

## 第 45 回 総 会 シ ン ポ ジ ウ ム

## II. 結核菌の微細構造, 成分および免疫

司 会 武 谷 健 二

The 45th Annual Meeting Symposium

II. ULTRASTRUCTURES, CHEMICAL CONSTITUENTS AND  
IMMUNOLOGY OF TUBERCLE BACILLI\*

Chairman : Kenji TAKEYA

This symposium was held to give the audience an outline of various basic researches performed today concerning tubercle bacilli. For this purpose 5 young investigators working actively in this field were invited.

Dr. Yamaguchi investigated localization of enzymes in tubercle bacilli by ultracytochemistry and also ultrastructural changes caused by various antituberculosis drugs. He found that KM, SM and RFP caused changes in the cytoplasm and mesosomes, EB and INH in the nucleus, 1321 TH in the cytoplasm and CS in the cell wall.

Dr. Azuma proposed that mycolic acid-arabinogalactan-mucopeptide complex is the principal structure of cell walls of mycobacteria, nocardia and corynebacteria and wax D of mycobacteria. The chemical and immunological properties of these constituents of cell walls were also presented in detail.

Dr. Motomiya reported about the isolation of a wax D fraction from the P6 strain of the scotochromogenic mycobacteria, which differs from other usual adjuvant-active wax D in some respects. He also found 3 major phospholipids produced by this strain : diphosphatidyl glycerol, phosphatidyl ethanolamine and phosphatidyl inositol monomannoside.

Dr. Tanaka has shown that the presence of conjugated mycolic acid, peptide and large polysaccharide are all essential for the adjuvant activity of wax D, suggesting that the whole structure of wax D is a minimal requirement for the activity. He also suggested that wax D might cause a mobilization of new cell populations, which might result from a 'recognition' of wax D as invading tubercle bacilli.

Dr. Kanai found differences in various enzymic activities and in Gomori staining between the *in vivo* and *in vitro* tubercle bacilli. He showed data which suggest that the differences are attributable to a possible association of the *in vivo* tubercle bacilli with lysosomal components possessing antimycobacterial activities. These data led him to a view that the direct interaction between the bacilli and the lysosomal membrane of phagocytic cells may constitute a part of the intracellular parasitism in tuberculous infection.

---

\* From the Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka, Fukuoka Pref. 812 Japan.

# 1. 結核菌の微細構造

東北大学抗酸菌病研究所 山口淳二

## 1. Fine Structure of Tubercle Bacilli

Junji YAMAGUCHI

結核菌の菌体成分および免疫学的性状を論ずる場としての結核菌の微細構造、とくに抗結核剤による結核菌の超微形態変化について報告する。

### 1. 結核菌の微細構造（膜系を中心に）

図1は Dubos 培地に7日間培養した人型結核菌 H<sub>37</sub>Ra 株の超薄切片像を示す。最外層の細胞壁に接してその内側に細胞質膜が存在する。菌体内部の細胞質は微細な顆粒（リボゾーム）で充たされており、中央部に近く核が存在する。図1左下に、細胞質膜と明らかに連絡した2つのメソゾームがみられる。このように細胞質や核の内部にはメソゾームが存在し、細胞質膜とともに結核菌の膜系を形成している。

図2は、酸性ムコ多糖体に親和性を有する ruthenium red による細胞化学的処理を行なったスメグマ菌の切片像である。菌体中央部に、菌分裂に伴う隔壁形成と密接に連絡したメソゾームが明瞭に観察される。しかもこのメソゾームと形成中の隔壁、細胞質膜外層、細胞壁内層、菌体を取り巻く粘液層に電子密度の増加が認められる。この電子密度の増加は、酸性ムコ多糖体を主とする ruthenium red 染色物質の存在を示すものと考えられ、メソゾームが細胞壁の合成や隔壁形成に関与している可能性を考えさせる。

結核菌における酵素の局在部位を超細胞化学的に検討すると、コハク酸脱水素酵素とチトクローム酸化酵素の活性は、主としてメソゾームに限局し、一部細胞質膜にも認められる。ATP アーゼと酸性フォスファターゼの活性はメソゾームに著明であるが、細胞質膜と細胞質にも散在的に検出される。このように結核菌では、膜系が各種酵素の“にない手”となつている。

### 2. 抗結核剤による結核菌の超微形態変化

結核菌が抗結核剤に接触した場合、菌体にいかなる超微形態変化が起こるのであろうか。以下の *in vitro* の実験が、必ずしもそのまま *in vivo* の現象と一致するとはいえないが、結核の治療において現在広く使用されている化学療法剤の作用機序を、少なくとも超微形態の面からうかがうことができるであろうし、またメソゾームのこれらの薬剤に対する態度を知ることができるであろうと考えて、この実験を行なった。人型結核菌 H<sub>37</sub>Ra 株

を Dubos 培地に7日間培養したところで、それぞれ各種抗結核剤を所定の終末濃度になるように加えて 37°C で作用させ、その切片を電子顕微鏡で観察した。

KM 作用菌では細胞質に変化を来し、細胞質顆粒が粗大になる傾向がみられる。図3は KM を 10 mcg/ml の濃度で 48 時間作用させた結核菌の切片像で、細胞質に崩壊が起こり大きな欠損部位が観察される。しかし、この場合でも核の線維状構造にはほとんど変化を認めない。メソゾームは著明な形態変化を示し、膜の断裂や organization の低下ないし欠損がみられる。超細胞化学的に検討すると、このようなメソゾームではコハク酸脱水素酵素とチトクローム酸化酵素の活性が低下している。このように KM は、超微形態学的にみると、結核菌の膜系の organization を阻害し、細胞質に変化をもたらす。これは KM による蛋白合成阻害の現れと解釈される。

SM や RFP を作用させた結核菌でも KM 作用の場合と同様の変化が観察される。SM は蛋白合成を阻害し、RFP は DNA 依存 RNA ポリメラーゼに作用して RNA 合成を阻害し、ついで蛋白合成を阻害することが知られているが、これらの薬剤作用菌でみられる超微形態変化は薬剤の作用機序として解明された生化学的知見を裏付けている。

EB および INH 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。図4は EB を 100 mcg/ml の濃度で2日間作用させた結核菌で、核と認められる部分は完全に消失し、多数の空胞が菌体の大部分を占めている。しかし、細胞壁、細胞質膜などはよく保存されている。このように EB は、主として核酸の合成を阻害することが超微形態学的変化よりうかがわれる。

図5は 1321 TH を 50 mcg/ml の濃度で 48 時間作用させた結核菌の切片像である。主として細胞質に多数の空胞がみられ、変性、崩壊の像も観察される。これらの変性部位に近接して、あるいは空胞の周囲に膜構造がみられることは、このような変化へのメソゾームの関与、すなわちメソゾームの多様な機能の一面を示唆するものと思われる。

CS 作用菌では細胞壁の異常が特徴的である。図5は CS を 50 mcg/ml の濃度で 48 時間作用させた結核菌である。細胞壁と細胞質膜とが遊離し、菌体の右端では細



Fig. 1. Electron micrograph of a section of untreated *Mycobacterium tuberculosis* var. *hominis* H<sub>37</sub>Ra. ×55,000.

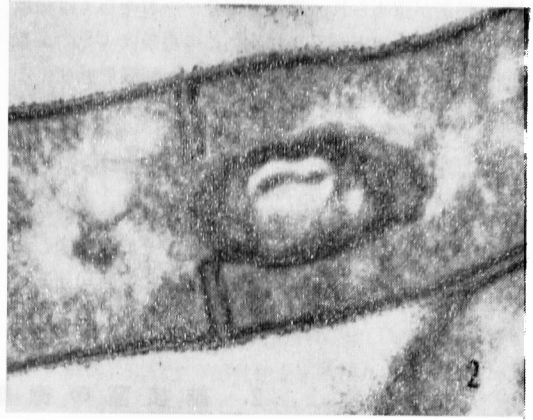


Fig. 2. Electron micrograph of a section of *Mycobacterium smegmatis* stained with ruthenium red. ×55,000



Fig. 3. Electron micrograph of a section of *M. tuberculosis* var. *hominis* H<sub>37</sub>Ra treated with kanamycin at concentration of 10 mcg/ml incubated for hours. ×34,000.



Fig. 4. Section of *M. tuberculosis* var. *hominis* H<sub>37</sub>Ra treated with ethambutol at concentration of 100 mcg/ml incubated for 48 hours. ×34,000.

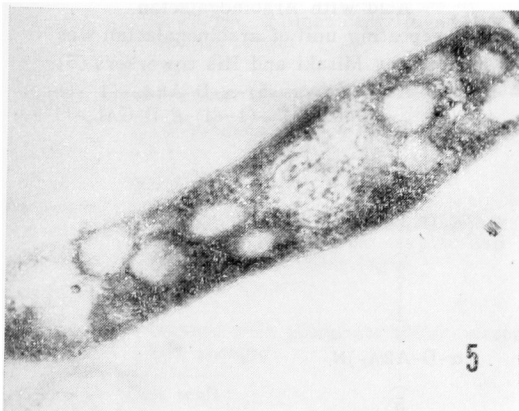


Fig. 5. Longitudinal section of *M. tuberculosis* var. *hominis* H<sub>37</sub>Ra treated with prothionamide at concentration of 50 mcg/ml for 48 hours. ×40,000.

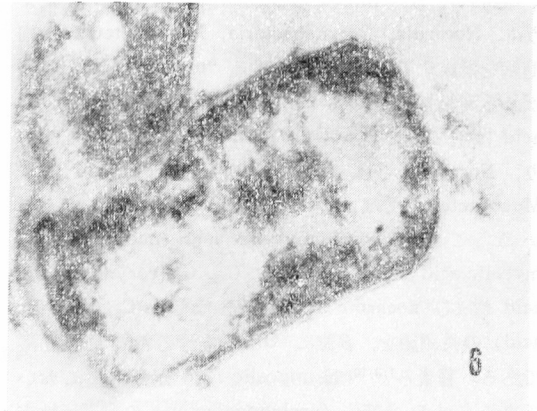


Fig. 6. Section of *M. tuberculosis* var. *hominis* H<sub>37</sub>Ra treated with cycloserine at concentration of 50 mcg/ml for 48 hours. ×45,000

胞壁の損傷が認められ、細胞質成分——おそらくは核蛋白質の外界への流出がみられる。この現象はCSによる細胞壁の合成阻害によつてもたらされた超微形態変化と考えられる。

3. む す び

このように各薬剤によつてひき起こされる結核菌の超微形態変化にそれぞれ特徴が認められ、その変化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合

わせ考えるとき、よく一致している。結核菌のメソゾームは多様な機能をもつと考えられるが、どの薬剤を作用させた結核菌でも、多かれ少なかれメソゾームに変化のみられることは、この構造が結核菌にとつて重要な存在であることを示すものといえよう。新鮮な病巣に抗結核剤が浸透すると、これらの薬剤と接触した結核菌では、*in vitro* の場合と似た変化が起こり、菌の生存能力が失われていくものと考えられる。

(研究協力者：有路文雄・真所弘一・石森武男)

2. 結核菌の微細構造と菌体成分

—Nocardia, Corynebacteria, Mycobacteria  
の細胞壁の化学構造について—

大阪大学医学部第三内科 東 市 郎

2. Chemical Structure of Cell Walls Prepared from Nocardia, Corynebacteria and Mycobacteria

Ichiro AZUMA

すでに著者ら<sup>1)2)</sup>は Nocardia, Corynebacteria, Mycobacteria の細胞壁の基本構造が“Mycolic acid-Arabinogalactan-Mucopeptide”複合体であることを明らかにした。これら各構成成分の化学的、免疫学的性状についても次第に明らかにされつつある。本稿において著者らはこれら細胞壁の化学構造、主として mucopeptide 部分の構造を中心に著者らの最近の知見を中心に述べる。

1. Mycolic Acids

Lederer, Asselineau らの詳細な研究から明らかのように Nocardia, Corynebacteria, Mycobacteria の細胞壁を構成する脂肪酸はいわゆる“mycolic acid”と呼ばれる高級脂肪酸であり、Corynebacteria の mycolic acid は主として C<sub>32</sub>~C<sub>36</sub> の corynomycolic acid であり、Nocardia では C<sub>40</sub>~C<sub>60</sub> の nocardic acid を、Mycobacteria では C<sub>74</sub>~C<sub>84</sub> の mycolic acid を含んでいる。これら corynomycolic acid, nocardic acid, mycolic acid はいずれも α位に C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub>(corynomycolic acid および nocardic acid) または C<sub>22</sub>, C<sub>24</sub>(mycolic acid) の長側鎖を、β位に -OH を有する特異な脂肪酸である。著者ら<sup>1)9)10)</sup>は mycolic acid が細胞壁において次に述べる多糖体 (arabinogalactan) の非還元性末端である D-arabinose の5位の -OH にエステル結合していることを細胞壁<sup>1)</sup> および結合脂質<sup>9)10)</sup>から D-arabino-5-mycolate を分離同定することにより明らかにし

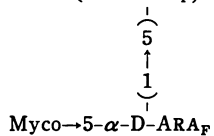
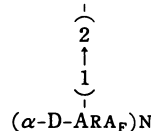
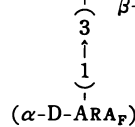
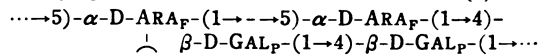
たが、最近同様の結果が Nocardia, Corynebacteria においても得られた (未発表)。図1にその結合部位を示す。

2. 多糖体 (Arabinogalactan)

Mycobacteria 細胞壁の構成多糖体が主として arabinogalactan であることは三崎ら<sup>4)</sup>により最初 BCG 細胞壁において明らかにされた。最近三崎ら<sup>5)11)</sup>はさらに M. tuberculosis H<sub>37</sub>Rv, H<sub>37</sub>Ra, Aoyama B, M. phlei

Fig. 1. Hypothetical Combining Site of Mycolic Acid with Arabinogalactan

The repeating unit of arabinogalactan was proposed by Misaki and His coworkers (5)

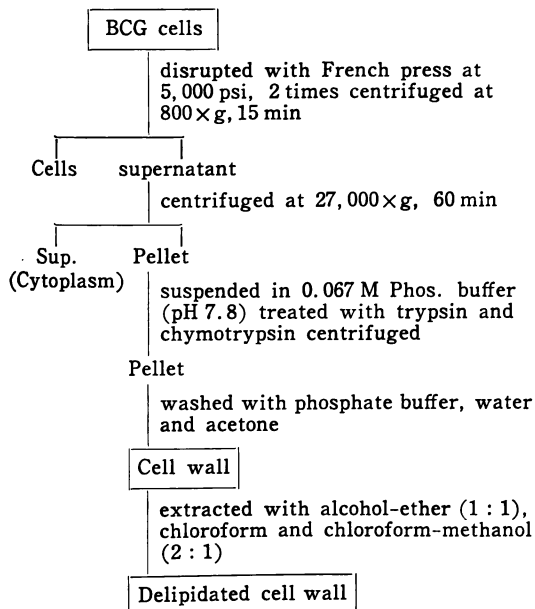


N ≥ 3  
Myco = Mycolic acid residue

の細胞壁から同様の方法で arabinogalactan を分画精製し、メチル化、スミス分解、オリゴ糖の分離等の方法により図1に示す構造を提案している。すなわち主鎖は D-Ara の  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 5 結合と D-Gal の  $\beta$ 1 $\rightarrow$ 4 結合からなる。一方分岐は主として D-Ara の  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 5 結合であるが少量の  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 2,  $\alpha$ 1 $\rightarrow$ 3 も存在するものと推測される。

Arabinogalactan は Mycobacteria 加熱死菌または細胞壁で免疫した兎抗血清に対し、強い血清反応を示し、種々のオリゴ糖の沈降反応阻止試験の結果から arabinogalactan の抗原決定基は分岐部のオリゴ糖にあることが明らかにされた。また上記の種々の Mycobacteria 細胞壁から得られた arabinogalactan は血清反応において相互に完全な交叉反応を示し、加熱死菌免疫(または細胞壁免疫)の兎における皮内反応でアルサス型の皮膚反応を呈した。これら Mycobacteria 細胞壁から得られた arabinogalactan は Corynebacterium diphtheriae, Nocardia asteroides 死菌で免疫した兎抗血清に対し、強い交叉反応を示すことからこれらの arabinogalactan は Mycobacteria のみならず, Corynebacteria, Nocardia の共通の血清反応抗原であることが示唆される。著者らはさきに Mycobacteria 細胞壁と全く同様の化学的, 免疫学的性状を有する arabinogalactan を M. tuberculosis Aoyama B の Wax D<sup>6)</sup> および H<sub>37</sub>Rv の培養濾液<sup>7)</sup> および脱脂菌体<sup>11)</sup> から分離精製した。Mycobacteria の細胞壁には以上述べた arabinogalactan のほかに少量の arabinomannan および glucan が含まれているがその存在様式は明らかでない<sup>4)</sup>。

Table 1. Preparation of Cell Wall



### 3. Mucopeptides

Nocardia, Corynebacteria, Mycobacteria の細胞壁の mucopeptide の構成成分として L-Ala, D-Ala, meso-DAP, glucosamine, muramic acid を含むことが知られているが、著者ら<sup>10)</sup>の基本構造の詳細について検討した。表1~3に示すように French press で破砕した Mycobacteria の菌体を遠沈分画し、proteinase 処理等で細胞質でできるだけ除去し、有機溶媒抽出で脱脂後得た細胞壁を、細胞壁溶解酵素 (Mixobacterium AL1 酵素) に対する感受性を高めるために 0.1 N HCl, 60°C 12 時間, 前処理し, Mixobacterium AL1 酵素で溶解させた。反応生成物を遠沈後 Sephadex G-25 のカラムで分画し, 3つの画分 (画分 1, 2, 3) を得た。「画分3」は主として tetrapeptide を含むことがペーパクロマト, 高圧濾紙電気泳動等による分析の結果明らかに

Table 2. Preparation of Tetrapeptides from Cell Wall Mucopeptide

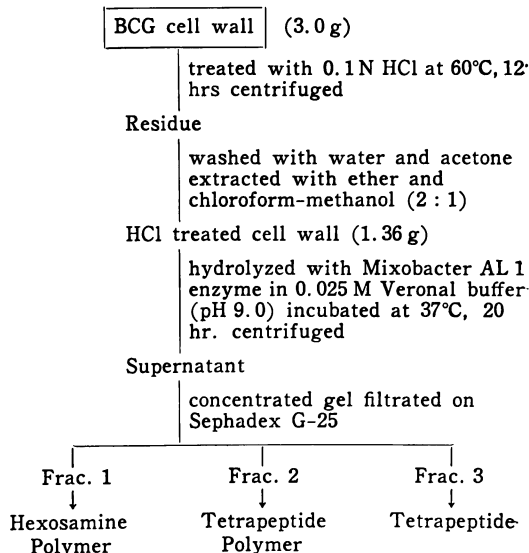
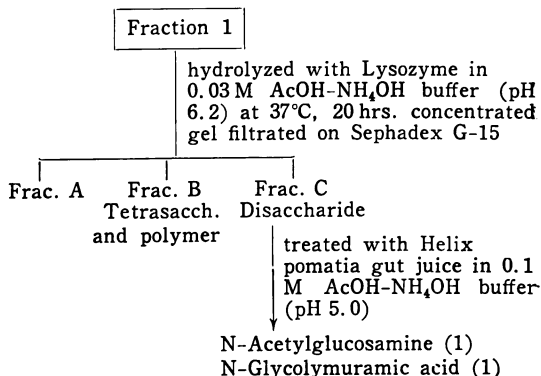


Table 3. Preparation of Disaccharides from Cell Wall Mucopeptide



されたのでこの「画分3」をさらに Beckman PA 35 のカラムでイオン交換クロマトを行ない図2に示す分画パターンが得られた。各ピークのアミノ酸分析、高圧濾紙電気、質量分析等により表3に示す3種類のペプチドを同定した<sup>9)</sup>。

これら3種類のペプチドは Mycobacteria の細胞壁 mucopeptide のみならず、Corynebacteria の場合でも同様の結果が得られた (Nocardia においても同様の tetrapeptide が得られたという)。Kato ら<sup>10)</sup> の Corynebacterium diphtheriae PW 8 などの mucopeptide のペプチド部分の分析の結果や Jollés ら<sup>11)</sup> の wax D の

Fig. 2. Chromatography on a Beckman PA 35 Column of the Small Peptides Obtained by Solubilization of *M. smegmatis* Mucopeptide with Mixobacterium AL 1 Enzyme

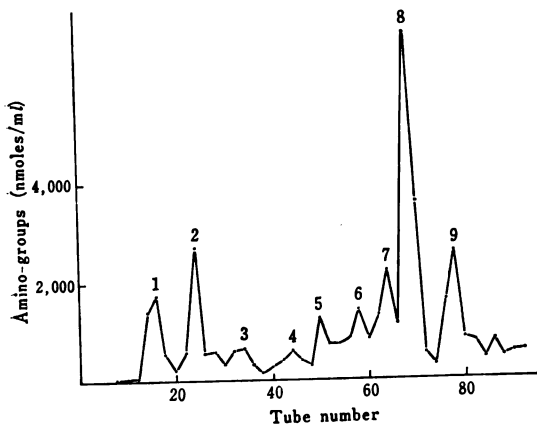
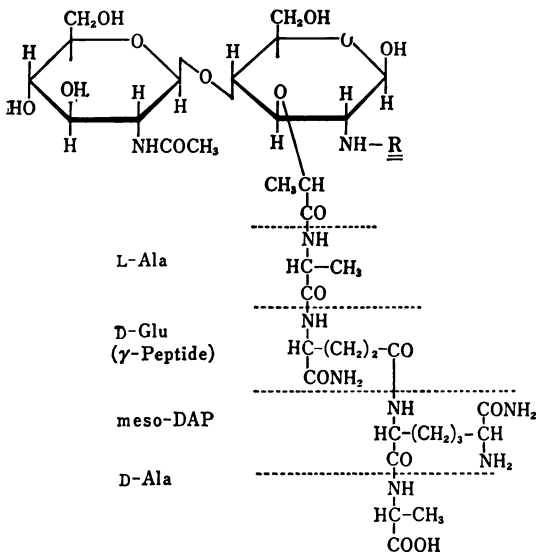


Fig. 3. Structural Unit of Mucopeptide of Corynebacteria, Nocardia and Mycobacteria Cell Wall



R=COCH<sub>3</sub> : Corynebacteria  
R=COCH<sub>2</sub>OH : Nocardia, Mycobacteria

mucopeptide 部分の分析結果とも考え合わせ、図2に示した tetrapeptide (peptide) は Corynebacteria, Mycobacteria の細胞壁、Mycobacteria の wax D の mucopeptide 部分の基本的な構造単位であろうと考えられる。

Mixobacterium AL 1 酵素処理後、Sephadex G-25 ゲル濾過で得られた「画分1」は hexosamine polymer を含むがこの画分を lysozyme 処理によりオリゴ糖を得ることができる。得られたオリゴ糖は Sephadex G-15 によるゲル濾過で disaccharide, tetrasaccharide およびその polymer に分画される。Disaccharide をメチル化後質量分析を行ない、表4に示す2種の disaccharide であることを明らかにした<sup>9)</sup>。すなわち Streptomyces albus G, Corynebacterium fermentans の disaccharide は従来から報告されている Micrococcus lysodeikticus の細胞壁の mucopeptide の基本 disaccharide と全く同じく N-acetylglucosamine と N-acetylmuramic acid からなる disaccharide であるが Nocardia kirovani, Mycobacterium bovis (BCG), M. phlei, M. kansasii の mucopeptide から得られた disaccharide は N-acetylglucosamine と N-glycolylmuramic acid からなっている。以上のように muramic acid の N 置換基が N-acetyl であるか N-glycolyl であるかによつて Actinomycetal が大きく2群に分類されることは分類学上はなほ興味深い。

Table 4. Peptides Isolated from Mycobacteria Cell Wall Mucopeptides

|  |           |
|--|-----------|
| H-Ala <sub>7</sub> Gln-NH-CH-CO-Ala-OH |           |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>        | Peptide 8 |
| H <sub>2</sub> N-CH-CONH <sub>2</sub>  |           |
| H-Ala <sub>7</sub> Gln-NH-CH-CO-Ala-OH |           |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>        | Peptide 5 |
| H <sub>2</sub> N-CH-CONH <sub>2</sub>  |           |
| H-Ala <sub>7</sub> Gln-NH-CH-COOH      |           |
| (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>        | Peptide 9 |
| H <sub>2</sub> N-CH-CONH <sub>2</sub>  |           |

Table 5. Disaccharides Prepared from Cell Wall Mucopeptides of Actinomycetales

| Strain                     | Disaccharides                                     |
|----------------------------|---|
| Streptomyces albus G       | N-Acetylglucosaminyl-β-1,4-N-acetylmuramic acid   |
| Corynebacterium fermentans |   |
| Nocardia kirovani          | N-Acetylglucosaminyl-β-1,4-N-glycolylmuramic acid |
| Mycobacterium phlei        |   |
| M. kansasii                |   |
| M. bovis (BCG)             |   |

Table 6. Chemical Constituents of Cell Walls

| Species               | Mycolic acids<br>(Carbon number) | Polysaccharides                           | Mucopeptides                                 |
|-----------------------|----------------------------------|---|--|
| <i>Corynebacteria</i> |                                  |   |  |
| C. 506                | C 32, 34                         | Arabinogalactomannan<br>(Arabinogalactan) | MurNAc                                       |
| C. 6083-9             | 34, 35, 36                       |   | GlcNAc                                       |
| C. rubrum             | 29-46                            |   | L-Ala D-Glu<br>DAP D-Ala                     |
| <i>Nocardia</i>       |                                  |   |  |
| N. asteroides         | C 46-54                          | Arabinogalactan                           | MurNGI<br>GlcNAc<br>L-Ala D-Glu<br>DAP D-Ala |
| <i>Mycobacteria</i>   |                                  |   |  |
| M. smegmatis          | C 74-79, 81                      | Arabinogalactan                           | MurNGI                                       |
| M. kansasii           | 78, 80, 82                       |   | GlcNAc                                       |
| M. tuberc. (Test)     | 78, 80, 82, 84                   |   | L-Ala D-Glu<br>DAP D-Ala                     |

以上の結果から著者は *Corynebacteria*, *Nocardia*, *Mycobacteria* の細胞壁 mucopeptide の基本的な単位として図3に示す構造を提出した。

#### 総 括

以上の結果を総括すると表5の通りである。著者らが研究の対象とした *Corynebacteria*, *Nocardia*, *Mycobacteria* の細胞壁の基本的な構成成分のうち大きな相違は mycolic acid の分子量と mucopeptide 中の muramic acid の N置換基に認められる。これらの相違が各菌株細胞壁の有する生物学活性とどのような相関関係を有するかについて目下検討中である。

著者らは *Mycobacteria* の wax D の構造も本稿において述べた *Mycobacteria* の細胞壁の構造と基本的に全く同一であろうと考えている。

#### 文 献

- 1) Azuma, I., Yamamura, Y. and Fukushi, K.: J. Bacteriol., 96 : 1885, 1968.
- 2) Azuma, I., Yamamura, Y. and Misaka, A.: Monograph of U.S.-Japan Med. Cooperation, 1970.
- 3) Azuma, I., Yamamura, Y. and Misaki, A.: J. Bacteriol., 98 : 331, 1969.
- 4) Misaki, A. and Yukawa, S.: J. Biochem., 59 : 511, 1966.
- 5) 三崎旭・井川信代・東市郎・小谷尚三: 第17回日本生化学近畿支部例会発表, 1970.
- 6) Azuma, I., Kimura, H. and Yamamura, Y.: J. Bacteriol., 96 : 567, 1968.
- 7) Azuma, I., Kimura, H., Niinaka, T., Aoki, T. and Yamamura, Y.: Japan. J. Microbiol., 12 : 367, 1968.
- 8) Azuma, I., Adam, A., Thomas, D.W., Ghuyssen, J.M., Bonnally, R., Petit, J.F. and Lederer, E.: Biochim. Biophys. Acta, 208 : 444, 1970.
- 9) Wietzerbin, J., Das, B.C., Azuma, I., Adam, A., Petit, J.F. and Lederer, E.: Biochim. Biophys. Res. Commun. (in press).
- 10) Azuma, I. and Yamamura, Y.: J. Biochem., 52 : 200, 1962 ; 53 : 275, 1963.
- 11) Azuma, I., Kimura, H., Niinaka, T., Aoki, T. and Yamamura, Y.: J. Bacteriol., 95 : 263, 1968.
- 12) Kato, K., Strominger, J.L. and Kotani, S.: Biochemistry, 7 : 2762, 1968.
- 13) Migliore, D. and Jollés, P.: FEBS Letters, 2 : 7, 1968.

## 3. 抗酸菌の菌体成分と生物活性

東北大学抗酸菌病研究所 本 宮 雅 吉

3. Chemical Constituents and Biological Activities  
of an Acid-fast Bacterium

Masakichi MOTOMIYA

ミコバクテリア糖脂質、糖蛋白の構造と生物活性との関係はこれまでも繰り返され、論ぜられており、広範な研究がある。近年臨床的に問題となつた非定型抗酸菌群のうち、暗発色菌については、これまでに報告がなかつたので、この群に属する P6 を研究の対象とした。実験では P6 (ナイアシン陰性、カタラーゼ陽性、中性紅試験陰性、コード形成なし, J. Bact. 100 (1969) 469) の脂質画分中、とくに抗ミコバクテリア血清と反応するロウ D 画分、および磷脂質画分について、化学的、および生物学的検討を行なつた。P6 の培養には Sauton 変法培地 (1 l 中、グルタミン酸ソーダ 5g, MgSO<sub>4</sub>, 7 H<sub>2</sub>O 0.5g, クエン酸ソーダ 1.0g, K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 1.0g, クエン酸鉄アンモン 0.05g, グリセリン 50 ml, 蒸留水 950 ml) を用い 4~6 週目に収穫した。ロウ D 画分は、Aebi et al. Bull. Soc. Chim. Biol. 35 (1953) 661 の方法に従つて水洗 P6 菌体から抽出した。エーテル：エタノール (1:1) で抽出される画分は、乾燥量比で菌体量の 22.1% を占め、クロロホルム可溶画分は 2.9%；ロウ B, 0.9%；ロウ C, 1.4%；ロウ D は 0.3% で、人型菌、牛型菌などに比し、著しく少ないことが分かつた。ロウ D 画分の融点は 40°C であつた。ロウ D の酸水解物のクロマトグラフィーの結果、アラニン、グルタミン酸グリシン、ジアミノピメリン酸が検出された (水解 6N 塩酸, 24 時間, 110°C；展開溶媒 ① n-ブタノール-蟻酸-水 (112:23:15), ② n-ブタノール-酢酸-水 (6:2:2) 上昇法)。

ジアミノピメリン酸 (DAP) からは、E. Coli から得られたアセトンパウダーで処理した後、リジンを生じたので、メゾ型であることが分かつた。DAP およびリジンの検出には、メタノール-水-10N 塩酸-ピリジン (80:175:2.5:10) の溶媒系を用いた。中性糖としては、マンノースガラクトースが検出されたが、アラビノースは検出できなかつた (水解 2N 塩酸, 2 時間, 110°C, 下降法, 展開溶媒, 酢酸エチル-酢酸-蟻酸-水 (9:1.5:0.5:2))。Leloir 法により求めたマンノース/ガラクトース比は 6:1 であつた。アミノ糖としては、グルコサミンのみが検出された。ただし同時に分析した P6 細胞画分には、上記の中性糖、アミノ糖のほかアラビノース、およびガラクトサミンも検出された。Jollès ら

の方法 (Arch. Biochem. Biophys. 1 (Suppl.) 283) に従つてロウ D のエーテル中での超遠心分離を行なつた結果、Jollès らの命名による Ds 画分が最も多く、92% を占め、それぞれ Dp 15 4.9%, Dp 35 1.2%, Dp 70 0%, Dp 150 2% の値が得られた。Elson-Morgan 法による定量の結果、ヘキソサミン含量はロウ D 画分で 0.2~0.3%, Ds では 0.7% であることが分かつた。酸水解前にロウ D 画分の 5% メタノール性苛性カリ前処理を行なつても、ヘキソサミンの定量値は同じ値を示した。

Stodola らの方法 J. Biol. Chem. 126 (1938) 126 によるロウ D アルカリ水解後のエーテル可溶画分は、ロウ D の 72% を占めた。アルミナクロマトグラフィーの結果得られた 2 つのミコール酸画分の滴定値は、685 および 845 であつた。

卵白アルブミンと鉱物油の懸濁液 (Drackeol No. 6, Arlacel A, および 0.1M 食塩水 3:1:1 混合物) に P6 ロウ D を加え、海狸足趾に注射し角膜反応と Kabat Mayer 法に準じた定量沈降反応を行なつた。ロウ D をアジュバントとして用いた群には、著明な角膜混濁が認められ、かつ、この群には著明な抗卵白アルブミン抗体の上昇が認められた。また抗 P6 家兎血清およびロウ D 家兎血清と、ロウ D 懸濁液の間にいずれも抗血清希釈 36 倍まで凝集反応がみられた。ロウ D 水溶部 (200 μg) は上記のロウ D 凝集反応を阻止したが、過沃素酸処理後 (NaIO<sub>4</sub>, 酢酸緩衝液 pH=5.0) の水溶部には阻止作用はみられなかつた。

抗 P6 家兎血清、抗ロウ D 家兎血清をモルモットの皮内に注射し、ロウ D 水溶部をエバンスブルーとともに心臓内に穿刺した後、剥離皮膚を観察し、受働的皮膚アナフィラキシーが誘起されることをみた。受働的皮膚アナフィラキシーはロウ D 水溶部 500 μg を用いた場合、抗 P6 血清では 100 倍希釈まで、抗ロウ D 血清では、50 倍希釈まで認められた。

P6 粗磷脂質画分としては、Folch の方法により、クロロホルム：メタノール (2:1) で抽出し、水洗後、アセトン処理を繰り返した後の不溶分をとつた。収量は乾燥菌体 120g 当り 3.9g でこのようにして得られた粗磷脂質画分には、クロロホルム：メタノール：水 (75:25:



4) の溶媒系で展開すると3つの画分がみられ、 $R_f$ の大きいほうからそれぞれ画分I ( $R_f \approx 0.8$ ), 画分II ( $R_f \approx 0.6$ ), 画分III ( $R_f \approx 0.4$ )と命名した。これらの3画分を多量に得る目的で、得られた粗磷脂質画分を、珪酸-ハイフろスーパースセル (2:1) のカラムにかけ、クロロホルム中のメタノールの濃度を段階的にあげて溶出することにより、中性 (クロロホルム:メタノール:水=75:25:4), アルカリ性 (クロロホルム:メタノール:7M アンモニア=230:90:15), 酸性 (クロロホルム:メタノール:酢酸:水=250:74:19:3) の溶媒で薄層クロマトグラム上均一な3つの画分が得られた。画分Iはクロロホルム:メタノール (93:7) で、画分I+IIは、クロロホルム:メタノール (78:22), 画分II+IIIは、クロロホルム:メタノール (48:52) で溶出された。カラムクロマトグラフィーは必要に応じ繰返し、かつ薄層クロマトグラフィーによる精製法も併用した。

画分Iには窒素は検出されず、エステル/燐比 $\approx 2.0$ で、融点 $120^\circ\text{C}$ 、Dawson法 (Biochem. J. 75 (1960) 45) によるアルカリ水解後の水溶性燐酸エステルのクロマトグラム上 (展開溶媒、水飽和フェノール-酢酸-エタノール (100:10:12) 上昇法) の挙動は、牛心カルジオリピンの水解物の挙動と一致した。この結果、画分Iはカルジオリピン (ジフォスファチジルグリセロール) と同定された。画分IIは、窒素/燐比 $\approx 1$ , エステル/燐比 $\approx 2.1$ , エタノールアミン/燐比 $\approx 1$ , 融点 $160\sim 163^\circ\text{C}$ で、フォスファチジルエタノールアミンと同定された。画分IIIには窒素は検出されず、エステル/燐比 $\approx 1.9$  融点 $238\sim 242^\circ\text{C}$ , イノシトール定量値 $15.5\pm 4\%$  (Saccharomyces Carlsbergensis ATCC 4228 による生物学的検定法), マンノース $16.9\%$ , イノシトール/マンノース比 $0.8$  (TMS 化糖のガスクロマトグラフィーによる) マンノース/P比 $\approx 1.0$  でフォスファチジルイノシトールモノマンノシドと同定された。

ガスクロマトグラフィーによる脂肪酸分析の結果 (3m ステンレスカラム, 15% PEGS, 10% DEGS, および 10% アピエゾン M, カラム温度 $191^\circ\text{C}$ ), 上記の3つの画分のうち、画分Iは最も複雑な組成を示したが、牛心カルジオリピンに比し、全体として不飽和脂肪酸含量が少ないことが分かった。また画分IIIのツベルクロスチアリン酸の含量も $9.3\%$ と比較的低い値を示した。カルジオリピンと同定された画分Iは、VDRL 反応 (J. Ven. Dis. Infonm. 27 (1946) 169) の抗原として用いることができ、かつOakley-Fulthorpe法 (J. Path. Bact. 65 (1953) 49) で沈降反応を行なうと、沈降反応

が認められた。また Duboczy White 法に準じてカルジオリピン処理ラテックス粒子を用いて凝集反応を行なうと (Amer. Rev. Resp. Dis. 94 (1966) 914, および Amer. Rev. Resp. Dis. 100 (1969) 364) 反応性類腫類の患者血清と最も強く反応した。

Kolmer 変法 (J. Immunol. 79 (1957) 337) で補体結合反応を行なうと、牛心カルジオリピンと P6 からのカルジオリピンとの間に、脂肪酸組成の差にもかかわらず、反応性の差はほとんど認められなかつた (牛心カルジオリピンでは、P6 カルジオリピンに比し、テトラデカモノエン酸、ヘキサデカモノエン酸、ヘキサデカディエン酸、ヘキサデカトリエン酸、エイコサモノエン酸の含量が高い)。

画分I, 画分II, および画分IIIと実験的に得られた抗ミコプラズマ家兎血清との間のラテックス凝集反応をみると、画分IIIは最も強く反応し、次いで画分IIでも凝集反応が認められた。画分IIIは過沃素酸処理、またはアセチル化を行なうと、活性を失うが、画分IIの活性は保たれていた。

肺化膿症と関連ありと考えられる数種の細菌の抗菌家兎血清と画分IIの間には、凝集反応が認められたが、画分IIIは抗ミコプラズマ血清とのみ反応した。P6 菌体を Ribi プレスで機械的に摩砕し、 $0.25\text{M}$  蔗糖溶液中で遠心分画を行ない、細胞壁画分 (10,000g の沈渣), 小顆粒画分 (40,000g の沈渣), 大顆粒画分 (100,000g の沈渣), 上清画分 (100,000g の上清) に分けて比較すると、総脂質および燐脂質量は細胞壁画分に最も多く、画分III (フォスファチジルイノシトールモノマンノシド) も細胞壁に最も多く存在することが分かった。P6 のロウDは収量がきわめて少なく、アミノ酸としてグリシンを含み、アラビノースは検出されず、ヘキサミン含量が少ないことなどから、人型結核菌ロウDとは、化学組成がかなり異なっており、むしろ非病原性抗酸菌のロウDに類似した化学組成を示すが、アジュバント活性を有すること、抗原性が認められることでは、人型結核菌と共通の生物活性を有することが分かった。また燐脂質の組成の点では、フォスファチジルイノシトールモノマンノシドがフォスフォイノシトマンノシド群の主な構成成分であることが他の抗酸菌と異なつた特徴であると思われる。

以上の菌体成分はいずれも血清反応の抗原となりうるものであり、本実験は諸肺疾患と肺結核の鑑別診断への応用の基礎を形づくるものである。

## 4. 結核菌の糖脂質の免疫活性

九州大学医学部胸部疾患研究施設 田 中 渥

## 4. Immunological Activity of Glycolipid (wax D) of Mycobacteria

Atsushi TANAKA

蛋白抗原を Freund's complete adjuvant (FCA) に入れて動物に注射するとツベルクリン型の遅延型過敏症(以下単に「遅・過」と略)が誘起されるが, Freund's incomplete adjuvant (FIA) に入れて注射しても「遅・過」は誘起されない。このことから「遅・過」の誘起に結核菌の存在が重要であることが分かる。結核菌の中の有効因子は Wax D とよばれるリポ多糖体であることが分かっている。それで「遅・過」の誘起のために Wax D の存在が必要であることが分かる。しかし Wax D の存在が“必要”でかつ“十分”の条件であるかどうかをはつきりさせるためには, 抗原に Wax D のみ(鉱物油や界面活性剤なしに)を添加して「遅・過」を誘起できるかどうかを知る必要があると思われる。

われわれはこのことを確かめるため, 卵白アルブミン 1 mg を抗原とし, これに Wax D 4 mg の水浮遊液を加えモルモットに注射した。アジュバントの対照として Wax D を FCA の形, つまり鉱物油と界面活性剤と一緒に注射した群および FIA を用いた群をおいた。4 週後角膜炎を行なうと, Wax D 浮遊液群は 10 例中 5 例陽性を示した。対照群のうち, FCA 群は全例陽性, FIA 群は全例陰性であった。また Wax D 浮遊液群および FCA 群は全例遅延型皮膚反応陽性を示したが, FIA 群は全例遅延型皮膚反応陰性であった。

次に血清の電気泳動を行ない, 7Sr<sub>2</sub> 抗体の有無を調べた。7Sr<sub>2</sub> 抗体の出現と「遅・過」が高い相関性をもっていることは知られている。Wax D 浮遊液群と FCA 群は r<sub>1</sub> および r<sub>2</sub> 抗体を示したのに対し, FIA 群は r<sub>1</sub> 抗体のみを示した。

次に Metaxas らの方法に従って細胞の局所受身伝達実験を行なった。FCA 群と Wax D 浮遊液群は「遅・過」を示したのに反し, FIA 群は即時型過敏症のみを示した。

以上, 4つの基準により Wax D は鉱物油や界面活性剤の共働作用なしに「遅・過」を誘起することが分かった。このことは Wax D の存在が「遅・過」誘起に必要なかつ十分条件であることを示していると思われる。

次に Wax D の構造全体が活性に必要なのかそれともその一部だけが活性に関係しているのかということについて得られたデータについて述べる。Wax D はミコ

ール酸-多糖体-ペプチドからなる複合体である。Wax D をアセチル化するとペプチドを有する 3 画分とペプチドを有しない 4 画分が得られた。そしてペプチドを有する画分が活性を示した。したがって (1) ペプチドは活性に必要であるが, (2) OH 基は活性に関係しない (OH はアセチル化されている) ということが示唆された。一方, ミコール酸と多糖体間のエステル結合を切断すると活性は完全に消失するし, また両者を単にまぜあわせても活性は回復しない。したがってミコール酸が結合していることも活性発現に重要であることが分かる。天然には一分子内に親水部分と疎水部分をあわせもっている生物活性物質がみられる。Wax D の中でミコール酸はただ単に疎水部分を分子内につくり出しているためだけか, それとも特殊な作用を行なっているのかをうかがうために, ミコール酸をパルミチン酸で置換したようなもの, いいかえるとパルミチン酸とペプチド多糖体の結合物をつくつてみたが, 活性はみられなかった。したがってミコール酸は活性を発揮するうえで特殊な役割を演じていると考えられる。

以上のように, ミコール酸とペプチドが結合していることは活性発現に重要であるが, OH 基は必要でないということが分かった。OH 基は多糖体部分に主に存在しているので, このことは多糖体は活性に重要でないことを示しているように思われた。それでミコール酸とペプチドを構成しているアミノ酸 (Ala, Glu, DAP) とを直接結合させれば, 活性を示す最小単位の構造物が得られるかもしれないという想定のもとに Mycoloyl-D-alanine, Mycoloyl-D-glutamic acid を合成したが, これらは全く不活性であった。

それで考えをもとにもどし, 多糖体部分の OH 基は活性に関係ないが, 多糖体は全体としてペプチドとミコール酸を結合するための Carrier として重要かもしれないと考え, この部分の大きさと活性との関係を調べた。

多糖体部分をセファデックスで分画すると, 活性を有する Wax D の多糖体部分は分子量が大きい画分を約 50% もっているが, 活性のない Wax D あるいは Acetyl Wax D の重画分の多糖体部分はほとんど分子量が小さい部分からなっていることが分かった。したがってこのことは活性に多糖体部分の大きさが重要であることを示

していると思われる。

まとめるとペプチドとミコール酸がある程度以上の大きさの多糖体に結合していることが重要となる。つまり Wax D 中には特別に活性と関係のある活性中心のようなものがあるのではなく、Wax D の構造全体が活性と関係しているのかわば全体が活性中心といえるかもしれない。したがって Wax D の全構造が活性発現のための十分かつ“最小”必要条件と考えられる。多糖体の OH 基は必要でないが大きくないといけなことを考えると、全体的な空間的な形が重要と感じられる。対照的なのは結核菌が産生する毒物 Cord factor は糖-ミコール酸結合物であるが、これはその OH 基がアセチル化されると完全に毒性を失うということである。

さらに BCG 菌液中から酵素分解により Wax D と同じものが得られ、われわれはこれを“結合ロウ D” (bound Wax D) とよんでいる。したがって結核菌の表面には Wax D の構造が多量に存在するといえる。生体が菌の侵入を“認識”するのはその表面構造を“認識”することによると思われる。またその“認識”にとって菌の異物性は重要と思われる。Wax D の中には生体には存在しない D-アミノ酸のペプチドや自然界で結核菌中に見出されないような超高級分枝脂肪酸であるミコール酸が存在している。つまり結核菌の表面構造中最も特徴があり、かつ生体にとって異物的なものは Wax D 中に集約しているといえることができる。

このように考えてみると、これから先は単に推測であるが、生体は Wax D を結核菌体表面と“認識”し、この“認識”が活性と関係があるのではないと思われる。その“認識”のためには、全体としてかなり大きな構造物であつてそれにミコール酸やペプチドが結合していることが必要なのではなかろうか。たとえていえば海上はるかむこうに船影がみえたとき、それが敵国の軍艦かあるいは単なる商船であるかを見分けるには、それが特徴的な形をそなえていること、またある程度以上近づいてその形が認められるほど大きくなることが必要であろう。小さな部分はおおわれていても全体としての識別にはあまり影響しないであろう。もし敵国軍艦と認識すれば警戒警報が出され軍隊が出動するであろう。商船であれば警察の出動ですまされるだろう。それと同じよう

に、生体は Wax D を結核菌表面つまり結核菌そのものの侵入と認識し、警戒警報を発し抗体のみならず「遅・過」に関係する細胞も動員する免疫反応をするのであろう。感染アレルギーは「遅・過」の別名のようにもなっていることを思えば、「遅・過」とは生体にとりかなり重大な侵害がある場合、つまり他の危険な生命体が侵入するときの防御反応を表していると思われる。移植免疫もやはり他の生命体の侵入であることにかわりはない。

細菌成分による「遅・過」の誘導のさい、抗体の産生なしに「遅・過」のみを誘導するのはまず不可能である。「遅・過」の状態は生体が強力に反応している状態と思われる。つまり Wax D が入ると抗原単独では動員されない細胞群の動員が行なわれ、そのことと「遅・過」が密接な関係をもっているのではなかろうか。たとえば FCA とともに抗原を注射すると  $\gamma_2$  抗体産生細胞が出現してくる。われわれは Acetyl Wax D の亜画分で抗原性のない AD<sub>6</sub> 画分のみをモルモットに注射し、 $\gamma_2$ -Immunoglobulin が増量するのを観察している。

次に Wax D が抗体を高める活性について簡単に述べる。

マウスを羊赤血球で感作するさい Wax D 浮遊液を加えてやると、抗原単独群に比べブラクの数は増加し、ブラクの径も増大した。このことは、Wax D は抗体産生細胞の数のみならず、1細胞当り抗体産生量をも増加させることを示していると思われる。とくにブラクの径を増加させる効果は鋭敏で高い再現性を有している。一次刺激のさい Wax D を使えば二次刺激で抗原のみを用いても、大きなブラクを作る。ところが一次刺激のさい抗原のみを用い、二次刺激のとき抗原と Wax D を用いてもブラクは大きくならない。まだ検討しなければならぬ点は多々あるが、以上のことは (1) “memory” cell に対して Wax D は活性を発揮しない、(2) Wax D により特殊な “memory” cell が誘導されている、ということを示唆しているように思われ、この系もまた Wax D が、抗原刺激のみでは動員できない新しい細胞群の動員を行なっているかどうか、ということを探るうえで有用と思われる。

## 5. 細胞下レベルでの結核感染免疫の研究

国立予防衛生研究所結核部 金井興美・近藤瑩子

5. Studies on Tuberculous Infection and Protection  
in Subcellular Level

Koomi KANAI and Eiko KONDO

## 研究の発端

結核感染に伴って組織の酸性フォスファターゼ (AP と略) の活性が上昇することは、これまで幾人かの人たちによつて報告され、私たちがこの事実を認めているが、BCG 免疫動物においては、この AP 活性上昇が加速され、感染 1 週後において、非免疫動物では変化がないのにもかかわらず、前者では数倍の活性度に達する。この所見は、マウス、モルモットの肺・脾において普遍的に観察されるが、マウスの肝において、AP 活性と特異的なグルコース 6 フォスファターゼ (G-6-Pase) とを比較すると、感染後の活性上昇は AP 活性にのみみられて、G-6-Pase) 活性の上昇はない。このことは、感染によつて肝の網内系細胞のみが活性化され、肝実質細胞の機能とは直接的な関係のないことを示していると考えられる。また AP 活性は細胞顆粒の一つであるライソゾームの代表的な水解酵素活性であつて、ことにマクロファージ (MP) においては、この細胞顆粒は豊富である。ここにおいて、結核感染に伴う AP 活性上昇が、非特異的な代謝変調の一つであるか、それとも感染菌に直接 associate した事象であるかが問題となつてくる。この疑問から私たちの研究が発出した。

*In vivo* の菌での所見

強毒ラブネル株を 1 mg 静注したマウスの肺より、ほぼ Segal, Bloch, あるいは Bekierkunst の方法に準じて、機械的な方法で "*in vivo* 菌" を分離した。ただ 1 MNaCl で繰返し洗浄して、混在してくる宿主核成分を溶解除去する点が新しい工夫である。このような肺において、菌はどのような状態で存在するかを感染 10 日目と 20 日目において染色標本で調べた。肺を細切して生食中に入れ、軽く圧して得た滲出液について、チールネルゼン染色 (Z.N. 染色)、あるいはゴーマリ法による AP 染色法、さらには Z.N. とゴーマリの重染色によつて塗抹染色標本をつくつた。予想通り、感染 10 日において、菌はマクロファージの中に存在し、その数は数コのものから、細胞内に充滿するものまでさまざまであり、また、ある場合は、増殖した菌が細胞外にあふ

れているような像もみられた。Z.N. とゴーマリの重染色によると、マクロファージにはゴーマリ陽性顆粒つまりライソゾームが多数みられ、その黒いスポットの集まりの中に赤く染まつた抗酸菌がみられた。さらに感染 20 日になると、少なくとも肺滲出液のスメアーに関するかぎりマクロファージの大部分は崩壊し、菌はその細胞崩壊物中にかまつて存在している。これをゴーマリ染色を併用してみると、反応陽性のスポットをもつた組織成分の中に、赤く染まつた抗酸菌がみられ、また一部の菌はゴーマリ陽性で黒く染まつている。ここではゴーマリの反応を pH 5.0 で行なつており、*in vitro* の培養菌はこの pH では黒く染まらないので、*in vivo* の菌に特有の現象であると考えられる。この時期になると、肺の中の全感染菌数は、感染直後の 1,000 倍から 10,000 倍にもふえており、マウスは死に瀕してくる。したがつて、このような肺より集めた *in vivo* 菌は、菌が宿主を圧倒している条件での *in vivo* 菌であつて、感染慢性期のそれとはおのずから性質を異にするであろうことを記憶すべきである。

次に得られた精製 *in vivo* 菌サンプルを Z.N. 染色で染めてみると、青染される組織成分をほとんど含有しない、抗酸菌の集団であることが毎常確認される。ところが、このサンプルをゴーマリ染色してみると、反陽性のスポットをもつ組織膜様成分と、その中に散在するゴーマリ陽性菌の存在を知ることができ、標本が菌とそれに伴う組織成分の共存であることが分かつた。また同じ標本を Z.N. 染色とゴーマリ染色を併用して検査すると、ゴーマリ陽性菌は感染菌群の一部をなしていることが分かつた。

この *in vivo* 菌はこれまで報告されたように、水に対する親和性が強く、よく均等な浮遊液となる。この浮遊液について酵素活性を調べてみると、本来 *in vitro* のラブネル株のもつ、TTC 還元活性が微弱で、また pH 6.0 ~ 6.5 に至適 pH をもつその酸性フォスファターゼ活性が減弱し、かわつて、pH の低いところでの AP 活性、カタペシン活性がよつて現われてくる。*in vitro* 発育の同株と濁度を等しくして、染色 (Z.N.) 菌数、生菌数を比較してみると、両者ほとんどかわらない *in vivo* 菌の

標本も得られるが、そのさいのゴーマリ染色も、必ず反応陽性の組織成分を菌のまわりに検出する。また *in vivo* 菌は *in vitro* 菌と異なつて、苛性ソーダ、90% 水アセトンに対して抵抗力が強く、そうした組織成分が菌体のまわりに密に associate していることが推定される。

以上の所見は、肺胞マクロファージの中に食われた結核菌が、食菌空胞の中に存在している間に、ライソゾーム顆粒からの水解酵素の放出を受け、その酵素を菌体周囲に帯びた形で *in vivo* 菌として分離されたと考えるならば、無理なく説明されるであろう。

#### *In vitro* での *in vivo* 菌の再現

そこで *in vitro* において、食細胞内の食菌空胞内での出来事を再現するならば、*in vitro* 菌を *in vivo* 菌の性状に変化せしめうるであろう。この可能性について検討した。

まずライソゾームの分離であるが、マウス肺（非感染あるいは BCG 再接種動物）の 0.2 M KCl ホモジネイトをつくり、1,000 g 10 分で核分画を除き、さらに 7,000 g 20 分でミトコンドリア分画を除き、その上清を 25,000 g 20 分遠沈してライソゾームを含有する分画を得た。蛋白当りでの AP 活性の最も強い分画である。次にこの分画を 0.1% に Triton X-100 を含む 0.2 M KCl 溶液で抽出し、その 25,000 g 20 分の上清を得る。この抽出液と結核菌とを混合インキュベイトすると、結核菌の AP 活性の pH パターンは全く *in vivo* 菌のそれと同じになる。このことは詳細に分析すると、抽出液によつて菌自体の AP 活性が減弱したところに、ライソゾーム由来の AP が菌体表面に固着したことによつていのである。この処置菌をゴーマリ染色すると、菌のデイモンジョンにおいて、かつ、より太い形で黒く染色される。

抽出液はさらに Sephadex G-150 でゲル濾過すると、最初に出てくる高い蛋白ピークは、AP 活性トカテブシン活性のピークと伴つており、その溶出液はうすい乳濁状を呈している。この分画を A 分画と呼ぶことにする。A 分画と結核菌とを混合インキュベイトしても上述の結果を得る。

A 分画を 90% の水アセトンで抽出すると、不溶部は疎水性の蛋白であるが、抽出液からはアセトンを除きクロロホルム・メタノール (2:1) で抽出する。上層部は Sephadex G-75 でゲル濾過すると、分子量 3,000~4,000 程度と推定される水溶性ペプチドを得る。下層部は乾固してから乾固物を少量の CM (2:1) に溶かし、これに 10 倍量のアセトンを加えて一晩氷室に放置して、沈殿した磷脂質を分離する。上清は一度乾固してから、メタノールに溶かし、はじめアルカリ性において中性脂

肪をヘプタンで抽出し、次に酸性にもどしてから遊離脂肪酸をヘプタンで抽出する。磷脂質分画は Silica Gel G を用いた薄層クロマトグラフィーによつて、スフィンゴミエリン、レンチンが主要成分であり、あと、フォスハチジールエタノールアミン、リゾレンチンが微量検出されたが、カルジオリピンは 200 mcg のサンプル中には存在しなかつた。また中性脂肪を同じく薄層クロマトグラフィーによつて分析し、コレステロールがほぼ半分を占めることが分かつた。遊離脂肪酸分画はガスクロマトグラフィーによつて、C<sub>14</sub>、C<sub>16</sub>、C<sub>18</sub>、C<sub>18:1</sub> 等が主要成分であることが分かつた。要するに A 分画は、水解酵素活性を伴つた膜構造であることが推定される。つまり Triton X-100 で可溶化したライソゾームの膜成分が、ゲル濾過によつてその detergent を失うと、再び凝集して巨大分子となり、A 分画として溶出されたと考えられる。

上述の 5 つの小分画のうち、水溶性ペプチドと遊離脂肪酸とは抗菌活性をもち、ソートン培養菌と混合インキュベイトすると、その生菌度をおとし、TTC 還元能、AP 活性を減弱せしめる。

これらの所見は、感染組織においてマクロファージに食われた菌が、そのライソゾームの膜と接触することによつて、そこに含まれる抗菌因子の影響を受け、先述のごとき *in vivo* 菌の性格をもつにいたることを示唆している。

そこで今度は、*in vivo* 菌の菌体表面に存在すると推定されるライソゾーム膜を、上述のごとく 90% アセトンで抽出し、同様に溶媒分画して、水溶性ペプチドと遊離脂肪酸分画とを得た。これらもソートン培養菌に対して抗菌力を発揮する点で全く同様であつた。

#### A 分画の抗菌力について

A 分画がライソゾームの膜の構成成分であろうことはすでに述べた。そして、そこに含まれる水溶性ペプチドと遊離脂肪酸に抗菌力のあることも示した。こうして分離された 2 種の小分画の抗菌力については、正常動物由来のものも、免疫、感染動物由来のものも差異がない。ところが 25,000 g のホモジネイト沈渣、それと、それよりとつた A 分画に関するかぎり、BCG の再接種によつて免疫学的刺激を与えたものが抗菌力に関してより有効で、その効果はしばしば正常動物由来のものと同著なひらきを示す。

この点に関してはいくつかの説明が可能であろう。第 1 は免疫学的刺激を受けた場合に、膜中の抗菌物質が量的にふえる。第 2 は量的な変化よりも、膜に則した免疫反応によつて、膜の全体的な構築に修飾が起り、菌と接触しうる表面に抗菌因子が露出してくる。

第 3 には水溶性ペプチド、遊離脂肪酸以外に、むしろ本命であるべき抗菌物質が存在しうる。といつた可能

性がある。しかし、私どもは文献的考慮をも加えて、第2の可能性に期待をかけて研究を続けている。マクロファージにとりこまれた菌が水解酵素によつて単に溶けて崩壊するといった過程は、有毒菌感染に関しては成立しないようである。

#### 考察、結核感染防御におけるライソゾーム

結核免疫における防御の機構は、現在いまだに完全に組織化された説明が得られていないが、最近もつとも注目すべきモデルとして、Mackness の提案がある。それは遅延型アレルギー反応を媒介として、マクロファージが活性化され、防御の機構が発動されるという。このさい活性化されたマクロファージの特徴として、ライソゾームの増量もその一つになっているが、ライソゾーム

の酵素活性そのものは、結核感染防御そのものに平行的な関係のないことを主張する報告もあり、それよりも、マクロファージの表面膜をも含めた phagolysosome の膜系の変化に私どもはより大きな意味を求めたい。D'Arcy Hart らはライソゾームのリピドに抗結核菌性を期待しているが、そのリピドが私たちの膜の構成成分としての遊離脂肪酸といかなる関係があるかは今後の問題である。いずれにせよ、最近の細胞免疫学において、細胞表面のリポ蛋白質構造の意味はきわめて重要であつて、遅延型感作成立の機序、その反応発生のしくみ、さらには防御の機序までを含めて、膜の構造と機能という共通の基盤のうえで説明が求められるときが早晩くるであろう。そうした意味で、結核感染に直接交渉をもちうるライソゾームの膜について考察を加えた次第である。

## ま と め

司 会 武 谷 健 二

### Summary

Chairman : Kenji TAKEYA

本シンポジウムは結核菌の基礎的な研究の現状を、それぞれ第一線で活躍している若い研究者によつて総合的に紹介していただくことを目的としてもたれた。

まず山口博士より、電子顕微鏡による結核菌の微細構造、とくに膜系と各種酵素の局在の問題についての新しい知見と、抗生物質の作用機作と微細構造との関連についての報告がなされた。この結核菌の微細構造のうち、細胞壁に焦点を合わせて、その化学組成を近縁の *Corynebacteria* や *Nocardia* と比較しながら詳細に解明したのが東博士の報告である。

さらに本宮博士は非定型抗酸菌 P6 株を用いて、その菌体成分、とくにロウ D 画分と磷脂質画分との化学的、ならびに生物学的性状の検討を行なつた。このロウ D 画分のもつアジュバント活性について、田中博士はその活

性物質を精製し、活性と化学構造さらには作用様式について深く掘り下げた成果を発表した。

最後に、以上の培養菌菌体それ自身の研究から一步進めて、宿主-寄生体関係を明らかにしようとする研究が金井博士によつて報告された。すなわち、結核における感染および免疫を食細胞の lysosome 画分という subcellular level で分析しようとする貴重な成績である。

以上の業績はいずれも国際的に高く評価されているもので、座長の堀博士も指摘されたように、結核の研究を物質レベルで一つ一つ着実に解明し積みあげていこうとする基礎学者の優れた研究の動向と成果が、本シンポジウムにおいて鮮やかに浮彫りにされたものといえよう。その意味において本シンポジウムの成果は本学会総会における大きな収穫の一つであろう。

## 第45回総会一般演題(II)

## General Presentation of the Reports of the 45th Annual Meeting (II)

## 症候・診断・予後

## (1) 遠隔成績 (シンポジウム)

68. 昭和40年度に新入院した肺結核患者の遠隔成績  
五味二郎・青柳昭雄・鳥飼勝隆・山田幸寛・藤野忠彦(慶大五味内科) 荻原宏治・伊藤信也(慈生会病) 吉沢繁男(足利赤十字病) 松島良夫(稲城中央病) 南波明光(川崎市立井田病) 宮内輝夫・綿引定昭(国療埼玉病) 長谷川篤平(佐野厚生病) 源田菊男・丸山満(飯田市立病) 滝野嘉造(伊豆赤十字病)

〔研究目的〕昭和40年度に入院した肺結核患者の4,5年後の遠隔成績を調査した。〔研究方法〕慶応病院ならびに関連9施設に新入院した患者について死亡例はその原因,退院した患者はアンケートにより現在の生活,治療状況について調査し検討した。〔研究成績〕対象患者468例中,現状判明せるもの348例(74%)で,そのうち普通生活中205例(43.7%),自宅療養中33例(6.8%),再入院中13例(2.8%),継続入院中31例(6.6%),死亡例は66例(14.1%)であり,現状不明のものが122例(26%)であった。現状判明例中,普通生活で治療中止のもの127例(36.5%),治療中のもの78例(26.1%)であった。これら普通生活中を治療成功例とし,自宅療養中,入院中,死亡例を不成功例として,背景因子別にみたが,初回例に成功例が多く,NTA病型高度のものに不成功例が多かった。年齢別では高年になるに従い,不成功例が増加した。不成功例についてみると,再入院中は13例で,うち7例は60歳以上であり,再治療例が多く,継続入院中は31例で,病型重症のものも多く,30~49歳のものは12例で最も多かった。死亡例66例(19%)のうち,結核死34例,非結核死32例であった。結核死の経年的死亡率をみると入院年度に高率で,翌年度に低率であったが,その後一定の傾向はなかった。経年別に死亡例の累積をみると,再治療例では27.9%,初回例では10.9%が死亡した。年齢別死亡率は高年齢になるに従い著明に上昇したが,結核死と非結核死の比率をみると,30~49歳で最も高率に結核死が多く,60歳以上では非結核死が多かった。肺結核患者の非結核死亡率と日本国民の死亡率と比較すると,59歳

以下では各年齢群ともにはほぼ4倍の高率であったが,60歳以上では著明な差はなかった。背景因子別にみると,再治療例に死亡例多く,NTA病型高度のもの,60歳以上に死亡例が高率であり,病型高度で再治療例は36.2%死亡した。〔結論〕昭和40年度に入院せる肺結核患者の遠隔成績について検討した。初回例は予後良好で,NTA病型高度のもの,高年になるに従って予後不良であった。4,5年間に死亡例は66例(19%)あり,年齢別に結核死と非結核死の比率をみると30~49歳に最も高率に結核死が多かった。国民死亡率と今回症例の非結核死亡率と比すと,59歳以下では各年齢群ともにはほぼ4倍の高率であった。NTA病型高度で,再治療例は36.2%が死亡した。

〔質問〕杉山浩太郎(座長)

50歳以上の人に引き続き入院が多いということは,若い人に比較して“治り難い”ということに理解し,また再入院が多いということは“再発率も高い”と理解するとしますと,一応レ線所見上で一定の病型にまで治つたものについて,すなわち治療終了時の病型を揃えて,それからの再発率もやはり50歳以上が多いか。例数の関係もあつて無理な質問かもしれないが,またレ線所見という比較的grobなものと,実際の病巣部組織のfeinな内容との乖離,あるいは読みの限界とも関連するが,年齢の因子が再発にも悪影響をもつなら,病型別再発率も高いと思われるので。

〔回答〕南波明光

病型別,年齢別に再発例の検討は行なっていないので回答できないが,再発例のうち高年齢が占める比率は多くみられた。

69. 肺結核退所患者の予後調査 松田徳(国療宮城病) 化学療法法の進歩に伴い,結核患者の子後も以前に比べ,著しく良くなつたと思われるが,なお再発悪化をみることがある。われわれはその実態を知つて,患者指導の参考とするため,療養所において治療された患者が退院後いかなる経過をとつたかを調査し病症との関係を検討した。昭和32年1月から41年末までの10年間に,国立療養所宮城病院を退院した肺結核患者について,アンケ

ートおよび保健所の協力により退院後の経過、現在の状態を追跡した。調査対象は15歳未満のもの、在院期間6カ月に満たないもの、および経過不良のまま退院したものを除外した。総数1,750名のうち予後の判明したものは1,117名(73.0%)である。予後の明らかなものについて、健康状態をみると、現在健康で働いているものは846名(75.7%)、療養中のもの58名(5.2%)、結核死34名(3.0%)を数えた。これらを退院時の病態から検討したが、退院前の菌陰性期間によつて分けると6カ月未満群では明らかに健康でいるものが少ない。退院時の胸部X線像をみると、NTA分類による高度進展、中等度進展群では軽度群に比し、健康なものも明らかに少ない。学研および学会病型によつて分けても、各病型の間に差がみられた。次に退院してから現在までに悪化したことのあるものは153名(13.7%)いるが、これらを、退院前の菌陰性期間別にみると、6カ月未満のものは33%の悪化率であり、安静度が5度6度で退院したものでは6カ月以上の菌陰性期間のものは6%台であった。退院時のX線病型と悪化の関係については、NTAの高度、中等度進展群は軽度群に比し明らかに悪化率は高いが、退院時の安静度が5,6度のものでは3,4度のものに比し、低率である。学研分類でも、退院時の安静度によつて、同じCC群からの悪化に差がみられた。昭和36年行なつた同様の調査によつて得た、退院患者の悪化率と今回の成績を比較すると悪化率の低下がみられるが、なお悪化するものがみられることは退院後、個々の患者に応じた管理、生活指導が必要であることを示すものと考えらる。

#### 70. 重症肺結核再治療患者の2~6年後の遠隔成績 結核療法研究協議会(療研)(委員長 五味二郎):山口智道 他

[目的] 療研では昭和38年, 40年, 42年に一次薬治療に失敗した肺結核患者に対して、二次薬による再治療の研究を行なつた(以下研究I, II, III)。今回これらの再治療患者の予後を追及した。[方法] 昭和44年11月にこれらの研究に参加した施設に調査用紙を送り、死亡・退院の有無、最終観察時における空洞・排菌の有無、現在の生活状況などについて回答を求め、さらに回答中現状不明のものについては患者の居住地の保健所に問い合わせた。研究Iは治療開始より6年間、研究IIは4年間、研究IIIは2年間追及したこととなる。対象中に高度進展例の占める割合は、研究Iが200例中78.5%、研究IIが176例中79.5%、研究IIIは77例中52.0%であった。回答率は96.7%で、うち最近6カ月間の現状不明のものは10.6%であった。[成績] ①453例中死亡94例(うち非結核死11例)20.8%、入院中145例32.0%、退院してほぼ普通の生活に復帰しているもの89例、19.6%、自宅療養中62例13.7%で、年数の経っているものほど

死亡が多かつた。②自宅療養中の62例では治療を中止しているのは4例6.5%であつたが、ほぼ普通の生活をしている89例では42.7%が治療を中止していた。③昭和44年11月の菌検査成績は359例(死亡94例を除く)中菌陽性34.0%、陰性42.6%、不検5.8%、現状不明および回答なし17.6%であつた。比較的軽症の多い研究IIIでは70%が菌陰性であつた。(4)NTA分類別にみると、どの研究においても高度進展例は中等度進展例に比し、死亡と入院中のもの、菌陽性者が多く、普通に生活しているもの、菌陰性のものが少なかつた。⑤再治療により12カ月に菌が陰性であつたものを有効、12カ月に菌陽性か、あるいは排菌が続くため他の治療法に変更したものを無効とし、副作用のため規定の治療から脱落したものとに分けて追及した。どの研究においても有効な再治療を行ないえたものは、他の群に比べ、死亡、入院中のもの、菌陽性のものが少なく、退院して普通生活に入っているもの、菌陰性のものが多かつた。⑥退院した227例を空洞・排菌の有無によつて分け、平均2~2年半追及した。空洞があり排菌もあるまま退院した57例では15.8%が菌陰性にすぎなかつた。菌陰性空洞で退院した70例は5.7%が結核で死亡し、8.6%が菌陽性であつたが、60.0%はなお菌陰性を保持していた。空洞もなく菌陰性で退院した87例では、結核死1.1%、菌陽性2.3%にすぎなかつた。⑦再治療後手術を受けた64例を術後平均3年4カ月追及した。死亡6例9.4%、入院中17.2%、ほぼ普通の生活に戻っているもの37.5%、菌陽性者6.3%であつた。[結論] 再治療患者の予後にはNTA分類のほか治療中の成績が大きな影響をもつているので、再治療の成績を一そう向上するよう努力すべきである。

#### 71. 肺結核の長期観察 菅野巖(東北大抗研放射線医学部門)

[研究目的] 結核と診断され、25年以上経過し、現在生存を確認した症例に関する若干の観察。さらに連続観察が可能であつた4症例の運命の追跡。[研究方法] 東北大熊谷内科および東北大抗研に1度入院した結核患者で、①初診時から昭和45年2月現在の時点で25年以上経過し、②現在生存を確認しえたもの74例ある。③それら初診時の診断、初回入院中の主な治療法、経過年数との関係について、④とくに現在まで、連続して胸部X線像、結核菌、赤沈、その他の一般臨床状態、経過状況等を追跡しえた4症例につき観察。[研究成績] ①74例中初診時より経過年数25~30年のものI群(41例)。30~42年のものII群(33例)とする。I群:結核初感染症4, 滲出性肋膜炎1, 肺結核36。II群:それぞれ14, 2, 17。またI群で結核初感染症→肺結核2。II群で結核初感染症→滲出性肋膜炎2, 肺結核5。いずれもその後治癒。②入院中の治療法をみると、I群:



人工気胸を受けたもの41例中25例。Ⅱ群：安静，食餌療法のみもの33例中22例。③長期連続観察の4症例（昭45.4.30現在）。④9歳♀：結核初感染症が治癒し，その後肺結核に進展。人工気胸施行。その後長期間の結核化療を受けた。結婚し，一女あり。現在健康。家事に従事。今まで4回入院。観察期間40年。⑤23歳♂：既往に滲出性肋膜炎。空洞性両側肺結核に罹患。人工気胸，右成形など施行。さらに長期間にわたり結核化療実施。現在健康。家業に従事。今まで2回入院。観察期間30年8ヵ月。⑥40歳♂：二十数年前両側滲出性肋膜炎に罹患。初診時空洞性肺結核。肺野のいたる所に石灰化巣を認めた。はじめ大気安静療法を受け，その後長期にわたる結核化療が行なわれた。今まで2回入院。現在また入院加療中。観察期間26年1ヵ月。⑦21歳♂：ツ反応陽転5ヵ月後，本学受検検査のさい肺結核を発見。両側人工気胸療法。その後左成形。さらに結核化療併用。今まで2回入院。現在3度抗研入院加療中。観察期間25年7ヵ月。〔結論〕以前に結核の治療を受け，その後25年以上経過し現在生存を確かめえた74例について，2，3の観察を行なつた。とくに長期連続観察が可能であつた4症例について，その運命を追跡した。以上のことから考察して肺結核は，改善治癒を認めた場合でも長期にわたる連続観察の結果からみれば，常に注意深い患者自身の健康に対する自覚と，定期的に適切な医療管理，それに加えて患者をめぐる環境条件の如何とが，いずれも重要不可欠な要素であると考えらる。

72. 菌陰性空洞の予後（第1報）結核予防会化学療法協同研究会議（委員長 岩崎龍郎）：木野智慧光（結核予防会結研附属療）〔共同研究施設〕北海道札幌健康相談所（宮城行雄）宮城県支部健康相談所興生館（太田早苗）千葉県支部健康相談所（久貝貞治）結核予防会保生園（小林栄二）同一健（本堂五郎）同渋谷診（飯塚義彦）同結研附属療（小池昌四郎）神奈川県支部中央健康相談所（伊藤治郎）同川崎健康相談所（山木一郎）京都府支部西之京健康相談所（並河靖）大阪府支部附属療（遠藤勝三）同相談診（岡崎正義）岡山県支部附属病（大森誠）福岡県支部結核予防センター（城戸春分生）熊本県支部健康相談所（坂梨寿恵夫）鹿児島県支部結核予防センター（中村博見）

〔研究目的〕菌陰性空洞例の予後が主として空洞壁の厚さと菌陰性持続期間に左右されることはすでに明らかにされているが，なるべく早期に化療のみか手術かの適応を決定し，また化療のみで処理する場合の必要にして十分な化療期間を決定するため，本症例の予後に影響を与える諸因子を検討する目的で本研究を開始した。〔対象ならびに研究方法〕結核予防会全国各施設で過去10年間に診療した入院および外来患者の中から，6ヵ月間菌陰性の持続する空洞例で，その後6ヵ月以上観察しえた症例

を抽出し，X線上の経過ならびに菌所見を中心として遠隔成績を調査した。今回集計しえた症例は462例で，男女比は3：1，年齢は40歳以上が58%を占める。初回治療，再治療の比率はちょうど半数ずつで，初回例の大部分は一次抗結核薬2～3剤併用，再治療でも約60%は一次抗結核薬のみの治療であつた。化療開始当初入院治療を受けたものは約60%，病変の拡りは大部分が学研の拡り2以下でF型は数例にすぎない。かかる症例について化療継続中，終了後を含めて菌陰性化後の累積悪化率を種々の因子別に比較した。悪化にはX線上の悪化と再排菌を含めたが，再排菌には1回のみ排菌，塗抹陽性・培養陰性例も加えた。なお菌陰性空洞の型を壁厚によりI型（全周ほぼ一様に2mm以下），II型（同じく3mm前後），III型（壁厚一部でも4mm以上），IV型（学研Ky，Kzに相当するもの，ただし菲薄化したものは除く）の4型に分類した。〔成績〕化療初再別にみると，初回治療例では菌陰性化後3年までの累積悪化率は約15%で，その後の悪化はあまりふえないが，再治療例ではその後も悪化例は増加し，5年目までの累積で30%近くなり，再治療例の成績は悪い。菌陰性空洞型別では初回治療の場合はI型のみが悪化は1例もなく，とびぬけて成績がよいが，II～IV型間では悪化率に著しい差はみられなかつた。再治療例ではI型でも18例中4例に悪化がみられ，全般的に洞壁の厚いものほど悪化率が高くなる傾向がうかがわれた。菌陰性化の速度別では，再治療例においては化療開始後3ヵ月以内に菌陰性化したものは4ヵ月以降に陰性化したものに比べて悪化率は低い，初回治療例ではその差が明瞭でなかつた。なお化療終了例（約100例）について化療期間別に化療終了後の悪化をみたが，悪化は全体でわずかに5例で，化療期間別の比較はできなかつた。

〔質問〕杉山浩太郎（座長）

総括的にしかも割切つて考えてみて，最近の化学療法の進歩によつて，化学療法だけで治療を終了してもよい，すなわち外科治療をしなくてもまず安心だという範囲は広がつたか。

〔回答〕木野智慧光

結核症の子後を左右するもつとも大きな因子は治療終了時点における病状とそれまでに行なわれた治療内容であり，非空性病変についてはだいたい化学療法のみで（化療期間に多少の長短はあるにしても），治療を終了しうるし，また再発率を年間1%程度にはできる。空洞例の中でも空洞壁の様に2mm以下の薄壁空洞についてもだいたい化学療法のみで処理しうる。化学療法の進歩によつてこの程度のところまでは変化してきたと思う。今後の問題はもう少し厚壁の空洞でも化療のみで処理してよい程度に良好な遠隔成績が得られるかどうかの解明にあるのではなからうか。

73. 肺結核の悪化要因の検討（主として生体側からみた）<sup>○</sup>松山恒雄（八幡製鉄所病）高木正祇・杉山浩太郎（九大胸部研）

某製鉄所における結核管理患者の悪化は、ここ数年順調に減少していたが、昭和43年度にかなりの増加を認めためたので、その悪化要因の検討を行なつた。この要因の最大なものとは治療終了時の病巣の不安定と不十分な既往の化学療法であると思われたので、その後、いわゆる予防投薬を強化することによつて、悪化防止の効果をあげているが、一方生体側の悪化因子として、とくに第39回結核病学会総会で報告した結核の発病にも関係があると思われる栄養状態、慢性疲労といった生体の抵抗力（免疫力）に関するような因子がかなり重要な関係をもっていることを認めためたのでその成績を報告する。〔対象〕主として昭和43年1月～44年6月の悪化例のうち、明らかに病巣の拡大新巣の出現の認められた27名について検討を行なつた。〔結果〕①年齢20歳代2名、30歳代2名、40歳代16名、50歳代7名。②管理年数10年以上の者11名。③家族歴あり3名。④治療期間（IHMS単独による予防投薬をも含む）2年未満の者26%で他は2年以上。⑤治療（予防投薬終了後悪化までの期間が3年以上の者は13名。⑥悪化前の病巣、④学研CB8名CC18名、⑤大きい病巣あるいは散布の密な病巣をもつた群よりの悪化はそうでない群の10倍以上に達する。⑦慢性疲労を起こすような種々の誘因の認められた者は18名でかなり多い。⑧標準体重より3kg以上やせているものは約半数の13名であつた。⑨病巣の性状と慢性疲労と体重との関係悪化の予想されないような軽症群では9例中8例に疲労が認められ、しかも標準体重より3kg以上肥えた者は0であつた。悪化の予想されるような病巣を有する群では疲労の認められないものは15名中7名であつたが、このうち標準体重より3kg以上やせた者が5例あり、疲労なし群では体重差は認められなかつた。また以上の症例とは別途に、復職時の病巣の性状から、悪化の予想された例と予想されなかつた例の中で、悪化例および非悪化例を各10例ずつ選び、また各例については年齢病巣の性状に合わせてMatched pairをつくり、合計40例について、合成ACTH注射前後の血中11-OHCSの測定を行なつたところ、病巣の性状および慢性疲労因子からは悪化の予想されなかつた悪化例のS値が、いずれも低値を示す傾向を認めた。

〔座長まとめ〕杉山浩太郎

結核治療の、ことにここで論ぜられた化学療法の遠隔成績とは、治療すなわちdrugの影響下にあつたHost-Parasite-Drugの関係から、主としてHost-Parasiteの関係に移つてからどうなるかということであろう。その出発点は治療終了時点での病巣や菌の状態、および年齢

など宿主側の各種の条件の作用する点である。その出発点の条件が各種の治療によつて質的量的に従来よりHost側にとつてより有利か否かということがこのシンポジウムの問題でもあつた。菅野氏や松田氏の発表のように30年前や数十年前に比較してみると、治療の進歩は主として上記の出発点の改善として遠隔成績のうえにも社会復帰の増加、悪化の減少として反映して、木野氏の発言のようにまた他の方々の発表のように一部の病巣については病巣の安定性に対する治療の信頼度は増したようにみえるが、他の例、ことに重症例ではそのような結果はなかなか得られないようである。むしろ全般を通じて結核はやはり治療終了後あるいは退院後も患者自身の自覚を、かなり永続的な医学的管理下に置かねばならぬものが多いということであつたと考える。これが本シンポジウムの結論としてメンバーの皆さんの一致した意見であつた。松山氏は社会復帰後の悪化原因に関連するものとして慢性疲労と栄養（体重不足）と血中11-OHCSのACTHへのresponseを取り上げたが、最後の問題は今後なお例数を増して検討の余地があると考えられた。

## （2）症候・診断・予後

74. 老人肺結核の治療について<sup>○</sup>熊谷謙二・佐藤武材（国病東京第二呼吸器）

昭和29年から昭和45年にかけての16年間にわれわれの結核病棟で3,356名の肺結核患者を入院治療した。そのうち60歳以上の老人が201名ある。年齢別にみると60～69歳が46名、70～79歳が46名、80歳以上が7名いる。病型別にみるとB型35名、C型140名、E型3名、F型20名などである。201名のうち排菌のあるものは145名（72%）、排菌のないものが56名（28%）ある。老人肺結核患者が入院時もついていた合併症で最も多いのは糖尿病33名で、次いで悪性高血圧9名、脳血栓、脳軟化、心筋梗塞、冠不全など18名の血管障害で、各種の癌は11名である。このほか肺性心2名、脊髄癆、パーキンソン病、老人性デメンチア各1名であり合計67名（38%）ある。次に化学療法を行なつていながら起こつた合併症は重篤な剥脱性皮膚炎2名そのうち1名は死亡した。またTHやCSによる抑うつ状態の4名があり2名が自殺を図つたが未遂に終わった。頑固な皮膚炎、EBによる発疹、視力減退や高度の食欲不振の4名、THによる肝炎2名があつた。その他各種の癌4名、重症の帯状疱疹4名を含めて合計27名（13%）にみられた。これと対照に調査した60歳以下の患者3,156名についての合併症は入院時では糖尿病が66名、気管支喘息が13名、胃疾患16名、肝疾患8名、悪性高血圧や心筋梗塞7名、各種の癌9名、また心気症、分裂病、てんかんなど12名があり他の合併症を合わせても124名（3.7

%)にすぎない。また入院中化学療法を行なっている間に起こったものでは60歳以上で全くみられなかつたPAS過敏症が48名あり、SM過敏症6名、EBによる副作用が8名、THによる肝炎2名、軽症の帯状疱疹が1名あつた。しかし癌の発生はみられなかつた。入院中に起こったものは計65名(2%)である。このように60歳以上と60歳以下とはその合併症の頻度だけでなくその種類でも著しい差異が認められる。次に化学療法による菌の陰性化をみると60歳以上の初回治療76名のうち菌の陰性化したものは71名(93%)である。再治療45名のうち25名(55.5%)が菌陰性化をみた。また死亡したものは非結核死を含めて31名(15.4%)である。これと対照して調査した60歳以下の初回治療1,735名のうち菌の陰性化は698名(96%)で、再治療1,420名のうち菌の陰性化は318名(77%)である。60歳以上では手術例はないが60歳以下では926名の手術患者がある。また死亡者は112名(3.5%)と低率である。

〔質問〕 新津泰孝(座長)

老人肺結核入院治療のうえで精神面でとくに注意すべき事項があるか。

75. 妊娠と結核 °河辺秀雄・長野博・多田寛(聖路加国際病内科)

〔研究目的〕結核は著しく減少してきてしかも結核患者年齢層が次第に高齢層に移動してきた。このことは妊婦が肺結核をもっているものもここ数年減少してきたことと平行している。しかし現在でも妊婦で肺結核をもつたものがなくなつたわけでない。われわれは昭和39年に当院で取扱つた妊産婦結核161名について報告した。その後の5年間にさらに86名の妊産婦結核を経験したので前回の調査と比較しながら合計247名の妊産婦結核を調査することを目的とした。〔研究方法〕当院を訪れた妊婦はすべて胸部間接X線写真がとられる。多少なりとも所見のあるものはすべて直接撮影がとられ内科の呼吸器科に送られる。内科では早朝空腹時胃液について結核菌培養を3回行ない、化学療法の必要を認めたものについてはすぐに化学療法が開始される。化学療法は学会分類のⅡ、Ⅲ型は原則としてSM・PAS・INH3者併用、Ⅳ型にはINH週2日投与を行なつた。〔研究成績〕今回の調査対照86名中學會分類Ⅱ型4名、Ⅲ型33名、他に出産後5カ月で発生した粟粒結核が1名ある。前回と比較すると古い病変をもつていたものが減少しているがその反面活動性病変を発見したものは減少していないことになる。しかも活動性病変をもつていた38名中11名は喀痰中結核菌陽性である。このことは妊娠中にもし胸部X線写真検査が行なわれなかつたとしたら結核と診定されるまでに病巣は著しく進行し、また場合によつては生児にも結核の感染が及ぶことになりかねない。38名の活動性結核の所見を得たものの中には妊娠初期にはとくに異

常なく、妊娠の経過中に発病し検診で病巣が発見されたものもいるが、多くのものはこれを証明されていない。妊娠初期のX線写真に著変なく経過中に活動性病変が発見され明らかに妊娠経過中に発病したことが証明されたものは5例である。予後については今回の調査86例は全例良好な経過をとつていることは前回の調査のときと同様である。〔結論〕妊婦には最近結核のあるものが減少したとはいえなお活動性結核をもっていることが発見されるので妊婦の結核検診は妊娠のなるたけ早期に行なう必要があり、活動性結核を発見したときはすぐに化学療法を行なえば良好な成績が得られる。

〔質問〕 新津泰孝(座長)

INH服薬中に生まれた小児、予防投与でINHを服薬した小児について将来精神的機能の面で影響を与えるかは明らかでない。INH投与は成人で記憶力が悪くなるという報告、V.B<sub>6</sub>とINH、V.B<sub>6</sub>と脳とに密接な関係がある。したがつてこの面からこの問題に対する検討が必要である。河辺先生の症例で生まれた小児のIQが調査できたら教えて下さい。

〔質問〕 熊谷謙二(国病東二)

妊婦に化学療法を続けて出産させるということは私も全く同感でその方針でやつているが果たして抗結核薬が胎児に影響がないものか。ただいまの河辺先生の追加に対して小児科医として抗結核薬は胎児に影響のないものなのか理論的に考えられる疑問はないか新津先生にお教え願いたい。

〔回答〕 河辺秀雄

現在のところ生児にとくに異常が認められていないように思われる。新津先生の質問に生児のツ反応はその後どうなつているかに対し、生後1カ月ですべてBCGを行ない陽転させている。

76. 最近の粟粒結核症の分析 °中村宏雄(名古屋第一日赤) 山本正彦(名大第一内科)

昭和40年以後に発病した粟粒結核37例の病状を分析した。年齢は4歳以下0、5~9歳2例、10~14歳1例、15~19歳4例、20~29歳8例、30~39歳5例、40~49歳6例、50~59歳3例、60~69歳5例、70歳以上3例で、小児に少なく成人に多い。体温は平熱2例、37℃台5例、38℃台15例、39℃台10例、40℃以上2例で、また自覚症状のないものが1例みられ、症状の穏和なものがあつた。結核の既往歴は、肺結核4、胸膜炎8、リンパ節結核では頸部2、腋窩1、骨結核6、腎膀胱結核1で、結核の既往が多く、このうち血行散布によるものが8例みられた。粟粒結核発病時、肺外結核の合併は、髄膜炎7、胸膜炎2、網脈絡膜結核1、骨結核3、腎膀胱結核2、リンパ節結核では肺門3、気管側2、頸部6、腋窩1であり、結核の既往症および合併症は多種多数である。また粟粒結核発病後(治療中)にも肺外結核の発

病があり、胸膜炎 2, リンパ節結核(気管側 2, 頸部 2), 骨結核 1 である。過去のツ反応, 既往歴, 合併症からみて, 早期播種と晩期播種を区別すれば, 早期播種 3 例, 晩期播種 20 例, 不明 14 例であつた。次に粟粒散布巢のレ線上の経過は, 3 カ月後改善 14, 不変 10, 悪化 11, 6 カ月後それぞれ 22, 6, 7, 12 カ月後 27, 1, 7 であり, 一度でも悪化のみられたものは 13 例ある。悪化の内容は, 散布巢の大きさまたは数を増したもの 5 例, 散布巢が融合して乾酪巣を作成したもの 8 例であり, 前者は予後良好であつたが, 後者 8 例はうち 7 例が洞化し, 6 カ月後洞消失 3, 不変 4 であつた。すなわちレ線の経過はおおむね良好であるが, 散布巢が融合して乾酪巣を作成した場合には注意を要する。最後に死亡は 5 例あり, 40 歳代 1, 50 歳代 2, 60 歳代 2 で, 粟粒結核発病から死亡までの期間は, 20 日, 40 日, 5 カ月 2 例, 8 カ月であつた。うち腰椎カリエスによる巨大な流注膿瘍があり, 腸出血で死亡した 1 例を除いて, 4 例は粟粒結核が直接または間接の死因となつているが, このうち 2 例は, 粟粒結核発病前より, 両側空洞性肺結核に嚢炎および両側胸膜炎がそれぞれあつた。すなわち合併している結核にも注意を要するものと思われる。以上最近の粟粒結核は, 小児に少なく成人に多く, 晩期播種が大部分であり, 症状の穏和なものもみられ, 予後はそれほど不良ではないと考えられる。

〔質問〕 新津泰孝 (座長)

① 副腎皮質ホルモンによる発病例はないか。② ツ反応はすべて陽性か。

〔追加〕 岩井和郎 (結核予防会結研)

晩期播種型の粟粒結核症で, 先発する結核病巣, すなわち菌侵入部位と推定される病変が, 臨床的には見つからない例もみられる。われわれの経験した 3 例は剖検で初めてそれを確認した。① 30 歳男, ツ反応は幼時から陽性。胸椎カリエスと傍胸椎流注膿瘍, ② 26 歳男, 20 年前からツ反陽性。縦隔に, 初感染にひき続き形成されたと思われる乾酪性リンパ節炎を多数認める。③ 60 歳女, ツ反歴不明, 左卵巣の乾酪化と無数の結核菌がみられた。いずれも X 線所見ないし臨床症状では, 見出すことのできなかつた病巣であつた。死因は ① 肋間動脈瘤からの出血, ② 髄膜炎後の脳軟化症, ③ くも膜下出血であつた。

77. 穿刺骨髄による粟粒結核診断に関する研究 林慶一・安藤成人・高井輝雄 (岐阜県立岐阜病第二内科) 高橋親彦 (同臨床検査)

〔目的〕 粟粒結核症は結核死の著減した現在, 本症への疑いをもつこと自体が軽視されがちであり, 診断未定のまま, 未治療あるいは不十分な治療のうちに死亡する例も多いとされている。ちなみに最近 5 カ年の病理剖検輯報に集録されている粟粒結核症剖検例 371 例の臨床診

断名をみると, 生前本症と診断されたものは 37 例, 約 10% にすぎない。この事実は, また本症の診断が困難である場合がかなり多いことを示しているとともに, 本症が適確に診断され, 治療された場合の死亡例が少ないことを示唆しているようにも思われる。本症ではほとんどすべての臓器に粟粒結節の形成があり, なかでも胸骨骨髄には多く認められ, 剖検時 100% 結核結節を認めたとの報告もある。ところが臨床例において, 骨髄中の結核結節の証明を本症の診断に応用したとの報告はほとんどない。骨髄穿刺は日常しばしば用いる臨床検査であり, しかも肺・肝・脾生検に比較して, 重症例にも容易に, 危険なく行ないうる方法であるので, われわれが数年来行なつてきた穿刺骨髄の組織学的検査を本症の診断に応用せんとして本研究を行なつた。〔方法〕 骨髄穿刺針を用い胸骨から吸収して得た骨髄を載物ガラスまたは時計皿上にのせ, 凝固完了後塊状となし, 十分退縮したのち, フォルマリンで固定, パラフィン包埋切片の H-E 染色標本を作製し, 結核結節を検索した。なお同時に穿刺骨髄の結核菌培養を行なつた。〔成績〕 ① 胸部 X 線と典型的な粟粒陰影を認めた 2 例と粟粒陰影は明らかでないが, 本症の疑われた 2 例の合計 4 例につき治療前骨髄穿刺を行ない, 全例にラシ型巨細胞を含んだ結核結節を証明した。結節の数は症例により種々であつた。② 治療中, 経過を追つて検索したところ, 肺の粟粒陰影がほとんど認められなくなつた時期においても骨髄中に結節を証明した。③ 穿刺骨髄の培養により結核菌の証明しえたのは 3 例中 1 例であつた。〔結論〕 骨髄穿刺により診断確定できた粟粒結核症の 4 例を報告し, 穿刺骨髄の組織学的検査が, 本症の診断ことに早期確定診断, および治療効果判定上有用であることを述べた。

〔質問〕 新津泰孝 (座長)

骨髄組織中に結核菌は鏡検で検出できるか。

78. 生検肋膜組織内の結核菌について (続報) 臨床ならびに実験的研究 °勝呂長・鈴木富士夫・萩原忠文 (日大萩原内科)

〔研究目的〕 近年, 結核性肋膜炎は減少の傾向にある。結核性肋膜炎は肺結核に比して, その発症機転, 治癒, 進展あるいは遷延化などについて, 割合に検索が少なく, 不明な点が案外少なくないを考える。われわれはとくにその点について, 肋膜生検例 (うち結核性) を中心として検討し, その一部は既報 (第 44 回本総会) のとおりであるが, 今回はその後加えた 2, 3 の成績について報告する。〔研究方法〕 被検対象は結核性肋膜炎例と実験的結核性肋膜炎 (ウサギ) で, 一部は非結核性肋膜炎例を対照とした。すなわち胸水貯留の入院 40 例中結核性肋膜炎と診断した 13 例について 17 回の生検を実施した。生検にはすべて Cope needle を用い, 2 mm<sup>3</sup> 前後の組織片を 1~2 コ採取し, H-E 染色および弾力

線維染色を併用し、組織内結核菌の検索には蛍光染色(矢崎法)を行ない、Carl-Zeiss型蛍光顕微鏡で観察し、Ziehlの抗酸性染色で対比検討した。また一部は電顕学的に検索した。電顕用には1%オスミウム酸で固定後、Epon 812で包埋し酢酸ウランおよび鉛による二重染色し、日立HU-11型電子顕微鏡で観察した。組織内結核菌の判定には1視野(130倍)で観察し、多数(卅)、少数(十)とし、中間(卅)とした。〔研究成績〕①被検結核性肋膜炎13例中10例(77%)に組織内結核菌が陽性で、いずれも(十)~(卅)で、菌形態は長さ2~3 $\mu$ 前後、幅0.4 $\mu$ 前後の桿状菌が主体で、その他長桿状菌、短桿状菌が認められた。菌の分布は前報と同様で、結核性肉芽巣を中心として、散在性に認められるが、数コ集簇するものも認められた。②肋膜の組織像としては13例

中5例は線維化傾向がみられ、そのほかは結核性肉芽巣が認められた。③実験例では初期には肋膜表層部の炎症性変化が主体で、結核菌が散在性あるいは集簇して観察された。これらの所見は次第に臓側肋膜と癒着の傾向がみられた。〔断案〕肋膜組織内結核菌の検出は一般に困難であるが、生検組織についての蛍光法はきわめて有力で、大多数例に証明された。組織像はもちろん菌の存否および菌形態などの立場から遷延化例を検討することは有意義で、さらに症例を加えて追求する要があると考えられる。

〔質問〕新津泰孝(座長)

肋膜穿刺数13例中結核菌培養3例ということだが、穿刺した時点ですでに結核化学療法開始していたものはどのくらいいるか。

## 化学療法・内科治療一般

### (1) 化学療法の比較(シンポジウム)

#### 79. 初回治療におけるEB・SM・INHの治療成績 岡捨己・齋場圭一(東北大抗研内科)

初回治療を強化する目的で、PAS・SM・INH療法に代り、EB・SM・INH療法を行なった場合の効果について、東北大抗研附属病院および仙台厚生病院において検討を行なった。症例をNTA分類で分け、主として中等度および高度進展例、それぞれの間で比較した。中等度進展例はEB群24例、PAS群43例、高度進展例はEB群12例、PAS群10例である。性、年齢に両群間に著差は認められない。初めに化療開始後の菌の陰性化率である。中等度進展例では化療開始時菌陽性、EB群22例、PAS群18例で、これらの菌陰性化率は3カ月EB群90.9%、PAS群83.3%、6カ月それぞれ100%と94.4%、12カ月100%と88.9%である。高度進展例では化療開始時EB群11例、PAS群8例が、3カ月後それぞれ100%と87.5%で、6カ月、12カ月後も同じである。全排菌例としてまとめてみると、3カ月後の菌陰性化率はEB群94.4%、PAS群87.9%であり、EB群では全例が5カ月以後菌が陰性化している。これを推計学的に検討したところ有意差がみられた。次に胸部X線基本病変の中等度以上の改善を示したものは、中等度進展例では3カ月EB群12.5%、PAS群18.6%、6カ月それぞれ50%と67.4%、高度進展例では3カ月16.7%と20.0%、6カ月58.3%と40.0%である。空洞の化療後の消失率では、中等度進展例では3カ月EB群34.6%、PAS群56.7%、6カ月はそれぞれ72.7%と73.3%、12カ月90.9%と86.7%、高度進展例では3カ月8.3%と10.0%

、6カ月66.7%と40.0%、12カ月91.7%と70.0%で、3カ月ではPAS群がやや上まわっているが、6カ月以降ことに高度進展例ではEB群が優れている。有空洞例としてまとめてみると、3カ月EB群26.5%、PAS群45.0%、6カ月70.6%と62.5%、12カ月91.2%と82.5%で、これを推計学的に検討したところ有意差はみられなかつた。〔結論〕①菌陰性化率はEB群は5カ月で全例が菌陰性化し、PAS群に比し優れ、有意差がみられた。②胸部X線基本病変および空洞消失率では、EB群とPAS群間に有意差はみられないが、高度進展例ではEB群がやや優れていた。以上から初回治療でも高度進展例にはPAS・SM・INH療法の代りに、EB・SM・INH療法を行なったほうがよいと考える。

#### 80. Rifampicin・SM・INHを用いた初期強化治療に関する実験的研究 岩崎龍郎・青木正和(結核予防会結研) 中村健一(同結研附属療)

〔研究目的〕新抗結核薬として注目されているRifampicinを加えた、初期強化治療の効果を検討するために、モルモットを用いて実験を行なった。〔研究方法〕体重350~500gのモルモット100匹に強毒人型結核菌黒野株0.01mgを静脈内接種し、2週後無作為に20匹ずつ5群に分けて次のような治療を行なった。第1群：治療なし(対照)。第2群：SM 20mg/kg・INH 10mg/kg・Rifampicin 10mg/kg 毎日3週間投与後INH 10mg/kg 単独毎日5週間投与。第3群：初めの3週間は第2群と同じ、以後SM 20mg/kg・INH 10mg/kg 週1回5週間投与。第4群：SM 20mg/kg・INH 10mg/kg 毎日3週間投与後INH 10mg/kg 単独毎日5週間投与。第5群：はじめ3週間は第4群と同じ、以後同じ処方

週1回5週間投与。治療終了後13日目に剖検し、脾の結核菌培養を行なった。その間に死亡したものすべて剖検した。〔研究成績〕治療開始後、Rifampicinを加えた第2, 3群において2週間以内に約半数の動物が死亡した。未治療対照例では、その後約10日後から徐々に死亡例がふえた。死亡例において病変を比較してみると、治療群では明らかに病変の進展を阻止している。治療終了後の剖検所見でも、治療群の病変はきわめて軽度であり、ことに第2群, 第3群で著明である。脾臓からの結核菌培養では、第2群には陽性例なく、第3群に9例中1例, 第4群に9例中2例, 第5群に10例中4例の陽性例があつた。体重の変動をみると、強化治療開始2週間後では、第2群および第3群は平均11.6%の減少を示し、強化治療終了1週間後でもなお開始時に比して1.7%の減少であつたのに対し、第4群および第5群は強化治療開始2週間後では平均6.3%の減少を示すが、終了後1週間では開始時の値を8.4%上回つていた。以後は各治療群とも順調な増加を示した。〔結論〕Rifampicinを加えることにより、初回治療の効果が著しく増強された。しかしRifampicin投与群に治療中死亡が多く、体重の減少が著明であつたことは、モルモットに対しかなりの副作用を有するものと思われる。

81. 初回治療肺結核患者に対する3種類の化学療法術式SM・INH・PAS, SM・INH・PAS・EB週2日, SM・INH・PAS・EB 毎日の治療効果(12カ月までの成績)結核療法研究協議会(療研)(委員長 岡治道・化学療法研究科会科会長 五味二郎):青柳昭雄 他

〔目的〕初回治療肺結核患者に対してはSM・INH・PASの3者併用療法が広く行なわれ、優れた成績を示すことが認められているが、さらに優れた治療法を探究する目的で、標準3者(EB<sub>0</sub>群)とこれにEBを週2日(EB<sub>2</sub>群), 毎日(EB<sub>7</sub>群)を加えた4者併用療法との比較を行なった。〔方法〕各治療群の割り当ては封筒方式により無作為に行なわれ、各施設がどの治療群より開始するかの順序は乱数表により事務局にて作成した。〔成績〕6カ月までの成績はすでに発表したもので今回は12カ月までの成績を報告する。治療12カ月までに脱落した症例はEB<sub>0</sub>群11, EB<sub>2</sub>群20, EB<sub>7</sub>群17例であり、視力低下による脱落がEB<sub>2</sub>群に2例, EB<sub>7</sub>群に1例みられた。治療開始時の背景因子はEB<sub>2</sub>群が他群に比し培養集落数(卍)以上、ガフキー号数7号以上の症例がやや多い以外は3群とも同様である。12カ月まで観察しえた症例数はEB<sub>0</sub>49, EB<sub>2</sub>50, EB<sub>7</sub>56例である。治療12カ月の塗抹陰性化率はEB<sub>0</sub>96.4%, EB<sub>2</sub>100%, EB<sub>7</sub>98.1%であり、培養陰性化率は3群とも7カ月以降100%に近い成績を示した。基本型ならびに空洞型の12カ月の中等度以上改善率はEB<sub>7</sub>群に最も高率であつたが、3群間に有意の差はみられない。全X線、総合経過、目的達成度な

とも3群の間に明らかな差はみられない。また12カ月の間に副作用あるいは無効と判定されて投与術式が変更された症例と12カ月の時点で塗抹あるいは培養いずれかが陽性であつた症例を加えた数をみるとEB<sub>0</sub>11例, EB<sub>2</sub>9例, EB<sub>7</sub>6例で治療開始時の症例数はそれぞれ74, 74, 76例であるので14.9, 12.1, 7.9%でありEB<sub>7</sub>群に最も低率であつた。〔結論〕標準3者にEBを加えた4種併用療法を初回治療有空洞患者に行ない3群間の治療成績を12カ月まで検討したが、結核菌陰性化率, X線改善率などにおいて有意の差はみられなかつた。しかしながら12カ月の間に無効あるいは副作用のために薬剤を変更した症例と12カ月の時点で鏡検、培養いずれかが陽性の症例を合わせた数はEB<sub>7</sub>群に最も低率であつた。

82. 高度進展例を対象としたSM・INH・PASとKM・TH・CSとの3カ月交替法の初回治療成績(第12次研究報告) 国療化学療法共同研究班:砂原茂一・平数安正・中川保男・長沢誠司

〔研究目的〕初回治療における治療方式と菌陰性化率との関係は、数次におたる国療化研の共同研究ではぼ明らかになつた。菌が陰性化した後の空洞の経過に対して治療方式の変更がなんらかの積極的の意味をもつかどうか、いいかえるとことに高度進展例について、菌が一度陰性になつたのち新しい薬を用いることが有利かどうかを明らかにすることを目的とする。〔研究方法〕昭和43年5月以降の新入院初回治療患者でNTA高度進展例150名を対象として、最初の3カ月間, SM・INH・PAS, 次の3カ月間, KM・TH・CSで治療し、これを交互に行なつて全治療期間1年の成績を検討した。THまたはCSが服用困難なときはEBを代用した。なお今回はとくに対照群を設けず、対象群は国療化研従来の材料の中から人工的に作り上げた。〔研究成績〕高度進展例の菌陰性化率については、この方式がとくに従来のSM・INH・PAS併用1年の方式に優るとの結論は出なかつた。空洞の経過についてもとくに有利な点を認めることはできなかつた。副作用のための脱落例は20%弱であつた。〔結論〕この方式はSM・INH・PAS併用1年群に比して、とくに有利な方式とはいえない。

83. 軽度・中等度進展例を対象としたINH大量週2回方式によるSM・INH・PAS3者併用の初回治療成績(第12次研究報告) 国療化学療法共同研究班:砂原茂一・平数安正・中川保男・長沢誠司

〔研究目的〕イギリス、インドなどでSM・INH大量週2回法が有効であることが報告され、WHOもこれを認めている。これを追試するために、PASを加えた3者併用の中でINH大量週2回法を試みて、従来のINH普通量毎日法との比較を行なうことを目的とする。〔研究方法〕昭和43年5月以降の新入院初回治療患者でNTA

軽度・中等度進展例 200 名を対象として、SM 週 2g, INH 10 mg/kg 1 日 1 回頓用週 2 日 (SM と同日投与), PAS 10g 分 3 毎日を 1 年間実施した。なお今回はとくに対照群を設けず、対象群は国療化研従来の材料の中から人工的に作り上げた。〔研究成績〕軽度・中等度進展例に対してこの方式は、菌の陰性化、XP 改善率ともに従来の普通方式に匹敵する成績を得た。また INH 大量投与によつてとくに顕著な副作用は認めなかつた。〔結論〕SM・INH・PAS 併用方式の中で、INH 大量週 2 回法は INH 普通量毎日法とほとんど変わらない方法である。

#### 84. RFP・EB・TH 相互間の比較 (第 13 次国療化研再治療研究) 国療化学療法研究班：三井美澄 (国療東京病)

〔研究目的〕新抗結核剤としての RFP の臨床効果については内外に報告が多い。しかし厳密な対照実験の形で行なわれた研究は少ない。われわれは再治療例を対象として対照実験を計画し、RFP と TH, EB と比較することにより、二次薬中における RFP の位置づけを試みた。〔研究対象〕既往の化学療法によつても、培養がなお陽性で、TH, EB 未使用のもの。これに下の 3 方式を at random に割り当てた。〔治療方式〕① 1321 TH 0.5g/日・EB 1.0g/日。② 1321 TH 0.5g/日・RFP 0.45g/日。③ EB 1.0g/日・RFP 0.45g/日。治療期間は 6 カ月とし、6 カ月以後は、②③で排菌陰性化したもの、および①の排菌陰性化しなかつたものに対して、RFP を週 2 日の間欠投与とし、これに他の感性薬剤を併用することにした。治療期間の延長 6 カ月。〔今回の集計対象〕今回の集計対象は第①方式 64 例、第②方式 66 例、第③方式 76 例について、はじめから 6 カ月目までの成績を報告する。〔実験成績〕④ 菌所見 (培養陰性化率)：まず全例についてみると、6 カ月目に、③方式 96.2%、②方式 86.2%、①方式 84.7% となり、NTA 高度群だけについてみると、③方式 92.2%、②方式 83.9%、①方式 75.5% となつた。培養陰性化率からみた RFP, EB, TH の評価は、①②の比較から RFP>EB, ①③の比較から RFP>TH, ②③の比較から EB>TH, したがって RFP>EB>TH と考えるのが妥当であろう。⑤ X 線所見 (基本型、空洞)：再治療例で古い症例が多く、症例数も少ないので X 線所見については何とも結論できない。〔副作用による脱落〕副作用のため脱落した症例についてその理由の多くは胃腸障害と肝障害で、ことに 1321 TH を含む ①, ② 方式に肝障害が多かつた。

#### 85. 実験結核症における SM・EB・INH と SM・PAS・INH 治療の比較 篠島四郎・原耕平・中野正心・石崎駿・牧山弘孝・北原康平 (長崎大篠島内科)

〔研究目的〕肺結核初回治療のより強化を目指して、SM・EB・INH 3 者を肺結核初回治療例に使用し、従来の SM・

PAS・INH 3 者併用療法との治療効果について比較検討した。この臨床成績については、すでに本学会で報告した。今回は、その基礎的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〕体重 20g 前後の dd 系 6 マウスを用い、小川培地 2 週培養の  $H_{97}R_v$  株 0.1 mg を尾静脈内に接種し、3 日放置後治療を行なつた。治療方法は、これを 8 群に分け、SM・PAS・INH, SM・EB・INH, EB・INH, PAS・INH, INH, EB, PAS, 対照群とした。SM は 20 mg/kg を週 2 回筋注を行ない、PAS 200 mg/kg, EB 50 mg/kg, INH 4 mg/kg を毎日経口的に投与した。2 週および 3 週治療後に屠殺剖検し、肺および脾の臓器定量培養を行ないその生菌数を算定して治療効果を判定した。次に黒野株を用いて同上の治療を 2 週行ないその後放置して、マウスの生存日数による治療効果をみた。〔研究成績〕屠殺剖検による治療効果の成績は 2 週治療群において、対照群の肺の生菌数の平均値は  $5.1 \times 10^5$ , 脾の生菌数の平均値は  $6.8 \times 10^4$  であつた。次に各治療群の肺および脾の生菌数の平均値は次の通りであつた。SM・PAS・INH 群：肺  $5.3 \times 10^4$ , 脾  $1.2 \times 10^4$ , SM・EB・INH 群：肺  $2.8 \times 10^4$ , 脾  $4.2 \times 10^4$ , EB・INH 群：肺  $1.1 \times 10^4$ , 脾  $4.1 \times 10^4$ , PAS・INH 群：肺  $8.8 \times 10^4$ , 脾  $2.3 \times 10^4$ , INH 群：肺  $4.1 \times 10^4$ , 脾  $1.1 \times 10^4$ , EB 群：肺  $6.1 \times 10^4$ , 脾  $1.3 \times 10^4$ , PAS 群：肺  $5.4 \times 10^5$ , 脾  $6.4 \times 10^4$ 。3 週治療群についてみると、各群の肺および脾の生菌数の平均値は次の通りであつた。対照群：肺  $5.2 \times 10^5$ , 脾  $4.2 \times 10^4$ , SM・PAS・INH 群：肺  $5.3 \times 10^4$ , 脾  $7.8 \times 10^3$ , SM・EB・INH 群：肺  $3.7 \times 10^4$ , 脾  $5.3 \times 10^3$ , EB・INH 群：肺  $3.2 \times 10^4$ , 脾  $5.9 \times 10^3$ , PAS・INH 群：肺  $6.9 \times 10^4$ , 脾  $9.2 \times 10^3$ , INH 群：肺  $4.8 \times 10^4$ , 脾  $8.2 \times 10^3$ , EB 群：肺  $1.4 \times 10^5$ , 脾  $9.0 \times 10^3$ , PAS 群：肺  $4.8 \times 10^5$ , 脾  $4.9 \times 10^4$ 。黒野株を用いた生存日数の成績については検討中である。〔結論〕2 週治療群においては、SM・EB・INH, EB・INH 治療群が SM・PAS・INH や PAS・INH 治療群よりやや優れているかにみえたが、3 週治療群では、INH を含む各治療群の間にほとんど差を認めなかつた。

#### 〔演題 79~85 に関する討論〕

(座長) 演題 85 では動物実験で、EB を加えた初回治療のほうが、少なくとも早期の治療効果がよいようだが、演題 81 ではさほどの差はない。しかし、演題 79 では、NTA 高度進展例では有意差をもつて EB 群が優れている。ところで、演題 79 の症例数が、EB 群と PAS 群とで、無差別に分けたにしては、数に差がありすぎるが。

(置場) EB のサンプル数の不足のため結核予防法を適用して EB を使用したので PAS に軽症例が多かつた。それで NTA の中等度、高度進展度に分けて、それらの間で比較してさらに推計学的検討を加えることで公平

を期した。

(座長) 演題 81 の療研の成績では、一次薬 3 者に EB を加えることは、あまり意味がないということか。

(青柳) 総括すると普通 3 者とこれに EB を加えた群には有意差がみられないが、基本型 C 型あるいは硬化腔空洞に対しては EB 毎日群が優れているという傾向がみられたので、症例によつては、こういう治療法を初回治療に使うことが考えられる。

(座長) 演題 79 とある程度共通してくるということのようである。次に、INH 間欠療法についてだが、演題 80 の、後半の治療法の比較では、間欠療法に劣っているか。

(中村) SM・INH 週 1 回と INH 毎日を比較した場合、前者のほうが効果が劣る。

(座長) 演題 83 の成績では、週 1 回ではなく週 2 回にし、INH を大量にすると、毎日法に劣らないという成績だが、Madras の Menon の成績について長沢君。

(長沢) Madras の Menon の成績では SHTW (SM と INH 15 mg/kg を週 2 回) は好成績であるが SHOW (SM と INH を週 1 回) は SHTW より明らかに劣り、SHOW では INH の rapid inactivator は slow より劣ることがはつきりしている (SHTW では rapid と slow の差がない)、日本人ではこの点の考慮も必要であろう。

(座長) 次に RFP の副作用について、演題 80 では、10 mg/kg 使用なのに、副作用で死亡するモルモットが多かったが、どんな副作用が考えられるか。

(中村) RFP の副作用の本体は、アレルギーが関与しているかもしれないが、やはり肝障害が一番重要であると思われる。

(座長) 演題 84 の成績では。

(三井) RFP は EB や TH に比べて副作用が少なく脱落例も少なかった。ただ RFP で発疹をみたという報告があつたが詳しい病状については未調査である。

(座長) フロアからの質問は。

(信楽園病院・橋本正) ① 一次薬、二次薬の位置は永久に変わらないか。② 今、薬を全部白紙にかえしたら何をまず選ぶか。

(座長) 面白い質問が出たが、まず療研の青柳氏の意見は。

(青柳) SM, INH, PAS を一次薬と呼ぶのは primary drug の訳語で、歴史的なものが加味されているので、ある時期には第 1 選択であつたが、現在では PAS 以上に優れた薬剤があるので、必ずしも妥当ではない。症例によつては初回治療の第 1 選択として他の治療法も当然考えられる。しかし今回の治療成績でも SM・INH・PAS の 3 者併用はきわめて優れた効果を上げるので、初回治療例の大部分はこの治療法でよいのではないだろうか。一次薬、二次薬の言葉が悪ければ、A 級、B 級、C

級の薬剤という言葉も使用されるのではないかと考えられる。

(座長) 国際化研のメンバーの意見は。

(三井) 私個人としては一次薬、二次薬という言葉は好まない。要は治療効果を最大にするということが必要で、そのためには一次、二次の区別なしに使用したい。ただ専門家に対してはそれでもよいが、結核非専門の臨床家には、方式選択の基準を示してあげる必要がある。

(平敷) 私はやはり一次薬をまず使いたいと思う。中で PAS が問題となると思うが、PAS-AI にすると、案外胃腸障害の副作用が少なく服用を続けられる患者が多いので、現在の一次薬を第一選択順位で残したい。

(座長) このへんでまとめて、このシンポジウムを終わりたい。

[座長まとめ] 一次薬 3 者併用の強化法として PAS の代りに EB を用いる方法、EB を加えて 4 者にする方法は試みられていいものようである。ことに副作用のために PAS が飲めない場合は当然 EB が用いられるべきである。しかし RFP を再治療に使うとき、EB が最もよい併用薬であるらしいので、そうすると EB は一次薬に入れないで二次薬に残してもおきたい。一次薬 3 者と二次薬 3 者の 3 カ月交代の併用は、副作用からみても推奨しがたいようである。また INH を大量にして SM と同日週 2 日用いるマドラス方式は、NTA 中等度や軽度例には使えるようである。RFP を初回治療に使うためには、副作用 (ことに肝脂肪化やアレルギー反応) の検討が必要のようである。

## (2)-1 リファンピシン (シンポジウム)

### 86. RFP の試験管内抗菌力に影響を及ぼす諸因子の検討 °伊藤忠雄・杉山育男・石黒早苗 (国療神奈川)

[研究目的] 培地内 RFP の抗菌力に影響を及ぼす因子について検討し、耐性測定における意義を吟味する。  
[研究方法] ブイヨン寒天の pH を 6.4, 6.8, 7.2 にそれぞれ調整した培地と第一磷酸カリおよび第二磷酸ソーダを 0.1, 0.3, 0.5% に加え pH を 6.8 に調整したブイヨン寒天培地に、RFP の 1,000 mcg/ml より 2 倍数希釈で 4 mcg/ml にいたる薬液をそれぞれ培地量の 1/100 量加えて、10 mcg/ml より 2 倍数希釈で 0.04 mcg/ml にいたる濃度段階とし、薬液添加後ただちに室温でかためたものと、90°C60分加熱後かためた 2 系列の培地を作製した。さらに 1% 小川培地で同濃度段階の培地を作り、薬液を加えない培地を対照として、Mycob. phlei 株の  $10^{-2}$ ,  $10^{-4}$  菌液を 0.1 ml あてそれぞれ接種し、37°C に培養して、3, 5, 7 日に判定した。なお 1% 小川培地に  $10^{-2}$  より  $10^{-6}$  希釈菌液をそれぞれ 0.1 ml あて 2 本に接種し生菌単位数を算定した。[研究成績] ① 培地内 RFP の抗菌力に及ぼす pH, 加熱の影響をみると、



ブイオン寒天における pH 6.4, 6.8, 7.2 の培地において MIC はいずれも 0.16 mcg/ml であり, 90°C 60 分加熱ブイオン寒天において MIC はいずれも 0.31 mcg/ml で一段階の力価減弱を認めるも各 pH 間の MIC に差異を認めなかつた。③ 第一磷酸カリと加熱の影響をみると, 培地 pH 6.8 に統一せる 0.1, 0.3, 0.5% 第一磷酸カリ加ブイオン寒天における MIC はいずれも 0.16 mcg/ml を示し, 同加熱培地ではいずれも MIC 0.31 mcg/ml を示し, 加熱により一段階の力価減弱を認めるも第一磷酸カリ 0.1, 0.3, 0.5% の間には MIC に差異を認めなかつた。1% 小川培地の MIC は 2.5 mcg/ml で, 第一磷酸カリ加熱ブイオン寒天培地に比し 2 倍希釈で 3 段階の活性低下を示した。④ 第二磷酸ソーダと加熱の影響をみると, 同様に培地 pH 6.8 に統一せる 0.1, 0.3, 0.5% 第二磷酸ソーダ加ブイオン寒天における MIC はいずれも 0.31 mcg/ml で, 同加熱培地ではいずれも MIC 0.63 mcg/ml を示し, 加熱により一段階の力価減弱を認めるも第二磷酸ソーダの添加濃度 0.1, 0.3, 0.5% の間には MIC に差異を認めなかつた。〔結論〕 Mycob. phlei 株を用い, RFP の抗菌力に及ぼす pH, 加熱の影響をみたが, pH 6.4, 6.8, 7.2 ブイオン寒天培地において MIC はいずれも 0.16 mcg/ml で加熱により軽度の力価減弱がみられた。pH 6.8 の第一磷酸カリ 0.1%, 0.3%, 0.5% 加ブイオン寒天培地ではいずれも MIC 0.16 mcg/ml で加熱により軽度の力価減弱を認めた。同様第二磷酸ソーダ 0.1%, 0.3%, 0.5% 加ブイオン寒天培地ではいずれも MIC 0.31 mcg/ml で加熱により軽度の力価減弱を認めた。1% 小川培地の MIC は 2.5 mcg/ml で, 第一磷酸カリ加熱ブイオン寒天培地に比し 8 倍の活性低下となるが, これは主として卵の吸着によるものと考えられる。

#### 87. Rifampicin に対する結核菌の耐性基準設定に関する研究 結核療法研究協議会 (療研): 岡治道・五味二郎・室橋豊穂・川村達也

〔研究目的〕新しい抗結核薬を臨床の実地に導入するさいには, あらかじめ, その基礎事項として, 安定で普及性の高い日常的な耐性検査の方法を確立し, その方法による検査成績に基づく妥当な耐性基準を設定して置くことが望ましい。従来は, とすれば, それが遅れがちで, 無用の混乱の原因になつてきた面もあるようである。RFP に関する本協同研究は, 一般使用が開始される前に, 上記 2 点を整理することを目的としている。〔研究方法〕療研が昭和 44 年当初から全国的規模で実施した RFP の臨床研究 (対象患者約 400 例) において, 投与後 3~6 カ月に分離された結核菌株を, 地域別に 16 の専門的研究機関に集め, RFP 未使用患者よりの分離菌株と同時に耐性検査を実施した。使用培地は 1% 小川培地。培地添加濃度は 2.5, 5, 10, 25, 50 および 100

mcg/ml。接種菌量は  $10^{-3}$  mg および  $10^{-6}$  mg。観察は 3 週および 4 週において実施。〔研究成績〕RFP 未使用患者分離菌株は, 初回治療前の患者の菌株 43 株も, 他の治療はすでに受けている患者の菌株 67 株も, 4 週では 25 mcg/ml ではほとんどが完全に菌の発育を阻止される。10 mcg/ml で菌発育が認められるもの (約 20%) も, その発育量は対照の 1/100 以下にすぎぬものが大部分で 1/10 以上の発育量を示した例はない。これに対し, RFP 使用患者からの分離菌株は, 3~4 カ月の菌株 26 株, 5~6 カ月の菌株 31 例のいずれもが, 100 mcg/ml でも, 50% 近くが完全耐性で, 不完全耐性を入れれば 70~80% が発育を示す。10 mcg/ml では, 60~70% が完全耐性であつて, 不完全耐性を示す約 20% もその発育量が対照の 1/10 以上であるものが多い。以上は  $10^{-3}$  mg 接種の成績の要約であるが  $10^{-6}$  mg 接種の場合でも, 未使用菌株と既使用菌株の耐性分布の画然とした相違は明らかである。 $10^{-5}$  mg 接種と  $10^{-3}$  mg 接種, 3 週観察と 4 週観察を比較すると, いずれの場合も, 前者より後者が, 2 倍階段希釈の 1 段程度高い耐性値を示す例が多い。また使用後 3~6 カ月の菌株が 25 mcg/ml 以下に不完全耐性を示した例では, 当該患者の排菌がその後陰性化したものが多いが, 50 ないし 100 mcg/ml に発育した菌株の患者でその後陰性化しているものはほとんどない。〔結論〕以上の成績から, RFP はかなり早期に, はつきりした耐性上昇を認めうる薬剤で, われわれが採用した方法から日常的な耐性検査の濃度を 2 段階選ぶとすれば 10 mcg/ml および 50 または 100 mcg/ml となり, 耐性基準は, 10 mcg/ml ならば完全耐性, 50 または 100 mcg/ml ならば不完全耐性を取ることは, 重大な問題はなさそうである。なお例数を増し, 一そう精細な観察を実施したうえで結論を出す予定であるが, RFP の一般使用開始前に耐性基準を設定するという目的が達成される見通しは, 十分の根拠を得たといつてよいように考えられる。

#### 88. Rifamycin 誘導体ことに Rifampicin の抗結核作用に関する基礎的研究 °豊原希一・岩崎龍郎 (結核予防会結研)

〔研究目的〕Rifamycin 誘導体ことに Rifampicin の試験管内および実験結核症に対する抗結核作用を検討するとともに  $^{14}\text{C}$ -Rifampicin を用い生体内における分布を観察する。〔研究方法・成績〕① Rifamycin SV, Rifampicin, Desacetyl-rifampicin の試験管内抗菌力: 10% 馬血清加半流動寒天培地を用い 0.1, 0.2, 0.5, 1, 2 mcg/ml の濃度に各薬剤を加え  $H_{37}\text{Rv}$  に対する抗菌力をみた。MIC は Rifamycin SV 0.2 mcg, Rifampicin 0.5 mcg, Desacetyl-rifampicin 2 mcg であつた。② 上記 3 薬剤のマウス実験結核症に対する延命効果: 体重 25g 前後の dd 系マウスを用い生残率曲線から各薬

剤の効果を比較した。黒野株 1 mg を各マウス尾静脈内に注射し 6 日後から各薬剤とも 1 日 0.5 mg 毎日経口投与を 20 日間続け、その後放置し 48 日まで観察した。無治療対照群は 25 日、Rifampicin SV 群も 27 日までに全部死亡。Desacetyl rifampicin は 48 日目まで 30% 生残。Rifampicin 群は 100% 生存した。③ Rifampicin と結核菌の試験管内接触時間と菌の回復との関係：Dubos 培地に  $H_37Rv$  を培養し O.D. 0.2 になった時点で Rifampicin を 5 mcg/ml になるよう添加し 1, 4, 24 時間後にガラス濾過管で十分洗浄し Rifampicin を除去し菌を再培養し Rifampicin との接触時間と菌の再増殖に要する期間の関係を INH と比較してみた。Rifampicin は INH に比較し菌の回復がかなり延長した。④ Rifampicin のマウス実験結核症に対する間欠療法：マウスを 9~11 匹ずつ 9 群に分け、各マウス尾静脈に黒野株 0.01 mg を接種し 1 群は ① 無治療対照群とし他の群は 1 週後より、② Rifampicin 0.33 mg 毎日、③ 1 mg 1 週 2 回、④ 1 mg 1 週 1 回、⑤ 2 mg 1 週 1 回、⑥ INH 0.2 mg 毎日、⑦ 0.6 mg 1 週 2 回、⑧ 0.6 mg 1 週 1 回、⑨ 1.2 mg 1 週 1 回経口投与の各群とする。各群とも 6 週投与し終了 1 週後に殺し肺の肉眼所見、肺重、肺の培養を行なう。① 群無治療対照群には強い病変と菌増殖を認めた。②および③群には肉眼所見を認めたものなく、④群では 10 匹中 8 匹に軽度の病変を認めた。⑤ 群では 10 匹中 1 匹の肺に軽い病変を認めたにすぎなかつた。INH 群についてみると ⑥ 群には変化なし、⑦ 群では 10 匹中 5 匹に軽い病変を認め、⑧ 群では全マウスに中等度以上の病変、⑨ 群では 9 匹中 7 匹に中等度以下の病変を認めた。肺の培養成績もほぼ同様の傾向を示した。これらのことから Rifampicin は INH と異なり間欠療法が有効であることが分かる。また  $^{14}C$ -Rifampicin を用い菌に対する Rifampicin の取り込みの差を感性菌と耐性菌についてみるとともに動物体内における Rifampicin の分布の状態を観察した。

#### 89. 結核菌患者分離株の Rifampicin 耐性に関する研究 河盛勇造・西沢夏生・織田覚則 (国病泉北)

RFP による肺結核治療中に認められる RFP 耐性菌の早期出現に関して、これと関連があると考えられる RFP 未使用時分離菌株中の、RFP 自然耐性個体の出現頻度を検討した。被検菌株はすべて RFP 未使用時に喀痰中から分離した 43 株である。各株をあらかじめ Dubos 液体培地中に 10 日間培養し、その原液および 10 倍、 $10^8$  倍希釈液の各 0.1 ml を、RFP を 0, 5, 10, 20, 40, 80 mcg/ml に含有せしめた小川培地に接種して、6 週後まで集落の発生を檢した。ただし 24 株については、5 および 10 mcg/ml 含有培地を省略した。その結果、29 株からは 10 mcg/ml 以上の RFP 含有培地に集落の発生をみながつたが、20 mcg/ml 培地に集落を生じたもの 4

株、40 mcg/ml にて 4 株、および 80 mcg/ml 培地上に発育をみたもの 3 株、計 11 株を得た。また 10 mcg/ml 含有培地をも用いた 19 株中 3 株ではこの濃度培地だけに集落を認めた。これらの集落を Dubos 液体培地で増菌し、その  $10^8$  倍希釈液 0.1 ml を接種して、RFP 耐性を小川培地上で再檢した。その結果 15 株中 5 株は、5 または 10 mcg/ml 不完全耐性であつたが、1 株は 40 mcg/ml 不完全耐性、残りの 9 株は 80 mcg/ml 完全耐性を示していた。以上の成績から、Canetti らが言うごとく、RFP 自然耐性個体は 5 ないし 10 mcg/ml 不完全耐性群と、80 mcg/ml 完全耐性群の 2 つに区別されることを確かめえた。しかしわれわれが検討した 43 株中 11 株から、後者に属する高耐性個体を分離しえたこと、および各菌株中にこれら耐性個体を認める率は  $10^{-6}$  ないし  $10^{-8}$  程度と思われるので、Canetti らが主張するような低頻度とは考えられない。この事実は今後 RFP を肺結核患者に投与するさい、必ず十分に感受性を有している他の薬剤を併用されるべきであることを示唆すると考える。

#### 90. Rifampicin の血中濃度と尿中排泄 近藤角五郎・久世彰彦・大平昌好 (国療北海道第二)

[研究目的] 当所入所中の患者について Rifampicin 450 mg 早朝空腹時経口投与後の血中濃度、尿中濃度、尿中排泄量について検討した。[研究方法] 測定法は Canetti の方法に従い、ディスクを用いた寒天内拡散法で、試験菌には *Bacillus brevis* を用いた。標準液は pH 6 の磷酸緩衝液で 0.1 mcg より 30 mcg/ml まで 10 段階作成、被検血清は緩衝液で 10 倍に、尿は 100 倍にうすめて試験した。培地は Difco 0263-02 寒天。薬剤投与後、血中濃度は 2, 4, 6, 24 時間目に、尿中濃度は 1 時間ごとに 6 時間目まで測定、尿量を正確に測り、時間ごとの排泄量をみた。また全尿の一部についてみた濃度から 1 日排泄量を計算した。患者は 27 例で男 16 例女 11 例である。[研究成績・結論] 血中濃度は 2 時間目 5~44 mcg/ml, 4 時間目 2~15 mcg/ml, 6 時間目 1~8 mcg/ml に分布、時間とともに漸次下降した。24 時間目は、この方法では検出できなかつた。尿中濃度は 2 時間目から上昇、3 時間目、4 時間目に最高値を示し、次いで下降した。一般に血中濃度の高い例では尿中濃度も高く、尿中排泄量も多い傾向だつたが、必ずしも一致しない例もあつた。1 日排泄量は最低 25 mg から最高 136 mg でこれは服用量 450 mg に対して、それぞれ 5%, 30% に相当していた。最初の 6 時間目までの排泄量は 1 日排泄量の 50% から 90% に相当していた。24 時間目の尿中濃度は最低 0.1 mcg/ml, 最高 7.6 mcg/ml であつた。

[発言] 中川英雄 (国療東京病)

RFP 内服後の血清 RFP 濃度に性的差異のあることを指摘されているが、何によつてそのような結果を示すと

考えるか。われわれは RFP が血清 Albumin とは結合せず、 $\alpha$ - $\beta$ -Globulin と結合することを明らかにしているので、もしかすると RFP は血清リポ蛋白 (男性に比し女性でやや高値) と結合して代謝されるのではないかも考えている。

91. Rifampicin の定量に関する研究 °中川英雄・工藤禎・砂原茂一 (国療東京病)

[目的] Rifampicin 内服後の血中濃度と肺結核に対する治療効果は諸外国ですでに検討され、投与基準もほぼ設定され、その基準による臨床効果は本邦でも諸施設で検討されつつある。しかし Rifampicin の血中濃度は従来生物学的にのみ検討され、臨床的にはこれで足りりとしても、真の濃度を示しているかどうか問題である。われわれはまだ問題の多いこの薬物の人生体内代謝に関する研究をなしつつあるが、その研究手段としてまず Rifampicin および Desacetyl-rifampicin の化学定量法の開発を試み、適法を考案したので報告する。[方法] ① 血清総 Rifampicin の化学定量: 血清 1 ml を水で 2 ml に希釈、これに磷酸 buffer 1 ml を加えて Isoamylalcohol 3 ml で抽出する。これを Rifampicin の一紫外部吸収 335 m $\mu$  における吸光度を読み、既製の検量線よりその濃度を求めた。② 尿中総 Rifampicin の化学定量: Rifampicin 濃度が 100 mcg/ml 以下になるよう尿を希釈し、この 2 ml に磷酸 buffer 1 ml を加え、Isoamylalcohol 2 ml で抽出する。これを Rifampicin の可視吸収 475 m $\mu$  における吸光度を読み、検量線よりその濃度を求めた。③ 尿中 Desacetyl-rifampicin の化学定量: 総 Rifampicin 定量と同じく尿を希釈し、この 2 ml に磷酸 buffer を 1 ml 加え、Hexane 1 ml と Benzene 1 ml の混合溶媒で抽出、これを 475 m $\mu$  における吸光度で読み、Rifampicin の検量線からその濃度を求め、同時に求めた総 Rifampicin 濃度との差より Desacetyl-rifampicin 濃度を算出した。④ 血清総 Rifampicin の生物学的定量: 工藤らが考案し、すでに本学会で報告した H<sub>97</sub>Rv 結核菌株を用いた Kirchner 寒天培地による直立拡散法を適用した。⑤ Rifampicin の化学定量値と生物学的定量値との比較検討を行ない、また Rifampicin 450 mg 内服後における血清 Rifampicin 値と尿中総 Rifampicin および Desacetyl-rifampicin 排泄量の経時的変化を調べた。[成績] ① 血清および尿中総 Rifampicin 定量法では Rifampicin, Desacetyl-rifampicin および酸化物が定量される。② Hexane-Benzene 混合溶媒には Rifampicin とその酸化物が抽出され、Desacetyl-rifampicin は抽出されない。③ 血清 Rifampicin の化学定量値と生物学的活性値とはかなりよく一致する。④ 血清濃度の peak 時と尿中排泄量の peak 時とは一致せず、前者は後者に常にやや先行する。⑤ 尿中に排泄される Desacetyl-rifampicin

の含有 % は経時的に増加の傾向を示す。⑥ 薄層クロマトによる尿中 Rifampicins の検索では、Rifampicin 酸化物の経時的増加が観察される。[結論] 血清総 Rifampicin の化学定量法、また尿および便中の総 Rifampicin と Desacetyl-rifampicin の簡易な分離定量法が考案された。

92. Rifampicin の人生体内代謝について °中川英雄・砂原茂一 (国療東京病)

[目的] Rifampicin の抗結核剤としての効果は最近注目されてきたが、人生体における代謝はまだ十分解明されていない。肺結核患者にはこれが長期に継続投与されるので、人体での代謝および代謝の個体差、さらに継続投与中その代謝に変化の起こる機構等の究明は必須である。[方法] ① 入院中の肺結核患者に Rifampicin 450 mg 早朝空腹時に投与し、以後 24 時間わたる Rifampicin およびその代謝物の主に尿中排泄量の経時的変化を調べた。② 血清総 Rifampicin, 尿中総 Rifampicin および Desacetyl-rifampicin の各値はすべてわれわれの考案した化学定量法で求めた。③ 尿および大便に排泄された Rifampicin およびその代謝物はまた Silica gel 薄層クロマトで検討した。④ Sephadex G-25 で尿中 Rifampicins を Gel 濾過し、Rifampicin と尿成分との結合性の有無を調べた。[成績] ① 尿中に排泄される総 Rifampicin 量の個体差は著しく、最高と最低量の間には倍の開きがある。② Rifampicin 内服後 2 時間ごとに調べた尿中総 Rifampicin 排泄量は血清総 Rifampicin 濃度とほぼ相関するが、総 Rifampicin についての腎 Clearance 値には著しい個人差がみられる。③ Rifampicin 内服後 24 時間の尿および大便に排泄される Rifampicin 量は 50~70% にとどまる。このような成績から Rifampicin はかなり体内に蓄積されると指摘する報告者もいる。もしこれを事実とすればこの継続投与には問題が伴う。しかしわれわれが尿中 Rifampicins を Silica gel の薄層クロマトで分析すると Rifampicin, Desacetyl-rifampicin のほかに幾つかの Rifampicin 酸化物が検出される。これらを合わせ加えると人生体における Rifampicin の出納は多分合うものと思われる。④ Rifampicin を N/10 HCl (胃液酸度) 酸性で一昼夜室温で処理すると、Rifampicin は完全に赤色沈殿物となる。これを分離し Chloroform で抽出して Silica gel 薄層に展開すると、その大半が 3-Formyl-rifamycin 様色素に変じていることを見出した。これに類似する色素が Rifampicin 内服後の尿からも検出され、またその含量の個人差および経時排尿間に有意差のみられることも注目される。⑤ 尿中 Rifampicin および Desacetyl-rifampicin は Sephadex G-25 gel 濾過でアミノ酸分画に濾出されるが、3-Formyl-rifamycin 様色素は遙か遅れて濾出される。[結論] ① 人における Rifampicin 代

謝には著しい個体差がある。④ Rifampicin 内服後の尿には Rifampicin, Desacetyl-rifampicin 以外に幾つかの Rifampicin 酸化物が検出される。⑤ 尿中 Rifampicin は尿の peptides とは結合していない。

〔質問〕 豊原希一（結核予防会結研）

RFP の排泄は腎が主か、それとも腸管からか。

〔回答〕 中川英雄

RFP 内服後の尿よりの RFP 回収率には著しい個人差が認められるが、これが腸管吸収の難易さに基づくものかどうか、まだ不明である。私が調べた 2~3 例での成績では、尿に多く排泄される例では大便中にもまた多く見出される傾向を示している。この問題は RFP の代謝がまだ完全に明らかにされていない現在、その未知代謝物が今後漸次究明されるにつれて、この疑問の多い RFP の収支に、適切な回答が与えられるものと思う。

93. Rifampicin に関する基礎的ならびに臨床的研究  
五味二郎・青柳昭雄・鳥飼勝隆・山田幸寛（慶大内科）  
松島良雄（稲城中央病）南波明光（川崎市立井田病）  
丸山満・源田菊男（飯田市立病）満野嘉造（伊豆日赤病）

〔研究目的〕 Rifampicin (RFP) の抗結核作用を基礎的、臨床的に検討し、その抗結核剤としての価値を評価することを目的とした。〔方法〕 血中濃度は Cook 株を用いた重層法で、また尿中排泄量は上記重層法と、化学的定量法とで測定した。血清蛋白との結合率は人血清 Albumin と Pooled serum とを用い平衡透析法により測定した。尿中 RFP の Desacetyl 化率はベンゼンで抽出後、薄層クロマトに展開し、Rf 0.6 の RFP と Rf 0.4 の Desacetyl RFP とをデンストメーターで定量した。〔成績〕 450 mg 経口投与後の平均血中濃度は1時間、2時間、3時間、6時間目でそれぞれ 1.2, 1.8, 2.6, 1.5 mcg/ml であった。連日 450 mg, 朝1回経口投与した症例で血中濃度（投与3時間後）、尿中排泄量（24時間蓄尿）、および尿中の Desacetyl 化率の経日的推移を19週まで追求した。血中濃度、尿中排泄量とも投与開始後1~3週で一時的に下降し、5週より再び漸増する傾向がみられたが、尿中 Desacetyl 化率はほぼ一定していた。RFP の人血清アルブミン (4g/dl) との結合率は 100 mcg/ml で 24.2%, 50 mcg/ml で 27.8% であったが、一方 Desacetyl RFP はそれぞれ 17.4%, 18.5% とやや低い結合率を示した。RFP の試験管内抗菌力に対する使用培地の影響を検討した結果、Dubos albumin 液体培地よりも Kirchner 半流動培地を用いたほうが約4倍高い耐性を示し、さらに Kirchner 半流動培地よりも1%小川培地を用いたほうが10~20倍耐性が高かった。臨床的には多剤耐性菌喀出患者に連日 450 mg 経口投与したところ、菌陰性化およびX線学的にきわめて優れた効果を示した。副作用は一部で GOT, GPT

あるいは Alkali-Phosphatase 値が上昇した例がみられた。

〔質問〕 豊原希一（結核予防会結研）

久世、鳥飼氏が行なつた血中濃度に差があるが、菌株によるのか、測定方法によるのかいかが考えるか。

〔回答〕 久世彰彦

試験菌種の差によると思われる。肝障害と血中濃度上昇の関連性は認められなかった。

〔回答〕 鳥飼勝隆

われわれの血中濃度の成績中には、RFP 連日投与開始後1~3週目で、血中濃度を測定した例が含まれている。この症例ではかなり低い血中濃度を示していたため、平均血中濃度は比較的低位の値となつたと思われる。治療開始時に測定した例のみで検討すると、平均最高血中濃度は 4 mcg/ml で他の成績に比して低すぎるとは思われない。治療開始後1~3週でなぜ血中濃度が一時低下するのか検討中であるが、消化管からの吸収率、胆汁よりの排泄などの変化によるのではないかと推定される。

94. Rifampicin 間欠投与に関する実験的研究 鈴木敏弘・福原徳光・北本治（東大医科研内科）

〔研究目的〕 マウス実験的結核症において Rifampicin (以下 RFP) の間欠投与のさいの抗結核作用を検討することを目的とし今回は RFP 単独および RFP・EB および RFP・TH の比較実験を種々の投与量において行なつた。〔実験方法〕 使用動物：生後4週の dd 系雌マウス。SM・INH 耐性人型結核菌 Schacht 株の 2 mg/ml 生理的食塩水均等浮遊液を製し、その 0.1 ml/4g マウス体重量をマウス尾静脈より接種した。実験1：RFP の投与量は 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg の3段階としおのおの毎日群および週2日群および無治療対照群計7群を編成し各群20匹とした。治療は感染後1週目より4週間行なつた。すなわち毎日投与群では休日を除き計24回、週2日投与群においては8回 RFP の投与を行なつた。実験2：RFP の投与量をさらに少量の 2 mg/kg とし無治療対照、RFP 毎日、および週2日、(RFP・EB 40 mg/kg) 週2日、(RFP・TH 20 mg/kg) 週2日、また EB 40 mg/kg 週2日単独、TH 20 mg/kg 週2日単独、(TH・INH 10 mg/kg) 週2日の計8群を編成し各群20匹とした。治療は感染後4日目より19日間行なつた。すなわち毎日投与群では16回、週2日投与群では6回の薬液経口投与を行なつた。〔実験成績〕 ① 治療開始後14週の時点では、RFP 5 mg/kg 週2日の群のみ顕著な平均体重の減少がみられ5匹の死亡がみられた。その他の群では体重はむしろ増加し、ほとんど死亡がみられていない。さらに経過観察中である。② 無治療対照群、RFP 週2日群、EB 単独群、TH 単独群はほとんど同じ死亡曲線を示した。治療開始後1カ月の時点では、生存マウスは RFP 毎日群9匹、EB 併用群9匹、TH

併用群 13 匹であつた。すなわち (RFP・TH) 週 2 日 > (RFP・EB) 週 2 日 = RFP 毎日であつた。なお、この実験に加えた (TH・INH 10 mg/kg) 週 2 日群は 1 カ月後の時点でも全マウス生存しており、最も良好な成績を示した。〔結論〕 Schacht 株感染マウス実験的結核症における RFP 週 2 日間欠投与の成績は、20 mg/kg, 10 mg/kg では毎日法に匹敵し、5 mg/kg では毎日法にやや劣り、2 mg/kg では毎日法にはるかに劣つた。また RFP・EB および RFP・TH 同時週 2 日併用の成績は良好で中でも後者は優れた成績であつた。

〔追加〕 久世彰彦 (国際北海道第二)

三輪株静注感染家兎実験結核症では、RFP (0 mg/kg は INH 5 mg/kg に近い、かなり強力な治療効果を示した。

〔演題 86~94 に関する意見〕

(座長) 各演者の RFP に関する実験的研究の結果から、その臨床応用について意見を述べられたい。

(伊藤) 約 20 例について RFP となんらかの抗結核剤 1~2 剤併用中であるが、そのほとんどすべての症例は 6~9 剤の多剤耐性症例であるが、かなり優れた菌陰性化率をみている。細菌学的難治結核症の治療に効果が十分期待される。

(川村) 報告では未使用・既使用細菌群の差が明らかで、耐性検査方法や基準の確立が比較的容易な薬剤という点を主として述べたが、接種菌量、観察の時期、培地力価その他の要因から、日常臨床中での検査成績にはいろいろな問題が起こりうる。この点は他の抗結核剤の多くと全く同様なのではないかと考えられる。

(豊原) 副作用に注意する。大量使用が可能ならば間欠でよいが、有効下限量使用の場合は、毎日の必要があるように思う。

(河盛) RFP は自然耐性個体の検出頻度から考えて、他の強力抗結核剤、すなわち INH, SM, KM のいずれかが感性である時期に用いられるべきであると思う。

(中川) RFP の代謝には著しい個人差がみられるので、これで治療する場合には、あらかじめその患者の代謝型を調べ、もし血清値の上昇しない例では標準投与量より増量して治療効果を上げるような取扱いも必要かと思われる。

(鳥飼) 現状では多剤耐性の難治性結核症がみられるので、これら症例に本剤は推奨されるべきと思う。しかし初回治療例でも、重症例、初回耐性例などには初期からの本剤投与も考慮されるべきであろう。

(鈴木) もちろん動物実験がそのまま臨床的に応用できるとは思わないが、今回の実験結果より RFP に関して感じたことは、間欠投与でよいから最初からできるだけ大量を (もちろん副作用を考慮したうえで)、投与していつたほうがよいのではないかとの印象が強い。

## (2)-2 リファンピシン (シンボジウム)

95. Rifampicin の臨床効果 副島林造・賀来隆二・  
°福田安嗣・立石徳隆 (熊大徳臣内科)

Rifampicin (RFP) を使用した対象症例は、初回治療例 11 例、再治療 21 例である。投与方法は 1 日 1 回 450 mg 投与とし、初回治療群は RFP・INH・PAS 併用とし、再治療群は RFP, EB (未使用) 連日, RFP 週 2 日, EB (未使用) 連日、従来の治療に RFP を併用した群 (準単独) の 3 群に分け 6~12 カ月にわたりその経過を観察した。初回治療群の対照群として SM・INH・PAS 3 者併用 11 例をおいた。喀痰中結核菌に対する RFP 感受性は治療開始前全例 0.5 mcg/ml (Kirchner 半流動培地) で発育阻止が認められた。喀痰中の排菌推移: 菌陰転は初回治療群では 1 カ月後 10 例中 6 例 (対照群 11 例中 3 例), 3 カ月後 10 例中 9 例 (11 例中 9 例), 4 カ月以後には全例陰転し 6 カ月で RFP を投与中止した例においても 12 カ月まで陰転を持続した。再治療群では RFP・EB 連日群, RFP 週 2 回 EB 連日群の両者とも 3, 6, 9 カ月と 100% の菌陰転を示したが、準単独群では最初より陰転しなかつた 1 例があり、再陽転をみた例もあり 6 カ月後の菌陰転率は 50% にとどまり、未使用薬剤との併用の必要性が感じられた。しかし RFP 再治療群を総合的に観察するとその菌陰転率は従来のいかなる Regimen によるより優れており 1, 3 カ月後 90%, 6 カ月 80%, 12 カ月後 88% であつた。胸部レ線像の推移: 初回群では基本病変は RFP 群, SM 群とも中等度以上の改善では有意の差はなく、空洞の推移では RFP 群は SM 群に比して早期 (3~6 カ月) に中等度以上の改善を示すものが多かつた。再治療群では C 型 F 型が多く、また硬化壁空洞が多く存在したため、改善はそれほど著明ではなかつた。RFP 投与後排菌例, RFP 投与後排菌 (+) を示したのは 32 例中 9 例であつたが、初回例は 1 例で、その 3 カ月後の患者分離菌は依然として 0.5 mcg (Kirchner 培地) 以下と、RFP 感受性であり、4 カ月以後陰転した。再治療群: 胃腸障害のため 3 カ月で RFP 投与中止した 1 例ではその後の分離菌でも RFP 感受性を呈した。RFP 準単独群の 2 例は投与後 7 カ月で再陽転したが、これらはすでに 10 mcg 耐性 (Kirchner 培地) を示していた。また RFP 投与後より排菌持続を呈していた 1 例では、3 カ月目にすでに Kirchner 培地 10 mcg 耐性を獲得しており、排菌持続例では比較的早期より RFP に対して高濃度耐性を獲得する傾向にあることを示した。耐性発現をまとめると、RFP 使用後 2~3 カ月では 4 例排菌 (+) で 3 例は RFP 感受性、1 例は Kirchner 培地 10 mcg 耐性、4~6 カ月では 2 例排菌 (+)、1 例は 1 mcg 耐性、1 例は 10 mcg 耐性、7 カ月以後排菌 (+) の 2 例は 10 mcg 耐性であつた。また 3 例について Kirchner 培

地と1%小川培地との耐性発現の比較を行なつたところ、小川培地でもKirchner培地と平行してRFP感受性の低下がみられKirchner培地10mcgに対して小川培地100mcgとおおよそ10倍の値を示した。

96. Rifampicin の臨床効果の検討 °吉田文香・高橋折三・西山寛吉・小沢亮爾・河本久弥・藤岡万雄(埼玉県立小原療)

少数例ではあるが、リファンピシン(RFPと略)を肺結核患者の治療に用いる機会を得たのでその結果を報告する。RFPのおおよその臨床効果を知る目的から対象症例を3群、すなわち初回治療例8例、一次剤耐性例6例、多剤耐性および超重症例6例に分けて検討した。症例はいずれも有空洞排菌例で、なるべく病状の重いものを選ぶように心掛けた。RFPの投与量は1日450mg、1日3回分服、毎日投与、投与期間6カ月を原則としたが、死亡、手術、事故退所で3例は3~4カ月までしか検討できなかった。なお胸部X線検査は2カ月ごと喀痰検査は毎週1回実施した。まず初回治療例の成績では8例中2例はSM・INHとの併用、6例はEB・INHとの併用を行なつたが、喀痰中結核菌は治療開始後3カ月までに全例培養陰性化した。しかし塗抹では陰性化がやや遅れ、6カ月まで陽性を示したものが1例あつた。胸部X線では平面、非硬化空洞は6カ月で全例改善が認められ、硬化空洞も5コ中3コが改善した。一次剤耐性例においても排菌陰性化状況はほぼ初回治療例の場合と同様であり、ただ胸部X線所見の改善がやや劣る程度で、まず良好な成績と考えられた。多剤耐性および超重症例では以上の成績とやや異なり、排菌陰性化6例中3例(うち1例は再陽転)、X線上の改善も軽微であつた。しかし全例RFP使用開始後著しい排菌量の減少を認め、2~4カ月で再陽転ないし排菌再増加を認めた。排菌陰性化例は併用したEBの耐性の低い例および多剤併用例であつた。RFPの耐性度はRFP使用前ではいずれも小川培地で10mcg以下であり、初回治療例および一次剤耐性例ではRFP使用後1カ月までしか測定できなかったが、いずれも10mcg以下であつた。多剤耐性および超重症例でもRFP使用前では10mcg以下であつたが、再陽転時には50mcg以上になつていた。次に一般臨床症状(体温、体重、咳、痰、食欲、血沈)の経過をみるといずれも良好で、とくに多剤耐性および超重症例でもかなりの好転のみられたことは注目に値した。副作用としてはGPTの上昇したものの1例が認められたほかには特記すべきものがなかつた。[結論]RFPは副作用も少なく使いやすい薬剤で初回治療および一次抗結核剤耐性例に対して有効であつたが、多剤耐性例には一時的な効果しか示さなかつた例が多く、耐性上昇も顕著であつた。したがつてRFPは他の耐性のない有効な抗結核薬との併用が必要と考えられる。

97. Rifampicin の抗結核作用に関する研究(第2報) 桜井宏・相沢春海・井上幾之進・笹岡明一・山口亘(大阪府立羽曳野病)

[研究目的]Rifampicin(以下RFPと略)の抗結核作用について基礎的、臨床的検討を行なつた。[研究方法]①H<sub>37</sub>Rv(6×10<sup>6</sup>)をDD系マウス尾静脈内に接種し、1週後より各群10匹のマウスにRFP5mcg/g、SM10mcg/g、INH1mcg/gずつ連日皮下注射し、治療4週後剖検、肺、脾の定量培養を行なつて無処置対照群ならびに各群を比較検討した。②マウス、ラット、家兎、モルモットにRFP20mg/kgを皮下注射し、4時間後にそれらの血清および肺、肝、脾、腎中のRFP濃度をstaphylo. aureus 209P株を検定菌としてcup法により同時に測定した。③肺切除患者に術前RFP450mgを投与し、3時間後の切除肺中の濃度と血清中濃度を同様の方法で測定した。④有空洞菌陽性難治肺結核患者51例にRFP450mgの早朝空腹時1回投与を6カ月間実施した。[研究成績]①マウス実験結核症に対するRFP5mcg/gの治療効果は、各群の肺、脾各1mg中の生菌数の平均値から判断すれば、INH1mcg/gよりやや優れ、SM10mcg/gよりは明らかに有効であつた。②各種実験動物の血清中濃度はマウスで最も高く、次いでラット、家兎、モルモットの順であつた。臓器内濃度はすべての動物を通じて肝で著明に高く、次いで腎、肺、脾の順であり、モルモット以外では脾を除く他の臓器内濃度が血清中濃度より高い値を示した。③肺切除患者3例における内服3時間後の肺内RFP濃度は、全例血清中濃度より高値であつた。④RFP治療例で胸部X線像に対する効果は、基本病変でC、F型を示すものが多かつたため、軽度改善を17%に認めるに止まつた。しかし喀痰中結核菌陰転率は6カ月で76%を示し、併用薬剤中に感受性薬剤のないRFP単独にも等しい症例群においても、61%というきわめて高い値を示した。全症例中菌陰転後3カ月以上陰性を持続した症例は64%で、その陰性化の時期は治療後1カ月が66%と最も多く、2カ月後が21%で、全例が4カ月以内であつた。なお菌陽性持続例(11%)では治療2~3カ月というかなり早期に、また菌再陽転例(23%)では全例再陽転時にKirchner半流動寒天培地でRFP5mcg/ml以上の耐性が証明された。副作用としては5例にGOT、GPT値の上昇を認めたが、うち4例はRFP投与を継続するも翌月より正常値に復し、1例では1カ月投与を中断し正常化後治療を再開したが、その後の値に異常を認めなかつた。

98. Rifampicin による肺結核治療の臨床的研究(第1報) 日本結核化学療法研究会:堂野前維摩郷・藤田真之助・五味二郎・日比野進・宝来善次・伊藤文雄・岩崎龍郎・河盛勇造・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・徳臣晴比古・山本和男

Rifampicin (RFP) の肺結核に対する治療効果ならびに副作用について検討した。① Preliminary study として、多剤耐性有空洞肺結核 50 例を対象とし、この研究開始直前に用いられていた抗結核剤に RFP を加えて 6 カ月間治療した。RFP は 1 日 450 mg を毎日 1 回朝食前に内服させた。② 喀痰中結核菌の陰性化は早期にみられ、併用薬剤に感受性が認められず RFP 単独治療とみなしうる症例 36 例の培養陰性化率は 3 カ月 49%、6 カ月 53%、RFP と感受性の薬剤とを併用した 14 例では 3 カ月 71%、6 カ月 85% であった。③ 胸部 X 線像において 6 カ月後軽度以上の改善を示したものは、基本病変で 19%、硬化壁空洞では 17% であった。④ RFP 耐性検査を実施しえた 17 例のうち、13 例 (76%) に Kirchner 半流動寒天培地で 5~10 mcg/ml に発育する耐性菌が出現したが、その 12 例までは RFP 単独治療とみなしうる症例であった。RFP 耐性菌の出現頻度は 3~4 カ月 67%、5~6 カ月 81% であった。⑤ 少数例に血清トランスアミナーゼ値の上昇がみられたが、そのための RFP 服薬中止は 1 例にすぎず、他に副作用は認められなかった。⑥ Controlled trial として、喀痰中結核菌陽性あるいは空洞を有する未治療肺結核症例を無作為割当法により 2 群に分け、1 群 67 例には RFP・INH・PAS 併用療法を、他の 1 群 64 例には SM・INH・PAS 併用療法を 6 カ月間実施して、その治療効果を比較した。⑦ 胸部 X 線像の中等度以上の改善は RFP 群に高率にみられ、基本病変で RFP 群では 3 カ月 26%、6 カ月 53%、SM 群では 3 カ月 18%、6 カ月 51%、非硬化壁空洞で RFP 群では 6 カ月 35%、SM 群では 27% に中等度以上の改善が認められた。⑧ 喀痰中結核菌の培養陰性化率は RFP 群では 3 カ月 98%、6 カ月 100%、SM 群では 3 カ月 85%、6 カ月 92% で、菌陰性化も RFP 群により早期かつ高率にみられた。ことに高度進展例の 3 カ月後培養陰性化率は、SM 群との間に推計学的有意差を示した。⑨ RFP 群の 1 例、SM 群の 2 例にアレルギー様症状のため治療処方を変更されたものがあつた。他に RFP によると思われる副作用は認められず、肝機能にも影響を示さなかった。以上の成績から、RFP 1 日 450 mg を INH・PAS とともに連日内服させる 3 剤併用は、SM 間欠・INH・PAS 連日の 3 剤併用に劣らず、おそらく多少優れた治療効果を示すことが明らかにされた。

〔質問〕 北本治 (座長)

全般を通じて RFP の有効性は、先刻の Controlled trial の結果などからみて問題なく、成人 1 日 450 mg (1 日 1 回) と EB 750 mg の併用が通常用量であるが、再治療例で約 80% の菌陰性化に達し、優れた成績である。耐性は 3~4 カ月で出現するのが多く、それまでに治療

効果をおさめることが望ましく単独より併用で用いるのが優つている。週 2 回の間欠投与も、今後さらに観察を要するのがよさそうである。副作用は少なく、初期に BSP 値異常がいわれたが、RFP の Enterohepatic circulation (腸肝循環) のため、胆汁内排泄が競合することによるみかけの異常と判明し、また阪大病理の検索で、人体用量の 10~5 倍にあたる 100 mg/kg でもラットで肝に異常を認められていない。アレルギー性副作用もとくにない。本剤のアレルギー反応の例として、本剤をやめるとなくなり、与えると出るのがあつたが、このようにたしかなものがあることはあるが、少ないようである。山本先生のところではいかがでしたか。

〔回答〕 山本和男

RFP によるアレルギー症状は、ただいま報告した日結核協同研究の症例に 1 例みられた以外には、われわれの自験例五十数例中には認められなかった。

99. Rifamycin AMP の臨床成績 馬場治賢・高橋竜之助・吾妻洋 (国療中野病)

① 昭和 44 年 4 月以来当院で Rifamycin AMP (RAMP と略) を使用したのは 71 例であるが、6 カ月未満および手術併用例を除外した 50 例について臨床経過を検討した。一次薬耐性で空洞のある例を対象としたが、その症例構成は男 26 例、病型 F.A. 82%、最大 1 コ空洞径 4 cm 以上 54%、発病から 5 年以上 80%、二次薬既使用 76% を占める重症症例である。② 6 カ月目の X 線経過は 74% が不変であつた。③ 6 カ月目の菌 (-) 化率は 28 例 56% であるが、併用薬による影響が大きく単独使用または耐性剤と併用した 19 例では菌 (-) 化 15.6% に対して、感性の二次薬を併用した 31 例では 81% を示した。④ 各種因子の菌 (-) 化との関係は病型、総合空洞径、最大 1 コ空洞径、病巣の拡りではそれぞれ有意差を認め、年齢、発病からの期間では有意差を認めなかった。⑤ 菌培養 (-) 化までの期間は菌 (-) 化した 28 例では 68% が 1 カ月以内に、残りも 3 カ月以内に全例培養 (-) 化した。このうち 15 例 (53%) は塗抹 (+) 培養 (-) を示し、10 カ月間頻回に塗抹 (+) 培養 (-) を続けた 1 例を認めた。菌 (-) 化しない 22 例も 90% は 1 カ月以内に菌量の著減を示した。菌再陽転または菌量増加する時点に一致して耐性の出現を認めた (併用薬は必ずしも同時には耐性になつていない)。⑥ 耐性検査は 63 例について Proportion method (1% 小川培地) で毎月施行した。RAMP 開始前に対照に対して 1% 以上の菌出現は 5 mcg で 4 例 6.4%、10 mcg 以上には菌出現を認めなかった。耐性の出現は 5、10、20、50 mcg とともに同時に 1% 以上に菌が出現するのが特徴であり、5 mcg 単独に 1% 以上の菌出現例はその後菌 (-) 化を認めるが、50 mcg まで同時に菌出現した症例はその後菌 (-) 化を認めない。したがって 10 mcg で対照に対して 1% 以上

の菌出現を RAMP の耐性限界と考えたい。なお耐性は大部分が 1~3 カ月に出現し、早いものは 26 日以内にすでに耐性を認めた。⑦ RAMP 450 mg 1 回内服による血中濃度を 43 例 51 回測定した。個人差が大きく 2 時間目のばらつきは 0~24 mcg, 6 時間目では 0.7~12.4 mcg であるが平均値では 2 時間目 5.6 mcg, 6 時間目に最高値 6.9 mcg, 12 時間目 2.3 mcg, 24 時間目 0 と長時間にわたって血中に残存を認めた。8 例を 2 回測定したが最高値が 2 時間目の症例は 2 回目も同様 2 時間目が最高値を示し、6 時間目が最高値のものは 2 回目も同様の代謝傾向を示した。血中濃度の高さと菌量、病状経過等との関係をいろいろの角度から検討したが例数が少ないため結論は得られなかった。⑧ 重篤な副作用はなかったが、確実に RAMP によると考えられる下痢、全身熱感を各 1 例認めた。

#### 100. 再治療肺結核患者における Rifampicin の効果 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] 再治療肺結核患者に対する Rifampicin (以下 RFP と略) 準単独, RFP 毎日・EB 毎日, RFP 週 2 日・EB 毎日の 3 治療方式の効果を比較する。[研究方法] 対象患者: 一次薬ならびに二次薬を使用するも 3 カ月以上菌陽性が持続するものを対象とし、これを I. EB 既使用者と II. EB 未使用者に区分し、次の治療方式を割り当てる。治療方式: I. EB 既使用の場合は, RFP 毎日 (従前の治療) とする。II. EB 未使用の場合は, 封筒方式により, A: RFP 毎日・EB 毎日, B: RFP 週 2 日・EB 毎日, の 2 方式のうち、いずれかを選ぶ。投与量および投与方法: RFP は 1 日 450 mg, EB は 1 日 750 mg とし, 1 日 1 回, 朝食前に内服する。[研究成績] 症例数: 脱落例などを除外して, 今回集計された症例数は, I 群 121 例, II A 群 67 例, II B 群 65 例, 計 253 例であった。背景因子: X 線写真上の病変では, 各群とも NTA で高度進展のものが, 空洞数が多いものが, また硬化壁空洞例が圧倒的に多くみられたが, 3 群の間には著しい差はなかった。鏡検成績: 24 週後の鏡検陰性率は, I 群 60.8%, II A 群 83.7%, II B 群 91.7% で, I 群が劣り, II A, II B 群は同等であった。培養成績: 6 カ月後の培養陰性率は, I 群 50.4%, II A 群 82.5%, II B 群 84.5% で, 鏡検成績と同じく I 群が劣り, II A 群と II B 群は同等であった。X 線像の経過: 6 カ月後の基本病変の改善および空洞の改善率も I 群が劣り, II A, II B 群間には, 有意の差がなかった。副作用: 重篤な副作用はみられなかったが, 食欲不振, 悪心などの胃症状が RFP を毎日投与した群 (I および II A 群) に多くみられた。[結論] 喀痰中結核菌の推移からみると, RFP はその準単独でもかなり優れた成績を示した。EB と併用するとさらに効果が増強し, またこのさい RFP

週 2 日の投与でも毎日の場合とほとんど同等の効果が認められたことは興味がある。今後さらに経過観察を要する。

#### (3) 新抗結核剤 (シンボジウム)

##### 101. Tuberactinomycin (TUM) の治療成績 豊原希一 (結核予防会結研) 大里敏雄 (同附属療)

[研究目的] 第 44 回の当学会において豊原は TUM の基礎実験成績および 7 例の肺結核患者に投与した成績について報告した。今回はその後 TUM を投与した患者を加え, その治療成績と副作用について検討することを目的とした。[研究方法] 従来の治療によつて菌陰性化の得られなかった肺結核患者に TUM を投与した。TUM は原則として初めの 3 カ月は 1g ずつ毎日, 以後は週 2 日筋肉内に注射した。治療期間は 6 カ月としたが, 今回は 2 カ月以上治療の施行された 25 例について検討した。TUM に併用された薬剤は種々であるが, 既使用剤のみの併用例は 14 例, 未使用 1 剤が併用されたもの 5 例, 未使用 2 剤が併用されたもの 6 例である。性別は男 19 例, 女 6 例, 年齢は 39 歳以下 9 例, 40~59 歳 13 例, 60 歳以上 3 例である。NTA 分類別にみると高度進展 15 例, 中等度進展 9 例, 軽度 1 例で, 空洞は 22 例に認められた。検査として検痰は塗抹, 培養を月に 2 回, X 線直接撮影は 1~2 カ月ごと, 断層撮影は 2~3 カ月ごとに行ない, また検尿, 血液検査, 肝機能検査, 聴力検査は少なくとも月に 1 回実施した。[成績] 治療前に塗抹, 培養とも陽性の 15 例の成績をみると, 治療 6 カ月後には塗抹, 培養とも約 50% 前後に陰性化がみられたが, 既使用剤との併用群, 未使用 1 剤との併用群では一たん陰性化しても 4 カ月以降に培養の再陽性化が, 5 カ月以降に塗抹の再陽性化が認められたものが多かった。未使用 2 剤を併用した例は 2.5 カ月以降塗抹, 培養とも陰性化し 6 カ月まで菌陰性が持続した。菌陰性を持続するためには, 従来の二次剤の治療の場合と同様に未使用薬 2 剤が併用されることが望ましい。X 線の所見は多くの例が硬化病巣, 硬化壁空洞を有するため不変の例が多かった。TUM 投与中の菌の TUM 耐性は著明な上昇を認めず, TUM 投与後 5~6 カ月の菌においてもキルヒナー半流動寒天培地で 10 mcg, 1% 小川培地で 100 mcg に感受性を示すものが多かった。また TUM と VM の耐性はほぼ平行していた。副作用としては, 初めの 1~3 カ月に軽度の蛋白尿を検出したものが十数%~30% 程度に認められたが, 4 カ月以降は蛋白尿を認めたものはなく一過性であった。聴力低下は 6 カ月で 1 例に認められたが他は不変であった。その他には認むべき副作用はなかった。[結論] TUM は著明な副作用なく毎日投与を行ないうる薬剤であり, とくに未使用 2 剤と併用しうる場合は優れた成績が期待されるものと思われる。



〔追加〕 相沢春海（大阪府立羽曳野病）

病歴の長い C.F. 型の菌陽性例 1 例に TUM 連注をしたが 6 カ月継続可能例 2, 3 カ月継続例 2, 他は皆それ以前に副作用で中止している。途中中止例は注射局所の疼痛（硬結, ショリ）であった。他に特別な副作用は認められなかつたが、ただ TUM 使用中オージオ検査での明らかな聴力低下は 1 例に認められた。

102. Tuberactinomycin に関する基礎的研究 五味二郎・青柳昭雄・鳥飼勝隆・山田幸寛・藤野忠彦（慶大内科）

〔研究目的〕 新抗結核剤 Tuberactinomycin に関して基礎的研究を行ない検討を加えた。〔研究方法〕 ① 試験管内抗菌力：Dubos 半流動寒地培地ならびに 1% 小川培地を用いて、H<sub>37</sub>Rv 株ならびに患者分離株に対する抗菌力を、本剤ならびに VM と比較した。さらに本剤と VM, KM ならびに CPM 間の交叉耐性に関して、H<sub>37</sub>Rv 株および患者分離株について比較検討した。② 耐性上昇および EB 耐性上昇に及ぼす本剤の影響：培地は Dubos-Albumin 液体培地を用い、菌は H<sub>37</sub>Rv 株を用いて増量継代法により、VM と比較検討した。③ マウス実験的結核症に対する治療効果：クロノ株を DD 系マウス尾静脈より感染させ、本剤を筋肉内注射により 3 週間治療した。生残率、体重曲線、√比肺重について、同時に行なつた VM, KM 治療群と比較検討した。〔研究成績〕 H<sub>37</sub>Rv 株に対する本剤の試験管内抗菌力は Dubos 半流動培地では 1.25 mcg, 1% 小川培地では 10 mcg であつた。患者分離株に対しては、Dubos 半流動培地では 2.5 mcg, 1% 小川培地では 10~20 mcg であり、VM に比しやや劣る。両培地による不活性化率は VM とほぼ同じ値である。耐性上昇は VM とほぼ同時期にあらわれるが、VM に比し高度耐性になりやすく、EB 耐性上昇阻止の程度は VM とほぼ同様の成績である。本剤と VM の間には、VM 耐性には本剤完全耐性、本剤耐性には VM 部分耐性の関係があり、KM とは KM 耐性には本剤はほぼ感性、本剤耐性には KM 完全耐性である。マウス実験的結核症に対する治療効果は、KM・VM 治療群に比しやや劣つた成績である。〔結論〕 Tuberactin は VM ときわめて関係の深い薬剤と推定され、VM に比しやや劣つた成績を示したが、臨床応用可能であるや否やはお検討を要すると考える。

103. Tuberactinomycins の実験的抗結核性、とくに交叉耐性について °小関勇一・安地節・岡本茂広（国立予研結核部）

2 年前に Tuberactin (TU) の実験的抗結核性について報告したが、TU はその後の開発過程で精製され現在は Tuberactinomycin (TUM, T<sub>1</sub> と略) として臨床的にも検討が加えられている。最近、同じく東洋醸造研究部で新たに単離された 2 種関連化合物 Methyl-TUM と

TUM-N (T<sub>2</sub> および T<sub>3</sub> と略) を入手したので再び検討を加えた。〔方法〕 ① in vitro: 10% 馬血清加 Kirchner 半流動培地を用い、薬剤は 1,024 mcg/ml を最高濃度とする 2 倍希釈系で含有させた。使用菌株は人型 H<sub>37</sub>Rv ならびにその低度ないし高度薬剤耐性菌である。10<sup>-8</sup> mg を接種菌量とする 37°C 3 週培養の最小発育阻止濃度 (MIC) を求め、交叉耐性は耐性比によつて判定した。② in vivo: dd 系 3 マウスに H<sub>37</sub>Rv 株 1 mg あるいは 0.001 mg を静注感染し、4~0.5 mg を投与量とする、T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub>, T<sub>3</sub> および Viomycin (VM) の皮下注射を 2 週あるいは 3 週間実施した。各群 10 匹である。延命効果ならびに肺、脾中の全生菌数を非治療対照群と比較し治療効果を判定した。〔成績〕 ① in vitro: TUM 3 剤の感性 H<sub>37</sub>Rv 株に対する MIC はいずれも 4 mcg/ml で、抗菌力は VM に等しかつた。また TUM 3 剤はいずれも VM とほぼ完全な交叉耐性を示した。SM, KM および CPM 耐性菌に対しても両者の抗菌力は平行していた。なお VM 中等度および高度耐性菌、TUM 高度耐性菌がいずれも耐性を示した新抗結核剤 Lividomycin (LVM) について、同じく H<sub>37</sub>Rv 耐性株を用い交叉耐性の分析を行なつた。その成績から人型結核菌において「LVM 耐性である」とことと「KM および CPM の 2 剤耐性である」ことは互いに必要十分条件であると推定された。以上によつて規定される LVM 耐性(菌)は KM-type と CPM-type に区別される。② in vivo: T<sub>2</sub> を除き T<sub>1</sub>, T<sub>3</sub>, VM はいずれも 2 mg 投与で優れた延命効果を発揮した。臓器内生菌数の推移からみた治療効果も、延命効果にはほぼ平行してみられた。〔結論〕 TUM 3 剤の実験的抗結核性ならびに交叉耐性は、対照薬剤 VM にきわめて相似していたが、細部においてなお異なるところが認められた。また関連して解析を行なつた LVM の交叉耐性は KM および CPM の 2 剤耐性と相関しておりきわめて特異的であつた。

104. Lividomycin の結核菌に対する抗菌力 °永田彰・高島常二・大井薫・酒井朝英（県立愛知病）

〔研究目的〕 Lividomycin (LIM) は最近開発されつつある抗生物質で、その構造は KM によく類似するといわれ、KM との交叉耐性が問題とされている。LIM の結核菌に対する抗菌力を検査し、一方患者分離株を用い、LIM 耐性と SM, KM, VM, CPM の耐性との関係を検討した。〔研究方法〕 人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株および患者分離株（結核菌）47 株について、10% アルブミン加 Kirchner 液体培地を用い、SM, KM, LIM, VM, CPM について耐性検査を行なつた。さらにその結果 KM 高耐性株 5 株、CPM 高耐性株 1 株について、1% 小川培地を用い、KM, LIM, CPM の 3 剤について耐性検査を行なつた。〔検査成績〕 Kirchner 液体培地の成績は、H<sub>37</sub>Rv に対し LIM の最小発育阻止濃度 (MIC) は 1~3 mcg/ml

であり、SM, KM とほぼ同程度である。VM, CPM の MIC は 3~10 mcg/ml であった。1% 小川培地での actual count 法による判定では、LIM の H<sub>97</sub>Rv 株に対する MIC は 30~100 mcg/ml で、卵培地による力価の減弱は KM 同様著明であった。患者株 47 株に対する Kirchner 液体培地の耐性検査では、LIM に 3 mcg/ml 以上に耐性を示した株は 6 株で、30 mcg/ml 以上に耐性を示した株はなかつた。しかし KM には 3 mcg/ml 以上に耐性を示す例が 23 株に達し、その中で 30 mcg/ml 以上に耐性を示したのは 12 株であった。LIM 耐性と SM, KM, VM, CPM の各耐性との間の相関関係を調べたが、LIM-SM 間には相関はほとんど認められず、LIM-KM 間に最も相関が強く、次いで LIM-CPM 間、LIM-VM 間の順であった。しかし LIM の耐性は常に KM の耐性より低かつた。1% 小川培地による KM, CPM の高耐性株の検査では、KM 高耐性で CPM 耐性の低い場合に比し、KM, CPM とともに高耐性の場合は LIM 耐性の上昇が強い傾向を示した。〔結論〕LIM は *in vitro* では SM, KM とほぼ同じ抗菌力を示し、培地による抗菌力の表現の違いは KM によく類似する。患者分離株を用いた耐性検査の結果、LIM-SM 間には交叉耐性は認められず、LIM-KM 間には完全交叉耐性は認められなかつたが、KM 耐性の上昇につれて LIM 耐性も上昇するが、上昇しても LIM 耐性は KM 耐性以下であった。同様に LIM-VM 間、LIM-CPM 間にも交叉耐性にある程度関係が認められた。KM, CPM 両者の耐性の上昇した株はどちらか一方のみ耐性上昇した株より LIM 耐性の上昇が高い傾向を示した。

105. Lividomycin の抗結核作用について 山本和男・桜井宏・井上幾之進・山上清・山口亘 (大阪府立羽曳野病)

〔研究目的〕新抗結核剤 Lividomycin (以下 LVM) の試験管内抗菌力、試験管内耐性上昇、マウス実験的結核に対する治療効果および人血清中濃度を検討した。〔実験方法・成績〕① H<sub>97</sub>Rv 株および同株の各種抗結核剤耐性株に対する LVM の MIC を Dubos 液体培地で検討した結果、KM 耐性、KM-VM-CPM 耐性、KM-CPM 耐性の 3 株では感受性が低下したが、原株および他の薬剤耐性株では 0.5 mcg/ml であった。② 患者分離菌 91 株に対する本剤の MIC は Dubos 液体培地では KM, VM, CPM に感受性の 55 株中 52 株は 0.5 mcg/ml であった。また KM 感受性で、VM 耐性の 1 株、CPM 耐性の 5 株の MIC も 0.5 mcg/ml であったが、KM 耐性株ではほとんどが本剤の感性も低下し本剤と KM の交叉耐性は明らかであるが、その耐性の程度は KM に比してかなり低かつた。1% 小川培地における本剤の抗菌力は著明に減弱し、Dubos 液体培地に比してその MIC は 50 倍以上の値を示すものが多く、同培地で KM と

LVM の MIC を比較すると、KM 50 mcg/ml (添加濃度、以下同じ) 以下の 40 株のうち 27 株は LVM では 25 mcg/ml、13 株は 50 mcg/ml を示したが、KM 500 mcg/ml 以上の 17 株中 14 株は LVM 500 mcg/ml 以下でその発育は阻止され、本剤と KM の交叉耐性は認められるが、その MIC は LVM が低かつた。③ 非定型抗酸菌 I 群 6 株、II 群 8 株、III 群 11 株、IV 群 1 株、鳥型菌 6 株について、本剤の MIC を Dubos 液体培地で検討したが、II 群の 3 株、III 群の 4 株、鳥型の 2 株では 1.0 mcg/ml 以下を示したが、これら菌株についても KM との交叉耐性が認められた。④ H<sub>97</sub>Rv および黒野株を用い、Dubos 液体培地で増量継代培養を行ない KM, LVM の耐性上昇状況を観察した。継代 4 代では 2 株とも KM には 10 mcg/ml の耐性を獲得したが、LVM には 0.5 mcg/ml の耐性にとどまり、本剤の耐性獲得は KM よりもおそいようである。⑤ DD 系マウス尾静脈内に黒野株 0.5 mg を接種し、翌々日より各群 10 匹のマウスに LVM, SM, KM の各剤 10 mcg/g を連注し、対照の半数が死亡した 19 日後に治療を中止し、36 日まで生存状態を観察した。マウスの延命効果よりみた本剤の治療効果は SM, KM とほぼ同程度であった。健康男子 3 人に LVM 0.5 g 筋注し、経時的に血清中濃度を *staphylo. aureus*, Terajima 株を用い Cup 法で測定したが、30 分後 14.2~28.0 mcg/ml、1 時間後 23.5~39.8 mcg/ml、2 時間後 14.2~33.0 mcg/ml、4 時間後 8.6~10.2 mcg/ml、6 時間後 3.6~6.1 mcg/ml であった。

〔追加〕河盛勇造 (国病泉北)

LVM の試験管内抗菌力を 1% 小川、Dubos 液体、Kirchner 半流動の 3 つの培地を用いて検討したが、とくに KM 耐性との関係について、KM 耐性株では LVM も感受性を低下していた。しかしその MIC 値は KM のそれよりも低かつた。なお LVM 500 mg と KM 500 mg 筋注後の血中濃度推移を、同一症例について cross over test により定量した。その結果、前者は KM 注射後に比して低値であった。

〔104, 105 の追加〕藤野忠彦 (慶大内科)

われわれが行なつた成績では LVM と KM との間には次の関係がみられた。患者より分離せる菌株については KM 100 mcg 耐性の 3 株に対しては本剤の耐性は 20~10 mcg/ml と抗菌力の減弱をみた (Dubos 半流動培地)。また試験管内耐性上昇により作製した本剤 25 mcg/ml 耐性菌株に対して KM は 100 mcg/ml 耐性、CPM 25 mcg/ml 耐性、VM は 5 mcg/ml 耐性の値を示した。試験管内で作製した KM 100 mcg/ml 耐性菌株に対して本剤は 10 mcg/ml 耐性であった。

〔104, 105 の追加〕小関勇一 (国立予研結核部)

H<sub>97</sub>Rv 各種耐性菌のうち、LVM と交叉耐性の関係を有したものは次の通り (数字は自剤耐性比、カッコ内は

LVM 交叉耐性比、ただし $\geq 4$ を耐性ありとする)。VM 耐性菌：16(1), 64(4),  $> 2,048 (\geq 2,048)$ 。KM 耐性菌：8( $\leq 0.5 \sim 1$ ), 16( $\leq 0.5$ ),  $> 1,024 (16)$ ,  $> 8,192 (16)$ 。CPM 耐性菌：16(1), 128(4),  $\geq 1,024 (512)$ 。TUM 耐性菌：8(1), 16(1),  $\geq 512 (1,024)$ ,  $> 2,048 (\geq 2,048)$ 。一方、LVM 耐性菌はそれぞれ次の薬剤に交叉耐性(比)を示した。LVM 16 : KM( $\geq 2,048$ ), CPM (16)。LVM 512 または 1,024 : KM (128 または 256), CPM ( $\geq 1,024$ ), VM ( $\geq 512$ )。以上の成績を通覧すると、「LVM に耐性である菌は、いずれも KM と CPM の両剤に耐性」であり、また逆に「KM と CPM の両剤に耐性である菌は、いずれも LVM に耐性」であった。LVM 耐性と KM・CPM 2 剤耐性は互いに必要十分条件であり、このように規定される LVM 耐性は、耐性比および交叉耐性パターンから KM 型か CPM 型のいずれかに区分できると結論された。

#### 106. 実験的肺結核症に対する *Oleum spicae* と SM との併用療法 °木村良知・高井馨・岡村昌一・伊藤裕 (大阪府立羽曳野病)

[研究目的] *Oleum spicae* は *Lavandula latifolia villays* という 1 種の灌木から抽出される物質で Stiekl により試験管内で SM の効果が増強されること、また Liener によつて臨床的に SM と併用した場合その治療効果が SM 単独治療に比して優秀なことが報告されているので、家兎を用いて作成した肺結核症に対し本剤と SM を併用しその効果を検討した。[研究方法] 病巣の作成方法は山村の方法に従いあらかじめ結核加熱死菌で感作した家兎に結核生菌 1mg を 0.2 ml の流パラ・脱水ラノリン混合液に suspend してビニール管を通じて肺内に注入し、3 週後に X 線検査を行ない病巣を確認したうえ、病巣範囲、病巣の性状のはぼ等しいものを 1 組として SM, SM・*Oleum spicae* の治療を行なつた。投与方法は SM 50mg, *Oleum spicae* 0.2 ml で週 6 日間皮下注射を行ない、5 カ月後屠殺剖検して肉眼的ならびに組織学的検索を行なつた。[研究成績] 肉眼的に病巣範囲を実験群ごとに比較してみると無処置対照群が病巣範囲の大きいものが最も高率で次いで SM 群、併用群の順に低率となつていた。また治療開始時 X 線所見では全例空洞形成はみられなかつたが治療期間中洞化したもの等種々の経過をたどり屠殺時空洞残存率は、対照群 3/5, SM 群 2/5, 併用群 1/5 と併用群の空洞残存率が最も低かつた。なおこれらの組織所見を比較検討した。[結論] *Oleum spicae* の中には Gevaniol, d-樟腦等多数の成分が含まれ、その作用機序は複雑でなお詳細は不明であるが、本実験のごとく治療開始時背景因子のはぼ同じものを選んで本剤と SM とを併用し SM 単独療法と比較してみたところ、その効果は前者においてやや優つており Liener らの臨床成績を実験的に確かめることができた。

#### [座長まとめ] 山本和男

Tuberactinomycin (TUM) については藤野、小関、大里氏の、Lividomycin (LVM) については永田、井上氏の報告があり、TUM について相沢氏が、LVM について河盛、藤野、小関氏がそれぞれ追加発言した。① Tuberactinomycin (TUM) : 本剤は東洋醸造の研究陣により *Streptomyces griseoverticillatus* var. *tuberacticus* から分離された新抗生物質で、VM に似た性状を有している。人型結核菌に対する抗菌力は Dubos 液体培地、Kirchner 半流動培地で 5 mcg/ml, 1% 小川培地で 20 mcg/ml 前後であり、VM, CPM とは交叉耐性がある。マウスの実験的結核症に対して VM にはほぼ近い治療効果を発揮する。難治性肺結核に対する治療成績では、菌の陰性化がかなり高率にみられ、毎日注射によつても副作用がほとんど認められず、この点で VM より有利であることが示された。一方注射部位の疼痛により連用困難の例のあることが報告された。TUM の関連化合物 TUM-N または T<sub>0</sub> は TUM と同等以上の抗菌力を有し、動物実験での連用時副作用、聴器毒性がさらに少ないといわれるので、これが将来さらに検討されることが望まれる。② Lividomycin (LVM) : 本剤は興和株式会社東京研究所において *Streptomyces lividus* から分離された新抗生物質でグラム陽性菌、陰性菌および結核菌に対して有効であるといわれている。抗結核作用については、LVM の人型結核菌に対する最小発育阻止濃度は Kirchner 液体培地、Dubos 液体培地で 0.5 mcg/ml, 1% 小川培地で 25 mcg/ml 前後であり、マウスの実験的結核症に対して SM, KM とほぼ同程度の治療効果を示す。LVM と KM あるいは CPM との間に交叉耐性があるようであるが、興味のあるのは KM 耐性株において KM の耐性度に比して LVM の耐性度がかなり低いということである。本剤は抗結核剤として興味のある薬剤であると考えられる。

#### (4) 副作用 (シンポジウム)

#### 107. PAS 過敏反応について 藤田真之助・河目鍾治・柴田清吾 (東京通信病呼吸器)

[研究目的] 最近 PAS に対する過敏反応例が増加の傾向にあり、これらの臨床所見、Patch-Test 診断法、薬剤血中濃度等について再検討を試みた。[研究方法] 対象は昭和 28 年 9 月より 45 年 5 月までに経験した PAS 過敏反応 48 例で、このうち 43 例に PAS, SM および INH の Patch-Test を行ない、さらに 23 例については 1 カ月ないし 5 年の間に PAS の Patch-Test の再検討を行なつた。また一部の症例には PAS の内服試験により過敏反応の発現の有無を検討した。PAS の血中濃度については、PAS-Ca 4g 経口投与後採血した血清中の遊離アミンをジアゾ化し、津田試薬にて呈色反応を起こさ

せ光電比色計にて測定した。〔研究成績〕① PAS 過敏反応発生数を年度別にみると、最近とくに症例数が増加している。② PAS 過敏反応の臨床症状は主として発熱、発疹であるが、発熱のみ 21 例、発疹のみ 3 例、発熱および発疹をみたもの 24 例である。症状発現までの期間は、2 週以内のものが 48 例中 35 例 (73%) であるが、とくに 50 歳以上の 11 例中 10 例が 2 週以内に症状が発現している。③ PAS 過敏反応と考えられた 43 例について行なつた Patch-Test の成績では、PAS 陽性は 32 例である。④ PAS の Patch-Test 陽性 32 例中 13 例、PAS 陰性 11 例中 9 例および Patch-Test 未施行 5 例に PAS (2~3g) を再度服用させた結果、全例において短時間内に過敏症状の発現をみた。⑤ Patch-Test (PAS) の成績と発熱、発疹などの臨床症状との関係についてみると、発熱のみ現れた 18 例中 12 例 (66%) に PAS 陽性、発疹のみ現れた 1 例は PAS 陰性であった。発熱および発疹例では 19 例 (82%) が PAS 陽性であった。⑥ PAS 中止後 1 カ月ないし 5 年の間に再度施行した Patch-Test (PAS) では 80% が陽性であった。⑦ PAS-Ca の血中濃度は非過敏症 8 例、過敏症 3 例について 1~12 時間測定したが両者にはとくに差は認められなかつた。〔結論〕最近 PAS 過敏症が増加の傾向にある。とくに高齢者における症例が多い。また高齢者では治療開始 2 週以内に症状発現するものが多い。Patch-Test の陽性率は 75% であるが、PAS 中止後再度施行した Patch-Test では、前回 PAS 陽性例のうち 80% が陽性であった。PAS 血中濃度については過敏症と非過敏症との間にはとくに差は認められなかつた。

〔質問〕中嶋弘 (国病熱海皮膚)

① PAS 貼布試験陽性のものは PAS 過敏症と考えているのか否か、PAS の場合は内服による再現試験をしないと過敏症といえないのではないか。ただし重篤な症例の場合 (再現試験をしえない場合) は貼布、皮内反応で推定せざるをえないと考えるが。② 対照の貼布試験陽性者に PAS 内服テストをしてみたか否か。

〔回答〕柴田清吾

① 全部陽性に出たからただちに PAS 過敏症とは考えていない。あくまでも過敏反応が出たものについての Patch-Test 陽性の場合は一応過敏症と推察する。追加の意味で PAS 中止後 3 週以内に再内服 (2~3g) させると過敏症状の再現が短時間に現われるので過敏症として薬剤として考える。② 対照群にも過去に PAS を内服していたものや、全く PAS を使用したことのないものもある。

〔質問〕樋田・上芝 (国療中野病)

当院でも明らかに PAS による副作用 (発熱、発疹) をみせる症例で負荷テスト陽性の 31 例にパッチテストを行ない 8 例 (26%) 陽性であった。内服アレルギーの皮膚

反応はこの程度と考える。先生のパッチテスト陽性 75% は高率と考えるのでその方法についてご教示願いたい。

〔回答〕柴田清吾

Patch-Test 用の軟膏は親水ワセリンを基剤とし、使用薬剤の濃度を 10% として、この軟膏を 1.5 cm<sup>2</sup> のリントに塗布し、皮膚に乱刺、あるいは擦過を加えることなく上膊外側部に貼布し、48 時間後に皮膚反応を検査した。このさいベンジンで皮膚をよく清拭し、約 1 時間後に観察すると判定が容易になる。また反応が遅延して出現する場合があるので、軟膏除去 24~48 時間後に再び反応を確かめることも必要である。

108. バス・アレルギー症例についての血清学的検討  
真田仁 (結核予防会結研)

PAS 過敏反応は抗原抗体反応に基づくものでないかということについて調べてみた。ここでは PAS 過敏反応として臨床症状として発熱と発疹を呈したものに限つている。① 過敏反応発生時期、当所で経験した PAS 服用後過敏反応発生までの日数の明確な症例計 85 名について PAS 服用後過敏反応発生までの日数の分布をみると、過敏反応は 7 日以後になつて初めて起こつている。これは想像される抗体産生の時間経過と矛盾しないものと思われる。② PAS の血清蛋白との結合性。PAS-<sup>14</sup>C (10 μc) を血清 1 ml と 37°C、30 分孵置し、後 1 晩 pH 7.2 PBS に透析した血清を寒天ゲル内電気泳動、同免疫電気泳動ラジオオートグラフィーによりアルブミン、Gc・グロブリン、α<sub>2</sub> マクログロブリンと結合することが分かつた。③ HSA-azo-PAS を調整し Boyden 反応により PAS 過敏症群、PAS 正常服用群、PAS 未服用群、それぞれの血清抗体価を調べた。PAS 未服用群に比べ、PAS 服用両群の反応陽性例の割合が多い。このことは PAS 服用により PAS に対し感作されることを示している。未服用群にも反応陽性例がみられるがこれは交叉反応によるものと考えられる。PAS 過敏反応群と PAS 正常服用群との間には差はないと思われる。④ 過敏反応例の PCA 反応。Ovary の方法に準じて実施した。モルモットを用い、感作時間は 3~4 時間、攻撃抗原は PAS-Na 2 mM を用いた。結果は発疹例に陽性反応がみられ、発熱反応例および対照としての PAS 未服用例では反応陰性であった。また抗原対照として抗原を生理食塩水で置換した場合は反応陰性であった。PCA 反応結果と Boyden 反応抗体価の間に平行関係はみられなかつた。PCA 反応活性抗体は PAS 過敏反応の発疹の発生に密接な関係があるものと考えられる。〔結論〕PAS 過敏反応は抗原抗体反応に基づくことが予想されるが、今回行なつた Boyden 反応、あるいは PCA 反応により、発疹反応に特異的な抗体が検出されたが、発熱反応に特異的な抗体は検出されなかつた。

109. SM ならびに PAS の過敏症 前川暢夫・吉田

敏郎・津久間俊次・中西通泰・川合満・池田宣昭・  
°内藤益一（京大胸部研）

〔研究目的〕昨年前川は肺結核化学療法強化の可能性とその限界について報告したが、SM 毎日・PAS・INH 3 者併用法においても、SM 毎日・PAS・INH・EB 4 者併用法においても、薬剤過敏症の発生頻度が大きであった。今回はその原因を検索した。〔研究方法〕昭和36～39年、昭和40～41年、昭和42～43年の3期に分け、各期に薬剤投与を開始した初回化療3者以上併用例について調べた。SM においては週2回法と毎日0.7～1.0法とに分けてSM過敏症（痒疹あるいは熱）の発生率を調べた。念のためカルテのうえで、再度過敏症発生を確認されたかどうかを調べた。90%は確認され、10%は他のPAS、INHに起因するものではなくSM中止により消退してはいるが、再テストは行なわれていなかった。なお各群について複合SM（ごく少数のDHSMを含む）と硫酸SMとの2群に分けて観察した。PASについても同様の分け方を試みた。ただPASにおける確認例は76.6%であった。〔研究成績〕SM過敏症発生率は年度の新しい群ほど高く、週2回法よりは毎日法のほうに高率を示したが、SMの種類別に細分してみると年度によって異なるのではなく、昭和42～43年度の硫酸SM群においてとくに高いということが分かった。なお44年度のSM過敏症について2～3カ月の後明らかにロットの違う複合SMで再試験したところ、14例中7例において過敏症の発生をみなかった。PASにおいては、SM週2回法に比べて毎日法において過敏症の発生頻度の高い傾向を認めたが、年度による変化の傾向はみられなかった。またSMの種類との間にも明らかな関係は認められなかった。〔結論〕SMの過敏症が混合物によっても起こることは旧くから注目されている。またDHSMは結晶として取出され、硫酸SMは凍結乾燥により最終的には作られている。昭和42～43年のあるロットの硫酸SMに左様な混合物がやや多かつたのではないかと想像されるのだが確証はない。それはともかくとして実際問題としては、SM過敏症と思われた症例において、ただちにSMをあきらめることなく、ロットの明らかに違うSM、たとえば外国製品とかDHSMで再検してみることであり、脱感作という面倒な手順をふむことなく、SMの使える症例がかなり捕捉できるのではないかと思う。

110. エチオマイド肝障害の臨床的研究 °伊藤文雄（阪大保健管理センター）中島敏夫・村尾茂雄・尼子隆章・加茂保治（市立豊中病）岡村昌一・高尾哲人（大阪府立羽曳野病）

〔研究目的〕さきにわれわれはエチオマイド治療中に肝機能障害の発現頻度が高く、ときに黄疸をも発生しうることを報告し、また急性黄色肝萎縮を呈した報告例ともあわせて、エチオマイド治療にさいしては肝障害に

十分に留意すべきであると報じた。今回はエチオマイド肝障害を肝生検によつて組織学的な検討を試みた。〔研究方法〕エチオマイド治療中の患者に肝機能検査を反復施行し、機能障害のみられたものには肝生検を行ない、採取した切片につき組織学的な検討を行なつた。なお生検は可及的経時的に行ない、その経過を正確に把握するように努めた。〔研究結果〕症例1:39歳男。昭和30年発病、32年左上葉切除、昭和43年10月よりKM、INH、PAS、44年4月1日よりKM、1321Thに切り替えた。44年1月よりGPTの上昇があつたが、Th開始によりGPTが上昇し始め、8月には黄疸の出現をみた。II40、GOT520、GPT750uであつた。8月8日Thの投与を中止、以後通常の肝底療法を行ないつつ経過を観察したところ、10月にはIIは10以下となり、11月下旬には肝機能もほぼ正常に復した。その間8月26日と11月7日に腹腔鏡検査および肝生検を施行した。組織学的には、第1回には広範な壊死巣がみられたが、第2回のさいには肝細胞が増生して大部分を占め、顕著な治癒傾向を認めた。第2例:44歳男。昭和20年発病、昭和42年10月から43年1月までKM・INH・TH・EB併用を施行、43年4月にはGOT48、GPT76となつた。その後他の化学療法を続けGOT、GPTは100を前後しており、これに対し44年11月19日に腹腔鏡および肝生検を行なつたが、著変を認めなかった。第3例:61歳男。昭和44年2月発病、INH単独から5月にTH、PAS、INHに変えたところ、GOT、GPTは140以上となつたのでただちにTHを中止した。10月肝機能は正常に復したが、11月施行の腹腔鏡でも静脈怒張、軽度の凹凸などを認め、組織学的には肝細胞の顆粒状変性、グ氏鞘にリンパ球浸潤を認めた。〔結論〕TH療法のさいには肝障害に十分留意する必要があるが、肝障害発現時には、中止の時期を誤らねば、大事にいたらなくともすむものと思われる。

111. 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3報）Ethionamide 脂肪肝における脂質過酸化について 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〕最近脂質の過酸化現象が肝障害の一つの要因として注目されつつある。すなわちリノール酸、アラキドン酸などの二重結合を2つ以上もつ多不飽和脂肪酸は生体に必須のものであるが、比較的不安定なために酸素にふれると速やかに過酸化物を形成し、その毒性によつて膜透過性の変化、酵素の活性低下等を招き、脂肪肝や細胞壊死にいたらしめると考えられている。前報のごとく、ラットにおける実験的TH脂肪肝の総脂質の脂肪酸組成を分析した結果、上記多不飽和脂肪酸の増量が認められるので、TH脂肪肝の形成および肝障害の要因を追究するための手がかりとして、これらの変化と脂質の過酸

化現象との関連を調べた。〔研究方法〕体重 100g 前後の Donryu 系雄ラットを用い、TH (400 mg/kg 体重) を経口投与した後 24 時間目に屠殺して取り出した肝臓の一部より 10 倍ホモジネートをつくり、他の一部からはミトコンドリア (Mt.) を分離し、さらに残りの一部からは総脂質を抽出しこれをアセトン可溶部と不溶部に分画した。脂質の過酸化はこれら 4 種の試料を用い、TBA 反応により Malonyldialdehyde の産生を測定する方法に従って検討した。同様の実験を  $\text{CCl}_4$  投与ラットについても行ない TH の場合と比較した。〔結果〕TH 投与ラット肝ホモジネートでは脂質過酸化の著明な亢進が認められ、 $\text{CCl}_4$  投与ラットにおいても同様な結果がみられた。これに対し Mt. における過酸化はいずれの場合にも逆に対照よりも低く、その原因は現在検討中である。一方ラット肝の総脂質をアセトン分画したものについては、対照では磷脂質を主とするアセトン不溶部分と中性脂肪を主とするアセトン可溶部分の間に脂質過酸化の著しい違いはみられないが、TH 投与群ではアセトン不溶部分は対照と変わらず、可溶部分に著明な脂質過酸化の増進がみられた。同様な傾向が  $\text{CCl}_4$  投与群においてもみられた。〔結論〕TH 脂肝のさいに増量しているのは主として中性脂肪であり磷脂質はほとんど量的変化がないといわれているので、TH 脂肝における脂質過酸化の増進は、中性脂肪の増量に伴う多不飽和脂肪酸の増加となんらかの関連があるものと思われる。TH による脂質過酸化の増進が脂肝形成および肝障害といかなる関連をもつかという観点から詳細な検討が必要であろう。

#### 112. 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 4 報) 1314 TH と 1321 TH の副作用について 関隆・佐藤重明・斉藤彰男・竹本道子 (千大第一内科)

〔目的〕われわれは臨床薬理学的立場から、抗結核薬の副作用の発現機序の解明とその対策についての研究を行ない、これまで 1314 TH Cyclocerine Ethambutol について報告した。今回は 1314 TH および 1321 TH の臨床使用のさいみられる副作用の差を統計的に観察し、薬理学的にその相違点についての解明を試みた。〔方法〕臨床例は千葉大学医学部第一内科関連病院入院中の結核患者を対象とし、動物実験はマウス、ウサギ、ラット、イヌ、ガマ等を用いて、一般薬理作用、吸収、催吐作用などを検索した。〔成績〕一般薬理作用としては、ウサギの生体呼吸、血圧、ガマ摘出心、ガマ後肢灌流など呼吸、循環系に対する作用は両者に差は認められない。しかしウサギ生体内腸管では 2.5 mg/kg 静脈内投与で 1314 TH は緊張上昇、1321 TH では緊張低下をみる。ウサギ摘出腸管では 1314 TH は  $10^{-4}$  g/ml、1321 TH では  $10^{-5}$  g/ml で腸管運動停止が起こる。またネコ瞬膜では 1314 TH では 10 mg/kg 投与で収縮を認めるが

1321 TH ではこの作用はない。さらに 1314 TH のこの収縮作用は上頸神経節前線維の切断で消失する。またイヌを用いての催吐作用では 1321 TH が 1314 TH より少ない。ラットの胃よりの吸収は溶媒による差は認められるが、1314 TH、1321 TH とともにほぼ同様の傾向を示した。〔結論〕1321 TH と 1314 TH はその構造がわずかに異なっているだけであり、臨床的には 1321 TH が消化管に対する副作用の発現が少ない。これは薬理作用より 1321 TH が 1314 TH より中枢性の腸管刺激作用が少ないこと、イヌの催吐作用に差があること、交感神経刺激作用がないことなどによると考えられる。しかし消化管に対する作用として、悪心、嘔吐も実験的に 1321 TH では全く出現しないわけでもなく、それは臨床的にも同様であると考えられる。これらのことは化学構造と薬理作用の関連として興味のある点である。

#### 113. 二次抗結核剤による肝障害の検討 副島林造・賀来隆二・上野直昭・福田安嗣 (熊本徳仁内科)

〔研究目的〕抗結核剤使用にさいして、ときに肝機能異常を認めることがあり、とくに Ethionamide (TH) では GOT, GPT の著明上昇と BSP 停滞を主とした肝機能障害を来たすことがある。また新抗結核剤 Rifampicin (Rfp) はきわめて高濃度に肝内分布を示す薬剤であり、本剤による肝障害の有無については慎重に検討されねばならないと考えられる。そこで主として二次抗結核剤投与患者の肝機能検査成績について経時的に観察し、同時に肝生検による組織所見について検討した。〔研究方法・研究成績〕TH, Ethambutol (EB) あるいは Rfp を含む抗結核剤使用症例のうち、経時的に肝機能検査を行なわなかった症例について検討し、異常所見の認められた症例の一部に肝生検を行なつて組織所見との比較検討を行なつた。肝機能異常は GOT, GPT 両者とも 60 以上を 2 週以上持続するもの、および同様に BSP 10% 以上を持続するものをつた。その結果 TH によると考えられる肝障害例は 19 例、入院患者では 88 例中 15 例 (16%) に投与後 20 日～5 カ月後に GOT, GPT の上昇が認められている。このうち GOT, GPT が 500 単位以上に上昇したものは 5 例であり、黄疸出現例は 3 例 (1314 TH 2 例、1321 TH 1 例) である。肝生検による組織所見では肝細胞の変性壊死、とくに脂肪変性が著明に認められ、一部にはグリソソ翰の軽度の細胞浸潤がみられる。TH 中止後肝機能の正常化した症例に 12 カ月後、25 カ月後の 2 回組織診を実施、12 カ月後にはびまん性の脂肪変性を認めたが、25 カ月後には脂肪の吸収がみられ、新しい壊死部や結合織の増殖は認められていない。EB 使用例では GOT, GPT の上昇をみたもの、あるいは BSP の停滞をみた症例が 76 例中 2 例あるが、PAS 使用例よりも頻度は少なかった。Rfp 使用例 31 例では肝機能の異常は認めなかつたが、肝生検を実施した 7 例中 6 例に脂

肪変性を主とする変化がみられた。うち2例は、3カ月後および7カ月後、7カ月後および9カ月後の2回生検を行ない、脂肪変性の増加の傾向を認めた。他に軽度のグ翰細胞浸潤、結合織増殖もみられたが、2回目の生検では軽減しており、本剤の影響とは考えられない。脂肪変性は食餌、肥満、既往の化学療法等の影響も多いので今後さらに検討が必要である。

〔質問〕 伊藤文雄（座長）

Ethionamideを投与中、どの程度の肝機能障害になれば投薬を中止すべきと考えられるか。

〔回答〕 上野直昭

GOT, GPT が 300 単位以上の場合には投薬を中止している。

〔座長まとめ〕 伊藤文雄

SM, PAS などの過敏反応は比較的遭遇する副作用であるが、ここではとくに PAS アレルギーの証明のために、Patch-test, PHA 反応, PCA 反応などについての成績が報告された。その中でも、PCA 反応は発疹の出現と関係あるのではないかという真田氏の報告は抗体の種類と症状に関し興味ある問題を提起されたものと考えられる。また脱感作の方法についても論議された。また 1321 Th は胃障害は 1314 Th に比べて少ないが、肝障害は強いと考えられた。これらの成績は今後の臨床において十分参考にされるべきものと思われる。

#### (5)-1 一般演題

##### 114. 動物実験による抗結核剤 Screening Test の一方法の検討 前川鶴夫・津久間俊次・中西通泰・川合満・池田宣昭・内藤益一（京大胸部研）

〔研究目的〕 われわれは新抗結核剤を探索するために in vitro および in vivo にて多くの検体を検討してきたが in vivo の場合、今までは急性毒性より始め、だいたいの治療効果が判明するまでには多量の被検薬剤、被検動物ならびにかなり長期の日数を要するのが常であった。そこで比較的少量の被検薬剤量および被検動物数で急性毒性ならびに治療効果のだいたいの目安をつける方法を考え、本法が実際 Screening Test に役立つかどうかを判定するために既知の抗結核剤を被検薬剤に用いて検討した。〔研究方法〕 本法は人型結核菌黒野株 0.5 mg/マウス尾静脈感染させた生後6週 dd 系雌性マウスを各群5匹ずつ用い既知抗結核剤は SM, KM, VM, CPM, INH, PAS, CS, EB, TH-methanesulfonate, R-AMP の10種でそれぞれ 10, 50, 100, 200, 500 mcg/g の5段階の薬剤濃度で7日間および14日間投与し、その生存日数曲線を描き、これによりその急性毒性および薬剤効果を一度に総合的に判定しようとする方法である。〔研究成績〕 INH についてみると 500 mcg/g 経口投与では毒性のため数日で生残数0となったが 10~200 mcg/g

経口投与では7日および14日投与したものは観察期間30日で1匹も死亡しなかつた。このことは急性毒性の値が 200~500 mcg/g にあり、10 mcg/g でもかなりの治療効果があることを示している。SM, KM, VM, CPM は薬剤量を増すにつれてその効果も増すが、PAS, CS は薬剤量を増しても効果の増強はほとんど認められないことが判明した。R-AMP は急性毒性は 200~500 mcg/g の間にあり 50~100 mcg/g でかなり有効であった。EB も薬剤量を増すとともに効果を増強し TH-S は 800 mcg/g は毒性のため数日以内にすべて死亡したが他の投与量では量を増すとともに効果を増す傾向を示した。〔結論〕 本方法は比較的少ない薬剤量と投与期間、被検動物数で、かつ30日間の観察期間でだいたいの急性毒性、治療効果の目安が一度につき、これは既知抗結核剤でわれわれが考えている評価に一致しているので実際 Screening-Test に用いることが可能な方法と考える。

##### 115. 再発と化学療法、その実験結核モデル °金井興美・近藤登子（国立予研結核部）

〔研究目的〕 結核病学における現時点の重要問題である再発について、これを動物実験のレベルで研究することは至難のことである。しかし、いま主題を「再発と化学療法」と限定し、再発を感染菌の再増殖という側面でのみ捉えて、薬剤の効果判定を目的とするならば、ある程度の実験は可能である。本報告はそうした試みのひとつをなすものと理解したい。〔研究方法〕 75匹のマウスをストレプトマイシン (SM) 依存株 0.02 mg で静注感染し、その直後の2週間、毎日 SM 10 mg を腹腔内注射して、その発育増殖を支持した。感染10週時に動物を2群に分け、一方には SM の再投与、他方には SM と INH (0.2 mg 1日量) の併用投与を、それぞれ4週行なつた。2週にわたる全実験期間中、2週ごとに各群より4匹を選んで剖検し、肺と脾の感染菌数を 100 mcg/ml に SM を含む小川培地に定量接種して測定した。さらに75匹のマウスを用意して、感染直後2週間の SM 投与をやめて、あとは全く同一条件の実験群とした。〔研究成績〕 初めの2週間の SM 投与によつて、感染菌はこの間増殖し、その後は10週時に向かつて生菌数は次第に減少した。ここで SM の再投与が実施されると、肺においては感染菌の顕著な再増殖が始まり、第一次の増殖ピークをこえるレベルに達した。このさい INH が同時に投与されると、その効果は著明で、肺における感染菌数は激減した。他方、脾においては SM の再投与に応じた感染菌増殖はみられず、ただ10週時の菌数レベルを維持したにとどまつた。これに対する INH の効果はほとんどみられず、ごく僅少の菌数差をもつて、平行的な消長曲線を示した。このような脾における治療の無効性は、肺と異なつて強い免疫力の発生している脾において、SM 再投与に応じた感染菌の増殖が阻止され、そ

の結果、INH に感受性を示さなかつたと説明される。実際、感染直後の2週間に、SM 投与を受けなかつた群においては、この間感染菌の増殖がなく、したがって免疫力が發生せず、10週時のSM投与によつて感染菌は脾においても増殖した。その結果、INH は有効であつた。〔結論〕マウス、SM 依存性結核菌株、SMの一次、二次投与、INH 治療の条件で、再発と化学療法に関する実験モデルを示し、免疫力を媒介としての感染菌の増殖休止、あるいは感染菌の再増殖と、化学療法との関係を分析した。

〔質問〕前川暢夫(京大胸部研)

SM 一次投与と二次投与との間の期間を、8週間としてデザインされた理由について聞かせていただきたい。マウスの Age との関連についてはどうか。

#### 116. 結核性肋膜炎に対する副腎皮質ステロイド併用の効果 東北地区国療共同研究：小林六郎(東北地方医務局)

〔研究目的・方法〕結核性肋膜炎に対する副腎皮質ステロイド(ACS)併用療法の効果を検討するため、東北管内国療17施設における昭和34年以降10年間の結核性肋膜炎患者の病症および経過を調査し、ACS使用と非使用との患者を比較検討した。原発性肋膜炎74例中ACS使用34例、非使用40例であり、続発性肋膜炎73例中ACS使用31例、非使用42例である。〔研究成績〕原発性では男は女の約2倍、続発性では約3倍余であつて、年齢は原発性では20~39歳の階層、続発性では30~49歳の階層が中心である。発病から入所までの期間、入所時の発熱および赤沈値は、原発性および続発性とも、ACS使用および非使用例ではほぼ同じような分布を示している。蓄水量別症例構成では、ACS使用例のほうが、原発性および続発性とも、大量蓄水のほうにやや傾いている。蓄水量別平均肺活量ではACS使用および非使用例に差はない。原発性および続発性ともほとんど全部SM・PAS・INHの併用療法が行なわれ、うち3者併用が大多数を占める。ACS使用量はプレドニゾン量に換算して300~500mg量が中心であり、開始時期は入所後10日以内が2/3以上を占め、使用期間は1ヵ月以内が最も多く、ほとんどが3ヵ月以内である。入所後肋水消失までの期間は、原発性ではACS使用例が1ヵ月以内34%、非使用例が15%で、肋水消失累積患者の率は4ヵ月目まではほぼ平行して増加している。肋水消失について続発性の場合明らかな差がでてこない。赤沈値の正常化についても、原発性ではACS使用例が速やかで、続発性では差が認められない。入所時から肋水消失時までの平均肺活量の推移をみると、原発性に比べ続発性では回復の程度が低く、原発性および続発性とも、ACS使用例と非使用例について差はみられない。肋膜炎後遺症としては、原発性でACS使用例のほうが

後遺症のないものが多く、逆に非使用例で退所時もしくは1年後肋水残存例が多い。穿刺とACS使用との関連をみて奇異に思われるのは、続発性ACS使用例の患者で穿刺例の多いことである。また続発性肋膜炎の1年後または退所時の胸部レ線所見経過は、改善の方に向いたものが多く、悪化したものはないが、大量排液群がACS使用例の病型A, BB, BC群に多い。〔結論〕結核性肋膜炎に対する副腎皮質ステロイド併用療法は、原発性では効果がある程度認められるが、続発性では効果が明らかでない。

〔質問〕前川暢夫(京大胸部研)

続発性肋膜炎に対してACSの効果はほとんどみられないとのことであるが、肺内病変の病型との関連についてはどうか。

#### 117. 滲出性胸膜炎と副腎皮質ホルモン °金子明正・田島玄・内藤普夫・渡部滋・野中拓之・山田充堂・堀江和夫(関東通信病呼吸器)

滲出性胸膜炎の治療上抗結核剤にステロイドを併用する価値如何を判定するために、予後に主点を置いて、胸部X線写真上滲出性胸膜炎像のみで、明らかな肺結核症のないものを選び、follow-upを行なつた。昭和33年~44年の45例が対象となり、これを抗結核剤のみ10例、ステロイド併用35例に分けて比較検討した。年度別発生数に著変はなく、だいたいとして20歳代、30歳代で90%を占め、ただ目立つたことは35年以降50歳代以上のものに発生をみていることである。ステロイドは初期症状の強いものに用いられており、平均投与量はデキサメサゾンとして38mg、投与期間の平均は37日であるから、1日約1mgに当たる。主として経口投与であり、その離脱は漸減法により注意深く行なつている。入院時から胸水吸収完了時までの期間は、抗結核剤のみで81日、ステロイド併用90日で有意差はない。また肺腫形成の程度も両群の間に差を認めがたい。予後としては、ステロイド併用群で胸水再発2例、Rebound 2例をみ、また胸膜炎治療後5ヵ月で同側に肺結核の発病がみられた1例があるが、抗結核剤のみでは再発などはなく、ただ途中膿胸に移行した1例があるだけである。〔考察〕ステロイドを抗結核剤と併用して結核性疾患に用いられ出してから十数年になる。ここで一度反省してみる必要がある。粟粒結核、結核性髄膜炎には絶対適応であることは異論がないが、他の漿膜炎については必ずしも意見が一致してはいない。ステロイドの優れた抗炎症作用により、胸膜炎の消退が促進されることは予想され、またこれを裏付ける報告は多数あるが、絶対適応であるとは結論できない。本例でもステロイド併用によつて肺腫形成に大差はなく、一方ステロイドにはwithdrawal syndrom, reboundが問題で、本例でも2例のreboundをみ、再発も2例あり、1~2ヵ月の使用でも



離脱は慎重に行なわねばならぬ。肺結核の続発については、必ずしもステロイドと関係をつけがたく、いままでの報告でも一致した意見はない。本例ではステロイド併用群に1例出ている。〔結論〕滲出性胸膜炎の病期は、ステロイド併用で多少短くなるとはいえ、経時的には肺臓形成などについては抗結核剤のみと大差はなく、むしろ離脱後の rebound などマイナスの面もあることから、その併用には適応を慎重に選び、かつ使用例には厳重な経過観察を要する。

### (5)-2 一般演題

#### 118. 肺結核化学療法における二次抗結核剤の効果について °望月孝二・鎌田達・三谷良夫・安永莖一郎・杏掛文子・西村フジエ・佐々木ヨリ子・村上妙・藤井信義・瀬方正典(国療広島)

〔目的〕肺結核の治療に二次抗結核剤が登場して以来、結核療養所における治療の実態がどのようになっているかをみるため、本調査を行なった。〔方法〕調査Ⅰ：二次薬登場後の化療の効果を見るため、昭和38年1月から41年末までに、当所に入所した初回治療および再治療患者のうち、3カ月以上化療を実施し、治療開始後2年目まで経過を追跡しえた症例の、その時点における治療目標達成度をみた。初回治療343例、再治療259例である。調査Ⅱ：次いで二次薬登場により化療の治療成績がどのように変わったかをみるため、昭和35、36年度入所患者(A群)と昭和40、41年度入所患者(B群)との退所時治療目標達成度を比較検討した。対象はA群初回179例、再治療185例、B群初回176例、再治療127例である。〔成績〕調査Ⅰの成績をみると、初回例では74%が化療のみで、治療目標達成度ⅡB以上に達し、手術の助けをかりて治療目標を達したものは18%にみられた。ⅣA、ⅣB、死亡例の合計は4%にとどまった。再治療例では、化療のみでⅡB以上に達したものは38%にみられ、手術にまわったものは35.8%にみられた。調査Ⅱの成績をみると、初回例では、A群、B群間に治療効果に明らかな差はみられなかったが、再治療例では化療により治療目標に達したものの率はA群よりもB群のほうが6%高く35.4%を示し、逆に手術にまわったものの率は12%低く30%であった。またB群では死亡率が4%低下しⅣAが9.5%増加していた。すなわちX線所見では高度の進展病変を呈するにかかわらず、排菌が6カ月以上陰性であるものが増加したことになる。また目標達成度ⅡB以上に達して退所したものの平均在所日数をみると、初回例では、A群、B群とも15カ月で全く差はないが、再治療例ではA群17カ月、B群14カ月で、B群のほうが3カ月短くなっている。〔結論〕学研の治療目標達成度を指標として化療の治療効果を見たかぎりでは、初回例では二次薬登場の影響は大きいとはい

えず、初回例の90%以上は、治療開始後2年以内に治療目標を達しうる。再治療例では二次薬登場により手術に回るものの率が低下し、化療のみで治療目標に達するものが増加し、その率はだいたい40%程度と考える。

#### 119. サイクロセリン投与によるβ-アミノイソ酪酸およびβ-アラニン尿についての検討 安光勉(大阪府立羽曳野病)

〔研究目的〕肺結核患者にしばしばβ-アミノイソ酪酸およびβ-アラニンの尿中排泄が増加しているが、その排泄機序を明らかにする。〔研究方法〕尿中β-アミノイソ酪酸、β-アラニン、ラット肝中β-アミノイソ酪酸、β-アラニンおよびCSを高圧濾紙電気泳動法を用いて測定した。β-アミノイソ酪酸ピルビン酸トランスアミナーゼはラット肝より酵素を抽出し<sup>14</sup>Cラベルのβ-アミノイソ酪酸を用いて液体シンチレーションカウンターで測定した。β-アラニン-α-ケトグルタル酸トランスアミナーゼの活性は、高圧濾紙電気泳動法を用いてグルタミン酸生成により測定した。〔研究成績〕β-アミノイソ酪酸およびβ-アラニン尿がCS投与によりみられることを知り、特にβ-アミノイソ酪酸の低排泄者が高排泄を示すようになり高排泄者には影響がないことからβ-アミノイソ酪酸-ピルビン酸トランスアミナーゼがCSによつて阻害されると推定された。ラット肝を用いて、まず腹腔内に体重100g当りCSを20mg注入し、ラット肝中のβ-アミノイソ酪酸、β-アラニンおよびCSを測定するとβ-アミノイソ酪酸はCS注射後2時間のものより高値を示し、4時間後にピークに達し以後漸減し、24時間にはほとんど減少した。β-アラニンは注射後2時間のものより高値を示し、以後高値を持続し24時間後にはほぼ半減した。CSは注射後30分より減少し、4時間後にはほとんど零となる。β-アミノイソ酪酸ピルビン酸トランスアミナーゼ活性はラット腹腔内に体重100gあたりCSを20mg注入した場合、注射後30分で阻害がみられ、2時間後にはほとんど完全に活性が低下した。試験管内においてCSの濃度と酵素活性においてはCS1.7mMで活性が半減、17mMになるとほとんど完全に阻害された。β-アラニン-α-ケトグルタル酸トランスアミナーゼはCS注射後2時間で活性がきわめて低下し、4時間後には活性がやや回復するのがみられた。〔結論〕結核患者にみられるβ-アミノイソ酪酸およびβ-アラニン尿はCS投与による、β-アミノイソ酪酸-ピルビン酸トランスアミナーゼおよびβ-アラニン-α-ケトグルタル酸トランスアミナーゼの活性低下によることを知った。

〔質問〕長沢潤(東大第三内科)

CSのこのような作用の臨床的意義はどうか。

〔回答〕安光勉

CSの作用、副作用の本態を追求したいが現在のところ、β-アミノイソ酪酸の高排泄者、低排泄者における臨床

的な CS の効果については不明である。

〔質問〕 原敏彦（国療中野病）

① CS による GPT の活性阻害現象は in vitro でもみられるか。② In vitro では活性阻害がみられないのであれば、CS 投与による活性低下はどのような機序によって起こると考えられるか。

〔回答〕 安光勉

① GPT に対してラット肝を用いた実験では阻害はみられなかつた。② 酵素差と考えられるが、この CS の作用については CS の肝中の濃度が 4 時間後に減少しているのに、なおアミノ酸が肝中に保持されるので CS が何か他の代謝産物となりそれが作用するのではないかと推定される。

#### 120. エタンブトールの体内分布とその代謝 原敏彦・馬場治賢（国療中野病）

エタンブトールは強力な抗結核剤として広く用いられているが、この薬剤の唯一の難点は視力障害をはじめとする神経系の障害をひき起こすことである。この薬剤が神経系に対して特異的な障害を起こす理由については現在全く不明であるが、われわれはこの薬剤が特に神経系に対して強い親和性を有していることの可能性を一つの作業仮説として、この体内分布、代謝様式について研究した。エタンブトールはトリチウムガスとの接触置換により放射化し、これを精製したのちラッテに投与した。投与されたエタンブトールの各臓器内濃度を液体シンチレーションカウンターを用いて測定すると、まず血清内濃度は投与後 6 時間までに急速に減少するが以後はあまり減少しなくなる。この原因は血球への積極的とりこみとその再放出によると思われる。次いで、腎、肝、脾、肺などには投与後ただちに急速なとりこみがみられるが、心、脳、眼球にはあまりとりこみがみられない。さらに時間を追って行くと、奇異なことに血清中の放射能が徐々に減少するにもかかわらず、最初とりこみの少なかつた脳および眼球に放射能の蓄積がみられるようになる。そこでこの新たに蓄積する放射能について、特に神経障害との関連からさらに詳しく研究した。まず過塩素酸による分別抽出法により、この徐々に蓄積する放射能がエタンブトールそのものでなく、その代謝産物に由来するものであるとの想定を得たので、これをさらに Dowex 50 陽イオン交換樹脂を用いる直線勾配溶出法により分離分析した。その結果エタンブトール投与 48 時間後の脳から大量のエタンブトール代謝産物を検出することができた。このものはペーパークロマトグラフィーによりエタンブトールの酸化物、おそらくエタンブトールに含まれる 2 つのアルコール性 OH 基の 1 つがカルボキシル化したものと思われた。この物質こそはエタンブトールによる神経障害の原因である可能性もあり、今後の研究の課題と思われる。

#### 121. 難治性症例に対する EB の長期使用、とくに継続期間と耐性ととの関連性について 柴田正衛・田嶋長治・前田高尚・辻秀雄・原口正道・福田広治（国療武雄）

われわれは、過去 5 年間種々の症例に EB を主体とする治療を行なってきたが、今回はいわゆる難治性の症例のみを対象としての長期使用の結果を報告する。排菌がいかなる推移をとるかについて検討すると、次の 4 つのパターンに分類することができた。① 完全に菌陰性化に成功と考えられる群。② 全然菌陰性化を望みえなかつた群。③ 菌陰性化とは言えないが、微量排菌と陰性とを繰返している群。④ 6 カ月以上の陰性継続の後、再陽転した群。以上のうち、全然菌陰性化の傾向のない症例における EB の耐性推移をみると、一部のものにあつては使用開始後すでに 3~4 カ月目、大半のものにあつては 6 カ月目、ほとんど全例が 9 カ月目の時点において 5 mcg に達している。それ以後 12 カ月あるいは 24 カ月間使用を継続しても 5 mcg の線より減少することはない。したがって 1 度耐性 5 mcg に達しそれを継続する場合には、もはや使用限界に来たと考えてよいであろう。微量排菌と陰性とを繰返している症例にあつては、耐性 5 mcg の線に達しているものは案外に少ない、したがってなお継続の余地があると考えられる。次に陰性化に成功と考えられる場合にあつては、少数例ではあるが④ 群のごとく 6 カ月間以上の陰性継続にもかかわらず、再陽転する症例が存在するので、少なくとも 24 カ月間の継続使用は望ましいと考えられる。

〔質問〕 長沢潤（東大第三内科）

EB の長期使用例では他に未使用の有力な二次抗結核剤は使用されなかつたか。

#### 122. EB の遠隔成績 近藤角五郎・大杉隆史・樽松三郎（国療北海道第二）

〔研究目的〕 EB の効果、とくに喀痰中の菌陰性化についての評価には、現在まで多数の報告がある。EB によつて菌陰性化が得られた例について、いつまで薬剤を続けるべきか、いつ中止してよいのかという問題は臨床の実際において重要な意味がある。つまり本剤による菌陰性化について、その継続使用中にも再排菌をみるものがしばしばあるので、中止によつて再排菌が促されるかもしれないという懸念から漠然となるべく長期間使用するといった傾向を生ずる。このような疑問点をいくらかでも解く手がかりを得たいという目的で今回次のような調査を試みた。〔研究方法〕 対象は当所にて昭和 40 年 12 月~44 年 5 月末日の間、EB 使用した症例から次の条件の者を選んだ。すなわち再治療で EB によつて排菌が少なくとも 6 カ月以上陰性化し、その後 6 カ月以上観察しえた症例を A, B 2 群に分けた。A 群は観察期間を通じて菌陰性化の持続した症例、B 群は再排菌をみた症例である。

この2群について臨床的背景、胸部X線の経過、菌陰性の期間、併用薬剤およびその耐性、再排菌時のEB耐性等について検討した。〔研究成績〕胸部X線経過については両群ともほとんど不変の経過をとり、わずかにA群に良転が多くみられたが両群に差を認めない。菌陰性期間はA群平均21.4カ月、B群平均12.4カ月であった。すなわちB群では全例18カ月までに再排菌が起きてお

り、A群の成績とあわせ考えると、20カ月以上陰性が続けばそのまま陰性を持続するごとく思われる。なお併用薬剤の耐性を検討したが両群の間に有意差を認めることはできなかつた。〔結論〕EBによつて菌陰性化(6カ月間陰性)に成功した場合、その後少なくとも18カ月以上約2年くらいの継続使用が必要と考える。

## 外科療法

### 123. 大胸筋充填による術後気管支瘻腫胸の治療経験 小清水忠夫・岩崎健資・井上志げ子・永吉正和・武藤真(国療再春荘)

〔研究目的〕一・二次薬耐性菌を多量に排出する難治性術後気管支瘻腫胸の中には全摘を含む肺切除術は侵襲も大きく、その成功もはなはだ覚束ない例がある。これらに対しては追加胸成や後方開放療法は不成功に終わりやすく、肋骨切除数が多くなつて肺機能の損失が大きくなることを経験している。かかる症例に対して、①菌陰性化、②肺機能の温存を目的とした外科的治療法を確立したい。〔研究方法〕①前方開放療法を行なう。すなわち腫胸腔に適した旁胸骨切開、腋窩縦切開または横切開によつて腫胸腔を開放する。②後方から腫胸腔を狭くする追加胸成やさらに必要ならばS<sub>6</sub>縫縮や最長筋充填を行なう。③菌陰性化または菌量の減少、良肉芽の形成をまつて、瘻閉および血管有茎の大胸筋充填を行なう。④化学療法、開放創にSM, KM, VMをクルクル散布する。化膿菌に対しても感剤を使用する。ことに緑膿菌に対しては2%酢酸アルミニウム液を浸したガーゼをつめ、仕上げの手術時にはカーペニシリンとケフロジンを併用した。〔研究成績〕これら10症例は関口の難治区分に従えば、非該当1、軽度4、中等度1および高度4の分布を示し、成功7、不成功3である。菌陰性化は9例に得られ、1例に失敗した。%VCの損失は0~6%であった。〔結論〕本術式の利点の第1は前方開放による菌陰性化がroutineのposterior approachに比して得やすく、交換操作が容易で、開放のまま後方から胸成や最長筋充填ができる点にある。第2は肺機能の温存で、侵襲が小さく手術も安全である。第3は大胸筋は十分に大きく、可動性もあるので、死腔の大きさに応じていろいろと加減できる。欠点の第1は何回も手術せねばならないので、治癒まで期間がかかり、緑膿菌感染を起こしやすい。第2は前方開放窓部が仕上り後も抵抗が弱く、パットを装着せねばならない例がある。第3に大胸筋を利用する範囲はせいぜい前方第4肋骨上縁、後方第7肋骨上縁までで、S<sub>6</sub>の病変までしか達しない点である。し

たがって本法はあくまで適応を厳にし、他の方法で目的を達せられない例に実施すべきである。

〔質問〕寺松孝(座長)

われわれの経験によると、前方からの開放療法、大胸筋充填のさいの問題点は背部に近い気管支瘻の閉鎖がときに困難であることにある。演者の経験と見解を示されたい。

〔回答〕小清水忠夫

断端瘻処理の要あるときは、第V肋骨床で開胸し、再切除または再縫合による瘻閉のち、皮切を前方に延長して、大胸筋充填操作を行なう。

### 124. 虚脱療法後対側病変好転例の経験 宮下脩・盛本正男(結核予防会保生園)

1) 症例説明。2) 対側空洞および空洞疑い例の分析：対側に空洞のあるもの152例と空洞疑い93例、計245例について検討する。硬化壁空洞85例、非硬化壁空洞67例、空洞の疑い93例である。退院までに空洞が充塞または濃縮したものを①、まだ空洞の疑いのあるもの②、小空洞が遺残したがその後の治療によつて治癒したもの③、空洞が治癒不能で外科療法を施行したもの④、対側空洞が遺残したままで病巣悪化し死亡したものを⑤とすると、硬化壁空洞では①15(18%)、②4(5%)、③16(19%)、④45(52%)、⑤5(6%)である。①+②+③は35(42%)で対側空洞が癒つたものである。次に非硬化壁空洞でも上の範疇で分けると、①24(31%)、②13(19%)、③14(19%)、④17(26%)、⑤2(3%)で①+②+③は48(71%)となる。空洞疑いでは①59(64%)、②19(20%)、③2(2%)、④12(13%)、⑤1(1%)であった。硬化壁空洞で空洞改善例は35(42%)、非硬化壁のものでは48(71%)であり、対側空洞改善率に有意の差がある。空洞疑い例とは非硬化壁空洞でも差があるのは当然であろう。3) 切除と成形との比較：硬化壁空洞では切除例は①8(21%)、②1(3%)、③9(23%)、計18(47%)、④19(50%)、⑤1(3%)であり、成形例では①7(15%)、②3(6%)、③7(15%)、計17(36%)、④45(55%)、

③ 4 (9%) で48%と36%との間に有意の差はない。非硬化壁では切除で① 9 (40%), ② 2 (8%), ③ 2, 計13 (56%), ④ 9 (40%), ⑤ 1 (4%) で成形例は① 12 (27%), ② 11 (25%), ③ 12, 計35 (79%), ④ 8 (19%), ⑤ 1 (2%) で切除の56%に対し成形は79%で明らかに成形のほうが対側空洞の改善率が高い。4) 結論: 両側空洞例に外科療法を行なうときに対側空洞の性状によつては虚脱療法のほうが有利なことがある。非硬化壁空洞は対側外科虚脱により80%が治癒に向かう可能性がある。虚脱療法を行なつたとき、対側空洞に対し好影響を与えるのは非硬化壁空洞に限る。

〔質問〕 西村進 (道立釧路療胸部疾患センター)

先生の所では両側病変のある場合、一側の虚脱法として、胸成術をとられているようだが、私は両側病変の場合、たとえ一側のみを胸成しても、必ずしも対側は好転しない例が、多数あるという見解なのであるが、それに対して先生はどのように考えられるか、なぜなら胸成したのみでは、気管のシフトは起こりうるからである。

〔回答〕 宮下脩

私は虚脱療法(成形を含めて、人工気胸でも)が対側に有効だと加納先生、久留先生からうかがい、気胸については馬場先生にもうかがったが、外国では対側病変に対し虚脱療法は有効だということである。しかしこれを文献で調べると文中にそんな感じがするといった程度である。そこでそういうことは事実なのかどうか調べてみた。だから成形の虚脱が対側空洞に有効だつたという事実を述べた。

〔追加〕 西村進 (北海道立釧路療胸部疾患センター)

宮下先生の、異物は体内に入れないという考えに対してわれわれも挿入しないで済むものならもちろん賛成で、それにこしたことはないのであるが、それをあえて適応とする重症例もあると考えている。それに挿入されたパラフィン周囲の病理組織所見にもとくに問題になるような異物反応も認められず、当術式を採用してから最長6年半の間に184例を行なつたが3例のパラフィン皮下脱出を経験せるのみで、今のところそれ以外に異物によると思われる異常を認めていない。10年、20年先のことは、今後の問題として検討を続けていきたいと思つている。

〔質問〕 寺松孝 (座長)

充填術についての感想は。

〔回答〕 宮下脩

座長が寺松先生なので心苦しいが今でも Lucite ball の合併症があるので異物を体内に入れることはしないというのが私の信条である。パラフィンbronページについても陰ながら心配している。

125. 気管支結核と肺切除術 °上田直紀・中川哲郎・

吉川泰生・早乙女一男 (国療旭川)

〔研究目的〕 過去には切除肺における気管支の結核性病変は、かなりの頻度にみられ、肺切除術の術後気管支瘻発生の有効な因子の一つであつた。しかし最近の肺結核症に対する抗結核剤の効果は著しいものがあり、気管支の結核性病変についても、肺切除のさいの臨床的意義を再評価しなければならない段階にあるといえる。われわれは切除肺について、気管支結核の実態と、術後気管支瘻との関連について検討を加えんとした。〔研究方法〕 最近実施した肺切60例の切除肺気管支切断部、うち17例については灌注気管支の各部位の病理組織学的検索を行ない、気管支結核と背景因子、術前治療期間、病巣の拡りと空洞型、術前細菌の有無と耐性、術前菌陰性期間、病巣内結核菌と耐性および術後気管支瘻との関係をみた。〔研究成績〕 気管支切断部の結核性病変は、60例中1例(1.6%)にみられた。治療期間6カ月未満、術前菌陰性期間1カ月、活動性空洞ありおよび病巣内結核菌陽性かつ耐性あり例であつた。灌注気管支の各部位については、洞(乾酪巣)接合部で35%余に結核性病変を認め、さらに中間部まで病変が及んでいるもの1例をみた。治療期間の短いもの、空洞の存在および病巣内結核菌陽性例に、この傾向がみられた。術前菌陰性期間とは明らかな関係を示さなかつた。〔結論〕 最近における抗結核剤の肺結核症に対する効果は同様に気管支結核にも認められ、適正な化学療法による肺切除には、切断部の気管支結核は全く考慮する必要がないといえる。したがつて術後気管支瘻発生との関係はみられなかつた。

〔発言〕 大田満夫 (九大胸部研)

排菌例に術後合併症、ことに気管支瘻が多いのは明らかな事実である。排菌していれば、排菌通路の気管支に結核性炎症が多くなることは当然であり、われわれの約200例の検索では、術前菌陰性期間と気管支断端の結核性炎症所見および術後合併症発生率の間に明らかな相関が認められている。私は術後合併症の発生において、気管支断端の結核性病変は一つの因となつていると考える。

〔発言〕 中川哲郎

われわれの検索した60例のうち、気管支切断部に病理組織学的に結核性病変を証明しえたものは、わずかに1例であり、この1例も気瘻を発生した3例には入つてはいなかつた。ただし演題中でも述べたごとく手術時排菌例や手術前菌陰性期間の短いものから術後気管支瘻を発生していることも事実である。

126. 対側病変を有する荒蕪肺への外科治療の試み °西村進・藤堂景茂・亀田義昭・笹出千秋 (北海道立釧路療)

対側に空洞形成、または不安定病巣のある症例に全副を行なうことは、術後対側肺の過膨張によりさらに悪化さ

せたり、また対側の安定を期待して化学療法を、いたずらに長期化せしめ、なおかつ安定せず、あるいはむしろ悪化すること等が経験されている。われわれは昭和39年2月より現在まで過去6年間に、重症肺結核症に対し、178例の骨髄外パラフィン充填術を行なったが、このうち12例が、対側が有空洞性または不安定病巣の荒蕪肺であるが、積極的に手術を行ないよい結果が得られることを知った。このさい、主病側への縦隔シフトがある場合、荒蕪肺の虚脱のほか、縦隔を対側におし戻すことに留意し、対側過膨張肺の虚脱効果をも考慮した。12例中、対側病変の悪化は1例もなく好転し、3例は全治、他は外来化学療法2名、入院治療中7名である。なお1例のみ、術後も荒蕪肺より、微量排菌が持続したので、充填術後1年5カ月目に、パラフィン除去とともに

全副を行ない排菌を止めることができた。この症例のごとく、二次的に全副を行なうならば、一次的に全副を行なう場合と異なり、全副側への縦隔のシフトもなく、したがって対側病変の悪影響もなく、全治が期待され、治療中である。われわれは対側が不安定で全副には踏み切れない荒蕪肺に対しても、積極的に充填術を用いることでその目的を達しているが、そのまま安定せぬ場合でも、充填術後全副除術を行なうなら、対側病変の影響を恐れることなく、全副できることを経験したので報告したい。

〔質問〕 寺松孝 (座長)

① パラフィン充填術と胸成術とのこの種の症例に対する優劣はどうか。② 剥離範囲の決定方針はどうか。③ 2回に分けてやれることがあるか。

## 結核周辺疾患・合併症

### (1) 糖尿病と結核 (シンポジウム)

127. 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3) °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〕 肺結核症が糖尿病の合併で増悪し、また抗結核剤の効果がしばしば阻害されるなどについては、従来より種々検討されているが、なお不明の点が少ない。われわれも糖尿病と肺感染症について、すでに臨床、実験の立場から一連の検索を加えて、逐次報告してきた。今回は実験的に糖尿病合併肺結核症ウサギの早期肺結核病巣の病理組織学的変化、組織内結核菌および糖尿病状態時の結核菌に対する抗体産生能などの追求から、糖尿病と肺結核症の関連性的一端を解明した。〔方法〕 血清殺菌作用は既報のように、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 時間および 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 染色法を用い、実験肺結核空洞は BCG 生菌による山村法に準ずる当教室法で作成した。また抗体価の測定は Middlebrook-Dubos の方法を用いた。〔成績ならびに結論〕 ① 肺結核空洞作成 Alloxan 糖尿ウサギの血清殺菌作用は、対照の非糖尿病合併例のそれよりも一般に低下し、かつ健常および Alloxan 糖尿ウサギよりも明らかに低下した。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、菌量が増

加している傾向を示し、桿状菌がその主体であつた。③ 病理組織学的に、感作後 20 日までの“早期群”では、糖尿病合併群と非合併群間に著明な差異はなく、わずかに合併例で乾酪壊死巣がやや広範囲にみられた。また 40 日以後の“後期群”では、糖尿病合併群は比較的反応性に富んだ組織球性細胞の態度が目立ち、逆に非合併群では結核性反応が相対的に乏しく、空洞壁の非特異的な肉芽形成も概して良好で、線維化の進んだものが多くみられた。④ 糖尿病合併群の結核菌に対する抗体産生能は、非合併群のそれに比して、Middlebrook-Dubos の方法では抗体価の上昇は顕著ではなかつた。〔断案〕 実験肺結核症について、糖尿病合併が組織、細菌、免疫の状態明らかに差異があることを実証し、糖尿病における感染症併発の一端を究明しえたと考える。

128. 結核療養所における糖尿病のスクリーニングテスト (第2報) 国療中央共同研究班 (班長 楠木繁男): 高瀬朝雄 (国療銀水園)

〔研究目的〕 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言われているが、わが国における肺結核患者の糖尿病合併について観察した。〔研究方法〕 全国 47 施設の国立療養所に肺結核で入院中の患者を対象にして (既知の糖尿病患者を除く)、昭和 43 年 7 月 (第5回) 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った。すなわち、朝食を十分にとらせ、食後 2 時間尿を 3 日連続テストテープで尿糖検査をし、3 日とも尿糖陽性の者について、坂口氏食または、ブドウ糖 50g 経口負荷をして血糖検査を行なつて、糖尿病を判定した。〔研究成績〕 第5回 (昭和 43 年 7 月実施): 男 8,892 名中 88 名, 女 4,583 名中 15 名, 男女合計 13,475

名中103名の糖尿病患者を発見した。これに既知の糖尿病患者を加えると、糖尿病患者数および糖尿病罹病率は、男9,276名中472名(5.09%)、女4,727名中159名(3.36%)、男女合計14,003名中631名(4.51%)である。第6回(昭和44年1月実施):男8,208名中63名、女4,319名中21名、男女合計12,527名中84名の糖尿病患者を発見した。これに既知の糖尿病患者を加えると、糖尿病患者数および糖尿病罹病率は、男8,621名中476名(5.52%)、女4,456名中158名(3.55%)、男女合計13,077名中634名(4.85%)である。第7回(昭和44年7月実施):男7,905名中64名、女4,123名中9名、男女合計12,028名中73名の糖尿病患者を発見した。これに既知の糖尿病患者を加えると、糖尿病患者数および糖尿病罹病率は男8,310名中469名(5.64%)、女4,266名中152名(3.56%)、男女合計12,576名中621名(4.94%)である。〔結論〕肺結核入院患者は減少しつつあるが、糖尿病を合併した患者は増加している。

129. 肺結核と糖尿病(続報) 国際中央共同研究班(班長 楠木繁男):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歳以上に連なり、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大変有意義であると考えた。〔研究方法〕国立結核療養所47施設の協力を得、マークカードに所要事項を記入し集計した。合併症例は918例である。〔研究成績〕両者合併時のTBが中等症ないし重症であることは、すでに2回にわたり本学会で発表した。では一方のDMの程度はいかがであらうか。自覚症状は神経症状13.9%、口渴13.7%、多尿11.1%、食欲亢進8.9%、眼症状7.4%と少なく、また諸検査成績も同様で、高コレステロール値11.6%、蛋白尿9.3%、高血圧8.6%、肝障害7.3%、腎障害7.1%、ケトン尿1%と少ない。また発見時空腹時血糖値をみても169mg/dl以下(H-J法)78.4%、一日尿糖量19g以下81.5%、負荷試験時尿糖でも空腹時尿糖陰性で、負荷2時間後尿糖陰性または陽性が合わせて76.1%である。治療面からみても、食事のみまたは内服薬での加療が全体の76.8%、一日糖質量も200~300gの制限が89.6%であり、これらの成績を総合すると、合併DMは軽症であるといえる。次にTBの経過とDMコントロールとの関係を見ると、TB先行例中DM発見までのTBの経過と、DM発見後TBの経過とを比較すると、両者の著効・軽快・不変の間に差はなく、ただ悪化にのみ危険率1%以下で有意差がある。このことは両者合併の場合DMの治療が行なわれてさえおれば、その治療の適不適、良否は問わず、TBの悪化を来すことはなく、この点合併例の治療上きわめて重要な事実である。DMのコントロールの程度であるが、TBの経過と関連して、空腹時血糖値を169以下に

保てば(TBの経過中悪化のみに危険率1%以下で有意差)よいが、出来うれば139以下が望ましい(この場合も悪化のみに危険率 $5\% > \alpha > 2\%$ で有意差)。従来TBの食事療法として、高脂肪高カロリー食が根強く守られているが、DMの合併を考慮した場合、この食事に再考の余地はないものか、症例を提出して私見を述べる。〔結論〕両者合併時のDMは軽症である。DMのコントロールは空腹時血糖値169以下、出来うれば139以下に保つことが望ましい。TBの食事療法としては、従来提唱されているほどの高カロリー食を与える必要はないと考える。

〔質問〕細田仁(日大第一内科)

症例では摂取カロリーがかなり低いように思われるがその点はいかが。

〔追加〕楠木繁男

両疾患とも、40歳以上にその発生率の山があるので、当然両者の合併症例は40歳以上で多くなるものと思う。

130. 糖尿病患者の易感染性に関する研究(第1報)肺結核症合併と血清蛋白分画値および血清免疫グロブリンレベルについて 立野誠吾・伊藤進・桜田肇・北本多希幸・高木康夫(札医大呼吸器)

〔研究目的〕従来から、糖尿病患者は感染症に罹患しやすく、また合併症の予後に悪影響を与えることが種々論議されている。ことに、肺結核症の合併頻度は、現在もなお一定の率を保っており、最近の肺結核症罹患率の著しい減少傾向とは対象的な現象といわねばならない。演者らはその原因解明の足がかりとして糖尿病患者の示す免疫機構の一つとしての血清蛋白分画および免疫グロブリン(Ig)の変動を検索した。〔研究方法〕対象は肺結核患者53例(うち重症26例④、軽症27例⑤)、糖尿病患者10例⑥、有肺結核感染糖尿病患者10例⑦、副腎皮質ホルモン長期服用の肺疾患患者10例⑧、対照として健康人17例で、延べ106回の検索を行なった。血清総蛋白はエルマの蛋白濃度計、血清蛋白分画はセルローズアセテート膜による電気泳動法、免疫グロブリン分画はHylandのImmunodiffusion Plate法によりIgA、IgG、IgMを定量した。〔実験成績〕①HylandのImmunodiffusion Plate法による各Ig分画値の再現性については、IgGは $\pm 14.3\%$ 、IgMは $\pm 23.5\%$ 、IgAは $\pm 5.9\%$ の測定誤差を有することが認められた。②血清総蛋白は各群において差異を認めないが、各分画値ではAlbuminは④群、⑤群および⑥群において著しい減少傾向がみられた。また $\alpha_2$ -globulinおよび $\beta$ -globulinは対照群を除いた各群に軽度の増加傾向が認められた。また $\alpha$ -globulineは④、⑤両群において著しい増加、⑥群において軽度増加が認められた。③血清免疫グロブリン分画値は、健康対照群でIgG 1428 $\pm 282$ mg/dl、IgM 129 $\pm 47$ mg/dl、IgA 277 $\pm 66$ mg/dl

であった。これに対し④、⑤および⑥群においてIgGの増加傾向、①では $1,341 \pm 512$  mg/dlとやや減少傾向が認められた。IgMは④、⑤および⑥群において著しい低下、IgAは⑥群においてやや増加傾向が認められたが、他の各群では著変は認められなかつた。④ Insulin治療によりControlされた①群のIg分画は、各項目において治療後の増加が著しいのを認めた。〔結論〕以上の結果、糖尿病患者は易感染性というのではなく、感染というStressが加わつたため、それに伴つて出現する下垂体副腎系の優位とInsulin感受性低下のためGluco-Neogenesisが一層亢進し、二次的に糖尿病の悪化と抗体産生系の抑制があるため感染症も増悪するものと考えられる。

〔追加〕伊藤進

糖尿病の治療について注意すべきこと、①肺結核症の急性増悪に注意すること。急性増悪は、耐糖能の低下、Insulin需要の増大をひき起こし、糖尿病の悪化をも促進する。②ただちに、十分なInsulin供給と強力な化学療法を併用すべきである。

#### 131. 糖尿病と肺結核（検査成績と耐性状況について）

国療中央共同研究班（班長 楠木繁男）：弘雍正（国療豊福園）

〔研究目的〕近年来、肺結核と糖尿病の合併は増加しており、この関連について究明を加えることは意義があると考えられる。〔研究対象〕肺結核と糖尿病について、国立療養所共同研究を行なつてゐるが、昭和41年7月から昭和44年7月までに調査した。国療共同研究参加45施設の糖尿病合併肺結核患者および3回連続尿糖陽性者を対象とした。〔研究成績〕①患者数および性別：尿糖陽性♂396名♀66名計462名、糖尿病♂394名♀151名計545名、総計1,007名♂790名♀217名であつた。②年齢別：尿糖陽性群は31歳以上に、糖尿病群は41歳以上に、急激な増加を示していた。③排菌状況：菌陽性例は、尿糖陽性群中191名、糖尿病群中366名、計557名であり、これは対象者の56%を占めていた。④耐性状況・尿糖または糖尿病発見時に、耐性ありと判定した者が、尿糖陽性群147名、糖尿病群271名で、排菌者の75%が耐性を有していた。また昭和43年7月以降に糖尿病として報告された新患者229名中菌陽性者92名、このうち75名は耐性菌を証明した。また15名(20%)は化学療法の効果が期待できない多剤耐性を示していた。⑤糖尿病の重症度を空腹時血糖より分類して胸部X線の経過との関係ならびに排菌状況の推移についても検討したので併せて報告する。〔結論〕調査対象者の56%が菌陽性例であり、排菌者中75%に耐性菌が認められたことは重要な事実であり、中年以後の肺結核患者には、合併症としての糖尿病が、肺結核の子後にかなり重大な影響を及ぼしている。したがつて、肺結核の

治療とともに、糖尿病のコントロールが必要と考えられる。

〔質問〕萩原忠文（座長）

糖尿病で抗結核剤に対する菌耐性の出現しやすい理由はどうお考えか。

〔回答〕弘雍正

各種抗結核剤に対する耐性菌の出現状況はSM耐性の場合、空腹時血糖140 mg/dl未満の群で、9カ月後に50%、140~200 mg/dlで3カ月後に50%、200 mg/dl以上で6カ月後に100%出現している。INH耐性の場合140 mg/dlで1年後に50%、140~200 mg/dlで6カ月後に50%、200 mg/dl以上で6カ月後に100%の出現をみている。その他の抗結核剤の耐性については今後研究を続けて報告する。

#### 132. 肺結核、糖尿病併発患者の臨床的研究 瀬良好澄

・小西池磯一・松本徹二・旭敏子（国療近畿中央病）  
山本和男・山本実・岡村昌一（大阪府立羽曳野病）河盛勇造・覚野重太郎・大友正明（国病泉北）立花暉夫（大阪府立病）赤松松鶴・山本好孝（国療愛媛）岩田真朝・福井茂（国療奈良）田中開・越智規夫（クリストロア病）中谷信之・曾和健次（大阪通信病）

〔研究目的〕最近糖尿病は増加の傾向が著しい。したがつて肺結核の減少にもかかわらず、肺結核糖尿病併発患者の数は増加している。今回われわれは肺結核、糖尿病合併患者120名につき主として肥満を中心に臨床的観察を行ない、かつ糖尿病を合併していない高度肥満結核患者にPGTTを行ない、肥満の耐糖能への影響を検討した。なおEthambutolを糖尿病、肺結核合併患者に投与し、視力障害の頻度を検討した。〔研究方法〕肺結核、糖尿病合併患者の臨床調査は各施設でアンケート用紙に記入し集計した。糖尿病を合併しない高度肥満（ブローカの变法で15%以上）を選び後薬等の方法に従いPGTTを実施した。なおこのさい尿糖のみ陽性者についても血糖曲線の変動について分析を行なつた。ついで糖尿病コントロールをexcellent, good, fair, poorの群に分け、肺結核の経過との関係を検討した。〔研究成績〕糖尿病、肺結核合併患者120名中肥満度±9%以内が48%を占めており、かつ40歳以上の高齢者が86%ときわめて多かつた。遺伝歴を有する者21%、糖尿病先行例44.2%であつた。なお最近6カ月、および肺結核、糖尿病合併時より最近6カ月までのコントロールの良否と肺結核の経過を比較したところ、ほぼ相関する傾向が認められた。臨床検査では尿中蛋白陽性、血中尿酸上昇例が多かつたが総コレステロール、Kにはあまり変化が認められなかつた。糖尿病を合併しない高度肥満結核患者のPGTTにて23.2%にLatent Chemical Diabetesが認められ、かつ尿糖のみ陽性者14.3%について血糖曲線を検討するとほぼ全例がOxybyperglycemia型を示

した。肺結核、糖尿病合併患者のうち過去に肥満を認めたもの 35.8%、結核のための安静が肥満を来たし糖尿病が発症、悪化したと考えられるものが約 10% に認められた。Ethambutol 使用者の約 5% に視力障害が認められた。〔研究結果〕① 糖尿病のコントロールと肺結核の臨床経過とはほぼ相関する傾向がある。② 糖尿病を合併しない高度肥満肺結核患者の PGTT にて約 23.2% に異常が認められた。③ 肺結核、糖尿病併発患者は過去に肥満の経験を有する者が多く、肺結核のための安静が肥満を来たし、糖尿病が発症もしくは悪化したと考えられる症例が約 10% 認められた。④ Ethambutol は注意して使用すれば、肺結核糖尿病合併患者に使用しうるものと考えられる。

〔質問〕 松宮恒夫 (東大医科研内科)

DM 合併肺結核に EB の投与は禁忌とされているが、本日の演者の中には EB を使用されている方もいる。その場合、血糖値がどのくらい以下なら大丈夫でしょうか。標準があればご教示いただきたい。

〔回答〕 松本徹二

EB 使用は何か理論的に使えない理由がないかぎり一般結核患者と視力障害の差がないので注意しながら使用してよいのではないかと。

## (2) 結核周辺疾患・合併症

### 133. 肺結核を合併せるサルコイドーシスの一症例 木下太郎 (三井三池鉱業所病呼吸器)

〔研究目的〕本症例は右斜角筋部リンパ節生検により病理組織学的にサルコイドーシス(以下「サ」と略称)と診断され、また胸部 XP では明らかな BHL 像と肺野病変(主として右下野)を認められた症例であるが、ツ反応は強陽性(二重発赤)で、かつ喀痰培養により微量結核菌を証明したものであつて、「サ」の成因の解析に参考になるものと考える。〔研究方法〕臨床的に経過観察した。〔成績〕30 歳男子、会社員(自動車運転手)家族に結核素因なし、また本人に結核の既往歴なし。小学 5 年生のときツ反応自然陽転、44 年 5 月中旬感冒にかかり、せき、たん、微熱あり、開業医で医治を受けていたが、経過が長びき、また軽度の呼吸困難や全身違和感、胸部圧迫感等を訴えたので胸部 XP をとつたところ、BHL と下肺野のびまん性陰影を指摘され、「サ」の疑いのもとに入院をすすめられた。44 年 6 月 20 日当院入院、入院時一般状態比較的良好、ツ反応(PPDs)を行なつたところ二重発赤(硬結 1.2×1.0 cm、発赤 3.0×2.0 cm)を示した。赤沈値 1 時間 21 mm、2 時間 54 mm で促進、皮膚・眼症状なし。以上よりただちに旧 3 者による結核の化学療法を行ない、せき、たん、全身違和感等の症状は和したが、胸部圧迫感が残り、また胸部 XP の改善は緩慢であつた。7 月初旬斜角筋部リンパ節生検

を行なう。体表面からは直接リンパ節を触れないが、右鎖骨上窩深く連なるリンパ節群を発見、1 つのリンパ節の大きさは約 2 cm 径、九大病理学教室において組織検査を行ない、巨細胞を含む壊死を伴わない類上皮細胞結節で「サ」と診断された。ただし巨細胞内に asteroid body は認められない。γ-グロブリン値 20%、血中 Ca 値 10.8 mg/dl でいずれも正常。結核化学療法開始後約 1 カ月で新たに副腎皮質ホルモン投与を開始せるところ、自覚症および XP 像ともに著しく改善され 9 月 5 日退院した。入院期間 77 日、後に 7 月の喀痰培養の結果、結核菌陽性と報告された。なお退院後は 12 月末まで INH および副腎皮質ホルモンの維持投与を続けて打切つた。なお本人は 44 年 10 月から職場復帰し、現在まで再発は見えていない。〔結論〕肺結核と「サ」が偶然合併したものであるか、ある種の因果関係があるのか分からないが、両者の関係について一つの示唆を与える症例と考える。

〔質問〕 岩井和郎 (結核予防会結研)

この症例でサルコイドーシスと診断された根拠は、X線所見と、斜角リンパ節の組織所見と思うが、病理組織所見からサルコイドーシスと診断するには、いろいろ難しい問題があつて、サルコイドーシスと診定できない場合もかなりある。この症例も、X線所見は、ツ反応、病理所見のいずれもが、結核である可能性も残していると思われる。病理の立場からお願いしたいのは、生検のさいにリンパ節をなるべく多くとつていただきたいこと、もう一つは組織の抗酸菌培養をぜひお願いしたく、それによつて病理診断の起こしうる間違いを、少しでも少なくしていただきたいと思う。

〔回答〕 木下太郎

① リンパ節の病理組織学的診断は九大病理学教室に依頼したもので、直接これを批判する力は、私にはありません。② 組織の菌培養については今後ご指示の線に副いたいと思う。

### 134. Sarcoidosis 42 例から得た所見 °立石武・下山冽・杉田安生・上原昭夫・一ノ瀬岩夫(群大第一内科) 菊地俊六郎(大宮中央病)

〔研究目的〕われわれが Sarcoidosis の最初の症例を経験したのは昭和 30 年 6 月であつた。以来 15 年間にわれわれが扱つた症例は 42 例である。主として群馬県内で発見された症例であるが、われわれはこれらの経験例に基づいてその疫学的、診断学のおよび治療学的な意義を考察してみることにした。〔研究方法〕本来無自覚、無症状の場合が多い疾患なので、疫学的な考察を加えるには、集団検診が必要なのであるが、われわれ自身は胸部疾患の集団検診にはあまりタッチしていない。ここに報告する症例のうち、5 例の眼科症例を除いて、大部分が他の機関の集団検診で発見され、主としてその X線所見



によつてわれわれの外來に紹介されたものである。診断方法としては、X線検査、ツ反応検査、臨床所見の観察、表在性リンパ腺の生検、Kveim テスト、眼科的または皮膚科検査等が行なわれている。治療法としては、主として Corticosteroid の内服を用いたが、自然経過の観察に終わったものもある。またグリチロン投与および Corticosteroid のエロゾル吸入も試みた。〔研究成績〕発見された症例の地理的分布についてみると、純粋な市街地、または山間部のは少なく、農村か農村に近い町に居住するものが大部分であつた。また発生の季節的な特徴も数密には分からない。42 例中女子 29 例、男子 13 例、年齢は 13~54 歳で、女子では 10 歳代が 5、20 歳代が 20、30 歳代が 20、40 歳代が 2、50 歳代が 2、男子では 10 歳代 3、20 歳代 8、30 歳代 1、40 歳代 1 であつた。X 線的には全例に両肺門リンパ腺腫脹がみられ、13 例 (31%) が同時に両側肺に粟粒性散布陰影を伴つた。5 例が眼に、1 例が皮膚に病変がみられた。診断時ツ反応は、陰性 21 例 (50%)、残りの 21 例はいずれも硬結を伴わない発赤のみの弱陽性であつた。Kveim テストは 3 例に行ない、2 例が陽性であつた。Corticosteroid による治療を行なつたもの 29 例、このうち 3 例は効を奏せず、有効例 26 例中には大量投与中は病影が縮小するが、減量すると逆戻りし、しかもいわゆる Moonface が著しく、有効の状態を長く保たせることのできなかつた症例が 5 例あつた。このうちの 4 例に対して Steroid のエロゾル吸入を試み、その 3 例において副作用なしに、著明な効果をあげることができた。グリチロン内服で (妊娠中で Steroid 使用を避けた) 消退したものが 1 例あつた。予後の悪いものはなかつた。〔結論〕われわれの観察では男子よりも女子に多く、女子においてやや高齢化の傾向がみられた。自他覚とも特別な症状ほとんどなく、全例に両肺門リンパ腺腫脹がみられ、13 例 (31%) に両肺に粟粒性散布がみられた。ツ反応は半数が陰性、残りの半数も発赤だけで硬結を伴わない弱陽性であつた。Kveim テストは 3 例行なつて 2 例陽性、5 例が眼に 1 例が皮膚に変化を伴つた。Corticosteroid のエロゾル吸入は副作用なく有効に試用できた。

〔追加〕小須田達夫 (公立学校共済組合関東中央病) 腋下リンパ節から壊死を伴うが、サルコイドーシスにきわめて類似した類上皮細胞肉芽腫を証明し、リンパ節培養で non photochromogen 非定型抗酸菌を多数証明した 1 例を経験した。腋下リンパ節以外は、全くサルコイドーシスらしい病変を発見できなかった。予研製 Kveim test は弱陽性と判定され興味ある問題を提起する症例と考えられる。

〔質問〕立花暉夫 (大阪府立病内科)

眼病変、皮膚病変などの肺外病変を有するサ症例の胸郭

内病変の臨床経過は、肺外病変を有しないものに比していかがであつたか。

〔回答〕立石武

眼科的に診断されたサルコイドーシスの症例で、肺サルコイドーシスが特に治りにくかつたと思われる症例はない。皮膚科的に結節を生じた 1 例は、病変消失までやや長期を要したが、この症例は昭和 30 年 6 月に発見された第 1 例で副腎皮質ホルモンはほとんど用いられていない。しかし自然消失がややおくれたとは言えるかもしれない。

135. モルモット実験的珪肺結核に対する SM の治療効果ならびに SM 耐性結核菌の出現について °桜井宏・井上幾之進・杉本潤 (大阪府立羽曳野病)

〔研究目的〕実験動物体内で抗結核剤耐性菌を恒常的に出現せしめることはきわめて困難であるといわれているが、その 1 方法として、遊離珪酸粉と結核菌をモルモットの肺内に注入して、空洞を含む病巣をつくり、これに SM 治療を長期間行なうことにより SM 耐性菌の出現の有無を検し、併せて SM の治療効果を検討した。〔実験方法〕人型菌黒野株と遊離珪酸粉を生理的食塩水浮遊液とし、その 0.5 ml (生菌数  $17 \times 10^8$ , 粉塵 30 mg を含む) をモルモット肺内に経気管ビニール管を用いて注入し、20 日後より以下の群に分けて SM 治療を開始した。第 1 群無治療対照群、第 2 群 SM 5 mg 連注、第 3 群 SM 10 mg 連注、第 4 群 SM 10 mg 隔週注、第 5 群 SM 20 mg 連注、第 6 群結核菌のみ肺注、SM 20 mg 連注、SM 治療開始後 4 カ月、6 カ月後に剖検、死亡例をも含めて全例につき、肺、肝、脾の可及的病巣を含む部分よりの結核菌定量培養を行ない、分離菌について 1% 小川培地により SM 耐性検査を行なつた。〔実験成績〕① 遊離珪酸粉と黒野株を経気管ビニール管を用いてモルモット肺内に注入することにより、SM 治療の有無にかかわらず各群ともほとんどの例の肺に乾酪巣がみられ、57 匹中 42 匹 (73.7%) に肉眼的に空洞が認められた。② 無治療対照群は 24~135 日 (平均 54.8 日) で全例死亡したのに対し、SM 治療群では各群とも死亡例は少なく、SM 治療による延命効果が明らかに認められた。一方結核菌のみを肺注し、SM 治療を行なつた群は全例 6 カ月間生存した。③ 珪肺結核病巣に対する SM の治療効果はほとんど認めがたく、6 カ月間 SM を投与した各群においても大部分の肺に乾酪巣、空洞がみられ、無治療群との間に肉眼的病変の差は認められなかつた。④ 肺病巣よりの分離結核菌数は、治療群では対照群に比して明らかに減少したが、治療 6 カ月後も大部分の病巣から菌が分離された。一方、菌のみを肺注し、SM 治療を行なつた群では 6 カ月後肺より結核菌は分離しえなかつた。⑤ 分離菌の SM 耐性は、各治療群とも治療 4 カ月までには 5 mcg/ml 以上の耐性菌はみられなかつ

たが、6カ月治療後には、SM 5 mg, 20 mg 連注, SM 10 mg 隔週注射群に各1例, SM 10 mg 連注群2例に SM 5 mcg/ml 以上の耐性菌が証明された。これらのSM耐性菌はいずれも多数の結核菌を分離しえた空洞を含む病巣より得られたものであつた。

〔追加〕 宝来善次 (奈良医大第二内科)

座長の指名により追加する。動物には人体と同じ塵肺(珪肺)を起こすことは困難である。しかし、人体の塵肺を起こす粉塵の反応をみることで世界的に研究が進められている。われわれは各種粉塵および粉塵と結核菌を動物肺内に注入して肺の変化を観察している。動物に結核性空洞を形成させることははなはだ難しく、また動物

に抗結核薬に対する耐性結核菌を作ることにも困難であることが知られている。桜井博士の研究はモルモットに75%以上に結核性空洞を形成させたことはわれわれの研究の再現性を明らかにされたものである。そのうえ、動物の結核性空洞に対してSMを用いて治療を行ない、動物を延命させているが、肺の結核性空洞性病巣自体にはSMの効果は低いことを明らかにしている。特筆されることは6カ月後に剖検のうえ肺臓培養を行なつて得た結核菌がSM 5mcg以上の耐性を獲得しているものがあることである。すなわち動物に結核性空洞を形成させ、かつ、耐性菌を作つた研究は高く評価されるものと思う。