

第45回総会一般演題(I)

General Presentation of the Reports at the 45th Annual Meeting (I)

疫学・管理

(1) 集団社会の結核疫学 (シンポジウム)

1.2. わが国における既感染者の人口対率および感染率。これに関して空洞の感染源としての意義 °青木国雄(愛知県がんセンター研) 遠藤昌一(結核予防会保生園)

結核実態調査の成績をもとにして、5歳階級ごとの既感染者の人口対率および感染率を推計した。ここでいう既感染者の人口対率とは文字通り結核菌の感染を受けたものの人口対率であり、感染率とは未感染者が一定期間に感染を受ける頻度であり、ここでは5年間の率を示した。過去4回の結核実態調査による年齢階級別ツ反応陽性率をみると28年の率が異常に低い。そこで1年後の追跡調査の成績をみると、29, 34, 39年とも近似した年齢別分布を示している。そしてこれは、28, 33, 38年の対象の無作為抽出標本によるものであるので29, 34, 39の成績を用いて推計した。若年層ではBCGの影響によりツ反応陽性者=既感染者とはならない。ここでツ反応強陽性者の大部分は結核菌の感染によるものと考え、BCGの影響のない、しかも陽性率の最も高い40~44歳のツ反応陽性者中冊の率をみると31.2~38.5%とほぼ一定の値を示すので、若年層の冊の率に40~44歳の陽性率:冊の率をかけ、若年層の既感染者の人口対率を算出した。そして年齢階級の凹凸を修正した。これをもとにして各年齢階級ごとに、Cohort 5年間の既感染者の人口対率の増加を当初の未感染者の人口対率で除して感染率を求めた。ところがこれをもとにして初感染発病を推定すると、若年層の発病が多くなりすぎ実態調査の成績と矛盾する。そこで実態調査の1年後の追跡調査による年齢階級別発病率をもとし、5年以内に感染したもののからの発病を、感染後5年以上経過した既感染者からの発病の2.4倍の率と仮定して既感染者からの発病率を求め、これをもとにして発病のほうから感染率を修正した。昭和33年→38年, 38→43年, 43→48年の5年間の感染率を記すと、0~4歳4, 2, 1%, 5~9歳7, 3.5, 2%, 10~14歳14, 7, 3.5%, 15~19歳24, 12, 6%, 20~24歳28, 14, 7%, 25~29歳24, 12, 6%, 30~34歳

22, 11, 6%, 35~39歳20, 10, 5%, 40~44歳12, 6, 3%, 45~49歳5, 2, 1%, 50~54歳3, 1, 1%といずれの年齢でも5年ごとに半減している。種々の修正をする前の、若年層の冊の率をもとにして求めた粗の既感染者の人口対率を用い、0~29歳をまとめたCohort 5年間の既感染者の増加を当初の未感染者数で除した粗の感染率を見ても昭和28→33年24%, 33→38年14%, 38→43年7%と5年ごとに半減している。感染率は5年ごとに半減しているものと考えられる。これをもとにした5歳階級別の既感染者の人口対率(%)を記すと昭和33年4, 11, 21, 38, 55, 65, 75, 84, 83, 83, 80, 77, 75, 70, 65, 60, 昭和38年2, 8, 17, 32, 53, 67, 74, 81, 87, 84, 80, 75, 70, 65, 60, 昭和43年1, 4, 11, 23, 40, 59, 71, 77, 83, 87, 84, 80, 77, 72, 65, 60である。

以上のように感染率は5年ごとに半減しているがこれに対して菌陽性者の人口対率は昭和28年0.75, 33年0.55, 38年0.19, 43年0.09%と減少速度は感染率の減少速度とよい一致する。菌陽性者の人口対率は感染源としてのより指標となるであろう。これに反し空洞保有者の人口対率は昭和33年0.43, 38年0.30, 43年0.26, 治療を受けていない空洞は33年0.25, 38年0.16, 43年0.13と減少速度は鈍い。現在の定義による感染性患者、治療を受けていない感染性患者の人口対率もそれぞれ33年0.7, 0.42, 38年0.4, 0.21, 43年0.3, 0.14とこれも減少速度が鈍化している。とくに38→43年の間に鈍くなっている。これらは感染源としての疫学的指標には不適當となつてきている。

[質問] 松島正視(群大小児)

昭和28年のツ反応は左前膊の慣用部位で行なわれているので、反復の影響を受けて強陽性の率が実際より低く出ていると考えられる(とくに若年齢層で)。それ以後の上膊の初回部位で行なつた成績とは別に考えなければならぬと思うがどうか。

[回答] 青木国雄

お説のようなことは十分ありうると思う。計算してみると若年者の冊の率はむしろ高く、実態調査の発病者とかなりくい違うので、いろいろなparameterからかなり

修正して算出、実態調査結果と照合したものをを用いた。

3. 結核症の疫学的研究 °黒丸五郎(国療道川)

わが国では結核症の自然発生に関する調査報告が極めて少ない。われわれは秋田県亀田町について47年間(大正10年~昭和42年)の結核まん延状態を調査した。亀田町の人口変動は比較的少なく(大正10年度3,603名~昭和42年度4,049名)、地元開業医2人が共同研究者として協力してくれたので、綿密な結核まん延の実態調査ができたのである。患者発生期を10年区分とし、第I期~第V期に分けた。発生患者は第I期42名、第II期62名、第III期150名、第IV期101名、第V期26名で、合計381名であつた。患者は第III期(終戦前後)最も多く、V期は最も少ない。死亡は212名(55.6%)、治癒107名(28.0%)であつた。患者発病以前に、家族に結核患者がいた者97名(25.4%) (この戸数は63戸、これは患者2名以上発生した77戸の81.8%に相当する)。結核発病後他町村から帰郷した者31名(8.1%)であるから、90%以上は地元発生である。亀田町をA~Fの6地区に区分し、患者発生期別に分類し、図表で示した。患者発生はCD地区(町の中心部)に多い。結核患者は263戸、患者総数は381名である。このうち患者1名発生は186戸、186名(戸数の70.7%、患者総数の48.8%)で、患者2名以上発生は77戸である。同居家族の発病状態をみると、初発患者から続発第1患者発生までの年月は5年以下のものが60%を占め、とくに1~2年のものが多い。患者多発家族においては相次いで発病する機会が多いので、同居家族の結核発病は主として家族感染発病と推定されるのである。われわれは患者2名以上発生の患者について、家系図と家族動態図を作成し、家族の出生、死亡、転入、転出、結核発病、転帰ならびに諸検査成績を付記し、家族内結核まん延の実情を記録した。

〔質問〕 重松逸造(座長)

① 集検の実施率はどうであつたか。② また家族内感染発病例の確認方法はどうか。③ 最近の患者数はどのくらいか。

〔回答〕 黒丸五郎

① BCG接種はよくやつたが、X線検診は最初はX線間接撮影装置がなかつたためX線透視で行なつたので十分でなかつた。間撮が行なわれるようになったのは昭和24年以降である。患者の確認については集団検診の外に種々な方法を総合したものである。② 家族感染発病について一家族感染発病かどうかについては詳しい分析を試みている。一家族に何人か患者が発生しても、分析してみると種々の関係がある。詳細については次回の報告にゆずりたい。③ 23名(人口対率0.5%)であつた。

4. 京都地区国鉄職員の結核の実態—昭和33年よりの

観察 竹内覚(国鉄大阪保健管理所)

京都地区国鉄職員約7,000名について昭和33年からの検査成績から、結核患者減少の実態を明らかにするとともに今後なお結核患者の減少を期するにはどのような対策が必要かを知るため調査を行なつた。方法として毎年実施した定期健康診断、年間の新発病、再発、悪化の状況、退職者の調査等の成績を基礎とし、年度別に調査した。定期健康診断成績から、活動性結核は昭和33年の1.8%が、35年より1%以下に減少し、最近は0.2~0.4%になつた。これに対し不活動性結核は当初の10%が最近5%に減少した。肺の手術を受けた者は全体の約2.5%であつた。新発病の率は昭和35年までは毎年0.5%前後であつたが、36年より0.2%に減少し、40年以後は0.2%以下となり減少は頭打ちの状態である。また新発病は定期健診により発見される者が大部分で外来で発見される者は少ない。これに対し再発率は新発病のような減少はみられず、年度により多少増減がみられた。また再発者は新発病と異なり定期健診で発見されることは少なく、精密検査等の管理により発見されることが非常に多い。年齢別では、新発病、再発とも30歳以上が大多数を占め、29歳以下はごく少数であつた。昭和39年以降の退職者の観察で、活動性結核患者が退職することはない、ほとんどすべての者が不活動性となつて退職している。また退職者の約10%が結核の有病者である。そして毎年新しく発病する結核有病者および再発者と、ほぼ同数の結核有病者が退職している。一方新規採用者の検査で結核有病者の採用はcheckされるので、現在の管理方式では京都地区国鉄職員の結核の減少は望みがたい。今後結核患者の減少を期するには、新発病を極力おさえると同時に、再発を防ぐ以外に方法はない。新発病の防止には、その年齢を考えると抗結核剤による化学予防が重要な役割を占めるであろう。ただその対象者の選定には検討の余地がある。一方再発の予防には有病者に対する治療の徹底が望まれる。

〔質問〕 重松逸造(座長)

化学予防の対象者はどうして選んでいるか。

〔回答〕 竹内覚

抗結核剤による化学予防はツ反応陽転者および新規採用者の一部に実施している。しかしその対象者の選定には種々困難な面があるので今後なお検討したい。

5. 1968年沖繩結核実態調査報告 眞壁仁・泰川惠徹・外間政典・大城盛夫(琉球政府厚生局) 島尾忠男・青木正和・中村健一(結核予防会結研)

〔研究目的〕 沖繩における結核の実態を明らかにし、今後の結核対策ならびに行政の基礎資料とすることを目的に次の調査を行なつた。〔研究方法〕 調査の方法は「昭和43年結核実態調査」に準じ、判定、集計、解析は結核予防会結核研究所があたり、本土の成績と比較が可能

となるよう努めた。本土と同様の精度を得るため、全沖縄を5層に層化し、各層より40分の1を無作為抽出して対象を選定した。調査対象は25,602名で、98.6%の高い受検率で調査を完了した。〔研究成績および結論〕①ツ反応陽性率から感染状況を見ると、10歳までは年間感染率は0.6%程度、以後ツ反応陽性率は急上昇し、30歳で60%をこす。青年期の初感染が多く、中高年では80%が陽性となる。②有病率はほぼ本土なみで、全結核要医療1.53%、肺結核要医療1.50%、空洞あり0.27%、全結核要入院0.27%であった。③本土の人口構成に訂正した有病率は1.85%で本土よりやや高い。④有病率は中・老年層ことに男子で高い。仕事の種類別にみると本土と比し農林漁夫の有病率が高い。また乳幼児では本土の10倍、小中学生では3倍の高い有病率であった。⑤有症状者は1.5%、有症状者の12%が活動性結核である。⑥菌陽性患者の人口対率は0.19%で本土の2倍以上で、本土の38年と同率であった。⑦肺結核の適応医療は本土と同様で、化療のみ75.1%、一応化療16.9%、外科療法4.2%、その他3.7%であった。⑧ツ反応は本土より普及しており、1度でも受けた者80.8%、1年以内44.3%である。⑨X線検査の普及は本土より劣り、1度でも受けた者62.9%、1年以内35.8%であった。⑩BCG接種の普及も本土より低く、1度でも受けたことのある者6.9%で、10~19歳を除けばきわめて低率である。⑪全結核要医療の34.5%、空洞ありの60.6%が自覚しており、仕事の種類別には、官公庁職員以外の勤労者、商人職人、農林漁夫で自覚率は低かった。⑫自覚者の受療状況は沖縄ではきわめて良好で、受療せずは1.5%のみであった。

〔質問〕馬場治賢（国療中野）

本土と沖縄とで結核発病率、有空洞率がほとんど同じであるが、本土ではBCGを行なっており、沖縄は行なっていないのに同じ成績であるのはなぜか。

〔質問〕浅羽陽

BCG、健康診断の普及度の差に比して有病率の差が本土と沖縄で差がないのは、人口密度の差などが影響していると思われる。本土の成績と比較する場合、本土の六大都市を除いた市部および郡部の成績と比較していただくのと多少異なつた結果が出るのではないかと。

〔発言〕遠藤昌一（結核予防会保生園）

沖縄ではBCG接種率が本土よりはるかに低いのに有空洞、有病率が本土とあまり違わないということですが、本土では過去の工業化、都市化が早く起こり、しかも著しかつたため、過去の結核のまん延は本土のほうがはるかに高かつたと予想される。それを現在の有病率にまで落としたことにはやはりBCGの効果があつたと考えなければならぬでしょう。このBCGの効果についてはシンポジウム、結核疫学の理論と実際に述べる。沖縄で

は菌陽性率がまだ本土の2倍あり、これは本土と5年の差と考えられる。もし沖縄で早期にBCGが行なわれていたならば現在の有病率はさらに低くなつたのではないかと。

6. 沖縄における結核感染の疫学的機相 森亨（結核予防会結研）

結核の疫学的状況をみるのに、年間感染率は、重要な意義をもっている。BCG接種が、限られた年齢層のみにしか行なわれていない沖縄について、1968年の結核実態調査のツ反応検査の結果（各年齢層についてのpoint-prevalence）を利用し、Stýbloらの方法に準じた方法で、最近20~30年間の年間感染危険率の推移をみ、これを簡単な数式で示した。この方法は年間感染率 p （まだ感染を受けていない人が、1年間に新たに感染を受ける確率）は、各年齢にわたり一様であることを前提にし、一連の $\ln(-\ln(1-p))$ を、暦年に対する直線回帰をするものとし、 $\ln(-\ln(1-p))=sf+c$ （ t :暦年）なる式を求めるものである。この式から、任意の年齢、年次の既感染率を推定しうる。各年齢にわたり感染率が一様という前提は問題になるが、「年齢とともに感染暴露人口が減ること」、「年代とともに比較的大幅に p が減少すること」により、種々の数字の再現性には、あまり影響しない。こうしてみると、沖縄では、1940年までは、感染率は横這いしない上昇傾向、1942年では7%、その後は年々約11%ずつ減少し、60年ころで1%を切り、70年には0.3%になつていると考えられる。感染率を男女別にみると、その年代に対する下り方はほぼ等しいが、値は女のほうがやや低い。地域差をみると、1942年ころには、住宅商業地区と、離島先島農漁業地区における感染率の差はないが、その後は、後者のほうの減少の速さが大きいことがみられる。コホート別に年齢別既感染率を推定してみると、どのコホートでも、幼少年期に急速に既感染率は上がり、その後は緩やかになる。年次別・年齢別既感染率を推定し、試みに1946年の東京での実測値と比較したところ、1950年の沖縄に対する推定とよく一致したことは興味深いことである。（なお、上の推定方法による69年の年間感染危険率の推定値は、島尾らの沖縄でのツ反応追跡調査から得られた0.3%とはほぼ一致している。）

7. 療養所における肺結核の最近12年間の質的観察 渡辺定友・久保宗人（国療村松晴嵐荘）

〔研究目的〕近年肺結核要医療者の減少している反面、高齢化・難治化等の質的变化が報告されており、療養所における肺結核の様相の変化を観察するべく調査した。〔研究方法〕昭和33年1月から昭和44年12月にいたる12年間に村松晴嵐荘に入院した肺結核患者について、入院前の状況ならびに入院時の病状と、その逐年推移を調査した。調査対象は男2,633、女1,209、計3,892名

である。〔研究成績〕①年齢は1歳から82歳にわたるが、少年層が8.7%、青年層が56.2%、壮年層が27.1%、老年層が8%であった。各年齢層の逐年推移をみると、少年層と青年層は減少し、壮年層と老年層は逐年増加が著しい。すなわち40歳未満の年齢層が減少し、40歳以上の年齢層が増加している。②病気発見動機をみると、自覚症発見が67.5%、健診発見が27.5%、その他の発見が5%となっており、男女別には女性は自覚症発見が男性より多く、健診発見が男性より少ない。このような発見動機の割合は逐年あまり変わっていないが、最近2年間は自覚症発見がやや減少し、健診発見が増加している。③発見から入院までの期間をみると、6カ月以内が42.2%、1年が7.7%、2年が9.1%、3年が6.2%、4年が4.7%、5年が3.2%、5年以上が26.9%であったが、逐年推移をみると6カ月以内が漸次増加して2~5年が漸減し、5年以上の陳旧例は横這い状態である。男女別にみると各年齢層ともに男性が女性より早期入院が多い。④入院前の治療状況をみると、未治療22.7%、化学療法76.4%、虚脱療法7.5%、直達療法3.6%となっているが、逐年推移をみると未治療入院が15%から34%と逐年増加している。⑤入院時排菌状況は55.5%が陽性で、逐年横這いであった。排菌例の一次薬に対する耐性をみると、既治療例の63%がなんらかの耐性を示した。未治療例では14.9%になんらかの耐性が認められた。⑥学会分類病型ではI型+II型が51%、非空洞型が42%、特殊型が7%で、この割合は近年ほとんど変わっていない。〔結語〕近年肺結核患者の高齢化がいわれているが、高齢のみならず40歳以上の年齢層が増加している。発見動機はいままお自覚症発見が高率であり、健診発見をさらに高める必要がある。病気発見から早期の入院および未治療入院の増加していることは伝染源除去の上に好ましい傾向であるが、他面陳旧例が26%を越えて横這い状況であり、病型ならびに排菌状況等は12年間にほとんど変わっていないことは、結核撲滅の道なお遠き感がある。

〔質問〕重松逸造(座長)

入院患者を通じてみた健康診断の意義は。

〔回答〕渡辺定友

発見動機別に病状をみると、自覚症発見例より、健康診断発見例のほうが軽症が多く、治療しやすい。すなわち自覚症発見例では有空洞率48%、高度進展例22%に対し、健診発見例では有空洞35%、高度進展7%程度であった。

8. 過去5年間における新潟市の結核入院患者の推移(ことに空洞性排菌者の初発見例について)萩野秀夫(国療西新潟病)°橋本正・高橋昭二・笠井久司(信楽園病)佐々木雄幹・丸山司郎(新潟健康保険病)真部義雄(聖園病)田沢和内(桑名病)堀祐久(新潟鉄道

病)上村朝輝(済生会新潟総合病)

〔目的〕結核患者が次第に減少してゆくことは明らかであるが、それにつれてどのような患者が入院してくるか、またそれらの患者のうちとくに未治療で空洞があり、排菌している患者がどのような経過で発見され、入院してくるかを知らるために今回の調査を行なった。〔方法〕新潟市の結核入院患者をもつ病院が協力して、昭和40年から44年までの5年間に入院してきた患者の、数、性、年齢、職業、病型、排菌状態などについて調べた。これらと比較するために、一定の日(45年3月10日)に入院中の患者の状態、および新潟市の保健所登録患者数も調べた。〔成績〕入院総数2,073名で、昭和40年の502名から44年の340名(68%)まで漸減している。しかし男女比は全く差がなく、男性は約70%で、年齢比も各年度とも大差なく、20歳代と30歳代がピークを示す。未治療初回入院は53%、再入院18%、継続治療が29%で、入院時の喀痰検査で約半数が菌陽性である。学会分類による病型は各年代ともにII型が最も多く、49~58%で、III型は33~38%を占める。これらの入院患者のうち、未治療、初回入院で、IまたはII型、拡り2以上で入院時排菌(+)のものは全部で289名(14%)であった。このうち男性が75%を占め、各年代ともやはり20歳代が最も多い。職業は入院全体に比べて常用および日雇労働者、商人、職人にいくらか多い。289名の77%はなんらかの自覚症状があつて発見されたか、偶然の機会にみつかったものである。自覚症状としては咳、痰、発熱が最も多く、血痰、咯血がこれに次ぐ。96例(33%)は3年以上集団検診を受けていない。45年3月10日に入院していた患者は501名で、40歳代が最も多く、男性68%で、5年以上の長期入院者は59例(12%)にみられ、高齢層に多い。44年度末の保健所登録患者数は2,779名で、男性は62%、年齢別にやはり40歳代が最も多いが、新登録患者は20歳代がピークを示す。〔結論〕新潟市の結核入院者も保健所登録患者も次第に減少し、40歳代が最も多くて高齢層が増す傾向にある。しかし新しく入院して来る患者ではなお20歳代が最も多くて、空洞性排菌者の初発見例が意外に減少していないことは注目すべきである。しかもこれらの1/3が3年以上集団検診を受けていないことは、最近の結核に対する関心の低下と関係あるまいか。集団検診も、それを受けにくいグループに力を入れるべきである。

〔追加〕北沢幸夫(社会保険第一検査センター)

入院患者についてのみの調査で20歳代に多い結果が出ているが、年代階級別の有病率となると、10代、20代の人口が多いので低くなる。われわれの成績(演題11)でも、初発見要医療者のみの年齢構成をみると、20代が多くなっているが、初発見要医療率となると10代0.13%、20代0.09%、30代0.12%、40代0.05%、50代

0.21%, 60代0%である。

(2) 結核管理など(シンポジウム)

9. 昭和28, 33, 38年の結核実態調査において要医療とされた患者の予後について 木原和郎(結核予防会結研)

〔調査の目的〕昭和28, 33, 38年の結核実態調査において要医療と判定せられた患者について、昭和43年現在の遠隔成績を調査し、その予後に関する要因について検討を行なった。〔調査の方法〕本調査は、都道府県市の衛生担当部局ならびに保健所のご協力を得て実施された。すなわち都道府県市の衛生担当部局を経て発送された連名簿に基づき、管内居住者および死亡者については個人調査票に治療および登録状況を記入し、生存している者は極力レ線撮影、検疫を行ない、その結果は個人調査票およびレ線フィルムとともに結核予防会結核研究所宛送付して貰った。転出者については、できるだけ転出先を明らかにし、都道府県市の衛生担当部局を経て転出先の保健所に上と同様の調査をして貰った。〔調査成績〕調査対象者の約1/4が転出しており、そのうち30%を追求調査することができた。28年の患者では15年後の43年には12%が、33年の患者では10年後の43年には14%が、38年の患者では5年後の43年には30%が、なお活動性患者として止まっている。観察開始後の患者の動態を、死亡と生存の立場から眺め、結核死、非結核死、生存の各率から51年ごとの成績を算出し、三角座標について各年度ごとの傾向線を示すと、いずれも直線状をなし、結核死と非結核死の割合がほぼ一定していることが分かった。なお新しい年度の者はど下方にずれしており非結核死亡の割合の多くなっていることを示している。動く速さはいずれの年度もほぼ一定であった。同様のことを病型別に示すと、病型の軽重に応じてきわめて明らかにそれぞれの傾向線は分離されて図示せられた。年齢階級別にみると、死亡に向かつて動く速さは年齢が高くなるほど速くなることが明らかで45歳以上では後半において非結核死の割合がずつと増加していることも明示せられた。同様のことを結核死亡率、活動性に止まる率、治療・不活動性率については算出して検討した。〔結論〕最長15年に及ぶ遠隔成績の調査において、次の要因について検討した。すなわち病型別にみると当然ながら重症型ほど予後不良、年齢階級別にみると高齢者ほど予後不良、排菌有無別にみるといずれの病型でも菌④のはうが予後不良、観察開始年次別にみると、年度の新しいほど予後良好で、治療の進歩による影響が考えられた。なお中等症がその影響も最も著しく受けていることが分かった。

〔質問〕梅沢勉(座長)

演者の報告に使われている三角座標はわれわれも今後利

用したいと思うので、その作り方を簡単に説明してほしい。

〔回答〕木原和郎

三角座標による図示においては3つの要素からみた百分率の推移と、その推移の速さをみることでできるところに特長がある。なおその傾向線の示す方向によつて予後の方向が明らかに示される。結核死亡率、非結核死亡率、生存率について言えば、結核死亡率以外のものは、結核で死亡した者を除いた者を、表③に示した活動性に止まる率、不活動法へ治療になつた率で比例配分して算出したものをそれぞれの辺に表示した。

10. 結核予防会結核回復者相談室における8年間の経験 植村敏彦・千葉胤夫(国療東京病) 小坂久夫(国療村山) 山木一郎(結核予防会川崎健康相談所) 小池昌四郎・塩沢正俊・今村昌耕(結核予防会結研) 八尾猛・中島丈夫(結核予防会一健)

東京における当相談室は昭和35年11月に開設され今年で10年になる。昭和44年10月現在における相談室利用者の状況を調査する目的で、住所不明を除く839名にアンケートを送り、回答のあつた551名を対象とし、あわせて昭和43年12月までの来室者1,236名の相談時およびその後の状況を報告する。①8年間の来室者1,236名、男892、女344、男女比およそ7:3、年齢別の8年間の推移をみると15~29歳、30~44歳群の若年者が減少し、45~59歳の高齢者群の来室が増加している。60歳以上では男毎年2~3名程度、女は1名もいない。②治療法別の推移は、前半は外科群が多く、最近の3年間は化療群が多くなっている。それでもなお外科を受けたものが41%を占める。療養期間別には、2年未満のものが増加してきており、一方10年以上療養しているものが一貫して10%前後もみられる。③アンケート回答のあつた551名について44年10月現在の就職状況をみると、就業中のもの73.5%で、非就業者の26.5%のうち就職待期中ないし職業訓練中のもの9.2%で、体力自信喪失のため就業をあきらめたものが8.5%に達することは注目する必要がある。④肺機能別の就職率は、%VCで60以上の60%、30~59の50%、29以下の4割が就職している。指数では、26~30の6割、21~25の17名中7名、20以下の5名中1名が就職していることが判明した。⑤機能別就業職種をみると、肺機能のよいものにその他の雑用職が多くなっている。⑥肺機能と作業量の関係をみると、全般的にAまたはBの軽作業が多くなっている。労働時間でみると、指数30以下では7時間までのものが大半を占め、30以上でも7時間までが3割に達する。⑦就業者の肺機能別の病欠欠働の有無をみると、全体に回復者の病欠が多くなっているが、低肺機能者にはより多くなっている。病欠日数の多少と肺機能とは相関がみられない。⑧相談後の毎年の定期検

診で結核の悪化を発見したものが12名あり、全体では年間0.36%の悪化率であった。そのほかに、他の施設で悪化の判明したものか5名追加された。④相談後死亡の判明したものが28名あり、死因が肺・心と関係ありと思われるA群9例の相談時の肺機能をみると、%VCでは全員が40以下、6例が30以下、指数では不明を除く8例全員が30以下、5例が20以下であった。⑤一方、就労中のものの中から%VC40以下、指数30以下のもの40名についてみると、40名中大半が4年以上の勤務、軽労働で7時間ないし8時間労働についており、疲れもたいしたことなく、職に対する満足感や適性感をもっている。%VC40以下指数30以下の低肺機能者では肺性心などの危険が強いけれども職を選べば働くことも可能であることを示していると考え。

〔質問〕梅沢勉(座長)

演者は、症状が回復したにもかかわらず自信喪失者が8%あること、肺機能低下の高度のものほど社会復帰後頻発欠勤が多いと報告された。こうした、いわゆる職場不適応現象は管理上の大きな問題だと思う。自信喪失者を作らないような対策はどのようにしたらよいか、何かご意見はないか。また、頻発欠勤は職場のリーダーシップや作業環境の良し悪しには関係せず、本人側の問題であると言われている。その原因の一つが肺機能低下であるということは、管理上の重要なポイントとなる。頻発欠勤の多い人たちの肺機能低下はどれくらいからか。

〔回答〕中島丈夫

自信喪失者の中には、長期間の療養ボケのためとか生活保護を受けていて働く意欲をなくした人が多いが、そのほかに低肺機能者がいる。肺機能がよければ前の職に復することができるのに、機能の悪い人には職業訓練が必要で、そのさい、ある程度、教養とか才能のない人が一番問題で、職業訓練に適さない人がいる。その人達に対してはある程度の収容施設をつくるなり、理解ある雇用、保護雇用を制度化する必要があると考える。頻発欠勤の多い人たちの肺機能は30%を越える低下が多い。

11. 健保検診よりみた東京都の中小企業における肺結核の実態(第9報) °北沢幸夫・浦屋経宇(社会保険第一検査センター)

従来に引き続き東京都の中小企業における44年度の肺結核要医療率、初発見要医療率、要観察率を規模別、年齢別および受診回数別に観察し、今回は昭和41年度より43年度の初発見要医療者の退職状況について調査した。〔調査方法〕事業所の規模は被保険者数により例年通り5段階とした。30人未満519, 30~49人177, 50~99人143, 100~299人94, 300人以上31, 計964事業所である。〔成績〕964事業所に所属する被保険者は、52,733名で受診者は40,512名である(受診率76.8%)。規模別および受診回数別の受診者百分率は例年と同じで

ある。要精検者数は779名(1.4%)で同実施率は72.7%である。要医療率は0.30%(122名)で昭和40年度(0.72%)以来減少を続けてきたが昭和43年から横這いとなった。今後の推移に注目したい。規模別にみると30人未満で0.36%, 30~49人0.24%, 50~99人0.34%, 100~299人0.18%, 300人以上0.24%で小規模に多い傾向がある(有意差なし)。受診回数別では連続群0.30%, 間欠群0.50%, 初回群0.24%で、年齢別では加齢とともに上昇するが、30人以下の零細企業における60歳以上の要医療率は4.12%で断然高い。初発見要医療率は0.10%(42名)で過去3年間0.13%なので低下の傾向を示した。規模別には0.10%, 0.08%, 0.13%, 0.08%, 0.13%であり、受診回数別には0.11%, 0.13%, 0.03%である。年齢別には、10代0.13%, 20代0.09%, 30代0.12%, 40代0.05%, 50代0.21%, 60歳以上0%である。要観察率は0.34%(139名)である。初発見要医療者の退職率: 41年度99名中在職46名(46.5%), 退職27名(27.3%), 事業所の所在不明のため動向のつかめぬ者(不明)26名(26.2%), 42年度100名中在職49名(49%), 退職28名(28%), 死亡1名(1%), 不明22名(22%), 43年度91名中在職53名(53.2%), 退職18名(19.8%), 死亡(癌)1名(1.1%), 不明19名(20.9%)で、昭和41年では空洞のあるものに退職者が多い。昭和41年、42年では発病までの在職年数が1年以内では退職者が多いと言える(昭和41年の1年以内15名中退職者9名, 1年以上58名中退職者18名)。〔結論〕44年度で要医療率の低下がとまつたように見えるが、今後の検討を待ちたい。初発見要医療率はやや低下の傾向を示した。過去の初発見要医療者の退職率は約25%で在職期間が短くて発見されたものは退職率が高く、観察期間が長い場合には有空洞者に退職率が高かった。

〔質問〕梅沢勉(座長)

いまのことについて、中小企業を管理されている北沢さん、大企業を管理している松谷さんからのご意見を聞きたい。

〔回答〕北沢幸夫

中小企業では、退職が多いことを前提にして考えなければならぬ。発病を発見した場合に面接して治療の必要を十分説明することが大切であると考え。

12. 在宅活動性感染性患者の実態 °山本保・荻間勇・木下康民(新潟大第二内科) 竹内正三(新潟市西保健所)

〔目的〕患者管理の向上をはかるため、在宅の感染性肺結核患者の実態を検討する。〔方法〕新潟市西保健所管内における1968年末日までの実態を登録カードを中心にして検討した。治療中の空洞型肺結核を感染性として取扱つた。〔成績〕全登録者は1,451名、うち要医療患

者は878名で60.5%に当たる。在宅活動性感染性患者は139名で要医療患者の15.8%、全活動性感染性患者の48.9%にあたる。性別では男98例、女41例で男に多い。年齢分布は壮老年層に多く、40歳以上が全体の87.1%を占め、60歳以上が35.9%である。職業では無職が最も多く、次いで勤務者、家事従事者となつている。保険別では国保世帯主が最も多い。発見年次は昭和17年からみられ、経過の長い例が圧倒的に多い。10年以内の症例は50.3%で他は10年以上前に発症した症例である。病型は空洞型が134例(96.3%)と圧倒的に多く、うち非硬化性空洞11例(8.1%)、硬化性空洞123例(91.9%)で硬化性空洞が多い。入院の既往をみると、58例(42.1%)は入院治療を受けておらず、在宅治療に終始している。81例、107回の入院例について入院回数と入院期間をみると、22例が2回以上入院しており、2年以内の入院期間が多い。過去1年以内に排菌したものが27例あり、これは治療状況不明の15例を除いた124例中21.7%に相当する。乳幼児と同居している例が26例あつたが、乳幼児への感染発病例は認められなかつた。就労状況は109例(78.3%)が軽業以上の労働に従事している。難治化の要因については多面的に検討しなければならないが、発症後早期に入院したが、治療は規則的であつたかという2点についてみると、入院の既往のある81例中36例(44.4%)は発症後6カ月以内に入院していない。また、発症後6カ月以内に入院した45例中7例は入院期間が6カ月以内と短期であつた。これまでの治療状況については45例(32.3%)は不規則治療であつた。〔結論〕①全活動性感染性患者の約半数を占める。②男に多い。③無職、自営業に多い。④壮、老年層に多い。⑤約半数は入院治療を受けていない。⑥不規則治療例が多い。

〔質問〕梅沢勉(座長)

疾患者の管理については演者の報告では、発見入院のおくれが治療の効果を妨げるとのことであるが、早期に入院したかどうかについては、診断した医療機関の医師の指導のあり方が関係しているのではなからうか。

〔回答〕山本保

演者は保健所のものではないので、その点についてはよく分からない。地域の特性によるのではないだろうかと思う。

13. 結核の既往症と呼吸器症状 °松谷哲男・羽鳥順子(電電公社東京健康管理所)

〔目的〕近年BMRCの質問方式を中心とする呼吸器症状の調査がひろく行なわれているが、結核歴の有無がその成績にいかにか影響するかを知るとともに、結核歴をもつ勤労者の呼吸器症状を観察することを目的とする。〔方法〕都区内西部に屋外勤務をもつ公社従業員592名に、BMRCの方式に厳格に従つて呼吸器症状を調査し、

結核歴の有無別に、その成績を比較検討した。〔成績〕結核歴ありと答えた者は82名、14%を数え、その直接撮影所見は、異常なしが12名(15%)あつたが、その大部分は幼少時不的確な診断を受けたものである。また結核歴なしと答えた510名は、その1/3に石灰沈着や肋膜癒着を主とする所見を認めたが、いずれも無自覚に経過したものと考えてよい。主な症状の頻度は、「永続的なせき」(年間3カ月以上毎日のようにせきが出る)は結核歴有無両群とも6%で等しいが、「永続的なたん」は結核歴なし群で13%を示すが、あり群では21%を占める。ただ結核歴あり群から被手術者17名とX線無所見者12名を除いた53名では「永続的なたん」12%で、なし群と変わらない。事実実際に提出された早朝1時間たん量の分布も両群に差を認めず、2ml以上の例はともに11%であつた。次に「息切れ3度以上」(平地を同年輩の人と普通に歩いて息切れする)は、結核歴なし群で3%を示すのに対し、あり群では被手術者でも手術なし群でも6%を占めた。バイタラーによる一秒量の分布は、被手術者は2l未満が4割で平均2.2lを示して低いが、結核歴なし群と被手術者を除いた結核歴あり群とは大差なく、平均ともに2.7l、2l未満はなし群で6%、あり群で5%に過ぎなかつた。〔結論〕比較的良好な結核管理が行なわれてきた事業所従業員であること、例数が十分でないという条件はあるが、結核による被手術群は当然肺活量が少ない点は確実であるが、そのほかの点では結核歴の有無による呼吸器症状の頻度には客観的な差異はほとんど認められなかつた。結核歴のある者は1~2の質問に鋭敏な答え方をする傾向はあるにしても、BMRCの調査成績を大きく左右するものではないと考えられる。

〔質問〕梅沢勉(座長)

松谷さんの使われたBMRC方式ではどんなことが分かるのか、このアンケート調査の効用と限界はどうか。

〔回答〕松谷哲男

BMRCの調査方式は、集団間の呼吸器症状を比較する疫学的な調査方法としてはいろいろな点ですぐれていると思う。しかし疫学的な目的のものだけに、各個人の結果が正確には実態とマッチしない。ただこのように厳格に作られた基準による方法で、たとえば結核患者の自覚症状を調査することは意味があると思う。

〔発言〕梅沢勉(座長)

低肺機能者は確かに必要以上に弱気になるので、保護と激励の両方がケースケースによつて必要である。しかし大胆に言えば、閉塞性変化がなく肺活量1.2lのある者は大企業のいずれかの職場で永く勤務されることができると思う。

14. 小児期の結核に関する観察 °新津泰孝・長谷川純男・末武富子・堀川雅浩・久保田秀雄・小松茂夫・

坂口桃代（東北大抗研小児）

〔研究目的〕小児において OT と PPDs によるツ反応を比較した。また集団検査成績からみた仙台市学童生徒における結核の現状を明らかにしようとした。〔研究方法〕① OT 陽性の小児に OT, PPDs を同時に注射しその反応を比較した。② PPDs による昭和 44 年の仙台市学童生徒のツ反応陽性率を OT による 39 年までの成績と比較した。③ 仙台市某小学校入学児童のツ反応自然陽性率の推移を観察した。④ 昭和 44 年仙台市全小・中・高校児童・生徒約 7 万名の X 線検査で発見した異常陰影を分析した。あわせて結核について昭和 41~44 年の成績を 36~40 年と比較して結核の現状を明らかにした。〔研究成績〕BCG 歴なき OT 陽性乳幼児 56 名の 50% は PPDs 0.05 mcg に陽性でなく、0.5 mcg には発赤 15 mm 以上が約半数にみられた。BCG 歴のある OT 陽性小児 114 名中 PPDs 0.05 mcg に陽性でないものが 18% あつた。仙台市立全小・中・高校生のツ反応陽性率は PPDs 0.05 mcg による昭和 44 年は上学年でも 80% 台で、その前毎年 OT による陽性率が 90% 台を持続していたのに比較し約 10% 低率であつた。仙台市某小学校入学児童の BCG 歴なきツ反応陽性率は昭和 22 年の最高 15% から逐年減少、44 年は 5% と約 1/3 となつた。昭和 44 年仙台市立全小・中・高校児童生徒 64,000 名の X 線集検で異常陰影 317 名を発見した。結核性陰影は大部分石灰化像のみの所見で 129, 肺炎 92, 非結核性持続性陰影 81, サルコイドーシス 3, その他であつた。新要医療結核は 7 名で、中・高校生 27,000 名中 1 名のみであつた。結核について昭和 41~44 年の成績を 36~40 年と比較した。新要医療結核発見率は小 1 年と中学、高校で激減している。石灰化像のみの有所見率も各学年に減少した。昭和 44 年は石灰化像のみの有所見者中治療歴のあるものは中・高校生で約 50% で、35 年に比較して著しく増加している。〔結論〕OT 陽性 PPDs 陰性の OT 反応は BCG 歴なき小児では非特異反応で、他の演題で発表する培養リンパ球の刺激の成績からアレルギー反応と考えられ、BCG 接種小児では牛型菌 BCG 接種によるアレルギーを人型菌 PPDs で検査していることが問題となる。最近学童・生徒の新要医療の結核は著しく減少してきた。小 1 年での激減は入学前 BCG 接種の普及と自然陽

性者の減少とにより、思春期での激減は石灰化像有所見者の減少と石灰化像のあるものでも治療歴のあるものが多くなつたことによる。今後日本の結核は低年齢層から上の年齢層へとますます減少してゆくものと考えられる。

〔座長発言〕梅沢勉

報告された 6 題は結核検診、患者管理、社会復帰の 3 つの項目にだいたい分けられるが、報告によつては 2 つの項目にまたがっているものもあり、報告内容は同じ問題を扱っているとはいえないので、演者間で討論していただくという共通のテーマはあまりない。したがつて、報告された内容の中で、管理上さらに詳しく話してほしいと思う問題をとりあげていきたいと思う。そのまえに、新津さんの報告に追加の希望があるのでその報告をお願いします。

〔追加〕星野皓（清瀬小児病）

都立清瀬小児病院における昭和 36 年~45 年 6 月の入院患者の年齢別推移をみた。0~2 歳、3~5 歳の年齢層の患者の減少はきわめて少ないが、小学生、中学生の減少は著しい。

〔質問〕梅沢勉（座長）

ツ反応は検診手技としてますます重要になると思う。新津さんは非特異性アレルギー反応としてのリンパ球の形成に入れておられる。それについての考えをいまいし詳しく話してほしい。

〔回答〕新津泰孝

リンパ球培養の方法で論じたことは次のことである。BCG なき乳児の 1% が OT 皮内反応は陽性、PPDs 皮内反応は陰性と考えられる。この場合 OT による反応は人型結核菌感染とは無関係で非特異反応である。この非特異反応がアレルギー反応か否かをみるために末梢血を培養し PPDs または OT を加え、PPDs, OT によるリンパ球の刺激の割合を比較した。OT (+), PPDs (+) の結核患者では PPDs のほうが OT より強く刺激したが、OT (+), PPDs (-) では PPDs ではほとんど刺激されないが OT によつて刺激されるものが多かつた。このことから BCG 歴なき OT (+), PPDs (-) の場合の OT の反応は非特異反応であるが、アレルギー反応であると考えたい。その原因を非定型抗菌菌に求めたい。

結核菌・ツベルクリン

(1) ツベルクリン反応（シンポジウム）

15. 結核病院における PPDs 検査成績 °樋田豊治・上芝幸雄・浜野三吾（国療中野病）

〔目的〕各種年齢、病状の結核症のツ・アレルギーを観察する目的で、当院に入院中の 822 名に PPDs テストを行なつた。〔方法〕市販の一般診断用 0.05 μ g/0.1 ml を溶解直後に使用した。症例の 85% は結核菌陽性であつた。

すべてが BCG の影響を受けていない。判定は予防会結核高井博士の指導を受けた。〔成績〕48 時間値では発赤 0~4 mm 2 名, 5~9 mm 8 名で陽性率は 98.79%, 二重発赤 49%, 水疱 3%, 出血 6% であった。平均値 (mm) でみると発赤は 26.39 ± 10.38 , 硬結は 19.87 ± 10.14 であった。5 mm 以上の硬結を触知したものは 97.69% で, PPDs では陽性率と硬結触知率とはほとんど一致した。NTRDA では 48~72 時間判定で硬結 10 mm 以上を陽性としているが, われわれの成績では 91.1% がこれに相当した。24 時間平均値は発赤 21.38 ± 8.17 で 48 時間値に比べ 5 mm 低い値を示した。72 時間値は 48 時間値とほぼ等しい値を示したが二重発赤は 62%, 水疱は 18% と最高値に達した。年齢的差異をみると 2~64 歳まではほぼ一様な傾向を示したが, 0.3~1 歳の発赤平均値は 21.29 ± 5.52 , 硬結は 16.98 ± 5.77 で特に硬結の出方が悪い。3 カ月児を 1 カ月後に再検したところ硬結が増大したので, この場合アレルギー前駆期と考えられた。65~87 歳では発赤は他の群に等しかつたが硬結は 17.62 ± 9.50 と出方が悪く, 二重発赤, 水疱も少なかった。老人は皮膚が薄くツ反応の様相が異なるためと考えられる。ツ反応の低下する場合を検討した。重症を起床不能, 酸素吸入を必要とするものに限定すると, 発赤は 19.50 ± 7.48 , 硬結は 20.50 ± 7.81 で発赤の出方が悪い。乳幼児の麻疹による一時的アレルギーの場合, 3~4 歳では発疹後 1 週目に 10 mm に復帰したが, 0~1 歳では 3 週から 5 週を要した。糖尿病, 肝炎, 腎炎, 低肺機能者ではアレルギー低下はみられなかった。非結核性胸部疾患のうち肺癌およびサルコイドーシス (発赤平均 13.09 ± 13.20 , 硬結 10.44 ± 12.84), 非定型抗酸菌症 (発赤 12.95 ± 7.22 , 硬結 16.68 ± 7.77) は結核症と明らかかな差がみられた。〔結論〕結核症では 10 mm 以上の硬結を示すものとして大体差支えないと考える。乳児では検査を繰返して硬結を確かめる必要がある。

〔追加〕室橋豊穂 (国立予研)

かつて奄美大島で全年齢にわたる住民のツ反応をしらべたところ, 60 歳以上の年齢層では, 反応の度数分布曲線 (双方曲線) は解析が難しく, 陽性反応の下限を決めることが困難であった。この年齢層では 10 mm 以上をもつて陽性とすべきか否か今後検討を要しよう。

〔追加〕徳永徹 (国立予研結核部)

溶解後の力価の低下に関しては, 前年の本学会で報告されたように, 冷室保存の場合は 1 カ月でも力価は落ちないが, アンブル中のツ液が半量以下になると力価が落ちる。この事実は 37°C ではさらに著しい。このような実験事実のほかには種々の経験から溶解後の PPD はその日のうちに使用するということが一応の目安として勧められることとなった。しかし室温で厳密にどのくらいの保存に耐えるか, ことに強反応者用の場合はどうか, に

ついての正確なデータに乏しいので, 目下検討中であり, なるべく早く報告をしたい。

16. PPDs 0.05 mcg および 0.01 mcg の使用経験 ° 実川浩・栗原忠雄・長島晟・高原義 (国鉄中央保健管理所)

〔研究目的〕われわれは 1965 年 58,000 人の成人集団に, OT 2,000 倍あるいは予研より供与された PPDs 0.01 mcg によるツ反応を実施し, 35 歳以上の年齢層, また結核有所見者では, 両者がほぼ等力価であることを知りえた。1968 年 PPDs が市販されるに及び, われわれの集団はもとより各地でその力価についての批判の声があつたので, この辺の事情を検討する目的で本研究を行なつた。〔研究方法〕男子交通従事員 424 名を対象に, Standard として予研より供与されたものを用い, 市販の 3 製品とそれぞれ比較した。① 40 歳前後の結核有所見者 72 名において, PS-2 (強反応者用, 20 人分入り) と, 予研の 15-24 とを比較した群 (0.01 mcg)。② 20 歳前後の無所見者 154 名において, P-214 (一般診断用, 20 人分入り) と, 予研の 34-1 とを比較した群 (0.05 mcg)。③ 20 歳前後の無所見者 198 名において, 1004 (一般診断用, 100 人分入り) と, 34-1 とを比較した群 (0.05 mcg) の 3 群に分けて観察した。なお Standard と被検品とは, それぞれ半数ずつ左右交叉して前腕屈側中央部に注射した。このさい注射液は溶解直後のものを用い, 30 分以内に注射を完了した。〔研究成績〕判定は 48 時間後に行なつた。PS-2 との比較では, ツ反強度分類別にみた場合, Standard のほうが強いが, 特に強陽性率では 69% 対 40% と著明な差があつた。発赤および硬結径では, 平均値にして 2 mm ほどの差が認められた。また Sign-test でも, 半数近く Standard のほうが強いという印象であつた。P-214 との比較でも, いずれも Standard のほうが強いが, その差は小さくなり, たとえば発赤径の平均値では, 1.3 mm であつた。1004 との比較では, やはり同様な傾向であるが, 差は 3 群中最小であり, 発赤径の平均値にして 0.6 mm ほど, また Sign-test でも Standard のほうが強いものが 1/3, 逆の場合も 1/6 ほど認められた。〔結論〕以上のように, やはり市販製品が弱いという結果であつたが, 1 パイアル中の含有量が少なくなるほど予研の Standard との差が大きくなるようである。また若年者, 無所見者より, 高齢者, 有所見者で差の大きいことから, 結核感染の強さにより差のあらわれ方が変わることも考えられる。したがつて, 今後のツ反実施には, これらのことを十分考慮に入れる必要がある。

17. 市販精製ツベルクリンの安定性について ° 鈴木正敏・沢田哲治 (日本 BCG 研) 片岡哲朗・浅見望 (国立予研結核部)

〔研究目的〕診断用旧ツは昭和 43 年 10 月から乾燥精製

ツ(PPD)に切り替えられた。今回は量産化された市販精製ツの力価の安定性を吟味した。〔研究方法〕供試精製ツ(一般診断用, 100人分入り)は生物学的製剤基準に基づいて、国立予防衛生研究所交付のPPD原末を0.5%乳糖液に5mcg/mlの濃度に溶解後、バイアルに1mlずつ分注して凍結乾燥したものである。精製ツ力価の安定性の評価は日本BCG研究所と国立予防衛生研究所結核部の2カ所において行なつた。力価試験は生物学的製剤基準に記載されている方式により、標準品と各被検品を所定濃度に溶解後、感作モルモットに注射して、24時間後の反応の大きさを計測し、標準品に対する被検品の硬結比、ならびに両者の硬結差を求めた。〔研究成績〕①日本BCG研究所における成績：昭和43年4月と6月に製造された精製ツの中から5Lotを任意に抽出して、これらの5°Cと37°Cの保存過程の1年目と2年目の力価を測定した。製造直後の硬結比の範囲が0.98~1.01であつたのに対し、5°C保存1年では0.97~1.00、保存2年では0.99~1.01であつた。また37°C保存2年では0.98~1.01であつて、5°Cと37°Cの2年間保存での力価の減弱は認められなかつた。同時に標準品と各被検品との硬結差においても、有意な変動が認められなかつた。②国立予防衛生研究所における成績：日本BCG研究所で供試した5Lotの中から2Lotの精製ツを選んで、5°Cおよび室温の保存過程において1年目と2年目の力価を測定した。製造1カ月後の硬結比は0.98と1.01を示し、5°C1年保存後では2Lotとも0.99、2年保存後では0.97と0.98であつた。また室温1年保存のものでは0.97と1.00、2年保存では0.98と0.99であつた。いずれの場合も、2年間の保存過程における力価の減弱は認められなかつた。標準品と各被検品との硬結差をみても、保存過程における有意な変動はなかつた。なお本研究はさらに長期間にわたる保存試験を継続し、安定性を吟味する予定である。〔結論〕現行の生物学的製剤基準に基づいて製造された市販の乾燥精製ツは5°C、室温、あるいは37°Cに2年間保存しても力価が安定しており、耐熱性を有することを明らかにした。

〔質問〕石館守三(東京生化学研)

現在標準品PPDsは一応糖含量、N含量を規制しているが、PPDsはかなり培養条件によつて異質のもの混合であるようで、将来は、さらに純化したものを標準品とする必要はないか。

〔回答〕片岡哲朗

標準PPDにあたかも雑多な成分が混在しているかのようご発言であるが、N-含量、糖含量(5%以下)の分析で、一定の品質は保証されている。先の本学会で、各種PPDの電気泳動的検討成績を発表したが、均一なものとして得られていた。化学的、血清学的に分析した場合、まだ十分純化された物質ではないという観点か

ら、PPDの品質を云々することに直接結びつけた議論は適当ではないように思われる。

〔発言〕染谷四郎(座長)

日本のツ液は1968年秋からOTよりPPDに切り替えられたが、現在使用されているPPDは一応国際的に使用されているものと同程度の品質をもっている。

18. PPD溶液の力価低下に関する一考察—³H-PPDを用いての實驗 豊原希一(結核予防会結研)°折居昌志(日本BCG研)

〔目的〕PPDを溶液にすると比較的短期間に力価が低下するといわれている。その原因が何によるものであるかをPPDを³H標識した³H-PPDを用い検討した。〔研究方法〕L-Asparatic acid-T(G)5mCiを加えたソートン培地に青山B株を培養。培養6週後、殺菌し濾液をPPD製法基準に従つて限外濾過、塩析、脱塩を行ない凍結乾燥し³H-PPD粉末を得る。その比放射能はおおよそ7.3 μ Ci/gであつた。①³H-PPD 2.5mg入の市販バイアルに1ml(2.5mg/ml)、2.5ml(1mg/ml)、5ml(0.5mg/ml)の緩衝液を加え、0, 3, 24, 48, 72, 192時間ごとに0.1mlずつ各群より³H-PPD溶液をとり液体シンチレーションカウンターにより放射能を測定する。各溶液は室温(15°C)静置。②³H-PPD 1.25mg含有バイアルに5mlの緩衝液を加え37°Cに静置。これをA液とする。A液1ml+3ml緩衝液、37°C静置(B液)。A液1ml+3ml緩衝液、5°C静置(C液)。0, 1, 3, 6, 24, 48時間ごとに0.2mlずつとり測定。③³H-PPD 1.25mg入バイアルに緩衝液5mlを加え0.25mg/mlとする。バイレックスおよび普通ガラス中試験管に4mlの緩衝液を入れ、これに上記³H-PPD溶液1mlを加え静置群と振盪群をおき0, 1, 3, 6, 24時間ごとに0.2mlずつとり測定。④³H-PPD 2.5mg入バイアルに0.05% Tween-80液2.5mlを加え1mg/ml溶液とする(A液)。バイレックス中試に4mlの0.05% Tween-80液を入れA液1mlを加える(B液)。A, B液を37°C, 5°Cに静置、0, 1, 3, 6, 24, 48時間後に0.1mlずつとり測定。⑤100mcg/ml³H-PPD溶液にスライドガラスを浸漬し5分、30分、1, 3, 24時間後にひきあげ水洗、不洗、および0.005% Tween-80液で洗浄、サクラNR-M2原子核乳剤を用いディッピング法でARGを行なう。〔結果〕①高濃度(500mcg/ml)の場合、溶液の相対比放射能の低下は著明でない。②比較的低濃度(62.5mcg/ml)の場合、5°C保存のほうが37°Cより6時間までは早く相対比放射能が落ちる。③低濃度(50mcg/ml)の場合、相対比放射能は早期に低下する。普通ガラスよりバイレックスガラスのほうがこの傾向が強い。振盪と静置による差は明らかでない。④試験管内実験およびオートラジオグラフィ(AVG)の成績からTween-80によつて相対比放射能の

低下は明らかに阻止される。これらの成績から PPD 溶液の力価の低下の原因は管壁への PPD の吸着によると考えるのが適当である。

〔発言〕 徳永徹 (国立予研結核部)

PPD にラベルされた放射比活性が低いので、たとえば低温保存のものの方が高温保存の場合より活性の低下が著しいという結論の一つなどにはなお問題がある。しかし PPD が溶解後かなり急速にガラス壁に吸着することを示す貴重なデータと思う。われわれもこの点に大きな悩みをもっており、目下溶解後の力価の低下を防ぐ方法を種々検討中である。Tween 80 が吸着を防ぐという成績であるが、Tween の添加は、Tween 自身の規制が難しいこと、またこの添加が発赤に著しい影響を及ぼすことから実用上の困難がある。

〔質問〕 染谷四郎 (座長)

より低濃度の PPD においても、温度と吸着との関係は同様に認められるか。

〔回答〕 折居昌志

当然吸着はあると考えられる。この実験では比放射能値の低下だけについて見ており、 ^3H が PPD の成分のどの部分に標識され、どの部分が多く吸着されているかも分からないし、どの程度の割合で吸着されるかという点については力価との関係をみなければ分からないと思う。

〔15~18 の追加〕 樋田豊治 (国病中野)

市販 PPDs の使用説明に、保存については ① 溶解液が半分になるまでは使つてよい、② 陽性は 10 mm とする、とあるが一般医家は使い方に困惑しているのではないか。10 mm 程度の発赤で X 線写真や、要注意の指示をしている校医もある。もう少しはつきり硬結触知をしたものを陽性とする等記載してよいのではないか。

〔発言〕 徳永徹 (国立予研結核部)

演題 16 の高年齢層のほうが若年齢層よりも一般に反応が強く出るので、高年齢層では薄いツ液を使うがよい、とのご意見には、われわれも同様な経験をもっており、有用な配慮と思う。市販 PPD が予研標準より弱いとのことだが、市販品は国家検定で信頼限界 95% で合格したものであり、また凍結乾燥品の保存成績が優れていることは、演題 17 で示されたとおりなので、アンプル中の力価に関してはほぼ問題がないと思う。しかし溶解後のツ液で比較的速やかに力価低下がみられることが経験されており、その一因がガラス壁への吸着にあることは、18 の演題で示唆されたとおりである。そのほかご指摘のように集団差などの諸条件の差も考えられ、そうした因子が重なり合つて (例数が多くないので推計的) どの程度有意か必ずしもはつきりしなかつたようだが) ご照示のような差が生じたものと考えられる。

19. PPDs とグルクロン酸との結合に対する PPDs の化学的性状の影響ならびに結合物に関する生物学的

検討 °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)

昨年の本学会総会においてわれわれは、Sauton 培地および Sauton 変法培地から得られる PPDs をさらに Sephadex G 50 または G 75 によつて再精製すると、Sauton 培地からは培養 Lot によつて性状の異なる 2 種類の PPDs が得られるが、Sauton 変法培地からは常に単一な PPDs を得ることを発表し、あわせてそれら PPDs に関し、その物理化学的諸性状ならびにツ皮内反応活性を報告した。今回、これら PPDs に関して生理的条件下にグルクロン酸ナトリウムと処理後透析濃縮して Sephadex G 75 を用いるカラムクロマトグラフィーを行ない、溶出各画分の PPDs 蛋白量を 280 m μ における吸光度の測定から、また結合グルクロン酸量を 6- ^{14}C -グルクロン酸ナトリウムの放射能測定から求めた結果、PPDs とグルクロン酸とはいずれも化学的に結合すること、PPDs の化学的性状によつてグルクロン酸との結合比が異なることが明らかになった。また、種々の PPDs とグルクロン酸との結合物に関して、窒素分析、アミノ酸分析、ディスク電気泳動、アンフォライン等電点分離法により検討し、PPDs とグルクロン酸との結合を立証する結果を得た。次に結合物について 2, 3 の生物学的検討を行なつた。すなわちツ皮内反応ではグルクロン酸結合 PPDs と未処理 PPDs との間には力価に有意の差がみられなかつた。結核動物に対するアレルギー死を比較検討した結果、感染の強さ、感染後の期間、動物の個体差等によつてばらつきはみられるが、グルクロン酸結合 PPDs では未処理 PPDs に比して死亡率の軽減の傾向がみられた。

〔質問〕 染谷四郎 (座長)

研究目的は何か。たとえばツ・アレルギーの脱感作実験に使用するためか。

〔回答〕 羽鳥弘 (結核予防会結研)

歴史的にみてツベルクリン(ツ)の治療効果は否定されたようであるが、アレルギー免疫、脱感作の問題、研究から、再びツが検討され、ツの副作用を除くために、アルデヒド系列の物質による解毒を実験し、そのうちグルクロン酸によつてアルデヒドによる解毒が生理的によいことを解明し、これと化療との併用を実施し、その効果を 44 回本会総会において、木野智慧光が発表した。ツは混合物であるので、そのうちの蛋白が、その主作用をするのではないか。ツにグルクロン酸を結合させ、その結核患者への併用作用を実施して、同様の効果のみている。そこで PPDs とグルクロン酸との結合物の物理化学的、生物学的の性状を調べ、併用治療を目的とした物質の性状を検討したわけである。

〔発言〕 染谷四郎 (座長)

グルクロン酸ツを化療剤と併用して、結核治療に使用す

ることを目的としているとのことであるが、すでに多くの研究者によつて研究されている問題であるので、十分慎重に実験を重ねて検討していただきたい。

20. ツベルクリン活性ペプチド (TAP) の精製について °田原留之助・山村雄一 (阪大内科) 青木隆一 (阪大保健管理センター) 小川弥栄 (国療刀根山病)

[研究目的] ツベルクリン活性ペプチド (TAP) の最小分子量の決定。[研究方法および研究成績] アセトン乾燥結核菌 (青山 B) を脱脂後次のようにして TAP を抽出した。脱脂青山 B を 0.1N HCl で 37°C, 144 時間加水分解後すでに発表されている通り、飽和ピクリン酸、アセトン、エーテル等で処理して TAP を得た。この TAP を食塩を主体とした buffer を使用していくつかに分画した。分画したそれぞれの TAP について生物学的反応の面から検討してみた。まず TAP の分画は、1M NaCl-0.1M CH₃COONa-0.01M Borate (pH=8.0) の buffer に対し TAP の濃度が 1% になるように溶解、塩酸による pH の変化と食塩の濃度を変化させることにより、TAP を分画した。以上の方法で分画した TAP を次のような反応について調べた。① ツベルクリン反応について、② Cell migration 阻止現象について、③ アレルギー性組織反応について。実験動物はウサギを使用した。感作はすべて乾燥結核菌 (青山 B) で行なつた。実験結果は次の通りであつた。ツ反応については典型的な遅延型反応を示す画分と、即時型反応の Arthus 現象様の反応を示す画分があつた。Cell migration 阻止現象については阻止現象のみられる画分と阻止現象の全然ない画分があつた。非感作動物で阻止現象をみた場合 MIF 様のペプチドが TAP の中に含まれているのではないかと考えられる画分があることが分かつた。アレルギー性組織反応については、はつきりとした結論は出なかつた。

21. 非加熱結核菌蛋白による反応 °長尾四郎・高井晶子 (北野病研究室・阪医大薬研)

[研究目的] 結核菌蛋白の加熱しないものを結核患者に皮内注射すると 3~4 時間で、すでに陽性反応が現われ始めることが最近認められ、“immediate” 反応として報告されている。他方加熱した結核菌蛋白とは反応しないが、加熱しないものとは強い血清反応を呈する抗体が患者血中に存することをわれわれは以前から示している。この2つのことから、“immediate” 反応は血中抗体による Arthus 型反応に外ならないことが推定される。この推定の立証を目的とした。[研究方法] われわれが工夫した装置で BCG 菌を破碎し UC 蛋白 (Seibert) を分離した。この native な蛋白とそれを加熱したもので下記の比較を行なつた。① 家兎およびモルモットに非加熱蛋白を数回静注し、血中抗体を Boyden 法で測つて 1/80 以上に高める。この動物で非加熱蛋白と加熱した

ものの皮膚反応を比較すること。② BCG 生菌接種動物で同様の比較を行なうこと。[研究成績] 免疫操作で血中抗体が高まっている動物に非加熱蛋白を皮内注射すると、5~6 時間を頂点とし、Arthus 型反応の特徴たる浮腫を主とする反応がみられた。加熱で血清反応活性を失つた蛋白はなんら反応を呈しなかつた。すなわち native な結核菌蛋白は Arthus 型の即時反応を呈することが明らかにされた。BCG 菌接種動物について両者を比較したところ、加熱蛋白では 24 時間目を頂点とする遅延型反応のみがみられたが、非加熱蛋白では注射後 4 時間目くらいから浮腫反応が現われ、次いで発赤を主徴とする遅延型反応に移行することが認められた。[結論] 上の成績から ① “immediate” は血中抗体による Arthus 型反応なること、② 非加熱菌蛋白の皮内注射では Arthus 型反応と遅延型反応が引き続いて起こること、③ ツベルクリンや PPD は血中抗体と反応する活性を加熱によつて失つているので、Arthus 型反応は起こさず、細胞抗体による遅延型反応のみを起すことと結論された。

[19~21 の追加] 徳永徹 (国立予研結核部)

実用化を目指してツ蛋白の精製をする場合に、単に特異蛋白を抽出精製するというだけでなく、一般的に留意いただきたい事項として次の2点を指摘したい。① 結核感染は結核菌という複雑な抗原コンプレックスにより引き起こされるものであるから、精製が進んだために逆に力価が落ちることとか、あるいは菌株、菌種の相違からくる反応性の差、といった問題が出てくることありえよう。② 本日のシンポジウムでも出されたように、精製ツが溶解後ガラス壁に吸着し、あるいは変性による力価の低下が起こるといった問題があり、この点は精製しかつ希釈された場合ほど著しいと考えられるので、これらの点を考慮に入れていただきたいと思う。

(2) BCG (シンポジウム)

22. PPD による BCG 接種後のツ反応 高世幸弘・萱場圭一・小林竜夫 (東北大抗研)

[研究目的] 精製ツが使用されてから、BCG 接種後のツ反応が旧ツによる成績と差があるようなので検討を加えた。[研究方法] 昭和 45 年 5 月 S 小児童 688 名に、右上臍に PPDs 0.05 mcg/dose (Lot. P-1029, P-208), 左上臍に 2,000 倍旧ツ (Lot. 575) を注射し、PPDs で陽性にならぬ 326 名に Lot. 933 の BCG を、われわれの円盤法および宝来氏の電動法によつて接種し、1 週後の Koch 現象をみ、6 カ月後に 0.05 mcg/dose の PPDs (Lot. P-1032) と BCG-PPD (予研浅見博士より供与) を用いてツ反応、局所変化をみたが、脱落者があり 287 名が残つた。また 1 年後のツ反応を PPDs 0.05 mcg/dose (Lot. P-1032, P-221) を用いて行なつた。[研究成績] 児童 688 名中 PPDs 陽性者は 362 名 (52.6%), 旧ツ陽性者

487名(70.8%)であつた。1週後の局所変化中 Koch 現象を呈した者は、初接種群中、円盤法の旧ツ陰性・疑陽性群にはみられなかつたが、同群中旧ツ陽性群、再接種群のすべての群にみられ、再接種群では旧ツ陽性群は旧ツ陰性・疑陽性群の2倍以上みられた。6カ月後のツ反応は、初接種群は例数は少ないが BCG-PPD がやや陽性率が高かつたが、再接種群では両者の間に差はなかつた。円盤法による陽性率は、BCG-PPD と PPDs の間でも、初接種群と再接種群の間でも電動法よりも高かつた。局所変化中、はつきりした痕痕を残した割合は初接種で円盤法が79.8%、電動法83.7%、再接種で円盤法が90%、電動法が75.7%であり、平均個数は初・再接種それぞれ円盤法で7.5~9.5コ、電動法で5.1~6.1コだつた。1年後のツ反応を行なつた225名では、陽性率は1年後のほうが6カ月後よりも高かつた。また円盤法の陽性率が電動法よりも高かつた。〔結論〕BCG 接種後のツ・アレルギーは旧ツが PPDs より強い反応を示し、旧ツには非特異反応が多いように思われ、PPDs と BCG-PPD とでは明らかな差異は認められなかつた。円盤法の刺数18に比べ、電動法では12と少ないため、痕痕の平均個数も少なく、陽性率も低いと考えられた。

23. 三角針12コ穿刺 BCG 経皮接種によるツ反応陽転率と接種局所変化 °宝来善次・横井正照・清水賢一・吉田修治・山本公弘(奈良医大第二内科)

〔研究目的〕昭和42年4月からBCG接種方法が皮内法から経皮法に改正され、9本管針2カ所手押18針穿刺法が広く応用されるようになった。法律改正時に管針手押法の不便な点は将来の改良にまつよう指摘されている。今回、電動式接種器具、パネ式接種器具を考案した。電動式三角針12コ穿刺 BCG 経皮接種を行なつたので、ツ反応陽転率および接種局所変化について観察した成績を報告する。〔研究方法〕BCG ワクチンは市販のものを用いた。1ml 中80mg となるようスポイト容器に懸濁され、適量が BCG 懸濁皿(金属製)に移される。この中にセットされた小円筒三角針が浸され、消毒した皮膚面2カ所に接種された。〔研究成績〕幼稚園児は3年保育、2年保育、1年保育の3クラスであるが、低学年では初接種が多い。3カ月後においては、ツ反応陽転率は56.1%で満足な成績ではない。接種局所変化については潰瘍のような強い変化は認められない。6カ月後においては、ツ反応陽転率は74.1%である。局所変化については、痕痕76.0%、無変化24.0%であつて期待どうりの成績が得られている。小学1年~6年の児童であるが、接種対象人数は高学年に少なく、低学年に多くなつている。しかし多くのものが再接種である。3カ月後においては、ツ反応は86.6%で、一応期待どうりの成績である。接種局所変化については潰瘍のような強い変化は認められない。6カ月後においては、ツ反応陽転率は94.3%

であり、満足すべき状態である。局所変化についてはケロイド様のものは認められない。〔考案〕電動式接種器具、パネ式接種器具を開発して試用した。現在18コ穿刺が必要であると結論がでているが、三角針なら12コ穿刺で同様の効果が得られないかと期待した。小学生では期待した成績が得られたが、幼稚園児では期待した成績は得られなかつた。電動式接種器具には針を出す力が弱い、針の固定が悪い欠点をもっている。したがつて新たに試作したパネ式ピストル型経皮接種器具の試用成績に言及する。

〔22, 23の追加〕大八木重郎

私は東京都の主として区部において行なわれている3歳児検診に参加した幼児のうち、既往に、生後3~4カ月の月齢時に行なわれた BCG 接種が、従来の皮内法の時代と、現行の経皮法に改められて、現在にいたるまでとを、いずれも接種後2年8カ月あるいは2年9カ月という比較的長期間におけるツ・アレルギー持続の状況を観察したので、その結果と所感を述べる。表のごとく従来

3歳時検診月	検診日	判定数	ツ陽性率	ツ硬触率	使用ツ	既注BCG	保健所
43.6	~43.10	903	49.4%	10.4%	OT	皮内法	石神井
43.11		173	35.8	14.4	PPDs	皮内法	石神井
43.12	~44.6	335	44.2	10.4	PPDs	皮内法	牛込
44.7	~44.12	314	32.5	10.8	PPDs	皮内法	牛込
45.1		77	74.0	23.4	PPDs	経皮法	牛込
45.2		83	42.2	15.6	PPDs	経皮法	牛込
45.3		110	58.2	21.8	PPDs	経皮法	牛込
45.4		72	58.3	26.4	PPDs	経皮法	牛込
45.5		75	50.6	10.7	PPDs	経皮法	牛込
45.1	~45.5	417	56.6	19.7	PPDs	経皮法	牛込

の皮内法に比べて、経皮法になつてからの成績のほうかツ陽性率、ことに硬触率において明らかに優れていることを認めるが、経皮法になつてからの成績において、各月の成績の間に、大きなバラツキがみられ、初めて経皮接種法に改められた昭和42年4月の成績は、最も接種手技が慎重に諸注意をもつて行なわれたと思われ、ツ陽性率74.0、ツ硬触率23.4%というきわめて優れた成績を示したのに、翌月から接種医師が交代した途端、その成績が著しく低下したことは、いかに優れた経皮用 BCG であつても、接種手技上の細心の注意を一つ怠ると、その接種成績は著しく低下していくことを警告するデータであると思う。

24. BCG 菌株の比較研究 沢田哲治・折居昌志(日本 BCG 研)

〔目的〕現在世界各国で BCG ワクチン製造に用いられている菌株の生物学的とくに免疫学的差異を比較検討した。〔方法〕使用菌株: C(CibaR), D(Danish), F(French), G(Glaxo), J(Japanese), P(Polish), Pr(Prague), R(Russian), S(Swedish)の9種から BCG ワクチンを試験製造し実験に供した。感染防御試験: 第1実験; 9種ワクチンの 10⁻¹mg, 10⁻³mg, 10⁻⁵mg を各群5匹のモルモットにそれぞれ皮下注射, 接種後6

週で有毒菌 ($H_{37}Rv$) 攻撃を行なつた。第2実験; D, F, J 3種のワクチンのそれぞれ $10^{-3}mg$, $10^{-4}mg$, $10^{-5}mg$ を皮下接種, 免疫後3週, 6週, 9週ごとに有毒菌攻撃を行なつた。ツ反応は有毒菌接種直前に, 剖検は接種後6週で行なつた。〔成績〕①液体ワクチン, 乾燥直後および $37^{\circ}C$ 4週保存後の乾燥ワクチンの生菌数は C, F, J, R, S が高く, D, G, P, Pr が低かつた。Jはとくに高かつた。②第一感染防御試験では組織中には肉眼的変化はみられなかつたが, 脾から培養した有毒菌数は P 免疫群では $10^{-3}mg$ BCG, $10^{-5}mg$ BCG で, C, Pr では $10^{-5}mg$ BCG で増加がみられた。その他の菌株では増加はみられなかつた。③第二感染防御試験の結果, 3週で有毒菌接種を行なつた群では D と F は J よりも高い防御効果を示した。6週では F が最も高い防御効果を示し, D がこれに次ぎ, J はこれよりもやや低かつた。9週では F が D と J より高く, D と J 間では差が認められなかつた。ツ反応は F が最も強く, J がこれに次ぎ, D が最も弱かつた。〔まとめ〕各国の BCG 菌株を比較すると, 生菌数, 生残率, 感染防御効果およびツ・アレルギー反応等に差異がみられた。BCG 製造用菌株としては最も高い感染防御効果があると思われる菌株を使用すべきであるが, 人体接種にさいしては局所反応が軽度であることが要求されるから, 菌株の選択はこの2点から決定されなければならない。

25. 弱毒結核菌の菌力テストについて °高橋宏・橋本達一郎 (国立予研)

〔研究目的〕実験動物による結核菌の菌力測定には, いろいろの方法があるが弱毒菌では, 菌力の程度の判定が困難なことがある。そこでモルモットに同一菌量を脳内, 静脈内, 皮下の感染経路で接種し3者を比較した。その結果, 脳内接種では菌力がかなり弱い場合でも敏感に検出できることが分かつた。そこで菌力の変動が推定されている BCG について, その評価を脳内接種で行なつた。〔研究方法〕Mitchson がインドの結核患者からの分離菌に菌力の弱いものが多いと報告した菌株を用い, その Dubos 培地培養菌を $0.1mg$ (生菌数がほぼ 4×10^6) の菌をモルモットの脳内, 静脈内および皮下に接種して10週間観察した。また, さらに菌力の弱い結核菌の BCG について, 同一生菌数をモルモットの脳内接種で比較した。そのために生菌数既知の凍結乾燥菌を使用し, 日本株の $0.025mg$ に相当する生菌数を含むように各株を調製し, モルモット各5匹ずつに接種した。接種後, 体重の変動, 麻痺の出現, 死亡などを観察し, 12週後に生残動物を解剖して脳, 脾内生菌数を調べた。〔実験成績〕インド由来株の脳内接種では接種後10日くらいから後肢麻痺が出現し, 体重の減少が著しく, 4週くらいで死亡して脳にはきわめて大量の菌が認められるが, 対照の $H_{37}Ra$ 接種では後肢麻痺が出現せず, 体重

も増加し, 生存している。ところが皮下接種では死亡する動物がなく体重はすべて著明に増加して結核病変も少ない。静脈内接種はその中間に位する。一方, BCG の脳内接種では, 接種後のモルモットの体重の増加はフランス株, アメリカ株では少ないのに対し, 日本株は順調に増加し, 12週を観察中に麻痺の出現, 死亡例が認められない。しかし他の BCG 菌株では, 2, 3の動物に麻痺の出現, 死亡例が認められたが, これは, 脳膜の肥厚がなく, 結核性変化が乏しいこと, 脳からの分離菌数が少ないこと, 接種生菌数をそろえるために日本株の3~12倍もの菌量を接種したことによる物理的刺激が死因に関係したものと考えられる。この BCG をモルモットに静脈内接種を行ない経時的に脾内生菌数の消長をみたところ, 日本株には菌の増加がみられないのに対し, プラッグ, デンマーク, フランス株では2週には1日目の10倍に増加していて, BCG 菌株のモルモット体内の態度の違いがみられている。〔結論〕結核菌の菌力測定にモルモットの脳内接種法はきわめて敏感であり, とくに弱毒菌の菌力の判定にあつて, そのわずかな差異も検出することができるが, 接種菌量に考慮すべき点が残されている。

〔24, 25の追加〕 沢田哲治 (日本 BCG 研)

昨年9月マニラにおける WHO 主催の BCG シンポジウムにおいて日本から菌株の免疫 (24番) および菌力 (25番) の報告がされた。デンマークの Statens Serum-Institute よりハムスターにおける BCG の毒力と赤マウスおよびモルモットにおける免疫の報告があつた。成績は日本株がフランス株, デンマーク株に比べ毒力が弱いが免疫力も劣るという点で一致している。ワクチン製造に当たつては, 免疫力の高い株が望まれることは当然であるが同時に局所反応を考慮に入れて, 重篤な反応を起こさない菌株を選ぶべきである。WHO の Guld はデンマークのワクチンを半量用いて新生児に2%の穿孔性腋窩リンパ腺腫脹を起こすことを報告し, この程度の反応はよいと考えているが, 日本ではこのような強い反応の発生は報告されたことがなく, このようなワクチンを作ることも考えられない。

〔発言〕 佐藤直行 (国立予研結核部)

BCG ワクチンの品質管理について, かつて設けられたルール, 基準を原著に返つて学会員の諸先生が再検討されるよう望む。

〔まとめ〕 高世幸弘 (座長)

BCG 株の菌力, 免疫力, 接種手技についての論議をもつとしたいと思つたが, 時間がなくてできなかつた。品質管理については本日のシンポジウムの討議対象になつたが, ご提言有難うございました。

(3) 非定型抗酸菌の基礎 (シンポジウム)

26. 実用的な非定型抗酸菌の同定法 東村道雄 (国療中部病)

[研究目的] 抗酸菌の同定を専門としない一般細菌検査室でも実施可能な抗酸菌の同定法を開発することを目的として研究した結果、ほぼ満足すべき方法を見出したので報告する。本法は無菌操作を必要としない培地 10 本を用い、被検菌を 1 白金耳接種して培養するだけで事足りる。[研究方法] 著者の研究室で使用中の同定方法に使用する約 110 種の検査から、Group I, Group II, Group III および Group IV の病原菌を同定するための *notwendiges Minimum* を選んだ。本法は次の 10 種の培地からなる。① 1% 小川培地 (以下 OM) (control), ② OM+0.2% Na-PAS, ③ OM+0.25 mg/ml $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$, ④ OM+5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ethambutol, ⑤ Sauton 寒天培地 (SA) (control), ⑥ SA+0.2% picric acid, ⑦ SA+1% Tween 80, ⑧ G 培地 (control), ⑨ G 培地+1% glucose, ⑩ G 培地+0.2M Na-succinate。G 培地は次の組成からなる。Glutamate 4g; KH_2PO_4 0.5g; $\text{MgSO}_4\cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 0.5g; 精製寒天 20.0g; 蒸留水 1,000ml (10% KOH で pH7.0 として 8ml ずつ分注)。滅菌は 115°C 30 分の autoclaving による。以上の 10 本の培地に被検菌を 1 白金耳ずつ接種し、37°C に培養し、3 日後、7 日後、および 21 日後に発育の有無を観察する。3 日後に Sauton 寒天に発育すれば Rapid growers と判定し、7 日後に判定を行なう。Sauton 寒天に 3 日で発育しない Slow growers は 21 日後に判定する。nonphotochromogens と scotochromogens の区別 (色素の有無) は Sauton 寒天で行なう。光発色性は菌の発育後(7 日後または 21 日後)にゴム栓を綿にかえて室内に 2 日後放置し発色の有無を観察する。[研究結果] 種々の抗酸菌 625 株を上述の方法で同定し、110 種の検査で同定した結果と一致するかどうかを比較した。その結果、90% 以上の率で同定可能で、ほぼ満足すべき結果を得た。観察項目は次の通りである。① 集落色素, ② 光発色性, ③ PAS 黒変, ④ NH_2OH 耐性, ⑤ ethambutol 耐性, ⑥ picric acid 耐性, ⑦ Tween 80 耐性, ⑧ glutamate-N 存在下での glucose 利用, ⑨ glutamate-N 存在下での succinate 利用。同定可能な抗酸菌は次の通りであった。Group I: *M. kansasii*, *M. marinum*; Group II: *M. scrofulaceum*, tap water scotochromogen; Group III: *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. nonchromogenicum* (*M. terrae*), *M. gastri*, *M. xenopei*; Group IV: *M. fortuitum*, *M. abscessus*, *M. borstelense*, *M. flavescens*。

27. 光発色性抗酸菌に関する研究—*Mycobacterium kansasii* と *Mycobacterium marinum* との鑑別に

ついて 占部薫・斎藤肇・田坂博信 (広大細菌)

[目的] ともに Runyon の Group I に所属する *Mycobacterium* (*M.*) *kansasii* と *M. marinum* との鑑別法の確立。[方法] 供試菌—予研, 中部病院および九大から分与を受けた光発色性抗酸菌計 23 株。検査性状=*M. kansasii* ならびに *M. marinum* の各数株について、別途行なつた検討により、これら両菌種の鑑別上参考になりうると思われた諸性状のうち発育可能温度 (22°C および 40°C)、硝酸塩還元能、Tween 80 分解能、耐熱性カタラーゼ、ジアミン (プロピレンジアミン、ブトレスシンおよびカダベリン) 分解能ならびにアמיד (ニコチンアמיד、ピラジニアמיד、アラントインおよびオキシアמיד) 分解能について追究し、さらに Rifampicin に対する感受性についても検討した。[成績] 全菌株において、われわれの同定成績と既分類とは完全な一致をみて、*M. kansasii* 計 11 株および *M. marinum* 計 12 株と同定できたが、各検査成績は以下のようであった。① 発育可能温度—*M. kansasii* は 22°C では発育不能かきわめて微弱、40°C では発育可能であつたが、*M. marinum* では 22°C では 1 株を除いては、いずれも発育良好、40°C では全株発育不能であつた。② 硝酸塩還元能—*M. kansasii* では陽性、*M. marinum* では陰性。③ Tween 80 分解能—*M. kansasii* では陽性、*M. marinum* では陰性。④ 耐熱性カタラーゼ—*M. kansasii* では陽性、*M. marinum* では陰性。⑤ ディアミンオキシデース—*M. kansasii* では供試 3 種のいずれのジアミン分解能も欠いたのに対して、*M. marinum* では陽性であつた。⑥ アミデース—*M. kansasii* はオキシアミデース陽性、アラントイネース陰性で、これとは逆の *M. marinum* とは明らかに鑑別可能であつた。⑦ Rifampicin に対する感受性—*M. marinum* は 12 株中 11 株までもが 0.01~0.1 mcg/ml で、また他の 1 株は 0.25 mcg/ml でそれぞれ発育が完全に阻止されたのに対し、*M. kansasii* では *M. marinum* におけるよりも多少とも感受性は低かつたが、それでも 0.5 mcg/ml 以下でその発育は完全に阻止された。[結論] *M. kansasii* と *M. marinum* との鑑別点としては、発育至適温度、硝酸塩還元能、ジアミン分解能などがあげられているが、われわれはこのほかに 22°C および 40°C における発育能、Tween 80 分解能、耐熱性カタラーゼならびにアラントイネースおよびオキシアミデースもまた両者の鑑別に利用しうることを認めた。なお、これら両菌種、とくに *M. marinum* は Rifampicin に対してきわめて高い感受性を示した。

[質問] 豊原希一 (結核予防会結研)

M. platypoecilus と *M. marinum* とは同一種と考えているか。

[回答] 田坂博信 (広大細菌)

現在のところ、同一種と考えられているようであるが、われわれの検討によれば、これら両者間には多少とも異なる性状がみられているので、その異同性についてはなお今後の検討を要する問題と思う。

〔追加〕 佐藤直行（国立予研結核部）

M. platypoecilus はナイアシン・テスト陽性という点においても *M. marinum* と異なっている。

28. ヒトの皮膚病巣より分離されたマリン型抗酸菌 (*M. marinum sive M. balnei*) について 佐藤直行（国立予研結核部）

〔目的〕 *M. marinum* が分離された皮膚疾患症例のあることは、これまで国内では報告されていないようである。1969年5、6月職業病のように、マリンパーク水族館の飼育担当者2名の手に、皮膚肉芽腫と診断される病変を認め、その病巣からそれぞれ抗酸菌株が、国立熱海病院皮膚科（中嶋弘医長）において分離された。これら菌株を、*M. marinum* と同定し、本菌種の保有魚を追求すること、さらにマウスに対する菌力ときわめて特異的な尾の病変を長期間観察することを目的とした。〔方法・成績〕 被検菌株は熱海病院と名古屋市大医学部の皮膚科において分離された、それぞれ2株ずつの、皮膚肉芽腫をひき起こしたとみられる計4株、およびマリンパーク水族館で飼育中死亡したインダイと同館の2水槽海水中から分離されたもの計3株である。ヒトから分離された菌株は、25°C 卵形器内で培養されており、後者は32°C 培養により分離されている。発育至適温度 30~32°C、光発色性陽性、マウスに静脈接種したときの尾に認められる病変が陽性の3性状を有するものを、*M. marinum* と同定したが、被検菌株7株は、これら3性状を有していた。薬剤感受性試験では、TH, EB, RAMPに感受性ありと認められた。被検菌株の菌液をマウスに静脈接種した場合、尾の変化すなわち膿瘍潰瘍形成の程度が、最高になるのは3~4週後であつたが、その後軽快に向かうようにみえた。しかし6カ月、1年後においても、尾からなお相当多数の菌集落を分離した。DDrマウスの肺においては組織反応を認めえなかつたが、肝、脾におけるそれは、4週後を頂点とするもので、以後退行性変化をとるものと推定され、これら臓器内の分離集落数の経過も、組織反応の推移と対応するものと認められた。また本菌種は、分離当初すべて37°C 培養で発育しないか、発育するものでも非常に少量であるが、37°C 培養環境にCO₂ガスを加えた空気を送入すると、32°C 培養とほぼ同等によく発育し、CO₂ガスに発育促進的作用のあることを認めた。〔結論〕 わが国にも *M. marinum* による皮膚肉芽腫症が存在することは、以上の事実から、明らかになしたと思う。要は本菌が存在し、ヒトの皮膚に病巣を作るということを知ること、分離培養には37°C 培養のみでは不十分であるということ

を知っておくべきである。菌保有魚の検索は不十分であつたが、プール型の本症例が多発せぬよう望みたい。

〔追加〕 田坂博信（広大細菌）

M. marinum のマウス感染実験を行なう場合には動物の飼育環境温度が20°C前後であることが望ましい。

〔質問〕 大里敏雄（結核予防会結研附属療）

非定型抗酸菌の感染の場合には普通 primär Komplex がみられないとされているが、熱海病院の *M. marinum* 感染例では所属リンパ節の腫脹が認められたか。

〔回答〕 中嶋弘（国病熱海）

精密検査は行なっていないが、臨床的には全く触れなかつた。

〔質問〕 豊原希一（結核予防会結研）

① 創傷部からの感染と考えてよろしいか。② 難治性の肉芽腫か。治療法は。

〔回答〕 中嶋弘（国病熱海）

① 患者は魚の飼育係であり、魚の口吻、背びれなどで年中傷がたえないのではつきりしたことは不明である。他方、最近来院した2症例（同水族館職員）では外傷との関係がはつきりしているが、これらからは現在菌を分離中であるので確言はさけないと思う。② 第1例は Rifampicin で治療中であるが、現在までのところあまり効果はみられていない。第2例は Kanamycin で軽快し、現在治療を中止して経過を観察中である。

29. 非定型抗酸菌の実験的研究—*M. kansasii* のモルモットにおける吸入感染初期像および珪酸注入、BCG接種の影響 下出久雄（国療東京病） 豊原希一（結核予防会結研）

非定型抗酸菌がモルモットに対して弱毒であることは明らかな事実である。われわれは過去に吸入された結核菌の感染初期像を観察したが、今回は吸入された非定型抗酸菌 (AM) が感染直後からモルモットの体内でどのように消長するかを組織学的細菌学的に観察した。またそのさい、Silica の注入や BCG 接種がどのような影響を与えるかを観察した。〔研究方法〕 AM は当施設の非定型抗酸菌症の患者から分離された *M. kansasii* (三浦株) を使用した。実験群を3群に分け、第1群 (Silica 群 16匹) はまず非晶性珪酸懸濁液を気管内に注入しておき、14日後に AM を吸入感染させた。第2群 (BCG 群 16匹) は BCG 0.1mg を皮下接種して3週後に AM を吸入感染させ、第3群 (対照群 11匹) は AM の吸入感染のみを行なつた。剖検は感染3時間後、3, 7, 14, 21日後に行ない、肺および気管リンパ節の一定部位の菌培養と組織学的検索を行なつた。〔研究成績〕 肺内における AM の生菌数の推移：感染直後の肺内生菌数は肺 20mg 中平均 441 であつた。感染後 3, 7, 14, 21 日目の肺 20mg 中平均生菌数は第1群では 443, 686, 4930, 1317 であり、第2群では 625, 2530, 3530, 60 であり、第

3群では398, 2,223, 1,010, 33であつた。すなわち7日目までは3群ともに増加しており、14日目には第1,2群はさらに増加したが第3群は減少に転じ、21日目には第1,2群も減少に転じたが、第1群の減少の仕方が最も緩徐で生菌数は最も多かつた。気管リンパ節内の生菌数の推移：感染後3, 7, 14, 21日目の気管リンパ節20mg中の生菌数は第1群では23, 114, 3,123, 1,190であり、第2群では14, 470, 4,033, 936であり、第3群では35, 543, 3,590, 923であつた。すなわち感染後3日目には3群ともかなりの菌が検出され、その後14日目まで各群ほぼ同様に急速な増加がみられ、21日目には減少に転じていた。肺病変の組織像：組織学的に菌が検出されるのは対照群ではきわめて困難で、Silica群とBCG群の感染後14日目のものに比較的容易に検出した。しかしこの場合も菌はほとんど単個菌の状態で食細胞内に認められるのみで、人型結核菌のように食細胞内に多数の菌が充満しているような所見はみられない。Silica群では食細胞が肺胞をみだし、Silicaを食した細胞や巨細胞が多数みられ、その中に菌がみられた。

〔座長発言〕 斎藤肇 (広大細菌)

佐藤さんの報告ならびにわれわれの経験した症例(演題33)より、わが国にも *M. marinum* 感染症のあることが明らかにされたが、本症は、その疫学的見地よりして忽せにできない重要な問題と考えられる。本菌種は *M. kansasii* とともに Runyon の Group I に所属する菌種であるが、田坂さんはこの観点より、これら両菌種の鑑別を試み発育温度(22°および40°C)ならびに数種の酵素作用によつて、これら両者の鑑別が可能であることを示された。また佐藤さんは本菌種は発育至適温度(32°C)、光発色性陽性、マウスに対する尾の病変の招来性などを勘案することによつて、その同定が可能であるが、ただ、このさいマウスに対する病原性の検討にあつては、その系統、性別について十分に考慮する必要性のあることを強調された。次に非定型抗酸菌症の基礎疾患として、粉塵症が注目されているが、下出さんは実験的にこの解明を試みられ、シリカ前処置モルモットにおける *M. kansasii* の吸入感染では、菌の肺内滞留の延長がみられるという本症の発症要因の一端を示唆する興味ある成績について報告があつたが、その機作についてはなお今後の検討を要するものと思われる。

(4) 非定型抗酸菌の臨床(シンポジウム)

30. 日本における非定型抗酸菌症の現況—昭和44年度調査例を中心として—〔非定型抗酸菌症研究協議会〕山本正彦(名大第一内科)青木正和(結核予防会結研)岡田静雄(結核予防会大阪府支部)青木国雄(愛知県がんセンター研)

〔研究目的〕日本における非定型抗酸菌症の現況をみるため、全国の医療施設にアンケート調査を行ない得られた非定型抗酸菌症の病像を昭和43年までに得られた本症の病像と比較した。〔研究方法・研究結果〕全国1,243カ所の医療施設に非定型抗酸菌排菌例の有無について回答を求め、375施設(30.2%)より回答を得た。うち排菌あり施設は59で、排菌例合計は216例であつた。そのうち精細な病歴の得られたものは134例、菌株の得られるものは79株であつた。これら134例中、非定型抗酸菌症と考えられるものは93例、軽症例は13例、その他の排菌例は28例であつた。93例の非定型抗酸菌症は菌グループ別にはGroup I 3例、Group II 9例、Group III 78例、Group IV 2例、不明1例でGroup IIIが大部分であつた。これを昭和43年までに比較すればGroup IIIの割合が増加しGroup IIの割合が減少している。臓器別では93例中92例は肺炎であり、他に1例の全身散布性疾患がみられた。性別は男：女は2：1、年齢は68.8%が50歳以上でこれは以前と同じである。今回は2歳小児の例が報告された。既往歴のうち非定型抗酸菌症発症の素地と考えられる肺局所的または全身的な既往歴をもつものが多く、76.3%になんらかの既往歴がみられ塵肺が重要であつた。症状は一般に温和であるが22.6%に血痰、咯血がみられている。NTA分類ではFa 31例、Ma 47例、Mim 14例でMaが多く、学研基本ではB 42例、C 46例、F 4例、空洞型はなし23例、Ka 12例、Kb 10例、Kc 2例、Kx 7例、Ky 12例、Kz 27例であつた。また特殊な型として肺線維症型5例、気管支拡張症型2例、膿胸型1例がみられた。非定型抗酸菌ツベルクリン反応は π を使用して31例に行なわれたが13例が非定型 $\pi >$ 人型 π であつた。6カ月後の排菌は陰性化は15例にすぎず78例には排菌が持続した。また最終観察時には15例が改善または治癒していたのに対して不変は59例であり、悪化は15例、死亡は4例であり、悪化および死亡例はいずれもGroup IIIであつた。

31. 当所における最近5年間の非定型抗酸菌症についての臨床的観察 °青木正和(結核予防会結研)工藤祐是(結核予防会結研付属)

昭和40年1月から44年12月まで5年間の当所入所患者、外来患者につき、非定型抗酸菌の排菌状況を観察し、排菌患者の臨床経過を検討して、非定型抗酸菌症の感染、発病につき考察を行なつた。成績は次のごとくである。①この5年間に当所では126,278件の検痰が行なわれたが、非定型抗酸菌は2,128件、1.69%で陽性であつた。②陽性率は外来1.9%、入院1.4%で外来で高い。着色菌の排菌率は入院、外来とも0.9%で差はなく、非着色菌は入院0.5%に対し、外来では1.1%で、外来で高かつた。年度別変動、季節別変動には一定の傾

向はない。③ 非定型抗酸菌症の診断基準の一つに4回以上排菌という基準がある。検痰回数が多くなれば4回以上排菌の可能性も高くなるので、1.69%という排菌率を用いて、12回検痰の場合に4回以上偶然に排菌される頻度を計算してみると、10万人に3.6人という確率となり、12回検痰でも偶然に4回以上排菌することはほとんどない、と考えられた。④ 排菌状況を個人別にみると1,223人からの排菌で、1回のみ877人、2回203人で、4回以上は79人であつた。この間の入院・外来患者中、通院を続けた者は約5,000人と推定されるので、頻回に検痰をすれば20%以上の患者が少なくとも1回は排菌していることとなる。⑤ 非定型抗酸菌症とされた例は33であつたが、その経過の分析から発病につき考察した。肺線維症型は9例でみられ、いずれもNonphot.による高齢者例であつた。発病前から肺線維症があり、9年間常に排菌をみながつたのが、XP上悪化とともに大量排菌を始めた例がみられた。したがって肺線維症が先行し、これに感染して発病したものと考える。⑥ 空洞型でも、はじめ肺尖部にブラがあり、この部位に病影が出現するとともに排菌をみた例があつた。⑦ また、はじめ明らかに結核菌を排菌しており、治療で改善した後に悪化とともに非定型抗酸菌を排菌した例が認められた。⑧ 肺結核症に対する切除術を行ない、術後経過の良好だつた例で、数年後に悪化、排菌をみた例も認められた。⑨ 軽症例で咯血を繰返し、このために切除術を行なつた例で切除材料を検討した。この例も、小葉大の結核症類似の病巣は気管支拡張に関連していた。以上により、非定型抗酸菌の感染、あるいは吸入は高頻度で起こることであり、非定型抗酸菌症の発病は、大部分の例で気管支拡張などの局所的抵抗性減弱が要因となつて発症してくるものと考えられた。

32. 非定型抗酸菌症の臨床的研究—*M. kansasii* 感染症について 下出久雄 (国療東京病)

肺非定型抗酸菌症 (AM 症) はわが国でも次第に多数の症例が見出されるようになったが、大多数の症例は nonphotochromogens によるもので、*M. kansasii* による症例は4例しか報告されていない。われわれは過去に2例を報告し、診断上留意すべき点を検討し、検出率の向上をはかつたが、その後、新たに4例の Group I 症を見出すことができた。すなわち45年1月までに国立療養所東京病院で見出されたAM症48例中6例(12.5%)がGr. I 症であり少なくとも東京においては決してまれではないと思われる。今回は新たな4症例を報告するとともに、自験6例からGr. I 症の特徴について検討した結果を報告する。〔症例3(神田)〕(既報告の2例を症例1, 2とする)33歳の男子印刷工。右肺尖に小空洞あり、XP病型C, Kd, 血痰のため43年8月に肺病影を発見され入院した。入院当初排菌なく結核としてSM・

INH・PAS 併用を行なつていたが、化療5カ月目に喀痰中よりGr. I 菌が2コロニー検出され、その後3回微量(6, 2, 5コロニー)にGr. I 菌が検出された。TH・CS 併用に切り換えたあと排菌はない。XP所見で空洞の薄壁化と軽度の縮小がみられた。合併症はない。〔症例4(大沢)〕64歳の男子仕立屋で多量のたばこをすい、大酒家であり、胃穿孔で手術を受けている。咳、痰の増加のため44年12月に肺疾患(XP所見B₂Kz型)を発見され入院したが、連続3回喀痰中よりGr. I 菌が多量(卅)に分離された。〔症例5(三浦)〕43歳の男子、27年間鍛造工、最近8カ月電気溶接を行なつていた。42年9月には間接撮影で異常を認めず(確認)、43年4月血痰、咳多くXPにて肺病影(B₂Kz)を発見され入院した。入院時より3カ月間毎月Gr. I 菌が微~少量(1~47コロニー)計9回分離された。SM・INH・PAS 併用中には対側肺にシュープを起こしたがKM・TH・CS 併用により菌陰性化し、XP所見も中等度の改善がみられた。〔症例6(山本)〕53歳の主婦で生来健康で家事を営んでいた。42年8月XPにて肺病影を発見(B₂Kz)、肺結核としてSM・INH・PAS 併用を行なつていたが排菌持続し、XP所見も著明に悪化したので当院に転医入院した。入院時より現在までに計6回、4コロニー~十のGr. I 菌が分離された。

33. *Mycobacterium marinum* による珍しい多発性皮膚疾患の1例 占部薫・斎藤肇・田坂博信 (廣大細菌) 山本昇壮・藤原義巳 (廣大皮膚) 小田咲子 (廣大付属病中央検査室)

〔目的〕78歳の男の多発性皮膚病巣より光発色性抗酸菌を分離しえたのでその所属を明らかにする。〔方法〕抗酸菌の分離: 皮疹、膿および皮下貯留液を1% NaOHで前処理後、あるいは前処理することなく1%小川培地に移植し、各30°および37°Cで培養した。細菌学的検査: 分離抗酸菌のうちの2菌株(幸元I株および同II株)についてそれらの発育可能温度域、集落初発所要日数、ナイアシントテスト、酸性フォスファターズ、70°C耐熱性酸性フォスファターズ、Tween 80分解能、アリアルサルファターズ、アセトアミデース他計12種のアミデース、硝酸塩還元能ならびにディアミン(プロピレンディアミン、プトレスシンおよびカダベリン)分解能を、さらに幸元I株についてはStreptomycin他計7種の抗結核剤に対する感受性ならびにマウスに対する病原性を尾静脈内接種法によつて検討した。〔成績〕抗酸菌の分離: 供試材料のいずれよりも円形、扁平、S型、白色で光発色性のある抗酸菌集落の発生がみられたが、37°Cにおいては30°Cにおけるよりも発生集落数は少ないか、発育はみられなかつた。細菌学的検査: ① 発育可能温度域ならびに集落初発所要日数—30°Cで最も旺盛な発育(初発所要日数3~4日)を、また22°Cでもきわめ

て良好な発育(初発所要日数7~8日)を示したが、40°Cでは発育不能であつた。②生化学的諸性状—ナイアシンテスト、Tween 80 分解能、硝酸塩還元能ならびにアセトアミデース他計7種のアミデース陰性、酸性フォスファテース、70°C 耐熱性酸性フォスファテース、アリアルサルファテース、ユリエース、ニコチンアミデース、アラントイネースならびにプロピレンディアミン、プトレスシンおよびカダベリンの3種のデアミン分解能陽性。③抗結核剤に対する感受性—PAS および Ethionamide には感受性が低かつたが、その他の薬剤にはかなり大きい感受性を示し、中でも Rifampicin にはその 0.1 mcg/ml においても感受性であつた。なお本症例に Rifampicin の1日 450 mg あての経口投与によつて皮疹の消退ないし著しい改善がみられた。④マウスに対する病原性—尾、後肢の足関節部ならびに足背に膿瘍様腫脹がみられ、それらよりはいずれも大きい還元生菌単位が得られた。〔結論〕上述の所見より新分離菌株は *M. marinum* と同定して大過ないものと思われ、わが国においても本菌種による感染症のあることを知りえた。本症例には Rifampicin の投与がきわめて有効であつた。

34. 非定型抗酸菌症に対する外科療法 の 経験 °安野博・青木正和・工藤祐是・塩沢正俊(結核予防会結研) [研究目的] 有効薬剤の少ない肺の非定型抗酸菌症に対する外科療法の成績を明らかにする目的で、本症と確診された手術症例について検討したので報告する。〔研究方法〕昭和38年9月から44年9月までにわれわれの施設および静岡県立富士見病院において手術を行ない、9ヵ月以上の経過を観察しえた15症例を対象とし、術前背景、適応術式、手術成績などについて検索し、次いで手術成績を左右する因子について考察した。〔研究成績〕背景因子のうち性別では15例とも男性で、年齢は40歳以上が10例を占めている。主病巣の部位は右肺上野が8例で最も多く、既往に肺結核のため切除術を受けたものが6例ある。術前学会病型はⅡ型が10例、Ⅲ型+肺癌が1例である。また既往に手術を受けたものでは瘻が4例みられる。菌群は *Scotochromogens* が1例、*Non-photochromogens* が13例で、残る1例はそのいずれに属するか不明である。手術時菌陽性5、陰性10例で、菌陰性例のうち、術前菌陰性期間2ヵ月以内5、3ヵ月以上5例である。SM, PAS, VM, CPM にはすべて耐性を示し、INH には13例中8例、KM には11例中10例、CS には10例中2例、TH には10例中5例、EB には8例中5例が耐性を示している。術前術後を通じて有効薬剤が使用されたものは15例中10例のみである。%VC は14例が60%以上を示し、一秒率は70%以下が2例のみである。適応術式は全切1、葉切5、葉、区、部切+胸成5、空洞縫縮+胸成1、胸成のみが3例である。

切除後胸成術は切除11例中5例(45%)に加えられ、きわめて高率である。手術成績は15例中14例が現在菌陰性で社会復帰しており、1例は菌陰性であるが肺癌の悪化で再入院している。術後一時菌陽性が4例あるが、術後治療中に陰性化し、いずれも1年半以上陰性を続けている。空洞残存が2、術後気管支瘻が1例あるが、現在排菌はない。術後一時菌陽性、空洞残存、気管支瘻を不成功とし、手術成績を低下させる因子別に検討したところ、再手術、55歳以上の高齢、低肺機能、広範切除なし、左肺手術などの因子は不成功例で2倍以上の率に認められる。再手術例や術前2ヵ月以内菌陽性例について、広範切除の有無別、有効薬剤の使用有無別に手術成績をみると、広範切除あり例や、有効薬剤使用例でも不成功に終わるものがあるが、広範切除なし例や、有効薬剤使用なし例では不成功率が高い傾向を示している。以上の成績より、本症と確診が果たしたならば、早く有効薬剤を見出してこれを使用し、広範切除を行なうことが必要であるといえるが、胸成例でも最終判定時には全例菌陰性化し、治療目的を達成しているため、低肺機能者では胸成術も試みるべき術式であると考えられる。

(5) バクテリオファージ遺伝子

35. 長崎地方における未治療肺結核患者由来の人型菌に対する抗結核剤の耐性状況とファージ型別 茂島四郎・原耕平・中野正心・牧山弘孝・北原康平(長崎大畿島内科) 信原南人・楠木繁男・中島直人(国療長崎)

〔研究目的〕初回耐性菌感染にさいし、感染源の推定は非常に困難なことがあるので、その推定の一方法として分離株のファージ型別を試みた。まず予備実験として、長崎地方にみられる分離株を DS 6 A, GS 4 E, B₁, BK₁, D₉₄ の溶菌域によつて型別をしようとした。この方法を用い未治療患者株のファージ型別が年次的に推移があるかどうか、初回耐性菌がファージ型別上どのようなパターンに属するものが多いか、また2年以上排菌の持続する難治肺結核患者株と未治療患者株との間に、ファージ型別上の差異があるかどうかについても検討しようとした。〔研究方法〕対象患者は、長崎地方の5施設に43年、44年度に入院した未治療患者63例と43年1月より44年12月まで排菌の持続した難治肺結核患者39例である。耐性検査はキルヒナー半流動寒天培地を用いて2週で判定し、ファージ型別は国立予研より分与された GS 4 E, DS 6 A, B₁, BK₁, D₉₄ を使用し RVA 培地を用い、スポット法で行ない2週で判定した。型別に用いたファージ液の濃度はいずれも 10⁴ であつた。〔研究成績〕長崎地方で認められたファージ型別を便宜的に次の5つに分類した。①5種のファージですべて溶菌する。② D₉₄ のみで溶菌しない。③ BK₁ および D₉₄ のみで

溶菌しない。④ DS6A および B₁ のみで溶菌する。⑤ DS6A のみで溶菌する。未治療患者株群のファージ型別頻度は、⑧型 2%、①型 29%、③型 43%、④型 17%、⑥型 3%、その他 5% であり、難治患者株群では⑧型 8%、①型 8%、③型 0、④型 54%、⑥型 14%、その他 16% であつて、前者では③型が、後者では④型が多くみられた。しかし未治療株の 43 年、44 年度における型別頻度には差異を認めなかつた。44 年度の初回耐性の頻度は、48 株中 SM 3 例、PAS 1 例、INH 3 例、TH 1 例、VM 1 例で KM, CS, EB, CPM, R-AMP の耐性株は認めなかつた。これらの初回耐性株とファージ型別の間に相関は認めなかつた。耐性菌感染と考えられる 1 例で、感染源と考えられる父親と、長男である子供の株とがいずれもファージ型が一致 (C 型) した経験を得た。〔結論〕一次薬、二次薬ともに初回耐性の頻度は、昭和 30 年から 43 年までと 44 年とで大差を認めなかつたが、二次薬に対する耐性の頻度は少なかつた。また長崎地方にみられる未治療株のファージ型別は、③、①、④型が多くみられたが、初回耐性菌とこれらファージ型別との間には関連を認めなかつた。

〔発言〕 徳永徹 (国立予研結核部)

結核菌のファージタイピングの研究を 3 つの段階に分けて考えるとすると、① すべての人型結核菌が 1 つのファージパターンであると考えられた時代、② Baess やわれわれの仕事により、人型結核菌がいくつかのファージパターンをもつことが確認された時代、③ 適応ファージを用いてタイピングを行なう時代、であるかと思う。現段階は主として第 2 の段階にあり、適応ファージのシステムを目ざしつつ同時にさらに多くの菌株についてテストを広げる時期と思う。その点本演題の仕事は有意義であり、さらに感染経路の明確な患者について疫学的な検討なども加えていただきたいと思う。

〔発言〕 武谷健二 (九大細菌)

われわれも十数年前結核菌のファージ型別を試みたが、演者の示されたようにファージ感受性の相対的な相違に基づく方法によらざるをえない。この方法ではどうしてもすつきりした成績が得られないので、今後の他の細菌のファージ型別におけるような特異的な溶菌パターンをもつファージを用いて型別を行なうべきである。なお薬剤耐性菌のファージ感受性は変わらないこともすでに報告した。

〔追加〕 室橋豊穂 (国立予研)

ファージ型別には方法論的にまだ改良すべきいくつかの点をもっているが、一定の方式のもとにある程度の型別が可能であり、疫学的に感染経路を調べる場合などに役立つ可能性がある。

36. 種々なミコバクテリアにおける D 29 ファージレセプター 徳永徹・古地敦子 (国立予研結核部・化

学部)

〔研究目的〕人型結核菌、牛型菌などを含む種々なミコバクテリアのエタノール・エーテル可溶画分中に、多くのミコバクテリオファージ株を失活させる物質が存在することを報告した (Amer. Rev. Resp. Dis., 101: 309, 1970; XXth International Tuberculosis Conference, New York, 1969 など)。本報告においては、この物質の精製と、またこの物質の生物学的性状がファージレセプターのそれらと一致することを確認する目的で、種々の実験を行なつた。〔研究方法〕Myc. smegmatis ATCC 607 および Myc. bovis BCG の凍結乾燥菌体、および Myc. tuberculosis H₃₇Rv の加熱死菌体を出発材料とし、Lederer らの方法に準じて種々の有機溶媒で抽出し、シリカゲル、フロリジルカラムなどを通し、さらに薄層クロマトでチェックしつつ分離精製した。ファージは D 29 (Froman) を主とし、10⁸PFU/ml のファージを Ca の存在下で 10 μg/ml の物質と 10 分間接触せしめ、テスト物質を添加しない対照に比べて失活率 (%) を計算する方法を原則として使用した。〔成績〕菌体のエタノール・エーテル (1:1) 抽出残渣にはファージ失活作用は認められないので、活性物質はすべてこの溶媒系に可溶であるが、このものがレセプター物質であることを証明するためには、少なくとも ① この失活作用には Ca の存在が不可欠である、② Tween 80 がその作用を妨げる、③ 失活作用にファージ特異性がみられる、という菌体とファージの吸着のさいに認められる 3 つの条件がこの場合にも充たされなければならないが、それらがすべて充たされたのみならず、電子顕微鏡的にも、また感染性核酸への影響という点でも、この画分にレセプターが含まれていることはほぼ確実であると考えられた。活性は溶媒法によつて分けると、アルコール・エーテル可溶、冷アセトン可溶、熱アセトン不溶部にもつとも強く、薄層クロマトで展開するとこの画分はほぼ磷脂質のみで成り立つことが認められた。その他の画分にも若干の活性があり、かつ磷脂質の混入が認められたが、磷脂質のほかに不活化作用をもつ物質の有無についてはなお検討中である。

37. 人型結核菌 (H₃₇Rv) ファージの分離 (第 2 報) 人型結核菌 (H₃₇Rv) にプロタミラーゼおよびブイオンを加えたものから分離されたファージについて 須子田キヨ・平野憲正 (東女医大細菌)

〔研究目的〕従来人型結核菌ファージの分離は困難とされていたので、特異性の強い抗酸菌ファージを分離する目的で、プロタミラーゼによる H₃₇Rv ファージの分離を試みた。〔研究方法〕ファージの分離、ブイオン 50 ml にプロタミラーゼ 5 g を加え、H₃₇Rv の 2 週間培養の小川培地斜面 5 本分を白金耳にてかきとり、これに加え、37°C 約 1 カ月培養を行なつた。その間 4~5 日おき

に H₉₇Rv の小川培地培養菌 4 本分の菌を加え、総計 33 本を加え、また約 10 日おきにブイオン 10 ml を 3 回追加した。最終回の菌接種後、2 週目に、これを濾紙にてこし、濾液は一部ベルケフェルドで濾過、他は 57~59°C 30 分加熱し、以降それぞれ継代を行なった。〔溶菌試験〕人型結核菌、牛型結核菌、非定型抗酸菌 (Runyon 1, 2, 3 群) および結核患者から分離された結核菌、その他非病原性抗酸菌等数十株について本ファージの感受性を次の方法で検査した。すなわちこれらの菌の小川培地 37°C 2 週間培養菌を、ガラス玉入りコルペンにとり、30 mg/0.3 ml の菌液とし、これを小川平板培地に流し広げ、3 日培養後、ファージ液を 1/5 注射針を用いて注射器で滴下、さらに培養を続けて 2 週間培養し、溶菌斑を観察した。電顕像について、上記方法にて H₉₇Rv 菌にファージを滴下してから日を逐つて、ファージの形態、あるいは吸着の状態を観察した。試料については白金パラジウムによるシャドウイング、および隣タングステン酸によるネガティブステイニングを行なった。〔成績〕分離ファージ (pH ファージとする) の溶菌力は初め非常に弱かったが、平板滴下法を繰返して、本実験に使用したものは継代 11 代、ブラーク数は 10⁷~10⁸、RTD は 10⁻⁶ まで完全溶菌する。この原液による溶菌成績は、人型菌の保存株 H₉₇Rv、青山 B、RLRv、H₉₇Ra、H₂ には強く溶菌し、牛型菌、非定型抗酸菌および非病原性抗酸菌は陰性であった。患者から分離された 20 株のうち 5 株のみが溶菌された。電顕像は頭部と尾部を有し、従来報告されている抗酸菌ファージとはほとんど同様であった。〔結論〕プロタミラーゼとブイオンに人型結核菌 H₉₇Rv を加えて pH ファージを分離した。本ファージは人型結核菌のみを強く溶菌する特異性を有している。

〔質問〕 武谷健二 (九大細菌)

面白いファージ分離法と思うが、分離されたファージの source は何と考えるか。

〔回答〕 須子田キヨ

本ファージの source については lysogenic のものか、プロタミラーゼ自身にあるものかまだ検討していない。

38. *Mycobacterium smegmatis* の遺伝子地図 水口康雄 (国立予研結核部)

〔目的〕ミコバクテリアにおいては接合や形質転換などによる遺伝子の移行の事実がまだに発見されていないため、遺伝学的な解析を行なうことはほとんど不可能であった。一方、最近になって大腸菌やブドウ球菌などで菌を一定の方法で処理して同調培養を行なうと、クロモソームの複製も同調される。すなわち複製がある一定の部位から同時に始まることが知られ、同調培養した菌を種々な時間で取つてきて変異誘発剤で処理すると、ある遺伝的マーカーに対する変異率は、ある時間に急に増加する。したがって種々なマーカーについて変異率が高ま

る時間を測定することによつて遺伝子地図を描くことが可能になつてきた。そこでこの方法を応用してミコバクテリアにおいても遺伝子地図を作成することが可能であるか否かの検討を行なつた。〔方法〕*Mycobacterium smegmatis* ATCC 607 の栄養要求性変異株を Nitroguanidine (NTG) を用いて分離した。菌の同調培養のためには phenetyl alcohol 処理法を、クロモソームの複製の順序を知るためには NTG による変異誘発率を測定することとし、遺伝的マーカーとしては栄養要求性、薬剤耐性やファージ耐性などを用いた。〔成績〕まず同調培養を行なうための条件を決定する目的で phenetyl alcohol の濃度と処理時間の検討を行なつた。処理時間中における菌の増殖・核酸の合成、処理後における細胞分裂の様子を調べた結果、0.4% phenetyl alcohol で 3 時間処理後洗つて新しい培地に移すことによつて同調培養が得られることが知られた。一方 NTG による変異の誘発は 25~50 μg/ml の NTG で 37°C 20 分処理したときにもつとも高く、耐性マーカーの場合は処理後形質発現のために約 5 時間の培養が必要であった。以上のような条件下で種々のマーカーの位置の決定を行なつたところ、arginine, histidine 要求 607 菌では 1 回の複製時間が約 200 分であり、Ethambutol 耐性、D 29 および HC ファージ耐性は複製がほぼ 50~55% 進んだところ、すなわち約 100 分のところに leucine 要求性と Streptomycin 耐性は 60% 前後 (約 120 分)、Mitomycin C 耐性は 65% 前後 (約 130 分)、arginine 要求性は 180 分に、histidine 要求性は約 200 分に位置していることが知られた。〔結論〕いくつかの遺伝的マーカーについてそのクロモソーム上の位置を決定し、*Mycobacterium smegmatis* の遺伝子地図の一部を作成することができた。

〔追加〕 室橋豊穂 (国立予研)

これまで未知であつたミコバクテリアの遺伝子地図が初めて描かれたわけで、今後の発展を期待したい。

〔質問〕 徳永徹 (国立予研結核部)

水口君の意見に加えて、もし H₉₇Rv がファージのオリジンであるとする、再現性がなくてはならないと思う。プロタミラーゼの商品などもいろいろ変えて検討下さい。

〔回答〕 須子田キヨ

プロタミラーゼのロットをかえての検討はまだ行なっていないが、同じ材料で 3 回行なつた結果は再現性がある。

(6) 耐性検査法の基礎と臨床 (シンポジウム)

39. 寒天直立拡散法に関する研究 小川政敏・大崎敏郎 (国療東京病)

〔目的〕著者の開発した直立拡散法はすでに薬剤耐性の測定、INH 活性濃度の測定など日常広く用いられているが、なお Mycin 族などの若干の薬剤に対しては小川

培地では不活性化、拡散速度の遅延など力価の測定には不適当ことがある。これらの諸問題は寒天培地を用いることにより解決されると考えられるので直立拡散法を完成確立する目的で本研究を行なった。〔方法〕1.5% Kirchner 変法血清培地を首曲り plastic 試験管に7ml ずつ水平に流しこみ、静置凝固された平面拡散用培地は、直立してもガラス管と異なつて、管壁から滑りおちない。この1.5% Kirchner 寒天培地および1% 小川拡散培地を用いて、RFP, Lividomycin, CPM, KM, VM, SM に対する阻止帯の相関を人型 $H_{97}R_v$ 株新鮮分離結核菌株、非定型抗酸菌株約100株について検討した。接種菌量 10^{-8} mg。〔成績〕1% 小川, 1.5% Kirchner 寒天平面培地を用いた直立拡散法では、いずれも Mycin 族では1% 小川培地は、薬液が著しく不活性化され阻止帯が短縮される。また濃度勾配も小さい。とくに RFP, Lividomycin は著しく、次いで KM, CPM さらに VM, SM の順に両培地による不活性化の差異が少なくなる。Mycin 族はいずれも阻止帯を生ずるには小川培地では、100 mcg/ml 以上の薬剤濃度を必要とするので、小川培地では血中濃度測定はできない。これに比べて寒天培地では、いずれも数 mcg/ml 以下で阻止帯を生じ、かつ濃度勾配も大きく、したがつて精度、感度いずれも血中濃度測定用に適している ($H_{97}R_v$ 株使用)。薬剤耐性測定法としては、日常耐性検査測定では、上記の問題があるにもかかわらず1% 小川培地で十分目的が達せられており、とくに寒天培地に変更する必要を認めない。しかし RFP に関しては不活性化の程度が著しく ($H_{97}R_v$ 株 10^{-8} mg 接種, 500 mcg/0.5 ml RFP 拡散で、阻止帯長 20 mm), その精度に関してはなお症例を重ねて検討したい。〔結論〕直立拡散法により、小川培地および1.5% Kirchner 寒天培地を用いて、阻止帯を比較検討し、Mycin 族では著明に小川培地では不活性化をみた。ことに薬剤力価測定には寒天培地が適しているが、日常耐性検査では小川培地で十分な精度を得られた。RFP についてはさらに検討を要する。

40. 結核菌の迅速間接耐性検査法 (第6報) 大池弥三郎・木村然二郎 (弘大大池内科) 林俊男・米谷豊光・大熊達義 (小野病)

〔研究目的〕黒屋氏変法 Dubos 培地に還元呈色剤を添加し、これに肺結核患者からの結核菌を培養して、その薬剤耐性を早期に知ろうとした。〔研究方法〕SM・INH・PAS を併用中の排菌患者 60 名の喀痰から結核菌を分離培養した。SM および PAS の間接耐性検査には、黒屋氏変法 Dubos 培地に Triphenyl tetrazolium chloride (TTC) を 0.005% の濃度になるように加えて、TTC 添加培地を作り、INH の耐性検査には、Potassium tellurite (PT) を 0.001% の濃度になるように加えて、PT 添加培地を作つた。培地にあらかじめ添加した SM

の濃度は、0.25, 0.5, 1, 5, 10, 50 mcg/ml, および 100 mcg/ml であり、PAS の濃度は、0.1, 0.25, 0.5, 1, 3, 5 および 10 mcg/ml であり、INH の濃度は、0.05, 0.1, 0.5, 1, 3, 5 mcg/ml および 8 mcg/ml である。対照として抗結核剤を加えない TTC または PT 添加培地を作つた。これらの培地 0.9 ml に、菌液 0.1 ml を加えて培養したが、その菌液は、患者の喀痰から分離培養された結核菌を、比濁法により 2 mg/ml の均等な菌浮遊液にしたものである。また同時に、1% 小川培地を用いた間接耐性検査法と、直立拡散法とを行ない、黒屋氏変法 Dubos 培地によるわれわれの迅速耐性検査法の結果と比較検討した。判定は、われわれの液体培地では培養後 3~7 日で行ない、固形培地では培養後 3~4 週間で行なつた。〔研究成績〕TTC 添加培地を用いた SM の耐性検査は、小川培地による間接耐性検査成績、ならびに直立拡散法による成績と比較的一致する傾向にあつた。TTC 添加培地を用いた PAS の耐性検査は、小川培地による間接耐性検査成績や、直立拡散法による成績とあまり一致しなかつた。PT 添加培地を用いた INH 耐性検査は小川培地あるいは直立拡散法による耐性検査成績とはかなりよく一致した。〔結論〕われわれの行なつた呈色剤添加 Dubos 培地によると、結核菌の耐性は、わずか 3~7 日で知ることが可能である。この耐性検査成績を、小川培地による間接耐性検査法、ならびに直立拡散法の成績と比較すると、SM・INH についてはよく一致する傾向にあるが、PAS ではあまり一致しない。

〔質問〕小川政敏 (座長)

① ルーチンに行なつているという意味について。② 初めから直接法をやつてみたらどうか。

〔回答〕木村然二郎

① 当科では培養陽性の場合には自動的に SM, PAS, INH について耐性検査を行なうことにしている。② 直接法をわれわれの迅速耐性検査法に用いることは、現在の段階では難点がある。

41. Microtiter 法による結核菌耐性検査の研究 (日常検査に応用した 10 剤同時検査成績の検討) 瀬倉敬・田中嘉一・山口智道・本堂五郎 (結核予防会一健) 川村達・河合道 (国立公衆衛生院)

〔目的〕結核化療の複雑化と検査室業務の多忙化に対応するために、結核菌耐性検査法の迅速化・能率化は、強く要望されている研究課題である。その工夫として、昨年本学会で川村が報告した Microtiter 法が日常検査に導入される場合、いかなる問題点をもつかを明らかにするため、約1年間、検査室で普通法による耐性検査とあわせて実施し、その成績を検討した。〔方法〕対照, SM (20・200), PAS (1・10), INH (0.1・1・5), KM (25・50・100), VM (25・50・100), TH (12.5・25・50), CS

(10・20・40), EB (2.5・5・10), RFP (2.5・5・10), Tb1 (1・3・10 一部 30) の抗結核薬 10 剤をカッコ内の添加濃度 (mcg/ml) に含有する 1% 小川培地を, 1 枚の Microtiter 用 Tray に配置し, 90°C 45~50 分加熱凝固した。被検菌株は手振り法により 4~5 mg/ml の菌液を作り, CF ピペットの 1 滴 (0.02 ml) 滴下により接種した, これをポリエチレンの袋に入れて閉じ, 37°C で培養し, 接種後 4 日より隔日に観察し, 最高発育に達した時点で判定, 同時に実施した普通法 (RFP, Tb1 を除く 3~8 剤についてのみ実施) は 4 週判定をとつた。〔成績〕① 対照培地の菌の発育から, 2 週間以内にその大部分が判定可能となり, 16 日目ではその 95.7% が判定できた。② 雑菌ならびに乾燥のために判定不能となつたものが, それぞれ 2%, 1.9% であつた。③ SM・PAS・INH の 5 mcg では普通法とよく一致したし, 二次薬でも高濃度では一致の傾向を示した。④ 一般に MT 法のほうが高い耐性値を示す傾向があり, 判定日数を短縮したほうがよいようである。⑤ 菌株を各薬剤ごとに, 未治療と既治療に分けてみると, 一次薬 3 剤と KM は両群の耐性に明らかな差がみられ, TH・CS は両群の差が明らかではない, このことは普通法による耐性検査でもみられるようである。〔結論〕Microtiter 法を日常の耐性検査に応用することは, 多剤の耐性検査を, 労作を軽減しながら, かつ迅速に成績が得られるという点で, かなりの価値が認められるであろう。なお用具の改善が, 本法の普及過程における問題であるので, 目下検討を進めている。

〔発言〕 瀬倉敏

排菌例については, 全例耐性検査は行なう。検査室から排菌のあることを医師に報告し, 検査薬剤の指示を求める。比較的微量排菌例が多いので, 直接法はほとんど実施していない。

〔追加〕 川村達

いわゆる Microtiter 法の 1 年間の経験を瀬倉氏が報告したが, これまでの tray は, 血清反応のもので開放的に熱に弱い。最近になつてようやく耐熱性の箱型のもを作り, その使用条件を整理しえたので, カラーライドでその実例のいくつかを示す。菌接種 5~14 日で相当量の菌発育を観察しえ, 耐性検査にも使用できる。

42. SM 長期使用にかかわらず SM 感性菌を排出する肺結核症例について 藤田真之助・河目鍾治 (東京通信病呼吸器)

〔研究目的〕肺結核化学療法中 SM 使用後も SM 感性菌を排出しつづける症例に注目し, これら症例について SM 耐性の経過と臨床所見を比較検討した。〔研究方法〕142~397 g の SM を使用し, 7~21 年の観察期間中 SM 感性菌を排出しつづけた肺結核 11 例につき結核菌の消長, SM 耐性の経過, X線所見および臨床所見の推移な

どを検討した。また長期間 SM 耐性菌を排出する例と前記諸項目について比較検討した。なお SM 開始時菌陽性は 8 例であり, 耐性は不検の 1 例を除き, 全例 SM 0 mcg であつた。〔研究成績〕① 第 1 回 SM 使用 11 例中一時菌陰性化をみたのは 4 例, X線所見上改善を認めたのは 4 例であるが, 悪化が 4 例にみられた。② 第 1 回 SM 終了時の結核菌 SM 耐性は 0 mcg 4 例, 1 mcg 1 例, 10 mcg 4 例, 不検 2 例であつた。③ 第 2 回以後も SM を使用したのは 9 例であるが, SM 有効と認められたのは第 2 回 SM 使用 9 例中 2 例, 第 3 回 SM 使用 9 例中 1 例で, 第 4 回の 3 例では全例無効であつた。④ SM 以外の抗結核薬の使用により一時菌陰性化をみたものもあるが, 最終観察時には 3 例 (RFP あるいは EB 使用中) を除き他の 8 例は菌陽性であり, また SM 耐性も全例 0 mcg である。⑤ 全例 X線所見は漸次増悪し, 基本病型, 空洞型ともに硬化型となつている。⑥ SM 耐性菌例と SM 使用前の病型, 空洞型, 使用抗結核薬, SM 使用の併用薬剤などにつき比較検討したがとくに差は認められなかつた。〔結論〕SM 長期使用後も SM 感性菌を排出しつづける肺結核 11 例につき検討した。第 1 回 SM 使用前に菌陽性の 9 例は, 不検の 2 例を除き全例 SM 感性菌であり, 11 例中 4 例は SM 有効であつた。また第 2 回 SM 使用時には 9 例中 SM 有効は 2 例であつた。しかし第 3 回以後の SM 使用では SM 感性菌を証明するにもかかわらず, SM の効果はほとんどみられなかつた。一時 SM 有効であつた症例を含めて全例最終観察時には X線所見は悪化しており, 基本病型は C あるいは F 型で, 硬化壁空洞を有している。

〔発言〕 河目鍾治

① 耐性検査のオーダーはすべて医師の指示により行なつている。必要により間接耐性法を用いる。② われわれの症例は主として硬化性病巣を有する症例が多く, SM 以外の抗結核薬にも耐性が出現し, やむをえず SM を再使用した例である。SM 耐性 0 mcg でしかも SM の効果の認められない菌の出現する理由については, 病巣の硬化も一因子と考えられるが, 全く不明である。SM, INH, KM については耐性獲得を証明しえた後にも耐性検査を続行したい。

43. 結核治療上からみた二次薬耐性の出現の推移について °山崎正保・遠藤一男 (国療刀根山病)

〔目的〕結核の治療を阻害する因子の一つに, 薬剤耐性の出現があげられている。一般に結核治療には今日の化学療法剤の 2 剤, 3 剤の併用が行なわれ, かつ同一薬剤の使用期間も長い。したがって長期治療中に薬剤の感受性の低下, あるいは耐性の出現も当然であり, また肺病変の性状の変化が, その薬剤の効果に影響を与えることも, 生体側の薬剤の感受性も, 変化することが容易に考えられる。われわれはこれらの耐性出現についても, 各

薬剤によつて、かなりの遅速があり、またその耐性獲得後における薬剤耐性の変動、あるいは再陽性後における薬剤の効果の変動およびその時点における薬剤耐性の変動の様相を知ろうとした。〔方法〕長期にわたつて、二次薬を使用している患者から分離した菌について、その薬剤の耐性を月を追つて調査した。使用した培地は1%小川培地、希釈法によつて行なつた。添加濃度をもつて表示した。〔成績〕TH (1314, 1321) 0.4~0.5g 毎日1年以上内服した患者 (50例) についてみると、TH 25mcg以上の耐性は治療後6カ月で約半数が、12カ月で80%、18カ月ではそれ以上が認められ、このうち50mcg耐性は9カ月で30%余、12カ月で約50%、15カ月で60%余に認められ、THの耐性上昇は比較的早いように考えられる。50mcg以上獲得耐性の45例について、TH中止後の耐性の推移をみると、12カ月で40%近くが25mcgあるいはそれ以下の耐性を示す。すなわちTHは約1年経れば、その獲得した耐性も低下の現象をみる。CSでは20mcg以上耐性は9カ月で45%、12カ月で62%、15カ月で72%に及び、このうち40mcg耐性は9カ月で17.5%、12カ月で40.0%、15カ月で52%を認めた。さらにEBについてみると5mcg以上耐性を示したものは、9カ月で20%、12カ月で40%、18カ月で75.5%、24カ月で81.2%、このうち10mcg耐性を認めたものは12カ月で3.3%、18カ月で10%、24カ月で15.5%であつて、EB使用による耐性獲得はTH、CSに比して、比較的遅いように思われる。Rfpは目下検討中であるが、排菌陽性を持続する3例に、Rfpの比較的早期に高度耐性を獲得する事実を経験した。1例は3カ月で、4カ月で、そして1例は5カ月ですでに100mcg以上の耐性をみた。RfpのMICは1%小川培地で10mcg/mlとする。さらにわれわれはKM 1,000mcg耐性を有する症例、KM感性的症例に、CPMを1年以上継続投与した場合のCPMの耐性出現の状態をみると、KM 1,000mcg耐性株に対する耐性出現はKM-Sの症例よりも、CPMの耐性出現はやや多いようであるが、KM耐性株はCPMの耐性出現を強く増強するとは考えられない。すなわちKM耐性株はCPMの感受性を低下させる可能性はあつても、明確な交叉耐性を有するものとは考えがたいようである。

〔質問〕小川政敏 (座長)

使用していない薬剤をも、耐性を測るべきか。

〔回答〕山崎正保

われわれは患者喀痰からの分離菌の耐性の推移を経月のにおっている。その1つは耐性の上昇のしかた、またその1つは薬剤投与の中止後の耐性の推移、すなわち耐性出現株から感性株への移行があるかどうか、またこれをもつ意義を追求するためにも、少なくとも1年以上は追跡する必要があると思う。これがどのように治療につな

がるかはなお不明であるが。

44. Tibione 耐性に関する研究 大里敏雄 (結核予防会結研附属療)

〔研究目的〕わが国の未治療株のTb1感受性の分布、Tb1感受性と毒力の関連、邦製Tb1とドイツ製Contebenの抗毒力の比較、Tb1とTHの交叉耐性を知る目的で研究を行なつた。〔研究方法〕実験1:未治療小児結核例から分離した40株の結核菌(凍結乾燥保存株)をDubos培地に接種し、0.18~0.2(日立、EPO-B型)の濁度を示したものを4mg/ml菌液とし、 10^{-8} mgおよび 10^{-5} mgをTb1 0.25, 0.5, 1, 2, 4, 8mcg/ml含有の1%小川培地各2本ずつに接種し、 10^{-8} mg接種におけるTb1のMICの分布、 10^{-8} mg接種による耐性菌の含有率を検討した。実験2:実験1のうち30株のDubos培養菌を用いてその0.1mgを1株6匹ずつのモルモットの右下腹部皮下に接種し、6週後に剖検して肉眼所見、脾重量、Spleen Index、 $\sqrt{\text{Spleen Index}}$ 、脾臓内生菌数を調べ、菌株のTb1感受性と毒力の関係を検討した。実験3:11株の小児株のDubos培養菌を用いて邦製Tb1とドイツ製Contebenを含有する1%小川培地に 10^{-8} mgおよび 10^{-5} mgを接種し両剤の抗菌力を比較した。実験4:実験1で異なるTb1感受性を示した6株をTb1およびTH含有1%小川培地に接種し、Tb1感受性とTH感受性の関係を検討した。また試験管内の継代で得られたConteben耐性H₉₇Rv、TH耐性H₉₇Rv株のContebenおよびTHに対する感受性を原株のH₉₇Rv株の感受性と比較した。〔研究成績〕小児株40株の 10^{-8} mg接種、2週判定によるMICの幾何平均は0.49mcg、4週判定では0.906mcg、6週判定で2.07mcgであつたが、Tb1感受性は菌株によつて、かなりの差異が認められた。 10^{-8} mg接種による耐性菌含有率からみても菌株による差異が明らかであつた。しかし未治療株のTb1感受性とモルモットに対する毒力の間には全く関連は認められなかつた。また邦製Tb1とドイツ製Contebenの抗菌力はほぼ同程度であつた。さらに未治療株においてはTb1感受性とTH感受性間に相関関係は認められなかつたが、試験管内の継代によつて得られた耐性菌におけるTb1とTH間の交叉耐性についてはなお検討を要する。

〔発言〕大里敏雄

①とくに検査薬剤の指示のない場合でも排菌例では、SM、INH、PASの一次剤の検査はルチンに行なわれている。他の薬剤に対して耐性検査の必要のある場合は検査のときに指示をしている。SM、INH、PAS以外の薬剤の投与されている場合には検査の伝票に使用中の薬剤名を記載することによつて、その耐性検査が実施されるようになってきている。②耐性検査の迅速化は望ましいことであるが、なお満足すべき方法は得られていないと考え

る。迅速化と精度は相反する方向であることが多く、現状ではたとえ時間がかかっても検査精度を良好に保つ方法が望ましいと考える。

45. 肺結核治療中における耐性成績の変動 村田彰 (国療東京病)

282例の排菌患者について、その耐性成績を追求し、拡散法および希釈法による耐性成績変動の状況を、① 拡散法のみを実施した群、② 初期は希釈法を実施し、後期は拡散法を実施した群、③ 希釈法のみを実施した群、に分けて比較検討した。なお検査対象薬剤を使用中と無使用中とに分けてその推移を検討した。〔研究目的〕現在ルーチンに実施されている方法による抗結核剤の耐性成績は、その成績にかなり変動が多い。すなわち各施設に同一菌を分配して耐性検査を実施しても、その成績はなかなか一致をみないことが多い。そのみならず、同一施設内において、しかも同一人に実施された検査成績についても理屈に合わないと思われるような変動をみるものがしばしばある。一体このような変動は、検査自体の欠陥によるものか、菌自体の経時的変化なのか、または生体内にいろいろの耐性を示す菌がいて、耐性検査にさいしわれわれのとらえた菌が耐性度の異なつた菌であつたのであろうか。このような疑問をいだきながら、これらのことを検討するため、まず第一に、このような変動がはたしてどの程度のものであるかを明らかにしようと試みた。〔実験計画〕6カ月以上排菌が続きかつ数回以上耐性検査が実施してある入院患者を次の3群に分けた。① 拡散法のみにより耐性検査が実施された群。② 入院当初は希釈法で測定されていたが、後期は拡散法で測定されるようになった群。③ 希釈法のみが実施された群。上記3群について、INHでは0.1 mcg, 1 mcg, 5 mcg, 10 mcg以上の5段階に分ち比較検討した。このさい耐性成績が、すぐ前回の耐性成績に比し1段階上昇しているときは1°上昇、2段階上昇しているときは2°上昇というように表わし、全症例につき実施された全耐性検査に対し、このような評価法を用いて平均値を求め、これらの平均値をもとに比較検討する。なおSM, PASについても検討中である。〔検査成績・結論〕6カ月以上排菌していて、数回以上耐性検査が実施されている症例は282例で、①の拡散法のみ群は193例、②の希釈法から拡散法に移行したもの74例、③の希釈法のみ群は15例であつたが、各群ともかなり動揺を示したものと比較的動揺を示さないものとあるが、その詳細は目下集計中である。

〔発言〕 村田彰

① ルーチンにやつている耐性検査は、われわれの施設

ではSM, PAS, INH, KM, TH, CS, EB, VM, CPMがやられているし目下RFPも加えられている。ただ臨床に必要というだけなら、こんなにやる必要もないと思われる。しかし耐性検査成績はしばしば動揺(技術的にも)を示すので、多剤をしばしば検査するにこしたことはない。② 耐性検査の迅速化は大変望ましいことであるが、不確実なものであつては困る。2~3日で分かるような検査なら多少不確実でも、数回やつて様子を見ることのできるが、臨床的には、薬剤を投与しながら耐性検査の結果をみることができるので、現在治療にそんなに差支えないので確実な方法が望ましい。

〔座長発言〕 小川政敏

① 座長が演者にあらかじめ耐性測定法に関するアンケートを、SM, PAS, INH, KM, TH, CS, EB, PZA, SF, CPM, RFPについて求めたところ、一次薬耐性をルーチンに測定している施設が大部分であつた。また(普通法)(小川培地希釈法)の問題点として、迅速なる判定に改良を要するとした答が最も多かつた。このアンケートに基づいて席上座長より、①、②の2つの質問に対する回答を各演者より得た。② 耐性測定法に対する問題点は④迅速法について、⑥直接耐性測定に関する意見、③迅速、正確、簡単なしばしば相反する条件を調和するにはいかがしたらよいか。④一濃度法で臨床的に差支えないか、について、諸演者の意見を求めた。③ルーチンに耐性を調べている薬剤という意味は、医師がその都度指示して慣習的に耐性を測定しているものであることが質問によつて確かめられた。

〔発言〕 川村達 (国立公衆衛生院)

座長が正確性と迅速性とを対比されて、そのどちらをより要求するかと、演者各位に質問されたのは問題であると思う。この両者は必ずしも相反する性格をもつものではない。事実いわゆる普通法も専門的な立場からみると実に問題点が多い。普通法、拡散法、Microtiter法、TTC法などの各検査法のいずれが最も再現性や安定性の高い方法であるかについては、梅毒血清反応の各法の比較が、世界各国で大規模な協同研究として実施されたような、われわれの共同の努力が要請される基本的なこれからの問題である、と思う。

〔追加〕 小川政敏 (座長)

正確、迅速、簡単が同時に満足されるような方法が最も望ましいが、必ずしもこのような条件が充たされるときには、いずれを最優先させるかという意味で質問した。今後の問題であるので、改めて検討されることが必要であろう。

免疫血清学・アレルギー

(1) 免疫

46. 肺結核の鑑別診断法としての補体結合反応(長尾)とその問題点 °永井彰・安洲義男(國療紫香楽園) 寺松孝(京大胸部研胸部外科)

[研究目的]すでに長尾やわれわれが明らかにしたように、長尾の方法による補体結合反応は、肺結核を非結核性肺疾患から鑑別するにあたって、きわめて有用な方法である。しかしながら、そのさいに全く問題がないわけではない。そこで、それらの問題点を明確にし、その原因について解明せんとしたものである。[研究方法]最近の5カ年間に國療紫香楽園を訪れた各種肺疾患例について本反応を行なった。さらに本反応の成績からみた病名と、他の方法で確定しえた病名とが異なっていた症例について、種々の観点から検討を加えた。[研究成績・結論]補体結合反応を行なった138例中115例(83.4%)においては、本反応の成績と確定診断とは全く一致したが、14例(10.1%)は判定保留の成績を示し、9例(6.5%)は相異なつた。肺結核97例のうち本反応陽性例は83例、疑陽性例8例、陰性例6例で、疑陽性および陰性例には、結核腫や陳旧性の非活動性結核病巣を有する症例が多かつた。しかし比較的新しい病巣のある症例でありながら、陽性を示さなかつたものが3例あつた。そのうちの1例は、血清 α_2 -グロブリンが高値であつたため、これにより本反応が抑制されたことに原因すると考えられたが、他の2例については、その原因を明確にできなかった。非結核性肺疾患41例のうちでは、本反応陰性例が32例、疑陽性例6例、陽性例3例であつた。陽性例のうちの1例は肺癌であり、肺結核との合併が疑われた。他の2例は肺化膿症であつたが、陽性を示した原因は不明である。なお、これらの陽性例のtiterはいずれも20倍にとどまり、40倍以上を示した非結核例はいまだに経験がない。また肺化膿症の患者血清はしばしば抗補体作用を示すことがあり、これを陽性と誤まることがあるため、検査結果を慎重に判読する必要がある。以上のことから、本反応が40倍またはそれ以上のtiterを示す症例は結核と断定してよいが、20倍またはそれ以下を示す症例のうちには、いまだに2,3の未解決の問題が残されているものがある。しかし、それらは症例をよく検討すれば誤診を避けうる程度のものであり、それらのことを考慮に入れて本反応を行なえば、肺結核の血清学的鑑別診断法として本反応は十分実用化しうるものであると考えられる。

47. ツベルクリンアレルギーに関する研究(第4報) BCG生菌感作と死菌感作間における相互抑制作用 泉孝英(京大胸部研内科第二)

モルモットにおいては、BCG生菌あるいは加熱死菌の単独投与によつて、いずれもツ・アレルギーが発現する。生菌と死菌を同時に投与すると、このアレルギーの発現が抑制される現象について報告する。①死菌10mgを静注投与し、生菌5mgを腹腔内に同時に投与すると、3週目の100倍OTを用いてのツ反応は、生菌腹腔内投与群に比して著しく弱い反応であり、死菌静注群と変わらぬ反応であつた。②生菌5mgの静注投与と死菌5mgの腹腔内投与を同時に行なうと、同じく3週目のツ反応は死菌腹腔内投与群より著しく弱い反応を示した。③死菌1mg, 5mg, 50mgを生菌5mgと混和して腹腔内に投与すると、3週目の反応は1, 5, 50mgの順に強く抑制されたツ反応を示した。50mg混合群では、生菌投与群、死菌投与群のいずれの群よりも弱い反応を示した。④これらの抑制現象は、抗原投与後3~5週目までにおいて観察され後には消失した。このような抑制現象の成立機序としては、遅延型アレルギーのCompetitionの一つであると推定される。すなわち同じくツ・アレルギーを発現する感作処置であつても、生菌と死菌という抗原の性状の差、あるいは静脈内と腹腔内投与という感作経路の差によつてMacrophageあるいはImmunocyteとの反応のさいの差異、ならびに関連して抗原間の細胞のとり合いCompetitionが生じ、このような抑制現象が観察されたと考えられる。詳細な機序の検討は今後の研究課題である。

48. 動力学的にみた「マクロファージ遊走阻止」現象 堀三津夫・藤井久弥・増田国次(阪大微研)

[研究目的]遅延型過敏症と関連あるin vitroの現象とされている「マクロファージ遊走阻止」現象について、「遊走」およびその「阻止」の動態を顕微鏡映画により観察したところ、マクロファージがウチワ状に拡がるのは「遊走」によるものでなく、「押し出す」力が働いたためであり、「阻止」は細胞のclumpingによると考えられたので、この点を確かめ、さらに「押し出す」力の由来を解明するための手がかりを得んとした。[研究方法]流動パラフィン腹腔内注入後3日目の正常、および結核死菌感作モルモットの腹腔滲出細胞を、型のごとく毛細管につめて以下の実験を行なった。[研究成績・結論]毛細管の細胞部分の両端を開放した場合、1つの断端につき拡りの面積が対照のはほぼ半分に減る。また面積と時

間とが random walk において証明されているような比例関係にないことなどから「遊走」は考えられない。Kaltreider らの主張する重力説も、低温 (2~4°C) に置いた場合、細胞が毛細管外にはほとんど出て来ないことなどで否定される。結局、「遊走」ではないけれども、細胞固有のなんらかの力で押し出され、拡がっていくものと考えられる。「阻止」に関しては、「ウチワ」の辺縁の細胞の状態から、clumping にその原因を求めるのが妥当であろう。面積と時間との関係を表わすグラフが、4~8 時間を境とする 2 相性の曲線になるので、細胞の拡りの原因を一元的に説明することはできないが、主として、一定量の細胞において、個々の細胞のある程度自由な運動を保証するために必要な最小の容積が、packed volume よりはるかに大きいということによるのであろう。このほか細胞の弾性とか、かたまりとして押し出された細胞のおおのが、ガラス面に settle するためにより広い面積が占められるようになるということもあろう。これら positive の因子と、細胞の粘着力等の negative の因子とで面積が決定されると考えられる。なお Migration index (MI) の経時的変化をみると 8 時間が谷となっており、以後次第に MI が上昇していくということが分かった。上記成績に基づき、「マクロファージ遊走阻止」の実験を行なう場合、またそれによつて得られるデータを解釈する場合に留意すべき点について述べた。

49. 肺結核患者における自己抗体の検索 大藤真・佐藤元・佐藤慶一郎 (岡大藤内科) 沼田尹典 (国療岡山)

慢性感染とくに呼吸器感染に伴う生体免疫異常には注目すべきものがあり、肺線維症の問題も含めて、「肺と免疫」は今後いろいろの角度から究明すべき重要課題である。われわれは今回肺結核 49 例、珪肺症 16 例について、抗肺抗体検出ほか免疫血清学的検査を行なったので、以下肺結核の成績を中心に述べる。抗肺抗体は犬の摩砕肺組織の生理食塩水浮遊液の遠沈上清を抗原として、Boyden-Coombs 法を用いて検出した。まず血清蛋白分画では、高 γ -gl が肺結核 38 例中 73.7% にみられ、また γ -G 増加 55%、 γ -A 増加 47% であり、 γ -gl は学会分類 I、II 型すなわち病巣の拡りの大きいものに高値を示した。珪肺症では高 γ -gl 60%、 γ -G 増強 60%、 γ -A 増強 75% である。次に肺結核で抗核抗体全例陰性、抗肺抗体は 49 例中 14 例 (29%) に陽性であり、珪肺症では抗肺抗体陽性 50% であつた。RA-test は肺結核で 16%、珪肺症で 67%、CRP は肺結核で 72%、珪肺症で 22% に陽性である。次に肺結核で、抗肺抗体は γ -gl の高値のものに陽性率が高い傾向があるが、抗肺抗体と RA-test の間に相関はみられず、一方珪肺症ではこの両者に相関がみられた。次に抗肺抗体と免疫グ

ロブリンとの間には、両疾病とも相関は認められない。抗肺抗体と結核病巣の拡りとの関係では、学会分類の I 型 57.1%、II 型 25.8%、III 型 18.2% 陽性で、病巣の拡りの大きいものに抗肺抗体の出現率の高いことが認められた。また有空洞例に 31.6%、無空洞例に 18.2%、排菌陽性例に 37.5%、陰性例に 20% において、それぞれ抗肺抗体が陽性であり、有空洞例、排菌例に抗肺抗体陽性率の高い傾向がみられた。抗肺抗体と病歴年数、年齢との関係はみられていない。以上のように肺結核患者に高 γ -gl が 73.6% あり、それも病巣の拡りの大きいものに多く、また抗肺抗体が 29% 出現し、病巣の拡り、有空洞者、排菌者に高率にみられたことは注目すべきことであろう。すなわち、これらの成績は肺結核の慢性化における病巣の拡りないし線維化あるいは空洞形成と、抗肺抗体などの自己免疫機転との間になんらかの関係があることを示唆する。それが self-perpetuation として病巣の悪化、進行に役割をもつものか、あるいは単なる immunoclearance の意義しかないものか今後の検討を要する。珪肺症における上述の免疫異常は合併感染によるものか、珪酸・組織蛋白結合物の抗原化によるものか断定は難しいが、とにかく珪肺症における肺線維症あるいは全身のリウマトイド反応に抗肺抗体・リウマチ因子など自己抗体がかなり強く関与していることを示唆するものである。

〔質問〕 小西池稔一 (近畿中央病)

① 抗肺抗体の検出に犬の肺組織を使用されているが、異好性抗体などの非特異的抗体の吸収をどのようにされているか。

〔回答〕 大藤真

① 今回は特別に異好性抗体の吸収は行なっていない。

50. 微量全血培養法によるツベルクリンに対するリンパ球の反応とツベルクリン反応 新津泰孝・堀川雅浩・坂口桃代・末武富子・長谷川純男・小松茂夫・久保田秀雄 (東北大抗研小児)

〔研究目的〕 微量全血培養法を用いて PPDs または OT 添加培養のさいの末梢血リンパ球の特有大型化細胞率を求め、リンパ球の反応とツ皮内反応の強さとが相関するかどうかを検討した。〔研究方法〕 対象はツ反応陰性者 15 名、BCG 歴なき OT(+) PPDs(-) の小児 7 名、結核患者 17 名、サルコイドーシス患者 11 名である。Hungerford の微量全血培養法 (Stain Tech. 40, 333, 1965) を用いた。Hungerford の培地 5 ml を入れた培養びん 1 本当たり 0.2 ml の末梢血を培養、刺激物質として PPDs 25 mcg または OT (原液 4 倍希釈液) 0.2 ml を加え、対照の無添加の培養とともに 5% CO₂ 恒温器で 37°C で 3 日と 7 日培養した。培養細胞を回収、固定後スライドガラスに広げ、ギムザ液で染色した。標本を接眼方眼マイクロメーターを用いて鏡検し、細胞を 500 コ

から 1,000 コ数えて 7 μ 以上の大型化細胞とミトーゼを起した細胞の割合を算出し、大型化細胞率とした。PHA を添加したリンパ球の大きさの分布は無添加より大きいほうにずれており、7 μ での累積百分率の差は鏡検による 7 μ 以上の細胞の差と一致した。この方法でリンパ球刺激の程度が比較できることを知った。PPDs または OT 添加培養のさいの大型化細胞率から無添加培養のさいの大型化細胞率を引いた値を PPDs あるいは OT 特有大型化細胞率とした。〔研究成績〕 PPDs または OT 皮内反応の強さを -, +, Ⅱ, Ⅲ の 4 段階に分けて、それぞれの段階における培養細胞の PPDs または OT 特有大型化細胞率との関係をみた。PPDs 特有大型化細胞率の平均は PPDs 皮内反応(-)で 2.3%, (+)で 1.3%, (Ⅱ)で 7.7%, (Ⅲ)で 14.0% であった。OT 特有大型化細胞率の平均は OT 皮内反応(-)で -1.4%, (+)で -0.6%, (Ⅱ)で 0.5%, (Ⅲ)で 10.1% であった。ミトーゼが出現した症例の率は PPDs 添加培養では PPDs 皮内反応(-)で 3%, (+)で 0%, (Ⅱ)で 33%, (Ⅲ)で 82% で、OT 添加培養では (-)で 0%, (+)で 0%, (Ⅱ)で 14%, (Ⅲ)で 50% であった。BCG 歴がなくツ反応 OT (+) PPDs(-) の小児 7 名中 4 名のリンパ球は OT には反応したが PPDs には反応しなかつた。このさいの非特異的 OT 皮内反応はアレルギー反応であると推定できる。サルコイドーシスの PPDs 特有大型化細胞率の平均は 1.4% で結核の 12.9% より低かつた。〔結論〕 PPDs または OT 皮内反応の強さと、OT および PPDs を添加培養したリンパ球の大型化細胞率およびミトーゼ出現率には相関がある。BCG 歴なき OT (+) PPDs (-) の小児の非特異的 OT の皮内反応はアレルギー反応と考えられる。サルコイドーシス患者のリンパ球は PPDs によつて大部分は刺激されず、大部分ツ反応が陰性であることと一致した成績を得た。

51. 健康人尿中の結核菌発育抑制因子の精製 °大島 駿作・西田正行・辻周介 (京大胸部研)

〔研究目的〕結核感染に対する生体の自然抵抗力と密接に関連すると思われる結核菌発育抑制因子が体液中に存在することを証明し、すでに本学会で報告した。今回は同因子を健康人尿より分離し、その化学的性状を明らかにすることを目的として実験を行なつたのでその成績について報告する。〔研究方法〕約 10,500 kg の健康人尿をプールし、活性炭柱に吸着、洗浄後、20% 酢酸溶出を行なつて得た活性分画を陰イオン交換樹脂 (Amberlite CG 400) で処理した後、陽イオン交換樹脂 (Dowex 50) を用いてカラムクロマトを行ない、約 1.7 g の活性分画 "aE" を得た。同分画中の結晶性成分については紫外線吸収、赤外線吸収、ペーパークロマトにより化学的同定試験を行なつた。さらに分画 aE の抗菌スペクトル、塩酸加水分解について実験し、Sephadex ゲル濾過、シリ

カゲルドライクロマトを行なつて同分画中の抗結核菌性物質について検討を加えた。〔研究成績〕分画 aE より得た結晶性成分を再結晶して得た材料の紫外線吸収曲線、赤外線吸収曲線、ペーパークロマトの実験成績より、adenine であると同定した。adenine の結核菌に対する最低発育阻止濃度は 250 μ g/ml である。他の非結晶性成分はペーパークロマトの成績より数種類の物質の混合物と考えられるが、その活性は adenine と比較して著明に高く、32 μ g/ml 程度の最低発育阻止濃度を示した。その抗菌スペクトルは毒力結核菌に対して著明な発育抑制作用を認めるが他の細菌に対する抗菌作用は微弱であつた。Sephadex ゲル濾過の実験成績より分子量は 1,000 以下と推定され、塩酸加水分解 (6 N HCl 100°C 2 時間) によつて失活する。シリカゲルドライクロマトやペーパークロマトの実験成績より有機塩基と推定される一成分が抗菌因子の本体と思われる。〔結論〕健康人尿中に含まれる結核菌発育抑制因子の本体を究明するため分離精製実験を行ない、その主因子として adenine および低分子の有機塩基と推定される抗菌性物質を証明した。これらの物質は結核感染に対する生体の自然抵抗力と密接な関連を有するものと考えられる。

(2) ワックス D アジュバント

52. H₃₇Ra 株の Wax D 分画についての検討 °熊 沢義雄・中野幸子・平木美奈子・水之江公英 (北研)

〔研究目的〕Wax D 分画の精製は、Jolles ら [A. B. B., suppl., 1, 283 (1962)], 田中ら [B. B. A., 70, 483 (1963)] などの試みがあるが、純度の点で検討を要すると思われるので、アジュバント活性のあるといわれている糖脂質の精製を行なうために、まず Wax D 分画の成分について薄層クロマトグラフィー (以下 TLC と略) を用いて検討することとした。〔研究方法〕ソートン培地で培養して得たアセトン乾燥菌体を Anderson-Asselineau らの方法に従つて Wax D 分画を調製した。TLC に使用する吸着剤には、Silica gel H (Merck) を 120°C、一夜活性化したものを、脂質の一般的検出には 50% 硫酸 (噴霧後加熱)、ヨウ素蒸気を用い、ニンヒドリン反応でアミノ基を、モリブデンブルー試薬 (Mo-Blue と略) で燐を Molish 反応などで糖を検出した。〔研究成績〕Wax D 分画に含まれる糖脂質は、クロロホルム/メタノール/水 (65/25/4) では、ほぼ中性脂質と同じ移動度を示すが、石油エーテル/エーテル/酢酸 (90/10/1) などの中性脂質を分離する系では、ほとんど移動せず原点にとどまる。いろいろと溶媒系を変えて検討すると、この糖脂質は分離に水などの極性溶媒によつて影響を受けやすいことが分かつた。図には糖脂質の分離に適する溶媒系の 1 例として、クロロホルム/メタノール/水 (85/15/1) を用いた場合のクロマトグラムを示した。図

において、Molish 反応(+), Mo-Blue (-) の W-2 は他の溶媒系および検出試薬による検討から、単一のスポットからなる糖脂質であり、さらに、他の溶媒系と組み合わせることで調製用 TLC を行ない、精製することに成功した。W-1 は中性脂質を分離する系で、トリグリセリドよりも極性の少ないことが分かった。W-3 は牛の心臓から得たカルジオリピンと、いろいろの溶媒系によって検討した結果、ほぼ同じ挙動を示す磷脂質であった。W-4 はクロロホルム/メタノール/水 (65/25/4) の系で 2~3 の成分に分かれることから、多成分より成るものと考えられる。〔結論〕TLC で、Wax D 分画の成分について化学的に検討した結果、糖脂質のほか磷脂質などが存在していること、さらに、調製用 TLC を用いて糖脂質を、単一のスポットとして精製することができた。(図略)

〔質問〕高橋義夫(座長)

Wax D 中に存在する P は phospholipid の存在を意味するものと思われるが、この phospholipid は単なる contamination であろうか、また conjugate moiety に存在するのか。九大の田中さんにも同様な質問をしたいと思う。

〔回答〕熊沢義雄

Mo-Blue による呈色はないこと、また CL より Rf 値の高い部分にあつて、IR の吸収もないので、現在は P は存在していないように考えられるが、検出試薬の検出限度以下の微量の成分が conjugate しているのであれば多量の試料を用いて分析する必要があると思われる。

〔追加・質問〕田中溼(九大胸部研)

① われわれがつくつたアセチル-ろう D はまだクロマト精製前のものであるから、クロマト後の画分はよりきれいになつていくと考える。P 量をはかるとアセチル化により減少し、クロマト精製によりさらに減少して 0.04~0.06% くらいになる。② アセチル化によりかなり除去されたスポットはなにか。

〔回答〕熊沢義雄

主として W-3 部分のスポットと考えられる。

53. Freund の adjuvant による形質細胞の増殖 安平公夫(京大胸部研病理)

〔目的〕Freund の adjuvant の腹腔内注入により、マウスに形質細胞腫を起すことが知られている。演者は肺癌の実験発生の過程において、発癌剤注入肺局所において、形質細胞の異常な増殖のある事実と際会し、この事実が使用した発癌剤 20-methylcholanthrene によるものではなく、vehicle として使用した Freund の adjuvant に基因するものであることを明らかにした。この事実はまづラットにおいて、続いてさらに著明な現象としてマウスにおいてみられたのであるが、今回はその増殖の様式と、増殖を起す有効因子の探索に研究の主眼

が置かれている。〔方法〕使用した動物は dd, ICR, CF₁, C₅₇BL/6J 等、生後約 3 カ月の成獣。気管切開によって直径約 1 mm のビニール細管を気管支に挿入し、これを通して Freund の adjuvant 0.02 ml を肺内に注入する。その後経過を追って動物を屠殺、あるいは放置して動物の死亡とともにこれを剖検、主要臓器をホルマリン固定とした後パラフィン切片として鏡検する。染色は hematoxylin-eosin (H. E.) および Taft による methylgreen-pyronin (M. P.) 染色。観察全期間は 450 日。動物は 2 群に分ち、その 1 群は肺注入 7 週間前、結核死菌 0.02 mg (H₉₇Rv 乾燥加熱死菌) を含む Freund の adjuvant (流パラ・ラノリンの 2:1 混合物) 0.02 ml の注射を右趾に行ない、これを感作群と呼び、他の 1 群を非感作群と呼ぶものとする。〔成績〕感作動物に結核死菌を含む adjuvant を注入すると、1 週後注入肺の気管支周囲結合織中で、粘膜炎、また周囲の細動脈周囲に多数の形質細胞が増殖し、所属リンパ腺では中心洞が形質細胞増殖で満たされる。これらの細胞増殖は注入 2, 3 週で第 1 の頂点をなし、その見事な増殖は形質細胞腫を思わせるが、4, 5 週にいたつて反応は次第に弱くなり、3 カ月以後において消失するか、あるいは年余にわたつて軽い増殖を残すのみとなる。しかし動物によつては肺およびリンパ腺での形質細胞増殖が、注入 6 週以後において腫瘍性となり、遠隔リンパ腺、脾、胸腺等のリンパ組織はもちろんのこと、肝、腎に白血病性侵襲をひき起こす。これらの変化は動物感作の有無でほとんど変わらない。また strain による差も顕著でない。また有効因子としては結核菌よりも、菌体蠟 D が優つてゐるが、流パラ・ラノリンのみでも一定の効果がある。〔結論〕Freund の adjuvant の肺注入により、マウスに著明な形質細胞の増殖と、これに引続く形質細胞腫の発生をみ、その増殖様式を明らかにした。

54. ロウ D のアジュバント効果 °小橋修・古賀敏生・石橋凡雄・田中溼・杉山浩太郎(九大胸部研)

羊赤血球 (SRBC) をマウスに注射し、Jerne のブラク法によつて脾内抗体産生細胞数をみると、4 日目にピークをもつ経時変化をみる事ができる。SRBC にロウ D を加えて感作しても同様のピークが得られるが、その数は SRBC 単独感作よりもより大きな数を示し、さらに各ブラクについて直径を計測すると SRBC 単独群に比しロウ D 使用群はより大きなブラクを示した。以上はロウ D によるアジュバント効果であると考え、すでに前回報告した。今回は、この効果が二次感作後においてもみられるかどうかを検討した。一次感作は、SRBC 単独群と、SRBC+ロウ D 群に分け、二次感作は一次感作後約 5 カ月後に SRBC のみで行ない、二次感作後、1, 2, 3, 4, 8 日目において各群を Jerne 法によりしらべた。ブラク数について、SRBC 単独群では 3 日目にピークをも

つ経時変化がみられた。SRBC+ロウD群ではピークは4日以後と考えられる結果を得た。またブラク径はブラク数の変化と平行して大きくなった。すなわち二次感作に対する反応はSRBC単独群とSRBC+ロウD群とでは明らかに差が認められた。これはロウDのアジュバント効果が5カ月後もなお残っていることを示している。その意味についてはいくつか考えられ、①ロウDが5カ月後も有効な形で残っていたのか、②一次感作で成立した生体内での免疫応答能の中にアジュバント効果がなんらかの形で記憶されていたのか、大きくこの2つの可能性が考えられる。一方ブラクの数と径に及ぼすエンドキシンやロウDのアジュバント効果が、kinetinribosideによつてどのように影響されるかを調べ、数を増す作用と径を大きくさせる作用は別の機作であることを示唆する成績を得た。次に径の増大の原因としては、溶血抗体の増加か、抗体量は同じでも溶血能が違った抗体の出現か、あるいはその両方が考えられる。前者に近い考え方として、ロウDは一つの抗体産生細胞の抗体産生を長時間続けさせるのではないかという仮定に立つて次の実験を行なつた。細胞が死滅すると抗体は放出されないということが知られているので、感作脾細胞をKCN処理してJerne法を行なつた。その結果、ロウD処理群の感作脾細胞は抗体放出時間が長いのではなく、最初から対照群より大きいブラクを作るとことが分かつた。

55. 微量抗原感作におけるAD₆のアジュバント活性について °石橋凡雄・田中渥・高本正祇・小橋修・杉山浩太郎(九大胸部研)

Freund完全アジュバントの活性因子であるロウDについてはその作用様式、機作ともに不明な点が多い。われわれは、ロウDを精製して、全く抗原性のないロウD誘導体(AD₆)を得ることができた。これを用いて、モルモットの感作を行なつた結果、AD₆は遅延型過敏症誘起能、流血抗体産生とともに強いアジュバント活性を有することを認めた。このことからロウDのアジュバント活性には、抗原性は関係のないことが分かつた。すでにわれわれは遅延型過敏症誘起のさいに、感作抗原間に“せりあい”現象があることを報告した。すなわちツ蛋白感作原性を有するロウDをアジュバントとして大量に用いると、目的抗原に対する過敏症の成立が抑制されることが分かつている。このような観点から、抗原性(多糖体・ツ蛋白由来)の全くないAD₆が、微量抗原の感作にどのように働くかを調べた。抗原として、卵白アルブミン1μgを用い、アジュバントして、結核死菌体、通常のロウDおよびAD₆の種々の量を用いてモルモットを感作し、目的抗原に対する過敏症の成立を皮膚反応、角膜反応、流血抗体価により比較検討した。その結果、微量抗原に対する感作では、AD₆が最も有効で、次いで

ロウDであり、菌体は著明な“せりあい”現象を示し、アジュバントとしては無効であることが分かつた。

〔質問〕高橋義夫(座長)

Wax Dにpeptideがconjugateしていることが明らかにされているが、アセチル化によつてこのpeptide部分を除去することができるか、またpeptide moietyを除去したらadjuvanticityはどうなるか。

〔回答〕田中渥

Wax Dに存在して除去できにくいPは大部分phospholipidと考えている。しかしWax Dの糖部分に結合しているPが存在する可能性は否定できないと思う。

56. 結核菌のトリプシン抽出免疫物質の精製と化学的分析 °藤田豊(京大胸部研・京都府立洛東病) Alfred J. Crowle(コロラド大, 米)

〔目的〕結核に対するワクチンとして現在BCGが広く用いられているが、安定性やアレルギー性等のためそれらの欠点のないワクチンが望ましい。われわれは十数年にわたつてアセトン脱脂人型結核菌H₃₇Raのトリプシン抽出物が、結核感染に対し免疫性をもつことをいろいろな条件の動物実験で確認し、特異性、保存性および諸性質についてもすでに報告している。この物質は多くの非免疫性物質を含有しているため、この物質の精製と化学的分析を試みた。〔方法・結果〕粗製トリプシン抽出液のSephadex G-100による分離精製の結果、免疫原は分子量約2万のリバノールとの反応陽性の部分にあつた。Alumによる精製によつて、90%の非免疫性物質(高分子中性多糖類、低分子核酸等)は吸着除去され、免疫原はAlumに吸着されない水溶性上清部に残り、モルモットにW/oにして皮下注射してもツ反応を陽転せず、上清部自身による皮内反応で特異性のある遅延性反応を示した。化学的組成は、Anthrone反応陽性部が30%あまりと大きな比率を占め、蛋白および核酸等は全然ないかまたは極少量と思われる。ペーパークロマトグラフィーによると、免疫原はプロパノール-水(7:3)の溶媒でRf 0.05の所に存在し、酸性多糖類の反応およびニンヒドリン反応が陽性であつた。さらにDEAEとペーパークロマトグラフィーによつて精製した比較的純粋な分画の硫酸加水分解の結果、アラビノース、マンノースおよびガラクトースの3つの糖、グルタミン酸、グリシン、アラニンおよびリジンの4つのアミノ酸が確認された。Alum精製分画0.1~1μgをツ反応陽性または陰性のヒトに皮内注射し、皮膚反応をみたが、特記すべき副作用や毒性はなく、PPDによる皮膚反応とはほぼ同程度の強さではあるが無関係の即時性および遅延性の皮膚反応を認める例があつた。〔結語〕人型結核菌のトリプシン抽出の免疫性物質が、Alumによつて比較的簡単に精製される。これは分子量約2万の酸性のペプチド多糖類コンプレックスであり、水溶液でも適用でき、ツ

反応を陽転しない。加熱および保存に対して安定であること等から、BCGに代わつて、ヒトに応用できる可能性があるとと思われる。

〔質問〕 高橋義夫（座長）

非常に興味あり重要な問題で、実用化を考えておられると思うが、非公式な報告だが、TEには全然免疫原性が

ないというのもアメリカである。グループ研究をされるよう希望する。またTEには抗体産生能、多価体抗体、蛋白抗体の産生能はないか。それを見られたうえでTEの免疫効果のメカニズムをお考え下さい。もし抗体産生力がないとすれば、TEによる免疫などのようなメカニズムによつて生ずるものであろうか。

病 態 生 理

(1) 肺 機 能 (シンポジウム)

57. 肺拡散能力についての臨床的観察 °松田美彦・浜野三吾・飯尾正明・井筒六郎・時実博・山田剛之（国療中野病）

肺拡散能力測定についてはその検査法および成績評価にいろいろと問題点がある。しかし、一方臨床肺機能検査の一つとして欠かせないものであることも事実である。われわれはForsterのCO1回法に従つて肺拡散能力の測定を各種胸部疾患203例に247回の検査を行なつた。肺結核例をNTA分類に従つて軽、中、高に分けてみると軽群では平均29.1 ml/min/mmHg、中群では23.2 ml、高群では16.6 mlと病型の進むにつれて低下していた。肺がん例の平均15.2 mlで低い例が多く、慢性気管支炎および気管支拡張症には低下例がみられ、じん肺では4例中1例が低下、サルコイドーシス、粟粒結核には軽度低下がみられ、気管支喘息では大部分正常であつた。肺結核例の軽および中等例について%VCとの関係をみると%VCの低下するにつれて D_L も低下する傾向を示し、%VC70以下になると15 ml以下の例が多くなつた。同じ症例について $FEV_{1.0}/Pred. VC$ と比較してみると指数85から軽度低下が出現しはじめ、指数40以下に高度低下例が著しかつた。同じ群について年齢別にみると、加齢とともに D_L は低下し10代(31.9 ml)、20代(30.2 ml)、30代(27.6 ml)と少しずつ低下し、40代(22.1 ml)でいちだんと低下し50代(22.3 ml)はほぼ同じ、60代(18.7 ml)とさらに低下する傾向を示した。 D_{LCO} を評価する場合に年齢因子を考慮する必要あり。肺がん例で%VCとの関係をみると約2/3は%VCとはほぼ平行しているが、1/3は%VCが高くても D_L が低下していた。24例について肺手術前後の D_L の変化をみたが、術後1~2カ月目までは手術の影響が残つていて低下しているが、3カ月目ころから少しずつ回復しはじめ、6カ月目にはほぼ回復している。30例について ^{133}Xe を用いて局所肺機能検査を行なつたが、局所V/Q異常値を示した例に D_L 低下例が多く、局所V/Qがいずれも正常であつたのは全例 D_L 正常であつた。

CO1回法は臨床上簡単に行なうことができるし、再現性も高く、肺機能検査の一つとしてスクリーニングの意味で非常にいい検査法である。

58. 重症肺結核の動脈血ガス動態 °浜野三吾・松田美彦・井筒六郎・飯尾正明・時実博・山田剛之（国療中野病）

呼吸不全は重症肺結核症においてはその治療法をも含めて重要な課題である。われわれは肺結核患者において肺機能障害による動脈血ガスの異常を中心とし、これと換気諸量および右心負荷との関連について検討したので報告する。対象症例は入院中の肺結核症例約250例であり、130例は動脈血、換気諸量、心電図を同時期に測定、120例は動脈血ガス分析および心電図測定を行なつた。%VC60以下の症例は70例であり外科療法直後の症例は含まず、また全例中35例は死亡例である。測定はIL-meter、ブルモテスト、ブルモアナライザーにより施行した。〔成績〕①心電図所見より正常、肺性P出現、右室負荷群に分類すると各群の PaO_2 、 P_{aCO_2} の平均値は PaO_2 は 82 ± 11.5 、 72.3 ± 10.5 、 68.7 ± 12.6 mmHg、 P_{aCO_2} は 40.7 ± 6.9 、 44.2 ± 8.4 、 50.9 ± 11.5 mmHgである。② PO_2 と%VC、 PO_2 と予測肺活量一秒率はほぼ正の相関を示し、 P_{CO_2} と%VC、 P_{CO_2} と予測肺活量一秒率はほぼ負の相関を示し、換気率と PO_2 、 P_{CO_2} の間には相関は認められたが一秒率と PO_2 、 P_{CO_2} の間には明らかな相関は認めがたい。③%VC別の PO_2 、 P_{CO_2} の平均値を求めると%VC80以上では PO_2 88 mmHg、 P_{CO_2} 39 mmHgであり、 PO_2 は%VC60で79、50で72と漸減し、%VC20台で59、 P_{CO_2} は%VC50で46、20台で53と漸増し、 PO_2 は%VC60、 P_{CO_2} は%VC50台で正常限界を越える。また心電図による右心負荷所見もこれと平行する。④酸素吸入開始前の動脈血 PO_2 は自験例では55 mmHgであるが、 P_{CO_2} 45以上が75%を占め P_{CO_2} 60以上も35%である。拘束性病変を主とする肺結核においてもHypoxemiaと合併して P_{CO_2} 上昇例が多いことは肺泡低換気に基因するものと考えられる。⑤動脈血pH、 P_{CO_2} の関係よりみるとchronic CO_2 retentionの状態にある症例が多く、なんらかの意

識障害を呈するのは P_{CO_2} 80 mmHg 以上に多く、昏睡状態は P_{O_2} 100 以上 pH 7.3 以下に認められる。⑥ 肺結核症の呼吸不全例は P_{CO_2} 増加例が多いため酸素投与にさいしては微量より漸増し CO_2 の上昇を来たさず低酸素血症の改善を示す O_2 投与量を求め CO_2 narcosis の防止に留意すべきである。

59. 肺結核症にみられる肺機能障害および呼吸不全の実態とその病態生理 °大杉隆史(北大第一内科・国療北海道第二) 小野寺忠純・松原徹・永山能為・久世彰彦・近藤角五郎(国療北海道第二)

過去2年間に当療養所に入所した患者を含め現在入所中の肺結核患者約600例の中から選び出された%VC50以下または $FEV_{1.0}$ %55以下の低肺機能患者192例について結核病態との関係を検討するとともに、全例に動脈血ガス分析・心電図検査を行ない、その他の詳細な肺機能検査成績と対比検討することにより、低肺機能患者および呼吸不全患者の実態の把握とその病態生理の解明を意図した。対象患者192例中%VC50以下の例が87%、 $FEV_{1.0}$ %55以下の例24%と拘束性障害が主体を占めた。NTA分類高度98例、中等度48例、軽度46例であり手術後患者が41%を占め、とくに胸成例が全体の1/3を占めた。40歳以上の例が2/3を占め、発病以来16年以上の例が約半数を占めた。192例中Hypercapnia 36%、Hypoxemiaのみ25%、全体の60%に血液ガス異常がみられた。またECGで右心負荷所見は全体の29%の例にみられ、右心負荷所見を示した例の中の82%に血液ガス異常がみられた。Hypercapniaを呈した70例についての換気機能検査の結果、強い閉塞性障害を伴わない場合は%VC50を、拘束性障害のみの場合は%VC40を、またすべての例について予測肺活量一秒率指数40をそれぞれ Pa_{CO_2} を正常に維持するための安全限界値と考えられた。Godart社Diffusion testによるSteady State D_{LCO} 値が8 ml/min/mmHg以下になるとHypercapniaおよびHypoxemiaが多くみられた。一方7分肺 N_2 排出率と血液ガス所見の間には一定の関係がみられなかつた。自覚症状ではHypercapniaある例は、ない例に比べて喘鳴、頭痛、汗の症状を訴える例が多かつた。呼吸筋 O_2 costは、Hypercapniaある例はない例に比べて著明に増加していたが、呼吸筋効率には逆に著明に低下していた。このことがHypercapniaをひき起こす機序に関与していることは十分考えられる。

60. 肺結核における呼吸不全 °芳資敏彦・小野勝・片山透(国療東京病)

昭和38年～昭和45年6月のわれわれの所の結核病棟における死亡者は202名で、その死因中最も多いのは呼吸不全ないし右心不全であり、結核の増悪ないし咯血はそれに次ぎこの2原因がほとんどを占める。すなわち呼吸

不全は結核治療のうえから重大な一つの課題となつている。われわれの所で息切れを感じ、しかも P_{CO_2} が45 mmHg以上の例は74例ありその背景は30%が肺切除後、約50%が成形後とくに両側手術または対側に胸膜肥厚、広範病巣のある例がほとんどである。その他両側胸膜肥厚、両側大プラがその原因となつている。この74例の中で23例は1回以上昏睡、傾眠、錯乱、見当識異常など精神症状を示しているがその背景に特異的なものはない。このような背景から想像される機能検査上のデータは当然特異的なパターンになる。すなわち全例%VCは低下し50%以下である。しかし一秒率は約半数は正常値とされている70%以上である。指数は当然低下し全例30以下となつている。しかしこの74例の臨床的な重症度(精神障害と息切れの程度)と換気諸量の間にはこの範囲では相関がなく Pa_{CO_2} と相関するのでSteady Stateの換気諸量以外の因子が加わつていると思われる。高炭酸ガス、低酸素血症の例に O_2 を経鼻的に3l/分投与すると1～2日で低酸素血症の改善と併行し高炭酸ガス血症がさらに高度となり重篤な CO_2 Narcosisに陥る。同様な症例を吸入 O_2 濃度を正確に調節可能なVentimaskを使用し O_2 濃度を24%または28%にすると Pa_{O_2} の上昇は経鼻投与に及ばないが必要 Pa_{O_2} 約50 mmHgには達ししかも Pa_{CO_2} の上昇はほとんどないか10 mmHg以内で臨床的には問題にならない。74症例の治療中一過性に Pa_{O_2} の低下、 Pa_{CO_2} の上昇を認め、しかもほぼ時を同じくして臨床症状の悪化を伴うレ線上的変化一くもりガラス状影響の出現一のあつたのが6例あつた。いずれもそのような特異的なレ線像を示す前に数カ月ないし1年余にわたり O_2 吸入を行なつている。またレ線で陰影出現時白血球数、発熱、または心電図などから肺炎ないしは肺のうつ血はほとんど否定できる。そして症状にもよるがほとんど全例Steroid投与により短期日で改善されている。不幸死亡の1例の病理所見は全肺野に胞隔炎像が認められた。 O_2 吸入によるSurfactantの変化による O_2 pulmonary pathyともいわれているが、今後 O_2 吸入療法上注意すべき症候である。

61. 肺区域血流欠損とその病理所見 °飯尾正明・田島洋・菅沼昭男・手塚毅・馬場治賢(国療中野病)

肺動脈血流分布の検査として、 ^{131}I -MAAによる肺シンチスキャンニングを行なつた。切除肺150例、剖検100例について肺血流分布障害を来す病変について検討し、昨年胸部疾患学会において報告した。すなわち肺動脈血流障害を来す病変は、①肺組織病変②肺実質の欠損、③肺気腫、④気管支病変⑤無気肺、⑥気管支狭窄、⑦気管支拡張、⑧肺血管系変化⑨血栓、⑩血管閉塞、⑪抑圧、⑫肋膜炎、⑬いわゆる左肺型、が主たるものであつた。しかし臨床的にまたレ線所見にさ

したる変化もないにもかかわらず、肺区域に一致して血流欠損を来たしている症例が多く認められた。そのような症例について、5例の剖検を行ないその結果および60例の臨床例について報告する。組織像としては、肺気腫、気管支拡張を伴った治癒病巣が肺区域に一致して存在した。またその部分に肋膜癒着が認められた。その発生機序は結核病変の癒着に伴う周囲肺組織の過膨張に肺区域の栄養障害が加わったもので、肺血流の回復のない結核病巣の治癒の一形態と考えられる。臨床的にしばしば経験する肺区域血流欠損の病理的变化の一部を明らかにした。

〔座長まとめ〕 金上晴夫

肺結核患者の肺機能をわが国においてはじめて測定したのは、今から約40年前、東北大学の海老名敏明先生とその共同研究者で、当時は主に肺活量の測定とその意義についての研究がなされたが、当時の肺結核患者は主に若い人に多かつたので肺気腫の合併もなく、病巣の拡りや経過が肺活量とよく相関し、そのため肺活量の測定をすれば、肺結核患者の肺機能はよく分かると考え、それ以上の研究がなされなかつたようである。しかし最近の肺結核患者の様相はかなり複雑化し、肺気腫の合併や重症難治結核患者の低肺機能などその病態はきわめて複雑多岐となり、単に肺活量の測定のみでは十分な病態を知ることではきずまた最近の肺機能検査法の進歩と相まつて、ここに肺拡散能力の測定や動脈血ガス分析の重要性が生ずるにいたつたのである。今回のシンポジウムの演題は、肺結核の呼吸不全における動脈血ガス分析に関する演題が3題、肺拡散能力の意義についてが1題、¹³¹I-MAA肺シンテグラムに関する演題が1題で、いずれも、現在広く用いられている肺機能検査法を診断、呼吸不全の発見、治療などに直結させた研究で、肺機能検査本来の目的にかなつた研究としていずれも興味ある研究であつた。今後老人性結核や重症肺結核の増加とともに、肺気腫、呼吸不全を合併する患者はますます増加するものと考え、肺機能検査はこれら患者の診断や治療の上にきわめて重要な意義をもつものと思う。最近ともすれば、各種の数式や難解な理論が導入されつつあるが、肺機能検査はもともと臨床機能検査であるから、今後も診断、治療、病態生理の把握に直結した研究がどしどし行なわれるよう期待したい。

(2) 結核感染の代謝

62. 結核感染と Pyrazinamide Deamidase 戸井田 一郎 (結核予防会結研)

〔研究目的〕 マウス肝の pyrazinamide deamidase 活性は、マウスに結核菌を感染させることによつて著明に低下する。この現象をさらに追及することによつて、結核感染に伴う宿主代謝の変動の様相を明らかにしようとし

た。〔研究方法〕 結核感染はマウス尾静脈より、人型結核菌 H₃₇Rv を注射して行なつた。結核菌の脂質分画は Anderson の方法により、結合脂質は Azuma らの方法により、cord factor は Bloch らの方法によつて、H₃₇Rv より調製した。これらは Kato の方法によつて水浮遊液とし、腹腔内に注射した。pyrazinamide deamidase 活性は、10% 肝ホモジェネート 0.5 ml, 100 mg/ml 牛血清アルブミン (分画 V) 0.5 ml, 0.1 M 磷酸バッファー (pH 7.0) に溶かした 0.1 M pyrazinamide 1.0 ml よりなる反応液を 38°C に 18 時間孵置し、25% トリクロル酢酸 1.0 ml を加えて除蛋白し、遠沈上澄中の pyrazinoic acid を 20% ferrous ammonium sulfate 水溶液 (使用直前調製) によつて定量することによつて測定した。〔研究成績〕 マウス肝の pyrazinamide deamidase 活性は、結核感染によつて著明に低下する。この低下は H₃₇Rv 2 mg による致死的な感染でも、0.2 mg の死亡を伴わない感染でも起こる。低下は感染後速やかに起こり、2 mg 感染では感染翌日でみられる。加熱死菌の注射によつても低下するが、old tuberculin や Middlebrook-Dubos 抗原には活性はない。Anderson の脂質分画では wax C 分画に最も強い活性が認められた。脂質抽出後の残渣および結合脂質分画にも、なお活性がみられた。Bloch らの方法で精製した cord factor に強い活性が認められた。正常マウス肝では pyrazinamide deamidase 活性は主として microsome 分画に局在しており、結核感染によつて、この分画の酵素活性の低下と可溶性分画への遊離がみられた。〔結論〕 結核感染に伴う肝の pyrazinamide deamidase 活性の低下は、結核菌の cord factor を中心とする毒性物質の作用により、肝の microsome が機能的に傷害を受けることによるものと推論した。

〔質問〕 庄司宏 (座長)

牛血清アルブミン分画 V が促進的に作用するか保護的に作用するかについての検討はどうか。

〔回答〕 戸井田一郎

① BSA を Assay 系に添加したときも、しないときも、反応は直線的に進む。② 基質 PZA を加えないでホモジェネートを 37°C で BSA あり、またはなしで 12 時間孵置したのち、PZA を加え、BSA なしの系には BSA をも加えて活性をみると、両者同じ活性である。以上により BSA は単純な protection 以上の働きをもつと考えている。

63. マウス実験的結核症における代謝病変に関する研究. VI. ミトコンドリアの機能に対する cord factor の直接作用 加藤允彦 (国療刀根山病)

〔研究目的〕 結核菌体内毒性糖脂質 "cord factor" の作用機序を明らかにすること。〔研究方法〕 cord factor は人型結核菌 H₃₇Rv 株の生菌体から Noll and Bloch の

方法によつて抽出、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加温により水に懸濁した。ミトコンドリアはマウス (dd O stock), ラット (Wister 系), ウサギ, モルモットおよびニワトリの肝から Hogeboom 法により分画した。両者を *in vitro* で 20°C, 15 分 preincubate したのち酸化的磷酸化反応活性, 呼吸調節能を測定した。呼吸基質としてはコハク酸 (+ rotenone), 焦性ブドウ酸+リンゴ酸, グルタミン酸, α -ケトグルタル酸 (+マロン酸), β -ヒドロキシ酪酸を用いた。〔研究成績〕① ミトコンドリアの酸化的磷酸化反応活性は, cord factor との接触によつて 1 unit だけ低下する。コハク酸-フェリシアンカリ還元系に共軛する磷酸化反応は cord factor により完全に阻害されるが, ascorbate-テトラメチルパラフェニレンジア

ミン(TMPD)の酸化と, これに共軛する磷酸化活性は阻害されないで, 磷酸化反応は特異的に coupling site II で低下すると考えられる。② ミトコンドリアの呼吸調節 (respiratory control) は cord factor によつて失われる。③ ミコール酸, アセチル化 cord factor および 6, x-d-(3'-acetoxy, x-methoxymycolanoyl)-N-acetyl-D-glucosamine には上記の作用は認められない。一方, cord factor-毒性を示す methyl 6-(3', x-sulfitomycolanoyl)- α -D-glucoside と 6-(3'-acetoxy, x-methoxymycolanoyl)-N-acetyl-D-glucosamine は, cord factor と同様にミトコンドリアの機能を阻害した。〔結論〕 cord factor は直接ミトコンドリアの酸化的磷酸化反応と呼吸調節を阻害する作用をもつ。

病 理

64. 肺結核切除肺および喀痰中の二次抗結核薬の耐性に関する研究 ° 亀田和彦・牛窪清子 (結核予防会結核研附属療)

〔研究目的〕肺結核切除病巣内および喀痰中結核菌について、二次抗結核薬の耐性菌がどの程度に得られるかを検討し、過去に報告した一次抗結核薬の耐性の成績と比較し、二次薬で治療を進めていくうえに役立つ資料を得ようとした。〔研究材料・方法〕術前に、二次薬を使用して切除された肺結核病巣 193 (空洞 133, 非空洞 60) および臨床的に二次薬使用中に排菌のある 100 例を対象とし、それぞれ陽性菌に対し二次薬の耐性検査を実施した。耐性基準は KM 10 mcg/ml, TH 25 mcg/ml, CS 40 mcg/ml, EB 2.5 mcg/ml, いずれか完全耐性以上とした。〔研究成績〕① 病巣培養では切除時空洞 133 中培養陽性 66, うち 17 (25.8%) がなんらかの二次薬に耐性を示し、切除時非空洞 60 中培養陽性 13, うち 3 (23.1%) が耐性があつた。計 20 の耐性菌のうち 15 は KM, 4 が TH, 3 が EB であり、1 剤耐性は 18, うち 14 が KM 耐性, 2 剤耐性は 2 (EB・TH, KM・EB) であつた。② 術前の二次薬使用期間別に培養菌に対する耐性あり率は、6 カ月以内の使用例では 52 中 10 (19.2%), 12 カ月以内では 8 中 2 (25.0%), 13 カ月以上では 19 中 6 (31.6%) と次第に高率になつたが、同様に観察した一次薬の耐性頻度より低かつた。また切除時非空洞では、使用期間が 12 カ月までのものでは、ほとんど耐性菌は証明されておらず、これも一次薬の場合に比して低率といえた。③ 喀痰中と病巣内の菌所見の関係をみると、術前一度でも耐性菌を出していた 26 中、病巣内に耐性菌の証明されたのは 46.2% (一次薬では 64.8%), 感

性菌の得られたのは 26.9% (一次薬では 2.1%) であり、後者の不一致例は、喀痰中に TH, CS 耐性菌の喀痰例であつた。④ 臨床的に、二次薬耐性の出現状況を経時的にみると、KM, EB 使用時は、排菌陽性の持続月数が長びくにつれて耐性出現は高率になつていくが、TH, CS ではその傾向がみられなかつた。しかし KM, EB の場合も、12 カ月以上菌陽性が続いても耐性出現は 50~60% であり、この点も一次薬のそれより低かつた。〔結語〕二次薬使用中の喀痰および切除病巣内における結核菌の二次薬の耐性出現頻度は、一次薬の場合のそれに比し、全体として低率であり、とくに KM, EB の耐性と、TH, CS の耐性とはその態度に差異があるように感ぜられた。

〔質問〕馬場治賢 (座長)

① 一次薬では臨床の耐性例と切除肺からの菌の耐性とはほぼ一致しているのに、二次薬ではなぜ不一致が多いのか。② 臨床で二次薬の耐性の経過を調べているが、切除直前の臨床耐性と切除肺の耐性との比較はどうか。

〔回答〕亀田和彦

① 二次薬の耐性の不安定性によるものと思うが、術直前の喀痰中の陽性菌でないことがとくにこのような成績を得たのかもたしね。② 術直前の喀痰中の菌の成績と病巣内菌との関係をとくに取り上げて検討していない。

65. 耐性結核に対する二次的肺切除方式の病理組織学的検討 ° 板野龍光・中村覚・滝本良二・小西忠司・増田与・久保進司・中橋正明・勝田宏重・小谷澄夫・宮本勇・野々山明・香川輝正 (関西医科大学胸部外科) 第 40 回日本結核病学会総会において、多剤耐性菌の常

時排出例に対し、軽度胸成術あるいは充填術を行ない、喀痰量を減じ、菌量の減少ないし消失を図つた後に肺切除を行なう、いわゆる二次肺切除が術後気管支瘻の発生子防に効果的であることを述べたが、今回はこの方式の病理組織学的検討を行なつた。〔研究対象・方法〕対象は二次肺切除がなされた17例中の12例と、対照として術前排菌陽性の一次肺切群9例および菌陰性一次肺切群7例の計28例であつた。切除肺を薄切し、肉眼的に空洞を観察し、空洞壁・誘導気管支(洞開口部、それよりやや中枢の末梢気管支・亜区域気管支・葉気管支・主気管支)と周辺病巣を検鏡した。〔研究成績〕①二次的肺切例の空洞は、虚脱術前X線像に比し、長径において1/2~1/3にまで縮小していたが、壁の性状では肉眼的顕微鏡的に、一次肺切群と著差がなかつた。②①洞開口部では粘膜下に定型的な結核結節を形成し、各群間に著差がなかつた。③各群ともに空洞近傍の気管支に結核性病変が著しく、空洞を遠去かるほど病変は軽減した。菌陰性一次肺切群では、この減少の勾配が急で、断端結核は皆無であつた。④各部位を通じ、病変の最も著しかったのは、術前菌陽性一次肺切群で、結核性変化とともに円形細胞の浸潤が高度、断端の結核性病変も他の2群に比し高率(9例中3例)にみられた。⑤二次的肺切群は病歴も長く、病型も複雑な、より重症型の集積であつたが、いずれの部位においても菌陰性一次肺切群より病変は軽度であつた。すなわち亜区域以上の気管支粘膜下に、乾酪巣を認めることはきわめて少なく、円形細胞の浸潤も軽度ないし中等度で、少数例にラ氏巨細胞の出現を認めたが、それも遺残したという状況であつた。断端結核は12例中1例に認めた。また相当の気管支病変が修復したと思われる所見(気管支粘膜上皮の化生、平滑筋の消失、粘膜下層の著しい膠原化)が随所にみられた。⑥周辺病巣については、これら3群間の差異よりも、化療期間の長短が大きく影響していると思われた。〔結論〕誘導気管支各部位の病理組織学的検討から、一次的虚脱療法による排菌量・喀痰の減少が、気管支の結核性・非結核性病変の修復を助長し、これが瘻発生の防止につながるものと思われた。

66. 無菌マウスの実験結核。大量菌感染実験—無菌マウスと“SPF”および“離乳後 conventionalization”マウスにおける実験成績の比較について °上田雄幹・山崎省二・染谷四郎(国立公衆衛生院 SPF 動物実験室)

〔目的〕常在菌叢が結核感染に与える影響を解析する目的で、まず無菌マウスと“SPF”マウス、ならびに無菌マウスを離乳後に conventionalize したマウスの3者について牛型菌大量静脈内感染後の菌量、病変、生存期間を調べた。マウスは無菌 CD-1 (GF, アイソレーター飼育), ICR-JCL (SPF, バリヤー内飼育), 無菌 CD-1 を離

乳時 SPF と同居させたマウス (W.Cv, アイソレーター飼育) を使用、生後8週または10週で供試した。〔接種・観察〕牛型菌 Ravenel 株 10⁶ レベル/マウス尾静脈接種、生存期間を比較し、経時的に屠殺し、心血、肺、肝の定量培養、主要臓器の組織学的検査を行なつた。〔結果〕生存期間: 接種後35日までの観察で生残率および平均生存日数はそれぞれ、GF 0/14, 20.43, SPF 10/17, 30.18 であつた。なおアイソレーターの影響をみるため SPF をアイソレーターで飼育したものは 6/16, 28.15 であつた。〔経時観察〕定量培養: 菌血症の程度は、GF, W.Cv では SPF より著明であつた。肺、肝の菌量は接種後30分および2週では GF, SPF の間に有意差なく、3週では GF, W.Cv が多く、それぞれ SPF との間に有意差がみられた。3週後の盲腸内結核菌数も GF, W.Cv が多く SPF は少なかった。病理所見: GF と SPF とを比較すると、肺、腎、心では GF の病巣は2週でわずかに SPF と異なる点がみられ、3週で両者の差が明瞭になつた。SPF では肉芽腫性反応が主体であるに反し、GF では肺は広範な乾酪性肺炎、腎は糸球体、髓質に多量の菌を認める組織球性反応の乏しい病巣、心は結節中心部に多量の菌を含む壊死巣が出現した。肝では3日~2週の間両者に著しい差はなく、3週目では SPF では小肉芽腫が接続するに反し、GF では肉芽腫は小さくなり、単球様細胞集簇が多発した。W.Cv の病変は、腎、心で GF よりやや組織球性反応がみられる点を除き SPF よりも GF に近い所見であつた。〔結論〕無菌マウス (GF) は、生存期間、臓器内菌量、病変からみて、SPF マウスより抵抗性が低かつた。離乳後に有菌化した無菌マウス (W.Cv) は SPF よりも GF に近い態度を示した。W.Cv と SPF の相違の原因には環境条件と有菌化条件の2要因が考えられた。

〔質問〕馬場治賢(座長)

無菌マウスで結核の感染度が大きいのは、非特異免疫のためであろうか。

〔回答〕上田雄幹

非特異免疫と特異免疫の両方が考えられると思う。GF と SPF との間に差がはつきりみられるのは、3週目であるので、GF は特異的免疫反応の発現も抑制されていることが考えられる。しかしその前に、マクロファージの菌処理能力の相違がありうるので、非特異的および特異的の両方が、GF では劣っている可能性があると思う。

67. 結核に合併したアミロイドジスの6症例 °鎌田達・西村フジエ・沓掛文子(国療広島)

〔研究目的・研究材料〕アミロイド症はまれな疾患とされ、症例の多くは慢性化膿性疾患や、消耗性疾患と関連する続発性アミロイド症である。しかるに多数の結核患者を扱う当所で、アミロイド症を長いことみなかつたのであるが、昭和39年に第1例を経験し、ついで43年に

1例、44年には4例、計6例を発見した。いずれも結核に合併しており、死後剖検によりアミロイド症の存在を知った。なおわれわれの剖検例は、37年から44年までに316例あり、このうち146例が結核性疾患である。生理的に存在しないアミロイドが内臓に沈着する機序は病理学総論の立場から興味ある問題であろうが、6例中2例が、いわゆるアミロイド腎による尿毒症が死因である点は、臨床的に重要な合併症と言わざるをえない。そこでこの6例の臨床経過と病理所見を検討し、問題の所在を明らかにしたいと考えた。〔研究結果・結論〕4例が女性で平均年齢は42歳である。結核歴は全例5年以上の長期であり、病状の程度も死亡時、中等症以上である。治療内容は特異なことはなく、4例に二次抗結核薬を併用している。したがってアミロイド発症と使用薬剤との明らかな関係は不明である。アミロイド症の発症時期の推定は、結核症との因果関係を論ずるうえに重要であろうが、すべて結核発病後一定の時期に、アミロイド症が起こったとはいえず、同時期の発病と推定されるものもあり、結核に続発したとも断定できず、単なる

合併も考えられる。臨床症状の中で、5例に尿蛋白、陽性を証明し、治療に抵抗する不定の胃腸症状や強度の脱力感を訴えるものが多く、慢性結核患者にこのような症状がみられる場合には、まれではあるが本症の合併を疑う必要があるようである。アミロイドの沈着臓器とその程度をみると、全例に甲状腺は沈着が強く、重量は50g以上が3例にみられている。その他、肝、腎、脾、消化管にみられ、心、舌にもみられる点は古くからアミロイド症の成因に関して、沈着様式をもつて原発性、続発性を区別しようとする学者があるが、われわれの所見は両者にまたがっており、この試みは未解決な問題であろうと思われる。

〔追加〕 岩井和郎（結核予防会結研）

われわれの施設でも昨年アミロイドーシスの剖検例を経験したが、東京地区の療養所にアンケートを出し、それぞれの施設における例数を問い合わせたことがある。その結果、たまたま昨年度に2例の剖検例があつたが、それ以前には明らかなアミロイドーシス例はほとんどないという結果であつた。