

第 40 回 総 会 シ ン ポ ジ ア ム

I. 肺 外 結 核

座 長 堂 野 前 維 摩 郷  
 司 会 岩 崎 竜 郎

日本全体の肺外結核の頻度に関しては十分に信頼にた  
 る資料がないけれども、過去3回にわたって実施された  
 結核実態調査において、肺結核におけるごとく正確では  
 ないが、大体の傾向を知りうる資料が得られている。表  
 に示したように全結核の中で肺外結核の占める割合は次  
 第に減少し2%以下になっている。1962年の後半から  
 肺外結核も結核予防法による公費負担治療対象となり行  
 政的把握が可能になった。実態調査の成績より3倍ほど  
 多いがそれでも6%には達しない。頻度が少ないからと  
 いて、肺外結核の認識を深めることは結核病学会会員  
 にとって重要なことであり、髄膜炎、尿路結核および骨  
 関節結核をとりあげ、各専門家よりそれぞれの分野の進  
 歩状況の主報告と、それに対する予定追加発言者の発表  
 とをいただくこととした。

活動性肺結核および肺外結核の割合 (%)

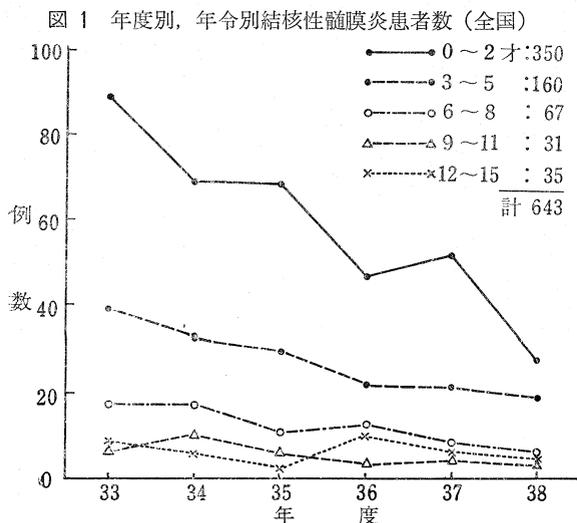
	結核実態調査			届出患者の 1/10抽出統計	
	1953	1958	1963	1962	1963
全 結 核	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
呼 吸 器 の 結 核	90.0	97.5	98.3	96.9	94.3
そ の 他 の 結 核	10.0	2.5	1.7	3.1	5.7
髄 膜 中 枢 神 經 系	0.2	0.0	—	0.1	0.2
腸 腹 膜 節 節 節	1.5	0.5	0.1	0.3	0.7
骨 関 節 節 節	4.5	1.2	1.1	1.5	1.4
皮	—	—	—	0.1	0.1
リ ン パ 節 節 節	1.8	0.5	0.2	0.3	1.8
性 尿 器 系 系 系	0.9	0.2	0.1	0.8	1.2
播 種 的 結 核 他	0.2	0.1	—	0.1	0.1
そ の 他	1.0	0.4	0.2	0.0	0.1

1. 小児の結核性髄膜炎および胸膜炎

東京都立清瀬小児病院 福 島 清

I. 結核性髄膜炎の遠隔予後

小児の結核性髄膜炎が近年著しく減っていることは誰  
 もが認めているが、これを裏づける正確な報告はいつ



て少ない。われわれ小児結核研究会の仲間では、わが国  
 における最近数年間の本症の動向などを知る目的で全国  
 88カ所の病院、療養所等の協力を得て、643名の症例を  
 得ることができた。図1はその年令別、年度別患者数を  
 示すものである。これによると昭33年と38年とでは  
 患者数にかなりの差があることに注目してよい。次に  
 年度別にその予後を見たのが表1である。これで見  
 ると38年は治癒の率が低くて後遺症の率が高いのに  
 気がつく。この理由についてははつきりしたことは言  
 いにくい。が、症例に重症者が多かつたのか、後遺症に  
 対する検査が精しくなつたのか、耐性菌等によるもの

表 1 年度別結核性髄膜炎の予後 (%)

予 後	昭和 33年	昭和 34年	昭和 35年	昭和 36年	昭和 37年	昭和 38年
(患者数)	159	138	111	90	89	61
治 癒	42.1%	36.8	45.1	44.5	33.8	30.0
死 亡	27.1	25.6	26.1	30.0	25.8	26.6
不 明	17.0	18.1	18.0	10.0	16.9	15.0
後 胎 症	13.8	19.7	10.8	15.5	23.5	28.4

表 2

清瀬小児病院退院者 (昭和 24~39 年)	
総 数	90
生 存 退	61
死 亡	29
生 存 退	61
来 院	17
アンケート	12
消息判明	12
不 明	20
他病院症例 (10 病院)	
来 院 者	22
アンケート	48
来院総数	39
アンケート	60
消息判明	12
	111

図 2 年度別入院患者数

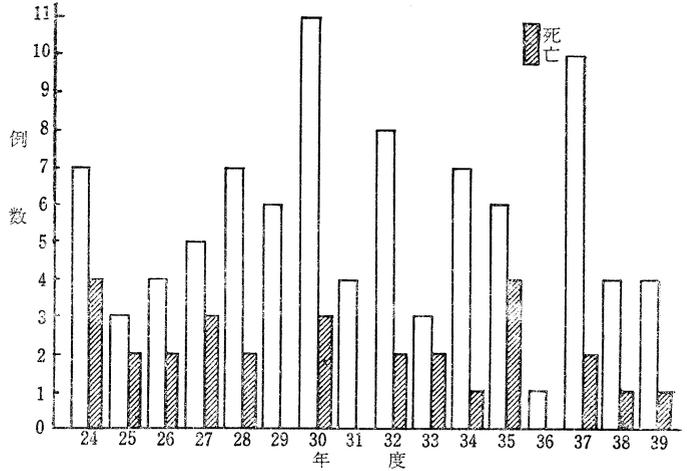


表 3 来院検査を受けたもの (1)

姓名	性	退院後 年数	発病 年令	性格 異常	知 覚	能 力	麻痺	痙攣	脳波 異常	頭蓋内 石灰	視力 障害	聴力 障害	胸部 X P	備 考
■	♀	12	0.2	—	●	—	—	+	—	—	—	—	HK	ろう学校
■	♀	4	0.6	—	●	—	—	+	—	—	—	—	OB	
■	♂	12	0.6	+	●	—	—	—	—	—	—	+	HK	1 Q70, 放浪癖
■	♂	5	0.6	—	●	—	—	+	+	—	—	—	HK	小学校
■	♂	9	0.8	—	●	—	—	+	+	—	—	—	HK	ろう学校
■	♂	5	0.8	—	●	+	+	+	—	—	—	—	OB	1 Q30
■	♂	8	0.7	—	●	—	—	—	+	—	+	—	HK	小学校
■	♂	6	0.9	—	●	+	—	—	+	—	—	—	HK	特殊学校, 歩障
■	♀	11	0.10	—	●	+	—	+	+	—	—	—	OB	児童学園
■	♀	9	0.10	±	●	—	—	±	—	—	—	±	HK	小学校, おちつきがない
■	♂	13	1.0	—	●	—	—	—	—	—	—	—	OB	ろう
■	♂	3	1.0	+	●	+	—	—	—	—	—	—	OB	白痴
■	♂	4	1.2	—	●	+	—	—	—	—	—	—	OB	盲, 白痴
■	♀	7	1.6	—	●	—	—	—	—	—	—	—	HK	視神経いしやく, ろう
■	♀	10	1.6	—	●	—	+	—	—	—	—	—	HK	視神経いしやく, 特殊学校
■	♀	7	2.0	—	●	—	+	—	+	—	—	—	HK	重症心身障害
■	♀	9	1.9	—	●	—	—	—	—	+	+	—	HK	視神経いしやく, 小学校
■	♂	1.5	2.8	—	●	—	—	—	—	—	—	—	L-HK	
■	♂	14	3.0	—	●	+	+	—	—	—	—	—	HK	ろう学校
■	♂	7	3.2	—	●	—	—	—	—	—	—	—	LK	中学校

表 4 来院検査を受けたもの (2)

姓名	性	退院後 年数	発病 年令	性格 異常	知 覚	能 力	麻痺	痙攣	脳波 異常	頭蓋内 石灰	視力 障害	聴力 障害	胸部 X P	備 考
■	♀	3	2.10	—	●	—	—	—	—	—	—	—	HK	
■	♂	9	3.7	—	●	—	—	+	—	—	—	—	HK	小学校
■	♂	13	3.9	—	●	+	+	+	+	—	—	—	HK	視神経いしやく, 養護学校
■	♀	5	3.8	+	●	—	+	+	+	—	±	±	LK	てんかん, 小学校
■	♂	10.5	4	—	●	—	—	—	+	—	—	—	L-HK	中学校
■	♂	11	4.10	—	●	—	—	—	+	—	—	—	HK	中学校
■	♀	8	4.6	○	●	—	—	—	—	+	—	+	OB	水泳部
■	♀	9	5.9	—	●	+	—	—	—	+	—	—	OB	ろう学校
■	♀	1.5	5.10	—	●	—	—	—	—	—	—	—	OB	小学校
■	♂	9	6.2	—	●	—	—	—	+	—	—	—	L-HK	高校
■	♀	4	6.6	—	●	—	—	—	—	+	—	+	HK	中学校
■	♂	1.5	6.6	—	●	—	—	—	—	—	—	—	OB	小学校
■	♀	12	7.0	—	●	—	—	—	—	—	—	—	HK	高校卒
■	♂	10	7.9	—	●	—	—	—	—	—	—	—	L-PK	高校
■	♂	10	9.0	—	●	—	—	—	—	—	—	+	HK	高校卒
■	♀	9	9.7	—	●	—	—	—	—	—	—	—	HK	高校
■	♂	9	10.7	—	●	—	—	+	—	—	—	+	HK	大学
■	♂	5	11.8	—	●	—	—	—	—	+	—	—	OB	社会人
■	♀	8	12.7	—	●	—	—	+	+	—	—	—	HK	短大卒

なのか、いずれにしても髄膜炎治療の困難さを物語るものであろう。次に都立清瀬小児病院に昭 24 年から 39 年にいたる 16 年間に入院した髄膜炎患児数は 90 名であるが、そのうち生存退院者 61、死亡 29 名である (表 2)。また年度別に入院患児数をみると図 2のごとくで、年間の入院患者が少ないので本院だけの症例からは髄膜炎患児の動向とか、致命率等を推測することは困難である。

髄膜炎の遠隔予後をしらべるためにはできるだけ多数例を対象にすることが望ましいわけであるが、種々の条件があつてその実現はなかなか困難のものである。私は他の 10 病院 (主として東京を中心としたもの) の小児科の協力を得るともかく 111 名の生存者についてその現況を知ることができた。111 名中来院によつて諸検査を比較的詳しく行ないえたもの 39 例、アンケートにより回答を得たもの 60 名、その他 12 である。表 3, 4 は来院者についての検査成績の一覧である (表中性格異常とは問診によつたもので、その多くは粗暴、強情、怒りつばい、おちつきがないなどである。視力障害欄の±とは自覚症状はないが視神経萎縮を認めたもの、聴障害欄の±とは自覚症はないが聴力検査により高音障害の認められたものである)。

Helsinki 大学の Höckert 教授らは 1949~54 年の 6 年間に 191 名の結核性髄膜炎患児を扱い、1959~62 年に生存者 103 名につき follow-up を行なつて、その成績を詳しく発表しているので私はこの成績とわれわれの

成績とを比べながら考察することにした。

1. 頭蓋内石灰化巣について

表 5 はわれわれの成績であるが、検査人員 38 のうち石灰化巣を認めたものは 14 であつた。38 中 11 名は発病

表5 頭蓋内石灰化

検査数	27
石灰化 (+)	13
" (-)	14
現在入院中の患児の石灰化検査数	11
(2名は入院後2年以内)	
石灰化 (+)	1
" (-)	10
合計	38
石灰化 (+)	14
" (-)	24

後約2年くらいで、そのうち1名に石灰巣を認めた。石灰巣は主として脳底部に認められたが少数例では大脳内と思われる部位にも認めた。その数も1コから多いものでは数コ以上集つているものもある。石灰巣は生理的にも松果腺等には認められることがあり、また種々の病的過程においてもみられることは成書等に記載されている。Kalk の多寡と後遺症との関係を見るに、一般に Kalk の多いほど後遺症をみる場合が多い。ことに著明な Kalk 沈着例では“てんかん”とか精薄児であつた。しかし一方には石灰巣があつてもなんらの異常を認めないものもある。

石灰巣からの髄膜炎再発を Lorber らは報告しているが、これらについても注意する必要がある。石灰巣と視力との関係についても、その解剖学的関係から興味もたれるのであるが、自験例では特記すべきことはなかつた。表3, 4のごとく視神経萎縮があるにもかかわらず、自覚症のないものが普通なので、髄膜炎の後遺症を検する場合には視力検査など詳しく行なうべきであろう。われわれの例では来院またはアンケートにより盲2名、斜視2名、視力障害を訴えるもの4名となつているが前記のごとく精査数が少ないのもつとも肝心な視神経萎縮がどのくらいあるものか知りえないが案外多いものではないかと推測される。

2. 脳波について

表6はその成績を示す。異常の内容は種々であるが generalized low voltage, slow  $\alpha$  というようなものが比較的多かつた。自験例では、異常者13名中10名は乳幼児期に発病したものである。また入院時の病状の重軽と脳波との間には特記すべきほどの関係は認められない。頭蓋内石灰巣と脳波との関係についても検査数が少ないので言及しにくいのが Höckert らの記載による石灰巣を有する脳波異常者と石灰巣のない異常者との比は 32% : 13% であつて Kalk のあるものに脳波異常が多く認められたという。副腎皮質ステロイドホルモンを使った例に脳波異常者が割合に多いとの説に対してはその理由はまだはつきりしない。

表6 脳波の所見

検査数	23	
異常	13	
正常	9	
Questionable record	1	
脳波異常と頭蓋内石灰		
脳波異常	頭蓋内石灰	
+	+	6
+	-	4
-	+	3
-	-	4

表7 聴力検査結果

聴力検査を受けたもの	34名
ろ う	6
難聴	1
高音障害	11
正常	16
アンケートまたは問診によるもの	51
ろ う	5
難聴	16
普通	30
総計	85
ろ う	11
難聴	17
高音障害	11
正常 (普通)	46

3. 聴障害について

SM の使用ことに髄注した場合に聴障害を来たしやすことは周知である。表7はその成績である。ここでいう難聴とは会話のうへでも障害のあることを意味するから、アンケート例からは高音障害者が相当数発見されるのであろう。発病時年齢と聴障害の有無との関係を見るにわれわれの例においては乳幼児期の発病者に圧倒的に多かつた。

4. Socioeconomic ともいふべき観点から自験例をみると重症の精神薄弱者11名、知能劣等のため殊殊学校(級)に入つているもの7名、ろう11名、精神病1名で普通の学校へは通つているが成績劣というもの5名となつている。そのほか、てんかん、性格異常者、聴・視力障害者、痙攣、麻痺等のあるものから脳波異常、頭蓋内石灰巣を認めるものまで加えるとまったく正常というものはなほだ少ない数となるであろう。しかし検査の結果1, 2の異常を認めても外見的にはなんら正常人と変りないものも少なくない。中には知能、体力ともに優れ学業成績優秀で大学、高校等に在学中のものもいる。表8, 9はわれわれの症例における発病時年齢、退院後経過年数、ならびに検査ないしアンケートにより得た痙攣、知能等の状態等を示す。

5. 胸部X線所見においては、その2/3に肺門ないし肺野に石灰巣を認めた。活動性病変の認められた例はなかつた。以上を要するに結核性髄膜炎の予後は今なお多

表 8 発病時年齢と退院後年数

発病時年齢	例数	退院後年数	例数
～ 1	23	1	3
～ 2	14	2	3
～ 3	15	3	5
～ 4	13	4	6
～ 5	7	5	5
～ 6	11	6	7
～ 7	13	7	10
～ 8	4	8	9
～ 9	1	9	15
～10	4	10	11
～11	4	11	7
～12	1	12	10
～13	5	13	4
～14	2	14	2

男 52 女 46

くの問題を提供している。患者は減少し罹患率は減つたといつてもいつたん発病すれば全治を期待することはな

図 3 年齢別胸膜炎患者数

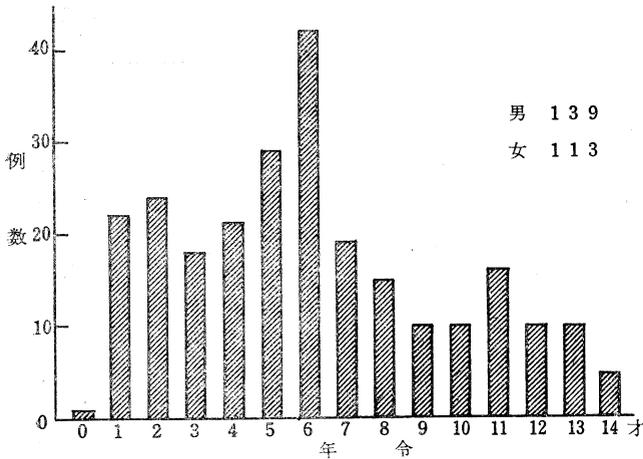


図 4 年度別胸膜炎患者数

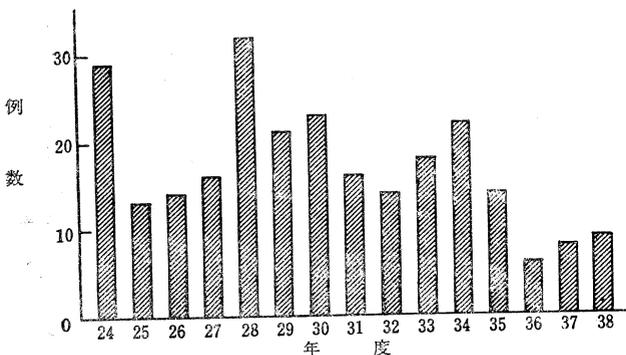


表 9 後 遺 症

痙 攣	麻 痺	知 能
11/98 名	26/98	優 普 劣
		5 70 23
		劣のうち白痴 11
退 院 後 死 亡 5		

お困難といえるので、本症の予防にはあらゆる努力をいたし早期発見早期治療に手ぬかりのないよう心掛くべきであろう。

II. 胸 膜 炎

昭和 24～38 年にわれわれの病院に入った胸膜炎の患児数ならびに年齢別、性別は図3のごとくである。また年度別患者数は図4の示すとおりである。

この 15 年間に結核の小児は約 2,500 名入っているから 10% 程度は胸膜炎が証明されたことになる。年齢別では図3のごとく 5～6 才ころにもつとも多く 1 才未満は 1 名だけであつた。年度別には 36 年ころから 10 名以下であるが、このころから結核患者数も以前に比しかなり減少している。小児の胸膜炎というと普通の肋骨胸膜炎のほか縦隔胸膜炎とか葉門胸膜炎とか、ともかく X 線ではじめて発見されるような胸膜炎が少なくない。また縦隔胸膜炎、葉間胸膜炎の診断も必ずしも容易ではない。たとえば乳幼児にしばしばみられる Segmental Lesion あるいは Atelectasis などといわれる初感染結核の特異な X 線像を示すものがあるが、その陰影は葉間胸膜炎と区別しがたいことは成書にも書いてある。わが国でも数年前までは右中下野のびまん性均等性陰影は葉間胸膜炎として診断されていた場合が多いのではないかと思う。縦隔胸膜炎にしても、胸腺あるいは気管側リンパ腺腫脹の場合等との鑑別はなかなか難しい。私は今回、病歴等から少しでも胸膜炎を合併していると思われる患者の X 線写真を全部見直してみた。その数はおよそ 600～700 名で、それらの写真の経過、断層像、側面像、気管支造影像等から確かに胸膜炎であるというものだけを取り上げた結果が 252 名である。部位別に見ると表10のごとくである。これらの胸膜炎は必ずしも単独でくるとは限らず 1 人の患者で 2 か所以上の胸膜炎を起こしたのや、右側にきて次に左側にも起こしたという例もみられた。蓄水については穿刺によつて液を証明しえたもののほか X 線像だけで診断したものも少なくない。入院時すでに蓄水像は判然としなくても、その直前の X 線像等から明らかに滲出液があると

表 10 胸膜炎の部位別例数

右	左	縦	両	葉間
139	92	24	20	94
	蓄		水	
	有		無	
	77		175	

表 11 胸膜炎の経過

陰影消失	176
癒着肥厚	
高  度	7
中  度	13
軽  度	44
胸廓変形	3
脊柱彎曲	0
外科的処置	1

思われるようなものに対しては蓄水(有)とした。その結果は(有)77である。小児の胸膜炎は大体初感染結核に関連しているものが多いことは年令別からみてもほぼ分かるが、ツ反応陽転時期、その他アナムネーゼ、X線像から判断して初感染結核に関連したもの218、二次結核に関連した胸膜炎34という数字となった。次に胸膜炎の陰影がどのくらいの期間で消失するものか、また胸膜炎後の癒着、肥厚、胸廓変形等の有無をみると表11

表 12 転 帰

軽快治癒	246
死 亡	2
不 変	4
数カ月以内にほとんど痕跡をのこす程度に治っている。	
胸膜炎のみで死亡したものはない。	

のごとくである。すなわち半数以上は発病後半年前後で陰影はほとんど消失する。外科的処置というのは小手掌大陰影がながく残った Abgekapselte pleuritis のため Decortication を行なったものである。このような大きな陰影を長く止めた症例が3例あった。次に転帰についてみると表12のとおりでほとんどが軽快治癒となつてゐる。胸膜炎の認められる場合その多くは肺門リンパ腺腫脹あるいは肺の病変があるので胸膜炎の予後も結局肺病変に左右される。いずれにせよ小児の胸膜炎は概して予後はよく早く治るものといえる。治療についても肺結核の治療ということになる。化学療法がはじめて行なわれた昭和24~25年ころは薬を用いずに在来の治療だけで治つた患児も少なくないが、昭和32~33以降は3者併用の行なわれている例が多い。副腎皮質ステロイドホルモン等の使用例はほんの数例にすぎないのでこれらのごとくは言及できない。

— 特 別 発 言 1 —

<結核性髄膜炎に関する>

信州大学 吉田 久

小児結核研究会で集計した、昭和33~38年における本邦各地の80施設で取り扱つた小児結核性髄膜炎643例を材料として、感染源、菌の耐性検査、治療成績の概要を述べた。

1) 感染源：対象の38.2%に明らかにした。これらの明らかにしたものの89.1%は家族内にあり、60.6%は両親のいずれかであった。すなわち家族内感染の依然として多いことがわかった。

2) 耐性検査：胃液または髄液から結核菌を証明しかつ耐性検査の行なわれていた47例(治療開始後の検査

例を含む)につき SM:10r, PAS:1r, INH:1r(各不完全耐性を含む)を基準としてみると、対象の約半数(48.9%)に耐性を認めた。primary resistance についてはさらに正確な再調査をしたいと考えているが、少なくとも20%以上に及ぶだろうとの印象を受けた。

3) 治療成績：本症の治療成績は上記年度により改善を認めず、全対象についてみると32.4%は死亡、18.5%は臨床上著明な後遺症を残し、これらの合計は50.9%となつた。この成績は本症の発症の予防に対してもさらに留意すべきことを示すと思われた。

— 特 別 発 言 2 —

<胸膜炎、腹膜炎に関する>

日本医科大学 村上 勝 美

～38年の集計中、胸膜炎、腹膜炎について追加発言する。

胸膜炎 348例は同期の髄膜炎 643例の約半数であり、年次別の発生は最近6年間は大体横ばい状態である。年令的には5才を山とし、2～9才に拡がっている。この傾向は戦後は同様のようである。予後については不明

除き死亡は2例で、二次肺結核症の併発は6例で戦前に比して予後は良くなった。

腹膜炎 29例は胸膜炎の約1/10で発生は著しく少なかったが、5才以下の乳幼児が50%を占めていたことは興味がある。なお汎発性、滲出性が多く、原発性と思われるものが約40%あつた点は注目される。

## 2. 尿 路 結 核

東 北 大 学 宍 戸 仙 太 郎

抗結核剤の登場と保健思想の普及により、肺結核の診断と治療は大きな変貌を遂げたといわれるが、尿路結核の場合にはいかなる変化を来したであろうか。その発生頻度、診断、治療等に関して、現在再検討を必要とする段階にあるといえる。

演者は過去5年間に東北大学泌尿器科学教室入院尿路結核患者 237名、迎光園社会保険病院入院尿路結核患者 100名を治療する機会を得たので、その経験を基礎として以上の諸点に対する見解を明らかにしたいと考える。

さらに演者は、腎外結核と尿路結核との関連性を調査するために、国立西多賀療養所入院肺結核、骨関節結核患者計 252名について尿路結核の合併率を調査したので、その成績について報告する。

### 1. 発生頻度

まず発生頻度についてみると、東北大学泌尿器科教室外来および入院患者数は次第に減少の傾向を示しているが、今後さらに減少するであろうということは予測できない。

次に発生年令についてみると、従来は20才代にもつとも多く発生するといわれていたが、今回の統計では30才代にもつとも多く、ついで40才代の順となつた。この成績から尿路結核においても発生年令が中、高齢者層に移りつつあるということが断言できる。

### 2. 診 断

尿路結核患者の診断は、尿中結核菌を証明することにより確定するのであるから、化学療法下の今日でも結核菌検出率が重要な問題であることに変わりはない。全対象 237例における染色または培養陽性率をみると49%となるが、このうち化学療法未施行 80例の陽性率は73%となり、化学療法施行例を含めた場合より高い成績を得た。後述するように、化学療法によつて尿管に狭窄を来たせば膀胱尿中の結核菌が陰性となつてもこれは仮性治癒にすぎず、腎病巢中の結核は陽性で、病変はますます進行している場合が少なくない。ゆえに診断を確定する前に不用意に SM 等の抗生物質を投与することは厳に慎

しまなければならない。

次に診断上重要なのは、腎盂線造影法であるが、237例の入院時における腎盂造影像も Lattimer の分類に従えば、高度病変を示す4群が49%、3群18%、2群23%、1群6%、正常例4%という成績が得られた。このように進行した病変群が大半を占めていることは、現在でも依然として尿路結核の早期発見が遅れていることを示しており、これが治療や予後の問題に影響を及ぼしている点を大いに反省しなければならない。

### 3. 治 療

#### a. SM の副作用

副作用が現われれば抗結核剤の使用を継続することができない。とくに SM の副作用は以前から問題になっており、主なものは、前庭機能と聴力の障害である。

この点に関して演者は76名を対象として次の調査を行なつた。まず SM 使用量と副作用発現時期の関係をみると、両者の間に明確な関係はなく、また副作用発現と使用期間との間にも明確な関係はなかつた。次に副作用発現と腎機能の関係をみると、PSP 試験、血中 NPN 測定で、腎機能が低下している症例ほど副作用の発生頻度が高いことが判明した。

#### b. 結核菌の耐性

183例の尿中および空洞中結核菌の SM, PAS, INH に対する耐性検査と薬剤使用期間との関係を検討したが、一定の関係を見出だすことができなかった。

#### c. 内科的療法の限界

尿路結核の治療に化学療法が不可欠なことはいうまでもないが、このさい、化学療法のみで内科的に治癒しうる病変程度とその治療期間が現在問題になつている。

演者は以上の患者について化学療法施行期間と臨床症状とくに尿所見の変化、化学療法施行後摘出した腎の空洞中の結核菌検出率、空洞内 <sup>131</sup>I-Hippuran 排泄率の測定、さらに抗結核剤の腎組織に及ぼす影響を検索して次の結論に達した。

1) 腎盂像に異常がなく、尿中結核菌陽性の症例は、化学療法のみで確実に治癒しうる期間は6ヵ月～1年程

度である。

2) 1腎杯群に限局した病巣は化学療法のみで治癒しうることが多く、この場合の期間は、6カ月～2年程度である。しかし患者の社会復帰を急ぐ場合には、外科的治療を必要とすることもある。

3) それ以上の病巣に対しては外科的治療を必要とすることが多い。

#### 4. 外科的療法

化学的療法のみで治癒しない症例には、外科的療法が行なわれることになる。演者が経験した手術は172例で、主なものは、腎摘出術106例、腎部分切除術15例、空洞切開術11例、尿管膀胱吻合術3例、Boari手術2例、回腸膀胱形成術3例となっている。

尿路結核の保存的手術療法として腎部分切除術と空洞切開術とがあり、前者はかつて盛んに行なわれたが、近年その適用にやや批判的な風潮がある。それは一方では腎部分切除術の適応と思われる症例が化学療法のみでも治癒する場合があることと、より侵襲の少ない空洞切開術が本法に匹敵する効果を示すことが判明したためである。空洞切開術は、1953年Stahlerにより発表された方法であるが、原法による効果は必ずしも好ましくない場合がある。演者はこれに改良を加えた空洞緊縮法を考案し良い結果を得ているので、この術式を紹介した。さらに尿管膀胱吻合術、Boari手術等も最近抗結核剤の利用により促進される尿管狭窄に対し、演者の好んで行なう方法であり、その治療効果についても述べた。抗結核剤の登場により最近萎縮膀胱症例が増加しているが、縮小した膀胱容量を増加させる回腸膀胱形成術として

Scheele手術、Tasker手術が適用されるが、演者はこれにも独自の術式を行なっている。

以上のように外科的療法の最近の傾向は、できるだけ腎組織を保存しようとする保存的手術の色彩が濃厚になったことであるといえるが、それにもかかわらず106例に対して腎摘出術を行なわざるをえなかつたのは、前述のように診断時すでに高度病変例が多かつたためである。

#### e. 尿路結核の予後

以上のような治療を行なつた尿路結核患者の予後を以前の報告に比較することは有意義と思われる。

演者は治療後1年以上経過した235例について調査した結果、全治70%、軽度の愁訴はあるが正常作業を営んでいるもの15%、自覚症状あり寝たり起きたり、ときに軽度の作業をしているもの4%、自覚症状強く臥床療養に努めているもの5%、死亡6%の成績を得た。これは化学療法以前の報告に比較して良好な成績であり、尿路結核の治療は着実な進歩を遂げたといえることができる。

#### 5. 腎外結核と尿路結核の合併率

最後に演者は最近における腎外結核と尿路結核との関連性を調べる目的で、肺結核137名、骨関節結核115名、計252名に対し尿検査、腎盂造影法を行ない、前者に4.5%、後者に25.0%の尿路結核合併率を発見した。このことより抗結核剤が盛んに使用されている現在でも、骨関節結核と尿路結核の合併率はほとんど低下していないことが判明した。

### — 特 別 発 言 3 —

#### < 尿路結核に関する >

#### 腎結核と肺その他の腎外結核との関係およびその抗結核療法による変貌について

信州大学 柿崎 勉

腎結核と他部位の結核との関係、およびその関係に対する戦後の抗結核化学療法の影響について若干追加したい。

#### 1. 腎結核頻度の減少と高年齢への移行

戦後腎結核が逐次減少し、その最多発年令層が高年齢に移行して来たことは穴戸教授の指摘されたごとくで、このような現象はすでに肺結核でも認められており、社会的環境の向上、結核予防対策の充実等によるとされているが、腎結核ではその病理発生点からみて、抗結核

療法の発達も重要な原因であると思われる。

腎結核では、いわゆる post-primary stage の血行性撒布により他臓器組織と同時に腎に感染が起こり、前臨床期と称する長い潜伏期の後に普通にみる臨床期の腎結核が発症するとされている。この長い潜伏期に他部位の結核に対して抗結核療法が行なわれた場合は、腎結核の発症は未然に抑えられる可能性があり、あるいはなんらかの影響が現われることが予想される。われわれの腎結核153例の調査では、既往に尿路外結核で抗結核療法を受けたものでは、膀胱症状で初発するものが減少

し、無症候性血尿や尿路外症状で発見されるものが増加していた。また膀胱病変も腎病変も軽症化の傾向を示すことが認められた。これらの点から、腎結核発症以前に抗結核療法を行えば腎結核の発症が抑えられ、したがって腎結核の発生頻度を減少させる可能性があると考えられる。

## 2. 結核時間表への抗結核療法の影響

Wallgren-Ustvedt (1946) の結核時間表にわれわれの症例が一致するか否かをみたところ、胸膜炎罹後平均 16.6 年、肺結核後 9.6 年、骨結核後 8.9 年で腎結核が発症しており、各部位結核発症の順序は結核時間表の概念とまったく一致し、例外をみなかった。腎結核を最終とするこの時間表に既往抗結核療法がどんな影響を与えたかを調査したところ、肺や骨の結核に抗結核療法を行えば恰も腎結核の発症が促進されるがごとき結果を得た。そこでこれら症例を詳細に検討したところ、肺結核や骨結核が発症したときは、腎病変もすでに相当進行していた特別の場合 (subklinische Phase の腎結核) が加わっているため、抗結核療法により腎結核の発症を未然に抑ええなかつたことを示すものと結論された。

## 3. いわゆる Subklinische Phase の腎結核

これは腎結核の診断決定までなんらの尿路症状もな

く、血尿も起こさないものことであるが、われわれの調査では腎結核発症以前に他部位の結核で抗結核療法を受けたものでは、それを受けなかつたものの 2 倍以上も Subklin. Ph. が多くなつてきた。これは抗結核療法で膀胱症状の発現は抑えられるが、腎病変は完全に抑圧できなかつた結果を示すものと考えられる。最近この type の増加の傾向が認められているが、既往抗結核療法がこの type を増加させる 1 因子であることを思わせる。

## 4. 腎結核と重症肺結核との相反性

従来重症肺結核には腎結核を合併することがはなはだ少なく、臨床期の腎結核には活動性肺病変を合併することは少ないことが知られていた。従来報告によると、肺結核に臨床期腎結核を合併する率は抗結核療法以前は 3~6% 程度であつたが、抗結核療法以後の東京療養所での 3,956 例の調査 (千葉, 柿崎 1957) では 0.63% という低率であつた。一方腎結核に軽症の活動性肺病変を合併する率は 23~26% で、重症肺病変はほとんどみられない。今回のわれわれの症例では軽症の活動性肺病変を認めたものは 2.6% のみであつた。このような低下が抗結核療法の影響と速断することは無論できないが、一つの要因となつている可能性はあろう。なおこの相反性の原因は不明であるが、結核病巣のアレルギーないし免疫の状態に関係があるものと想像されている。

## 3. 骨・関節結核に対する治療の展望. その変遷と最近の焦点について

大阪大学 水野祥太郎

脊椎結核に対して、ギブス床を用いる治療は、長い間、治療の本筋として知られてきた。ギブス床にもいろいろの型がみられたが、1940 年ころから以降は世界的風潮として頭から足先までの大型ギブス床と、これを用いるための特殊寝台が広く用いられていた。この治療は絶対安静を意味しており、安静・大気・栄養の全身療法であるほか、局所の安静化が期待されるものである。われわれは長い間、これによる治療に信頼をおき、自信をもつてきた。寝台は車つきで、戸外における fresh air therapy の実施を容易ならしめる。手術療法をつよく主張するところにおいても、その一方では、このような完全な古典的治療法が、その基本的な支えとなつているのである。

コルセットは、治癒期における補助用具であつて、これもまた、手術療法においても術後に補助的に用いられる。ただし、その設計が、原則どおりに行なわれていることを条件とする。わが国のいわゆるコルセット屋の製品は、ほとんど、この設計原則から外れていることを注意したい。

脊椎カリエスはしばしば大きい冷膿瘍をとめない、これにメスを加えることは「死に門をひらく」dem Tode eine Pforte öffnen として、固くいましめられてきた。これは「死を引入れる門」を意味したことばであるが、手術療法の確立とともに、このことばはいまや「死を追払う門」を意味すると考えられるにいたつたのである。

脊椎結核の病巣は単純なものではない。その病期も、多年にわたつて変遷し、さらに同一時期においても、病巣の一部において鎮静しているにかかわらず、他において種々の活動相を呈するものもあるなど、複雑である。また、その罹患の範囲の著しく広範にわたるものもある。

脊椎結核の手術にさいして、手術の時期に著しい制約のあるものや、病巣の状態・位置・拡がり・複雑さなどの特殊な場合のみに制限されるものは、適用範囲の狭い点で、好ましい方法とはいえない。また手術の危険や、再発の可能性を残すものも、選ばれるべきではないこと、もちろんである。

われわれは、1951 年から、椎弓根部を經由するいわゆる後方侵襲の方法を実施し、そのあらゆる可能性につ

いて、この手術法の限界をきわめるまで検討をしつづけ、手術例は15年間826例に達し、その有用さ、その容易さ、安全さなどについて、自信をもって申上げられる段階に達したかと思う。もちろん、これは化学療法の支持下に行なわれるのであつて、手術の直前から開始し、少なくとも6カ月間継続するのを原則としている。われわれの方法に対する縦来の非難は、あるいは後方侵襲の到達範囲の制限されていること、また視野の狭小さなどに関してであつた。しかし、これは後方侵襲手術法の何ものなるかを知らない机上の論議であつた事實は、この種の難点を克服してすすめられているのである。とくに、われわれの方法では、早期手術こそ脊椎カリエスを短期間に完全に治癒せしめるもつとも有利な方法なることを、明らかならしめた点にその特色があると申せるのである。これに反して、前方侵襲では、多少とも再発の危険にさらされるのみならず、鑑別診断の目的には、大げさにすぎるといふ非難が投げかけられるのである。

次に3症例について、とくに幼児における早期手術によつて、いかに高度の変形を予防しうるかを示し、さらに、手術を行なわない場合、1年半の間に高度の変形を招いた例を説明。早期手術は、このような不幸な変形と麻痺を未然に阻止するための唯一の方法であつて、以前のような姑息的保存療法をもつてしては、ただ偶然をたのむ以外には、これに対する術はなんらなかつたものである。

われわれは、後方経路の安全性と信頼性を重視し、つよくその利用さを主張するものであるが、同時に、また鎮静剤などに前方経路の有利な場合のあることも知っており、後方経路と組合わせて、あるいはまた、単独にこれを用いている(胸腔経路による手術の実例供覧)。しかしながら、前方経路は、後方経路とくらべると、手術の適用範囲は相当にきびしく制限されることを免れない。腰椎部の場合には、拡い癒着とか、血管の anatomical variation が大きい障害となり、胸椎の場合も、複雑な病巣の構造の場合には困難がある。前方経路による手術において世界的に知られている香港の Hodgson 教授の例においても、病巣の多くの取り残しが証明されている。

次に、脊椎を強固化する目的の手術についてふれる。このうち、後方の椎弓固定方式は、以前、カリエスの治療の主流とされたことがあつた。しかし、この種の手術のように病巣にふれないで、単に固定をはかるのならば、保存療法のギブス床、ないしコルセットとことなるところは少ない。現在では、病巣手術の補助療法として命脈を保つのみである。椎体病巣に対する手術のうち、bone chip すなわち骨の細小片を挿入した手術も長期追求の成績はよろしい。特殊な金属プレイトを用いる方法

も発達せしめたが、骨片の採取量を少なくし、固定の強固化をはかるうえに有用な方法である。

次の問題は冷膿瘍の処理であるが、これはカリエスの手術にあつて、もつとも重要な課題の一つである。これを完全に処理しない限り、椎体病巣への逆流によつて、再発ないし治癒障害を来たすのを免れない。この冷膿瘍はしばしば複雑な構造をもち、またしばしば二次感染があり、それ自体、治療上の困難の大きい場合がある。複雑な構造の冷膿瘍も、あますところなく処理しなければならない。肺病巣を、健康な肺もろともに切除するような手術法とは、おのずから異なつた手術法が、カリエスに対し求められる所以である。一代表的な症例では、前後十数回にわたつて、膿瘍の処理を行ない、その間10カ月の間に、入院時の45kgから69kgと、24kgの体重を増し、手術の度を重ねるごとに全身状態が改善されたものがあつた。冷膿瘍のうち、仙骨前方に位置するものの処理はもつとも困難な課題であつた。胸腔内の膿瘍と、椎体病巣と、両側の腸腰筋膿瘍の相交通しているものも困難な対象であつた。肥厚した内臓壁を削除して肺の再膨張を行なわしめ、ようやく閉鎖に成功するものもある。一見、小さい膿瘍であるが、胸椎の側面にうすく広く残存して、容易に閉鎖しなかつた例では、気管切開によつて陰圧の軽減をはかり、ようやく閉鎖に成功した。このように、冷膿瘍の処理には、あらゆる手段を講じてあたる必要がある。

次に脊椎カリエスの合併症の問題。種々の合併症の中には手術侵襲に対して好ましくないものもある。しかし、これをおそれていざに躊躇しては治療の機会を失し、そのためあるいはますます増悪するものもあり、または、生命の危険に迫られることさえ珍しくはない。尿瘻・腸瘻・気管支瘻など種々の合併症ある例の治療に成功している。活動性の肺結核の合併は、カリエスの手術にとつて決して好ましいものではない。しかし、肺結核を合併したものの数十例に対して手術を行なつて、ほとんどの例は良好な結果を得ている。

このようにしてわれわれがカリエスに対して手術を行なつた例数は、昭和35年までに605例、そののちは急にその数を減じて、現在826例となつている。しかも現在の患者は、多くの合併症をもち、多年にわたつて病臥してきたような困難な症例が多い。この点は、海外からの視察者がひとしく驚くところである。

術後は、病巣部からの創分泌物を管理し、さらに局所への薬剤注入を行なう。この瘻孔は数週間をもつて閉じるのを例とする。2カ月ないし6カ月間の入院を原則としているところもある。労働力の回復は、無理をさせない方針のもとに指導しているが、中には重労働についているものもある。

カリエスによる圧迫性脊髄炎、すなわち Pott's 麻痺

は、カリエス手術 826 例中 178 例, 22.1% である。

826 例のカリエス手術のうち死亡した 21 人についてみると、はじめには明らかな麻酔事故が数名あり、多年の間には無関係の疾患によつて死亡したもの 10 名をかぞえる。しかし手術そのものの結果といえるものは 6 例, 0.8% 以下にすぎない。そのうち、結核性髄膜炎がはじめから存在したものと、肺結核の 3 名は、もともと比較的禁忌例であり、これを除くと、手術のち髄膜炎を来たした 2 名のみが、真の手術死亡といふことができる。826 名に対して 0.2% である。比較的禁忌たる肺結核のうち、術後の心肺失調死は 1 例のみであつて、2 例は術後 1 年以上を経たからの死亡であり、しかもわれわれの経験の浅かつた 13~14 年前の事例である。

このように、脊椎カリエスに対してわれわれの開拓してきた手術方法は、危険が非常に少なく、しかも禁忌となる事項が少なく、広い適用範囲をもつものと申せるであらう。

次に、関節結核に問題を転じたい。関節結核の古典的治療方針は、関節を癒着せしめるように治療するという事に尽きる。したがつて、十分な癒着、しかも骨性癒着をはやく起こさせる治療法がよいとされた。

股関節結核においては、広範かつ高度の破壊あるものに対しては、われわれも、病巣の完全な排除と、骨性癒合を目的として手術を行なつてゐる。しかし破壊の少ない早期のものに対しては、まったく異なつた新しい方針が採られる(幼児の股結核において骨膿瘍をすでに形成したものに手術を行なつて好成績を得た 10 年以上の追求例 2 例を説明)。股関節結核に対しても、整形外科の中には、いまなお、早期手術は禁忌であると考えている人があるが、脊椎カリエスと同じく、股関節結核においても、早期手術こそ、破壊を最小に止め、機能回復を確保する唯一の道である。早期の股関節結核に対するわれわれの手術方法は、前後 2 方向よりする複合侵襲法である。この方法に到達して以来、手術成績は著しく向上した。

一方膝関節における成績は、股関節ほどに良好ではない。しかし早期手術によつて、著しくよい結果を得た 11 年追究例、2 年半の追究例を説示する。股関節と同じく膝関節結核に対しても、早期診断と早期手術によつて、新しい道の開かれたことの重要さは、つよく強調されてよい。

## — 特 別 発 言 4 —

### <骨、関節結核に関する>

国立村山療養所 久 保 義 信

#### I. 脊椎カリエスについて

私は私なりにこれまで行なつてきた脊椎カリエスに対する手術療法についての考え方を述べる。

手術療法の内容については昭和 27 年 6 月から 39 年 12 月までに行なつた合計 792 例の結果であるが、このうち脊椎固定術のみのものは 546 例、清掃術のみ、あるいは清掃術に固定術を併用したものは 256 例になる。

年度別にみると昭和 36 年までは総体的に固定術のみによる手術が多くなつてゐるが、37 年度以降は逆に清掃術のほうが多くなつており、39 年にいたつてはその比がおおむね 4:6 の比になつてゐる。

かかる点からみれば、確かに水野教授のいわれるとおりに、椎体清掃術(削開術)によつて速やかに椎体病巣がよりよい治癒状態に導かれた結果を物語つてゐる。

しかしながら、私は肺結核の治療の歴史の中から、虚脱療法(胸廓成形術)の意義および真価は、脊椎カリエスの治療にも十分応用できることで、病型に応じては将来とも化学療法の力を基盤として脊椎固定術の適応もなお大きく取り上げていつてよいものと考えてゐる。

そこでわれわれは 3~4 年以前から、このような考え方で、国立療養所カリエス共同研究班において種々検討を続けた結果、非観血的療法でよいもの、脊椎固定術のみでよいもの、椎体清掃術をやるべきものなどの適応制定の物指しとなる病型分類型式を見つけ出そうとして、レ線上の主たる所見を分類して、病巣性状に関しては屍体解剖例のレ線所見と巨大切片病理標本とを対比して、病理組織像のあらましを予知・想定して記号型式で表現し、個々の症例を検討し、病像区分による基本型にあてはめて見て、I、II 型程度のもの、および III 型の一部は化学療法とコルセットによつて比較的速やかに治癒せしめうるものとし、III 型から IV 型への移行期で、固定術か清掃術の適応を定めていくようにしつつある。

このように考えてくると、肺結核と同じように、ある程度まで化学療法のもとに病巣の進展状態をよく見届けてから病巣の広さ、破壊の程度などに応じて手術適応を定めていくことが肝要ではなからうかと思う。

その半面、病巣の広いもの、あるいは難治性瘻孔を有するような重症のカリエスの中には、従来の椎体削開術の侵襲方法のみでは不十分である症例もあり、その限界

もあるように思われるので、さらに広範な手術野を得るために、胸椎においては開胸後前方侵入路を選び、胸腰椎～上部腰椎には側胸部より腹部前方斜切開に及ぶ侵入路で病巣の完全摘出を徹底的に推進しなければならない余地が大いに残されているものと考ええる。

われわれはこの方面の検討も十分に努力していかなければならないと考えている。

## II. 関節結核について

関節結核については国立療養所カリエス共同研究班(12施設)の統計調査を1例にとつてみても、合計319例、322関節の手術術式内容ははなはだ多種多様にわた

り、関節固定術、関節形成術、骨切切術、関節切除術、骨移植術などが主としてあげられる。

結果からみると、関節の運動性にとらわれて、下肢においては歩行力、上肢においては挙上力を低下削減せしめる傾向が見逃せない。

要は年齢、性別、職業などを十分に加味して、病巣の広さ、荒廃度、肢位、筋力、癥痕、拘縮などの諸条件に応じて、個々の症例に対する手術適応の定め方をさらに深く掘り下げていくとともに、術後の機能対策におけるリハビリテーションの確立が強く望まれる。

以上、関節結核も含めてカリエスの手術療法に対する私見を述べさせていただいて発言とした。

## 第 40 回 総 会 シ ン ポ ジ ア ム

## II. 重 症 難 治 肺 結 核

座 長 日 比 野 進  
司 会 北 本 治

「結核は治る」という考えが過大となり、結核に対する関心はうすれすぎている傾向が、ややもすれば認められる。しかし「結核は治る」というには、まだ尚早の状態であり、先年、われわれが行なつた調査では、東京および近県のいくつかの療養施設における学研分類の難治肺結核は 18.8% から 51.2%, 平均 35.6%, すなわち約 1/3 に及んでいる。

これを全国にもし推しひろげてみるならば、全国の結核病床をかりに 20 万としても 6~7 万ということにな

る。

これら、難治肺結核の問題の解決に資するにはいろいろの角度があるが、今回は、まずその病態を詳細に把握するという意味で、肺機能、心機能、合併症等の面を掘り下げて貰い、それに治療面の近年の成績を述べていただくこととした。なお、療研外科療法部会の難治肺結核の難治因子に関する成績については、岡道治療研委員長ほか関係者のご了承を得て、塩沢博士より述べていただくこととなっている。関係者に厚くお礼申し上げたい。

## 1. 重症難治肺結核における肺機能障害. とくに機能的分布異常を中心にして

東北大学中村内科 大久保隆男

## 1. 緒 言

i) 重症難治肺結核における肺機能障害に関しては、近年にいたり拘束性障害とその部の血管床の減少以外に閉塞性障害、ガス分布障害、拡散障害等さまざまな病態の存在することが諸家によりいわれており、肺気腫、肺線維症等とその病態のうえで密接に関連する。

ii) 肺の局所的疾患としての肺結核が、重症難治化に伴い慢性肺疾患としての様相を加えてくる。その進展過程ならびに拡がり方は分布様式が本疾患における機能障害の特異性を生ずる大きな原因と考えられる。

著者はこれら 2 点に関し検討を加え、あわせて同様な観点より重症難治肺結核における外科手術の影響についても述べる。

## 2. 検査対象ならびに方法

対象：東北大学中村内科ならびに国立宮城療養所入院の重症難治肺結核 135 例で、外科的処置を加えないもの 91 例、外科的処置を行なつたもの 44 例である。前者については 3 章 A, B において、後者は 3 章 C で論ずる。

検査内容：全例にスパイログラフィー、肺気量測定、 $4N_2$  の測定、 $D_{CO}$  測定ならびに換気力学的検査を、さらに一部に運動負荷試験、血液ガス分析、He クリアランス、 $Kr^{85}$  クリアランス、 $N_2$ 、 $CO_2$  呼出曲線の分析を

行なつた。なお、本疾患の基準は学研一難治肺結核分類に従つた。以下 I, II, III 型というのは本分類である。

## 3. 成績ならびに考案

## A. 換気機能

% 肺活量は全例の 76.5% に減少を認め、全肺気量、静肺コンプライアンスも多数に減少を認め、これらの中には肺自体の硬化が示唆されるものが含まれている。また残気率は全症例の 45.0% に増加を示すのみであつた。

1 秒率 70% 以下の減少例は 76.4% で閉塞性、拘束性両障害の混在が指摘される。粘性抵抗増加するものは 80.6%, % MMF 50% 以下のもの 86.7% を占め、また 1 秒率中等度減少例の半数が MMF 高度減少例であることから重症難治肺結核における閉塞性障害の検出には MMF が 1 秒率に勝るという従来よりのわれわれの見解を再確認した。また、われわれの V-4 V 図より重症難治肺結核における閉塞性障害が単に肺気量の減少によるものより、気道の閉塞性病変を有し肺気腫に近いものまで存し、3 型に分類しうることが知られた。

力学的時定数分布に密接に関連するスパイログラムの分布函数の形は、肺結核の特異性を表わし慢性肺疾患とはその様相を著しく異にする。すなわち健康者の分布函数の扁平化、時定数の長い部分が暫時増加する時定数

延長型, 短い部分の突出してくる時定数短縮型がみられ, さらに両者の混合型, 肺気腫への進展型もみられるが進展の様式は瀰漫性肺気腫とは著しく異なる。すなわち 32 例中瀰漫性肺気腫に類似するもの 9%, 慢性気管支炎型 19% に対し時定数延長型 72% (肺気腫進展型 12.5%), 時定数短縮型 (前出諸型と重複するものを含む) 47% である。換気力学的に測定した時定数の分布函数においても同様の平低化, 両側への拡り等が観察され特異性がみられた。

### B. ガス交換機能

拡散能力は, %  $D_{CO}$  によれば全症例の 70.7% に減少しことにⅢ型においては 93.0% に達する。%  $D_{CO}$  は % 肺活量, % 1 秒量等の拡散面積を表わす指数よりも静肺コンプライアンスに平行することより肺気量減少のほか肺硬化の因子の関与が示唆される。

$\Delta N_2$  は 96.7% の症例に増加をみ, とくにⅢ型では著しい増加を示すものが多い。

動脈血酸素分圧は, Ⅲ型ではすべて 80 mmHg 以下と低値を示している。換気障害, 拡散障害等への関連の薄いことは換気血流関係の影響の大きいことを想像させる。

この点を明確にするため He, Kr<sup>85</sup> のクリアランス曲線よりクリアランス時定数に関して肺気量, 換気, 血流の分布函数を求め, さらにこれから換気血流比を求めて検討した。N<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> の単一呼吸法における時間遅れの分布函数に関してはほぼ同様の結果を得たので割愛する。本症においては肺気量分布が正常に近い例においても, しばしば時定数の長い部の血流が比較的増加している

## 2. 重症肺結核の心電図

近年化学療法の進歩によって肺結核の予後は著しく好転したが, 重症肺結核では肺性心で死亡するものが増加している。したがって重症肺結核の心電図においては, 右室肥大負荷所見の有無を判定することが, 治療ならびに予後判定上重要である。しかし心電図による右室肥大判定基準にはなおいろいろの問題があり, ことに重症肺結核では心臓の偏位を伴うことが多く, これが右室肥大所見に影響を与え, いつそう混乱を招いていると考えられる。これらの点を明らかにする目的で本研究を行なった。

### 研究方法および対象

昭和 33 年 4 月以降昭和 39 年 12 月までの間に村松晴嵐荘で心電図検査を受けた重症肺結核 507 例について, 心電図と臨床所見との関係を分析し, 死亡例につい

ものが認められ, さらに変化の強い例では正常な部分の肺気量が少なくその部の換気量の比較的減少を来たしやうい。さらにこの関係を換気血流比の分布より観察すると, 肺気量分布の正常に近いものにおいては  $\dot{V}/\dot{Q}$  の分布は左右ほぼ対象の山型をなすがその頂点は正常よりやや  $\dot{V}/\dot{Q}$  の少ない方向にずれる。これに対して変化の強い例の分布様式は肺気腫のそれに類似する。

### C. 手術の影響

本症における一側全摘ならびに両側胸成術の影響を検討した。要点のみを列記する。

1) 力学的定数の分布函数は, 全摘群では健康者の形に, 両側胸成群では本症合併肺気腫の形に近い。2) 中村内科基準による合併肺気腫の出現頻度は両側胸成群 43.0%, 全摘群 6.5% で, 未処置Ⅲ型の 27% に対し極端な差が認められる。3) 両側胸成術は肺機能障害の少ない例では機能的侵襲が大きく, 障害高度な場合はそれを助長することが少ない。

## 4. 結 語

1. 本症における肺機能障害は拘束性障害のほか閉塞性, ガス分布, 拡散, 換気血流関係等すべての障害が起こりえ, それぞれが重要な意義を有する。

2. それらの障害度はさまざまであり, ことにその分布様式は局所性肺疾患よりの進展を反映して慢性瀰漫性肺疾患とは著しく異なる。

3. 本症における機能障害の特異性はその分布様式によるものと考えられ, さらにさまざまな機能障害の合併がその様相を複雑にしている。

国立療養所村松晴嵐荘 岩崎三生

ては剖検所見との対比を行なった。

### 成 績

異常心電図を示したものは 145 例 28.6% である。右室肥大は 48 例 9.5%, 肺性 P 29 例, 不完全右脚ブロック 38 例, ST-T 低下 52 例である。これらの異常所見について臨床成績との関係を分析した。

[1] 心偏位の心電図に及ぼす影響について

胸部レ線写真による心臓の偏位の程度によつて 5 群に分ち, 心電図所見の分布をみると, (1) 90° 以上の右軸偏位の頻度は右偏 (+) 群に最小で, 心左方偏位に従つて増大し, 左偏 (++) 群では半数が右軸偏位を示した。(2) 縦軸のまわりの回転をみると, 右偏群では反時計回転を示すものが多く, 左方偏位とともに時計回転の傾向が増大する。(3) 以上の結果右室肥大所見も心偏位

の影響を受ける。すなわち WHO の右室肥大判定基準で、 $S_1, R/Sv_5 \leq 1$ , 不完全右脚ブロックの項目は左偏位群に多くみられ、したがって右室肥大の頻度は右偏(+)群で 2.3%, 偏位(-)群 5.5%, 左偏(+)群 5.6%, 左偏(++)群 16.4% となり、左偏(++)群に明らかに多い。Sokolow の項目についても  $Rv_1 \geq 7$  を除き、一般に左偏群に肥大所見が多くみられ、左偏(++)群の右室肥大は 14.5% となつた。これら右室肥大を各群別に %VC との関係でみると、偏位(-)群、左偏(+)群の右室肥大は %VC 60 以下に出現し、%VC の減少とともに出現頻度の増大を認めるが、左偏(++)群ではこの関係は認められず、偽陽性の可能性を示した。

#### [2] 学研難治分類と心電図異常

異常所見は %VC の少ない群すなわち b 型に多くみられ、ことに NIII b 群では右室肥大、肺性 P, 不完全右脚ブロック, ST-T 低下, いずれももつとも高率にみられた。

#### [3] %VC と心電図異常

偏位(-)群について右室肥大の頻度をみると、%VC 60 で 2.7%, %VC 50 で 7.9%, %VC 40 で 6.0%, %VC 30 で 12.5% と増加し、%VC 30 未満では 29.2% に達した。肺性 P, 不完全右脚ブロックも %VC 60 以下にみられる。

[4] 肺動脈圧と心電図所見との間には相関性を認めなかつた。

[5] 44 例について剖検所見との対比を行なつた。剖検上右室肥大を認めたのは 17 例である。このうち心

電図で WHO の基準に該当したものは 11 例, Sokolow の 4 項目以上に該当したのは 10 例で、肥大所見を示さなかつたのは心右方偏位を伴っていた 4 例, 左室肥大を合併していた 1 例である。したがって心臓の右方偏位例では心電図上偽陰性を示すものがある。また心電図上右室肥大所見を呈したものの約 80% に剖検上の肥大を認めた。

[6] 肺性 P は 29 例 5.7% に出現し、%VC 60 以下の症例にみられたが、病型別には胸成例に多くみられ、両側胸成に 33.3%, 右側胸成に 15.2% と高率であつた。

[7] 右室肥大所見について; 剖検上右室肥大を有した症例および低肺活量群に多く出現した所見, ならびに臨床経過中心電図で悪化と認められる所見を総合すると、右室肥大判定上有用な所見としては、 $qRv_1$ , 右軸偏位  $110^\circ$  以上または  $S_1, R/Sv_5 \leq 1, V_1$  の i. d.  $\geq 0.04''$  等である。

## 結 語

重症肺結核の心電図において右室肥大を判定するさいには心偏位による影響を考慮しなければならない。一般に心右偏によつて偽陰性に、心左偏によつて偽陽性を生ずる可能性がある。右室肥大は %VC の減少とともに増加し、%VC 30 未満になると 29.2% の高率となつた。右室肥大判定の心電図所見としては WHO の項目が剖検肥大例、%VC 減少例に多く出現し、判定上重要と考えられる。

### 3. 重症難治肺結核と心音図. とくに心音図所見の診断学的意義に関して

東京大学伝染病研究所 小 村 宏 行

第 38 回の本学会において、北本教授は難治肺結核の運命を各段階に分類し、第 III 段階ともいふべき重症肺結核の少なからざることを指摘している。

このような広範囲重症難治肺結核に対し、その心肺機能診断を的確に握り、いわゆる肺性心への進展を阻止することは原病の積極的治療法の樹立とともに重要なことであると考ええる。

一方肺結核臨床面、ことに重症肺結核において、われわれは心電図上異常所見、細長化した心陰等を見るほか、聴診上亢進した肺動脈 II 音等に接する機会が多い。

このような心電図ならびに心陰影の態度、および聴診所見は肺結核臨床面でどのような意義をもつか、また心機能診断上、とくに重症度判定にどの程度の比重を有するか、明らかでない場合が少なくない。

ことに肺結核症の心音所見に関して、先人諸家の貴重

な研究により大略の方向は指針されたといえ、心機能診断面としての意義はいまなお不明な点が少なくない。

このような観点から、まず重症肺結核における心電図所見ならびにレ線上心陰影について分析し、この結果に基づいて、心音所見の病的意義を追求し、肺結核病態との関連を求めるとともに、診断学的価値の評価をも目的として本研究を行なつた。

#### 研究方法と研究結果

概要: まず肺結核症、ことに重症肺結核における心負荷の程度を心電図学上点数評価し(予後系数値と呼ぶ)、この数値をもつて肺結核症における心機能の評価を試みた。

ついで、肺結核症におけるレ線上心陰影を計測し、これより Cardio Thoracic Rate (C. T. R.) を算出し心機

能面としての意義を追求した。

さらにこれらの成績から予後係数値, 病的値, および C. T. R. 異常値を決定し, 今回はこれらの値と肺結核症における心音所見との関連を求め, 心音図上の病的意義を追求し, 重症難治肺結核との関連を検討した。

以下, 個々に研究方法の要点を述べるとともに, 得られた成績を総括する。

### I. 心電図所見からみた肺結核症の分析

まず広範囲肺結核症例 1, 418 例について心電図諸因子を分析し, 重症例に高頻度に出現した因子を選出した。

ついでこれらの心電図諸因子が, それぞれ病状の予後に関してどの程度の意義を有するかを知る目的で, 背景因子がほぼ一致する重症肺結核の死亡群と生存群の心電図について各因子の出現頻度を比較し, 各因子間に重症肺結核に起因する心機能異常を表現する序列を観察した。

さらに各因子ごとに両群における出現頻度の比を求め, この比の値をもつてそれぞれの心電図因子を点数評価し, これをもとにして各症例に出現した心電図因子に該当点数として与え, その合計したものをその症例の「肺結核心電図上の予後係数値」として心電図上から, 肺結核症における心機能異常面の点数評価を試みた。

その結果, 本係数値は死亡例で経過とともに高くなり, かつ高い値を示す例(予後係数値 10.0 以上)では早期死亡例が多いことを示した。さらに本係数値は臨床病状ならびに経過・予後より, 値 5.0 以上を病的値, 4.9~3.1 を疑惑値, 3.0 以下を正常値と判定するのが適当であるとの結果を得た。

### II. 心陰影からみた肺結核症の分析

肺結核入院患者 1, 244 例を対象とし, 撮影距離 2m の平面フィルムにて Moritz 法により心陰影を計測し, C. T. R. を算出して肺結核症および上述の心電図因子との関連について検討した。

その結果, 心陰影計測可能な重症肺結核では C. T. R. 減少例 (C. T. R. 39 以下) が多く (C. T. R. 39 以下の症例は 39% V. C. 以下の学研 C. F 型中 79%), かつ C. T. R. 39 以下の症例では心電図病的因子出現頻度が高まり, 上述の予後係数値において高値を示す症例が増加し (44.3%), さらに臨床的に予後不良例が多いとの知見を得た。

このことから重症肺結核の場合, C. T. R. 39 以下は一応異常値としてスクリーニングできるとの結論を得た。

以上予後係数値 5.0 以上を病的値, C. T. R. 39 以下を異常値として, これらの2方面より, 心音図所見の分析を行なった。

### III. 心音図よりみた肺結核症の分析

#### 1) 対象症例

今回の重症難治肺結核とは学研難治分類による NIIb・NIIIb の中 39% V. C. 以下の症例を指すことにする。さらにこれに対する対照群は 80% V. C. 以上の肺結核症例とした。

以上の2群について, 年齢構成をできるだけ一致させた 25 才より 45 才までの症例のおおの 100 例ずつを選出した。

#### 2) 研究方法

対象症例に対し安静時心音図記録を行なった。聴取部位としては心尖部・肺動脈域・大動脈域・胸骨下端部を選び, さらに聴診法にて各域の最強点を決定した。

心音記録はマイクロフォンを懸垂固定し, フクダ phonica 61 型 (AD-2N) の心音計を用い, 毎秒 50 mm, 100 mm の速度で呼気時および吸気時両相について行なった。

#### 3) 研究成績

##### i) 肺動脈域・大動脈域 II 音振幅比

聴診所見の肺動脈域 II 音の亢進という概念に基づいて, 大動脈域 (Ao) に対する肺動脈域 (Po) の II 音振幅比を比較した。

その結果, 重症難治群では, とくに高音域において II 音振幅比 (Po/Ao) が大きくなり, かりにこの比が 2.0 以上になる例は, 重症難治群 41 例 (41%), 対照群 2 例 (2%) と著明な差を示した。

すなわち重症肺結核における II 音の亢進とは高音領域の増幅が著明であり, II 音が高調化することにその意義があると考ええる。

反面この比は大動脈域 (Ao) 振幅の減少により, 相対的に大きくなる可能性がないわけではない。そこで  $Po/Ao > 1$  の中から  $Ao/Sp$  (心尖部) がかりに 1.9 より小さいという条件を仮設し, この群を取り除き, 残る群 (A 群) の出現頻度をみると, 対照群では 13 例 (13%), 重症群で 59 例 (59%) となる。

さらに重症群中の A 群の出現は, 予後係数値 5.0 以上で 69%, 4.9 以下で 33% となる。

このことから肺動脈域高音部振幅の増幅という所見は, 重症難治群中でもとくに心電図上右心負荷を表現した症例に多く出現し, 重症群における本所見は心機能異常の一つの指標になることが多いと考える。

##### ii) 肺動脈域における収縮期性雑音

本所見の一般的頻度はおのおの 80~90% と両群における差異は認めない。

そこで雑音条件をその最大振幅が I 音の 1/2 以上, 持続時間が収縮期の 1/2 以上という条件を規定すると, その頻度は重症群 62%, 対照群 6% と著明な差を示した。

さらに重症群において予後係数値 5.0 以上では 70%, 5.0 以下では 37% にそれぞれ本雑音陽性例を認めた。

本所見の病巣部位別出現頻度をみると、重症群において左肺主病巣例 74.3%，両側性 62%，右肺主病巣例 25% であつた。

これを非難治肺結核 333 例についてみると左肺病巣例 11.9%，右肺病巣例 1.4% と左側病巣例の出現頻度が高い。

このことから肺動脈域における収縮期性雑音は重症群に多く出現し、心電図上右心負荷所見とも相関するが、心外性因子として病巣部位の影響をも考慮に入れるべきであると考えられる。

### iii) 肺動脈域 II 音分裂

今回は呼気時・高音領域に認めたものを陽性とした。重症難治群で 66%，対照群で 14% にこれを認めた。

重症難治群中の陽性例・陰性例別に予後係数値との関係をみると、有意な差は得られなかつた。

さらに本所見陽性例について高音領域における前棘を II A，後棘を II p とし II p/II A 比についてみると、対照群では全例が 0.8 以下であるのに反し、重症難治群では全例がそれ以上でありしかも予後係数値が高い症例ほどこの比が高くなる傾向を示した。

この成績から分裂所見は、その出現頻度もさることながら、II p/II A 比にいつその意義があり、この比が少なくとも 1 より大きいということは重症難治肺結核における心機能異常を忠実に反映する指標であると考えられる。

### iv) 心房性奔馬調

重症難治群においてのみ 16 例 (16%) にこれをみた。全例が予後係数値 5.0 以上でかつ、大半が C. T. R. 減少例であり、いわゆる高位の病的坐に位置することを示

した。

この成績から、本所見はかなり重篤化した症例に特異的に出現する所見であると結論してよいと考える。

### v) その他の所見

胸骨下端部における収縮期性雑音 (33%)，肺動脈域拡張期性雑音 (3%)，胸骨下端部における II 音分裂 (49%) 等重症難治群にこれらの所見をみたが、その基礎病態の解明が難しく、今日はただその頻度をあげるだけに止めておく。

### vi) 心音所見と予後

重症難治群中 1 年後の予後の判明した 30 例について死亡群と生存群に分けて今日の 4 つの所見について観察した。

Po/Ao 比・収縮期雑音等は両群の間の頻度にそれほど差はみられなかつたが、II p/II A > 1 の所見は測定しえた中で死亡群 100%，生存群 38% と顕著な差をみた。さらに奔馬調は死亡群 60%，生存群 0 であり、換言すれば奔馬調陽性例全例が死亡群であつた。

以上のことから、今日あげた 4 つの所見は重症難治肺結核の心機能診断面において、病的意義を有し、かつ十分活用しうる所見であり、就中、II p/II A 比の増大、奔馬調等はさらに高い次元の重症化への一つの指標であると考えられる。

症例の提供を受けた、東京都立府中病院、静岡県立富士見病院、埼玉県立小原療養所、桜町病院、横浜船員保険病院の諸氏に感謝するとともに、ご指導を賜つた北本治教授を始め本教室諸兄に深謝します。

## 4. 肺結核の重症難治化要因としてのインフルエンザと糖尿病

東京都立府中病院 香川 修 事

肺結核の重症化要因のうちインフルエンザと糖尿病を取り上げ、われわれの成績を中心に検討をすすめた。

### I. インフルエンザと肺結核

肺結核の発病・再発の誘因として「カゼ様疾患」の役割をしらべることはかなり難しい。それはウイルス学的診断が簡単でないため、したがって集団発生のもを取扱うこととなる。昭和 39 年 9 月 2 病棟に 17 名の「カゼ」が起こつたが、肺結核への影響はないようであつた。数が少ないので結論は出ないけれども、昭和 40 年 2 月インフルエンザ A<sub>2</sub> の小流行 6 名中 1 名シェーブ、2 名排菌陽性化という成績に比較して、「カゼ」の肺結核への影響力は小さいと考えられよう。「カゼ」患者の出たところはインフルエンザのない時期で、また、その含嗽液を猿腎組織培養したが細胞病原性陰性で、ウイ

ルス確定はできなかつた。

インフルエンザの流行は昭和 32 年 A<sub>2</sub> 261 名、昭和 36 年 B 31 名、昭和 37 年 A<sub>2</sub> 104 名、昭和 40 年 A<sub>2</sub> 6 名 (いずれもウイルス学的に確定) 合計 402 名について調査した。肺結核患者がインフルエンザにかかると、健康者がかかつたときより、セキ・タンの出現率が高く、経過が長くなり、気管支炎型インフルエンザになりやすい。また、インフルエンザ罹患後に結核の諸症状の悪化が起こりうる。排菌陽性化 11% (排菌悪化 15%)，赤沈悪化 25%，血痰咯血誘発 10%，胸部レントゲン像の悪化 3% を示す。しかし、これらは結核の化学療法の続行により 1~3 カ月、長くとも 6 カ月までに元にもどる。しかし昭和 36 年流行時 4 例、昭和 37 年 3 例、昭和 40 年 1 例、計 8 例 (7 名 5.6%) は明らかなシェーブを示した。インフルエンザに罹患中に急死したものが 4 名

ある。いずれも % 肺活量 45% 以下減少者であった。私はこれをインフルエンザの心衰弱型と名づけた。インフルエンザは出血性肺胞隔壁性肺炎といわれ、また、肺機能上は閉塞性換気不全を起こすという報告もあるので、これらが低肺機能者に影響したものと考えられる。インフルエンザをさけるためには同ワクチンの適期の接種がよい。副作用はない。

## II. 糖尿病と肺結核

近年糖尿病を伴う肺結核が増加した。当院の昭和 32~39 年の入院患者中その合併者は 27 名 (0.8%) である。病型は C 14 名, B 10 名, F 3 名で, B が最多であるという従来の報告とやや異なるが, 当院入院までの経過の長短によるのであろう。有空洞率 92%, 排菌率 81%, 拡りは 2 と 3 で, これらは同時期入院の糖尿病を伴わない患者の成績を比べた値で, 糖尿合併者に重症肺結核型が多いといえる。したがって重症化しないためには早く糖尿病を発見することが大切で, われわれでは入院時全員の空腹時血糖を測定し 100 mg/dl (ソモジー法) 以上については精査しその発見に努めている。糖尿病に対しては食餌とインシュリン等による調節を行ない, 適正な結核治療を行なう。調節の基準は空腹時血糖値 140 mg/dl 以下, 最高血糖値 260 mg/dl 以下とする。この基準を保てたときを「調節良」, 空腹時 200 mg/dl,

最高時 320 mg/dl 以上を「調節不良」, 両者の中間を「調節やや不良」とすると, 27 名中「良」12 名はみな肺結核が順調に経過したが 1 名脳出血で死亡した。「やや不良」10 名は順調 5, 不変 3, 死亡 2 (死因は腸出血と脳軟化症), 「不良」5 名は順調 2, 不変 1, 死亡 2 (胆のう炎, 手術後の糖尿病性昏睡) である。「良」群の結核経過順調であるのは当然として, 「やや不良」と「不良」群でも半数近く順調に経過することより考えると, 結核の適正治療のもとでは糖尿病の調節の幅は血糖値でみるかぎりかなりゆるく考えてもよいようである。しかし退院によつて調節が不適切になった場合や, SM 100 $\gamma$  耐性・難治化症例など肺結核の化学療法の場合など個々の例では悪化, 死亡が起こるのであるから, 目標は「調節良」でなければならぬ。外科療法も調節を適正にしながら実施できる。われわれも 1 例成功した。他の例は入院以来空腹時血糖 80 mg/dl 前後を示すので一般患者として右下葉切除を行なつたところ, 手術が誘因となつて血糖値 300 mg/dl 上昇し糖尿病性昏睡となり死亡した。既往歴に糖尿病のある人であった。他に 4 名死亡しているが既述のごとく結核の悪化によるものではなく, 糖尿病の合併症で死亡した。糖尿病が肺結核を悪化させることは明らかであるが, 今日の結核治療体系下では肺結核の問題よりも, 糖尿病とその合併症防止にいつそう大きな問題があるようである。

## 5. 一次剤耐性肺結核に対する二次剤使用中の結核菌推移よりみた

### 二次剤使用方法の検討

結核予防会結核研究所附属療養所 小林 栄 二

一次抗結核剤に耐性を生じた症例に対し, 二次抗結核剤をどんな原則に従つて投与すべきか, まだ不明の点が多い。われわれは 3 年ほど前から, 二次剤の効果をどこまで期待できるかを知る目的で, 次のような研究計画を立てた。すなわち SM, INH の両者耐性を有する患者で, TH, CS, KM 未使用の者に対し, (1) TH (毎日 0.5 g)-CS (毎日 0.5 g); (2) TH-CS-INH の 2 種類の治療を行ない, 6 カ月目の菌を目安にして陰性化した場合は同じ治療をさらに 6 カ月以上継続し, 菌の陰性化しない症例に対しては, KM-EB 併用に切り替えて, その後の菌経過を観察する。12 カ月目の時点で菌の (-) 化しているものに対してはその後随時使用薬剤を弱め (併用薬剤数を減少するかまたは既使用剤に変更する), この時点で菌 (+) の症例には, 同一の治療をさらに継続する方針であった。研究対象の耐性は INH 1 $\gamma$  不完, SM 10 $\gamma$  不完以上で, 約 1/3 は INH 1 $\gamma$  完全, SM 10 $\gamma$  完全の両者耐性を示し, 難治肺結核分類では, 約 50% が N III 群である。二次剤開始後 6 カ月までの経過は, 昨

年の本学会で報告したとおり, 結核菌の陰性化率は (1) 群に比べ (2) 群に明らかに高くみられた。今回は 7 カ月以降の菌経過を追求することにより, 二次剤の効果の限度を検討した。研究対象は (1) 群, (2) 群のほか TH, CS, PZA 併用症例 ((3) 群) も加えて, 12 カ月まで観察できたものは 49 例, 24 カ月までのものは 43 例である。7~12 カ月の脱落は (1) 群 3 名, (2) 群 6 名, (3) 群 0 で, その理由は手術による中断 5 名 (うち 1 名死亡), 死亡 2 名 (肺炎, 自殺各 1 名), 精神分裂症 1 名, 転医 1 名であった。また 13~24 カ月の脱落は 6 名で, 手術, 死亡, 転医各 2 名ずつとなっている。

7~12 カ月間の菌推移をみると, 6 カ月までに完全陰性化した 24 例中 1 例は再陽性化し, 残りの 23 例は陰性を続けた (いずれも同一治療継続中)。この 12 カ月目に (-) を示した症例は, その後同一治療または弱変更のいずれの治療を続けても, 24 カ月まで 100% (-) を示している。また 7~12 カ月に再陽転した 1 例は手術のため途中で脱落し 13 カ月以降の経過は不明である。一

方6カ月目に完全陽性を示した症例に、薬剤の強化変更(KM・EBの併用)を行なつたが、12カ月までに菌の陰性化したものは、10例中1例にすぎなかつた。次に6カ月目に菌の不完全陰性化した症例では、12カ月までの間に12例中7例の菌陰性化(KM・EBへの変更群と7例中5例、同一化療継続群で5例中2例)をみた。ここでいう完全陽性とは、二次剤開始後4、5、6カ月目の3カ月間連続陽性を示した場合をいい、完全陰性とはこの3カ月間連続陰性を示した場合で、不完全陰性とはこの3カ月間に1~2回菌(-)を示し、少なくとも1回は(+)を示した場合をいう。また7~12カ月の菌陰性とは10、11、12カ月の3月間連続(-)の場合を指した。すなわち7~12カ月で菌の(-)化する症例は、6カ月目にすでに菌陰性化の傾向を多少なりとも伺える症例(すなわち不完全陰性群)であり、完全陽性群ではわずかに10%にしか菌の陰性化がみられなかつた。ところがはじめて二次剤開始後6カ月までの菌陰性化率を本研究症例について分析すると、二次剤変更前3カ月間の菌陽性持続期間との間には特別な関連がみられない(すなわち排菌3カ月継続群の菌陰性化率は51.3%で、非継続群のそれは47.3%であつた)。

次に13カ月以降の菌推移を検討した。6カ月目にはまだ排菌があり、12カ月目にはじめて陰性化した症例では、24カ月までの間に8例中5例は菌(-)を維持し3例は再陽性化している。また12カ月目の菌陽性の症例は、24カ月までの間に12例中1例のみ陰性化し、11例は陽性を続けた(ただし13~24カ月の菌陰性とは最後の観察6カ月間以上菌(-)を続けた場合をいう)。

菌が陰性化してから化療の種類を弱い方向へ変更するまでの間の菌陰性持続期間と、変更後の菌再陽性化との関連をみると、陰性持続期間3~6カ月の場合は5例中2例、7~12カ月の場合は5例中1例の再陽性化をみたが、13カ月以上陰性持続後変更した場合は13例中1例も再陽性化をみなかつた。

以上の菌経過を総括すると、一次剤耐性症例に二次剤を使用した場合の菌陰性化率は6カ月目で50%、12カ月目で63%(6カ月以降強化変更あり)、24カ月目で62%(12カ月以降強化変更なし)となる。これらの数値は、次の結論に示す諸事項を参考とすることによりさらに高められるものと期待できる。

1. はじめてのTH、CS使用時には、INH耐性症例に対してもINHを併用したほうが6カ月までの菌陰性化率が高くなる。
2. はじめての二次剤使用後6カ月までに完全陰性化が現われれば、同一化療を継続しても、菌(-)を維持する可能性がきわめて大きい。
3. はじめての二次剤使用後6カ月まで菌が完全陽性であれば、その後化療変更(他の未使用二次剤)しても菌の陰性化する期待は非常に少ない(約10%)。
4. はじめての二次剤使用後6カ月目に菌の不完全陰性を示す場合は、化療変更により12カ月までの間に陰性化する公算がかなり大きい。ただし同一化療または弱変化変更のもとでは24カ月までの間に約37%は再陽性化した。
5. 化療の組合せを弱い方向へ変更するのは菌陰性1年以上継続後が合理的である。

## — 特 別 発 言 —

### 外科的難治肺結核の治療成績と手術の限界

結核予防会結核研究所附属療養所 塩 沢 正 俊

療研が全国50施設の手術症例3,676例(昭33~38年)を対象として行なつた外科的難治肺結核の治療成績を述べたのち、演者らの研究成績から手術の限界に対して若干の考察を加えてみたい。外科的難治肺結核例は療研の判定条件によつて規定し、治療成績の判定には主として成功率(社会復帰ありまたは見込みで菌陰性)、死亡率(直接死亡+手術・結核死亡)、菌陰性率(最終判定時の菌陰性)を用い、必要に応じて術後合併症発生率、術後排菌率なども取り入れた。

難治例は2,817例、非難治例は859例であり、どの判定指標でみても、前者の治療成績は後者のそれよりも明らかに劣り、両者間に有意の差がみられる。すなわち成功率は前者65.1%、後者89.3%、菌陰性率はそれぞれ

71.7%、94.0%、死亡率は7.6%、1.6%であり、術後合併症発生率も19.5%、6.7%、術後排菌率も28.9%、5.0%を示す。また単独条件例の治療成績間にも差が認められる。要両側手術例の成績がもつとも優れ、成功率86.3%、菌陰性率90.2%、死亡率0であるが、要再手術例、排菌・耐性例となるにつれて成績は次第に低下し、低肺機能例ではさらに悪く、それぞれ70.4%、77.5%、9.0%になる。難治条件の数も治療成績を左右する重要な一因子であり、難治条件数の増加につれて、成績は低下する。1条件例の成功率74.4%、死亡率4.4%に対して2条件例では56.5%、10.0%、3条件例ではさらに劣り38.0%、18.6%を示し、4条件例では23.0%、15.4%となる。

療研難治度分類別の治療成績は、難治度の上昇につれて、段階的に低下する。ことに高度難治例になると、成功率 53.5%、菌陰性率 60.8%、死亡率 12.7% を示し、中等度難治例との間に差がみられ、超高度難治例ではさらに悪く、それぞれ 36.8%、41.5%、18.7% となる。

NTA 分類別の治療成績をみるに、軽度例と中等度進展例との間には差を認めないが、高度進展例の成績は明らかに劣り、成功率 57.8%、菌陰性率 63.6%、死亡率 10.9% を示す。学研難治分類と治療成績との間にはある程度の相関がみられるが、無条件で外科的治療に利用できるほどの関連性はない。a 型の成績、b 型の成績ともに、N I、N II、N III の順に低下するが、N I b は N II a よりも、N II b は N III a よりも劣り、N III b では著しく悪く、成功率は 33%、死亡率は 17% になる。

手術術式別の成功率は切除群の 70~75%、胸成、瘻閉群の 55%、空切、充填群の 30~40% に区分されるが、死亡率は充填の 23% を筆頭に、瘻閉、空切、全切、胸成などでは 8~10%、葉切、区・部切では 3~4% である。全体の成績としては葉切、区・部切がもつともよく、全切がこれに次ぎ、やや劣るものに胸成、瘻閉があり、空切、充填はもつとも悪い。手術手技の適応順位を考えてみるとこれも当然のことである。

術後の排菌状態や耐性出現も治療成績を左右する。手術直前菌陽性例の治療成績はしからざる例よりも明らかに劣り、また培養 卅 例では 卅 例よりも、感性例では耐性例よりも、3 剤耐性例では 1、2 剤耐性例よりも有意の差をもつて劣る。

術前 % VC 別の治療成績は、% VC の低下に比例して悪くなり、その数値の変動状態からみて % VC 50、30 の辺に一線を引くことができる。また術後合併症発生例の予後は明らかに劣り、合併症の種類によつても異なる。気管枝瘻でもつとも悪く、膿胸、シューブ、化膿の順位をとる。

以上の成績より高度難治例、2 コ条件例、N II b、術

前 % VC 31~50 例などでは手術適応や手術手技の決定には慎重を要し超高度難治例、3、4 コ条件例、N III b、術前 % VC 30 以下例は原則として Surgically desperate risk とみなすのが妥当と考える。かくのごとく、難治例の区画整理ができ、手術的難度区分の名札もかけえたが、個々の症例の判断にはこの区画整理もまだ十分でない。そこで次の検討を行なった。

術後 % VC 別の検討では、% VC 31~40 例の成功率は 51.6% であるのに、% VC 30 以下例になると成功率は 32.9% におち、死亡率は 12.4% に急増する。すなわち出来上りの % VC は 30、できれば 40 以上に止め、30 以下にすることは極力さけるべきである。さらに術前対側 % VC 別の治療成績をみると、35 が手術安全限界の一応の目安になると考えられる。

そこでもつと的確な手術限界をさぐるため換気面、循環面から追及してみた。手術直後の O<sub>2</sub> 摂取量は高々 330 ml (平均 260 ml) であり、術後の諸動作を加えても最高 390 ml 前後に止まる。VC と O<sub>2</sub> 摂取量との関係から、390 ml の O<sub>2</sub> をとるためには、VC 680 ml、% VC 29 が必要になる。一方術後最高の O<sub>2</sub> 摂取量を示すときの一換量は、最高 540 ml と算出される。また一秒量と一換量との関係を加味すると、390 ml の O<sub>2</sub> をとるための一秒量は平均 400 ml/BSA となるが、これが換気面から要求される下限界と考えられる。他方肺血管抵抗単位 (肺動脈平均圧/心係数) と死亡率との関係を見ると、6 単位以上例の死亡率は著明に高い。したがって換気面で予測値以上の値を示す場合でも、肺血管抵抗単位が 6 以上の手術例では注意を要する。RMR 1 の労働を継続しうる能力をもつて rehabilitation からみた限界とするならば、VC 900 ml、一秒量 800 ml が一つの限界を示すものといえる。

以上のごとく、この治療成績はわが国の現在における水準とみてよく、また手術適応の区分や手術の限界についても、大まかな判断はできるようになったと考える。

## — 指 名 発 言 —

国立神戸療養所 橋 本 郁

最近の flu の全国的小流行としてのそれは図のごとくで、全国 96 施設の協力を得て行なわれた。中国、近畿、四国以外の地方は比較的多数発生した。●は入院患者の 1 割以上が flu 発病を示した施設、▲は 1 割以下、○は発生なし。96 施設 28,129 名の患者中、2,020 名が flu 発病 (7.2%)、ほとんどは flu vaccine 接種をしていない。この期間 (1~3 月中) に 345 名が死亡しているが flu に関係したと認められるものは 39 名でほとんどは予防接種をしていない (接種者からの死亡はうち 2

名) (ただし、これらの数字は重症者には flu-vaccine 接種が行なわれていないためかも知れないので検討が必要)。この間、全国の施設の協力下に 1,080 件の血清を集め、われわれの研究室で flu-A<sub>2</sub> の HI 抗体価を測定 (手技を合わせるため同一血清を伝研でも別個に測定、成績一致)。

A<sub>2</sub> HI titer ≥ 128 は東北、中国にやや低く、今回の小流行が考慮せられた。全国的に非発病者の HI titer ≥ 128 は 45% 以上であるので大流行の危険は少ないもの

のように考えられた。また、これら施設を都会と田園療養とに分けて検討したが、特別に一般住民との差は認められないので flu の侵入に関しては療養所はけつして隔絶されていないと認められた。

次に、われわれは従来の見解とは異なつて 1961 年肺結核患者に対する flu-vaccine 予防接種の合目的性を主張した。その後の経験から肺結核患者には flu 流行を冬期と予想した場合、通常 10 月中～下旬、1 月中～下旬、冬期 2 回の 3 カ月間隔予防接種を主張する。0.1～0.2 ml fluid vaccine 皮内、あるいは Adjuvant-vaccine 0.1 ml 筋注では HI titer の上昇の山は 3 カ月で、以後

下降傾向を示すからである。現在、肺結核患者に対する flu-vaccine 予防接種は普及されつつあるが、健康者に比しやはり病的弱点のあることを考慮する必要がある。予防接種の副作用は別表のとおりであるが、血沈が比較的動揺することは注目すべきである。なお、Adjuvant vaccine 接種部位は 3 年後新生物発生の徴候はない。協同で調査した館野は小咯血 1 例を経験しているが、われわれの例ではまだ、そのような例はなく、悪化もみられない。しかし前述のごとく、健康者とは異なつた見地で現在のところ、少量 3 カ月間隔 2 回法を提唱する（スライドは略）。

## 第 40 回 総 会 シ ン ポ ジ ア ム

## III. 二 次 抗 結 核 剤 の 問 題 点

座 長 柳 沢 謙  
司 会 岡 捨 己

## は じ め に

計画と発表形式：約1年半前にシンポジウムとして「二次抗結核剤の問題点」と議題を与えられた。その特殊性を活かし、この問題に実際取り組んでおられる方々にご参加いただき討議を重ねてきた。したがって発表は協同研究の形式となり、見解と成績の一致または背反する点はそのまま発表して批評を乞うことにした。

問題点として：(1) 二次抗結核剤の臨床的耐性の決定、(2) 二次抗結核剤の選定、(3) 効果、(4) 主として Ethambutol の効果、(5) 二次抗結核剤による強化療法を試み、(6) 二次抗結核剤治療効果に影響する因子の検

討、(7) 副作用、(8) 痰中菌の陰転する細菌学的理由、(9) その病理学的理由などを取り上げた。

理解を助けるための2, 3の事項：(1) 二次抗結核剤として KM, TH, CS および EB (Ethambutol) の研究が主である。SF, PZA, Tb<sub>1</sub>, SOM, DAT, VM にも若干ふれたが、Capreomycin は除外した。(2) 対象とした患者は、痰中結核菌が多剤耐性になったもの、すなわち SM 10 r/ml, PAS 1 r/ml, INH 0.1 r/ml, 完全耐性菌を喀出するものが大部分である。(3) X線写真の記載は、学研または NTA の分類、経過の表現は学研基準にしたがった。

## 1. 二 次 抗 結 核 剤 の 臨 床 耐 性 の 決 定

大阪府立羽曳野病院 桜 井 宏

二次抗結核剤の臨床耐性を検討して、次の成績を得た。

二次抗結核剤の in vitro の耐性上昇の状況を知るため、H<sub>37</sub>Rv, 黒野株を用い、各薬剤について Dubos 液体培地増量継代培養を行なった結果、KM, VM, CM では継代3~4代後より急激に上昇して、7~8代後には200~1,000 r/ml 以上の高度耐性菌となるが、CS, EB では耐性上昇はきわめて緩徐で継代7代後も40 r/ml にとどまり、TH はほぼその中間の態度を示した。

臨床耐性の限界を決定するさいの参考として、各薬剤投与後の血中濃度を、KM, EB については直立拡散法で、CS については Jones 法により測定した結果、各剤とも多少の個人差がみられたが、投与2~4時間後に最高濃度を示すものが多く、2時間、4時間後の平均濃度は、KM 1g 注射では24.2 r/ml, 13.0 r/ml, CS 0.25 g 内服では17.4 r/ml, 17.0 r/ml, EB 25 mg/kg 内服では5.5 r/ml, 5.3 r/ml であつた。なお TH については諸家の報告は5~10 r/ml を示すものが多い。

各薬剤に対する自然耐性菌の分布状態は、臨床耐性の検討には重要な基礎資料と考えられる。各薬剤未使用例における耐性分布を、1% 小川培地で検査した成績で

は、KM では295例中、25 r/ml 以下57.3%、25 r/ml 27.4%、50 r/ml 10.5%、100 r/ml 以上4.8%であり、CS では348例中、20 r/ml 以下47.7%、20 r/ml 49.5%、40 r/ml 2.8%、TH では292例中25 r/ml 以下72.3%、25 r/ml 22.6%、50 r/ml 以上5.1%、EB では133例中2.5 r/ml 以下79.8%、2.5 r/ml 20.2%で5 r/ml 以上の耐性例は認められない(耐性値は薬剤添加濃度で示し不完全耐性も含めた。以下同様)。Kirchner 半流動培地では、KM 81例中5 r/ml 以上は3.7%、CS 74例中40 r/ml 以上は2.7%、TH 81例中10 r/ml 以上は6.2%、EB 66例中5 r/ml 以上は3%に認められた。

患者よりの分離株について、小川培地と Kirchner 半流動培地における耐性値を比較すると、KM では、小川培地で25 r/ml またはそれ以下の大部分は Kirchner 培地では1 r/ml またはそれ以下を、小川培地50 r/ml の菌株は Kirchner 培地では1または5 r/ml の値を示すものが多く、小川培地で100 r/ml 以上の大部分は Kirchner 培地で10 r/ml 以上を示し、TH では小川培地50 r/ml 以上の多くが Kirchner 培地では5 r/ml 以上を示した。一方、CS と EB では両培地の成績が一致す

るものが多く認められた。

KM, CS, TH の各1剤を主軸とした治療例について各薬剤の耐性出現状況を小川培地でみると、治療6カ月後には、KM では菌陽性例の 67.4% に 100 r/ml 以上の耐性が、TH では 75.7% に 50 r/ml 以上の耐性が認められたが、CS では 20 r/ml の耐性例は治療前の 26.4% から6カ月後 57.8% と増加したが、40 r/ml の耐性例は6カ月後も 20% にすぎず、CS の耐性上昇は著明ではない。またこれらの2剤を併用した場合には各単独治療例に比して、KM と TH の耐性出現は抑制される傾向が認められたが、CS では併用による耐性抑制の効果は明らかではなかつた。EB 症例では6カ月後に 5 r/ml 以上の耐性例は菌陽性例の 47.9% にみられたが、10 r/ml 以上の耐性はきわめてわずかであつた。

KM, CS, TH の各1剤を主軸とした治療例について、治療開始時の耐性の程度と治療中の菌に対する効果を比較検討した結果、KM では 25 r/ml 以下の場合には 61 例中 24 (39.3%)、25 r/ml では 17 例中 4 (23.5%)、50 r/ml では 8 例中 1 (12.5%) に菌陰転を認めたと、100 r/ml 以上の耐性 20 例では菌陰転はまったくみられず、CS については 25 r/ml 以下では 63 例中 20 (31.8%)、20 r/ml では 27 例中 8 (29.2%) に菌陰転がみられたが 40 r/ml 以上の耐性 8 例では菌陰転はなく、TH については 25 r/ml 以下では 54 例中 21 (38.9%)、25 r/ml では 21 例中 7 (33.3%)、50 r/ml 以上の耐性例では 20 例中 1 に菌陰転が認められた。また治療前感受性例で治療中に菌が再陽転したものの再陽転時の耐性は KM, CS ではともに 50 r/ml 以上を示すものが多く、

CS では 20 r/ml またはそれ以下の場合にも再陽転が認められた。

二次抗結核剤の臨床耐性の限界については、その治療対象の多くは一次抗結核剤治療に失敗した症例であり、治療効果には耐性以外の複雑な因子が関与し、また臨床効果の規準のとり方によつても成績は異なってくるが、1剤を主軸とした治療例で菌陰転が期待しえないところを限界とみなすと、以上の成績より、1% 小川培地では KM 50 r/ml, TH 50 r/ml, CS 40 r/ml, EB 5 r/ml の各不完全耐性以上が臨床耐性と考えられ、Kirchner 半流動培地では KM 5 r/ml, CS 40 r/ml, TH 10 r/ml, EB 5 r/ml 不完全耐性以上を臨床耐性と考えるとよいであろう。

また薬剤によつては小川培地と Kirchner 半流動培地の耐性値にかなりの差がみられ、培地内の薬剤力価の減少を防ぐためには Kirchner 半流動培地がより適しているが、現在もつとも一般化され使用法も簡便で、また菌の発育も確実であるなどの点より、二次抗結核剤の耐性検査にも一次抗結核剤と同様、小川培地が十分使用しうるものと考えられる。

最近、KM, CS, TH についても、小川培地直立拡散法による耐性値と臨床効果との関係が東京病院小川政敏により検討され、阻止帯の長さにより各薬剤の耐性、感受性および耐性の疑いの範囲が決定された。本法によれば、耐性検査はきわめて簡便化され、少数の培地で耐性の程度を連続的な形で知ることができ、薬剤耐性の測定に有用な方法と考えられている。

## 2. 二次抗結核剤の選定

埼玉県立小原療養所 吉田文香  
 東京大学伝染病研究所 福原徳光

二次抗結核剤のうち、KM, TH, CS, DAT を中心としてその選定方法について報告する。PZA, SF については一次抗結核剤とともに併用剤として比重を軽くして扱つた。

調査は、①臨床成績(主として排菌陰性化率)、②血清総合抗菌力、③二次抗結核剤に対する耐性検査の3方面から行なつた。

臨床成績では、SM・PAS・INH 併用によるも排菌陰性化せず、SM 10 r, PAS 1 r, INH 0.1 r 完全耐性以上を少なくとも1つ以上有する肺結核患者 278 名を対象とし、その排菌陰性化率を検討した。KM・TH・CS 3 者併用がもつともよく 76.3%、TH・CS, KM・TH, KM・CS の各2者併用がだいたい 66%、TH 単独併用(SF・PZA

または一次剤と TH との併用) 50.0%、KM, CS, DAT の各単独併用はいずれも 20% 以下であつた。なお TH に INH を併用すると、INH 耐性であつても菌陰性化率はさらに好転した。

症例の背景因子よりみると、病型 F, C<sub>3</sub> および空洞 Kz で菌陰性化率が劣るが、C<sub>2</sub> 以下では 87.5%、Kx<sub>2</sub>, Ky<sub>2</sub> で 77.3% と KM・TH・CS 3 者併用の効果は著明であつた。なお二次剤使用前の排菌量が少ないほど菌陰性化率は高く、KM・TH・CS 3 者併用で排菌(+) 86.6%、(++) 以上 57.1% であつた。排菌減少化という点で二次剤使用前の SF・PAS 併用の意義が考えられた。なお対象症例の SM, PAS, INH 耐性を調べると、大部分は3者とも耐性であるが、2者、1者耐性も含まれてお

り、これらの症例にもはじめから KM・TH・CS 3 者併用を行なうほうが成績がよかつた。

二次剤の併用期間では、菌陰性化が二次剤使用開始後3カ月目までに75%、3~6カ月が各月6~10%であるので、少なくとも6カ月間は継続してみるがよい。また菌陰性化後は早期に化療術式を変更せず、同一方式を1年くらいは継続したほうがよい。6~9カ月で化療術式を弱めたり、一次剤に変更すると、再陽転する例が増加する。なお菌陰性化持続例と再陽転例の胸部X線所見の経過を比較すると、菌陰性化持続例で空洞像の改善例(薄壁化を含む)が多く、再陽転例で不変例が多かつた。したがつて化療術式の継続変更には空洞所見が一つの指標となると考えられる。

KM・TH・CS 併用による菌陰性化しなかつた例のうち、その後菌陰性化した症例の治療術式をみると、外科療法併用例が23.9%、EB使用19.6%、その他となつており、外科療法の併用も必要であるが、外科療法併用による不成功例がかなり多くあるので、はじめから慎重な計画のもとに手術時KMを用いるなどの二次剤の選択を行なう必要がある。

以上はいずれも KM, TH, CS, DAT の初回使用時の成績であるが、再度使用時にはその成績はかなり低下し、KM で約 1/2, TH で約 1/3, CS で約 2/7 の効力減を認めた。

血清総合抗菌力よりの検討では、KM, VM, カプレオマイシンなど注射剤の混ざる組合せで値が高く、16倍以上が多く、TH・CS など内服の形の薬剤のみの組合せで値が低く、16倍以下のものが多かつた。臨床的な菌陰性化率と測定値との間にも密切な相関関係が認められず、血清総合抗菌力測定は二次剤の選定に実際上役立つとは考えられなかつた。

KM, TH, CS に対する耐性検査よりの検討では、KM, TH, CS おのおのにつき未使用例、単独併用例、

2者併用例、3者併用例について耐性を測定したが、排菌陰性化した例では1%小川培地で KM 100 r, CS 20 r, TH 20 r 完全耐性以下で、Kirchner 半流動寒天培地で KM 10 r, CS 20 r, TH 5 r 完全耐性以下のものが大部分を占めていた。したがつて耐性検査は二次剤選定の一つの目標となると考えられる。なお多剤一濃度測定法が考案されているが、その有用性については今後の研究にまたねばならない。

以上を総括すると、

1) KM, TH, CS, DAT を中心とした二次抗結核剤の排菌陰性化率の検討では、最初から KM・TH・CS の3者併用を選択するがよいという結果が得られた。再度使用では効果が劣る。ただし F, C<sub>3</sub> 型, K<sub>2</sub> 型空洞に対しては効力が十分でないので、将来手術時KMを用いるなど始めからさらに慎重な治療計画をたてる必要がある。

2) INH は耐性があつても、TH と併用すると効力が増強される。

3) SF・PAS 併用など排菌量を減少せしめる前処置を行なつておくと、KM・TH・CS 併用の効力が増強される。

4) KM・TH・CS 3 者併用の併用期間は少なくとも6カ月間は継続してみるがよく、もし排菌陰性化すれば1年以上継続しておくことが望ましい。変更は原則的には空洞像の改善(薄壁化を含む)をまつて行なうがよい。

5) 血清総合抗菌力測定は、二次抗結核剤の選定には適当とは思われない。

6) 二次抗結核剤 KM, TH, CS に対する耐性検査は、二次抗結核剤の選定に役立つと考えられる。1%小川培地で KM 100 r, CS 20 r, TH 20 r 完全耐性、Kirchner 半流動寒天培地で KM 10 r, CS 20 r, TH 5 r 完全耐性を臨床的耐性の限界と考えたい。

### 3. 二次抗結核剤の治療効果とそれに影響する因子の検討

国立療養所東京病院 三井美澄

#### (1) 化学療法の効果に影響する諸因子の検討

化学療法の効果は対象群の質により大きく変わりうることはいうまでもない。対象群の質を規定する因子はいろいろあり、化学療法の効果に及ぼす影響度はそれぞれ異なるものと考えられる。

私は推計学的に  $\chi^2$ -検定を応用して各種因子の影響度をやや数量的に取り扱つてみた。国療化研の再治療実験の中に、一次薬は使用済みだが、二次薬については未使

用の症例に TH-INH, または TH-SF という形ではじめて TH を使用した症例が 174 例あり、これらの症例を利用して次の 9 因子について検討した。① NTA 分類, ② 学研基本型分類, ③ 空洞の有無, ④ 空洞単複の別, ⑤ 空洞壁の硬化・非硬化の別, ⑥ 排菌量, ⑦ 一次薬耐性の数, ⑧ 発病発見からの期間(病巣の古さ), ⑨ 年令。

検討の方法はまず overall  $\chi^2$  の値を算出し、次に Testing for Trends in Contingency Tables の方法により、傾向による  $\chi^2$  の値を算出した。この傾向による  $\chi^2$  の値が大きい因子ほど、その因子の違いによる治療

効果への影響度が強いということになる。この傾向による  $\chi^2$  の値を各因子ごとに図示すると、図1のようになる。まず培養陰性化率でみると、空洞の有無、NTA 分類がとくに大きな  $\chi^2$  の値を示し、0.1% 以上の危険率で有意である。また空洞単復の別、排菌量の多少などがこれに次ぎ、1% の危険率で有意差を示した。その他の因子については有意な傾向がみられなかつた。この結果は、空洞の有無や単復の別など、排菌源に関する因子と排菌量の多少が培養陰性化率にはもつとも大きな影響を与えていると考えてよい。

次にX線所見については図の中および右に示すように、基本型改善率でNTA 分類が有意差を示したほか、他の因子はすべて有意差を示さなかつた。古い症例のためX線像の変化を示すものが少なかつたからであろう。

われわれが取り扱うような古い再治療例を用いて、二次薬の治療効果を比較検討する場合、X線像の改善よりもむしろ、培養陰性化を主目標とするのが常である。したがって少なくとも上述の有意差を示した因子については、できるだけ相似の症例構成となるよう努めなければならない。できうれば、ここで得られた結果を応用して、条件の同じものを選んで Pair を組んで、いわゆる Paired matching の方法をとることが望ましい。

(2) 二次薬の各種組合せ方式の比較

次に、二次薬の各種組合せ方式の効果の比較を国療化研第七次B研究の対象者を用いて分析してみた。

培養陰性化率を図2に示す。未使用薬3剤群がもつとも高い陰性化率を示し、1剤群は下方に集まっている。そして、2剤群がその中間に分布している。

X線像改善率についてみると、一般に改善率が低いが、同時に併用する薬剤が2剤から3剤と増加するにつれて改善度が上伸する。ことに注目を要するのは空洞の経過で、1剤群では改善率を上まわる増悪がみられたが、2剤、3剤併用と化療が強化されるに従って増悪率が低下してくる。

以上の所見を総括すると、二次薬は1剤ずつ投入することは避け、2剤または3剤同時併用を原則とすべきである。

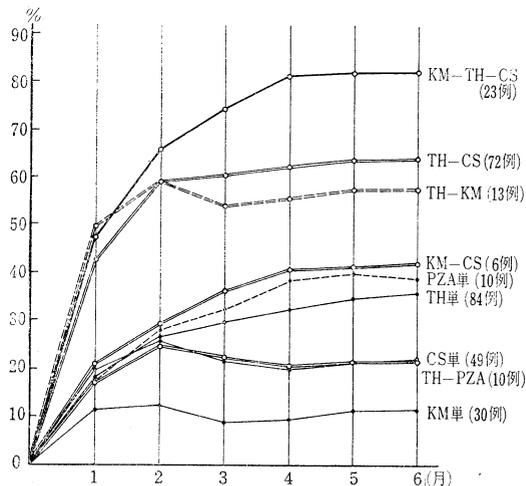
次に重要なことは、二次薬使用中の耐性の上昇である。治療開始後4~6カ月してなお培養陽性の場合には

図1 再治療における諸因子の影響  $\chi^2$ -値 (due to linear regression)

因子	培養陰性化率に対して			基本型改善率に対して			空洞改善率に対して		
	$\chi^2$	P	危険率	$\chi^2$	P	危険率	$\chi^2$	P	危険率
空洞・有無	28.851	0.001	0.1%	2.161	0.01	10%			
N・T・A分類	22.841	0.001	0.1%	6.849	0.01	10%	1.839	0.05	20%
空洞・単復	9.511	0.01	10%	0.261	0.001	0.1%	0.794	0.01	10%
排菌量	9.126	0.01	10%	0.288	0.001	0.1%	2.965	0.01	10%
発病・発見からの期間	1.540	0.05	20%	1.673	0.01	10%	3.052	0.01	10%
学研・基本型分類	1.372	0.05	20%	3.807	0.01	10%	0.001	0.05	20%
年齢	0.378	0.05	20%	0.022	0.01	10%	0.157	0.05	20%
空洞・硬非硬	0.264	0.05	20%	0.110	0.01	10%	0.011	0.05	20%
一次薬耐性の数	0.000	0.05	20%	0.199	0.01	10%	2.015	0.01	10%

注：□は有意差を示した因子 // 内は有意差なし

図2 再治療各方式別培養陰性化率 (国療化研第七次B)



注：ここにとりあげた症例に実際に行なわれた方式の数は実に54種類に及ぶ。今回使用された薬剤の中でその症例にはじめて使用された薬剤(すべて二次薬)だけについて整理し、その薬剤がTHだけならTH単群とした。したがってTHに併用された既使用薬は無視した。また未使用薬が1剤の群を未使用薬1剤群とし、2剤の群、3剤の群をそれぞれ2剤群、3剤群とした。

KMで73.9%, THで89.4%, CSで68.6%が耐性または耐性の疑いであつた。菌所見と耐性出現との関係を検討したところ、菌所見の悪化症例中とくに高率に耐性が証明されたのはTH治療群であつた。

以上私は、二次薬の治療効果に影響する各種の因子の影響度を検討するという観点から、二次薬の治療効果にふれてみた。

4. 二次抗結核剤の効果. とくに重症肺結核症例について

県立愛知病院 松本光雄  
名古屋大学日比野内科 山本正彦

1. 研究目的

一次抗結核剤 SM, PAS および INH の3剤とも耐性の重症肺結核症に対する二次抗結核剤 KM, TH および CS の治療効果を, 主として菌の陰性化および再陽転, 耐性の出現および胸部X線写真の経過について検討した。

2. 症 例

対象症例は SM 10r, PAS 1r および INH 0.1r の3剤とも耐性を示した重症例458例で, 症例の内訳および背景因子は表1の示すごとく, 前治療歴1年未満, 微

施設名	報告者	症 例
抗 酸 研	宗 形	28
埼玉県立小原療	吉 田	14
国療東京病院	三 井	10
北 研	足 立	3
京 大 結 研	津 久 間	4
羽 曳 野 病 院	桜 井	47
熊 大 河 盛 内 科	副 島	11
名 大 日 比 野 内 科	山 本	341
愛 知 病 院	松 本	
		458

量排菌, NTA 分類 Mm 以下および硬化壁中小空洞単発および非硬化壁空洞のみ, さらに空洞なき症例は含まれていない。

3. 成 績

(1) 排菌陰性化

(i) 3カ月菌陰性持続率を薬剤投与方式別にみると, 表2のごとくで, 3剤初回併用がとくに優れた陰性率 65% を示した。

再使用は初回使用に比べて陰性率がかなり低い。

(ii) 長期菌陰性持続率は, 表3のごとく, 3剤初回併用によるも1年間菌陰性持続は 31.8% にすぎない。

(iii) 陰性化例の陰性開始月

菌陰性化例の毎月の累積陰性化開始率は, 表4のごとく, 治療開始後5カ月までに全陰性化例の 95% が陰性化を開始しており, 6カ月以降にはほとんどみられない。

(2) 再 陽 転

二次剤によつて菌陰性化のみられた場合, その処方のまま続ける場合の陰性持続月数とその後の再陽転との関係は, 表5のごとく, 陰性持続3カ月ではその後6カ月間の再陽転は 31.8% であるが, 陰性が1年以上続けば陽転はない。

表 1 Back ground factors (458 例)

性	男	281	前月排菌量	G (+) C (H) 以上	327	空 洞	Kz	327	
	女	177		G (+) C (+)	54		硬 巨 多	131	
				G (-) C (H) 以上	77		硬 中 小 単	0	
年令	~ 39 才	233	G (-) C (+)	0	非 硬		0		
	40 才 ~	225	G (+) C (-)	0	な し		0		
前治療歴	~ 1 年	0	N T A	Fa	415	二次剤使用方式	1 剤	初*	191
	~ 2 年	69		Ma	43		再**	15	
	~ 3 年	69		Mm	0		2 剤併用	初初	63
	3 年 ~	320	基 本	F	217			初再	19
		C		213	再再			13	
		B		28	3 剤併用	初初初	86		
前4カ月排菌状況	4 月 (+)	346	拡 げ り	3		295	初初再	31	
	3 月 (+)	49		2		163	初再再	23	
	2 月 (+)	35		1	0	再再再	17		
	1 月 (+)	12							
	不 明	6							

\*初は初回使用 \*\*再は再使用

次に菌陰性期間と、二次剤を減らすか中止したのち3カ月間の再陽転の関係を表6は示す。すなわち陰性化後少なくとも9カ月以上陰性持続しなければ、二次剤を減らすか中止できない。

(3) X線所見経過

重症肺結核の難治要因の一つである硬化多房空洞の1年後の経過は、表7のごとく、3剤初回併用によるも空洞閉鎖なく、かつ改善は21%にすぎないが、空洞の菲薄化が13%にみられ、開放性治療の可能性が認められた。

また二次剤投与前に目的達成度ⅣBは、3剤初回併用により1年後に33%がⅣAとなり、11.6%がⅡA、

表4 菌陰性化は何カ月までみられるか  
(連続3カ月以上菌陰性持続例の陰性開始月)

月	数	1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	7カ月	8カ月
陰性化開始	例数	44	25	17	10	13	3	2	0
	累積%	38.5%	60.5%	75.5%	84.2%	95.5%	98.2%	100%	

ⅢA、ⅢBとなつた(表略)。

(4) 耐性

耐性剤のみの化療では菌陰性化は認められず、また併用により耐性発現を防止しうることを認めた(表略)。

4. 結語

一次剤耐性重症肺結核症に対する二次抗結核剤の効果は、次のごとくである。

1. KM, TH および CS 3 剤初回併用により 65% に 3 カ月連続菌陰性持続がみられた。
2. 菌陰性化は 5 カ月以内に始まつた。
3. 65% の菌陰性持続例のうち約半数は 1 年以上連続菌陰性が続いたが、35% は再陽転を示した。
4. 二次剤は菌陰性化後少なくとも 9 カ月以上続けなければならない。
5. 二次剤耐性剤のみの化療では菌陰性化が認められなかつた。また二次剤の耐性発現は併用により防止され

表2 連続3カ月菌陰性持続率

初回使用			
1 剤	KM	1/65	7/191 3.7%
	TH	3/63	
	CS	3/63	
2 剤併用	KM・TH	6/18	23/63 36.5%
	KM・CS	4/6	
	TH・CS	13/39	
3 剤併用		56/86	65%

再使用

1 剤再		0/15	
2 剤	2 剤再	0/13	16%
	1 剤再	3/19	
3 剤	3 剤再	4/17	23.5%
	2 剤再	6/23	26
	1 剤再	15/31	48

表3 長期菌陰性持続率

初回使用例のみ

菌陰性持続月数	3 剤併用		2 剤併用	
3 カ月以上	56/86	65%	23/63	36.5%
6 カ月以上	45/84	54.5	12/61	19.5
9 カ月以上	30/78	38.5	11/60	18.5
12 カ月以上	22/69	31.8	9/57	15.8

表5 再陽転率

陰性化の得られた処方をもつまま続ける場合の陰性持続月数とその後 3, 6 カ月間の再陽転

陰性持続月数	症例数	再陽転率	
		その後3カ月間	その後6カ月間
3 カ月以上	97	21.5%	31.8%
6 カ月以上	53	6.1	10.8
9 カ月以上	34	3.5	4.6
12 カ月以上	22	0	0

表6 菌陰性化後何カ月間菌陰性が続けば二次剤を減らすか中止してよいか

菌陰性持続期間	6 カ月	6~9 カ月	9~12 カ月	12 カ月以上
再陽転	7/21	5/14	1/8	1/5

表7 硬化多房空洞の二次剤初回使用1年後の経過

	空洞数	改善		閉鎖	菲薄化			不変	悪化
		2 b	2 a		a	b	計		
2 剤併用	43	5 11.6%	0	0	0	3 7.0%	3 7.0%	37 86.1%	1 2.3%
3 剤併用	66	13 19.7%	1 1.5%	0	1 1.5%	8 12.1%	9 13.6%	47 71.3%	5 7.6%

た。

6. 硬化多房空洞は二次剤によつて閉鎖はみられなかつたが、菲薄化が13%にみられた。

7. 一次剤耐性重症例の11.6%に二次剤使用により(一部は手術併用)、治療目的を達成しうる可能性がみられるようになった。

### 5. 二次抗結核剤の効果. とくに Ethambutol の効果について

熊本大学河盛内科 副 島 林 造

目的: SM, INH, PAS など一次抗結核剤耐性肺結核に対する D-2, 2'-(ethylenediimino)-di-1-butanol (Ethambutol) の効果, とくに他剤との併用効果ならびに二次抗結核剤の投与方式について検討した。

#### I) Ethambutol 投与後の血中および喀痰中濃度

Ethambutol (EMB) の吸収代謝の様相を知る目的で, EMB 内服後の血中濃度を非病原性抗酸菌 H<sub>7</sub> 株を用い, 平板カップ法により測定しその推移を追求した。その結果, 12.5 mg/kg 投与例では4時間で最高 2.5 mcg/ml に達したにすぎないが, 25 mg/kg 投与例では2~4時間で最高となり, 2.5~6 mcg/ml の濃度が得られた。さ

らに EMB 25 mg/kg 投与後の喀痰を5% パパイン液で処理し, H<sub>7</sub> 株を指示菌として平板カップ法により喀痰中 EMB 濃度を測定し, その経時的推移ならびに血中濃度との比較を表1に示したが, かなり長時間かつ高濃度に痰中に証明された。以上の血中および喀痰中濃度の成績から EMB の臨床投与量は1回 25 mg/kg すなわち1回 1g 以上の投与が必要と考えられた。

#### II) EMB を含めた3剤同時および交互異時併用の検討

既治療耐性肺結核の大部分は初回治療失敗例であり, その化学療法の効果をも高めるためには, 限られた二次抗結核剤をもつとも有効にかつ長期間使用できることがぜひとも望ましいわけであり, かかる治療の試みとして, 少なくとも SM 10 r, INH 0.1 r 以上完全耐性で, 硬化壁空洞を有し, かつ KM, TH, CS 未使用の肺結核患者58名を対象として, それぞれ KM・TH と CS, EMB あるいは Isoxyl (DAT) のいずれか3剤の同時併用群と3剤のうち2剤あて1週交互に投与する異時併用群に分け, 臨床効果ならびに薬剤耐性, 副作用発現頻度を比較した。

併用方式別にみると, KM・TH・CS 同時併用 17例, 異時併用 9例, KM・TH・EMB 併用各 11例, KM・TH・DAT

表 1 EMB 25 mg/kg 投与後の血中および喀痰中 EMB 濃度 (mcg/ml)

症例	血中濃度 (4時間値)	喀痰中濃度			症例	血中濃度 (4時間値)	喀痰中濃度		
		0~1時	1~5	5~7			0~1時	1~5	5~7
1	4.7	0	4.6	—	11	5.3	5.6	13.2	—
2	5.4	4.0	3.0	—	12	—	5.9	1.5	—
3	5.0	—	9.3	—	13	4.0	2.6	2.9	—
4	6.7	0	2.8	3.0	14	2.4	2.0	2.5	—
5	8.8	4.4	5.1	5.0	15	2.3	1.8	2.8	—
6	—	8.0	5.7	4.4	16	4.8	7.9	5.6	7.0
7	5.2	4.5	5.7	—	17	5.6	—	2.1	4.6
8	—	—	6.1	—	18	3.6	0	—	5.0
9	2.3	7.7	0	—	19	2.8	4.6	5.0	2.8
10	1.6	2.4	1.8	—	20	4.0	0	3.6	—

表 2 喀痰中結核菌に対する効果

治療方式		治療月数					
		1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月
KM・TH・CS	同時	4/16 (25.0)	8/16 (50.0)	9/16 (56.3)	8/14 (57.2)	8/14 (57.2)	8/14 (57.2)
	異時	6/9 (66.7)	7/9 (77.8)	8/9 (88.9)	6/9 (66.7)	6/8 (75.0)	6/8 (75.0)
KM・TH・EMB	同時	5/11 (45.5)	7/11 (63.6)	7/11 (63.6)	10/11 (90.9)	9/11 (81.8)	8/10 (80.0)
	異時	7/11 (63.6)	7/11 (63.6)	8/11 (72.7)	9/10 (90.0)	5/10 (50.0)	7/10 (70.0)
KM・TH・DAT	同時	1/4	2/4	2/4	2/4	2/4	2/4
	異時	2/4	2/4	0/4	2/4	0/3	1/3
計	同時	10/31 (32.3)	17/31 (54.8)	18/31 (58.1)	20/31 (64.6)	19/29 (65.5)	18/28 (64.3)
	異時	15/24 (62.5)	16/24 (66.7)	16/24 (66.7)	17/23 (73.3)	11/21 (52.4)	14/21 (66.7)

併用各5例であるが、各併用群の喀痰中結核菌に対する効果は、表2に示すごとく、6ヵ月後の菌陰転率についてみると、KM・TH・CS同時併用の場合57.2%、異時併用では75%、KM・TH・EMB併用群では同時併用80%、異時併用70%であり、KM・TH・DAT併用群では同時異時併用とも他の併用群に比し劣つた成績が得られているが、いずれの併用群においても3剤同時併用を2剤あて1週交互異時併用との間に有意の差は認められず、むしろ異時併用群では予期以上に早期に良好な菌陰転性が認められている。とくにEMBとKM・THを併用した22例では、2ヵ月で63.6%とかなり早期から高率に菌陰転性が認められ、6ヵ月後も70%以上の菌陰転率を示し、単独投与の場合に認められる4ヵ月以後の再陽転例も比較的少なく、きわめて有効な成績が得られた。

さらに4~6ヵ月後に分離された菌株について、Kirchner半流動培地を用いて耐性検査を行なつた成績では、TH耐性出現は同時異時併用ともほとんど同率であるが、KM耐性出現は異時併用群にやや低率であつた(表3)。

胸部X線像に対する効果は、大部分が不変であり、軽度改善を30%前後に認めたにすぎず、同時異時併用との間に有意の差は認められない。

副作用発現についてみると、耳鳴、聴力障害はともに10%程度に認められたが、胃腸障害は同時併用24.2%、異時併用12%と軽度であつた。

### III) INH 耐性肺結核に対する EMB 単独および EMB・INH 併用の検討

INH耐性菌感染マウスの治療実験でINHの併用によりEMBの効果が増強される成績を得たので、INH耐性であつてもINHを併用することによりEMBの臨床的有効性が増強されるのではないかと考えて、INH 0.1γ以上完全耐性の症例27例を対象として比較的病型およびINH耐性度の類似した症例を一組にして、それぞれEMB 1g単独およびEMB・INH 0.6g併用群に分けその効果を比較したのであるが、4ヵ月までの菌陰転経過では有意の差は認められなかつた(表4)。

### IV) EMB 感受性推移

Kirchner半流動培地を用いて検査した結果、全例治療前5mcg/mlで発育阻止が認められたが、3~6ヵ月で5mcg/ml以上に発育を示すものが61.5%に認められ、EMB耐性菌の出現は比較的早期に認められるものと考えられる。しかし高度耐性例は少ない(表5)。

### V) Ebutol の臨床効果

科研化学において合成されたEbutol(D体)の臨床効果についてシンポジウム各演者の成績を集計すると、対

表3 耐性菌の出現状況

	菌陽性例数	耐性検査例数	KM 耐性		TH 耐性	
			10γ	100γ	5γ	10γ
同時併用	13	11	5	2	2	4
			(65.5)		(36.4)	
異時併用	12	11	2	2	4	4
			(36.4)		(36.4)	

表4 INH 耐性例に EMB と INH を併用した場合の喀痰中結核菌に対する効果

治療方式	治療月数			
	1ヵ月	2ヵ月	3ヵ月	4ヵ月
EMB 1g 単独	5/14 (35.7)	9/14 (64.3)	8/14 (57.1)	7/14 (50.0)
EMB 1g+INH 0.6g	6/13 (46.2)	9/13 (69.2)	7/11 (63.6)	6/11 (54.5)

表5 患者分離菌株の EMB 感受性 (MIC)

EMB 濃度 (mcg/ml)	MIC					計
	≤1.25	2.5	5	10	10<	
EMB 使用前	18	37	43			98
3ヵ月	2	6	7	5 (25.0)		20
6ヵ月		2	3	5 (61.5)	3	13

象症例は117例で、治療方式別にみると単独投与14例、KM, TH, CSの1~3剤との併用81例、その他の抗結核剤と併用したもの22例であり、6ヵ月後の菌陰転率は単独投与の場合53.8%、KM, TH, CSの各1剤併用で50%、2剤併用で61.5%、とくに未使用の2剤併用の場合81.8%と高い菌陰転率が得られた。しかし胸部X線像の改善率は20~40%にすぎなかつた。

### 総括

1) 二次抗結核剤の投与方式として、交互異時併用は臨床効果では同時併用とほとんど有意差なく、副作用防止、耐性出現抑制効果はある程度認められており、比較的副作用が強く、しかも長期投与を必要とする二次抗結核剤の投与にさいし今後さらに検討する価値があろうと考える。

2) EMBは喀痰中にも高濃度に証明され、または投与症例より分離された菌がEMB感受性を比較的早く失う事実より考え、肺病巣内で結核菌に対して制菌作用を発揮しているものと考えられる。

3) EMBの既治療耐性肺結核に対する効果は単独でもかなり優れたものであるが、他の二次抗結核剤ことに未使用のKM, TH, CSの2剤以上の併用が望ましい。しかしどのような薬剤を併用するのがもつとも有効であ

るか、INH 併用の問題も含めてさらに検討されねばならない。

## 6. 二次抗結核剤による強化化学療法を試み

京都大学結核研究所 津久間俊次

### 研究目的

二次抗結核剤の治療効果の強化に適切な投与方式の基礎的ならびに臨床的検討。

### 研究方法および研究成績

#### 1. 試験管内実験

血清加キルヒナー培地における二次薬の制菌力は、いずれも一次薬より劣り、単独では臨床的に大きい治療効果は期待できない。そこで、主として交叉希釈法により、二次薬相互間の併用効果を検討し、相互に協力作用を示し、かつ副作用を異にする KM, TH, SOM (Sodium o-aminophenol methanesulfonate), EB および CS の 5 剤を順次臨床投与量の割合に併用したところ、併用薬剤数の増加とともに制菌力がかなり強化されることを知った。

二次薬の殺菌力についても、シリコンスライド法で検討したところ、ほぼ同様の傾向が認められ、上記 5 剤、併用時には制菌濃度で満足すべき殺菌効果を示した (表 1)。

また、シリコンスライド法で連続作用時と週 2 日間歇作用時とを比較したところ、制菌ならびに殺菌を示す有効濃度は両法の間で著明な差があり、少量でも連続投与のほうが有利であることが示唆された (表 2)。

一方、耐性化について、増量継代法で検討したところ、多剤併用はかなりの耐性上昇防止効果を示した。

#### 2. 動物実験

諸種の抗結核剤をすべて 10 mg/kg の割合に 2 週間マ

ウスに投与したところ、二次薬の延命効果はいずれも INH, SM に劣り、二次薬は動物実験でも一次薬より微力であることを示した。しかし上記 5 剤を臨床投与量の割合に順次薬剤数を増加して併用投与したところ、併用剤の増加に伴って平均生存日数は次第に延長され、5 者同時連続投与方式の優秀性が動物実験においても立証された (表 3)。

#### 3. 臨床実験

硬化壁空洞を有する排菌持続例に KM 0.7, CS 0.5, TH 0.3, EB 0.5, SOM 3.0 の 5 者同時連続併用療法を試み、33 例中 31 例、93.9% の菌陰性化に成功した (表 4)。この成績はわれわれがいままでに試みた種々の二次薬併用療法のうちもつとも優れた成績であった。

しかし各薬剤の臨床投与量を減量し、KM は夜注、

表 2 主要二次薬の間歇作用時と連続作用時との試験管内抗菌力の比較

薬 剤	制菌最低濃度		殺菌最低濃度	
	間 歇	連 続	間 歇	連 続
KM	2.5	0.156	40.0	1.25
TH	2.0	0.25	1,000.0	2.0
EB	62.5	1.0	1,000.0	2.0
CS	7.8	3.9	1,000.0	15.6

シリコン被覆スライド法、H<sub>37</sub>Rv 株を 37°C 10% 血清加キルヒナー培地で培養。この間、間歇作用方式では週 2 回、1 回 24 時間ずつ、連続作用方式では毎日連続的に、薬剤を菌に作用させ、4 週後制菌力を判定、菌 (スライド) を薬剤非含有培地に移して 4 週間培養後殺菌力を判定。

表 1 二次薬多剤併用による試験管内抗菌力の変化

作用薬剤数	作用薬剤	制菌最低濃度 (mcg/ml)					殺菌最低濃度 (mcg/ml)				
		KM	TH	SOM	EB	CS	KM	TH	SOM	EB	CS
1	単 独	1.25	1.25	6.25	6.25	12.5	5.0	5.0	12.5	12.5	25.0
2	KM・TH	0.625	(0.27)				2.5	(1.1)			
3	KM・TH・SOM	0.625	(0.27)	(2.7)			1.25	(0.54)	(5.4)		
4	KM・TH・SOM・EB	0.313	(0.13)	(1.3)	(0.44)		0.625	(0.27)	(2.7)	(0.88)	
5	KM・TH・SOM・EB・CS	0.313	(0.13)	(1.3)	(0.44)	(0.22)	0.313	(0.13)	(1.3)	(0.44)	(0.22)

制菌力検査法：希釈法；H<sub>37</sub>Rv 株、10% 血清加キルヒナー培地、接種菌量 0.01 mg/ml、37°C、4 週間培養後判定。

殺菌力検査法：シリコン被覆スライド法；H<sub>37</sub>Rv 株；薬剤作用環境 10% 血清加キルヒナー培地、作用期間 37°C 4 週間、殺菌力判定 菌を薬剤非含有培地に移して 4 週間培養後。

併用比：臨床投与量比による。KM : TH : SOM : EB : CS = 0.7 : 0.3 : 3.0 : 1.0 : 0.5

( ) 内は併用濃度。

表3 二次薬多剤併用によるマウス平均生存日数の変化

投与薬剤と投与量 (mg/kg)	平均生存日数
KM(20)	17.2
KM(20)・CS(10)	18.4
KM(20)・CS(10)・TH(10)	21.4
KM(20)・CS(10)・TH(10)・EB(10)	23.1
KM(20)・CS(10)・TH(10)・EB(10)・SOM(100)	26.7
対 照	12.7

dd 系マウス, 黒野株 0.5 mg 接種翌日より 14 日間毎日投薬。

TH は少量分割投与等, 副作用軽減のため, 若干の工夫を試みたが, 副作用中止例は 44 例中 12 例, 27.9% に及び, その原因はほとんど胃腸障害と視力障害とによるものであった (表 5)。

治療 7 カ月後の切除肺には, なお浄化中の空洞, 被包乾酪巣, 特異性炎症像がみられ, 蛍光染色で空洞内容に多数の結核菌が鏡見されたが, 培養では少数の菌が発育したのみで, かつこれらの菌は使用二次薬に対して明らかな耐性上昇を示さなかつた。

結 論

単独では弱い二次薬でも, 同時多剤連続作用方式により, 抗菌力を強化しうることを基礎実験で立証し, これを臨床的に応用して, 硬化壁空洞を有する排菌持続例に, KM-CS-TH-EB-SOM 5 者併用療法を行ない, いままでの二次薬併用療法では得られなかつた 94% の菌陰性化に成功した。しかし切除肺所見は 7 カ月の治療ではなお不十分であることを示し, また副作用中止例は 28% に及び, いたずらに併用薬剤数を増やすことはけつして好ましいことではない。

7. 二次抗結核剤の副作用について

東北大学抗酸菌病研究所 宗 形 喜 久 男

二次抗結核剤の使用前にすでに蔵器に障害のある場合には, これら薬剤の使用によりさらに副作用が加わり患者の一般状態をいつそう悪くし, 肺結核の治療計画に支障を来たすことがある。したがって二次抗結核剤使用の前段階においてすでに注意する必要がある。

(1) KM : 39 才以下の肺結核患者で鼓膜所見に異常なく耳疾の既往歴のない 125 耳について調査, はじめ SM を, ついで KM を使用した症例の場合, 開始後まもなく聴力損失を来たす例や, SM と KM の使用期間の合計が 5 年以上に及んでも聴力の正常範囲にあるものなど個体差の開きが大きい。しかし使用期間が 4 年以上に長びく場合には, 8 KC で 30 db 以上の聴力損失を来たしているものが 53% にみられ, 重症肺結核で化学療法の期

表 4 二次薬併用療法培養陰転率

治療方式	例数	培養陰転例	培養陰転率
KM 1 g 3/w, CS 0.5 g 毎	47	22	46.8%
KM 1 g 3/w, CS 0.5 g 毎 SOM 4 g 毎	40	25	62.5
KM 0.7 g 毎, CS 0.75 g 毎, SOM 5 g 毎	45	30	66.7
所謂 KM・CS・TH 3 者併用	54	42	77.8
再治療 5 者併用	33	31	93.9

対照: 一次薬剤治療失敗排菌持続, 有硬化壁空洞患者, 観察期間 6 カ月。

再治療 5 者併用: KM 0.7 g, CS 0.5 g, TH 0.3 g, EB 0.5 g, SOM 3.0 g 毎日投与。

表 5 再治療 5 者併用療法副作用

症	例	43	%
消化器系障害	7		16.3
視力障害	6		14.0
痙攣	5		11.6
アレルギー	1		2.3
耳鳴	1		2.3
頭痛	1		2.3
しびれ	1		2.3
中 止 例	12		27.9

再治療 5 者併用: 表 4 参照。

すなわち本療法は二次薬治療強化のための一つの過渡的な試みであつて, 副作用なく, より短期間の完全治療にいたらしめるという化学療法の理想実現のためには, なおいつその努力が必要であると考える。

間が長びく場合には, 聴力障害を招く頻度が高くなる傾向を認めた。聴力障害の程度が大きくなるにしたがつて耳鳴りを訴える頻度も高くなる傾向を認めたが, 8 KC の音での聴力 25 db 以内の正常または境界領域にある例でも耳鳴りを感じやすい人があつた。高令者, 腎障害のある例, 糖尿病を合併する例等で聴力障害の発現頻度が高いので, とくに注意する必要がある。聴力障害の機構を知る目的で, KM 0.4 g/kg 腹腔内投与海猿の Corti 器の電子顕微鏡的観察を行なつた。Preyer 耳介反射の消失をまつて, 内耳を型のごとく処理して電子顕微鏡的にみると, KM は Corti 器の外有毛細胞だけでなく Deiter 氏細胞等の支持細胞にも影響を与えていることが知られた。同一の実験海猿群でも障害の程度は一定し



た。回復した症例に同種の薬剤を再投与した場合の結果はよくない。

副作用と臨床効果とを考え合わせるとき、二次抗結核剤の同一の併用療法で遅くとも6カ月以内に菌の陰転化

をみない場合には、副作用の少ない他の適切な併用療法に切り替えるなど、副作用の重篤化を防止すべきであると思われる。

## 8. 二次抗結核剤によって菌陰性化する細菌学的理由

結核予防会結核研究所 戸井田 一郎

前演者らの臨床成績および「重症難治結核」のシンポジウムで小林が報告した臨床成績から、二次抗結核剤によって高率に菌が陰性化すること、INH 耐性例でも INH を併用したほうが成績の良いことが明らかになった。二次抗結核剤の効果を細菌学的に検討するにあたって、(1) 二次抗結核剤は、感性菌に対するよりも耐性菌に対して強力に作用するのだろうか、(2) 二次抗結核剤は、耐性化によって無効になった一次抗結核剤の作用を復活させるのだろうか、という2つの作業仮説を設定し、以下の4点について、この作業仮説を検討した。

### (1) 静菌作用

Dubos Tween-albumin 培地に  $H_{37}R_v$ 、同 SM 100  $r$  耐性菌、INH 50  $r$  耐性菌を培養し、二次抗結核剤の静菌作用をみたが、各菌株間に差はみられなかつた。さらに感性菌には SM 0.5  $r$  または INH 0.01  $r$  を、SM 耐性菌には SM 50  $r$  を、INH 耐性菌には INH 10  $r$  を、二次抗結核剤と併用したときも、静菌作用に影響はなかつた。対数増殖期の培養に二次抗結核剤を加えた場合にも、静菌作用には菌株による差はなかつた。感性菌を SM 0.5  $r$  または INH 0.01  $r$  添加培地で一代培養したものについても、二次抗結核剤の静菌作用には、このような前処理による影響はみられなかつた。

### (2) 殺菌作用

KM 1  $r$ 、VM 5  $r$ 、TH 2.5  $r$ 、CS 10  $r$ 、SIX 10  $r$ 、DAT 1  $r$ 、EB 1  $r$ 、PZA 10  $r$  を含む水溶液に菌を浮遊させ、37°C で24時間ないし7日間孵置したのち小川培地に培養し、4週後のコロニー数を算定することによって、二次抗結核剤の殺菌作用をみた。24時間の接触ではどの薬剤も認めるべき殺菌作用を示さなかつた。7日間の接触では TH が若干の殺菌作用を示したが、菌株間に差はなかつた。KM、VM では SM、INH 耐性菌が感性菌よりやや強い作用を受けた。

### (3) 代謝活性

(a) Endogenous respiration : Warburg 検圧法によって内部呼吸に対する影響をみた。どの薬剤もごく高濃度で軽い阻害を示すにすぎず、菌株間の差はなかつた。

た。

(b) Dehydrogenase : TTC からの formazan 形成によって dehydrogenase に対する影響をみた。TH、EB で軽度の阻害がみられたが、菌株間の差は認められず、CS は感性菌をわずかに阻害した。

(c) Nitrate reductase : nitrate の還元を形成 nitrite 定量によって測定した。TH はかなりの程度に、CS は非常に強く、酵素活性を阻害したが、菌株間に差は認められなかつた。EB は SM、INH 耐性菌を軽度に阻害した。

(d) Acid phosphatase : p-nitrophenolphosphate を基質として acid phosphatase 活性を測定した。TH を除くどの薬剤も p-nitrophenol 形成を促進した。これは発色に対する干渉や p-nitrophenol がさらに代謝を受けることに対する干渉ではなく、促進の本態は不明であるが、ともかく菌株間の差はほとんど認められなかつた。

(e) Amidases : nicotinamide または asparagine からの ammonia 形成を Conway の微量拡散法で測定した。INH 耐性菌では asparagine からの  $NH_3$  形成がやや弱いようであるが、二次抗結核剤の作用という点からみると、どの菌株もどの薬剤によってもほとんど影響されなかつた。

(f) Catalase : Isaacs の方法の Peizer 変法によって catalase 活性をみたが、INH 耐性菌には活性を認めず、感性菌および SM 耐性菌は強い活性を示した。TH はかなり強く、CS は非常に強く阻害を示し、EB はやや促進的であつたが、両菌株の間に差はなかつた。

以上、種々の代謝活性に対する二次抗結核剤の作用を検討したが、二次抗結核剤の作用機序が不明であること、検討した代謝が合成方向のものを含まず分解方向のものに偏していることなどのため、これらの結果の解釈には多くの問題がある。しかし少なくともこの範囲では、二次抗結核剤が耐性菌に対して感性菌に対するのと同質的、量的に著しく違つたふうには作用するという証拠は得られなかつた。

### (4) INH 耐性化機構に対する影響

(a)  $C^{14}$ -INH のとりこみに対する影響 : INH 耐性菌は INH を菌体内にとりこみがたく、このことが耐性

化の機構として Barclay らによつて主張されている。二次抗結核剤の共存下で耐性菌の  $C_{14}$ -INH のとりこみが促進されるかどうかを検討したが、そのような結果は得られなかつた。

(b) INH 耐性菌の peroxidase 活性に対する影響：Tiruranayanan らは、INH そのものではなくて菌の peroxidase によつて INH が酸化的に分解された産物が抗菌力をもつのであり、したがつて peroxidase 活性の消失が耐性化の機構であると主張している。二次抗結核剤で処理した INH 耐性菌が peroxidase 活性を復活するかどうかを添崎のコロニー黒化法で検討したが、そのような結果は得られなかつた。

(c) hydrazidase に対する影響：戸井田らの発見した INH 分解酵素である hydrazidase の活性も、その誘導的形もともに、二次抗結核剤の影響を受けなかつた。

以上のように、二次抗結核剤が INH 耐性菌の耐性化機構に影響して再び INH 感受性にするという証拠は得

られなかつた。

以上に述べたように、高い菌陰性化を説明するに足る積極的な証拠はいずれの点においても得られず、(1) 二次抗結核剤が、感性菌に対してよりも耐性菌に対してより強力に作用する、(2) 二次抗結核剤の作用によつて、耐性化のために無効になつた一次結核剤の効果が復活する、という2つの作業仮説は、いずれも肯定的な証拠を得られなかつた。

したがつて二次抗結核剤で菌が陰性化するの、なんらかの特殊な細菌学的理由によるのではなく、一次抗結核剤と二次抗結核剤との間に交叉耐性がないので、一次抗結核剤に耐性の菌も、少なくとも一時的には二次抗結核剤によつて増殖を抑制されるというきわめて一般的な理由によるものと考えられる。そして、菌の増殖が抑制されている一定期間のうちに組織学的な治癒が進行するかどうか、菌陰性化が永続的か一時的かの決定因子であると思われる。

## 9. 二次抗結核剤によつて菌陰性化する病理学的理由

北里研究所附属病院 足立 達

### 目 的

二次抗結核剤の肺空洞に対する効果を病理学的に検討し、二次剤による喀痰結核菌の陰性化する病理学的理由を述べる。

### 材 料

二次剤術前3ヵ月以上使用切除肺194例、うち二次剤使用直前の喀痰結核菌が一次剤2者以上耐性例は129例で、二次剤はKM, TH, CSに重点をおいた。

### 成 績

切除肺の主病巣の型と結核菌培養成績を表1に示す。一次剤2者以上耐性菌排菌例に一次剤使用の44例の主病巣は、大部分菌培養陽性の非清浄化空洞で、一次剤の効果はほとんど認められなかつた。しかし同様の例に二次剤を使つた129例では(A<sub>G</sub>)5, (A<sub>F</sub>)7, (B)6, (D)1, (E)1, 計20例(組織学的不完全例を除いた103例中19%)に空洞の浄化傾向がみられ、KTC 3, 2で26%(10/38例), KTC 1, 0で14.6%(9/63例)であつた。なお濃縮5, 癥痕前期空洞3, 空洞癥痕1例もみられ、二次剤の効果を示した。しかし77%(79/103例)は非清浄化空洞であつた。一次剤2者以上耐性菌排菌例にKTC 0→3と併用剤が多いほど空洞の培養結核菌量, 空洞壁の壊死化進行例, 空洞壁の白血球浸潤と充血等が少

なくなる傾向を示し、KTC 3がもつとも消炎的に働くことを示した。同傾向は二次剤治療中喀痰結核菌培養陰性化例と陽性持続例の間にもみられ、前者では炎症が弱化したことを示した。(表2)

二次剤治療中の喀痰結核菌培養陰性化60例の切除肺では(A)42例(70%), (A<sub>G</sub>)~(E)12例(20%), (B), (H), (F)6例(40%)を認めた。病巣結核菌培養陰性例と術前空洞経過1, 2a<sup>1</sup>, 2b<sup>1</sup>では主病巣の病理学的所見の好転例がかなりみられ、空洞経過2b<sup>2</sup>, 3, 4では87%(33/37例)は(A)であつた(表3)。

### 総括と考案

一次剤2者以上耐性菌空洞(一次剤切除肺198例で得たこの空洞の特徴: 空洞壁の炎症が強く、白血球浸潤と充血が強く、空洞壁の肉芽組織の壊死化の進行等病変が進展する所見がみられた)に強力な二次剤を用いると消炎的に働き(表2), 比較的新しい特異性肉芽組織は萎縮し、壊死層は脱落し浄化が始まる。これはKTC 3, 2で比較的著明であつた。特異性肉芽層が新しい単純な構造の空洞が強力な二次剤治療を受けると浄化前期や浄化空洞化するものと思われる。しかし全周の完全な浄化は困難である。

空洞内壁の比較的広汎の上皮形成は、一次剤2者以上耐性菌排菌例に一次剤治療では0%(0/44), KTC 0, 1は5%(3/60例), KTC 2, 3は11.5%(4/35例)にみられ、

表 1 二次抗結核剤化療における化療開始時の喀痰結核菌の一次剤耐性と切除肺主病巣の病理組織学的所見と結核菌培養成績 (化療期間は3ヵ月以上)

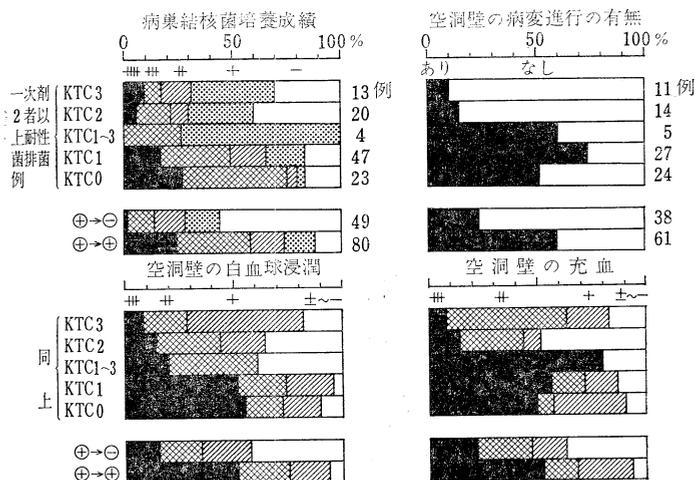
二次抗結核剤化療開始時の喀痰結核菌培養成績とその耐性		二次抗結核剤化療 194例						一次抗結核剤化療のみ 144例	計
		KTC 3	KTC 2	KTC 1~3	KTC 1	KTC 0	計		
+	S M 3者耐性	○△○ 1131	○△○ 11214 [1.2.1]	○ 3	△△△○○○ 1115331 [7.2.11]	○△○ 11111	72	○△○ 1911	21
	PAS 2者耐性	△○ 152	○△△○○○ 1112313111	○ 1	△△△○○○ 111813 [4]	○△○ 2161	57	○△○ 2111	23
	INH 1者耐性	◎ [ ]	○ [ ]		△△△○○○ 1125	△○ 14	23	○△○ 11△△△○○○ 11218	25
	不明		○ [ ]		○ 2 [ ]	△ 1 [ ]	3		
	なし	○ 11	○ 11		○ 1	○ 1	6	○△○ 11211121413	36
-	○ 11	○ 131		○ 111333	○△○ 12141	28	○△○ 21211116241	39	
計		20	40	5	88	41	194	144	

抗研21例, 予防会結研18例, 伝研8例, 愛知病院3例, 京大結研4例, 羽曳野病院27例, 熊大13例, 北研100例。

十…病巣結核菌培養陽性  
 |… “ 陰性  
 なし… “ 成績不明  
 KTC 3 KMTH CS 3剤同時併用  
 KTC 2 “ のうち2剤同時併用  
 KTC 1~3 “ のうち1~3剤同時併用  
 KTC 1 “ のうち1剤使用  
 以上各群にはこの3剤以外の二次剤および一次剤を併用しているもの多し。  
 KTC 0 KM TH CS 以外の二次剤使用例  
 KM…116例 PZA…59例 DAT…1例  
 TH…74例 SF.SI…32例 SOM…4例  
 CS…75例 EB…4例 No. 215…1例

○ (A) 非清浄化空洞  
 ◎ (Ac) “ しかしやや広範に空洞内壁は肉芽組織露出  
 △ (A<sub>v</sub>) “ しかしやや広範に空洞内壁上皮形成  
 □ (B) 空洞壁の浄化がかなりすすみ、一部の乾燥物質露出  
 ⊠ (C) “ 空洞壁は特異性肉芽組織からなるか、一部特異、一部非特異性肉芽組織よりなる。  
 ○ (D) 空洞壁の浄化がさらにすすみ、空洞壁は非特異性肉芽組織からなるか、一部非特異肉芽、一部結合組織よりなる。  
 ⊙ (E) 空洞壁は完全に結合組織性  
 ⊕ (F) 空洞内壁上皮完全上皮化  
 ● B 濃縮空洞  
 ※ F 癒前期空洞  
 × H 空洞癒後  
 [ ] ……組織学的所見がくわしくないか、不明例  
 一次化療例で2、3者耐性以外の群では濃縮空洞を除外

表 2 二次抗結核剤化療例における化療方式別、化療中喀痰結核菌陰性化および陽性持続例群別の切除肺空洞の病理組織学的研究



1層の円柱上皮から多層の扁平上皮までみられた。二次剤で浄化し非特異性肉芽が露出し、これが二次剤のため壊死化せず、しかも炎性刺激（ $A_F$ ）空洞は大部分菌 $\oplus$ 、同一空洞の他の部位に壊死層あり）によってこの層は存続するため、その上に上皮形成が起こるものと思われる。しかし全周上皮化する見込みのある空洞はなかつた。しかし強力な二次剤治療を行なつても壁の浄化しない空洞がむしろ多かつた。これは空洞結核菌量が空洞に到達する二次剤量に比して多かつたためという理由のほか、菌が二次剤で減少しても浄化しないのは、空洞壁の乾酪層の線維が多く、乾酪層は複雑な構造をもち、外側の結合織層と線維で密に結合しているためと、二次剤の働きで結核菌が減少し、ついで白血球浸潤もへり、そのため乾酪層の軟化融解が止まるためと考える。このような空洞にいたずらに長く二次剤治療を続けることなく手術をすべきである。

結 語

KM, TH, CS を主とした二次剤治療は、一次剤2者以上耐性菌空洞に対し病理学的にある程度の効果を認めえたが、若干の有効例を除いては喀痰結核菌陰性化例でも、空洞治癒という目標からみれば、まだほど遠い所見を示した。二次剤による菌陰性化の病理学的理由は、空洞治癒例を除けば、二次剤による空洞菌の減少と培養陰性化のためか、培養可能菌があつても、空洞および接合部付近の炎症低下により菌の流出を助ける滲出液の減少のため、または空洞気管支接合部付近の狭窄か閉塞のためなどの理由で菌の排出不良または不能となつたためと思われる。しかし二次剤で一次剤2者以上耐性菌空洞が浄化空洞、癒痕治癒化したことは注目すべきことである。

ま と め

司 会 者 岡 捨 己

演者間でできるだけ連絡をとり、また協議を重ね、二次抗結核剤の問題点を解明しようと努め、上記の成績を得た。すなわち各課題の結論ないし総括は、各項ごとに明記してあるごとくである。重複するが、これを次のごとくまとめたいと思う。

SM 10 $\gamma$ , PAS 1 $\gamma$ , INH 0.1 $\gamma$ /ml の多剤耐性菌を喀出する重症患者に、二次抗結核剤、すなわち KM, TH, CS, EB, SF など使用するさいには、二次抗結核剤のみで成功しうる場合と、将来外科的処置を加える可能性を考慮して、計画的に実施することが肝要である。しかし

表 3 二次抗結核剤治療中喀痰結核菌培養陰性化例の切除肺主病巣の結核菌培養成績とその病理組織学的所見

		2次抗結核剤治療中の空洞の経過 (例)										計	
		1	2a <sup>1</sup>	2b <sup>1</sup>	2a <sup>2</sup>	2b <sup>2</sup>	2b <sup>3</sup>	3	4	5	0		4c
切除肺主病巣結核菌培養成績	⊖	⊙		⊙ <sup>1</sup> ⊙ <sup>2</sup>	⊙		⊙ <sup>3</sup> ⊙ <sup>4</sup> ⊙ <sup>5</sup>			⊙ <sup>2</sup>	⊙ <sup>1</sup> ⊙ <sup>2</sup>	□	24
	?		①				①① <sup>3</sup> ①① <sup>2</sup>				※ <sup>2</sup> ⊙ <sup>2</sup>	①	
	⊕	③		●			③③ ②①	①①	③				22
	?										①		
	⊕ <sup>+</sup>							③①	①		△		
	⊕ <sup>+</sup>						③	①② ○○				③	
⊕ <sup>+</sup>									○	①		14	
不明		× <sup>1</sup>				②	②②② ②②③ ①①① ①①○						
計		2	2	5		1	6	29	2	2	8	3	60
			9			1		37			13		

病巣型は表 1, 3...KTC 3, 2...KTC 2, 1...KTC 1, 数字なし... KTC 0, ?...組織学的不完全例

二次抗結核剤にも耐性が生じ、しかも低肺機能のゆえ、外科的療法も行ないえない難治結核に対しては、演者間では INH を中軸として、適宜な抗結核剤を併用する考え方に現在一致している。

二次抗結核剤の耐性の臨床限界、有効な組合せと使用期間、その成績、有効な理由、その反面副作用を知ることが主眼であつたが、主観にとられない次の結果を得ている。

(1) 二次抗結核剤の耐性検査は、Kirchner 半流動寒天培地を用い、間接法で接種菌量を一定 (10<sup>-3</sup> mg) にすると、再現性ある耐性度が得られる。1% 小川耐性培地、直立拡散法も使用しうる。臨床的耐性は KM 10 $\gamma$ , TH 5~10 $\gamma$ , CS 20 $\gamma$ , EB 5~10 $\gamma$ /ml (ただし小川培地では表示濃度) と定めてよいことが知られた。

(2) 二次抗結核剤を使用する場合、臨床的には、未使用の薬剤を組み合わせると効果がよい。このさい 1, 2 剤の併用より 3 剤併用が、菌陰性化率からみて強力で、そのうち KM, CS, TH の併用で使用 6 カ月で 50~60% の陰性化がみられ、もつとも有効のごとくである。

(3) EB は有効な二次抗結核剤といえる。使用 6 カ月目で他の 1 剤との併用で 50%, 2 剤との併用で約 70% の菌陰性化がみられた。

しかし肺 X 線像の改善は菌の陰性化よりはるかに低い。

KM, TH, CS, EB, SOM の 5 剤併用では、菌の陰性化がもつとも高かつたが、副作用に考慮する必要があつた。

(4) 菌の陰性化は、病型 F, C<sub>3</sub>, 空洞 Kz, 排菌量の多いものでは低率であつた。陰性化する大部分 (80% 以上) は、二次抗結核剤使用 3~5 カ月後に観察される。その 6 カ月使用でなお、排菌陽性なもの 60~90% に

耐性菌の出現がみられ、その処方の効果に望みがもてない。

(5) 二次抗結核剤で、排菌が7カ月以上毎常陰性であった場合、他の処方に切り替えても菌の再出現はなかつた。しかし二次抗結核剤で、菌の陰性化した場合12カ月以上継続投与することが一致した意見であった。

(6) 二次抗結核剤使用中にX線像の悪化するものも20%くらいあることに注意を要する。

(7) もつとも使用されている KM, CS, TH の併用例にみられる副作用のうち、食思不振 37~46%, 胃部不快感 22~29%, 悪心 22~28%, 耳鳴 6.5~22.6%, 頭痛 14~22% など、出現頻度の高いものであつた。副作用の多くは3~4カ月で初発してくる。EBによる視力障害は1/145 (0.7%) で、発現まで約6カ月、回復まで約5カ月を要した。CS の中止例は21/192 (10.9%) ~15/191 (7.8%) で、そのうち精神神経症状を呈するものが多いことには、細心の監視が必要であつた。

(8) 二次結核剤で菌の陰性化する理由としては、細

#### — 追 加

杉山浩太郎 (九大胸研)

臨床的耐性の境界について、昨年度われわれの得た結果とほぼ一致した結果をみせていただいたこと、菌再陽転または悪化等から帰納して得られた結果として一致をみたことはいわば安心した次第である。Ethambutol の有効性について、昨年化学療法学会で岡教授が特別講演において二次薬を使い切つたのち主軸となるものと言われたことが確実に立証されたことであると考え。ただそれにつれて、今後の Ethambutol 併用法について問題が新たに提起されたことになるし、また菌を陰性化するという、結核治療の最低の目標に関連して二次薬が使われているが、今日二次薬の使用に自信を得た現在、もつと高次の目標を目ざしても使用することも今後の問題とならないだろうかをも考える。いずれにしても二次薬の使用法の基準を現在の時点で余すところなく論じ、示していただいたことはたいへん参考になつて有難い。

五味二郎 (慶大)

KM, TH, CS の3者併用療法を療研で研究するにあつて、熊谷岱藏先生にご相談申しあげたところ、この治療法は非常に費用がかかるので、厚生省の幹事ともよく相談するようにとのことであつた。そこで関係者と協議のうえ、研究をはじめたところ、対象患者が重症であつたにもかかわらず約半数が陰性化した。これの再現性について疑問をもつた方もあつたが、本日の皆様のお話でも約50%、病型によつては70%の陰性化率が得られている。この方法は日本のみで広く一般に行なわれており、外国ではそうでないので、この点日本の結核患者は非常に幸せと思う。KM, TH, CS で陰性化しない患者

菌学的には一次抗結核剤との間に交叉耐性がないことがあげられる。これが二次結核剤を選択するさい、未使用薬剤を併用すべきことを裏書きしている。

(9) すでに一次抗結核剤に耐性をもつ空洞に対して、二次抗結核剤の効果は病理組織学的にみれば、空洞治癒の目標から、なおほど遠い所見を示しているものが大部分であつた。したがつて菌の陰性化は、細菌学的効果のほか、空洞気管支接合部の状態が関与していることが知られた。したがつて二次抗結核剤の併用には、手術の可能性を考慮しながら計画的に実施すべきことを教えている。

終りに、このシンポジウムの機会を与えられた会長中村隆教授に演者とともに深甚の謝意を表す。また司会者として、シンポジウムを担当され、計画に賛成下され、協力のもとに、立派な結果を報告せられた演者各位に心から感謝する。また各演者を指導下された指導者ならびに協力者にも司会者として厚く御礼を申し上げる次第である。

#### 討 論

に対しても EB は非常に有効である。しかし EB の使用方法についてはなお研究を要すると思う。すなわち2次抗結核薬を強化する方法、3次抗結核薬として用いる方法、ならびに1次抗結核薬を強化する方法などである。外科的適応のある場合には、EB 使用後2~3カ月ころに陰性化する場合が多いので、この時期に手術を行なうのがよいと思う。SM, KM の難聴調査のさいも、重症な難聴は、使用量、使用期間に関係なく起こる。EB の視力障害について1,531例の調査で、視力障害は使用量、使用に関係なく起こる。少数例ではあるが、多分に個体の体質的な問題と考えられ、EB 使用にあつては十分な注意が必要と思う。

柳 沢 謙 (座長)

岡教授の名司会により、誠に立派な発表がなされ、また中村学会長の時期を得たテーマをお与え下さつたことについて感激しております。さて、この機会に一言ご披露申し上げたいことがある。それは、昨年8月結核菌検査指針が改訂され、2次抗結核剤の耐性検査の方法が明確にされた。これにもつづいて、二次抗結核剤の臨床的耐性基準の作成も可能になつたので、厚生大臣から結核予防審議に諮問があり、答申がなされた。近く告示される予定になつているのでご披露申し上げる。臨床的耐性の判定基準の詳細については、官報に掲載される。なお、実施にあつては、原則的には間接法により実施すること、また、技術的に正確さを必要とするので、できるだけ集約的に実施されたいという点について、審議会の意見が添えられている。以上であるが、たいへん長時間ありがとうございました。

## 第40回総会パネルディスカッション

## 肺結核外科の現況と将来の問題点

座 長 武 田 義 章  
司 会 篠 井 金 吾

## 座 長 挨拶

ただいまよりパネルディスカッションを始めます。本日参加発言される方々は、過去から現在に到る間、この方面の先駆者として、また指導者として活躍された方々ばかりである。最近若い研究者がこの方面から遠ざかっ

ていく観があるのは愁しいことで、この方面には重症肺結核外科の重要問題が現存している今日、この方面の関心を改めて惹起して欲しいと思う。

## 司 会 者 の 言 葉

肺結核外科が始まって以来すでに70年以上を経過しているが、化学療法を得てから、それが本格化したのはまだ10数年にすぎない。肺結核外科が胸成術から肺切除に転換したところには、外科万能時代の観があつたが、その後、化学療法の進歩につれて外科療法の比重は減退し、その結果として、医師も、患者も肺結核を恐れなくなり、ややもすると手術を回避する傾向すら生じ、必要なものでも逡巡の傾向がみられ、不適当な治療が重症肺結核を生み出している。また肺結核の年齢層が青年層から、中年、老年層に移行し、成人病化したことも事実で、結核か肺癌かの区別に困難を生ずることも少なくなつた。

アメリカでは結核の問題は完全に影をひそめた観があつたが、最近結核が再び増加し始め、その対策を立てね

ばならない状態が兆しているし、中南米や東南アジアでは結核が死亡原因の第1~第2位を占めているという事実をみても結核の問題から手綱をゆるめることははなはだ危険で、肺結核の治療に内科と外科のチームワークの重要性を再認識せざるをえない。今日のパネルディスカッションにおいて会長の要請により、この問題を取り上げたのは、過去の成績を再確認し、反省すべき点を語り合い、将来の見通しを披瀝してもらうためである。

第1に肺結核外科全般についての成績の回顧を慶大の加納教授に、両側手術の問題を東北大の鈴木教授に、空洞直達療法について京大の長石教授に、リハビリテーションの問題を結研塩沢博士にお願いし、これを補うための指名発言者に特殊な問題を取り上げていただき、最後に日比野教授から内科の立場からの批判を乞う次第である。

## 1. 肺結核外科の現況と問題点

国立療養所村松晴嵐荘 加 納 保 之

## 1) 序 論

私は今後の外科治療における問題点を指摘することを要求されているのであるが、まづ現在行なわれている外科的治療法の概要と患者の状態の推移を把握しておきたい。この研究は国立療養所において化学療法出現後に行なわれた外科治療55,120例に関する昭37年に調査した成績、昭和32から38年までの間に行なわれた40才以上の外科治療3,126例に関する成績および化学療法開始後の自験1,929例を資料とした。これらの資料によれば、現今行なわれている外科治療方法の種類とその実施

頻度は肺切除術と胸成術とで全外科治療例の94%を占めているのであり、空洞切開術、空洞吸引術、肋膜外充填術、骨膜外充填術等その他の手術はわずかに6%弱にすぎない。しかし結核実態調査においても高年齢階層に要医療患者が多くなつていくことが明らかにされているが、われわれの療養所においても近來高年齢層が増加し、50才以上の患者がこの8年間に3%から22%に増加しており、安静1~3度患者は50%から70%に増加しているのであつて、これらのわずかし行なわれていない手術は低肺機能、重症、高年齢等困難の多い症例を治療対象としているものであり、将来重症例や高年齢患者に

対する治療の要求がますます高まるであろうと思われるのでその意味で重要である。しかしこれらの治療法のすべてを取り上げるには時間が足りないのでここでは主として現在もつとも多く行なわれている肺切除術と胸成術の2大外科療法の治療効果をさらに向上させるために考慮すべき問題点を指摘したいと思う。

## 2) 手術後死亡からみた問題点

手術後におけるすべての死亡例について死因を調査してみるといずれの資料にも共通するパターンがあることが認められる。それは、肺切除術では手術直接死が胸成術の2倍ないし3倍多いということであり、胸成術では結核死が肺切除術におけるより多いということである。また肺切除術や胸成術以外の直達療法および虚脱療法では一般に重症例に行なわれているにもかかわらず直接死がきわめて少なく結核死がきわめて多いのである。これらの重症例の治療において結核死がきわめて多いことと肺切除術で直接死亡が総死亡例の半数以上に及んでいることは外科として大いに考えなければならないことと思う。肺切除術における直接死はとくに肺全切除、肺葉切除術に多いのであるが、それは出血その他の手術事故のほかには気管支瘻・膿胸の併発が死亡原因になつているものが多いのである。これらの、手術に直接関係をもつた死亡と、結核病変の増悪に原因した死亡とは外科治療の手法と適応の当否に関係しているのであるが、これらの原因による死亡をなくすることができるなら術後総死亡例の少なくとも約2/3を減ずることが可能であることが推論しうる。

非結核死については肺切除術と胸成術の間に印象的な違いを認めることはできない。術後総死亡例のうちを占める率も資料によりかなり違っており11.4%から54.5%の幅をもつているのであるが、一般には呼吸機能の低下によるものが多く高年者では脳出血や癌などが多い。

## 3) 手術後のリハビリテーションの遷延

外科治療後における就労状況について国立療養所における多数例の成績によると就労は手術後およそ2~3年で完了することが示されている。しかし就労ということには社会的条件が強く影響しているので治療効果の医学的な考察の資料としてはむしろ手術後の在院期間を採用したほうがよいと思われる。手術後の在院期間は次第に短くなつてきている。自験例についてみると術後在院期間のピークが肺切除術ではおよそ6カ月、胸成術ではおよそ10カ月であり、前者では1年、後者では1年半で約70%が退院している。そこで在院期間が肺切除では1年以上、胸成術では1年半以上に遷延したものについて、その理由を調査してみた。

## (1) 肺切除術

自験例では肺切除術1,423例について247例を捕足した。これらの在院期間遷延の理由は、気管支瘻の発生56例、気管支瘻発生の疑い16例、膿胸合併15例、対側肺の病巣38例、対側肺の手術15例、排菌17例、血清肝炎12例、肺機能低下7例となつており、残り71例は主として社会的理由によるものである。すなわち気管支瘻および膿胸関係の合併症が87例で退院を遅らせている医学的理由の50%を占めているのである。次の対側に存在する病巣のためというものは53例で30%を占めている。単に排菌のためというものが17例あるが、これは潜在性気管支瘻が疑わしいのである。これらの資料からみて肺切除術においてもつとも重要な問題は気管支瘻の発生と病巣の残存である。

## (2) 胸成術

胸成術428例中に1年半以上にわたり在院期間の遷延したものが158例あるが、それらの医学的理由としては対側肺に病巣が存在するためのもの46例、対側肺病巣に手術を行なうためのもの7例、排菌25例、排菌のため再手術を行なうもの9例、肺機能低下のためのもの22例となつており、胸成術においても対側肺の病巣の状態が良くないため在院期間が遷延しているものが50%を占め、排菌すなわち主として遺残空洞によるものが30%を占めている。

## 4) 手術後における再発ならびに増悪について

再発とは手術後一応軽快して退院した後には再発したものを意味し、増悪とは手術に引き続いて悪化したものを意味することに規定する。

## (1) 肺切除術

自験肺切除例1,423例について再発および増悪164例を捕捉することができたが、これらのうちの73例は社会復帰に再発したものであり、91例は手術に引き続いて増悪したものである。これらの再発の内容は新たに病巣が出現したもの、既存の病巣の拡大したもの、レ線像に変化はないが排菌が始まつてきたものないしこれらの複合したものであつて、それらのうち19例は明らかに気管支瘻や膿胸を伴つている。また増悪例の内容は新たに病巣が出現したり、病巣が拡大したり、空洞が現れたり、あるいは排菌が始まつたり増量したりしたものであるが、その半数をこえる47例は気管支瘻が増悪の主原因となつている。さらに術式別にみると再発増悪率は全切除術で23%であり、以下切除範囲が小さくなるに従い低減し、部切、カゼクトミーで約4%弱を示しているのであつて切除範囲の大きいものほど再発・増悪の割合が多いのであるが、これらの手術を行なつたものでは残存肺の解剖学および機能的余裕が少ないため治療の

方法が限定されるし、危険も大きいので適応の選択、手術の方法ともに慎重な注意を要する。またさらにこれらの再発および増悪例における気管支瘻の合併率は術式により異なるが40%ないし53%の範囲にあつて、気管支瘻は手術の増悪にきわめて大きな役割を演じているのであり、前項に述べたリハビリテーション遷延の理由としても重大な因子であることと考え合わせ、これの根絶は切除治療におけるもつとも重要な問題である。さらに再発増悪を手術前の排菌状態との関係においてみると排菌陽性例では増悪率が31%であり、排菌陰性例は3.5%にすぎない。肺切除手術は排菌のないものあるいは少なくとも排菌の減じたものに行なうことがすすめられているのであるが、化学療法が進歩した今日においては排菌の止まらないものこそ外科治療によつて社会復帰の機会を与えるべきであろう。胸成術429例のうちの再発・増悪例63例をみると、53例84.1%が排菌によるものであるが、これは空洞の大きさ、位置および病理学的性状等の条件と肺虚脱の状態との相対的な関係が適合しないために生ずるのであるが、さきに述べた手術後退院までの期間の著しく遷延した症例でみても排菌によるものが30%あまりを占めているのであつて、胸成術においては遺残空洞を残すことはもつとも注意しなければならない点である。また胸成術においても排菌陽性例が著しく成績が悪いのである。このことは適応に限界があるのであ

り胸成術は便宜的に利用しようとする手術でないことを認識すべきであることを示している。

## 5) 結 語

抗結核剤出現以後の肺結核外科は肺切除と胸成術が主として行なわれているのであり、充填術や空切術や空吸術等はわずかに重症例に行なわれているにすぎない。これらの手術において術後死亡率のもつとも少ないものは肺切除術であり、次いで胸成術、「胸成術以外の虚脱療法」、「肺切除術以外の直達療法」の順に多くなつている。これらの各治療法については術後死亡からの状況、再発・増悪の原因からみても、また、リハビリテーション遷延の理由からみても適応の選択と手術の方法にきわめて厳密な注意を払うべきことが要求される。

肺結核の外科治療の意義は抗結核剤の出現によつて救命からリハビリテーションに移つてきた。もちろんその度合いは病状によつて異なるが、化学療法の進歩により結核病変そのものによる生命の危険性の減少した今日においてはリハビリテーションを阻害するもつとも大きい因子である排菌を止めることに目標がおかるべきである。今日われわれは多数の抗生剤を有しているにもかかわらず耐性菌排出例に対する外科治療においては合併症が多発しているのであり、これらの化学療法の効果のない症例に対する外科治療法の完成こそ将来の課題であると思う。

## — 特 別 発 言 1 —

### 小児肺結核外科療法 の 成 績

都立清瀬小児病院 守 屋 荒 夫

小児肺結核外科のうち、肺切除に限定して、その成績について述べる。

私自身の経験した小児肺切除は、現在192例であるが、その84% 162例は結核である。現在までの観察では、ほぼ満足できる結果を得ているが、もつとも長期間経過したものも6年に満たぬことから、これのみで、小児結核の肺切除を言々することは危険と考え、アンケートによる各施設の成績と合わせて検討した。

38年12月末までの、アンケートによる症例、自験例の合計で、16才以下508、17~20才732例が得られた。

年度・年齢別にみると、年齢が低くなるほど、症例数は減少するとともに、近年になつて行なわれており、6才以下の小児の手術成績は、まだ論ずるのは早いようである。

死亡例についてみると、16才以下は6例(1.18%)、

17~20才では10例(1.37%)と大差がないが、後者では全切除施行による早期死が多いのに反し、前者では合併症の発生に基づく、晩期死が多いという差があり、2群を同一基準下に比較することはできない。しかし、1%台の死亡率ということは、16才以下の小児の肺切除が、危険な手術ではないことを示すといえよう。

膿胸・気管支瘻の発生、病巣の再燃・悪化や、術後排菌例をまとめて、失敗例とすれば、16才以下は18例(4.7%)、17~20才は24例(3.8%)の失敗例があつた。それらのうち、合併症が原因で死亡したものは、それぞれの群で4例(17%)、2例(7%)で、合併症の発生が予後に及ぼす影響は、16才以下に著しく大きいことが認められた。

自験例中、術後2年以上経過した110例について細部を検討すると、術後1年では、大部分の患児は、生活に制限を加えてはいるが、社会復帰の前段階にあり、2年

を過ぎるとほとんどが正常生活にもどっている。しかし、合併症を発生した例では、はるかに回復が遅れていて、合併症の発生防止には常に十分の予防対策を構しておく必要にあると考えられる。

自験例で、2年以上経過し、なお療養中のものは1例であるが、これは本人が再手術を拒否しているものである。

術後の、身長、体重、%VC等の推移、作業能力など

を総合し、術後3年で諸計測値が安定し、社会復帰も可能であることから、小児肺結核の肺切除の成績判定は、一応3年を基準に論じてよいものと思われ、その範囲でみる限り、きわめて良好な成績があがっている。

しかし、これらは、あくまでも適当な適応の選択が根底になつて、はじめて得られるものであり、小児肺結核治療上の target point の設定がなによりも大切であることを強調したい。

## —特別発言 2—

### 心疾患、肺気腫を合併する肺結核の手術方針

日本大学 宮本 忍

肺結核の外科的適応が化学療法の進歩により縮小された反面、年少者や高齢者はその適応範囲になり、老人性疾患や心肺の合併症が適症の選択にあたり切実な問題となつた。

#### 1. 肺気腫

重症肺結核患者にみられる肺気腫は代償性のもので合併肺気腫と呼ばれている。しかし慢性慢性肺気腫が合併することはまれで、これは両者がその発生機序を異にするためと思われる。合併肺気腫は原疾患である肺結核の外科療法が必要となる場合には、術後の肺機能を確保するためにその程度と範囲が問題となる。一般に切除または成形の行なわれる患側肺に肺気腫を合併していても問題ではなく、残存肺と対側肺の肺気腫が適応決定の決め手となる。肺気腫の合併とその程度をもつともよく表わすのは時間肺活量1秒率で、肺結核ではそれが70%以下にならないと肺気腫の合併を診断できない。1秒率が60%以下になると必ず肺気腫が存在し、肺動脈拡張期圧は14 mmHg以上上昇し、肺胞拡散能力も減少する。肺動脈拡張期圧と肺胞拡散能力との間には逆の相関があり、時間肺活量1秒率が60%以下ならば比肺活量が60%以上あつても右心カテテル検査で、肺性心の有無を確める必要がある。慢性肺性心は肺結核のみならば比肺活量が40%以下でないと出現しがたいがこれに肺気腫が合併すると比肺活量50%内外でも発生する。

#### 2. 心疾患

#### 2. 両側肺結核の手術方針とその成績を中心として

東北大学抗酸菌病研究所 鈴木 千賀 志

私は、重症難治性肺結核の外科療法にさいして外科療

法の適応の拡大に努力すべきことを強調してきたが、肺

心疾患のうち、先天性心疾患に肺結核が併発したとき、一般にはチアノーゼ性心疾患は予後が悪いと考えられてきた。しかし、化学療法の発達した今日では、この問題に心肺機能の立場から新しい論議があつてもよい。このことは後天性心疾患や高血圧性心疾患でも同様である。肺動脈狭窄症のように肺血流量の減少した場合は、弁口切開により肺血流量が増大すれば抗結核剤の肺内分布量も増加し、外科療法の効果を期待できる。短絡を有し肺血流量の増加している先天性心血管異常も、チアノーゼを有するものとならないものを同列に論ずることはできないが、短絡の閉鎖や心奇形の修復により肺血流量が正常となり、チアノーゼが消失すれば抗結核剤の効果を期待できる。これによつて合併する肺結核の外科療法の適応が生ずる。しかし、チアノーゼを伴わない心房中隔欠損症、心室中隔欠損症、動脈管閉存症などの心血管異常を伴う肺結核では区域、肺葉切除ならば可能である。全葉切除でも荒蓋肺ならば切除によつて肺機能や肺循環にならぬ障害を与えない。この場合は、心血管奇形により肺高血圧症を発生していないことを前提とする。僧帽弁膜症では左房圧の上昇による逆圧効果で肺高血圧症を発生するから、これを増悪させない範囲の外科療法ならばさしつかえない。代償されている僧帽弁閉鎖不全症では切除、成形のいずれも可能であるが、弁口が1 cm<sup>2</sup>以下に縮小しているときは区域切除さえ安全とはいえないから、まず狭窄症に対し手術を行ない、しかる後肺結核の手術を行なうべきである。場合によつては、弁口裂開と肺切除を同時に行なうこともできる。

結核手術適応に関する一般方針としては、次の3原則を遵奉してきた。

1. 内科的療法によつて治癒しない肺結核症のうち手術によつて治癒ないし軽快の見込みがあるものを手術の適応とすること。

2. 両肺に病巣があるものは、内科的療法により軽症側病巣の治癒ないし安全をはかつたのち主要病側に手術を行なう。

3. 内科的療法により治癒しない両側肺結核のうち病巣が比較的局限しており肺機能予備力が十分なもののみ両側手術を行なうこと。

演者が過去約20年間(昭和19年3月~39年3月)にわたつて前記の第1および第2原則に基づいて行なつた偏側の胸廓成形術1,016例および肺切除術1,093例の治療成績をみると、胸廓成形では術後1カ月以内の早期死亡が15名(1.5%)、術後1カ月から21年間における晩期死亡が148名(14.6%)あり、術後最短1年、最長21年を経過した昭和40年4月現在で、最近当院外来を受診、またはアンケートによる調査で生存を確認した643名中481名(全手術例の47.1%、生存確認者の75%)が就労しており、107名(10.5%)は軽労作を営んでおり54名(5.3%)は療養中であり、又肺切除例では早期死亡が22名(2%)、晩期死亡が41名(3.8%)で現在生存している851名中663名が就労、106名(9.7%)が軽労作を営んでおり、82名(7.5%)は療養中であり、胸成例に比べて治療成績が良好であつたが、これは胸成術は化学療法期以前に行なわれたものが多く、化学療法期においては多くは肺切除術の適応となり、肺切除術が不適とみられたものに胸成術が適用されたことなど手術年代および手術対象の相違によるものと考えられる。

これらのうち両肺に病巣があつたものに対して主要病側に胸成術または肺切除術を行なつた場合、対側肺病巣にいかなる影響を及ぼしたかを検討すると、胸成例中对側肺に空洞がみられた151例では64例(42.4%)が術後空洞の改善をみ、54例(35.8%)は不変、悪化は18例(11.9%)にすぎず、また結核腫33例では改善12例(36.4%)、不変17例(51.5%)あり、悪化はわずか1例のみである。また小結節性病巣の549例では改善152例(27.7%)、不変318例(57.9%)で悪化は34例(6.2%)にすぎず、また肺切除例のうち対側肺に空洞がみられた32例では16例(50%)が改善、11例(34.4%)は不変で、悪化はわずか2例(6.3%)のみであり、結核腫でも39例中改善15例(38.5%)、不変19例(48.7%)で、悪化はわずか2例(5.1%)にすぎず、また小結節性病巣393例では129例(32.8%)が改善、228例(58%)は不変、悪化は14例(3.6%)にすぎなかつた。

すなわち、主要病側に胸成術あるいは肺切除術を行な

つた場合、術後対側肺病巣の悪化率は、空洞では6~12%、非空洞性病巣では3~6%程度にすぎず、30~50%は改善をみることを知つた。

次に、演者が昭和19年1月~39年3月までに両側手術を行なつた肺結核患者67名の成績は、手術術式は両側胸成術または両側肺切除術が過半数を占め、両側手術後早期死が4例、晩期死が13例あり、現在48例が生存し、うち30例は就労しており、7例は軽労作を営んでいるが、11例はまだ療養中で、偏側の手術成績に比べて明らかに劣つている。

両側手術後死亡した17例は、両側肺切除術が6例、両側胸成術が3例、両側肋膜外または骨膜下充填術が2例、他6例で、死因は早期死の4例はすべて心肺不全によるもので、うち晩期死の13例中4例は心肺不全、4例は結核増悪、1例は気管支瘻・膿胸、2例は他疾患によるもので、残りの2例は死因が不明であつた。

術前の喀痰中結核菌および耐性と予後との関係は、結核菌が陰性の7例では術後早期死が1例あつたが残りの6例は現在就労しており、また喀痰菌陽性の46例中薬剤耐性がなかつた16例では早期死が1例、晩期死が3例あつたが、現在7例が就労、2例が軽労作を営み、3例が療養中である。これに反し耐性患者10例では早期死が1例、残りの9例中半数が就労または軽労作を営み半数が療養中である。また耐性が不明な20例では約半数が死亡し、残りの半数が就労または軽労作を営んでいるにすぎない。

切除した肺区域数および肋骨数と予後との関係は、両肺合わせて7区域以内切除した15例では2例が心肺不全で早期死亡、2例が晩期死亡したが、残りの11例はすべて就労している。最高9区域切除した1例は第二側手術後気管支瘻・膿胸を併発して死亡した。また両肺合わせて11本以内の肋骨を切除した16例では晩期死亡が4名あつたが、残りの12例中8例は就労または軽労作を営んでおり、最高14本の肋骨を切除した1例も就労している。

両側手術において第一側手術と第二側手術との間隔および重症側と軽症側といずれから手術を先行することが有利であるかという問題があるが、手術間隔は手術術式の種類、術後合併症発生の有無、患者の回復状態および心肺予備力等を考慮して決定すべきであるが、われわれの両側手術例について手術間隔と予後との関係をみると、手術間隔は3カ月~1年のものが全体の約半数を占め、予後ももつとも良好であつた。間隔がこれ以上のものは、第一側手術後患者の回復がはかばかしくなかつたか、あるいは心肺予備力が不十分な poor risk の者が多く、また手術間隔が2年以上のものは術後対側肺に新しい病巣が出現したために第二側にも手術を行なつたものが多かつた。肺萎縮療法時代において W. Schidt は、両

肺に手術を行わなければならぬ場合には、重症側から手術を先行し、主要病側の病巣を閉鎖すると、軽症側病巣は自然に軽快または治癒するものが少なくなく、そのために予定された第二側の手術が不要になることがあると説明し、また両側の病巣に軽重を付けたい場合には左側から手術を先行することを奨め、その理由は、左上葉の病巣は右上葉の病巣に比べて気管支の分岐走行から気管支性撒布を起こしやすいためと説明している。われわれの手術例では、61例が重症側から手術を先行し、軽症側から手術を先行したものはわずか6例のみであったが、これら両者間において成績の優劣はほとんどみられなかつた。肺の結核性病巣からみれば上記原則に則つて重症側から手術を先行することが妥当と考えられるが、肺機能の点からいえば、低肺機能例においては対側の肺機能が耐えられるならば軽症側から手術を先行し、該側の肺機能の回復をまつて重症側に手術を行なうほうが有利とも考えられる。化学療法期（昭和25年）以前に両側手術を行なつた23例と、化学療法期に両側手術を行なつた44例との成績を比較すると、死亡率、就労率その他に関しても両群間に著しい差異がみられなかつたことはいささか意外な感を受けた。

次に、両側手術例の肺機能の変化を%VCの面からみると、両側肺切除例では%VCは第一側手術後には術前値の平均83%に減少し、第二側手術後にはさらに72%に減少し、また両側胸成例では第一側手術後には70%に、第二側手術後には60%に減少し、肺切除例に比して胸成例のほうが減少度が高い。また両側充填例では第一側および第二側手術後において術前値のおのおの80%および77%に保つていたが、両側充填例は肺切除術や胸成術に耐えたいとみられた低肺機能者が多かつたので、術後減少度は比較的少なかつたが、遠隔時心肺不全で死亡したものが2例あつた。さらに、遠隔時の肺機能状態を知るために、21名の患者に来院を求めて肺機能検査を行なつた結果、両側肺切除例および両側胸成

例ともに%VC、%MBCは中等度に減少、また1秒率も低下しているものが多かつた。この成績は、両側手術例の遠隔成績としては良好といえるが、これらの検査症例は現在就労しているものが大多数であつたためと考えられる。

両側手術患者の心電図41例についてみると、術前の心電図が正常のものが26例中19例(73%)あり、残りの7例に肺性-P、不完全右脚ブロック、右軸偏位等がみられ、術前すでに右室負荷の所見がみられた。術後1年未満の検査例中には経過が比較的不良な症例が偏在していたが、異常所見の種類および程度は1年以上経過例のそれと著しい差はみられず、また術前および術後に検査を行なつたものでは術前に異常所見がみられたものは術後もそのまま残るか、あるいは悪化する傾向がみられ、全体として術後異常所見が増加し、正常所見のものはずか7例(23%)にすぎず、右室電位増高、肺性-P、右軸偏位等が増加し、右心負荷の傾向が強く現われた。術後の心電図所見の差異は、手術術式、術前の患者の心臓状態および手術侵襲の程度に大きく左右され、肺血管床を著しく減少せしめる肺切除例に右心負荷の傾向が強く現われた。

以上過去20年間の肺結核外科療法の経験から両側に病巣がある肺結核患者に対して主要病側に手術を行なつた場合、対側肺病巣にいかなる影響を及ぼすか、また両側手術例について検討した結果、病巣が上葉のみに局限している症例では化学療法以前のもので予想外に良好であつたが、偏側手術例に比べてかなり劣り、かつ遠隔時の肺機能予備力が乏しく、心電図において右心負荷の傾向がみられたので、肺結核外科療法の適応拡大という見地からすれば、必要なものに対しては両側手術も積極的に敢行すべきであるが、適応、手術術式の選定、術後管理および手術の実施等にはとくに慎重な態度が望ましい。

### — 特 別 発 言 3 —

## 両 側 肺 切 除 術 の 遠 隔 成 績

東京医科大学 永 井 純 義

われわれの教室では昭和27年以来、肺結核の両側切除を行ない、その安全性と妥当性に関する研究を行なつてきたが、今回は術後8年以上を経過した症例について、その遠隔成績を調べた。

両側切除術の問題点としては、その当時得られた結論は、① 術前の心肺機能の許容限界は%VCは65%以上、換気予備率75%以上、肺動脈圧20mmHg以下で

あること、② 手術先行側は肺機能の優勢側の小病巣を先行するが、左右同程度の場合は主病巣を先に行なう。③ 切除範囲は両側肺のおのおの一葉あるいは区域に局限しているもので、安全切除範囲は合計7区域を限度とすべきである。④ 手術間隔は第一回手術が経過良好な場合でも2~4カ月の間隔をあけることなどで、われわれは現在でもこの原則に従っている。

これに基づいて教室で行なつた両側肺切除例は 80 例で全切除例 1,318 例の 6% にすぎず、その大多数は昭和 32 年以前に行なわれ、それ以後は激減している。これは化学療法の発達により、一側を化学療法のみで処理しえる例がふえたことと、一方では病巣の拡りなどで両側切除に堪えない症例が多くなり、心肺機能の面から空洞吸引や空洞切開、胸成術等を併用しなければならなくなつたためである。この 80 例のうち術後 8 年以上を経過した 71 例の手術術式は両側部分切除 5 例、部分+区域 20 例、部分+肺葉 5 例、両側区域 28 例、区域+肺葉 10 例、区域+全摘 1 例、両側肺葉切除 2 例で、このうち早期死が 4 例あり、うち 2 例は手術適応の誤りによる機能不全、他の 2 例は 2 回目手術後に気管支瘻を併発したものである。早期死を除いた 67 例のうち調査できた 48 例の現在の生活状態は、普通勤務 44 例 (91.6%) で、大多数が術前の職務に復しており、軽作業は 1 例 (2%)、

現在管理中のものは 1 例ある。死亡例は 2 例で、1 例は事故死、1 例は胃癌によるものである。退院から就労までの期間は最長 1 年 6 カ月で、ほとんど 1 年以内であった。これらの症例のうち肺機能を追及しえた 22 例では、% VC が退院時より減少しているものは 2 例のみで、大多数は 5~10% 増加している。術前と比較すると、大多数は減少しているが、逆に術前より増加しているものが 5 例 (23%) あることは注目に値する。このことは、就労による健康回復もあづかっている。

以上の症例は肺切除の安全性がやつと確立された頃に行なわれたものが多く、症例の選択が必ずしも十分とはいえず、また、術後処理も今日ほど良好でなかつたにもかかわらず、遠隔成績は良好であった。

すなわち両側肺切除は濫用すべきではないが、適応のあるものは今後も考慮してよいものと考えられる。

#### 鈴木、永井氏に対する追加

結核予防会結核研究所附属療養所 塩 沢 正 俊

鈴木、永井両演者の成績は、本邦における最高水準を示すものと解されるが、演者は本邦における平均水準と考えられる療研の両側手術の成績を追加する。対象症例は療研の難治性判定条件である要両側手術該当例に限定してあるので、前演者とは大部異なる。両側手術で注目される点は、どのくらいのものが最初の計画から脱落するか、またその理由はどうなるのか、計画どおりに実施された場合の成績にしばられる。最初の計画から脱落し片側のみの手術で終わった例は 366 例中 30% で、その理由は、50% (55 例) は対側病変の好転によつて手術が不要になつたもの、15% は死亡、35% は対側手術不可

能になつたもので、全例の 15% は失敗によつて脱落したものと判断される。両側手術を完遂しえた 253 例でみると、一側、他側ともに肺切除、胸成がほぼ同じ割合で行なわれている。両側手術による % VC の喪失量は平均 20 であるが、% VC の小さいものほど % VC の喪失量は少ない。すなわち、成功率 58.5%、菌陰性率 60.5%、合併症発生率 18.6%、死亡率 6.3% で、外科的難治例に比しやや劣る。すなわち最初の計画に反して失敗することが少なくないが、その点を克服するならば、治療成績は相当良好である。

#### —特別発言 4—

### 重症肺結核の外科療法に対する批判

慶応大学外科 赤 倉 一 郎

一般の肺結核の外科療法は、90% 以上の治癒率を示し、内科的療法に比べて、再発率が著しく低い。しかし外科療法欠点として手術死亡と手術合併症という問題がある。とくに最近のように症例が重症化してくると合併症の発生が致命的な影響を及ぼし、また、排菌は止つても Respiratory Cripple に陥り社会復帰ができない症例も稀ではない。さきに本学会で発表した療研の調査によると、一般の肺結核の外科療法の成功率は 89.2% に達しているが、難治症例の成功率は低く、とくに

% VC 50 以下の低肺機能者の成功率は、53.4% と低く、死亡率は逆に 13.1% と高い。外科医にとつて、重症肺結核に対する外科療法の成績を向上させるには手術手技はもちろん、耐性獲得や排菌などよりも、低肺機能ということがもつとも重要な問題と考えられる。

今回昭和 32 年以降に慶大外科において肺結核症の手術を行なつた 1,349 例の中で、術前 % VC 50 以下か、% MBC 55 以下の症例 42 例 (3.3%) について術後最長 7 年から最短 1 年の遠隔成績を調べると、この中には

% VC, % MBC の両者かまたは一方が 40 以下のものが 19 例ある。機能障害の型は拘束性 25 例, 呼出障害性 10 例, 混合性 7 例で, 長期療養者が多く, したがって高度病変例が多く, 人工気胸や既往の外科治療の失敗例が少なくない。42 例中 35 例 (83.3%) は一応の成功を得たが, 呼吸性不具に陥つた 1 例, 菌陽性のまま就労中の 1 例, 死亡 5 例 (11.9%) がある。術前の機能低下のない 1,245 例の死亡率はわずかに 0.7% であるから, 低肺機能者の手術死亡率は 17 倍の多きにのぼっている。次に生存 37 例のうち 30 例について調査すると, 笹本氏の種類による 4 度以上は 30 例中 12 例 (40%) で呼吸困難を訴え, これは胸成術に多く, このうちの 2 例はいまだに社会復帰をしていない。以上のように重症肺結核の外科療法には術前の肺機能が非常に大きな問題で, 機能さえよければ, 一側肺全別や両側の手術も, それほどの困難ではない。また重症肺結核では術後合併症の発生に

耐性獲得が問題になると思われるが, 感性のある二次抗結核剤を使用して手術を施行すれば, 術後の合併症も少なく, われわれの調査でも 86% の成功率を収めているが, 不成功例の中には耐性獲得以外の他の悪条件をもっているものが多いので, 耐性獲得のみでは悪い条件とはいえない。重症肺結核は, 病巣が広汎で, 排菌が止まず, 耐性を獲得しているものが多いが, 外科療法を施行するさいには, 術前の肺機能の問題がもつとも重要で, 術後に残存する肺機能に検討を加えて行なう必要がある。低肺機能の上で無理のない外科療法を施すべきである。また低肺機能者の外科療法にさいしては, 術後合併症の発生に留意しなければ致命的な結果を招く。そのため術後の残存肺機能をできるだけ多く温存し, 術後合併症を未然に防ぐような外科療法が症例によつておのおの決められるべきものと思う。

### 3. 空洞直達療法の遠隔成績と適応

京 都 大 学 長 石 忠 三

空洞直達療法には Monaldi の空洞吸引療法, Maurer の療法, 空洞切開術 (空切), 空切加胸廓成形術 (胸成) および空切加気管支遮断術 (気切) 等があるが, ここでは主として後 3 者について述べる。

京大結研および関係施設における昭和 18 年以降の空切例は 1,934 例に達している。

そのうち, 戦時中に Monaldi の吸引療法を準備手術として行なつた 4 例を除いたもの, すなわち昭和 24 年 10 月以降昭和 39 年 6 月末現在までの約 15 年間に, 吸引療法を行なわずに, 抗生物質や化学療法剤の併用下で, 直接空洞切開を行なつたものは 1,930 例である。

これと同じ期間中に, 行なつた肺結核外科手術の総数は, 気管支遮断例を除き 24,294 例で, その内訳は, 空切 1,930 例 (7.95%), 肺切 14,909 例 (61.39%), 胸成 7,048 例 (29.02%), 肋膜外充填 131 例 (0.54%), 骨膜外充填 276 例 (1.10%) となつている。

空切例 1,930 例中, 昭和 39 年 6 月末現在までに術後 2 年以上を経過した症例 1,561 例から不明例 6 例を除いた 1,555 例について遠隔成績をみると, 以下のとおりになる。

1) 1,555 例中, 手術目的を達しえたものは 1,304 例 (83.9%), 死亡例は 159 例 (10.1%), 死亡例を除く失敗例は 93 例 (6.0%) である。

2) 空切後一定期間開放療法を行なつてから創を二次的に閉鎖したものは 1,251 例で, 開放療法を行なわずに創を一次的に閉鎖したものは 304 例である。

手術目的を達しえたもの, 死亡例, 死亡例を除く失敗

例は, 前者, すなわち開放療法を行なつてから創を二次的に閉鎖したものは, それぞれ 82.7%, 11.8%, 5.5% で, 後者すなわち開放療法を行なわずに創を一次的に閉鎖したものは, それぞれ 88.5%, 3.3%, 8.2% である。

3) 何らかの理由で肺切や胸成を行ないがたいと思われた重症例は, 1,555 例中 944 例 (60.7%) で, そのうち手術目的を達しえたものは 82.1%, 死亡例は 10.5%, 死亡例を除く失敗例は 7.4% である。

以上のように, 遠隔成績からみてもかなりの良効果をあげること, 全身粟粒結核や結核性脳膜炎などのような術後の重篤な血行性撒布例がきわめてまれであり, しかも本研究の初期の症例にのみ招来されていること, 種々の手段を講じてもおお治癒しがたい瘻孔を残したものがきわめて少ないこと, 術式や適応が明らかになつた近年では, 直接死亡や早期死亡がきわめて少なくなつていくことなどからみて, 空切る手術は, 抗生物質や化学療法剤の併用下で正しく行なわれるかぎり, 肺切や胸成と並んだ routine の療法として行なつても差支えないものと考えられる。

今回は空切 1,555 例についての以上の成績を肺切や胸成のそれと比較することはできなかつたが, 昭和 24 年 10 月末以降, 昭和 32 年 6 月末現在までに行なわれた空切 642 例と, 同じ期間中に行なわれた肺切 5,273 例および胸成 2,694 例とについて術後における就労率を比較した結果では, 空切後の就労率は 80.2% で, 肺切後の 86.7% には及ばないが, 胸成後の 81.8% とは大差がな

いという成績が得られている。

それらの手術的療法は本来互いに異なつた適応をもつものであるから、以上の数値だけでもつて、それら三つの療法の応用価値を論ずるわけにはいかないが、当時の空切 642 例中 382 例、すなわち約 6 割が肺切や胸成を行ないがたい重症例であつたことを考慮すると、就労率なる観点からみても、空切の応用価値はかなり高いものといふことができよう。

次に、空切についての以上の諸成績や、肺結核外科的療法全般についての諸経験ならびに術前、術後の肺機能などからみると、空切の眞の適応は、肺切や胸成の適応外の以下のような症例中に含まれているものと考えられる。

すなわち、空切の眞の適応は、一般状態は比較的に良好であるが、なんらかの理由で肺切や胸成の適応外となるもの、たとえば、1) 中下肺野の空洞、2) 巨大空洞、3) 胸成後の遺残空洞、4) 硬化性空洞、5) 相隣合つた多発性空洞、6) 陳旧性の高度の肋膜肺腫で被われた空洞、7) 肺葉切除後の残存肺に生じた空洞、8) 一側手術後の対側肺の空洞、9) 混合感染性の空洞で、喀痰量が多く、全身中毒症状があつて、ただちに肺切を行ないがたいものなどのうち、外科的肺虚脱療法の適応外と考えられ、かつまた病巣の散布範囲や心肺機能からみて肺切を行ないがたいといつた症例中に含まれていると考えられる。

なお、実地手術にあたつては、肺機能面からわれわれが作成した手術適応判定図表を満足する症例を選んで行なうことが望ましい(呼吸と循環 13 巻 1 号、38 頁参照)。

% 肺活量を X 軸に、1 秒率を Y 軸にとつた  $XY=2,400$  なる曲線と  $Y=800/X+30$  なる曲線との二つについて、患者の % 肺活量と 1 秒率との交点が前者の曲線の右側にあり、後者の曲線の上側にある症例を手術適応とするものである。すなわち、 $\%VC \times 1\text{秒率}=2,400$  以上で、MMF が 500 以上の症例が手術適応となるわけである。

ちなみに、空切の禁忌は、われわれの経験からすると、1) 一般状態や免疫生物学的関係があまりにも不良なもの、2) 著明な気管支拡張症を伴うもの、3) 荒蕪肺、4) 重篤な肺外合併症を伴うものなどである。

次は空切加胸成の問題である。

最初、われわれは外科的ならびに病理学的観点から、空切後には一定期間開放療法を行なうことが絶対的に必要だと考えていたが、昭和 26 年以降に空切創の一次的閉鎖を行なつた症例群について後に遠隔成績をみた結果から、症例のいかんによつては、空切創の一次的閉鎖が可能なることを知つた。

空切創を一定期間開放療法を行なつてから二次的に閉鎖したものと、開放療法を行なわずに一次的に閉鎖したものを遠隔成績のうでて比較すると、二次的閉鎖例では、

1,251 例中 82.7% に、一次的閉鎖例では、304 例中 88.5% に手術目的が達せられている。後者のほうが成績がよいのは、後者のほうが条件のよい症例をいくらか多く含んでいるためである。

空切創の一次的閉鎖例 304 例のうち、昭和 26 年以降の数年間に手術が行なわれた 200 余例の症例は、普通の上胸部成のついでに創内から空洞や乾酪巣を切開し、内部を搔爬清拭したのち、高濃度の抗生物質や化学療法剤を局所に散布して、空洞壁の縫合または空洞内への筋肉弁の充填を行ない、創を一次的に閉鎖したものであるが、以上により、主目的とする空洞や乾酪巣を癥痕性に治癒せしめうるのみならず、肋骨の切除範囲をも節減しうることを知つたので、残りの症例では、軽い胸成に空切を合わせ行ない、手術創を一次的に閉鎖する方針をとるようになっていく。

われわれの空切加胸成なる術式は、操作が簡単であり、胸成の目的を徹底せしめ、術後の胸の凹みや、肺機能障害を少なくしうる点で有利であり、応用価値の高い方法である。

この術式の適応は、多くの場合、普通の胸成のそれと重複するが、この術式は、肋骨切除範囲のきわめて少ない空切の一般的な術式の場合と違つて、必ずしも重症肺結核のみを対象とするものではない。

空切加胸成なる術式は、たとえば、上葉に巨大空洞や硬化性空洞があつて胸成を行なうと術後に遺残空洞が残るおそれがある場合、普通の胸成術を行なうと空洞がいづゆる死角内におち込むおそれがある場合、下葉にも空洞や大きな乾酪巣があつて、普通の胸成のみでは目的を達しがたい場合などをよい適応とする術式である。この術式により現在出来上ががつているかにみえる胸成をさらに改善しうること、およびこの術式がとくに老人肺結核の手術の場合に好適なものなることは注意されねばならない。

次は、空切加気切の問題である。

気管支を切断し、肺内の分泌物の排泄路を完全に遮断することは、外科的常識に反することであり、とくに肺内に混合感染を伴う症例では行なうべきではない。

しかし、ドイツやアメリカの一部では、気切を独立的侵襲として行なう方法が試みられている。

われわれは、気切を行なう場合には、他方で空洞内容の排除を図る必要があると考え、気切とわれわれの方法による空切を同時に合わせ行なう術式を案出した。

この術式の場合にも空切後開放療法を行なつてから創を二次的に閉鎖する方法と、開放療法を行なわずに創を一次的に閉鎖する方法とがある。われわれは、空切加胸成の経験にヒントをえて、後者のような術式をも行なつていく。

昭和 36 年以降に気切を行なつた 104 例を、1) 気切

のみを行なった場合、2) これと空切とを合わせ行なった場合、3) これに若干の肋骨切除をも合わせ行なった場合などに分けて比較すると、空切加気切に若干の肋骨切除を合わせ行なったものの成績がもつとも良好である。

気切については種々問題があり、今後さらに基礎的ならびに臨床的に詳しく検討して、秋の日本胸部外科学会シンポジウムのさいに、寺松孝助教授から改めて報告する予定である。

以上要するに、空洞直達療法は、肺切や胸成のみを武器として、それらの適応例にのみ手術を行なう方針をと

る場合には、なくてもよい療法であるが、なんらかの理由で肺切や胸成を行ないがたい重症例や、胸成のみでは目的を達しがたい症例をも治療対象とする方針をとる場合には、必要欠くべからざる療法だといえることができる。

重症肺結核がまだまだ多いわが国の現状からみて、少なくとも専門医の間では、いずれの方針をとるべきかは明らかであろう。

それであるから、肺結核に対する空洞直達療法は今後ともにさらに検討されるべきもつとも重要な問題の一つだと考えられる。

## — 特 別 発 言 5 —

### 内 科 医 の 立 場 か ら の 批 判

名古屋大学 日比野 進

肺結核外科の問題点を内科側より、私はまず現在における内科的化学療法の限界に触れ、ついで背景因子を同じくした手術例と非手術の予後の比較を試みた。

#### 1. 現在における化学療法の限界

初回治療症例について、初回治療排菌症例 213 例の 3 カ月以上連続陰性率は無空洞例 (57 例) では半年後 96.2%、1 年後 100%、非硬化壁空洞例 (132 例) では 1 年後 97.3%、2 年後 100%、硬化壁空洞例では 1 年後 66.0%、1 年半後 86.8% であり、それ以後には菌の陰性化率は増加しない。初回治療有空洞症例 196 例の空洞閉鎖率は、非硬化壁中小空洞例 (86 例) は 1 年後 88.5%、1 年半後 94.2%、非硬化壁巨大・多房・多発空洞例 (85 例) では 1 年後 62.3%、2 年後 76.8%、非硬化壁中小空洞では 1 年半以後、非硬化壁巨大多房多発空洞では 2 年以後には閉鎖率の増加は認められない。硬化壁中小空洞 (8 例) は 1 年後 25%、2 年後 37.5%、硬化壁巨大・多房・多発空洞 (17 例) では 1 年後 5%、2 年後も 5% で、閉鎖率ははなはだ低い。

有空洞無排菌例 6 カ月間無排菌を続けた有空洞症 160 例では 2 年間の累積悪化率 17% (1 回微量排菌を含む)、レ線上的悪化率は 2.5% であつた。菌陰性期間の長短で 2 年間の悪化率を考察するに 6 カ月陰性群では 17%、12 カ月陰性群では 11.2%、18 カ月陰性群では 5.9%、24 カ月陰性群では再発悪化例がなかつた。

重症難治例でも二次抗結核剤の進歩により化学療法の成績も向上し、最近のわれわれの成績では、SM, PAS, INH 3 剤に対して耐性を示し、かつ化学療法および外科治療による治療困難と考えられる例 (学研治療目的達成基準 IV B) (69 例) に対する二次剤を主軸とした 1 年間の治療の結果、治療目的達成またはその可能性ので

きたもの (II B, III A, III B) は 11.6% であり、6 カ月間菌陰性持続例 (IV A) は 33.4% となり、IV B のまま止まつたものは 56.5% であつた。

#### 2. 同様な背景因子を有する手術例と非手術例の予後の比較

同様な背景因子を有する肺切除例と非手術例を無空洞例、非硬化壁空洞例および硬化壁空洞例の 3 群について比較すると、無空洞例 (手術 77 例、非手術 77 例) では入院より就労までの期間 (3 年以上手術 4.2%、非手術 2.8%)、悪化および合併症 (手術 5.4%、非手術 7.6%)、死亡 (手術 3.1%、非手術 0%) ともに両群とも大差はなく、呼吸困難 (Hugh-Jones の 2 度以上) は手術例 34.7%、非手術例 5.2% で手術例が劣つていた。

非硬化壁空洞例 (手術 77 例、非手術 77 例) では両群の間に入院より就労までの期間 (3 年以上手術 4.0%、非手術 18.8%) にて非手術例やや悪く、悪化および合併症 (手術 8.3%、非手術 7.1%)、死亡 (手術 3.7%、非手術 1.0%)、呼吸困難 (手術 32.5%、非手術 25.0%) ともに大差はみられなかつた。一方硬化壁空洞例 (手術 96 例、非手術 97 例) では入院より就労までの期間 (3 年手術 9.1%、非手術 41.5%) は非手術例が著しく悪く、悪化および合併症 (手術 11.8%、非手術 13.2%)、死亡 (手術 2.1%、非手術 3.2%)、呼吸困難 (手術 55.2%、非手術 49.0%) は両群に大差がない。

上記の成績は現在の化学療法の限界を示したものであり、外科療法適応に一つの指針を与えるものと思う。もちろん外科療法の適応は内科療法の限界においてのみ論ぜられるものでなく、case by case に処理さるべきものである。初回治療症例に比し再治療症例では、その限界に達するまでの期間はさらに短縮してくる。背景因子を:

同一にした症例の予後は、手術の占める比重は無空洞例、非硬化壁空洞例に軽く、硬化壁空洞例に重いと考

えられる。

#### 4. 肺結核外科的治療後のリハビリテーション. ことに低肺機能例における 病態生理学的変化の追及

結核予防会結核研究所附属療養所 塩 沢 正 俊

結核研究所および関連施設の手術例 964 例 (昭 32~38 年に手術し、術後 1 年以上の経過を観察したものの)、清瀬園ほか 4 後保護施設へ入所中の 142 例、結核研究所へ入所中の 150 例を検討症例とした。まず低 VC 症例の就労実態を分析したのち、かかる症例の病態生理を追及するとともに、2, 3 の労働能力判定法に対して、生理学的立場から若干の考察を加える。

% VC 59 以下のものを VC 低下例とし、それを % VC 39 以下の高度低下例 (86 例) と % VC 40~59 の軽度低下例 (395 例) に区分し、% VC 60 以上例を対照例 (619 例) とした。

術後の就労率をみると、高度低下例では軽度低下例の 95.6%, 対照例の 97.1% には劣るが、それでもなお 87.0% を示し、% VC 29 以下例でも就労しあるいは vocational training をうけている。しかし手術から就労あるいは vocational training 開始までの期間は、% VC の低下につれて長くなり、3 年以後の就労率は対照例の 0.7%, 軽度低下例の 4.4% に比して、高度低下例では 22.2% に達する。

では % VC 高度低下例の就労内容はどうかであろうか。職種別には、他の 2 群と同様に、机上事務者、技術者、家事従事者などで 70% を占めるが、肉体的労働者あるいはそれに準ずるものも 20% にみられ、RMR 2.0 以上の職種に従事しているものが 10% を数える。勤務時間、通勤時間などは、軽度低下例に比してやや劣るが、その差は大きくない。就職先の企業体は一般に小さく、70% は自営業、零細企業体、小企業体に属している。しかし身分保障はかなりよく、常備の 81.8% に対して臨時傭いは 18.2% にすぎず、軽度低下例に比してそれほど差はない。収入面では他の 2 群よりかなり劣るが、それでもなお月収 1~3 万円のものが 45.7%, 3~5 万円のものが 15.2% を占め、生活費の支出区分では賃金のみで生活を支えているものが 40.4%, 賃金とその他で維持しているものが 25.5% を示し、軽度低下例との間にほとんど開きはない。

しかるに、自覚症状の訴えは多く、手術前に比べて体力が半分以下に減退したとするものが 80%, 体の疲れを訴えるものが 90%, 再発への不安を抱くものが 60~80% を占め、他の 2 群よりも多く、かつまた後保護施設

設入所例のほうがより高い傾向を示す。

以上のごとく、% VC 39 以下例では自覚症状の訴えはかなり多いが、社会復帰率は予想外に高く、勤務時間、通勤時間、職種、身分保障などからみて就労状態はまず安定していると想像され、その多くは自己の労働によつて、なんらかの型で社会生活を支えているといえよう。

以下かかる肺機能障害例の病態生理を追及してみよう。いま恒常状態を維持しながら堪えうる最高の運動量を用いて、限界運動能力を定め、それと % VC との関係を見ると、総合では 0.58 の相関係数を示すが、% VC 50 以下例に限ると、この相関は大きく乱れ、-0.14 におちる。したがって、かかる例では % VC から必ずしも、その個体の限界運動能力を予測することはできない。すなわち、% VC 低下例では % VC の減少以外に運動制限を規定するなんらかの原因があると考えねばならない。しかし、拘束性障害が高度になると、肺機能の失調はいろいろの面に出現する可能性をもち、そのいずれが主役を演ずるかを一律に決めることは困難である。

以下肺機能の 3 方面から検討を加えることにする。

気相について：運動時の  $O_2$  摂取量は分時換気量とほぼ比例して増加するから、 $O_2$  消費量の増加にさいして主役を演ずるものは換気量の増大といえる。ところで、換気数の増加には制限があるので、一換量の減少が運動量を制限する重要な因子になる。しかし、一換量の大きさも肺気量、閉塞程度、換気数などによつて規定される。この関係をスパイログラムから理論的に検討するに、努力性呼吸曲線から理想分時換気量曲線が描き出され、換気数の各段階における分時換気量は、この曲線より上回ることはいえない。ところで、著明な閉塞性変化例の理想分時換気量曲線は、正常例のそれよりもねる傾向を示すため、換気数を増しても、理想分時換気量は著明な上昇を示さず、運動制限の大きいことが想像される。かくのごとく、分時換気量の増大には一秒量もしくは 0.75 秒量が重要な意味をもち、換気数、時間肺活量、 $O_2$  摂取率などから、理論的に運動不能の限界をきめうる事がわかる。またこの関係から、一秒率をもつて閉塞程度を量的に示すことは不適當といえるので、肺工率 (% VC × FEV %) のみを労働能力判定の指標にす

ることには同意しかねる。

分時換気量の増大には有効肺胞換気量の増大を伴わねばならないので、一秒量の減少による解剖学的死腔率の増大のほか、不均等換気をも考慮する必要がある。閉塞性障害例では、安静時における換気不良部の換気が、運動時においても、さしたる質的改善を示さず、ある場合には分時換気量が選択的に換気良好部へ向けられ、不均等換気はますます誇張される。かかる例では運動時の肺胞換気に対して圧倒的に不利になることは否めない。

また一秒率の低下が軽度であつても、著明な不均等換気を示すことがあり、しかも両者の間には量的関係が認められない。したがつて、拘束性障害例における閉塞性変化を検出するために一秒率を用いることは、意味に乏しく、一秒率の数値をもつて閉塞性障害の程度を量的にきめることには問題があると考えられる。しかも、術後症例の20%に一秒率の低下がみられ、このなかには閉塞性変化を疑わせるものも少なくない。したがつて、肺胞換気にも不均等換気にも十分考慮せねばならないわけである。

肺胞ガス交換について：換気血流分布と拡散能力との失調は、血液ガス異常として現われる。しかし低 $O_2$ 血症、高 $CO_2$ 血症が発生しても、その時点で運動が不能になるものではなく、安静時の低 $O_2$ 血症例でもかなりの運動ができることからみて、運動負荷時の血液所見のみで運動能力をきめることは困難である。しかし、かかる例では他のものに比べて、生活条件が不利になることは事実である。

不均等換気に不均等血流を伴うと、それは静脈混合の因となる。ことに閉塞性障害例では、運動時における換気不良部への肺胞換気は改善されず、血流のみが増大する傾向をとり、静脈混合は増大されて、動脈血 $O_2$ 飽和度の低下が起こる。この傾向は安静時 $O_2$ 飽和度の低下例でとくに著明である。

拡散能力が低 $O_2$ 血症へもたらす影響は少ないものであるが、著明な拘束性障害を有する例では閉塞性所見がなくとも、運動によつて多少とも $O_2$ 飽和度の低下を示す。また肺全体としての拡散能力の低下が著明でなくとも、血流との関係によつては低 $O_2$ 血症を招くこともありうる。このことは拘束性障害が進展する場合、拡散能力が低 $O_2$ 血症の出現や運動時の飽和度低下に対して意味をもつものと解される。拡散能力の不均等分布と血流分布とを対比しつつ実測してみると、肺全体の $O_2$ 拡散能力はほぼ等しいのに、ある場合にはその分布状態が大部異なり、拡散能力の低下部がやや高率となり、そこへ向かう血流も多く、運動時における $O_2$ 飽和度の低下がより著明になることが理解される。拡散能力の不均等分布には、前述の部分的、空間的のものほかに、心搏時

期の違いによる時間的のものも存在する可能性がある。

以上を要約するに、閉塞性障害例では換気血流分布の不均等化、拘束性障害例では拡散血流分布の不均等化が、低 $O_2$ 血症の因となり、その異常は運動時に増大するものと解される。そして、かかる異常が繰り返され、持続する場合には、その影響を慢性効果として評価せねばならず、この意味において労働管理上重要視されるべきである。

肺循環について：運動時の心搏出量は原則として $O_2$ 消費量に平行して増量し、その増量は主として心搏数の増加によるものであり、一回心搏出量の増大は平均20%程度にとどまる。したがつて、心搏数で運動能力を規定する方法は、大まかにみるならば、妥当といえるが、運動の上限近くになると、 $O_2$ 摂取量の増大にもかかわらず、心搏出量の増量がみられないこともあり、ときには心搏出量が減少することすらもある。かかる場合でも、心搏数は上昇を続けるので、一回心搏出量は明らかに減少し、心搏数が必ずしも運動能力を忠実に示すとはいえない。すなわち、心搏出量は換気諸量と全く独立的に運動能力を規定する1因子になりうると考える。

肺動脈圧の上昇は概して著明でないが、軽い運動負荷によつても容易に圧上昇を招くことが少なくない。かかる事実からして、肺動脈圧の上昇をもつて運動能力を決定することは危険であるが、肺血管床の予備能力は減少しているものとみなされるので、慢性肺性心への接近を意味することだけは否定できない。

以上のごとく、肺機能低下の諸相が、運動に対して抑制的に働く要因になることは疑いないが、抑制的に働く主要因子は症例によつて異なり、高度障害例では病態が複雑化されるため、その決定はいよいよ困難になる。それにしても、換気面では換気量増大の制約、したがつて一秒量の減少、循環面では心搏出量の制約ことに一回心搏出量の著明な減少が確認されるならば、運動能力の上限を決めることができる。しかし、その他の場合には、運動能力を一元的に予測することは危険であり、また理論的限界内でも、かなりの変動を示すことは事実である。したがつてかかる因子はむしろ長年にわたる生理的変遷に意味をもつものと考えられ、現行の作業に支障はなくとも、長年の間には慢性効果が現われるため、労働管理上十分に考慮されねばならない。最近手術例が高令化、重症化されている現在、その重要性が痛感される。

かくみてくると、さきのVC高度低下例の就労実態は、機能的にみて、けつして好ましいものとは考えられない。また肺機能障害例の病態生理の基本的態度が逐次解明されつつあるので、より合理的かつ普遍性のある労働能力判定法の案出も可能だと考えられ、この方面の研究も今後における問題の一つといえよう。

## —特別発言6—

## リハビリテーションとフィジカルセラピー

国立療養所東京病院 古賀良平

わが国の結核の治療体系は、予防、治療、そして「アフターケア」は他の領域に比べて、もつともよく組織化されている。しかし「後療法」は従来の作業療法、職能訓練、後保護施設など、医学的リハビリテーションよりも、職能的リハビリテーションに傾きすぎたきらいがある。医学的リハビリテーション、すなわち physical therapy, occupational therapy の過程を十分に踏めば、ことさら職業補導を必要とする患者の減ることは明らかである。日本におけるリハビリテーションのひずみを是正するためにも、医学の全体的な視野の中で、その正しい位置を再確認する必要がある。すなわち結核のリハビリテーションにおいても他の分野と同じく、結核本来の治療行為と、nacheinander ではなく nebeneinander に進められねばならない。肺外科手術にさいして行なわれる hung physical therapy もすでに術前から実施し、呼吸筋を鍛錬し、正しい呼吸を会得し、治療体操のコツを習熟させるように努める。こうして初めて術後の訓練も円滑に行なわれる。手術後に肺機能を低下させると、必然的に労働能力は減退し、胸廓の変型、上肢運動障害もまたリハビリテーションの大きな阻害となる。正しい治療そのものが、リハビリテーションの第一歩であるから、機能障害を生じないような治療をする必要があり、そのため外科医はメスをとるとき、すでにリハビリテーションのことを頭におかねばならない。積極的に手術前後を通じて physical therapy を実施すると、機能回復はきわめて速く、肺活量も術後1カ月でかなり回復し、3カ月ではほとんど完成に近づいている。また

肩関節可動域を flexion, abduction, internal rotation, external rotation を中心にみると、術後2週間以内にほとんどが full range まで回復し、運動制限があつてもきわめて軽度である。そして術後の早期離床など、日常生活の進度も従来よりずつと速くなる。このようなリハビリテーション、フィジカルセラピーはだれが行なうかということが問題である。医師だけで行なうことができないので、physical therapist (PT) と、看護婦、ケースワーカーなどパラメディカルの専門家と組んで初めて実施できる。しかしその中心の指導者は医師であるから、アメリカのような専門医 physiatrist のいない日本では、少なくとも担当主治医が処方し、監督指導しなければならない。PT がいても自ら積極的にその中心にならずに、PT まかせでは正しいリハビリテーションはできない。日本のリハビリテーションを発展させるためには医師の再教育と、熟練した PT を養成することが緊急の問題である。東京病院付属リハビリテーション学院では昭和38年度より高卒3年の専門課程の教育機関を作り、国際的水準の教育をほどこすよう、多数の外人講師を招聘して養成を急いでいるが、そのカリキュラムの内容はきわめて広汎多岐にわたっている。しかしこのようにして PT が世に送り出されても、問題はいかに病院がこれを受け入れるかにかかっている。しかし現在 PT がいなくてもリハビリテーションナーシングその他いろんな段階でわれわれのなしうる、またなさねばならないリハビリテーションの仕事のあることを忘れてはならない。

## 司会者

外科へ回わず時期について内科および外科側からのご意見を承りたい。

島村喜久治(国療東京病)

初回治療開始時の病型から、二次薬の射程外にあるかどうかだいたい想定できるが、現実には、かつて一次薬のみで治療していた当時よりも延長する傾向はある。一次薬による6カ月治療で排菌陰性化しない例にさらに6カ月間二次薬治療を加えてみて、それから外科にまわすというふうになつてきている。患者の希望やためらいもあつたので、執行猶予6カ月という形である。

藤田真之助(東京通信病)

外科療法に移る時期としては、化学療法6カ月の時点に一応経過を振り返つてみて、空洞なり被包乾酪巣なりが変化してこない場合に外科療法を考慮することを以前にも述べたことがあるが、化学療法が進歩した現在でも、その時期が多少延びる傾向にあるにしても、その考え方には変りがない。実際に外科療法施行の時期は6~12カ月になる。

寺松 孝(京大結研)

私の感じているところからみても、6カ月ころから、外科手術を希望する例が出てくるように思うが、しかし、最近では延長する傾向があることも否定できない。

## 司会者

Open negative cavity を手術するかしないかについてのご意見は。

杉山浩太郎（九大胸研）

Open negative でも菲薄な壁のもの以外は切除したほうがよいという（病理組織学的所見から）考えをもっているが、化学療法の経過中次第に壁が薄くなつていつたものでは、二次薬の効果などにも期待して手術時期は延長しがちである。

上田直紀（国療旭川）

浄化空洞にはほとんど全例に外科的治療を加える方針である。

塩沢正俊（結核予防会結研附属療）

菌陰性空洞のあるものでは切除が必要である。非常に薄い壁の空洞は切除の必要ないが、厚壁性の空洞は現在のところ切除の適応と考える。

加納保之

耐性菌例においては国療の全国統計においても、自験成績においても気管支瘻はたしかに多い。

沢崎博次（関東通信病）

本日の“空洞外科”の項の報告での感想は次のごとくである。①空洞吸引療法は報告が二つあつたが重症結核に対する一つの適応手術術式であることは確かである。②気管支遮断術に関する報告が二つあつたが、その中で遮断された肺組織に乾酪変性と肺水腫の像がみられたとの報告あり、今後の研究問題と考えられた。