

第47回総会シンポジウム

Ⅲ. 化学療法の限界と外科療法の適応

座長 杉山浩太郎

受付 昭和47年9月29日

The 47th Annual Meeting Symposium

III. THE LIMIT IN THE EFFECT OF CHEMOTHERAPY
AND INDICATION OF SURGICAL TREATMENT FOR
PULMONARY TUBERCULOSIS*

Chairman : Kotaro SUGIYAMA

(Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University)

Reporters : Daishiro KAWAZOE

Masahiko YAMAMOTO

(1st Department of Internal Medicine, Nagoya University School of Medicine)

Keiichi KAYABA

(Research Institute of Tuberculosis and Cancer, Tohoku University)

Shoji KAWAME

(Tokyo Teishin Hospital, Chest Clinic)

Shinzi OKUI

(National Kasumigaura Hospital)

Tzihiro TAKAHASHI

(Health Control Institute, Azinomoto Co., Inc. Kawasaki)

(Received for publication September 29, 1972)

The difficulty exists in some cases in predicting whether it is possible to attain chemotherapeutic target or not and at what point an adequate trial of operation should be carried out. When making decision, careful delineation of lesions must be made.

In this symposium, following problems of tuberculosis treatment were discussed.

- (I) Selection of cases for surgical treatment
 - (a) Forecast on the necessity of operation based on initial lesions prior to chemotherapy
 - (b) Decision based on residual lesions after chemotherapy
- (II) Reduction in the number of cases requiring surgical treatment in accordance with advances of new anti-tuberculous drugs.

Results were summarized as follows.

- (I) The necessity for surgical treatment is greater in the following types of tuberculosis:
 - (a) Forecast on the necessity of operation based on initial lesions prior to chemotherapy
 - (1) giant cavity with the size of 40mm or above in the sum of inner diameter
 - (2) cavity with sclerotic wall, especially, cavity in the sclerotic lesions and multilocular cavity with sclerotic wall, classified as Ky and Kz in Japanese "GAKKEN" classification of pulmonary tuberculosis

* From the Research Institute for Diseases of the Chest, Faculty of Medicine, Kyushu University, Fukuoka 812 Japan.

- (3) advanced extensive lesions without cavity
- (b) Decision based on residual lesions after chemotherapy
 - (1) cavity with negative sputum
 - (2) conglomerated caseoinfiltrative and fibrocaseous lesions

The optimal time for an adequate trial of surgical treatment is as follows:

- (1) twelve month after initiating treatment
- (2) even earlier than 12 months for cases with slower response to chemotherapy
- (3) after 6 to 8 months continuation of negative culture for so called oaken negative cavity

(II) The advent of the secondary drugs and their clinical application have achieved:

- (1) earlier sputum conversion and arrest of disease
- (2) improvement in the results of initial treatment as well as treatment for failure cases after initial treatment and early attainment of the chemotherapeutic target

Based on these results, it was concluded that recent advances of chemotherapy had reduced necessity for surgical treatment as well as the risk of operation. We could not, however, have any evidence to prove that the residual lesions after completion of chemotherapy had become more stable even with the advent of the secondary drugs.

緒 言

座長 杉山 浩太郎

Introduction

Chairman: Kotaro SUGIYAMA

少なくとも現状では肺結核のすべてを化学療法のみで治療しつくすことはできない。言うまでもないが、化学療法の効果の主体は制菌作用にあつて、その援護のもとに生体の病巣修復機転の発現を期待することであり、外科的治療法の主体は、より直接的に病巣の除去や修復に対する障害物の除去をはかることである。結核治療の全過程において、化学療法が行われない期間は少ないであろうが、その化学療法の影響下でどのような病巣までが治癒するかの限界や、主としてどのような病巣の、あるいは臨床所見上の条件があるときに、外科的治療法が併用されるべきかを、現時点で改めて洗い出してみるの必要なことであろう。

このシンポジウムにおいては、現在までの経験例から、第1にこのような化学療法の限界と外科療法の適応を明らかにすることに重点がおかれた。また第2に化学療法の進歩によつて、これらの限界や適応になんらかの変化がみられるか否かの検討も目標の一つと考えられた。

以上の課題の検討においては、治療期間の長さにとらわれず、結果(仕上り)が主として問題とされるので、学研治療目的達成度基準がしばしばその“仕上り”の状

態を表す尺度として用いられ、治療期間の因子は必要に応じて取り上げられた。

なお限界を考える時点として、化学療法の結果、それ以上改善しない病巣の遺残をみて判断する場合と、今までの経験に照しておそらく限界外であろう、すなわち化学療法のみでは再発率の僅少な状態までにはいたらないであろうと、治療の当初あるいは途中で予想する場合とがあるであろう。本シンポジウムでは前者、つまりいわゆる“仕上り”病型で悪化率を算定して限界を論ずる場合と、治療開始当初の病型で、つまり後者で論ずる場合とがあることをご注意いただきたい。

また限界が前者で論ぜられ、かつ、もしその境界線が絶対的なものであれば、化学療法の限界に至つた症例の治療は直ちに外科療法の併用につながるし、外科療法も行えないような例では、悪化防止的な化学療法にのみつながるはずである。しかしながら実際には、境界線を厳密に設定するにはいまだ不確実な点も多いし、ましてや基準として実用に供するにも困難があつた。これはあたかも学研目的達成度分類が、ある時点での治療効果の判断において、比較的幅広いⅢAという部分をもつことと同様である。学研目的達成度分類においてI, II A, II Bは

レ線上の病巣所見が明確であるが、ⅢA以下は病巣所見としては明示されていない。ⅢAは化学療法によりⅡに到達見込みであり、ⅢBは外科的治療法併用によりⅡに達する見込みである。したがってⅢに含まれるものの内容を、ⅢAかⅢBかいずれかの側から明らかにすることがこのシンポジウムの問題へ接近する一つの方法と考えられた。

以下川添・山本氏は初回治療例の治療成績より萱場氏は主として再治療例の治療成績および予後調査より、また河目氏は長期化学療法、長期観察例の成績から、奥井氏は外科的立場から排菌持続例の治療を介して、また特別発言者高橋氏は菌陰性空洞の細菌学的病理学的所見から、当初に述べたような2つの課題について検討を試みた。

1. 初回治療成績の限界とそれに関与する要因

川 添 大 士 郎
名古屋大学第1内科
山 本 正 彦

1. Limit of Therapeutic Attainment in Primary Chemotherapy for Pulmonary Tuberculosis and Factors Affecting this Limit

Daishiro KAWAZOE and Masahiko YAMAMOTO

研究目的

肺結核初回化学療法の効果の限界、およびそれに影響を与える要因を検討し、各要因の重みづけを定量化化することを試みた。

また現在の初回化学療法が、一応の限界に達する時期を検討し、内科的治療と外科治療の接点についての時期的な検討を加えた。

対 象

昭和35年1月から44年12月までの10年間に入院した、初回、有空洞、排菌例で6カ月以上追跡可能であった553例である。追跡率は1年後に94.6%（うち2.2%は目的達成度ⅡB以上に到達した後に不明）、2年後も81.6%（うち13.2%は目的達成度ⅡB以上に到達後に不明）であった。

553例の背景は、男74.3%、女25.7%；30歳以下66.7%、40～59歳22.2%、60歳以上11.1%；Ma60.2%、Fa39.8%；Ka38.3%、Kb16.4%、Kc17.5%、Kd7.9%、KxKyKz合計19.6%；空洞内径の和19mm以下30.9%、20～39mm33.8%、40mm以上36.3%であった。

観察方法および結果

A. 治療効果に関与する要因の検討

1. 治療効果判定のものさし

治療効果判定のものさしとして、学研治療目的達成度基準ⅡA以上がよいか、ⅡB以上がよいかを、それぞれの目的達成度基準を得たもの予後から検討した。ⅡA以上に達したものはその後18カ月間のⅡA以上維持率が100%であり、手術を追加したものはみられなかつ

た。ⅡBに達したものは、18カ月後のⅡB以上維持率（life-table法）96.5%、累積悪化率3.5%、ⅡB到達後手術を追加したものが9.3%であった。したがって治療効果判定のものさしとして、ⅡA以上、ⅡB、ⅢA以下と3群に分けて観察した。

2. 治療効果判定の時期

症例の背景因子の差が目的達成度に与える影響を判定するのに、治療開始後1年で判定するのがよいか、2年後で判定するのがよいかを比較した。1年後で判定したほうが2年後より差の大きい背景因子は、性、初診年度、副作用の有無、菌量であり、1年後より2年後のほうが差の大きいものは、年齢、BCG、合併症、学研基本、学研振り、学会分類、NTA、空洞型、空洞数、空洞壁の厚さ、最大病巣の大きさ、肋膜病変の有無であり、いずれともいいえないものは比体重、家族結核の有無、治療方式、初診時耐性があつた。したがって治療開始後2年後の目的達成度を比較することにした。

3. χ^2 検定による要因の検討

症例の各種の背景因子のうちで χ^2 検定で $p < 0.001$ 以上で有意とされたものは、年齢、BCG、合併症、排菌量、菌陰性化の月、学研基本、NTA、最大病巣の大きさ、最大空洞内径、空洞内径の和、空洞壁の厚さ、肋膜病変があり、 $p < 0.05$ のものは、性、初診年度、有効薬剤数があつた。また有意でないものは、比体重、治療方式、家族結核、副作用、耐性がみられた。

4. 多要因分析による検討

χ^2 検定の値を参考とし、ほぼ同一のことがらを表すと考えられる要因を整理し、年齢、合併症、BCG、肋膜病変、排菌量、学研基本病変、振り、空洞型、空洞内径の和、最大病巣の大きさ、菌陰性化の月、有効薬剤数について林氏のモデルにより多要因分析を行つた。その

結果、各 Item の肩相関係数および各 Category の Category Score ($\times 10^8$) は年齢 0.26 (~19 歳 0, 20~39 歳 -1.0, 40~59 歳 -19.2, 60 歳~-24.9), 既応歴および合併症 0.10 (なし 0, 肺 -9.3, 全身 -2.9, 糖尿病 -9.9, じん肺 -14.1), BCG 0.10 (不明 0, 2 回以上 -2.8, 1 回 11.7, 0 回 0.0), 肋膜炎変 0.22 (なし 0, 軽度 -18.0, 高度 -13.2), 排菌量 0.11 (S(-)C(+): 0, S(-)C(+) : -3.83, S(+)C(+): -5.55, S (+)C (++) : 1.96), 学研基本 0.09 (B : 0, BC : 8.29, CB : -0.85, C : -0.50), 学研拡り 0.00 (1 : 0, 2 : 0.16, 3 : 0.26), 学研空洞型 0.32 (a : 0, b : 5.9, c : -13.6, d : -20.3, x : -24.9, y : -33.5, z : -28.9), 空洞内径の和 0.24 (~19 mm : 0, 20~39 mm : -2.3, 40~59 mm : -22.6, 60~79 mm : -19.6, 80~99 mm : -14.1, 100 mm~ : -30.0), 最大病巣の大きさ 0.19 (~19 mm : 0, 20~39 mm : -13.9, 40~59 mm : -25.1, 60~79 mm : -26.3, 80~99 mm : -22.3, 100~119 mm : -29.2, 120~139 mm : -26.7, 140~159 mm : -46.7, 160 mm~ : -40.4), 菌陰性化の月 0.28 (1 ヵ月 0, 2 ヵ月 6.8, 3 ヵ月 0.29, 4 ヵ月 -8.7, 5 ヵ月 -6.2, 6 ヵ月 -18.2, 7 ヵ月以上 -26.5), 有効薬剤数 0.08 (不明 0, 4 剤 5.6, 3 剤 7.7, 2 剤 11.5, 1 剤 8.9, 0 剤 16.4) であり, 空洞型が最も重要で, 菌陰性化の月がこれに続いた。また各症例の Category Score を合計した, Sample Score により目的達成の大半を表のように知ることが可能となつた。

Table. Proportion of Cases Attaining Therapeutic Target after 2 Years Chemotherapy According to Sample Scores of Each Cases and Degree of Therapeutic Target

Sample score	13.5 ~9.0	9.0~ -9.1	-9.1~ -36.1	-36.1~ -63.1	-63.1~ -81.1	-81.1~ -126.5	-126.5 ~-158.0
I, II A	100%	78	64	27	7	0	0
II B	0%	22	34	44	33	11	0
Up to III A	0%	0	2	29	60	89	100

B. 治療成績の限界

1. 空洞型別, 空洞内径の和別の検討

われわれの症例の 2 年後の治療成績を各空洞型, および空洞内径の和別に表すと以下のごとくである。Ka ~19 mm (II A 以上 68.9%, II B 29.6%, III A 以下 1.5%), Ka 20~39 mm (53.6, 36.0, 10.4), Ka 40 mm~(27.6, 27.4, 45.0), Kb ~19 mm (70.9, 29.1, 0.0), Kb 20~39 mm (39.5, 52.7, 7.8), Kb 40 mm~ (28.1, 41.7, 30.2), Kc ~19 mm (46.6, 43.9, 9.5), Kc 20~39 mm (24.5, 50.4, 25.1), Kc 40 mm~(10.8, 14.7, 64.5), Kd~19 mm (31.0, 51.4, 17.6), Kd 20~39 mm (0.0, 41.6, 58.4), Kd 40 mm~(33.5, 33.1, 33.4), Kx ~19 mm (29.2, 43.5, 27.3), Kx

20~39 mm (20.9, 48.7, 20.4), Kx 40 mm~ (0.0, 39.0, 61.0), Ky, z ~19 mm (33.3, 0.0, 66.7), Ky, z 20~39 mm (0.0, 0.0, 100.0), Ky, z 40 mm~ (0.0, 2.1, 97.9) となつた。

その結果を比較的近似した分布を示した群でまとめると, Ka, b ~39 mm, Kc, d, x ~39 mm, Ka, b 40 mm~, Kc, d, x 40 mm~, Ky, z の 5 つのグループとなつた。Ka, b ~39 mm では 94.9% が II B 以上となつた。したがつてこの群ではほぼ化療のみで目的達成が可能であると思われる。Kc, d, x ~39 mm の群の II B 以上達成率は 74.2%, Ka, b 40 mm~ の群では 59.8%, Kc, d, x 40 mm~ の群では 49.0% と化療のみでは目的達成できず, 外科療法の適応がある症例がみられた。Ky, z では III A 以下のものが 95% を占め, うち 15.8% が IV B, と外科療法なしでは目的達成はほとんど不可能であると考えられる。一方, 排菌に関しては 2 年後の排菌陽性率は 7% ときわめて低く排菌に関しては満足すべき結果を得ている。

2. 2 年後にも IV B にとどまつた症例の分析

化療 2 年後に至るも IV B にとどまつたものは 16 例あつたが, 16 例中, 年齢 40 歳以上 15 例, Ky, Kz を有するもの 9 例, 空洞内径の和 40 mm 以上 15 例, 80 mm 以上 6 例, 肋膜高度のもの 11 例, 排菌量(卅)のもの 14 例と不利な要因をもつものが多くみられたが, 他に 12 例に初回耐性がみられたことおよび抗結核剤の副作用があつたものが 4 例に及んだことは注目される。

3. 二次剤の一般的な使用前後の比較

二次抗結核剤が一般的に用いられるようになった昭和 39 年以前と 40 年以降で, 化療効果に差があるか否かを, 空洞型別, 空洞内径の和別に検討した。Ka, b, c, d, x ~39 mm では目的未達成は昭和 39 年以前 7.4%, 昭和 40 年以降 10.6%, Ka, b, c, d, x 40 mm~ では 34.8% と 37.5%, Ky, z は 69.6% と 52.9% と大きな差はみられなかつた。しかし昭和 39 年以前では IV A と IV B の比は IV A 42.9% IV B 57.1% であり, 昭和 40 年以降では IV A 72.7%, IV B 27.3% と大きな差が認められた, 二次剤導入は菌陰性化にはきわめて有効であるが, レ線上の改善にはほとんど影響がないと思われた。

4. 目的達成の時期の検討

II B 達成がいかなる時期に起るかを検討し内科的治療と外科治療の接点について考案するために 6 ヵ月ごとの II B 達成率を算出した。図 1 のごとく, Ka, b, c, d, x, 空洞内径の和 39 mm 以下の群では各 6 ヵ月ごとの II B 達成率は最初の 6 ヵ月で 46.2%, 次の 6 ヵ月で残りの 53.0%, 次の 6 ヵ月で 35.3% で最後の 6 ヵ月でも 45.4% となつた。このことからこの群では根気よく化療を続けることにより, ほとんどの症例は II B に達することが推測され, 空洞内径の和 40 mm 以上の大きな空洞を有

Fig.1. Rate of Cases Attained IIB in Each Six Months Period and Cumulative Rate of Attainment in Cases with Cavity Ka, b, c, d, x and Total Diameter Less than 40 mm

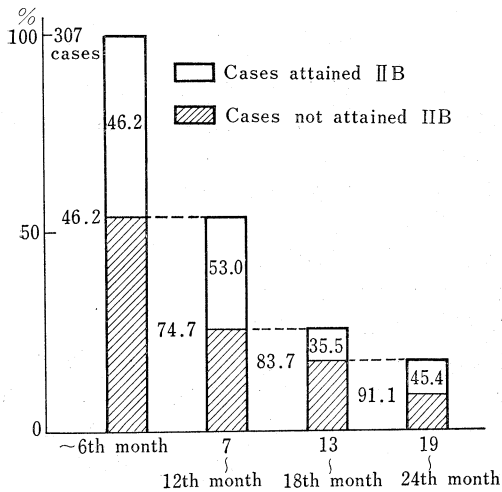
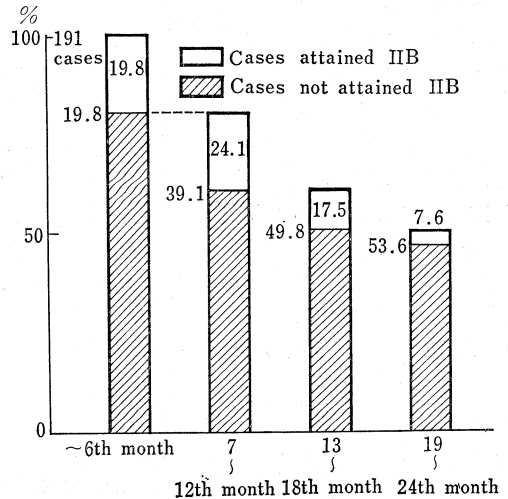


Fig.2. Rate of Cases Attained IIB in Each Six Months Period and Cumulative Rate of Attainment in Cases with Cavity Ka, b, c, d, x and Total Diameter 40mm and Over



する群では図2に示すごとく、各6ヵ月間のIIB達成率は、19.8%、24.1%、17.5%、7.6%と前群に比して一般に低く、外科療法を常に考慮する必要が認められた

が、区間達成率の peak が6ヵ月から12ヵ月の区間にあることから手術の時期は12ヵ月以降としてもよいと考えられる。

2. 内科側から——再化療を中心として

東北大学抗酸菌病研究所内科 萱 場 圭 一

2. Evaluation of Surgical Intervention in the Treatment of Pulmonary Tuberculosis from View Points of Internist

Keiichi KAYABA

I. 緒 言

東北大学抗酸菌病研究所および仙台厚生病院の肺結核入院患者について、はじめに昭和32年から45年までの14年間にわたる手術患者の割合、手術の種類、治療成績および予後について調査し、続いて初化療・継続化療患者について、昭和43年から45年までの退院例を中心として、入院治療成績、治療目的非達成例、手術例および予後不良例について検討し、さらに再化療については昭和38年から40年までの退院例と、43年から45年までの退院例を比較しながら、特にEBの効果について同じく内科側から化学療法と手術の関係について検討した。

II. 年 次 経 過

昭和32年以降の各年度退院患者中の手術患者の割合は、初化療では34.2%から12.5%へ(平均18.2%)、

再化療では56.9%から23.3%へ(平均37.2%)、いずれも徐々に低下している。手術術式では初化療では各年度とも肺葉区切が第1位で平均70.0%であり、次いで胸成術平均15.8%であるが、近年胸成術がややふえる傾向がある。再化療では、この傾向が特に著しく、肺葉区切平均56.3%、胸成術28.7%であるが、昭和41年からは胸成術が1位となっている。

各年度の退院時の治療成績を治療目的達成者の割合(治療目的達成とは、学研治療目的達成度基準IIB以上で菌陰性6ヵ月以上と定義した)。でみると、初化療継続化療者3,310名中化療のみ2,713名(82.0%)で治療目的達成率は各年平均90.0%である。外科併用者598名(18.0%)では同じく達成率平均93.4%で手術術式で差はなく、またいずれも年度間で著差はない。再化療者1,002名では化療のみ629名(62.8%)中治療目的達成率平均79.0%、外科併用者373名(37.2%)では90.9%であり、各年度とも外科併用者の達成率がよい。

死亡率はそれぞれ 2.1%, 3.9%, 6.8%, 4.6% である。

これらの治療目的達成退院者の予後について、昭和41年9月、続いて46年9月と調査を行つているが、41年調査で初治療・継続治療者では、治療のみ者（予後判明率 35.8%）で予後良平均 93.0%, 死亡 4.6%, 外科併用者では（同じく 58.1%）予後良 93.9%, 死亡 4.1% でほとんど差はなく、また各年度別、手術術式別にみても差はない。再治療者では治療のみ者（予後判明率 56.4%）、予後良 86.3%, 死亡 1.1%, 外科併用者では（同じく 69.6%）予後良 91.2%, 死亡 1.2% である。再治療では各年度とも手術者の予後が良好であるが、手術術式別では比較的胸成術者の予後がよくない（79.0%）。これは難治例に胸成術を行つた例があるためではないかと考える。全切者の予後が特に悪いことはない。

III. 初治療継続治療

EB が広く用いられるようになった昭和 43~45 年退院例 329 例について、治療のみを行つた者は 279 名（84.8%）であるが、このうち一次剤のみ 124 名（37.7%）、EB を使用した者 100 名（30.4%）である。また外科併用者は 50 名（15.2%）で治療目的達成率はそれぞれ 85.0% と 92.0% である。

退院時治療目的非達成例は 46 例（うち手術例 4 例）であるが、初回治療は 33 例（71.8%）である。非達成の原因と考えられるものは早期治療中断が最も多く、34 例（74.0%）であり、次いで進展高度 8 例（17.4%）、耐性 5 例（10.9%）でこれには継続治療者が多い。死亡は 5 例（うち手術例 3 例）である。

手術を行つた者 50 例の手術理由で最も多いものは空洞残存 20 例（41.7%）、次いで菌陽性 8 例（16.7%）、両者を含む者 7 例（14.0%）でこれらで大部分を占めている。なお 5 名は癌の疑いで手術されている。50 例中継続治療者は 32 例（64.0%）である。

退院後 1~3 年の予後を昭和 38~40 年退院者と、43~45 年退院者中の治療目的達成者で比較してみると、前者の治療のみ者の予後良は 92.8%（予後判明率 40.3%）、外科併用者（その割合 17.2%）は同じく 98.3%（61.7%）、後者では治療のみ者 94.9%（81.4%）、外科併用者（その割合 15.5%）では 100%（54.4%）で、両期間の差は少なく、いずれも外科併用者がいくらか良好である。

昭和 43~45 年退院者で治療目的達成者中の予後不良者（一般状態悪化、入院中、菌（+）、結核死等）8 名のうち初回治療は 4 名で、うち 3 名は医療関係者で耐性菌感染が疑われ、また菌陰性空洞残存者の予後は 13 名中不良 5 名（うち 4 名は EB 使用）で不良の比率（35.8%）は高い。なお初回治療にはじめから SM, EB, INH を使

用した 69 例については、従来の SM・PAS・INH 3 者併用に比べ 6 カ月後には全例が菌陰性化し、特に高度進展例では基本病変および空洞改善率にもすぐれ、また予後も良好であつた。

IV. 再治療

昭和 38~40 年退院者 267 名と 43~45 年退院者 142 名（うち EB 使用者 82 名）を比較しながら化学療法剤 EB の効果と手術との関連について検討する。両者の背景について種々検討を加えたが特に差はみられなかつたので省略する。

まず治療成績については、昭和 38~40 年退院者で、治療のみを行つた者は 172 名でその治療目的達成率は 74.5% である。外科併用者は 95 名（その割合 35.6%）で 93.7% の達成率であり、達成率はあわせて 81.3% である。43~45 年退院者では同じく治療のみ 100 名、達成率 73.5%、外科併用 42 名（その割合 29.6%）で達成率 90.5%、あわせて 78.6% である。それぞれの死亡率は 6.2, 4.5, 10.0, 2.4% である。これらを比較すると両者間に大きい差はみられない。

43~45 年退院例での退院時治療目的非達成者は 35 名であるが、この原因については再治療開始時の菌耐性 51.5%、進展高度 34.3%、治療中断（6 カ月以内）31.4%、結核死 23.6% の順であり、死亡 11 名中 6 名は手術歴があつた。38~40 年例もこれと大差はない。

次に再治療開始時の空洞、菌、耐性の有無と入院治療期間、さらに手術者の割合については、空洞（-）群では手術者の割合は 38~40 年、43~45 年退院者とも 11.1~14.3% であるが、入院期間は最も多かつた 2 年が 1 年に短縮されている。これは空洞（+）菌（-）群でも同じであるが手術者の割合は 34% 前後でこれも両者間に差はない。しかし空洞（+）菌（+）群では入院期間は変わらず 2 年以上が多い。このうち耐性（-）群の手術の割合は 38.6% と 26.1% であるが、耐性（+）群ではいずれも 50% 前後である。なお手術の時期は 38~40 年例では入院後 2 年以上が多いが、43~45 年例では 1 年以内が多くなり早くなつているのが目だつた。

入院時排菌（+）例で再治療後の菌陰転の状態を比較してみると、全排菌消失者の割合は 38~40 年退院例で 84.8%、43~45 年退院例で 76.2% であつたが、6 カ月以内の菌陰転化率は前者は 45.3%（全排菌消失者の 52.9%）、後者は 55.7%（同じく 73.3%）で、この差は特に耐性（+）群で著しい。これは EB の効果と考える。なお排菌消失に直接関係する手術の割合はそれぞれ 24.5% と 22.4% である。

退院時治療目的達成者の退院後 1~3 年の予後を同じように比較してみると、前者の治療のみ者（予後判明率 63.5%）の予後良は 84.2%、外科併用者（同じく 78.5

%)は92.8%あわせて88.2%である。死亡はそれぞれ2.4, 1.5%である。後者は、化療のみ者(同じく77.8%)の予後は90.9%, 外科併用者(同じく66.8%)は95.5%, あわせて91.0%であり死亡は3.6.0%である。やや後者がすぐれている。

なお、このうち退院時菌陰性空洞残存者の予後の不良の割合は、前者は5:4, 後者は8:3であり、やはり予後はよくない。結核死はそれぞれ3, 2例あつたが1例を除き手術の前歴があつた。

最後に再化療に対するEBの効果をもつと明らかにするために、再治療効果のうち排菌消失を指標として、これに関連する因子を取り上げ、昭和38~40年退院者と43~45年退院者の各症例を用いて統計学的に処理することを試みた。まず再治療効果-排菌消失に関連する背景因子について種々検討を行つたが、①年齢、②再化療開始時の菌耐性、病巣の広がり、空洞の大きさ、③糖尿病等の合併の3条件が関係が深いことが判明した。さらに因子を単純化するため②のみを取り上げ、各症例について、これと治療効果-排菌消失、手術および予後との関係を重回帰式を使つて分析した。而して38~40年、43~45年退院例を比較すると、再治療開始時耐性(-)群で

は両者間に差はなく、明らかな差は耐性(+)群で再化療開始時病巣の広さ2, 空洞の大きさ1, 2の患者でEBの効果が認められる。

V. 結 論

手術の割合は年々低下しているが、なお現在初化療12%, 再化療30%程度はある。肺葉区切より胸成術の割合がふえてきている。

一般に手術者の予後は良好である。

新しい化学療法剤、特にEBの治療効果については特に耐性(+)の者で早期の排菌消失がふえ、手術の時期も早まり、また入院期間も短縮し効果的である。

しかし一般に、EB以前と比べて治療目的達成率や予後で著しい差はみられない。

排菌消失に直接関係する手術の割合は再化療で24.5%と22.4%でこれもほとんど差がない。

菌陰性空洞残存者の予後は相変わらず良好といえず手術が望ましい。

EBは効果的な薬剤ではあるが過信せず手術適応の場合は時期を失せず行ふべきである。

3. 長期観察の成績よりみた結核化学療法の限界

東京通信病院呼吸器科 河 目 鍾 治

3. Limit of Antituberculous Chemotherapy Based on the Results of Longterm Observation

Shoji KAWAME

研究目的

肺結核に対する化学療法の限界を求めめるため、化療によるX線所見の推移および悪化の要因について長期観察の成績より検討した。

研究対象および研究方法

対象は東京通信病院呼吸器科において化学療法開始後10年の経過を観察しえた肺結核369例および5年まで経過を観察した271例合計670例である。10年観察例を年齢別にみると20~40歳が232例で最も多い。X線所見では無空洞94例中基本病変A, B型83例, C型11例であり、空洞例は非硬化壁空洞155例, 硬化壁空洞74例で、このほかに結核腫を主病巣とするものが46例ある。化学療法の初回治療は291例, 再治療78例で、平均化療期間は60カ月である。また化療開始時の化療方式はSM・INH・PAS 157例, INH・PAS 154例で、このほかにINH単独, PAS単独および二次薬の使

用例がある。一方5年観察例を年齢別にみると20~40歳が154例で最も多い。無空洞例の基本病変A, B型48例, C型8例であり、空洞例は非硬化壁空洞135例, 硬化壁空洞50例で、結核腫例は30例であつた。化学療法の初回治療例は215例, 再治療56例で、平均化療期間は48カ月である。化療開始時の化療方式はSM・INH・PAS 170例, INH・PAS 71例で、このほかにINH単独および二次薬使用例が少数ある。

X線所見の経過は学研経過判定基準により判定し、化療前, 化療後6カ月, 1年, 2年, 5年, 10年の治療目的達成度の判定を行つた。また経過中の陰影増大, シューブ, 空洞拡大, 空洞出現, 再排菌を悪化とし、その発生要因について検討した。

研究成績

10年観察例の目的達成度の推移をみると、II B以上(I, II A, II B)に到達するものは無空洞例では5年で65%, 10年で76%であり、結核腫例では5年80%,

10年89%であるが、非硬化壁空洞例では5年62%、10年76%であり、硬化壁空洞例で5年8%、10年23%である。一方ⅣA、ⅣBは無空洞および結核腫例にはなく、非硬化壁空洞例で5年2%、10年4%であるが、硬化壁空洞例では5年28%、10年で35%に達している。

5年目の目的達成度と10年目の達成度を比較し、目的達成度の変動をみると、無空洞例および非硬化壁空洞例では5年のⅡB、ⅢAよりの達成度の上昇(ⅢA→ⅡB、ⅡA、I)がなおみられ、硬化壁空洞例では5年のⅢBよりの達成度の上昇あるいは下降の両方の変動がみられる。

5年観察例の5年目の目的達成度についてみると、5年でⅡB以上に到達するものは無空洞例で87%、非硬化壁空洞例で86%、硬化壁空洞例で14%であり、10年観察例の5年目における目的達成度ⅡB以下の到達率と比較すると、非硬化壁空洞例および無空洞例では5年観察例のほうが明らかにⅡB以上への到達率が高く、結核腫例、硬化壁空洞例では両群の間に明瞭な差はみられなかった。

以下10年観察例についてのみ検討すると、経過中の悪化は127例34%にみられ、これを病型別にみると、無空洞例で38%、非硬化壁空洞例31%、硬化壁空洞例50%、結核腫例9%となる。また治療中止後の悪化は無空洞、結核腫、非硬化壁空洞例に多く、硬化壁空洞例では治療中の悪化が多かった。

経過中の悪化の有無と10年目の目的達成度との関係を見ると、悪化がみられた127例中ⅢA以下は83例(65%)で、悪化のみられなかった242例ではⅢA以下は38例(16%)であった。

経過中悪化のみられなかった例のみについて10年目の目的達成度をみると、ⅢA以下の例は無空洞例で5%、結核腫例2.5%、非硬化壁空洞例12%、硬化壁空洞例61%であった。

治療中止後の悪化例について、治療中止までの期間をみると、治療期間1年未満の例は無空洞例の悪化25例中17例を占めており、同様に結核腫例では4例全例、非硬化壁空洞例で31例中16例、硬化壁空洞例で19例中9例であった。

10年目の目的達成度ⅡB以上の例とⅢA以下の例の2群に分けて背景因子を比較すると、無空洞例では悪化の有無が関係する以外に、集合型乾酪巣のある例にⅢA以下の例が多く、病巣の大きさも関係があると考えられる。これに対し空洞例では空洞の大きい例にⅢA以下の例が多い。

硬化壁空洞について、学研経過判定基準による空洞の経過をみると、5年より10年にかけて空洞の著明改善が増加しているが、中等度および軽度改善例はほとんど

増減が認められない。また2年目と10年目の空洞の経過を比較すると、2年目の中等度および軽度改善の例は10年目でさらに改善しているが、2年で空洞不変の例では10年で軽度改善となる例もみられる反面悪化する例もかなりみられる。また10年目で軽度ないし中等度改善に達した23例中12例には空洞壁の菲薄化が認められた。

菌陰性空洞は89例にみられたが、菌陰性空洞成立時非硬化壁空洞の32例では10年目の空洞の状態は消失19例、菌陰性空洞型(岩崎分類)A~C型4例であった。一方硬化壁空洞57例では消失11例、A~C型14例であった。菌陰性空洞成立後空洞残存するものなかには空洞の種々な変動(融合拡大、充塞、無気肺等)がみられたものがあり、また少数例ながらアスペルギルスおよび非定型抗酸菌の感染がみられた。なお菌陰性空洞成立後の悪化は35例40%にみられた。

治療開始時より結核腫を主病巣とするもの46例、空洞との併存例5例、治療開始後結核腫が発生したもの38例、合計89例につき結核腫の経過をみると、消失ないし石灰化が68例、空洞化したもの9例であるが、このうち空洞残存例は3例のみであった。また結核腫の大きさおよび個数と結核腫の経過との間には差はみられなかったが、径3cm以上の結核腫については少数例のためその予後は不明である。

X線所見上主として肺尖部より第2肋間付近に限局して集合型を形成する乾酪巣を、I型:径1cm未満の乾酪巣の集合型、II型:主としてT₁の集合型、III型:主としてT₂の集合型、IV型:浸潤、線維各段階の乾酪巣が混在し、塊状の病巣を形成する型の4型に分け、各型の10年目の目的達成度をみると、I、II、III型では約80%の例がⅡA以上に到達するが、IV型ではⅡB以下にとどまる例が多く、ⅢB以下の例だけでも56%に達する。また経過中の悪化もIV型では36例中26例にみられ、さらにこの約半数は治療中の悪化であり、いずれも他の3型に比べはるかに高い悪化率であった。

結 論

1) 369例の肺結核例に平均60カ月間の治療を行い、治療開始後10年までの経過を観察した。10年目の目的達成度がⅡB以上に到達する例は無空洞および非硬化壁空洞例では約75%となるが、5年観察例と背景因子および5年目の成績を比較検討すると、病巣の大きさ、治療方式の改善、治療期間の充実によりこの達成率はさらに上昇するものと考えられる。しかし一方10年目においてもなお目的達成度ⅢA以下の例が残ることは明らかであり、特に硬化壁空洞例にⅢA以下の例が多かった。

2) 10年目においてなお目的達成度ⅢA以下にとどまる例について検討すると、経過中の悪化が目的達成度

の上昇を妨げていると考えられる例が多いが、一方化療期間2年以上の例ではⅡB以上に達する例が多く、少なくとも2年以上の化療を中断なく行うことにより悪化はかなり減少せしめうると思われる。

3) 2年以上の化療によるもなお目的達成度ⅢA以下にとどまる例は、硬化壁の大空洞例、無空洞例では広汎病巣および集合型乾酪巣例に多く、このような例が化療の限界を示す例と考えられる。

4) 硬化壁空洞例は目的達成度ⅡB以上への達成率が低く、かつ経過中の悪化率も高いので化療の限界となる例が多いと考えられる。しかし反面濃縮化b、菲薄化bなどに達しうる症例もみられるので、特に外科療法も不適と考えられる例については可能な限りこのような状態

に至らしめるよう化療方式、化療期間などについて今後の検討が必要であろう。

5) 菌陰性空洞は空洞型によりその予後が異なり、硬化壁空洞より成立した菌陰性空洞は必ずしも安定した状態に達しているとはいえない。

6) 結核腫のうち径3cm以下のものは化療により治癒せしめうるが、径3cm以上の例についてはなお検討が必要である。

7) 集合型乾酪巣のうち浸潤、線維各段階の乾酪巣が混在し、塊状の病巣を形成する型は長期の化療によつてもⅡB以上に達しえない例が多く、また経過中の悪化もかなり高率にみられるので化療の限界となる例が多いと考えられる。

4. 排菌例に対する外科療法

国立霞ヶ浦病院 奥 井 津 二

4. Surgical Treatment for Sputum Positive Cases of Pulmonary Tuberculosis after Chemotherapy

Shinzi OKUI

肺結核症に対する外科療法は化学療法の進歩した現在では社会復帰の促進を適応決定の重要因子として考慮されるようになった。肺結核患者の社会復帰を阻害する因子としては、1) 排菌の持続、2) 再発の危険を有する不安定な病巣の遺残、3) 肺機能低下などが指摘される。従来、私どもは化学療法によつて排菌の停止しない症例に対する外科療法の成績を検討し、その対策について報告してきた。一般に排菌例に対する外科療法の成績は菌陰性例に比して合併症発生率が高く、再治療、再発例が多く、陰性化後に肺切除術を施行することがすすめられている。しかし排菌が止まらないままに二次薬を含む多剤に耐性を獲得し、化学療法期間が伸びている症例は少なくないのである。私どもは排菌例に対してこそ、外科的治療の適応を拡大すべきことを主張してきた。

昭和36年から43年までの8年間に国療村松晴嵐荘に入所した2,321例を対象として、入所前病悩期間、化学療法期間などから3群を抽出し、入所時病型、排菌の推移、入所期間などの背景因子を中心に外科療事例と化学療法のみ症例とを対比し、化学療法の限界と外科療法の適応について検討した。

全症例2,321例について年次的にみると、1) 入所患者数は年々減少の傾向を示し、2) 年齢構成では高齢者の増加がみられる。3) 入所時病型をN.T.A.分類により分けると、その構成には大差ないが軽症例が減少し、重症例が増加している。4) すでに外科療法の行われているものが9.0%、再治療例が24.3%を占める。

5) 入所時排菌率は50~60%で変化はない。6) 手術施行率は36年における37.1%から43年30.9%へとやや減少しているが、平均35.4%であった。

入所前病悩期間と入所前化学療法期間との関係から次の3群を抽出した。

A群：初回治療例（病悩期間、化療期間とも3カ月以内）

B群：長期化療例（化療期間3年以上）

C群：継続化療例（病悩期間＝化療期間3カ月～3年以内）

A群734例、B群265例、C群318例であり、これら3群を手術例と化療のみの症例とに分け検討した。

平均化療期間について：入所前、入所中化療期間（月数）の平均を算出した。各病型別にみると入所中化療期間は病型の重症化に伴つて延長している。A群では入所中化療期間は手術例で12.5~29.3カ月、化療例では9.1~18.6カ月となり化療例がやや短い。B群では入所前化療期間は平均60カ月に達し、入所中化療期間も延長し、化療例ではF.A., M.A., Min.の順にそれぞれ33.4, 23.5, 9.0カ月であり、手術例の27.9, 24.8, 12.8カ月に比してF.A., M.A.で長い。C群では入所前化療期間は12~18カ月である。また術後入所期間は1年以内で、合併症発生、残存病巣などによつて延長する傾向は認められるが、おおよそ1年でめどがつけられるとみられる。

病型と排菌率：A群手術例ではF.A. 17.8%, M.A.

56.8%, Min. 25.4% であり化療例に比して M. A. が多く, Min. が少ない。また排菌率は手術例が高く 80.6% を占めている。C 群では化療 1~1.6 年施行後の状況が示されているとみなされ, 病型では Min. の増加, F. A. の減少がみられ, A 群に比して排菌率の低下がみられる。B 群では, C 群に比して排菌例が高く, F. A. の増加が目立ち, 約 5 年の化療後のふきだまり的症例の集まりと考えられる。

菌陰性化率: 陽性のままのもの, 陰性化したもの, 最初から陰性だったものの 3 群に分け, 入所時陽性から退所時, または手術時に陰性化した率を陰性化率とした。A 群の陰性化率は 90% 以上を示し良好であり, C 群, B 群の順に低く, 特に B 群では化療による陰性化の期待は少ないといえる。入所中の二次薬使用の有無により二次薬使用率をみると, A 群, C 群, B 群の順に高くなり, 手術例に高率に使用されている。二次薬使用による菌陰性化率をみると, A 群では差がなく, C 群でややまざっている。平均 5 年以上の化学療法が行われている B 群では入所前にすでに二次薬の使用が多いためとも考えられるが, 陰性化への期待は少ない。二次薬による期待は C 群にあり, B 群には化療限界例が多いと考えられる。

手術率: 全症例の平均手術施行率は 35.4% であり, A 群では Min. 16.6%, M. A. 30.4%, F. A. 17.6%, B 群では, それぞれ 62.4%, 53.7%, 43.2%, C 群では 55%, 52.5%, 28.9% となる。A 群では M. A. に, C 群では 1~1.5 年化療後の Min., M. A. に, B 群では 60 カ月化療後の M. A., F. A. に手術率が高い。B 群 F. A. では後述のごとく, 死亡率が高く, 合併症発生例が多く, 手術適応にも限界が存すると考えられる。

退所時転帰: 入所時病型別に退所時転帰をみると, 排菌なく, 病巣の一応の安定が得られたものの率は手術例, 化療例とも A, C, B 群の順に低下し, 化療例が劣っている。A 群では早期退所など加療不十分例が含まれており, 治療からの脱落を防止することが重要と考えられる。特に B 群化療例では平均化療期間が 23.5~33.4 カ月と手術例に比し長いにもかかわらず成績は不十分であり, 化療限界が示唆される。C 群では化療期間に差はないが退所時状況には差があり, 手術例の成績がよい。死亡率, 合併症発生率についても同様の傾向がみられる。特に重症例では化療例が高い死亡率を示している。手術例については合併症発生, 排菌持続などの不成功, 再入所の率を比較したが F. A. が不良であった。

手術例の検討: 手術例の検討には死亡率, 合併症発生率, 術後排菌, 再入所率を資料とした。全例についてはそれぞれ 1.5%, 4.9%, 2.6%, 1.9% 計 10.9% に達した。群別にみると A→C→B 群の順に, それぞれ 3.9%, 9.4%, 23.3% となり B 群の成績が劣っている。排菌状態によつて分けると排菌持続例の成績は不良である。特に B 群, 菌陽性例 93 例では, 死亡 7, 合併症 9, 不成功 7, 再入所 5, 計 28 (30.0%) が経過が不良であった。病型別平均では F. A. 22.2%, M. A. 10.3%, Min. 4.5% であった。B 群・F. A.・菌陽性 38 例では死亡 4, 合併症 7, 排菌 2, 再入所 4, 計 17 (44.7%) となり外科療法の限界をも示唆している。一方 B 群・F. A.・菌陰性 28 例中には合併症 1 例のみであった。

術式別にみると A 群 181 例では葉切が大半を占め, 次いでカゼクトミーが, B 群 125 例では胸成, 葉切, 全切の適応が目立ち, その他, 空切, 空吸がみられる。術式別に総括すると, 死亡を含む経過不良例の占める率は, 胸成術 14.3% (8/56), カゼクトミー 4.7% (3/64), 区切 7.7% (1/13), 葉切 8.9% (23/259), 全切 19.6% (10/51), その他 27.2% (6/22) となった。

総 括

化学療法の限界を求めるために自験症例から 3 群を抽出し比較した。長期化学療法によつても排菌の停止しない症例は化学療法限界例と考えられるが, 一方外科療法においても不利な条件を有する症例といえる。特に外科療法適応の制約となるのは病巣の広がりであり, 一方に肺機能の低下例が問題となる。排菌例の成績は不良であり, 菌陰性化が望ましいが, 外科的に排菌源を確実に処理しうるものならば菌陽性でも手術適応にふみきるべきと考える。この点から治療期間の延長に伴う諸種の損失をも考慮し, 可及的短期間に社会復帰を完了させるように治療計画を立てることが必要であり, 化療 6~12 カ月を外科療法適応を考慮してのふり返り点と考えたい。再治療, 継続治療の成績が劣る点からみても初回治療時における完全な治癒を目標に治療計画を立てられるべきものと考えられる。自験例の分析においても今日なお, 結核症の治療期間は長いとの印象を強く感ずるが, 治療期間の短縮も必要であるが結核症の本質を認識し, 化学療法の限界を銘記し, 生体の治癒機転の進行を考慮し慎重な経過管理が必要である。

一 特 別 発 言 一

5. 切除肺結核空洞の細菌学的, 病理形態学的知見からの考察

付. 化学療法 の 短 縮 の 試 み

味の素診療所 高 橋 智 廣

5. Bacteriological and Histo-pathological Studies of the Resected "Open-negative Cavities" and a Clinical Trial to Shorten the Duration of Chemotherapy

Tzihiro TAKAHASHI

目的: (I) 療研病理班で全国9施設から集められた切除肺症例の中からいわゆる“菌陰性空洞”例を選んだ。その病巣培養成績から適正な化学療法期間と二次薬あるいは外科療法への転換期を探そうと試みた。(II) 切除病巣の病理学的所見を参考として化学療法期間の短縮方法についての試みも報告した。

(I)(a) 素材: ① 1953~68年の16年間に3,533例の肺切除が前述の施設で行われた。② そのうち1,487例が初回治療で, 術前の治療はSM, PAS, INHによるものがほとんどすべてである。③ 治療当初のX線像で透亮のあつた例は1,010/1,487例(68%), ④ 術前検痰で6カ月以上継続, 培養陰性の例は502/1,010(50%), ⑤ この502例中, 術直前まで透亮が残つたもの, すなわち“菌陰性空洞”(治療開始時Ka, Kb, Kx, Kd だつたものを選び, Kc, Ky, Kz は除外した)は324/502(64%)。

(I)(b) 成績: ① 切除病巣の結核菌の塗抹, 培養, 耐性検査の成績: 培養陽性率は“菌陰性空洞”で28%, 空洞性状別にするとKa・Kx群(A-a群)で33%, Kd群(A-b群)で18%。② 次に術前菌陰性期間で次の3群に分けた。すなわち(i) 6~8カ月, (ii) 9~11カ月, (iii) 12カ月以上の各群とした。A-a群の培養陽性率は(i)で38%, (ii) 28%, (iii) 27%であるが(i), (ii)の間には統計的有意差はない。またA-b群のそれは(i), (ii), (iii)の間に差なく18~21%。③ SM 10mcg, PAS 1mcg, INH 5mcg以上を耐性とする病巣内の培養陽性菌の約90%は耐性菌であつた。④ 病巣内菌培養陽性率は必ずしも病巣の大きさに相関ではない。小さい空洞症例の病理学的所見: 42歳男, 左S¹⁺²aの12×12mm大の空洞(Kd)。一次薬で菌陰性化したが開鎖せず7カ月目に微量排菌があり, 二次薬EB, CSを4カ月使つて閉鎖しなかつたので切除。巣内菌GIV, 培養陽性, INH 10mcg 完全耐性その他感性。組織標本で灌注気管支は開いていて気管洞開口部には上皮の新生がみられ, 巣領域の血管腔は狭窄あるいは栓塞。乾酪巣の一部に結核菌が多い。その部は特に鍍銀法で細い格子線維のあまり強くない増殖が明らかである。

(I)(c) 小括: ① 術前菌陰性期間が6カ月以上の“菌

陰性空洞”の切除肺病巣の培養陽性率は28%で, その有耐性率は約90%と高い。菌陰性期間がより長期のものとの間に統計的有意差はなかつた。菌陰性期間6~8カ月を転換期と決め, その後は(i) 切除するか, (ii) 二次薬を使うか, に変えるべきであろう。② 空洞の病理組織学的所見: 乾酪巣の一部に生きている結核菌が多く, その部には細い格子線維のあまり強くない増殖が明らかである。その部は軟化崩壊しにくい, なおその危険性を内蔵しているものと解釈される。また単領域の血管腔は狭窄あるいは栓塞し抗結核剤が浸透しにくい状態にある。

(II) 化学療法期間を短縮する試み

抗結核剤にDextran sulfate (900mg/d)を併用しそれによつて治療期間の短縮の有無を検討した。Dextran sulfateはヘパリンに似た抗凝固作用をもっている。ただしその作用は弱い。同時にヘパリノイドの一種として病変組織細胞中のリソゾーム(lysosome)に含まれている水解酵素を賦活化させて細胞の自家融解を起させる作用をもっているといわれている。したがつて上記の空洞の治療を阻害していると考えられる病理組織学的所見に対して治療効果が期待されよう。① 従来的一次薬による初回治療によつても大きな空洞例で菌陰性化し, 空洞が縮小閉鎖しさらに閉鎖治癒した症例(Ka型4症例)と治療中に小空洞化し, 二次薬で閉鎖治癒した症例(Kd型2症例)をあげ, ② 治療(一次薬)にDextran sulfateを併用して空洞が閉鎖治癒した症例(Ka型1, Kx型4, Kd型1)との間で縮小閉鎖までの期間とさらに閉鎖治癒までの期間を比較した。③ 併用例の治療期間のほうがやや短い(3~6カ月)。

④ 症例が少ないのでさらに追求検討を要するが印象として②併用効果はKa, Kb型空洞で最も期待できるであろう。⑤ 菌陰性空洞にDextran sulfateの併用を3~6カ月試み, 空洞が閉鎖するか, しないかを毎月追求すれば乾酪巣の軟化崩壊如何と空洞領域の血管腔の開存如何とを推定するとともに効果の判定ができるものと考えられる。

⑤ Dextran sulfate 900mg/dを6~9カ月間併用しても副作用はみられなかつた。

総括および結論

座長 杉山浩太郎

Summary and Conclusion

Chairman : Kotaro SUGIYAMA

総括

以上の発表ははなはだ多岐にわたつたが、これらを基礎として行われた討論を含めて、本シンポジウムの目的と直接の係りあいをもつ成果は次のごとくであつた。

I. 化学療法の限界と外科療法の適応に関連して

1. 初回治療例においては、化学療法によつて得られた達成度を、その後 18 カ月間維持する割合は、学研達成度 I, II A は 100%, II B においては 96.5%, II B が外科的治療を必要とした割合は 9.3% であつた。(川添・山本)

2. 初回治療例における化学療法 2 年後の目的達成度を criteria として、治療効果(達成の程度)に影響する治療開始時の要因を検討し、その要因の重みづけを多要因分析によつて行い、数値化された各種要因を合算することによつて治療開始時の病態から達成度を概率的に知ることができた。その際、最も重要な要因は空洞型であり、次いで菌陰性化までの月数であつた。また達成度 II B 以上に到達しうる割合は内径の和 40 mm 以上の学研空洞型 Ka, b, Kc, d, x において約 50% 内外、すべての Ky, z において 5% であるから、これらの空洞には常に外科治療併用を念頭におくべきである。(川添・山本)

3. 初回治療例において手術を行う時期は、達成度の上昇傾向がやや鈍化したのちの時期、すなわち 12 カ月以後が適当である。(川添・山本)

4. 再治療例においては、化学療法のみで治療された症例の II B 以上目的達成率も、その達成者の予後良好率も、外科療法併用例よりもやや劣つていた。(萱場)

5. 初回治療、再治療ともに菌陰性空洞残存例の遠隔予後は悪化率 30~40% で不良である。(萱場・河目)

6. 10 年以上管理下に治療と観察を行ひえた症例でみると、達成度 II B 以上の割合は 5 年以後もさらに増加した。(河目)

7. 10 年後の II B 以上達成率は治療開始時からの硬化壁空洞例でははなはだ低率(23%)である。(河目)

8. 2 年以上の化学療法で達成度 II B 以上に達しがたものは硬化壁大空洞例、無空洞でも病巣が広汎な浸潤乾酪および線維乾酪型、ならびに浸潤乾酪・線維乾酪巢の集合混在する病巣(集合病巣)を有する例であり、集合病巣はその過半数が化学療法中の悪化を示した。(河

目)

9. 患者の社会復帰の障害の第 1 は排菌陽性、第 2 は不安定病巣の遺残であるが、初回治療、継続治療、再治療の順に、後者ほどより多い割合で菌陰性化失敗例が存在する。一方排菌持続陽性例では外科療法の子後も不良な例が多い。外科療法の適応を制約するとき条件がない限り、排菌陰性化の遷延するとき症例には、初回治療から積極的に化学療法の強化とともに外科療法の併用を考えるべきである。換言すれば、排菌陰性化困難例では治療期間の延長は不利が多いことから、化学療法 6~12 カ月を外科療法の適応を考慮しての振り返り点とすべきである。(奥井)

10. 術前 6 カ月以上排菌陰性の空洞の切除病巣内の菌の培養陽性率は約 30% で、菌陰性期間 12 カ月以上の症例群でも大差はない。また有耐性率は培養された菌の 90% である。したがつて排菌陰性空洞は陰性化後 6~8 カ月でなお空洞が残存するときは、切除または二次薬を試みるべきである。(高橋)

II. 化学療法の進歩が化学療法の限界に及ぼす影響について

1. 昭和 39 年以前と 40 年以後を比較すると、初回治療例において治療開始時の各空洞型が達成度 IV となる割合には変化がみられないが、IV のうち IV A, すなわち菌陰性 6 カ月以上の例の占める割合は 40 年以降が有意差をもつて増加した。(川添・山本)

2. 再治療例において、昭和 38 年から 40 年までの症例と 43 年から 45 年までの症例と比較すると、治療開始時菌陽性例が陰性化する最終的な割合、および菌陰性化に直接影響する手術例の割合も差がなかつたが、開始後 6 カ月以内の陰転の割合は 43 年以降の例のほうが多かつた。(萱場)

3. 2 と同じ症例群における入院期間は軽症例(空洞なし例、菌陰性空洞例)において 43~45 年の群では短縮がみられた。また手術併用例では入院後手術までの期間に同群で短縮がみられた。(萱場)

4. 2 と同じ症例群において菌陰性化に関連する背景因子と治療成績との関連を重回帰係数の計算によつて検査すると、治療開始時耐性あり、病巣の拡り 2、空洞の大きさ 1, 2 の群で昭和 43~45 年の症例の成績が 38~40 年の例の成績より良好で、手術を省くことができるといふ結果を得た。すなわち耐性ありの中等度進展例

において二次薬使用の効果が明らかとなった。(萱場)

結 論

1. 治療前病型では内径の和 40 mm 以上の巨大または複数空洞、および硬化壁空洞ことに学研空洞型 Ky, Kz, 無空洞でも広汎病巣をもつ例、また化学療法後の“仕上り”の状態では、菌陰性空洞の大部分、集合病巣などは、化学療法の限界をこえる例が多いので外科療法の併用を考慮すべきであり、外科療法併用の時期は初回治療例では 12 カ月以後、菌陰性空洞では陰性転化後 6～8 カ月後が適当であり、菌陰性化困難な例では初回治

療でも 6～12 カ月で外科療法について考慮することが望ましい。

2. 従来に比較して化学療法の一次的影響である菌陰性が早く、かつ容易になったことが看取され、また耐性菌のための治癒機転の停滞はある程度改善され、その分だけ手術適応例の減少がみられた。すなわち、治療出発時の病巣からみれば、化学療法の及びうる範囲が拡大されたと考えられる。しかしながら化学療法後に遺残したいわゆる“仕上り”の病巣の安定性が増したという証拠は得られず、したがって“仕上り”の病巣でみて化学療法の限界の変更を可能とする所見は得られなかった。

47回総会一般演題(II)

General Presentations at the 47th Annual Meeting (II)

疫学・管理(1)

C 1. システム分析による過去の有病率の推定 °青木国雄(愛知県がんセンター研究学部) 遠藤昌一(結核予防会結研)

前回 Waaler モデルを改変した疫学モデルに基づき、1958年から2013年までの将来予測を報告したが、その際1953の第1回の実態調査成績は1958以後と比べ診断基準、治療指針がかなり相違があるため利用しなかつた。そこで1953の判定が1958以降と同様であつたとすれば、どのような有病率を示すかを1968の実態調査結果から逆算により推計しようとした。〔方法〕疫学モデルは前回発表したものを用い、1968~63, 1963~58, 1958~53と逆算、5年ごとにチェックして1958まで実態調査結果と照合した後1953を推計した。各種parameterは、前回と同様に算出したが、患者の経過等は1968~58の推移より回帰式を用い推計した。ある年度の未感染者数($S_{\alpha+5}$)、BCG保護群($Bp_{\alpha+5}$)、既感染健康と治癒所見($XIS_{\alpha+5}$)、有空洞患者($CK_{\alpha+5}$)、無空洞活動性患者($C3_{\alpha+5}$)から5年前の患者数を推定する数式をつくりComputerにより計算した。〔結果〕1968のImputは前回の推計値CK 26万、C3 130万、計156万を用いて計算を開始、1963はCK 28.7万、C3 174.6万、計203.3万、1958はCK 40.5万、C3 260万、計300.5万で、実態調査結果とほとんど一致し、満足すべき結果を得た。これから1953を算出すると、CK 63万、C3 390万、計453万で、1953の実態調査結果CK 54万、C3 238万、計292万より161万人多い結果となる。これらを年度別の減少率で見ると、洞なしで1968~63 -25%, 1963~58 -30%, 1958~53 -35%, 洞ありでそれぞれ -11%, -30%, -35%でかなり順調な減少経過を辿っている。一方診断の差を考え、要指導(洞あり除く)をC3と考えると535万人となり、1958~53の減少率は-53%と高くなる。菌陽性率の推移から考え、1958と1953の間にもし有病率のピークがあつたと仮定して1953年を推計するとC3は298万となり、1958~53の減少率は-15%とかえつて少なくなる。小中高校生の有病率の減少傾向から考え、最初のCK 63万、C3 390万、計453万(人口

対率5.2%)が、かなり実態に近い数字ではないかと考えられる。

〔質問〕加藤孝之(金大公衆衛生)

1953年の結核実態調査による有病率と1958年からの逆算による推定値との間には差がみられているが、その原因として、両年度の実態調査時の診断基準にはどの程度の違いがあるのか、それがどの程度影響しているのか。また今回の推定に用いられた条件のほかにはどのような条件を考えなくてはいけないのか。なにかご検討された点があればお示しいただきたい。

〔回答〕青木国雄

昭28の実態調査の有病率が中高年で低いのは、要医療診断基準の差と考えている。要指導の年齢分布は4回の調査とも類似しているが、昭28の要医療のみ異なるからである。②Parameterはいろいろ変えて算出したが、もし昭28の実態調査結果に合わせるとすると、患者の経過が非常に悪くなり、また高年層では死亡率を低率にしてたくさんの患者を生残せしめるという矛盾にぶつかった。

C 2. 住民検診における70ミリ・ミラーカメラと35ミリ・レンズカメラによる間接撮影の診断価値の比較

°塩沢活・徳地清六・中村健一(結核予防会結研附属療) 高井鏡二・森亨・石川信克(結核予防会結研)

〔研究目的〕わが国では結核検診のX線検査に、従来大部分がレンズカメラによる35ミリ間接撮影が用いられてきた。近年解像力がすぐれ、被曝線量も少なくするという特色をもつたミラーカメラ70ミリ間接撮影の登場により、病巣の発見率の向上とともに、病巣の質の診断も可能となつた。そこでわれわれは住民検診にこの両者の間接撮影(Rp)を使用して診断上の価値を検討した。〔研究方法〕東京都下某市の住民検診(Rp受診者約11,000名)に、昭和45年度は35Rp、46年度は70Rpを使用した。Rp読影は医師6名で、single readingを行い、過去に受診したことのあるものは、過去のRpを参考にした。要精検としたものはRp所見で①学会Ⅳ型以上のTB、②学会Ⅴ型と考えられるが岡病型ⅥAのもの、③非結核、④Rp異常なしであるがTBの既往歴

のあるもの、⑤着衣らしいが病巣と紛わしいもの、⑥所見疑いの6群に分け、精検後の直接撮影(Xp)の所見と比較した。間接撮影の評価は兩年度ともにC上であった。〔研究成績〕要精検率は35Rpで2.4%、70Rpで1.9%。要精検としたものの各群の割合は①～⑤で兩年ほぼ同様であるが、⑥のみは35Rpで13.5%、70Rpで5.5%と疑い所見にする割合は35Rpのほうが多い。精検率はそれぞれ86.9%、86.5%であり、精検未受診者の①～⑥の中に占める割合は兩年度ともにほぼ同様であった。Rp所見とXp所見の一致率は、①では35Rpで49%、70Rpで72%で、Xpの結果要医療となつたものは、兩年度ともすべて①の中に含まれていた。②では35Rp70%、70Rpで80%となり、②の中でXpの結果要観察者となつたものは35Rpで16%、70Rpでは2%と35Rpのほうが多くなつている。③では35Rpで49%、70Rpで61%となり、④⑤ではXpの結果は、すべてTB治ゆが異常なしであった。また⑥の中からは35Rpでは14%のTBの要観察者が発見されているが、70Rpのほうからは要観察者は発見されなかつた。〔結論〕住民検診に35Rpと70Rpを使用してそれぞれのXpの結果と比較検討した。質の診断でRpで学会Ⅳ型以上のTBとしたもののXpとの一致率は35Rpで49%、70Rpで72%と70Rpのほうが高い。またRp所見で疑い所見とする割合は70Rpに比べて35Rpのほうが2倍以上高くなり、質の診断で70Rpのほうが35Rpよりも明らかにすぐれている。

〔質問〕 山本達郎(愛知県総合保健センター)

70mmRpの場合、病巣の質的診断上学会分類Ⅲ型とⅣ型との区別がどの程度できるかご教示願いたい。

〔回答〕 塩沢活

われわれの成績では要医療となつたものは、35Rpでも、70Rpでも全部発見されている。

C3. 健康診断の疫学的評価方法について—全国実態調査時検診の死亡の減少に及ぼす影響について °大谷元彦・青木国雄(愛知県がんセンター研疫学部)

結核検診の効果は集団の種々な結核対策の影響を受けることはいうまでもないが、その効果の判定には新発患者、有病者の減少を目安になされてきた。われわれは検診の効果の判定に入手しやすい正確な指標として結核死亡率を用い以下のごとき検討を行つた。結核実態調査の対象者は国民の1/1,000のランダムサンプルであり、他の一般人より余分に1回徹底した検診が行われたと考えられる。結核死亡という指標により実態調査の対象集団と全国民とを比較して健康診断の成果を評価しようとした。〔方法〕昭和28年、33年、38年の実態調査対象者、50,340人、68,269人、73,399人の1年間、5年間の死亡状況を、1年後の追跡調査、島尾らの有病者の

予後追跡調査を利用して調査。実態調査受診者のその後1年間の死亡者数(O)を全国の性、年齢階級別死亡率から計算される期待死亡者数(E)との比、O/E比を算出すると、昭和28年0.70(男0.91、女0.44)、33年0.76(男0.99、女0.59)、38年0.56(男0.57、女0.33)となり、いずれも24~44%の減少を示したが、死亡者数が少数なので統計的には有意の差は認められなかつた。性別では女は男より死亡の減少が著しい傾向がうかがわれた。5年間の死亡数のO/E比は、昭和28年0.58、33年0.65、38年0.50となり、いずれの年度も有意に実態調査受診に死亡者の減少がみられた。以上のことから徹底した検診があれば少なくとも5年以内にはその集団の結核死亡を35~50%低下せしめうるものと考えられる。また女子は男子より50歳未満は50歳以上より早期に減少する傾向がうかがわれた。一方実態調査の断面調査では発見患者の無自覚率は昭和28年62%、33年51%、38年40%、43年38%と漸減し、放置率は33年26%、38年37%、43年15%と変動し、反面実態調査発見患者の予後調査では、5年間放置率は空洞あり群で28年推定12%、33年13%、38年18%、Ⅲ型群で28年推定45%、33年50%、38年47%で年度で大差なく、医療状況は長期でみるとそれほど改善していない。このことから前述の死亡の減少は集検の普及がおこなわれている集団が少なくないことを意味すると同時に、今後の集検の普及により未発見患者の早期発見、早期治療につとめれば、前述のO/Eは1.0に近づくものと思われる。

〔追加〕 柳川洋(国立公衆衛生院)

結核健康診断と結核死亡との関係を府県別の既存資料を用いて比較したところ、やはり健康診断受診率の高い地区ほど結核死亡率が低いという結果を得ることができた。この点をさらに確認するため昭和35~39年平均の定期健康診断受診率の高い県(受診率平均61%)と低い県(同35%)を各10県地域をマッチさせて選び出し、両地区について昭和40年の年齢訂正結核死亡率を比較したところ、受診率の高い地区は低い地区に比べて、男17%、女20%結核死亡率が低くなつていた。しかし結核以外の死亡も含めた全死亡では差がなかつた。

〔質問〕 重松逸造(国立公衆衛生院)

実態調査被検者を全国民より層化抽出した場合のRandom性いくつかの問題点(たとえば病院などを含む地区は除外されている)があるが、この点の配慮が必要ではないか。また標本と母数の年齢構成の違いについてはどうか。

〔回答〕 大谷元彦

実態調査地区の選出時に調査しにくい地域を除いてバイアスがかかっているとすれば、それは1年間の追跡で非結核性死亡、全死亡が調査地域で高かつたことを裏付け

ているかもしれないと考えられる。そうしたデータの正確性に関する問題点は結論を出す際に十分注意する必要があると考えられる。しかしそうしたバイアスがあるとしても実態調査地域の結核死亡率が40%程度上昇するとは考えられず、結論には影響を及ぼすものではないと考えている。②人口構成の標本と母数の差は次の方式で計算した。すなわち、 i : 年齢階級, A_i : 全国人口, X_i : 全国TB死亡数, B_i : 実態調査追跡者数, Y_i : 実態調査追跡者中の死亡数とし、また $\lambda_i = B_i/A_i$ とするとする。 $\Sigma Y_i - \Sigma \lambda_i X_i$ すなわち総観察死亡と期待死亡者数の差は正規分布を仮定すると、その分散は $\Sigma (Y_i + R^2 \lambda_i^2 X_i)$ により推定される。ただし、 \hat{R} はTB死亡のサンプルの母数に対する比、Relative Risk とする。ここで

$$-1.96 < \frac{\Sigma Y_i - \hat{R} \Sigma \lambda_i X_i}{\sqrt{\Sigma (Y_i + \hat{R}^2 \lambda_i^2 X_i)}} < +1.96$$

により \hat{R} の信頼限界の上限と下限が推定されるので、結局母数と標本の人口構成の差は補正された結果となる。

C 4. 健保検診よりみた東京都の中小企業における肺結核の実態 (第11報) 北沢幸夫・浦屋経宇・日比谷院司 (社会保険第1検査センター)

昭和46年度に31,533名の被保険者に行つた結核検診の成績を集計し、新宿社会保険事務所が管理する40歳以上の被保険者6,807名中肺結核で医療を受けたものにつき調査した。〔観察方法〕被保険者数により事業所を5群に分け1群(29人以下)764, 2群(30~49)95, 3群(50~99)131, 4群(100~299)82, 5群(300~)13とした。過去3年間に毎年受診した場合を連続群, 3年間に2年した場合を間欠群, 今年初めて受診した場合を初回群とした。〔成績〕1群の受診者は7,153名(受診者率69.6%), 2群4,906名(67.6%), 3群5,658名(64.5%), 4群9,211名(69.6%), 5群9,211名(69.6%)で初回群1,965名(74.9%), 間欠群1,686名(69.0%), 連続群27,882名(67.8%)である。要精検率は1.28%, 実施率は69.9%である。要医療率0.17%(55名)で昭和40年(0.72%)より低下し昨年(0.2%)よりやや低下の傾向を示した。1群0.28%, 2群0.24%, 3群0.14%, 4群0.15%, 5群0.07%で1群と5群の間には有意差がある。初回群0.41%, 間欠群0.12%, 連続群0.16%で初回群が高いが初めて受診した3群の1事業所から3名の初発見医療者が出たためである。10代0.04%(1名), 20代0.09%(13名), 30代0.16%(12名), 40代0.25%(10名), 50代0.46%(11名), 60歳以上0.64%(8名)で中高年齢層に高い。初発見要医療率0.05%(17名)で昨年(0.2%)よりもやや低下の傾向を示した。1

群0.11%(8名), 2群0.07%(3名), 3群0.05%(3名), 4群0.01%(1名), 5群0.04%(2名)で1群に多い傾向があり初回群0.25%(5名), 間欠群0.06%(1名), 連続群0.04%(11名)で初回群に多いが、これは上述の理由による。10代0%, 20代0.06%, 30代0.07%, 40代0.03%, 50代0.08%, 60歳以上0%で一定の傾向はない。新宿区政管被保険者で昭和45年6月より、9カ月間に肺結核で治療を受けた40歳以上の者につき、健保の請求書をもとにして調査した。40代では男21%, 女0.67%, 計1.06%, 50代男2.08%, 女0.55%, 計1.67%, 60歳以上男2.20%, 女3.45%, 計2.38%, 全体で男1.73%, 女1.02%, 計1.56%である。〔結び〕要医療率, 初発見要医療率ともやや低下の傾向を示し、零細企業に多かつた。初回群に多いのは、初回群の1事業所に空洞例を感染源とする多発があつたためである。中高年齢層の肺結核の受療率は検診による要医療率より、5倍程度高かつた。

〔追加〕中村健一(結核予防会結研附属療)

検診発見数と健保資料からみた受療者数との差が大きい点から、検診以外の動機による発見が多いと推定される。結研附属療養所における調査では、受療中の健保被保険者の約半数が検診発見であつた。演者の管理対象集団においても、健保資料による結核患者中の発見動機を調べていただけると、貴重な資料になるであろう。

〔質問〕岡田静雄(結核予防会大阪府支部)

①未受診者に対してはどう考えているか、特に精検未受診者はどうしているか。②われわれの成績では未受診者中の要医療率はきわめて高く、未受診者を除いた中小企業のデータははたして本当の実態を示すものか否かは今後十分な検討を要する。

〔回答〕北沢幸夫

未受診者に対する対策は交通事情の悪化の現状で零細企業に再度出張検診を行うことは困難であるため、未受診者は何日でもセンターで受診できるように伝えている。精検未受診者は繰り返し受診をすすめた結果が70%である。未受診者に肺結核が多いのではないかとの質問であるが、今回の健保の請求書よりみた受療率からみると十分考えられるので今後この方法によりチェックされたものについて調査してみたいと思う。中村先生の追加について、請求書は9カ月間に提出されたものであるために、1回だけの検診の成績よりも受療率が高いことは考えられる。また請求書による肺結核であるために詳細なことはわからないので、今後この方法でチェックされた個々の例について、健康相談などの方法により調査したいと考えている。

疫学・管理(2)

C 5. 都内総合健保における結核検診成績(第1報)

°高山孝光・田寺守・栗田棟夫, 奥田英道・杉浦清・千葉胤夫・大槻義夫・塚田徹・大気寿郎・大島多喜太・本村嗣章・竹内瑞弥・池田信太郎・斉藤重熙・塚本華子(総合健保医療研究会)

[研究目的・方法] 大企業における結核患者の減少は著しいが, 中小零細企業における実態はまだ明らかとはいえない。われわれは都内 60 の総合健保組合(同業種の中小零細企業で組織)のうち, 直営診療施設をもつ 27 組合にアンケートして, 回答を得た 15 組合の昭和 44 年度結核検診成績を集計し, 中小零細企業における結核の実態を知ることを目的とした。あわせて集検実施上の困難要因についても検討した。[成績・結論] ①管理対象の背景因子: 対象人員は 452,970 名, 対象会社数は 9,309 社である。1社当たり平均人員は 48.7 名で, 49 名以下の会社割合は 82%, 9 名以下では 42% であり, これら 49 名以下の会社籍人員割合は 22% である。年齢では 50 歳以上が 11% を占め, 性別では男が 76% である。②集検実施状況: 会社単位の集検実施率は 75% であるが, うち 2 組合(1,238 社, 実施率 66%)について規模別にみれば, 9 名以下の会社は 34%, 10~29 名の会社は 72% である。集検受診率は 65% であるが, うち 3 組合(85,141 名, 受診率 58%)について会社規模別にみれば, 9 名以下の会社では 22%, 10~29 名の会社では 47% である。精検受診率は各組合の平均で 78%, 有効受診率(集検受診率×精検受診率)は平均で 52% であり, その組合別の分布は 25~96% である。③集検成績(7 組合, 225,390 名, 有効受診率 59%): 集検発見新要医療者(前年度要観察を含む)は 208 名で, 受診者に対し 0.13% である。当年度新要医療者(集検, 自覚症受診, 一部レセプト等で登録)は 229 名で, 管理対象者に対し 0.10% である。集検発見新要医療者を精検受診率で割って修正してみると 0.16% となる。集検発見新要医療者のうち空洞型は 25% である。要医療有病者は 737 名, 0.33% である。④集検実施困難性を構成する要因: 集検実施率, 受診率, 精検受診率はいずれも低率で実施上の困難性を示しているが, 各組合間にはかなりのバラツキがあるので, 会社平均規模, 健康管理開始後の年数, 会社の地域集中性, 従業員の社外労働率, 診療施設の常勤医の有無の 5 要因についてそれぞれ 4~0 点, 2~0 点, 2~0 点, 2~0 点, 1~0 点の難度評点を付け, 各組合ごとに合計点を出した。その結果, 各組合の合計難度評点は, 各組合受診率と最もよ

く相関し, 次いで有効受診率であった。

C 6. 入院初回治療患者の実態調査(国療化研第 14

次研究中間報告) 砂原茂一・長沢誠司(国療東京病)
[研究目的] 演題のごとし。[方法] 昭 45.9~45.12 の間に国療 72 施設に入院した全初回治療肺結核患者 871 例が対象。2 年間の観察計画の 9 カ月目までの中間報告(ただし 9 カ月に満たない 50 例を含む)。[成績] ①入院時の症例構成: 発見動機受診 57%, 健診 47% で I 型の 80%, II 型の 61% が受診群。年齢 50 歳以上 28% で I 型の 42% を占める。学会分類 I 型 10% II 型 49%, 培養陽性 60%, 一次薬初回耐性 12%。②退院: 244 例 28%, 4 カ月目と 7 カ月目に山をつくる, 入院の必要なしが 100 例で (II 型 7, III 型 78, IV 型 9, 0 型 4, 不詳 2, 培養は全例陰性), 大施設ほど高率の傾向あり, 希望・事故退院 118 例。③外科療法: 33 例 3.8% すべて肺切除で 6 カ月未満 10 例, 施行した施設 13 で施設間の偏り著明。④化学療法: 全例が入院直後から化療を受け 819 例が一次薬 3 者でスタート, 一次薬のみが 596 例, 二次薬は EB 17%, KM 13%, TH 8% などが主, RFP は未許可の時期, 薬剤の変更または中止は 299 例 353 件で副作用 198 例 (TH, PAS が最多)。効果期待薄 57 例, 培養陰性化率 6 カ月目 87%, 空洞改善率 6 カ月目で不変 44% とともに満足な成績とはいえない。入院例の症例構成は 6 カ月目までは I, II 型と培養陽性の減少が直線的であるが 9 カ月目では足踏み状態でこの辺を境にこげつきが残っていく症例構成に変わっていくらしい。初回耐性 86 例中耐性を理由に薬剤変更した例は半数に満たないが大部分は経過良好。初回耐性例に限らず経過良好とはいえないのに治療変更のない症例が 40 例もあることは一考を要する。[考案・結論] 略。

[質問] 小沼正哉(日本鋼管)

手術実施について施設の偏りが大きくみられたとのことであるが, ①適応についての解釈が施設によつて偏っているためと考えられるが, 実際の状況はどうか。②偏りに対して, 国療として施設間の調整についてなにか対策を立てているか。患者を依頼する立場にある者として危惧している点であるのでお尋ねしたい。

[回答] 長沢誠司

手術の好みによるものと思われる。今後どう指導するかは適当な答えができない。

C 7. 結核新規発病者の遠隔成績 °中村利彦・羽鳥順子・松谷哲男(電電公社東京健康管理所)

[目的] 組織的な結核管理が行われている集団に発生し

新患者の遠隔成績を調査し、再発悪化の要因を検討する。〔方法〕電電公社東京地区の従業員約30,000人中、昭和34年以降6年間に発病した結核要医療者339例(肺結核283例、胸膜炎15例、肺外結核41例)について、昭和45年までの5~10年間の遠隔成績を調査した。〔成績〕管理期間は肺結核が平均5.1年、胸膜炎2.6年、肺外結核3.7年で、入院治療が210例、自宅療養8例、就労治療121例であった。化療期間は肺結核が平均1.9年、胸膜炎、肺外結核はともに1.4年であった。肺結核の悪化は20例(1.0% per person year)で、発病後3年以内に16例(2.0% p. p. year)、4~5年に3例(0.6% p. p. year)、6~10年に1例(0.11% p. p. year)であり、胸膜炎の悪化は0、肺外結核は7例で、うち6例がリンパ節結核であった。肺結核の悪化率を年齢別にみると、20歳代が9.0%、30歳代が5.4%、40歳以上が13.3%と高齢者にやや高率であった。悪化の内容は病巣の増大が8例、同側シェーブ5例、対側シェーブ3例、排菌2例、気管支瘻1例で、肋骨カリエス併発が1例あった。治療との関係をみると、発病時入院治療群から10例(5.7%)、自宅療養群から1例(25.0%)、就労治療群から9例(8.7%)で、3者併用群では10例(7.8%)、2者併用群からは6例(8.0%)、手術群から4例(5.3%)に悪化がみられた。化療中の悪化は13例、化療後の悪化は7例であった。悪化症例が少ないため、悪化要因を疫学的に追及することは困難であったが、個々の症例を検討した結果は、化学療法が不十分なもの4例、耐性菌によるもの2例、手術の技術的因子によるもの2例、その他胃癌の併発によると思われるものなど、過半数に悪化の原因と考えられる因子を見出すことができた。〔結論〕管理された集団からの発病者の遠隔成績は良好で、治療終了後の悪化は2.5%、発病後6~10年の悪化は0.1%にすぎなかつた。悪化例の検討の結果、適切な治療によりさらに悪化率を下げることができると思われた。

C 8. 肺結核再発患者についての検討 °山本保(長岡日赤内科) 荻間勇(新大第2内科) 小山トヨ・竹内正三(新潟市西保健所)

〔目的〕われわれは肺結核患者管理の向上をはかるため

に、在宅活動性患者の実態、新発見患者の追跡調査等を行っており、本学会で報告してきた。今回は、再発患者について検討した結果を報告する。〔方法〕新潟市西保健所管内における、昭和41年および42年の再発患者について検討し、44年末までの状態を追跡調査した。〔結果〕①昭和41年の再発患者は男34例、女25例計59例、42年は男45例、女22例計67例であり、これらはその年の全登録患者のそれぞれ3.3%、3.7%に相当する。②いずれの年も男に多く、年齢分布は41年は40~44歳、42年は40~44歳と55~59歳にもつとも多い。40歳以下は41年40.6%、42年28.3%、60歳以上は41年15.2%、42年25.3%である。③発病年次は17年よりみられ、30年より39年の10年間の発病例は41年57.6%、42年73.1%であり、34年より39年の6年間では41年32.7%、42年28.3%である。④再発時の病型は41年I型1、II型16、III型40、IV型1、Op1例、42年I型0、II型33、III型30、IV型3、V型1例である。⑤44年末の状況は、41年は治療中16、治療終了27、転出8、死亡6、転症1、その他1例であり、42年では治療中34、治療終了20、転出6、死亡5、転症5例である。⑥治療終了、治療中例について在宅、入院治療の別をみると、41年では41例中18例(43.8%)、42年では54例中25例(46.3%)が入院治療を受けている。⑦治療終了例の治療期間は41年は22例中14例(61.8%)、42年は20例中14例(70.0%)が1年未満である。以上、再発患者では年齢分布が高年にあり入院治療例がやや少ないことを除くと、昨年の本学会で報告した新発見患者の追跡調査とほぼ同様である。結核に対する楽観的な考え方を反映して、治療期間が短くなつていることが考えられ、新発見患者の厳重な管理とともに、再発患者への配慮が今後とも必要と考える。

〔質問〕重松逸造(国立公衆衛生院)

再登録の意味を明らかにしておいてほしい。また登録解除から再登録までの期間がわかっているか。

〔回答〕山本保

期間はわかつていない。

抗酸菌フェージ

C 9. 人型結核菌フェージの分離における酵素の影響、および迅速発育抗酸菌フェージの分離の試み 須子田キヨ(東女医大微生物)

①人型結核菌フェージ(pH フェージ)はプロタミラゼにブイヨンおよびH₉₇R_V菌を添加して得られたフェ

ージであつて、人型結核菌の保存株を特異的に溶菌し、形態的には従来すでに分離されている抗酸菌フェージとほぼ同様であつて、これについてはすでに一昨年本学会総会において報告した。しかしこのフェージの起源については明らかではないので、その解明の一段階としてプ

ロタミラーゼの成分のうち主なる酵素を用いてフェージの分離を試みた。プロタミラーゼは豚の碎臓から作られた消化酵素で、プロテアーゼ、リパーゼ、およびアミラーゼ等を含むという。これら加水分解酵素のうちプロテアーゼとリパーゼを用い、それぞれブイオンを溶解し、人型結核菌 $H_{37}R_V$ の小川培養菌を添加してフェージの分離を試みた。それぞれ 3g ずつを 50 ml のブイオンに溶かしこれに $H_{37}R_V$ の小川培養菌を添加し、 $37^{\circ}C$ で培養した。いずれの培養濾液も $H_{37}R_V$ に溶菌作用を示したが、約 $60^{\circ}C$ 、30 分加熱によつてリパーゼ培養濾液は溶菌作用を失つたが、プロテアーゼ濾液は溶菌作用を保つていた。このものの継代増強は目下実験中である。

②仮にプロタミラーゼのフェージが $H_{37}R_V$ で induce されたとするならば、他の遅速発育抗酸菌フェージの分離もできるのではないかと考え、BCG, Photochromogene P 18, Scotochromogene P 5, Kirchberg の 4 株についてプロタミラーゼからのフェージの分離を行つた。その結果、P 18 添加培養濾液は非常に弱い溶菌斑様の所見を示したが、他の 3 株はいずれも陰性であつた。なお P 18 濾液については継代増強を行いつつあるが非常に困難のようである。

③プロタミラーゼの細菌汚染について比べた結果、抗酸菌は証明されず、枯草菌様の杆菌が証明された。枯草菌のあるものは結核菌に対して拮抗作用を有するものがあるので、形態的証明などもあわせ行う必要がある。[まとめ]プロタミラーゼによる人型菌 $H_{37}R_V$ フェージの分離に関してはその起源をまだ明らかにすることはできないが、少なくともそのうちのプロテアーゼは影響を与えているのではないかと思われる。プロタミラーゼを用いて遅速発育抗酸菌フェージの分離は容易ではないようである。

〔質問〕 水口康雄 (国立予研結核)

① pH フェージのプロタミラーゼに対する感受性をみてゐるか。②プロテアーゼとリパーゼ処理した場合に異なるフェージが産生されていると考えるか。

〔回答〕 須子田キヨ

プロテアーゼ、あるいはリパーゼの培養濾液の、 $H_{37}R_V$ に対する溶菌態度が加熱によつてリパーゼ濾液のほうは全く失活するが、これが熱に対する抵抗性の異なるフェージによるものかどうか、まだこの濾液についての研究が終つていないのでわからない。

〔質問〕 北原康平 (長崎大第 2 内科)

pH フェージの溶菌斑の中に、指示菌がかなり多く認められる。pH フェージはビルレントフェージであるか。

〔回答〕 須子田キヨ

人型菌 $H_{37}R_V$ pH フェージはプロタミラーゼによつて分離されたフェージである。この pH フェージをさらにプロタミラーゼに作用させて失活するかどうかということとは考えていなかった。

C10. 人型結核菌の型別に用いるフェージの検討

°北原康平・中野正心・原耕平 (長崎大第 2 内科) 中島直人・楠木繁男 (国療長崎)

われわれは肺結核の感染源を追求する目的のため、結核菌を型別するのにフェージ感受性を利用することを試みている。人型結核菌に感受性の抗酸菌フェージは、わが国では武谷、徳永らにより、諸外国でも多くの研究者により、多数分離されている。しかしこれらのフェージの大部分は、感受性よりみる限り、近縁のフェージであると考えられるので、これらのフェージを用いて結核菌を型別すれば遺伝学的には非常に近縁の菌株を細分するにすぎない可能性がある。諸報告にみられるフェージの大部分が、 $H_{37}R_V$ および $H_{37}Ra$ に感受性である。Froman の D 34 フェージは $H_{37}R_V$ および $H_{37}Ra$ に耐性であるが、この D 34 感受性菌は、わが国ではあまりに少なすぎ、型別に用いにくい点がある。そこで D 34 フェージの感受性は失わず、さらに多くの結核菌に対して感受性を示すフェージを分離する目的で、D 34 フェージに紫外線およびレ線照射を行い、これらの目的に近いフェージを分離した。これを DX フェージと呼ぶことにした。DX フェージと BK_1 フェージを用い感受性検査を行うと、 BK_1 感受性で DX 耐性の菌株 (BK_1 型) BK_1 耐性で DX 感受性の菌株群 (DX) 両フェージに耐性の菌株群および両者に耐性の菌株群を認めた。 BK_1 型および DX 型の頻度を日本株およびケニア株について調べてみると、 BK_1 型は日本株 160 株中 30 株 (19%)、ケニア株 37 株中 2 株 (5.4%) であり、DX 型は日本株 160 株中 4 株 (2.5%)、ケニア株 37 株中 12 株 (32%) であつた。DX 型は日本に少なく、ケニアに多いと考えられる。DX 型は、わが国で分離された 160 株中に 4 株認めたが、このうちの 3 株が、母、娘、息子の同一家族内結核患者株である。このことは、フェージ型別を疫学的な検討に用いるのには意義のあるものと考えている。

〔追加〕 須子田キヨ (東女医大)

人型結核菌 pH フェージは人型結核菌の保存菌株に特異的に強く溶菌するが、患者から分離して 10 数代継代したものでは約 26% 溶菌した。今回新しく分離したナイアシン陽性人型菌 (2 代継代) 33 株について溶菌試験を行つたところ、4 株、約 12% が溶菌し前報告よりさらに溶菌率は低下した。興味あることはこの 4 株中 3 株は閉鎖性結核 (カリニス、淋コリ、股関節 Tb) の濃汁であり、他の 1 株は現症は pancreatitis の疑い、16 年前肺切除したというので Sputum を検査した例で、いずれも一次抗結核剤および KM 等に耐性を示していない。

〔追加〕 水口康雄 (国立予研結核)

われわれは pH フェージでセイロン由来の結核菌の感受性を調べたが、用いた菌株の半分以上は感受性であつた。

〔発言〕 須子田キヨ (東女医大)

保存菌株と患者分離菌株に対する pH フェージの溶菌態度から、菌株の継代数(新, 旧)とか薬剤耐性等臨床症状となんらかの関係があるかもしれないという考えのもとに現在菌株をふやして研究している。しかし例数が少

ないのでまだ発表の段階にいたっていないが、試験管内で耐性をあげた結核菌の場合は必ずしもこれに一致した成績は得られていない。

ツベルクリン・BCG

C11. サルコイドーシスの臨床経過とツベルクリン反応の変動について 辻周介・泉孝英・森岡茂治(京大胸部研内科第2)

[目的] サ症患者にツ陰性者が多いことは周知の事実である。この原因として Israel ら (1965), Siltzbach ら (1971) はそれぞれの自験例の観察結果より、サにおけるツ陰性は体質的要因によるところが多いのではないかと報告している。われわれは過去において、たびたび発表してきたごとく、自験サ例において、発病前にツ陽性であったのに発病後は陰性化する症例が多く、また発見時ツ陽性であっても病変の進行とともに陰性化する症例もみられるところから、サにおけるツ陰性はサ発病によつてもたらされた現象であろうと考えてきた。今回は経過観察を続けたサ例が以前の2倍以上を数えるようになったので、さらにツ・アレルギーの変動を詳しく検索した。[方法] 大部分が組織学的にサと診断された肺サ症例約180例においてツ反を0.05, 0.5, 5 mcg PPD (43年10月以前は1:2,000, 1:100 O.T.) を使用して検索した。今回は胸部レ写真上病変の変化が確認され、以後レ写真上治癒と推定された約50例を報告の対象とした。[結果] 発病時ツ陰性で治癒時にはツ陽性化を示すもの、また発病時ツ陽性でも治癒とともに強陽性化を示すか、一度陰性化して再び治癒とともに陽性化するものが約60~70%を示した。[考察] 米国において Israel ら, Siltzbach らがサ症におけるツ陰性の現象は体質的要因によるところが多いと報告しているが、これは米国の一般人口におけるツ陽性率が低いことに起因しているのではないと思われる。サ症のツ陰性化の研究は、BCG 接種が広く行われて、一般人口のツ陽性率の高い北欧諸国やわが国において行われるのがいちばん適切であろう。今までのわれわれの報告と今回の報告とあわせて考えると、サ症の大部分においてツ陽性が発病により陰性化し病状の好転とともに再び陽性化する傾向が認められた。したがってサ症におけるツ陰性は体質的要因によるものでなく、サ発症によりなんらかの原因で一時的にアレルギーが招来された現象であるという考えをいつそう強めた。また胸部レ写真上治癒と推定された後も、いくらかの期間ツ陰性の現象が残ることも観察されたが、これは Delayed Hypersensitivity の機構に対する

障害がいくらか残るのではないかと考えられる。

[質問] 武谷健二(座長)

サルコイドーシス患者に BCG を接種して陽転しにくいというような成績があるか。

C12. ツベルクリン反応に関する諸種の誤差、変動因の分析 高井録二・森亨(結核予防会結研)

[目的・方法] ツ反応検査のバラツキの要因について量的に検討した。結核研究所附属療養所に入所中の25人の患者に同一人が2回の反復注射(0.01 mcg の PPDs による)を行い、その反応を4人の測定者が独立に3回反復測定した。得られた50コの反応の一つ一つに対する測定値のレンジをとつてバラツキをみた。さらに、この実験を四元配置実験とみて分散分析を行い、各要因の有意性、効果の大きさをみた。[結果・討論] 各反応に対する全測定者の測定値にはかなりのバラツキがみられ、特に硬結よりも発赤において著しかった(レンジ平均は、発赤に対し8.3 mm, 硬結に対して6.9 mm)。ある1人の測定者についてみるとバラツキはかなり小さくなるが、それでもかなり測定たびごとに値は変動している(レンジ平均値は、発赤、硬結でそれぞれ3.0 mm, 2.6 mm)。発赤のバラツキはことに二重発赤を伴うとされた者に顕著であるが、これは測定者間、測定者内での二重発赤判定の一致性が低いことによるものと思われる。二重発赤判定の基準も測定者間で異なっていることもうかがわれた。分散分析によれば、この実験の測定値に関係する変動因(患者間のツ・アレルギーの違い、測定者間の違い、注射反復によるバラツキ、およびこれらの交互作用)の効果はすべて有意となつた。各変動因の効果の分散の推定値(S^2)を算出し、これからそれら変動因によるバラツキの幅の尺度を推測した。Sの値で示せば; 残差(反復測定による誤差)2.20, 1.62, 測定者間1.63, 1.54, 注射間0.98, 1.09, 患者間4.63, 4.46(単位mm, それぞれ発赤, 硬結に対して)等である。以上は同一人の注射をかなり熟練した者が測定した場合の結果であり、実施にはさらに大きなバラツキが起つているものと考えべきである。患者間ツ・アレルギーの差につき、菌陽性結核患者721人における0.01mcg-PPDsによる反応の年齢別分布をみた。発赤・硬結とも年齢とともに平均径は小さくなり、硬結では標準偏差

が年齢とともに大きくなる。その結果、高齢者では弱い反応を示す者の比率が高くなる。〔結論〕ツ反検査の実施の際は、注射、測定はできるかぎり正確に行うこと、測定者間、測定者内のバラツキを減らすよう訓練された者があたるべきこと、そして反応の解釈は常にかかなりの幅をもたせておくべきことが示された。

〔追加〕青木国雄（愛知がんセンター研）

われわれも同様な検討を実施したが、患者に比べ BCG 接種学童中学生では σ が 4 mm と大であった。10,000×OT では 2,000× より誤差が大であった。ただし 2～4 週に繰返しツ反応を実施して観察すれば陰陽性の判定には問題はないと思う。

〔質問〕朽木五郎作（日本 BCG 研）

活動性結核患者のツ反応としては陽性率が低いが、これは 0.01 mcg 注射のためと思われるが、0.05 mcg 注射の場合はどうか。

〔回答〕森亨

約 200 名の活動性結核患者 (suspects を含む) に 0.05 mcg の PPDs を用いた場合、10 mm 未満の発赤を示した者は 1.5% と非常に低率であった。

〔質問〕岡捨己（東北大抗研）

ツ反応判定結果の「ばらつき」を少なくする方法は。

〔回答〕森亨

WHO やデンマークなどでは、ツ注射・測定は特別に個人的に訓練を受けた者 (Tuberculin nurse) にまかされ、これにより、かなり技術の均一性を保っている。実際には、未熟な者はある熟練者と何回も種々の集団について読みあわせ (dual reading) を行い、両者の測定値の相関図を描き、これがほぼ対角線上にのるまで続けている。

C13. BCG 接種の費用と効果 °遠藤昌一（結核予防会結研）青木国雄（愛知県がんセンター研疫学部）

医療費が膨大となるにつれて、最小の Cost で最大の効率を考える研究の必要性が高まっている。演者らは BCG 予防接種の Cost-Benefit の関係について検討したので報告する。第 45 回総会において日本における結核まん延のシステム分析という演題のもとに、現行政策による BCG 接種によつて昭和 53 年には BCG を全く行わなかった場合より患者数を 27 万人少なくすることができる」と報告したが、この BCG 接種に要した費用と、患者数を減少させたために節約できた結核医療費を算出し、BCG 接種の経済的効率を測つた。BCG 接種は昭和 26～45 年に約 1 億 3 千万件行われ、これに要した費用は約 40 億円と推定される。これを平均利子年率 5% とし、昭和 45 年の現在値になおすと 59 億円となる。昭和 46～53 年に年間 500 万件 BCG 接種が行われると仮定するとその費用は単価の値上りを考慮に入れて 48 億円となり、これは昭和 45 年の現在値に直すと 37 億円となつた。患者数の推計は前述の報告のように昭和 33 年

を基点として行つた。BCG 接種を行わなかった場合の結核医療費は、現行政策の場合実際に要した医療費に BCG を行わなかった場合の患者数：現行政策の場合の患者数の比を乗じ、この値と現行の実際の医療費との差を各年ごとに求め、その合計を BCG 接種により節約できる結核医療費とした。昭和 45 年までに 45 年の現在値で 1,643 億円の結核医療費と 46～53 年に 1,616 億円の費用が節約できたと推定され、合計 20 年間に 3,259 億円となる。今かりに BCG 接種費用を現計算の 10 倍とし、結核医療費の減少分を BCG 以外の影響を考え、70% としても、20 年間に 1,000 億の利益となる。このほか労働損失や精神心理的影響を考えれば BCG 接種ははなはだ経済的に効率の高い対策といふことができる。

C14. BCG ワクチン生菌検定法の検討 °高世幸弘・

小林竜夫（東北大抗研）大宮司義明（厚生会 BCG 研）

〔研究目的〕現行の綿栓小川培地に培養し、数日後ゴム栓にとりかえ、4 週後に判定する BCG 生菌検定法より、早期判定可能で簡便な方法の探究。〔研究方法〕昨年の本学会で STC の応用で、結核菌発育の早期判定が可能であるという報告があつたので BCG に応用した。BCG 菌液 2.5×10^{-6} mg/0.1 ml を培養した 1% 小川培地に、10, 12, 14, 16, 19 日、3 週、4 週後にそれぞれ 0.5, 0.3, 0.1% STC 水溶液 0.1 ml ずつを注入した。また STC を 0.05, 0.03, 0.01% に 1% 小川培地に添加滅菌凝固した培地に BCG を培養した。次には 0.5% STC 0.1 ml 注入と、STC・TTC (Triphenyl tetrazolium chloride)・NTC (Neotetrazolium chloride) の 0.05, 0.01, 0.005% 添加培地にも培養した。さらに綿栓からゴム栓に変えるのと、小蓋付ゴム栓、シリコン通気栓の 3 種の管栓法で培養して集落数を比較した。〔研究成績〕 2.5×10^{-6} mg の BCG 培養では、12～15 日で肉眼的に集落が認められるようになる。集落のみえないうちに STC を注入して赤い着色集落が認められることは少ない。集落を認めてから注入すると直ちにまたは 37° 数時間後に着色するものが多いが、24 時間後でも着色しない集落が残ることがある。発育阻止もなく着色も明瞭なので 0.5% STC の注入が適当である。添加培地では 0.05% TTC 培地は発育阻止が著明で、0.01% TTC, 0.05% NTC 培地で時に発育阻止がみられる。0.05% STC 培地は 0.01%, 0.005% STC 培地より 2 週ごろには着色が濃くやや多くの集落を認めるが、3 週、4 週では差がなくなり、対照培地とも 3 週より 4 週の集落が増すので、3 週で生菌検定を打切ることにはできない。3 種の管栓法で集落数に優劣はなかつた。STC の応用や管栓法より集落数は培養する人の個人差が大きかつた。〔結論〕BCG の生菌検定では STC には TTC・NTC のような発育阻害は認められず、1～2 日集落初発が早いこともあるが、3 週より 4 週と集落数は多くなり、対照

培地と差はなく、STC 添加培地では集落が赤くて見やすいのみである。管栓法による差は認められないが、シ

リコン通気栓が簡便である。STC 応用や管栓法の差よりも、集落数は培養する人の個人差に大きく影響される。

免疫・アレルギー (1)

C15. *Mycobacteria* 細胞壁のアジュバント活性

○山村雄一・東市郎・金綱史至 (阪大第3内科)

[研究目的] 結核菌菌体が強いアジュバント活性 (「A」活性) を有することは知られているが、その活性因子として wax D 画分が報告されている。演者らは種々の *Mycobacteria*, *Nocardia*, *Corynebacteria* の cell wall 画分が強い「A」活性を有することを見出したので報告する。演者らはすでに *Mycobacteria*, *Nocardia*, *Corynebacteria* の cell wall の構造について mycolic acid-arabinogalactan-mucopeptide 複合体であることを明らかにし、それぞれの化学構造についても明らかにしている。「A」活性と cell wall の構造との相関関係についても検討した。[研究方法] *M. tuberculosis* Aoyama B, *M. bovis* BCG, *M. smegmatis*, *M. phlei*, *M. kansasii*, *N. asteroides* No. 131, *C. diphtheriae* PW 8 の cell wall を精製し、dd 系、ICR 系マウス、およびモルモットを使用し、牛血清アルブミン (BSA), 羊赤血球 (SRBC), sulfanyl-azo-BSA を抗原として、血中抗体、細胞性抗体産生に及ぼす cell wall の「A」活性を検討した。[成績] *Mycobacteria*, *Nocardia*, *Corynebacteria* から精製した cell wall は以上の抗原に対し、血中抗体、細胞性抗体の産生に著名な「A」活性を示した。cell wall の「A」活性は cell wall のアセチル化、酸処理によつても失われぬがアルカリ処理によつて完全に失われる。[考察] 従来より wax D 画分が結核菌の「A」活性因子と考えられていたが *M. bovis* BCG, *M. phlei*, *M. smegmatis* などの wax D は「A」活性を有しないか弱い。これに対し、これらの菌の cell wall は強い「A」活性を有する。wax D 画分の生成機序について、cell wall の lytic product または生合成の前駆体と考えられていることから、結核菌のもつ「A」活性の本質的な活性因子は cell wall であろうと考えられる。さらに基本的に同じ構造を有する *Nocardia*, *Corynebacteria* の cell wall も強い「A」活性を有することも明らかにされた。

[質問] 庄司宏 (座長)

Mycobacteria 細胞壁画分の毒性はどのようですか。

[回答] 山村雄一

マウスやウサギに 1~数 mg 皮下注射してもほとんど毒性を示さないが、ウサギに繰り返し注射するとショックをひき起して死亡させることがある。

[質問] 田中渥 (九大胸部研)

① cell wall をアセチル化すると有機溶媒に溶けるようになるか、試みがあれば教えていただきたい。② cell wall のアセチル化でアジュバント活性が消失しないことは、われわれが以前行つたろう D のアセチル化の場合と似ているようであるがどうか。

[回答] 山村雄一

①溶けるようになり、アセチル化はほとんど完全に起つていると思う。②その通りである。

[質問] 加藤允彦 (国療刀根山病)

①アセチル化あるいは酸処理細胞壁では dose response がみられるか。② BCG 全菌体や細胞壁が BSA の抗原性をマスクする可能性はないか。

[回答] 山村雄一

① まだ行つていない。② その可能性はある。そのほか BSA とアジュバントとの抗体産生に関するせり合いも考えられる。

C16. *Mycobacteria* cell wall のアジュバント関節炎誘起活性 ○山村雄一・東市郎・金綱史至 (阪大第3内科)

[研究目的] 従来より結核菌のもつアジュバント関節炎誘起作用 (「A」関節炎) の活性物質として wax D 画分が報告されているが演者らは cell wall 画分により強い「A」関節炎誘起活性を認めたので cell wall の構造と活性の相関関係につき検討した。[研究方法] *M. tuberculosis* Aoyama B, *M. bovis* BCG, *N. asteroides* No. 131, *C. diphtheriae* PW 8 株から精製した cell wall およびその誘導体を流動パラフィン 0.05 ml に溶かしたものを Sprague-Dawley 雌ラット (8 週齢) の foot pad に注射し、関節炎の発症を調べた。[成績] *Mycobacteria*, *Nocardia*, *Corynebacteria* から精製した cell wall は wax D 画分、菌体に比し、より強い「A」関節炎誘起活性を有することが明らかにされた。cell wall をアセチル化、アルカリ処理または酸処理を行うと cell wall のもつ「A」関節炎誘起活性は失われる。[考察] 演者らはさきに *Mycobacteria*, *Nocardia*, *Corynebacteria* の cell wall の構造が mycolic acid-arabinogalactan-mucopeptide 複合体であることを明らかにしたが、本実験で結核菌のもつ「A」関節炎誘起活性の活性因子は cell wall にあることが明らかにされた。さらに cell wall の含む 3 成分のいずれを欠いて

も、化学修飾を受けても「ア」関節炎誘起活性を消失することも明らかにされた。

〔質問〕 庄司宏（座長）

細胞壁画分を酸処理する場合アジュバント活性の失活はないが関節炎誘起活性のみが失活することに関して、酸処理による画分の修飾とはどのような変化を与えているのか。

〔回答〕 山村雄一

主として糖部分に変化が起り、アラビノースとミコール酸との結合物が離れてくることも考えられる。しかし最終的には酸処理後にどのようなものが得られるか、検討しなければわからない。しかし酸処理によりアジュバント活性とアジュバント関節炎誘起作用とが分離されたことは注目してよい。

〔質問〕 田中渥（九大胸部研）

cell wall を酸処理してアジュバント活性は残るが、ア関節炎誘起能はなくなるとのことであるが、ア関節炎は接種物中の wax D の状態によつて、誘起能がかなり違つてくるので、その点注意する必要があるのではないかと思う。

〔回答〕 山村雄一

仰せの通りで、アジュバント関節炎はラットで、アジュバント効果はマウスという動物差にも注意すべきであろう。

C17. 結核菌リポ蛋白質の分画 °前田秀夫・小川彌栄・山村好弘（国療刀根山病）

〔研究目的〕 結核性空洞抗原である結核菌リポ蛋白質を精製してその化学的性状を明らかにしようとする。〔方法〕 *Mycobacteria* 菌体より Folch 法により得たリポ蛋白質を、またその母液の濃縮液を疎水性セファデックスのカラムクロマト法にて脂質画分と親水画分に分離し、それぞれの空洞形成能を家兎肺内注射法にて検した。被検成分の 3 mg を 0.1 ml のオイルエマルジョン（流動パラフィン4容、脱水ラノリン1容、Arlacel A 0.1容）に含むようにし家兎の左右肺内へそれぞれ 0.1 ml ずつ注入して4週後に剖検した。また脂質画分はシリカゲル薄層クロマトにて成分の定性を、親水画分は、6 N-HCl による水解後 PPC にて成分の定性を行った。〔成績〕 空洞形成能は分離された脂質画分と親水画分単独では存在しないが両者の等量混合で発現した。また *M. phlei* からの親水画分と *M. smeg.* 607 の脂質画分の混合で最良の結果を得た。〔考察・結論〕 空洞抗原リポ蛋白質を疎水部分と親水部分とに分かつことに成功したが、なおこれらの画分は多くの成分の混合物とみられる。これらの諸成分のうち将来さらに精製純化して生物学的活性を有する画分の化学組成を明らかにしていきたい。

〔質問〕 庄司宏（座長）

実験空洞を形成させるための感作術式をご説明くださ

い。

C18. 抗 cord factor 抗体の性状 加藤允彦（国療刀根山病）

〔研究目的〕 第46回日本結核病学会総会において、結核菌毒性糖脂質 cord factor とメチル化牛血清アルブミンの complex が、マウスに cord factor 毒性および結核感染に対する抵抗性をひき起すことを報告した。今回はこの抗原による免疫処置によつてウサギ血清中に産生される抗 cord factor 抗体の免疫化学的性状を明らかにすることを目的として研究を行い、以下のような成績を得た。〔方法〕 1 mg cord factor equivalent の complex を Freund の incomplete adjuvant に懸濁し、ウサギの皮下に週2回、3週間免疫したのち抗体を含む血清を分離した。血清蛋白の分画は Sephadex G-200 のゲル濾過によつて行つた。Cord factor—抗 cord factor 抗体からの抗体の分離は 1~3 M 食塩加グリシン緩衝液により精製抗体を得た。〔成績〕 ① 抗血清と cord factor との間には定量的な沈降反応が認められるが、抗血清を終末 0.1 M の 2-メルカプトエタノールと 37°C, 1 時間反応させることによつて、沈降反応は完全に阻止される。② Cord factor—抗 cord factor 抗体結合物を中性条件で Sephadex G-200 のゲル濾過を行うと、IgM のピークに一致して cord factor の溶出ピークが認められる。③ Cord factor—抗 cord factor 抗体結合物を、1~3 M 食塩加グリシン緩衝液に浮べて結合を解離させたのち、低温遠沈によつて抗体を分離し、Sephadex G-200 のゲル濾過を行うと、IgM の単一のピークが認められた。④ 精製抗体と抗ウサギ免疫グロブリン血清との間のゲル内沈降反応では、抗 IgM 血清との間に1本の沈降線を認めた。⑤ 抗血清を Sephadex G-200 によるゲル濾過を用いて 19 S および 7 S γ グロブリンとアルブミンに分け、各分画を cord factor の水エマルジョンに加えて沈降反応の有無をみると、19 S γ グロブリン分画にだけ沈降反応が認められる。また cord factor で吸収した抗血清では 19 S ピークの低下が起る。〔考察・結論〕 以上の成績から cord factor—メチル化牛血清アルブミンによつてウサギの血清中に産生される抗 cord factor 抗体は 19 S IgM であると結論される。

〔質問〕 庄司宏（座長）

抗 cord factor-MBS 抗体は IgM に特異的であろうか。

〔回答〕 加藤允彦

免疫方法をいろいろ変えて検討したいと思うが、目下の方法では IgM だけである。

C19. *Mycobacteria* の多糖体抗原 °山村雄一・東市郎・金綱史至・三崎旭（阪大第3内科・阪大産研）

〔研究目的〕 演者らはさきに *Mycobacteria* の多糖体として glucan, mannan, arabinomannan, arabinogalact-

an を精製し、その化学的、生物学的性状について報告したが、これらの多糖体のうち血清反応の抗原としての活性を有する arabinomannan, arabinogalactan の化学構造と免疫活性について検討した。〔研究方法〕 *M. tuberculosis* Aoyama B, *M. bovis* BCG, *M. smegmatis*, *M. phlei*, *M. bovis* Ushi No. 10, *M. tuberculosis* H₃₇R_V, *N. asteroides* No. 131, *C. diphtheriae* PW 8 の菌体、培養濾液から arabinomannan, arabinogalactan を精製し、その構造を検討した。〔成績〕 Arabinomannan は主として protoplasm, arabinogalactan は主として cell wall に局在することが明らかにされた。Mycobacteria の arabinogalactan の構造についてはさきに三崎らによつて明らかにされたが、*N. asteroides* No. 131, *C. diphtheriae* PW 8 から分離精製される arabinogalactan と Mycobacteria の arabinogalactan と同様に α 1→5, α 1→2 結合の D-arabinofuranoside, β 1→4 結合の D-galactopyranoside 結合を含むことを明らかにした。Arabinomannan の基本構造は α 1→6 結合の D-mannopyranoside 結合を backbone とし、 α 1→5, α 1→2 結合の D-arabinofuranoside を含むことを明らかにした。〔考察〕 従来より、Mycobacteria, Nocardia, Corynebacteria の間に血清反応で交叉が認められることは知られているが、演者らはこれらの菌体より arabinomannan と arabinogalactan を分離精製し、その構造を明らかにすることによつて、この両多糖体が Mycobacteria, Nocardia, Corynebacteria 間の共通の血清反応抗原であることを明らかにした。

C20. 結核菌リン脂質成分の単離とそれらの血清学的特異性 °佐々木昭雄・高橋義夫(北大結研予防)

〔目的〕 結核菌リン脂質は 10 コ以上の成分を含む一群の物質である。多くの研究者らが種々の方法で得たイノシトールとマンノースを含むリン脂質についてそれらが

血清学的あるいは免疫学的活性を有すると報告している。しかし、これらの活性が共通の 1 成分または構造に由来するのかどうかはまだ明らかでない。そこで個々のリン脂質成分を単離し、それらの血清学的活性および特異性を確立しようと試みた。〔方法〕 Pangborn らの方法に従つて、BCG より 2 種の phosphatidyl-inositol-dimannosides, A と M を分画した。これらをさらにシリカゲル H-含水溶媒 (CHCl₃-MeOH-H₂O, 70:20:3) のカラムクロマトグラフィーにより精製した。血清反応は感作赤血球凝集反応により行つた。〔成績〕 Dr. Pangborn より分与された画分、およびわれわれが彼女らと同様の方法で分画した画分は、いずれも主成分のほかに数コの微量成分を含んでいた。これらの微量成分は、従来の吸着型クロマトグラフィーを繰り返しても除くことができなかったが、今回の分配型クロマトグラフィーにより、薄層クロマトグラム上主成分のみを示す A および M 画分が得られた。結核菌体全リン脂質“T”と、精製画分 A および M を用いて血清反応を行つた。結核感作ウサギ血清による反応では、T, A, M のすべてがほとんど同じ血球感作能と血清抗体価を示した。これに反して結核患者血清 20 例による反応では、T, A および M 感作血球による 3 つの抗体価の間には一定の関係がみられなかつた。すなわち血清により抗 T ≥ 抗 A ≥ 抗 M, 抗 T < 抗 A > 抗 M, 抗 T > 抗 A < 抗 M などのパターンがみられた。〔考察・結論〕 結核菌リン脂質成分の中の 2 つ、A と M を薄層クロマトグラム上単一スポットになるまで精製した。これらはともにマンノース 2 分子を含むイノシトールリン脂質で、脂肪酸含量においてのみ異なる (4 分子と 3 分子)。両成分とも血清学的活性を有するが、それらの特異性はお互いに異なることがわかつた。なお結核菌体全リン脂質中には A および M 以外の抗原も含まれており、現在単離中である。

免疫・アレルギー (2)

C21. 肺胞マクロファージおよび脾細胞の抗結核菌作用に関する実験的研究 豊原希一(結核予防会結研)

〔目的〕 肺胞マクロファージ (Ma と略) およびリンパ球が主体を占める脾細胞 (L と略) の抗結核菌作用を特異的、非特異的両面から主として細胞培養法を用いて検討した。〔方法〕 第 1 実験では Myrvik 法で Ma をとり、これに H₃₇R_V を加え 1.5 時間 5% CO₂ 37°C 孵置し、さらに L またはその Cell Sap (Sa と略) を加え 1.5 時間 5% CO₂ 37°C においたあと 0.05% Tween-80 液で洗い細胞付着スライドグラスを MEM 培地を含む細胞培養

管に投入し 5% CO₂ 下に培養する。毎日標本を取り出しチールネルゼン染色を行い Ma 内菌増殖状況を見る。第 2 実験では Ma と菌を 2 時間 5% CO₂ 下で接触させた後 0.05% Tween-80 液で洗い、これに L および PPD 2 mcg を添加し 1 時間 5% CO₂ 下においたあと MEM 培地に投入し、その後は第 2 実験と同様な操作を行う。次に Dubos 培地に結核菌, Ma, L, LSa の懸濁液を種々の組合せで添加し、菌の増殖に及ぼす Ma, L の影響を *in vitro* で観察した。〔結果〕 第 1 実験から次の結果を得た。① 感作 Ma (sMa) と非感作 Ma (nsMa) の食菌細胞内菌数を培養当日から 6 日まで経時的に数え

た。培養3日までは sMa の平均菌数は nsMa のそれより少なかったが4日以降逆転し全体として大差なかった。② sMa に sL を添加すると Ma 内菌増殖が阻止された。③ sMa に sL Sap を加えても抑制現象をみた。④ nsMa に sL を加えると2日までは Ma 内菌増殖が阻止されたが3日以後は阻止効果は認められなかった。第2実験から次の結果を得た。①第1実験と異なり sL を長時間培地内に浮遊させたところ nsMa+sL は nsMa に比べ Ma 内菌増殖が阻止されたが著明ではなかった。ところが nsMa+sL に PPD を加えたら菌増殖が著明に阻止された。② sMa+sL と sMa+sL+PPD を比較したところ後者のほうが①よりさらに Ma 内菌増殖を阻止し Ma 内平均菌数からみると0日から6日まで全く増加なく食菌率も著明に減少し菌の消化の現象を認めた。次に Dubos 培地を用いた次の8つの条件を設定し菌の発育に及ぼす Ma, L の影響をみた。① Ma, ② Ma+L, ③ Ma+Sa, ④ Ma+Sa 100 倍希釈液, ⑤ L, ⑥ Sa, ⑦ Sa 100×, ⑧ 菌のみ。Ma, L は感作非感作両者を用いた。その結果 L および Sa を添加した群のみ菌の増殖がつよく阻止された。感作の有無と関係なかった。[まとめ] 細胞内菌増殖阻止には感作リンパ球とツの関与がきわめて大きい。この条件下では Ma は感作されていなくてもよいが感作されていれば菌増殖阻止作用はさらに強い。またリンパ球には非特異的抗菌作用がある。

〔質問〕 新津泰孝 (東北大抗研)

BCG を経気道感染させて感作したモルモットを用いれば、肺胞マクロファージを用いた実験でただいまのデータ以上に感作、非感作動物の差が出てくるのではないか。別の見方をすればこの感作方法では感作動物のマクロファージは非感作動物と同じで差はないのではないか。

〔回答〕 豊原希一

BCG の経気道感染による感作を行い、そのマクロファージを使うという実験はやつていない。局所免疫については軽々しくいえないと思うが、あまり差はないのではないか。

C22. 結核における感染防御免疫の機作——特に感作リンパ球の、マクロファージに及ぼす影響について
村岡静子・武谷健二 (九大細菌)

〔研究目的〕 結核感染防御の機作を、細胞性免疫の観点から *in vitro* のレベルで解明する。特に結核菌免疫動物由来の感作リンパ球とマクロファージ (Mφ) との役割を明らかにする。〔方法〕 流動パラフィン懸濁結核死菌で感作した C57 BL マウスに2週後 BCG 生菌を尾静脈より追加免疫し、さらに2~3週後、感作マウス、および正常マウスのおのおのから常法により集めた腹腔浸出細胞を、dish 内の cover slip 上に約 1×10^6 コのせ、附着させ1晩 5% CO₂ incubator 内で培養。次に Sau-

ton 培地培養の、ガラス玉で磨砕して単個菌とした H₃₇R_v 人型菌を平均 1~2 コ摂取させた後、下記の4通りの方法で7日間培養し、菌の Mφ 内増殖の程度を観察した。①培養液のみを加えて培養、②感作リンパ球あるいは、正常リンパ球を $1 \sim 2 \times 10^7$ コ dish に加え48時間だけ Mφ に接触させ、のち培養液のみで培養、③感作リンパ球または正常リンパ球に PPD を 20 μg/ml 加えて24時間培養した培養上清を、新鮮培養液で2倍希釈したものを、Mφ にかけて培養。④ウシ-γ-グロブリンまたは C3H マウスの腫瘍細胞で免疫したマウス由来の感作リンパ球を、おのおのの抗原とともに *in vitro* で24時間培養した培養上清を Mφ にかけて培養。〔成績〕 ①の場合、感作動物由来の Mφ 内での菌の増殖は正常 Mφ 内に比べ、20% 低かった。②の場合、正常 Mφ に正常リンパ球あるいは感作リンパ球を48時間接触させると、後者が前者に比べ約58% 菌の増殖を抑制し、感作 Mφ 内では、後者のほうが44% 菌の増殖抑制を起した。③については、上清を1回かけた程度では効果は認めがたいが、頻回適用することにより増殖抑制が認められるのではないかという予報的成績が得られているので、④とともに、さらに検討中である。〔考察〕 結核菌感作リンパ球は、明らかに正常、あるいは感作両方の Mφ 内での、菌の増殖に抑制的影響を示すことから、感作リンパ球と感性抗原との特異的反応が、Mφ を bactericidal な方向に活性化するのではないかということが示唆される。

〔発言〕 武谷健二

感作リンパ球と結核菌由来の抗原との特異的接触によってある物質が遊離し、これによりマクロファージが非特異的に活性化され抗菌的に働くという、われわれが数年前に提出した作業仮説に合致する方向の成績が得られたものと考えられる。感作していないリンパ球が菌を含むマクロファージに直接なんらかの作用をするような仮説を述べられたが、その根拠はなにか。最後に示された2枚のスライドの成績でそのように考えられるのは尚早である。

〔追加〕 武谷健二

結核菌、リステリア、ブルセラなど細胞内寄生性の細菌感染症においては、抗原的には全く関連がないにもかかわらず、ある程度の cross immunity がある。これはマクロファージでの菌の発育阻止が非特異的であるためであろうとの考えに基づき数年前からこの種の実験を行っている。今回、結核菌と全く抗原的に関係ない抗原で免疫した系でも、マクロファージ内での結核菌の発育阻止が起るといふ成績はわれわれの年来の仮説を支持するものと思う。リステリアなどの他の菌についても今回の成績を支持する成績が諸外国で得られつつある。

C23. 腫瘍細胞・BCG 混液の皮内接種によるマウス

腫瘍の生着抑制 (Ehrlich 腹水腫瘍, L 1210, Friend ウイルス腫瘍の場合) °中村玲子・片岡哲朗・徳永徹 (国立予研結核部) 田中富子 (国立がんセンター)

腫瘍細胞・BCG 混液による腫瘍の生着抑制効果については、すでに純系マウス SWM/MS を用いて MC 誘発腫瘍, 4NQO 誘発腫瘍, 自然誘発乳癌などの同系腫瘍について報告した (日本癌学会総会, 1971)。これらの腫瘍は、BCG 生菌と混ぜて皮内に接種すると、対照に比べて明らかに腫瘍の生着が抑制される。またこのような動物はその腫瘍に対する免疫を獲得して、腫瘍細胞だけを再接種しても生着しない。特にこの効果は、マウスをあらかじめ BCG で感作しておいた場合に顕著である。今回は、同種移植可能な Ehrlich 腹水腫瘍, Friend ウイルス腫瘍, L 1210 腫瘍の場合について、このような BCG の効果を検討した。CF#1 マウスに継代した Ehrlich 腹水腫瘍細胞を同系マウスの皮内に接種すると、腫瘍の生着がみられる。これに BCG 生菌を混ぜて接種すると、対照に比して生着の抑制が認められる。BCG の代わりに PPD を用いた場合は効果がない。マウスを BCG で前感作しただけでは、腫瘍を抑える効果はないが、前感作した動物に腫瘍と BCG を混ぜて接種すると生着抑制はきわめて顕著である。Friend 白血病ウイルスは、腹腔内接種により ddY マウスに脾腫を起させる。これを皮内接種すると、高濃度の場合のみ脾腫が認められる。このウイルスと BCG を混ぜて皮内接種しても発症は抑えられない。しかし、マウスを BCG で前感作すると、ウイルスのみの接種でも若干発症が抑えられる可能性が認められた。この点、および脾腫細胞を用いての発症実験は、目下検討中である。L 1210 腫瘍細胞は Cd×DBA の F1 マウスに腹水腫瘍および皮下腫瘍を作る。腹水腫瘍として継代した腫瘍細胞は、少数の細胞の移入により短期間にマウスを殺す。10⁴ の細胞を皮内に接種すると、マウスは約 9 日で死亡するが、同数の細胞に BCG 生菌を混ぜて皮内接種すると、生存日数を若干延長することができた。BCG 前感作の影響は認められなかった。

〔質問〕 安平公夫 (京大胸部研)

①永野の名で発表したわれわれの実験は、ラット使用、吉田肉腫の移植性に及ぼす結核感作の影響であつて、本講演とはほぼ同様の成績である。皮内腫瘍注射で、時に腹腔転移があり、そのために成績判定がむづかしい場合はなかつたか。②われわれの 3-Methylcholanthrene による発癌に対する結核感作、また結核菌併用注射の影響に関する実験では、皮下肉腫発生に対しては著しい抑制効果が認められたが、肺癌発生に対しては逆に促進効果があつた。発癌機序の差で、結核菌作用にも差が出るのではないか。

〔回答〕 中村玲子

①Ehrlich で腹水転移が起る経験はあつたが、技術的な問題だと思ふ。②MC での実験は純系マウスですすでに発表した。③フレンドウイルス腫瘍では、BCG 前感作のみが発癌を抑えることはなく、BCG 前感作にさらに BCG を静注した群にのみ、抑制が認められるようである。

C24. ツベルクリン アレルギーと高脂血症現象 真田 仁 (結核予防会結研)

ツ・アレルギーと関連すると思われる高脂血症現象を認めたので、この現象の機序を解明するためこの現象の発現に影響する条件を検討した。〔方法・結果〕 実験動物はモルモットで、流動パラフィン 0.2 ml に BCG 加熱死菌 1mg を浮遊させ両後足掌に皮下注射し感作した。検査血清は腋下動脈を切断し採血分離した新鮮血清である。血清脂質の定量法は、総脂質は Bragdon 酸化法。中性脂肪、燐脂質、総コレステロール、遊離脂肪酸は和光純薬の測定試薬によつて行つた。① BCG 加熱死菌による感作後 3.5 カ月経たモルモットの背部皮下に生理的食塩水で希釈した 10×OT を量 0.1, 0.25, 0.5, 0.75, 1.0, 1.25, 1.5 ml それぞれ違つた量を各 3 匹ずつのモルモットに注射した。注射後 24 時間目に採血して得た血清の総脂質量値は各 OT 量でそれぞれ平均 122, 318, 546, 846, 885, 880, 1,126 mg/dl ではほぼ直線的に OT 量の増加とともに増加を示した。② 10×OT, 1 ml を同じく注射後経時的に (注射前, 注射後 3, 6, 12, 24, 36, 48, 72, 96 時間) 血清脂質を定量すると、12 時間目ですでに増加が認められ、24 時間目を頂点としてその後次第に減じ、72 時間目にはほぼ正常値に接近した。③ この高度な高脂血症の血清は白濁不透明となり、中性脂肪、燐脂質、コレステロール、遊離脂肪酸のすべてが増加するが特に中性脂肪の増加は著しく、多いものはほぼ 25 倍の増加を示した。④寒天ゲルを支持体にした電気泳動面に脂質染色を施してみると増加した脂質の大部分は α₁ と α₂-リポプロテインであつた。④ BCG 生菌 10⁻⁴mg の皮下注射で感作したモルモットはツ反応陽性であるが、10×OT, 1 ml の注射で高脂血症現象は認められなかつた。〔結論〕 いくつかの高脂血症現象に関係した条件を検討した。この現象の発現機序については今後追求したい。

C25. 結核免疫における Delayed Hypersensitivity の役割の検討 山本健一 (北大結研予防)

〔研究目的〕 結核免疫における Delayed Hypersensitivity (DH) の役割を検討するため periphery の DH のツ皮膚反応および局所の DH の示標としての Airborne 感染攻撃菌侵入門戸の肺細胞の Macrophage Migration Inhibition (MI) と感染防御との関係を各種実験条件ことに DH に影響する抗脾細胞免疫血清投与あるいは脱感作処置を行つて追究した。〔方法〕 CF₁ マウスに oil-treated BCG cell wall ワクチン 300 mcg 静注あるいは皮下接

種。接種 6~9 週後, Airborne 感染には Tri の気道感染装置で $10^6/ml$ のウシ Ravenel 株を 30 分吸入させた。静脈感染には 0.05 mg を用いた。肺細胞の MI 測定は肺細胞浮遊液に indicator cell として正常マウス腹腔滲出細胞を等量加え毛細管につめ, PPD 30 mcg/ml 加 Eagle 培地中で $37^\circ C$ 24 時間毛細管断端より遊走させた細胞の面積測定により行つた。periphery の DH の測定は 1 側の footpad に PPD 5 mcg, 他側に saline を皮内注射, 24 時間後の両側の腫脹の差をもつてした。抗菌免疫の測定は生存日数あるいは感染一定期日後の肺内生菌数を定量培養で求めて行つた。抗マウス脾細胞ウサギ血清は 0.1~0.2 ml をマウスの免疫前日および 1 日後に投与した。脱感作処置は BCG protoplasma 200~150 mcg あるいは 15 mcg 感染前日に静注で行つた。〔成績〕 ① BCG cell wall (CW) 30, 100, 300mcg および 1 mg 接種群の 6 週後の静注感染に対し接種量に平行して Footpad 反応の増強と肺内生菌数の減少がみられた。Airborne 感染には肺細胞の MI を示す群 (100 mcg 以上接種群) のみが長く生存した。② Footpad 反応を示さず肺細胞の MI がみられる状態が BCG 生菌の Airborne 接種と BCG CW の追加免疫によつて与えら

れたマウスでも Airborne 感染に対し防御がみられた。③ BCG CW 静注あるいは皮下接種と同時に抗脾細胞免疫血清を投与すると, 肺細胞の MI の低下とともに Airborn 感染に対し生存日数の短縮がみられた。④ 脱感作 24 時間後のマウスでは肺細胞の MI の低下をみるが, Airborne 感染に対し防御の増強がみられた。⑤ この脱感作による感染防御増強の機序を調べる目的で, 結核感作マウスリンパ腺細胞をあらかじめ *in vitro* で PPD に $37^\circ C$, 1 時間接触させて正常マウスに transfer すると, Airborne 感染に対する防御能を賦与することができた。〔考察〕 本実験の免疫マウスの Airborne 感染に際しては periphery の DH (Footpad 反応) より攻撃菌侵入局所の肺細胞の DH (MI) が重要な役割を果たすことが明らかにされた。一方, 脱感作マウスの MI の低下にもかかわらず感染防御が増強されたことは上の見解に反すると思われるが, 脱感作時, 抗原に接触した感作リンパ球を介して MIF を放出した結果もはや MI はみられないが, この感作リンパ球と抗原の接触が少なくとも Mac-kaness らのいう Macrophage の Activation となり, 次の Airborne 感染防御に寄与したものと思われる。

病 態 生 理

C26. 呼吸器疾患, 特に肺結核患者における多種血清蛋白の変動について 前田謙次 (共済組合立川病内科)

〔研究目的〕 肺結核を含む呼吸器疾患について Albumin, α_1 , α_2 , β , γ -Globulin の変動に関する多くの報告があるが, それらの分画はさらに数多くの蛋白分画に細分しうる。これらのうち 13 種の蛋白の定量的変化を検討する。〔方法〕 第 22 回電気泳動学会総会で発表したヒト血清蛋白総括定量法 (寺野, 西沢, 前田) によつた。従来血清蛋白の定量法として Mancini らの抗体希釈ゲル単純免疫拡散法がすぐれた方法として広く利用されているが, われわれは同一血清中の多種蛋白の同時定量の場合には抗原希釈ゲル単純免疫拡散法が有用な方法であることを知つた。すなわち被検血清の 65 倍および 520 倍希釈 1.2% アガロース平板 (厚さ 1 mm) を作製し, プレートに直径 2 mm および γG , Albumin 測定用に 3 mm の孔を明け, 各蛋白に対応する抗血清を孔の大きさに応じ 2 μl あるいは 6 μl ずつマイクロピペットで注入する。沈降輪完成後直径を測定し標準検量線 (Behring Werke 標準化血清により作製) から濃度を算定した。〔成績〕 血清蛋白として Prealbumin (Pre), α_1 -Acid Glycoprotein (α_1 AG), α_1 -Antitrypsin (α_1

AT), α_2 -HS Glycoprotein (α_2 HS), Ceruloplasmin (Cp), α_2 -Macroglobulin (α_2 M), Haptoglobin (Hp), Transferrin (Tf), Hemopexin (Hx), γA , γM , γG -Globulin を測定した。肺結核では α_1 AG, α_1 AT が病変の進展に伴い高値をとる。これに対し Pre, Alb は漸次低値をとつたが, Pre は高度進展症例で正常値よりかなり低値を示した症例が多かつた。 α_2 HS も高度進展結核症例で特に低値を示した。Hp は中等度および高度進展例で正常値の 2~3 倍に達する高値を示す症例が多かつた。 γ -Globulin では γA , γG が正常値をこえて高値をとる症例が多く, 病変の進展度が高度になるに伴い高値となる傾向である。慢性気管支炎を伴つた肺線維症では α_1 AT の低下はみられず, γA , γG は結核症例に比べ高値を示す症例が多く, また Cp, Hp も高値を示す例が多かつた。肺癌では特徴的な傾向はみられなかつたが Hp, α_1 AG, γA が正常値より高値であつた。血清銅と Cp の間には相関が認められたが, 血清鉄の Tf には明瞭な相関がみられなかつた。〔結論〕 肺結核, 慢性気管支炎では感染症の特徴を示すものとして Albumin 分画の減少, γ -Globulin 分画の増加, 急性相反応物質の増加が認められた。引続き症例を増し検討する。

C27. 老人肺結核の心電図と合併症との関係 (第 1

報) 村田彰(国療東京病)

〔研究目的〕 老人肺結核患者の心電図には若年肺結核患者に比し異常所見が多いことを昨年の本学会で報告した。今回はこれら659名についての心電図所見に対し、老人というFactorの他に合併症がどの程度影響を及ぼしているかを検討し、その結果より、肺結核症そのものの心電図に及ぼす影響について考察したいと思う。〔研究方法〕 659名の老人患者から得られた心電図のうち、無所見のものが229名あつた。この無所見群と心電図上右室肥大、左室肥大、右脚ブロック、肺性P、僧帽Pの所見を示すものについてそれぞれ30項目の合併症(糖尿病、高血圧・動脈硬化、腎障害、肝障害、および十二指腸潰瘍、胃癌その他の腫瘍、胃腸の不定愁訴、リウマチ性疾患、心疾患、脳循環障害および脳卒中、喘息、じん肺、肺気腫、じんま疹が出やすい、精神神経疾患、白内障、神経痛、変形性関節症および骨粗鬆症、梅毒、骨折、五十肩、前立腺肥大、痔核・痔瘻、胸膜炎、膿胸、骨カリエス、低血圧、貧血、アスペルギルス、その他の合併症)の比率を調査し比較検討した。〔研究成績〕 ①右室肥大に関係のあつた合併症は、肝障害、心疾患、喘息、精神神経疾患、白内障、胸膜炎、膿胸、低血圧、貧血であつた。②左室肥大では高血圧・動脈硬化、腎障害、肝障害、白内障、痔核・痔瘻、膿胸。③肺性Pでは高血圧・動脈硬化、腫瘍、リウマチ性疾患、肺気腫、白内障、前立腺肥大、胸膜炎、膿胸、貧血。④右脚ブロックでは心疾患、骨折。⑤僧帽Pでは高血圧・動脈硬化、脳循環障害がみられたが⑥は例数が少ないので再検を要する。〔総括〕 肺結核老人の心電図異常所見の原因は老人性変化も大きいFactorであるが他方または右室肥大、左室肥大、右脚ブロック、肺性Pなどの心電図所見はそれぞれの比率をもつて肺結核症そのものの影響を受けているように思われる。

C28. 老人結核の心肺機能 笹本浩・芳賀敏彦・伊賀六一・浅井末得(療研)

〔研究目的〕 老年結核の増加に伴い、その心肺機能に年齢の条件がどの程度影響しているかの検討。〔対象・方法〕 老年(60歳以上)の肺結核例とNTA分類で同じ若年(20~39歳)例をペアとしてその症状、肺機能検査値、ECGを程度のうえから組分けした分布と、実測値からそれぞれ χ^2 、t分布を用いて比較した。症例は療研傘下の53施設から集められた。NTA分類ではMin. 25組(50例)、Mod. 72組(144例)、Far 43組(86例)計140組(280例)である。性別、既手術の割合はほぼ同じである。〔成績〕 症状としての息切れの程度は7段階に分けてみると、Min., Mod. では老年のほうがその程度は強いが、Farでは老若間に差がない。年齢因子の加味されている%VCについてはMin., Mod., Farのいずれの組においても差がない。FEV_{1.0}% (Tiffen-

eau)はMin., Mod.とも老年のほうが低く正常値(>70)の例も少ないがFarでは老若の間に差がない。FEV_{1.0}/Pred VCおよびPaO₂はいずれもMin., Mod.では老年群にその値が低く、Farでは変らない。Paco₂はMin. Mod. Farいずれの組においても正常値(45 mm Hg以下)よりずれるものの数が老年に少し多いが有意差でなく、また実測平均値も変らない。ECGについて異常のあるものの出現率はMin., Mod.では老年に高く、Farでは老若に差がなくいずれも高率である。老年に肺合併症としての肋膜肥厚(含膿胸)、肺気腫、ぜん息様症状が多いのでこれらを除いた例、および同じ合併症をもっている例についてそれぞれ老若の間の肝機能検査値を比べたが、明らかに1秒率と指数は老年群に低い。〔結論〕 症状としての息切れ、ECG、肺機能検査値(FEV_{1.0}%, FEV_{1.0}/Pred VC, PaO₂)はいずれもMin., Mod.の組では老年群にその値が低いから症状が悪いから変化がある。しかしFarでは老若間に差がない。%VC, Paco₂はどの組でも老若間に差がない。老年群には前記肺合併症が多いのでこれを除いてもFEV_{1.0}%, FEV_{1.0}/Pred VCは老年群に低い。これは明らかに年齢因子の介在のあることを示す。また同年齢の健康老人とMod.の老人結核のVC, FEV_{1.0}%を比べたが有意差はみられなかつた。

C29. 肺結核における肺機能障害の追跡調査 笹本浩・芳賀敏彦・伊賀六一・浅井末得(療研)

〔研究目的〕 肺結核の治療に肺機能障害は大きな意味をもつ。昭和43年療研はこの問題を取り上げたが、今回は同一症例の2年後の実態を調査しかかる症例の予後(死亡)を左右する因子の検索を目的とした。〔対象・方法〕 昭和43年臨床的に息切れを認めた症例1,042例につき2年後の実態を個人カードを送付しその生死および機能検査成績を調べた。対象は1,042例中当時すでに死亡していた61例を除く981例について行つたが現状の判明したのは786例(80.1%)である。〔成績〕 2年後の現状の明らかな786例中196例(24.9%)が死亡していたがうち57例は呼吸不全に関係のない死亡なのでこれを除くと呼吸不全死は729例中139例(19.1%)である。この死亡と臨床所見との関係をみると性別に関係なく、年齢も6段階分類では関係がない。NTA分類ではFarの死亡が高く、手術の有無別では手術を受けていないほうに死亡が高い。胸膜肥厚(含膿胸)は無、片、両の順に死亡率は高いが有意差はない。他の肺合併症の有無の間にも差がない。排菌陽性例の死亡は高い。息切れはその程度が高いと死亡率も高い。ECGは異常例に死亡が高く特に心室肥大に顕著である。臨床上心不全、肺性脳症を起した例の死亡はそれぞれ56.3, 70.8%と高い。43年度の肺機能検査値で%VCでは分布では少ないほうが死亡が高いが実測平均値では差がない。FEV_{1.0}

%は分布, 実測値とも死亡に影響しないが $FEV_{1.0}/Pred$ VCは明らかに低いほうの死亡が高い。 PaO_2 は分布, 実測値とも低いほうの死亡が高いが $Paco_2$ ではこの関係はみられない。生存例の55.1%は菌陽性, 呼吸不全でなお入院中である。死亡例で剖検で右室壁の厚さを測定してある28例中20例(71.4%)が5mm以上(WHO肺性心)であった。〔考案・結論〕肺結核で臨床症状として息切れを訴える例の2年後の呼吸不全死は19.1%である。高い死亡率は病巣の広い, 排菌ある, ECGの変化をもつ, 息切れの強い, 心不全, 肺性脳症を伴う例にみられる。肺機能上からは%VC40以下, $FEV_{1.0}/Pred$ 20以下, PaO_2 60mmHg以下に平均以上の死亡がみられた。死亡例の右室壁5mm以上が約70%に認められた。

C30. 肺結核症における低肺機能患者に関する研究—1年後の Follow-up Study °藤田一誠・直江弘昭・津田定成・鈴木孝・高橋久雄・山本和男(大阪府立羽曳野病内科)前田如矢(阪市大第1内科)

肺結核後遺症としての心肺機能障害およびそれに基づく慢性肺性心による死亡例が増加し, これに対する対策は今後の重要な課題となっている。われわれは肺結核症による低肺機能の実態を把握しその対策に資するため検討を続けておりその概要を第46回本学会総会に報告した。今回は低肺機能患者同一症例の1年後の推移を検討し, 各種検査成績が疾患の進展にいかに関与するか知ることを目的とし, 胸部レ線, 肺換気機能, 血液ガス, ECG, VCGの諸検査を行い, 初年度および1年後の成績を比較検討したので報告する。〔成績〕①昭和45年9月, 当院入院患者907名全員にパイテラーを施行し, %VC \leq 50%, $FEV_{1.0}$ % \leq 55%および重症のため検査不能の患者総計237名(26.0%)を低肺機能患者群として選出。②昭和46年9月(1年後)の推移: 死亡28名(11.8%), 入院継続患者73名(30.8%), 退院患者136名(57.4%)。生存患者のうち132名が追跡可能であった。③28名の死因: 呼吸不全12名, 右心不全+呼吸不全8名, 喀血5名, 呼吸器感染症1名, 糖尿病性昏睡1名, 食道癌1名。④心肺機能障害によつて死亡した26名の背景因子について: 換気パターンで混合性および検査不能群, 血液ガスパターンでAsphyxia群, 心電図パターンでRVH群が多かった。⑤換気パターンの経年変化: レ線上の拡りが軽度な群では約60%が正常に回復。拡り高度な群では1年後換気機能面での回復が望めなかつた。また菌陽性群では%VCの悪化傾向が認められた。⑥血液ガスパターンの経年変化: レ線上の拡りが軽度な群では1年後正常に回復する症例が多いのに対し拡りが高度になるに従いなんらかの血液ガス異常を呈する症例が増加。菌陽性群では拡りが軽度な群でも PaO_2 の悪化傾向を示した。⑦心電図パターンの経年変

化: 拡りが軽度な場合でも1年後において右室負荷所見が増加しこの傾向は拡りが高度になるに従い顕著となつた。〔結論〕肺結核症の低肺機能を進展せしめる大きな要素は肺実質の変化であり, レ線的には拡りの程度と関係がみられた。さらに排菌の有無が重要な因子として関与している。低肺機能患者の換気改善, 進展因子の排除の必要性が強調されよう。

〔質問〕 笹本浩(慶大)

低肺機能者として示された症例の中に, 69例もの血液ガス正常例が含まれているが, これについて, どう考えられるか。

〔回答〕 藤田一誠

低肺機能患者の選出基準は, %VC \leq 50%, $FEV_{1.0}$ % \leq 55%であり, この基準を満たした患者全員に血液ガス分析を施行し, PaO_2 : 80mmHg, $Paco_2$: 45mmHgを基準として, 対象237名中69名の血液ガス正常例を得た。低肺機能患者の定義そのものに関する疑問は無視できないが上の基準を満たす患者の中に血液ガス正常例が存在することが事実認められた。

C31. 肺結核症における気道粘膜電気抵抗について °内村實・児玉充雄・田近毅・池口栄吉・鮎橋建夫・佐藤嗣人・萩原忠文(日大萩原内科)

〔目的〕気道の病態生理究明の一環として, 肺結核症の末梢気管支枝について, 病理形態学的, レオロジー学的ならびにX線学的に種々検索して, 逐次報告してきた。今回は特に肺結核症について, 気道粘膜の電気抵抗を測定し, これとX線写真所見, 臨床所見等と比較検討を加え, あわせて他疾患との差異を究明した。〔研究方法〕被検対象として, 肺結核症(活動型, 非活動型)50例, 健常者15例および気管支肺炎6例(計71例)を対照とした。測定方法は既報のように気管支鏡下で, 銀製導子を気道各部に密着せしめ, GSR装置で測定した。〔研究成績〕①活動型肺結核症の気道粘膜の電気抵抗値は, 健常者のその値よりも低く, 活動型では, 気管部: 平均3.1k Ω (健常者: 平均11.0k Ω), 右気管支部: 平均3.1k Ω (健常者: 平均11.2k Ω), 左気管支部: 平均4.4k Ω (健常者: 平均11.7k Ω)で, 非活動型では, 気管部: 平均7.6k Ω , 右気管支部: 平均6.6k Ω , 左気管支部: 平均6.4k Ω で, 活動型のほうが非活動型のそれよりも低い値を示した。②学会分類病型別で気道粘膜電気抵抗をみると, II $<$ III $<$ IV型の順位で, その値は高く, IV型例では健常者の約1/2の低値であった。③病巣の拡りおよび空洞の大きさと気道粘膜電気抵抗値とは, ある程度の関連性を有し, 病巣部の大きいものほど, また空洞の大きいほどその値は低く, 特に増悪傾向を呈するものほど低値を示した。④気道内分泌物の性状では, 粘液性 $<$ 漿液性の順位で, 他の呼吸器疾患の気道内分泌物のそれらの値よりもやや高値を示した。治療

の進むにつれ低下した抵抗値は回復して健常者値に近接するが、悪化例では低値を示した。⑤結核症と非定型抗酸菌症との間で差異が認められ、非定型性抗酸菌症のほうがより高値を示した。断案：肺結核症の気道粘膜電気抵抗は、健常者より低下し、活動型は非活動型より低く、また病巣の進展や治癒で変動し、さらに結核症と非定型抗酸菌症との間で差異がみられ、ある程度、菌種に

よつても異なることがうかがえる。

〔質問〕 長野準（国病南福岡）
気道粘膜の電気抵抗測定の方法は。

〔回答〕 内村実
銀製導子（直径5mm）をゴムチューブに1.5cm間隔に2コ装置した電極を用い、径気管支鏡下で気管・気管支の粘膜部に密着せしめ測定した。

培 養 (1)

C32. 全血の結核菌発育阻止力 三輪太郎（国療東名古屋病）

〔研究目的〕 結核治療にあつて薬剤選択の適否が患者の予後を大きく左右することは当然であるが、その基準となるものは現在希釈法耐性測定法のほか1~2にとどまり、そのうえ結果判定まで7~8週を必要とする。現行抗結核剤適否の傾向だけでも早くつかみたい。また1つでもこれにかかわる情報を多くもちたいという臨床医の要望は強い。すでに数年前、患者全血を使用した血液寒天上での自家菌の発育阻止の有無を調べ、現行治療剤適否のおおよその傾向を知りうることを、および結果判明まで約1週間を早めうることを本学会に報告したが、今回新たに入院した120例について本テストを施行し、経過を観察したので報告する。〔研究方法〕 抗結核剤注射または内服後4時間目の全血1mlを1.5%グリセリン寒天に加え、25%血液寒天を作製、自家菌の石油ベンジン浮遊液を接種、1および2週後、対照培地の発育と比較、⊕強い阻止、⊕弱い阻止、⊖阻止なし、と判定し、これらの症例について、排菌状況、希釈法耐性値、胸部X線所見改善度などを検討した。〔研究成績〕 ①強い阻止⊕58%、弱い阻止⊕25%、阻止なし⊖17%の成績は、前回報告した長期入院症例の強い阻止⊕46%よりも高率の阻止を示した。②初回治療例では66%が⊕、再または継続治療例では⊕40%、⊖26%に達した。③希釈法耐性との関係は、感性群で⊖4%、⊕79%、これに比し耐性群では⊖29%、⊕33%と著明な差を示した。また多剤耐性例でこの傾向はさらに強く現れ、本テストと希釈法耐性値とはほぼ平行していることを示す。④6カ月以上経過した症例80例で、胸部X線所見の改善度をみると、初回治療例で⊕群から2aが50%以上を占めるが⊕群では2bにとどまっている。再治療例では⊕群の55%が2a、2bに比し⊕⊖の全例が3にとどまっている。⑤阻止態度と排菌との間には直接関連はみられず、いずれにしろ高い菌陰性化率を示す。〔考案・総括〕 抗結核剤投与後4時間の患者全血が自家菌の発育を阻止する傾向は、在来の希釈法耐性値と平行して感

性群に⊕強い阻止群が、耐性群に⊖阻止なし⊕弱い阻止が多い。6カ月後の胸部X線所見改善度もまたこれにほぼ平行し、⊕で2a、2bが多く、⊕⊖で3が多いという結果が得られた。これらから本テストの結果は、薬剤の有効度を判定する際の1つの情報とすることができるものと思われ、さらに間接法耐性検査に1~2週先行して結果が得られる点も臨床に役立つものと思考される。

〔質問〕 田中義郎（岡大微生物）
患者全血は何時間の血液を用いたらよいか。

〔回答〕 三輪太郎
注射または内服後4時間目をとっている。2、4、6、12時間値を調べたが、4時間目がいちばん再現性があつたので。

C33. 僻地に適した結核菌分離培養法の確立 °工藤祐是（結核予防会結研附属療）工藤禎（国療東京病）

〔目的〕 1964、1967年両度の海外技術協力を通じ、全く設備のない僻地においても結核菌の分離培養が必要であることを痛感したが、この目的に適した方法を検討した結果、アルカリ処理直接スワブ接種法で培養した培地を中央検査機関に送る方法がすぐれていることを知り、その成績の一部は第44回本総会ならびに第21回国際結核会議に発表した。今回はさらに本法に適した培地の改良を試み、その性能の検討と本法の再現性についての成績を追加する。また試料を接種した培地を37°Cに収容する前に、どれだけ長く室温に放置できるかについても、再び検討を加えた。〔方法〕 本法はやし線維または竹ヒゴの先に脱脂綿を結びつけた使い捨て綿棒（スワブ）に喀痰を付着させ、これを少量の4% NaOH水中で攪拌したのち、この綿に含まれる液をそのまま卵培地斜面に塗抹培養するものである。この方法では接種量が少ないので、3%小川培地のKH₂PO₄、グリセリン、色素の量を減らした培地を用いることにした。入院患者喀痰について、陽性率、汚染率を以下の組合せで比較した。①現行ピペット法による3%および1%小川培地と変法培地、②変法培地におけるピペット法とスワブ法、③WHO推奨のL-J培地スワブ法と変法培地によるスワブ法。

さらに本スワブ法による接種培地の室温放置後培養の発育菌数の変動を検討した。〔成績〕①陽性率、汚染率とも有意の差がないが、培養終了後2~3カ月室温放置して、集落中の生菌量を調べると、変法培地のほうが著しく多い。②陽性率には差がないが、汚染率はスワブ法のほうが少ない。③陽性率、汚染率とも差がない。しかしWHO法では前処理剤の滅菌をその都度行わないと高度の汚染が避けられないが、本スワブ法ではブンゼン灯を全く用いなくとも汚染が増加することはない。また培養前室温放置実験では、いつたん接種された試料中の菌は、直ちに発育を開始させなくとも10日間くらいは生菌数が減らないことを再確認した。〔結論〕前報ならびに今回の成績から、喀痰を現地でNaOH水で処理し、中和せずにスワブ法で接種したあと、この接種した培地を中央検査機関に運んで培養する方法が、現行法と全く遜色のない成績を与え、しかも手技による差も少なく、最も簡便であることを確認した。この方法によつて世界のいかなる僻地でも結核菌の分離培養が、高い精度で実施できるものと信ずる。

〔質問〕 有馬純(座長)

この方法は先生が考えられたのか。

〔回答〕 工藤祐生

このスワブ法はすでにWHOが修酸・クエン酸ソーダ前処理によつて標準法として推奨しているものであるが、これを汚染の少なく、手技的に簡便安定なNaOH水に変えたものである。

C34. STC[2,3-diphenyl-5-thienyl-(2)-tetrazolium chloride]の応用による結核菌発育の早期判定に関する研究(第3報) STC含有培地の分離培養への応用に関する研究。大里敏雄(結核予防会結研附属療清水久子(結核予防会結研))

〔研究目的〕菌接種後0.5% STC溶液0.1mlを添加することは、結核菌発育を早期に判定するうえで有用であり、さらにSTC含有培地について検討し0.01%(100mcg/ml)の含有濃度が最も有用であろうと思われることはすでに報告した。今回はSTC含有培地を喀痰からの分離培養に応用し、STCを含まない培地の成績と比較し、その有用性につき検討を加えた。〔研究方法〕まず0.01%にSTCを含有する工藤変法小川培地を用い、1,030件の喀痰の分離培養を実施し、STC非含有培地の成績と比較した。さらに3%小川培地を用いて994件の喀痰の分離培養を実施し、0.01% STC含有培地の有用性を検討した。喀痰の前処理は4% NaOHを4倍量加え、攪拌機で均等化する方法を用いた。判定は2, 3, 4, 6および8週に行つた。〔研究成績〕工藤変法小川培地を用いた1,030件の分離培養の成績をみるとSTC含有および非含有培地とも汚染され判定不能の2例を除く1,028件中両培地あるいは一方の培地のいずれかに菌発

育を認めた培養陽性件数は163件、15.9%で、この163件中両培地に発育のみられたものは144件、83.3%、対照培地のみに発育のみられたものは8、4.9%、STC培地のみに発育のみられたものは11、6.7%であつた。発育菌数については両培地間に差はみられなかつたが、初めて菌発育を認めた時期を比較すると、対照培地のほうが早くみられたものは1件、0.7%(これはSTC培地の汚染による)であつたが、STC培地上の発育が早く認められたものは11件、7.6%であつた。3%小川培地を用いた成績では、判定可能な985件中196件20.0%に菌陽性であつたが、このうち164件83.7%は両培地に、16件、8.2%は対照培地のみに、16件、8.2%はSTC培地のみに菌発育が認められた。両培地に菌発育を認めた164件中対照培地上の菌発育の早くみられたものは2件、1.2%(ただしSTC培地の汚染による)、STC培地上の菌発育の早くみられたものは24件、14.6%を示した。培地の汚染率はSTC含有培地と対象培地の間に著明な差はなく、またSTC含有培地で分離された218株のナイアシン反応を検討したが対照培地に発育した菌に比べ特に差はみられなかつた。〔結論〕0.01% STC含有培地を喀痰からの分離培養に応用した結果、菌発育を1週以上早く判定しえたものがかなりの率を示し、STC培地の有用性が認められた。

〔質問〕 平峰繁(国療貝塚千石荘)

非定型抗酸菌やコンタミなどのように色調や性状でもつて結核菌と区別(肉眼的に)できないSTC加培地では、*M. kansasii*の鑑別にも困るのではないか。

〔回答〕 大里敏雄

分離培養は、光の当たらぬ状態で培養されることが多いので、この条件下で*M. kansasii*を検出することが困難なことはSTCを含有しない培地の場合と同様と思われる。*M. kansasii*発見は、普通の培養終了後室温に放置して、レモン黄色に変色することによつて気付かれることが多いのであるが、STCで染まつたコロニーでも黄色の色調が強くなることで*M. kansasii*の疑いをおくことは可能と思う。

C35. 結核菌の迅速間接耐性検査法(第8報) STC(2,3-diphenyl-5-thienyl-(2)-tetrazolium chloride)を添加したDubos液体培地について。大熊達義・林俊男・木村然二郎・大池弥三郎(弘大大池内科・秀芳園小野病)松井哲郎(弘大保健管理センター)

〔実験目的〕呈色還元剤STC(2,3-diphenyl-5-thienyl-(2)-tetrazolium chloride)を添加したDubos液体培地がSM, PAS, INHの迅速間接耐性検査培地として適当であるかどうかを検討した。〔実験方法〕①STCの至適添加濃度を決定する目的で、Dubos液体培地にSTCを0.2%, 0.2×2⁻¹%, 0.2×2⁻²%, 0.2×2⁻³%, 0.2×

$2^{-4}\%$, $0.2 \times 2^{-5}\%$, $0.2 \times 2^{-6}\%$, $0.2 \times 2^{-7}\%$ の濃度に添加した。H₉₇Rv 株を比濁法により 2 mg/ml の菌液とし、その 0.5 ml をおのおのの培地 4.5 ml に接種し、早期に最も著しく呈色する STC の添加濃度を検討した。

② STC 培地が SM, PAS, INH そのものにより呈色されるかどうかを検討する目的で、至適濃度 ($0.2 \times 2^{-4}\%$) に STC を添加した Dubos 液体培地に、SM では 0.1, 1, 5 mcg/ml を、PAS では 1, 10 mcg/ml を、INH では 0.1, 1, 5 mcg/ml を添加して、呈色状態を観察した。

③ 患者 25 人より分離した結核菌を用いて、 $0.2 \times 2^{-4}\%$ STC・Dubos 液体培地法と直立拡散法とによる耐性検査成績を比較した。STC・Dubos 液体培地に添加した抗結核剤の濃度は、SM では 0.1, 1, 10 mcg/ml, PAS では 1, 10 mcg/ml, INH では 0.1, 1, 5 mcg/ml である。2 mg/ml の菌液を作り、その 0.5 ml を STC・Dubos 液体培地 4.5 ml に接種し、培養 3~7 日後に呈色の程度により、耐性を判定した。呈色の程度は PSP 基準液 (第一化学薬品 K. K.) と比色し、対照培地の 70% 以上の呈色を完全耐性とした。なお呈色した STC・Dubos 液体培地の最大吸収波長は $510\text{m}\mu$ であった。〔実験成績〕

① 培養 3 日後では、 $0.2 \times 2^{-3}\%$, $0.2 \times 2^{-4}\%$, $0.2 \times 2^{-5}\%$ の培地、特に $0.2 \times 2^{-4}\%$ 培地は鮮やかな紫紅色を呈した。4 日後では、0.2% を除くすべての培地が呈色した。5 日以後では、培地の呈色は次第に褪色しはじめたが、そのかわり沈殿が呈色してきた。0.2% 培地は 10 日後においても呈色せず沈殿の増加もみられず、結核菌の発育を阻止すると思われる。 $0.2 \times 2^{-4}\%$ の培地は早期にきわめて鮮やかに呈色し、STC の至適添加濃度と考えられた。

② SM, PAS そのものはいずれも $0.2 \times 2^{-4}\%$ STC・Dubos 液体培地を呈色しなかつた。INH そのものの 0.1, 1 mcg/ml 添加では呈色しなかつたが、5 mcg/ml では 1 日後にかすかに呈色し、3~4 日後に褪色した。INH 5 mcg/ml の呈色は薄くかつ褪色するので、耐性を判定する際には INH 5 mcg/ml の呈色は無視しうる。

③ $0.2 \times 2^{-4}\%$ STC・Dubos 液体培地による SM, PAS, INH の耐性検査成績は直立拡散法による耐性検査成績とよく一致した。〔結論〕 $0.2 \times 2^{-4}\%$ STC・Dubos 液体培地によれば、SM, PAS, INH の耐性を菌液接種後 3~7 日で判定できる。

C36. 結核菌の分離培養および直立拡散法による耐性検査と STC について 小川政敏 (国療東京病)

〔研究目的〕 結核菌の分離および耐性検査の迅速化および能率化の目的で本研究を行った。〔方法〕 分離培養として STC を 1% および 3% 小川変法 (pyruvic acid および starch soluble 加) 培地に 0.016% の割に加えてのち分注し、滅菌凝固したものを保存し随時使用する。

る。喀痰の前処理は NaOH 水を用い、培養後 2, 3, 4, 8 週に判定する。耐性検査には、0.016% STC 加小川培地と首曲試験管に分注し、平面培地を作る。これを室温に保存し、随時取出して使用する。判定はそれぞれ 10^{-8} , 10^{-5} mg 接種後、従来法に従って培養し、集落を判定した。〔成績〕 STC 加培地は対照よりも早く集落が検出される。2 週判定で STC (-) 培地 18% に比べ STC (+) 培地は 38% 陽性で、3 週で 40:55, 4 週で 62:68, 8 週では 74:75% と全く同率となる。STC を加えたために特に陽性率は上昇しない。直立拡散法による耐性測定では 50 株につき SM, PAS, INH, KM, TH, CS, VM, CPM, RFP の耐性を測定した。STC (+) 培地では特に阻止帯の限界の判定が容易で能率的である。2 週で STC (+) 培地にのみ判定できたものが 25% (SM) であった。阻止帯長は STC (+) 培地のほうが若干短く判定されるが、3 週判定と比べると STC (+) でも (-) でも大差なく、従来の判定表および基準がそのまま使用できる。STC 加小川培地の保存について、菌株 6 株を用いて、STC 加培地製作直後 1, 2, 3, 4, 5, 6 カ月保存のものに培養して、赤色コロニーの濃さ、色調、数を、新培地と比較した結果、4 カ月以上に至って使用できる。〔考察・結論〕 STC は小川培地にあらかじめ加えて滅菌凝固して、保存し随時使用できる。0.016% STC の濃度で結核菌の発育を阻害せず十分の集落の赤変をみられる。STC 加小川培地による菌分離は、集落が見やすく能率化に役立つが特に陽性率を高めない。STC 加小川平面培地により直立拡散法によつて耐性を測定する場合、特に阻止帯の限界が判定しやすく、迅速判定に役立つ。STC 加小川培地は 4 カ月以上の保存(室温)が可能である。

〔追加〕 工藤祐是 (結核予防会結研)

われわれの開発している斜面培地ディスク法にも STC を応用している。この場合やはり測定が著しく明確になるが、阻止帯が STC 添加にやや短くなる傾向がある。

〔C34~36 の追加〕 柿本七郎・山本健一 (北大結研) STC の発見過程の説明をし、これをたしかめるために STC のチオフェン核が 2-位でなく 3-位でテトラゾリウム環につくものは 2-チオフェンカルボン酸ハイドラチッドが牛型のみにも阻止的に作用し、3-カルボン酸ハイドラチッドが牛型にも有効でないことと同様に、牛型と人型は区別できないことを実験的に知った。また同じ理論によつて 2-位でフラン核がテトラゾリウム環につくもの (OTC) は STC と同様に牛型を区別することができた。なお OTC は STC と同様に迅速測定法に使用できる。

 培 養 (2)

C37. 普通法・マイクロタイター法・斜面培地拡散法による結核菌耐性検査成績 〇川村達・河合道(国立公衆衛生院) 工藤祐是・細島澄子(結核予防会結研) 小関勇一・岡本茂広・安地節(国立予研)

〔研究目的〕 検査術式にそれぞれ大きな特徴をもつ表記3法により、抗結核薬10剤の耐性検査を、多様な耐性スペクトルを示す菌株について同時に平行して実施し、各法の成績の相互関係を比較検討する。〔研究方法〕 ①使用菌株は治療中の患者から分離した結核菌45株で、実験の都度 $H_{37}R_v$ についても実施した。②普通法は結核菌検査指針に準じて小関らが、マイクロタイター法は昨年の本総会報告の方法により川村らが、拡散法はその原著により工藤らが担当した。培地は各分担によつて新たに作製使用した。③普通法およびMT法は各薬剤2濃度(SM-20・200, PAS-1・10, INH-0.1・5, KM・VM および CPM-25・100, TH-25・50, CS-20・40, RFP-10・50, EB-25・5 mcg/ml) で各濃度ごとに完全耐性、不完全耐性、感性和判定し、拡散法は薬剤含有量が上記順序で800, 5, 1, 2, 000, 2, 000, 1, 000, 200, 100, 1, 000, 50 mcg の Disk を用いて阻止帯の長さから耐性(高・中・低)および感性和判定した。④各菌株を接種するための原菌液は、当日1カ所で作製して配布し、必要に応じて希釈使用した。〔研究成績〕 各法の検査成績についてスペクトル図または相関表により比較検討を行つた結果、細部にわたる比較では、EBで、拡散法の耐性度が低く判定される傾向があり、VMで、発育のおそい菌株の耐性度が普通法にやや高くなる傾向がみられたが、3法による各薬剤別耐性度は相互にかなり高い一致を示すものであるということができ、また各菌株の耐性スペクトルを全体として観察するための方法としては3法がほぼ等しい価値をもっていることが示された。〔結論〕 以上の実験において、検査そのものに要する労力ならびに時間のうえでの負担は、普通法がもつとも重く、マイクロタイター法がもつとも軽かつたが、今後、各種の耐性検査法について、作業負担や力価の安定性ならびにそれらを利用するうえの諸条件などを客観的に比較するための研究を実施し、結核菌耐性スペクトルの多様化に対応する日常検査の励行に資すべきであると考えられた。

C38. Kirchner 半流動培地による入所時肺結核患者の耐性検査 田村昌敏(国療新潟)

〔研究目的〕 治療の有無にかかわらず、入所時に各種抗結核剤の感受性を知つておくことは、治療方針樹立上大切である。昭和44年初～45年末の間に、肺結核症と

診断されて入所した患者で、喀痰中結核菌陽性は未治療51, 既治療66, 計117例。これらに11種抗結核剤(SM, INH, PAS, KM, CPM, VM, TH, CS, EB, SF, RFP)の耐性検査を、日常検査として行つた未治療50, 既治療64, 計114例の成績を報告。〔方法〕 耐性検査には1% Albumin 加K半流動培地を用い、希釈法によつた。間接法を用い、分離菌株は1%小川培地に継代して2～3週のを 10^{-3} mg 各耐性培地に接種、3週後判定。〔考案・総括〕 ①未治療群45例の10者(SM・INH・PAS・KM・TH・CS・EB・CPM・VM・SF)耐性頻度は33.3%, 1剤耐性26.7%では、一次薬耐性8.9%, 二次薬耐性17.8%。2剤耐性6.7%では、一次薬2剤、一次薬二次薬各1剤および二次薬2剤それぞれ2.2%であつた。②既治療群56例の10者耐性頻度は67.9%で、1剤耐性26.8%, 2剤耐性16.1%, 3剤耐性5.4%, 4剤耐性17.9%, 6剤耐性1.8%であつた。③薬剤別の耐性頻度は、未治療群の一次薬では、SM 10.4%, INH 2.1%, PAS 6.3%であり、既治療群ではそれぞれ17.5%, 25.4%, 28.6%であつて、既治療群に比し未治療群にINH耐性例が低率なのは、療研で指摘しているごとく、INH耐性菌による感染発病例が、他の抗結核剤耐性菌に比してまれなことを示唆しているものと思われる。この調査期間にはRFPはまだ一般には使用されていないのに、未治療群15.4%, 既治療群7.7%耐性が認められ、RFP自然耐性菌感染例がかなり存在すること、また未治療群にCS耐性が15.6%認められることは、CS自然耐性菌感染例も意外に多いことを示唆しているものと考えられる。

C39. 小川培地における抗結核剤の抗菌作用の低下について 高橋宏(国立予研結核部)

〔研究目的〕 現行の結核菌の薬剤耐性検査法は、各国でさまざまな方式で行われ、その成績を相互に比較検討することがなく、国際的視野にたつた統一した信頼しうる検査法の出現がまたれている。問題は、卵培地では血清寒天培地に比べて抗菌力の低下が生ずること、わが国の場合小川培地を使用しており、これにはLöwenstein-Jensen培地(L-J培地と略)の約2倍量の KH_2PO_4 が含まれている。この培地組成の燐酸塩の存在が抗菌力の低下にどの程度関係するものかを検討した。〔研究方法〕 小川培地に含まれる KH_2PO_4 の量を2, 1, 0.4および0%の4培地とスターチを除いたL-J変法培地(KH_2PO_4 は0.4%)のA, B, C, E, Dの5培地を用いた。この5培地について、DHSM, KM, INH, PASの各薬剤含

有濃度を1/2ずつ減じた系列培地をつくる。これに H₃₇Rv, Ravenel の薬剤感受性菌で 1~10⁻⁵ mg/ml の10倍希釈菌液をつくり、0.1 ml ずつピペットで接種した。〔成績〕KH₂PO₄ の濃度を異にする A, B, C, E, D の培地 pH を凝固水でみると 6.0, 6.4, 6.7, 6.0, 6.8 であり、KH₂PO₄ を除き pH を修正しない場合には、pH が7.6とアルカリ性で菌の発育が著しく抑制されるが、培地凝固前に pH を修正したE培地を含めて、5培地間に優劣は認められない。しかし DHSM と KM の抗菌力は、KH₂PO₄ 濃度ときわめて密接な関係がみられた。すなわち 0.1 mg 中の生残菌数がほぼ同一を示す B, C, E, D の各培地の発育阻止濃度はAの1/2, 1/4, 1/4, 1/8程度でKH₂PO₄ の多い培地ほど抗菌力が低く示された。また DHSM 1 mcg, 2 mcg を含む A, B 培地の生残菌数はC, E, D培地の2~4 order も多くその差は著明である。さらに各培地の生残菌数が50%に発育が阻止されるとき薬剤濃度を求めても同じ結論が得られる。KM についても、DHSM と同じ傾向であるが、INH, PAS にはこの5培地間にほとんど差異が認められない。〔結論〕小川培地からKH₂PO₄ を除いても、培地 pH を修正すれば菌発育には変動が起らない。結核菌の発育に必須の磷酸塩が、小川培地の場合には過剰であつて、これが DHSM の活性を低下せしめていたこと。このことは、わが国の DHSM 耐性検査値を高くしていた一因ではないかと考える。

〔追加〕工藤祐是(結核予防会結研)

われわれもこの点について検討を加えているが、L-J, 1%小川, 2%変法培地の比較において、SM, KM, VM, CPM, EB ではこれらの培地間の感受性にかなりの差を認めた。国際的なデータ比較には注意を要する。

〔追加〕東村道雄(国療中部病)

われわれは KM が出現したころ(昭和34年ころ)、KM, VM の抗菌力に磷酸塩および Mg イオン濃度が影響することを報告した。磷酸塩および Mg イオン濃度が高いと抗菌力が低下する。また昭和39年に1%小川培地と Löwenstein-Jensen 培地における種々の抗結核剤の抗菌力を比較した。KM, SM の発育阻止濃度の比はおおよそ4:1となる。

C40. ヒト型結核菌強毒株と弱毒株の as マーカーによる分別 (1) 中村昌弘・佐々木満子(久留大細菌)

〔研究目的〕ヒト型結核菌 H₃₇Rv 株と H₃₇Ra 株の酸性溶液中での生残菌数を測定した結果、H₃₇Ra が H₃₇Rv に比して菌数の減少が著しかったことから、pH 4.5 小川培地に両者を培養したところ、H₃₇Ra では全く生えてこなかったのに反して、H₃₇Rv ではよく生えてきて、この方法によつて両者を分別できることをさきに報告した。この現象を演者は as (acid sensitive) マーカーと名付け、as⁺ は pH 4.5 で生えてくるもの、as⁻ は生え

てこないものとした。今回はこの現象の両菌株間の遺伝的性格とその機作の一部を窺い知る実験を行つたので報告する。〔方法〕1 NHCl で液状の小川培地を pH 4.5 に補正したのち加熱して固めたものを pH 4.5 小川培地と呼び、これに菌液を培養して6週後の集落発生の有無により as マーカーを決定した。遺伝的性格を調べるには1つの集落を菌液としこれを小川平板培地にまいて50コの集落を拾い、いつたん pH 7.0 小川培地で増菌し、それぞれを pH 4.5 小川培地に培養する方法をとつた。そして、この繰返しにより集落を純化した。as⁻ の機作を知るためには pH 4.5 の Dubos 培地にタンザクストライド法による Slide culture method (SCM) を用いて菌の初期発育を microcolony の観察によつて判定した。〔成績〕as マーカーの再現性をみるために阪大微研、東北抗研、国立予研より H₃₇Rv と Ra の分与を受けて pH 4.5 小川培地に培養したが、例外なく Rv は as⁺, Ra は as⁻ であつた。微研の H₃₇Rv の集落50コを pH 4.5 小川培地に培養すると96%が as⁺ であり、その as⁺ の中の1集落をさらに50コの集落に分けてテストすると100% as⁺ であつた。H₃₇Ra は表現型としては as⁻ であるが、50集落に分けてテストすると as⁺ が70%も含まれていて、その中の1集落をさらにテストすると100% as⁺ であり、30%の as⁻ の集落の中にも常に as⁺ が半数以上含まれていた。as⁻ の現象ははじめから菌の発育が停止されていることが SCM でわかつた。〔考察〕この実験成績からみると H₃₇Rv が容易に H₃₇Ra へ変異することは考えにくく、むしろ H₃₇Ra が Rv へ back する可能性のほうが多いように思われた。

〔質問〕高橋宏(国立予研)

①われわれは結核菌の菌力を保持するのに苦労している。先生の酸性培地に継代した場合に菌力の維持が可能と考えられるか。②保存株の中には酸性培地によく発育する弱毒菌(今村株)があるのをわれわれは経験しているが、これらと、H₃₇Rv の強毒菌との間に差がみられるか。

〔回答〕中村昌弘

①pH 4.5 小川培地に H₃₇Rv を培養するとその毒力を維持できるかどうかまだ行つていない。②今村株(阪大)の強毒株と弱毒株では2例の例外を除き他は完全に区別できた。しかし pH 4.5 小川培地に生えてこないものが直ちに H₃₇Ra, 弱毒株であるかどうかは動物実験を行つていないので言明できない。

〔質問〕水口康雄(国立予研結核)

H₃₇Ra 株は as⁺ と as⁻ の混合であるとすれば、酸性培地にまいた場合、ある程度の菌が生えてきてもよいように思われるが、もし as⁺ と as⁻ の菌を混合すると phenotypic には as⁻ になるのでしょうか。

〔回答〕中村昌弘

お説のとおりであるが、事實は $H_{97}Ra$ は pH 4.5 に生えてこない。 $H_{97}Ra$ より得た as^+ と as^- 株を混合して pH 4.5 小川培地に培養する試みは行っていない。

C41. ミコバクテリアの遺伝的組換えに及ぼす培養条件の影響 須賀清子・水口康雄・徳永徹 (国立予研結核)

われわれは *Mycobacterium smegmatis* において接合による遺伝的組換えが起ることを発見し、昨年の本学会で報告をした。この接合による組換え体の出現はかけ合わせに用いる菌株や、かけ合わせる際の種々の条件によって大きく左右される。Tween 80 の存在が組換え体の出現を抑制することはさきに報告したが、本報告では接合の機構を明らかにするための1手段としてかけ合わせ時の温度と培地の組成が組換え体形成率に及ぼす影響を検討した。Rabinowicz 株 (R) と P M 5 株 (P) を用いかけ合わせ時の温度が組換え体形成率に及ぼす影響をみたところ、高温(42°C)、低温(22°C)ともに組換え体の形成が強く阻止された。低温では菌の発育も非常に悪く、菌のすべての activity の低下が組換え体形成の抑制をもたらしたと考えられる。しかし高温では、菌の発育は正常であり、また高温で前培養した菌を 37°C でかけ合わせたとき、組換え体の形成率は低下しないことから高温での組換え体形成の阻止は、接合→遺伝子移行→組換え体形成という一連の process のいずれかの step が温度感受性であることを示している。いかなる step また

は steps が温度感受性であるかははつきりしないが、42°C→37°C への shift-down の実験を行うと、42°C での Incubation の時間とともに組換え体の形成率は低下してくる(1時間で約 75%, 3時間で 30%, 5時間で 10%, 11時間でほぼ 0%) ので、高温では温度感受性の段階で recombination の process が停止するのではなく abortive になるのであろう。この高温による抑制は、*Mycobacterium smegmatis* に属する菌株間でみられる多極的かけ合わせの全 system で普遍的に認められた。次に炭素(C)源やチッ素(N)源が組換え体の形成に及ぼす影響を検討した。Jucho (J) R, P を 24~28 時間 Buffer 中で starvation を行つてから種々の培地でかけ合わせを行つてみると、最少培地から N 源である $(NH_4)_2SO_4$ を除くと組換え体の形成は強く抑えられるが、C 源の Glycerin を除いても組換え体の形成は抑制されず、むしろ Glycerin が存在する場合より高頻度に出現した。

〔質問〕 中村昌弘 (久留大細菌) 形態的観察があるか。

〔回答・追加〕 須賀清子

①まだよく検討していないので、これから調べる予定である。②かけ合わせを支配する複数の遺伝子の存在が認められており、同一菌株ではその一方が欠除しているためである。③強固かつ長時間の細胞接触が必要なのであろうと考えているが、さらに検討したいと思う。

症候・診断・予後 (1)

C42. 胸水中の酸性ムコ多糖体について 荒井秀夫・武田俊平・佐藤博・本宮雅吉・岡捨己 (東北大抗研内科)

〔目的〕 ヒアルロン酸は、しばしば中皮腫の胸水中に高濃度に含まれることが知られている。しかしまれに肺結核の胸水中にもかなりの濃度で含まれていたとの報告もある。われわれは採取した胸水中に酸性ムコ多糖体(ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸など)を微量ではあるが証明したので、その方法と結果を報告する。〔方法〕採取した胸水 800 ml をプロナーゼで消化してから、トリクロル酢酸を加え遠心し、その上清に塩化ナトリウム飽和エタノールを加え再び遠心を行つた。その沈渣を純水にとき、再び塩化ナトリウム飽和エタノールを加え同様の操作を繰り返した。その沈渣を純水にとき、水に対して透析を行つた後、減圧濃縮しさらに凍結乾燥した。なおこの試料の一部は電気泳動に使用した。残りの試料を 0.01 M 塩化ナトリウム溶液にとき、さらに過剰の 4% 塩化セチルピリジニウム溶液を加え遠心を行つた。その

沈渣を 2.1 M 塩化ナトリウム溶液にとき、エタノールを加えた後再び遠心した。得られた沈渣を純水にとき、水に対して透析を行い、その後減圧濃縮し、引き続き凍結乾燥した。その一部を電気泳動に用いた。同一試料の比較的多量を純水にとき、強陰イオン交換樹脂(Dowex-1, Cl 型)カラムにかけ、濃度の差の異なる塩化ナトリウム溶液で溶出した。さらに電気泳動を行つた。電気泳動はセルローズアセテート膜上で、蟻酸-ピリジン緩衝液で行い、主としてトルイジン青染色を行つた。〔結果〕コンドロイチン硫酸 A(C)と思われる画分のほかに、ヒアルロン酸と思われる画分も同定された。病因との関連における酸性ムコ多糖体の質的および量的消長に関しては、今後の検討を必要とする。

C43. 肺結核患者の排菌状況 渡辺定友・小泉雄一・岡本亨吉・久保宗人 (国療村松晴嵐荘)

〔研究目的〕 肺結核患者の病状判定および経過観察のためには、レ線検査と喀痰中結核菌の検索とが必要であるが、最近では化学療法によるレ線所見の変化と排菌の経過

とが必ずしも併行せず、排菌状況のみが経過判定の指標となることが多い。したがって肺結核患者の検痰がきわめて重要になってくる。よって肺結核患者の喀痰中排菌の形態を調査した。〔研究方法〕調査対象は、昭和37年から46年に至る10年間に国立療養所村松晴嵐荘に入院した肺結核患者2,587名で、男1,791、女796である。年齢は19歳未満が161、20～39歳が1,195、40～59歳が795、60歳以上が316であった。喀痰中結核菌の検査方法として、塗抹鏡検は蛍光法によつた。培養検査は、患者喀痰を4% NaOHで前処理した後、その0.1 mlを3%小川培地に接種し、37°Cに8週間培養した。〔成績〕入院して1週間以内に行つた検痰成績は、陽性55%、陰性45%で、これは男女間および年齢層間にほとんど差がなかつた。この際排菌陽性と決定した検痰の回数を見ると、1回の検査で陽性となつたものが76%、2回のが17%、3回が11%、4回が1%、5回が1%、5回以上検査して初めて陽性となつたものが0.4%あつた。検査方法別では、塗抹鏡検で41%、培養で54%の陽性率を認めた。入院後の排菌の経過を見ると、入院当初陽性例の85%が排菌停止した。しかしこの排菌停止例の17%はその後に再排菌をみた。排菌停止後再排菌までの経過月数を見ると、停止期間3カ月で再排菌したものが30%、4カ月で17%、6カ月で11%、以後12カ月までに再排菌した例が各月4～5%に認められた。また入院当初陰性例の11%がその後に排菌を認めた。その排菌時期は、入院後1カ月が39%、2カ月が16%、3カ月が8%、6カ月が7%、以後12カ月までに4～2%認められた。これら再排菌時の排菌量は、培養1④程度の少量排菌のことが多い。また塗抹陽性・培養陰性が24%に認められた。〔結語〕入院当初に検痰を3回実施すると、陽性例の96%を発見できるが、5回以上検査して初めて排菌を認める例もあることは注意を要する。排菌停止後3～12カ月を経過して再排菌する例があり、排菌陰性を決するには一年以上の長期、詳細な観察を必要とする。

〔質問〕 亀田和彦（結核予防会結研附属療）

①調査対象の初回治療例と再治療例の割合はどうか。②治療による排菌の推移は、初回治療例と再治療例とは異なると思うがその点はどうか。

〔回答〕 渡辺定友（国療村松晴嵐荘）

①初回治療と再治療との比は約1:4である。②今回は初回治療・再治療を区別せずに、肺結核症の一般論として述べた。

〔質問〕 赤松松鶴（座長）

「検痰3回」とはどういう意味か。

〔回答〕 渡辺定友

「検痰3回」とは入院して翌日から3日間連続検査するの意である。

C44. 結核性肋膜炎の生検所見（その2）[○]勝呂長・松崎正一・鈴木富士夫・萩原忠文（日大萩原内科）

〔目的〕胸水貯留を主徴として来院する患者は少なくないが、単に胸水の生化学的性状、通常の細胞診のみで確診を得ることは困難なことが多い。そこで、それらの諸点を解明する目的で、従来より検索してきたが、今回は結核性肋膜炎例について、体壁肋膜を経過的に採取し、組織像および細胞像、臨床像とを対比検討したので報告する。〔方法〕被検対象は最近5年間に当教室で、経験した65例の胸水貯留患者中、臨床上、結核性肋膜炎と診断しえた15例（男10例、女5例、年齢13～61歳（平均33歳））について、Cope型生検針を用いて、胸水貯留例の体壁肋膜の生検を行つた。生検は通常、患者を座位とし、肩甲線上で胸水貯留部を穿刺し、2mm³前後の小組織片（1～2コ）を採取し、光顕および一部電顕標本を作成し、組織内結核菌は矢崎法による蛍光染色を行い、Carl-Zeiss 蛍光顕微鏡で観察し、Ziehlの抗酸性染色で対比し、また胸水採取時に輸液セット用のビニールチューブ（網目状の濾過器のあるもの）を通して胸水を50～100 ml採取し、この濾過器を切断し、10%中性ホルマリンで固定後、光顕標本を作成し（セル・ブロック法）従来の細胞診所見とあわせて観察検討した。〔成績〕①被検例は推定発病日より30～120病日に生検を実施したが、15例中11例（73%）に組織内結核菌が陽性で、菌量は少量～中等例が多かつた。菌の形態は長桿状、短桿状、顆粒状菌が観察され、その分布は結核病巣、特に壊死巣内に認められ、化学療法の経過に従つて消失傾向がみられた。②肋膜の組織像では早期例では明らかな結核結節が認められ、次第に線維化傾向が認められた。③セル・ブロック法による観察は従来の沈渣の塗抹法による細胞診より、悪性腫瘍に由来する肋膜炎との鑑別に有用である。〔結論〕体壁肋膜の針生検および胸水のセル・ブロック法による細胞診の併用により、早期に確診しうるので、治療効果および予後の判定上有力な診断法と考え、さらに症例を重ねて検討する予定である。

C45. 肺疾患の気管支鏡的所見 秋山三郎（国療中部病）

〔研究目的〕肺疾患に対する気管支鏡診断の有用性については論をまたないが、最近にはアパレートが開発されたので、これを広く肺疾患の診断に応用して検討してみることは有用なことであろう。気管支鏡の有用性はなんといつても、まず第1に気管支を可視すること、第2に気管支鏡下で種々の操作を行つて診断および治療を行うことである。当院でも、すでに5,000回以上の気管支鏡を行つてきた。今回、肺疾患に対して肉眼的所見とカラーフィルム所見について統計的な観察を行つたので報告する。〔方法〕町田製硬性気管支鏡および気管支ファイ

パースコープで肺結核 314 回を始めとし、その他の炎症性疾患と肺腫瘍疾患に 841 回行つた。以上の疾患の肉眼的所見は気管支鏡カルテに図示し、また撮影されたフィルムなどを検討した。炎症性疾患に対しては気管支粘膜の変化を主として観察し、また腫瘍との鑑別点について検討した。さらに炎症性疾患の気管支洗浄液などの細菌学的検討を行った。〔成績〕以上の症例に対して無所見は 479 例中 88 例にみられ、肺腫瘍では閉塞、浸潤、圧排、炎症などの所見があり、悪性細胞の出た症例は 49 例で原発性肺癌 61 例中 80% にあたる。炎症例疾患では気管支鏡下で気管支炎ありと診断した症例は 198 例あり、結核性 162 例、非結核 36 例であつた。この気管支所見をみると発赤(33%)、分泌物(14%)、浮腫(19%)、粘膜下血管怒張(15%)、偏位、変型(20%)である。気管支鏡で発見される気管支炎は 404 例中 49% に発見された。血痰、咯痰、咳嗽、喘鳴、咯血、喉頭異常などを訴えた 72 例について検討すると有所見率は 56 例(77%)であつた。気管支洗浄液の検討では咯痰と洗浄液では菌検出の差は著明で咯痰では 64% と洗浄液では 18% であつた。その他脱療法前後、また肺切除前後の症例について検討した。〔結論〕肺疾患に対して気管支鏡診断を行うことは胸部レ線上に発見されない気管支病変を直視下で観察できるし、また直視下で種々の操作を行つて細胞診、生検、洗浄液の細菌学的検討ができるし、また気管支鏡下で治療ができるので有用な検査法であると考ええる。

〔追加・質問〕 児玉充雄(日大萩原内科)

ただいまのご発表興味深く拝聴した。われわれも各種呼吸器疾患の気管支鏡所見について検討し報告しているが、ご報告通りの成績を得ている。しかし、われわれは気管支鏡施行と同時に気管支炎および気管支枝壁の生検を行つているが、その結果例数はわずかに 118 例であるが、気管支疾患群と非気管支疾患群に分けてみると、気管支疾患群で生検組織所見を有するものは 100%、非気管支疾患群でも生検組織所見を有するものが、61 例中 60 例にみられた。気管支断端(肺切後)の組織所見および他の肺疾患における気管支鏡所見頻度と生検所見との比較はどうか。

〔回答〕 秋山三郎

①第 1 の質問に対しては演者の施設で気管支病変以外の肺疾患の biopsy による症例が少ないので、これから検討してみたいと思う。②気管支切断端の肉眼的所見は旧型の気管支鏡時代より観察しているが、網糸、テトロン、ナイロン縫合糸の順に従つて発赤度が強いと思う。しかし糸の脱落や時期的に経過すると断端の発赤は少なくなるように思う。

C46. 最近の粟粒結核症について °勝呂長・松崎正一・津谷泰夫・岡安大仁・細田仁・萩原忠文(日大萩原

内科)

〔研究目的・方法〕 近年、各種抗結核剤の進歩普及に伴い結核症の漸減ないし、死亡率の激減が認められるが、なお成人で、肺、肝、腎などの主要臓器における急性粟粒性結核症の発症が注目されてきた。特に膠原病、腎疾患、血液造血管系疾患の治療に際して、長期かつ大量の副腎皮質ステロイド剤の併用投与が行われる傾向がみられるが、このさい突然発症して、急性経過をとつて死の転帰をとることが少なくない。診断の遅れが子後の不良とする点に着目して、自験の 2 症例を中心に最近の急性粟粒結核症の発症の要因について 2, 3 の検討を加えて報告する。〔成績・考察〕 症例 1 は 51 歳の家婦。主訴は呼吸困難および全身倦怠感。現病歴では昭和 46 年 3 月初旬、高熱が持続し、次第に呼吸困難が増加し、4 月 7 日当科へ入院した。入院時、意識混濁し、口唇、指尖にチアノーゼ(+), 胸部に「ラ」音なし、心音純。項部強直(-), 検査で、ツ反応陰性。赤沈正常 WBC 14,000, 尿蛋白、糖とも陽性。K 6.5mEq/l, NPN 158.0mg/dl, クレアチニン 7.18 mg/dl, PaO₂, PaCO₂, pH とも低下。胸部 X 線像で、ほぼ両側肺野全域に粟粒大~小豆大の粒状影の比較的密な散布像と網状影がみられた。入院後、腎不全および呼吸困難にステロイド剤、抗生剤、O₂ 吸入を併用したが、腎不全が増強して入院 9 日目に死亡した。剖検上、肺および腎に空洞形成を伴つた粟粒結核症が主病変で、その他肺門リンパ節、肝、脾、卵巣、骨髓、髄膜、膀胱、腹膜も同様の病変を認めた。症例 2 は 35 歳の女性、公務員。主訴は頭痛および高熱。現病歴は昭和 45 年 6 月中旬、某医にて関節ロイマの診断で、約 2 カ月間、副腎皮質ステロイド(計 Prednisolon 900 mg) の投与を受けたところ、頭痛および 39°C におよぶ発熱が出現し、某医で感冒の診断で医治を受けていたが、増悪傾向がみられたので、45 年 8 月 10 日、当内科に入院した。入院時、顔貌苦悶状、貧血およびチアノーゼなし。項部強直(+), 胸部ではラ音なし、心音純。腹部は平坦で肝、脾を触れず。下腿に浮腫なし、病的反射なし。検査で、髄膜炎が明らかにされ胸部 X 線像では全肺野に粟粒大~一部小豆大の粒状影が認められたが、中~下葉に著明で、粟粒結核症と診断し、SM, PAS, INH の 3 者併用を開始し、徐々に好転し、6 カ月後に軽快退院した。なお日本病理剖検報から、近年の粟粒結核死の推移をもあわせて検討した結果を報告する。

C47. 小児血行散布性結核症(粟粒結核症と結核性髄膜炎) °星野皓・山登淳伍(都立清瀬小児病)

昭和 41 年 1 月から 46 年 11 月まで、ほぼ 6 年間に清瀬小児病院結核病棟に入院した結核患児は 390 名であるが、そのうち粟粒結核症および結核性髄膜炎のいずれかを認めた血行散布結核症は 42 名(10.3%)であつた。このうち粟粒結核症は 26 名、結核性髄膜炎は 29 名であり、

この両者を認めたものは14名、髄膜炎のみにて粟粒陰影を認めないものは16名であつた。年齢は1歳以下17名、1歳9名、2歳5名、3～6歳7名、7歳以上4名であつた。感染源と推定されるものは、父12名、母8名、祖父5名、その他3名、不明14名である。BCGは7名で接種されているが、そのうち2名は乳幼時期に接種して、学童期後半に発病したものであり、また2名は発病発見直前のツ反陰性期に接種されたものであつた。患児の胃洗浄液培養で結核菌を証明したものは16名(42名中)、排膿より証明したものの1名、髄液培養で証明したものの15名(28名中)であつた。また胃洗浄液、髄液のいずれにも結核菌を証明しえなかつたものは12名であつた。予後は死亡6名、重症心身障害を残したも

の4名、智能障害、あるいは四肢の麻痺を残したものの3名で、これらはいずれも髄膜炎によるものであつた。その他41年以前に入院して現在なお在院しているものが3名あるが、いずれも重症心身障害児で、1名は1歳半で髄膜炎に罹患し、現在13年余、経鼻腔ゾンデによる強制栄養を続けている。最近結核症は著しく減少し、かつその治療方法は進歩してきたにもかかわらず、乳幼児の結核が小児結核の主要部分を占め、そのうち血行散布結核症が依然減少しておらず、特に髄膜炎を併発した場合、その予後は決して順調ではない。少なくとも髄膜炎を併発する以前に結核感染を発見治療するよう努めなければならない。

症候・診断・予後(2)

C48. 他の疾患と誤られた腸結核症の3症例[○]細田仁・岡安大仁・勝呂長・鈴木富士夫・守田浩一・菊岡正和・萩原忠文(日大萩原内科)

抗結核剤の登場により、腸結核症、特にその定型例は激減し、本症の診断は必ずしも容易ではない場合が少なくない。われわれは最近、回盲部腫瘍を疑い、あるいはクローン病と診断したが、手術あるいは剖検によりはじめて腸結核症と診断しえた3症例を経験したので、それらの症例を中心に、2, 3の文献的考察を加え報告する。症例1: 58歳男。大量の下血を主訴として入院。入院後は下血徴候は消失し、鉄剤投与で貧血も改善したが、回盲部に鶏卵大の腫瘤を触知し、腸のX線像上、上行結腸内側のハウストラの形成不全と盲腸の変形および伸展不良の所見があつたので手術を施行した。手術時、盲腸および上行結腸から発生した腫瘍と考え、結腸の右半切除ならびに回腸、横行結腸の端側吻合術を行つた。病理組織学上、非特異性炎症を伴う結腸およびリンパ節結核症と診断された。術後、抗結核療法で軽快退院した。症例2: 39歳男。回盲部痛、下痢およびやせを主訴として外来受診。約1カ月間加療したが、食思不振、回盲部痛が増強し、下痢も激化した。右下腹部に索状腫瘤を触知し、腸のX線像上、盲腸および上行結腸の著明な変形と肝彎曲部の狭窄像などが認められたので、回盲部腫瘍を疑い、外科に転科して結腸右半切除と回腸、横行結腸の側々吻合術を施行した。病理組織学的に結核性結腸炎および回腸末端部潰瘍、限局性腹膜炎および腸間膜リンパ節結核と診断された。術後、抗結核療法で軽快退院した。症例3: 49歳女。慢性下痢、全身倦怠およびやせを主訴として入院。臨床検査所見として、低蛋白血症および貧血を認め、腸のX線像上、回盲部より上行結腸、

横行結腸にかけて狭窄および硬化像がみられた。これらの所見から、クローン病と診断。外科手術を予定し、輸液など施行したが、突然死亡した。剖検上、回盲部を中心に、上行結腸にわたつて各所に散在する結核症で、腸間膜リンパ節結核症を伴つていた。

〔追加・質問〕長井盛至(国療浩風園)

①演者の言われるごとく腸結核の臨床的診断は困難でXP像でも糞便の菌検査でも必ずしも決定することはできない。そこで熱系に特徴があつて夕方が最高となるのでアーベントリッヒェギッペルと呼んでいた。そして熱の割合に脈搏数のカーブが低いのを一つの目標としていたが演者の熱型は如何。

〔質問〕大藤真(座長)

②血沈はどうか。第3例はprotein-losing gastroenteropathyを思ふところもあるが、剖検で腸間膜のlymphangitisはみられなかつたか。

〔回答〕細田仁(日大萩原内科)

①第1, 第2症例は微熱、第3例は入院前微熱、入院後、時に高熱をみせたことがあつたが特定の熱型は示さなかつた。②血沈値は第1, 第2症例は軽度促進、第3例は中等度促進していた。

〔追加〕吉田文香(埼玉県立小原療)

われわれの療養所で過去11年間に死亡した肺結核患者151名中、腸症状を死因としたものが6名あつた。6名中4名を剖検できた。4名中2名は結核性であり、他の2名は非結核性であつた。結核性のうち1名は初回治療重症例で、入所後すぐ死亡した例であり、他の1例は昭和34年の1例でSM・PAS・INH耐性の肺結核例で、有効な化学療法剤のない時代の例であつた。非結核性潰瘍の発生機転については不明であつた。

C49. 肺結核患者の咯血に関する臨床的所見 浦上栄一 (国療東京病)

〔研究目的〕 肺結核の咯血死は減少化の傾向にあるが、その原因を探る手段として、入院中の肺結核患者の断面調査を行い、咯血の現状を分析した。〔方法〕昭和46年11月10日現在、国療東京病院に入院中の肺結核患者1,119名(男801名、女318名)を対象に、調査用紙に咯血既往をはじめ、諸項目について記入させ、最近3カ月以内に咯血のあったものについては罹病期間、病型、排菌、耐性、合併症などを個別に調査した。〔成績〕集計数は1,047名(男745名、女302名)で回収率は93.6%である。①咯血の既往は295名で28.2%で、うち、男217名(29.1%)、女78名(25.8%)と男が多く、年齢別にみると、50歳代の35.3%が最高で、19歳代の12%が最低である。②咯血の回数は2~5回が48.4%、1回のみがこれに次ぎ、11回以上、6~10回の順となる。③病期との関係は咯血が肺結核の発見動機となつたものが30.5%、発病時が26.4%で両者で過半数になる。最近3カ月以内の咯血例は10.8%にすぎない。時期不明のものが32.3%と高率にある。これは発病初期と最近3カ月以内の中間のものと、頻回の咯血が質問の時期の2つ以上に該当している例と考える。④季節との関係は2回以上のものは関係ないものが多い。1回のみのもは春がいくぶん多い。⑤女性の生理との関係は、それとの関係のないものが多い。⑥最近3カ月以内の咯血例は32例(10.8%)であるが、罹病期間の長いもの(10年以上62%)、排菌例20例(63%)、多剤耐性19例、胸部X線像で有空洞例84%、胸部手術の既往40%と難治例に多い。合併症は4例にみられる(AM症GⅢ、肺真菌症、気管支拡張症、糖尿病それぞれ1例)。〔結論〕咯血の全体の比は諸家の報告と大差がないが、いわゆる晩期咯血が少ないことがわかつた。これは化学療法が長期に、有効に、十分行われているためと考える。

C50. 菌陰性空洞の予後(第2報)〔結核予防会化学療法協同研究会議(委員長:岩崎竜郎)〕〔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)結核予防会保生園病(小林栄二)同一健(飯塚義彦)同渋谷診(今村昌耕)同結研附属療(小池昌四郎・佐藤瑞枝・木野智慧光)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)同相談診療所(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に影響を与える因子を

検討し、化療のみか外科療法かの適応限界、ならびに化療のみで処理する場合の必要かつ十分な治療期間を決定するため、本症例に対する化療の遠隔成績を追求した。〔対象・研究方法〕 予防会全国16施設で過去12年間に診療した入院および外来患者の中より、6カ月間菌陰性の持続する空洞例で、その後6カ月以上観察しえた症例を抽出し、X線所見および菌所見の推移を調べた。集計しえた症例は約600例で、男女比は3:1、過半数(約60%)が40歳以上である。初回治療、再治療も各半ずつで、初回例の大部分は一次薬2~3剤併用、再治療でも約60%は一次薬のみの治療であつた。治療開始当初入院治療を受けたものは約60%で、菌陰性空洞成立時の病状は中等症例が圧倒的に多く、87%が学研の拡り2以内で、F型は9例にすぎない。このような背景因子の菌陰性空洞例について化療中、終了後を含めて菌陰性化後の累積悪化率(life table法)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、今回は塗(+・培(-)の排菌は悪化とはしなかつた。菌陰性空洞の型は壁厚によりI(全周ほぼ一様に2mm以下)、II(同じく3mm前後)、III(壁厚一部でも4mm以上)、IV(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〕 単個空洞例について治療初再別にみると、初回例では菌陰性化後5年までの累積悪化率は約15%で、その後の悪化はまれである。再治療例では5年までで約25%、その後も悪化は増加する。菌陰性空洞型別では、初回治療で生じたI型のみがとびぬけて成績がよく(悪化0)、II型がこれに次ぐ。III、IV型は高率で両者間には差がみられない。再治療例ではI、II型でも5年までの累積悪化率は15%程度と初回例のIII、IV型に匹敵するが、その後の悪化は少ない。再治療のIII、IV型は悪化率も最高(5年で約30%)でその後も悪化率は上昇する。菌陰性化の速度別では、初回例において治療開始後3カ月以内に陰性化したものは4カ月以降の陰性化例に比べて多少悪化率は低いが、再治療例ではその差は明瞭でなかつた。治療終了例は200余例に達したが、終了後1年以上の観察例は約100例で、そのうち悪化はわずかに7例にすぎず、今回も治療期間別の治療終了後の悪化の検討はできなかつた。なお観察期間中にアスペルギルス症合併5例、肺炎および混合感染を繰り返すもの4例を認めた。

〔質問〕 吉田文香(埼玉県立小原療)

ONC後の悪化は胸部X線上のものと咯痰中再排菌とに分けられると思われるが、排菌再陽転は明らかに悪化であるが、ONC後のX線上の変化はかなりあるので、これを結核の悪化と、そうでない変化とに分けてみる必要があるのではないか。

〔回答〕 木野智慧光

X線上の悪化には病巣拡大と新病影の出現が含まれる

が、後者については肺炎等の合併との鑑別が問題となる。この点は陰影のその後の経過によつて、短期間（おおむね1カ月以内）に完全に消失するようなものは肺炎として悪化より除外した。しかし厳密な鑑別は困難である。

C51. 排菌陰性化した肺結核病巣とその予後（第1報）
肺結核初回治療例について °牧野進・石黒早苗（国療東京病）

われわれは昭和38年1月1日～45年12月末の間に、国立療養所東京病院を退院した初回治療例322例について、排菌陰性化後6～8カ月目の時点における胸部X線像を分析し、その予後を、この時点から最長5年にわたつて追求した。これらの症例については、治療開始前の基本型、空洞型、排菌陰性化までの使用抗結核剤の種類、排菌陰性化の時期、および発病発見から治療開始までの期間について調査した。この時点で空洞消失群124例、空洞残存群198例（うち薄壁空洞59例）を得た。①空洞消失群と空洞残存群の比較：前者では、後者に比し治療開始前の基本型では、両側空洞例が少なく、片側空洞、 B_1B_2 型が多く、排菌陰性化時期では3カ月目以内のものが多くいずれも有意差がある。消失空洞と残存空洞の治療開始前の各型の間、排菌陰性化までの使用薬剤の種類、治療開始までの期間については両群間に有意差はない。②薄壁空洞の出現率：空洞壁の厚さが全周2mm以下のものを薄壁空洞としたが、菌陰性空洞196例中59例30.1%であつた。治療前の空洞型からの出現率を比較すると $Kc > Kb \approx Kc$ であつた。また両側空洞 $>$ 片側空洞、一次薬のみ使用 $>$ 二次薬以下を含むもの、排菌陰性化時期3カ月目以内 $>$ 4カ月目以降、といずれも前者が有意差をもつて出現率が高かつた。一般に治療前の病型が重いほど排菌陰性化はおくれるのであるが、薄壁空洞の出現率については、 B_1B_2 型内でも、また一次薬のみ使用の群の中でも、いずれも排菌陰性化時期が4カ月目以上のものに高かつた。③気管支の変形の出現率：気管支造影を行ったもののほかに、断層写真上のいわゆる Air Bronchogram で明らかな気管支変型（主として拡張像）を認めたものを変形ありとすると、322例中147例45.4%であつた。この気管支の変形を有するものうちでも治療前の基本型は、両側空洞、 B_1B_2 型以外のものが多く、空洞型では $Kc > Ka \approx Kb$ であつた。また排菌陰性化時期のおくれたもの、二次薬使用例に多かつた。以上いずれにも有意差があつた。④予後について：322例についてアンケートおよび外来カルテから経過を追求した。アンケートは約1/3が返送され、アンケートの回答率も44.4%と悪いが、大部分が退院後当院に外来通院しているため外来カルテにて追求したが、その判明率も63.7%であつた。したがつて予後については、不良例が多く追跡されたためか、空洞消失群と残存

群との間に著明な差は認められなかつた。しかし排菌陰性化後6～8カ月目の時点では空洞の改善はまだ上昇中であつて、この時点で約1/3は6カ月後消失する。そこで排菌陰性化後約1年目の時点の胸部X線像を分析すると、288例中空洞消失群は146例、空洞残存群142例（うち薄壁空洞55例）であつたが、その分析結果は6カ月目のそれと全く一致した。

〔質問〕 大藤真（座長）

菌陰性化までの期間が4カ月以上のもので、二次抗結核剤使用のものに薄壁空洞化が多いということは、これらの症例が重症結核であつたことに由来するか、あるいは他に特別の機転が考えられるか。

〔回答〕 牧野進

薄壁空洞は排菌陰性化が、初回治療例において、治療開始後4カ月以上におくれるものから出現することが多いのであるが、たしかに重症例は、排菌陰性化のおくれるものが多いのであるけれども、基本型が治療開始前 B_1B_2 型の軽いものでも、排菌陰性化がおくれるものからの出現率が高いので、必ずしも重症という条件のみとは考えられない。しかしなぜ排菌陰性化のおくれることが、薄壁空洞の出現に重要な要件となるかについては不明である。

C52. 菌陰性空洞の長期観察 °吉田文香・西山寛吉・高橋折三・河本久弥・藤岡萬雄（埼玉県立小原療）

〔研究目的〕 菌陰性空洞を有する肺結核患者の空洞所見と臨床経過とを長期に観察して長期予後を確認することを目的とした。〔研究方法〕 菌陰性空洞（ONC）は喀痰中の結核菌が陰性化した後1年経過するも、なお胸部X線上空洞像の残存を認めるものとした。調査症例はいずれも当所に入所加療退所した症例で、単個空洞13例、多房空洞21例であり、ONC到達後5年以上13年まで（平均8.7年）空洞像の推移と臨床経過とを定期的に調査した。単個空洞は男8名女5名、40歳以下10名、41歳以上3名で、若い人が多い。ONC到達時のX線所見はいずれも学研C型で空洞は Kx_1 3コ、 Kx_2 7コ、 Ky_2 4コであつた。ONC到達はSM・PAS・INH併用によるものが10名と大部分を占めた。多房空洞は男11名、女10名で40歳以下8名、41歳以上13名と年配者が多かつた。ONC到達時X線所見はいずれも学研C型で空洞は硬化多房型Kzであつた。ONC到達はSM・PAS・INH形式によるもの12例、二次剤併用形式によるもの9例であつた。〔研究成績〕 ONC到達時の空洞像を岩崎氏分類にみると、単個空洞ではA・B・C型8コ、D型3コ、その他3コであり、多房空洞ではB・C型6コ、D型3コ、E型3コ、F型7コ、G型3コ、H型5コと多彩であつた。ONC到達以後も空洞像の変化するものが多く、学研・岩崎分類を基準として改善、不変、悪化に分けた。単個空洞で改善9コ、不変3コ、悪化2

コで、悪化の1例を除き正常生活を続けていた。多房空洞では改善16コ、不変3コ、悪化4コで、悪化のうち2例は排菌陽性化し、2例は真菌感染を起した。ONC後の化療期間と中止後の予後との関係を調べたが一定期間化療を行つたものでは化療期間と予後との間に一定の相関関係を認めなかつた。次にONCの化療中止時の所見を調べたが、岩崎分類A・C型、空洞の不明化・濃縮化したもので予後良好であり、岩崎分類F・H型、空洞の充塞では予後は疑わしかつた。次に空洞像の変化を起す時期を改善例で調べてみた。単個空洞ではONC到達後4年まで、多房空洞では5年までに多く起つていた。〔結論〕菌陰性空洞を長期に観察するとX線上かなりの変化が認められる。岩崎分類A・C型、空洞の不明化・濃縮化型は予後良好で、この形になれば化療中止も可能である。空洞像の変化はONC到達後4~5年までに多く起るので少なくとも5年くらいの化療、経過観察を必要と考える。

〔質問〕大藤真(座長)

最後の症例のレ線像悪化時には発熱その他臨床症状はなかつたか。

〔回答〕吉田文香

8~12年の充塞像がどうして起きたかは不明である。今後調べてみたいと思う。8~9年ある療養所に入所してよく検査されているので、どうも結核性的変化が起り悪化したものとは思われない。

C53. 接種結核症 25年間の観察 °田村政司(国病兵庫中央) 佐川一郎(金大小児) 岩崎竜郎(結核予防会結研)

昭和21年5月、当時の国民学校児童に人型結核菌による接種結核症が102名発生したので、その治療にあたりとともに25年間その経過の観察を続けてきた。接種結核の局所変化を生じた後、さらになんらかの病的所見を認めたものが44名あり、その病変を大別すると、肺内結核病変31例、肺外結核病変23例、一過性浸潤26例、石灰沈着像20例である。肺内結核病変全体としては半数が2年以内に発生したが、肺結核の半数は5年以後に発生し、逆に粟粒結核、髄膜炎、骨関節結核の多くは5年以内に発生している。最も早いのは2カ月後の骨関節結核で、最も遅いのは18年目の遠隔表在リンパ節結核であり、18年以後には発病例はない。接種局所の

変化の後で、一次的に発病した結核性病変を初発、一次的発病後に別の病変が加わつたものを続発として分けると、初発の発病例は27名で、うち10名に27例の続発病変を認めた。初発例は肺内病変21例、肺外病変6例と肺内に多くみられ、続発例では肺内病変10例、肺外病変17例と、初発例とは逆に肺外のほうが多くなつていいる。結核病変出現の時期を5年以内と、以後に区切つて大別すると、肺内病変特に肺結核で5年以後に発生例の多いのが目立つ。しかもこれら症例には先行する結核病変も、家族内の結核もなかつた。普通の状態では直接感染する機会のない肺外結核病変例の中にも、5年以後の発病例でしかも5年以内に先行する結核病変がないものが6例あつたことは、結核菌感染後相当長年月の間発病の機会があるものと考えられる。一過性に出現した肺野の浸潤陰影を16名に26例認めたが、この一過性浸潤が結核性か非結核性かを区別することは困難である。石灰沈着像を認めたものが16名に20例あり、内訳は肺内8例、肺門リンパ節3例、腋窩リンパ節9例で、そのうち肺内2例と肺門1例は既感染例であつた。接種結核局所の所属腋窩リンパ節に石灰沈着を認めた最も早いものは1年5カ月後である。25年間の死亡例は、結核性髄膜炎の2名と、接種1年後腋窩リンパ節を摘出して2日目に死亡した1名および20年目に癌性腹膜炎で死亡した骨関節結核の1名の計4名である。

〔質問〕大藤真(座長)

化学療法との関係はどうか。

〔質問〕松宮恒夫(東大医科研)

①長年月たつて発見された症例の喀痰より分離された菌はないか、もしありとすればワクチン中に含まれた菌株と同じであつたか。②注射により発病したとすれば粟粒結核型が多いと思われるが病型はどうであつたか。

〔回答〕田村政司

①腸チフスワクチン接種後、約半年の後で原因調査が兵庫県の委員会で行われたが、接種ワクチン中には結核菌は証明できなかつたと発表されている。②発病した肺結核病変は小範囲のものが多く、思春期に発病した者のうち2名は肺切除を行つた。これら肺結核発病例の結核菌と、接種された結核菌との直接証明はできなかつたが、家族内や職場には感染源は認められなかつた。

結核周辺疾患

C54. ウイスター系ラットにおける経気管ビニール管肺内注入法による石綿肺結核に関する実験的研究 °岸本良博・宝来善次・清水賢一・竹永昭雄・藤沢義範・

山下和雄・菊池英彰・武田俊彦・谷口純一(奈良医大第2内科)

〔研究目的〕無水珪酸、滑石、カオリン、活性炭粉塵と結

核菌の共在による実験的塵肺結核症に関する所見はすでに報告されている。珪肺と並んで重要である石綿肺と結核との関連性は明らかでない点が多い。またラットにおける結核病巣形成に関する研究も少ない。演者らは石綿粉塵と結核菌を混合して肺内に注入し、実験的石綿肺結核症を起させ、経時的に病理学的、細菌学的検索を行い、石綿肺に合併した結核病巣の病像を観察し、あわせて石綿粉塵単独群、結核菌単独群を観察した。〔研究方法〕雌ウイスター系ラットを用い、経気管ピニール管法により実験を行つた。実験群はⅠ単独石綿肺群、Ⅱ単独結核群、Ⅲ石綿肺結核群の3群に分かれ、注入1, 2, 4, 4, 8, 12, 16, 24 および 36 週後に屠殺剖検し、病理学および細菌学的検索を行つた。石綿粉塵は細砕しにくく、大きさ74μ以下のクリソタイル石綿粉塵 25mg/0.5 ml の濃度に生理食塩水に懸濁した懸濁液を用い、結核菌については人型結核菌 H₃₇R_v 株を1匹当り約10⁶コ生菌単位/0.5 ml の菌液を使用した。〔研究成績〕病理肉眼的所見については、Ⅰ群においては、全例に最終的には弾性硬の石綿肺結節がみられ、少数に肺化膿症様病変が認められた。Ⅱ群においては、2週後より結核結節が形成され、経時的に結核性病変が融合傾向が強くなっているのがみられた。そのうち、4週後に1匹軽度乾酪病巣が、8週後に1匹空洞形成が認められた。Ⅲ群においては、2週後より一部のものに乾酪性病巣がみられた。4週後、8週後にはそれぞれ8匹中1匹に空洞形成がみられ、12週後には7匹中2匹に、16週後には7匹中3匹に、24週後には8匹中2匹に空洞形成がみられた。病巣部からの結核菌培養成績については、Ⅱ群においては、1週後、2週後、4週後と培養菌数は漸増し、16週後には漸減の傾向がみられた。Ⅲ群においては1週後には多量の培養菌数がみられ、2週後、4週後、8週後も同様の菌数がみられ、16週後にはやや減少の傾向がうかがわれた。1週後、2週後の早期からⅡ群に比して多い培養菌数が認められている。〔考察〕ウイスター系ラットを用い、結核菌単独、結核菌と石綿粉塵を同時に経気管ピニール管法により肺内に注入し経時的に観察した。このような方法では結核菌単独注入でも強い病巣が形成され、結核菌と石綿粉塵混合注入では空洞形成にいたるさらに強い病巣が形成された。

〔質問〕松宮恒夫（東大医科研）

珪肺結核実験で単独結核よりも珪肺合併結核が重症なのは、宿主の全身抵抗低下によるためか、または局所の条件によるものであろうか。

〔回答〕岸本良博

このような方法は粉塵がアジュバント作用を行い、結核菌を局所に永く保有させることとあわせて粉塵自体の組織に及ぼす作用とが共合して単独結核菌注入のものに比して強い病変を起すものである。もしも静脈内感染でこ

のような病変を起させると動物は短期間に死亡するが、幸いこの方法は病巣が局在している特徴をもっている。

C55. 肺結核と糖尿病〔国療中央共同研究班内科部門〕楠木繁男（国療長崎）

昨年に引続き国療中央共同研究の結果について報告する。肺結核（以下TBと略す）、糖尿病（以下DMと略す）両者合併1,123例の家族歴では、①結核性疾患15.7%、②DM 12.1%、③高血圧10.4%、④悪性腫瘍9.2%、⑤脳血管障害8.4%である。①、②が多いのは理解できるが、③、④は家族歴としてみると、注目すべき事柄である。既往歴では①高血圧8.8%、②結核性疾患6.5%、③肋膜炎6.1%、④胃切除4.6%、⑤外傷4.4%、⑥過去に糖尿3.6%、⑦副ホ使用、⑧巨大児出産、⑨脳血管障害、⑩内分泌疾患、⑪流産の順であるが、①、②、③を除くと、あとはすべてDMの発症因子としてあげられていることは、十分留意すべきであると考えられる。④は発症因子としてみた場合、術後15年を経過すればその影響はない。発見の動機は①検診54.5%、②他疾患の際20.1%、③自覚症状17.4%、④その他3.0%である。①が過半数を占めているが、発見されるDMが自覚症状も少なく軽いことからして当然であろう。④の中には汲取人によるものがある。DMの発見前110例が、延べ131回の手術を受けている。この中には右上葉切除後、気管支瘻、膿胸を起し、ついには右全摘という不幸な例がある。この発見前手術の例と過去糖尿の例は、ともに発見されたDMが重いので、両者の際は精密検査を行う必要がある。転帰は死亡130例でTBに基因するものが最も多いのは、DMのみの場合と大いに異なっている。合併TBが中等症ないし重症であることからして、当然の結果であろう。TB先行例でDM発見までのTBの経過が不変の例が、DM発見後いかなる経過をとつたかをみた。250例中151例60.4%は発見後DMの治療を行つても、TBの経過は依然として不変である。この事実はDM発見時TBの治療が、すでに行詰つていることを表わしている。DMの発見が遅きに失したがゆえである。両者合併の際はDMの治療が優先するのにそれがなされず、いたずらにTBの治療のみがなされた結果、菌は耐性を獲得し、一次薬から二次薬へ、そして難治結核へと移行したためである。したがってこの群では88例35.2%しかTBの経過が著効、軽快を示していない。悪化はわずか11例4.4%、極言すれば、もうこれ以上悪化しようもないほどTBの病態が進んで、初めてDMが発見されたといつてもよいのではあるまいか。DM発見の遅れは明白であり、しかも与える影響はきわめて大きい。DMスクリーニングの重要性を改めて強調する次第である。

C56. 肺結核と糖尿病〔国療中央共同研究班細菌部門〕弘雍正（国療豊福園）

〔研究目的〕 国際共同研究の細菌部門を担当し、今回は糖尿病のコントロールの良、不良が、肺結核の予後について、いかなる影響を及ぼすかについて検討したので報告した。〔研究方法〕 共同参加国際各施設よりパンチカードにより集計分析した。〔研究成績〕 ①結核基本病型 B₂ および C₂ の症例を集めてコントロール良好、不良に分けて菌の陰転率をみると、B₂ では良好 84.1% に対し、不良 28.9%、C₂ では良好 66.4% に対し不良 15.8% と両者間に有意差を認めた。② B₂ のみについて菌の陰転率は、SM 58.1%、PAS 58.6%、INH 60.4%、KM 58.8%、TH 68.8%、CS 70.8%、EB 77.0% であり、一次剤で菌陰性化しない場合でも、二次剤の効果が期待できる。しかしコントロール不良の B₂ 例では、SM 18.9%、PAS 29.0%、INH 30.5%、KM 19.3%、TH 14.3%、CS 16.7%、EB 11.1%、CPM と VM 12.5% と菌の陰転率は低く、糖尿病のコントロールが必要なことがわかった。③耐性出現の状況は同じ B₂ で、コントロール良好例 6 カ月まででは、SM 22%、PAS 11.1%、INH 7.5%、KM 35.7%、TH 30%、CS 28.6%、EB 33.3%、CPM と VM 100% であったが、不良例は SM 36.7%、PAS 40.9%、INH 40%、KM 60%、TH 91.6%、CS 80%、EB 87.5%、CPM と VM 100% で、明らかにコントロール不良の場合が多い。④初回治療 132 例についても、空腹時血糖値 139 mg/dl 以下と 170 mg/dl 以上との間には差が認められた。したがって糖尿病のコントロールは空腹時血糖 140 mg/dl 以下にすべきだと考えられる。少なくとも 169 mg/dl 以下にコントロールすべきであろう。⑤ C₂ の場合でもコントロールが良好ならば一次剤でも約半数が菌陰性化し、さらに二次剤で 50~80% が菌陰性化を示した。〔結論〕 糖質代謝異常が肺結核に悪い影響をもたらすことは否定できないが、糖尿病のコントロールが良好であれば、肺結核の治療効果は、非合併例とほとんど変りがなく、また肺結核の悪化を防ぎうるのではないかと考える。

C57. 肺結核と糖尿病 (第4報) 〔国際共同研究班スクリーニング部門 (班長: 楠木繁男)〕 高瀬朝雄 (国療銀水園)

全国 42 施設の国立療養所に入院中の肺結核患者を対象にして (既知糖尿病患者を除く)、昭和 46 年 1 月と同年 7 月に糖尿病 (以下 DM と略す) のスクリーニングテストを行った。〔方法〕 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行い、3 日とも尿糖陽性の者について、坂口氏食または 50 g GTT を行つて、判定は日本糖尿病学会の診断基準により判定した。〔成績〕 第 10 回 (昭和 46 年 1 月) 男 7,464 名中 88 名、女 3,658 名中 19 名、男女合計 11,122 名中 107 名が新しく DM と判定された。これに既知の DM 患者、男 405 名、女 139 名、男女合計 544 名を加えると、DM

患者数および DM 罹病率は、男 7,869 名中 493 名 (6.3%)、女 3,797 名中 158 名 (4.2%)、男女合計 11,666 名中 651 名 (5.6%) である。また DM 患者を 40 歳以下と 40 歳以上に分けると、40 歳以下は、男 2,403 名中 65 名 (2.7%)、女 1,437 名中 18 名 (1.3%)、男女合計 3,840 名中 83 名 (2.2%) で、40 歳以上は、男 5,466 名中 428 名 (7.8%)、女 2,360 名中 140 名 (5.9%)、男女合計 7,826 名中 568 名 (7.3%) である。第 11 回 (昭和 46 年 7 月) 男 6,570 名中 122 名、女 3,164 名中 24 名、男女合計 9,734 名中 146 名が新しく DM と判定された。これに既知の DM 患者、男 419 名、女 145 名、男女合計 564 名を加えると、DM 患者数および DM 罹病率は、男 6,989 名中 541 名 (7.7%)、女 3,309 名中 169 名 (5.1%)、男女合計 10,298 名中 710 名 (6.9%) である。また DM 患者を 40 歳以下と 40 歳以上に分けると、40 歳以下は、男 2,088 名中 78 名 (3.7%)、女 1,210 名中 18 名 (1.5%)、男女合計 3,298 名中 96 名 (2.9%) で、40 歳以上は、男 4,901 名中 463 名 (9.4%)、女 2,099 名中 151 名 (7.2%)、男女合計 7,000 名中 614 名 (8.8%) である。〔結論〕 肺結核に合併する DM 患者が増加の傾向にあり、かつ 6 カ月ごとのスクリーニングテストで毎回 100 名あまりの DM 患者を新しく見出しおけるのは、肺結核治療のうえにも重要である。

〔C55~57 の質問〕 松宮恒夫 (東大医科研)

①結核合併糖尿病に対するその他の合併症について非結核糖尿病と比較して何か特徴的なものはあったか。②コントロール不良群の菌耐性上昇がコントロール良好群よりも迅速である機序は。③結核患者に合併する糖尿病の合併率は全人口に対する糖尿病の発生率と比べてどうか。

〔回答〕 楠木繁男

①DM のみのときの合併症に比べ、特に変つた合併症はないが、死因からみると、血管合併症が少ないのが特徴ではないであろう。③ 全年齢からの DM 発生率は、TB からのそれよりいくぶん多いように思われる。

〔回答〕 弘雅正

②糖質代謝異常が肺結核の予後に悪影響を及ぼすことは否定できないが、糖尿病のコントロールが良好であれば、少なくとも悪化は防ぎうるかと考える。コントロール不良群の菌陰転率が低いのは宿主側に起因すると思うが、その機転については不明である。

〔発言〕 高瀬朝雄

①一般の糖尿病の増加率と肺結核に合併した糖尿病の増加率は、どちらが多いかわからない。② 50 g GTT と坂口食は共同研究であるので各施設でよいほうを行つて、一つに決めていない。

C58. アスペルギルス症の患者血中抗体の検出^o 工藤禎

・石原啓男・米田良蔵(国療東京病)

〔目的〕 最近の結核患者、特に菌陰性例にかなりの頻度でアスペルギルスの感染がみられる。治療の困難な本疾患は早期に診断することによつてのみ治療効果が期待できるものと思われるが、現在のところ早期診断の決め手に乏しい。本疾患の患者血中抗体の検出はすでに一部で試みられているが、われわれも入院患者について症例を集め、広い検索を実施中でこれまでの成績を述べる。

〔方法〕 肺アスペルギルス症患者より分離したアスペルギルス・フミガッス9菌株をツアベック、ドックス液体培地に、6週ないし6カ月培養し、その培養濾液と菌体の音波摩砕液を抗原として、本疾患の血清との間に、種々の組合せで寒天拡散法を実施した。また菌株相互間の同一性についても検討した。またこれらの患者血清や抗

血清について、免疫電気泳動も試み、抗体の所在も追求した。〔成績〕 菌株間の異同については、血清学的の亜群の存在を示唆する成績が得られた。患者血清との沈降反応では、かなり高い陽性率が得られ、本症と診断された患者の血清の大部分では、本菌の培養濾液との間に1ないし数本の沈降線がみられ、対照の結核のみの患者では全く沈降線が認められなかつた。本症血清の免疫電気泳動では、これらの沈降線はIg-G、Ig-A、Ig-Mのところ認められた。〔結論〕 以上から本テストは簡便で高い特異性をもつ臨床検査法とみなしうるが、さらに抗原の濃縮や、亜群の選定、病期、病状と本反応の発現時期などについて、広範な検査を行い、本法の精度を向上すべく検討中である。