

原 著

化学療法早期に重症呼吸不全となった肺結核症例の検討

安 藤 達 志 ・ 木 村 謙 太 郎 ・ 川 幡 誠 一
 高 光 重 ・ 中 川 潤 ・ 牧 瀬 洋 一
 佐 藤 光 晴 ・ 菊 井 正 紀 ・ 亀 田 和 彦

大阪府立羽曳野病院
 受付 昭和63年11月9日

SEVERE RESPIRATORY FAILURE WITH PULMONARY
 TUBERCULOSIS DURING INITIAL PHASE OF CHEMOTHERAPY

Tatsushi ANDO*, Kentaro KIMURA, Seiichi KAWABATA,
 Kwang-Jung KOH, Jun NAKAGAWA, Yoichi MAKISE,
 Kosei SATO, Masanori KIKUI and Kazuhiko KAMEDA

(Received for publication November 9, 1988)

In seven patients with tuberculosis required ventilatory assistance, in our IRCU at the Habikino Hospital, we found worsening of the findings on chest X-ray film and clinical status during initial phase of chemotherapy, although their sputum became negative for acid-fast bacilli. On admission, six of them had large infiltration with cavities and discharged a large number of bacilli with elevation of ESR and hypoalbuminemia. We could get four patents off ventirator after start of PEEP therapy and high dose corticosteroid therapy. But three of them died at last, because they developed severe respiratory failure again. Pulmonary histology was available in five patients. We found interstitial and intra-alveolar pulmonary edema, intra-alveolar organization, hyperplasia of alveolar wall, and hyaline membrane formation. These findings were compatible with diffuse alveolar damage.

Key words : Pulmonary tuberculosis, Transient worsening, ARDS, Acute respiratory failure, DAD (Diffuse alveolar damage)

キーワード : 肺結核, 初期悪化 (一時悪化), 成人呼吸促迫症候群, 急性呼吸不全, びまん性肺胞損傷

はじめに

結核に対する強力化学療法が普及して以来, 治療開始後1~3カ月に喀痰中の結核菌は減少または消失しているにもかかわらず, レントゲン上かえって陰影の増大が見られる症例のあることが指摘されている¹⁾⁻⁵⁾。これ

らは「初期悪化」または「一時悪化」と呼ばれていて, 多くは処方の変更なく再び快方に向くことから, 予後良好を示す現象と考えられているのが一般的である。

大阪府立羽曳野病院 IRCU (呼吸集中治療棟) にて, 過去10年間に人工呼吸した患者の約45%は結核関連疾患であり, その28%が活動性の結核症である。これら

* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino City, Osaka 583 Japan.

の中に、化学療法に反応し排菌はほぼ消失したにもかかわらず、早期に臨床症状およびレントゲン所見が悪化し人工呼吸を必要とした症例が見られた。そして、これらの多くは死亡するに至った。今回われわれは、このような経過をたどる重症呼吸不全の臨床的病理学的検討を行ったので報告する。

対象および検討事項

1978年1月より1987年12月までの10年間に、当院IRCUにて人工呼吸管理を行った肺結核患者のうち、化学療法開始後早期に排菌はほぼ消失したにもかかわらず、臨床症状およびレントゲン所見が悪化し人工呼吸を必要とした7例を対象とした。これらの症例に対して、①臨床的背景（入院時の性、年齢、体格、レントゲン所見、喀痰中の結核菌所見、血液ガス所見、血沈、CRP、末梢血液像、生化学データ）、②呼吸不全の経過、治療（PEEP療法、超大量ステロイド療法）と予後、③病理（4例の剖検例および1例の生検例）について検討した。そして、「初期悪化」の形で発症しそれが致命的となるわれわれの症例と従来の「初期悪化」との関係を考案するとともに、類似の経過および病理学的所見を示すいわゆる「ARDS」合併例についても検討し、悪化の本態について考案した。

結 果

(1) 入院時所見

全例男性で、平均年齢は49.6歳、平均身長（6例）は161.7cm、平均体重（6例）は44.7kg（予測体重の80%）であった。レントゲン所見は全例一側肺野を越えて広がり、1例を除き空洞を有していた。喀痰中の結核菌所見では1例を除き塗抹陽性で、培養 $\#$ 以上の大量排菌を認めた。（表1）

Room air での血液ガス所見は平均 PaO_2 は 61.2

表1 入院時所見 1.

症例	性	年齢 (歳)	身長 (cm)	体重 (kg)	レントゲン 所 見	菌所見	
						塗抹	培養
1	M	68	165	50	bⅢ ₃	0	+30
2	M	37	167	54	bⅡ ₃	VI	##
3	M	38	161	42	bⅠ ₃	IV	###
4	M	52	/	/	bⅠ ₃	X	##
5	M	28	163	43	bⅡ ₃	Ⅲ	##
6	M	57	162	42	bⅡ ₃	X	##
7	M	56	152	37	bⅡ ₃	VI	##
平均		49.6	162	45			

表2 入院時所見 2.

症 例	PaO_2 (Torr)	PaCO_2 (Torr)	CRP	ESR (mm/hr)	WBC ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	Hb (g/dl)	P1 ($10^4/\text{mm}^3$)
1	51.0	27.6	/	85	7.9	9.3	29.8
2	81.7	35.8	/	80	13.7	8.8	61.3
3	57.4	26.2	6+	74	4.6	10.5	25.2
4	63.7	23.9	6+	19	15.7	11.4	34.4
5	57.8	28.1	6+	113	15.9	12.4	26.0
6	61.4	27.0	6+	120	8.2	8.4	62.9
7	55.5	32.7	6+	43	6.5	8.3	35.9
平均	61.2	28.8		76.3	10.4	9.9	39.4

表3 入院時所見 3.

症例	GOT (U/l)	GPT (U/l)	Alp (K. A. U)	TP (g/dl)	Alb (g/dl)	ChE (ΔpH)	BUN (mg/dl)	Cr (mg/dl)	FBS (mg/dl)
1	26	12	7.5	4.6	1.1	0.31	15.4	0.7	116
2	7	2	5.9	7.0	2.3	0.28	/	/	88
3	74	63	10.2	6.5	1.9	0.17	16.9	0.3	108
4	29	14	6.1	5.1	1.7	0.19	15.2	0.6	116
5	43	28	2.7	7.4	2.5	0.28	21.0	0.5	89
6	13	9	6.2	6.3	2.4	0.26	15.4	0.4	120
7	37	20	17.0	5.4	2.4	0.19	14.6	0.5	83
平均	32.7	21.1	7.9	6.0	2.0	0.24	16.4	0.5	103

表4 IRCU入室までの経過

症例	処方	CT~MV (日)	IRCU入室時			
			菌所見	WBC	Hb	P1
			塗布培養	($\times 10^3/\text{mm}^3$)	(g/dl)	($\times 10^4/\text{mm}^3$)
1	SHR	21	0 -	21.2	11.0	8.2
2	SHRZ	67	0 -	21.8	8.8	97.2
3	SHR	12	0 + 5	10.8	10.0	15.1
4	SHRZE	17	0 -	21.9	9.3	12.7
5	SHRZ	52	0 -	16.1	10.2	/
6	SHRZ	59	Ⅲ -	16.9	10.5	49.1
7	SHR	30	0 + 1	10.3	6.0	16.3
平均		37		17.0	9.4	33.1

CT: 化学療法, MV: 人工呼吸, S: SM, H: INH, R: RIF, Z: PZA, E: EB

Torr, PaCO_2 は 28.8 Torr であり, 6 例が厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班による呼吸不全診断基準の呼吸不全あるいは準呼吸不全の領域にあり, Type はすべて I 型であった。また, 血沈は平均 76.3 mm/hr (5 例が 70 mm/hr 以上) と著明に亢進し, CRP は測定しえた 5 例全例が 6+ であった。末梢血液像では白血球数は平均 $10,400/\text{mm}^3$, 血小板数は $39.4 \text{ 万}/\text{mm}^3$ と増加, Hb は $9.9 \text{ g}/\text{dl}$ と減少していた。(表 2)

生化学データでは, 平均値は, GOT $32.7 \text{ U}/\text{l}$, GPT $21.1 \text{ U}/\text{l}$, Alp 7.9 K. A. U , TP $6.0 \text{ g}/\text{dl}$, BUN $16.4 \text{ mg}/\text{dl}$, Cr $0.5 \text{ mg}/\text{dl}$, FBS $103 \text{ mg}/\text{dl}$ (最高 $120 \text{ mg}/\text{dl}$) とほぼ正常範囲にあった。しかし, Alb は $2.0 \text{ g}/\text{dl}$ (最高 $2.5 \text{ g}/\text{dl}$), ChE は $0.24 \text{ } \Delta\text{pH}$ (最高 $0.31 \text{ } \Delta\text{pH}$) と低下していた。(表 3)

(2) IRCU入室までの経過

全例 RFP, INH, SM を基本にし, 時に PZA または EB を加えて治療した。熱型は, 入院時全例 38°C を超える弛張熱が続いており, このうち症例 1, 2, 4 は IRCU 入室時までそのまま高熱が続く, 症例 5 は 37°C 台に解熱しつつある時に入室となった。これに対して症例 3, 6, 7 は治療開始後一時解熱 (症例 3 は 5 日間, 症例 6 は 25 日間, 症例 7 は 7 日間平熱) した後再び上昇し, いずれも IRCU 入室時は高熱状態にあった。レントゲン上の悪化の開始は, 治療開始後数日から 1 カ月以上とさまざまであった。

悪化のパターンは, 病巣領域に隣接して陰影が増強してくるもの (症例 1, 3, 4, 5, 6) が多いが, 離れた領域に散在性に結節影が出現してくるもの (症例 2), むしろ改善傾向にあったのが数日にして突然両側にびまん性陰影を呈するもの (症例 7) もあった。しかし, 結局入室時にはほとんどの症例で陰影は全肺野に及んでいた。治療開始から人工呼吸開始までの期間は平均 37 日 (12

~67 日) であった。入室時には全例塗抹陰性で, 培養も順調に陰性化 (1 例 5 コロニー, 1 例 1 コロニー, 他は陰性) しつつあった。入院時に比し, 白血球数は全例増加, 血小板数は 5 例減少 (1 例増加, 1 例不明) していた。(表 4)

(3) IRCU入室後の経過

$\text{PaO}_2/\text{FI}\text{O}_2$ を指標としてガス交換機能の動きを見ると, 人工呼吸開始時の平均は 102.8 Torr であった。レントゲン上急速に現れるびまん性陰影は, 心臓カテーテル検査実施例では心拍出量の低下や wedge 圧の上昇が見られなかったこと, および, 著明な低酸素血症の存在から, non-cardiogenic pulmonary edema と診断し, 全例に PEEP 療法 ($5\sim 10 \text{ cmH}_2\text{O}$) を, その後 5 例に超大量ステロイド療法 (メチルプレドニソロン $30 \text{ mg}/\text{kg}$ を 6 時間毎に 2~3 日間投与), 1 例にステロイド大量療法 (プレドニソロン計 270 mg) を試みた。

PEEP 療法施行直後の $\text{PaO}_2/\text{FI}\text{O}_2$ の平均は 152.1 Torr, でその効果のうちわけは, 著効 (50 Torr 以上改善) 3 例, 有効 (20 Torr 以上 50 Torr 未満改善) 2

表5 IRCU入室後の経過

症例	人工呼吸期間 (日)	Weaning	生存日数 (日)
1	27	不可	27
2	7	不可	7
3	14	不可	14
4	15	可	57
5	11	可	生存中
6	4	可	14
7	11	可	49

人工呼吸期間は Weaning 完了までの日数, ただし Weaning 不可例は死亡までの日数, 生存日数は人工呼吸開始日から死亡までの日数, 症例 5 は生存中

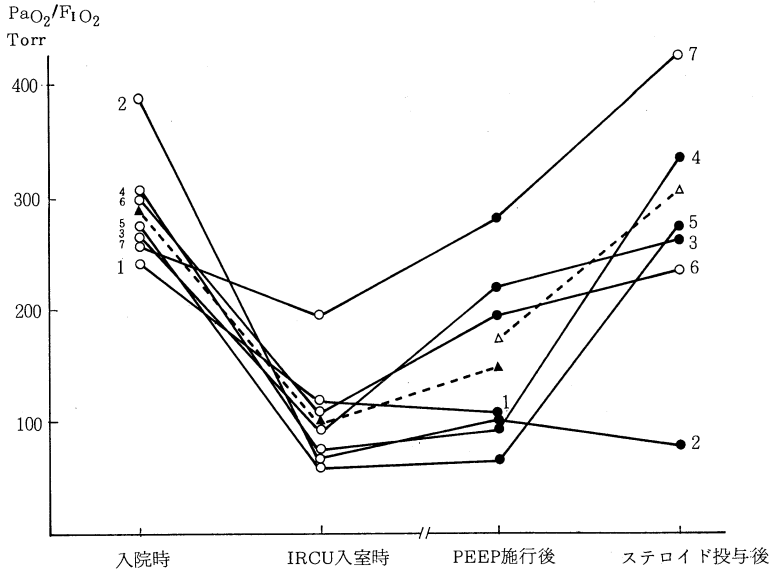


図1 PaO₂/F_IO₂ の推移

○ : ZEEP, ただし入院時は自発呼吸, △…△ : 超大量ステロイド療法施行5例の平均の推移,
● : PEEP, ▲…▲ : 7例の平均推移 ○の左側または右側の数字は症例番号

表6 新陰影出現部位の組織所見

症 例	肺胞腔内 水 腫	間 質 性 水 腫	硝 子 膜 形 成	肺胞腔内 器 質 化	肺 胞 壁 肥 厚	肺 胞 内 細 胞
2	+	+	+	+	+	M
3	+	+	-	+	+	N, M, R
4	+	+	+	+	+	M
6	+	+	+	+	+	M

M : マクロファージ, N : 好中球, R : 赤血球

例, 無効 (20 Torr 未満改善) 2例であった。超大量ステロイド療法を試みた5例に関して前値と療法終了翌日の値を比較すると, その平均は前値172.0 Torr, 後値304.6 Torrであり, 最低でも40 Torr 以上の上昇をみた。プレドニソロンにて治療した1例と, ステロイド非投与例は改善せず, 2週間以内に死亡した (表5) (図1)。

(4) 病理学的所見

死亡6例のうち4例剖検を, 1例生前にTBLBを施行した。表6は, 剖検4例に関して, 経過中レントゲン上新しく陰影の出現した部位の所見をまとめたものである。全例に肺胞腔内水腫, 肺胞腔内器質化, 間質性水腫, 肺胞壁の肥厚が見られ, 1例を除き硝子膜形成も見られた。臨床的, 病理解剖学的において左心不全の所見は認められず, DAD (Diffuse alveolar damage)⁶⁾の像

と一致すると考えられた。

図2は症例6の右肺断面の肉眼所見像である。断面の上方部は乾酪壊死を主とした結核性の病変が中心であるのに対して, 下方部は含気の乏しい堅い部分からなっており, この領域が新陰影出現部位に一致していると考えられた。この部分の光顕所見は, 気腔内の硝子膜形成, 肺胞壁の肥厚の像 (図3) や, 肺胞腔内の器質化の像 (図4) を示し, 他の3例もほぼ同様の所見であった。また, 症例6には, 図5のごとく胸膜下2~3mmの所にやや古い線維化, 器質化の像や, 図6のごとく典型的な結核性とは考えにくい類上皮細胞性の病変もあった。症例3には図7のごとく気管支肺炎の像も見られた。症例7はTBLBを行いDADの所見が得られた。

考 察

浦上ら¹²⁾によれば、「結核のいわゆる『初期悪化』とは、治療開始1~3カ月後の胸部レントゲンの悪化を言い、RFPを含む初回強化療法施行例で、治療前菌陽性、使用薬に感性で、結核治療に悪影響を及ぼす合併症（糖尿病、じん肺など）が無く、同じ治療を続けると、菌は順調に減少するか消失し、レントゲン所見も3~6カ月後に改善するもの」とし、また「RFPを含まない例でも、再治療例、排菌陰性例でも見られることがある」としている。

ほぼ同様の定義のもとにいわゆる「初期悪化」に関する臨床報告例は多くあるが、その病理組織学的所見に関する報告は少ない。木野、岩井ら³⁾は、肺癌を疑って切除した2例に関して報告し、島村⁴⁾は、大井らの2例の生検例についての検討に触れているが、いずれも、類上皮細胞性肉芽腫、リンパ球の浸潤を中心とした結核性の病像を記載している。

われわれの症例の特徴は、「入院時広範な結核病巣を有し、既に呼吸不全状態にあり、治療途中からレントゲン所見および呼吸不全の悪化により人工呼吸が必要となり、多くは死に至る」というものである。しかし、入院時に見られた大量排菌は、強化療法により著減または消失しており、病理像も、新陰影出現部位には結核性の病変はなく、肺胞性、間質性水腫や硝子膜形成、非特異的肉芽腫が主で、剖検時の結核病巣および新陰影出現部位

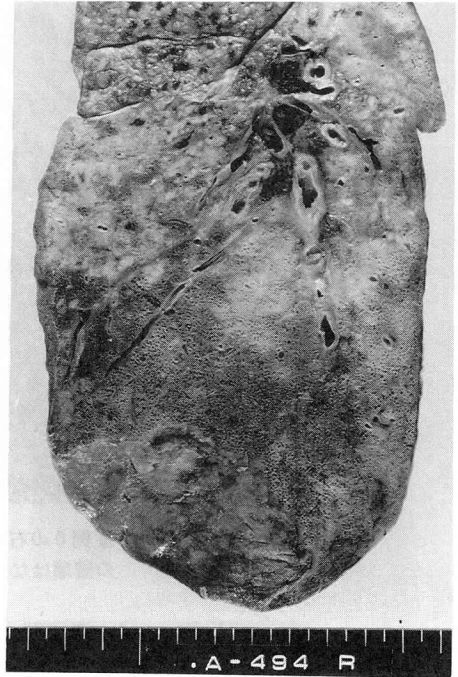


図2 症例6の肉眼像。上方の部分は黄色調が強く、乾酪壊死を中心とした結核の病巣が肺胸腔をうめている。下方は暗赤色で、含気量が乏しく堅く触れる。下部の部分がレントゲン上新しく陰影が出現した部位に一致する。

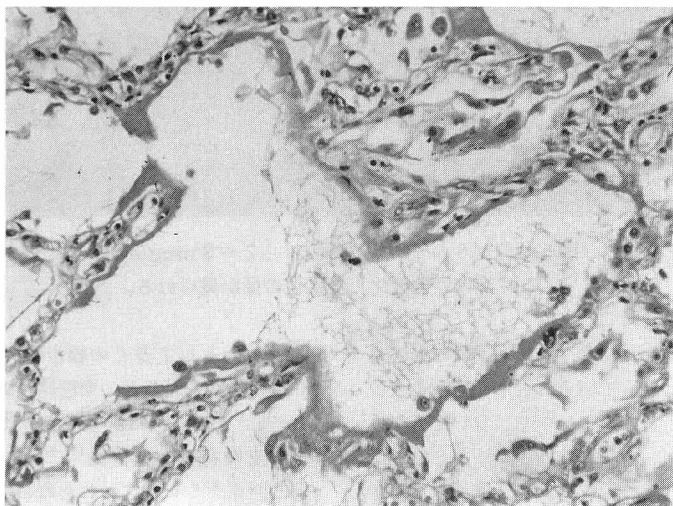


図3 症例6の右S₈の光顕像。肺胞道を中心に eosin に均質に染まるいわゆる硝子膜が見られる。気腔内部には、蛋白濃度の低い液の貯留が見られるが細胞浸潤は見られない。右上部に一部無気肺化している像が見られる。肺胞壁は浮腫状の肥厚が軽度~中等度に見られる。

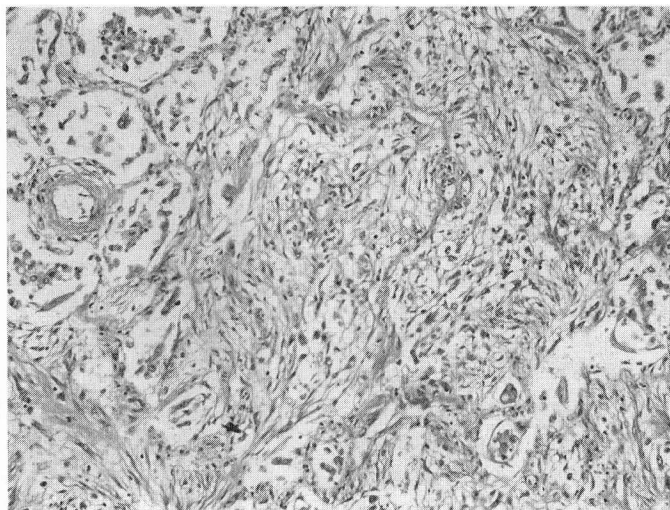


図4 症例6の右S₉の肺胸腔内器質化の像。肺胞壁の破壊はない。

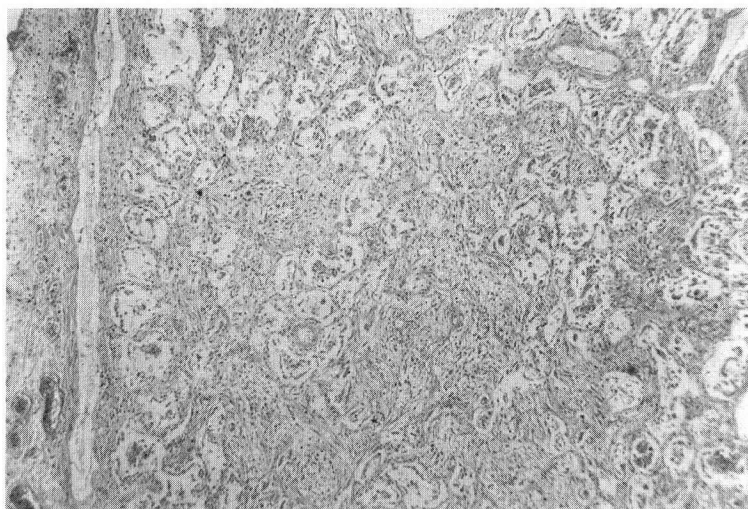


図5 症例6の光顕像。胸膜から2～3mmの所にやや古い線維化、器質化の像が見られる。

の培養からも結核菌は培養されず、結核病巣はむしろ基本的に治癒への過程をたどっていることから考えると、「初期悪化」の範疇に入れてもよいのではないかと考えられる。

亀田⁵⁾は「初期悪化は、①治療当初、排菌量の多いもの、②病巣の広がりや広範なもの、③大きい空洞を有するもの、に高頻度に見られる」としているが、われわれの症例もこれらの条件を満たし、発見当初より超重症であったため、「初期悪化」の中でも比較的早期に悪化を起し、それが致命的に働いたと考えられる。

一方、肺結核症に合併した「ARDS」あるいは急性

呼吸不全として多くの報告例が見られる^{7)~14)}。これらの臨床症状を見ると、粟粒結核で入院時すでに人工呼吸を必要とするような呼吸不全^{7)~10)}であることが多いが、気管支散布性肺結核例^{11)~14)}や、治療開始後数週間を経て悪化するようなわれわれの症例と類似の経過をたどるもの⁷⁾¹¹⁾もある。これらの報告は病理所見にも触れていて、その特徴に肺胞性、間質性水腫および硝子膜形成をあげているが、われわれの症例の所見もこれとほぼ一致する。このことよりわれわれの症例も、これらの症例と同様の機序で起こっている可能性が強い。

Permeability edemaの機序に関してはさまざまな

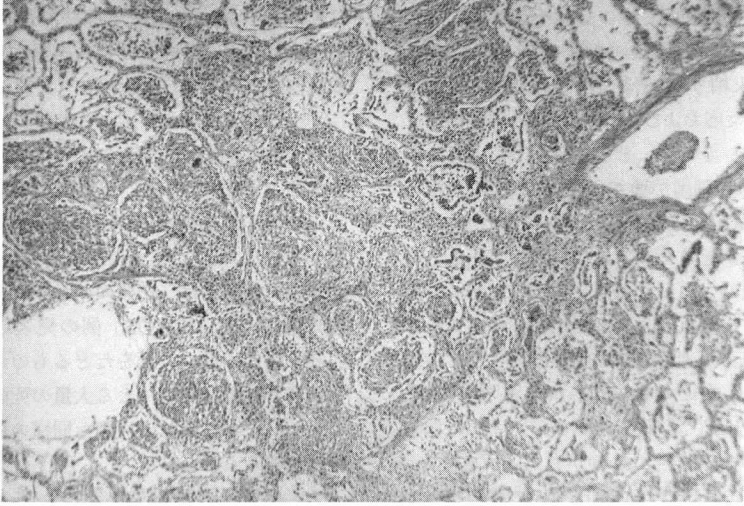


図6 症例6の光顕像。図2の上方の黄色調の強い部分と下方の暗赤色の部分の境界付近にこのような病変が散在していた。病変は肺胞から小気管支腔内に存在し、肺の基本構造は破壊していない。組織球が集合して結節状となる部分と孤立性に存在する部分とがあり、これが肺胞腔内をうめている。一部にラ氏型巨細胞が少数見られるが、乾酪壊死巣は見られず、抗酸菌染色によって抗酸菌も染色されなかった。

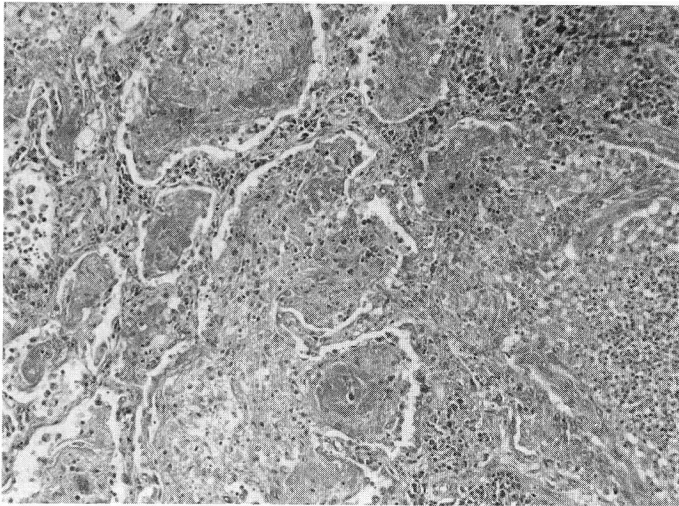


図7 症例3の右S₈の光顕像。肺胞腔内にはfibrinの凝集像や組織球が見られる。右方の小気管支内には好中球の浸潤が見られる。これは気管支肺炎の像である。

説があるが、J. K. Onwubaliliらは、気管支散佈性肺結核の治療早期に「ARDS」様の症状を起こした2例につき、免疫機能の側面から検討を行っている。2例とも悪化に際して、末梢リンパ球の増加、血沈の亢進、PPDに対する皮膚反応および *in vitro* での細胞性の反応の増加を示したとしている。そして、強力な regimen によって、急速に大量の細菌が壊され free の tuberculo-protein や cell wall product が血中に放出されて「ARDS」様の反応が起きたのではないだろうかとしている。

また、「初期悪化」の原因についても、① RFP を中心とした強化療法により大量の結核菌が破壊されて遊離した菌体成分によりアレルギー反応が起きる^{12,4)}、② RFP の免疫抑制作用¹⁵⁾、③ 化療の副作用あるいは病巣刺激、などの諸説があるが、① の説が有力と解される。前述の①の機序、あるいは Onwubalili の説のごとく大量の菌体の破壊が「初期悪化」にも、いわゆる「ARDS」にもつながるとしたら、われわれの症例のように超重症例は、「初期悪化」の出現によって死に至る経過をたどることも考えられる。

以上から、われわれの症例のような特徴を有する重症者に対して治療を行う時、「初期悪化」も致命的になりうることを念頭におく必要がある。強力化療による急速な大量の菌の死滅が原因であるとしても、重症例に処方弱めることは結核の「真の悪化」につながるであろう。結核の治療はその初期に可及的強力に行うことが原則であるが、かかる症例に対する適切な治療のすすめ方は、今後の難しい問題の一つとなると思われる。また、このような症例の呼吸管理中、われわれの経験からは PEEP 療法および超大量ステロイド療法が有効であった。特に後者は全例有効であり、5 例中 4 例が Weaning に成功した。しかし、このうち 1 例は 1 週間後に再悪化、1 例は再悪化および、DIC、1 例は二次感染や多臓器不全を起こして死亡（Weaning 後 42 日以内）し、今後課題を残した。

ま と め

(1) 1978 年 1 月より 1987 年 12 月までの 10 年間に大阪府立羽曳野病院 IRCU にて人工呼吸を行った結核患者のうち、化療開始早期に排菌はほぼ消失したにもかかわらず、臨床症状やレントゲン所見は悪化し、人工呼吸を必要とした 7 例について臨床的、病理学的に検討した。

(2) 入院時の検査所見は、大多数で、レントゲン所見は空洞を有し広がりは一側肺野を超え、喀痰培養は 3 以上の大量排菌を認め、I 型の呼吸不全状態にあり、CRP、血沈の高値、Alb、ChE の低下が見られた。

(3) 化療 (SM, INH, RFP を軸) 開始後 12~67 日

後呼吸不全悪化のため人工呼吸を要した。PEEP 療法および超大量ステロイド療法が有効で、4 例 Weaning に成功した。このうち 3 例は再悪化あるいは二次感染、多臓器不全にて死亡した。

(4) 剖検 4 例について、入院後レントゲン上新しく陰影が出現した部位に関して病理学的に検討したところ、肺胞腔内・間質性水腫、肺胞腔内器質化、肺胞壁の肥厚および硝子膜形成が主体で、生検例でも、DAD の病理像を示した。

(5) 文献的には、結核のいわゆる「初期悪化」や肺結核に合併した「ARDS」例の発表の中に、われわれの症例とはほぼ同様の経過をたどるものが含まれている。既報告例では強化療法による大量の死菌が原因と推定されているが、われわれの症例も同様の機序で起きている可能性が考えられた。

(6) 発見時超重症肺結核に対する化学療法のすすめ方に問題を提起した。

文 献

- 1) 浦上栄一、三井美澄、長沢誠司他：肺結核強化化学療法中に見られる興味ある所見について、日胸、37：882~893, 1978.
- 2) 浦上栄一：鑑別診断— a) 初期悪化、結核、57：544~548, 1982.
- 3) 岩井和郎、木野智慧光、土屋昭一他：RFP 使用中に陰影増大をみた肺結核切除例の組織学的観察—その発症要因の考察、結核、54：473~478, 1979.
- 4) 島村喜久治：RFP による肺結核初回治療時にみられる初期悪化、日胸、38：944~949, 1979.
- 5) 亀田和彦：初期悪化の検討、結核、57：548, 1982.
- 6) Anna-Luise A. Katzenstein, Colin M. Bloor, Averill A. Leibow : Diffuse Alveolar Damage—The Role of Oxygen, Shock, and Related Factor, Am J Pathol, 85 : 210-218, 1976.
- 7) 永尾正男：粟粒結核症 6 例の検討—粟粒結核症に合併した ARDS の 2 例—、日胸疾会誌、22 : 589~596, 1984.
- 8) A. Roglarn Piqueras, L. Marruecos, A. Artigas et al. : Miliary tuberculosis and adult respiratory distress syndrome, Inten Care Med, 13 : 175-182, 1987.
- 9) 高 光重：びまん性陰影を呈する急性呼吸不全の臨床病理学的検討、「呼吸不全」調査研究班、昭和 58 年度研究業績、p.38~42.
- 10) Robelt A. Dyer, William A. Chappel, Peter D. Potgieter : Adult respiratory distress syndrome associated with miliary tuberculosis, Crit Care Med, 13 : 12-15, 1984.

- 11) J. K. Onwubalili, G. M. Scott, Hillas Smith : Acute Respiratory Distress Related to Chemotherapy of Advanced Pulmonary Tuberculosis : A Study of Two Cases and Review of Literature, Quarterly Journal of Medicine, New Series, 59, No. 230 : pp 599-610, 1986.
- 12) Howard Levy, Jeremy Michael Kallen bach, Charles Feldman : Acute respiratory failure in active tuberculosis, Crit Care Med, 15 : 221-225, 1987.
- 13) 田中信行, 沢田雅光, 坂口和成他 : 粟粒結核あるいは結核性肺炎による急性呼吸不全, 日胸疾会誌, 19 : 452~459, 1981.
- 14) Robelt A. Dyer, Peter D. Potgieter : The adult respiratory distress syndrome and bronchogenic pulmonary tuberculosis, Thorax, 39 : 383-387, 1984.
- 15) 志摩 清, 安藤正幸, 樋口定信他 : Rifanpicinの免疫抑制作用について(第1報) 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, 結核, 49 : 371~374, 1974.