

第 42 回 総 会 シ ン ポ ジ ア ム

I. 結 核 菌 の 毒 力

座 長 岩 崎 竜 郎

The 42nd Annual Meeting Symposium

I. VIRULENCE OF TUBERCLE BACILLUS*

Chairman : Tatsuro IWASAKI (Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Reporters : Naoyuki SATO (Department of Tuberculosis, National Institute of Health)

Masakazu AOKI (Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Masahiko KATO (Research Institute of Tuberculosis, Toneyama Hospital,
National Sanatorium)Kazuo SATO (Research Institute for Tuberculosis, Leprosy and Cancer,
Tohoku University)

Akira MURATA (National Sanatorium Tokyo Chest Hospital)

In the case of tubercle bacilli, the virulence of bacilli may be expressed by the degree of the multiplication of the bacilli in host animals and the quantity and quality of tuberculous lesions of animals involved by the bacilli.

N. Sato infected guinea pigs intraperitoneally with several strains of tubercle bacilli and concluded that "root spleen index" $(\text{spleen weight(g)}/\text{body weight(g)} \times 100)^{\frac{1}{2}} / (\text{survival days})^{\frac{1}{2}}$, is adequate to express the severity of lesions developed in the spleen. Aoki infected guinea pigs subcutaneously and concluded that "root spleen index" $(\text{spleen weight(g)}/\text{body weight(g)} \times 100)^{\frac{1}{2}}$ is adequate for evaluating the virulence because of its simplicity, objectivity, close correlation with the viable unit of bacilli in organs, and relatively small coefficient of variation. In mice "root specific lung weight" $(\text{lung weight(mg)}/\text{body weight(g)} \times 10)^{\frac{1}{2}}$ was recommended for the same reason. But the virulence to mice and that to guinea pigs did not correlate with each other. This was explained by the facts that, while the tuberculous change in mice infected intravenously were strongly influenced by the infection dosis, the change in guinea pigs infected subcutaneously was not so much influenced by the infection dosis, and individual difference was relatively large especially in guinea pigs.

Kato found the difference of the yield of cord factor and an unidentified toxic glycolipid from the firmly bound lipids of 4 week culture in Sauton medium of H₃₇Rv and H₃₇Ra. Cord factor in dry weight was 0.1~0.2% in H₃₇Rv and 0.05~0.07% in H₃₇Ra, and toxic glycolipid was 0.1% in H₃₇Rv and 0.02% in H₃₇Ra. Both substances inhibited in vivo the transfer of electrons between coenzyme Q and cytochrome C. Phosphorylation coupled to electron transport was also affected in vivo under the toxic action of these glycolipids of tubercle bacilli. In vivo the grown tubercle bacilli were found to be more virulent and more toxic for mice than those cultured in vitro. Heat-killed tubercle bacilli grown in vivo inhibited the respiratory chain enzymes at the same site where cord factor attacks. These data indicate that tubercle

* From Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association, Kiyose Machi, Kitatama Gun, Tokyo, Japan.

bacilli *n vivo* produce some toxic constituent similar to, if not identical with, the cord factor.

K. Sato directed his special attention to biosynthesis of the cord factor. The transglycosidase activities which catalyze the formation of trehalose 6-phosphate from glucose 6-phosphate and uridine diphosphate-glucose were compared among 6 strains with different degrees of virulence. The transglycosidase activity of the virulent strain was fairly higher than that of the less virulent strain and avirulent mutant. But any remarkable difference was not observed on the transglycosidase activity between *in vitro* cultured and *in vivo* grown bacilli.

Yamamura took floor and said that to be critical for the biosynthesis of cord factor, the transglycosidase reaction must be the rate-determining step in this multi-step biosynthetic pathway. It is unlikely to be the case, but biosynthesis of mycolic acid and its esterification with trehalose are possibly the rate-determining. He expressed his hope to Kato to clarify the nature of chemical transmitter which should exist in the process of *in vitro* inhibitory effects of cytochrom c reduction and oxidative phosphorylation.

N. Sato made virulence test in guinea pigs on 31 strains isolated in Japan, 60 in Taiwan, 37 in Hongkong and 29 in Singapore. The mean root spleen indices of four districts were as follows: Strains from Japan 0.221, Taiwan 0.205, Hongkong 0.192 and Singapore 0.181, and the mean index of all 148 strains was 0.207. No significant difference was observed between the mean indices of four districts. Two strains of each Hongkong and Singapore cultures, which were isoniazid sensitive and were of low root spleen indices below 0.08, were statistically lower than the mean root spleen indices of the above two districts.

Aoki examined the virulence of 44 strains of tubercle bacilli isolated from newly discovered Japanese patients. All these bacilli were sensitive to isoniazid. The virulence of these strains showed a marked difference according to his criteria, but the distribution of "root index of virulence" (Mitchson) of these strains was the same as that of English patients which were reported by Mitchson. There were no correlations between the age, the sex, the extent of disease, the type of disease, the clinical course of patients, or the number of bacilli isolated, and the virulence to mice or to guinea pigs. *In vivo* bacilli recovered from the lung of mice infected with the bacilli having different degrees of virulence showed the same difference of virulence with the bacilli on the artificial media respectively. This was not coincident with the result of the study of Kato. Minimal dose infection with bacilli of different degrees of virulence revealed that the grade of experimental tuberculosis in animal relate more on the degree of virulence than the dose of infection. Low virulent bacilli multiplied more slowly than the high virulent strains in the spleen of guinea pigs. This tendency was more striking in the guinea pigs vaccinated with BCG. Aoki concluded that the virulence of tubercle bacilli was considered as one of the important factors which might influence the development of tuberculosis.

As to the difference of the virulence of the strains of tubercle bacilli, Murohashi supposed that it might be the difference of the grade of mixing of the virulent and a virulent bacilli, and there was no correlation between the virulence and the type of bacilli classified by phage sensitivity.

Tamura followed up a great number of patients of the national sanatoria discharging tubercle bacilli continuously. The rate of radiological aggravation showed no significant differences according to the degree of isoniazid resistance. Isoniazid resistant bacilli as well as sensitive bacilli cause aggravation in almost the same way. From the low prevalence of isoniazid high resistant cases among primary drug resistant cases, a rather weak infectiousness of isoniazid high resistant bacilli was suggested.

As the reason for the not less frequent aggravation in the patients discharging isoniazid high resistant bacilli, the Chairman remembered the pulmonary disease caused by atypical

mycobacteria, which are less virulent than isoniazid high resistant bacilli.

Shimao added the similar result of the cooperative study of the Research Committee of Treatment of Tuberculosis on the primary drug resistance.

In conclusion the chairman asked Someya whether tubercle bacilli will decrease its virulence as some other bacteria markedly decreased their virulence. Someya's answer was that in contrast to the acute infectious diseases in the case of tuberculosis, high virulent tubercle bacilli will remain by the selection which may take place through the immunity of tuberculosis induced by BCG vaccination, because the low virulent tubercle bacilli were inhibited more markedly than the high virulent bacilli in immunized organisms.

緒 言

座長 岩 崎 竜 郎

Introduction

Chairman : Tatsuro IWASAKI

菌の毒力は菌と宿主との複雑な相互関係により規定されるが、結核菌の場合体外毒素の産生はないといえるので、宿主内の菌侵襲の程度、すなわち宿主内での菌の増殖の程度とそれによつて引き起こされる病変の量と質によつて表現できるものと考えられる。従来患者から分離したての結核菌は毒力が強く継代培養を続けるに従つて弱毒化していくことが知られていた。最近 Mitchson らにより新しく患者から分離した菌でも弱毒のものがあることが明らかにされ、強毒、弱毒菌の分布に地域差のあることが指摘された。また INH 耐性菌の毒力の問題も含め結核菌の毒力の問題を重要視してシンポジウムも

つたのである。

まず結核菌の毒力の測定方法について佐藤(直)、青木の発表を求め、ついで従来知られている cord factor や neutral red 反応等菌の病原性ないし毒力を菌自体の特性から知ろうとする研究をさらに前進するよう菌側の生化学的研究報告を加藤、佐藤(和)に求めた。ついで佐藤直行氏より西太平洋諸地域において分離された菌の毒力検査の結果が述べられ、青木は菌の毒力と発病その他各種の観点から臨床との関連を追求した成績を述べ、村田はとくに INH 耐性菌の人における毒力を検討した。

1. 西太平洋4地域の肺結核患者から分離された人型結核菌の毒力

国立予防衛生研究所結核部 佐 藤 直 行

1. Virulence of Tubercle Bacilli Isolated from Untreated Patients with Pulmonary Tuberculosis in Four Different Districts of the Western Pacific

Naoyuki SATO

1962年より1964年までWHOの協同研究として、未治療肺結核患者よりの抗酸菌の分離と同定という主題が取り上げられた。

西太平洋地域の北半分の作業施設として、予研結核部がこれに参加した。その同定のための観察項目として、モルモット、マウスを用いる動物実験があつた。このモ

モットの観察成績を資料として、日本、台湾、香港、シンガポール4地域の患者から分離された人型結核菌の毒力を比較しようとした。

しかし1菌株についてモルモットを3匹ずつ用い、腹腔内接種するように指示されていたため、生存日数、生存率ともに信頼性低く、毒力判定のための客観的にして絶対的な適当な指標を採求する必要に迫られた。

ところで結核菌をモルモットの腹腔内に接種したとき、病変程度の指標として Spleen index または Omental index (臓器の重さ(g)/体重(g))が採用できるということは、文献上にもみられる。ただしこれらの Index と菌接種後の日数との間の関係については、まだ明らかな観察がないようである。

それで有毒結核菌の保存株を用いて、予備的な模型実験を行ない、毒力判定の指標を採求し、その後この指標を用いて4地域の人型結核菌の毒力を、推計学的に解析することにした。

(1) 毒力判定の指標の採求

a) 牛型結核菌 Ravenel 株を 0.01 mg, 10^5 生菌単位ずつモルモットの腹腔内に注射して、2週間ごとに5匹ずつ剖検した。

この場合 Spleen Ratio=脾の重量(g)/体重(g) $\times 100$ は、日数に対して直線的な増加を示さなかつた。しかしその平方根、Root Spleen Ratio をとると、日数に対してほぼ直線的に増加することを認めた。

同じようにして計算した Root Omental Ratio は、42日、56日後には値が小さくなり、ここで目標とする指標にはなしえないと考えた。

一方8週間の経過観察中に、自然死したモルモットについて Root Spleen Ratio を出してみると、大部分屠殺剖検した動物のそれより大きかつた。

ここで Root Spleen Ratio を経過日数の平方根で除した値を、Root Spleen Index として算出してみた。この値は 0.20 を中心としていたが、屠殺群、自然死群の平均値はそれぞれ 0.17, 0.22 となつて、後者が有意に大きいと判定された。

しかしこれらの個々の Index を atrandam に3コずつとつて、9組の平均値を出してみると、それは 0.15 から 0.23 の間の値をとり、各平均値の分散に一様性があり、平均値の間に有意差を認めることができなかつた。

b) 人型結核菌 H₂ 株を 0.1 mg, 9.6×10^6 生菌単位ずつ同様に接種した。この場合、Root Spleen Index を計算すると、0.20 と 0.30 の間に分布し、屠殺群と死亡群の平均値は、それぞれ 0.23, 0.25 で両群間に有意差を認めなかつた。

c) H₉₇Rv 株 (1966年分与を受けた株) を 0.1 mg, 3×10^6 生菌単位ずつ接種した場合、Root Spleen Index

は、屠殺群で 0.21, 死亡群で 0.22 となり、両平均値の間に有意差を認めえなかつた。

以上の3実験から Root Spleen Ratio (\hat{Y}) と経過日数 (X) の間に、きわめて有意な一次回帰性のあることを認めた。すなわち Ravenel 株では $\hat{Y} = 0.366 + 0.0188X$ であり、H₉₇Rv 株では $\hat{Y} = 0.50 + 0.022X$, H₂ 株では $\hat{Y} = 0.495 + 0.033X$ であつた。これよりモルモットの Root Spleen Ratio は、結核菌接種後2週より8週までの間では、直線的に増加すると考えられた。そして屠殺した動物、死亡した動物の Root Spleen Ratio を一括するために、Root Spleen Index (=Root Spleen Ratio/(日数)^{1/2})を算出し、ある菌株の毒力を現わす指標とすることにした。

d) Ravenel 株を 0.1 mg, 0.01 mg, 0.001 mg ずつ、モルモットの腹腔内に接種して4週間後に剖検した場合、3群の Root Spleen Ratio の平均値は、0.10 ずつの差があつたが、3群間に有意差を認めることができなかつた。このことは本法による毒力測定の短所であり、また長所であると考えられ、次に述べるような主題の場合に適していると思われる。

(2) 西太平洋4地域において分離された人型結核菌の毒力

シンガポール、香港地域の菌株と台湾地域の約半数のものは、航空便で送付された喀痰より、予研結核部において抗酸菌の分離培養を行なつた。日本株と台湾株の半数のものは、分離された菌株を送つてもらつたものを用いた。これらの菌株は、すべてナイアシン試験陽性の人型結核菌であつた。

これらの菌株を小川培地より Dubos Tween Albumin 培地に移し、7日ないし10日ごとに継代し、原則として2代目培養菌を用いて、比濁法によつて接種菌液を調整した。

この Dubos 培養菌 0.1 mg/ml 相当量のもの、1 ml ずつ3匹のモルモットに腹腔内接種した。接種後8週間観察し、生残したものは8週間後に打ち切り剖検した。剖検時に生存日数、体重、肺、肝、脾の肉眼的所見と脾の重量を記録した。この成績から Root Spleen Index を求めた。

動物に接種した 0.1 mg 相当量中の生菌単位の平均値は、日本 4.36×10^6 , 台湾 3.64×10^6 , 香港 3.35×10^6 , シンガポール 4.07×10^6 であり、地域別に著しい差はなく、ほぼ均一な菌液が接種されたと考えている。

次に各菌株の Root Spleen Index を算出し、地域ごとに Index の分散の一様性を検定した結果、台湾の2株、シンガポールの1株の分散が、有意に大きいと判定され、以下の解析から除外した。

これらの Index について分散分析を行なつた結果、

日本31株、台湾58株では株間の Index に有意差のないことを認めた。しかし香港37株、シンガポール29株では株間に有意差を認めた。

香港株では Index 0.07 以下の2株を除いた残りの35株の間で、有意差がないことを認めた。またシンガポール株では Index 0.08 以下の3株に加えて、0.31 以上の3株計6株を除いた、残りの23株の間ではじめて有意差がないことを認めた。

これらの地域別にみて有意差のない株を合計すると147株となり、147株間の Index に有意差が認められず、総平均値 0.207、平均平方 (U^2) 0.0056 であつた。

また地域別の Index の平均値は、日本株 0.221、台湾株 0.205、香港株 0.192、シンガポール株 0.181 となり、南に下がるにつれて Index は小さくなつていたが、地域間の平均値に有意差を認めえなかつた。

INH 耐性のない Index 0.08 以下の菌株は、香港で2株、シンガポールで2株認められたが、ともに地域の Index の平均値に比べて有意に小さいと判定された。またシンガポールの Index 0.31 以上の3株は、地域の Index の平均値に比べて有意に大きいと判定されるけれども、0.31 以上の Index を示した菌株は、日本、台湾株の中にそれぞれ1株ずつあり、その意味づけについては、なお検討を要するものと思つている。

ここでもし菌株1株についてモルモット6匹ずつ用いたとして推定すると、 0.207 ± 0.06 、0.267 と 0.147 の間の Index が有意差なしの区間に入ることになつた。Index 0.14 以下の菌株の数は、日本株に1株、台湾株に4株、香港株に10株、シンガポール株に8株あつて、南方の2地域により多いと推定された。

(3) モルモット、マウスに対する毒力の関連性

0.1 mg 相当量を静脈注射した dd 系マウスを8週間

観察して、1群10匹中10匹または9匹せしめた20株の平均生存日数は、20日から40日の間に分布していた。また10匹中1匹だけ死亡したものの16株、10匹とも全部生存したものの24株あつた。これら菌株のモルモットにおける Root Spleen Index は、前述したように0.10 から0.30 の間に分布しており、両者の間になんらの関係も見出しえなかつた。マウスの生存率からすると、前の20株と後の40株の間では、菌株間の毒力に差がありと認められるが、モルモットではこれを認めえなかつた。

すなわちある抗酸菌株、とくに人型菌のモルモットに対する毒力と、マウスに対する毒力とは、相関していないとみるべきであろう。

む す び

人型結核菌の菌液を0.1 mg、 10^8 order の生菌単位をモルモットの腹腔内に注射したとき、Root Spleen Ratio : (脾の重量 (g)/体重 (g) $\times 100$)^{1/2} は、菌接種後の日数の一次回帰直線となることを認めた。この一次回帰性はほぼ56日後まで認められるが、Root Spleen Index : [Root Spleen Ratio/(日数)^{1/2}] は、自然死をしたモルモットと、8週間後に打ち切り剖検したモルモットをまとめて処理できる客観的な菌力評価の指標であることを認めた。

この新知見に基づいて、肺結核患者から分離された人型結核菌日本株31株、台湾株58株、香港株37株、シンガポール株29株のモルモットに対する毒力を評価し比較した。株間の Root Spleen Index に有意差なしと判定された菌株について計算した Index の平均値の間には、4地域相互間に差を認めえなかつた。しかし香港シンガポールの2地域に、Index 0.10 以下の菌株が、それぞれ2株ずつ存在していた。(協同研究者：高橋宏)

2. 結核菌の毒力. その測定法と臨床的意義

結核予防会結核研究所 青 木 正 和

2. On the Virulence of Tubercle Bacilli : The Method of its Evaluation and its Clinical Significance

Masakazu AOKI

1. 結核菌の毒力の測定法

現在結核菌の毒力を測定する簡便な方法は発見されていない。結局動物に感染し、その病変の程度をみて毒力

を測定するほかない。多くの菌株についての比較なので、簡単で、客観的に判定できる実験法につき検討した。

1) マウスでの判定法 マウスの結核性病変は主として肺に認められる。このため肺重量測定によつて病変度

を比較することが可能である。死亡率でみるより毒力の弱い菌まで判定でき、非結核死亡による誤差がさげられ、簡便である。

まず正常健康 dd 系マウス 80 匹で肺重量をみると、体重の増加に従つて肺重量も増加し、両者の相関は $r=+0.89$ であつた。このため肺重量で比較するには、肺重量を体重で補正することが必要である。比肺重=肺重量(mg)/体重(g) $\times 10$ 、 $\sqrt{\text{比肺重}}$ 、肺指数=肺重量(mg)/ $\sqrt{\text{体重(g)}}$ などの補正を行なつて検討した結果、正常マウスでも、結核マウスでも、変動係数は $\sqrt{\text{比肺重}}$ が最も小さく、その分布型は正規型を示すので、 $\sqrt{\text{比肺重}}$ で比較するのがすぐれていると考えられた。

結核菌の毒力は生体内侵入後の菌の増殖力により規定される。毒力測定法は臓器内生菌数と相関を示すことが必要である。種々な毒力を示す菌を静注感染し、経時的に剖検して $\sqrt{\text{比肺重}}$ と肺内生菌数を測定し、各群の両値の相関をみると $r=+0.67$ 、3 週剖検群のみで各マウスの $\sqrt{\text{比肺重}}$ と生菌数対数との相関は $r=+0.90$ で、きわめてよく相関を示した。

したがつて $\sqrt{\text{比肺重}}$ によるマウスの結核性病変度判定法は、簡単で、客観的で、臓器内生菌数ともよく相関し、変動も小さいのですぐれた方法と考えられた。

マウス実験結核症は静注感染のため、病変の程度は接種生菌数に大きく影響される。3株の菌で4段階または5段階の感染菌量の感染実験を行ない感染菌量と $\sqrt{\text{比肺重}}$ との関係をみた。 $\sqrt{\text{比肺重}}$ を縦軸に、接種生菌数の対数を横軸にとつてみると、判定値はほぼ直線上にプロットされ、両者は一次相関を示す。したがつて一定以上の菌量の場合、菌量の差による変動を補正することも可能である。

$\sqrt{\text{比肺重}}$ による判定の場合、剖検前死亡マウスの扱い方が最も困難な問題となる。結核死亡直前マウスの $\sqrt{\text{比肺重}}$ は 20 ± 2.4 となるので、死亡時期に関係なく、20 として扱うのも一方法と考えられた。

2) モルモットでの判定法 すでに多くの方法が報告されているが、未治療菌 51 株での実際のさい、各種判定法で判定を試み、いずれの方法がすぐれているかを検討した。 $\sqrt{\text{Spleen index}} = \sqrt{\text{脾重量(g)}/\text{体重(g)} \times 100$ と、佐藤秀三氏法による肉眼病変指数との相関は $r=+0.67$ 、 $\sqrt{\text{Spleen index}}$ と Mitchson らの Root index of virulence との相関は $r=+0.87$ などで、いずれの方法で判定しても互によく相関を示した。

したがつて客観的で簡単な方法が良いといえる。この意味で $\sqrt{\text{Spleen index}}$ がすぐれている。

モルモットでは個体差が大きいので、個体差の小さい方法が望まれる。各判定法の変動係数をみると、脾内生菌数 $>$ 内臓病変指数 $>$ Spleen index $>$ 脾重量 $>$ 脾内生菌数対数 $>$ 肉眼病変指数 $>$ Root index of virulence

$>$ $\sqrt{\text{Spleen index}}$ の順に変動係数は小さかつた。この点でも $\sqrt{\text{Spleen index}}$ はすぐれている。

また脾内生菌数と $\sqrt{\text{Spleen index}}$ との相関をみて、 $r=+0.67$ でよく相関を示した。

したがつて簡単で、客観的で、変動が小さく、臓器内生菌数とも相関するので $\sqrt{\text{Spleen index}}$ による病変度判定法はきわめてすぐれた方法であると考えられた。

3) マウスとモルモットの比較 未治療菌 51 菌株でマウスおよびモルモットに感染を行ない、病変度を判定した成績の比較をした。マウス $\sqrt{\text{比肺重}}$ とモルモット $\sqrt{\text{Spleen index}}$ の相関をみると $r=-0.27$ 、マウス $\sqrt{\text{比肺重}}$ とモルモット肉眼指数との相関は $r=+0.14$ で両者の相関は認められなかつた。

相関を示さぬ理由の一つに、マウスでは接種菌数の影響を強く受けるのに、モルモットでは皮下感染のため菌量の影響が比較的少ないことがあげられる。

もう一つの理由に動物の個体差があげられる。マウスは1群10匹、モルモットは6匹用いてあり、判定法は上述のごとく変動が小さい方法だつたにもかかわらず、51菌株平均のマウス $\sqrt{\text{比肺重}}$ の変動係数は11.6%、モルモットの $\sqrt{\text{Spleen index}}$ は28.0%という高い値であつた。また同一菌で2回以上実験を行なつた5菌株での成績を比較すると、1回目と2回目ではある程度の差がみられている。もちろん毒力の判定成績の再現性を失うほどではないが、 $\sqrt{\text{比肺重}}$ 、 $\sqrt{\text{Spleen index}}$ の値そのものの相関係数が低く出た理由の一つであろう。

INH 耐性菌はマウスでもモルモットでも弱毒と判定されるなど、両動物で一致している菌株も少なくない。両動物の判定成績が不一致となつた菌ももちろん認められたが、これらの菌の性状の検討、あるいはマウス、モルモットの動物種の差による結核菌に対する反応性の相違など、今後さらに検討が必要であると考えられた。

2. 結核菌の毒力の臨床的意義

1) 未治療患者から分離された菌の毒力、予防会結研付属療養所に1965年6月から12月までに入所した未治療患者から排菌された菌で、一次剤3剤に感性の42株、日赤集団結核事件の患者から分離された2株、計44株のマウスおよびモルモットに対する毒力を検討した。マウスは1群10匹を用い0.1mg 静注感染し、モルモットは6匹ずつ0.1mg を皮下感染、いずれも8週後剖検した。接種生菌数は平均 17.7×10^6 生菌単位 ($\sigma=9.5 \times 10^6$) で、かなり一定の菌数の接種となつている。

マウス $\sqrt{\text{比肺重}}$ の最低は9.5、最高は16.7で、かなりの幅に分布し、その毒力は一様ではなかつた。

モルモット $\sqrt{\text{Spleen index}}$ も最低0.55から最高1.91までの広い範囲に分布し、その毒力は一定ではなかつた。

分散分析の結果も新鮮分離菌の毒力は一様ではなく、強弱の差があることを示したが、強い菌から弱い菌まで連続的に分布し、分布型はほぼ正規分布である。マウスでもモルモットでも $\bar{x} \pm 2\sigma$ を計算すると、その範囲内におさまり、とくに強い菌または弱い菌とされるものはみられなかつた。

実験方法に多少の差があるが、検討の結果比較可能と考えられたので、Mitchson らの英国、インドの患者から分離された菌の毒力の成績と比較した。日本人の患者から分離される菌の毒力は英国のそれと差がみられず、インドの患者から分離されるような弱毒菌は見出されなかつた。

2) 毒力と臨床所見との関連 入所患者 42 例につき、毒力と臨床所見との関連を検討した。

分離培養時の菌量、患者の性、年齢、患者の NTA 分類、学会病型などとの関連を検討したが、一定の関連は見出されなかつた。

患者はいずれも初回治療のため、3者併用が行なわれている。臨床経過と毒力との間にも一定の関係は認められなかつた。

3) 毒力の意義についての実験的考察 臨床所見との関連がみられなかつた理由として、人工培地に発育した菌の毒力には差があるが、生体内で発育した菌の毒力には差がないのではないかという異論も考えられる。そこで Segal の方法に従って、23 番菌、28 番菌感染マウスから *in vivo* 菌を採取し、*in vivo* 菌の毒力を検討した。

in vivo 菌の接種生菌数がやや少なかつたため、正確な比較は困難であつたが、マウスでもモルモットでも、*in vivo* 菌の毒力がとくに強いとはみられなかつた。少なくとも *in vivo* 菌でも両菌株間に毒力の差があり、この差は人工培地発育菌でみられる差と同程度の差であることは確実であつた。

人の結核症は微量菌の吸入感染である。そこでモルモットに強毒の 105 番菌または中等度毒力の 37 番菌の微

量、 10^{-5} 、 10^{-6} 、 10^{-7} mg を皮下感染し、10 週後に剖検して検討した。

要因分析で検討すると、菌量の差より菌株間の差のほうがはるかに大きく影響していることが明らかとなる。また 105 番菌 10^{-7} mg と 37 番菌 10^{-5} mg 群を比較すると、菌量は 37 番菌のほうが 250 倍以上だつたのに、105 番菌 10^{-7} mg 群のほうが重い病変を形成していた。

BCG 接種モルモットも含めて、毒力、菌量との相互関係を肉眼病変指数で比較すると、次のごとき成績が得られた。すなわち $\frac{105\text{番菌} \times 10^{-1}\text{mg}}{\text{BCG}(+)} > \frac{105\text{番菌} \times 10^{-7}\text{mg}}{\text{BCG}(-)}$

$$= \frac{105\text{番菌} \times 10^{-3}\text{mg}}{\text{BCG}(+)} > \frac{105\text{番菌} \times 10^{-5}\text{mg}}{\text{BCG}(+)} \quad \text{また}$$

$$\frac{105\text{番菌} \times 10^{-7}\text{mg}}{\text{BCG}(-)} = \frac{37\text{番菌} \times 10^{-5}\text{mg}}{\text{BCG}(-)} = \frac{37\text{番菌} \times 10^{-1}\text{mg}}{\text{BCG}(+)}$$

$$> \frac{37\text{番菌} \times 10^{-3}\text{mg}}{\text{BCG}(+)}$$

したがって BCG 有無は菌量 4 order の差に相当し、105 番菌と 37 番菌の毒力の差は菌量 2 order の差に相当する。

BCG 接種の有無と毒力との関連をさらにくわしく検討するため、モルモットに 23 番菌または 28 番菌を静注感染し、1 月後および 3 週後の脾内生菌数を測定し、菌の増殖程度を比較した。その結果毒力の弱い菌のほうが、BCG 接種により、著明に菌の増殖が抑えられるという成績が得られた。

日赤集団結核患者からの分離菌の毒力は 2 株ともきわめてよく一致していた。集団結核の場合、感染菌量に差はあろうが、ツ反応陽転のみの子供から死亡するほどの者までみられたことは、宿主側因子も結核症の感染、進展に大きく影響することを物語っている。

しかし以上述べたごとく、結核菌の毒力はけつして一様なものでなく、強弱かなりの幅がある。結核症の発病、進展に影響する重要な一因子であると考えられた。(共同研究者：工藤賢治、大里敏雄)

3. 菌体成分と毒力

国立療養所刀根山病院 加藤 允彦

3. Role of Bacterial Constituents in Virulence of Tubercle Bacilli

Masahiko KATO

結核菌の病原現象は菌の宿主への侵入、宿主体内での増殖を基盤として成立し進展するものであるから、その

菌体成分のすべてがなんらかの形で菌の毒力に関与していると考えられる。その中でもとくに毒力と密接に関連

Fig. 1. Chemical Structure of Cord Factor
(Noll, Bloch, Asselineau & Loderer 1956)

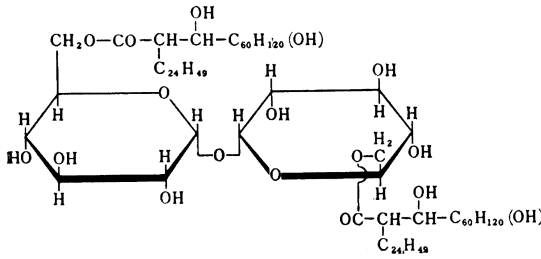
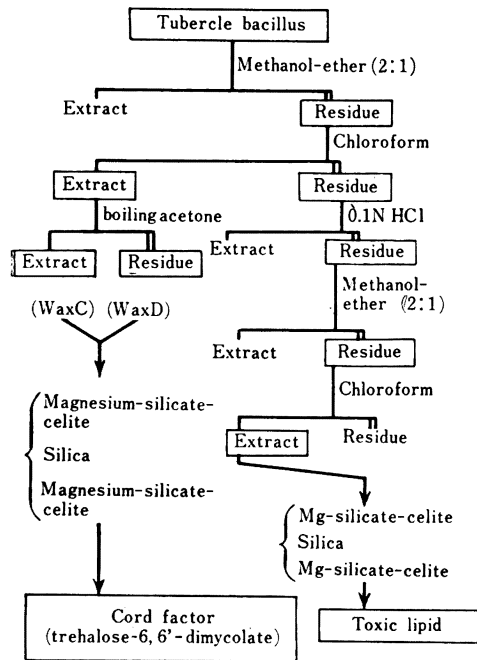


Table 1. Extraction Diagram of Toxic Lipids

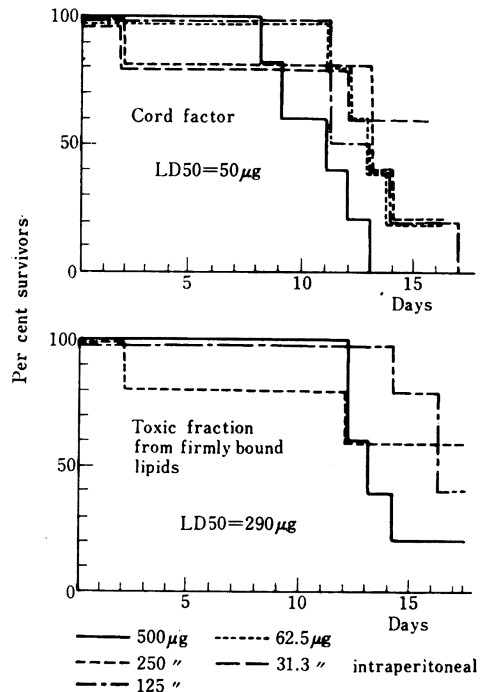


する菌体成分として従来いくつかの脂質画分が提唱されたが、それらの画分の示す生物学的活性と毒力との間に単純、明快な一義的關係をもとめることは、毒力という現象の本質から考えて問題の過度の単純化ということができよう。

結核菌の菌体成分の化学は他の病原微生物に類をみないほど古くから詳細に追求されてきたが、その毒力との関連はほとんど未解決であつて今後の研究にまつところが多い。演者は菌体成分のうちとくに宿主に対して一次毒作用 (primary toxicity) をもつ物質に問題を限定して、

- 1) 毒性物質の分離精製と有毒、無毒結核菌株における収量の差
 - 2) 毒性物質の作用機序
 - 3) 宿主体内増殖結核菌の毒力と毒性
- の 3 点について実験成績を示し、結核菌の病

Fig. 2. Delayed Lethal Toxicity of Toxic Lipids for Mice



原性と菌体毒性物質との関係について考察を加えた。

有毒人型結核菌および無毒変異菌株における毒性糖脂質の収量

結核菌の毒性物質としては 1956 年に化学構造が trehalose-6,6'-dimycolate と同定された cord factor があり (図 1)、このものが現在菌体に含まれる唯一の毒性物質とされている¹⁾。しかしながら人型結核菌 H₃₇Rv 株の生菌体から出発して、表 1 に示す方法によつ

Fig. 3. Infrared Spectra of Toxic Lipids

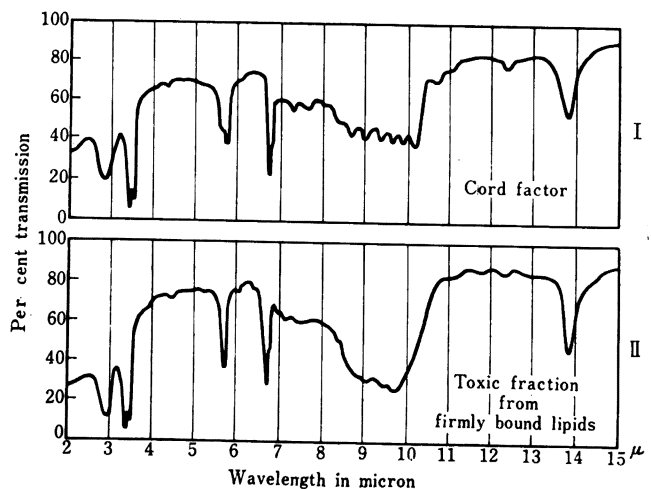


Table 2. Chemical and Physico-chemical Properties of Toxic Lipids

| Preparation | Elementary analysis | | | Melting point (°C) | Acidity OK(0.1N) 25/mg |
|--|---------------------|-------|------|--------------------|---------------------------|
| | C | H (%) | N | | |
| Cord factor | 77.91 | 12.64 | <0.1 | 43 | 0.3 |
| Calculated for trehalose-dimycolate (C ₁₈₆ H ₃₆₈ O ₁₇) | 77.70 | 12.83 | 0 | | |
| Toxic lipid from firmly bound lipids | 74.37 | 12.03 | <0.1 | 187~188 | 0.1 |

Table 3. Yields of Cord Factor from Virulent and Avirulent M. tuberculosis

| Strain ^S | Dry weight gm | % purified wax of dry wt. | % cord factor of purified wax | % cord factor of dry wt. |
|---------------------|---------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|
| H ₃₇ Rv | 58.5 | 7.5 | 3.0 | 0.23 |
| | 134.0 | 6.0 | 1.9 | 0.11 |
| | 105.2 | 5.2 | 2.5 | 0.13 |
| H ₃₇ Ra | 177.2 | 4.0 | 1.7 | 0.07 |
| | 64.2 | 4.8 | 1.0 | 0.05 |

§4-week culture in Sauton medium

Table 4. Yields of Toxic Glycolipid from Virulent and Avirulent M. tuberculosis

| Strain ^S | Dry weight gm. | % MeOH-Ppte from CHCl ₃ -Extr. of dry wt. | % toxic lipid of MeOH-Ppte from CHCl ₃ -extr. | % toxic lipid of dry wt. |
|---------------------|----------------|--|--|--------------------------|
| H ₃₇ Rv | 58.5 | 3.4 | 2.6 | 0.09 |
| | 60.0 | 4.2 | 2.9 | 0.12 |
| | 161.0 | 4.8 | 1.8 | 0.09 |
| H ₃₇ Ra | 177.2 | 2.0 | 1.1 | 0.02 |
| | 64.2 | 1.9 | 0.9 | 0.02 |

§4-week culture in Sauton medium

て菌体の系統的抽出を行なうと、マウスに対して遅延性の致死毒活性を有する物質は、cord factor のほかに菌体の結合脂質からも分離された。図2に示すように前者のLD₅₀は50 μg、後者のそれは290 μgであった²⁾。両者とも元素分析値と赤外吸収スペクトラム(表2, 図3)において典型的な糖脂質であり、著明な相違は cord factor の融点が43°Cであるのに対して結合脂質中の毒性糖脂質のそれが187~188°Cという高融点であることである。このものは東ら³⁾によつて牛10株から分離され、“toxic glycolipid B”と名づけられた脂質と同一のものと考えられるが、cord factor との異同に関してはその糖成分の分析をまつて結論したい。いずれにせよこれら2つの毒性成分の収量を有毒菌株 H₃₇Rv とその無毒変異株 H₃₇Ra について比較すると、表3に示すように H₃₇Rv における cord factor の収量は乾菌重量の0.1~0.2% であるのに対して H₃₇Ra では0.1% 以下

Table 5. Effect of Toxic Lipids on Phosphorylation Coupled to Oxidation of Succinate
25mg liver homogenate, reaction time: 15min, 30°C

| | Days after inj. | O ₂ uptake μ atoms | P uptake μ moles | P : O |
|--------------------------|-----------------|-------------------------------|------------------|-------|
| Bayol F control (12) | — | 5.3±0.2 | 8.6±0.5 | 1.6 |
| *Cord factor (5) | 1 | 4.6±0.3 | 7.5±0.3 | 1.6 |
| Cord factor (8) | 2 | 4.5±0.3 | 6.3±0.9 | 1.4 |
| Cord factor (8) | 3 | 4.1±0.8 | 4.4±0.4 | 1.1 |
| **Toxic lipid in FBL (6) | 3 | 4.5±0.2 | 5.6±0.4 | 1.2 |

* 0.1 mg, ** 0.3 mg, ip. Substrate: succinate

Table 6. Effect of Toxic Lipids on Phosphorylation Coupled to Oxidation of β-hydroxybutyrate

| | Days after inj. | O ₂ uptake μ atoms | P Uptake μ moles | P : O |
|--------------------------|-----------------|-------------------------------|------------------|-------|
| Bayol F control (10) | — | 1.9±0.3 | 4.7±0.7 | 2.5 |
| *Cord factor (5) | 1 | 1.4±0.3 | 3.3±0.3 | 2.4 |
| Cord factor (5) | 2 | 1.3±0.3 | 2.3±0.4 | 1.8 |
| Cord factor (5) | 3 | 1.5±0.3 | 2.3±0.2 | 1.5 |
| **Toxic lipid in FBL (6) | 3 | 1.7±0.2 | 3.4±0.3 | 2.0 |

* 0.1 mg, ** 0.3 mg ip. Substrate: β-OH butyrate

Table 7. Effect of Cord Factor and Infection on Phosphorylation Coupled to Ascorbate Oxidation

| | Days after inj. or infection | O ₂ uptake μ atoms | P uptake μ moles | P : O |
|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|------------------|-------|
| Control (5) | — | 3.8±0.6 | 2.1±0.2 | 0.55 |
| *Cord factor (5) | 2 | 3.4±0.8 | 1.9±0.5 | 0.56 |
| H ₃₇ Rv, living (5) | 28 | 3.6±0.6 | 2.0±0.3 | 0.56 |

* 0.1 mg ip. Substrate: ascorbate

Number in parenthesis indicates the number of mice used.

であつた。また表4に示すように結合脂質中の毒性物質の収量は H₃₇Rv で約0.1%, H₃₇Ra では0.02% であつて、無毒菌株の毒性物質は有毒株に比べて少ない。しかしながらいずれの毒性物質も有毒株にだけ特異的に含まれるものではなく、有毒菌株と無毒菌株との差は量的であつて質的な差はないと考えられる。すなわちこのような毒性物質の含量の差よりも、宿主体内増殖力の差が有毒菌株と無毒菌株の毒力の画然とした相違を規定する要因としてより重要であらうと結論される。

毒性脂質の作用機序と菌の病原性との関係

cord factor の毒性の機序に関しては従来この物質のマウス肝呼吸酵素活性に対する阻害効果を検討してきた。肝ホモジネートのコハク酸・ネオテトラゾリウム(NT)還元酵素活性が、cord factor の注射によつて in vivo 阻害を受けること⁴⁾、およびコハク酸酸化酵素活性の cord factor による活性低下の部位がコエンザイム

Fig. 4. Site of Lesion in Electron Transport Chain in Tuberculous Tissue

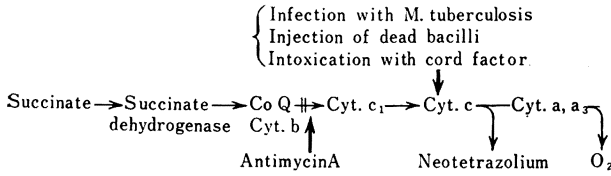
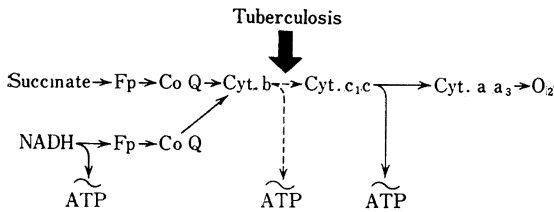


Fig. 5. Tentative Formula of Metabolic Lesion in Electron and Energy Transfer Pathway in Tuberculosis



QとチトクロームCの間の電子伝達機能の障害であること⁵⁾、同様の代謝病変が結合脂質中の毒性糖脂質によつても惹起されること²⁾から、これらの毒性物質は組織細胞の呼吸をチトクロームCの還元段階で抑制すると考えられ、図4に示すような作用部位を推定した。

さらに細胞内電子伝達系に共軛したアデノシン-3-リン酸(ATP)の合成反応、すなわち酸化リン酸化反応に対する菌体毒性物質の影響を検討した。

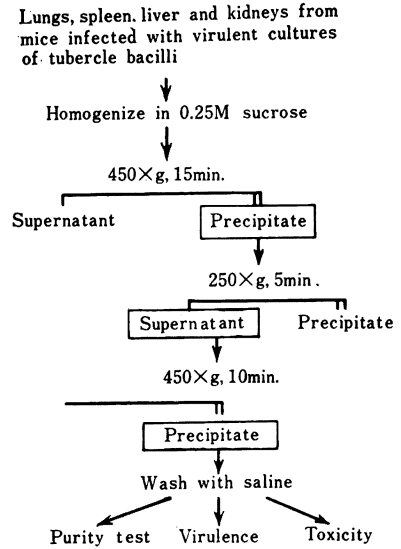
肝ホモジネートを酵素とし至適条件を設定して酸化活性およびリン酸化活性を測定すると、表5、表6に示すようにコハク酸とβ-ヒドロキシ酪酸に対する酸化活性はcord factorおよび結合脂質中の毒性物質の注射によつて低下し、同時にこれらの酸化に共軛するリン酸化反応の活性も低下した。この場合ATP分解酵素活性の上昇は認められない。ところが表7に示すようにアスコルビン酸を基質とした場合の酸化とリン酸化活性に対しては、cord factorや生菌感染の影響が認められないので、電子伝達系における共軛リン酸化反応の病変部位もまたコエンザイムQとチトクロームCの間にあると推定された(図5)⁶⁾。

このような細胞呼吸とこれに伴うエネルギー生成の菌体毒性物質による障害は、結核感染における進行性の慢性消耗過程の基盤として、菌の病原性の発揮に重要な役割を演ずるものと考えられる。

宿主体内増殖結核菌の毒力と毒性

これまで述べた結核菌体の毒性物質は人工培地中で発育した菌体から分離されたものであつて、宿主の組織内で増殖した結核菌(*in vivo* grown tubercle bacilli)が

Table 8. Separation of Organisms Grown *in vivo* (W. Segal & H. Bloch, 1956)



同様の毒性物質を *in vivo* で産生するか否かについては明らかではない。宿主体内で増殖した結核菌を大量に集めてその菌体成分を分析する実験への手掛りとして、まず表8に示す方法⁷⁾に従つて結核菌感染マウスの臓器から結核菌体を分離し、組織成分の混在がほとんどないことを確かめたのち、その毒力と加熱死菌体の毒性およびマウス肝細胞呼吸系に対する作用を検討した。

牛型 Ravenel 株における成績を図6、表9に示した。すなわちその毒力は人工培地中で発育した同一の菌

Fig. 6. Virulence of *in vivo* Grown Tubercle Bacilli, Strain Ravenel

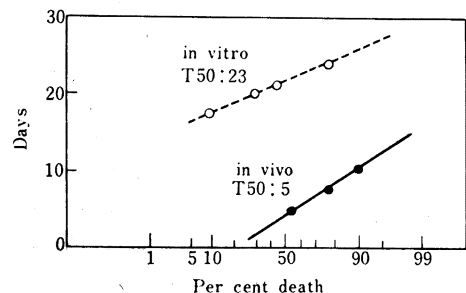
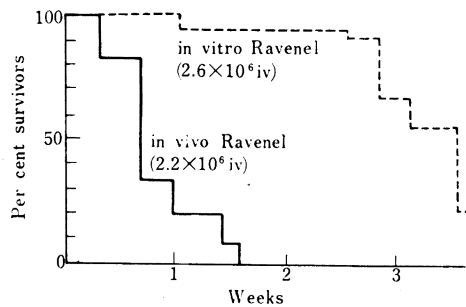


Table 9. Effect of *in vivo* Grown Tubercle Bacilli on Respiratory Chain Enzymes

| Enzymes | Dosis of ravenel, intravenous mg. dry weight | | | Saline control |
|---|---|----------------------------|----------------------|----------------|
| | Grown in vivo | | Cultured in vitro | |
| | 0.5 | 1.0 | 1.0 | |
| Succinate oxidase system (μ atoms oxygen/mg N/min) | 0.7 \pm 0.1** | All mice dead in 24 hrs | 1.0 \pm 0.3** | 1.6 \pm 0.2 |
| Succinate dehydrogenase (μ moles oxygen/mg N/min) | 0.9 \pm 0.2 | | 0.9 \pm 0.1 | 1.0 \pm 0.3 |
| Succinate-cytochrome c reductase (μ moles cyt. c reduced/mg N/min) | 0.6 \pm 0.1** | | 0.8 \pm 0.2** | 1.5 \pm 0.3 |
| Cytochrome oxidase (μ atoms oxygen/mg N/min) | 5.6 \pm 0.4 | | 5.0 \pm 0.2 | 5.5 \pm 0.4 |

Mean \pm standard deviation of 6 mice per group. ** a: 0.01

株に比べて著しく強く、また毒性と呼吸酵素系に対する阻害効果もきわめて強いことが明らかになった⁸⁾。しかもこの場合の呼吸酵素系における活性低下の部位は菌体毒性物質によつて起こる活性低下部位と同じくチトクロームC還元段階であるので、宿主体内増殖結核菌もまた cord factor や結合脂質中の毒性糖脂質と類似の毒性物質を産生すると予想される。

結 論

1. 結核菌体には cord factor (trehalose-6,6'-dimycolate) および結合脂質中の毒性糖脂質 (化学構造未決定) が含まれる。有毒人型結核菌 H₃₇Rv 株と無毒変異菌株 H₃₇Ra 株におけるこれら毒性糖脂質の収量の差は量的なものであつて質的な相違は認められなかつた。

2. 毒性糖脂質は *in vivo* でマウス肝細胞の呼吸酵素系活性と電子伝達に共軛したリン酸化反応を阻害する。活性低下の部位はコエンザイムQとチトクロームCの間にある。

3. 宿主体内増殖結核菌はマウスに対して強い致死毒作用と肝呼吸酵素系に対する阻害作用をもち、cord factor および結合脂質中の毒性物質と作用のうえて同一

の毒性物質を産生すると考えられる。

以上の成績から、結核菌の宿主体内増殖によつて組織内に蓄積される菌体毒性物質は、組織細胞の呼吸とエネルギー産生系に特異な代謝病変を惹起することによつて、宿主の進行性消耗を招来し感染の進行に有利な化学的基盤を与えると考えられる。

引用文献

- 1) Noll, H., Bloch, H., Asselineau, J., and Lederer, E.: *Biochim. Biophys. Acta*, 20: 299, 1956.
- 2) Kato, M., and Tanaka, A.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, in press.
- 3) Azuma, I., Kimura, H., and Yamamura, Y.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 90: 779, 1964.
- 4) Kato, M.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 93: 411, 1966.
- 5) Kato, M.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 94: 388, 1966.
- 6) Kato, M.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, in press.
- 7) Segal, W., and Bloch, H.: *J. Bact.*, 72: 132, 1956.
- 8) Kato, M.: *Amer. Rev. Resp. Dis.*, 94: 395, 1966.

4. 人型結核菌の毒力と酵素活性

東北大学抗酸菌病研究所 佐藤和男

4. The Relation between the Virulence and Enzyme Activity of Human Tubercle Bacilli

Kazuo SATO

菌の毒力という問題は本来 host parasite relationship において、論ぜられるべきものであり、この点、*in vitro* で培養された菌の酵素活性の面から、菌の毒力を、うかがい知れるかどうか、疑問の多いところである。

これまで抗酸菌の分類のうえて、非常に有用な各種の酵素反応も、対象を人型菌にかぎってみると、動物には毒力の差を示すにかかわらず、菌相互の酵素活性には顕著な差を示すものは少ない。すなわち毒力のいかに

かわらず Dubos の neutral red test も laboratory, wild strain とともに全例陽性, phenyl indophenol 陰性, aryl sulfatase 陰性, nicotinamidase 陽性, urease 陽性, formamidase 陰性と全く差がみられない。わずかに Middlebrook のいうごとく, モルモット, マウスに対し, 毒力の低い H₃₇Rv の INH 耐性菌が catalase 活性陰性を示すにとどまり, 教室の工藤の成績によると, 他の抗結核剤に耐性を示す菌でも, 上述の酵素活性に関するかぎり, 感受性菌との間に, 差は見出されていない。

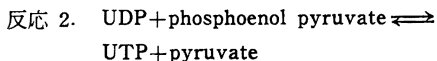
一方菌体成分の面からみると, 強毒菌 H₃₇Rv には cord formation がみられるが, 従来無毒の mutant とされている H₃₇Ra にはこれがみられないか, 非常に少ない。化学的にこの cord factor は α, α' -trehalose-6,6-dimycolate であることが判明しており, 毒力とはほぼ平行関係にあるとされている。ところが cord factor を欠くか, 非常に少ないとされている H₃₇Ra でも mycol 酸の含量は強毒菌のそれにほぼ等しく, その赤外スペクトルも強毒菌と同パターンを示すことが知られている。したがって無毒菌とされている H₃₇Ra では, cord factor 形成上 mycol 酸の相手となる trehalose の生成が不能か, あるいは trehalose と (あるいは glucose と) mycol 酸のエステル結合の欠陥が考えられる。実際 Goldman らの報告によると, trehalose-6-phosphate (T-6-P) を生成する transglycosidase 活性が H₃₇Rv に比較し, H₃₇Ra では低下しているのがみられる。

そこで今回は, この transglycosidase に注目し, 動物に対し, 毒力の差が判明している各種の laboratory および wild strain を培養し, それらの transglycosidase を相互に比較し, さらに host parasite relationship という意味で, 動物体内で増殖した“いわゆる *in vivo* 菌”を直接に, 感染マウスの肺より集め, これについて *in vitro* で培養された菌と同様に transglycosidase 活性を測定した。

材料および方法

使用菌株としては, H₃₇Rv, H₃₇Rv-INH-R および H₃₇Ra の laboratory strain と, 岩崎らが, 昭和38年, 39年の結核実態調査で, 未治療患者から分離した wild strain No. 50, No. 105 (ともに強毒) および No. 185 (比較的弱毒) の6株を使用し, Sauton 合成液体培地に1~2週間培養したものを濾過集菌した。一方いわゆる *in vivo* 菌としては, 菌量1mgのH₃₇Rvを, dd系マウスの尾静脈より接種し, 4~5週間で感染マウス肺を摘出し, 肺ホモジネートより, 遠心分画操作をくり返すことにより, 組織内で増殖した結核菌を分離した。これらの菌に等量の海砂を混じ, 機械的に磨砕し, 5倍量の蒸留水に懸濁後, 30,000×g, 30分間遠心し, その上清

より無細胞酵素液を調製し, glucose 6-phosphate (G-6-P), uridine 5'-diphosphate-glucose (UDPG) を基質とし, 37°C 1時間, 反応せしめ, trehalose 6-phosphate (T-6-P) の生成をみた (反応1)。実際, 少量の G-6-P の消失, T-6-P の生成の測定は正確を期しがたいので, 引き続き(2)および(3)の反応を試み, 分光光度計による 340 m μ の吸収から, NADH の減少を測定し, 間接的に transglycosidase 活性を測定した。



なお結核菌の酵素液濃度は, biuret法による蛋白質の mg で表わし, 各菌株間の transglycosidase 活性は, m μ moles UDP/mg prot/h で表わし, 相互に比較検討した。

結果および考案

反応1における transglycosidase 活性を, Anthrone 法による T-6-P の直接定量と, NADH の減少よりみた間接的 UDP 生成面から比較すると, 表1のごとくほぼ一致した値が得られたが, 実際には少量の T-6-P の生成を測定するのは正確を期しがたいので, 以後は間接的な UDP の生成で transglycosidase 活性を表現した。G-6-P, UDPG を含まぬ不完全系では, 表2のごとくほとんど UDP は生成されないが, G-6-P, UDPG を含む完全系では, 反応時間 30~90 分の間では, 直線的に UDP 生成の増加がみられたので, 以後反応時間としては 60 分を採用した。結核菌の酵素液濃度と UDP 生成の関係をみると, 酵素液の蛋白含量 0.5~1.5 mg の範囲では, ほぼ平行関係にあることから, 1.0 mg 前後の酵素液が実験に供された。H₃₇Rv を用い培養日数と transglycosidase 活性をみると, 培養7日から15日の間では, 130~120 とほぼ一定した値を示したので, 他

Table 1. Determination of Transglycosidase Activity

| | Trehalose (Anthrone) | UDP (Decrease of NADH) |
|--------|----------------------|------------------------|
| Exp. 1 | 159 μ moles | 166 μ moles |
| Exp. 2 | 142 | 139 |
| Exp. 3 | 57 | 69 |

7 day old H₃₇Rv

Table 2. Production of UDP

| Reaction medium | Incubation time (min) | | |
|--------------------|-----------------------|-----|-----|
| | 30 | 60 | 90 |
| UDPG (-) G-6-P (-) | μ moles 17 | 28 | 35 |
| UDPG (+) G-6-P (+) | 65 | 120 | 171 |

7 day old H₃₇Rv

Table 3. Transglycosidase Activity of Human Tubercle Bacilli Cultured *in vitro* (μ moles UDP/mg prot/h)

| Strain | | Age (Days) | |
|-------------------|--------------------------|------------|-----|
| | | 7 | 14 |
| Laboratory strain | H ₃₇ Rv | 133 | 130 |
| | H ₃₇ Rv-INH-R | 98 | 102 |
| | H ₃₇ Ra | 83 | 99 |
| Wild strain | No. 50 (High virulence) | 150 | 166 |
| | No. 105 (High virulence) | 112 | 78 |
| | No. 185 (Low virulence) | 98 | 93 |

の菌株では培養7日および14日のみを測定し、比較した。表3は各種人型結核菌の transglycosidase 活性を比較したものである。まず培養1週間値と2週間値を比較すると、wild strain No. 105を除いて各菌株ともほぼ一定値を示した。次に毒力に差のある各菌株間で比較すると、1週間値は強毒の wild strain No. 50が150 μ moles UDP/mg prot/hと最高値を示し、ついで laboratory の強毒菌 H₃₇Rv が133と高値を示し、強毒の wild strain No. 105は112と中間値を示し、弱毒の wild strain No. 185、弱毒化したとされる H₃₇Rv-INH-R および無毒化したとされる laboratory strain H₃₇Ra はそれぞれ98, 98, 83と低値を示した。この結果はそれほど顕著な差ではないが、動物に対する毒力と、比較的平行した成績かと思われる。

また本来毒力は、host との間の要因も、考慮に入れ

Table 4. Transglycosidase Activity of H₃₇Rv Cultured *in vitro* and Grown *in vivo*

| | |
|---|----------------------------------|
| <i>in vitro</i> cultured H ₃₇ Rv + Normal mouse lung | μ moles UDP/mg prot/h 168 |
| <i>in vivo</i> grown H ₃₇ Rv + Infected mouse lung | 180 |

なければならぬので、この解明の一助として、*in vivo* で増殖した菌を、感染マウスの肺ホモジネートから、遠心分画で集め、光学顕微鏡下で、宿主細胞成分の混入の少ないことを確かめた後、これから無細胞酵素液を調製し、その transglycosidase 活性を、同様にして健康マウスの肺に混じて、調製した *in vitro* 培養菌の活性と比較したところ、現在まだ予備試験の段階を出ないが、*in vitro* 菌、*in vivo* 菌の間に差異を認めなかつた。(表4)

以上菌の毒力と酵素活性を異論もあることと思われるが、cord factor 生成の一面を担う transglycosidase によつて、触媒される trehalose-6-phosphate 生成面から眺めると、動物に対する毒力と、比較的平行した成績が得られた。しかしこれはあくまでも見掛け上の酵素活性であり、Goldman らの言っているごとく、transglycosidase の inhibitor の問題もあるし、また実際菌体内で生成された trehalose 6-phosphate が、どのように利用されているかといった問題もあり、一元的に毒力と結びつけるには、幾多の未解決の問題がある。

5. INH 耐性結核菌の人体に対する毒力

国立療養所東京病院 村 田 彰

5. A Clinical Study on the Virulence of INH Resistant Tubercle Bacilli in the Human Body

Akira MURATA

I. INH 耐性菌は一般にモルモットには毒力が減弱しているといわれ、また近年結核菌自体にも毒力に差があるといわれるようになった。人体に対する耐性菌の毒力ははたしてどうであろうか。この問題を検討するにあつて、次の4つの設問を試みた。

(1) INH 耐性菌は Schub を起こしにくいのか。(2) 感染力はどうか。(3) Schub 時の菌の耐性検査成績はどうか。(4) Schub 時の菌と毒力反応としての色素還元反応 (Patnode の法による) との関係ならびに Peroxydase,

Catalase 反応との関係はどうか。

II. (1) INH 耐性菌が Schub を起こしにくいかどうかを検討するため、当院内科病棟入院中の全患者中、1年以上入院しかつ6カ月以上排菌が続いているものを対象に選ぶと319名で、同様に九州(銀水園)、北海道(北海道第II療養所)各100名を加え、計519名について検討し、入院延べ日数と Schub 延べ数との比をみると、1年間の Schub 率はそれぞれ0.27, 0.27, 0.06であつた。次に昭和25年度退院者中1年以上の入院者各100

Table 1. Incidence of "Schub" Related to INH-Resistance

| Resistance | <0.1 mcg | 0.1mcg ≤ | 1mcg ≤ | 5mcg ≤ | 10mcg ≤ | Total No. of Schub |
|---|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|--------------------|
| Tokyo(Tokyo National Chest Hospital) | 63 (23) | 190 (20) | 95 (18) | 25 (14) | 65 (20) | 439 |
| Kyushu (Ginsuien National Sanatorium) | 20 (9.7) | 34 (13.6) | 35 (12.8) | 12 (21.4) | 12 (20.3) | 119 |
| Hokkaido (Hokkaido 2nd National Sanatorium) | 5 (4.3) | 3 (3.9) | 6 (5.2) | 0 | 5 (12.8) | 19 |

() Indicates % of number of "Schubs" to all the results of 3553 sensitivity-tests to background patients.

Table 2. Number of Primary Infection-Cases of Hospital Employees in National Sanatorium (From May 1946 to September 1965)

| | No. of cases | Bacillus | | | No. of cases for whom sensitivity-tests were made in incipience |
|-----------------|--------------|----------|-----|----------|---|
| | | (-) | (+) | Un-known | |
| Doctor | 18 | 10 | 7 | 1 | 5 |
| Lab. technician | 17 | 10 | 7 | — | 6 |
| Nurse | 116 | 76 | 37 | 3 | 31 |
| Nurse aid | 7 | 6 | 1 | — | 0 |
| Total | 158 | 102 | 52 | 4 | 42 |

名についてみると、それぞれ 0.28, 0.24, 0.19 となり、昭和 20 年度で化学療法の全く行なわれていない当院の 100 例では 0.3 であった。次に現入院の 519 名について、その Schub 延べ回数を耐性度別に分類し、519 名に行なわれた全耐性検査成績 (延べ 3,553 回) に対する比率をみると表 1 のごとくで、INH 耐性上昇とともに Schub 率が減少する傾向はなく、北海道、東京、九州ともこの傾向は同じであった。

(2) 耐性菌感染の問題に関し、全国国立療養所 165 施設にアンケートを求め、医師、看護婦、検査技師、看護助手の職場発病者を集めると 158 名で、うち排菌があつて発病時耐性検査が実施されたものは 42 名で、その内わけは表 2 のごとくであった。なお追跡の比較的容易な看護婦 19 名についての発病前 3 カ月までの 1 年間を勤務していた病棟についての全患者の耐性検査成績 (1,715 例) を Background として発病全看護婦の耐性度別比率をみると表 3 のごとく、SM は高耐性となつても発病率 (= 感染率?) はほとんど変わらないが、INH では著明に少なく、SM 100 mcg 以上の発病が 2.3% に対し、INH 10 mcg 以上では 0.6% の低率であった。

(3) 昭和 41 年 5 月より 9 月までの約 5 カ月間、全国国立療養所で起こつたレ線上の Schub にさいし、そ

Table 3. Incidence of Primary TB among Nurses Related to INH-Resistance

| | INH | | | | |
|------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | Sensitive | 0.1mcg ≤ | 1mcg ≤ | 5mcg ≤ | 10mcg ≤ |
| No. of primary TB-cases/Background | 12/654 (1.8) | 10/341 (2.9) | 9/362 (2.5) | 4/119 (3.4) | 1/177 (0.6) |
| SM | | | | | |
| | Sensitive | 1 mcg ≤ | 10 mcg ≤ | 100mcg ≤ | |
| No. of primary TB-cases/Background | 5/490 (1.0) | 5/219 (2.3) | 14/506 (2.8) | 11/472 (2.3) | |
| PAS | | | | | |
| | Sensitive | 1 mcg ≤ | 10 mcg ≤ | 100mcg ≤ | |
| No. of primary TB-cases/Background | 15/674 (2.2) | 12/454 (2.6) | 9/391 (2.3) | 1/131 (0.8) | |

() Indicates % of primary TB to background (=sensitivity-test results in the ward where the nurse worked when she was found TB)

Table 4. Results of Sensitivity Test to Bacilli Found While on "Schub" (In all national sanatoriums) [May~September 1966]

| INH (73 cases) | | | | | |
|----------------|-----------|---------------|-----------|-----------|----------|
| Resist. | <0.1 mcg | 0.1 mcg ≤ | 1 mcg ≤ | 5 mcg ≤ | 10 mcg ≤ |
| Schub cases | 1 (1.4) | 39 (53.4) | 27 (37.0) | 5 (6.8) | 1 (1.4) |
| SM (73 cases) | | | | | |
| Resist. | ≤5 mcg | 5mcg < 10 mcg | 10 mcg ≤ | 100 mcg ≤ | Unknown |
| Schub cases | 12 (16.4) | 27 (37.0) | 24 (32.9) | 9 (12.3) | 1 (1.4) |
| PAS (73 cases) | | | | | |
| Resist. | <1 mcg | 1 mcg ≤ | 10 mcg ≤ | Unknown | |
| Schub cases | 30 (41.1) | 40 (54.8) | 2 (2.7) | 1 (1.4) | |

() %

のときの菌を当院へ集めて直立拡散法により耐性検査を実施した (73 例)。その成績は表 4 のごとくで、高耐性になるに従つて Schub 件数は少なくなつてはいるが、Background が不明のため、耐性上昇とともに Schub が起こりにくいとか否か決定できなかった。

(4) 結核菌自体は INH 耐性獲得とともに変化するものであろうか。この問題の一助として、Patnode 等の色素還元反応を、上述の Schub 時の菌について実施した (51 例)。その成績は表 5 のごとくで、脱色の起こつたものすなわち毒力が減弱していると判定したものは INH 耐性 1 mcg 以下のものに最も多く、5 mcg 以上のものには毒力が減弱していると判定されるものはなかつた。しかし同時に行なつた per oxydase, Catalase 反応では、諸報告と同じく INH 耐性上昇とともににおむ

Table 5. Relationship between of Oxidation-Reduction Dye Test and INH Resistance [51 cases]

| Resistance Dye test | <0.1mcg | 0.1mcg≤ | 1mcg≤ | 5mcg≤ | 10mcg≤ | Unknown because of too small amount of bacillus |
|------------------------|---------|-----------|----------|--------|--------|---|
| + | — | 3 (11.5) | 1 (9.1) | 0 | — | |
| ± | — | 3 (11.5) | 2 (18.2) | 0 | — | |
| — | — | 20 (77.0) | 8 (72.7) | 4(100) | — | |
| Total | | 26(100) | 11(100) | 4(100) | | 10 (24.4) |

+ Discoloration noticed. - No discoloration,

() %

ね陰性率が上昇した。

Ⅲ. 結論 (1) INH 高耐性結核菌は感染力が低いような印象を受けたが、Background factor の検討が十分とはいえないので結論を差控える。(2) 治療中耐性を獲得した結核菌は、感性菌と同じように再燃を起こし臨床的に悪化していくので、生物学的な性状は別としても、臨床的には毒力が落ちているという証拠はつかめなかつた。(3) 高度耐性にもかかわらず、しばしば再燃をくり返すものと、低耐性ないし感性であるにもかかわらず、永年再燃が起こらぬものなどあつて、耐性とは無関係に結核菌自体の毒力の差ないし他の要因があるように思われる。(4) 41年度の調査対象519名のうちSchubを起こした患者数の比率は九州が最も多く、東京、北海道の順に少なくなつてはいるが、北海道は前2者に比し著明に低く、その原因は不明で、再調査の要がある。

〔追加〕 車橋豊穂 (国立予研)

人から分離される結核菌のうちに毒力の強いもの、弱いものがあることが演者らによつて述べられたが、結核菌を継代培養すると毒力が減弱することも知られている。われわれの研究室ではかつて Micromanipulator を用いて保存株 H₂ から H₂Rv と H₂Ra とを分離したが、この研究から、結核菌の毒力はそれに含まれる Rv 型菌と Ra 型菌の混合比によつて表わされるのではないかと考えられる。結核菌の毒力と phage 感受性との間に一定の関係を考える研究者もあるが、われわれの現在までに得ている成績ではこの間に明らかな関係は認められず、むしろ結核菌を phage によつて H₃₇, 青山 B および H₂ の各型に大まかに区別しうる程度であつた。

〔佐藤氏に対する追加〕 山村雄一 (阪大内科)

transglycosidase が cord factor の生合成に対し重要であるということを主張するためには、このステップが rate limiting となつていることを証明してほしい。ミコール酸の生合成とその trehalose とのエステル結合生

成が rate limiting となつている可能性が高いからである。

〔加藤氏に対する追加〕 山村雄一 (阪大内科)

チトクローム C の還元と、酸化または磷酸化のいずれかが in vivo で cord factor により阻害されるというならば、そのおのおのをひき起こす chemical transmitter はなにかということ将来の問題としてご検討願いたい。われわれが発見した結合脂質中の新毒性物質の作用機作もあわせて明らかにされるならば、毒力の解明に大きな進歩をもたらすことになるであろう。

〔村田氏に対する追加〕 島尾忠男 (結核予防会結研)

療研の調査で入院前治療ありのものの耐性を感染源の耐性(A)、入院前治療なしのものの耐性を感染を受け発病したものの耐性(B)と考えて、薬剤の種類、濃度別に B/A の値をみると、38年の調査では SM 100 mcg 完 0.16, SM 100 mcg 不完 0.17, SM 10 mcg 完 0.26, INH 5 mcg 完 0.04, INH 5 mcg 不完 0.21, INH 1 mcg 完 0.11, PAS 10 mcg 完 0.12, PAS 10 mcg 不完 0.23, PAS 1 mcg 完 0.16 で、INH 5 mcg 完の値が異常に低く、INH 高度耐性菌の人体に対する毒力低下を推定させる。しかしこの問題の解明には INH 高度耐性菌を出しているものと対照について、その接触者の感染、発病を追求していくことが必要と思われる。

〔発言〕 染谷四郎 (国立公衆衛生院)

結核菌は免疫された生体内でも生存発育することができるが、私は以前マウスを用い、BCG 免疫動物体内では弱毒結核菌は強毒結核菌に比べ発育阻止を著明に受けることをみた。一般の急性伝染病の場合は病原体は免疫の影響を受けやすいので、毒力が強ければ強いほど集団の免疫度も高度になり、その流行が低くなる傾向があるが、結核菌の場合は BCG などの予防接種が広く行なわれればかえつて毒力の強い結核菌が選択されて残るのではないかと考えられる。

第42回総会シンポジウム

II. 偏在化する結核患者とその管理方策

—結核実態の変貌に対応して—

座長 磯江 驥一郎

The 42nd Annual Meeting Symposium

II. CONTROL MEASURES OF TUBERCULOUS PATIENTS, HIGH
PREVALENCE OF WHICH HAS COME TO BE LIMITED IN
CERTAIN GROUPS IN ACCORDANCE WITH THE CHANGES
IN TUBERCULOSIS PREVALENCE IN JAPAN*

Chairman : Kiichiro ISOE (Aichi Branch, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Reporters : Tadao SHIMAO (Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Atsushi KIMURA (Tuberculosis Research Group, Tokyo-to)

Hiromi NAKAMURA et al. (Research Group for Prevention of Tuberculosis
in Kyushu)

Saburo YAMAMOTO et al. (Sabae National Hospital)

Masayoshi OKAZAKI (Osaka Branch, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Norihiro UMEMURA (Sanitary Department, Aichi Prefectural Government)

Haruo HIOKI (Hoseien Sanatorium, Japan Anti-Tuberculosis Association)

The object of the symposium was stated by the chairman to be as follows : During the past decade, tuberculosis in Japan has shown a marked decline, which was similar to that observed in various European countries and U.S.A. The rate of decrease, however, was different in various groups, and a trend is being seen that the prevalence of tuberculous patients is high in certain groups, while it is low in other groups. High prevalence of tuberculosis in certain groups is considered to be explained by difficulties in conducting tuberculosis control measures in these groups. In this symposium, attempts will be made to demonstrate the processes leading to such a difference in tuberculosis prevalence as mentioned above, to make analysis on factors contributed to this fact including difficulties in conducting control measures of tuberculous patients with the object of studying methods that will lead patients to receive proper treatment.

Dr. Shimao pointed out certain groups in which tuberculosis is still highly prevalent, namely higher age groups especially that of male, unemployed, marchants and artisans, free workers, employees working in smaller enterprises, tuberculosis contacts, and certain districts in the country. Analysis was made on factors causing such fact, and it was revealed that the following three factors played the most important role, i.e., slow tuberculization of the population, poor social background factors and slow spread of modern tuberculosis control measures. Thus, it was concluded that the prevalence of tuberculosis is still high in groups, in which modern tuberculosis control measures have been applied insufficiently.

* From Aichi Branch, Japan Anti-Tuberculosis Association, 1-4, Furusawa-cho, Nakaku, Nagoya-shi, Aichi-ken, Japan.

Dr. Kimura investigated the control of tuberculous patients in large cities by following up 762 tuberculous patients for 2 years discovered and registered during the period from December 1963 to November 1964 at several health centers in Tokyo. It was found that in large cities where facilities for medical care are well developed, cases were found more frequently by voluntary visit to clinics or hospitals than by mass case-finding program. It was also found that follow-up of patients was difficult because of frequent changes in patients' residence, and therapeutic status of patients differed markedly between densely populated low income groups and other more favored groups. Based on these findings, it was pointed out that the control measures for tuberculosis should be established and executed according to its local conditions.

Dr. Nakamura reported on the cause of high tuberculosis mortality rate in Kyushu area and on measures how to reduce it. The following factors were found to be related to the high mortality rate, namely high prevalence of tuberculosis in the past years, low living standard, poor knowledge on tuberculosis, movement of population to large cities for working away from home, acceptance of many post-war repatriates, and industrial development. From medical point of view, among died cases, the duration of treatment was short, and few received surgical treatment. As measures to improve the epidemiological situation of tuberculosis in Kyushu area, the following measures were pointed out, namely, improvement of social environment in this area, raising the rate of response to the mass case-finding program and intensifying the control measures for bacilli positive cases.

Dr. Yamamoto reported on the problems related to the control of tuberculous patients among employees working in smaller enterprises. Tuberculosis control among these groups was very difficult, and the rate of response to the mass case-finding program was low, and among discovered cases, default of treatment was often observed. He stressed the need for intensifying the tuberculosis control on these groups by health centers, and at the same time, hospital must co-operate in this program by establishing the health control department.

Dr. Okazaki reported on control measures for tuberculous patients among unemployed, marchants and artisans. Control of tuberculous patients among these groups was under developed, and analysis was made on factors causing this fact by investigating tuberculous patients registered at health centers, active infectious cases staying at home as well as cases hospitalized in sanatoria or hospitals. It was revealed that the economic conditions of these cases were, in general, poor, and the rate of response to the mass case-finding program was low. Due to these facts, the extent of disease was already severe in many cases when they were detected, many patients requiring hospitalization were treated at home, and the default of treatment was high. In order to improve such situation, it was proposed to integrate the coverage of health insurance scheme, by which equal opportunity for all people to receive medical check and systemic treatment for all detected cases are expected. It was also stressed to intensify the physician's leadership in the treatment of cases.

Dr. Umemura reported on high prevalence of tuberculosis among low income group, and reviewed the control measures for infectious cases. High prevalence of tuberculosis among low income group was confirmed by a survey made on registered tuberculous cases at health centers in Aichi Prefecture, and it was also revealed that the greater majority of these cases fell to low income group because of getting tuberculosis and became unemployed. As the severity of disease was, in general, severe among these cases, they needed longer duration of treatment, and this was caused by the delay in discovery of disease. When a case is a bread earner, default of treatment was seen oftener, and his disease became severe. It was also found that irregular discharge from hospitals or sanatoria was often seen among infectious cases.

Dr. Hioki made analysis on the relation between tuberculosis and age with special reference to the background factors relating to treatment. When a case is treated regularly, the same

effect of treatment was expected even in the aged patient comparing with that in the younger cases. Actually speaking, however, among the aged patients especially those above 60 years of age, more cases were found to be so-called "non-receptors", namely cases who did not receive physician's advice, and for such cases, efforts must be made to correct their wrong view and to instruct them to follow physician's advice.

緒 言

座長 磯 江 驥 一 郎

Introduction

Chairman : Kiichiro ISOE

この約 10 年間のわが国の結核は欧米諸国の辿つた傾向とはほぼ軌を同じくして減少してきたが、その基因をなすものは、従来いわれているごとく結核に対する免疫の増強と治療の進歩、これに基づく結核管理大系の確立にある。しかし近來、わが国の結核の実状でとくに注目せられることは、この患者減少が社会全般に一樣にみられず、特定の階層、集団では患者減少は著しく緩慢であり、むしろ患者はそれらの階層、集団に集積しつつあることである。すなわち男性、老年層、特殊地域、中小企業、無職、商人、職人、自由業、低所得層のごとき階層に患者が漸次偏在する傾向を示している。このようなわが国の結核実態の変貌はこれらの集団が結核管理実施上

困難な問題を抱えていることに原因がある。したがって当然、今後のわが国の結核対策の方向は、患者偏在化の実態に対応した施策の強化が必要であり、これら管理実施の困難な集団の患者管理に対する積極的な努力の傾注が望まれる。

本シンポジウムはこれら特定の集団への患者偏在の推移を分析して偏在を来たした要因を求め、各集団の結核管理上の問題点を検討するとともに患者が有する複雑な背景因子の調査を行なつて患者を適正な受療に導く方法を討議し、今後の結核管理の具体的方策を考察するものである。

1. 結核患者の偏在化を来たした要因の分析

結核予防会結核研究所 島 尾 忠 男

1. Analysis on Factors Causing Difference in Reduction Rate of Prevalence of Tuberculous Patients in Various Groups

Tadao SHIMAO

1. 性・年齢別にみた偏在化の要因

実態調査その他各種の統計資料から明らかなように、結核患者は中・高年のことに男子に多く、若年層では減少してきている。この理由として第1に考えられるのは若年層における発病の減少である。空洞を有する患者が28年には54万人であつたのが38年には28万人とな

り、このうちの無自覚のものは36万人から9万人に減少しており、感染機会が著しく減つたことは確実である。若年層では初感染後比較的短期間に発病するものが多いので、感染機会の減少がただちに発病の減少をもたらすと考えてよい。また最近十数年間主として若年層にBCGが行なわれた結果、30才未満では人口の3/4が少なくとも一度はBCGを受けており、BCGの普及が感染源

の減少と相俟つて発病の減少をもたらしたと考えられる。

健康診断の普及状況も若年層では良好で、年齢が上昇するとともに悪くなっている。発見のおくれが中・高年層に多いと考えてよい。

第3には発見された患者の経過が年齢別にみて異なることをあげうる。28年の実態調査で発見された患者の11年後の追跡調査では、治癒する率は若年層が高く、中・高年になるほど低下する。背景因子を揃えるため学研B、振り1のものだけについてみても、全く同様な傾向がみられている。

これらの要因が重なりあつて、若年層の患者が著しく少なくなり、中・高年層に偏在化してきたと考えてよい。

中・高年層にみられる性別格差の原因としては、感染を受けているものが男子にやや多いこと（男子はほぼ80~90%、女子は70~80%で男子が10%くらい高い）、発病率が男子は女子に比し5割程度高いこと、発見された患者の経過が、女子のほうが受療率が低いのに治癒する率が高いことの3つをあげることができる。しかしなぜ男子の発病率が女子より高いか、男子患者の経過が受療率が高いにかかわらず女子より悪いことの真の原因は不詳である。

2. 従業状況別、企業規模別に患者の偏在化を来たした要因

健康診断の実施状況と有病率、無自覚患者の有病率との関係を従業状況、企業規模別にみると、乳幼児を除くと両者の間には負の相関関係がみられており、検診の実施状況の悪い階層、すなわち無職、自由業、商人・職人、小・零細企業の従業員に患者が多くなっている。

自分が結核であることを知っているものの受療状況を見ると、商人・職人、農林漁業、家事、50人未満の事業所の従業員に放置患者が多くなっている。農林漁業と家事が健康診断の受診率、受療率ともあまり良くないのに有病率が比較的低いのは、前述した有病率が低い女子がかなり含まれているためと考えられる。

3. 患者家族に患者が偏在化してきた要因

過去の結核実態調査の成績から、6才以上の世帯員の結核有無別に6才未満の世帯員の有病率をみると、感染性患者の家族の有病率が他に比し著しく高くなっている。6才以上の世帯員が治癒所見のみあるいは無所見である場合の有病率を1として、結核要指導者のいる世帯の有病率の比をみると、感染性患者のいる世帯は33年13、38年21、活動性非感染性患者のいる世帯は33年3、38年5、不活動性のいる世帯は33年2.5、38年4.5となつており、患者の周囲に別の患者が累積する傾

向が著しくなつてきている。前述した感染源の減少に伴つて、不特定の感染機会が減少し、感染が排菌者と密接な接触をもつものに限局されてきていることがこの原因と考えられ、この傾向は今後さらに強くなると考えられる。

4. 地域的に患者が偏在化してきた要因

明治以来の結核死亡率の推移を都道府県別にみると、明治以降昭和15年ころまでは、結核死亡率は京浜地区、京阪神地区等の大都市のある地区と北陸地方に高く、その主役を演じていたのは女子であつた。最近20年の間に結核死亡率は急激に減少したが、減り方が府県別に差があり、九州を中心にした西日本地方が死亡率が高く、中部、関東、東北南部が低くなつており、この場合に主役を演じているのは男子である。有病率、罹患率等の指標も死亡率と全く同様な傾向を示している。

都道府県別に、38年の結核死亡率と、17→23年、23→28年、28→33年、33→38年の結核死亡率の増減率との相関を観察した。38年の死亡率と17→23年の増減率との間には負の相関($r=-0.41$)があり、現在死亡率の高い地区ではこの間に死亡率がむしろ著明に減少しており、現在死亡率の低い地区ではこの間に死亡があまり減少していない。23→28年の減少率と38年の死亡率には正の相関が認められ($r=0.48$)、現在死亡率の低い地域ではこの間の減少が著しい。28→33年の減少率との間には最も強い相関があり($r=0.70$)、33→38年の減少率との間にも正の相関がある($r=0.56$)。この成績から明らかのように、現在の結核死亡率の高低に影響しているのは戦後の減少の程度であり、この中でも28→33年の減少状況が最も大きくひびいていることが分かる。

28→33年という肺切除を中心にした外科療法の活発に行なわれ始め、長期併用治療が用いられ始めた時代である。この間の近代的な医療の普及の遅速が死亡率の減少率に関連があるかと考えられるので、29→32年の34条合格外科療法件数を結核死亡数で除した数と38年の結核死亡率の相関を府県別にみたところ、両者には負の相関があり($r=-0.33$)、現在死亡率の高い地区では外科療法があまり多く行なわれていなかつたことが分かる。

さらに34条に合格した外科療法に3者併用の化学療法の件数を加えたものを結核死亡数で除した数と38年の結核死亡率の相関を府県別にみると、負の相関があり($r=-0.37$)、現在死亡率の高い地区では外科療法や3者併用があまり行なわれなかつたことが分かる。

この成績を28年の実態調査で発見された患者の11年後の追跡調査から検討してみた。38年の死亡率が人口10万対で30以上の地区を高地区、20~29.9の地区を中地区、20未満の地区を低地区として、28年の患者

の経過を高・中・低地区別にみると、結核死亡率は高地区 15%、中地区 11%、低地区 9%、不活動性・治癒に移行する率は高地区 50%、中地区 53%、低地区 59%で、現在死亡率の高い地区で発見された患者の経過は、低い地区の患者に比し悪い。一方これらの患者について 28→33 年の受療状況をみると、外科療法の行なわれた率は高地区 5%、中地区 9%、低地区 11%で、死亡率の低い地区ほど外科療法が多く行なわれている。これに 1.5 年以上の化療を加えても同様な傾向がみられている。またほぼ同様な予後を示す病型について同じ観察を行なつても、38 年の死亡率と患者の予後には正の相関、受療状況には負の相関がみられている。これらの観察成績から、近代的な医療の普及の遅速を現在の死亡率の格差の一因としてあげることができる。

社会的条件と死亡率の間にも、2~3 の因子については相関がみられている。その一つは人口中に引揚者の占める割合であり、この値と 23→28 年の死亡の減少率には $r=0.36$ 、この値と 38 年の死亡率の間には $r=0.71$ の相関がみられている。引揚者中には広く結核がまん延していたことが知られているが、このように結核の多いものを多く受け入れた地区では、その影響が現在にまで及んでいることが考えられる。

このほかに 38 年の結核死亡率と生保指数には $r=0.49$ の相関が認められるが、生保受給者中には結核が理由で

生保を受けるようになったものもかなりあるので、貧困が結核の多い原因であるのか、あるいは結果であるのかを区別することは容易でない。また民度と死亡率の間にも $r=0.45$ の相関がみられている。

5. ま と め

結核まん延の格差を来たす要因としては、結核まん延の始まつた時期の遅速、社会的な因子、それに近代的な結核対策普及の遅速があげられる。この中の第一の要因については、第 39, 41 回の本学会総会における御園生、重松の発表で十分論じられているのでここではくり返しを避ける。

第 2 の要因である社会的因子は、結核まん延の格差にある程度の影響を与えていることは明らかである。しかし第 3 の要因である近代的な結核対策は、もしこれが十分に実施されるなら結核まん延の傾向を大きく変えうるだけの強大な力をもっている。

上述したことから明らかなように現在結核患者が現在偏在化してきている階層は、いずれも結核対策の普及が十分でなかつた階層である。近代的な結核対策の円滑な普及を阻む背景に社会的な条件があることは否定できない。各階層ごとに結核対策の円滑な普及を阻む要因と、これを克服する方策が明らかにされることを望む。

2. 東京都における新登録患者の最近 2 年間の動向

東京都結核研究会 木 村 敦

2. Two Years' Follow-up on Newly Registered Tuberculous Patients in Tokyo

Atsushi KIMURA

大都市における患者管理上の問題点を究明したいと思ひ、昭和 38 年 12 月から 39 年 11 月までの 1 年間にわたり、東京都内数保健所で登録された結核患者のうち、狭義の新発見患者 762 名について 2 年間の経過を追求した。

I 結核患者のもつ社会的背景

1. 性・年 令

性別では男 63.9% だが、これは受診機会が多いから発見率が高いのだとばかりはいえない。なぜなら年齢階級的にみると 19 才以下の学校管理の行なわれている年代では男女差がなく、社会に出たと思われる年齢から男が多くなり 60 才以上では 80.9% に達する。そして管

理の行なわれていると思われる事業所等においても男の発病が高い。その原因が従来いわれるように社会との接触機会の多寡にあるとするならば、生活環境の改善、社会的管理の不足を思わせる。年少者の発病はさすがに著しく減少し、予防行政の普及、地域管理学校管理が一般化されてきた成果と考えられるが、なお若干の発病が認められ、その原因が家族内感染またはそれに準ずる環境によつて起こるのがその大部分を占めていることは誠に遺憾である。今回の対象のうち 14 才以下の発病者 40 名についてその環境を調べてみると、全く健康な家庭から発病したものは 5% にすぎない。またこの発病者の大部分が BCG 未接種者で、最近の BCG 接種率の低下とあわせ考え家族管理の徹底、地域的な予防行政の強化が望

まれる。発病者が 20 才代で急激に増加するが、親および学校の管理が行なわれている年齢層で低いことからして、社会に出た場合になんらかの形で全員に健康管理が行なわれるような方式を再考してみる必要がある。ちなみに検診から発病までの期間を調べてみるとこの年代以後の発病者は検診を全く受けなかつたか、または長期にわたり受けなかつた者の割合が多くなっている。なお 20 才代に発病者が多いのは人口の絶対数が多いため、人口比で見れば 60 才代がいちばん高く、37 年 601.1、40 年 452.2 (対人口 10 万) でこれに比べ 20 才代ではそれぞれ 327.3、207.9 で 19 才以下を除けば最も低い。しかしこの年代は大いに活躍する年齢であるし、また治療しやすい傾向をもっているだけに早期の発見治療が望まれる。職業との関係では、学校を卒業した年代からは圧倒的に勤め人に多く、停年からは無職に多いという都会の人口配分のとおりである。

2. 発見時の病型 (学会分類)

Ⅲ型の振り 1 が 41.5% にみられるのは当然だが、ついでⅡ₂が 21.7% もあることは後述するように医療機関による発見の多いことと関連があり、過去の結核検診を受けていない群に多い。東京都には医療機関が発達し、また職場検診、学校検診その他の管理形態がありながらなおかつ進展した形で発見される者が多いのは、受診の機会があつても忙しいとかなんとなく受けなくて、自覚症状が現われてはじめて受診する者の多いことを示し、本人の自覚を促さねばならぬ点である。また年齢の高くなるに従いⅡ型で発見される者の率が多くなり重症化を思わせる。

発見方法との関係は、前述のように東京都は医療機関が多いのでその届出によるものも多いと思うが、現在の日本では医療機関はあくまで医療を建前としているので、その届出は自覚症があつて受診したか、または他疾患で治療中精密検査で発見されたものが大部分で、医療機関で行なわれた人間ドックその他の健康診断で発見され届け出られたものは数%にすぎない。したがってⅠ型の全部、Ⅱ型の 80% 以上、Ⅲ型ですら 2/3 以上が医療機関での発見で、またⅡ、Ⅲ型とも病巣が大きいほど医療機関での発見が多くなっている。結局医療機関が発達しているために、自覚症が現われる前に自分自身で健康診断を定期的に行なうということが怠りがちになる。このようなことがどの年齢層にもいえるかというそうではなく、19 才までの年齢では差がなく、20 才以上になるとかなり

認められ、年齢の進むにつれてこの傾向は大きくなる。すなわち親および学校の管理の手から離れば現在の管理体系では本人の自覚をまつ以外に方法がなさそうである。

しかしこのような形で発見されても、さすがに医療機関の多い東京では、適正な医療が行なわれ治る者も多いが、一方以上のような背景で発見された患者を管理していくうえでまた種々の大都会なりの困難がある。

II 患者管理上の問題点

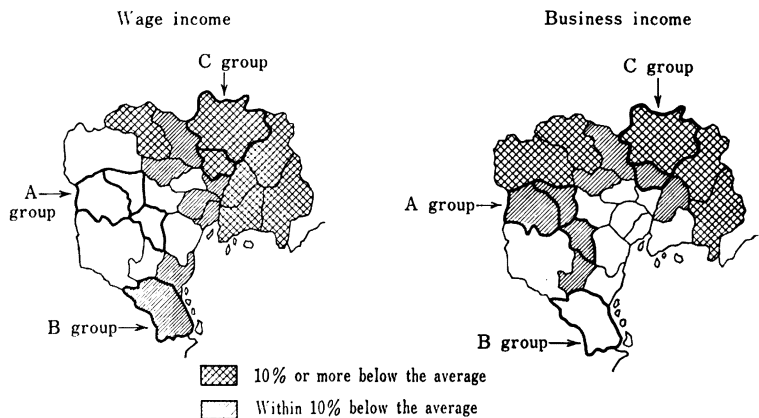
1. 治療状況の変遷

治療の継続状況をみると半年後では中断、放置、不明、治療、転出、死亡等各数%にすぎないが、1 年経過するとかなり増加し、ことに転出が目立つ(ここでいう治療とは完全な治療のみではなく、主治医の見解により医療不要、経過観察となつたものを含んでいる)。それぞれの時点において加療中の者の改善度をあわせ調べてみると、1 年たつと著明改善もかなりみられる。1 年半経過すると中断、放置はあまり変化なくむしろ減少傾向にあるが、治療状況ならびに改善度の不明となる者が急激に増加する。ただしこれらの者も 1 年で著明に改善される数の多いことから推測すると、なんらかの手段で追求すれば相当数が軽快していると思われる。しかし同時にこの時期は転出がかなりの数に認められるので、転出即治療放置とならぬよう登録票の移送、受入れ側の即時訪問等に努力しなければならないが、実際には連絡された転出先にはない場合が相当あり確実な情報が望まれる。2 年経過すると 20% 近くが治療となつている。ただし転出もほぼ同率にみられ、そのいずれもが登録後半年から 1 年の間に顕著であるということは、東京都の人口が移動しやすくその実態を確実に掴んで管理することの難しさを示している。

2. 治療状況の変化と年齢

年齢との関係では 20 代、30 代に最も変化が多く、こ

Fig. 1. Differences in Income Observed by District in Tokyo



の年齢層の動きがあらゆる面で変化を大きくしている。

3. 発見時の病型と改善度 (年齢)

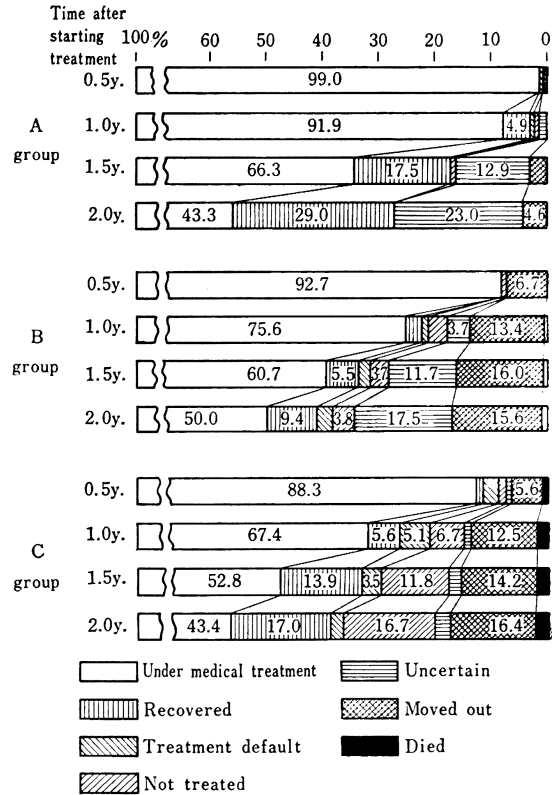
改善状況が発見時病型により左右されるものかどうか調べてみたが、Ⅱ型とⅢ型ではとくに差はないようである。年齢との関係では、たとえ病巣の拡りは小さくとも年齢が進むにつれて改善度は悪くなり不変のまま移行していく。つまり当然のことながら若年層は非常によく改善され、50才をすぎると不変が増加する。

上述の結果新発見患者が早期に確実に治療されると、2年間で著明改善、治癒がかなり高率にあることを示し、早期発見、治療の重要性を再確認した。しかし2年経過してもまだかなりの率になお不変があるということは、化学療法だけでなく外科的適応を一般開業医にもう少し考慮してもらいたいところである。今回の症例でも手術にまわつたのはほんの数%にすぎない。

III 地域による差

東京都は日本の縮図といわれるくらいあらゆる階層を網羅しているので、市町村、島嶼を除いても23区内は様ではない。図1はたまたま今回の調査対象の登録された昭和39年当時の所得差を表わしたもので、濃い所ほど所得の少ないことを示し、太線の各区が今回の調査対象となつたところである。A群は比較的高、中級住宅の多い山の手(渋谷、中野、杉並)の各区、C群の低所得階層の多い下町(荒川、足立)の各区、B群はほぼA、Cの中間といつても近時発展してきた京浜工業地帯の一角と、中流住宅地の接触する地区(大森、蒲田)で給与所得からいうとむしろC群に近い。この3グループの治療状況を比較してみると図2のごとく、半年後A群では99%加療中だがB、C群では転出が5~6%に現われ、そのうえC群では中断、放置が5%くらい出てくる。この傾向は年月を経るに従いB、C群に顕著で、とくにC群における放置が目立つ。B、C群では転出、A、B群では不明が次第にふえてくるが、この不明は前述のように追求できればかなりのものが医療不要になつてい

Fig. 2. Therapeutic Status of Cases by District



推察され、今回は管理の手が重点的に重症者に向けたため手うすとなり、状況が的確に掴めず残念であった。

次に改善度を比較してみるとA群では著明改善が多く、B、C群では不明がふえてくるが、これはいずれもそれぞれの時点において加療中と判明しているものみの改善度なので、不明は主治医からの的確な連絡が得られればいずれかの分野に吸収されるものである。

以上同じ東京都内でも地域により若干の差のあることを述べたが、図1の所得階層とならかのつながりがあるように思われる。

3. 九州地方における結核減少対策

九州結核予防研究会議 中村博見
共同研究者：城戸春生・菱原 敏・坂梨寿恵夫
本郷尚史・他

3. Control Measures to Reduce Tuberculosis Prevalence in Kyushu District

Hiroimi NAKAMURA et al.

近年の結核死亡減少には、かなりの地域的格差がみられる。西日本とくに九州地区は7県ともに高率である。

われわれは昭和38年以来これらの原因について調査研究してきた。

Fig. 1. Trend of Tuberculosis Mortality During the Period from 1950 to 1960 Observed by Age Group According to Cohort Method

| | | 0~4 | 5~9 | 10~14 | 15~19 | 20~24 | 25~29 | 30~34 | 35~39 | 40~44 | 45~49 | 50~54 | 55~59 |
|---|-----|-----|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ | ♂ ♀ |
| 北 | 海 道 | | | | | | | | | | | | |
| 東 | 青 森 | 岩手 | | | | | | | | | ~ | | ~ |
| | | 宮城 | | | | | | | | | | | ~ |
| 北 | 山 福 | 秋田 | | | | | | | | ~ | | | ~ |
| | | 山形 | | | | | | | | | | | ~ |
| 関 | 東 | 茨 城 | | | ~ | | | | | | ~ | ~ | ~ |
| | | 群 馬 | | | | | | | | ~ | ~ | ~ | ~ |
| 北 | 陸 | 千 葉 | | | | | | | | | ~ | ~ | ~ |
| | | 東 京 | | | | | | | | | | | ~ |
| 東 | 海 | 新 潟 | | | | | | | ~ | ~ | | ~ | ~ |
| | | 富 石 | | | | | | | | | ~ | ~ | ~ |
| 東 | 海 | 山 梨 | | | | | | | | ~ | ~ | ~ | ~ |
| | | 長 崎 | | | ~ | | | | | ~ | ~ | ~ | ~ |
| 近 | 畿 | 岐 阜 | | | | | | | | | ~ | ~ | ~ |
| | | 伊 豫 | | | | ~ | | | ~ | | ~ | ~ | ~ |
| 中 | 国 | 滋 京 | | | | | | | | | ~ | ~ | ~ |
| | | 大 兵 | | | | | | | | | | ~ | ~ |
| 四 | 国 | 鳥 島 | | | ~ | | ~ | | ~ | ~ | | ~ | ~ |
| | | 岡 山 | | | | ~ | | | | | | ~ | ~ |
| 九 | 州 | 德 香 | | | | | | | | ~ | ~ | ~ | ~ |
| | | 愛 高 | | | | ~ | | | | | ~ | ~ | ~ |
| 九 | 州 | 福 佐 | | ~ | | | | | | ~ | ~ | ~ | ~ |
| | | 長 熊 | | | ~ | | | | ~ | ~ | ~ | ~ | ~ |
| 大 | 官 | 福 鹿 | | | ~ | | | | | | ~ | ~ | ~ |
| | | 熊 鹿 | | | | ~ | | | ~ | ~ | ~ | ~ | ~ |

Notes : Left side indicates male and right side indicates female.

I 地域差の生じた原因

医療と社会環境の両因子が考えられる。

(1) 過去の感染状態、県別結核死亡率についてみると、昭和25年に高率を示した県は、その後5年ごとの経過をみてもほぼ同様の経過を示し、明らかに過去の状態が現在に影響している。

(2) 社会的因子

(イ) 生活保護 結核死亡率と生活保護率と明らかな相関を認める。

(ロ) 民 度 数十の構成因子よりみた民度1人当たり指数は西日本とくに九州に低い。

(ハ) 経 済 経済が影響することは昔からいわれているが、鹿児島県の結核死亡低減対策樹立のための実態調査の資料でも明らかである。すなわち世帯別所得に区分し、事業経営者、勤労者、農家、不安定世帯について、一般世帯と結核世帯を比べてみると、結核世帯は経済的基盤が弱いことを示している。

(ニ) 知 識 同じく鹿児島県の調査の資料でみると、無自覚についての質問、誰でもうつるか、自分もうつるかの基礎的質問について、全く間違つた認識をもつたものが35%もある。また理解と態度が首尾一貫していない。

(ホ) 出かせぎ 同じく鹿児島県の調査の成績では、県外発病の占める率は、死亡では15%、新登録では6.2%みられる。新登録では若年者に高率である。

(ヘ) 引 揚 北海道、西日本地区は非常に多く相関を認める。

(ト) 企 業 現在大企業に結核が少なく、小零細企業に多くなっている。200人以上の企業人員の占める率をみると、東北、四国、九州はとくに少ない。

(3) 医療 Cohort法による分析

ある年令層すなわち1 Cohortについて、医療すなわち予防、治療が十分に行なわれるならば、年令、男女の差はあるにしても、いかなる Cohort も結核の死亡は年をおつて漸次減少するものと考えられる。ところが全国の各県について年令別、男女別に、昭和25年、30年、35年とその動きをみてみると、図1のごとく必ずしも低下してはいない。中にはへの字型、逆への字型、あるいは上昇型というような型を示している。印のないものは順調に減少したことを示している。結核死亡の減少の著しい県では、かかる変型はみられない。一般に高年令においては変型が多い。しかし西日本とくに九州地区では若年層にも変型をみる。すなわち医療について問題点があると思われる。

II 死 亡 調 査

そこで医療の点について、われわれは九州の死亡につ

いて調査を行なつた。昭和38年7月から、昭和39年6月までの1年、九州各県の保健所における死亡診断書、および登録票を再記し、結核死3,371名(男1,978名、女1,144名)、非結核死1,827名の分析を行なつた。これについては今学会で共同研究者の養原が発表しているが、特徴について述べる。

(1) 発見より死亡までの期間 男女別については、男4.2年、女4.4年であり、平均4.3年で、感染性調査委員会の全国28保健所の成績と比べて、1年間も短くなっている。また1年以内の死亡は23.4%であつた。

(2) 通算治療期間 男2.6年、女2.7年、平均2.6年で、感染性調査委員会の3.2年に比べて7カ月短くなっている。

(3) 外科療法 外科療法を受けた者は、全体で5.5%であり、同じく調査委員会の8.6%に比して、明らかに九州は少ない。これについては重症化のため手術ができなかつたのか、施設等不十分で、手術が少なかつたのかの理由によるであろうと考えている。

(4) 発見方法 発見方法についてみると、医療機関による発見が80.2%で圧倒的に多い。早期発見の点から考えると、当然健康診断による発見が多くなければならない。

III 登録者の調査

福岡、熊本、鹿児島県の3県についてよく整備された、保健所管内の人口1万程度を対象として、約8万の人口についての登録票を調査した。昭和40年12月末の登録患者を41年6月末現在で調査した。総数1,377名であつた。

(1) 性別、年令階級別ではほぼ死亡の構成と似ている。すなわち50才、60才代に多くなっている。

(2) 現時点における年次別登録者数をみると、登録のはじまつた33年以前の患者もかなり多く、約20%残っている。

(3) 登録時の病型をみると、図2のごとく平均ではI型1.7%、II型29.5%、III型61.8%である。しかし登録年別にみると、古い年次の患者には重症型をかなりかかえ、最近の登録におけるI型、II型とは意味が違うものとする。しかも最近においては漸次I型、II型は減少している。

(4) 現在時点で見ると、図3のごとくその関係はいつそう明らかで、古く登録されたものに重症型をかなり残し、登録の新しいもののI型、II型とは質的な相違があるものとする。

(5) 登録時I型、II型のものが現時点においては、半数以上の改善をみているが、43%は依然としてI型、II型で残っている。

(6) 現在I型、II型の患者の登録時の病型について

Fig. 2. Type of Disease at the Time of Registration among Cases Registered at the End of 1965 According to the Year of Registration

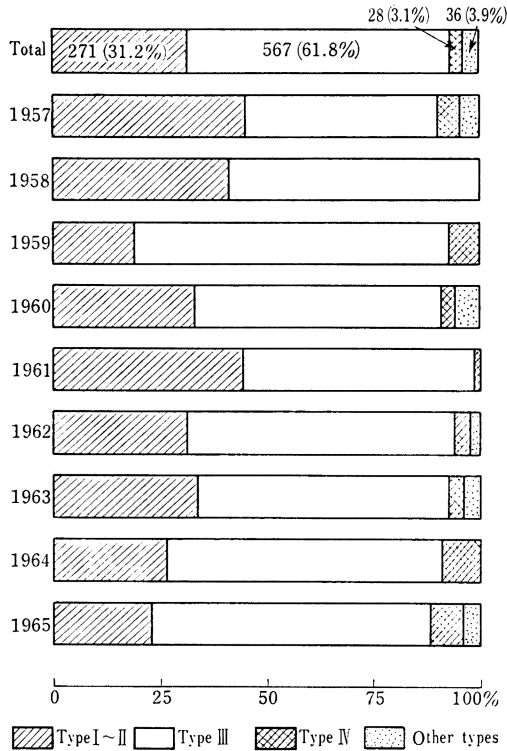
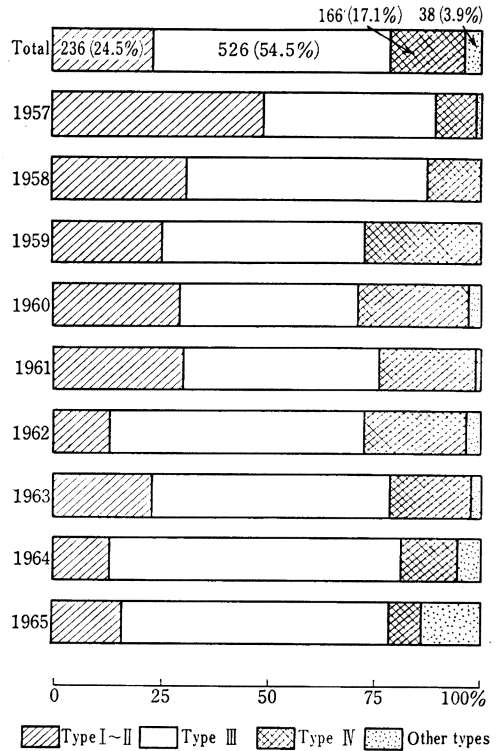


Fig. 3. Type of Disease at the End of June 1966 among Cases Registered at the End of 1965



調べたが、昭和 35 年、36 年、38 年、40 年では、平均値より高くなっている。最近の I 型、II 型はともかくとして、36 年以前の I 型、II 型については、今後の調査を要するものと考え。

ま と め

地域差の生じた原因として、社会環境および医療の状況より述べ、さらに結核死亡と登録患者について述べた。要約してみると過去の状態が影響し、生活保護、民度、経済、知識、出かせぎ、引揚げ、企業が明らかに影響している。一方 Cohort 法で調べた医療に対する疑問も、九州の 1 年間の死亡について調べてみると、発見から死亡までの期間が短く、したがって通算化学療法期間も短い。また外科療法を受けた数も少ない。発見方法も集団検診が、いきていないことが分かった。

現在登録されている者では、最近では I 型、II 型が少なくなっているが、古い年次の者に重症型が多く、改善度

がよくない。

対 策

(1) 九州の社会環境については改善されることを望むものである。

(2) 医療の範囲では、不利な環境において、早期発見をどうするか、このためには毎年行なうことができないにしても、2 ないし 3 年ごとにはしらみつぶしの集団検診が必要であろう。

(3) I 型、II 型および排菌者の改善については、その充実した患者管理が強調されなくてはならない。

(4) 本調査で判明したが、病型にしても不明が多く残されている。これの解明は急ぐべき問題だと考える。

(5) 最後に九州地区の地域的な不利な条件においては、全国なみの結核対策にとどまらず、重点的な結核対策によらなければ、以上の地域格差をなくすることは難しいと考える。

4. 中小企業における患者管理の問題

国立鯖江病院 山 本 三 郎
 社会保険鳴和 山 田 良 行
 総合病院 田 中 四 郎

4. Problems on Control Measures of Tuberculous Patients in Smaller Enterprises

Saburo YAMAMOTO et al.

はじめに

中小企業における結核の調査は年とともに報告も多く、種々の集団をとらえ、工夫をこらして研究調査されている。しかしそれはなんらかの組織につながり検診の対象として拾うものの調査であつて、全く組織化の方法のない零細な企業については、まだ必ずしもその実態は知悉しえたといえない。一部住民検診の中で零細企業を細かく拾つてみた成績もあるが、これとても一つの実験的な断面成績にすぎないので、全般を類推することは困難といえよう。それはともかくとして、昭和38年の第38回日本結核病学会のシンポジウムで、本野らによつて報告されたごとく50人未満の小企業の要医療率は3.0%前後であり、また最近労働結核研究会の田尻氏の報告(健康管理1967年1号)をみても、50人未満の企業では昭和40年2.7%、41年2.3%である。

われわれの成績でも昭和40年で50人未満は2.2%であつて、諸家の報告と大差はない。受診率はわれわれも田尻氏も、対象人数に対しておおむね80%であつて、この辺が小企業対象の検診における受診率の限界である。80%前後の受診率で、結核の実態を云々することには問題があろうが、われわれは未受診者中の結核を調査するために種々努力している。地区保健所の登録患者調査をして該当者の有無を調べ、あるいは保健所の住民検診に協力し、零細企業の多い地区の検診を担当する等毎年新しい方法を加味して調査を実施している。しかしそれによつて発見される患者は必ずしも小・零細企業に偏在するとはかぎらず、さきにいつたように、今日、一応検診の可能は小・零細企業の要医療率は2~3%というのが実状であろうと考えられる。そこでこれらの調査を通じて問題となるのは、発見された患者(要管理者)の追及が著しく困難であり、したがつて一般の結核検診を実施するにあつては、受診率の向上に努力する割に発見された患者の追及には必ずしも熱心でない傾向がある。試みにわれわれは昭和37年要管理者となつた559人(500

人以上の規模を除外した)について、昭和38年に追及しえたものを調べたところ、50人未満で27.5%、300人未満で21.4%にすぎなかつた。この中には事業所それ自身が翌年には検診を受けなかつたものもあり、それらの対象はことごとく追及洩れとなつている実状を知つた。(Table 1)

さきに東京都の北沢(新宿検査センター)も、昭和37年の調査で前年度要指導者のうち、次年度精検を実施しえたものは12.2%で、その後の調査により治療中を確認しえたものを含めると39.4%という成績を発表している。このように患者の追及ということが著しく困難であり、結核検診の盲点となつていたことを知つたので、その後はこの点に重点をおいて患者の追及に努力している次第である。

それで今回は中小企業における患者追及の状況を報告し、その困難な所以を反省し対策について若干考察したいと考える。

調査方法

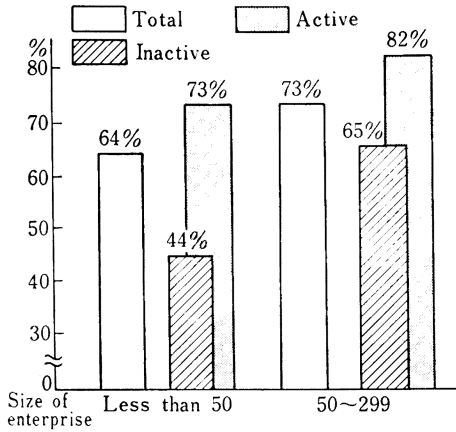
毎年同じ事業所を拾つていても患者の追及を徹底することは困難で、年により検診を洩れる事業所も少くない実状ではいつそう至難である。そこで患者(要管理者)のパンチカードを年々洩れなく作製し、検診当日には該当するカードを現場に持参して、最初から該当者に対しては精検を指示し、不参者についてはその場で徹底的にその理由を調査し記入していく方法をとつた。(完全に実施が軌道にのつたのは昭和39年の後半からである)

Table 1. Rate of Follow-up among Cases Detected in 1962

| Size of enterprise | No. of cases | 1963(+) 1964(+) | 1963(-) 1964(+) | 1963(+) 1964(-) |
|--------------------|--------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| Less than 50 | 149 | 27.5% | 30.2% | 10.7% |
| 50~299 | 308 | 21.4 | 28.2 | 7.1 |
| 300~499 | 105 | 22.8 | 26.7 | 8.6 |

(+) Followed-up (-) Not followed-up

Fig. 1. Rate of Follow-up among Active and Inactive Cases During the Period from 1963 to 1965



別表のごとくこの方法が軌道につてからは、患者の追求率は以前の 30% 未満から 70% ほどとなり、ことに要医療者は 80% 前後に上昇した。(Fig. 1)

患者追及上の問題点

(1) 指導の不徹底

以前は会社の衛生管理担当者を通じて指導することが多かつたため、本人にまで指導が達せず要管理であることを知らないまま経過することが少なくなかつた。その後非常に煩わしいが個人に通知することとし、また前述のごとくパンチカードによつて当日指名する方法をとつてからは、精検および事後指導に関する患者の関心が高まつて追及も容易となつた。

(2) 患者の退職

次に問題となるのは転退職であつて、田尻氏の報告では要管理者の退職は1年後8%であつた。

われわれの成績では別表のごとく 50 人未満についていうと、1年間で 12.5%、3年間(4年目)では 37.5% であり、50~299 人規模では1年間に 5.3%、3年間で 21.2%、300 人以上 1,000 人未満では1年間 2.6%、

3年間で 7.8% であつて 50 人未満では最も移動がはなはだしい。この退職者は結核に無関係のものも少しあるが、大部分は直接、間接、なんらか結核の療養ということに關係しての移動であることが明らかになつている。(Table 2)

また退職状況を分析すると、表のごとく 50 人未満では 39 才以下 26.6%、40 才以上 47.0% と 40 才以上がはなはだしく多い。300 人未満では 19.4% と 23.3% でほとんど相半しているが、300 人以上となると 9.7% と 5.0% と逆になつていて、40 才以上はほとんど停年退職者が占めているという状況を知つた。

このことから 50 人未満の退職の多いのは、比較的高年者が多いということに原因していたことを知つた。

(3) 診療担当医との不一致

第3に検診機関(保健所、特殊病院等)と一般診療所(治療担当医)との診断ならびに治療方針の不一致ということも見逃せない。

検診機関で要医療と判断されても、他の医師によつて治癒、または無所見と判断指導されることがあり、患者管理に著しい混乱を来たすことがある。(III₁, CB 型、あるいは T の小さいもの、硬化萎縮型の所見などにこのケースが少なくない。(その反対の場合もあるが、これは要管理者の追及とは別の問題だから触れない)

患者の追及を実施してみても、検診機関と患者の家庭的な医師との意志疎通が非常に大切であり、従来等閑にされた点であることを再認識した。

(4) 結核治療に対する関心の低下

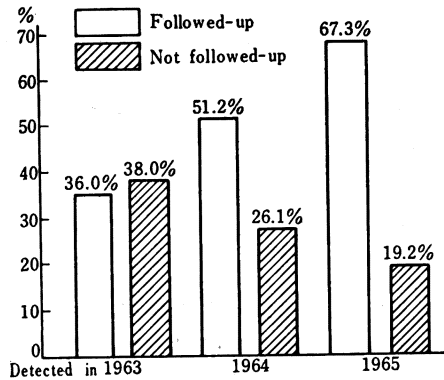
最近結核を軽視する風潮があるといわれているが、ことに病院の内科担当の若い医師にこの傾向が強く、結核か非結核かで意見のくい違ふことが少なくない。

近年病院の外来患者の増加はどことも夥しく、その中で症状の変化も少なく、治療も予防法による画一的なもので興味がないため、病院外来の結核患者はとかくまま子扱いされる傾向があり、指導はもとより必要な検査も十分行なわれない。そのため患者は治療に対し熱意を失い、自覚症状のないままに治療を放棄する例が多いこと

Table 2. Changes of Employment or Retirement among Cases During the Period from 1962 to 1966

| Size of enterprise | Less than 50 | | | 50~299 | | | 300~ | | |
|---|--------------|-------------|-------------|--------------|-------------|-------------|------------|------------|------------|
| | Total | ~39 yrs. | 40 yrs.~ | Total | ~39 yrs. | 40 yrs.~ | Total | ~39 yrs. | 40 yrs.~ |
| Total number of changed employment or retired (%) | 12 (37.5) | 4 (26.6) | 8 (47.0) | 14 (21.2) | 7 (19.4) | 7 (23.3) | 4 (7.8) | 3 (9.7) | 1 (5.0) |
| After discovery of disease | | | | | | | | | |
| Within 1 y. | 4 | 1 | 3 | 3 | 1 | 2 | — | — | — |
| 1~2 yrs. | 1 | — | 1 | 7 | 4 | 3 | 3 | 2 | 1 |
| 2~3 yrs. | 6 | 3 | 3 | 4 | 2 | 2 | 1 | 1 | — |
| 3~4 yrs. | 1 | — | 1 | — | — | — | — | — | — |
| Died | — | — | — | 2 | — | 2 | — | — | — |

Fig. 2. Rate of Follow-up among Cases Treated at the Author's Hospital During the Period from 1963, 1964, 1965, Respectively to 1966



ははなはだ残念なことである。

(5) 要医療者の治療開始状況

昭和 37 年度の要医療者の治療開始状況を調査したら、50 人未満では 1 年で 21%，3 年で 58% であつた。この状況は 300 人未満、300 人以上の規模についても大同小異で、300 人以上がやや良好という成績で意外に放置が多いことを知つた（要医療者の約 1/4 は治療を開始せぬままであり、検診後の指導も不十分であつたことが反省される）。要医療者の指導は徹底して個人面接指導をさせねば効果がないということは当然のことながら、現実には著しく困難なことが多いため、徹底を欠くことがこの調査結果でも明らかである。

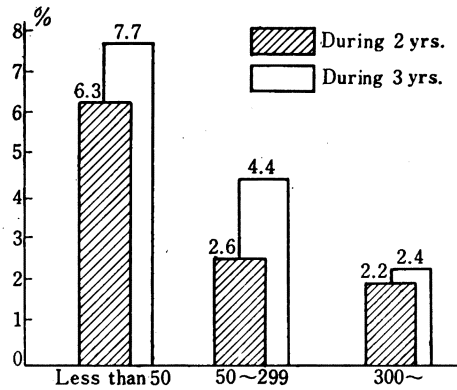
病院における結核患者の把握状況

検診で発見した患者の追及状況は Fig. 2 のごとくであるが、参考に鳴和病院で治療を担当した患者をその後の程度把握しているかという調査を試みた。

昭和 38 年初診 55 人、同 39 年初診 72 人、同 40 年初診 70 人（いずれも初診時治療を指導したモノ）について昭和 41 年 8 月末現在において、病院のカルテ、保健所の登録簿患者の事業所、家庭等の調査を総合して追求し、治療状況を把握しえた割合は、38 年度患者は男 45%，女 13.3%，Ⅱ型 67.0%，Ⅲ型 34%，39 年度患者は男 56%，女 38%，Ⅱ型 73%，Ⅲ型 52%，40 年度患者はまだ 1 年未満のものもあつて、男 82%，女 55%，Ⅱ型 84%，Ⅲ型 67% という状況であつた。

男は女に比し事業所等の調査を通じ追及しやすいが、女はアンケート等の調査にも応じない者が多く追及が困難であつた。これははじめての試みであり、記録その他に不備のあつたこと、また保健所が 2、3 にとどまらず調査が困難であつたことも原因しているが、われわれの病院でさえ、検診業務と外来治療とが遊離して患者

Fig. 3. Clinical Course of Cases ; Rate of Aggravation during the 2 to 3 Years' Observation Period



の健康管理を目的とした診療の体系ができていない事実を再認識した次第である。個人診療所はともかく患者の多い病院では、結核を中心にその他の慢性成人病も含めて、患者の健康管理を目的とした治療の体系が確立されねばならないということを感じ、病院に健康管理科（仮称）を独立させる必要があることを提案したい。

要化例の検討

一般にⅣ型よりの悪化は 1~2%，Ⅲ型よりの悪化は 3~4% といわれているが、われわれの成績では 3 年後で 50 人未満 7.7%，300 人未満 4.4%，300~1,000 人で 2.4% であり、第 2 回調査（昭和 38 年の要管理者の追及）では同じく 4.4%，2.1%，7.0% であつた（これは某タクシー会社が含まれ特種の事情で患者の悪化があつたことに原因している）。悪化例についてみると、2 回の調査とも、C₂、D₂ の要観察群よりの悪化が要治療群の悪化の 2 倍となつていることは指導区分のつけ方に問題があることを示している。中小企業の要管理者の指導区分は現実には種々困難な問題があつて、必ずしも厳正にゆかぬとしても C₂、D₂ の追及にいつそう注意と努力の必要なことを痛感した。

結 び

中小企業における患者発見の困難なことはいうまでもないが、発見された患者の追及と管理はさらに困難で、かつ従来盲点となつていた。われわれは患者追及の成績を紹介するとともにその隘路となつている問題について若干考察を加えた。これが改善の対策はきわめて困難なことで、一検診機関の努力によつては不可能に近い。地域の特異性を生かしつつ、保健所がさらに積極的にこの問題の打開に中心となつて献身されることが望ましい。

5. 無職・商人・職人等の患者管理

結核予防会大阪府支部 岡 崎 正 義

5. Control Measures of Tuberculous Patients among Unemployed Marchants and Artisans

Masayoshi OKAZAKI

1) はじめに

屢次わたる結核事態調査の結果、無職、商人、職人等の結核活動性病変有所見率や要医療率が、他の従業者に比べてはるかに高率であるばかりでなく、一般に結核管理の面で、最もおくれた階層であることが明らかにされた。

そこで私たちは、これらの階層のおくれた原因を追求し、隘路を埋め、欠陥を是正して、結核管理のいつそうの充実をはかるべく、以下の調査を試みたので報告する。

2) 登録患者よりみた実態

最初に大阪府下 S 保健所管内の登録患者について検討した成績を述べる。すなわち昭和 41 年度の新登録患者数 980 名、昭和 41 年 12 月末現在における総登録患者数 3,826 名、そのうち入院 11.7%、在宅 51.3%、さらに医療なしが 15.6% に及んでいる。この背景の中でわれわれが対象としたのは、昭和 41 年 5 月より同年 11 月までの間、結核予防法申請時、全例洩れなく胸部 X 線写真を慎重に読影し、必要なものには断層写真を指示してより明瞭ならしめ、その後は訪問、電話、主治医との連絡などで必要事項を調査した計 1,695 名である。そのうち目的に合致せぬ 19 才以下 201 名は除外して、34 条にかかわるもの 1,407 名、35 条にかかわるもの 87 名について検討した。

34 条にかかわるものの内訳は、無職が 504 名 (35.8%)、そのうち 128 名が男性、376 名が女性 (ただし実態調査と異なり無職の女性に主婦を含めた。) である。商・職人はわずかに 115 名 (8.2%) にすぎない。なお無職以外は女性の占める比率がきわめて少ないので男女一括して検討した。また 35 条にかかわるものは 72.4% が無職であった。

これらの年齢構成は、無職の男性、商・職人に高年齢層が多く、50 才以上が前者では 78.9% に及び後者も 46.0% を占める。入院、外来の区分では、無職の女性、商・職人に入院数が少なくそれぞれ 9.0%、14.8% にす

ぎず、いずれも入院しにくい環境にあるものとみられる。

発見動機では、無職、商・職人に集検発見が少ない (21.5%、20.9%) のは当然で、その 75% が住民検診であることもいうまでもない。ただ会社員、公務員の集検発見が、無職や商・職人より多いとはいえ、比較的低率 (32%) なのは、小零細企業従業員が多いためではないかと考えられる。

次に病型では、学研病型のうではとくに大きな特徴はみられないが、病巣の範囲 2 以上は、無職の男性 46.9%、商・職人 43.3%、さらに有空洞率では 37.1%、31.4% とそれぞれ高率であった。とくに 35 条においては 2 以上が 75.0%、有空洞率 71.3% と著しく高率なのは当然である。なお NTA 分類では、無職の男性に中等症以上が多く、会社員、公務員が 28.4% 程度であるのにかかわらず 47.3%、ついで商・職人が 38.3% であった。

ただここで言及しておきたいことは、全般で非結核性疾患の疑い 3.8%、全く異常なしが 7.5%、あわせて 11.3% を数えることは、今後の結核管理上注目すべきことである。

医療費支払負担区分は当然のことながら、無職、商・職人に被用者保険本人がきわめて少なく、会社員、公務員の 94.0% に対して、わずかに 8.5%、14.8%、16.5% にすぎない。ことに無職の男性に生保が 16.5%、無職の女性、商・職人にもそれぞれ 10% 弱認められることは、いかにこの階層が恵まれぬ環境にあるかを物語っている。

3) 在宅感染性患者よりみた実態

調査地区は大阪府下 T 保健所管内で、昭和 41 年度の新登録患者 1,410 名、昭和 41 年 12 月末現在の総登録患者数 4,332 名、そのうち在宅感染性患者は 450 名を数える。これらに対して訪問 380 件 (うち本人面接 271 名)、以下電話、書簡等によつて調査しえた 425 名 (94.4%) について報告する。

性・年齢構成に関しては S 市の場合とほぼ同様であるが、全体の商・職人の占める比率が 14.6% と S 市の

8.2% に比べて高い。発見動機に関しては、一般的に集検発見が少なく、医療機関発見がS市の場合よりもかなり多いが、これはT市の住民検診の受診率がS市の半ばにも達しないことによると同時に、設問の仕方によつては医療機関発見へ偏るのではないと思われる。(集検で要精査となり、医療機関で肺結核と確診されるので)

病型は学会病型で調査したので各職種ともII型が90%前後を占め、とくに述べることはないが、排菌状況については少なくとも調査時点陽性であつたものが、無職の男性26.8%、同じく女性29.3%、商・職人19.7%で、他の職種に比して高率であつた。ただし検査回数は月に1回以上が30.6%にすぎない。なお商・職人は90%が労働に従事しており、いわゆる働きながらの治療が多く、しかもその治療を中断するものが他の職種に比し高率である。このように放置、中断が多く、かつ比較的重症が多いために登録期間の長きに失するものが、無職や商・職人に多い。

また全体の調査で入院しなかつた理由をみると、家庭的事情(22.6%)、経済的理由(22.1%)に次いで主治医の指示が18.5%に及ぶのは、感染性患者であるだけに問題がある。これに関連して胸部X線検査、喀痰検査、入院勧告などの指示を全く受けなかつたものが、それぞれ8.5%、9.2%、21.9%に達しており、結核管理上由々しき問題ではないかと思われる。医療費支払負担区分についてはS市の場合と同様である。

4) 入院患者よりみた実態

大阪府下4療養所の入所患者にそれぞれアンケートを配付し、主治医もしくは看護婦の面接のもとに記入せしめ、その集計可能な全症例1,264名について、主として入院前の被管理状況を調査した。

すなわち全症例を事業所に所属しないA群と、事業所に所属するB組とに分け観察したところ、A群に高年齢層および再治療例が多かつた。A群の中でも、とくに無職、商・職人に再治療が多かつた。なお無職の全体に占める比率がわずか5.6%にすぎないことは、S市、T市の割合が35.8%、40.9%に比し、いかにこの階層が入院しにくいかを裏書きしている。

検診歴をみると、毎年受けたことなしの比率が、自営(商・職人を含む)65.8%、無職64.4%、なおB群でも49人以下の小企業では53.3%とかなり高率であるのに反し、大企業や学生では10%を割る状態である。発見動機はS市、T市の場合とほぼ同様なので省略するが、49人以下の小企業では無職や商・職人に近い。

初診医療機関は自営、無職ともに第一線の開業医が多く、それぞれ64.8%、63.0%を占め、S市の登録患者の70%が同じく開業医からであることとともに、結核管理における開業医の責任はきわめて大きいことを示し

ている。

入院時の病型は無職にF型が多く、有空洞率、排菌率には大差はないが、A群の初治療に硬化壁空洞の多いことが目立っている。

5) 浮浪者の実態(参考)

無職、商・職人あるいは零細企業の従業員などは、事と次第によつては浮浪者の予備軍ともなりかねない場合がないとはいえない。そこで参考までにその実態を述べる。

大阪梅田厚生館に毎年収容される全国からの浮浪者のうち、胸部X線検査の可能であつた者の実態を、昭和35年、37年、40年と3年次にわたり比較した。治療率を含む有所見率は、年齢が増すにつれて高率となるが、各年次に大差を認めない。

有空洞率、要医療率は各年次ともに年齢が増すにつれて高率となるが、実態調査の成績からは数段高率である。ただ35年、37年の成績は大差はなく、昭和40年にいたつて著しく減少していることは、昭和28年、33年の実態調査の成績に大差なく、38年にいたつて一段と減少したのと軌を一にしていて誠に興味深い。

6) ま と め

以上登録患者、在宅感染性患者、入院患者等に検討を加えた結果、無職、商人、職人等は経済的に不利な立場にあることはいうまでもなく、したがつて組織下にあることはきわめて少ない。そのために検診を受ける機会も少なく、治療開始時にはすでに重症である頻度が高く、病型的にも有空洞率も高く、陳旧硬化病巣で治療困難な場合が多い。ことに入院にいたることが少なく在宅のまま感染源となることが多い。反面治療中断の危険も少なくない。すなわちこの階層は結核管理の面ではきわめて幼稚な段階にあるといえる。

7) 対 策

① 国民すべて同一条件の医療保障が望ましい。さしあつて健康保険の統合整備、本人、家族の格差を極小化することが大切である。

② 組織化ということはきわめて重要で、小零細企業で結核管理に成功しているもの多くは、なんらかの組織化に成功している例が多い。また町ぐるみ管理の場合も衛生団体、婦人会等の住宅を単位とする横の組織が大切で、無職、商・職人等もなんらかの組織が望ましい。

③ 次に医療機関の指導性の問題である。とくに組織化の困難なこれらの階層に対して、個々の主治医が、あるいは管理医ともなつて、検査や治療の指示、あるいは入院、労働可否の問題等教育を含めて、よく徹底した指導を行なうことが最も大切であり、さきあげた経済問

題、組織化問題の隘路を、いくらかでも救うるのではないかと思われる。

④ 結核管理の本筋にとくに新しい具体策はない。少

なくも従来敷設された道を、地味にしかも重点的に進むことが、最も肝要である。

6. 低所得層への患者集積の実状とその感染源対策の反省

愛知県衛生部 梅 村 典 裕

6. Present Status of Tuberculosis in Low Income Group and Review on Control Measures of Infections Cases

Norihiro UMEMURA

過去3回にわたって行なわれた結核実態調査ならびに毎年行なわれる国民健康調査等の標本調査によれば低所得層、とくに生活保護階層に患者が集積していることが明らかである。今回われわれは現在行政的に把握された登録患者の所得階層別分布を明らかにすることにより低所得層への集積の実状を調査し、さらに低所得層患者の現状の解析により集積を来たした要因を考察するとともに、低所得層患者および命令入所患者の実態から現在実施されている感染源対策の反省すべき問題点を検討したので報告する。

1. 低所得層における患者集積の現状

昭和40年末に愛知県下全保健所(名古屋市を除く)に登録されている38,826名のうち、活動性肺結核とされた20,714名より任意抽出した2,647名を対象として、保健婦による全員の面接と登録票から詳細に調査した。

今回の調査では登録年次の新旧異なつた患者を対象として既往についての調査であるうえに、患者の所得を階層区分するには種々困難な制約があるので、昭和40年度の課税状況により生活保護法被扶助世帯に属する患者(以下生保)、住民税非課税世帯の患者(非課税)、住民税均等割のみの世帯の患者(均等割)および所得税課税世帯の患者(所得割)に区分して所得階層別の検討を行なつた。

年令階級別:15才未満の患者は2.9%、60才以上は799名で最も多く30.1%を占め、性比は1.8である。学会病型は15才未満ではH型が52.6%におよびほとんどが非空洞型であるが、II型も2.6%が含まれる。年令の上昇とともに有空洞型が増し、60才以上ではI型4.3%、II型43.4%と合せて47.7%に達している。

所得階層別:生保7.4%、非課税6.0%、均等割26.7%、所得割57.9%および不詳2.0%であるが、30~44才の年令階級では生保が10.8%を占め他の年令階級との間に有意差を認め、この年令階級では結核罹患が世帯

の所得に重大な影響を与えていることを示す。学会病型は生保ではI型15.2%、II型48.2%と他の所得階層に比して有空洞型が有意差をもつて高率であり、難治化した例が多いことを意味している。

愛知県の住民について所得階層別推計患者数をそれぞれの所得階層別の人口と対比してみれば各階層別の有病率は生保7.3%、非課税1.4%、均等割1.2%、所得割0.5%であり、未登録潜在患者を考慮すれば、昭和38年の実態調査の生保6.6%よりも低所得層への集積はかなり著しいことが認められた。

2. 低所得患者の解析による集積の要因

1) 所得階層別患者の動態よりみた検討

所得階層別の登録年次では、生保は昭和35年以前の患者が半数をこえ、非課税・均等割では37年以降が、所得割では38年以降の患者が半数を占め、所得の低い階層ほど登録の古い、いいかえれば経過の長い難治例が多い。

調査時生保であつた197名に発病後一時的に生保になつた51名を加えると248名(9.4%)であるが、発病前より生保であつたものはわずかに40名(1.5%)で、生保を受けた全例中でも16.1%にすぎず、結核罹患のために生保に転落したものが圧倒的である。

15才以上の患者2,571名のうち無職は42.3%の高率であるが、生保では85.4%、非課税では57.8%で他の階層とは有意差がある。無職の理由では女子の家事従事者を除けば男女とも約3/4が結核のためであり、結核のため就労が困難となつて無職になることを示し、これが所得の低減を来たし低所得層への集積の一因となるものである。

なお生保を受けない2,399名の大部分は所得階層に変化はないが、所得階層の低下した73名、逆に上昇した112名が認められた。

生保受給あるものの61.2%は有空洞で、受給のない

ものの39.1%に比して有意差があつた。

2) 発見動機と受療状況よりみた検討

集団検診で発見された患者は全体では24.6%、自覚症状を訴え医療機関を訪れて発見されたものは67.1%であるが、生保ではそれぞれ12.7%、77.2%で他の階層とは有意差が認められる。すなわち生保では集団検診による発見が少なく、発見の遅れによる難治長期化療の必要をひき起こしているものと考えられる。

発見から治療開始までの期間には各所得階層間には差は認められないが、総治療期間では均等割、所得割では比較的短い傾向が認められた。昭和41年8月の状況を追求した結果でも生保の受療は良好であるが、他の階層では6.8~10.2%に放置が認められたがその間には有意の差はない。有空洞例1,089名にかぎつてみても生保以外の階層では約20%が在宅治療または放置しており、既往を含めた入院の有無でも生保では91.2%、非課税77.0%、均等割65.0%、所得割56.4%が入院しており、均等割、所得割では入院しないものが目立つて多くなる。

さらに観点を換え家計の収入の責任と受療状況の関連を検討した。所得階層別と同様に、昭和41年8月の状況では、家計の責任あるものの放置が有意差をもつて高率(10.0%)に認められた。一方治療中のもの全体では家計の責任の有無による差はないが、家計の責任あるものは入院治療ことに入所命令による入院が著しく低率である。

これらのことから所得階層別には所得割、均等割の階層の受療が不徹底であること、および家計の責任では家計の責任者においては治療の中断が起りやすく、治療を受けても適正な医療ことに入院治療はきわめて困難であり、入所命令にも応諾しにくい条件が存在することが注目され、漸次難治化ひいては就労不能となつて低所得層への転落を余儀なくされるものと考えられる。

3. 感染源対策の反省

愛知県においては昭和34年以降命令入所制度を拡充し、低所得層における結核対策に重点を置いて実施しているので、本県における命令入所患者4,009名(再度命入の指示により入院した120名を含む)全員について調査を行ない、感染源対策上の問題点を検討した。

入所命令によつて入院した患者の性比は1.6であり、30才未満の患者は19.4%、30~44才の年令階級が最も多く31.4%、45~59才27.4%、60才以上21.8%で登録患者の年令分布に比較して45才以上の患者ならびに男子が少ない。入所命令による入院時の所得階層別患者数は生保1,308名(32.6%)、非課税9.4%、均等割33.4%、所得割23.2%および不詳1.4%で明らかに低所得層患者に重点がおかれていることを示している。し

かし入院時生保であつた患者で登録時に生保以外のものは522名(39.9%)、その内訳は非課税126名、均等割218名、所得割67名であり、それぞれの階層の登録時患者に対して29.4%、14.5%、6.5%に相当し、所得の不安定な階層ほど生保に転落しやすいことを示している。

発病から入院までの期間では生保ついで所得割のものに比較的長い例が多いが、非課税、均等割では長い例が少なくなり、この2つの階層の間には全く差は認められなかつた。なお注目すべきことは命令入所の患者においては家計の責任の有無が入院までの期間には影響していない点であるが、これは入所命令によつて入院しえた例のみの結果であつて、入所命令に承諾しない例が多数存在することは前項において述べたとおりである。

退院理由は生保では死亡が最も多く38.3%を占め、他の階層に比しても高率である。入院目的を達し軽快退院したものは42.8%であるが、生保では37.3%にすぎない。この軽快退院した1,136名より悪化のため再度入所命令によつて入院したものは34名(3.0%)であるが、この率は各所得階層とも全く同率であつた。一方目的を達せず退院したものは494名(18.6%)に達し、死亡退院以外の退院では生保が29.2%、所得割30.9%で均等割、非課税より高率である。この事故退院者中入所命令により再入院したものは71名(14.8%)にすぎない。

以上のことから感染源対策上の問題点は、特定の対象すなわち年令では45才以上の年令層、性別では男子、さらに前項で述べたごとく家計上の責任の有無では家計の責任者に入所命令による入院が十分でないこと、低所得層においては入院がおくれており予後が不良であること、事故退院がかなりの高率に各所得階層に認められ、しかも入所命令による再入院がわずかしかなることなどである。

ま と め

a) 低所得層とくに生活保護階層に患者が集積しており、しかも昭和38年の結核実態調査の結果よりもいつそう顕著になつている。さらに低所得患者の大部分は発病前より低所得ではなくて発病により転落したものである。

b) 集積の要因は多数の因子が複雑にからみ合つて共通因子の把握は困難であるが、低所得層患者の解析を行なつた結果指摘しうる点は、1) 低所得層患者では発見の遅れが目立ち、したがつて空洞型のものが多く、経過の長い難治のものが多い。2) 生保以外の各階層とくに家計の収入の責任者では治療の中断、放置を起こしやすく、また適正な受療とくに入院治療が阻まれている。3) 低所得層患者では就労不能のため無職のものが多い。

c) 特定の対象についてはまだ感染源対策としての命令入所制度が十分浸透していないし、本制度の目的を達せず退院するものもかなりの高率であり、これに対して再度入院するものは低率であり、一方では悪化のため再度入院する例も存在する。

d) 以上のことから低所得層に対する結核管理の実施方策は、低所得層患者の多くのものが慢性難治例であ

り、それが就労不能となつて所得低減を招来している点よりみて、常識的なことであるが早期発見のための検診受診の奨励、患者の規則治療の指導等が基本をなすものである。また適正な受療を確保するためには医療保障のみならず生活保障についての配慮がとくに重要であり、この意味での結核対策の強化充実が望まれる。

7. 年令と結核、とくに治療の背景について

結核予防会保生園 日 置 治 男

7. Relation between Tuberculosis and Age, with Special Reference to Background Factors on Treatment

Haruo HIOKI

結核が高年令層に偏在してきたという事実に対応して「高年令層の結核患者管理方策」に問題点はないか、あるいは新しい具体的な管理方策があるか——これがこの報告のテーマである。

40 才以上に結核が偏在してきた理由は、中・高年令層の結核患者では活動性にとどまっている有病期間が長いこと、既感染者からの新発見が多いこと、さらに若年層の結核患者が減少し、中・高年令層の患者が目立つようになったことなどであろう。したがって中・高年令結核患者が多く活動性にとどまる理由を具体的に調査し、その実状を知ればおのずから中・高年令結核患者の管理方策の問題点が明らかになるはずである。

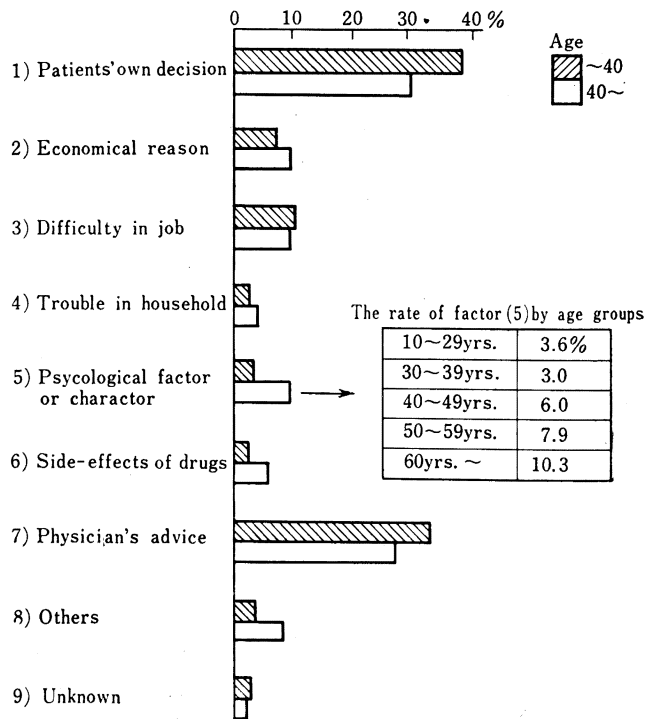
この目的で入院 3 施設、外来 5 施設、保健所 1 施設において昭和 41 年治療中の患者 2,017 例について既往歴の詳細 18 項目を調査した。この調査の特徴は医師または保健婦が患者に直接面接して、くわしく聞き出した点である。

1) 中・高年令結核患者の受療を阻害するものはなにか

2,017 例の患者のうち既往の医療に中断または終了のあつた例は男 536 例 39.7%、女 257 例 38.6% である。40 才前と後に分けてみると、男女とも 40 才以上に中断例が多く、それぞれ 50% 近くに達している。職業を考慮して 40 才以前と以後の中断率を検定してみると、有意差で 40 才以後に中断率が

高いことが判明した。中断は職業とも関係があり、年令を考慮して職業別の中断率を検定してみると、小企業勤務者、日雇、自営業に中断が多く、日雇では 48.2% に達している。しかし年令と職業ではどちらが中断ありに対して影響が強いのか、重要度の検定をしてみると、年令のほうが職業より重要性があつた。

Fig. 1. Reason for Discontinuation of Original Chemotherapy by Age Group



次に個々の症例の中断理由をくわしく調べてみると、単純な理由だけの例は比較的少なく、多くは種々な理由が複雑にからみあっている。図1はダブルチェックのすべての理由について、初回治療の中断または終了の理由を40才以前と以後の年齢階層別に分けて分布をみたものである。従来の治療中断の報告と同じように、(1)自己判断と(7)医師の指示が多く、それぞれ35.6%、38.1%に達しているが、40才以前と以後に分けても、40才以後にこの2つの理由が多いわけではない。また生活に関係のある理由、すなわち(2)経済的理由、(3)仕事上の理由、(4)家庭の問題の合計さえも40才以前20.2%、以後22.0%で有意差はない。これに対し(5)心理性格に基因する中断理由は10代ごとの年齢階層別に有意差を示し、高年齢ほどこの理由による中断が多くなり、60才以上では30才以前の約3倍弱になつている。

図1は男性についての分析であるが、女性についても同じ傾向を示した。男女間に有意差のあつた理由は「家庭の問題」で、女性にとつては「家庭の問題」は重要である。

何回も治療を中断した患者の中断理由は図2でみるように、2回以上中断した例の中断理由は有意差で医師の指示(7)が減少し、自己判断を除いた他の理由が増加している。しかし生活に関係のある理由(2)、(3)、(4)合計の増加は有意差はなく、心理性格に基因する理由(5)のみ中断回数とともに有意差で増加している。

なお生活に関係のある理由が、職業別の全中止理由に占める割合を職業別にみると、有意差をもつて生活に関係のある理由は小企業、中企業、大企業勤務者の順に次第に少なくなつている。日雇は当然のことながらいちばん多く30%に達している。さきほど述べたように、生活に関係のある理由は年齢とは関係ないが、職業とは関係があることが判明した。

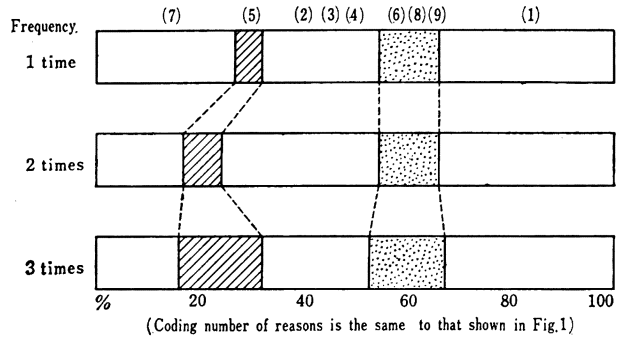
以上の既往の治療中断理由の分析から、

1) 年齢と関係のある中断理由、すなわち高年齢に多くなる中断理由は心理性格に基因する理由以外に全くないこと。「高年齢では生活に関係のある理由でより多くの例が治療を中断するであろう」と調査前に考えていたが、そのような事実はなく、生活に関する理由さえも年齢とは関係ないこと。

2) 生活に関する理由は職業とは関係があり、職業によつてはこの理由を重視しなければいけないこと——が判明した。

したがつて治療の中断は社会的、経済的な背景など複雑な背景があつての結果であるが、高年齢の場合には治療中断防止のためには、心理性格についてもとくに注意

Fig. 2. Reason for Discontinuation of Treatment and its Frequency



を払ふ必要がある。すなわち社会的、経済的、医学的背景をもつているとはいえ、主として心理性格に基因して、医療従事者の説得に応じない患者——“Non-Receptor”と呼びたい——が意外に重要である。

以上のようなので、治療を阻害する結核患者の心理について、さらに分析してみた。年齢階層別、既往の退院の理由をみると、医師の指示による退院が大部分であることは当然であるが、60才代では医師の指示が減少し「病院での適応性なし」が有意に増加していた。また要入院で入院しない理由をみると、40才以上に自己判断と心理性格に基因する理由が多い。さらに保生園入院患者につき、家族に対する疎外感ありの割り合いをみると、60才以上に疎外感が多く、男子60才以上では30%にも達している。

要するに高年齢とくに60才以上に心理性格が問題になる場合があることが明らかになつたが、もちろんすべての高年齢者の心理性格に問題があるわけではない。保生園入院患者について矢田部ギルフォード性格検査を実施した結果では年齢間に有意差を示す性格因子はなく、高年齢層を集団として「平均的に」みるならば若年層と変わった点があるわけではなく、したがつて老人は頑固であるというように、高年齢層を特種な目で見つ治療指導をするのはよくない。

治療を阻害するものに発見のおくれがある。この発見のおくれに関係する「既往の集検なし率」についても年齢別、職業別に分析した。その結果は結核実態調査と同じ傾向を示したので詳細は省略する。

II) 中・高年齢であるがために結核治療の効果が悪いか

最近の保生園入院患者686例について分析した。その医学的背景は合併症保有率を含めて年齢とともに重くなつている。発病から最終治療開始までの期間、既往の医療通算期間も高年齢になるほど多く、高年齢には新発生もあるが、活動性に長くとどまつている例も多いことが分かる。

これらの症例の化学療法の経過を菌陰性化率とX線改善率でみると、X線改善率、とくに非硬化性空洞の改善率に年令別の差はあるが有意差はなかつた。できるだけ背景を一致させて年令別の治療効果を調べたが効果に差はなかつた。いかえると結核病学に従つて治療するならば、疫学に影響を及ぼすほど高年令に対する結核治療効果は劣るわけではない。高年令の治療効果が悪いとすれば、結核治療以前または以外のどこかに問題があり、そのことはさきほど述べたとおりである。

なお合併症のうち最も結核に影響すると考えられる糖尿病 103 例について調査報告したが詳細は他日にゆずりたい。

ま と め

1) 中・高年令層を対象として特別な結核管理対策を新たに作る必要はない。

2) 従来の結核対策の弱点を踏まえて、いままでの結核対策を推進すれば、自然に中・高年令層の問題は消滅するはずである。その理由は、中・高年令層の結核問題は主として従来の結核対策の弱点の集積であり、特別に年令という因子があつて起こつた問題ではないからである。

3) しかし一口にそうはいつでも具体的な個々の対策の実行は困難が伴う。これらの困難を排除して結核対策を推進させるには、個々の症例の背負っている社会的、経済的、心理的、医学的背景が複雑にからみあつている

ことを認識し、症例ごとにきめ細かく対処しなければならない。

4) たとえば自己判断による治療中断にしても、上記の背景をもっている場合が多い。それらを踏まえて「価値判断のあやまり」——このさい病気を治すことがいかに大切であるという認識の不足——を正すよう指導する必要がある。

5) “Non-Receptor” と考えられる症例が、高年令とくに 60 才以上に多い。これらの症例の説得には強い努力を要するであろう。

労医研小松川大橋診療所、八重州口診療所、川崎砂子診療所、靴谷保健所、久我山病院、三ツ池病院、国立療養所東京病院、白十字会村山サナトリウム、結核予防会各施設のご協力を得ました。心から感謝いたします。

〔日置氏に対する追加〕 島 尾 忠 男

新登録患者について、結核と診断されたときの診断の受けとり方をみると、検診発見・症状なしの活動性非感染性患者では、診断を信じないものが 15~29 才 13%、30~44 才 12%、45~59 才 17%、60 才以上 26% であり、治療をはじめない割合は 0~29 才 6%、30~44 才 7%、45~59 才 14%、60 才以上 19% で、高令者には診断を信ぜず治療をはじめないものが多いことがわかる。指導を理解したものでは高率に治療がはじめられているので、発見時に十分指導を行なう必要がある。

— 特 別 発 言 —

〔2 の発表に対する〕

大都市の結核管理の困難な最大の理由は、患者の転居と転医であろう。しかし管理を綿密に行なうことによつて、断面調査的には登録患者の病型、治療状況の不明を一掃することも不可能ではない。ただし都市の内部でも地区によつて難易の差のあることは当然である。また登録管理カードを精細に調べることによつて、新しい事実も発見される。昨年本学会に報告した新発見未治療例の調査研究にあつて、新患と思われるものは新登録患者の 20~25% にすぎないことが分かつた。これから類推すれば、わが国の年間新発生患者は、統計に現われている 30 数万の数分の一にすぎないのではなからうか。次に結核患者が中・高年、とくに男子に偏在する原因の一

東京都渋谷保健所 清 水 寛

つに、1931 年以来 15 年間の戦時間において、最も負担の大きかつたのがこの階層であつたことを考慮する必要があると思う。しかし 60 才以上の高年層は全人口の 8% にすぎず、また保護世帯人口は全国平均 1.6% (東京は 0.6%) にすぎないことから考えて、高年層や低所得層では有病率は高くても実数はさほど多いものではなく、登録患者でも新発見患者でも青壮年層が非常に多いのが実状である。ただし小企業偏在の事実だけは、30 人未満の小企業従事者数が全体の 39% を占める、すなわち母集団が非常に大きい点からみて、今後最も重点をおくべき対象が小企業であることを立証するものであると考える。

〔3の発表に対する〕

九州地方、ことに南九州における結核死亡率および罹患率が高い事実については、かねてからわれわれ同地方に勤務する者が、その原因究明に努力しているが、現在のところ私が感じていることは、入院治療患者と在宅治療患者が適当に配置されておらず、感染性患者が在宅のまま不十分な化学療法によつて治療を受けている例の多い点、ならびに BCG 接種による若年層への免疫賦与が

〔1～7の発表に対する〕

結核の自然流行史的な観点からいえば、九州地方が現在比較的高い結核死亡率を示している理由の一つに、Durchseuchung のおくれをあげることができる。Durchseuchung の程度を左右するのはもちろん宿主の感受性、病原体の伝播力、人口の集中といつた社会的環境の変化であるが、その対策としてはたとえば BCG 接種の

〔1～7の発表に対する〕

昭和 28 年結核実態調査時にはわが国のあらゆる地域、階層に結核はまん延しているといわれたものが、本日のシンポジウムで次第に偏在していることが明らかにされた。

結核対策の遂行には行政の力にまつところが多い。わが国の結核対策は学問の裏付けのもとに行なわれている

〔1～7の発表に対する〕

行政の立場から一言お礼を申し上げたい。結核予防法が昭和 26 年に全面改正になつて以来 16 年を経過した。この間めまぐるしい変転進歩の過程があつたが、結核対策が飛躍的な進展をとげたことはまことに喜ぶべきことである。

この数年間、法 34 条の申請件数はわずかながら上昇してきたが、昭和 40 年度はついに前年度の件数を下まつた。この事実は、本当に結核患者が減少したことを示すものか、あるいは他の理由による一時的な見せかけのものかは不明であるが、いずれにしても興味深いものである。また 34 条分および 35 条分を含めて 300 数十億に達す患者医療費（国庫負担分）も来年度（昭和 42 年度）からは予算の範囲内で十分やつていける見通しである。命令入所に該当する患者を発見しても予算がないので入院させられないという事態は今後はまず起こりえないものと思う。さらに日進月歩の医学をとり入れて新

熊本大学 河 盛 勇 造

不徹底である点である。これらが個々の症例を難治にし、かつ新しい濃厚感染例を生じる原因となり、あるいは集団就職少年の帯患帰郷の増加をもたらしている。九州地方の経済力および民度の低いことや集団免疫のおくれている事実が、その高い結核死亡率に影響のあることは否定できないであろうが、それ以前に医師が行なわねばならない予防方策の不徹底、怠慢を考えねばならない。

国立公衆衛生院 重 松 逸 造

普及によつて人為的に Durchseuchung を完了させ、集団免疫を付与できるはずである。

また零細企業従事者や家内労働者など、現在法的にも盲点になつているグループには、従来のごとく特志団体の努力にまつのではなく、保健所が重点的に検診のできるような態勢を確立すべき時期にきていると考える。

結核予防会保生園 御 園 生 圭 輔

ことを特長としている。今後は、本日明らかにされた学問の進歩をバックにして結核対策中に重点をおいていかねばならない。

また医療にたずさわるものもいかに効果的に対策に協力推進するかについて反省する必要がある。

厚生省公衆衛生局結核予防課 山 形 操 六

しく開発された抗結核新薬も採用し、排菌状態を少しでもくいとめようとする感染源対策をおしすすめている一方、予防の面では BCG 接種技術を改良して経皮接種法を採用しよりいつそう BCG の普及にのり出す等の施策を当局はおしすすめている。このように諸先生の研究成果を行政に応用して積極的に対策を強化はしているものの、結核の実態は変貌していつて今日の問題がとり残されるにいたつた。これに対しては今後はさらにきめの細かい対策が必要であるといわれ、当局も十分了解しているものの、その具体策となるとなかなか難しいので苦慮していた次第である。今回この問題を真正面から取り上げ、各方面から分析しその具体策について検討されたことは当局にとつてまことに有意義であつた。昭和 43 年は実態調査の年にあつている。本日提供された課題を十分考慮に入れつつ結核対策の追い打ち作戦を強化していく所存である。