

## 第 42 回 総 会 シ ン ポ ジ ア ム

## III. 結核化学療法に関する最近の問題点

座 長 河 盛 勇 造

## The 42nd Annual Meeting Symposium

## III. RECENT TOPICS ON ANTITUBERCULOUS CHEMOTHERAPY\*

Chairman : Yuzo KAWAMORI (Kumamoto University, School of Medicine)

Reporters : Yukihiro TAKASE (The Research Institute for Tuberculosis and Leprosy, Tohoku University)

Yasuo NAKAGAWA (National Tokyo Chest Hospital)

Chieko KINO (Sanatorium of Research Institute, Japan Anti-Tuberculosis Association)

Hisao HIROSE (The 2nd Nagoya Red-Cross Hospital)

Makoto TAGA (Nagoya University, School of Medicine)

Meiichi SASAOKA (Osaka Prefectural Habikino Tuberculosis Sanatorium)

Rinzo SOEJIMA (Kumamoto University, School of Medicine)

The participants of the symposium presented their views on subjects assigned, based on their own experimental and clinical observations. The topics presented divide as follows :

- 1) Chemotherapy for original treatment
  - a) factors leading to unsuccessful treatment
  - b) chemotherapy regimens to enforce original treatment
- 2) Primary drug resistance
  - a) Re-evaluation of primary drug resistance
  - b) primary drug resistance to secondary antituberculous drugs
- 3) Chemotherapy for re-treatment
  - a) re-treatment regimens
  - b) factors leading to unsuccessful treatment
- 4) Chemotherapy in out-patient clinic
- 5) Side effects of chemotherapy
 

psychiatric reactions due to ethionamide
- 6) Combined use of chemotherapy with surgery, stimulation or collapse therapy.

The topics presented were so varied and the immediate solution of the problems discussed are so difficult that no definite conclusions were drawn at the symposium. However, it should be noted that, of all the originally treated cases with tri-regimen with streptomycin, PAS and isoniazid for one year, approximately five per cent failed to show negative sputum and more than twenty per cent demonstrated open cavities on X-ray at the end of treatment.

A number of factors to lower the effectiveness of therapy leading to failure were discussed. Of these are not only the type of the lesions or numbers of bacilli in sputa but also dislocated trachea, pleural adhesion near pulmonary lesion or abnormal position of diaphragm.

\* From the Kumamoto University, School of Medicine, Honjo-machi, Kumamoto-shi, Japan.

Some participants presented the observation on variabilities in responses to chemotherapy. It was the moderator's impression that the disposition or constitutional differences in patients might be responsible for this to some extent.

All the participants agreed with the concept that antituberculous chemotherapy should not always be uniform for every case and for every time but be appropriately selected on the basis of precise clinical observations of patients.

---

東北大学抗酸菌病研究所 高 世 幸 弘

一次抗結核薬によつて肺結核の初治療の大部分は有効に治療されるが、一部は二次抗結核薬を使用せねばならない。昭和39年1月1日から12月31日の間に抗酸菌病研究所に入所した肺結核患者291名について調査した。初めて肺結核で要治療と診断され、ただちに当所入院治療した者を初治療、他病院または外来で1カ月以上の治療を行なつてから、入院して加療したものを継続治療、既往に抗結核薬の治療を行ない、再発して治療した者は直接入院も、他病院からの転入院も外来からの入院も再治療と区分した。継続治療はときには初治療、ときには再治療、あるいは統計から除外される群である。291名中初治療は男78名、女26名、計104名、継続治療は男43名、女23名、計66名、再治療は男87名、女34名、計121名で再治療患者が最も多く、初治療、継続治療患者の順である。しかし継続治療は患者にとつては初治療であるから、初治療と再治療とに分ければ170名対121名となり再治療は初治療より少なくなる。男は208名で女83名の2.5倍である。年齢別にみると20才代が95名(32.6%)で最も多く、30才代67名(23.0%)、40才代56名(19.3%)に次いで19才以下の33名(11.3%)、50才代22名(7.6%)、60才代15名(5.2%)、70才以上3名(1%)である。19才以下33名中に再治療者が5名(15.2%)、70才代3名中に初治療者が2名(66.7%)含まれている。昭和39年の宮城県の活動性肺結核患者の新登録者数は30才代720名、20才代645名、40才代551名と30才代が最も多く、20才代が最も多い入院患者の年齢構成とはずれている。入院患者でも再治療では30才代38名、20才代34名、40才代28名と30才代が多くなつている。これら291名の入院後の治療をみると、一次抗結核薬のみで治療された者171名(58.8%)、一次抗結核薬と手術を併用した者は25名(8.6%)で196名(67.4%)は一次抗結核薬で治療され、その手術併用率は14.6%となる。一次抗結核薬と二次抗結核薬を併用した者は57名(19.6%)、これらと手術併用は35名(12.0%)であるが、二次抗結核薬のみの使用は2名(0.7%)、これと手術併用1名(0.3%)

とわずか3名(1%)である。一次抗結核薬で処置できず、二次抗結核薬を使用した者は95名(32.6%)となり、その手術併用率は37.9%となり、一次抗結核薬使用者の手術併用率14.6%の2.6倍と多くなる。全体として治療のみの者230名(79.1%)、手術を併用した者61名(20.9%)であつた。昭和41年9月30日には退院した者263名(90.4%)で、なお入院中の者は28名(9.6%)であるが、退院には死亡退院の7名(2.4%)があるし、経済的理由、病状認識不足、療養態度不良、転院等で治療の効果のないままに退院した者20名(6.9%)ほどが含まれている。治療別にみると、初治療では104名中一次抗結核薬のみ使用88名(85.5%)、手術併用5名(4.8%)で一次抗結核薬で処置された者は94名(90.3%)となる。一次、二次抗結核薬を含め治療のみの者は96名(93.2%)、手術併用は7名(6.8%)である。入院中の者4名(3.9%)の経過は良好である。(昭和42年1月には全部退院)

死亡退院2名は胃癌併発1名、日本脳炎併発1名で結核死亡はない。継続治療66名中、一次抗結核薬のみは37名(55.2%)、一次抗結核薬に手術併用10名(14.9%)で、一次抗結核薬で処置された者は47名(70.1%)となる。治療のみの者は52名(77.6%)で、手術併用は15名(22.4%)である。入院中は6名(7.6%)で死亡はない。

再治療121名中一次抗結核薬のみは46名(38.1%)、手術併用は10名(8.3%)で、一次抗結核薬で処置された者は57名(46.4%)となる。治療のみの者は82名(67.8%)、手術併用39名(32.2%)である。入院中は18名(14.9%)で死亡5名は結核死であつた。

すなわち初治療、継続治療、再治療と一次抗結核薬で処置し、二次抗結核薬を使用しなかつた者は90.3%、70.1%、46.4%と減少し、手術併用は6.8%、22.4%、32.2%と増加している。全員291名中196名(67.4%)は一次抗結核薬で処置されたが、その処方方は3者併用で、1例のみ副作用のためSM、INH2者併用であつた。3者併用は熊谷先生がSM、INHを間欠に用いるいわゆる日

本式3者を提唱されたが、昭和38年5月以降の医療の基準には種々の処方示されている。すなわちPASは毎日(A)SM, INHとも週2日, (B)SM週2日, INH毎日, (C)SM週3日, INH週3日, (D)SM週3日, INH毎日, (E)SM, INHとも毎日である。(A)の処方終始した者、73名(37.2%), (A)から(B), および(A)から(B)さらに他の処方に変えた者45名(22.9%), (A)から(C)および(A)から(C)さらに他の処方に変えた者26名(13.3%), (A)から(D)および(A)から(D)さらに他の処方に変えた者12名(6.1%)で(B)の処方通した者は10名(5.1%)で、その他の処方例はいずれも10名以下であった。すなわち一次抗結核薬使用の196名中(A)のSM, INH週2日の3者で通した者は73名(37.2%)と少なく、有空洞排菌例43名中10名(23.2%), 空洞, 排菌ともになし74名中37名(50.0%)と軽い症例に多く使われている。SM, PAS, INH3者併用についてもなおいつそう有効な処方の使い分けが研究され、より治療効果をあげることが望まれる。初治療104名中菌陽性は48名(46.1%)で、Primary drug resistanceの例はなかつた。二次抗結核薬の不十分な時代に用いられたSM, PAS, INH強化3者・PAS, サルファ剤の処方はわずか2例しかなく、この2例もKMを次いで処方されて治療された。一次抗結核薬の耐性菌に対しては二次抗結核薬を使用せねばならない。二次抗結核薬は数が多いので、その処方の数も頗る多いが、KM, PAS, INHに次いでKM, TH, CSが多く、またEBを含む処方も用いられている。SM10mcg/ml以上, PAS1mcg/ml以上, INH0.1mcg/ml以上の多剤耐性菌を喀出した23名にはKM, TH, CSが処方されているが、処方例では副作用その他のために数カ月以内に処方を変更されたものもあり、既往の治療も種々であり、分類すれば例数が少なくなるので、昭和36年6月1日から昭和41年12月31日までに当所入院して、SM, PAS, INH3剤耐性で、二次薬6カ月以上使用した303名中からKM, TH, CS併用6カ月以上の者、69名について調査した(加藤嗣郎学士の助力を得た)。同一患者に間をおいて2回処方が1名、3回処方が1名あるので処方例は72例となる。男46名、女23名で男は女の2倍。年令別では30才代22名で最も多く、20才代、40才代の18名に次いで50才代7名、19才以下4名である。KM, TH, CS使用期間は6カ月~2年4カ月平均10.3カ月であった。治療のみで菌陰性化したものは72例中17例(23.6%)であるが、菌陽性が続いてKM, TH, CSを処方してから培養結果をみると使用前に菌陰性になっていた6例中3例が菌陰性を持続したので、厳密には治療のみで菌陰性化したのは69例中14例(20.3%)となる。一方菌が陰性化してから手術した12例(16.7%)を治療で菌陰性例に加えると、29例

(40.3%)が菌陰性化したことになり、菌陽性で手術後菌陰性になった9例(12.5%)まで一応成功例とすると38例(52.8%)となる。以下治療のみの菌陰性化、これに菌陰性化後の手術併用を加えたもの、さらに菌陽性で手術をし菌陰性化した者を加えた率を併記してKM, TH, CSの効果をみると既往の治療期間との関係では継続治療17例では、45%, 65%, 71%で再治療55例の16%, 33%, 47%に比しはるかに良く、再治療では3年までと3年以上との間に差はない。

既往の治療と期間との関係では既往に一次抗結核薬のみの者、一次抗結核薬とサルファ剤、一次抗結核薬とKM、一次抗結核薬とKMおよび他の二次抗結核薬、一次抗結核薬とKM以外の二次抗結核薬(サルファ剤単独は除く)とに分けてみると一次抗結核薬とサルファ剤に治療のみの菌陰性化44%, 一次抗結核薬とKM以外の二次抗結核薬では0%を除き、全体の菌陰性率は47~62%で差はない。治療期間1年以内が56%, 78%, 100%に対し、1年から3年17%, 31%, 49%と3年以上21%, 39%, 43%が劣っている。学研基本病型ではB型7例の29%, 57%(菌陽性手術なし)、C型47例の32%, 47%, 64%に比し、F型18例の0%, 17%, 22%がはるかに劣り、NTA分類ではModerately advanced 44例の32%, 48%, 61%に比しFar advanced 28例の11%, 29%, 39%がはるかに劣る。直前の排菌量を塗抹陽性、培養(++)および(+++)と(+)および(-)に分けても差はみられなかつた。空洞型では硬化壁55例の18%, 35%, 49%は非硬化壁14例の36%, 57%, 64%に比し悪く、空洞なし3例の2例は治療のみで菌陰性化、失敗1例は肺切除後気管支瘻の患者であった。多房または複数空洞44例は20%, 36%, 41%で単数空洞25例の24%, 44%, 72%に比し劣っていた。INHの耐性を0.1mcg/ml以上1mcg/ml以下の45例とINH1mcg/ml以上の27例に分けても差はなく、BCG接種の有無別ではBCG接種不明群を全部有群または無群としてみても、BCG接種群の成績がやや良かった。これらを治療失敗33名、34処方例で見ると、男は46名中23名、女は23名中10名で30才代12名で最も多く、20才代、40才代の各7名が次ぎ、50才代4名、19才以下3名である。死亡1名はBCG非接種の再治療F型硬化壁空洞の18才の女で心肺不全死。他の32名の予後はBCG非接種、再治療F型複数硬化壁空洞の33才の女が菌陽性のまま肺性心で死亡。昭和41年12月菌陽性の者は19名(59.4%)、菌陰性化している者12名(37.5%)であるが、そのうち手術併用7名があり、KM, TH, CSで失敗後EB, VM等を加え治療のみで菌陰性化はわずか5名(15.6%)にすぎない。32名中すでに手術を受けている者10例、KM, TH, CS使用中に6例。その後8例計24例手術併用し、再手術4例

で結局 32 名中 20 名 (62.5%) に手術が行なわれ、そのうち 10 例、手術併用例の 50% が失敗している。

一次抗結核薬 3 剤耐性で二次抗結核薬 6 カ月以上使用した 303 名中化療のみで菌陰性になった者は 71 名 (23.7%) で、このうち二次抗結核薬を中絶すなわち一次抗結核薬に変えた者が 16 名 (菌陰性化した者の 22.5%) あり、一次抗結核薬に変えてから菌再陽性となつた者が 2 名である。再陽転者 2 名は 40 才代の男、BCG 非接種者、硬化壁空洞、多房または複数空洞で INH 耐性では 1 mcg/ml 以上、また菌陰性化後一次抗結核薬に転換するまでの期間が 6 カ月以内であつた。二次抗結核薬で菌陰性化が得られてから、一次抗結核薬に変えるのは 6 カ月以内では再陽転の危険が頗る大きく (4 名中 2 名)、少なくとも 7 カ月以上、硬化壁または多房、複数空洞ではさらに長期の菌陰性持続後にすべきものと思われる。

KM, TH, CS 使用で失敗した例には VM, EB 等が用いられているが、42 年 1 月までの EB 併用 180 の処方例をみると、2 者併用 5 (2.8%), 3 者併用 58 (32.2%), 4 者併用 90 (50.0%), 5 者併用 27 (15.0%) と 4 者、5 者併用が 65% を占めており、耐性のない薬剤の 2~3 剤の組合せという原則は、もはや適用されていないことは明らかである。耐性でも INH を中心として用いることのほか、どんな組合せが最も有効かの問題は、重要であるが、いまだ暗中模索の状態であろう。また二次抗結核薬使用をせねばならぬような患者の治療効果は手術併用によつて高められていることは、高い手術併用率からも明らかであるが、一方手術不成功の者もあり、治療をいつそう困難にしている。失敗例の少ない外科手術併用の適応拡大という困難な問題に対して内科側、外科側のいつそうの協力が望まれる。

国立療養所東京病院 中川保男

I. 初回治療の強化

国立療養所化学療法共同研究班 (国療化研) では、これまでいくつかの初回治療強化方式を行なつたので、強化方式による治療効果の比較を試みた。3 者併用を

standard regimen とし、症例を層別化<sup>1)~4)</sup>して比較した。

治療法：第 7 次<sup>5)</sup>、8 次<sup>6)</sup> 国療化研では初回治療例を、次の諸方式で 6 カ月間治療した。

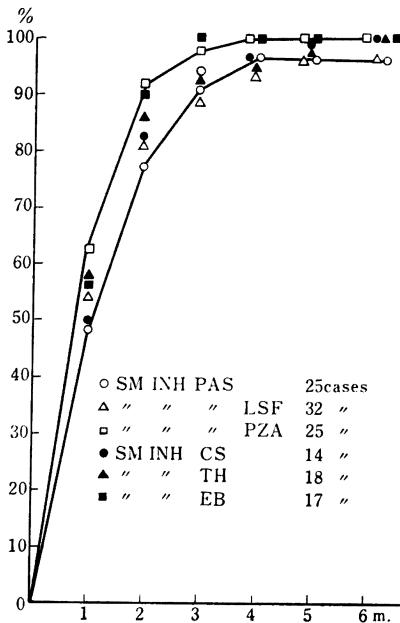
① SMi+INHd+PAS (以下 3 者と略記)、② 3 者+シ

The Rate of Sputum Conversion (Moving average), in the Six Original Treatment Groups

Fig. 1. NTA Classification : minimal or mod. advanced

Number of cavity : non or single

Amount of bacilli : (+)

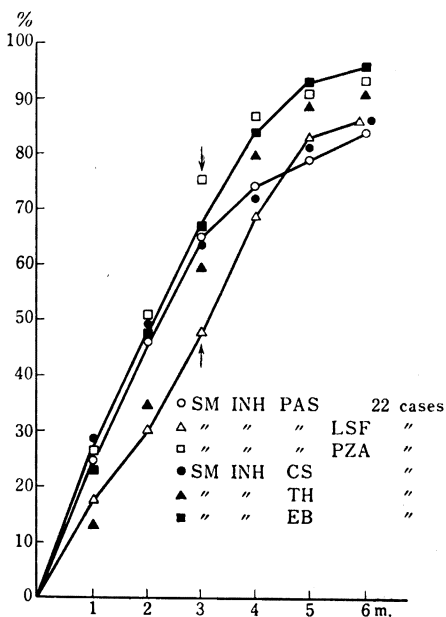


↓ Statistically significant at 5% level.

Fig. 2. NTA Classification : far advanced

Number of cavity : multiple or multilocular

Amount of bacilli : (++) (###) (###)



ノミン (LSF), ③ 3者+PZA (PZA), ④ SMi+INHd+CS (CS), ⑤ SMi+INHd+TH (TH), ⑥ SMi+INHd+EB (EB)。

症例区分: 治療を行なった症例をレ線所見, 排菌量等により次のように区分した。

A) 軽症群; NTA 軽度, 中等度進展。空洞なしあるいは単数空洞。排菌(+)。14~32 例。

B) 重症群; 高度進展。複数空洞。排菌(++)以上。各方式とも 22 例。

C) レ線群; NTA 分類, 空洞型を厳密にそろえ, 基本病型も考慮した。おのおの 27 例。

さらに各群について, 方式別にレ線, 排菌等の背景因子をそろえて検討した。軽症群, 重症群は菌陰性化率を, レ線群ではレ線改善度を治療効果比較の指標とした。

成績: A) 軽症群の菌陰性化率(図1); 6カ月目の陰性化率は3者96.0%, LSF 96.9%, PZA, CS, TH, EB はいずれも 100% で各方式間にほとんど差はなかつた。

B) 重症群の菌陰性化率(図2); 3カ月目は PZA 75.5%, LSF 47.8% と有意差を認めしたが, 6カ月目3者 84.1%, LSF 86.4%, PZA 93.2%, CS 86.4%, TH 91.0%, EB 95.5% で有意差は認めなかつた。

C) レ線群の基本病型, 空洞型の改善率; [( )内は空洞型], 6カ月目の中等度, 著明改善率は3者 40.7% (33.3%), LSF 44.4% (44.4%), PZA 59.3% (48.1% 悪化 3.7%), CS 29.6% (29.6%), TH 44.4% 悪化 3.7% (48.1%), EB 48.1% (44.4%)。

結論: 3者に比べ他の強化方式はわずかにすぐれていたが, 満足できる成績ではなかつた。また1次~8次国療化研の成績<sup>7)</sup>によると, 強化方式は副作用中止率が多くなっている。

## II. 再治療方式の比較

再治療例に CS, TH, EB をどのように組合せた方式が最も有効であるか検討した。

症例: KM, CS, TH, EB を全く使

用したことの無い第7次<sup>8)</sup>, 8次<sup>9)</sup>国療化研再治療例を, CS, TH, EB の各種組合せおよび KM+CS+TH (KM 3者) で6カ月間治療した。比較した治療方式ごとに NTA 分類, 空洞の単複, 排菌量をもとに層別化し, このうちできるだけ似た pair を選び, 症例構成を等しくしておのおの菌陰性化率を比較した。薬剤投与量は KM 1日 2g 週2日, CS 0.5g, TH 0.5g, EB 1.0g である。

比較した諸方式とその菌陰性化率: [( )内6カ月目

Evaluation of Three Kinds of Combined Regimen TH+EB, CS+TH and EB+CS, by the Bacteriological Conversion Rate (Moving average), in the Stratified Retreatment Cases

Fig. 3. ×.....× TH+EB } 23 cases  
△.....△ CS+TH }

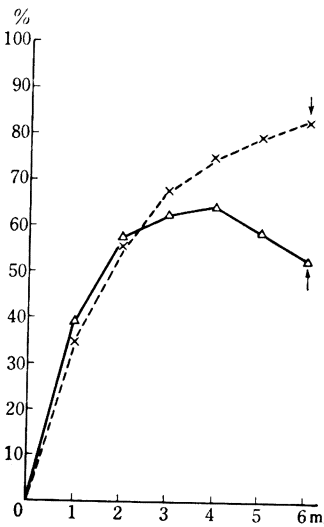


Fig. 4. ×.....× TH+EB } 24 cases  
□.....□ EB+CS }

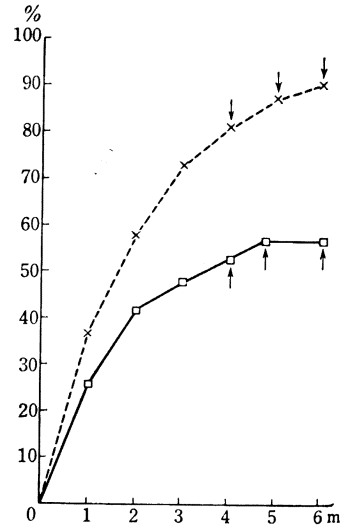


Fig. 5. △.....△ CS+TH } 28 cases  
□.....□ EB+CS }

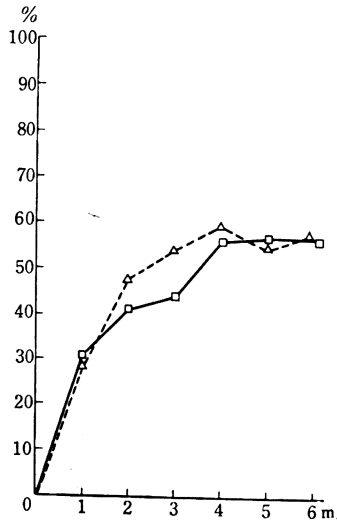
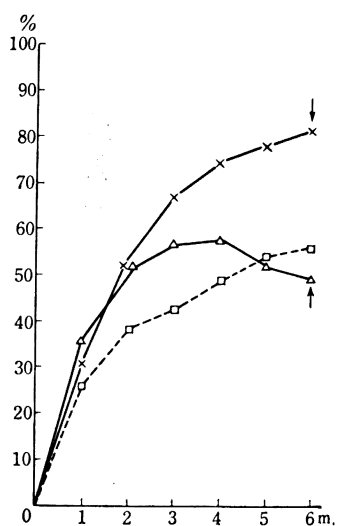


Fig. 6. ×.....× TH+EB } 22 cases  
△.....△ CS+TH }  
□.....□ EB+CS }



↓ Statistically significant at 5% level.

の菌陰性化率, \* 有意差あり)

A) KM 3者 (78.2%)—TH+EB (90.7%) 16例

KM 3者 (82.4%)—CS+TH (82.4%) 17例

KM 3者 (80.6%)—EB+CS (61.2%) 18例

軽症例が多く、症例も少ないので安定した成績とはいえないが TH+EB がすぐれていた。

B) 図 3. TH+EB (\*82.7%)—CS+TH (53.3%) 23例

図 4. TH+EB(\*89.6%)—EB+CS(57.4%) 24例

図 5. CS+TH(57.3%)—EB+CS(57.1%) 28例

図 6. TH+EB(\*81.9%)—EB+CS(55.8%)

—CS+TH (\*48.8%) 22例

重症例が多数を占めているので、前回の実験より信頼度が高いと考えられる。やはり TH+EB が最もすぐれていた。

結論: TH+EB 併用方式の菌陰性化率が最もすぐれていた。しかし8次国療化研<sup>9)</sup>の成績によると TH が加わることにより副作用の発現、治療中止率が多くなっている。

### III. 結核患者外来治療の実態

東京都における結核登録患者の入院治療は 17% にすぎず、半数の約 6 万名は在宅医療を受けている。この実態を解明する手がかりを得るため、昭和 40 年 6 月山手、下町両地区各 1 カ所の保健所に結核予防法 34 条公費負担申請書を提出した主治医にアンケートを送り、その患者について 1 年間の外来治療の実態を調査した。対象は 290 例で回収率は 196 例 67.9% であった。

調査例の学会分類は I, II 型 41 例 21.0%, III, IV, V 型 128 例 65.3%, 0 型 21 例 10.7% (含肺外結核 14 例 7.1%), H2 例, Ple 1 例, 不明 3 例 1.5%。また既往の肺切 7 例 3.6%, 胸成 6 例 3.1% であった。

4 年以内の発病は 196 例中 100 例 51%, I, II 型では 41 例中 8 例 19.6% にすぎない。また昭和 32 年以前の発病は 26 例 13.3%, I, II 型では 14 例 34.1% と空洞例の大部分は古い発病で、その難治性を示している。

治療法の明らかな 191 例では、32 方式 254 件で、KM, CS, TH 等は 16.9% にすぎず、83.1% は一次薬治療を行なっていた。

この 1 年間の投薬率を注射 85 例、内服 196 例について検討した。90% 以上の投薬率は注射 50.5%, 内服 40.3%, 90~60% の投薬率は注射 22.4%, 内服 34.2%。60% 以下の投薬率は注射 11.8%, 内服 9.7%。また内服と注射とを併用した 85 例では両者同程度の投薬は 51.7%, 内服がすぐれているもの 11.8%, 注射がすぐれているもの 21.2% であった。

1 年間に 1 回でも菌陽性は塗抹 10 例 5.1%, 培養 19 例 9.7%。検査の頻度は塗抹、培養は近似していた。9

カ月以内の観察例と 0 型とを除いた 132 例について、培養頻度をみると不検 21.2%, 1~6 回培養 48.5%, 7 回以上 30.3% であった。

この 1 年間におけるレ線撮影は不検 8.2%, 3 カ月ごとの撮影 60% と比較的よく撮影されていた。132 例中断層不検 51.5%, 1 回撮影 15.9%, 2~4 回撮影 32.6% であった。

年令、学会分類、就労、在宅医療をもとに、既往の入院ありなし別に 20 例の pair を作り、塗抹、培養、断層撮影等を比較した。入院あり群ではいずれの検査についても不検が少なく、比較的よく検査されている傾向がみられた。

1 年後には要手術 6 例 3.1%, 要入院 19 例 9.7%, 来診せず 31 例 15.8%, 悪化 6 例 3.1% であった。

結論: 196 例の外来治療例のうち有空洞 21% で古い発病が多かった。一次薬治療は 83.1%, 二次薬 16.9%。投薬率は比較的良好であった。諸検査とくに断層撮影は不検例が多く、既往に入院した者はよく諸検査を受けている傾向がみられた。1 年後には要手術 3.1%, 要入院 9.7%, 悪化 3.1% 認めた。

### IV. 1314 TH および CS による精神障害

抗結核剤による副作用の一つとして、梅根<sup>10)~12)</sup>は CS 精神障害例 (CS 例) について報告している。今回は梅根とともに 1314 TH 精神障害例 (TH 例) について研究を行なつたので、TH 例を主として CS 例もあわせて報告する。

症例: 関東甲信越地区の国立結核療養所入所中の患者、ならびに毛呂病院精神科に入院した患者のうち、TH に起因する精神障害 24 例で、いずれも CS は併用していない症例である。

母集団を正確に把握できないので、TH 例の発生率を明らかにすることができなかつたが、きわめて低率であろうと推定される。CS 例は 35 例について観察した。

両者ともに男、女ほぼ同数で、40 才以下が TH 例 54.1%, CS 例 62.8% とともに半数を占めていた。TH の 1 日量は 0.5g 服用例が多かつた。

前駆症状: TH 例では服用開始後 1~11 カ月、平均 4.2 カ月目に、75% がいわゆる神経衰弱様の不眠、頭痛、不安、焦躁、折うつ気分、心気症の傾向および視覚障害 (暈視、複視)、神経症状 (知覚異常、振戦) などが認められた。CS 例では前駆症は明らかでなかつた。

症状: 服薬開始後精神障害発症までの期間は、TH 例 3~33 カ月平均 11 カ月であるのに対して、CS 例では 6 カ月以内の発症は 77.1% であり、両者間にかなりの特異性を認めた。

CS 例では突発的に発症し、急性錯乱型、てんかん型、躁うつ型、神経衰弱型、分裂病型などの症状群に分

類することができた。

TH 例では既述の前駆症状にひき続き、感情不安定、夜間せん妄、妄想体験、原因のない不安、自我障害、異常体感などの錯乱状態に陥ることが分かった。とくに意識障害は全体の 80% に認めたが、その程度は軽ないし中等度のものであつた。また TH 使用中、痙攣発作、原因不明の衝動的自殺例も 1, 2 あつたが確信がもてないので除外した。

治療ならびに予後：TH 例の前駆症状のときには TH を中止するだけで症状は消失し、その後さらに TH 再投与も可能である。発症したときは TH を中止するとともに、向(抗)精神薬を投与すると 7~90 日間で後遺症を残すことなく精神症状は消失した。全治軽快 20 例 83.4%、自殺 2 例、不明 2 例 8.3% であつた。

CS 例では CS を中止するとともに向(抗)精神薬投与し、精神症状消失まで 3~480 日間で、全治軽快 30 例 85.7% である。しかし病像が種々雑多であり、たとえば分裂病型るとき治療率は悪く、未治 3 例 8.6% で、その他に結核死 2 例 5.7% を認めた。

今回の報告についてご助言をいただいた河盛座長、ご

指導いただいた砂原院長、島村副院長に厚くお礼申し上げます。また「化学療法」は国療化研の成績であり同研究参加各施設、事務局東海林、三井、長沢、横田、高諸先生。「外来治療」については東京都医師会、保健所の諸先生、医局福田先生。「精神障害」については症例をお知らせいただいた各施設、共同研究者の梅根先生等多数の方々のご指導、ご協力をいただき研究することができました。厚くお礼申し上げます。

#### 文 献

- 1) 三井美澄：最新医学，20：2777，昭 40。
- 2) 三井美澄：最新医学，20：3205，昭 40。
- 3) 三井美澄：最新医学，21：95，昭 41。
- 4) 三井美澄：最新医学，21：568，昭 41。
- 5) C. S. U. C. T.：Tubercle，47：340，1966。
- 6) C. S. U. C. T.：Tubercle，47：349，1966。
- 7) 島村喜久治：41 回結核病学会総会，1965 年 6 月。
- 8) 東海林四郎：40 回結核病学会総会，1964 年 4 月。
- 9) C. S. U. C. T.：Tubercle，47：361，1966。
- 10) 梅根善一：4 回胸部疾患学会総会，1964 年 9 月。
- 11) 梅根善一：20 回国立病院療養所総合医学会，1965 年 9 月。
- 12) 梅根善一：21 回国立病院療養所総合医学会，1966 年 10 月。

#### 結核予防会結核研究所附属療養所 木野智慧光

#### I. 初回化学療法に関する問題点

##### 「SM 毎日 3 者併用方式の適応範囲の検討」

初回治療強化策の 1 つである SM 毎日 3 者併用方式は高度進展例においてはその優位性が明らかにされているが、本方式を適応すべき下限についてはいまだ明確な線が示されていない。そこで NTA 中等度進展の有空洞例に対する本方式の効果を、matched pair 法により、SM 間欠 3 者併用のそれと比較検討した。

〔対象〕対象は昭和 35 年来結研附属療養所に入所した有空洞初回 3 者併用例より選び、とくに成績の悪いものを落とさぬため、治療開始後 6 カ月前後で外科療法を受けたものも pair 選出の対象に含めた。病状の matching はきわめて厳格に行ない、学研基本型、病変の拡がり、空洞の数、型、大きさ、部位および胸壁との癒着の有無、排菌量等の諸因子をほぼ一致させ、pair 間の年齢差もなるべく 10 才以内とした。その結果、SM 毎日 3 者約 160 例、間欠 3 者約 600 例より 43 組を得た。43 組中 30 組は病変の拡がり 1 で、基本型は 3/4 が A~B 型である。空洞は単個例 40、2 コ例 1、3 コ例 2 組で、型は Ka 23、Kb 8、Kc 7、Kd 9、Kz 1 組、多くが中等大の空洞である。SM 毎日の期間は大多数が 3 カ月で、以後 SM 週 2 日と 3 日が半数ずつ、間欠群はすべて週 2 日である。

〔成績〕菌陰性化率は両群全く同じで、空洞の X 線中等度以上の改善率も全く差を示さなかつたが、著明改善率は 3, 6, 9, 12 カ月の順に毎日群 9.5, 22.9, 45.2, 55.0%、間欠群 2.4, 14.6, 23.8, 37.5% となり、SM 毎日群が高率であつた(ただしいずれの時点でも有意差ではない)。さらに上記空洞中、外径 4 cm 以下の中小空洞のみ(36 コ)についてみてはほぼ同様の成績であつたが、著明改善率の開きがやや大となり、9 カ月目の時点で有意差を認めた(54.5% と 27.3%)。基本型の改善率は両群全く同じである。さらに各 pair 間で X 線改善の優劣を比較したが、空洞では SM 毎日法の勝る組が各月とも約 40%、間欠の勝る組が約 20% で、推計学的に SM 毎日群の成績が勝る傾向を認めた。基本型は大部分が優劣なしであつた。脱落は 6 カ月以降 8 組あつたが、手術への適応変更例も同数で、脱落前の経過にもとくに偏りはなかつた。

副作用のうち聴力障害について、pair を選出した母体の症例より両群おのおの 150 例ずつを選んで比較したが、オーディオメーターで高音部 20 db 以上の低下を示すもの、および SM 中止例ともに毎日群に 2 倍近くみられた。ただし毎日群でも聴力低下は 6 カ月までで 2.2%、1 年までの累積で 7.2%、SM 中止率は 6 カ月 1.4%、1 年 4.1% 程度で、それほど高率ではなかつた。

〔結論〕化学療法目標を菌陰性化と空洞閉鎖におくならば、中等症例に対してはとくに SM を毎日とする必要はないが、濃縮 a ないし癒痕化に近い、より安定した形での治癒を望むならば、比較的軽症の空洞例に対しても SM 毎日 3 者併用が間欠 3 者よりすぐれると結論された。今後 SM 毎日の期間を短縮する方向への検討が望まれる。

## II. 再治療に関する問題点

### 「菌陰性化例における薬剤変換の意義」

現在、初回治療、再治療を問わず、菌陰性化に成功した場合は引き続き同一薬剤を継続するのが常道となっているが、この場合途中より他の薬剤に変換するほうがより有効か否かを、動物実験ならびに臨床観察より検討した。

〔動物実験〕まずマウスの実験結核症における INH 継続投与と途中より TH に変更した場合の効果を比較した。人型結核菌黒野株 0.1 mg の静脈内接種後 1 週より INH 投与を開始し、INH 治療 3, 6, 9 週の 3 時点で TH に変更し、これを 6 週継続した後、屠殺剖検し、同時期まで INH のみを継続した対照とそれぞれ比較した。投与量は INH 5 mg/kg, TH 10 mg/kg で、週 6 日経口投与した。各群の動物数は約 10 匹である。肺病変の程度を比肺重でみたが、いずれの時期で変更しても、変更群の比肺重は INH 継続群に比べて著しく大きく、明らかに TH に変更したほうが治療成績は劣っていた。

次に同じくマウスを用いて INH 治療の途中より TH を追加した場合の効果のみをみた。黒野菌 0.2 mg 接種後 4 週より INH 治療を開始し、3, 6, 9 週の 3 時点で TH を追加し、追加後いずれも 6 週で剖検し、それぞれ同時期の INH 単独投与継続群と比較した結果、いずれの時点で変更したのも、比肺重には対照との間に有意差を認めなかった。

実験結核症に対する TH の効果は INH に比べて著しく劣るので、次に力価の同等な薬剤間での変更の意義をみるため、SM→KM 変更方式をモルモットを用いて検討した。黒野菌 0.01 mg の静脈内接種後 3 週より SM を投与し、3 および 6 週で KM に変更、変更後 6 週で剖検し、それぞれ同時期の SM 継続群の成績と比較した。投与量は SM 20 mg/kg, KM 40 mg/kg で、いずれも週 6 日投与、各群の動物数は 6~8 匹である。肺、肝、脾およびリンパ節の肉眼的病変度を指標として比較すると、SM 6 週で KM に変更した群では対照との間に全く差を認めないが、3 週変更群では病変度は明らかに少なく、対照との間に有意差を認めた。しかし同じ実験を判定の基準を変えて、Root Spleen Index ( $\sqrt{\text{脾重量}/\text{体重} \times 100}$ ) で比較すると、いずれの時点で変更した群も対照と全く差がないという結果になった。結局 2 種類

の判定法による分析結果を総合して、KM 変更群の成績は SM 継続群とほぼ同等と判断した。

以上 3 種の動物実験より、少なくとも耐性の生じないかぎり、等力価の薬剤への変更、もしくは効果の劣る薬剤の追加は意味がなく、より劣る薬剤への変更はかえって不利であると結論された。

〔臨床観察〕一次薬によつて 6 カ月以上連続菌陰性を示す空洞残存例 38 例 (48 空洞) に、一次薬の 1~3 剤を KM, CS, TH のいずれかに変更し、変更後 6 カ月目の経過を変更時の病状に対して判定した。菌陰性化前の排菌はすべて一次薬に感性である。変更時期は半数が化療開始後 1 年以内、半数が 1 年以後である。変更薬剤は 3 剤とも変更 6, 2 剤変更 6, 他の 26 例は 1 剤のみの変更で主として PAS を TH に変更した。変更時の空洞型は 2/3 が硬化壁空洞で、大部分が中小空洞である。

変更時非硬化壁空洞 (Ka 4, Kd 11) ではその 2/3 が変更後さらに X 線上改善を示し、硬化壁空洞でも薄壁かつ癒着のない Kx (18 コ) では半数に改善がみられた。厚壁または癒着のある硬化壁空洞では 15 コ中 12 コが不変であつた。しかし変更前 6 カ月以上空洞に変化なく、かつ変更後 3 カ月以内に著明な変化のみられたものを一応変更の意義ありとすると、有効例は全体で 4 コ (8%)、ややこれに近いものを加えても 9 コ (18%) にすぎず、特殊な経過を辿る例を除けば、多くの菌陰性空洞では二次薬への変更の意義は認められなかった。

〔結論〕以上の動物実験ならびに臨床観察より、耐性を証明せず菌陰性化した症例における一次薬から二次薬への変更の意義は証明できず、むしろ否定的な結果に終わった。

### 「耐性なき再治療例における未使用剤使用の意義」

前項と同じ考え方から、再治療のさい耐性の証明されない場合でも未使用剤の使用が有利か否かを、モルモットの実験結核症について検討した。黒野菌 0.1 mg の皮下接種後 3 週目より SM・INH で 6 週治療した後、8 週間放置して病状の悪化を待ち、再治療として SM・INH, KM・INH, KM・TH の 3 種の治療を 5 週間行ない、剖検所見と臓器内結核菌の定量培養成績から 3 方式の効果を比較した。SM は初回、再治療とも 20 mg/kg, INH は 5 mg/kg, KM は 40 mg/kg で、いずれも週 2 日投与し、TH のみは 20 mg/kg を毎日投与した。実験結核症では耐性はほとんど発現しないが、念のため初回治療終了時と終了後 4 週目の剖検時に肺、肝、脾より培養しえた全菌株について耐性検査を実施したが、すべて SM, INH に感性であつた。結果は肺、肝、脾およびリンパ節の病変度よりみるに、SM・INH, KM・INH の 2 方式はいずれも再燃病変を著明に改善させ、同等に有効であつたのに、未使用剤のみの KM・TH 群の効果はかえって著しく劣り、再燃病変の進行を阻止する程度にしか効



果を認めなかつた。臓器内生菌数も肉眼病変度と全く平行し、KM・TH 群のみに明らかに生菌数が多かつた。

この実験成績からは一次薬に耐性のない場合の再治療では既使用、未使用にかかわらず等力価の方式であれば効果は同じであり、より劣る方式を使用すれば効果は劣ると結論される。

### III. 他種治療法との関係

「グルクロン酸ソーダ処理 ツベルクリン (GLT) の併用効果」

GLT (OT 原液にグルクロン酸ソーダを 20% の割合に加え、37°C で 3 週間放置したもの。その 1,000 倍液の皮内反応の強さはほぼ 2,000 倍 OT に匹敵する) の併用により乾酪物質の排除が促進されるか否かを検討した。投与法は 1,000 倍 GLT 0.2ml から始めて漸次増量し、週 2 回筋肉内もしくは皮下注射し、25 倍 0.2ml まで増量する。GLT は OT にみられるような発熱や強い局所反応はほとんどなく、副作用による中止例のきわめて少ないのが利点である。かかる GLT を有空洞 (結核腫を含む) 初回 3 者治療例に 6~12 カ月併用し、matched pair 法で 30 組につき、乾酪物質の排除の優劣を非併用群との間で比較した。match させた因子は SM 毎日法の検討の場合と全く同様で、対象の大部分は中等症、病変の拡りは 1 である。

〔成績〕各 pair 間で乾酪物質排除の優劣を比較するに、初めの 6 カ月間で GLT 併用群に排除の勝るものが

多く、1 年を通じての総合判定では GLT 群の勝るもの 40%、逆に劣るもの 13% であつたが、有意差とはならなかつた。排除の時期は GLT 群では初めの 3~6 カ月が多く、全般的に排除が早められるものと解された。しかし排除の程度は必ずしも完全ではなく、X線改善度に有意差をもたらすにはいたらなかつた。菌陰性化率にも差がなかつた。以上よりとくに乾酪物質の排除の望まれる例—結核腫や Kd, 充塞傾向を示す空洞例—には一応試みてもよい方法と思われる。その場合併用期間は 3 カ月、長くても 6 カ月程度でよいようである。

「菲薄化残存空洞に対する内科的虚脱療法併用の効果」

化学療法で菌陰性化した空洞残存例 18 例に内科的虚脱療法 (気胸 15, 気腹 3) を実施した。期間は多くが 3 カ月前後で、半年以上は 4 例のみである。半年~1 年半の化療で菲薄化 a~b に達した空洞 (Kx 8, Ka 5) では 13 例中 11 例が虚脱開始後早期に濃縮し、空洞閉鎖に失敗したものは 2 例 (うち 1 例は癒着のため不完全気胸) にすぎなかつた。しかし比較的厚壁の Kd 5 例では 3 例が不変、充塞ないし濃縮した他の 2 例も虚脱前の経過よりみて必ずしも虚脱療法によるものとはいへなかつた。濃縮した空洞で虚脱療法中止後半年~数年の観察で再開したものは 1 例もなかつた。

以上の成績より、化療によつて生じた薄壁空洞で癒着のない例に対する内科的虚脱療法は効果きわめて顕著であり、これにより手術を免がれ、化学療法の期間も著しく短縮されるので、推奨に値する方法と思われる。

名古屋第二赤十字病院 広瀬久雄  
名古屋大学日比野内科 多賀誠

### I. 初回化療の問題点—不成功例の検討

最近の初回化療の治療成績はきわめてすぐれたものであるが、十分な化学療法にもかかわらずなお良好な結果が得られない症例がみられる。その治りにくい因子としては、病巣の因子が最も重要と考えられるが、それ以外になんらかの治りにくい因子、いわば治りにくい素因といったようなものの存在があるならば、なんらかの方法でそれを浮きぼりにできないかと考えて以下の試みを行なつた。

対象は NTA 分類の空洞を有する中等度進展例で初回化療 (SM, PAS, INH 併用) 例 266 例である。化療 1 年後の排菌持続例は 2 例であり、空洞著明改善例は 82 例 (30.8%)、空洞開存例は 57 例 (27.4%) であつた。そこで空洞著明改善例、空洞開存例の治療開始時の背景を比較してみると、年令 40 才以上、BCG 3 回以上接種例は空洞開存例に多く、レ線所見は学研基本型 C 型が、

空洞型は硬化壁空洞、Ka<sub>3</sub>, Kb<sub>2</sub>, Kd 例が空洞開存例に多くみられた。また肋膜肥厚および石灰巣が空洞開存例に多くみられ、その他の肺に関する胸部レ線上の背景や既往症には差はみられなかつた。

以上空洞著明改善例と開存例の背景因子のうち、重要なものは胸部レ線上の病型であり、中等度進展例の範囲内でも、学研基本型、空洞型が意味のあることが分かつた。それ以外には年令、BCG、% 肺活量、肋膜肥厚、石灰巣に多少の差がみられた。

そこで学研基本型、空洞型のよく似た症例から化療 1 年後空洞開存例と空洞閉鎖例を pair にして、40 組取り出し、両者の学研病型を除いた背景因子を比較してみた。その結果、年令、% 肺活量は差がなく、BCG 3 回以上接種、肋膜肥厚、石灰巣は空洞開存例に多かつた。また全例について肋膜肥厚と石灰巣の関係をみると、両者間には強い相関がみられた。随伴性および全肺にみられる肋膜肥厚すなわち肝臓の存在は局所的、物理的に空

洞の縮小を妨げる因子となりうる事が想像され、一方石灰巣の存在は感染発病時の組織反応の激しさを思わせる。

一方 BCG 接種の機会がほとんどみられない 40 才以上の症例を除いて、BCG 接種例の背景をみると、BCG 頻回接種例には非硬化壁小空洞が多く、一般的に結核病巣の軽い傾向がみられ、また肋膜肥厚、石灰巣も少なく、BCG 接種が病巣の進展を防いでいるかにみえる。ところが肋膜肥厚や石灰巣のある症例では BCG 頻回接種群に空洞開存例が多い。すなわち BCG 頻回接種にもかかわらず有空洞例に進展し、かつ肋膜肥厚、石灰巣を有するというような症例に空洞残存例がやや多いということは、なにか治りにくい素因といったようなものの存在を暗示しているかに思われる。

## II. 未治療耐性の調査方法—再調査による脱落

昭和 40 年・41 年度に名古屋地方 6 病院より未治療排菌例として取り上げられた肺結核患者 210 例を対象として、果たして抗結核剤が未使用であるかどうかの再調査を行なった。すなわち患者個々に面接し、詳細な問診を行なった。その結果抗結核剤既使用と判明したもの 13 例、6.2% であつた。その内訳は (1) 結核治療を受けたことのあるもの 3 例、うち 2 例は老人で過去の記憶が不詳なため未治療と誤られていた。(2) 予防投薬を受けたもの 3 例。(3) 非結核疾患でマイシリン注射を受けたもの 7 例であつた。またこの 13 例の耐性頻度は 46% であつた。この脱落例を除いて集計すると耐性頻度は 10.7% となり再調査前より 2% 以上低くなる。(INH 1 mcg 以上を臨床耐性とする耐性頻度は 7.1%)

以上の結果から未治療耐性頻度を調べる場合、もちろん検査方法が問題であろうが、それ以前の問題として問診を正確にすることが大切であり、問診では予防投薬の有無、マイシリン等使用の有無を聞く必要がある。また老人では記憶の不詳なことがありうるから注意を要する。

なお本調査は昭和 40 年・41 年度と 2 回実施したのであるが、昭和 40 年度の再調査では脱落例が多く、41 年度に同一施設より未治療排菌例を集め、その再調査を行なったところ前回の調査が注意をうながした結果になつたためか、脱落例はきわめて少なかつた。すなわちこのような脱落例は医師の注意により少なくしうるものと思われる。

## III. 再治療化療の問題点—中止、減量の時期

二次抗結核剤 KM, TH, CS による菌陰性化例の二次剤中止、減量(二次剤の剤数を減らす)時期の検討を行なった。

対象は二次剤による菌陰性化例で二次剤中止または減

量後 6 カ月以上経過を観察しえた症例で中止例 92 例、減量例 85 例である。

中止例では二次剤使用後空洞透亮影の消失または菲薄化した症例では中止後の菌再陽転はきわめて少なく、空洞透亮影の消失をみたら二次剤は中止してもよいと思われる。空洞残存例では菌陰性化後 9 カ月以内に二次剤を中止した例では菌再陽転率は約 70% であり、10 カ月以上継続した例では再陽転率 10% と低かつた。すなわち空洞残存例では二次剤は菌陰性化後 9 カ月未満で中止してはならないと思われる。

減量例でも同様に空洞透亮影の消失または菲薄化した症例では減量後の再陽転はなく、空洞残存例では菌陰性化後 6 カ月以内で二次剤を減量したものは菌再陽転率約 70%、7 カ月以後に減量したものは 5% であつた。すなわち空洞残存例では二次剤は菌陰性化後 6 カ月未満で減量してはならないと思われる。

## IV. 再治療の問題点—不成功例の検討

耐性再治療例に対する二次剤治療効果と背景因子—背景因子の数量化の試み

一次剤 3 者に耐性の再治療患者で KM, TH, CS のうち 1 剤以上を 6 カ月以上使用した 481 例を対象として、その治療効果(菌陰性化)に影響する背景因子の数量化を試みた。

まず二次剤治療効果に影響があると思われる背景因子として、性・年齢、既往治療期間、排菌量、前排菌回数、NTA 分類、学会病型(I型か否か)、病巣の拡がり、空洞個数、空洞壁の性状、学研病型(CかBか)の 11 コの項目(Item)を取り上げ、各 Item をそれぞれ男・女; 年齢 30 才以下・31 才以上; 既往治療期間 3 年以下・3 年以上; 排菌量ガフキー(+)(-) ; 前排菌回数前 4 カ月間欠・連続; NTA 分類 Mm, Ma・Fa; 学会病型 I 型でないもの・I 型; 病巣の拡がり 1.2・3; 空洞単数・複数; 空洞壁の性状非硬化・硬化; 学研病型 B・C; のごとく各 2 つの Category に分け、これを IBM 要因分析モデルにより各 Item のそれぞれ独立した重みづけである偏相関係数を算出した。またこれらの Item は相互に重り合いがあるため、Item 間の相関係数をもあわせ算出した。その数値より比較的相互に独立して重みづけの大きい背景因子を求め、これを整理統合し、再構成すると、① 既往治療期間、② 排菌の程度、③ 病巣の進展度、④ 病巣の硬さの 4 つの Item となる。これを前治療期間は 3 年以下と 3 年以上、排菌の程度は少量間欠と大量頻回とその中間、病巣の進展度は NTA の Mm, Ma と学会病型 I 型でない Fa と学会病型 I 型、病巣の硬さはそれを代表するものとして非硬化壁空洞と硬化壁空洞の各 Category に分けた。また菌陰性化に貢献する Item としては治療方式を KM, TH, CS 各単独, KM・TH 併

用, KM-CS 併用, TH-CS 併用, KM·TH·CS 併用の7つの Category に分け, この5つの Item 総計17コの Category で再び IBM 要因分析モデルにより各 Category 個々の菌陰性化に対する重みづけの数量である Category Score を算出した。Category Score は菌陰性化に(一)の影響のあるものは(一)の, また(十)の影響のあるものは(十)の数値として算出される。(一)の数値の大きいものは, 進展度がI型であること, 硬化壁空洞であること, 排菌が大量, 頻回であること等であつた。化療方式の各 Category Score をみると, KM, TH, CS 各単独ではいずれも Category Score はきわめて小さく, 相互の間の差はわずかであり, また2者併用でも相互の差は少ない。しかし単独, 2者併用, 3者併用の間には著明な差がある。

各症例の Category Score を加えたものがその症例の Sample Score である。Sample Score のうえに菌陰性化例, 陽性持続例の度数をプロットしてグラフを作ると, 各個々の症例について, Back ground 別の菌(一)化を来す可能性を求めることができるわけである。しかしながらこの方法は複雑であるため, これを簡易化することを試みた。すなわち Back ground の各 Category Score の上位2桁の数をとり, これを難治点数とした。各 Category の難治点数は, 前化療期間3年以上0.7, 排菌の程度ガフキー(十)または培養連続(十)1.0, ガフキー(十)かつ培養連続(十)1.6, 病巣の進展度I型でない Fa 1.2, I型 2.4, 病巣の硬さは硬化壁空洞1.8となる。

各症例の難治得点は各 Item の難治点数を加えたものになる。

しかし症例の難治得点別に二次剤の単独使用, 2剤併用, 3剤併用の菌陰性化率をみると, 難治得点が3.0以下では2剤併用, 3剤併用の間に差はなく, 3.1以上では有意差がある。また難治得点が最高の6.5では3剤併用でも菌陰性化率は30%以下である。すなわち3.0以下では2剤併用でもよいが3.1以上では3剤併用が必要

であり, 6.5では3剤併用でも菌陰性化はあまり期待できないという結果を得た。

#### V. 他種治療法との関係—外科療法との関係

外科手術の時期に対する検討—初回有空洞排菌例の空洞閉鎖は化学療法によりいつまで期待されるか

初回有空洞排菌例295例に対し, 空洞の経過を2年間観察した。このような長期の観察の場合, 空洞が開存したまま脱落した症例や, 手術を受けた症例をいかに取扱うかが問題となる。

そこでわれわれは次のように考えた。Life Table 法により脱落例, 手術例が化学療法継続例と同様な改善を示したと仮定した場合, および脱落例および手術例がその後改善しなかつたとした場合を仮定し, 実際の空洞閉鎖率はこの2つの場合の間に入るものと考え観察を行なつた。

2年間の空洞閉鎖率は約65%であり, 上記の処理方法の差は6%弱であつた。

非硬化壁中小空洞120例では, 化療6カ月間で61%が閉鎖し, そのさい残存した空洞は次の6カ月間でその73%ないし64%が閉鎖している。その後の空洞閉鎖率はきわめて低かつた。

非硬化壁大, 多房, 多発空洞例129例では化療6カ月間で29%が閉鎖し, その後6カ月間には残存空洞の32%ないし28%が閉鎖している。1年以降18カ月の間でもなお残存空洞の33%ないし22%が閉鎖しており, 18カ月以降は空洞閉鎖はみられない。

硬化壁空洞では当然のことながら空洞閉鎖率はきわめて低かつた。

すなわち非硬化壁中・小空洞の場合は化学療法によつて1年間, 非硬化壁大, 多房, 多発空洞の場合は1年半まで空洞の閉鎖が期待できる。

空洞消失を目的とする手術療法の時期の決定にはこれらの成績が参考にならうと考えられる。

大阪府立羽曳野病院 笹 岡 明 一

#### 1. 初回化学療法の強化

SM 毎日3者併用 (SM 3カ月毎日その後週2回) の培養陰性化率は, SM 間欠3者併用のそれより勝つている。SM 毎日使用の場合問題になるのはその副作用であるが, SM 毎日3者併用における SM の副作用による SM の投与中止例は162例中22例(13.6%)であり, その半数は第8脳神経の障害(難聴5例, 耳鳴2例, 眩暈4例)で, ついでアレルギー症状によるもの8例であ

つた。オージオメーター検査成績で20db以上低下を認めたものは162例中12例(7.4%)で, ほとんどは8,000c/s の高音部障害であり, その多くは25db以下の低下であつた。オージオメトリーで聴力低下を認めたために SM の投与を中止したものは, 5例(3.1%)にすぎなかつた。

#### 2. 二次薬未使用例の薬剤耐性

昭和41年1月より12月までの間に入院した菌陽性肺

結核患者のうち、入院前に化学療法を全く受けなかつたもの64例、および一次抗結核剤のみを使用した103例の入院前二次抗結核剤未使用例について、入院時のKM, CS, THの耐性を厚生省結核菌検査指針に従い、大部分は間接法で一部は直接法により検査した。その結果KM未使用例ではKM 10 mcg以上の耐性菌をわずかに1例(0.7%)みられたが、CS未使用例では40 mcg以上の耐性菌は4.2%に、TH未使用例では50 mcg以上の耐性菌は6.8%にみられた。CS, THの耐性菌については、これをただちにいわゆるPrimary resistanceといえないが、KM 100 mcg完全耐性菌が1例にみられたことは注目すべきである。本例はツ反応の推移、発病時期等については不明であるが、既往の抗結核剤の使用はなく、また他病でKMを使用したこともなく、家族歴で父が肺結核でKM 100 mcg完全耐性菌を排出し、永年同居していたことより、父のKM耐性菌となんらかの関連があるものと考えられる。

3. KM 0.5g 毎日使用による併用療法

化学療法剤は間欠使用よりも連日使用のほうがその治療効果がすぐれていることは、一般に認められている。KM 1gを長期間毎日使用することは、その副作用とくに第8脳神経に対する障害の出現頻度が高いために実施が困難である。そこでKM 1日使用量を0.5gに減量してKMの副作用を減少せしめ、かつ毎日使用してその治療効果を間欠使用よりも増強させることができるかどうかを検討した。対象は再治療肺結核52例であるが、今回の研究は治療効果よりも副作用の出現状況の検討にその重点をおいたので、対象症例の病型等にあまり条件をつけずに行なつた。KMは0.5gを毎日6カ月間筋注し、これにCS, TH等を併用した。

1) 咯痰中結核菌に対する効果はかなり良好で、KM

を既往に用いた症例が多かつたにかかわらず、5カ月後の培養陰性化率は78%であつた。2) KM 0.5g筋注の血中濃度を5%キルヒナー-寒天培地でM. Smegmatis ATCC 607株を用い直立拡散法で測定したが、2時間後平均19.2 mcg/mlを示し、この値はKMの最小発育阻止濃度1~2 mcg/mlの約10倍あり、この程度の血中濃度があればKMの治療効果が期待しうると考えられる。3) 胸部X線像にても相当の改善が認められた。4) 副作用出現状況: KM 0.5g筋注によると思われる副作用は52例中14例(26.9%)に認められ、中止例は6例(11.5%)であつた。中止の原因は耳鳴2例、難聴、眩暈、顔面のしびれ感、頭痛の各1例であつた。5) オージオメトリー所見: 20 db以上聴力の低下したものは、治療開始前オージオメトリーの所見のなかつたもの39例中4例(10.3%)に、所見のあつた13例中2例(15.2%)に、計52例中6例(11.5%)にみられたが、いずれも8,000 c/sの高音部障害であり、かつその程度は25 dbまでの軽度のものが多く、オージオメトリーで聴力低下のため治療中止をしたものは、2例にすぎなかつた。5) KM 0.5g 毎日法の聴力障害出現率11.5%は文部省学研のKM 1週6g以上使用例の33%より著しく低く、KM 1週4g内使用例の7%よりわずかに高い程度であり、KM 0.5g 毎日法は臨床上十分に用いうるものであると考える。

4. 再治療化学療法不成功例の検討

再治療例における化学療法の成功および不成功の検討をするにあつて、従来有効な組合せであるとされているKM, CS, TH 3者併用を行なつた再治療有空洞菌陽性例を対象を限定し、各種要因、条件の治療効果に及ぼす影響について検討した。すなわちKM, CS, TH 3者併用を6カ月以上行なつた243例について、本療法によ

KM・CS・TH 3者併用治療例における各要因別にみた成功および不成功の条件 (百分率の検定および $\chi^2$ の検定による。ともに有意率5%)

要 因	条 件			
	40才以下	40才以上		
年 令	~1年	~2年	~3年	~5年
発病より今回の治療までの期間	~1年	~2年	~3年	3年~
*初回化療より今回の治療までの期間	3剤未使用	2剤未使用	2剤既使用	3剤既使用
*二次薬使用の有無	耐性なし	1剤耐性	2剤耐性	3剤耐性
二次薬耐性の有無	間欠陽性	連続陽性		
*治療開始前 排菌状況	少 量	多 量		
*治療開始前 排菌量	中 等 度	高 度		
N T A 分 類	B	C	F	
学研分類	1	2	3	
空 洞 個 数	非硬化壁空洞	Kxy	Kz	
	1	2	3以上	多 房

注: 1) — 成功が期待できる条件      — 成功が期待できない条件      無印 成功か不成功かいずれとも分からない条件  
 2) \*印は成功, 不成功と偏相関のある要因を示す。有意率5%。

り喀痰中結核菌が塗抹、培養ともに陰性化した後、6カ月以上陰性持続したものを治療成功例とし、菌陽性持続または菌陰性化後6カ月以内に再陽転したものを治療不成功例として、化学療法の成功、不成功の検討を統計学的に行なつた。全例243例中、成功159例(65.4%)、不成功84例(34.6%)であつた。

#### 1) 各要因別にみた条件の百分率の検討

各要因ごとに5%の有意率をもつて成功が期待される条件と成功が期待されない条件についてみると、表のごとく成功の期待される条件は、年齢の40才以下および40才以上のいずれでも、発病より今回の治療までの期間の2年以内のもの、初回治療より今回の治療までの期間の2年以内のもの、二次薬使用の有無の3剤未使用、2剤未使用、二次薬耐性の有無の3剤に耐性のないもの、開始前の排菌状況の間欠陽性、開始前の排菌量の少量排菌、NTA分類の中等度および高度進展のいずれでも、学研分類基本型のB型、C型、病巣の拡りの1・2、空洞の型の非硬化壁空洞。kx・ky、空洞個数の1コである。一方成功が期待されない条件は、二次薬使用の有無の3剤既使用、二次薬耐性の有無の2剤以上耐性のあるものであり、その他の条件は成功か不成功のいずれともいわれないものである。

#### 2) 各要因別の各条件間における菌陰性化率の $\chi^2$ の検定

いずれの要因についても、各条件の間には有意率5%で有意差があつた。なお年齢の40才以下と40才以上、およびNTA分類の中等度と高度進展はいずれも成功が期待できるとなつては、40才以下、中等度進展と40才以上、高度進展の間にはそれぞれ有意差があつた。

#### 3) 各要因と成功、不成功との偏相関

上記の諸要因のうちどの要因が成功、不成功と最も深い関連があるかみえるために、各要因と成功、不成功との偏相関関係をみると、二次薬の使用の有無、初回治療より今回の治療までの期間、治療開始前の排菌状況および開始前の排菌量の4要因に有意率5%で相関があり、それらのうち二次薬の使用の有無が最も高い偏相関係数を示した。なお二次薬耐性の有無の要因については、不検例がかなりあつたので検討から除外した。

以上の成績より再治療有空洞菌陽性例にKM, CS, TH 3者併用を行なう場合、菌陰性化の成功、不成功には既往における二次薬の使用の有無が最も深い関連があり、ついで治療開始前の菌の状況が重要な因子となる。

### 5. 超重症の化学療法

再治療不成功例の検討の結果に基づき、学研分類F型と化学療法を行なつても喀痰中結核菌が1年以上多量持続排菌し、かつ学研分類で硬化壁空洞を有しC<sub>2</sub>~C<sub>3</sub>

型を示すものを一応超重症とし、化学療法の効果について検討した。治療方式はKM, CS, THの1~3剤投与422例、EB単独または他の抗結核剤との併用92例である。

1) KM, CS, THを主として6カ月以上行なつた422例では、菌陰性化後3カ月以上菌陰性持続したものは、3剤併用では38%の高率であり、2剤併用では15.5%、単独使用では4.3%の低率であつた。これを既往の薬剤の使用の有無別にみると、3剤併用の場合、3剤未使用例で75%、6カ月未満既使用例で66.7%の高率であつたが、6カ月以上既使用例では13.8%と著しく低率であり、2剤併用、単独使用の場合でも同様の傾向がみられた。さらに菌陰性化後6カ月以上菌陰性持続したものについてみると、3剤併用では28%で、とくに3剤未使用例では66.7%の高率であるが、2剤併用では4.3%ときわめて低率であり、単独使用では1例もなかつた。

2) EBを主として行なつた92例では、全例EB未使用であり、比較的高い菌陰性化がみられ、EB併用療法で菌陰性化後3カ月以上菌陰性持続が39%に、EB単独使用でも26%にみられた。さらに菌陰性化後6カ月以上菌陰性持続したものは、EB単独使用でもみられた。

3) 再治療肺結核F型、C型のいずれにおいても、未使用のKM, CS, THの3剤併用を行なつたときに高い菌陰性化率がみられ、一方KM, CS, TH既使用の場合には、3剤併用を行なつても菌の陰性化は著しく低率であつた。したがつて病型のみより超重症とみられるものでも、二次薬未使用の場合には、その強力な併用療法を行なうべきであり、すでに二次薬の多量を使用した超重症では、INHを主軸としてTB<sub>1</sub>, Sulfa剤等を併用して病状の進行防止に努め、未使用ないしは感受性の薬剤は急性悪化等の場合に残しておくという以外に適当な方法がないようである。

### 6. 人工気腹療法の併用

長期化学療法後、空洞が菲薄化しさらに化学療法を続行してもなお菲薄化空洞が残存した7例に人工気腹を併用し、6例にいずれも数カ月以内に空洞消失を認めた。症例は少ないが菲薄化空洞の残存する場合、化学療法に人工気腹療法を併用することは、一応試みるべき方法であると考えられる。

### 7. 今後の化学療法の問題点

結核の化学療法は初回治療には多剤併用による化学療法を強力に行ない、初回治療に失敗した再治療にも、原則的には未使用の二次抗結核剤の多剤併用を強力に行なつて重症化を防止すべきである。なお従来の二次抗結核剤の治療による失敗例には、EB, CPM等によつてかな

り高率の菌陰性が認められるが、これらの薬剤により菌陰性化したものの菌再陽性化をいかにして防ぎ、いか

にして長期に菌陰性を持続させるかが、今後検討を要する大きな問題の一つであると考えられる。

熊本大学河盛内科 副 島 林 造

## I. 初回化学療法の問題点

### 1) 不成功例の検討

現在肺結核初回治療例には通常 SM 週 2g, INH・PAS 連日の3者併用が行なわれているが、必ずしも全例菌陰性化あるいは不活動性化に成功しているとはいえない現状である。いかなる疾患の治療にさいしても、その病状をつぶさに観察して最も適切な治療を行なわねばならぬことはいうまでもないことであり、肺結核の治療においてももちろん例外ではありえないのであるが、結核化療の進歩発達に伴い、あまりに方式化され画一化されて、ときに個々の症例の病状把握が安易になり、さらには治療に対する個体差というような問題が等閑視される傾向がありはしないかと考えられた。

そこでかかる初回治療例のうち、どのような症例が治療に抗して活動性のまま残されているのか、またそのような症例に対していかなる治療が望ましいかを検討する目的で、昭和38年1月～昭和40年12月にわれわれの関係14施設に入院した初回治療729例について調査を行なった。このうち入院時空洞があるか、または排菌陽性でしかも SM 週 2g・INH・PAS の3者併用を行なった539例についてみると、入院1年後の時点で治療軽快すなわち6カ月以上にわたり排菌もなく空洞も消失したと考えられる症例は312例(57.9%)にすぎず、菌陰性ではあるが空洞残存せるもの137例(25.4%)、菌陽性29例(5.4%)であり、悪化死亡6例(1.1%)、事故退院44例(8.2%)を含めると約40%が1年後なお活動性のまま残されており、けつして満足すべきものとは考えられない成績であった。

そこで改めてX線像の読影を行ない学研基本病変、NTA分類、肋膜肥厚、肺門拳上の有無、空洞壁性状、空洞数ならびに排菌量、年令、合併症の諸項目について調査を行ない、培養陰性化ならびに空洞消失に及ぼす影響度の大小を $\chi^2$ 検定を応用して検討した。

その結果、培養陰性化に影響する因子としては、基本病変、NTA分類、肺門拳上、空洞壁性状の4因子が、危険率5%で有意差ありと判断されたが、空洞数、排菌量および年令の因子の培養陰性化に及ぼす影響度はきわめて低いものと考えられた。

他方空洞消失に影響する因子としては、NTA分類、肋膜肥厚、肺門拳上、空洞壁性状、空洞数および年令の6因子に有意差が認められた。

さらにこれら6因子の数と治療効果を検討してみると、治療軽快群では因子数2以下の例が160例中143例(89.4%)であるのに対して、空洞残存群では3因子以上を有する例が149例中97例(65%)、菌陽性群では22例中15例(68.2%)に認められており、単に上記6因子の有無だけでなく、そのからみ合いがより効果判定に影響が大であり、少なくとも3因子あるいはそれ以上を有する症例の空洞改善率は15以下にすぎないものであり、さらに初回治療強化の必要性が痛感されたのであるが、ただ単に強力な治療を行なえばよいというのではなく個々の症例の背景因子を十分考慮にいたしたきめのこまかい治療が必要であろう。と同時に治療以前の問題すなわち初回治療例においても入院時すでに高度進展例が37.5%、硬化壁空洞を有するような症例が25%にも認められるという事実も早急に改善されねばならぬ問題であろうと考えられた。

### 2) 初回治療強化の検討

SM 連日 1g および INH・PAS 60日間投与後 SM 週 2g に切り替えた22例と年令、NTA分類、基本病変、空洞および肺門拳上、肋膜肥厚の有無を十分考慮して各因子の一致する SM 週 2g 使用例を pair として12カ月間観察検討した結果、両群の培養陰性化に及ぼす効果は全く有意差は認められないが、基本病変に対する効果は中等度改善以上を示すものがやや SM 連日群に多い傾向がうかがわれた。また空洞に対する効果も透亮消失でみた場合 SM 連日群では3～6カ月の早期に縮小改善がみられる例が多く、著明改善のみについてみても、3, 6, 9, 12カ月の各時点ともわずかながら SM 連日群がすぐれた成績が得られた。このうちNTA分類中等度進展の11組に限って比較した場合も全く同様の成績が得られており、SM 週 2g 群に比し SM 連日 60日間使用でもある程度効果が期待しうるものと考えられた。

## II. 未治療耐性の調査方法について

13施設において昭和38年1月より40年12月までに入院した未治療肺結核患者の耐性調査を行なった結果、264例中41例(15.5%)が未治療耐性というかなり高い成績が得られたので、改めて再調査票を作製して直接主治医宛に送付し、耐性検査の方法、検査時期および既往の治療の有無の再確認を行ない、あわせてツ反応陽転時の予防内服の有無、非結核性疾患による SM 使用の有無ならびに感染源調査を行なったのであるが、その結果一次

調査で未治療耐性と報告された41例中24例(58.5%)が未治療耐性として取り扱うには不適当な症例であった。すなわち明らかに3カ月以上の化療歴を有するもの7例(29.2%)、非結核性呼吸器疾患としてSM使用歴のあるもの2例が発見され、確実な問診調査の重要性が再確認された。さらに一部の施設において検査時期が入院後2~3カ月後に行なわれているにもかかわらず入院時成績として記載されていたものが13例(55%)も認められた。また再検査の結果耐性なしと判断されたものが2例に認められ、結局242例中17例(7.1%)が未治療耐性と考えられた。このうち感染源の明らかなものは2例のみである。

さらに検査方法による成績のくい違いを知る目的で、41年1月以降の入院未治療肺結核患者の分離菌株について、教室においても耐性検査を行ない各施設での成績と対比した結果33例中31例に一致が認められ、2例のみに耐性の不一致が認められた。しかもこの2例はいずれも感受性の低下が認められており、かかる低感受性の場合に検査方法による差がより大きく影響するのではないかと考えられるので、今後さらに例数を増して検討したい。

### III. 再治療化学療法の問題点

#### 1) 二次剤転換の臨床的観察

初回治療1年後になお空洞残存する症例で2年後まで観察しえた105例のうち、化療のみによる空洞消失はわずか18例(17%)にすぎず、初回治療例でも1年以後の化療効果はきわめて乏しいものと考えられる。菌陽性例においては耐性検査成績が薬剤転換の一応の指標になるであろうが、菌陰性有空洞例では二次剤転換によりどれだけ効果を期待できるものであろうか。かかる問題を検討する目的で、3者併用1年後に主としてSMをKM, PASをTH,あるいはINH・PASをTH・CSに変更した症例で、しかも6カ月以上菌陰性で、空洞経過が少なくとも3カ月にわたり不変であった20例を選び、これと年令基本病変、NTA分類および空洞が比較的類似した症例を3者継続群から選んでpairを組み、6カ月間X線像の経過を観察した。

基本病変の経過ではB型の場合、3カ月で変更群では軽度改善以上50%、中等度改善25%、6カ月で全例軽度改善がみられ、中等度改善が33%に認められたのに対して、継続群では3カ月で33%、6カ月で66%に軽度改善が認められたにすぎない。他方C型の場合は両群とも基本病変の改善はほとんど認められず有意の差はみられなかつた。空洞に対する効果は非硬化壁空洞の場合、変更群では3カ月で中等度改善以上20%、軽度改善30%が認められ、6カ月ではさらに中等度改善以上25%、軽度改善が50%にみられたのに対して、継続群

では3、6カ月とも中等度改善11%、軽度改善が22%に認められたにすぎず、少なくとも化療1年前後で菌陰性ではあるが非硬化壁空洞の残存する症例に対しては、さらに一次剤を継続するよりも二次剤に変更したほうが、空洞改善が期待しうるものと考えられた。しかし硬化壁空洞に対する効果は有意差は認められなかつた。なお化療変換の時期に関しては、X線像の不変期間も考慮に入れて今後さらに症例を増して検討したい。

#### 2) 二次抗結核剤の殺菌効果

抗結核剤投与後の体内における、結核菌に対する殺菌効果を推定する目的で、培地として非動化馬血清を用い、あらかじめ血清中に薬剤の一定濃度を添加し、H<sub>37</sub>Rv株Dubos液体培地5日培養の菌を0.1mlずつ接種して37°Cで薬剤との接触を保ちながら、1、3、6日後に蒸留水を用いて10倍希釈系列を作り、それらの0.1mlずつを各薬剤を含ませぬ1%小川培地に接種して、37°C4週間培養後集落発生数を算定してその殺菌作用を観察し、さらに殺菌効果の面より薬剤併用の効果を検討した。本実験方法により、集落算定の可能な希釈系列においては血清添加薬剤の影響は十分無視できるものと考えられた。

成績はINHの場合、0.1mcg/ml以下の濃度では殺菌効果はきわめて軽度であるのに対して、0.2mcg/ml以上の濃度では対照に比し1/100以下に菌数を減少せしめており著明な殺菌効果が認められた。これに対してTH, EB, CSなどいわゆる二次抗結核剤の殺菌効果はINHに比し著しく劣るものであつた。すなわちCS10mcg/mlでは全く殺菌効果は認められず、わずかにEB5mcg/mlで対照の1/5, TH5mcg/mlで1/10に菌数の減少が認められたにすぎない。

さらにTHとCS, EBおよびINHを併用して殺菌効果を検討した成績では、TH, CSの併用では全く効果は認められず、TH, EBの併用においてTH単独よりもわずかに菌数の減少が認められ併用効果をうかがわせる成績が得られた。これに対してINHとの併用ではINH0.05mcg/ml単独では全く殺菌効果は認められなかつたのに対して、TH5mcg/mlとINH0.05mcg/mlの併用により菌数は約1/100に減少が認められ、TH5mcg/mlとINH0.1mcg/mlの併用でその効果はさらに著明であり明らかに殺菌効果の増強が認められた。またINH耐性株に対するTH, EBの効果もほぼ感性株の場合と同様であつた。

#### 3) 二次抗結核剤の中止減量の時期

SM・INH耐性で硬化壁空洞を有する症例に6カ月間二次抗結核剤を単独ないし3剤使用して3カ月以上にわたり培養陰性化に成功した症例について、菌陰転後の薬剤変更による再陽転の有無について検討した。

観察症例は47例であるが、このうち菌陰転後3~6カ

月以内に二次剤を減量あるいは一次剤に変更した13例中4例(30.8%),6~9カ月以内に変更した15例中3例(20%)に再陽転が認められたのに対して、継続群では菌陰転後6カ月以内に34例中3例(8.8%)の再陽転が認められたのみで、6~9カ月間継続した25例では1例も再陽転は認められず、やはり菌陰転後少なくとも6~9カ月以上同一投与方式による化療継続が望ましいと考えられた。

#### IV. 刺激療法法の検討

再治療肺結核の治療にさいして、とくに硬化壁空洞の改善はほとんど期待したい場合が多いのであるが、主として硬化壁空洞を有する再治療例を選び、KM・TH・CSの3剤ないしその2剤とINHの投与を行ないながら、同時に2,000倍旧ツベルクリン液(AT)を週2回、0.5mlより始めて2mlと維持量として3カ月間継続

し6カ月まで経過を観察した。AT併用例は39例のうち6例が発熱、頭痛、咯血などのため中止したが、33例は3カ月間継続可能であった。このうち30例について年齢、NTA分類および空洞の類似した症例を対照に選び、AT併用の効果を検討した。

その結果基本病変の改善率は6カ月で両群とも全く有意差は認められず、空洞に対する効果も明らかな有意差は認めがたいのであるが、6カ月後においてAT併用群のKxで著明改善1、中等度改善2および菲薄化1が認められており、さらに経過判定では透亮拡大が認められるために4と判定せざるをえないのであるが、明らかに薄壁化の傾向を示したものがKzの2、Kx、Kyの各1例に認められており、硬化壁空洞においてもある程度乾酪物質の排除が期待できる場合もあるのではないかと考えている。

## お わ り に

座長 河 盛 勇 造

このシンポジウムは、上記6施設より推せんされた7人の演者によつて担当されたが、問題点の理解を容易にするため、各演者と協議のうえ、パネルディスカッションの形式をとり、以下にかかげた順序によつて、各項目について報告ならびに討議が行なわれた。

#### I. 初回化学療法の問題点

- i. 不成功例の検討：副島・多賀
- ii. 初回化学療法の強化：中川・木野・副島・笹岡

#### II. 未治療耐性の調査方法

- i. 再調査による脱落：広瀬・副島
- ii. 二次抗結核剤の未治療耐性：笹岡

#### III. 再治療化学療法の問題点

- i. 化学療法方式の検討：木野・副島・中川・笹岡・広瀬・高世
- ii. 不成功例の検討：広瀬・笹岡・高世・副島

#### IV. 外来化学療法の問題点

外来化学療法の受療率：中川・河盛

#### V. 副作用

とくに精神障害について：中川

#### VI. 他種治療法との関係

- i. 外科療法との関係：多賀
- ii. 刺激療法との併用：副島・木野
- iii. 虚脱療法との併用：笹岡・木野

以上のごとく問題が多岐にわたり、いずれも早急に解

決しうる性質のものではないので、一定の結論を引出しえないまま、シンポジウムを終わらねばならなかつたことは、司会者として責任を感じ、かつ遺憾に思っている。

しかしこのシンポジウムを通じて、私が最も強く感じた点は、たとえ初回治療例でも化学療法が成功しないものが相当多く存在しており、再治療例ではこれがさらに高率となつて、いわゆる難治例となつている事実である。このような症例をあらかじめ選別することは、臨床上きわめて大きい意義を有するが、これは単に病巣の性状分析のみでは果たしえない。あわせて個体のもつて体質的あるいは素因的な要素も十分に検討されねばならないと思われる。

これは当然のことであつて、化療以前の結核治療に対する反応程度には、もつと大きい個体差のあつたことから明らかであるが、化療の出現以来とかく肺結核の治療法は画一的となり、個体差が無視されている現状を、もう一度考え直してみるべきだと思つたものである。

本シンポジウムに参加された各演者は、2年に近い長期にわたる努力の結果、得られた貴重な業績を発表された。ここに演者各位ならびに各研究施設の主任の方々へ、深謝の意を表す。

終りにこの機会を与えられた本会会長岡田博教授に、厚くお礼を申し上げる。



# 結核第42巻第9号

## 第42回総会目次

### <一般演題>

#### [疫学・管理]

- 疫学・管理—I ..... 座長 千葉保之
1. 大阪メリヤス健康保険組合における結核検診成績..... 細原茂也他...373
  2. 健保検診よりみた東京都の中小企業における肺結核の実態(第5報)..... 北沢幸夫他...373
  3. 郵送喀痰培養法を利用した集団検診成績(とくに薬剤耐性について)..... 千葉胤夫他...374
  4. 結核住民検診後, 精査と教育を行なった495症例..... 松田徳他...374
- 疫学・管理—II ..... 座長 宮城行雄
5. 大宮中央病院結核病棟における入院患者5カ年間の集計について..... 菊池俊六郎他...375
  6. 全国自治体病院における老人肺結核患者の入院時の実態..... 大井薫他...375
  7. 過去5年間に於ける琉球結核研究所に入院せる肺結核患者について..... 外間政典他...376
  8. 国立結核療養所における入退所患者の統計的観察..... 加倉井駿一他...376
- 疫学・管理—III ..... 座長 重松逸造
9. 肺結核発病の誘因調査..... 松山恒雄他...376
  10. 在宅活動性肺結核患者の排菌に関して..... 乗松克政他...377
  11. 病院における要入院患者の入院できない因子の分析..... 谷田悟郎...377
  12. 九州における結核死亡の分析..... 籾原巖他...378

#### [結核菌]

- 結核菌—I ..... 座長 有馬純
13. 非定型抗酸菌の燐脂質について..... 岡捨己他...379
  14. Mycobacteria の多糖体について(I)..... 東市郎他...379
  15. PPDs と D-グルクロン酸との結合物とその性状..... 武田育子他...379
  16. 結核菌ろう質画分(WaxD)のアジュバント効果..... 小山憲次郎他...380
- 結核菌—II ..... 座長 武谷健二
17. "Mycobacterium avium-group" の numerical classification ..... 束村道雄...381
  18. 患者喀痰から分離された抗酸菌の細菌学的検討(第II報)..... 堀三津夫他...381
  19. 豚から分離された M. fortuitum の性状..... 高橋宏他...382
  20. 人型結核菌におけるナイアシントテストと耐性..... 小川辰次他...383
  21. 非定型抗酸菌の SPF マウスに対する Virulence に関する研究 ..... 山崎省二他...383
- 結核菌—III ..... 座長 庄司宏
22. 結核菌の保存と生菌数..... 大里敏雄他...384
  23. 結核菌の寒天高層混積培養に関する研究..... 岡本享吉...384
  24. 直立拡散法の再現性に関する因子, とくに阻止帯長に及ぼす培地の諸条件の検討..... 小川政敏他...385

#### [ツベルクリン] ..... 座長 加藤孝之

25. スターニードルによるツベルクリン反応..... 宝来善次他...385
26. 人型および非定型抗酸菌ツベルクリン反応の変動について..... 岡田博他...386

[B C G]..... 座長 朽木五郎 作

27. 北ベトナム製 BCG の動物実験と BCG の経皮接種..... 海老名 敏明 他...387  
28. 吸入感染法による BCG 免疫度の測定についての一知見..... 豊原 希一 他...387  
29. BCG 加熱死菌の実験的結核症に及ぼす影響について (第1報)..... 児島 道弘 他...388

[免疫・アレルギー]

免疫・アレルギー-I ..... 座長 辻 周 介

30. 結核死菌感作ウサギの Middlebrook-Dubos 赤血球凝集および  
溶血反応活性の推移に関する観察..... 三 浦 馨 他...389  
31. 新生モルモットにおけるツベルクリン・アレルギー..... 吉 田 彪 他...389  
32. ロウDの遅延型反応抗原について..... 古 賀 敏 生 他...390  
33. ヒト血清分画によるツベルクリン・アレルギーの受身伝達 (第2報) ..... 辻 周 介 他...390

免疫・アレルギー-II ..... 座長 橋本達一郎

34. 6-Mercaptopurine のマウス結核症に及ぼす影響 ..... 前 田 和 夫 他...391  
35. 6-メルカプトプリンおよびイムランによる空洞形成阻止に関する  
実験的研究..... 山 村 好 弘 他...391  
36. 抗プラスミン剤の実験的結核性空洞形成阻止に及ぼす影響 (第3報) ..... 木 村 良 知 他...392

免疫・アレルギー-III ..... 座長 塩田憲三

37. ヘテロザート前処置マウスの結核菌感染に対する抵抗性について..... 額 田 焯 他...392  
38. 重篤肺結核症で蛋白抗体および磷脂質抗体が低下する機作について..... 友 田 恒 典 他...393  
39. 糖尿病における肺感染症に関する研究. とくに肺結核症を中心として..... 萩 原 忠 文 他...393

## 第42回総会一般演題(I)

## The 42nd Annual Meeting General Speech (I)

## 疫 学 ・ 管 理

## 疫 学 ・ 管 理 一

1. 大阪メリヤス健康保険組合における結核検診成績  
°細原茂也(大阪メリヤス健康保険組合) 岡田静雄(結核予防会大阪府支部)

〔研究目的〕われわれは昨年本学会において、中小企業の集合体である大阪メリヤス健保組合の結核検診成績を報告し、92.8%の高い受診率を得たことを示したが、本年はさらに高率の95.0%の受診率をみたので、その成績を中心に患者管理に言及して報告する。〔研究方法〕大阪メリヤス健保は従業員49人以下の事業所215社を含む総数267社の中小企業体から成り、その被保険者は昭和41年5月1日現在で9,971名である。われわれは5月1日より年間を通じて結核検診を実施し、41年11月末までに8,929名の受診をみた。この間検診を受けないで資格を喪失した者が576名存在するので、未受診数は466名となり、受診率は95.0%を示した。なお、新しく資格を取得する者についてはすべて検診を入社時に実施しているが、上記の数字には含まれていない。〔研究成績〕受診率を従業員の規模別にみると、小さい所ほど受診率は低く、とくに29人以下では80%台であったが、これは当然であろう。ただ昨年と異なる点は年齢別の受診率で、40年度は高年齢層の受診率が悪く70%台の所もあつたが、41年度は各年齢区分において、すべて90%以上の受診率を示し、とくに20才代では98%に達した。検診成績では要休養者17名、要就業医療者8名で、新規発病率は0.27%となり、40年度までの0.4%に比し大幅な減少を示した。これは昨年92.8%の高受診率を得たことから当然であろうが、中小企業でも管理の方法如何によつては、大企業のそれと変わらない成績を期待しうることを示している。未受検者の検討では38年以来1回も受診していない者は81名(0.9%)で、このうち事業主が20名含まれている。この群は昨年に比し減少したがなお今後検診をすすめる予定である。39年以来未受診は59名(0.6%)、40年より未受診は45名(0.5%)であつた。さらに発見患者の服薬状態をみると、最初の6カ月継続した者はその後も継続して服用する者が多いが、脱落者はこの期間が多

い。これらは再度呼び出して注意を与えるが、なかなか永続させることは困難である。なおこの服薬不十分の群からは悪化、再発が多い。〔結論〕われわれは種々の努力によつて中小企業の検診において大企業なみの95.0%の受診率をあげた。このことは条件さえ考慮して努力するならば、中小企業の検診も十分可能なことを示していると思われる。

## 2. 健保検診よりみた東京都の中小企業における肺結核の実態(第5報) 北沢幸夫・浦屋怪宇(社会保険第一検査センター)

東京都の中小企業における肺結核の要医療率、初発見要医療率を規模別、受診回数別に観察して次の成績を得た。昭和41年度の受診申込者数は101,686名で、間接受診者数は75,136名(73.9%)、要精検者数は2,622名、精検受診者数は1,873名(71.4%)、要医療者435名(I型1名、II型34名、III型400名)、要医療率(対受診申込者数、95%信頼限界の上限)は0.91%、初発見要医療者は99名、初発見要医療率(対受診申込者数、95%信頼限界の上限)は0.24%、要観察者は420名である。受診事業所数は1,645、3年連続受診群は1,026(62%)、これに属する受診者数63,061名、3年間に2回受診せる間欠受診群は226(14%)5,714名、41年のみ受診せる初回受診群393(24%)6,361名である。3区における事業所中受診事業所の比率は3.5%で、規模の小さいほどその受診率はきわめて低い(29人以下2.0%)。要医療率、年齢別にみると19才以下は0.05%、20代は0.18%、30代0.74%、40代1.63%、50代1.92%、60代3.49%で、10代はきわめて低い。受診回数別にみると連続群0.57%(359名)、間欠群0.40%(23名)、初回群0.84%(53名)で、初回群が高い(有意差)。事業所の規模を5段階に分けて要医療率をみると、29人以下は0.72%(69名)、30~49人は0.63%(55名)、50~99人は0.61%(75名)、100~299人は0.65%(161名)、300人以上は0.38%(75名)で、300人以上は300人以下よりも要医療率が低い(有意差)。規模と受診回数をみると初回群は29人以下が最も高く35.2%で、300人以上は0%であり、従業員中10代の占める比率を規模別にみると29人以下では14.3%、

300人以上では21.6%である(有意差)。したがって小規模に要医療率が高いのは初回群が多いこと、10代が少ないことによると思われる。しかし連続群で20代における要医療率を規模別にみると300人以下では0.28~0.16%で、300人以上では0.10%でやはり300人以上と以下とは要医療率に差がある(有意差)。したがって300人以上で要医療率が低いのは受診回数、年齢構成以外の因子があると考えられる。初発見要医療率、有空洞率、年齢別・受診回数別・規模別観察を行なつたが要医療率と全く同じ傾向を示した。そこで初発見要医療者の入社時より初発見までの期間を調べたところ、1年未満の占める割合を規模別にみると50人以下は30%、50人以上では15%で、規模の小さい企業に1年未満が多い傾向があり、これは入社時検診が小企業で行なわれていないためと思われる。また加療変形を規模別にみると29人以下0.59%、30~49人0.54%、50~99人0.34%、100~299人0.37%、300人以上0.37%となつて小企業に多い(有意差)。これは有病者が大企業から小企業に落ち込んでくるためであろう。〔結論〕300人を境にして小企業に要医療者、初発見要医療者が多いが、これは受診回数が少ないこと、10代の従業員が多いことに基づくが、これ以外の因子(入社時検診の有無、有病者の落込み)もあるものと思われる。

### 3. 郵送喀痰培養法を利用した集団検診成績(とくに薬剤耐性について) 全国印刷健保組合東京地区検診班: °千葉胤夫・馬場真(国療東京病)長田浩(中野組合病)秋山房雄(東大保健)

千葉は国療東京病院において永らく作業療法後退院した患者について、郵送培養を利用した遠隔調査を行なつてきたが、最近5年間の再発率は健康者からの新発生率に匹敵するまでにいたつた。そこで従来あまり顧られなかつた集団検診に応用して昭和38年以降3年間の成績を得たので報告する。〔方法〕対象は現今最も患者の偏在していると思われる、被保険者5万有余名を有する印刷の中小企業界の総合健保組合とした。それまでの6×6間接を70ミリカメラに切り替え発見率を高め、要精密検査者中、未治療新発見者のすべてはもちろん、要監察者と既治療者の大部分、ならびに全継続治療者についても同様、郵送による培養容器を配布し、十分な排痰教育のもとに検査を行なつた。ときに感冒にさいして連続培養をも試みた。培養陽性については3者薬剤耐性検査も行なつた。〔研究結果ならび結論〕① 検診率は逐年増加してはいるが、事業所数で半数未満、人員で70%あまりにしかならず、中小企業特有の加入、脱退や臨時工の浮動に左右されなかなか実態を捕えがたい。② 年間約1,000万人、3年間延べ113,561名中6,618(年平均2,206名)平均5.8%の有所見要精検人員を数えている。うちその1割の681(年平均227名)つまり全体の0.6%

の要療養要治療者を得たが、残念ながら年次的に減少はみられず、また他の大企業の発見率に比べ数倍を示している。③ 前述の方法で、このうち25%に当たる1,579名に容器を配布し72%の1,133名(全体の17.8%)に検痰を行ない、平均8.2%の菌陽性者(3年間計93名)を得た。この培養陽性者の半数に当たる41は未治療新発見者で、36は既治療再発見者であつたが、11名(11.8%)は就業治療継続中でまだ菌陰転していない者であつた。この中にはすでに5年以上も就業治療を続けているにもかかわらず菌の止まらない者も含まれている。④ 培養陽性者には面接指導ならびに説得に努め、感染源排除のため極力隔離入院をすすめたが、57名に入院を承諾させ、自宅療養を主張した者4、就業治療を主張して譲らなかつた者18(うち8名が未治療新発見者、5名は既治療再発見者で、残りの5名は継続治療中)、また治療に応じない放置のままの者4、退職その他不明が5となつた。⑤ 培養陽性者92名中58名に耐性検査を行なつたところ約半数の24(41.5%)に耐性あり(2剤以上の耐性8を含む)。ことに未治療新発見者の培養陽性41の耐性実施者24名中には6名(25%)の多きを数えた。また既治療再発見者では25中13の52%であり、継続治療中の者では8中5の62.5%の高率に耐性がみられた。

### 4. 結核住民検診後、精査と教育を行なつた495症例 畠山辰夫・°松田徳・菊池一郎(国療宮城)

結核の住民検診によつて発見される胸部X線像有所見者の中には、他の疾患との鑑別を必要とするものがみられるが、保健所で行なう検査には限度があり、したがつて適切な指導が困難となる。かかる症例に対し、精査の便宜をはかるとともに、他方、とくに教育を必要とする在宅患者についての療養指導を行なうため、当所で開設している「療養スクール」の内容と、実績を述べ、結核検診の事後処理について考察した。昭和34年10月から、41年10月まで、46回にわたり、1回約10名ずつ、少額の自己負担を徴収するのみで、10日間入所のうへ、精密検査を実施し、教育指導を行なつた。その間の対象者495名について検討すると、男280名、女215名、年齢は60才以上の高令者が約40%を占めている。最終診断で肺結核と決定したものは310名(62.6%)、非結核性胸部疾患159名(32.1%)、その他26名(5.3%)である。肺結核310名の胸部X線病型は、学会分類のⅢ型が最も多く159名(50.1%)で、学研分類基本型のCB、BC両型が大多数であつた。これらのうち、自覚症状を全く訴えないものは176名(56.8%)で、有空洞患者にも自覚症状を欠くものがある。これまで結核の治療を全く受けなかつたものは121名で、そのうち喀痰中結核菌陽性のものが20名(16.5%)あり、過去に治療をしたことのあるもの114名から27名(23.7%)の

陽性を認めた。これらの患者のうち、入院を適当と考えられるものは109名、外来治療を要すと判定されたものの148名であつた。これらが終了後指示どおり療養したか否かの調査結果では、少数を除き指示に従つて入院、あるいは外来治療を行なつている。非結核性胸部疾患159名では、気管支拡張症、慢性気管支炎、肺気腫等が多く、悪性腫瘍6名を認めた。これまでの成績から、結核住民検診の成果をあげるために、われわれの方法は、さらに推進すべきものとする。

## 疫学・管理—II

### 5. 大宮中央病院結核病棟における入院患者5カ年間の集計について °菊地俊六郎・磯田好康・斎藤春雄・田中義人・水野定俊・片平雅章（大宮中央病）立石武（群大第一内科）

〔研究目的および研究方法〕大宮中央病院結核病棟の昭和37年以降5カ年間の入院患者266名について、疾患別、年齢構成、死因および死亡までの入院期間、社会復帰の可能性、等の面より集計し、疫学的意義を検討した。〔研究結果および結論〕肺結核198名、肺外結核5名、非結核性肺疾患61名、その他2名であつた。結核性疾患の年齢構成をみると0~9才3名、10~19才7名、20~29才40名、30~39才50名、40~49才31名、50~59才34名、60~69才24名、70~79才13名、80才以上1名となつている。すなわち0~19才では少なく、20才代以後が急角度に多くなつている。20才代の発病がとくに多く、また結核が必ずしも老人のものではないことを示している。結核患者の死亡は43名で、死因別にみると進行性肺結核によるものは1例もなく、肺性心11名、咯血死3名、結核性髄膜炎2名、脳血管障害9名、悪性腫瘍3名、心臓疾患4名、その他11名であつた。すなわち結核による死亡は16名、結核以外の疾患で死亡しているもの27名となつている。このいわゆる結核死16名について入院から死亡までの期間をみると、入院当日死亡したもの1名を含めて、1カ月以内に死亡したものが11名、残り5名も10カ月以内に死亡している。これはかなりの重症になるまで、適切な治療を受けることなく相当期間放置されていたためと考える。社会復帰の可能性という面よりみると、治療のみ、および外科療法の併用により治癒しうると考えられるもの69.5%、残り30.5%は社会復帰困難と思われるものであつた。この難治性のもののうち初回治療は18名で、この中には20~39才が6名含まれている。すなわち若年ですでに重症なものも少なからずあつたわけである。非結核性肺疾患のうち肺癌14例、そのうち原発性のもの8例、肺炎14例、気管支拡張症13例、肺化膿症4例、その他15例となつている。昭和37年以降では、非結核性肺疾患は年々増加の傾向を示し、非結核

肺陰影の解明を必要とする機会が多くなりつつあるように考えられる。

〔質問〕宮城行雄（国療札幌）

① 20才代の入院者の職業別あるいは支払区分別について、② 入院後早期死亡者についての、同様な点をうかがいたい。

〔回答〕菊地俊六郎

① 住込の店員等が多いように思われる。  
② 当院は救急指定病院にて、高度の呼吸困難を訴えて救急車にて運ばれ、そのまま死亡したものである。保険基準は生活保護ないし35条に該当せるものと記憶する。

### 6. 全国自治体病院における老人肺結核患者の入院時の実態 °大井薫・永坂三夫・松本光雄・永田彰・大見弘・中村宏雄・酒井朝英（県立愛知病）

〔研究目的〕近年高齢肺結核患者に関心が寄せられているので、これらの入院時の実態を知るために下記のごとき調査を行なつた。〔研究方法〕全国自治体病院36施設に昭和35年~40年末に入院した肺結核患者を対象とし、新入院および在院者数の年齢別年次推移を検討し、さらにこれら施設に昭和35年~39年末に入院した50才以上の患者と、同時期愛知、尾張の2病院に入院した49才以下の患者を加え、39才以下（若年層1,242例）、59才以下（壮年層2,093例）、60才以上（高令層1,493例）に分ち、それぞれ初回治療群、再治療群とし、入院時の実態について比較検討した。〔研究成績〕高令層の入院の増加が目立ち（昭和35年7%→40年17.7%）在院患者比率の増加はこれを上回り、病院での高令患者の蓄積傾向がみられた。入院時所見初回群で高令層のNTA病型FA(23.7%)、学会I型(8.0%)、学研F型(5.4%)、拡り3(18.5%)は若壮年層より多く、加令的増加を示したが再治療群では初回群のごとき傾向が少ない。空洞では高令層ほど硬化壁が多く(21.2%)、再治療群では、非硬化、硬化の比率は各年齢階層に差がなく、むしろ複数空洞が加令的増加を示した(高令層54.3%)。排菌率は各階層に差はない。発見年次は高令層に必ずしも古い発見が多いとはいへなかつた。発見動機はいずれの階層も自覚症の発見が多く(60%)、検診での発見は、若年層で職場検診、高令層で住民検診が多い(21.5%)。各階層をNTA病型別に分けると、若年層での職場検診発見は病型が進むほど減少したが(MM55.6%、FA12.6%)、高令層の住民検診での発見は病型間に著しい差がなかつた。入院期間について検討を加えたが、高令層では6カ月未満の退院(20%)、3年以上入院(7.3%)が他の年齢階層より多い。高令層の6カ月未満の退院理由をみると、死亡退院(31.8%)、医学的(30.2%)、家庭的(20.7%)の順で死亡退院が6カ月未満退院で多かつたことも、入院時の実態とあわせ

高令層の重症での入院が多いことを示唆する。再治療群では前述の退院理由以外に非適応(10.2%)があることも注目せねばならない。〔結論〕高令結核患者の逐年増加傾向が著しく、かつ入院時すでに重症の要素をもつものが多い。今後早期発見のために若年層以上に検診の強化を要すると考えられる。

#### 7. 過去5年間における琉球結核研究所に入院せる肺結核患者について 外間政典(琉球結研)・中川庄 伸(国療内野)

〔研究目的〕琉球の一療養所である結核研究所の過去5年間の入所患者について、その傾向、推移を知る目的で調査を試みた。〔研究方法〕保存されているカルテ、X線フィルムにより、発見時および入所時の病型、排菌状況、耐性の有無等について調査した。排菌は塗抹、培養の区別はせず、入所時では3月までの成績をとつた。耐性の基準は内地の結核予防法のそれに従つた。また中学生以下の小児結核は除外した。〔研究結果〕①患者数は1961年118名、62年136名、63年170名、64年212名、65年162名の合計798名(男443名、女355名)である。②年令別では各年を通じ20才代が最も多く、ついで30才代であり、この両者で50%以上を占める、60才以上の高令者肺結核は全体で約10%であり、近年にやや増加の傾向を示している。一方19才以下の若年者肺結核にはあまり差はみられない。③発見より入所までの期間は3カ月以内が最も多く35.3%で、ついで6カ月以内の21.1%、1カ月以内の12.6%でこの3者で約70%に達した。一方5年以上経過例が約10%であつた。④発見時の病型、排菌状況ではⅡ型、Ⅲ型がほぼ同数で、この両者で85%以上であるが、各年別でみるとⅠ、Ⅱ型の有空洞例の占める率が次第に多くなつている。排菌陽性例は約70%であるが、不検、不明を除く検査例中の86.8%が菌陽性であつた。各年別では排菌例は近年やや減少の傾向にある。⑤入所時の病型、排菌、病型は発見時のそれと全体としてはほとんど変りないが64年、65年はⅡ型がⅢ型より多くなつている。排菌陽性例は54.2%で発見時に比しかなり低下している。各年別にみると61年が63.5%であつたが、65年は43.2%と逐年菌陽性例が減少している。⑥入所時耐性例(SM, PAS, INHのいずれか1剤以上に)は167名で全体の20.9%、菌陽性例中では38%であり、薬剤別ではPAS, INH単独、PAS, INHの2剤耐性例が多かつた。また入所前のSM使用例は65年の入所例で急激に増加している。〔結論〕過去5年間の入所肺結核患者についての調査を行ない、20才代、30才代が最も多いが、一方近年高令者も増加の傾向にあり、病型ではⅠ、Ⅱ型の有空洞例がやや増加しているが、排菌陽性例(入所時)の減少しつつあることも知りえた。有耐性例はだいたい横這いがやや下降の現象を示した。な

お約70%は発見より6カ月以内に入所しているが、5年以上経過せる例も10%にみられた。

#### 8. 国立結核療養所における入退所患者の統計的観察 加倉井駿一・松浦十四郎・辻林嘉平・長谷川慧重(厚生省医務局国立療養所課)

昭和41年8月中に国立結核療養所158施設に入退所した結核患者を対象として、性、年令、日本結核病学会病型分類、菌検査、医療の内容、医療費支払方法等の調査を行ない、呼吸器系結核を有する入所患者1,802名および呼吸器系結核を有する生存退所患者1,331名について統計的観察を行なつた。入所患者のうち、日本結核病学会病型分類ⅠおよびⅡ型の患者は62.5% 1,127名であり、菌(+ )の患者は42.3% 762名であつた。また既往に入院経験のない患者は64.8% 1,168名であり、医療費支払方法別では健保、船保、共済、日雇健保本人および結核予防法第35条による命令入所患者が73.1% 1,317名を占めていた。退所患者では、日本結核病学会病型分類ⅠおよびⅡ型で退所した患者は24.2% 321名、退所理由別で事故および転院による患者は35.8% 476名、菌(+ )で退所した患者は8.8% 117名、入所中の二次抗結核薬使用患者は42.9% 571名、退所時%肺活量の30%以下は0.9% 12名、31~45%は5.9% 78名であつた。また医療費支払方法別平均入所期間は、結核予防法第35条自己負担なしの患者が24.5カ月と長く、ついで生保23.2カ月、労災公災の21.5カ月であつた。

#### 〔質問〕 福田安平(国鉄東京保健管理所)

Ⅰ・Ⅱ型で退院される方が多いが、それについてもう少し詳しいことをお教え願えないか。

#### 〔回答〕 長谷川慧重

生存退所患者からみた入所時病型と退所時病型の比較を17表で示したが、お尋ねのⅠ型入所患者がどのように変わつていつたかの調査については、現在集計中なので、改めて次の機会に報告したいと思う。(表は略)

### 疫学・管理—III

#### 9. 肺結核発病の誘因調査 松山恒雄・天本英世(八幡製鉄所病)

〔研究目的〕近年の肺結核の発病様相はかなりの改善が認められるが、さらに強力な結核対策を推定するためには、発病誘因について十分な解明を必要とすると思われるので、これが調査を行なつた。〔研究方法〕某製鉄所において昭和36~40年の5年間勤務していた男子従業員32,357名、およびこの中からその5年間に新規に発病した740名について結核発病に関係があると思われる項目について調査して次のような結果を得た。なお以下の発病率は5年間の合計を%で示したものである。〔結果〕①感染源は11%、遺伝的素因は9%に認められ

た。② 有所見者(XAB VIII B1, 2)よりの発病率は無所見者より高い(4.3:1.4)。③ 20才代のBCG未接種群の発病率は接種群より高い(3.5:0.8)。ただし30才以上ではほぼ同率であつた。④ 遠距離通勤、睡眠不足等の疲労因子のある群に発病率が高い(4.3:1.2)。⑤ やせた者は肥えた者より発病率が高い(3.4:1.2)。⑥ 常昼勤務が三交代勤務者より発病率が高い(2.8:2.0)。⑦ さらに有所見、疲労、やせの3因子の重複した群よりの発病は、各因子の全くない群の約30倍(6.4:0.2)であつた。なお最終BCG接種後3~4年間は発病がきわめて少なく、またBCG未接種群の有所見率は接種群の2~3倍であつた。〔結論〕以上の誘因調査成績から肺結核の発病を予防するためにはBCG接種を行なつてできるだけ無所見健康に止め、発病誘因に関係あると思われる各疲労の因子をさげ、さらにやせた者はとくに注意する必要があると思われる。

〔発言〕 重松逸造(国立公衆衛生院)

質問法による要因調査は、コントロールとのcomparabilityに注意してやつてほしい。

〔質問〕 福田安平(国鉄東京保健管理所)

われわれの場合、事務職の方が新発見率が多かつたが、そのような分析をされた成績があればおうかがいしたい。

〔回答〕 松山恒雄

① 事務職にとくに発病率が高いという傾向は認められなかつた。② 事務職にとくに石灰化初期変化群が多いという傾向もなかつた。

〔質問〕 谷田悟郎(耳原病)

賃金、職種別について発病に関係があると思われるが、いかがか。

〔回答〕 松山恒雄

① 賃金との関係はとくに検討していない。② 職種との関係は4年前に検討し、特別な傾向は認められなかつた。

〔質問〕 高井鏖二(結核予防会結研)

BCG既接種者の発病率を云々する場合、この群について結核感染があつたかなかつたかを検討されたか。

〔回答〕 松山恒雄

BCG未接種者は、現在ほとんど大部分がツ反応陽性であるので、すでに結核菌感染を受けている者が大部分と考へている。

10. 在宅活動性肺結核患者の排菌に関して °乗松克政・篠田厚・杉山浩太郎(九大胸研)

〔目的〕九州地区の結核患者は福岡県を含めて、その死亡率、罹患率、有病率いずれも全国平均に比しきわめて高く、かつことに感染性患者数も多いことは周知の事実である。したがつて在宅肺結核患者の排菌状況、とくに排菌陽性者の実態を知ることは今日なお必要なことと思

われる。〔方法〕住民検診率が数年にわたつて平均75%と良好な福岡市近辺の保健所〔I地区〕管内(人口約5.8万、農村型)と検診率が毎年13%前後と低い福岡市内(人口約75万、都市型)の一部〔F地区〕について、在宅肺結核患者中登録病型が活動性感染性と思われるものを選び、41年春戸別訪問採痰し、塗抹培養、耐性検査を行ない、その結果を保健所、各主治医に連絡し排菌者の約1年後の経過を観察し、治療対策の不十分な原因を検討した。〔結果〕① I地区75例、F地区107例の検索症例中排菌陽性者は50例(27.5%)で、塗抹培養とも陽性37例、培養のみ陽性13例であり、耐性検査の施行しえたものは47例である。② 菌陽性率を地域別にみるとI地区75例中13例(18.9%)に対し、F地区107例中37例(34.6%)と高く、治療の有無別にみると、治療中のものではI地区43例中11例(25.6%)、F地区63例中17例(25.4%)と変わらないが、治療を受けていないものではI地区32例中2例(6.3%)に対し、F地区44例中20例(45.5%)と高率になる。すなわち菌陽性率は検診管理の良否に相関し、治療の有無に左右されている。③ 耐性検査成績は、一次剤、二次剤のいずれにも耐性のないもの11例(23.4%)、一次剤のみに耐性のあるもの23例(48.9%)、二次剤にも耐性のあるもの13例(27.7%)であつた。④ 排菌陽性者50例の事後措置につき検討すると、入院10例(入院後結核死2例)、在宅のまま40例(在宅結核死2例)で、現在在宅38例中治療放置10例、治療中のもの28例であるが、そのうち17例は耐性状況からみて不適正や不十分な治療をなお受けている。以上より外来治療にさいしては主治医の良識と熱意が要望される。⑤ 家族内感染例について、たまたま排菌者(父親)の家族(中学生)から父親と同じ耐性菌を喀出する1症例が新発見されている。⑥ 排菌者の入院しない理由には経済上、家庭事情、宗教、老令、主治医の見解、無自覚、無知等の影響が認められる。また入院しない38例中16例(42.1%)は以前に入院経験を有するものである。⑦ 排菌陽性者39例につき、今回の検査前過去1年6カ月間に実際検痰を受けた回数を調べると2回以下のものが23例(59%)あり、1回も受けたことのないものが10例認められている。〔結論〕感染性患者の発見と治療にはX線検査の必要性以上に耐性検査を含めた検痰の実施が広くかつ頻回に行なわれることが重要である。

11. 病院における要入院患者の入院できない因子の分析 谷田悟郎(耳原総合病内科)

〔研究目的〕結核患者は著しく減少してきたといわれる。当耳原病院にてもその傾向はあるが、最近、外来診療における排菌患者がとくに目立つ。これらの患者の入院を阻む諸因子を社会医学的に分析し、外来治療における問題点を明らかにしようとした。〔研究方法〕昭和41年5

月現在、当院外来肺結核患者管理者中要医療者 147 名の意識調査をアンケート様式に行ない、さらに保健婦が要入院患者 105 名中、細菌学的悪化者および、3 カ月間持続排菌塗抹陽性者 14 名を家庭訪問面接し、患者の社会的、経済的、家庭的、精神的諸因子を分析し、結核の病状を発病から現在にいたる経過を合わせ検討した。〔研究結果〕66% の回収率を得たアンケートによると、発病の理由として、自分が不注意という内因的、個人衛生的な捉え方が多く、ついで仕事による過労、低賃金、貧困、結核対策の不備、その他戦争、人種差別などをあげ、受診中断・放棄の経験者は、経済的な問題をその理由にあげている。さらに近隣社会より自ら遠ざけ、現在生活苦という経済的な悩みを多くもつていた。このようなハンディキャップをもつた外来患者のうち、要入院患者である細菌学的悪化者および塗抹陽性持続者について行なつたケーススタディでは、入院できない患者は、多くは自営者である世帯主や主婦で、したがって自己負担のあるボーダーライン層であつた。このような経済的問題をかかえながら、自営者は倒産から生活難を恐れ、主婦は子供の保育などのため、労働者は低賃金のため残業せざるをえず、朝鮮人は国民保険に該当せず入院できない。また入院可能な生保世帯では、精神障害のある配偶者と子供をかかえて入院できないし、重症者は療養所側の理由で入院を拒まれる。このように、疾病が貧困を生み、貧困が疾病を悪化させ、さらにこれが悪循環し、社会保障の不備と相まって、家庭より離れて入院することができない現状であることを知つた。〔結論〕当耳原病院受診中の要入院患者においては、経済的問題を基盤として、患者を取巻く社会的、家庭的、精神的の諸因子がからみ合い、極限化され、要入院患者の外来受診または受診放棄という結果となつて表われていることが推察された。結核病床の縮小・転換などは、われわれの調査結果だけでなく、大阪府の現状が結核患者の減少鈍化ないし漸増している兆からみても、真の結核への対策ではないことを強調したい。

12. 九州における結核死亡の分析 九州結核予防研究会議：城戸春分生（結核予防会福岡県支部）箕原敏（福岡県衛生部）本配尚史（熊本県衛生部）坂梨寿恵夫（結核予防会熊本県支部）中村博見（結核予防会鹿児島県支部）他

〔調査の目的〕近年の結核死亡率減少には、かなりの地域格差が存在し九州地区はとくに高率な死亡率を有している。これが原因を究明するため昭和 38 年以来調査報告してきたが今回は結核患者の死亡内容を調査した。その結果によりなにか九州に独特な原因の存在するや否やをみることを目的とした。〔調査対象および調査方法〕九州全県における昭和 38 年 7 月～39 年 6 月に死亡した結核登録者の全例および死亡診断書を点検し発見し

た未登録患者等について、調査 34 項目をパンチカード転記し分析した。原因分類は国際分類規則に従い、第 6 回感染性結核患者調査委員会の結核死亡調査（かりに全国とする）との比較を行なつた。〔調査成績〕（Ⅰ）概要：肺結核死 3,122 例、肺外結核死 249 例、非結核死 1,827 例、計 5,198 例について調査しえた。非結核死は総数の 35.1% を占め、性比（結核死）1.7:1、（非結核死）2.29:1 であり、女に非結核死の少ないのが認められた。（Ⅱ）非結核死について：死因は癌によるもの最も多く 29.7% を示し、全癌のうち肺癌が最も多く 190 例みられた。次に中枢神経系血管損傷 13.8%、非結核性肺炎患 13%、心疾患 8.8% であつた。全例中死亡時 I、II 型（学会病型）が 402 例で、病型不明分を除いて 34% あつた。（Ⅲ）結核死：① 性年齢分布：性比 1.7:1 で、50 才以上の死亡数は男 70.3%、女 52.3% であつた。② 死亡の季節変動：死亡調査月における月間平均気温（九州全県平均）と死亡数との間には ( $r = -0.65$ ) 有意の負の相関を示した。すなわち特定の季節にかたよつて死亡が多くなつてゐる。③ 死亡箇所：在宅死亡 36.9%、入院死亡 61.9%、全国のおのおのの数と比較し九州は在宅死亡の少ないことを示したが、これは福岡、宮崎にかなり高率の入院死亡がみられたためである。④ 未登録死亡：結核死の 14.1% 認められた。全国 10.5% よりかなり高率であつた。⑤ 登録から死亡までの期間：0～1 年のものが最も多く、全死亡の 26.4% を占めている。0～1 年のもののうち約 50% は 0～3 カ月であつた。期間の平均九州 3.18 年  $\pm$  0.05、全国 3.50 年  $\pm$  0.13 で、有意差を認めた ( $p = 0.05$ )。⑥ 発見から死亡までの期間：⑤ と同じ傾向であつた。0～1 年が全死亡の 23.4% を占める。期間の平均九州 4.27 年  $\pm$  0.07、全国 5.30 年  $\pm$  0.16 で有意差が認められた ( $p = 0.01$ )。⑦ 通算化学療法期間：1 年未満のものが 32% (844 例) を占めている。期間平均九州 2.68 年  $\pm$  0.05、全国 3.25 年  $\pm$  0.11 で、有意差を認めた ( $p = 0.01$ )。⑧ 発見方法：住民検診 10.4%、その他集検 4.8%、医療機関受診によるもの 67.7% であつた。この問題については今後の検討を要する。⑨ 外科療法の有無：有り男 86、女 50、計 4.0% であつた。全国 10.4% の半数以下の少例であつた。⑩ 発見時病型および死亡時病型：発見時、病型判明せるもの 2,061 例 (61.6%) について I、II 型は 1,350 例で 65.6% を占めている。全国と比較し重症型のものがやや多い。死亡時病型への推移は各型とも増悪しているが、死亡時 I、II 型の割合は全国のほうが高い。〔結語〕登録から死亡まで発見から死亡まで、通算治療期間等のおのの全国よりも短期間であり、発見時すでに 65% の有空洞例のごとく重症型が多く、さらに発見、登録のおくれが目立ち、それぞれの因子が死亡数増加に連つてゐると考えられる。



## 結 核 菌

## 結 核 菌—I

## 13. 非定型抗酸菌の磷脂質について 岡捨己・藤本昌子・佐藤博・本宮雅吉(東北大抗研)

[目的] 放線菌の磷脂質は, Cardiolipin, Phosphatidylethanolamine, Phosphatidylinositol mannoside が主な構成成分であることが知られており, BCG, *M. phlei* でも上記の磷脂質パターンが確認されている。本実験では分類学上, 病原菌と非病原性雑菌との中間に位する非定型抗酸菌, 磷脂質について検討を行なった。[方法] Sauton 培地 5 週培養の P-6 を収穫,  $\text{CHCl}_3 : \text{CH}_3\text{OH}$  (2:1) で脂質抽出, Folch 洗浄を行ない, 濃縮乾固後, さらにアセトン抽出(冷, 室温, 加熱)を繰返し, 不溶分を磷脂質画分とする。磷脂質画分は Hanahan 法に準じて Silicic acid : Hyfiosuperpel (2:1) のカラムでクロマトを行ない, MeOH を段階的に上げて溶出した。カラムクロマトは必要に応じて繰返した。カラム分画で得られた画分 I, II, III, IV は T.L.C. で均一性を検討し, さらに定性定量分析を行なった。 $\text{NH}_2$  は Ninhydrin, P は Dittmer, Lester 法により検出, N は Mikrokeljehdahl 法, P は Allen 法により測定, Ester 値は Snyder, Stephens 法により, Hydroxam 酸として測定した。[結果] 抽出の結果得られた磷脂質は乾燥重量比で菌体の約 3.2% であった。P の量比では画分 I 34.6%, 画分 II 20.8%, 画分 III 11.6%, 画分 IV 22.8% の値が得られた。画分 I は量的に最も多く, 中性, 酸性およびアルカリ性の 3 種の溶媒系で, Cardiolipin の標準物質と同一 Rf 値を示し, Ester/P 比=4, P 3.8%N:0%,  $\text{NH}_2(-)$  の結果が得られたので Cardiolipin と同定した。画分 II は 6N-HCl 水解後 Serine と Ethanolamine を検出したので, Phosphatidylethanolamine と Phosphatidylserine の混合物と考えられる。画分 III および IV は水解後 Inositol, Mannose を検出したので Phosphatidylinositololigomannoside と考えられ, Pangborn 等の抽出法も併用して検討した。[結論] 非定型抗酸菌 P-6 について磷脂質の分画を行ない, Cardiolipin を同定し, Phosphatidylethanolamine, Phosphatidylserine および Phosphatidylinositololigomannoside と思われる画分を得た。

14. *Mycobacteria* の多糖体について (I) 東市郎・山村雄一(阪大第三内科)

[研究目的] 著者らはさきにヒト型結核菌の培養濾液の多糖体について報告したが今回は菌体の多糖体の系統的

研究を試み, 結核菌および他の *mycobacteria* との菌体成分の相関関係について検討する。[研究方法] ヒト型結核菌「Aoyama B」, *M. bovis*「ウシ 10」, *M. phlei*, *M. smegmatis*, 非定型抗酸菌「P<sub>1</sub>」株の加熱死菌を脱脂後, N-NaOH で抽出した粗多糖体をアルコールで分別沈殿し 7 分画を得た。各画分を Dowex 50, DEAE cellulose, CM cellulose, Sephadex G-75, G-200 等のイオン交換クロマトグラフィー, ゲル濾過等で精製した精製多糖体の糖構成については加水分解後ガスクロマトで検討した。各糖画分の兔抗血清に対し沈降反応活性を検討した。[研究結果] ヒト型結核菌「Aoyama B」株の菌体から精製した 3 画分の多糖体は arabinomannan および mannan であった。arabinomannan は免疫兔抗血清に対し強い沈降反応活性を有し, 死菌免疫モルモットに対しアナフィラキシー活性を有する。一方 mannan は沈降反応活性を有しない。また両者とも結核患者に対するツベルクリン反応は陰性であった。Aoyama B 株から得た arabinomannan は他の *mycobacteria* で免疫した兔抗血清に対しても強い沈降反応を示す。[結論] 以上の結果からヒト型結核菌「Aoyama B」株から精製した arabinomannan はこれら *mycobacteria* 共通の多糖体であろうと考えられる。

15. PPDs と D-グルクロン酸との結合物とその性状  
武田育子・石館守三(東京生化学研) 羽鳥弘・湯沢健児(結核予防会結研)

従来, 乾酪巢の融解排除を目的として, ツベルクリン刺激療法が試みられているが, 旧ツベルクリンでは発熱, 局所反応が強い。この障害を除き, かつ投与量を増量するため, グルクロン酸処理ツベルクリンを作製した。本剤を肺結核患者に化学療法と併用した成績については目下検討中であるが, 乾酪物質の排除が対照に比し, やや多いように見られるが, その詳細は別に報告する。ツベルクリンとグルクロン酸との結合が主として蛋白質画分にあると考えられるので, PPDs とグルクロン酸との結合物を検討した。PPDs は Seibert らの方法に準じ, 1/2 飽和硫酸アンモニウム法により精製した。6-位炭素 <sup>14</sup>C 標識グルクロン酸ナトリウムを用い, PPDs と燐酸緩衝液 (pH 7.2) 中で 37°C 96 時間処理し, 透析したのち, セファデックス G 50 のカラムクロマトグラフィーで精製し, 凍結乾燥した。クロマト各分画中の PPDs 量は 280 mμ 吸光度により, 結合グルクロン酸量は 2π ガスフローカウンターを用いた放射能の測定により, 遊離グルクロン酸量はナフトレゾルシン法により,

それぞれ定量し、PPDs-N と結合グルクロン酸量との比を重量パーセントで求めた。その結果、PPDs はグルクロン酸と明らかに化学的に結合し、その結合はかなり安定であり、かつグルクロン酸は PPDs の総窒素量の約7~8% であると推定された。さらに PPDs とグルクロン酸ナトリウムとの処理条件について種々検討した。次に、この結合物に関する生物学的性質を検討した。すなわち体重 400~500g のモルモットを人型クロノ菌 0.1mg で皮下感染させた。ついで前記結合物を種々の濃度に生理的食塩液に溶解し、この一定量を取り、これと対照の PPDs 希釈液とを1群 10~15匹の感染後9週目の当該動物にそれぞれ皮下注射して、24, 48時間の経過を観察した結果、次の値を得た。① PPDs 希釈液 (0.5mg/ml) 注射群およびグルクロン酸を加えないで処理した対照 PPDs 希釈液注射群による動物の死亡率は、それぞれ 50%, 45% であった。② グルクロン酸処理 PPDs 希釈液注射群においては 8% の死亡率を示した。さらに前記実験を数回反復して比較検討した結果、感染の強さ、感染後の期間、結合物の濃度、動物の個体差により若干の変動はあるが、常にグルクロン酸処理 PPDs 結合物は、原料 PPDs および同様に処理した対照 PPDs より明らかに低い死亡率を示すことを認めた。

〔質問〕 山村雄一 (阪大内科)

① グルクロン酸の結合量から考えられる PPDs とグルクロン酸との結合物のN量の実測値と理論値は一致するか。② 結合物のツベルクリン活性の低下は単に量的なものか。質的な変化を考えるか。③ 他のグルコシド性 OH をもつ化合物、たとえばガラクトン酸の効果をしらべたか。グルクロン酸の特異性はどうか。

〔回答〕 武田育子

① NaG 処理 PPDs のN含有量が PPDs に比して減量する。化学的処理後、Sephadex G 50 分画、透析し、凍結乾燥後、N分析を行なうため、また PPDs 自体の分子量を決定していないため、そのN量の減少は、NaG 結合による理論値と完全には一致しないが、計算の結果、PPDs I, PPDs II の場合ともほぼ一致している。② NaG 結合 PPDs の「ツ」活性の減弱は量的な意味であるかもしれない。その機作の違いは不明である。③ NaG と PPDs との結合に関して、NaG と特異的に結合するか否かは、卵白アルブミンに関して D-Glucose と比較した結果 NaG と卵白アルブミンとの結合比の 1/10 しかグルコースは結合しなかつた。他のウロン酸については検討していない。

〔質問〕 有馬純 (北大結研)

死菌感作の場合にも PPD 処理によるアレルギー死がみられるか。

〔回答〕 羽鳥弘

死菌感作モルモットに対する影響については、患者治療を目標としているのですべて生菌感作を行ない、まだ死菌感染実験は行なっていない。

#### 16. 結核菌ろう質画分 (Wax D) のアジュバント効果

○小山憲次朗・山崎省二・染谷四郎(国立公衆衛生院) 東市郎・山村雄一(阪大山村内科)

〔研究目的〕 人型結核菌ろう質画分のツ感作原性を、モルモットを用いて実験し、またこのろう質画分に PPDs を加えて Water-in-oil emulsion としたときのツ・アレルギーについて実験を行なつた。さらにツ感作原性を有するろう質画分の結核菌に対する感染防御効果についてマウスを用い実験した。〔研究方法〕 4種類のろう質画分を用い、各画分単独およびこれらと PPDs との混合物をモルモットの筋肉内に注射し、免疫後4週、8週目において PPDs 5mcg, TAP 25mcg によるツ反応を行なつた。ツ反応陽性を示したろう質画分はマウスを用いて免疫を行ない、免疫4週後に Ravenel 菌による尾静脈内感染をして、その死亡状況の観察を行なつた。〔研究結果および結論〕 ① 人型結核菌ろう質画分 (Wax D) のうち、Sample II, III および IV の 3mg で免疫した群および PPD-s 0.1mg で免疫した群においては、モルモットにツ・アレルギーを起こす能力はなかつた。② Sample III および IV は、PPDs 0.1mg を加えることにより明らかなアジュバント作用を有した。③ アジュバント作用を有した Sample III および IV、さらにこれらの抗原に PPDs 0.1mg を加えて免疫した SPF マウスの Ravenel 菌感染に対する防御効果は、抗原と PPDs 混合免疫群が最も強く、PPDs 単独、抗原単独免疫群の順にその傾向が認められた。

〔追加〕 高橋義夫 (北大結研)

私も Wax D と PPDs を混合したものがマウスで免疫効果があることをみているが、ウサギでは Wax D と菌体蛋白を混合したものは、混合した菌体蛋白の多糖体含有量がある限度以下に少ないときはアレルギーのみ出現し、多糖体の含有量が多くなると免疫も同時に出現してくることをみている。また尿素抽出多糖体画分にかなり強度の免疫賦与力があることをウサギでみているが、この画分を蛋白質を含有し、同時にウサギをツベルクリンに対して感作する。ところがこの多糖体画分を蛋白分解酵素で処理すると、アレルギー賦与力は低下するが、免疫賦与力はさして影響を受けないことをやはりウサギでみている。以上の成績はツ・アレルギーは結核蛋白によつて賦与され、免疫は多糖体によつて賦与されることを示すものと解釈されるが、アレルギーが多糖体による免疫発生の条件として働く可能性は現在のところ否定できない。

〔発見〕 染谷四郎 (国立公衆衛生院)

ツ感作原性のない Wax D 画分は全く感染防御力を示

さなかつたが、単独ではツ感作原性を示さない量の 0.1 mg の PPDs および PPDs と Wax D との混合物免疫マウスが感染防御力を示したことから、ツ・アレルギーと感染防御力との間に平行関係があるように考えられるが、この点に関しては現在再実験を実施中であるので、その結果が得られるまで結論を述べるのはさしひかえたい。

〔質問〕 有馬純（北大結研）

死菌にはアジュバントを用いられたか。

〔回答〕 小山憲次朗

各 Sample に使用したものと同じ Drackeol, Alracel A (8:2) を用い Water in oil emulsion として使用した。

〔質問〕 加藤允彦（国療刀根山病）

① Wax D の Subfraction 中から免疫に関与する物質が分離されたと理解してよろしいか。② PPDs と混合して注射した場合の活性画分 (Ⅲ, Ⅳ) の化学性状をお教え下さい。

〔回答〕 小山憲次朗

① 今回分離した Sample Ⅲ, Ⅳ についてのみそのように考えている。② 現在のところ、はつきりしていない。

〔回答〕 山村雄一

① アセチル化した Wax D のクロマトによつてえられた二つの画分が PPDs とともに与えると感染防御力を示すということで、この画分は Wax D の一つの化学成分と考えてよいと思う。② サンプル I には Wax D や菌の debris の混在が考えられ、われわれは成績を重視していない。

## 結核菌 II

### 17. "Mycobacterium-avium-group" の numerical classification 東村道雄（国療中部病）

〔研究目的〕 *M. avium*, nonphotochromogens および scotochromogens の類似性については多く著者によつて論じられ、最近では Bojalil et al., Meissner, Wayne により nonphoto を *M. avium* と同定すべきであるとする報告もなされた。われわれも既報（医学と生物学 72:75, 1966; 日細 21:217, 1966）で、*M. avium*, *M. terrae*, nonphoto および scoto が numerical classification (数的分類法) で一群を形成することを観察した。ともかく、この群は「非定型」抗酸菌中でも最も分類学的地位が不明確で、抗酸菌学の焦点となつていたので、今回再び新しい検査法を加えて数的分類法を試みた。〔研究方法〕 検査項目は前にわれわれが選んだ 100 項目（結核 41:395, 1966）の中から、slow-growing mycobact. 全部に陰性結果を与える項目を除外して、残りの 42 項目を選んだ（日細 21:217, 1966）。これに、その後開発した有力な検査すなわち glutamate-N

源存在下での 10 種 C 化合物の利用 pattern（医学と生物学 72:342, 1966）を加えて 52 項目とした。この 52 性状の検査結果から各株間の similarity value (S-value) を計算して、S-value table を作った。S-value は  $\{(一致する feature 数) \div (全 feature 数)\} \times 100\%$  で表わした。以上の方法では、negative matches を除いたために各株の差が S-value table 上で著明となつた。一方、上述の 52 項目中には、glutamate-N 源存在下での 10 種 C 化合物の利用と  $\text{NH}_4\text{-N}$  源存在下での同一化合物の利用とが含まれているので、両者がはたして独立の性状とみなしてよいかという疑点も残る。被検株は計 72 株で、その内わけは、*M. terrae* 10 株、*M. avium* 14 株、nonphoto 35 株、scoto 13 株である。〔研究結果〕 S-value table 上で、4 者の間の判然とした区分は不可能であつたが、*M. terrae* と *M. avium* とが one subcluster を作るごとくにみえ、一方 nonphoto と scoto とがもう一つの one subcluster を作るごとくにみえた。この結果は *M. terrae* と *M. avium* との近縁関係、nonphoto と scoto との近縁関係を示すもので、前に 42 性状を用いて得られた結果と若干異なる。すなわち、前の結果では *M. terrae* は独立した species と思われたが、今回の結果では、*M. avium* に入る疑いもでてきた。実際に、*M. avium* とされている株の中には *M. terrae* と区別困難なものがあり、この土壤中に広く分布する *M. terrae* と *M. avium* の関係は注目すべきことと思われる。〔結論〕 土壤中に分布する *M. terrae* と *M. avium* の類似性は、*M. avium* の起原と関連して注目すべきことと思われる。一方、最近提唱されている nonphoto の *M. avium* 同定説はなお検討の余地があると思われた。

〔質問〕 上坂一郎（京大結研）

N 源、C 源の利用を検査される場合に、同一菌株、同一物質について何回検査されるか。また、成績が不一致の場合はどうするか。

〔回答〕 東村道雄

3 回の実験を行なつて、2 回出た成績をとつている。（+または-に割りきる必要があるので）

18. 患者喀痰から分離された抗酸菌の細菌学的検討（第 II 報）堀三津夫・庄司宏・山之内孝尚・沢井陽・藤井久弥・川上礼子（阪大微研結核病理）米田正彦・福井良雄（阪大微研抗酸菌生理）

〔研究目的〕 われわれは前回結核予防会大阪府支部結研で分離した「ナイアシン試験陰性」抗酸菌株の細菌学的ならびに血清学的諸性状を検討し、これら菌株のほとんどすべてが定型の人間型結核菌、雑菌性抗酸菌のいずれにも属さないものであると発表したが、今回はこれら菌株がいかなるカテゴリーの抗酸菌に属すかを明らかにする目的で、さらに 2, 3 の検討を行なつた。〔研究方法〕

① 増殖温度域試験：1%小川培地，グリセリン寒天培地を用い，Dubos 牛血清アルブミン培地 2 週間 2 代培養の培地菌液 0.1 ml を培地斜面に接種，42°C，37°C，22°C (±0.5°C) の各温度段階で培養，2 カ月にわたって観察した。被検菌株は No.1 S~No.101, の 9 菌株で No.101 は予防会大阪府支部診療所でいわゆる非定型抗酸菌症と診断された患者よりの分離菌株，No.1 S~No.11 の 8 菌株は頻回微量排菌患者よりの分離菌株，No.11 は暗着色性，他の 7 菌株は非着色性の性状を示す。

② モルモットに対する病原性試験：上記 9 菌株ならびに H<sub>37</sub>Rv, H<sub>37</sub>Ra, H<sub>37</sub>Rv-INH-R, Kirchberg, Vole, P<sub>6</sub>, P<sub>8</sub>, P<sub>48</sub> の対照 8 菌株の Dubos 牛血清アルブミン培地 2 週培養より H<sub>37</sub>Rv は 0.01 mg/0.5 ml 他の菌株は 1 mg/0.5 ml の菌液を調整，各菌液をそれぞれ 300~350 g のモルモット後肢静脈内注射，6 週後に生残モルモットも屠殺脾，肝，肺，腎の肉眼的病変所見を観察するとともに各臓器切片乳剤について単位重量中の生菌単位を 1%小川培地，4 週，37°C 培養で算定，あわせて組織学的所見を観察し，各群間の成績を比較して，これら菌株のモルモットに対する病原性を検討した。〔研究結果〕

① 対照菌株中 H<sub>37</sub>Rv, H<sub>37</sub>Ra, Vole は 22°C で全く集落形成を認めず，37°C 寒天培地，42°C 小川培地でもほとんど増殖を認めなかつた。被検菌株はすべていわゆる slow grower であり，P<sub>6</sub>, P<sub>8</sub>, P<sub>48</sub>, Kirchberg と同様に 22°C では小川培地，寒天培地とも多少の遅延はあるが集落形成が認められ，37°C では両培地とも 3~4 週で旺盛な菌増殖，42°C でも小川培地で増殖が認められた。

② 肉眼的には対照の H<sub>37</sub>Rv 感染群と異なつて，これら被検菌株感染モルモットの各臓器にほとんど結核病変は認められないが，No.11 株を除き他の 8 菌株感染モルモットでは組織学的にはすべて類上皮細胞結節を主体とする病変で，脾，肝，肺に認められ，また各臓器にかなり多数の菌が証明された。とくに No.10 S, No.10 R, 感染群では腎にも病変が認められた。すなわちこれらの被検菌株は 1 株を除き，他の菌株はモルモットに病原性を有しないと判断しえない。〔結語〕以上の実験成績と前回報告の成績とを総合すると，これらの被検菌株はいわゆる未分類抗酸菌群に属するものと推定されるが，今後さらに慎重に検討を重ねたい。

〔質問〕 豊原希一（結核予防会結研）

① Amidase 反応について試みたか。② マウスに対する病原性は？③ モルモットの接種菌量が静脈内 1mg という大量なのはなぜか。④ 非定型抗酸菌という表現に慎重であるのはなぜか。結核菌の mutant であるという疑いを最初にもつたか。

〔回答〕 山之内孝尚

① アミダーゼ反応，マウスに対する病原性試験成績は前回の総会で発表している。マウスに対しては H<sub>37</sub>Rv

と No.11 株を除き同程度の病原性を示した。② No.101 については試みていない。マウスに対しては No.11 以外の菌株は H<sub>37</sub>Rv と同程度の病原性を示した。③ 肉眼的に人型結核菌感染群と明瞭な差が認められることを予期した。病原性の弱い菌株でも 1mg の大量接種では組織学的にかなりの病変を形成して、今回の実験成績からモルモットに対する病原性試験には皮下接種の条件で体内各臓器への菌の伝達，菌数の推移，病変を検討するほうがより病原性の差をより明らかに表現するのではないかと判断している。④ お説のとおり最初は mutant でないかという疑問をもつたが，各種性状を逐次検討した結果，現在では外部よりの随伴菌と考えている。mutant であるとの根拠となるべきデータは現在何一つもつていない。

〔質問〕 小川辰次（北研）

非定型抗酸菌と称しているものの中には人型結核菌があるのではないか，ということはわれわれは発育のよい結核菌であつてもナイアシンテスト陰性の人型菌をみている。

〔豊原・小川氏への回答〕 堀三津夫

ヒトから分離されたナイアシン・テスト(-)抗酸菌がいわゆる非定型抗酸菌に属するだろうと結論するのに慎重であつたのは，ひとつにはナイアシン・テスト(+)か(-)かというひとつの形質の変化は遺伝学的にも起こりうる可能性があると考えたからであり，この場合はこれらの菌排出者の臨床経過から当然人型菌からの変異と想像したからである。であるが 2 年あまりいろいろの検査を行なつた結果，人型菌とは抗原性，培養性状，生化学的諸反応で異なつていたので現在のところこれらの菌は一応非定型抗酸菌と考えたい。

19. 豚から分離された *M. fortuitum* の性状 高橋宏・室橋豊穂（国立予研結核部）

〔研究目的〕豚からの抗酸菌分離の報告は比較的少ない。しかし鳥型菌感染を受けやすいという報告があるので，顎下リンパ腺からいかなる抗酸菌が分離されるかを調べた。さらにこの菌の同定を行なつた。〔研究方法〕豚の顎下リンパ腺の乾酪化あるいは膿瘍化した病巣を 1% NaOH で前処理し，小川培地に抗酸菌の分離培養を行なつた。顎下リンパ腺の大きを一，十，卅，卅，卅の 5 段階に区分して分離菌との関係をみた。これらの小川培地上分離培養菌について，2% NaOH 水溶液および 1,000 倍の Benzalkonium chloride 水溶液を 1 mg/ml 菌液と等量に混ぜ 37°C 30 分放置後，希釈培養してその発育阻止作用をみた。その後，*M. fortuitum* の特異的性状として知られている Arylsulfatase test, PAS 分解, Salicylate 分解, Fructose および Mannitol 利用, Citrate 利用, 硝酸塩還元, Hydroxylamine-HCl 感受性，小川培地のマラカイトグリーン吸収，集落型，

発育温度域、マウスに対する病原性について調べた。〔研究結果〕検査総数 176 例から人型結核菌が分離されたのは 5 例 (2.8%) でいずれも乾酪化した冊の大きなものであつたが、16 例 (9.0%) からは *M. fortuitum* が分離されリンパ腺の大きさは冊 (1 例)、冊 (2 例)、冊 (1 例)、+ (11 例)、- (1 例) で、数個の小さい膿瘍性の病巣から数 colony の菌分離が大部分であつた。したがつて *M. fortuitum* は豚に対して起病性が少ないと考えられる。次に *M. fortuitum* が他の抗酸雑菌に比べて分離率が高かつたことは前処理法いかに起因すると考へて、検討したところ抗酸雑菌の前処理剤による影響は著明で、*M. smegmatis*, *M. phlei*, *runyonii*, *M. fortuitum* のうち、NaOH 処理では前の 3 菌型株、Benzalkonium chloride では前の 2 菌株が著明に発育が阻止された。これに対して、*M. fortuitum* は両処理剤に影響されることが少なかつた。また、*M. fortuitum* と *runyonii* の相違点は、発育温度域、マラカイトグリーン吸収、Fructose 利用、Citrate 利用、硝酸塩還元、マウスに対する病原性の諸点にみられた。

## 20. 人型結核菌におけるナイアシンテストと耐性<sup>o</sup>小川辰次・飯塚素子 (北研)

〔研究目的〕われわれはナイアシンテスト (以下 NT と略す) 陰性の人型結核菌を少数ながらみている。それは長期の化療にかかわらずたくさんの結核菌を排出している患者にのみみられたもので、それらの菌は大部分の抗結核剤に対して耐性を示していた。それで人型結核菌において NT が陰性になることと、耐性とは関係がないだろうかと思ひ実験した。〔研究方法〕① 入院および外来の患者から分離、耐性検査の終了した人型結核菌を塗抹継代してコルク栓をして培養したものの中で発育の良かつた 682 株を選び NT を行ない、その成績を冊、冊、冊、冊、冊、冊、冊、冊、冊、冊と区別し、菌株を SM, PAS, INH に感性のもの、1 剤耐性のもの、2 剤耐性のもの、3 剤耐性のものに分けて対比してみた。② 前述の実験に使用した菌株中、NT の陽性反応の種々の程度のもの 64 株を選び、SM, PAS, INH を同時に、1.25 mcg, 2.5 mcg, ……、640 mcg/ml 等に混入した 1% 小川培地に、1 カ月ごとに何代も塗抹継代して、次第に重耐性の度を高めた菌株のうち発育のよい株を、その都度 NT を実施し、重耐性を高めることによつて、NT が弱つてこないかどうかを実験した。〔研究結果〕① 感性菌と耐性菌の間には陽性率の点では差はなかつたが、NT 冊の株は、耐性菌は感性菌に比して 10% 程度少なかつた。また感性菌においても耐性菌においても、NT (-) の株はみられなかつた。② 最初の出発点における NT の陽性反応の度が、どうであつても、NT (-) の菌株を得ることには成功しなかつた。しかし重耐性の度の増すことによつて NT の陽性反応が多少弱くなる傾向がみられた。〔結論〕

SM, PAS, INH に対して耐性の人型結核菌は、感性菌に比して、NT の陽性反応が、多少弱くなる傾向を示すが、NT (-) の株は耐性菌においても、感性菌においてもみられなかつた。また人型結核菌を人工的に、SM, PAS, INH の重耐性の度を上昇させることによつても、NT (-) の菌を作ることには成功しなかつた。

## 21. 非定型抗酸菌の SPF マウスに対する Virulence に関する研究 山崎省二・小山憲次郎・染谷四郎 (国立公衆衛生院)

〔研究目的〕名古屋大学山本正彦博士より分与された非定型抗酸菌のうち 5 株について、マウス静脈内感染により臓器内生菌の推移および剖検所見と体重の推移を観察し、非定型抗酸菌の SPF マウスに対する Virulence を検討した。〔研究方法〕供試菌株として Photochromogen, 加藤, Nonphotochromogen, 田代, 粕谷, Scotochromogen, 和田, 荒谷の 5 株と対照株として BCG を用いた。使用動物は実験動物中央研究所産の dd-NJCL, ♀ 4 週令, 体重 17.5~18.5 g の SPF マウスを用いた。接種菌の培養および接種方法は Dubos 液体培地 (DIFCO) を用い、2 代継代 7 日間培養の菌液をコールマン比色計で濁度測定し (550 m $\mu$ ), 所要の濃度に Dubos 液体培地で希釈し、その 0.2 ml を尾静脈内に接種し感染を行なつた。接種後 3 週, 6 週, 10 週目に 1 菌株につき 3 匹ずつ屠殺して、その主要臓器 (肺, 肝, 脾, 腎) の還元定量培養を行ない、同時にその臓器の肉眼的所見を行なつた。〔研究結果〕70 日間の観察中自然死は Photochromogen 加藤株接種群に 1 例をみたが他の株を接種した群には 1 例もみられなかつた。使用した非定型抗酸菌のうち Photochromogen 加藤株群の肺に感染 3 週, 6 週, 10 週後の各時期に明らかな結核様結節がみられたが、加藤株群の肺以外の臓器および他の株接種群ではすべての臓器に結核様結節はみられなかつた。各観察時期における各臓器の重量は Photochromogen 加藤株接種マウスの重量が最も重く他の株接種群は BCG 接種群と同程度の重量であつた。肺, 肝, 脾および腎臓の 1 mg 中における生菌数は、Photochromogen 加藤株群は対照の BCG 群にくらべて高い値を示し、ついで Nonphotochromogen, 田代, 粕谷株の生菌数が高く、Scotochromogen, 和田, 荒谷株は BCG と同程度の生菌数を示した。〔結論〕Photochromogen 加藤株は主要臓器の重量および生菌数のいずれからみてもマウスに対する Virulence が最も高く、さらに Nonphotochromogen の 2 株がこれに次ぎ、Scotochromogen の 2 株は BCG とほとんど同程度の Virulence であることが認められた。

〔質問〕佐藤直行 (予研結核部)

① Photochromogen 加藤株を接種したマウスの肺指数が、6 週後に低下している原因は何か。② 臓器の重さを指標とする指数法と、臓器内生菌数測定法とを用いた

場合、毒力測定にさいし両者間に関係はあるか。

〔回答〕 山崎省二

本実験に関しては臓器重量の指数と生菌数は平行しているようである。

〔発言〕 染谷四郎 (公衆衛生院)

photochromogens が臓器の重量および臓器内の生菌数においても最も高い値を示し、Virulence も強いと考えられるが、臓器内の生菌数についてみると、肺における生菌数が各菌株の間で著明な差異がみられ、肺内生菌数が最も良く Virulence の程度を示しているように考えられる。

〔質問〕 武谷健二 (九大細菌)

Conventional な動物での成績とどう異なるか。

〔回答〕 山崎省二

Conventionalな動物でも特別な病原体の感染がないかぎり SPF マウスの成績と平行すると思う。

### 結核菌—III

#### 22. 結核菌の保存と生菌数 °大里敏雄・清水久子 (結核予防会結研)

〔研究目的〕結核菌を長期に保存する方法として、凍結乾燥が行なわれているが、多数の株について実施することは容易でなく、また患者分離株をただちに凍結乾燥することも困難が伴う。そこで、実験に用いるまでの間の継代培養による菌性状の変化を出来るだけさけるためには、せいぜい1代の継代後に保存を行なうことになる。この場合、氷室内とフリーザー内のどちらの保存がより多くの生菌数を保持しうるかについて検討し、また動物実験に使用する Dubos 培養の菌を次の実験まで保存する場合にどちらの保存条件が生菌数の減少が少ないかについても検討するため、以下の実験を行なった。〔研究方法〕① 小川培地上の菌の保存：患者分離株3株—感性株、1次剤および KM 耐性、INH 5 mcg 不完全耐性株—を用い、これらの 1 mg/ml 菌液を 0.1 ml 接種、30 日培養、および白金耳による継代 15 日培養の 1% 小川培地を 4°C および -20°C に保存し、毎月各群から1本ずつの培地をとり出して生菌数を測定した。(2) Dubos 培養は未治療感性株2株の12日培養のものを分注して4°C および -20°C に保存し、4°C では1, 2週、1カ月で、-20°C は1カ月以降毎月生菌数を測定した。〔研究結果〕(1) 小川培地：3カ月までの成績は、保存期間にしたがつて生菌数は漸次減少を示したが、菌液培養 4°C 保存の減少が最も著しく、感性株で 6.3711 (log) の生菌数が 4.6021 に減少したが、他の組合せではいずれも  $10^5 \sim 10^6$  の生菌数を維持した。1次剤および KM 耐性株は感性株よりも生菌数の減少が著しく、菌液培養 4°C 保存でははじめ 6.29 が 4 (log) にまで減少したが、-20°C では 5.7118 を示した。また、INH 5 mcg 不完

全耐性株ほどの条件でも生菌数の減少が著しいがとくに菌液培養 4°C 保存では 6.8126→3.2227 に減少を示した。(2) Dubos 培養の保存は、4°C で2週までは生菌数の減少はほとんど認められなかつたが、1カ月では1株は 7.4624→6.8451, 1株は 7.3021→6.9031 とやや減少するが、-20°C 1カ月ではおのおの 6.699 および 6.243 にまで減少していた。しかし、その後6カ月までの減少の程度は著しくなかつた。〔結論〕小川培地上の菌保存には、白金耳による継代後 -20°C に保存するのが最も有利であつたが、INH 耐性菌の生菌数の低下が最も著明であつた。Dubos 培養は短期間は 4°C の保存がよいが、-20°C、6カ月保存でもかなりの生菌数を維持していた。

〔追加〕 小川政敏

10年くらい前の実験であるが、喀痰に4% NaOH を加えて(1% NaOH 濃度となる) -20°~25°C に保存したところ、6カ月後で約 1/100 くらいに生菌数が減少したが菌は発育した。なお、INH 耐性菌の割合も変わらなかつた。

〔質問〕 庄司宏 (阪大微研)

INH 5 mcg/ml 不完全耐性の藤崎株を -20°C に保存した場合、2 log の菌減少を認めているが、この耐性菌の population に変化はないか。

〔回答〕 大里敏雄

調べていない。

#### 23. 結核菌の寒天高層混釈培養に関する研究 岡本亨吉 (国療村松晴嵐荘)

〔研究目的〕結核菌をデュボス寒天に混釈して大気中で培養すると表層部に混釈せられてあつた菌だけが増殖する。酸素分圧の高い環境で培養すると、表層部の菌は増殖しないで、一定深部に混釈せられてあつた菌だけが増殖して、そこに集落の層が出現する。さらに深部に混釈せられてあつた菌は増殖しないままている。この培養を大気中に移すと、表層部の菌が増殖を始める。また、出来てあつた集落層までの部分を除去すると、残余の部分に混釈せられてあつた菌も増殖を始める。すなわち、さきに増殖を起こさなかつた菌は、栄養が整つていたにもかかわらず静止状態にあつたのであることが分かる。さらにまた、寒天培地上に抗結核剤溶液を重層して培養したときも、一定深部に混釈せられてあつた菌だけが増殖する。このような限局した発育環境を観察することによつて、結核菌の発育の端緒を追求したい。今回は、1314 TH 溶液を重層または混釈して培養したとき、他の薬剤と著しく異なる所見を得たので報告する。〔研究方法〕デュボス液体培地の2倍の組成の液で菌液を作り、等量の0.5% 寒天液を混じて混釈培養を作る。ヴィダール管を用いて、寒天柱の高さを約5 cm にした。寒天柱の上に、20 mcg/ml~1.25 mcg/ml の 1314 TH 溶液 1 ml

を重層して、37°C で培養した。他の抗結核剤溶液重層の場合と比較した。また、1314 TH 2.5 mcg/ml~0.1 mcg/ml に混積して培養し、集落層の位置と状態とを観察した。別に、培地に酸化還元指示色素を混じて、培地深部の電位の変化を観察した。供試菌株は化学療法未使用患者喀痰から分離した結核菌。〔研究結果〕① 抗結核剤溶液を重層して培養すると、薬剤濃度に応じて、寒天柱の深部に集落の層が出現する。一般に集落層の厚さは2~3 mm であるが、混積菌量により多少の相違がある。1314 TH の場合だけは、上記集落層の中に一段ときわだつたきわめて限局した集落層を生ずる。また、従来知られていた最少発育阻止濃度の約 1/10 混積したときにも同様の集落層が出現した。② 寒天培地内部の酸化還元電位は一樣でなく、ときどき変化することを観察することができた。〔結論〕結核菌のデュボス寒天混積培養は結核菌の発育の端緒を追求するうえで示唆を与えるところがある。

〔質問〕 森竜男 (阪大微研)

Dubos 液と表現しておられるものはグルコースが入ったものか、tween 80 のみか。

〔回答〕 岡本亨吉

使用した Dubos 培地は市販のものであり、その付属の結核培地用アルブミンには、ブドウ糖が7.5%の割合に含まれてあることになっている。

#### 24. 直立拡散法の再現性に関する因子、とくに阻止帯長に及ぼす培地の諸条件の検討 小川政敏 (国療東京病)

〔目的〕直立拡散法による耐性測定法の精度と再現性に関係する因子のうち培地の条件の阻止帯長に及ぼす影響を検討分析した。〔方法〕(1) 試験菌株  $H_{37}R_v$  株  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$  mg 接種3週培養後判定、(2) ガラス製 (径大, 中, 細) および plastic 製 (径 15 mm 中) 首曲り試験管を用いた1%小川培地 (それぞれ1組 5~8 本) を使用、③ 発育阻止帯長を測定し、有意差の検定を行なった。〔成績および結論〕① 培地の傾斜: 1314 TH 50 mcg/0.5 ml 拡散の場合 (1%小川培地 6.5 ml), 逆斜面 (50.4±1.7), 平面 (48.4±0.5), 斜面 (45.7±0.7)

—管底から測定, 44.4±2.4, 41.2±1.4, 36.8±0.9—液面から測定 (mm 単位) で有意差あり (p=0.01)。

(2) 試験管の太さ: 細 51.1, 中 48.2, 太 46.2 で有意差 (p=0.01) あり、また plastic 中試験管, 48.4 でガラスと差がない。③ Disc と管底に注加した蒸留水の量: CS 100 mcg Disc を投入後、注加水 0.1 ml 71.2, 0.5 ml 64.8, 1 ml 59.2 で有意差 (p=0.01) あり。④ 培地量: CS 100 mcg の場合 (4 ml 66.9, 6.5 ml 63.1, 9 ml 57.8), TH 50 mcg (51.0, 47.1, 43.4) で有意差がある。以上のごとく逆斜面→平面→斜面、径は細→中→太、培地量少→中→多、Disc 投入後の注加水量少→中→多の順に阻止帯は長→短となる。次にこれらの要因 (1) 傾斜 (2) 径 (3) 注加水量 (4) 培地量をいろいろ組み合わせると、CS の場合は A (小, 細, 0.1 ml, 5 ml), C (中, 細, 0.1 ml, 6.5 ml), D (大, 太, 1 ml, 8 ml) の順に阻止帯が長→短となり、B (平面, 中, 0.5 ml, 6.5 ml) は C より阻止帯が長い。これは注加水量や試験管の太さよりも培地の傾斜が大きい比重であることを示している。1314 TH でも液面から阻止帯を測つた場合は同様の順序を示すが、管底から測ると D のみは最も阻止帯が長くなり、各因子ごとに分析した結果と矛盾し、液面から阻止帯を測定することが理論上合理的であることが分かる。また斜面培地の場合にその傾斜の程度、培地量、試験管の径、注水量により著明に阻止帯長が変わることが明らかになった。⑤ 1%小川培地 (菌液は蒸留水)、3%小川培地 (菌液は3.5% NaOH 処理): SM, 1314 TH, KM, VM, CPM, INH, PAS では差が明らかでないが、CS (100 mcg/0.5 ml) で 68.6→62.8, EB (25 mcg/0.5 ml) 69.6→56.8 ml と3%小川培地で阻止帯が短い。⑥ 培地の保存 (新鮮, 1カ月, 2カ月) 室温冬期ゴム栓使用 SM, INH, TH, CS, EB) では差異を認めない。以上は拡散法の精度にはこれらの因子を一定にする必要があることを示している。

〔追加〕 工藤祐是 (結核予防会結研)

一般に拡散法では培地の形状などよりも菌の発育状態による測定値の変動が大きい。斜面ディスク法において昭和38年の当学会で発表した。

## ツベルクリン

#### 25. スターニードル法によるツベルクリン反応 宝来善次・横井正照・上田義夫・嶋田正広 (奈良医大第二内科)

〔研究目的〕現在、わが国で行なわれているツ反応は多数の集団を対象とした場合、皮内法であるため比較的正確さを欠く場合もみられるので、手技のうえで機械的均

一さを期待しうるスターニードル法によるツ反応を試み、あわせて従来の皮内法との比較を行なった。〔研究方法〕奈良県内の2小学校 (A, B) の児童約1,200名を対象とし、同一人の左前腕内側に同時に皮内法とスターニードル法によるツ接種を行ない、48時間後に判定し、それぞれの比較を行なった。ツ液は同一旧ツベルクリン原

液をスターニードル法のためには100倍に、皮内法のためには2,000倍に希釈して作製した。なお、スターニードル法によつた場合の判定基準は、0, 1, 2, 3, 4, 5, 十, 卅, に細分した。1は穿刺点の1つにのみ発赤、硬結がみられた場合、5は5穿刺点に発赤および硬結がみられる場合を示している。十は6穿刺点全部に発赤、硬結がみられるが、各点が孤立しているときは、卅は十の各点が連なつて輪を形成したとき、卅は卅の輪全体が発赤を来たしたときを示している。〔研究成績〕奈良県内B小学校では皮内法による陽性率は35.9%であり、スターニードル法では、5以上を陽性にとると26.9%、十以上を陽性にとれば18.5%である。一方、A小学校では、陽性率は皮内法、スターニードル5以上、スターニードル十以上の各数値はそれぞれ33.9%、56.4%、43.2%である。またA, B両小学校を合わせて、従来の皮内法で陽性を示したもののうち、スターニードル法で5以上を示したものは77.1%あり、スターニードル法で5以上を陽性とした場合、現行皮内法の陽性基準と比較的よく相応している。スターニードルの施行技術は、われわれの経験では単純であり、とくに多人数接種の場合、接種技術の差による成績の変動は従来の方法に比べて少ないように思われる。〔結論〕スターニードルによるツ反応は、現行皮内法に比べて技術の巧拙による影響が少ないと考えられる。なお、陽性の判定基準については多数例についてさらに検討すべきであると考ええる。

〔追加〕宝来善次(奈良医大第二内科)

わが国にツ反応が導入されてから、まずピルケ氏反応という経皮反応が行なわれ、その後マントー氏反応(1,000×)、メンデル氏反応(5,000×)の皮内反応が用いられるようになったが、今村教授が2,000×皮内法が比較的よいとして現行されている。皮内法は鋭敏な優秀な方法であると私は信じている。ところが本年5月からBCG接種が皮内法から経皮法に代わることになつているが、その理由は皮内の技術が難しいということにあるようである。そうであるならBCG接種の前段階であるツ皮内反応にも考慮を払う時期がきたように思われる。アメリカではスターニードルによる経皮接種が行なわれているので、その器具を取り寄せて経皮反応と従来の皮内法を比較した成績を横井が報告した。どうぞ諸先生方のところも検討していただきたい。

〔質問〕泉孝英(京大結研)

皮内法では2,000×、スターニードルでは100×O.T.を使用された根拠はなにか。

〔回答〕横井正照

現在米国で行なわれているSterneedle法はPPDsを使用しているが、その濃度を換算してOT 100×液を使用した。

〔質問〕泉孝英(京大結研)

2,000×O.T.(-)でも100×O.T.(+)は多い。このような例にも一律にBCG接種を行なうべきか。

〔回答〕宝来善次

2,000×皮内ツ反応陰性者に100×皮内ツ反応をやると陽性になるもの数が多い。現行のBCG接種は2,000×ツ反応陰性者に行なうことになつているが、それでは既感者にもBCG接種を行なう矛盾があるかという質問。私もその意見には同感である。したがつてなんらかの方法で既感者と判定できるなら2,000×ツ反応陰性であつてもBCG接種は考慮してよいと私は思う。私の本日申し上げたいのは現行の2,000×皮内ツ反応でよろしいかということである。皮内接種技術に熟練しているなら私はよろしいと思うが、一般に広い範囲に行なわれているので技術の十分でない人もある。したがつてアメリカで広く用いられている経皮ツ反応を一考してはいかかかという提言である。

26. 人型および非定型抗酸菌ツ反応の変動について  
岡田博・青木国雄・大谷元彦・大野晶子・児玉欣也  
(名大予防医学)

〔目的・方法〕同一対象に人型菌精製ツπ(以下人π)および非定型菌精製ツπ(以下非定型π)の2種を同時に注射、さらに一定の間隔をおき再度皮膚反応を実施し同種抗原による反応の大きさの変動を観察し、さらに2つの抗原による反応の変動状況の比較から非定型抗酸菌感染認知の参考資料としようとした。初回と再テストの間隔は2~4週と4~6カ月の2群で前者は高校自衛隊1,020名、後者は650名である。注射部位は初回部位を選び人πおよび非定型πを5TU相当、0.1mlを皮内注射した。〔結果〕初回と再テストの反応の大きさは間隔の長短に関係なく同種抗原同士では強い相関を示すが菌群別では人型は再テストでやや大きく非定型は同じかやや小さくなる傾向がある。すなわち人πでは初回10mm以下の者に反応が大きくなる者が高率に見られ、10mm以上はほとんど不変で一部小さくなる。一方、非定型πでは10mm以下はほとんど不変、15mm以上では小さくなる傾向がある。初回と再テストの相関を回帰直線でみると非定型πは人πとほとんど平行しており、交叉反応も集団としてみれば比較的安定していることが分かつたが、非定型抗酸菌感染の判定規準別にみると、初回と再で60~70%は一致するが残りは再テストで判定が変わることになる。この再テストによる変動範囲を知るため、人πの発赤径の差を横軸に、非定型πのそれを縦軸にとり発赤径の差を2次元に展開してみると大部分は±10mm以内の変動であつた。これらの分布から95%確率楕円を描くとほとんどがその範囲内に入る。楕円の長軸はP<sub>16</sub>πが21mm、蒲生πが18mm、短軸はそれぞれ14mm、14.5mmで菌群別で若干差があつた。したがつてこの楕円内の変動は異常な者とは考えにくい



この範囲外の者はアレルギー状態が変わつたと考える。すなわち短軸方向へ著しく大となつた者は非定型 $\pi$ への反応が強くなつたものであり、一方長軸方向への著しい変動は人 $\pi$ のそれを示すことになる。楕円の短軸の上方への著しい変動は、 $P_{16}\pi$ で2%、蒲生 $\pi$ で5%、一方、弱くなつたものはそれぞれ2%、1%あつた。長軸方向すなわち人 $\pi$ の反応の著しく強くなつたものは各1%、逆に弱くなつたものは $P_{16}\pi$ と人 $\pi$ の発赤径の変動の分布の場合のみ1%あつた。以上のごとく2つの皮膚反応を比較する場合、再テストの成績を参考にすれば交叉反応の限界や人型あるいは非定型抗原に対する著しい反応の変化を知ることができ、臨床疫学的に意義があることと思われる。

〔質問〕 高世幸弘（東北大抗研）

われわれは頻回にツ反応を行なうと、ツ反応は不明瞭にかつ小さくすると教えられて、ツ反応施行の間隔はなるべく長く、かつ再注射部位を用いないようにしている。

④ 再テストのほうが初回テストより大きくなるのは、いままでの成績と異なるように思うがいかが。② BCG接種後一番問題となる弱陽性または疑陽性の再テストで強くなり陽性になりかつ初回テストの疑陽性も本来ツ・アレルギーが陽性にあつたと考えられるとすれば、BCG接種後1カ月で疑陽性、3カ月後陽性に出た場合、1カ月からツ陽転と考えることになろうか。

〔回答〕 大野晶子

① 再テストはすべて初回部位と考えられる所に行なつているので、繰返し部位の結果とは異なると思う。また再テストで反応が大きく出る報告については、いままで変動あるいは季節的な変動という用語で表現されている。要するに小さい反応が大きく、大きい反応は不変か、逆に若干小さく出現する。② この問題については検討していないが、1カ月目の反応後もう一度他部位（初回と考えられる局所にツ反応を行なえばある程度分かるのではないかと思う。

## B C G

### 27. 北ベトナム製 BCG の動物実験と BCG の経皮接種 海老名敏明（厚生会 BCG 研）高世幸弘・萱場圭一・猪岡伸一・飯島久子（東北大抗研）

〔研究目的〕 北ベトナムで43°C 1月で死菌化した BCG ワクチンがきわめて有効であると報告されているので、動物実験を行なつた。また本年から法定の方法になる BCG 経皮接種法の研究を行なつた。〔研究方法〕 入手した北ベトナム死菌 BCG ワクチンは1ml 中0.5mg の BCG を含む皮内用で、ほとんど無色透明の液体である。当所製乾燥 BCG ワクチン（Lot 836: 13,040,000 V. U./mg）と120° 20分加熱 BCG とを0.5mg を1ml として各群4頭ずつの海猿大腿皮下に注射し、6週後対照群とともに乾燥人型菌  $H_{97}R_v$  0.1mg を反対側大腿皮下に注射し、さらに6週後屠殺剖検して臓器の肉眼的病変をみ、結核菌の培養を行なつた。2週ごとに10倍ツベルクリンで皮内反応を試みた。人体経皮接種法は9針管針2押しのほか、4mm 間隔で4行5列に針を植えた平板（針の突出は1mm および1.5mm）1押しを行なつた。80mg/ml のワクチンを1/4針で2~3滴ずつ用いた。2,000倍ツで皮内反応をみ、接種局所反応を調べた。〔研究結果〕 BCG 接種後ツベルクリン反応が陽性になつたのは乾燥 BCG 群のみで、死菌 BCG、北ベトナム BCG 群は陽転しなかつた。人型菌感染後の臓器の肉眼的変化、臓器の定量培養成績からみても免疫の明らかであつたのは乾燥 BCG 群で、北ベトナム BCG は死菌 BCG より劣つた。経皮接種法では小学校児童、幼児、

乳児において3~4カ月、8カ月後のツ反応陽性率は初接種46%と低いものもあつたがおおむね70~95%で、皮内接種法に匹敵したが、1mm 突出平板では局所反応からみても不十分で、1.5mm 突出平板が適当と思われた。〔結論〕 北ベトナム死菌 BCG は効果が少ない。経皮接種法は正確に行なうと皮内接種と同じ効果がある。2押しには注意が必要で、1押しですむ平板法が有利である。

### 28. 吸入感染法による BCG 免疫度の測定についての一知見 °豊原希一（結核予防会結研）下出久雄（国療東京病）

〔研究目的〕 動物実験によつて結核免疫の形成を知るためには BCG 等による免疫後、有毒菌を感染し一定期間後の肉眼所見、病理組織学的所見、臓器培養等により判定するが、感染方法としてはモルモットでは通常皮下時として筋肉内、静脈内感染、マウスでは静脈内感染が多く用いられる。しかし、これらの方法では感染菌の局所滞留、非特異反応等により免疫の強弱（これをかりに免疫度とよぶ）を正確に測定しうるか否か、なお、検討の余地があると思われる。そこで今回は自然感染に最も近い感染方法である吸入感染法を用いモルモットの場合は皮下感染法、マウスの場合は静脈内感染法と対比して BCG 接種量と有毒菌感染後の諸変化の関連性について観察した。〔研究方法〕 ① モルモット実験群を8群に分ち凍結乾燥 BCG を2.6群に1mg、3.7群に0.1mg、4.8群に0.01mg 腹腔皮下に接種した。1.5群は無処

置対照群とする。感染菌として有毒菌、黒野株の Dubos 培地培養 10 日菌を用いた。比濁により 0.4 mg/ml の菌液を調製し、これを2倍に希釈し 0.2 mg/ml とし吸入感染用に用いた。また 0.4 mg/ml の菌液の 0.5 ml を皮下感染用として腹壁皮下に接種した。吸入時間 30 分。吸入による肺内定着菌数は1匹につき平均 240 コであつた。1, 2, 3, 4 群は吸入感染, 5, 6, 7, 8 群は皮下感染群である。② マウス：実験群を6群に分ち1, 2, 3 群を吸入感染群, 4, 5, 6 群を静脈内感染群とする。2, 5 群には BCG 0.1 mg, 3, 6 群には 0.01 mg を静脈内に接種し4週後に黒野株 Dubos 培養 10 日菌を吸入, あるいは静脈内感染を行なつた。〔研究結果〕(1) モルモット：BCG 接種6週後に黒野株で攻撃し4週後に剖検した。吸入感染では肺の病変が最も著明で, 1, 4, 3, 2 群の順に病変が减弱した。1, 2, 3, 4 群の順に脾重平均値は 3.4 g, 1.1 g, 1.0 g, 1.3 g, 肺重平均値は 15.1 g, 11.1 g, 11.1 g, 11.6 g,  $\sqrt{\text{脾指数}}$  は 7.33, 3.85, 3.76, 4.33 で $\sqrt{\text{脾指数}}$ の3, 4群間に有意差を認めた。5, 6, 7, 8 群(皮下感染群)では脾重平均値 3.7 g, 0.9 g, 1.4 g, 0.9 g,  $\sqrt{\text{脾指数}}$  7.8, 3.4, 4.2, 3.5 で対照群との間には BCG 接種群は有意差を認めたが BCG 接種群間には有意差を認めなかつた。臓器内生菌数においても BCG 接種群は菌増殖を強く阻止したが, BCG 接種群間では吸入群の脾において2, 3 群に有意差を認めたほかは著差はなかつた。② マウス：1, 2, 3 群の順に肉眼所見は 4.1, 2.5, 肺指数は 65.6, 44.4, 51.0, 4, 5, 6 群の順に肉眼所見は 3.3, 0.6, 1.8, 肺指数は 62.9, 51.2, 59.5 で、いずれも免疫効果を認めたが感染方法による差はあきらかでなかつた。〔まとめ〕BCG 免疫度の測定をするため、吸入感染法とモルモットの場合、皮下感染マウスの場合、静脈内感染法を比較した。吸入感染法ではモルモットの場合、脾における所見で免疫度を知ることができ、有用な感染方法の一つと考えられる。

〔質問〕朽木五郎作(日本 BCG 研)

① 有毒菌吸引感染の場合の動物個体間の吸引量のバラツキはどの程度か。② 有毒菌を定量的に吸引感染させたい場合、すなわち1倍, 2倍, 3倍の有毒菌を感染させたい場合はどうしたらよいか。

〔回答〕豊原希一

① 吸入感染時の吸入菌数：皮下感染, 静脈感染のごとく、各個の動物に一定量を感染することは困難であるが、数匹の動物で平均すれば定量化できる。② Challenge 量：今回の実験は同一量であるが、重要な問題であるので今後検討する。

29. BCG 加熱死菌の実験的結核症に及ぼす影響について(第1報) 児島道弘・篠塚徹(化学療法研)

〔研究目的〕演者らはいわゆる静止状態にある肺結核病

巣で、なお医療を必要とするが、現状では抗結核剤の十分な効果を期待できないような場合に、病巣またはその周辺を特異的に刺激したならば、これに対する病巣または生体反応が、抗結核剤の抗菌作用とあいまつて、病巣の治癒機転を促進するのではなからうかという考えをもっている。この特異的刺激剤として BCG 加熱死菌が適するか否かを検討する目的で、今回は実験的結核症に対する BCG 加熱死菌の影響を観察した。〔研究方法〕実験方法は人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株を接種したモルモットに、BCG 加熱死菌を1週3回注射した。注射開始時期は結核菌接種と同時に、3週間後および5週間後に分け、それぞれ5週間注射し、結核感染後おおむね10週間で菜殺し解剖した。剖検時に臓器における結核結節形成の程度を観察し、ついで臓器の一部を結核菌の定量培養ならびに病理組織学的検査に供した。なお参考実験として BCG 加熱死菌を3週間注射し、ついで結核菌を感染させ10週間放置し、解剖した動物群もある。〔研究結果〕今回使用した H<sub>37</sub>Rv 株の毒力はあまり強毒でないので、実験群の結核病変が増悪している場合には対照群の病変との差異は明らかであつたが、実験群の病変が軽度の場合には対照群との差が著しいとはいへなかつた。しかし臓器の病変の肉眼的所見、病理組織学的所見ならびに臓器内の結核菌の定量培養成績を総合すると、BCG 加熱死菌注射開始が結核菌接種と同時に動物群は対照群と大差なく、BCG 死菌注射開始が結核感染3週間後よりの群は対照群よりはるかに軽度であつたが、結核感染5週間後より BCG 死菌注射開始群と、BCG 死菌で前処置した群は対照群より明らかに増悪していた。〔結論〕以上の実験成績は結核感染モルモットに BCG 加熱死菌を頻回注射した場合、その注射開始時期によつて結核病変の程度がかなり異なることを示している。すなわち結核菌接種5週間後より BCG 死菌を注射した場合には結核病変は著しく悪化するが、3週間後より注射した場合には結核病変は軽度で、病巣形成阻止効果があるのではないかと思われる。しかしながらこれらの現象の機転は目下のところ不明で、研究続行により解明したいと考えている。

〔追加・質問〕有島純(北大結研)

われわれの実験では BCG 生菌接種の場合、毒力菌感染と同時にあるいは感染後でも免疫効果のみられること、これに反し死菌の場合には感染を悪化せしめる。ただし毒力感染前の接種ならば免疫効果を認めうることを追加する。演者の実験で BCG 死菌が感染前接種で免疫効果がみられず、逆に病変悪化したこと、また感染後3週死菌群のみ病変が軽減した事実は理解に苦しむ。この点ご説明願いたい。

〔回答〕篠塚徹

演者らは結核感染動物に対する注射時期開始別に BCG

死菌の影響を観察することに実験の重点があり、BCG死菌の前処置実験にはたいした関心をもつていなかった。したがって実験方法は十分な配慮をせずに行なつた。その結果は既述のような成績であつたが、この実験結果を

もつてただちに結核予防に対するBCGの価値判断をしようという考えはもつていない。ただ供試菌株の検討はしなくてはならぬと思つている。

## 免疫・アレルギー

### 免疫・アレルギー—I

#### 30. 結核死菌感作ウサギの Middlebrook-Dubos 赤血球凝集および溶血反応活性の推移に関する観察 °三浦馨・綿貫まつ子・橋本達一郎(国立予研結核部)

〔研究目的〕 さきに結核死菌感作モルモットの血清を用い、Middlebrook-Dubos 反応を示す凝集および溶血活性がクロマトグラフィーによる免疫血清の各分画にいかにか分離し、分布するかを観察した結果、両活性が明らかに分別されることを認め第41回の本総会において報告した。今回はモルモットの代りに抗体産生の旺盛なウサギを用いた場合、これらの両活性がそれぞれどのような経過をとり、モルモットとは異なつた様相を呈するかをみるため実験を行なつた。〔方法〕 ウサギの感作は結核死菌-油性アジュバントを両後肢筋肉内に分割注射し、感作後5日、7日、10日、14日、42日目に採血、分離した血清を非動化した後前回のモルモットの実験で設定された条件と同じテクニックを用いて処理した。すなわち、Sephadex G-200 ゲルカラムクロマトグラフィーによつて分画した各ピークをブールした濃縮物につき旧(ツ)を抗原として Middlebrook-Dubos の赤血球凝集反応および補体を加えて溶血反応を調べた。〔研究結果〕 Sephadex クロマトにより3つのピークが得られ、感作後5日目では第1ピーク(19S分画)に凝集活性のみが検出され、7日目になつて、第1ピークに溶血活性も検出できるようになつた。10日目には第1ピークの両抗体価の上昇とはじめて第2ピーク(7S分画)に凝集活性の単独出現がみられ、凝集活性と溶血活性の明らかな分離が認められた。14日目になると第2ピークにも溶血活性が検出された。なお、この時期では凝集活性の主体は第1ピークから第2ピークに移行しつつあるが、溶血活性ではそれがみられなかつた。次いで42日目になると第1ピークの凝集活性はさらに著しく低下したが、溶血活性はやや減少したにすぎず、まだかなりの抗体活性が認められた。しかし、第1ピークと第2ピークにおける両活性を比較した場合、その活性はいずれも第2ピークのほうが著しく高くなつていのがみられた。またこれらの各ピークに対して2-ME処理を行なうと各時期における第1ピークのみが著明な活性の消失を示した。

〔結論〕 ウサギを流動パラフィンを添加した結核死菌で感作した場合、Middlebrook-Dubos 反応の赤血球凝集および溶血活性はモルモットの実験で観察されたごとく、初期19S、後期7S型の反応経過をとることが認められた。ただモルモットの凝集活性が19S級抗体を中心とし、溶血活性が7S級抗体を主として経過するのに対して、ウサギではこの両活性の経過が逆の様相を示すことが観察された。

〔質問〕 辻周介(京大結研)

19S、抗体が7Sに移行したといわれたがこれはメカニズムからするとどういふことなのか。

〔回答〕 三浦馨

19S抗体が7S抗体に変化するといふのではなくて、現象として19S抗体が先に検出されるということにすぎない。他の多くの免疫抗体反応と同様に1抗原に対し19S、7S2種の抗体が産生されると考えるが、産生の機序については不明である。

〔追加回答〕 橋本達一郎

この成績からは19S抗体が7S抗体よりも先に産生されたとはいえない。現在の検出手段では同一抗原に対し2種の抗体が産生されるが、そのうち19Sのほうが先に検出されるということである。

#### 31. 新生モルモットにおけるツベルクリン・アレルギー °吉田彪・橋本達一郎(国立予研結核部)

〔研究目的〕 胎児期または生下時に動物を感作して遅延型アレルギーを惹起した報告は少ないが、免疫学的寛容ともからんで重要な問題である。そこで、十分の抗体様因子(感作細胞)と抗原とがあるとき、新生モルモットが遅延型皮内反応を呈しうるか否かを知る目的で受身伝達実験を行なつた。次に、モルモットを生下時に、ツ・アレルギーに感作することが可能かどうか、可能とすれば感作成立までの時間は成熟モルモットの場合と同じか否かを能動感作実験で調べようとした。〔方法〕 ① 新生モルモットへのツ・アレルギー移入実験では、結核死菌の流動パラフィン浮遊液で感作した成熟モルモットをDonorとしてこれを0.5mg BCG生菌でchallenge後7~10日目の脾細胞 $1.0\sim 1.5\times 10^8$ 個を生後24時間以内のモルモットに静注した。対照として静注しない群を作つた。いずれも40mcg PPDsを側腹皮内注射し

た。② 能動感作には、生後24時間以内のモルモットの大腿筋内および足蹠内に、10 mg BCG 死菌流動パラフィン浮遊液を注射した。5日ないし7日目に PPDs 40 mcg で皮内反応を調べた。このとき、一部採血して赤血球凝集抗体価および溶血抗体価を調べた。なお、受動、能動、両感作とも皮内反応部位を組織学的に調べた。〔結果〕新生モルモットへのツ・アレルギーの受身伝達は30匹中2匹を除く28匹において成功した。伝達されたツ・アレルギーは成熟モルモットのそれに比較すると弱く、新生モルモットでも生下時体重の小さいものほど弱い反応を呈する傾向があつた。肉眼的反応は比較的弱くとも、組織学的所見では対照に比して明らかに強い細胞浸潤を示していた。能動的結核感作実験では、5日ないし7日目にツ・アレルギーの成立が40 mcg PPDs で確認され、成熟モルモットのそれに遅れることはなかつた。また赤血球凝集抗体も7日目には認められ、これは0.1モル2・ME、48時間処理で破壊されるようなものであつた。〔結論〕新生モルモットへのツ・アレルギーの受身伝達に成功した。また、生下時にモルモットを結核感作すると少なくとも1週後には遅延型皮内反応として検出しえた。以上のことから、十分の抗体と抗原さえ存在すれば、新生モルモットの皮膚は遅延型皮内反応を呈しうること、ならびに、モルモットは生下時すでに遅延型反応抗体を産生する能力をもっていることが分かつた。

〔追加〕橋本達一郎

生後10時間～2日の新生児にBCG経皮接種を行ない80%が3カ月後に陽転が確認され新生児も生後早期にツ・アレルギーに感作されうることを確認した。

〔発見〕辻周介(京大結研)

ツ・アレルギーの受身伝達実験において、最も困る点はRecipientがはたして真に未感染であるのかどうかという疑問が常にあることである。この点本実験は、たしかに未感染である動物を用いて受身伝達に成功したという意味でたいへん有意義な実験であると考えられる。

### 32. ロウDの遅延型反応抗原について °古賀敏生・石橋凡雄・田中渥・杉山浩太郎(九大胸研)

ロウDの遅延型反応抗原が何であるかを知る目的で検討を行なつた。まずロウD中に微量のツ活性蛋白ないしはペプチドの混在を仮定して、種々の操作でこれを除去しようとしたが、いずれの試みも不首尾に終わった。そこでけん化処理によりロウDからミコール酸を除いた「ロウD水溶部」について遅延型反応抗原の分画を試みた。ロウD水溶部の透析実験から構成アミノ酸は非透析性の内液画分に、またその他の諸種のアミノ酸は主に透析外液に検出されること、さらにアセチルロウDはカラムクロマトにより多糖体のみからなるAD1-4画分および構成ペプチドのみを含むAD5,6画分と構成ペプチドのほか諸種のアミノ酸を豊富に含むヘキサソ不溶画分に分

かれることをすでに報告している。ロウD水溶部の非透析性内液画分は透析性外液画分の皮膚反応を上回り、AD画分のうちヘキサソ不溶画分の水溶部がAD<sub>5</sub>およびAD<sub>6</sub>画分の水溶部の皮膚反応活性をはるかに上回ることで、またAD<sub>5</sub>、AD<sub>6</sub>画分の水溶部の皮膚反応活性にはほとんど差が認められないことが分かつた。さらにロウD水溶部ならびにその透析内液のプロテアーゼ処理によつても、皮膚反応活性には影響がなかつたが、水溶部多糖体がプロテアーゼ活性を部分的に阻害する成績が得られ、プロテアーゼ処理には限界があることが示唆された。次にロウD水溶部多糖体部分の「M<sub>2</sub>酵素」による処理を阪大歯学部細菌学教室に依頼したが、M<sub>2</sub>酵素処理により遊離還元基は明らかに増加し、沈降反応原性はほとんど失われたのに反し、皮膚反応原性には影響がみられなかつた。さらにロウD水溶部をゲル濾過法および限外濾過法により分画した。セファデックスG-50による4画分のうち最初のfr Iで活性は最も強く、fr IをセファデックスG-75にかけたIA~Dの各画分のうちfr IAに活性は最も顕著であり、この画分は糖量で2~7%の回収であるが30%の蛋白を含むことが分かつた。またfr IBは超速心分析で沈降定数1.5Sであることとfr IAのコロジオン膜を用いた限外濾過法で非濾過性の内液画分で皮膚反応活性が著しいことから、沈降定数1.5S以上で分子量1,500以上のかかなり高分子の蛋白がロウDの遅延型抗原として最も関与が大きいと推論した。〔結論〕ロウDの遅延型抗原として多糖体部分ならびに構成ペプチド部分は関与しないと考えられ、微量ながら含まれるツ蛋白様物質の関与が大きいことを明らかにした。

〔質問〕吉田彪(国立予研)

① Wax D 単独感作動物で、各分画の反応や、Wax D による反応をみたことがあるか。② 各分画だけで遅延型感作が可能か。

〔回答〕古賀敏生

Aoyama B 菌体感作モルモットを用いて皮膚反応を行なつた。化学処理ロウDの場合は処理ロウD感作モルモットで蛋白 $\pi$ による皮膚反応で未処理の場合と対比を行なつた。

〔追加〕高橋義夫(北大結研)

ロウDのツ活性はロウDにコンタミとして含有されている蛋白質によるとの結論であるが、私が前に何度も申しあげたように、Macheboef および Fethki の方法で低温抽出をすればロウDを蛋白質のコンタミから防ぐことができる。われわれは低温抽出によるロウDを検べているが、これにはツ活性も、それ自体ツ反応賦与力も認められていない。

33. ヒト血清分画によるツベルクリン・アレルギーの受身伝達(第2報) 辻周介・大島駿作・藤田豊・泉

孝英 (京大結研第二内科)

ヒト血清を Sephadex G-200 を用いて、主として 19S を含む FS<sub>1</sub>, 7S を含む FS<sub>2</sub>, Albumin を含む FS<sub>3</sub> および Albumin より低分子の FS<sub>4</sub> の 4 つに分画してツ・アレルギーの伝達材料とした。Recipient は BCG 未接種で、PPD-s 0.005 mg に無反応のヒトを選び、FS<sub>1</sub>, FS<sub>4</sub> の各血清 0.5 ml 相当量を皮内に分注投与した。投与後 PPD-s でテストすると Recipient は投与直後より 3 日目にかけて PPD に対するツ感受性を獲得し、この Recipient におけるツ・アレルギーは 3 カ月以上継続し年余にわたって存在する例も観察された。以上の実験結果から、ヒトにおいてもツ・アレルギーの Transfer Factor には 19S を含む高分子分画に存在する T. F. と Albumin より低分子の T. F. の 2 種類以上存在することは明らかである。

〔質問〕 橋本達一郎 (国立予研)

① Baram の Ig G を含む分画に伝達作用があるという所見との差異はいかが。血清因子は終局的には細胞からの因子 (たとえば Baram 5 の分離因子) と一致すると考えられるか。② 伝達された反応の持続から能動感作が考えられる以上、受身伝達という言葉は用いないほうがよい。

〔回答〕 泉孝英

① Baram の Data との差異については、FS<sub>2</sub>, FS<sub>3</sub> の伝達実験を行なっていないので、即答できないが、おそらくは一致するのではないと思われる。② われわれの“受身”は積極的に感作を行なつたのではないという意味である。

## 免疫・アレルギー—II

### 34. 6-Mercaptopurine のマウス結核症に及ぼす影響

°前田和夫 (国療札幌) 河内薫・有馬純・山本健一 (北大結研)

〔研究目的〕 6-Mercaptopurine (以下 6-MP) を結核死菌感動物に投与すると、ツ・アレルギー抑制作用ならびに結核血中抗体産生抑制作用のあることを報告してきたが、今回はその実験的結核症に及ぼす影響をマウスを用いて検討した。〔研究方法〕 体重 20 g 前後の CF<sub>1</sub> 系雄性マウス 61 匹に対して、牛型結核菌 Ravenel 株 0.05 mg ずつ尾静脈より感染、以下の 4 群に分けそれぞれ処置を行なつた。第 1 群、無処置対照群、第 2 群、感染直後より 6-MP 40 mg/kg 2 週間投与群、第 3 群、感染直後より 6-MP 75 mg/kg 2 週間投与群、第 4 群、感染 2 週後より 6-MP 75 mg/kg 2 週間投与群である。そして各群について、1 週ごとに体重測定、白血球数測定を行ない、さらに各群 2 匹ずつ屠殺剖検して、肺および脾の重量測定と定量培養により臓器内生菌数測定を行ない、組織学的所見の比較を行なつた。〔研究結果〕 6-MP

75 mg/kg 投与群において、体重減少、白血球減少が著明で、早期死亡例も多かつた。次に肺の重量は、だいたい各群とも感染後時間の経過とともに増加を示すのに対して、脾の重量は 6-MP 投与群において著明に萎縮減少した。さらに肺および脾の臓器内生菌数は、6-MP 75 mg/kg 投与群において著明な増加を認めた。最後に組織学的所見を比較してみると、まず脾においては 6-MP 投与群で Reticulose が強いが細胞反応は弱く、類上皮細胞結節の形成はかなり抑制され、病巣部の壊死傾向が強かつた。肺においてはこの傾向はいつそう顕著で、対照群では 3 週から 4 週にかけて単核球を主体とする強い細胞浸潤が起こり、ついには類上皮細胞を主とした繁殖炎に移行するのに対し、6-MP 投与群では細胞反応の程度がきわめて弱く、結節の形成も抑制されて強いびまん性の壊死を示した。そして、以上の傾向は、6-MP 40 mg/kg 投与群よりも 75 mg/kg 投与群に強く、第 4 群すなわち 6-MP 後期投与群ではかなり弱かつた。〔結論〕 6-MP をマウス結核症に対して単独で 2 週間投与すると、結核病変における細胞反応を著明に減弱させ、結核結節の形成を抑制して広範な壊死におちいらしめ、臓器内生菌数を著明に増加せしめる。

### 35. 6-メルカプトプリンおよびイムランによる空洞形成阻止に関する実験的研究 山村好弘・小川弥栄・山形英彦・鎌谷昌寛 (国療刀根山病) 山村雄一 (阪大山村内科)

〔研究目的〕 結核性空洞が生体内のアレルギー反応の結果形成されることは、山村らによつて報告されている。最近 6-メルカプトプリンおよびその誘導体であるイムランが免疫抑制作用のあることが報告されている。それでこれらの薬剤を用いて空洞形成が阻止されるかどうかについて検討した。〔研究方法〕 動物としては、家兎を用いまず結核加熱死菌 5 mg を 0.1 ml の流動パラフィン、脱水ラノリンに懸濁して両側の肺内に注射した。そして 1 群を対照として放置し、他の群の家兎に 6-MP 6 mg/kg 隔日、Imuran 3 mg/kg 毎日または 1 mg/kg を毎日皮下注射した。そして家兎を 30 日後に屠殺、空洞形成の有無について観察した。また H<sub>37</sub>Rv 生菌 4 mg を同様に家兎の肺内に注射して 1 群を対照とし他の 1 群にイムラン 2 mg/kg をまた別の群に SM 20 mg/kg, INH 10 mg/kg を、さらに別の 1 群にイムラン 2 mg/kg, SM 20 mg/kg, INH 10 mg/kg を毎日注射した。そして 40 日後に屠殺剖検した。同時にツベルクリン反応、赤血球数、白血球数、血色素量についても観察を行なつた。〔研究結果〕 まず死菌を注射した群では対照の無処置群では半数に空洞を、残りの半数に壊死を認めた。これに反し 6-MP を投与した群およびイムラン 3 mg/kg を毎日投与した群では病巣は全部肉芽様病巣を示し、壊死も空洞も認めなかつた。イムラン 1 mg/kg 投与では空洞

・壊死を認めるが、対照群に比べて、その数は少ない。次に生菌を注射した群では対照の非処置群では半数に空洞を、残りの半数に壊死を認めた。またイムラン 2 mg/kg 単独投与群でも大部分の病巣に空洞と壊死を認めた。化学療法のみ群ではやはり病巣の大部分に空洞と壊死を認めるが、周局炎は一般に少なく死菌による空洞に似ている。これに対しイムラン化学療法併用群では空洞は認められず、少数の壊死のみで大部分は肉芽様病巣を示した。なおイムラン投与群では一般に肋膜炎はきわめてわずかである。副作用として 6-MP 投与群では白血球の減少を認めるが、イムラン 3 mg/kg 毎日の投与では血液像には全く影響を与えなかつた。〔結論〕イムランと化学療法の併用により家兎における空洞形成を副作用少なく効果的に阻止できることを認めた。

〔34・35 に対する質問〕 吉田彪 (国立予研)

① 6-MP 投与で白血球数が減少しているが、白血球の種類 (多形核、単核 etc.) によつて減少の仕方が違うか。② 肉芽形成があまり抑えられずに、Cavity 形成だけが抑えられることに関してどう考えられるか。

〔回答〕 前田和夫

① 白血球の像については、今回は検討しなかつたが、以前のウサギの実験では、全体に減少するが、血液像としてはむしろ比較的リンパ球増多の形となるように思われた。② 山村氏の報告における組織像との差は私の場合、生菌感染に対し 6-MP 単独投与したものであるためと考える。

〔回答〕 山村好弘

① だいたい両方の細胞が抑えられるようであるが、血液像をみると、リンパ球のほうがより多く抑えられるようである。② 空洞の形成は抗原抗体反応によるものと考えられる。イムラン、6-MP の投与により抗体の形成が抑制される場合、当然空洞の形成は抑制されるものと考えられる。この場合溶出細成の集りが抑えられるためではないかと考えられる。

36. 抗プラスミン剤の実験的結核性空洞形成阻止に及ぼす影響 (第3報) °木村良知・高井馨・岡村昌一・植田昭幸・永井勲 (阪府立羽曳野病)

〔研究目的〕 実験的結核性空洞形成に対する抗プラスミン剤 ε-アミノカプロン酸の阻止効果についてすでに報告したが、今回は本剤に比しさらに抗プラスミン作用の強い trans-4-Aminomethyl cyclohexane carboxylic Acid (AMCHA と略称) について同様の実験を行ないその効果について検討した。〔研究方法〕 ① 結核死菌感作家兎に結核生菌 0.5 mg を Adjuvant に suspend して肺内に注入し、翌日より SM, SM+AMCHA 投与を行ない空洞形成の状況が無処置対照群と比較検討した。② 同様感作家兎を使用し結核加熱死 2 mg を肺内に注入し、AMCHA の空洞形成阻止の機序について検討し

た。すなわち感作から肺注までと、肺内注射後屠殺まで AMCHA を投与した 2 群について空洞形成状況を比較検討した。なお上記実験群について「ツ」反応の推移を検討するとともに病理組織学的検索を行なつた。〔実験成績〕 ① 第1実験：対照群においては全例に空洞形成がみられ、SM 群においても 5 例中 3 例に空洞形成がみられたが、AMCHA 併用群では 5 例中 1 例に空洞形成をみるにすぎなかつた。なお組織学的にも治癒傾向が強かつた。② 第2実験：感作から肺注前まで AMCHA を投与した群では 5 例中 3 例に、肺注後 AMCHA 投与群では 5 例中 2 例に空洞形成がみられたが、無処置対照群では 5 例中 4 例に空洞形成が認められた。〔結論〕 結核性空洞がアレルギー反応を基盤として形成されることは実験的に多くの人によつて認められている。一方抗原抗体反応によつてプラスミンの活性化されることが報告されている。本実験において結核生菌を肺内注射した場合 SM による空洞形成阻止効果は低率であつたが AMCHA の併用によつて高率に阻止することができた。このことから結核症のごとき Delayed type のアレルギー反応においてもプラスミンの活性化がみられ、これが空洞形成の一因をなすものと考えられる。次に本剤による阻止効果の機序を検討するため結核死菌肺内注射を行ない、肺注前と肺注後に AMCHA 投与し無処置対照群と比較したところ、肺注後 AMCHA を投与群が最も空洞形成率が低く、かつ病巣範囲も他 2 群に比して小さいものが多かつた。これに反し肺注前に本剤を投与した群では病巣範囲は対照群とほとんど変わらず、空洞形成率も有意の差がみられなかつた。以上の成績から空洞形成時のアレルギー反応によつてもプラスミン活性がみられ、これが空洞形成の一因となることが推定され、抗プラスミン剤 AMCHA の投与はその活性化を阻害することによつて空洞形成を抑制するものと考えられる。

#### 免疫・アレルギー—III

37. ヘテロゾート前処置マウスの結核菌感染に対する抵抗性について 額田焜・小沢翠 (額田医学生物学研)

〔研究目的〕 かつて額田らは、17 種の異種細菌で前処置し、これとは異種の病原菌感染に対する生体の抵抗性の変動を系統的に検索し、異種特異的 hetero-specific な抵抗力増進の体系を見出した。とくに結核菌感染に対する生体の抵抗性は、リン菌およびチフス菌の混合ワクチンにより増強し、その後この両菌種の混合自己融解液 (ヘテロゾート) でモルモットを前処置すると、より一そう抵抗力の増強することを報告した。そしてこのヘテロゾートの 10 倍希釈液でマウスを前処置すると抵抗力増進作用のあることを認めている。今回は、前処置方法に検討を加えて、マウスにおける抵抗力の変動に及ぼす

影響を観察した。〔実験方法〕ヘテロザートの製法：リン菌とチフス菌のそれぞれの培養菌体を滅菌蒸留水で1mg/mlの菌浮遊液とし、53°C 1時間で加熱殺菌を行なう。それより毎日朝夕振盪しながら10日間フラン器内に放置した後、30分間(10,000 r. p. m.)遠心し、その上清液をリン菌融解液3：チフス菌融解液1の割合に混合したものをヘテロザート原液とした。〔前処置方法〕

①接種量について：ヘテロザート原液およびその10倍階段希釈液を用いた。②免疫原について：ヘテロザート10倍希釈液、リン菌およびチフス菌それぞれの自己融解液、また菌体ワクチンを用いた。③接種方法について：ヘテロザート10倍希釈液を皮下、皮内、腹腔内に接種した。いずれもCF#1マウスを用い、生後5週令前後より上記の方法にしたがい前処置を開始し、0.1mlずつ5日ごとに3回注射し、そして最後の注射より10日目に結核菌黒野株の一定量を静注感染した。動物は5日ごとに体重を測定し、菌感染後3週まで生死を観察した。〔研究結果〕マウスの結核菌感染に対する抵抗力は、ヘテロザート10倍希釈液の皮下接種法により増強することを見た。〔結論〕ヘテロザート前処置マウスの結核菌感染に対する抵抗力の増強を認め、さらに前処置方法を検討することにより、ヘテロザートの抵抗力増進作用を測定する一つの条件を見出した。異種細菌による抵抗力の変動は、このほかに感染菌量・感染経路・前処置と結核菌感染時までの期間などにも左右されると思われるので、今後これらの点について検討したい。

### 38. 重篤肺結核症で蛋白抗体および磷脂質抗体が低下する機作について 友田恒典・高井晶子・長尾四郎 (阪医大臨床病理・北野病研究室)

結核症の血清内には菌の脂糖体、多糖体、磷脂質および蛋白に対する沈降抗体と補体結合抗体がみられる。しかし抗原活性が強い蛋白が菌体からは分離されにくいいため、蛋白の反応系はほとんど研究されていない。われわれは非加熱、非脱脂人型結核菌塊をセルロイド板に挟み強打を加えて菌体を破砕し、その破砕菌体を緩やかな操作で処理し蛋白を抽出分離すると、従来報告にみない強い活性の蛋白が得られることを知った。同様に破砕菌から分離した諸抗原物質の反応を比較したところ、蛋白の反応が最も強くまた重要な意義があることが明らかにみられた。それは蛋白に対する沈降抗体は重篤な肺結核患者で著明に低下していることであつた。この現象の原因を検した諸実験を報告する。家兎を牛型結核菌で感染後、SM治療を施すと蛋白沈降抗体は上昇し、同補体結合抗体は低下した。一方頻回に重感染を加えると逆の結果がみられた。生菌感染症でなく、卵白という単純な抗原の実験でも同様のことがみられた。卵白を大量に2日間隔で静注すると、いつたん上昇した沈降抗体(本実験では沈降反応より感度が高い粒子凝集反応で測定した)は

5~6回注射を続けると血中からほとんど消失するが、補体結合抗体は高水準に留つた。実験結核症でも免疫操作の場合でも、抗原刺激が過高度なときには沈降抗体はnegative phaseに陥るが、補体結合抗体はしからざることが証明された。重篤肺結核症で蛋白および磷脂質に対する沈降抗体のtiterが低いことは該抗体の産生がnegative phaseに陥っているためと解される。他の疾患でimmunologic paralysisやimmuno-depressionとして知られている免疫血清学的状態は結核症に関しては蛋白沈降抗体の低値と同補体結合抗体の高値という組合せを呈することが知られたのである。なお肺結核患者血清でimmuno-globulinsの出現の模様と両抗体のtiterを比較したところ、蛋白沈降抗体の高い者ではIgA、同補体結合抗体の高いものではIgMが強く出現する傾向があり、両抗体は本源も異にすることが示唆された。IgG等に関しては目下検索中である。

### 39. 糖尿病における肺感染症に関する研究、とくに肺結核症を中心として 萩原忠文・川村章夫・細田仁・太田昭文・鈴木富士夫(日大萩原内科)

〔目的〕糖尿病は種々の肺感染症を合併しやすい。とくに糖尿病に合併の肺感染症は一般肺感染症に比して、治療が奏効しにくい場合がある。肺感染合併症のうち、しばしば遭遇する肺結核症では、両者の治療が相反する要素もあつて、その予後はがいして肺結核単独例より不良とされている。しかし、その併発機転には不明の点が少ない。われわれはその一端を解明するために、液性殺菌系を中心に、また補体価についても、臨床ならびに実験的に検索し、その一部はすでに報告した。今回は糖尿病合併肺結核症および糖尿病症例の治療による影響などを血清殺菌力を中心として、他方、臨床面ならびに組織内結核菌の諸観点から検討した結果を報告する。〔方法〕被検対象は、糖尿病43例(うち肺結核合併15例)および健常者5例の計48例である。被検菌株はSalmonella typhi O 901株を用い、早朝空腹時に採血、ただちに血清を分離し、一定濃度に生理的食塩水で希釈し、所定濃度の菌浮遊液を普通寒天混合平板培養基に培養し、それを直後の菌数とし、1.5時間、3時間後に同一操作を行ない、37°C、48時間後に集落を計数し、この菌数からBactericidal activityをあらわした。なお、補体価測定は50%溶血法を、組織内結核菌にはAuramin Oを用いた。〔実験成績〕①糖尿病患者は健常者に比して、血清殺菌作用の低下を認めた。また肺結核症合併症例は非合併例に比し、同様に殺菌作用の低下を認めた。②糖尿病の非合併症例におけるコントロール後の殺菌作用は上昇傾向をみたが、肺結核症合併症例のコントロール不良例では、殺菌作用は低下する傾向を示した。③補体価は臨床例では健常対照の40.5μ/mlに対して、糖尿病合併肺結核症例は34.5μ/mlと低下し

た。Alloxan 糖尿 ウサギ例では  $17.5 \mu/ml$ , 健常例は  $19.7 \mu/ml$  で、やや低下していた。④ 糖尿病合併肺結核症の病巣内結核菌は、廿～卅の菌量で、桿状を主体とし、ほぼ未治療群における菌の実態と同様の傾向が認められた。〔結語〕血清殺菌作用は、糖尿病および糖尿病合併肺結核症例では低下し、これに伴う補体価の低下がみられた。また糖尿病コントロールの良否による殺菌系への影響もみられた。

〔質問〕 塩田憲三（阪市大塩田内科）

① 血清の殺菌力を検べるのに用いられた菌液の濃度は

どのくらいか。相当抗菌力の強い抗生物質においてすらその最小阻止濃度は用いる菌液の濃度でかなり動揺する可能性がある。② われわれは肺結核患者の  $C'H_{60}$  が健康人に比べてやや低いということを知っている。とくに学研分類AおよびB型のものに低いものが多いことを知っている。このことはすでに前に本会学会で報告した。

〔回答〕 川村章夫

① 細菌の濃度については約  $10^4/mg$  である。② 臨床例についての補体価については、肺結核症単独例は現在検索中である。