

## 第 49 回 日 本 結 核 病 学 会 総 会

(期 日 昭和 49 年 3 月 31 日, 4 月 1 日)  
(場 所 東 京 厚 生 年 金 会 館)  
(会 長 砂 原 茂 一 (国療東京病))

## 開 会 の こ と ば

会長 砂 原 茂 一

日本結核病学会が今や半世紀の歴史を終わり新しい半世紀に足を踏み入れようとしています。

昨年の実態調査の結果はまだ発表されませんが要医療患者数は 100 万を大きく割っているでありましょう。結核死亡の減少はいうまでもありません。結核予防の態勢も大きく改められようとしています。

私たちは単に物理的時間のうえでの転換点に立っているばかりでなく結核の歴史のうえでの大きな転機に立っているわけです。本年の学会は結核病学が、そして結核病学会が過去にどれほどのことをしてきたか、そして今後何をなすべきかを問いかける好機であると考えます。

シンポジウム「肺結核の残したものは「何をしたか」についての反省であります。化学療法・外科療法の進歩のおかげで、確かに結核死亡は減少しましたがその代償として支払ったものも決して少なくはないと考えます。多数が救われれば少数の犠牲はやむをえないものとして顧みないのは医学ではありません。私たちは医学の進歩の裏側にあって目をむけなくてはならないと考えます。それは科学の人類に対する真の意味を問いなおすことにもなると思います。

その反省をふまえたうえで将来を展望しようとするのが 3 つの特別講演「結核病学の未来」であります。ここでは結核の未来ではなく結核病学の未来があえて問われているのです。治療法の進歩の結果、結核は極めて組しやすい病気と考えられるようになり、若い医学者の関心は結核から急速に遠ざかりつつあるようにみえます。果たして今日の結核には研究者の知的冒険心を刺激するに足る何ものも残っていないのでありましょうか。日本の結核病学の 3 人の先達がこの問いかけに対しそれぞれの立場から答えて下さることを期待します。

もう 1 つの特別講演「コードファクターの結核感染における意義」はご存知のように高い国際的評価を受けている研究であり、結核研究にも豊かな未来があることの優れたあかしとなりましょう。

もう 1 つのシンポジウムは「結核化学療法の考え方」であります。私は臨床医学というのはとどのつまりが「匙加減の科学」だと考えています。化学療法については今までにしばしば本学会でも大きな主題として取り上げられてきましたが、その日常の匙加減がどこまで科学的な手続きによつて定められたものかはなほだ心もとないように思われます。慣習的、恣意的に行われがちな化学療法にどこまで実質的証拠に基づいた合理的な筋道をつけることができるかについて本シンポジウムの答を期待したいと考えます。

本年から今村賞受賞者に記念講演をお願いすることにいたしました。賞状をお渡しするだけでなく長年ご苦心の業績の概要をお話いただいて喜びを共にしたいと考えたからです。

一般演題 100 題は今日の結核研究のあらゆる分野にわたる優れた業績にみちていますが化学療法のほか非定型抗酸菌関係と免疫・アレルギー分野の出題が比較的多かつたことは注目し値することのように思われます。

実は最初の企画では一般演題は全部第 1 日で消化し、第 2 日は第 1 会場だけとして全員が特別講演、シンポジウムを聞くことができるようにしたいと考えたのですが、時間の配分の都合上いくらかの重り合いが出ましたが大体において最初の目論見をつらぬくことができたと考えます。

要するに第 49 回日本結核病学会は半世紀の転機に立つて今後何をなすべきか、何をなすことができるかを全会員で確かめあう機会といたしたいと考えています。

ご協力をお願いいたします。

## 第 49 回 総 会 一 般 演 題

## 化 学 療 法 (1)

**A1. 結核菌の発育に不適当な条件と化学療法 (2) 炭酸ガス曝露と化学療法剤の効果** 前川暢夫・中西通泰・川合満・久世文幸・武田貞夫・賀戸重允・小田芳郎・<sup>○</sup>裏辻康秀 (京大胸部研内科 1) 池田宣昭 (国療京都)

〔研究目的〕 結核菌の発育に及ぼすガス組成の影響については、Novy ら (1925 年)、戸田ら (1936 年)、海老名ら (1937 年) の報告などにみられるが、われわれは結核菌の発育に不適当な条件と化学療法という観点から今回、炭酸ガス曝露状態で抗結核剤の結核菌発育阻止効果を検討するための実験を行った。〔方法〕 菌株は H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>、培地は 10 % 牛血清加キルヒナー培地を使用した。シリコン被覆スライド培養法 (SSC 法) によって、あらかじめ用意した抗結核剤の希釈培地系列に結核菌を付着させたシリコンスライドを投入し、これらをトキワ式炭酸ガス細胞培養装置 CO-2 型器内に入れ、5 L/h の炭酸ガスを流入させて培養温度 37°C で薬剤を作用させた。成績判定は薬剤作用開始後 3 週間目に肉眼的に行った。なお上記の装置内で炭酸ガスを薬剤希釈培地系列に接触させる方法として、①ガラスキャップ付小試験管列、②細ガラス棒 (径約 2 mm) 使用によつてキャップを上方に支持しキャップと試験管外壁との接触面を緩和する方法、③キャップを取り去つてガスが直接、培地面と接触しやすくする方法、の 3 様式を用い比較検討した。薬剤作用濃度は、様式①では第 1 管 1 mg/ml で以後第 19 管まで倍数希釈し第 20 管は対照培地とした。様式②および③では PAS, INH を第 1 管濃度 100 mcg/ml とし、その他の薬剤については①と同様にした。〔成績〕 様式①の場合、12 種の薬剤について検討したところ RFP による成績を除く 11 種の薬剤いずれにおいても炭酸ガス曝露状態での薬剤効果が非曝露状態に比しわずかながら減弱された。すなわち試験管にして 1 ~ 2 管 (薬剤濃度にして 2 ~ 4 倍) 程度の差であつた。様式②の場合、8 種薬剤を使用した、TH, KM, INH の 3 剤以外 5 種の薬剤いずれも薬剤効果はガス曝露状態の方が①と同様に 2 管程度減弱された。様式③の場合、①および②と同様の傾向を認めたが、SM の場合、試験管にして 3 管差 (薬剤濃度にして 8 倍の差) があり他の 7 種の薬剤についても炭酸ガス曝露状態での薬剤効果がわずかながら減弱された。〔考察・結論〕 ① 炭酸ガス曝露状態では非曝露状態に比し薬剤による結核菌発育阻止効果は減弱され

た。②ガスと培地面との接触様式による薬剤効果の差は SM の場合、様式③において最も著明であり、以下②、①の順であつた。他の薬剤については SM のような一定傾向がみられなかつた。今後、ガス濃度やガス組成を種々変化させ、それらの条件での化療の効果を検討したい。

**A2. 化学療法下全血の結核菌発育阻止 (第 4 報)**  
三輪太郎 (国療東名古屋病)

〔研究目的〕 化学療法下の患者血液を 25 % に加えた全血寒天培地上で自家菌の発育阻止があるか否かを知ることにより希釈法耐性測定とほぼ同一の結果が得られること、判定をやや早めうることなどについてすでに 3 回にわたつて本学会に報告したが今回は全血阻止テスト施行時の化療の内容および感性剤の状況によつて本テストがどう変動するかを報告する。〔研究方法〕 在来どおり化療剤注射または内服後 4 時間目にチトラート加 0.5 ml 採血し、25 % 寒天培地を作製、健康人対照培地とペアとし自家結核菌の石油ベンジン濃厚浮遊液 1 滴ずつ接種、1 週および 2 週目に判定、(卅)強い阻止、(+)弱い阻止、(-)阻止なしと表現。対照患者は新入院患者 150 例と長期在院者 60 例計 210 例である。〔研究成績〕 ①新入院患者 初回治療例: (-) 3%, (+) 16% (卅) 81%; 再治療例: (-) 24%, (+) 12%, (卅) 64%。② 長期在院者: (-) 63%, (+) 21%, (卅) 16%, となり、いずれも前回までの報告とほぼ同様の傾向を示す。希釈法耐性測定で耐性を示した 81 例についての成績は、下表のとおりであ

| 感性剤数 | -  | + | 卅  | 計  |
|------|----|---|----|----|
| 0    | 22 | 1 |    | 23 |
| 1    | 8  | 6 | 8  | 22 |
| 2    | 10 | 1 | 18 | 29 |
| 3    | 1  | 2 | 4  | 7  |

り、使用化療剤中感性剤 0 のとき、100% 近くが (-) を示し、感性 1 剤で (卅) 36%, 感性 2 剤で (卅) 62% となる。耐性例中 (卅) を示した 30 例であるが、その 20 例までが EB または RFP 使用症例であつた。EB, RFP, INH, SM, KM のうち 1 または 2 剤感性のとき阻止力は強く表現され、TH, CS, CPM, SF, PZA, VM 感性のとき阻止は弱かつた。〔考案・総括〕 前回までの報告約

300例に今回200例余を追加したわけであるが、今回は特に希釈法耐性でありながら本法で(卅)強い阻止を示すいわゆる不一致例について検討した。その結果RFP, EB, INH, SM, KMの5剤が特に強い影響をもち、それらの薬剤が感性か否かが本法の成績を左右することを知った。したがって①初回SPI施行中、本法によってSM, INHの感受性を早く知ること。②再治療2次剤施行中EB, RFP, KMなどの感受性を早く知ること、ができ、臨床面で有用であるといえる。

### A 3. 肺結核症に対する化学療法の短期化に関する研究(第1報) 木野智慧光・亀田和彦(結核予防会結研附属療)

〔研究目的〕肺結核の化学療法を行う場合、初期の治療を強化することにより全治療期間を従来より短縮しうるかどうかを検討するために行った。〔研究方法〕有空洞もしくは結核菌塗抹陽性の未治療初回治療例に対して、最初の6カ月間はINH 10 mg/kg 毎日分2, RFP 450 mg 毎日朝食前1回, 硫酸SMを最初の3カ月は1.0 g 毎日, 次の3カ月は週2日実施する治療を行い, 治療7カ月目以降は, それまでの菌の推移と空洞の経過を考慮したうえで主治医の判断により, SM 週2日, INH, PASの3者, INH, PASの2者もしくはINH単独の処方に切り替えて, 1~1.5~2年で終了して遠隔成績をみることにした。〔研究成績〕登録された患者は42例であるが, うち6は未治療耐性例であつたので除外したので対象は36例。うち21例が男性, 年齢は39歳以下が全体の72.2%を占める。病型はNTA高度進展例が12, 中等度進展例が24。学会分類ではI型3, II型33。治療開始時の菌は塗抹陽性31, 培養は全例陽性であつた。治療後の菌の推移は, 塗抹では7カ月後に100%陰性化した, 培養ではすでに3カ月後には全例陰性化した。空洞の改善度も6カ月を経過した症例では, きわめて良好であつた。しかし, 一方薬剤の副作用は36例中14(38.9%)にみられ, とくにSMによるめまいが9例に出現, うち4は中止せざるをえなかつた。このめまいはSMの使用量と関係があり, 1.0 gを使用した25例では8(32%)に出現し, 4(16%)がそのために脱落した。SM 0.75 gを使用した11例では1が軽いめまいを訴えたが中止するには至っていない。〔考察〕本研究は開始来1年余りでまだ例数が少ないことと, 遠隔成績をみないと結論はだしえないが, ①本法は, 従来の標準治療よりも菌陰性化の速度が早いことと, 治療7カ月目よりの処方をも弱めても今のところ悪化をみていないことから, 遠隔成績に期待がもてそうであり, 治療期間の短縮を可能にするものようである。②薬剤の副作用, とくに硫酸SMによるめまいが問題であるが, 毎日使用する場合のSMを0.75 gに減量することにより軽減できると考える。

〔質問〕山崎正保(座長)

SM 0.75~1.0 gの毎日法の成績を経験したが, SM 0.5 g 毎日法の成績はどうか。

〔回答〕亀田和彦

SM 0.5 g 毎日法のデータはもっていない。SM 1.0 gを0.75 gにしても効果は変わらず, 副作用は少なくなるという報告はある。

### A 4. 初回治療3者における毎日と間欠の比較(国療化研第16次研究) 砂原茂一・長沢誠司(国療東京病)

〔研究目的〕最近諸外国では間欠療法が問題になっているが多くは1日量が大量の2者併用間欠法でINHの週2日法は強力な薬剤との組み合わせでは毎日法と同等の効果があり週1日法は成績が劣っている。日本人では2者では毎日法でも効果が低いのでSM・INH・EBの3者併用による間欠法を試みた。〔方法〕国療37施設の初回治療患者で有空洞または塗抹陽性の240例を無作為に2群に分け次の治療を6カ月間施行した。毎日法: INH 1日6 mg/kg 分2 毎日+EB 1日1.0 g 分2 毎日+SM 1日1 g 週2日。間欠法: INH 1日15 mg/kg 分2 週2日+EB 1日1.0 g 分2 週2日+SM 1日1 g 週2日。治療開始前培養陰性例, 重大な合併症のある例, 満3カ月未満の脱落例など85例を除外して毎日法80例, 間欠法75例を比較した。〔成績〕症例構成(%)は年齢15歳以上が毎15, 間16(以下毎日, 間欠の順で), NTA 高度が38, 43, 中等度60, 56, F型0, 1.3, 有空洞75, 92, 培養(+)~(卅)が51, 56。4カ月目からの脱落は14, 9。培養陰性化率は3カ月目84, 77, 6カ月目99, 91で各月とも間欠が低率である。NTA 高度例毎30例, 間32例では3カ月目70, 66, 6カ月目100, 83である。間欠法では4, 5, 6カ月に各1例ずつ合計3例が治療効果がないという理由で培養陽性のまま脱落している。この3例ならびに5カ月または6カ月目に培養陽性例を治療の不成功例とすると毎日80例のうち3例(3.8%), 間欠75例のうち9例(12.1%), 高度例では毎2例(6.7%), 間8例(25.0%)が不成功であつた。空洞閉鎖率は両群ともに3カ月約30%, 6カ月約45%で, 副作用は毎日110例, 間欠113例について調査され有副作用例33, 28%, 中止例15, 10%でSMによるものが主であり眼症状は毎3例, 間0例であつた。〔考案・結論〕間欠のほうが有空洞例が多いことを考慮にいれても週2日法は3者併用にしても毎日法に劣っている。

### A 5. 初回治療不成功例の検討 望月孝二(国療広島病)

〔研究目的〕肺結核初回治療例を2年間入院治療して, 菌陰性化を果たしえない, いわゆる治療不成功に終わるものがどの程度にあるのか, この治療不成功例が, その後の長期治療によりどのような経過を辿るのかを検討

し、併せて治療開始前どのような症例が治療不成功に終わるのかをみようとした。〔方法〕昭和35年度から45年度までに当院に入院した初回治療1,071例を対象とし、上記の3つの事項につき調査検討した。〔成績〕2年間の入院治療中、化療だけで学研の治療目標を達成したものは、1,071例中788例73.6%であり、手術により目標達成したものは159例14.8%であった。結核死5例0.5%に菌陰性化を果たしえなかつたものは45例4.2%にみられ、結核死を併せ治療不成功に終わったものは1.7%であった。この治療不成功45例が、その後の化療を中心とした長期治療により、どのような経過を辿ったかをみると、2年間の治療後まもなく排菌陰性期間が6カ月以上に達して退院、もしくはその時点で手術したものが10例あつた。残り35例中6例17.1%は化療だけで空洞消失、菌陰化し、手術により菌陰性化したものは4例11.4%にみられた。空洞残存したが菌陰性化が6カ月以上に達したものは、43.0%にみられた。結核死4例11.4%、空洞消失せず菌陰性化しなかつたものは6例17.1%であった。すなわち2年間の治療では治療不成功に終わったものでも、更に長期の化療手術により約70%が菌陰性化を果たすことができた。要するに初回治療1,071例は化療を中心にした、長期間の治療により794例74.1%は化療のみで、167例15.6%は手術により治療目標を達成した。76例7.1%はいわゆるopen negativeの状態に達した。結核死9例0.8%、菌陰性しなかつたもの6例0.6%で、長期間の治療にもかかわらず1.4%は治療不成功に終わった。次に治療前どのような症例が治療不成功に終わるのかをみると、NTA分類では高度進展例に、基本病型ではCまたはF型に、空洞数では複数空洞例に、空洞の大きさでは巨大空洞例に、空洞の範囲では両側にわたる例に、排菌量では10以上に不成功例は多くみられ、これら重症因子を数多く併せもつたものほど、治療不成功に終わるものが多かつた。〔考察・結論〕初回治療例を2年間入院治療して、4.7%の治療不成功例がみられた。これら不成功例は更に長期治療により、71.5%が菌陰性化に成功した。しかし長期治療にもかかわらず、治療不成功に終わったものが1.4%にみられた。しかし化療のみで治療目標を達したものは74.1%で、15.6%は手術の助けをかりざるをえなかつた。現段階では手術にたよるざるをえない症例もあることがうかがわれた。治療不成功例は治療前のX線所見、細菌学的所見のみから、これを予測することは困難である。

#### A6. 副腎皮質ステロイドと結核症 °堀江和夫・田島玄・野中拓之・鶴沢毅・磯山凱一（関東通信病呼吸器）

〔研究目的〕副腎皮質ステロイド（CS）は化学療法の補助剤として、重症結核や漿膜炎に用いられているが、自験例について、その得失をきわめ、適応を再検討せんとした。〔方法〕1957年から1971年まで15年間に、CSを併用した結核性疾患のうち、結核は髄膜炎、粟粒結核、湿性肋膜炎について調査検討を加えた。〔成績〕①結核性髄膜炎は20代、30代、40代各1、70代2の計5例で男3、女2、3例は粟粒結核、2例は肺結核を伴う。末期の1例を除き、CS併用で全治せしめた。CS併用による症状の改善は著しいのに比べて、髄液所見の改善は緩徐であつた。②粟粒結核は20代6、30代、50代、60代各1の計9例で、男3、女6、全例髄膜炎の発症を予防する目的でCSを併用し、順調な経過を辿つた。③湿性肋膜炎は84例で、10代2、20代44、30代26、40代4、50代5、60代3、男女比は3:1、左右比は1:1.6であつた。CSを併用したものは肺結核合併例26、肋膜炎のみ35、人工気胸後2で、対照とした化学療法のみのもは、それぞれ5、14、2である。月1回の胸部X線写真を追跡して、治療開始から病像が安定するまでの平均月数は、CS併用群で肺結核合併例4.7、肋膜炎のみ3.5、一方化療のみではそれぞれ3.8、3.5であり、CS併用の有無による有意差はなく、肋膜肺脏の残り具合もまた同様である。剝皮術はCS併用群で3、化療のみで2、人工気胸後のものは全例に行われている。CS中止後のRebound現象は15例（25%）にみられ、平均して中止後22日で起こっている。また肋膜炎のみの症例中3例が、中止後平均3.3カ月でSchubを起こした。これに反し、化療のみの群からは1例の再発もみていない。〔考察・結論〕CSの消炎効果は著しいが、あくまで補助剤であり、副作用もあるので適応の決定には慎重を期さねばならない。結核性髄膜炎は化療のみでは炎症は治つても癒着を残し、これが致命的障害となるが、CSはこれを防ぎ治癒せしめるので、絶対的適応である。粟粒結核はCSにより惹起された場合を除き、本来化療のみで十分であるが、髄膜炎の発症を予防する目的で使われている。湿性肋膜炎では病像の安定するまでの期間、肺脏形成などの点で、CS併用の有無による有意差はなく、CS中止後の副作用が問題であり、むしろ適応外とする方がよいと考える。

## 化学療法 (2)

## A7. 膿胸の内科的治療 永田彰 (県立愛知病)

〔研究目的〕 膿胸ことに陳旧性膿胸は難治であり、外科療法の対象となる例が多いが、内科的治療の可能性について検討した。〔方法〕 当院で扱った膿胸のうち、内科的に治療した 36 例について検討し、外科療法により生じた膿胸は除外した。〔成績〕 結核に起因すると思われる例は 27 例、非結核性は 9 例であった。結核に起因する 27 例の原因は、人工気胸 10 例、湿性胸膜炎 11 例、空洞穿孔による自発気胸 2 例、肺結核 3 例、不明 1 例で、ほとんどが陳旧性であり、肋膜石灰化を認めた例が 9 例、気管支瘻を有する例が 19 例で、しかも原病より長年月を経て再発している例が多い。このことは胸膜肥厚として見すごされた例が、実は陳旧性の膿胸腔が遺残し長年月の後にそこに結核性もしくは非特異性感染が生じ、膿胸が再燃し更に気管支瘻を生じたのであろう。瘻を有する 19 例中結核菌を認めたのは 11 例で、他は非結核性感染と推定される。気管支瘻を有し結核菌陽性例は予後不良である。しかし 11 例中 4 例は有効な化学療法で結核菌陰性化したのが、局所療法より全身的投与が主力となったと考えられる。瘻を有しても結核菌陰性例は瘻の閉鎖する例も多く、瘻が閉鎖すれば瘻を有しない例と同じく予後は良好であるが、陳旧性であるため膿胸腔の閉鎖は困難で、長期間の局所療法を行っている。このような状態になれば社会復帰は可能である。二次感染として気管支瘻を有する例で、細菌感染 2 例、真菌感染 4 例、瘻のない例でも細菌感染 2 例を経験した。非結核性膿胸はいずれも急性で、肺炎に合併したと思われるのが 4 例だが、2 例の死亡以外は全身のおよび局所的療法により治癒せしめたが、この場合結核性と異なり局所療法の効果が大きかった。〔結論〕 陳旧性膿胸はほとんど人工気胸、胸膜炎の既往を有し、かつ長年月経過した後再燃発病することが多い。膿胸の治療は全身のおよび局所的治療が必要であるが、結核性では全身的、急性非結核性では局所療法の比重が高くなる。気管支瘻閉鎖し、膿胸腔が無菌状態になれば定期的局所療法を行いつつ社会復帰可能である。湿性胸膜炎、急性膿胸では早く肺の再膨張を計るべく局所療法に努め、陳旧性膿胸への移行を予防することが大切である。

〔質問〕 安野博 (結核予防会結研)

- ①死因は排菌よりも肺機能に関係があるのではないか。  
②化学療法だけでなくドレネージや穿刺排膿等は行わなかったか。

〔回答〕 永田彰

- ①死因として結核菌陽性例で気管支瘻のある例は反対側へのシューブ等を生じ肺結核の増悪により死亡した例もあり、また低肺機能による肺性心で死亡したものもある。  
②膿胸腔の洗浄排膿は穿刺排液を原則とし、ドレンの挿入は結核性空洞穿孔自発気胸例を除き行わなかった。

〔質問〕 原耕平 (座長)

治療前に結核菌陽性であったものの、治療前の耐性検査はどのような成績であったか。

〔回答〕 永田彰

結核菌陽性例に作用抗結核剤と薬剤耐性の関係は調べなかったが、初回治療例や菌陰性化しない例に RFP を使用して陰性化したことから薬剤感受性は重要と思う。

## A8. 結核菌薬剤耐性検査の再検査を実施することの意義 [療研] 五味二郎・室橋豊穂・川村達他

〔研究目的〕 耐性検査の成績が、日常検査といわれる reference laboratory 検査との間で、かなりの差が認められる事実はよく知られており、とくに初回耐性の率に及ぼす影響が大きいとされている。昭和 41 年に行われた療研の協同研究でもこの点が確認されたが、6 年を経た昭和 47 年の「入院時薬剤耐性の研究」においても、分離菌株を蒐集し再検査を行った。今回は、入院前化療ありの患者から分離した菌株についての再検査も平行実施し、このような形で行う再検査の意義の検討に寄与すべく努めた。〔研究方法〕 全国約 70 施設に昭和 47 年 1 年間に新たに入院した患者 (約 1 万名) から分離された抗酸菌株 (4,718 株) の送付を得、その約 1,500 株を抽出継代し、一次薬 3 剤の耐性検査を実施して、この成績と各施設の日常検査成績との比較検討を行った。〔研究成績〕 ①非定型抗酸菌や雑菌混入などを除外した結核菌株のうち、両成績が照合しえたのは、入院前化療なし群 724 菌株、入院前化療あり群 244 菌株であった。② 3 剤のいずれかに耐性である菌株は、なし群では 14.5% と 8.8%、あり群では 49.2% と 38.5% で、両群とも再検査成績の方が明らかに低率を示したが、低下の割合はなし群の方が著しい。この関係は 3 剤それぞれの両成績を比較した場合でも同様であった。また、なし群の両成績の関係は昭和 41 年の研究成績とよく類似した。③ 両成績の食い違い例を施設別に検討したところ、著明な一定方向の食い違いはなかった (例外 1 施設の成績は集計より除外)。④ 両成績の食い違い例 (なし群 82、あり群 85) を検討した結果、その約 1/5 は同一菌株の検査成績が照合されたとは考え難い例であり、約半数は 3 剤の検査成績の全体をみれば治療上の判断の大筋に影響を与えるこ

とが少ないと考えてよい例であることなどが明らかとなった。〔考察・結論〕昭和41年に次ぐ、第2回の耐性検査再検査実験を実施し、上述のごとき成績を得、とくに初回耐性の率に与える影響が大きいのことを再確認した。また食い違い例を検討すると、その食い違いの理由は単純ではなく、例外施設を除けば各施設の成績は高い信頼度をもつと考えられた。なお検査成績の利用にあたって留意すべきことを述べたい。

〔質問〕原耕平（座長）

① SM・PAS・INH 3剤のうちでは、PAS が一番耐性検査でのバラツキが多いことは、われわれの成績でも経験している。先生の場合にもそのような成績のようであるが、その原因はどのようなものか。②再検査をして、不一致であった原因はどこにあるのか。

〔回答〕川村達

① PAS 耐性について特に気がつくことは、施設成績では 10 mcg ないし 1 mcg に完全耐性の例がかなりあるのに、センター成績ではいずれの濃度でも完全耐性を示す例は極めて少ない。これは PAS における不一致がかなり高率にみられる一因をなしているといえる。②両成績が不一致であった例のうち許容範囲内の例や菌株違いを除外したあとに残る例の不一致の原因は、継代による耐性度の低下、使用培地の力価などの問題があるが、実際上では、極端に濃厚な接種菌液を用いることがかなりある点も考慮する必要があると思われる。

#### A9. 肺結核患者の入院時における薬剤耐性—昭和 47 年の調査成績と昭和 32 より昭和 44 年にいたる 6 回の調査成績の比較 〔療研〕五味二郎・島尾忠男・柳川洋・川村達・青柳昭雄 他

療研では 1957 年より 2 年ごとに 1963 年からは 3 年ごとに入院時薬剤耐性の調査を行い過去 6 回その成績を報告した。今回は 1972 年に療研の 71 施設に入院した患者について一次薬の耐性成績ならびに菌検査センターにおいて行われた二次薬の耐性検査成績を報告する。1972 年 1 月 1 日より 12 月 31 日まで入院した結核患者数は 9,868 例であり、このうち非定型抗酸菌症と判定された症例は 72 例であり、これらを除外すると化療なし群 4,232 例、化療あり群 5,223 例、ありなし不明群 341 例である。培養陽性例は化療なし群 55.6%、化療あり群 43.4%で両群とも約 90%に耐性検査が行われ、そのうち成績の明らかな化療なし群 1,939 例、化療あり群 1,932 例について集計を行った。耐性の基準は医療基準に達したものを耐性と判定した。化療なし群の耐性の頻度は 3 剤耐性 1.5%、2 剤耐性 2.9%、1 剤耐性 10.1%で SM, INH, PAS のいずれか 1 剤以上に耐性を有する症例の頻度は 14.6%であり、薬剤別では SM 8.0%、INH 6.9%、PAS 7.1%であった。化療あり群では 3 剤耐性 9.2%、2 剤耐性 18.4%、1 剤耐性 27.2%でその頻度は 54.8%

であり、薬剤別では SM 29.7%、INH 34.3%、PAS 27.5%であった。逐年的に耐性の頻度をみると化療なし群では 1961 年をピークに横ばい状態であるが、化療あり群では 1963 年をピークに明らかに減少の傾向がみられた。菌検査センターにおいて無作為に 1/2 に抽出された症例の耐性の頻度と全例の耐性の頻度とは同値を示し、入院月別の耐性の頻度にはある程度の差(10.8~21.2%)を示すが 1~2 カ月おきに集計すれば大差を示さないことより、耐性の頻度のみの調査であれば 1 年間全例を集計する必要のないことを知った。耐性の頻度に影響を与える因子としては化療なし群では若年者、NTA 軽度、家族内肺結核患者あり、BCG の既往を瘢痕にて確認したなどの群に高率であり、化療あり群では高齢者、NTA 高度進展などの群に高率であった。菌検査センターによる KM, EB, RFP の耐性の頻度は化療なし群ではそれぞれ 0.2、0.2、0.5%であり、化療あり群ではそれぞれ 6.9、4.8、9.9%であり、2 剤耐性は化療なし群に 1 例もみられず化療あり群に KM・EB 1.2%、KM・RFP 2.4%、RFP・EB 3.0%であった。

#### A10. 人型結核菌の KM, VM, CPM, LVM, TUM に対する交叉耐性に関する研究—既往に KM が使用されている患者から分離した結核菌の各薬剤に対する感受性 斎藤健利・福原徳光（東大医科研）

〔研究目的〕KM, VM, CPM, LVM, TUM 5 剤間の交叉耐性の有無および程度を知る目的で、従来われわれは H<sub>37</sub>Rv 株、Schacht 株より試験管内で得られた 5 剤のおのに比較的低い耐性を示す菌株を用いてこれら 5 剤に対する感受性を 1%小川培地、Kirchner 半流動寒天培地、Youmans 半流動寒天培地、Dubos 培地でしらべその成績を報告してきた。この間、患者分離菌についてのデータの不足を痛感していたがその後 KM にのみ既往に接触のある例数も増してきたので、今回はこれらについて 5 剤に対する感受性をしらべることにした。〔研究方法〕既往に 5 剤のうちでは KM だけが使用されていると判明している 49 株についてしらべた。培地は 1%小川培地と Youmans 半流動寒天培地（いわゆる Youmans 培地を半流動にしたもの）の 2 種類とした。培地内各薬剤濃度段階は従来の経験から前者では 25, 50, 100 mcg/ml、後者では 5, 25, 50 mcg/ml とした。各菌株は従来の方法に従い Dubos 培地で均等培養を行いそれより菌液を作製し、両培地に同時に菌を接種した。判定は前者では培養 4 週後、後者では 2 週後に行った。〔研究成績〕① 1%小川培地上の成績：49 株中 KM 25 mcg/ml で感性のもの 18 株、25 mcg/ml のところのみ菌発育を示したもの（a 群）10 株、50 mcg/ml で不完全耐性のもの（b 群）13 株、50 mcg/ml まで完全耐性のもの（c 群）8 株であった。これらのうち、c 群では多くの株が CPM と LVM に対しても耐性を示し、VM

と TUM に対しては感性に近いものが多かった。b 群も c 群に近い傾向を示すものが多かった。a 群すなわち KM 比較的高度耐性のものについてはこのような傾向は顕著にはみられなかった。② Youmans 半流動寒天培地における成績: c 群では小川培地上で得られた成績と大体において類似していた。ただし小川培地で KM 比較的高度耐性を示した菌株のうち LVM には感性のものも多くみられた。また小川培地上で KM に比較的高度の耐性を示したものは Youmans 培地ではほとんどの菌株が KM 5 mcg/ml のところでは菌発育が抑えられていた。LVM 5 mcg/ml のところでも完全に阻止されていた。しかしこれらの菌株は VM, CPM, TUM 5mcg/ml のところでは菌の発育がみられた。〔考察・結論〕以上の成績は、試験管内で得られた各薬剤耐性菌について昨年報告した成績を裏付けるものであった。

**A11. 結核化学療法における肝機能異常について** °河目鍾治・藤田真之助・佐藤信英(東京通信病呼吸器)〔研究目的〕初回治療肺結核の化療開始後 24 カ月間における肝機能の変動を血清 GOT, GPT およびアルカリフォスファターゼ値 (Al-P) の測定により検討した。〔研究対象・研究方法〕対象は 87 例の肺結核で、化療前基本病型は A, B 型 73 例, C, F 型 14 例, 有空洞 34 例中非硬化壁空洞 21 例で, NTA 分類による軽度 30 例, 中等度 57 例である。化療方式は SM・INH・PAS 47 例, SM・INH・EB 36 例, KM・INH・EB 4 例であるが, SM および KM は 6~12 カ月で中止し, PAS 使用例のうち 31 例は主として肝機能異常のために PAS を中止あるいは EB, SF などに変更している。肝機能は化療前, 化療後 1, 3, 6, 12, 18, 24 カ月まで検査し, GOT, GPT 値は 40 単位以下を, Al-P は 10 単位以下を正常値とした。〔研究成績〕全例における GOT の変動は, 化療後 1~3 カ月で 35~40% の異常例がみられるが, 12 カ月では 15% に減少する。しかし 18 カ月以降再び 20~25% にまで増加する。GPT についてもほぼ同様の経過であるが, 6 カ月以降も異常例は減少を続け 24 カ月で 17% となる。化療前 GOT, GPT 正常例のみについてみると, 全例に比べ異常例の発生率は 5~10% 低くなり, 化療 GOT, GPT 異常例では全期間を通じ, 化療前正常例に比べ異常例の発生率が高い。Al-P の異常例は全例において 18 カ月までは 9% 以下であるが, 24 カ月では 20% に上昇する。なお化療前 Al-P 異常の 12 例では 24 ヶ月で 83% の異常例がみられた。化療前 GOT 正常例について化療方式別にみると, SM・INH・EB 例では SM・INH・PAS 例に比べ 3 カ月までは約 20% 正常例が多く, その後も 12 カ月を除き EB 例に GOT 正常例が多くみられる。また GPT についても GOT とほぼ同様の成績であった。軽度の肝機能異常が続いた例のうち 2 例に肝生検を行ったが, 肝障害はきわめて軽度であった。

〔結論〕SM・INH・PAS および SM・INH・EB 使用後 3 カ月までに GOT, GPT の異常例は 30~45% に達するが, その後次第に減少する傾向にある。しかし GOT 異常例は 18 カ月以後再び増加する。肝機能異常の程度は大多数例で軽度であり, 肝生検所見からも軽度の肝機能異常例では肝障害の程度も軽微であると考えられるが, 化療前に肝機能異常を認める例および PAS による肝機能異常例ではその経過を十分に注意する必要がある。

#### **A12. 新入院患者における抗結核薬の副作用** 〔療研〕五味二郎・山口智道他

〔目的〕新入院患者に対しいかなる化学療法が行われているか投与方式を調査するとともに, その副作用の発現頻度について検討した。〔対象・調査方法〕昭和 47 年 1 月~6 月の間に療研協力施設に入院した新入院患者約 5,000 人のうち結核菌陽性で, 入院前確実に化療を行っていない 231 例と, 既往に化療歴があり今回治療を再開した 315 例を選んで, 入院時から 6 カ月間の治療方式, 副作用の種類とその発現時期, 副作用による薬剤変更の有無などを調査した。〔成績〕①初回, 再治療とも 3 剤併用が方式数もそれによって治療される患者数も最も多く, 初回治療では 92.6%, 再治療では 88.3% が 3 剤併用であった。SM・INH・PAS の 3 剤併用例が最多であったが, 初回治療で最初から 2 次薬を含む治療を行っていたものも 54 例あった。再治療例では大部分が最初から 2 次薬を用い, 治療方式は 57 種類の多数であった。②入院より 6 カ月間に起きた副作用は, 初回治療では 70 例 30.3% で, うち 48 例 20.8% が薬剤を変更した。再治療では 87 例 27.6% に副作用を起こし, うち 36 例 11.4% が薬剤を変更した。初回, 再治療とも性・年齢別に副作用頻度に差はなかった。③初回治療の SM・INH・PAS 3 剤併用例を, 最初 SM を毎日注射したものと間欠に注射したものに分けると, 間欠群の 79 例中 21 例 26.6% の副作用に対し, 毎日群では 64 例中 22 例 34.4% で, 毎日群の方に副作用が多かった。体重が 44 kg 以下で毎日 SM 注射したものでは 60% に副作用がみられたが, 例数が少なく有意差ではなかった。再治療で SM・INH・PAS の 3 剤併用を受けたものの副作用は 26.0% で初回治療例と大差なかったが, 治療を変更したものは, 再治療群に有意差をもつて少なかった。2 次薬を含む治療も初回, 再治療で大きな差はなかった。④副作用の種類では胃腸障害, 肝機能障害, 耳鳴りが多く, 初回治療ではアレルギー反応による発熱も多かった。副作用治療開始後 1~3 カ月の早期に多かった。⑤アレルギー性の発熱, 発疹は 19 例にみられたが, 16 例は初回治療で, 初回治療例の副作用による薬剤変更例の 1/3 を占めていた。これらは SM, PAS によるものが多かった。⑥薬剤別の副作用による薬剤変更をみると, INH は 449 例中 2 例 0.4%, RFP は 1.3%, EB は 2.6% で副作用が少ない薬

剤であつた。SM, PAS はそれぞれ 9.6%, 10.3%であつた。

〔質問〕原耕平（座長）

SM 毎日投与群を週 2 日投与群との間の副作用の差について、少し詳しくお教え願えるか。

〔回答〕山口智道

① SM・INH・PAS の 3 者併用中に、SM による聴力低下のため、SM を中止したのは 1 例だけである。②初回治療例で体重の軽いものほど副作用が多かつたので、体重と SM 毎日注射との関係を検討した。体重が 44 kg 以下で SM を毎日注射したものは 10 例だけであつたが、副作用は 60 % にみられた。今後例数をふやして検討する必要がある。

〔追加〕植村敏彦（国療東京病）

厚生省薬務局の企画による「EB およびクロロキンによる視覚障害研究班」（班長順天堂大眼科中島章教授）の調査成績の一部を報告する。国立療養所 72 施設で、48 年 9 月現在 EB 使用中および中止後 12 カ月以内の患者 5,280 例の障害発生率は、～39 歳男 1.08%, 女 0.77%, 40～59 歳男 2.36%, 女 3.33%, 60 歳～男 4.96%, 女 4.91%, 全年齢男 2.77%, 女 2.75%, 両者 2.76%で、いずれでも男女間には有意差なく、有意差をもつて高齢者層に多かつた。使用期間と発生率との関係は、～2 カ月 2.26%, 2～3 カ月 4.23%, 3～6 カ月 1.70%, 以後 2 %前後の発生が 24 カ月以後まで続いた。体重 1 kg 当りの使用量との関係は、～15 mg 1.57%, 15～20 mg 2.73%, 20～25 mg 2.89%, 25～30 mg 4.99%で有意差があつた。高血圧合併者 5.23%, 対照 2.31%で有意差があつた。

#### A13. 肺結核患者の尿酸値について（第 2 報）血清尿酸値に及ぼす抗結核剤の影響 村田彰（国療東京病）

〔研究目的〕第 48 回日本結核病学会において、肺結核患者 254 名について、延べ 407 回の尿酸値測定から、肺結核患者の尿酸値の分布ならびにこれら尿酸値に及ぼす身体上の諸因子について検討報告したが、このたびは、これら患者に長期にわたって使用される抗結核剤がどのような影響を与えるかを検討した。しかし現在の化学療法はほとんど 3 剤併用で始められるので、長期にわたる影響をみるには、1 つ 1 つの薬剤の影響をストレートにみるわけにゆかないので、種々の組み合わせによる尿酸値への影響を測定し、その結果を総合してある特定薬剤の血清尿酸値への影響を推論せざるをえなかつた。それにもかかわらず、ある程度の傾向がうかがわれたので報告する。

〔研究方法〕昭和 47 年 6 月 1 日より 5 カ月間に内科病棟へ入院した全患者 254 名について入院より 1 カ月ごとに血清尿酸値を測定し 6 カ月間の経過を観察した。この際実施された化学療法の組み合わせは、SM・PAS・Ca・INH, SM・PAS・al・INH, SM・INH・EB, KM・INH・EB, INH・EB, INH・PAS・EB, IPC・PAS・EB, SM・PAS・EB, INH・PAS・al・EB, INH・EB・RFP, SM・EB・RFP, KM・EB・RFP, CPM・EB・RFP, VM・EB・RFP, EB・RFP, KM・EB・TH, CPM・EB・INH, TH・EB・INH, INH・PZA・RFP, CPM・PZA・CS, EB・PZA・RFP, EB・PZA・PAS・SM, KM・INH・Sinomin, INH・Six の約 24 通りであつた。前報で報告したように、肝障害や腎障害などの合併症は尿酸値に影響があるので、合併症など影響ある症例は除外して検討した。上記組み合わせで、例数の多いものについては、初回治療、再治療、準初回治療などに分けて検討した。〔成績・結論〕PAS を含んだ群をみると、SM・PAS・Ca・INH 群では、尿酸値は低下の傾向があるが、5 カ月後では多少もとに戻る傾向がみられるものもあつた。なお PAS・al では低下傾向は不明であつた。EB を含んだ群については、SM・INH・EB 群では、尿酸値の上昇傾向がみられたが、この傾向は KM・INH・EB 群にも INH・EB 群にもみられた。この際 KM の方が他の注射剤に比し EB による上昇傾向を助長するように思われたが、このことに関しては例数を増して検討を要する。PAS・EB を含む群では、PAS による尿酸値の低下と、EB による上昇傾向が相殺して尿酸値に大きい変動がみられなかつた。PZA を含んだ群については、尿酸値の上昇がみられたが、RFP を含む群では低下の傾向がみられた。また EB・RFP 両方を含んだ群では尿酸値の変動に一定の傾向がみられなかつた。KM・INH・Sinomin では多少低下するように思われ、INH・Six では一定の傾向を示さなかつたが、後者 2 群ではそれぞれ 2 例と 1 例だつたため更に再検討を要する。

〔質問〕原耕平（座長）

PZA は尿酸の尿細管における再吸収の亢進と説明されているようであるが、他の抗結核剤とくに EB の尿酸値に影響を与える原因はどこにあるのか。

〔回答〕村田彰

EB の尿酸上昇作用の機序に関してはまだやつていない。外国でも EB により尿酸が上昇するという報告は最近ある。なお PAS による尿酸値下降の問題は、アスピリンでも少量なら上昇するが大量なら下降するとの報告もあるので、PAS・Ca など大量に使用するので尿酸値が下降するのかもしれない。

### 化学療法 (3)

#### A14. RFP の血中濃度について °永山能為・久世彰彦・大平昌好 (国療北海道第2)

〔研究目的〕 RFP の治療は高い血中濃度を得るため、早朝空腹時に服用させる方法が一般に行われている。しかし副作用その他の理由で、やむをえず食後に服用させることもある。今回、同一症例に RFP を食前と食後に服用させ、それぞれの場合について RFP の血中濃度を測定し、服用時別によりこの血中濃度がどのように変動するかをしらべてみた。〔方法〕 国立北海道第2療養所に入所中の肺結核患者 30 例に、RFP 450 mg を食前と食後に服用させ、2, 4 および 6 時間目に RFP の血中濃度を測定し、服用時別の成績を比較検討した。RFP の血中濃度測定は *B. brevis* を用い、この菌の発育阻止帯の大きさをしらべる生物学的方法で行った。〔成績〕 ① 服用時別に RFP の血中濃度の推移の傾向をみると、食前服用の場合には大多数の症例は 2 時間目に最高値 (ピーク) を示し、以下 4 時間および 6 時間目の順にその値が漸減した。これに対し、食後服用の場合には血中濃度が 2 時間目に最低値を、次いで 4 時間目にピークを示す例が多くみられた。両者のピークを示すときの血中濃度の平均は、食前服用時 (10 mcg/ml) は食後服用時 (5 mcg/ml) より明らかに高い値を示した。② 同一症例で服用時別の RFP の血中濃度を比べてみると、4 時間および 6 時間目の血中濃度が、食後服用時の方が食前服用時より高い値を示す例が約半数の例にみられた。〔結論〕 RFP の食後服用によつて、食前服用よりは劣るが、治療効果を期待しうる症例があることを見出した。

〔質問〕 大里敏雄 (座長)

RFP は一般的には食前投与の方がよい。食前投与の方がよいとしても、ただいまの成績から胃腸障害などの例には食後投与でもよいと了解してよい。

〔回答〕 永山能為

RFP の治療は質問の通り食前服用が本すじであり、やむをえず食後に服用しても、多少低い有効な血中濃度を得る例があるので、治療効果が期待できる。

#### A15. Rifampicin 毎日と間欠治療症例の遠隔成績

山本和男・相沢春海・°越智規夫 (大阪府立羽曳野病) 河盛勇造・覚野重大郎・西沢夏生 (国病泉北) 瀬良好澄・小西池譲一・旭敏子 (国療近畿中央病) 中谷信之・曾和健次 (大阪通信病第2内科) 立花暉夫 (大阪府立病) 岩田直朔・福井茂 (国療奈良) 影浦正輝 (神戸市立玉津療) 赤松松鶴・山本好孝 (国療愛媛)

〔研究目的〕 重症再治療肺結核患者に対して RFP 毎日

と間欠療法を 6 カ月間実施し、菌陰性化した症例について、その後の遠隔成績を調査した。〔研究方法〕 治療対象: 協同研究参加施設に入院中の RFP, PZA 未使用の多剤耐性有空洞肺結核患者 203 例。治療方式: 封筒方式による無作為割当法により 3 群に分け、6 カ月間治療した。① RFP 450 mg 毎日・PZA 毎日併用群 67 例。② RFP 450 mg 週 2 日・PZA 毎日併用群 67 例。③ RFP 900 mg 週 2 日・PZA 毎日併用群 69 例。RFP は所定量を 1 日 1 回朝食 30 分前に内服させ、PZA は体重 45 kg 以上のものには 1.5 g、それ以下のものには 1.0 g を分 3 食後内服させた。追跡調査: 治療 6 カ月の時点で喀痰中結核菌が 3 カ月以上陰性を持続したものは、RFP 450 mg 毎日群 39 例、RFP 450 mg 週 2 日群 24 例、RFP 900 mg 週 2 日群 40 例であつたが、その後の経過を追跡したものは、それぞれ 34 例、21 例、38 例であつた。これら症例は追跡期間中も引き続き 1 剤あるいは 2 剤の抗結核薬併用による治療を受けているが、RFP の継続使用例は 19 例 (20%) であつた。経過を追跡した症例について、治療開始後 6 カ月の時点を中心として、その後最長 3 年間の再排菌の状況を調査した。〔研究成績〕 RFP 治療開始後 2 年以上経過を観察したものは調査対象 103 例中 74 例 (72%) であつた。再排菌は追跡開始後 6 カ月以内の早期にみられたものが多く、再排菌例は RFP 450 mg 毎日群 34 例中 2 例 (6%)、RFP 450 mg 週 2 日群 21 例中 4 例 (19%)、RFP 900 mg 週 2 日群 38 例中 4 例 (11%) に認められた。この他に再排菌を伴わない X 線所見の悪化が RFP 450 mg 毎日群に 1 例認められた。〔結論〕 RFP 治療を 6 カ月間実施して排菌が止まつた症例のその後の再排菌は、調査したものの 93 例中 10 例 (10.5%) で比較的少なく、RFP 投与法の異なる 3 群の間に有意の差は認められなかつた。

#### A16. 再治療肺結核症に対する Rifampicin の長期使用成績——ことに菌陰転成功例の排菌の経過について [福岡 RFP 共同研究会] °篠田厚 (九大胸部研) 重松善之・川上景之 (国療福岡東病) 小嶋敏 (国療南福岡病) 武田与平 (国療田川新生病) 篠崎晋輔 (県立嘉穂病) 岡井隆 (県立遠賀病) 塩井芳尚 (北九州市立松寿園) 千田昭 (聖マリア病)

〔研究目的・方法〕 RFP 治療により排菌陰転化に成功した再治療肺結核症例について、主として排菌面より 6 カ月以降の経過を調査し、RFP 使用の指標を得るとともに RFP 長期使用時の副作用についても検討を行うことを目的とした。すなわち、いわゆる重症難治肺結核症を

主とする再治療排菌者 120 例 (対象の病型は  $C_3+F$  が 38%, 30% に単数の, 50% に複数の硬化壁空洞がみられた。また対象の 70 % は抗結核薬 7 剤以上の既使用歴があった) に, RFP を主体とする化学療法 (RFP は 450 mg 毎日法, 併用薬剤は耐性検査成績あるいは使用歴より最適と考えられた薬剤が選ばれている) を行い, RFP 使用 4, 5, 6 カ月目にいずれも排菌陰性であったもの (排菌陰転者) につき, その後の排菌の経過および副作用について検討を行い次の結果を得た。〔研究成績〕① 対象 120 例中排菌陰転者は 75 例 (62.5%) であったが, 一過性再排菌の 2 例を含め 14 例に再排菌がみられた (再排菌率 18.7%)。うち 11 例が RFP 継続使用中, 3 例が RFP 治療終了後の再排菌であった。② RFP 継続使用中の期間別再陽転率は, 使用 7~9 カ月間が 7.2%, 10~12 カ月間 7.9%, 13~18 カ月間 3.0% で 18 カ月目以後の再排菌はみられなかった。③ RFP 継続使用中の再排菌群と, 陰性持続群とを比較すると, RFP 使用開始時の病型および RFP に併用可能であった有効薬剤数とに差異が認められた。すなわち再排菌群では陰性持続群に比べて,  $C_3+F$  型および硬化壁複数空洞を有する例が多く, また有効併用薬剤 “なし” のものも多く, 反対に 2 剤以上の有効薬剤と併用しえたものが少なかった。④ RFP 治療中止後の排菌状態を追跡した 14 例中再排菌は 3 例で, 時期はいずれも中止後 6 カ月以内であった。RFP 中止後の再排菌に関与する因子は, RFP と併用の有効薬剤の有無, および RFP 中止後の有効薬剤による化療可能の有無であることが推測された。⑤ RFP によると思われる副作用の発症例数は 43 例 (35.8%) で, 中止例は 6 例 (5%) であった。副作用の約 3/4 が 6 カ月目までに発生しており, また 6 カ月以降新たに発生した副作用の 2/3 は 7~12 カ月の間に発生していた。副作用の種類は胃腸障害がもつとも多く, RFP 長期使用によつてもことに新しい重篤な副作用はみられなかった。

〔質問〕大里敏雄 (座長)

RFP の必要な投与期間について意見をお聞かせ下さい。また RFP はできるだけ早くやめた方がよいのか。

〔回答〕篠田厚

重症肺結核症に RFP を効果的に使用する期間についての質問であるが, 今回のわれわれの研究では, 6 カ月目までの陰転者のうち再排菌は以後の 6 カ月以内が大多数であることは分かったが, 12 カ月で RFP を中止した場合の再排菌の状況については, 今後の検討に待ちたいと思う。

**A17. 肺結核の Rifampicin 治療に関する臨床的研究 (第 1 報) 長期投与例の臨床成績** 山崎正保 (国療刀根山病) 小西池穰一・旭敏子 (国療近畿中央病) 山本好孝・近藤恒二郎 (国療愛媛) 伊藤文雄 (阪大保健管

理センター)

〔研究目的〕1 年以上 Rifampicin 治療を行つた肺結核症例につき, 連日投与と間欠投与の臨床効果, 副作用, 耐性出現状況などを比較検討する目的で行つた。〔研究方法〕治療対象は昭和 47 年 12 月末日までに Rifampicin を含む化学療法を開始した症例で, 1 年以上 Rifampicin 投与を継続した症例および途中で副作用のため治療を中止したものを含めた。初回治療例は少数であったので, 今回は再治療のみを調査の対象とした。そのうちわけは 450 mg 連日投与例 348 例, 450 mg 週 2 日または 3 日投与例 41 例 (ただし 900 mg 週 2 日投与例が 2 例あり), 半年間連日投与後間欠投与に切り替えたもの 21 例, その逆に間欠から連日に切り替えたもの 8 例であった。このうち治療効果については連日と間欠群につき, 副作用については全症例について検討した。〔結果・考察〕連日および間欠群の症例の背景因子はほぼ同様で, 80~90% が CF 型, 95% 以上が拡がり 2 または 3 で, 有空洞例で, 空洞の 70~80% は硬化壁空洞であった。また 80% 前後のものが培養陽性で, その 90% は他剤耐性例であった。基本病変での改善率は, 連日群, 間欠群でそれぞれ 3 カ月で 12.9, 38.4%, 6 カ月で 19.1, 41% で, 以後同程度の水準を維持した。喀痰中結核菌も塗抹で, それぞれ 3 カ月 67, 78%, 6 カ月 60, 83%, 培養で 3 カ月 65, 64%, 6 カ月 56, 74% で以後は同程度であった。この両群は症例数が違ふのと, もう 1 つは 6 カ月時で好転していた連日投与例は, その時点で他の治療法に切り替えているものが多く, 1 年以上 Rifampicin 治療を続けたものには, それだけの理由のあるものが多かったので, 比較は困難であると思われる。しかしいずれにしても Rifampicin の治療は大体 6 カ月で一応の水準に達するものと考えられる。一方耐性菌も 6 カ月で菌陽性例の 80~90% にみられ, しかも 50 mcg 以上の高度耐性のものが多い。Rifampicin の治療は 6 カ月時が一応の反省点となるものと考え。副作用では胃腸障害のほか, 肝機能障害が連日群にみられたが, 発疹, 発熱, 白血球減少, 血小板減少などは間欠群に高率にみられた。発熱などのアレルギー症例の中には, 少量より投与し直すことにより服用可能となつた例も 3 例あつた。

〔追加〕RFP の副作用——特に副作用による中止例について 〔療研〕五味二郎・山口智道 他

副作用のため RFP を中止せざるをえなくなつたものの率と, それに関連する要因について検討した。調査を行つた昭和 49 年 2 月に療研参加の 62 の施設に入院中で, それより前の 6 カ月間に RFP 治療を受けたことのあるものを調査対象とした。症例は 2,713 例で, その 94 % までが RFP を 1 日 450 mg 投与されており, 96% が 1 日 1 回服用, 92 % が毎日投与であった。1 日投与量が 450 mg のものについて, RFP の副作用による中止率は

みると、毎日投与群では 3.7%、間欠投与群では 7.3% で有意差があつた。中止理由が RFP による発熱、発疹および血小板減少によるものをアレルギー性とし、肝機能障害、胃腸障害等によるものを「その他」とすると、「その他」による中止はそれぞれ 3.0% と 3.1% で全く差がなかったが、アレルギー性によるものは、毎日群の 0.7% に対し間欠群では 4.2% と顕著な差がみられた。このような関係は性・年齢にかかわりなくみられたが、1日投与量が 300 mg、あるいは 600 mg またはそれ以上の群では例数が少ないためこの関係ははつきりしなかった。

**A18. REP 使用により菌陰性化した症例のその後の排菌、特に RFP 使用期間との関係について** °山本正彦・森下宗彦（名市大第2内科）平野善憲（名古屋第2日赤）永田彰（県立愛知病）矢崎正康（県立尾張病）

〔研究目的〕RFP 投与により、投与開始後 4 カ月後、5 カ月後、6 カ月後の 3 カ月間が連続菌陰性となつた症例のその後の排菌経過を観察し、再排菌率および、それと各種の要因、RFP 投与期間および投与方法との関係を考察した。〔研究対象〕上記条件を満たし、12 カ月以上の経過をさらに観察しえた 94 例である。〔研究成績〕全体として再排菌の認められたものは 16 例 (17.0%) であつたが、うち 9 例 (9.6%) は一過性の再排菌で以後再び菌陰性となり 6 カ月以上継続したもので、持続的再排菌例は 5 例 (5.3%) で、現在観察中のものを加えても 7 例 (7.4%) と低率であつた。再排菌の時期は 15 例中 8 例 (56.3%) が 7 カ月より 9 カ月の間に再排菌しており、その後の再排菌は少なくなつており、4 カ月から 9 カ月の間が菌陰性であつた例のその後 6 カ月間の再排菌率は 3.5% とかなり低率となつた。要因別の再排菌率は性、既往治療期間、NTA、RFP 投与前の排菌頻度および排菌量、RFP 投与後排菌陰性化開始の時期では大差はみられなかったが、全体の再排菌率 17.0% に比して、60 歳以上は 24.0%、学会分類 F 型は 24.0%、RFP の他に未使用薬剤を併用しなかつたものは 22.0%、胸部 X 線所見経過で悪化のみられたものは 100% といずれも高頻度であつた。RFP 投与方法については、当初 6 カ月 RFP を連日投与したものは 90 例中 14 例 (15.6%)、RFP を当初より間欠投与したものは 4 例中 2 例 (50%) と間欠投与例は劣つた成績であつた。当初 6 カ月 RFP を連日投与した例のうち次の 6 カ月の投与方法別の再陽転率は RFP 連日投与を続けたもの 58 例中 7 例 (12.1%)、RFP 間欠投与に切り替えたもの 28 例中 2 例 (7.2%)、と大差はみられなかったが、RFP を中止したものは 4 例中 1 例 (25.0%) とやや高率であつた。1 年後の次の 6 カ月については RFP 連日投与を続けたものはその 6 カ月間の再排菌率は 1.3%、RFP を間欠投与に

したものは 5.5%、RFP を中止したものは 5.3% と RFP 連日投与群が優れていたが RFP を間欠投与に切り替えても、RFP を中止しても再排菌率はさほど高率にはなっていない。〔結論〕① RFP 投与後 4 カ月後から 9 カ月後まで菌陰性であれば、その後の再排菌は少ないと思われる。② RFP は菌陰性化後 6 カ月後減量、1 年後中止できる可能性がある。

**A19. RFP 使用退院患者の予後** 今野淳・萱場圭一・大泉耕太郎・林泉・位々木昌子・斎藤園子（東北大抗研内科）

〔目的〕Rifampicin (RFP) を使用し退院した初化療および再化療肺結核患者の退院後の経過を知る目的で以下の観察を行つた。〔方法〕調査対象は RFP を 6 カ月以上使用し退院した初化療および再化療肺結核患者で退院後の経過を最低 6 カ月以上追跡しえたものである。初化療例は本院で直接経過を観察しえた 31 例に加えて他院通院中のものでアンケートに回答のあつたもの 4 例、計 35 例、再化療例は本院で観察中のもの 37 例、アンケートによるもの 12 例で計 49 例、総計 84 例である。初化療の入院中の治療方式は RFP・INH・EB の 3 者併用で、再化療例では従前の抗結核剤に RFP を加える方式を採つた。〔成績〕本院外来で経過観察中の初化療例の入院中の RFP 使用期間は 10 カ月から 1 年半のものが 31 例中 25 例と大部分を占める。退院後の観察期間は最短 7 カ月で、1 年ないし 2 年が 18 例と最も多く、2 年以上および 3 年以上がそれぞれ 2 例ずつである。他院で観察中のものも含めた初化療退院例 35 例のうち、喀血による再入院が 1 例、レ線像の悪化を認めたものが 2 例あり、うち 1 例は再入院した。本院外来で経過観察中の再化療例の入院中の RFP 使用期間は 1 年未満と 1 年ないし 2 年とがほぼ半数ずつを占める。退院後の観察期間は 6 カ月から 1 年と短いものが 6 例、1 年ないし 2 年が 18 例と最も多く、2 年ないし 3 年以上にわたるものが 6 例である。他院で観察中のものも含めた再化療退院例 49 例のうち 1 例が空洞径の拡大と排菌を認め再入院し、2 例は心肺機能不全で死亡した。〔考察・結論〕初化療で喀血のため再入院した例は空洞化結核腫の手術を拒否して退院、28 カ月の入院期間中 RFP を 16 カ月間使用、退院前 8 カ月間連続菌陰性であつたが、退院 3 カ月後に喀血をみた例である。他の 1 例は 13 カ月の入院期間中 RFP を使用し硬化巣中の空洞を残したまま家庭の事情により早期退院した例で、EB、INH による外来加療 1 年後に陰影の増大を認めた例である。第 3 例は 16 カ月の入院期間中 RFP を使用し、入院中当初より 1 度も排菌をみなかった例であるが、退院後、EB・INH・SM を 6 カ月、INH・PAS を 12 カ月使用した時点で結核腫の悪化をみた例である。初化療退院例では菌の再陽転をみた例は皆無であつた。再化療 49 例のうちでは心肺機能不全による死

亡例が2例あり、このほか硬化巣中の空洞を有する例で22カ月の入院期間10カ月間RFPを使用し退院後外来でEB・SM・INHを1年間使用した時点で空洞径の拡大

とともに排菌があり再入院した1例をみたのみであった。RFP使用退院患者の予後は良好といえる。

## 化学療法(4)

### A20. Tuberactinomycin N に関する研究(第2報) マウス結核症に対する TUM-N および INH の効果 について 清水辰典(札幌大第3内科)

〔研究目的〕Tuberactinomycin N (TUM-N) は、東洋醸造株式会社の安藤らにより発見された抗生物質で、結核菌に対し強い抗菌力を示すことが知られている。私は患者分離結核菌に対する TUM-N の抗菌力について検討を行い、昨年の本学会にて報告したが、このたびはマウスの結核症に TUM-N および INH をそれぞれ投与し、その効果を検討する目的で本実験を行った。〔方法〕体重20g前後のマウスに Rovenel 株 0.1 mg を尾静脈より注射、1週間放置後 TUM-N 2 mg, INH 0.8 mg を連日注射し、1週間隔で各群5匹あて屠殺し、脾の定量培養による細菌学的検索、また肺、肝、腎については病理組織学的検索を行った。〔成績〕①細菌学的検索。脾の定量培養による成績をみると、週を追うごとに加療群では菌数の減少を認め、薬剤の効果を確認できた。特に INH 群に著しかった。②病理組織学的検索。肺病変：対照群は1週目に肺に少数の結節がみられる。また、うつ血が強く、細気管支周囲の形質細胞浸潤もみられる。2週目に結節の増大および軽度の滲出炎が加わる。3週以降これらの病変は増強し、死亡する動物もみられた。死亡例および重症例では、肺組織は乾酪化を含む大小種々の結節と広汎な滲出性病変によつて占められていた。INH 群は全経過を通じ病変は軽度であり、小結節がごく少数みられたが、乾酪化は1例もなく、滲出炎も極めて軽微であった。TUM-N 群は1週目に小結節がまれにみられる。2週目で結節の増大が認められ、滲出炎もわずかに存在する。3週以降これらの病変は不変および軽減した。なお乾酪化壊死はみられなかった。また滲出炎もみられなかった。肝病変：3群ともに1週目に結節形成があり、2週目に増大傾向を示す。なお加療群では結節の減少を示した。また INH 群は全経過を通じ、病変は軽微であった。腎病変：肝とほぼ同様の傾向を示した。〔結論〕① TUM-N の抗結核作用を確認した。② INH の強力な抗結核作用を再確認した。

〔質問〕大泉耕太郎(座長)

TUM-N を 100 mg/kg 連日投与されているが、腎の病理学的検索の際に、結核性病巣の他に、TUM-N によると思われるような病変は認められなかったか。

〔回答〕清水辰典

①これは人間の使用量の約5倍量である。ただしこれが適当かどうかはわからない(TUM-N, INHとも)。②治療5週の間には薬剤による影響は認められていない。

### A21. Tuberactinomycin-N (TUM-N), Viomycin の 治療効果および耐性に関する研究〔療研〕五味二郎・ 福原徳光・大里敏雄・小関勇一他

〔研究目的〕新抗結核薬 TUM-N の治療効果、副作用および耐性について VM と比較検討することを目的とした。〔研究方法〕研究対象：療研参加施設入院中の一次薬既使用、VM, CPM 未使用の菌陽性例。治療方式：① TUM-N 1 g 毎日3カ月、以後週2日、1日1 g 注射、② VM 週3日、1日1 g 注射。両群ともなるべく未使用の2剤を併用。治療方式の割り当て：封筒法により無作為に割り当てる。治療期間：原則として12カ月。耐性検査：治療前、治療中に分離された患者株を事務局に集め、TUM-N, VM とも 25, 50 および 100 mcg/ml 含有1%小川培地を用いて耐性検査を実施した。〔研究成績〕菌陰性化率：TUM-N 群45例、VM 群38例について6カ月の培養陰性化率をみると、51.3%と54.8%で差がないが、両群とも未使用2剤の併用された群では陰性化率が優れ(87.5~100%)、既使用耐性剤のみの併用群では最も低率(18.8~30.8%)であった。全X線の経過：6カ月で15~23%に改善がみられたが、改善率は未使用2剤併用群に高率で、悪化は既使用剤併用群に高率であった。副作用：両群とも第8脳神経障害、腎障害、アレルギー反応が主要な副作用であった。聴力低下は TUM-N 群 2.2%, VM 群 5.7%, 腎障害はそれぞれ 10.9%, 23.7%で、ショックは VM 群に1例認められた。副作用による中止例は TUM-N 群3例、6.5%, VM 群8例、21.1%で TUM-N は3カ月毎日投与にかかわらず副作用の発現率、中止率ともに VM 群よりも低率である傾向がみられた。耐性：治療中に分離された菌は耐性上昇の傾向がみられたが、6カ月以降にも 25 mcg 感性の株もあり、また 50mcg あるいは 100 mcg に完全耐性を示す株はごく低率であり、耐性基準を決めることは容易でないが、100 mcg に菌発育を認めたものを耐性とするれば、6カ月以降の排菌例では TUM-N 群で 50%, VM 群で 41.7%が耐性を示したことになる。〔結論〕TUM-N の効果は VM に勝るとも劣ることな

く、毎日投与にもかかわらず副作用は少ない傾向がみられ、VM よりも有用であろう。また TUM-N, VM とともに 100 mcg に菌発育を認めたものは耐性と考えてよい。

〔質問・追加〕清水辰典（札幌大第3内科）

① TUM-N の使用前の耐性はどうか。② 私が行ったのでは、25 mcg 完全、25~100 mcg 不完全耐性を耐性とするならば 74% が TUM-N に感性であった。

〔回答〕大里敏雄

治療前の TUM-N の耐性である VM がよりは感性で、25 mcg に菌発育を認めるものが少数あり、ごく少数に 50 mcg, 100 mcg に発育を認めたものがある（いずれも少数の菌発育）。

## A22. シゾフィラン (Schizophyllan) のマウス実験的結核症に対する投与効果 松宮恒夫（東大医科研内科）

〔研究目的〕担子菌の一種スエヒロタケの培養濾液中の粘液多糖体であるシゾフィラン (SPG) は  $\beta$  1-3 結合のグルカンを含み、網内系機能を亢進させると考えられており、*in vitro* ではほとんど抗結核作用を示さないが、マウス実験的結核症の腹腔内に投与され、抗結核効果が認められている（昭和大小松）。私は SPG を臨床的应用に近づける目的でマウス実験的結核症に対し SPG の筋肉内注射を行い、本法にても SPG の抗結核作用が示されるか否かを試すとともに、RFP との併用効果、投与方法による効果の相違、免疫抑制因子による SPG の抗結核効果に及ぼす影響について検討を加えた。〔研究方法〕ddYS 系 ♀ マウス、人型菌シャハト株。実験①② 0.2 mg/kg, ③④⑤ 0.02 mg/kg 静注、効果判定：体重曲線および死亡曲線、SPG 投与量：5 mg/kg/日 実験②以外筋注。実験①SPG の筋注による抗結核効果と RFP との併用効果の有無：①無処置、② SPG 感染後 2 日より 21 日間、③ SPG 感染後 9 日より 14 日間、④ RFP 5 mg/kg/日 経口、投与期間③と同じ、⑤ RFP・SPG、その他。実験②SPG 投与方法による抗結核効果の相違：SPG 感染後 8 日より 14 日間、①無処置、②静注、③筋注、④腹腔内、⑤経口。実験③各種免疫抑制因子による SPG の抗結核効果に及ぼす影響：SPG 感染前隔日 3 回および感染日より 14 日間毎日、デキサメサゾン (DM) 0.5 mg/kg/日 とアザチオプリン (AP) 5 mg/kg/日、感染日より 14 日間毎日経口、①無処置、②<sup>60</sup>Co 感染日 400 mcg と感染後 8 日目 400 mcg, ③<sup>60</sup>Co・SPG, ④ DM, ⑤ DM・SPG, ⑥ AP, ⑦ AP・SPG。実験④<sup>60</sup>Co 600 mcg 感染直前照射による SPG の抗結核効果に及ぼす影響：SPG 感染日より 14 日間、①無処置、② SPG, ③<sup>60</sup>Co, ④ SPG・<sup>60</sup>Co, ほかに結核非感染<sup>60</sup>Co 照射群その他。実験⑤アザチオプリン (AP) 5 mg/kg/日 経口による SPG および RFP の抗結核効果に

及ぼす影響：AP, SPG 感染日より 15 日間、RFP 5 mg/kg/日 経口、感染後 10 日目より 6 日間、①無処置、② SPG, ③ SPG・AP, ④ RFP, ⑤ RFP・AP, ⑥ RFP・SPG, ⑦ RFP・SPG・AP。〔研究成績・結論〕① SPG の抗結核作用はマウス実験的結核症に対してある程度認められた。ただし SPG 5 mg/kg/日 筋注 < RFP 5 mg/kg/日 経口。② RFP との間に併用効果が認められた。③投与方法による比較、筋注 > 腹腔内 > 静注、経口法はほとんど無効。④各種免疫抑制法による SPG の抗結核効果に及ぼす影響は、本実験条件下ではコバルト 60 > デキサメサゾン > アザチオプリンの順に SPG の効果を阻害した。

〔追加〕小松信彦（昭大細菌）

① Schizophyllan (SPG) と Ethambutol (EB) の併用効果：M. tuberculosis Schacht 株をマウスに静注感染 (1 mg/20 g) させたあと、翌日から SPG は隔日 10 回 ip 注射、EB は連続 20 日間皮下注射して生死により判定した。その結果 SPG 2.5 mg/kg + EB 10 mg/kg > SPG 2.5 mg/kg > EB 10 mg/kg の順に有効で、併用効果がみられた。また SPG 5 + EB 20 > SPG 5 + EB 10 > EB 20 > SPG 5 の順で効果がみられた。②培養マクロファージ内の結核菌の運命：正常マウスに SPG を ip 注射 (5 mg/kg × 3) したあと 3 日後の腹腔マクロファージを取り出し、小型培養瓶内のカバースリップに付着させ、これに Schacht 株を食菌させた。その後培養を続け、経時的に染色観察した。その結果食菌直後では SPG 処置群のマクロファージも無処置群のマクロファージも食菌率、食菌像にあまり差がないが、48 hr および 96 hr 後では、対照群ではマクロファージ内の結核菌の増殖が著明であるのに対し、SPG 処置群では増殖抑制と溶菌像が認められた。これは SPG の非特異的なマクロファージ活性化作用によるものと思われる。

〔追加に対する質問〕大泉耕太郎（座長）

Schizophyllan は *in vitro* で直接 Bactericidal な効果をもたないということなので、host mediated な作用と考えられる。ただいまお示しのように、macrophage の食能なり、食後の細菌処理能力を高めるのが schizophyllan の作用と解釈してよいのか。

〔回答〕小松信彦

現在そのように考えている。

## A23. Mycobacterium marinum に対する *in vitro* のサルファ剤を中心とした薬剤の併用効果に関する実験的研究 外間政哲（琉大附属病第1内科）

〔目的〕諸種薬剤の M. marinum に対する抗菌作用を検討したところ、サルファ剤が比較的良好な成績を示したので、サルファ剤と他剤との併用効果を *in vitro* で検討した。〔方法〕菌株は M. marinum # 12332 と # 8671（西ドイツ・ボルステル研究所由来）を用いた。培地は

1%小川培地で、SI, TH, CS, TMP, EB, RFP, B663を用い、SIと他のこれら薬剤との2剤の組み合わせで、各濃度段階の薬剤含有培地を作成し、これらを用いた。〔成績・結論〕SI・TH: SIのMICは3.12~6.25 mcg/mlで、THのそれは6.25 mcg/mlとともに抗菌作用は比較的強い方であるが両剤による併用効果は認められなかった。SI・CS: CSのMICは12.5 mcg/ml以下と強く、本実験の範囲では、両剤による併用効果の判定は

不能であつた。CSの更に低濃度での検討を試みたい。SI・TMP: TMPのMICは12.5~25.0 mcg/mlで両剤による併用効果がみられた。SI・EB: EBのMICは5.0 mcg/mlで両剤による併用効果がみられた。SI・RFP: RFPのMICは50 mcg/mlで、両剤による併用効果がみられた。SI・B663: B663のMICは100 mcg/mlで両剤による併用効果はみられなかった。

## 症 候 ・ 診 断

### A24. 老人の湿性胸膜炎ことに結核性と癌性胸膜炎の鑑別について 熊谷謙二・佐藤武材・柴崎慎一（国病東二呼吸器）

最近肺結核は高齢層に移行してきたため老人の湿性胸膜炎をみるのが少なくない。また一方では肺癌の激増は周知の事実であつてそれとともに癌性胸膜炎の発生も少なくない。従来のような発生頻度からみた年齢的の差異はあまり意味がなくなつてきた。そして胸水による両者の鑑別が最も重要な意義を持つに至つた。結核性胸水はその色調は多くは黄色か茶褐色を呈するが癌性胸水は多くは血性といわれている。しかしわれわれの調査したところでは癌性胸水の64%は最初は黄色の色調を示して肉眼的に結核性胸水と区別しえない。結核性胸水からは結核菌を証明するか癌性胸水の細胞診が陽性ならば診断は明白であるが結核菌の証明には2~3カ月を必要としかつ100%ではない。癌性胸水の細胞診もわれわれの成績でも72%くらいの陽性率であり、30%のものは他の方法によらなければ診断をつけがたい。われわれはこの両者の胸水の生化学的ことに酵素学的の検討を行いLDH, アミラーゼ, Al-P, GOTの値の測定を行い比較した。この結果アミラーゼの値が癌性胸水においては1,000から8,000くらいも著しく高くなるものがあるが結核性胸水においてはせいぜい500くらいである。LDH活性値は癌性胸水では多少高値のものが多いようであるが1,000から3,000までの高い値を示すものが癌性胸水にも結核性胸水にも認められる。Al-Pの値は癌性胸水の方に20~150までの高値が多く認められる。GOTは癌性胸水でも結核性胸水でもともに50以下を示している。以上のように癌性胸水と結核性胸水とは酵素学的の測定値を比較すると鑑別診断上参考となることを知つた。

〔質問〕上田直紀（国療道地病）

癌性胸膜炎と結核性胸膜炎におけるツ反応の態度につきお教え願いたい。

〔回答〕熊谷謙二

ツ反応によつて結核と癌の鑑別ができないかという質問

であるが、60歳以上くらいの老人になると、ツ反応の減弱がみられるものが多いためにわれわれはツ反応を鑑別の重点にはおいていない。

### A25. 生検を中心とする胸膜炎の臨床的検討 °勝呂長・中村敏雄・安藤修・萩原忠文（日大第1内科）

〔研究目的〕胸水貯留性疾患は日常の臨床に少なくないが、その鑑別にはしばしば困難なことが多い。最近、結核性胸膜炎は減少しているが、各種結核症の好発年齢の老齢化が注目され、結核性胸膜炎もまた例外ではなく、その点、がん性胸膜炎との鑑別を必要とすることが多い。これらの諸点を解明する目的で、従来まで種々検索し報告してきたが、今回は結核性胸膜炎症例について、これまでの成績と胸水のセル・ブロック法で検討して得た成績について報告する。〔方法〕被検対象は、最近6年間に当教室で経験した104例の胸水貯留患者中、臨床上、結核性胸膜炎と診断した30例（男20例、女10例）で、年齢は18~74歳（平均38歳）についてCope型生検針を用いDe Francisの方法に準じて体壁胸膜の生検を行い病理組織学的に検討し、一部は矢崎法により組織内結核菌の検索を併用した。胸水中の遊離細胞の検索には、ビニール製のメッシュを用い100~200 mlの胸水を採取後、10%中性ホルマリンで固定、薄切し、胸膜組織と同様に検討した。〔成績〕①胸膜生検法による確診率は30例について、延べ38回の生検を実施したが、結核性炎症像は24回（63.2%）で、他は非特異的炎症像へ線維化像であつた。②早期（20~30日）では、ほぼ典型的結核結節形成と一部にびまん性結核病巣とが認められたが、遷延例（120日以降）では線維化傾向が多く認められた。③セル・ブロック法による胸水の観察では、豊富なフィブリン網中にリンパ球の集簇が認められ、がん性胸膜炎のそれと明らかに鑑別しうる例が多くみられた。④生検と同時に採取した胸水では、結核性病変を認めた例で糖量の低値例が多くみられた。⑤組織内結核菌は20例中15例が陽性で、菌量は少量で壊死巣周辺部に認められ、遷延例では認めなかった。〔結論〕体壁胸膜

の針生検および胸水のセル・ブロック法による細胞像の検討によつて、結核性胸膜炎をごく早期に確診しえたが、病態生理の解明、治療効果の判定上、有力な手技と考える。

〔質問〕安野博（結核予防会結研）

①胸水消失の遷延する者と然らざるものとの間で組織像に差がある。②胸水消失の遷延する場合に入院期間が延びるのではないか。

〔回答〕勝呂長

①今回結核性病変と一括して述べたが、これには現在次の2型を考えている。1つはラ氏型巨細胞のある結核結節で、壊死巣の少ない型で、他は中心部に広い壊死巣をもつ型である。質問の遷延化例は、後者に相当すると思われる。これらを更に検討すると、今回は触れなかつたが、糖尿病、血液疾患などの合併症のあつた例にみられた。②入院前の期間が短い、すなわち早期治療が必要ということである。

〔質問〕野沢幸男（新大第2内科）

われわれは採取した切片について、組織学的検査のほか結核菌に対する細菌学的検査も行い、8例中5例に塗抹および（または）培養陽性の成績を得ている。結核の診断を100%にするには結核菌を証明することが必要であり、また培養陽性の場合には耐性検査も行うことができる。そこで次の2点について伺いたい。①組織学的検査で結核菌陽性例はどれほどあつたか。②採取切片の細菌学的検査を施行されているか。

〔回答〕勝呂長

①組織についての結核菌の培養は行っていない。②組織内結核菌の検索は矢崎法による蛍光染色法で行っているが、検索しえた15例中10例に陽性所見を得ているが、菌は少数であつた。

〔追加〕原耕平（長崎大第2内科）

われわれも胸膜生検について、1回の穿刺で1切片をとつたものと、3切片をとつたものとを比較しているが、3切片のものでわずかに陽性率の上昇をみているので、生検部位を多くすると陽性率は高まるものと考えている。

〔発言〕勝呂長

われわれの教室でも、通常3コ採取し検討し、診断のつかない場合は、さらに繰り返すようにしている。

〔質問〕清水辰典（札幌大第3内科）

胸膜炎は胸膜表面全体にくるものか。確診率が70%台とは非常に高いように思うが。

〔回答〕勝呂長

病変がびまん性にあるかどうかということは、明らかではない。病期、病勢、治療の程度でも異なると思われる。しかし生検像を総合し、組織所見からみて、胸膜面のフィブリンの付着程度からみて、全般的にあるように考

えている。文献上、粟粒結核例では結節性にみられるとの記載がある。

A26. 非結核性疾患を疑つた肺結核症 下出久雄（国療東京病）

肺結核が次第に減少し、非結核性疾患への関心が相対的に強まり、また肺癌の早期発見への努力が強まるに従つて、肺結核が他の疾患に誤られる傾向が強まる可能性が考えられる。一方結核症そのものも老人に多くなつたことなどから病像が変化し、他疾患と誤られやすくなつていくとも考えられ、鑑別診断について改めて検討する必要がある。そこでわれわれが経験した初診時非結核性疾患を疑われた肺結核59例について誤診に導きやすい諸要因について検討した。〔研究成績〕非結核病棟入院患者に対する非結核疑いで入院した結核患者の比率は年次別にみて増加しているとはいえない。平均3.89%であるが肺癌、肺化膿症、肺炎では他疾患より疑われる場合が多い。疑われた疾患の種類は癌が最も多く（32%）、次いで化膿症、肺炎が多く、その他気管支炎、気管支拡張症、塵肺、膠原病、膿胸、良性腫瘍がわずかずつあつた。これらの症例の年齢分布は21歳以上では各年齢層間に差はなく、非結核患者全体の年齢分布と一致しており、結核患者と比較すると21~40歳が少なく、61歳以上が多く、かなり著しい差がみられ、年齢因子が診断に影響を与えていると思われる。高齢者ほど癌、化膿症、肺炎を疑われるものも多く、また高齢者では癌と結核が合併していることもあるので注意を要する。XP所見では腫瘤影が32.2%で、特に癌を疑われたものでは52%を占め、気腫性、線維性変化や気管支拡張を伴っているときは二次感染症として化膿症、肺炎とされる傾向がある。病影の部位は肺門より腹側のものが、特に癌、肺炎を疑われたものに多く（22~24%）、下葉の病影は肺炎を疑われたものに多かつた（55.6%）。白血球数10,000以上のものが13.6%にあり、特に化膿症、膿胸と診断されたものに高率であつた。ツ反応は陰性が7.1%、疑陽性が10.7%にみられた。既往歴では60%に胸部疾患があり、その大部分40%は結核であり、再発例が多い。胸部疾患以外ではリウマチ、関節痛が目立つた。既往の結核は非常に古いものが多く78.8%は治癒してから11年以上のもので、31年以上のものが15.2%にみられた。結核は治癒していると考えられたことが結核が否定的に考えられた一要因と思われる。非結核疾患を疑われた59例の約70%は入院時検痰で結核菌が検出されたが、8.5%は入院時よりあとの検痰で菌が検出されている。検出されたコロニー数は10コ以下がかなり多いので検痰条件に注意をしないと見逃される危険もある。非結核性疾患が疑われた非定型抗酸菌症は14例あつた。すなわち非結核性疾患を疑つた症例から抗酸菌が検出された場合の約1/5が非定型抗酸菌であつたわけで、注意

を要する。

# **A27. 胸部間接X線像の自動識別** °小池和夫・高木良雄(国療東名古屋病)

〔研究目的〕胸部間接撮影は元来肺結核の集団検診に用いられたが、現今、多目的化し肺癌、じん肺等、諸種の肺疾患ならびに心疾患のスクリーニングに用いられ始めている。他方医用電子の発達には心電図の自動識別を初めとし、細胞診の自動識別も実用化しつつある。胸部X線像は電算機によるパターン認識の対象としては困難であるが、われわれは数年来名大工学部電気教室と協同してX線像の電算機による自動識別の基礎的研究を行ってきた。今回は間接X線像の自動識別について報告する。〔方法〕対象は70mmミラーカメラによる間接撮影像で、正常4例、肺結核6例、肋膜炎1例、肺癌2例、気管支拡張症1例、サルコイドーシス1例、左心肥大1例計16例である。間接撮影像を自動濃度計により、縦0.2mm、横0.125mmの標本点間隔で測定。濃度値は10進法3桁で表わす。この濃度値を名大工学部電気教室鳥脇らの開発した総合自動診断システム(Automatic interpretation system of chest roentgenograms-version-A ISCR-V2)により、電算機を使用パターンを描出させた。ただし現段階では、肺尖部、肺門部は識別困難のため実験より除外した。〔成績〕かくして得られた16症例のパターンを医師の読影と比較検討を行った。全試料中の病巣38カ所に対し、正認識は20カ所、見落とし18カ所、ひろいすぎ19カ所である。しかし複数個の病巣を含む試料もあり、診断の結果としては16症例全部においてほぼ医師の読影結果と一致した。また左心肥大についても医師の読影と一致し、昨年厚生省総合医学会でわれわれが報告した、肺野と中央陰影との面積比による高血圧症のX線診断と併せ循環器疾患のスクリーニングの新しい方向を示した。〔結論〕以上により肺尖、肺門部を除き肺野について異常陰影をほぼ識別できることが判明し、今後は除外部の処理方法の確立と、処理時間の短縮(現在1試料2時間)をはかり、進んで間接撮影像のチェックシステムの実用化をはかりたい。

**A28. 菌陰性空洞の予後(第3報)**〔結核予防会化学療法協同研究会議〕(委員長:岩崎龍郎)〔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(志村昭光)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(末次恭平)鹿

児島県支部結核予防センター(本東京子)

〔研究目的〕菌陰性空洞(ONC)の予後に影響を与える因子を検討し、化療と外科療法の適応の選択ならびに化療のみで治療を終了する場合の適正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。〔方法〕予防会全国16施設で過去14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追求した。今回は新たに100余例を追加して合計約700例につき、主として菌陰性化に寄与した化療方式の強弱による予後への影響を検討した。ONCの予後を左右する因子中、空洞壁の厚さがもつとも重要であることを考慮し、ONCの型を壁厚により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以上の部分のあるもの)、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)に分類し、また菌陰性空洞成立後のX線上の悪化と再排菌を含む累積悪化率(life table法)を遠隔成績評価の指標とした。〔成績〕従来の分析において、ONCの予後を左右する因子として化療の初再と空洞壁厚が重要であり、菌陰性化の速度もONCの予後に影響することが明らかにされているので、今回は化療初再別、空洞壁厚別に菌陰性化に寄与した化療方式中に含まれる強力有効剤数別の累積悪化率を比較した。ただしPAS、PZAおよびSFはたとえ未使用もしくは感性であつても有効剤には含めなかつた。なお空洞壁厚別の累積悪化率はI型とII型、III型とIV型がそれぞれ近似の値を示すので、今回の分析ではI・II型を一括した薄壁群とIII・IV型を併せた厚壁群とに分け、これに化療の初再別を組み合わせて、各群中において強力有効剤数別に成績を検討した結果、1剤、2剤、3剤の順に悪化率の低下することが明瞭に示された。例えば初回治療有効3剤で菌陰性化した薄壁群の予後が最良で、悪化は0であり、逆に再治療、1剤で菌陰性化した厚壁空洞残存例の予後がもつとも悪く、ONC成立後5年までの累積で約50%の悪化率を示した。〔結論〕ONCにおいても初期の化療を強力にするほど予後は良好となり、ひいては治療期間の短縮が可能となるものと考えられる。

**A29. 人工透析後に発生した粟粒結核症**・藤野忠彦・相沢好治・山田幸寛・河合健・青柳昭雄・五味二郎(慶大内科)大沢炯(腎センター)喜多川浩(済生会中央病内科)

〔研究目的〕人工透析後に発症した粟粒結核症を4例経験した。そこでこれらの臨床成績を検討し、現在透析中患者の免疫状態について検索し、粟粒結核症の発症要因について知見を得ることを目的とした。〔研究方法〕患者は関連施設より集められた慢性腎不全で人工透析を受けた40数名中の4例で、いずれも剖検所見より粟粒結

核症と診断された。一方現在透析中患者について免疫学的諸検査を実施し、これらの患者と性・年齢をマッチさせたNTA分類軽度の症例を対照群とした。そして透析による経時的な推移を観察した。〔研究成績〕人工透析後に発症する粟粒結核症の頻度は約10%であり日本剖検報より集められた剖検総数に対する頻度に比しはるかに高い。年齢は34~59歳で既往歴に結核症のあるのは1例のみであった。透析期間と回数には直接関係はない。胸部レ線像で石灰化巣は認められるが活動性病変と思われるものはなく、死亡前に粟粒影を呈したものは1例にすぎず、経過中に肺うつ血像を示すためしばしば読影は困難である。臨床症状は原因不明の発熱が多く、咳嗽、喀痰、頭痛、意識障害などである。腎不全は透析によりほぼ一定に管理されていた。リンパ球数は低値を示し、単球増加はない。血清総蛋白は低値でない。現在透析中患者についてみると、透析回数と $\alpha$ -グロブリンまたは免疫グロブリンとの間には明らかな関係はない。リン

パ球数は透析回数がふえるに従い減少する。結核群と $\alpha$ -グロブリンおよびリンパ球数の関係をみると、透析群では負の関係がみられるが、結核群ではリンパ球数には関係ない。透析回数とツ反応の間には、透析回数100回以下では、陽性を示す症例が多く、100回を越えると陰性になる。〔断案〕慢性腎不全の透析患者には高頻度に粟粒結核症の発症がみられる。透析患者については結核症の発症に十分に留意し、抗結核薬の予防的投与の対象に加えるべきと考えられる。透析患者群では透析回数が増えるに従いリンパ球数、ツ反応に変動を来す。今後さらに発症要因については検討を要する。

〔質問〕小池繁夫（東大第2内科）

①ステロイドの使用はなかつたか。②結論に言われたように、われわれも同様の症例を経験しているので、予防的にINHの投与を行っている。

〔回答〕藤野忠彦

ステロイド剤の投与はしていない。

## 結核と糖尿病

### A30. 地域老人健康診断における胸部X線所見と糖負荷試験との関係について 大川日出夫（永寿総合病内科）

〔研究目的〕永寿総合病院では昭和41年から毎年秋に老人健康診断を実施しているが、昭和48年は65歳以上の男女381名が受診した。昨年の本学会においては、地域高齢者の胸部X線所見について発表したが今回は胸部X線における肺結核有所見発見率と糖負荷試験との関係について検討を加えたので報告する。〔方法〕対象は一部入院治療あるいは通院治療中のものを含む381名のうち糖負荷試験を行った312名である。男143名、女169名で男は65歳から69歳までが47名、70歳から79歳までが80名、80歳以上が16名であった。女は65歳から69歳までが59名、70歳から79歳までが98名、80歳以上が12名であった。検査項目としては血圧、検尿、検便、末梢血、赤沈、肝機能検査、血液化学検査、胸部X線、胃間接X線、心電図、眼底検査、糖負荷試験を行った。これら受診者を胸部X線から、肺結核有所見者と所見なしのものに分けた。糖負荷試験は50gブドウ糖経口負荷試験を行い、糖尿病学会の判定基準に従って糖尿病型のものと、糖尿病型でないものとに分けた。肺結核有所見者のうち糖尿病型を示すものの頻度と所見なしのものうち糖尿病型を示すものの頻度を比較した。〔成績〕肺結核有所見者は312名中93名（29.8%）で、所見なしのもの219名（70.2%）であった。男143名について年代別に有所見発見率をみると60歳代34.0%、70歳代

33.8%、80歳以上50.0%であった。女169名については、60歳代16.9%、70歳代29.6%、80歳以上25%であった。有所見発見率は昨年とほぼ同様で昭和43年度の結核実態調査の成績とも近似している。有所見93名中糖負荷試験で糖尿病型を示すものは38名（40.9%）で、所見なし219名中糖尿病型を示すものは92名（42.0%）で、両者の間に有意差は認められなかつた。〔考察・結論〕肺結核と糖尿病との合併については、古くから注目され、幾多の報告があるが、高齢者についての集計は少ない。肺結核有所見発見率は年齢とともに増加し、糖負荷試験異常者も同様の傾向を示すので、高齢者ほど両者の合併率は高率となる。われわれの成績では有所見者に特に高率ではなかつた。

### A31. 肺結核と糖尿病（続報）〔国療中央共同研究班 クリーニングテスト部門〕高瀬朝雄（国療銀水園）

全国の共同研究班施設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48年1月と7月に糖尿病（以下DMと略）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日連続尿糖検査を行い、1回でも尿糖陽性の者に、坂口氏食または50gGTTを行ってDMを判定した。〔成績〕第14回（昭和48年1月）。男6,321名、女2,941名、男女合計9,262名中男97名、女32名、男女合計129名が新しくDMと判定された。これに既知のDM患者、男450名、女158名、男女合計608名を加えると、DM有病率は男6,771名中547名（8.1%）、女

3,099名中190名(6.1%), 男女合計9,870名中737名(7.5%)である。また40歳未満と40歳以上に分けると40歳未満は、男1,808名中56名(3.1%), 女987名中10名(1.0%), 男女合計2,795名中66名(2.4%)で、40歳以上は、男4,963名中491名(9.9%), 女2,112名中180名(8.5%), 男女合計7,075名中671名(9.5%)である。第15回(昭和48年7月)。男5,915名, 女2,693名, 男女合計8,608名中男88名, 女25名, 男女合計113名が新しくDMと判定された。これに既知のDM患者, 男475名, 女159名, 男女合計634名を加えると, DM有病率は男6,390名中563名(8.8%), 女2,852名中184名(6.5%), 男女合計9,242名中747名(8.1%)である。これを40歳未満と40歳以上に分けると, 40歳未満は男1,687名中52名(3.1%), 女868名中16名(1.8%), 男女合計2,555名中68名(2.7%)で、40歳以上は男4,703名中511名(10.9%), 女1,984名中168名(8.5%), 男女合計6,687名中679名(10.2%)である。

〔質問〕尾形安三(座長)

第1回スクリーニング以来, 糖尿病合併症例が着実に増加しているが, この増加の原因は, 肺結核そのものが強く影響するためなのか, または食事などの生活環境因子が主因となっているのか。この点についてお考えを聞かせていただきたい。

〔回答〕高瀬朝雄

栄養過剰, 例えば基準給食で2,400カロリーとカロリー過剰であるのも一因であると思う。

**A32. 肺結核と糖尿病** 〔国療中央共同研究班内科部門〕楠木繁男・大江宣春(国療長崎)

〔研究目的・方法〕今回はなるべく同一条件下における肺結核(以下TB)が, 合併する糖尿病(以下DM)のコントロールによつて, その経過に差があるか。すなわち新しくTB, DM同時に発見されたTB病型B型, 一次薬使用例で6カ月後まで経過を追っている77症例について, その空腹時血糖(以下FBS)と治療内容, 排菌, 6カ月後における菌陰転率, 学研全X線判定基準に基づく経過について検討した。血糖値はOTB静脈血法に統一した。〔成績〕病巣の広がり, 2, 1, 3の順で有空洞率74.5%, 排菌率62.3%である。FBSの低い群には食事療法が多く, FBSが高くなるにつれて, インシュリン使用例が多くなるが, 内服薬はFBSにかかわらず平均して使用されている。FBS 119 mg/dl以下の例は排菌陽性44.0%, 120~179 mg/dl 72.2%, 180 mg/dl以上の例76.0%。6カ月後のコントロール別による菌陰転率は, FBS 119 mg/dl以下72.0%, 120~149 mg/dl 63.6%, 150~179 mg/dl 60.0%, 180 mg/dl以上55.6%であった。6カ月後のコントロール別による学研全X線判定基準による経過は, FBS 119 mg/dl以下の例は, 改善度

においてFBS 120 mg/dl以上の例より危険率2%<5%で有意である。〔考察〕TB, DM同時発見例におけるTBの病態は, 有空洞率, 排菌率より中, 重症例が多いと考えられるが, 一方, 合併するDMのコントロールのいかんによつて, 6カ月後の菌陰転率, および学研全X線判定基準による経過にかなりの相違が生ずることを認めた。このことはTB初回治療例においては合併DMの治療の適否がTBの予後を左右する大きな因子であり, TBSをコントロールの指標とした場合, その治療方法のいかんにかかわらず, FBS 119 mg/dl以下にすることが望ましい。

〔発言〕尾形安三(座長)

肺結核と糖尿病の合併例における糖尿病の血糖のコントロールは, FBS 119 mg/dl, あるいは150 mg/dl以下が望ましいといわれたが, FBSの正常値をこえた150 mg/dl以下にあげることは, 糖尿病性細小血管症の頻度とFBSとの関係についての成績等からみて妥当か否か疑問に思う。この点については, 更に検討を加えていただきたい。

〔発言〕大江宣春

糖尿病のコントロールはもちろん空腹時血糖だけで決定されるものではないが, 今回の成績に関する限り, 空腹時血糖(FBS) 119 mg/dl以下の症例は, FBS 120 mg/dl以上の症例よりも推計学的に有意に肺結核は改善している。また初回排菌陰性例で, 6カ月後のFBS 150 mg/dl以上の症例に, 排菌陽性化した症例が少数ではあるがみられる。以上のことから, FBS 119 mg/dl以下, 少なくともFBS 150 mg/dl以下にコントロールするのが必要と考える。

**A33. 肺結核と糖尿病** 〔国療中央共同研究班細菌部門〕弘雅正(国療豊福園)

〔研究目的〕肺結核(TB)と糖尿病(DM)の合併例について集計し, TBに対するDMの影響を検討して, DMがTBに及ぼす難治化の因子としての解明にあたっているが, 細菌部門ではDMのコントロールとの関係および排菌状況, 耐性状況を検討したので報告する。〔研究方法〕国療共同研究参加施設より調査カードにより報告を受け, TB先行群, DM先行群, DM・TB同時発見群に分けて検討した。また今回は, 初回治療の効果, 再治療の効果をDM非合併例と比較検討した。〔研究成績〕I. 背景因子: ①症例数は昭和48年6月末現在で973例(♂761例, ♀212例)。②年齢構成は19歳以下1例, 20歳代34例, 30歳代139例, 40歳代228例, 50歳代255例, 60歳代233例, 70歳代78例, 80歳代2例で, 30歳より急増。③TB発病とDM発見の関係: TB先行群664例(68.2%), DM・TB同時発見群149例(15.3%), DM先行群(16.5%)。④肺結核の病型: B型508例, A型24例, C型289例, F型146例, Opそ

の他6例で、B型がもつとも多い。Ⅱ. 初回治療について: 今回は1年以上の治療効果が判明しており、しかも基本型B型で非硬化壁空洞を有し、DM発見時空腹時血糖 170 mg/dl 以上の症例について、DMのコントロールと菌陰性化の状況をみたが、FBS 139 mg/dl 以下では90~95%の菌陰転率を示すが、140~169 mg/dl では57~67%, 170 mg/dl 以上では50~33%である。Ⅲ. 再治療について: ① KM, TH, CS の効果; KM・TH・CS の菌陰転率は44.2%, TH・CS 46.5%, KM・TH・INH 62.7%, KM・CS・INH 60.6%である。② EB の効果; FBS 200 mg/dl 未満の症例 273 例に投与してあるが、EB 準単独群 43.8%, EB・感性剤群 77.3%, EB・RFP 群 82.1%, EB・RFP・感性剤群 86.7%である。③ RFP の効果: RFP 準単独群 40.5%, RFP・感性剤群 68.1%, EB

との併用は上記の通りである。〔結語〕DMのコントロールが良好であれば、初回治療でも、再治療でもDM非合併例と治療効果(菌陰転率)に差が認められない。

〔質問〕小池繁夫(東大第2内科)

① TB 単独の患者と DM 合併 TB 患者の菌陰転化の期間に差はないか。② 化学療法例えば RFP, INH 使用期間についてなんらか DM 合併例には考慮すべき点はないか。

〔回答〕弘雅正

糖尿病のコントロールが良好であれば、糖尿病を合併していない肺結核の場合の抗結核剤の菌陰転率と差が認められない。したがって DM・TB の症例では、DM のコントロールを行うとともに TB の治療を行うべきであると思う。

## 外科療法

### A34. X線テレビ透視下での空洞吸引療法 天羽道男 他(国療松戸)

30数年前 Monaldi により開発された空洞吸引療法(以下 A.E.)は、肺機能をほとんど障害せずに空洞壁を浄化させ、更に誘導気管支を閉塞させて空洞周囲組織を再膨張させることもあるので、この A.E. のみで治療する症例もあるし、また必要な合併手術を行う場合でも、例えば胸成術の場合、切除する肋骨数を節約することも可能である。われわれは浄化空洞等の空洞内壁観察のために空洞鏡を開発し光源等に少しずつ改良を加えながら使用してきたが、今回これより更に細く、外径 3.1 mm の空洞内 fiber scope を開発し、光源を別の光源装置から light guide fiber を通して送るようにしたが、細くすることにより一層小さい空洞にまで適応が広がられるようになった。現在 X 線 T.V. 透視下でこの操作を行っているが、われわれが A.E. の対象としている症例は、一般状態の悪いものが多いので、明るい室内で操作することにより、患者の術中管理がきわめて容易になり、安全性の面からも、著しく改善された。また光源を専用装置からとることで、さらに明るさが増し、それによりカラー写真やシネを撮影して、客観的な記録や比較検討が可能になった。次にわれわれが昭和 35 年 11 月から行ってきた A.E. の治療成績についてみると、対象症例は 89 例で、これらに合計 102 回、A.E. を行っている。この 102 回の A.E. についてみると 60 回 50 症例が A.E. のみか、あるいは他の外科療法の併用により A.E. を終了している。この 50 症例を更に検討してみると、このうち 44 例、88%の症例がすでに就労しており、死亡したものは 1 例で、現在なお療養中のものは 5 例のみであ

る。このような良好な成績からみて、外科的難治性結核や老人結核に対する治療法として A.E. は、有効な手段の 1 つであると考ええる。なおこの 89 例中 4 例の再発例をみたが、これらは全例、1.5 年から 2 年の間に再発している。このうち 3 例は、A.E. 単独で治療されたものである。この 4 例中 2 例は就労し、他の 2 例は現在療養中である。以上 A.E. は、現在有効な外科療法のない難治性結核に対し、良好な成績がみられており、これらに対して有力な手段の 1 つであると思うが、更に X 線 T.V. 透視下で明るい室内で行うことにより、全身状態の管理が十分で A.E. の操作が、更に一層安全に、容易に行えるようになったのである。

### A35. 空洞切開術の肺機能温存性に関する検討 °水原博之・松石理秀・小山田正孝・井上虚夫・島元宗暉・小泉俊次郎(国療南福岡病) 荒木宏(青心会西福岡病)

〔研究目的〕肺結核、とくに難治肺結核の外科療法における問題点の 1 つは、直達効果があつて、しかも機能的侵襲の少ない術式の選択である。このような観点から、われわれは通常の肺切が不能または危険とされる症例については空洞切開術(以下空切)を行つているが、今回空切の機能温存性の実態を明らかにするため、次の検討を行つた。〔研究方法〕症例は自験例ならびに九大胸研、青心会西福岡病院における昭和 35 年より昭和 47 年までの空切 110 例のうち術前後の肺機能検査の十分行われたものである。それについて ① 術前% VC および FEV<sub>1.0</sub> % と術後呼吸不全の合併、② 術前後% VC の変動、③ 術前後 FEV<sub>1.0</sub> の変動、④ 他術式と術前後% VC の比較、⑤ 症例のうち、X 線上全切適応ありの 19 例と、同

期間中の全切のうちX線上空切の適応ありの19例の両群について、術前後%VCおよび術前後FEV<sub>1.0</sub>%の変動、⑥空切における肋骨切除量と術後VC減少量以上を検討した。〔成績〕①術前%VCとFEV<sub>1.0</sub>%より術後呼吸不全例をみると、%VC 50以下、またはFEV<sub>1.0</sub>% 55以下に高い頻度を示した。②術前後の%VCの変動は術前値が高いほど、術後減少値が大きく、低いほど少なかった。これを回帰直線でみると、術前%VC 60以上では術後15%減少、術前%VC 60以下では6%減少と明らかな差を認めたが、これは術者の意識的な機能温存への配慮と考えたい。また同直線より最低出来上り%VCは39位と推定した。③術前後のFEV<sub>1.0</sub>は%VCほど変動がなかった。④術前後%VCの変動を他の術式と比較すると、術後%VC減少の面では、空切は全切、胸切、肺切+胸切より優れ、葉切、区切に次いだ。⑤X線上全切、空切両適応例の比較でも、術後%VC減少量の面で空切が優れた。また術前閉塞性障害例は、全切より空切が選ばれた。⑥空切における肋骨切除量は、切除肋骨数に比例するが、術後VC減少量は比例せず、4本まではいずれも約300ml減に保たれた。5本以上で500ml以上の減少となった。〔結論〕①空切は機能温存性よりみて、特に術前肺機能が%VC 60以下、または閉塞性障害を伴う場合に優れている。②術前%VC 50以下、FEV<sub>1.0</sub>% 55以下では術後呼吸不全の頻度が高くなるので注意を要する。③空切の機能温存性は、切除肋骨4本以下の場合に特に著明である。すなわち空切の機能温存上の利点は、切除肋骨数が少ないということに支えられている。④術前の%VCとFEV<sub>1.0</sub>%より、切除可能肋骨数の推定がある程度可能である。

### A36. 術後の低肺機能は外科療法自体が負うべきか

塩沢正俊・井村俊雄・安野博（結核予防会結研付属療）

芳賀氏によると呼吸不全の70%は外科療法由来のもの、30%は胸膜肥厚その他肺内変化由来のものとされ、呼吸不全の主犯は外科療法であるとの感を禁じえない。果たしてそうだろうか、この点を過去10年に手術し、術前術後の肺機能検査を行った遠隔症例を対象にして検討した。本研究では肺機能状態の把握に標準肺活量1秒率FEV<sub>1</sub>/PVCを用い、術後のFEV<sub>1</sub>/PVC 40以下の207例を対象にとつた。これらの症例を2群に分け、1群は各時期における適切な化療にもかかわらず菌陽性を続けたため手術にもちこんだ、いわゆる絶対的手術必要例とし、他の群は一応菌陰性化したが発再防止のために手術を行った比較的手術必要例とした。第1段階では、手術によって菌陰性化したとしても、術後のFEV<sub>1</sub>/PVCが30以下になった場合には、社会復帰にある程度の制約が加わるので、これらを外科療法の責任による低肺機能例と規定した。なお術後のFEV<sub>1</sub>/PVCが20~30であつ

ても、菌陽性にとどまつたもの、あるいは関連死亡例もこの範囲内へ含めた。このゆるい基準による外科療法分担の低肺機能例は、絶対手術必要例で49.8%、比較的手術必要例で46.4%、全例では48.8%となつた。しかしこの基準は少し甘いと考えるので、もう少しきつい枠を設定しようとしてつぎの検討を行った。ΔFN<sub>2</sub>/ΔVEとFEV<sub>1</sub>/PVCとの直角座標で不均換気例の分布をみると、FEV<sub>1</sub>/PVC 20~30の間にも若干例が分布しているが、大部分はFEV<sub>1</sub>/PVC 20以下に集まつた。またPaco<sub>2</sub>とFEV<sub>1</sub>/PVCの直角座標上へ症例をプロットしてみると不均等換気と血液ガス異常の併存例はほとんど全例FEV<sub>1</sub>/PVC 20以下のところへ集まり、FEV<sub>1</sub>/PVC 30以上の範囲にはほとんど出現しなかった。この事実からきつい基準として、術後FEV<sub>1</sub>/PVC 30以下例を対象例とし、術後FEV<sub>1</sub>/PVC 20以下例を外科療法の責任分野と規定した。この規定を比較的手術必要例にそのままあてはめるのは当を得ていないので、術後FEV<sub>1</sub>/PVC 25以下例を外科療法の責任とした。かかる基準の下における外科療法分担の低肺機能例は、絶対的手術必要例で42.1%、比較的手術必要例で38.4%、全体で41%となつた。菌陽性例、死亡例を除けば35.8%であつた。これら症例の低肺機能化の原因を推測してみると、適応の不適が20%、手術手技の不適が20%、両者不適が45%ぐらいになつた。すなわち術後低肺機能例のうち、外科療法が負うべきものはゆるい基準で50%、きつい基準で40%ぐらいと考えられる。

〔質問〕久留幸男（結核予防会保生園病）

演説中にabsolute, relativeという言葉が出ていたが、その基準はどうなのか。

〔回答〕塩沢正俊

絶対手術必要例、比較的手術必要例の用語を誰が作ったかは知らない。私は適切な化学療法にもかかわらず菌陽性を続け手術を必要としたものを絶対的手術必要例、化療によつて菌陰性化したものの再発の危険があるため手術を必要としたものを比較的手術必要例とした。

A37. 外科療法からみたTH, RFPの肝障害〔結核療法研究協議会外科療法研究科会〕加納保之・塩沢正俊・関口一雄・宮下脩・安野博・石原恒夫

肺結核の外科療法後に血清肝炎が起こることはすでに明らかにされている。そこでTH, RFPの術後使用が術後肝障害の発生率にどのような影響を与えるものか検討した。昭和46, 47年に療研傘下の施設で手術した1,655例のうち、検討に耐えうる1,191例を研究対象とした。全症例とも術前のGPTは49単位以下であつた。肝障害はGPT値によつて判定し、その値が50~99単位のもの、100単位以上のものを肝障害例と定義した。術後肝障害の発生率を明らかにするとともに、輸血の有無別、輸血量別、手術後TH, RFPの使

用、非使用別に術後肝障害の発生率を追及し、TH, RFPが術後の肝障害へどのような影響を与えるかを検討した。術後肝障害疑いは8.2%、術後肝障害は12.4%にみられた。年齢別の発生率には有意差はなく、39歳までの11.6%に対して40歳以上例では13.4%であった。輸血有無別の発生率は輸血なし例で2.4%、輸血2,000ml以下例で12.8%、輸血2,000ml以上例で25.5%を数え、各群の発生率間に有意差( $p < 0.001$ )がみられた。THと(または)RFPの使用、非使用別の発生率をみると、使用例の15.0%に対して非使用例では11.1%となつたが有意差はなかつた。薬剤別にみると、TH使用例の15.0%に対してTH非使用例では11.9%、RFP使用例の14.2%に対してRFP非使用例では11.9%となり、ともに有意差は認められなかつた。次に輸血量とTH, RFP使用、非使用とを組み合わせた術後肝障害の発生率をみると、輸血2,000ml以上でTH, RFP使用例で32.9%、輸血2,000ml以上でTH, RFP非使用例で20.8%となつたが有意差はなかつた。輸血量2,000ml以下でTH, RFP使用例の14.0%に対して2,000ml以下でTH, RFP非使用では12.1%となつたが、ここにも有意差は見出せなかつた。輸血なしでTH, RFP使用例では9.8%、輸血なしでTH, RFP非使用例で5.3%を示したが、有意差はなかつた。輸血量とTH使用、非使用との組み合わせ、輸血量とRFP使用、非使用との組み合わせの下で、術後肝障害を検討してみたが、前述の成績と全く同じ傾向を示した。〔結論〕術後肝障害、発生率は12.4%程度であり、これは輸血の有無、輸血量と明らかな相関を示した。輸血なし→2,000ml以下の輸血→2,000ml以上の輸血の順に術後肝障害の発生率は高くなつた。しかしTHあるいはRFPを術後に使用した場合、術後肝障害の発生率が高くなるとの確証は得られなかつた。

〔質問〕上田直紀(国療道北病)

術後肝障害の術後期間による発生についての見解はどうか。

〔回答〕塩沢正俊

手術後6カ月以内にGPT値100以上になつたものを術後肝障害とした。研究調査票では術後1~12カ月間毎月1回のGPT値を調査しているので麻酔の影響による肝障害はそれほど大きく関与していないと考える。もちろん麻酔による肝障害の発生を完全に除外することはできない。

**A38. 術後気管支瘻の発来原因と対策** °寺松孝・山本博昭(京大胸部研胸部外科) 畠中陸郎(京都桂病) 吉栖正之(神戸中央市民病)

〔研究目的〕肺切除術後の最も不愉快な合併症である気管支瘻の発来原因について再検討を加え、さらにそれを基として予防対策を明らかにする。とくに最近、肺

結核外科療法の手術適応が次第に化学療法では排菌の停止しない症例にほぼ限定されつつある。しかも、術後の気管支瘻はこのような術前排菌陽性例に多くみられるということは問題であろう。したがって本検討の結果を基として、排菌陽性例のいかなるものを肺切除術の適応とすべきかについても考察を加えたい。〔研究対象・研究方法〕われわれの施設での過去5年間の肺結核手術例約1,000例のうちから、肺切除例で、われわれ4人が主として執刀した200余例を検討対象とした。これらについて、術式、病巣の拡がり、切除範囲、術前の排菌の有無および気管支断端の結核性病変などと気管支瘻の発生との関係について検討した。〔研究成績・考察〕これまで肺切除術後の気管支瘻の発来原因としてあげられてきたのは気管支切断端の結核性病変であるが、これはまた持続的な排菌がその主因であろう。また排菌陽性例では創腔の結核菌による汚染も高頻度となるといわれている。このようなことが、排菌陽性例で術後の気管支瘻が陰性例に比べてより高率にみられる理由であろう。しかしわれわれの経験や得られた検討結果からみると、全肺切除術を除いた肺切除術での術後気管支瘻の発生原因は、主として死腔が術後に残存しているためであり、これに2次的因子として、持続的排菌による気管支断端の結核性病変の存在や創腔の結核菌による汚染などが加わるためと思われる。したがって術前の排菌が陽性であるということは瘻発生の1次的因子ではないといつてよい。またわれわれは気管支断端の縫合用に主として絹糸を使用しているが、瘻の発生したものはわずかに3例であり、これが主因とは思いがたい。一方、全肺切除術においては、術後死腔の残存は必至であり、事実全肺切除術25例中3例という高率の瘻発生をみた。このこともまた、術後の気管支瘻は、死腔の残存が主因と考えた根拠の1つである。したがって全肺切除術では、他の肺切除術と異なり、断端の被覆方法や埋没などに工夫をこらす必要がある。全肺切除術では、適応は比較的明確であり、また代用すべき適当な術式が見出されることは少ないが、全肺切除術以外の肺切除術では、空洞形成術や胸成術などに切り替えることも可能である。このことから、切除術後の気管支瘻の発来を防止するためには、従来は肺切除術の適応とされていたものでも、術前排菌例ではより安全な術式への切り替えが必要なものがあるといえる。〔結論〕肺切除術後の気管支瘻は、術後の死腔の遺残が主因であり、この観点から肺切除術の適応に再検討を加えることがその発来防止に必要と思われる。

〔質問〕久留幸男(結核予防会保生園病)

感性剤を多く使うと瘻形成が減ると受け取れる発言があつたが、統計学的に有意差の検定をされたか。

〔回答〕寺松孝

瘻を発生した症例数が少ないので、統計学的には扱って

いない。

## 生 化 学

**A39. 合成 cord factor 類似物質の生化学的活性—Trehalose-6-monopalmitate および trehalose-6,6'-dipalmitate** °加藤允彦 Raoul Toubiana・Marie-Josèphe Toubiana (Institute de Chimie des Substances Naturelles) (国療刀根山病)

〔研究目的〕結核菌の毒性糖脂質 cord factor (trehalose-6,6'-dimycolate) の化学構造のうち、脂肪酸部分の毒性における役割を明らかにすること。〔方法〕動物：大阪大学実験動物センターの ddO 雄性マウスを用いた。酸化的リン酸化反応の測定：マウス肝ミトコンドリアを Hogeboom 法によつて分離し、コハク酸（+ロテノン）およびピルビン酸+リンゴ酸を基質として検圧法により 25°C における酸素消費と無機リンの減少を測定した。合成類似物質：Trehalose の tosyl エステルとパルミチン酸を Polonsky 法の変法によつて縮合させたのち、モノエステルとジエステルを薄層クロマトグラフィーによつて分離、精製した。〔成績〕①体重 20 g, 4 週齢の ddO マウスにおける腹腔内注射 2 週後の LD<sub>50</sub> 値は, trehalose monopalmitate=444 μg, dipalmitate=200 μg であつた。② Trehalose monopalmitate はミトコンドリアの呼吸とリン酸化反応を著明に阻害するが、その作用は牛血清アルブミンによつて部分的に中和される。③ Trehalose dipalmitate のミトコンドリアの酸化的リン酸化反応活性に対する阻害作用はモノエステルよりも弱い、その作用は血清アルブミンによつて全く中和されない。④モノエステルとジエステルはミトコンドリアの酸化的リン酸化反応阻害に関して協同作用を示す。この協同作用は血清アルブミンによつて中和されない。〔考察・結論〕以上の成績から cord factor の毒性における脂肪酸の種類には厳密な要求性はないと考えられる。また最近結核菌体の構成脂質として trehalose-6-monomycolate の存在を報告したが、この物質と cord factor との協同作用の可能性を示唆すると考えられる。

〔質問〕東市郎（座長）

① Trehalose monomycolate と -dimycolate の結核菌体内における量的比は。② Trehalose monomycolate と trehalose-monopalmitate が脂肪酸鎖長が異なるにもかかわらず毒性が同じであることについて伺いたい。

〔回答〕加藤允彦

①ヒト型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株ではコードファクターとトレハロズモノミコレートの比は 2:1 である。②この実験では脂肪酸鎖長と分岐の意義を明らかにしたいと考えて

いるので、逐次種々の合成エステルについて毒性と *in vitro* 作用を検討し、脂酸の意義を追求する予定である。

**A40. 結核感染組織におけるコレステロールエステル量上昇とマクロファージの役割** °近藤瑩子・金井興美 (国立予研・国立公衆衛生院)

〔目的〕結核感染マウス肺において、コレステロールが病巣形成の進展に伴つて、C<sub>18</sub> 不飽和脂肪酸エステルの形で顕著に増量し、こうした病巣組織から機械的に抗酸菌体を分離精製すると、その標本中からもコレステロールエステルが抽出されることをすでに報告した。化学療法で感染の進展をおさえるとこの C<sub>18</sub> 不飽和脂肪酸エステル量増加も阻止され、抗酸菌それ自体にはコレステロールもそのエステルも存在しないから、上述の現象は菌の増殖に対応する宿主反応にその機構を求めることができ、しかも菌体周辺における反応の可能性が強い。つまり菌を取り込んだマクロファージにおいてコレステロールエステル化が起こっているのではないかと考えて、まず量的に集めやすい腹腔マクロファージを用いて検討した。〔方法〕12%カゼインまたは BCG 生菌 1 mg/ml を含む 12%カゼインの 2 ml を正常マウス腹腔に注射し、stimulated マクロファージを集めた。これに対し単に腹腔を洗浄して集めたマクロファージを stimulate されていないコントロールとした。脂質は Folch の法に従つて抽出し、薄層クロマトグラフィーでさらに分画した。コレステロールとそのエステルは Zak 法、磷脂質は King 法で定量した。またガスクロマトグラフィーで脂肪酸組成を検討した。〔成績〕細胞は irritant を用いるとコントロールの 3.5~5 倍の収量で得られたが、細胞当りの総脂質量はむしろコントロールにおいて高く、大きな差はみられなかつた。しかし磷脂質量とともにコレステロールエステル量はともに stimulated マクロファージが圧倒的に多かつた。コレステロールエステル中には C<sub>18</sub> 不飽和脂肪酸が多く検出された。stimulated マクロファージ中の磷脂質の主な組成は、レシチン、スフィンゴミエリン、フォスファチジルエタノールアミンであつた。〔考察・結論〕マクロファージが stimulate されると C<sub>18</sub> 不飽和脂肪酸を主とするコレステロールエステルが増量する。結核感染においてはこのようなマクロファージが菌の増殖とアレルギーの発生に伴つて集積し、グラヌロームを形成する。その結果として感染組織ホモネートにおいて C<sub>18</sub> 不飽和脂肪酸を主体とするコレステ

ロールエステルが増加したと考える。

〔質問〕加藤允彦（阪大微研）

マクロファージに集積されるコレステロールは、*in vivo* の菌体脂質中に incorporate されるのか、あるいは菌体表面に associate するだけなのか、どのように考えるか。

〔回答〕近藤螢子

表面を coat していると思われている。もし菌に取り込まれるとするとコレステロール・エステルの方がより取り込まれやすいと思う。

〔追加〕金井興美

Noll が *in vivo* の菌にコレステロールの存在することを初めて観察したが、Asselineau はこれは host 由来のものが菌体表面に吸着されたものと説明している。われわれもマクロファージ由来のものが菌体に吸着されたと考えているが、それが菌体の構造中に incorporate されている可能性も否定できないと思う。

#### A41. Rifampicin に作用する Salivary Oxidase 中川英雄（国療東京病）

抗結核薬 Rifampicin が人の唾液によって特異的かつ速やかに酸化されることから、これを生化学的に追求した結果、唾液中に新たに見出された酸化酵素の作用によることを明らかにしたので報告する。唾液中における本物質の酸化活性は 37°C で放置するとき数時間は安定であるが、以後速やかに失活化する傾向を認めたので、冷所に保存しなければならない。本物質はほぼ中性の唾液中では全く働かず、pH を 3 以下に下げるとき活性化され、pH 依存性の活性化を示す。この活性化物は極めて不安定で強力な機械的刺激も禁忌とされた。本物質は Cellophane 膜を容易に通過し、また Sephadex G-10 による gel-濾過で ninhydrin 反応がかるうじて陽性を呈する分画中に検出されたことから、10,000 以下の低分子物質とみなされる。CN<sup>-</sup>, CO, H<sub>2</sub>S, cysteine, citrate 等によって完全に失活し、また gel-濾過による活性分画液からは限局的に銅様の重金属が検出されるので、これは Cu<sup>++</sup> を活性中心とする Oxidation catalyst とみなされた。Rifampicin は元来比較的酸化されやすい薬物で、Cu<sup>++</sup> イオンの共存下では著しく酸化が促進されるが、pH 3 以下の強酸性下ではむしろ明らかに緩徐となり、唾液による強酸性条件での迅速酸化とは対照的相違である。また Cu<sup>++</sup> に albumin や pepton を付加するも Rifampicin の酸化には何の影響も与ええないので、ただ Cu<sup>++</sup> に蛋白が結合することによる酸化促進とは考えられない。Rifampicin の脱水素酸化にはその水素受容体として分子 O<sub>2</sub> を必要とし、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> が産生する。このことは気密反応系における O<sub>2</sub> 消費と、反応後の溶液に血球 catalase の添加で H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 分解による発泡現象の顕微鏡所見で確認された。pH 依存性の活性化は塩酸性性

を最適とし、酢酸による活性化は不完全であつた。Sephadex G-10 column による gel-濾過で得た本活性分画を活性 trypsin で処理すると著しい失活化がみられ、5°C よりも 37°C での incubation でより著しい失活をみた。以上の知見より本物質は Cu<sup>++</sup> を活性中心とする低分子酸化酵素と決論づけられる。本酵素によって酸化される生理的基質はまだ見出してないが、naphthol 核を活性中心とする Rifampicin の特異酸化からみて Phenolase の一種と考えたい。銅を含む oxidase はその大部分が植物界に分布するもので、この類が人体より検出されえたことは注目されることである。Rifampicin を基質とする唾液の酸化活性にかなり個人差のあることも重視したい。消化管内で働く本酵素が Rifampicin を特異的に酸化することから、人体の Rifampicin に対する認識と代謝が原点に戻って問われることになる。

〔質問〕東市郎（座長）

Salivary oxidase の胃液その他の臓器における分布について伺いたい。

〔回答〕中川英雄

本活性物質は唾液以外の体液中には全く認めず、また諸臓器組織からも検出されていない。唾液腺産生の生理的産物と考えられる。

#### A42. *Mycobacterium smegmatis* のリボソーム蛋白の解析 増田国次・山田毅・小野泰子・堀三津夫（阪大微研）

〔研究目的〕われわれは *M. smegmatis* の VM で選択された耐性菌が VM のみならず、TUM, CPRM, SM, KM などにも耐性、すなわち多剤耐性を示し、それらは 30S または 50S リボソーム・サブユニットの変異によっていることを報告してきた。今回はこれら薬剤耐性研究の基礎となるリボソーム蛋白の解析を試みた。〔方法〕① Polyacrylamide gel electrophoresis による解析：*M. smegmatis* の親株と耐性株および *E. coli* の 30S および 50S サブユニットを LiCl-Urea 処理によって蛋白を得、8.4% polyacrylamide gel (pH 4.3), 6 mA/tube の電気泳動にかけ比較検討した。② Carboxymethyl cellulose column chromatography による解析：*M. smegmatis* の親株を <sup>3</sup>H-lysine で、*M. smegmatis* 耐性株および *E. coli* を <sup>14</sup>C-lysine でおのおの標識し、そのリボソーム・サブユニットを分画し、LiCl-Urea 処理によって蛋白を得、実験に供した。<sup>3</sup>H-リボソーム蛋白と <sup>14</sup>C-リボソーム蛋白を 10:1 の比で CMC カラムに吸着させたのち、0.01~0.5 M acetate buffer の linear gradient で溶出させ、各分画の放射能活性を測定した。〔成績〕① *M. smegmatis* と *E. coli* との蛋白の間には著明な差が認められた。② *M. smegmatis* の 30S には少なくとも 15 コの、50S には少なくとも 17 コの蛋白が認められる。③ 上記 2 法による *M. smegmatis* の蛋白

について親株と耐性株との間では著明な差異を認めることができなかったが、50Sに耐性が局在する1株において若干の差を認めたが、断定的な結論は下しえない。〔考察・結論〕現在のところ、*M. smegmatis*の親株と耐性株との間に著明な差が認められていないが、薬剤耐性研究のための基礎としてのリボソーム蛋白の解析が確立した。耐性株で若干の差を認めたものもあり、今後さらに詳細な解析を進めていきたい。

〔質問〕水口康雄（国立予研結核）

VM耐性の変化はRNAの方に起こっている可能性は考えられないか。

〔回答〕増田国次

RNAが変異を受けている可能性も否定できないが、基礎的な問題として、リボソーム蛋白の解析系の確立を目的としている。

**A43. *M. smegmatis* のリボソームの再構成系** °山田毅・増田国次・岡田典子・堀三津夫（阪大微研）

〔研究目的〕演者らはバイオマイシンおよびストレプトマイシン等の耐性機構の研究結果を本学会で発表してきた。これらの薬剤はリボソームの機能阻害剤であり、したがってリボソームの基礎的研究の進展はバイオマイシン、ストレプトマイシン等の薬剤耐性研究を更に発展させる鍵であると考えてよい。演者らはリボソームの50Sおよび30S subunitの再構成を試み、将来薬剤耐性の局在を更に追究し、明らかにしたいと考え実験を始めた。〔方法〕*M. smegmatis* ATCC 14468を用いた。Glycerolブイオン培地に増殖させ exponential phase のとき菌を集め洗浄後菌を破碎し、低速遠心で cell debris を除いた後超遠心でリボソームを分離した。これを  $2 \times 10^{-4}$  M の  $MgCl_2$  を含む tris-HCl (pH 7.8) buffer に透析し、50Sおよび30S subunits に解離させ、sucrose gradient で分離精製した。おのおのの subunits を 5.4 M の CsCl に suspend し 38 時間 39,000 回転の超遠心で2つの components (core particles と split proteins) とに分けた。これらを試験管内での再構成の実験に用いた。〔成績〕① 50S subunits は CsCl 中で 42~43S の particle と数コ以上の蛋白に分かれる。これらの components から 50S subunit を再構成することができた。② 30S subunits は CsCl 中で 16S の particles と数コ以上の蛋白に分かれる。これらを  $4^\circ C$  で、高濃度の  $MgCl_2$  を含む buffer に透析することにより、30S particles の再構成ができ、生物活性もあつた。③大腸菌の同様の系と各 components を交換した場合も生物活性のある 30S subunits を人工的に作ることができた。〔考察・結論〕以上の系を用い、バイオマイシン耐性およびストレプトマイシン等の交叉耐性の局在を更に追究することができ、ひいては大腸菌と抗酸菌の蛋白合成能の相違点および類似点をはつきりさせていくことが可能となつた。

**A44. 結核性胸膜炎の生化学的研究（第1報）** 特に脂質代謝面を中心として °森恭裕・松崎正一・皆川忠久・内山照雄・萩原忠文（日大第1内科）

〔目的〕胸水の生化学的研究はすでに種々みられるが、脂質の変動に関してはなお未解決の点が多い。われわれは結核性胸膜炎および癌性胸膜炎の脂質代謝を検討しているが、今回は特に結核性胸膜炎患者の胸水と血清の脂質を測定し、2, 3の知見を得たので報告する。〔方法〕症例は結核性胸膜炎 11 例（21~64 歳で、男 6 例、女 5 例）である。また対照として癌性胸膜炎 27 例（25~75 歳、男 19 例、女 8 例）について検索した。胸水および血清は早朝空腹時に採取した。実験胸膜炎は体重 2.0 kg の雄性ウサギを用い Turpentine oil 0.5 ml を右胸腔内に注入し、癌性胸膜炎は Brown-Pearce 癌（以下 B-P 癌）。30~50% homogenate 0.2 ml を同様に注入して胸膜炎を作成。B-P 癌は 8, 14, 20 日目に Turpentine oil は 7 日目に胸水と血清とを採取して検索した。遊離脂肪酸 (FFA) は Itaya-Ui 改良法、Triglyceride (TG) は Acetyl-Acetone 法、リン脂質 (PL) は Fiske-Sabbarow 法で、Cholesterol (Ch) は Zukowski 直接呈色法で測定した。〔成績〕① FFA は結核性では胸水と血清の差異はなく、 $0.6 \sim 0.2 \text{ mEq/l}$  であつた。癌性では血清で高値を示し、 $1.0 \text{ mEq/l}$  以上を示す例も認めたが、末期癌では低下して  $0.2 \text{ mEq/l}$  以下を示す例が多い。結核性と癌性との比較では胸水、血清ともに結核性で  $0.2 \text{ mEq/l}$  前後に集中しているが、癌性では  $0.05 \sim 1 \sim 45 \text{ mEq/l}$  を広く分布しているが、末期癌では結核性より低下する。② TG については結核性では胸水、血清で差はないが、癌性では血清で平均  $102 \text{ mg/dl}$  と胸水の2倍と著差を示したが、末期癌では  $50 \text{ mg/dl}$  前後に低下する。③ PL については、結核性では胸水、血清で著差はなく、また重症例でも低下傾向を示さないが、癌性では血清で  $140 \text{ mg/dl}$  以上、平均  $195.2 \text{ mg/dl}$  と胸水の平均値の3倍に達しており、胸水、血清間に著差を認め、また血清では末期癌でも低下傾向は少ないのに対して、胸水では低下傾向を示す例が多い。④ Ch, -L test, T-Protein, A/G については、結核性、癌性ともに血清と胸水の間に差異を認めなかつた。また両疾患についても著差は認めない。⑤ B-P 癌と Turpentine oil 胸膜炎では PL において B-P 癌の胸水、血清ともに Turpentine oil 胸膜炎、対照に比し高値を示すが、末期になるとすべて低下し差異は少なくなる。他の脂質については一定の傾向が得られなかつた。〔断案〕結核性胸膜炎を中心に癌性胸膜炎を対照として、血清と胸水の脂質を分析した結果、ある程度の差異が認められたが、脂質代謝は加齢、食餌量、性別、合併症の有無によつて変動するので、今後さらに、他の消耗性疾患との関係なども検討を要する。

## 結核菌・抗酸菌(1)

### B1. 結核菌の分離培養用培地の検討 高橋宏 (国立予研結核)

〔研究目的〕わが国では結核菌の分離培養に NaOH 前処理後、そのまま小川培地に培養する方法を採用している。これは諸外国で常用されている Löwenstein-Jensen (L-J と略) 培地法に比べて、優れているとわが国では理解されている。近年、アフリカの結核患者から *M. africanum* と呼称する人型菌と牛型菌の中間的性状を示す劣性発育菌が分離され問題となつている。結核菌の培養に優れた成績を示す小川培地は、この種の劣性発育菌に不適であることを経験しているところから、この菌株を含め分離培養にはさらに留意すべきものと考え。〔方法〕保存菌株について小川および J-L 培地に定量培養を行い、集落の出現状況を観察した。また、この両培地培養菌を長期間室温に保存したのち、両培地培養菌の生残菌数を同一濁度の菌液をつくり調べた。さらに治療中の患者喀痰からの結核菌の分離培養を次の方法で培地の比較を行った。喀痰の前処理は喀痰の性状により 2% あるいは 4% NaOH 液を喀痰の等量以下に加えて攪拌し、37°C フランキ内に 1 時間放置均等化した。しかし均等化不十分な場合にはさらに 1 時間放置し十分均等化して、小川、L-J および Pyruvate-Ogawa's 培地 (小川培地の glycerin を 1/4 に減じ Na-Pyruvate, Tween 80 を添加: P-O と略) に 0.1 ml ずつ接種した。さらにその材料を中和したのち、小川、L-J 培地に培養して 8 週間観察した。〔成績〕保存菌株を小川、L-J 培地に定量培養して集落出現を調べたところ、培地 pH の高い L-J 培地では集落の出現時期が遅れ、最終集落数も少ない。しかし両培地の長期保存菌の生残菌数をしらべたところ、小川培地の生残菌数は著しく低い。これは BCG などのように旺盛な発育を示す菌株ほど、早期に full growth に達し死滅しやすく菌株の保存用培地に適さないことを示唆している。喀痰材料による培地の比較では、245 例中 178 例の陽性例を得ているが、P-O 培地が最も陽性例が高く、次いで小川、L-J 培地の順である。この中には、P-O 培地および小川培地に 3 程度に発育を認めながら、L-J 培地には 0 か少数菌の発育を認めた例が十数例あつたが、これは中和後および同一患者から経時的に培養しても同じ結果を得ている。この逆の傾向を示す株は 1 例であり、世界的に広く使用されている L-J 培地は小川培地より劣り、*M. africanum* のような劣性発育菌を考えれば、さらに培地の検討をすべきものと考え。

〔追加〕工藤祐是 (結核予防会結研附属療)

小川法が L-J 法に比べ優れていることは多くの実験で明らかであるが、その理由は中和しない直接接種のほうが強アルカリに接触する時間が短く、菌の傷害が少ないためと思われる。Pyruvate や Tween を加えると一部の菌株に有利であることはすでに知られているが、ルチンの臨床検査では有意の差とはならないことを経験している。小川法が発表されて 25 年を経た現在、さらに優れた培地の出現が期待される。

〔追加〕小川政敏 (国療東京病)

小川培地に Pyruvate および可溶性澱粉を加えた変法培地を routine 法に用いて 20 年以上になるが小川原法培地に比べて明らかに、分離成績が優れているので追加する。

〔発言〕高橋宏

今回 pyruvate-Ogawa's 培地検討のきっかけは、*M. africanum* と呼称する菌株の出現により小川培地の glycerin を 1/4 に減じ、Na-pyruvate, Tween 80 を加えた培地を使用した。結核菌の中には特殊な性状を示す菌株もあり、これらを含めて分離培養に留意すべきものと考え報告した。

### B2. STC および OTC を用いた喀痰中結核菌の検出について °久世彰彦・大平昌好 (国療札幌南病) 柿本七郎 (北大結研)

〔研究目的〕喀痰中結核菌の早期検出に 5-(2-thienyl)-2,3-diphenyl-2H-tetrazolium chloride (STC) が役立つが、新しいテトラゾリウム塩、5-(2-furoyl)-2,3-diphenyl-2H-tetrazolium chloride (OTC) を用いて、通常法、STC 法と比較検討した。〔実験 1〕常時排菌例 12 例の喀痰を型のごとく処理した後、3% 小川培地に培養、14 日目に OTC, STC それぞれ 5 mg/ml 溶液の 0.1 ml を添加。添加後 2 日目、培養 16 日目、3 週目、4 週目に観察した。成績: 全例について OTC, STC 添加によつて通常法に比べて 1 週間以上早く、またコロニー数も多く認めえた。OTC に比べて STC の方が着色が鮮明で、コロニー数もやや多く検出される傾向がみられた。〔実験 2〕喀痰より分離した結核菌を用い、接種菌量は  $10^{-8}$ ,  $10^{-5}$  の 2 段階とし、OTC, STC の添加時期を菌接種後 5, 6, 9, 14 日目と変えて検討した。成績: 接種菌量の多い場合は通常法と OTC, STC 法の間に差がみられなかつたが、接種菌量の少ない場合は添加群の方でコロニー検出が早く、数も多く検出された。添加時期が 5 日目でも菌発育阻害はみられなかつたが、9 日目以後の添加の方がコロニー数が多く認められた。〔実験 3〕間欠的微量排菌例、塗抹陽性、培養陰性を続ける例など、通常法

でおおむね陰性とされている患者喀痰について通常法とSTC法を比較した。成績：比較した65件のうちいずれの方法でも陽性のもの15件、いずれの方法でも陰性のもの21件、STC法によつてコロニーを検出したのが29件(45%)であつた。〔実験4〕結核菌薬剤耐性検査法として有用な川村氏のマイクロタイター法に、STC、OTCを添加して判定時期を更に短縮できるかを検討した。培養5日目にSTC、OTCそれぞれ5mg/mlの0.02mlを添加、7日目、10日目、20日目に観察した。成績：10例中6例について判定がより早期に明瞭であつた。〔むすび〕新しいテトラゾリウム塩OTCはSTC同様、喀痰中結核菌早期検出に役立つ。塗抹陽性、培養陰性例を含む、通常法でおおむね陰性とされている症例中、かなり多数がSTC添加でコロニー検出が可能であることから、通常法で陰性として取り扱われている例についてはSTC添加による確認が必要と考えられた。また耐性検査マイクロタイター法への応用も判定時期の短縮に有用と思われる。

〔質問〕大里敏雄(結核予防会結研附属療)

通常法で培養陰性とは4週で陰性ということでしょうか。そうであるとすれば普通8週まで観察して陰性陽性を判定するので混乱を招くことになると思う。われわれの以前の研究では8週まで観察すると陽性率には差がなく、1~2週早く判定可能なものがSTC使用で10%程度にみられた。

〔回答〕久世彰彦

6週目までしかみていないので、今後8週目以上観察したい。ただし、これらの症例は過去6カ月以上にわたつて毎月通常法8週目まで観察によつても培養陰性の例と間欠的微量排菌の例であつた。

**B3. LVM および TUM-N 耐性菌の交叉耐性について** 前川錫夫・中西通泰・川合満・久世文幸・武田貞夫・賀戸重允・小田芳郎・裏辻康秀(京大胸部研内科1) 池田宣昭(国療京都)

〔研究目的〕LVM および TUM-N 低度耐性ならびに高度耐性結核菌をつくり交叉耐性を研究するために試験管内実験を行った。〔方法〕耐性菌は Dubos 培地を用いて増量継代培養法によつて得た。これらの耐性菌についてシリコン被覆スライド培養法を用い、培地は10%牛血清加キルヒナー培地を用いて実験を行った。使用菌株はH<sub>37</sub>Rv-R・LVM (1mg 以上および50 mcg), H<sub>37</sub>Rv-R・TUM-N (1mg 以上および100 mcg) で、対照としてH<sub>37</sub>Rv-Sを用いた。あらかじめ用意した薬剤希釈培地系列に、耐性菌を付着させたシリコンスライドを投入し37°Cで培養した。薬剤はLVM, TUM-N, VM, KM, CPM および SM の6剤で、作用濃度はいずれも第1管を1mg/mlとし以後第19管まで倍数希釈し第20管は対照培地とした。成績判定は薬剤作用開始後3週目に肉眼的

に行つた。〔成績〕LVM 高度耐性菌では、TUM-N を作用させた場合およびKM, CPM を作用させた場合、いずれも第1管目から菌発育がみられた。VM 作用の場合は第3管(250 mcg)まで菌発育が阻止され、SM 作用では第7管(15.6 mcg)まで菌発育が阻止された。次にTUM-N 高度耐性菌に関する実験では、LVM および CPM を作用させた場合、第1管から菌発育を認め、VM 作用の場合、第5管(62.5 mcg)まで菌発育が阻止され、またKM 作用の場合には第3管(250 mcg)まで菌発育が阻止された。低度耐性菌に関する実験成績をみると、LVM 50 mcg 耐性菌ではTUM-N 作用の場合、第7管(15.6 mcg)まで菌発育は阻止され、KM 作用では第1管から菌発育を認め、またCPM 作用の場合、第2管(500 mcg)から菌発育がみられた。次にTUM-N 100 mcg 耐性菌ではLVM を作用させた場合、第9管(3.9 mcg)まで菌発育が阻止された。KM 作用の場合、第1管から菌発育を認め、またCPM 作用では第2管から菌発育がみられた。〔考察・結論〕H<sub>37</sub>Rv-S から得られた実験成績と比較検討して、①LVM 高度耐性菌はTUM-N に完全交叉耐性を示し、KM および CPM に耐性を示し、VM, SM にも耐性を示した。②TUM-N 高度耐性菌はLVM に完全交叉耐性を示し、CPM, KM および VM に耐性を示した。③LVM 50 mcg 耐性菌はTUM-N に不完全交叉耐性を示した。④TUM-N 100 mcg 耐性菌はLVM に不完全交叉耐性を示した。本実験におけるLVM およびTUM-N 低度耐性菌に対するKM や CPM などの態度については今後、さらに検討を重ねたいと考える。

〔質問〕豊原希一(結核予防会結研)

①表からみるとTUM-N 高度耐性菌はKM とは完全耐性を示さず逆に低度耐性菌は不完全耐性を示していたが、この現象をどのように考えられるか。②H<sub>37</sub>Rv TUM-R がVM に対し完全耐性を示していないようであつたが私の分離したH<sub>37</sub>RvTUMR はVM に完全耐性であつた。

〔回答〕裏辻康秀

KM との交叉耐性の検討にあたり、完全か不完全かについては、KM を中心とした実験を行わなければならないと考える。

**B4. RFP 耐性結核菌の毒力** 樽松三郎・久世彰彦・永山能為・大平昌好(国療北海道第2)

結核患者より分離されたRFP 50 mcg 耐性菌株(RFP-R)の毒力について、同一患者から、RFP 未使用時に分離されたRFP 感受性菌株(RFP-s)のそれと比較し、毒力がどのように変化しているかを検討した。〔実験方法〕入院中の肺結核患者16例について喀痰より分離されたRFP-s, RFP-R をペアとしてそれぞれの菌浮遊液を作製、また保存株の黒野株についてはRFP 50 mcg/ml を

含む小川培地に one-step で生育した黒野 RFP-R を作製し、モルモット、マウスに注射しその毒力を比較検討した。毒力測定法として、小川培地上のそれぞれの菌株よりマウスによる実験では 4 mg/ml の菌浮遊液を作り、その 0.25 ml を尾静脈より静注しその生存日数をしらべた。モルモットによる実験ではマウスに用いた菌浮遊液を滅菌蒸留水で更に希釈し 0.05 mg/ml の菌浮遊液 0.4 ml を右下腹部皮下に注射、6 週後剖検し各臓器(肺、肝、脾)の肉眼病変の程度、脾内生菌数、脾係数をしらべた。〔実験成績〕① マウスを用いた実験: 生存日数については感染後 60 日まで観察したが 17 株中 RFP-R において生存期間の延長が認められたのは 4 株で、13 株では両者間に特に差はなかつた。② モルモットを用いた実験: ④ 肉眼病変、臓器およびリンパ腺の病変からみると 6 株で RFP-R による病変が軽度で 11 株では差がなかつた。⑤ 脾内生菌数、脾係数 ( $\sqrt{\frac{\text{脾重量(g)}}{\text{体重(g)}} \times 100}$ )、脾生菌数でみると 6 株で RFP-R において 1 order 以上の菌数減少が認められた。脾係数では 7 株において RFP-R で 40% 以上の減少がみられた。〔結論〕今回の実験成績からみると肉眼病変、脾内生菌数、脾係数のいずれの面からみても RFP 耐性菌のモルモットに対する毒力は、全例の 1/3 で減弱を示し 2/3 で特に差はなかつた。マウスの生存日数からみた場合、多くの例で差はなかつた。保存株の黒野株の *in vitro* で作製された 50 mcg 耐性株はモルモット、マウスともに顕著な毒力の減弱を認めた。

〔質問〕青柳昭雄(慶大内科)

私も保存株、患者より分離した菌株で RFP-s-RFP-R の菌株をマッチさせてマウスに対する毒力を検討して RFP 耐性菌はいずれもマウスに対する毒力がおちていることを 47 回本学会で報告したが、ただいまの演者の報告ではマウスに対して毒力が減弱している株が少ないとのことでしたので 2 つの点を教えていただきたい。① 毒力の程度を生存日数のみより検討しているが肺の還元培養ではどうか。② RFP 耐性菌の発育速度はどうか。

〔回答〕樽松三郎

① マウスによる毒力測定法の成績は、方法により不定のことが多いようであり、今回は 1 つの指標として生存日数のみをみた。② RFP-R の発育が遅い印象を受けている。

#### B5. 結核菌体から抽出した非変性蛋白の特異活性

°長尾四郎(良元診) 大井豊(高槻赤十字病呼吸器)  
友田恒典(阪医大臨床病理)

〔研究目的〕結核菌体内の蛋白の生物学的研究はほとんどなされていない。われわれはこれを永年追求して、成績を発表してきているが、本会ではそのうち新しく得た知見に重点をおいて報告する。〔方法〕結核菌には脂質を主とする厚い被膜があるため蛋白は通常の方法ではほとんど抽出されない。尿素を抽出すると菌体蛋白が得られるが、それには特異活性がみられなかつた。それがわれわれは菌被膜を機械的に破壊すると、活性の強い蛋白が抽出されてくるのではないかと考えて、特殊な機械装置を考案し、それを用いて破碎した結核菌体から加熱、有機溶媒やアルカリを使用しないで抽出すると Seibert が濾液から分離した A, B および C に相当する 3 つの分画が得られた。C 型蛋白が純度も高く活性も最も強いので、これを用いていろいろな術式で活性を検した。〔成績〕① 血清反応、この非変性蛋白は患者血清と強い反応を呈する。Boyden 術式で検すると 1/640、定量式補体結合反応では更に高い希釈まで陽性反応がみられることが珍しくない。② 赤沈に及ぼす直接作用、クエン酸ソーダ加血液に本蛋白を微量に混じて赤沈を行うと、その沈降速度は蛋白を加えない血液の速度と非常に異なつた数値を示すことが多い。経過がよい患者の血液では赤沈の促進を来し、発病当初のものでは抑制することが多い。この奇異な現象は抗原抗体反応の結果たることを説明する。③ 細胞反応、患者の末梢血液に本蛋白を微量に混じて染色標本をみると白血球(ことにリンパ球)の溶解現象がみられる。④ 皮膚反応、結核動物で検すると、本蛋白は遅延型反応ばかりでなく即時型反応も呈する。〔考案・結論〕非脱脂結核菌体を機械的に破碎しておくとき大量の「C 型蛋白」が抽出される。破碎法としてはわれわれが考案した装置が有効であるが、cell homogenizer (Braun 社)でも可能である。超音波破碎では活性のある蛋白は得られない。② 破碎菌体から緩徐な操作で抽出分離した「C 型蛋白」は PPD-s (ことに加熱したもの)にみられない種々の強い特異活性を呈するものである。そのうち遅延型皮膚活性のみが耐熱性である。③ 本蛋白は PPD-s より毒性が強いので皮膚反応には使用できないが、血清反応や赤沈に及ぼす作用などを検することは臨床応用価値が多いことが認められる。

## 結核菌・抗酸菌(2)

#### B6. 空洞形成抗原の解析(その2) °山村好弘・小川弥栄・前田秀夫・金綱史至(国療刀根山病)

〔研究目的〕結核性空洞形成抗原としては結核菌体より

抽出されたりが蛋白質がそれ自身で感作原性もあり、同時にアレルギー反応における反応抗原として空洞形成を行うことは山村らによつて報告されている。そこでこの

空洞形成抗原であるリポ蛋白質のそれぞれの lipid と蛋白の役割の解析、および精製が研究の目的である。〔方法〕 *Mycobacterium phlei* より Folch の方法に従って菌体リポ蛋白を分離し、これを LH 20 のカラムクロマトグラフィーによって脂質画分と親水画分に分離した。この親水画分中にはペプチド、蛋白質が含まれているものと考えられる。この親水画分をセファデックス G-75 に溶出することによって2つの画分に分けられる。第1は分子量約 10,000 の peptide であり、第2の画分はより小さな分子の物質である。この親水画分に属する2つの画分のいずれが空洞形成能を有するかについて検討を行った。ただこれらの物質は感作能力がないので、感作原性を持たすために adjuvant とともに使用する必要がある adjuvant としては結核菌より分離された cell wall を用いた。Cell wall の分離法は金網の方法により、またその構造は Mycolic acid-arabinogalactan-mucopolysaccharide complex であることはすでに報告されている。この cell wall 1.5 mg と各画分 1.5 mg を流パラ arlacel A 混液 0.1 ml に混じて家兎の肺内に注射し、6週間後に屠殺剖検した。また他の蛋白質でも空洞は形成されないかどうかを観察するため卵白アルブミン 3 mg と cell wall 1.5 mg を混じて同様に注射し、6週後に屠殺剖検した。〔成績〕①第1の peptide 画分と cell wall とを混じた画分では空洞形成が認められたが、第2のより分子量の小さい画分と cell wall を混じた画分では空洞形成は認められず、肉芽腫様病巣を示した。また皮内反応は第1の画分を注射した群の方が一般に強い反応を示した。この場合、親水画分のみおよび cell wall のみでは空洞は形成されず肉芽腫病巣を示した。②卵白アルブミンと cell wall を混じて注射した場合にも空洞は形成されるが、その頻度は小さく、空洞の大きさも小さい。卵白アルブミンのみでは空洞は形成されなかった。〔結論・考察〕抗酸菌のリポ蛋白質よりペプチド部分を分離し、これと結核菌よりの cell wall を混ずることにより空洞を形成した。この方法を用いて空洞形成抗原の解析をすすめることが可能であると考えられる。

#### B7. *M. scrofulaceum* と *M. gordonae* の形態学的鑑別の試み °有馬純・高橋昭一郎（北大結研）

〔研究目的〕 photochromogenic mycobacteria の染色像の特徴とみなされているいわゆる cross-band が、scotochromogens に属する *M. gordonae* にもしばしば見出されることから、この知見が *M. gordonae* と *M. scrofulaceum* の鑑別に役立つのではなかろうかと考え、この点を確かめるために光顕的ならびに電顕的研究を行った。〔方法〕使用菌株は *M. gordonae* 27 株、*M. scrofulaceum* 18 株である。デュボス 24 時間培養の菌を、ツウイーン 80 液で 3～4 回洗い、一部を染色 (Z-N 法) に、他を電顕用に供した。染色によつて cross-band を、

電顕によつて電子透過体 (E. T. B.) の出現を観察した。別に比率法 (Canetti) による薬剤感受性パターンをしらべ、EB (5 mcg) 耐性、ピロニン (0.03%) 耐性、アミダーゼ (Böncke), ツウイーン水解能、硝酸塩還元能等生化学的性状をしらべた。〔成績〕 Cross-band は *gordonae* で 27 株中 18 株 (67%) に陽性、*scroful.* では陽性率 0、E. T. B. の出現は、*gordonae* で 27 株中 20 株 (74%) 陽性、*scroful.* で 18 株中 2 株 (11%) 陽性。なお cross-band と E. T. B. の成績の一致は、*gordonae* で 70%、*scroful.* で 90% であった。他の生物学的検査では、ツウイーン水解試験が *gordonae* で 27 株中 26 株 (96%) 陽性、*scroful.* では 18 株すべて陰性、東村の EB 5 mcg 耐性試験は、*gordonae* 27 株中 1 株 (4%) 陽性、*scroful.* で 18 株中 15 株 (83%) 陽性で、これら2つの方法が両 species の鑑別に高い信頼性をもつことが確認された。その他 Tb1 耐性、ピロニン耐性、アミダーゼ試験ではいずれもみるべき結果が得られなかった。〔考察・結論〕既報のように cross-band は電顕像に著明に出現する電子透過体 (E. T. B.) に基因するのであるが、*M. gordonae* には photochromogens (*M. kansasii*, *M. marinum*) と同様に、これら E. T. B. がよく発達しており、このため cross-band として容易に認知されるものであろう。したがって著者らは、従来のツウイーン水解試験、EB (5mcg) 耐性試験と平行して染色試験による cross-band の出現の観察が重要であろうと考える。

〔質問〕福土主計（青森県病）

① Shadowing または negative staining で cross band は観察されたか。② Vacuolar structure は退行性変化ではないか。培養条件によつて変化しないか。

〔回答〕有馬純（北大結研）

① Shadowing または negative staining は試みていない。② Cross-band と E. T. B. については退行変性的なものではなく、むしろ latent period に出現するものとする。培地については Dubos など液体培地に顕著である。

#### B8. *M. intracellulare* 菌生株と遊離珪酸粉末混合ホルモット肺内注入毒力実験 °桜井宏・井上幾之進・山上清（大阪府立羽曳野病）

〔研究目的〕経気管ビニール管を用いて、菌生株を silica とともにホルモット肺内に注入してその病変を検討し、また流パラ、アラセル混合液と肺内注入した場合の病変と比較した。〔方法・成績〕① 菌生株 0.5 mg 静脈内接種では肉眼的病変はみられず、各臓器よりの菌培養は4週後ほとんど陰性となつた。② 菌生株 0.5 mg および菌生株 0.5 mg + silica 30 mg を肺内注入し、2日、1、2、4、8 週後の肺病変を検した。菌単独群では、2日後より軽度の滲出性病変がみられ2週ではこれが増殖性変化に移行、その後も病変は極めて軽微であり、病巣内の生菌

数も2週後より減少4週ではほとんど陰性となった。Silica との混注群では、2日、7日と silica と菌を食した大食細胞の滲出著しく、2週では滲出性炎症が現れ、4週では病変はさらに高度となり5匹中3匹に乾酪巣、2匹に空洞がみられ、8週では5匹中3匹に乾酪巣、空洞がみられた。病巣中より8週後もかなり多数の菌が証明された。③菌量を0.05 mg に減少して silica と肺内注入した場合には乾酪化はみられず、菌も4週後には証明されなかつた。④菌生株 0.5 mg および菌生株 0.5 mg + 流パラ、アラセル混合液を、結核死菌感作モルモットの肺内に注入、2カ月後の肺病変は、流パラ混合群では全例に乾酪巣を含む高度の病巣がみられ、6匹中4匹に空洞がみられた。菌単独群では、病変は軽度で乾酪化の傾向は認められなかつた。病巣よりの菌分離培養では両群ともほとんど陰性であつた。⑤菌生株 0.5 mg と流パラ、アラセル混合液を非感作モルモットに肺内注入した場合は、4、8週後とも広範囲の結節、肉芽腫がみられたが乾酪巣、空洞はみられず、病巣中の生菌数も silica 混注の場合と異なり著しい減少を示した。〔結論〕*M. intracellulare* 菌生株を free silica とともに肺内に直接注入することにより、乾酪巣、空洞を含む高度の病変をつくり、8週後も病巣中に多数の菌が存在した。菌生株と流パラ、アラセル混合液を肺内注入した場合は、結核死菌感作モルモットでは乾酪巣、空洞がみられたが、非感作モルモットでは乾酪化はみられず4週後には病巣より菌はほとんど証明されなかつた。

〔質問〕斎藤肇（座長）

従来の free silica を用いた実験成績と演者のそれとの相違についてどう考えるか。

〔回答〕桜井宏

下出先生の実験では silica、菌とも吸入法により肺内に入れているが、われわれの実験では、大量の菌と silica をビニール管によつて直接肺内に注入しており、相当極端な条件下での実験であり、したがつて成績も比較することは困難であると考える。

**B9. オートトロフ生育菌 *M. cuneatum*, *M. petroleophilum* と既知の迅速発育性抗酸菌との異同性について** 村岡静子・武谷健二（九大細菌）

〔研究目的〕飯塚、瀬戸、阪柳により油田の core や泥から分離された *M. cuneatum* と *M. petroleophilum* はメタン、エタン、プロパン等の低級炭化水素あるいは

C<sub>11</sub> 以上の各種アルカリを炭素源として利用する上、H<sub>2</sub> 33%, CO<sub>2</sub> 17%, air 50%の環境内でオートトロフに生育しうることが発表されている。しかしこれらの抗酸菌は既知の迅速発育性菌と同一あるいは近似の菌株である可能性もあるので、上記2種の抗酸菌を分類学的見地に立ち検討する。併せて既知の抗酸菌の中にも低級炭化水素酸化性あるいはオートトロフ生育性をもつ菌種が存在するか否かを検索してゆく。〔方法〕上記2種の抗酸菌と既知の迅速発育性抗酸菌株10種以上について一般的生物学的生化学的性状について調べる。このうち割合に近似性を示した既知の抗酸菌数種と上記2株との間で、ツベルクリン蛋白π特異性に基づく遅延型過敏反応を観察し、おのおのの菌株の抗原的差異により菌株同士の関係を推定する。また既知の迅速発育性抗酸菌種についても、オートトロフな生育をしようるか否かを、飯塚らの方法に準じて検討する。〔成績〕一般的な生化学的性状については、*M. cuneatum* と *M. petroleophilum* とは唯一炭素源利用などに明らかな差があるが、他の性状はほとんど同一であつた。またこれら2種の菌と *M. aurum* の1菌株について *M. parafortuitum* ATCC 19687 が割合高い近似性を有していた。他の迅速発育菌 *M. vaccae*, *M. phlei*, *M. diruhoferi*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, *M. smegmatis* ならびに光発色性の *M. marinum* とは、それ程近い関係にはなかつた。〔考察・結論〕*M. cuneatum*, *M. petroleophilum* の2種は、低級炭化水素酸化能やオートトロフ生育性については、抗酸菌としては新しい知見といえるが、他の迅速発育性抗酸菌 *M. aurum* などとの近似性を考慮すると、これら2種の抗酸菌株を直ちに新菌種として取り扱うことには問題があり、さらに他の抗酸菌のオートトロフ生育性の有無などを検索して、分類学的検討を深く行う必要があるといえよう。

〔質問〕東市郎（阪大第3内科）

①πによる免疫学的検討についてどうか。②菌体のミコール酸の化学的性状についてどうか。

〔回答〕村岡静子

迅速発育抗酸菌の各菌株のミコール酸部分の比較は行っていない。ツ反応による特異性については、*M. cuneatum* と *M. petroleophilum* 間ではほぼ同一の特異性を示したが、これらの2株は他の既知の抗酸菌とは、ほとんど交叉特異性を示さなかつた。

## 非定型抗酸菌症

**B10. 北海道にみられた *Scotochromogen* による肺非定型抗酸菌症の1症例** 坂井英一・井上勝一・阿

部庄作・寺井継男・大崎饒・村尾誠（北大第1内科）  
有馬純・山本健一（北大結研）

北海道では非定型抗酸菌症の報告は少なく、有馬による皮膚疾患2例にすぎない。肺非定型抗酸菌症の報告はほとんどなかったが、最近、その1症例を経験したので報告する。〔症例〕菅○康○、40歳男、溶接工。〔主訴〕血痰および喀痰。〔現病歴〕昭和46年6月より喀痰あり、47年8月ごろより量を増し、時折、血痰を混じるようになった。10月、再び血痰あり健診で異常陰影を指摘されて12月6日当科入院した。〔現症〕体格中、栄養普通、胸部では理学的異常所見なし、肝一横指触れる。〔入院時検査成績〕ツ反陰性、血沈1時間7mm、喀痰中結核菌塗抹培養ともに陰性(13回)。胸部レ線像で右S<sub>2</sub>に3.6×2.3cmのやや不整形の薄壁空洞がみられ、周囲に浸潤様陰影がみられる。高橋結核反応16×陽性。〔入院後の経過〕末梢病巣擦過法により抗酸菌陽性であった。その後の喀痰検査では塗抹3回、培養4回陽性(100コロニー前後)の成績を得た。非定型抗酸菌ツ反はGroup I 5×3mm, Group II 26×20, Group III 29×24, Group IV 8×8、ヒト型H<sub>37</sub>Rv 2×2であった。SM, INH, PAS療法についてEB, INH療法を行い喀痰中非定型抗酸菌の消失、胸部レ線像では陰影の著しい減少を見た。〔細菌学的検査〕小川培地上のコロニーは暗所でも橙色を呈し、平滑な半球状の小コロニーで、発育領域は22~37°C, 42°Cで発育しない。ナイアシン試験陰性、アミダーゼ反応(10種)陰性、Tween 80水解陽性、硝酸還元陰性、耐熱カタラーゼ陰性、エタンプトール5mcg/ml耐性であった。ピロニン耐性試験陽性。チール・ネルセン染色でcross band(-)、電顕的に電子透過性小体はみられない。動物接種実験ではモルモットおよびマウスに対する毒力は極めて弱かった。以上の結果、この抗酸菌は*M. scrofaeum*と思われる。また非定型抗酸菌症の判定基準を十分みたしている。〔結語〕北海道でみられたscotochromogen(*M. scrofaeum*)による肺非定型抗酸菌症の1症例について臨床的経過を述べ、併せて細菌学的検査を行い、その成績を報告した。

#### B11. Swimming pool granuloma より *M. marinum* を分離した1症例 佐々木孝雄(国病札幌皮膚) °有馬純(北大結研)

〔研究目的〕いわゆるswimming pool granulomaとみなされた患者の病変部より分離された抗酸菌について、臨床経過と照らし合わせて細菌学的、病理組織学的検索を行い、起炎菌を同定しようと試みた。〔方法〕①臨床的諸検査、②細菌学的検査：培地上コロニーの性状観察、培養温度、光発色性検査、生化学的諸検査、薬剤感受性試験、Z-N法による染色試験、電顕による菌形態の観察、マウスによる感染実験、③病理組織学的検査：一般的方法による。〔成績〕臨床的には発症して約6カ月に初診、右手関節部、右前腕部に暗紅褐色の硬結が現れIHMSの投与、SMの局所注射を行つたがいずれも短

期間で中止した。しかしその後約6カ月で自然治癒した。細菌学的には、コロニーは小川培地で、22~37°Cで2~3週で生ずる。コロニーはほぼ円形、湿潤、光沢をもち、暗所で黄白色で、光に曝すと徐々にレモン黄を呈する。総じて光発色性は弱い。菌の抗酸性は中等度で、Z-N染色でcross-bandが著明にみられ、したがって電顕的にも電子透過性小体(E.T.B.)が明瞭である。ツッイン80水解は強陽性、EB(5mcg)耐性陽性、アミダーゼは10種類とも陰性、ジアミン試験陰性であった。病理組織学的には、好中球を混じた非特異的炎症像がみられた。動物感染実験は、マウス(CF1)の尾静脈内から濃厚菌液を注射し、その後約2週目から尾部皮膚に浅い潰瘍を、また前肢、後肢の関節部、睾丸に異常な腫脹が現れた。〔考察・結論〕患部からの菌分離はただ1回行つたのみなので、われわれの検索した菌株を起炎菌とみなすことに躊躇をせざるをえない。しかし得られた株の培養性状、形態学的特徴、とくにcross-bandのみられた点、そして何よりマウス静注感染で尾部に病変のみられた点、また四肢に異常な腫脹を生じたことは、この株が確かに*M. marinum*であり、患部のgranulomaはいわゆるswimming pool granulomaと考えて差し支えないものと思われた。

〔質問①〕中村善紀(国病松本)

Swimming pool granulomaが自然治癒したことは、季節的な関係はなかったか、夏に病巣が治癒したとか、軽快したとか。

〔質問②〕山本正彦(名市大第2内科)

Swimming pool granulomaという名はswimming poolによる感染に限つた方がよく、この場合、皮膚*M. marinum*症とした方がよいと思う。

〔質問③および意見〕立花暉夫(大阪府立病)

昨年の日本化学療法学会総会で報告したが、前腕部の*M. marinum*皮膚感染症4例(1例熱帯魚養殖業、3例熱帯魚飼育を趣味とす)より分離した本菌株は他種抗結核剤に比して、RFPに、より感性であり、2例にRFPを投与して有効であった。演者の分離菌株はどうか。なお昨年報告した時点での全国症例19例中swimming poolで感染したとの報告例はなかった。

〔回答〕有馬純

①RFP耐性、TH, CS感性であった。②遊泳プールからの感染でないのにswimming pool granulomaというのはいかしいと言われるが、もつと適当な名称があつたら教えていただきたい。③自然治癒と季節の関係は明らかではないが、分離株の至適温度は30°Cでありながらマウスの体中の各臓器から還元培養した場合30°(+), 37°(-)であったことをふしぎに思っている。

B12. 非定型抗酸菌Ⅲ群菌苗例の臨床的検討 桜井宏・井上幾之進(大阪府立羽曳野病) °喜多舒彦(国

病近畿中央) 山崎正保 (国病刀根山) 沢井陽 (結核予防会大阪支部療) 原田七寛 (大阪府立公衆衛生研)

[研究目的] 大阪地方の5施設における非定型抗酸菌第Ⅲ群菌排菌例 107 例について検討した。[方法・成績] 1 回排菌例は 50 コロニー以上 2 回以上排菌例は 20 コロニー以上の検出例を取り上げた。一部未同定ものを除きすべて *M. intracellulare* である。症例の住所は大阪府下全般に分散している。60 歳以上が半数, 40~59 歳が 1/3 を占め, 39 歳未満は 17 例 (15%) であった。全例の男女比は約 4:1 であるが, 39 歳未満では男女ほぼ同数であった。初発病時の病名は発病早期に AM 症と診断しえた 25 名と, じん肺 4, 肺がん 2, 気管支喘息 1, 慢性気管支炎 1 以外は十分な菌検索なしに肺結核と診断されており, 菌の検出と同定を確認することが望まれる。発病早期に AM を検出した例と, 長期間肺結核, じん肺などを経過した後に AM 排菌をみるようになった例との 2 グループに分かれる。4 回以上検出した AM 症例では 77 例中 30 例に菌陰性化をみたが, その 27 例までは 1 年以内に陰性化しており病型では A・B 型, Kabc 型に多い。これに対して CF 型, Kxyz 型では陰性化率は低い。反面 X 線像が改善しても菌陽性を持続する例や X 線像不変でも陰性化する例もみられた。1~3 回排菌検出例は初期の検査回数に問題があり 30 例中 7 例に陰性化後の再陽性化をみている。これが再発か再感染かは判断が困難である。[結論] AM 検出 1 回 50 コロニー以上, 2 回以上 20 コロニー以上のもので病態と関連あるものについて検討し, 菌種の同定と病態との関連性よりみて criteria に合致しない例でも AM 症として追跡, 観察が必要で 30 例中 7 例に菌陽性化をみた。AM 症は患者例に素因があることから, むしろこのような症例の検討が, 感染~発症の機転解明の糸口になるものと考えられた。全 107 例についての検討よりみて大阪府下では居住地と特別な関係は認めえなかつた。初発病時の病名は大部分が肺結核と診定されており, 十分な菌検索が必要と痛感された。大量頻回排菌例は古い既存病巣を有するものが大部分であり, これらの化学療法による菌陰性化は困難である。発病早期のグループは病巣の新鮮な症例が多く陰性化率は高い。

**B13. 肺非定型抗酸菌症の遠隔成績** °中村善紀 (国病松本内科) 青木正和 (結核予防会結研) 庄中健吉 (日本鋼管病) 西田哲郎 (長野県職員病) 若原正男 (国療東長野病)

[研究目的] 昭和 25 年肺非定型抗酸菌症 (石井株) を発見して以来 24 年を経過したので遠隔成績を検討し転帰, 治療内容, 排菌状況, 社会復帰について反省し, AM 症に対する治療の位置づけを目的として研究した。[方法] 昭和 25 年~41 年の間の京浜地区での AM 症 17 名 (前期), 昭和 41 年~48 年 (後期) 長野地区での 10 名が対

象となつた。前期の患者についてはアンケート調査, 管理記録, 管理医の所見により, 後期の患者については退院したものはアンケート調査, 入院中の者はカルテ, XP, 排菌を確認して正確を期した。[成績] AM 症 27 名中, 退院後, 追跡できなかつた者 2 名, 外来治療で連絡のなくなつたもの 1 名で, これを除外して 24 名が調査対象となつた。発病以来 10~15 年のもの 6 名, 10 年までのもの 7 名, 7 年までのもの 4 名, 5 年までのもの 7 名であった。AM は Runyon の分類により I 群 1 名, II 群 5 名, III 群 18 名, II+III 群 3 名であった。転帰については治癒 (普通労働, 結核管理解除, XP 不活動, AM 陰性), 軽快 (普通労働または軽労働, XP 活動の恐れあるもの, AM 陰性), 不変 (軽労働または加療, XP 不変, AM 陽性), 悪化 (加療中または入院中, XP 増悪, AM 陽性) に分けた。治癒と判定したもの 8 名, 軽快 6 名, 不変 6 名, 悪化 4 名であった。11~15 年経つたものでは治癒, 軽快併せて 13 名で最も多く, 10 年では 5 名, 7 年では 2 名, 5 年では 1 名であった。治療別にみると切除例 5 例は全例治癒し AM 陰性化し普通労働に従事している。化療群では 18 名中 8 名 (44.5%) しか陰性化していない。すなわち他は不変か悪化している。前期の患者は年齢が比較的若く, 肺切除例が多くじん肺合併が 5 名もいた。後期の患者は高齢, 手術例なく, じん肺もなかつた。化療は一次抗結核剤はほとんど無効であつたが二次抗結核剤中 RFP にやや効果を認め, ことに AM のシューブに対して有効で解熱, 陰影改善がみられたが AM は一過性の陰性であつた。化療をして労働しながら AM (II 群) の陰性化した石井例もある。[考察・結論] AM 症の遠隔成績からみて 10 年以上経つて治癒と判定できるのは肺切除例が多く, 化療群では不変, 悪化が多く排菌を続けるものがある。排菌しながら長年普通勤をして悪化しない例もあり, 入院化療者でも悪化していくものもある。多量の排菌があつても放置しておいて自然陰性化もあり, 肺結核症とは異なつた因子がある。AM 症の予後は個体の抵抗力や基礎肺疾患に支配されるものと考えられる。

**B14. 非定型抗酸菌症の発病要因に関する考察 (第 2 報) 2 種以上の AM 排菌例の検討** °鴨志田正五・影浦正輝・柏村尚弘・阪井宏 (神戸市立玉津療)

[研究目的・方法] 非定型抗酸菌 (AM) 症の発病要因を研究する目的で, 同一個体からの 2 種類以上の AM 排菌例が本症の発病に対しなんらかの示唆を与えるものと考え, これらの症例の検討を行つた。[研究成績] 昭和 38 年より 47 年まで 10 年間の培養件数 88,682 件のうち AM の分離せられたものは 356 症例である。このうち 2 種以上の異種の AM を排菌したものは 20 例 (5.61%) である。AM 排出の間隔は同時期から 2 年まで種々である。病型は空洞を有する B<sub>2</sub> 型が多い。菌量は 10 コ

ローニー以内が過半数である。菌種はⅡ群、Ⅲ群の組み合わせが最も多く、菌種を同定しえたものでは *M. gordonae*, *M. intracellulare*, *M. nonchromogenicum*, *M. chelonae* 等が多い。AM 排菌前の結核菌は陽性 13, 陰性 5, 不明 2 である。なお以上 20 例の中 AM 症と診定したもの 3 例, AM 症を疑わせるもの 3 例が認められた。AM 症の 3 例は昨年の本学会に報告した 1 例, *M. kansasii* 症の発病当初に *M. scrofulaceum* と *nonchromogenicum* の排菌を認めた 1 例, 更に切除肺病巣と術前後の喀痰中に *M. intracellulare* と *M. scrofulaceum* と思われる菌種を証明した 1 例の計 3 例である。〔考察・結論〕AM 症は肺結核に罹患した後の空洞を含む遺残病巣に二次的に発病するものが多いことは一般によく知られた事実である。しかしそのような既往を認めず, 結核菌の排出もなく一次的に発病する場合, あるいは, probable case を検討する際, このように 2 種類以上の AM が同時にあるいは引き続いて検出せられる case は, 逆に AM 症の発病の条件を示唆するものではなからうかと考える。確かにわれわれの経験でも AM の排

菌例は同時にあるいは爾後の検索に際して異種の AM が検出せられる可能性が多い。元来各種の AM あるいは一般細菌, 真菌等が肺に吸入せられ定着する機会と条件は同じであり, したがってこれらの菌は互いに時には拮抗的に時には相乗的に作用しあうこともありうると考えられる。他方われわれが上述の 20 症例を検討した結果では host 側の AM 症発病の条件としては肺線維症, 肺気腫, 胸膜癒着等に基づく局所の換気能力の低下, 気管支の喀出能力の障害を思わせる case が多い。以上われわれの研究では断定的なことを述べるのにはなお不十分であるが, それでも 20 例の中 AM 症と診定したもの 3 例, AM 症を疑わせるもの 3 例を認めたのは興味あることである。

〔追加〕山本正彦 (名市大第 2 内科)

昭和 48 年末までにわが国では 541 例の非定型抗酸菌が報告されており, その内訳は肺疾患 516 例, 肺外疾患 25 例であり, 肺疾患の内訳は, GI 14 例, GII 47 例, GIII 445 例, GIV 10 例であつた。

## ツベルクリン・BCG

### B15. ツベルクリン反応の検討—ツベルクリン皮内反応とタインテスト経皮反応の比較 宝来善次 (兵庫医大第 3 内科) °山本公弘 (奈女大保健管理センター)

〔目的〕BCG 皮内接種法はその接種局所に強い瘢痕を残すことで問題になり, わが国では昭和 42 年から 9 本管針経皮接種法に改正された。改正の主な理由に皮内注射技術に熟練を要することがあげられている。皮内注射技術の熟練が重視されながらツベルクリン反応は現在なお皮内注射が継続されている。演者らはすでにスターニードル経皮反応成績について報告したことがある。今回簡易な器具であるタインテストを用いた経皮反応と従来の皮内反応を実施し, その成績の比較を報告する。〔方法〕タインテストは 0.0001mg の PPDs と同等の力価をもち, その器具はディスポザブルであるのでその取り扱いが簡単である。被検者対象には小学生 1~2 年の男女 90 人を選び, 促進反応をさけるために前膊上部屈側にタインテストを行うと同時に, その部位から 8~10 cm 下部に PPDs 一般診断用液 0.1 ml の皮内注射を行い, 48 時間後と 72 時間後の局所反応を比較検討した。〔成績〕48 時間後の PPDs 0.1 ml 皮内反応とタインテスト経皮反応の成績の比較については, PPDs (−) 32 例中タインテスト (−) 30 例, (±) 2 例, (+) 0 例であり, PPDs (±) 5 例中タインテスト (−) 1 例, (±) 1 例, (+) 3 例であり, PPDs (+) 51 例中タインテスト (−) 1 例,

(±) 2 例, (+) 48 例であつた。PPDs 皮内反応とタインテスト経皮反応の陽性一致率は近似のものであつた。

〔考案〕タインテストは実施能率のよいこと, 特別な実施技術の熟練を必要としないこと, 年少者のような非協力的なものにも実施容易であることなどから, ツ反応の陽性, 陰性のふり分けにはタインテストは一般に応用しうる優れた方法と考えられる。

〔質問〕疋田善平 (佐賀町拳の川診)

①価格はいくらぐらいか。②老人皮内注射は非常に困難なので大変有利と思われるが, 老人に使用されたときの成績はどうであつたか。

〔回答〕宝来善次

①タインテストについては, はつきりしないがレダリー株式会社 の厚意で分与を受けている。アメリカでは市販されているので調査したいと思っている。②老年者における反応の状態については, 今回のように皮内反応と正確に比較してないが, 機会があればやってみたいと思う。かつて肺結核患者対象に実施したが 100% の陽性率を得ているが, 皮内反応にみられるような強反応や副作用を認めていない。

B16. 1 人用精製ツベルクリン (ディスポーザブル) について 成沢省三・沢田哲治・飯塚智利・川崎二郎・太田淳・折居昌志・前野一・渋谷清・藤多良亮 (日本 BCG 研)

〔目的〕現在市販されている精製ツベルクリン製品は、集団検診用の1容器が2ml用、10ml用だけで、小人数用、特に1人用ができないかと要望されていた。しかしPPD製品はPPD蛋白の容器への吸着等の問題があり、溶解液量に比例して容器の内面積を小さくしなければならぬ等、小人数用になるほど製品化は難しく、今まで必要性はいわれてきたが、1人用製品は市販されていなかった。1人用PPDを実用化するための実験を重ねてきたが、現在の市販製品と同様の力価と保存性を持ち、病院、診療所等において一般の診断用として、1人単位のしかも溶解保存することによる力価の低下の心配のないディスポーザブル形態の製品を試作したのでその試験成績を報告する。〔方法〕①1人用PPDの容器および包装形態：ディスポーザブル注射針の針基内に小分凍結乾燥した精製ツベルクリンを保護ケースに収め、これをアルミ箔で密封したものである。②使用法：ツベルクリン用注射筒に保護ケース内の針基を取り付け目盛0.2mlまで溶解液を吸い上げ溶解する。針基にはこの溶解時のPPD濃度が0.05  $\mu\text{g}/0.1\text{ml}$  になるようにPPDが小分凍結乾燥されている。③アルミ箔容器の密封度試験：凍結乾燥PPDは吸湿すると容積が収縮する性質を利用して肉眼で吸湿の有無を調べアルミ箔容器の密封度を試験した。(種類)各ロットごとに4種を作る。A, B—アルミ箔密封作業室の除湿を行い20°C, 湿度40%以下としたもの。C, D—除湿を行わないもの。B, D—更に乾燥剤を箔内に入れたもの。(方法)④室温1.5~3年保存。⑤40°C 90% 2.5~3年保存。⑥37°C 1.5~2年保存。⑦0.2  $\text{kg}/\text{cm}^2$ , 3分蒸気加圧。⑧アルコールおよび水に10日間浸漬。④保存品の動物による力価試験：5°C, 25°C, 37°Cで2.5~3年保存品について「生物基準」に定められた方法で力価試験を行った。⑤人体による注射成績：市販PPDを対照として1人用PPDを学童に注射し発赤、硬結、陽性率・二重発赤率を比較した。注射は対照および試験品を1カ所ずつ同学年のクラス別に行った。〔成績〕アルミ箔の密封度試験では、通常の作業条件である除湿を行った作業室で密封を行ったものでは吸湿したものはなく、アルミ箔の密封度は完全であった。蒸気加圧を行ったもので条件の悪いCで2~20%の本数が吸湿していた。動物による力価試験では各温度保存品で力価の低下したものはなかった。人体注射成績も市販品との間に差は認められなかった。〔結論〕1人用PPD(ディスポーザブル)は力価および保存による安定性で従来の製品と変わらないものである。

〔質問〕高世幸弘(東北大抗研)

個人用PPDの開発のご苦心に対して敬意を表します。しかし個人用といってもPPD 0.175 mcg すなわち3.5人分のPPDが入っているならば、3人分なり4人分なりのPPDを入れた小さなアンプルに入れて売っていた

だいた方が、経済的でもあり、使用もしやすいのではないかと。

〔回答〕折居昌志

アルプルに3.5人分分注しても、注射器の先端針基内に残る量は同じなので、やはり1人分としてしか使用できないので得にはならない。

〔追加〕室橋豊穂

経皮法と皮内法とはそれぞれメリット、デメリットがある。BCGの場合には潰瘍をなるべく少なくするために経皮法に変えたがやむをえず定量性のある程度犠牲にしている。ツ反応の場合には診断が目的なので定量性、正確性が問題となる。またツベルクリンを含めてすべての生物学的製剤は、安全性、力価、保存性が使用前に保証されなくてはならない。ディスポーザブル注射針の場合この条件をみたすことができる。

〔発言〕宝来善次

ツ反応が確実に皮内に注射されるならば心配はないが、昭和42年にBCGが皮内から経皮に代ったときに、潰瘍が問題になった、その潰瘍の発生に皮内接種技術に問題があり、その意味で陽性、陰性のふり分けにはタインテストのようなものでもよいのではないかと考える。日本ビーシージー会社あたりで研究をお願いしたい。できれば室橋先生、橋本先生の意見をうかがいたい。

B17.「個人用PPD」の力価の検討 °徳永徹・片岡哲朗・室橋豊穂(国立予研結核)

〔研究目的〕結核の診断に際してのツベルクリン反応の重要性にかんがみ、市販の集団検診用のPPDのほかに、個人用PPDの開発が各方面から要望されてきた。BCG接種の定期化計画の進行や、他疾病患者の免疫状態のチェックへの利用度の増加などの要因によつて、個人用PPDの必要性はさらに増大しつつある。そこでわれわれは日本BCG製造株式会社で試作された「個人用PPD」が、この目的に沿い実用化しうるかを、力価を中心に検討した。〔方法〕青山B株感作モルモットの背部両側皮膚を用い、20検体の試供品と、標準PPDとの力価を比較した。また計122人の人体両側前腕を用いて両者の力価の比較を行った。〔成績〕モルモットでの発赤径の平均値は、標準PPDが15.98mm、試供品が10.20mmで有意差( $p<0.05$ )がなかった。人体での平均値は前者が15.07mm、後者が15.41mmで同時に有意差がなかった。ただし別に66人の人体を用い、PPDをいったん溶解後10~20分間室温に放置したのち、同様に力価を比較したところ、5  $\mu\text{g}$ 入り標準PPDバイアルと比べ、個人用試供品では有意の力価低下が認められた。またPPD溶解に当たり、定法を無視し、故意に乱雑に実施した場合、モルモットでの発赤径に有意差があり、定法の遵守が重要であることが示された。〔結論〕定法に確実に従つて使用されるならば、本試供品は力価の点

で十分に実用に供しうるものと考えられる。

# **B18. マウスの *Candida albicans* 感染に及ぼす BCG の影響 (第1報) 桂義元・上坂一郎 (京大胸部研 細菌血清)**

〔研究目的〕さきにわれわれはマウスの実験 *Candida* 症において、血清中の抗 *Candida* IgG 抗体の量と肉眼病変の程度とが並行する事実を見出し (Infection and Immunity 1974年5月号掲載予定), *Candida* の感染防御に血清抗体が主役を演ずるとはいえないと考えた。一方、近年 *Candida* の免疫は細胞性であるとのデータが散見されるようになった。さて BCG, *Listeria* のごとき種類の違った通性細胞内寄生体間にみられる非特異的感染防御力増強は細胞性免疫として説明されているが、それでは *Candida* のような細胞外で増殖する菌に対しては、BCG は無効であろうか。BCG の抗腫瘍作用とも関連して、この問題を解明したい。〔研究方法〕① マウスに BCG 1 mg を ip に接種し、翌日 1, 2, 4 週後に各種の菌量の *C. albicans* を iv に接種し、死亡累積曲線を *C. albicans* 単独接種の場合と比較した。② BCG 1 mg を ip に接種して約 4 週後に各種の処置 (PPD ip, BCG ip あるいは H<sub>97</sub>Rv 死菌 sc) を行つて、その 2~3 日後に *C. albicans* の iv 接種をして、死亡累積曲線を対照の *Candida* 単独接種群と比較した。③ マウスに BCG を 1 mg ip に接種して 30 日後に Ehrlich 腹水癌細胞を接種、死亡累積曲線を癌細胞単独接種群のそれと比較した。〔成績〕① *Candida* 感染の前日に BCG を接種したのでは、前者の感染経過 (死亡累積) に影響がみられなかったが、BCG 接種の 1 週から少なくとも 4 週までの間に *Candida* 感染を行うと、死期の明らかな延長が認められた。② BCG を接種してから約 4 週後にいわゆる elicitation のための種々の処置を行つたが、マウスの死期に明瞭な影響はみられなかった。③ BCG を 30 日前に接種しておくくと Ehalich 癌による死亡は著しく抑えられた。〔考察・結論〕*C. albicans* をマウス iv に接種しただけでは、抗体産生と肉眼病変が主として現われるが、これに Adjuvant (今の場合は BCG) を加えることによりマウス体内の調整が変わり、細胞性免疫が主となり死期が延長したと考える。すなわち従来、いわれたような通性細胞内寄生体間の非特異免疫のみでなく、それが細胞性免疫であれば細胞外増殖をする菌にも適用されうると考えられる。これと BCG の抗腫瘍作用の機序においていかに関連するか、将来に残された問題である。

**B19. BCG 菌体の水溶性画分について** °佐藤博・荒井秀夫・横沢厚信・栗田健吉・熊野伸子・本宮雅吉・今野淳 (東北大抗研内科)

〔緒言〕BCG の抗腫瘍性については現在まで種々の方法で検討がなされているが、菌体成分のどの画分が活性を

有するの十分な解明がなされていない。Hiu (Nature New Biol., 238: 241, 1972) は脱脂 BCG に水素添加後に得られる水抽出物が鉾油油を用いずに投与した場合、アジュバント活性を有し、L 1210 白血病に対して抗腫瘍性を示すことを発表した。水溶性物質が生食水に溶かして投与した際「ア」活性とともに抗腫瘍性を示すことは投与法が簡単という点でも興味があるのでわれわれは Hi u の方法に基づいて実験を行い以下の成績を得た。〔方法〕ソートン培地に 4 週発育の BCG をエーテル: エタノール (1: 1), クロロフォルムで脱脂後、Pd を触媒にして水素を添加した。このあと蒸留水で抽出後、0.25 mμ フィルターを通しアセトンを加えてできる沈殿を集めた。中性糖、アミノ糖、アミノ酸は水解後ペーパークロマトグラフィーで検討した。ムラミン酸は Barker-Summerson 法で定性を行い。各定量には六炭糖 (アンスロン法), フェノール硫酸法) 五炭糖 (オルシン法, フェノール硫酸法), アミノ糖 (Elson-Morgan 法), ニンヒドリン陽性物質 (Yemmcocking 法) を用いた。「ア」活性の検討にはモルモットの足蹠に卵白アルブミンとともに上記方法で作成した水溶性物質 (Hi u に従って MAA F と記) 0.2 mg を 0.1 ml の生食水に溶かして 1 回注後、3 週目に皮膚反応と角膜反応、4 週目に定量沈降反応と間接赤血球凝集反応 (PHA) を行つた。PFC の測定は ddI マウスを用いて Jerne の方法に準じて行つた。〔結果〕中性糖としてアラビノース, ガラクトース, リボースの他にグルコース, マンノースが検出された。アミノ糖としてグルコサミンがあり、ムラミン酸の反応は陽性であった。アミノ酸としてアラニン, グルタミン酸, ジアミノピメリン酸の他にグリシン, アスパラギン酸も検出された。中性糖は 44~54% (六炭糖), 16~18% (五炭糖), アミノ糖 1%, ニンヒドリン陽性物質 3~10% という定量結果が得られた。生物活性については皮膚反応には有意の差なく、角膜反応では 7 匹中 4 匹が陽性だった。血中抗体は定量沈降反応では MAAF 投与群では 197 μg/ml, 対照群では 170 μg/ml と差はあまりはつきりしないが PHA では MAAF 投与群で約 4 倍の上昇が認められた。PFC の結果では MAAF 投与群 96 × 10<sup>3</sup>/脾, 対照群では 28 × 10<sup>3</sup>/脾であった。〔考案〕Hi u の方法による水抽出物は生食水において投与した際、血中抗体を上昇させ、角膜反応を陽性ならしめ「ア」活性ありと判定された。抗腫瘍性については検討中である。

**B20. 1 人用ティスポーザブル乾燥 BCG ワクチンについて** 成沢省三・沢田哲治・飯塚智利・太田淳・稲葉義昭・前野一・奥寺平八郎・渋谷清・朽木五郎作・°川崎二郎 (日本 BCG 研)

〔目的〕現在使用されている BCG ワクチンの大部分が、集団接種を主体に使用されているが、小人数の対象に対して使用しにくい点がかねてから指摘されていた。この

たび、われわれは小人数接種の場合を考慮し、1人用という最小単位の乾燥 BCG ワクチンを開発することができた。いつでも、どこでも、1人でも接種できるワクチンが、滅菌済みディスポーザブルタイプでセットされており、定期接種外の対象者について、例えば医院、診療所等でも簡単に使用できるように工夫されているものである。〔方法〕構造的には現在の管針とほとんど同じで、先端の植針部を分離し、それにネットをつけて、容器内でワクチンとともに凍結乾燥したもので、使用時開封し、マグネット付き持ち手で磁着し、ワクチンを懸濁後いままでも同様接種部位に2押しするものである。〔成績〕力価については生物基準による試験方法に準じて行った結果、氷室および高温保存において高力価を保持し、現行ワクチンと同等の成績であった。このワクチンを乳児および学童に接種し、1～5カ月後に効果判定を行ったところ、学童においては陽性率 99.3%、その対照群（市財 80 mg 経皮用ワクチン使用）では 94.9%と同等の成績であった。乳児においては 100%、その対照群では 94.9%であった。更に他の学童での成績は 94.8%に対し、対照群は 81.8%という成績であった。局所反応においても痂皮発生にとどまり、潰瘍も大きな痕も認められなかった。〔結果〕以上の成績から十分に使用可能なディスポーザブル1人用 BCG ワクチンであるといえる。特に医院、診療所等で、定期接種外の対象者に対し1人1管、溶かして直ちに接種されるから、いままでのように接種後の残液の心配もなく、また滅菌済みディスポーザブルタイプでセットされているため、別の用具等を準備したり、滅菌する必要もなく、手軽に使用できる利点がある。

#### 〔追加〕三浦馨（国立予研結核）

われわれも日本 BCG 研究所で試作された個人用凍結乾燥 BCG ワクチンによる経皮接種効果を現行方式と比較検討した。BCG ワクチンは力価（生菌数）のほぼ同一のものをを用い、小学1年生のツ反反応陰性および疑陽性者を対象とし、接種後3カ月目に両方式による効果を PPD 0.05  $\mu$ g で検査した。その結果、ツ反反応の陽性率は個人用方式では 88.1%、現行方式では 92.2%を示し、 $\chi^2$  検定によると両方式間に危険率 1%で有意差のないことが認められた。硬結触知率は個人用方式の方がやや高率であったが、ツ反反応の平均径は個人用方式では 14.4 mm、現行方式では 15.1 mm でほぼ類似の値を示したことから、両接種方式間には効果の面で有意差がないように思われた。なお接種技術についても、個人用方式について従来の方法と比べて特に留意しなければならないことは見出されなかった。

#### 〔質問〕高世幸弘（東北大抗研）

個人用 BCG に含まれる BCG 菌量と再懸濁後の菌濃度を教えていただきたい。

#### 〔回答〕川崎二郎

1管当たりの菌量は 12 mg（湿菌量として）入っている。懸濁後の菌濃度は現行ワクチンと同様、80 mg/ml になるよう調製してある。

#### B21. BCG の Diethylnitrosamine (DEN) 投与海癭発癌に対する効果 °高世幸弘・萱場圭一（東北大抗研内科）大宮寺義明（厚生会 BCG 研）

〔研究目的〕BCG が dimethylaminoazobenzene (DAB) 投与ラット発癌を抑制したように海癭の DEN 発癌に対しても効果があるかをみた。〔研究方法〕海癭 20 匹をオリエンタル固型飼料 RC-4 と、1ケージ4匹1日当たり 0.0042% DEN 水 500 ml を飲み水として与えて飼育した。8カ月半後腹部に腫瘤を触れ、腹水が出てから屠殺剖検した。1匹の腫瘍動物からそれぞれ3匹の海癭に腫瘍を細切して皮下または筋肉内に移植し、腹水 5 ml は腹腔内に移植した。次に腫瘍移植不成立の海癭とツ反陰性の海癭および BCG 5 mg 筋注で1カ月後ツ反陽性になった海癭の3群10匹ずつに、同様に 0.0042% DEN 水を与え、7カ月後上腹部に瘍瘤を触知する時期に各群から1匹宛逐次屠殺剖検して所見を比較し、腫瘍移植を行った。〔研究成績・結論〕0.0042% DEN 水を飲ませても海癭は順調に体重を増加した。6カ月ごろから上腹部に腫瘤を触れるものが出たが、そのまま飲ませ続け8カ月半で衰弱のみえ始めたものから屠殺剖検した。剖検前死亡したものから腫瘍移植はしなかった。20匹全部に肝に粟粒・米粒大からくるみ大に至る多数の腫瘤がみられ、肝の重さは 140～60 g、18匹には 110～5 ml の血性腹水、脾重は 15.1～1.5 g で、肉眼的肺転移は5匹、脾転移は5匹、腸間膜リンパ節転移は6匹、肋水は2匹、左副腎転移は1匹に認められた。組織学的には肝実質細胞由来の肝癌で、間質は小さく、組織学的には肺転移は18匹に認められた。血性腹水の塗抹標本で癌細胞の認められたものは斃死した1匹であった。移植した腫瘍局所は数日～1週硬結を触れるのみで消褪し、移植は全部不成功であった。移植不成立の海癭、BCG 接種海癭と対照海癭の DEN 水飲用7カ月後の屠殺剖検所見では、移植群と BCG 群は対照群より発癌の程度がやや軽度であったが、対照とともに全部発癌していた。肺、脾転移・腹水のあつたものが対照群に1匹、BCG 群に腹水1匹、脾転移1匹が認められた。1965年教室の猪岡伸一博士のラットの DAB 肝癌では DAB 投与後に BCG をしても効はないが、DAB 投与前に BCG 接種したものは対照の 100%の発癌を 11%（4回接種）、15%（3回接種）、55%（1回接種）と制癌効果を示していたので、DEN の海癭発癌でも強力な BCG 接種の検討を要すると思われる。

#### 〔18～21 の追加〕徳永徹（国立予研結核）

①④マウスの strain 差の影響。⑤ BCG の接種時期に

よる悪化の有無, ©作用機構として, 特異免疫ではなく非特異的な防御活性についてご検討されたい。②われわれも Hiu の分画(北里大, 熊沢氏より分与)により抗エールリッヒ腹水腫瘍活性をみている。③④われわれは SWM マウスに DEN を経口投与し, BCG による Hepatoadenocarcinoma の発癌予防成績を報告している。

⑤われわれはモルモットで継代腫瘍を作るのに成功しているが, それは純系モルモットを用いている。© DEN に対する BCG の発癌予防実験を行うには, DEN の経口投与を途中でやめ, 一斉に剖検する方法をご検討されたい。

## 免疫学 (1)

### B22. Lymphocyte mediator—特に monocyte chemotactic factor について °青木隆一・山村雄一(阪大第3内科)

〔研究目的〕細胞性免疫の原型とされるツベルクリン反応など遅延型アレルギー反応では, 局所に単核球が集積することが広く認められ, 1つの特色とされている。この単核球は, 流血中の monocyte に由来するものが多く, この際働く作用物質として lymphocyte mediator の1つである monocyte chemotactic factor (以下 MCF と略記) が重要視されている。しかし MCF の本態や他の lymphocyte mediator との差異は明らかでない。この MCF を他の lymphocyte mediator から分離し精製してその生物活性および物理化学的性状を明らかにする目的で本研究を行っている。〔方法〕結核菌(青山B株)死菌感作したモルモット(Hartley 株)およびマウス(ddo系, C57BL/6系)のリンパ球に対応抗原として PPDs (25~50  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を添加して, Marbrook type の chamber を用い  $\text{CO}_2$ -incubator 中で48時間培養した。また非感作動物のリンパ球には mitogen である PHA-P, Concanavalin A (10~5  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) を添加して同じく培養した。この際 inner chamber には原則として fetal calf serum を添加せずに培養した。培養液の遠心上清を Diaflow ultrafiltration を用いて分子量 10,000~100,000 の部分のみを集め, 併せて濃縮した。凍結乾燥後, Sephadex G-100 によるゲル濾過を行い, アルブミン位およびアルブミン後位(Fraction IV)を集め, Diaflow ultrafiltration で濃縮, 生理食塩水に透析後凍結乾燥した。ポリアクリルアミドゲル電気泳動は David らの方法に準じて pH 9.1 で行い, アルブミン位を集めた。MCF の遊走能は Boyden 法を用いて部分精製したものを段階的に希釈して *in vitro* における chemotactic activity を検討した。また migration inhibition test は capillary tube method (間接法) で MIF 活性を検討した。In *vitro* における MCF の生物活性は, 非感作モルモットの皮内に一定量をそれぞれ注射し, 一定時間後に脱血屠殺して組織的に注射局所での集積を検討した。〔成績〕① 対応抗原や mitogen を添加しない対照のリンパ球培

養液ではほとんどラット腹腔内マクロファージでの遊走活性を見出さない。②対応抗原や mitogen 添加群では, 明らかにマクロファージの遊走能を認め, Sephadex G-100 のゲル濾過では Fraction IV にのみ強い遊走能を認めた。なお Ward らの報告した高分子の遊走因子は認めなかった。③部分精製した MCF は, 最終濃度 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下でも明らかに単核球を *in vitro* で遊走せしめた。しかしながら高濃度の場合, MIF 活性を完全に除去しえなかった。④ *in vitro* でも単核球を局所に集積せしめた。〔考察・結論〕Lymphocyte mediator の1つである単核球遊走因子の単離, 精製を試みた結果, 最終濃度, 10  $\mu\text{g}/\text{ml}$  以下でラット腹腔内マクロファージを明らかに *in vitro* で遊走せしめ, また *in vitro* でも遊走能を確認した。

〔質問〕山本健一(北大結研)

部分精製された MCF から MIF を分離することがテストに用いる濃度によつて可能か。

〔回答〕青木隆一

MIF 活性の測定感度と MCF 活性の測定感度が異なり, 後者の方がよいので, 部分精製 MCF の高濃度では MIF と MCF 活性がともに認められる。さらに精製した MCF を得て, MIF 活性の有無を検討したい。

### B23. VSV による抗原感受性細胞の検出 鈴木博史・°湊長博・桂義元(京大胸部研)

抗体ブラック法による抗体産生細胞の定量的把握は, 種々の免疫反応の細胞レベルでの解析に重要な方法的基礎を与えているにもかかわらず, 抗体産生における helper function や細胞性免疫に重要な働きを担っていると考えられているT細胞については, 抗原特異的に活性化された細胞を, 細胞レベルで定量的に把握する方法がまだ確立されていない。種々のウイルス感染において遅延型アレルギーが低下していることが知られているが, Bloom らはモルモットおよびヒトでリンパ球での VSV (発疹性口内炎ウイルス) 増殖が遅延型アレルギー反応と併行して増加し, 抗体のみを産生する系では, 正常リンパ球同様ほとんど VSV 増殖をみないことを報告している。したがって抗原との反応性を獲得したT細胞内で

は、VSV などのウイルスが増殖しうようになるのではないかと考え、その可能性をT細胞刺激剤である Con A, 次いで FCA で免疫後 PPD で、おのおの検討してみた。なお動物は将来抗体産生, helper function と細胞性免疫とを比較検討することが可能なマウスを用いた。〔実験方法〕マウス: CBA および DDD, 約10週齢。L細胞: MEM で継代培養。ウイルス (VSV): シャーレに単層培養したL細胞に希釈して播き, プラック単位で定量。抗 VSV 血清: ミヨーパンで沈殿させた VSV および Freund 完全アジュバントと混合した VSV をマウスに皮下注射し, 3 週後に採血してL細胞で吸収。Virus-producing cell: 正常マウスの脾細胞を Con A とともに, あるいは FCA で免疫したマウスのリンパ節細胞を PPD とともに培養し, 日を追って取り出す。洗った後, 細胞比約 10 の割合で VSV を 2 時間または 24 時間吸着させ更に抗 VSV 血清と 1 時間インキュベートして free virus を中和する。細胞を再度洗い希釈し, 単層L細胞上に播き, 寒天をかけて 3 日後に染色し, プラック数を数える。対照として Con A(-) の正常脾細胞, PPD(-) の免疫リンパ節細胞, PPD(+) の正常リンパ節細胞と同様操作を行った。〔結果・考察〕Con A 処理リンパ球で, 対照よりもプラック数の増加をみた。これは Con A により活性化されたリンパ球 (T細胞) 内で VSV が増殖したことを示している。次にB細胞刺激剤である PPD とともに培養した正常リンパ節細胞では, プラック数は background level であり上昇をみなかった。更に PPD とともに培養した免疫リンパ節細胞では PPD(-) で培養した対照に比しプラック数の増加をみた。したがって PPD によつて特異的に活性化された細胞内で VSV の増殖が起こつたものと考えられる。現在, efficiency の改良のために culture condition の検討を行っているが, これらの結果はいずれも, この方法で一般的に抗原と特異的に反応しうるT細胞を細胞レベルで検出できるのではないかという可能性を示唆していると思われる。

〔質問〕山本健一 (北大結研)

VSV によつて検出された T-cell は effector cell と考えられているか。

〔回答〕湊長博

確かにこの方法の最大の問題点は, 遅延型アレルギーに併行して検出できる VSV 感染性リンパ球の実体だと思う。Bloom らは, これらが mitogenic inhibitor に影響されぬことから, effector cell の可能性も示唆しているが, 決定的でなく, 現在 Ag-reactive T cell の可能性も消えていないと思う。いずれにせよ, この細胞の functional な実体を明らかにすることは必要で, これは細胞性免疫と体液性免疫 (helper T cell) との連関を調べるうえでも重要なことだと思つて, 現在更に検討中であ

る。

#### B24. BCG 皮内病変におけるマクロファージ活性化に及ぼす遅延型アレルギー反応の影響 °安藤正幸・徳臣晴比古 (熊大第1内科)

〔目的〕あらかじめ結核菌で免疫された宿主と, 未感染の宿主に結核菌が侵入した場合, Macrophage ( $M\phi$ ) の病巣内の動態, 活性化に著しい差のあることを報告した (J. Immunol., 109 : 8, 1972; 109 : 1109, 1972 et al.)。その原因として遅延型アレルギー反応 (DH) が関与していることは昨年の本学会で述べた (J. Res., 14 : 132, 1973)。今回は病巣内の  $M\phi$  と菌との相互関係をみるとこにより, 初感染宿主と再感染宿主の防御機構の差異を組織化学的の面から考察した。〔方法〕実験動物には家兎を使用し, 初感染群, 再感染群おのおの 6 羽とし, 再感染群はあらかじめ BCG を皮内注射し感作した。両群に  $^{14}C$  で標識した BCG 菌を皮内 6 カ所に注射し, 皮内病変を作成。3, 7, 10, 14 日目に生検, 標本作成。 $M\phi$  加水分解酵素  $\beta$ -galactosidase を染色し  $M\phi$  の活性化を, またオートラジオグラフィ法, 抗酸菌染色法にて菌を二重に標識し, 両者の相互関係を顕鏡下に観察した。〔成績〕初期の変化が重要であるので, 以下 3 日目の病巣について述べる。①初感染群, 再感染群における  $M\phi$  活性化の量的, 質的差異について: 中等度以上に活性化された  $M\phi$  の数は初感染群  $16.9 \pm 8.0\%$ , 再感染群  $44.3 \pm 2.2\%$  ( $p=0.004$ ) であった。これら中等度以上に活性化された  $M\phi$  の食菌率をみると初感染群  $48.7 \pm 11.9$ , 再感染群  $2.8 \pm 0.8$  で両者間に  $p=0.002$  で有意差があった。②病巣内の菌分布の差: 再感染群の病変の特徴は病巣中心部が壊死に陥り, 周辺中等度以上に活性化された  $M\phi$  の厚い層で囲まれているが, 菌は壊死巣内に局限しており, 健康な  $M\phi$  の中には少数認めたにすぎない。一方初感染群にも顕微鏡的壊死はすでに 3 日目に認められたが  $M\phi$  の集積は悪く, かつ活性化に乏しかった。菌の分布は散在性であり, 健康な  $M\phi$  内にも多数存在していた。〔考案・結語〕以上の成績より,  $M\phi$  は初感染群では食菌して初めて活性化されたのに比し, 再感染群では主として DH のプロセスで活性化されるといえる。これが chemical mediator (MAF) によるか, あるいは  $M\phi$  を含む組織の cytolysis の結果によるものかはまだ明らかではないが, おそらくは両方の機序が関与していよう。肺結核は 1~2 コの結核菌が肺胞に達し初発するとの Rurie の成績によれば DH による壊死巣は極めて小さいと考えられるので, 結核防御機構上負の因子とはならないと考える。

#### B25. 免疫リンパ球培養上清に含まれるマクロファージ活性化因子の検討 °豊原希一・照屋省・望月テル (結核予防会結研)

〔目的〕昨年の本学会において *in vitro* で免疫リンパ球

に TAP, PPD 等の可溶性抗原を加え培養した上清中にはマクロファージ内結核菌の増殖を阻止するマクロファージ活性化因子 (M. A. F. と略) が存在することを予測した。今回は M. A. F. を含むと考えられるフラクションを分離し、その生物学的性状の一端を明らかにせんとした。〔方法〕BCG 免疫モルモットの足蹠に完全フロイント・アジュバントを注射し腫大した局所リンパ節を細切しリンパ球を採取する。このリンパ球を 5% CO<sub>2</sub> 37°C 下で 199 培地に培養し TAP 100 mcg/ml に加え 48~72 時間後に上清をとり濃縮する。この濃縮液を Sephadex G-200 でカラム・クロマトグラフィーを行い 276 mμ で 3 つのピーク・フラクションを得た。このおのおのをコロジフオン・メンブランで濃縮し濾過滅菌する。各フラクションを P1, P2, P3 とする。次に非免疫正常モルモットより Myrvik の方法で肺胞マクロファージ (ni Ma と略) を採取し MEM 培地に培養する。ni Ma とこれに P1, P2 または P3 を加えたときの ni Ma の酸性フォスファターゼ活性と <sup>14</sup>C-プロリンの取り込みをみた。〔成績〕P1, P2 または P3 添加後 1 時間および 24 時間後に上記の測定を行つた。P 添加群の酸性フォスファターゼ活性は 1 時間ですでに上昇し、24 時間で更に増強した。この作用は程度の差はあつたが P1, P2, P3 いずれにもみられた。これに対し <sup>14</sup>C-プロリンの取り込みは P1, P2, P3 添加群および非添加群の間に著しい差はみられなかつた。また P1, P3 は正常モルモットへの皮内注射により発赤硬結の皮膚反応を示した。〔むすび〕以上の成績から M. A. F. と考えられる物質は蛋白を含みライソゾーム系酵素活性を促進するが蛋白合成には大きな影響は与えないように思われる。

〔質問〕安藤正幸 (熊大第 1 内科)

① Leu らの報告 (J. Exp. Med., 136(3) : 589, 1972) によれば Alveolar macrophage には MIF に対する receptor はないようだと言っているが、先生の物質が lymphokine によると考えるならば Alveolar macrophage には receptor があると考えられるかどうか。② Alveolar macrophage では無菌動物でない限り normal macrophage でも lysosomal enzyme の活性化は高いので control にばらつきが多いと考えられるかどうか。④ Turk らは acid phosphatase lymphokine では activity は上昇しないと報告しているが、先生のご意見があればご教示願いたい。

〔回答〕豊原希一

①私の述べた物質が MIF のような lymphokine かどうか、なお検討を要する。活性のあるところからみると、MIF とは違うようである。②無菌動物が使えればもちろんベストであるが、モルモットについては困難である

ので、普通のモルモットを使っている。

## B26. ヒト末梢血における PPD-結合性リンパ球の検出 露口泉夫・宮川トシ・根来茂・藤原寛・木村破魔子 (大阪府立羽曳野病)

〔研究目的〕Middlebrook-Dubos の反応を初めとして、結核症における血清学的検査法は多く報告されているが結核免疫の本態は、ツベルクリン反応に代表される細胞性免疫である。そこでわれわれはヒト末梢血において、PPD-感作ウマ血球を用いてのロゼット形成法により、PPD に特異的に反応するリンパ球の検出とその性状の解析をその目的とした。〔方法〕PPD は青山 B 株の加熱培養口液の硫酸半飽和で塩析してくる部分 (阪大微研藤井久弥博士より恵与さる)、および非加熱口液の TCA で沈殿してくる部分を用いた。これら PPD のウマ血球への結合は塩化クロム法によつた。末梢血からのリンパ球の分離は、Ficoll-Hypaque 比重遠沈法で行つた。B-細胞と T-細胞の分離はヒツジ赤血球および感作ヒツジ赤血球-補体 (EAC) を用いてロゼットを形成させ、Ficoll-Hypaque 法でロゼットを分離、塩化アンモンで溶血させロゼットをはずした。ヒツジ赤血球 (E), EAC および PPD-ウマ血球を用いてのロゼット形成細胞 (RFC) の作製は、Biozzi らの方法に準じて行つた。Back ground RFC は BSA 感作ウマ血球を用いて算定した。〔実験成績〕ツ反応陽性ヒト末梢血では 1~2% に PPD-RFC を検出した。特異性に関しては、BSA 感作ウマ血球では約 1/10 以下にしか RFC がみられないこと、また可溶性 PPD により PPD-RFC の形成が抑制されることより確かめられた。PPD は非加熱培養口液を TCA で沈殿させた部分を用いるとよい効率がよかつた。T. B. 細胞に分離すると、B-細胞群に約 10 倍多くの PPD-RFC をみたが、T-細胞にも明らかに RFC を観察した。また形態的にも、T-細胞による RFC は一層の血球からなることが多いのに B-細胞群のそれはおおうようにリンパ球に結合していた。〔考案・結語〕細胞性免疫反応に関与するリンパ球は胸腺由来の T-細胞と考えられ、T-細胞によるロゼット (PPD-RFC) をしらべることにより、結核症病像判定への 1 つの指標が得られるものと考えられる。われわれの成績でも 1 例のツ反応陰性患者の末梢 T-リンパ球には PPD に特異的なロゼット形成はみられなかつた。PPD は非特異的な B-細胞への mitogen としての作用が報告されており、B-細胞表面には PPD に対する受容体の存在が想定される。したがつて PPD は結核の細胞性免疫に関与する T-細胞に特異的に結合するとともに、B-細胞にも非特異的に結合するものと考えられる。

## 免 疫 学 (2)

**B27. 抗酸菌抗原物質がマウス骨髓細胞の分化に及ぼす影響について** °村岡静子・武谷健二・野本亀久雄 (九大細菌)

〔研究目的〕現在に至るまで動物細胞が種々の機能をもつあらゆる細胞に分化してゆくメカニズム、同様に骨髓細胞が造血系あるいは白血球系細胞へと分化してゆくメカニズムは、形態的把握はなされていても、明らかとなっていない。そこで致死量のX線照射をしたマウスに同系の骨髓細胞(BM)を受身移入し、BMがある程度同調して増殖分化してゆく際に、抗酸菌を投与することにより、それらの細胞の増殖、分化の方向がいかなる影響を受けるかを観察する。〔方法〕800 R のX線照射をしたC57BL, C3H マウスに一定量の同系のBMを受身移入した後5日目に、BCG 生菌 1 mg を静注または流動パラフィン懸濁死菌 1 mg を4カ所の皮下に注射する。さらに5日後種々の抗原で感作して、BCG 投与群と非投与群における抗体産生量の差をみる。またこれとは別に抗原感作をせず、流血中に現れる白血球系の細胞数と種類が、BCG 生菌あるいは死菌投与により、いかなる影響を受けるかを観察した。〔成績〕X線照射 BM 移入後5日目にBCG 生菌静注あるいは死菌を皮下注射し10日目にTNP-s-RBC で感作すると抗 s-RBC 抗体は、死菌皮下注群が最も早くその産生能力を回復し、生菌静注群、BCG 無投与群では抗体産生能の回復が遅れる。また抗 TNP ハプテン抗体は、BM 移入後10日目に少量のs-RBC で前感作後、TNP-s-RBC で感作すると、やはり5日目にBCG 死菌皮下注群がより高い抗体価を示した。次に胸腺非依存性抗原であるポリビニールピロリドン(PVP)でBM移入後10日目に感作すると抗PVP抗体はBCG を全く投与しない群でもつとも早く、一過性の高い抗体価を示したが、BCG 投与群では遅れて徐々に抗PVP抗体を産生するようになり、T-リンパ球を必要とする抗原の場合とは逆の現象を示した。またX線照射 BM 移入後5日目にBCG を投与し9日目に各群のマウスの血液を調べると、生菌または死菌投与群は非投与群に比して約2倍の白血球数があり、出現している細胞の種類にも差があった。〔考察〕致死量X線照射したマウスに移入されたBMは、BCG を投与されることにより、その分裂速度を高められ、またBMの白血球系への分化に関しても影響を受けて、生菌静注投与あるいは死菌皮下投与によって、他の感作抗原 TNP-s-RBC やPVP に対する免疫反応に差を生じることがわかった。ゆえにBCGに含まれる。ある種の物質がBMの分化を

ある一定の方向に特に偏らせる力があると推定される。

〔質問〕森川和雄(北大結研)

生BCG i.v. と死 BCG s.c. との比較であるが、逆に死 BCG i.v. と生 BCG s.c. の実験成績はどうであつたか。菌の生死と注射のルートと死亡との関係を説明してほしい。

〔回答〕村岡静子

BCG の生菌または死菌の差よりも、saline に懸濁するか、あるいは流動パラフィン懸濁後 100°C に加熱するかによつて、BCG より遊出してくる物質の差、すなわち oil に遊出してきやすい脂質性の物質が、骨髓細胞に影響を与えているのではないかと考えている。

**B28. 結核菌培養濾液中の B-Mitogen 分離精製の試み(第1報)** °泉孝英・桂義元(京大胸部研) 岩井正和・横山正和(ミドリ十字研)

〔研究目的〕Sultz Nielsson (1972) は市販 PPD が B-Mitogen として作用すること、すなわち正常マウスの B-cell に作用として Blastoid Transformation を惹起したり、羊赤血球に対する Plaque Forming Cell 数の非特異的な増加を来すことを報告した。この市販 PPD 内に含まれる B-Mitogen の分離精製を結核菌培養濾液を原材料として行つた。〔研究方法〕H<sub>37</sub>Rv Southon 培養濾液を原材料として①培養濾液、②低分子を除去した凍結乾燥材料(First Powder)、③ First Powder の硫酸半飽和分画(Second Powder)、④ TCA 分画、⑤ Phenol 分画、⑥ Second Powder の Sephadex G-150 分画を作成し、各分画について、①蛋白、②糖、③核酸の各含有量を測定した後、各分画の①結核死菌感作モルモットを用いてのツベルクリン皮膚反応活性、②マウスの脾臓リンパ球に分画を加えて培養し、H<sub>3</sub> thymidine uptake を指標する B-Mitogen 活性を測定した。〔実験成績〕① B-Mitogen 活性についてみると④ H<sub>37</sub>Rv 培養 2, 4, 6, 8 および 10 週の各培養濾液より得た First Powder, Second Powder において、培養日数による Mitogen と活性の差は認められなかつた。⑤硫酸半飽和分画 TCA においては活性の分離は認められず、Sephadex G-150 では全く活性が分離されなかつたことから④同一活性を有する多数の物質がある。あるいは⑥活性物質は解離されやすい物質である可能性が指摘された。⑥ Phenol 分画では Phenol 層に活性物質の分離が認められた。②ツ皮膚反応活性と、B-Mitogenic 活性の間には、関連性は認められなかつた。〔考察・結論〕① B. Mitogen 活性物質は、ツ皮膚反応活性物質とは一致しない。

② B. Mitogen 活性物質は、脂質である可能性が大きく今後この面からの分離検討を行う予定である。(本研究は New York 州立大 B. Sultz との協同研究である。)

〔質問〕田中渥(九大胸部研)

Wax D はモルモットに強い抗体産生の増強および遅延型過敏症の誘起を起こす。ところが同じ条件で Cord factor (500  $\mu$ g) はほとんど抗体産生増強を示さず、また全く遅延型過敏症を誘起しない。したがって Cord factor はモルモットではほとんどアジュバント効果を示さないといえると思うがどうか。

〔回答〕泉孝英

酵素処理等による活性の検討は行っていない。

**B29. BCG をアジュバントとして惹起したリステリア水溶性抗原に対する遅延型過敏症と免疫について**

°石橋凡雄(九大胸部研) George B. Mackaness (Trudeau Institute)

〔研究目的〕感染免疫において、その防御に対する Committed cell と遅延型過敏症に対する Committed cell が同一であるかどうか、すなわち両者は単に表現の違いにすぎないかどうかをみることを目的とした。〔方法〕無蛋白の Trypticase soy broth でリステリア菌の振とう培養により、水溶性抗原を得た。このリステリア水溶性抗原に対しマウスに遅延型過敏症を惹起するため種々の感作法を試みた。その結果、BCG (Phipps) 前処置マウスに、その BCG 注射部位にリステリア抗原を注射した場合にのみ遅延型過敏症を惹起することができた。遅延型過敏症の判定はリステリア抗原 20  $\mu$ g による Foot pad test によった。また防御免疫はリステリア菌の静脈内接種後の肝・脾のリステリア還元培養による菌の growth curve により判定した。〔成績〕このようにして遅延型過敏症の成立したマウスにリステリア生菌(EGD)の致死量を接種すると、防御免疫が成立していることがみられた。またこの遅延型過敏症の成立したマウスの脾細胞をコットンウールカラムを通して得たリンパ球を正常マウスに移入すると、遅延型過敏症とともに防御免疫も付与されることがわかった。〔考察・結論〕リステリア症において、獲得免疫は致死量以下のリステリア生菌感染後にみられるのが通常である。この場合、防御免疫の成立と平行して遅延型過敏症が発現する。この免疫マウスの脾細胞を正常マウスに移入すると、防御免疫とともに遅延型過敏症が付与される。本実験では、それと反対にリステリア水溶性抗原により遅延型過敏症を惹起したマウスに防御免疫が成立していることが明らかになった。このことから、防御免疫の担い手である免疫適格細胞は、遅延型過敏症の免疫適格細胞と同一であり、ただその表現が異なっていると考えられる。

〔質問〕小林好弘(国療刀根山病)

BCG を注射して2週間後にリステリア抗原を注射して、

遅延型反応が高まったという場合、その効果が BCG の adjuvant 作用であると言っているが、このような場合 adjuvant 作用という言葉を使つてよいか。

〔回答〕石橋凡雄

広い意味でアジュバント活性と考えてよいのではないかと考えている。

〔質問〕安藤正幸(熊大第1内科)

① BCG 接種により *Listeria* 感染症に nonspecific な immunity を来したとの報告であるが、BCG の接種経路は皮内か、経静脈か。② living BCG で免疫した場合のみ、*Listeria* 抗原に遅延型アレルギーの出現をみたとのことであるが、living BCG と *Listeria* 抗原の接種方法、ならびに多くの感作方法で成功せず living BCG のみで成功したその mechanism について何かお考えがあれば教えていただきたい。

〔回答〕石橋凡雄

1) iv でも foot pad でも、両者ともに nonspecific な protection を示す。② LM 抗原の注射時期をマクロファージの活性化の peaks およびリンパ系細胞の増殖の peaks 時にしたせいと思うが、詳しい mechanism はわからない。

**B30. Cord factor のアジュバント効果** °斎藤玲子・田中渥・杉山浩太郎(九大胸部研)

〔研究目的〕結核菌体のアジュバント活性の担い手として、従来主にモルモットを用いた研究から、Wax D, cell wall があげられている。1971年 Bekierkunst らは、マウスにおいては Wax D でなく Cord factor (以下 CF と略) がア活性を有することを報告したが、CF のアジュバント効果については、あまり注目されていない。われわれは先に Wax D をアセチル化して得られたア活性物質、AD<sub>8</sub> には組織障害性が全くないことを報告したが、その検討中、マウスにおいて CF が著明な注射局所の炎症性腫脹と抗体産生増強を来すことを知りその組織障害性とア活性とについて、2~3の動物を用いて検討した。〔方法〕実験動物はマウス、モルモットおよびラットで、抗原はすべて Freund type の water-in-oil emulsion とし、CF 等のアジュバント物質は oil phase に溶解した。感作は左足蹠に注射し、注射局所の腫脹を組織障害性の一表現として測定した。血中抗体は agglutinin titre を micro plate 法で測定した。遅延型反応測定はマウスでは foot pad test を行い、モルモット、ラットでは皮内反応を行つた。モルモットでは角膜反応も行つた。〔結果〕①注射局所の腫脹：マウスでは CF 1  $\mu$ g 以上で、注射後早期より著明な足蹠の腫脹を示し、3ないし4週の観察期間中持続した。モルモットでは 500  $\mu$ g の大量でも初期一過性に軽度の腫大がみられるのみであった。ラットでも腫脹は軽度であった。②アジュバント効果：マウスでは検討した抗原(卵白アルブ

ミン、羊およびハムスター赤血球) すべてで、 $1\mu\text{g}$  以上で、incomplete Freund adjuvant 使用の control に比し 4~16 倍の血中抗体価の上昇がみられた。モルモットでは軽度の抗体上昇がみられたが Wax D に比し弱く、遅延型はみられなかった。ラットでは抗体上昇のみならず遅延型反応が示された。〔考察・結論〕結核菌体成分 CF はマウスでは強い局所炎症反応とア活性を示すが、モルモットにおいては両作用とも極めて弱く、CF のア活性に組織障害性が関与している可能性も考えられるが、ラットにおいては局所反応が軽度にもかかわらず遅延型誘起能も示され、その作用機序に関しては更に検討が必要と考えられる。結核菌体には種々のア活性物質が存在し、その効果や作用機序は動物種によって異なる可能性が示唆された。

〔質問〕戸井田一郎(結核予防会結研)

① SRBC を抗原としたときのアジュバント効果は、ブラークの大きさを測定するのが最も良い方法であると、田中先生が発表されているが、コードファクターではブラークサイズに影響するか。②ワックス D→アセチル化→AD<sub>6</sub> という一連の仕事で、マウスでアジュバント効果と組織傷害性とは関連ないと発表されているが、マウスの系でワックス D とコードファクターとでは、作用機作が違うか。

〔回答〕斎藤玲子

① CF のアジュバント効果を plaque 法を用いてみていない。② Wax D とくに AD<sub>6</sub> は組織障害性と関係ないことが示されている。Cord factor は局所の炎症だけで、まだ検討すべきだが、マウスでは組織障害性を介している可能性も考えられるので、作用機序は違う可能性がある。

〔質問〕泉孝英(京大胸部研)

Adjuvant 作用を論ずる場合に、測定方法が主なポイントだと考えるがどうか。

〔回答〕斎藤玲子

モルモットは抗体を作りにくい、アジュバント効果が動物で違うという前に判定の物指が大切ではないかと思う。マウスの遅延型に対しては、確かに判定方法が問題だと考えている。しかしモルモットの抗体産生、遅延型に及ぼす効果についてははつきりしているように思われる。

〔追加〕東市郎(阪大第3内科)

Cord factor の組織障害性とアジュバント活性の相関については毒性の異なつた *Nocardia*, *corynebacteria* の cord factor のアジュバント活性を検討することにより

得られると思う。

**B31. 無菌マウスにおける遅延型アレルギー——低反応性の解析** °山崎省二・染谷四郎(国立公衆衛生院) 上田雄幹(東大医科研獣医)

〔研究目的〕結核感作無菌マウスがツベルクリン(PPD) に対し低い反応性を示す機序を解析する。〔方法〕マウス: ICR 系無菌マウス(GF), 同系普通マウス(SPF-フローラは持つが病原微生物の不顕性感染は少ないマウス) 雌雄を主として8週齢で供試。感作: 青山B株フェノール抽出残渣を Drakeol 浮遊皮下注射, 感作後2~3週で試験。足蹠反応: PPD  $5\mu\text{g}/0.04\text{ml}$  を1側の足蹠に, 等量の生理食塩水を反対側に注射, 足の厚みを測定し左右の差を算出。腹腔マクロファージ消失反応: グリコーゲン i.p. 4日後 PPD  $10\mu\text{g}$  i.p., 5hr 後腹腔滲出細胞中のマクロファージ実数を算出。マクロファージ遊走阻止試験: カゼインソーダ誘出腹腔細胞を毛細管につめ PPD  $15\mu\text{g}/\text{ml}$  存在下 Eagle's MEM で培養, 遊走距離を測り PPD なしの遊走距離に対する百分率を算出。足蹠反応の受身伝達: 感作 SPF マウスのカゼインソーダ誘出腹腔細胞  $9.0 \times 10^6$  cells/ $0.04\text{ml}$  を受容動物の両側足蹠に注入, 45分後通常の足蹠反応を実施。リンパ球分離: テトロンファイバーカラム(仁丹) 使用, 室温( $25^\circ\text{C}$ ) で流出させた。塗抹標本で40~90%がリンパ球と判定された。〔成績〕GF は腹腔マクロファージ消失反応, マクロファージ遊走阻止, 同一足蹠に1週間隔で再度 PPD 注射を行う retest 反応, のいずれも SPF マウスより反応が弱かつた。しかしマクロファージ遊走阻止および retest 反応では弱いながら陽性の反応がみられた。感作 SPF マウス腹腔滲出細胞を donor とし, 無処置 GF および SPF マウスを recipient として足蹠反応の受身伝達を試みたところ, GF は SPF と同程度に受身伝達された。またマクロファージ遊走阻止試験において, 感作 SPF リンパ球の階段希釈を無処置 GF あるいは SPF の腹腔滲出細胞と混ぜて行つたところ, GF マクロファージでも遊走阻止が観察された。感作後2週の GF および SPF リンパ球の階段希釈を無処置 SPF の腹腔滲出細胞と混ぜてマクロファージ遊走阻止を調べたところ SPF リンパ球ではリンパ球濃度20および5%で遊走阻止がみられたが, GF リンパ球では20%でも遊走阻止がみられなかった。〔考察・結論〕GF マウスの低反応性は, 遅延型アレルギーの表現の段階における monocytomacrophage 系の異常ではなく, 感作の成立から, 感作リンパ球の増殖の過程の異常によると推察される。

## 免 疫 学 (3)

## B32. 抗結核剤の免疫機能に及ぼす影響 (第1報)

Rifampicin のTリンパ球抑制作用 泉孝英 (京大胸部研)

[研究目的] ヒトあるいは動物において Rifampicin はリンパ球の PHA 反応, あるいはツベルクリン反応を抑制する作用のあることが報告されている。この抑制機序を明らかにするために、Rifampicin 投与症例において、ツ反応, リンパ球数, Tリンパ球数および血清  $\gamma$ -globulin 量の変動について検索した。[研究方法] Rifampicin 450 mg/日投与 20 例, 対照 (他剤投与) 20 例について、投与開始前, 開始後, 2, 4, 8, 12 週にツ反応を行うとともに、リンパ球数, Tリンパ球数, 血清  $\gamma$ -globulin 量を測定した。Tリンパ球数は末梢血より Ficoll-Conray 法によって、リンパ球を分離し、ヒツジ赤血球と混和、遠沈後 Rosette Forming Cell を測定する Active Rosette Test 法を用い 50% 以上の変動を有意差として算定した。血清  $\gamma$ -globulin 量はセルローズ・アセテート電気泳動法によって算定し、25% 以上の変動を有意差とした。[検討成績] ① Rifampicin 投与症例においては、その半数に投与開始, 2, 4 週目に T-cell の減少が観察されたが、8, 12 週目には T-cell 数は回復した。② Rifampicin 投与によるツ反応の減弱化と T-cell 数の減少はよく相関した。③ 血清  $\gamma$ -globulin に対する影響はほとんど認められなかった。[考察・結論] Rifampicin はヒトの主として T-cell 系に免疫抑制的に作用する薬剤であると考えられる。

B33. リファンピシ (RFP) の体液性および細胞性免疫反応に及ぼす影響について 根来茂・藤原寛・露口泉夫・木村破魔子・宮川トシ (羽曳野病) 岸本進 (阪大第3内科)

[研究目的] 最近、RFP が免疫抑制効果をもつことが報告されている。しかし、その程度や機作の解析、臨床的意義に関して、現在十分な研究がなされているとはいえない。われわれはマウスを用い、抑制効果の程度や機作について検討を行った。[方法] ① 羊赤血球 (SRBC) に対する免疫反応に及ぼす RFP の作用。in vivo では ICR マウスに RFP を連日腹腔内投与し、免疫は SRBC の静注により行なった。免疫5日後に脾臓中の直接 PFC を12日後に間接 PFC を Jerne 法で測定した。同時に血中凝集素価も測定した。In vitro では C57Bl マウス脾細胞を SRBC とともに Marbrook 法により、各種濃度の RFP を入れて4日間培養後、Jerne 法で直接 PFC を測定した。② Polyvinylpyrrolidone (PVP) に対する

免疫反応に及ぼす RFP の作用。C57Bl マウスに PVP K90 を静脈内に免疫し、RFP 25 kg/kg を免疫の前日から連日腹腔内投与して免疫後5日目に脾臓中の直接 PFC を Cunningham の方法で測定した。同時に血中の溶血素価も測定した。③ 細胞性免疫反応に及ぼす RFP の作用 (in vitro)。C57Bl マウス脾細胞を、F<sub>1</sub> (C57Bl × DBA/2) マウス脾細胞 (MMC 処理) とともに Marbrook 法で、各種濃度の RFP を加えて5日間培養後、<sup>51</sup>Cr でラベルした Mastocytoma (P-815-X-2) を target cell として、<sup>51</sup>Cr の % release を測定した。[結果] ① RFP 25 mg/kg 以上の投与群では直接 PFC, 間接 PFC, 凝集素価ともに低下がみられた。培養液中の RFP が 25 mcg/ml 以上では PFC の著明な低下が認められたが、1 mcg/ml, 5 mcg/ml の微量では逆に増加がみられた。② RFP 投与群では PVP specific PFC および溶血素価ともに明らかに低下がみられた。③ RFP 25 mcg/ml 以上では <sup>51</sup>Cr の % release が減少したけれども、1 mcg/ml の微量ではむしろ増強の傾向があつた。[考察・結論] SRBC に対する抗体産生には T-cell と B-cell との協同作用が必要であり、われわれは RFP の SRBC に対する免疫抑制効果が T-cell, B-cell のいずれに対するものかを検討した。Andersson らによって T-cell independent であるといわれている抗原 PVP に対する免疫反応を RFP が抑制することから、RFP は B-cell に抑制作用があると考えられる。また Mastocytoma に対する cell-mediated cytotoxicity は T-cell によって誘導されることが Brunner らによって報告されている。この作用が抑制されることから、RFP は T-cell にも抑制作用があると考えられる。しかしわれわれの用いた実験系では、抗原の processing において重要な Macrophage に対する RFP の抑制作用も否定することができず、今後検討していきたい。

[質問] 中川英雄 (国療東京病)

RFP を mouse に腹腔内注入をしているが、人における投与は経口法で行われている。また人に投与した場合の RFP 代謝物は desacetyl-RFP, RFP-quinone, 3-formyl-rifamycin SV 等がすでに指摘されている。以上の観点より RFP だけの注入では十分な説明にはならないと思うがどうか。

[回答] 藤原寛

RFP の誘導体や代謝産物によっても免疫抑制作用のあることは考えられるが、われわれはその点について検討していない。

**B34. Rifampicin の免疫抑制作用について——遅延型アレルギー、マクロファージ・多核球の Enzyme Activity に及ぼす影響** °志摩清・樋口定信・安藤正幸・徳永勝正・福田安嗣・徳臣晴比古(熊大第1内科)

最近 rifampicin (RFP) に免疫抑制作用があるとの報告があり、われわれも RFP 投与肺結核患者について投与前後のリンパ球数、 $\gamma$ -gl 値を調べたところ、非投与例に比しその減少を認め、RFP が生体側になんらかの影響を与えているとの示唆を得たので、結核免疫に重要な役割を果たす遅延型アレルギー、およびマクロファージ(MN)の lysosomal enzyme activity ( $\beta$ -galactosidase)について検討した。ハートレー系モルモットを phenolized BCG 10 mg で免疫し、同時に RFP 100 mg/kg 宛連日 14 日間投与し、12 日、16 日目にツ反応をみたところ、対照に比し著明な抑制効果が認められた。更に RFP 投与 16 日目に腹腔 MN の enzyme activity をみたところ RFP 投与群ではその陽性率が 17.5%で、対照それぞれ 38.4%、40.5%に比し明らかな低下を示していた。dd 系マウスを用い RFP 0.5 mg および 5 mg の 2 群に分け、10 日間連日投与を行った後、腹腔 MN enzyme activity を調べたところ、その activity 陽性については、やや対照に比し低下の傾向を示したが、これを (+) 陽性のものにつぎ検討した結果、対照 3.8% に比し、0.5 mg 投与群では 2.5%と低下し、5 mg 投与群では 1.0%と更に低下を認めた。以上の結果から、少なくとも RFP 100 mg/kg の投与の場合、ツ反応による遅延型アレルギーの著明な抑制作用のあることが認められた。また腹腔 MN および多核球の enzyme activity に対しても、抑制的に働くことが認められた。これらの事実から RFP は各種感染に対する個体の防御能からみた場合、生体に不利な状態を招く恐れがある。また一方 RFP は immunosuppressant としての可能性もあると考えられる。

〔質問〕泉孝英(京大胸部研)

RFP による臨床検査所見の変動について、どれくらいの変動の場合有意差と考えられたか。

〔回答〕志摩清

RFP 投与肺結核患者の各 laboratory data は RFP 投与前後の値の変動だけをもつて表しているから、これだけをもつて直ちに増減しているといえないと考え、さらに現在検討中である。

〔質問〕金井興美(国立公衆衛生院)

RFP が T-cell, M $\phi$  に対して抑制作用があるとすれば、それは化学療法剤としては短所となるか。

〔回答〕志摩清

臨床的に RFP の免疫抑制作用の点で障害を認めた case はないが、Dajani の実験でも人の常用量で cellular および humoral immunity に対し抑制作用を認めている

ので、臨床的にもさらに慎重な検討は必要と考える。

**B35. Steroid Induced Tuberculosis——その臨床的ならびに実験的検討について** °樋口定信・浜田和裕・立石徳隆・福田安嗣・志摩清・徳臣晴比古(熊大第1内科)

近年ステロイド剤は各種疾患に比較的大量に使用されることが多く、一方においてその副作用が問題となつていく。われわれは最近 4 年間に経験したステロイド投与中に肺結核を発症または悪化したと考えられる症例 20 例について、臨床的に検討を加えたところ、結核の既往のないものが 45% であつた。このことは結核菌による微量感染が発症へとつながる引き金の役割を、ステロイドが果たしているものと考え、実験的に検討した。dd 系マウスを用いてステロイド前処置群、全経過処置群、後処置群、無処置群とに分け H<sub>37</sub>Rv, BCG を尾静脈より静注後 2 週目で、肺での recovery と腹腔マクロファージの lysosomal-enzyme activity をしらべた結果、肺での recovery は H<sub>37</sub>Rv 群ではステロイド全経過処置群、後処置群で無処置群に比較して多く、ステロイド前処置群との間には差はなかつた。BCG 静注群では特に傾向はみられなかつた。腹腔マクロファージの lysosomal enzyme activity は H<sub>37</sub>Rv 群 BCG 群ともに対照群に比しその低下が認められた。また rabbit について、その背部皮内に BCG を接種し、prednisolone 20 mg/kg を 14 日間連日注射し、ツ反応、BCG lesion の測定および腹腔マクロファージの lysosomal enzyme activity を測定した結果、非投与群に比し、ツ反応および BCG lesion は抑制されていた。腹腔マクロファージの活性も低下が認められた。以上の結果より、ステロイドがツ反応すなわち遅延型アレルギーを低下させる作用を認め、かつマクロファージの enzyme activity を低下させていることから、steroid induced tuberculosis の発症要因は結核菌に対するマクロファージの集積の度合の低下およびマクロファージの結核菌処理能力の低下がその原因であることが推定される。

〔質問〕金井興美(国立公衆衛生院)

ライソゾーム酵素は防御力に関する直接的な因子と考えられるか。

〔回答〕樋口定信

Macrophage の lysosomal enzyme activity の低下は、macrophage の食菌能の低下を表しているものと考えられる。

**B36. 初回治療肺結核患者の免疫学的検討** °立石徳隆・浜田和裕・樋口定信・岳中耐夫・徳永勝正・杉本峯晴・尾崎輝久・福田安嗣・安藤正幸・志摩清・徳臣晴比古(熊大第1内科)

〔研究目的〕初回治療患者に十分な化学療法を行ったにもかかわらず、なお十分な治療効果を得られない症例がある。これらの患者では結核感染防御機構になんらかの

欠陥があるものと考えられる。これらの負の因子を明らかにする目的で、われわれは初回治療肺結核患者の治療効果に影響する因子として、宿主側の免疫学的因子に注目し検討してきたが、今回は prospective に、1年後の化療による治療効果と前後の免疫学的因子との関係について検討した。〔方法〕熊本大学第1内科およびその関連施設に、昭和47年10月以降入院した初回治療肺結核患者を対象とした。年齢、合併症、レ線所見、排菌推移などから与えられた score と1年後の化療による目的達成度を検討し、更に、目的達成度とツ反、DNCBテスト、リンパ球数、 $\gamma$ -gl、免疫グロブリンとの関係、これらの免疫学的因子の化療前後の経過についても検討し、初回治療肺結核患者の化療による治療効果の影響をみた。〔成績〕対象数は36例で、男22例、女14例、年齢的には20歳代の青年層と60歳以上の高年層にピークがあった。胸部レ線像では基本病変は学研分類B型が83.3%を占め、空洞型が16例であった。菌陰転化率は12カ月100%、胸部レ線推移は1年後基本病変は軽度改善以上82.4%、空洞型100%で化療は十分行われたと考えら

れる。Score と目的達成度では、score のよい例に目的達成度もよく相関が認められた。目的達成度とDNCB test では、I・IIA 群ではDNCB(廿~卅)が13/19例(68.4%)を占め、IIB 以下ではDNCB 陰性例が9/16例(56.3%)であった。目的達成度と $\gamma$ -gl では、入院時 $\gamma$ -gl の増加していたものが、I・IIA 群では3/17例(17.6%)、IIB 以下では7/16(43.8%)であった。目的達成度と免疫グロブリンでは、入院時IgA、IgM、IgGのいずれかが増加していたものが、I・IIA 群では2/18(11.1%)、IIB 以下では11/15(73.3%)であった。目的達成度とツ反応、リンパ球数は特に相関は認められなかった。Score と目的達成度との不一致例6例については、免疫学的因子のみでは説明できず、空洞の有無、化療の状態なども関係あると考えられた。〔考察・結論〕肺結核症の予後および治療効果を予測する因子として、発症時の免疫学的因子の影響も考えられるが、一元的に説明できない症例もあり、年齢、空洞の有無、化療の状態など種々の因子が介在していると考えられる。

**B37.** (今村賞受賞講演と重複のため取り消し)

## 病 理・病 態 生 理

### B38. 実験的家兎結核症における肺重量の意義について °小林宏行・北本治 (杏林大内科)

〔目的〕実験的家兎結核症において、病変の重症度あるいは化学療法効果等の判定に際して肺重量もその指標の1つとして用いられている。これら肺重量と「肺の病変の程度」との関連性を詳しく知る目的をもって本研究を行った。〔方法〕家兎125羽を用い、牛型結核菌を経耳静脈接種し、感染後経時的に得られた肺について重量を計測し、これらと生前の胸部X線所見および肺の形態学的所見等について対比検討した。〔成績〕①健康肺の重量を7gとすると、菌接種後経時的に肺重量は増加し、20週後40~70gに至った。②肺重量と胸部X線上の肺陰影の広がりとの間には比較的一致した関連が得られ、すなわち肺重量が重いほどX線上病変の進展が高度であった。③肺重量増加に従い、膨張固定した肺における肺内病変の量的成分も増加し、肺重量60g程度で肺容積に対する肺内病変の量的比率は50%を占め、これら肺重量と肺内病変の量との間には正の相関がみられた。④肺重量60g以上になると、残存肺胞の直径は増加する傾向がみられ、いわゆる代償性気腫の所見がみられた。〔考察・結論〕以上得られた成績は以下のごとく整理できよう。①肺重量は胸部X線上陰影の進展度あるいは肺病変の量的成分等とよく相関し、肺病変の程度を評価するに十分な指標である。②肺重量60g以上、すなわち肺病変の量的比率50%以上の例においては、残存肺胞の気腫化傾向も強度になり、機能的にも顕著な障害があることが推察できる。

〔質問〕森川和雄 (座長)

Crowle も肺重量を測定することを報告しているが、彼の見方はアレルギー性変化をみる目標として測っている。再感染のとき強い滲出炎が一過性に肺に起こるが、このような場合は単なる病変度といたいがたいように思うがどうか。

〔回答〕小林宏行

肺の重量は肺の病変の度合を意味する。再感染についての実験はしていない。

### B39. 外来性再感染と考えられる肺結核の3剖検例

°田島洋・三村文蔵・飯尾正明 (国療中野病) 大島武雄・飯野行一 (伊勢崎市大島病)

〔研究目的〕肺結核剖検症例の個々についてその発病機転にまで立ち入って解明することは容易ではない。結核には初感染の成立と免疫とが密接な関係を有していると考えられており、発病は初感染病巣から引き続いてい

るものと考えられている。しかし高齢者や慢性消耗性疾患患者においてはしばしば結核免疫が低下していると考えられており、われわれも最近そのような事例に該当すると思われる3例の肺結核剖検例を得たので報告する次第である。〔方法〕肺結核は初感染病巣が二次病巣の成立の菌散布源となっているという形態学的所見を示しているといわれているが、極力初感染病巣を詳細に検索してこれら3例の発病機転の解明に努めた。〔成績〕第1例: 82歳男、食道癌合併があるがこれは軽く直接の死因ではない。既往には結核はない。47年2月肺結核を発病したらしいが、3月に結核菌ガフキー8号で確認された。両肺下方に気管支拡張性蜂窩肺があり、病変は化膿性炎症であって、この膿中に結核菌が多数いるが、結核性肉芽腫の形成はみられない。第2例: 64歳男、肝硬変を合併している。47年4月発病、両側に胸膜炎を併発し肺に滲出性病巣があり、石灰化初感染群と別に、新しい乾酪性リンパ節病巣がある。第3例: 58歳男、骨髄線維症で長い病歴があり、47年7月肺結核を発病した。高度の乾酪性肺炎で死亡したが、散布源としての古い結核病巣が発見できない。〔考察・結論〕3例ともに高齢あるいは慢性消耗性疾患により結核免疫の低下があつたと考えられ、それぞれに形は異なっているが、外来性再感染発病であることが疑われる。第1例は病理組織学的にはほとんど結核性の特異肉芽腫の形成がなく、化膿性炎症と誤まれる形を呈していた。

〔質問〕森川和雄 (座長)

再感染とおっしゃる根拠をお知らせ願いたい。

〔回答〕田島洋

第1例、第2例は肺に初感染病巣があり、これが内因性感染源でないという所見を呈しているので、新しい肺病巣が再感染によるといってよいと考える。第3例は肺門初感染巣が発見されないので推測の域を出ないが、肺門リンパ節、石灰化巣の所見から、新しい病変が再感染による疑いがあると考えられる。

### B40. 開放療法筋弁充填空洞の再燃に関する臨床病理学的検討 °水原博之・松石理秀・小山田正孝・井上 處夫 (国療南福岡病)

〔研究目的〕空洞開放療法の問題点の1つに、空洞切開 (以下空切) 開放療法後に、一定期間空洞内菌が完全に陰性化し、肉眼的にも浄化した空洞に対して、筋弁充填 (以下筋充) を行った際、筋充後空洞の結核性炎再燃によると考えられる術後排菌、シューブ、洞再開等の結核性合併症が、かなり高率に認められる点があげられる。わ

れわれは、開放療法後切除肺を用い、この点の病理学的解明を試み、本学会でも報告したが、今回更に症例を追加して報告する。〔方法〕①臨床的検討：空切後一定期間開放療法を行い、菌陰性化および浄化と考え、2次手術として筋充を行った約90例について、術後の結核性炎再燃の実態を、術前菌陰性期間と薬剤感性の面より検討した。②病理学的検討：開放療法後、2次手術として肺切された切除肺10例について、その空洞壁、空洞気管支接合部、灌注気管支における結核性病変の遺残および空洞隣接病巣の開放空洞内穿孔の有無等の病理学的検索を行った。〔成績〕①臨床的検討：開放療法後筋充の約90例のうち空洞再燃性の排菌、シューブ等を認めたものは約20%で、術前菌陰性期間1カ月以内の群では約30%に、2カ月以上では3%に、また薬剤感性別にみると、感性剤なし群は70%、1剤のみ24%、2剤以上1%以下であった。②病理学的検討：開放療法後切除肺10例のうち5例は、切除前空洞内菌陽性で、うち3例は空洞壁の結核性病変遺残が、また2例は隣接病巣の開放空洞内穿孔が、その原因と推定された。切除前空洞内菌陰性の5例では、2例に隣接病巣の開放空洞内穿孔が認められ、筋充を行った場合の再燃因子になることが予想された。なお浄化空洞は10例中3例であった。〔考察・結論〕①空切開放療法後の浄化空洞に対しての筋充例では、術後結核性炎再燃が約20%認められた。②この再燃は術前菌陰性期間が1カ月以内の群で、また感性剤が1剤以下の群にほとんど集中した。③空切開放療法後の切除肺の病理学的検索により、浄化空洞筋充後の結核性炎再燃因子のうちに、隣接病巣の開放空洞内穿孔が見逃されやすく、また開放療法の効果の及ぶがたいことから、その意義は大きいこと、したがって感性薬剤がメジャー・ドラッグで1剤以上残すことが筋充後再燃因子である隣接病巣の安定化に必要なことを結論した。

〔質問〕森川和雄（座長）

抄録には「感性剤なし」との表現があるが、臨床家はこのような表現をよく使うものなのか。

〔回答〕水原博之

薬剤耐性の表現は、臨床的に副作用等で使用不能の場合も考慮し、感性剤数で表現する方が実用的と考え、この言葉を使用した。

**B41. 急性粟粒結核症の発症要因に関する研究** 中村敏雄・勝呂長・萩原忠文（日大第1内科）

〔目的〕最近、急性粟粒結核症の急激な発症が注目されているが、とくに壮老年層では、他疾患との早期鑑別が困難なことが多く、剖検で、初めて確診されることも少なくない。また発病様式もある程度変貌している。今回は、この意味で変化した発症要因の一端を究明する目的で、ウサギを用い実験粟粒結核症を作成し、副腎皮質ステロイド剤（コーチゾン・アセテート、ヒドロコル

チゾン）の影響を中心に検討した。〔方法〕被検例は2群とし、I群（15匹）は3週培養のBCG、II群（15匹）は乾燥BCGワクチンを用いた。さらにI群は、A）感作群（BCG死菌で5回感作）+BCG（静注）、B）非感作群（BCG静注のみ）で、II群はA）BCG（皮内）+BCG（静注）、B）副腎皮質ステロイド剤+BCG（皮内）+BCG（静注）、C）BCG（皮内）+副腎皮質ステロイド剤の後処置+BCG（静注）の各群とし、3週目に屠殺し、病理組織学的に検討し、一部は矢崎法による組織内結核菌の検索を併用した。また生化学的には感作後、経時的にライソゾーム由来の酵素である酸フォスファターゼおよびLDHの動態およびM. lysodeikticusとB. subtilisとを被験菌として血清殺菌率を検索した。〔成績〕①病理組織学的には、I群の感作および非感作群とも、肺および肝に粟粒性病巣が認められたが、感作群でその程度が強く、II群では副腎皮質ステロイド剤の前処置群では、BCG感作後に斃死例が高率で、肺および肝のみならず、皮下および筋層、胸膜、腹膜などの全身諸臓器に粟粒性病変が認められた。②II群では副腎皮質ステロイド剤の前処置群では、BCG注入後、白血球数、血小板数の減少は認められず漸次上昇した。酸フォスファターゼの減少、LDHの上昇が認められた。③血清殺菌率および酸フォスファターゼを検討し血清殺菌率については、BCG単独群では作用時間とともに上昇し、副腎皮質ステロイド剤の前処置群ではほとんど作用時間後も変化なかった。酸フォスファターゼについても同様傾向を示した。〔結語〕実験粟粒結核症で、その発症促進因子および抑制因子について検討し、副腎皮質ステロイド剤によってライソゾームの安定化傾向をもたらすために結核菌の食・殺菌作用の低下を来し、これが発症要因の1つとなると考えられる。

**B42. 肺結核患者の血清蛋白像（12）肺結核患者における低ガンマグロブリン血症の観察（第2報）** 今井昌雄（国療東名古屋病）

〔研究目的〕肺結核患者の血清蛋白値を統計的に分析すると、治癒に伴って $\gamma$ -グロブリンが減少化するという一般の傾向の陰に免疫不全と関係の深い低 $\gamma$ -グロブリン血症がかくれてしまうので、低 $\gamma$ -グロブリン血症を選出しその意義について検討した。〔対象・方法〕過去に入院した肺結核患者（2,826例）のセルローズ・アセテート膜蛋白分画から低 $\gamma$ -グロブリン血症者を選び、その分布状態、リンパ球との関係を調べるとともに、持続的な低 $\gamma$ -グロブリンを示し罹患年数3年以上のものについて免疫電気泳動を行った。〔成績〕基準を $\gamma$ -グロブリン<13.6%（本院における正常値下限）にとれば、その頻度は全例の3.2%に認められた。7%以下の例は観察されず、NTA分類による分布からも $\gamma$ -グロブリン低下と肺結核の重症化との間に有意な関係は認められなかつ

た。リンパ球との相関は  $-0.124$  と相関をみなかったが、体液免疫不全と細胞免疫不全は3例認められた。その罹患年数を見ると、軽度進展例では低 $\gamma$ -グロブリンの影響はあまりみられなかったが、中等度進展以上では罹患年数3年以上が74%という数を示していた。持続的な低 $\gamma$ -グロブリン血症者の免疫電気泳動所見では、 $\gamma$ G(N または  $\downarrow$ )  $\gamma$ A( $\uparrow$ )  $\gamma$ M( $\downarrow$ ) が最も多く、 $\gamma$ G(N または  $\downarrow$ )  $\gamma$ A(N)  $\gamma$ M( $\downarrow$ ) がこれに次ぎ両者が約50%を占めており、 $\gamma$ A 上昇が49%に、 $\gamma$ M( $\downarrow$ ) が56%に認められた。アルブミンは低下が目立ち、 $\alpha_1$  アンチトリプシンは上昇が目立ったが、この2つにはほぼ完全な負の相関が認められた。 $\beta_{1c/1A}$  はあまり変動してなかったが、その上昇例5例においてすべて $\gamma$ M( $\downarrow$ ) を示していた。〔考案〕肺結核は細胞免疫の関与が大きいといわれるが、体液免疫の関与が少ない低 $\gamma$ -グロブリン血症例において

$\gamma$ A/G パラドックスといわれる異常免疫活性の頻度が高いことは、 $\gamma$ A が分泌抗体と密接な関連を有することとともに、IgA の肺結核の免疫機構に果たす意義を推定させた。Al( $\downarrow$ ) と  $\alpha_1$  AT( $\uparrow$ ) が高頻度にみられたことは  $\alpha_1$  AT の proteinase inhibitor としての意義よりも血清膠質滲透圧の維持という生理的意義が第1に考えられた。肺結核の進行度と低 $\gamma$ -グロブリン血症の分布の関係、リンパ球と $\gamma$ -グロブリンとの関係からは、肺結核の進行が免疫組織の荒廃を導くことを積極的に裏付けるものはなかったが、肺結核の治癒遷延には看過しえない役割を果たしているものと思われる。また細胞免疫不全と体液免疫不全の合併例は少なかったが、これは両者の相関を否定するものでなく、むしろこうした症例の集積によって両者の関係を探る一助にしたいと考えている。

### 疫学・管理 (1)

#### B43. 結核まん延度に及ぼす都市化の影響——府県レベルの統計的解析 °柳川洋・重松逸造（国立公衆衛生院疫学）福富和夫（同衛生統計学）

〔目的〕結核まん延度に影響を及ぼす諸要因のうち、主に都市化の影響を明らかにすること。〔方法〕都市化を示す最近の府県別指標のうち代表的なものとして、①人口密度、②第2次産業従事者率、③第3次産業従事者率、④集中地区人口増加率、⑤集中地区人口割合、⑥世帯収入、⑦集中地区人口密度、などを選び出し、回帰分析によりこれらの指標が結核まん延度に及ぼす影響を観察した。結核まん延度を示す指標としては、①結核死亡率、②結核対総死亡比、③結核新登録患者率、④年末結核登録患者率、⑤感染性結核新登録患者率、⑥年末感染性結核登録患者率を用いた。なお結核対策の普及度の影響も無視することはできないので、①定期検診受診率、②感染性登録患者中に占める医療なしの割合、③同入院治療の割合、④保健婦による結核訪問率、⑤BCG接種率、など5項目の対策指標も同時に考慮した。〔成績〕①結核対策の普及度は都市化の程度と密接な相関関係にあり、上記5項目の結核対策の諸率はいずれも都市化された地区で低率になっていた。②7項目の代表的な都市化指標を独立変数とし、結核対策の普及度を無視して結核まん延度への影響を偏相関係数で観察すると、第2次、第3次産業従事者率の高い地区はまん延度が高く、世帯収入の高い地区は低くなっていた。③同様の観察を結核対策の指標のみにについて行くと、定期検診受診率、感染性登録患者中に占める入院治療の割合の高い地区はまん延度が低くなっていた。④都市化を

示す指標と結核対策の指標を同時に観察すると、第3次産業従事者率および世帯収入は上記と同様の関係を示したが、第2次産業従事者率は明らかな相関関係を示さなかった。なお結核対策指標では入院治療の率が上記と同様の結果を示したが定期検診受診率は明らかな相関関係を示さなかった。〔まとめ〕以上の成績より、結核まん延度と都市化の程度とは密接な関係のあることが示された。

#### B44. M.O.D. (Mapping of the Disease) 法および Computer Simulation による都道府県別結核死亡率の地理疫学的観察 °大谷元彦・青木国雄（愛知県がんセンター研疫学）

わが国の結核のまん延の状況を死亡率を指標として用い、都道府県別にみてどのような地域が、また、いかなる時期に高(低)率ブロックを形成するかを検討しようとした。明治40年より昭和45年までの5年ごとの都道府県別性別結核死亡率について、高率なものから低率なものに順位をつけ、順位に従って第1から11、12から23、24から35、36から47の4群に区分し、同一区分に属する都道府県は同一マークを用い、コンピュータにより日本列島の地図に描かしめ、視覚により高(低)率地域の集簇状況を観察した。同時に同じ死亡率区分の府県がどのように隣接しているかを Simulation Model で検討した。すなわちわが国の都道府県相互間の隣接数は海峡をはさむ2カ所を含め合計86カ所あり、86カ所の隣接境界が4段階区分地図で、どのように連続しているかの頻度をみるとともにそれが有意に高(低)率地区が隣接するかどうかを検討した。その有意性の検定は、もし各

都道府県の死亡率がランダムな値をとるとすれば前記のマークの組み合わせ頻度がいかなる分布に従うかをみて、その偏差の程度から判定した。乱数を各都道府県に与えてマーク組み合わせ別頻度を求め、これを1,000回反復してその分布を求めた。その結果によると、もし高(低)率府県が集簇しているとするとその係数は一定数以上にあればその確率は5%以下となりこれを有意な限界として考えた。結核死亡は明治40年は近畿および東京地方に高率な府県の集簇(ブロック)が観察されたが、以後は本州の中央では低率化しこのブロックは解消し、北海道、四国、九州に高率ブロックが出現するようになり、第二次大戦後は九州、四国地域のみが高率ブロックが固定する様相が観察された。しかし全体では低率な地域でも年齢別にみると高率地域が残っており、過去のまん延の影響が残っていることが明らかになった。また性別にみると、女子の方が男子より早期に九州地域に高率ブロックが移行する傾向がみられた。以上のごとく本解析法は疾病の地域的動向を明確にとらえることができる簡便な方法であり、性・年齢別にも分析できる有用なものと考ええる。

#### B45. 過去20年間における結核の Incidence と Prevalence の推移 竹内覚 他(国鉄結核管理協議会)

国鉄結核管理協議会では全国の国鉄職員約46万人を対象に、一定の基準方式により系統的な結核管理を昭和27年より実施し昭和46年までの20年間で検査人員は延べ900万に達した。職員の98%は男性で、年齢は18~60歳、現在は40歳以上が全体の半数以上を占める。①結核感染状況: ツ反応陽性率は20年間で減少は全く認められない。一方学会V型を含めた有所見率は40歳以上ではほとんど減少は認められないが、39歳以下では10年間に1/2に減少した。また感染率を示す間接的な指標として、ツ反応陰性ないしBCG陽性等の未感染者からの年間結核新発生率は最近5年間で特に減少が著しい。これは結核初感染率の減少および感染強度の減弱等によるものであろう。②活動性結核新発生状況: 結核による要休業を指標として、既感染健康者からの新発生を5年分ごとにみると、20年間で1/10に減少した。また未感染者からの年間新発生率の減少が既感染健康者からの新発生率の減少より著しい。現在の結核新発生の主流は既感染健康者からの発病と考える。③罹病状況: 結核による要休業率は20年間で1/30と著しく減少したが、最近は減少の傾向は鈍っている。要医療率も減少し、その傾向は学会〔I, II, III, H, Pl〕の減少と平行している。しかし有空洞率の減少は緩やかである。④Prevalence 減少の程度: 昭和37年の率を100として41, 46年と5年ごとの指数をみると、要医療、学会〔I, II, III, H, Pl〕の率および有空洞率の減少は著明である。10年間でいずれも60~70%減少した。肺結核重症のI型の減少は特に

著しく、初めの5年間で95%の減少を認めた。その原因として昭和37年の観察開始後にはI型の発生はほとんどなく、37年当時のI型はそれ以前、あるいは治療以前の古いものの残りであり、これらが大部分治療により軽快したものとする。これは結核管理の成果であろう。次に昭和37~41年の5年分の全員に対する率を100として、後半の42~46年の5年分の指数をみると、要医療率、学会〔I, II, III, H, Pl〕の率および有空洞率とも後半は約1/2に減少した。このPrevalenceの減少は同時期のIncidenceの減少とほぼ同じである。

〔質問〕 北沢幸夫(社会保険第一検査センター)

40代、50代の要医療率が若年層の要医療率と比較して、昭和30年代には高年層が高かったと思われるが、最近高年層でも低くなってきているということはないか。もちろん現在でも若年層より高年層が高いと思われるが、その比率が低下していないかどうか。

〔回答〕 竹内覚

最近、高年齢層に要医療率等の減少がみられるか否かについて、今回は集計していないので答える資料がない。

〔質問〕 岡田静雄(結核予防会大阪支部)

未感染発病が減少したことは認めるとして、今後これらの管理をどう扱うか。

〔回答〕 竹内覚

未感染者管理の方法は今後の問題で、目下委員会を組織して検討中である。

〔質問〕 今村昌耕(結核予防会渋谷診)

良く管理されている大企業での年次別の集検発見患者の全患者の中で占める割合の推移は如何。

〔回答〕 竹内覚

自覚症状により発見される結核患者の数は多少増加の傾向はあるが、国鉄では現在でも年間発見される患者の70~80%は検診により発見される。全患者の中で占める集検発見の率は減少していない。

〔回答〕 栗原忠雄

国鉄でも、電電でも東京の大企業では、10~15年を通じて、集検発見の方が、自覚症受診による発見よりも多い(7~8割)。日本全体の傾向と異なるこの現象に関しては、今後の解析を必要と考える。

#### B46. 肺初感染石灰化巣による結核まん延推察 城戸春分生(結核予防会福岡県支部)

〔研究目的〕現在の日本における結核まん延状況を知るため、集団検診時の初感染石灰化巣の率より探知する可能性の有無を検討した。〔研究方法〕昭和47年度の福岡市内小中学生(全員)高校生の約12万人、某大学生7,000人、結核管理のできている事業所20,000人、九州各県の中高校生14,000人を対象にして、その初感染石灰化巣率と年間の新発病率を調査分析した。〔成績〕〔I〕①小学1年0.06%、中学1年0.3%、高校1年0.45%と漸増、

総計では0.13%, 0.35%, 0.57%を示し男女差はない。②大学生では1年次はやや低い平均1.19%であった。③事業所では29歳まで男女差なく0.74%, 39歳まで男1.81%, 49歳まで男2.58%, 59歳男3.10%であった。女性の数少ない年齢層は割愛した。④以上の資料を10歳10歳区間で整理すると、0.07%より3.24%になり年齢層に比例して高率になっている。⑤九州7県の中高生を市郡別に各14名ずつの石灰化率をみると各県間にかなり差を認め今後の調査が更に必要である。合計では市部中学0.51% 高校0.65%, 郡部中学0.41%, 高校0.58%であった。〔Ⅱ〕①発病については資料の正確さをみるため昭和39年より47年までの資料とし、小学生は10,000につき1.5, 中学生2.1, 高校生0.8をとったが必ずしも年次ごとの減少は最近ではない。②大学生では10,000につき11程度で10年間不変。③事業所では20~29歳で男5女8, ~39歳では男5, ~49歳で男21, 50歳~男33であった。〔考察・結論〕結核感染の減少とともに肺初感染石灰化巣の減少は当然であり数年前の調査より明らかに減少している。年齢的な率は、したがって一層はっきりと漸増カーブを作っている。一方、同対象の年間新発病率は若年層で10,000につき1.5, 高齢層では33であり、石灰化率とよく平行している。現在の50歳以上の結核既感染率が90%以上とすると29歳以下ではその1/3, 19歳以下ではその1/3, 9歳以下では更にその1/3程度と考えられる。また既陽性者層よりの毎年の新発病が石灰化率とよく平行しこれらの人々の毎年の健診の必要性をはっきりさせたものと考えている。

〔追加〕 山木一郎(結核予防会神奈川県支部)

昭和46年の川崎市の小・中学生の石灰化巣発見率は、区別にみた市全体の感染性有病率と、また中学生のみのそれは感染性罹患率と相関を示した。石灰化巣発見率が結核まん延の指標として使用しうことは間違いないものと思われる。

#### B47. 肺結核と肺がんの合併についての疫学的研究

°青木国雄・大谷元彦(愛知がんセンター疫学)

〔研究目的〕肺結核患者集団における肺がん合併状況を疫学的に検討し、その関連性を調査する。〔方法〕Retrospective Studyとして名古屋市を除く愛知県下の昭和

37, 38年の経登録患者各49,801および46,930例の昭和38年度末までの死亡2,468例の検討。昭和42年全国呼吸器結核死亡16,676例中死亡票上での肺がん合併頻度、Prospective Studyとして昭和38, 39年の名古屋市N地区での結核新登録患者2,921および愛知県下(名古屋市除く)8,587名のそれぞれ5年間の追跡調査による肺がん死亡状況、昭和44~46年同じN地区での新登録患者の喫煙習慣と肺がん死亡、および日本剖検輯報を利用し、昭和39~43年の肺がん死亡5,307例の活動性と考えられる肺結核合併状況を周期間の脳血管障害死5,578, 胃がん死19,950と比較した。なお誤診を最小にするため結核菌(一)例は、結核登録後2年以内の死亡を除外した。〔結果〕Retrospective Studyでは県下の経登録患者では学会病型Ⅰ+Ⅱ群でRelative Riskは2.3倍、Ⅲ型1.2倍、42年の全国結核死亡調査では78例の合併があり、全国平均に比べ著しく高いが2年以内の死亡52を除くと、女3, 男17となり、全国肺がん死亡に比べ10倍以上高い。Prospective StudyではN区の男Ⅰ+Ⅱ群では4.6倍、愛知県群ではⅠ+Ⅱ4.1倍、Ⅲ群2.9倍であった。N地区の喫煙率は一般住民と差はないが、BIでみると、Ⅰ+Ⅱ群に600以上の率がⅢ群より若干高く、吸入の深さ、Butt lengthも前者に悪い。うち9例の肺がん合併中確実例は3例で、Ⅱ型1, Ⅲ<sub>a</sub>, Ⅲ<sub>b</sub>各1, 全員喫煙者だがBIは1例だけ高く、深く吸入する例はなかった。剖検例では肺がん群の活動性肺結核合併が男9.9%, 女5.0%で対照より高く、洞あり進展群により高率であった。がん組織型分類別では結核合併に類上皮型が有意に高く、合併群では肺がん病変部位は非合併群に比べより下葉に多く、右気管支に多かった。なお結核進展例に肺がんの遠隔転移が低い傾向が伺われた。肺がんと珪肺合併率も高く、類上皮型が多い。以上結核、肺がん合併は結核が先行し、病型別では活動性進展例に合併率が高い。両者の病変は一致しない例が多く組織型は類上皮型が多い。喫煙習慣はほとんど全例にあるがBIは必ずしも高くない。総合的にみて結核による肺・気管支の傷害、機能低下が、他の条件とからみ合いがんを高めているとも推察される。

## 疫学・管理(2)

#### B48. 東京都における中小企業の肺結核の実態(第13報) °北沢幸夫・浦屋経宇(社会保険第一検査センター)

昭和47年度、48年度に政府管掌健康保険被保険者に当センターが行った結核検診における要医療率および初発

見要医療率、また新宿・高崎の被保険者における肺結核の受療状況を調査した。〔方法〕47年度の受検者数は14,095名、48年度は15,247名である。新宿社会保険事務所が管理する被保険者中、事業所記号「い」→「にたけ」に属する被保険者10,253名にかかわる請求明細書中、

47年4月から48年3月までの分で肺結核を病名とするものを選び、治療の有無、治療を受けている地域、入院、外来の別を年齢階層別、性別に調査した。高崎社会保険事務所が管理する被保険者4,456名（い→へ）について47年5月分を調べた。〔成績〕要医療率47年度は0.23%（32名）、48年度0.16%（24名）で、年齢階層別では、47年の10代0.10%、20代0.15%、30代0.13%、40代0.32%、50代0.41%、60歳以上1.04%、48年度は0%、0.11%、0.11%、0.23%、0.45%、0.22%で48年度では60歳以上が低下した。初発見要医療率は、47年0.06%（10名）、48年0.07%（9名）で年齢階層別では47年0.10%、0.11%、0%、0.11%、0%、0.15%、48年0%、0.11%、0%、0.05%、0.07%、0%である。新宿の受療者は86名（0.84%）、男70名、女16名で、観察中は86名（0.84%）、男65名、女21名である。入院治療は20名、男14名、女6名で、関東地方の受療者は78名（0.76%）、関東以外は8名である。47年度結核検診は10月に終わったので、新宿の47年10月における受療者を調べたところ、34名（0.33%）で入院中のものは9名（0.09%）である。高崎の受療者は26名（0.58%）男21名、女5名、入院治療は男2名、全員高崎地方で受療しており、観察中は9名（0.20%）男8名、女1名である。〔考察・結論〕検診による要医療率は、昭和40年の0.72%より低下し、46年は0.17%なのでその傾向は弱まった。48年に60歳以上で低下したことは注目に値する。初発見要医療率は変わらない。結核検診の要精検者数、精検受診者数は151名、112名で、要医療率の99%の信頼限界の上限は、0.42%となり肺結核受療率が0.33%なので、結核検診の要医療率は東京都の中小企業における肺結核要医療者をほぼ把握しているものと思われる。また高崎の受療率は新宿の受療率より高い。

#### B49. 都内総合健保における結核検診成績（第3報）

〔総合健保医療研究会〕°大島多喜太・高山孝光・田寺守・栗田棟夫・大気寿郎・塚本華子・斎藤重熙・塚田徹・奥田英道・千葉胤夫・杉浦清・大武裕男・浦野俊雄・中沢弘・斎藤泰弘・渡辺和夫

〔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74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34組合にアンケートして、回答を得た16組合の昭和46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が目的とし、すでに44・45年度分の成績を報告したが、今回は3年間の経過についても報告する。〔成績・結論〕①管理対象の背景因子：対象人数は約45万名、対象会社数は約11,000社である。1社当りの平均人員は40.3名で、9名以下の会社割合は43.5%であり、49名以下では84%で、これら49名以下の会社

の在籍人員割合は23%である。年齢では50歳以上が13.7%を占め、性別は男が78.9%である。②集検実施状況：会社単位の集検実施率は88.8%であるが、うち8組合（5,246社、実施率87.9%）について会社規模別にみれば、小規模会社ではあまり良好ではないが、昨年度よりは上昇傾向を示している。集検受診率は72%であるが、うち6組合（182,313名、受診率69%）について会社規模別にみると小規模会社ほどよくないが、昨年度よりは上昇傾向を示している。精検受診率は全体で83.2%、有効受診率（集検受診率×精検受診率）は全体で60.1%であり、その組合別の分布は33.7～91%である。年齢別受診率をみると、5組合（107,208名、受診率71.3%）については高齢者ほど低く、60歳以上では58.6%であった。なお今回精検受診率を年齢別にみたが、年齢による差はみられなかった。ただし有効受診率は集検受診率の低下の影響を受けて高齢者ほど低いことは、要精検率が高齢者ほど高いことと併せて問題とすべき点である。③集検成績（12組合、325,759名、有効受診率64.9%）：集検発見新要医療者は242名（うち前年度要観察51名）で、受診者に対して0.10%である。これに対して集検以外の発見を含む当年度新要医療者は、273名（うち前年度要観察58名）で管理対象者に対し0.08%である。集検発見新要医療率を精検受診率で除して修正してみると0.11%となる。新要医療者のうち空洞型は68例（25.5%）である。要医療有病率は0.38%である。④3年間の経過を集検実施率・受診率・精検受診率・有効受診率について検討したが、いずれも平均的には上昇しているのがうかがわれる。

#### 〔48, 49の質問〕岡田静雄（結核予防会大阪府支部）

中小企業の管理では未受診者の検討が必要であり、未受診者中の結核の実態がある程度推測されねば、正しい成績とはいえないのではないか。

#### 〔回答〕北沢幸夫

未受診者に肺結核が多く検診成績だけでは実態を表さないのではないかと質問であるが、この点を明らかにするため健保請求明細書による肺結核治療者を、46年度と47年度について調査したが、いずれも結核検診による要医療率の99%の信頼限界の上限内にあるので、要医療率より推定されたものは肺結核治療者を表していると思われるので、この推定要医療者以上の要医療者が中小企業にいるとは思われない。

#### 〔回答〕大島多喜太

検診成績が良い成績を示すのは有効受診率が示すように未受診者の把握が不十分なことは十分に考えられる。われわれはその解明のために受診率の向上とセプトによる未受診者中の要医療者の把握に今後とも努力を続けたいと考えている。

#### B50. 大阪愛隣地区における肺結核の実態 村田宏・

井上透・山上勝久・成子貞雄・加藤則之・金山良春・堀口哲雄・梶浦晟・井上隆智・前田泰生・塩田憲三  
(阪市大第1内科) 本田良寛・山口昇・安部満枝・南部美和子(大阪社会医療センター)

〔研究目的〕大阪のいわゆる愛隣地区は通常の結核予防対策から取り残されて数多くの重症肺結核患者を抱えていると推定され、これら患者を発見治療すること、およびこれら患者が新たな感染源とならないように対策を講じることが必要であるが、患者の実態が極めて掴みにくく、愛隣地区の結核問題はわが国結核対策の最後の、そして最も解決困難な課題であるといわれている。この地区の結核問題を解決するための第1歩として以下の調査研究を行った。〔方法〕愛隣地区の患者のほとんどが1度は受診し、かつこの地区以外からの受診者がほとんど無視できる社会福祉法人大阪社会医療センター内科外来を受診したすべての患者のうち、理学的所見、胸部X線所見から、重症であり、しかも排菌の可能性が大であるために結核予防法 35 条適用で直ちに入院を要すると診断された肺結核患者を 1973 年 5 月 1 日を初日として、200 人になるまで全例拾い上げ、職業、住居、治療歴等の社会医学的調査と、胸線X線検査および喀痰の結核菌検査を実施した。〔成績〕①調査は 8 月 25 日 200 人に到達して終了し、日曜祝日を除くと 1 日平均 2.0 人となる。うち男 195 人、女 5 人で年齢分布は 20 歳代から 60 歳代にわたり平均年齢は 43.1 歳であった。職業は日雇い労働者がほとんどである。②胸部X線所見は学研分類 F 型、学会分類 I、II 型のものが圧倒的に多い。③28% のものが今回は初めて肺結核を発見されたものであるが、発見時すでに重症混合型に進展しているものが多く発見の遅れが目立つ。72% がすでに以前肺結核と診断されたことがあるもので、最高 14 回、多くは 3、4 回に及ぶ頻回の入退院歴をもっているものが多い。④喀痰検査では検査しえたもののうち 50% 強のものが塗抹陽性であり、培養陽性率は更に高い。⑤培養陽性者については一次抗結核薬に対する耐性検査を実施した。〔考察・結論〕愛隣地区の労働人口は約 2 万人といわれている。調査期間約 100 日で 200 人の要 35 条該当患者を診療しえた点から、かなり内輪に見積っても、この地区になお 1,000 人以上の治療を要する肺結核患者が流動しているものと推定され、人口 10 万対の有病率は 5,000 を越える驚くべき数となる。更に患者の発見が遅れ、排菌者の占める割合が高く、治療が円滑に行われていない、などのいろいろな問題を指摘することができる。

**B51. 南九州の難治肺結核 (第2報) 前田勝敏・弘雅正**(国療豊福園)〔共同研究協力施設〕国療志布志・国療日南・国療赤江・国療宮崎病・国療戸馳・国療菊池病・国療再春荘・国療豊福園

〔研究目的〕九州は肺結核の罹患率、死亡率ともに高く

以前より地域格差の問題として取り上げられていた。また最近の難治肺結核は、化学療法の効果が上がらず、さりとて外科療法も呼吸機能が不十分のため適応とならない症例が増加している。これらの点に関して難治肺結核の解明の一助にでもなればと考えて再調査を実施した。〔研究方法〕南九州国療 8 施設で行った、昭和 40 年 8 月の第 1 回調査を基礎として、昭和 48 年までの患者の動態、ならびに昭和 45 年、昭和 47 年新入院難治患者の調査および死亡患者の死因分析を行った。〔研究成績〕①患者の動態: 第 1 回調査時の患者 598 名中昭和 48 年 3 月の追跡調査では入院 98 名 (16.4%) 退院 138 名 (23.1%) [軽快退院 16.0% 事故退院 7.1%] 転院 27 名 (4.5%) 死亡 335 名 (56.0%) である。②年齢構成の変動: 昭和 40~41 年の入院中の難治患者は 30 歳代に Peak を認めたが昭和 48 年では 40 歳代に Peak がずれている。しかし 40 歳以下でも難治患者があり、特に 20 歳代のものは 12 例中 7 例が帯患帰郷であり、30 歳代の男は 11 例中 10 例が主婦であることは注目に値する。③年次別入院難治患者の比率: 全入院患者に対する比率は昭和 41 年では 13.8%、昭和 45 年 16.1%、昭和 47 年 17.6% と増加している。④入院までの難治化の原因: 前回も今回も、治療の断続、仕事しながら治療が主因をなしているが、まだ未治療、すでに重症化がみられる。しかし、もつとも注目すべきことは合併症による悪化であり、なかでも副腎皮質ホルモン使用による増悪が目立っている。⑤難治患者の死因分析: 前回入院した患者中の死亡は 335 例であるが、肺結核死 289 例、(86.3%) 非結核死 46 例 (13.7%) である。また結核死は全身衰弱 114 例、心肺不全 121 例、喀血 52 例が主であり、非結核死では消化器癌 12 例がもつとも多かつた。今回の死因は肺結核死 162 例 (74.0%) で心肺不全 81 例、全身衰弱 60 例、喀血 19 例である。非結核死 57 例 (26.0%) で 26 例が癌死であり、しかも肺癌の合併が 7 例であった。〔結語〕難治患者は南九州では減少せず比率において増加していることは注意すべきである。

**B52. 肺結核後保護施設広賀園退園者の現状 佐々木ヨリ子**(国療広島病)

〔研究目的〕広島内部障害者福祉施設広賀園の退園者の健康状態および死亡者の分析を行って、今後の管理に寄与することを目的とした。〔方法〕肺結核で入園期間が 6 カ月以上の人で生存している 337 例にアンケートを送付した。死亡 26 例については入園中の健康管理記録に基づき調査した。〔成績〕回答は 328 例、97.3% であった。年齢 20 歳以上 50 歳までが多い。% VC 50% 以下は 39.6% であった。入園までの療養期間は 10 年以上の長期療養者は 34.0% もあり、平均 8 年 7 カ月である。自覚症状として坂道を歩いて息切れを感じるものは 54.8% あり、% VC 80% 以上のものにも 8.0% あつたが、特

に50%以下のものに81.1%と高率であつた。生活に対する息切れもほぼ同様であつた。労働別に息切れをみると、筋肉労働者は37.3%で事務、その他の23.2%に比べてやや多いように思えるが有意の差はない。退園後の息切れの増加は19.7%、年齢別には差はなく、低肺機能者に多い。浮腫が時に出現するものは14.1%あり、年齢別、%VC別には差はなかつた。退園後の結核悪化は29例8.8%であり、筋肉労働者は133例中8.2%、その他の職種は196例中9.1%と悪化率に差はなく、%VC別にも差はなかつた。調査時が異なるが累積悪化率をカーペンマイヤー法によりみると4年では6.31%、12年で13.77%であつた。死亡は26例ある。しかし結核による死亡は1例もなく、その他の感染などの胸部疾患に

よる死亡が14例あつた。50歳以上で%VC50%以下のものに死亡率が高率であつた。死亡までの期間は一定していない。筋肉労働者の死亡は1例のみ。退園後転職したもの20例、そのうち3例が筋肉労働から事務に転職しているが特別の理由はない。〔結論〕%VC50%以下のものが39.6%もあり、息切れ、浮腫などの自覚症状は低肺機能者に多かった。退園後の悪化は割合に低く、一応病状は固定していると思う。しかし感染による死亡は、低肺機能者で高齢者に多かったのも、特に感染に対する注意が必要である。退園者は長期療養者で、低肺機能者が多い。しかしそれにもめげず職業および身体の訓練を受けて社会復帰し、活躍していることは意義深いことと思う。

### 疫学・管理(3)

#### B53. 最近の初回治療肺結核患者の状況 °渡辺定友・岡本亨吉・柳内登・久保宗人(国療村松晴嵐荘)

〔研究目的〕結核死亡の減少がすなわち結核患者の減少であるごとく考えられて、結核の伝染性が軽視されつつあるが、結核は伝染病であり、新しい患者の発生がなくなる限り結核は消滅しない。かかる観点から、最近の新発見患者の状況を調査した。〔方法〕昭和44~47年の4年間に茨城県下の3保健所に提出された結核予防法公費負担申請11,203件について調査した。また初回治療患者に関する細部については、同期間に国立療養所村松晴嵐荘に入院した肺結核患者のうちの初回治療例413例について調査した。〔成績〕3保健所管内において行われていた治療区分は、初回治療が12%、継続治療が84%、再治療が4%となっており、この割合は4年間ほとんど変わっていない。すなわち初回治療および再治療が減少していない。初回治療を年齢層別にみると、少年層では28%、青年層では16%、壮年層では9%、老年層では11%で、若年層に初回治療が多い。これら初回治療例の治療状況をみると、53%が入院治療となつている。年齢層別にみると、少年層では入院治療が36%で比較的少ないが、青年層では56%、壮年層では52%、老年層では58%が初回入院治療となつている。村松晴嵐荘に入院した初回治療患者について調査した結果は次のごとくである。発見動機は自覚症発見が66%、健康診断発見が29%、その他の発見が5%となっており、4年間の年次推移では自覚症発見が多くなっている。病型をみると56%が空洞を有し、非空洞型が41%、肋膜炎が3%となつているが、発見動機別にみると、自覚症発見例では空洞型が62%、健診発見例では空洞型42%となっており、自覚症発見例に進展例が多い。これら患者の

65%が排菌陽性を示した。〔考案・結論〕初回治療の割合が減少していない。すなわち地域社会において肺結核の感染・発症が今日なお続発していることを示す。しかも若年層に初回治療の多いことも注意を要する。発見動機は自覚症による発見が依然として多く、また発見時すでに空洞を有するものが多いことは、発見が遅れていることを示している。伝染病である肺結核を早期治療により社会から清掃するためには早期発見が必要であり、そのためには学校健診、職場健診、住民健診等の諸種健康診断をゆるめるべきでない。

〔質問〕柳川洋(座長)

公費負担申請件数中初回治療の割合が4年間ほとんど変わっていないということだが、初回治療申請件数の人口に対する割合はどうか。

〔回答〕渡辺定友

地域住民ポピュレーションに対する割合は今回は調査していない。

#### B54. 結核予防法により申請された「初期結核」に関する研究 °武田操(東京都板橋西保健所)小林栄二(結核予防会保生園病)

〔研究目的〕結核予防法に基づき申請された「初期結核」の真憑性を検討し、同時に感染源、医療内容の適正度を調査し「初期結核症」に対する本法律の適用条件の合理化に役立つ資料を作成する目的で、本研究を行った。〔方法〕昭和45年1月より47年12月までに板橋西保健所はじめ17保健所に、結核予防法に基づき公費負担申請が行われたもののうち、初期結核(申請時病名が初感染結核、初期結核、肺門リンパ腺結核、肋膜炎、自然陽転と記載されたもの、および申請が初回でツ反陽転時期が3年以内とみられるもの全部)として申請された179

例(男95,女84)を対象にして、遡及調査、追及調査を possible の限り行い、申請時における自然陽性の妥当性を検討し、最終的に申請時病名を所見あり、自然陽転のみ、自然陽性か BCG 陽性か不確定、結核未感染の4カテゴリーにふり分けて判断した。〔成績〕主治医よりの申請時病名は、肺結核37, 肺門リンパ腺結核44, 肋膜炎6, 頸部リンパ腺結核10, 結核性髄膜炎3, 自然陽転のみ79の計179であった。それらを診査会で承認された後、ツ反, BCG, XP その他の追及調査および遡及調査により、申請時ツ反を自然陽転確定(菌検出および組織学的に結核と診断されたもの, X線上所見を確認したもの, BCG接種なしで陽性のもの, BCGありまたは不明で廿か卅が2回以上かつ6カ月以上継続したもの, ツ反強度が2段階以上強化したもの)自然陽性を否定したもの(最終ツ反が一か土となったもの, BCGありまたは不明でツ反が2段階または1段階弱体化して+となったもの), 自然陽性か BCG 陽性か決められないもの(前2者いずれにも入らないもの)の3つに割り切った。以上をもとに遡つて申請時病名の妥当性を検討すると、確実に結核があり、有所見群 52/100 (52%) 自然陽転群 43/79 (54%), 結核未感染は有所見群 19/100 (19%), 自然陽転群 17/79 (22%), 結核ありか否か不明のものは有所見群 29/100 (29%), 自然陽転群 19/79 (24%) であった。なお最終的に確実に初期結核ありと判断されたもの 95 例中 51 例 (54%) に感染源が判明した。〔考察・結論〕以上の成績より「初期結核」の診断を正しく行うためにはツ反, BCG の遡及調査を厳密に行い、また XP 読影も更に慎重を要するように思われる。

〔質問〕 柳川洋 (座長)

初期結核として申請されたもののうち結核発病があつたと判断したものはどのくらいあつたか。

〔回答〕 武田操

確実な結核の中にはX線所見あるもの19%, ツ反自然陽性確定34.1%が含まれている。

〔追加〕 志毛ただ子 (東京都神田保健所)

乳幼児の確実な肺結核例の検討を行ったので追加する。都心部保健所管内で4年間に届出50例くらいあつたが、肺結核確定と判定したものは7名であつた。全例にBCG歴なく、ツ反は陽性、また感染源が見つかった。

**B55. X線所見と家族歴** °中村利彦・松谷哲男・羽鳥順子 (電電公社東京健康管理所)

〔研究目的〕結核発病のハイ・リスク因子としての家族歴の意義を明らかにする。〔方法〕電電公社東京地区の職員42,050名について昭和47年の定期健診時、自覚症状等の問診項目の一部として自記法により結核家族歴の有無を調査し、同時に実施したX線所見との関係を比較検討した。家族の範囲は父母, 兄弟姉妹, 伯叔父母とし、X線所見は石灰化巣等の治癒所見までを含めた。〔成績〕

①結核の家族歴は3,839名(9.1%)に認められ、続柄別では父母4.0%, 同胞4.1%, 伯叔父母1.0%であつた(家族歴が複数のときは親等順にとつた)。②X線所見を認めた者5,332名のうち家族歴のあつたのは905名(17.0%)で、所見のない36,718名中家族歴のあつた2,934名(8.0%)よりも有意に高かつた。有所見率は年齢の増加に伴つて高くなるが、家族歴の有無別にみると、40歳以上ではそれぞれ40.3%, 30.9%, 40歳未満では11.8%, 4.8%で、家族歴の有無による有所見率の差は若年層に著しかつた。③家族歴のある3,839名中所見のあつた者は905名(23.6%)で、家族歴のない38,211名中所見のあつた4,427名(11.6%)に比べて約2倍の有所見率であつた。④今回の調査対象集団からの最近7年間の結核発病者217名について調査した結果は37%に家族歴が認められており、今回の有所見者の家族歴17%よりもさらに高率であつた。〔結論〕結核患者に家族歴がある者が多いことは知られているが、一般健康者集団の結核家族歴を調査した資料はあまり見当たらない。今回は管理対象42,000名について家族歴を調査し、X線所見と比較検討することによつて、結核家族歴のあることが現段階においても結核発病のハイ・リスク因子として重要な意義をもつことが裏付けられたものと考ええる。

〔質問〕 青木国雄 (愛知がん研)

家族の核家族化との関係はみられたか。

〔回答・追加〕 中村和彦

核家族化が家族内感染の機会を少なくすることは当然考えられるが、今回はそこまで調査できなかった。若年層の治癒所見群の家族歴の頻度が少ない理由としては、対象集団である電電公社社員が国全体の社会階層の中ぐらいにあり、全体の結核の減少よりも家族内の患者の減少率が高かつたためということも考えられる。

**B56. 肺結核患者を早期に発見するための方策に関する研究** °三沢博人 (新潟県巻保健所) 本間ムツ (新潟県高等看護学院) 入山文郎・池内正憲 (新潟県衛生部) 島尾忠男 (結核予防会結研)

〔研究目的〕新登録肺結核患者の発見方法について検討し、患者をより早く発見する適切な方法を明らかにするのが目的である。〔研究方法〕新潟県内20保健所に1972年6月1日から1973年3月31日の間に登録された肺結核新患1,128名を対象として、発見方法, 発見時病状, 症状の有無, 種類, 持続期間等について、登録票および保健婦の訪問によつて調査を実施した。〔研究成績〕調査期間中の罹患率は10万対48, 1年に換算し58で、全国平均のほぼ1/3である。対象の年齢分布は30歳未満20%, 60歳以上36%, 男女比はほぼ2:1である。登録時に菌検査成績が判明しているものは91%, 内塗抹陽性19%, 培養陽性11%, 併せて結核菌陽性30%である。病型別菌陽性率は、I 75%, II<sub>3</sub> 54%, II<sub>1</sub> 32%, 非

空洞型18%, 年齢階級別にみると0~9歳では2%, 20歳以上ではほぼ30%である。発見方法は集検38%, その他の検診6%, 有症状受診47%, 他疾患受診中発見10%で, 症状発見は村(37%)が市(47%), 町(51%)に比し少なく, 男(44%)が女(52%)に比し少ない。未就学乳幼児, 高校大学生, 公務員, 商人・職人, 農林漁夫では検診発見が症状発見より多い。病型にみると症状発見が多いのはPI(85%), 塗抹陽性有空洞例(59%)で, 他の病型では検診発見が症状発見より多い。過去の受診状況は1年以内受診68%, 3年以上未受診16%, 塗抹陽性有空洞例では1年以内受診52%, 3年以上未受診29%と最近受けていないものが多い。新潟では3年以上未受診者に重点をおいて住検を行っており, この中から0.4%, 3年以内受診者からは0.04%に新患が発見されている。発見時の症状では咳が28%で最も多く, 次いで発熱(15%), たん(14%), 胸痛(10%), 疲れ(8%), 血たん(5%)である。症状出現後52%が2週以内に受診し, 3カ月以上たつて受診したのは18%である。受診までの期間が短いのは血たん, 次いで胸痛, 発熱, 盗汗, 咳で, たんでは3カ月以上続いて受診するものが30%もある。せき, たん, 胸痛, 血たん等の呼吸器症状を訴えるものは全患の40%, 塗抹陽性有空洞例で51%である。発熱, 疲れ, 盗汗等はシェーブに関連して起こるものと思われる。〔結論〕効率的な住検, 症状出現後の受診が早く行われている新潟では, 有症状受診時に適確に早く検査を行うことによつて, 肺結核患者をより早期に発見しようと思われる。

**B57. 昭和48年結核登録者調査成績報告** 加倉井駿一 (厚生省公衆衛生局)

厚生省は結核登録者の実態を詳細に把握し, 今後の患者管理についての基礎資料を得るため, 全国の保健所に登

録中の全登録者に対し本調査を実施した。方法は昭和48年3月31日現在の各保健所の登録者の中から一定の方式で1/10の無作意抽出を行い, 登録票の記載に基づき, 性, 年齢, 職業, 登録年次, 発見方法, 病状, 排菌状況, 受療状況, 管理状況などの各種の情報を得, 東西ブロック, 県別, 保健所別などで分析検討した。調査数は78,693人, そのうち47年度新登録者の分は11,952人であつた。全体として西に多く(60.1%), 60歳以上が1/3を占めている。主な知見は登録年齢では10年間以上の登録されている者が全体の14.7%を占め, そのうち10~39歳が15.9%, 40~59歳が36.8%と若年層にも長期登録者が少なくない。地域別の差では保健所型別の差より, 東西別の差の方が大きい。発見方法では47年度新登録者でみると全体の75.2%が医療機関発見で15.0%が集検発見, 県別, 仕事の種類別などで多少の差はあるが, 医療機関発見の占める比重は大きい。病状の重いほどこの傾向は強い。菌検査では実施率は全体で71.9%, 菌陽性率は15.0%, とともに公的病院に高く診療所に低い。保健所の実施率は低い。患者管理では, 受療機関別にみると病状不明, 受療状況不明, 受療なしなどが診療所に多い。病状が広汎空洞型は全登録者の1.1%(実数で全国約10,000人)であるが, 登録時より広汎空洞型であつたものは41.5%で, 残りは登録時はより軽度であつた。登録から半年以内の保健婦の面接状況は, 登録時の病状と関係なく行われており, 都市型の保健所に所内面接の割合が多い。その他, 従来の年末定期報告, 実態調査などにみられない多くの詳細な資料が得られ, 今後, この種の調査の有用性が示された。最後にご協力頂いた各都道府県保健所および結核予防会の方々に厚くお礼を申し上げる。