健所が推進している結核患者管理制度の効果を高く評価しなくてはならない。

結核治療が十分行なわれることは、1 人の患者を治癒させるだけでなく、感染源を減少させるという大きな公衆衛生上の意味をもっている。

健康診断の普及、治療の普及、予防接種の普及が結びついて、33 年から 38 年の間に結核患者数を減少させるにいたつたものとする。

III 結核減少傾向を促進しうるか

今まで進められてきた結核対策をより効果的に実施することにより結核減少を促進しえないものであろうか。

1. 予防接種

実態調査結果によると 1 年以内に BCG 接種を受けた者のツ反応陽性率は 65.8 % であるが、この値は研究者の報告による BCG 接種 1 年後のツ反応陽性率 90 % 以上に比べると低率である。接種技術の訓練により陽性率はあげうるはずである。

また、0~19 才のツ反応陰性者はなお 21.8% あり、0~9 才では BCG の経験者は 49.5 %, ツ反応陰性者は 41.7 %, BCG なしの陰性者は 28.2 % である。表 1のごとく感染源はまだ相当多く、結核患者の家族集積

性の高い今日若年者に対する BCG 接種は感染発病防止の手段としてより有効確実にすすめるべきである。

2. 健康診断

集団検診を受けたことのある者が多い割合には要医療者の自覚率 38.6% はやや低い。

表3にみるごとく、1年以内に集団検診を受けた者の数の増加の著しいことに比べると、5年間累積の胸部X線検査を受けたことのある者の数の増加は少ないといえる。

健康診断計画のたて方に未受診者を少なくしようという配慮が十分なされていないためと考える。技術面では写真の質の向上、二人読影の実施、発着された要指導者を適確に指導するということが問題となろう。

表3 胸部X線検査の普及状況 (結核実態調査)

	昭和33年		昭和38年		
	全国推計数	率	全国推計数	率	
総数	9,169万人	100.0	9,575万人	100.0	
受けつた	総数	6,092	66.4	7,707	80.6
	過去1年間	4,383	47.8	5,717	59.8
	集団検診	3,836	41.8	5,167	54.0
	その他	547	6.0	550	5.8
	過去1年より以前に	1,709	18.6	1,990	20.8
受けない	3,031	33.1	1,803	18.8	
不明	47	0.5	61	0.6	

技術的訓練と、健康診断計画の改良により健康診断は効率率的となり結核患者はより多く把握されうはずである。

3. 結核患者管理

実態調査時に結核ありと申告した者についての登録状況は表4のごとく、感染性肺結核患者でさえ 81.8% しか登録されていない。自覚あり、登録なし、受療せずの活動性肺結核が 19.1% にも達している。感染防止の点から考えて、すべての発見患者については結核予防法第22条の届出がなされ登録されることが必要である。

未登録の患者は組合管掌健保および共済の本人、次いで国保に多い傾向がある。

昭和37年末登録状況と38年実態調査結果とを比較すると表5のごとくである。

もちろん半年間のずれのあることは考慮しなくてはならないが、37年末活動性として登録されていた者で実態調査により不活動性・治ゆに移された者、37年末不活動性あるいは活動性不明とされていた者のうち実態調査により活動性と判定された者などを整理して推計数を計算すると活動性患者数は84万人となる。

これが届出が励行されており、保健所における管理検診が十分行なわれていたとすれば把握されているはずの患者数であり、実態調査による推計患者数の40%にあたる。

結核患者がやや偏在するようになった今日では、結核患者管理に力を入れることにより感染源を把握し、結核減少に拍車をかけることになる。患者管理制度は発足後なお日が浅いので、まだ十分とはいえないが、それだけに改善することにより効果をあげうる可能性の多い制度である。

4. 結核の治療

実態調査結果からみると表6のごとく、既往に治療を受けた者の中に現在要医療者が少なくないことが知られる。また、菌陽性者中の薬剤耐性例は、耐性基準を現行医療基準と同一基準としたとき、既往に化療あり群に51.5%、化療なし群に10.5%認められている。ともに治療の不適性、不徹底を示すもので、正しく十分な治

表4 申告による全結核ありについての登録状況と指導区分 (昭38 結核実態調査)

自覚と登録	実態調査による判定	総数	活動性結核			不活動性、なし
			肺結核		肺外結核	
			総数	感染性		
自覚あり	総数	万人 151 (100.0)	万人 76 (100.0)	万人 22 (100.0)	万人 2 (100.0)	万人 73 (100.0)
	登録あり	97 (63.8)	56 (74.2)	18 (81.8)	1 (56.0)	(53.2)
	治療中	61 (40.2)	43 (56.6)	14 (64.2)	1 (50.0)	
	放	36 (23.6)	13 (17.6)	4 (17.6)	0 (6.0)	
	登録なし	54 (36.2)	20 (25.8)	4 (18.2)	1 (44.0)	(46.8)
自覚あり(再掲)	治療中	12 (8.3)	5 (6.7)	1 (4.9)	1 (31.0)	
	放	42 (27.9)	15 (19.1)	3 (13.3)	0 (13.4)	
自覚あり(再掲)	治療中	73 (48.5)	48 (63.2)	15 (69.2)	2 (81.0)	(32.2)
	放	78 (51.5)	28 (36.8)	7 (30.8)	0 (19.0)	(57.8)
自覚あり	関係なく	125 (100.0)	62 (49.5)	18 (14.7)	1 (1.0)	62 (49.5)

注：登録あり総数から、自覚あり登録ありを引くと、自覚なし登録ありとなる。(28万)

表5 昭和37年末結核総登録患者数と実態調査結果との比較(昭38結核実態調査) (単位 千人)

		総数	活動性結核						肺外結核	活動性不明	不活動性および「なし」と判定されたもの	
			総数	活動性肺結核			非感染性	不活動性			「なし」と判定されたもの	
				総数	I型	その他						
総数	37年登録	1,544	964	921	287	51	236	634	43	217	364	
	登録あり {登録あり {自覚あり	1,246 (1,185) [1,793]	687 {629 {206 (835)	680 {617 {197 (814)	228 {184 {39 (223)			452 {433 {158 (591)	7 {21 {9 (21)	142 — —	417 {229 {121 (350)	388 220 [608]
入院	37年登録	262	252	239	147	33	114	92	13	5	5	
	登録あり {登録あり {自覚あり	183 (177) [198]	166 {155 {7 (162)	163 {151 {4 (155)	111 {74 {1 (75)			52 {77 {3 (80)	3 {4 {3 (7)	4 — —	13 {12 {3 (15)	16 5 [21]
在宅医療	37年登録	578	522	504	110	15	95	394	18	15	41	
	登録あり {登録あり {自覚あり	426 (423) [536]	322 {288 {50 (338)	321 {281 {47 (328)	82 {64 {9 (73)			239 {217 {38 (255)	3 {7 {3 (10)	15 — —	87 {68 {17 (85)	70 43 [113]
医療なし	37年登録	506	142	134	23	3	20	111	8	62	302	
	登録あり {登録あり {自覚あり	612 (565) [1,034]	193 {177 {149 (326)	190 {176 {146 (322)	32 {46 {29 (76)			153 {130 {117 (247)	3 {1 {3 (4)	116 — —	303 {138 {101 (239)	297 172 [469]
医療不 状態	37年登録	198	48	44	7	0.8	7	37	4	135	15	
	登録あり {登録あり {判定	25 (20) [25]	5 9 (9)	5 9 (9)	0 0 (0)			5 9 (9)	0 0 (0)	8 — —	12 11 (11)	5 [5]

注：1. 登録あり中登録は登録状況を、判定は実態調査で決定された判定結果を示す。
 2. 自覚ありは、結核と申告したが未登録のものを示す。
 3. 医療なし欄の実態調査関係の数字は、自覚なし登録あり医療なしとの和を示す。
 4. () [] の数字は、すべて登録されていたとした場合の把握しうる数字を示す。総数中の () は、判定により、治癒・なしとされたものを除いた数を示す。

療が行なわれることにより結核患者数あるいは感染源は減少するはずである。結核予防法による診査協議会に指導性をもたすべきであろう。

要医療者の適応医療中外科が4%，その他の医療が5%となっており、いずれも入院治療を要するものである。その他の医療を要する者、すなわち要医療者の5%，推計数10万人中には結核病学会分類I型が4万人含まれており、また年齢階級別にみると、45~59才が1.7万人、60才以上が6.9万人となっている。これらの患者に対してはRehabilitation施設、老人ホームの療養所を必要とする。

外科療法については、次第に特殊な技術や後療法を必要とするようになってきている。

これらの点を合わせ考えると、療養所を機能的に再編成し、一般的なもの、外科治療を主として行なうもの、

重症者用のものおよび老人ホーム的なものなどの特徴をもつたものに分け、療養所群として有機的に運用することを考えるべきであろう。

従来は結核患者の治療は単に治癒させることを重点としていたが、今後は社会復帰させることまで考えるべきであり、結核対策中に回復者対策を組み入れるべきである。

また、感染性結核患者が低所得層に多い点に鑑み、従来行なわれていた医療保障の線はさらに強化し、要すれば生活保障をもちうるごとくすれば、感染源を十分隔離することが可能となり、新発生患者を減じさせようであろう。

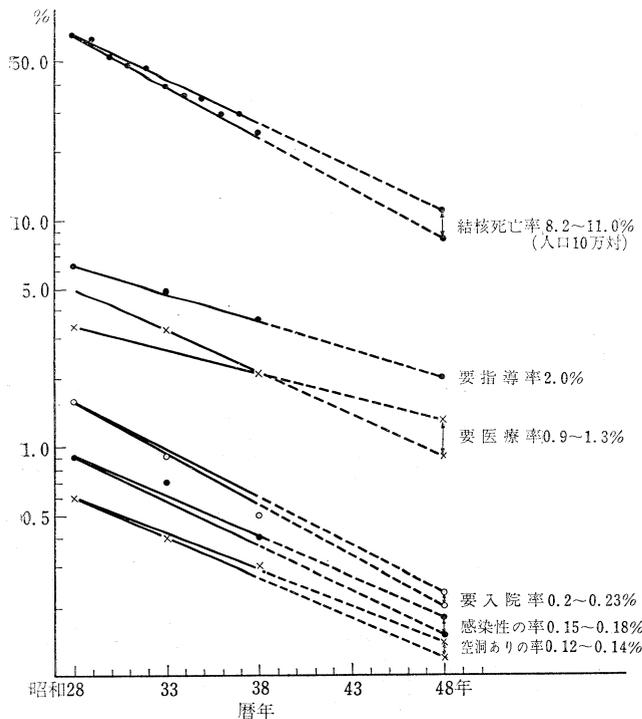
以上のごとく、現在の結核対策の精度を上げることと、能率的に運営することと、結核医療に対する保障の枠を多少拡大することにより結核減少傾向は促進させよう

表 6 市郡別、申告による既往または現在までに受けた治療別全結核指導区分 (昭 38 結核実態調査) (%)

	全			国			七 大 都 市			そ の 他 の 市 部			郡			部			
	総 数	要 医 療		要 観 察	総 数	要 医 療		要 観 察	総 数	要 医 療		要 観 察	総 数	要 医 療		要 観 察	総 数	要 医 療	
		総 数	要 入 院			要 観 察	総 数			要 入 院	要 観 察			総 数	要 入 院			要 観 察	総 数
総 数	100.0 (100.0%)	2.1 (203万)	0.5 (46万)	1.5 (141万)	100.0	3.1 (54万)	0.7 (12万)	2.1 (36万)	100.0	1.9 (88万)	0.4 (19万)	1.5 (68万)	100.0	1.8 (61万)	0.5 (15万)	1.1 (37万)			
既往 または 現在の 結核 性 疾 患 あり	100.0 (7.5%) (716 万)	16.7 (120万)	5.1 (36万)	10.4	100.0 (162万)	20.5 (33万)	6.1 (10万)	12.1	100.0 (342万)	15.0 (52万)	4.8 (15万)	10.5	100.0 (212万)	16.4 (35万)	5.5 (12万)	8.8			
外科療法のみ	100.0 (0.1%) (7 万)	5.6	—	3.7	100.0	0.7	—	—	100.0	—	—	—	100.0	12.5	—	—			
化 療	100.0 (3.2%) (307 万)	29.2 (90万)	10.2 (31万)	16.8	100.0 (76万)	32.9 (25万)	11.1 (9 万)	17.9	100.0 (146万)	26.2 (39万)	8.6 (13万)	16.9	100.0 (83万)	31.3 (26万)	12.9 (10万)	15.3			
外 科 + 化 療	100.0 (0.5%) (45 万)	21.5 (4 万)	9.3 (4 万)	26.7	100.0 (2 万)	21.3 (2 万)	8.0	26.7	100.0 (4 万)	18.7 (4 万)	8.3	24.2	100.0 (3 万)	28.3 (3 万)	12.9	32.9			
あ り	100.0 (2.7%) (263 万)	30.6 (81万)	10.4 (27万)	15.1	100.0 (67万)	34.5 (23万)	11.5 (8 万)	16.7	100.0 (124万)	27.6 (34万)	8.6 (11万)	15.5	100.0 (72万)	31.8 (23万)	12.3 (9 万)	12.7			
そ の 他 の 治 療 の み	100.0 (1.9%) (184 万)	6.0 (11万)	0.9	5.6	100.0 (40万)	7.3 (3 万)	1.0	7.3	100.0 (89万)	6.2 (6 万)	1.2	6.2	100.0 (55万)	4.8 (3 万)	0.2	3.6			
な し	100.0 (0.8%) (79 万)	10.0 (8 万)	0.8	6.3	100.0 (18万)	11.9 (2 万)	—	9.0	100.0 (30万)	9.6 (3 万)	0.4	7.0	100.0 (31万)	9.5 (3 万)	1.6	4.1			
明	100.0 (1.5%) (139 万)	7.5 (10万)	2.2	5.6	100.0 (26万)	11.3 (3 万)	3.9	5.4	100.0 (72万)	6.1 (4 万)	1.6	4.5	100.0 (41万)	7.4 (3 万)	1.9	7.8			
現 在 結 核 あり、要 医 療 治 療 中 を 除 いた も の	100.0 (0.5%) (70 万)	10.5 (70万)	2.2 (15万)	—	100.0	—	—	—	100.0	—	—	—	100.0	—	—	—			
既 往 お よ び 現 在 の 結 核 疾 患 な し	100.0 (92.5%) (83 万)	0.9 (83万)	0.1 (10万)	0.8	100.0 (21万)	1.3 (21万)	0.2	10.3	100.0 (36万)	0.9 (36万)	0.1	0.8	100.0 (26万)	0.8 (26万)	0.1	0.6			

注：(万人) は推計数を示す。四捨五入により 1 位の数字は一致しない欄がある。

図2 10年後の結核の状態



注：38年までの点は公表されている値を示す。

るものと考え。

IV わが国結核の将来

10年後に断面調査が行なわれたとして、そのときの結核の状態を予想してみよう。

図2のごとく、全結核要指導率は2.0%前後、要医療率は0.9~1.3%、感染性肺結核患者の率は0.15~0.18%、空洞ありの率は0.12~0.14%、要入院率は現在の基準を用いたとして0.20~0.23%にまで低下するであろう。

結核死亡率は人口10万対8.2~11.0の間くらいになるであろう。

登録により把握されている患者数は昭和48年末には実在する結核患者数の2/3以上となり、有病率は人口は11,000万人と仮定して人口10万対700~800となろう。罹患率は人口10万対100~200であることを期待する。

この予想は、10年後に現在より結核患者数は半減し、死亡率は1/3に低下するということであるが、10年後に期待されるこの数字は欧米のすでに結核を減少させた国にとつては、今から10年以前にすでに達した値であることを付け加えておく。

結核患者が減つたという、結核の専門家の中にさえ、結核問題はすでに解決されたと考える人がある。は

たしてそうであろうか。

結核は必ず感染者の中から発病してくる。しかし、感染者すなわち、ツ反応自然陽性者がいかなる因子により発病するかはまだ明らかにされていない。したがって、既感染者からの発病を零にすることは現在の段階では不可能である。しかも、既感染者の数はすこぶる多い。発病した場合も無自覚であることが多く、新しい感染は遮断が困難というよりは不可能な空気を媒体として起こる。

このように考えると、結核のEradicationというようなことはそれ簡単に期待しうることではない。

結核のまん延をここまで減少したのは自然の力ではない。結核対策を進めていつた多くの人々の努力の結晶であることはすでに述べた通りである。

結核対策の理論的根拠は現在といえども依然として変わっていない。すなわち、早期発見、早期治療、感染源の隔離、未感染者に対する免疫の付与である。

これにより未感染者が既感染者となることを防ぎ相対的に未感染者の数を多くしてゆかないかぎり結核のまん延にとどめをさすことは不可能である。

V 今後の結核対策の重点

豊富にもっている結核対策の手段を有効に活用することが重点となるが、治療法の進歩により個人を対象とした治療と公衆衛生の結びつきが強くなっていることを強調しておきたい。個々の結核対策の手段につきまとめると以下のごとくである。

健康診断 203万人と推計される要医療者中83万人、うち感染性15万人は自分は結核とは無関係と考えている者の中にいる。これらを早期発見するための健康診断の必要性は毫も減じていない。今後の重点は技術的には精度を上げることであり、実施面では未受診者を対象とすることである。とくに、零細、小、中企業の従業員や従来受診率の低かつた市町村の住民の健康診断が重要である。

既感染発病の因子が不明な現在、繰返し検診も必要であるが、ある程度精度の良い検診の回数を重ねればその後の検診間隔をのばすことは可能である。その余力をもつて前記の重点対象の検診を行なうことがより必要である。

健康診断というと学童生徒の検診が問題となるが、要医療者は少ないとはいえ、はじめて組織的な健康診断が行なわれる対象であること、接触面が急に広がる対象で

あることを考え、かつ健康診断を通じての教育効果を期待すると簡単には省略しえない。学童についても、1, 2, 3年生と6年生の健康診断および、中学生、高校生の卒業前の健康診断はとくに重点的に実施すべきであると考える。

定期外健康診断の最重点は結核患者家族検診であることは今さらいうまでもない。

予防接種 感染源がなお相当数あり、無自覚の感染源が少なくなく、耐性菌による感染も起こりつつある現在、BCG接種による免疫付与の効果は再認識すべきである。

予防接種の重点は感染機会の増加する時期の者におくべきである。たとえば、乳幼児、小・中・高校への入学時と卒業時の者である。とくに社会に出る、中・高校卒業生に対しては確実に行なう必要がある。結核患者家族のツ反応陰性者が対象となることはいうまでもない。

予防接種に関連して、ツ反応の実施ならびに判定技術、BCG液の取扱ひ方、BCG接種技術の練摩、向上に努める必要のあることを付言したい。

化学予防については、その効果を過信することなく、BCG接種との併用によりはじめて効果を発揮することを忘れてはならない。

結核の治療 一貫した治療方針のもとに、再発を最小限に押えうるように、耐性菌を生じさせないように治療し、身心ともに回復させることが治療の原則である。

このためには、入院および外来治療の連けいを密にし、公衆衛生の面、医療上の必要のほかには患者個人の社会生活の面をも考慮して治療に当たることが必要である。

入院治療については先に述べた療養所の専門化を考えるべきである。

結核患者管理 結核対策の原則からみて、発見された1人の患者は完全に治癒にいたるまで治療すると同時に、その周囲に対しては感染源発見または感染防止の処置を講じなければならない。この意味で結核患者管理の制度が軌道に乗るのが遅すぎたうらみがあるくらいである。今後の行政上、保健所における結核対策の重点は当然結核患者管理におかれなくてはならない。

この方法を通じてこそ結核減少の道は開けてゆくものであることを忘れてはならない。

回復者対策 結核回復者を安全に社会復帰させ、再発を最小限に止めることは、公衆衛生上、結核対策の完成上重要なことである。多くの患者については問題は少ないかも知れないが、肺機能低下者やその他の医療を必要とする患者については社会復帰についての特別な配慮を必要とする。従来、回復者対策は結核対策の外におかれていたが、治療の完成、再発防止の意味で今後は回復者対策は結核対策の鎖の中にその最後の一環として組

み込まれるべきである。

VI む す び

結核の本質は変わっていない。結核菌は非常に広い範囲にその巢をもっており、もつとも遮断しにくい空気を媒体として伝染していく。この意味で結核対策は社会共同の責任においてなされなければならない。

行政の線では実態調査結果により明らかにされた点を補う施策が必要である。一方結核まん延の格差も明らかとなつてきたのでそれに応じた重点指向も必要である。とくにまん延のまだ著しい府県および地域においては強力な対策の遂行が重要である。

化学療法を導入により結核が治るようになって以来結核問題はなんとなく解決されているかのごとき錯覚を生じているが、結核発病に関与する人間側の要因さえまだ明らかにされていない。

基礎的、臨床的研究を今後とも強力に進めると同時に結核専門家の後継者の養成が大切である。

結核減少の声とともに、結核に対する関心が薄れ、結核対策に従事する者が得られないようなことになれば結核の速やかな減少は期待すべくもない。

終りにのぞみ、この講演の機会を与えられた柳沢会長に深甚なる感謝を捧げ、日頃ご指導を賜わつた隈部座長に謝意を表し、同時に御協力を賜わつた結核予防会の同僚諸氏に感謝する。

文 献

- 1) A. Wallgren : Acta tub. scand., 28 : 3, 1953.
- 2) J. B. MacDougall : Tuberculosis (Livingstone), 1949.
- 3) V. H. Springett : Lancet, 162 : 6707, 1952.
- 4) R. C. Geary : Brit. Med. J., 4752, 1952.
- 5) E. R. Grigg : Am. Rev. Tuberc., 78-2, 1958.
- 6) F. Redeker : Handbuch d. Tbk. I. (G. Thieme), 1958.
- 7) 厚生省 : 結核実態調査 I, II, III, IV (結核予防会), 1955, 1957, 1960, 1961.
- 8) 厚生の指標 (国民衛生の動向), 昭和 29~38.
- 9) 日本における結核の現状 1954 版 (結核予防会), 1955.
- 10) 結核の現状と将来の方向 1960 版 (結核予防会), 1960.
- 11) 学校保健統計報告, 1955~1962.
- 12) 都道府県別民力測定資料集 (朝日出版), 1961~1963.
- 13) 日本統計年鑑 (総理府統計局) (日本統計協会), 1955~1962.

- 14) 国際連合世界統計年鑑（日本語版）（原書房），1955～1963.
- 15) 感染性結核患者調査委員会記録，1961～1963.
- 16) 国立療養所共同研究年報 1, 2, 1960～1961.
- 17) 国療化療共同研究班：日本胸部臨床，22—5, 1963.
- 18) 結核予防会化学療法協同研究会議：結核研究の進歩，29, 1960.
- 19) 結核予防会化学療法協同研究会議：結核，35, 36, 37, 38, 1960～1963.
- 20) R. H. Andreus : Bull. WHO 21, 23, 1959, 1960.
- 21) 療 研：日本医事新報，2052, 2061, 2064, 2069, 1963.
- 22) 国立療養所年報，1956～1962.
- 23) 結核患者管理特集Ⅳ（結核予防会），1961.
- 24) 磯部繁治（愛知県衛生部）：第 20 回公衆衛生学会口演，1963.
- 25) U. S. Department of Health : Reported tbc. data, 1962 版.
- 26) オランダ結核予防会：Tbc. Control in the Netherlands.
- 27) 御園生圭輔：病院，17—4, 1958.
- 28) " : 第 17 回公衆衛生学会シンポジウム資料集，1961.
- 29) 御園生圭輔：結核および呼吸器疾患文献の抄録速報，15—2, 1964.

I. 既治療肺結核の化学療法

座長 熊本大学 河 盛 勇 造

はじめに

本シンポジウムで取り扱う既治療肺結核とは、初回治療肺結核に属さないすべての症例を意味しており、したがって従来慣用されている再治療例、すなわち一たん化学療法を受け、これが中止されたのちに種々な理由で再開した症例のほか、初回治療としての化学療法を行なっている間に、その方式の転換を要した場合なども、包含着して論議の対象とすることとした。

このようにきわめて多数の症例に関係することであり、解決を要する問題もはなはだ広範にわたるが、各演者および特別発言者とあらかじめ話し合った結果、今回は次の4項目に重点をおいて、臨床学的、および臨床に関連の深い基礎学的な検討を行なうことを企てた。

1) 既治療肺結核に対する化学療法の効果が、初回治療例に対するそれに比して不良である現象を分析し、その原因を解明する。

2) 既治療肺結核に対する化学療法方式の検討。

3) 初回治療中の症例について、化学療法方式転換の可否および適当な方式の検討。

4) いわゆる難治肺結核に対する化学療法。

なおこれらはいずれも日常の結核臨床にそのままつながらることが多いことなどを考慮して、できるだけ全国各地の研究者の参加をえ、それぞれ特長ある臨床研究の結果から、問題の解決に近づくのが得策と思われたので、以下のごとく主演者4名、特別発言者4名を選び、報告ならびに討議を依頼することとした。

九州大学胸部疾患研究所 杉 山 浩 太 郎

I 2次抗結核剤への変換の条件について

2次抗結核剤に変換する場合に、どのような条件のもとにどのように換えたらよいかに関連して、薬剤耐性の面から考えてみる。

①まず過去の既治療、耐性例の治療成績からみると、すべての1次薬剤に耐性のため化学療法を全く中止した例よりも、耐性薬剤のみでもならぬかの化療を行なつた例のほうが悪化の割合は少なかった。なおこのさいは主としてINHが用いられている。さらに、非耐性2次薬剤を加えて使用すれば悪化の割合はさらに少なく、好転例も多くなっている。そこで2次薬としてKM, Cs, Th使用例をみると、SMとINHの2剤耐性であつたとき、その2剤を、たとえばKMとThに変換したごとき場合、また1剤耐性のときその耐性薬剤を1剤の2次薬に変換した場合をちょうど十分に換えたと考え、2剤耐性のとき1剤のみ換えた場合を不十分に換えたと考え、また2剤耐性のとき3剤変換し、あるいは1剤耐性のとき2剤変換したごときを十二分に換えたと考え、各群の3、6カ月治療の成績を学研新経過判定基準でみると、病巣の拡り1、2程度の例では十分と十二分との間には大差がないが、不十分に換えた場合は成績が前2者に劣る。しかし拡り3(C₃F等)の例では十二分に使用した

ときにもつとも良好な結果を得た。

②次に2次薬剤に変換するときの1次薬に対する薬剤耐性の基準のとり方を2通りにとつてみた場合、すなわち、われわれの常用するSM 3r 100%, 10r 10%, INH 0.1r 100%, 1r 10%の線をこえるものを耐性と考える場合と、SM 10r 完全、または10r, 100r 不完全、INH 1r 完全、または1r, 10r 不完全を耐性と考える場合と比較すると、前者の基準の時期にすでに変換が行なわれたほうが、病巣の拡り1、2の群および3の群ともに良好な傾向を示した。既治療耐性例ことに重症例では耐性発現の早期に未使用薬剤に変換が行なわれたほうがよいと考えられた。

II 二次薬 KM, Cs, Th に対する 薬剤耐性の出現について

③大多数が拡り2以上の既治療、1次抗結核剤耐性例において、KM, Cs, Thの3者およびそのうちの2者併用例の経過を追うと、3者併用では6カ月まで菌陰性率の著明な降下はないが、2者併用ではほぼ5カ月を境として菌陰性率の低下、すなわち再陽転がみられる。6カ月目に菌陽性例の排出菌のKM等の薬剤に対する感受性を治療前の菌のそれと比較すると、約45%は感受性低下、すなわち耐性上昇がみられ、耐性上昇例の約

40% は学研綜合判定の経過Ⅳであつた。

また KM, Cs, Th に対する耐性発現の難易を Regimen 別にみると, KM, Th 2 剤併用では 6 カ月後, 排菌例 18 例中 9 例に耐性上昇がみられ, その内容は KM 耐性 7, Th 耐性 2, KM・Cs 併用でも排菌 15 例中 11 例に耐性上昇, そのうち KM 耐性 10 例, Cs 耐性 1 例であつた。Cs・Th 併用では排菌 7 例中 3 例に耐性上昇, うち Th 耐性 2 例, Cs 耐性 1 例であつたが, KM・Cs・Th 3 剤併用では排菌 7 例中 2 例に耐性上昇, その 2 例は KM 耐性であつた。

すなわち, 耐性上昇は KM がもつとも顕著である。また KM を含む 2 剤併用では KM の耐性上昇が高率であるが 3 剤併用では低率である。したがつて耐性発現阻止の見地からは, KM には Cs, Th, PZA サルファ剤等のうち, 少なくとも 2 剤を用いて, 3 剤以上併用とすることが望ましいと考えられた。

⑥KM, Cs, Th のおのおのに対する耐性上昇の内容, 程度を定量培養, 集落計算法で検討し, 同時に臨床経過と対比して臨床的耐性の値を求めると, KM 耐性の発現は SM のそれと似ていて, 小川培地で検査した場合, KM 濃度 100 r/cc に小数の集落をみる程度でしばしば悪化例が出現する。また Cs 耐性は阻止濃度の上限の上昇が非常に軽度であつて, 50 r/cc 5% 以下, 30 r/cc 30~50% で悪化例がみられる。Th 耐性の発現は Cs にやや似ているが, 耐性の上限はかなり上昇する。小川培地で 50 r/cc 10%, 30 r/cc 20% でも悪化がみられるが, なお症例を集めて検討する必要がある。

III KM・Cs・Th, KM・Cs, KM・Th, Cs・Th, Cs・PZA の各 Regimen および KM・Th, Cs・PZA 各 2 剤 1 カ月交代使用の臨床的効果の比較検討

上記各 Regimen につき, 1 次抗結核剤耐性, 2 次薬未使用の, 大多数が拡がり 2 以上の例において, 1 群約 30 例として計画的に治療を試みた。各群の年齢, 治療歴, 既使用薬剂量, レ線病型, 拡り, 薬剤耐性等はほぼ同等であつたが, Cs・Th 群が年令的にやや若年に片寄つた。しかし同群の治療歴は他群より長期のものが多かつた。6 カ月後各群のレ線経過には大差がないが, 排菌の経過は KM・Cs・Th 群が優れ, 菌陰性率約 60%, 2 剤併用群は 25~40% であつた。KM・Th-Cs・PZA の交代療法は 2 剤のみ併用群と比較して大差を認めなかつた。

また別に retrospective に KM・Cs・Th を含む種々の Regimen を行なつた症例を集めて集計すると, やはり KM, Cs, Th がもつとも優れた成績を示し, 次は KM, Cs, Th 中の 2 者併用, 次は KM, Cs, Th 中の 2 者併用, 次は KM, Cs, Th 中の 1 剤とこれら以外の薬剤の

併用の順となつた。以上 2 つの集計を通じて菌陰転率からみると, KM・Cs・Th では 50~60%, 2 剤併用は 25~40%, 1 剤+他剤は 15~30%, なお Cs, Th 両集計とも比較的良好な成績を収め, Cs・PZA は他の 2 剤併用にわずかに劣つたが, 他の薬剤を使用しえぬとき, 行ないうる併用法であろうと考えられた。

IV 血中抗菌価について

上述の pro-spective な試用において, 各例の経過と, 治療中の血中抗菌価を $H_{37}R_v$ を試験株としてみると, 概括して, KM 使用群は 32~128× 非使用群は 4~8× で KM 使用群に高いが, KM 使用群, 非使用群の相互間および各群中での抗菌価と臨床経過との関連はみられなかつた。また各例の排出菌を使用しての SSAAT でも同様であつた。SSAAT の内容を分析するため, 薬剤使用前に患者が排出して菌に対する各薬剤ごとの最小阻止濃度の積を, 標準株に対する同様薬剤の最小阻止濃度の積で除して得た数をもつて, 各患者のもつ菌株の感受性指数 (指数が大なるほど感受性が低い) と考えると, 試験株 72 株中, 6 カ月後排菌陰性 24, 陽性 48 で, 排菌陽性例のうち 50% 24 例において治療開始前より耐性が上昇し, その 24 例中 22 例 (92%) は治療開始前から低感受性 (上記指数 2.1~5 以上) の例であつた。SSAAT が臨床経過となんらかの関係ありとすれば, このような自然感受性の程度如何も少なくとも一つの因子であろうと考えられた。

V 既治療結核における宿主側の諸条件について

既治療結核が化学療法に応じにくい理由を形態学的特徴以外に求めることは必ずしも容易ではない。それは, 環境的, 外的因子を除外して純粹に宿主のもつ治癒しがたさを抽出する方法の困難さにも, また現象を治癒しがたき原因として位置づけることの困難さにもあるであろう。古来体質学がこの種の問題に関心を寄せた。しかし, 形態的な体質論から機能的な体質論にいたつてもまだこの問題への接近法としては十分とはいえない。またあるいは, 結核性炎およびその経過の過程において惹起された変調を加えてさらにまた次の事態への反応を規定するというごとき流動的な立場も必要であろう。課せられた問題への直接の答はしばらくにおいて, 一応既治療例と初回治療例との相違を中心に 1, 2 の計測を行なつた。

ACTH 負荷の前後 4 日間の尿中 17OHCS を定量すると, 学研病型 B では, 主として遅延反応, 低反応 (計 83%, 正常型は 17%) に示すが, C_1 型となると, 正常型が多くなり (37%), 過剰反応型も出現する。一方 C_3 F 型では正常型はない。また経過でみると, 悪化例には

正常型はみられない。このことは各病型例のストレスに対する副腎の応答の仕方とも考えられる。

結核に特異的な抗体の存在は各種血清反応で知りうるが、病型あるいは臨床経過との関連において定量的意味づけの比較的容易なのは高橋氏反応であろう。総体的にみて既治療例の高橋氏凝集価は初回治療例より高い。また当然その凝集価は γ -グロブリン量とも相関を示す。ツ反応値も全般的に既治療例において高い。

また一方補体価は初回治療例では健康者のそれをわずかに上回るにすぎないが、既治療例ではかなり著明に高い。また補体価は総グロブリン量と相関を来す。

血清電気流動のパターンにも既治療重症例は種々の変化を示すが、ことに α_2 -グロブリンの増加、Protein bound Hexose の増加、 A/α_2 比の減少は著明である。

また血球および血漿コリンエステラーゼともに病巣の拡がりが広がるに従い低下例が多くなり、したがって臨床経過の不変および悪化も血球コリンエステラーゼ低下

例に多くみられる。

これら結核特異的および非特異的な血清蛋白、酵素等の変化に示される全身的な変調は、一応結核症の結果ではあるが、それが次に起こる結核の経過たとえば進展等における生体の応答を修飾しうることは考えられる。

しかしさらに直接的な局所的な病巣部分の条件、さらには、宿主以外の諸条件、菌の耐性、化療の状態等に左右されることも大きいであろう。たとえば一方病巣局所について1次抗結核剤による浸潤消滅の著明なものと、不著明で当然2次抗結核剤を使用すべきものとの切除肺を対比すると、主病巣壁の厚いもの、肋膜肥厚の強いもの、小血管の内膜肥厚、肺胞壁の肥厚、線維化等は消滅不著明なものに、より多い割合で見出だされる。小血管の内膜肥厚については、それが、肺動脈系、気管支動脈系のいずれに属するか等の問題もあり、いずれにしても結核性炎の結果ではあるが、少なくともその後の病巣部への化療剤の到達になんらかの障害とはなるであろう。

東北大学抗酸菌病研究所 新津 泰 孝

既治療肺結核の喀痰中結核菌が陰性化しがたい要因を分析した。対象は昭和 35, 36 年抗研入院塗抹陽性既治療肺結核患者で、PAS 毎日, SM, INH 毎日または隔日の強化3者を6カ月以上受けた130名である。この2年間を選んだのはこの年入院結核菌陰性既治療肺結核はほとんどすべてまず強化3者で治療されたからである。結核菌陰性化とは6カ月後塗抹培養ともに陰性化したことを意味する。

入院までの継続治療期間と菌陰性化との関係を見た。初回治療の続きの群では6カ月以内 66.7% でもつともよく、1年以上は 8.6% で悪い。初回治療の続きでない群では0カ月すなわち再び化療が必要となりすぐ強化3者を受けた群の 59.2% がもつともよく、次は6カ月以内の 31.6% で、7~12 月 9.1%、1年以上 10.0% で6カ月以上過ぎたものでは菌は消失しがたい。すなわち初回治療の続きと否とを問わず現在までの治療期間が半年あるいは1年と長くなっているものはその後菌陰性化する見込みは少ない。

基本型B型よりC型のほうが、拡り 1, 2, 3 の順に、F型はもつとも菌陰性化率は悪く、空洞別では Kz, Ky₃, Kx₃ をそれぞれ有するものにもつとも悪く、その他の空洞2コ以上あるもの、1コだけあるものの順に良かった。

次に喀痰中結核菌の耐性ことに INH 耐性との関係を見た。SM, PAS 耐性はそれぞれ 10r, 1r 以上完全耐性、INH も完全耐性をとつて論じた。抗研入院の未治療肺結核の直接法による INH 耐性は81名中 97.5% は 0.1r 未満であつたから、3者併用中 INH 0.1r 耐性を

示す場合は耐性の出現といえる。昭和 31~37 年7月抗研入院塗抹陽性未治療肺結核 109名に3者併用を行ない菌陰性化しなかつた12名の6~9カ月の耐性とその後菌の消長をみた。INH 0.1r とともに SM または PAS 耐性例では菌は消失しなかつたが、INH のみ 0.1r 耐性ではその後消失した例があつた。

昭和 35, 36 年入院塗抹陽性既治療肺結核の入院時耐性と強化3者による菌陰性化との関係を見た。INH \leq 0.1r 耐性群について観察した。菌陰性化率は INH 0.1r で SM, PAS または双方に耐性を示した17名では0%, INH < 0.1r で SM, PAS または双方に耐性の14名では 42.9%, INH \leq 0.1r で SM, PAS とともに感性の23名では 60.9% であつた。すなわち SM, PAS または双方に耐性のある場合、INH 耐性 0.1r 未満では菌陰性化の見込みがあり、INH 0.1r 耐性が同時にある場合は見込みはないから、この場合 INH 耐性は 0.1r を限界としたほうがよい。INH 0.1r 以上を耐性として、強化3者併用前の耐性と菌陰性化率とを比較した。INH のみ耐性の群では 46.7% が菌陰性化した。INH 0.1r 以上耐性のほかに SM, PAS または双方に耐性を示した48名中菌陰性化例はなかつた。

以上塗抹陽性患者では INH 単独耐性では 0.1r またはそれ以上でも強化3者で菌陰性化の見込みがある。SM または PAS または双方に耐性ある場合は INH \geq 0.1r 耐性の場合菌陰性化の見込みはない。

初回治療では日本式3者併用を長く続けても INH は低い耐性にどまつていることが多い。この場合 INH 0.1r を耐性とすれば、より早く菌陰性化の見込みの有

無が決定できる。

35, 36年抗研入院既治療肺結核で塗抹陰性培養のみ陽性で強化3者を受けた61名では菌陰性化率は塗抹陽性群より一般に高く、治療期間が1年以上経ても菌陰性化率は50~60%で良好であつて、塗抹陽性群と異なつていた。治療前耐性の判明していた例では耐性がないか、1剤に耐性例が多く、これが菌陰性化しやすい一因と考えられた。

塗抹陽性群、培養のみ陽性群で強化3者6カ月に菌陰性化しなかつた108名では、その後菌陰性化して退院できたものはほとんど外科療法を受けたもののみで、受けない大部分は2次抗結核薬はあまり用いられなかつたが、その後菌陰性化せず退院6, 死亡11, 2~4年後なお入院中32名という経過を辿つた。したがつて強化3者が菌陰性化しない場合、見込みない場合は他によい治療法があれば転換が望ましい。

次に既治療肺結核に対するPAS, サルファ剤(SF)併用について述べる。SM, PAS, INH 3者併用ごとに強化3者で菌陰性化しない肺結核患者にPAS, SFを投与すると喀痰中結核菌の陰性化がみられ、外科療法の前処置として合併症予防にも有効であることを提唱されたのは熊谷岱蔵先生である。(日胸, 昭36, 20, 1)抗研で最近まで3者併用について多く用いられた併用法であるのでその成績をまとめた。

23種のSFのpH7.0 Dubos培地の結核菌発育阻止濃度は20~50 γ であつたが、pH7.2のKirchner培地での9種のSFの成績では100 γ でも発育阻止はみられず、発育阻止濃度は各種条件で左右される。齊藤ら(日結, 昭31, 15, 694), 石上(京大結研紀要, 昭33, 6, 233)の観察したようにINH耐性菌の発育阻止濃度は感性菌に比べて低いことを確認した。SF服用患者の血清総合抗菌力は32倍で阻止するものと阻止しないものとあつた。血中濃度は投与後は100 γ/ml 以上で、INH感性菌、耐性菌のDubos培地での発育阻止濃度以上に達していた。H₃₇R_v感性菌およびINH耐性菌感性マウスのPAS, サイアジンの治療成績では効果を認められた。

患者の治療成績を述べる。投与法はPAS 10 γ 毎日と同時にSF 2~3 γ を毎日投与した。使用SFはSulfisoxazoleがもつとも多く、その他Sulfamethizole, Sulfadimethoxine, Sulfisomezole, Sulfamonomethoxineなどが使用された。昭和34~38年に4カ月以上PAS, SF併用を行なつた塗抹陽性既治療肺結核は132名で、175回PAS, SF併用が行なわれた。治療期間は4~6カ月でときにはさらに2~4カ月続けた例がある。175例の治療前の状態はそれ

まで1年以上治療を行なつた例が82.9%を占め、INHおよびSM, PASまたは双方に耐性の例が64%を占めていた。

喀痰中結核菌は塗抹では33.1%が一たん陰性化し、再出現例があるので治療終了時は25.7%であつた。培養では20%が一たん陰性化した。再出現例があつて結局治療中止時塗抹培養ともに陰性化していたものは175例中14.3%であつた。基本型C₃, F型は菌陰性化率が悪く、空洞別ではKy₃は悪いが、他はとくに陰性化しがたい傾向はなかつた。肺活量と菌陰性化との間に著明な相関はなかつた。

治療前の結核菌耐性と菌陰性化率との関係をみた。INH耐性との関係は(表1), 菌陰性化率はINH 0.1 r 未満もつとも低く、0.1 r 以上でも耐性度の高いほうが菌陰性化率の高い傾向を示した。すなわち試験管内実験でみたINH耐性菌ではSFの発育阻止濃度の低いという事実が臨床効果に反映しているといえる。PAS耐性1 r 未満の群は以上の群より菌陰性化率は高かつた。INH耐性とPAS耐性とを組み合わせると、INH $\geq 1.0r$ PAS<1.0 r の群がもつとも高い菌陰性化率を示した。PASだけがきいているのでないことが分かる。SM耐性との関係は耐性の低いほうが菌陰性化率の低い傾向を示した。したがつてSM, PAS, INHの耐性を組み合わせると、INHに耐性を示す群のほうが一般に高い菌陰性化率を示しており、強化3者による菌陰性化の場合と逆の関係を示した。

前述の血中濃度からすれば耐性菌、感性菌に対して菌陰性化率に差がなくてよいように思われるのに臨床効果では試験管内実験と同様にINH耐性菌にPAS・SF併用がよくきくという成績を得た。SFの抗菌力がpHその他各種の条件でかなり異なること、血中濃度は必ずしも病巣内濃度を示すものでないことなどが理由であろう。

PAS・SF併用前の3者併用の様式との関係をみると、隔日3者が菌の陰性化率はもつともよく、日本式3者これに次ぎ、毎日3者はさらにやや悪かつた。基本型に對

表1 PAS・SF併用例におけるINH耐性と菌陰性化との関係(塗抹陽性群)

INH耐性 r	観察数	塗抹陰性化(再出現例含む)	塗抹培養ともに陰性化(治療中止時)
<0.1 <0.5 0.1	26	4(15.4%)	1(3.8%)
	17	2(11.8%)	1(5.9%)
	36	11(30.5%)	4(11.1%)
≤ 0.1	79	17(21.5%)	6(7.6%)
0.5	12	4(33.3%)	1(8.3%)
1.0	39	16(41.0%)	5(12.8%)
≥ 5.0	33	15(45.5%)	9(27.3%)

しては改善 14.5%, 不変 82%, 増悪 3.5% で, 菌陰性化群に改善例多く, 陽性持続群に悪化がみられた。空洞改善 16.3%, 不変 78.8%, 拡大 4.9% であつた。菌陰性化群中には充塞例がみられたが長く続けると再び空洞となる例があつた。血沈に対しては塗抹培養陰性化群では正常化が 71.4% に対し, 塗抹陽性群は不変促進が 69.4% で逆の関係にあつた。

塗抹陰性 57 名の PAS・SF 併用成績を述べる。培養のみ陽性の群 36 名と, 培養陰性であるが 3 者併用で菌陰性化後 6 カ月以内の群 21 名である。培養陰性化が 22% である反面, 陰性化したものが PAS・SF 併用で再び陽性となつたものが 23.8% あつた。

PAS・SF 併用で塗抹培養ともに陰性化した例の予後を述べる。塗抹陽性の実人員 132 名中 33 名が陰性化し,

うち 3 名のみが化学療法だけで退院できた。2.3% という低率である。9 名は菌陰性の間に外科療法を受けたのち退院した。11 名すなわち陰性化したうち約半数は 3 者併用に切替えたらず再び菌が陽性となつた。培養のみ陽性で陰性化した 8 名中 3 名のみが PAS・SF 併用のみで退院できたにすぎない。

以上 PAS・SF 併用だけでは治療の目的を達しうることとはきわめて少ない。しかし強化 3 者のあとで行なうと菌の減少はかなりみられるから, 熊谷先生の述べられたように, 外科療法の前処置として用いられ, また TH や Ebutol などの 2 次抗結核剤併用の前に用いて菌数を減らせば, これらの併用成績もよくなることが予想され, 目下観察中である。

結核予防会結核研究所附属療養所 小林 栄 二

抗結核剤が肺結核症に奏効するための必要条件としては, 次の 3 点が考えられる。すなわち①十分な有効濃度の抗結核剤が活性のまま病巣内の結核菌に接触すること, ②結核菌の発育が阻止されるかまたは死滅すること, ③組織反応が修飾され, 修復作用が現われること, 等である。①については薬剤の吸収排泄の速度や, 非活性化等の問題が関連するが, 初回治療と既治療化療との差異を考える場合に, もつとも重要な因子となるのは, 両者の組織反応の違いに基づく薬剤透性の差異ではないかと考えて, 若干の検討を行なつた。②の問題はもつぱら, いわゆる薬剤耐性ととの関連事項にしばられるが, 演者は INH 耐性患者に対する 2 次剤の一使用法という形でこれを検討した。③の問題は臨床で, X 線所見による好転度を支配するもつとも重要な因子と考えられる。すなわち既治療化療の場合は, 変化しにくい病巣だけが, 治療対象になりやすいので, 将来の化療効果を正確に予測することがきわめて大切である。すなわち, 将来さらに変化しうる病巣と, 変化しにくい病巣とを, X 線所見上はつきり区別できれば, 化療効果を判断するうえで大いに役立つわけである。この観点から切除材料を用い, 空洞壁の性状について, 若干の検討を行なつた。

[I] 肺切除材料中に見出だされた空洞 199 例について, 組織学的検索を行ない, 空洞内の結核菌量, 空洞壁の実態, およびこれらの化療による推移を検討した結果次のような成績を得た。

①術前の菌陰性期間と, 空洞内結核菌(鏡検上)との関係は空洞の種類により異なり, Ka, Kx 型(手術直前の X 線所見で)では, 術前の菌陰性期間が長くなるにつれて, 空洞内菌量の多いもの占める割合が, 著明にしかも早期に減少し, 菌陰性例の占める割合が次第に増加する一方, 菌陰性期間の長短にかかわらず, 大体 60

%前後に常に陽性例が見出だされる。これに反し, Kd 型では, 術前菌陰性期間とはあまり関係なく, 菌 (+) の例が多く, また非空洞化例では菌 (-) 例が多い。

②鏡検上の菌成績と培養成績との関係を見ると, Ka, Kx 型では両者間に正の相関がみられるが, Kd 型では, 菌量の多少に無関係に常に 50% 程度の培養陽性がみられ, 非空洞化巣では培養陰性化の傾向が著明である。

③X 線所見による空洞壁の厚さと, 乾酪物質の量との関係を見ると, Kd 型では, 壁の厚さ如何にかかわらず, 常に多量の乾酪物質がみられ, 非硬化壁空洞では壁の厚くなるに従つて, 乾酪物質も著明に多くなり, 硬化壁空洞でもその程度は弱い, この傾向がみられる。

また非硬化壁空洞では, 壁の厚さが増加するにつれて, 肉芽も線維も増加する傾向がみられるが, 硬化壁空洞では壁が薄くともすでにこれらの発達が著明である。

④化療期間別に, 以上の所見の推移をみると菌量および乾酪物質に関しては, 化療期間に比例して減少する傾向を示すもの (Ka, Kx 型) と無関係なもの (Kd 型) とがあり, 肉芽に関しては化療 6 カ月以降大体一定となるもの (Ka, Kx 型), 無関係なもの (Kd 型), 線維層に関しては, 9 カ月以降大体一定となるもの (Ka, Kx), 次第に発達する傾向を示すもの (Kd) 等が区別された。

[II] 次に肺結核患者から摘出した肺葉を用い切除直後環流液で肺血管内の血液を駆除したのち, 肺動脈を通じて ³H 標式 INH を注入し, ミクロオートラジオグラフィにより, 薬剤の病巣内浸透状況を顕微鏡下で観察した。この実験により INH は一般に非常に迅速に病巣内に浸透することを確認した。ただしその程度は病巣の性

状により異なり、湿潤乾酪巣では中心部まで濃厚にINHの浸透しているのが認められるが、乾燥した乾酪巣になるほど浸透度が小さくなり、線維層内にはほとんどみられない。また類上皮細胞内にはよく取り入れられている反面、小円形細胞内には認められなかつた。また血管内にはINHの存在が全く認められなかつたのが特徴的である。

[Ⅲ] 次にINH耐性症例にINHを与えることの臨床的意味づけを行なうため、SM, INH 両者耐性結核菌を排出している肺結核患者に対しTH, CSをそれぞれ毎日0.5g宛併用(2者群とよぶ)した場合の効果と、この併用にさらにINHを毎日0.3g宛加えた(INH群とよぶ)場合の効果とを比較した。

治療開始後6カ月までの菌陰転率をみると(この間脱落者は両群ともゼロ)各月とも2者群に比べてINH群のほうが陰転率が高く、6カ月後では前者は45.8%(11/24)、後者は75%(21/28)の菌陰性を示した。また7カ月以降の菌再陽性化は、12カ月までのところINH群には1例もみられず、2者群には多少現われている。この成績からみると、両群の間には効果のうえで明らかに差があるものと考えられるが、この相違が被検材料の片寄りに基づく偶発の所産か、またはより本質的なものかどうかを検討するため、次のような分析を行なつた。
①被検者の性・年齢別分布状態は両群ほとんど同様である。
②既往治療との時期的関係から、初回治療に継続して本治療に切り替えられた群と、再治療群とに分けて検討しても上述と同様にINH群の菌陰性化率の高い成績

が得られた。③また治療開始時X線所見による病型別に分類し、Kz型症例だけについて検討しても同様な成績が得られた。④また治療開始時に患者の排出していた結核菌の菌量別、INH耐性度別、オキシダーゼおよびペルオキシダーゼ反応成績別に、おのおの両群の菌陰性化率を比較したがいずれの場合でもINH群のほうが菌陰性化率の高い傾向を示した。さらに治療開始時の菌に対するSSAAT成績別に検討しても、同様な成績が得られた。したがってINH群の優位性はかなり本質的な現象と思われる。

一方INH耐性結核菌感染マウスにSM, THを単独または併用で与えた場合の効果と、そのおのおのにINHを併用した場合の効果とを比較検討したが、肺内の肉眼病変の程度、肺内の生菌数、比肺重のいずれの観点から検討してもINH併用群のほうが非併用群に比べて明らかにより有効であつた。

以上の成績からSM, INH両者耐性例に対する治療としてはTH・CSの2者併用よりも、これにさらにINHを加えたほうが、より効果的であると結論できる。

終りに本研究のため貴重な資料をいただいた予研駒井アイソトープ室長、富士フィルム研究所および研究資料を提供していただいた北里研究所ならびに協同研究にご参加いただいた静岡県立富士見病院、中原原病院、保養園および絶大のご援助をいただいた結核予防会の各位に対し深甚の謝意を表します。

主として「各種併用方式の効果の比較」に関する基礎的・臨床的検討

東京大学伝染病研究所内科 福原 徳 光

研究目標

既治療肺結核の化学療法に関する問題のうち、「各種併用方式の効果の比較」に重点をおいて、基礎的および臨床的に検討を行なつた。

研究方法および成績

1. マウス実験的結核症に対する各種併用方式の効果の比較

マウスはdd系、菌は牛型TC₆₀株(0.1mg)を使用し、治療は感染平均10日ころから、3~5週間行なつた。抗結核薬の投与量と投与方法については、これは併用効果を批判する場合の大きな要素であるので、種々検討した結果、大体において、ヒトの場合の投与量からマウス体重に換算した量を毎日投与し、またヒトの場合の投

与方法に準じSM, KM, CMは筋注、ほかのものは経口投与した。(こうして投与した場合のマウス血液総合抗菌活性はヒトの場合とよく似た活性を示していた)。

薬の略記号, 投与量, 投与方法

SM — S	0.4 mg	筋 注
KM — K	0.8 (0.4)	”
CM — CM	0.4	”
INH — H	0.1	経 口
PAS — P	4.0	”
TH — T	0.2	”
EB — E	0.6 (0.4)	”
CS — C	0.2	”
DAT — D	2.0	”
SF — I	0.8	”
PZA — Z	0.8	”

A. SM・INH・PAS 併用と KM・TH・CS 併用の比較

第2次抗結核薬の種々な組合せの中で、Standard となるべき組合せとして、現在再治療の場合の代表的組合せと考えられている KM・TH・CS 方式を選び、この方式と他の種々の組合せ方式を比較するまえに、この方式が初回治療の代表的組合せである SM・INH・PAS 併用の効力と比べて同等かあるいは劣るものかをはつきりさせるための実験を施行した。

まず、この実験におけるマウス血液総合抗菌活性を両方式間で比較すると、H₂株(感受性株)を用いていわゆる SSAAT の術式に準じた血清稀釈法で検査した場合は大差はみられなかつたが、Kirchner 寒天培地を用いた拡散法では SM・INH・PAS 投与1時間後の血清の阻止力は KM・TH・CS の場合よりはるかに強力であつた(図1)。透過しやすい INH の影響が多分に関与しているのではないかと考えられる。

さて、こらいう投与量と投与方法でマウス実験の結核症を治療した場合の臓器定量培養成績では、両群の集落

図1 併用投与後のマウス血液総合抗菌活性 — 拡散法 —

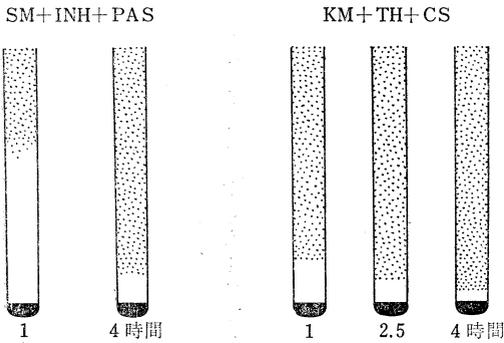


図2 SM+INH+PAS と KM+TH+CS の抗結核作用の比較

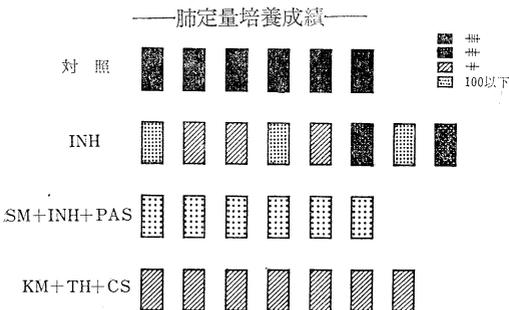
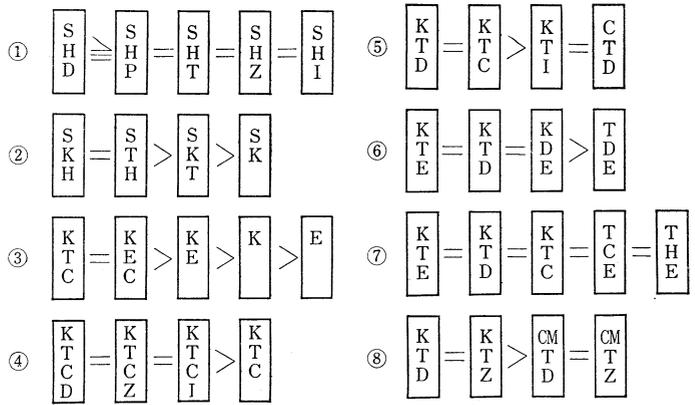


図3 各種組合せの抗結核作用の比較

—マウスの主として臓器定量培養成績より—



数の間にかなりはつきりした差が認められた(図2)。すなわち、KM・TH・CS 併用は SM・INH・PAS 併用よりも効力が劣るのではないかと考えさせられる結果であつた。

ところで、こういう動物実験においては、当然、実験条件の違いによつて、いろいろな成績が出てくる可能性がある。また、動物実験の成績をそのまま臨床に直結させることには慎重でなければならない。しかし、SM・INH・PAS 併用と KM・TH・CS 併用の効果の比較に関する臨床的検討がなされていない現状では、これは一つの参考となるデータではないかと思う。

B. その他の各種組合せの比較

当初の目的は、いろいろな組合せの中で、飛び抜けて優秀なものではないであろうか、それをさがし出すことが目的であつたが、現在までのところ、とくに傑出した組合せは見出だせそうにもないし、また比較的強力な薬同士を組み合わせた場合は、むしろ大きな差は出ないのである、という印象を受けている。

図3は、時期を違えて行なつた8つの動物実験成績をそれぞれまとめたものである。このうちから、強いて2, 3の傾向をとりあげるとすれば、2者併用よりも3者併用が、3者併用よりも4者併用が強力であること、INH が含まれていると強力であること、KM を含まない組合せはやや弱いこと、CM は KM よりもやや弱いようであること、などの諸点であると思われる。

ここに採用した組合せ以外にもなお多くの組合せが考えられる。今後さらに検討したい。

2. 各種組合せ同時投与後の血液総合抗菌活性の比較

ヒトに各種組合せで薬を同時投与し、1・4・6時間後に採血し、その血清を Dubos 培地で倍数稀釈し、これに薬剤感受性結核菌 H₂株の一定量を混合して培養し、1週後に、何倍稀釈まで菌が完全阻止されているかを判定して、各種組合せの間の血液総合抗菌活性を比較した。

— 特別発言 1 —

難治肺結核に対する INH 大量療法の検討

北海道大学山田内科 長 浜 文 雄

研究の目的

いわゆる難治肺結核患者に INH 15mg/kg 頓用時の該患者血清総合抗菌力検査上「有効」、「やや有効」および「無効」と判定された症例ならびに患者より分離した種々の INH 耐性結核菌による感染動物について INH 大量療法の効果を検討した。

I. 臨床成績

(1) 被検症例：道内療養所および病院入院中の、過去に 2 クール以上の化療をうけ、主として広範空洞型で、SM 10 γ /cc 完全耐性菌を喀出する 99 例を対照とした。その NTA 分類では重症 78, 中等症 21: 喀出菌の INH 耐性度は感性 5, 0.1 γ /cc 完全または不完全耐性 37, 1 γ /cc 完全または不完全耐性 37, 10 γ /cc 完全または不完全耐性 20 例であつた。

(2) INH 大量投与方法：(A) : INHG 4.5+Sulfamethizole 3.0+Pydoxal 2.0(35 例) (B) : IHMS 3.0+Sulfamethizole 3.0+Pancal-G 2.0 (46 例) (C) : IHMS 3.0+PAS 10.0+Pancal-G 2.0 (18 例) の 3 群に分け、被検者の身長、体重の多寡にかかわらず同一量とし、一日 2 回に分服、連日 6 ヲ月間投与した。

(3) 血清総合抗菌力検査法：月居氏の重量法を用いた。

(4) 治療成績：治療 3 群間の血清総合抗菌力と喀出菌の消長、胸部 X 線所見、体重、血沈、体温、咳嗽、喀痰、食欲等に対する治療効果には推計学上の有意差をみない。血清抗菌力の有効度と菌の消長および胸部 X 線所見改善例について：(イ)塗抹改善例：抗菌力の「有効」30 例中 20 (68%)、「やや有効」19 例中 8 (43%)、「無効」50 例中 9 (18%) で 3 者間に有意差をみた。(P<0.1~0.01)。(ロ)培養陰転例：抗菌力の「有効」30 例中 15 (50%)、「やや有効」19 例中 3 (16%)、「無効」50 例中 1 (2%) で前 2 者間に有意差をみた。(P<0.05)。(ハ)胸部 X 線所見改善例：抗菌力の「有効」例中 8 (27%)、「やや有効」例中 3 (16%)、「無効」例中 2 (4%) にみられ、「有効」および「やや有効」例と「無効」との間に有意差をみた。(P<0.01)。

(5) 副作用：全体の 35% に胃障害を訴えたが、治療 3 群間に有意差はなかつた。(A)群に咯血。血痰をみた例がやや多かつた。(P<0.05)。

II. 動物実験

(1) 使用菌株および菌接種法：患者より分離した 10 株 (内訳：INH 0.1 γ 完および不完全耐性 8 株、その喀

出患者の血清抗菌力は INH 5 mg/kg に全例無効、15 mg/kg に 3 例有効、および 1 γ , 10 γ 完全耐性株各 1, ともに 5 mg/kg に対する抗菌力有効) および対照株として薬剤感性株 2, 計 12 株を用い、その生食水菌浮游液 (1% 小川培地に 3~4 週間培養株) を海狸には 1/100 mg を下腹部皮下に、マウスには 1 mg を尾静脈内に接種した。

(2) INH 投与方法：12 株のおのおのに対して対照、INH の普通量および大量投与の 3 群に分け、各群それぞれ CF₁ 系マウス 10 匹宛、海狸 6 匹宛をあて、INH 生食水液を、海狸には菌接種後 3 週目より 5 週間毎日 5 mg/kg および 15 mg/kg を皮下注射し、マウスには菌接種翌日より 3 週間連日 1 mg/kg および 5 mg/kg を皮下注射した。

(3) 効果判定法：海狸では菌接種 8 週目に屠殺剖検して各リンパ腺、諸臓器の肉眼的病変程度をヒストグラムとし、さらに脾の菌定量培養を加えて効果を判定し、マウスでは菌接種翌日より経日的に死亡数を数え、平均生存日数 (ST₅₀) を比較した。

(4) 実験成績：(イ)海狸実験：INH 0.1 γ 耐性の 4 株および 1, 10 γ 耐性の各 1, 計 6 株では、それらの対照群のヒストグラムおよび生菌数の上から明らかに弱毒菌と判断された。このうちの 5 株では大量治療群のヒストグラムは対照および普通量治療群に比べてやや有効と思われた。その他の 4 株中では血清抗菌力検査上 15 mg/kg 有効の 1 株および無効の 3 株による病変および生菌数のうえで大量治療は有効で、普通量治療の効果をはるかに凌駕した。(ロ)マウス実験：INH 0.1 γ 耐性の 8 株ともに患者血清抗菌力の 5 mg/kg に無効の成績に一致して、普通量による ST₅₀ の延長をみなかつたが、大量治療では抗菌力 15 mg/kg 「有効」の 3 例中 2 および「無効」の 5 例中 1 に ST₅₀ の明らかな延長を認めた。1 および 10 γ 耐性の 2 株はともに弱毒性であつたが 0.1 γ 耐性菌でマウスに弱毒と思われたものはなかつた。(ハ)動物実験の総括：① INH 0.1 γ 耐性菌感染動物に対する INH 普通量治療は有効ではなかつた。このことは INH 0.1 γ 耐性菌喀出患者の血清総合抗菌力の多くが INH 5 mg/kg で「無効」であつたことと一致し、INH の臨床的耐性限界を 0.1 γ /cc とする妥当性を示唆している。② INH 0.1 γ 耐性菌でも海狸に対して弱毒のものがみられた。③ INH 大量治療はその普通量で無効の感染動物に対して非常に有効であつたが、臨床成績と

異なり、当該患者血清総合抗菌力との相関性は明らかではなかつた。このことは患者血清中に INH の抗結核菌作用を弱めるなんらかの要因（拮抗物質？ または生体内環境？）ができてゐることを示唆している。

結 び：難治肺結核治療上 INH 15 mg/kg の大量治

療法は 5 mg/kg の普通量治療では期待できなかつた菌陰性化に対して有効であり、とくにその菌陰性化は患者血清総合抗菌力の効果とよく一致した。またこの INH 大量療法の有用性は動物実験でも裏付けられ、本療法は難治肺結核患者の治療法として用うべき方法と考える。

— 特別発言 2 —

京都大学結核研究所 前 川 暢 夫

さきに座長が述べた4項目のうち、私は化学療法方式の転換に関連して行なつた動物実験の成績と、既治療例に対する治療方式の効果を検討した私たちの教室の臨床成績とについて報告する。

まず初回治療中の治療方式の転換については肺結核症の治療目的の第一段階が喀痰中の結核菌を培養陰性化させることにある以上、私たちの多くの努力がこの点に向けられていることも当然であるが、治療中に喀痰中結核菌が陰性化した症例に対して治療方式を変えることの意味を臨床的に検討することは非常に重要かつ困難な問題である。私たちはこれに関して現在報告できるような臨床成績をもたないので動物実験で次のような観察を試みた。

すなわちモルモットのの前眼房内に人型結核菌 H37 Rv 株を接種し、進展してくる結核性病変を対象として SM, PAS, INH および Sulfisoxazole の4剤毎日投与を8週間続けてかなり病変が改善されたのちに、治療群の動物を2分して、1群はそのまま SM, PAS, INH および Sulfa 剤の併用投与による治療を続け、他の1群には KM, CS, TH, d-EB および o-Aminophenol の methansulfonate である SOM の5剤毎日投与による治療に切り替えて爾後の病変の経過を観察した。

このようにして治療第8週の終りに治療方式を転換した群と、そのまま最初の治療を続けた群との前眼部病変のその後の経過をみると、第16週までの観察では治療方式を転換した群のほうが転換しなかつた群に比べて病変がなお好転する傾向が明らかに認められた。

もちろん、この実験の成績をただちに臨床に持ち込むことはできないが、多少の参考にはなりうるかと考えている。

なお、第16週の終りに治療を中止して各群の動物を屠殺剖検し、各臓器の肉眼的病変および臓器内結核菌の定量培養を行なつたが、治療を加えた2群の間に著明な差を認めることはできなかつた。

次に私たちの臨床成績について報告する。SM, PAS および INH による治療を長期間施行してなお喀痰中結核菌が培養陰性化せず、外科的療法の適応もない症例が近年次第に増加して、このような症例に対する治療は非

表1 比較した治療方式

1.	CS 毎日 0.5g+SOM 毎日 4.0g
2.	KM 毎週 3.0g+CS 毎日 0.5g
3.	KM 毎週 3.0g+CS 毎日 0.5g+SOM 毎日 4.0g
4.	KM 毎日 0.7g+CS 毎日 0.75g+SOM 毎日 5.0g
5.	KM 毎日 0.7 g+CS 毎日 0.5g+SOM 毎日 3.0g +TH 毎日 0.3 g+d-EB 毎日 0.5g

常に困難な課題の一つであるが、私たちはこのような症例に対する治療の強化に関して種々の治療方式による菌陰性化率を検討してきたので現在までの成績の概略を報告する。

比較した治療方式は表1に示すように、2および3の方式では KM は週 3g 投与であるが、4および5の方式では KM 0.7g 毎日投与であり、4では CS を毎日 0.75g 投与し、5では 1314 TH および d-Ebutol を加えた5剤併用という風に番号の多いほど強力な方式である。

これらの方式による喀痰中結核菌培養陰性化率をみると、表2に示すように学研病型でF型およびCKz型(上段)と、その他の主としてC型との間には当然のことながら大きな差がみられる。すなわち、FおよびCKz以外の例では KM-CS-SOM 併用およびそれ以上の方式によれば全例に陰性化を認めるのに対して、FおよびCKzでは CS-SOM および KM-CS の2者併用で 38% 前後 KM 週 3g-CS-SOM の併用で 46.4%、KM 0.7g-CS 0.75g-SOM 5g 各毎日投与の強力な方式でも 57.1% と次第に陰性化率は高まるがなお比較的低い値である。ところがこれに 1314 TH および d-EB を加えた、現在のところもつとも強力な方式と考えている方式では、例数が少ないが6カ月の観察で 93.8% に陰性化をみるという非常に優れた成績を得た。

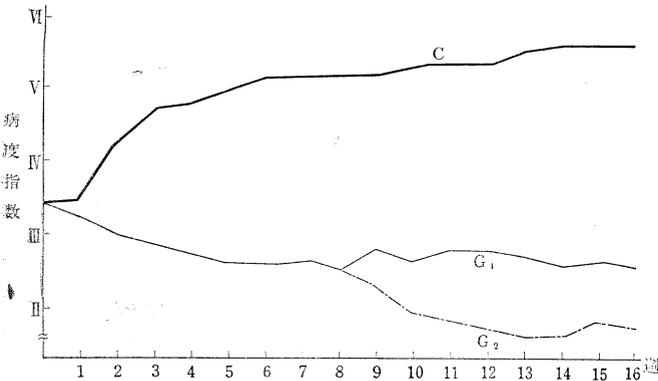
このような高率の陰性化がはたしてどのくらいの期間維持できるか、つまり喀痰中結核菌の再陽転がどの程度に認められるかが重要な問題であろうが、今後できるだけ長期間にわたつて観察したいと考えている。

ただ、すでに報告したように初回化学療法の強化に関

表2 結核菌培養陰性化率

病型	方式	CS-SOM	KM-CS	KM-CS-SOM	強力 KM-CS-SOM	KM-CS-SOM-TH-d-EB
	月	(4)	(6)	(6)	(6)	(6)
F+CKz	例数	44	33	25	35	16
	%	38.6	36.4	46.4	57.1	93.8
その他 (主としてC)	例数	14	14	12	10	5
	%	50.0	71.4	100.0	100.0	100.0

モルモット前眼部結核性病変の経過



C: 対照
 G₁: SM 14 mg/kg + PAS 140 mg/kg + INH 12 mg/kg + SI 40 mg/kg 16週
 G₂: SM 14 mg/kg + PAS 140 mg/kg + INH 12 mg/kg + SI 40 mg/kg + KM 14 mg/kg + CS 10 mg/kg + INH 6 mg/kg + SOM 60 mg/kg + d-EB 15 mg/kg 8週

する臨床試験において私たちは化療方式を強化するほど短時間で菌が陰性化し、かつ菌の再陽転もほとんど認めない成績を得ているので、これと比較して既治療例ではどうであるかという興味と期待をもっている。

ともかく、このように高い陰性化率を得たので、この5者併用方式の症例についてそのX線所見を検討したところ、案外に好影響を認めた。ことに初回強力3者併用の場合と比較すると、基本病変の改善率はやや劣るが、硬化壁空洞の経過では遜色のない改善率を示していた。

臨床上注意すべき点は多くの抗結核剤を同時に併用し、あるいは個々の薬剤を増量することによる副作用であつて、CSを1日0.75gとすればかなり副作用が増すこと、およびd-EBの投与量が多ければ相当な率に眼に対する副作用を惹起することを認め、1314THを含めてこれらの薬剤投与方法に関して種々の考慮を払っている。

臨床検査のうえで血液所見には特別な変化はなかつたが、BSP値ではKM 0.7g毎日、CS 0.75g毎日およびSOM 4g毎日併用投与を行なつた症例に悪化を認めるものがやや多かつた。

以上、私は化学療法方式の転換に関して行なつた動物実験の成績と、結核再化学療法の種類方式による菌陰性化率を検討し、KM 0.7g毎日、CS 0.5g毎日、SOM 3g毎日、1314 TH 0.3g毎日およびd-Ebutol 0.5g毎日の5剤併用が非常に優れた菌陰性化率を示し、X線所見の改善率もかなり優れている成績を得たことを報告した。

— 特別発言3 —

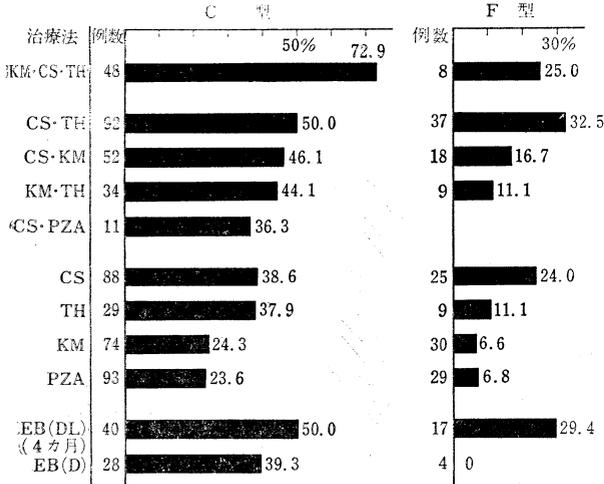
大阪府立羽曳野病院 桜井 宏

1次抗結核剤の治療効果の限界を、病型、空洞の性状、耐性の面より検討し、既治療例における2次抗結核剤の種々の併用療法の効果を比較検討した。

(1) 初治療菌陽性502例にSM, PAS, INHの各種併用療法を6カ月間行なつた結果、無空洞例ではほとんど全例に菌陰転がみられたが、有空洞例ではF型、ついでC型、A₃, B₃に菌陰転率は低く、空洞別にみるとKz, Ky₃では80%以上、Kx₃, x₂, y₂では50%以上、Kc, d₂, x₁, a₃では約40%に菌陽性持続し、菌陽性例のうち非硬化壁空洞例では22%、硬化壁空洞例では70%にSM, INHの1剤以上に耐性がみられた。菌陽性例に対してさらに6カ月間SM, PAS, INHの各種併用療法を

続行した83例のうち、非硬化壁空洞例では40例中26(65%)に、硬化壁空洞例では43例中10(23%)に菌陰転がみられ、このうち3剤併用を行なつた53例についてSM, INH耐性との関係を見ると、硬化壁空洞例では1剤以上に耐性があつた場合、非硬化壁空洞例では2剤に耐性が生じた場合は菌陰転はほとんど認められなかつた。また再治療265例における3剤併用の効果と耐性、空洞の間にも同様の成績が得られた。以上の成績から1次抗結核剤による菌陰性化は空洞の性状および耐性の有無に密接な関係を有し、その効果の限界をこえる症例に対してはより強力な初回治療が必要である。初回治療にSM連用INH・PAS、これにCSまたはTHを

C, F型における2次抗結核剤療法による菌陰転率



加えた4剤併用を行なった成績では、従来の3剤併用に比してより高い菌陰転率が認められ、今後検討する価値のある方法と考えられる。

(2) 再治療 C, F型における2次抗結核剤各種併用療法の菌に対する効果を比較した成績は図のごとく、C型ではKM・CS・TH 3剤併用がもつとも有効であり、ついで2剤併用、1剤投与の順となり、2-2'-(Ethylenediimino)di-1-butanol (EB) はDL体(1日2.5g) 4ヵ月、D体(1日1.0g) 6ヵ月治療により40~50%の菌陰転率を示したが、EB使用例は他の2次抗結核剤既使用例が多くその効果はより高く評価されるべきであろう。全般にCSを含む治療法に菌陰転率が高い傾向が認められた。F型においてもEBおよびCSを含む併用療法で30%に近い菌陰転率がみられた。

多くの症例では空洞が残存するにもかかわらず菌陰転がみられ、また菌陰転の大部分が治療2ヵ月以内にみられ5ヵ月以後にはほとんど認められなかつた。

2次抗結核剤の耐性については未解決の問題も少なくないが、小川培地を用い各薬剤未使用例における耐性菌

の分布より臨床耐性の限界をKM 100r, CS 50r, TH 50r, EB 5r/ccとして各薬剤の使用期間と耐性出現との関係を見ると、KMでは4ヵ月後で46%、7ヵ月以後は82%が耐性例となり、CSでは4ヵ月後に26%に耐性例がみられたがその後は増加せず、また50r以上の耐性菌はきわめて少なく、THは未使用例にも11%に耐性例がみられたが2ヵ月後には40%に増加しその後もわずかながら増加の傾向がみられ、EBは4ヵ月後には約1/3に耐性が生じたが本剤の耐性上昇はそれほど著明ではないようである。

またKM, CS, THの各1剤使用よりも2剤または3剤併用の場合に各薬剤の耐性出現は少なかつた。

2次抗結核剤6ヵ月治療により菌陰性化したのうち、さらに6ヵ月間経過を終えた136例のうち54例(40%)に菌再陽転がみられたが、治療別にみるとKM・CS・TH 3剤併用例に再陽転は少なく、また治療終了時に空洞が消失したものでは5%、菲薄化したものでは18%、不変または縮小したものでは48%に再陽転がみられた。ひき続いて行なわれた化療との関係を見ると、KM, CS, THのいずれかが未使用で、かつそれらを含む療法を行なったものでは13%、同じ治療をさらに6ヵ月間継続した場合は26%、既使用のINH, PAS, SF等に変更したものでは52%に再陽転がみられた。

以上の成績からC, F型における2次抗結核剤併用療法ではKM・CS・TH 3剤併用がもつとも効果があり、EBを含む併用法もまた有効と考えられ、菌陰転、耐性出現の時期よりみて、4ヵ月後に菌陰転をみない場合は他の治療法に変更すべきであり、また菌陰転例では空洞が残存する場合は再陽転を防ぐために強力な化療の続行が必要であると考えられる。

— 特別発言4 —

名古屋大学医学部 山本正彦

① 化療中止後悪化例に対する化療効果の検討

既治療肺結核に対する化療効果が初回治療に劣る理由の分析の一方法として、化療中止後悪化例に対する化療効果を検討した。

対象は6ヵ月以上化療を行ない化療中止後3ヵ月間以上経過した後悪化し再び6ヵ月以上の化学療法を行なった137例である。対象の平均前化療期間は22.1ヵ月、化療中止期間は28.3ヵ月であり、ほぼ半数は中止期間

中健康管理を受けていた。悪化前病型はCまたはD型が51例、有空洞例は23例であつたが悪化時には77例が有空洞例であつた。また悪化時排菌をともなつた例は48例で全例の1/3であつた。

悪化前よりみた悪化例の再治療6ヵ月後のXP改善度はかなり不良であり、洞なし群(60例)は改善(悪化前よりさらに改善の意味)5%、不変(悪化前までに改善)28.3%悪化(悪化前までは改善せず)66.7%であり、

洞あり群 (77 例) では改善 3.9%, 不変 5.2%, 悪化 90.9% でありほとんどの例が悪化前までには改善しなかつた。また 6 カ月後の菌陰転率は 49 例中 53.0% でかなり低率であつた。

しかし悪化病巣のみの再治療 6 カ月後の化療効果を悪化時に比較してみるとかなり良好であり、新陰影出現のうち洞なし B 型群 (37 例) では中等度改善以上を示したものは 73.0% であり、非硬化空洞大きさ 1~2 群 (15 例) では 60% であつた。一方悪化病巣のうちでも陰影増大例の場合は洞なし B 型群 (25 例) では 40%, 非硬化空洞大きさ 1~2 群 (18 例) では 22.2% の中等度改善を示した。しかし空洞拡大群 (13 例) では中等度以上を示したものはなかつた。つまり悪化病巣のみの化療効果はかなり良好であり、とくに新陰影出現群ではとくに良好と思われた。

悪化後使用薬剤と悪化病巣の化療効果の関係は悪化前未使用薬剤を使用した群は悪化前使用薬剤のみを使用した群より化療効果が良好であつた。また悪化時排菌群は非排菌群に比して化療効果が悪い傾向にあつた。中止期間中なんらかの管理を受けていた群は管理を受けていなかった群に比してやや良好であつた。

悪化例のうち新陰影出現例については初回治療例中より同じような background factor (年令・入院外来別, 基本病型, 拡り, 空洞型, 空洞の大きさ, 排菌, 耐性, 併用薬剤数) を有する例を選び 58 組の matched pair をつくり新陰影部分のみの 6 カ月の化療効果を比較した。その成績は新陰影出現群では中等度以上改善 62.1% 軽度改善 27.6% に対して初回治療例では、中等度以上改善 55.2%, 軽度改善 32.8%, また有空洞例のみをとり出してみても両群とも中等度改善 (21 例) 23.8%, 軽度改善 47.6% であり、両群の間に大きい差はみられなかつた。すなわち再治療においても悪化例のうち新陰影出現例については初回治療とほぼ同程度の化療効果が期待され、既治療例の化療に対する反応の悪さのうちには病巣の性状によるものがかなりあるのではないかと考え

られた。

② 初回 SM·PAS·INH 6 カ月併用後 SM·TH·CS·INH 4 者併用を行なう研究

初回治療中の化療方式の変換に関する研究の一つとして SM·PAS·INH 6 カ月併用後なお空洞残存かつまたは排菌持続せる症例に PAS のかわりに TH·CS を使用する SM (2/W)·TH (0.5/D)·CS (0.5/D)·INH (0.5/D) 4 者併用療法を行なつた。

対象は昭 37.10~38.1 の 3 カ月間に入院した有空洞, 排菌例のうち 6 カ月間 SM·PAS·INH 併用後なお空洞残存かつまたは排菌持続せる 30 例である。このうち 2 例は副作用のため投薬中止し他の 1 例は事故のため退院, 6 カ月間治療したものは 27 例であつた。この 27 例に対して, 初回治療後 1 年間 SM·PAS·INH 併用を行なつた症例より, 年令, 治療前病型および排菌の有無, 3 者併用 6 カ月施行後の病型および排菌の有無を match した 27 例を抽出し両群の化療効果を比較した。

菌陰性化率については 27 例中 17 がはじめの 6 カ月間の SM·PAS·INH 併用療法で陰性化した。残りの 10 例については SM, TH, CS, INH 群は次の 6 カ月で 8 例 (80%) に菌陰性化したのに対して, 対照の SM·PAS·INH を続けた群では 2 例 (20%) のみが菌陰性化したのみであつた。

XP 改善度ははじめの 6 カ月までは両群 (27 例ずつ) とほとんど同じであつたが (2 次剤使用群は中等度改善なし, 軽度改善 15 例, 対照群は中等度改善なし, 軽度改善 14 例) 次の 6 カ月後には 2 次剤使用群は中等度改善 8 例, 軽度改善 15 例に対して 2 次剤を使用しない対照群では中等度改善 1 例のみ軽度改善 17 例で, 2 次剤使用群に中等度改善の多いのが注目された。また空洞型別に分けてみると初回入院時非硬化かつ多房多発または巨大空洞のあつた例ではとくにその差が大であり, このような病型のものには早期から 2 次剤を併用することが望ましいと考えられる。

— む す び —

河 盛 勇 造

1. 既治療肺結核に対する化学療法方式

既治療例には, 1 次抗結核薬耐性症例が多い実状から, 各演者ともに 2 次抗結核薬投与方式の検討に, 報告の重点がおかれた。

福原氏は動物実験および臨床経験から, KM·CS·TH の 3 者併用の優位性を示したが, 杉山氏もこれら 3 者の併用が, このうちの 2 者併用, またはその 1 つと他種薬剤の併用より優れていることを述べている。

これらの報告に対して, 桜井氏も喀痰中の菌陰転率からみると, KM·CS·TH の 3 者併用が, もつとも有利であつたと追加し, 新津氏も動物実験および臨床成績のいずれにおいても, この 3 者併用が良効を呈したと述べた。

しかし福原氏が追加したとおり, これらはいずれも, “現段階においては” ということであつて, 今後新しい有力な 2 次抗結核薬の出現により, さらに優れた組合せ

が得られる可能性が多い。

すでにこのシンポジウムでも Ethambutol (EB) の抗結核効果に関する研究成績が示された。すなわち小林氏は SM・INH 耐性の症例のうち、TH・CS または TH・CS・INH 投与 6 カ月でもなお菌陰転をみなかつた 13 例に、EB・KM の併用投与を行なつた結果、1 カ月後に 6 例、4 カ月後に 9 例に陰転を認めたとし、桜井氏も EB 1g の内服は副作用を認めず、しかも他の 2 次抗結核薬使用によつても菌陰転をみなかつた例で、相当高い菌陰転率を得ることを報告した。新津氏も動物実験によつて、EB と KM 併用の有効性を認めた。

すなわち現在はお、新しい 2 次抗結核薬の併用方式が、検討されつつある段階と言えよう。

このような 2 次抗結核薬を、一時にすべて用いてしまうのがよいか、あるいは 1 剤宛順次に加えていくのがよいか、について、喀痰中の菌陰性率を指標にして比較すると、同時に併用するほうが有利であることが、山本氏、桜井氏から述べられた。しかしこの点については、今後なお検討する余地があり、将来の外科的療法を考慮すると、手術時に使用しうる薬剤を確保しておく必要も考えられる点で、意見の一致をみた。また副作用の面にも注意を要し、前川氏は先に述べた多剤併用法でも、副作用軽減のため、種々な試みをしているが、このうち TH の少量分割投与方法が、はたして治療効果のうえにどんな結果をもたらすかについては、なお検討中であると追加した。

次にこれら 2 次抗結核薬使用の対象となる 1 次抗結核薬耐性症例の選択にさいして、INH 耐性の基準をどこにおくべきかについて、新津氏および長浜氏は、異なつた方面からの分析の結果、ともに 0.1 r/cc 以上をとるのが妥当であることを報告したが、杉山氏もこれに賛意を表した。すなわち INH 投与中に、0.1 r/cc 耐性菌を証明した場合には、2 次抗結核薬使用を考える必要があると思われる。

小林氏は種々な化学療法を施した症例の切除肺病巣から、INH および SM 耐性菌の検出頻度を調べた結果、INH 0.1 r/cc 不完全以上の耐性菌は、SM 耐性菌よりもはるかに高率に検出され、しかもこれは術前喀痰中における INH 耐性菌証明の有無に関せず、ほぼ同率を呈することを示した。

一方 INH 耐性例に対して、2 次抗結核薬との併用のもとに INH を投与すると、2 次抗結核薬のみの場合よりも、優れた治療効果を得ることを、小林氏が報告したが、同様な成績は当日午前一般演題に対する追加として、東京医歯大犬淵内科からも述べられた。また河盛氏は、INH 耐性菌感染マウスに対して、EB の単独投与よりも、EB と INH の併用が、より良好な効果を呈することを述べた。

このような現象は、結核化学療法の臨床にはなほ重要なものであり、今後の研究の進展が期待される。

2. 初回化学療法中の投与方式の転換

化学療法中に耐性菌が証明された症例において、耐性となつた薬剤のみを変更するのがよいか、あるいは他の薬剤も同時に転換すべきかについては、杉山氏が報告中に、後者の、すなわち十二分の転換が一そう有利であつたことを述べている。

このような喀痰中から耐性菌を証明しえた症例では、薬剤ならびに投与方式の転換が当然考えられるが、菌の証明不能の症例では、しばしば判断に困難を伴うものである。

前川氏はモルモット前眼房結核を用いた治療実験で、8 週後に薬物を変更した群に病変の改善がより高度であつたことを報告し、山本氏は臨床実験的に、6 カ月間 SM・INH・PAS 投与の後、INH を TH・CS に転換した症例と、そのまま継続したものと間のレ線像および菌の消長を比較した結果、転換例の有利なことを報告した。

小林氏は切除肺病巣からの結核菌培養成績を指標として、切除前に同一化学療法を続けたものと、転換したものとに分けて、比較検討した結果を追加した。その結果切除前すでに排菌陰性となつていた症例では、空洞内の菌陰性率には差がなかつたが、乾酪巣中では転換群のほうに陰性率が高いことを認めた。しかし症例数が少ないので一定の結論は下しえないとしている。

この転換の可否は、結核化学療法の臨床に重要な問題であり、菌陰性例でもレ線像の改善が停止し、あるいはかえつて悪化の傾向にある場合など、当然その必要が感じられるが、注意を要するのは KM を除いた 2 次抗結核薬は、すべて 1 次抗結核薬に比して低い抗菌作用を有するものであるから、早期に失した転換はかえつて治療効果を減ずる心配があり、また副作用も強いものが多いので、十分慎重に判断すべきであるとする意見が、演者および発言者の間でまとめられた。

3. 既治療肺結核に対する化学療法の効果が低い原因

小林氏は切除肺の病理組織学および細菌学的の検討から、また杉山氏は生体の特異的ならびに非特異的な血漿蛋白、酵素、内分泌系などの変化の面から、既治療肺結核の化学療法に対する反応性の低下の原因を追及したが、ともに結論的な成績は得られなかつたと報告した。

長浜氏は患者の混合静脈血 CO₂ 分圧と、その患者から得た菌の INH 感受性との関係を追及し、INH 耐性度の上昇とともに、静脈血 CO₂ 分圧は低下して正常値に近くなるが、その意義についてはなお検討を要すると追加した。

この低反応性の問題は、きわめて複雑であり、福原氏が指摘したように、薬剤、菌および宿主の 3 者のいずれにも、その原因が蔵されている。すなわち 2 次抗結核

薬の抗菌力は、いずれも1次のそれよりも弱く、かつ副作用のために投与量も制限される。既治療例病巣中の結核菌には多少とも薬剤感受性の低下がみられ、さらに病巣には、化学療法によつて容易に好転を見る可逆性の部分が少なくなっているなど、すべての面に不利の存する

ことが、これら症例に対する化学療法効果の低い原因をなしていると考えらるべきであろう。

終りに本シンポジウムにおける報告の機会を与えられた会長柳沢謙博士に対し深甚の謝意を表す。

II. 精製ツベルクリンに関する諸問題

はじめに

座長 国立予防衛生研究所 柳 沢 謙

精製ツベルクリン（以下精製「ツ」と略）に関しては Seibert が旧ツベルクリン（以下旧「ツ」と略）から PPD を精製して以来、わが国においても、戸田ら、武田らおよび岡本らが各自の精製法を案出し、その実際の応用の研究を行なった。

また、近来、山村が従来の精製「ツ」より比較的低分子の「ツ」活性ペプチド (TAP) を結核菌体より得ることに成功した。

これらの各精製ツの化学的純度とその活性ならびにそれらの実用性について現在における見解に関し、主演者として山村、染谷、岡田および室橋の各氏から述べていただくことにした。なお、特別発言者として武谷、柿下、米田および宝来の諸氏からもご発言をねがい、さらに時間の許すかぎり会員より追加討論をしていただくことをお願いしたい。

1. 精製ツベルクリン蛋白質の化学的諸問題

大阪大学医学部 山 村 雄 一

Koch によつて旧「ツ」が発表されて以来その構成成分について多くの研究がなされている。とくに旧「ツ」が皮内反応抗原として診断上の意義が認められてから「ツ」活性因子について広範な研究が行なわれた。一時は「ツ」反応の抗原として多糖体や核蛋白質が考えられたこともあつたが、現在では蛋白質が「ツ」活性の本体であることが一般に認められている。

I 「ツ」蛋白質の精製

旧「ツ」は結核菌の培養濾液の濃縮液である。したがつて「ツ」蛋白質の精製は最初加熱培養濾液を対象として行なわれた。その精製法の原理は通常の蛋白質精製に用いられる方法が用いられる。(i) 三塩化酢酸、サリチル酸、タンニン酸等の蛋白沈澱剤を用いる方法、(ii) 等電点沈澱法、(iii) 硫酸アンモニウム等を用いる塩析法、(iv) アルコール等を用いる沈澱法、(v) カオリン等による吸着、(vi) その他後述するように o-Aminophenol によるアゾ「ツ」等にする方法、以上の方法をいくつか組み合わせて精製が行なわれる。

(1) 加熱培養濾液からの精製

Seibert らは 1934 年培養濾液からの「ツ」蛋白質精製の一標準法を発表した。この精製「ツ」蛋白質は PPD (Purified Protein Derivative) として知られている。この方法は人型結核菌の無蛋白培地の培養濾液を加熱濃縮

後、限外濾過で無機塩、グリセリン等を除去し、さらに濃縮後三塩化酢酸で蛋白質を沈澱させ沈澱をエーテルで十分に洗滌して三塩化酢酸を除き乾燥して「ツ」蛋白を得る方法である。得られた PPD は電気泳動、紫外部吸収スペクトル等の研究からかなりの量の多糖体と核酸が混在することが知られている。彼女らは PPD の精製法を改良し PPDs とよぶ精製「ツ」を得た。

この方法は無蛋白培地で培養した人型結核菌の培養濾液を加熱滅菌後、ザイツ濾過し濾液を限外濾過で約 1/50 に濃縮し、同量の飽和硫酸アンモニウムの溶液を加えて一夜放置、生じた沈澱を磷酸アンモニウム緩衝液に溶解させ硫酸沈澱させる。この操作を 3 回くり返したあと最後にこの溶液を凍結乾燥を行なつて PPDs を得る。この PPDs は核酸の含量がきわめて低く、その力価も約 0.02~0.04 μg で 2,000 倍旧「ツ」に匹敵する。

以上が Seibert らによつて行なわれた PPD、および PPDs の精製法の概略であるが、その他武谷らによつて πT とよばれる精製「ツ」が得られている。青山 B 株をソートン培地で 9~11 週培養後、加熱培養濾液をザイツ濾過後 20% 三塩化酢酸で pH 4.0 とし、得た沈澱を 0.1 N-NaOH で溶解する。その溶液を 0.1 N-HCl で pH 4.8 とし等電点沈澱させる。この等電点沈澱を 5 回くり返したのち透析、凍結乾燥を行なつて πT を得る。

その他特殊な精製法として岡本らの Azo-T がある。

人型結核菌の加熱培養濾液を濃縮後、別に o-Amino-phenol を NaNO₂ で常法によりジアゾ化したジアゾニウム塩を培養濾液蛋白にカップリングさせ塩酸で pH4.8 の等電点沈澱させて得た沈澱を精製して o-hydroxy-phenylazotuberculin (Azo-T) を得た。

(2) 非加熱培養濾液からの精製

以上述べた例はいずれも実用的な「ツ」蛋白を得る方法であるが、Seibert らが指摘しているとおり、いずれの場合も加熱培養濾液を出発材料としているかぎり蛋白質の変性ということが常に問題になる。この欠点を除くため非加熱培養濾液から未変性の蛋白質を分離する試みもなされてきた。その代表的な例は Seibert らによつて分離された A, B, C 蛋白質とよばれる化学的に異なる3種の蛋白質である。A, B, C 蛋白質は結核菌の培養濾液を加熱しないでザイツ濾過後、異なつた pH でエタノール沈澱して得たものであり、これらのうち A はもつとも強い「ツ」活性を有し 0.02μg で 2,000 倍旧「ツ」に匹敵するという。また A, B, C それぞれ多糖質を相当量含んでいる。また米田らも非加熱濾液より硫安沈澱法とクロマトグラフィー、電気泳動法を組み合わせて4種類の蛋白質を分離している。

(3) 結核菌菌体からの精製

結核菌菌体から直接蛋白質を抽出しようとする試みは古くから行なわれ、水または弱アルカリを用いて抽出している例が多い。「ツ」活性が加熱操作、酸、アルカリ処理に対して比較的安定であり酵素蛋白などにみられる性質とは大きな相違がある。このことは「ツ」活性に必ずしも native な蛋白分子が必要でなく、もつと小分子のペプチドで十分であることを示唆している。以上の事実からわれわれは次の方法に従つて「ツ」活性を有するペプチド (TAP) を菌体から抽出することを試みた。人型結核菌の脱脂菌体を 0.1 N-HCl で 37°C、72 時間処理後濾過し、濾液を pH 7.0 に調整、生じた沈澱を除き、飽和ピクリン酸溶液を加え生じたピクラーを遠心分離する。ピクラーを少量の N-NaOH で溶解しアセトンを加えて沈澱させ遠心分離する。このようにして得られた粗 TAP を 0.01 N-HCl に

とかし、0.001 N-HCl に対し 72 時間透析し、透析外液に飽和ピクリン酸溶液を加えてピクラーとして沈澱させ、沈澱を N-NaOH に溶かしアセトンで再沈澱させる。この操作を繰り返して精製 TAP を得る。TAP は蛋白質反応はすべて陽性、糖反応は陰性、水に易溶、メタノール、エタノールにいくらか溶け、アセトン、エーテル等の無極性溶媒には溶けない。旋光分散、超遠心分析等の研究から TAP はヘリックス含量のきわめて少ない低分子のペプチドであることが認められる。イオン交換クロマトグラフィーによつて「ツ」蛋白と同様、数種の活性ペプチドに分離された。

II 精製「ツ」の諸性状

上述の方法で得られた精製「ツ」の生物学的、化学的

表 1 精製「ツ」の諸性状

	PPD	πT	PPDs	Azo-T	TAP
出発材料	培養濾液	培養濾液	培養濾液	培養濾液	菌体
主な精製法	TCA による沈澱	pH 4.8 における沈澱	硫安半飽和沈澱	1) オルトアミノフェノールによるジアゾ化 2) pH 4.8~5.0 沈澱	1) N/10 HCl 抽出 2) ピクリン酸沈澱 3) 透析外液をとる
推定分子量	9,000 16,000	πS 46,500	14,500 8,200 ~12,000		7,000以下
収量 (1 l よりの mg)		11 週培養 1,180 mg 9 週培養 670 mg	209 mg (132~320)	200~250 mg	** 1400 mg
電気泳動	α-成分 β-成分	3 峰	* 4 峰 -7.84 -7.03 -3.52 -1.89		3 峰

* 易動度 × 10⁻⁹ cm² · volt⁻¹ · sec⁻¹
** 100g 脱脂菌体からの収量

表 2 精製「ツ」の化学的性状

	糖 % (Anthrone 反応)	H ₃ PO ₄ % (Allen 法)	N % (Micro-Kjeldahl 法)	DNA % (Diphenylamine 反応)	O. D. 275 mμ 260 mμ
πT	1.7* (5.0)	0.4	11.8* (14.4)	5.6* (8.4)	0.9
PPDs	2.0** (5.9)	trace	11.9	2.0** (1.2)	1.14
Azo-T	3.5	0.16	9.9*** (9.8~10.9)	不能	不能
TAP	0	trace	14.4	0	1.27

* 武谷らによる。ただし糖は Carbazole test による。
** Seibert による。ただし糖は Carbazole test による。
*** 岡本らによる。

諸性状は次のとおりである。

表1に示すごとく PPD, π T, PPDs, Azo-T 等, 培養濾液を出発材料とする精製「ツ」は分子量が8,000以上であるのに対し, 脱脂菌体から得られた TAP のみはセロファン膜を通過するので分子量は7,000以下と推定される。取量に関しては培養濾液から精製する場合濾液1 l から200 mg 以上得られ, TAP の場合100 g の脱脂菌体から1,400 mg 以上の取量で抽出することができる。電気泳動による検討の結果いずれの精製「ツ」も数成分に分かれ均一でないことを示している。このことは表2に示す化学的分析の結果からも知ることができる。糖の定量の結果, TAP を除くすべての標品が1.7~5%の糖を含むことを示している。

磷酸および DNA の定量の結果も同様に TAP を除くすべての標品に核酸が混在していることを示している。各精製「ツ」の紫外外部吸収スペクトルを測定すると π T, PPDs, TAP のいずれも275 $m\mu$ に吸収極大を示すが π T, PPDs はその他に260 $m\mu$ にもいくらかの吸収を示し核酸の存在を示唆している。さらに蛋白質の吸収極大である275 $m\mu$ と核酸の吸収極大である260 $m\mu$ における吸光度の比を π T, PPDs, TAP について比較してみると TAP が1.27で一番高く, PPDs, π T の順となり TAP が一番純度が高く, PPDs, π T の順となる。またNの含量を比較しても TAP が14.4%で π T, PPD-s はいずれも12%前後である。このように TAP を除いていずれの精製「ツ」も蛋白質のほか核酸, 糖が不純物として混在しており, これはその精製法が培養濾液を出発材料として主として蛋白質沈澱剤と等電点沈澱を用いて精製するためであろうと考えられる。その中でも PPDs が比較的純度が高いといえる。

上述のとおりこれらの精製「ツ」はその分子量から大別して2つに分けることができる。その1つは PPD, PP

Ds, π T, Azo-T および A, B, C 蛋白質のように培養濾液より精製された分子量8,000以上の精製「ツ」であり, 他の1つは菌体より得られた分子量7,000以下の TAP である。両者の皮内反応抗原としての力価を比較してみると TAP 0.1 μ g は PPDs 0.05 μ g に匹敵する。TAP が PPDs より力価がわずかに低い理由として TAP が PPDs に比して皮膚の蛋白分解酵素の作用を受けやすいことが考えられる。in vitro で Pronase, Nagase, Pepsin, Trypsin 等の蛋白分解酵素を作用させると TAP の「ツ」活性が他の精製「ツ」に比して急激に消失することが認められた。さらにベンチジンを常法によりジアゾ化し TAP にアゾカップリングさせたアゾ TAP (BDB-TAP) を合成しこの TAP 誘導体を papain で消化し, その「ツ」活性の低下の割合を検討すると BDB-TAP は安定化されていることが分かった。このことから TAP が PPDs に比して力価の低い理由が上述の皮膚の蛋白分解酵素の作用を受けやすいことにあることがうなずける。また岡本らの精製した Azo-T も「ツ」蛋白がジアゾ化という操作でより安定化されたものであることが推定される。

III 結 論

「ツ」活性因子は Seibert のように蛋白質であり, しかもそれは native な蛋白質である必要はなく, さらにもつと低分子のペプチドで十分である。すでに報告されている精製「ツ」はその化学的性状からみてまだ精製不十分である。

以上の点を比較検討して, (1) 培養濾液から得られる高分子の精製「ツ」としては化学的に比較的純度の高い PPDs, (2) 菌体から得られる低分子の精製「ツ」としては TAP, この両者が実用的にも優れていると考えられる。

2. 精製ツベルクリンの生物学的性状

国立公衆衛生院 染 谷 四 郎

I 研究目的

精製「ツ」PPDs を中心とし, これと山村ら¹⁾によつて結核菌体より抽出した「ツ」活性ペプチド (TAP) とについて, それらの「ツ」活性, 「ツ」感作原性, 赤血球凝集反応および溶血反応における抗原性などについて比較検討した成績について報告する。

II 研究方法

(1) 実験材料

PPDs: Seibert の方法に従つて人型結核菌青山 B ヲ

ートン・「ツ」より抽出されたもので, 予防衛生研究所結核部より分与された。

TAP: 青山 B 死菌体より精製されたもので, 山村教授より分与を受けた。

Wax 画分: 青山 B 死菌体より抽出した精製蠟をクロマトし, chloroform, methanol で溶出, これを再クロマトして, さらに各種の割合の chloroform, methanol で溶出する画分数種のうち, あらかじめこれらの単独免疫によつて, ツ感作原性のないことを確かめた一つの Wax 画分を実験に用いた。

結核菌多糖体: 青山 B 菌体より抽出されたもので, 赤

血球凝集反応および溶血反応の抗原性のきわめて高いもの³⁾⁴⁾であり、東大伝染病研究所積田助教授より分与を受けた。

(2) 「ツ」感作原性試験

PPDs および TAP それぞれの水溶液と、これと同量の Adjuvant (Drackeol No. 68 容と Arlancel-A 2 容) とを混合して完全な water in oil emulsion とし、その 0.5 ml 宛をモルモットの両側後肢大腿筋肉内に注射した。また Wax 画分と TAP または PPDs とを混合し、Adjuvant とともにモルモットを免疫した。このさい Wax は Adjuvant に溶解した。

(3) 赤血球凝集反応および溶血反応における抗原性試験: PPDs および TAP については Boyden 反応 (4 万倍タンニンサン処理赤血球法)、多糖体については Middlebrook 反応を用いた。これらの血清反応には青山 B 死菌体免疫ウサギ血清を用いた。

(4) 「ツ」力価試験: 青山 B 死菌 (0.05mg を Adjuvant とともに両側大腿筋肉内接種) および生菌

表 2 青山 B 抗血清に PPDs を 4°C 1 夜作用させた場合の各種抗原感作血球による凝集反応および溶血反応

感作抗原	反応	阻止抗原 PPDs 濃度 μg	青山 B 抗血清終末濃度								
			40×	80×	160×	320×	640×	1280×	2560×	5120×	対照
1,000 $\mu\text{g/ml}$ の PPDs 溶液にて感作した血球による反応 (4 万倍タンニンサン処理)	凝集反応	1,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		500	—	—	—	—	—	—	—	—	
		250	1	—	—	—	—	—	—	—	
	溶血反応	125	2	1	—	—	—	—	—	—	
		0	3	3	2	1	1	—	—	—	
		1,000	—	—	—	—	—	—	—	—	
5 $\mu\text{g/ml}$ の多糖体にて感作した血球による反応	凝集反応	500	3	—	—	—	—	—	—	—	
		250	3	3	—	—	—	—	—	—	
		125	3	3	2	—	—	—	—	—	
	溶血反応	0	3	3	3	3	2	1	—	—	
		1,000	—	—	—	—	—	—	—	—	
		500	3	2	1	—	—	—	—	—	
1,000 $\mu\text{g/ml}$ の TAP 溶液にて感作した血球による反応 (4 万倍タンニンサン処理)	凝集反応	250	3	3	2	1	—	—	—	—	
		125	3	3	3	2	1	—	—	—	
		0	3	3	3	3	3	3	—	—	
	溶血反応	1,000	2	—	—	—	1	1	1	2	2
		500	3	1	—	—	1	2	3	3	3
		250	3	1	—	—	1	3	3	3	3
1,000 $\mu\text{g/ml}$ の TAP 溶液にて感作した血球による反応 (4 万倍タンニンサン処理)	凝集反応	125	3	1	—	—	2	3	3	3	3
		0	3	3	3	3	3	3	3	3	3
		1,000	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	溶血反応	500	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		250	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		125	—	—	—	—	—	—	—	—	—
0	3	2	1	—	—	—	—	—	—		

表 1 TAP および PPDs 免疫モルモットのツ反応成績

実験	免疫物質	動物	「ツ」 反 応		
			期間	ツ抗原 μg	発赤の大きさ
1	PPDs 1 mg TAP 5 mg	10	7 w	PPDs 1 μg	14.6 ± 2.2
					2.9 ± 2.2
2	TAP 5 mg PPDs 5 mg	9	7 w	PPDs 4 μg TAP 40 μg PPDs 4 μg TAP 40 μg	5.8 ± 2.7
					4.9 ± 2.9
					15.2 ± 4.5
					11.4 ± 3.2
3	Wax 3 mg	5	4 w 9 w	PPDs 5 μg	5.2 ± 0.7
					3.4 ± 3.0
4	TAP 3 mg Wax 3 mg TAP 3 mg Wax + 3 mg	5	7 w	PPDs 5 μg	6.0 ± 2.4
					5.0 ± 0.5
					8.2 ± 3.1
					8.2 ± 3.1
5	PPDs 0.1 mg PPDs 0.5 mg PPDs 0.1 mg Wax + 3 mg	10	5 w	PPDs 5 μg	5.6 ± 3.4
					17.5 ± 4.1
					25.0 ± 3.3
					25.0 ± 3.3

ツ反応: 24 時間判定

(1mg を腹部皮下接種) により感作したモルモットにより PPDs および TAP の力価の比較を行なった。また人体では農村小学校生徒を対象とし、「ツ」注射部位として「ツ」頻回注射の影響を除くため上膊内側の新部位を用いた。

III 研究成績

(1) 「ツ」感作原性の比較実験成績

各種抗原免疫モルモットにおける「ツ」反応の判定は注射後 3~6 時間、24 時間および 48 時間に行なつたが、24 時間後の反応の平均値を表 1 に示した。表中の実験 1 の成績の詳細はすでに染谷ら²⁾ によつて報告されている。表に明らかなように PPDs 免疫群は 0.5 mg, 1 mg, 5 mg のいずれの群においても明らかな「ツ」反応の陽転が認められたが、TAP 免疫群は 7 週までの全観察期間中に全く「ツ」反応は陽転しなかつた。また PPDs による反応は 24 時間においてもつとも強く現われ、遅延型反応であつたが、TAP 免疫群では即時型反応、遅延型反応のいずれも認めなかつた。

次に Wax 画分に TAP および PPDs を混合して Adjuvant とともにモルモットを免疫したあとの「ツ」反応は同じく表 1 に示すように、PPDs の 0.1 mg 単独

表3 青山B抗血清に TAP を 4°C 3夜作用させた場合の各種抗原感作赤血球による凝集反応および溶血反応

感作抗原	反応	阻止抗原 TAP 濃度 μg	青山B抗血清終末濃度							対照	
			40×	80×	160×	320×	640×	1280×	2560×		5120×
1,000 $\mu\text{g/ml}$ の PP Ds 溶液にて感作した赤血球による反応 (4万倍タンニン酸処理)	凝集反応	1,000	3	2	1	—	—	—	—	—	—
		500	3	2	1	—	—	—	—	—	—
		250	3	2	1	—	—	—	—	—	—
		125	3	2	1	1	—	—	—	—	—
		0	3	2	1	1	—	—	—	—	—
	溶血反応	1,000	3	3	3	3	3	1	—	—	—
		500	3	3	3	3	3	1	—	—	—
		250	3	3	3	3	3	1	—	—	—
		125	3	3	3	3	3	1	—	—	—
		0	3	3	3	3	3	1	—	—	—
5 $\mu\text{g/ml}$ 多糖体溶液に感作した赤血球による反応	凝集反応	1,000	3	3	3	3	2	1	—	—	—
		500	3	3	3	3	2	1	—	—	—
		250	3	3	3	3	2	—	—	—	—
		125	3	3	3	3	2	—	—	—	—
		0	3	3	3	3	2	1	—	—	—
	溶血反応	1,000	3	3	3	3	3	3	1	—	—
		500	3	3	3	3	3	3	1	—	—
		250	3	3	3	3	3	3	1	—	—
		125	3	3	3	3	3	3	1	—	—
		0	3	3	3	3	3	3	1	—	—
2,000 $\mu\text{g/ml}$ の TAP 溶液にて感作した赤血球による反応 (4万倍タンニン酸処理)	凝集反応	1,000	2	1	—	—	—	—	—	—	—
		500	2	1	—	—	—	—	—	—	1
		250	3	2	1	1	1	—	—	1	1
		125	3	2	2	1	1	—	—	1	1
		0	3	3	3	2	2	2	2	2	2
	溶血反応	1,000	2	1	—	—	—	—	—	—	—
		500	3	2	—	—	—	—	—	—	—
		250	3	3	1	—	—	—	—	—	—
		125	3	3	1	—	—	—	—	—	—
		0	3	3	2	1	—	—	—	—	—

では「ツ」反応陽転が起こらなかつたが、Wax 3mg と混合して免疫した群では著明な「ツ」反応の陽転が認められ、すべて硬結を伴う強反応であつた。これに反して TAP 3mg と Wax 3mg との免疫モルモットでは全然「ツ」反応の陽転は認められなかつた。

(2) 赤血球凝集反応および溶血反応の成績

各種濃度の PPDs および TAP 感作赤血球による反応を比較した結果、PPDs は青山B抗血清に対して凝集反応では 250 μg で血清希釈 320 倍まで、溶血反応では 125 μg で 320 倍まで陽性反応を示したのに対し、TAP は凝集反応では 500 μg で 320 倍血清希釈まで、溶血反応では 1,000 μg で 80 倍まで陽性反応を示し、TAP の抗原性は PPDs に比較してかなり弱いことが知られた。

次に各種抗原相互間の抗原性を青山B抗血清を用いて行なつた阻止試験により比較した。成績を表2, 3, 4に示した。表2は抗血清に PPDs を作用させた場合、表3は TAP を作用させた場合、表4は多糖体を作用させた場合の各種抗原感作赤血球による反応を示したものである。表2で明らかなように、PPDs は PPDs 感作赤血球の反応を阻止するのは当然であるが、多糖体感作

赤血球による反応をも阻止することが知られた。また TAP 感作赤血球による反応では凝集反応は対照も凝集したので不明であるが、溶血反応では PPDs が弱いながら反応を阻止していることがみられた。次に TAP による阻止試験の成績は表3に示すように PPDs および多糖体感作赤血球による反応に対し TAP は全然阻止しなかつたが、TAP 感作赤血球による溶血反応においては阻止が認められた。多糖体による阻止試験の成績は表4に示すように、多糖体感作赤血球による反応に対しては多糖体がよく阻止したが、さらに PPDs 感作赤血球による反応をも多糖体が著明に阻止することが認められた。

(3) PPDs と TAP との「ツ」力価試験

結核死菌免疫モルモットと生菌免疫モルモットにおける PPDs (0.05 μg , 0.1 μg , 0.2 μg) および TAP (0.5 μg , 1.0 μg , 2.0 μg) による「ツ」反応を比較したのが図1である。図で明らかなよう

に死菌免疫モルモットと生菌免疫モルモットとの間で PPDs と TAP との反応性に著しい差異のあることが知られ、PPDs と同力価を示す TAP の量は死菌群では 7.5 倍、生菌群では 16.5 倍であつた。

次に小学校生徒における PPDs および TAP によるツ反応の発赤の大きさの度数分布曲線を示したのが図2 (24 時間判定)、図3 (48 時間判定) である。24 時間判定の成績では PPDs 0.05 μg は TAP の 0.1 μg とほぼ同力価であるが、48 時間判定では PPDs 0.05 μg と TAP 0.05 μg とは大体同力価であることが知られた。しかし反応の強さをみると、いずれの判定時間においても TAP のほうが PPDs よりも著しく弱いことが知られた。

IV 総 括

(1) PPDs には著明な「ツ」感作原性があり、TAP には認められなかつた。これは PPDs 中に含有されている脂質その他の菌体成分が Adjuvant 作用を発揮するためであるが、Adjuvant 作用を示す Wax と混合しても TAP は「ツ」感作原性を示さなかつたことから蛋白質自身の性状も重要な役割を果たしていることが予想

表4 青山B抗血清に多糖体を4°C 1夜作用させた場合の多糖体, PPDs および TAP 感作血球による凝集反応と溶血反応

感作抗原	反応	阻止抗原 多糖体 μg	青山B抗血清終末濃度							対照	
			40×	80×	160×	320×	640×	1280×	3560×		
2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 多糖体溶液 で感作した血球による反応	凝集 反応	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—
		1	3	—	—	—	—	—	—	—	—
		0.5	3	1	—	—	—	—	—	—	—
		0.25	3	3	1	—	—	—	—	—	—
		0	3	3	2	1	—	—	—	—	—
	溶血 反応	2	1	—	—	—	—	—	—	—	—
		1	3	2	—	—	—	—	—	—	—
		0.5	3	3	1	—	—	—	—	—	—
		0.25	3	3	3	1	—	—	—	—	—
		0	3	3	3	3	3	2	1	—	—
1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ PPDs 溶液 で感作した血球による反応※	凝集	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—
		1	2	1	—	—	—	—	—	—	—
		0.5	2	2	—	—	—	—	—	—	—
		0.25	3	2	1	1	—	—	—	—	—
		0	3	3	2	1	—	—	—	—	—
	溶血	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		1	3	1	—	—	—	—	—	—	—
		0.5	3	2	1	—	—	—	—	—	—
		0.25	3	3	2	1	—	—	—	—	—
		0	3	3	3	3	1	—	—	—	—
500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ PPDs 溶液 で感作した血球による反応※	凝集	2	1	1	—	—	—	—	—	—	—
		1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
		0.5	2	1	—	—	—	—	—	—	—
		0.25	2	2	1	—	—	—	—	—	—
		0	3	2	1	1	—	—	—	—	—
	溶血	2	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		1	1	—	—	—	—	—	—	—	—
		0.5	3	1	—	—	—	—	—	—	—
		0.25	3	3	1	—	—	—	—	—	—
		0	3	3	3	2	1	—	—	—	—
1,000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ TAP 溶液 で感作した血球による反応※	凝集	2	3	3	3	3	2	2	1	—	—
		1	3	3	3	3	2	2	1	—	—
		0.5	3	3	3	3	2	2	1	—	—
		0.05	3	3	3	3	2	2	1	—	—
		0	3	3	3	3	2	2	1	—	—
	溶血	2	3	3	3	2	—	—	—	—	—
		1	3	3	3	2	—	—	—	—	—
		0.5	3	3	3	2	—	—	—	—	—
		0.25	3	3	3	2	—	—	—	—	—
		0	3	3	3	2	1	—	—	—	—
500 $\mu\text{g}/\text{ml}$ TAP 溶液 で感作した血球による反応	凝集	2	3	3	3	2	1	—	—	—	—
		1	3	3	3	2	2	—	—	—	—
		0.5	3	3	3	3	2	1	—	—	—
		0.25	3	3	3	2	2	1	—	—	—
		0	3	3	3	2	2	1	—	—	—
	溶血	2	3	3	2	1	—	—	—	—	—
		1	3	3	2	1	—	—	—	—	—
		0.5	3	3	2	1	—	—	—	—	—
		0.25	3	3	2	1	—	—	—	—	—
		0	3	3	2	1	—	—	—	—	—

※4万倍タンニン酸処理血球を用いる。

図1 青山B株死菌および生菌感作モルモット(♀)におけるPPDs(Lot.15)とTAP(Lot.H 614)との力価(24時間)

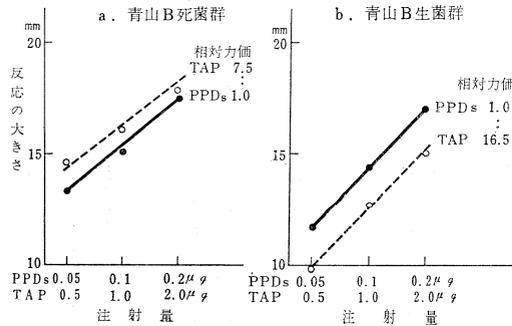


図2 学童におけるPPDs 0.05 μgとTAP諸濃度とによる発赤の大きさの度数分布曲線(24時間)

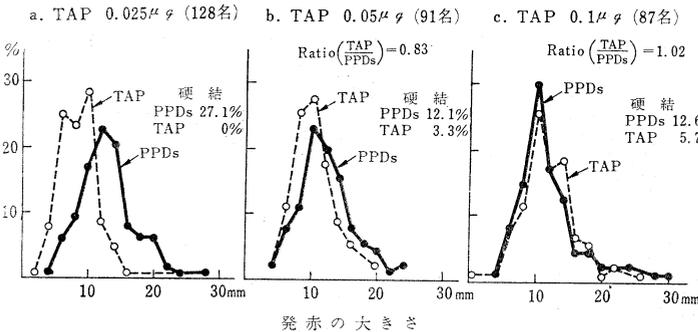
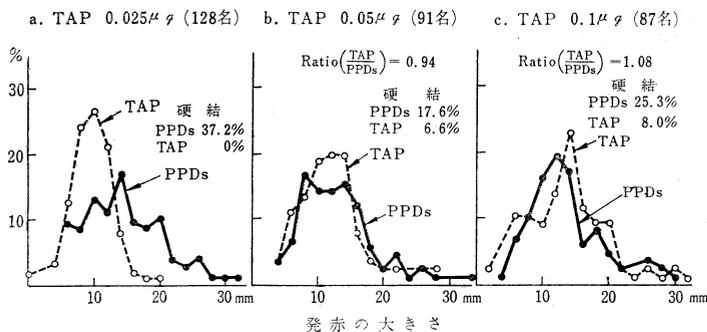


図3 学童におけるPPDs 0.05 μgとTAP諸濃度とによる発赤の大きさの度数分布曲線(48時間)



3. 人体におけるPPDsあるいはペプチドと旧ツベルクリンとの反応の相違について

名古屋大学予防医学教室 岡田博

緒言

現行の「ツ」反応については改良すべき多くの問題がある。われわれは過去十年余にわたり、文部省科学試験研究費「ツ反応の再検討」委員会や「精製「ツ」の実用

される。

(2) 結核蛋白が脂質、多糖体などと複合体を形成していることは、「ツ」活性、「ツ」感作原性その他の生物学的活性という点から重要性をもつものと思われる。

(3) 「ツ」活性ペプチドTAPは赤血球凝集反応および溶血反応の抗原となりうることは明らかであるが、PPDsに比較して抗原性は著しく弱い。またPPDs中にはかなりの量の血清反応に関与する多糖体が含まれていることが知られた。このことは結核菌体成分による赤血球凝集反応、溶血反応を行なう場合十分注意する必要がある。

(4) TAPの動物における力価はPPDsに比較してきわめて低いのに反し、人体ではPPDsと匹敵する力

価を示したことおよびTAPの力価が死菌免疫モルモットよりも生菌モルモットにおいて著しく低くあらわれることが知られた。このことから「ツ」活性因子には数種類の因子があることが予想される。またこのような現象はいかなる理由によつて起こるものかについては今後の研究によつて明らかにすべきものである。

文献

- 1) Morisawa, S., Tanaka, A., Shojima, K., and Yamamura, Y.: Biochem. Biophys. Acta, 8, 252, 1960.
- 2) Someya, S., Hayashi, O., and Yamamura, Y.: Am. Rev. Resp. Dis., 86, 542, 1962.
- 3) Tsumita, T., Matsumoto, R., and Mizuno, D.: Jap. J. Med. Sci. Biol. 12, 167, 1959.
- 4) Tsumita, T., Matsumoto, R., and Mizuno, D.: Jap. J. Med. Sci. Biol., 13, 131, 1960.

化」委員会の諸兄および名大予防医学教室員諸君とともに、「ツ」反応改良の種々の問題について研究を行なつており、その結論の一つとして精製「ツ」使用の妥当であることを本学会その他ですでに発表し、その実現を要望したのである。

今回このシムポジウムが行なわれるに当たり、精製「ツ」PPDs またはペプチドと旧「ツ」との人体における比較を、昨年再度行なつた成績をもととし、過去の研究結果を参照して報告する。

対象と実施方法

対象としては、愛知県下の小学校1～6年生 1,695 名 中学校1～3年生 392 名、高校生 327 名と石川県下の小学校1～4年生 253 名に PPDs と旧「ツ」によるツ反応を行ない、ペプチドと旧「ツ」による「ツ」反応は愛知県および石川県下の小学生 755 名について行なつた。

使用した PPDs は予研製 Lot No.15-20 で1人当り 0.05 μg を、旧「ツ」Lot No.36 と one pair として、同一人の両側前腕屈側で、中央より前方の手の付根との中間の頻回「ツ」反応を行なわれていない部位に 0.1 ml 宛皮内注射した。そして各集団において PPDs と旧「ツ」の左側と右側の注射群がほぼ同数になるようにした。判定は 24, 48 時間の2回行ない、発赤、硬結のみならずすい色調や朽葉色の反応について観察した。またこれら対象のうち、発赤 10 mm 以下を示す者の一部に second dose として、PPDs 0.2 μg と旧「ツ」500 倍を用い、上腕内側の初回部位に左右交互に注射し、上記のごとき両者による反応の比較を行なつた。なお石川県下の小学生(4年生) 98 名を対象として、同一条件のもとに5名の医師による合同判定を行ない、PPDs と旧「ツ」による反応の測定個人差を検討した。ペプチドについては阪大山村より分与を受けた Lot No. 100 のものを1人当り 0.2 μg を旧「ツ」2,000 倍液と、one pair として用い、PPDs と旧「ツ」の場合と同様として比較した。

研究結果

1. PPDs と旧「ツ」による発赤陽性率

まず精製「ツ」の力価については、精製「ツ」の実用化委員会の研究結果、学童、中学・高校生を対象とする場合 PPDs 0.05 μg は旧「ツ」2,000 倍 0.1 ml と等力価とみて差し支えないという結果を得ている。そこでまず今回の PPDs と旧「ツ」の両者の発赤陽性率をみると図1のごとく、48時間判定値は学童において両者ともに等しく、中学生、高校生にあつても著差なく、ほぼ等しい陽性率を示しているのである。

2. PPDs と旧「ツ」による硬結触知率

過去の精製「ツ」の実用化委員会や教室の data のすべてにおいて PPDs と旧「ツ」の発赤陽性率が近似している場合は、集団によりその率は異なるがいつも PPDs のほうが硬結触知率が高いことを示しているが、今回の実施成績にあつても図2のごとく、6 mm 以上の硬結触

知率は小・中・高校生のいずれにおいても PPDs のほうが高く、しかも過去の成績によると両者の差は年令の

図1 発赤陽性率

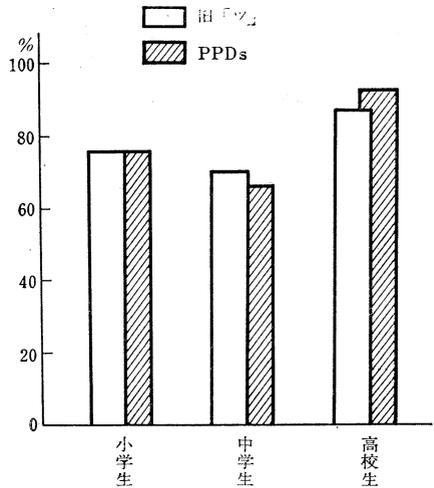


図2 硬結触知率

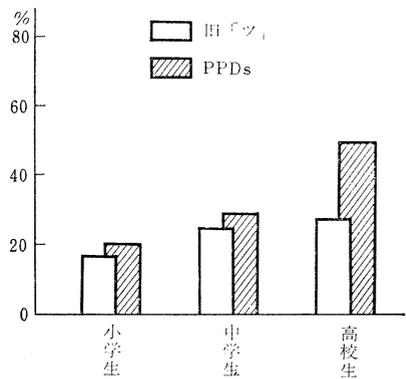
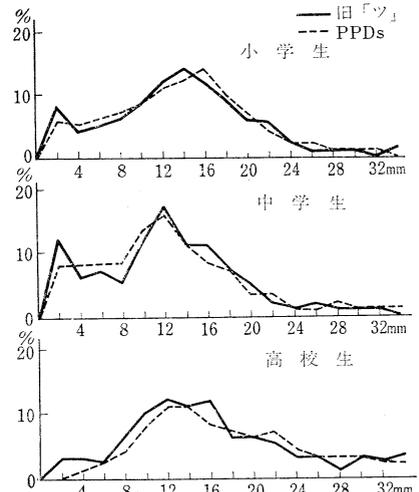


図3 発赤度数分布



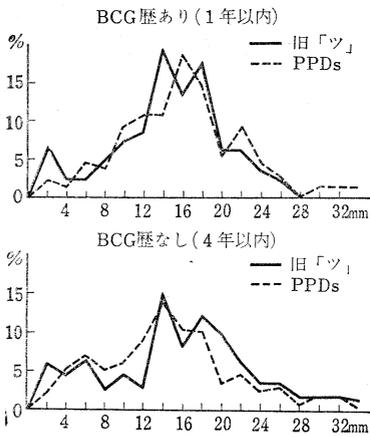
長ずるほど大きくなるが、今回もややその傾向を認める。

3. 発赤度数分布曲線による比較

48時間判定による発赤度数分布曲線を見ると図3のごとく、小・中学生ともに非特異と特異の二峰を画きPPDsと旧「ツ」でほとんどその著差を認めない。ただ高校生にあつてはPPDsに非特異の峰がないが、特異曲線には著差がなくわずかに陽性率が高いのが認められる程度である。

そこで1年以内にBCGを接種した群と、4年以内に接種されていない群に分けて観察すると、図4のごとく、前者は一峰性に近い曲線を、後者は二峰性の曲線を画きPPDsと旧「ツ」の両者で著しい差を認めないのである。したがってPPDsと旧「ツ」の間には、人体による発赤度数分布曲線からは、特異性に関してあまり差がないといえる。

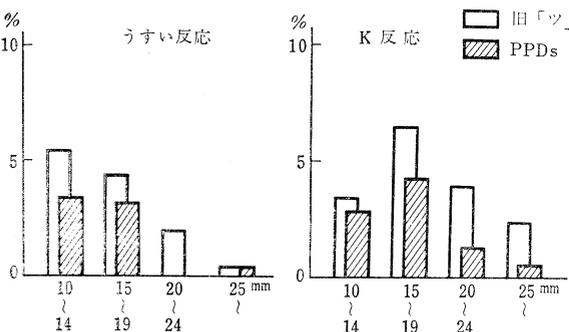
図4 BCG歴有無別発赤度数分布(小学生)



4. うすい反応とK反応(朽葉色反応)

「ツ」反応の判定上、測定誤差を生ずる大きな要因となっているうすい反応や朽葉色のK反応が近年著しく増加してきているのである。そこでこれらの反応の出現頻度についてPPDsとOTを比較すると図5のごとく、う

図5 うすい反応およびK反応出現率(小学生)

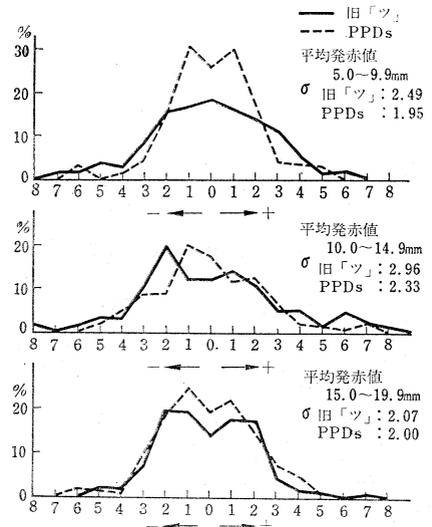


すい反応もK反応とともに PPDsのほうが旧「ツ」に比べ有意に少ないのである。そして両反応とも発赤20mm以上を示す場合には、それ以下の場合に比較して著明に出現率が減少するのであるが、その減少の比率はPPDsのほうが旧「ツ」に比較してさらに著しいのである。

5. 測定 の 誤 差

PPDsと旧「ツ」についての測定上の個人誤差をみるために5名の医師が98名の被検者についてそれぞれ別個に測定を行なつたのである。

図6 5名の測定者による発赤値の分散



その結果は図6のごとく、測定値の分散は、まず測定 の平均値が5~9mmの場合は標準偏差がPPDs 1.95、旧「ツ」2.49となり、さらに平均値が10~14mmの場合にはPPDs 2.33、旧「ツ」2.96といずれにおいても旧「ツ」のほうが大であつた。しかし平均値が15~19mmの場合では両者の標準偏差にほとんど差がみられなかつた。

以上のように15mm以上の著明な陽性反応を示す場合にはPPDsと旧「ツ」の間に測定者による差異はきわめて少ないのであるが、結核感染の判定やBCG接種に直結してはなはだ重要である5~9mm、あるいは10~14mmの弱アレルギーを示す場合にPPDsのほうがはるかに判定者による差異の少ないことはPPDsの旧「ツ」に勝る重要な点である。

なおまた5名の判定者が、陰性、疑陽性または陽性とした一致率をみると、PPDsの場合は82.0%旧「ツ」は75.5%であつた。

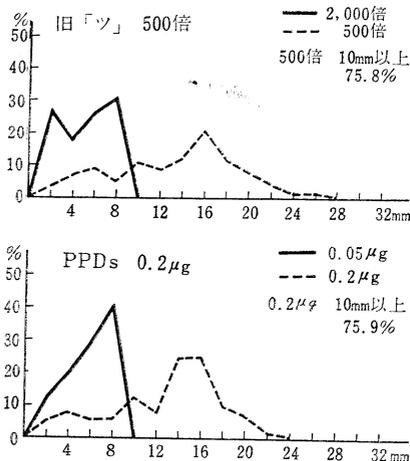
6. PPDsと旧「ツ」の高濃度液による反応

2,000倍の「ツ」液によつて9mm前後の弱反応を呈した場合、さらに高濃度の「ツ」液を使用して

感染の有無について明確な判定を得るかどうかという問題であつて、旧「ツ」についてはすでに「ツ」反応の再検討委員会の結論として、高濃度「ツ」液の使用により非特異および特異の反応も増大するので、2,000倍の場合とは異なつた判定基準を必要とすること、集団に実施することは、2回「ツ」反応を行なうために困難なことおよび結核菌以外の「ツ」液に反応を示す感染の増加が認められる今日、一そう著しい cross reaction も考えられ、種々の問題が存することを記述したのである。

ところで精製「ツ」の場合はどうであろうか。そこで対象の一部で 10 mm 以下の弱反応を呈したものに上腕の初回部位に PPDs 0.2 μg 旧「ツ」500倍のものを注射して反応曲線を見ると、図7のごとく PPDs、旧「ツ」ともに高濃度のものでは7 mm 以下と 10 mm および 15~16 mm の3峰を示すほとんど相似の曲線を示し、両者の間にとくに特異性について差異を示さないのであつて、精製「ツ」の場合も高濃度を使用するさいは旧「ツ」と全く同様の結論であることを認める。

図7 高濃度ツ液による発赤度数分布



7. ポリペプチド (TAP) による反応

山村により作られたポリペプチドは染谷の実験結果によるときわめて感作原性が低く良好な「ツ」抗原と考えられる。かつて精製「ツ」の実用化委員会においては動物実験により 2,000 倍旧「ツ」相当と考えられた 0.25 μg を使用して旧「ツ」および PPDs と比較したが、その結果、力価が旧「ツ」および PPDs よりはるかに低く、その特異性について、十分検討ができなかつた。今回は山村により改良された TAP 0.2 μg を使用したのであるが、前回と反対に 2,000 倍旧「ツ」および PPDs の 0.05 μg より力価はるかに高く、その特異性について十分検討ができなかつたのである。なお、その発赤陽性率が各集団により、かなりの差がみられたことは TAP の人体への応用には、力価の検定のほかに溶解稀

釈方法や溶解後使用までの時間などの諸条件の検討が必要と考えられる。しかし発赤陽性率でかなりの近似値を示した集団での検討では PPDs と同様旧「ツ」に比し硬結触知率高く、またうすい反応やK反応の出現率も低かつたのである。

8. 促進現象と遅発反応

今日「ツ」反応の常用部位においては反応の著明な促進現象をみることは常識であるが、PPDs にあつても、旧「ツ」と全く同様にこの現象をみることは、精製「ツ」の実用化委員会においてもすでに報告したところである。今回の test においても図8のごとく「ツ」常用部位にあつてはともに 24 時間値のほうが陽性率高く、PPDs でも旧「ツ」と全く同程度の促進現象を認めるのである。

図8 促進現象——常用部位における旧「ツ」、PPDs の発赤度数分布——

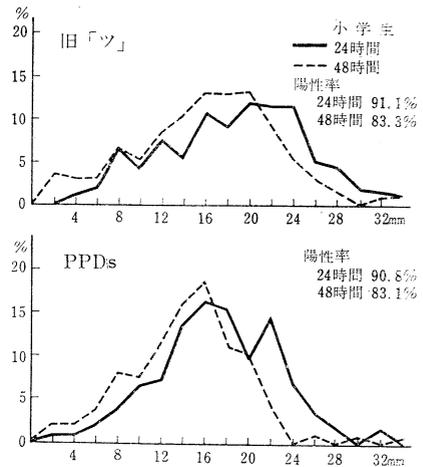


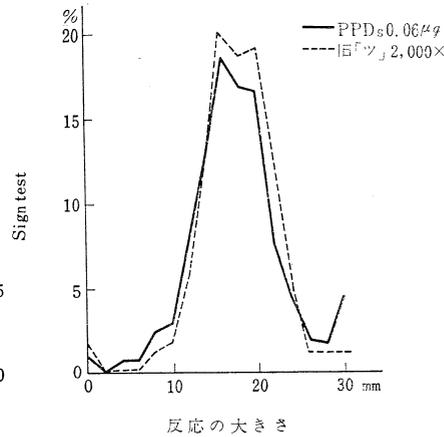
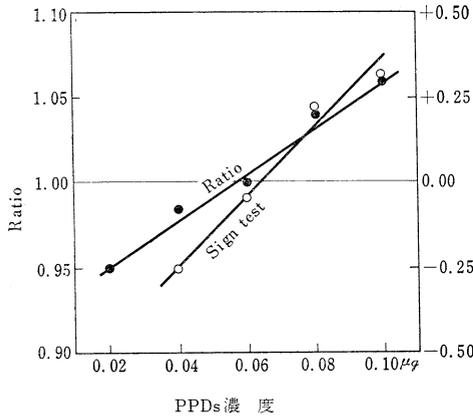
図9 PPDs と旧「ツ」による遅発反応出現比較 (精製ツ委員会)

集団別	旧「ツ」と PPDs の別のもの	遅発反応を示したもの								
		発赤10mm以上				硬結6mm以上				
		10	20	30	40	50	60%	10	20	30%
学 童	旧「ツ」 540	[Bar chart showing distribution]				[Bar chart showing distribution]		[Bar chart showing distribution]		
	PPDs 400	[Bar chart showing distribution]				[Bar chart showing distribution]		[Bar chart showing distribution]		
工 員	旧「ツ」 192	[Bar chart showing distribution]				[Bar chart showing distribution]		[Bar chart showing distribution]		
	PPDs 136	[Bar chart showing distribution]				[Bar chart showing distribution]		[Bar chart showing distribution]		

また今日 BCG を頻回接種されたことのある集団では、高率に遅発反応の出現することも常識となつていますが、今回の test では、この反応についてとくに調査しなかつたので、精製「ツ」の実用化委員会の結果を示すと図9のごとく、学童でも工員でも発赤では PPDs は

図2 PPDsの力価の検討(対象:学童)

- 1) 2,000倍旧「ツ」に対する各濃度 PPDs の力価 (Ratio および Sign test 値)
- 2) 2,000倍旧「ツ」と0.06 μ g PPDs とによる反応(発赤)の度数分布曲線



は力価が一般的に低く、かつ施設間にかかりの差がみられた。紫外線吸収曲線では、PPDs はいずれも 280 m μ に最大吸収を示し、また濾紙電気泳動でも、PPDs は施設間の差がもつとも少ないことを示した。

PPDs といえども製造 lot ごとに必ずしもその力価や物理・化学的性状に動揺がないわけではないが、同一培養濾液から出発したこの共同実験の成績によれば、PPDs は施設間の技術者ごとの差がもつとも少なく、大量製造の場合にもつとも安定した成績を与えることを示した。また、その他の精製「ツ」も本質的には PPDs とあまり著しくは異ならぬこと、ならびに PPDs(Seibert) が国際標準精製「ツ」と定められていることなどからみて、精製「ツ」としては PPDs を用いるのが妥当であると思われる。

2) PPDs の人体使用量, 国際標準 PPDs との力価の比較

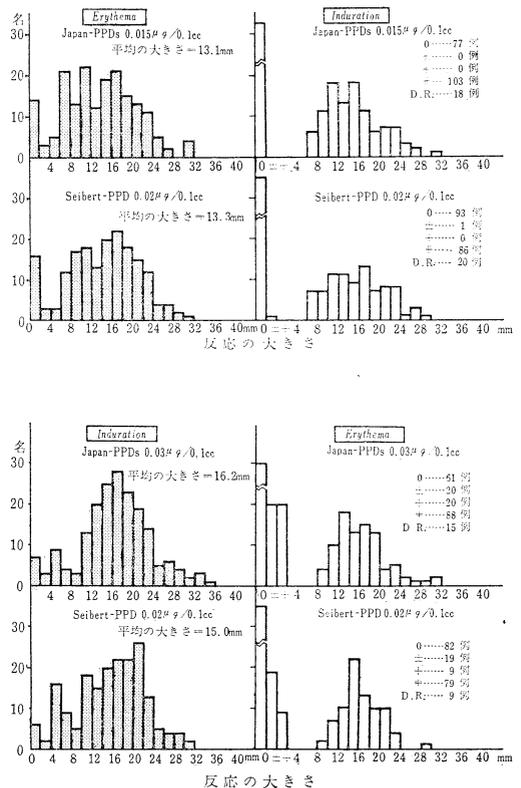
PPDs の人体使用量をいかにすべきか、その力価は国際標準 PPDs に対してどうであるかは、実用化に当たりあらかじめ調べておかれる必要がある。

わが国では、2,000倍稀釈旧「ツ」が用いられているので、まず種々の濃度の PPDs を用いてこれと力価を比較した。成績は図2-1)のごとくで、0.06 μ g 前後が2,000倍稀釈旧「ツ」に匹敵する。学童でしらべた成績は図2-2)のごとくで、発赤の度数分布曲線から0.06 μ g が2,000倍稀釈旧「ツ」とほぼ等力価であることが示された。さらに結核患者でしらべると、0.06 μ g では反応がやや強すぎ、0.04~0.05 μ g が等力価考えられた。以上の観察から、人体使用量としては、0.05~0.06 μ g が適切であるといえるであろう。

次に、国際標準 PPDs (Seibert) および WHO の

PPD (RT 22 および 23) と力価を比較した。図3には Seibert の PPDs との比較を示したが、発赤の大きさの比、Sign test, 反応の大きさの平均値、陽性率、硬結触知率、二重発赤形成率などからみて、わが国の PPDs は国際標準 PPDs (Seibert) と全く等力価であること、

図3 国際標準 PPDs と予研 PPDs との力価の比較



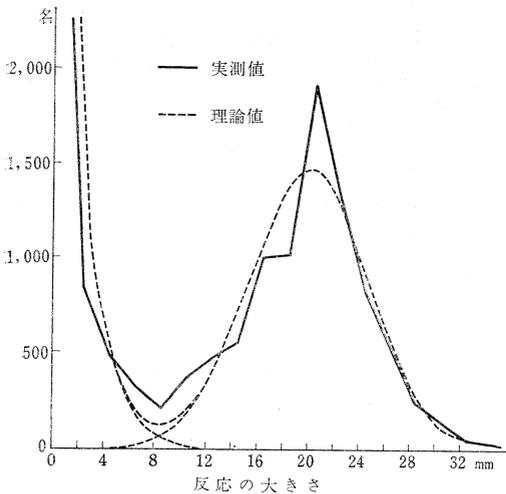
WHO の PPD はこれらよりやや力価の高いことが明らかにされた。

3) 反応判定基準の設定

PPDs を用いる場合の反応の判定基準を設定する目的で、全年令を含む離島住民について反応の度数分布をしらべた。これらの対象では、全くかあるいは学童以外には既往にほとんど検診を受けていないので、「ツ」頻回注射や BCG 接種の影響を除外できる。

PPDs 0.06 μg を用いて得た成績（住用村 2,257 名, 1957 年）も、0.05 μg を用いた得た成績（瀬戸内町 18,398 名, 1962 年）も、ともに深い谷をもつ双峰曲線を呈し、それらの曲線の解析から、98.5% 以上の確実性をもつて 10 mm 以上を陽性となしうることが確認された。図 4 には、瀬戸内町の度数分布曲線 (0.05 μg , を示した。

図 4 PPDs 0.05 μg による反応値の度数分布曲線の解析 (18,398 名の住民)



反応の度数分布曲線を年齢階層別に吟味すると、0～6, 7～15, 16～50, 50 以上の 4 階層のいずれも双峰曲線を呈するが、非特異反応曲線（第 1 峰）は 15 才まではむしろ指数函数型に、それ以後では正規分布型に近い。51 才以上の年齢層では双峰曲線の谷の部分の浅くて判定限界の解析がやや難しいが陽性反応の下限は 10 mm 以下の所にあると推察されるので、老年者の場合の判定限界を定めるには、この点を考慮する必要がある。

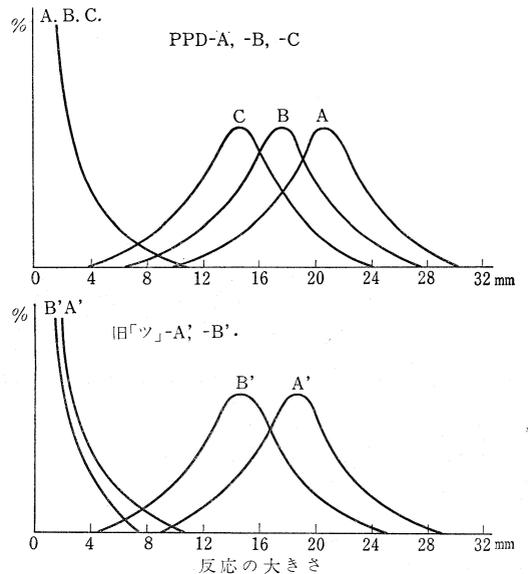
ただし、実際に検診の対象となるもののほとんどは壮年層までであることを考えれば、上述の 2 つの成績から得た判定基準を一般的に用いて差し支えないと考えられる。

4) PPDs による反応の性状—とくに濃度増加に伴う非特異反応の出現に関して

PPDs による反応が旧「ツ」によるそれと著しく異なる点は、反応が一そう明確であることで、すでに指摘されたごとくである。

前項で述べたように、反応の度数分布曲線が非特異反応（第 1 峰）と特異反応（第 2 峰）とから合成された双峰曲線を呈することからみて、濃度を増加する場合にこの曲線がいかなる変動を示すかを PPDs と旧「ツ」とについて比較する必要がある。

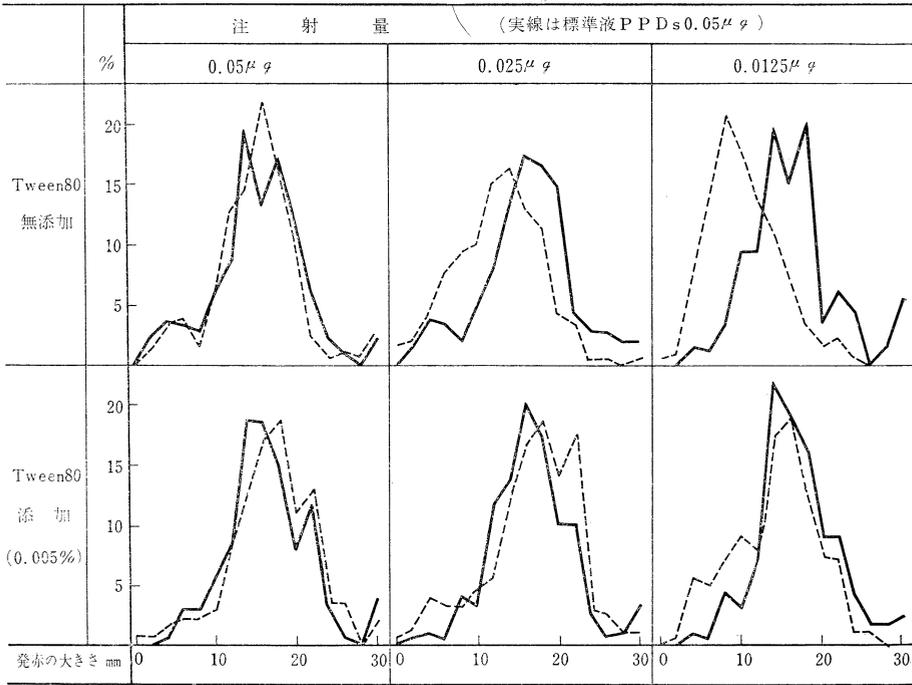
図 5 濃度増加に伴う特異反応および非特異反応曲線の移動



乳幼児、学童、成人の多数の対象について各種濃度の PPDs による反応の度数分布曲線を調べたところ、図 5 に示すように、0.24 μg までの濃度では、非特異反応曲線（第 1 峰）の右方移動はほとんどみられず、特異反応曲線（第 2 峰）のみが右方に移動することが明らかとなった。これに対して旧「ツ」では、濃度増加に伴う特異反応曲線（第 2 峰）の右方移動とともに、非特異反応曲線（第 1 峰）の右方移動がみられるので、濃度にしたがって反応の判定基準をそれぞれ決める必要のあることが分かる。この意味から、100 倍稀釈旧「ツ」を用いる場合には、15 mm 以上を陽性とするのであるが、このようにして高濃度の旧「ツ」を用いても、疑陽性反応を除くことはできない。

一方、PPDs の場合には前述のごとく 0.01～0.24 μg の間では非特異反応曲線の右方移動がほとんどみられないので、適切な濃度を選べば、双峰曲線の谷の部分が一そう深くなり、疑陽性反応をほとんど除きうる適切な濃度を見出ださうの可能性が示唆される。具体的には second dose として高濃度の PPDs を用いれば、疑陽性者を陰性、陽性のいずれかに判別しうることになる。い

図6 学童における標準液 (PPDs 0.05 μg) と各試料とによる発赤値の度数分布曲線の比較



かなる濃度がこれに適切であるかは、目下検討中である。

5) PPDs の力価の保存

精製「ツ」を実用化するに当たつての最大の障害は、使用濃度 (0.05~0.06 μg/ml) の溶液では力価の減弱が速やかで、氷室に保存しても4~5週程度であり、広範な使用に耐えない点にある。諸外国では10~100 μg/ml程度の stock solution として保存し、使用に当たつて随時稀釈して用いている。

精製「ツ」の保存に伴う力価減弱の大きな原因として、活性因子のガラスへの吸着が問題にされ (volume effect)、これを防ぐには Tween 80 の添加が有効であるとされた。WHO ではこの報告に基づいて、各国に頒布する PPD (RT 23) にはすべて Tween 80 を0.005%に添加して力価の保存をはかっている。

しかし、PPDs に Tween 80 を添加して反応をしらべてみると、図6に示すように、反応はこの添加によつて明らかに修飾され、PPDs 0.05 μg に対してその1/4量でもほぼ同等の発赤度数分布を示すこと、また、Tween 80 添加 PPDs の反応は、無添加のものに比して硬結の程度が弱いことが示された。さらに、Tween 80 添加が力価保存に適しているか否かをみるために、夏季常温において遠距離輸送を行ない、1カ月後に力価をしらべた。その結果、Tween 80 添加もこの程度の条

件下で必ずしも力価保存を十分に保証しえないことが明らかとなつた。

Tween 80 以外に種々の安定剤を検討したが、人体使用濃度においては好適なものを見出だせなかつた。そこで凍結乾燥による方法を検討した。

凍結乾燥過程における PPDs の飛散を防止すること、ならびに溶解後の安定性を考慮して、高分子物質 (アラビヤゴム等) を媒質として添加し、良好な成績を得た。しかし、アラビヤゴムはその純品を入手することがきわめて困難であることや、この高分子物質による反応の修飾 (非特異性反応の惹起) などの点もまた考慮されなくてはならない。

そこで、一般に広く用いられている糖を媒質に選ぶこととした。乳糖を媒質とする場合によくその目的を達することができる。0.5%乳糖添加 PPDs では、凍結乾燥過程における飛散の影響も認められず、また、乳糖添加による反応の修飾もみられない。さらに、実用化の場合の便利さも考慮して、少量 (5 μg, 2.5 μg および 1 μg/アンプル) 分注後凍結乾燥を行なつたが、1 μg/アンプル (20人用) 程度までは、飛散の影響を受けずに凍結乾燥しうることが明らかにされた。このようにして凍結乾燥された PPDs は、力価の減弱なしに、長期間常温で保存することが可能なので、広く実用に供するには便利な形態と考えられる。

— 特別発言 1 —

九州大学細菌学教室 武 谷 健 二

われわれはすでに 10 年前に各種精製「ツ」蛋白の比較検討を行ない、PPDs が化学的純度および力価の点でやや優れていると報告している。それにもかかわらず、 π を使用している理由は次のとおりである。

PPDs は、それぞれ力価を異にする A, B, C 3 種の蛋白成分を含む画分であり、しかも lot によりこの 3 種蛋白成分の量的比は異なることが知られている。したがって PPDs では lot により単位重量当りの力価が異なり、lot ごとに厳密な力価検定を必要とする。これに反

して π は C 蛋白成分のみを含むので、蛋白量を合わせれば lot によらず常に同一の力価が得られる利点がある。精製「ツ」に必要なことは純度よりも力価の均一性であるという見地から π を使用している。とくに非定型抗酸菌感染の問題などの場合における「ツ」反応特異性の研究において、各種抗酸菌からの「ツ」蛋白の抗原量で一定化することは 3 種蛋白成分を含んでいる PPDs では不可能で π によつてはじめて可能である。

— 特別発言 2 —

金沢大学結核研究所 柿 下 正 道

O. A. -Azo-T. の実用化に関しては数回にわたつて報告したが、その主な点をあげると次のようである。

(1) O. A. -Azo-T. はその製法が容易で、収量が多く、かつ毎常同様な力価をもつ標品が得られるのみならずその力価は他の製品に優るとも劣らない。

(2) 粉末状態で保存すれば室温でも十数年間力価の変動を認めないのみならず、硼酸緩衝食塩水 (pH 8.0) に溶解したもので常温で 1 カ年は力価の低下は認められない。

(3) O. A. -Azo-T. が健全ならびに結核動物の生体反応に及ぼす影響について旧「ツ」と対比して研究した結果、皮膚反応惹起力のほか、結核感染動物 (ひとを含む) の白血球および臓器に及ぼす作用は旧「ツ」より特異的で、かつ脱感作能も旧「ツ」に比し遜色がない。しかし体外での臓器をもつてする反応 (S-D 反応、臓器の組織呼吸あるいは組織培養に及ぼす影響等) はほとんど認められずまた感作血球をもつてする反応においても

反応原性は微弱であつた。

(4) O. A. -Azo-T. を重症肺結核患者に皮膚反応の使用量の 20 倍を注射してもなんらの副作用を認めない。

(5) O. A. -Azo-T. “Human” と同 “BCG” または旧「ツ」Human の成人に対する等力価量を同時に 2 カ所に注射して反応を比較すると、自然陽転者と BCG 陽転者とを 60% 以上に鑑別することが可能であるが、BCG 接種回数の増加によつてその率は減少することが認められた。

結 語

以上の諸成績を総括して考察するに O. A. -Azo-T. は力価が安定しており、結核症に対する副作用が少なく、しかも皮膚反応において特異性が高い点できわめて優れた、しかもわが国で創製された精製「ツ」で、その実用化を推奨する次第である。

— 特別発言 3 —

大阪大学微生物研究所 米 田 正 彦

結核菌蛋白質については従来多くの研究があるが、抗原構成、抗原特異性など、その抗原としての根本的性状は明らかでない。われわれはこのような根本的性状を明らかにし、その基礎的知見のうえに立つて、結核感染および免疫において蛋白抗原の果たす役割を明らかにしていく意図のもとに、その免疫化学的研究をすすめているわけである。すでに報告したように、人型結核菌 H₃₇Rv 株非加熱培養濾液から 2 つの易熱性蛋白抗原 (α および β) を分離し、かつ高度に純化することに成功した。

今日報告するのはこれら純化抗原の「ツ」活性ともう一つは α, β 抗原の各種抗酸菌における分布についてである。死菌免疫動物には α, β 抗原で皮フ反応はほとんど認められない、生菌免疫動物には認められる、また α, β 抗原の分布と、Mycobacteria の biological type との間に関連性が認められ、Mycobacteria の抗原分析の有力な指標となりうることを示した。以上の 2 つの結果を考え合わせると、 α および β 抗原が抗酸菌症の鑑別診断における実際上の Reagent として役立つ可能性も考

えられる。

— 特別発言 4 —

精製ツベルクリンと旧ツベルクリンによるツベルクリン反応の比較

奈良県立医科大学第二内科 宝来 善次・横井 正照
結核予防会大阪府支部相談診療所 岡 田 静 雄

研究目的：旧「ツ」による「ツ」反応には早発反応，遅発反応などの問題とともに，発赤 10 mm 前後の反応の判定には誤差の多いことが問題になっている。このようことから，わが国でも精製「ツ」(PPDs)の応用が考えられるようになった。われわれも，PPDs と旧「ツ」による「ツ」反応の比較を行ない，PPDs の利用価値について検討した。

研究方法：大阪，奈良地方において，幼稚園児，小学校児童，中学校生徒を対象とし，PPDs 0.05 μ g と，旧「ツ」2,000 倍液を上膊内側（初回部位）皮内に注射し，24 時間，48 時間後に判定した。また，奈良農村の保育所幼児（3～5 才）には PPDs 0.2 μ g と旧「ツ」100 倍液の比較も行なった。

研究成績：奈良市にては，「ツ」反応陽性率は幼稚園児 95 人においては PPDs によると 24 時間後 23.1%，48 時間後 41.0%，旧「ツ」によると 24 時間後 29.4%，48 時間後 36.8% である。小学校児童 121 人においては，PPDs によると 24 時間後 46.3%，48 時間後 66.9%，旧「ツ」によると 24 時間後 66.9%，48 時間後 70.2% である。中学校生徒 107 人においては，PPDs によると 24 時間後 83.2%，48 時間後 82.2%，旧「ツ」によると 24 時間後 72.2%，48 時間後 68.2% である。すなわち，幼稚園，中学校においては 48 時間値は PPDs が旧「ツ」より高率であつたが，小学校においては旧「ツ」のほうがやや率が高かつた。

また，大阪市小学校 1 年生 608 人においては，PPDs によると 24 時間後 33.3%，48 時間後 37.4%，旧「ツ」によると 24 時間後 54.5%，48 時間後 44.8% であり，旧「ツ」のほうが高率であつた。さらに，BCG 接種 1 年後の「ツ」反応（-）（±）で 7 カ月放置の小学校 2 年生 239 人においては，PPDs によると 24 時間後 8.7%，48 時間後 7.2%，旧「ツ」によると 24 時間後 27.8%，48 時間後 20.3% であり，48 時間後発赤の径 10 mm のもの，PPDs では 2.2%，旧「ツ」では 13.3% である。このような差のできるのには注目すべきである。

既往に「ツ」反応を実施したことのない奈良農村保育所幼児（3～5 才）270 人においては，「ツ」反応陽性率は PPDs 0.05 μ g によると 48 時間後 7.0% 旧「ツ」2,000 倍液によると 8.5% であつた。この結果陰性と判定したもののうち 95 人においては，PPDs 0.2 μ g によると 48 時間後 7.3%，OT 100 倍液によると 7.3% であり，濃厚液による陽性転示には PPDs と旧「ツ」には差がなかつた。

結語：PPDs による「ツ」反応においては発赤の色調が明確であり，発赤の径 8, 9, 10 mm を示すところには PPDs の反応がより適切に判定できるようである。旧「ツ」による早発反応が考慮される場合なども勘案して，PPDs を広く一般に応用することは当を得たものと思われる。

— 追 加 1 —

PPDs と π とによる反応の比較

国立多摩研究所 前 田 道 明
国立予防衛生研究所 水 口 康 男
結核予防会結核研究所 塩 沢 活

われわれは，奄美大島の一般住民約 2,000 名について，昭和 37 年未分類抗酸菌に関する研究班で使用された π と予研製 PPDs との比較を行なった。さきに昭和 34 年に BCG 接種既往者を主とする小・中学生について検査した成績によると，PPDs 0.05 μ g は π 0.08 μ g とほぼ等力価であつたので，今回は PPDs 0.05 μ g に対し π 0.1 μ g を用いた。

両精製ツによる反応値の相関をみると，小・中学生では両「ツ」による反応間に高い相関がみられ，反応性もほぼ同じであつたが，自然感染者を大部分とする成人では π による反応のほうが PPDs による反応よりも弱い傾向のあることが認められた。また発赤値 10 mm 以上のものを陽性とした場合に，各「ツ」によつて求められた年令別陽性率を比較すると，小・中学生では差はない

が、16才以上のもの、とくに30才以上のものでは π による陽性率のほうがPPDsによるそれよりも低率であつた。

以上の成績から、BCG陽性者を主とする小・中学生においてほぼ等しい力価を示す濃度の両精製「ツ」を用

いて、自然感染者における「ツ」反応陽性率を比較すると、 π のほうがPPDsよりも低率であつたことは、 π のほうがPPDsよりも人型結核菌に特異性が高いとはいえないと考えられる。

— 追 加 2 —

国立予防衛生研究所 浅 見 望

1. 精製「ツ」の保存について：

私たちの成績では、いずれの精製「ツ」でも水溶液とすれば力価の低下がみられ、とくにAzo-Tが保存上よい結果は得られなかつた。

2. Azo-TによるBCG陽性者と自然感染者との区

別について：

いままで使用されたAzo-Tの力価が弱すぎるため両対象の反応差が現われたのではないか。旧「ツ」でも高稀釈液を用うれば同様の結果が得られるであろう。

— 追 加 3 —

群馬大学小児科 松 島 正 規

感作原性のないとされるTAPを用いても、反復による促進現象がみられることを追加する。

— 追 加 4 —

「ツ」反応の早発現象について

奈良県立医科大学第二内科 宝 来 善 次

「ツ」反復注射によつて反応の現れ方が速やかになる現象を促進反応とよぶ研究者がある。大阪大学堀教授は、促進反応という用語はPirquetのBeschleunigte Reaktionを想起させ混乱をまねくおそれがあるから、早発現象とよぶほうが適当でないかと提言された。反復部位に早発現象が起きることはすでに知られており、「ツ」反応を繰り返し行なう場合は同一部位を避けて新しい部位を選ぶのがよいとされている。したがつて新部位では早発現象が起きないという印象を一般に与えている。わたくしどもは反復して「ツ」を注射した場合には新部位

にも早発現象の起こることを述べていたが、今回の検査でこのことを再確認した。また岡田教授の講演の中にも非常用部位にも早発現象の起こっているデータを拝見したので、新部位にも早発現象のあることを念頭において「ツ」反応を実施すべきであることを提言する。しかし、反復注射の場合に新部位に早発現象の起こるのは、「ツ」反応注射回数が6回、7回、8回、9回以上と回数が多くなる場合に著明になる。したがつて2回、3回くらいまでは新部位では初回反応と同様の現象の多いことを付言する。

— 質 疑 応 答 —

〔質 問〕

国立予防衛生研究所 柳 沢 謙

これで全部のご発言希望者のお話を承りましたが、他に質問、追加などございませんでしょうか。

ございませんようですので私からちよつとお尋ねいたします。精製「ツ」はその反応が明瞭にあらわれることから、これまでの旧「ツ」に代わつて一般に用いられる

ようにすべきと考えますが、さきほど柿下さんのご発言のように型特異性、すなわちBCG接種による「ツ」反応と自然感染によるツ反応とか、精製「ツ」によつてはつきり鑑別できるものかどうか。岡田さん、室橋さん、ご意見をお聞かせ下さい。

〔回答〕

名古屋大学予防医学教室 岡田 博

今日、採りうる研究対象として1回もBCGをやつたことがない集団を選ぶことは不可能であるので、私たちは過去数年間BCGをやつたことのない集団と、1年以内にやつたことのある集団で精製「ツ」と旧「ツ」との

BCG陽転と自然感染との鑑別の可能性について検討したことはあるが、まず両者による鑑別は不可能であった。Azo-Tについては経験はない。

〔回答〕

国立予防衛生研究所 室橋 豊穂

① BCG接種対象と結核感染者とを、人型「ツ」とBCG「ツ」を用いて鑑別しようとした試みは多数ある。これらの「ツ」にはもちろんある程度の型特異性があるので、BCG接種群あるいは結核感染（自然陽性）群としてみる場合には、その群間にある程度の違いを認めることはできる。しかし、個々の対象についての的確にこれを鑑別することは困難です。

② また、人型「ツ」とBCG「ツ」という特定なものを用いなくとも、人型旧「ツ」あるいはPPDを用い

ても、使用濃度を変えることによつてある程度までは、この両者を鑑別することはできる。たとえばPPDを用いるとして、0.05, 0.01, 0.001, 0.0001 μg というような濃度段階をとつて調べてみると、自然感染群では、0.001 μg までは80%以上の者が陽性を呈するが、BCG群では0.01 μg ですでに50%程度になる。すなわち、両群の対象の感受性差という点からの区別は、低濃度のものを用いれば、人型旧「ツ」を用いても、PPDやその他の精製「ツ」を用いてもある程度は可能である。

む す び

国立予防衛生研究所 柳 沢 謙

以上のごとく、主演者、特別発言者ならびに他の追加討論者の述べた主要点を考察して要約すれば次のようになる。

1) PPD, TA₂, π および Azo-T などの精製「ツ」は化学的性状、生物学的性状ならびに「ツ」反応の実際の応用面からは、ほぼ同一水準の製品であり、これらは、実用面で旧「ツ」に優ることが異同音に認められた。

2) PPDs は精製「ツ」の国際標準と定められていることを考慮すれば、現段階の研究においてはわが国としても PPDs を精製「ツ」として選ぶべきではなからうかと思う。

3) PPDs の 0.05~0.06 μg を含んだ磷酸緩衝液 0.1 ml を皮内注射することにより注射後 48 時間発赤値 10 mm を陽性限界とし、これに及ばない反応を再び濃厚 PPDs で検査する場合も、室橋らはその非特異性反応が少ないので、少なくとも 0.24 μg までは、判定基準を

0.05~0.06 μg の場合と代える必要がないというが、岡田の成績ではこの点についてさらに検討を要するようである。

4) 精製「ツ」は使用溶液として保存するときは旧「ツ」に比し、一般にその力価の減弱が速やかなので、これを防ぐには凍結乾燥保存の必要がある。

5) TAP は結核菌体から抽出された「ツ」活性を有するペプチドであつて、現段階の製品では、その力価は人体において PPDs の 1/2 である。PPDs と異なる点は、分子量が小さいこと、「ツ」感作原性がないことならびに Middlebrook 反応および Boyden 反応などの血清反応の抗原性はきわめて弱いことである。この種のペプチドは結核の免疫学的研究のみならず、広く Mycobacteriosis の免疫学的研究に寄与するところが多いと思われるので、今後さらに、深く究明することを期待する。

III. 肺結核の治療と就労

座長 国鉄東京保健管理所 千葉保之

1. 入院化学療法の立場

大阪府立羽曳野病院 山本和男

化学療法後退院した患者の経過を追求して、退院後の遠隔成績および就労の実態を明らかにするとともに、労働・生活の諸条件が結核の経過にどのような影響を及ぼすかを解明しようとした。

I 調査対象および方法

調査対象は羽曳野病院に入院して6カ月以上の化療を受け、昭和28年6月末より昭和37年10月末までの約9年間に退院し、退院後1～10年を経過した肺結核患者4,267例である。

調査対象はできるときに来院せしめて直接検診を実施し、胸部平面ならびに断層撮影を行なうとともに、喀痰中結核菌を検索し、退院後の経過および現状を調査し、退院後の悪化はLife Table法により累積悪化ないし死亡率を退院10年後まで算定した。

就労状況は、昭和38年の厚生省結核実態調査の従業状況の分類基準に準じて判定した。

II 調査成績

全症例4,267例中3,713例(87.2%)の現状を明らかにし、直接検診を行なったものは3,321例(77.8%)であり、この直接検診例について退院後の経過に及ぼす各種条件および要因の影響をいろいろの角度から検討したが、ここではそれらのすべてを詳細に述べることはさけ、就労と関係ある事項を中心にその結果を報告する。なお、退院後の観察期間は1年以上10年に及んでいるが、以下退院後7年までの成績について述べる。

1) 直接検診全症例の累積悪化率は退院3年後まではやや急に5年後からはゆるやかに上昇し、7年目の終りには悪化22.5%、死亡2.6%となり、両者を合すれば25.1%。

2) 退院後の経過は退院時の病型ないし病状によつて大きく左右されるということを示すべく、すでに報告してきたが、この関係を退院時Target Point (T.P.)到達例と非到達例に分けてみた。われわれは、Target Pointの定義を、D'Esopoの定義よりその条件を厳しくして、胸

部X線所見が安定して、基本病変が学研分類C型あるいはCC型に達し、空洞が著明改善して線状化ないし濃縮化aとなり、喀痰中結核菌陰性3カ月以上持続するものと規定しているが、この定義により判定すると、T.P.到達例は非到達例に比して、退院後の悪化は著明に低率であつた。すなわち、入院時有空洞で退院時T.P.非到達例の退院7年後の累積死亡および悪化を合した率は49.9%、入院時無空洞でT.P.非到達例の累積悪化率は36.1%であるのに比し、T.P.到達例では死亡は皆無であり、入院時有空洞でT.P.到達例では14.4%、入院時に空洞のなかつたものでは8.1%の低率である。

この結果からみても、T.P.到達後に就労するのが望ましいことが分かる。

3) 従業状況を詳細に調査しえた2,049例について、入院前の従業状況別に入院時の病型をみると、入院時C型有空洞、つまり難治の部類に属する病型を有するものの比率は、学生・生徒にもつとも低く5.2%、ついで1,000人以上の企業の職員の8.8%、労務者の9.1%、公務員の11.4%、小企業の労務者、職員の順に高くなり、家庭の主婦などの家事従事者で27.1%、商人職人28.0%、農林漁夫41.1%、自由業者では45.0%の高率であり、小企業の従業者、自営業者には重症になつてから入院するものが比較的多いことが分かる。

4) 退院患者の約3割が転職しているが、公務員、自営業者、家事従事者の転職率は20%以下であり、労務者、民間職員では27～40%を示し、学生生徒は漸次学校を卒業して就職するので、68.9%の高率となつている。

つぎに、入院前300人以上の企業に就労していた症例について、退院時の病状別に転職状況をみると、T.P.非到達例の転職率24.4%は到達例の18.5%に比してわずかに高いのみであるが、注目すべきは、非到達例に企業規模の大きいところから小さいところへ移行しているものの比率が高いことであり、到達例の8.5%に対して非到達例では17.6%であつて、T.P.非到達例は採用ないし復職基準の厳しいところから緩やかな職場に退院後移動している傾向が窺える。

5) 退院後の従業状況別に退院時 T.P. 到達率をみると、公務員、1,000人以上の企業の労務者、職員では、その70%前後のものがT.P. 到達後に就労しているが、企業規模が小さくなるに従い、T.P. 到達例は次第に少なくなり、商人職人、農林漁夫などの自営業者、家事従事者ではその半数にすぎない状況である。

6) 全症例について、退院後の従業状況別に退院7年後の累積悪化率をみると、表のごとく、1,000人以上の企業の労務者は13.6%でもつとも低く、公務員および比較的大きい企業の職員では15.2~19.7%であるが、99人以下の企業の労務者、職員、および商人職人、自由業者などの自営業者では24.9~32.6%の高率を示している。

しかし、小企業の労務者、職員および自営業者の累積悪化率の高いのは、これらの群に元来悪化率の高いT.P. 非到達例が多いためであるともみられ、従業状況の退院後の経過に及ぼす真の影響を知るためには、退院時病型の可及的等しいものについて比較することが必要となる。

そこで、T.P. 到達例について比較したが、表のごとく、大企業の労務者の悪化率はきわめて低いが、全般的にみて従業状況の相違によつて悪化率に大差がみられず、その多くは15%以下である。

表 退院後の従業状況別にみた退院7年後の累積悪化率

症例側の条件 従業状況	全 例		T.P. 到達例		T.P. 非到達例 (空洞残存例を除く)		
	症例数	悪化率	症例数	悪化率	症例数	悪化率	
労 務 者	~99人	206	24.9	126	15.0	45	39.9
	~299人	49	28.0	32	15.7	9	42.8
	~999人	30	19.7	18	0	7	25.0
	1000人~	56	13.6	41	2.9	11	9.1
民 間 職 員	~99人	286	26.9	161	11.7	76	41.2
	~299人	93	15.6	55	9.3	20	27.8
	~999人	83	17.8	51	10.0	21	39.2
	1,000人~	196	18.7	133	13.9	48	23.3
公 務 員	237	15.2	171	9.7	48	20.8	
商 人 職 人	247	32.6	100	13.0	74	35.5	
農 林 漁 夫	42	15.6	21	9.5	8	30.0	
自 由 業 者	33	30.8	18	20.9	7	48.5	
家 事 従 事 者	326	21.7	159	5.9	97	34.1	
無職・療養中	126	71.6	15	13.3	26	49.0	

つぎに、退院時に空洞の残存しているものの悪化率は従業状況の如何を問わずきわめて高いので、これを除き、空洞の濃縮化b、充塞例などのT.P. 非到達例について比較したが、表のごとく、1,000人以上の企業の労務者の悪化9.1%は特別に低いとしても、公務員、1,000人以上の企業の職員の悪化20.8、23.3%に対し、99人以下の企業の労務者、職員、自営業者、家事従事者ではいずれも30%を上回り40%を越すものもあり、その間に相当の開きのあるのが認められる。

以上のごとく、退院時病状の安定したT.P. 到達例においては、一般に退院後の悪化は少なく、従業状況の相違による影響はみられなかつたが、空洞が閉鎖しても濃縮化b、充塞程度のもの、あるいは比較的大きい遺残病巣を有するものなど、病状の安定しないT.P. 非到達例では、退院後の悪化が小企業の従業者、自営業者に高率に認められた。なお、空洞の菲薄化したものは、その悪化率が比較的低いので、退院時無空洞T.P. 非到達に含めた。

7) この原因を解明する目的で、まず従業状況別に労働、生活上の諸条件について検討した。年令分布、睡眠時間、夜ふかしの頻度、退院後の化学療法期間等については、各従業状況の間に差異がなく、通勤時間1時間以上を要するものは大企業の職員、公務員に、仕事が忙しいというものは大企業の労務者、商人職人に多く、小企業の従業者、商人職人等の自営業者のほうに居残らないし超過勤務を含めて労働時間が8時間を越えるもの、疲労感のあるもの、心労の多いものが多く、とくに職場の集団検診ないし健康管理のないものが多いことが目立っていた。

8) それでは、これらの労働、生活上の諸条件が退院後の経過にどの程度の影響を及ぼすものであろうか。この点について検討したが、企業の大小により差異のみられた要因のうち、仕事の忙しさ、疲労感の有無、通勤時間の長短と退院後の悪化との間には特別の関連性が認められなかつた。

労働時間の長短は、T.P. 到達例においては退院後の悪化に関して特別の関係がみられなかつたが、T.P. 非到達例では労働時間の長いものほうに悪化が多く、心労の多いものはないものに比し、職場集検のないものはあるものに比して、T.P. 到達、非到達いずれにおいても、悪化率の高い傾向がみられた。

以上、労働時間、心労および集検ないし健康管理の有無は退院後の経過にある程度の影響を及ぼすもののごとくであるが、その他の諸条件はいずれの一つをとり上げても、退院後の経過に直接影響を及ぼすという成績は得られなかつた。

この結果からみると、小企業、自営業の従業者の悪化率の高いのは、小企業、自営業における長い労働時間、

集検ないし健康管理のない職場環境、その他賃金等を含む総合的な悪い労働・生活条件が退院後の経過に悪影響を与えているものごとくである。

9) 以上 T.P. 到達の有無によつて退院後の経過を検討したが、すでに諸家により指摘されているごとく、Target Point は臨床的治癒を示すものではなく、その一歩手前の段階であり、したがつて T.P. 到達後もなおある期間の休養と化療の続行を要するとされている。そこで、T.P. 到達例について、退院後就労までの期間とその後悪化との関係についてみたが、退院後の悪化率は、入院時無空洞例では、退院後ただちに就労したものから 11.6%、6 カ月以内の休養から 7.9%、入院時有空洞で退院時 T.P. 到達例では、ただちに就労から 17.9%、6 カ月以内休養から 15.3%、であり、1 年以内休養ではじめて 6.2% に下がつており、この成績から、入院時無空洞例では T.P. 到達後 6 カ月、入院時有空洞例ではさらにそれ以上の休養が望まれる。

10) 退院後の化療については、退院後化療を行なわなかつたものに比し、化療を継続したものからの悪化は少なかつたが、その期間については一定の結論を得ることができなかつた。

そこで、これを退院時の病型との関係から検討したが、退院時無空洞例について退院時の病型および病巣の拡り別にみた退院 7 年後の累積悪化率は、CC₁ では 4.7

%の低率であるのに対して、C₁ では 14.9% であり、B₁ では 31.5%、B₂ では 31.9%、C₂ では 38.0% の高率を示しており、この点から、退院後の化療は CC 型になるまで続けるべきであり、退院後の化療は 1 年以上続けることが望ましい。

III 総 括

化療を受けて退院した肺結核患者の退院後の就労の実態とその遠隔成績を示し、退院後の経過を大きく左右するものは退院時の病型であり、Target Point に到達しても化学療法は CC 型に達するまで続行すべきであり、退院後就労までに 6 カ月あるいはそれ以上の休養が望ましいことを述べた。

また、従業状況の別は、T.P. 到達例においてはその後経過にあまり影響を与えないが、たとえ空洞が閉鎖してもなお病状の安定しない T.P. 非到達例では、退院後の悪化率は大企業に比して小企業・自営業の従業者に高いことを述べた。

その原因としては、小企業・自営業における長い労働時間、集団検診ないし健康管理のない職場環境などの悪い労働・生活条件が考えられ、これらの悪条件を取り除き改善することが、小企業、自営業の従業者の退院後の悪化を減少せしめるうえにおいても、必要なことと考えられる。

2. 外科的治療の立場

結核予防会結核研究所附属療養所 小 熊 吉 男

昭和 32 年より昭和 36 年の間に 7 施設で行なわれた外科的療法のうち、術後 1 年以上を観察しえた肺切除 2,005 例、胸成 436 例を対象とし、就労率、転職率、就労の可否等について検討した。なお就労率は Life Table 法、悪化率は 100 person half year で表わし、労働量は労作強度としてエネルギー代謝率 RMR で表わした。

就労率について

全就労率は肺切除群では術後 1 年で 67.0%、1.5 年で 89%、2 年で 94%、3 年で 98% を示し、術後 1.5 年でその大部分が就労しているが、胸成群では、1 年で 40%、1.5 年で 69%、2 年で 85%、3 年で 91% となり、肺切除に比べ、就労の時期は約 6 カ月遅れている。

性別にみると、肺切除群では、男子は術後 1 年で 68%、女子は 64%、1.5 年で男子は 90%、女子は 80% となつており、胸成群の場合でも、術後 1.5 年で男子は 76%、女子は 62% を示しており、男子の就労率は女子に比べて高率となつている。

医療費の支払区分別に就労率をみると、肺切除群の術後 1.5 年の就労率は健保本人の場合に 92%、国保本人の場合に 90% とほぼ同率であるが、生保+命入の場合には 69% を示し、明らかに就労率は低くなつている。胸成群の場合には健保本人の場合の術後 20 年の就労率は 91% で国保の 76%、生保+命入の 67% より明らかに高くなつている。

企業体の大きさ別に就労率をみると、肺切除群では術後 1.5 年の就労率は従業員数 9 人未満群で 79%、を示してもつとも低率であるが、10~49 人群、50~299 人群、300 人以上の 3 群では 90% 前後を示し、ほぼ同率である。胸成群では 9 人未満群を除いて、大体企業体の大きさに比例して就労率は高くなる傾向を示している。

術前労働量別就労率をみると、就労率は肺切除群でも、胸成群でも全く差はみられない。

術後の %VC 別に就労率をみると、肺切除群では術後 1.5 年で 50~59 の場合には 84%、49 以下群では 64% を示し、%VC 60 以上群の就労率 90% よりも明らかに低率を示し、胸成群の場合でも %VC 59 以下群の

就労率はきわめて低くなっている。

術後の合併症を気管支瘻、膿胸、シェーブ、肝炎、創化膿、排菌などとし、これらの合併症有無別に就労率をみると、合併症発生例はなし群に比べて著しく低率であり、このことは肺切除群でも胸成群でも全く同様である。

以上の諸因子のほか、発病より手術までの期間、術式、術前病型、術前 %VC、術前排菌の有無等の諸因子が就労率にどのように影響するかについても検討したが、その結果就労に影響する主要な因子として、まず第1に合併症の発生があげられ、その他にも性、医療費の支払区分、企業体の大きさ、術後の %VC 等が影響しているものと考えられた。

未就労例についての検討

肺切除群では術後 1.5 年以上、胸成群では術後 2.0 年以上経過してなお就労していないものの現状をみると、肺切除群では入院治療中のものが 53%，在宅中のものが 39%，胸成群では前者が 26%，後者が 43% となつている。また術後に合併症を起こしたものの割合はかなり高く、入院中例の 56～80%，在宅中例の 60～75% を占めている。なお在宅中の大部分は現在もお治療中のものが多く、失業したまま在宅しているものは肺切除群で 20½%，胸成群で 26% にすぎない。また未就労例の術後の肺機能をみると、就労例に比べて当然のことながら低肺機能例が多い。

転職率について

企業体を失つた場合および企業体をかえた場合を転職として、転職率をみると肺切除群では 9.0%，胸成群では 6.0% となり、肺切除群のほうが高率であるが、これは肺切除群に若年層のものや小企業体に属するものが比較的多く、かつ自己の都合による転職が多いためと考えられる。性別では肺切除群、胸成群ともに有意の差はみられず、ほぼ同率を示している。

年令別に転職率をみると肺切除群では 19 才以下群に高率であるが、胸成群では一定の傾向はみられない。しかし 50 才以上になると両群ともに高率となつている。

医療費の支払区分別にみると、生保十命入例の転職率はもつとも高率で、健保本人の場合ももつとも低率であり、この傾向は肺切除群、胸成群ともに同様である。

企業体の大きさ別で転職率をみると肺切除群では 300 人以上の大企業ではそれ以下の群に比べて著しく低率であるが、胸成術ではそれほど著明ではない。

術前労働量別にみると、RMR 4.0 以上の重労働群における転職率はきわめて高く、その他の群では労働量とは比例せず、RMR 1.0 以下群では肺切除群、胸成群ともにむしろ高率になつている。

術後の %VC 別を 80 以上群、60～79 群、50～59 群、40～49 群、39 以下群に分けて転職率をみると、肺切除群では 9% から 4% の間を示して有意の差はなく、胸成群でも 8% から 2% の間を示して有意の差はない。

就労前合併症の有無別に転職率をみると、肺切除群では合併症あり群で 11.0%，なし群で 8.0%，胸成群ではあり群でもなし群でもほぼ 6.0% 前後となり、肺切除群でも胸成群でも有意の差はみられない。

転職率を左右する因子として考えられるものは以上のほかに発見より手術までの期間、術式、術前排菌、病型、術前術後の化療期間等があり、これらについても検討したが、転職率に影響する因子は発見できず、転職率は上述の医学的要因よりも、むしろ年令、医療費の支払区分、企業体の大きさ、術前労働量等の社会的要因によつて大きく影響されるものと考えられる。

転職例について転職の理由をみると、肺切除群では自己の都合によるものと失業によるものが相半ばし、32% 前後を占めているが、胸成群では失業によるものが 50% を占めてもつとも多く、自己の都合によるものは 23% でこれについている。また体力の低下を理由とするものが、肺切除群で 16%，胸成群で 9% にすぎないことは注目に値しよう。

就労の可否についての検討

局所的治癒までの期間

同側再切除材料で気管支瘻をもたない気管枝について切断端の治癒状態を経時的に検討すると、術後 1 カ月ころでは粘膜固有層、気管支周囲組織などに著しい白血球浸潤と、充血した毛細血管を伴う肉芽組織がみられるが、2～3 カ月後には細胞浸潤や毛細血管の充血はかなり消失してくる。さらに 4～5 カ月後になると、細胞浸潤もほとんどなくなり、気管支切断端は線維性に閉鎖し、全く治癒したと考えられる像を呈するにいたる。再切除例における術後の経過期間と切断端の病理解剖学的治癒との関係を見ると、術後 3 カ月以内に治癒したものは 1 例もみられないのに、4～6 カ月後になると、約 80% が治癒像を示すにいたる。

就労後の悪化について

就労後の気管支瘻、膿胸、シェーブ、創化膿、排菌等を悪化と定義して、就労時の病型別に就労後の悪化率をみると、肺切除例では就労時残存病巣なし群における就労後 4 年までの平均悪化率は 0.4% であるが CC 型では 0.7%，CB 型では 1.0% と上昇し、空洞型 + B 型では 10.3% ときわめて高い値を示し、残存病巣があればあるほど、またその病巣が浸潤型の要素を多く含めば含むほど、悪化率は高率になる傾向を示している。

胸成群の場合には病巣なし群で平均悪化率は 0.6%，CC 型で 0.5% と全く同率を示している。しかし CB 型

になると 3.1% を示して高率となつている。

術後の化療期間が就労後の悪化率にどう影響するかをみると、肺切除群の残存病巣なし群では化療期間が長いからといって、必ずしも悪化率は低くならず、胸成群の病巣なし群+CC 群でみても、肺切除群の場合と同じように化療期間の長短と必ずしも悪化率は平行していない。

就労までの期間別に就労後の悪化率を肺切除群の就労時残存病巣なし群でみると、術後6カ月以内に就労したのも9カ月以内に就労したのも就労後4年までの平均悪化率はともに 0.5% を示し、1.0 年以内群および 1.5 年以内群ではともに 0.3% となつているがこれらの間には有意の差はみられない。このことは CC 型の場合でも同様である。胸成群では6カ月以内群や9カ月以内群には悪化はみられていない。

以上の事実と切断端の病理解剖学的治癒状態とを併わせ考えると、術後の経過が順調で局所的治癒が予想される場合には肺切除術の場合でも胸成術の場合でも6カ月くらいで就労させて差し支えないと考えられる。

術後の労働量別に就労後の悪化率をみると、肺切除群の就労後4年までの平均悪化率は残存病巣なしの場合および CC 型の場合でも悪化率は労働量が増加しても必ずしも高率とならず、胸成群でも同様である。

就労後悪化を起こした症例のみについて悪化の推定原因をみると、術後の経過不良のためと考えられるものが 16%、不適性化療と考えられるものが 26% に及んでいるが、術後経過良好のものが 32% を占めていたことは注目すべきことと思われる。

労働能力について

定常状態の限度内における最大運動負荷量を最大労作能力とし、RMR で現わした場合、最大労作能力は術後の %VC の増大に伴つて増加する傾向を示すが、%VC 50~59 群で6割、40~49 群で7割、30~39 群でも7割が RMR 2 以上の値を示し、たとえ %VC がかなり低くともかなりの労作能力を残存するといえる。このことは低肺機能例で実際に RMR 2 以上の労作に従事しているものがかかなりあることから実証されるものと考えられる。

3. 医学心理学的立場

警視庁健康管理室 梅 沢 勉

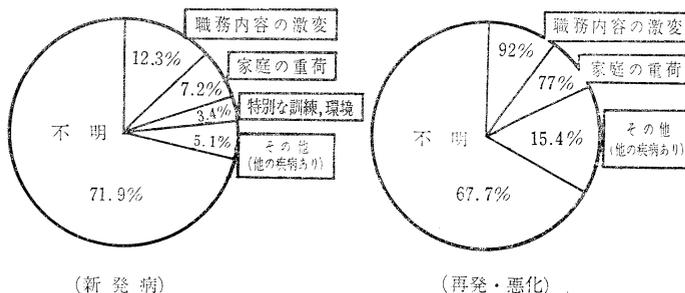
I 内省的発病誘因事項の評価

肺結核の治療と就労の問題は、言い換えれば治療効果をあげる労働条件のもとに患者をおくということである。その条件を追及する一手段として、肺結核の発病に関係のある因子を探し出し、その結果から労働条件を選ぶ方法がある。発病に関係があるであろうと従来考えられているものに、個人の環境の変動がある。“どうして発病したのだろうか”と患者に質問してみると、患者は自己の体験から発病誘因として「環境の変動」を指摘することが多い。これは、そうした変動が心身の防衛能力を低下させると経験的に判断しているからである。しかし、こうしたものの意味するところをわれわれはどの程

度に価値判断すべきであろうか。

肺結核の病巣が発見されたときには、いつも発病者自身がそれによつて発病したと自ら判断する事柄のありなしとその内容を詳しく問いただし、ときには職場についても調査している。こうした調査からみられた事柄は大きく分けると転勤、職種の異動など、職務内容の急激な変化によつて、心身ともに異常な環境下におかれたとする「職務内容の変動」や家族の死亡や病氣、家計のための内職などによつて、直接患者自身の心身の重圧をひきおこしたとみられる「家庭に関する重荷」また、わたくしの職場には警察業務の特徴として特殊な訓練、長期の尾行、張り込みなど、激しい労働環境に落ち入る場合の3つに分けられる。

図 1 内省的発病誘因事項



昭和 35 年から 37 年の 3 年間の新発生患者 235 例についての調査結果をまとめたものが図 1 の左で、調査全員の約 25% がさきの事柄を指摘している。患者自身が判断しうる頻度はこの程度と考えられる。再発、悪化を起こしたものについての同様の調査は図 1 の右のとおりで、さらに頻度は低いものである。

この調査の欠点は発病したことを知つた後の判断であるということである。も

表1 発病関連事項発生状況 等価的比較

a					
事 項	全く馴れない仕事に転職(配置換え)した	大体馴れている仕事に転職(配置換え)した	転職(配置換え)はなかつた	不明	計
発病群	11	10	78	1	100%
健康群	7	18	71	4	100%

b					
事 項	家族に出生重い病気死亡があつた	家庭内にその他の大きい心配事があつた	家庭内に特に心配事はなかつた	不明	計
発病群	13	5	82		100%
健康群	6	5	87	2	100%

c					
事 項	睡眠不足の日の長が続いた	ときどき睡眠不足のことがある	睡眠は普通にとっている	不明	計
発病群	1	54	45		100%
健康群	5	44	60	1	100%

し発病以前に同様の調査を行なつたとすれば、その判断は異なつてくるであろう。また、そうした事柄がありながらも、発病せずに過ぎ去る場合も多いはずである。

そこで健康診断時にさきの3つの事項のありなしについて全員の調査を行なつておき、その後、診断結果から発見された発病者と健康者の両群の間で、さきの事項の発現率を比較対照した。それが表1に示してある。転職、配置換え、家庭内の出産、重病人、死亡およびその他の心配事、睡眠状況などについてみると転職では発病者にやや高率にみられるが、転職のなかつた群にも同じく高率であり、家庭の心配事についてはおのおの5%の同率で、睡眠不足の項では健康者群のほうがかえつて高率であるなど、これらの事項は必ずしも発病に関連ありとは断定できないことを示している。肺結核が発病時に急性重篤な病像を示すものが多かつた過去に比べて、最近では軽症のうちに発見されるものが多くなつてきたことも、発病誘因を探ることを難しくしているものともいえる。

II 心理変化の治療就労への影響

肺結核治療の経過は発病時の病型、排菌の有無、化学療法の内容、服薬の良否などの条件により左右されるが、結核発病により起こつた心理変化によつても影響されるかもしれません。とくに受診する態度、職場への適応のあり方などは影響される可能性が多いと思われる。治療を適切にするた

めに、患者は多かれ少なかれなんらかの社会的制限を受けるもので、平常の生活から制限下の生活に入ったとき、多くの人たちは、そうした変化に適応することの難しさから種々の心理変化を生じる。入院あるいは就労といった療養条件のもとではどんな心理変化をし、その変化がその後の治療にどんな影響を与えているであろうか。

心理変化と発病後の経過に関する調査は、発病によつて心理的に変化が生じたとき、その変化が患者として治療、療養にとり良好な適応変化と解釈されるか、または不十分な適応であるか、また療養、治療という現実在即してどのように自己の欲求を捌いているか、つまり、防衛機制の内容はどのようなものであるかなどの点から観察した。調査方法としては、第1に自ら心理上の変化をどうみているか、他人からはそれをどう受け取られたかの2点から発病時の心理変化に対する自己の受取り方を、次に発病時に自己・職場・家庭などについての心配事をどんな形で解決していつたか、つまり不安をどう捌いていつたか、さらに療養経過中に起こつた悩みをどのように処理しているかの3つの方向から、不完全な文章を完成させる調査形式によつて行なつた。

こうした文章完成法式的な技法を用いたのは、従来のアンケート方式にはあらかじめいくつかの答を期待して調査するという欠点があるからである。調査対象は新発病者126名の成人男子で、発病後4年間以上調査観察を行なつたものである。さきの調査方法で心理変化をとらえ難いときは療養指導時に面接を行なつている。

発病者の心理変化を療養条件別にみると、図2のとおり就労43.7%に対し入院は56%変化し、しかも不適応群が多くみられる。これは社会的制限の多い少ないによる心理的適応状態からくる差とみられる。この変化内容を防衛機制面からとらえたのが表2である。

療養を自ら活用して自己を育てていこうとする強化、成長という良い適応を示すものは、入院群では就労群に比べ大分低率である。また、入院群では病気のなかに安住

図2 発病者の心理変化

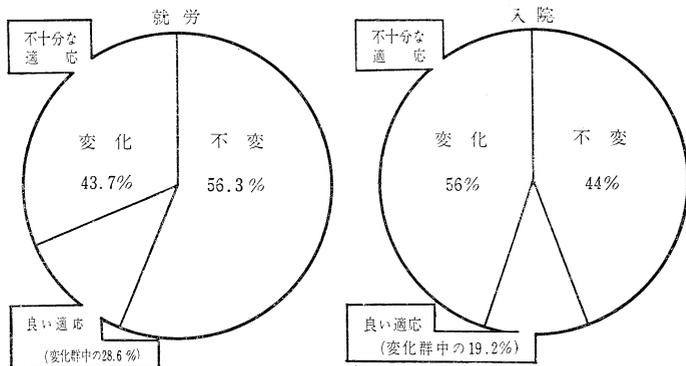


表2 防衛機制内容(変化群)

療養別	逃避	禁圧	自責	投射	退行	反動	成長	強化	計
就 労	28.6			14.2	28.6			28.6	100%
入 院	36.1	14.9	2.1	12.8	8.5	6.4	4.3	14.9	100%

する無関心さ、病気への固着といった消極さを示す逃避と、自ら欲求を捨て切れず、行動のみを意識的に抑えてしまい、そして心のなかでは現実に対応できないでいる禁圧の2つが多くみられ、就労群では自己中心的や感情のもろさをみせる退行が比較的多くみられる。

治療効果を左右するものに、正しく薬をのんだかどうか、医師の指示どおりの療養を行なうかどうかという点がある。服薬不順なものの防衛機制内容の傾向はどうか、受療状態の不確実なもの原因と、その防衛機制はどのようかを示したものが表3である。

表3 服薬不順者の防衛機制

理由	変 化 群									不変群	合計
	逃避	禁圧	自責	投射	退行	反動	成長	強化	小計		
服薬不順	16.7	16.6		16.7	16.6			16.7	83.3	16.7	100%

受療不確実者の防衛機制

理由	変 化 群									不変群	合計
	逃避	禁圧	自責	投射	退行	反動	成長	強化	小計		
病状理解 少なし	27.3	9.1			9.1			18.2	63.7	36.3	100%
身体不安		14.3		28.6	28.6			14.2	85.7	14.3	100%

服薬不順のものの心理変化の内容からは、特徴のある傾向はみられなかつた。服薬不順の対策は難しいことが分かる。

受療不確実の原因のなかで病状理解の少ないものと、自己の病状に不安を持ちながらも不確実な受療態度を示す身体不安が多くみられており、病状理解少なしの内容には、逃避すなわち病気に固着した無関心さからくる治

療に対する無関心が多くみられ、身体不安では自己本来の考えと正反対の行動をとる反動形成と、自己の責任を他に転化する投射、といった2つの心理傾向からくる異常行動が療養態度のうえにあらわれたものとみられる。

治療経過が良好で病状からは十分職場に適応しようと考えられるものでありながら、なかなか職場適応の困難なたとえば常に何かの自覚症を訴え、あるいは身体の自信なさを理由に不満足な仕事振りを続けるものがある。こうした自信のなさを示す人たちの防衛機制内容をみると、表4のように、さきにも解説した退行という現象が強くみられる。

表4 身体に自信なく職場適応難の防衛機制(%)

変 化 群								不変群
逃避	禁圧	自責	投射	反動	退行	成長	強化	
26.1	4.3		8.7	4.3	17.4		8.7	30.5

勤務保護期間と心理変化(%)

保護期間	変 化 群		機能障害、退職希望、高令等の理由で保護期間の長いものは除外した。
	不 適	適	
3 年 未 満	70.8	29.2	
5 年 未 満	80.0	20.0	
5 年 以 上	100.0		

これは病人である自己への保護の不満や自己中心的な感情のもろさといったことから、そうした心理的不満を身体の自信のなさとして訴えることにより気持を紛らせていることがうかがわれる。これと関連して就労後とくに理由なく、しかも勤務保護期間の長いものについて、その心理変化を観察してみました。3年から5年と長期間にわたるものほど不適応な心理変化群が多く、5年以上の長期にわたる場合はすべて不適応群であつた。

これらのことから結核症の治療と管理は今後精神身体医学的な立場から、よりキメを細かく扱われるべきものであると考えたい。

4. 就労化学療法立場

電信電話公社東京健康管理所 松 谷 哲 男

目 的

治療効果に対する労働条件の影響を知る一つの方法として、浸潤型(学研B型)に対して最初から就労下治療を行なつた成績を職種別に比較する。

対象：東京鉄道局・電電公社(東京と大阪の一部)・結核予防会(東京3施設)・労働結核研究会・警視庁・日本鋼管・富士銀行(東京)・東宝診療所において管理あるいは外来治療を行なつたものうち、治療開始時学研B型であつて、最初から就労下で1年以上治療を行な

つた 1,370 例。

観 察 方 法

治療開始後の1年間における学研病型の推移(X線上の),悪化,排菌を職種別に比較観察。比較にきざつて最初のX線所見,検痰成績,年度,年令,初回・再治療の別,使用薬剤,勤務制限の有無の7つの要因の影響を分析する。またX線所見は共同研究者のうちの2人の組合せによる共同判定を行なつた。

Background Factor の検討

1. 治療開始年度を1954~58年(前期)の843例と59~62年(後期)の527例に分けて比較すると,1年後CC型に改善された率(CC化率)は前期の症例では10%にすぎないが後期では29%をかぞえ,CB以上に改善された率は前期48%に対して後期は81%を占め,またこの1年間に悪化をみたものは前期9%,後期6%であり,さらにX線上の悪化なく排菌があつた例は前期10例,後期5例で,前期に比べて後期では治療効果の向上が著しい。なお病型の判定には不一致が多いことがいわれているが,治療開始後にB型不変と判定された335例中その後の半年間に悪化した例は8%あり,B型だが軽快と判定された403例のそれは3.5%,CBと判定された500例では1%,CCと判定された67例では0であり,いずれも判定された病型の安定度とその後の悪化率はよく一致しており,われわれの病型判定が以下の治療効果の評価に用いることが分かる。

2. 治療開始時のX線所見の軽重による治療成績の差をみるために,対象をBBとBCに分け,さらにドレーン著明,拡り中等度以上,最大病巣2cm以上などの所見の有無別に分けて成績を比較した。2cm以上の病巣のある場合は改善はやや遅れるが悪化率は9%にとどまる。しかしそれ以外の前記の所見のあるケース(X線A群)はそれのない場合(X線B群)に比べて,悪化率は2倍(15%),CC化率は1/2(9%)を示し治療効果が明らかに劣る。またBBはBCに比べてA群(226例)ではやや経過が悪いがB群(1,144例)では大差を認めない。

3. 治療開始時の検痰成績別に経過をみると,陰性群633例の悪化率は7%,CC化率は22%を示し,陽性群111例の悪化は8%,CC化は19%で,陰性群の成績がやや良いという程度にとどまる。これは,就労下治療では検痰回数が十分でないことにもよるであろう。

4. 年令の影響をみると,すでに言われているように若い層ほど改善率が高く,20才代では21%,30才代では16%,40才代では8%,50才代では11%が1年後にCC化している。しかし悪化率には明らかな差がなく,20才代9%,30才代7%,40才代9%,50才

以上8%であつた。

5. 使用薬剤別の経過をみると,3者併用267例ではCC化24%,悪化7%,INH・PAS908例ではCC化16%,悪化8%,その他の195例ではCC化14%,悪化10%を示し,3者併用がもつともまさる。しかしこれをX線所見の軽重と組み合わせてみると,所見の重いA群では明らかな差を認めず,軽いB群でとくにCC化率の差が著しい(3者併用で28%,その他で17%)。

6. 初回・再治療の別では当然初回治療がまさり,1,105例中CC化18%,悪化率7%で,再治療のCC化12%,悪化11%に比べて明らかな差を示す。また排菌は初回治療では1%,再治療では2%に認められた。ただ後期の軽所見群では両者の差は明らかでない。

7. 勤務制限の有無別にみると,CC化率は制限あり群507例中20%,なし群863例中15%,また悪化率は両群ともに8%であり,明らかな差があるとはいえない。また年度,X線所見,あるいは職種別ごとに比べると,まつたくまちまちな数字になり一定の傾向を示さない。以上の各要因の治療効果への影響をまとめると,まず治療開始年度の新旧X線所見の軽重は改善率にも悪化率にもかなり関係する。年度の新旧による差は,その他の要因別にみても同様であり,それらの要因の分布の差によるものではない。またドレーン著明または拡り中等度以上の場合,就労下治療の最初の1年に15%の悪化を示したことは,このような症例は慎重に治療すべきことを示唆する。次に薬剤の種類では,3者併用がとくに軽所見群のCC化率に高い数字を示す。また初回治療は,後期の軽所見群以外では明らかに再治療にまさる。なお治療開始時の検痰成績の如何は,少なくとも就労下治療の対象においては,治療効果にわずかな差しか示さない。また制限勤務の影響は明らかでない。

職種別の治療効果の比較

以上検討したように多くの要因によつて治療効果は左右される。したがつて比較しようとする職種を細分してはその目的を達しえないであろう。そこで机上事務,技術を主とする職業および肉体労働を主とするものの3つに大別し,そのほかに特殊なものとして,警察官,電話交換手,家事従事者および学生をとりあげることにした。まずBackground Factorを考慮外において,各職種の悪化率を比べると,机上事務418例,技術職248例,肉体労働475例の3つはともに8%であり,これらのCC化率はそれぞれ,19%,14%,14%で,机上事務のCC化がやや高率であるものの,全体としてほとんど同じ成績であるといえる。また特殊な職種としてとりあげた警察官103例は悪化12%,CC化10%でもつとも効果が劣り,電話交換手30例はCC化30%で高率であるが,悪化率も10%でやや高い。それに対

して、家事従事者 58 例は CC 化 26%、悪化 5%、学生 38 例は CC 化 42%、悪化 5% とともに良好な成績を示した。しかしこれらの数字には前段で検討した種々の要因の分布の差が影響しているものと考えられる。そこで机上事務、技術職、肉体労働の3つについて、年度、X線所見、初回・再治療の別、年齢の5つの要因で16の組合せをつくり、その分布を例数の少ない技術のそれに一致させるように、各職種からそれぞれ248例を無作為抽出した。この場合のCC化率は技術職14%、肉体労働15%、机上事務17%となる。ついで年度、X線所見（前記の重所見群についてはさらに初回・再治療別）で5つの組合せをつくり、その分布を同一にした248例を各職種ごとに抽出して悪化率をみると、技術職と肉体労働はともに8%、机上事務は7%となる。すなわち技術職と肉体労働の成績はほぼ同一で、机上事務は改善率からみても悪化率からみてもやや勝っているが有意差を示すに至らない。つきにもつとも成績の劣る警察官の症例は大部分が58年以前に治療を開始したものであるから、前期の初回治療のみにかぎり、それを初回・再治療の別、29才以下と30才以上の別とを組み合わせた82例を、机上事務群から同様に抽出した症例と比べると、CC化は机上事務の12%に対して10%とわずかな差しか示さないが、悪化率は机上事務の5%に対して11%を数える。電話交換手はわずか30症例であるから正確な比較はできないが、CC化率はあとで述べる家事・学生とほぼ等しいが悪化率がその2倍であることから警察官と類似した成績であるとも考えられる。それが事実とすれば、肉体労働であるか否かは別として、特殊な業務や環境は、治療効果そのものは一般と大差が

ないが、治療効果のあがらない症例の悪化には影響するのではないかと想像される。つきに成績のよい家事と学生は大半が59年以降の症例であるので、後期の軽所見群のあわせて58例を、29才以下、30~39才、40才以上に分け、それらの要因を組合せを等しくした同数の症例を机上事務から抽出して比べると、両者ともCC化率36%、悪化率3%を示した。すなわち家事・学生の治療成績は条件を同じくして比較すればほぼ等しいものと考えてよい。

結 論

Background Factor を同一にして比較すると、ここにとりあげた職種の間では、浸潤型の就労下治療の効果に明らかな差を認めない。職種の差は、患者の全生活のうちの一部における差であるし、またここで比較した治療のはじめの1年間では、質的に制限されてその差を少なくしていることも想像される。さらにまた機械化のすすんだ最近の産業では重労働とよびうるものがまれになっていることも考えなければならぬ。いずれにせよ治療効果に影響する因子としては職種は前段で述べた諸因子に比べて下位にあることは確実である。わずかな差をとりあげれば、改善率では机上事務・家事・学生・電話交換などでやや高く、技術職・肉体労働・警察官などがわずかに劣った。また悪化率は警察官・電話交換手がやや高い数字を示した。その意義を述べることは、差も少なく症例の不足もあつてこの研究の結果からは不可能であつた。またほとんどすべての報告で机上事務に有病率が高いとされているが、少なくともその理由を治療効果の面から説明することはできない。

5. 管理医の立場

国鉄東京保健管理所 福田 安平

われわれは結核有病者を働かせるとき、常識的に肉体労働の程度、勤務の様式等について考慮をはらっているが、それがはたしてどれだけ妥当であろうか。この点について管理の立場から明らかにしようとした。その前に管理の上からまず目立つことは、労働量の軽い群に病的所見や有病者が著しく高率であることである。この原因を明らかにすることは労働と結核との関係を伺う一つのきっかけになると考えられるのでこの点について調べた。

労働条件を分けるのに1日の消費カロリー2,000 cal および2,500 cal を境として軽労作、中労作、重労作群に分け、また勤務様式によつて日勤、徹夜、乗務に分けて観察した。観察対象はわれわれの管理している7万人である。

1. 異動に伴う有病者の変動

重労作群あるいは徹夜群から有病者が脱落したためにその群の有病率が少なく、軽労作群にたまるために、その群に高率なのではなからうかという疑問が起こる。7万人の対象について、観察期間を1年と限つて、それらの現象の有無を確かめた。対象者の異動は全対象について各労働条件群ごとに観察。減少の因子と増加の因子の総和が、その労働条件群の年間異動の結果となる。まず対象人員の多い30才以上についての成績をみると、日勤軽労作群では、観察開始時の有病率は18.6%あつたが、1年後には対象者の増加、減少の結果として18.1%に減少した。観察開始時の18.6を100として1年後の変動率を出すと、3%の減少となる。この値は中労

作群の2%の減、重労作群の1%の増あるいは徹夜群の1%減などより高い減少率であり、対象の異動のために、日勤軽労作群や中労作群に有病者が蓄積されるという現象は認められなかつた。

2. 労働条件と新発見について

では労働条件群間の有病率の差は何に原因するのであるか。次に新発見について観察した。われわれの管理していたうちの5万人の、労働条件ごとに1956、57年から1年間に新発見された病的所見の率をみた。年間の新発見率は日勤では軽労作群2.3%、中労作群1.5%、重労作群1.0%の順に多く、徹夜1.2%と乗務1.0%は中労作と重労作の間にあつた。この率の相互関係は労働条件群ごとの有病率と全く並行している。では新発見の内容をみた場合どうであろうか。各年齢群ごとに新発見時の学研分類の分布をみると、労働条件ごとの新発見時の病型分布に差はみられなかつた。それよりはむしろ、年齢による差つまり若年者ほど軟らかい病型が高率であつた。

3. 労働条件と有病者の経過

次に有病者の経過を労働条件ごとにみた。数種の対象について観察したが、まず一定地区内の治療未施行群の30才以上の対象544例の成績について述べる。この対象からは観察開始時高度進展のものおよび空洞例は除いた。観察開始時の病巣は学研分類、進展度、最大病巣、拡り等種々の病巣の表し方で分布をみると日勤軽労作、日勤中労作、徹夜の各群間におおむね分布の差はなかつた。この対象を昭和26年から5年間休業をしていない期間について観察し、悪化率をperson yearで表わした。日勤軽労作群6.4%、日勤中労作群5.8%、徹夜群6.5%と年間6%前後でほぼ同率であつた。

次に条件を純粹にするために、その中から学研B型だけをとつて観察した。観察開始時の病巣の学研以外の分布は、進展度、最大病巣、拡りは各労働条件群ともほぼ同程度の分布を示していた。上と同様に治療をしないで働いている期間について、5年間の悪化率をperson yearでみると日勤軽労作群16.2%、日勤中労作群17.6%、徹夜群15.0%となつて前者が悪化しにくいとはいへなかつた。29才以下について同様の方法でみると以上の場合より各群とも悪化率は高いが、各群間に差はみられないという点では同様であつた。

以上のように悪化の率では各労働条件群間に差はみられなかつたが、悪化した場合の悪化の種類とか内容といった悪化の内容からみたらどうであろうか。これについて前と同一対象の中で悪化した全257例について観察した。空洞出現、径10mm以上の転移・径9mm以下の転移、拡大、融合、肋膜炎と悪化の種類を分けて観

察したが、各労働条件群間での出現率をみると、ほぼ同様の分布となつていた。つまり悪化の率ばかりでなく量や種類等の内容でも各労働条件群間に差はみられなかつた。

さて5年間の観察期間の中での悪化は、観察開始時に近い年度のほうが悪化率が高いのがみられ、軽労作の場合には後まで悪化が尾をひくのがみられた。

病巣の状態をさらに純粹にそろえるために、新しく発見された病巣について、病巣の変化の激しい2年間を限つて観察した。東京中心の一定地区で3年間に発見されたもののうち学研病型B型で、しかも働きながら治療を受けているもの94例を、各労働条件群に分けて観察した。われわれの管理している有病者の服薬率をアンケート調査で調べると乗務群だけが低率であつたが、その他の群は65%前後で同程度でしたので、服薬率の点では比較に差し支えないと考えられる。さて新発見の学研分類B中、働きながらの治療群で2年間の悪化率は日勤軽労作群16%、日勤中労作群18%、徹夜群15%となつて、各群間に差はみられなかつた。

さて労働条件をみるのに1日の消費カロリーと勤務様式で分けてみたが、これは必ずしも消費カロリーの多寡や勤務様式というものが経過を左右するものではない。つまりそういった勤務をしている人間の生活全体につながる問題と考えられる。そこで各労働条件群の生活全体にわたる状態を調べるために、一定地区の有病者1,836名についてアンケート調査をした。過去1年間の様子をしらべたが、各労働条件のもとに働いているものの生活の状況をまとめると、軽労作群は主として精神労作群である。気苦勞が多く、残業が多い代わりに勤務以外の仕事をもたないといった家庭生活での適応性がみられる。重労作群は当然主として肉体労働である。残業は少ないが、他に勤務以外の仕事を多くもつており、体の使い方が激しいだけに睡眠を十分とつているといった家庭生活での適応がみられる。このように労働の質ははずいぶん違つているが、それに適応した家庭生活をしており、その全生活を考えると、疲労調査や疲労感の調査を行なつてわかつたように、肉体労働だけが必ずしも人間の心身にこたえらるるものでもないようであつた。そして病巣の経過との関係を見ると、中労作程度の肉体労働なら徹夜であつても、それを行なう人に、生活上の適応力もあり、軽い労作群（これは主として精神労作群であるが）より病巣の悪化率が高いということはみられなかつた。これは大企業というある意味での背景の揃つた場合といえるかも知れないが、従来肉体労働と病巣の経過との間に、いかにも強い関連があるような先入観がありすぎたのではなからうか。まして近年肺結核症は軽症のものが多くなりつつあることは明らかな事実であり、他方労働は機械化が進み重労働と軽労働の開きが少なくなり

つつある。また一方栄養をはじめ生活水準の向上してき つつあるときこのことはなおさらであろう。

— 特別発言 1 —

白十字会村山サナトリウム 野村 実

休業の得失について療養ボケがあげられたが、療養ボケとは長い療養期間中に精神機能が低下することを意味する。正常機能の低下は、ひいては異常心理の発現を助長し、これが療養の効果を妨げるから、療養ボケは厳に避けたい。異常心理現象を一名ホスピタリズムとよぶが、療養中に治療と並行の段階で作業を行なわしめこれを防止できること、ならびに、これらの作業は RMR 0.2 以下で、病状経過にはなんら悪影響がないことについては、先年当学界で報告した。使用しない機能は減退するから休業はできるだけ避け、正常な精神と労働意欲の保持増進に努めることは就労下治療の準備としても重要である。

PT, OT の養成が開始されたことは、この意味では喜ばしい。

次に、就労と治療の問題に心理的現象の研究が取り入れられたことは意味深い。就労は社会的な場における全人的活動であるから分割された各分野の研究それ自体は貴重でもそれらの組合せで結論は出ないことを指摘

しない。

従来の研究は患者を類別化する傾向があるが、1個の人間の全人的活動の内側の現象は複雑で分類は不可能に近い。結核患者の就労下治療の研究は総合的人間実存の研究に進むべきである。その方法として、1対1の対話の中で全人格をとらえるカウンセリングの技術を用い、ケーススタディーによるべきことを提唱する。原理の発見には事実の確認が先決である。私は治療下で就労した患者の悪化例で悪化の原因を他に認めがたく、心的葛藤さえ明らかでなく、短期間に悪化した数例に、労働意欲の喪失、すなわち主体性の喪失を認めた。刺激の大小と結核病巣の反応との関係は複雑で、人格内現象としては主体性の喪失が労働条件の可否よりも影響が大きいことを想定する。

文化が進むと労働が楽になるが、主体性は失われる。労働が楽しく、疲労しないものになるか否かは、労働条件の良否よりも主体性の有無に左右されることが多いと考えられる。

— 特別発言 2 —

結核予防会結核研究所 塩沢 正 俊

化学療法、外科的治療をふくめた入院治療の立場、就労下治療の立場、治療中にしばしば問題になる心理学的の立場、さらにはそれらの患者を受け入れてからの管理医の立場など各方面から、治療と就労との問題点、関連性などを明らかにされ、今後われわれの日常診療や管理に益するところが多いと考える。それにつけても、思い出されるのは、このシンポジウムの主な対象になりえなかつた多くの不幸な人びと、言いかえれば、結核は治つたが社会生活を享受しえない1群の人びとがあり、それらの人びとに対する問題すなわち Rehabilitation の対策がいまなお日の目をみない状態にあるということである。結核の予防体系や治療体系が確立された現在、結核治療の問題は、いままでと違って、社会的立場をも含めた広い、高い立場から検討さるべき段階に立ちいたつていと考えられる。すなわち、予防、治療、Rehabilitation がてい立する状態になつて、はじめて結核の問題が解決されるのであるから、Rehabilitation の体系化がきわめて重要になるわけである。

一口に Rehabilitation といつても、その中には肉体的、

精神心理学的、社会経済的問題などいろいろのものが含まれているため、きわめて複雑多岐になるものである。かりに肉体的問題だけをとりあげてみても、多くの問題をもっている。肺機能の低下は必然的に労働能力の低下、日常生活の制限を招き、ときにはそれらを不能にさえる。かかる症例はけつして少ないものではない。%VC 35 以下になると、労働の基準となる普通速度の歩行さえも困難になる。ことに1秒率が低下する場合には労働能力の低下が著明になる。国療アフタケア協同研究会の集計成績によると、%VC 30 以下のものも %VC 45 以下の全症例中 35% を占め、それらは就労しているが、ようやく働いている、型ばかりの労働していると見なすのが妥当であり、社会生活の享受など思いもよらず、常に肉体的精神的負担を負っているわけである。なぜかというに、高度の低肺機能例ではほとんど全例に右心負荷の状態、ときには慢性肺性心の状態がみられ、心肺の予備能力は著明に低下し、ちよつとした心肺の負担でも不慮の死を招くことがあるからである。

後保護施設へ入所中の低肺機能例 (%VC 60 以下)

のうち約70%は被手術例であり、外科医が罪人視されそうである。しかし外科的治療の適応と手術手技の向上とをあわせ考えると、必ずしもそうばかりとはいえないが、それにしても、外科医は何が患者をより幸福にするか、どうすれば患者をよりよくrehabilitateさせるかを常に念頭において、メスをとる必要があると思う。

低肺機能例のRehabilitationにとつてまず必要なことは、physical fitnessの決定であり、それについて労働生理学的の立場から適切な職業教育、指導、管理を進

める一方、社会的保障を与えることが重要になるわけであるが、そのphysical fitnessの決定法さえもいまのところ、まだ確立されていない。

このような身近な問題さえも解決されていないのがRehabilitationの現状であるから、第3の医学といわれているRehabilitationに対して総合的に研究を進めることが、今後の緊急な問題であり、それに向かつて大きな努力が払われてしかるべきであると考えられる。

— 自由 討 論 —

座長 どうも有難うございました。ただいまのご報告はどなたも、ご業績の一部に過ぎないようでありますが、これから、問題をしばつて、自由にご意見を交わしていただきたく存じます。その前に、討論のアプローチについて、すこし補うことにします。

一つは、労働ということ、RMRとか職業とかいう形でとりあげた理由であります。言うまでもなく、労働というのは単純な心身運動そのものだけではありません。人間の生きる営みの中にあるものです。したがって、それだけを取り出してみても実生活には意味がなくなつてしまう、というのは、労働することは、まず、ある運動状態を常に同じ状態で続けているものではなく、本能的に自分の体力の適応範囲に調節しながら、あるいは調節しようと努力しながら、いつも変わつているものである。ある瞬間、ぐつと力を入れたかと思うと、またある瞬間は力を抜いている。そしてまた力はいれる。そういつたふうに、ときには意識的に、ときには反射的に動作を加減している。それが、はたでみえるようになってきたのが休憩。さらに勤務時間が終われば、いわゆる私生活。そして、ここでは、明日への仕事のために根本的に休養し、娯楽する。ときには内職もする。こうした私生活はむろん、人によつてまちまちではあるが、本来の職業に左右され、その方法は自ら、似たりよつたりの一定の形態をもっている。炭鉱の労働者の私生活と勤務している医者との私生活とは、それなりの違いがあるようなものです。このようにして、労働するというものために、労働時間内であれ外であれ、一切が加減され、あん配されるように、全生活が自然に形作られているといつかつこうになります。この労働が具体的には職業という形で現われ、さらにふり返つて換言すると、労働こそ人間が生きる全生活の中の集中的表徴でもあります。

したがって労働の影響といつても、単に労働している時間だけに限定するものでなく、その全生活に関連したものを意味します。そんなわけで、労働を抽象的にではなく、現実の姿でとらえるため、かなり、大ざつばな方法ではありますが、RMRとか職種とかいう形でとりあげ

たものです。

第2に安静の効果ということ。これは、長いこと結核治療の中心であつたという郷愁の意味も含めて、その重要性を否定しようというわけではありません。それどころか炎症を治すためには、安静の必要なこと、ゆるがすべからざる鉄則です。一方安静は体力を低下させることも動かすべからざる生理学的事実です。この一見相矛盾するものをどのように治療の場で統一するかは炎症そのものの状態の中にあります。もし、それが急性なれば急性なるほど安静が厳しかるべく、慢性なれば慢性なるほど緩めるのが合目的のように思われます。つまり結核症は、あるレベルの病期に達したとき、運動そして労働を一律に有害視することは、どうでしょうか。それを機械的に規定することは、必ずしも常に治療上、有利とばかりは考えられません。

もともと人間は働くことが楽しいことであり、苦しく思われるのは、働く条件がきつからにはかなりません。文化の向上とともに働く条件はいよいよ楽しいものに転化していくだろうことは人間史の必然と考えられます。

女工哀史の労働条件もいまは昔物語です。むろん土建労働などにたこ部屋的事情が、今日なお残つていたとしても、それはもはや例外的なものとして消滅しつつあります。オートメーション時代になつて、人間が計器化され、退屈な精神疲労時代になつたといわれても、それは過渡期のことで、やがて、改善されずにはおかないでしょう。そういうことの中に、単なる生物としてではなく、発展的に社会生活する生身の人間として、いろいろな条件を総合的に判断して、就労を決定すべき時期ではなかろうかという願いを含めて、論議するべきではなかろうかというのが、このシンポジウムの一つの立場でもあるわけです。

さて本論に入るとして、まず、手術後の復職をどこまで早められるかということから……。

小熊 それは術後の悪化と労働能力との2つの面から検討する必要があります。前者を就労後の悪化と肺切除

の場合のみであるが気管支端断の治癒状態の2つの面からみしました。この結果からは残存病巣なしの場合およびCC型の場合には6カ月までに就労して差し支えないといえます。また就労能力の点からみると労働能力はだいたい肺活量に比例すると考えられるので、肺活量の回復までの期間ということになり、これも術後6カ月で大体安定した状態になります。以上から術後6カ月くらいで就労してよいことになりませんがこれ以上、短縮できるかという多少問題があるかと考えます。術後合併症の大部分が3カ月以内に起こるけれども3~6カ月に起こるものもかなり多く、とくに肝炎や術後排菌は全発生例の20~25%に及んでおり、気管支端断の完全治癒は3カ月未満でみられないことから、就労までの期間をさらに短縮する場合には、就労後の管理が十分にでき、いつまでも適切な処置ができるという条件が一そう必要となりました。

山本 同感です。

座長 手術後どんな仕事までできるでしょうか。

小熊 Bicycle-Ergometer を使用していわゆる恒常状態限度内における最大運動負荷量を、一応、最大能力と仮定して測定しました。その結果ではたとえ低肺機能例すなわち%VCが59%以下のものでもかなり最大労作能力を残存しているということになります。そして健康人の場合の持続労作能力は最大労作能力の4~5割と考えられていますけれどももちろんこの数字がそのまま低肺機能例にあてはまるとは考えられず、生体反応は違った態度をとるものと思われる。理論的にはかなりの時間一定強度の労作を与え、それが持続できるか否かをみればよいわけですが、実際問題としてはかなり困難な問題があります。しかし低肺機能例が実際に従事している労作強度がかなり高いという事実は、それが持続的であるにしろないにしろかなりの労働にたえていることを示しているものといえましょう。労働能力を測定する方法が確立していない現段階ではどの程度までできるか測定するよりも実際にある労働につかせて、それによつて判断するほうがよいと考えます。

福田 ほとんど原職に復帰しています。

松谷 だいたい復帰しています。

座長 スポーツは？

福田 かなりやつています。

座長 手術しない場合の復職の時期は？

山本 入院時無空洞例ではTP到着後6カ月、入院時有空洞例ではさらにそれ以上の休養が退院後に望まれます。

座長 平均在院期間は？

松谷 このごろ8~9カ月前後。

座長 手術しない場合の復職は？

福田 排菌は6カ月以内に3回連続陰性、病巣は近い

将来に再発のおそれがないこと、労働能力のあることといった条件が必要なのではないでしょうか。私たちの職場でそういう条件で復職させたものを金光らが1~6年追つた成績では、学会Ⅲ型で空洞の疑いのないもので、その後の化療なし群の再休職率は4.5%、化療あり群では1.9%でした。したがって化療をすればこの程度の基準でよいのではないかと思います。

松谷 開放性の状態でないならば、復職後の治療と検査が十分に行なわれる体制下ではいつでもよいといえると思います。具体的には最初の精密な検査と治療方針を決定してから、つまり入院3~4カ月後には差し支えないことになります。しかし、これはあくまでも、その後の管理も十分にできる場合に限りです。

座長 就労治療の角度と入院治療の角度からとて、復職の時期が両者かなり離れているようにみえます。始めから、入院した患者と働きながらの患者とはそれぞれ病状以外の条件たとえば伝染性、療養態度、治療管理、社会経済事情などが違つており、しかもそのことが安静を凌駕して治療効果に著明な比重を占めていたことを示していることだと思います。つまり今日では、病変の性状だけで何でもかでも、入院、休業の安静をとらねばならないものではないということになりますでしょう。ご発言がなければ、次は療養ボケといったようなことでは……。

梅沢 入院では逃避、禁圧といった心理現象がみられます。逃避の場合は病気ということによるあきらめと周囲への無関心さの中に自己が安住してしまいます。前向きの気持にならず社会活動を停止し勝ちになる。これが長く続いたのが療養ボケ。禁圧の場合は自己の欲求を認めまいと抑え、振舞つてしまうが心の中では、いろいろ気持の葛藤が起こつたことになります。こうした状態は恐怖観念を起こしやすい。つまり結核症へのphobieを誘発します。こうした点を回避するには療養する気持に前向きの明るさを失わせないことが大切で、生活への積極性を保たせるためには転換療法などはよい。また入院からくる社会的制限の与え方にも工夫が必要である。すべて制限は罰則的な指導で強制してはならない。もし愛情をもつて徐々に行なつていく場合は、その制限は有害でなく副作用なしに相手に受け容れられる。制限なしに寛大にするという場合も同じで、愛情のない投げやりな寛大は相手にとり有害といわれる。こうしたことからみると入院療養開始後しばらくの間、医師と患者と頻繁な接触を保ち、両者間にラポートが生まれたころから各種の制限を指導すべきである。そのさい、制限に従わない場合は罰則を与えるなどの強制はよくない。1週1回の回診などからは全くラポートは生まれえない。月1回の回診などもつてのほかといえます。

座長 働くことはどの程度有害かということ。あるいは

は、いいにせよ悪いにせよ影響がゼロということはないから、その土の総決算はということでしょうか。

山本 治療後の経過に関して、病状の安定したもので、働くことは有害ではないが、まだ病状安定しないものでは、働くことというより労働ない生活条件の如何によつて悪影響を及ぼしようという程度の考えをもつております。

福田 本質的に働くこと自体が有害かどうかというよりは、治療上の便宜つまり服薬率とか検査とかがよく行なわれることが大事であろうと考えます。

松谷 排菌のある場合は別として、全身状態がよく、客観的にみて自覚症状がない場合は、少なくとも最近の十分な治療のもとでは、働くことが経過に悪影響を及ぼすという結果は得られないと思います。

座長 勤務制限ということについて……。

梅沢 就労の場合は退行現象がみられ、自己中心的な面が強くなり、職場の人間関係を乱しやすい。就労とくに回復後就労した患者に与えられる労働は軽作業が多い。しかもその軽作業は孤立した作業であることが多い。これは退行現象を強くするから、なるべく共同作業の中に患者をおくような作業形式が望ましいと思います。

松谷 電々公社は復職後半日勤務、6時間勤務を経てから8時間勤務に移し、その後も治療中は交代勤務をさせないことを原則としているが、これはむしろ治療の不完全であつた名残りで、現在では、このような態勢におかなくとも悪化率に影響しない。しかし精神面での Rehabilitation の意味では一応意義あると思います。

福田 国鉄の場合は、原則として勤務緩和という方法はとつていません。そこまで回復してから復職します。発病者686名の調査でも健康者よりむしろ訴えが少なかったということは、各職場でそれなりに適応して仕事をしているといえるのではないのでしょうか。ともかく肉体労働のより軽い職場に変更する必要は、今回の成績でも出ませんでした。慣れない仕事に転換のためにかえつて負担がかかるからであろうと考えております。

小熊 肺切除群の就労時残存病巣なし群で就労後4年までの平均悪化率を100 person half year でみると勤務制限あり群で0.3%、なし群で0.4%とほとんど同率。この点からは勤務制限の必要なしと考えます。もしスポーツ選手がトレーニングによつて運動能力を向上させていくようなことが結核回復者の労働能力についてもいえるのであれば、ある期間の勤務制限が必要と思われる。しかしそれにしても現在事業体で行なわれている勤務制限のあり方は、その期間も含めて多くの問題点をもつものといえましょう。むしろ入院中の Rehabilitation によつてかかる勤務制限を解消する方向にもつてゆくよう努力することが今後のあるべき姿かと考えます。

座長 中小企業で悪化が高いといわれていることについて……

山本 仕事の忙しさ、疲労感の有無、通勤時間の長短とは退院後の悪化に特別の関連性は認められませんでした。やはり長い労働時間、健康管理のない職場環境、賃金を含む総合的な悪い労働、生活条件が退院後の経過に悪影響を与えているように思います。

小熊 肺切除群の就労時残存病巣なし群で就労後4年までの平均悪化率をみると従業員数299人以下群では0.4%(100 person half year)、300人以上群では0.3%でほとんど違いはありません。299人以下群をさらに細分してみると悪化例の大部分は9人以下群でみられましたが、といつて有意の差はなく、したがつて中小企業にとくに悪化が多いという事実はつかみえませんでした。

座長 すると働くこと自体というよりは治療管理がうまくいつていないということでしょうか。……最後に、薬はいつまで続けたらよいでしょうか。

山本 TP に達しても CC 型に達するまでは続行すべきであると思います。

松谷 排菌なく X線所見が不変になつてから1~1.5年続けるという基準が正しく、治療開始後1年以内に不変点に達せしめ、2年半以内にうちきることを心がけています。悪化をおそれてできるだけ長く服薬させようとする気分になり勝ちですが、今後も医学的に検討を続けて、より早く治療を打ち切りうる基準が明らかになれば早く打ち切ることにしたいと思います。

福田 1963年の胸部疾患学会の特別講演で労結を代表して特別講演された千葉先生の報告の中に、CB型のとき治療は1.5年程度継続の必要があり、CC型の折は1年程度それまでに行なつておればよいであろうということでしたが、この程度でよいのではないかと考えております。

座長 どうもありがとうございました。まだ意をつくさないようですけれど、これで打ち切らせていただきます。今回と同じようなテーマは1957年 New Dehli の国際結核会議以来何回もとりあげられ、日本でも1962年の37回本学会で討論されました。しかしそれまでのものは、外来か入院かといつた観点からのものでしたが去年の Roma での国際結核会議では physical activity といつたような標題となり、今回の私たちのもそうで、ズバリ労働の影響というものを目指すようになってきました。しかも、今回のシンポジウムの結論は Roma のそれより、かなり前進しているものと考えられます。これはひとえに皆さま方のご研究の賜と考えられます。まづい司会にもかかわらずご協力ありがとうございました。

最後にこの機会と激励をお与え下さつた柳沢会長、そしておそくまで傾聴下さつた会員の先生がたに厚く感謝いたします。

IV. 抗結核薬の副作用発現機序とその対策

はじめに

座長 慶応大学医学部 五味 二郎

化学療法の治療効果に抵抗を示す諸因子には種々なるものがある。たとえば肺結核症の病像、患者の年齢、薬剤耐性菌の発現などがあるが、抗結核薬の副作用もその重要な因子である。現在臨床にひろく応用されている抗結核薬は約十種類もあり、したがってその副作用にも種々なるものがみられる。このシンポジウムにおいては、副

作用を薬剤別でなく、臓器別に検討することとし、その代表的なものとして、肝臓障害、神経障害、腎臓障害、消化管障害、聴力障害をとりあげた。シンポジウム分担者には、いずれもこれら臓器障害を専門的に研究されておられる方々を煩わした。

1. 肝臓障害——とくに Ethionamide による肝障害について——

阪大山村内科 伊藤 文雄

I 緒言

抗結核剤による肝障害では Pyrazinamide (PZA) によるものがよく知られているが、今回改めて日常治療のさいの肝機能障害の発現状況を調査した。表1に大阪府立羽曳野病院において調査した成績を示したが、肝機能障害の発現率のもつとも高いのはやはり PZA であり、その中には激烈な経過をとるものもみられた。これに次ぐのが Ethionamide (TH) で、約 10% に肝機能障害の発現をみた。

PZA の肝機能障害についてはよく知られているので、本報告では焦点を TH による肝障害にしばって報告する。

II Ethionamide による黄疸症例

われわれは約 500 例の TH 治験例を経験している

が、その中で黄疸を呈した 6 例の症例の経過を図 1 に示した。注目すべきことには、大部分の症例において黄疸発現前にすでに BSP 値の上昇がみられた。全例黄疸発現と同時に TH の投与を中止し、通常の肝庇護療法を行なつたが、30~40 日で黄疸は消退し、また大多数は肝機能も正常化した。これらの症例はいずれも TH 療法の初期の症例であり、最近 1 年あまりの間には黄疸例は 1 例もない。これは肝障害に注意しているため、機能障害のみられたときには、早期に治療を中止しているためと思われる。

またわれわれには経験がないが、長沢らは TH によると考えられる急性黄色肝萎縮症例の 2 例を報告しており、肝障害ある場合の TH の投与は十分警戒すべきであろう。

小括 TH は日本人では比較的高率に肝障害を起こし、中には激烈な経過をとるものもある。したがって

表 1 結核化学療法中における肝障害発現状況

(大阪府立羽曳野病院, 昭和 38 年退院患者)

薬 剤	SM	INH	PAS	SI	KM	CS	TH	PZA	TBI	EB	VM
症 例 数	414	528	371	245	144	95	56	147	3	8	20
***肝障害発現数	0	0	4*	4	1	0	5 (9%)	18 (12%)	0	0	0
黄疸発現例数	0	0	0	0	0	0	0	** 3	0	0	0

* SM・INH・PAS 併用例

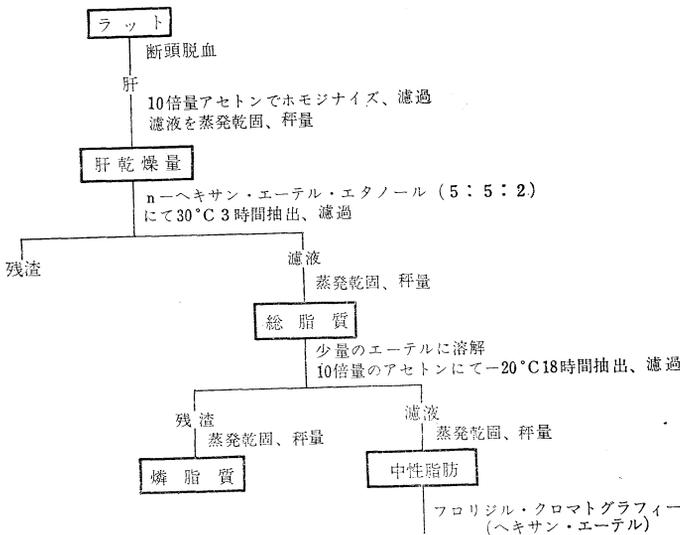
** うち 1 例は急性黄色肝萎縮で死亡

*** BSP > 10%

図1 THによる黄疸発現者の経過
(大阪府立羽曳野病院, 阪大第三内科)

症例	治療法	治療前	1カ月後	2カ月後	3カ月後	4カ月後	5カ月後	6カ月後
25♂	TH+CS	BSP 0 HBR 5 CCF -	-	5	15	35 # +	5	5
27♀	TH+KM	BSP 15 HBR - CCF -	30	50	0	0	0	0
28♂	TH+KM	BSP 0 HBR - CCF -	0	0	30 #	40 #	10 +	0
24♂	TH+KM	BSP 5 HBR - CCF -	30	30	35 # +	15 # #	-	0 +
40♀	TH+KM	BSP 10 HBR - CCF -	30 #	-	15	5	0	-
45♂	TH+KM+CS	M G 5 BSP 3 Co R ₂ CCF -	-	10	-	15 36 R ₃ #	6 10 R ₂	6 10 R ₀

表2 肝脂質定量法



TH療法にさいしてはその肝機能に十分注意しなければならないが、これをチェックするには BSP 試験が適当と思われる。BSP 値が 20% をこえたときには、TH の投与は中止したほうが安全であろう。

III Ethionamide によるラットの肝障害とその対策

今回われわれは抗結核剤によるラットの脂肪肝誘起実験を試みた結果、TH により脂肪肝を起こすことに成功した。そこで以下のごとく脂肪肝を中心目標として TH による肝障害ならびにその対策について検討した。

1) 実験方法

離乳直後の北山系ラット雄、1群5匹を適量の抗結核剤 (0.2% 混合で約 200 mg/kg/day に相当) を混合した飼料で、1~2週間、時には3週間飼育し、その肝につき表2のごとく重量法で脂質の定量を行なった。

2) 実験成績

表3は2週間抗結核剤含有食餌で飼育したさいの肝総脂質量を示した成績であるが、TH 200 mg/kg 以上投与した場合のみ脂質量は約2倍に増量した。

この TH 脂肪肝の脂質の分析をした成績は表4, 5のごとくで、増量しているのは中性脂肪、ことに triglyceride である。

表3 抗結核剤によるラット肝脂質量の変動

添加抗結核剤	肝総脂質量 (乾燥重量に対する%)
対照	10.7±0.2
Pyrazinamide 220 mg/kg	10.8±0.4
" 800	11.4±1.6
Ethambutol 190	11.3±1.0
TB 1 300	11.1±0.3
Ethionamide 100	11.0±0.9
" 200	19.4±3.1
" 300	17.5±0.8

表4 抗結核剤投与時の肝脂質の分析

添加抗結核剤	中性脂肪	磷脂質
対照	3.0	7.1
Pyrazinamide 220mg/kg	3.8	6.2
Ethambutol 190	3.7	5.9
Ethionamide 200	10.7	7.2

表 5 Ethionamide 脂肝の脂質の分析

		正常値	
総脂質量 17.4%	中性脂肪 11.1%	Free cholesterol	0.90% (0.38)
		Cholesterol ester	0.45 (0.15)
		Monoglyceride	0.01 (0.01)
		Diglyceride	0.20 (0.24)
	磷脂質 5.1%	Triglyceride	7.75 (1.42)

この TH 投与肝の組織学的所見では空胞形成が著明に認められたが、このことから脂肪以外にグリコーゲンの増量が考えられたので、脱脂肝につきアンスロン法で定量した。本法では酸性ムコ多糖体が定量されるわけであるが、TH 投与肝では対照の2倍強に増量していた。これは主としてグリコーゲンによるものと考えている。

また TH 投与肝のトリプトファン・ピロラーゼ活性は対照に比し低下しているが、屠殺前にトリプトファンを投与したものでは活性の増加がみられる。すなわち基質誘導は陽性で、このことから TH 投与肝での蛋白合成能はそれほど障害されていないものと考えている。

次に TH による肝障害の予防ないし治療実験を試みたが、今回は肝脂質量を中心目標としてその効果を追及した。用いた薬剤はコリン系ならびにそれに関連した薬剤とピリジン系薬剤である。

表6は2週間 TH 含有食餌を与えている期間、これらの薬剤を1週6日間併用投与したさいの肝脂質量を示した成績である。CDP-choline, phosphorylcholine, choline-HCl, betaine などの注射が著明に脂肝の進展を阻止した。

これらの薬剤のうち主なものにつき組織学的所見をみ

表 6 Ethionamide 脂肝に対する予防実験

薬 剤 名	投与量	投与方法	脂質量(%)
対 照 (Ethionamide)	—	—	19.0±0.1
CDP-Choline	500 mg/kg	皮下注	12.7±0.9
Phosphorylcholine	500	経口	19.3±3.2
"	600	皮下注	12.3±1.6
Choline-HCl	250	"	17.1±2.0
"	500	"	12.7±1.0
Carbobenzoxyglutamyl-choline	100	腹腔内注	15.1±0.5
Betaine-HCl	200	"	13.2±2.0
Methylglycine	150	"	18.0±1.0
Ethanolamine	100	"	17.3±1.5
Cytidine	400	皮下注	14.6±1.4
Pyridoxine-HCl	50	腹腔内注	18.9±3.0
Pyridoxal phosphate	2.5	皮下注	14.0±2.1
Nicotinamide	200	腹腔内注	17.2±1.6
Promethazine	10	皮下注	19.4±1.7

たが、検した範囲では組織学的所見は脂肝の程度とある程度平行していた。

TH を3週間投与し、最後の1週間だけ薬剤を併用投与した成績でも、pyridoxal phosphate, CDP-choline は著明に、phosphorylcholine も軽度ながら脂肝を抑制した。

3) 小 括

TH はラットにおいて脂肝を伴う肝障害を起こしうることを見出したが、この TH 脂肝に対し、コリン系薬剤、ビタミン B₆ 系薬剤は有効に作用しうることを認めえた。

IV Ethionamide 肝障害に対する Phosphorylcholine の臨床応用

前述の薬剤の中から phosphorylcholine を選んで、TH による肝機能障害に対する臨床的な予防ないし治療実験を試みた。

表7は TH 投与開始と同時に phosphorylcholine (PC) 1日 0.8g を併用投与し、3カ月間 BSP 値の推移を追及した成績である。TH 単独群では治療1, 2, 3カ月で、11例中それぞれ3, 1, 3例が BSP 10% 以上になつたのに対し、PC 併用群では1カ月目に1例が25% となり TH の投与を中止したのを除いて他はいずれも10% 以内であつた。

表8は羽曳野病院での成績で、昨年から今年にかけて TH を投与した症例が214例あつたが、そのうち24例(11%) が BSP 10% 以上を示した。そのうち4例は

表 7 Ethionamide による肝障害予防に対する Phosphoryl Choline (PC) の臨床応用

(国立福泉療養所)

	治療前	治療後 1カ月	2カ月	3カ月
TH 単独	0/11	3/11	1/11	3/11
TH・PC 併用	0/8	1/8	0/6	0/6

分母：症例数 分子：BSP>10% 症例数

表 8 Ethionamide による肝障害に対する Phosphoryl Choline (PC) の臨床応用

(大阪府立羽曳野病院)

TH 投与症例数	214 例
肝機能障害発現例数 (BSP 10% 以上)	24 例(11%)
肝障害のために TH 治療中止	2 例
その他の副作用のために TH 治療中止	2 例
20例に対し TH の投与を継続し PC (1日 0.8g) を3カ月間併用	
BSP 正常化	14 例 (70%)
BSP 不変	6 例 (30%)

THの投与を中止したが、残り20例に対し、THの投与を継続しつつ、PC 1日 0.8gを併用投与した。その結果14例(70%)がTHの継続投与にかかわらずBSP値は10%以下となった。また残り6例も悪化したものはなかつた。

小括 以上の臨床実験は症例数も少なく、この結果から結論的なことはいえないが、phosphorylcholineはTHにより肝障害に対し臨床上有効なように思われる。

V 結 語

以上THによる肝障害について実験的および臨床的研究結果を述べ、実験的にはラットに脂肪肝を惹起しうる

こと、臨床的にはその肝障害に十分留意することを強調した。結論は各項目の小括に述べたごとくである。

終りにこの機会を与えられた柳沢会長、五味座長に深謝する。また貴重な症例を貸与された東大中尾教授、長沢講師に深謝する。

また山村教授の御指導に感謝するとともに、次の協同研究者各位に深く謝意を表す。早野和夫(阪大癌研) 国府達郎、小林六郎、西野和彦、西沢秀郎(阪大山村内科) 下村康夫(大阪府立羽曳野病院) 諸木伸美、岡田潤一、近藤恒二郎(国立福泉療養所)

2. 神 經 障 害

熊本大学医学部河盛内科 徳 臣 晴 比 古

I 緒 言

最近における結核発病率および死亡率の減少は化学療法の発達に仰ぐところが大きい。しかしながら多数の化学療法剤の中には副作用を示すものも少なくなく、ことに抗結核剤にはSMによる第Ⅷ脳神経の障害、CSの精神障害、INHの多発性神経炎等がよく知られている。その他にも1314 TH、Ethambutol等にも多少なりとも精神、神経症状を伴うことが知られている。しかし抗結核剤のこのような神経親和性の本態について従来多数の研究が行なわれているがなお明らかでない。ビタミンB₆代謝異常、ビタミンB複合体の代謝異常、あるいは抗結核剤の脂溶性等がその本態をなすといわれている。

われわれは結核患者に認められた精神神経症状について詳細な観察を試み、各種薬剤との関係を明らかにしようとして試みた。また当教室で行なつたINH血中濃度推移との関係も少数例について検討したので報告する。

II 多 発 性 神 經 炎

1) 発生頻度：症例は当内科関係16施設の患者で神経症状の訴えのあるものを選び、できるだけ同一の検者が観察を行なつた。1,906名の患者のうち神経炎の症状を呈したものは40名(2.09%)であつた。以下これら40名についての検索結果を報告する。

2) 性および年齢別：性別では男26例、女14例、年齢別では30才代から60才代の間にもつとも多く、症例の92.5%でことに50才以上が約半数に認められた。

3) 病型：学研分類によるとAおよびB型にはきわめて少なく、C型17例、F型19例で両者は症例の90%であつた。

4) 使用薬剤および投与方法：使用薬剤および投与方法別にみると、40例中38例、95%はINHの投与を受けており、残りの2例はSM・PAS・KMの投与例であつた。このことからINHの神経炎発現に果たす役割がうかがわれる。

5) 発症の時期：INH使用開始後6カ月以内に神経症状を発現したものは38例中17例44.7%であり、そのうち3カ月以内が11例認められた。

6) INH投与量との関係：連日0.2g使用例は168例中2例1.2%、0.4gは1,205例中33例2.8%、0.6gは43例中1例2.3%で、投与量の増加に伴い増加するとき印象を受けたが症例数の相違もあり一概に断定はできない。その他の投与方法およびINH誘導体投与では神経炎の患者はほとんど認めなかつた。

7) その他の原因：神経炎発症前または発症時に神経炎と関連のあると思われる症状を現わしたものは、感冒気味であつたもの1例、尋麻疹1例、食欲不振の持続したもの2例、発熱1例であつたが、これらとの関係は明らかではない。

ここで定型的な症状を現わした1症例について述べてみたい。

症例は61才の女性、主訴は四肢のシビレ感。昭和34年3月に肺結核を発病、INH投与による自宅療法を行ない軽快、治療を中止した。昭和36年はじめ再発して某市立病院へ入院、ただちにINH 0.4g、PAS 10g療法を開始したが約2カ月後、四肢のシビレ感と脱力感を覚えるようになった。

神経学的所見は四肢の末端に粗大力の減弱が認められ、四肢の末端部に手袋状、Stoking状に表在知覚すなわち触覚、痛覚、温冷覚の障害が著明に認められた。また針仕事やボタン止め等の日常動作は拙劣であり、指鼻

試験拙劣、直線上の歩行不可能で閉眼時の歩行は不安定であつた。また片足起立も不可能であり、ロンベルグは陽性に出現するなど運動失調症状がきわめて著明であつた。

腱反射は上肢、下肢ともにいずれも著明な減弱ないし消失を示した。

本例は V. B₆, V. B₁ の投与により脱力は正常に回復し、運動失調および表在知覚はほぼ正常に回復したが、深部知覚および腱反射は依然として障害を残した。

8) 病像：運動系の障害では、麻痺は全症例に認められず、筋萎縮は全身性のやせが2例、上・下肢ともに認められたもの1例、上肢の末梢部に認められたもの1例であつた。脱力はその極期にはきわめて顕著であり、上肢のみに認められたもの13例、下肢のみに認められたもの2例、上・下肢ともに認められたものが13例で、いずれも四肢の末端部に顕著であつた。その他ボタンかけ、書字等の日常諸動作の拙劣などの失調症状も著明であり、上肢のみに限局したもの1例、下肢のみに限局したもの17例、上・下肢ともに失調症状を認めたもの10例であつた。

初発症状としては四肢末端部のシビレ感、ジンジンする感じ等の異常知覚を訴えるものもつと多く、その他歩行障害、脱力、知覚の鈍麻等ていろいろの組合せで出現している。

知覚障害は症例でもふれたように、ほとんど全例に手袋状、Stoking 状に認められ、表在知覚である触、痛、温冷覚はいずれも平行して鈍麻が認められた。四肢に異常を認めたものは23例、下肢のみに限局したものは13例であつた。深部知覚の障害は表在知覚に比し比較的軽度であり、ことに位置覚、圧覚等が著しく冒されたものは少数であつたが、振動覚の障害はほとんどの症例に認められ、正常人では10秒ないし13秒の振動覚が全然感じないかあるいは4秒ないし5秒以下に短縮しており、とくに本検査はその他の知覚障害出現前に異常知覚とともに出現する可能性が強く、治療開始の一つの指標となりうるものと考えられる。なお四肢に深部知覚異常を認めたもの20例、下肢のみに限局したものが8例、全然異常を認めなかつたもの8例であつた。

腱反射は一般に減弱の傾向がみられた。四肢ともに腱反射正常のもの10例、減弱ないし消失したもの19例亢進に傾いたもの11例であつた。

代表的症例のEMG所見では弛緩時においてFibrillation voltage およびその他の異常放電を認めず、随意収縮時にGrouping-Voltage を認めたが、これによつても知覚の障害が推定された。

以上の病像を総括すると、運動系、知覚系ともに四肢の末端部となるほど障害の度が著しく、また運動失調は知覚障害に伴うSensory-Ataxiaの所見であり、全体

の病像としては典型的な多発性神経炎の症像と考えられる。

9) 2, 3の検査所見

身長・体重では35例が50kg以下の体重を示し、一般栄養状態の低下を物語っている。

血清蛋白は1例に5.9g/dl以下の低値を認めたが、大多数は正常値を示した。GOT, GPT, LDH, Al-P等10例について測定した。大多数は正常値であつたが1例にGOTの高値を認めた。また尿中Porphyrin値を26例で測定したが、0.4g投与群23例中15例に、0.6g投与2例はいずれも正常値以上の高値を示した。

III INH 多発性神経炎患者のINH代謝

末梢神経炎症状を呈する肺結核患者11例、および昭和38年5月以降の肺結核新入院患者11例を対照群として遊離INH血中濃度推移ならびに血中アセチル化率の時間的推移を観察した。方法はPetersの蛍光法¹⁾、Kelly & Poetの変法を用い、INH 200mg経口投与後の時間的推移を求めた。

遊離INHの血中推移曲線は、神経炎患者群で大多数が高濃度長時間持続を示し遅延不活性型に属すると思われたのに対して、対照群では11例中2例が比較的高濃度持続を示し遅延型と思われたが、他の9例は迅速不活性型を示し早期の低濃度化が認められた。その平均値は神経炎群では1時間 2.9 ± 1.8 , 2時間 3.3 ± 1.1 , 4時間 2.2 ± 1.3 , 8時間 $0.9 \pm 0.5 \gamma/cc$ であつたが、対照群の平均値はそれぞれ 2.2 ± 1.2 , 1.6 ± 1.0 , 0.8 ± 0.5 , $0.3 \pm 0.2 \gamma/cc$ であり、神経炎患者群で明らかな高値を示し、2, 4, 8時間間では推計学的にも両群間に明らかな差が認められた。(0.05 > p ≥ 0.01)

同時に測定した血清中アセチル化率の1, 2, 4, 8時間後の平均値は、神経炎群ではそれぞれ 27 ± 22 , 36 ± 22 , 47 ± 22 , $48 \pm 24\%$ 、対照群では 45 ± 10 , 50 ± 23 , 63 ± 12 , $60 \pm 25\%$ で、神経炎群は12~18%の低値を示した。

IV CS, 1314TH, Ethambutol の副作用

CSによる副作用は精神錯乱、痙攣等精神神経症状が主たるものであるが、われわれの調査した193例中55例28.5%になんらかの副作用がみられ、そのうち22例11.4%が副作用のため投与中止にいたつている。症状発現までの使用量は74.5%が10g以下であり、かなり早期に出現する傾向が認められた。主要症状は重篤なものでは分裂症様症状、痙攣などが認められ軽度なものでは頭痛、酩酊感、不眠等が多く認められた。

THの副作用は胃腸障害が主であるが、われわれの教室においてTH投与中に精神神経症状を呈した患者は49例中5例に認められ、うち3例は5~8週の間発現

し、不眠、焦燥感、注意力の低下を主症状とし、TH 中止で軽快し、再投与により同じ症状の出現を認めた。他の2例は5～7カ月の間に発現し、ともに不眠を訴え抑鬱状態を呈しTH投与中止後も症状の軽快を認めなかつた。

Ethambutol の副作用については、体重1kg 当り12.5～25mg 投与した19例中、6カ月を完了した10例とも副作用を認めず、眼科領域にも著変を認めなかつた。

V 総 括

以上われわれが観察したINH 多発神経炎を中心としてCS, TH, Ethambutol 等の副作用について述べたが、これらについて2, 3の考察を試みたい。

INH 多発神経炎は全症例の約2%に認められ、それも高令者に多く認められた。INH の使用量では1日使用量との相関関係を求めることは困難であつた。また投与開始後6カ月以内に発症するものが多くみられた。従来本副作用の原因としてはINH 投与に伴うV. B₆の欠乏、B-complex 代謝障害等が重視されているが、上述の所見から考えられることは多発性神経炎に潜在性の素因の存在することである。われわれの症例にF型、C型の多かつたこと、高令者の多かつたこと、1例に梅毒反応陽性であつたこと等で、栄養低下、高令に伴う血行障害、あるいは梅毒、さらにはOstereicherら²⁾の認めた慢性アルコール中毒等によりある程度損われた神経組織がINH 付加に伴い本格的な症状発現を誘発することも考えられる。また一方教室上野³⁾が行なつた血中濃度測定で、神経炎群は対照群に比しINHのAcetylationが悪く、長く血中に遊離INHが残存するようである。このことはHughes⁴⁾、Biehl⁵⁾らも指摘しているが、前記

条件に遅延不活性型という個人的代謝型の負因も加わつて病像完成に役立つものと考えられる⁶⁾。

予防および治療であるが、できるだけ早く中毒源から離脱せしめることが中毒予防および治療の原則であることに変わりはない。新鮮な神経炎はできるだけ早期に、異常知覚を訴える時期にINHを中止し、IHMS その他の誘導体に変え、V. B₁, V. B₆, Nicotin 酸 Amide 等の投与により速やかに治癒せしめることができる。発病後数カ月を経過し、失調、脱力、高度の知覚障害が加つたものではなかなか治療に反応せず、結核は治療せしめなくても神経炎のために生業への復帰が困難な症例も経験している。しかしながらこのような遅延型でも上記の治療ことにNicotin 酸 Amide が症状の改善に寄与するとき印象を受けている。このことは血行改善もさることながら、Bucheggerら⁷⁾のいうINHと本剤との構造上の類似による酵素系障害を裏付けるものかもしれない。いずれにしろ高令者、栄養低下著しき者、神経組織の負因をもつ者には常にこの副作用の発現に気を配らなければならないことを痛感した。

河盛教授の御指導、御校閲を謝す。

文 献

- 1) J. H. Peters : Am. Rev. Resp. Dis. 81 : 485, 1960.
- 2) Ostereicher : Am. Rev. Tuberc. 70 : 504, 1954.
- 3) 上野 : Chemotherapy 12 (5), 1964. (発表予定).
- 4) Hyghes : Am. Rev. Tbc. 70 : 266, 1954.
- 5) Biehl : Am. Rev. Tbc. 68 : 296, 1953.
- 6) Devadatta : Bull. Wld. Hlth. Org. 23 : 587, 1960.
- 7) Buchegger : Kl. Wschr. 31—33 : 34 : 788, 1953.

3. 腎臓障害について

東京慈恵会医科大学上田内科 上 田 泰

薬剤の腎毒性については近年大きな注目を集めている。結核症のごとき長期間使用を要するさいにはとくに腎毒性は問題となる。

今回、われわれはSM, KMを中心に抗結核薬の腎毒性を検討したので、その成績を以下に述べる。

I 各研究機討よりの調査報告

全国14機関からの集計成績を検討した。表1に示すごとく全例1,028例中、抗結核薬による尿蛋白陽性例は55例(5.4%)である。これを薬剤別にみるとSMは623例中45例(7.2%)、KMは111例中6例(5.4%)である。これに対してPAS, INH使用の179例で

表1 抗結核薬による蛋白尿発現頻度

尿蛋白 発現頻度		使 用 薬 剤 別			
		SM	KM	PAS·INH	その他
症例数	1,028	623	111	179	115
尿蛋白 陽性	55	45	6	2	2
%	5.4	7.2	5.4	1.1	1.7

はわずかに2例(1.1%)であり、その他の抗結核薬(PZA, CSなど)も1.7%にすぎない。

55例の尿蛋白陽性例について年齢別、性別の発現頻度を検討したが有意の差は認めなかつた。

表2 薬剤の使用量と尿蛋白の発現頻度
SM

使用量 g	0~50	51~100	101~150
	218 (13)	316 (23)	94 (9)
%	6.0	7.2	9.5

KM			
使用量 g	0~50	51~100	101~150
	11 (1)	63 (3)	37 (2)
%	9.1	4.8	5.4

一方、薬剤の使用期間および使用量別に尿蛋白の発現頻度をみると、SM では使用期間が延長するに伴って、また使用量が増すにつれて尿蛋白の発現頻度が増加する傾向がみられたのに対して、KM ではこの傾向を明確には認めなかつた。

SM および KM について尿蛋白の発現についての用量反応曲線をみるに、両者とも増量について上昇の傾向が明らかであり、とくに SM ではかなり著明である。

腎障害と聴力障害の発現頻度との関係を SM の使用量別に検討するに、SM 使用量が増すにつれて尿蛋白陽性例における聴力障害発現頻度は増加の傾向を示していた。

II SM, KM の腎排泄動態

SM, KM の排泄には腎臓がとくに重要な役割を演ずる。健常者、腎障害患者について SM, KM の clearance, half-life など測定し、他の抗生剤と比較した。

健常者の抗生剤腎 clearance 値は Pc がもつとも高く 636 ml/min に達したが、SM, KM, TC はそれぞれ 65, 55, 59 ml/min とはるかに低値を示した。

投与した薬剤の血中濃度がピークに達する値を 100% として、血中濃度が 50% に下がるまでの時間を half-life として示すと、各種抗生剤の half-life は Pc がもつとも短く 1 時間であり、以下 SM 3 時間、KM 4 時間、Tc

8 時間となる。SM, KM のごとくその大部分が腎より排泄されるものでは腎障害がある程度まで進むと排泄遅延が起こり、half-life の延長を来たす。GFR 20~30 ml/min, BUN 60~80 mg/dl 程度の腎機能障害例について測定した各種抗生剤の half-life の成績では排泄のもつとも速やかな Pc-G でも 8 時間を要し、SM, KM, Tc などでは著明な延長を示した。

GFR 80~100 ml/min の症例、GFR 50 ml/min の症例、GFR ml/min の腎機能障害例にそれぞれ SM 1g, KM 1g を筋注し、投与後の各時間における血中濃度を測定した。図1は SM の場合であるが腎機能正常例と障害例ではその血中濃度は明白な差異を示し、腎障害のあるさいの SM の副作用の増加が推定される。KM も SM と同様な傾向を示した。

III 動物実験

健常および障害腎例に SM, KM その他の抗結核剤を投与した場合にどのような変化が腎に起こるかを検討した。実験には家兎およびラットを用いた。これらの健常動物に抗結核剤を量を変えて連続投与した群と、左側尿管を 24 時間結紮して水腎症を起こした群に同様の操作を行なつてその成績を検討した。

健常群では SM, KM, CS (経口投与) にはほとんど蛋白尿を認めなかつたが、VM, NM および腎障害では蛋白尿の出現を認めた。ラットの場合、その程度は家兎に比して強い傾向があつた。尿蛋白陽性例では尿沈渣中に異常所見を認めた。

また、BUN, 血清内因性 Creatinine, PSP 排泄試験 15 分値、尿最高濃縮能について測定したところ、VM, NM および腎障害群において、とくに尿管機能の著明な低下を認めた。

最後に病理解剖を行ない、光学顕微鏡的、組織化学的、蛍光顕微鏡的観察を行なつたところ VM, NM および腎障害群において明らかな異常を認めた。主な変化は尿管、とくに近位尿管の拡張、尿管上皮の扁平化、種々な程度の変性、脱落、部分的壊死あるいは間質の浮腫などである。

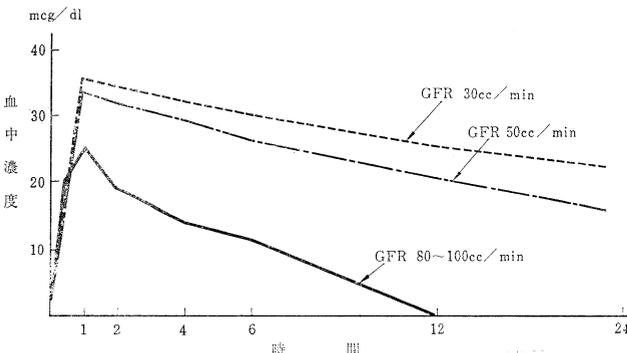
IV 臨床例の検討

健常人および腎障害患者に SM, KM を連続投与した場合にその尿所見、腎機能などがいかに変わるかを観察した。

症例1: GFR 110 ml/min, BUN 12 mg/dl の腎健常例で、SM 1g を連日1週間筋注したがその前後の検査成績に変化を認めなかつた。

症例2: GFR 50 ml/min, BUN 25 mg/dl の慢性糸球体腎炎に SM 1g を連日10日間筋

図1 腎障害患者の SM 血中濃度の推移 (SM 1g 1回筋注)



注したところ、尿蛋白量の増加、尿沈査所見の悪化、BUNの軽度上昇、尿最高濃縮能の低下を認めた。

症例3 : GFR 20 ml/min, BUN 42 mg/dl の末期糸球体腎炎例に、KM 1g 連続5日間投与により症例2と同様の悪化を認めた。

結 語

- 1) SM, KM ともにある程度の腎毒性がある。
- 2) これら両者とも腎が健常である場合には腎に障害を与える可能性はきわめて少ない。ただ長期間に、かつ大量に使用される場合には腎障害の有無の検査を行なう

必要がある。

3) 腎障害のある場合には、SM, KM ともにその使用によつて腎障害を増強する可能性が大となる。とくに腎障害の重篤な場合はこれら抗生剤の使用は禁忌である。また、他の副作用を誘発する危険も増加する。GFR 60 ml/min 以下の症例に SM, KM を使用するさいには十分な注意が必要である。

4) 抗結核薬を腎毒性の強いものから記すと次のようになる。

NM(卅)→VM(卅)→KM(+), SM(+)

4. 胃 腸 障 害

千葉大学 三 輪 清 三

抗結核薬の副作用は、各薬物によりその作用も異なり、また各個人によつても差がみられる。したがつて本研究においては、一方では各薬物の薬理学的作用を明らかにするとともに、一方では各個人の素質、既往症、症状などを教室および協同研究施設に現在入院している患者について、細かく問診を行なつて副作用の有無を検討した。検査対象は 1,102 例で、胃腸症状の出現率は 1314 TH の 84%、PAS 46%、SF 6%、PZA 9%、CS 9% である。したがつて胃腸症状の頻度の高い 1314 TH

および PAS について検討を試みた。

I 1314 TH

(1) 1314 TH の副作用：副作用の出現率は高く、食思不振 68%、悪心 46%、嘔吐 15%、腹部膨満感 26% など胃腸症状が強い。

(2) 実験的研究：薬理学的に検討を行なうと 1% 1314 TH Propylenglycol 溶液は、ウサギ角結膜にも生体内消化管粘膜にも刺激作用はない。ウサギ剔出腸管

(Magnus 法) で 0.001% で抑制、0.01% で停止がみられる。(図1) ウサギ生体内腸管では 1 mg/kg で運動緊張の低下、5 mg/kg で低下後運動緊張の増加がみられた。また 10 mg/kg では低下のみがみられた(図2)。両側迷走神経切断、Chlorpromazine 前処置では運動緊張の低下のみがみられ、またネコ瞬膜に作用することから、腸管の運動の抑制は交感神経を介しての作用と考えられる。以上より 1314 TH は交感神経刺激作用を有し、中枢性に交感神経を介しての刺激作用があり、嘔吐は一定の血中濃度のさい、CTZ を介して迷走神経が刺激されるために起こると考えられる。

ラットの胃粘膜よりの吸収実験では、1時間で胃内容がアルカリ性のとき平均 39%、酸性では 17% で、アルカリ性のとき吸収が高い。

人における血中濃度は 37 回総会で報告したごとく、粉末が腸溶錠よりも血中濃度が高くみられる。

(3) 臨床的研究：臨床例 81 例につ

図 1 1314 TH の剔出腸管に対する作用 (ウサギ腸管Magnus 法)

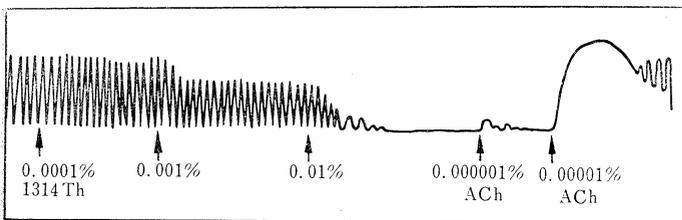


図 2 ウサギ呼吸、血圧、腸管運動に対する 1314 TH の作用

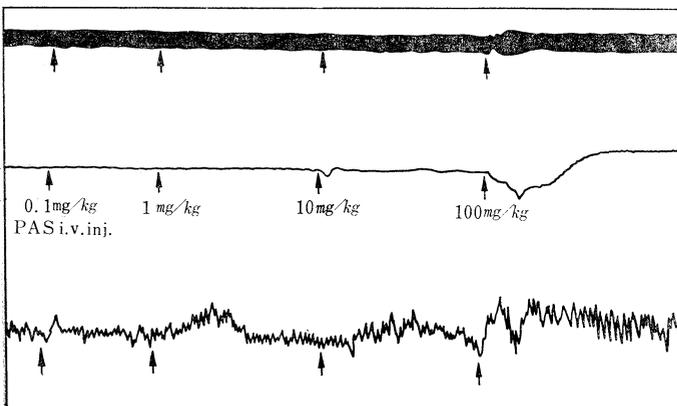


表1 各時期における1314 TH 内服者の胃腸症状のみられた数

胃腸症状	程度	期 間			
		～2週	2週～2ヵ月	2～6ヵ月	6ヵ月～
強		20(25)%	17(23)%	10(22)%	3(20)%
中		21(26)	26(36)	12(26)	1(7)
弱		13(16)	10(14)	3(7)	2(13)
計		54(67)	53(73)	25(54)	6(40)
内服例数		81	73	46	15

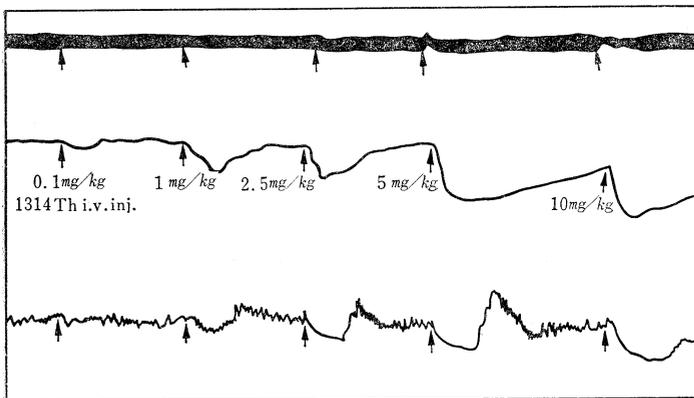
注：胃腸症状が発現した68例中17例は短期間のうちに症状が消失した

表2 胃腸症状を呈した1314 TH 内服例に対する各種薬剤の効果

症 状	薬 剤	ニコチン酸アミド		フェノチアジン系		コリン系		アトロピン系		トランキライザー	
		有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効	有効	無効
食思不振		4	26	2	19	7	22	0	18	0	7
悪 心		1	14	11	15	3	15	0	7	1	3
嘔 吐		0	9	4	7	0	7	2	5	0	1
呑酸・嘔酸		0	3	0	3	0	4	1	2	0	2
胃痛・腹痛		0	5	0	2	0	3	5	0	1	2
胃・腹部膨満感		1	7	0	3	5	3	0	3	0	3
鼓 腸		0	5	0	2	4	1	0	4	0	1

いてみると、1314 TH の胃腸症状は既往症とはとくに関連はない。長期間内服例ではむしろ胃腸症状を呈する例が減少し、また17例では内服中症状の消失をみた(表1)。また2週以内に67%、2ヵ月以内に81%と早期に出現しており、ガストロテストによる胃液酸度別でも、無酸例94%、過正酸例80%で無酸別に胃腸症状発現頻度が高い。これらのことは前述の実験成績とよく一致しており、1314 TH はかなり胃腸症状の頻度高く、中枢性の作用によつて起こるものと考えられる。

図3 ウサギ呼吸、血圧、腸管運動に対するPASの作用



(4) 副作用の対策：悪心、嘔吐に対しては Phenothiazine 系薬物が有効で、食思不振、腹部膨満感には塩酸リモナーデ、副交感神経刺激薬が有効であると考えられる。血中濃度を考慮して、市販の腸溶錠でなく粉末を減量して食直後に投与するの一つの方法と考えられる(表2)。

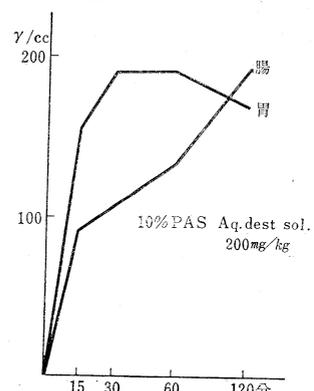
II PAS

(1) PASの副作用：食思不振26%、腹部膨満感18%、胃痛8%、便秘不整8%、悪心7%などの胃腸症状が多く、ついで発疹4%、発熱1%などのアレルギー症状がみられる。

(2) 実験的研究：直接の粘膜刺激作用をみると、ウサギ角結膜に対しては、25% PAS-Na > 0.1% Salicyl酸 >> 10% PAS-Na ≥ 0.1% m-Aminophenol >> 0.01% Salicyl酸で10% PAS-Naの刺激作用はきわめて弱く1% PAS-Naでは刺激作用は認められない。薬理学的には、PAS-Naは別出腸管(Magnus法)では0.2%で振幅の増大、0.5%で運動緊張増加がみられた。生体内腸管では1mg/kg以上の静注で運動緊張増加がみられるが(図3)、両側迷走神経を切断すると、この作用はみられない。すなわち別出腸管では0.1~0.5%の高濃度でなければ反応があらわれないことから、PASの腸管に対する作用は中枢性の副交感神経刺激作用であるといえる。m-Aminophenolは生体内腸管ではPASと異なり、0.1mg/kg以上で緊張低下に作用する。直接刺激作用とあわせ考えて、m-AminophenolはPAS中に10%以上混在するものでなければ問題にならないと考えられる。

ラットの胃粘膜よりの吸収は、胃内容が酸性のとき1時間26%、アルカリ性のとき12%で、酸性のときに高い。ウサギの胃、腸に別々に注入して血中濃度をみると、胃よりの吸収が腸より速やかであることがみられる(図4)。人において空腹時にPAS-Na 4gを内服せ

図4 PAS-Naの胃・腸おのおのにおける呼吸速度(ウサギ血中濃度曲線)



しめると 15 分後最高で 270 r, 60 分で 50 r であり Al-PAS-Ca 4g 内服では 60 分で最高 58 r, 2 時間以後やや Al-PAS-Ca のほうが高い。以上 PAS は胃からの吸収が高く、なかでも胃内容の酸性のとき短時間で血中で高濃度に達し、中枢より副交感神経を介して、消化管の運動緊張増加がみられると考えられる。

(3) 臨床的研究：胃腸症状を程度別、年齢別に分けると、強度の症状は 20 才代 15%, 30 才代 19%, 40 才代 18%, 50 才代 21%, 60 才以上 24% と年齢の増すにつれて増加することが認められる。また胃腸症状と既往症との関係は表 3のごとく、消化器系疾患の既往のある例に多く、ことに神経質で胃炎、胃潰瘍の既往症ある例は 84%ときわめて高い(表 3)。胃腸症状の程度別に分けても、強度の副作用を呈した例は胃炎、胃潰瘍の既往症を有する例の 34% に比し、有しない例は 15% と 1/2 以下である。出現時期別にみても、2 週以内 23%, 2 カ月以内に 54% が発現している。既往症に胃炎・胃潰瘍ある例では、6 カ月以上経たものでも強度の胃腸症状が出現することが多い。胃酸度をガストロテストで測定し、胃炎・胃潰瘍の既往症の有無で分けると、表 4のごとく、いずれも酸度の高い例がやや胃腸症状の出現率が高い(表 4)。また酸度の高い例では胃腸症状が早期に現われている。さらに胃腸症状の強い例で、胃炎、

胃潰瘍の既往症のある例で、胃炎は 34% に、胃潰瘍は 7% にみられた。既往症のない例ではそれぞれ 4%, 1.4% できわめて低率であった。

PAS 内服例の胃酸度をガストロテストで検討すると、年齢が増加するにつれて、無酸、低酸例が増加し、病巣の拡りが大きいほど増加している。PAS 内服期間との関係も長いものほど無酸例が多いが、長期間内服例は重症が多い。病巣の拡りと組み合わせて検討すると、これらの要素のうち PAS 内服期間とは最も関係が薄い。

これらを総括すると、PAS の胃腸障害は直接刺激作用はきわめて少なく、胃液の酸度に及ぼす影響もあまり大ではなく、分解物である *m*-Aminophenol も通常の状態ではとくに胃腸障害に関与するほど混在してはいない。PAS そのものの吸収による中枢性の因子がもつとも大きいと考えられるが、この中枢性の作用は、1314 TH にみられるほど大きくはなく、PAS 内服によりおこる消化器系疾患の悪化についても、PAS 吸収による中枢性の作用と深い関係があると考えられるが、そのほか PAS に対するアレルギー、肝炎なども関与すると考えられる。また PAS による直接刺激作用も弱いながら否定はできない。

(4) 副作用の対策：PAS 胃腸障害の機序から考えて、アルカリ薬は血中濃度の急激な上昇を抑え、また副交感神経遮断薬が効果があると考えられ、同時に消化性潰瘍など消化器系疾患に対しても効果が考えられるので、もつとも有効と考えられる。一方、PAS の作用機序からは反対であるが、肺結核患者に無酸の例の多いことから、塩酸リモナーゼ、副交感神経刺激薬あるいは消化酵素の効果のあることも考えられる(表 5)。また血中濃度を考慮し、食直後に投与することにより副作用はある程度さげられると考えられる。

表 5 胃腸症状を呈した PAS 内服例に対する各種薬剤の効果

薬 剤	服用例数	有 効	無 効
アルカリ薬	154	98	46
副交感遮断薬	34	23	11
副交感刺激薬	3	1	2
消化酵素	25	13	12
トランキライザー	13	6	7

以上抗結核薬のうち、胃腸障害の強い 1314 TH および PAS について実験的ならびに臨床的に検討し、薬物の薬理学的作用ならびに患者の既往症、症状、素質などについて報告した。

表 3 PAS 内服例の胃腸症状と既往症との関係

既 往 症	例 数	胃 腸 症 状
胃 炎・胃 潰 瘍 (胃弱)	あり 145 なし 859	102 (70%) 363 (42%)
神 経 質	86	55 (64)
胃 炎・胃 潰 瘍・神 経 質	25	21 (84)
肝 炎	38	25 (66)
薬 物 過 敏 症	39	18 (46)
腎・高 血 圧 症	21	11 (52)
糖 尿 病	10	4 (40)
総 例 数	1,004	465 (46%)

表 4 既往症の胃炎・胃潰瘍と胃液酸度・胃腸症状との関係

胃液酸度	胃炎・胃潰瘍 (胃弱)	胃腸症状あり
過 酸	あり 0 } なし 17 } 17	0 } 9 (53) }
正 酸	あり 20 } なし 79 } 99	17 (85) } 31 (39) } 48 (49%)
低 酸	あり 13 } なし 64 } 77	9 (69) } 32 (50) } 41 (53)
無 酸	あり 36 } なし 115 } 151	25 (69) } 51 (44) } 76 (50)

5. 抗結核薬による聴力障害

慶義塾大学耳鼻咽喉科 鈴木安恒

ジヒドロストレプトマイシン (DHSM) とカナマイシン (KM) は主として聴力障害を来し、硫酸ストレプトマイシンは主として前庭機能障害を来すことは周知の事実である。難聴は 8,000 c/s から始まり、漸次 4,000 c/s 以下に波及し、障害が 2,000 c/s 以下に及べば、日常会話にも支障を来す。難聴はこれらの薬剤を長期間、大量投与した場合に発現しやすいが、ときには数日あるいは十数日の投与によつて聾の状態になることもある。

実験動物としてモルモットを用い、SM, KM による難聴発現状態を調査した。図1のAおよびBに示すごとく、KM のほうが難聴発現までの日数が SM より早く (プライエル反射が消失し動物が難聴に陥つた日に三角印が付してある)。また図2のごとく難聴発現率も KM のほうが SM よりも高い。また図3のごとく、モルモットにおいても人間と同様に難聴は高音部より始まり漸

次低音部に波及する。(これらの動物は剖検直前に蝸牛電気反応で難聴の程度を再確認した)。以上の動物実験の成績から、臨床応用のさいのこれら薬剤の副作用を推

図1 (A) SM モルモットの難聴発現状態

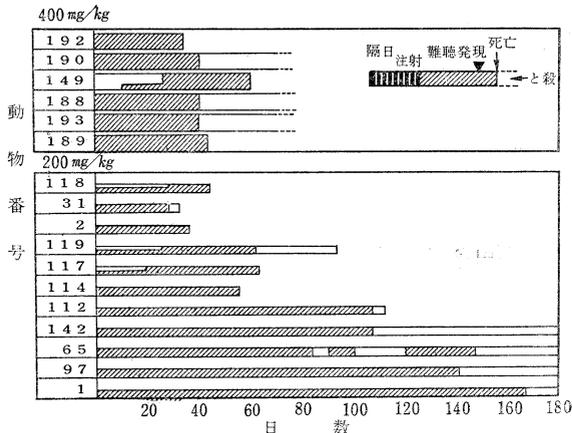


図1 (B) KM モルモットを難聴発現状態

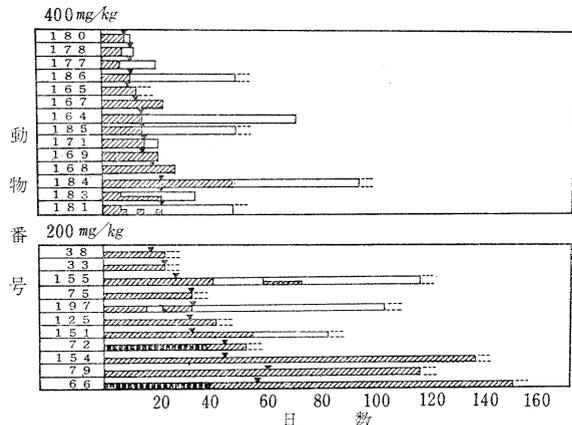


図2 モルモット聴器障害発現率

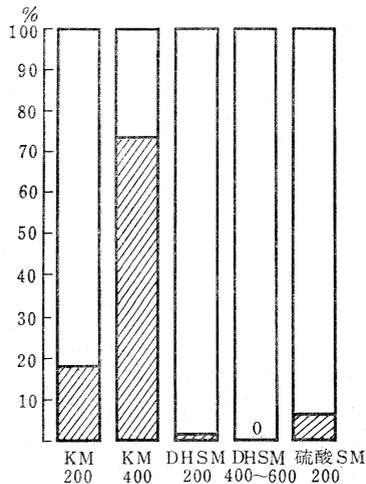


図3 モルモットの聴力障害進行過程

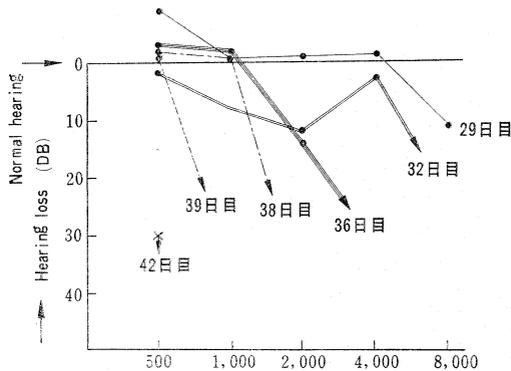


図4 (A) 正常

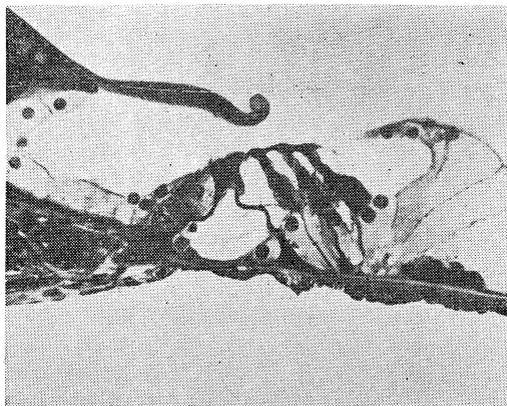
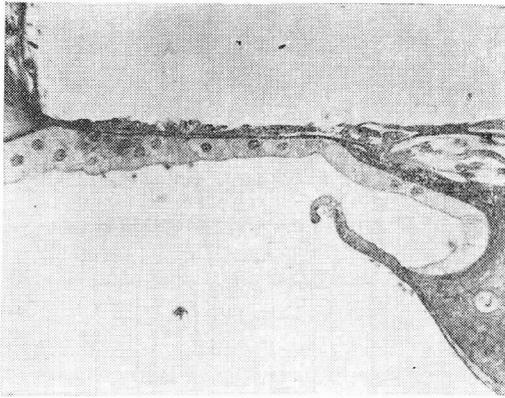


図4 (B) KM 障害



定することは必ずしも妥当ではない。たとえばモルモットの体重 kg 当り 1日 200 mg の連続投与は、体重 50 kg の人間では毎日 10 g 投与に相当するものである。KMを投与して難聴を来たしたモルモットは剖検後病理組織学的な研究を行なった。図4のAは正常、BはKM難聴を来たした蝸牛基礎回転組織像である。すなわちBでは、外毛細胞、内毛細胞が消失し、さらにその支持細胞である外柱、内柱細胞、ダイテル・ヘンゼン細胞まで、扁平な細胞に置きかえられている。しかし上部回転ではこのような高度の変化は起こっていない。したがって病変は基礎回転より次第に上部回転に波及することを示し、これはKMによる難聴が高音部に始まり、漸次低音部に波及する事実と一致する。動物実験でとくに興味深いことは、KM難聴になった当初は、病理組織学的に病変が認められないが、これを2週間以上放置すれば、はじめて形態学的な変化があらわれることである。

結核療法研究協議会においては、各委員にオーディオメーターを配布し、SMあるいはKMによつて現在治療中の患者の聴力検査を実施し、その成績を検討した。患者は年令 34 才以下のものに限定了。難聴の分類は、20~25 db の聴力損失を境界、30~35 db を第1度、40~55 db を第2度、60 db 以上を第3度とした。SM, KMによる難聴は前述のように、8,000 c/s から始まるので、多くの場合8,000

c/s の聴力損失値で以上のように分類された。このような群を定型的变化群として、オーディオグラムの所見から

図5 SMの使用量と聴力障害(定型的变化)

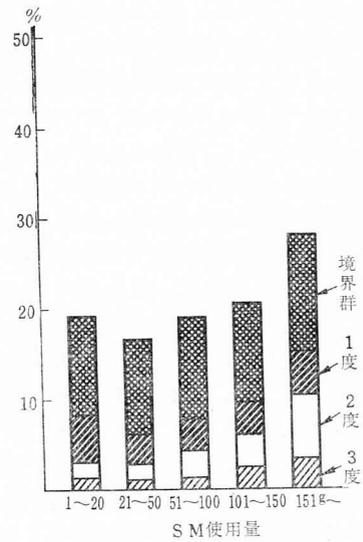


表1 高度聴力障害例 (SM 使用) —2,917 例中 4例 (0.14%)

No.	病 巢	年 令 才	性	蛋白	SM 使用量	高音部 障害程度	500+1,000+2,000	
							3	db
1362	rRe	27	♀	(-)	168	3度	32	
1573	B ₁ Re	32	♂	(-)	138	"	30	
1531	B ₁	17	♂	(-)	13	"	30	
追加例	C ₂	27	♀	(-)	50	"	38	
0293	B ₂ Kb ₁	34	♂	(-)	24	"	38	他側聴力正常
3229	BC ₃	30~34	♀	(-)	140	"	35	
0053	CB ₁	17	♀	(-)	74	"	45	
0755	C ₂ Th	32	♀	(-)	130	"	53	

表2 高度聴力障害例— (KM 単独および KM→SM 使用) 635 例中 7例 (1.1%)

No.	病 巢	年 令	性	蛋白	KM 使用量	SM 使用量	高音部 障害程度	500+1,000+2,000	
								低 下 3	db
1	F	28	♂	(-)	244	70	3度	37	
2	BC ₂ Ky	?	♂	(-)	24	147	"	32	
3	C ₂	32	♂	(±)	154	4	"	32	
4	F ₃	17	♀	(-)	48	138	"	35	
5	C ₁ Ky ₁	23	♂	(-)	67	55	2度	32	
6	C ₁ ReTh	29	♀	(-)	104	202	3度	33	
7	C ₂	27	♀	(-)	94	150	"	32	
8	B	16	♀	(-)	80	27	3度	32	他側聴力正常
9	C ₂ Re	31	♀	(-)	290	88	"	40	
10	F	26	♀	(-)	36	151	"	30	
11	F	35	♀	(-)	36	100	"	37	

表3 耳鼻科外来 SM:KM 高度聴難者 (1964年前期)

No.	年齢	性	疾患名	腎臓機能障害	SM KM 使用量	500+1,000+2,000c/s	
						3	db
1	55	♂	肺結核	(++)	KM 14g	↓	
2	27	♀	膠原病	(++)	連 KM 60g	75	
3	45	♀	Hydronephrose 術後		続 KM 12g	80	
4	30	♀	腎盂炎		毎 SM 不明 KM 36g	70	
5	18	♀	肺結核	不明	日 SM 90日	75	
6	53	♂	肺結核	不明	法 KM130g	85	
7	70	♀	膀胱炎		KM 44g	45	

以上はオーディオメーターによる聴力検査成績であるが、日常生活に支障を来たす場合は、聴力障害が 2,000 c/s に波及したときである。500 c/s, 1,000 c/s および 2,000 c/s における聴力損失 db の合計を3分した値が 30 db をこえるものを日常生活障害とするときは、表1のごとく SM 使用例では 0.14%, 表2のごとく KM および SM 使用例では 1.1% であつた。

SM, KM の副作用としては、難聴のほか口辺のしびれ感、顔面潮紅、発疹、

SM, KM による難聴とは考えられないものを非定型的变化群とした。

SM によつて治療された 2,917 例の聴力検査成績は、図5のごとくである。すなわち境界群 11.2%, 第1度群 3.8%, 第2度群 3.2%, 第3度群 1.9% である。境界群は SM の使用量によつて増加しないので、おそらく測定誤差によるものと思われる。2度群, 3度群は SM の使用量に従つて明らかに増加する。これに反し非定型变化群では、聴力損失の程度は SM の使用量と全く関係がないので、聴力損失の原因は SM 使用以外にあるものと思われる。

SM 使用後 KM を投与した症例は 608 例で、定型的变化を示したもので、第1度は 5.8%, 第2度は 8.6%, 第3度は 8.6% であつた。

発熱, めまい, 耳鳴がある。これらと難聴発現との関係を調べたところ、耳鳴と難聴発現の間には密接な関係がみられた。

慶応大学医学部耳鼻咽喉科教室で受診した最近6カ月間における SM あるいは KM による難聴例のうちで、高度障害者は表3のごとく、腎臓機能障害者ならびに泌尿器科患者が多く、またいずれも連日投与を受けた患者であることは注目すべきである。

SM あるいは KM による難聴は治療が困難である。したがつて SM あるいは KM 使用に当たつては、全身状態ことに腎臓機能に十分な注意を払い、治療開始ならびに治療中少なくとも1カ月1回のオーディオメーターによる聴力検査を実施することが必要と考えられる。

— お わ り に —

抗結核薬の副作用を各臓器別に検討したので、各演者の間に共通するテーマは少ないように考えられる。しかし副作用の発現と薬剤投与方法、投与量、投与期間との関係については各演者によつて詳述された。

長期間投与を継続しなければならない抗結核薬では、INH のように生体の代謝機転によつて比較的速やかに不活性化あるいは無毒化されるような薬剤、あるいは SM, KM のように比較的速やかに体外にそのまま排泄されるような薬剤が、副作用の点からみれば、すぐれた薬剤といえるのではないかと考えられる。このような点から、抗結核薬の生体内代謝について今後さらに研究する必要があると思われる。副作用で、このシンポジウムでとりあげなかつた重大な問題は、薬剤アレルギーである。PAS のように血清アルブミンと結合する薬剤に比較的しばしば過敏反応がみられることは、容易に理解しうるところであるが、血清蛋白と結合しないと考えられ

ている SM あるいは KM にもまれな過敏反応がみられることは事実であるが、この解明には今後の研究を必要とする。

SM あるいは KM のような広領域抗生物質を長期間使用しても、菌交替現象が現れないのは、咽頭ならびに腸内などの常在性菌が、速やかにこれら薬剤に対して耐性を獲得するためと考えられる。塩基性抗生物質投与による血清カルシウム低下の問題、ヒスタミン遊離の問題など、副作用について研究すべき問題は多い。

もつとも難解な問題は、副作用発現の個人差である。各演者は薬剤投与前の臓器障害が副作用の発現に重大なる関係のあることを報告した。したがつて抗結核薬の投与にあつては、治療開始時に種々な臓器機能検査を実施し、また治療中もこれら検査を行なうことが副作用発現を防止、あるいは速やかに認知して、治療の万全を期するうえに必要であると考えられる。