

## 第44回総会一般演題

## General Presentation of the Reports at the 44th Annual Meeting

## 疫学・管理

## 疫学・管理-I

1. 学童の結核管理方法の改善に関する研究 依田源次・上杉昌子・酒井昭(川崎市中原保健所) 川村達(国立公衆衛生院)

〔目的〕学童結核管理の能率化をはかるため、① 精検対象をツ反応の推定自然陽性者とした場合と間接撮影により選定した場合とを比較し、② 既感染と考えられる者のうち、X線所見からは結核症と診断しにくい軽微な所見のある者に対するINH投与の効果を検討する。〔方法〕昭和40～43年度入学の小学1年生13,161名を対象とし、①についてはツ反応およびSPのそれぞれにより選ばれた要精検者987名および289名の直接撮影所見を比較し、②については41～42年度の対象のうちツ反応によつて要精検とされた519名の中の168名を選び、これを条件の相似する2群に分けて投与群と非投与対照群とし、6カ月ごとに直接撮影を実施した。〔成績〕① 13,161名の1年生のうち結核要医療とされたのは17名(0.13%)で、このうち6名(0.05%)はツ反応およびSPの両者によつて要精検とされたものであつたが、過半数を占める11名(0.08%)はSPでは要精検とせず、ツ反応のみから選ばれたものの中に見出された。また前記の軽微な所見を示す者も、精検者のうちツ反応が自然陽性と推定される者にあつては約60%、そうでない者では約29%と明らかな差異を示した。② INH投与群の6カ月、1年後の軽快率は70%、90%であつたが、非投与対照群では26%、34%にすぎず、このうちもつとも確実な既感染者であるBCG接種歴のない者のみ11名ずつについてみると、投与群では100%、100%、非投与対照群では0%、27%とさらに鋭い対照を示し、その所見は結核感染と密接な関係があるものと推定された。〔結論〕小学生、ことに低学年生の管理においては、ツ反応による自然感染の推定と、これについての精検を実施することの意義はきわめて高い。また自然陽性と推定された者のX線所見上結核症とは診断しにくい軽微な所見を示す者にINHのいわゆる予防投与を行なうことも、これらの対象が青年期の終りにいたるまでハイリス

クグループとされるものであるだけに、結核管理の能率化をすすめる手段として有効であると考えられる。

2. 間接撮影読影能力の一評価方法 近江明(富士銀行健康管理センター) 栗原忠雄(国鉄東京保健管理所) 鈴木誠一(東宝診療所) 田寺守(東京証券健康保険組合健康管理部) 中村健一(結核予防会結研)

胸部間接撮影フィルムを読影する医師の読影能力を客観的に評価し、その向上に資することは、結核その他胸部疾患の集団的管理の効率を高めるためきわめて重要である。演者らは、間接撮影の読影能力を評価する一つの方法として、診断既知のテスト用フィルムを読影した場合の成績を一元的に評価し、100点満点の分かりやすい点数によつて表現する方法を考案し、その実例への応用を試みた。間接撮影を一つの screening test と考えた場合、第1種、第2種の両過誤をとともに最小にする必要があるが、疾病の早期発見あるいは周囲への感染防止という医学的観点から考えれば、第2種の過誤(読みすぎ)に対するよりも第1種の過誤(読み落し)に対して厳しい評価を下さねばならない。しかし読みすぎが極端に多い場合には、精検に要する費用、時間等の浪費となり、さらに間接撮影に対する大衆の信頼を失うおそれがある。これらの点を考慮に入れて下記のような計算式によつて得点を算出する方法を考案した。そして、これをR-A Score(R. A. は Reading Ability の略)と命名した。
$$R-A \text{ Score} = \left[ 1 - \left\{ \frac{E_1}{P} + \left( \frac{E_2}{N} \right)^2 \right\} \right] \times 100$$
 P～病的所見のある(要精検)フィルム枚数、N～病的所見のない(精検不要)フィルム枚数、E<sub>1</sub>～読み落し(第1種の過誤)枚数、E<sub>2</sub>～読みすぎ(第2種の過誤)枚数。この式は被検フィルムの枚数や病的所見あるものの割合には無関係に適用できる。この評価方法を第8回結核管理研究全国会議(昭和43年4月東京)のため、各地の全結核管成団体で実施された間接撮影共同読影に参加した医師192名の成績に適用した。この読影方法は、「病的所見あり」25枚「正常または治癒所見のみ」25枚、計50枚の70mmミラーフィルムを30分以内に読影し、所定の回答用紙に精検の要・不要、および学会病型(非結核の場合は病名)を記入したものである。この個人別成

績のうち、精検指示の適否を R-A Score で評価し、年齢、勤務先、経験年数、年間平均読影枚数、ミラーフィルム読影経験の各要因別に検討した。その結果、総平均 74.9、標準偏差 14.9、成績のよいのは年齢では 30 代、40 代、経験年数 5 年以上、読影枚数 20,000 枚以上、ミラーの経験あるもの、など妥当性のある成績が得られた。

### 3. 石川県における結核の疫学的研究 (その 6) 小児結核についての観察 °加藤孝之・金川克子 (金大公衆衛生) 河野光子 (金沢市彦三保健所)

〔研究目的〕小児期 (14 歳以下) における結核死亡率は近年顕著な減少を示しているが、罹患率は減少の傾向にあるとはいえ、石川県内で年々、300 名前後が新たに登録されている。石川県における小児期の結核死亡、罹患、感染の状況を年次、地域、その他の要因別に追求し、小児期の結核予防対策の方向を明らかにしたい。〔研究方法〕石川県における結核死亡、罹患、有病、感染、それぞれの推移や現状については、人口動態統計、石川県衛生年報、金沢市衛生年報、結核年報、石川県厚生部、金沢市衛生部、および各保健所の諸資料を利用して検討した。金沢市の一保健所において、昭和 36 年以後に登録された結核小児患者については、患児家庭等への訪問によって、その実態と背景諸因子を調査した。〔成績ならびに総括〕① 戦前には全国値を著しく上回っていた石川県における小児期の結核死亡率は、戦後にはその減少傾向が全国よりもやや良好な傾向を示している。② 届出率でみた石川県の結核罹患状況は 1950~55 年ころには全国をかなり上回っていたが、1960 年以降は全国よりも低率となり、金沢市ではとくにこの傾向が顕著であった。③ 石川県では、5~9 歳児の死亡が近年、ほとんどないのに対し、0~4 歳児の死亡例は現在も年々わずかながらみられている。また罹患率も 5~9 歳児よりも 0~4 歳児のほうが高くなる傾向がみられるなど、0~4 歳児に問題が残されている。④ 1961~63 年の金沢市における結核登録患児では、髄膜炎や有空洞の重症例および登録 1 年以内の死亡例がみられたが、1966~68 年の登録患児では重症例や死亡例がみられなかつた。⑤ 1966~68 年における金沢市の結核患児の 61 家庭は対照の一般家庭に比べ、生活レベル、父母の学歴などでやや劣る条件がみられた。⑥ 登録患者の家族検診成績から、感染性の患者家族の小児では、有病、有所見ともに、非感染性患者の小児よりも明らかに高率であった。⑦ 石川県の全小・中学生のツ反応陽性率を Cohort 法で追求するに、小学校 4 年生ではほぼ 80% に達し、以後はこのレベルを維持していた。⑧ ツ反応陽性率から推定した最近の金沢市における結核感染率は乳児 0.4%、3 歳児 5%、小学 1 年生 18% であつた。これらの感染率は、米国の都市においては 1930~40 年ころに相当している。

### 〔追加〕大八木重郎 (東京都牛込保健所)

私は本年 4 月の第 75 回関東地方学会に、最近の東京都における乳幼児結核の実態について発表した。その中の 2~3 を追加すると、最近 17 年間に幼少人口の結核死亡率は平均 1/100、0 歳のみでは約 1/50 となり、たとえば昭和 42 年には出生 22 万に対し、4 名が生後 4~11 カ月で死亡しており、そのいずれもが両親結核の場合等であり、しかも BCG を受けていないので、これ以上少なくするには、結核家族等とくに新生児のうちに BCG 接種し、結核家族と一定期間隔離する等の措置が、もつと行政的にも実施できるような方法を講ずべきである。東京都周辺の人口急増地域の一保健所管内の BCG 未接種乳幼児における、旧ツ 2 千倍で、その陽性を、さらに百倍ツで確認した場合、生後 4 カ月児のツ陽性率は 0.08%、3 歳児では 8% であり、さらに旧ツ 2 千倍 (-) (±) で BCG によるコッホ陽性、かつ百倍ツで陽性を確認したものを加えると生後 4 カ月児 0.55%、3 歳児 20.5% であつた。最近の PPDs を用いるようになってから、いわゆる非特異反応を陽性で見誤る読みすぎがほとんどなくなつたように思う。

### 4. 最近における登録結核患者の実態 東京都保健所管内の分析 °志毛た子・清水寛 (渋谷保健所) 柳川洋・重松逸造 (国立公衆衛生院)

〔研究目的〕結核統計の基礎になっている保健所登録患者について、とくに都市における結核患者の実態と治療状況を個別調査により明らかにすること。〔研究方法〕東京都渋谷保健所管内における昭和 42 年 7 月 1 日~43 年 6 月 30 日の全新登録結核患者 492 名の実態を調査した。〔研究成績と結論〕① 最近 1 年間の新登録結核患者は 492 名 (人口 10 万対 173.) であるが、このうち新発見患者は約 35% の 172 名 (人口 10 万対 60.6) にすぎない。またツ反応自然陽転のみが 15 名、転症患者が 75 名もある点は注意を要する。② 新登録結核患者の病型について、新発見、既発見および新旧不明の 402 名についてみると、活動性分類では感染性は既発見にいちばん多いが、新発見のみについても 43% と高率になつているのが注目される。学研分類では新発見に A、B 型が多く、また空洞型も非硬化壁のものが多くなつている。③ 新登録結核患者の登録時菌耐性検査成績をみると、例数は少ないが新発見で SM 25 例中 2 例、INH 24 例中 2 例に初回耐性が認められた。④ 治療状況については、新発見肺結核 166 名中一次薬で治療を開始したものは 156 名 (94%) あり、はじめから二次薬が入っているものも 3 名 (2%) あつた。⑤ 6 カ月後と 1 年後の受療状況をみると、新発見肺結核のみについては、6 カ月後の受療率 82% (一次薬のみ 74%)、1 年後では 68% (一次薬のみ 54%) と低下していた。⑥ 学研病状経過については、新発見肺結核で経過の判明したのもののみについてみる

と、まず6カ月後の経過(96名)では80%の改善率、1年後には初回と比較して86%の改善をみた。また悪化はほとんどなかつた。① 家族内二次患者発生状況からみて、初発患者発見時の専門医による家族検診と、その後も年2回の検診、また家族内の乳幼児には早期のBCG接種が必要であることなどが分かつた。

〔追加〕千葉胤夫(国療東京病)

検診率のきわめて悪い印刷工業界に、郵送検痰法を利用し、自主的採痰によつてこの約5年間に要医療率を約1/3に減らした。42年度までは菌の陽性率も平行していたが43年度には9%と増した。これらの耐性は41年度より30%前後に横ばいである。これは新規発病者の耐性が依然15%前後を示しているのに反し就業治療中の排菌者の耐性は常に100%であるため注目値する。

〔追加〕北沢幸夫(社保第一検査センター)

新発見という意味は登録者があつた場合訪問して問いただし、今まで肺結核の既往がないときと思うがいか。われわれも毎年の健保検診において、同様の意味の初発見要医療率を調べてきたが、演者と同様20歳代では0.03%であるが、高年齢ほど高くなり、60歳代で0.3%である。かつ要医療者中の初発見の比率は過去4年間各年代とも上昇の一途を辿っている。60歳代でも昭和40年には5%だったが、毎年上昇し昭和43年には30%となつている。

〔質問〕彦坂亮一(帝人株式会社東京本社)

① 乳幼児の結核には、結核でない例があると聞いたが、その病名をお聞かせ下さい。

〔回答〕志毛ただ子

① 新発見とは前年検診で異常はなく、今まで結核といわれたことがないものである。② 乳幼児で非結核と診断されたもののうち大部分は異常なしであつた。

5. わが国肺結核患者の一断面：15年以上にわたり厚生年金を受給してきた肺結核患者についての集計。彦坂亮一・高安勲(帝人株式会社東京本社衛生管理室)厚生年金保険法旧法扱の肺結核患者受給者の、昭和43年度申請約4,000例から、一応無作意に200例を選び、診断書記載事項および胸部XP等につき集計を試みた。〔成績〕200例中、男子148例、年齢分布は40~50歳が89例で中高年層に偏つていた。XPの学会分類では、I型16例、II型21例、III型14例、IV型26例、V型85例、O型38例で、胸成術は104例(52%)の多数にみられ、充填術は4例にみられた。また明らかな胸膜肥厚は35例、気腫性変化は4例であつた。喀痰検査では26例が、塗抹または培養陽性であつた。%VC50以下は141例(70.5%)に及んだ。〔考案〕今回の対象は、そのほとんどが昭和25~28年に、肺結核により療疾者としての認定を受け、今日まで15年以上にわたり厚生年金を受けてきた。いうなれば肺結核患者の底辺にあたる

症例群であるから、一般には荒蕪肺結核が多いと考えられがちだが、今回の集計では病型I型は16例(8%)にすぎない。胸成術を受けたものが過半数に及んでいるのは、昭和25~26年の胸成術全盛時代の反映であろう。%VC60以下が70%という数字は、今日サナトリウム入院患者のそれが20%前後であるのに比べるとはなはだ高率で、低肺機能が目立つが、過半数が胸成術を受けていることが一因かもしれない。胸成術を受け、肺活量の記入されている99例の平均%VCは44で、最高77から最低は30以下に及んでいるが、切除肋骨の本数と%VCとの間には逆相関がみられなかつた。一方、XP上の病型がV型またはOで、結核は治つていると考えられ、胸成術とか胸膜肥厚等の低肺機能の原因もみあたらない例が13例(6.5%)あり、このうち3例は%VC50以下の組であつた。これらの点からして%VC60以下が70%という値は、肺活量の測定法に問題があり、患者が十分に努力して測定しない例が多いためではないだろうか。〔結び〕病状を重く記載すれば、間違いなく年金の給付が受けられるために、肺活量の測定にあたり、意識的に努力をしないで検査を受け、低い値が記載された傾向があり、一見客観性のある数値が、案外信憑性の低い検査となる危険をはらんでいる。以上を考慮して、200例中少なくとも75例(%VC60>:59%一書類上、全例菌陰性、基本病型VまたはO、胸成術は全例6本以下)は年金を受けるほど重症ではないと考えた。集計にあたり、種々ご便宜をお計りいただいた厚生省児玉技官および担当者に深謝する。

〔座長発言〕重松逸造(国立公衆衛生院)

1番の推定自然陽性者を精検対象とする考え方は確かに有意義であるが、prospectiveにみてはたしてどれだけ効率的であるか。またINH投与実験では例数の少ないのが気になる。2番は興味のある試みであるが、読みすぎ率をどの程度の比重で加えるか、その検討結果も知りたい。3、4番は最近の結核の実態を分析したもので、とくに小児結核の実態と意義を明らかにしているが、疫学的検討はまだ十分とはいえない。5番は従来あまり知られていなかった厚生年金受給者の実態を示したもので、より公平な受給が得られるよう、今後さらに認定基準の改善されることを望みたい。

## 疫学・管理—II

6. 国立療養所における結核患者の動向 加倉井駿一・山内坦・河路明夫(厚生省医務局国立療養所課)最近の国立療養所における結核患者の実態を把握するため、昭和41年8月~43年2月に通算7カ月間、全[国147国立療養所での入退院患者調査を行ない、昭和42年に日本結核療養所協会が民間療養所について実施した同様の調査成績と比較検討した。また、あわせて在院患

者調査成績についても検討を加えた。その結果、およそ次のような傾向が明らかとなった。(1) 国立療養所は全国在院患者の約1/5を收容し、しかも他の施設に比べて重症患者が多く、また青少年層および老齢層も多い。(2) しかし国立療養所のみについて40年と43年の在院患者を比較すると、病型別には軽症化、排菌状況もまた陰性化の傾向が認められる。(3) 入院患者については老齢化が著しく、60歳以上が約2割を占めている。全体の4割弱が初回治療患者であるが、その菌陽性者のうち18.5%には薬剤耐性が認められ、同様に再治療群では65.7%が耐性を有している。(4) 退院患者では約6割が軽快退院であるが、I型、II型での退院も24.6%を占め、その約1/3は家庭の事情を理由としている。退院時の病型をみると、国立療養所の患者は日療協の調査に比べて軽症での退院がやや多い。在院期間は全体の3/4が2年未満となっている。

7. 昭和43年入院患者実態調査 全国自治体病院協議会結核部会共同研究班：藤岡万雄・吉田文香他(埼玉県立小原療・北海道立幌西療・同北見療・同釧路療・同苫小牧療・帯広市立病・宮城県立瀬峰病・福島県立大野病・茨城県立中央病・群馬県立前橋病・同東毛病・浦和市立北宿病・千葉県立鶴舞病・東京都立府中病・神奈川県立長浜療・川崎市立井田病・新潟県立三条結核病・長野県岡谷塩嶺病・静岡県立富士見病・富山市民病五福分院・愛知県立愛知病・同尾張病・大阪府立羽曳野病・兵庫県立病院柏原庄・広島県立井口病・岡山県玉野市立病・萩市立病・愛媛県立新居浜病・高知県立西南病・長崎県立多良見療・熊本県立桜丘療・大分県立三重療・鹿児島県立薩南病

昭和43年結核実態調査に呼応して、自治体病院の結核関係33施設における昭和43年10月16日現在の入院患者の断面調査を行なった。東日本19施設・4,719床、病床利用率70.4%。西日本14施設・3,799床、病床利用率80.0%。入院患者総数は男4,238人、女2,128人、計6,366人で内訳は肺結核：96.7%、肺外結核：1.2%、非結核性疾患：1.6%で東と西の差はない。このうちから無作意に約1/2の3,074人を抽出してさらに詳細な調査を行なった。(1) 年齢構成：男は40~44歳の10.4%がもつとも多く、次が55~59歳の10.0%、65~69歳の9.7%で、女は35~39歳の10.6%がもつとも多く、次が30~34歳の8.7%、45~49歳の8.3%である。西日本は東日本に比べ50歳以上の割合が多く、20歳以下が少ない傾向を示している。(2) 学会病型分類：II型49.2%、III型30.3%、I型10.5%、IV型6.1%、O型2.3%、V型0.8%である。(3) 菌陽性率：培養陽性23.1%、で昭和40年当時に比らべ9.1%減少している。I型56.4%、II型31.5%、III型5.2%、O型4.7%、IV、V型1.4%。手術の有無別では、II型手術あり42.4%に

対し、手術なし30.4%、III型手術あり14.5%に対し、手術なし3.5%ということは手術によつて目的を達しない症例が沈殿していることを示すものと考えられる。初回入院の陽性率20.2%に対し再入院は31.3%と高くなっている。(4) 比肺活量：15~24歳の所がもつともよい値を示し、高年齢になるに従つて低下している。70%以上のものはIII型手術なしの60.3%が最高で、I型手術なしの8.3%が最低。40%以下のものはI型手術ありの39.1%、II型手術あり32.9%、III型手術あり22.1%と各型の手術なしが10%台であるのと大差を示しているのは、手術後の肺機能不全者がかなり沈殿していることを示しているものと思われる。(5) NTA分類：年齢別分布をみると、高度進展は35~44歳と55~59歳の2カ所に高い山を示し、軽度進展は40~69歳にかけ少し低いが幅の広い山を示し、軽度進展は20~29歳の所に高い山を示している。(6) 在院期間：東日本では2年までは初回入院が多く、それ以上は再入院が多いが、西日本では1年までは初回入院が多く、それ以上になると再入院が多くなっている。(7) 非結核性合併症：消化器疾患10%、循環器系疾患8.2%、呼吸器疾患7.7%、神経系疾患7.3%、アレルギー・代謝疾患3.7%、血液疾患2.3%、精神病2.0%、皮膚疾患1.8%、泌尿器疾患1.3%、新生物1.0%、伝染病・寄生虫0.8%である。以上中間報告程度であるが、機会を改めて、さらに詳細な報告を行ないたい。

8. 民間療養所における結核入院者の実態調査(昭和43年10月16日現在) 近藤六郎(日本結核療養所協会医療研究会) 参加民間療養所68施設

わが国の結核の様相の変化に伴い、民間療養所が今後どのように整備されるべきかを検討するという見地から、協会加入の民間療養所68施設の協力のもとに、標題のごとき在院患者の実態調査を行なった。在院患者7,452例中男女の比率は7:3となっている。〔成績〕① 在院患者の年齢構成は20~30歳代がもつとも多く32%を占めるが、50歳以上も40%の多数を占めている。② 初回入院は3/4、再入院は1/4の割合であるが、両者の年齢構成に差がみられ、再入院は初回入院に比し中高年齢が多い。③ 在院期間2年以内が約7割を占めるが、10年をこえる長期療養者が2.3%あり、5年以上のものも含めて50歳以上の高年齢が半数以上を占めている。④ 空洞型が62%にも及び空洞を有するものは年齢とともに多くなり、長期療養者に多くなっている。⑤ 化療のみで十分と考えられるものは約半数である。一方外科療法の適応および外科療法の公算とみられるものが1割を占めた。⑥ 排菌は27.3%にみられた。とくに在院10年以上のもの半数近くに排菌がみられた。⑦ 初回入院例ではSM、INH、PASの使用がもつとも多い。在院期間2年をこえるとSM、PASの使用例が激減する。再

入院例では二次剤の使用が多くなる。二次剤は在院期間の延長につれて使用例が多くなり、とくに EB, SF の使用例に著しい。しかし在院3年をこえると KM の使用例は減少する。INH は初回入院、再入院を問わずもつとも多く使われ、長期在院者にももつとも多く使われている。⑥ 非結核合併症は年齢とともに増加し、55 歳以上の年齢層では過半数がなんらかの合併症をもっている。消化器系にもつとも多く 1/4 にみられ循環器系が 1/5 に、神経感覚系と呼吸器系がそれぞれ 1/10 の在院者にみられた。以上のごとく結核在院患者の老齢化の進むに伴い、排菌例の増加、低肺機能者の増加と合併症を有する症例の増加がみられ、今後民間療養所も治療対策上、総合病院的な機能を検査、治療、看護面であわせもつことが要請されよう。なお昭和 40 年の同種調査との比較を別途追加発表で試みた。

〔追加〕 吉武洋海（日本結核療養所協会）

昭和 40 年度と昭和 43 年度の入院者についての成績を比較すると、① 中・高齢層の増加、② 空洞型の増加（I 型は減少傾向）、③ 菌陽性例の減少、④ 化学療法のみで可と判定されるものの増加、外科適応例の減少、⑤ 6 カ月未満の在院者と、5 年以上の長期在院者の増加、⑦ 非結核性合併症の増加（とくに糖尿病、循環器系疾患、骨運動器系疾患、精神病）。

#### 9. 金武保養院における最近 1 年間の入院患者の実態

大城盛夫・高良栄吉・喜舎場朝和（沖縄金武保養院）  
最近 5 年間に、沖縄の結核ベッド数は倍増し、従来の入院 6 カ月ベッド回転制の原則は実際上くずれている。したがって今後の入院患者の管理方策を再検討する必要がある、そのために最近の入院患者の実態を調査研究した。  
① 1967 年 9 月～68 年 9 月の 1 年間に入院した患者は 948 名であるが、調査時の 1968 年 9 月 15 日現在のベッド数は 461 床で、在院者は 432 名であり、1 年間の退院者は 516 名である。非結核が 18 例あり、そのうち肺癌 7 例を含んでいる。② 年齢別では 20 代、30 代に 1 つの山があり、60 歳以上にもう 1 つの山をつくっている。全体の 24%、約 1/4 が 60 歳以上の老人であり、そのうち約 70% を男子が占めているのは注目に値する。③ 結核および肋膜炎の 930 例について発見方法および発見場所をみると、保健所による集検がもつとも多く、次が自覚症を訴えて保健所を受診する者が多く、保健所の果たす役割が大きいことを示している。④ 職業別では男子は農業が圧倒的に多く、次に大工、学生、公務員、軍雇用員、運転手の順であり、女子では家事がもつとも多く、次いで学生、農業、サービス業の順になっている。⑤ 入院時病型を学会分類でみると、I 型、II 型の有空洞例が過半数を占め、とくに男子は 62% を占めている。⑥ 在宅期間とは結核を発見されて入院するまでの間、保健所の管理下で在宅治療を行なった期間であるが、3 カ月以内が 66

% でもつとも多く、6 カ月以内を含めると 75% になり、割合早期に入院している。⑦ 退院者について入院期間をみると、9 カ月以内がもつとも多く 75.5% を占めている。⑧ 化療の種類は、一次薬 3 者併用がもつとも多く占めているが、二次薬では KM・TH・CS の 3 者併用が多く、また最近では EB も次第に使用されつつある。⑨ 退院した者について、入退院時の学会病型分類を比較すると、男子では改善されたもの 36%、女子では 44% である。⑩ 退院した者について、入退院時の排菌状況をみると、入院時は約半数が排菌あり、退院時では男子 14.3%、女子 7.4% が排菌ありとなつている。これは本土療養に転医した者、肺外科に転医した者、あるいは家庭の事情で事故退院した者が大部分であり、原則として排菌者は在宅治療に移さないことにしている。なお耐性検査成績については表示していないが、441 例実施してそのうち約半数の 228 例に一次薬いずれかに耐性を示し、一次薬 2 者以上に完全耐性を示す者が 40% もあつた（スライド略）。以上当院に 1 年間に入院した 948 例の患者について調査研究の結果、① 年齢性別に男子 60 歳以上の老人が増加しているが、まだ 20 代、30 代にも結核患者が多い。② 結核の発見に保健所活動の果たす役割が大きい。③ 18 例約 2% に非結核性肺炎患者が入院したが集検活動の強化により、今後ますます増加する傾向にあり、鑑別診断の技術を向上させる必要がある。④ 排菌者を菌陰性化させるために大きな役割を果たしているが、排菌ありのまま退院希望する場合の対策が不十分である。以上のことが今後の問題点であると思う。

#### 10. 南九州地区における国立療養所に入所中の老人肺結核症の実態（第 1 報） 梅本三之助（国療宮崎）共同研究施設：国療霧島病・国療加治木・国療阿久根・国療帖佐・国療志布志・国療日南・国療赤江・国療宮崎

近年高齢層肺結核患者の増加傾向著しいため、鹿児島県、宮崎県下国立療養所施設に入所中の患者について調査し、その実態を明らかにして、その対策について考えたい。調査対象は昭和 42 年 7 月 31 日現在入所中で、満 50 歳以上の肺結核患者である。① 内科治療面：男 222 例、女 134 例計 356 例について調査した。発病時年齢：50 歳以上で発病したものの 295 例 83%、60 歳以上で発病したものの 168 例 47% である。職業別では農業が 44%、なし 32%、その他 17%、商業 5%、工業 2% である。発見の動機：発病時自覚症状あつたもの 217 例 61%、検診により発見されたもの 78 例 22%、家族歴に結核患者あるもの 37 例 11%、既往症あるもの 21 例 6% で、不明 3 例である。発病より入所までの期間：1 年以内 184 例 52%、2～5 年 97 例 27%、6 年以上 75 例 21% である。入所期間：1 年以内 92 例 26%、2～5 年 189 例 53%、6 年以上 75 例 21% である。入所時ならびに現在の X 線像；NTA 分類で、入所時高度進展 175 例 49% が、現

在151例42%とやや改善され、中等度進展は164例48%が168例47%と同程度で、軽度17例5%が37例11%とやや改善されている。排菌の経過：入所時排菌(+)206例58%が、昭和44年3月現在55例15%と著しく減少し、入所時排菌(-)例150例42%が、現在301例85%と著しい陰転率の上昇を示している。死亡例：結核死7例2%、非結核死26例7%で、加齢とともに増加している。② 外科療法方面：外科療法の集計は、霧島、加治木、志布志、宮崎の4施設に分である。肺切除例は区切6例、葉切19例、複合6例、全切10例の計41例38%、成形61例57%、横隔膜神経麻痺術1例、骨髄外充填2例、膿胸根治+筋弁充填2例で、合計107例である。術前菌(+)例は55例51.4%、昭和44年3月現在菌(+)例10例9.3%と著しく減少し、術前菌(-)52例48.6%が、現在97例90.7%と高い陰転率を示している。依然菌(+)例については検討中である。死亡例は5例で、術後咯血や気管支瘻による呼吸不全により死亡したもの4例、術後出血死1例である。

#### 11. 南九州地区の難治肺結核について 前田勝敏・弘雅正(国療豊福園) 前田徹(熊大第一内科)

〔研究目的〕九州地区の結核死亡率が全国の首位群を占めていることは大きな問題であり、その原因については、九州地方会でも毎年検討されている課題の一つである。われわれは南九州地区の難治重症肺結核の調査を目的として、熊本、宮崎、鹿児島国立療養所の協同研究として昭和40年以降の患者の推移についてまとめた成績を報告する。〔研究方法〕断面調査として、昭和40年8月1日現在入所の難治患者435名について、第1回調査を行ない、次いで昭和41年12月末日現在入所の難治患者398名について、第2回調査を行なった。さらに昭和43年8月1日現在における前記患者の追跡調査を行ない、453名についての経過を追求し、これらの患者の年齢、性別、難治化の成因、排菌、耐性、治療、予後等

についての資料を得た。〔研究成績〕① 難治化の成因分析：難治化の原因は患者により異なり、その実態はなかなか把握しにくいものであるが、発見後放置、発見時すでに重症化、初回治療の適、不適、軽快後の再就労の状況等について検討した。② 治療：主として二次薬を中心に治療効果について死亡患者を除いて検討し、排菌、空洞、基本型について調査を行なったが、菌陰転例、および空洞改善例を認めたが、この中にはEBによる効果がかかりみられた。また手術例についても検討したが、外科治療については残存肺機能に問題があると考えられる。③ 死亡および死因分析：初回調査435例中、1年5カ月の死亡は124例(28.4%)の高率を示しており、ことに入院後短期間に死亡した56名中1カ月以内の死亡率が42.8%であったことは注目すべき所見であった。死因分析でもいわゆる結核死のほか、心肺不全、咯血死の多いことが目立っていたが、その反面、非結核性疾患、ことに癌、その他の成人病による死亡も見逃せないことであった。〔結論〕2回の断面調査、3年後の追跡調査の結果より、概括的に、南九州の難治結核患者の実態を知ることができたが、増加の面では、難治患者の入院、在所患者の難治化があげられ、減少の面では、患者の死亡が主であることが判明した。この事実、われわれに深い反省を促すとともに、今後さらに難治肺結核について検討すべきことを痛感させるものであった。

#### 〔座長発言〕 島尾忠男(結核予防会結研)

6題を通じて患者の老齢化、これに伴う低肺機能例、非結核合併症をもつ例の増加が指摘された。また入院患者が長期入院例と短期入院例に2大別される。こうした実態に応じて結核療養所の将来のあり方を検討する必要がある。治療の進歩は死亡と菌陽性例の減少をもたらしたが、一方では難治例も増加している。難治例を作らぬよう早期発見、適正な治療の実施について、予防管理担当者と療養担当者とのより緊密な協力が望まれる。

## 結 核 菌

#### 12. 菌液速乾性の結核菌用新固形培地 °朽木五郎作・折居昌志(日本BCG研)

〔研究目的〕結核菌培養用の固形培地では、それが鶏卵培地であると寒天培地であるとを問わず、菌液を培養したあと培地試験管を密封せずに水平に並べ、菌液が培地表面で乾燥するのを待つて封栓あるいは封蠟を行なうが、この手数はかなり煩雑である。培地成分を改良することによってこの手数を省略することができ、しかも集落の形や数に影響を及ぼさないようにできないかと考

え、主として鶏卵培地についてこの実験を行なった。〔研究方法〕鶏卵培地を凝固する前に一定の割合にペントナイトを混じた培地と、ペントナイトを混じらない元の培地との2種類を調製し、それぞれにBCG菌液、結核菌陽性喀痰液あるいは人型結核菌菌液を培養し、培養液が乾燥あるいは培地表面に吸収される速度と、培養後3週および4週の集落の形および数を2種の培地で比較した。〔研究成績〕ペントナイト添加培地では、培養後室温1~2時間で菌液あるいは喀痰液が吸収されてしまつ

たのに対し、対照の非添加培地、たとえば小川培地、レーベンスティン・ジェンセン培地では、37°Cで数日間菌液が乾かなかつた。またペントナイト添加培地は美麗なコバルト色ないし茄子紺色を呈し、生じた集落の黄白色とよいコントラストを示すので、集落発生の初期でも計数が非添加培地よりはるかに容易であつた。添加培地上に生じた集落の大きさは非添加培地のそれに比しやや小型のことが多いが、大きさは均一で、培養後3週で集落数は最大値に達し、非添加培地の集落数より一般に多かつた。〔結論〕鶏卵培地にペントナイトを添加することにより、培養直後に封栓しても菌液は室温で1~2時間以内に吸収されてしまうので、孵卵器に入れるのに斜面台の必要はなく、またその後の観察および封栓の手数を省くことができた。培地の色調と生じた集落の色調とのコントラストがはつきりしているため、集落発生の初期でもその計数はきわめて容易であり、また集落数の最大値に達する期間が非添加培地に比べて短く、しかも集落の数が一般により多かつた。

〔質問〕 占部薫 (座長)

小川培地またはL-J培地上では培養期間が長くなると、集落が著しく増大し、相互に融合するようになる。そのために集落計算の結果得られる発生集落数が一見少くなるようなことはないか。

〔回答〕 朽木五郎作

培養4週以後には小川培地ではコロニーの融合することがあるが、それ以前には少ないと思う。ただ小川培地では培養した菌液の乾きに時間がかかるので、その間に菌液の中で凝集、死滅が起こりうる。したがってその結果としてのコロニーの大きさの不均一性は起こる可能性がある。

### 13. 抗酸菌の発育過程に産生される濾過型物質に関する研究 萩原義郷 (久留米大微生物)

〔研究目的〕抗酸菌による感染防御において、強力な免疫を得るためには生体内における菌の分裂増殖が必要であることは金井によつて詳細な検討がなされている。演者はこの問題に関連して幼若BCG菌体より産生される物質について検討中濾過可能な顆粒を含む物質を見出したので今回はこの物質の形態学的性状について報告する。〔研究方法〕供試菌株はウシ型結核菌BCG株である。BCG菌をSauton培地に10~14日間培養し、薄い菌膜の多い時期に濾紙を用いて集菌した後、濾紙上で生塩水により2回洗浄する。これをガラス玉入りコルベンに移して約3分間磨砕し、生塩水を用いて菌液を調整する。菌液は3,000rpm30分遠心して上清を得、さらにこれを12,000rpm30分遠心して上清を分離した。この上清をpore size 0.3 $\mu$ のmillipore filterで濾過した濾液を実験に供した(以下この画分を12SFと称す)。染色法としてZiehle-Neelsen染色法、nigrosin

によるnegative染色法を用いた。また電顕による観察もあわせて行なつた。〔研究結果〕Millipore filter破損の有無は菌の濾過によつて検したが破損は認められなかつた。12SFの光顕的観察においては、Ziehle-Neelsen染色で抗酸性に染色される微小顆粒と弱抗酸性に染まる無形態の物質の存在を認めた。電顕的にも同様の顆粒の存在を認めた。この顆粒はほぼ球状を呈し、その大きさは約250~300m $\mu$ のものから100m $\mu$ 以下の大きさのものまで存在していた。これらの顆粒は40,000rpm2時間の遠心で沈殿せず、また生塩水中で数日間安定であつた。さらにこの画分の培養試験によつてはコロニーの発生は認められなかつた。この物質についての動物実験の結果では感染防御能は認められなかつた。〔結論〕BCG菌のSauton培養の菌膜中にpore size 0.3 $\mu$ のmillipore filterで濾過される顆粒の存在を見出した。この顆粒の大部分は球状でZiehle-Neelsen染色で抗酸性に染色され、さらに40,000rpm2時間の遠心では沈降しない性質を示した。この物質の生物学活性等については現在さらに検討中である。

〔追加〕 森竜男 (阪大微研)

顕微鏡でみえる物質で40,000rpmの超遠沈で沈降しない物質というと、polyphosphate顆粒とかcell wallとかでなくBCGの脂質含量の多い菌体からの崩壊物質ではないかと考えられる。40,000遠沈のときに溶媒として0.25M~0.5M sucroseを用いると上層に浮上するのではないかと思う。

### 14. ヒト型結核菌の有毒株と弱毒株とのin vitro分別の試み(続報) °中村昌弘・鹿田喜代子・駒井俊一・萩原義郷 (久留米大微生物)

ヒト型結核菌の中の、強毒株と弱毒株とをin vitroでscreeningしようという目的のためにpH4.5とpH7.0の小川培地に菌を接種、培養する方法を試みた。この結果、いわゆる強毒株といわれているH37Rvおよび阪大微研より分与を受けた今村株対照株(原株)はすべてpH4.5とpH7.0の培地に生えたのに反して、いわゆる弱毒株といわれているH37Raと今村株弱毒株はpH4.5の培地に集落を生じなかつた(例外1株あり)。また供試した3株のINH感受性株は前者と同じ所見を示し、INH耐性菌は後者の態度をとつた。これらの成績より一応、in vitroで強弱両株のscreeningの可能性を示した。そこで実際に患者より分離されたナイアシン陽性の人型結核菌92株についてpH4.5小川培地による分別を行なつたところ、62株がpH4.5培地に集落を作らない成績が得られた。次にこれらの中から、pH4.5培地発育菌18株、非発育菌23株を選んで、これらの患者の経過を追跡したところ、前者に好転例が多く後者に増悪例が多く、われわれの予想を裏切つた。次にこの2つの群よりさらにおのおの5株を選んでマウスによ

る動物実験を試みた結果、この得られた成績も予想に反して、pH 4.5 発育菌が強毒、pH 4.5 非発育菌が弱毒という成績は得られず、両者の間に差がなかった。そこでなぜ pH 4.5 に生える菌株と生えない菌株があるかについて考慮する中で、これらの集落を pH 4.5 の buffer で加熱抽出し (100°C 30 分)、その抽出液のニンヒドリン反応を試みたところ、H37Rv 株および今村株対照株はすべて陰性なのに反して、H<sub>37</sub>Ra 株および今村株 8 株中 7 株は陽性であった。したがって一般に弱毒株といわれている菌株には菌体の構成が強毒株に比して、やや脆いのではないかと想像をいだかした。しかし、この想定の設定と証明にはまだ多くの実験を行なう必要があり、今後の検討にゆだねたい。

15. 結核患者より分離せる結核菌の毒力に関する研究  
 〇樽松三郎・近藤角五郎 (同療北海道第二) 有馬純・山本健一 (北大結研)

〔研究目的〕 日常結核患者の診療にあたって、胸部レ線像は不変の経過をとりつつ長期にわたって間欠的に微量排菌 (100 コロニー以下) を示すものに遭遇する。かかる微量排菌株を中心とし、その他長期化療にかかわらず耐性のつきがたい株、および臨床的、細菌学的に興味ある菌株、各種薬剤耐性株等について、その毒力を検討した。〔研究方法〕 動物はモルモットおよびマウスを用いた。モルモットは 2 群に分け、1 群は菌液を各肢静脈より注射し組織培養法を、1 群には腹部皮下に注射し、肉眼病変、体重測定、脾内生菌数および脾・体重比を比べた。またマウスについては尾静脈より静注し、生存日数、体重測定、肺内生菌数の消長を検討した。なお対照株としてモルモットで中野株、マウスでは Ravenel 株を用いた。組織培養法、すなわち脾細胞浮遊液培養法について以下簡単に紹介する。北大結研の有馬、山本によつて考案された毒力測定法で *in vitro* できわめて短時日にて判定しうる方法である。モルモットに菌液静注後 3 日目にその脾臓を取り出し、その一部を細切し遠沈とメッシュ通過の操作により所要の細胞浮遊液を作り、アール液培地 (馬血清、0.5% カゼイン水解物加アール液、T-C medium 199 が 2:3:5 の割合に含む混合液体培地) にて 37°C に静置培養する。3 日後細胞の内外にみられる菌数を算定し、室温放置の対照の菌数との比をとり、これにより毒力を表わした。これによると弱毒ないし無毒菌では 3 まで、毒力菌ではそれ以上を示すことが知られている。〔研究成績および結論〕 ① 微量排菌株では毒力が弱い傾向がうかがわれた。② 耐性のつきがたい株は強毒を示し、3 剤耐性株ではその中間の毒力がみられた。

〔追加〕 中村昌弘 (北大結研)

結核菌の毒力の基準の本命となるものは動物実験であり、このうちモルモットによる判定を重要視すべきもの

と考える。

〔質問〕 高橋宏 (国立予研)

検討された菌株のうち、No. 8 のナイアシン陰性株は、その性状だけが変異しているのか、そのほかに変異しているところがあるのか。それからマウス、モルモット両方に病原性を示さなかつた No. 25 株は、人型菌なのか。

〔回答〕 樽松三郎

人型かどうか、非定型かどうかは決定していない。現在北大結研で同定中であるが、一応人型ではないと考えている。

16. 結核菌脂質成分の分析. Wax B からジブチルおよびジオクチルフタレイトの検出 高橋権也 (京大胸病部病理)

われわれは免疫学的な興味から結核菌脂質分画の組織反応を観察すると同時にそれぞれの分画の脂肪酸成分の分析を行なつてきたがそのうち Wax B 分画について特異な成分を見つけたので追求していくとそれはジブチルフタレイトおよびジオクチルフタレイトであった。分析方法はガスクロマトグラフを使用した。Wax B 分画をメチルエステル化してガスクロにかけると 6 つのピークが得られるが、これをエステル化せずにそのままかけると 2 つのピークが得られた。このピークを F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> とした。極性の液相として DEGS、無極性の液相として Apiezone Grease L を使用した。両者を比較するとこの成分は非常に不飽和度の高いことが分かつた。このピークを分取し赤外線吸収スペクトルで調べるとベンゼン核をもつたカルボン酸であることが分かつた。元素分析を行なうと F<sub>1</sub> は C: 69.21%, H: 7.98%, O: 23.08% 実験式 (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, F<sub>2</sub> は C: 74.51%, H: 9.80%, O: 16.27% で実験式は (C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>O<sub>2</sub>)<sub>n</sub> であつた。マススペクトルで分析すると F<sub>1</sub> は m/e 149 をベースピークとし分子イオンピークは 278 であつた。F<sub>2</sub> は m/e 149 がベースピークで 167, 261, 279 に特徴的なフラグメントが存在する。m/e 149 は無水フタル酸のイオンと思われる。これらの所見より F<sub>1</sub> はフタル酸とブチルアルコール、F<sub>2</sub> はオクチルアルコールのそれぞれエステルであることが明らかとなつた。なおメチルエステル化した後ガスクロにかけた 6 つのピークが得られたがそれぞれのピークはジカルボン酸の一方のみがメチルエステル化されたメチルブチルフタレイト、メチルオクチルフタレイト、完全にメチルエステル化されたジメチルフタレイト、オクチルアルコール、ならびにメチルエステル化されずに残つた F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> のピークであつた。これらのピークも元素分析およびマススペクトルによつて確かめられ F<sub>1</sub>, F<sub>2</sub> の同定に役立つ。ただしこれらの物質はプラスチック工業界で可塑剤として大量に用いられ脂質抽出過程においてプラスチック器具が用いられると混入するおそれがある。われわれの実験操作の中にも 1 カ所だけビニール

チューブが用いられていたためその混入が考えられた。

#### 17. 抗酸菌の芳香族アミダーゼ °長山英男・新津泰孝 (東北大抗研)

[目的] われわれはこれまで抗酸菌の酵素学的分類を試み、その中でいわゆる Group N と雑菌性抗酸菌にのみ特異なフォルムアミダーゼの存在により、これらを他と区別しうることを示した。今回は、これらフォルムアミダーゼ陽性群につき、酵素による細分の可能性の検討を第1の、またこの群の特徴である芳香族アミダーゼの酵素化学的性質の解明を第2の目的として実験を行なった。

[方法] ① 基質としてニコチンアミド (N), ピラジニアミド (P), ベンズアミド (B), イソニコチンアミドの4種の芳香族アミドを用い、それぞれに対するアミダーゼ活性を, Sauton 変法培地に生育した Group N および *M. phlei*, *M. smegmatis*, *M. 607* の無細胞抽出液について、既報の方法で検討した。② 4 基質に活性を有する *M. 607* の酵素液につき、N に対する活性に B または他の2基質を共存させる mixed substrate 法により、4種のアミドが同一酵素により作用を受けるか否か、などの酵素化学的検討を加えた。[結果] ① 菌型とアミダーゼ活性の関係については、④ 芳香族アミダーゼは、Group N および雑菌性抗酸菌を N と P に対する活性比により3群に分けることが分かった。すなわち Group N では常に  $P > N$  でピラジニアミドに対する活性が強い。これは従来、菌液を用いる方法で、Group N はニコチンアミダーゼ(-)とされている事実と矛盾するものではなく、無細胞系では N に対し弱いながらも活性があり、それよりも P に対して強力なことが知られた。これに対し *M. phlei* では  $N \approx P$ , *M. smegmatis* では  $N > P$  の活性となる。⑤ いずれもフォルムアミダーゼ (F) を有するが、その強さは  $Group N > M. phlei > M. smegmatis$  であり、また Group N では  $F > U$  (ウレアーゼ) が、雑菌性では  $F < U$  が特徴である。② 以上のうち芳香族4基質すべてに活性をもつ *M. 607* の酵素液を用い、③ 各基質に対する  $K_m$ ,  $V_{max}$  を求めたところ、B に対して  $K_m$  が最小であるのに  $V_{max}$  も (N に対するより) 小さい、すなわち B が N の拮抗阻害剤になりうるということが説明された。さらに ⑥ mixed substrate 実験から、この酵素液では4基質は相互に加成性ではなく中間性を示したことから、同一活性中心で水解されること

が明らかとなつた。[結論] ① Group N, 雑菌性抗酸菌は、芳香族アミダーゼの活性比により区別しうる可能性が有る。② *M. 607* の芳香族アミダーゼでは、ベンズアミドがニコチンアミドの拮抗阻害剤となり、また mixed substrate 実験から4基質は同一活性中心で水解されることが示された。

#### 18. BCG の甲状腺機能に及ぼす影響と移植癌増殖抑制効果 寺島弘 (金大第二外科)

[研究目的] 癌と結核の関係についての研究の一部として、マウス実験の結核症における甲状腺機能の推移と移植癌増殖抑制効果の関係を探索することを目的とした。

[実験方法] ① まず dd 系雄性マウスの腹腔内に凍結乾燥 BCG 1mg を注射し、毎週、体重、甲状腺重量、 $I^{131}$  摂取率を測定し、甲状腺を組織学的に検索するとともに、 $I^{131}$  摂取率については  $0.1 \mu C$  の  $I^{131}$  を皮下に注射し、24 時間後に甲状腺を摘出して測定した。② 次に上述のごとく BCG を腹腔内に注射したマウスに、毎週、エールリッヒ腹水癌を細胞数  $800 \times 10^4$  コ皮下に移植し、経時的に皮下腫瘍の大きさを測定した。さらに腫瘍移植後40日目の生存例についても、体重、甲状腺重量、 $I^{131}$  摂取率を測定し、甲状腺を組織学的に検索した。③ TSH 1/4 国際単位を4日間皮下に注射し、甲状腺機能が亢進することを確認し、エールリッヒ腹水癌  $750 \times 10^4$  コ腹腔内に移植したマウスに4日目より TSH を投与し、生存曲線を作つた。[研究成績] ① BCG 注射後の体重の変化は対照群との間に有意の差はなく、甲状腺重量対腎重量比は4週間で最高になり、 $I^{131}$  摂取率は対照群の5.7%に対し、3週間で10.4%、4週間で14.3%と高値を示した。組織学的には3週間、4週間で腺細胞の立方化、コロイドの減少等、甲状腺機能亢進状態を呈した。② BCG を注射して2週後、3週後に皮下に移植された腫瘍の増殖は対照群に比べ抑制された。なお腫瘍移植後40日目におけるマウス甲状腺機能の亢進状態は証明されなかつた。③ TSH 投与により、エールリッヒ腹水癌移植マウスは対照群に比べ生存日数が長く、移植後30日目に60%の生存を認めた。[結論] BCG の移植腫瘍増殖抑制効果は、従来、網内系機能との関連において説明されたが、以上の事実から少なくとも甲状腺機能とも関連するものと推定される。

## ツベルクリン

### ツベルクリン—I

#### 19. PPD 希釈溶液の保存 °浅見望・片岡哲朗 (国立

予研)

[研究目的] PPD 希釈溶液の力価は比較的速やかに低下する。その一因である Volume effect の条件および程度

について、また高希釈液における力価の変化について、実用面から検討を加えた。〔研究方法〕PPDは市販品(0.05mcg または 0.01mcg/0.1 ml)を、容器は10ml Vialを用いた。保存は氷室、室温、孵卵器などを使用した。力価試験は感作モルモットを、一部は人体も用いた。〔研究成績〕①一般診断用 PPD (0.05mcg/0.1 ml)の保存:この製品希釈液を5週まで氷室と孵卵器に保存したところ、氷室では4週まで力価は不変であったが、孵卵器では1週から力価の低下がみられた。次に、はじめから PPD 溶液を10ml Vialに Full, 3/4, 2/4, 1/4に減量し、氷室に14日保存したところ、3/4以上では力価がほとんど不変であったが、2/4以下のものでは力価の低下が著しかった。またはじめ PPD 溶液を Vialに Fullし1夜後、液量を前者と同様に減量したものを14日氷室に保存後のものでは2/4, 1/4量のものの力価は低下したが、前者よりも少なかった。②強反応用 PPD (0.01mcg/0.1 ml)の保存:この製品希釈液を30日まで氷室に保存したところ、5日以後力価の著しい低下がみられた。そこで、短期間の保存について調べたところ、希釈後12時間までは力価が不変であったが、24時間後は急速に低下した。同様の試験を中学生の対象に行ない、動物試験とはほぼ等しい結果が得られた。③吸着量の検討:各濃度 PPD 溶液を Full 後、内容液を除去、水洗したのち Tween 80 buffer で抽出して皮内反応を行なったところ、1Vial中10mcg PPD 溶液で0.15mcg程度の吸着があるようであった。これについてはさらに検討中である。④分注容器の種類:ガラス Vial 4種、ガラスアンプル2種、ポリエチレン Vial 1種の7種類の容器に PPD 0.025mcg/0.1 ml を分注し、2日間室温に保存したのち、力価を調べたところ、市販 PPD 容器がもつともよく、ポリエチレンがもつとも悪かった。〔結論〕①一般診断用 PPD の希釈溶液は氷室に静置すれば4週まで力価は不変であった。また内容液量が使用後1/2以下となれば、力価の低下は比較的速やかであった。②強反応者用 PPD の希釈溶液は12時間以内ならば力価は不変であった。③PPD の希釈溶液は明らかにガラス瓶内壁に吸着して力価低下の一因となるが、このほか温度の変化、光線直射、振盪などの影響によってツベルクリン蛋白の変性が起こりやすいので、取扱の上には十分注意するとともに、希釈後はなるべく速やかに使用することが望ましい。

〔追加〕室橋豊穂(国立予研結核)

①国際的にはツベルクリンといえば精製ツのみをいいOTはすでに用いられない。これは非特異反応をなるべくさけるためである。②溶液にした精製ツは力価がおちやすい。WHO方式の Tween 80 添加もこれを防ぎえない。最良の方法が凍結乾燥である。溶解後5°C以下なら約1カ月保存可能。ただし volume effect も使用に

あたつて考える必要あり。③0.01mcg(強反応者用)というのは30歳以上の人では反応が非常に強いことが多いので、それをなるべく少なくするために用いる。診断をはつきりさせるには0.05mcgを併用する必要がある。

〔質問〕高橋義夫(北大結研)

PPD-sは旧ツに比して変性しやすく、実際に field で用いるのにかなり不便で、それがツ陽性率の低下をきたす原因になっていると思われるが、なにかいい方法はないか。

〔回答〕浅見望

よい方法があれば教えてください。

〔質問〕有馬純(北大結研)

強反応者に0.01mcg/0.1mlを使用する場合、対象をどうして分けるのか。

〔回答〕浅見望

30歳以上および結核患者に対して、ツベルクリンの前歴によつて強反応者用を使用して下さい。ただし外来などで前歴が不明なものでは、一般診断用を用いて下さい。

〔質問〕杉山茂(京都市)

PPD-s(20人分)が希釈後の力価の低下で1日より使用できないとすれば、毎日1~2人のツ反応検査を行なう臨床医家にとってはそのたびに351円の保険請求となり、このことはツ反応検査を行なうことに大きな妨げとなる。保存に適切な方法を予研で考慮されていないのか。

〔追加〕庄司宏(阪大微研)

凍結乾燥 PPD の安定剤はすでに解決されているが、希釈された PPD 溶液の保存安定剤も今後検討されるべき問題であろう。

20. 培地組成による PPD-s の物理化学的性状と力価について °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)

PPD-s は Seibert らによつて人型結核菌培養濾液から硫酸アンモニウム半飽和沈殿法により精製された蛋白質を主成分とする精製ツベルクリンであるが、その物理化学的性状に関しては明らかにされていない点が多い。今回われわれは、いわゆる Sauton 培地から精製した PPD-s と Sauton 変法培地(培地組成中のアスパラギン量を2倍含有)から精製した PPD-s との物理化学的諸性状ならびに皮内反応活性についていくつかの知見を得た。すなわち Sauton 培地から精製した PPD-s は培養 Lot No. により大別して2種類の PPD-s (A型、B型と略)に分けられる。A型は多糖体を少量含有する蛋白質であり、B型は多糖体を15~25%、核酸を2-デソキシリボースに換算して1.5%含有する蛋白質である。これらをさらにセフデックス G75 を用いるクロマトグラフィにより再精製するとB型からは性状の異な

る B-I, B-II の 2 分画を得る。これに対して Sauton 変法培地から得られる PPD-s は培養 Lot No. によってその性状は異ならず、核酸を 1.3~1.5% 含有し多糖体をほとんど含まない。またクロマトグラフィにより再精製するとほぼ単一な分画を与える。次にこれら精製 PPD-s の均一性についてホリアクリルアミドゲルを用いるディスク電気泳動、超速心分析等で検討した結果いずれも均一であることを確認した。また化学的性状では窒素含量、多糖体含量、核酸含量、アミノ酸組成について、物理的性状では UV 吸収曲線、アンフラインによる等電点、超速心分析による分子量等について検討した。その結果 PPD-s A 型では分子量約 20,000~23,000 等電点 4.02、多糖体約 1% 含有する蛋白質であり、B-I は分子量 43,000~45,000、等電点 4.13、多糖体 50~55%、核酸 1.5% 含有する蛋白質であり、B-II は分子量 18,000~20,000、等電点 3.69、ほぼ単一な蛋白質からなり、Sauton 変法培地から得られた PPD-s は分子量 25,000~27,000、等電点 3.70、核酸 1.3~1.5% 含有する蛋白質であろうと推定された。また B-I に存在する多糖体は D-グルコース、D-マンノース約 90:10 から構成されていることが分かった。次に各種 PPD-s の結核死菌感作動物に対する皮内反応活性を予研 PPD-s 15 と比較した結果、いずれも標準 PPD-s に比して力価に有意の差を認めなかった。以上の結果から PPD-s 製造における Sauton 培地と Sauton 変法培地とを比較すると、培養濾液当りの PPD-s の収量、培養 Lot No. による性状の均一性、力価等から考えあわせると Sauton 変法培地のほうが好ましいようである。最後に本研究において PPD-s の力価試験等にご協力いただいた国立予防衛生研究所浅見望、片岡哲朗両氏に心から感謝する。

#### 21. 旧ツベルクリンと精製ツベルクリン (PPD-s) によるツ反応 岡捨己・小林龍夫・高世幸弘・栗田健吉・萱場圭一 (東北大抗研)

〔研究目的〕43年10月より旧ツベルクリンが精製ツベルクリン (PPD-s) に変わったので2,000倍旧ツ (以下旧ツと略) と一般診断用精製ツベルクリン (0.05mcg, 0.01mcg) との力価を比較した。〔研究方法〕入院結核患者234名 (30歳以上73%)、非結核患者122名 (30歳以上93%) に両上膊屈側に旧ツと PPD-s を左右交互に皮内注射し24, 48, 72時間後測定した。次に小学校児童686名で0.05mcg PPD-s と旧ツを比較し、0.05mcg PPD-s に陽性に出ない中・高校生96名に0.5mcg PPD-s、旧ツをそれぞれ用いた。次に感作モルモットで旧ツと PPD-s, Lot. の違う PPD-s を比較した。〔研究成果〕ツ反応は48時間値が最大だった。48時間測定値では結核患者で旧ツと0.05mcg PPD-s 群116名で反応は PPD-s のほうが大きく、旧ツと0.01mcg PPD-s 群118名では旧ツのほうが大きかった。この反応の差は

統計学的に有意であり結核患者を NTA 分類で分類しても同じ結果だった。硬結でも0.05mcg, 0.01mcg PPD-s、旧ツ間の関係は発赤と同じ結果であった。水ほう形成は0.05mcg PPD-s と旧ツの結核患者群116名中7名 (6%) でうち1名は旧ツにもみられた。0.05mcg PPD-s と旧ツの非結核患者群では64名中4名 (6%) で0.01mcg PPD-s と旧ツの結核、非結核患者群では水ほう形成はなかつた。次に小学校児童686名では旧ツのほうが0.05mcg PPD-s よりも反応が大きかった。また中・高校生で0.05mcg PPD-s で陽性に出ない96例中旧ツでは64名 (67%) が陽性に出、0.5mcg PPD-s では82名 (85%) が陽性に出た。感作モルモットでは旧ツと0.05mcg PPD-s で24時間値では旧ツがやや大きく、48時間値ではほとんど同じだった。また最初に用いた Lot P-1001 と P-208 の0.05mcg PPD-s では P-1001 のほうが大きい反応が得られたが、外来患者に用いたところ、差はほとんどなかつた。〔結論〕結核、非結核入院患者では0.05mcg PPD-s は旧ツより強く、0.01mcg PPD-s は旧ツより弱く、0.01mcg PPD-s は結核患者でも陽性に出ない者があり、0.05mcg PPD-s では全例陽性であった。学童生徒では0.05mcg PPD-s のほうが旧ツより弱く出て、入院患者とは反対の傾向を示した。

#### 22. 療養所入院患者による PPD-s の研究 °高井鏡二・森享・石川信克 (結核予防会結研)

〔目的〕PPD-s による入院患者のツ反応はどのように進めるのが適当であるかを研究した。〔方法〕入院患者の両腕の2カ所に同時に PPD-s 溶液と2,000×OT を注射してツ反応を検査し、PPD-s のどの濃度が2,000×OT に相当するかをしらべ、その結果至適濃度と思われる0.01μg の PPD-s により、結核患者のツ反応検査を行ない、0.01μg による診断限界を観察し、次いで0.01μg により(-)(±)と判定されたものに対し、高濃度 PPD-s によるツ反応を検査した。また強反応用 PPD-s の溶解後の力価の変動をしらべるため溶解液を氷室に保存した後同一製品の溶解直後のものと皮内反応を行ない力価を比較した。〔成績〕至適濃度の決定: 予研製 PPD-s の0.05μg, 0.025μg, および0.0125μg による48時間後の反応は、陽性率、発赤の大きさ、硬結触知率とその大きさ、二重発赤の出現率、リンパ管炎、水ほう、出血等の著明な副反応の頻度が2,000×OT によるより強く、Sign test 値は(+)側を示したが、PPD-s の0.00625μg では2,000×OT に比しリンパ管炎、出血の頻度のみは多くみられたが他の要素が低い結果となり、Sign test 値も(-)となった。0.0125μg の PPD-s でみられる水ほう、出血等の頻度 (2.4%) はそれほど高いものではなく、汎用上支障とならない程度といえるので0.0125μg と0.00625μg の中間である0.01μg を実用上の至適濃度と決定した。菌陽性例における

0.0125  $\mu\text{g}$  および 0.00625  $\mu\text{g}$  の陽性率はそれぞれ 96.6%, 94.1% であった。0.01  $\mu\text{g}$  (BCG 研製 Lot. PS-1) の診断限界: 菌陽性例におけるツ反応陽性率, 硬結触知率, 二重発赤率はそれぞれ 82.3%, 85.8%, 8.9% で, 発赤, 硬結の大きさの平均はそれぞれ 15.8 mm, 11.7 mm であった。発赤の大きさの分布からはほぼ 10 mm 以上を陽性, 未満を(±)(-)としてよいと思われた。結核菌陽性でありながら 0.01  $\mu\text{g}$  に(±)(-)となつた 10 例はいずれも 0.05  $\mu\text{g}$  では 10 mm をこえる反応を示し陽性と判定されたが, 明らかに非結核性疾患と診断されたものでは 7 例中 3 例は 0.05  $\mu\text{g}$  を用いても(±)(-)にとどまつた。0.1  $\mu\text{g}/\text{ml}$  溶液 (BCG 研製 PS-1) の安定性: 溶解後水室内に 12 日, 6 日, 3 日, 1 日静置したものでは溶解直後のものに比し著明な力価の減弱が起こり, 陽性率の低下がみられた。12 時間保存のものでは陽性率は変わらなかつたが発赤, 硬結の大きさ, および Sign test 値では力価減弱の傾向がみられた。〔結論〕療養所入院患者のツ反応検査を PPD-s により行なう場合 0.01  $\mu\text{g}$  (PS-1) を First dose とすれば菌陽性例においても約 20% (全体の約 30%) につき再検査が必要である。PS-1 の 0.01  $\mu\text{g}/\text{ml}$  液では短期間の保存で著明な力価の減弱が起こるので注意を要する。

〔21, 22 の追加〕岡田博 (名大予防)

OT によるツ反応は PPD より, うすい発赤が少し大きく出て, PPD の場合は発赤はややはつきりしてはいるが少し小さい。しかし硬結は相当明瞭に出るので, PPD の判定には発赤よりも硬結をとるほうがよいとも考えられるので, 一応検討すべきである。現今 PPD には若年者には 0.05 mcg, 成年患者には 0.01 mcg を使うように推奨されているが成人や患者にツ反応を行なうことはまれであるし 0.01 mcg と 0.05 mcg との発赤の判定について詳細に比較検討されていない現在 0.05 mcg という国際使用量 1 本にすべきであると思う。たとえ成人や患者の一部に大きな反応や水ほうが出るとしてその反応は心配ないと考えられる。

〔21, 22 の追加〕高世幸弘 (東北大抗研)

① 厚生省衛生局長通達によれば, 30 歳以上, 結核患者には強反応者用を用いることになっているが, 強反応者用は結核患者に用いても陽性に出ないので診断に用いるには適当でないとする。衛生局長通達は医師がどの程度守らねばならぬものかお教えいただけたら幸いである。② 学童, 生徒では 0.05 mcg PPD-s でも OT より反応が弱くて, BCG 接種対象が昨年までの 2 倍以上に多くなる。PPD-s が OT より非特異反応が少ないからとしても, 確認診断用 PPD-s を用いると, 0.05 mcg PPD-s で陽性に出ない者の 85% も陽性に出る。この場合の BCG 接種対象は確認診断用 PPD-s に陽性に出ない者とすべきか。

〔21, 22 の追加〕庄司宏 (阪大微研)

PPD-s は新しく実用化されるようになった製剤であり, その品質力価の管理に当たられる室橋さんからご意見をうかがうにとどめた。

〔19~22 の発言〕室橋豊徳 (国立予研)

① 0.1 mcg/ml でも保存により 1 日以上力価を保持することはある。しかし安全率を見積つて溶解後 1 日以内に使用するほうがよいと考えている。② 0.5 mcg/ml でも, さほどひどい反応を呈さないというのであれば, あえて 0.1 mcg/ml を用いなくてもよい。0.1 mcg/ml を用いる対象としては 30 歳以後のものを考えており, これは一般に行なわれる結核集団検診の対象外である。③ 学童のツ反応陽性率が昨年度に比し今年が低率になつたというのは, 昨年検査のさい OT による 10 mm 内外の弱い反応を陽性に判定していたためではないかと思われる。今年度 PPD による反応でこれらの疑わしい反応が (+)か(-)にはつきり区別されたものと思う。④ ツ・アレルギーの強さには違いがあるから, 抗原の強さが違えば反応は当然異なる。0.05 mcg で(-)でも 0.5 mcg で(+)になることはアレルギーの弱い場合当然起こる。しかし 0.05 mcg (-), 0.5 mcg (+) が, 結核感染に対して十分な防御力のあることを意味するか否かは, 別の検討にまつべきである。

#### ツベルクリン-II

23. 小児における管針法による BCG 接種成績および PPD-s によるツベルクリン反応 新津孝季・末武富子 (東北大抗研小児) °飯島久子・太田早苗 (結核予防会宮城県支部) 佐伯守人 (仙台市東保健所) 大庭英子 (仙台市北保健所)

〔研究目的〕小児における管針法による BCG 接種成績および局所の副作用について調査した。また PPD-s と OT とのツ反応の差異を比較した。〔研究方法〕昭和 42 年 4 月から昭和 43 年 6 月まで 1 年 3 カ月間に結核予防会で管針法による BCG 接種を受けた乳幼児 651 名について, 接種 3 カ月後のツ反応および局所反応を検査した。ツ液は OT で, 長期間なのでツ液も BCG も種々のロットが用いられた。また仙台市の小学校について, 管針法による BCG 接種 1 年後のツ反応も調査した。これとは別に乳幼児について, PPD-s 0.05 mcg, 0.5 mcg, 1:2,000 OT, 1:100 OT に対するツ反応を比較し, BCG 接種 3 カ月後の乳幼児 149 名について, PPD-s 0.05 mcg と 1:2,000 OT とのツ反応を比較した。〔研究成績〕3 カ月後のツ反応は初接種群 609 名では 85.6% で, 局所反応は融合 0.5%, 痂皮 43.3%, 癩痕 52.6%, 無変化 1.8% であった。再接種群の 42 名では陽転率は 83.3% で初接種群と大差はないが, 局所反応は融合なく, 痂皮 76.2%, 癩痕 21.4%, 無変化 0 で初接種群より痂皮が多い。

この初接種群の成績をBCGのロット別に検討した結果、ツ反応陽転率は61~97%とロットによりかなりの差が認められた。学童の場合も管針法によるツ反応陽転率は83.6%で、前年度の皮内法(70.4%)に比べ高かった。小学校6年間で何回BCG接種を受けるかを調べたが大部分は2回までの接種であつた。次にPPD-sとOTによるツ反応を比較した。1:2,000 OT 10mm以上で自然陽転と診断したBCG歴なき乳幼児でPPD-s 0.05mcgには発赤を示さない例を多数経験した。この場合PPD-s 0.5mcgでも発赤10mm以下で1:100 OTも1:2,000 OTと同程度の発赤をみるにすぎない。このような例は結核接触歴なき乳幼児に多い。他方BCG接種後の乳幼児149名ではPPD-s 0.05mcgと1:2,000 OTの発赤はかなりよく相関した。したがって乳幼児の中には1:2,000 OTで非特異反応による発赤を示すものがあり、結核感染と誤診しないことが重要である。PPD-sの非特異反応についてもなお検討を要する。〔結論〕乳幼児に管針法によるBCG接種を行ない、その3カ月後のツ反応陽転率は、初接種群85.6%、再接種群83.3%であつた。またPPD-s 0.05mcg, 0.5mcg, 1:2,000, 1:100 OTを用いてBCG歴なき乳幼児のツ反応を検討し、1:2,000 OTによる非特異反応の結果自然感染と診断している例がかなりあることを知つた。

〔追加〕高井隼二(結核予防会結研)

PPD-sはOTに比し感作源特異性が高められている。すなわち人型菌感染ではOTに比し高い陽性率、強い反応の得られる濃度であつてもBCG既接種未感染者ではOTに比しはるかに弱い反応しかみられないことがありうるのは周知のことであり、演者の観察されたとおりである。19~22題の討論が混乱し、かつ実態調査の成績と学校集検の成績がPPD-sの力価の点で矛盾したように思わせる原因の大部分はそれによるものであらうと思われる。国民のBCG既接種率は約52%で、未接種者は主として35歳以上に分布し、その年齢の結核有所見率、ツ反応陽性率はきわめて多く、これらの年齢を含む集団では強反応の割合が高くなるのは当然であり、現在学校集検の結果PPD-sが弱いことが指摘されているのは、学童の中にみられるBCG未接種陽性者や結核有所見者がきわめて少なくなつたからである。BCG既接種者では感作の程度によつて同一濃度のPPD-sに対する陽性率はいろいろであり、高濃度のものを用いれば大部分が陽性となりうる。逆に低濃度のPPD-sに対しては大部分が陰性となつてしまう。どの濃度のPPD-sに陽性であれば免疫が十分といえるかということが問題である。現行PPD-sにはPS-1, PS-2のように力価に不均一なものがみられ、また高希釈液では溶解後の力価が不安定であるが、その優れた特性により鑑別診断、集検に十分活用できるので問題点の改善につとめたいと思

う。

〔追加〕大八木重郎(東京都牛込保健所)

私は昭和41年4月当時生後4カ月児の集団の1組に経皮用BCGロットK-1005Gを現行と同じ強押し法で行ない、一方同じ時期の2組の4カ月児に皮内用BCGロット3147Gを用いて、それぞれ3カ月目、12カ月目のツ反応を旧ツを用い、皮内法の1組のみは、当時のPPD-sを用いて行なつた。経皮法3カ月のツ陽性率87.5%、硬触率41.6%、12カ月のそれは96.0%と55.0%、さらに2年8カ月後にPPD-sで行なつたところ54.6%と9.1%となつた。皮内法の場合3カ月91.5%と57.1%、12カ月90.5%と58.2%、同じ皮内法をPPD-sを用いると3カ月目85.7%と60.8%、12カ月目88.0%と80%と明らかに硬触率が高く現われた。なお2年8カ月は、別の皮内法の組であつたがPPD-sを用いて、ツ陽性率と硬触率は34.6%と4.0%と、さきの経皮法の成績に比べてさらに低下していることが、 $\chi^2$ 法により有意であつた。なお毎月行なわれている3歳児検診参加児について、生後4カ月のとき初接種を受けたものについて毎回のツ反応成績を比較してみると、旧ツからPPD-sに移行した月から、ツ陽性率が低くなつてきた。ツ硬触率には影響はなかつた。

〔追加・質問〕松島正視(群大小児)

BCG経皮接種のツ反応陽転率は幼稚園、小学校の現場では皮内接種に劣る印象を受けている。特定の研究者でなく素人の校医が接種した例について陽転率の検索をお願いしたい。

〔回答〕飯島久子

BCG接種者、ツ反応測定者は一定していないので、このデータの条件はその点ではまちまちである。

〔追加〕大城盛夫(神繩金武保養院)

OTとPPDの48時間判定では発赤が大きく硬結は小さいのが普通であり、72時間では発赤と硬結がほぼ等しく、分子、分母が同数となる。スライドに示した分子、分母はすべて等しくなつていっているので、もう一度確かめていただきたい。

24. BCG 18 針円盤接種法 °高世幸弘・萱場圭一・小林龍夫(東北大抗研)

〔研究目的〕簡便で、BCG多刺接種に適する器具として、20針平板を作り、次いで管針18刺に合わせ、18針円盤を作り、BCG接種を行なつた。〔研究方法〕乳幼児の腕の大きさから器具は2cm径以下、刺痕の局所変化の融合を避けるには、針の間隔は4mm以上、十分な接種効果を得るには20刺程度は必要ということは、従来種々の接種器具を使用してのBCG多刺法の研究成績から考えられた。針の間隔4mm、太さ0.3mm径、4列5行に20本の針を1mm突出させた平板、針の太さ0.2mm径、針の突出1.5mmの平板、針の太さ0.5mm

徑、二重同心円に18本の針を4mm間隔で1mmおよび1.5mm突出させた円盤、針の太さ0.3mm径、間隔5mm、針の突出1.5mmの円盤を用いて、ツ反応陰性、疑陽性の園児、学童の上膊伸側に80mg/mlのBCG1滴をたらして、1押し接種し、その後のツ反応と局所変化を調べた。円盤は磁石につけて用いた。〔研究成績〕管針2押し18刺と平板1押し20刺で学童8カ月後のツ陽性率はそれぞれ初接種42.9%、41.7%、再接種68.4%、55.6%と平板法が2つ刺数が多いのに陽性率はやや低かった。また局所変化も20刺全部ついているものが少なかったため、この1mm突出した平板にかえて1.5mm突出平板を用いたら、園児3カ月後の陽性率初接種75%、再接種92.9%と高くなり、かつ0.2mm径の針は痛みがなかったが破損しやすかった。円盤でも1mm突出針では陽性率が低かった。また0.5mm径の針は痛みが強かった。0.3mm径の針は痛みが少なく、1.5mm突出円盤では、園児2カ月後の陽性率は初接種88.9%、再接種98.1%、8カ月後ではそれぞれ90.0%、97.8%であった。別の園児では5カ月後で初接種85.5%、再接種97.4%で、1年後はそれぞれ87.6%、90.0%であった。他の園児5カ月後では初接種100%、再接種97.6%であった。この園児の1年後の局所変化で明らかかな癩痕を認めるものは初接種43.7%、再接種65%で、その平均個数は12~13コであった。多刺法でも癩痕が残るものがある。〔結論〕多刺法でも癩痕は残るので再接種を考えると、小さな範囲に、刺痕の融合が起こらぬよう、痛みを少なく、1押しですませる器具として、磁石につけて用いる針の太さ0.3mm径、針の突出1.5mm、針の間隔5mmの円盤でBCGを接種し、高いツ陽性率が得られた。

#### 25. ツベルクリン活性ペプチドの精製について °田原留之助・山村雄一(阪大第三内科)尾上薫(九大歯生化学)

〔研究目的〕ツベルクリン活性ペプチド(TAP)から低分子で単一な物質を分離することを目的としている。〔研究方法〕TAPに対する抗体を作るためTAPをBDB法により担体蛋白質に結合させ、それで動物を免疫した。担体蛋白質としては牛血清A-グロブリン(BGG)を使用し、実験動物にはモルモットを使用した。免疫方法はTAP-BDB-BGG 5mgにFreund's incomplete adjuvantを加えてモルモットの筋肉内に注射した。追加免疫は免疫後20~30日に行なった。TAPに対する抗体の測定には<sup>125</sup>IをTAPに結合させ、radioimmuno-electrophoresis(RIE)法によつた。TAPの精製はTAPを1M NaCl-0.1M CH<sub>3</sub>COONaに溶解し、pHの変化とNaClを1Mから2Mに変化させることによつて10以上の分画沈殿を得た。分画沈殿したTAPをSephadex G25, G50, DEAE-Sephadexでさらに分画した。このように

して得たTAPと抗体の関係についてRIE法を使用して調べた。〔研究結果および結論〕TAPに対する抗体は2回免疫でもできていた。抗体の測定法として普通使用されている沈降反応では抗体を測定することができないので、RIE法によつた。分画したTAPと抗体の関係については明確な結論は得られなかつた。このことはTAPがまだ単一な物質でないことを示すものであろう。今後さらにTAPを低分子化し、この方法を使用すれば単一な物質を分離する方向へ進むための有効な方法と考えられる。

#### 〔質問〕有馬純(北大結研)

TAPがBGGとcouplingすることによつて、少なくとも血中抗体をモルモットに産生させたとのことであるが、ツ感作原性の点はどうか。

#### 〔回答〕田原留之助

TAPにBGGを結合させて免疫したのはTAPをハプテンとみてTAPの純度を検定するもので、ツ反応とは別のものと考えている。

#### 〔質問〕浅見望(国立予研)

① TAPsのsはなにを意味するか。② TAPとTAPsとの皮内反応上の差はあるか。

#### 〔追加〕山村雄一(阪大内科)

TAPをハプテンとして蛋白質に結合させ、その抗体を証明しているのは、ACTH、インシュリン、グルカゴンなどの低分子ペプチドに対する抗体をradioimmunoassayで調べていることと同様である。したがつてこのこととTAPにincomplete adjuvantを加えて動物に注射し、ツ反応をinduceすることができないことは一応無関係のことである。われわれは上の方法によりTAPの純度や特異性を免疫化学的に調べていきたいと考えている。

#### 26. ツベルクリンよりゲル濾過で得られた分画の抗原分析(予報) °片岡哲朗・須賀清子(国立予研結核部)

〔研究目的〕結核菌はその無数の構成成分に対する複雑な免疫学的諸反応を、人や動物に起こさせる。多くの研究者によりこれらの免疫反応の解明が試みられ、多様な成績が報告されてきたが、まだ明らかにされていない点が多い。演者らは結核菌の各種抗原の分離精製が重要であると考え、系統的な抗原分析を企てた。今回はゲル内沈降反応および皮内反応を中心とした知見を報告する。〔研究方法〕人型菌青山B株をLind bII培地で8週間培養して得られた非加熱濾液(以下CF)を、硫酸半飽和塩析し、沈殿と上清のそれぞれをSephadex G100のカラムでゲル濾過し、得られた分画を凍結乾燥した。CF 10mgをFreundのincomplete adjuvantとともに家兎に1週間隔で6回皮内注射し、心臓穿刺により全採血して免疫血清を分離した。ゲル内沈降反応は、10mg/mlの濃度の各分画と家兎血清を用いてオクタロー

ニ法で行なつた。皮内反応には CF (Freund の incomplete adjuvant とともに) または乾燥死菌体 0.05 mg (流動パラフィンに浮遊) により感作したモルモットを用いた。各分画の 0.1  $\mu$ g/0.1 ml を皮内注射し、12, 24, 48 および 72 時間後に反応の大きさを測定し、24 時間後の CF による反応値と各分画の反応値を比較して CF に対する各分画の相対力価を計算した。〔研究成績〕沈殿からは P I ~ N の 4 分画、上清からは S I ~ III の 3 分画が得られた。各分画の蛋白量 (銅・フェーリン試薬による) と糖量 (アンスロン法とオルシン・塩化鉄・塩酸法による) はそれぞれ P I 68%, 32%; P II 96%, 微量; P III 98%, 微量; P V 90%, 微量; S I 10%, 80% と 6%; S II 17%, 22% と 54%; および S III 19%, 43% と 8% であつた。ゲル内沈降反応で、家兎抗血清に対して CF は少なくとも 12 本の沈降線を生じた。また分画 P I, P II, P III, P V, S I, S II および S III には、それぞれ少なくとも 5, 6, 2, 4, 5, 6 および 1 本の沈降線が認められた。これらを CF による沈降パターンと比較して同定した。次に各分画の皮内反応活性を、CF に対する相対力価で示すと、CF 感作群ではそれぞれ P I 0.27,

P II 0.47, P III 1.04, P V 0.33, S I 0.01, S II 0.45 および S III 0.01 であり、死菌感作群ではそれぞれ、0.13, 0.81, 1.30, 0.12, 0.06, 0.79 および 0.04 であつた。〔結論〕人型菌山 B 株の非加熱濾液をゲル濾過して得られた 7 分画を、ゲル内沈降反応により分析したところ、それぞれ少なくとも数種の抗原因子から成ることが分かつた。また皮内反応活性は、P の分画と S II が遅延型の反応を示したが、S の 2 分画は力価が低かつた。この傾向は死菌感作群で顕著だつた。P V は死菌群で力価の低下がみられた。

〔追加〕片岡哲朗 (国立予研結核部)

一連の演題の表題に関して、精製ツとして PPD-s を用いている演者が多いが、この表記は WHO に基準 PPD として採用された Seibert により調製された特定のロットについてのものである。硫酸塩析法で作られる精製ツを示すものとして、誤つて使用されているので改めたほうがよい。単に PPD と記すべきと考える。予研のわれわれは、日本での基準精製ツという意味で、PPD-s とサフィックスの s を付して、他の PPD と区別している。

## 免疫およびアレルギー

### 免疫およびアレルギー—I

#### 27. 結核感染モルモット組織より抗結核菌因子の分離 近藤瑩子・金井興美 (国立予研結核部)

〔研究目的〕結核防御機構の中間過程がどのようなものであつても、最終段階においては菌と対決する抗菌物質が関与しているであろうと考えられる。血中抗体と防御力との直接的な関係が否定的にみえる現在、かかる物質を感染組織の中に求める努力が近年においていくつか報告されてきた。われわれも感染に関する最近の生物学的、生化学的知見の進歩を考慮し、改めてこの問題を取りあげてみた。すなわち結核感染モルモットの腫大した脾あるいは肺より“lysosomal fraction”を分離し、このものより抗結核菌性因子の検出を試みた。〔研究方法・研究成績〕感染組織の 0.25 M 蔗糖乳剤より、分別遠沈によつて lysosome-rich fraction を分離し、これを非イオン性の detergent である Triton X-100 を含む蔗糖溶液で抽出する。その遠沈上清抽出液を Sephadex G-150 あるいは Sepharose 2B を用いてゲル濾過すると、はじめに溶出される opalescent を呈した高分子の蛋白分画は acid phosphatase と cathepsin 活性をもち、同時に、結核菌体につよい親和性を示してその菌体表面に吸着し、37°C において殺菌力を発揮する。4°C におい

ては有効でない。殺菌効果は pH 6.0 以下の酸性環境においてのみみられ、この分画を 100°C 10 分間熱すると、酵素活性は失活するが、殺菌力は変化しない。この高分子分画を 90% アセトン抽出すると抗菌活性はすべてアセトン可溶水相にうつる。また分画をエーテル処理、pH 4.1 で 40°C、3 時間 incubate するか、urea 抽出によつても水解酵素および脂質より、分子量約 5,000 という低分子の蛋白を分離することができて、これは抗菌力をもっている。しかし Sepharose 2B 分画およびアセトン分画に比べて、その抗菌活性の発現には、高濃度の蛋白量もしくは、長い作用時間を必要とした。さらに興味あることには、正常モルモットからの Sepharose 2B 分画には活性がなく、また urea によつて免疫動物から得られた小分子蛋白に相当する分画が、それから分離されなかつた。〔結論〕結核感染モルモットの肺、脾より“lysosomal fraction”を分離し、このものを Triton X-100 で抽出し、抽出液をゲル濾過して acid phosphatase, cathepsin 活性を伴う高分子の抗結核菌分画を得た。菌体に親和性をもち、37°C、pH 6.0 以下の酸性環境においてのみ有効である。100°C 10 分で酵素活性は消失するが、殺菌力は残り、また有効因子を酵素から分離することも可能である。

〔質問〕森竜男 (阪大微研)

抗菌活性物質のリゾチーム活性は検討されたか。

〔回答〕 近藤肇子

まだ検討していない。しかし urea 抽出分画の分子量は 5,000 前後、また酸性側に強い至適 pH をもっていることから、リゾチームは違うものと思う。

〔質問〕 仁士賢一 (国療刀根山病)

① lysosome の一般的生物作用の一つとして、抗菌性物質を局在してもつているのでしょうか。(2) この抗菌性物質は感染菌に対して特異的に生じ、増加するのでしょうか。すなわち本題の場合は、結核性肉芽腫様病巣の lysosome に特異的に局在していることでしょうか。

〔回答〕 近藤肇子

① 抗菌性因子をもつた細胞内顆粒があるとすれば、食菌現象との連関において、それはライソゾームの一般的性格と考えている。② 対照 (非感染) モルモットからは分離されなかったが、これは、絶対的なものでなく量的な違いであつて、感染によつて増量してくるのだと思う。ライソゾームをとつたあとの上清にも、ライソゾームから遊離した部分があると推定されるが、これまで蛋白当りの活性で匹敵するものは得られなかった。

28. ロウDのアジュバント作用。とくに Jerne 法によるブランク径に及ぼす影響。°桑野毅・森万寿夫 (九電病) 古賀敏生・石橋凡雄・田中渥・杉山浩太郎 (九大胸部研)

強力なアジュバント活性 (以下「A」活性と略) 物質である結核菌の流血抗体上昇作用の機作に関して、種々論じられているが、まだ解明されるにいたっていない。われわれは結核菌の「A」活性画分であるロウDの作用様式についてロウDは生体の抗体産生細胞数を増加させるのみならず、細胞当りの抗体産生能をも増強させることをすでに報告した。すなわち CF<sub>1</sub> マウスの腹腔ないしは静脈内に羊赤血球 (SRBC と略) とともに均一な生理食塩水浮遊液としたロウDを同時に注射し、SRBC 単独注射群を対照として 4 日目の感作マウス脾につき、Jerne 法によるブランク数の算定ならびにブランク径の計測を行なつた。その結果、ロウDはブランク数の増加のみならず、ブランク径の増大を誘起することを明らかにしたが、今回はとくにブランク径の増大に及ぼす諸因子につき、① 抗原量、② ロウD量、③ 感作後日数、を種々変化させて検討を行なつた。〔実験成績〕 ① SRBC 単独注射で  $5 \times 10^6$  コから  $1 \times 10^9$  コまで種々量を変えると、ブランク数は抗原量とともに増加の傾向が認められるのに反して、ブランクの径はほとんど変動がなかつた。② ロウDを SRBC に添加するとブランクの数が増加するが、この増加はロウDの量を増すと著しくなる。一方ロウD添加によりブランクの径も増大するが、この増大はロウDの量をましても変わらない。③ ロウDを SRBC とともに腹腔内に同時に注射し、15 日目までの経過を調べ

た。ブランク数は 2 日目、4 日目においてロウD使用群では対照群を有意に上回り、7 日目、いずれの群もブランク数は著しく減少し、両群で有意差はみられなかつた。これに反しブランク径はブランク数のピークが認められる 4 日目を過ぎても 15 日目まで対照群の径を上回る増大が認められブランク径とブランク数の変動の間に異なる傾向が認められた。さらに Wortis らの方法により、7S 抗体産生細胞に及ぼすアジュバントの影響についても検討中である。またロウDの他に即時型抗原性が失われたアセチルロウD; Endotoxin とその毒性、抗原性、抗補体作用が修飾された DNP 化 Endotoxin; 蛋白毒 Ricin と毒性が低下した沃度化 Ricin を用いて「A」活性がアジュバントの他のいかなる生物活性と相関があるかを検討した。

29. ロウD水浮遊液のアジュバント活性。モルモットにおける遅延型過敏症誘起能について。° 藤本伝次・石橋凡雄・田中渥・古賀敏生・杉山浩太郎 (九大胸部研) [目的] Complete Freund Adjuvant (CFA) は動物の免疫反応を高め、また遅延型過敏症を誘起するアジュバント活性を示すこと、また CFA の中の結核菌が遅延型過敏症誘起のために不可欠な物質であることはよく知られている。この誘起能に関しては、ロウDが有効成分であることも明らかになつたと考えられる。しかしこの種の実験には従来常に鉱物油と界面活性剤が使われてきた。われわれは遅延型過敏症誘起のためにはロウD以外にこれらの物質の添加が不可欠であるのか、それともロウDのみで誘起可能であるのかという点について調べた。〔方法〕モルモット、卵白アルブミンを用い、① 皮膚反応、② 角膜反応、③ 免疫電気泳動、④ 腹腔細胞による局所受身伝達等の方法で判定した。〔結果〕モルモットを 5~10 匹ずつ 3 群に分け、第 1 群は Incomplete Freund Adjuvant (IFA) の形で、第 2 群はロウD水浮遊液の形で、第 3 群は、CFA の形で感作し、4 週後に判定した。IFA 群の皮膚反応は Erythem を主とし、6~12 時間目に頂点となり、以後急速に弱くなり、24 時間目にはきわめて弱くなつた。ロウD水浮遊液の皮膚反応は 6 時間目に頂点となり、IFA 群より強く、24 時間後にもなおかなり強く、かつ硬結を示した。CFA 群では即時型反応はむしろ前 2 群より弱いが、30 時間ころを頂点とする硬結を伴う反応がみられた。角膜反応は、IFA 群では全例陰性、ロウD水浮遊液群では 10 匹中 5 匹陽性、CFA 群では全例陽性であつた。次に各群の抗体を免疫電気泳動で調べた。 $\gamma_2$ -グロブリンは遅延型過敏症と関連があるといわれているが、IFA 群では  $\gamma_1$ -グロブリンのみ、ロウD水浮遊液群および CFA 群では  $\gamma_1$ -および  $\gamma_2$ -グロブリンがみられた。また腹腔細胞による局所受身伝達を試みた。その結果、IFA 群では伝達不能、ロウD水浮遊液群および CFA 群では伝達可能であつた。〔結論〕以上

の結果からロウDは鉱物油や界面活性剤を用いなくても単独で遅延型過敏症を誘起する能力があることが分かった。したがって遅延型過敏症誘起のためには、ロウDは必要かつ十分条件であり、鉱物油と界面活性剤は補助的条件にすぎないことがはつきりした。

### 30. 6-MP, イムランによる空洞形成阻止, 投与期間と空洞形成阻止との関係 °山村好弘・小川弥栄・山県英彦 (国療刀根山病)

〔研究目的〕われわれは結核菌を家兎に肺内注射したのち、6-MP, イムランを継続投与すれば空洞形成は阻止されることを報告した。今回は結核菌を肺内注射後6-MP, イムランを一定期間投与したのち、これを中断した場合、これらの病巣が再び空洞化しないかどうかについて検討を行なった。〔研究方法および研究成績〕実験1: イムランを長期間投与したのち中断した場合、家兎を6羽ずつ3群に分け、各群の家兎に結核加熱死菌三輪株5mgを0.1mlの流動パラフィン・脱水ラノリンに懸濁して肺内に注射した。そして第1群は非処置対照群としてそのまま放置、第2群はイムラン3mg/kgを肺内注射日(実験第0日)より屠殺時(実験第90日)まで毎日投与、第3群は実験第0日より第50日まで同様にイムラン3mg/kgを毎日投与、その後投与を中止して、40日間放置した。そして各群の家兎を実験第90日目に屠殺剖見した。その結果第1群の非処置対照群では、肺に空洞と壊死を認めたが、第2群の全期間イムランを投与した群ではほとんどの病巣が肉芽腫様病巣を示した。また第3群の50日間イムランを投与したのち、これを中断し、40日間放置した群では大部分の病巣が肉芽腫様病巣を示した。実験2: 6-MPを短期間投与したのち中断した場合、家兎を8羽ずつの2群に分け、各群の家兎にH<sub>37</sub>Rv株加熱死菌5mgを同様の方法で肺内に注射した。そして第1群は非処置対照群としてそのまま放置、第2群は肺内注射日より8日間6-MP 18mg/kgを毎日注射し、その後中断した。この場合家兎の白血球数は半減し体重は減少するが、実験第30日目にはほぼ正常に回復する。そして各群の家兎を実験第60日に屠殺剖見した。その結果両群の家兎の大部分に空洞が形成されていた。なおツ反応は実験1, 2とも免疫抑制剤の投与を中断すれば再び陽転化してくるようと思われる。多糖体に対する沈降抗体も6-MP, イムラン投与を中断すれば出現してくるが、なお屠殺時半数は検出されなかった。〔結論〕イムランを長期間投与して肺病巣が完全に肉芽腫化すれば、薬剤投与を中断しても病巣は再び空洞化しない。しかし6-MPをかなり大量投与しても期間が短く病巣が完全に肉芽腫化しなければ空洞は形成されてくるようと思われる。

〔質問〕大城武彦(国療加古川)  
肉芽腫の構成細胞はどんなものか。

〔回答〕山村好弘

Proliferative および Productive な反応を呈し、小円形細胞、類上皮細胞の浸潤を認める。

### 31. 類上皮細胞形成. Wax D およびその subfraction による病巣形成 °浜本康平・児島昭徳 (京大胸部研)

Sabin の報告以来、結核菌菌体成分による病巣形成については化学説とアレルギー説とが対立していることは周知のところである。われわれは従来、家兎皮下および肺を用いてこれらの点に関し検討してきたが、今回2~3の新知見を加えたのでここに報告する。すなわち粗アセトン可溶性脂肪、Phosphatide 分画およびそれらを構成する脂肪酸、Wax B, Wax C, Cord factor 等では Epithelioid tubercle の形成はみられなかった。Wax A の冷アセトン不溶部、Wax D に Epithelioid tubercle 形成をみたが、前者は後者の混入によるものと解せられ、結節病巣形成の中心は Wax D にある。Wax D をさらに分画するとその水溶部 fraction, fraction I-A, fraction I-B, fraction II, fraction III の順序にツ反応惹起能は低下するが、超遅延型病巣形成能は変化なく、Epithelioid tubercle 形成は必ずしもツ反応感受性と特別の関係がないという成績であった。

### 免疫およびアレルギー—II

#### 32. One-puncture 法による微弱結核アレルギーの検索 °高原義(国鉄東京保健管理所) 橋本達一郎(国立予研結核部)

われわれは昭和29年以来、埼玉県蕨市の小・中学校学童約8,000名の結核検診を行なっているが、とくに昭和34年からはBCG接種を制限し、中学3年卒業直前の陰性者に限っている。つまり小学1年から中学3年までの9年間はツ反応とX線だけで追跡し、途中陽転、強陽性者など high risk group を発見したときには化学子防を行なう方策をとっている。今回は中学3年のうち、OT 2,000倍で陰性、疑陽性を示した昭和42年347名、昭和43年319名、合計666名を対象とし、BCG死菌を抗原とする one-puncture 法による Koch 現象 test を行なった成績について報告する。この one-puncture 法により、微弱結核アレルギーを検索し、BCG 持続期間を知るとともに、この接種による局所変化の軽減を計ることを目的とした。この one-puncture 法は経皮用BCGを120°C、30分、高圧滅菌し、その浮遊液を1~2滴、上腕外側に滴下し、それを種痘針で one-puncture する方法で、BCG-test の1つである。ここでは非特異反応をできるだけ避けるため、7日目の判定を採用した。one-puncture 法による Koch 現象陽性の基準は次の3つの理由から一応4mm以上とした。① one-puncture 局所の径が4mmの者では昭和42、43年とも9本管針

による BCG 接種局所の変化は全員著明にみられ、つまり Koch 陽性者が 100% であつた。② 局所の径が 3 mm 以下の群では過去 9 年間ツ反応(-)(±)のみですぎたものが、途中 1 回以上(+)を示したもののおよそ 2 倍を占めたが、4 mm 以上の群ではこれらツ反応歴別の割合は全く逆になつていた。③ 9 年間(-)(±)のみで経過した者について、one-puncture 局所の径の大きさの分布を、BCG 接種あり群となしまたは不明群の 2 群についてとつてみると、前者は 4 mm を中心に、後者は 2~3 mm を中心に、分布していた。そこでこの 4 mm を基準にしてこの集団の陽性率をみると 57% となる。これは 9 年以上前に受けた BCG 接種の影響をかなり反映しているものと思われる。one-puncture で選別して 4 mm 以下を示したものにだけ 9 本管針 1 回法による BCG 接種を行ない、その後 1 カ月目に OT 2,000 倍で 91% の陽性率を得たが、やはりこの考えを裏づけるものと思われる。もしこのような高率が続けて得られるならば、9 本管針 1 回法だけで十分かもしれない。

#### 〔31, 32 の質問〕 塩沢正俊(結核予防会結研)

合併症の中にはかなり判定者によつて相違しうもののがかなり含まれていると考えられるが、breathlessness とよく相関しているようである。こうなると各判定者の自己判断による合併症の判定が実は相当よく一致していることを示すと考えてよいか。

#### 〔質問〕 大八木重郎(東京牛込保健所)

Koch 現象陽性の判定基準について、演者の大きさ 4 mm といわれるのは発赤径か、硬結径でしょうか。私は BCG 未接種で、一次ツ反(-), (±)のものに BCG 初回接種後 5 日目と 7 日目の 2 回観察を行ない、その変化の推移をみて、7 日目に完全な丘疹を形成したものを陽性としており、小さいものは丘疹径 1 mm くらいから認められる。

#### 〔回答〕 高原義

硬結の周囲にみられる 1 mm 程度の幅の発赤もとつた。

#### 〔質問〕 芳野隆(日医大木田小児)

われわれの教室ですでに BCG 死菌皮内反応の研究を行ない、ツ反応より正確でかつ敏感な反応であることを報告しているが、BCG 死菌皮内反応陽性者の一部に局所の癩痕等を残す欠点を認めている。今回演者の行なわれた one-puncture 法による陽性者の局所変化について教えていただきたい。

#### 〔回答〕 高原義(国鉄中央保健管理所)

一般に軽微なものであつた。しかし強い局所変化を示すものもときにはあつたが、普通の BCG 接種にみられる局所変化を上回るものはなかつた。

#### 33. 結核患者における 7S 級血清抗体活性 °三浦肇(国立予研結核部) 奥村岱造・芳野隆・太田秀穂(日医大木田小児)

〔研究目的〕最近、Turcotte らは成人のツベルクリン反応陽性の健康者血清の抗体活性は 19S 抗体を主とし、活動性肺結核患者血清の場合には、それが 7S 抗体であることを見出し、7S 級抗体活性検出の結核診断的意義について指摘している。そこで、われわれはまず成人肺結核症についてこの点を追及し、確認するとともに新たに小児肺結核症においても同様な結核を行なつてみた。

〔研究方法〕対象には喀痰中から結核菌の証明された成人活動性肺結核患者とツベルクリン反応陽性の成人健康者、それに小児の活動性肺結核症、BCG 接種健康児を選び、それぞれの肘静脈より採血分離した非動化血清について、2-メルカプトエタノール処理前後の Middlebrook-Dubos 間接的赤血球凝集反応価、さらに補体を加え溶血反応価を測定した。〔研究成績〕成人の患者血清中の抗体活性は 2-メルカプトエタノール処理によつてほとんど影響を受けなかつたが、ツベルクリン反応陽性の健康者血清に認められた抗体活性は 2-メルカプトエタノール処理によつて完全に失活するか、または著しく低下することから反応活性の主体は 19S 級抗体に基づくものと推定された。またこれらの両者間における赤血球凝集および溶血反応の抗体価はいずれも患者血清のほうが高かつた。一方、小児肺結核患児血清は健康小児や成人健康者血清よりも抗体価は高かつたが、2-メルカプトエタノール処理により、その反応活性は失活または減弱することが分かつた。〔結論〕成人の活動性肺結核患者の場合には、Turcotte らの報告とよく一致し、7S 級抗体の活性が認められた。しかし小児においては 7S 級抗体の活性は必ずしも認められなかつた。本反応の診断的価値については、成人肺結核の軽症型ないし非活動性の例について、さらに検討したうえで結論を下すべきであらうと考えている。

#### 34. BCG 接種部位とケロイド化癩痕の関係 真田仁(結核予防会結研)

東京都近郊の某高等学校生徒で既往に BCG 接種(皮内法)を行なつている 1,086 名について計 2,806 コの既往に接種した BCG 癩痕をその性質、存在位置、大きさを次の要領で調べた。性質を、① 平坦あるいは凹面の癩痕、② 硬結のない隆起している癩痕、③ 硬結のある隆起状あるいは腫瘤状癩痕(ケロイド化癩痕に相当)に分類した。位置は① 肩峰突起より上方の肩部位、② 肩峰突起より三角筋部上半部位、③ 三角筋部下半部位、④ 三角筋部下端より肘関節部位までの 4 区域に分けた。大きさはキャリパーで mm 単位で測定した最長径で表わした。観察された個々の BCG はいつ、どこで、何回目に接種されたか不明でありすべての BCG 接種癩痕を区別なく集計した。〔結果〕癩痕③のみみられる割合を部位別にみると②で 8.1%、①で 4.8%、③で 2.4%、④で 0.3%の割合で、癩痕⑥は②で 60.0%、③で 40.3%。

①で33.3%，④で6.9%に存在し部位間に著明な差を認めた。瘢痕径の大きさの各部位別の平均値は①で10mm，②で9.6mm，③で8.1mm，④で8.3mmであり，①および②で他部位に比べやや大きかった。次にケロイド化瘢痕形成への被接種者の体質の関与を調べるために全調査対象者のうち，部位②と④にBCG瘢痕を有する者全部計215名について③と④の各部位にある瘢痕のうちでもつとも強い変化，すなわち③，④，⑤の後のほうの性状を示す瘢痕をそれぞれ1つずつ選び両部位の間における瘢痕の性状についての相関を検討したが有意の相関は得られなかった。さらにケロイド化瘢痕形成とアレルギー（ツ・アレルギー，既往BCG接種の有無）との関係についても考察した。〔結論〕ケロイド化瘢痕の形成とその存在部位に密接な関係があることを認めた。三角筋上半部位，その下半部位，肩部はケロイド化瘢痕の好発部位である。したがってBCG接種部位は三角筋部位より下方の上腕部位に行なうことがよい。

### 35. サルコイドーシスと顔面播種状粟粒性狼瘡の遅延型免疫反応の比較的研究 北郷修（東京都立駒込病皮膚）

〔研究目的〕2,000倍旧ツベルクリン（OT）によつてツ反応を行なうと，顔面播種状粟粒性狼瘡症例の15%が陰性の結果を示す。また病理組織像がサルコイドーシスと類似している場合も相当にある。以上のことから顔面播種状粟粒性狼瘡の結核説に疑問をもち，サルコイドーシスの一型ではないかと考える学者も存在するようである。

われわれは顔面播種状粟粒性狼瘡（以下LMDFと略）とサルコイドーシス（以下Sと略）の遅延型免疫反応を比較し，LMDFとSの発生病理について解明することを研究目的とした。〔研究方法〕サルコイドーシス症例とLMDF症例とに2,000倍OTによるツ反応と，DNCB感作試験とを行なつた。DNCB感作法は1% DNCBアセトン溶液0.02mlを閉鎖法で皮膚に24時間貼布した。感作の有無は2週間後に0.1% DNCBアセトン溶液0.02mlを48時間貼布して判定した。正常人対照はこの方法で20例中19例が感作された。〔研究成績〕サルコイドーシスの症例（9例）はDNCBによつて感作されないか，感作された場合も比較的弱く感作された。しかるにLMDFで2,000倍OTによるツ反応が陰性で，100倍OTによつてはツ反応が陽性であつた1例にDNCB感作試験を行なつたところ強く感作されることが分かつた。〔結論〕サルコイドーシスの症例ではツ反応のみでなくすべての種類の遅延型免疫反応が低下しているようである。しかるにLMDFで2,000倍OTによるツ反応が陰性の症例では，ツ反応という結核に関する遅延型免疫反応のみが減弱しているが，他の一般の遅延型免疫反応は正常か，あるいは増強しているようである。したがつて2,000倍OTによるツ反応陰性のLMDFはサルコイドーシスの一型ではなく，結核アレルギーによる発疹で，現在のところ不明の機序によつてツ反応が減弱したものと考えられる。

## 第44回総会一般演題

## General Presentation of the Reports of the 44th Annual Meeting

## 病 態 生 理

## 病 態 生 理—I

36. 肺結核例の肺機能障害について (第1報) 浅井末得・伊賀六一・芳賀敏彦・山口隆久 (療研肺機能科会)

近年肺結核症の死因として心肺機能障害によるものもつとも重要とされている。本研究は「肺結核例における肺機能障害」の実態を調査する目的で昭和42年度結核療法研究協議会が上記標題を研究課題の一つとして療研各施設のご協力を得て行なった。対象は昭和43年3月調査時入院中の結核症例中呼吸困難または息切れのあるものとした。全国52施設から総計1,150例の成績を得た。その第1報として成績の概要を報告する。①1,146例中(4名性年齢不詳), 男753例(66%), 女393例(34%)で20~30歳代, 40歳代のもがそれぞれ約30%, 50歳代, 60歳代以上のもがそれぞれ20%を占める。50歳以上では男が女より多い。②病型は胸部X線学研分類のB, C型がもつとも多く65%を占め, 次いでF型の27.1%である。③息切れの程度は厚生省身体障害等級調整問題研究案に従って分類した。この分類でGrade 1-2(呼吸困難著明)のものは全症例の25%で高齢者にやや頻度が多い。④NTA分類で高度進展例にGrade 1-2のものが明らかに多い。⑤症例の約半数(508例)が結核菌培養陰性者で, そのうち3年以上の陰性者は非手術例322例中88例, 術後例186例中72例認めた。この中で非手術例51例, 術後例の24例は呼吸困難著明のために入院を余儀なくされていると考えられる症例であることに注目すべきである。⑥全症例の約80%がなんらかの合併症を有し, その主なものは胸膜肺腫, 気管支拡張(結核性のものも含む), 慢性肺気腫である。⑦術後例は393例で胸成例がもつとも多く, その約半数を占める。⑧肺機能検査施行の1,035例中, 約半数が%肺活量著明減少例で比較的若年層に多い。一秒率は正常, 軽度低下, 高度低下をそれぞれほぼ同率に認めた。高年齢層になるに従って一秒率の低下するものが多い。⑨動脈血検査施行の272例中約2/3はO<sub>2</sub>飽和度, CO<sub>2</sub>分圧が正常範囲であつた。また%肺活量の著

明低下例にのみ hypoxemia が著明な傾向を示した。CO<sub>2</sub>分圧は%肺活量が低下するに従って増加するものが多い。一秒率の高度低下例も hypercapnia を示すものも多く, 肺動脈平均圧 25 mmHg 以上の肺高血圧例も hypercapnia 例が多い傾向を示した (Ridit analysis)。

37. 肺結核例の肺機能障害について (第2報) 笹本浩・浅井末得・伊賀六一・芳賀敏彦・山口隆久 (療研肺機能科会)

調査用紙1,150例のうち108例を除外し対象は1,042例である。息切れが手術例に多いことが国療の既手術例の割合から比べ推測された。また手術のうち成形, 全切除後に息切れの多いことが調査とほぼ同じ年代に行なわれた手術の割合から推測された。次に息切れの程度(厚生省障害等級調整研究会案)の割合とそれに影響する因子分析を Ridit Scale を用いて行なった。手術例と非手術例では有意差がない。非手術例に関しては性別, 年齢別, 喫煙歴およびその程度では息切れの程度とは有意差は認められなかつた。しかし年齢39歳以下で息切れの強いものが少なく, 喫煙量の多いものでは強い息切れの多い傾向にあつた。NTA分類では Min. Mod. の内に差なく Far Adv. は前二者に比し強い息切れを示すものが有意差で多い。合併症の有無別では合併症のある例が有意差で息切れの強い例が多い。合併症の種類のうち肺気腫ではそれだけのもの一側に次いで両側に胸膜肥厚の加わるにつれ息切れの強い例が増す傾向にあり, 合併症のない例とはこのことが有意差で認められる。喘息は少数で比較困難である。胸膜肥厚はそれだけが両側にあるか他の合併症に併合している例は合併症のない例よりは有意差がある。一側か両側かでは後者に強い息切れの傾向がある。手術例では性, 年齢, 喫煙有無, NTA の Min. Mod. および成形, 全切, 他の切除, 他の手術の間に息切れの程度と有意差で関係あるものはない。喫煙量の多い例と Far Adv. は強い息切れととくに後者では有意差で関係がある。手術例の合併症例は合併症のない例と息切れの強さに関して有意差がある。合併症の中では単独で両側に, また他の合併症に併合している胸膜肥厚は有意差で合併症のない例より息切れが強い。換気諸量では%

VC 40 以下の例は強い息切れが有意差で多い。FEV<sub>1.0</sub>/VC はその値と相関する傾向にある。指数 (FEV<sub>1.0</sub>/Prad VC) では 20 以下に強い息切れが多い。動脈血では SaO<sub>2</sub> 93% 以上は息切れの強い例が少ない。PaCO<sub>2</sub> 47 mmHg 以上に息切れの強い傾向がみられ、臨床的総合重症度とはよく相関する。

〔36, 37 の追加〕 伊賀六一

この症例群と“息切れの程度”と肺機能検査など客観的なデータと比較的よい成績を示したのはわれわれも意外でしたが、成績で報告したようにこの症例群は肺結核症の肺機能障害としての拘束性肺機能障害の特徴を示した症例群で統一されていたためと考えられる。右心カテテル法が施行された 45 例中肺高血圧症例が意外に多いのは、45 例中 80% 以上が呼吸不全 (hypoxemia and/or hypercapnia) を有した症例であつたためと思う。

〔質問〕 山田剛之 (国病中野)

表の説明中息切れ高度の中に heavy smoker が著明であつたがこれは結果成績のみでいたし方ないが、出来上がつた息切れを軽快するような対策あればご教示願いたい。

〔回答〕 芳賀敏彦

heavy smoker については息切れの程度と Ridit Scale での有意差はないので、ただその傾向がみられただけである。また既喫煙者と現喫煙者と分けて調べたが、後者の例数が少なくその関係は出なかつた。これについてのその他の問題は座長からどうぞ。

〔36, 37 の質問〕 笹出千秋 (道立釧路療)

肺動脈圧についてわれわれは Far advanced 20 数例中、2 例の極軽度上昇のほか、他はすべて正常範囲内という結果を得ている、両氏のデータではかなり肺動脈圧の高い例が多いが、これは breathlessness と関係あるか。

〔追加〕 芳賀敏彦

CPE に関しては調査用紙にその判定基準を明記してある。これは肺気腫研究会のきつい基準を取っている。しかし返つてきた調査用紙をみると CPE とチェックしながら FEV<sub>1.0</sub>/VC が 55% 以上のものもあるので、CPE の中で FEV<sub>1.0</sub> の測定してある例を選出し 55% 以上、以下に分けたがこの 2 者間では息切れの程度と相関がなかつた。

〔座長発言〕 笹本浩 (慶大内科)

36, 37 番は「息ぎれ」という自覚症状を中心としての全国的な統計調査で、興味深いものであつた。さらに詳細な報告を望まれる (日本医事新報に掲載予定)。38 番は % VC が 50 以下の肺結核例におけるガス分布障害の意義を考察したもので、これも興味ある研究であるが、願わくは  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  の不均等分布まで追究してほしいと思う。39 番は肺結核の hypercapnia と拘束性障害との関係を述べたものであるが、肺結核においては、その通りであろう。肺気腫などでは、様相が異なるはずである。40 番

の clubbing の成因は、近ごろでは estrogen 分泌過多説、vagus 刺激説が注目されている。

38. % 肺活量 50 以下例における不均等換気の様相  
°安野博・井村价雄・藤村和昭・塩沢正俊 (結核予防会結核外科)

拘束性障害例における不均等換気の様相および動脈血ガス所見に及ぼす影響を明らかにする目的で、% VC 50 以下の患者 168 例を対象とし、% VC 50 以下例を一秒率 70% 以上、69~56%、55% 以下の 3 群に分け、さらに各群を CD 49% 以下、50~99%、100% 以上の 3 群に分け、全例を 9 群とし、対照として、% VC 80 以上、一秒率 70% 以上、CD 30% 以下群を選び、さらに動脈血 PCO<sub>2</sub> が 46 mmHg 以上の例をも選び出し、各群の一秒率および CD との相関関係を検討した。各群の % VC、一秒率、CD 等の平均値は次のごとくで、対照群では平均 103、一秒率は 81%、CD は 17% である。また Ia から IIIc 群にいたる各群の % VC はほぼ 40 前後を示しており、各群間に大差はない。一秒率は第 I 群で 84% 前後、II 群で 60% 前後、III 群で 48% 前後を示している。CD は Ia、IIa、IIIa 群で 25~27%、Ib、IIb、IIIb 群で 70% 前後、Ic、IIc、IIIc 群で 145~205% である。High PCO<sub>2</sub> 群の % VC は 36、一秒率は 61%、CD は 75% を示している。各群の身体的条件をみるに、年齢はほぼ 40 歳前後、体表面積は 1.37~1.60 に及んでいる。かかる条件下にある各群の肺気量および換気諸量をみると、予測肺活量一秒率は、対照群では 81 の高値を示すが、第 I 群では 30 台、第 II 群では 20 台、第 III 群では 10 台、High PCO<sub>2</sub> 群では 21.5 を示し、一秒率の減少とともに低値をとり、一秒率との相関係数は 0.709 である。しかし CD とのそれは -0.461 で、一秒率に比して低い。MMF でも同様の傾向を示しており、一秒率との間では 0.836 であるが、CD との間では -0.382 にすぎない。残気率は対照群に比して % VC が 50 以下の拘束群ではいずれも高値を示しているが、一秒率や CD との相関係数は低い。死腔換気率は対象群で 27.7%、拘束群では 27~39% を示し、各群間に一定の傾向はなく、一秒率や CD との相関関係は低い。High PCO<sub>2</sub> 群では 37.8% の高値を示している。換気良好部における単位肺胞気量当りの肺胞換気量は対照群の 3.13 に対して拘束群では各群とも高く CD の延長につれて増加し、CD との相関係数は 0.458 であるが、一秒率との間では低い。また換気不良部の換気量は CD の延長とともに減少しているがこの変動は良好部のそれに比べてきわめて小さい。したがって両者の比率は CD の延長に伴つて増加し、相関係数は 0.849 の高い値を示している。しかし一秒率とのそれは -0.351 にすぎない。High PCO<sub>2</sub> 群ではこの比率は 12.29 となり、対照例の約 4 倍に増加しているが、CD の高い C 群ほどではない。これは肺胞換気の絶対

量が減少しているためと思われる。全肺胞気量に対する換気良好部の肺胞気量は、対照例では全肺胞気量の約33%で、残る67%が不良部である。この割合はCDの延長とともに増加し、CDとの相関係数は0.359を示すが、一秒率とは相関しない。すなわち拘束性障害例においてはCDが延長している例でもSlow spaceの全肺胞気量に対する割合は必ずしも増大しない。全肺胞換気量に対する換気良好部の肺胞換気量はCDとの相関係数0.601を示し、CDの延長した群では、肺胞換気量の大部分が、換気良好部によつて行なわれていることが分かる。なお一秒率との相関係数は-0.256にすぎない。動脈血PCO<sub>2</sub>との関係は、一秒率の減少とともに上昇する傾向にあり、一秒率の低いⅢ型では40mmHg以上となるが、相関係数は-0.243にすぎず、CDとの相関は認められない。なおHigh PCO<sub>2</sub>群では48.3mmHgであつた。pHは対照群、Ia、Ib群が7.44であるが、その他の拘束群では7.40を示し、High PCO<sub>2</sub>群で7.37に低下している。動脈血PO<sub>2</sub>は、対照群では87.9mmHgであり、一秒率の減少とともに低下する傾向にあるが、相関係数は0.148にとどまり、CDとの相関は認められないで、むしろ%VC、体表面積分のVC、予測肺活量一秒率(指数)、体表面積分の一秒量などによりよい相関関係が認められた。しかし、いずれも高いものではない。なおHigh PCO<sub>2</sub>群の動脈血O<sub>2</sub>分圧は68mmHgに低下している。動脈血酸素飽和度は、O<sub>2</sub>分圧とはほぼ同様の傾向を示し、High PCO<sub>2</sub>群では91.4%に低下している。肺胞動脈血間O<sub>2</sub>分圧格差は、対照値の25.2に比して各群とも高いが、一秒率およびCDとはほぼ0.2前後の相関関係を示すにすぎない。High PCO<sub>2</sub>群では、37.3mmHgに上昇していた。〔考案ならびに結語〕%VC 50以下の拘束性障害例における閉塞性障害の様相を検索する目的で一秒率、CDと各測定値との相関関係を検討した。一秒率と肺胞換気諸量との相関度は低く一秒率の値から不均等換気を推測することは難しい。CDとの相関度は高いが、CDが同一でも肺胞換気の各分析値は全く異なるものがあり、質的な不均等が量的な不均等によつて相殺されて、CDの値は小さくなることもある。逆に肺胞換気諸量が同一値をとつても、肺気量や換気数によつてCDの値が変動することもある。したがつてCDは不均等化を示す指標としてかなり客観性をもっているとはいえ、不均等化を質と量とに細分しうるBriscoeら方法はさらに分析的であり、有用である。ただしこれら肺胞換気諸量からただちに動脈血ガス所見を決めることは不可能である。したがつて動脈血ガス分析を省略することはできない。なおIa型を対照群と比較してみると、肺胞換気量はわずかではあるが、明らかに悪化しているのが、拘束性変化そのものが、肺胞換気を変化させているものと考えられる。

〔質問〕 笹本浩(座長)

%VC 50以下といえは相当低いわけだが、その呼吸閉塞を一秒率でみて、ガス分布障害をCDでみたということですね。

〔回答〕 安野博

CD 50%以下、51~59%および100%以上の3群に分け、それと肺気量、肺換気、とくに肺胞換気諸量、動脈血ガス所見との関係をみた。

〔質問〕 笹本浩(座長)

一秒率もやはり年齢的な要素を加えて検討しなければならぬと思う。肺気腫研究会で用いている一秒率70%といつても、その棄却限界は55%付近になる。したがつて年齢による変動を検討しているが結研でもやつてもらいたい。high PaCO<sub>2</sub>群では酸素飽和度が下るのか。

〔回答〕 安野博

high PaCO<sub>2</sub>群では酸素飽和度は91.4%に低下しており、動脈血O<sub>2</sub>分圧は68mmHgに低下していた。なおCDと血流ガス所見との相関関係は認められなかつた。これは肺胞換気の絶対量にはある程度の相関があるだろうし、とくにPaCO<sub>2</sub>との間では相関があるだろうが、PaO<sub>2</sub>については、今回は循環面、 $\dot{V}_A/\dot{Q}$ は測定しなかつたので、それらとの関係については明らかにしなかつた。

39. 肺結核患者にみられるHypercapnia °大杉隆史(北大第一内科・国療北海道第二) 村尾誠(北大第一内科) 小野寺忠純・松村道夫・久世彰彦・近藤角五郎(国療北海道第二)

〔研究目的〕最近結核療養所では、長期の治療にかかわらず漸次病状の悪化をきたす手術不能の重症結核患者および手術後の低肺機能患者が増加の傾向にある。したがつて治療の実際にあつて、これらの患者が呼吸不全状態に陥らぬよう予防することが重要である。われわれは重症結核患者および低肺機能患者の血液ガス所見について、その他の肺機能検査成績および結核病巣の程度、拡りとの関連を求め、これら患者がHypercapniaに移行する時点での病態生理の検討を試みた。〔研究方法〕入所患者約500名のうち、重症結核患者および低肺機能患者に重点をおき、IL Meterにより血液ガス分析を行ない、その他の肺機能検査成績および結核病巣の程度、拡りと比較検討した。〔研究成績〕肺結核患者は全体として拘束型分布を示した。Hypercapniaは%肺活量40%以下、予測肺活量一秒率指数30以下の例にみられた。Hypercapniaの例では、一秒率、肺内ガス分布は必ずしも障害されていなかつた。Hypercapniaを示した約30例のうち40%は、胸郭成形術後の患者で、結核病変はおおむね軽度であつた。他の60%は非手術例で、病型は主としてF型あるいはCB<sub>2</sub>型で、これに気管支の炎症、分泌物の貯留の合併がみられる例が多かつた。

CO<sub>2</sub> narcosis を起こした例は、ほとんどが胸郭成形術後の患者で、結核病変はいずれも軽度であった。〔結論〕肺結核患者の Hypercapnia あるいは CO<sub>2</sub> narcosis は、拘束性障害が主体をなすこれに気管支炎の合併による呼吸障害を伴った場合に多くみられた。これらの例について、肺泡低換気を起こす原因の一つとして、呼吸筋の仕事の増加がどの程度関与しているかは興味ある問題である。

#### 40. 肺結核患者にみられる clubbed finger (第3報) 松村道夫・松原徹・平井靖夫・久世彰彦・平田保・近藤角五郎 (国療北海道第二)

〔研究目的〕肺結核患者の clubbed finger について一昨年より臨床的ならびに病態生理学的に検討を加えてきたが、その成因については詳らかでなく clubbing 出現の非特異的な観点から、さらに中枢部における変化が考えられた。この方面の研究の一端として肺における動静脈シャントの相違について、とくに酸素の肺泡一動脈血格差 A-aD<sub>O<sub>2</sub></sub> に関して比較検討を試みた。〔研究方法〕Rahn and Fahri によれば、A-aD<sub>O<sub>2</sub></sub> は正常の肺酸素分圧では換気血流比の分布、および shunts の効果を受けるが、さらに酸素吸入等の高い P<sub>AO<sub>2</sub></sub> においてはほとんどが shunts の影響を受けることが示されている。この点に着目し、肺結核患者で clubbed finger あるもの 15 例、ないもの 15 例について大気および 100% 酸素吸入時の A-aD<sub>O<sub>2</sub></sub> を測定して、とくに両群の shunts 量の相違について検討した。clubbed finger は profile sign 17° 以上のものとし、測定はすべて仰臥位で行なつた。動脈血ガス分析は I. L. メーターにより、肺泡気ガス分圧はゴダルトのブルモアナライザーによる呼吸分析により肺泡方程式から求めた。次に 100% 酸素を 15 分間吸入させて、同様に A-aD<sub>O<sub>2</sub></sub> を測定した。〔研究成績〕① 大気吸入時：A-aD<sub>O<sub>2</sub></sub> (平均値) {clubbed finger ない群 45 mmHg, clubbed finger ある群 40 mmHg}。② 100% 酸素吸入時：A-aD<sub>O<sub>2</sub></sub> (平均値) {clubbed finger ない群 122 mmHg, clubbed finger ある群 124 mmHg}。しかし各群かなりのバラツキを認めた。〔研究結果〕clubbed finger の病態生理に関しては従来から諸説が唱えられ、中でも Cudkowicz らは自律神経系の関与を強調し、自律神経系に変化を及ぼすのは肺内の shunts 形成によると報告している。しかしながら今回の成績からは例数が少ない欠点はあるが、肺結核患者における clubbed finger ある群とない群において、shunts 量の差は見出しえなかつた。

#### 病態生理—II

#### 41. マウス実験的結核症における代謝病変に関する研究. V. Cord factor によるミトコンドリアの *in vitro* swelling 加藤允彦 (国療刀根山病)

〔研究目的〕結核菌の毒性菌体成分 cord factor の宿主細胞内ミトコンドリアに対する初期作用を *in vitro* の系で明らかにすること。〔研究方法〕動物：Random-bred stock ddO (大阪大学実験動物センター) の雄性、4~6 週齢のマウスを用いた。細胞成分の分画：マウス肝ホモジネートから Hogeboom の方法によつて核、ミトコンドリア、ミクロソームおよび可溶性画分を分画した。また 5,000×g, 10 分の沈渣に含まれる fluffy layer 中の顆粒 (light particles) は 35,000×g, 10 分の遠心沈殿によつて集めた。cord factor：人型有毒結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株の生菌体から Noll and Bloch の方法によつて精製した。エーテルに溶解しエタノールと水を加えたのち減圧下に加温して水懸濁液を調製した。ミコール酸およびアセチル化 cord factor の水懸濁液も同様の方法によつて作製した。swelling の測定：0.25M 蔗糖または 0.154M KCl-Tris chloride (0.01M, pH 7.4) にミトコンドリアを分散し、20°C で波長 520 mμ における吸光係数を測定した。〔研究成績〕① cord factor は *in vitro* で肝ミトコンドリアの著明な swelling を起こす。swelling の程度は 10~100 mcg/3ml の範囲で cord factor の濃度に比例した。ミコール酸、ミコール酸+トレハロースおよびアセチル化 cord factor は無効であつた。② 核、light particles およびミクロソームの吸光度は cord factor 添加の影響を受けない。③ cord factor によるミトコンドリアの swelling は牛血清アルブミン (2 mg/ml) の添加によつて防御されない。また ATP, Mg<sup>++</sup>, Mn<sup>++</sup>, 血清アルブミンおよび EDTA などの種々の組合せを添加しても部分的、一時的にしか回復されない。〔結論〕以上の成績から、cord factor は動物細胞のミトコンドリアに直接作用して、一部不可逆的な変化を伴うミトコンドリア膜の swelling を惹起する作用をもつと結論される。この作用には cord factor 分子内のエステル結合と遊離水酸基の存在が必要であると考えられる。

〔質問〕戸井田一郎 (結核予防会結研)

① ミトコンドリアに対する cord factor の swelling は cord factor がまず lysosome に作用し、lysosomal enzymes を遊離させ、それがミトコンドリアに働くと考えられないか。② 次の演題にある microsome に対する作用と、ミトコンドリアに対する作用と、どちらが cord factor の毒作用の first effect と考えられるか。

〔回答〕加藤允彦

① 現在 Lehninger の swelling factor は lysosome の phospholipase によつてミトコンドリア膜のリン脂質が分解されて生ずる fatty acids と考えられている。BSA による防御効果、ATP etc. による回復効果の違いから cord factor の作用がこの swelling factor に

よるのではないと証明した。④ ミトコンドリアの機能もミクロソームのそれもきわめて重要な細胞機能なのでいずれともいえない。

#### 42. 結核菌毒性物質 (cord factor) の肝ミクロソームに及ぼす影響 °福山興一・加藤允彦・谷淳吉 (国療刀根山病)

[研究目的] 結核菌毒性物質である cord factor の宿主細胞とくにミトコンドリア系に及ぼす作用については、加藤の一連の報告があるが、肝細胞中の小胞体等の膜系に及ぼす影響については、まだ不明であり、今回は粗面小胞体の変化の有無について、生化学的に解析した結果を報告する。[研究方法] 使用した動物は ddO マウスで、cord factor 100 $\mu$ g を腹腔内に注射し、24時間、48時間後に殺し、肝を取出し、水中で処理し、分析した。対照としては、無処置のマウスを用いた。なお比較検討のため、ジフテリア菌から得られた cord factor をも使用した。分析方法は肝を 0.25M 蔗糖、トリス塩酸緩衝液 pH 7.8 に MgCl<sub>2</sub> を 10<sup>-3</sup>M 含んだものの中でホモゲナイズし、5,000 $\times$ g 10分遠沈して核、ミトコンドリア画分を除き、その上清を 10~30% 蔗糖濃度勾配の溶液上に重層し、SW 25.1 スインギング、バケット、ローターで 58,000 $\times$ g 180分遠沈、遠沈チューブの底に孔をあけ、サンプルを滴取し、紫外部吸収、RNA 値、蛋白値を定量し、解析を加えた。[研究成績] 得られた cord factor 処理肝は経時的にその変化が著明になり、超遠沈のパターンは、正常肝に比べ、粗面小胞体の領域の著明な減少と、これに対応して遊離リボソーム領域の著明な増加がみられた。ジフテリア菌の毒性物質もほぼ同様な傾向を示した。デオキシコール酸ナトリウムで処理したものは、上記の傾向がさらに著明になり、毒性物質が detergent に似た作用をすることが認められた。[結論] 結核菌 cord factor は肝ミクロソーム系にも作用を及ぼし、その結果、粗面小胞体の膜に変化を与え、付着しているリボソームを遊離のリボソームとし、その結果、肝細胞内での粗面小胞体の量を減少させるが、ポリソームの崩壊は認められないことを見出した。その作用は detergent に似たものであることが予測される。今後 *in vitro* の系での作用、アルブミンを指標にして、その合成能の増減等を検討していきたい。

#### 43. 結核菌 H<sub>37</sub>Ra 感染動物組織の NADase 活性について °大泉耕太郎・林泉・今野淳・岡捨己 (東北大抗研)

結核菌 H<sub>37</sub>Ra 感染マウスの肺および脾につき NADase 活性の変動を観察した。体重 20g の dd マウスに H<sub>37</sub>Ra 生菌を 1mg (湿量)、さらに 4 週後に 3mg 尾静脈より感染せしめた。50 日の観察期間中感染マウスの肺および脾の重量はそれぞれ 2.5 倍および 6.5 倍に増大するが非感染マウスではそれぞれ 1.5 倍および 1.2 に増大する

のみであった。これらの臓器につき経時的に NADase の変動を観察したところ、H<sub>37</sub>Ra 感染時には H<sub>37</sub>Rv 感染の場合と異なり、単位組織重量当りの NADase 活性上昇は著しくなく、臓器の増大に伴う臓器全体としての NADase の量的増大が主体をなしていることを知った。Acid phosphatase 活性についても同様の傾向が認められた。すなわち H<sub>37</sub>Ra 感染時には NADase 活性の高い細胞の特異的増殖や NAD 代謝に関連する特定の細胞内機能単位の活性化は起こらないと考えられる。次いで NADase の細胞内分布と各画分中の H<sub>37</sub>Ra 感染による変動を観察した。homogenate を 1,000 $\times$ g 20分遠心、その上清を 15,000 $\times$ g、20分遠心し上清画分と沈渣とに分け、沈渣を 1回洗浄後金井の方法に従い 0.1% Triton 処理し、さらに 15,000 $\times$ g 20分遠心し上清 (soluble lysosomal components) と Triton 処理後沈渣に分けた。このようにして得られたそれぞれの画分、すなわち 1,000 $\times$ g 沈渣画分、15,000 $\times$ g 上清画分、soluble lysosomal components および Triton 処理後の沈渣画分につき NADase の変動の推移をみたが、いずれの画分にも臓器の増大に伴う NADase の量的増大が平等に出現し、いずれかの画分に偏つて認められることはなかつた。

#### 44. 肺結核症における血液凝固線溶現象に関する研究 (第3報) マウス実験結核症における組織 Activator について °波柴忠利・久山栄一・半沢敦正 (岡大平木内科) 沼田尹典 (国療岡山)

Astrup 法により標準フィブリン平板を用いて結核感染マウスの肺、肝、脾、腎臓の組織 Activator を測定した。なお抗プラスミン剤 INH による治療効果もあわせ検討した。結核感染マウスの肺臓の組織 Activator は対照平均 131 mm<sup>2</sup> に対し、1~2週はほぼ 200 mm<sup>2</sup> に亢進し、5週で 307 mm<sup>2</sup>、7週 274 mm<sup>2</sup> と顕著な亢進を示した。肝臓では対照平均 50 mm<sup>2</sup> と低値を示したが、2週、3週では 100 mm<sup>2</sup> 程度に亢進し、感染5週で 280、7週後で 231 mm<sup>2</sup> と著明な亢進を認めた。脾臓では対照 119 mm<sup>2</sup> を示し結核感染マウス群では1~2週で活性値はやや減少し、3週で 157、5週 219、7週後は 247 mm<sup>2</sup> と亢進した。腎臓では対照群 54 mm<sup>2</sup> であつたが結核感染マウス群では3週間の検索ではあるが、1週 97、2週 100、3週 126 mm<sup>2</sup> と亢進していた。また4つの組織のうち肺の組織 Activator が一番亢進していた。次に脾臓、腎臓、肝臓であつた。なお Tissue extract の加熱フィブリン平板を用いた Plasmin 活性は結核感染マウス群にも認められなかつた。抗プラスミン剤  $\epsilon$ -ACA、抗結核剤 INH は肺組織では著明な組織 Activator の抑制を認めた。結核感染マウス群では両者とも軽度の肺組織 Activator の抑制を認めた。肝臓では組織 Activator 活性が低いいためか、 $\epsilon$ -ACA、INH 処置群で対照、結核感染群ともほ

とんど有意の差は認めなかつた。脾臓では肺組織 Activator の変化と同様に e-ACA, INH 処置群において肺組織 Activator の活性の抑制を来たした。

#### 45. マウス肝の Pyrazinamidase 戸井田一郎 (結核予防会結研)

〔研究目的〕 Pyrazinamide は生体内で Pyrazinoic acid になつて排出されることは早くから知られているが、この反応に関与する酵素についての研究はあまり行なわれていない。主としてマウス肝を用いて、Pyrazinamidase の酵素学的性状を明らかにすることを試みた。さらに結核感染に伴うこの酵素活性の変動、PZA 投与に伴う活性の変動についても検討した。〔研究方法〕 Pyrazinamidase の活性測定は、PZA と肝 homogenate とを incubate し、生成した Pyrazinoic acid を Ammonium ferrous sulfate を用いて定量する方法により行なつた。動物は dd 系マウス。結核感染は、人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株またはその PZA 耐性株を用いて、静脈接種により行なつた。薬剤投与は経口的に行ない、飼料に INH は 0.125%, PZA は 2.0%, Nicotinamide は 2.0% に混和して投与した。〔研究成績および結論〕 ① マウス肝の Pyrazina-

midase 活性はあまり強くなく、反応系に bovine serum albumin (Fraction V) を加えることによつて著明に活性が促進される。この BSA による促進効果は、マウス腎でもラット、ウサギ、モルモット肝でも認められた。

② PZA からの Pyrazinoic acid の生成は、反応時間とともにほぼ直線的に増加するが、酵素量の増加に伴つて比例的に増加しない。③ 反応は ammonia および他の amide では阻害されないが、Pyridine 化合物のいくつか、とくに Nicotinamide によつて阻害される。動物の種によつて、肝 Pyrazinamidase の Pyridine 化合物による阻害の様相に差がみられる。④ Pyrazinamide 投与によつて、マウス肝の Pyrazinamidase 活性は明らかに上昇する。経口投与の場合、投与開始後早期に上昇を認める。⑤ 結核感染によつて、マウス肝の Pyrazinamidase 活性は著明に低下する。PZA 耐性株を感染した場合も、同様に活性は低下するが、結核感染動物の Pyrazinamidase 活性も PZA 投与で上昇する。⑥ マウスでは肝のほか腎にもほぼ同程度の活性があり、さらにマウス、モルモット、ラットの肝の活性はほぼ同じ程度であり、ウサギ肝の活性は他の動物種に比して著しく高い。

## 病 理

#### 46. 病巣内結核菌培養に関する共同研究 結核病理研究班：岡捨己 (東北大抗研) 高橋智広・足立達 (北研) 岩崎龍郎・岩井和郎・亀田和彦 (結核予防会結研) 田島洋 (国療中野病) 山本正彦 (名大第一内科) 木村良知 (大阪府立羽曳野病) 杉山浩太郎・重松昭信・篠田厚 (九大胸研) 田中健蔵・渡辺照男 (九大病理) 岩本吉雄 (国療福岡東病)

〔研究目的〕 肺結核病巣に対する化療の効果、ことにどのくらいの期間化療を続ければよいのか、また化療下の結核病巣の治癒に化療剤の直接的効果がどれだけ関与しているのかを考えるにさいし、病巣内結核菌の培養成績は一つの大きな資料となりうる。かかる研究は、これまで各施設で行なわれ、その成績も報告されてきているが、今回それらの切除肺を有効に利用するため、それらの症例をもちより、多数の例について、いろいろな臨床的因子を考慮して分析を行なつた。〔研究対象〕 結核病理研究班参加施設より集められた初回治療例 1,851, 再治療例 1,504, 計 3,355 の病巣で、今回の報告は切除時の状況の明らかなもののうち、主病巣としての空洞 1,962, 非空洞 1,207 についてである。〔研究成績〕 切除病巣内よりの結核菌陽性率は、① 特別病巣側の背景因子をそろえずにみた場合は、術前化療期間が長くなるにつれて、培養陽性率が低下するとはいえない。② 術前菌陰

性期間とはよく関連し、陰性期間が長くなるほど陽性率は低下した。③ 術前菌陰性期間は同じでも、空洞は非空洞より陽性率が高く、初回治療例の非空洞では菌陰性期間9カ月にピークがあり、24カ月以上持続例からは、陽性に得られたものはなかつた。④ 初回治療と再治療とを比較すると、術前菌陰性期間が同じでも、再治療例のほうが高率に陽性に得られるようで、とくに空洞にその傾向が高いようであつた。⑤ 治療当初からの病巣の経過別にみると、その培養陽性率は、非空洞では悪化>不変=1/2にまで縮小しないもの>1/2以下に縮小したものの、空洞では悪化>不変=縮小>充塞=濃縮の関係が明らかであつた。⑥ 一次薬3者で初回治療を受けたものの一次薬に対する耐性出現の頻度は、化療6カ月以内では切除時非空洞ではほとんど耐性はなく、空洞では約1/3に出現、7カ月をこえると非空洞、空洞とも培養陽性菌では高率に耐性があつた。〔総括〕 ① 病巣内より培養で結核菌が陽性に得られる頻度は、治療開始時と切除時の病巣の性状、術前菌陰性期間、初回治療か再治療かの3つの因子の組合せによつて異なるものである。② 化療の終了の時期に示唆を与える結果を期待したが、長期菌陰性持続例数が、なお不十分であり結論は出しえなかつた。

#### 47. 結核感作家死肺胞滲出細胞に関する組織学的研究

°水谷昭・大島駿作・小原幸信(京大胸部研)

結核感作兎に同死菌を静脈注射するいわゆる challenge によって肺洗浄液から多量の細胞を得ることができる。この細胞は顕著な結核菌発育阻止物質を含有し、また、辻らがさきに報告したようにツ・アレルギーの受身伝達因子を保有しており、免疫学的に興味ある存在である。今回は challenge によつて惹起された急激な肺の病変の、注射直後から8週にいたる経過を光学顕微鏡および電子顕微鏡的に観察し、洗浄液に含まれる細胞の起源について考察した。〔結果〕感作家兎の肺では正常肺と比較して顕著な変化は認めなかつたが、肺胞壁がやや肥厚しており、また、毛細血管内に好酸球を認めた。challenge 直後から注射された死菌群の栓塞像が小動脈および静脈に認められ、これを中心に好中球、好酸球の強い浸潤が起こり、血管の基底膜を破り周囲に拡大している像も認められた。一般に肺胞壁全体に同様の細胞浸潤を認めた。これが第1期の反応相で24時ころが最盛期である。電子顕微鏡による観察では、感作肺で明らかに肺胞壁の間質細胞が増殖、肥厚し、そのLysosomeが増加しているようである。肺胞上皮細胞、あるいは肺胞内のいわゆる肺胞食細胞には著変を認めなかつた。死菌の静注に伴い、遊走した好中球等には大きな空胞を多数認めた。第2期の反応相は注射後24時間を境として発現する。好酸球その他の初期の遊走細胞は崩壊、漸減し、やや大型の食細胞がその周囲に増殖し、粟粒大の結節から次第に発達し、相互に癒合する像も認める。また肺胞壁全体にこの種の細胞が増殖し、部分的には浮腫が顕著である。電顕的にはこの大型食細胞は肺胞壁間質を中心として増殖し、類上皮細胞化の傾向を示す一方、いわゆる肺胞壁細胞にみられる osmiophilic inclusion をもつ細胞は少ない。第3期の吸収期として4日以後2週くらいでかなり多数の家兎は斃死するが、生残つた例では、4週以後結節は次第に縮小し、中央部は壊死の傾向を示し、周囲に結合織細胞、形質細胞等が増殖する。〔結論〕以上の組織像と、従来われわれが4日ころ採集していた洗浄液の細胞と比較するに、大型食細胞が反応の中心を占めるようであり、主として間質を中心に増殖した食細胞と思われる。

〔質問〕 影山圭三(慶大病理)

① 主役を演ずる細胞が septal cell origin であるとす  
る根拠は。② また、これらの細胞が blood monocyte  
ではないという証明は。

〔回答〕 水谷昭

肺胞間質の細胞が主役を演じていると思われるが、その根拠として感作時以後の肺胞の電顕像の所見から十分推定できる。ただ、血中の細胞(主として monocyte)のある程度の関与を否定するデータはもち合わせていない。

#### 48. 空洞壁の病理組織学的研究. 耐性菌空洞について °足立達(北研附属病) 高橋智広(北研)

〔目的〕一次抗結核剤耐性菌空洞の病理学的特徴を求め  
るため。〔研究方法〕術前レ線上空洞経過の明らかな一  
次剤治療142例の切除肺空洞の結核菌を培養し、SM 10  
mcg, PAS 1mcg, INH 0.1mcg 完全耐性以上を耐性と  
し、耐性菌空洞を3者耐性菌空洞(R<sup>s</sup>洞…13), 2者耐  
性菌空洞(R<sup>2</sup>洞…16), 1者耐性菌空洞(R<sup>1</sup>洞…34)に  
分け、さらに耐性なし空洞(O洞…19), 菌培○空洞  
(⊖洞…60)を加え、それらの病理組織学的所見の比較  
検討を行なつた。〔研究成績〕① 空洞壁の特異性肉芽組  
織はR<sup>s,2</sup>洞ではその形成が弱く、それによる境界線形  
成が不良で、ときに本層が再び軟化崩壊する像があり、  
さらに乾酪化、白血球浸潤、充血等が既存の特異、非特  
異肉芽層、結合織層まで及ぶ進行性病変が多くみられ  
た。かかる進行性病変の著明なものは空洞経過(学研)別  
にみるとR<sup>s,2</sup>, R<sup>1</sup>, O, ⊖洞それぞれ2b<sup>2</sup>…2/9, 0/6, 1/5,  
0/9, 3…10/11, 8/18, 1/9, 2/31, 4…5/5, 1/3, 0/4, 1/2  
に認められた。② 空洞壁の浄化やや広汎、著しく広汎  
なのはR<sup>s,2</sup>洞 0/29, 0/29, R<sup>1</sup>洞 3/34, 1/34, O洞 0/19,  
3/19, ⊖洞 5/60, 13/60であつた。③ 空洞内壁広汎上  
皮形成はR<sup>s,2</sup>洞 0/29, R<sup>1</sup>洞 2/34, O洞 0/19, ⊖洞 1/60  
で、R<sup>s,2</sup>洞でも気管支接合部付近内壁にわずかあるもの  
が3/29にみられた。④ 空洞壁の白血球浸潤、充血は  
R<sup>s,2</sup>洞にもつとも著しく、O洞は軽く、⊖洞はもつとも  
軽かつた。⑤ 洞の培養菌多量はR<sup>s,2</sup>洞と経過4に多く、  
2b<sup>2</sup>でも多量のものがあつた。培○洞では2a<sup>2</sup>, 2b<sup>2</sup>  
では鏡検、培養とも陰性、2b<sup>2</sup>, 3, 4では鏡検(+), 培  
⊖が多かつた。⑥ レ線上空洞経過別ではR<sup>s</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>1</sup>, O,  
⊖洞例は2a<sup>2</sup>…0, 0, 0, 0, 7, 2b<sup>2</sup>…1, 0, 2, 1, 3, 2b<sup>2</sup>…  
2, 7, 6, 5, 9, 3…4, 7, 18, 9, 31, 4…6, 1, 3, 4, 2例で  
あつた。⑦ 一次剤2~3者耐性菌排菌例に対し二次剤  
(KM, TH, CS, EB, PZA)の2剤以上3カ月以上併用す  
ると、一次剤のみでは37洞皆非清浄化空洞であつたが、  
二次剤群では8/37洞で浄化の進んだ空洞がみられ、前  
記の空洞壁の進行性病変著明は一次剤群23/27に比し二  
次剤は4/37洞で、二次剤治療の効果のあることを示し  
た。〔結語〕一次剤2者以上耐性菌空洞は他の空洞に比  
し、菌量が多く、清浄化傾向のほとんどない空洞で、空  
洞壁の白血球浸潤、充血が強く、空洞壁に一度形成され  
た肉芽層、結合織層が乾酪化する等の進行性病変を認め  
るものが多い。② 2a<sup>2</sup>は浄化、浄化前期空洞で菌培⊖,  
2b<sup>2</sup>には非清浄化耐性菌があり、空洞壁中進行性病変は  
4がもつとも高率、次いで3, 2b<sup>2</sup>がもつとも低率であ  
つた。2b<sup>2</sup>に菌量の多い耐性菌空洞もあり、早晚悪化す  
るものと思われる。

#### 49. 病理解剖からみた最近の肺結核症(第2報) °鎌 田達・西村フジエ・沓掛文子(国療広島)

低肺機能者の管理や予後、あるいは急性増悪の誘因やその治療などに関して不明な点が少なくない。われわれは病理解剖の側から、これらの点に関して論じてみたいと思う。臨床的に低肺機能(%VC 50%以下)を残し一応肺結核は治癒していると思われる剖検13例について調査したので報告する。なおこの症例は、当所の最近7年間の病理解剖中に見出されたもので、同時期の全剖検数277例の4.6%にあたる。13例中12例は男性で、死亡時平均年齢は43歳である。低肺期間は、最短1年、最長20年である。外科処置は、全摘1、葉切3、成形5例である。臨床的にみた死因の分析では、結核の進展増悪によるものはなく、肺の感染症6、肺性心5、自然気胸1、肺性脳症1例である。死亡時に近い心電図所見は右心肥大4、右室負荷3である。病理学的には結核病巣は消滅しているものが多く、残存病巣は硝子化、石灰化し治癒の状態に近い。残余の肺実質は多少にかかわらず肺気腫や結合織の増生による不規則な萎縮硬化が混在し、肋膜の線維性肥厚が強く、従つて肺結核の治癒過程に基因する低肺機能の病態の複雑性を想像しうる。臨床的に末期に感染が誘因となつて死亡した例は、いずれも顕微鏡的には炎症は軽く、細気管支炎ないし軽度の気管支肺炎である。これらの病変が急速な呼吸不全の誘因と考えるが、低肺機能者の感染は、重大な課題である。次に肺の形態的病変に対応して注目されるのは心臓の所見である。心重量は300gをこえるものは11例で最大のもは700gである。右心室壁の肥大も目立ち、全例が5mm以上である。肺病変に結びつける心臓の病変の解析は、多角的な心肺動態の把握を必要とするも、当所における抗結核薬の出現以前の62例の剖検心の重量が300g以上が、わずか4例(6.6%)であつたのと対比すると興味深い。5例は肺性心で死亡している。組織学的には心筋線維の肥大と間質の線維増生や軽度の浮腫がある。次に心臓の病変と関連深いものに肝臓の所見があるが、ほとんど全例に程度の差はあるがうつ血があり、その他中心性脂肪変性や、肝細胞壊死がみられる。以上から、低肺機能者の重要な課題は感染と肺性心対策にあると考えられる。

#### 50. 肺結核症の死因の一つとしての肺炎の役割についての病理解剖学的研究 田島洋・菅沼昭男・馬場治賢(国療中野病)

[研究目的および研究材料] 結核療養所における疾病構成は漸次変化した剖検例においても、結核の様相に変化が起こつている。かつて31~35年の100例について報告し、非化学療法時代の50例との比較を行なつたことがある。当時の100例は化学療法初期の時代であるが非常な変化がみられた。その100例の中に死因として重要な23例の結核性肺炎のあつたことを述べた。今回は43年と44年4月までの85例の剖検例の中から56例のいわゆる

肺結核症を取り出し死因を検討し、21例の肺炎を見出したのでそれについて報告する。重症26、中症9、軽症6の他15例の治癒または後遺症というべき症例も入れて56例の肺結核症としてまとめた。この中で11例の重症の結核菌排出例と10例の結核菌陰性の肺炎例を取り上げ別々に検索結果を述べる。〔研究成績〕21例の年齢は28~77歳で平均57歳、男18例、女3例である。結核発病より死亡までの期間は4~33年で平均14年である。大部分が両側成形、片側成形、全切除などの手術を受けたもの、胛胝高度などの低肺機能の要因をもち、肺活量も低いものが多い。また癌、硬膜下出血などの合併症をもつものが多い。①11例の結核菌排出例：肺炎の症状は全例に認められ、9例は38~39°Cの発熱を記録し、XP上も7例に悪化がとらえられている(4例はXPをその時期にとつていない)。組織学的所見は大部分が漿液、線維索性で非特異的肺炎の像を示し、一見しただけでは病因が見逃されるが詳細に調べると幼若な類上皮細胞による肉芽らしいものから壊死巣が形成され、結局9例が結核性肺炎であることが判明した。そのうち7例に結核菌を認めた。また2例はnon-photochromogenを常時排菌する非定型抗酸菌症であつた。また1例は空洞および肺炎巣内に結核菌と同時に連鎖球菌などの混合感染を認めた。非結核の2例のうち1例は、香港A<sub>2</sub>型ウイルスを検出したインフルエンザ肺炎である。②10例の結核菌陰性例：8例はopen-negative空洞を有している。これらも大部分発熱やXP上悪化の所見がある。4例は菌陰性空洞の菌交代現象による感染を基礎とする肺炎で4例はいわゆる“かぜ”などの範囲に入る肺炎で1例は急性胃拡張の誤嚥肺炎で1例は肺癌末期の肺炎と考えられる。以上結核菌排出例には結核性肺炎が多く、結局化学療法不十分という因子が重要であつた。また菌陰性空洞における菌交代現象には注目すべきものがあり、低肺機能者の冬季のインフルエンザなども肺炎因子として、すなわち死因として重要であることを述べた。

#### 51. 抗結核剤長期使用患者剖検例の肝に関する臨床病理学的考察 覚野重太郎・福原孜・大友正明・竹村久康(国病泉北)

最近の結核症の剖検例の20例について、種々の抗結核剤の影響を、肝臓の組織所見から考察した。症例はいずれも男性屍、高年者が過半数を占め、発病からの経過は平均11.6年の長期のものである。したがつて使用薬剤も多種にわたり、使用月数も長期に及んでいる。これら20例は、いずれも生前、自覚的にも他覚的にも、中毒症状はみられなかつたが、肝機能検査成績中、膠質反応(とくにKunkel値)、S-GOT、AL-P等に、軽度ながら異常が認められ、しかもそれらと、剖検材料の組織学的病変の強さとの間には、なおかなりの距離があつた。すなわち肝細胞には細胞質の膨化、解離、核の消

失、壊死等の退行性病変像がみられ、その形態は中心性が20例中9例(45%)でその他巣状、びまん性、周辺性、中間層性等の形をとっていた。一方残存実質においては、核の変化、ことにその空胞化が55%の高率にみられた。またウイルス性肝炎との区別困難な肝炎様所見を呈するものが5例(25%)あつたが、胆汁のうづ滯像を明らかに認めたものは1例のみであつた。Sudan III染色による脂肪所見は、周辺性の脂肪変性を認めたものが大部分で、滴状あるいは顆粒状を呈し、大脂肪滴は認められなかつた。過沃素酸・SchiffによるPAS染色では、一般に陽性物質の減少が認められた。その他、細胞質内に、消耗性色素の沈着を認めたものが13例、洞内にうづ血を伴つたものが9例で、そのうち2例は中心性うづ血の著明なものであつた。以上を総括すると、最近の結核屍では相当な率に、肝臓に中等度以上の障害像が認められ、しかも広範な壊死を起こして、それだけでも死因となりうるにたる所見を示すものがあるにもかかわ

らず、生前の肝機能検査では、それほど異常値を示さず経過している。これらの病像が、長期の循環障害に基づくものか、他の原因、ことに肝障害を起こす可能性のある抗結核剤投与によるものであるかを考える必要がある。われわれの検索ではSM, PAS, INHとSFあるいはKMのみの組合せのものが5例あつたが、いずれもそれらの障害度は軽度であつたのに対し、その他の薬剤の投与例では、かなりの程度に影響があつたと考えられる所見を得た。

〔質問〕 影山圭三(慶大病理)

核の空胞は何か、そして何を意味するか。

〔回答〕 竹村久康

私の経験では、このような核内空胞は、急性うづ血のさいしばしばみられ、アルコール固定で糖原を証明したことがある。もつともこのような場合、glycogenの染色には十分な注意を要することを付言する。

## 診 断

### 52. 開発途上国における結核菌分離培養法の一提案 工藤祐是(結核予防会結研附属)

〔目的〕 開発途上国の結核検診にはWHO方式による喀痰の塗抹染色が多く行なわれているが、さらに排菌源を徹底的に追求し、菌の性状を知る必要があるのも、もし培養法が容易に実施できれば、その利益ははなはだ大きいものと思われる。2度のタイ国における技術指導にさいし、WHO簡便法とわが国の小川氏法ならびにその簡略化法の比較や、材料接種培地の室温放置後培養実験を試みる機会を得た。これらを通じ設備のない僻地での結核菌分離培養について考察したい。〔方法〕 バンコクの2大検査機関で、WHOの推奨するL-J培地スワップ接種法と小川培地流入接種法および小川培地スワップ接種法を、同一喀痰について、現地技術者の手で比較した。さらに喀痰をNaOH水で処理してただちに接種した培地を、室温と氷室に放置しておいて一部を毎日37°Cに収め、放置日数と集落数の変動を検討した。〔成績〕 L-J培地スワップ法は小川培地流入法に比べ、操作が煩雑であるにかかわらず、汚染が多く、汚染を除く陽性率には大差がない。しかし集落の発生は前者のほうがやや早い。L-J法と小川氏法を同じスワップ法で比較すると、陽性率、発育はほぼ同じであるが、汚染は後者に少ない。また材料接種後放置では室温、氷室とも4日くらいまでは集落数に大差ないが、放置期間が長くなると集落発生がやや遅れる。〔結論〕 中央で厳密に作製された培地を現地に運び、小川培地スワップ法で材料を現地で

接種した培地を中央検査機関で培養することにより、未熟な技術者、少ない器具、最低の経費で、いかなる僻地でも、十分な精度をもつて結核菌分離培養を実施しうる。

### 53. 結核検痰における蛍光陽性、培養陰性の実態と意義 石黒早苗・杉山育男・亀崎華家・伊藤忠雄(国療神奈川)

〔研究目的〕 検痰蛍光法が用いられ、かなりの年月が経過しているが、ここ3、4年蛍光陽性、培養陰性例が目立つており、われわれはその実態と意義の検討途上にある。〔研究方法〕 蛍光染色は桿菌を陽性とし顆粒状蛍光は除外し、蛍光陽性喀痰は要に応じZiehl-Neelsen法により重複染色を実施した。対象は国立神奈川療養所に過去1年間在所した内科患者のうちから⊕⊖症例を選び転帰時⊖⊖, ⊕⊖, ⊖⊕または⊕⊕の3群に分けた。他に入所時培養陽性例を対照とし転帰時⊖⊖および⊕⊕または⊕⊕の2群に分け、あわせて5群とし治療、検痰の経過を追つてレ線写真と比べた。〔研究成績および結論〕 ⊕⊖出現の有無にかかわらず転帰時⊖⊖および⊖⊖の3群は同じ傾向を示した。すなわち在所期間は2年が多く、入所前未治療症例は50%、入所時感性例は54~69%、入所時病型では中等度好転像が多くみられた。また⊕⊖出現の有無にかかわらず転帰時⊖⊕または⊕⊕の2群は同じ傾向を示した。すなわち在所期間は5年以上、治療歴は1~5年、入所時耐性例は94~100%、入所時病型は硬化空洞、基本型はF, NTAではFAでレ線上不

変、悪化が多くみられた。⊕⊖出現時の化膿は転帰時⊖⊖および⊕⊖では SP1 の組合せが多くみられそれぞれ 48%, 28% であった。転帰時⊖⊕または⊕⊕では VI, EB, ISF の組合せが多くみられた。一般に陰性化前の⊕⊖出現回数は陽転前より多く、出現頻度はいずれも G1 号が多い。G5 号は一時陽転例、G7 号は転帰時⊕⊖または⊕⊕にみられた。⊕⊖出現前後のレ線変化は転帰時⊕⊖および⊖⊖の 72 例では小空洞、小浸潤巣の吸収、散布巣の消失過程および空洞浄化など一般に症状好転過程のものにみられた。一時陽転その後再陰性化した 16 例および転帰時⊖⊕または⊕⊕の 33 例ではレ線変化は複雑で難治過程を示した。〔結論〕一般に⊕⊖出現は病状好転といわれている。われわれの検討例においても良好な経過をとるものが多いが、中にはそうでないものも少なからざる数を示し、G5 号以上は明らかに培養陽性例で、レ線上でも難治を示した。G1~4 号までは病巣の吸収過程のものもあるがレ線上前記難治を示すものもあり、少なくとも排菌回数のみでは現時点において予後を判定しがたく、むしろ検査過程とレ線変化により考慮されるものと思う。

〔追加〕千葉胤夫（国療東京病）

以前長沢が化膿時代前の微量排菌の研究で化膿なしでも蛍(+)培(-)の再排菌例を報告し必ずしも悪化でなく病巣の脱糞現象とした。私は化学療法時代ではこの現象が頻回みられ、数年前の学会でも報告した。化学療法が効果を示して菌陰性化の過程でみられ、この患者を歩行ならびに作業負荷を開始した時に同じ現象がみられる。一部は X 線や切除標本でも悪化とも認められるが、必ずしも悪化ともいえずしばらく経過をみると改善される一時的現象であることもある。

54. 生検肋膜組織内の結核菌について °勝呂長・鈴木富士夫・川村章夫・萩原忠文（日大荻原内科）

〔目的〕結核性胸膜炎の発病、進展、治癒あるいは遷延～悪化の解明には幾多の試みがあるが、なお不明な点が少ない。この点、組織内の結核菌の消長の究明は病態像の追及にきわめて重要と考える。教室の川村は結核性肺空洞の組織内結核菌の実態について検索したが、今回は結核性胸膜炎を対象として病側の壁側胸膜を経皮的に採取し、矢崎法による蛍光染色を用いて、組織内結核菌の実態を明らかにしようとした。〔方法〕被検対象は最近、当内科に入院した胸水貯留患者 30 例中結核性胸膜炎と診定した 10 例について、延べ 15 回の生検を実施した。被検例の性別は男性 7 例、女性 3 例で、年齢分布は 19~60 歳（平均 33 歳）である。生検には Coope Needle を用い、経皮的に大きさ 2mm<sup>3</sup> 前後の組織片を 2~3 コ採取し、H-E 染色および弾性線維染色を併用し、組織内結核菌検索には蛍光染色法を行ない、Carl-Zeiss 蛍光顕微鏡で観察し、Ziehl の抗酸性染色で対比

した。判定は 1 視野（130 倍）に多数の菌を検出した場合は(卅)、全視野に数コの場合を(+)とし、その中間を(++)とした。そのさい菌数がきわめて少数で、輝度が劣り、顆粒状で判別の困難なときは油浸で観察し、疑わしいものは除外した。〔結果〕① 被検例の 10 例中 7 例に組織内結核菌が陽性であったが、全例とも(+)で(++)~(卅)は認めなかった。菌形態は長さ 2~3μ 前後、幅 0.4μ 程度で、両端鈍円、真直ないしやや彎曲した黄金色の強い蛍光を放つ典型的桿菌で、長さが 2 倍大の長桿状菌と逆に短い短桿状菌、その他断裂状菌、顆粒状菌、連珠状菌などがみられ、これらの移行型もみられた。② 組織内結核菌の分布は結核性肉芽を中心として、主として散在性で、長桿状菌が数コ集簇するもの、短桿状菌が散在して認められるものなどがあつたが、純培養の菌塊形成はなかつた。③ 臨床症状の好転、とくに胸水の減少に従つて、組織像は線維化傾向がみられたが経時的に追及しえた症例では菌検出が困難となつたものがあつた。〔結語〕組織内結核菌の検出には蛍光染色法がきわめて有力で、治療効果および予後などの判定価値あるものと思われるのでさらに症例を重ねて検討したい。

〔質問〕岩井和郎（結核予防会結研）

胸膜組織内に非常に高率に発見されているが、Ziehl 染色での菌陽性率はどうか。

〔回答〕勝呂長

① 蛍光染色と Ziehl の抗酸性染色と対比してみると、ご指摘のごとく後者では約 80% 程度で検出率が前者に比して確かに劣るが、切片標本の数を増して実施すれば、ある程度、両者の検出率を近づけることができると考える。今回は Ziehl 陰性例および蛍光度の輝度の疑わしいものは除外して報告した。

〔53, 54 の追加〕大平一郎（慈大内科）

① 蛍光法では種々の物質が蛍光を発するというものもあるが、少なくとも結核菌の蛍光は他のものと蛍光の調子で鑑別できる。② 化学療法を実施せる軽症肺結核症の手術による病巣部には蛍光を発する結核菌をよく認めるが、培養して結核菌陰性の場合をよく経験する。

〔追加〕勝呂長

結核菌は蛍光の輝度にある程度特徴がみられるので、検出にはそれほど困難はなかつた。

55. 肺内変化の観察にもたらず小角サーカストモグラムの情報 赤星一郎（公立学校共済組合九州中央病）

〔研究目的〕小角サーカストモグラムは肺内変化の観察に、どのような情報をもたらしうるかをみることに。

〔研究方法〕円錐頂角を 20° 以下 0° まで調節できて、しかも作動部分が狂いのない断層撮影運動をする断層撮影装置をつくること。次に臨床に応用して、他のレントゲン所見、あるいは他の観察手段による所見、さらに疾患

の経過などから総合判断して、小角サーカストモグラムを肺内変化の観察の面から評価すること。〔研究成績〕東芝放射線株式会社工場で装置を製作した。要求した諸元はほぼ満足されている。とくに精密さにおいては予期以上である。むしろ私が工作能力を甘くみていた、といえなくもない。0.1mm くらいの真鍮針金を1mmに5本通した金網の像を、断層撮影像において明らかに、表出している。実用的には狂いはないとして、取り扱おうと思う。しかし円軌道を回転するときを受ける加速度に管球がどこまで耐えうるかという限界、その他からあまり短い時間での撮影は無理となる。現在1.4secで撮っている。したがって心搏その他の動きによるボケは避けられず、その部分の判読には注意を要する。さらに

断層の像と断層以外の層の陰影とが重なってくるので、後者の濃度と前者のコントラストの相対関係からくる限界が、どこまで細かい構造を認めうるか、という場に登場してくる。骨質の構造であれば、0.2~0.3mm 級のものも表出しうるが、肺内変化では、1~0.5mm 厚さの空洞壁、気管支壁、あるいは葉間肋膜の像が、表出の限界である。〔結論〕ほぼ満足すべき性能をもつ断層撮影装置を得ることができた。加速度に耐える管球の性能が高まれば、さらにより装置ができることが十分に期待できる。在来のトモグラムに比べて、細かい構造の像が得られるので、情報量は飛躍的に増加した。それらの情報の意味づけは今後の研究にゆずるが、大方の追試と批判とを期待したい。

## 症 候

56. 広範なリンパ腺石灰化巣を認めた2症例. とくに胃腸吸収不全症候群を併発した1例を中心として °岡安大仁・松本章一・東海俊英・高橋淳司・萩原忠文 (日大萩原内科)

全身の広範なリンパ腺石灰化巣を認める結核例は必ずしもまれではないが、とくに腹部リンパ腺の石灰化巣の症例では、種々の胃腸症状を随伴することが少なくない。最近われわれはX線写真上全身性広範なリンパ腺石灰化を認めた2症例を経験し、ことにその1例は、下腹部腫瘤を触知したため、Krukenberg氏腫瘍を疑われ、開腹術を受け、その後胃腸吸収不全症候群を併発するなどの、多彩な臨床症状を呈したので、若干の文献学的考察を加えて報告した。症例1: 30歳, 未婚女性。既往歴; 10歳時頸部リンパ腺結核と皮膚結核に罹患し, 18歳時肺結核症で1年間加療。現病歴; 昭和37年ころから上腹部痛を自覚したが, 38年夏ころから漸次増強し, さらに臍部左側に腫瘤を触知し, 翌39年2月当内科で受診し, 貧血および下腹部腫瘤を指摘され, 3月27日第1回目入院をした。入院後胃腸症状が著明で, X線検査上, 肺門部および後腹膜に著明なリンパ腺石灰化巣を認める点から腸管癒着と考えたが, 下腹部腫瘤を触知することからKrukenberg氏腫瘍を否定しえず, 同年4月18日当院第一外科で開腹術を施行した。腫瘤と思われるものはなく, 胃切除術のみを施行し, 組織診断は, 肥厚性胃炎と陳旧性胃潰瘍で, 漿膜に附着した脂肪織に一部乾酪性病巣を検出した。術後経過良好で2カ月後に退院したが, 同年8月から, やせ, 微熱を訴え, さらに腹部膨満が漸次増強し, 9月4日第2回目の入院となった。軽度の貧血あり, 腹水徴候あり, 血漿総蛋白4.2g/dlで, 輸血およびプラズマなどを使用した

白の上昇はほとんどなく, 胃腸吸収不全あるいは蛋白漏出性胃腸症が疑われた。その後血清肝炎を併発したが, 各種療法により自覚症状やや軽快し, 40年5月13日退院した。しかし腹部症状は一進一退で, 44年5月第3回目の入院となった。貧血はなく, 血漿総蛋白量は4.9g/dlで, アルブミンの減少と,  $\gamma$ -グロブリンの比較的高値を認め, 肝機能では膠質反応およびトランスアミラーゼの上昇があり, 糞便では脂肪滴はなく, Xylose試験も正常であつたが,  $^{131}\text{I}$  Toriolen 排泄試験は高値を示し, 脂肪吸収不全が考えられた。症例2: 54歳, 主婦。既往歴; 17歳時結核性腹膜炎, 19歳時頸部リンパ腺結核。現病歴; 20歳ころから胃腸症状があり, 10年前胃潰瘍と胃下垂を指摘されており, 最近とくに食欲不振と睡眠障害を自覚するようになって来院した。体格中等, 栄養やや不良で, 胸部X線および腹部X線上, 頸部, 肺門部および腹部に大小多数のリンパ腺石灰化巣を認めた。しかし貧血はなく, 血漿蛋白量も正常で, その他の検査所見もほぼ異常はないが, 胃腸症状は残存している。

57. 成人の粟粒結核の経過と予後について °中村宏雄・石下泰堂・片山鏡男 (名古屋第一日赤) 山本正彦 (名大第一内科)

〔目的〕粟粒結核は肺結核の減少に伴い, 著しく減少してきている。われわれは最近の, 主として昭和40年以後に発病した粟粒結核34例について, その経過および予後について検討した。〔方法〕対象はレ線上粟粒結核を疑わせる陰影があり喀痰, 胃液より結核菌が証明された(55.9%)か, 肺手術, 剖検により結核と確認された(各5.9%)もののほか, 肺外結核の存在(29.4%), 臨床所見により(2.9%, 1例)診断されたものも一部含

まれる。その背景は年齢は18~90歳に及び、肺外結核の合併せるものが67.7%にみられ、髄膜炎の7例を含んでいる。次にツ反陽転時期、既往結核等および粟粒結核発病時所見よりみて、早期まん延と考えられるものは肺門リンパ腺腫大の1例で、一方晩期まん延と考えられるものが21例あり、残り12例は不明であり、成人の粟粒結核では晩期まん延が多いと考えられる。〔成績〕粟粒散布巣の化膿開始後の経過は3カ月ではさらに進展または悪化をみたものが35.3%と多く、死亡5.9%である。6カ月では悪化はなお多いが、改善が50%にみられ、9カ月では著明改善が増加し悪化も少なくなっているが(14.7%)、死亡は14.7%と多くなる。9カ月以後にはレ線上大きな動きはない。すなわち9カ月までにほぼ予後が決まるといえる。このように早い時期に陰影の進展、悪化がみられることと死亡が多いことが特長と思われるが、この悪化の内容は散布巣の大きさまたは数を増したもの、一部が融合したもの、融合洞化したもの等がみられたが、その予後は洞化したものにはよくないものがみられたが、その他は予後はよかつた。次に粟粒散布巣の経過のよいものとよくないものとの背景の比較を行なつたが、年齢、散布巣以外の結核病巣の有無、散布巣の大きさ、融合、大きさの不均一等について差をみなかつた。次に肺外結核も含め、2年後治療目的を達成した(肺結核が学研基準I、II AまたはII Bで肺外結核もなしまたは治癒)が否かについて検討した。すなわち目的達成は18例、非達成11例、死亡5例である。非達成のうち5例は観察期間不足であるので残り6例と死亡例5例の内容をみると、非達成のうち3例は肺に空洞残存しており、2例はカリエス、1例は腎結核であつた。また死亡例では髄膜炎による死亡と両側自然気胸によるものの2例が粟粒結核で死亡したもので他は以前よりある結核の悪化によるものであつた。すなわち粟粒結核は経過中しばしば悪化をみるが急性粟粒結核により死亡する例は少ないといえる。

58. 最近の粟粒結核症 五味二郎・青柳昭雄・小穴正治・満野嘉造・河合健・山田淑儿・山田幸寛(慶大五味内科) 吉沢繁男(足利赤十字病内科) 長谷川篤平(佐野厚生内科) 中田功(済生会宇都宮病内科)

化学療法剤の発達とともに結核性疾患の予後は改善してきたが、粟粒結核症は小児のみならず内科領域でも高い死亡率を有する。一方、副腎ステロイド剤の広範な使用により、重大な副作用として感染症ことに結核症の誘発があり、これらの症例ではその背景にある原疾患に加えて副腎ステロイド剤によつて病像が修飾されて、臨床的

に診断が困難な場合が少なくなく、粟粒結核症では予後が重大であるだけに問題である。慶応病院およびその関連病院で、最近5年間に取扱つた粟粒結核症20例について臨床的に検討した。粟粒結核症のみの原病なし群とならぬかの疾患に粟粒結核症が併発ないし続発したと考えられる原病あり群に分けると、それぞれ10例ずつであつた。先行した疾患は急性骨髄性白血病3例、リウマチ性心疾患、リウマチ性心疾患とネフローゼ症候群の合併、慢性関節リウマチ、変形性関節症、結腸癌切除後がそれぞれ1例であつた。そのほか、誤つて全身性エリテマトーデスと診断された1例と、肺門リンパ腺腫大をこれも誤つてサルコイドーシスと診断した1例であつた。結腸癌を除く9例に副腎ステロイドが投与されており、急性骨髄性白血病と同時期に発病したと考えられる1例を除く8例は、その経過から副腎ステロイドの投与が粟粒結核症の発症に関与していると考えられた。原病なし群は16~39歳、平均31.3歳、原病あり群は25~69歳、平均46.4歳で続発性と考えられるものが高齢であつた。原病なし群は男女比が7:3であつたのに、原病あり群は全例女性であつた。熱型は弛張するものが15例もつとも多く、稽留、不規則、無熱もみられた。血沈値は8~156mm/1時間とバラツキが大きく、結核菌の検出率は7例と低率であつた。GOT、GPTまたはアルカリフォスファターゼが高値を示したものは、それぞれ17例中4例、14例中5例で、肝または脾腫大のみられたものは7例で、 $\gamma$ グロブリン値も原病のあるなしで差がなかつた。粟粒結核症に合併した疾患は髄膜炎6例、股関節炎、腎結核、硬結性紅斑、脳および蜘蛛膜下出血、自然流産、出生児の粟粒結核症および一過性の尿管症が1例ずつであつた。粟粒結核の発症とともに急性骨髄性白血病が寛解した例がみられた。粟粒結核症が誘発されたと考えられる症例の副腎ステロイド総投与量と発症との間には関係がなかつたが、投与を開始してから発症するまでの期間は、年齢が高くなるほど長くなる傾向がみられた。

〔57, 58の質問〕 藤田真之助(座長)

結核菌が証明された例の薬剤耐性はどうか。

〔回答〕 中村宏雄

耐性検査を施行したものが20例あり、1剤耐性3例、3剤耐性2例であつた。3剤耐性のうち1例は悪化をみてただちに薬剤変更された。その他の感性例と耐性例の間に、その後の経過については差はみられなかつた。

〔回答〕 河合健

全例の検討は行なっていないが、感受性の著明な低下はみられなかつた。

## 予 後

59. 入所治療1年以上の肺結核患者の再入所について  
°山形豊・荒井進・吉田綾子(国療宮城)

当所退所患者については、定期的にアンケート式にて、退所後の再発状況を調査しているが、その詳細を把握しえないことが多いので、これを補うため再入所患者についても調べてみた。患者は昭和30年1月より同43年12月末までの14年間に、当所に再入所した303例中、前入所治療1年以上実施した106例(一次抗結核剤使用のもの64例、他は二次薬をも併用)について、再入所時の喀痰中の結核菌、胸部レ線像、臨床症状(血痰、咯血、発熱、喀痰、咳嗽等)その他の入所理由(精査、作業等)について、前入所時の退所までの菌陰性期間、前入所中の治療(化療、手術)、作業療法、退所時の胸部レ線像、再入所時までの期間等との関係を調べた。患者の性別は男69、女37、年齢は最少11、最高80で、30~40歳代のものが最多で、全体の約半数を占め、40歳以上のものは40歳以下のものに比し、男ではほぼ同数であるが、女では少ないようである。肺結核病型(学研)では、B型5、C型101であり、非硬化壁空洞7、硬化壁52であり、化療と胸部手術の併用44(胸成21、肺切13、胸成+肺切10)である。再入所と前入所時との比較では、空洞は約2倍に増加(前者59、後者33)、喀痰中の結核菌では菌陽性のもの約4倍に増加(前者44、後者11)し、このうち前入所時のさい、退所までの菌陰性期間2年以内のものが38で、2年以上のもの6に比しはなはだ多かつた。前回退所時の胸部レ線像の軽度53よりは16(30.1%)、中等度高度のもの53より28(52.4%)の発生をみた。前入所中の治療、化学療法期間、前回退所時より再入所時までの期間との関係では差はみられなかつた。作業療法との関係では、実施しないもの72より36(50%)、したものの34より8(23.5%)の発生で、後者は少なかつた。以上の所見等より、再入所時の菌陰性者を少なくするためには、胸部レ線像で、病巣の拡りが中等度以上のものでは、入所中の化学療法や菌陰性期間で、少なくとも2年以上継続しかつ作業療法を経て退所することが必要であるように思われる。

## 60. 肺結核初回治療における入院期間の実態 °渡辺定友・小泉雄一・岡本亨吉・加納保之(国療村松晴嵐荘)

[研究目的] 最近結核は治りやすい病気になりつつあるが、その治療にはなお長期間を要する。また結核は伝染病であり、感染源芟除のためにも入院治療が望ましい。しかしながら患者の社会復帰のためには、入院期間はな

るべく短期間であることが望まれる。現在化学療法期間に関しては治療指針に一応の基準が示されているが、入院期間に関しては明確な目途もない現状なので、最近の肺結核患者の入院期間の実態を調査した。[研究方法] 昭和31年から昭和41年にいたる11年間に、村松晴嵐荘に入院した新発見肺結核患者750名について、初回治療の入院期間を、性別、年齢、排菌、病型、治療法等に関連して調査し、退院後の状況を保健所の登録カードにより調査した。[成績] 全症例の99%が退院した。その平均入院期間は14カ月であつた。性別では男14カ月、女13.9カ月で差はない。年齢別にみると、19歳以下では13カ月、20~39歳では15カ月、40~59歳では15カ月、60歳以上では12カ月となつている。入院時菌陽性例では平均18カ月、陰性例では10カ月。入院時空洞例では平均18カ月、非空洞例では12カ月であつた。療養費支払区分別にみると、健康保険本人は14カ月、その家族は12カ月、国民健康保険では12カ月、生活保護では19カ月、命令入院では17カ月となつている。治療別にみると、化学療法のみ例では平均13カ月、外科治療例では18カ月で、術式別にみると肺切では26カ月、葉切では18カ月、区切では20カ月、部切では17カ月、カゼクトミーでは15カ月となつている。また術式別に術前入院期間に長短はあるが、術後の入院期間は肺切の13カ月以外は各種切除術で7~8カ月で大差はない。胸成術では平均在院28カ月で、術後在院12カ月となつている。退院後27%は治癒抹消されていたが、2.3%が死亡し、4.7%が再入院した。死亡はいずれも空洞例からでその入院期間は24カ月以内である。24カ月以上入院例からは死亡および再入院はなかつた。入院時非空洞例および菌陰性例からは死亡はなかつたが、再入院が2.8%あり、入院期間1年以内例であつた。[結語] 肺結核初回治療の入院期間を調査した結果、平均14カ月で、性別、年齢による差はない。入院時菌陽性例および空洞例は菌陰性例および非空洞例より長い。生保、命入れは健保、国保より長い。入院時空洞例および菌陽性例は2年、非空洞例および菌陰性例は1年をこえて入院した例の退院後の予後がよい。

## 61. 退院肺結核患者の追跡調査成績 徳臣晴比古・副島林造・賀来隆二・川添大士郎・武内玄信・岡元宏・金井次郎・弘雍正・一安幸治・土持隆彦(熊大徳臣内科)

[研究目的] 肺結核入院患者の退院基準ならびに治療中止の時期を知る目的で、退院時治療目的達成度と退院後

経過との関係を調査し、さらに悪化要因について検討した。〔研究方法〕調査対象は昭和38年1月1日より42年12月31日までの5年間に教室および関係6施設より退院した肺結核患者で、一定の地域に居住する1,438例で、退院後経過と現在の生活状態を文書あるいは訪問により調査し、さらにX線所見を可能な限り追及して退院時のものと比較検討した。〔研究成績〕消息判明例は1,160例80.7%、死亡60例4.2%、不明218例15.2%であり、退院後3年以上を経過しているものの中54%は全く普通の生活をしているが、なお安静にしているものが10%あった。X線所見を追及しえた905例について悪化率をみると90例9.9%であり、治療目的達成度別ではI度239例中5例(2.1%)、II度A309例中9(2.9%)、II度B112例中13(11.6%)、III度A75例中10(13.3%)、III度B85例中24(28.2%)、IV度85例中29(34%)であり、I度、II度Aからの悪化例14例中13例は目的達成後より1年未満に退院した例であつた。退院後悪化の時期は1年以内46例、2年18例、3年8例、4年11例、5年7例であり悪化の70%は退院後2年以内に認められた。悪化症例90例中既治療例が64例(71%)あり、硬壁空洞、排菌有例が半数以上に認められた。悪化の要因としては退院後治療なしあるいは治療不十分なためと考えられるもの29例(32.2%)、過労、生活の不節制によるもの36例(40%)であり、その他感冒、分娩、育児などが誘因と考えられた。死亡60例中20例が結核死であり、全例目的達成度Ⅲ～Ⅳ度の例で85%が2年以内に死亡し、しかも壮年層に多くみられた。非結核死亡では循環障害、悪性腫瘍、老衰など老齢化に伴う原因が約70%にみられた。〔結論〕①5年間の退院後経過を追及した結果9.9%に悪化が認められ、そのうち70%は退院後2年以内に悪化がみられた。②目的達成度II度AとBの間で明らかな悪化率の差がみられた。③悪化例の70%以上が既治療例であり、悪化の要因としては治療の不十分、過労、不節制が目立っており、改めて初回治療の強化徹底と同時に退院後少なくとも2年間は十分な治療の継続と積極的な生活指導が必要であると考えられた。

〔59～61の追加〕千葉胤夫(国療東京病)

最近結核治療の発達に伴って歩行作業療法がうとんぜられる傾向は残念なことである。数年前本学会でも歩行作業療法を経て退院させた昭37～41年の5年間の約1,500症例の再発は0.18 person yearで大企業の新発生と匹敵すると自負している。しかし重症化と老齢化とのために低肺機能による心不全や、癌による死亡や、再入院が

あり、また喀血再発と考えて調べてみると肺真菌症であつたりする例が増している。

62. 妊婦肺結核過去10年の推移 °堀江和夫・山田充堂・田島玄・内藤晋夫・渡部滋・沢崎博次・街風喜雄・三宅正明・北村進司・浜田博之・駒瀬義夫・酒寄淳見・永野睦子(関東通信病)

〔研究目的〕妊娠時胸部X線像で肺結核と分かつたとき、それぞれ病態に応じた適切な指導をするための明確な指針がない。そこで当院における実態を調査してその一助にすることを目的とした。〔研究方法〕1958年以来産婦人科と健康管理科との協力で、妊婦に必ず初診時胸部X線写真を取り、健康管理科で読影指導する態勢ができ、ここ数年呼吸器科がこれを受けついでいる。今回は1958年初年から1967年末までの10年間に、胸部X線写真でPKまたは肋膜癒着像のみのものを除いた、有所見者総数392例を対象とし、直接またはアンケート等によつて調査を行なつた。〔研究成績〕妊婦検診総数は10年間で延べ16,318人で、有所見者392例は2.4%に相当する。年次別には著しい変動はない。これを学研病型別に分けるとA、E、F型はなく、B型20(5.1%)、C型164(41.8%)、D型116(29.6%)、T型23(5.9%)、Re45(11.5%)、Th22(5.6%)、その他2となつている。妊娠中からの治療は25例で、B型15、C型7、D型1、Re型2である。人工中絶は2例のみで、死産1を除き他は化学療法下に正常分娩をとげている。産後の悪化は11例で、C型9、BD型各1であり、大半は初産に続き、すべて6カ月以内に発見されている。7は化学療法のみ、4はこれに肺切除を加えて全例治癒している。加療変型群には2例の妊娠中治療を除き、他に産後の悪化をみていない。〔結論〕①1958～67年にいたる10年間妊婦胸部検診総数16,318人に対して392(2.4%)の有所見者があつた。②消息の分かつたうち317例について検討した。③妊娠中治療は25例で、化学療法により順調に経過し、中絶は2例のみである。④産後の悪化は11(3%)で、大部分初産後または全部6カ月以内に発見された。⑤加療変型群に悪化例はない。

〔発言〕城鉄男(座長)

肺結核の予後を検討する場合に多数症例について総括的に分類統計することも大切なことであるが、統計の根本となるものは個々の症例の集計であるので、個々の症例の分析を十分行なう必要がある。すなわち治療する側と治療される側の諸条件を常に加味されたものであることが望ましい。

## 化学療法 の 基礎

### 化学療法 の 基礎—I

63. 病理組織学的観点からみた INH の作用機序 ° 呉海龍・山崎昇・寺松孝 (京大胸部研胸部外科)

〔研究目的〕 INH が SM などの他の抗結核剤に比べて、結核病巣の吸収瘢痕化をより著明に促進せしめることは、臨床経験から、すでにほぼ明らかであるが、その機序については、いまだ定説はない。本研究の目的は、病理組織学的観点から、これを明らかにすることにある。〔研究方法〕 ① INH 単独療法例、SM 単独療法例および術前化学療法がほとんど行われていない症例等から得た切除肺を材料とし、乾酪性病巣の被膜構造を中心として検討した。② モルモットの肺に結核死菌および生菌を使用して結核性病巣を作成し、これらに SM または INH を投与して得た病巣、INH 処理菌 (5mcg, 24 時間) により作成した病巣、さらに脱脂菌体により作成した病巣などについて比較検討した。なお、これら結核菌の脂質量を化学的に定量し、参考とした。〔研究成績および結論〕 INH 単独療法群では、術前未化学療法群および SM 単独療法群に比べて、病巣被膜の形成程度は一般に不良で、とくに演者の 1 人、山崎が、乾酪巣の吸収瘢痕化を妨げる最大の因子としている内側線維層の欠如しているものが多い。さらに INH 単独療法群では、類上皮細胞層の増殖が著明で、豊富な毛細血管を伴った肉芽組織が乾酪巣内に侵入している所見が多数認められ、瘢痕化傾向の強いことを示している。実験的に脱脂菌体により作成された病巣は、壊死巣がほとんど認められず、その炎症形式は、基本的には、INH 単独療法のそれに近い。さらに INH 処理菌ならびに感染後、INH 投与により得た病巣も、脱脂菌体による病巣に近い。一方、死菌により結核性病巣を作成し、INH を投与して得た病巣では、このような所見は認められない。以上の成績と *in vitro* で INH を作用せしめた結核菌においてのみ菌体脂質量の減少がみられることをあわせ考えるならば、INH は病巣内の結核菌に作用して、脂質の合成を阻害し、その結果、病巣の被膜とくに、内側線維層の形成を妨げ、病巣の吸収瘢痕化を促すものと思われた。

〔質問〕 室橋豊穂 (国立子研)

病巣の組織学的変化に対する INH の作用を、結核菌に対する INH の作用 (脂質形成の阻害) の結果として二次的に理解するの否か。

64. KM, CS, EB, INH を作用させた結核菌の電子

顕微鏡的研究 山口淳二・有路文雄・真所弘一・岡捨己 (東北大抗研)

〔研究目的〕 抗結核剤の作用機序に関する研究の一端として諸種薬剤を作用させた結核菌の微細構造と酵素活性の変化について検討しているが、今回は KM, CS, EB, INH 作用菌で興味ある所見を得たので報告する。〔方法〕 人型結核菌 H<sub>97</sub>Ra 株を Dubos 培地に 7 日間培養したところで、それぞれ KM (10 μg/ml), CS (50 μg/ml), EB (10 μg/ml および 100 μg/ml) および INH (10 μg/ml) を加え 37°C で 24 時間、48 時間および 96 時間作用させた。その後固定、包埋し切片を作り電子顕微鏡観察を行なった。さらに KM 作用菌については細胞化学的処理を行なった菌についても切片を作り、コハク酸脱水素酵素およびチトクローム酸化酵素活性に関する電子顕微鏡観察を行なった。〔研究成績〕 ① KM 作用菌では細胞質に変化をきたし、細胞質顆粒が一般に粗大になる傾向がみられた。また細胞質内にやや dense で比較的均質な大きな顆粒が認められ、変化の著しい菌体では細胞質の空胞化がみられた。メソゾームは著明な形態変化を示し、膜の断裂や organization の欠損がみられた。細胞化学的処理を加えた菌体では、このような不全なメソゾームでコハク酸脱水素酵素とチトクローム酸化酵素活性を示す反応産物の形成が著しく低下していた。② CS 作用菌では菌膜が遊離したり、破壊、欠損が現われたりして細胞質成分の流出がみられるようになり、メソゾームの organization も低下していた。③ EB 作用菌では核構造の欠損、小胞化などが著しい変化であるが、メソゾームの organization の低下も認められた。④ INH 作用菌でも EB の場合と似た結果が得られた。〔結論〕 各薬剤 KM, CS, EB, INH によつてひき起こされる結核菌の形態変化にそれぞれ特長が認められ、いずれの薬剤も多かれ少なかれメソゾームに変化を与えていることは、これらの薬剤の作用機序として解明された生化学的知見とよく合致している。

〔質問〕 有馬純 (北大結研)

INH 作用により結核菌の cell wall に EM 的に変化はみられないが、Lipid 量の減少または抗酸性の減少が形態学的に捉えられないか。

〔回答〕 有路文雄

INH 作用菌の切片で今までのところ cell wall の変化は観察されていない。菌体内に多数の vesicle が生じ、vesicle の中がやや dense にみえるが、この構造の出現が脂質代謝異常と関係あるかもしれないが、はつきりし

たことは不明である。

〔回答〕 山口淳二

INH 作用菌では抗酸性の低下とほぼ平行して菌体の density の低下、空胞の出現等の変化を非切片の菌で電顕的に観察している。

### 65. Ethambutol 誘導体の *in vitro* における抗結核菌作用について 山崎正保 (国療刀根山病)

Ethambutol (以下 EB と略) の抗結核菌作用およびその臨床治療成績から、その優秀な抗結核菌力はすでに証明されている。そこでわれわれは EB の化学構造とその抗菌力を調査しようとして、多少の物質を合成して、1% 小川培地および Dubos albumin 培地で、その抗菌力を検討してきた。しかし 1966 年 R. G. Shepherd らが *Annals New York Academy of Sciences* 135 にその詳細な研究を報告しているのをみるに及んで、われわれの研究を断念した。しかしわれわれの合成した 2~3 の物質については、いまだその報告をみないので、ここにわれわれの行なつた実験成績の一部を報告する。〔実験材料と方法〕 使用菌株、H<sub>37</sub>Rv, Ravenel, 患者から分離した菌株 (ただし各抗結核剤に感受性) 数株。菌量: 10<sup>-3</sup>~10<sup>-4</sup>mg 浮遊菌液 0.1 ml を所定の 1% 小川培地あるいは Dubos albumin 液体培地に接種する。培地と培養期間: 1% 小川培地では 4 週間判定, Dubos albumin 液体培地では 2~3 週間判定として、各薬剤の抗結核菌作用を検討した。〔実験薬剤とその抗菌力〕 ① EB の  $\begin{matrix} \cdot \\ \text{H} \\ \text{C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$  を置換 (\*R \*\*R' R''), ② R:  $\begin{matrix} \text{NO}_2 \\ | \\ \text{C}_6\text{H}_4 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$  <100mcg, ③ R: C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>R'COOCH<sub>3</sub> <100mcg, ④ R: CH<sub>3</sub> R'/CH<sub>2</sub>OH R''/CH<sub>2</sub>OH <50mcg, ⑤ R: CH<sub>2</sub>OH R'/CH<sub>2</sub>OH R''/CH<sub>2</sub>OH <50mcg, ⑥ R: CH<sub>3</sub> R'/CH<sub>2</sub>OH R''/CH<sub>3</sub> <10mcg. ② EB の  $\begin{matrix} \cdot \\ \text{C}-\text{NH}- \\ | \\ \text{CH}_2-\text{CH}_2\text{NH}-\text{C}- \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$  を  $\begin{matrix} \cdot \\ \text{C}=\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}=\text{C}- \\ | \\ \text{H} \end{matrix}$  とした場合 <100mcg. ③ EB の  $\begin{matrix} \cdot \\ \text{C}_2\text{H}_5-\text{C}-\text{CH}_2\text{OH} \\ | \\ \text{N} \end{matrix}$  を  $\begin{matrix} \cdot \\ \text{C}_2\text{H}_5-\text{CH}-\text{CH}_2 \\ | \\ \text{N}-\text{CO} \end{matrix}$  と閉環した場合 <100mcg. ④ EB

と Cu, Ni, Zn, Co, Ca の錯塩をつくつた場合, EB 量に換算して全く EB と同等の抗菌力を認める。⑤ EB とは少しく構造式を異にするが, Isonicotinamide biguanid を合成したが, これはほとんど抗菌力を認めない。以上のごとく EB では幾多の誘導体がつくられるが, -C-NH-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-NH-C- が抗菌作用の主幹をなすもので, しかもアルコール基をもつことが肝要とされる。しかしわれわれの合成した ⑥ は容易に開環して EB となる可能性が大きいため, われわれは *in vivo* でこのものの抗菌力を検討している。しかし現在のところ EB ほどの抗

菌力は認めていない。

### 66. マウス実験結核症における抗結核剤の 1 日 1 回投与と分割投与の効果の比較に関する実験 前川鶴夫・津久間俊次・川合満・太田令子・馬淵尚克・山田栄一・梅田文一 (京大胸部研第一内科)

〔研究目的〕 抗結核剤, INH, SM, PAS, EB, 1314 TH, Rifamycin-AMP の 1 日 1 回投与と分割投与とのマウス実験結核症における効果の比較。〔実験方法〕 dd 系マウスにクロノ株 0.01mg を尾静注し, 菌接種後 1~12 週に抗結核剤単独にて非経口的に 1 日 1 回投与と分割投与を行なつた。治療開始後, 2, 4, 8, 12 週に治療群および無治療対照群のマウスを屠殺剖検し, 肺, 脾を秤量後テフロンホモジナイザーにてホモジナイズし, 1% 小川培地にて培養, 4 週後にコロニーカウントを行ない, 臓器 1g 中の生菌単位を測定した。〔実験成績〕 ① INH, SM, PAS に関して: INH 1mcg/g, SM 20mcg/g, PAS 200mcg, 400mcg/g では無治療対照群と比べて臓器 1g 中の生菌単位にはほとんど差を認めず, INH 5mcg/g では治療後 2 週の時点で生菌単位は対照群の約 1/1,000 に減少, INH 10mcg/g では 1/10 万に減少した。INH 5mcg/g 投与群の肺 1g 中の生菌単位をみると 1 日 2 回投与のほうが 1 日 1 回投与よりもやや優れている程度で INH 1mcg, 5mcg/g, SM 20mcg/g, PAS 200mcg, 400mcg/g 投与群については 1 日 1 回投与と分割投与との間には臓器 1g 中の生菌単位という観点では有意の差を認めない。② 1314 TH, EB, Rifamycin-AMP について, 1314 TH 10mcg, 20mcg/g, EB 20mcg/g 投与群では臓器 1g 中の生菌単位に関しては対照群に比べてほとんど差がなく, EB 20mcg/g 投与群にて軽度の減少を示す。Rifamycin AMP 10mcg/g 投与群では臓器 1g 中の生菌単位は対照群の約 1/50, Rifamycin AMP 30mcg/g 投与群では 1/1 万と著明な減少を示す。次に 1 日 1 回投与と分割投与を比較すると 1314 TH (分割は 1 日 3 回投与) EB, Rifamycin AMP (分割は 1 日 2 回) とともに有意の差は認めなかつた。〔結論〕 マウス実験結核症を用いた以上のような実験で INH, SM, PAS, EB, 1314 TH, Rifamycin-AMP の 1 日 1 回投与と分割投与の効果と比較したが, INH 5mcg/g 投与群の肺の生菌数でわずかに 1 日 2 回投与のほうが優れているという結果を示しただけで INH 1mcg, 10mcg/g 投与群および他の抗結核剤では両者の間に有意の差を認めえなかつた。

### 67. 1314 TH と 1321 TH の抗結核作用の比較 岡捨己・今野淳・清水洋子・大泉耕太郎・林泉・眞所弘一 (東北大抗研)

〔目的〕 1314 TH と 1321 TH の抗結核作用と臨床における副作用を観察した。〔研究方法および成績〕 Dubos 液体培地に, 人型菌 H<sub>37</sub>Rv 0.01mg を接種した。Dubos 液体培地には, 両抗結核剤を 0, 0.5, 1, 2.5, 5, 7.5,

10, 25, 50mcg/ml を含有せしめた。2週間後判定では、いずれも7.5mcg/ml で結核菌の発育を阻止した。マウス (dd 系) の尾静脈より  $H_{97}R_v$  を1mg 接種し、5日目より 1314TH 4mg, 1321TH 4mg を用いて治療した。対照群として SM 2mg をおいた。治療期間4週にて屠殺観察したところ、対照未治療群では肺脾の結核病変は、顕著に認められたが、1321TH 群, 1314TH 群, および SM 群においては、肺脾に肉眼的病変は認められなかつた。化学療法失敗症例において、1314TH の代りに 1321TH を切り替えて投与した。30名以上の患者において副作用は軽微であり、血液所見、尿所見、GOT, GPT に有意義な変化をきたしたものを認めなかつた。[考案] 1321TH は十分に使用しうるものと考えられる。

[質問] 佐藤健次郎 (長崎大蔵島内科)

1314TH に比べ 1321TH は副作用の頻度は少ないが副作用の程度も軽いのではないか。

[回答] 真所弘一

1314TH を 1321TH に切り替えた例については 1321 より少ない傾向がみられた。

[質問] 山崎正保 (国療刀根山病)

① 精神障害副作用が、われわれのところで得た成績に比して多いように思うが、精神障害の素因を有するものを除外されているか、酒客についても考慮されているか。② 1314, 1321TH の投与量について 0.5g としているが、1314TH, 1321TH の投与量持続は 1314TH のほうが困難ではないか、この点投与量の比較検討も胃症状副作用の勘案に十分考慮さるべきではないか。

[回答] 真所弘一

① 検査項目のとり方にも問題があるが皆無とはいえず 1321TH にも出現しうる。② 今回の投与は全例 0.5mcg/日であるがその可能性はあると思う。

## 化学療法的基础-II

68. マウスおよび家兎実験結核症に対する INH・TH 併用療法に関する知見 松宮恒夫 (東大医科研内科)

[研究目的] *in vitro* において INH と TH の間には強い併用効果がみられるが、動物実験でこの2剤を投与量に段階を設けて併用した場合、いかなる結果を生むかについて実験を行なつた。[研究方法] ① マウス: 人型結核菌 Middelburg 株 (薬剤感受性, 湿菌量 0.025mg/ml 生食水浮遊液) を使用, 0.1ml/4g マウスの割で尾静脈より接種した。マウスは NMR I 株♀。治療は接種10日後より21日間行なつた。治療群は20匹を1群とし, 7群に分けた。② 無治療, ③ INH1+TH10, ④ INH1+TH20, ⑤ INH5, ⑥ INH5+TH10, ⑦ INH5+TH20 (数字は1日投与量, 経口投与)。成績の判定は生存曲線によつた。

⑧ 家兎: 牛型結核菌 421 株を湿菌量 [0.002mg/kg の割に耳静脈より接種した。家兎は gelbsilber-klein 系。接種後 5~15 週にわたり治療を行なつた。治療群は 1 群 10~15 匹で, 次の 9 群に分けた。⑨ 無治療, ⑩ TH10, ⑪ TH20, ⑫ INH5, ⑬ INH5+TH10, ⑭ INH5+TH20, ⑮ INH10, ⑯ INH10+TH10, ⑰ INH10+TH20 (数字は1日投与量, 経口投与)。また⑫, ⑬, ⑭群については後に9週間再治療を行なつた。成績の判定は胸部レ線写真 (投与前, 治療7週目および治療終了時) と生存曲線で行なつた。[研究成績] ① マウス: INH 単独投与群では INH 5mg/kg 群が INH 1mg/kg 群に比し, 格段の好成績をあげている。INH 1mg/kg 群についてみると, TH の併用効果は2群ともかなりあり, 治療終了後の比較的前期では単独<TH10<TH20 の順であるが, それ以後では単独<TH20<TH10 となつている。INH 5mg/kg 群では INH 単独群と TH 併用群との間に成績の差は少ないが, 前期では TH20≤単独<TH10, 後期では TH10<TH20<単独となつている。② 家兎: レ線写真の成績は治療中の成績を示しているが, INH 5mg/kg 群はもちろん, INH 10mg/kg 群でも TH 併用群の治療効果が優つている。すなわち治療中の成績は INH 5mg/kg 群では単独<TH10<TH20, INH 10mg/kg 群では単独<TH20≤TH10 である。生存曲線による成績は TH, INH とも単独投与では投与量の多いほうが優れているが, 併用群では INH 5mg/kg は治療後も単独<TH10<TH20 ではあるがその差は非常に少なく, INH 10mg/kg 群の治療後は TH20<単独<TH10 となつた。[結論] INH・TH の併用は *in vitro* の成績と異なり, *in vivo* では単純な相乗作用を示さず, 両者の大量併用は INH 大量単独および INH 大量 TH 少量の併用成績よりも劣つた。併用群が INH 単独群よりも治療後速やかに悪化する要因として, 薬剤の静死菌作用の強弱, 菌の耐性獲得防止作用等の点から検討する必要がある。

69. INH および SM 耐性結核菌感染マウスに対する二次薬と INH の併用効果 (一部 SM 追加) について 松宮恒夫 (東大医科研内科)

[研究目的] INH・SM 耐性菌感染結核に対し, 二次薬に INH (または SM) を併用した場合, 二次薬の効果にいかなる影響を及ぼすかについて検討を加えた。[研究方法] Schacht 菌 (INH・SM 高度耐性人型菌) により, マウスを感染させ (湿菌量 2mg/ml 生食水浮遊液を 0.1ml/4g マウスの割で静注), 1週後より3週間治療を行なつた。実験は ① KM・TH に対する INH の追加 (予備実験), ② 各種投与量における TH・INH の併用, ③ KM および EB に対する INH の併用, ④ KM・EB, CPM・EB, VM・EB に対する INH の追加, ⑤ 各種投与量における Isoxyl と INH の併用, ⑥ TH または TH・

INH に対する SM の追加の6種類を行なった。薬剤の投与量は臨床投与量の上限界またはそれ以下の量で行なった。成績の判定は体重曲線と生存曲線とによった。なお剖検により非結核死のものは成績より除外した。〔研究成績〕① KM・TH に対し INH の追加は INH が 2 mg/kg という少量にもかかわらず、確実な併用効果が得られた。② 各種投与量、すなわち TH 10 および 20 mg/kg と INH 1, 5, 10 mg/kg の組合せによる投与実験で、TH 10 mg/kg 群では INH の追加効果が証明されなかつたが、TH 20 mg/kg では INH の各投与量群とも TH 単独群よりも著しく良好な成績を得た。ただし投与後の比較的前期までは INH 5>INH 10>INH 1 mg/kg 群の順であつたのは、感受性菌による INH・TH 併用による成績と対比させてみると些か相似している。後期には INH 10>INH 5>INH 1 の順になつた。③ KM, EB の通常投与量においてはほとんど INH の追加効果は示されなかつた。上記 KM・TH に対する INH の作用は主に TH・INH 間の併用効果によることが判明した。④ 各種注射二次薬・EB に INH を併用する方式は今日よく再治療に応用されているが、本実験はそれに因んだ実験である。成績は KM・EB>CPM・EB>VM・EB の順で、EB との併用効果の大なるものほど INH の追加効果がみられた。⑤ Isoxyl との併用においては TH ほどの作用の増強はみられなかつた。本実験においても Isoxyl 100 mg/kg で INH 1 mg/kg 群が INH 5 mg/kg 群を凌駕するような成績が得られた。⑥ INH と同様に SM を TH に追加した場合の TH の効力の影響をみたのが本実験である。TH・SM 間には僅少の併用効果のみがみられたが、TH・INH に追加した場合は非常な作用の増強がみられた。〔結論〕Schacht 株につき *in vitro* で二次薬と INH を併用した場合、高濃度段階においてではあるが、相乗効果の有無は証明される。本動物実験の成績はだいたいそれに比例している。SM に対する菌の耐性は非常に高く、まだ動物実験に一致する組合せ効果の存在を証明していない。

〔質問〕 有馬純 (北大結研)

シャット株の INH, SM 耐性度とこの菌株における耐性 variant の分布について伺いたい。

〔回答〕 松宮恒夫

シャット株の耐性はキルヒナー半流動培地で測定した結果は INH に対しては 25 mcg/ml までは完全、200 mcg/ml まで不完全耐性を示し、また SM に対しては 2,000 mcg/ml 以上の完全耐性を示す。

70. KM, VM の併用効果に関する研究 外間政哲 (東大医科研内科)

〔研究目的〕 KM, VM, CPM 3 種の抗結核薬については、各薬剤間の各方向に種々の程度の交叉耐性が存在することが知られており、これら 3 剤間では KM, VM 間の交

叉耐性をもつとも顯著でない。この事実から出発して、これら両者を組合わせた場合に併用効果があるかどうか、さらに毒性の減弱が期待できるかどうかを検討しようとした。〔実験方法および成績〕① マウス実験的結核症に対する併用効果：生後4週 dd 雌マウスを用い、人型結核菌 Schacht 株を尾静脈より注射感染せしめ、② KM 20 mg/kg, VM 20 mg/kg それぞれの単独およびその半量ずつを組合わせた場合と、③ KM 40 mg/kg, VM 20 mg/kg それぞれの単独およびその半量ずつを組合わせた場合と 2 回の実験において検討した。④ では各群 20 匹、⑤ では各群 15 匹として延命効果を観察したが、いずれの実験においても、KM と VM の併用効果が認められた。④ *in vitro* の併用効果：Kirchner 半流動培地を用い、H<sub>37</sub>Rv, Schacht, Ohyabu, #501 株に対する KM, VM のおのおのの単独および併用の場合の抗菌力を比較した。これら薬剤の含有比率をそれぞれ 1:1, 2:1, 1:2 とした。薬剤感受性 H<sub>37</sub>Rv および SM, INH 耐性の Schacht 株に対する効果は、KM:VM の 1:1, 2:1 の割合の配合では KM 単独と同等で、1:2 の割合の配合では、これより弱かつたが VM 単独よりやや強く阻止した。KM 耐性、VM 感性を示した Ohyabu, #501 の 2 株に対しても併用群はおおむね KM, VM 単独の中間の抗菌力を示した。⑤ 毒性に関する実験：dd 雌マウスを用いて KM, VM の各単独および併用(KM:VM=2:1 配合)の 3 群について、おのおのの投与量段階を 500 mg/kg, 750 mg/kg, 1,125 mg/kg, 1,688 mg/kg, 2,532 mg/kg とし、各薬剤の皮下注射後 1 時間以内の死亡率をもつて急性毒性を比較したが、その強度については V>KV>K の順位であつた。また亜急性毒性に関する実験で、屠殺マウスについて比腎量=(腎重量/体重)×100 を比較してみると、V>K>KV の順位で nephrotoxic の強さが推察された。〔結論〕マウス実験的結核症に対し、KM, VM おのおのの単独治療およびそれぞれの半量ずつを組合わせた比較実験で、KM, VM の併用効果が認められた。*in vitro* における比較実験では各単独の場合と同等か、ないしは中間の抗菌力を示した。マウスに対する毒性試験では、KM・VM 併用群では腎に対する影響がより少ないのではないかと推察された。

71. 多剤併用に関する動物実験 松宮恒夫 (東大医科研内科)

〔研究目的〕 比較的強い抗結核薬に弱小抗結核薬を併用した場合、果たして有効な併用効果が得られるか否かについては、主に二次薬の多剤併用療法の場合に問題となる。この点に関してマウスおよびモルモット実験結核症につき検討した。〔研究方法〕① マウス：菌株は人型結核菌 Schacht 株 (INH, SM 耐性菌、湿菌量 2 mg/ml 生食水浮遊液) を使用、0.1 mg/4g マウスの割で尾静脈より接種した。マウスは 1 群を 20 匹とし、次のこと

く KM・TH を基本とした治療群に分けた。④ 無治療、⑤ KM・TH (KT)、⑥ KT・CS、⑦ KT・EB、⑧ KT・SF (Kelficin) の5群である。薬剤の1日投与量は KM 40 mg/kg, TH 20 mg/kg, EB 20 mg/kg, CS 10 mg/kg, SF 40 mg/kg, KM は3日ごとに筋注, 他は毎日経口投与した。治療開始は接種1週後, 期間は3週間とした。成績の判定は体重曲線と生存曲線によつた。② モルモット: 菌は人型結核菌 Fuhrmann 株 (薬剤感受性) を使用, 菌湿量 0.001 mg 宛腹腔内に接種した。治療は接種後 60~90 日間行なつた。1群を15匹前後とし, 次のごとく KM・TH・Isoxyl を基本とした10治療群とした。③ 無治療, ④ INH 大量単独, ⑤ KM・TH・Isoxyl (KTI), ⑥ KTI・INH (少量), ⑦ KTI・PAS, ⑧ KTI・SF (Kelficin), ⑨ KTI・PZA, ⑩ KTI・EB, ⑪ KTI・CS, ⑫ Isoxyl・EB・PZA・CS・SF (5者)。1日投与量および投与方法は KM 20 mg/kg 筋注, 週3日, 他は経口で TH 10 mg/kg, Isoxyl 100 mg/kg, INH 大量 10 mg/kg 2週, 次いで 5 mg/kg, 同少量, 1 mg/kg 2週次いで 0.5 mg/kg, PAS 200 mg/kg, SF 20 mg/kg, PZA 40

mg/kg, EB 20 mg/kg, CS 10 mg/kg で, 投与前に薬液を混合した。成績は生存曲線で判定したが, 非結核死のものは除外した。[研究成績] ① マウス: EB 群および SF 群は体重曲線において, また CS 群は生存曲線においていずれも基本療法の KM・TH 群の成績を下回つた。② モルモット: INH 大量投与群に比べ, KM・TH・Isoxyl 群の成績は若干劣り, 方法により成績改善の余地のあることを窺わせる。INH 少量, PAS, PZA および SF 群の4群は治療中および治療後長期にわたり基本群に優つた。EB 群も前半良好であつたが後半基本群に劣り, CS 群は基本群とほぼ同様の経過を辿つた。5者併用群は治療中最高の成績だったが, 治療終了後速やかに悪化した。[結論] 強力な抗結核薬により, 一定以上の成績を得た場合には, 弱小抗結核薬の併用により, かえつて成績の下降を招く可能性もあるが, 強力な化学療法によるものお成績上昇の余地ある場合には, 弱小抗結核薬の追加が有効となる。ただし CS の効果は本動物実験では認められず, また弱小結核薬のみの多剤併用効果は, 中止後速やかに消失した。

薬 剤 耐 性

薬 剤 耐 性—I

72. SM, KM, VM, CPM 間における交叉耐性の検討  
伊藤忠雄・亀崎華家・石黒早苗・杉山育男 (国療神奈川)

SM, KM, VM, CPM 間の交叉耐性の有無とその程度を知ることは, 薬剤使用順位とその位置づけを理解し, 長期治療を効果的に継続するうえに重要なことである。H<sub>97</sub>Rv 株, Frankfurt 株, 薬剤未使用新鮮分離菌 971 株および 972 株の4薬剤に対する薬剤感受性を Kirchner 液体培地を用い調べた。ついで各菌株の4薬剤培地に発育した最高濃度の菌苔を均菌して, それぞれ該当する薬剤含有 Kirchner 培地の系列に接種して増量継代培養を行なつた。耐性獲得時点における未接触薬剤に対する感受性の変移を検討し, SM ⇌ KM, SM → VM, SM ← CPM, KM ⇌ VM, KM ⇌ CPM, VM ⇌ CPM (→ 軽度, → 中等度, → 高度感性低下) の関係を認めた。一方, 内科病棟の入所患者について, 上記4薬剤中の1薬剤を経口抗結核薬と併用治療せる症例の化療前薬剤感受性と使用経過中の各種薬剤耐性の推移を1%小川培地を用いて検査し, 耐性の推移と未使用の他3薬剤へ与える感受性の変移について症例を重ね検討した。SM 耐性株の未使用薬剤 KM に対する感受性を

みるとその約90%が感性を維持し, VM および CPM に対しては約半数に感性低下を認めた。KM 耐性株は未使用薬剤 SM に対して中等度の感性低下が認められ, VM に対して軽度, CPM に対して中等度の感性低下がみられる。VM および CPM の初期使用症例は少ないので割愛せざるをえないが, 多剤耐性では SM-KM 耐性で中等度の VM 感性低下と高度の CPM 感性低下を認め, SM-KM-VM 耐性で高度の CPM 感性低下を認めた。[結論] SM, KM, VM, CPM 間における交叉耐性の有無とその程度については, 臨床および管内実験のいずれにおいても諸家の見解に完全な一致はみられていない。今回, H<sub>97</sub>Rv 株, Frankfurt 株, 新鮮分離 971 および同 972 株を用い Kirchner 培地により増量継代培養を行なつて未接触薬剤に対する感受性の変移を検討し SM ⇌ KM, VM ⇌ CPM の関係が認められた。VM, CPM の初期使用症例は少ないが調査できた範囲の臨床検査成績では SM 耐性菌はその大部分は未使用の KM に対して感性を示し, 例数は少ないが KM 耐性菌は未使用の SM に対してかなり感性低下を来たすものと思われる。

また SM-KM ⇌ VM  
 CPM, SM-KM-VM → CPM の関係が認められる。

[追加] 伊藤忠雄

KM, VM 間の交叉耐性の有無については, H<sub>37</sub>Rv 株, Frankfurt 株, 新鮮分離菌 971 株および同 972 株などを用い昭和 42 年来, 3 回にわたり管内実験を行なった。VM, CPM 間にみられるごとき明らかな交叉耐性とはその程度において差異はあるが, KM 耐性菌は VM 感性の低下を, VM 耐性菌は KM 感性の低下をもたらす傾向を認めた。

73. KM, VM, CPM の交叉耐性 信原南人・楠木繁男・中島直人・吉田誠・矢次正東・北原康平・中西啓(国療長崎)

[研究目的] KM, VM, CPM 間の交叉耐性にはなお議論があり, これらの二次剤を臨床的にはいかなる順序に使用すべきかを知るために本研究を行なった。[研究方法] 菌株は H37Rv, 青山 B, 三輪株, 3 剤未治療患者株を用い, 1% 小川培地を用いて KM, VM, CPM の感受性を調べた。次に標準株の KM, VM, CPM 耐性株について 3 剤間の交叉耐性の有無ならびにその程度を, また KM 耐性患者株について VM, CPM の感受性を調べ, さらには判定時期によつて感受性に相違があるかについても検討した。[研究成績] 標準株はいずれも KM, VM, CPM の 10mcg にまで発育し, 50mcg では阻止された。また 150 人の未治療患者株では, KM, VM に対し一部 10mcg まで発育したのもあるが, 50mcg ではいずれも発育は阻止された。CPM に対しては, 大部分の株が 50mcg で阻止されたが, 2 株が 50mcg に, また 2 株が 100mcg に発育を示した。次に KM 1,000mcg 耐性 H37Rv 株は CPM の 100mcg にまで発育したが, VM には 50mcg で阻止された。VM 100mcg 耐性 H37Rv 株は KM 10mcg で阻止されたが, CPM には 100mcg まで発育を示した。CPM 100mcg 耐性 H37Rv 株は KM 50mcg で発育を阻止され, CPM 100mcg 耐性青山 B 株では KM 100mcg に発育を示したが, この両株ともに VM には 100mcg に発育を示した。次に KM 50~1,000mcg 耐性患者株 47 について VM, CPM の感受性を調べたが, いずれも VM 50mcg で阻止された。また KM 低耐性菌は感性菌同様 CPM 50mcg で阻止されたが, KM 高耐性菌の中には CPM 50mcg, 100mcg に発育するものがあることを認めた。これらの患者株の VM, CPM に対する感受性が判定時期によつて異なるかどうかを調べたところ, VM では影響がなかったが, CPM では耐性値の上昇を認めた。[結論] ① KM と CPM との間の耐性については, KM 低耐性菌は CPM 感性であるが, KM 高耐性菌では CPM 耐性であるものがある。逆に CPM 耐性菌は菌株によつては KM に耐性があるように思われた。② VM と CPM との間には, 両側交叉耐性が認められた。③ KM と VM との間には交叉耐性を認めなかった。

[72, 73 の質問] 有馬純(北大結研)

演題 72 と 73 番の成績で, KM・VM 間交叉耐性の有無に関し違いがあるようであるが, 2 人の演者にこの差異について伺いたい。

[回答] 吉田誠

KM と VM 間の交叉耐性がないことは発表した通りであるが, さらに高濃度菌液接種の場合 H37Rv KM 1,000mcg 耐性菌では, VM 50mcg に(+)発育したが, これはマイクロコロニーであり, 対照は卍であるので, この 50mcg に発育したものは感受性と考える。なお薬剤耐性があるか否かを論ずる場合は actual count 法で実験するのが妥当であるのは当然である。また VM 耐性 H37Rv は高濃度接種の場合でも感性同様に KM 10mcg で阻止されている。また菌株によつて異なるのではないかについても多数の菌株を用いて実験しその差がないということは第 41 回本学会で報告した通りである。次に多量の菌量接種した場合は KM 耐性 H37Rv はマイクロコロニーではあるが 50mcg に発育しており, その点, VM と CPM 間の両側交叉耐性あるいは KM から CPM 間の交叉耐性とは異なるものと考えが, 多少の感受性の低下は認めるが, actual count 法では, KM と VM 間には交叉耐性はないと考える。このことは臨床的にも KM, VM 未治療例 5 例に週 2 回法で VM 計 50g を 3 カ月治療した排菌患者に KM を使用しその効果を認めた。逆に KM, VM 未治療肺結核患者の治療前の KM, VM の感受性を調べた後, KM 治療を行ない KM 耐性となった患者株について VM の感受性を調べたが, VM 感受性の低下は認められなかった。これも第 41 回本学会に報告した通りである。

[回答] 福原徳光

VM と CPM 間は両方向に, KM と CPM の間は一方に, はつきり交叉耐性が認められる。それに比べると, KM と VM の間は, はつきりしない。だいたい以上のように考えている。

74. エタンプトールおよびカブレオマイシンに対する結核菌の耐性分布について °五十嵐仁・有馬純(北大結研)

[研究目的] 二次抗結核薬エタンプトール(以下 EB)とカブレオマイシン(以下 CPM)の耐性発現機構を研究するためにまず未治療患者から得た菌株について菌 population における耐性分布を調べた。[研究方法] 菌株は, 昭和 41 年度結核療法研究協議会が実施した初回耐性調査に参加したさい北海道内 10 カ所の療養施設から送付された菌株中約 60 株である。これら個々について菌の population を調べたが, 耐性測定はカネッティの比率法に準じて行なった。すなわち菌浮遊液は小川培地 4 週培養のものから型のごとく手振り法で調製し, その 1~10<sup>-5</sup>mg の菌を所定濃度に薬剤を含む小川培地に接種し, 4, 6 週後の集落数を算定した。薬剤濃度は,

EBでは1.25, 2.5, 5, 10mcg; CPMでは12.5, 25, 50, 100mcgとそれぞれ4段階とした。なおカネッティの方法は、耐性測定法として各段階の耐性 variant の population に占める比率を調べるのであるが、必ずしも用いられた希釈菌液で菌集落数を算定しうるとは限らず、正確な比率を出すために実験を再度繰返す煩雑さが伴うことが分かった。〔研究成績〕EBでは、濃度1.25mcgで対照の集落数の10%以上を示した株は75.9であるが、2.5mcgでは11.1%と著しく減じ、5mcg以上では対照の0.1%以上を示したものはみられなかった。これに対しCPMでは、対照の10%以上の株は12.5mcgで80.4%、25mcgで39.2%、50mcgでは対照の0.1%以上の集落数を示したものは31.4%、1%以上のもの7.8%、10%以上のものはみられなかった。しかしCPMの濃度がEBの10倍であるにもかかわらず、variantは50mcgにもまた100mcgにもみられ、とくに1例はどの耐性培地にもきわめて多数の集落を示し、明らかにCPM高度耐性株と思われた。以上の成績から両薬剤に対する耐性分布は著しく異なることを知った。なお耐性 variant の占める比率の中央値、最大値をみるとEBでは2.5mcgでそれぞれ0.01, 46, 5mcgで0, 0.05であり、CPMでは12.5mcgでそれぞれ60.8, 123.3, 25mcgで2.9, 93.5, 50mcgで0.001, 2.9であった。これらの値をカネッティ提案の成績と比較すると、EBはむしろ一次薬のカテゴリーに入り、CPMは二次薬のそれに入るものと思われた。〔結論〕細菌学的耐性限界はEBは濃度5mcg, 比率1%, CPMは濃度50mcg, 比率10%が適当と思われる。

〔質問〕篠田厚(九大胸研)

報告された耐性の基準で臨床効果の有無を検討されたか。細菌学的耐性からただちに臨床的耐性の限界を決定することは危険で、あくまで臨床効果の有無をみることによって臨床的耐性を決定する必要がある。

75. 長崎地方における未治療患者由来結核菌の二次抗結核剤感受性について °原耕平・中野正心・北原康平・伊勢宏治(長崎大 飯島内科) 信原南人・吉田誠(国療長崎)

〔研究目的〕結核化学療法の進歩により、種々の二次薬が安易に使われるようになり、これら二次薬に耐性を有する菌が見出される頻度も漸次増加している。未治療患者といえどこれら二次薬に対する耐性の保有頻度を正確に把握しておくことは、耐性菌感染、将来の治療のうえでも重要なことと考える。〔研究方法〕対象患者は、過去にいかなる抗結核剤の治療も行なわれたことのない肺結核患者で昭和42年1月1日より2月末日までに当教室および関連施設に入院した220名の中で、結核菌培養陽性、かつナイアシンテスト陽性90例である。耐性検査に当たっては、すべての菌株を同一施設に集め、全株

につき1%小川培地およびキルヒナー半流動寒天培地で耐性検査を行なった。1%小川培地を用いた場合は間接法で actual count で判定が行なえるようにして、4週間に判定した。キルヒナー半流動寒天培地では、デュボス培地に7日間培養した菌液の上清を0.1ml接種し、3週目に判定した。表示はすべて添加濃度とした。耐性の基準を1%小川培地では、KM 100mcg 不完全耐性、TH 25mcg 完全耐性、CS 40mcg 不完全耐性、VM 125mcg 不完全耐性、EB 5mcg 完全耐性、CPM 100mcg 不完全耐性とし、またキルヒナー半流動寒天培地では、KM 10mcg 不完全耐性、TH 20mcg 不完全耐性、CS 40mcg 不完全耐性、VM 50mcg 不完全耐性、EB 10mcg 完全耐性、CPM 10mcg 不完全耐性とし、これら両培地の条件をみたすものをもって耐性株と判定した。〔研究成績〕未治療患者由来結核菌の耐性の年次別頻度については、KMは昭和37年に調査を始めて以来43年に初めて1例認めた。これは全検定株の0.44%である。THは0%、CSは42年、43年に各1例、計2例2.2%、VMは42年1例、43年2例、計3例3.3%、EBは0%、CPMは42年0、43年2例、計2例2.2%に認めた。患者の伯父が、肺結核で長期療養を続け、当時の耐性検査ではSM, PAS, INHに耐性を有し、その患者と常に接触していたことから一応耐性菌感染が疑われた1例を経験した。1%小川培地とキルヒナー半流動寒天培地間の耐性値の不一致率はKM, TH, EB, CPMは0%、CS 1.1%、VM 4.4%であった。〔結論〕培地や耐性基準などに多くの問題はあがるが、未治療肺結核患者の二次薬に対する耐性の頻度は、KM 0.44%、VM 3.3%、CS 2.2%、CPM 2.2%、EB 0%、TH 0%であった。

## 薬剤耐性—II

76. 臨床症例における二次薬耐性検査成績 °岡本亨吉・渡辺定友・岩崎三生・小泉雄一・奥井津二・照沼毅陽(国療村松晴嵐荘)

二次抗結核薬の臨床的耐性限界を明らかにする目的で、①二次薬使用前症例の耐性検査、②6カ月以内使用例の耐性検査、③6カ月以上使用例の耐性検査、④6カ月以上使用後6カ月以上中止した症例の耐性検査、⑤6カ月以上使用した症例における感性薬併用の有無による比較を実施して、既報の血清抗菌力を考慮して、次の成績と結論を得た。①二次薬使用前症例の耐性検査(小川培地)成績CS 40mcg/mlに生えなかつた菌株は約87%、TH 50mcg/mlに生えなかつた菌株は約95%、EB 2.5mcg/mlに生えなかつた菌株は約99%。②使用6カ月以内からこれら培地に生える菌株が漸増する。③感性薬併用により耐性獲得がかなり抑制せられる。④耐性菌の感性復帰はみられなかつた。⑤血清抗菌力を考慮して、臨床的耐性限界は、CS 20mcg/ml、THは症

例により 12.5mcg または 25mcg/ml, EB は症例により 1.0mcg/ml または 2.5mcg/ml くらいと推定せられた。

77. 結核菌の薬剤耐性の浮動に関する研究 °佐藤健次郎・中野正心・原耕平・笹島四郎(長崎大内科)

[研究目的] 結核菌の抗結核剤に対する耐性が浮動することは広く知られており、また浮動の原因と考えられる事項についても種々の検討が加えられてきている。我々はすでに耐性の読みに対する誤差の検討を行ない、また接種菌量、判定時期、時間別痰、耐性菌の population の均一性などと耐性浮動との関連等について検討を加え報告してきた。今回は ④ SM, PAS, INH の耐性浮動ほどの程度に起こるか、またどの薬剤に多いか。⑤ 製造、保存の条件を一定にした、1% 小川培地の力価は常に一定であるかどうか。⑥ VM, EB, CPM 等の投与によって、SM, PAS, INH の耐性に变化があるかどうか。以上の事項について検討を加えたので報告する。[研究方法] ④ 1% 小川培地に、喀痰を 2~1,000 倍に希釈して接種し、6 週目に判定した。⑤ 1% 小川培地の力価を、H37Rv 株を用い、6 回繰り返して調べた。⑥ VM, EB, CPM 等を 9 例に投与して、SM, PAS, INH の耐性を毎月 1 回、9~14 カ月間、直接法で調べた。[研究成績] ④ 浮動率は、完全耐性では、SM が 28.2%, PAS が 37.0%, INH が 24.9% で、SM, INH に比べ PAS の浮動率は高かった。⑤ MIC は、INH では常に一定であったが、SM では 1 回動揺し、PAS では著明に動揺した。⑥ VM, EB, CPM 等の投与後、SM, PAS, INH の耐性が明らかに上昇したり、低下したりした症例はなかった。また SM, PAS, INH の耐性の浮動率は、これら薬剤の投与前後で大差なかった。[結論] ④ SM, INH に比べ、PAS 耐性の浮動率は高かった。⑤ INH の力価が一定であることから培地に加えた薬剤は、ほぼ均等に混和していると考えられた。⑥ VM, EB, CPM 等の投与が、SM, PAS, INH の耐性に大きな影響を及ぼすとは考え難かった。

[質問] 加藤行男(北大村尾内科)

PAS 浮動率と PAS 耐性度との関係例、PAS 完全耐性度が時間とともに減弱することと浮動率との関係は、INH のとき耐性度との関係はどうか。

[回答] 佐藤健次郎

耐性減弱と耐性浮動との関連については検討していない。われわれが耐性浮動を観察した 1,616 例では、観察中耐性減弱をきたしたと思われる症例はなかった。

78. 排菌陰性例における耐性菌の存在 城所達士・坂

原和夫・友永哲太郎(東医歯大) 古野義文・岩崎望彦(化学療法研)

[目的] 病巣内結核菌が SM, INH 2 剤耐性を示す 85 例のうち、37 例が術前排菌(-)であった。また術前排菌(-)、病巣内結核菌培養(+ )の症例では、透亮像を有するもので 49%、透亮像のない症例で 24% に手術的気管支切断部の結核菌による汚染が認められた。これらの事実、排菌(-)の症例が病巣内に結核菌を有することを術前に予知する手段が必要であることを明らかにしている。そのために必要な臨床的條件の探究が目的である。[方法] 病巣内結核菌の培養を行なった症例群において、培養(+ )の症例の 100 分比をとり、これを巣内菌陽性率として、各臨床条件の巣内菌陽性率を比較検討した。[成績] 切除前治療のみ治療し、虚脱療法などを用いない症例 638 例を対象とした。その巣内菌陽性率は 40.8% である。術前排菌(-) (術前 3 カ月以上培養(-)) という条件では、484 例の巣内菌陽性率は 29.3% となる。術前排菌(-) 例には治療開始第 1 月から結核菌(-) の無排菌型と治療開始後 3 カ月以内に排菌が消失する排菌消失型の 2 型が認められるが、この 2 型は初回治療例全体のそれぞれ 37%、42.4% を占めている。治療開始後におけるレ線所見の変化を透亮像消失群、透亮像存続群、透亮像(-) 群の 3 群に分類した。この 3 群と排菌型 2 型、および治療期間の 3 条件を組合わせてできる各グループの巣内菌陽性率を比較した。また巣内菌(+ ) 223 例の耐性を検討したところ、治療 1 年以内では 50% の耐性が認められ、1 年以上では透亮像(+ ) の巣内菌(+ ) 例の 90% が耐性例であった。排菌消失型の初回治療例 191 例について、術前喀痰による耐性例の病巣内結核菌を検索して、透亮像(+ ) の場合でも半数、透亮像(-) の場合はほとんど全部巣内菌培養(-) であることを認めた。[結論] ① 巣内菌陽性率 10% を期待できる条件は、透亮像消失群、無排菌型、治療期間 6 カ月前後の 3 条件がそろうことである。治療 1 年以上で他の 2 条件が伴えば、一層低値となる。② 巣内菌陽性率 20% を期待できる条件は、排菌消失型、透亮像なしまたは消失型、治療 1 年以内の 3 条件がそろうこと、そのまま治療が 1 年以上になれば 10% が期待できる。③ 1 年以内の治療では、巣内菌(+ ) 例の 50% が耐性を有するが、透亮像(+ ) 群では巣内菌(+ ) 例のすべてが耐性例と考えてよい。④ 排菌消失例については、喀痰から定めた耐性例の巣内菌が(+ ) であるのは、透亮存続型の場合だけで、しかも可能性は 50% である。

## 初 回 治 療

79. 初回治療の再検討 結核予防会内科療法研究班：  
岩崎龍郎・飯塚義彦・青木正和・木野智慧光・大里  
敏雄・亀田和彦・小林栄二・日置治男・村瀬貞雄・橋  
本芳郎・山下英秋・平沢玄佐吉 他

〔研究目的〕入所前に1週間以内の治療のみが行なわれた初回治療、高度進展および中等度進展肺結核症を対象に、封筒法で以下の各治療方式を無作為に割りあて、各治療方式の評価を試みた。〔研究方法〕NTA分類高度進展例では、① SM 毎日(d)3カ月・INH・PAS, ② SMd 3カ月・INH・EB の2治療法を比較した。登録例は①群45例、②群43例であった。中等度進展例では、① SMd 3カ月・INH・PAS, ② SMd 1カ月・INH・PAS, ③ SM 週2回(i)・INH・PAS, ④ SMi・INH・EB の4治療方式の比較を行なった。登録例数はそれぞれ42, 47, 44および42例であった。各例の入所治療中の排菌状況、XP所見、副作用を検討し、各治療方式の評価を試みた。〔研究成績〕① 高度進展例では3カ月の菌陰性化率は65.7%および72.3%, 6カ月では93.5%および93.4%であった。② XP所見でも基本型は6カ月で45.5%および37.2%が中等度改善以上の改善を示した。空洞も6カ月でいずれの群も約50%が中等度以上の改善を示し、両群の治療効果に差を認めなかった。③ 中等度進展例では3カ月目の菌陰性化率はそれぞれ89.6, 96.6, 80.0, 88.9%, 6カ月では95.7, 90.8, 100, および100%で、いずれの治療方式もきわめて優れた菌陰性化率を示した。④ 基本型の平均改善度は、3カ月でそれぞれ3.1, 3.1, 3.1および3.1, 6カ月では2.6, 2.7, 2.5および2.5で、各群間に有意差を認めなかった。⑤ 平均8.2カ月間の治療で、EB使用群では2.6%で聴力障害、SMd 3カ月群では6.7%で聴力障害、SMd 1カ月群でも7%で聴力障害、PAS使用群では3.6%で胃腸障害が認められた。SMまたはPASに対するアレルギーは3.6%でみられ、SMi群では聴力低下は認められなかった。〔結論〕以上により、当研究で取りあげた各治療方式の治療効果には差異が認められなかったが、高度進展例の3者併用でPASをEBに変更することは副作用出現率を低くすることで有意義と考えられた。中等度進展例ではSMiでも十分な治療効果が得られるので、SMd 3カ月を行なうことは聴力低下出現率を高くする点で不利と考えられた。SMi・INH・EB方式は副作用出現率をもつとも低く、この意味で有意義な治療法の1つと考えられた。

〔追加〕青木正和

SM・INH・PASによる治療はきわめて強力で、PASをEBに変更しても、治療成績が上がったとは考えられない。もし差があるとしても、きわめて多数例で検討するか、遠隔成績でみてやつと分かる程度の、わずかな差であろう。EBはPASに比し服用しやすいという長所をもつので、症例によっては使いやすいと思うが、とくに積極的に初回治療にEBを使用する必要性はないと考える。

80. 未治療肺結核に対するSM・INH・EB併用療法の臨床成績 日本結核化学療法研究会：堂野前維摩郷・河盛勇造・藤田真之助・五味二郎・宝来善次・日比野進・林直敬・伊藤文雄・岩崎龍郎・北本治・長沢潤・内藤益一・中村隆・岡捨己・島村喜久治・杉山浩太郎・砂原茂一・山本和男

〔研究目的〕未治療菌陽性肺結核に対するSM・INH・EB併用療法とSM・INH・PAS併用療法の治療効果ならびに副作用について比較検討した。〔研究方法〕入院中の未治療菌陽性肺結核患者98例について無作為割当法によりSM・INH・EB 50例、SM・INH・PAS 48例の2群に分ち、それぞれ6カ月治療を行なった。投与方法はSM 1gを1日1回週2日、INH 0.4g分2毎日、EB治療開始後60日間は1日1g、その後は0.75gを毎日朝食後1回、PAS PAS-Ca 10g分3毎日である。毎月1回胸部X線検査、喀痰中結核菌検査を行ない、副作用については聴力、視力、血液、肝腎機能、自覚症状について検討した。〔研究成績〕6カ月治療を完了したものはEB群49例、PAS群43例で、治療中止例はEB群になく、PAS群に3例あり、うち2例はPAS耐性出現のため、1例はSMによる耳鳴強度のためであった。なお現在6カ月治療の途中のものはEB群1例、PAS群2例である。喀痰中結核菌陰性化率は治療開始後1カ月ですでにEB群45%、PAS群50%に認められ、以後月数のすすむとともに上昇し、6カ月ではEB群93.8%、PAS群88.3%となり、とくに高度進展例ではEB群が100%の菌陰性化を示し、PAS群に比してやや優れていた。胸部X線像で基本病変が中等度改善以上を示したものは、3カ月でEB群25.5%、PAS群25.0%、6カ月でEB群45%、PAS群58.1%でPAS群に多く認められたが、症例構成をみると、高度進展例がEB群では47%を占めているのに対し、PAS群では27%にすぎなかったことが関連するものとみなされる。非硬化壁空洞が中等度改善以上を示したものは、6カ月でEB群42.9%、PAS群31.4%とEB群がPAS群に比して優れている。次に

副作用についてみると、EB群では副作用は1例も認められず、PAS群では7例に認められ、うち5例はPASに起因するもので、PASアレルギー1例、悪心嘔吐2例、食欲不振2例であり、他の2例はSMに起因するものであるが、いずれも治療は継続している。〔結論〕以上の成績より未治療肺結核に対するSM・INH・EB併用療法は、従来のSM・INH・PAS併用療法に比して、菌陰性化率、胸部X線像改善率はほぼ匹敵していたが、EB群には全く副作用を認められなかった。

〔追加〕河盛勇造

われわれが本研究を計画した時点では、PASをEBに代えることにより、何等かの効果増強の得られることを期待したのであるが、今回集計して感じることは、SM・INH・PASの3剤併用による未治療例の治療では、6カ月後に95%以上の効果が得られているのに、このうちの第3の薬であるPASをEBに代えただけでは、なかなか有意差が得られないのは当然かと思われる。

81. 初回治療におけるSM, EB, INHの治療成績について (続報) 篠島四郎・原耕平・中野正心・佐藤健次郎・牧山弘孝・北原康平(長崎大篠島内科) 武村晋・上田龍行(県立佐々療)

〔研究目的ならびに方法〕われわれは肺結核治療において、その初回治療強化のため、SM・EB・INH 3者併用療法を初回治療に行ない、従来のSM・PAS・INH 3者併用療法と比較し、EBがPASに代りうるかの検討を行なっている。今回はさらに症例数を増しこの検討を行なつた。対象は当教室および関連施設に入院した初回治療患者162例であり、これを無差別にEB群とPAS群に分け6カ月治療を行なつた。次に治療開始1年を経過した症例はEB群61例、PAS群57例であり、これら症例について排菌状態、胸部X線、副作用、現在の治療状況等についても検討した。〔研究成績〕治療期間中の脱落例はEB群3例(EB副作用1例、INH副作用2例)、PAS群7例(PAS副作用1例、事故退院5例、手術1例)であった。6カ月後の治療効果については、菌陰性化率(培養)はEB群100%、PAS群90.3%であり、胸部X線の改善率(中等度以上改善)は、基本病変ではEB群79.7%、PAS群67.1%であり、空洞ではEB群52.5%、PAS群37.3%であった。全X線および総合判定でもEB群が優れた傾向を認めた。副作用では、EB群に調節衰弱(近点障害)1例、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、下肢シビレ感1例、計7例にみられた。PAS群では胃腸障害を主とする副作用が13例にみられた。次に治療開始後1年以上を経過した症例はEB群61例、PAS群57例であり、このうち脱落例はEB群22例(転医18、手術2、事故2)、PAS群30例(転医21、手術2、副作用3、耐性1)であった。入院治療例(SM・EB・INH群39例、SM・PAS・INH

群26例)の治療効果については、EB群では全例とも排菌なく、PAS群では1例に排菌の持続がみられた。胸部X線で中等度改善以上を認めたものは、基本病変では、EB群92%、PAS群80.1%であり、空洞では、EB群89.2%、PAS群60.7%であった。全X線判定および総合判定でもEB群が優れた傾向を認めた。転医41例のうち経過を追求しえた症例は、EB群15例、PAS群20例であり、これらの全例とも排菌なく胸部X線でもほとんど改善を認めた。なおEBの重篤な眼に対する副作用はみられなかった。以上の成績より現段階では肺結核初回治療に対するSM・EB・INH併用療法は従来のSM・PAS・INH併用療法より、より強力な治療方式ではないかと考えた。

〔追加〕中野正心

菌陰性化、胸部X線、臨床症状、副作用および服薬率等よりみてSM・EB・INH 3者併用療法が従来のSM・PAS・INH 3者併用療法よりやや優れた成績を認めた。今後この治療方式の遠隔成績について報告したい。

82. EB・SM・INH 3者併用による初回強化治療成績 副島林造・賀来隆二・福田安嗣・立石徳隆(熊本徳臣内科)

〔目的〕初回化学療法の治療強化を目的として、25組のmatched pairによりEB・INH・SM 3者併用群と、PAS・INH・SM 3者併用群間の治療効果を比較した。両群の症例構成は、その背景因子において大略一致していたが、初回治療例であるため、基本病変ではB型が、空洞型では非硬化壁空洞が症例の多くを占めていた。〔成績〕菌陰転率はEB群では投与後1カ月65%、6カ月で100%を示し、その後の再排菌例はなかつたが、PAS群では1カ月後40%、6カ月後95%であった。ただPAS群では1例に12カ月後まで持続排菌を認め、11カ月に2例が再排菌した。基本病変の推移:中等度以上改善を示すものは、EB群で3カ月後28、6カ月後56、9カ月後76、12カ月後86.6%であるのに反しPAS群では3カ月後4、6カ月後36、9カ月56、12カ月後60%であった。これによるとEB群はPAS群に比して、比較的早期から、基本病変の著明な改善を示す例が多かつた。空洞型の推移:非硬化壁空洞についてみると、EB群は中等度以上は3カ月16.6、6カ月54.1、9カ月71.4、12カ月74.9%であり、PAS群はおのおの21.6、47.7、56.4、69.4%となつている。硬化壁空洞については例数が少数であつたため除外した。総合経過判定:全X線所見と菌所見の推移よりみた総合経過判定では、中等度軽快以上を示すものはEB群3カ月16、6カ月44、9カ月52.3、12カ月73.2%であり、PAS群ではそれぞれ12、40、48、56%と各時点において、いずれもEB群がやや優れた成績を示した。副作用:EB内服の25例のうち2例に皮膚掻痒感をみたが投与中止には至らず、全期間投与し

た。結論：EBを併用した場合、とくに菌陰転および基本病変の改善においては、PAS併用群よりもやや効果的であった。肺結核患者が、一般的に長期の加療期間を要し、その社会復期が遅れている現況からみて、発症の初期に、より強力な抗結核剤を用いることで、積極的に疾患に対して加療することが必要だと考える。この点からEBを初回治療強化の目的で用いることも十分考慮される。もちろんすべての初回治療例について、画一的な加療方式に従って抗結核剤を投与するのではなく、個々の症例について深い観察と予後に対する十分な見通しに基づいて、薬剤の選択、配合というものが考慮されるべきと考える。

〔追加〕 福田安嗣

私達の報告した症例の大部分では基本病変ではB型、空洞型では非硬化壁空洞が多く、EBとPASの効果の差はかなり認められたが、今後は初回治療例でもBC型のような治療困難な例についてEBの効果のみをみたい。

83. 初回治療患者を対象としたSM・INH・PASとSM・INH・PAS・EBの比較ならびに方式変更の影響 (第11次研究報告) 国立療養所化学療法共同研究班: 砂原茂一・長沢誠司 (国療東京病)

〔研究目的〕初回治療の強化治療方式の探求を目的として①EBを加えた4者併用をとりあげ、②早期に菌の陰性化をみない例ではすすんで二次薬に切り替える方法を試みた。〔研究方法〕昭和42年5月～8月の新入院で中等度および高度進展例を無作為に表題の2方式群に分ち1年間観察した。このうち4カ月目になお培養陽性例は7カ月目から治療方式をSM・INH・PAS群(SHP)ではKM・TH・CS・EBに、SM・INH・PAS・EB群(SHPE)ではKM・TH・CSに切り替えた。参加施設74。〔研究成績〕治療効果を比較したSHP150、SHPE147例の症例構成は相似し50歳以上25%、高度進展50%、F型なし、多房または複数空洞50%。脱落は1～6月にSHP8、SHPE13例、7～12月34、51例。培養陰性化はSHP、SHPEが6月で96、98%。8月以後はSHPの非治療変更1例が12月に陽性であったのを除いて全例陰性。方式変更はSHP17、SHPE12例。空洞改善は6月で透視影消失38、34%、不変39、39%、12カ月でおのおの59、69%、27、14% (ただし7～12月の脱落で有空洞例がSHP13例に対しSHPE30例、無空洞22、19例)。副作用はSHP222例、SHPE221例、SHP33、SHPE47% (例数%)、中止10、28%。SHPEの視力障害は12%、中止9%。〔結論〕EBを加えた4者併用の治療効果は最近の初回治療患者では3者併用と変わらず副作用の点を考慮するとマイナスになりうる。治療方式の早期変更は少なくとも菌陰性化の面では有効とみなしうる。空洞経過については検討不可能であった。

84. 肺結核初回治療患者におけるSM・INH・PAS,

SM・INH・PAS・EB (間欠) および SM・INH・PAS・EB (毎日) の比較成績について 結核療法研究協議会 (療研): 岡治道 (委員長) 五味二郎 (化学療法研究科会長) 青柳昭雄他

療研では初回治療を強化する目的でSM週3gまたはSM毎日3カ月間の治療法を検討したが、全症例の喀痰中結核菌を陰性化しえなかつた。そこで今回は初回治療有空洞症例に対して標準的3者併用療法にEBを週2日または連日を加えた4者併用療法を行ないその治療成績を検討したので6カ月までの成績について報告する。各治療群の割当ては封筒方式により無作為に行ない、各施設がいずれの治療群より開始するかの順序は乱数表によつた。本研究に参加した施設は療研委員の関係する61施設であり、各群の症例数はEB<sub>0</sub>群 (標準3者群) 74例、EB<sub>2</sub>群 (標準3者にEBを週2日加えた群) 76例、EB<sub>7</sub>群 (標準3者にEBを毎日加えた群) 79例である。各群の背景因子は性、年齢、X線病型などの間に明らかな差はみられなかつたが、入院時結核菌成績において、大量排菌症例がEB<sub>7</sub>群に多くEB<sub>0</sub>群に少ない傾向がみられた。治療6カ月までの塗抹陰性化率では、治療開始時の各群の鏡検成績を考慮すれば各群の間に差はみられないが、硬化壁空洞を有する症例のみの成績をみるとEB併用群にすぐれた成績を示す傾向がみられた。培養陰性化率では、治療6カ月の時点における陰性化率はEB<sub>0</sub>群96.6%、EB<sub>2</sub>群97.1%、EB<sub>7</sub>群100%であり、各群間に明らかな差はみられなかつたが、硬化壁空洞を有する症例のみの成績では治療1カ月の時点において、EB併用群がすぐれていた。学研基本型のX線の改善率では、全症例では3群間に明らかな差は認められなかつたが、基本型C型のみの症例では治療3カ月まではEB併用群にすぐれた成績を示す傾向がみられた。空洞の改善率では、治療1カ月後ではEB併用群がすぐれていたが、その後3群間に明らかな差はみられず、硬化壁空洞に対する中等度以上改善率ではEB併用群にすぐれた成績を示す傾向が認められた。総合経過でも空洞の改善率とはほぼ同じ傾向を示すことが認められた。副作用の発現頻度は3群間に差はみられなかつたが、副作用による脱落例はEB<sub>2</sub>群の難聴、肝機能障害によるそれぞれ1例ずつであり、EB<sub>7</sub>群に下肢のしびれ感を訴えた症例が2例認められた。視力障害例は手術後4カ月目に1例が発現した。なお本研究は約半数の症例が治療継続中であるので、さらに検討を要するものと考えられる。

85. 肺結核症の初回治療におけるSM1g週2回+PAS1日10g分3毎日+INH1日400mg分2毎日+1314TH1日500mg分3毎日法とSM1g週2回+PAS1日10g分3毎日+INH1日600mg分2毎日+1314TH1日300mg分3毎日法との治療効果の比較 田村昌敏・浅田豊磨 (国療新潟)

初回治療の肺結核患者においては、喀痰中の菌陰性化、胸部X線像の改善および臨床症状の推移のいずれの点よりみても、普通3者併用よりも普通3者+TH4者併用療法のほうが、やや優っていることはすでに報告した。1961年 Pasteur の Grumbach は、Youmans 培地において INH, 1314TH を併用する場合に、結核菌の発育を阻止する必要にして十分な濃度は、INH 0.15mcg/ml, TH 1.2mcg/ml であるが、INH を半量にすれば TH は倍量を要し、INH を 0.3mcg/ml, 0.6mcg/ml とすれば TH はそれぞれ 1/2, 1/4 量となる。しかし、この場合 TH は 0.3mcg/ml が最少必要量となることを報告した。同じく Pasteur の Rist はモルモットを用いた実験によつて、INH を倍量にすると TH を半量で同等の効果が得られた。そして人間の場合 INH 500mg と併用する TH の量は 500mg にまで減じうると述べている。日常の臨床においてわが国で一般に使用されている TH 1日 500mg は、副作用のため服用できないが、300mg ならどうやら服用可能な患者のいることから、未治療肺結核患者 31名のうち治療開始後2カ月以内に脱落したものを除く24名を12例ずつ2群に分けて、表題の2治療方式をそれぞれ6カ月、続いて普通3者併用療法を6カ月間行ない、国療化研の判定基準に従つて治療効果を判定して比較検討した。〔臨床成績〕① 喀痰中結核菌の推移：I群は治療開始5カ月後、II群は6カ月後にそれぞれ全例が陰性化した。② 胸部X線像の推移：基本病型の中等度改善以上は、治療3カ月後I群3/12、

II群4/12。6カ月後I群6/12、II群4/9(ただし、II群脱落3例中の中等度改善以上2)。9カ月後I群6/11、II群4/8。12カ月後I群6/9、II群4/7、特殊病型(個数別)の中等度改善以上は、3カ月後I群3/13、II群8/23。6カ月後I群8/14、II群6/16(ただし、II群脱落7名中の中等度改善以上4)。9カ月後I群7/13、II群10/14。12カ月後I群7/10、II群10/13であつた。③ 臨床症状の推移：体温の平温化、体重の増加および赤沈値の正常化には、両群間に大差はなかつた。④ 副作用による脱落：I群に6例、II群に4例あつた。THによる肝機能障害は、I群には高度でしかも早期に脱落したものが2例あつたが、II群には軽度のものが1例認められた。〔総括〕治療対象の構成および脱落例等をふまえて検討すると、(1) 両群間の治療効果はほぼ等しいように思われる。(2) 副作用はII群において軽度であつた。

〔追加・質問〕 喜多舒彦(国病近畿中央)

INH 400mg+TH 500mg と INH 600mg+TH 300mg との治療効果を比較するにあたり、患者群の体重を考慮されたか。われわれは INH は 10mg/kg を基準にしている(TH, EBなども体重を考慮して投与量を加減する)日常 600~700mg 用いることは多いが演者のような研究には、患者の体重が重要因子の一つであろうと考える。

〔回答〕 田村昌敏

体重 pro/kg で INH を投与してはいない。

## 再 治 療

86. EB の使用継続はいつの時点をもつて打ち切りとすべきや 柴田正衛・前田高尚・辻秀雄・原口正道・福田広治・田嶋長治(国療武雄)

われわれは、いわゆる難治性肺結核入院患者 72例に対して EB を主体とする種々の組合せの化学療法を行ない、下記のような臨床研究結果を得ることができた。① 使用開始後6カ月間を通じて1度も培養において陰性とならない、あるいは1度くらい陰性となつても再び陽性となるような症例は、たとえ12カ月間使用を継続しても菌陰性化に成功することはできなかった。また、幾分なりとも希望のもてる症例には、24カ月間使用してみたが、やはり菌陰性化は望みえなかつた。② これに反して、使用開始後菌陰性化の傾向が著明で6カ月目においてほぼ陰性化に成功したと考えられる症例はさらに12~24カ月間継続使用を行なつて、大部分のものは陰性化に成功することができたが、一部において12カ月目前後の時点において再陽転する症例が少なからず存在した。し

たが菌陰性化に成功と考えられる症例においては、事情の許すかぎり、最低24カ月間の使用が望ましいと考えられる。③ 次に菌陰性化に成功とは言えないが、菌量が減少し、陰性、陽性を繰返し、全身状態の改善も認められる症例には20~30カ月使用を継続している。これらには EB の使用量を、体重 55kg 以上のもの数名を選んで1日1gより1.25gに増量して試用を行なつて

87. CPM・TH・CS 併用療法と KM・TH・CS 併用療法の効果の比較に関する臨床協同研究 岡捨己(東北大抗研) 堂野前維摩郷(大阪・住友病) 砂原茂一(国療東京病) 宝来善次(奈良医大内科) 長沢潤(東大中尾内科) 杉山浩太郎(九大胸研) 五味二郎(慶大内科) 河盛勇造(大阪・泉北病) 日比野進(国病名古屋) 北本治(東大医科研) 内藤益一(京大胸部研)

〔研究目的〕 CPM の抗菌力は KM のそれにほぼ匹敵するといわれる。今回われわれは臨床面より CPM 1日 1

g 週3日法の効力を KM 1日 1g 週3日法の効力と比較する目的で協同研究を行なった。〔研究方法〕①治療区分：封筒方式により選定。②治療対象：KM, CPM, VM, TH, CS 未使用の再治療排菌例。③投与方法：CPM および KM, 1日 1g 週3日, TH 1日 0.5g 分2 毎日, CS 1日 1g 分2 毎日。④投与期間：12 カ月とした。⑤検査、治療効果の判定として⑥検査：開始前および毎月1回鏡検・培養、⑦胸部X線検査：開始前および3カ月に1回行ない、副作用発見のために⑧聴力検査、肝機能、尿素 N, 検尿等を実施した。〔研究成績〕実施症例の CPM 群 41 例, KM 群 43 例中対象外を除き少なくとも6カ月間投与を続けた両群 32 例宛につき、6カ月までの成績を集計し、両治療群間の成績を集計した。背景因子中、年齢別では CPM 群に高齢者がやや多く(50歳以上 CPM 群 43.8%, KM 群 18.8%), NTA 分類の高度も CPM 群に多く(CPM 群 56.3%, KM 群 46.9%), 学研基本型の構成はほぼ同じ(ただし F 型は CPM 群に多い)であつたが、空洞型でも CPM 群に Kz を有するものが多く(CPM 群 31.3%, KM 群 25%), または鏡検成績で4号以上の排菌例も CPM 群に多く(CPM 群 59.4%, KM 群 46.9%), 一般的にみて CPM 群の方に重症例が多く、相当のハンディキャップがあつた。両群の成績について列記すると次のようである。①鏡検成績、排菌陽性率は1カ月 CPM 群 41.9% (KM 群 25.8%) (以下同じ)、2カ月 16.1% (19.4%), 3カ月 6.5% (6.5%), 4カ月 12.9% (12.9%), 5カ月 16.1% (9.7%), 6カ月 19.4% (16.1%)。培養成績1カ月 46.9% (26.7%), 2カ月 37.5% (33.3%), 3カ月 25.0% (20.0%), 4カ月 18.8% (22.6%), 5カ月 37.5% (19.4%), 6カ月 18.8% (22.6%) となり、1カ月後の成績は CPM 群が KM 群に比しかなり劣っていたが、2カ月以降は両群間に大差はみられなかつた。②基本型の推移は3カ月後 2a; 3.1% (0), 2b; 21.9% (34.4%), 3; 75% (62.5%), 4; 0 (3.1%), 6カ月後 2a; 6.3% (3.1%), 2b; 31.3% (53.1%), 3; 62.5% (37.5%), 4; 0 (3.1%)。③空洞型の推移は3カ月後 1; 0 (2.4%), 2a; 4.4% (0), 2b; 22.2% (36.6%), 3; 73.3% (58.5%), 4; 0 (2.4%), 6カ月後 1; 4.4% (4.9%), 2a; 6.7% (4.9%), 2b; 26.7% (46.3%), 3; 62.2% (39.0%), 4; 0 (2.4%) で軽度改善が KM 群に多くみられた。ただし総合経過では両群ほぼ等しい成績を示した。病型別中 CKz についての全 X 線、総合経過の成績も類似していた。副作用の発現率は両者間に著差はなかつた。〔結論〕CPM 群は菌陰性化・胸部 X 線像の改善において KM 群にやや劣り、総合経過判定ではほぼ同等であつた。ただし背景因子の面で考慮する

必要がある。

88. 再治療患者における KM・TH・CS と KM・TH・EB との比較成績について 結核療法研究協議会(療研):岡治道(委員長)五味二郎(化学療法研究科会長) 山口智道他

〔研究目的〕一次抗結核薬耐性肺結核症に対する二次抗結核薬の組合せ方式として KM・TH・CS の併用療法と KM・TH・EB の併用療法による治療成績を比較検討した。〔研究方法〕対象症例は SM・INH・PAS の3者併用療法を6カ月以上行なうも菌陰性化せず、かつ KM・TH・CS・CPM・VM・EB 未使用の肺結核患者である。薬剤の投与方法ならびに投与量は KM 週2日 1日 2g 筋注, 1314TH 1日 0.5g 分2 連日, CS 1日 0.5g 分2 連日, EB 1日 1.0g 分2 連日である。なお 1314TH の服用に耐えられないものは 1321TH 0.5g に変更して、胃腸障害が改善するや否やについて検討した。治療術式の選択は封筒法により無作為に行なつた。〔研究成績〕各群の症例数は KM・TH・CS 群(以下 CS 群) 43 例, KM・TH・EB 群(以下 EB 群) 47 例であつたが、副作用その他の理由により脱落したものがあつたので、菌所見、X線所見の経過について集計しえた症例は CS 群 33 例, EB 群 36 例であつた。治療3カ月目の喀痰中結核菌塗抹陰性化率は CS 群 86.0%, EB 群 87.1% であり、6カ月ではそれぞれ 93.5%, 95.2% であつた。治療1カ月目で CS 群の培養陰性化率 26.7% に対し、EB 群は 55.6% とすぐれた成績を示した。その後3カ月ではそれぞれ 66.7% と 85.6%, 6カ月では 88.5% と 93.5%, 9カ月では 90.9% と 100% といずれも EB 群がややまさつたが 10カ月以降は全く同様となつた。3カ月ごとの全 X 線所見の経過は、CS 群ではそれぞれ 12.1%, 23.4%, 33.3%, 38.9% であり、EB 群ではそれぞれ 27.8%, 29.0%, 33.3%, 38.2% で両群の間に差を認めなかつた。総合経過では、3カ月で CS 群の 51.5% に対し、EB 群は 83.4% で有意差をもつて EB 群が優れていたが、6カ月ではその差は小さくなり、9カ月以降は差が認められなくなつた。CS の副作用によると思われる脱落例は 4 例, EB の副作用によると思われる脱落例は 2 例であつた。1314TH により胃腸障害を起こし、服用困難となつたため 1321TH に変更した症例は両群とも 4 例ずつで、うち 4 例に食欲不振の改善、1例は胃痛が改善し、いずれも変更したことによつて服薬を継続しえた。〔結論〕両方式ともすぐれた治療方式であるが、KM・TH・EB 併用のほうが菌陰性化が早く現われる。1314TH による胃腸障害のため服用困難であつたが 1321TH に変更することにより TH の継続可能であつた症例があつた。

### 非抗結核剤との併用

89. 初回治療肺結核に対する抗結核剤とグリチロンの併用療法 °阿部尙・佐竹央行・佐藤正弘(いわき市立磐城共立病呼吸器)

[研究目的] われわれは札幌の第41回日本結核病学会総会において治療施行中または既治療再発性の有空洞および無空洞のいろいろな型の肺結核に対し、グリチロン4~8錠を各種抗結核剤の組合せと併用し治療過程の全く不順であつたものが劇的に良好な経過をとつた例、また肺葉切除後気管支瘻を起し膿胸になつた肋膜炎がきわめて浄化された例、長期間不変であつた空洞が縮小あるいは消失した例のあること等を報告するとともに6例の初回治療グリチロン併用群がきわめて順調な経過をとることに触れ、しかも副作用の認められないことからグリチロンを初回化学療法に併用することにより肺結核病巣の治療過程の促進を計り外科療法も施行不能な希望のない超重症例となる患者達の何人かを救うるのではないかと、と言及した。以来われわれは肺結核の治療にグリチロンを併用し良好な治療結果を得ている。[研究方法, 研究成績, 結論] 福島県いわき市立磐城共立病院呼吸器科に受診した各型の未治療肺結核患者で一次抗結核剤3者(SM 1g 週2回 INH 0.3g および PAS 10g 毎日)とグリチロン(4~6錠毎日)の併用療法を受けた中から有空洞結核菌陽性例を選びこれらを主としてX線所見上より検討した。基本型は学研分類のDを除きAからFまでを含み空洞はKa, Kb, Kcが主で治療開始後2~3カ月目で基本型空洞とも相当度の好転がみられ6カ月後には空洞の消失が著明で基本型ABでは1年後には病巣がほとんど吸収されてしまう例が認められた。対照と比較できた例で併用例の空洞群が6カ月で消失したのに反し対照例では空洞気管支接合部の閉鎖がとれずそのまま残存した。有空洞播種型の1例では6カ月後より散布巣の吸収がきわめて順調に行なわれ散布性石灰化巣への移行が防がれた。重症混合型の1例では右肺全般にわたる有空洞浸潤乾酪型病巣の著しい好転と共に左肺の硬化巣中の巨大空洞の浄化傾向が目立つた。なお湿性胸膜炎後の胸膜癒着が数カ月後に見事に消失した例を経験したがこれはグリチロンの線維素溶解現象への関連性を示唆しているのかも分からない。以上より肺結核治療に対してまだ不完全な抗結核剤の治療効果をより高めるためにグリチロンを併用することは一つの有力な方法であると思う。

[追加・質問] 柴田正衛(國療武雄)

① グリチロンの結核病巣に対する病理生理的見解をうかがいたい。② なぜかという、貴君の使用例はすべ

て新鮮病巣であるからである。③ SpurlosにKaが治つたとて、それは一般に認められることであり、何もグリチロンのためとは言えないと思う。Nature Heilungの結果にも十分ありうると考えられる。④ 小生、刺激療法には賛成するものだが、これは十分症例を選んで行なわれるべきであると考えている。⑤ グリチロンとステロイドの併用はどんなものだろうか。この生理学的意義を教示願いたい。⑥ 刺激療法は今後とも活用せらるべきだと思ひ、難治結核には当然考慮される一つの療法だと考えているので、演者も大いに活躍していただきたい。

[回答] 阿部尙

① グリチロンはステロイドの消炎作用とDOCA様の組織修復作用を有する刺激療法剤といわれているが空洞内容の排出促進誘導気管支のドレナージュをよくする等の空洞消失に対する好影響および病巣内薬剤侵入を助けることも考えたので、最初から使用することが治療効果および治療期間に好影響を与えると考えたので併用した。② ステロイドを併用しなくても病巣の吸収が起つたかも分からないがステロイドを加えることにより吸収がさらに促進されるかと考えた。

90. 非ステロイド系消炎剤の併用による肺結核化学療法強化に関する研究(第III報)実験的モルモット肺結核症に対する各種消炎剤および消炎酵素剤投与の影響 立野誠吾・佐藤敏行・北本多希幸・桜田肇・高木康夫(札幌大呼吸器)伊藤進(留萌市立病呼吸器)

[研究目的] 前報における動物実験は、結核病巣作製と同時に薬物投与を行なつたものであり、臨床的に完成された二次結核症の病像に対する薬物効果の説明には不十分と考えられた。このため、今回は病巣形成を確認後、薬物投与を実施し、前実験で得られた成績との比較検討を試みんとした。なお今回の実験では、比較対象としてステロイド剤(Predonin)と消炎酵素剤としてPronase-P投与も併わせ行なつた。[研究方法] 実験動物は体重350g前後のモルモット50匹を使用し、第I報に準じて飼育し、また病巣作製も第I報と同様山村氏法に準じて行なつた。その後、動物は1, 2, 3週目に撲殺し、肉眼的、組織学的に病巣形成を確認した後(3週)次の4群に分けて治療を開始した。① 対照群, ② Oxyphenbutazone 40mg/kg 投与群, ③ Predonin 4mg/kg 投与群, ④ Pronase-P 15mg/kg (1050puk/kg) 投与群で、いずれも経口投与によつた。以上の治療5週後、心穿孔により放血死させ、ただちに肺を剔出、肉眼的観察なら

びに、組織標本作製を行なった。なお全群について、屠殺前、INAH 10mg/kg を経口投与後、経時的に血清および病巣内 INAH 濃度を測定した。〔研究成績〕1) 肉眼的病巣の拡りは④>①>③>②の順に強かったが、空洞形成は④より③に高度にみられた。乾酪巣形成は②に著しく弱く、④において最も強かった。乾酪巣を取囲む類上皮細胞層の萎縮像は②、③に強くみられた。乾酪巣の軟化傾向は④において著しく強く、②にては好中球が病巣周囲に比較的增加を示しているにもかかわらず、軟化傾向はあまり認められなかった。線維形成能は②、③で類上皮細胞層内細網線維形成能の低下がみられ、細網線維形成能と類上皮細胞層の萎縮像が相関していることを知った。膠原線維形成にも同様②、③で低下していたが、しかし④では②、③をはるかに越える膠原線維の減少、形成不全がみられた。周局炎の程度は④にもっとも強くみられたが、他の群の間に差異はみられなかった。滲出細胞では②での好中球の比較的增加と③での単核細胞の減少が目立つて見られたが、他の群では対照群との間に差異はみられなかった。2) ①、②では血清および臓器内 INAH 濃度は高く維持され、30分に Peak を有し漸減するが、④では、低い濃度しか維持できなかった。〔結論〕Oxyphenbutazone は前報におけると同様、結核結節形成に対しステロイド剤に比しより安全な形成遅延をもたらすとともに、高い病巣内薬物濃度を維持することにより、結核病巣の吸収修復を促進するものと考えられる。

〔追加〕松宮恒夫（東大医科研内科）

マウス実験結核症に対し KM・TH にプロナーゼ、およびプロイターゼを1日 0.12mg/kg 宛併用した。成績 (KM, TH と同時投与) はかえって KM・TH 群の成績を下回っていた。

91. 湿性胸膜炎および肺結核に対する抗結核剤と副腎皮質ステロイド併用効果 山本和夫・岡村昌一・京井靖子（大阪府立羽曳野病）瀬良好澄・松本徹二・旭敏子（国療近畿中央病）河盛勇造・覚野重太郎・大友正明・岡田潤一（国病泉北）赤松松鶴・山本好孝（国療愛媛）岩田真朝・福井茂（国療奈良）中谷信之・曾和健次（大阪通信病第二内科）越智規夫・田中開（クリスト・ロア病）影浦正輝（神戸市立玉津療）立花暉光（大阪府立病内科）

〔研究目的〕湿性胸膜炎および肺結核の治療を目的として、副腎皮質ステロイド (ACS) を抗結核剤と併用投与した症例について、その治療効果を検討した。〔研究方法および成績〕1. 湿性胸膜炎：昭和 39 年 1 月 1 日以降、9 施設に入院した胸膜炎患者は、胸膜炎のみのもの 111 例、胸膜炎をもつて発病したが、肺野に結核病巣を認めたもの 50 例、肺結核にて入院治療中胸膜炎を発症したものの 33 例、計 194 例であり、このうち 145 例は

ACS 併用治療を受けている。ACS 併用例では胸膜炎診断後 20 日以内に投与を始めた例が 66% を占め、また 8 例を除いて一次抗結核剤のみによる化療が行なわれている。なお ACS 併用期間が 1 カ月以内のものが 70% に達し、また ACS による副作用が認められたものは 2 例のみであった。ACS 併用例と、抗結核剤単独投与の対照例について、その経過を比較すると、一般に滲出液の消退は対照群よりも併用群に早い傾向がみられたが、少数ながら ACS 併用群に液増加を来した例が認められた。また治療開始時の滲出液が中等度または軽度の例では、治療 2 週後における液減少が、併用群に著明であることが知られ、また ACS 併用開始が早いほど、滲出液消退傾向も著明であった。治療 1 カ月ないし 6 カ月後において、胸膜癒着の程度を対照例と比較すると、ACS 併用例には中等度または高度癒着が少なく、ことに治療開始時の液貯留が高度の例で、この傾向が明らかであった。肺結核併用例中 ACS 併用後に喀痰中結核菌陽転例が 2 例あり、また肺結核経過中に胸膜炎を起こし ACS を併用した症例のうち 2 例は、レ線像上肺野病巣の悪化が認められた。2. 肺結核：肺結核治療中発熱および消炎を目的として ACS を併用したものの 39 例、陰影の吸収または症状改善を目的としたもの 20 例、および粟粒結核のため ACS が投与されたもの 7 例、計 66 例があった。これらの経過をみると、レ線像が 1 カ月以内に悪化を来したものの約 10%、3 カ月以内では約 25% に達し、また死亡例が 18 例で、うち 8 例は 3 カ月以内に死の転帰をとった。

92. 肺結核に及ぼす副腎皮質ステロイド投与の影響 河盛勇造・覚野重太郎・大友正明・岡田潤一（国病泉北）瀬良好澄・松本徹二・旭敏子（国療近畿中央病）山本和男・岡村昌一・京井靖子（大阪府立羽曳野病）赤松松鶴・山本好孝（国療愛媛）岩田真朝・福井茂（国療奈良）中谷信之・曾和健次（大阪通信病第二内科）越智規夫・田中開（クリスト・ロア病）影浦正輝（神戸市立玉津療）

〔研究目的〕副腎皮質ステロイド (ACS) 投与が、肺結核の発症、増悪および治療成績にいかなる影響を及ぼすかを調査した。〔研究方法ならびに成績〕① ACS 投与により、肺結核が発症し、あるいは増悪したと考えられる症例の頻度：昭和 39 年 1 月 1 日以降約 5 年間の 8 施設新入院患者中、肺結核発病前または増悪前に ACS 投与を受けた症例および ACS 投与を受けた可能性の多い既往症（喘息、ロイマ、膠原病など）を有する症例を調査した結果、投与確定 12 例、投与推定 44 例、計 56 例を得たが、この期間の全新入院患者 10,808 名に対し 0.52% に当たる。これら 56 名は喘息として治療を受けた者が最も多く、喘息に対し ACS 投与を推定された 33 名中、3 例が入院中に死亡している。② 肺結核治療中に合併

症などのため、ACSの投与を受けた症例の経過：昭和39年1月1日以降約5年間の各施設入院患者13,497名中、入院中にACS投与を受けた症例は313例で、これを目的別にみると、結核症治療96例、喘息様症状治療66例、ロイマ、発疹など非呼吸器症状の治療151例であった。これらのうち、非呼吸器症状にACSを用いた例のみについて、肺結核の経過をみると、レ線像の悪化が17例に認められ、喀痰中結核菌も1カ月後に8例、2カ月後に4例など、相当の率に菌の増加または陽性化がみられた。この成績を、これらの症例とレ線基本型、空洞など背景因子を可及的等しくした対照群149例の経過と比較すると、全般的にACS使用群が対照群に比して経過は不良であり、特にX線経過の悪化はC、F型群、るいそう群に明らかであり( $P < 0.01$ )、同様の傾向は赤沈値促進群ならびに50歳以上群、ACS3カ月以上使用群において認められた。菌推移についてもC、F型群、赤沈中等度促進群、年齢50歳以上群、ACS1カ月以上使用群においてACS使用群の方が対照群に比し、菌陽転率が高くなる傾向を示した。なお313例中40例が死の転帰をとった。〔結論〕ACS投与によつて、肺結核を発症せしめたと考えられる症例は、最近約5年間の新入院患者中、約0.5%であつた。入院中抗結核剤の投与を受けながら、種々の目的でACSを併用された症例では、対照群に比して、肺結核の経過が不良であつた。

〔質問〕山村好弘(国療刀根山病)

ACSの使用量(1日の投与量および期間)によつてかなり成績が異なってくると思うが、その点検討されたか。

〔回答〕岡村昌一

副腎皮質ホルモンの使用した製剤は症例によつてまちまちであり、これらの使用量をプレドニゾロンに換算して検討する必要がある。

〔回答〕大友正明

初回投与量と病勢の関係は検討していない。今後検討したい。

93. イムランと化学療法併用による結核患者の治療成績(予報) °中村滋・山村好弘・小川弥栄・前田秀夫(国療刀根山病)山村雄一(阪大山村内科)

〔研究目的〕われわれはすでに家兎の肺内に結核菌の生菌を注射したのちイムランと化療剤を併用投与することにより空洞形成が副作用なく阻止されることを報告した。そこでわれわれは化療によつて結核菌の発育を阻止し、同時にイムラン投与によつてアレルギー抗体の産生を抑制したならば、結核の治療効果をいつそう高めることができるのではないかと考え、イムラン化療剤の併用効果

についての検討を行なつた。〔研究方法〕治療実験に使用した患者は本院入院中の患者でNTA分類の中症および、重症に属する患者である。第1群の患者は初回治療に属する患者約20名で、SM, INH, PASと共にイムラン投与を6カ月行なつた。第2群の患者は再治療および継続治療に属する患者でSM, INH, PAS治療を2~3クール終了し、同時にEB未治療の患者である。これらの患者にINH, EBとイムランの併用投与を7~9カ月行なつた。イムランの投与方法は50mgを毎日2週間投与したのち7~10日間休薬、ついで再び2週間投与、7~10日間休薬をくり返した。なお対照群としては同様の病状を有する初回治療および再治療継続の患者にイムランを併用しないで同様の治療を行なつた。〔研究成績〕①初回治療でSM, INH, PASの投与を行なつた群でイムランを併用した群ではイムランを併用しなかつた群に比べてX線像の好転率、空洞の菲薄化、消失が多少すぐれているように思われる。菌の陰転化はいずれの群でも著明であつた。②二次治療においてEB, INHとイムランを併用した群ではイムラン併用群は非併用群に比べて菌の陰転化、空洞の改善率においてかなり良好な成績を示し、X線像においても若干の改善を示した。とくにイムラン使用群では空洞の菲薄化を示すように思われる。ただし巨大空洞、膿胸には効果がないように思われる。③副作用としてイムラン投与患者の10%に著明な食欲不振、1名に脱毛と、白血球、赤血球減少を認めた。その他の患者は全く副作用を認めなかつた。イムラン投与中の患者は投与期間中、全く咯血、血痰を認めなかつたが、非投与患者では数名の者に咯血、血痰を認めた。〔結論〕化学療法にイムランを併用することにより治療効果は高まるように思われる。しかし、今回は予備実験として少数例であるので、さらに例数を増加して検討する必要があり、現在Double Blind法により実施中である。

〔質問〕前川暢夫(京大胸部研)

Imuran併用投与症例で、切除された症例があるかどうか、もしあればその組織所見に呈示されたX線所見上の変化を裏書きするような特徴があつたかどうか教示を得たい。

〔質問〕渡辺三郎(稲田登戸病)

イムランの使用を2週間投与、10日間休薬の繰返してやられたようであるが、投薬の便宜上、休薬を1週間か、または2週間等、週単位の方式ではいけないか。

〔回答〕中村滋

厳密に2週間投薬、10日休薬ということではなく、赤・白血球の減少などの副作用を防ぐ意味で便宜的に決めている。したがつてこの期間は変更できる可能性がある。

## 第44回総会一般演題

## General Presentation of the Reports of the 44th Annual Meeting

## 副 作 用

## 副 作 用—I

94. 妊婦結核について(第9報) マウス胎仔に及ぼす INH の影響 丹羽季夫・高多川浩・桜井博・小出紀・中田義雄・高橋康之・小林公治・下村章(東京都済生会中央病) 秋山武久(慶大微生物) 河原裕憲(東歯大病理)

[研究目的] われわれは、すでに本学会において、妊婦肺結核の予後は良好で、化学療法と適切な生活指導により、安全に出産できる。しかし、妊娠中の抗結核剤の使用は、慎重にすべきであると報告した。動物実験では、すでに発育鶏卵を使用し、INH が Osteolathyrism 様変化を起こすことが報告されている。今回われわれは、INH を妊娠マウスに投与したさい、胎仔に Osteolathyrism 様変化が起きるかどうかが検討した。そのさい  $\beta$ -Aminopropionitrile (BAPN) を投与した群、また Lathyrism を抑制すると考えられる N-methylcarbamate (アンジニン) を併用投与した群をもうけ、その結果も比較検討した。[研究方法] 30g 前後の I.C.R. マウスを使用し、♀3匹を1群とし、♂1匹を48~96時間交配した。交配した日より、下記各群のとおり、日本クレア製 OA-2 粉末飼料に薬品を混合して、飼育した。① INH 単独投与群(プロキロ 300mg, 200mg, 150mg, 100mg, 50mg)。② BAPN 単独投与群(プロキロ 1.2g)。③ BAPN(プロキロ 1.2g)およびアンジニン(プロキロ 0.6g)併用投与群。④ 対照群(薬剤非投与群)。分娩予定日の前日に開腹して、妊娠の有無を確かめ、胎仔はとり出して、超軟X線撮影および Dawson 法の変法による透明骨格標本を作製して骨の変化を検索し、あわせて子宮、胎盤等の病理組織学的検索を行なった。[研究成績] ① INH プロキロ 200mg 以上投与群では、体重の増加がみられず、妊娠率はきわめて低かった。INH プロキロ 150mg 投与群では、胎仔死亡、浸軟仔、胎仔融解がみられたが、骨に異常はみられなかった。INH プロキロ 100mg 以下の投与群では、対照群と変わりなかった。② BAPN プロキロ 1.2g 投与群の胎仔は浸軟仔、胎仔融解がみられ、骨格の形成された浸軟

仔においては、脊椎骨の不均等、ギブス様変化と肋骨の波状変形がみられた。③ BAPN プロキロ 1.2g およびアンジニンプロキロ 0.6g 併用投与群では、症例が少ないので、はつきりしないが BAPN プロキロ 1.2g 単独投与群と同じ骨の変化を示し、アンジニンの抑制効果はみられなかった。

95. Ethambutol の副作用 熊谷謙二・佐藤武材(國病東京第二)

Ethambutol (以下 EB と略) で注目すべき副作用は視力障害、色神異常などの一連の眼の障害である。私どもは昭和42年1月から43年12月までに EB を6カ月以上投与した肺結核入院患者 89 例について眼の障害を中心としてその副作用を観察した。89 例の肺結核のうち7例は中等症以上の糖尿病を合併していた。EB は1日1g 朝夕2回分服、体重の少ないものは750mg 投与したものもある。EB は SM, KM, VM, PAS, INH, SF, CS, TH との2剤もしくは3剤併用である。糖尿病を合併しない82例のうち視力減弱を訴えたもの5例で、そのうち2例は色神異常を伴った。糖尿病を合併した7例のうち1例だけ EB 服用後2カ月半後に視野の不安定を訴えたものがあつたが中止後15日で回復した。次に高度の腎膀胱結核を合併した婦人で EB を1日750mg 投与し2カ月後に全身発疹あり、発疹消退後再び EB 500mg 投与したところ翌日再び発疹を生じ EB を使用できない症例を経験した。色神異常を伴った2例については少しく詳述する。第1例は47歳の家婦で VM, INH, EB の併用のもとに左の荒壊肺を全摘した。EB は毎日750mg, 13カ月間投与したところ視力の減弱と色神異常に気づき EB を中止した。B<sub>12</sub> 1mg を毎日注射した。3カ月ころから赤と緑の区別ができ視力も少し回復した。6カ月後には視力も回復し、赤緑盲も正常となった。第2例は高度におかされた腎膀胱結核、副睪丸結核、股関節結核を合併した31歳の工具。入院時の尿素窒素 21.5 で SM, PAS, INH を併用していたが7カ月目ころから耳鳴、難聴あり SM 中止し EB を1g とした。尿素窒素 50 前後。EB 投与後6カ月ころ視力の減退と色神異常あり、物がすべて灰色に見えるという。左

眼は眼前30cmで指数を弁ずる程度、左眼は視力0.04、尿素窒素96、尿毒症の状態となり尿素窒素230と上昇し昏睡となり死亡した。剖検所見は腎は全く荒廃、右眼を摘出精査すると視神経には脱髓性変化は認めない。網膜面の核濃縮と軽度の空泡化。左後頭葉の視中枢に相当する視放線の部で白質に数カ所にわたり不規則、索状の脱髓巣を認めた。(研究協力者：中村滋(眼科) 栗林宜雄(病理))

96. Ethambutol の視力障害について 馬場治賢・吾妻洋・田島洋・宮田ユキ・佐野豊子(国療中野病) [研究目的] 抗結核剤としての Ethambutol (以下 EB と略) の副作用のうち視力障害は最も重要視しなければならないものであるが、われわれは昭和37年12月から昭和43年12月までの6年間に当院に入院中の肺結核患者421例に EB 治療を行なった。使用期間は1~48月にわたっているが平均11.95月である。その副作用としての視力障害は15例(3.57%)を経験したので、その病像の検討を行なった。[研究成績ならびに結論] ① 視力障害の出現率は男8例(3.32%)、女7例(3.90%)で性別に差はなく、病型別にも F.A. 3.78%、Mod 4.00%であり、1日の EB 使用量についても1g群と0.5g群とでは有意の差を認めなかつた。② 421例中11例に糖尿病を合併しているがその視力障害出現率は1例(9.1%)で有意差を認めない。③ 視力障害と年齢との関係は50歳以下293例中視力障害7例(2.38%)で、51歳以上128例中8例(6.26%)との間には有意差であるが、体重については40kg以下と以上とはそれぞれ3.7%、3.5%で差を認めなかつた。④ 急激な視力低下が最も顕著な症状であるが、15例中6例は EB 中止後もさらに1~2月間視力低下の度を増し、その後回復の方向にむかつた。⑤ 治療として EB 中止、ビタミンB<sub>1</sub>の大量(150mg)投与を行なったが、視力が旧に復するのに大体6月を要した。⑥ 視野の異常は検査した9例中8例に認め、マリオットの盲点の拡大ならびに中心比較暗点(主に黄色)を示した。⑦ 色覚異常は先天性色盲の1例を除いた14例中11例に一過性に第2色弱を認めた。⑧ 15例中6例(40%)は眼底に全く所見なく急性球後視神経炎の病像を呈した。⑨ 眼底異常としては乳頭浮腫、網膜浮腫および網膜出血を認めるが、この出血は網膜の中心血管からの出血であり、割合短期間にほとんど痕跡を残さずに消失するのが特長的である。⑩ EB 開始から視力障害出現までの期間は2月から23月にわたって分布されており一定の傾向を認めなかつた。

97. Ethambutol によつて失明したと報告した1症例のその後の経過ならびに剖検所見について 馬場治賢・吾妻洋・田島洋・宮田ユキ・佐野豊子(国療中野病)

[研究目的] われわれは昭和42年1月の「結核」誌で

Ethambutol (以下 EB と略) の副作用に関する論文中失明した1例を報告したが、この症例は失明の2年後に剖検する機会を得たので、その臨床経過と剖検所見を報告して EB との関連性を考察したい。[研究成績] 臨床経過：44歳男、昭和19年6月発病、昭和26年以来17年間当院に入院、EB 使用により菌陰性化した。昭和41年3月(EB 開始23月後)視力障害で EB 中止、視力低下は急速に進行して EB 中止1月後には完全に失明した。眼底は鬱血乳頭、網膜浮腫・出血・白斑を認める激しい所見を示した。髄液圧400mm(坐位)。失明前は嗜血・血痰をおそれてほとんど絶対安静に近い状態で過ごし起床の動作ははなはだ緩慢であつたが、失明後は一時かえつて意欲が出て歩行練習をするまでになつた。しかし昭和42年8月突然再び体動をいやがり、歩行練習をすずめると歩行中に尿を失禁するようになり、さらにベッドでも両便を失禁したり、ヒステリー様の症状を示すようになった。昭和43年4月急性胃拡張による誤飲で窒息死亡した。剖検所見：直接死因の所見の他に脳右前頭部に7.5×6.5×6.0cm大の球形の腫瘍があり、脳組織との境界は鋭利で浸潤像はない。右前頭葉を圧迫して発育し、そのため脳質はかなり扁平になつている。腫瘍後方は視神経交叉部には及んでいないが視神経交叉部は菲薄で細い。脳腫瘍は髄膜腫である。腫瘍に圧迫された部分の脳実質には神経細胞の変性萎縮が認められる。右眼球を縦断した組織像では網膜には神経細胞の滴状変性と神経線維の萎縮があり、特に毛様体付近では空泡変性が著明である。黄斑部では外側蓋状層と内側核層とに空泡変性が軽度に見られる。主として神経線維層と内側蓋状層に出血が広範である。乳頭浮腫が典型的である。視神経には全域に脱髓がみられる。また視神経幹にはアミロイド小体の形成がみられる。[結論] この症例は剖検で髄膜腫の合併を認めたが、その病理組織学的所見はすべて非特異性変化であるため、失明の原因が脳腫瘍単独か脳腫瘍に薬物中毒を加えたものかの判断ははなはだ困難である。しかし視力障害から失明までがはなはだ短期間であること、および眼底症状が非常に激烈である点からわれわれは脳腫瘍のほかに EB も全然無関係と否定はできないと考えている。

98. 結核患者にみられた末梢神経障害、特に INH および EB-neuropathy について °矢崎正康(県立尾張病) 永田彰(県立愛知病) 石下泰堂(名古屋第1日赤) 広瀬久雄(名古屋第2日赤) 泉清彌(国療中部病) 斉藤正敏(中京病) 河野親夫(陶生病) 山本正彦(名大第一内)

[研究目的] 結核患者における末梢神経障害、とくに INH および EB 投与に関連したと想像される末梢神経障害について、その頻度、背景および性状について考察した。[研究方法] 東海地方の一つの医療施設に入院中

の結核患者 1,637 例についてしびれの有無をアンケート調査した。しびれありと訴えた症例のうち両下肢または四肢に対象性のしびれのある 198 例についてはさらに神経学的な精査を行ない、その頻度、背景および性状について分析を行なった。〔研究結果〕1,637 例の結核患者のうち、なんらかのしびれを訴えたものは 441 例 (26.9%) であり、このうち両下肢または四肢に対象性のしびれを訴えたものは 231 例 (14.1%) であつた。これらのしびれを訴えたものは、しびれを訴えないものに比して高年齢者、既往化療年数の長いもの、多種類の抗結核剤、とくに二次抗結核剤使用例、病巣の拡りの大であるものが多くみられた。上記 231 例のうち、198 例については神経学的精査を行なったところ、他に認むべき原因なく INH による neuropathy と考えられるもの 66 例、EB の投与と関係が深く EB neuropathy と考えられるもの 29 例の他に SMON 17 例、neurosyphilis 4 例、disbetic neuropathy 5 例、reumatoid neuropathy 4 例、ischemic neuropathy 3 例、malnutrition neuropathy 1 例、原因不明の myelopathy 2 例、原因不明の polyneuropathy 6 例、cervical spondylosis 13 例、lumbar spondylosis 3 例、その他骨関節疾患 12 例、他覚所見のみられなかつたものは 33 例であり、INH neuropathy は INH 服用者の 4.1%、EB neuropathy は EB 服用者の 4.8% にみられた。INH neuropathy は neuropathy 発症までかなりの長期間を要しているが、EB neuropathy は発症までの期間はかなり短いものが多くみられた。INH neuropathy および EB neuropathy は知覚性多発神経炎型が多く、麻痺を伴うものは比較的小数であつた。なお EB neuropathy では視力障害を伴うものが 29 例中 19 例にみられた。Dysesthesia の内容をアンケート調査で検討したが SMON では足、下腿のしめつけ感、足底になにか貼りついているなどの特異さがみられたが、INH neuropathy と EB neuropathy は特徴のある内容はみられていない。

〔追加〕 渡辺三郎 (稲田登戸病)

肺結核治療中、SMON 病の症状を呈した 8 例 (男 5, 女 3) について追加する。うち 1 例は剖検により特有の脊髓病変を認めた。① 抗結核剤 (いずれも INH を併用) によるか否かは不明だが、症状が発現すると軽快後でも INH 再投与によりただちに悪化する。② 昭和 36 年を初発とし比較的一定期間に限局しており、昭和 41 年の例が最後で、以後発生をみない。③ いったん視力障害が起こつた場合、KM の使用継続は障害に影響はないであろうか?。④ 症状発現後、抗結核剤の選択、ステロイドを使用すべきか否かの判断等、困難な問題に直面する。

## 副作用—II

99. 抗結核剤による脂肪肝の発現機序に関する実験的研究 (第 2 報) Ethionamide の脂肪肝における脂肪酸の分析 和知勤・井上豊治・内能美義仁・伊藤三千穂 (国療近畿中央病員塚分院)

〔研究目的〕 Ethionamide (TH) の経口投与により、ラットに脂肪肝を誘起することができる。そのさい肝上清画分のブドウ糖-6-リン酸脱水素酵素の活性が上昇することから、TH による脂肪肝形成の一因が肝における脂肪酸の合成促進にあることを推測したが、今回は脂肪組織から肝への脂質の移行に関して検討を加えた。〔研究方法〕実験動物には体重 100~150g のドンリユウ系雄ラットを用いた。蒸留水に懸濁した TH (200~400mg/kg) を水銃で胃内に経口投与し、一定時間後に動物を殺して取り出した肝および副睾丸脂肪組織から Folch の方法で脂質を抽出・分別、さらに  $H_2SO_4$ -MeOH でメチル化した後、ガスクロマトグラフィー (GLC) により脂肪酸の分析を行なった。GLC は Diethylene glycol succinate を固定相とする水素炎イオン化方式のものを用いた。また、血中の遊離脂肪酸の定量は板谷らの方法に従つて行なつた。〔結果〕TH 脂肪肝では総脂肪酸に対する  $C_{18:1}$ 、 $C_{18:0}$  の増加および  $C_{18:0}$ 、炭素数 20 の不飽和脂肪酸の減少がみられた。これらの変化は TH 投与後短時間で現われ、継続投与の場合には期間中持続するが、一回投与の場合は 96 時間目には正常のレベルに回復した。また高等動物体内では合成されないリノール酸の絶対量に明らかな増加が認められた。TH 脂肪肝、対照ラット肝および対照ラット副睾丸脂肪組織における総脂質の脂肪酸組成のパターンを比較すると、TH 脂肪肝における脂肪酸組成が、正常ラット肝と副睾丸脂肪組織の中間型を示した。脂肪組織から脂肪が運び出されるときは遊離脂肪酸であるが、TH 投与後の血中の遊離脂肪酸を測定した結果、著しい変化はみられなかつた。〔結論〕TH 脂肪肝における総脂質の脂肪酸組成の変化およびリノール酸の増量などにより、脂肪組織から肝への脂質の移行が促進され、これが肝における脂肪酸合成の増進とともに脂肪肝形成の要因をなしているものと思われる。そのさいに血中の遊離脂肪酸の増加はみられないので、血中から肝への脂肪酸の取込みについて検討する必要がある。

100. 結核化学療法における肝障害の肝生検による検討  
°小山隆・河目鍾治・柴田清吾・藤田真之助 (東京通信病呼吸器)

抗結核薬使用に際し、肝機能異常を時に認めるが、それらの症例に肝生検を行ない、形態学的変化と肝機能検査成績を比較検討し、また抗結核薬との関連を追求した。肝機能成績は GOT, GPT 値を主とした。肝生検は吸引法により施行し、肝細胞、間質の変化、脂肪沈着を観察

した。対象は肺結核患者34例(男28例,女6例)で,年齢は19歳~76歳までである。NTA分類によると軽度17例,中等度14例,高度3例である。肝生検施行時までの化療期間は0.6カ月~6年で,生検回数は34例46回である。化療開始前の生検症例は5例で,肝機能,肝生検所見ともに正常の例が多いが,軽度脂肪沈着,肝細胞核の空胞化を認める例がある。化療開始後も肝機能正常例は10例で,その多くは生検上変化が少なかったが,TH併用例に肝生検所見上小葉中心性脂肪沈着および脂肪変性の強い例があった。化療中に肝機能異常を認めたのは18例で,肝細胞,間質の変化とともに他の群に比して多かつた。中等度以上の脂肪沈着も17例中11例に認めた。化療開始時肝機能正常で,化療中一時異常認め,さらに生検時肝機能が正常化したのは8例であり,うち7例はPAS3例,TH4例で肝機能異常発現後薬剤を変更し,再び肝機能が正常化した。生検所見上肝細胞の変化は8例中2例,間質の変化は8例中1例と少ないが,中等度以上脂肪沈着を8例中3例に認めた。化療開始時肝機能異常で,生検時にも肝機能異常を認めた5例では,中等度以上の脂肪沈着を認め,かなり高率であった。使用薬剤別にみると,TH併用例では肝機能が正常でも生検所見上脂肪沈着の強い例が多い。PAS併用例では肝機能異常を認めた7例中6例に生検で中等度の脂肪沈着を認めた。なおSM・INH・PAS使用1例に脂肪肝の像を認めたが,肝庇護療法により改善した。INH単独使用1例にも肝機能が正常より異常となり,生検所見で脂肪沈着の強い例があった。結核化学療法中の肝機能検査成績と肝生検所見は概して平行するが,肝機能正常でも生検で脂肪沈着の強い例があり,また肝機能が正常化しても生検上変化が残存する例もある。抗結核薬使用に当たって肝機能の十分な監視はもちろん必要であるが,肝障害の判定には時に肝生検も有用であると考える。

〔質問〕 島山辰夫(座長)

① 肝生検の実施には,少なからぬ勇気を必要とするように思われるが,あなたは何か特別安全な針を使用しておられるか伺いたい。② ご発表によれば,肝機能が正常または正常化した後にも,生検像では変化を認める例があるとのことですが,肝機能が正常であっても,生検で変化のあった症例は何例(何%)あったか。

〔回答〕 小山隆

① 肝生検の方法はメニギニー針を使用して,吸引法により,安全に特に副作用もなく行なっている。シルバーマン針は使用していない。② ④ 化療開始前肝機能正常の4例では1例に軽度の脂肪沈着を認めたが,その他の変化はとくにみられなかつた。⑤ 化療中肝機能正常10例では中等度以上の脂肪沈着は2例に認めた。⑥ 化療中肝機能が異常になり,再び正常化したのは8例で,うち2例に中等度以上の脂肪沈着を認めた。⑦ TH併用例

5例のうち4例に中等度以上の脂肪沈着を認めた。

101. 1314TH と 1321TH との副作用発現率に関する比較成績 五味二郎・青柳昭雄・小穴正治・満野喜造・河合健・山田淑几・山田幸寛(慶大内科) 荻原宏治(慈生会病) 吉沢繁男(足利日赤) 南波明光(川崎市立井田病) 宮内輝夫・綿引定昭(国療埼玉)

〔研究目的〕 われわれは以前に1314THと1321THとの副作用発現率を,それぞれの群をcross overせしめかつcontrolled trialによつて調査して,1321THに胃腸症状に関する副作用の発現率がより低率であることを認めた。このさい,薬剤変更の時期に休業期間を設けなかつたこと,ならびに薬剤投与開始1週,2週目の投与量が異なつていたなどの実験計画上の欠点が存していた。そこで今回は,これらの欠点を是正した正確なるcross overによつて,1314TH投与時の副作用の発現率と1321TH投与時の副作用の発現率とを比較検討したのでその成績を報告する。〔研究方法〕 比較的軽症な肺結核患者でSM・INH・PASの3者併用療法を行なっている初回治療患者を対象とした。薬剤の投与方法は第1週はPASCa 10g,第2週Placebo 3錠,第3週1314TH 0.3g,第4週1314TH 0.4g,第5週,第6週は1314TH 0.5gを投与せしめ,第7週はPlacebo 5錠,第8週Placebo 3錠,第9週1321TH 0.3g,第10週1321TH 0.4g,第11週,第12週は1321TH 0.5gを投与した。この期間患者はいずれも胃腸薬を投与されておらず,SM週2回,INH 0.3g連日の薬剤で治療された。調査方法はSM注射日の夕刻に円盤形の調査票を渡して患者に記入せしめ,必ず○または×印をつけさせることとした。なお,この期間必ず週1回GOT,GPTの検査を行なつた。1314TH投与中に薬剤を中止せざるをえない激しい副作用が存した場合には,1321THに,1321TH投与中に生じた場合は1314THに変更し,必ず同量を投与することにした。〔研究成績〕 今回の対象症例は17例であつたが,そのうち3例は1314TH投与時に悪心,食欲不振のため1321THに変更し,うち2例は全期間1321THの内服が可能であつた。副作用の各項目について,その発現率を各調査時期別にplotすると傾向線が得られる。この傾向線によつて両群を比較すると,下腹部痛,胃のもたれ感,胸やけ,はき気,食欲不振の頻度はあきらかに1314TH投与時に高率であつた。〔断案〕 1321THは1314THに比して有意の差で胃腸障害の発現率は高率である。

102. 抗結核剤服用者におけるPeriactinの食欲増進作用について(double blind法) °村田彰・砂原茂一(国療東京病)

〔研究目的〕 Cyproheptadine(Periactin)の投与により食欲の増進と体重の増加が報告され,かつその作用は中枢性のものとされている。われわれが日常取扱う化学療

法剤の中には、食欲障害のため、使用価値がありながら使用できないものがある。とくにTHなどは、その胃腸障害が中枢性のものといわれているため、このような副作用に対しても Periactin は良いのではないかと考え、まず食欲増進と、体重増加が実際に起こるか否かを検討した。〔研究方法〕年齢、身長別に出来た厚生省の調査に基づいた標準体重表に照らし、この標準以下の体重で、入院後少なくとも治療を3カ月以上経過した中等症（一部軽症）患者の中から、自覚的食欲の良好者を除外し、このような患者約45名を選び、二重盲検法で Periactin と Placebo を投与検討した。なおこれらの患者につき Hb、赤血球数、白血球数、血清 GOT、GPT、検尿などを1カ月ごとに検査し、自覚的食欲、体重、副作用なども1~2週ごとに調査した。アンケートについてもなるべく暗示をさけるように工夫した。投薬期間は3カ月であった。〔研究成績〕Periactin は初日1錠(4mg)で以後毎日1錠宛増加し、以後毎日3錠使用した。一部睡眠とふらふら感が強くて2錠を使用した。これらの作用もだんだん馴れてくるようである。体重の増加は、Placebo 群では投薬後1カ月、2カ月、3カ月、4カ月でそれぞれ0.487kg、0.773kg、0.799kg、1.098kgであったが、Periactin 群ではそれぞれ1.125kg、1.510kg、1.655kg、1.599kgとなり、体重増加は約2倍であった。なお食欲の増加を訴えたものはPlaceboで26%、Periactinで65%、不変のものPlacebo74%、Periactin25%であった。なおPeriactinで食欲がかえって悪くなったと訴えたものが2名(10%)であった。服薬により相当な睡気とふらふら感を訴える患者があるが、服薬しているうちに馴れてくるのが大部分であった。1例のみが、ふらふら感と夜中かえつて眠れぬため中止を希望した。〔結論〕Periactin は食欲増進の一有効薬剤と考えるが、その睡気(特に初期)のため、外来投与は一考の余地がある。なお体重増加と食欲の亢進を示すが、しかし中止すれば食欲、体重増加は正常に復するようである。なおTHなどの抗結核剤による胃腸障害に対し検討してみる価値があると考えられる。

〔質問〕 島山辰夫(座長)

抗アレルギー剤のベリアクチンは抗結核剤と併用すれば食欲が亢進するという成績は、非常に面白いと思うが、本剤は結核以外の胃腸疾患に使用しても、食欲増進と体重増加が期待されようか。

〔回答〕 村田彰

たまたま結核患者の胃腸障害や、食欲不振に使用したが、どんな人に使用してもよいと思います。患者は、普

通の消化剤と異なつてなんとなくよく食べられると訴える。

103. 抗結核剤の副作用に関する実験的ならびに臨床的研究(第2報) Cycloserine の精神作用について 岡隆・佐藤重明・斉藤彰男(千大第一内科)

〔目的〕薬物の効果は、治療にとつて望ましいものであれ望ましくないものであれ、すべてその薬物の薬理作用である。薬物を投与するときは、その副作用について preclinical pharmacology として動物実験であらかじめそれを知り対策を考えるべきである。われわれはこのような臨床薬理学的立場から、これまで1314TH、Cycloserine(以下CSと略す)、Ethambutolの薬理作用や、臨床的にあらわれる副作用、その対策について報告してきた。今回はCSの精神作用について実験的ならびに臨床的立場から報告する。〔方法〕動物実験ではCSの一般薬理作用、また向精神作用としてはCSのウサギ脳波に対する影響、マウスの行動に及ぼす影響を観察し、臨床的には千葉大学第一内科関連3病院入院中の結核患者68名につきCS服用中にあらわれる精神作用を統計的に観察した。〔成績および考察〕臨床的に結核患者はCS服用中、頭重頭痛、不眠、不安感、作業能力減退、思考力障害、錯乱等が対照に比し有意の差をあらわした。一般薬理作用としてはCS0.1 $\mu$ g/kgよりウサギの血圧下降、腸管運動亢進があらわれるが、Atropine前処置および両側迷走神経切断によりこの作用は消失する。ウサギ腸管ではCS0.05%より運動緊張があらわれる。カエル心に対しては0.1%より振幅の減少がみられる。またウサギ皮質脳波ではCS50mg/kg、CS50mg/kg+Ritalin5mg/kg投与でも特に異常な波型は示さなかつた。ただし後者ではRitalin5mg/kg投与時にみられる速波が持続する。マウスの行動については前回、5匹1群のマウスがCS10mg/kg CS100mg/kg前処置後Ritalin5mg/kgを投与することにより著明な精神興奮作用を示すことを報告したが、今回は1匹のマウスを露崎式運動描記法を用い、このような興奮状態でのマウスの運動時間、速度、方向を経時的に追跡、対照と比較した。CS100mg/kgは時間、速度、距離ともに減少を示すが、その運動内容、方向性では特異な軌跡を示し、またCS100mg/kg前処置後Ritalin5mg/kg投与では時間速度距離とも非常に増加を示すがその軌跡に一定の方向性をみることは困難である。これらの異常な運動はChlorpromazine Phenobarbital Reserpineによつて抑制される。以上のことからわれわれはCSの精神障害誘発の可能性を実験的に示唆したものと考える。

## 効 果 判 定

### 104. 肺結核症の治療効果を左右する背景因子の検討 °山本正彦・稲垣博一(名大第一内科) 多賀誠(名古屋第二日赤) 中村宏雄(名古屋第一日赤)

〔研究目的〕初回入院治療例における成功、不成功の基準および判定時期と成功、不成功を左右する背景因子を検討した。〔研究方法〕昭和39年から41年までに東海地方の3施設に入院した初回治療例で、治療開始時に有空洞例でSM・PAS・INHの3者併用療法が1年以上行なわれた380例で、治療効果の判定には学研の目的達成度基準を用いた。〔研究成績〕全例の治療目的達成度でⅡ<sub>B</sub>以上の改善を示したものは1年目70%、2年目80%であった。学研空洞大きさ別に治療効果を1年目、2年目で検討してみると、1年目、2年目の改善度がそれぞれよく似た3つの群に分けることができた。Kabcx<sub>1-2</sub>、Kabcx<sub>3</sub>・Kd、Kyzの3群である。おのおのの群によつて、治療効果の判定時期と不成功の基準が異なり、Kabcx<sub>1-2</sub>群ではⅡ<sub>B</sub>以上を成功、Ⅲ<sub>A</sub>以下を不成功、判定時期は1年目、Kabcx<sub>3</sub>・Kd群ではⅡ<sub>B</sub>以上を成功、Ⅲ<sub>A</sub>以下を不成功、判定時期は2年目、Kyz群ではⅣ<sub>A</sub>以上を相対的成功、Ⅳ<sub>B</sub>を相対的不成功、判定時期は2年目と考えても妥当だと思われる。次いで各群ごとに成功、不成功になった背景因子の検討を行なった。すなわち年齢、家族結核、肺の既往症、結核歴、BCG接種の有無、入院時の排菌量、最大空洞の内径、空洞内径の和、空洞壁の厚さ、空洞の数、病巣の拡り、胸部レ線上の石灰化巣、肋膜肺底、周辺病巣の肺気腫の有無、自覚症、合併症の有無、抗結核剤に対する副作用、菌の耐性等につき検討した。Kabcx<sub>1-2</sub>群では病巣の拡りのみの因子が不成功の因子となり、Kabcx<sub>3</sub>・Kd群では病巣の拡りと肋膜病変の有無、年齢、石灰化巣、BCG接種の有無など病巣以外の因子も不成功を多くする因子となることが判明した。重症例では耐性が不成功を多くする因子となることが判明した。〔結論〕初回有空洞例において、病型によつて、成功、不成功の基準が異なり、また判定時期が異なる治療効果を左右する背景因子が病型によつて異なり、病巣以外の因子も重要であることを検討した。

105. 新入院患者の既往の化学療法の実施状況 結核療法研究協議会(療研):岡治道・五味二郎・福原徳光  
 〔研究目的〕最近入院してきた結核患者の既往の化療の実施状況を全国的な規模で調査する。〔研究方法〕昭和43年4月1日~同年6月30日に療研委員の関連施設に入院した患者につき、「既往の最初の化療は、どこで、いつ、いかなる処方で行なわれ、その継続期間はどれく

らいてあつたか、さらに、二次抗結核薬は、どれくらい、いかなる処方で行なわれているか」に重点をおいて調査した。〔調査成績〕集められた既治療患者1,408名の個人調査票に基づき集計した。①最初の化療の施行場所:主として入院して行なわれたもの704名、主として外来で行なわれたもの704名であった。②最初の化療の開始時期:④~昭30, ⑤昭31~昭36, ⑥昭37~昭43.6の3年代区分別に眺めると、「主入院」704名中④119名(16.9%), ⑤151名(21.4%), ⑥434名(61.7%), 「主外来」704名中④109名(15.5%), ⑤111名(15.8%), ⑥484名(68.7%)で、④や⑤に属するものもかなり含まれている。③最初の化療の方式:「主入院」群についてみると、④年代ではSM+INH+PASが48.7%, SM+PASが29.4%, ⑤⑥年代ではSM+INH+PASが圧倒的に多くなり、それぞれ82.1%, 89.8%を占めている。「主外来」群ではこれよりやや少なく、④29.4%, ⑤60.4% ⑥77.1%である。④SM+INH+PASでスタートしたものにつき、その後の化療の継続期間:「主入院」群についてみると、2年以上継続されたものは④年代50.0%, ⑤年代60.5%, ⑥のうち昭37~昭41, 52.2%, 「主外来」群では④43.8%, ⑤40.3%, ⑥のうち昭37~昭41, 47.2%であるが、これらのうちの半数近くのもが、現在の主治医の印象では、種々の意味で「不適切」と判断されている。⑤二次抗結核薬の使用状況:「既往に二次薬の使用あり」は、④46.2%(主入院群), 40.4%(主外来群), ⑤40.4%, 36.0%, ⑥32.5%, 19.2%である。⑥年代に少ないのは初回治療開始が比較的最近のものが多く含まれているためと思われる。二次薬がはじめにいかなる方式で行なわれたかについては、④, ⑤, ⑥各群を通じて、1. KM+一次薬(このうち多くのものがKM+INH+PAS, 2. KM+その他(このうち多くのものがKM+TH+INH), 3. KM+TH+CS, 4. 以下その他、の順である。

106. 抗結核剤の肺結核胸部X線像に対する改善効果の吟味(第1報)基本型について 牧野進(国療東京病)  
 〔研究目的〕すべての抗結核剤は、結核菌に対して制菌作用はあるが、これらが結核菌によつて生じた肺病変を改善する効果があるとは考えられない。そこでこの点を検討しようと考えた。〔研究方法〕国立療養所化学療法協同研究班によつて行なわれた、初回治療例の第I次から第IV次までの症例約2,400例を使用した。これらをSM+PAS+INHを使用した強力3者群(A)と、PAS,

INH, SF の 2 者併用群 (B), および 6 カ月目に 1 剤を變更または追加した群 (C) とに分け, 治療開始後 1 カ月, 2 カ月, 3 カ月目以降に, 排菌陰性化を続けた群 (I 群) と, 4 カ月目, 5 カ月目以降陰性化群 (II 群) とに分け, それぞれの基本型の中等度以上改善率を比較した。比較する場合, 三井による初回治療例における基本型改善率に及ばず因子, すなわち年齢, NTA 分類, 基本型, 空洞の性状, 発病発見から治療開始までの期間 (~3 カ月, 3 カ月~) を, 10 歳区分の年代別に, すべて一致するような Matched Pair を選んだ。なお第 2 報に述べるように, 空洞の種類と大きさも関係があると考えられたので, これも一致するようにした。なお軽症, 空洞なしの症例は除いた。〔研究成績〕① A I, B I, C I の各群より各 71 例が得られたが, その基本型改善率は, 1 年目で各 71.8%, 63.4%, 64.8% で,  $\chi^2$  検定によると, A I, B I 群の間に有意差は認められなかった。② 発病発見から治療開始までの期間別に, 上記の Matched Pair を A I より 27 例, B I より 44 例計 71 例について改善率をみると, 1 年目でそれぞれ 76.1%, 60.6% で, 治療開始のおくれた群のほうが, 有意差をもつて, 改善率は悪かった。③ 次に 30 歳以下の若年者群と, 40 歳以上の高年者群とに分け, 69 例について比較すると, 1 年目で, 前者が 85.7%, 後者が 42.0% で, 明らかな有意差を認めた。④ 次に治療開始後 1 カ月, 2 カ月以降の排菌陰性化群と, 4.5 カ月目以降の排菌陰性化群と比較すると, 94 例中前者は 1 年目で 78.7%, 後者は 71.3% であったが, 有意差は認められなかった。〔結論〕以上のことから, 初回治療例の排菌陰性化後の基本型の改善には, 抗結核剤の種類には関係がなく, 年齢が最も改善率に影響を与えられられる。なお前述の各データを片対数グラフにプロットすると, 治療開始後 1 年目では, まだその基本型の中等度以上改善率は, 改善の途上であつて, 1 年半または 2 年くらいまで観察する必要があると思われる。

107. 抗結核剤の肺結核胸部 X 線像に対する改善効果の吟味 (第 2 報) 空洞型について 牧野進 (国療東京府) 〔研究目的〕第 1 報と同じく, 抗結核剤が, 排菌陰性化後に, 空洞に対しどのような改善効果を示すかを検討しようと考えた。〔研究方法〕研究材料は, 第 1 報のものと同じである。三井による初回治療例の空洞の改善に与える因子を同一にした Matched Pair をつくつた。なお三井は空洞の種類と大きさについては, 触れていないが, これらも一致するようにした。なお非硬化多房空洞については, 平均径が 50 mm 以下のものを小, 91 mm 以上を大とし, その中間を中とした。〔研究成績〕① A I 群 B I 群について, 上記のような Matched Pair をつくつたところ 78 例 79 コを得た。両群とも中等度以上改善率では, 12 カ月目までほとんど一致するが, 軽度以

上改善率では 1 年目で A I 群 91.2%, B I 群 74.7% で有意差が認められた。② 上記の群の 2 つを合わせて, 空洞の中等度以上改善率と基本型のそれを比較すると, 基本型の改善率は, 6 カ月目の時点で交叉して空洞の改善率を上回るという結果を得た。③ 年齢別空洞改善率では合計 65 コについて比較すると, 若年者群 (30 歳以下) のほうが高年者群 (40 歳以上) に比し, 1 年目の時点で有意差をもつて, 改善率が高かつた。④ 空洞の小および中等大の 2 群に分け, 各 85 コについて比較すると, 1 年目の時点で, 小 69.8%, 中 52.2% で有意差があつた。⑤ 排菌陰性化時期別に空洞の改善率を比較すると, 86 例 89 コにつき, 1.2 カ月目以降陰性群 56.2%, 4.5 カ月目以降陰性群 38.2% で有意差があつた。⑥ 空洞の大きさをそろえて Ka, Kb, Kc について 67 例について比較すると, 1 年目の時点で Ka 74.6%, Kb 59.7%, Kc 41.8% で, それぞれの間に有意差が認められた。〔結論〕以上のことから, 排菌陰性化後の空洞像の改善に対しては, 抗結核剤の種類には関係が少なく, 患者の年齢, 空洞の種類と大きさのほうが, より影響を与える要素であると思われる。また第 1 報を総括して考えると, 抗結核剤の胸部 X 線像改善率は, 各種の background factor をそろえた場合, その抗結核剤の菌陰性化率に支配されるということがいえるであろう。

#### 108. 荒壊肺結核症の化学療法の遠隔成績 村上妙 (国療広島)

〔調査目的〕荒壊肺結核症の治療は切除術が適応とされているが, 手術侵襲が大きいに適応決定は困難である。切除を行なわないで治療のみで退所した荒壊肺患者の遠隔成績を知り, 診療の参考にした。〔調査対象〕昭和 30 年~39 年の 10 年間に国立広島療養所から, 切除術を行なわないで化学療法のみで退所した荒壊肺患者のうち 6 カ月以上菌陰性が続いて退所したもの 89 例について, 昭和 40 年 12 月の現状をアンケート方式により調査して, 昭和 41 年の本学会において報告した。その調査成績は引き続き療養中のもの, 非結核による死亡と加療中のものを除いた 82 例について 11 年間の観察で非悪化率 91.0% であることを報告した。今回はこれらの中の結核死 2 例を除く 80 例について, 昭和 43 年 12 月の現状をアンケート方式により調査したので報告する。〔調査成績〕現在まで回答率は 80 例中 74 例 (92.5%) で, 5 例が他病で死亡しているので 69 例について現状を報告する。まず, 昭和 40 年 12 月の現状で (イ) “退所後引き続き元気で普通生活をしている” が今回の調査で回答なし 6 例, 他病死 4 例を除く 51 例で, うち 1 例が 34 歳の主婦で, 突然咯血死しているが他はすべて引き続き元気で普通生活をしており, そのうち 13 例は当時よりも元気になつている。次に, (ロ) “退所後ふらふらして半人前の生活をしている” が今回の調査で他病死

1例を除く14例のうち1例が73歳の高齢で結核死しており、3例が病巣の悪化を来たしうち1例が切除術を行なっている。しかし残り10例のうち5例は当時より元気になつている。次に、(ニ)“元気であつたが途中悪化して療養中である”が今回の調査に該当するものが4例のうち1例が45歳の男性で引き続き療養中咯血死している。1例は現在なお入院加療中であり、残り2例は外来で引き続き化学療法を行なっているが当時より元気になつている。以上の調査により前回(イ)、(ロ)の非悪化者は65例中悪化3例、死亡2例を除く60例(92.3%)で意外に良経過であることを知つた。なおこれらについて退所後の化療の状況等を報告する。

#### 109. 強度の臥床を行なつた化療患者の遠隔経過 植村敏彦(国療東京病)

〔研究目的〕 演者は第41回本会総会で、「強度の臥床を行なつた化学療法の成績」の演題で昭和35年4月から39年12月の間に開始した初回治療49例(NTA高度21例、中等度28例)に、Dockの学説に基づき肺上部の病巣に血行を良好ならしめることを意図して、強度の臥床安静を守らせた3者併用の成績を報告した。その成績は、全例6カ月以内に培養陰性化し、その後1年間以上の追求で、X線・細菌学的に増悪を認めなかつた。これらの症例につき、その後の遠隔経過を報告したい。

〔研究方法〕 ① 上記の症例につき、退院後少なくとも3

年間、半年に1回、平面・断層撮影、喀痰の塗抹培養検査、赤沈測定を行なつて、経過を追求した。② 昭和43年10月全員にアンケートを送り、最近の健康状態、検査成績を調査した。③ 最近の検査成績の不明の者は、来院せしめて平面・断層撮影、検査、血沈測定を行なつた。遠隔地で来院不能の者は、最近のX線写真またはX線所見記録の送付を受け、喀痰検査は郵送法によつた。〔研究成績〕 ① 中等度進展の1例は消息不明、高等進展の1例は、退院4年後心不全で死亡(当時培養陰性)。残りの47例は、退院後3年~7年の現在、全例健康で就業中である。② 今回行なつた検査成績は、全例陰性であつた。③ 同じくX線写真にも悪化像を認めなかつた。④ 退院後3年以上の経過追求中、再悪化を来たした者はないが、被包乾酪巣の融出、菲薄化空洞の縮小消失を認めた例がある。〔結論〕 ① 肺上部への血行を良好ならしめる目的で、強度の臥床安静を行なわしめた初回3者併用49例(高度進展21例、中等度進展28例)は、退院後3年以上の経過追求で再悪化を認めた者はなかつた。② 退院後3年~7年に当たる昭和43年末の調査で、1例の不明、1例の心不全死以外は健康就業中で、X線像・喀痰検査で悪化者を認めなかつた。③ 以上の結果は一般の安静を行なつた場合に比べ、良好のように思われる。

## 外 科 療 法

#### 110. 肺結核の外科療法における換気機能検査の実態と予測肺活量1秒率の価値 結核療法研究協議会外科療法科会：加納保之・塩沢正俊・赤倉一郎・綿貫重雄・浅井未得・宮下脩・関口一雄・小熊吉男

〔研究目的〕 外科療法の前後における%VC、FEV<sub>1</sub>%の測定現状を明らかにするとともに、予測肺活量1秒率(指数、FEV<sub>1</sub>/PVC)の外科療法における応用価値に検討を加え、外科療法の進歩に資そうとした。〔研究方法〕 38~42年に療研傘下の53施設で手術し、術後6カ月以上観察した11,624例を対象とした。まず術前における換気障害型の出現頻度からFEV<sub>1</sub>%測定の重要性を明らかにしたのち、%VCことにFEV<sub>1</sub>%の測定率を年次別、地区別、術前術後別に検討し、その動向と格差とを追及した。次の段階で術前術後におけるFEV<sub>1</sub>/PVCの相関度と%VCの相関度とを対比し、さらに両者の測定誤差の傾向にも目を向けてみた。最後に%VC別、FEV<sub>1</sub>/PVC別の死亡率について比較検討を行ない、かかる結果からFEV<sub>1</sub>/PVCの外科療法における価値を吟味した。〔成績〕 38, 39年の5,508例中%VC、FEV<sub>1</sub>%

を知りえた3,519例は拘束性障害型24.1%、閉塞性障害型12.3%、混合障害型22.1%、正常41.2%に区分され、閉塞性障害を示すものが実に35%を数える。経年的にみた術前%VCの測定率は95~99%であり、術後でも80~90%に達し、まずまずといえる。しかるにFEV<sub>1</sub>%の測定は術前57%(38, 39年例)→71%(40, 41年例)→85%(42年例)となり、術後では35%(40, 41年例)→50%(42年例)を示し、逐年改善されているとはいえ、現在なお寒心にたえない。そのうえFEV<sub>1</sub>%の測定率が%VC50以下でも50%以下にとどまり、正常%VCの場合とほとんど同率を示すことは注目されねばならない。なおFEV<sub>1</sub>%の測定率に著明な地域格差が認められ、北海道、中国、近畿ではすぐれているが、その反面著しく劣る地区もみられる。術前術後間におけるFEV<sub>1</sub>/PVCの相関度は0.774、%VCのそれは0.587にとどまる。そのうえFEV<sub>1</sub>/PVCの相関係数は全切、全切以外切除、胸成間で目立つた差を示さない。したがつて、手術侵襲の評価には%VCよりもFEV<sub>1</sub>/PVCのほうがよい指標といえそうである。しかし、

FEV<sub>1</sub>/PVC と %VC とについて、それぞれ術前値と術後値との関連を追及した結果によると、測定誤差は前者のほうがやや大きいと推定される。%VC 別の死亡率は 41~50 の 9.6%, 51~60 の 5.3%, 61~70 の 2.6% となり、各群間にそれぞれ 5% 以下の危険率で有意差がみられる。FEV<sub>1</sub>/PVC 別のそれは 21~30 の 17.1%, 31~40 の 5.2%, 41~50 の 5.2% となり、前 2 者間では 1% 以下の危険率で有意差を示す。すなわち Clean Cut のためには後者が優る。〔結論〕35% に閉塞性障害が認められる事実からみて、年々改善されているとはいえ、FEV<sub>1</sub>/PVC の測定はまだ満足できず、今後の努力がまたれる。FEV<sub>1</sub>/PVC は外科療法にとつても %VC よりよい指標になりそうであるが、FEV<sub>1</sub> の測定に熟練する必要がある。前述の改善にはまず第 1 に Hutchinson Spirometer を排し、Benedict-Roth, Collins Spirometer 少なくとも Vitalor に切り替えるべきである。

〔質問〕加納保之(座長)

術後の呼吸機能はリハビリテーションの内容を規定する上にも予後を推測する上にもきわめて重要であるが、その測定があまり行なわれていないのはいかなる理由によるものか。

〔回答〕塩沢正俊

なぜ術後における FEV<sub>1</sub> の測定率が術前より著しく劣るかとの質問であるが、外科医は手術ないし手術前の検討には極めて敏感であるのに術後にはその関心が著しく低下するという外科医の弊によるものと考えたい。肺結核患者の Rehabilitation がさわがれている現在、FEV<sub>1</sub>% の測定には意を用うべきであり、Vitalor を Hutchinson Spirometer にかえることによつて、以上の弊は十分防ぎうるものと考えらる。

#### 111. 金属鉱山のじん肺結核切除例の遠隔成績 °乗松克政・水原博之・杉山浩太郎(九大胸研)

昭和 30 年以来 14 年間、九州の某亜鉛金属鉱山従事者(粉じん職歴者約 400 名)の健康管理を行なつて来ているが、じん肺結核については、X線病型が R<sub>2</sub> 以下の時には結核病巣に対し積極的に肺切除を行なつており、その切除 10 例を経験している。〔研究目的〕術前の X線所見と切除肺病理所見を比較検討し、当該鉱山の珪症性変化の実体をうかがうとともに、術後のじん肺性変化の進展、結核の増悪、肺機能の推移を検討し、健管の一方策に資している。〔研究方法〕④ 少なくとも年 2 回の直接撮影、必要に応じての断層撮影による経過観察。⑤ 年 1 回の肺機能検査。⑥ 術後 5 年以上の長期抗結核剤の投与による再発防止。〔研究成績および結論〕切除 10 例の術前病型は R<sub>2</sub> 1 例、R<sub>1</sub> 1 例、R<sub>x</sub> 5 例、R<sub>0</sub> 3 例であったが、組織学的に結核の主病巣は全例珪症性修飾を受けており、珪肺結核結節、珪肺結節、珪症性肉芽が主病巣の近傍や遠隔部にみられた。遠隔成績については、復

職後すべて非粉じん職場への配置転換を行なつており、経過は最短 1 年、最長 12 年で、術後 5 年以上経過せるものは 8 例である。結核の再発は 1 例であり再手術を行なつているが、術後 9 年以上経過した 7 例についてはすべて X線上じん肺性変化の進展がみられている。一般に術前の職歴が長くかつじん肺病型が進んでいるほど術後の進展は高度であるが、職歴 8 年で R<sub>x</sub> であったものが、術後 12 年目には R<sub>0</sub> まで進んでいるものもある。粉じん職歴者の珪症性変化は、その鉱山の遊離珪酸含有量、粉じんの濃度、職歴年数や個体の反応差により異なると考えられるが、手術侵襲の及ぼす影響についても考慮されるべきかと考える。

〔質問〕井上権治(徳島大学第二外科)

① 塵肺所見は手術侵襲によつて促進されているようだとのご意見であるが、結核のほうは切除しなかつたらどうなつていると思うか。② 今後の管理方針としては、手術をなるべくやらないのか。

〔回答〕乗松克政

非手術、化療継続、配置転換の対照例をもたないので、手術侵襲がじん肺性変化を進展させるか否かは決断できないが、手術例がいずれも、粉じん作業者の進展の中でより高度の位置に位することから考えると、手術の影響を想像してみたい気がするのみです。

#### 112. 肺結核外科療法施行後の死亡例についての検討 結核療法研究協議会外科療法科会：加納保之・綿貫重雄・塩沢正俊・浅井末得・宮下脩

〔成績および結論〕詳細にわたつては目下集計中であるが、450 例について検討すると、手術直接死(48 時間以内)早期死(3 ヶ月以内)、晩期死に分かれ、それによつて、死因が異なつている。結核死以外のものを除くと、心肺機能不全が最も多く、これらは術前から肺機能の低下している症例で、肺機能との関係が重大な要因であることが明らかになつた。また術後合併症の発生ということが、死因につながる症例も多く、合併症発生の防止ということも大事な問題であり、術前に耐性菌の排出をみている例などはとくに注意しなければならない。

〔研究目的〕肺結核症に対する外科療法の成績は、年とともに良好となつてきていたが、近年、重症あるいは難治性と呼ばれる症例が増加し、低肺機能者に対しても外科療法が広く用いられている。これらの症例は一般の症例に比べて、成績が劣り、術後合併症の発生率は高く、死亡率も高い。療研では、昭和 36 年より、関係施設における外科療法の成績を集計し、本学会においても再三発表してきているが、今回は死亡例の死因および外科療法との関係などを調査し、今後の外科療法の成績向上の資とせんと考えた。〔研究方法〕療研の施設 20 カ所において、昭和 41、42、43 の 3 年間に死亡した 450 例の症例について、術前の病巣の拡がり、肺機能、化療の施行状

況などを調べ、手術術式との関係とともに、術後合併症の発生、術後肺機能および直接死因について調査した。

〔質問〕 芳賀敏彦 (国療東京病)

術後の肝障害は麻酔前、とくにハロセンが問題になり、とくに近接期間での再使用については米国の Prof. Bandam が National Halothan Survey の結果からい

ましてもいるので今後の術後の肝障害にはハロセンの影響も考慮していただきたい。

〔回答〕 浅井末得

① 術後1年以内の肝炎が多いので手術に関係があると思われる。② 昭和42年以前の症例なので、フローセンはあまり用いられていないと思う。

## 非 定 型 抗 酸 菌

113. 非定型抗酸菌の分類に関する研究。とくに迅速発育株について °武谷健二・中山彌子・村岡静子 (九大細菌)

〔研究目的〕 各国において新菌種として分離、記載されている非定型抗酸菌の迅速発育菌種間の差異を明らかにすることを目的とした。〔研究方法〕 各迅速発育菌種より作製したツベルクリン蛋白元による、ツ反応特異性、ならびに各菌種の生化学的性状テスト、エステラーゼ活性電気泳動像などによる分類法を比較検討した。〔研究成績〕 ツ反応特異性の結果からは、*M. fortuitum*, *M. minetti* はほぼ同一、また *M. vaccae* がこれらにやや近い関係にあり、また *M. lacticola*, *M. butyricum*, *M. smegmatis* の3つも同一の特異性を示した。さらに *M. runyonii* と *M. abscessus* が互いに同一、*M. borstelense* は、この2つに極めて類似しており、また *M. phlei* と *M. acapulcensis* とはある程度似ていた。他の *M. anabanti*, *M. thamnophaeos*, *N. polychromogenes*, *M. rhodochrous* は、これら4つのグループとは独立であった。生化学的性状テストの結果も上記とよく一致したが、*M. vaccae* はむしろ *M. diernhoferi* とある程度似ていた。エステラーゼ活性の電気泳動像は、各菌種により異なるパターンを示したが、上記、*M. fortuitum* 群、*M. smegmatis* 群、*M. runyonii* 群は、おのおののグループ内で非常に似たパターンを与えた。〔結論〕 以上3方法による比較検討の結果より、迅速発育株群のうち、① *M. fortuitum* と *M. minetti*, ② *M. smegmatis*, *M. lacticola* および *M. butyricum*, ③ *M. runyonii* と *M. abscessus* は、それぞれ同一菌種と断定してよいと思われる。*M. borstelense* は、*M. runyonii* ときわめて類似している。*M. anabanti*, *M. thamnophaeos*, *Nocardia polychromogenes*, *M. rhodochrous* などは以上の菌種とはそれぞれ独立の菌種に分類されることが明らかとなった。

〔追加〕 東村道雄 (国療中部病)

*M. abscessus* と *M. borstelense* は生物学的性状では、はつきり区別できる。たとえば ① 0.2% ピクリン酸ソートン寒天での発育の有無、② Trimethylene diamine

の NC 源利用、③ クエン酸の C 源利用、④ リンゴ酸の C 源利用、その他、数性状で区別できる (両者とも 28°C で検査)。また Adanson 分類でも独立の species と認められた。

〔追加〕 村岡静子

*M. runyonii* と *M. borstelense* の類似性は、たしかに *M. runyonii* と *M. abscessus* の類似性より低いものであるが、ツ反応特異性の結果から考えると、全くおのおのが独立の菌株ともいえない。また今まで *M. runyonii* として扱われてきた *runyonii* 群は、電気泳動像の比較から2種類に分かたれるので、*M. borstelense* と *M. runyonii* も、そのような関係と思われる。

114. 非定型抗酸菌 P6 のロウ D に関する研究 岡捨己・°佐藤博・藤本昌子・本宮雅吉 (東北大抗研)

〔研究目的〕 非定型抗酸菌 P6 (暗発色菌) のロウ D の化学的定性、定量結果とアジュバント活性については前報告したが、今回は P6 ロウ D の超遠心後の画分、水溶部および P6 の細胞壁について化学的分析と生物活性の検討を試みようとした。〔研究方法〕 Jollès の方法に準じてロウ D をエーテル中で 3,000 回転 20 分遠心し、沈渣を  $D_{EI}$  とし上清を 50,000g, 150 分超遠心後、その上清からメタノール沈殿により得た画分を  $D_S$  とした。ロウ D 水溶部は Asselineau の方法により 5% メタノール性 KOH で 100°C 2 分半ケン化後、脱塩して得た。細胞壁画分は福土の方法により作製した。ロウ D 凝集反応は田中の方法に従い、受動的皮膚アナフィラキシー (PCA) は Ovary の方法に準じて行なつた。抗ロウ D 家兎血清はロウ D 3mg を鉱物油とともに 5 日ごと、7 回静注を行ない最終注射から 7 日目に採血し作成した。〔研究成績〕  $D_S$  はエーテル可溶ロウ D の 92% であった。 $D_{EI}$ ,  $D_S$ , ロウ D 水溶部および細胞壁を水解しペーパークロマトグラフィーを行なうと、全部にアラニン、グルタミン酸、グリシンとジアミノピメリン酸が検出された。 $D_S$  とロウ D 水溶部にはアラビノースは認められなかつたが  $D_{EI}$  と細胞壁画分には認められた。角膜反応と 4 週目に採血して得た血清についての定量沈降反応の結果から、 $D_{EI}$  は 10mcg,  $D_S$  は 1,000mcg, 細胞壁

画分は 100mcg でそれぞれアジュバント活性が認められた。抗ロウ D 血清とロウ D 懸濁液の間の凝集反応では 32 倍希釈血清まで凝集が認められた。この凝集反応はロウ D 水溶部 200mcg を加えることにより阻止されたが過ヨウ素酸化を行なつた 400mcg のロウ D 水溶部では阻止されなかつた。モルモットを用いて行なつた PCA ではロウ D 水溶部 500mcg で明瞭な反応が認められた。〔結論〕 P6 のロウ D はアラニン、グルタミン酸、グリシンおよびジアミノピメリン酸からなるペプチドを有しアジュバント活性をもつことは前回報告したが、今回は P6 ロウ D をエーテル中で超遠心後に得た画分 (D<sub>8</sub>) の検討を行ない、ロウ D と同じアミノ酸組成のペプチドがありアジュバント活性を有することを認めた。また P6 のロウ D は凝集反応の結果から抗原性をもつことが認められた。以上の結果から非定型抗酸菌 P6 のロウ D は人型結核菌のロウ D とは化学的にかなり異なっているが、生物学的、血清学的には人型菌のロウ D と類似の性質を有すると思われる。

115. 非定型抗酸菌の磷脂質について (第 3 報) 岡捨己・藤本昌子・佐藤博・本宮雅吉 (東北大抗研内科) 前回われわれは非定型抗酸菌、暗発色菌、P6 株から、3つの磷脂質を分離し、cardiolipin, phosphatidyl ethanolamine, phosphatidylinositol monomannoside と同定し、その生化学的性質を種々の方法で検討し、報告した。また超遠心分画を行ない、phosphatidylinositol monomannoside が細胞壁画分に多いことを報告した。今回は、これら磷脂質の生物学的活性に関し検討した。Kolmer 変法による補体結合反応では、P6 Cardiolipin と Faure 法で得られた牛心臓 Cardiolipin の比較で、活性の差はみられなかつた。Cardiolipin の沈降反応では、抗血清を得るため、家兎に 7 日間隔で H<sub>37</sub>Rv 生食浮遊液と Freund 不完全 Adjuvant の混合物を 4 回注射した。P6, BCG, No 62, P18 に対する抗血清も同様にして得られた。抗原としては、Cardiolipin 生食浮遊液を使用し、抗体分析は Oakley-Fulthorpe の寒天ゲル拡散法によつた。H<sub>37</sub>Rv では 10 倍希釈で 1 本の沈降線が、BCG, No. 62, P18 では 2 倍希釈で 1 本、P6 では 2 本の沈降線を認めた。また phosphatidyl-inositol monomannoside の凝集反応に用いる抗血清を得るため、家兎に 7 日間隔で P6 生食浮遊液を 2 回、ついで P6 不完全 Freund adjuvant 浮遊液を 2 回筋注した。H<sub>37</sub>Ra に対する抗血清も同様にして得た。Duboczy-White 法による Latex を用いての凝集反応では、抗原として、phosphatidylinositol monomannoside の 6.7mg/ml メタノール浮遊液を作り、グリシン緩衝液で 20 倍に希釈し Latex と混合した。反応結果は、氷室に 1 晩、室温に 1 時間放置して判定。凝集反応は抗 P6 血清では 256 倍まで、抗 H<sub>37</sub>Rv 血清では 128 倍まで観察された。結核菌

感染に対する磷脂質防御力効果の検討は、動物試験、多核白血球による食菌能 slide cell culture により検討した。モルモット足趾に磷脂質浮遊液を注射し、注射 3 週後、心穿刺により採血し、食菌能および slide cell culture により、菌の増殖状態を調べた。また H<sub>37</sub>Rv 0.1mg 注射、4 週後に岡、片倉培地上での肺、脾の生菌数を調べた。この結果磷脂質処置群と対照群の間に有意の差は認めなかつた。

#### 116. *Mycobacterium kansasii* に関する動物治療実験 松宮恒夫 (東大医科研内科)

〔研究目的〕 *M. kansasii* は人型菌に比し薬剤感受性は劣るが、他の非定型抗酸菌よりは人型菌に似た感受性を示すといわれる。本菌は単独投与においては人型菌ほどではないが SM, TH, INH, Isoxyl, EB 等に若干投与効果があるので、本研究においてはこの中の 4 者すなわち SM, TH, INH, Isoxyl を選び、臨床投与相当量において単独、2 者、3 者および 4 者の併用効果の比較検討を行なつた。なお本研究は西独ポルステル研究所ローゼンフェルト女史とともに行なつたものである。〔研究方法〕接種菌は RS 8316 株を用い、その湿菌量を 2mg/ml の割合に生理食塩水中に浮遊させ、その浮遊液を 0.1ml/4g の割合でマウス尾静脈に静注した。使用マウスは NMRI 株 (♀) で 1 群を 20 匹とした。薬剤の投与は感染後 5 日後より始め、3 週間続けた。投与薬剤の投与量と投与方法は SM 20mg/kg 筋注、INH 10mg/kg 経口、TH 20mg/kg 経口、Isoxyl 100mg/kg 経口で毎日 1 日 1 回とした。SM を除き他の薬剤はすべて投与前に混合して、カニューレを用いて与えた。薬剤の有効性の判定はマウスの生存曲線で行なつたが、死因が感染死以外のものは成績より除外した。〔研究成績〕 ① 単独投与 : Isoxyl 群のみが治療によく反応したが、他の SM, INH, TH の 3 群は無効であつた。しかし曲線は SM を最高に INH, TH の順となつた。② 2 剤併用 : Isoxyl を含む 2 剤群はいずれも有効な生存曲線を描いているが、Isoxyl 単独群に比べてあまり優れず、Isoxyl-INH 群のごときは単独群の成績を下回っている。これに反し、SM, INH, TH 間の 2 者併用群はいずれも併用効果を発揮したが、SM-INH を最高に INH, TH の順となつている。③ 3 者併用および 4 者併用 : Isoxyl を含む 3 者は Isoxyl-TH-INH が若干劣り、Isoxyl-SM とほぼ同様の成績であつたが、他の Isoxyl-SM-TH, Isoxyl-SM-INH とともにこれを上回る成績を示した。ただ後者は後半急に生存曲線の急降をみているが、2 者併用の SM-INH 群にも同様の現象があり興味深い。また SM-INH-TH はこれらの 2 者併用群よりも優れ、Isoxyl 群にかなり接近した成績をあげた。4 者併用群はさらにいずれの群よりも優秀な成績を得た。〔結論〕 Isoxyl を除き、SM, INH, TH はいずれも臨床投与相当量の単独投与ではその有効性を認めら

れなかつたが、これらの薬剤を多剤併用することにより漸次その効果を上昇させた。

#### 117. *Mycobacterium avium* に関する動物治療実験 松宮恒夫 (東大医科研内科)

〔研究目的〕 *M. avium* は nonphotochromogen の *M. battey* に性質および病原性が酷似しているため、この範疇に入れる人もある。本菌による感染症、とくに肺疾患は近年注目されつつあるが、本菌の薬剤感受性はかなり低く、そのため治療が困難で、これを克服することが差当たつての急務である。このため臨床面に資する目的で動物実験を行なつた。なお本実験は西独 Borstel 研究所で Rosenfeld 女史とともに行なつたものである。〔研究方法〕 使用菌は No. 13839 株 (菌湿量 0.15 mg/ml 生食水浮遊液) と No. 10409 株 (同じく 0.2 mg/ml) の 2 株で、動物は家兎 (Gelbsilber-klein 系) を用いた。菌接種は上記浮遊液を 0.5 ml/kg の割合で耳静脈より注入した。これらの菌は *in vitro* で *M. avium* の特性通り、SM に鈍で、CS には人型菌同様の感受性を示した。したがつて第 1 実験 (No. 13839 株) の治療は SM・CS を基本としたが、用いた抗結核剤の種類、投与量、投与方法および併用方式は次のごとくである。すなわち 1 日量 SM 20 mg/kg, CS 20 mg/kg, INH 10 mg/kg, SF (kelficin) 20 mg/kg, TC 20 mg/kg, Pc  $2 \times 10^4$  u/kg, 投与回数は 1 日 1 回とし、SM, Pc は筋注、他は経口的に与え、併用の場合は投与前に混合した。治療群は ① 無治療, ② SM・CS, ③ SM・CS・INH, ④ Pc・CS・INH, ⑤ SM・Pc・CS・INH, ⑥ SM・CS・INH・SF, ⑦ SM・CS・INH・SF・TC とし、1 群を 15 匹とした。治療期間 6 週間 (週 5 日制)。また第 2 実験 (No. 10409 株) では菌が *in vitro* でわずかに SM より KM に高い感受性を示したので、KM・CS を基本とし、SM・CS と比較するとともにさらに 1 剤を追加した。投与量と方法は 1 日 KM 20 mg/kg (筋注), TH 20 mg/kg (経口), Isoxyl 100 mg/kg (経口) で SM, CS は第 1 実験と同様である。治療群は ① 無治療, ② CS 単独, ③ SM・CS, ④ KM・CS, ⑤ TH・CS, ⑥ KM・CS・TH, ⑦ KM・TH・Isoxyl, ⑧ KM・CS・Isoxyl の 8 群で 1 群を 10 匹とした。治療期間 25 日間。成績の判定は生存曲線によつた。剖見により感染死したもの以外は成績より除外した。〔研究成績〕 第 1 実験で SM・CS はきわめて良好な成績を得たが、他の薬剤の追加により大した効果の増加は示されなかつた。Pc および SF の追加はかえつて SM・CS の効果を減弱させる成績を示した。第 2 実験で KM・CS は SM・CS に劣つたが、KM・CS に TH または Isoxyl を追加すると効力が増加するので、SM・CS に TH または Isoxyl を追加することにより、その効果を増大させる期待がもたれる。〔結論〕 2 つの実験より *M. avium* 感染症には SM・CS の併用療法を基本として、これに TH または Isoxyl を

併用することが有利であると考えられる。INH の追加効果は僅少であつた。

〔116, 117 の質問〕 今野淳 (座長)

Isoxyl は動物実験では良い成績が得られているが、人間の肺結核ではあまり効果がないようである。人間の非定型抗酸菌症では効果が認められるか。

〔回答〕 松宮恒夫

Isoxyl は患者に投与はされてはいるが、必ず他の薬剤と併用されているので、臨床的にはたして有効か否かは不明である。ただしその有効性を主張する人もいる。

#### 118. *Nocardia asteroides* の分類学的研究 東村道雄 (国療中部病)

〔研究目的〕 *Nocardia asteroides* は時に人の呼吸器に感染する微生物として知られている。私は昨年日本細菌学会で、現在の *N. asteroides* は 2 群に分かちうることを報告したが、その後の研究で、これらはおのおの *N. asteroides* および *N. farcinica* と命名すべきものと考えるにいたつた。〔研究方法〕 菌株は Dr. R. E. Gordon ならびに京大胸部研上坂一郎教授から受領した。研究方は既報した (Tsukamura, M.: Tubercle 1967)。〔研究成績〕 Dr. Gordon および上坂教授から *N. asteroides* として受領した菌株について 97 性状を調べ、numerical classification にかけると明らかに 2 clusters に分かれ、しかもおのおのは他の species に匹敵する S-values を示した。この中の 1 群には、元来 *N. farcinica* とされていた ATCC 3318 が含まれていたため、この群は *N. farcinica* 他は *N. asteroides* と命名すべきものと考えられた。*N. asteroides* には type strain がないので、新たに R-399 株 (ATCC 23824) を neotype として提唱した。*N. asteroides* と *N. farcinica* を分かつ有力な性状は次のごとくである。*N. farcinica* は次の性状を示すが、*N. asteroides* はこの性状が陰性である。① 45° に発育する。② Acetamidase 陽性。③ Benzamidase 陽性。④ Pyrazinamidase 陽性。⑤ Rhamnose 利用。⑥ Rhamnose から酸形成。⑦ 1,3-Butylene glycol 利用。⑧ Acetamide を NC 源として利用。⑨ Monoethanolamine を NC 源として利用。〔結論〕 従来の *N. asteroides* は 2 つの species に分かつたべきで、1 つは *N. asteroides*、他は *N. farcinica* と命名すべきものと考えられる。

〔追加〕 上坂一郎 (京大胸部研)

*N. asteroides* から新たに *N. farcinica* を分けるのではなく、Gordon らによつて両種は同一であるとされていたのを、やはり従来通り、2 つに分けたほうがよいといわれるのだと理解する。

〔追加〕 今野淳 (座長)

ATCC から送られた菌の中には日本で検査してみると大分まちがつた菌があるので十分注意しなければいけな

いと思う。

### 非定型抗酸菌症

119. 非定型抗酸菌感染に関する共同研究(第1報)国立療養所非定型抗酸菌共同研究班: 会田謙吉(国療内野) 影山久(国療富士) 勝沼六郎(国療中部病) 菊地一郎(国療宮城) 喜多舒彦(国療近畿中央病) 近藤弘(国療天竜荘) 久世彰彦(国療北海道第二) 瀬川二郎(国療福岡東病) 下出久雄(国療東京病) 代田伯光(国療栃木) 杉山育男(国療神奈川) 田村昌敏(国療新潟) °東村道雄(国療中部病) 上田直紀(国療旭川) 山本好孝(国療愛媛)

[研究目的] 非定型抗酸菌の検出率は、本菌に対する関心の多少によつて左右されると考えられる。したがつて我国における非定型抗酸菌検出様相の実態を把握するためには、一定の統一した方法による共同研究が必要とされる。本共同研究では、これを実施し、検出率の地域差と検出菌の種類について得た知見を報告する。[研究方法] 共同研究参加 14 施設で分離された抗酸菌をサリチル酸培地(SS培地)(0.5mg/ml sodium salicylate 含有1%小川培地)に塗抹し、薬剤なしの対照とほぼ同程度の発育を示す菌株をすべて国療中部病院に集めて同定した。同定方法は既報した(Tubercle, 1967)。この方法により非定型抗酸菌(結核菌以外の抗酸菌)と決定された菌株数を、分離された抗酸菌株数で割つて、これを各施設における検出率とした。参加施設は北海道から九州に分布する 14 施設で、施設における検出率の差を一応『地域差』とみなした。[研究成績] 非定型抗酸菌検出率の地域差: 検出率では国療東京病院、次いで国療近畿中央病院における検出率が著しく高いことが注目された。他の地域での検出率は大差がない。しかし、北海道(2施設)および四国(1施設)の検出率はほとんど0に近かつた。これを要するに、東京地区における非定型抗酸菌検出率が群を抜いて高いことが注目に値した。分離された非定型抗酸菌の種類: 初年度は専ら非定型抗酸菌の分布とその種類を把握することを目的とした。したがつて、検出された菌がすべて感染源であるとはいえない。要するに、日本の結核療養所に入院中の患者喀痰から分離された非定型抗酸菌の種類は次のごとくであつた。最も高頻度に検出されたものから順にあげれば、*M. intracellulare*, *M. nonchromogenicum*, *M. scrofulaceum*, *M. fortuitum*, *M. borstelense*, *M. parafortuitum*, *M. flavescens*, *M. kansasii*, *M. abscessus* となる。これを Runyon の群別にすれば、Group III がもつとも多く、次いで Group II および Group IV, もつ

とも少ないのが Group I であつた。[結論] 14 施設で統一した方法で非定型抗酸菌の screening を行ない、screening された菌株を 1 個所に集めて同定を行ない、非定型抗酸菌検出の実態を把握しようとした。その結果、非定型抗酸菌の検出率は、東京地区および大阪地区で高率であることが分かつた。また検出された非定型抗酸菌の種類は、Group III, Group II または Group IV, 最後に Group I の順であつた。

[質問] 山本正彦(座長)

東京病院における非定型抗酸菌の分離率がとくに多いのはなぜか。

[追加] 小須田達夫(関東中央病呼吸器)

非定型抗酸菌の新検出法テルル酸試験について報告する。1% 小川培地上に発育した 2 カ月以内の新鮮株に 0.3% テルル酸水溶液を注いで 24 時間後に判定し黒変したものを陽性とするが、非定型菌のはほぼ 100%, 人型菌の 14% に陽性結果を得た。本法は簡便、安全に実施しうる点で優れており、非定型抗酸菌のスクリーニングに有用である。本法は Kubica (Am. Rev. Resp. Dis., 1969) とは独立に開発され、本年の臨床検査学会に正井が報告した。

[追加] 中村善紀(国病松本)

本症に対する関心があるかないかによつて発見率に違いがある。長野県では従来本症の報告がなかつたが、私が長野県へ来てから 4 例を経験している。最近興味ある例をみたので追加する。患者は保健所集団検診で発見され、肺結核症として入院した。入院時結核菌陽性で、ナイアシン(+), 各種抗結核剤に感性であつた。SM, PAS, INH 治療で菌は陰性化してきた。しかし 6 カ月後 Group II が出現し次第に菌量が多くなつた。この菌はナイアシン(-)で EB を除き薬剤耐性であつたので TH, EB 治療に変えた。その後両菌とも陰性となつた。結核菌を確認して、菌消失後、短期間に Group II が出現してきたことは興味がある。

[発言] 下出久雄(国療東京病)

非定型菌の検出頻度は関心の度合によつて左右される。非定型菌検出のためのスクリーニングにいろいろな検査が行なわれているが、集落の性状から大部分のものが検出される。

120. 肺非定型抗酸菌症の経過 °稲垣博一・山本正彦(名大第一内科) 多賀誠(名古屋第二赤十字病) 日本における肺非定型抗酸菌症の経過を調査検討した。

1年以上の経過の判明している Group I 症 4 例の最終観察時の状態は治癒 1, 改善 1, 不変 2, Group II 症 26 例は治癒 12, 改善 8, 不変 6, Group III 症 150 例は治癒 21, 改善 16, 不変 81, 悪化 12, 死亡 20, Group IV 症 3 例は治癒 2, 改善 1 であり, 肺非定型抗酸菌症の経過は一般にきわめて慢性に経過する疾患であるが, Group I, II, IV 症は比較的良好な経過をとる。一方 Group III 症は悪化例および死亡例がかなりみられ予後は注意を要する。治癒を示した 36 例中外科治療によるものは 28 (77.5%) で本症治療上に占める外科手術の重要性を示している。死亡例は 14 例でいずれも Group III 症で, 死因は術後肺水腫 1 例, 術後出血死 1 例, 自然気胸 1 例, 肺炎合併 3 例を除いた 8 例は慢性肺性心であった。

#### 121. 非定型抗酸菌症の臨床。主として治療成績について 下出久雄 (国療東京病)

1963 年以来入院外来患者について非定型抗酸菌 (AM) の分離につとめてきたが, 1968 年 12 月までに計 37 名の AM 症を診断し, また AM が偶発的微量に分離された症例が 191 名であった。AM の分離頻度等についてはすでに報告したので, 今回は AM 症の治療成績 (外科療法 19 例を含む) ならびに遠隔成績について述べ, また AM の菌種, 薬剤耐性等診断治療上の 2, 3 の点について報告する。〔化学療法成績〕① 初回治療 12 例してみると Group I による例はすべて菌 (-) 化したが, Group II (1 例) は (-) 化せず肺切除を行なっており, Group III (8 例) (うち 1 例は短期観察例) では 3 例が菌 (-) 化せず, 4 例が (-) 化した。菌 (-) 化例が 7 例あるが, 菌 (-) 化した時期の化療は 5 例では感性薬剤を使用しておらず, これらの菌 (-) 化は化療の効果によるものか明らかでない。これら 5 症例のうち 2 例は EB 使用例

で, 他の 2 例は菌 (-) 化後感性剤が使用されており, 1 例はきわめて軽症な例である。菌 (-) 化率を X 線病型別にみると無空洞例 (3 例) はすべて (-) 化し, 非硬化壁空洞例 (4 例) は 75% (-) 化した。硬化壁空洞例 (4 例) は 25% しか (-) 化しなかつた。② 再治療例 (25 例) は既往の化療が無効であった例が多いので外科療法を行なつたものが多い (19 例)。外科療法不能な 6 例が化療のみで観察されたが, うち 2 例が菌 (-) 化した。1 例は EB (感性) によつて菌 (-) 化し, 他の 1 例は KM, CS (感性), EB (耐性) 併用によつて菌 (-) 化した。菌 (-) 化しなかつた例の中には VM (感性) により一時排菌量が著減した重症例がある。また肺切除例で術前の化療により菌減少がみられたものが 2 例あつたが, 1 例は TH, CS (ともに感性) によるもので, 1 例は EB (耐性) によるものであつた。すなわち AM 症の化療による菌 (-) 化は一般に悪いが, 感性剤の使用, および EB が使用された場合にある程度達成される。また耐性剤のみまたは全く化療を行なわないで菌 (-) 化することがあるので化療効果の判定は慎重を要する。〔外科療法成績〕肺切除例 (15 例, うち 7 例は再切除) は 1 例を除きすべて術直後より菌 (-) 化した。14~23 カ月後に再排菌したものが 4 例ある。胸成術 (3 例) はいずれも菌 (-) 化していない。肺切除前後に全く感性剤が使用されなかつたものが 8 例あるが合併症は膿胸 (AM によるものではない) 1 例のみであつた。〔薬剤感受性〕一般に感性のあるものは少ないが, Group I (*M. kansasii*) では二次薬に感性のものが多く, Group II は Group III に比し感性剤のあるものが比較的多く, Group III では CS 感性のものが多かつた。

### サルコイドーシス

#### 122. 肺サルコイドーシス肉芽腫にみられる壊死の成因について 高橋智広 (北研)

結核症では壊死が存在するのが普通であるが「サ」ではまれである。「サ」肉芽腫にみられる壊死と結核症の壊死とはとくにその占位場所, 格子線維の様相に違いがある。この点についてはすでに岩井, 岡岡博士が病理形態学的に指摘証明している。しかし壊死の成因機転についてはまだ発表がない。〔症例〕31 歳男, 事務職, 急性気管支炎症状で発病した。肺門肺 (大斑点) 型「サ」が疑われた。ツ反応弱陽性。斜角筋リンパ腺生検は網内細胞増生。クペイムテスト陰性, 好酸球やや増多 (8.5%)。γ グロブリン 19.0%, 痰結核菌陰性。その他の諸検査では異常所見なく, 腫瘍との鑑別のため止むなく肺生検を

行なつた。肺生検の病理所見: 切除された結節巣の結核菌ならびに一般細菌と真菌の培養はともに陰性。その組織像は定型的な「サ」の類上皮巨細胞性肉芽腫の集合であり, 気管支ならびに血管周囲にも新旧の肉芽腫が多数散在している。孤立性の気管支上皮下の肉芽腫と肺静脈壁の内皮細胞層下の「サ」肉芽腫の存在などとその組織学的特異像についてはすでに報告した。また壊死中の小血管の所見についても言及した。今回はさらに壊死巢中の小血管を連続切片標本で追求検索し, 各種段階の凝固血栓の存在を確かめえた。染色法は, H. E., ヴェン・ギーンソンあるいはケルン・エヒテロート弾力線維, マロリー, 鍍銀法, 線維素染色などを用いた。〔結論〕① 肺血管ならびに肺血管周囲にできた肉芽腫は時に管腔内に突

出し、時に外周から圧迫し、あるいは時にさらにその両者で、管腔の狭窄を作る。その結果はそこに血流の停滞を来たす原因となる。② 肺サルコイド肉芽腫が血管壁に生じた場合にはその弾力線維ならびに結合線維をゆつくりと破壊し、時にはさらに内皮細胞が変性剥離、脱落する。③ 内皮細胞の傷害は heparin の喪失を意味する。④ したがって以上3因子すなわち ⑥ 血流の停滞、④ 血管壁とくに内皮細胞の障害と、⑤ heparin の喪失は血栓形成の要因となる。⑤ 肺サルコイド肉芽腫にみられる壊死は凝固血栓 (Coagulation thrombosis) による貧血性壊死 (ischemic necrosis) と考えられる。

### 123. sarcoidosis の病因と進展機序に関する 2, 3 の検討 °河津武俊・重松信昭・石橋凡雄・田中国雄・田中渥・杉山浩太郎 (九大胸研)

sarcoidosis の病因ならびに病変の進展機序については従来、その病因として ① 素因、② 外界よりの各種の noxe、③ 免疫学的反応の異常あるいは変化した免疫状態などが考えられている。④ については Pearson あるいは White らの動物実験すなわち、抗原と adjuvant、あるいは Freund の adjuvant のみを foot pad などに注入すると局所リンパ節のみならず肺などに、epithelioid like cell による肉芽腫形成のみられることが報告されている。一方、われわれが経験した sarcoidosis 30 例中の 82% にいわゆる病巣感染の既往ないし現合併病歴のみられることなどを検討し、病因との関連や、病変進展の機序についての考察の第一歩を試みた。動物実験は 5 群に分けられ、各群のモルモットは foot pad に次のものが注入された。① EA(egg albumin) 1mg+wax D 10mg, ② EA 1mg のみ (以上おのおの 3 週後観察), ③ EA 1mg+wax D 1mg (2~4 カ月後観察), ④ EA 1mg+acetyl wax D 2mg (3~16 週観察), ⑤ acetyl wax D 3mg のみ (3~5 週観察)。(acetyl wax D は wax D より抽出された画分で、adjuvant 作用のみを有する)。観察は注入局所とその近位ならびに遠位リンパ節さらに肺などの遠隔臓器の病変について行ない、またそれらと sarcoidosis 症例の剖検所見との比較あるいは病変の肺内存在部位の比較を行なった。〔研究結果〕① 卵白アルブミン 1mg と wax D 10mg の群では局所のみならず近位リンパ節、さらに肺にも epithelioid like cell を含む結節形成を認めた。② その肺内の分布は sarcoidosis 患者のレ線像や剖検にみられるのと同様で、血管周囲、肋膜直下および肺胞壁であつた。③ 卵白アルブミンと acetyl wax D (wax D から adjuvant 作用のみを取出したもの) 注入群の半数には、局所と近位リンパ節に程度の差はあるが卵白アルブミンと wax D 注入群と同様の所見を認めた。しかし肺には見出しえなかつた。⑤ sarcoidosis の症例中間診を十分に行ないえた 28 例中 82% にみられたいわゆる病巣感染の最近の既往ない

し現合併病歴が、adjuvant としての意義を有するかについては今後さらに検討を行ないたい。⑥ 卵白アルブミン 1mg と wax D 1mg 群や acetyl wax D 群および acetyl wax D のみの群における 2 カ月以後の肺の所見は macroglobulinemia の肺病変すなわち alveolar lymphoma の剖検肺所見に類似しており興味ある所見と考えられる。

〔122~124 の質問〕 泉孝英 (京大胸部研)

サルコイドーシスが、動物で再現されたというためには、① 病理組織学的所見が一致すること、② 自然治癒のあること、③ 免疫学的な異常所見があること、の 3 条件が満足されねばならないと考えるのがいかがか。

〔回答〕 河津武俊・重松信昭

実験においてリンパ節や肺に形態的にサルコイド様結節を認めたことはただ今報告した通りで、またそれら動物にみられた免疫学的変化は共同研究者により 28 番などに発表されているが、詳細については今後さらに研究をすすめる予定である。

〔追加〕 高松英雄 (座長)

私は昭和 37 年の第 37 回結核病学会総会の特別講演として「サルコイドーシスおよび結核症の病理」について述べ、その講演要旨は雑誌「結核」その他に掲載されてあるので、再読を願いたい、その内容を要約すると、結核菌感染による組織反応には ① 滲出性反応、② 増殖性反応があるが、このほかに性質内容とも異なる繁殖性 Proliferative の反応があること、およびこの組織反応を呈する病型としての繁殖型の結核症があること、そして、それに該当する病型としてサルコイドーシスであることを述べ、かつ動物実験によつて結核菌感染によるこの病型の発生を報告した。すなわち結核菌感染によつてサルコイドの組織像ができることは確定したのであるが、他の病因によつて、この病像ができるかどうか、私はその後各国において類似病巣をつくる病変組織をもとめて、いわゆる pseudo-sarcoidosis, sarcoid like lesion などを観察したが、繁殖型の炎症の特徴、その経過から観察して相違があることを知つた。このようなことはまた別の機会に述べたい。

〔質問〕 岩井和郎 (結核予防会結研)

サルコイドーシスを実験的に作成するための条件を考えることは、この疾患の病像の病像の分析に役立つことはあるが、サルコイドーシスそのものを作ることは、本症の病因が明らかになるまで困難な点があると思う。臨床的にはサルコイドーシスに似た反応を示す。いわゆるサルコイド反応は、サルコイドーシスには含めないというのが、一般的な考えのように思われるが。

〔回答〕 河津武俊・重松信昭

岩井氏の述べられた概念において sarcoidosis の病因を考えていくのが基本的であることに異議はないが、この

ような実験方法は肺に直接 noxe や adjuvant を作用させるに比し、肺の一次的变化と二次的变化とを分けて考えることができることに意義があると思われる。

124. 肺結核にサルコイドーシスを併発した興味ある1例  
 °藤森岳夫・梅田博道・大貫稔・高江四郎・杉浦貴四郎・角田慎弥（東医歯大大淵内科）

〔研究目的〕本症例は、明らかに肺結核症の経過中にサルコイドーシス（呼吸器、皮膚、眼瞼結膜）を併発したものであつて、しかも薬物に対するアレルギー素因を有すると判定される。この2点は、サルコイドーシスの成因に対して示唆的であると思われるので、その経過を分析して報告する。〔経過と成績〕19歳女、会社員。家族に結核素因あり。本人は13歳時自然陽転。昭和42年6月の会社集検にて肺野に異常陰影を指摘された。7月に発熱・咳・痰の自覚症状あり入院。Gok（卅）にてSM（毎日）IHMS（毎日）SF（毎日）の3者併用にて治療を開始。自覚症状は一旦軽減したが、20日目頃より体温再上昇、両側頸部リンパ節腫大、全身発疹を来し、薬物中毒性皮膚炎として皮膚科に転科、43年3月までその治療を受けた。3月に再び内科に転科したが、菌は依然培養陽性で、SM、KM、CMなどにアレルギー反応あり、IHMS 単独治療を継続した。6月の胸部レ線像に旁気管

リンパ節腫脹を認め、漸次増大して8月にはサルコイドーシスの併発を疑つた。8月の右頸部リンパ節生検では特異所見を認めなかつたが、10月に再び左頸部リンパ節生検を行ない、サルコイドーシスとほぼ決定、10月中旬よりEB追加。9月ころ顔面、背部等の皮膚にも結核が發生し、11月の皮膚結核生検にてサルコイドーシスと決定した。眼瞼結膜円蓋部にも濾胞存在。10月4日のツ反応（OT）は疑陽性、 $\gamma$ -グロブリン増加、赤沈値上昇あり。喀痰中結核菌は9月までK（卅）、10月以降K（-）。43年11月頃より旁気管リンパ節の縮小に伴い肺線維症の像が出現、同時に頸部リンパ節も縮小し、皮膚結核も消退し始めた。以上の経過中、しばしば好酸球増多を認めた。クペイム反応は2月現在実施中である。以上のごとく、本例は、肺結核症→サルコイドーシス併発→肺線維症傾向の難発の過程を逐月追うことができたので、その臨床経過を整理、分析して報告する。〔結論〕本例にアレルギー反応強度の基盤があることも、従来の成因に関する諸説に対して種々の示唆を与えるものと考えられるとともに、かかる症例にさいしてのステロイド使用の時期や可否についても考慮すべき幾つかの問題があるように思う。

## 合 併 症

### 合併症—I

125. 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（その2）  
 °鈴木富士夫・細田仁・川村章夫・高橋正年・萩原忠文（日大萩原内科）

〔目的〕糖尿病合併肺結核症は非合併例に比して、一般に肺結核病巣の進展を助長し、治療に対して抵抗性が大きいといわれている。われわれは臨床実験例について血清殺菌作用の観点から両者を比較検討し、その一部はすでに報告した。今回はさらに Alloxan 糖尿ウサギを用い、実験的に糖尿病合併肺結核症を作成することにより、この立場での血清殺菌作用、肺結核病巣の組織内結核菌および病理組織変化などの特異性を追求した。〔方法〕血清殺菌作用は既報のごとく被検菌株には *Salmonella typhi* O<sub>901</sub> 株を用い、被検血清を一定濃度に生理食塩水で希釈し、所定濃度の菌浮遊液を普通寒天混合平板培養法で測定しそれを直後の菌数とした。ついで37°Cに1.5および3.0時間保存し、その菌集落数を直後の菌数と比較して、Bactericidal Activity とした。また組織内結核菌については Auramin O 染色法を、実験肺結核空洞は BCG 菌を用い、山村法に準ずる当教室法で作

成した。〔成績および結論〕① Alloxan 糖尿ウサギの血清殺菌作用は、Alloxan 糖尿作成前、すなわち健常時に比較すると低下を示し、肺結核空洞作成 Alloxan 糖尿ウサギの血清殺菌作用は、それよりも低下を示した。② Auramin O 染色法による肺結核空洞作成 Alloxan 糖尿ウサギの組織内結核菌は、非糖尿病合併例に比し、菌量の増加傾向を示し、桿状菌がその主体をなした。③ 病理組織学的には、糖尿病合併肺結核症は、感作後40日より90日までの組織像において、比較的反応性に富んだ組織球形細胞の態度が目立ち、逆に非合併例においては結核性の反応が相対的に乏しく、空洞壁の非特異的な肉芽形成が一般に良好であつた。また線維化の進んだものが多くみられた。

126. 結核療養所における糖尿病のスクリーニングテスト  
 長岡研二・高瀬朝雄（国療銀水園）

① 近年肺結核患者の減少と、糖尿病患者の増加は全国的なものといわれているが、我国における両者の合併を観察した。② 全国50余の国立療養所に肺結核で入院中の患者を対象にして、昭和41年7月から6カ月ごとに糖尿病のスクリーニングテストを行なつた。実施方法：朝食を十分にとらせ、朝食後2時間尿について、3日連

続3回テストで尿糖検査をし、3日間3回とも尿糖陽性の者について、坂口氏食または、ブドウ糖 50g 経口負荷をして、食事の場合は、食後2時間および3時間値がともに S-N 法、百瀬法では 120mg/dl 以上、H-J 法では 140mg/dl 以上。ブドウ糖の場合は、S-N 法、百瀬法では1時間値 170mg/dl 以上、2時間値 120mg/dl 以上、H-J 法では1時間値 200mg/dl 以上、2時間値 140mg/dl 以上を糖尿病とした。③ 第1回：男 10,762 名中 394 (既知 210, 新 184), 3.66%。女 5,661 名中 135 (既知 89, 新 46), 2.38%。男女合計 16,423 名中 529, 3.22% (40 歳以下：男 1.79%, 女 0.85%, 男女平均 1.41%。40 歳以上：男 5.04%, 女 4.32%, 男女平均 4.83%)。第2回：男 10,101 名中 399 (既知 292, 新 107), 3.95%。女 5,346 名中 156 (既知 123, 新 33), 2.92%。男女合計 15,447 名中 555, 3.59% (40 歳以下：男 1.90%, 女 1.26%, 男女平均 1.64%。40 歳以上：男 5.37%, 女 4.81%, 男女平均 5.20%)。第3回：男 9,917 名中 433 (既知 354, 新 79), 4.36%。女 5,231 名中 162 (既知 139, 新 23), 3.10%。男女合計 15,148 名中 595, 3.93% (40 歳以下：男 2.13%, 女 1.11%, 男女平均 1.72%。40 歳以上：男 5.86%, 女 5.23%, 男女平均 5.68%)。第4回：男 8,928 名中 427 (既知 351, 新 76), 4.78%。女 4,754 名中 162 (既知 135, 新 27), 3.41%。男女合計 13,682 名中 589, 4.30% (40 歳以下：男 2.33%, 女 1.16%, 男女平均 1.86%。40 歳以上：男 6.28%, 女 5.55%, 男女平均 6.06%)。④ 糖尿病を合併した肺結核患者は増加している。とくに 40 歳以上の糖尿病合併患者は増加している。

127. 肺結核と糖尿病 国立結核療養所中央共同研究班 (班長 長岡研二 銀水園長)：楠木繁男 (国療長崎)

[研究目的] 近時肺結核 (以下 TB) と糖尿病 (以下 DM) の発病の山が 40 歳以上に重なり、しかもともに増加の傾向にあるので、両者の合併を研究することは有意義であると考えた。[研究方法] 国立結核療養所 54 施設の協力を得、パンチカードを作成し集計した。[研究成績] DM 合併 TB 703 例を得た。DM の発病年齢は 40 歳以上が以下の 3.3 倍、男子は女子の 3.3 倍の発病である。TB 先行例が全例の 71.6% で、DM 発病前肥満を示した症例は全例のわずかに 12.7% にすぎない。このことは合併 DM の特徴といえるかと考える。TB 先行例では DM 合併時、DM 先行例では TB 合併時の TB の病態は以下のごとくである。病型 (学研分類) は B, C, F 型の順に多く、この 3 型で全例の 95.2% を占め、病巣の拡りは中等度以上 89.7%、有空洞率 71.3%、血沈 1 時間値軽度促進以上 52.2%、排菌陽性 52.4%、治療として全例の 57.7% にすでに二次剤が使用されてあつた。一方 DM の病態は自覚症状を訴えるもの、食欲亢進 12%、眠症状 12.5%、多尿 15%、口渴 18.2%、神経症状 20.3

% と少なく、臨床諸検査でもケトン尿 2%、肝障害 8.5%、腎障害 9.3%、高血圧 9.8%、蛋白尿 11.5%、高コレステロール値 14.7% と異常を示した症例は少ない。さらに発見時空腹時血糖値は 169mg/dl (H-J 法) 以下が 80%、1 日尿糖量 19g 以下 81.1%、負荷試験で空腹時尿糖(-)で 2 時間後の尿糖が(-)と(+)の症例が合わせて 77% と、DM は軽症が多いのである。しかるに前記のごとく TB は中等症以上が多く、排菌し、二次剤使用の症例が半数以上を占めている。この事実 DM 合併 TB の場合、DM の治療が主であるのに、われわれの症例では DM の発見が遅れているためその治療コントロールが行なわれず、したがって TB の治療は遅延し、空洞はなかなか閉鎖せず、排菌が持続する結果菌は耐性を獲得し、やむなく二次剤の使用を余儀なくされたと考えるのが妥当ではないだろうか。大いに反省を要することである。[結論] 以上の成績より、結核療養所といえども、とくに 40 歳以上には糖質代謝機能検査を行ない、DM の早期発見に努力すべきであることを強調したい。

#### 合併症-II

128. 肺結核症におけるアスペルギルスの検索 浜野三吾・三村文蔵・上芝幸雄・樋田豊治・二村久・馬場治賢 (国療中野病)

肺結核症の治療後の遺残病変ことに菌陰性空洞に対する真菌感染、ことに菌球症の合併の可能性は重要な課題である。菌球症の診断はレ線所見による場合が多いがわれわれは補助的診断法としてアレルギーエキスの皮内反応による免疫学的診断法および喀痰中アスペルギルス培養方法の再検討を行ない、これを比較したので報告する。対象症例は中野病院入院中の 871 例でありアレルギーエキス (トリキ) 1 万倍液による皮内反応および喀痰中アスペルギルスの培養を施行した。皮内反応陽性者は全例中 63 例 (7.2%) であり、NTA 分類重症 11.0%、中等症 7.5%、軽症 2.7% である。年齢別では 50 歳代 13.5%、60 歳代 11.9% で両者の間では陽性率は年齢との相関が強い。1 万倍陽性者の 20.6% に菌球が認められ、10 万倍陽性者では 50%、100 万倍陽性者では 66% に菌球を認めスクリーニングとしては有用であるが、菌球例の 61.5% が陽性にすぎず、反応陰性の菌球例が 40% 存する。また反応陽性例において 3 回以上の検査により 47.5% のみが排菌陰性であり、排菌例では 38% のみが皮内反応陽性であり、免疫と排菌との関係は明らかでない。喀痰中の真菌培養法は準定量的な大量培養法を試みた。本法は喀痰中の膿成分を 1ml 駒込ビペットで培地に重層する方法で培地は *Candida G.S.*, 37°C の培養を行なつた。本法によると 1 白金耳の培養に比較して高率に菌が証明され、白金耳法で培養陽性の場合(++)に認められ、白金耳法で陰性の場合でも培養される場合が少なくない。

排菌陽性は76例(8.8%)であり重症18.3%,中等症7.1%,軽症3.2%であり,年齢よりはむしろ病型と相關する。菌種は *Asp. fumigatus* が44.5%,その他 *Niger nidulans* *Terreus* であり,19.7%では2種以上の菌種が混在しており3種の菌種の混在例は終末感染例であつた。以上の成績をレ線上の菌球と比較すると菌球例では100%に排菌が認められるが(+)以上の排菌を認めた12例中9例および5回以上連続排菌を認めた16例中11例に菌球が認められ,以上の条件を有する場合には菌球の存在を考慮すべきであろう。また全症例における菌球は13例1.5%である。

129. 肺結核経過中の肺癌合併について 板野龍光・中島孝雄(晴風園今井病)中橋正明・滝本良二・中村寛・野々山明(関西医大胸部外科)

肺癌と肺結核の間には多くの問題が含まれているが,今回は診断面から両者の合併について述べる。昭和39年1月から44年5月の期間に,教室および関連施設で経験した原発性肺癌は68例で,肺結核と肺癌の共存は8例,11.8%,しかもそのうち5例が活動性結核との合併であつた。これら5例の年齢は57~66歳で50歳以下の者がなく,男4例,女1例。結核病期との関係は初回結核に引き続いて起こつたものが3例,再発結核に合併したものが2例。その所在は同一肺葉に共存したものが3例,異なつた肺葉に認めたものが2例であつた。排菌は1例がX線上癌陰影の出現する2カ月前まで,1例が1カ月前まで,2例は癌陰影を認めた時期においてもなお排菌していた。4例は当科初診時に両者の合併が容易に診断される程進行しており,残りの1例も癌確定時には肺癌の進展が著しく,いずれも手術の適応とならなかつた。肺癌確定より死亡までの期間が7日~3カ月であつたことが,この間の消息を物語っている。全例に病理組織学的検査が行なわれ,組織型は腺癌3例,未分化癌1例,燕麦細胞癌1例で,扁平上皮癌を含んでいない。3例は剖検されたが,結核と癌の因果関係は不明であつた。しかしながら剖検の2例は,結核組織が癌の浸潤を受けて著しく破壊され多数の切片から漸く結核性変化を証明しえた状況であつた。従来,高齢者のX線読影にあつて,結核菌陰性の事実は肺癌を疑う一つの根拠とされたが,逆に上記の経験は結核菌が陽性であつても,また明瞭な結核性陰影を認めていても,肺癌を無視しえないことを強調している。肺結核の経過中に肺癌合併を示唆する所見として McQuarrie (1968) は「50歳以上の高齢者,化学療法で全体として改善しながら一部で悪化,菌陰性でX線像の増悪,一側肺門影の増大,治療中であるのにも不進行性の増悪,前上区,底区の無気肺,疑わしい痰,数年間病巣が安定し菌陰性が持続している例に新陰影の出現」をあげている。現在のように肺結核患者が高齢化し,一方で肺癌が増加する状況では,両者の合

併頻度は次第に上昇するものと思われる。前記の5例すべてが,最近2年間に経験したものであつたことも,時流の反映と推察され,高齢者結核の扱いには一段の注意が必要である。

〔質問〕 尾崎徹(熊本)

肺結核に合併した肺癌は結核病巣と関係があるか。すなわち結核病巣を母地として発生したのか。あるいは病巣とは無関係に健康な肺組織のうに発生したのか。

〔回答〕 板野龍光

報告した5例のうち,結核と癌とが同一病巣に認めたものは3例,異なつた肺葉に認めたものが2例。前者の3例にはいずれも剖検が行なわれたが,癌の進展が高度で,結核と癌との因果関係を立証できなかった。

130. 塵肺結核に関する実験的研究。結核菌とタルク粉塵,カオリン粉塵との経気管ビニール管肺内注入実験成績 横井正照・半田泰章・上田堯(奈良医大第二内科)

〔研究目的〕 第41回日本結核病学会総会において経気管ビニール管肺内注入法によりモルモットに珪肺結核を起こさせた場合,著明な乾酪化または空洞形成を認めたことを報告したが,今回は珪酸塩であるタルク,カオリン粉塵について同様な実験を行ない,遊離珪酸に比し結核にどのような影響を及ぼすかを知らうとして病理学的,細菌学的に検索した。〔研究方法〕 粉塵作製にはボールミルにて粉碎し沈降法にて約5 $\mu$ のタルクおよびカオリン粉塵が用いられた。結核菌については  $H_{37}Rv$  INH 耐性株が使用されキルヒナー表面培地で2代継代したものが使用に供された。またモルモット1匹当り粉塵は30 mg/匹,結核菌は約10<sup>6</sup>コ/匹である。塵肺結核は結核菌,粉塵混合浮遊液をモルモットの細気管支まで挿入したビニール管を介して注入し作製された。動物は注入後1週および4週で屠殺剖見され肺病巣部,気管支側リンパ節,肝,脾,腎について病理学的検索が行なわれるとともに結核菌定量培養が行なわれた。実験群は次の3群である。I群:結核菌注入群(単独結核群),II群:結核菌タルク注入群(タルク結核群),III群:結核菌カオリン注入群(カオリン結核群)。〔研究成績〕 ① 肺の病理肉眼的所見:4週後の肺病変は巨大被包乾酪病巣または内部が排除されて空洞化したものは,タルク結核群は12匹中6匹,カオリン結核群では10匹中7匹を占めているが単独結核群では上記のような病変は認められなかつた。② 肺の病理組織的所見:粉塵結核では単独結核群より強い大単核球を主とした細胞浸潤,肺胞壁破壊,線維の増殖,乾酪性病変が認められ一部の動物では乾酪性病変の軟化融合像または空洞化が認められた。③ 肺の培養細菌学的所見:注入後1週および4週の肺病巣部における培養結核菌数は粉塵結核群では10<sup>4</sup>~10<sup>6</sup>/gの範囲にあり単独結核群に比し約10倍の結核菌が認められた。〔結論〕

経気管ビニール管肺内注入法によるタルク、カオリン肺結核病変はすでに報告した珪肺結核と同様に結核病巣の著明な乾酪化がみられる。

131. 塵肺結核に関する実験的研究. 経気管、ビニール管肺内注入による珪肺結核に対する INH, EB の治療実験 横井正照・米田泰章・藤沢義範・山下和雄(奈良医大第二内科)

〔研究目的〕種々の優れた抗結核剤の登場にもかかわらず塵肺結核症は難治性の経過をとる場合が多い。この点に関して臨床、病理また実験面で種々追求を続けているが今回は遊離珪酸粉末と結核菌注入により珪肺結核症を実験的に作製し、それに対する INH, EB の治療効果を病理学的、細菌学的な面から検討した。〔研究方法〕ツ反応陰性のモルモットの肺に気管を介して、ビニール管により結核菌および結核菌+遊離珪酸を注入し、そのおのにおに INH, EB の治療を行なった。なお使用した結核菌は H<sub>37</sub>Rv 株で、Kirchner 液体培養にて3代継代したもの約 10<sup>8</sup>コ/匹、遊離珪酸粉末は粒度 5μ 程度のもの 30 mg/匹である。治療方法は INH 2mg, EB 5mg を週6回注入直後より4週間治療、また注入後4週間放置した後4週間治療の2群に分け、それぞれ治療直後、4週後、

8週後に屠殺し病理学的検索を行ない、また病巣側肺、気管側リンパ節、肝、脾について結核菌の定量培養を行なった。〔研究成績〕①珪肺結核の進展過程のはじめから治療したものは無治療群の肺でみられるような強度の乾酪性変化または空洞形成が少ない。また病巣部の結核菌数は少なく、INH, EB ともに治療効果が認められた。②珪肺結核進展4週後から治療したものについては肉眼的には無治療群と大差なく肺の注入局所に被包乾酪性病変あるいは内容物が排除されて空洞形成をみたものが多く、組織学的にも大単核球の細胞浸潤、乾酪性変化、厚い空洞壁形成がみられた。また結核菌培養成績でも①の群に比し多くの結核菌がみられた。以上の傾向は治療直後、4週後、8週後にみられるが INH より EB のほうがやや治療効果が劣る。また単独結核より珪肺結核群のほうが無治療、治療の各群において強い病変と多数の結核菌がみられ治療効果も劣る。〔結論〕珪肺結核進展過程のはじめから治療を開始した群においては INH には劣るが EB にも治療効果がみられる。しかし珪肺結核の進展した時期から治療開始した群においては INH, EB とも珪肺結核進展過程のはじめから治療開始したものよりその効果ははるかに劣っていた。