

第47回総会一般演題(I)

General Presentation of the Reports of the 47th Annual Meeting (I)

非定型抗酸菌(1)

A 1. ガスクロマトグラフィーによるミコバクテリア菌株同定の試み °武田俊平・荒井秀夫・佐藤博・本宮雅吉・岡捨己(東北大抗研内科)

〔目的〕ガスクロマトグラフィーの利点である微量物質の分離、分析能を利用し、ミコバクテリア培養濾液中のナイアシンおよび類似物質を検出し、菌株鑑別の補助手段とすることを試みた。〔方法〕3-ピリジンメタノールは、ニコチン酸エチルを還元して得られるものを用いた。(J. A. C. S. 73, 107, 1951) ニコチン酸、ニコチンアミドの TMS 化誘導体を作った場合、生じた化合物はきわめて不安定であるか、または反応が不完全であると思われるので、前処理を行わず、直接ガスクロマトグラフィーを行つた。実験は主として、次の4条件下で行つた。① 2.5% ポリエチレングリコールサクシネート+10% SE-30, ガスクローム Z, カラム温度 130°C, ② 2.5% ポリネオペンチルグリコールセバケート+10% SE-30, カラム温度 130~150°C, ③ 5% OV-17, クロモソープ W. A. W. DMCS, カラム温度 140°C, ④ SE-52 5%, クロモソープ W. A. W. DMCS, カラム温度 130°C, 内部標準として、パラニトロフェノールを用いた。〔成績および結論〕①の条件ではニコチン酸、ニコチンアミドはいずれも 2.8 分、3-ピリジンメタノールは 18.8 分の保持時間を示した。TMS 化試薬で処理した場合、前二者は 3.4 分、3-ピリジンメタノールは 11.2 分の保持時間を示した。②の条件では、ニコチン酸、ニコチンアミドは 4.6 分、3-ピリジンメタノールは 19 分の保持時間を示した。TMS 化試薬処理後は、前二者は 5.4 分、3-ピリジンメタノールは 10.4 分の保持時間を示した。③の条件では、ニコチン酸、ニコチンアミドは 6.2 分の保持時間を示し、3-ピリジンメタノールは 7.2 分の保持時間を示した。すなわちこれらの条件下では、いずれの場合にも、ニコチン酸、ニコチンアミドは分離できなかった。これに反し、④の条件下では、3-ピリジンメタノール(保持時間 2.4 分)、ニコチンアミド(保持時間 4.4 分)、ニコチン酸(保持時間 9.2 分)の3者を分離することができた。また、内部標準としては、フェニルイソニコチネートも使用しうることがわかつた。ミ

コバクテリア培養濾液を試料とする場合は、陽イオン交換樹脂処理を行い、かつビリジン誘導体であることの確認には BrCN 処理によりピークが消失することを用いた。

A 2. Photochromogenic Mycobacteria の Cross-band 形成について °有馬純・高橋昭一郎(北大結研)

〔研究目的〕photochromogen に属する抗酸菌の染色像上の特徴とされている cross-band について光顕的に、電顕的にその本態を明らかにしようとした。〔研究方法〕L-J 培地(あるいは小川培地)に培養の菌を Dubos に移し数日培養した菌を出発材料とし、数種の固型培地および液状培地に移し培養し、時間を追つて菌をとり出し Z-N 法で band の出現の状態を調べ、また Dubos 培養の菌について染色試験と平行して電顕像による観察を行つた。供試の菌種は *M. kansasii* の var. *luciflavum*, var. *aurantiacum*, var. *album*, *M. marinum*, *M. aquae*, *M. scrofulaceum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. tuberculosis*, *M. bovis* である。〔研究成績と考察〕① cross-band は液状培地ではきわめて早期に(菌接種後数時間で)かつ著明に認められる。しかし固型培地培養の場合にも弱いながら現われる。液状培地ではおよそ 24 時間を maximum としその後次第に消退していく。したがつて band 形成は菌の lag phase にみられる一過性の現象で、必ずしも菌の activity とは関係はないもののように思われる。② このような光学顕微鏡所見とはほぼ一致して電顕像で菌体に電子線をよく透過するいわゆる空胞様の小体が著明に観察された。菌体にかかる小体が規則正しく並ぶとき、小体と小体の間の細胞質に色素が吸着し染色像で band として現われるものであろう。③ *M. kansasii* では var. *luciflavum* のみならず、var. *aurantiacum* にも var. *album* にも band がみられることは、この現象と光合成とは関係のないことを示すものであろう。④ Group I の抗酸菌としては、*M. kansasii* にも *M. marinum* にも band は認められた。*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. avium* には認められなかった。しかし、Group II の *M. aquae* と nonchromogen の *M. gastri* は陽性の成績であつた。〔結論〕① cross-

band 形成は Group I に属する *M. kansasii* ならびに *M. marinum* に著明にみられる染色上の所見である。②しかし *M. aquae* 等 Group I 以外の菌種にも認められることから cross-band は Group I に限られた現象ではないであろう。③染色像と一致して電顕像で電子線透過性の小体の配列が認められた。その本態はなお不明である。

〔質問〕 岡捨己 (東北大抗研)

“cross-band”を超薄切片でみた所見を教えてください。

〔回答〕 武谷健二 (九大細菌)

電顕写真に見られる band 構造の特徴は、電子線透過性の空胞構造にあるのではなく、むしろ異常に電子線密度の高い細胞質のほうにあると考えられる。

A 3. Runyon IV 群抗酸菌の分類学的研究 斎藤肇・ 田坂博信 (九大細菌)

〔研究目的〕 Runyon IV 群抗酸菌を整理、分類する。
〔方法〕 既命名 N 群抗酸菌計 144 株の生物学的ならびに生化学的 71 性状についての検査成績を数値分類学的方法によつて検討する。〔成績〕 ① *M. abscessus*, *M. runyonii* および *M. borstelense* は *M. chelonae* の, *M. lacticola*, *M. butyricum* および *M. sp. ATCC 607* 株は *M. smegmatis* の, *M. minetti* は *M. fortuitum* の, *M. acapulcensis* は *M. flavescens* の また *M. anabanti* は *M. peregrinum* の同意語と解してよい。② *M. peregrinum* と *M. fortuitum* との間の S-value は 84% であり, これら両菌種は 42°C および 1% デスオキシコーレート加卵培地における発育, マンニトールからの酸形成, アクリルアミデースおよびプロピオンアミデースにおいて明らかに鑑別可能であることから, これら両菌種は別種としたほうが妥当と思われる。③ *M. aurum* の中にはソルビトールおよびシュエクロースから酸を形成し, アセトアミデース, アラントイネース, アクリルアミデースおよびプロピオンアミデースのいずれも陰性の 1 群 (Type strain ATCC 23366 株を含む) と, これとは全く逆の性状を示す 1 群とがあり, それぞれの菌種内 S-value はともに 95%, 両者間のそれは 81% であり, かつ後者は既命名菌種のいずれとも明らかに異なることから 1 新種として独立させることを提案したい。④ *M. aurum*, *M. parafortuitum*, *M. vaccae*, および *M. diernhoferi* はそれぞれ独立菌種としてよい。⑤ *M. parafortuitum* に分類されていた菌株の中に既命名菌種のいずれとも異なる nonphotochromogenic な 3 菌株からなる 1 群を指摘しえた。⑥ *M. salmoniphilum* 4 菌株のうち 1 株 (ATCC 13756 株) は *M. fortuitum* に, 2 株 (ATCC 13757 株, ATCC 13758 株) は *M. chelonae* に分類しえたが, 残りの 1 株 (CC 株) は *M. peregrinum* と *M. chelonae* との中間に位した。〔結語〕 ① 既命名 N 群菌のうち *M. smegmatis*, *M. phlei*, *M.*

thermoresistibile, *M. fortuitum*, *M. peregrinum*, *M. vaccae*, *M. parafortuitum*, *M. aurum*, *M. chitae*, *M. flavescens*, *M. diernhoferi*, *M. chelonae*, *M. gilvum*, *M. duvalii* および *M. lactae* の命名は valid であると思われる。② *M. aurum* に分類されている菌株の中には新種としてこれから独立させたほうがよいと思われる 1 群がある。③ 既命名菌種とは明らかに異なる non-photochromogenic な速育抗酸菌株について報告した。

A 4. 迅速発育性抗酸菌群の遅延型過敏反応特異性を 利用した分類 °村岡静子・武谷健二 (九大細菌)

〔研究目的〕 従来多くの迅速発育性抗酸菌 (Runyon IV 群) が分離されているが, 分類については, なお未解決の点が多い。そこで種々の菌から精製したツ蛋白 π によるモルモットの遅延型過敏反応が, 非常に高い抗原特異性を示すことを利用して, 迅速発育株全般にわたる分類を試みた。〔方法〕 21 種の菌株おのおのにつき, モルモット 5~7 匹を用い, 流動パラフィン懸濁死菌 6 mg を四肢に筋注感作する。4~5 週後, おのおのの菌の Sauton 培養濾液より等電点沈殿をくり返すことにより, 精製したツ蛋白 π を 1 mcg, モルモットの背に皮内注射し, 48 時間後に過敏反応の発赤径を測定する。それらの値から, Specificity Difference Value を算出し, おのおのの菌株相互間の近似関係を求めた。〔成績〕 *Mycobacterium (M.) peregrinum*, *M. giae* は *M. fortuitum* と, また *M. flavescens* は *M. acapulcensis* と, そして光発色性の *M. balnei* は *M. marinum* と, それぞれ同じ特異性を示した。*M. aurum* は *M. diernhoferi* と, また *M. salmoniphilum* は *M. abscessus* と比較的近い関係にあつた。*M. chitae*, *M. thermo-resistibile*, *M. rubrum*, *M. smegmatis*, *M. phlei*, *M. anabanti*, *M. thamnophaeos*, *M. rhodochrous* などは, 他の strain とほとんど類似性をもたなかつた。*M. vaccae* と *M. parafortuitum* に関しては, 他の菌に対しやや近い関係を示す場合もあり, まだその分類上の位置ははつきりしなかつた。〔考察〕 先回発表した迅速発育株群の分類と今回の分類および他の生物学的性状とを総括して, Runyon IV 群内の菌種は, 次のように整理される。① *M. minetti*, *M. giae*, *M. peregrinum*, *M. ranae* は *M. fortuitum* の同義語である。② *M. lacticola*, *M. butyricum* は *M. smegmatis* の同義語である。③ *M. abscessus*, *M. runyonii*, *M. borstelense* は *M. chelonae* として統一され, *M. abscessus* と *M. runyonii* は Abscessus biotype, *M. borstelense* は Borstelense biotype とすべきである。*M. salmoniphilum* は *M. chelonae* に類似の菌種である。④ *M. flavescens* は *M. acapulcensis* と同義語である。⑤ *M. diernhoferi* は *M. aurum* と近縁である。⑥ その他は独立の菌種と考えられる。ただし *M. aurum*, *M. sal-*

moniphilum, *M. parafortuitum* などは、その species 内での strain 同士の均一性に関して問題があるので、さらに菌株をふやして検討すべきであると思われる。

〔質問〕 岡捨己（東北大抗研）

感作モルモット1匹に約20種の「ツ」液をどういうふうに皮内反応するのか。

〔回答〕 武谷健二

モルモット1匹当たり十数コのツベルクリンを注射するが、その多くは heterologous なため陰性の反応しか呈しないのであまり問題にならない。

〔追加〕 武谷健二

われわれがツ反応特異性を用いて分類、同定を行っているのは、この特異性がきわめて安定であるからである。その成績は大筋においては S-value を用いた3番の演題の成績とよく一致する。*M. anabanti* は原報告者の株と異なっているようであるから、この株での成績はそのつもりで判断する必要がある。

A 5. 非定型抗酸菌ツベルクリン反応について °山本正彦（名大第1内科）青木国雄・大谷元彦（愛知がんセンター）

〔研究目的〕非定型抗酸菌（以下 AM と略す）ツ反応の判定基準は「非定型抗酸菌感染の疫学的研究班」において昭和35年暫定的に定められた暫定基準（ヒト型ツ反応の大きさより AM ツ反応の大きさが25%以上大の場合を陽性とする）、および大谷（結核、42:237, 1967）による判定基準（ヒト型ツ反応の大きさを x 、AM ツ反応の大きさを y としたとき $y > 0.532x + 15.28$ を陽性とする、以下判定基準1と呼ぶ）の2つがあるが、前者はその理論的根拠に乏しく、後者は AM 症における AM ツ反応の値より導かれたものでなく、AM 感染が少ないと考えられる高校生のヒト型ツ反応に対して起こる交叉反応としての AM ツ反応の限界から定められたものでこれのみでは必ずしも十分とはいえない。今回われわれはⅢ群 AM 症における AM ツ反応の分析から新しい

AM ツ反応判定基準（判定基準2と呼ぶ）を作り、判定基準1および2の両方から判定することを試みた。〔研究方法および結果〕Ⅲ群 AM 症129例にガモー π , $H_{37}Rv$ π （九大・武谷教授による）を同時に接種し、その反応の分布図に帰帰直線を引きその 2σ の位置にある直線（この中に97%のAM症がはいる）からAM側を陽性とした。この場合 AM ツ反応を y 、ヒト型ツ反応を x とすると、その直線は $y = 3.57x - 75.46$ となり、 $y > 3.57x - 75.46$ は陽性となつた。また $y > 0.532x + 15.28$, $y > 3.57x - 75.46$ $x < 10$, $y \geq 10$ の範囲を陽性 A, $x \geq 10$, $y \geq 10$ の範囲で $y > 0.532x + 15.28$ および $y < 3.57 - 75.46$ または $y < 0.532x + 15.28$ および $y > 3.57 - 75.46$ をともに満足する範囲を陽性 B とし、残りを陰性とした。陽性 A は AM のみの感染を示し、陽性 B は AM とヒト型の重感染またはいずれか直ちには判定しえないものと考えられる。Ⅲ群 AM 症129例は陽性 A 27.9%、陽性 B 46.5%、陰性 25.5%、結核患者1,405例は陽性 A 2.5%、陽性 B 25.2%、陰性 72.3%、高校生1,282例は陽性 A 1.5%、陽性 B 34.4%、陰性 63.1% であつた。Ⅲ群 AM 症に AM ツ反応陰性のものが比較的多くみられたのは AM ツ反応が10mm以下のものがかなりみられたことで、この点は今後の検討が必要と考えられる。Ⅲ群 AM 症中 AM ツ反応が陽性 A、陽性 B、陰性となつたものの背景の比較では陽性 A に60歳以上、Fa, fibrosis 型、AM ツ反応実施時 AM 排菌あり、結核既往歴なしがやや多くみられた。

〔回答〕 武谷健二（九大細菌）

約10年前 *M. intracellulare* 約10株についてツ反応特異抗原性を調べた結果では、いずれもほぼ同一の特異性を示した。アメリカにおいてもある特定株から精製した PPD を用いている。したがって現段階ではこれでよいと思う。もちろん、今後多数の株について検討すれば特異性の異なる株がでる可能性がないとはいえないが…。

非 定 型 抗 酸 菌 (2)

A 6. 流血中より頻回に遅育性で *Scotochromogenic* な非定型抗酸菌を証明した症例について °秋山実利・玉木和江・山木戸道郎・西本幸男（広大第2内科）田坂博信（広大細菌）

昭和37年に日比野が全国調査により非定型抗酸菌症（AM 症）を報告して以来、本症に対する関心が高まり症例も多数に及び、知見も増加している。しかし毒力が弱く人から人への感染はみられないとされている AM が、どのような門戸から人体に侵入、発病するのかは明

白でなく病態もいまだ不明と言わざるをえない点がある。喀痰から AM を証明した症例は希有でないが、血液培養が陽性のものは少ないようである。ところで喀痰より AM を証明しても必ずしも AM 症と断定することはできなく、山本らの診断基準が利用されているのが現状であろう。しかしながら血液から AM が頻回に検出された場合、コロニー数の多少に関係なく病因的意義をもつのではなからうか。今回われわれは AM を血液から証明したが、喀痰・咽頭粘液・脳脊髄液・尿・糞・胃

液・胆汁・リンパ節生検組織・皮膚生検組織・骨髓からは証明されなかつた症例を経験した。症例は悪寒戦慄を伴う高熱で発病し、経過中静脈血からG(+)球菌を1度だけ分離した。その後解熱をみたが、再び高熱を発したため当科に入院した。入院時 AM を静脈血培養で分離した。39~40°C の発熱・全身倦怠感・下痢・咳があり喀痰はほとんど認めなかつた。全身の浅在性リンパ節腫脹・肝脾腫・左下腿部に圧痛・発赤・熱感を伴う直径約10×15 cm の色素沈着斑があつた。肺は打聴診上、レ線学的に異常なく、肺シンチグラムで頸部と肺門リンパ節に Ga⁶⁷ のとり込みをみた。後腹膜リンパ管造影で悪性リンパ腫が疑われた。3 回のリンパ節生検では頸部・鼠径部の両方とも反応性炎症像だけで異常細胞はなかつた。骨のレ線学的検査や骨髓所見に異常なく、また喀痰細胞診でも悪性細胞はみつかつていない。軽度の貧血と白血球増多・赤沈亢進・CRP(+)があつた。RA test (一)・LE 現象(一)であつた。血液からの培養成績は29 回中 25 回抗酸菌陽性で、そのいずれもが、S 型集落、橙黄色、遅育性の集落性状を示し、ナイアシン・テスト陰性、光発色性(一)の点から Runyon のⅡ群菌と思われる菌株が分離された。最高 20 colony, 平均 6.8 colony であつた。ヒト型菌の PPD ツ反応陰性, AM ツ反応では *M. scrofulaceum* 石井 π 0×0/1×2, *M. kansasii* P 16 π 0×0/0×0, *M. tuberculosis* H₃₇Rv π 0×0/0×0 であつた。凝集反応は×512 陽性であつた。5 月 28 日~9 月 7 日の間に 14 回分離された抗酸菌から得られた 16 株につき検査したところ、39°C における発育性, Tween 80 水解能, 硝酸塩還元能, 薬剤耐性から *M. scrofulaceum* と *M. gordonae* の 2 菌群が含まれていた。

〔発言〕 山本正彦 (名大第1内科)

流行中から *M. scrofulaceum* を分離した報告はわが国にはなく、貴重なご報告と考える。

A 7. *Mycobacterium intracellulare* による全身感染の1例 °斎藤肇・田坂博信 (広大細菌) 望月輝三・北野允基・小笹正三郎 (広大皮膚) 福原敏行 (広大第2病理)

田坂某, 48 歳の男, 45 年 7 月ほとんど全身にわたる紅斑, 膿疱を生じ, 本学皮膚科に入院し, デキサメサゾン 1 日 4~2 mg 計 69 mg を 25 日間にわたって連続投与したところ, 右耳介前部から頸部にかけて有痛性の腫脹, 瘻孔形成, 漿液性膿の排出がみられるようになり, それより Runyon Ⅲ群抗酸菌がくり返し, またⅡ群抗酸菌が1回分離された。該病巣部には病理組織学的に無数の抗酸菌の存在する肉芽腫性リンパ節炎の像がみられた。患者血清の分離菌に対する凝集素価は健康血清のそれに比べてきわめて高く, また患者のツ反応の発赤径の大きさは *M. scrofulaceum* 石井株- π >*M. intracellulare* 蒲生株- π >ヒト型結核菌 H₃₇Rv 株- π であつた。分離

菌は諸種抗結核剤のうち, 特に Rifampicin に対して高い感受性を示したが, その臨床的治療効果は期待できず, 患者は 46 年 4 月末から肝腫大, 黄疸を招来し, そのさいの胆汁ならびに 6 月および 7 月の計 4 回にわたる糞便検査において毎常リンパ節病巣部より分離されたのと近似の集落性状を示すⅢ群抗酸菌が分離された。7 月 28 日の胸部レ線像では両肺野特に中および下肺野に粟粒大の多数の陰影がみられるにいたり, 8 月 2 日死亡した。剖検時の内臓の肉眼的所見では肝膿瘍, 脾頭の線維性増殖がみられ, 肺から 1 コ, 脾から 10 コ, 右頸部, 右腋窩および後腹膜リンパ節からは無数ないし多数, また右鼠径リンパ節からは 60 コのいずれもⅢ群抗酸菌の発育がみられた。分離されたⅢ群抗酸菌はいずれも S 型, 22~45°C で発育可能, ナイアシン・テスト, 硝酸塩還元能, 70°C 酸性フォスファタース, Tween 80 水解能およびユリエース陰性, 68°C カタレース, ニコチンアミデースおよびピラジニアミデース陽性, かつニワトリに進行性病変を招来しえなかつたことから *M. intracellulare* と同定。Ⅱ群抗酸菌は S 型, 22~37°C で発育可能, ナイアシン・テスト, 硝酸塩還元能, Tween 80 水解能, ニコチンアミデースおよびピラジニアミデース陰性, ユリエースおよび 68°C カタレース陽性であつたことから *M. scrofulaceum* の 1 菌株と思われた。

〔質問〕 岡捨己 (東北大抗研)

Fistel からⅡ群が検出され突如Ⅲ群が連続培養検出されているが, ① その侵入源は, ② またⅡ群とⅢ群は非常に近いところに棲息しているのか。

〔質問〕 武谷健二 (九大細菌)

たいへん興味ある症例であるが, 2 日前までⅢ群菌が分離されていた局所から, 多数のⅡ群菌が分離され, 1 週後には再び多数のⅢ群菌が分離されたという事実についていかに説明されるか。

〔追加〕 山本正彦 (名大第1内科)

非定型抗酸菌の場合, 真菌症の場合とよく似て2種類以上の菌の混合感染はかなりの頻度でみられると考えたほうがよい。

〔追加〕 中村善純 (国病松本)

同一患者から, Ⅱ群, Ⅲ群の非定型抗酸菌を排出した例を追加する。この患者は喀痰からⅡ群, Ⅲ群を何回か分離した。その後肺切除術を行い, 右上葉に2カ所の乾酪巣があり, この病巣を別々に培養した結果1つの病巣からはⅡ群, 他の病巣からⅢ群を分離した。同一肺にⅡ群, Ⅲ群が別々に病巣を作ることが考えられ, したがって喀痰から2種類の菌を分離しても当然であると考えた。

A 8. 非定型抗酸菌によつて多発性骨病巣を呈した患者の臨床ならびに剖検所見 新海明彦・田島洋 (国療中野病) °森崎直木 (東女医大整形外科)

X線所見で、大腿骨幹部、寛骨、胸骨などに主として cystic な透明像を呈し、第8胸椎の圧迫像がみられ、しかも椎間板の狭小を認めないので、四肢・体幹の神経痛、貧血・るいそう、血沈値の高度亢進、60歳という年齢、さらに全摘を受けた肺の病理所見が plasma cell を多く含んだ病変であつたことなどから、多発性骨髄腫を疑つた。その後前胸部に膿瘍を出現したが、この部の骨にはX線上異状がなかつたので、膿瘍については別の疾患を考えていた。後になつて膿瘍は自潰し、入院5ヵ月目に、包交ガーゼから非定型抗酸菌 Runyon の3型が検出された。1½年の経過で死亡したが、剖見時にはX線所見以外にも肋骨、肘頭などに病巣がみられ、いずれからも上述の Runyon 3 群菌が認められ、本症の全貌が明らかになつて、X線上多発性の cystic の病変を呈する場合、非定型抗酸菌による骨病変を考慮に入れるべきものであることを教えられた。X線上多発性の cystic の病変を呈するものに炎症(骨髄炎・骨結核)、腫瘍(癌の骨転移、多発性骨髄腫など)があるが、炎症の場合、まわりの骨に反応性の変化をみるが、後者では認められない。本例の場合、大腿骨病巣には、反応性骨変化をみたが、第8胸椎の圧平変化には椎間板の狭小を伴わなかつた点から、悪性骨腫瘍ことに多発性骨髄腫とあやまられた。非定型抗酸菌による骨病巣の報告を4例探すことができたので、本例とあわせてその特徴をみると、多発性であつて、骨幹部にも発症すること、膿瘍・瘻孔を生じやすいなどが、一般骨結核との差異であるとみられた。また本例の脊椎骨病変に、X線上椎間板狭小を認めなかつたことは脊椎カリウスとの相違である。

A 9. 非定型抗酸菌症の病理. 6剖検例と2切除例の検討より °田島洋・新海明彦・外垣静子・上芝幸雄・手塚毅・三村文蔵(国療中野病) 森崎直木(東大医大)
非定型抗酸菌症の7例の剖検例と2例の切除例について病理学的所見を述べ本症研究の一助としたい。これらの例はいずれも nonphotochromogen の排菌例である。死亡時年齢は42~72歳で高齢に傾いている。切除例は26歳と33歳である。男5例女4例である。発病から死亡までの期間は2年半から16年にわたるが、4例では非定型抗酸菌であることを確認したのが発病時から大分隔つていて、これらの例がすべて発病時から非定型抗酸菌症であつたかどうかは不明である。不明の、あるいは陰性の期間を含んではいるが全例が常時排菌者である。7例の剖検例中1例を除いて肺あるいは全身の高度病変を死因としている。全例に化学療法を行つているが、あまり有効ではないが一時的に良好な経過を示したものもある。空洞は演題A8に報告された症例を除いた8例に認められ、そのうち4例では多房多発複雑形の高度な空洞形成を認める。乾酪層が厚い。2例に充実濃縮空洞があり、他の2例では一部に浄化の傾向がある。肺炎は5例

に認められ、うち1例は両肺に高度広汎である。肺炎は大空洞を有する常時大量排菌例に相当する。それは死因の一翼をになつたと考えられる。乾酪化はあまりみられず一部に軽度で認められるのみである。細葉性あるいは細葉性結節性病巣はほとんどみられない。強いて言えば肺炎巣中あるいはその周辺部にわずかに小散布巣の形成をみるのみである。この形の小散布巣は7例に認めた。被包乾酪巣は8例に認めたが少数であり小さく、最大のものが小指頭大で、いわゆる結核腫のごとき著明なものは全くみられない。肺門あるいは流域リンパ節の変化として、乾酪巣が2例に、石灰化巣が3例に認められ、1例は腸間膜リンパ節に石灰化巣がある。また1例では右肺尖の小石灰化巣と初期変化群をなしている。これらリンパ節の初感染巣は結核症初感染巣とするのが妥当であろう。リンパ節は6例に、乾酪巣石灰化巣以外に類上皮細胞時に巨細胞を混ざる繁殖性病変があり軽度なものから高度なものがある。他に2例に肋膜炎、1例は全身骨カリウスおよび血行散布などを主病変とし別に報告した。全体に結核症と変わらない病変を作るが、増殖より滲出病変が優勢である。演題A8の症例のごとき特殊の例では肉芽腫の組織学的所見も結核とはかなり違つている。結核初感染の成立の上に立つ非定型抗酸菌症の発症を、さらには非定型抗酸菌自身による免疫あるいはアレルギー状態との関係の本症発症の面および病理所見解釈にさして重視する要がある。

〔発言〕 岩井和郎(結核予防会結研)

非定型抗酸菌症で滲出性反応が強かつたという所見は、剖検例という末期の状態にある症例についての所見であり、これを非定型抗酸菌症全体におしひろげてあてはめるには、問題があるのではない。

〔質問〕 山下英秋(静岡県立富士見病)

各病巣内の菌の培養を行われたか。ヒト型菌との混合感染も考えられるので……。

A10. *Mycobacterium marinum* 感染マウスの Systemic Chemotherapy に関する研究 外間政哲(東大医科研)

〔研究目的〕 *Mycobacterium marinum* は元来、塩水魚から分離された非定型性抗酸菌であるが、人体にも皮膚の表面に特異な病変をひき起すことが知られており、最近わが国でもこれによる感染例の報告がある。しかし本菌感染に対する化学療法の成果についてはまだ報告があまりない。今回、この1菌株についてマウス感染治療実験を行う機会を得たので報告する。〔方法〕使用動物はIMRI 雌マウス。Löwenstein Jensen 培地に発育せる *Mycobacterium marinum* (SN-1254) を生理的食塩水にて2.0 mg/ml の濃度の菌液を作成し、マウス体重4.0 gにつき0.1 ml を尾静脈から注射感染せしめた。治療は感染後10日目から始め、21日間継続して行つた。用

いた薬剤は RFP, Ledermycin, DDS, Longum, DAT, B 663, INH および TH で、これら薬剤の単独治療と、さらに、RFP を中心とした上記薬剤 による 2 剤併用療法を行つた。治療効果の判定方法としては、感染マウスの尾部および足部の病変度にしたがい Foot and Tail Index (0~4) を設け、上記薬剤による治癒傾向を Index をもつて表現し、各群を比較した。なお、これら感染マウスは長期観察すると死亡するので、治療各群の延命効果の面からも比較した。〔成績〕Foot and Tail Index からみた治癒効果は RFP が顕著で、これにつぎ TH, B 663, および DDS による効果もみられた。RFP と他剤との併用群では RFP+Ledermycin 群を除き明らかな治癒傾向が認められたが、RFP 単独治療ですでに強力な効果があり、併用群でもそれ以上の効果は確認されなかつた。各群の延命効果からみた比較では、RFP, B 663 および TH は特に早期の段階ですぐれた効果が

認められた。RFP を中心とした併用治療群では RFP・B 663 および RFP・TH の 2 群がきわめてすぐれた効果を示した。他方、RFP・Ledermycin は両剤併用により、かえつてその抗菌力は低下した。また、RFP・INH の併用効果は認められなかつた。RFP・DDS, RFP・Longum, RFP・DAT 等に関してはわずかながら併用効果があるように思えた。〔結論〕*Mycobacterium marinum* 感染マウスの治療実験で、諸種抗結核薬、抗生物質、および抗癩薬等を用いて、これら薬剤の治療効果を比較した。各単独治療群中 RFP 治療群は尾部および足部の末梢病巣部の治癒傾向が最も顕著であつた。また RFP は現在、抗癩薬として用いられている B 663 やまた TH 等と併用された場合、それらによる延命効果もきわめてすぐれたものであつた。なお、本実験は西ドイツのボルステル研究所 (所長 Prof. Dr. Dr. Enno Freerksen, 主任 Frau Magdalena Rosenfeld) にて行つた。

化 学 療 法 (1)

B 1. モルモット単独肺結核および珪肺結核に対する RFP・EB・INH, RFP・EB, INH の治療効果 °谷口純一・宝来善次・清水賢一・竹永昭雄・藤沢義範・山下和雄・菊池英彰・岸本良博・武田俊彦・間瀬忠・増谷喬之 (奈良医大第 2 内科・中央臨床検査部)

〔実験目的〕新抗結核剤 RFP の抗菌作用についてその有効性が認められている。今回実験的に作製したモルモットの単独肺結核、珪肺結核病巣に対する RFP・EB・INH, RFP・EB の併用治療 および INH 治療の効果を検討した。〔実験方法〕ツ反応陰性のモルモット (体重 350~400 g) を用い、結核菌および結核菌+無水珪酸粉塵を経気管ビニール管法により肺内に注入感染させた。実験群は単独肺結核、珪肺結核に大別し、それぞれ RFP・EB・INH, RFP・EB, INH 治療群 および無治療群とし、感染直後 4 週治療群と感染後 2 週放置後 4 週治療群との計 16 群である。結核菌は人型結核菌 H₃₇Rv 株で約 10⁶ ユ、粉塵は粒度 5 μ 以下の無水珪酸粉塵 30 mg とした。治療は RFP 10 mg/匹, EB 20 mg/匹, INH 2 mg/匹を週 6 回 4 週間腹部皮下に注射した。各群治療終了直後屠殺剖検し、病理肉眼的、組織学的検索および肺、気管支側リンパ節の結核菌定量培養を行つた。〔実験成績〕病理肉眼的については、単独肺結核群において、直後治療群では無治療群に空洞形成、乾酪化中等度以上のものが 1/2 みられたのに対し、治療群にはほとんど軽度乾酪化、結核結節巣のみ認められる。2 週放置群では無治療群に死亡例多く空洞形成が 6 匹中 3 匹みられ、治療群には空洞形成、乾酪化中等度以上のものが約半数である。

単独肺結核に対する各群治療群の病巣進展阻止がみられ治療効果が認められる。珪肺結核群において、直後治療群では無治療群 9 匹中空洞形成が 2 匹、乾酪化中等度以上が 6 匹と多いのに対して RFP・EB・INH 治療群、RFP・EB 治療群では空洞形成はなく半数以上が乾酪化軽度である。INH 治療群では併用治療群に比してやや病巣が高度であるが、無治療群よりはるかに軽度である。2 週放置後治療群では各群とも直後治療群より病巣は進展し、無治療群に空洞形成が 9 匹中 8 匹みられ、治療群においても 1/2~2/3 みられる。しかし珪肺結核群に対しても治療群の病巣進展阻止がみられ治療効果が認められる。臓器の結核菌定量培養成績においても同様の成績で、治療効果を示している。〔考案〕モルモットの単独肺結核、珪肺結核に対し、RFP・EB・INH, RFP・EB, INH の治療を病理肉眼的、細菌学的な面から検討した。単独肺結核病巣に対し各治療群とも著明な治療効果が認められ、珪肺結核病巣は単独肺結核より激しい病変を示すが、各治療群とも明らかな治療効果が認められた。

B 2. モルモットにおける実験的単独肺結核および珪肺結核に対するリファンピシン (RFP), ストレプトマイシン (SM) の治療効果 °竹永昭雄・宝来善次・清水賢一・藤沢義範・山下和雄・菊池英彰・岸本良博・武田俊彦・谷口純一・間瀬忠・増谷喬之 (奈良医大第 2 内科・中央臨床検査部)

〔実験目的〕新抗結核薬 RFP の抗結核作用については各方面で研究され、その有効性が認められている。今回モルモットを用い実験的単独肺結核および珪肺結核の早

期の進展過程の病巣に対して RFP, SM の治療を行い、その効果を検討した。〔実験方法〕ツ反陰性のモルモット（体重 350~400g）に結核菌、結核菌+無水珪酸粉末を経気管ビニール管法により肺内に注入感染させ、RFP, SM 治療を行つた。実験群は単独肺結核群、珪肺結核群に大別し、それぞれ無治療対照群、RFP 治療群、SM 治療群に分け、さらに4週治療直後群と4週治療4週放置後群の計12群とした。感染結核菌は H₃₇Rv の約 10⁶ コとし、粉塵は無水珪酸粉末 30 mg とした。治療は感染翌日から RFP 5 mg/匹、SM 10 mg/匹を週6回4週間大腿皮下に注射した。治療終了直後および4週間放置後に屠殺剖検し、肺の病理肉眼的、組織学的検索および肺、気管支側リンパ節の結核菌定量培養を行つた。〔実験成績〕肺の病理肉眼的所見については、単独肺結核群においては、無治療対照群では治療直後群に空洞形成1匹、乾酪巣5匹がみられ、4週放置後群では空洞形成6匹、乾酪巣3匹がみられた。これに対して RFP, SM 治療群では病巣進展軽度で治療効果が認められた。珪肺結核群においては、無治療対照群では治療直後群に空洞形成5匹、乾酪巣3匹がみられ、4週放置後群では空洞形成7匹、乾酪巣1匹がみられた。これに対して RFP, SM 治療群では治療直後群には空洞形成4匹、2匹と少ない傾向があつたが、4週放置後群では RFP 治療群7匹、SM 治療群6匹であり、SM 治療群には治療効果が認められるが、RFP 治療群では効果は認められていない。肺の結核菌定量培養成績については、単独肺結核群においては、無治療対照群では治療直後群に $5.98 \times 10^5 \sim 2.30 \times 10^7$ コ、4週放置後群に $1.59 \times 10^4 \sim 1.24 \times 10^5$ コの菌数がみられた。これに対して RFP, SM 治療群では、治療直後群に $8.07 \times 10^4 \sim 3.27 \times 10^5$ 、 $2.53 \times 10^3 \sim 2.36 \times 10^5$ コの菌数がみられ、4週放置後群に $2.94 \times 10^3 \sim 2.27 \times 10^5$ 、 $3.90 \times 10^2 \sim 1.21 \times 10^4$ コの菌数がみられた。菌培養成績からも治療群に治療効果が認められた。〔考察〕モルモットの単独肺結核、珪肺結核に対する RFP, SM の治療効果を病理肉眼的、結核菌培養の細菌学的の面から検討して治療効果が認められた。しかし、珪肺結核病巣には難治性のあることが理解できる。

〔追加〕大里敏雄（結核予防会結研）

RFP 耐性結核菌の毒力：詳細な成績は昨日の実験結核研究会において発表したもので、ここでは要約のみを報告する。〔第1実験〕Dubos 培地で作製した RFP 10 mcg 耐性クロノ株を 0.1 mg ずつモルモットの皮下に接種し、6週後に剖検した。その結果肉眼病変、Root spleen index、脾臓内生菌数のいずれでみても、対象とした同じ継代数のクロノ原株に比べて著明な毒力の減弱が認められた。しかし、マウスにおいては、0.1 mg 尾静脈接種、6週剖検で、Specific lung weight、肺内生菌数のいずれにおいても対照の原株との間に差を認めなかつ

た。〔第2、第3および第4実験〕RFP 耐性度と毒力減弱の関係をj知るため、Dubos 培地で作製した 0.1 mcg、1 mcg および 5 mcg の RFP 耐性菌 1 mg および 0.1 mg をモルモットの皮下に接種し6週後に剖検したが、0.1 mcg 耐性菌においてもすでに明らかな毒力の減弱が認められた。

〔質問〕清水辰典（札幌大第3内科）

空洞形成が非常に高いが、あらかじめ感作はしておられるか。

〔回答〕宝来善次（奈良医大第2内科）

動物の結核空洞形成には山村教授の感作の方法が知られている。われわれはこの方法とは異なつたもので、結核菌と粉塵の肺内共在は結核菌の増殖を盛んにし組織破壊を起こすことで空洞が出現してくる。結核菌+粉塵注入3週後の時点で空洞が出現し、その後は増大悪化していくが、この方法では病巣が局在している関係上進展しても動物死亡は比較的少ない。このような空洞形成に感作がどのように関与しているかはわからないが、山村教授の方法とは異なつてゐるものである。

〔質問〕藤井芳郎（旭ヶ丘病）

Soft nodulation から進行した結核性空洞と珪肺をバックにした、普通の滲出性陰影中の空洞との間に化療に対する反応が異なるようであるが、この実験の空洞はどこに属するか。

〔回答〕宝来善次（奈良医大第2内科）

私は第44回のこの学会で塵肺と肺結核の特別講演を命ぜられ、臨床、病理、実験の概要を述べた。塵肺病型の進展したもの合併した結核、また合併してから期間の経過したものはいつそう難治性である。お説のように新しい滲出性病巣中の空洞は抗結核薬に比較的よく反応することはわれわれも認めている。soft nodulation という言葉があるが、10年ほど前に使われたもので、塵肺結核病理学者はその本態がどんなものか明らかにしていない。Husten のいう kombinations form, komplikations form が、基本であつて、われわれの実験の塵肺結核空洞は kombinations form といわれるものに類似のものである。

B 3. マウス実験結核症における消炎剤の Rifampicin の抗結核作用に及ぼす影響 松宮恒夫（東大医科研内科）

〔目的〕昨年はステロイド剤の Rifampicin (RFP) の抗結核作用に及ぼす影響を検討し、RFP 単独では 5 mg/kg の投与で若干の抗結核作用を示すにかかわらず、ステロイド大量併用下では、かえつて無治療対照群の成績を下回り、確実な抗結核作用をあげるためには少なくとも RFP 10 mg/kg 以上の投与が必要であることを示した。今回は各種非ステロイド消炎剤および去痰剤としても用いられる蛋白分解酵素（消炎酵素剤）と RFP 5 mg/

kg と併用し、RFP の抗結核作用がこの投与量ではいかなる影響を受けるかについて検討した。これら薬剤はステロイド剤と異なり、病巣内への抗結核薬の移動抑制が少なく、かつ消炎機序もステロイド剤といささか相違するため抗結核薬と併用した場合、あるいはその作用を助長するのではないかという期待がもたれた。〔実験方法〕4 週マウスに人型結核菌シャハト株 0.05 kg/g を静脈感染、感染後 7 日目より 14 日間治療、RFP、消炎剤はいずれも経口投与、RFP は原則として 5 mg/kg、消炎剤は臨床投与相当量と、その倍量投与、成績は生存曲線と死亡曲線で表わした。解剖で結核死を確認。〔成績〕(実験 1, 2) RFP 5 mg/kg と非ステロイド剤のメピゾール (以下 Me) 10 および 20 mg/kg 併用。明らかに RFP 単独群が Me 併用群の成績を上回った。Me 20 mg/kg 併用群は同 10 mg/kg 併用群よりもさらに成績は下回った。(実験 3) 同様の実験および RFP 10 mg/kg と Me 10, 20, 40 mg/kg 併用群を加えた。この実験では菌の毒力が低く、この影響もあつてか RFP 5 mg/kg + Me 20 mg/kg 併用群が RFP 5 mg/kg 単独および RFP 5 mg/kg + Me 10 mg/kg 併用群の成績を上回った。RFP 10 mg/kg 群中 Me 10 および 20 mg/kg 併用群は RFP 単独群とほぼ同様の成績を示したが、Me 40 mg/kg 併用群はやや悪かつた。(実験 4) Me 10 mg/kg、ペンチダミン 3 mg/kg、ブコローム 20 mg/kg、オキシフェンブタゾン 10 mg/kg およびプレドニン 0.6 mg/kg と RFP 5 mg/kg の併用による比較成績は、オキシフェンブタゾン併用群がプレドニン併用群の成績をかなり下回ったほかは、いずれもプレドニン併用群よりも多少上回ったが、RFP 単独群よりは劣った。(実験 5) 去痰剤としても用いられる蛋白分解酵素セラチオペプチダーゼ 0.3 および 0.6 mg/kg を RFP 5 mg/kg と併用したが、RFP 単独群の成績よりも劣った。0.6 mg/kg 併用群は 0.3 mg/kg 併用群よりもさらに悪い成績であつた。〔結論〕RFP 5 mg/kg という少量投与下ではいずれの消炎剤も RFP と併用することにより、その抗結核作用を低下させることがわかつた。

B 4. 抗結核剤の作用機作について・特に Rifampicin の作用機序 °大泉耕太郎・今野淳・林泉・斉藤園子・岡捨己 (東北大抗研内科)

RFP の抗酸菌に対する作用機序を明らかにするため実験を行い以下に述べる成績を得た。ソーントン液体培地に 2 週間培養の BCG 湿量 70 g を Ribi cell-fractionator で破砕後、Fuchus らの変法により RNA-polymerase の精製を行つた。すなわち homogenate を 70,000 g 40 分および 240 分遠心で得られた上清を 105,000 g、10 時間遠心して酵素粒子をペレットとして集め、これを DEAE-cellulose カラムに吸着させたのち、0 から 1 モルにいたる塩化カリの濃度勾配により蛋白の溶出を行い

10 ml ずつの 40 画分に分画した。RNA-polymerase 活性の高い画分を集め、さらに硫酸分画を行つた。酵素活性の大部分は 30~50% 硫酸飽和の沈渣として得られたが、透析後にこれを部分精製酵素として用いた実験成績から、この酵素標品中にはなお RNA 分解酵素が混在することが知られた。次いで 30~5% グリセロール密度勾配遠心法による精製を行い、ほぼ満足すべき精製度の酵素蛋白を得て、これを用いて RFP の作用機序に関する実験を行つた。すなわち仔牛胸腺 DNA をテンプレートとして、GTP・ATP、CTP・UTP のうち ATP または UTP を ^{14}C あるいは ^3H でラベルしたものを酵素とともに 37°C にインキュベートしたさい、一定時間に冷トリクロル酢酸不溶性画分にとり込まれた放射活性を測定することにより酵素活性を観察し、これに及ぼす RFP の阻害効果をみた。反応液 0.2 ml 中の RFP の終濃度が 0.1 mcg/ml のときすでに 60% 余の阻害が認められ、1 mcg/ml のときには 70% 以上の阻害が観察された。また阻害効果は酵素と RFP をあらかじめ preincubate した後に他のコンポーネントを添加して反応を行わしめた場合に発現し、反応開始後のものに薬剤を添加しても阻害は認められなかつた。以上から RFP の抗酸菌に対する作用機序も E. coli などですでに明らかにされているごとく、RNA-polymerase 活性を阻害し RNA 合成障害を惹起することにあり、かつ阻害は polymerization の段階では認められないことから合成開始の点にあるものと考えられる。

B 5. Rifampicin (RFP) の抗結核性に関する検討 前川暢夫・中西通泰・川合満・池田宣昭・中井準・久世文幸・武田貞夫・賀戸重允・裏辻康秀 (京大胸部研第 1 内科)

〔研究目的〕RFP の臨床効果ならびに副作用に関連して、投与量および投与方式の検討が重要であると考えられるので、2, 3 の基礎的な実験を行つてゐるが、今回は RFP の殺菌力に関するものと、連続投与と間欠投与の効果を試験管内で比較した成績について報告する。〔研究方法〕① 殺菌力については Biophotometer (Bio-Log II 型) を用い、H₃₇Rv-S 株、Dubos 培地を使用して RFP と INH とについて比較検討した。薬剤濃度は RFP、INH とともに 0.5 mcg/ml、0.25 mcg/ml、0.125 mcg/ml および 0.0625 mcg/ml の 4 段階である。Turbidity の測定、記録は連続的に行われるが、生菌単位を測るための定量培養は菌接種時および 2, 4, 7, 9, 11, 14 日目に 1% 小川培地を用いて行い、4 週目に培養成績を判定した。② 連続投与と間欠投与との効果比較には Silicone-Coated Slide Culture 法を利用した。培地は 10% 血清加 Kirchner 培地、被検株は H₃₇Rv 感受性株である。薬剤濃度は RFP は第 1 管 100 mcg/ml とし、倍数希釈法により第 19 管までとした。対照とした

INH および SM については 1,000 mcg/ml から倍数希釈している。判定は3週後に肉眼的に行っている。〔成績〕① 演者らの実験条件では、RFP の殺菌力はかなり強く、INH よりもむしろすぐれた単独での殺菌効果を発揮するようである。② RFP は毎日投与でも、週2日あるいは週1日の投与でもほとんど差のない結核菌発育阻止力を示すことが認められ、INH や SM が週1日投

与では著明な阻止力の低下を示すのと対照的であつた。〔結語〕RFP は種々のすぐれた特徴を有する薬剤であると考えるので、臨床にそれらの利点が活かされるような能率のよい投与量および投与方式を見出して行くために、臨床の実際における慎重な検討と平行して今後も基礎的な検討を行いたい。今後は、各種の併用方式について試験管内および動物実験を進める予定である。

化 学 療 法 (2)

B 6. RFP 投与後の血中濃度および喀痰中菌量 伊勢宏治・牧山弘孝・石崎曉・中野正心・原耕平・箴島四郎(長崎大第2内科)

結核患者 23 例について、RFP 450 mg を空腹時に投与し、血中濃度を Cup 法で測定した。2~4 時間目に最高値を示し、2 時間値 6.5 mcg/ml、4 時間値 6.1 mcg/ml の成績を示した。次に 26 名の RFP 服用患者について、ほぼ最高血中濃度を示したと思われる 3 時間値のみを経時的に 23 週まで測定したところ、投与開始後一時的に低下上昇を示したものが数例あつたが、他はほとんど上下なく、4 mcg/ml 前後の値であつた。同時に 24 時間蓄痰の喀痰中濃度を測定してみたが、だいたい 1 mcg/ml 前後であつた。喀痰量の多い患者について、時間的に蓄痰し血中濃度と喀痰中濃度とを 12 週まで観察したが、喀痰中濃度のピークは血中濃度のピークよりやや遅れる傾向があり、また値も低くだいたい 3 mcg/ml 前後を示した。排菌患者 45 例について、その菌の推移を定量的に検討した。菌陰性化は 13 例に認めたが、これは RFP 投与後 1~3 カ月にすべて陰性化しており、また投与前の菌量も 10^4 代以下のものがほとんどであつた。再排菌をみたものは 4 例であつたがこれも 1~2 カ月の時点で陰性化し 2~4 カ月目に排菌をみた。排菌が持続した 28 例については、投与後 1~2 カ月目に菌量が一時的に減少しており 3~4 カ月目に再び菌量の増加を示した。再排菌時の菌について、キルヒナー半流動寒天培地で、RFP 1, 5, 10 mcg/ml の耐性を調べてみたところすべてが耐性であつた。排菌持続例について耐性検査を行い、耐性獲得のパターンおよび臨床耐性について検討する。

〔質問〕清水辰典(札幌大第3内科)

① Cup 法に使用した検定菌はなにか。② 血中濃度は全血か、分離血清か。

〔回答〕

① *Sartina lutea* PCI-1001 株を用いた。② 患者からの分離血清を材料としている。

〔質問〕前川暢夫(京大胸部研)

RFP 投与を開始して間のない時期と、数カ月投与を続けた後とは血中濃度に差が認められるか。同一個体で RFP 投与を続けている間に代謝その他が変化するかどうかという意味でお尋ねしたい。

〔回答〕

われわれの症例では、使用前使用開始後も特に血中濃度の変化は認めなかつた。この点から同一個体では、代謝の変化は、継続投与の場合でも認められないものと考えている。

B 7. 結核菌の Rifampicin 耐性形式ならびにその臨床耐性の境界について 東村道雄(国療中部病)

〔研究目的〕演者(東村, 1961)は前に Rifamycin SV の耐性形式を single step-pattern と報告した。Rifampicin (RFP) は Rifamycin SV 誘導体であるので当然同じ耐性形式と思われるが、RFP 実用化の重要性にかんがみ RFP を用いて耐性形式を再検討した。また RFP 実用に伴い、患者体内での耐性形式を観察するとともに、RFP 耐性の定義を明らかにすることを目的とした。〔研究方法〕結核菌 $H_{37}R_v$ および青山 B 株および患者分離株を使用した。1% 小川培地を使用し、RFP は propylene glycol に溶解して培地の 1/100 量添加した。発育は 4 週および 6 週後に観察した。耐性検査は 6 濃度の菌液を使用し定量的に行つたが、screening の目的には間接法で routine 法接種を行つた。RFP 終末濃度は、0, 1.57, 3.13, 6.25, 12.5, 25, 50, 100, 200 mcg/ml を用いた。〔研究結果〕① 結核菌の RFP 耐性形式： $H_{37}R_v$ 株および青山 B 株は actual count 法で 6.25~12.5 mcg/ml まで発育するが、25 mcg/ml 以上の耐性菌は 10^{-8} の頻度でのみ発見される。発育菌数は 12.5 mcg/ml まで緩やかに漸減し、培養期間を増すと発育集落数で増加する。これは RFP が境界濃度では殺菌的ではないことを示唆する。結核菌は感性菌と同じ耐性度か、さもなくば 200 mcg/ml 以上耐性で中間耐性を示さない。したがって耐性形式は single step-pattern である。② 患者株の RFP 耐性出現形式：RFP 投与前の耐性度は 1.6~12.5 mcg/ml で変動範囲は 1:8 で、これ

は TH (1:16) に次いで大きい。RFP を投与すると 1~4 カ月で急に 200 mcg/ml 以上耐性株が出現する。この所見は患者体内でも耐性形式が single step pattern であることを裏書きしている。③ RFP 耐性の定義: RFP 12.5 mcg/ml 発育菌は必ずしも RFP 耐性菌 (mutants) ではない。一方, RFP 25 mcg/ml 発育菌は 200 mcg/ml 以上にも発育可能である。この所見とさきの耐性形式をあわせ考えると, RFP 耐性は 25 mcg/ml 発育とするのが適当である。なお, 入院患者全体につき screening した結果では, 0.08% (2 例) の割合に RFP 25 mcg/ml 自然耐性患者が発見された。この 2 例は *M. intracellulare* であった。〔結論〕① 結核菌の RFP 耐性形式は single step-pattern であり, 突然変異頻度は 10^{-8} である。② RFP 使用前の患者株の RFP 耐性度は 1.6~12.5 mcg/ml で変動範囲は 1:8 である。この耐性度は RFP 使用により一挙に 200 mcg/ml 以上に上昇する。この所見は single step-pattern の存在を裏書きする。③ RFP 耐性の定義は, 1% 小川培地で RFP 25 mcg/ml に発育する状態と定義するのが適当である。

B 8. Rifampicin の臨床的耐性限界に関する研究 篠田厚・杉山浩太郎 (九大胸部研)

〔研究目的〕未治療患者および RFP 使用患者喀出菌につき定量的耐性検査を行い, 菌の RFP 耐性 population を知ることによって RFP の細菌学的耐性基準および臨床的耐性限界を決定し, RFP 耐性の臨床的出現様式を検討することを目的とした。〔研究方法〕(対象および被検菌株): 未治療患者 50 例からの分離 50 株, および RFP 使用 73 例 (いわゆる重症耐性例で, 大多数が RFP 準単独使用者) の喀出菌 194 株。(耐性検査方法および耐性限界設定方法): 耐性検査は 1% 小川培地使用, 間接法で, colony count 可能なごとく菌量を定量的に接種するいわゆる actual count 法。RFP の培地添加濃度は, 0, 1, 2.5, 5, 10, 25, 50, 100, 250, 500 mcg/ml。37°C 4 週培養後, 対照培地上のコロニー数に対する RFP 各耐性培地上のコロニー数の百分率を求め, 得られた未治療患者喀出菌の RFP 耐性 population より細菌学的耐性基準を, また RFP 使用患者喀出菌の RFP 耐性 population と排菌および胸部レ線像との関連より臨床的耐性限界の検討を行った。〔研究成績・考察〕① 未治療患者分離株の RFP 耐性分布の上限値は 2.5 mcg/ml 100%, 5 mcg/ml 60%, 10 mcg/ml 30%, 25 mcg/ml 0% (% は先述, 耐性菌の割合) であった。したがって耐性 population を問題とする場合は, この上限値をもつて細菌学的耐性の限界値とみなすことができる。② RFP 使用中の患者喀出菌につき, RFP 有効時 (76 件) と無効時 (73 件) との RFP 耐性 population を比較すると, この両群間では耐性分布上の明らかな差異が認められ, 5 mcg/ml 100%, 10 mcg/ml 60%, 25 mcg/ml 20%,

50 mcg/ml 5% を境界として有効時ではこれより以下, 無効時ではこれより以上の耐性 population を呈していた。すなわち上記の耐性菌分布値を RFP の臨床的耐性の限界値と規定してよい。なお, われわれの規定によって決定した RFP の臨床的耐性の有無と, RFP 100 mcg/ml 培地に発育した菌の有無による RFP 耐性の判定とはきわめてよく一致した (一致率 99.6%)。完全耐性度を指標とした場合は, どの濃度をもつてしても一致率は有意的にこれより劣っていた。したがって最も簡便的には RFP 100 mcg/ml 耐性菌の存在の有無で臨床的耐性を判定して支障はないようである。③ 経時的に RFP 耐性が追跡できた 27 例につき RFP 臨床的耐性の出現形式をみたが, うち 21 例 (77.8%) は感受性 population よりある時期急激にきわめて高程度耐性となる形式で, 残りは臨床的感性域内において耐性程度の上昇がみられた後急激に高程度耐性となる形式であった。

B 9. Rifampicin 耐性に関する臨床的検討 桜井宏・井上幾之進・山清 (大阪府立羽曳野病)

RFP の臨床耐性の限界および RFP 耐性の出現状況について検討を加えた。RFP の結核菌に対する MIC は Kirchner 半流動培地で 0.5 mcg/ml 以下で, 小川培地では大部分が 10 mcg/ml, 約 10% の菌株では 25 mcg/ml を示した。次に多数の RFP 未使用患者の分離結核菌についての RFP 耐性菌の分布は, Kirchner 半流動培地では 1 mcg 以上の耐性菌は許められず, 小川培地では 136 株中 10 mcg 不完全耐性は 5.2%, 10 mcg 完全耐性は 1.5% に認められた。非定型抗酸菌に対する RFP の MIC を保存株 31 株, 分離株 33 株について検討した結果, 一部の菌株では高い感性を示したが, 大部分は Kirchner 半流動培地で 5 mcg 以上, 小川培地で 50 mcg 以上を示した。小川培地と Kirchner 半流動培地での耐性値を比較すると, Kirchner 半流動培地で 0.5 mcg 以下の耐性菌は小川培地では 10 mcg 不完全耐性以下を示し, Kirchner 半流動培地 5 mcg 以上では大部分の菌株は小川培地で 50 mcg 以上を示した。臨床耐性の限界を Kirchner 半流動培地で 5 mcg 以上として RFP 使用例の耐性菌出現状況を検討した結果, RFP 単独投与では 2 カ月後 71%, 4 カ月後 83%, 6 カ月後 100% となり, RFP と感性剤との併用症例では 2 カ月後 31.6%, 4 カ月後 68%, 6 カ月後 80% を示した。RFP 450 mg 連用, 間欠, 900 mg 間欠, PZA 併用症例では, 各治療群によつて耐性の出現率に差異を認めなかつた。RFP 治療中および治療後に菌が再陽転した 23 例について, 再陽転時の RFP 耐性を検討すると, 18 例に再陽転時 Kirchner 半流動培地で 10 mcg 以上の高度耐性菌が認められた。治療中に RFP 耐性を示した 23 株を用いて, さらに RFP 高濃度加培地による耐性検査を行った結果, 約半数が Kirchner 半流動培地では 100 mcg,

小川培地では全例 100 mcg の高度耐性を示した。なお RFP をメタノールで溶解して培地に加えているので、250 mcg 加培地ではメタノール濃度が 12.5% になり、RFP の有無にかかわらずこれらの培地では結核菌の増殖は認めなかつた。以上の成績より、RFP の臨床耐性は早期にかつ一挙に高度に出現すること、および RFP の MIC と未使用例の耐性分布よりみて、その臨床耐性の限界を小川培地で 10 mcg にすることについては、なお検討を要するものと考えられる。

B10. リファンピシンの臨床耐性 竹中哲夫（国療中部病）

昭和 46 年 9 月 1 日から結核新薬「リファンピシン」が正式に治療面に登場した。その以前に臨床実験の最中、すなわち 45 年 10 月 26 日からわれわれの病院では「ルーチン」として RFP を 1 濃度 25 mg/ml を結核薬の耐性検査に取り入れて 46 年 9 月 1 日に至るまでに 1,854 件を数えたのでその結果について報告する。〔調査方法〕① 期間：昭和 45 年 10 月 26 日から 46 年 9 月 1 日 判定可能の分まで。② 耐性濃度：25 mg/ml 1 濃度。③ 耐性培養期間：6 週間。〔成績〕検査件数 1,854 件。この

件数の中で RFP に不完全あるいは完全耐性を示した件数は 317 件で未治療者群 93 件、既治療者群 224 件、人数は未治療者群 52 名、既治療者群 93 名計 145 名を算した。完全耐性を示した件数は未治療者群では 41 件、既治療者群では 132 件計 173 件、不完全耐性を示した件数は未治療者群では 52 件、既治療者群では 92 件計 144 件を算した。その中で 2 回以上完全耐性を示した者のみを算すると未治療者群では 59 名中 6 名 (10.17%)、既治療者群では 93 名中 17 名 (18.28%) 計 152 名中 23 名 (15.13%) をみた。そして結核薬の耐性での関係を見ると PAS, INH, CPM, EB との間に相関があるようであった。そして既治療者群でみると 2 回以上完全耐性を示した者の既治療薬を調べてみると同様に PAS, INH, CPM, EB の使用量が圧倒的に多量であった。未治療者群における RFP 2 回以上耐性者はもちろん結核薬との接触はないのでこれが探求をすすめてみたところ濃度では 100 mg/ml を限界とすることが判明したので既治療者群との間にみられる 2 回以上完全耐性を示した者の耐性は差異をみる。即細菌を中心にみると前者は自然変異と考えるべきもので後者は薬剤耐性と考えられる。

化 学 療 法 (3)

B11. 重症肺結核患者に対する Rifampicin の再治療成績 °榎松三郎・永山能為・久世彰彦・近藤角五郎（国療北海道第2）高橋義夫（北大結研）

〔研究目的〕新抗結核剤リファンピシン（以下 RFP）を入院加療中のいわゆる重症難治肺結核患者に投与し、その臨床効果を検討した。副作用については、特に 2 種類の投与方法、すなわち毎日法、週 2 日法の間に差異があるかを観察し、さらに無効例については耐性出現状況を検討した。〔方法〕患者は長期にわたり排菌持続し、各種抗結核剤に耐性を有する再治療 155 例で、うち 27 例には 1 年以上、128 例には 6 カ月以上 1 年未満、RFP を 1 日 1 回早朝空腹時に 450 mg 投与した。後者の 128 例は治療開始後 3 カ月間は連日、その後 6 カ月目までは週 2 回投与を行つた。全例胸部レ線写真は 3 カ月ごと、喀痰検査は少なくとも月 1 回、その他肝機能、血液、尿について毎月検査し、あわせて、その他の臨床症状を観察した。耐性検査は培養陽性全例に対して間接法で実施した。〔成績〕1 年以上経過観察しえた 27 例についてみると 19 例が菌陰性持続、無効 7 例、1 年以上培養陰性持続後、再排菌をきたしたものの 2 例であった。治療開始後 3 カ月間連日、その後 6 カ月目までは週 2 回投与を行つた 128 例の 3 カ月の成績では、喀痰結核菌塗抹陰性 78 例 (61%)、陽性 50 例 (39%) であった。陰性化症例の

大部分は 2 カ月目にして喀痰中より結核菌は消失した。胸部レ線経過はほとんどの症例 (91%) で不変、少数例に軽度改善、著明改善 1 例を認め、悪化例はなかつた。副作用については、トランスアミナーゼ値が 2 カ月目に 7 例一過性に上昇したが、そのまま使用を続け全例正常に復した。2 例に 38~39°C の発熱を認め、1 例は 3 日、1 例は 2 カ月半で投薬を中止した。その他胃腸障害 5 例（うち 2 例中止）、知覚鈍麻 1 例で中止、両肩筋肉痛 1 例を認めた。しかし、血液所見、尿所見には全例異常を認めなかつた。毎日法、週 2 回法を比較するに、副作用のほとんどが毎日法の 3 カ月以内に出現した。耐性成績は無効例の大部分において、3 カ月前後にて 20 mcg 以上の耐性を示した。〔結論〕① 重症肺結核に RFP を投与し、約半数に菌陰性化を認めた。② 副作用は 17 例 (11%) に認め、うち 5 例が中止した。またその大部分は毎日投与の 3 カ月以内に出現した。③ 耐性は他の抗結核剤に比し、比較的早期 (2~3 カ月) に出現すると思われる。

〔質問〕 福原徳光（座長）

筋肉痛は RFP によるものと考えられるか。

B12. 再治療肺結核患者における Rifampicin の効果に関する第二次臨床研究〔結核療法研究協議会（療研）委員長：五味二郎〕大里敏雄 他

〔研究目的〕 RFP および EB 週 2 日投与, およびこれに PZA を併用した場合の治療効果を検討するため次のとき治療方式の成績を比較した。〔研究方法〕 対象: ① 一次薬あるいは一部の二次薬を使用するも 3 カ月以上菌陽性を持続するもの, ② EB, PZA 未使用者, ③ X線写真上はつきり空洞の認められるもの (肝機能障害を有するもの, 妊娠中のもの, 糖尿病患者は除外)。治療方式: ① RFP 週 2 日+EB 週 2 日+PZA 週 2 日, ② RFP 週 2 日+EB 週 2 日+PZA 毎日, ③ RFP 週 2 日+EB 毎日+PZA 毎日, ④ RFP 週 2 日+EB 週 2 日, ⑤ RFP 毎日+EB 週 2 日。対象を上記 5 群に無作為に割当てた。投与量: RFP は体重 44 kg までは 300 mg, 45~59 kg 450 mg, 60 kg 以上 600 mg, EB, PZA も体重によつて量を増減するほか, 週 2 日投与と毎日投与によつても量の増減を行つた。投与方法: 原則として早朝空腹時に 1 回に投与。胃腸障害のある場合は食後投与も可とした。治療期間: 12 カ月。〔研究成績〕 対象数は ① 群 39 例, ② 40, ③ 44, ④ 40, ⑤ 33 であつたが, RFP 開始直前, 培養陰性のものを除外すると, ① 29, ② 29, ③ 30, ④ 31, ⑤ 29 例で, これについて 6 カ月目の培養陰性率をみると, ① 69%, ② 72.4, ③ 73.3, ④ 61.3, ⑤ 79.3% で, 残りは培養陽性かまたは 6 カ月間に副作用によつて治療を中止したものである。また, RFP 開始後 4, 5, 6 の 3 カ月間連続して培養陰性のものを成功例とし, この 3 カ月間に 1 回でも排菌のあつたもの, 6 カ月までに副作用によつて治療を中止したものを不成功例として各方式の成功率をみると, ① 群 69.0%, ② 69.0, ③ 63.3, ④ 48.4, ⑤ 75.9 で ⑤ 群が最もすぐれ ④ 群が最も劣ることが認められた (④と⑤の間に有意差あり)。また 4, 5, 6 の 3 カ月間連続陰性のものからの 7 カ月以降の再排菌は低率であつた。副作用は全例について検討したが, 副作用による中止率は ① 35.9, ② 20, ③ 15.9, ④ 0, ⑤ 3.0% で PZA 併用群, 特に ① 群に高率を示し, 中止の原因となつた副作用は肝障害, 胃症状が主であつた。〔結論〕 菌陰性化率, 副作用による中止率を総合すると, RFP 毎日+EB 週 2 日法が最もすぐれた成績を示し, RFP 週 2 日+EB 週 2 日法は最も劣っており, PZA 併用によつて菌陰性化率は上昇したが副作用による中止率は高くなつた。

B13. 強度の臥床を行つた化学療法成績 (第3報)

RFP 使用時の成績 植村敏彦 (国療東京病)

〔研究目的〕 臥位が立位より肺上部の血流を良好ならしめる事実が, 肺結核化学療法に及ぼす影響を知るため強度の臥床を行つた場合の初回治療および EB 使用時の成績をすでに報告したが, 今回は RFP 使用時の成績を報告する。〔研究方法〕 ④ 全薬耐性の難治例に対し既使用剤に RFP を加えた 11 例, ⑤ 未使用剤 1 剤と RFP を併用した 5 例, の 2 群につき毎週 1 回の検痰で 6 カ月

以上培養(一)が認められるまで, 強度の臥床 (洗面用便, 週 1 回の短時間入浴以外は食事時を含めて臥床を続ける)を行わせて, 排菌, 耐性出現, レ線像, 遠隔予後に及ぼす影響を検討した。RFP は全例 1 日 450 mg で開始し, 一部は 600 mg 週 2 回に変更した。〔研究成績〕 (排菌) ④ 群では 11 例中 10 例が 6 カ月以内に陰性化した。このうち, 6 例は 1 年以上, 2 例は 6 カ月以上培養(一)が続いている。残りの 2 例中 1 例は 11 カ月目に 1 回だけ 1 コロニー陽性を示したが, その後は 5 カ月に至るも陰性が続いている。他の 1 例は 4 カ月目に自然気胸を併発し, 10 日間ほど起坐呼吸のため臥床が守れなかつたが, 7 カ月目から再陽性化し, 完全耐性を示した。6 カ月以内に排菌が停止しなかつた 1 例は, 培養 2 カ月できわめて微小なコロニーを認める結核菌であつたが, 微量の排菌が 10 カ月以上に亘つて続いている。⑤ 群は, EB 1 例, KM 1 例, VM 3 例の併用であるが, 全例 4 カ月以内に培養陰性化した。④ 群, ⑤ 群とも培養陰性化例は, 最後の排菌に RFP および併用剤に, 感受性の低下を認めなかつた。(レ線像) ④ 群, ⑤ 群ともに培養陰性化後, 塗抹陽性を示した例に空洞の浄化傾向や, 乾酪巣の融出が多かつた。〔結論〕 一般の報告では, ④ 群のごとき症例の準単独使用では, 6 カ月目の陰性化率が 50% 程度以下の者が多いのに対し, 11 例中 10 例の成績は, 臥床の影響を無視しえないと判断される。

B14. 再治療肺結核における Rifampicin 毎日と間欠療法の臨床効果の比較 山本和男・^{*}相沢春海・笹岡明一 (大阪府立羽曳野病) 河盛勇造・覚野重太郎・西沢夏生 (国療泉北) 瀬良好澄・小西池譲一・旭敏子 (国療近畿中央病) 中谷信之・曾和健次 (大阪通信病第2内科) 立花暉夫 (大阪府立病) 岩田真朔・福井茂 (国療奈良) 影浦正輝 (神戸市立玉津療) 越智規夫・岡田潤一 (クリストロア病) 赤松松鶴・山本好孝 (国療愛媛)

〔研究目的〕 再治療肺結核に対する RFP 連日療法と RFP 間欠療法の臨床効果と副作用について比較検討した。

〔研究対象と方法〕 対象は RFP・PZA 未使用の再治療多剤耐性有空洞肺結核で, 喀痰中, 結核菌 3 カ月以上陽性持続例で封筒方式により RFP 450 mg 毎日・PZA 併用, RFP 450 mg 週 2 日・PZA 併用, RFP 900 mg 週 2 日, PZA 併用, の 3 群に分け 6 カ月間治療を行つた。症例数は RFP 450 mg 毎日群 67 例, RFP 450 mg 週 2 日群 67 例, RFP 900 mg 週 2 日群 69 例であり, RFP は 1 日 1 回朝食 30 分前に, PZA は 1.5 g を分 3 毎食後毎日内服とした。〔研究成績〕 ① 胸部レ線像に対する効果: 基本病変について軽度改善以上を比較すると, RFP 450 mg 毎日群のみ, 間欠両群に比し 4 カ月, 6 カ月ともややすぐれた改善率を示した。② 喀痰中結核菌に対する効果: 塗抹および培養陰性化率は RFP 450 mg 毎

日群と RFP 900 mg 週2日群との間には治療月数を通じて差なく6カ月目の培養陰性化率は65%前後であったが、これに対して RFP 450 mg 週2日群のみは47%と低率であった。③ RFP 耐性: RFP 耐性菌(キルヒナー半流動培地 5 mcg/ml 以上)の出現率は治療4カ月目より高度となり6カ月目でいずれの群も60%をこえた。④ 副作用: RFP による発熱, 発疹などのアレルギー様症状は, RFP 450 mg 毎日群で発疹が2例(治療中止せず)発熱なし, RFP 450 mg 週2日群では発熱6例(5例が治療中止)発疹1例, 紫斑様皮下出血1例, RFP 900 mg 週2日群では発熱7例(6例が治療中止), 紫斑様皮下出血が1例と RFP 連日療法群にはみられない発熱が, 間欠療法群にみられた。その他 RFP による胃腸障害は数例にみられたにすぎなかったが RFP 450 mg 毎日群で胃腸障害のための治療中止が1例みられた。PZA による副作用で PZA を中止した症例は各群おのおの10名前後であった。〔結論〕① 喀痰中結核菌に対する効果は RFP 450 mg 毎日群と RFP 900 mg 週2日群間に差はなかったが, RFP 450 mg 週2日群のみ治療効果が劣っていた。② RFP によるアレルギー症状と思われる発熱が RFP 連日療法群にみられず, RFP 間欠療法群のみにみられたことは注目すべきことである。

〔質問〕 福原徳光(座長)

肝機能検査成績には, 週2日法と毎日法の間に差は出ていないか。

B15. Rifampicin 毎日投与法と1週2日投与法の比較 〔東海・北陸・国立療養所 Rifampicin 共同研究班〕横内寿八郎・東村道雄(国療中部病)小池和夫・三輪太郎(国療東名古屋病)安藤良輝(国療三重)真島武(国療天竜荘)谷井淑夫(国療富山荘)堀江重雄(国療北陸荘)小林君美(国療岐阜病)高橋泰雄(国療石川)松本誠次(国療七尾)伊藤朋文(国療恵那病)荒木定蔵(国療静澄園)石井良平(国療漆山荘)影山久(国療富士)中川茂(国療高山荘)長谷川俊吉(国療長良荘)成瀬昇(国療明星)岡田勇(国療志段味荘)清水精夫(国療豊橋)林敏(国療金沢若松園)〔研究目的〕Rifampicin (RFP) 毎日投与法と1週2日投与法とで臨床効果に差がないとする療研の報告がある。同様の報告はフランスにもあり, この結果は临床上重要な問題と思われるので, 背景因子をそろえて両者を比較した。〔研究方法〕東海北陸地方の国療19施設に入院中の重症難治肺結核患者109名(観察終了107名)を2群に分けた。患者は有空洞, 有排菌で B₃, C₃, BC₃ の基

本病変を示し, すでに種々の化学療法を受け, 多剤耐性菌を有し, 研究開始時に少なくとも EB 耐性および INH 耐性を有することを確かめた。RFP はもちろん初回治療である。したがって, この患者に RFP・INH・EB の3者併用を行うときは, RFP 単独の条件といえる。投与法は第Ⅰ群(54例) RFP 0.45 g 毎日・INH 0.3 g 毎日: EB 0.75 g 毎日法, 第Ⅱ群(55例, うち脱落2例) RFP 0.45 g 1週2日・INH 0.3 g 毎日・EB 0.75 g 毎日法とした。これらは毎朝食後30分に1回に服用させた。背景因子は, 第Ⅰ群男30名女24名, 第Ⅱ群男31名女24名。年齢は第Ⅰ群平均47.9歳, 第Ⅱ群47.5歳。発病後経過年は第Ⅰ群平均11.1年, 第Ⅱ群平均11.4年で両者よく一致し, 無作為群別がほぼ満足すべき結果で行われていると思われた。〔研究結果〕① 菌陰転率: 培養による菌陰転は, 第Ⅰ群48.2%(26/54), 第Ⅱ群34.0%(18/53)で, 毎日法のほうが高かったが, 統計学的には差は有意(p=5%)ではなかった。② 菌陰転までの平均月数: 第Ⅰ群1.85±1.32, 第Ⅱ群2.56±1.34。毎日法のほうが菌陰転のほうが速く起つたが, 差は有意ではなかった。③ 耐性出現までの平均月数: 第Ⅰ群2.16±0.98, 第Ⅱ群2.48±0.75。第Ⅰ群のほうが速く出現したが, この差も有意ではない。④ 空洞の縮小: X線像で空洞の縮小(2a, 2b)が認められたのは, 第Ⅰ群22.2%, 第Ⅱ群7.6%。毎日法のほうが多かったが, この差も有意ではなかった。⑤ 副作用: 第Ⅰ群と第Ⅱ群との副作用の出現例数は次の通りで両者に著明な差はなかった。悪心食欲不振(6:2); 皮下出血斑(0:1); 発疹(1:1); 黄疸(1:0); GOT・GPT 上昇(2:1); 発熱(0:1)。〔結論〕RFP 毎日法と1週2日法の臨床効果を比較すると, 菌陰転率, 菌陰転までの平均月数について, 毎日法のほうがよい成績が得られた。しかし, 差は有意(p=5%)ではなかったため, 両者に差がないという仮説を捨てられない。しかし, 菌陰転率(菌陰転までの平均月数), 耐性出現までの平均月数, X線像の好転の3点について, おのおのについては有意差はなかったが, 3点とも毎日法の作用が強いことを示していることは注目を要すると思われる。

〔質問〕 福原徳光(座長)

週2日法における発熱に関して前演者が強調されたが, 先生の症状ではどうだったか。

〔回答〕 東村道雄

週2日法55例中1例に投与時の発熱がみられた。

化 学 療 法 (4)

B16. Rifampicin 隔日法による重症肺結核の治療成績について °橋本正・高橋昭二・笠井久司(信楽園病) 田村昌敏・山田正雄(国療新潟) 中川保男(国療村松病) 岩井昭一(三条結核病) 萩野秀夫・高頭正長(国療西新潟病) 佐々木雄幹・富樫和夫(新潟健保病) 山崎雅司(水原郷病) 真部義雄(聖園病) 川井和夫(県立新発田病) 松浦徳雄(巻町国保病) 青木正作(上越総合病) 亀山宏平(長岡中央病) 安積俊則(佐渡総合病) 村田徹(十日町病) 荻間勇・近藤有好(新大第2内科)

[研究目的] RFP の使用方法については、一般に連日法か週2日法が用いられているが、われわれは難治肺結核患者に RFP を隔日法で治療する協同研究を行つたので、その成績を報告する。[対象・方法] 対象は新潟県内の14施設に入院している肺結核患者で、なんらかの理由で従来の抗結核剤では菌陰性化を期待しがたい71例である。男48例、女23例で、20歳から70歳、平均48歳。発病または発見から RFP 治療開始までの期間は平均13年4カ月である。使用期間は6カ月で、併用剤は主治医が適当と思われるものを用いた。RFP は450mg 早朝空腹時1回服用を原則とし、隔日に投与した。喀痰中結核菌検査のほか、肝機能、血液や尿検査など定期的に行つた。耐性検査は成績を一定にするため、菌株を1施設に集めてキルヒナー半流動培地を用いて行つた。X線所見は、全症例を読影委員が国療化研の方法に従つて判定した。[成績] 71例のうち治療を中断したものは5例で、死亡3例、転院の1例があるが、RFP の副作用と思われるものは肝障害の1例だけである。治療開始前の耐性検査では、多数の併用剤が耐性を示し、RFP 単独使用とみなされる例が多かつた。喀痰中結核菌の塗抹陰性化率は、4カ月目が最高で71%、6カ月で58%。培養陰性化率は3カ月で67%、6カ月では54%で、3~4カ月で RFP に耐性が生じたことを示唆するが、その推移については別に発表する。病型別培養陰性化率では、NTA の高度進展例、学会分類のⅠ型、空洞数の多いものが当然劣つていたが、学研分類では差が少なかつた。X線所見では、基本型の改善は8例、増悪2例で、51例84%は不変であつた。副作用による治療中断は肝障害の1例で、その他は胃腸障害、血清トランスアミナーゼの上昇など一過性であつた。軽度の皮膚症状と思われるものはあつたが、明らかなアレルギー症状は認められなかつた。糖尿病の7例、蛋白尿の1例でも RFP の影響と思われるものはない。研究期間を過ぎて

からの検査であるが、血小板減少症を示した例はなかつた。以上、われわれの行つた RFP 隔日法の成績は、難治肺結核に対してもある程度の効果を認めたが、副作用なども含めて、従来の毎日法または週2日法に比べて、隔日法をどこに位置づけるかはなお今後の研究を必要とする。

B17. 化学療法剤の1日1回内服法と3回分服法の比較 馬場治賢・°吾妻洋(国療中野病)

① 当院では昭43.3.1以来、肺結核の併用中の化学療法剤全部を1日1回に内服(注射薬も同じ時に施行。PASは10g1回に飲めない者だけ分2または減量)する方法に切り替えて現在に至つている。この治療効果と副作用について従来の分服法と比較した。② 分服群は昭41.3.1から1年間、1回群は昭43.3.1から1年間に入院した菌(+)例の入院から1年間に開始した化学療法をそれぞれ対象とした。治療期間は手術を加えた時点または治療を変更した時点までの期間とした。変更された治療はその変更前が菌(+)であれば新しく1例とし、併用中の治療剤を1剤または2剤中止して残りをそのまま続けた場合は治療変更としないが、新しく1剤を追加した場合は新しく1例とした。③ 上記の条件で分服群は352例394治療、1回群は393例443治療で、両群の症例構成は初回・再治療、病型、空洞総合径、最大空洞径別に分けてもはなはだ相似した分布を示した。④ 同一治療を6カ月以上続けた症例の連続3カ月以上の菌(-)化率は分服群では327例中272例83.2%、1回群では348例中313例89.9%で1回群がやや良好であるが、統計的には有意差(危険率1%)を認めなかつた。なお菌(-)化例のその後の再排菌は1回のみの排菌も他療法変更後の排菌も含めて分服群で30例9.2%、1回群で21例6.0%で1回群が良好であつた。⑤ 一次薬のみ、一次薬と二次薬併用、二次薬のみの群に分けた菌(-)化率もそれぞれ有意差を認めず、使用感性剤数、病型、空洞の大きさ別でも両群間に差を認めなかつた。⑥ 菌(-)化までの速さは両群ほとんど一致する曲線を認めた。⑦ 治療期間6カ月未満期の治療変更または中止の理由は耐性剤使用が判明したものが40%前後を占め、副作用による治療変更は分服群で67例中3例4.5%、1回群95例中4例4.2%にすぎなかつた。⑧ 治療中止に至つた副作用(一時的中止を含む)は分服群41例10.4%、1回群37例8.4%で症状別でも両群に差を認めなかつた。⑨ 昭46.7.26現在で入院患者の服薬状況断面調査でPASを10g1回に内服可能は81.8%、AL-PAS(初

めから AL-PAS 使用例のみ)では 68.3%, 1314 TH 0.5g 1 回内服は 78.4% であつて、かなりの量を 1 回に内服可能であつたことを認めた。⑩ 分服法と 1 回法の副作用は同じであり、治療成績は 1 回法のほうがやや良好であつたが統計的には両群に有意差を認めなかつた。

〔質問〕 原耕平 (長崎大第 2 内科)

① 1 回投与群と 3 回分服群との間で、各抗結核剤の組合せの割合にそれほど差が認められなかつたか。② 両群の間で、血中の総合抗菌力のようなものを、1 日の推移について調べていけば教示願いたい。

〔回答〕 吾妻洋

① 併用薬別の病型等の背景の分布もだいたいよく似ている。② 併用療法で 1 つの薬剤使用ではないため、血中濃度の差は検討していない。

〔質問〕 大里敏雄 (結核予防会結研)

TH 投与例で分 3 投与と 1 日 1 回投与の間の肝障害に差はみられなかつたか。

〔回答〕 吾妻洋

肝障害についても特に差を認めなかつた。

B18. RFP と PZA の併用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・相沢好治 (慶大内科)

PZA は二次抗結核薬のうちでもわが国では比較的使用の少ない薬剤の一つであるので本剤が RFP と併用効果があるや否やにつき基礎的研究を行い、RFP 耐性菌のマウスに対するビルレンスにつき検討を行つた。① RFP と PZA の併用効果に関する研究: a) Dubos-Albumin 培地で $H_{97}R_v$ 株に対する最小発育阻止濃度は RFP 0.03, PZA は 500 mcg/ml であつたが、併用により境界濃度で相加作用を示した。⑤ マウス実験的結核症に対する併用効果は生残率、 $\sqrt{\text{比肺重}}$ 、肺よりの還元培養コロニー数の成績からは明らかでなかつた。⑥ 増量継代法による $H_{97}R_v$ 株の RFP の試験管内耐性上昇は RFP 単独の場合は 7 代で 200 mcg/ml に達したが PZA を 100 mcg/ml 添加したさいには RFP の耐性は 10 mcg/ml にとどまつた。しかしながら継代 8 代で RFP 単独の耐性が 400 mcg/ml に達したさいには PZA 添加でも RFP の耐性は 100 mcg/ml の高値に達した。一方 RFP に EB を 1.0 mcg/ml 添加した場合には継代 9 代でも RFP の耐性は 1.25 mcg/ml にとどまつた。したがつて PZA は RFP の耐性上昇を阻止するが EB に比しその作用は弱いといえる。② RFP 耐性菌のマウスに対するビルレンスに関する研究: 上記の増量継代法により作製した RFP, EB, PZA に耐性の $H_{97}R_v$ 株を Dubos-Albumin 培地に 10 日間培養しその培養液をマウス尾静脈内に接種した。RFP 高度耐性菌感染群では $\sqrt{\text{比肺重}}$ の値も、還元培養コロニー数も他の薬剤耐性菌

感染群に比して最も少ない成績が得られた。臨床的に獲得された RFP 耐性菌のビルレンスを検討するために RFP 使用前後の 3 名の患者よりの分離株をマウスに接種した。RFP 耐性は RFP 使用前の菌株はすべて 1% 小川培地で 5 mcg 感性、使用後の菌株は 50 mcg 完全耐性であり INH の耐性度は RFP 使用前後の菌株で同等であつた。生残率では感性菌感染群は感染 25 日までに 80%, 10%, 20% が結核死亡したのに対し、耐性菌では結核死亡せるマウスはみられなかつた。 $\sqrt{\text{比肺重}}$ の値、肺よりの還元培養コロニー数も RFP 耐性菌感染群は RFP 感性菌感染群に比して明らかに少なかつた。したがつて試験管内にて耐性上昇せしめた菌株においても臨床的に獲得された菌株でも RFP 耐性菌はマウスに対するビルレンスが減弱していることが認められた。RFP 耐性結核菌の生物学的性状、他種の動物に対するビルレンスならびにその臨床的意義などについてはさらに検討する必要がある。

B19. 初回治療肺結核に対する RFP・EB・INH 併用と SM・INH・PAS 併用の治療効果比較 (初回治療強化) 徳永勝正・立石徳隆・津田富康・松島敏春・福田安嗣・副島林造・安武敏明・徳臣晴比古 (熊大第 1 内科) 武内文信 (大分県立三重病) 岡元宏 (国療菊池) 一安幸治 (延岡病) 藤原潤三 (国療戸馳) 賀来隆二 (水俣市立病) 金井次郎 (山鹿市立病) 弘雅正 (国療豊福園)

〔研究目的〕 RFP・EB・INH 併用療法が従来の SM・INH・PAS 併用に比してすぐれ、初回治療強化となりうるか否かについて、臨床的に検討を加え報告した。〔方法〕対象は排菌陽性あるいは有空洞の初回治療肺結核患者 72 名で、封筒式無差別法により 2 群に分け、RFP・EB・INH 併用群、SM・INH・PAS 併用群とし、6 カ月にわたつて治療効果を観察した。RFP は 450 mg 朝食 30 分前投与し、EB 1.0・INH 0.3 は朝食後 1 回投与とした。SM 群は従来の投与法に従つた。治療期間は 6 カ月とし、以後は両群とも普通 3 者併用に変更し治療を継続した。6 カ月目に両群の併用効果の比較検討を行い、さらに 12 カ月目に遠隔成績を検討した。副作用の発現、特に肝障害、視力障害については留意した。〔成績〕症例構成、RFP 群 37 例、SM 群 35 例であり、年齢、性別、基本病変、空洞、排菌例と両群間には大差はなかつた。喀痰中菌推移を培養でみると、菌陰転率は RFP 群 4 カ月以後 100% に菌は陰転している。SM 群では、6 カ月後になお 1 例の陽性例を認めており、基本病変の推移では、軽度以上改善は 6 カ月にて RFP 群 77.1%, SM 群 82.4% であつた。空洞の軽度以上改善は 6 カ月で RFP 群 81%, SM 群 83% となり、悪化拡大例は RFP 群にて 2 カ月 1 例、4 カ月 3 例、6 カ月 2 例を認めていたが SM 群ではなかつた。咳、痰、食欲、血沈等の臨床症状

についても両群間には有意の差はみられなかつた。副作用としては、両群とも血清 GOT, GPT の上昇が最も多く認められ、RFP 群 8 例、SM 群では 5 例であつた。その他の副作用としては、発疹発熱が 1 例、関節痛が 2 例認められたのに対し SM 群では胃腸障害が 2 例、しびれ感が 1 例であつた。〔考案〕RFP・EB・INH 併用と SM・INH・PAS 併用の臨床効果比較においては、6 カ月の時点で菌陰転率において RFP 群がややすぐれている点を除けば、基本病変、空洞、臨床症状の改善においては両群には有意の差は認めがたく、副作用の発現頻度についても両者は特に差はなく、RFP 群に過敏現象を起し投与を中止せざるをえなかつた 1 例を認めた。RFP の使用については初回治療不成功に終つた 5~10% の症例に対して、RFP を主力とする regimen を用いるか、外科的処置前後の使用に備えるほうがより有効な RFP の用法ではないかと考える。しかし二次薬として RFP を固定してしまうことには疑問があり、RFP が first class の抗生剤であることは事実であるので症例によっては、むしろ積極的に RFP を初回より投与していくことも必要であると考えた。

B20. 再治療肺結核に対する RFP・PZA・INH 併用の治療効果 徳永勝正・立石徳隆・松島敏春・福田安嗣・野津手晴男・志摩清・副島林造・安武敏明・徳臣晴比古（熊大第 1 内科）岡元宏（国療菊池）弘雍正（国療豊福園）金井次郎（山鹿市立病）賀来隆二（水俣市立病）

RFP・PZA 未使用の多剤耐性肺結核患者に RFP・PZA・INH の併用療法を行い、その臨床効果について 12 カ月に亘つて観察を行つた。〔対象〕排菌陽性有空洞の 41 例（他に脱落例 2 例あり）であり、その症例構成は男 29 例、女 12 例で NTRDA 分類上 MA 11 例、FA 30 例であり、硬化壁空洞を有するものが多くを占めた。RFP は 450 mg 朝食 30 分前 1 回投与とし、PZA 1.5 g は毎

食後に分与、INH 0.3 g は朝食後に投与した。〔成績〕RFP・PZA 投与後 1 カ月目の菌陰転化率は 41 例中 29 例（71%）、3 カ月目 41 例中 35 例（85.3%）、6 カ月目 41 例中 31 例（75.6%）、12 カ月目 41 例中 31 例（75.6%）となり、症例の 3/4 に菌陰転化が認められた。胸部 X 線像の推移では基本病変で C 型 F 型が多いため改善はあまり期待できず、6 カ月後の軽度以上改善は 41 例中 6 例（14.6%）、12 カ月 41 例中 7 例（17.0%）にとどまつた。空洞の改善は、軽度以上改善を示したものは 6 カ月 25.7%、12 カ月 31.9% となり症例の 1/3 に改善が認められた。RFP に完全耐性を示した症例は 12 カ月の時点にて 41 例中 10 例（25%）に Kirchner 半流動培地で RFP 5 mcg に完全耐性を示したが、そのうち 3 例は、1 度も菌陰性とならずに排菌持続のまま 3 カ月以内に耐性を獲得している。他の 7 例はいずれも 6 カ月以内に RFP に対して、完全耐性を得ており、従来よりの RFP の早期耐性獲得の事実を物語つていた。臨床症状のうち、特に咳嗽、喀痰、食欲について検討したが、咳、痰の消失あるいは減少をみたものは 12 カ月の時点で約 1/2 に認めており、患者の自覚症状も改善されていた。副作用：血清 transaminase の上昇を 4 例に認めたが、いずれも軽度で RFP・PZA の投与中止に至るものはなかつた。食欲不振は 5 例に認められ、1 例は内服拒否し脱落例となつている。脱落例の他 1 例は RFP による心室性期外収縮の出現によるものであつた。血小板減少例、視力減退例は認められなかつた。〔考案〕難治性多剤耐性患者に対して RFP を投与するさいに、併用薬剤の選択に苦慮するが、われわれは最近あまり用いられていない、PZA を併用薬剤とし、その臨床効果を検討したが、12 カ月後の菌陰転率は 75% と好成績が得られた。以上の点より RFP・PZA・INH 併用療法は、現在とり残されている重症多剤耐性患者に対して、今後用いられてよい regimen であると考えた。

化 学 療 法 (5)

B21. リファンピシンの注目すべき副作用 °山田充堂（伊豆通信病第 3 内科・関東通信病呼吸器）新谷和夫（関東通信病第 4 検査）

リファンピシン（以後 RFP と略記する）は、きわめて有効な RNA 合成阻害抗結核剤である。現在まで、肺結核患者 16 例に、RFP を使用しているが、その中から、2 例の注目すべき血液学的副作用を発見した。第 1 症例は、有空洞重症肺結核患者で、過去 8 カ月以上、喀痰中結核菌、塗抹、培養とも連続陽性で、SM, PAS に耐性である。昭和 44 年 7 月 1 日より、RFP 1 日 450 mg 朝

食前毎日服用、EB 1 日 1 g 毎日 4 回分服せしめた。喀痰中結核菌は一時塗抹、培養とも全く陰性となつたが、数カ月後より陽性となつてきた。45 年 2 月より RFP 1 日 450 mg 週 2 日、EB 1 日 1 g 4 回に分服毎日、KM 1 g 週 3 日の併用を行つた。同年 8 月 20 日 RFP 使用後 13 カ月目、RFP 使用総量 114.3 g に至り、今まで全く平熱であつたのが、体温 37.2°C に上昇、突然歯齦出血を生じ、末梢血液の検査を行つたところ、血小板数は $1.4 \times 10^4 / \text{mm}^3$ と異常低値を示した。骨髓穿刺を行つたが、骨髓巨核球は $15 / \text{mm}^3$ で、これまた著明な減少を

示している。RFP 中止後は菌齧出血もなく、体温も漸次平温となり、血小板数も次第に回復してきた。これは明らかに RFP の中毒と考えられる。第2症例は、有空洞重症肺結核患者で、過去8ヵ月以上、喀痰中結核菌は塗抹、培養とも毎常陽性であつて、SM, INH に対しては、患者は副作用が強く、使用不能であるので、VM-SF を併用したが、菌は陰転せず、昭和45年8月10日より RFP 1日450mg 朝食前服用週2日、EB 1日1g 4回に分服週2日、PZA 1日2.5g 3回に分服週2日、の併用を行つたところ、喀痰中結核菌は塗抹は3ヵ月以降、培養は1ヵ月以降全く陰性となり、空洞も6ヵ月後には判然としなくなつた。が、9ヵ月目、RFP 総量18.45g に達した。今まで平熱であつたものが突然体温37.2°C に上昇、脱力感を訴えたので、第1症例の経験もあり、早速末梢血液の検査を行つたところ、血色素量、赤血球数、血小板数にはあまり変化はなかつたが、白血球数が2,300/mm³ と異常な減少を示した。RFP 中止後は平温となり、脱力感もなくなり、白血球数も旧に復した。この症例も RFP の中毒と考えられる。

B22. Lividomycin の抗結核性に関する試験管内実験 (第2報) 前川暢夫・裏辻康秀 (京大胸部研内科1) 吉田敏郎・池田宣昭・小沢晃・岩井嘉一・馬淵尚克 (国療京都)

〔研究目的〕Lividomycin (LVM) の結核菌に対する発育阻止力、殺菌力および耐性獲得について試験管内実験的に検討した。第1報ではLVM 単独作用時の成績を報告したので、今回はLVM-PAS, LVM-INH 併用時の成績を中心に報告する。〔研究方法〕Silicone-coated Slide Culture 法 (SSC 法) を用い、10% 牛血清加キルヒナー培地で検討した。被検菌株は H₃₇Rv 感受性株である。作用薬剤濃度は、いわゆるクロス法を用い、LVM 100 mcg/ml, INH 100 mcg/ml, PAS 1,000 mcg/ml をそれぞれ第1管とし、倍数希釈法で第19管までとした。発育阻止力の判定は薬剤作用開始後3週間で肉眼的に行つた。殺菌力の判定は4週間薬剤作用後生理的食塩水で洗浄し、薬剤を含まない培地に移し、さらに4週間後同様に行つた。また耐性獲得の検討は殺菌力判定後、発育した集落を用いて発育阻止力検討の場合と同様の方法で行つた。〔研究成績〕LVM-INH: LVM の発育阻止最低濃度は INH の併用でほとんど影響を受けず、0.39~0.78 mcg/ml であつた。また殺菌最低濃度も同様ではぼ0.78~1.56 mcg/ml であつた。LVM の耐性獲得は、併用 INH 濃度がきわめて低濃度の場合に限り、LVM 単独作用時と同様に、作用 LVM 濃度が1.56~12.5 mcg/ml の範囲にその傾向を認めた。しかしその他では全く耐性上昇を認めなかつた。LVM-PAS: LVM の発育阻止最低濃度は PAS の併用でほとんど影響を受けず0.39~0.78 mcg/ml であつた。殺菌最低濃度は、PAS の濃度

が0.1~100 mcg/ml の範囲内に限りやや併用効果を認め、はぼ0.19~3.12 mcg/ml であつた。ただし PAS の濃度が500 mcg/ml 前後の場合はLVM の殺菌力を著明に減少させた。LVM の耐性獲得はほとんど認めなかつた。〔総括〕試験管内実験的にLVM-INH, LVM-PAS の併用を検討したがLVM の発育阻止力はLVM 単独の場合とあまり変らなかつた。PAS の併用はLVM の殺菌力をやや高めるようであつたが、INH の併用はLVM の殺菌力をあまり強めなかつた。ただし PAS の濃度が500 mcg/ml 前後ではLVM の殺菌力を著しく減少させた。LVM の耐性獲得は併用薬剤の INH がきわめて低濃度の場合を除き認めなかつた。

B23. 肺結核に対する Lividomycin の臨床効果 °東村道雄・竹中哲夫・柳瀬正之・横田広子 (国療中部病)

〔研究目的〕新抗生物質 Lividomycin (LVM) の抗結核剤としての臨床適用の可能性を検討するために SM-INH-PAS との臨床効果の比較研究を行つた。前の基礎研究でLVM は KM (高耐性のみ) および CPM と交叉耐性があることがわかつていたので、初回治療の場合、3ヵ月後に塗抹陰性化が起らなければ (LVM 耐性は3ヵ月までは発現しないと推定された) 治療を中断することを考慮していたが、LVM-INH-PAS 群は全例早期に菌陰転が起り、SM-INH-PAS にまさることがわかつた。〔研究方法〕有空洞、排菌(+)、初回治療の肺結核患者7例にLVM (1週3g)・INH (0.3g 毎日)・PAS (7.5g 毎日) の投与を、他の23例にSM (1週2g)・INH (0.3~0.4g 毎日)・PAS (7.5~8.0g 毎日) の投与を行つた。このほかにKM 耐性例、CPM 耐性例など6例にLVM-INH-PAS の投与を行つた。LVM 投与期間は4~6ヵ月である。〔研究結果〕LVM-INH-PAS 群は年齢、空洞の大きさの背景因子でSM-INH-PAS 群よりやや不利な条件であつたが、それにもかかわらず、塗抹、培養の菌陰転はLVM-INH-PAS 群で著明に早く起つた。培養陰性化までの平均期間は、LVM-INH-PAS 群平均1.5ヵ月、SM-INH-PAS 群平均3ヵ月であつた。再治療例すなわちKM 耐性例1例、CPM 耐性例3例、KM 不透過性例1例、*M. intracellulare* 感染例1例では、臨床症状の改善はみられたものの菌の陰転は起らなかつた。副作用: LVM-INH-PAS 投与群は13例で、投与期間は4~6ヵ月であつたが、聴力障害、肝、腎、造血器の障害は認められなかつた。ただ、13例中2例に軽度の耳鳴を認めた。これら2例はおのおの67歳男および65歳女で、4ヵ月後に軽度の耳鳴が起つた。2例ともB₁₂, B₆ 投与で軽減したので治療を続行またはいつたん休止後続行した。〔結論〕LVM-INH-PAS を空洞性、排菌陽性、初回治療の肺結核患者7例に5~6ヵ月間使用し、SM-INH-PAS 治療群23例と比較した。

その結果, LVM・INH・PAS の菌陰転効果はSM・INH・PAS にまさると考えられた。LVM は向後検討の価値ある抗結核剤と考えられる。(注1: LVM が動物実験(空洞なし)で期待された以上の効果を人間の肺結核で示したのは, LVM 耐性菌の発育が緩徐なことが一因ではなかろうか。注2: LVM はKM 高耐性, CPM 耐性と交叉耐性を示す。交叉耐性の面からは KM, CPM と同列であると思われる。注3: RFP, EB, SM, TH など LVM と交叉耐性のない有力な抗結核剤があるので, LVM を積極的に早期に試みて, そのすぐれた菌陰転効果を利用することを考えてよいのではなかろうか。しかし, はじめは(初回治療の場合)3カ月間の投与を一応のメドにしたほうが安全であろう。)

B24. 再治療肺結核症例に対する Lividomycin の効果について °山本正彦(名大第1内科) 永田彰(県立愛知病) 福原徳光(東大医科研) 青柳昭雄(慶大内科)

[研究目的・方法] Lividomycin (LVM) の再治療肺結核症例に対する効果を41例について観察した。LVM は体重 50 kg 以上には1日 2g 週2回, 49 kg 以下には1日 1.5g 週2回を投与した。41例の背景は Fa 29例(F型11例), 硬化壁空洞を有するもの31例, LVM 投与前排菌, 塗抹・培養ともに陽性28例の比較的重症群であつた。[研究結果] LVM を準単独投与した場合の菌陰性化率は3カ月目で 5/24 (20.8%), 6カ月目で 3/12 (25.0%), LVM と他の未使用併用薬のあるものでは3カ月目 8/12 (66.7%), 6カ月目で 4/7 (57.1%) であつた。3カ月以上連続菌陰性化例は準単独投与で 5/24 (20.8%), うち KM 未使用例 3/5 (60.0%), KM 既使用例 2/19 (10.5%), 未使用併用薬のあつたものは 6/12 (50.0%), うち KM 未使用例 2/4 (50.0%), KM 既使用例 4/8 (50.0%) であつた。LVM 使用開始時における LVM の耐性は感性18株, 5mcg 不完全耐性3株, KM の耐性は感性14株, 5mcg 不完全耐性1株, 50mcg 耐性6株であり KM 耐性株の半数は LVM には感性であつた。LVM 投与6カ月間において LVM 耐性の上昇しなかつたものは 9/13, 上昇したものは 4/13 であつたがこの4株中3株は KM 耐性とともに上昇し, 他の1株ははじめから KM 耐性であつた。LVM 投与6カ月で BUN 上昇 6.9%, 耳鳴 14.3%, 聴力障害 31.3%, 注射時疼痛 20% の副作用がみられ 41例中5例が投与中止された。また BUN 20mg/dl 以上の値を示したものには 4/9 (44.4%), 20mg/dl 以下では 6/23 (26.1%) に聴力障害がみられた。LVM 投与例中2例は SM, KM, CPM にいずれにもアレルギー反応を示したが LVM 投与可能であつた2例が含まれている。[結論] LVM はすぐれた抗結核剤であり KM 耐性株のうち LVM 感性株がかなりみられるが, 週 4g 投与では高率に聴力障害がみられ, この点は注意が必要であると思われた。

[質問] 豊原希一(結核予防会結研)

KM に比べて LVM の聴器毒性はいかが。

[質問] 立花暉夫(大阪府立病)

in vitro で Dubos 液体培地を用いて, 増量継代法で H₃₇Rv 株 KM 10mcg/ml 耐性株の LVM 耐性を獲得させると原株に比してより早く交叉耐性として KM 高濃度耐性を獲得する。山本先生の症例中, KM 低濃度耐性例で LVM 耐性となつた例は, KM 感性例に比してより早く KM 高濃度耐性を獲得しなかつたか。

[回答] 山本正彦

われわれの例では KM の中間的耐性株がないので不明である。

B25. Tuberactinomycin-N の臨床成績 °大里敏雄

(結核予防会結研附属療) 豊原希一(結核予防会結研)

[研究目的] 新抗結核薬 Tuberactinomycin (TUM) の臨床成績はすでに報告したが, 今回は TUM 産生菌 *Streptomyces griseovorticillatus* var. *tuberacticus* の変異株 *Streptomyces* N 6-130 から分離精製された Tuberactinomycin-N (TUM-N) の臨床成績を検討した。[研究方法] 対象は一次薬無効と考えられる例で, TUM-N の投与法は初め3カ月間は 1g 毎日, 以後は週2日, 1日 1g を筋注する方法を原則とした。併用薬剤としてはできるだけ未使用の2剤を併用することにした。治療中の諸検査は毎月1回以上実施し(菌検査は月2回), 治療期間は6カ月以上を目標とした。[研究成績] 現在まで28例に TUM-N を使用したが, 年齢は 23~77歳, NTA 分類の高度進展は23例(85.2%)である。菌成績の推移をみると, TUM-N 開始時塗抹培養陽性ものの塗抹陰性率は3カ月で 53.3%, 6カ月で 80% を示し, 培養陰性率は3カ月で 64.3%, 6カ月で 100% を示した。TUM-N に併用された薬剤としては RFP が最も多く, ついで EB, TH であり, 少数例には CS あるいは PZA も併用された。今回の菌陰性率は以前に実施した TUM の成績よりすぐれていたが, これは RFP の登場によつて未使用薬2剤を併用した例が多くなつたためと思われる。副作用をみると TUM-N によると思われる聴力障害を認めたものはなく, 血液検査, 肝機能検査でも TUM-N による異常を認めたものはなかつた。また, TUM-N 投与前に尿中蛋白陰性のもの18例のうち1カ月で 14.3%, 2カ月で 15.8%, 3カ月で 15.8%, 4カ月で 11.1%, 5カ月で 13.3% に軽度の蛋白尿を認めたが, 6カ月では蛋白尿を認めたものはなかつた。また, 重症の全身状態不良のものでは TUM-N 開始後に発熱をみたものがごく少数あつたが 0.5g に減量し, やがて 1g に増量することによつて続行可能であり, TUM-N の副作用によつて治療を中止したものはなかつた。[結論] 新抗結核薬 TUM-N を他の薬剤と併用し, その成績を検討した結果, 有効な薬剤であるという結果

を得た。また聴力障害を認めたものはなく、一過性に軽度の蛋白尿を認めたものがあつたが、副作用のために治療を中止したものはなかった。

〔座長発言〕 伊藤文雄 (阪大)

Tuberactinomycin と Tuberactinomycin N との違いは？

〔回答〕 豊原希一

TUM-N と TUM はいずれも塩基性ペプチドでわずかに構造式が異なる。詳細については J. Antibiotics 24, 680, 1971 を参照されたい。

〔回答〕 大里敏雄

TUM と TUM-N の構造式は大きな違いはないと考え

られる。TUM-N が作られたのは聴器に対する副作用の少ないことのほかに収量の問題があると思われる。

〔発言〕 安藤拓司 (東洋醸造 K. K. 研究部)

TUM と TUM-N の違いは分子中の OH 基 1 コが H に変わっただけのもの (つまり酸素 1 コの違い) である。TUM と TUM-N の変わった点は構造のほかに TUM-N のほうが TUM よりさらに聴器に対する影響が低いことで、この点から現在は TUM-N のほうで臨床検討をしている。(これらについての data は東京医科歯科大秋吉教授の下で報告が出されている。Chemotherapy 19(4) 1971, Audiology 15(1) 1972。)

化 学 療 法 (6)

B26. KM, VM, CPM, LVM, TUM 間の交叉耐性について 齊藤建利・福原徳光・北本治 (東大医科研)

〔研究目的〕 KM, VM, CPM 間の交叉耐性についてはすでに知られている。これらに LVM, TUM を加えた 5 剤間の交叉耐性についてはまだ不明の点が多い。今回は、特に、耐性度が比較的低い場合の交叉耐性の状況を検討した。〔研究方法〕 実験 I. 使用菌株：医科研および桜町病院入院中の患者から分離した人型結核菌 50 株。耐性培地：1% 小川培地を使用し、5 種の薬剤の添加濃度は 25, 100 mcg/ml の 2 段階とした。接種菌量：Dubos 培地で 2 代継代して菌液を作製し、 10^{-3} mg 相当量を接種した。判定は培養 4 週間後に行つた。実験 II. まず Dubos 培地に継代した H₃₇Rv および Schacht 株の菌液の大量、 10^{-1} mg 相当量を上記耐性培地に接種し、各薬剤の 100 mcg/ml のところに増殖する菌を得た。得られた各薬剤に対する耐性菌が他の薬剤に対しいかなる態度を示すかをみるために、これらを Dubos 培地に 2 代継代して作製した菌液を、あらためて上記耐性培地に接種培養した。〔実験成績ならびに考案〕 実験 I. 主として 25 mcg/ml のところで増殖してくる菌の有無、程度により、感受性、不完全耐性、完全耐性に区分して比較観察した。① 既往に 5 剤が未使用の患者から分離した 21 菌株について：KM 感受性の 13 株は VM にはいずれも感受性、CPM, LVM, TUM にもほとんどすべて (おのおの 12 株) が感受性を示した。② KM だけが既使用の 11 菌株について：このうち KM 不完全ないし完全耐性の 8 株は CPM, LVM に対しても耐性を示したが、VM と TUM に対しては多くのもの (6 株) が感受性を示した。③ KM, VM が既使用の 10 菌株について：このうち KM 不完全ないし完全耐性の 9 株ではやはり CPM と LVM に対して耐性を示すものが多く、逆に

VM と TUM に対しては感受性のものが多かつた。以上の患者分離菌についての成績を要約すれば、KM, CPM, LVM に対しては近似の感受性を示し、VM と TUM に対しては違つた様相を示した。実験 II. 試験管内で得られた各薬剤耐性菌の、他の薬剤に対する感受性検査から、5 剤間の交叉耐性は (——顕著, ……軽度), KM $\longleftrightarrow$ VM, KM $\longleftrightarrow$ CPM, KM $\longleftrightarrow$ LVM, KM $\longleftrightarrow$ TUM, VM $\longleftrightarrow$ CPM, VM $\longleftrightarrow$ TUM, VM $\longleftrightarrow$ LVM, CPM $\longleftrightarrow$ LVM, CPM $\longleftrightarrow$ TUM, LVM $\longleftrightarrow$ TUM のごとく推定された。すなわち、KM と LVM, VM と CPM, VM と TUM の間は顕著で、KM と CPM, CPM と TUM の間は 1 方向のみ顕著という成績であつた。

〔発言〕 立花暉夫 (大阪府立病)

in vitro で Dubos 液体培地を用いて、増量継代法で H₃₇Rv 株の VM, TUM 耐性を獲得させると、交叉耐性として同程度の KM, CPM 耐性も獲得する。同様に、LVM 耐性を獲得させると、交叉耐性としての KM 耐性は、LVM 低濃度耐性の場合と同程度であるが、LVM 10 mcg/ml 耐性になると KM 耐性は高濃度耐性になる。

〔発言〕 小関勇一 (国立予研)

キルヒナー半流動培地を用いて H₃₇Rv 変異菌の交叉耐性を検討すると、① KM 低耐性菌 (耐性度 8 あるいは 16) は CPM と LVM の両剤に感性であつた、② LVM 低耐性菌 (耐性度 4, 8 あるいは 16) は CPM と KM の両剤に交叉耐性を有していた、などの点で演者らの成績と相違があつた。

〔発言〕 福原徳光

キルヒナー半流動寒天培地を使用した場合 KM 耐性菌は VM に対し耐性の傾向がみられる。キルヒナー半流動寒天培地では VM の効果が他の薬剤よりもやや弱

く出たためであろうか。TUM に対してはこの傾向はなかった。

B27. SM, INH, PAS の臨床耐性限界 °馬場治賢・吾妻洋 (国療中野病)

〔研究目的〕ある薬剤に完全、不完全耐性あるいは感性の成績は接種菌量によって異なることは衆知の事実である。ところで重量で測定した菌量では、かなり厳重に行っても 100 倍までの誤差は止むをえないとされている。そこでわれわれは出来るだけ耐性度を厳格に測定し、化療の効果との関係をみる目的で昭和 40 年 1 月から proportion method で耐性検査を行った。今回はまず一次薬についての耐性度と 3 者併用の関係について報告する。〔研究方法〕コルク栓付き 1% 小川培地, SM は 4, 10, 20 mcg (添加濃度以下同じ), INH は 0.1, 0.2, 1 mcg, PAS は 0.5, 1 mcg とし対照には 10^{-2} , 10^{-3} , 10^{-4} , 10^{-5} mg/ml の菌液を、薬剤含有培地には 10^{-2} , 10^{-3} mg/ml の菌液を 0.1 ml 宛、それぞれ 2 本の試験管に接種し、耐性培地に出現するコロニー数が対照の何%に相当するかをわかるようにした。なお初めの 1 年間は準備時代とし、昭和 41 年 1 月～昭和 45 年 12 月に当院に入院し、入院時培養陽性全例について検討した。すなわち未使用例(第 1 群)644 例、入院前 14 日以内の化療群(第 2 群)310 例および 15 日以上使用したもの(第 3 群)1,154 例計 2,108 例についてである。感性とは SM, INH, PAS の順に 4, 0.1, 0.5 mcg に 1% 以下の菌の場合、規準 1 耐性はこれらの濃度に 1% 以上の場合、規準 2 とは 10, 0.2, 1 mcg に 1% 以上、また規準 3 は 20, 1, 1 mcg におおの 50% 以上とした。規準 3 は指針とはほぼ同じである。〔成績〕感性例では 3 者併用を 6 カ月以上使用したもので菌陰性化に失敗したものは第 1 群と第 2 群の合計からは 0.3%, 耐性 1 度では 2.2%, 2 度では 3.6%, 3 度では 5.9% であるが、第 3 群ではそれぞれ 1.3%, 4.6%, 14%, 44% となつていて初回例では耐性度の影響ははるかに少ない。もつともこの統計は各耐性度とも 1 剤のみが該当者であつたこと、また耐性度の上昇とともに早期に薬剤を変更するものが多かつたため陰性化率の差が少かつたと思われる。次に化療を 1 年以上続けているにかかわらず菌常に陽性例についてみるに SM では 20 mcg, INH では 1 mcg に感性のものが少なくなかつた。これらは SM 10 mcg, INH 0.2 mcg には耐性であつた。〔結論〕菌陰性化に最大の効果を表わす意味での臨床耐性限界は 1% 小川培地, コルク栓では SM 4 mcg, INH 0.1 mcg, PAS 0.5 mcg に対照の 1% 以上に集落の発生する場合である。指針の SM 20 mcg 完全耐性、または不完全耐性 INH 1 mcg 完全耐性または不完全耐性には達しないものが少なくない。

〔座長発言〕 豊原希一

① NTA 分類による病状進展度との関係はいかが。② Canetti らは INH 0.1 mcg 10%, 0.2 mcg 1% といつており、先生の規準はより厳しいようであるがいかが。

〔発言〕 篠田厚 (九大胸部疾患研)

臨床的耐性限界の決定には、菌の薬剤耐性以外の種々の条件を考慮に入れる必要がある。最大公約数的な臨床的耐性の限界は、本日表示された耐性Ⅱ度であろうと思う。

B28. 肺結核化学療法達の遠隔成績 望月孝二 (国療広島病)

〔研究目的〕化療の効果を、遠隔予後の立場から検討する目的で、本研究を行った。〔研究方法〕昭和 35 年初め～昭和 40 年末に、当院に入院して来た、初回治療 519 例、再治療 580 例、計 1,099 例で、これら患者の退院後 最短 3 年、最長 10 年の遠隔予後を検診および問合せによつて調査した。遠隔予後が判明した患者は、1,099 例中 997 例 (91%) であつた。〔成績〕初回治療例では、退院後 10 年目の累積悪化率は、療研の化学療法による治療目標達成度が退院時Ⅰ度であつたものでは 4.4%, ⅡA 11%, Ⅱb 16.6%, 手術群では 3.3% であつた。再治療例では、Ⅰ度 5.5%, ⅡA 22%, Ⅱb 15%, 手術群 10.7% であつた。この成績から考えて、化療により治療目標を達成したものの成績は、一応、満足すべきものと考えられる。これに反し、Ⅲ度の A 以下では、初回治療、再治療を問わず、悪化率はきわめて高率で、Ⅲb の悪化率と手術群のそれを比較してみると、Ⅲb にきわめて高率で、手術の優位が認められた。次に、これら治療目標に達して退院したものの現況をみると、初回治療例では、Ⅱb 以上に達したものでは 95% 以上が、再治療では 90% 以上が、現在元気で働いていた。この成績は、初回治療の手術群 98%, 再治療の手術群 90.5% に比して、けつして、ひけをとらなかつた。次に、悪化例について検討してみると、退院後 5 年以内に悪化するものが大部分あり、化療中に悪化するものが半数以上に認められた。治療目標達成後の化療の期間と悪化との関連をみると、Ⅰ度、ⅡA 等、相当程度良くなつて退院した例では、一定の関連を示さなかつたが、Ⅱb すなわちなりの不安を残しながら退院したものでは、化療の期間が短いものに悪化が多くみられた。〔総括〕化学療法のみによつて、治療目標を達成したものの、退院後 10 年目の累積悪化率および現況を調査したところ、その成績はかなり満足すべきものであつた。とくに、退院治療目標達成度がⅠ度に達したものの悪化率は約 5% にとどまつている。Ⅲb と、手術群の遠隔成績を比較すると、手術群の優位が目立つた。目標達成後の化療の期間と悪化との関連から、目標達成後の化療期間をどの程度にしたらいかがを、結論づけようとしたが、その目的は果たせなかつた。

B29. 肺結核初回治療例の入院期間別にみた病状経過

と受療状況について °亀田和彦・徳地清六（結核予防会結研附属療）

〔研究目的〕 化療の進歩により、肺結核患者の入院治療期間の短縮化は世界的な傾向にあり、わが国でも短期入院の問題が取り上げられてきた。今回われわれは、結核附属療養所の過去の資料から、入院期間別に、患者の病状経過と、その後の受療状況に差があるかどうかを検討し、短期入院について示唆を得ようとした。〔研究方法〕 初回治療例を、入院期間別に～3、～6、～9、～12、13カ月～の5群に分け、治療開始後1、2年目の時点につき、レ線所見は、学研病状経過判定基準により判定し、菌所見は治療開始後10、11、12カ月目、22、23、24カ月目の喀痰成績を、受療状況は7～12カ月、19～24カ月のそれぞれ6カ月間の受療率をみ、90%以上投薬を受けたものを規則群、70%以上をやや不規則群、50%以上を不規則群、49%以下を中絶あるいは脱落とした。〔成績〕 対象は昭和42～45年の初回治療585例で、20歳、30歳代が多く、男女比は7:3、NTA分類で、高度9%、中等度64%、軽度27%、3カ月入院群12%、13カ月以上群24%、平均9カ月、短期入所群には軽症と事故退所例、長期入所群には重い例が多いというふりわけがなされていた。それぞれの項目で、1年目86%、2年目で78%程度が判定可能で、判定不能例も病状、菌所見から大きな偏りはなかった。①レ線経過：基本型について、全例および中等症のみでみても入院期間別に差はなかった。空洞（非硬化壁）の改善度も入院期間別に全く差がなかった。②菌成績：治療1年目で1例、2年目で2例のみ培養陽性を示した以外は全例陰性で、入院期間別に検討する余地はなかった。③受療状況：3カ月、6カ月群に中絶あるいは脱落例が多く、特に2年目に多かった。全体として脱落は、若年、高齢層に多く、短期の入院群に、また退院後時間が経つにつれ増加し、軽症に多い傾向であつた。〔結語〕 以上の成績は、Retrospectiveのものであるが、レ線経過、排菌陰性化については、入院期間別には差がなかった。ただ受療状況が退院後の期間が長びくにつれ不良となり、退院後の期間をそろえて検討しても短期入院例が悪かつた。このように治療効果には差がないので、外来治療の脱落防止の面での管理体制がより整備されるならば、入院期間も短縮しようと考える。

〔座長発言〕 豊原希一

今後、外来治療を厳格に行うという前提で、短期入院をすすめていかれるおつもりか。

〔回答〕 亀田和彦

退院後の治療脱落防止面の管理が、より整備されるならば、前向きに短期入院を実施してもよいと考えている。

B30. 妊娠中の肺結核化学療法の胎児に及ぼす影響について 村上妙（国療広島病）

抗結核剤のめざましい発達により結核患者は治療をしながら普通生活の可能なものが多くなった。ことに肺結核発病時妊娠を継続すべきか否かは日常診療に際してしばしば直面する問題であり、これに答える資料を得るため妊娠中の化療が胎児に及ぼす影響を調査した。〔調査方法〕 昭和26年12月～昭和41年12月の15年間に当院で外科的あるいは内科的治療を行つて退院した女子肺結核患者のうち退院時の年齢が35歳までで肺活量が1,500ml以下のもの、かつ入院時2児以上の子持ちは除いて選んだ。総数384例について、現状、妊娠、分娩、新生児の状況等についてアンケート方式で問合せて355例92.4%の回答を得た。そのうち分娩したもの111例31.3%であり、うち化療を妊娠中に行つたものが7例6.3%である（低肺機能が妊娠、分娩、胎児に及ぼす影響の調査をあわせ行つた）。このほかに妊娠中化療を行つた2例について調査した。2剤以上併用したものはそれぞれの薬剤ごとに1例とした。SMあるいはKM使用例が5例、PAS使用例が6例、INH使用例が7例である。SMあるいはKM使用の5例中、妊娠全期間使用したもの1例、妊娠前半および後半に使用したもの各2例ずつで、全例がほぼ予定日に分娩している。新生児体重は最小2,800g、最大3,440gで、5例の平均体重3,160gで、標準以上である。現在子供の最高年齢は6歳であるが難聴の訴えはないようで、子供の第8脳神経への障害はないと言えそうである。PAS使用の6例中、妊娠全期間使用したもの2例、妊娠前半に使用したもの1例、後半に使用したもの2例、妊娠3カ月から8カ月まで使用したもの1例で、3例が予定日より早く分娩しているが、そのうち2例は帝王切開で人工的に早く分娩し、他の3例は予定日ごろに正常経産分娩をしている。新生児体重は最小2,330g、最大3,400gで6例の平均体重は2,997gで標準体重である。現在子供の最高年齢は11歳で、異常症状はない。INH使用の7例中妊娠全期間使用したもの3例、妊娠前半に使用したもの1例、後半に使用したもの2例、妊娠3カ月から8カ月まで使用したもの1例で、2例が予定日より早く分娩しているが、そのうち1例は帝王切開で人工的に早く分娩し、4例は予定日ごろ、1例が予定日より遅れて分娩している。新生児体重は最小2,330g、最大3,600gで、7例の平均体重は3,150gで標準以上である。現在子供の最高年齢は9歳であるが異常症状はない。以上僅少例であるが9例について一次抗結核薬が妊娠中の胎児に及ぼす影響をみたが、胎児の発育も良く、子宮収縮はきたさず流早産の恐れはない。

病 理

B31. 無菌マウスの実験結核. 少量菌感染実験—無菌マウスと“SPF”マウスの比較 °上田雄幹・山崎省二・染谷一郎 (国立公衆衛生院 SPF 動物実験室)

常在菌叢が結核感染に与える影響を解析する目的で、前回 (第 45 回総回) に引き続き無菌マウスと、これと同系統に属する ICR-JCL マウスについて少量菌感染に対する態度を比較した。〔方法〕無菌マウス (axenic CD-1, 以下 GF) ならびに SPF マウス (ICR-JCL, SPF バリヤー内飼育) 雌雄, 8 または 11 週齢に, *M. tuberculosis bovis* Ravenel 株 10⁴ V. U. レベルを静脈接種し経時的に屠殺, 臓器内生菌数測定, 病理組織学的検索を行つた。〔結果〕臓器内生菌量—心血の菌培養陽性率, 肝, 肺内生菌量は接種後 2 週では GF, SPF 間に差がみられなかつたが, 4, 6 および 8 週では GF の程度が SPF のそれよりも高かつた。2~6 週にわたる菌量の推移をみると GF では肝, 肺とも徐々に増加するに対し, SPF では肝ではやや減少, 肺ではほぼ増減なく推移した。〔病理所見〕肺: GF では 4 週以後病変が拡がり組織球性細胞のびまん性増殖がみられ, 泡沫細胞, 菌を多量に含む単核食細胞の集団がみられた。SPF では 4 週以後結節が発達し肺胞隔肥厚がみられたが病変は GF に比し限局し, 小血管周囲, 結節周囲に小円形細胞浸潤が著明であつた。腎, 心: GF, SPF とも増殖性病変がみられたが, GF がより著しく菌数も多かつた。肝: GF では 2 週でよく発達した小肉芽腫が多発し, 4 週以後も肉芽腫は持続し菌を多量に含む細胞を認めた。SPF では 2 週では GF 同様小結節の多発を認めたが 4 週以後肉芽腫が縮小, 減数した。菌は結核内に散在してみられた。脾: 脾腫の程度は 2 週では GF, SPF 間の差は不明瞭で, 4, 6 週では GF が SPF より著明であつた。肉芽腫消長の傾向は肝のそれに類似していた。〔考察〕前回の大量菌感染の結果とあわせて考えると, GF では細胞内での菌増殖抑制が不十分で, そのため, 大量菌感染の場合は壊死性・滲出性の病変となり, 少量菌感染の場合は繁殖した組織球性細胞内の菌数が多く, また病変が進行性で病巣の限局化 (肺), 萎縮, 消退の傾向 (肝, 脾) がみられないことになるものと思われる。

〔質問〕安平公夫 (京大胸部研)

① Conventional な動物 (兎) でも, それが初感染ならば, 感染後 4 日くらいは局所組織球内での菌の増殖は, ただいま見せていただいた無菌動物における状態ときわめて似た所見を得ることができる。② Conventional な動物 (マウス) においても, 感染後 Yersin 型の病変を

みることができる。③ 以上の成績を, ただいまお示しいただいた無菌動物での所見と比較して, 免疫学上興味ある問題を提起していると思うので, お考えを伺いたい。

〔回答〕上田雄幹

ご指摘の通り, SPF でも条件によつて, 食細胞中に多数の菌がいる Yersin 型類似の病像もいくらかみられる場合がある。したがつて, “SPF に比べ, より Yersin 型に傾いたもの” ということと思う。

〔座長発言〕田中健蔵

① 結核の発生病理の検索において, 無菌動物を用いる実験の意義は大きいと思う。② 無菌動物では, リンパ系組織の発育が弱いが, 病巣形成, 菌の処理に組織球とともにリンパ球の関与が考えられないか。

〔回答〕上田雄幹

無菌マウスのリンパ装置の発達が悪いことは, 多数の報告のとおりで, 2~3 のモルモットでの報告と同様, われわれも無菌マウスが DTH を起しがたいことをみている。しかし, 一方無菌動物の移植免疫は impair されていないとされているので, リンパ球の感作が不十分なのか, その先の effector cell であるマクロファージ自身にも異常な点があるのかは, まだはつきりしない。

B32. 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 4 報) 和知勤・井上豊治・内能美義仁・伊藤三千穂 (国療近畿中央病)

〔研究目的〕Ethionamide (TH) 投与ラットにおいて, 肝細胞質上清画分のグルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PDH) の活性上昇を認めたことから, われわれは TH 脂肪肝の成因の一つが肝内における脂肪酸合成の促進にあることを推測した。しかしその後の実験で, 大量の TH を 1 回投与したラット肝では著明な脂肪の肝内蓄積が認められるにもかかわらず, G6PDH の活性上昇は必ずしも高くないことが明らかになつた。そこで脂肪酸合成系に及ぼす TH の作用をさらに検討するため, 今回は ¹⁴C-acetate の肝脂質への取込みを調べた。〔研究方法〕体重 100~130 g のドンリュウ系雄ラットを用い, TH (200~400 mg/kg) を経口投与したのち, 腹腔内に ¹⁴C-acetate (10 μ c, 3.75 mc/m mole) を注射し, 3 時間後に屠殺した。屠殺後ただちに開腹し, 肝総脂質を Folch の方法により抽出してその一定量の放射能を液体シンチレーションカウンターで測定した。〔結果〕TH 200 mg/kg 投与後 3 時間, 6 時間および 24 時間のラットに ¹⁴C-acetate を投与したときの ¹⁴C の肝脂質への取

込みの増加は著明であり、肝脂質 1 mg 当り、1 分間の比放射能は TH 投与後 3 時間では対照の約 3 倍に達し、同 6 時間約 1.8 倍、同 24 時間約 1.3 倍であつた。TH 400 mg/kg 投与のさいにも ^{14}C の肝脂質への取込みの増加が認められ、また四塩化炭素投与ラットにおいても同様の傾向が観察された。[結論] TH 投与ラット肝では脂肪酸の合成が促進されており、増大する NADPH₂ の要求に対応して G6PDH の活性が上昇するものと推測される。しかし TH の大量投与のさいには、これまでの実験結果から、脂肪組織から肝への脂肪酸の移行が先行し、肝における脂肪酸合成の促進はその後に起るものと思われる。

〔質問〕 田中健蔵

① 脂肪肝の発生に脂肪酸の合成亢進とともに、排泄分解の低下が関係しないか。② Kupfer 星細胞など肝の網内系の関与は考えられないか。

〔回答〕 井上豊治

① 肝内から血中への脂質の放出障害については、その可能性を示すデータを得ているので、現在、検討中である。② 非常に興味ある問題と思うので、今後検討したいと思う。

B33. 肺結核に続発する病態の分析 (第1報) 陰性空洞の二次的変化 °米田良蔵・長沢誠司・下出久雄・小林保子・片山透・村上国男・進藤剛毅・町田武久 (国療東京病)

われわれは肺結核の後遺症ともいべき空洞遺残、気管支拡張、線維症などのさまざまな変化を基盤として続発する二次的な病態をまとめてみようと考えた。今回はその第1報として、陰性空洞の経過において特異な二次的变化を示したもののについてまとめてみた。調査対象は国療東京病院の入院患者 743 名のなかで、陰性空洞になつてから 6 カ月以上経過観察しうるものを選び、さらに陰性空洞群のなかからレントゲン所見に特異な経過を示したものを選び出し検討した。陰性空洞群は 93 例であり、このうちいわゆる二次的变化を起したと思われるものが 26 例で 28% にみられた。26 例の観察期間は 6 カ月間か

ら 6 年間に及んだ。また初回治療例：再治療例の比は 9:17 で再治療例が初回例の約 2 倍であり、Ky・Kz のような空洞例に二次的变化が多くみられた。この 26 症例・36 空洞についてその二次的变化の様式を類型別に分類し、4 型に分類しえた。Open healing cavity への過程としての空洞壁の菲薄化と同時に、空洞の異常な拡大傾向が多数にみられた。かかるグループを I 型とし、I 型に気腫性囊胞の多発を伴うものを II 型とした。また陰性空洞が突如充塞しさらに再び洞化が起り、充塞・再開をくり返しながら縮小あるいは消失するものを III 型とし、陰性空洞から濃縮空洞へと一般的経過をとつていたものが突如拡大が起り真菌球の形成をみたものがあり、これを IV 型とした。I 型、II 型はさらに種々な変化を示し、空洞壁の肥厚・縮小あるいはニボーの出現・明らかな化膿性変化・真菌球の発生などがみられた。これらの症例のなかで、明らかに化膿菌・真菌による感染と認められるものを除けば、発熱・膿性痰の増加・白血球増加などの一般的臨床所見が明瞭でなく、わずかな例に赤沈値の増加が認められたにすぎない。かかる陰性空洞の二次的变化は、主として空洞気管支接合部の屈曲・狭窄などが原因と推定されるが、これについてはさらに追究されねばならない。また陰性空洞に対する臨床としては、かなり長期間にわたり注意深く観察する必要がある、二次的变化と結核の再悪化との鑑別を適確に行い、安易に抗結核剤による再治療を行うべきではない。

〔座長発言〕 田中健蔵

二次性変化という言葉の使用は慎重であるべきと思う。レ線所見で、空洞が完全に治癒したと判定することは必ずしも容易でないからである。

〔回答〕 米田良蔵

二次的变化と言つたのは、陰性空洞の結核としての終末は open healing などの形で、結核として一応結末がつくのであるが、このようなものに新たな感染などで二次的に別の形の変化を起したもののみを意味したつもりである。

生 化 学

B34. 抗酸菌におけるムコ多糖体の局在に関する電子顕微鏡的研究 °有路文雄・真所弘一・山口淳二・岡捨己 (東北大抗研)

〔研究目的〕メソゾームにムコ多糖体が存在するか否かはメソゾームの機能特に細胞壁合成との関係を解明するうえで重要な問題と思われる。昨年の本学会で抗酸菌の粘液層、細胞壁の最内層、細胞質膜の外層およびメソゾ

ームの膜の 1 層にルテニウムレッド陽性物質の存在が観察されることを報告した。ルテニウムレッド (R.R.) は酸性ムコ多糖体に高い親和性を有することが Luft によつて報告されているが、なおその特異性が問題とされている。今回はヒアルロニダーゼで処理した菌を R.R. で染色してその切片像を電子顕微鏡で観察した。さらに Seligman らの過沃素酸・カルバジド・オスミウム黒法

を用いて抗酸菌における多糖体の局在部位を検討した。〔材料〕人型結核菌 H₃₇Ra 株および *Mycobacterium smegmatis* 4172 株。〔方法〕① 300 N.F.U./ml の牛皁丸ヒアルロニダーゼで3時間処理した菌をそれぞれ 0.5 mg/ml の R.R. を含む 2.5% グルタルアルデヒドで2時間および 1% OsO₄ で3時間ないし6時間固定した。② 2.5% グルタルアルデヒドで1時間固定した菌を1% 過沃素酸で45分間処理し、その後2.5% チオセミカルバジドで50°C で1時間処理、洗浄後2% OsO₄ で3時間固定した。いずれの場合もエタノールで脱水し、エポンに包埋した。〔結果・考察〕① R.R. 染色菌でその陽性物質は electron dense なものとして電子顕微鏡で観察されるが、ヒアルロニダーゼで処理した菌ではいずれの部位においても R.R. による density の増加は著明ではなかつた。② オスミウム黒法で処理した菌では R.R. 法によるものと同様に粘液層、細胞壁の最内層、細胞質膜およびメソゾームに著明な陽性所見が得られた。このほか細胞質にも多かれ少なかれオスミウム黒粒子の散在が認められた。過沃素酸処理を除外した対照菌ではいずれの部位においてもオスミウム黒の存在はみられなかつた。以上の成績から抗酸菌においてはメソゾームにもムコ多糖体が存在するものと考えられる。

B35. “In vivo 結核菌”の脂質 °近藤瑩子(国立予研) 金井興美(山梨県立衛生研)

〔目的〕抗酸菌には多くの特徴的な脂質が含まれていることが、長年の研究によつて示されてきたが、それらはほとんど合成培地上で発育した菌についての成績であつた。われわれは感染マウスの肺から直接集めた菌について分析し、in vivo で発育した菌にもそのような特徴的な脂質が存在するか否かをソートン培養菌と比較しつつ検討した。〔方法〕強毒牛型ラブネル株 0.5 mg を dd 系マウスに静注し、菌が 1,000 倍から 10,000 倍にも増殖した肺を材料とし、Segal 法に準じて “in vivo 菌” 標本を得た。脂質はいわゆる Anderson らの分画法で抽出し、フロリジル・セライトのカラムにかけて精製し、得られた分画について薄層、ガスクロマト、赤外吸収スペクトル等で分析した。〔成績〕“in vivo 結核菌” から得た各分画中の脂質組成; Fats—in vitro 菌の 2.5~3 倍の収量で得られ、その 20~35% はコレステロール(宿主由来)とコレステロール・エステルであつた。りん脂質—多量のスフィンゴミエリン、レシチン(これらは宿主由来)、フォスファチジルエタノールアミン(宿主と菌)およびツベルクロスチアリン酸を含むカルジオリピン(菌由来)を同定した。Wax A—in vitro 菌と同じ収量で得られ、これをフロリジル・セライトのカラムで分画すると、フチオセロールとマイコセロシン酸のエステルの homologue が 56% を占めていることがわか

つた。また、in vitro 菌ではこのフチオセロールエステルが 30% であつたが、マイコール酸のエステルも 30% 含まれていた。しかし、in vivo 菌からはこれに相当する物質は検出されなかつた。Wax B, C および D—in vitro 菌の約 1/10 量にすぎず、コードファクター様の物質は同定されなかつた。また Wax D の検討も不可能であつた。結合脂質—収量は in vitro 菌の 1/3 または 1/5 量であつた。糖としてアラビノーズを主成分とするマイコール酸のエステルが得られた。〔結論〕in vivo 菌と in vitro 菌の大きな違いは、クロロホルム可溶の Wax と結合脂質の量が前者に非常に少なかつたことである。また in vitro 菌に多量存在するマイコール酸のエステルが in vivo 菌にはほとんど含まれていなかつた。一方、in vivo 菌からも、これまで抗酸菌の特徴的な脂質として知られるフチオセロールとマイコセロシン酸のエステルと、Cell wall の構成脂質であるアラビノーズマイコレートが得られた。

B36. *Mycobacterium smegmatis* のリボゾームによるポリペプチド合成に及ぼすバイオマイシン (VM) の影響 山田毅・増田国次・庄司宏・堀三津夫(阪大微研) 川口久美子(広大原爆放射能医学研)

〔研究目的〕VM が蛋白合成を阻害することはすでに明らかにされているが、その詳細についてはなお不明な点が多い。そこで *Mycobacteria* の ribosome による蛋白合成に対する VM の阻害を無細胞系で検討した。〔方法〕試験菌株として *M. smegmatis* を用い、培地中の薬剤濃度を逐次増量しながら継代培養をくり返して、VM 低度耐性 (LR) 株および高度耐性 (HR) 株を分離した。各菌株を振盪培養法で培養したのち、菌を sonication により破碎し、常法に従つて可溶性画分と ribosome を遠心分離し、さらに後者を 30S および 50S の subunit に分画した。無細胞系における polypeptide の分成およびそれに及ぼす薬剤の影響は Nirenberg 法に一部変法を加えて検索した。〔成績〕親株由来の ribosome における polypeptide 合成は 0.5~1 μg/ml の VM により著明な阻害を受けたが、VM 耐性株由来の ribosome ではほとんど阻害は認められなかつた。親株および VM 耐性株の ribosome の subunit を互いに交換した反応系においては、VM-LR 株の 30S を、あるいは HR 株の 50S を組込んだ反応系においてのみ、VM による polypeptide 合成阻害が軽減された。すなわち VM に対する耐性の機構は LR 株では 30S に、HR 株では 50S に局在すると考えられる。さらに mRNA (Poly U) と ribosome とによる polysome の形成に及ぼす VM の影響を蔗糖密度勾配遠心分画法で試験し、感受性株の polysome 形成が VM によつて阻害されることを観察した。〔考察〜結論〕親株および VM 耐性株の ribosomal subunits の再構成反応系における polypeptide 合

成に及ぼす VM の阻害試験を行い、*M. smegmatis* では VM の作用点が 30S および 50S の両者にあることを明らかにした。耐性度と耐性機構の局在に相関があるか否かは断定できないので、この点については今後の検討に待ちたい。

〔座長発言〕 加藤彦彦

低耐性度では 30S、耐性度が上ると 50S が関与するという点はさらに検討されているか。

〔回答〕 増田国次

耐性度と耐性機構の局在との間に相関関係があるか否かは断定できない。現在低度耐性菌株から耐性度を上げた菌株について検討中である。

B37. 結核感染に伴う組織コレステロールのエステル化 °金井興美 (山梨県衛生研) 近藤瑩子 (国立予研結核部)

〔研究目的〕 われわれの別途の研究として、いわゆる“*in vivo* 抗酸菌”の脂質の検討がなされてきたが、その所見のひとつとして、感染マウスの肺で発育増殖した有毒菌は、その菌体表面に多量のコレステロールをことに脂肪酸エステル形で付着せしめていることが見出された。結核菌にはコレステロールはないので、これは組織由来のものであるが、総コレステロールの 80% 内外をエステル型が占めるという観察は、正常組織での現象とは考え難く、結核感染そのものに由来する脂質変化であり、それが感染菌に即した、あるいはその近辺で起る化学変化であろうと推察した。本報告はこの点の解析の第1報をなすものである。〔方法〕 *M. bovis* (Ravenel 株) のソートン合成培地上発育より菌液を調製し、0.5 mg 菌量を静注してマウスを感染した。以後、5~6 日間隔で動物を5匹ずつ殺し、それらのプールされた肺について感染菌数消長の検討と、脂質分析を行った。脂質分析はまず Folch ら (1957) のクロロホルムメタノール (2:1) で抽出し、Navalkar ら (1965) の方法で溶媒分画し、中性脂肪、遊離脂肪酸、磷脂質に分けた。コレステロールとそのエステルの同定には、silica gel G を用いた薄層クロマトグラフィーを行い、定量は Zak と Brown (1954) の方法によった。コレステロールエステルの構成脂肪酸の検出同定には、ガスクロマトグラフィーを用いた。〔成績〕 感染がすすむにつれて、組織の磷脂質と遊離脂肪酸の量が増大するが、それに平行して中性脂肪中のコレステロールは脂肪酸エステルの形になり、総コレステロール中の 80% 近くを占めるにいたった。このエステル化に利用される脂肪酸は、主にパルミチン酸、リノレイン酸、そしてオレイン酸であることが証明されたが、それらが宿主由来のものであるか、菌由来のものであるかは不明であつた。〔考察〕 ごく最近の文献によれば、宿主マクロファージにも結核菌にもコレステロールエステル化酵素の存在が証明されているが、

ここで報告された現象にさいして、いずれの酵素が関係しているか、無関係であるかは今後の問題である。

〔座長発言〕 加藤彦彦

組織内に到達される菌の population level とコレステロールエステルの量は並行するか。

〔回答〕 金井興美

0.01 mg 接種の場合は、もちろん菌は増殖するが、実験期間における総菌数は 0.5 mg 接種にはるかに及ばない。したがって、菌に反応して集まってくる細胞の数にも大きな違いがある。このため 0.01 mg 接種の場合でもコレステロールのエステル化は起っているが、それがわれわれの定量法では、0.5 mg 接種の場合ほど大きな上昇として認められないのであろう。

B38. ロウDの erythropoiesis に及ぼす影響 °斎藤玲子・石橋凡雄・小橋修・田中渥・杉山浩太郎・高本正祇 (九大胸部研)

結核菌体から抽出されるロウDには著明なアジュバント活性があることはよく知られている。既報のごとく、ロウDにはその他に抗原性、抗補体作用、epithelioid granulom 形成作用等、種々の生物活性がある。ロウDのアジュバント活性の様式として、White, Benacerraf らは、モルモットで、抗原単独では誘起されない 7Sr₂-グロブリン抗体産生細胞をロウDは動員することを報告し、またわれわれは既報のごとく、マウスの羊赤血球に対するブラク産生細胞について、ロウDが抗原単独感作では生じない大きいブラクを示す細胞群を動員することを見ている。すなわちロウDは抗原単独では動員されないリンパ球系細胞を賦活するものと言え、またそのさい抗体産生細胞でなく、骨髄における Precursor cell のレベルで作用することを示唆する所見が得られている。一方マウス、ラット等の骨髄、脾等には、リンパ球系および造血細胞系に分化しうる multipotent stem cell の存在が報告されており、ロウDの賦活作用がかかる stem cell のレベルで行われるものとするれば、erythropoiesis も促進される可能性が考えられる。結核菌体を用いた complete Freund's adjuvant によつて erythropoiesis が促進されることは報告されているが、これがアジュバント作用によるものか、結核菌体成分のもつ種々の抗原性によるものかは不明である。よつて、ロウD、特に田中により分画精製されたロウDの derivative である AD6 の erythropoiesis 促進能の有無を、マウス脾内への ⁵⁹FeCl₃ のとり込みに対する効果によつて検討した。その結果ロウDおよび AD6 は、適正投与量では明らかに ⁵⁹Fe のとり込みを増加させるが、大量ではかえつて抑制することが示された。アジュバント作用のない他の物質ではかかる効果はみられなかつた。AD6 はアジュバント活性および macrophage 賦活能以外の、ロウDの示す種々の生物活性を示さないところか

ら、このロウDおよびAD6の示す鉄とり込み活性すなわち erythropoiesis 促進能は、アジュバント活性と密接な関係にあるものと考えられる。現在、sublethally irradiated syngeneic mice に transfer された骨髓細胞の, hematopoietic spleen colony 形成能に及ぼす効果を検討中である。

〔質問〕 前田秀夫 (国療刀根山病)

Wax D や AD6 の adjuvant 活性が, erythropoiesis を増進すると、逆に erythropoietin のような erythropoiesis を促進することの明らかな物質が逆に adjuvant-activity をあらわすか否かを示すような成績があれば、お示し願いたい。

〔回答〕 田中渥

erythropoietin のアジュバント作用はみてない。また現在のところ、研究予定はない。アジュバント作用はもっていないのではないかと考えている。

〔座長発言〕 加藤允彦 (国療刀根山病)

いわゆる multipotent の Stem cell の増加を erythropoiesis を指標としてみたということだと思ふ。

B39. 結核菌ロウDの Granulomatogenicity ° 浜本康平・安平公夫 (京大胸部研病理部)

〔研究目的〕 結核病巣の形態学的特異性を有する 類上皮細胞巣形成機序解明の一助として、その病巣形成にあずかる結核菌ロウD (WD) の構成成分の生物活性中、とくに肉芽形成能について研究する。〔研究方法〕 兎を結核死菌・流パラ・ラノリン混合液皮下注射で感作し、非感作群を対照としながら、これらの肺および皮下に WD およびその構成成分各画分を単独で、あるいは組合わせて注入し (各 0.5 mg 含有)、2 週後の組織反応を検して、それらの生物活性を決定する。〔研究成績〕 結核菌より分離したロウD (WD) を、あらかじめ結核感作した動物に投与すると、著明な類上皮細胞巣を形成する。そのさい投与する抗原量には最適値があり、死菌 5 mg 流パラ・ラノリン感作 2 週後の兎では、WD 0.025 mg が最適値のようである。また WD 5 mg で感作した動物でも、同様の結果が得られている。WD は個有アミノ酸より成る heptapeptide (HP)、分子量約 1 万と思われる多糖体 (PS)、数コより 20 コ前後にいたる数のミコール酸 (MA) より成る peptidoglycolipid と考えられているが、その組合せは種々であり、また HP を含め PS-MA 結合物、さらに活性を有する蛋白が、その水溶部 (HS) に混在する。これらの構成成分は、それぞれ hapten またはその carrier としての抗原能力を有するものであり、加えてアセチル化 WD (AD) のヘキサソ可溶部より得られる AD₆(HP-PS-2 or 3MA と考えられる) なる成分は、著明な adjuvant 活性を有している。以上述べた WD 構成成分のおのおのの生物活性、およびその組合せ実験の結果より推察すると、比較的低

分子の granulomatogenic な物質が HS に含まれており、adjuvant の存在下で巨大な非特異肉芽を形成する。granulomatogenic な物質に MA が共存すると、形成された肉芽は類上皮細胞型となり、これに adjuvant 作用が加わると、巨大な類上皮細胞巣が形成される。WD の HS 部に存在する低分子の granulomatogenic な物質についての検索は、まだ十分に行われていないが、本分画が血球凝集反応抗原を含有しない点で注目される。〔結論〕 WD 水溶部にアレルギー性に働く granulomatogenic な物質が含まれており、adjuvant 共存下で巨大な肉芽を、MA 共存下で類上皮細胞巣を形成する。

B40. Pyrazinamide deamidase に対する cord factor の影響 戸井田一郎 (結核予防会結研)

マウス肝の pyrazinamide deamidase は 結核感染によつて著明に低下し、この活性低下は結核菌の毒性成分である cord factor によるものであることはすでに報告した。今回は pyrazinamide deamidase 活性に対する cord factor 注射の影響の種々の様相と、pyrazinamide deamidase の意義について報告する。pyrazinamide deamidase は microsome に局在する酵素であるが、cord factor 注射によつて活性は低下するが局在性には変化はない。Cord factor 1,000 μ g 注射の場合は、酵素活性の低下は注射後 12 時間で明らかになり、24 時間で最低値となる。腹腔内 1 回注射では、10~50 μ g で有意の活性低下がみられ、5 μ g 1 日おき 5 回の注射によつても著明な活性低下が認められる。Cord factor 注射マウス肝 microsome の pyrazinamide deamidase は、対照肝 microsome の場合と同じく bovine serum protein Fraction V によつて著明に活性の増強をみる。Microsome の pyrazinamide deamidase 活性は、picolinic acid, picolinamide によつて強く阻害されるが、nicotinamide による阻害はそれほど強くない。また、cord factor 注射によつて microsome の nicotinamide deamidase 活性は低下せず、これらのことより、pyrazinamide deamidase は nicotinamide deamidase とは別個の酵素と考えられる。次に、pyrazinamide deamidase は pyrazinamide によつて誘導を受け、また microsome は pyrazinamide によつて Type II のスペクトル変化を示すので、この酵素が microsomal drug metabolizing enzyme に属する可能性について検討した。cord factor 注射マウスの肝 microsome について、pyrazinamide deamidase, NADH- および NADPH-cytochrome C reductase, aminopyrine demethylase, aniline hydroxylase, cytochrome b₅, P₄₅₀ を対照 microsome と比較すると、pyrazinamide deamidase の変動は aminopyrine demethylase, aniline hydroxylase, P₄₅₀, NADPH-cytochrome C reductase の薬剤代謝系の変動と一致しない。さらに pyrazinamide deamidase は

phenobarbital による誘導をもうけない。したがって、この酵素は drug metabolizing enzyme とも異なる別

個の酵素と考えられる。

外科療法 (1)

B41. 肺穿孔を生じた胸椎結核膿瘍の3手術例 °大田満夫・斉藤玲子・古森正興・河津武俊 (九大胸部研)

成人男子の胸椎結核による贅積膿瘍が肺に穿孔し、肋骨自家移植による胸椎前方固定術と同時に S_6 区切を行つた3症例を経験した。第1例 (35歳) は左湿性胸膜炎で発病。排菌 (+)。抗結核剤とリンデロンで3週後に胸水消失。粟粒結核を疑わせる胸部X線像を一時呈した。1ヵ月後上腹部仙痛発作をくり返し、次第に両側下肢運動と腹部以下の知覚の麻痺、歩行不能となり、胸椎と左 S_6 の結核と診断された。化学療法5ヵ月後に左開胸。Th6, 7の贅積膿瘍は、 S_6 , S_2 と線維性に癒着し、 S_6a に穿孔して1cm 径の浸潤乾酪巣を形成していた。骨病巣を郭清し、自家肋骨移植による胸椎前方固定術を施行、同時に左 S_6 区切を行つた。術後経過良好で、4ヵ月後下肢機能訓練のため九大整形へ転科した。第2例 (37歳) は胸背痛で発病、4ヵ月後より左下肢の知覚異常、さらに歩行障害をきたし10ヵ月後入院。頻尿をきたし排菌はG1号。5ヵ月間抗結核剤使用後右開胸。Th5, 6を中心にした贅積膿瘍は S_6 と強く癒着して S_6a に穿孔していた。第1例と同じ手術を行つた。術後血清肝炎を生じたが回復し、発病後2年、手術後9ヵ月にてわずかな左下肢知覚鈍麻のみを示して退院、社会復帰した。第3例 (35歳) は両下肢知覚運動麻痺と肺結核にて入院。排菌 (-)。抗結核剤5ヵ月使用後右開胸。Th6, 7, 8を中心にした贅積膿瘍は、 S_6 に癒着穿孔して1cm 径の乾酪巣を形成していた。同様の胸椎前方固定術と右 S_6 区切を行つた。下肢運動障害の回復のみは芳しくなく、rehabilitation のため術後5ヵ月で転院した。最近成人の粟粒結核が問題となつているが、その一分症と考えられる骨結核は肺外結核の中で最も多い疾患である。脊椎結核の手術例は九大整形と当所で約20例であり、そのうち3例が S_6 に穿孔をきたして浸潤乾酪巣を形成していたため S_6 区切も同時に行つた。胸椎の結核病巣を十分郭清した後に自家肋骨を移植して胸椎前方固定術を行つていく。3例とも治療後5ヵ月で手術したが、いずれも胸椎、肺の経過は良好であつた。しかしおもに肉芽の圧迫によると考えられる脊髄麻痺の回復は1例のみ良く、他の2例は不十分であつた。したがって早期診断が重要であり、また手術時期を安全な範囲で早める必要があるようである。九大整形竹光講師のご協力に深謝する。

〔座長発言〕 寺松孝 (京大胸部研)

胸椎カリエスの例での肋骨切除が病的胸椎に及ぼす物理的障害は長期観察した場合、どの程度か (たとえば、強度の側彎症などによる機能的神経的影響など)。

〔回答〕 大田満夫

1本のみの肋骨切除であり、特に悪影響はないと思われるが、まだ1年の経過で、長期的な影響はなお不明である。

B42. 空洞切開術の経験 °平田保・白石俊之・橋本正人・平井靖夫 (国療北海道第2)

肺結核の外科療法として、空洞切開は古くから取り上げられてきた術式であるが、その手技になじめぬこと、空洞を開くことによる感染の不安から、一般には普及がみられないでいる。一方、最近の外科療法は、各種薬剤を用いての内科療法に抗した症例であるだけに、代表的な肺切除、胸郭成形で処理しきれない症例にしばしば遭遇する。われわれはかねて前記2つの術式を柱に、空洞切開と骨膜外充填を加えて、適応の拡大と成績の向上に努めるべきと考えてきたが、今回空洞切開を取り上げ、その術式、成績および外科療法における地位を考案する。昭和36年初め~45年末の過去10年間に626例の外科療法を行つたが、術式の内訳は肺切除419例 (67.0%)、空洞切開84例 (13.4%)、胸郭成形59例 (9.4%)、骨膜外充填64例 (10.2%) である。切開術式として一次的に空洞閉鎖したのは65例、一定期間開放療法を行い二次的に閉鎖したのが19例で、ともに閉鎖には無切断 (両端有茎) 肋間筋埋没を計50例に行つた。閉鎖とともに軽度の胸郭成形を追加したのは62例である。一次的閉鎖のおもな術式は、空洞相当の肋骨床から指尖による胸膜外剥離、肋骨切除による肋間筋の遊離、扉状の空洞切開、洞内の徹底的浄化、橋梁状肋間筋の緊密な埋没、空洞外壁による被覆、固定であるが、空洞の位置、大きさ、形により、肋骨切除、空洞切開線の延長、修正に、症例ごとの工夫を要する。なお特殊な場合には、筋充填せずに空洞壁とじこみ縫縮を行つた。術後合併症で、空洞再開5例は、胸郭成形せず、とじこみ縫縮例に多く、シュープ7例は一次的閉鎖例に多い。他に感染3例、呼吸不具2例、空洞閉鎖不能2例で、計19例に合併症をみた。術直接死はないが、上記合併症例で術後1年以上に5例死亡した。2例は咯血で、1例は心筋梗塞、1例は肺性心、1例は脳膿瘍で死亡した。遠隔成績としては略治、軽快71例、療養中8例、死亡5例である。

肺切除が術式で優先することには異論ないが、これを強行するあまり重篤な合併症をみることがある。空洞切開は直達療法であり、かつ侵襲が小さい。単なる虚脱療法を選ぶさいには、積極的に空洞を切開し、確実な空洞閉鎖を期すべきものと考えている。

〔質問〕 宮下脩（結核予防会保生園病）

① 座長のお話にもあつたように、多房、多発空洞の空洞切開はたいへん困難なことと思う。演者の示された巨大空洞の場合には小気管支開口部がたくさんあると思うがこの小気管支開口部の処置はどうされているか。② 一次閉鎖か二次閉鎖かという問題は空洞内の菌量が問題となるので、私は奥井先生から教わった Monaldi を行い、菌減少を計り、できれば無菌となつたときに行つてゐる。③ 合併症として Hirnabscess が起つたといわれるが、これはどうして起つたと考えられるか。

〔回答〕 平田保

① 空洞切開のさい、気管支入口部はナイロン単糸ですべて閉鎖している。② モナルディ吸引については、本例でも数例に試みたが、挿入吸引管周囲が感染し、期待したほどの空洞浄化が得られないので、むしろ開放したほうがよいと考えている。

〔質問〕 水原博之（国療南福岡）

① 空切の一次閉鎖を行う場合の基準は何か。② 空切による肺機能低下率はどのくらいになるか。

〔回答〕 平田保

① 一次閉鎖にするか二次閉鎖にするかの判断は、一言で述べることはむずかしいが、空洞が大きく、汚染が強い例には、開放療法を伴う二次閉鎖が望ましく思われる。一次閉鎖のコツは、充填筋肉を緊密にすることであろう。② 空洞切開の術後肺機能の減少は、同時に行う肋骨切除の程度によるが、在来の標準胸成よりは、はるかに少ない。

B43. いわゆる Silent Empyema に対する治療方針について °山本博昭・畠中陸郎・松谷之義・和田洋巳・寺松孝（京大胸部研胸部外科）

〔研究目的〕 膿胸根治手術は、呼吸器外科の手術対象のうちで最も困難なものの一つで、手術成績は必ずしも満足しうるものではない。しかし、膿胸でも無膿性のものでは成績は比較的満足できるようである。一般に有膿性膿胸例では、その症状のために患者自身が外科的療法を希望して来院するが、無膿性で、症状のほとんどない、いわゆる silent empyema では医師の治療を受けない者や、受けても保存的療法で経過を観察している者が多い。われわれはこのような無症状の、いわゆる silent empyema 20 例の手術結果から、これら症例に対する治療方針について検討した。〔方法〕 最近 6 年間の膿胸症例 127 例中、急性膿胸、術後膿胸を除く 60 例について、その原因、症状経過などを検討した。また

切除肋膜面の組織学的検討をあわせ行つた。〔成績〕 慢性膿胸 60 例の原因の多くは人工気胸と肋膜炎後であり、半数（30 例）が十数年以上の経過を有している。この間に有膿化 16 例、血痰咯出等症状の増悪 13 例で、全く無症状のいわゆる silent empyema は 20 例であつた。気管支瘻形成は、レ線像にて肺肋膜の石灰化を認める症例に多く、このような例では外科的療法が、たとえ無症状であつてもすすめられるべきである。手術成績は、術後死亡は肋膜肺切除術例に高率であり、また慢性膿胸で有症状となつた者では術後膿胸例と大差ない。しかし、いわゆる silent empyema では、早期死なく、晩期非関連死 1 例のみである。組織学的に、肺剥離の困難なものには、peel と肺実質の境界不明瞭、炎症所見の存在、毛細血管の増生がみられ、剥離時容易に出血等を起すことが推定される。〔結語〕 silent empyema は、その経過中に、silent でなくなる可能性はけつして低くなく、特に肋膜石灰化像のある者ではその可能性が高い。silent でなくなると手術は容易でなく、silent の期間に根治を考えるべきである。そのさいの手術方法としては、剥皮術、肋膜肺切除術を主体に考えるのがよく、手術成績もよい。しかし、症例によつては肺剥離困難な者もあり、剥離を強行するのではなく、一定期間開放療法を行い、炎症症状の消退や全身状態の改善を計つたあとに根治術を行つたほうがよいこともある。

〔質問〕 八塚陽一（国療山陽荘）

演者の肋膜炎の炎症とは結核性のものか非結核性のものか。肺肋膜の剥離が困難である場合、可及的肋膜を郭清、菲薄化し、注意して肋膜に切線を入れて一次的に閉鎖することにより、肺はよく膨張することを多く経験している。

〔回答〕 山本博昭（京大胸部研）

症例により巨細胞を伴う結核性変化を認めるものもあり、また症例によつては小円形細胞のみのものもある。これらは、開放療法を行つた症例でみられる頻度は少なく、開放療法により炎症の消退があるのではないかと考える。

〔追加〕 日置辰一郎（京都市立病）

私は潜在する膿胸が顕性化（肺瘻発生）する状態を理解することによつて潜在性膿胸の治療方針を考えうという見地から一昨年の本学会に潜在性膿胸から有膿性膿胸の発生形式について報告した。A 型は一度胸水が吸収して治癒とされて数年以内に肺内に腫脹（胸膜の凸出）を認めるもの、B 型は肋膜炎経過後 20 年ないし 40 年して（健康検診などで要注意にもされないでいて）比較的急な症状（咯血、膿性痰の咯出）で発症する。C 型はやはり長期間不変のあとに縦隔その他を圧排するようになるものがある。いずれにしても潜在性膿胸は 20～40 年にも有膿化する potencial energy をもっていることは注

目すべきである。なお顕性化（有瘻となるなど）して早急に剥皮術を行うと、ほとんどの症例（80% まで）でそれのみで成功する。肺自体に病変のない場合には肺の切除は不要であり、また胸成術も必要のないことが普通であつた。手術成績をよくするのは瘻発生後できるだけ早く処置することであらう。

B44. 当施設における骨膜外パラフィン充填術約 200 例の術後合併症 °笹出千秋・亀田義昭・西村進・狩野一臣・大堀克己（道立釧路病）石田卓也（道立北見病）藤原嗣允・岩喬（札幌大胸部外科）

〔内容〕当施設における骨膜外パラフィン充填術は昭和39年2月に第1例目が行われてから現在までで約200例であるが、肺結核の重症化また高齢化などに対処して、この術式が有用であるとの観点からも何度か発表してきた。以上の例で、パラフィンに特異的と思われる術後合併症は現在まででは、パラフィンの皮下脱出5例（2.5%）、パラフィンを気道より排出したもの1例（この例は術後3カ月で治療自己放棄）がみられたが、今回はこれらを主として述べる。

〔質問〕 小山光紀（竹田総合病）

① パラフィン脱出例の脱出の理由について、充填量が多すぎたのではないか。② 当院にても80回同じ充填術

を行つているが、そのうち1例に脱出を見ている。これは術中に充填量が少ないと考えて、パラフィン塊を大と小との2コ入れて、その中の小さいほう1コが脱出したものである。③ 手術施行時、充填量を決定するさいにどのようにして決めているか、脱出例は充填量が多過ぎたとは考えられないか。④ 脱出例5例のパラフィンはどのような状態になつていたか。全例がバラバラになつていたか。⑤ 私の所の例は脱出した部分のみを皮下にて、剔出し、そのまま縫合してなんら異状なく経過している。

〔回答〕 笹出千秋

① はつきりはしないが、パラフィン充填量が多すぎたためでなかつたように思う。② われわれの皮下脱出例の5例では同じようなことは考えられない。③ 術前X P 上からある程度予測するが、はつきりはわからない。実際には多めにパラフィンをねるようになっている。④ 5例中、第1, 2例目はややバラバラの小塊が多かつたが、第3~5例目はほとんどがアメをやや固くしたようなものであつた。⑤ われわれも1例目に同じようなことを行つたが、2, 3カ月後に再脱出し再度全部除去した。あとの4例もみな除去している。

外科療法 (2)

B45. 肺結核に対する初回肺切除不成功の再検討。特に術式に関連して °中川健・荒井他嘉司・吉村博邦・安野博・塩沢正俊（結核予防会結研）

〔目的・方法〕今後の手術成績向上のために、昭和33年1月~44年3月に当所で初回手術として肺切除術を行つた肺結核症1,500例を対象とし、その遠隔成績を術式別、背景因子別、不成功種類別に検討した。〔成績〕不成功は膿胸1, 瘻28, XP悪化58, 排菌のみ66, 死亡11, その他8, 計172 (11.5%) である。life table 法による不成功の年間発生率は4年目以降は0.5%以下となり、これはXP悪化と心肺不全のみである。術式別手術数は全切(A)130, 葉+その他切除(B)90, 葉切(C)885, 区部切(D)395で、不成功率はおのおの26.9, 26.7, 9.4, 7.6%でABに高い。背景因子別の術式別不成功率は、術前病型（空洞・非空洞）は、A(27.3・0), B(28.4・11.1), C(10.9・3.8), D(9.7・1.6)。残存病巣（残存あり・なし）はA(31.0・13.3), B(33.9・12.9), C(19.6・2.1), D(14.8・4.6)。感性剤使用（2剤以下・3剤以上）はA(36.6・21.7), B(44.0・17.2), C(19.8・4.8), D(17.0・3.5)。術前排菌（直前⊕・⊖ ≥3カ月）はA(39.5・8.3), B(53.8・6.7), C(18.9・

4.8), D(24.1・1.9)となり、各術式とも背景の悪いものが不成功率が高い。また術式間では、悪いものについても良いものについても、ABはCDより不成功率が高い。しかし菌⊖ ≥3カ月では各術式とも10%以下となり術式間の有意差を認めない。また各術式で背景因子の悪いものの占める割合はABCDの順に少なくなる。また瘻, XP悪化, 排菌のみについて背景ごとにみると、それぞれ背景の悪いものが、不成功率が高い。葉切除中、術部の分葉の程度による瘻発生率は、完全分葉0.9%, やや不全分葉1.3%, 不全分葉5.2%と不全分葉に高い。〔結論〕術後3年経過の時点で成否の判定をして差支えなく、以後の年間不成功発生率は0.5%以下となる。各術式とも背景の悪いもののほうが不成功率が高く、術式間では背景の良いものについても、悪いものについても、ABがCDより高い。背景の悪いものを含む割合はABCDの順に少なくなる。全不成功発生率でABがCDより高いのは、この差の総和として理解できる。しかし菌⊖ ≥3カ月であれば、ABの適応となる病型の進んでいる症例でも、CDと同程度の良好な成績を期待できる。葉切除中不全分葉のものは、瘻発生率が高い。

B46. 遠隔成績よりみた肺結核肺切除例の予後。特に

術後悪化・再燃例の検討 °熊谷直・三橋啓司（東北大抗研外科）

〔目的〕肺切除の遠隔成績を左右する因子は多々あるが、肺切除適応の諸条件のほかに術後合併症があげられる。特に術後肺病巣の悪化・再燃の問題を検討し、遠隔成績の調査を行い肺切除患者の社会復帰状態を検討した。

〔方法〕調査対象は昭和25年5月～昭和44年12月、当外科部門で肺切除を行った肺結核患者1,311例についてアンケートにより予後を調査し、生存者について昭和46年9月現在の健康状態を調査し、さらに最近14年間の939例について術後悪化・再燃の背景因子について検討した。

〔成績〕肺切除患者の消息判明率は57.4%であり、生存者について遠隔成績をみると、就労86%、軽労作10.5%、外来および入院治療中の療養群はそれぞれ4例、22例で3.5%を占めていた。術後早期死亡が31例、晩期死亡が59例あつたが、晩期死亡の原因は結核増悪によるものが最も多く、気管支瘻、膿胸等の術後合併症発生を契機として療養延長の経過を辿るものが多かった。術後「悪化・再燃」群の検討：肺切除939例中81例（8.6%）にみられたが、前期、中期、後期に分けて年次別に発生頻度と術前排菌陽性例および術後排菌例との関係を見ると、特に後期群で術前菌陽性例の減少に伴つてその発生が激減した。発生時期を術側、対側別にみると、術側例では気管支瘻を合併して発生したものが術後1年以内に多く、その他のものは術後1～4年に多発することが判明した。対側例では術後早期に対側吸引を契機として発生する以外には発生時期に特異性は認められなかつた。術後悪化・再燃の推定原因として残存病巣悪化、気管支瘻、気管支吸引等があげられるが術側肺については原因不明のものも少なくない。悪化・再燃例の予後をみると、81例中死亡17例、生存判明42例中就労25例、軽労作6例、療養中12例であり、術側例では化療のほかに胸成術、再切除が併用された。〔結論〕過去22年間に施行した肺結核切除例の遠隔成績をみると、生存者の就労率は86%であり未就労例の現況は外来治療4例、入院治療中22例である。最近14年間の肺切除例の術後悪化・再燃81例中、術側肺46例、対側肺35例である。これらの原因をみると残存病巣の悪化、術後合併症が誘因となつて悪化を辿り、ひいては治療期間の延長、社会復帰の遅延をきたすものと考えられた。最近外科療法適応例は著しく減少してきており、手術適応の厳選、術前後の管理に万全の策を講じ、手術成績をいっそう向上せしめるよう努めるべきであろう。

〔座長発言〕 八塚陽一

① 演題45と46の間に、術後、悪化が多発する期間に多少の相違があるようだが、その理由は如何。② 術後の化療の期間は以上の成績に基づいて考えればどれくらいが適当か。条件のよいものは1～1.5年、その他悪い

ものは症例に応じて長くすると考えてよろしいか。

〔回答〕① 谷熊 直

前演者と大差ないが、術後合併症を契機として発生する悪化、再燃と、術後かなり経過して発生するものがみられるが、その中間発生もみられる。

〔回答〕② 中川 健

術後化療の期間は背景によつて異なると思う。特に残存病巣を認めないものは1年程度でもよいのではないかという感じをもっている。その他のものでも術後3年目の年間不成功発生率は0.6%ぐらいなので、術後2年まで有効薬剤による化療をすれば、あとはほとんど問題なくなるであろう

B47. 耐性菌排出肺結核の肺切除術に対する Rifampicin の効用〔国療化研〕砂原茂一・古賀良平

〔研究目的〕耐性菌排出肺結核の外科療法では術後合併症の発生頻度が高く、排菌持続例が残存し、ひいては患者のリハビリテーションに大きな支障をきたす。そこでその成績を向上するためには手術手技の向上とともに有効な併用抗結核剤の登場が期待される。新抗結核剤 Rifampicin (RFP) のこの方面での応用と評価について研究した。〔研究方法〕国療7施設21例の肺切除術例を研究例とした。症例は SM・INH・KM 耐性例で術前排菌陽性、対側に排菌源なく、膿胸・気管支瘻の合併のないことなど一定の基準をもうけ、各例には SM・INH 耐性 KM 感性（ほとんど KM 使用例）のほぼ同時期の同種の肺切除例をコントロールとし、おもに術後合併症と排菌を中心に治療成績を比較検討した。RFP 投与法は術前1カ月間、術後3カ月間、1日450mg、1回法であり、併用剤としては適宜耐性および感性の2～3剤が用いられた。肺切除種類は肺全切除術12例、肺葉切除術5例、複合切除術4例である。〔成績〕RFP 例からは右上・中葉 S₆ 区切除例で術後40日目ごろに1例気管支瘻・膿胸の発生をみたのみであるが、コントロール例すなわち肺全切除術11例、肺葉切除術8例、複合切除術2例からは気管支瘻・膿胸2例、チューブ2例、排菌持続1例の計5例の不成切例が生じている。なお RFP によると思われる副作用は全くなく、肝機能、血液所見、尿所見などの臨床検査所見もほとんど異常は認められない。切除肺について菌検索の行われた12例についてみると、塗抹(+)培養(+)3例、塗抹(+)培養(-)7例、塗抹(+)培養不明1例、塗抹(-)培養(-)1例であつた。なお1例の気管支瘻・膿胸例も発生後閉鎖術が行われ、さらに10カ月後に右肺全切除術が行われ現在経過順調であり、全例が菌陰性化している。〔考察・結論〕耐性例に新薬剤を投入して手術に持ち込むことは、菌陰性化ないし排菌量の減少にも役立ち、欠くことのできない対策である。RFP は耐性のつきやすい薬剤でもあり、他剤との併用が望まれ、手術時期は使用開始後2～3カ

月までがよい。現在 RFP は注射用はないが肺外科療法は術後早期からの経口摂取も可能であるし、ワイドスペクトラムのため手術時の抗結核薬以外の抗生物質の分もカバーできる利点がある。以上の点からも RFP は耐性菌排出例の肺切除術に応用すると明らかに術後合併症発生率を減少させ、菌陰性化率を高めるようであり、耐性菌排出例の外科療法にきわめて有効な抗結核剤であるといえるようである。

B48. 外科療法の不成功例に対する Rifampicin の治療効果に関する研究 加納保之・塩沢正俊・浅井未得・宮下脩・安野博〔結核療法研究協議会外科療法科会〕

胸成後の遺残空洞、肺切除後の気管支瘻、空洞切開・閉鎖後の空洞再開などによる排菌を化療で制することは困難である。かかる難治例に対する RFP 準単独治療と RFP+EB 治療の効果を検討した。耐性の 2 剤あるいは 1 年以上既使用の 2 剤に RFP を加えたものを RFP 準単独治療例、前述のごとき条件薬剤 1 剤に RFP, EB を加えたものを RFP+EB 治療例とした。対象例は療研傘下の 16 施設で経験した 30 例である。これらの症例は対側に病変なし、あるいは非空洞性病変あり（対側非空洞病巣例）13 例、対側空洞 17 例、RFP 単独治療 21 例、RFP+EB 治療 9 例に分けられた。年齢別では 50 歳代が 50% を占め、男女別では両者が相半していた。本研究開始前の排菌状態は 6 カ月間の培養成績によつて判定したが、排菌量に変動を認めた場合には最近 3 カ月間の成績によつた。これら対象症例はいずれも、最終手術後 1 年以上経過したものである。全例でみると、 $\pm$ 60%, $\pm$ 10%, $+$ 30% となつた。RFP 単独例ではそれぞれ 50%, 10%, 40% になるのに、RFP+EB 例では全例 $\pm$ であつた。対側非空洞病巣例と対側空洞例との間に若干の差があり、前者では $\pm$ 54%, $+$ 46%, 後者では $\pm$ 71%, $+$ 18%, $+$ 11% になつた。菌陰性化率は 67% を示したが、 $\pm$ 例では 53% にすぎないのに $\pm$ 例では 100%, $+$ 例では 89% を数えた。治療法別では RFP 単独例、RFP+EB 例ともに 67% の菌陰性化率を示した。しかし両群の本治療前における排菌量の分布が異なるので、 $\pm$ 例のみでみると、RFP 単独例では 40% にすぎないのに、RFP+EB 例では 67% を数え、後者のほうが高い菌陰性化率を示した。病型別では対側非空洞病巣例で 70%, 対側空洞例で 65% となり、両者間に差を認めなかつた。しかし両者の本治療前における排菌量分布に差があるので、両病型間における菌陰性化率の優劣についてはさらに検討を要する。菌陰性化する場合には、90% が治療開始後 3 カ月以内に起り、95% は 6 カ月以内に果たしていた。したがつて、RFP, RFP+EB 投入後 3 カ月の時点で菌陰性化が予測できる。よしんば菌陰性化しなくとも、44% の症例では排菌量の減少がみられた。しか

し RFP 準単独例の排菌量減少は 20% に留るのに、RFP+EB 例では 3 例全例が排菌量の減少を示した。以上の所見から、手術後の難治性排菌例に対して RFP 準単独治療ことに RFP+EB 治療は有効であり、相当良好な成績をおさめうる。多量排菌例に対しては RFP+EB 治療のほうが RFP 準単独治療よりすぐれている。しかしこれら治療の効果は投入後 3 カ月の排菌状態によつて決めてさしつかえない。

〔座長発言〕 八塚陽一

RFP の効果について、6 カ月以後の菌陰性化率は如何。

〔回答〕 塩沢正俊

RFP 単独治療、RFP+EB 治療で菌陰性化した場合、6 カ月以降に菌陰性化する例は 5% にすぎない。しかもいつたん菌陰性化した場合菌陽性化→菌陰性化をくり返すことは少ない。

B49. 結核切除肺病巣内結核菌の薬剤耐性 清水辰典（札幌大第 3 内科）

〔研究目的〕肺結核の減少とともに結核切除肺に関する病理、細菌学的報告も少なくなつた。演者は結核切除肺病巣内結核菌の薬剤耐性について検討を行い、若干の知見を得たので報告する。〔研究材料・方法〕昭和 43 年 11 月～昭和 45 年 3 月に行つた肺結核直達療法の切除肺 50 コ、その主病巣 84 コについて結核菌培養を行い、その陽性例について耐性検査を行つた。使用培地はすべて 1% 小川氏培地を使用した。〔研究成績〕培養陽性例は 32 例であり、この 32 例全例になんらかの薬剤耐性を認めた。1 剤耐性 1 例、2 剤耐性 1 例、3 剤耐性 6 例、4 剤耐性 8 例、5 剤耐性 7 例、6 剤耐性 5 例、7 剤耐性 3 例、8 剤耐性 1 例である。薬剤別では SM 耐性 10 例、PAS 耐性 11 例、INH 耐性 22 例、TH 耐性 20 例、CS 耐性 7 例、EB 耐性 0、CPM 耐性 24 例、KM 耐性 9 例、VM 耐性 16 例、Tb₁ 耐性 28 例、RFP 耐性 0 であつた。このほか耐性判定基準はないが、SF, PZA についても検討した。〔考察〕SM, PAS は使用例が多いのに耐性例は少なく、INH は使用例の 2/3 に耐性を認めた。TH, CPM, VM, Tb₁ は未使用耐性例が非常に多かつた。EB, RFP には未使用耐性例は 1 例もみられなかつた。KM と VM の耐性についてみると、両者耐性 5 例、KM(+)VM(-) 4 例、KM(-)VM(+) 11 例である。TH と Tb₁ の耐性についてみると両者耐性 19 例、TH(+) Tb₁(-) 1 例、TH(-) Tb₁(+) 9 例である。〔結論〕① EB, RFP に未使用耐性例は認められなかつた。② TH, CPM, VM, Tb₁ では未使用耐性例が非常に多かつた。③ 以上の成績から、二次抗結核剤の使用にさいしては慎重な考慮が必要である。

〔座長発言〕 八塚陽一

RFP には自然耐性があるというのが、それにもかかわらず、RFP はよく効くということを聞くが、演者およびフロアーの皆様のご意見は如何。