

## 第40回総会一般演題

## 化学療法

## 化学療法 III

132. 胎児に及ぼす薬剤の影響に関する基礎的研究（とくに Chick Embryo に及ぼす INAH, Thalidomide および  $\beta$ -Aminopropionitrile の影響について）村田彰（国療東京病）

〔研究目的〕 化学療法の普及に伴って、人体に対する副作用に関しては多くの研究があるが、胎生期への影響に関する研究は少ない。なお薬剤が胎生期に及ぼす影響を及ぼすかを知る確かな方法はまったくないといつてよい。われわれは昨年の本学会総会で、INAH が Chick Embryo の Collagen に強い影響を及ぼし、鶏の結合織が非常に脆弱となることを報告したが、それに引き続き薬剤が奇形を起すか否かを検査するためには、卵のいかなる時期を選ぶべきかを知る目的で研究を始めた。なお INAH 以外に  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  やサリドマイドについても実験した。〔研究方法および結果〕 前回の研究にさいし、鶏卵への異物の注入は、発育遅延を来すように思われたので、今回はすべて体重の測定を行なった。まず白色レグホンの受精卵を孵卵器に incubate し、7日目より18日目まで毎日約10羽あて取り出して、体重の増加を測定すると見事に一直線上にのる。よつて、5~10羽の体重を測定すれば、そのグループの発育遅延が1日間であつても大体確認される。次に INAH 400 $\gamma$ を7日目に、200 $\gamma$ を7日目より3日ごと3回、また200 $\gamma$ を前、1日、2日、3日、5日目それぞれに注入した。またサリドマイド（イソミン使用）0.05 mg, 0.1 mg, 2 mg を3日目の卵に、0.1 mg, 0.2 mg, 2 mg を5日目の卵に注入した。また  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  200 $\gamma$ , 100 $\gamma$ , 50 $\gamma$  をそれぞれ3日目および4日目の卵に、また50 $\gamma$ を incubate 前と1日、2日目に注入し、また250 $\gamma$ , 350 $\gamma$  を7日目の卵に注入し、発育遅延の状態ならびに奇形発生の状況を観察した。〔結語〕  $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$  は適量使用すれば奇形発生の頻度大である。サリドマイドでは足の屈曲、腹部ヘルニアが2例見られたが、現在までの実験条件では、予期したほどの奇形は生じなかつた。INAH では腹部ヘルニア、目のないもの、脱臼らしいものなど3例見られたが、これで奇形が起こると考えるのは早計のように思われる。約47コノ Kontrol で

はときに腹部開存がみられるが、その他の奇形らしきものは1例もみられなかつた。なお脱イオン水の早期注入が意外に発育に悪影響を及ぼした。しかしこれに関してはなお実験を繰り返して確かめる必要がある。

133. Ethionamide 脂肝に関する実験的研究（続報）  
伊藤文雄・田原留之助・山村雄一（阪大山村内科）  
早野和夫（阪大癌研）

〔研究目標〕 昨年の本学会総会におけるシンポジウムで、伊藤は Ethionamide (TH) によつてラットにおいて脂肝を作りうることを報告し、ある種薬剤はその脂肝の進展を阻止しうることを報告し、その実験成績に基づいて TH による副作用の防止に関する臨床成績にまで言及したが、その後多くの薬剤について TH 脂肝に対する影響を検討した。目標とするところは TH による肝障害に対する対策の開発である。〔研究方法〕 その後の検討により、ラットを 0.3% TH 含有食餌で飼育すれば、肝脂質量は正常の約2倍に達し、それ以上継続投与しても変りがないことが分かつたので、1週間飼育を行なつた。その間各種の薬剤を毎日主として腹腔内に注射し、断頭脱血致死後、肝の脂質量を測定した。肝脂質の定量は前回の報告と同様で、全例につき総脂質量を、また一部については中性脂肪と磷脂質の分別定量を、さらに Florisil chromatography による中性脂肪の分別をも行なつた。また triglyceride 画分については、水解後、diazomethane 法でメチル・エステルを得、gas chromatography による同定を行なつた。〔研究結果〕 TH 脂肝で増量しているのは中性脂肪で、その中でも triglyceride である。triglyceride 中の脂肪酸含量では linoleic acid の増量が目立つていた。脂肝防止実験に用いたのは choline 系およびそれに関連した薬剤、核酸に関連した薬剤、pyridin 系薬剤などである。前回報告した phosphoryl choline, cytidine diphosphate choline, pyridoxal phosphate のほか、cytidine, uridine, 5-aminoimidazolecarboxamide, glutathion などがほとんど完全に脂肝の進展を抑制した。なおマウスを用いた脂肝作成実験は各種の条件で行なつたが、成功しなかつた。〔総括〕 ラットにおける TH 脂肝は choline 系、核酸系、ピリジン系のある種薬剤の併用により阻止しうる。

134. 抗結核薬の副作用に関する実験的ならびに臨床的研究 (第1報) Cycloserine の中枢作用に関する実験的研究 三輪清三・福永和雄・川口光・関隆・西村弥彦・加藤直幸・鈴木充 (千大第一内科)

〔研究目標〕 抗結核薬の副作用の問題はまず各薬物の作用を個々に解明するとともに、臨床では数種の薬物が併用されているから、その場合いかなる作用が現われるかという2つの点から検索されねばならない。われわれは二次抗結核薬さらに Ethambutol をはじめとして今後取り上げられる抗結核薬をこの2つの点から実験的臨床的に検索を行ない、副作用に対する適正な対策を確立したいと考えている。今回はその第1報として Cycloserine を取り上げた。临床上、Cycloserine は精神神経症状に関する副作用が報告されているが、頭重、不眠等の軽い症状を含めたときその症例数は意外に高率となることを知りその中枢作用に関する実験を施行した。〔研究方法〕 精神神経症状に関する動物実験は非常に困難なものであるが、われわれは一つのスクリーニングテストといえるマウス5匹を一群とした運動描記装置を使用し実験を施行した。注射はすべて皮下注射とした。〔研究結果〕 Cycloserine は単独では刺激に対し敏感にはなるがその歩行運動は減少する。しかし 100 mg/kg 前投与したものに精神運動興奮薬である Methylphenitrate (Ritaline) を 5 mg/kg 投与すると単に歩行運動の増加のみならず、飛び上がったり互いに噛みついたりする激しい興奮症状を現わす。Ritalin より精神興奮作用が強いとされている Metaamphetamine の塩酸塩である Philopon を同量 Ritalin に代えて注射した場合には歩行運動の増加はみるがこのような激しい精神興奮作用は現われない。Cycloserine 10 mg/kg 投与に変えると Cycloserine 前処置をし Ritalin 5 mg/kg 投与したものでこのような症状は現われず Ritalin 5 mg/kg 前処置したものに Cycloserine 10 mg/kg 投与したときのみこの症状を現わす。この激しい精神興奮症状は Chlorpromazine 1.0 mg/kg, Reserpine 0.1 mg/kg, Phenobarbital 50 mg/kg, Meprobamate 10 mg/kg 前投与によつて発現しなくなるが Meprobamate 10 mg/kg では歩行運動増加は抑制されず他の薬物は歩行運動増加に対しても抑制を現わす。〔総括〕 われわれは抗結核薬の副作用に関する研究の第1報として Cycloserine と Ritalin 併用によるマウスの興奮運動発現とそれに対する各種の中枢抑制薬の作用について報告する。

135. サイクロセリンの副作用、とくに精神神経症状について (第2報) 篠原研三・安倍胤一・稲垣忠子・由利吉郎・森口幸雄・古田寿次・山口登 (桜町病院) 市川達郎・高山光太郎・高塩洋 (桜丘保養院)

CS による副作用の中で、もつとも関心をひくもの一つは精神神経作用である。この問題について、われわれ

は昭和 38 年度日本胸部疾患学会において報告した。すなわち第1報としてわれわれの経験から得た CS の臨床効果について述べ、さらに一般副作用について一言した。それによれば、38 例 (33.6%), すなわち、男の 27%、女の 40% が動悸、不眠、頭重、眩暈、不安、傾眠、倦怠、発熱、しびれ、視力異常等の軽い神経症状を訴えた。今回は第2報として、主として精神作用について述べる。すなわち、一般結核療養所に療養中の精神正常者と、精神病院内の結核病棟に入院中の精神異常者の両群を比較したものを報告する。桜町病院では精神正常者 113 名、桜丘保養院では精神異常者 49 名、合計 162 名の慢性肺結核患者におのおの CS を、一次抗結核剤と、または二次抗結核剤 (1314 TH との併用例が多かつたが、さらに SF や KM などを加えたものもかなりある)、または両者と併用した。CS 治療中に現われた精神症状は他剤の影響や精神病像との関係もあるので、そのまま CS のためとはいいいがたいものもあつたが、しかし明らかに CS によると思われる精神症状のみをとると、精神正常者 113 名中 1 名に妄想が現われたが、精神異常者 49 名からは精神病が CS によつて悪くなつたと思われる例は 0 であつた。すなわち両者の間に大差はなかつた。なお第1報で、CS によつて精神病が悪化したと思われる女 2 名を報告したが、その後の経過観察によつて、これは CS によるものではないことが判明した。ちなみに精神病者 49 名の内訳は、分裂病 39 名、慢性酒精中毒 3 名、真性てんかん 2 名、日本脳炎後遺症 (症候性てんかん) 1 名、進行麻痺 2 名、精神病質 2 名である。なおこの精神異常者から CS 使用後はじめて痙攣発作が起つたものが 3 名あつた (慢性酒精中毒 1 名、陳旧性分裂病 2 名—これは電撃療法やインシュリンショック療法の既往をもつている)。しかし、真性てんかん (2 名) や症候性てんかん (数名) 患者には痙攣発作がとくに起こらなかつた。以上から、精神病患者に対する CS 使用は禁忌でないことを確認しえたが、なお他剤 (とくに 1314 TH) との比較、またこれとの併用の可否等について研究を続けている。

136. 抗結核剤の副作用、とくに Pyrazinamide, Cycloserine, 1314 TH の副作用について 江波戸敏弥・伊藤不二雄・藤陵至功・照屋高正・国島修・平林久繁・林繁太郎 (公立学校共済組合関東中央病呼吸器)

〔研究目標〕 各種抗結核剤の副作用、とくに二次抗結核剤併用時の副作用の検討。〔研究方法〕 肺結核患者の化学療法時の各薬剤による副作用の種類および頻度、とくに Pyrazinamide (PZA), Cycloserine (CS), 1314 TH (TH) については 2 剤併用時の副作用を調べ、CS については血中濃度も測定した。〔成績〕 肺結核 283 例に、種々の抗結核剤を併用したときの各薬剤の副作用発現率は SM 15%, KM 23%, INH 9%, PAS 24%,

SF 14%, PZA 40%, CS 42%, TH 46% であり, PZA, CS, TH はいずれも一次抗結核剤に比べて副作用が著しく多い。PZA の副作用は関節痛, 胃腸障害, 肝障害であり, CS では主として精神神経障害であり, TH では主として胃腸障害とわずかながら肝障害と神経障害とがみられた。これら3剤のうちの2剤併用を30例に実施し, 副作用をみると, CS・TH では73%でもつとも多く, 次いでCS・PZA が57%, PZA・TH では22%でもつとも少ない。すなわちCSを含む方式に副作用が多く, とくにCS・TH で副作用を示した10例中8例は, CS によると思われる精神神経症状で投薬を中止した。このCSの副作用の発現要因について, われわれは第37回の本学会において, CS投与前の脳波異常者に副作用が多く, またCS投与中の外界の刺激が誘因となることについて発表した。このたびCSを用いた162例の副作用が性, 年齢とは一定の関係なく, 体重との間に相関関係があり, 体重の少ないものに明らかに副作用が多く, 39kg以下のものでは86.7%の副作用をみた。また11例にCS 250mgを投与2時間後の血中濃度を直立拡散法により調べると, 阻止帯の幅の広い5例中4例に発熱, めまい, 神経症の強度の副作用をみ, 1例に軽度の頭痛をみた。阻止帯の幅の狭い6例にはまったく副作用をみなかった。〔総括〕CS, PZA, THの副作用の発現率は一次抗結核剤より著しく高い。これら3剤のうちの2剤併用では, CSを含む方式に副作用が多い。とくにCSとTHを併用するときには副作用に注意を要する。CSの副作用の発現要因は種々あるが, 体重の少ないものにも多く, また血中濃度の高いものにも多くみられることから, CSの1日500mg投与についてはなお検討の必要があると考える。

### 137. 抗結核薬の副作用, とくに過敏反応について 河目鍾治・加藤威司(東京通信病呼吸器)

東京通信病院において現在までに経験した抗結核薬による過敏症例は28例になる。原因薬剤別にみるとPAS 19例, SM 3例, SF 3例, INH 2例, KM 1例であるが, このほかにCSによると考えられるものが少数例ある。過敏症状の主なるものは発熱, 発疹であるが, 頭痛, 全身違和感, 嘔気, 嘔吐, 黄疸等を認めたものが少数例ある。〔研究目標〕①これらの過敏反応にはその発症, 経過, 治療に対する反応状況等よりみて明らかにアレルギーないし中毒症状と認められるもののほかに精神的因子を多分に含むものがあるように思われる。この点について症例の分類を行なう。②過敏症例における抗結核薬の血中濃度と過敏症状との関係を追求する。③過敏反応の診断法としての皮内反応およびPatch-testの臨床的価値を検討する。〔研究方法〕①臨床症状, 経過, 治療に対する反応等より過敏反応の分類を行なう。②主として直立拡散法により薬剤の血中濃度測定を行な

う。③主としてPatch-testについて使用薬剤濃度, 判定法等について検討する。〔研究結果〕①脱感作を行なうことなく精神的暗示等により抗結核薬の再使用が可能になった例, また真の脱感作ではなく, 薬剤の使用を一定期間中止するのみにて該薬剤の再使用が可能になった例等を経験している。②過敏反応と血中濃度の関連については目下研究中。③19例の過敏反応例に施行したPatch-testは陽性16例, 陰性3例であり, 陽性率はかなり高い。しかし一方においてPatch-test陽性なるも該薬剤が原因薬剤とみなされなかつた例もあり, 試験方法に問題が残されている。〔結び〕抗結核薬の副作用のうち, とくに発熱, 発疹を主要症状とする過敏反応について, その分類, 血中濃度との関係, 診断方法等について検討した。

## 化学療法—IV A

### 138. Capreomycin の抗菌力に影響を及ぼす諸因子の検討 伊藤忠雄・嶋崎華家・大川日出夫・石黒早苗・杉山育男(国療神奈川)

抗酸菌に対するCapreomycin (CPM)の試験管内抗菌力についてはすでに発表した。今回はCPMの抗菌力に影響を及ぼすと思われる諸因子について検討を加えたので報告する。〔実験方法〕実験に使用した培地はpH 6.2, 6.8, 7.2のブイオン寒天,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ をそれぞれ0.1, 0.3, 0.5%加えpHを6.8に調整したブイオン寒天, キルヒナー半流動寒天および1%小川培地で, これらの培地にCPMを200, 100, 50, 25, 10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.31 r/mlになるように添加し, CPMを加えない培地を対照とした。接種菌にはMycob. Phlei (M. Phl)株およびMycob. 607 (M. 607)株を用い, その $10^{-8}$ ,  $10^{-4}$ 稀釈菌液を0.1mlあて各種培地に接種した。〔実験成績〕培地のpHおよび加熱の影響をみるためにpH 6.2, 6.8, 7.2のブイオン寒天にCPMを添加し, 60°Cの温浴槽に30分保温して作製した培地と, 90°C1時間加熱して作製したが, その最低発育阻止濃度(MIC)はM. Phl株の場合は両培地とも2.5 r/ml, M. 607株のそれはpH 6.2, 6.8の培地では両培地とも5 r/mlであり, pH 7.2の培地はいずれも2.5 r/mlであった。結核菌検査指針に定められたキルヒナー半流動寒天および1%小川培地のMICはM. phl株は0.63 r/ml, 10 r/mlで, M. 607株は2.5 r/ml, 50 r/mlであった。培地内燐酸塩の影響をみるためにブイオン寒天に $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ を加えた培地におけるCPMのMICはM. Phl株はすべて5 r/mlで, M. 607株は0.1%加培地のそれは10 r/ml, 0.3, 0.5%加培地は25 r/mlであった。〔結論〕CPMの抗菌力に影響を及ぼすと思われる因子について検討を加えた結論を得た。①培地内CPMは90°C1時間加熱の影響はみられず, 培

地 pH 6.2~7.2 の間では M. PhI 株では著差はみられない。しかし M. 607 株においては pH の上昇に伴い MIC の低下がみられた。②培地に磷酸塩を加えた培地の M. PhI 株および M. 607 株の MIC は、pH 6.8 ブイオン寒天の MIC に比し上昇がみられ、とくに M. 607 株においては、培地磷酸塩の増量に伴い抗菌力低下の傾向が認められた。③結核菌検査指針に定められているキルヒナー半流動寒天および 1% 小川培地の CPM の MIC を 0.3% 磷酸塩加ブイオン寒天の MIC と比較すると、キルヒナー半流動寒天は 2 倍数稀釈で 3 段階 MIC の低下がみられ、1% 小川培地は 2 倍数稀釈で 1 段階 MIC の上昇がみられるので、培地基質の影響が考えられる。

〔質問・追加〕 立花暉夫 (大阪府立病内科)

Capreomycin の抗菌力の加熱による影響をみる場合の条件はなにか。私は昨年度の化学療法学会総会で発表したごとく、Capreomycin 添加培地を 120°C、20 分の autoclaving することにより Capreomycin 抗菌力の低下を認めている。

〔回答〕 亀崎華家

培地加熱の影響をみたまの試験条件は、pH 6.8 のブイオン寒天を一方は 60°C の温浴槽に 30 分間保温してつくり、一方は 90°C で 1 時間加熱して作り、それぞれカプレオマイシンを培地内に混入してから加熱した。

### 139. 二次抗結核薬の耐性検査に関する研究 北本治・福原徳光・松宮恒夫・杉浦宏政・小林宏行・外間政哲 (東大伝研)

患者喀痰より分離した 48 菌株についてキルヒナー半流動寒天培地と 1% 小川培地とで同時に二次薬の耐性検査を行ない、その成績について両者の比較、既往薬剤使用およびその後の排菌状態との関連について検討を加えた。①完全耐性では Kirchner と小川は CS, KM, EB の順で相関を示すが不一致のものもある。TH では不一致のものが多かつた。②不完全耐性は 4 薬剤とも未使用例で耐性値を示すものがかなりみられ不安定な成績を示すが CS の場合にこの傾向が強い。③既使用の有無と耐性との関係は各薬剤とも完全耐性で耐性値を示したものはほとんどが既使用例であり、全般的に妥当な成績を示した。④二次剤個々についてその薬剤を含む化療を行なった場合の菌経過をみたが他の因子とも関連しかつ例数も少なく満足な検討ができなかつた。しかし未使用<sup>三</sup>低耐性例はかなり高率に菌の陰性化を示している。

### 140. 結核菌の迅速間接耐性検査法 (第 2 報) °長村勝美・坂本芳子 (弘大大池内科) 米谷豊光 (国病弘前) 沼畑哲三・星合雅子 (国療臨浦園)

〔研究目標〕 Triphenyl tetrazolium chloride (TTC), Neotetrazolium chloride (NTC), Potassium tellurite (PT), あるいは Sodium selenite (SS) は結核菌の還

元作用により、おのおの紅、紫、黒、赤に発色する。この呈色反応を利用して、結核菌の薬剤耐性検査を行なうと判定日数が短縮することをすでに発表した。今回は INH その他の抗結核剤について、これらの還元剤を添加した培地による迅速間接耐性検査を行なった。〔研究方法〕 Penicillin 加 Dubos 液体培地 (黒屋氏変法) に TTC, NTC, PT, SS を種々の濃度に混入し、これらの培地 1.9 ml を小試験管にとり、これらのおのおの H<sub>37</sub>Rv の 2 mg/ml 浮遊液 0.1 ml ずつを加えて培養した。抗結核剤の水溶液は、培地に 0.1 γ/ml ないし 100 γ/ml になるように添加された。また対照として、結核菌検査指針 (1964) による耐性検査用固形培地を用いた。〔研究結果〕 ①INH, IHMS, INHG, Vivoniplen について、i) これらの抗結核剤の添加だけでも、TTC 培地は発色するので、TTC は耐性検査には利用できない。ii) 0.002% ないし 0.008% NTC 培地にこれらの抗結核剤を加えると、薬剤濃度が 10 γ/ml 以上では、菌を加えなくても発色する。しかし、それ以下の濃度では発色しないので耐性検査に利用できる可能性がある。iii) 0.005% ないし 0.001% PT 培地では、これらの抗結核剤を高濃度に添加しても発色することはない。菌を加えた場合には、NTC 培地と同様に沈澱が比較的強く着色する。② Kanamycin, Viomycin, Cycloserin, Thiasin について、i) 0.05% ないし 0.005% TTC 培地では、結核菌培養後数日にして発色があり、色調も鮮明である。対照培地による耐性検査の成績とよく一致した結果を得た。ii) 0.01% ないし 0.001% NTC 培地に菌を培養すると、TTC 培地の場合よりも色調はやや不鮮明である。しかし結核菌を加えた場合、培地の液そのものの着色は不鮮明であつても、培地の沈澱は比較的強く着色するので、培地の沈澱の着色を指標とすることにより、培養後 7 日で耐性判定が可能である。iii) PT 培地でも、沈澱の着色状態によつて耐性の判定が可能であるが、対照培地による耐性検査成績との合致率はかなり低い。iv) SS 培地の場合には、PT 培地の場合の成績と同様である。〔結び〕 TTC 培地は Kanamycin, Viomycin, Cycloserin および Thiasin の迅速間接耐性検査をするのに適している。NTC 培地、PT 培地、SS 培地は劣っている。ただし INH の迅速間接耐性検査をするのには、NTC 培地のほうが、不十分ながら適しているであろう。

〔質問〕 中野正心 (長崎大筏島内科)

①TTC の発色の不安定例は何%か。②CS について行なつた場合、培地の pH は調整されたか。③1314TH は使用されたか。

〔回答〕 長村勝美

①TTC の着色が不安定だとのことですが、われわれの実験ではとくに不安定な点はなかつた。②CS 添加の

液体培地の pH については、とくに pH に考慮を加えてはいない。③1314 TH については、現在実施中である。

〔座長発言〕 五味二郎

2次抗結核薬の耐性検査法は非常に面倒であるので、このような方法が実際に臨床に応用されれば大変便宜と思う。われわれも多少研究しているが、大方の追試を希望する。

#### 141. 化学療法剤未使用例から分離した結核菌の二次抗結核剤に対する感受性について 大里敏雄（結核予防会結研）

〔研究目的〕二次抗結核剤の耐性検査濃度と耐性限界を検討する資料をうるため、二次剤の wild starin に対する抗菌力を測定した。〔研究方法〕検討した抗結核剤は KM, VM, CPM, TH, CS, EB の6剤である。はじめに H<sub>37</sub>Rv 株の 10<sup>-1</sup>, 10<sup>-3</sup>, 10<sup>-5</sup> mg を、1% 小川培地およびキルヒナー半流動寒天培地（馬血清加）の薬剤培地に接種して予備試験を行ない、その結果から次のような方法によつて抗菌力を測定した。すなわち被検株は昭和 38 年全国結核実態調査によつて未治療例より分離した 10 株の結核菌である。菌は Dubos 液体培地に 2 代継代し、継代 1 週後滅菌蒸溜水によつて稀釈し、10<sup>-2</sup>, 10<sup>-4</sup>, 10<sup>-5</sup> mg を 2 本ずつの系列培地に接種した。培地の薬剤含有濃度は 1% 小川培地においては、KM, VM, CPM, TH, CS は 10, 25, 50 r/ml, EB は 1, 2.5, 5 r/ml, 半流動培地では KM, VM, CPM, TH の 1, 2.5, 5 r/ml である。培地の観察は 2 週より 6 週まで行ない、菌発育の状態は昭和 39 年改訂の結核菌検査指針によつて判定した。〔成績〕1% 小川培地における各薬剤の M.I.C. は、10<sup>-2</sup> mg 接種 4 週の成績では KM 25~75 r, VM 50~75 r, CPM 25~75 r, TH 25 r, CS 25 r, EB 2.5 r であり、10<sup>-4</sup> mg 接種 4 週ではおのおの 25~50 r, 25~50 r, 25~50 r, 25 r, 25 r, 2.5 r である。キルヒナー半流動寒天培地、10<sup>-2</sup> mg 接種、3 週の M.I.C. は KM 2.5~5 r, VM 7.5 r 以上、CPM 5~7.5 r, TH 2.5~5 r であり、10<sup>-4</sup> mg 接種 4 週ではそれぞれ 1~2.5 r, 5~7.5 r, 2.5~5 r, 2.5 r である。一次抗結核剤の耐性基準を SM 10 r (20 r 含有), PAS 1 r, INH 0.1 r と考えた場合、耐性と各薬剤の M.I.C. の比はいずれも 2 である。この考え方を二次剤の場合に適用し、現行の検査指針濃度によつて二次剤の耐性基準を考えると、1% 小川培地では KM 10 r (100 r 含有), VM 100 r (125 r 含有), TH 50 r, CS 40 r (CPM 100 r, EB 5 r) が一応の耐性限界と考えられる。半流動培地では KM 10 r, VM 10 r?, TH 10 r (CPM 10 r) 程度と考えられる。次に小川培地と半流動培地における M.I.C. の関係から 1% 小川培地における薬剤力価の低下をみると、KM は 1/10 以上、VM は

1/10 以下で、TH, CPM はほぼ 1/10 であつた。〔結論〕各薬剤の M.I.C. からみると、1% 小川培地では KM 10 r (100 r 含有), VM 100 r (125 r 含有), TH 25~50 r, CS 20~40 r が一応の耐性限界と考えられるが、菌陰性化しない場合でも耐性の上昇の著明でない薬剤もあり、なお今後のこの面からも検討を要するであろう。なお検査指針に示された濃度のうち VM 10 r (12.5 r 含有), TH 12.5 r, CS 10 r はいずれも M.I.C. 以下であり、臨床上の耐性検査としては不要であろう。

#### 142. 仙台市在宅肺結核患者の耐性検査成績（二次抗結核剤も含めて） 岡捨己・山口進（東北大抗研）佐伯守人（仙台市北保健所）

在宅肺結核患者の排菌状況と、薬剤に対する耐性獲得様相を知ることは、疫学的にも、治療指針を含めた結核予防対策上にも、重要なことである。われわれは、仙台市在宅患者のうち、培養陽性株 103 株を集めデボス寒天培地、または小川培地に増菌し、増菌しえた 0.01 mg をキルヒネル半流動寒天耐性培地で、感受性検査を施した。ただし耐性は SM 10 r, PAS 1 r, INH 0.1, KM 20 r, CS 20 r, EB 10 r, Cap 20 r, SF 20 r/ml 完全耐性を一応の耐性基準と定めて、耐性を決定した。基礎実験として接種菌量と、耐性培地発生コロニー数との関係を知るために H<sub>37</sub>Rv で接種菌量 10<sup>-1</sup> mg と 10<sup>-4</sup> mg とをデボス寒天耐性培地で比較してみた。その成績は接種菌量の多いとき、耐性度が高くでる。たとえば、KM 10<sup>-4</sup> mg では 1 r 培地に集落 1 コにすぎないが、10<sup>-1</sup> mg の大量菌では 5 r に多数の集落が発生することくである。この傾向は minimal inhibiting concentration の弱い抗結核剤に明らかにみられることが知られるゆえ、ことに二次抗結核剤では、接種菌量を一定にして耐性検査を実施することが肝要である。集めえた 103 株で増菌ができて耐性検査しえたものは 76 株である。既述の基準によれば SM に 12%, PAS に 27%, INH に 22% 耐性を示しており、これらは一次抗結核剤の連続使用がもはや有効でないことを示している。二次抗結核剤では KM 5%, CS 9%, EB 3%, Cap 1% と陽性率は低く、とくに EB, Cap では wild strain が、この成績を与えたものと考えられる。ただし Th 36%, SF 62% と耐性の高率なのは、キルヒネル半流動寒天培地では、仮定した Th 10 r, SF 20 r 完全耐性をとるべきか否かを再検討させるものとする。次に在宅患者の薬剤使用の種類を調査した。SM, PAS はそれぞれ 61% で既使用がもつとも多く INH は 47% でそれに次いでいる。二次抗結核剤のうち、CS の使用率は約 20% でもつとも高いがその他はきわめて低率で EB, Cap の使用者は皆無であつた。次に在宅患者の薬剤既使用の種類と使用量と耐性との関係を観察した。しかし薬剤既使用の有無は、調査票によるもので確かな問診がないため、その信

憑性は確実ではない。SM, PAS, INH, KM, CS ではその使用量と耐性の関係は明らかでない。Cap, EB で未使用者が大部分であつて Cap, EB に対しては wild strain というるが、耐性を示したものは4%以下であつた。Th, SF では未使用者でも耐性がかなり出ていることは耐性基準に検討を加えるべきことを教えている。次にこれら患者の分離株で KM, CS, Th, SF, EB, Cap 未使用者のもの6株を選び、接種菌量と耐性の関係を観察したが、H<sub>37</sub>Rv 株と同じ傾向で耐性検査には接種菌量を一定にすべきことを教えている。以上のごとく仙台市在宅患者では一次抗結核剤に対するたん中結核菌耐性率は12~27%で、比較的低率であるがこれはかえつて化学療法を適正化すれば排菌を止めうることを教えている。また二次抗結核剤を在宅で使用しているものが少ないことも妥当と考えられ、必要なものに対しては入院して、二次抗結核剤を適切に投与する可能性も示唆している。

#### 143. 療研複合3者併用療法における薬剤耐性の推移について 国療化研耐性共同研究班：°小川政敏（国療東京病）

〔研究目的〕二次抗結核剤の耐性出現の研究は、測定方法の困難さと相まつて数少ない。とくに KM, TH, CS, EB, DAT の併用時については行なわれていない。3者併用時の耐性出現の頻度、耐性度、出現の時期の検討は、二次薬併用の組合せを選択するうえに重要である。以上の薬剤のどのような組合せがより有効であるか、耐性の出現をその目安に用いる目的で本研究を行なつた。〔研究方法〕国療化研耐性共同研究班（参加施設12）で本研究を行なつた。研究材料は療研複合3者併用療法対象者①KM, TH, EB（12例）、②KM, TH, CS（12例）、③TH, CS, EB（11例）、④KM, TH, DAT（14例）である。研究方法として薬剤投与前、1, 2, 3, 4, 5, 6カ月の毎月1回あて、痰より分離培養した患者の菌株を、東京病院に送り、間接法により直立拡散法（1%小川平面培地、接種菌量 $10^{-8}$ ,  $10^{-4}$  mgを耐性培地に接種、さらに $10^{-5}$  mgを対照培地に培養し、生菌単位 $10^4$  を接種した培地を基準として阻止帯を測定する。薬剤はあらかじめ作製保存した Disc すなわち KM 1,000, TH 50, CS 100, EB 50 r 含有のものを管底に入れ水 0.5 ml を注加して拡散培養し、3~4週で判定した。）によりそれぞれの阻止帯を測定し、国療化研の共同研究（KM, TH, CS 準単独）により作製した耐性限界 R（耐性）、D（耐性の疑）、S（感性）によつて結果を示すと次のようになる。〔結果〕治療開始前全例培養（+）であるが、6か月観察の結果は①KM, TH, EB 群—培養（+）4,（-）7, 不明1, KM 耐性例は S→D→R 1例, TH は前 S 10, D 1, R 1例中 S→R 1, S→D 2, D→R 2, EB 前 S 10, D 1 中 S→

D 2, S→R 1。②KM, TH, CS 群—培養（+）3,（-）6, 不明3のうち, KMS 10, D 0, R 1 例中 S→R 0である。R<sub>4月</sub>→R（1例のみ）、THS 9, R 1 中 S→D 4, D<sub>3月</sub>（前不明）→R 1, CS, S 10, D 1, 中→全例 S であつた。③TH, CS, EB 群では、培養（+）3,（-）6, 不明2, TH 前 R<sup>1</sup>→R 1, S→D 1, CS, S→R 1, 他 S, EB S→S 10, S→D 1例である。④KM, TH, DAT 群では、培養（+）8,（-）3, 不明3で、KM S→R 4, R<sub>4月</sub>→R 1, TH S 7→D 4, S→R 1, D 3→R 1 である。〔結び〕菌陰性化および耐性出現率から（4）群がもつとも成績悪く、（1）、（2）、（3）の3群は大差ない。薬剤別にみると、耐性出現は TH がもつとも高率で KM が次につき、CS, EB はもつとも低率である。

#### 144. カプレオマイシン（CPM）、カナマイシン（KM）、およびバイオマイシン（VM）の交叉耐性について 藤田誠一・小川政敏（国療東京病）

CPM 未治療の肺結核患者の喀痰から分離した結核菌について、CPM, KM および VM 耐性を直立拡散法により測定した。①KM 耐性と CPM 耐性に相関が認められる。②VM 耐性と CPM 耐性には、今回の実験では相関は不明である。③KM 耐性と VM 耐性には相関が認められない。CPM 治療を行なつた患者について、臨床症状と耐性の推移を追及すると、④治療開始時 KM（CPM）耐性群には影響がなかつた。⑤KM（CPM）感性群では、臨床所見に軽度改善例があつた。また排菌量が一時減少して再び増量した者を、3例中2例に認め、しかも増量に平行して、CPM 耐性上昇傾向があつた。そのうち1例は同時に KM と VM に対する耐性も上昇する傾向を示していた。

#### 〔141~144 に対する座長発言〕 五味二郎

2次抗結核薬の耐性検査は臨床的に非常に重要である。耐性検査法については、衛生検査指針が改訂され、一定のものができ、また耐性の基準についても予防審議会で一定のものができたとのことである。臨床的に耐性という、その薬剤がその症例に効果がないことを意味するのであるが、耐性の限界を臨床効果からみて決めることはなかなか難しいと思う。ことに2次抗結核薬の2, 3の薬が併用されているときは困難である。したがつて臨床的耐性の限界を推定する方法として、最小発育阻止濃度から推定する方法、血中濃度と最小発育阻止濃度とから決める方法、患者分離の多数の菌株について検討する方法などが考えられるが、砂原先生のいわれたように臨床観察による方法、たとえばある化学療法剤によつて菌が陰性化ないし著明に減少したものが再び増加すれば、耐性と考えてよいのではないかと思う。

#### 〔141~144 の追加〕 河盛勇造（熊大）

二次抗結核剤、ことに CS のような場合に、耐性の基準

をどこに引くべきかを、よほど注意して考えねばならない。予期される血中濃度とあまり差のない数字で耐性、感性の線が引かれるなど、実際問題としては矛盾が多いのではない。

〔141～144の追加〕 砂原茂一（国療東京病）

①二次薬の耐性の意味づけはまだ十分でない。不十分な検査よりも菌の動きのほうがあてになるかもしれない。しかしどの薬剤が効かなくなつたかを知るには耐性検査が必要となる。②結核予防審議会で臨床耐性限界が一応きまつた KM (表示濃度) 10 r, TH 25 r, CS 20 r, VM 10 r である。③予防法で行なわれるようになったとき十指にあまる薬剤の耐性検査が臨床検査が正しく行なわれるかどうか心配である。

### 化学療法—IVB

#### 145. Primary Drug Resistance における実験的考察

(第一報) 篠島四郎・小森宗次郎・原耕平・川原和夫・石川寿・中野正心(長崎大第二内科) 信原南人・楠木繁男・中島直人・石崎驍・吉田誠(国療長崎)

近年結核症において耐性菌感染発病例が目され、これが増加するかどうかの問題については多くの報告があるが、われわれは Primary Drug Resistance 例は約 10% に認め、昭和 31 年以後増加の傾向を認めていない。この点について、人に感染があつた場合、なんらかの原因で耐性菌の発育が抑えられるのではないかと、また 1 剤耐性の場合、感性と判定された他の薬剤に対する感受性は実際には多少とも低下しているのではないかと考え、マウスを用いて動物実験を行ない、次の結果を得た。① ②患者喀痰を用いてマウスへの感染が可能であつた。③ INH 10 r を含む種々な耐性度を有する喀痰を接種したが、マウスより得られた耐性ポピュレーションは接種前と同じで、屠殺時期による差はなく、カタラーゼ活性による差もなく、またカタラーゼ活性の変化もなかつた。④初回治療者の SM 1 剤耐性菌は動物実験においても、INH に感受性の低下は認められなかつた。

#### 146. 最近の初治療結核患者の統計的観察(続報)(とくに耐性菌感染について)

木村武・中村良雄・小笠原寿・照井孝臣・木村勲・吉田司・及川量平・工藤博司・小俣賢悦・菅原通夫(岩医大木村内科)

当教室および岩手サナトリウムに入院した 725 名の肺結核患者中、初治療結核患者の耐性菌感染について検討した。〔検査方法〕過去 7 年間に入院した合計 725 名の肺結核患者について、年次別に初治療患者および、そのうちの耐性菌感染の頻度を調査し、菌の耐性および感染経路を追求した。培地は 3% 耐性小川培地を用い、NaOH で処理した喀痰を直接塗抹し、4～6 週間培養のあと判定した。〔検査結果〕① 過去 7 年間における初治療および再治療の比率は、当教室では初治療患者 138 名 (35.4

%)、再治療患者 251 名 (64.6%)、岩手サナトリウムでは初治療患者 134 名 (39.8%)、再治療患者 189 名 (50.6%)、不明 13 名 (9.6%) であつた。合計 712 名中初治療患者は 272 名 (38.2%) であつた。② 耐性菌感染は過去 7 年間に当教室では菌陽性初治療患者 60 名中 4 名 (6.7%)、岩手サナトリウムでは 59 名中 7 例 (11.9%) に認められた。年次別にみると、耐性菌患者の増加は認められなかつた。③耐性菌患者合計 11 名中、結核初発時に肉親に結核を有した患者が 4 名あつた。その内訳は、2 名は耐性菌患者である肉親と同居または看病しており、他の 2 名に肉親に肺結核患者および粟粒結核患者が認められた。また他の 1 名は某医大インターン生であり、感染の機会も濃厚であつた。結局 11 名中 5 名は化学療法中の患者と密接な関係があつたが、他の 6 名の感染経路と思われる原因は見出だせなかつた。④ SM 10 r, PAS 1 r, INH 0.1 r 以上を耐性と規定すると、11 名中 SM 完全耐性 3 名、不完全耐性 1 名、PAS 完全 1 名、不完全 4 名、INH 完全 4 名、不完全 4 名であり、INH の耐性出現がもつとも多かつた。〔考察および結論〕以上の成績からわれわれの調査では、年次別にみた耐性菌感染の頻度に漸増の傾向はなく、他の報告に比べても頻度は少ない。これは例数の少ないためもあるが、地域的關係もあるように思われる。また 11 名中 5 名に感染源と思われる患者との密接な関係があつたことは注目すべきことと考えられた。

#### 147. 肺結核患者の入院時薬剤耐性に関する研究 結核療法研究協議会：岡治道(委員長)・大森憲太・千葉保之・青柳昭雄<sup>他</sup>

結核療法研究協議会においては、昭和 32 年、34 年、36 年に引き続き昭和 38 年度に入院した肺結核患者について入院時薬剤耐性を調査した。昭和 38 年に委員が関係する 70 施設に新たに入院した 14,455 名のうち今回は入院前に化学療法を実施されておらず、入院時に菌陽性で、耐性検査成績の明らかな 1,640 例についての成績を報告する。薬剤耐性の基準はいずれも現行医療基準によつた。1,640 例中耐性菌喀出例は 259 例 (15.8%) で、昭和 36 年の 20.5% に比し減少を示した。しかしながらこれら患者がすべて耐性菌感染による初回耐性例であるかどうか問題があり、入院前化学療法未使用の確実性が重要である。1,640 例中 1,501 例 (91.5%) はなんらかの方法で化学療法未使用であることが再確認されたが、139 例 (8.5%) は化療なしに多少の疑問があり、しかもこの群の耐性の頻度は 24.5% と高率を示した。したがつて 38 年度の調査は主として 1,501 例について行ない、36 年度の成績も化療なしが確実で耐性検査を入院 1 カ月以内に施行した 1,004 例の成績を用いた。耐性検査の実施時期により耐性の率をみると入院後 1 カ月以内に耐性検査を施行したさいの耐性菌排出率は入院化

療前に実施した成績とほぼ等しい値を示した。耐性薬剤数別にみると1剤耐性159例(10.6%)、2剤耐性48例(3.2%)、3剤耐性18例(1.2%)で耐性例総数は225例(15.0%)で、昭和36年度の1剤(13.8%)、2剤(4.0%)、3剤(1.5%)、計19.3%に比し減少した成績を示した。薬剤別にみるとSM 8.9%、PAS 7.1%、INH 4.5%であり、薬剤の耐性度別にみても昭和36年度の成績に比し減少した値を示した。耐性の頻度をNTA病型別にみると軽度15.3%、中等度進展15.3%、高度進展13.2%でありNTA病型別には各群間に明らかな差を認めえず、空洞の有無別、学研病型別にも差が認められない。年令別にみると19才以下20.2%を最高に50~59才の9.8%まで年令の高令になるにつれ耐性ありの率は減少したが、60才以上の高年者は16.0%と再び増加した。地区別にみるともつとも高率な地区は中部の20.1%であり、ついで近畿、北海道、東京、関東、中・四国、東北の順に減少し、最低は九州の5.5%であった。現在または過去に家族内に肺結核患者の有無別に耐性の頻度をみると、家族内に結核患者の存した群に高率で、ことに2剤、3剤耐性の率は結核患者なし群の約2ないし3倍高い値を示した。

#### 148. いわゆる耐性菌感染結核症に関する研究 °後藤

正彦・小田稔・川村輝男(國療佐賀) 岩本吉雄(福岡東) 矢田希一郎(光の園) 重松善之(福岡東) 深水真吾(再春荘) 漢明(福岡東) 中村惺(豊福園) 一丸太郎(屋形原) 佐藤立行(戸馳療) 千田昭(厚生園) 進藤豊(宮崎療) 松永勝彦(銀水園) 俣野浩(日南療) 前田高尚(武雄療) 北野正二郎(赤江療) 福田正四郎(川棚病) 山元重光(鹿児島) 井上素行(老岐病) 二渡久良(志布志) 雨宮四郎(石垣原) 陣内高志(阿久根)

〔研究目標〕肺結核症におけるいわゆる耐性菌感染の問題は結核分野における重要な問題の一つとして取り上げられつつあるが、その多くは施設別による小範囲の調査にとどまっている。われわれは九州における国立結核療養所の協力を得て比較的広範囲にわたる本研究を計画しその実態を究明せんとした。〔研究方法〕九州の各国立結核療養所に入院してくる肺結核患者につき各施設において入院前における抗結核剤使用の有無を調査するとともに、入院時における喀痰中結核菌の抗結核剤(SM, PAS, INH)に対する耐性の有無および程度を調査し、主としていわゆる耐性菌感染結核症の頻度と耐性の程度とを把握せんとした。同時にこれら症例に対する治療成績等をも調査した。〔研究結果〕現在までに入院前抗結核剤未使用者で耐性検査を行なった症例は3,000例を突破し、その約半数に結核菌を証明した。上記症例中にSM 10r, PAS 10r, INH 1r 完全耐性以上の耐性を示したものは約200例である(一応臨床的耐性とす)。

抗結核剤未使用者に対する感性減弱者(対照に比し少しでも耐性を証明したもの)の比は昭和33年20%、34年18%、35年12%、36年14%、37年20%、38年23%であり、抗結核剤未使用者に対する臨床的耐性者の比は33年6%、34年6%、35年4%、36年5%、37年6%、38年8%であった。しかるに菌陽性者に対する感性減弱者の比は33年40%、34年38%、35年29%、36年26%、37年44%、38年48%であり、菌陽性者に対する臨床的耐性の比は33年13%、34年13%、35年9%、36年10%、37年13%、38年16%である。〔総括〕今回は主としていわゆる耐性菌感染結核症の頻度とその年次の推移について述べるが、われわれの成績では年次的にとくに増加の傾向は認められなかった。菌陽性者に対する感性減弱者の比が30~50%であり、菌陽性者に対する臨床的耐性者の比が10~15%程度証明せられたことは十分注目に値することであり、今後とも追及の必要性を痛感している。時間が許せば感染源を証明しえたと思われる症例と治療成績の一部についても言及したい。

#### 〔145~148 に対する座長発言〕河盛勇造

Primary resistance の率はその国、地方の結核の状況を知る重要な指標であるので、その成績の出し方は慎重でなければならない。本日の療研の成績も含めて従来のこの方面の成績の数字について疑問に思うのは、高年令者において低年令者とあまり差のない率で Primary resistance が証明されていることで、これは高年令での初感染か外因性再感染を査定せねば考えられない事実である。本日の療研の調査は再度の問合せにより確実に未治療を確かめられた症例のみについて行なわれており、前回より低率になつていることも、問診の重要性を示唆するものであり、また検査法についても十分注意を要する。

#### 〔回答〕後藤正彦

結核患者の中でツ反応の確かめられた症例はきわめて少ないので感染の時期を確かめることは困難である。高年者に Primary drug resistance の割合に多いということの理由についてはよく分からない。

#### 〔追加〕岡捨己(東北大抗研)

Primary drug resistance というには、既往症を詳しく聴取し、検査方法を正確に決定することがもつとも重要である。抗研では primary resistance の頻度はほとんど外国のそれと一致し、数%にすぎない。高年者に Primary drug resistance の多いということは、再感染、重感染を肯定しなければならないが、接種菌量の多いため「みかけ」の耐性度が高く出ることが一つ原因でもなからうかと考えられる。九州地区で結核発病率が高いのにもかかわらず、本日の報告で Primary resistance が少ないことも、一つの示唆を与えると思う。

## 〔追加〕 青柳昭雄

50~59 才の年齢では耐性の率に変わりはないとのことですが、療研の成績では 0~9 才 30.8%, 10~19 才 19.4% で最低の値は 50~59 才の 9.8% であり、若年者では高率であるといえる。60 才以上に耐性の頻度の上昇が認められたことに対する理由については不明。

## 〔145~148 の追加〕 新津泰孝 (東北大抗研)

仙台市の高校生以下の集検発見結核の Primary drug resistance は間接法で、SM  $\geq 10r$ , PAS  $\geq 1r$ , INH  $\geq 0.5r$  とすると、昭和 29~33 年約 100 名中 2 名で少なかったが、34 年以後約 60 名中 14% で、同じ検査法を用いていた点からみて、最近増加してきている。これに対し抗研入院患者では岡教授の話のように数%である。また演題 11 のように仙台市の中小企業従業員では 23 名中皆無。以上から小児のほうが耐性菌感染の率が多いといえる。これは小児のはすべて SM 出現以後の感染者であり、成人にはそれ以前の感染者があることが一因と考える。小児耐性菌例では感染源として案外家族以外の隣人の退院した排菌結核患者が重要のように思われる。また病院に出入小児もある。この点退院する成人結核患者に対し小児のために注意をしておく必要がある。

## 149. 当院における耐性肺結核患者の動態 沢崎博次・堀江和夫・山田充堂・田島玄・内藤普夫・渡部滋・桂忍・村林彰・久木留節雄 (関東通信病結核科)

〔研究目標〕 薬剤耐性結核菌の出現は化療には不可避であり、その動向はつねに把握されねばならない。そこで当院における耐性肺結核患者の実態を把握せんとした。〔研究方法〕 1959~63 年の 5 年間に入院せる排菌者について薬剤耐性を調べ、その治療法および予後について統計的調査を行なった。〔結果〕 耐性の指標を SM 10r, PAS 10r, INH 1r 完全耐性以上、および不完全でもそれ以上の濃度に耐性を示すものとし、入院時喀痰中耐性菌の有無により、耐性群 (I 群)、感性群 (II 群) に分けた。I 群 72 例、II 群 156 例計 228 例で、年度別では耐性出現率が 1961 年の 50% を山として以後漸減しており、年齢別では 1960 年まで両群とも 20 才代に山があつたのが、以後は 30 才代に山が移っている。男女比は I 群 4:3, II 群 3:2 である。I 群中単独耐性 36, 2~3 者耐性 36, 薬剤別に累計すると、INH 耐性 49%, SM 耐性 30%, PAS 耐性 21% となる。初回耐性例は 17 (I 群中 23%) あつた。学研病型で A, B, C, F その他の 5 つに分けると、I, II 群とも A 型がもつとも多く、ついで F, B, その他、C の順となつており、有空洞例は I 群で 79.2%, II 群で 67.9% であつた。治療法を肺切、胸成その他、化療のみの 3 つに大別すると、I 群ではそれぞれ 32%, 28%, 40%, II 群では 34%, 25%, 41% とほぼ似たような分布を示す。肺切例の病型は両群とも A, B 型が大半を占め、F 型は I 群にはなく、II

群に 2 例あるのみである。I 群では KM, Th, VM, Cs, PZA 等二次抗結核剤を組合わせて用い治癒 44 (61%), 術後および化学療法後菌陽性 8, 死亡 5 で、菌陽性例は F 型の“化療のみ”に多い。また肺切例では術後瘻発生を 1 例もみしていない。II 群では治癒 148 (94.8%), 術後および化療後菌陽性 3, 死亡 5 で、菌陽性、死亡ともに F 型に属する。すなわち入院時感性でも、難治例では当然耐性菌が生じ予後不良となる。長期観察例では休業により感性復帰する例があつた。また肺切例では 6 例 (11%) の瘻発生があつた。初回耐性例の予後は良好である。入院より菌陰転までの期間を平均すると“肺切”“胸成その他”では I, II 群の間に差はなく、“化療のみ”で II 群のほうが短い。術前化療の期間は肺切例で I 群のほうが短い。これは耐性例では二次抗結核剤を用い菌陰転をみてなるべく速やかに手術する方針だからであろう。肺切例で病巣内菌耐性のあつたもの I 群 6, II 群 4 で、おおむね喀痰中菌より高度耐性である。術後瘻発生例を集計すると、気管支瘻 5, 肺瘻 4 で、うち 4 例に病巣内菌耐性が証明された。1963 年以降気管支縫合に絹糸にかえてナイロン糸を用い始めてからは、1 例も術後瘻発生をみしていない。〔総括〕 早期完全治療によつて、耐性菌の発生は極力防止しなければならない。しかし耐性例でも、いわゆる難治例は別として、二次抗結核剤と外科療法を集中的に活用すればかなりの成果をあげうる。

## 150. 重症難治肺結核症の化学療法。濃度耐性検査により得られた感性剤 3 剤を併用する方法 松本光雄・永田彰・間瀬南 (県立愛知病) 山本正彦 (名大日比野内科) 堀田釘一 (県立尾張病) 広瀬久雄 (名古屋第二赤十字病) 岸本競 (国療高山荘)

〔研究目標〕 抗結核剤が十数種類使用されている現在、各薬剤 1 濃度のみの耐性検査を行ない、この結果からもつとも感受性ありと判断される 3 剤を併用し、化療不成功重症難治肺結核の菌陰性化を計らんと試みた。〔研究方法〕 対象は胸部レントゲン所見は N. T. A. 分類で、far advanced, 学研病型で F 型または C 型の折り 2 以上、空洞は硬化空洞の多房または多発あるいは巨大。外科療法の適応外。化学療法期間は 3 年以上ですすでに 2 剤以上を使用。6 カ月以上塗抹培養ともに陽性で減少の傾向のない例。以上すべての条件を満足する症例 21 例について行なった。耐性検査は Kirchner 半流動培地による間接法で、各薬剤濃度は SM 2r, KM 5r, CPM 10r, VM 5r, INH 0.2r, PAS 3r, PZA 20r, TH 5r, CS 10r, EB 10r, DAT 20r の各 1 濃度についてのみ行なった。接種菌量  $10^{-8}$  mg。この耐性検査の結果、感受性ありと思われる 3 剤を選び併用方式を決めた。SM, KM, CPM, VM のうち 1 剤を加えるよう考慮したが、21 例中 13 例に VM を、20 例に EB を使用する結果となつた。〔研究結果〕 胸部レントゲン所見の変

化は、基本型では3カ月で21例中悪化1例、不変19例、軽度改善1例。6カ月では17例中不変16例、軽度改善1例。空洞は硬化空洞は3カ月後39コ中不変37コ、軽度改善2コ、6カ月目28コ中24コ不変、4コ軽度改善であつた。喀痰中結核菌は毎週行なつたが、月別にみると、塗抹では1カ月目より陰性化があり、3～5カ月目は55～60%に達するが、6カ月になると陰性率は減少してくる。培養では2～3カ月目でもつとも陰性率が高く26～28%になるが、以後減少する。各人別にみた場合、塗抹陰性3カ月以上連続した例は全例中12例、6カ月観察16例中9例であるが、そのうち3例は同一薬剤投与中に再陽転を來した。培養の陰性3カ月持続は1例のみであるが、これもその後使用中に1コロニーのみの再排菌を認めた。〔結論〕喀痰中結核菌の塗抹陰性化はかなりの例に達せられたが、培養陰性化はきわめて困難であり、胸部レントゲン所見もあまりみるべき効果は得られなかつたが、対象がまつたくの重症難治肺結核であることを考えれば、かなりの効果といえる。今回の治療はEBがほとんどの例に使用され、VMも半数以上に使用され、これらが主力となつたが、1濃度耐性検査による薬剤選定は今後さらに検討すべき問題と思う。

**151. SM, INH 間欠, PAS 毎日 3者併用による耐性出現の臨床的観察** 熊谷謙二(国病東京第二呼吸器)  
〔研究目標〕われわれは昭和29年9月よりSM, INH 間欠, PAS 毎日の3者併用を原則的に初回治療として用いてから10年になる。第39回本総会ではこの3者併用の9年間の治療成績とその反省について報告をした。今回は耐性の面からみた本3者併用の効果について観察を加えた。〔研究方法〕昭和29年9月より昭和39年9月までの初療入院患者で退院したもの1,237例について観察をした。耐性検査は全例において3%の小川培地を用い直接法によつた。全入院患者の耐性検査は毎月1回、喀痰および痰の喀出のないものは胃液について培養を実施している。耐性の限界はSMは1r(治療指針は10r), INH 1r, PAS 1rにおいて化療前および化療中にこの耐性出現を認めたものを選びだして観察した。〔研究結果および総括〕化学療法だけで菌が陰性化したものうちに化療の経過中SM, PAS, INHの一つ以上に前記の耐性を認めたものが87例あつた。これは化療前にあつたもの化療開始後1,2カ月後に認めたものまた数カ月後に認めたものもあつた。したがつてほんとうの化療による耐性のものかどうかの判断は困難であるが現在のような直接法による耐性検査ではこのような成績がほんとうの姿なのかもしれない。SMだけのものは73例, SM, INH のどちらにもあるもの5例, SM, PAS が3例, SM, INH, PAS 3者に耐性のものが8例である。次に3者併用はどれだけ長く続けても耐性にならないで目的を達するかを調べたが9例のうち1例だけ12

カ月後も菌陰性化しないで退院し8例は12カ月以上の化療で菌が陰性化した耐性にはならなかつた。すなわち12カ月まで1例, 18カ月が4例, 19カ月が2例, 43カ月1例である。これで見ると1年半くらいまでは耐性にならないで菌が陰性化する可能性がある。

## 化学療法Ⅴ

### 152. 結核感作の血清総合抗菌力に及ぼす影響 °月居典夫・前田和夫・柴井清(国療札幌)

〔研究目標〕結核における血清総合抗菌力(以下血抗力と略す)とは、生体に投与した抗結核剤の抗菌力と、その生体独自の有する抗菌性防御力との緩和であろうと一応推定しうる。われわれはこれが解明の一法として結核死菌感作家兔について、感作前および感作後逐次的に血抗力検査、ツ反応および血中抗体測定を行ない血抗力と結核免疫との関連を追求した。〔研究方法〕使用動物：ツ反陰性の白色成熟家兔11匹。感作方法：H<sub>37</sub>Rv 加熱死菌10mgをAdjuvantとともに筋注。血抗力検査：2mg/kgのINHを皮下注により投与2時間後に心臓穿刺により採血、その血清1mlをH<sub>37</sub>Rv接種小川拡散培地の管底に注加、37°C3週間直立のまま培養しその発育阻止帯を測定した。血中抗体測定法：血抗力検査と同時に採血した血清を用いてM.D.反応、Boyden反応および高橋結核反応を行なつた。ツ反応検査：50倍OT0.1mlを背部皮内注射24時間後に判定した。なお血抗力検査、血中抗体測定およびツ反応検査は、感作前2回、感作後は4週まで毎週、以後隔週に実施した。〔研究結果〕血中抗体価は、感作後2週目よりM.D.反応、Boyden反応および高橋結核反応とも漸次上昇傾向を示し、4～6週後に最高に達し爾後その値が持続した。一方ツ反応もこれと同様に2週目で全例陽性を示した。血抗力は血中抗体価ならびにツ反応成績とほとんど平行的な推移を示し、感作後2週目より抗菌力の増強が全例についてみられ、その後4～6週で最高に達し爾後値は持続傾向を示した。なおINH投与前の血清についても血抗力検査を行なつたが、この成績は感作前も感作後もともに抗菌力は認められなかつた。〔結語〕結核死菌感作家兔について、感作前ならびに感作後逐次的に血抗力ならびに血中抗体、ツ反を検査したところ、血中抗体およびツ反の増強に平行して血抗力の値も増強することを認めた。

### 153. Ebutolを含む化学療法時血清の総合抗菌力 °岡本亨吉・照沼毅陽(国療村松晴嵐荘)

〔研究目標〕われわれは、結核菌の寒天高層混釈培養上に化学療法時患者の血清を重層して、発育阻止帯を計測することにより、血清の抗菌力を観察している。今回、Ebutolを中心とした併用療法時血清の抗菌力を観察し、従来検討した第二次抗結核剤併用療法時血清抗菌力と比

比較検討した。〔研究方法〕われわれの血清抗菌力検査法については、本会ならびに本会誌上に報告したので、ここには省略する。まず Ebutol 水溶液の抗菌力を測定した。ついで Ebutol 内服患者の血清抗菌力を観察するために、入院化学療法中の患者に、被検薬剤服用の前日から、いつさいの化学療法を中止して、当日朝食前に Ebutol 500 mg または 1.0 g を投与し、3 時間後に採血し遠心沈澱によつて血清を分離し供試した。さらに PAS 10/3 g, INH 200 mg, TH 300 mg, CS 250 mg のいずれか1つと Ebutol 500 mg とを同様に併用した後の血清の抗菌力を観察した。〔研究結果〕① Ebutol の最少発育阻止濃度は、供試結核菌の Dubos 半流動寒天培養に対して、2.5 r/ml~5.0 r/ml であり、この幅は主として接種菌量と判定日数によるものと考えられる。Ebutol 水溶液を滅菌するためにこれを 100°C, 30 分間加熱することはその抗菌力を減弱せしめない。② Ebutol 500 mg 単独内服 3 時間後の血清はその 2 倍稀釈で抗菌力を示さない。Ebutol 1.0 g 単独内服 3 時間後の血清は、その 2 倍稀釈で、わずかに抗菌力を現わすが、同時に設置された対照 Ebutol 2.5~5.0 r/ml 水溶液の抗菌力に及ばなかつた。③ Ebutol 500 mg と PAS の併用はきわめて優れた抗菌力を示し、血清 8 倍稀釈でも完全に菌の発育を阻止する例が多く、INH との併用がこれに次ぎ、TH との併用がその次で、2~4 倍稀釈まで抗菌力を示す例が多く、CS との併用は 2 倍稀釈でも抗菌力を示さなかつた。〔総括〕結核菌の寒天高層混釈培養上に重層する方法により観察した Ebutol の最少発育阻止濃度は、諸家の報告による Dubos 培地におけるそれに一致し、本法は PAS, INH, TH, (CS, Eb) およびそれらの併用療法時血清の抗菌力測定に適する。

154. 肺結核患者の SSAAT について 山形豊(国療宮城)  
〔研究目標〕現在肺結核患者に対する化療の効果判定は喀痰中の結核菌量、菌の耐性の有無または薬剤の血中濃度等によつて推定している。しかし最近宿主の生体反応を含めた抗菌力検査 (SSAAT) が論議されてきた。当所においてもこれと薬剤耐性、結核菌の推移および第 2 次抗結核剤との関係を調査した。〔研究方法〕検査対象は肺結核患者 94 名 (男 64, 女 30), 対象としては健康人 20 名 (男 10, 女 10), 菌液としては患者喀痰中の菌および H<sub>37</sub>Rv (1 mg/ml), 血清は薬剤服用後 4 時間のものを使用, 培地 (液体) は血清を Dubos 培地にて倍数稀釈したもの (2×より 128×), 37°C に 10 日間保存した後 1% TTC (2, 3, 5-triphenyl-2, 1, 3, 4-tetrazolium chloride) の 0.1 ml を添加し, その翌日にみられた暗赤色の沈澱の有無により, その成績を判定した。〔結果〕菌の発育不良, 雑菌発育のものを除いた 100 例についての抗菌値は, 2×21, 4×53, 8×3, 16×5, 32×3, 64×1, 128×14 である。菌の耐性は耐性のない

もの 18, 1 剤耐性 18, 2 剤耐性 24, 3 剤耐性 3, 4 剤耐性 8 であるが, これを抗菌値との関係では, 抗菌値の高いもの (8×以上のもの) は耐性のないものに多く, また多剤耐性になるにつれて抗菌値が低いようである。各種薬剤との関係では, 耐性あるものは SM 69, PAS 66, INH 47, KM 15 であるが, これと抗菌値との間ではそれぞれの耐性のないものに比較して抗菌値が低い。ことに SM では著しいようである。併用薬剤 (第 1 次, 第 2 次抗結核剤) との関係では第 1 次抗結核剤に耐性のあるものでは第 2 次抗結核剤の抗菌値は低いようである。排菌との関係では検査後 3, 6 カ月後のものを調べてみたが, 抗菌値が 8×以上で, 6 カ月後菌陰性となつたものは 24 例中 17 例で, 低いものの 16 例中 5 例に比し多かつた。なお低い抗菌値のもので, 菌陰性化のものが 66 例中 7 例あるが, このうち 5 例が第 2 次抗結核剤中の Cs を使用したものであつた。〔結び〕薬剤耐性のないものは高い抗菌値を示し, 菌の陰性を来たすものが多かつた。ただし第 2 次抗結核剤中の Cs を使用したものでは抗菌値が低くても菌の陰性化がみられた。

155. 血清総合抗菌力活性 (SAAT) による各種抗結核薬の併用効果に関する研究 (感受性菌および INH または SM 耐性菌について) 北本治・<sup>o</sup>外間政哲・福原徳光・松宮恒夫・杉浦宏政・木村仁・小林宏行 (東大伝研内科) 吉田文香 (埼玉県立小原療)

〔研究目標〕SAAT 法を用いて人体における各種抗結核薬の単独および併用効果を比較検討した。〔研究方法〕被検者にあらかじめ定められた薬剤を同時に投与し, 1 時間, 4 時間および 6 時間後に採血し, 血清を Dubos 液体培地にて倍数稀釈した。使用結核菌は感受性および INH (5 r) または SM (10 r) 耐性 H<sub>2</sub> 株。菌増殖は 1% TTC 液添加により確認し, 菌増殖抑制の最高稀釈倍数をもつて血清総合抗菌力活性値 (SAA Titer) とした。〔研究結果〕A. 感受性菌に対する効果。① INH に関する SAAT。INH 単独投与後 1 時間値は ≤ 4 倍。4 時間値では 16~64 倍で 4 時間値が高い。しかし INH を中心とした 2 者併用方式ではいずれも 1 時間値が 4 時間値より高く, とくに INH・EB はもつとも強力であつた。② SM・INH を含む 3 者併用効果。SM は著明な抗菌力を示し, SM 0.5 g でも 1 時間値 32 倍以上で優れた作用が認められたがこれら各併用方式間の優劣はつけがたい。③ CPM の SAA Titer。CPM は単独および PAS・INH 併用例ともかなり強い SAA Titer を示したが, SM のそれよりは若干劣つた。④ KM を含む 3 者併用効果。各併用方式とも 1 時間値は ≥ 128 倍で強力であつたが, とくに KM・TH・CS が他よりも優つた。⑤ TH, CS, EB, DAT, PZA の SAA Titer。これらは単独の場合または TH を中心とした 2 者併用の場合もおよそ 4 倍程度でいずれも低値であつた。B.

INH または SM 耐性菌に対する効果。① TH・CS・KM と TH・CS・CPM。INH および SM 耐性菌いずれの菌に対しても強力な抗菌力を示したが、前者がより著明であつた。② TH・CS・KM と TH・CS・SI。INH および SM 耐性菌いずれの菌に対しても KM 併用方式がはるかに強い抗菌力を示した。③ INH 耐性菌に対する TH・INH 併用方式については、TH 単独より TH・INH がやや優るように思われるが有意の差はなかつた。〔総括〕A. 感受性菌に対して。① INH, SM は単独および併用いづれ

もかなりの抗菌力を示した。② CPM は単独および併用とも SM よりやや劣つた。③ TH, CS, EB, DAT, PZA の単独または 2 者併用 いずれも きわめて低値を示した。B. INH, SM 耐性菌に対して。① KM または CPM を含む二次抗結核薬の成績は KM 併用方式がより強力であつた。② INH 耐性菌に対する TH 単独と TH・INH の SAAT の比較はやや後者が優るかにみえたが有意の差はなかつた。

## 内 科 療 法

### 156. 抗結核剤と結核菌製剤併用による肺結核の治療とその遠隔成績 河盛勇造・前田徹・河内時和・賀来隆二・長尾忠・野津手晴男(熊大河盛内科)

〔研究目標〕X線像、とくに空洞および結核腫陰影の推移から、化療単独治療ではすでに限界に達し、外科的切除を待つ以外に根本的治癒を期待しえないと思える症例に結核菌製剤の併用を試みた。その成績の一部はすでに報告したが、今回はその後の治療効果および併用療法終了後の遠隔成績について集計した。〔研究方法〕旧ツベルクリン 2,000 倍稀釈液 (OT) を用いた。投与方法：従来 OT 0.1 ml より漸次増量し、1 カ月間連続投与し、1 カ月間休む方式を行なつていたが、37°C 代の発熱をみる量を維持量として1週間連日1回筋注し、1週間休む方法とおよび新たに SM 注射前日に OT を筋注する週2回法について検討した。① 1週間連続法：3 カ月併用 6 例、6 カ月併用 24 例、9 カ月併用 3 例、12 カ月併用 9 例について、X線像基本病変は C 型で化療による不変期間が 6 カ月未満では 8 例中 5 例が不変、6 カ月以上では C 型で 1 例、B 型で 4 例中 1 例が不変で、他は悪化がなくすべて改善を示した。特殊病変では Ka 67 コ中 9 カ月後不変 1 コ、索状化 1 コ、他は改善。Kxyz では 6 コとも 6 カ月後不変。結核腫 14 コ中 7 コ不変で化療による不変期間の長いものほど改善度が長い傾向であつた。OT 開始直前に充塞した空洞 8 コ中 3 カ月後 1 コが透亮化し、9 カ月後索状影となつた 1 コを認めた。壁の厚い空洞が薄壁化しはじめた時期に OT 併用した 1 コはさらに著明に薄壁化を示した。② SM 前日週 2 回法：併用 3 カ月後の結果 Kb が充塞した 5 例では不変 1 例改善 4 例、Kd 3 例では索状影化 1 例改善 2 例硬化巣中の小結核腫 1 例は不変。浸潤乾酪巣小結核腫 2 例はともに濃縮改善。Ky 2 例は不変 1 例、縮小 1 例であつた。③ 遠隔成績：併用終了 1 年以上経過した 40 例中 3 例が悪化した。1 例は併用 3 カ月で濃縮空洞のまま事故退院し、不規則な治療中 4 年後 INH 耐性菌喀出、新陰影出現。再入院後軽快。1 例は終了時 0.5 mm×0.5 mm の濃縮空洞が 2 年後透亮化像を示し、再入院後索状影となる。

1 例は終了退院後硬化巣のみで略治として取り扱われていたが 3 年後陰影の増大を認め、再治療により経過良好である。病巣切除した 12 例は職場復帰している。④ 副作用：OT の使用量を 37°C 代の発熱を来たす量としているので、注射当日軽度の不快感を訴える例があるが中止するものはなかつた。その他特記する副作用はなかつた。〔結語〕化学療法により病影変化が認められなくなつた病巣に対して化療と結核菌製剤の併用を行なうと再び病影の変化を来たすものがあつた。この方法により外科療法を行なわずに推移した症例の遠隔成績を追及したところ、悪化例は約 5% 程度であつた。

### 157. 肺結核に対する副腎皮質ホルモン併用療法(間歇投与方法)について 本間日臣・谷本晋一・田村昌士・奥田正治・岡野弘(虎の門病院呼吸器)

〔研究目標〕肺結核の化学療法にさいして、滲出性炎症の速やかな吸収、乾酪化の抑制、空洞壁の菲薄化および結核腫の軟化融解等を目的として副腎皮質ホルモン併用療法を行ない、しかも大量長期のステロイド使用が望ましいと考えその投与方法を週 3 日間歇とし 30 症例について検討した。〔研究方法〕従来までわれわれのステロイド剤併用療法は普通量漸減法であつたが、今回の週 3 日間歇投与方法は 1 週を 1 単位としプレドニゾロン換算 300 mg でこれを 3 日に分け、125 mg, 100 mg, 75 mg として投与し、あとの 4 日間を休止とする方法で投与期間は 1 カ月から 9 カ月間であつた。対象としては滲出型、浸潤乾酪型、非硬化壁空洞および結核腫を有するもので菌の薬剤耐性のないことを前提とした 30 症例で、B 型 15 例、C 型 14 例、F 型 1 例であつた。これらの症例について臨床症状、検査成績、副作用を検討し、薬剤の臨床効果とともに X 線学的検討を行ない、さらに投与後切除した 2 例について病理学的考察を加えた。〔研究成績〕① 多くの症例では咳嗽、喀痰量の減少、血沈の正常化、体重増加が認められ臨床症状の悪化例はなかつた。② 投与前菌陽性 15 例中、投与中あるいは後に陰性化したもの 14 例、陰性化しないもの 1 例であつた。③ X 線上、基本病変が中等度改善 13 例、軽度改善 10 例、不

変6例, 増悪1例。空洞を有する22例中著明改善2例, 中等度改善4例, 軽度改善12例, 結核腫5例中著明改善1例, 中等度改善2例, 不変1例, 拡大1例であつた。そのうち拡大増悪例1例は治療途中で薬剤耐性が認められステロイド併用を中止した。④副作用としてアクネ, 胃部不快感, 頭痛が多く, 不眠, 肥満, 円形顔貌, 全身倦怠感等が軽度に認められた。⑤切除症例2例について病理組織学的検索を行なつたが周肺炎の消褪著明, 気管支接合部の狭窄軽度, 被膜の肥厚膠原化軽度であり, 一般の化学療法による切除肺に比し空洞壁の菲薄化, 開放性治癒の傾向が明らかであつた。⑥投与終了後に尿中17KS, 17OHCS排泄量を13例について測定したが, そのうち1例(17週使用)のみ軽度の機能障害が認められたにすぎなかつた。⑦また, 終了後に白血球数を18例について測定したが, 白血球増多症(一万以上)は2例にすぎなかつた。〔総括〕以上, 30症例についてステロイド併用間歇投与を行ない多くの症例で臨床症状の改善, 胸部X線写真所見の好転を認め, しかも間歇投与により長期投与の副作用および副腎機能低下を防止しうることが分かつた。

#### 158. 合成蛋白同化ステロイド 2-hydroxymethylene-17 $\alpha$ -methyl-dihydrotestosterone (HMD) の作用機作に関する臨床ならびに基礎的研究 山本博治(和歌山医大第一内科)

〔目的〕耐性菌排出重症肺結核患者の治療にさいして合成蛋白同化ステロイド(HMD)のもつ臨床的意義を, 本剤の薬理作用より究明せんとした。〔方法〕①他の合併症を有しない入院中耐性菌排出重症肺結核患者15名にINH, PASなどの基礎治療はそのままで, HMD 15mg/日を年余にわたり投与し, 体重, 赤沈, 血液所見, 肝機能, 肺病変, 排菌等の推移を観察した。②HMD内服健常人のサルファ剤のアセチル化率, 空腹時血清中NEFAを測定した。③健常家兎にHMDを treat し, BZ 55による血糖の下降, BZ 55自身のアセチル化率に及ぼす本剤の影響を検し, また心筋のin vitroでのNEFA up take (NEFAの利用)をMedium中のNEFAの変化より推定した。④健常, HMD, 女性ホルモン, Thyroxine投与W系雄性rat肝homogenate 40% 硫酸分画による肝isocitrate dehydrogenase活性をDPN, TPN, DPN+TPN添加系に分けて340m $\mu$ における吸光度の増加により測定した。〔成績〕①学研病状経過判定基準による胸部X線像上基本病変, および排菌の増加例はなく, 体重の増加, 赤沈値の好転例を認めた。②赤血球数は増加傾向をみたがヘモグロビン値には著変は認めなかつた。③BSPは一時的停滞したが, 治療継続中にかかわらず正常に復する傾向をみた。④サルファ剤のアセチル化率は低下した。⑤空腹時血清中NEFAは低下した。⑥家兎心筋のNEFA up takeは亢進し

た。⑦肝isocitrate dehydrogenase活性は, Thyroxine投与群でDPN specific ICDH活性の増強傾向が, また女性ホルモン投与群ではControl群と大差のない傾向を示したが, HMD投与はTPN specific ICDH活性もDPN specific ICDH活性もともに低下させ, さらにTransdehydrogenase活性に影響を与えると考えられる結果を得た。〔結び〕①HMDのアセチル化率低下作用は, INH, PASのアセチル化を抑制し, 有効な形でもかも長時間血中に停滞させ抗菌作用を増強する可能性がある。②本剤によるこのアセチル化能の低下作用は, 酵素レベルに及ぼす影響による代謝変動の結果であり, 肝障害によるとは一概にいいがたい。

#### 159. 肺結核症に対するTB<sub>1</sub>エロゾール療法 立石武・近藤忠徳・富沢貴・金子由之助・柁原昭夫(群大第一内科) 菊地俊六郎(群大放射線) 斉藤春雄・田中義人・磯田好康(大宮中央病) 川口達二・川島三郎・大島きのえ(下都賀病)

〔研究目的〕肺はその構造および機能のうえから結核症の治療には注射, 内服のほかエロゾールによる吸入療法も考慮されてよい。TB<sub>1</sub>は微量で強い制菌力を示すが内服すると造血組織に障害がある。しかし吸入療法なら副作用はないかも知れないと考え昭和39年春以来臨床実験を始めた。始めると間もなく Beitr. Klinik TBK (127, 515-520, 1963)にConteben-Aerosol療法の成績がすでに報告されていることを知つた。〔研究方法〕TB<sub>1</sub>は水に溶けない。われわれは最初溶媒としてプロピレングリコールを用いたがその後はペレストンNを用いている。すなわちペレストンN 100ccにTB<sub>1</sub> 2gを溶かし, その溶液2mlを50°CにあたためつつAerosolとして毎日1回吸入させる。1回の吸入に用いられるTB<sub>1</sub>の量は40mgである。乾酪質が融けないと結核病巣は治りにくく考え, 乾酪質を融かしつつTB<sub>1</sub>をふりかける意味で小玉株式会社提供のノボ社安定性トリプユールを同時に吸入させた。〔材料〕治療の対称となつた症例は群大8, 大宮中央病院11, 下都賀病院11, いずれも入院患者である。性別は男18, 女12, 年齢は20代3, 30代7, 40代12, 50代5, 60代3である。〔研究結果〕空洞消失は群大で3, 下都賀病で1, 空洞が著しく縮小したものの群大で4, 下都賀病院で2, X線像全体として好転したと思われるものが他に合せて4である。増悪したものはなかつたし副作用はなにもなかつた。空洞消失例はTB<sub>1</sub>吸入前1-3年注射, 内服による化学療法を行なつていた症例である。〔むすび〕①トリプユールを併用しなかつたものは成績がよくなかつたようである。②灌注気管支に結核があつて瓣性となり空洞が弾性に拡大していると思われるとき空洞の消失または著しい縮小が起こるようである。ただし気管支の結核に関係なしに縮小したと思われる空洞もあつた。③1

日1回40mgの吸入で十分有効でありかつ骨髄や肝臓への障害はないと思われる。多剤耐性の患者が増加しつつあるとき、TB<sub>1</sub>のように制菌力が強かつ耐性に出にくい薬剤のAerosol療法は意義があると思われる。最初に用いたTB<sub>1</sub>は第一製薬のアテビゾンであるが現在はBeyer社提供のContebenを用いている。肺結核症の化学療法には内服、注射のほか吸入療法も考慮されてよいと思考する。

160. 後保護施設からみた「リハビリテーション」の問題点. II. 就労不能例の検討を中心として 山木一郎  
(結核予防会神奈川県支部)

後保護施設を経由する結核回復者の就労事情は最近の人手不足を反映して逐年好転しているが、なお種々の困難があり満足すべきものとはいえない。これが全国後保護施設で平均30%という空床率を招く一因ともなっており、就労促進のための検討は重要な課題と考える。過去15年間の神奈川後保護施設経由者774例の動向に基づいて、最近の就労不能の原因について調査し考察を行なった。最近数年間の就労不能者はいずれも退所者総数の2~3割である。このうち医学的理由によるものが約半数、残りは他の理由によるものである。前者のうち結核の治癒不十分とくにopen-negativeの洞保有者については昨年度総会に報告したが、少数ながら今後重視すべきものにアルコール中毒、精神障害および心肺機能低下がある。結核の減少した欧米諸国ではアルコール中毒および精神障害が悪性感染源として問題視されているが、後保護施設でも漸増する傾向を示している。%VC40以下のものでも、従来からいわれているごとく1秒率が著減したものはきわめて少数で社会復帰は可能であるが、現在までに(社会復帰後も含め)%VC40以下のもの5例が心不全により死亡している。なお直接就労不能の原因にはなることは少ないが、就労を困難にするものに胃十二指腸潰瘍および慢性胃炎があり、ストレスの多い対象であるだけにその対策は困難である。社会復帰のもつとも多い形態は当然のことながら就職で、そのほとんどは中小企業で採用検査のない企業である。就職者の多くは結核を秘しており、職安経由の少ない理由がそのためである。雇用先に結核であることが知られている場合でも、勤務可能な旨の診断書を持参するのみの所が多い。

従来から施設で行なう職業訓練科目は就職後に生かされがたいといわれるが、教育程度の低下、年令の高令化等により職業訓練についてくるものが減る傾向にあること、集団指導方式は通用しがたいことなどによるものと思われる。むしろ職業訓練は自信をもたせ再起意欲を起こさせることを主眼にするほうが有効と考えられる。以上のごとき事情から医学的理由によらない就労不能者には、発病前大企業に勤務していたもの、教育程度の高いものが多い傾向にある。就労を促進するためには企業の多い都会地に施設を設けることがもつとも重要なことと思われる。

161. 回復期肺結核患者の作業療法について 河端明  
(晴風園今井病)

[研究目標] 回復期における肺結核患者の作業療法の実績を検討し、作業指導上の科学性を求めた。[研究方法] 昭和33年6月より38年12月末日にいたる5年7カ月間に当院において1カ月以上作業療法を行なつて退院した287名の回復期患者について、その実施状況により作業実績値を算出し、優良組と不良組との間の病型の分析および退院後の健康、復職状況等を調査し、作業の必要性、作業期間、作業内容等を検討した。[研究結果ならびに総括] ①回復期肺結核患者が退院後就業にいたるまでの心身の準備、退院後の摂生生活の持続、早期の原職復帰および将来の再発防止のためには、入院中にできるだけ長く、少なくとも3カ月以上の熱心な作業療法を受けることが絶対に必要である。②慎重な総合診査のうち3カ月以上の漸増式歩行療法のうち1日4kmにいたる歩行を基礎にした毎日2時間の戸外における集団的軽作業は、回復期患者の作業療法として適切である。③負荷作業の強さは、作業内容よりも各人の出席率と作業月に応じた係数によつて算出した「作業実績値」が参考になる。④作業実績優良のものと不良のものとは、退院後の健康状態、就業状態等に格段の差がある。⑤作業療法の徹底を期するためには、病院の全職員の理解と協力、専属の指導員の配属、ならびに健康保険診療報酬中に作業療法費に見合う「作業療法指導科」を新設すること、患者の傷病手当給付期間の延長等の経済的裏付けが必要である。

外 科 療 法

162. 結核性膿胸の外科療法 大田満夫・水原博之・  
°吉田猛郎・広田暢雄・肥田寿人(九大胸疾研)

最近治療の困難性と結核の重症例の増加とともに、とり残されたものとして結核性膿胸が数を増している。九大

胸部疾患研究所においても昭和37年より約3年間に36例を経験した。いま原因別にこれらの患者をみると、肺切除術後の膿胸は12例(術後感染Ia群3例、気管支瘻Ib群9例)である。手術によらずに生じた膿胸は24

例で、気管支瘻のない膿胸 IIa 群は 8 例（結核性肋膜炎後 5 例、気胸後 3 例）で、明らかに気管支瘻を伴って生じた重症膿胸例 IIb 群は 16 例である。もつとも予後の良いのは、IIa 群で 8 例とも治癒し、しかも剥皮術等比較的侵襲の軽い外科療法で治癒している。次に予後の良いのは Ia 群であった。気管支瘻のある膿胸群の予後は劣り、肺切除術後の Ib 群は、術後早期に治療した例ほど良いが、9 例中 2 例はなお治療中である。IIb 群はほとんど重症肺結核を伴い、81% が排菌し、予後ももつとも不良で治癒例は 16 例中 9 例（56%）で、6 例治療中、1 例は外科療法前死亡した。外科療法の原則は、まず Drainage や切開で排膿し、一般状態の改善と膿胸腔の清浄化を図り、次に剥皮術、肺切除術、胸成術あるいは筋弁充填術等を症例に応じて行ない、治癒させる。IIa 群、Ia 群は比較的簡単な術で治つたが、気管支瘻のある Ib 群ことに IIb 群ではあらゆる方法が多数行なわれた。このさいもつとも問題になるのは、低肺機能であり、次には手術の困難性である。全症例の約半数は明らかに低換気機能を伴っている。膿胸は治癒したが、術後肺性心に陥つた例が 3 例あり、1 例は Vanishing tumor を生じた。気管切開を術後必要とした例も 3 例ある。1 例は % VC 31.8% TVC 54.9%、動脈血 PO<sub>2</sub> 60.4 mmHg、PCO<sub>2</sub> 45 mmHg、P. A. P 42/5(20)mmHg で根治手術を行なえぬ例もある。他の 1 例は手術の困難性よりも胸骨縦断経縦隔右気管支切断を行なつた。1 例は、結核性肋膜炎後気管支瘻を来し、Aspergillus による膿胸を来し、開胸排膿、Amphotericin B にて消失した。われわれの 36 例中外科療法を受けた 34 例に幸い死亡例はないが、低肺機能例では、心カテーテル検査を含めて十分な心肺機能検査を行ない、根治手術の適応を決め、術後肺性心の恐れあるときは、開放創のままでもやむをえないと考える。

#### 〔追加〕 熊谷直（東北大抗研）

結核性膿胸に対する外科療法は演者の述べられるように種々の術式が考えられるが、要は外科的にメスをとる時期ともに、内科的な治療法も適時組合わせて、患者の社会的復帰を目標としたものを考え、いたずらに過大な侵襲を一時的に加えるべきでないと思う。

#### 〔追加〕 矢吹清一（国療宮城外科）

膿胸の発生頻度は低下の一途を辿っているが、この発生原因をみるとかつて多かつた人工気胸、滲出性肋膜炎によるものの減少が著明で、手術後合併症によるものや、肺病変より直接にきた膿胸は現在も存在し、今後とも発生するであろう。したがって肺に変化のある膿胸例の治療が問題で、現在症例は少なくなつてはいるが治療の困難な症例があることに注意すべきとおもわれる。

163. 頸部淋巴節結核の診断と治療成績について 山内秀夫・竹田衆一・塚田祐福夫・石渡弘一・古泉桂四郎

#### ・天羽道男（慶大外科）

近来化学療法および外科療法の進歩に伴い肺結核に関する治療方針の概要はほぼ決まつているといつても過言ではない。しかし頸部淋巴節結核（以下頸腺結核）は日常目にふれる疾患であるにもかかわらず診断が困難な場合もあり、また標準的な治療方針も確立しておらず抗結核薬の全身併用療法に対する報告も少ない。したがつてわれわれは昭和 39 年 1 月より 12 月末日にいたる間の慶大外科外来患者を対象とし、原則として SM、または KM+PAS+INH の 3 者による化学療法を施行し、その診断ならびに治療成績について検討したので報告する。外来患者総数は 10,678 例であるがこのうち頸部腫瘤を主訴とした者は 544 例、5% であり、そのうち頸腺結核と診断した症例は 125 例で全体の 1.2% であつた。〔診断〕頸腺結核患者 125 例中 99 は臨床的に診断しえたが、23 例 18% は初診時組織学的、または細菌学的な検索を必要とした。しかし悪性腫瘍の転移を疑い組織診により結核と診断した症例が 3 例あり、また逆に臨床上結核と診断し治療を行なつたが効果がないため組織診を行ない誤診であつたものが 5 例あつた。しかもそのうち 2 例は悪性腫瘍の転移であつたことは積極的な組織診が必要であることを示している。〔治療成績〕125 例中 64 には全身的化学療法を施行したが、著効 29 例、有効 20 例、76.5% にその効果を認めた。このうち一次抗結核薬または SM を KM に替えた 3 者療法を施行した症例は 42 例であるが、著効 17 例、有効 15 例で 76.2% が反応した。しかし十分に抗結核薬を投与したにもかかわらず増悪を示した症例が 8 例あつたことは抗結核薬の効果の限界を示したものと考えられ、薬剤の選択に関し考慮を要するものと思う。増悪例 8 例中肺病変を認めた症例は 6 例であるが、そのうち 5 例は不活動性病巣と考えられ、病変との特別な相互関係は認められなかつた。増悪例を臨床病型別にみると初期腫脹型 1 例、浸潤型 2 例、膿瘍型 4 例、潰瘍瘻孔型 1 例となり初期腫脹型、浸潤型は腫瘍型に、膿瘍型および潰瘍瘻孔型は外科的治療を併用したにもかかわらず、他部位の淋巴節に膿瘍を生じた。菌検索では 1 例のみ証明することができた。これらはさらに外科的治療を加えることにより治癒した。われわれは切除または切開搔爬等の外科的治療は原則として膿瘍型および潰瘍瘻孔型のみ施行したが、その成績はさきの増悪例をも含めて 21 例中著効 12 例、有効 7 例 90% であつた。したがつてこれらの病型に属するものは外科的治療の絶対的な適応であることを確認した。しかしバケードを形成する浸潤型に対する切除療法は、技術的に繁雑で普遍的でなく、神経麻痺等の合併症も発生しうするためさらに多くの症例を得たうえで検討したい。

164. 肋膜肺全切除術施行例の検討。とくに肺所見につ

いて °池内広重・陳世馨・矢吹清一(国療宮城)

[研究目標] 現在みられるごとき一側肺高度病変の肺結核症例中とくに膿胸合併例に対しては、肋膜肺全切除術(Pleuro-Pneumectomy)を行なうのが理想的であるが、本手術はときに侵襲過大となるので手術方法に改良を加えて、成績の向上に努力してきたが、今回はとくにその成績および遺残肺と剔出肺を検討した結果を述べる。[研究方法] 当療養所において現在までに施行された肋膜肺全切除術 32 例の成績を調査。術後遺残肺はX線的、剔出肺については病理学的検索を行なった。[研究結果] 症例は膿胸合併群 21 例、非膿胸群 11 例。発病より手術までは5年以上、10年をこすものもあつた。多種多様の化学療法を長期施行されていたが、高度多剤耐性はほとんどすべての症例に認められた。術前対側肺病変は多発小空洞 1、小空洞 2、浸潤 4、気管支性散布 8、小硬化巣 11 と 26 例に所見がみられ、無所見は 6 例であつた。術前 % VC は 50% 台が最多で、大部分は 30~60% の範囲にあり、術前 % MBC は 30~40% が最多で、低肺機能例が多い。手術は 2カ所開胸法によつて十分な視野のもとで慎重に行なつた。術後追加胸成術は施行 14 例、非施行 16 例であり、最近は合併症発生が予想されるもの以外は行なわない傾向にある。現在判明せる手術成績は治癒 25 例 (78.1%)、死亡 7 例 (21.9%) である。対象例の性状からみてこの治癒率は大きいとみてよい。死亡率も低くないが、晩期死を含めている。術後少なくとも 1 年経過後の対側肺病変は不変 19、改善 8、悪化 2 例となつている。死亡例では対側肺病変が大きく関与しており、有空洞 3 例はすべて死亡、有浸潤像 4 例中 2 例死亡している。これに対し、安定せる病変は悪化せず、むしろ改善されているものが多い。14 例の剔出肺について調べた結果は、主気管支狭窄が多く、膿胸群 8 例では荒蕪肺、非膿胸群 6 例では巨大空洞が大部分であつた。膿胸腔は大きく Peel は肥厚し、気管支瘻を伴うものも多く、非膿胸群では両肋膜は完全に癒合し、その Peel は 8 mm から 17 mm に及んでいた。いずれも高度病変で機能は喪失しており、手術適応になら矛盾するものではなかつた。[結び] 肋膜肺全切除術施行例について検討を行なった。遺残肺ではその術前病変が成績を大きく左右した。剔出肺では手術の適応としては妥当であつた。

[追加] 矢吹清一

Pleuro-Pneumectomy はときに侵襲の大きい手術であることは一般にいわれているし、またわれわれも認めているが、対象となつた症例は内科的、化学療法等を長期、平均 7 年続けてきたもので、外科的療法以外には救いえないものと思われる。この手術の最中出血や全身状態のため、中止を余儀なくされた 2 症例に対して胸成術を加えたが、その後数年の経過をみても、局所、全身状

態改善せず、処置に窮している。こうした結果からみても、Pleuro-Pneumectomy をより安全、確実に行なえるように努力したいと考えている。

[追加] 城所達士(東医歯大國府台分院外科)

膿胸の肺全剔に伴う大きな侵襲を避ける有力な手段として主気管支の遮断法がある。手術野の非常に狭いときには脱脂絹布による結紮によつて成功する場合もある。

[質問・追加] 関口一雄(聖隷病)

肋膜全肺切除は対側肺病変、術中の気道確保、患者の全身状態等により適応がかなり制限される。このような例にまず Vosschulte の開窓療法を行ない、膿胸腔の浄化、対側肺病変の軽快をまつて肋膜全肺切除に移る方針を近来とつているが、開窓療法のみで排菌停止、気道閉鎖を来たし、胸成を追加するだけで治癒する例が大分ある。

[回答] 池内広重

このような症例の術前処置としては穿刺排膿を行なうくらいで、特別のことはしていない。

165. 気管支瘻の治療法 宮下脩・盛本正男・大橋誠・岡本尚(結核予防会保生園)

[研究目標] 肺結核症の外科治療においてもつとも困る合併症は気管支瘻であり、その他の合併症である排菌、シュープ、膿胸も気管支瘻が原因で二次的に起こることが圧倒的に多い。この合併症さえなければ今後さらに肺結核症の外科治療は発展するものとする。そこでいままでも気管支瘻発生の予防、不成功例の再治療、術直後近接成績の問題点等を誌上ならびに学会において発表してきたが、気管支瘻発生以後の諸治療法を経験ししさかの知見を得たのでこの方法の批判を行なうことも無意義なことではないと考えた。[研究方法] 昭和 33 年より 38 年にいたる間の 6 年間に肺の切除療法を 1,049 例に行ないその間に発生した合併症の気管支瘻と、さらにその期間中に自他いずれの病院でも切除が行なわれたもので、発生した気管支瘻の再治療についてその方法を逐次改良検討していつた。外科治療は日々新たに前例の失敗を教訓として各例で改良を加え、また気管支瘻そのものも一例一例が異なるのでこれを何種類かに分類して批判した。[研究結果] 1,049 例中気管支瘻は 24 例 2.3% であつて気管支瘻の症例の死亡は 1 例 4% である。再治療としての明らかに気管支瘻を証明できたもの 11 例を加え計 35 例の気管支瘻の治療成績は治癒 94% であつた。[総括] 気管支瘻の治療は早期に発見する診断技術がまず必要欠くべからざるものであるが、これを癒すためには姑息的な筋弁充填や切後成形を行なわないで、積極的に気管支を露出して再切断、再縫合を行ない、気管支断端を被覆するのに筋弁を使わず肺自体を吊りあげて、断端に近い場所に死腔を作らないわれわれの方法はまだ他に報告をみていない。肺外科の合併症としてもつとも思ふべき気管支瘻の治療法をここに述べ大方のご批判を仰ぐ次第で

ある。

166. 難治肺結核症に対する気管支遮断術の治療効果について 城所達士・紺野進・坂原和夫(東医歯大國府台分院外科) 谷口興一(東医歯大國府台分院第二内科) 古野義文・岩崎望彦(化学療法研究所付属病外科)

過去3年間に40例の遮断術を行なった。そのうち遮断術を主要な術式として行なった24例について遮断術の効果を検討した。24例には両側遮断2例を含むが遮断した気管支は、主気管支4例(左右各2)、上葉支+B<sup>6</sup>9例(左3)、上葉支12例(左2)、右B<sup>6</sup>1例の計26例である。24例中手術直前まで排菌(+)は20例でその全例に高度耐性を認めた。結局術直前に排菌(-)で耐性なしはわずか3例でその治療期間は1年から1年4カ月までで、他の21例はすべて耐性を有し最長15年に及ぶ長期治療例であった。またそれらの呼吸機能はほとんど混合型に属するが拘束型の傾向が認められた。すなわち24例中21までが持続的排菌を呈する低肺機能例で、24例全部に肺葉切除の適応はなくわずか6例に胸成の適応があつたと思われる。このように24例のbackgroundは難治症例としての共通点を有している。このようにほぼ等しいbackgroundにたつ24例に遮断術を行なつてその功罪を近接成績によつて評価したのである。死亡例は6例で次のような経過をとつた。直接死1例:右上葉およびB<sup>6</sup>切断、第4病日で死亡。早期死2例:その1例は肺炎併発により術後2カ月で死亡、他は追加胸成後肺合併症により術後1カ月で死亡。晩期死3例:いずれも排菌停止に失敗した症例である。早期死・直接死の原因は手術侵襲の過大にあると考えられる。元来遮断術というものは気管支の遮断操作とCollateral ventilationを阻止するための虚脱操作の2操作よりなつてゐるが、これら死亡例ではこの2操作を遂行したために低肺機能例に遮断術と胸成術の侵襲を重ねて加えた結果となつてしまつたのである。最近ではこの2操作を分離して十分間隔をおいて行ない、さらに術後冬眠を併用することによつて同様な重症に対しても良好な経過が得られるようになったのである。遮断術の効果については直接死・早期死の3例、術前排菌(-)の3例、判定の時期尚早の2例、計8例を除外した16例中排菌停止12例、間欠的微量排菌となつたもの2例、排菌停止できず2例という結果を得た。遮断部に封じ込めた結核菌および一般菌がどのような反応を示すかは重要な問題である。遮断部の病巣および気管支の内容を検査した16例では結核菌全例に(+),一般菌(+ )は7例で、発見された菌は溶血性ブドウ球菌、フリードレンデル肺炎桿菌などである。術後経過を血沈値、体重の増減、有熱期間の長短などで追つてみると遮断部に一般菌(-)のほうがよいようである。一般菌(+ )のものは血沈値、

体重が術前値に回復しがたく37<sup>°</sup>5程度の有熱期間が持続することが多いのであるが、しかし同様な状態は菌(-)の場合にもみられるのである。ところが遮断によつて封じ込められた溶血性ブドウ球菌と結核菌が11カ月の遮断で陰性になつた症例があり、遮断による酸素供給の杜絶が結核菌や一般菌の生存を阻害する結果となるのではないかという想像が可能である。さらに気管支拡張があつてそのために分泌が多く喘息様状態を呈した低肺機能症例に積極的に気管支の切断を試みたところ、遮断部に肺炎桿菌が確認されたにかかわらず好結果を得た例があり、結論として遮断部に一般菌が存在することは好ましくはないが手術の禁忌にはならないと考えられる。また遮断術の効果は機械的に排菌を停止せしめる作用ばかりではなく、結核菌の生存を困難にするような環境をつくり出す働きにあるといえよう。主気管支遮断例に血管造影を行なうと遮断側肺動脈とその末梢との間に圧勾配が測定されるにかかわらず造影剤が遮断側肺動脈に流入せず、あるいは流入しても停滞することが知られた。少なくとも主気管支遮断の場合には肺動脈の流れも機能的に遮断されると考えてよいようである。結論として近接成績に基づくかぎり遮断術は低肺機能症例の持続的排菌を停止せしめるのに有効であると考えられるが、気管支切断部の治癒過程を気管支鏡的に観察して肺切除の場合と比較すると、肺切除とは異なりあまり良好でなく、15例中5まで発赤と浮腫が長く存続していたのを認めた。遮断気管支の閉鎖に関するこのような問題もあることであるから遮断術は肺葉切除や胸成術の適応外の症例を対象として行なうべきものであると考えている。しかし一側全剝を低肺機能症例に行なわなければならぬときには遮断を行なつたほうがよいように思われる。

【質問】 織本正慶(織本病)

独立した治療手段として気管支遮断を行なつた場合に結核病巣の治癒機転はどのようになるか。われわれの経験では治療成績は良好だが、1例、右主気管支を遮断した後1カ月で切除した偶然例があつたためにこの病理組織をみる事ができたが、この所見では高度の肺水腫と、粟粒結核、乾酪性肺炎の像を示していた。

【回答】 城所達士

長期遮断例の剖検例はないので長期遮断後の肺病理については知見がない。短期のものでは肺実質にはあまり著明な変化を認めなかつた。動物実質で追及中である。

【質問】 香川輝正(関西医大胸部外科)

演者が重症肺結核の外科治療に献身してられることに対して日頃敬意を払つてゐるものであるが、ただいまスライドでみせていただいたような症例は、おそらく肺機能も外科適応の最低限界をこえているもののように思われ、もしわれわれならばかかる症例に対してはむしろいかなる手術も行なわず、単に対症的のみ治療するこ

とを考えたい。そこで演者にうかがいたいのは、まず第1に、気管支遮断術の手術適応の肺機能的にみた最低限界をどのあたりにおかれているか。第2に主気管支切断というような手術を行なった場合に術直後は別として、晩期に気管支動脈血流の増加により、左→右短絡の増加、ひいては左心系の負荷増大という機能的退行が起こる危険性はないかといった2点について聞きたい。

〔回答〕 城所達士

遮断後 %VC で 35% を維持できるよう症例をえらび、術式を工夫している。本術式による %VC の減少は 10%以内と思う。長期遮断後の肺循環動態は目下追跡中であるが近接成績からはとくに異常はないが、重症結核である状態に覆われて判定困難である場合が多い。

167. 耐性結核肺切除におけるわれわれの手術方針 香川輝正・野々山明・宮本勇・滝本良二・勝田宏重・小谷澄夫・板野竜光・高橋国臣・吉栖正之（関西医大胸部外科）

〔研究目標〕術後気管支瘻は結核肺切除にさいしてもつとも忌避さるべき合併症であるが、その予防策として、われわれのとりつつある手段について述べる。〔研究方法〕過去約7年間に教室で行なわれた計397例の結核肺切除例を対象として術後合併症の種類と頸度を調査し、そのうち最大の比率を占める気管支瘻について、その発生率と術前所見との関係を検討した結果、術前における持続的排菌、ことに耐性菌多量排菌が気管支瘻発生要因として大きい比重を占める事実を認めた。そこでわれわれは、術前における喀痰中菌の control が瘻発生予防上重要と考え、そのために次の方策をとっている。すなわち、①未使用かつ感性を残す抗結核剤の術前投与、②計画的2次的肺切除の2方法であるが、最近多剤高度耐性例の増加により、前者はその効果を次第に制限されつつあり、実際には後者によつて手術を行なわれる症例が漸次増加しつつある。現在までにわれわれはかかる計画的2次的肺切除例を10例経験しているので、その成績を報告する。〔研究成績〕2次的肺切除例10例中2例には第1次手術として空切、1例は骨膜外充填、他の7例には胸成が行なわれた。第1次手術は原則として主たる排菌源の閉鎖と胸腔容積の縮小を計るもので、肺尖剥離は徹底的に行なうが、肋骨切除は可及的少なくしている。

第1次手術と肺切除との間隔は1ヵ月ないし数年にわたる。術前の喀痰中菌は全例に多剤耐性菌多量排菌を認め、第1次手術により陰性化か、少なくとも微量排菌程度に減少したが、微量排菌化例においても耐性度の低下はみられなかつた。病巣も広汎にわたる症例が多く、肺切除術式は全剝4、合併切除4、葉切2であるが、術後気管支瘻の発生は皆無であり、術中シェーブ、残存肺病巣の再燃等もみられず、全例に菌陰性化の目的を達しえた。以上の症例中、術前肺機能の高度低下を伴った症例、現行の全抗結核剤の高度耐性を呈した症例等の2、3を供覧し、あわせて本術式の瘻発生予防上の意義についての考察を加える。〔総括〕術後気管支瘻の発生要因としては、術前における耐性菌多量排菌が最大のものと考えられる。われわれはかかる症例に対し、計画的2次的肺切除を行ない、合併症発生予防効果をおさめているので、自験例の成績を報告する。

168. 肺結核症における Rifamycin SV の使用経験例 鹿内健吉（甲南病内科）

50才の男、25才時より肺結核に罹患、昭和29年左上葉切除を受けたが、膿胸を併発、追加胸成を加えられた。昭和35年7月、咯血、以後一次および二次抗結核剤を種々の組合せで投与された。昭和39年5月、感冒感とともに左前胸部に局限性の疼痛を訴え、次第に発赤腫脹、肋骨カリエスとして当院に送られたが、約小児拳大の腫脹部に波動を認め、造影剤の注入により新しく肺内に発生した肺内空洞と瘻孔をもつて通じている Bronchocutaneous fistel であることが判明した。該部の穿刺液は膿様粘液様で結核菌は塗抹で G(III)、約1ヵ月後、その膿瘍は破れて瘻孔は潰瘍面（約30×30mm）に露出した。瘻孔より終始膿様の喀痰が噴出し、その中に見出される結核菌は抗結核剤に対して、多重耐性を示していたので、Rifamycin SV 1アンブル 250mg を毎日、細いビニール管を通じてその瘻孔内に注入、約3ヵ月後には、皮膚表面の潰瘍は著しく縮小、ほとんど瘻孔の開口部を残すのみとなつた。また瘻孔より出されていた喀痰量も減量し、左肺上野の巨大空洞も縮小したことが認められた。Rifamycin SV の使用により、血液像、肝機能、腎機能に対して全く副作用は認められず、抗結核剤として使用できたことを報告した。

## 手術適応

169. 外科的難治肺結核の判定条件決定に関する研究  
塩沢正俊・加納保之・赤倉一郎・綿貫重雄・久留幸男・浅井未得（結核療法研究協議会外科的療法研究会）

療研がかりに定めた難治性判定条件の妥当性を検討するとともに、外科的難治肺結核の範囲や難治度の区分を確立しようとした。まず前回の材料1,232例で要因分析を試みた結果、病巣高度広範は判定条件から除外しうるこ

と、症例数が不足であることが判明した。そこでさらに例数をふやし、今回は3,676例(全国50施設における33年~38年の手術例)を検討材料にした。低肺機能、要両側手術、要全切、要再手術、排菌・耐性の5条件のうち、1条件あるいはそれ以上の条件を有するものを難治条件例とし、しからざるものを対照例とした。予後判定の指標には成功率(社会復帰中あるいは見込みで菌陰性)、死亡率(直接死亡+手術・結核関連死亡)を用いた。ある難治条件を含む症例としからざる症例における成功率、死亡率を $\chi^2$ 法で検討した結果、低肺機能、排菌・耐性、要両側手術に有意差がみられた。またある難治条件を含む症例と対照例との $\chi^2$ 法検討では、いずれの条件においても、成功率、死亡率に有意差を示した。しかし難治条件例の性格上、これらの事実から難治性の判定条件を引き出すことは無理である。そこで単独難治条件例と対照例と同様に $\chi^2$ 法の検討を試みた結果、低肺機能、排菌・耐性では成功率、死亡率に有意差を示し、両者が難治性判定条件になりうることを知った。さらに成功率について要因分析( $t = \frac{\sum \Delta \omega}{\sqrt{\sum \omega}}$ )を行なったところ、要全切では有意差はみられなかったが、低肺機能、排菌・耐性、要両側手術、要再手術では明らかに有意差が認められた。すなわち、要全切以外の4条件はいずれも難治性判定条件としてさしつかえないといえる。したがってこれら4条件のうち、1つあるいはそれ以上を有するものが、外科的難治肺結核と定義されるわけである。次いで難治度を区分するため次の検討を試みた。まず難治条件数別に成功率、死亡率をみたが、難治条件数の増加につれて、逐次成功率は低下し、死亡率は上昇した。すなわち、難治条件数は難治度を区分する一つの尺度になりうる。しかし、難治条件の重要度に差があつてみれば、この方法には必ずしも満足できない。そこで要因分析で得られた重要度( $t$ 値)に従つて、低肺機能に4点、排菌・耐性に3点、要両側手術、要再手術に各1点を与え、各症例の総点数を算出し、総点数ごとの成功率、死亡率を比較した。総点数の増加につれて成功率は比例的に低下し、死亡率は逆に比例的に増加する。そこで総点数1, 2点のものを軽度、3, 4点のものを中等度、5, 6, 7点のものを高度、8, 9点のものを超高度の難治例に区分した。これら各群の成功率、死亡率から、この区分の妥当性が立認される。しかも高度難治例の成功率53.7%、死亡率12.7%の事実は、手術適応決定に慎重なる態度を必要とし、超高度難治例の成功率37.2%、死亡率18.7%の事実はそれを絶望的外科的適応にすることの妥当性を示すものと思われる。以上のごとく、前述の基準は信頼性をもち、共通の土俵になりうると思われる。

〔追加〕 関口一雄(聖隷病)

①  $\chi^2$  検定法は多数因子が種々に組み合わさつた資料に

は不適で要因分析によらねばならぬとのご意見はもつともである。全国から集めた多数例について要因分析を試みても例数不足で検定不能のものがあつた例であるから、一施設の限られた症例に要因分析を期待するのは土台無理で、このことは演者自身もつともよく知つておられるはずである。単一因子についての $\chi^2$ 法でなければ信用できないとのことですが、低肺機能、排菌・耐性の2因子については単一因子の検討でやはり有意差を得た。②一昨年(1964)の胸部外科学会で療研難治条件に該当する自験413例の分析を行ない、低肺機能、排菌・耐性、多房多発、巨大空洞の3因子には有意差が認められたが、両側手術、全切、再手術の3因子には認められなかつたことと療研の資料が無作為抽出標本として難点があることを指摘して、再調査を提唱した。ただいまの発表はそれに一応の結着をつけたものであろう。スライドは前回の報告例から31年以前の古い症例を除き、代りに38年の症例を加えた385例についてあらためて検討した結果である。低肺機能と排菌・耐性の2因子の成功率はやはり0.1%以下、巨大空洞は2%以下の危険率で有意差が認められる。前回は有意差を認めえなかつた残り3因子のうち両側手術に今回は5%以下の危険率で有意差が出た。繰り返し主張してきたように、一施設のかぎられた、しかもかたよつた症例の検討で全般を律する愚を犯さないためにも、全国的統一の下に、一定期間内の全手術例についての詳細な検討が望ましいのであり、この線に添つてさらにこの研究が続行されることを希望する次第である。忌憚のない私見を述べると、低肺機能、排菌・耐性、巨大空洞の3因子は症例個々の病状に関連した絶対的な因子であるが、あとの3因子は術者の技倆とか適応の決め方に左右される多分に流動性のある因子で、前の3因子と同一土俵の上に乗せて論ずるのはどうであろうか。それよりはむしろ学研難治分類に排菌・耐性の条件をつけただけのものを用いるほうがもつと端的な表現ができるのではないかと思う。この研究の究極の目的が従来の方法では処理しにくい症例に Monod その他の方法がどれくらい奏効するかを検討することにあつたのだから、まず客観的な因子を定め、ついでその因子に該当する症例について術式別に成績を検討していくのが順序であろう。それには資料が無作為抽出標本でなければならぬのは論をまたない。

〔回答〕 塩沢正俊

ある難治条件を含む症例としからざる症例とを $\chi^2$ 法で検討しても、難治条件を決めることはできない。もしも $\chi^2$ 法で検討するとすれば、単独難治条件例と対照例の比較でなくてはならない。この方法で比較した場合、有意差を認めた条件は難治条件となりうるが、有意差がない場合でも難治条件となりうる場合もあるので、最後には要因分析が必要になる。難治条件決定では、関口先生

の考えとは違うしむしろ病変、機能、手技の困難性を加えるのが妥当と考える。今後の研究方向については今後さらに検討したい。

#### 170. 高令者肺結核の切除療法における心肺動態の検討

高橋喜久夫・原田邦彦・田中通博・長野貴（徳大高橋外科）新居得三（国療徳島）山腰茂昭（国療板西）  
高令者肺結核の切除療法にさいし、手術侵襲に対する心肺機能の変化が決定的な因子となることがしばしばみられるが、この点より50才以上の肺結核患者の肺切除術前後における心肺機能の変化を中心に若干検討を行なった。対照は50才以上の肺結核患者32名で、術前病型では学研分類の基本型のC、空洞はKyが多く、術前排菌率60%、その過半数は薬剤耐性菌であり、手術は区切12、葉切17、全剔3で、術後死亡は葉切1、全剔1、肺水腫は2、心房細動1例等の合併症が認められた。これらの術前肺機能としては、VCは比較的多く、とくに100%を越えるものがかなり多いのに反し、一秒率は60~80%のものがもつとも多く、とくにVC100%前後で、一秒率が50~70%のものがかなり多いのが特徴的で、その程度は結核病変の程度とは必ずしも一致せず、年齢に伴う呼出障害性傾向を示すものと思われる。残気率も増大の傾向があるが、asthoma、ブラを認める気腫性肺等では40%以上を示した。これら症例の術直後の心カテーテル法による肺循環動態の変化をみたところ、まず、末梢動脈血酸素飽和度は術後、おおむねよく保持されているが、中には10%前後の減少を認めるものがあり、これらには切除肺容量の大きいものと、切除量は小さいが術前に閉塞性換気障害を認めたものがある。次に術直後の肺動脈圧は50才以下のものに比し幾分高く20mmHg以上を示すものがかなりあり、楔入圧についても同様10mmHgを越えるものが多かつた。肺循環血液量は1~2l/毎分/体面積のもの多く、若年者に比べて少なく、平均循環時間も著明に延長している。これらの変化は、必ずしも切除肺の量に相関せず、むしろ大循環系の血圧の低下率と関係が深いようであった。とくに最高血圧150mmHg以上のものは、術後30~50mmHgの血圧低下がみられ、その復元も長びくが、肺循環においても肺循環血液量の低下、肺楔入圧の上昇等の所見が著明であった。次に、全剔除術後、肺水腫発生例について検討し、術前、肺機能がVC60%以上など限界以上あつても、術中の侵襲、たとえば出血と輸血との時間的あるいは量的関係等、また術後経過等により、肺うつ血、肺水腫等を発生することがあり、高令者の手術療法に関する循環動態の精査とその保護対策が重要な問題点であることを痛感した。

171. 肺気腫を合併せる肺疾患の外科療法の検討 綿貫重雄・武田清一・樋口道雄・香田真一・市川邦男・東郷七百城・井村价雄・綿引義博・香西襄（千葉大綿

貫外科）岡田藤助・会沢太冲・金子兵庫（国療千葉）  
〔研究目的〕肺気腫を合併せる各種肺疾患の外科療法の適応につき検討した。〔研究方法〕肺気腫研究会の診断基準に従い選びだした肺結核31例、特発性気管支拡張症13例、肺癌16例につき、術後の呼吸不全発生状況、遠隔時肺機能ならびに生活状況を中心に検討した。〔成績ならびに結論〕①肺気腫の合併した肺結核および気管支拡張症では、病巣が広汎、高度なものに多く、肺癌ではとくに関係は認めず。②閉塞性障害は必ずしも拘束性障害に伴わない。したがって%VCのみで機能障害を判定することは危険である。③肺気腫を合併せる場合術後呼吸不全の頻度が高く、しばしば致命的となる。したがって換気機能障害が高度の場合は、手術適応のみならず術式の選択にも慎重でなければならない。④%VC40前後のものでも閉塞性障害の程度によつては手術によつて社会復帰が可能であると思われる。

〔質問・追加〕宮本忍（日大第二外科）

気管支拡張症の閉塞性換気障害に対し肺気腫研究会の「きつい」、「あまい」基準を適用されたが、それで肺気腫合併の程度を決定されているのではないでしょうね。念のためお聞きする。なぜなら気管支拡張症では気道内分泌物による気道閉塞を伴うことが多く、これは手術後時間肺活量の増加を来すというあなたの成績からみても明らかである。

〔回答〕武田精一

特発性気管支拡張症では、手術による喀痰の消失により、閉塞性障害は改善する。したがって気管支拡張症の手術適応決定にさいし、肺気腫研究会の診断基準をそのまま用いているわけではない。

172. 肺結核両側手術の成績。とくに手術前後の肺機能について °陳世馨・池内広重・矢吹清一（国療宮城外科）中村隆・滝島任・大久保隆男・石川皓・佐々木孝夫・及川博氏・高橋寛（東大中村内科）

〔研究目標〕現在われわれが当面している重症肺結核に対する外科療法中、臨床上もつとも大きい意義を有するものは両側手術であつて、その成績を左右する多くの因子の中でも対象例の重症度ことにその肺機能が重要なものである。今回は本手術の成績を肺機能を中心として検討し、今後に資せんとした。〔研究方法〕現在までに当所で両側手術を施行した61例の症例について検討した。手術の成績は遠隔成績、就労状態を中心とし、重症度によつて区分して検討した。手術不成功例に対しては肺機能上の危険、成功例については術後各種の肺機能検査を施行して術前状態と比較し、手術の本機能に及ぼす影響を調べた。〔研究結果〕施行した手術は両側胸成26、両側肺切8、骨膜外充填4、肺切一胸成4、両側剥皮3、肋膜外気胸一肺切3、肋膜外気胸一胸成3、両側肋膜外気胸2、胸成一剥皮2、胸成一骨膜外充填2例およ

び肋膜外気胸—骨膜外充填, 肺剥離縫縮—胸成各1例である。これら全例中, 現在まで死亡6例, 退所43例, 入所中18例である。3年以上の遠隔成績をみると32例中就労22, 死亡4, 不明2であり, 喀痰中菌陰性化は27, 合併症例は6例であつた。これら症例の成績でも軽症群と重症群の間には著明な差があつた。肺機能についてみると, 全例中術直後と否とを問わず肺機能障害によつて死亡したものは6例である。成功例の肺機能を平均値についてみると肺気量減少はかなり認められるが, 換気力学的変化は比較的少ない傾向がみられた。しかし各症例や手術によつて大きな差がある。軽症例では危険は少ないが重症例, 低肺機能例では手術による直接の危険, 肺機能不具の発生のおそれがあるので個々の症例や手術について最大の注意が払われるべきであり, これに対してわれわれは最近, 選択的軽度虚脱の胸成を施行して肺機能低下を最少限に止めんとしている。その定型的症例には術前, 術中, 術後の肺機能を詳細に追跡したので提示する。〔結び〕肺結核に対する両側手術, こ

とに最近の重症, 肺機能障害例においては機能低下に最大の注意が払われるべきであり, われわれは選択的, 軽度虚脱の胸成術を施行して対処している。

〔追加〕塩沢正俊(結核療法協議会)

全国の平均水準と考えられる両側手術の成績を述べる。対象は肋骨切除10本以上の胸成, 葉切以上の両側切除, 肋骨切除5本以上の胸成, 葉切以上の他側切除を必要とするものであり, 366例になる。このうち30%は両側手術の計画から脱落し, その理由をみると, 15%は対側病変好転のため手術不要になつたもの, 5%は死亡, 10%は対側手術不能に分けられ, 大まかにみると15%は失敗による脱落である。両側手術を完成した253例では, 成功60%, 死亡率6%, 合併症発生率20%であり, 他の難治条件例の成績よりやや劣るがかなり成功を収めているとみられる。すなわち手術の失敗による脱落はかなり高率であるが, それを防げるならば治療成績は相当良好といえる。

## 空 洞 外 科

### 173. 重症肺結核症に対する空洞吸引療法 加納保之・ ○奥井津二・浜野三吾・野崎正彦・古谷幸雄・相馬康 宏(国療村松晴嵐荘)

近年肺結核症の重症化に伴い, 病理学的, 細菌学的, または機能的理由から肺切除術や胸成術等の外科的治療の適応外におかれて長期の療養を余儀なくされている症例が増加している。1959~60にわたり演者は化学療法を併用した空洞吸引療法をその創始者である V. Monaldi 教授のもとで実見し, その成績のよいこと, 空洞性肺結核症の治療法として価値があることを認め再検討を試みた。1960年より従来行なわれている外科的方法では治療困難な症例に対し, 本法を単独, または他の療法と併用して現在までに60例(75回)を経験した。その成績の一部は第37回本学会総会において発表したもので, 今回はその後の成績を報告する。〔研究方法〕対象としては本法を一次的治療法として適用したもの60回, 通常的外科療法の失敗例に対し二次的に適用したもの15回がある。これらの対象はいずれも罹病期間が長く低肺機能, 巨大空洞, 高度耐性菌保有等の条件を具えているものが大部分を占めている。39年末における成績は次のごとくである。〔成績〕治療終了したもの: ①空洞吸引単独8, ②胸成術追加→就労20, ③胸成術追加→療養8例。他の治療法に変更したもの2, 治療中14, 中止2, 死亡6例。一般に長期にわたる化学療法に抗して排菌していた症例においても, 吸引開始により急速に排菌

の減少, 陰性化がみられる。空洞縮小は1~3カ月の比較的早期に認められるが, 短期間で吸引を中止すると再拡大の傾向を示し, また, 実質欠損を伴う大きな硬化壁空洞はその消失を望むことが不可能であり, 誘導気管支の閉鎖も望みがたい。現在までに完結した38例中8は吸引単独であり, これらの症例は比較的壁のうすい孤立性のものであつた。菌消失, 空洞消失, 気管支の閉鎖の3要素を充たしたものである。気管支が開存し, 空洞消失にいたらなかつた28例に胸成術を追加した。これらの症例における胸成術では切除肋骨数を少なく, 切除長も短くして機能の低下を極力さけるようにした。〔総括〕われわれの扱つた症例は Monaldi が提唱する適応からみると限界外のものが多い。この点を考慮しても本法はかなりの効果を得, 手術侵襲も少ないので, 重症, 難治性の空洞性肺結核の治療において単独, または他の療法と併用して適用価値のある方法と考えられる。

〔質問〕宮下脩(結核予防会保生園)

さきほどみせていただいたXPでは左の巨大空洞で, われわれはこれに対して pneumonektomie を行なうが, このような症例にすべて空洞吸引を行なうのか。また胸成のときに肋骨切除本数を減少できるというが, その場合には対照がなくてはならないが, その辺いかが。

〔回答〕奥井津二

提示した症例(第2例)については対側(右)空洞が吸引療法で治療完結の見通しがついたところで左大空洞に

対しては肺全切除が施行された。左空洞に対する吸引により喀痰量の減少が得られ、全身状態の改善が認められている。肋骨切除数が少なく機能低下の程度については対照例において比較するつもりである。われわれの療養所で行なわれている胸成術は通例6～7本の肋骨切除が行なわれている。

**174. 空洞性重症肺結核に対する Monaldie 空洞吸引療法の治療成績について** 篠井金吾・久米睦夫・緒方杏逸・伊藤元明(東医大外科)

〔研究目標〕難治の空洞性重症肺結核に対する救助手段の一つとして空洞吸引療法を再検討し、その目的のため新しい天然ゴム製螺旋形吸引管と空洞鏡を考案開発し、それらによる臨床効果についてはすでに発表した。今回は本吸引療法施行例の治療成績について検討した。〔研究対象〕吸引療法を施行した47例は全例術前排菌陽性で、数年にわたる内科的薬物療法が無効で、しかもほとんどが機能的にも正規の外科療法を実施しえないものであった。47例中27例57.4%が吸引療法あるいは追加手術併用により治療を終了し、そのうち14例は退院後復職し社会復帰に成功している。また10例は吸引療法により空洞が縮小し、菌も陰転し、空洞内壁も浄化したため吸引管を抜去し、追加手術を行なつて現在退院を控え治療下に観察され、3例は退院して家庭療養中であるが、全例経過良好である。現在なお1年6カ月以上にわたる吸引療法実施中のものが6例ある。〔研究結果〕治療終了例27例についてみると、吸引療法単独で空洞消失、あるいは癒痕化した例が10例で、他の17例は空洞縮小、菌陰転、空洞内壁浄化後に最小限度の胸成、および Maurer の変法による有茎筋肉弁充填術が追加されている。これらはすべて治癒と判定されてから1年6カ月以上最高7年を経過しているが、病巣の再発は認めていない。吸引療法単独で治癒した例は、X線的にすべて孤立性円形比較的薄壁のものであるが、追加手術を併用した例はX線的に多種多様で、厚壁例がほとんどである。現在なお吸引中のもの、すなわち1年6カ月以上吸引療法継続例は、すべて陳旧性厚壁例であるが、全例排菌を認めず、適当な時期に追加手術を行なうべき例である。吸引療法実施例でその経過中に死亡したものは6例で、そのうち心肺不全によるものが5例、子宮出血によるものが1例であった。これらはすべて吸引開始後1年以内に死亡しているが、病巣自体は改善の徴をみせていたものが4例あった。吸引中止例は8例で、うち3例は効果を認めながら本人の拒否により中止したものである。死亡、中止合計14例中菌陰転が得られなかつたものは6例であった。〔総括〕以上全例について菌陰転率は47例中41例87.2%、空洞縮小率は47例中36例76.6%で、本吸引療法は追加手術の併用により重症例に対しても相当有効であることが証明された。なお一たん

治癒と判定された後に空洞の再発はみた例はない。

〔173, 174の質問〕児玉充雄(日大萩原内科) ただいまのご報告興味深く拝聴した。われわれも空洞吸引術を行なっているが、次の点をお願いする。空洞吸引術施行後、いかなる時期に他の外科療法を行なつたほうがよろしいかお教え願いたい。

〔回答〕奥井津二

吸引術である程度空洞の縮小が認められながら排菌の停止をみない場合、吸引6～9月において吸引管を留置したまま胸成術を追加施行することにより菌陰転をみる場合が多い。

〔回答〕久米睦夫

空洞内視鏡により空洞浄化していることを認め、追加手術の時期を決定している。

〔173, 174の質問〕沢崎博次(関東通信病)

空洞吸引術後追加手術として軽胸成を加えられている症例があるが、空洞を切開して筋肉を充填されているか、またそのさいに誘導気管支開口部の閉鎖の方法を採られているかうかがいたい。

〔回答〕奥井津二

①大部分は肺尖剥離を加えて胸成術を行なっているが、数例には空洞切開加筋弁充填を行なつた。②空洞切開を加えたとき誘導気管支の開存している場合には cut gut を用いて縫合閉鎖を試みている。

〔回答〕久米睦夫

空洞に筋肉を充填する場合には、特別な方法は行なっていない。

〔質問〕重松信昭(九大胸研)

空洞切開術後の治療中においてもつとも結核性病変の治療困難と思われるのは空洞気管支接合部であるが、内視鏡によつて空洞の浄化を確認されるとき常にその部を詳しくみておられるかどうか。

〔回答〕久米睦夫

内視鏡にて空洞内壁全体はもちろん、気管支接合部によく注意している。

**175. 気管支切断を伴う胸腔内空洞切開術について**

織本正慶(織本病)

〔研究目標ならびに方法〕この手術術式は胸腔内において空洞を切開し空洞内を浄化した後その空洞の所属気管支(区域気管支ないしは葉気管支)を切断し、しかる後に空洞切開部を一次的に縫合閉鎖し、術後ドレナージとレスピレーターによつて肺の早期膨張を計り、肋骨切除を行なわないという手技である。この手術の目的とする点は第1に従来われわれが行なつてきた機能的重症に対する種々なる外科療法のどれよりも術後の肺機能の減少を少なくするためであり、第2は合併症を少なくするためである。第3は手術侵襲をきわめて少なくするためであり、第4は空洞に対して直達療法を行なうためとい

う4点にある。〔結果〕第1の肺機能に対する影響が少ないこと、肋骨切除を行なわないことおよび術後数時間にして肺の再膨張をうながすことができるために術後の肺機能の減少はまつたくないかないしはあつたとしてもまことにわずかである。第2合併症に関して。胸腔内における空洞切開術によつて起こりうる合併症は、空洞切開後の縫合不全による膿胸である。空洞はしばしばその壁が固く切開後の空洞縫合閉鎖は困難な場合が少なくない。空洞を埋没するがごとく二重三重に縫合することはよほど空洞周囲に健全な肺組織がなければならぬ。しかしながらこの手術の対象となるものは機能的のみならず解剖学的にも重症であり胸成術や肺切除術の適応外のものであるから、空洞切開後の空洞縫合閉鎖を容易にするような組織が空洞周囲に存在しないことが多い。この場合もし気管支切断を伴っていないければ空洞の縫合不全による空気漏洩、膿胸の発生は高率であると考えられる。したがつて気管支切断はこの空洞縫合部からの空気漏洩を防ぎ、ひいては膿胸の発生を防止する唯一の手法となるのである。第3手術侵襲が少ないことについては、侵襲の多寡を定義づけることは困難であるが肋骨切除も肺切除も行なわないことは侵襲が、切除するよりも少ないと考えても差支えあるまい。さらに切除を行なわないことによつて出血量もまた最少限に食い止めることができる。直達的であることは肺切除と同様である。〔総括〕重症肺結核は自然治癒傾向が少ないために単なる虚脱療法よりも直達の外科療法であることが望ましくこの点は、軽症、中等症の手術よりもさらに深刻である。しかも侵襲が少ないことが必要であるがこの点は機能的なものまで含めた外科的侵襲が少なく直達的である。この手術は重症外科療法における有効な方法と考えられるものである。

〔追加〕 城所達士（東医歯大府台分院）

遮断後の肺組織の変化については多数例による長期の観察による所見をまだもつていないので個々の例をつみあげるべき時期と思うが3カ月以上1年以内に再開胸、空洞切開剖検等によつて肺をみる機会があつた5例では特別な変化はなかつた。しかし血沈・体重の回復が長く遅れ発熱が続く場合にはなるべく早く空洞を切開開放すべきであろう。主気管支遮断の価値についてはまだ決定的な価値評価をすべき時期ではないように思う。（有害であるというご意見に対し）。

〔質問〕 織本正慶

遮断気管支の大きさの問題はどうか。主気管支を切ると肺葉気管支を切るものとの肺組織に与える差などはどうか。

〔回答〕 城所達士

難治肺結核に対する遮断の場合には主気管支、肺葉気管支が遮断の対象になると思う。一般的な症例に遮断を用

いる場合には誘導気管支、すなわち主として区域枝が遮断の対象となると考える。

176. 重症肺結核に対する空洞縫着術について °工藤公雄（公立気仙沼総合病）佐々木高伯（福島労災病）渡辺正光（東北地方療）

肺結核に対する空洞切開術については古くから種々試みられており、長期間、空洞開放療法を行ない、空洞内浄化を待つて、筋肉瓣を充填する方法が行なわれてきた。しかし、この方法では治療日数が長引き、空洞内に混合感染を起こし、また筋肉瓣充填が困難なことがある。近来、長期化学療法により、空洞の縮小、浄化が十分期待できるようになつてきたので、必ずしも空洞開放療法期間を必要とせず、空洞を切開し、一次的に空洞閉鎖を計ろうとする方法が行なわれるようになった。すでに畑中氏らの「空洞縫合閉鎖術」、和田氏らの「Cavernoplasty」の報告がある。われわれも、これらの術式を追試し、「空洞縫着術」と呼称して、重症肺結核の外科療法として昭和37年8月より6例を経験し、良好な成績を得ているが、なお、本術式について種々検討を加えたいと考える。術式は空洞切開を行ない、中を十分搔把、清掃して抗結核剤、抗生剤を散布し、胸壁側空洞壁と肺門側空洞壁とを多数の縫合糸により緻密に縫着し、空洞を完全に閉鎖する。術前、術後に、第2次抗結核剤および抗生剤の強力なる化学療法を併用する。症例は6例であるが、死亡例を除いた5例についてみると、術後1年3月から2年3カ月の経過観察しているが、いずれも菌陰性で経過良好である。ただこのうち1例は術後1カ月目に縫着部が一部疹開し、気管支瘻を併発し、菌陽性となつたが、再手術により再び菌陰性化した。術前検痰成績をみると、5例中3例は術前2カ月以上菌陰性化しているが、残り2例は常時菌陽性でしかもSM, PAS, INHの高度耐性菌がみられたが、KM耐性はみられなかつた。次に死亡例について検討すると、術後3日目ころより気管支瘻を併発し、咯血、呼吸困難、頻脈を起こし、術後21日目に心肺機能不全で死亡した。本例は術前、膿性咯痰1日50~100ccで結核菌常時強陽性でSM, PAS, INH, KMに高度耐性を有した例である。空洞内に多量の膿を充滿し、搔把を試みたが空洞壁がもろく、肺実質との境界が不明瞭で、なかなか空洞内清掃が困難な例で、化学療法の効果が不十分なものと考えられた。以上のことから、本術式を行なうにはとくに適応を厳にする必要がある。すなわち術前化学療法によりできるだけ空洞内浄化を計ることを要し、すなわち咯痰量の減少、菌陰性化ないし微量排菌化したものほど経過がよい。しかし依然菌陽性であつてもKM等の第2次抗結核剤に耐性を有しないことが必要である。

## 外科療法

177. 輸血後肝炎について (第4報) 杉山浩太郎・重松信昭・乗松克政・水原博之・松葉健一 (九大胸研) 荒木宏 (西福岡病)

〔研究目標〕当研究所における昭和33年10月以降の胸部外科手術例の輸血後肝炎発生率、輸血量および術前化学療法との関係あるいはその治療法や予防法について、すでに3回報告しているが、今回は昭和38年1月～昭和39年12月までの手術例について、発生面では①輸血前後の化学療法とくにTh服用の有無、②預血利用例と売血利用例の差、③術時輸血節減の問題について、また予防および治療の面では、抗ビールス剤の投与ならびに既報後の新しい肝庇護法について検討した。〔研究方法〕昭和38年1月～39年12月の期間に、肺結核症にて胸部外科手術を受けた175例について、術前後の肝機能検査、術前化学療法の種類、期間、量、手術時輸血量および肝庇護療法の種類、期間等を含む臨床経過を追求した。肝機能検査は、術前は少なくとも3カ月に1回、術後はほぼ10日後、1カ月後、3カ月後にB.S.P.、モイレングラハト、G.P.T.を含む6種類を行ない、B.S.P. (45分値) 10%以上、G.P.T. 100以上を肝炎例と判定した。なお、抗ビールス剤としてビルスミンを用いたが、対象例には偽薬を投与した。また39年10月から手術時500gまでの出血はスーパーミンをもつて代用し、輸血量の節減をはかっている。〔研究結果〕輸血後肝炎の発生率は34.9% (うち黄疸例3.9%)で、Th服用者の輸血後肝炎の発生率33.3%と明らかな差は認められない。預血利用者の輸血後肝炎発生率は16.7%で、売血利用者の46.5%より低いが、術時輸血節減例の6.7%より高くなっている。抗ビールス剤の投与例と対象例との間には、発生率に明らかな差は認められず、術前肝障害を有する例では5%ブドウ糖液とビタミン剤等の点滴を3週以上実施することにより、また重症黄疸例にては、10%果糖液1,000ccの点滴によつて好成績を得ている。〔結び〕重症手術例の増加による輸血量の増加、INH服用量を0.4gとする例の増加、Th服用例の増加等はあるが、預血利用例の増加もあつて輸血後肝炎の発生率は低下しており、とくに、術時輸血量節減例にてはもつとも低くなっている。この点、輸血後肝炎予防の観点からもつとも有効な輸血節減の基準の再検討を痛感している。肝庇護療法としては20%ブドウ糖液の静注より5%ブドウ糖液あるいは10%果糖液の点滴が優れているように思われる。

〔追加〕山下 (慈生会病)

①  $\gamma$ -Globulin は手術直後より3カ月間に分割4回30cc使用。肝被護は術前1週間より術後2週間にわたり、20%ブドウ糖40mlに各種ビタミン剤等を混静注した。両者とも多少有効であり、ことに発黄率は明らかに減少しているようである。② 預献血と有償血使用による差では、異状値の基準は術後1カ月、2カ月、2.5カ月、3カ月の各時期に、1回でもG.O.T.、G.P.T.のいずれかが50単位以上か、両者とも40単位以上を示した場合をとつた。これは両群ともG.O.T. 40単位以下のスクリーニングテストを行なつたものを使用した。術前正常値よりの発生率は、まだ少数例ではあるが、有償血使用群は預献血使用群の約5倍である。③ われわれ共同研究者たる東大織田助教授および富士臓器K.K.による供血者のG.O.T.スクリーニングテストの結果は、G.O.T. 40単位以上においては有償血群は預血および学生献血群の3～4倍である。しかるに実際の輸血後の肝障害発生率は前述のごとく、ほぼ5倍である。このことはG.O.T. 40単位以下のいわゆるSilent, Virus-Carrierの感染能力の差か、またはこのSilent, Virus-Carrierは有償血群では、学生および預献血群の3ないし4倍より多いのではないかと想像される。G.O.T. 100単位以上の例は、有償血群にさらに多いようである。④ 現在のところわれわれの行なっている対策は、すべての例にG.O.T.、G.P.T. 40単位下の預献血を使用し、適応ある例では自家輸血法を、さらに両者のすべてに肝被護療法を行なつている。 $\gamma$ -Globulinは費用の点で昭和39年度以降行なっていない(スライド略)。以上、われわれが中野療養所と共同研究により得た対策について追加した。

178. 肺結核手術前後のS-GOT, S-GPT値と肝生検所見との関係 °中野昭・松井澄・相羽達雄・菅沼昭男 (国療中野)

〔研究目標〕輸血後肝炎の発症、経過を中心として、肺結核手術前後のGOT, GPT値と肝生検所見との関係と比較検討した。〔研究方法〕肺結核患者に輸血手術前および定期的に術後3～6カ月以上にわたり各種肝機能検査を行ない、このうちGOT, GPT値について40～50単位を異常値の一応の基準として、各時期に実施した40例、のべ42回の肝生検所見と対比した。〔研究結果〕① 術後9日より30日までの生検9例中GOT, GPT正常値の7例では肝組織像にもほとんど変化を認めず、この期間内にはビールス感染以外の麻酔や肺手術などによる肝への影響は少ないものと考えられる。② 術後2～3

カ月の生検 15 例では、グ氏鞘の多彩な細胞浸潤、好酸小体の出現や星細胞動員など間葉系反応の強い肝炎像は GOT, GPT 40~50 単位を境として著明となるよう生検時高値の例ほど変化が高度で 12 例はいわゆる血清肝炎発症例と考えられた。また術後 3 カ月以内では ZST, TTT, MG などの値よりも GOT, GPT のほうが明らかに組織学的肝変化と一致する傾向が認められた。③術後 5 カ月以後の 9 例、延べ 11 回の生検から 4 例に肝硬変像、慢性化傾向 1 例、治療傾向の考えられるもの 4 例をみた。これらはいずれも既往に輸血後肝炎と考えられたもので、生検時異常値を示したものは 3 例のみであった。すなわち輸血 5 カ月以後の遠隔時では GOT, GPT の正常化は肝の組織学的好転を意味するとはかぎらない。またこの時期には ZST, TTT, BSP その他の諸検査の総合が組織所見を反映する傾向がみられた。なお一般に輸血後肝炎の予後は高年齢者に不良なることが認められた。④術後 3 カ月までに GOT, GPT 高値を示した例で、6 カ月後に下降ないし正常化する例がかなり多い。また術前すなわち輸血前すでに異常値を示すものが約 5% にみられたので、輸血または手術のない肺結核患者を重症度その他に無関係に分類してみると、GOT, GPT 異常値例は一般に化学療法期間も長く、また PZA, TH, CS 使用例、とくに生検時まで PZA 連続使用中のものに多いようであった。これら高値症例の生検所見は 7 例中 6 例に focal necrosis や脂肪変性像が著明で間葉系反応軽度で、いわゆる中毒性肝変化像がみられた。一部には胆汁うす滯性の肝変化などを示す例もあつたが、術前異常値の 11 例は術後いずれもいつたんは高値を示し、そのうち 1 例は術後 4 カ月で急性肝萎縮で死亡しており、これら問題に関してはなお検討をすすめたい。〔総括〕以上われわれは、GOT, GPT 値と肺結核輸血手術前後における肝生検組織所見について検討した。輸血後肝炎については術後 3 カ月までは GOT, GPT 値 40~50 単位を一応の目安となしうが、5 カ月以後の予後については GOT, GPT 値の好転のみに頼りえないこと。また術前高値例の一部には化学療法ことに PZA などによる中毒性肝変化がみられることは、肺結核手術においてとくに注意すべき問題として報告した。

#### 179. 血清肝炎の対策としての無輸血手術について 宮下脩・岡本尚・竹内彰・本田稯<sup>o</sup>・大橋誠(結核予防会保生園)

〔研究目標〕当園においては年間肺切約 190 例、成形約 50 例を施行しているが、近年術後血清肝炎に悩まされてきた。われわれは売血より予血へ、売血でも肝機能正常血へと対策をたててきたが、その一環として術中、術後の輸血なしの手術も追求してきた。昭和 39 年 1 月より 12 月までに無輸血例 30 例を経験したので報告する。〔研究方法〕術前レ線像で癒着の程度、病巣の拡り

を予測し、年齢、肺機能を考慮して適応を選び、術中は代用血漿を使用し、術後排液量、全身状態、貧血等を検査した。〔研究結果〕術中、術後輸血なしで終了しえた症例は 30 例で、成形一次 1 例、成形二次 1 例、開胸掻爬 1 例、切除 27 例うち区切 18 例、葉切 9 例であつた。最初無輸血の適応で執刀し、術中輸血のやむなきにいたつた切除例は 1 例、手術は無輸血で終了したが、術後の排液多量または一般状態の悪化のために輸血のやむなきにいたつた切除症例は 5 例であつた。無輸血切除 28 例は昭和 39 年の切除 185 例の 15% を占め、年齢は 20 代が圧倒的に多く、肺機能は正常、病巣は 2~3 区域であつた。腋窩法による開胸例は 23 例で圧倒的に多く、開胸時に癒着を認めなかつたのは 11 例、病巣付近の癒着は 17 例、うち 2 例は肋膜外剥離を施行した。全面癒着例はなかつた。術中出血量は 300 ml 以下 18 例、300~500 ml 以下 9 例で最高出血量は 480 ml であつた。術後排液量は平均 600 ml 前後で、術前後の Ht を比較すると 10 前後の減少を示した。術後の回復：術後数日間、倦怠感、眩暈を訴える症例が多かつたが、下熱、肺の膨張は良好であつた。術後の合併症、病巣悪化例は認めていない。肝機能は GOT, GPT を主標としてみるといずれも正常域内であつた。一次成形の 1 例は 56 才で術中出血量 300 ml、対側病変を存したが、術後の経過は順調であつた。〔総括および結論〕昭和 37 年~39 年の 3 年間の切除例の術中出血量を検討してみると、300 ml 以下は年間 21~22 例、300~500 ml 以下は 32~40 例とほぼ一定していた。39 年の無輸血の症例は術中出血量 300 ml 以下の 22 例中 18 例 84%、300~500 ml 以下の 32 例中 8 例 25% であつた。今後術中出血量 500 ml 以下を対象として無輸血切除を試みるならば、年間切除例の 20% 内外はこの方法で遂行されうと推定される。血清肝炎に対する予防処置としての無輸血手術の適応には限度があるが、100% の効果をあげうる点に十分の意義があると考ええる。

〔追加〕八十嶋修(国療青野ヶ原)

無輸血手術の一方法としてわれわれは昭和 30 年以来腋窩より進入しているが腋窩を 20 cm 切開、第Ⅳ肋間を開く、次に肋間動脈を 2 カ所で結紮して手が 4 本入る手術野を得るようにする。閉胸は第Ⅳ第Ⅴ肋骨を絹糸で結ぶ、閉胸器は使用しない。以上により 200~300 ml の節約ができ、無輸血手術に大きな手段であると考ええる。

〔追加〕大橋誠

八十嶋先生の追加中、肋間筋を切断して開胸するといわれたが、われわれはⅢ~Ⅳ肋骨上縁骨膜を剥離し当該骨骨床で開胸している。

180. 無輸血肺切除術<sup>o</sup> 上田直紀(国療旭川) 渋谷昭・北山重幸・箱崎博美・小野寺功(北大三上外科)  
肺切除後肝炎はドナーが一般供血群 21.2%、献血群の

場合も 3.6% に認めている。そこでわれわれは 113 例の肺切除中 38 例 (33.6%) に総出血量最高 21.1ml に及ぶ無輸血肺切除を行ない、術後肝炎の防止をはかるとともに、あわせて無輸血の生体に与える影響につき検討した。総出血量は平均 12.3 ml/kg である。なお補液として糖質および蛋白質製剤を 500~1,500 ml 使用した。脈搏、血圧は術中、術後を通じおおむね安定しており、3 例に術後輸液を追加し回復せしめた。赤血球、Hb、循環血液量、Ht は無輸血群にやや低下の度が大きかった。血清蛋白、A/G 比については輸血群、無輸血群の間に有意の差はみられなかつた。術後の肝障害はすべて 3 週以内に正常化した。体重は男は無輸血群がやや低下を示したが、女ではかえつて輸血群に比し、無輸血群に減少の度が低いという興味ある成績を示した。無輸血肺切除後の血液ガス分析結果は近接ならびに遠隔成績にても、輸血群に比べ有意の差はみられなかつた。無輸血による若干の生体に与える影響防止の対策の一つとして、数例に蛋白同化ホルモン、グルクロン酸鉄剤投与を術後試みたところ、赤血球および Hb の減少をある程度くいとめることができた。肺切除にさいし無輸血の術前適応として、われわれは従来主として換気機能成績を指標としてきたが、さらに術後の時間経過とそれに伴う出血量から術後 6 時間まで、総出血量 10 ml/kg の大部分、術後 12 時間まで 15 ml/kg の全例に輸血を必要としないことを知った。すなわち術後 12 時間経過し、そのさいの術中、術後の出血総量が 15 ml/kg である場合は必ずしも輸血を必要としない。

#### 〔179~180 の追加〕 松井澄 (国療中野)

われわれは昨年度の胸部外科学会で肺切除における自家輸血法につき報告したが、本法についての重要な問題は、第 1 に無輸血下肺手術に比べいかに有利であるか、第 2 に血液保存期間に制限のある現在、術前採血による患者の障害を短期間にいかに回復せしめるか、第 3 に本法の適応にあると考えられる。方法および適応問題については省略するがスライドは現在までの実施例である。無輸血下に肺切除を行ない術直後より出血量に応じて鉄剤、アミノ酸製剤などを自家輸血例と同様に投与した 3 例を総出血量のほぼ等しい自家輸血例と比べたものである。総出血量 400 ml 以上では術後血色素値の減少度およびその回復に明らかな差を認める。われわれは血清鉄量の変動、鉄負荷試験、Fe<sup>59</sup> による血漿クリアランスで肺手術直後の投与鉄剤は血漿内より急速に消失することを再三報告したがスライドのごとく Fe<sup>59</sup> の赤血球への利用は肺手術後は明らかに遅延する。また同じく無輸血で術前より鉄剤を投与する方法も出血量を予測して必要鉄量をあらかじめ算出することが困難であり、見かけ上貧血がなくて貯蔵鉄の少ない症例に対して不足したり、過剰投与によつて遠隔時 Pheochromatose を来たす危

険がないとはいえない。無輸血手術のための代用血液も多少とも血漿の役割は代行しえても、酸素運搬などの赤血球の役割はなんら代行しえていない。肺手術直後は換気面よりの酸素摂取量が減少するが、この時期にさらに貧血による心搏出量の増加を促す不利を考えれば、本法は単なる一次的ショック予防以上の意義ありと考える。

#### 181. $\gamma$ -グロブリンによる血清肝炎の予防 側見鶴彦・多田韶夫・竹内実・近藤達夫・北本多希幸 (札幌医科大学 結核科)

〔研究目標〕 肺結核外科において、輸血は必要欠くべからざるものであり、麻酔、手技の進歩とともに大量の輸血を必要とする機会が増してきている。これに伴い輸血後の肝障害も最近目立つて増加してきた。輸血による肝障害、とくにその大部分を占められる血清肝炎の予防に関して種々の試みがなされているが、いまだ抜本的な対策は見当たらない。頻回少量輸血にさいして肝炎発生率が低いという観点より注目された  $\gamma$ -グロブリンは欧米ではすでに十数年前より Grossman らにより試みられ、すでに肝炎防止のために実用化されている。わが国においてはその使用報告も少なく、効果についても疑問視されている。われわれは昭和 37 年以降輸血後肝炎の実態について調査し発表してきたが、今回肝炎発生防止のために 104 例に対して  $\gamma$ -グロブリンを使用したのを報告する。〔研究方法〕 肺手術にさいし輸血を必要とした患者に対し次の方法で  $\gamma$ -グロブリンを投与した。輸血終了直後およびその 4 週後の 2 回法、さらにその 4 週後の 3 回法、輸血終了直後およびその 10 日後さらにその 4 週後、8 週後の 4 回法を用い、 $\gamma$ -グロブリン 25mg/kg 2 回法、3 回法、30 mg/kg 2 回法、3 回法、4 回法の 5 通りの方法を行なつた。肝炎発生の状態は術後 2 週間隔にて生化学的検査 (黄疸指数、GOT、GPT、TTT、ZTT、CCF、血清総蛋白、BSP 等) を行ない、さらに自他覚症状を観察した。観察期間は原則として最短 6 カ月とし、さらに長期予後は往復ハガキによるアンケートの返答を参考とした。〔研究結果〕 われわれは S-GPT 値にて連続 2 回以上異常値を示したものを輸血後肝炎として扱つた。この基準によると対象群 90 例中肝炎発生 51 例 (56.7%) に対し  $\gamma$ -グロブリン使用群では 104 例中 48 例 (46.2%) とその減少は 10% 程度であるが、黄疸型では対象群 12 例 (13.3%) に対し使用群 4 例 (3.8%) と著効を認める。さらに肝炎症状を呈するものでも対象群 34.4% に対し使用群 17.3% と約半減している。使用方法別では 30 mg/kg 3 回法および 4 回法 40 例で黄疸発生なしともつとも優れていると思われる。潜伏期に関しては対象群では S-GPT 値上昇を発症と考えるとそのピークが 4~6 週であるのに対し使用群では 8 週に移動し明らかに潜伏期の延長の傾向を認める。〔総括〕 輸血に伴う血清肝炎予防のために  $\gamma$ -グロブリン

を使用し、その症状の軽減とくに黄疸の発症低下にかなりの効果を認めた。

〔追加〕 宮下脩（結核予防会保生園）

われわれも術後肝炎予防に対して  $\gamma$ -globulin を使用してきたが、39年5月の調査ではいくぶん効果があるように思った。ところがそれ以後  $\gamma$ -globulin の効果があまり芳しくないような結果を得た。血液の種類別の  $\gamma$ -globulin の成績ですが預血、献血でも差がなく、使用しないもののほうがよいという結果でした。私は肝臓の専門家でないので伝研北本教授の所にいる高山博士にその検討をお願いした。またこれは伝研で調べられた流行性肝炎と術後肝炎のカーブですが、このように平行しているという点にご注目いただきたい。北海道のようにきれいな血液の所では  $\gamma$ -globulin の予防も効果があるの

でしようが、われわれ東京のように肝炎ビールス汚染地では預血や献血も問題があると思う。 $\gamma$ -globulin の量でわれわれは 20 mg/kg を使用したが演者は 30 mg という点相違がある。 $\gamma$ -globulin は高価なのでその効果がとびぬけてよくないかぎり今後肝炎予防には使えないように思う。

〔質問〕 重松信昭（九大胸研）

輸血後肝炎の発生率に関しては、輸血量との関係が密接と考えられるが、 $\gamma$ -globulin 使用例、非使用例につきそれぞれ輸血量との関係を調べられたか。

〔回答〕 竹内実

輸血量による肝炎発生率は主に感染の chance によるものと考え、とくに  $\gamma$ -グロブリン使用群で輸血量による対照との差は認めなかつた。

## 非 定 型 抗 酸 菌

### 182. マウスより分離された光発色性抗酸菌 占部薫・ 齊藤肇・細川英昭（広大細菌）

〔研究目標〕 わが国においては光発色性抗酸菌の分離はきわめて少ないことが知られているが、演者らは鼠癩レプローマよりかかる1菌株を分離しえたので、その生物学的、生化学的ならびに血清学的諸性状および実験動物に対する病原性を検討した。〔研究方法〕 鼠癩菌久留米株接種後4カ月目に屠殺剖検したマウスの軟化したレプローマをアルカリ前処理後小川培地上に接種し、37°Cの培養で発育のみられた光発色性の1菌株を1%小川培地上に継代培養したものについてその集落性状、発育温度ならびにその速度、ナイアシン・テスト、カタラーゼ作用、硝酸塩還元能、ニコチンアミダーゼ他計9種のアミダーゼ作用、Tween 80の分解性、Streptomycin 他計6種の抗結核剤に対する感受性およびためし凝集反応における所見を対照に供試した *Mycobacterium* (以下 M.) *kansasii* P 18 株のそれらと比較検討し、あわせてマウスおよびモルモットに対する病原性を検討する。〔研究結果〕 集落性状：光発色性を有する円形、扁平、平滑、無構造な集落。発育温度および速度：37°Cにおける発育は25°Cにおけるよりもより良好であつて、卵培地上における集落初発所要日数は10<sup>-4</sup> mgの移植菌量では37°Cでは7日、25°Cでは13日。ナイアシン・テスト：陰性。カタラーゼ作用：強陽性。硝酸塩還元能：強陽性。アミダーゼ作用：ニコチンアミダーゼ弱陽性、ウレアーゼ強陽性。Tween 80の分解性：24時間目に弱陽性、5日目に強陽性。凝集反応：M. *kansasii* 免疫血清によつてのみ凝集され、M. *marinum* 免疫血清によつ

ては凝集されなかつた。如上の諸性状は M. *kansasii* P 18 株のそれらと一致した。抗結核剤に対する感受性：P 18 株におけるよりも INH に対する感受性は大きかつたが、その他の薬剤に対する感受性はむしろ弱かつた。実験動物に対する病原性：モルモットでは肉眼的病変はみられず、また内臓からの還元発育は陰性もしくは数コの集落の発生からみられたにすぎなかつた。マウスに対しては進行性病変を起し、肺に多数の結核様結節がみられたほか、腎にも軽度ながら同様の病変のみられたものもあつた。さらに内臓からは多数の還元発育がみられ、肺および脾では時日の経過とともに還元生菌単位の増加がみられ、とくに肺において顕著であつたが、肝および腎ではその著しい増減はみられなかつた。〔総括〕 鼠癩レプローマより分離された光発色性の1抗酸菌株はその生物学的、生化学的ならびに血清学的諸性状において対照に供試した M. *kansasii* P 18 株のそれらと一致し、さらに実験動物に対する病原性を考えあわすと、本分離株は M. *kansasii* の1菌株と考えられ、本例はわが国における動物よりの M. *kansasii* 分離の第1例と思われる。

〔質問〕 佐藤直行（国立予研）

当初分離培養されたときの集落数はどれくらいか。

〔回答〕 齊藤肇

Leproma 10 mg 中より4~5コの photochromogenic の1菌株を培養しえた。

〔追加〕 今野淳（東北大抗研）

日本には非定型抗酸菌症そのものが少なく、ことに photochromogen の分離は人間からのものはいままで4

例であり、今度の広島での日本最初の動物からの分離例を合わせても5例である。米国では非常に多く、入院患者の5%くらいが非定型抗酸菌症の患者で、その中には photochromogen の患者も多いと報告されている。

### 183. 非定型抗酸菌（アメリカ株）のウサギ臍丸内接種試験 平野憲正・須子田キヨ・弥吉真澄・中野寿夫（東女医大細菌）

〔研究目的〕さきにわれわれは非定型抗酸菌をウサギ臍丸内に接種すると定型的な結核性病変を呈することを認めた。今回われわれは Runyon より分与された非定型抗酸菌をウサギ臍丸内に接種し、その病変について検討した。〔実験方法〕実験に用いた菌株は Photochromogen 6株, Scotochromogen 5株, non-photochromogen 6株, 以上17株である。これらの菌株はそれぞれ1%小川培地に2週間培養し定量白金耳で10 mg/ml の生理的食塩水浮遊液とし手振り法で均等化した後2 mg ずつ2.5 kg 前後のウサギ両側臍丸内に接種し、60~67日目に殺し、臍丸、肺、肝、脾、腎について肉眼的ならびに病理組織学的に検査した。また各臓器から還元培養を行なった。接種菌液の生菌数は菌液を希釈して1%小川培地に培養して測定した。〔実験成績〕肉眼的所見：すべての菌株において臍丸または副臍丸には粟粒大から小豆大の壊死性の結節が認められた。他の臓器では Photochromogen 接種群のうちP-24を接種したものにおいて、脾が腫大し、P-26では肺に著明な結節（径5 mm）が認められ、2299では腎に結節が認められた。Scotochromogen 接種群では臍丸以外の臓器にはほとんど病変を認めなかつた。non-photochromogen のうちP-39, P-55, 2391を接種したウサギにおいて脾の腫大が認められたが、肉眼的には結節は認められずP-41では肝にP-55および2388では肺に結節様のものを認めた。還元培養成績：使用した全菌株のウサギの臍丸または副臍丸の結節から抗酸菌を培養されたが他の臓器では肺（P-26, P-10）脾、腎、（2299）Scotochromogen, 脾、肺（P-5）, non-photochromogen, 脾、肺（P-39, P-55）からも抗酸菌を検出された。病理組織学的所見：すべてのウサギの接種部臍丸において結核性病変を認められた。P-39の肺にも同様変化があつた。〔総括〕非定型抗酸菌をウサギの臍丸に接種を行なうと臍丸には結核性病変が認められ、還元培養にて抗酸菌を証明した。すなわち Runyon の I, II および III 群とも程度の差はあつても結核菌を接種した場合とほとんど同様の病変が認められた。

#### 〔質問〕 占部薫（広大細菌）

①接種菌量2 mg は大量のように思われる。ついては死菌でもこんな大量ではある程度変化を起こすものがあるのではないかと考えられるが、死菌接種対照についての検討結果はいかぬ。②内臓に肉眼的変化がなくて還元培

養では多数の集落が発生してきた例があつたようだが、それらの病理組織学的観察は行なつたか。もし病理組織学的変化があつたとすれば、それは肉眼的変化のみられた内臓におけるそれと同性質のものか。

〔回答〕 中野寿夫

①死菌では実験していない。②P-55株は10日という早期に屠殺した関係上他の菌株のもの（60日後殺したもの）とは異なっている。

### 184. 非定型抗酸菌の症原性に関する研究 副島林造・安藤正幸（熊大河盛内科）

従来、非定型抗酸菌は健常動物、および健常組織に対しては病原性の低いことが知られているが、あらかじめ組織に障害を与えた場合にはその病原性に変化を来たしうるのではないかと考え、次の実験を行なつた。〔実験方法〕動物は dd 系雌性マウスを使用。非定型抗酸菌は Scotochromogens P-6, Nonphotochromogens P-7, Photochromogens P-8, P-1 の4つの菌株を用い、H<sub>37</sub>-Rv, Candida albicans 588, および Staphylococcus aureus 林田株を対照菌種とした。非定型抗酸菌、および H<sub>37</sub>Rv は1%小川培地に培養2週ないし3週の菌を、Candida albicans, および Staphylococcus aureus はブイヨン培養20時間の菌を使用した。組織を障害させるため、前処置として、①テレピン油による無菌性膿瘍、②Staphylococcus aureus 林田株による細菌性膿瘍、③抗マウス肺家兔血清、および抗マウス腎家兔血清による免疫学的処置を行なつた。〔実験成績〕テレピン油無菌膿瘍内に非定型抗酸菌を直接接種した場合、膿瘍内に約3週生残したが、健常皮下に直接接種した場合と大差はなかつた。静脈内接種では Photochromogens P-8 は3週まで、P-1 は2週まで、Nonphotochromogens P-7 は1週ないし2週まで膿瘍内に生残したが、Scotochromogens P-6 では膿瘍内に菌を証明しえなかつた。Staphylococcus aureus 林田株による細菌性膿瘍では、未治療群、治療群とも対照と差はなかつた。抗腎および抗肺家兔血清による処置では、Photochromogens P-8 および Nonphotochromogens P-7 ともに腎および肺からの非定型抗酸菌の生残は対照と比べ、やや有意差を認めた。以上の実験成績より、非定型抗酸菌のごとき低病原性菌でも傷害を受けた組織、臓器中では比較的長期間生存することが認められたので、とくにこれらが二次感染を惹起する機作の解明に役立つ知見と考え、さらに条件を増して検討を続けている。

### 185. 非定型抗酸菌の分類学的研究 東村道雄・東村純雄（国療大府荘）

〔研究目標〕①人体分離「非定型菌」と土壤抗酸菌の関係。「非定型菌」感染は菌力の強い特殊な株があつて人から人への感染を起こすのか、または環境中に常在する菌が host の抵抗性の変化によつてたまたま感染を起

こそすのか、もし後者の場合には土壤中に「非定型菌」と同じ菌が発見されてよい。② nonphotochromogen または scotochromogen と呼称される群は、種々の菌株の仮称にすぎないのか、あるいは単一 species とでもいべき比較的平均的な性質の菌群であるか、これらの問題の解決に寄与することを目的とした。〔研究方法〕Bergey's Manual に記載されているC源利用、糖分解能、温度などのほかに、N源利用の検討（とくに serine, methionine,  $\text{NaNO}_3$ ,  $\text{NaNO}_2$ ）、PAS 分解能、arylsulfatase 活性、amidase 活性を検査した。菌株は名大日比野内科に集められたものを用いた。〔研究結果〕どの程度同一共通の性状を示せば同一 species とみなすかは、species の定義に関係する根本問題である。一つの変異があつても異なつた species とするなら、無数の species が設定されて分類の意味がなくなる。したがつて 2, 3 の変異があつても大部分の性状が共通であれば、同一 species とみなすのが実際の解決法と思われる。このような立場にたてば、次のごとき結論が可能のごとく思われた。

① scotochromogen (Scot.) は被検 16 株中、渡辺株 (SJ-3) を除いて類似の性状を示し、Bönicke の *M. aquae* の命名は妥当と思われる。② nonphotochromogen (N) も被検 18 株がおおよそ類似の性状を示したが、そのうち 17 株を次の 2 つの subgroups に分かちうるごとく思われた。a) 37°C まで発育し、serine を単一 N 源として利用しない。b) 45°C まで発育し、serine を単一 N 源として利用する。③ *M. avium* の 8 株は C 源と N 源の利用に関しては不均一な性状を示した。*M. avium* と N とは従来いわれるごとく類似している。④ 獣調株と竹尾株は *M. smegmatis* と思われる。⑤ arylsulfatase 8 日反応、 $\text{NaNO}_2$  利用、PAS 分解の 3 性状は共存して出現することが多い。⑥ 土壤中から N と区別できない菌株を分離できた。⑦ 現在 *M. fortuitum* と称する菌株は均一ではない。この程度の変異を許すなら、山本株 (RJ-1) は一応 *M. fortuitum* に属させてよい。

〔追加〕 齊藤肇 (広大細菌)

① 演者の成績によれば Group III Nonphotochromogens のうち人に病原的意義のあつた菌株に多数の Arylsulfatase test 陰性株がみられているが、この反応に供試する基質の Lot をかえて検討いただきたい。② 自然界より分離された Group III Nonphotochromogens にはかなりの高率に Arylsulfatase test 陰性株がみられる。

〔追加〕 庄司宏 (阪大微研)

R 型の集落を示し、速やかな増殖を営む竹尾株、獣調株が *M. smegmatis* と同様な amidase 活性 pattern を示すことを数年前に報告した。しかし鳥型菌グループとして、代謝 pattern をみると、定型的な鳥型菌からスメグマ型への移行が認められ、さらにフェージ感受性についても同様な傾向が報告されている。したがつて竹尾

株、獣調株に鳥型菌の変異株として取り扱うべきである。もちろん鳥型菌としての性格が要求される研究に、竹尾株、獣調株を使用することは適当でなく、研究用菌株の選択は慎重でなければならない。

〔回答〕 東村道雄

獣調株と竹尾株とは、私どもの研究室の保存株に関するかぎり、typical な *M. smegmatis* の性質を示す。Gordon らの記載および Bergey's Manual (1957) の記載に関するかぎり、疑う余地はないと思う。この点については、両株がわが国で広く使用されている点からも考えて、向後、各研究室で両株の分類学的地位を検討していただきたいと思う。*M. 獣調*、とか *M. 竹尾* の名ではいろいろと困ることが多い。庄司博士のいわれる *M. avium* からの変異については、可能性としては考えがたい。いろいろの性質が脱落する変異は可能性があると思うが、いろいろの性質が (10 以上の項目にわたつて) 創造される変異が、わが国分離の *M. avium* においてのみ、各所で独立的に起こるとは考えがたい。庄司博士のいわれる中間型の存在については、後に教示願いたい。獣調株については、Bönicke 博士のもとに送つて、分類を依頼したが定型的 *M. smegmatis* との結果を得た。

〔追加〕 今野淳 (東北大抗研)

いわゆる鳥型菌には鳥に対する病原性からみると、鳥に結核を作るもの、全然作らないもの、およびその中間のもの 3 つに分けられる。鳥に結核を作らないものは発育も速く smegma type である。この点は東村先生の言われるように現在は smegma 菌を考えられるが、このような菌は相当あると思われるので、抗酸菌の分類委員会かなにか作つていただいて権威のある場所ではつきり決めていただいたほうが良いと考える。

186. 非定型抗酸菌排出患者の臨床 °長野博・河辺秀雄・浅倉悟 (聖路加国際病内科)

〔研究目標〕現在、非定型抗酸菌症の症例が増加しつつあるが、臨床的に結核症らしくない肺疾患からも、非定型抗酸菌は分離される。分離された非定型菌がはたしてその疾患の原因をなしているかは、また問題があるが、非結核性肺疾患患者より本菌がどの程度分離されるか症例の発見に努めた。〔研究方法〕昭和 38 年、39 年の 2 年間に来院した肺結核を含む肺疾患のうちから、無差別に選んだ 147 名について、本菌の分離を試み、その結果、7 名より非定型抗酸菌を分離しえたので、その症例について述べる。〔研究結果〕7 例中 6 例は Nonphotochromogen、1 例は Scotochromogen で、うち 4 例は非結核性疾患、他の 3 例は肺結核の臨床診断であつた。症例 1: 50 才女。臨床診断 サルコイドー ジス。4 回にわたる、最高 50 コロニーの抗酸菌を培養、うち 1 回は気管支吸引物より得た。胸部 X 線写真では肺門陰影腫大、肺野全体に線維性変化がみられた。症例 2: 38 才

女。右下野気管支肺炎で受診中に喀痰中抗酸菌1回(+)。経過中空洞が認められたが、PAS, INH 投与によりX線所見は改善し、以後菌も培養されない。症例3:30才女。全身性紅斑性狼瘡の症例。2回抗酸菌陽性だが、5コロニーと排菌数が少ない。胸部X線写真では全肺野に不定の陰影が一時的にみられた。症例4:57才男。30年来気管支喘息あり、38年大阪大学で非定型抗酸菌症といわれており、その後東京に転居、本院では1回のみ陽性であつた。症例5:48才男。右上野結核腫。3回50コロニー陽性。症例6:55才男。左肺尖部空洞形成。3回、35コロニーのScotochromogenが培養された。SM, PAS, INHの投与で空洞消失、以後排菌はない。症例7:55才女。右中野に線維乾酪性病巣あり、2回、20コロニー陽性であつたが、化学療法後、切除した病巣からは菌は分離しえなかつた。〔まとめ〕培養された抗酸菌を注意して調べると、意外に非定型抗酸菌が発見される。とくに結核症と考えられ、化学療法未治療の者から分離された菌で、高度の耐性を示すものについては、非定型抗酸菌を強く疑つて、さらに検査を進める必要があることを強調したい。

〔質問〕 今野淳(東北大抗研)

第1例は sarcoidosis に非定型抗酸菌症を伴つたものであるが、いまだステロイドを投与しているのはいかなる理由か。なんとすれば steroid 投与で非定型抗酸菌症が悪化している例がある。

〔回答〕 長野博

第1例のサルコイドーシスの症例は現在、呼吸系に関する愁訴は全くない。ただ副腎皮質ホルモンを中止すると皮下結節等の他の肺以外の部分にサルコイドーシスの症状が増悪するので、現在も副腎皮質ホルモンの投与を続けている。

#### 187. 本邦における非定型抗酸菌症の疫学と臨床(続)

岡田博(名大予防) 日比野進(名大内科) 河盛勇造(熊大内科) 重松逸造(金大公衆衛生) 染谷四郎(公衆衛生院) 今野淳(東北大抗研) 室橋豊穂(予研) 沢田哲司(日本BCG研) 武谷健二(九大細菌) 岩崎竜郎・島尾忠男(結核予防会結研) 辻義人(福島大公衆衛生) 高桑栄松(北大公衆衛生) 千葉保之(東鉄保健管理) 宍戸昌夫(横市大公衆衛生) 占野薫(広大細菌) 小林格(京大結研) 中村善紀(日本鋼管病) 岡田静雄(結核予防会大阪支部) 松本光雄(県立愛知病) °青木国雄(名大予防)

非定型抗酸菌ツ反応( $\pi$  使用)、菌検索および発病者の臨床疫学的調査から、本症の感染、発病の実態を検討しようとした。対象は小・中学生、高校生、一般成人および結核患者合計約59,000名で1960~1964年に調査、これに39年結核実態調査時の非定型菌陽性者を合わせ検討した。〔結果〕排菌者は調査、集団でかなり異なる

が排菌率は0.2~0.9%、Scoto. が過半を占め、Non-photo. が30~50%であり、全国的にみるとほぼ均等に検出される。感染率は0~5.5%、Nonphoto. が一般に高率で、Photo., Scotp., Rapid Gの順に低い。胸部所見有無別で感染率に差なく、年令別に差はない。地域別には、傾向として北海道、九州、近畿、関東に若干高い。発病例は63例中Nonphoto. 68%、Scoto. 28%で過半数関東で発見、残りが全国に分布している。排菌、感染、発病の間に地域別にとくに関係なく、地域別結核罹患、死亡率とも関係はない。発病例では病型がほとんど有空洞例であるが、38年結核実態調査例では、全例無空洞。一方胸部有所見者で非定型菌感染者は約30%の無空洞例を含んでいる。もちろんこの中には人型菌排出例もある。一般にScoto. は排菌に比し感染者は低率であるが、発病者はまれでなく、病状も重い者が多く、病歴、合併症等から個体の抵抗の弱さを感じしめる症例が多い。平均罹患年令も若い。Nonphoto. ほどではないが、約半数が合併症をもつ点に注目したい。以上非定型菌感染の感染、発病の問題は、菌の毒力、個体の感受性および環境要因の相互関係を結核症より以上注意深く調査することが必要と考える。

〔追加〕 篠塚徹(化学療法研究所)

非定型抗酸菌を常時排出する1例を追加する。40才男、昭和30年3月肺結核として右上葉およびS<sub>6</sub>病巣の切除を行なつた。31年6月左S<sup>1+2</sup>Cに空洞を形成し11月S<sup>1+2</sup>区域切除を施行した。38年3月右上肺野に新しい滲出性陰影発現、喀痰に抗酸菌を認めた。SM, PAS, INHによる治療3カ月で陰影は消失したが菌は持続した。この菌は非定型抗酸菌でNonphotochromogensに属するものであつた。以後40年2月までに喀痰より結核菌は一度も発見されず、常に非定型抗酸菌のみが培養され、コロニー数は100以上であつた。39年3月日比野教授のツベルクリン $\pi$ で皮内反応を行なつたところ、結核菌ツベルクリン10×13非定型菌ツベルクリン13×15で発赤、硬結ともに非定型菌のものの方が強く出た。患者は各種抗結核剤の投与にて排菌停止せず、39年8月には左肺尖部にシェーブを起こした。われわれは悪化病巣の原因菌を決定する積極的証明をなしえないが、その排菌状態より非定型抗酸菌症ではないかと考えている。なお分離した菌はマウスに対してある程度の毒性を示した。

〔質問〕 小川辰次(北研付属病)

菌の分離には、どのような処理を行なつておられるか。

〔回答〕 青木国雄

前処理は1% NaOH 処理をしている。その他はだいたい指針どおりやるよう、各委員に通知している。

〔質問〕 東村道雄(国療大府荘)

M. fortuitum ツベルクリンと佐藤株ツベルクリンとの

人体での cross reaction はどうか。

〔回答〕 青木国雄

佐藤株からの  $\pi$  と *M. fortuitum* の間の交叉反応は人体では試みてない。

〔回答〕 武谷健二 (九大細菌)

午前の講演で述べたように *M. fortuitum* と山本あるいは佐藤株とはツ反応特異性ではつきりと鑑別できる。

〔追加〕 岡田博 (名大予防)

文部省研究費「非定型抗酸菌感染の疫学」研究委員会の過去5年にわたる研究結果の一部を演者が述べたが、いままでのところわが国で感染率が最高6%に及ぶこと、photochromogens が外国に比し著しく少ないこと、

nonphoto. は scoto. に比し排菌率の割合と感染率高く、Rapid growers は scoto. よりさらに感染率低い。このように菌の侵入から感染、さらに発病の様式が結核症と大いに異なっていることは甚だ興味深い。このような点をさらに今後追及したいと考えている。

〔追加〕 山本 (名大日比野内科)

われわれは毎年非定型抗酸菌排菌者の調査を行なつて現在までに非定型抗酸菌症の姿はかなりはつきりしたと考えている。今後もこの調査を続け、とくに軽症あるいは特殊型についても研究したいと思つているので、1~2回の排菌例もよく調査いただければと思う。

### 非結核性肺疾患

188. レントゲン集団検査で発見した小児の肺サルコイドーシス 16例 新津泰孝・半田輝雄・渡辺民朗・白石晃一郎・宗形喜久男 (東北大抗研)

〔研究目標〕小児ではサルコイドーシスはまれと一般に考えられてきた。昭和28年以來仙台市小中学校のX線集団検査でサルコイドーシスと考えられる8~14才の16症例を発見した。発見率、臨床所見、予後、ツ反応の経過を観察した。あわせて結核群と異なる点を明らかにした。〔研究方法〕毎年5~6月約7万名を対象とした検査で発見した16症例について観察した。〔研究結果〕小学生は昭和28年1名、33年1名計2名、中学生は35年以後14名発見した。中学生は1万につき0.4~1.5の発見率となり必ずしも少ないとはいえない。男11、女5計16名である。中学生14名を学校別にみると同じ学校に2~3名が4校あつた。数学的に検定してその発生は地域集積性があるという結論を得た。同一家族内での発生例が外国で報告されていることと考えると、本症発生上伝染性因子も否定できない。全例に両側肺門リンパ腺腫大がみられた。右傍気管リンパ腺腫大は7名にみられた。肺野では粟粒状陰影、網状陰影各1名があつた。1名に虹彩毛様体炎が起こり失明した。リンパ腺生検は4名に行ない、3名がサルコイドーシスに一致する組織像を示した。16名中13名が発見後ツ陰性を示し、3名は減弱した。胃液中結核菌培養全例陰性、結核接触歴は1名のみで、14名にBCG接種歴のあつたこととともに結核群と異なる点である。全例前年X線検査で異常なく、本症の発生は1年以内でその発生は比較的急性であるといえる。血清ムコ蛋白、尿酸の増加例があつたほか血清総蛋白量、A/G、 $\gamma$ -グロブリン、Na、K、Cl、Ca いずれも正常範囲内にあつた。8名の肺機能検査で拡散能の低下を1名にみたにすぎない。治療はナイトロ

ミン投与5名、副腎皮質ホルモン失明例に眼症状出現後1名で他は放置した。ナイトロミンの効果は不明である。予後は虹彩毛様体炎を起こした1名は失明した。肺門リンパ腺腫大像は14名に消失し、多く6カ月以内であつた。2名は追求中。すなわちいずれもJamesのtransient, subacute typeといえる。16名中14名に小学校入学以来のツ反応を明らかにしえた。14名全員が小学校1、2年でBCGが接種されていた。X線像とツ反応との関係では発見時陽性でも、その後2,000倍ツ陰性100倍ツ陽性を示し、回復後再び陽性となつた例がある。その後も陰性を続けている例もある。〔総括〕8~14才小児のサルコイドーシスと考えられる16症例の観察成績を報告し、あわせて中学生での発見率がかなり高いこと、地域集積性のあることを明らかにした。

189. サルコイドーシスの3例、特に副腎皮質ステロイドとクロロキンの併用療法について °西田修実・野島達也・西本幸男 (広大和田内科)

最近われわれは肺病変を主体としたサルコイドーシスの3例を経験したので、その概略を述べるとともに、とくに副腎皮質ステロイドとクロロキンの併用療法の効果について報告する。症例1: 40才主婦、昭和31年顔面に紅斑を生じたが放置していた。36年2月当科を受診サルコイドーシスと診断された。胸部写真上両肺門リンパ腺の腫脹と右中葉の無気肺がありHeilmeyerのII。に相当した。その他の所見としては全身の表在性リンパ腺腫脹、顔面の紅斑、右脚ブロックなどがみられていた。同年4月初めよりプレドニソロンを投与し、5月9日よりプレドニソロンとクロロキン剤を併用した。2カ月後の胸部写真においては肺門影は著しく縮小し、諸種臨床検査成績も改善した。本例は同年11月よりクロロキン剤を単独に投与したが、現在まで悪化を認めていな

い。症例2：■■■ 30才男，昭和39年4月咳嗽のため某医にて胸部写真を撮影し，肺野の粒状陰影と両側肺門腫脹が発見された。15年間にわたる粉塵作業歴のため最初塵肺が疑われたが，同年10月当科を受診しサルコイドーシス (Heilmeyer II<sub>b</sub>) と診断された。11月11日よりベータメサゾンの投与を開始し，同28日よりクロロキン剤静注を併用した。12月19日撮影した胸部写真において肺野の粒状陰影はほとんど消失した。症例3：■■■ 24才男，塗装業，昭和39年1月両側ことに左側肺門影の腫脹がみられ，某大学にて精査の結果サルコイドーシス (Heilmeyer I) と診断され，その後某医によりデキサメサゾンの投与を受けていたが，40年1月肺門影の増大が認められ当科に入院し，ステロイドとクロロキンの併用を開始した。総括：広島県においてはサルコイドーシスは比較的まれであり，現在までに判明したのは5例にすぎない。症例3は現在経過観察中であるのでさておき，他の2症例においては副腎皮質ステロイドおよびクロロキンによりきわめて短時日の間に顕著な改善がみられ，とくに症例1においては満4年間増悪をみていない。ちなみにクロロキンによるサルコイドーシスの治療は1960年 Conrads 氏および Fuld の報告があるが，本邦においてはステロイドとの併用が浅野氏および橋田氏によつて報告されているにすぎない。ともあれサルコイドーシスに対しステロイドとともにクロロキンを併用することは，著明な効果があり，かつステロイドの投与量および期間を短縮するのに有益なことと考えられる。

#### 190. 実験的肺化膿症作製法の検討 高橋喜久夫・<sup>○</sup>橋詰嘉彦・喜多青三・吉本忠 (徳大第二外科) 米本仁 (国病善通寺外科)

従来，実験的に肺化膿症を作成した報告例はきわめて少なく，このためその方法にも種々議論のあるところであり，まだ結論がでていない現状である。肺化膿症作成にあつては，実験動物の種類，起炎菌の種類と使用量，感染方法，発生頻度など種々の条件が問題となるが，なかでも起炎菌の感染方法が病巣形成を左右する重要因子と考えられる。従来の感染経路として理論的には，血行性，直達性，気通性感染の3つがあげられているが，本症の血行性感染は臨床的にも少ないとされているし，実験的に作成することはきわめて困難であると考えられている。また直達性感染には参木，山村らの行なつた肋間腔より経皮的に起炎菌を注射する方法と，教室の喜多の行なつた家兎を手術的に開胸して肺の任意の場所に菌液を注入する方法とがあり，前者の操作には習熟を要するにかかわらず，確実な効果が望めない欠点があるのに反し，後者の直視下操作にはより確実な病巣の形成が期待される。しかしながらこの手術には家兎用人工呼吸器が必要で，術中，術後の肺膨張に十分な管理が大切である

のみならず，開胸という手術侵襲を無視できない点に問題がある。次に気道性感染には①気管内に直接注入する方法，②金属管またはビニール管を気管内に挿入して行なう方法，③気管穿刺または気管切開により起炎菌を注入する方法，④起炎菌注入と同時に異物を用いて気通を閉塞し無気肺を合併させる方法などがあげられる。演者らはこれらの方法を検討した結果，もつとも侵襲が少なく，臨床的感染にもつとも近似せる気道性感染に着眼して実験的に肺化膿症を作成することに成功した。すなわち宝来らの実験的肺結核症作製法に準拠して，ウィスターラットの気管内にビニール管を挿管し，黄色ブドウ球菌の生食懸濁液と遊離珪酸の生食懸濁液とを同時に注入して5日より3カ月にわたり主として肺に生ずる病変について，肉眼的ならびに病理組織学的検索を行なつた結果，5～7日では気管支肺炎を惹起し，10～14日では膿瘍化が認められ，21～30日後には定型的肺化膿症の形成されるのが観察された。本法は喜多の直視下注入のごとく任意の場所に限局せる病変を作成することができず，多発するという問題はあつたが，臨床的な感染経路にもつとも近く，しかも異物反応がまれで注入後の死亡率も少ないため，継続して観察できる長所があり，また近年，都市の大気汚染が問題となり，肺化膿症の進展と塵肺様変化との関連性について興味もたれ検索されている現在，実験的に起炎菌と粉塵液の混合注入による肺化膿症が作成されたことは注目すべき点と思われる。

#### 191. 実験的肺アスペルギルス症および肺結核症の除感作剤による組織反応の修飾 <sup>○</sup>高橋昭三・岩田和夫 (東大医細菌)

〔研究目標〕 演者らはさきに，菌体成分により感作した家兎の肺に *Aspergillus fumigatus* の孢子 emulsion を接種し，限局性アスペルギルス症を成立させることができること，また結核死菌感動物に生菌 emulsion を接種すると，空洞様の病変が生ずることを報告した。感作後，孢子または生菌の接種に先だつて，L-arginine 等の除感作剤を投与し，皮内反応を著しく低下させておくと，生ずる病変も著しく軽度である。その場合の病理組織学的変化について，L-arginine またはその他の除感作剤による修飾を観察しようとした。〔研究方法〕 家兎を *A. fumigatus* の細胞壁等の emulsion で感作しておき，L-arginine 等を連日投与し，皮内反応を著しく低下させたのち，孢子 emulsion を右肺上葉に接種した。週をおつて剖検し，組織学的に，肺，リンパ節等を観察し，各除感作剤投与の影響を検討した。家兎を結核菌加熱死菌で感作し，L-arginine 等を投与し，ツ反応が著しく弱くなるのを認めたのち，生菌 emulsion を右肺上葉に接種し，*A. fumigatus* 感染動物と同様に組織学的な観察，検討を行なつた。〔研究結果〕 *A. fumigatus*，結核菌のいずれを接種した場合にも，生ずる病変は基本

的には著しい差はなかつた。L-arginine 投与群では、いずれの感染にさいしても空洞形成は阻害され、A. fumigatus 接種動物には病変形成がほとんどなく、わずかに顕微鏡的肉芽腫を認めるのみであつた。結核菌接種動物においても細胞浸潤は著しく軽く、肉眼的病変のみられない場合もあつた。なお L-arginine の作用は tryptophan により拮抗されることを認めた。〔結論〕 Aspergillus fumigatus または結核菌を用いて感作した家兎の肺に、生菌 emulsion を接種して生ずる病変は、感作に emulsion を用いると、ほぼ同様の組織学的所見を示す。L-arginine はいずれの感作動物に対しても、除感作的に働き病変の形成を阻害する。この作用は tryptophan により拮抗されるようである。

#### 192. 癌と結核の関係. 結核菌感染の実験的移植腫瘍発育に及ぼす影響と網内系機能の変動について

山田豊治・佐山武弘・今関登志男(北大第一内科)

〔研究目標〕癌と結核との関係については、いまだ明確な結論は得られていない。この関連性を検討する目的で抗酸菌感染が実験的移植腫瘍の発育に及ぼす影響と、その機構の一端を究明するために、網内系機能の変動を追求した。〔実験材料および方法〕(1) 実験動物は dd 系マウス(生後 4~6 週, 体重 20g 前後, 女)を用い、抗酸菌としては BCG 生菌, 移植癌には Ehrlich 腹水癌(以下 E-AC)を腹腔内に接種した。実験群, 対照群のおのおのにつき, 平均生存日数と生存者百分率曲線を作製して延命効果を検討した。(2) 網内系機能判定: 墨汁粒子食食指数法(青木)により各実験群(E-AC 群, BCG 群, BCG+E-AC 群, BCG 再接種+E-AC 群, BCG+E-AC+網内系刺激物質群)および対照群のおのおの 40~60 匹について墨汁指数を測定し, その平均値を求めて墨汁指数曲線を作製した。〔実験結果〕〔I〕BCG 生菌 0.5 mg, 1.0 mg, 2.5 mg, 5.0 mg を静注し, 1 週後 E-AC 細胞  $10^5$  コを移植して対照と生存日数を比較したが, BCG 1.0 mg 静注群にやや延命効果を認めた。〔II〕BCG 1.0 mg 静注 a) 10 日, b) 40 日後に同量の BCG を再接種すると, 両者ともに延命効果をみた。〔III〕BCG 1.0 mg 静注直後より 6 日間毎日 V-B<sub>12</sub> 50  $\mu$ g, ACTH 1 単位および隔日に 3 日間チフスワクチン 0.1 cc を皮下注射し, 7 日目に E-AC  $10^5$  コを移植すると, BCG+E-AC 群に比し, V-B<sub>12</sub> 併用群に延命効果を認めたが, 他の 2 群には BCG+E-AC 群との差は認めなかつた。〔IV〕実験 I~III で延命効果を認めた群について, 墨汁指数の変動をみると, 実験 I では E-AC 移植後 10 日目までの BCG+E-AC 群の指数曲線は BCG 群よりやや高く, E-AC 群, 対照群よりさらに高値を示した。実験 II a) b) の BCG 再接種+E-AC 群指数曲線は, E-AC 移植後 10 日目までは BCG+群よりやや高く, かつ E-AC 群, 対照群に比し著明な食

食能亢進の傾向を示した。実験 III では BCG+V-B<sub>12</sub>+E-AC 群の指数曲線は他の実験群, 対照群より高値であつた。(4) 総括: BCG 1.0 mg をマウスに静注, または BCG 1.0 mg を再接種し, 1 週後に E-AC 細胞  $10^5$  コを移植した群, あるいは BCG 1.0 mg 静注後 V-B<sub>12</sub> を皮下注射し, 1 週後に E-AC 細胞  $10^5$  コを移植した群に延命効果をみた。しかしてその効果は BCG+E-AC 群<BCG+V-B<sub>12</sub>+E-AC 群<BCG, 再接種+E-AC 群の順であつた。また延命の著明な群ほど, 網内系機能亢進が強い傾向にあつたが, これは網内系賦活が非特異的に腫瘍発育を阻止するためと考えられる。

193. 先天性嚢胞肺と肺結核の合併について 黒羽武・近藤敏(東北大抗研) 番坂茂美・佐伯亮典(東北大内科)

〔研究目標〕肺結核に続発する肺気腫は広く知られているが, 先天性の嚢胞肺と肺結核の合併も意外に多いものである。われわれは第 38 回総会で嚢胞肺と肺結核の合併例を報告したが, その後も経験例の収集に努めている。〔研究方法〕剖検肺の病理組織学的検索。〔研究成績〕症例 1: 64 才男, 昭和 28 年集検にて右肺上葉 S<sup>2</sup>の空洞が発見され, 35 年 3 月 3 日当研究所に入院し, 35 年 9 月 20 日鈴木外科で右上中葉切除を受け, 36 年 7 月 1 日退院した。切除肺の病理学的所見は, 右肺上葉の硬壁性空洞と肺気腫であつた。退院後も化学療法を継続したが, 喀痰中の結核菌が再び陽性化したので, 37 年 4 月 5 日再入院した。肺 X 線写真では右肺上野に浸潤性陰影を認め, 断層撮影では多房性空洞がみられる。抗結核剤の投与を行なつたが, かえつて陰影が増大したので肺病を疑い細胞診を行なつた結果, 異常細胞が発見された。39 年 10 月 1 日全身衰弱で死亡。なお患者の手指には著明な杵状指が認められた。剖検の結果は, 右肺下葉 S<sup>6</sup> 全域を占める硬化性多房空洞と両肺の著しい蜂窠肺様所見を認め, 組織学的検索により本例は典型的な細気管支性肺気腫に肺結核が合併したものであり, 喀痰中の異常細胞は各所に散在する上皮化生に由来したことが判明した。症例 2: 42 才男, 昭和 26 年 12 月両肺結核を発見されて某病院に入院し, 不規則な化学療法を受けていた。34 年 6 月 22 日当研究所に入院し, 両側胸成術の予定で 6 月 20 日および 7 月 14 日の 2 回にわたりまず左胸成術を受けた。その後肺性心の状態となり肺機能が不良となつたので化学療法に依存したが, 急性胃拡張のため 40 年 1 月 7 日死亡した。剖検の結果は右肺上葉に多房性空洞を認め, その周壁は軟らかく, 既存の気腫性嚢胞が感染したような印象がある。左肺上葉は気管支のみを残して板状に硬結し, 遺残病巣は認められない。爾余の肺実質は鬱血性浮腫を呈しているが, 組織学的に細気管支性肺気腫の特徴を示した。心臓の重量は 510g で, 左右両心室の厚さは 2cm。卵円孔が開存している。

爾余の臓器の鬱血所見はない。稀有な末期性の胃腸管麻痺は心肺機能を維持するために迷走神経の疲労性困憊が起こつたものと想像する。症例 3:35 才女、完全な内臓転錯症と僧帽弁狭窄症の病名で入院したが、気管支造影術後ショックを起こして急死した例。剖検肺は生前に予測されなかつた細気管支性肺気腫（右肺と左肺上葉）を示し、肺に感染像はない。〔総括〕異常経過を示した肺結核患者を剖検して、著しい囊胞肺の所見が基礎になつていた2例と、奇形性素因に合併した囊胞肺の1例を報告した。

#### 194. 小児肺結核症に及ぼす他疾患の影響について（第一報） 上島三郎（国立小児結核協同研究班）

〔研究目標〕小児結核に及ぼす他疾患の影響を臨床的に知る事。〔研究方法〕小児結核は少ないので、協同研究で全国立施設の小児結核を検討する。第一歩として、

各地における「杉」「ブタクサ」の存在とその花粉エキスに対する皮膚反応を調査し、陽性者の臨床例を陰性者のそれと比較した。〔研究結果〕杉、ブタクサの北限は北海道札幌で、ワッカナイにはない。本州では杉は地方に多く、ブタクサは大平洋面の都会周辺に多く日本海面に少ない。杉、ブタクサの皮膚反応は、その地方におけるこれら植物の存在と関係し、地方によつて異なり、1～20%程度である。皮膚反応陽性児の結核症が陰性者に比して、とくに悪いという印象は受けなかつた。〔総括〕小児肺結核症に対する花粉症の影響を知ろうとして、日本各地の国立療養所の小児に対し、杉、ブタクサ花粉エキスによる皮膚反応を検し、それら地域の杉、ブタクサの存在程度を調査した。反応とその植物の存在との間には一定の関係があるようである。しかし皮膚反応陽性者の結核症が悪いという印象は受けなかつた。（完）