

第 43 回 総 会 要 望 課 題

The 43rd Annual Meeting Symposium: Topics Selected by the President

I. 結 核 動 物 実 験 法 の 再 検 討

座 長 有 馬 純

1. 実験結核症における吸入感染法の応用について
 °豊原希一（結核予防会結研）下出久雄（国療東京病）
 [目的] 実験結核症を成立させるための感染方法としてはモルモットの場合、皮下、腹腔内、筋肉内、静脈内、殊に皮下感染、マウスの場合は静脈内感染法が主に用いられる。しかし人の肺結核の感染経路が経気道であるからに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るのが肺結核症の成立、進展を実験的にうかがうには最も合理的であると思われる。そこで吸入感染法の問題点を検討すると共に BCG による免疫度の判定への応用を他の感染方法と比較し知見を得たので報告する。
 [方法・成績] ① 感染の均一性：吸入感染の場合、感染菌数の定量比が問題になる。そこでマウスを4ケージに分け感染槽に入れ一定時間（2時間）一定濃度（0.2mg/ml）の菌液を吸入させ24時間後に20匹を殺し全肺を磨砕し一定量を培養し肺内に定着した菌数の個体別分布とケージ別ばらつきをみた。次に吸入3週後に残りの15匹を殺し、同様に一定量を培養し菌増殖の個体別ばらつきを観察した。吸入1日後の肺10mg中の菌数の対数の平均値および標準偏差を求めると 1.18 ± 0.21 同じく3週後の肺0.01mg中の菌数のそれは 2.17 ± 0.21 で個体間のばらつきは比較的小さい。また10匹ずつを入れた2ケージのマウスの感染時の肺定着菌数の対数平

均値は肺10mg中それぞれ1.16, 1.19でほとんど差はなかった。② マウス実験結核症における免疫度判定への応用：実験群を12群に分ち1群10匹ずつとする。各群の接種BCG量、感染方法、感染菌量および結果を次に示す。感染はBCG接種4週後に行ない更に6週後に殺した。BCGの生菌数は $8.5 \times 10^6/\text{mg}$ 、感染菌は黒野株のDubos培地培養6日菌で感染菌数は静脈内大量群で $1.1 \times 10^5/\text{匹}$ 、小量群では $2.2 \times 10^3/\text{匹}$ 、吸入大量群では平均45/匹、小量群では平均5/匹。表の結果欄にみるように吸入感染ではBCGなし、BCG 10^{-8}mg 、 10^{-1}mg 接種の順に免疫効果が増強されているのが分かる。大量吸入、小量吸入いずれでも同じ傾向が認められるが、小量吸入では肺結節数をかなり正確に数えることができ、また臓器培養時の簡易さ等の利点がある。[まとめ] 吸入感染法は微量菌を自然感染に近い方法で感染させ実験的に肺結核症を発生進展させることができる点、他の感染方法ではなしえない有意義な応用面を考えることができるが、問題点としては感染菌数の均一性、実験者に対する感染防止、吸入後の動物の除染等がある。本抄録では第一の点につき感染を均一に行ないうることを述べた。またマウスを用い免疫度の判定に吸入感染法を応用しうることを知った。

2. 実験結核症における免疫判定法の研究 °山本健一・丸谷竜司・有馬純（北大結研）

[研究目的] 結核免疫を実験的に測定する方法として、我々の考案した組織培養条件下の脾細胞共存時の感染菌の増殖程度によつて免疫を推定する方法と従来から用いられている各種免疫測定法との比較検討を試みた。またこれに基づいて我々の方法が結核免疫細胞移行による免疫の受身伝達の判定に応用できないかどうかを検討した。[研究方法] モルモットおよびマウスをBCG生菌あるいはAdjuvant加結核加熱死菌の種々の量で免疫後、一定期間をおいて毒力菌を静注し、3日目に脾を切除、型のごとくTyrode液を用いて脾細胞浮遊液を調製、これをカバーガラスおよび組織培養用培地の入った小試験管に加え、37°C 3日間静置培養後カバーガラス上の細胞共存下の菌増殖の程度を抗酸菌染色によつて調べた。一

実験群	静脈内接種 BCG 量 (mg)	感染方法	感染菌量	結 果 (平均値)	
				肺 の 肉 眼 所 見	肺 1mg 中の 菌数 (Log)
1	0	吸 入	大 量	3.1	3.6
2	0.1	"	"	1.0	2.7
3	0.001	"	"	2.2	3.2
4	0	静脈内	"	4.8	4.6
5	0.1	"	"	2.0	3.8
6	0.001	"	"	3.9	4.5
7	0	吸 入	小 量	1.6	3.1
8	0.1	"	"	0.6	2.1
9	0.001	"	"	1.1	2.4
10	0	静脈内	"	3.4	3.3
11	0.1	"	"	1.0	2.7
12	0.001	"	"	2.7	3.4

方他の同様に免疫した動物について毒力菌感染後の臓器、リンパ節の肉眼的所見、臓器内生菌数、生存期間、体重、肺重量の推移などを調べた。結核免疫モルモット脾細胞の受身移入を受けたモルモットについて免疫伝達の有無を、この動物に毒力菌静注後、上述の我々の方法を用いて脾細胞共存下の毒力菌増殖から判定した。〔研究成績〕モルモットでは BCG 生菌、結核死菌接種群共に免疫の度合は用いた菌量にある程度比例した。殊にこの傾向は皮下感染後、臓器の肉眼的病変および脾内生菌数の低下でみられた。しかし我々の脾細胞共存下の感染菌増殖の程度による方法によつてもほぼ同様な傾向がみられた。マウスでは生存日数、生存率曲線、体重の推移が免疫効果を明らかに示したが、また我々の脾細胞培養法によつても免疫の存否を明らかにすることが可能であった。細胞移入による免疫の受身伝達の成否を recipient の脾細胞について我々の方法で調べたが、その場合の感染菌は正常脾細胞移入 recipient の脾細胞の場合に比して明らかに増殖が阻止されていた。〔結論〕結核免疫動物における免疫を推定する試みとしての我々の感染脾細胞培養を用いる方法は、モルモットにおける従来の皮下感染後の臓器リンパ節の肉眼的病変、脾内生菌数をみる方法と大体平行する成績を得た。またマウスでも同様に用いることができる。しかもこの方法は菌感染後短期間かつ少数の動物を用いて判定が可能。この利点を考えての免疫細胞移入による免疫の受身伝達の判定実験結果も用いられてよい方法であることを示した。

3. モルモットの実験的結核症の病変の判定方法について (第3報) Root Spleen Index について 工藤賢治・大里敏雄 (結核予防会結研)

〔研究目的〕41 年度の本学会において、モルモットの実験的結核症の病変の判定方法として Root Spleen Index (脾重量/体重 $\times 100$ の値の平方根、以下 R.S.I.) が適当であろうと報告した。そこで今回は、R.S.I. の正常値に影響する因子について更に検討を加え、また薬剤の治療効果をみる場合の R.S.I. の有用性、および免疫実験の場合の R.S.I. の妥当性について検討した。〔研究方法・成績〕① R.S.I. の正常値に影響する因子として次の項目について検討した。まず体重についてみると 250~450 g の間では R.S.I. は 0.41 と一定の値を示したが、体重が 450 g 以上の動物では脾重量は 0.7~0.8 g の間に止まるため R.S.I. は 0.32 に低下した。偶発性の非特異性肺炎を合併した動物、分娩後の動物、採血等の処置をした動物についての R.S.I. についてみても、著しい影響はみられなかった。ホルマリンで固定した場合には、R.S.I. は 1 日後に 8~15% の増加がみられ、以後漸減して 7 日後には固定前に近い値に復帰した。② 薬剤の治療効果をみる場合の R.S.I. の有用性。モルモットに人型結核菌を接種し、1 週後より INH, SM, KM,

VM, CPM, Eb, TH および CS を 4 週間投与した後に剖検し、R.S.I.、肉眼所見および組織所見について検討した。R.S.I. と肉眼所見、組織所見とは密な相関が認められた。③ 免疫実験における R.S.I. の妥当性。BCG 接種 4 週後に人型結核菌を皮下接種し、菌接種後 4, 6, 8, 12 週に剖検し、肉眼所見、R.S.I. および臓器内生菌数を指標にして、BCG の病変の進展阻止効果を検討した。免疫効果の直接的な判定方法は臓器内生菌数についてみる方法であろう。そこで臓器内生菌数と R.S.I. との相関をみると、菌感染 4, 6, 8 週後の相関係数は 0.85, 0.86 および 0.71 と密な相関が認められた。〔結論〕R.S.I. は既報のごとく結核菌の毒力の判定方法として適当であると同時に薬剤の治療効果を検討する実験でも免疫実験についても有用な判定方法と思われた。なお R.S.I. の正常値は、体重の著しく重い動物では 0.4 より少なくなるので、場合によつては体重を考慮する必要があること、非特異性肺炎の合併その他の因子の影響は少ないが、ホルマリン固定後には脾重量が増加するので、固定前に測定すること等の注意が必要である。

〔質問〕 小山憲次郎 (国立公衆衛生院)

モルモットを使用した場合 R.S.I. は免疫実験の指標に使えるという事が、マウスを使用した場合の免疫毒力、治療実験の場合かどうか。

〔回答〕 工藤賢治

マウスの場合にはモルモットの場合と著しく異なっており、治療実験、菌の毒力の検定および免疫実験のいずれにおいても適当な指標とは言えないという成績が得られている。

4. 結核動物実験における免疫ならびに感染経路と防御効果 金井興美 (国立予研結核部)

〔研究目的〕一般に BCG ワクチンが各研究者の使用する様々な実験条件の差異に拘らず、安定した防御効果と評価の一致をみるのに反し、死菌ないし菌体画分の免疫力は、その効果を主張する研究者の設定した条件においてのみ有効なことが多い。このため有効性について評価の固定した非生菌性結核ワクチンは現在まだ得られていないのが現状であろう。結核動物実験法再検討に関する研究者の最近の関心は、こうした事情に基づいていると考えるが、演者は殊に免疫経路と攻撃感染経路との組合せ条件に焦点をあわせ、自己の関与したいくつかの実験経験を示して当要望課題の討議に参加したい。〔研究方法〕実験動物はマウス、モルモットであり、ワクチン材料として、BCG、加熱死菌、脱脂菌体、菌体細胞壁等を使用し、攻撃感染には主として H₃₇Rv 株を用いた。免疫経路は、皮下、皮内、または静脈とし、感染は経気道、皮内、皮下、筋肉内あるいは静脈に行なつた。防御効果の評価は感染菌数の消長追求、肉眼的所見、生存日

数の比較等である。〔研究成績〕はじめに皮下に BCG 接種を受けたモルモット、ならびにマウスに対する経気道感染の実験例を示し、感染菌数の経時的変化を非免疫対照群と比較して、BCG の防御力を表現した。人における自然感染に近い条件において、BCG の効果を確かめるわけである。次にマウスに静注濃厚感染を行ない、生存日数を比較する免疫測定法の問題点を検討した。この場合 BCG を腹腔内、静脈内に接種してもその防御効果は極めて顕著に表現できるが、加熱死菌の場合には、Ribi の細胞壁ワクチンと同じく、流動パラフィンで包被してこれを静注免疫することによつてのみ、BCG に近い効果をあげた。すなわち免疫経路と感染経路とが同一であることに意味があると考えられ、免疫操作による肉芽性変化の部位に感染菌を直接送り込む点に、防御効果表現の技術があると考えられる。モルモットにおいてもこの死菌免疫の特殊性がみられた。〔結論〕結核免疫に関する動物実験には2つの立場がある。1つはできるだけ自然感染に近い条件を設定してワクチン効果を総合的に評価するもの、他はできるだけ実験条件を限定して、1つの実験モデルとして感染免疫、ワクチン効果の特定の局面に焦点を当てることを意図するものである。

5. 結核菌感染に対する各系統マウスの感受性 °山崎省二・小山憲次郎・染谷四郎（国立公衆衛生院動物実験中央研究室）

〔研究目的〕conventional およびいわゆる SPF の各系統雌雄マウスについて結核菌感染に対する感受性を感染後の生存日数により比較した。〔研究方法〕ICR-JCL (SPF) (生後 42~44 日および 31~33 日), CF #1 (conv.) (生後 42~47 日および 42~46 日), CF #1-JCL (SPF) (生後 31~33 日), ddN-JCL (SPF) (生後 31~33 日) および ddN (conv.) (生後 27~29 日) の ♀ マウス、更に ddN-JCL (生後 5, 8 および 11 週) ♀ マウスを用いた。感染菌として牛型結核菌 Ravenel 株の Dubos 液体培地 7 日培養菌を使用し、尾静脈感染後の生存日数を各群別に比較した。〔研究結果〕① ICR-JCL 系マウスの結核菌感染に対する感受性は CF #1 および ddN 系マウスと同様かなり高く、しかも均一であることが知られた。また ♀ マウスは ♂ マウスよりも感受性が高かった。② CF #1 系マウスの SPF マウスは conv. マウスに比較して結核菌感染に対し感受性が高く、また雌雄の差異が著明であつた。③ ddN 系マウスについては生後日数の条件が異なつていたので、SPF と conv. との感受性の差異について明らかな結果は得られなかつた。④ ddN-JCL マウス (♀) では生後日数の多いほど死亡日数は長くなるが、生後 11 週においても死亡日数による結核菌感染実験は可能である。しかし実験によつてはややばらつきが多くなる傾向が認められた。⑤ 生後 4 週の

ddN-JCL および ICR-JCL マウス (♀) においては Ravenel 感染に対する感受性はほとんど同程度であつたが、ICR 系マウスがやや感受性が低い傾向が認められるので、ICR 系マウスについても生後日数による感受性の差について検討しておく必要がある。

〔質問〕豊原希一（結核予防会結研）

① SPF を使う場合は 1 群中の匹数は少なくてもよい。② 化学療法や毒力の実験にも SPF を使いうるか。あるいは使つた方がよいと思われるか。③ BCG 1 mg 接種の場合 SPF は conventional に比べ BCG のみで死亡するという現象はないか。

〔回答〕山崎省二・小山憲次郎

① SPF を用いても匹数は多い方がよい。② 毒力の実験においては SPF の方が conventional より均一なデータが得られる。また化学療法の場合でも均一な死亡状況を示すという点からすると、当然使用するのが適当と思われるが現在これらについては検討を加えてない。③ その様な現象はみられない。

6. マウスによる結核免疫実験 °小山憲次郎・山崎省二・染谷四郎（国立公衆衛生院動物実験中央研究室）

〔研究目的〕BCG および非定型抗酸菌の結核菌感染に対する防御効果を conventional およびいわゆる SPF マウスを用いて実験し、マウスによる結核の免疫実験の方法を検討した。〔研究方法〕BCG の免疫実験においては、BCG 生菌 (1 mg, 0.1 mg) および死菌 (0.1 mg, 1.0 mg, 5.0 mg) により CF #1 (conv.) ♂ マウスを免疫し、TC 50 を静脈内感染し、生存日数を観察した。また BCG 生菌 (0.02 mg, 0.002 mg) および BCG 死菌 (1 mg, 5 mg) により CF #1 (conv.) ♂ マウスを免疫し、H₃₇Rv を静脈内感染し、4 週後における肺、肝、脾内の生菌数を検査した。次に非定型抗酸菌免疫実験においては免疫菌株として Scotochromogens P-6, Nonphoto. P-7, Photo. P-8 の死菌 2 mg を対照菌として BCG 死菌 2 mg を adjuvant と混合して筋肉内に注射して免疫した。生存日数による実験では CF #1 (conv.) ♀ マウスを用いて、1 群は牛型結核菌 TC 50 を、他の群は Ravenel により感染を行なつた。臓器内生菌数による実験では ddS (conv.) ♂ または CF #1-TCL (SPF) ♀ マウスを用い、人型結核菌 H₃₇Rv により感染を行なつた。〔研究結果〕① BCG 死菌免疫実験における生存日数による観察では 0.1 mg 免疫群は全く防御効果を示さないが、1.0 mg 免疫群は明らかな防御効果を示した。臓器内生菌数の観察では 0.1 mg 免疫を行なわなかつたが、1 mg および 5 mg 免疫群のいずれにおいても著明な防御効果が認められた。② BCG 生菌免疫数実験においては生存日数では 0.1 mg 免疫、臓器内生菌数では 0.002 mg 免疫においても著明な感染防御効果を認めた。③ 非定型抗酸菌の免疫実験において、生存日数の比較では

P-6, P-7, P-8 免疫群は BCG 免疫群とほとんど同程度の感染防御効果を示した。④ 臓器内生菌数の比較では、4 週および 8 週後のいずれにおいても P-6, P-7, P-8 の各菌株はそれぞれ強弱の差はあるがある程度の防御効果のあることを示した。各種の近交系や SPF マウスもかなり大量に実験に使用しうようになったので、再現性のある実験結果をあげるのにマウスを実験動物として使用することは非常に便利である。結核の免疫実験においてもマウスを十分用いることができると思われる。

〔追加〕 染谷四郎

現在市販されているマウスはある程度の Genetical control が行なわれた均一系のものが多いと思うが、繁殖において注意を怠ると容易に subline ができる。dd 系マウスにおいて生産者により特性が著しく異なるものがある。SPF 動物は Genetical control のほか、disease および Environmental control の行なわれたものであるが、潜在感染による実験のくろいが少ない。しかし SPF 動物による実験は環境規制された清浄な動物実験室で行なうのでなければ、SPF 動物を使用した意味がない。

ま と め

座 長 有 馬 純

結核動物実験法は使用される動物の Species, Strain, 感染経路, 菌量, 病変の現われる臓器などによつて結果が左右される。本日はこれらの観点から新しい実験法などについて発表をお願いし大方のご批判を乞いたい。

1. モルモットの実験的結核症の病変の判定法について (第3報) Root Spleen Index について: 工藤賢治・大里敏雄 (結核予防会結研)

結核感染後モルモットの Root Spleen Index を測定する方法は結核の治療実験, 免疫実験に有用なものと思われる。

2. 実験結核症における吸入感染法の応用について 豊原希一 (結核予防会結研)

吸入感染法についてマウスの個体別, ケージ別のばらつきの点から感染の均一性を確かめ, またこの方法が結核免疫に応用できることを証した。

3. 結核動物実験における免疫ならびに感染経路と防御効果: 金井興美 (国立予研)

BCG の免疫効果は接種経路如何に拘らず明らかにされるが, 死菌ないし菌体画分の免疫効果は接種経路と毒力菌の感染経路の組合せによつてかなりの差がみられる。

4. 実験結核症における免疫判定法の研究: 山本健一・丸谷竜二・有馬純 (北大結研)

感染脾細胞の in vitro 培養により結核免疫の度合を調べる方法を述べ, 従来の方法に比し短時日に正確に測りうることを明らかにし, またこの方法が免疫の受身伝達の成否の判定にも役立つことを示した。

5: 結核菌感染に対する各系統マウスの感受性: 山崎省二・小山憲次郎・染谷四郎 (国立公衆衛生院)

SPF と Conventional のマウスの各系統 (ICR, CF #1, ddN) についてウシ型結核菌 Ravenel 株に対する感受性を感染後の生存日数で調べた。この結果 Conventional に比し SPF は結核感受性がより均一であることを明らかにした。

6. マウスによる結核免疫実験: 小山憲次郎・山崎省二・染谷四郎 (国立公衆衛生院)

BCG の生菌と死菌, 非定型抗酸菌 3 株による結核免疫実験を, 測定の指標に生存日数と臓器内生菌数を, マウスには CF #1, ddS および CF #-JCL を用いて行ない, 以上の抗原は共に免疫効果をもつことをマウスによつて明らかにしうることを示した。

II. 結核の集団発生

座 長 小 池 昌 四 郎

1. 昭和 17 年立川市内某国民学校児童の集団結核感染例について 大八木重郎 (東京都石神井保健所)

① 発見の端緒は偶々ツ反応と BCG 接種との時期に 2 カ月のずれがあつたために, 接種局所の Koch 現象が発生クラスに集中したことによる。② 3 月の発生クラスのツ反応陽性率は, 他クラスに比べてすでに 2 倍強を示していた。③ 2 カ月という比較的短期間に, 発生クラスの

陽転率は 32.6% で, 他クラスの 1.9% に比べて 22 倍という驚くべき高率を示した。④ 3 月の発生クラスの受持教師は 2 年前より肺結核と診断されていた。戦時下教員不足のため 1 月より 3 月の中旬まで, 教壇に立つて授業を 2 クラス合併で行なわれた。3 月中旬に行なつたツ反応陽性で, 教壇直前の座席を占めた児童は, 4 カ月後に結核性脳膜炎にて死亡, 同じ期間に他の 1 名が死亡して

おり、この児童の3月のツ反応は陰性であつたが、5月以後病臥し、陽転したか不明に終わった。なおその死因も確かめられなかつた。⑤2例の死亡例のほか、5月までに自然陽転した15名のうち、5名は前記BCG接種局所の接種後3日目のKoch現象により、自然陽転と分かつたが、いずれも局所に2カ月ないし8カ月に亘り皮下膿瘍ないし潰瘍が存したが、うち1名が3カ月目に肺門リンパ腺結核を発病し、1年後に軽快したのみで、他の4名はレ線的にも臨床的にも発病に至らなかつた。他のBCG接種を受けずに5月のツ反応により自然陽転と分かつた10名からは、陽転2〜3カ月においてレ線上発病を6名に認め、うち肺野に病変を認めたもの2例あり、うち1例は8カ月目に喀痰菌培養陽性であつた。⑥自然感染後の高アレルギー期に一致してBCG接種を加えたことにより、発病悪化をみず、かえつて発病を阻止された感が深かつた。⑦結局、発生クラス在籍児童87名中2名の死亡例のほか、15名が2カ月間に自然陽転し、うち7名がレ線学的に発病し、発病児童は4カ月ないし2年間、当時の府立久留米学園に収容、経過観察と養護を加え、うち1例の未治退園した以外は、いずれも軽快した。(注)なお結核診療室第5巻第4号14〜22頁、昭和28年10月発行(医学書院)にすでに発表してある。

2. 百日咳ワクチン注射のあと起こつた岩ヶ崎接種結核症の経過 °岡捨己(東北大抗研) 佐藤正弘(仙台市) 菅原春子(岩ヶ崎町)

宮城県の北部の岩ヶ崎という小農村で、昭和23年11月、年齢4カ月〜1年7カ月までの乳幼児209名に百日咳予防ワクチン注射された際に62名の接種結核症が出現した。昭和38年まで、13年の経過観察は年に2回行なつてきた。注射局所およびリンパ腺より結核菌陽性40であり、全身合併症として、粟粒結核6、髄膜炎4、骨関節結核5、肺浸潤3を観察している。初期症状では発熱、悪寒、倦怠感、食欲減退が最も多かつた。ワクチン接種部位、および局所リンパ節の変化は、すなわち局所の硬結、軟化、瘻孔形成、腋窩リンパ節の腫大などの改善には、約2年を要したものがあつた。事件の初めから13年の間、1名は粟粒結核、1名は髄膜炎、1名は疫痢で死亡している。結核菌検出40中、培養陽性は30、塗抹および培養陽性は20、塗抹のみ陽性1で、培養陽性株はモルモット、兎の接種試験で、毒力人型菌と決定された。以上は百日咳ワクチン接種の13年経過であつたが、昭和43年1月、すなわち注射後約20年目に、アンケート調査を行なつたところ44名は追跡ができた。すなわち20名は学生であつたが、そのうち女の1人は昭和40年12月、右結核性腎臓を摘出している。24名は工員、農業、事務、保母として就労していた。ただしそのうち女1名は股関節炎のため跛行が顕著であつた。その他不明中17名中の1名は、結核性髄膜炎から脳水腫の状態で

長期間臥床していたが、先月3月死亡した。すなわち接種結核症64名中、大部分は治癒しているが、注射後20年を過ぎた今日においても、なおその結果として死亡するものがあり、後遺症として跛行しているものがあることは注目に値する。写真で腋窩リンパ腺の腫大瘻孔形成、粟粒結核で死亡した肺X線像肺の結節組織像を供覧した。岩ヶ崎事件の原因は確定できなかつたが、予防接種を担当した医師と補助看護婦1が、開放性肺結核であつたことは、注目に値する。なお、事件発生当初、重症者にはGHQの好意によりSM使用するを得た。

3. 日赤産院における乳児結核の集団発生 中川喜幹(東京都本郷保健所)

昭和40年暮に発見した新宿赤十字産院の乳児結核の集団発生について、その原因を究明する目的で次のような調査を行なつた。1. 乳児の発病状況について・患者の総数は32名で、別に調査開始時にすでに死亡していたものが1名ある。2. 感染の時期について 過去にBCG未接種のもので40年1〜12月に生まれ、同産院利用者2,908名について、入院の有無別にツ反応陽性率をみると6、7月出生の入院群はそれぞれ8.0%、11.2%と異常に高いが、6月出生者でも6月中に退院したものには陽性者が1名もないのに反し、7月まで在院したものおよび7月出生者で同産院に入院したものをあわせると、13.7%と更に高くなる。また患者の在院期間をみると、X線写真で活動性病変を認めるものはすべて7月30日から8月3日の間に在院しており、この期間に感染が起つたものと考えられる。3. 感染の場所について ツ反応陽性率が異常に高い上記の6月生まれで7月以降も在院したものおよび7月生まれの在院者197名について、成熟児未熟児別ならびにその収容された部屋別にツ反応の陽性率および活動性病変を示す有病率をみると、未熟児室に収容されたもののツ反応陽性率は46.7%、有病率は26.7%と極めて高く、成熟児で新生児室に収容されたもの(成熟児でも未熟児室に収容されるものがある)のツ反応陽性率は3.9%、有病率は1.9%で、これらの値も他の月に出生したものに比して高く、両室共に感染の起つたことが推定される。4. 感染経路について：今回の患者の多くは胸部X線写真で双極性浸潤または肺門リンパ節腫張が認められており、経気道感染によるものと考えられる。この場合最も疑われるのは排菌者からの直接の飛沫感染であるが、同産院には再循環式空気調節器があるので、これによる感染の可能性も否定はできない。5. 感染源について：院内感染が疑われる場合に感染源として考えられるものは、職員および外来者であるが、外来者のうち母親および患者の家族について調査したが、患者は認められない。職員については1名の排菌者の他に9名の要医療者が発見されたが、感

染源と断定するには至っていない。以上の結果から今回の事件は院内で感染したものと考えられるが、感染源および感染経路を確定するには至らなかった。

4. 長野県御代田村小学校における結核集団発生 小池昌四郎・木野智恵光（結核予防会結研附属療）〔発見の経緯〕1950年9月、長野県御代田村小学校2年東組の在籍児童53名中、2名が相次いで粟粒結核および髄膜炎（結核性？）で死亡し、これと相前後して病欠中の2名も肺結核と診断された。そこで同組全員の健康診断を実施したところ、ツ反応陽性率82.4%（同年西組5.9%）、発病者34名、罹患率66.7%（ツ反応陽性者に対し81.0%）、そのほとんどが肺門リンパ腺腫脹を主体とする初期結核症であることが判明した。なお当時は続発する接種集団結核のためワクチン類の使用が全国的に禁止されていたので、同組には入学以来ツ反応、BCGは一度も実施されていなかった。〔感染源〕全校職員健康診断を行なうと共に、死亡児童の死因、死亡前の病状、発見患児の病状等を詳しく調査した。学校職員中、5年担任教師1名に無自覚性の肺結核を発見したが、これは2年東組とは全く関係なく、他は全員健康であり、死亡児2名も病状経過より共に犠牲者と考えられた。結局、感染源は級友の内外瘻を有する膿胸患児と推定された。この患児は入学前、肺炎から引続き膿胸を併発し、外科手術を受けたが全治せず、胸壁に瘻孔を残したまま、非結核性との診断のもとに入学を許可され、膿胸の治療を受けつつ通学していたものである。事件発生後、造影剤の胸腔内注入により気管支との交通を認め、また頻回の菌検索の結果、膿および喀痰中に結核菌を証明した。〔患児の病型〕膿胸例を除く33名全員が初期結核症と考えられ、双極型21、肺門腺腫脹のみ9、肺内浸潤のみ2、胸膜炎1であった。〔対策〕全員を臨時児童保養所に約半年間入所せしめ、SM 0.5gを3カ月間毎日筋注射し、その後もなお肺内浸潤巣を認めるもの18名に1年余人工気胸を実施した。〔経過ならびに遠隔調査成績〕全員治癒した。発見後3年までに肺門、肺内病巣共に約80%が完全に石灰化し、他は陰影はほぼ消失した。膿胸例もその後の長期入院、化学療法により、高度の胸郭変形を残して完治した。なお患児34名をほぼ毎年追跡調査しているが、1965年以降における状況判明例は約90%（1965～67年の間にX線検査を実施したものの70%、

郵便で一応健康状況の判明せるもの20%）で、そのうち3名に結核再発をみた。頸腺結核1（16歳）ならびに肺結核2（24歳、25歳）である。

5. 腸チフス予防接種による接種結核 田村政司（国療兵庫）佐川一郎（金大小児）岩崎龍郎（結核予防会結研）

昭和21年5月兵庫県下の一農村の小学校で腸チフスワクチンの接種を行なった。ところが約1カ月後から注射部位の皮膚硬結と所属腋窩リンパ節腫脹とを102名（被注射児童631名、16%）に呈する様になり、同年9月結核性リンパ節炎と診断され、これはチフスワクチンと共に不明の原因で結核菌が同時に注射された結果によると推定された。注射を担当したものは3名で、しかもそのうち1名が開放性肺結核であつたことが後で分かつたが、患者は健康者から注射を受けた児童からも出ている。そしてその開放性結核の医師から分離した結核菌と接種局所から分離した菌との比較が行なわれたが、両者共人型結核菌であることは立証されたが、同一の菌株であることは断定できなかった。局所症状を呈した児童は全例共ツ反応陽性となつていたが、約1年半前のツ反応は、陽性3名、陰性72名、不施行27名であつた。この接種結核集団は発生後3年間、全く結核の化学療法は行なわれなかつたが、注射部位および腋窩リンパ節の病変は、抗結核剤を用いずして一応治癒した。局所変化を生じた後、一次的に発病したものを初発、一次的発病後別の病型が加わつたものを続発とすると、初発病例は26名で、うち10名に続発病型がみられた。その病型は粟粒結核2、髄膜炎2、肺野浸潤10、菌陽性無浸潤5、肋膜炎13、肺門リンパ節腫脹2、骨関節結核8、泌尿器結核3、表在性リンパ節腫脹7、筋結核1の計53例である。発病した26名のうち、父が開放性肺結核のため接種結核との因果関係を疑われる2名を除いても23.5%と高い発生率である。その発生時期は早いものは2月、遅いものは15年後と非常に長期に及んでいる。6年ないし15年後になつて発病したものが9名あり、その原因が接種結核に起因するや否やの議論はあろうが、これらの肺結核症例が20歳を中心とした青年期発病であることは注目すべきことである。現在までの死亡例は、結核性髄膜炎の2名と、接種1年後腋窩リンパ節摘出後の死亡1名および癌性腹膜炎1名の計4名である。

ま と め

座長 小池昌四郎

結核の集団発生とは、ある地域社会の中で比較的限られた期間内に、通常の期待を遙かに越えて結核が多発すること、と定義した。

演題は5題で、うち2つは接種集団結核であり、他は感染源の存在する一般の集団結核であつた。

演者の1人中川より日本における集団結核の文献の紹

介があり（本要望課題を含めて11例）、会場の会員から過去の集団結核の6例が追加報告された。

これらの報告によると、4例の接種集団結核の原因については、綿密な調査研究がなされたいがいずれも決定的な原因を指摘することができなかつた。ただ4つの事件のうち3つまでが予防接種を担当した医師が開放性結核をもっていたということは、偶然かも知れないが敢て反省せねばならないことであろう。

他の一般の結核集団発生事件は追加をあわせて14の多数にのぼるが、発生集団は11までが学童であつた。

感染源については、教師と学童が相半ばしている。

発見の動機は、集団検診の結果、 Σ 反応陽性率の異常に高率であること、および患者発生率の高いことが発見のきっかけとなつている。

しかし、現在の日本の状態では、BCG陽性が多数含まれているので、 Σ 反応が高率であるということは、即結核罹患度が高いという決め手にはならない。

ただし日赤産院事件では乳児の Σ 反応の異常さが発見の動機となつていることは注目に値する。

III. 初 回 治 療 の 再 検 討

座 長 岡 捨 己

1. SM, INH, EB の 強 化 療 法 °猪岡伸一・岡捨己 (東北大抗研内科)

〔研究目的〕SM, PAS, INH のいわゆる3者併用療法は、種々の化療方式が試みられほぼ満足すべき成績をあげているが、今までの諸家の報告を振り返つてみると約10%前後の治療失敗率が認められている。治療形態の完全化、治療速度の促進を含めて、初回治療成績を更に向上させることを目的に、結核菌発育阻止濃度と、臨床経験から最強力とされている。SM, INH, EB の強化併用療法を初回治療患者に用い、従来の3者併用と治療効果を比較した。〔研究方法〕有空洞、排菌陽性初回治療患者に第1群：SM 1.0g 3カ月毎日以後2/週、INH 0.2g 毎日、EB 1.0g 3カ月以後0.75g (8例)。第2群：SM 1.0g 2/週、INH 0.4g 毎日、EB 1.0g 2カ月以後0.75g (3例)。第3群：SM 1.0g 2/週、INH 0.4g 毎日、PAS 10g (3例)。第4群：SM 1.0g 3/週、INH 0.2g 3/週、PAS 10g (8例)。第5群・SM 1.0g 2/週、INH 0.2g 2/週、PAS 10g (6例)の化療を行ない、空洞の変化、菌陰転化等の面から6カ月間の化療効果を比較検討した。なお以上5群の症例について病型を比較すると(1)、(4)群にC型、多房性空洞、硬化壁空洞が含まれており、(2)、(3)、(5)群は全例が非硬化壁空洞である。1カ月に1度レ線検査、塗抹、培養検査を行ない、副作用については血液、視力、聴力、肝腎機能、

また各集団結核その後の経過は各演者の抄録のとおりであるが、会員の星野から日赤産院事件の患児18名の現在までの病状報告が追加された。

最後に現在日本では学童の有病率が極めて低い。また感染源として重要な役割を演ずる教職員の結核患者数もかなり激減している。しかし年間発見される患者数は少ないにしても依然としてあとを絶たない。某県の成績によると発見患者のうち20%位がX線写真上空洞をもっている。しかも年1回の検診であるから発見まで最長1年近く児童と接している結核教師がいるわけであり、感染発病の機会はかなり多いと考えられる。

しかし昭和26年以来学童にはこの様な事件が起きたという報告はない。その原因はいろいろ考えられようが、接種結核を除いての集団結核事件がすべてBCGがやられていない集団に起きているということと考え合わせるとBCGの効果がまず考えられよう。しかしだからといって教師、学童の検診をおろそかにしてはならない。

自覚症状の面から注意した。〔研究成績〕6カ月までの排菌成績をみるとEB併用の(1)、(2)群、INH毎日の(3)群が1カ月の経過で全例培養陰性化が認められた。塗抹陽性者が(1)、(3)群に5カ月目、3カ月目に1例宛認められたが、6カ月目には全例陰性となつた。(5)群では4カ月まで塗抹、培養共1例宛陽性が続いたが、6カ月目には全例陰性となつたのに対して、(4)群は6カ月目で、なお半数に排菌陽性者が認められた。6カ月目の空洞の変化を学研判定基準に従つて示すと、強化EB併用の(1)群が線状化6、濃縮化(a)1、縮小5、EB併用の(2)群が線状化2、縮小1に対してPAS併用群の(3)群では線状化1、充塞1、縮小1、(4)群は縮小6、不変3、(5)群は充塞1、縮小4、不変1の成績でEB併用群が縮小、濃縮化、線状化の経過で全例が好転しているのに対して、PAS併用群は空洞の改善が遅れ、一部充塞化の傾向が認められた。多房性空洞に対しては特に強化EB併用が効果的であるように思われた。副作用は6カ月の経過でSM毎日群に2例、耳鳴りを認めたほか、治療を中止するほどの副作用は認められなかつた。〔総括〕EBの初回併用療法は、排菌阻止、空洞の改善で従来のPASを加えた3者に勝るものと考えられ、今後更に症例をふやすと共に、長期の経過を観察したい。

2. 一次抗結核剤としてのEBの検討 篠島四郎・原

耕平・川原和夫・中野正心・牧山弘孝（長崎大篠島内科）

〔研究目標〕 Ethambutol を肺結核初回治療例に使用し、従来の一次薬と比較して、その治療効果が同程度か、あるいはそれ以上に評価されるかの検討を試みた。現在最も強力な初回治療の組合せは SM・PAS・INH 3 者併用療法とされている。このうち PAS は併用剤として評価されているが、それ自体の抗菌作用は in vivo では十分期待ができないこと、および胃腸障害を主とする副作用があるために長期間の確実な服薬が困難であることなどがある。そこで EB が PAS に代りうる薬剤であるか否かを定めるために、初回治療例に EB を使用し、SM・EB・INH 併用療法と SM・PAS・INH 併用療法との比較を、特に治療効果、他剤の耐性獲得阻止作用および副作用の面から検討を行なった。マウスの実験的結核症に対しても同様の組合せによる実験を行なった。〔研究方法〕対象は肺結核初回治療入院患者 119 例であり、これらを無作為割当法により、SM・EB・INH 治療群と SM・PAS・INH 治療群に分け、おのおの治療を 6 カ月以上行なった。マウスの実験的結核症に対しては、同じ組合せの治療のほかに EB 単独および他の抗結核剤との併用投与で治療を行ない臓器内定量法でその効果を判定した。〔研究成績〕治療期間中の脱落例は、EB 群 2 例、PAS 群 3 例であつたが、直接 EB、PAS の副作用によるものはなかつた。治療効果の判定は、6 カ月以上治療した症例について行なった。成績は χ^2 検定により推計学的に検討を行なった。EB 群では、培養陰性化率は 100%、胸部 X 線では中等度改善以上を認めたものは、基本病変で 82.1%、空洞で 56.8% であり、全 X 線経過および総合経過判定では、中等度改善以上を認めたものは、それぞれ 66.6% であつた。これに対して、PAS 群ではやや劣つた傾向を示したが有意差を認めなかつた。副作用では EB 群に結膜充血 2 例、眼精疲労感および軽度の眼痛 2 例、皮膚掻痒感 1 例、および下肢シビレ感 1 例計 6 例にみられた。PAS 群では胃腸障害を主とする副作用が 12 例にみられた。動物実験成績では EB 単独治療群の方が PAS 単独治療群より、わずかに優れた傾向を示し、SM・EB・INH 治療群と SM・PAS・INH 治療群において、前者の方がわずかに優れた傾向を示した。〔結論〕以上の成績より我々の試みた肺結核初回治療例に対する SM・EB・INH 併用療法の 6 カ月間の治療成績から直ちに結論を引き出すことは、いささか困難であるが、初回治療をより強化するという観点に立つならば、臨床効果、動物実験成績および副作用の面から考えて、EB を加える方が、PAS を加えた従来の併用療法より、より強力な組合せではないかと考える。なお動物実験における併用効果については目下検討中である。

3. 初回化学療法 の 強化 副島林造・賀来隆二・窪田

陽・福田安嗣（熊大徳臣内科）

〔研究目的〕 初回治療強化の目的で菌陽性の初回治療肺結核患者を対象として SM 週 2 g と SM 週 1 g 連日 3 者併用の効果ならびに PAS の代りに EB を併用した場合の臨床効果および副作用について比較検討した。〔研究方法ならびに成績〕 ① 教室および関係施設に入院した初回治療肺結核患者のうち、年齢、NTA 分類、学研基本病変、空洞型、病巣の大きさなどの諸因子のほぼ一致する症例を pair とした 38 組について、SM 連日 INH、PAS (SM は 1~2 カ月連日以後週 2 g 投与) と SM 週 2 g INH、PAS 投与法の効果を 9 カ月に亘り観察した結果、喀痰中結核菌陰転率は両者間にほとんど有意差を認めなかつたが基本病変および空洞改善率では SM 連日群にやや早期より縮小改善がみられた例が多く著明改善例も多く認められた。特に連日群においては硬化壁空洞に対する改善が週 2 g 群に比して多く認められた。副作用：SM 連日群において開始後 1~2 カ月で聴力低下 1 例耳鳴 2 例の計 3 例であつたのに反し週 2 g 群では 6 カ月後に耳鳴 1 例認めたのみであつた。② EB を二次剤、三次剤的に使用するか、あるいは一次剤として初回治療に導入した方がより有効であるかを検討するために、初回治療肺結核患者 30 例を対象として無作為的に SM 週 2 g、EB 1.0 g、INH 0.6 g 連日と SM・INH・PAS の普通 3 者の 2 群 15 組に分け 6 カ月に亘り喀痰中結核菌およびレ線像の推移をみた。EB 併用群は全経過を通じて PAS 併用群より高い陰転率を示し 3 カ月で 86.7%、6 カ月で 100% であるのに対して PAS 群は 3 カ月 80.6%、6 カ月 86.7% であつた。基本病変では 3 カ月後中等度以上改善は EB 群 53.3% と極めて高率であるのに PAS 群では 6.7%、6 カ月後でも EB 群 58.4% に対して PAS 群 26.7% と明らかに EB 群に優れた効果が認められ、空洞改善率も中等度以上改善でみた場合 3 カ月後 EB 群 40% に対して PAS 18.8%、6 カ月で EB 群 53.9%、PAS 群 31.3% と有意の差を示した。副作用：EB 群においては視神経障害は 15 例中 1 例もなく皮膚掻痒感を 1 例認めたのみであつた。PAS 群では胃腸障害 2 例を認めた。〔結論〕 ① SM 連日群は SM 週 2 g 群に比して、菌陰転率、基本病変空洞改善においてわずかに優れていた。② TH、EB などの二次剤を初回治療に導入した方がより有効であるか否かを今回の成績のみでは結論を下しえないが少なくとも SM、EB、INH 治療群は PAS 群に比し菌陰転率、胸部レ線像の改善率のいずれにおいても優れた成績を示し、初回治療強化に役立ちうるものと考えられるので、今後更に症例を増して検討したい。

4. 初回 4 者併用療法について °石下泰堂（名古屋第一日赤病）矢崎正康（県立尾張病）大井薫（県立愛知病）齊藤正敏（中京病）広瀬久雄（名古屋第二日赤病）

山本正彦・稲垣博一（名大日比野内科）東村道雄（国療中部病）

〔研究目的〕肺結核初回治療で SM・PAS・INH に加うるに TH または EB を併用した4者による化学療法により、従来の3者併用に優る効果が得られるか否かを検討した。〔研究方法〕入院初回治療有空洞肺結核患者18例に上述の4剤併用療法を実施した。このうち TH 併用7例、EB 併用11例である。一方 SM・PAS・INH の3者併用を6カ月以上行なつた症例のうちから、治療開始時排菌量、レ線所見が極めて類似し、年齢その他の背景においてもできる限り近似した症例を対照として選んだ matched pair を作り、両群の間の6カ月間の治療効果を比較した。〔研究結果〕喀痰中結核菌培養陰性化率は4者群3者群共に6カ月後100%陰性化し、特に優劣はつけにくかつた。学研基本病変の経過は6カ月後中等度以上改善例が4者群50%、3者群44%ではほぼ同じ成績なるも、空洞の経過においては中等度以上改善が4者群53.7%、3者群28.0%で有意の差あり、また空洞閉鎖率では4者群61.5%、3者群28%で空洞の改善に4者併用の方が優れた成績を示した。全X線所見の6カ月経過は、4者群1(5.5%) 2a(44.4%) 2b(50%)、3者群1(11.1%) 2a(22.2%) 2b(38.8%) 3(27.7%)で4者が優る。またこれをNTA分類別にみると中等度進展例におけるよりも高度進展例において4者および3者間の差が大きく、3者群で不変例50%に比し4者群では0であつた。併用薬剤別に分けてみるとEB併用4者の方がTH併用4者よりも、3者群との差が大である。副作用はTH使用症例に胃腸障害による脱落例が1名あつた。〔結論〕未治療肺結核症例に SM・PAS・INH に TH または EB を加えた4者併用療法を行ない、これを従来の3者併用と比較した結果、6カ月の時点では4剤の方がX線の経過特に空洞の改善において3者併用より優れた成績を示し、この傾向は高度進展症例において著しく、また併用薬としてはEBの方が良い結果を得た。

5. 初回治療効果に及ぼす背景因子の影響 山本正彦・多賀誠・中村宏雄・稲垣博一（名大日比野内科）

〔目的と方法〕未治療肺結核患者416例（うち有空洞345例）に、入院による SM・INH・PAS の3者併用化学療法を1年間行ない、その治療成績に影響を及ぼす背景因子を、 χ^2 テスト、IBM の要因分析モデルを用いて調べた。〔成績〕 χ^2 値で $P < 0.01$ の背景をみると、基本病変の改善には、学研基本型が最も影響が大きく、ついで学研空洞型、肋膜炎、年齢、周辺肺所見、空洞壁の厚さ、性、肺内石灰巣、空洞内径、発見時自覚症の順にみられた。空洞の改善には、学研空洞型が最も影響が大きく、ついで空洞内径、肋膜炎、年齢、NTA、空洞壁の厚さ、学研基本型、菌量、周辺肺所見、%肺活量、肺門リンパ腺病変、肺内石灰巣の順にみられた。治療目

的達成度基準では、最大空洞の内径が最も影響が大きく、ついで学研空洞型、NTA、空洞壁の厚さ、肋膜炎、菌量、年齢、空洞の有無、%肺活量、拡り、肺内石灰巣、肺門リンパ腺病変、学研基本型の順にみられた。林氏の IBM 要因分析モデルを用いて得られた、治療効果に対する各背景の相関係数から、 $P < 0.01$ の背景をみると、基本病変の改善には、単相関では学研基本型が最も相関が高く、ついで年齢、肋膜炎、空洞内径、性、自覚症がみられ、偏相関では学研基本型が最も高く、ついで肋膜炎、年齢、BCG 歴、学研空洞型、空洞内径がみられた。空洞の改善には、単相関では学研空洞型、空洞内径が最も相関が高く、ついで肋膜炎、年齢、NTA、空洞壁の厚さ、学研基本型、菌量がみられ、偏相関では学研空洞型が最も高く、ついで空洞内径、BCG 歴、年齢、学研基本型、肋膜炎がみられた。治療目的達成度基準には、単相関では空洞内径が最も相関が高く、ついで NTA、学研空洞型、肋膜炎、空洞壁の厚さ、年齢、菌量がみられ、偏相関では学研空洞型が最も高く、ついで空洞内径、BCG 歴がみられた。また各背景のカテゴリースコアから空洞の改善に一の要因として、年齢は50歳以上、BCG 歴はあり、殊に3回以上あり例、学研基本型はCC型、学研空洞型はKd, Ky, Kz 型、空洞内径は30mm以上、空洞壁の厚さは10mm以上、肋膜の随伴性肥厚の存在などが知られた。なお、この空洞改善に関するプログラムでは、症例の27%の未分別の部分が残された。〔結語〕SM, INH, PAS による初回治療効果に影響を及ぼす背景因子について調べた。

6. 実験室的な試みよりみた初回療法の強化 °松宮恒夫・外間政哲（東大医科研内科）

〔目的〕in vitro, in vivo の面より SM 毎日投与、ならびに二次剤 [EB, TH] を PAS の代りに用いて初回治療の成績を向上させうるか否かを検討する。〔方法〕in vitro: H_2 株を用い、INH あるいは SM に TH, EB または PAS を各種濃度で組合わせ、これら3剤のINHあるいは SM との協合作用を比較。Kirchner 半流動培地使用。in vivo: マウス実験では感受性または SM・INH 耐性人型菌、家兎実験では牛型菌を使用。治療効果を期待しうる範囲でなだけ重症にして治療を開始。マウスでは治療期間3週間、家兎は15週間、一部は再治療実施。SM, KM は筋注、INH, TH, EB, PAS は経口投与。数はマウス1群20匹、家兎は1群10~15羽。成績判定の基準は生存曲線と体重曲線、家兎では数回胸部レ線写真をとつた。〔成績〕in vitro: INH と TH の間にはかなり強力な相乗作用があるが、他の場合は比較的弱い。in vivo: SM (20mg/kg) 毎日投与は SM 週2日法に比べて圧倒的に強力である。CPM, KM, VM (20mg/kg 毎日) は少なくとも投与中 SM 週2日法よりも劣る

が、このうち CPM がややよい。INH 1 mg/kg 毎日との併用下で KM (40 mg/kg 週 2 日) は SM (20 mg/kg 週 2 日) とほぼ同じ成績を示した。TH (10 mg/kg 毎日) 群は SM 群よりかなり優位を示した。EB (20 mg/kg 毎日) 群は治療初期は INH 単独と同様悪く、その後もなお SM 群を治療終了後抜くに至った。すなわち INH・TH の併用は *in vitro* の成績同様優秀である。しかし家兎での INH (5 および 10 mg/kg) と TH (10 および 20 mg/kg) の併用実験では INH, TH 共単独投与でそれぞれ大量投与の方がよいにも拘らず、INH・TH 併用群で両者の大量を与えるとかえつて成績が落ちるという現象がみられた。ただしこれは治療後の経過で、治療中のレ線検査の成績は併用群の方が単独治療群より優っていた。全体をとすると INH 大量 TH 少量投与の組合せがよかった。耐性菌感染を利用し、TH, EB, PAS の作用を前面に出すようにし、SM・INH を基本治療とした各種 3 者併用実験においても SM・INH・TH (10 mg/kg) は SM・INH・EB (25 mg/kg), SM・INH・PAS (200 mg/kg) よりも好成績を示した。後 2 者はほぼ同様の成績であつた。また TH (20 mg/kg) を INH, SM および SM・INH と併用すると、*in vitro* の成績と同様 TH・INH は TH・SM よりもよく、更に SM・INH・TH は殊に優れた成績を示した。〔結論〕SM 毎日法は SM 週 2 日法よりも強力である。TH は INH との協力作用が強く、したがって SM・INH・TH は SM・INH・PAS よりも強力である。SM・INH・EB は SM・INH・PAS に比べてそう強くない。以上が *in vitro*, *in vivo* より得た成績である。

7. 肺結核初回化学療法強化研究の現在段階 内藤益一・前川暢夫・吉田敏郎・津久間俊次・川合満・池田宣昭 (京大胸部研内科)

〔研究目的〕薬剤耐性肺結核の発生をできるだけ阻止する意図のもとに数年来初回化学療法の強化術式を工夫してきた。〔研究方法〕対象患者は入院前化学療法未施行あるいは半月以内の症例で、喀痰中に結核菌を証明し、その菌が SM 10.0 mcg/ml, PAS 1.0 mcg/ml, INH 1.0 mcg/ml に全く耐性を示さないものに限り、判定方法としては、菌培養陰性化を主として、基本病変経過ならびに空洞像経過を従とし、判定基準とバックグラウンドとの分け方は学研のそれを多少変えたものによつた。現在までに検索した術式は次の通りである。① INH (0.3~0.6 毎)-SI (2.0~3.0 毎), ② SM (週 2)-INH (0.3~0.5 週 2)-PAS (10.0 毎), ③ SM (週 2)-INH (0.3~0.5 毎)-PAS (10.0 毎), ④ SM (0.7 毎日 2 カ月半爾後週 2.0)-INH (0.6 毎)-PAS (10.0 毎), ⑤ SM (0.7 毎日 2 カ月半爾後週 2.0)-INH (0.6 毎)-PAS (10.0 毎)-SI (2.0 毎), ⑥ SM (0.7 毎日 2 カ月半爾後週 2.0)-INH (0.6 毎)-PAS (7.0 内服, 10.0 静注毎)-SI (2.0 毎), ⑦ SM

(0.3 朝 0.7 夜毎日 6 カ月爾後週 2.0)-INH (0.8 毎)-PAS (7.0 毎)-Sinomin (1.0 毎)-SOM (2.0 毎), ⑧ SM (0.5 朝 0.5 夜毎日 6 カ月爾後週 2.0)-INH (0.9 毎)-TH (0.3 毎)-EB (0.5 毎)。〔研究成績〕喀痰中結核菌の培養陰性化率ならびにその速度を指標とすると硬化型以外では大差はないが、硬化型特にそのうちの CKz と F 型とを取り上げると各術式間の差異が認められる。すなわち①の性能は最も落ち、②と③との間では大差はないがわずかに③が優り、④, ⑤, ⑥の順にその成績は上昇する。⑥, ⑦, ⑧では6カ月以内に培養陰性化率 100% に達し、その間の優劣を明らかにしえず、X線の経過では、⑥と⑧とが⑦よりもわずかに好成績を示すようにも見えるが、明らかな差異とはいえない。⑥のPAS点滴静注は手数がかかつて我国の実状では普及困難であり、⑦, ⑧特に⑧は副作用中止例が多くなる。中止例が必ずしも失敗例ではないが、好ましくないのが当然であろう。〔結論〕肺結核初回化学療法は現行一般法よりも強化される可能性を持つと推定された。しかし我々の現在までの研究成績では、手数や副作用の点で直ちに一般に推称しうるものには到達していない。

8. SM・INH 併用による肺結核症に対する Ethambutol 初回治療について 立石武・樋口次男・八木シヅエ・月岡時夫 (群大第一内科) 菊地俊六郎・磯田好康 (ヘブロン会大宮中央病) 増村雄二郎 (群馬県立東毛病)

〔研究目的〕Ethambutol が結核治療上優れた効果を發揮しつつあることは今や周知の事実である。しかし有効な半面、視神経障害という重大な副作用を来すという理由のために、第一次抗結核剤としては不適当とされている。しかし使用方法を工夫することによつてその副作用の発現を予防することができるとの見通しあり、特に INH が有効なうちにこの 2 者を併用することが、両者の作用機序の違いをたくみに組み合わせる意味からいつても、また Ethambutol の量を 1 日 1 g 以下に止め、したがってその副作用の発現を予防し、しかも十分併用効果を狙いうる意味からいつても、Ethambutol の初回治療は開拓しなければならない問題を含んでいると考えられる。SM が発見されて間もない頃は、併用すべき適当な薬剤もなく、毎日連用の止むなき事情にあつたため聾啞の不幸を来した症例も少なくなかつたことも周知の事実である。PAS, INH の発見によつて SM の使用方法も進歩し、今や第一次抗結核剤として INH と共にその偉力を發揮しつつある。Ethambutol の副作用は視神経に現われ、使用方法を誤まれば難聴にもなる。失明という不幸もたらされるかもしれない。しかし使用方法の工夫によつて SM 難聴がほとんど予防しえた様に Ethambutol もまたその使用方法を工夫することによつて十分その副作用は予防できると考えられる。〔研究方法〕

肺結核の治療は初回治療が最も重要であると考え、INH, Ethambutol に更に SM を併用することにした。副作用を少なくして長期治療を可能ならしめるため SM はなるべく間欠的に使用し、Ethambutol は1日1gは最初の3ないし4カ月としその後は0.75g または0.5g とした。また体格中等以下のものには最初より0.75g とした。症例数は10例でいずれも当初排菌のあつたもののみでありX線的に明らかに空洞透亮を認めた。〔研究結果〕全例が喀痰中の結核菌陰転し、X線的にも著しく好転した。第二ないし三次治療例と比較し検討を加えた。〔結論〕Ethambutol はその使用方法を工夫することによって、第一次抗結核剤としての意義を十分に発揮しうる見通しはあると考えられる。

9. SM・INH 加二次薬剤の治療効果(国療化研の成績)

異時交代治療について °山崎正保・遠藤一男・中野真人・野口忠之(国療刀根山病)

SM・PAS・INH 治療が有力な治療法には今も変わらないが、初回治療の強化という問題が提起されるようになったらにはいわゆる二次薬が数多く出現したために、SM・PAS・INH 治療効果よりも更に高度の効果をもたらすような治療剤の組合せの検討が行なわれるようになったのは当然の成行きである。すなわち SM・PAS・INH に二次薬あるいは他の薬剤を加えた治療、または SM・INH に二次薬を加えた治療法が検討されている。我々は SM・PAS・INH で出発した治療を、3カ月の時点で、菌の陰性化をみない場合には、2剤あるいは3剤ともに、二次薬に変更して、以後の治療を行なういわゆる異時交代治療法を早期に行なうことも、初回治療の強化につながる治療法であろうと考えている。さて国療化研第10次の成績は① SM・PAS・INH, ② SM・INH・1314 Th, ③ SM・INH・1321 Th の効果を比較したもので、これらの方式の症例構成は背景がいずれもよく似たもので、しかも集計しえた症例がいずれも100名を越えている。菌の陰性化とくに培養成績をみると、②, ③方式では、①よりも比較的やや上回るような感じもするが、統計処理によると必ずしも有意な差ではない。もちろんX線の改善も同様で有意差は認めがたい。副作用については脱落例も含めて検討すると、胃障害は①では13.2%, ②では33.5%, ③で25.6%を示し1314 Thを含む治療法で最も高い。肝障害(GOT, GPT, 100 u 以上, 黄疸)は②で7.8%, ③で11.9%であり、1321 Thが1314 Thよりもやや高い出現率を示している。なお第8次、第6

次の成績から EB, TH, CS, DAT, TB₁ を SM・INH に加えた治療成績をみると、6カ月の治療後菌陰性化率が対照の SM・INH・PAS に比較して、明らかに下回るのは DAT を加えた治療法で、他はいずれもあまり大きな差はなく、特に EB, (TH) 加治療にしても特に有意の差を認めることもできなかった。さて我々は比較的 배경の揃つたいいわゆる Far Adv. あるいはこれに近い初回治療の症例について、SM・PAS・INH を投与し、3カ月の培養成績が⊕のものについて、①は更に SM・PAS・INH を続け、6カ月治療後も SPH を続けるが、あるいは二次薬1剤を変更して治療を行ない、②は3カ月の成績が判明次第に二次薬2剤あるいは3剤をそつくりとつかえて治療を継続して、12カ月後の効果を観察した。これによると、①では20数例中12カ月現在なお排菌⊕のものは7~8例、②では20数例中1~2例で、明らかに②の治療効果が優れている。しかし我々は症例数も少なく、明確な結論を出すことはできないが、治療剤の菌陰性化への時期、あるいは治療剤の耐性出現の時期、更には治療失敗例の処置の方法等を勘案しながら今後強力な初回治療の検討をすすめるべきではない。この意味から国療化研では第11次として、SM・PAS・INH と SM・PAS・INH・EB の治療で開始し、6カ月の治療終了後、4カ月の培養成績⊕の場合には二次薬3剤に変更して、治療を継続し、1年の遠隔成績をとつて、検討をすすめているので、我々はその成績に期待したい。

〔発言〕 岩崎竜郎(結核予防会結研)

化学療法の種類と処方の効果の比較は無作為群別または matched pair によつて行なわれている。これによつて絶対に優れた処方が決定されるわけであるが、これがすべての症例に適切な処方だというわけではない。現実には治療されている症例の中には INH 単独で化学予防の対象となつていない症例に近いものもある。一方治療効果を高めるためには薬剤の種類や量を増す試みがなされる。薬物は毒物であることを考慮して、症例の病変別の処方の按配が必要であることを強調したい。また、日本の結核治療全体を見ると不十分の中止例が非常に多い。全体的に見ると処方の改善をして成功率を90%から100%にすることよりも中止例を少なくすることの方が有効だとさえ考えられる。このことはあるいは行政的指導で改善すべきものであるかもしれないが、現実の問題として結核の治療を阻害しているとすれば学会としても no touch であるべき問題ではないと思われる。

ま と め

座 長 岡 捨 己

要望課題であるから、会長の趣旨を明確にする責任がある。「SM の毎日使用、二次剤（たとえば EB, TH など）を PAS の代りに用いることなどによつて、初回治療の成績を向上させうるか否か、その場合、副作用による脱落がどれ位みられるかなどについて検討して頂きたいと思います。それと平行して治療実施中の服薬を確実にこなわせる方法についても討議して頂ければ幸いです」という趣旨である。

さて、初めの5演者（猪岡、中野、磯田、福田、石下氏）は matched pair の症例を選び（総計約200に上るが）、SM・EB・INH の処方方は菌の陰転が早く、陰転率がよく（失敗例がない）、他方、空洞、基本病型の改善も優れているという結果を得た。また EB による脱落例も少ないという。残り4題（山崎、多賀、前川、松宮氏）は「初回強化」を行なう考え方と反省（副作用のための脱落など）を述べられた。

ここで SM・EB・INH の処方をいかなる病型に対しても使用する意図があるか否かという座長の質問に対し、猪岡、前川氏は賛成的であり、山崎氏は副作用、価格の

面からもなお検討すべきとしている。しかし各演者とも次の事項を了解した。すなわち初回治療に SM・EB・INH が優れているという結論を下すには更に慎重であるべきことである。なんとすれば ① 観察期間が短かく、しかも治療終了後の再発の有無の観察がない。② 空洞の治療という組織学的証拠は未だ観察していない。③ 例数も十分多いとはいえない。④ もし失敗例が生れたとき次の化学療法をどうするか検討されていないなどをあげうるからである。フローアから鈴鹿通信病院の梅原享氏より追加討論には私から簡単に答えた。① EB の単独治療の経験があるのか？——ない。② 二次薬の自然耐性菌の頻度？——療研細菌班の成績を参考にして頂きたい。③ SM・PAS・INH より、より強力な初回治療と断言できるか？——この講演を参酌して考え願いたい。④ 動物実験がそのまま臨床にあてはまるか？——そう思わない。⑤ Open negative になる理論？——他にも出題演題があるのでご参照のこと。⑥ EB の組織浸透性——よいという実験がある。

最後に岩崎会長のご批評を仰いだ。

IV. 各種二次抗結核薬併用方式の位置づけ

座 長 島 村 喜 久 治

1. KM・CS・TH・EB 4 者併用方式について 内藤益一・前川暢夫・吉田敏郎・津久間俊次・川合満（京大胸部研第一内科）

〔研究目的〕Kx, y, z をもつか、F 型で一次抗結核剤治療失敗排菌持続例を対象として、KM・CS・TH・EB 4 者併用法の効果を検索した。〔研究方法〕① マウス結核症に対する延命効果、② 臨床研究は KM 2/3g 毎夜就寝前注射、TH は 0.5~0.3 の非腸溶剤を、CS は 0.5 を、EB は 0.5 をそれぞれ毎日内服させ、喀痰中結核菌培養陰性化3カ月以上持続を主な判定目標とし、基本病変および空洞の経過を学研分類に従つて判定し、参考とした。〔研究成績〕マウス平均生存日数は、CS, TH, KM, EB 各単独ではそれぞれ 15.4, 16.5, 17.2, 18.5 : KM・CS では 18.4, KM・CS・TH では 21.4, KM・CS・TH・EB では 23.1 日となり併用剤数の増加と共に治療効果の増強がみられた。臨床成績では、培養陰性化は β_1 型 (Kx, y) においては6カ月 100%, 1年 100%, β_2 型 (Kz, F) においては43例中6カ月で40例 (93.0%), 7カ月で42例 (97.6%) に達し、7カ月以内に陰性化

せるもので4者併用を引き続き継続した全例に再陽性化をみなかつた。先に我々は KM 週 3~5g, TH 0.5, CS 0.5 の3者法で β_2 型の6カ月陰転率 77.8%, 同じく KM 0.7, TH 0.3, CS 0.5, EB 0.5, SOM 3.0 の5者法で 90.3% を得ているが、今回 SOM を除き、TH をなるべく 0.5g まで増量した4者法で、ほぼ同様の陰転率に達するを得、1年継続によりほとんど再陽転をみないことを確かめた次第である。レ線では基本病変の改善率6カ月で70.2%, 12カ月で83.3%, Kz の改善率は6カ月で42.8%, 12カ月で47% で初回治療の SM 毎日3者法よりむしろ劣つていた。副作用による中止例は6カ月以内で4者法 15.5%, 5者法 22.4% であつた。〔結論〕再治療化学療法に KM・TH・CS の従来の3者法に EB を加える事は意義あることと考える。EB を 1.0 とし、更に INH を加えた5者法を目下検索中である。

2. 各種二次抗結核薬併用方式の位置づけに関する副作用面からのアプローチ °藤森岳夫・大貫稔（東医歯大犬淵内科）

〔研究目的〕一昨年の総会シンポジウムにおいて報告さ

れたごとく、各方式の効果による位置づけは一応の完成段階に至つたと思われるが、画竜点睛を欠く趣きは、副作用面の欠除にある。また、かつての SM と DOSM との比較や最近の 1314 TH と 1321 TH との比較のごとく、効果よりもむしろ副作用の多少が重要な争点となる様な場合には、副作用の評価は一層重要な問題として登場してきている。しかし副作用の数量化は極めて困難な問題で一朝一夕にして作られるとも思えないが、それに一步でも近づきたいとの念願から、副作用面からの若干のアプローチを試みてみた。〔研究方法〕正確な資料として療研、国療化研のデータを利用し、臨床疫学的な分析を行なうと共に、生体反応の面については過去の我々の発表データを引用した。〔研究成績〕① 国療化研の成績を対象とし、各方式の菌陰性化率と副作用による中止率との比から、副作用を加味した各方式効果順位を作ると、第一次3者が最も良く、二次抗結核薬の中では DAT, EB, SF は比較的良く、TH, CS, Tb₁ は下位となる。療研の4種化学療法と比較では、同様にして術式 1), 3), 2), 4)の順となる。1314 TH と 1321 TH との比較では、第3, 2, 1, 4 群の順となる。② 脱落例について、脱落率、副作用出現率などについてみると、国療化研の 20% 前後から 1314, 1321 比較の場合の 45~67% まであり、また同じ報告でも報告者により差があるが、測定精度の高い単一副作用を指標とするとバラツキは小である。時期別には 1~3 月多発群と 4~6 月多発群がある。③ 併用方式の中で、副作用出現に対する責任薬剤の発現率については療研の報告が唯一で、それによる各組合せの発現推定値と実際値とを対比した。④ 副作用出現と関係ありと思われる生体反応の指標を求めることも重要で、この方面における我々のデータから興味ある所見の若干を提示する。〔結論〕この領域は未だ初歩的かつ不統一の現状で、基礎条件、記載項目、集計方法などに一定の基準設定を必要とし、加えて大数例が必要なので、ぜひ、療研、国療化研などが真剣に取り組んで成果をあげて頂きたい。

3. Capreomycin, Kanamycin の交叉耐性に関する研究 副島林造・賀米隆二・安藤正幸・野津手晴男(熊大徳臣内科)

〔研究目的〕SM, INH 既使用耐性例に KM, CPM, および VM を使用する機会が多く、これらの薬剤をいかなる方法、あるいはいかなる順位で使用するのが最も有効であるかを検討する目的で CPM, KM 耐性、および KM 未使用患者に CPM を使用して CPM 耐性と同時に KM 感受性推移につき検討した。更に KM 既使用耐性、CPM 未使用感受性例に CPM を使用して治療効果ならびに耐性推移を追求した。〔研究方法ならびに成績〕① 患者分離株 191 株の CPM および KM 耐性検査を Kirchner 半流動培地を用いて行なつた。KM, CPM 共

に 10 mcg/ml 不完全耐性以上を耐性にとると、KM 10 mcg/ml 不完全以上の耐性を認めた 33 株中、CPM に 10 mcg/ml 不完全以上の耐性を認めたものは 23 株 69.7% であり、KM 100 mcg/ml 不完全耐性以上のものについてみると 21 株中 16 株 76.2% に CPM に対する感受性低下を認めた。② KM 未使用の肺結核患者 31 例に CPM を含む化学療法を行ない、CPM, KM の耐性推移を検討した。耐性検査は Kirchner 半流動培地を用い、3 週で判定。CPM 10 mcg/ml 以上の耐性を認めたものは 4 ないし 6 カ月で 14 株中 5 株 35.7% で、7 ないし 12 カ月では 9 株中 4 株 44.4% であつた。かかる CPM 耐性を認めた菌株の KM 感受性の変動をみると 4 ないし 6 カ月で CPM 10 mcg/ml 不完全耐性を認めた 4 株はいずれも、KM 10 mcg/ml 以下の感受性を示し、CPM 50 mcg/ml 耐性の 1 株のみに KM 10 mcg/ml 耐性を認めた。更に 7 カ月以上の例でも CPM 10 mcg/ml 耐性の 3 株、50 mcg/ml 耐性の 1 株、計 4 株共すべて KM 1~2.5 mcg/ml 以下の感受性を示した。③ KM 既使用耐性で CPM 10 mcg/ml 感受性の 11 例に CPM を投与し、喀痰中結核菌推移ならびに CPM 耐性推移を検討した。耐性検査は 1% 小川培地を使用し、添加濃度は CPM, KM 共に 100 mcg/ml, 1,000 mcg/ml とし 1/10 の濃度で表示した。喀痰中結核菌推移は 11 例中 7 例に一時的に菌減少あるいは菌陰性を認めたが、3 カ月以上菌陰転持続した症例はなく、また胸部レ線の変化は悪化 1 例を除き、他は不変であつた。CPM 使用前に KM 100 mcg/ml 完全耐性を認めた 4 例はすべて 3 カ月で CPM 10 mcg/ml 完全耐性を認め、治療開始前 10 mcg/ml 完全耐性の症例では 3 カ月まで CPM 耐性は認めなかつたが、6 カ月では 6 例中 2 例 33.3%, 9 カ月では 5 例中 2 例 40% に CPM 耐性上昇を認めた。9 カ月まで耐性上昇を認めなかつた 3 例中 2 例は微量排菌の症例であつた。KM, CPM, VM の使用順位としては VM は第三次的に使用し、KM, CPM については外科的療法を前提とすれば KM→VM とつなぎ、そうでない場合には CPM→KM とつなぐ可能性もあると考える。

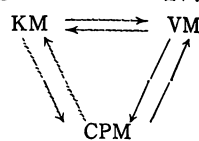
4. 多要因分析モデルによる二次抗結核薬使用法の検討 °広瀬久雄(名古屋第二日赤病) 山本正彦・中村宏雄(名大日比野内科)

〔研究目的〕IBM 多要因分析モデルに従つて、一次抗結核剤耐性再治療肺結核患者に対する二次剤 (KM, TH, CS) の治療効果 (菌陰性化) に影響を与える背景因子の重みづけの数量化を試み、各症例の背景因子に対応する最も合理的な治療方式を設定することを試みた。またこのモデル設定に関与しなかつた同様の症例について検討し、このモデルの再現性を検討した。また EB についても、この背景因子数量化方式を用いて、EB と KM, TH, CS の治療効果を比較し、EB の使用方法の検討を行な

つた。〔研究方法〕対象は一次剤3者に耐性の再治療例で、KM, TH, CS のいずれか1剤以上を6カ月以上使用した症例、ならびに同様の耐性再治療例でEBを含む二次剤治療を6カ月以上使用した症例である。菌陰性化に影響があると考えられる背景因子13項目（アイテム）をあげ、IBMの多要因分析モデルに従って各アイテムの菌陰性化に対する重みづけである偏相関係数を算出し、その数値から背景因子の整理統合を行ない、5アイテム（17カテゴリー）について再び要因分析を行ない、各カテゴリーの菌陰性化に対する重みづけの数量から難治点数を設定した。症例の難治得点から必要、十分と考えられる薬剤数の算出を試みた。またこの試みの妥当性を検討するため、この試みに関与しなかつた症例について、難治点数をあてはめて、再現性を検討した。またEB使用例についても、この難治点数の妥当性を検討し、あわせてEBを含めた二次薬治療の治療方式の検討を行なつた。〔研究成績〕背景因子の重みづけの数量から得られた難治点数は、前治療期間3年以上0.7、排菌の程度が大量または頻回1.0、大量かつ頻回1.6、病巣の進展度がI型でないFa1.2、I型2.4、硬化壁空洞2.8である。各症例の難治得点別に使用薬剤数による菌陰性化率をみると、難治得点3点以下では2剤、3剤併用間に差はなく、3.1以上では明らかな差がみられ、最高の6.5では3剤併用でも菌陰性化率は極めて低く、2剤併用との間に差は認められない。この試みに関与しなかつた同様の症例109例に難治点数をあてはめ、難治得点別の菌陰性化率をみると、同様の傾向が認められ、比較的よい再現性を示した。また一次剤耐性再治療例にEBを使用した症例124例についても、難治点数をあてはめ、難治得点別の菌陰性化率をみると、EBは1剤投与でもKM, TH, CSより陰性化率は優っている。KM高耐性にEB・VMあるいはCAPを使用した群ではEB単独使用と陰性化率に差はない。EBに未使用のKMあるいはTHを併用した群では難治得点4.1以上ではEB単独群より明らかに優り、また6.1以上では菌陰性化率は極めて低く、EB単独投与と差はない。

5. KM, CPM, VMの交叉耐性について °齋藤正敏（中京病）永田彰（県立愛知病）広瀬久雄（名古屋第二日赤病）山本正彦・稲垣博一（名大日野内科）二次薬としてKM, VM, CPMを使用する場合、いかなる順位で使用するかという事は極めて重要な問題といえる。我々はこの問題の解明の一助として、KM, CPM, VMの交叉耐性について、基礎的実験を行ない、かつ若干の臨床的検討を加えた。その成績を報告する。〔基礎的実験〕H₃₇Rv株のSM感性菌、耐性菌をそれぞれKM, CPM, VMの1%小川耐性培地に増量継代法により培養し、おのおのの耐性菌につき相互の交叉耐性を検討した。①SM耐性菌はSM感性菌に比し、KM, CPM,

VMに対して耐性の上昇が早い。②CPM, VM両者間には交互に交叉耐性の存在するを認めたが、他剤間はそれほど顕著ではない。図示すれば右のごとくである。〔臨床的検討〕①KM, CPM, VMの未治療耐性。39例の未治療菌について3者間の耐性の相関関係を検討したが、明瞭な関係は認めなかつた。しかしKM, VM共、低濃度の耐性菌（25mcg以下）を認めただけであつたが、CPMは高濃度の（50mcg以上）耐性菌を7例（17%）認めた。②SM, KM耐性患者株のCPM, VM耐性。SM, KM使用し、おのおのに対し10mcg完全耐性以上（この場合耐性濃度は表示濃度）の患者株についてCPM, VMの耐性を検討したが、VMに対しては3例が感性、4例は低濃度耐性であつたが、CPMに対しては全例7例共10mcg完全耐性以上であつた。



6. KM・VM・CPM間における交叉耐性の検討 北本治・福原徳光・°小林宏行（東大医科学研内科学研究部）篠原研三・稲垣忠子・斉藤健利・古田寿次（桜町病）

〔研究目的〕KM・VM・CPM間の交叉耐性の有無および程度を知る目的で、in vitroで得られた耐性菌、未治療菌および臨床的に薬剤使用中に得られた菌について、これら3剤間の交叉耐性およびその獲得状態について検討した。〔研究方法〕①in vitroの観察：薬剤添加Dubos液体培地にH₂株10⁻³mgを接種し、10日目毎に増量継代し、各代の菌について耐性獲得の状況を1%小川培地（10⁻³mg接種・4週判定）で測定した。②未治療菌（80株）の観察：KM・VM・CPMに対する感受性の程度を1%小川培地（10⁻³mg接種・4週判定）で測定した。③KMおよびCPM（VM）使用菌についての観察：薬剤使用中の患者より得られた菌について、同種薬剤および他2剤に対する耐性の有無・薬剤使用期間等について検討した。〔研究成績〕①in vitro増量継代10代目の時点での交叉耐性の状態は、KM↔CPM, KM↔VM, CPM↔VMの関係が示された（→著明、↔著明でない）。②未治療菌のKM・VM・CPMに対する感受性のpatternをみると、KM・VMおよびKM・CPM間でのこれら関連は顕著でなかつたが、VM・CPM間での感受性の程度は相関的であつた。③臨床的に、KMを使用した菌（VM・CPM未使用菌）のCPMおよびVMに対する耐性値からは、明らかな交叉耐性を有するとみられる菌が多く存在した。〔結論〕in vitroで得られた耐性菌（H₂株・増量継代10代目）のこれら3剤間の交叉耐性の程度は比較的明確に示されたが、未治療菌での感受性の程度はCPM・VM間の関連を除いて、in vitroの実験成績にみられた傾向は顕著でなかつた。KM使用菌（VM・CPM未使用菌）では、その多くがCPMに対す

る耐性度と平行的な関連を示し、この方向での交叉耐性の存在が推定される。現在、CPM 使用菌 (KM・VM 未使用菌) について、他2剤を含めた耐性獲得状況および薬剤使用期間等との関連を検討中であるが、できればあわせて報告したい。

7. 喀痰中結核菌における KM, VM, CPM 交叉耐性の検討

°桜井宏・井上幾之進・橋本武彦・杉本潤(大阪府立羽曳野病)

肺結核患者喀痰より分離した結核菌について、KM, VM, CPM の交叉耐性を Kirchner 半流動培地で検討して次の成績を得た。① KM, VM, CPM 3 剤とも未使用例よりの分離結核菌の、これら3剤に対する耐性は、KM, CPM では 5 mcg/ml 以下、VM では大部分は 5 mcg/ml 以下であるが、一部に 10 mcg/ml の耐性菌がみられた。② KM 使用例よりの分離菌では、KM の耐性が上昇するにつれて、CPM 耐性も出現する傾向が認められ、KM 50 mcg/ml 耐性例では 20 例中 10 例に、100 mcg/ml 耐性例では 44 例中 37 例に CPM 10 mcg/ml 以上の耐性菌がみられたが、それらの CPM 耐性の程度は、KM 耐性に比較してひどいものが多かった。VM の耐性は KM 耐性の上昇につれて、ごく一部の菌株に軽度の上昇がみられたが、大部分の菌株ではその影響はみられなかった。更に KM 大量使用例より分離した KM 500 mcg/ml および 1,000 mcg/ml 耐性菌 20 例について、CPM, VM の耐性を検した結果、CPM では 18 例に 10 mcg/ml 以上の耐性がみられたが、VM では 1 例を除き他は 5 mcg/ml 以下の耐性を示した。③ 再治療症例に CPM と他の二次抗結核剤を併用した場合の CPM 耐性の出現は、Kirchner 半流動培地で 10 mcg/ml 以上を耐性とみなすと、2 カ月後 29 例中 2 例 (6.8%)、4 カ月後 24 例中 5 例 (20.8%)、6 カ月後 18 例中 9 例 (50%) であつて、同様症例における KM 耐性出現状況と大差のない成績を得た。④ CPM 使用例について、CPM, KM, VM の耐性の推移を追跡した症例のうち CPM の耐性が出現した 12 例について、他の 2 剤の耐性の変動をみると、KM, VM 共 7 例に耐性の上昇が認められた。⑤ なお Kirchner 半流動培地と 1% 小川培地での CPM の耐性度を比較すると、半流動培地で 10 mcg/ml 以上の耐性菌の大部分は小川培地では 100 mcg/ml 以上を示した。以上の成績から、KM 耐性の上昇につれて CPM の耐性も上昇する傾向が認められ、特に KM 高度耐性菌ではほとんどの例に CPM 耐性も出現するが、耐性の程度は KM のそれに比較して低いものが多く、一方 VM 耐性に対する KM 耐性の影響は著明ではない。また CPM 耐性の上昇を認めた菌株では、その約半数に KM および VM 耐性の上昇がみられ、菌株によつてはこれら薬剤間に交叉耐性がみられた。

[3, 5~7 の追加] 立花暉夫 (大阪府立病内科)

in vitro で作成した H₃₇Rv, H₂, Ravenel 株の KM 10 mcg/ml 耐性菌について、Dubos 液体培地を用いて恒量継代法により in vitro で Capreomycin 耐性を上昇せしめたが、それぞれの KM 感性菌に比して、Capreomycin 耐性上昇が著しく速やかであるという成績は得なかつた。

8. Ethambutol (EB) を含む二次薬による治療の考察

村田彰 (国療東京病)

[研究目的] EB 治療に際し、一次薬で失敗して入院した患者を、KM, TH, CS 無使用で EB 治療をした場合より、むしろ二次薬使用後 EB 治療をした方が菌陰性化が起りやすいような印象をときどき受けたので、EB 治療に先行する化学療法と喀痰中結核菌の消長について検討した。[研究方法] 昭和 41 年 2 月より同 10 月までの間に東京病院へ入院中の患者で、SM, PAS, INH の 3 剤の治療で失敗して入院し、かつ入院後 6 カ月以上排菌陽性の患者を抽出し、その中で EB を含む治療を受けた患者 106 名につき検討した。これらを SM, PAS, INH の 3 剤使用後に EB 治療を受けたものと、3 剤使用後更に KM, TH, CS の 3 剤併用ないし 2~1 剤による治療を受けた後 EB 治療を受けたものとに分け、喀痰中結核菌の消長を無効、菌減少、陰転、陰転→再陽性化、≥6 カ月菌陰性、≥1 年陰性、≥2 年陰性に分けて先行化学療法との関連を追求した。[研究成績] EB 治療により 6 カ月以上陰性が続いた症例を有効例と仮定すると、SM, PAS, INH 治療後 EB の治療に移つたものの有効率は 44.4%、失敗率は 55.6% であつたが、SM, PAS, INH 使用後更に KM, TH, CS の 3 剤を併用した後 EB 治療を受けた群では有効率 66.7%、失敗率 33.3% であつた。また一次薬→KM, TH, CS の 2 剤併用→EB 治療では有効 71.1%、失敗 28.9% となり、一次薬→KM, TH, CS 単独使用→EB 治療では有効 38.1%、失敗 61.9% となつた。なおこの EB 治療に際し EB 単独使用および KM, VM, CPM, CS, TH などの併用別の成績をも報告する。[結論] SM, PAS, INH (一次薬) で失敗した難治例について、EB 治療を行なつた我々の 106 例を要約すると次の様になる。① 一次薬失敗後 KM, TH, CS を無使用か単独使用後 EB 治療に入るよりは、KM, TH, CS を 2 剤ないし 3 剤併用した後 EB 治療をした方が菌陰性化が良好であつた。ただし KM, TH, CS 無使用で EB 治療をした例ははなはだ少なく、例数を増加しても、果たしてこのような傾向があるか否か再検討を要するが、二次薬の使用順序についての今後の検討が望ましい。② 前項の傾向は EB, VM の組合せによる治療の場合が顕著で、EB と KM の組合せではその傾向がみられなかつた。しかし KM・EB の場合は例数が少なく、かつどの例も治療開始は菌が減少した時期に始めてあるので、今少し検討を要する。③ EB 治療に先行する KM, TH, CS 治

療に際し2剤併用した症例が3剤併用した症例よりその後続くEB治療の成績が良好であったのは、3剤併用先行群にF型が多かったためと思われる。④EB+TH+VM, EB+TH+KMは時期に関係せず成績良好であったが例数少なく結論できない。(以上EBの単独使用と、2剤併用とあるのは、長期使用済みで無効と思われるINHやSFなどが一緒に使用してあつても、併用とはしなかつた。)

9. CPM+1321 TH+CS, KM+1321 TH+CS および KM+1314 TH+CS の3治療方式の比較 岩崎龍郎・飯塚義彦・平沢玄佐吉 他(結核予防会内科療法研究班) 藤岡萬雄・山本和男 他(全国自治体病院共同研究班)

既往に一次抗結核剤のみが投与され、二次剤未使用の排菌陽性者を研究対象とし、第1群 CPM+1321 TH+CS, 第2群 KM+1321 TH+CS, 第3群 KM+1314 TH+CS の3治療方式の治療効果および副作用について比較検討した。このため封筒法により無作為に対象症例を各群に割当てた。治療期間は二次剤開始後6カ月とした。6カ月間の研究期間を終了した対象症例は1群28例, 2群26例, 3群20例。各群のBackgroundはNTA分類では1群にやや高度進展例が多く、平均空洞数は1群2コ, 2群1.7コ, 3群1.2コである。各群の菌陰性化率を見ると最初の1, 2カ月では3群でやや高率であり3カ月後では1群48%, 2群61%, 3群51%, 6カ月後では1群72%, 2群65%, 3群70%で各群間に有意の差は認められなかつた。またX線所見の改善率においても、基本型、空洞型共に各群共に不変が多く、各群間に有意の差は認められなかつた。次に副作用による脱落症例数は1群ではCSによる精神障害にて5, 1321 THによる

肝障害にて3の8例が脱落し、そのほかCPMによる耳鳴1, 発疹発熱1が一時的治療中止した。2群では精神障害1, 1321 THによる肝障害2, 胃腸障害1の計4例が脱落し、胃腸障害2, KM難聴1の3例が一時的治療中止した。3群では精神障害3, KM難聴1の計4例の脱落のほかに、精神障害3, 聴力障害1の計4例が一時的治療中止を余儀なくされた。以上これら3者併用ではCSによる精神障害が15/99(15%)と最も多く、また1321 THによる肝障害5/64(7.8%), 1314 THによるもの3/35(8.6%)で両者の間には有意の差がなかつた。聴力障害についてはKM3/65(4.6%), CPM1/34(3%)で両者間に有意の差がなかつた。1314 THと1321 THとによる胃腸障害の比較のために、CMIテスト(深町変法)を実施して両者による自覚症状を分析した。深町分類I, II, III, IV群共に1321 THが1314 THに比し自覚症状の発現頻度が少なく、また1314 TH服用不能者で1321 TH服用可能の者もあり、後者の方が投与しやすい薬剤と考えられた。以上の成績よりCPM, 1321 THはKM, 1314 THに比しその治療効果において差がなく、また1321 THの方が胃腸障害が少ない事が認められた。なおCPM, KM, VMの3者の交叉耐性については、3剤の相互間に交叉耐性は認められたが、その程度は必ずしも平行しなかつた。

【質問】大坪守(佐世保市立北病)

特殊な場合、内服薬を使用しえない時など、CPM・KMの併用を行なう事は絶対にいけないものかどうか。

【回答】島村喜久治(座長)

どの演者にもそういう方式の経験はないとのことだが、副作用も耐性も類似した薬剤の同時併用は避けた方がよいと思う。

ま と め

座長 島村喜久治

(1) 二次薬併用方式の評価の困難さの主因は、対象の背景因子の複雑さである。広瀬、津久間、村田氏の成績の食い違いを統一解釈できる原理を我々はまだもっていないが、それへのアプローチの一つは広瀬氏らの背景因子の数量化であろう。

(2) 二次薬併用方式の評価上看過できない問題は、副作用による脱落である。効果と脱落率は並べて評価すべきである。

(3) EBは初回治療に使うが再治療に残すべきか、要望課題3で論じられたが、再治療使用時も、第1段階で使うか第2段階で使うか、異なつた成績が出た。しかし第1段階で使うべきであろうという意見に一致した。

(4) KM・CPM・VM間の交叉耐性については、CPM・VM間が最も強く、ついでKM・CPM間、最も弱いのはKM・VM間であつた。したがつてVMを戦力として残せる可能性からみると、CPMはKMの後に位置づけるべきであろう。しかし、この3剤間の耐性の交叉はそれぞれ不完全なので、使用時には、個々の例ごとの耐性検査が必要である。

(5) 結局、二次薬併用方式として最良のものは、2本の柱をEBとKMに置いて、3本目の柱には副作用が少なく効果の強いものを配すべきであろう。更に4本目の柱をたてるかどうかは、副作用の増加と控え薬剤の減少という問題とからめて検討する必要があるだろう。

V. 二次抗結核薬の耐性検査の方法と耐性の基準

座 長 小 川 辰 次

1. 東海地方における未治療患者由来結核菌の二次抗結核薬の感受性について °栗山康介・長谷川翠（名古屋第二日赤病）片山鏡男（名古屋第一日赤病）松本光雄（愛知県立愛知病）神間博（愛知県立尾張病）斉藤正敏（中京病）山本正彦・多賀誠（名大日比野内科）

〔研究目的〕未治療肺結核患者由来の結核菌の二次抗結核薬に対する感受性試験を行ない、菌の薬剤耐性度および耐性の分布を知るを目的とした。〔研究方法〕昭和40年以降に東海地方の医療施設に入院した未治療肺結核患者由来の人型結核菌に対する SM, INH, PAS, KM, TH, CS の感受性試験の結果をまとめた。更にそれらの菌株の一部を一施設に集めて、二次抗結核薬 KM, VM, CPM, TH, CS, EB の感受性試験を療研方式に基づいて行ない、各医療施設での成績とも比較検討を行なった。〔成績および結論〕①5施設での未治療肺結核患者由来の人型結核菌に対する薬剤別耐性頻度をみると、厚生省指針通りの方法を行なっている施設での頻度にはほとんど差を認められなかったが、直立拡散法（ディスク法）を行なっている施設の耐性頻度がやや高かった。CS については施設毎に頻度に差がみられ、これは培地の安定性、判定時期はかなり問題があるのではないかと考える。②未治療肺結核患者由来の人型結核菌を一施設に集めて耐性検査を行なったが二次薬の臨床耐性菌はほとんどなく、添加濃度 25~50 mcg でほとんど阻止された。なお3週判定と4週判定とを行なったがすべて4週判定の方が頻度が高く、判定時期の検討が必要と思われた。③KM と VM および CPM の耐性相関をみると KM に比して VM, CPM は感受性の低いものがやや多く、VM と CPM との間では CPM がわずかに感受性が低いと思われる成績であつた。④各施設で行なった成績と同一菌株を一施設で再検した成績との一致率を検討したところ、KM 100 mcg での不一致率は 4.8%, TH 25 mcg での不一致率は 33.3%, CS 20 mcg での不一致率は 47.6% で CS の不一致が最も多かつた。不一致の内容を検討してみると、実際に臨床的に問題となる不一致、すなわち完全耐性と判定されたものが感性であつたり、完全耐性と判定されたものが不完全耐性であつたりするものはそれぞれ CS で2例、TH で1例認められたのみで、ほとんどが臨床的には同一判定であつた。

〔質問〕大坪守（佐世保市立北病）

施設によってわずかながら耐性検査成績に差があるのはどのような理由によると考えるか。

〔回答〕栗山康介

同一菌株で耐性成績が再検により異なる原因としては、接種菌量、培地の安定性、判定時期にも問題があると考えられるが、特に検査者の完全か不完全かの判定基準に検討すべき点があるものと考えられ、いずれにしても耐性検査を行なう場合極めて注意深く行なえば、かなり一致した成績が得られるものと考ええる。

2. 未治療患者から分離された菌の TH, Tb₁, DAT に対する感受性について °福原徳光・小林宏行・外間政哲（東大医科学研）

〔研究目的〕未治療患者から分離された菌につき、TH, Tb₁, DAT に対する感受性を検すると共に、これらに対する低感受性菌の発育状況から、これら3剤間の交叉耐性の有無を観察することを目 標 とした。〔研究方法〕未治療患者から分離された菌 71 株を Dubos Tween-Albumin 培地で2代均等培養し、その 10⁻³mg 菌量を 1% 小川培地に接種した。薬剤添加濃度は次のごとくした。TH: 12.5, 25, 50, 100 mcg/ml, Tb₁: 0.5, 1, 5, 10 mcg/ml, DAT: 25, 50, 100, 200 (400) mcg/ml。〔研究成績〕各菌株の各薬剤に対する「感受性」の程度は、薬剤の培地中における力価減弱を考慮して、培養の可及的早期に判読された価をとった。①TH に対する感受性: 44 株 (62%) は 12.5 mcg/ml で完全阻止され、残りの 27 株は 12.5 mcg/ml (うち4株は 25 mcg/ml) で不完全耐性を示した。②Tb₁ に対する感受性: 25 株 (35.2%) が 0.5 mcg/ml で完全阻止されたが、一方 0.5 mcg/ml で10株 (14%), 1 mcg/ml で20株 (28%), 5 mcg/ml で12株 (17%), 10 mcg/ml で4株 (6%) が種々な程度の菌増殖を示した。③DAT に対する感受性: 23 株 (32.4%) が 100 mcg/ml で完全阻止された (このうち8株は 50 mcg/ml でも阻止された)。しかし 100 mcg/ml で21株 (30%), 200 mcg/ml あるいはそれ以上で27株 (38%) が種々な程度の菌増殖を示した。④交叉耐性に関連して: TH と Tb₁ 間、および TH と DAT 間の交叉耐性は特に顕著ではなかつたが、Tb₁ と DAT 間では交叉耐性の存在が推定された。〔結論〕①未治療菌 71 株の中には、Tb₁ では 0.5~10 mcg/ml の濃度幅の中で、DAT では 25~200 (400) mcg/ml の濃度幅の中で、種々な程度の不完全耐性を示すものが含まれていた。TH 感受性については、この傾向は顕著ではなかつた。②DAT の臨床効果に関しては、ことにアジア地区においては必ずしも好ましい成績が得られていない。これに対しては、Tb₁ 低感受性→DAT 低感受性を示すものがかなり存在していることをも考慮する必要がある。

あるのではないと思われる。

〔質問〕 岩崎龍郎（結核予防会結研）

インドの Tb_1 低感受性菌は virulence が低いという報告がある。香港の低感受性菌にはそのごとき事実はないという。日本の Tb_1 低感受性菌はどうか。

〔回答〕 福原徳光

virulence については検べていない。

3. Proportion Method による KM, TH, CS の臨床耐性限界について（第2報） °馬場治賢・吾妻洋（国療中野病）

〔目的〕 昨年に続いて KM, TH, CS の臨床耐性限界を求めた。〔方法〕 まず 58 例の KM, TH, CS 未使用例につき 1~10 mg の菌を 7~8 段階の希釈菌液とし、各薬剤 10~50 mcg/ml 含有 1% 小川培地にそれぞれ接種、自然耐性菌の分布をみた。たとえば KM 2 mcg について対照に 10^6 コの菌が生じた際についてみると最高対照の 1/10 から最低 1/100 万までの差はあるが全例に菌が発生している。ところが対照が 10^8 コなら 47 例に、対照が 10^2 コなら約半数しか集落は発生しない。また 50 mcg 培地なら対照が 10^2 では全く集落をみないが、 10^3 では 1/5 の例に、 10^4 では約半数に菌が発生している。すなわち接種する菌数によつて耐性値が異なり、しかも接種菌量が 10 倍異なれば耐性値が異なるものが少なくない。次に 10^{-2} mg/ml の菌液を 0.1 ml 接種した場合実際に発生する菌は 10^3 コのものが 40~60%, 10^4 が 20~30%, 10^2 以下が 20% 前後、また 10^5 以上が 3% に認められた。この 2 つの実験から 1 段階の希釈濃度の菌接種では耐性度が容易に変わりうることを知る。そこで我々は proportion method によつて KM, TH, CS 未使用例につき、KM は 20 mcg (1,038 例), 50 mcg (1,058 例); TH は 10 mcg (806 例), 20 mcg (1,052 例), CS 20 mcg (980 例), 30 mcg (599 例) について測定した。いずれも添加濃度である。次に累計使用期間につき 3 月おきに対照の何% の集落が発生したかをみた。〔成績〕 使用前では KM 20 mcg でみると対照の 20% 以上の菌発生は 100 人中 8 例, 50 mcg では 1% 以上の菌発生は 100 人中 2 人である。TH 10 mcg では 10% 以上の菌発生は 8 人, 20 mcg では 1% 以上は 8 人である。また CS 20 mcg では 30% 以上は 100 人中 5 人, 1% 以上は 4 人である。以上を耐性限界とした場合 1 年目の耐性獲得率は KM では両濃度共約 60%, TH 10 mcg 60%, 20 mcg 50%, CS 20 mcg 30%, 30 mcg 40% である。ところが前回報告したように個々の場合はこの耐性値に ± 3 倍すなわち KM 20 mcg では 20% ± 3 倍であるから 6~60% までは誤差範囲と考えた。次に 4 週値と 6 週値と比較すると 4 週目の集落の大きさが 1 mm 以上のものでは差はほとんどないが、4 週目の集落が極めて微小か全く見えず、6 週目に初めて発見されるものでは 6 週目の成績がやや高くなつてい

た。これは KM では 50 mcg に、TH では 20 mcg にまた CS では 30 mcg に見られた。そこで微小集落例では臨床耐性限界をこれらの濃度 1% の代わりに 3~5% 以上とすべきでないと思われる。なお同一人で経過を追つて耐性値を追求すると変動がはなはだしい場合が少なくなく、まだこれら薬剤耐性値の測定法に問題が残されていると思われる。

4. 二次抗結核薬の耐性検査法と臨床的耐性 °伊藤忠雄・亀崎華家・石黒サナイ・杉山育男（国療神奈川）

〔研究目的〕 二次抗結核薬の耐性検査方法の改善と臨床的耐性の基準およびルチン検査としての簡易耐性検査における臨界濃度設定。〔研究方法および研究成績〕 ① 接種菌量：二次抗結核薬の間接法における耐性検査にあたり、結核菌検査指針に準じて 1% 小川培地による耐性培地を調製し菌量 10^{-8} mg の接種を行なうと同時に菌量 10^{-1} mg を接種、培養して判定を行なつたが、菌量 10^{-8} mg 接種の 4 週判定と 10^{-1} mg 接種の 3 週判定とが最も近似せる成績を示した。② 未治療排菌者における二次薬感受性：昭 41 年 1 月より同 12 月までに入院せる未治療排菌者 150 名の菌株について KM, VM, CS, TH, Tb_1 , SF の耐性検査を検査指針に準じて実施し、同様 30 名の菌株について CPM, EB の感受性を 4 週と 6 週判定して比較した。4 週判定では KM は 100 mcg 完全, 10 mcg 不完全耐性が各 1 株のほかはすべて感性を示し、VM は 10 mcg 完全以上が 26%, CS は 20 mcg 完全以上が 2.7%, TH は 25 mcg 完全以上が 4.7%, Tb_1 は 1 mcg 完全以上が 34%, SF は 25 mcg 完全以上が 2.7% にみられた。その 6 週判定では KM を除きいずれも耐性値の上昇がみられ、特に CS, TH の上昇は著しい。30 分離菌株の CPM, EB 感受性では CPM 25 mcg 完全以上 4 週 13.3% が 6 週で 50% にみられ、同様に EB は 1.25 mcg 完全 46.7% が 60% に上昇したが 2.5 mcg を示すものはなかつた。③ 二次薬感受性の推移と臨床効果：KM 初回使用の 43 例では 0→0 mcg (感性) 症例では 6 カ月すでに効果がみられ、6~9 カ月で 10~100 mcg 耐性のつくもの多く、これら耐性例の薬効は期待できない。VM 初回使用の 17 例では 6 カ月位で耐性がつくようであり 10 mcg 耐性でも効果のみられるものもあつたが KM に比し効果は著明でない。CS 初回使用の 43 例では 0→0 mcg では 6~9 カ月まで有効例がみられ、6~12 カ月で 10~20 mcg 耐性を示すものが多く認められたがなお有効例を認めた。TH 初回使用の 44 例では CS とほぼ同様の傾向を示した。CPM 初回使用は少なく 6 例についてみると、6 カ月前後で 25~100 mcg 耐性がみられ有効例なく、EB 初回使用の 17 例では 0→0 mcg に有効例あり、6~9 カ月で 2.5~5 mcg 耐性例がみられ、2.5 mcg 耐性例ではなお効果が認められた。④ KM, VM, CPM, EB の抗菌力：Mycob. 607 株により血

液寒天またはブイヨン寒天培地を用い 0.1, 0.3, 0.5% の割に第1磷酸加里を添加した希釈培地を準備し, KM, VM, CPM について1%小川培地の抗菌力とを比較すると KM においてやや強い磷酸拮抗が認められるが抗菌力パターンは3剤おおよそ近似し, $KM > VM > CPM$ の順に軽微の抗菌力低下を認めるも3剤の抗菌力はほぼ同等と考えられ1%小川培地における MIC は 20 mcg と考えられる。EB は 5 mcg であつた。〔結論〕結核菌検査指針に準じて1%小川培地による耐性培地を調製し菌量 10^{-3} mg 接種の4週判定と 10^{-1} mg 接種の3週判定とが最も近似せる成績を示した。野生株における各種二次抗結核薬に対する薬剤感受性の程度および耐性上昇の推移と臨床効果および管内実験より1%小川培地において KM, VM, CPM では添加濃度で 100 mcg, CS 40 mcg, TH 50 mcg, EB 5 mcg, Tb₁ 10 mcg, SF 50 mcg/ml が一応の耐性限界と考えられる。薬剤濃度は添加濃度で表示するよう統一することが妥当であり, また各剤臨界濃度による一段階法を簡易検査法として適宜実施できるよう配慮するべきであろう。

〔質問〕馬場治賢（国療中野）

実際耐性検査をやつてみると耐性値の変動が頻繁にみられ迷惑する場合が多いが神奈川ではどうなつてゐるか。

〔回答〕伊藤忠雄

馬場氏の言われる程しばしば耐性値の変動はみられないが、ときに耐性値の変動がみられる。このような変動についてはなるべく頻回に耐性測定を実施するように努め、その耐性値の推移より実態を把握するようにしている。

〔質問〕馬場治賢（国療中野）

耐性検査で感性的の場合有効であるといわれたが、感性的だけを使われたか、あるいはそれと共に他の有効剤が使われたか。

〔回答〕伊藤忠雄

耐性検査で該当主剤が感性を示す場合、耐性症例に比し一般的に有効例が多く認められる。該当感性的薬剤に重点をおいて効果判定をしたので、ほとんどの症例で感性的薬剤あるいは一部耐性薬剤が併用されている。したがつて効果判定に困難を伴うものもあつたが、薬剤使用の前後の関係より該当主剤の臨床効果をレントゲン、排菌所見を主体として判定に努めた。

5. 二次薬耐性測定法—特に直立拡散法を中心に 小川政敏（国療東京病）

〔研究目的〕① 耐性測定の判定成績は臨床の立場から、投薬の効果を期待できるか否かを知る資料として活用したい。従来の希釈法による耐性度に一線を画して、臨床耐性を決定する考え方は、耐性のみを強調して、これに対応する感受性のもつ意味をあまりに軽視している。耐性測定結果を臨床的に標準的な投薬法を行なつた場合に

高い確率で「有効な場合」に感受性 Sensitive (S), 「無効な場合」に Resistant (R), その移行部すなわち「ある場合には有効, あるいは無効」を耐性の疑 Doubtful resistant (D) に分けることができれば実用的である。もし (S) でも臨床的に無効ならばその責任は菌ではなく他の因子（薬剤が人体側たとえば病巣条件, 薬剤の投与量, 吸収, 不活性化, 滲透など）を考慮して検討すべきことを示唆するはずである。② 次に測定法のもつ誤差を判定表示法におこまけて、耐性の変動を動的に追求した際に測定手技に基づく見せかけの変動が菌自身の真の耐性の変動かを区別する考え方を導入したい。〔研究方法〕直立拡散法, 希釈法 (1% 小川, 半流動寒天培地) により ① 同一患者の分離菌株の耐性とならび測定し, その結果と臨床効果（培養による排菌の推移）を比較する。② 薬剤未使用分離菌株の耐性の分布（細菌学的耐性）を測定した。〔研究結果および結論〕① 直立拡散法では阻止帯の長さ（耐性度を示す）を連続的に測定できて, S, D, R を区別することが無理なく行なわれるが希釈法では不連続で決めにくい。② 直立拡散法（完全発育迄の阻止帯長）と希釈法（耐性度）の間には相関があり, たとえば (D) はおおよそ KM Disc 1,000 mcg/0.5 ml 使用の場合 23~19 mm（希釈法 1% 小川培地 25~50 mcg に相当する）であり, VM (500 mcg) 27~23 mm (12.5~25 mcg), CPM (500 mcg) 25~20 mm (12.5~25 mcg), EB 40~30 mm (2~5 mcg), TH (50 mcg) 30~20 mm (8~15 mcg), CS (100 mcg) 30~20 mm (12~20 mcg) となる。③ 直立拡散法の阻止帯長に影響する因子（試験管, 平面, 培地量, 接種菌量, 判定週など）を一定にした場合には、測定誤差は D の範囲内に止まるので, D をのりこえて S→R あるいは R→S に誤つて判定されるおそれは極めて少ない。したがつて S と R のごとき測定成績の変動は真の耐性の変化を意味する。

〔質問〕大坪守（佐世保市立北病）

同一患者における経時的耐性検査の成績が変動する場合がある様ですし、我々も特に SM や KM, INH 等において同様な経験をしている。これらの事は、培地あるいは操作技術だけでは理解しえないので、特に病巣内の耐性菌の population 等についてご教示下さい。

〔回答〕小川政敏

直立拡散法では、耐性の判定を S, D, R に分けているが、長期排菌者の痰中の結核菌の耐性の推移を経時的に追跡すると、Slide の症例の様に SM が D→R→D→R→D→S のごとく変動し耐性が低下しついに S になつていく。D→R, D→S 間の変動は測定法の誤差の範囲として一応説明できるがついに S になると R→S になつた事実は疑えないことを強調したい。また耐性は繰返し動的にその推移を追跡することによりその方法の信頼度を check できると思う。population の変動に関しては、

直立拡散法は希釈法と異なつて、耐性と population のかけ合わさつた形として、耐性を表現していると考え

られるので、特に population の変動だけを精細に分析する細菌遺伝学的な研究の目的には適当ではない。

ま と め

座 長 小 川 辰 次

希釈法を、栗山、伊藤が実験した成績からは、二次抗結核剤の培地内における力価の不安定性が推定された。したがつて二次抗結核剤の耐性の判定に当たつては、早目に行なう必要のあることが示唆される。また小川は直立拡散法の優秀性を示したが、栗山によるディスクを用いる拡散法では不揃いの成績を示したものも見られた。直立拡散法は次第に普及されつつあるが、これが一般化するためには、更に多くの努力が必要であらう。なお栗山は VM, KM, CPM の間に、福原は Tb₁ と DAT の間に交叉耐性の存在することを示したが、この事実は耐性検査の成績の判読に当たつて注意する必要があるが、更に Tb₁ の耐性値が国によつて差のあることを示した福原の成績は、民族学的に興味のあるところであらう。次に臨床的の耐性の限界を、伊藤は希釈法により、馬場は希釈法を用いた Proportion method により小川は直立拡

散法により示した。これらの成績を従来の成績に積み重ねることにより、臨床的の耐性の限界は次第に明らかになりつつあるが、限界のはつきりした暁には、伊藤の臨床的耐性限界の一段の濃度で行なう簡易法は、抗結核剤の増加した今日においてはぜひ実施される必要があろうが、それにつけても今後更に簡易法の欠点を追及し、念頭におく必要があろう。直立拡散法をうまく使いこなせる様になれば、この方法によつても耐性検査の方法を簡易化することは、不可能ではないかもしれない。馬場の Proportion method は臨床的耐性の限界をより正しく判定するために行なうものであるが、判定の方法はとにかくとして検査手技は、衛生検査に記載されている“定量的耐性検査法”に似ている。主旨は結構であるが、手技的に多少繁雑の嫌いがある。

VI. 肺機能障害例の機能的予後——特に経時的観察を中心にして

座 長 梅 田 博 道

1. 換気機能の年齢的推移に関する推計学的研究 °三藤 信・富田友幸・田村文彦・渡辺隆夫・横山哲朗（慶大内科）

肺疾患による換気機能障害の経時的推移を論ずるための background ともなる健康人の換気機能を中心に検討した。昭和 30 年より昭和 42 年までに慶応義塾大学病院を受診した人間ドック症例で、自覚症、理学的・胸部レ線所見上特に異常を認めない男子 1,829 例について肺活量、一秒量、MMF、最大換気量、一秒率、残気率の 5 歳の年齢層ごとの平均値、標準偏差、またこれら換気機能の年齢と身長による回帰式、年齢との相関係数を示した。これら全例とこれらより正常の換気機能を示す 594 例および経年観察例 30 例の 1 歳毎の換気機能の変化には明らかな差を認めなかつた。3 年以上観察した健康例 30 例、肺気腫例 29 例、肺線維症例 13 例の 1 年毎の換気機能の変化についてその平均値をみると疾患群の肺活量、最大換気量の減少がより明らかであつたが、95% の信頼区間でみると両群の 1 年当りの変化には差を認めなかつた。

2. 重症肺結核に起因する慢性肺性心の成立過程の経時的分析 北本治・小林宏行（東大医科学研内科学

研究部）山下英秋（静岡県立富士見病）稲垣忠子（桜町病）

〔研究目的〕肺結核症に起因する慢性肺性心（以下肺性心について、我々はすでにその臨床像、剖検心の肉眼的および組織学的所見を検索し、本症の本質の究明を試みてきたが、今回は臨床像を経時的に分析し、これら肺性心への進展様式ならびにいかなる段階で肺性心化を阻止すべきかを知る目的で本研究を行なつた。〔研究方法〕肺結核剖検例を対象とし、その病理像（心重量、心筋繊維等）から肺性心群と非肺性心群にこれを分け、両群の臨床像（肺病変、肺活量、心電図、Cardio Thoracic Ratio 等）を発病発見時より経時的に観察した。〔研究成績〕① 肺結核症に起因する肺性心の病理像は、長期安静、全身衰弱等による心の萎縮性要素と右室負荷による右室の肥大性要素の両像を有し、いわゆる右室肥大の概念をもつてこれを包含する事は不十分であり、右室優性像にこれを求める事が妥当であると考えられる。② 肺性心群（右室優性群）の臨床像は高度に進展した肺病変、いわゆる低肺機能状態および右心負荷等いずれもが長期間持続し、これらが病理的右室優性像を形成する要因であると考えられる。③ 非肺性心群は、心萎縮著明ない

いわゆる全身衰弱群と、剖検心に形態的变化のみられない群に分けられ、後者は重篤化後の期間が短く、また右心負荷を有してもその持続が短く、咯血、呼吸器合併症により死亡した群である。本群は、一面、肺性心の完成途上で死亡した群ともみなされ、その原病は治療面から、機能面からも種々の病像を呈するが、反面臨床的には限界点にある群とも考えられ、少なくともこの時点以前での重篤化への阻止が必要である。〔結論〕肺結核症に起因する肺性心の病理像から、臨床像を分析し、肺性心に到達した症例、しなかつた症例に対し、主として機能面より経時的検討を加えた。その結果、肺機能低下重症肺結核の肺性心への進展に際しては、時間的問題が大きな要因を占め、少なくとも右心負荷の長期継続は心に右室優性という器質的变化を形成する源であり、このことから右心負荷の発現以前の段階で、あるいは右心負荷の継続を阻止する方向で原病の積極的治療を施行すべきであると考えられる。

3. 肺機能障害に基づく心肺動態諸量の変動（再観察例）について 笹本浩・伊賀一・片山一彦・大橋敏之・広瀬元・関本敏雄・五味建一・荻野孝徳・太田保世・半田俊之介・大塚洋久・山口隆久（慶大笹本内科）

肺結核症を含む慢性肺疾患で肺機能障害に基づく肺不全（hypoxemia and/or hypercapnia）、あるいは肺循環障害が経時的にどのように変動し、またその障害の程度が予後にどのように関係するかを考察することは重要なことである。同時に、これら障害因子に年齢因子が関係するかどうかをみることも大切なことである。我々は慢性肺性心（剖検例）29例および癌の合併のない非慢性肺性心（剖検例）20例をそのような立場から比較考察すると共に現在までに2回以上右心カテーテル法を施行し肺循環諸量と血液ガス検査を同時に行なつた臨床例についても、これらの諸量の変動を観察し、その意義について検討する。教室の慢性肺性心剖検例29例の基礎疾患は現時点で慢性肺気腫9例が最も多いが、肺結核症7例と肺結核術後例5例を合わせると結核性疾患は計12例で最も多くなる。一方、非慢性肺性心20例の中では肺結核症13例、肺結核術後例2例で結核性疾患が最も多い。両者の年齢分布は全く同様で、両者に特異的な差異は認められない。肺循環諸量および動脈血の血液ガス諸量と検査時より死亡までの生存期間、すなわち予後との関連についてみると、肺高血圧の程度、肺血管抵抗の上昇、右室拡張終末期圧、心係数などの肺循環諸量は検査時よりの生存期間との間に関連は認められなかつた。これは同一症例で2回以上検査しえたものも同様であつた。動脈血 O_2 飽和度、 CO_2 分圧と検査時より死亡までの生存期間との関係を見ると、慢性肺性心例、非肺性心例とも諸種の誘因（感染など）により死亡に近い時期で著明な

肺不全への進行がみられる。慢性肺性心例では特に動脈血 CO_2 分圧の上昇が著明である。すなわち慢性肺性心例は非肺性心例に比べて心不全の増悪、 CO_2 narcosis による死亡が明らかに多い。なお、これらの直接死因には年齢的な差異は特に認められない。一方、症例の中には肺不全、心不全を繰り返して経過する症例も多く、心不全の発現と肺動脈圧、肺血管抵抗などの肺循環諸量、hypoxemia の程度などが関連する傾向が認められる。これらの点について2回以上検査しえた臨床例についても考察する。

4. 肺結核外科療法後肺機能低下例の予後について 佐藤孝次（国療天竜荘・慶大外科）

肺結核外科療法後の肺機能低下例について経時的に機能検査と現況調査を行ない機能的予後を追求した。研究対象は71例で男が多く、40歳以上の症例が大半で、術後経過期間は5年以上のものが多く。現況は就労61例、再入院3例（肺性心1、結核悪化2）、遠隔死7例である。67例について遠隔時と近接時を比較すると、%VCは不変33、増加24、減少10例、%MBCは同じく24、21、22例であり、死亡例の多くは減少を示した。長期間経時的に観察しえた51例について%VCと%MBCの推移をみると、術後2年以降の時期にもかなりの変動を示す症例があつた。遠隔時肺機能と術式はさほど明らかではないが、合併症のない葉切、全切例に回復良好例が多く、高度低下例には結核悪化や著しい胸廓変形例が含まれていた。遠隔時の予測肺活量一秒率と運動指数については一秒率30をほぼ境として運動時換気量の異常増大を示したり負荷に耐えられない症例が急激に増加している。換気指数は35例中31例が40以下であり日常生活において大きな制約を受けていると考えられる。予測肺活量一秒率と自覚的呼吸困難度との関係にはかなり個人差を認めるが、I・II度の症例とIII度の症例との間には就労状況からみてかなり差があつた。異常心電図所見を示したものは近接時には1例にすぎなかつたが、遠隔時には右室肥大1、右脚ブロック5、肺性P3、low voltage 1計10例となつた。経時的観察により正常から異常へ、異常から正常へと変化する症例を認めているので肺機能と同様に心電図も引続いて経時的に観察する必要があると考える。死亡7例は剖検で確かめえた肺性心1、急性右心不全および心不全と診断されたもの各1、結核死3、自殺1例である。肺機能低下例の多くは現在就労しているが、遠隔時肺機能は一部の回復例を除いてやはり低下しており、術後長期間を経た後にも肺機能漸減、異常心電図所見出現、結核悪化を認めたことと死亡例の検討結果から考えて、これら症例に対しては今後も定期的に機能検査と病状判定を行ないその結果により就労内容と日常生活を指導し要すれば治療を開始するなど適切な処置をとるべきであると結論した。

5. 肺結核手術例の機能的予後一特に長期観察を中心として °田中歳郎・甲斐隆義・安田隆三郎・中川正清・佐川弥之助（京大胸部研胸部外科）

〔研究目的〕肺機能からみた肺結核外科的療法の適応はすでに確立された観があり、肺機能に及ぼす手術の直接的な影響に関する研究も枚挙にいとまはない。しかし肺機能からみた真の手術適応は術後の長期に亘る経年的観察により決定されるべきであると考えられる。そこで我々は術後長期に亘る機能的予後を調査し、手術適応決定の参考にしようとして、本問題を取上げた。〔研究方法〕各種の肺外科療法が行なわれた肺結核患者 412 例について、術後 1 年から 15 年に亘つて経時的に各種の肺機能検査を行ない、肺機能の推移を追求した。検査項目は各種の換気機能、肺拡散能、血液ガス分圧、心電図および肺循環動態である。〔検査成績および結論〕閉塞性換気障害については、高年者では年齢的な経時の変化がみられるが、これによつて肺機能不全にまで追いこまれる可能性は極めて少ないと考えられる。心電図では、検査症例の約半数に異常がみられるが、経年的な変化は認められず、この異常は手術侵襲自体によるものであらうと思われる。その他の肺機能検査成績については経年的変化はほとんど認められない。以上の結果から、肺結核外科療法の適応判定にあつては、在来のような肺機能検査で十分であつて、術後長期を経たのちにおける肺機能の変化を考慮する必要が極めて少ないことを知つた。

6. 肺全切除後における肺機能の推移と予後について 古谷幸雄・菊地敬一・浜野三吾・奥井津二・岩崎三生・加納保之（国療村松晴嵐荘）

〔研究目的〕肺機能障害例の機能的予後を検討するに際して、我々は外科治療例を取上げたが、背景因子を可及的一定にするため、肺全切除術施行例のみを対象とし、その遠隔成績を調査すると共に、肺機能の推移と予後に関する検討を行なつた。〔研究方法〕肺結核で肺全切除術を行ない、手術前後の肺機能検査成績が得られ、術後 3 年以上経過し呼び出しに応じて肺機能検査を施行しえた約 50 症例を対象とした。肺機能検査は換気機能を中心に取上げ、Pulmotest および Pulmoanalyzer を用いて測定した。〔研究成績〕肺機能の推移は、術前、術後 1 年以内、1～2 年、2～3 年、ならびに 3 年以上に区分し、追加胸成術の有無、および療養中、就労中を考慮して検討した。すなわち %VC、%MVV、一秒率、残気率等について経年変動を検討し、残存肺の過膨張による影響を考察した。肺機能の予後は、術後 3 年以上経過した症例を不就労例と就労例に分けて検討し、特に就労の機能的限界について考察した。すなわち換気量と O_2 摂取量、%VC、%MVV、一秒率、MMF、残気率、He 平衡時間等について不就労例と就労例の差を検討し、それぞれの機能的限界について考察した。高圧レ線撮影によ

る胸部写真を用いて残存肺の過膨張の程度を判定し、一秒率と残気率から閉塞性障害と気腫性変化を考察した。その結果、残存肺の過膨張は若年例ではなんらの機能障害も示さないが、中高年例、不就労例、および追加胸成術施行例ではなんらかの機能障害を起こしていることが認められた。〔結論〕肺全切除後の肺機能の推移に関しては、長期間に亘る経年変動を追求すると、一定の傾向で徐々に起こっていることが知られた。また肺全切除後の肺機能の予後に関しては、遠隔時の成績と就労の関係を調べると、一般に残存肺の過膨張が必ずしも気腫性変化に移行するものでないこと、種々の機能障害が就労に対して支障になること、等が知られた。なお肺全切除後の胸部レ線所見と肺機能の関係については、残存肺の過膨張は対象症例の条件によつて左右されること、追加胸成術は例外なしに機能障害を助長すること、等が知られた。

7. 肺結核の予後と心肺機能との関連について 岡捨己・白石晃一郎・安田忠彦・佐々木晴邦・長井弘策・大石恵美子・松田堯・陳海生（東北大抗研内科）

肺結核は、最近の化学療法の進歩、外科的技術の進歩による手術適応範囲の拡大等により、治療の安全確実性が高まり、治療期間も短縮された。しかし肺結核による肺実質および肋膜の変化、外科的治療、合併症等によつて起こる心肺機能の低下は、治療、予後およびリハビリテーション等に多くの問題を残している。今回、我々は肺機能検査成績および心電図所見と、肺結核の予後との関連について追求し、また手術適応についても、心肺機能面からの検討を加えたので報告する。主として、当研究所附属病院において、昭和 33 年から昭和 41 年までの 9 年間に入院治療を行なつた約 500 例を対象とした。症例は、すべて肺活量、最大換気量、一秒率等の一般ルーチン検査を施行しており、そのうちの約 90 例は、肺気量区分、酸素消費量、ガス混合検査、肺拡散能力等の測定も行なつている。これらの対象についてアンケートによる予後調査を行なつた。アンケートは生活能力面を主眼とした。すなわち原職に復帰しえたか、どの程度の作業に従事しているか、また、その期間等について調査した。その他再発の有無、自覚症状等についても検索した。そしてアンケートによる調査結果と、肺機能検査成績および心電図所見との関連について検討を加えた。ことに退院後の経過年数と退院時肺機能検査成績および作業能力との相関について考察した。また、外科的治療を受けた症例については、治療を受けなかつた症例と対比せしめ、心肺機能検査成績と、予後あるいは生活能力との相互の関係から、手術適応の可否についても言及する。更にいわゆる重症難治肺結核の症例については、心肺機能検査成績と肺性心との関連について追求を行なつた。

8. 肺機能障害例の機能的予後一血液ガスと換気反応

を中心として °森山龍太郎・新田澄郎(東北大抗研外科)

広範かつ複雑な病巣を有する重症進展肺結核患者は、通常の手術では治癒せしめることが困難であり、また肺機能不全を伴う重症肺結核患者は解剖学的に合致した肺切除術あるいは胸郭成形術のような定形的手術を行なうと、多少ならず健常肺組織を犠牲にするため、乏しい心肺予備力を更に減少させて心肺性危機あるいは呼吸性不具に陥らせる危険がある。かかる肺機能不全を伴う重症肺結核患者の外科療法の適応の拡大をはかることも必要であるが、他面かかる患者になんらかの非可逆的な外科的療法が行なわれた場合、生体がその予備能力を動員してもその欠陥を代償しえなくなつた際には極度の呼吸機能不全に陥ることになる。現今広く用いられている肺機能評価因子における予測値または標準値という概念には、年齢的要素が重要な因子として取り入れられており、年齢の増加と共に、肺機能値が減少することが正常とされているが、手術に対する危険性に関する限り、加齢による生理的な減少も肺病変による肺機能減少と同一とみななければならない。肺機能予備力という観点からすると予測値に対する%より体表面積当りの絶対値をとるべきであり、この様な立場で我々は、肺機能不全を伴う重症肺結核患者の外科療法の適応拡大をはかつてきた。我々が過去15年間に手術予定患者に対して右心カテーテル法を施行した症例および低肺機能患者における現在の呼吸、循環動態を知るため、来院を求め、バイテーターによる換気機能検査、心電図検査および空気呼吸時、純酸素吸入時および5%炭酸ガス吸入時の換気と血液ガス分析を行なつた成績を報告し、あわせて血液ガスの変化に対する換気反応態度および炭酸ガス中毒症候群の治療についても言及したい。

9. 肺結核の肺機能— $AaDO_2$ を中心に °千田嘉博・水谷宣美(名鉄病内科) 伊藤和彦・岩倉盈・伊藤清隆・服部治郎次・白井順三・杉浦義徳(名大日比野内科) 森明(名古屋第一赤病) 中村有行(愛知県がんセンター病) 長谷川翠(名古屋第二赤病)

〔研究目的〕肺結核症において血液ガス分析の成績は動脈血酸素分圧(PaO_2)の低下をみる例が少なくない。本研究は肺結核症例に各種肺機能、特に空気呼吸および酸素呼吸時の血液ガス分析を行ない、これら諸成績を年齢、胸部X線所見および治療中の経時的变化と対比して

本症での低酸素血症の成因を考察した。〔研究方法〕対象は肺結核症77例で肺機能諸検査特に空気呼吸および100%酸素呼吸時の動脈血ガスおよび呼気ガスの分析を行なつて、 $A-aDO_2$ 更に静脈性混合率を算出した。血液ガス分析にはILメーターを用い、較正にはトノメーター血を用いた。酸素呼吸は10分以上行ない、室素計により呼気中 N_2 が0.6%以下となつた後試料を採取した。酸素呼吸時呼気 O_2 濃度測定はガスクロによつた。胸部レ線所見は病巣の拡りをNTA分類により、またレ線写真上の改善度は学会分類により判定した。〔研究成績〕空気呼吸時の PaO_2 は拡り1, 2, 3でおのおの92, 90, 80 mmHgと病巣の大きな例で低値であつた。 $PaCO_2$ pHは各群の間に差がない。空気呼吸時 $A-aDO_2$ は拡り1, 2, 3の各群で13, 18, 26 mmHg また $Qs/Qt(\%)$ は5.5, 8.5, 14.0でいずれも病巣の大きな群で高値を示した。酸素呼吸時の3群の $A-aDO_2$ は39, 58, 102 mmHg, Qs/Qt は2.4, 3.8, 6.4%でいずれも病巣の拡りが大きい群で高値で、3群とも空気呼吸時の静脈性混合の約50%は酸素呼吸時にもみられる静脈性混合、すなわち解剖学的短絡の影響であることを示した。化学療法開始後 PaO_2 は正常に近づき、空気呼吸時および酸素呼吸時の $A-aDO_2$ はいずれも減少する傾向がみられたが、レ線上病巣の縮小が著しいに拘らず PaO_2 は低下し $A-aDO_2$ の増加した例もあつた。年齢別に39歳以下、40~59歳、60歳以上の3群に分け、更に各群を病巣の拡りで2群(拡り1および2の群と拡り3の群)に分けると PaO_2 は年齢による差はみられなかつた。空気および酸素呼吸時 $A-aDO_2$ また Qs/Qt は共に病巣の小さい群では高齢群で高い傾向があつた。拡り3では加齢による変化はみられないが、各年齢群とも拡りの小さい群のどの年齢群より遙かに高い値であつた。〔結論〕肺結核症では PaO_2 はXP上病巣の拡りの大きい例で低下が著しく、 PaO_2 低下の約50%は解剖学的シャントの影響と考えられる。化学療法開始後、 PaO_2 は正常に近づき静脈性混合の影響も減少する傾向があるが、血液ガスの変化とレ線上改善度とは並行しない。 PaO_2 は年齢による差はみられなかつたが、 $A-aDO_2$, Qs/Qt は高齢者で高い傾向がみられた。拡り3では各年齢群ともこれ以下の拡りのどの年齢群より PaO_2 は低く $A-aDO_2$ は高く、大きな病巣による障害が加齢による変化に比べ遙かに大きい事をうかがわせた。

ま と め

座 長 梅 田 博 道

肺機能障害例の肺機能が年齢を重ねると共に低下するならば、機能面からみた肺結核外科療法の適応と術式に

についても再考する必要がある。外科療法を受けた症例も含めて、肺機能障害例の肺機能を経時的に観察した成績

を集め、この問題の解決に資したい。以上が会長より与えられたこの要望課題集のねらいである。

近頃、肺の加齢現象、aging による肺機能の変化が目されてきた。肺機能障害があつても、うまく管理すれば長生きできること、外科療法、特に肺結核の外科では、長期予後まで考えて手術適応、手術手技を考慮する気運にあること、40 年以上生活すれば air pollution の影響を大なり小なり受ける現在の社会環境などから、現在存在する肺機能障害者の経年変化、および予後について検討することは極めて有意義である。

まず慶大の三藤氏は人間ドックの成績をもとに換気機能の推計学的処理を行ない、この問題の基礎資料を提示された。東北大抗研の安田氏は 60% の回答率を得た多数のアンケートによる予後調査と肺機能検査成績、心電図所見との関連を検討された。名鉄病院の千田氏は肺結核症の $A-a\text{Do}_2$ について検討し、肺結核における低 O_2 血症の成因は解剖学的シャントの影響が大きいと報告された。ついで肺結核外科療法後の機能的予後については

天竜荘の佐藤氏、京大胸部研の田中氏、晴嵐荘の菊地氏、東北大抗研の森山氏らによりそれぞれ報告があつた。手術による危険度を考える場合、加齢による生理的減少と肺病変による機能低下は同一に考えねばならないのは当然であり、簡単な検査であたりをつけて必要な検査を次々とすすめていくこととなろう。東大医科研の小林氏は肺結核に起因する肺性心の病理像から臨床像を分析し、右心負荷の長期継続が右心優性という器質的变化を形成すると報告された。慶大の山口氏はくり返して右心カテを施行した症例を検討し、hypoxemia が肺動脈圧に関連する成績を示された。

肺機能障害例の機能的予後を論ずるには、肺の加齢現象としての機能低下をもととして障害タイプ、障害程度を検討し、過去を振り返り、将来の見通しを立てねばならない。現在の段階ではとても結論は出せないのであるが、各演者がそれぞれの立場から労作を発表され、この課題にかなりアプローチできたことと思う。更に今後の発展を期待する。

VII. 肺結核の内科的療法と外科的療法の境界

座長 塩 沢 正 俊

1. 化学療法の効果よりみた集合型乾酪巣 に対する外科療法の適応について 河目鍾治・藤田真之助（東京通信病呼吸器）

〔研究目的および研究方法〕集合型の被包乾酪巣および線維乾酪巣に対する外科療法の適応を検討する目的で、化学療法による治療を行なつた肺結核 75 例の経過を学研経過判定基準および治療目的達成度基準により判定した。〔研究成績〕対象例の年齢は 19～62 歳平均 42 歳、観察期間は 5～15 年平均 9 年 8 カ月である。化学療法は 3～151 カ月平均 52 カ月間行ない、治療開始時 SM・INH を主とした方式が 29 例、SM を使用せず INH を主とした方式が 46 例である。病巣の型を I 型径 1 cm 未満の乾酪巣の集合型、II 型 T_1 の集合型、III 型 T_2 の集合型、IV 型浸潤、線維各段階の乾酪巣が塊状に混在集合している型に分け、各型の治療開始後 5 年までおよび最終観察時における目的達成度の推移をみると、I 型 (22 例) では 3～4 年まで I、II A、II B が漸次増加し、III A の減少が著明である。最終観察時には全例 I に達している。II 型 (19 例) においては I 型とほぼ同様の経過がみられ、3 年で III A の減少、III B の消失がみられ、最終観察時には I が 16 例 84% に達し、II B、III A、III B はみられない。III 型 (15 例) では 3～4 年で II B の増加、III B の減少がみられ、最終時には I が 5 例 33.3% に達するが、なお III A、III B が 33% にみられる。IV 型 (19 例) では全経過を通じて I、II A に到達するものはみられず、II B の

増加と共に III A が減少するが、III B はほとんど不変のまま経過している。最終時には II B 9 例 47%、III A 5 例 26%、III B 5 例 26% である。経過中の悪化は 18 例に 23 回みられたが、病巣型別にみると I 型 1 例、II 型 4 例、III 型 5 例、IV 型 8 例に悪化がみられる。化学療法を 5 年以上継続した例では悪化の発生頻度が減少している。なお悪化後の経過は消失 9 回、軽快 9 回、不変 5 回である。〔結論〕径 1 cm 未満の小乾酪巣ないし被包乾酪巣の集合型病巣および T_1 の集合型病巣は化療のみにて治療に至るものと考えられる。 T_2 の集合型では病巣安定までに長期間を要するが、症例の 67% は治療している。しかし化療 4 年以後には目的達成度の変動が少なくなることより、化療 3 ないし 4 年目において外科療法の適応例を考慮すべきである。浸潤および線維乾酪巣の塊状集合型では治療期間中においても悪化する例が多く、また 5 年以上経過しても病巣不安定の症例がかなりみられることより外科療法の適応となるべき病型と考えられる。

2. 結核腫、菌陰性空洞の病理的、臨床的研究一特に外科療法の必要性について 小龍吉男・佐藤瑞枝・亀田和彦・岩井和郎（結核予防会結研附属療）

当療養所において加療し、経過を観察しえた結核腫および菌陰性空洞を対象として、外科的療法の必要性について検討した。〔結核腫の検討〕化療開始前もしくは化療開始後、レ線境界の比較的鮮明な円形もしくは類円形の陰影を示す 268 例を対象として、結核腫の洞化、縮小、

シェーブ, 拡大, 連続培養陽性等を変化, シェーブ, 拡大, 連続培養陽性等を悪化とし, これら変化率および悪化率をみると, 変化率は若年層に高く, 発見時病型が結核腫であつたものに高い。悪化率は 29 歳以下群, 空洞群, 菌陽性群に高い。しかしいずれの場合でも, 性, 周囲散布巣の病型, 大きさ等には影響されない。また洞化例は 59% が濃縮, 15% が縮小し, 悪化は 17% にみられた。洞化および縮小率と悪化率を Life-Table 法でみると, 洞化, 縮小率は 1.0 年で 31% となり, 2.0 年で 37% である。大きさでは 2.0 cm 以上群が 1.9 cm 以下群よりも明らかに洞化・縮小率が高い。悪化率は 1.0 年で 3.0%, 3.0 年で 12% を示すが, 大きさによる差はみられなかつた。肺切除群では, シェーブ, 連続培養陽性, 気管支瘻, 膿胸等のいわゆる結核性合併症のみを取上げて, 合併症発生率をみると, 0.5 年で 3.4% であるが, その後の発生はみられず, 化療群の悪化率よりもかなり低い。また接合部開存率は 1.9 cm 以下群に高率で, 病巣内菌陽性率は 2.0 cm 以上群に高いがいずれも有意の差はみられなかつた。以上より結核腫に対する外科的療法の適応には年齢, 社会的要因を考慮して決定されるべきであろう。〔菌陰性空洞例の検討〕確実に 6 カ月以上菌陰性を持続した空洞を菌陰性空洞とし, 空洞壁はレ線 2.0 mm 以下を I 型, 一部に 3.0 mm 以上の所もある 2.0 mm 前後の空洞を II 型, それ以外を III 型として, 悪化率, 合併症発生率をみると, 化療群では菌陰性化までの期間が長い程, 壁の厚さが厚い程, 空洞数が多い程, 悪化率は高いが, 肺切除群では一定の傾向はみられない。また悪化例の予後をみると, 悪化のまま好転しないものが 37%, 11% が再悪化となるが, 切除群では全例が再手術, 化学療法で軽快している。病理学的治癒率は I 型および II 型に高く, 菌陰性期間が 12 カ月未満でもかなり高いが, III 型では低率である。ただし 18 カ月以上持続した場合には 25% にみられた。化療例の悪化は I 型で 0, II, III 型でみられるが, 菌陰性期間が長い程低率となり, III 型でも 18 カ月以上では 5% と低率となる。肺切除群では壁の厚さや菌陰性期間とは一定の相関を認めにくい。以上から外科的治療の必要性は I 型では全く不要, II 型でも菌陰性が 1.0 年以上続けば不要である。III 型は原則として外科的治療が望ましいが, 菌陰性期間が 1.5 年以上続いた場合にはその必要性はかなり減少するものと思われる。

3. 肺結核外科的療法の適応のものと限界付近にある症例に対する手術の検討 °寺松孝・山崎昇・人見茂樹・石井昌生・呉海竜・浅井信昭 (京大胸部研胸部外科)

長期に亘り繰返し化学療法が行なわれてきた肺結核症例のうちには, 病巣の吸収癒痕化に伴い, 肺の線維化や気腫傾向が著明となり, その結果として, 病巣はほぼ治癒したが肺機能上高度の閉塞性障害がみられるものが少な

くない。このようにして閉塞性障害が顕著となつた症例で, しかも手術を要するような病巣が残っている場合には, 外科的療法も困難なことが多く, そのためにそのまま化学療法で押すか外科的療法に切替えるか迷わされることがある。演者はこのような 1 群の症例について, その手術適応のものと限界と手術術式について検討した。演者は, このような症例群を, 肺機能的にみて拘束性障害が顕著であるが閉塞性障害は比較的軽度のもの (A 群), その反対に, 閉塞性障害が顕著で拘束性障害は軽度のもの (B 群) およびその中間のもの (C 群) の 3 群に分ち A, B 両群を対比しつつ特に B 群についてその手術術式や適応のものと限界を検討した。A 群では, 機能がすでに荒廃している肺野のうちに手術を要する病巣があるものが多く, 手術により肺機能を減少せしめずに済む関係上, 手術は必ずしも困難ではない。これに対して B 群では, 手術を要する病巣が気腫肺中に孤立性にみられるものが多く, 機能がまだかなり保持されている肺野で手術することになる。しかも肺機能は生存可能の限界に近いので, 本群の手術に当たつては, 肺活量を減少せしめるような手術操作, 特に肋骨切除は可及的に避ける必要がある。演者らは, この B 群に対しては, 肋骨を切除することなく, 自由胸腔のある場合にはそのまま開胸し, 自由胸腔のない場合には肺を肋膜外に剥離して空洞に達し, これを切開, 内壁を搔爬清拭した後, 高濃度の抗生物質を散布し, 肺縫縮により創を一次的に閉鎖する手術を主として行なっている。この方法は, 長石および寺松により空洞形成術, The Cavernoplasty, Die Kavernenplastik と命名された方法のうち, 肋骨切除を行なわない場合に相当する。なお演者らは, この方法による手術適応のものと限界を肺機能的にみた場合, % 肺活量×一秒率が 2,400 前後で, MMF が 500 以上のものといいうることを臨床的に確認しえている。

4. 菌陰性空洞例の外科治療成績 加納保之・奥井津二・岩崎三生・岡本亨吉・渡辺定友・小泉雄一・古谷幸雄・菊地敬一・浜野三吾 (国療村松晴嵐荘)

我々は第 41 回本学会シンポジウムにおいて採用された定義に従い 6 カ月以上菌陰性の空洞例を対象としてその外科治療成績を検討した。菌陰性空洞の外科治療例は昭和 30 年以降の胸成術施行例中 35 例, 昭和 37 年以降の肺切除例中 57 例計 92 例である。胸成群ではレ線病型は壁在性薄壁空洞が大部分であり, 高度の肋膜癒着を有するため胸成術を選択した。成績は術後の排菌は認められないが長期の経過中, 非結核死亡 3 例および対側病変の悪化を伴つた一過性排菌 2 例を認めた。現在 32 例 (91%) が就労中である。肺切除群は全切除 6, 肺葉切除 50, 区域切除 1 例でレ線病型は C, B, E 型が多く, 成績は死亡なし合併症は気管支瘻 3 (5%) で現在は治癒, 予後は就労 55 (96%) 療養中である。切除肺の詳細な病

理学的検索を行なつた 44 例についてみると浄化空洞 9, 浄化前期 4 例, 非浄化 20 例でレ線上的空洞を認めない症例が 11 例である。レ線病型別では壁在性空洞に浄化例が多く, またアスペルギルスの空洞内混合感染例は認められなかつた。またこれら菌陰性空洞以外の切除肺 281 例の検索において浄化 4, 浄化前期空洞 4 が他の排菌源と併存していたが, これらは高度に線維化した病変中に存在したのであつて空洞の浄化はあくまで個々の空洞に属する現象であることが認められる。内科治療のみで 1~10 の経過を観察した症例が 101 例あり, この群は菌陰性期間 1 年以上のものである。13 例は空洞鏡により肉眼的浄化を認めた。予後は細菌学的再発 6 (6%), 非結核死亡 8, 不明 8 例で就労は 86 (85%) であり, アスペルギルスの感染はまだない。以上のごとく自験例の成績では外科療法群と化学療法群の間に差を認めにくい。菌陰性空洞の臨床的意義は空洞の開放性治癒にあるのであり, その臨床的診断法としてレ線病型では薄壁空洞であること, および空洞鏡気管支造影の洞内流入所見および造影剤の洞内流入後の排菌陰性所見等は指標とする。菌陰性空洞のうち濃縮空洞, 結核腫の洞化, 二次抗結核剤による菌陰性空洞においては開放性治癒は期待しにくく菌陰性期外科治療が望ましい。しかし開放性治癒の可能性のある薄壁菌陰性空洞に対しては社会復帰のためにいずれの治療法が好ましいかにより決定されるべきであろう。

5. 肺結核の内科的療法と外科療法の境界 相沢春海 (大阪府立羽曳野病)

〔目的〕まず外科療法の適応と考えられる退院時有空洞, 有結核腫症例の退院後の遠隔成績を調査し, ついで入院中化療によつて一定期間安定をみた菌陰性空洞, 結核腫および遺残乾酪巣をもつ症例の退院後の経過を追究してその悪化率を算定し, 個々の病巣の性状, 菌陰性持続期間等の諸条件とその後の経過との関連性を検討して, これら症例の内科的治療の限界を知ろうとした。〔方法〕調査対称は昭和 28 年より 38 年までに退院した肺患 4,267 例と 39 年より 41 年までに退院した肺患 1,070 例である。対称症例は可及的来院せしめて直接検診を行ない, レ線撮影と喀痰検査を実施した。なお退院後の累積悪化率は Life-Table 法により算定した。〔成績〕まず昭和 28 年より 38 年までの入院患者についてみると, 3 カ月以上菌陰性持続の Open. neg. 449 症例からの 7 年後の悪化率は 46.5% であつたが, 薄壁空洞症例からの悪化率は低く菲薄化 b から 19.4%, 菲薄化 a から 10.0% であつた。また結核腫 396 コの個々の悪化率をみたが, 大きさ 2 cm 以上のものからは 24.9%, 2 cm 以下のものからは 10.1% であつた。更に空洞の閉鎖治癒後に残つた乾酪巣からの悪化率をみたが充塞からは 31.5% と高かつたのに比し, 濃縮化 a からは 9.9%, 線状化

からは 5.1% と低かつた。次に 39 年より 41 年までの退院患者中, 6 カ月以上菌陰性持続の Open. neg. 239 症例からの 3 年後の悪化率をみたが, 非硬化壁小空洞例からの悪化は 0 であり, 硬化壁小空洞例からは 22.1% であつた。空洞の大きさが, 学研分類 2 以上となると非硬化, 硬化壁空洞共その悪化率は 40% をこえる。薄壁空洞症例からの悪化率は低く, 菲薄化 b からは 26.1%, 菲薄化 a からは 0 であつた。また入院中, その大きさ, 形状が 5 カ月以上不変であつた群と, たえず変動した群との予後を Kz 症例において比較したが, 前者の悪化率が低い傾向を認めた。更に入院中 5 カ月以上その形状, 大きさが不変であつた結核腫, 遺残病巣について退院後の悪化率をみたが, 大きさ 2 cm 以上のものから 15.8%, 2 cm 以下のものから 10.5% であつた。最後にこれら病巣の性状因子と予後の関連性をみたがレ線像上, 境界鮮明, 陰影濃厚, 中に石灰化斑点を認めるものからの悪化率は 0 であつた。〔結論〕① 菌陰性の厚壁空洞中, 学研分類大きさ 1 の非硬化壁空洞は化学療法, 大きさ 1 の硬化壁空洞は外科療法の比較的適応。大きさ 2 以上のものは非硬化, 硬化壁共外科療法の絶対適応。② 菌陰性の薄壁空洞中, 菲薄化 a は化療, 菲薄化 b は外科療法の比較的適応。③ 結核腫, 遺残病巣では大きさ 2 cm 以下のものは化療。大きさ 2 cm 以上のものは外科療法の比較的適応。

〔座長質問〕 塩沢正俊

結核腫の洞化を小熊氏は悪化としていないがあなたの意見は。

〔回答〕 相沢春海

結核腫の洞化を一応悪化と規定した。理由は退院後の遠隔調査で結核腫の洞化を認める場合には, 対称症例の多くは無化療あるいは不規則化療下にあり, 洞化の際に排菌のみられる場合も少なくなく, 他肺野へのシェーブの可能性を秘めているから, 悪化と規定して差し支えないものと思う。

6. 背景因子の類似した手術例と非手術例の予後の比較 堀田釘一・神間博・肥田野滋 (県立尾張病)°松本光雄 (県立愛知病) 山本正彦・中村宏雄 (名大日比野内科)

外科的療法と化学療法の正しい比較のためには外科的療法の対象となつた患者を 2 つの群に分け 1 群を化学療法のみ, 1 群は外科的療法とふり分けてその予後の差で評価されると考えられるが, 我々はこの 1 つの方法として昭和 30 年より 41 年までに入院した肺結核患者についてアンケート調査を行ない, Back-ground Factor (性, 年齢, 排菌率, 学研分類) の類似した手術群, 非手術群について, 指標として客観性の高いと思われる就業状態, 入院時より就労までの期間, 死亡率を用いてその予後を比較した。I. 硬化性空洞 (大きさ 1, 2), ① 肺切

除術：④ 健康状態大差なし，⑤ 就労期間は手術群にやや短縮が見られる。② 成形術：④ 健康状態大差なし，⑤ 就労期間は手術群がやや延長している。ただし非手術群に未就労者に差を認める。Ⅱ．硬化性大空洞（大きさ3，多房性，多発性），① 肺切除術：④ 非手術群に死亡率高い，⑤ 手術群に著明な就労までの大差を認める。② 切除術：④ 非手術群に死亡率高い，⑤ 就労までの期間はやや短縮される。Ⅲ．非硬化性空洞，① 健康状態は大差なし，② 就労までの期間は手術群が相当よろしい。Ⅳ．Open-Negative Cavity，① 肺切除術：④ 健康状態大差なし，⑤ 就労までの期間は手術群が著明によい，② 成形術：④ 健康状態は大差なし，⑤ 就労までの期間に差なし。Ⅴ．Open-Positive Cavity．肺切除術，成形術ともに死亡率，就労の期間の短縮からも手術した方がよい。

7. 肺結核のいわゆる浄化治癒について（第2報）浄化治癒薬の感染 熊谷謙二・佐藤武村（国病東京第二呼吸器）

昭和29年から42年12月までの14年間に経験した浄化空洞46例について主としてその予後について検討した。浄化空洞の発生頻度はこの期間に入院治療を受けて退院したものが2,364名であるからおよそ2%となる。そのうち初回治療を受けたものは1,445名で空洞のあるもの915名のうちから39名約4%に浄化空洞を認めた。また再治療919名のうち空洞のあるもの784名から7名約0.8%の浄化空洞を認めた。菌の陰性化までの期間を調

査すると6カ月までに全体の70%が陰性化しており，12カ月までに95%が陰性となつている。また浄化空洞が完成したと考えられるまでの期間は67%が12カ月までに，また12カ月から18カ月までに26%が浄化されている。浄化までに長期間を要したものは再治療のものに多いようである。気管支造影を全例に行なつていながら肺切除をした12例は全例空洞の充盈をみている。また切除しない34例のうち27例は空洞は造影剤によつて充盈されていたが7例だけは充盈されていない。この14年間に観察をした46例のうち退院後3名がそれぞれ流感，肺性心，肝臓によつて死亡した。また1名は退院後結核が再燃し現在入院中である。ほかに3名に非特異性の肺感染を浄化巣を含めた肺の部分に認めた。起因菌は不明である。また1名はクレブシラ菌を喀痰中に純培養のように証明した。フリードレンデル桿菌性肺炎と考えられる。また他の1名は肺炎双球菌の感染を浄化空洞に認めた。最近67歳の男子で昭和30年から左上肺野の空洞性肺結核として化学療法を実に7年間も受け全く浄化治癒したと思われるものが，熱発，悪寒，咳，痰をもつて発病し，入院20日目に死亡した例がある。剖検して判明したことは浄化した右上肺野の巨大なる空洞の混合感染と肺気腫の著明な所見であつた。このように浄化された空洞も感染の危険があることを示しており浄化空洞の治療の適応に外科療法を再び考慮しなければならないかとも思われる。

ま と め

座 長 塩 沢 正 俊

要望課題7の主題として，どんな症例が対象になるか，どんな基盤にたつて治療法をふり分けるかの2点を取上げ，化療と外科療法との重複適応部分を下限域，外科療法と対症療法との重複適応部分を上限域として，討論を進めることにした。したがって下限域では手術の必要性，必要の程度，上限域では手術の安全性，安全程度という形に問題を絞ることができると考えた。このことはまた悪化率，悪化例の予後，不成功率，不成功例の予後という形でとらえることができ，具体的には菌陰性空洞例，菌陰性結核腫・充塞空洞・濃縮空洞例（前者），菌陽性病変広範性低肺機能例（後者）をどう取扱うかという討論にならうかと考えた。このような考え方で，プログラムの順序を変更して，下限域の問題に属する相沢，河目，熊谷，堀田，小熊，浜野先生の順に，最後の演者として寺松先生に上限域の症例に関する手術適応の機能的限界および手術術式の選択について述べてもらった。

pannelist 相互の討論がなかつたため，座長から2，3の問題を提起した。その第1は，結核腫例や充塞空洞例の悪化率について若干の差がみられるが，その原因はなにかということである。小熊先生によると3年後の累積悪化率は径2cm以下のもので11.3%，2cm以上のもので14.5%を示すにすぎないのに，相沢先生の成績ではそれぞれ10.1%，24.9%となり，有意差が認められるのである。両先生の討論の結果，単なる洞化，微量一回排菌などを悪化のindicatorにするか否かが，両者の差を生ぜしめた主要原因と判断された。しかし治療法ふり分けという目的に対して，単なる洞化，一回微量排菌などを悪化率算定の指標に採用することの妥当性については結論されず，この問題は，どんな指標で悪化率を算定することが最も妥当であるかの検討とともに，今後に残された研究課題として強調された。第2の問題点は熊谷先生から指摘された浄化空洞に対する二次的非特異性感染である。かかる事実が存在するとしても，その感染

頻度がどの位であるか、かかる感染が浄化空洞に一次的におきたものか、肺実質感染に伴う部分現象として空洞内感染がおきたものかの判断が、治療法ふり分けにあたって重要なことと考え、熊谷先生の考え方を尋ねた。二次的非特異性空洞感染の頻度について熊谷先生は11%位であるとし、今後の考え方としてかかる理由から浄化空洞も外科療法の対象に入れてもよいとの答があり、海老名名誉教授からも賛意が表された。しかし他のpanelistからの意見はなかった。なおアスペルギルスの菌陰性空洞に対する二次的感染の発生頻度についてpanelistから集めた成績によると、検索された切除症例(137例)に対して7.3%、うち菌陰性期間6カ月～1年のもの10%、1～2年のもの20%、2年以上のもの70%に大別された。菌陰性空洞例の1/10が外科療法に回るものと仮定するならば、アスペルギルス感染率は菌陰性空洞例の0.7%程度になり、多いものとはいえ、それを理由に肺切除の適応とすることはできないであろう。

なお座長として菌陰性空洞例の外科治療成績(療研のもの653例)→成功94%、菌陰性98%、死亡1.1%、合併症1.8%、菌陰性結核腫の治療成績(療研のもの261例)→成功88%、菌陰性94%、死亡0.8%、合併症1.1%および全国自治体病院協議会の菌陰性空洞例の累積悪化度を示し、その両者比較によつて、治療法のふり分けをす

べきである事を提言した。最後に菌陰性空洞の3例について治療方針をpanelist7人、全国の内科医23人、外科医23人に尋ねた結果を報告したが、あるものでは内科医外科医とも意見の一致をみることが多いことを知った。第1例(壁2～3mm、大きさ43×27mm)ではpanelist自身の意見も全国の専門家(内外科の意見)もよく一致し95%が外科療法となつた。第2例(壁2～4mm、大きさ82×40mm)では外科療法に割り切つたものが内科医では74%、外科医では87%、第3例(壁2mm以下、大きさ26×23mm)では外科療法が内科医の42%に対して外科医は68%であつた。

今回の討論の結果、菌陰性空洞では壁の厚さ、大きさ、数などが、結核腫では大きさが治療法ふり分けに役立つ因子であることが多くのpanelistによつて指摘された。菌陰性空洞では壁3mm以上のものは外科療法の対象に、結核腫では径2～3cm以上のものは外科療法に回わしてよいという考え方が強かつた。それにしても治療法のふり分けを目的とした場合、妥当なindicatorによる悪化率、悪化例の予後を追及するとともに、外科療法における不成功率、その予後を正確に把握することが最も必要であると強調された。かかる症例はあくまでも比較的適応であるから、年齢、社会経済的要因が大きく関与するとされた。

VIII. 耐性例の外科療法ことに術式の選択

座長 加納保之

1. 耐性例に対する外科療法の成績と術式選択に関する再検討 加納保之・塩沢正俊・赤倉一郎・綿貫重雄・浅井末得・小原吉男・宮下脩(結核療法研究協議会外科療法科会)

〔研究目標〕耐性例に対する外科療法の成績を多角的に分析し、その治療成績向上に対する方策を追及すると共に、術式選択の方式を再検討した。〔研究方法〕昭和36～39年に手術した7,951例を対象にとり、成功率、菌陰性率、死亡率、合併症発生率によつて術前背景別の成績を明らかにし、その結果から術前背景因子の重要度を追及した。ついで2,3の類似条件例を作り、その中で術式別の成績を検討し、耐性例に対する術式の選択を考察した。〔研究成績〕①排菌状態別の成績—陽性例の成績と陰性例の成績との間には明らかな差(<0.001)がみられる。陽性耐性例の成功率(67.6%)、菌陰性率(76.7%)、死亡率(6.4%)、合併症発生率(12.9%)と陽性感性例のそれらとの間にも著明な差(<0.001)がみられ、感性剤有無別の成績差も認められる。なお陰性耐性例の成績も陰性感性例の成績より劣るが、その程度は陽

性例の場合よりも小さい。すなわち外科療法の成績は、陽性耐性感性剤なし→陽性耐性感性剤あり→陽性感性→陰性耐性感性剤なし⇔陰性耐性感性剤あり→陰性感性の順に良好となる。排菌量別にみると、多量排菌例(1以上)の成績は少量排菌例の成績よりも明らかに劣り(<0.001)、その程度は感性例の場合よりも耐性例の場合著明である。多量排菌例の中で耐性例の成績と感性例の成績とを比較してみると、ある程度の差は認められるが、前者の比較ほど著明でない。少量排菌例の中における両者の差は更に小さい。すなわち耐性の出現よりも多量排菌の方が外科療法にとつて重要な役割を果たしているといえる。②換気機能別の成績—%VC, FEV_{1.0}の上昇と共に成績は良好になり、その影響は陰性例の場合よりも陽性例の場合に大きい。③術式別の成績—全切以外の切除が最も優れているが、全切、胸成の優劣は速断しかねる。すなわち耐性出現、排菌量、換気機能状態、術式は外科療法の成績に影響を与える因子といえる。④術前背景因子の分析—以上の事実から、耐性例、感性例における術前背景因子の分析が必要になる。前者

には後者よりも明らかに多量排菌例、低%VC例が多く含まれ、全切、胸成が多く適応されている。すなわち耐性例に対する外科療法の成績が劣る理由として、外科療法にとつて不利な背景因子をより多く抱えている事実を挙げることができる。したがって、かかる不利を欠く努力が、治療成績向上への道に通ずるわけである。⑤陽性耐性例に対する適応術式の検討—少量排菌例ではそれ程でもないが、多量排菌例では全切以外切除、全切、胸成の順に成績が低下する。類似%VC、FEV_{1.0}%例、良好・不良条件例内における術式別の成績にはほとんど差がない。一方背景因子の量的変化に鋭敏な術式は胸成、ことに全切以外の切除といえる。〔結論〕耐性例に対する外科療法は良好な成績を挙げているが、なお向上の余地がある。その一環として、合併症発生率が高いこと、排菌量に鋭敏な反応を示す術式という不利を克服し、肺切除をもつと積極的に押し進める必要性を強調する。

2. 耐性例の外科療法における問題点 °安淵義男・永井彰・佐藤新太郎・大田正久(国療紫香楽園)寺松孝・人見滋樹・山崎昇・呉海竜・石井昌生(京大胸部研胸部外科)小林君美・井上律子・加藤康夫・船津武志(国療日野荘)山下政行・山本博昭(京都桂病)磯部喜博(国療京都)

〔研究目的〕薬剤耐性肺結核症例に対する外科療法の成績は感性例に対するそれに比べて不良である。その原因を薬剤耐性の面と、術式の選択の面との2面から追求し、耐性例の手術になんらかの示唆を得ようとして本研究を行なつた。〔研究方法〕京大胸部研および関係施設における肺結核手術例のうち、KM発見時以降、すなわち昭和32年4月以降の10年間の症例、19,971例を対象として、薬剤耐性の有無と、合併症発生との関係について統計的観察を行ない、更になお不明な点については、表記5施設の症例を用いて詳細な検討を加えた。〔研究成績および結論〕①KM使用下の肺手術例は、全症例19,971例のうち3,323例(17%)であり、広くKMが使用され始めた昭和36年4月以降の症例9,301例のうち3,217例(33.6%)である。SMに対する耐性例の増加と共に感性薬剤に切り替る努力がなされたのである。②術後合併症の発生率は、全症例で平均6.0%であり、そのうち直達療法例のみについてみると、SM使用群4.2%と低く、KM使用群は10.8%と高率である。③術前菌陽性例のみについて直達療法の合併症発生率をみると、SM感性例で8.0%、SM耐性、KM感性、KM使用群で13.0%、SM、KM共に耐性例にKM使用群、およびSM、INH耐性例にSMを使用した群では共に16%となる。すなわち耐性例に感性薬剤を使用して手術を行なうと、合併症の発生率がある程度低くなるが、すでにSMに耐性が生じたときから、合併症の発生が高

くなる因子を含んでいるようである。④KM使用例(SM耐性)のうち術後合併症を招来した症例の術前病型、%VC、一秒率を調査した結果、重大な合併症併発例では病型も重症化し、肺機能の低下例が目立つて多い。すなわち薬剤耐性をもつ細菌学的重症結核は同時に病型、肺機能の面からみても重症結核になつたものが多いのである。以上のことから、耐性例の手術に際しては、感性薬剤の存在を過信せず、個々の症例について手術術式を選択すべきである。

3. 耐性排菌例に対する外科療法 加納保之・奥井津二・浜野三吾・照沼毅陽・古谷幸雄・菊地敬一・柳沢正弘・石邦輔(国療村松晴嵐荘)

〔目的〕肺結核外科療法は抗結核剤の出現によりその成績を向上させた。しかし一方には耐性菌排出例の増加に伴つて外科療法の適応に多くの問題を提起している。特に肺切除術においては合併症の発生が多く、再発率の高いことが指摘されている。我々は内科的に治療を完結しえない耐性菌排出例にこそ外科療法の積極的適応を考慮すべきであると考えており、耐性菌排出例に対する外科療法の成績を検討した。〔方法〕自験外科療法例中手術時に排菌のあつた491例を対象とし、昭和34~42年末までの9年間で3群に分け、術式別に化学療法、合併症発生率、菌陰性化率、再治療率の推移を検討し、あわせて気管支断端閉鎖法との関係を考察した。〔成績〕①耐性菌排出例は一般に罹病期間が長く、不適正治療例や再発例が多い。②肺切除術について二次薬使用と、気管支断端閉鎖法としてInversion法の施行率は両者平行して増加している。③これに対して合併症発生率は次第に減少しており40~42年では全合併症9.7%、気管支瘻1.6%まで低下した。④術式別には区切群において合併症発生率は特に高く、成績は不良であつた。⑤切除範囲の大きい群で成績は良好であつた。⑥Inversion法は感性剤の有無に拘らず、その他の閉鎖法に比して合併症発生率は低く、感性剤を使用したInversion法群では79例中全合併症8.9%、気管支瘻5.1%であり、最近3年間は気管支瘻の発生を見ていない。⑦胸成術について、その菌陰性化率を見ると平均65%であり、近年低下の傾向を示している。⑧感性剤の使用は効果は認められるが肋骨切除量の節減には限度があり、切除量の減少に伴つて菌陰性化率は低下している。〔結語〕肺切除術では広範囲に肺実質を露出するような術式は避けるべきであり、他の条件が許すならば広範囲切除が望ましい。Inversion法は耐性菌排出例においても良好を得ており感性剤の使用により合併症発生率を低下せしめるものである。胸成術は難治、低肺機能例にしばしば利用される術式であるが、呼吸機能温存を目的とした肋骨切除量の節減には限界がある。外科療法の適応を制約する本質的な因子は病巣の範囲と、肺機能であり、耐性排菌は

その成績に影響を及ぼす重要因子である。感性剤の使用は勿論有意義であるが、耐性菌の演ずる役割は主として創傷治癒の妨害であると考えられる。したがって耐性、感性剤の有無は外科療法を制約する本質的条件ではなく、厳密な適応と術式の選択、および外科技術の合理性が手術の成績を向上させる条件であると考ええる。

4. 耐性例の外科療法ことに術式の選択 °大田満夫・乗松克政・水原博之・篠田厚・吉田猛朗・広田暢雄（九大胸研）

我々は先に、主として結核菌の耐性および感性剤併用の有無という点から、一次剤に耐性を示した217例の肺切除術後合併症を検討し、次の成績を得た。耐性例の肺切除術後の合併症発生に最も大きな影響を与えるものは、術前3カ月間の排菌の有無である。菌の耐性は勿論排菌に関連するものであるが、耐性度の高低は統計的に有意の差までを示さなかつた。感性剤の併用は、術後の合併症をある程度低下せしめる成績を得た。そこで228例の肺結核切除標本より気管支断端を検索すると、菌陰転後3カ月以内の例の気管支断端の結核性病変は約30%に認められるが、菌陰転後4カ月以後で著明に改善され、それに応じ術後合併症も著減している。しかし誘導気管支の病変は7カ月以後でも頑固に残存している事が多く、耐性例には部切、区切を避けることが望ましい。次に病巣内菌の耐性培養を行なうと、たとえ排菌が一度もない症例でも、一次剤に対する耐性は治療後7カ月頃より現われ始め、1年以上ではかなり高率になる。二次剤に対する耐性も6カ月で現われ始め、1年後には半数以上に認められ、排菌例に殊に高度である。病巣内菌の二次剤耐性獲得率が予想外に高く、6カ月頃より再悪化例も増すことから、手術は二次剤投与後3～6カ月前後が望ましい。そこで当所の過去10年間の肺結核に対する1,130の手術を検討した。気管支瘻発生率は昭和35年の12.2%を最高にして漸減し、昭和40年以降は1例の0.56%になつた。この好成績の原因は術前3カ月以上の3剤以上二次剤併用が50%を越える程増加したこと、区切が著減し葉切が増したこと、Nylon単糸で断端縫合をすること、および排菌多量例には菌陰転化の手段として空切をまず行なうことがあげられる。以上の成績より耐性例の外科療法には術前3カ月間の排菌を止めることと術式の選択が重要である。耐性例で排菌陰性なら、感性剤使用下に普通の肺切除を行ないうる。排菌例では感性剤をできるだけ強力に併用し、菌陰転化後3カ月で肺切除が望ましい。もし菌陰転化のない場合には、感性剤投与後3～6カ月の間にやや広範囲に肺切除術を行なうか、肺機能低下例では空切を行なう。感性剤もなく多量排菌の場合には、まず空切を施行して排菌を止め、その後肺機能に応じて、肺切か筋充を行なう方針をとつている。

5. 耐性例に対するパラフィン骨膜外充填術 °石田卓也・西村進・安倍十三夫・笹出千秋（道立釧路療・胸部疾患センター）

当所で他の虚脱療法に優先して施行している骨膜外パラフィン充填術は現在までに124例に達するが、そのうち術後1年以上を経過した100例について菌陰性率を中心に検討した。一次抗結核剤に対する菌陰性率は完全耐性群78%、不完全耐性92%、その他100%である。術後排菌例のKM耐性では、KM完耐群50%、未耐群33%の菌陰性率である。学研分類では線維乾酪型90%、重症混合型が67%で、重症混合型の中でも特に播種型由来のEF Type というべき群の菌陰性率は60%であつた。空洞型では非硬化多房空洞86%、硬化多房空洞80%の菌陰性率である。①本法は手術侵襲が最も少ない虚脱療法であり、耐性例を含めた重症肺結核に対し、従来の虚脱療法に比べて、より目的に沿つた十分な虚脱が出来るので菌陰性率は高い。②術後成績は感性剤の種類と数に左右される。③本法には充填出来ない死角があり、術後排菌例には気腹等を用いて横隔面からの虚脱を併用している。

〔質問〕 寺松孝（京大胸部研）

私はパラビニルフォルマル骨膜外充填術の際、高度耐性例で、しかも術後排菌が持続する症例では、その再手術は極めて困難な場合があることを経験している。演者の症例のうちにも、同様な場合があるようだが、その際の対策をご教示下さい。私は骨膜外充填術の適応として、大空洞は避けるべきと存じている。これは術後遺残空洞が招来されることを回避するためである。

〔回答〕 石田卓也

両側巨大空洞、耐性例に対して、両側骨膜外充填術により上からの虚脱を行ない、気腹療法を併用して下からの虚脱を行ない、新薬の効果を期待して排菌陰性化を待つ。遺残空洞に対して、シェード、タイプの充填術を追加する。

〔発言〕 香川輝正（関西医大）

ウレタンフォームまたはポリビニルフォルマルによる充填術の最長観察期間は我々の場合約14年である。なお我々の用いている術式は充填術というよりは充填胸成術とでもいうべきものであり、広範かつ徹底した肺尖剥離を加えることを特長としている。

〔発言〕 石田卓也

原則的に肋骨切除は行なわない。肋骨切除はパラフィンの皮膚脱出という合併症を起こす可能性がある。第Ⅱ、場合によっては第Ⅲ肋骨を背柱側ではずして、そこからの虚脱で十分な肺尖剥離が出来る。パラフィンを間隙に充填した後は第Ⅱ肋骨は切断した部に合わせて置く。

〔発言〕 久留幸男（結核予防会調査部）

肺結核症の外科療法に限らないが、おのおのの手術にお

いては各施設、各術者の経験ならびに意見に基づいてあらかじめ選択が行なわれているのであつて、その意味では比較すべからざるものを比較していると思う。私はかつて日胸外総会の特別講演で「大空洞に対する胸成術」について述べたが、大空洞と巨大空洞とは厳格に区別しなければならない。巨大空洞ことに最近のように多量排菌、低肺機能の重症例が増えると、大空洞のように一次胸成術（いくら肺剥離を十分加えても）では不十分である。現在の時点では巨大空洞に対しては、空洞切開あるいは空洞吸引によつて出来るだけ排菌量を減らした後

で、二次的に軽い胸成術（第Ⅰ肋骨非切除、肋切3～4本）を追加するのが最も無難と思う。

〔発言〕 寺松孝（京大胸部研）

私は久留先生と逆に、空洞切開術についての経験から、胸廓成形術の利点を再認識していることを追加しておく。特に高度耐性例では、胸廓成形術は非常に有用で、特に私としては、本手術はこれが不成功に終わつてもいまだ、空洞切開例や肺切除術が行ないうる場合が多いことを指摘しておきたい。

ま と め

座 長 加 納 保 之

外科療法を評価する場合に効果と合併症が重要な因子であることは論をまたないが十分な長期観察のうえになされることが必要である。外科療法の今後の方向として、あえて私見を述べるならば、排菌陰性例は逐次外科治療適応からはずされてゆくであろう。外科治療は化学療法によつて排菌の陰性化しないものに向かつて技術開発がなさるべきである。しかもその方向は切除手術をはじめその他の直達的手術方法に向かうことが必要である。その理由は虚脱療法は治療理論上高次の効果を期待しえないし、実際にも排菌、耐性例に対する効果は低いからである。

外科治療の歴史をみると充填術というものはいつの時代でも論議されている。それは胸成術に比し、侵襲が少ないこと、強い虚脱を与えうるように思えること、胸廓の歪みが少ないこと等の理由によるものである。充填術が現われては消えていつた理由は充填物の副作用と希望

通りの効果が得られないためであるが、そのために充填材料をいろいろと改良し、充填部も骨膜外に移つた。充填物は硬質物から軟質物へと代わつてきた。また大空洞を閉鎖することは困難であるようである。これらの手術の成績は数年間の観察を経て評価することが必要であろう。今日では胸成術はしばしば外科治療における逃げ手として使われているように思われる。手術において逃げ手をもつことは必要であるが、その乱用は避けなければならない。排菌耐性があり巨大空洞例に対してしばしば胸成術が行なわれるが、久留氏によれば巨大空洞は胸成術で処理することは困難であり、空切後胸成術が有効であると、しかし寺松氏によると巨大空洞の胸成術は有効であるという。いずれにするも巨大空洞あるいは複雑な空洞性病変で排菌耐性例をいかに取り扱うかは今日に残された問題であろう。