喀痰及び切除肺内病巣中の結核菌検索とその各種 抗生剤耐性度並びに生物学的意義に関する研究

日本医科大学細菌学教室 (指導 木村義民教授)

旭ヶ丘療養所 (所長 石井 晃博士)

金子 二郎

Zirō Kaneko

結 言

1944 年 Wacksman によるストレプトマイシン (以下 SM と省略) の発見以来, パラアミノサルチール酸ソーダ (以下 PAS と省略), イソニコチン酸ヒドラジット (以下 INH と省略), チビオン, 更に最近に至り, カナマイシン, バイオマイシン, サイクロセリン等の新薬が次々と発見され, 而も之等は何れも, 従来の薬剤に比較して, 遙かに有効にして, 而も強力的に, 結核菌に作用し, 結核病巣の好転を招来することが認められるに至り, ここにおいて, 結核に対する化学療法は急激なる進歩をとげ, 外科的療法と共に, 肺結核症の治療に不動の地位を築きつつある現状である。

然るに抗生物質の乱用と, 不規則的な使用により, 一方においては, 各種薬剤の耐性菌が出現し, 更には, 耐性菌による初感染問題等が起るに至り, 肺結核症の治療上に, 一大暗影を投じつつあることは, 最早疑うべからざる事実である。

著者は 1954 年 4 月より, 1959 年 10 月迄の 6 年半の間に旭ヶ丘療養所の入院患者, 1,278 名を対象として, 入所と同時に全例に対して, 喀痰からの耐性検査を施行した結果, 意外に多くの薬剤耐性結核菌が発見され, 而も化学療法が普及するにつれて, その頻度も高まりつつある事実を知るに至つた。

此の事実に対して, 化学療法の施行方法と使用薬剤量等の関係, 更には, 胸部 X 線象との関係及び耐性例殊に二重, 三重耐性例の予後についても, 分析検討を加えた。

また化学療法を十分に施行しても, 尚且, 臨床的に完全治療を期待出来ず, 且又, 将来シューブ源となるであろうと思われる症例に対して, 肺切除術を施行し, 此の切除材料を使用して, 切除肺内結核病巣からの耐性結核菌を中心として, 喀痰のそれと同じ見地に立つて, 検討を加え, 喀痰の成績とも併せ比較検討してみたところ, 甚だ興味ある新知見を得た。

更に, 耐性結核菌, 就中, SM 耐性菌の毒力を検討すべく, H₃₇Rv 菌を使用して, SM 耐性菌を作り, 之を動物に接種して, くり返し実験を行つてみた。

第 I 編 喀痰よりの耐性検査

(1) 実験目的

各種抗生物質の発見以来, 化学療法の進歩につれて, 耐性結核菌の問題が大きくなりあげられ, 肺結核症の化学療法に対して, 色々の批判が行われるに至り, 更に, 耐性結核菌の初感染の問題にまで発展し, 現今各方面で此の問題について, 検索が行われている。

著者も耐性菌による初感染の問題について, 特に興味をもつておつたし, 同時に肺結核症に対して, 正しい治療方針を決定するために, 当療養所に入所と同時に, 全例に対して, 喀痰から SM, PAS, INH に対する耐性検査を施行したのである。

(2) 実験方法

入所前に, 化学療法を開始し現在も治療中の所謂継続治療中の患者に対しては, 入所と同時に, 化学療法を一時中止し, 翌日又は翌々日を検査日とし, 又, 初回治療の患者に対しては, すべての検査が終る迄化学療法を開始することなく, 両者何れも, 早朝痰を滅菌試験管に採らせて, 検査を行つた。

SM 並びに PAS 耐性検査の場合には, 1 r/cc, 10 r/cc, 100 r/cc の 3 濃度の耐性培地 (以下すべて 3% 小川培地使用) を使用, INH 耐性検査の場合には, 0.1 r/cc, 1 r/cc, 10 r/cc の 3 濃度の耐性培地を使用した。

培養の方法は, 4% NaOH で処理した可検物を 0.1 cc 宛各培地に培養し, 培養後 1 週毎に, 観察を行い, 8 週間観察したものである。

(3) 実験成績

(a) 喀痰における薬剤耐性

表 1 で分る如く, SM 耐性の検査成績は, 全例 1,278 例中 10 r 完全耐性は 98 例の 7.6%, 100 r 完全耐性

は156例の12.2%で、結局、肺結核症の治療上障碍を来すと考えられている10r以上の完全耐性例は254例の19.8%で可成りの高率を示してゐる。

表1 喀痰よりの耐性検査成績

耐性度 薬剤	0	0.1r	1r	10r	100r	計
SM	977 (76.4%)	0	47 (3.6%)	98 (7.6%) 254 (19.8%)	156 (12.2%)	1,278
PAS	811 (80.2%)	8	64 (6.3%)	77 (7.6%) 139 (13.7%)	62 (6.1%)	1,014
INH	561 (78.5%)	55 (7.7%)	49 (6.8%) 84 (11.7%)	35 (4.9%)	0	700

同様に、PAS 耐性の検査成績は、全例1,014例中、10r完全耐性は77例の7.6%、100r完全耐性は62例の6.1%で、結局10r以上の完全耐性例は139例の1.7%で、SMのそれより若干低率である。

又INH 耐性の検査成績は、全例700例の1r完全耐性は、49例中6.8%、10r完全耐性は35例の4.9%で、結局1r以上の完全耐性例は、84例の11.7%で、SM耐性例の約半分強である。

(b) 喀痰よりの耐性と切除肺病巣の性状との関係

写真1

写真2

切除された肺内病巣を、病理解剖学的検索を行い、空洞群(写真I)、被包乾酪巣群(写真II)、結核腫群(写真III)、硬結巣群(写真IV)の4群に分ち、術前1ヶ年の間に施行した喀痰の耐性検査の成績と夫々比較検討してみたのが、表2, 3, 4である。

ここに空洞群とは、臨床的に透亮像が明らかに認められるものは勿論のこと、切除材料、間隙が認められたものをも空洞群として扱つた。

従つて結核腫群は、臨床的には勿論のこと、病理解剖学的にも、病巣自体に間隙の認められない1cm以上の大きさで、円形弧立性の病巣のみである。

先づSM耐性成績と、切除肺病巣の性状との関係を検討してみると、表2の如く、空洞群においては、10r以上の完全耐性例が、26例の20%を占めており、被包乾酪巣群では、10r以上の完全耐性例が13例の9%で、結核腫群においては、10r以上の完全耐性例が僅かに1例の2.7%にすぎない。

次に、PAS耐性成績と切除肺内病巣の性状との関係について検討してみると、表3の如く、空洞群においては、10r以上の完全耐性例は9例の8.1%で、被包乾酪巣群においては、10r以上の完全耐性例は僅かに5例の5.2にすぎない。

最後にINH耐性成績と切除肺内病巣の性状との関係について検討してみると、表4の如く、空洞群においては、1r以上の完全耐性例は3例の6%にすぎない。

又被包乾酪巣においては、1r以上の完全耐性例は、僅かに1例の2%にすぎない。

(c) 三重及び二重耐性について

従来、薬剤個々の耐性についてのみ論じられてきて、二重、三重耐性については余り検討を加えられて居らなかつたが、我々臨床医にとつては、単独耐性よりも、むしろ二重、三重耐性の方が治療上に、極めて重大なる、而も決定的の障碍もたらすものである故、喀痰よりの耐性検査を行つた2,992例中、二重或いは三重耐性例について、いささか検討を加えてみたのが表5である。

先づSM, PAS, INHの三重耐性例は、2,992例中17例の0.85%であり、SM, PASの二重

写真 2

写真 4

表 2 喀痰よりの SM 耐性と病巣の性状との関係

病巣の性状	症 例	耐 性 度	
		10 r	100 r
空 洞 群	129	13 (10%)	13 (10%)
		26 (20%)	
被包乾酪巣群	143	9 (6.2%)	4 (2.8%)
		13 (9.0%)	
結 核 腫 群	34	1 (2.7%)	0
		1 (2.7%)	
硬 結 巣 群	9	0	0
計	315	23	17

表 3 喀痰よりの PAS 耐性と切除肺病巣の性状との関係

病巣の性状	症 例	耐 性 度	
		10 r	100 r
空 洞 群	98	8 (7.1%)	1 (1.0%)
		9 (8.1%)	

被包乾酪巣群	96	5 (5.2%)	0
		5 (5.2%)	
結 核 腫 群	27	0	0
硬 結 巣 群	2	0	0
計	233	13	1

表 4 喀痰よりの INH 耐性と切除肺病巣の性状との関係

病巣の性状	症 例	耐 性 度	
		1 r	10 r
空 洞 群	48	1 (2.0%)	2 (4.0%)
		3 (6.0%)	
被包乾酪巣群	48	1 (2.0%)	0
		1 (2.0%)	
結 核 腫 群	8	0	0
硬 結 巣 群	0	0	0
計	104	2	2

表 5 喀痰よりの三重及び二重耐性例

耐性薬剤	SM PAS INH	SM PAS	SM INH	PAS INH
症例	17 (0.85%)	34 (0.4%)	1 (0.05%)	1 (0.05%)
2,992				

耐性例は、34 例の 1.4%、SM、INH 及び PAS、INH の二重耐性例は何れも各々 1 例の 0.05% にすぎない。斯様に、二重、三重耐性例は、何れも極めて少数にすぎないのであるが、別項で述べるが、肺切除術施行後の合併症発生頻度が極めて高いのである。

(d) 三重及び二重耐性例と、切除肺病巣の性状との関係

表 6 で分る如く、三重耐性 17 例中 15 例の 88.2%

表 6 喀痰よりの三重及び二重耐性例と切除肺病巣の性状との関係

耐性薬剤	SM PAS INH	SM PAS	SM INH	PAS INH	計
病巣の性状					
空 洞 群	15 (88.2%)	27 (79.4%)	1 (100%)	1 (100%)	44
被包乾酪巣群	2 (11.8%)	5 (14.7%)	0	0	7
結 核 腫 群	0	2 (5.9%)	0	0	2
硬 結 巣 群	0	0	0	0	0
計	17	34	1	1	53

が空洞群であり、被包乾酪巣群は僅かの2例の11.8%にすぎない。

SM, PAS の二重耐性 34 例の区分は、27 例の 79.4% が空洞群であり、被包乾酪巣群では5例の 14.7%、結核腫群では2例の 5.9% にすぎない。

SM, INH 及び PAS, INH の二重耐性例では、何れも全例が空洞群を占めている。

之を要するに、一定の期間化学療法を施行しても、尚且胸部X線上で空洞が明瞭に認められる症例では、可成りの頻度で耐性結核菌が生存していることが考えられるのである。

従つて此の事実から、肺結核症の治療方法が慎重に検討されなければならないと考えられる。

(e) 三重、二重耐性例と予後

既に前項で述べた三重耐性 17 例の予後について検討を加えてみると、表7の通りである。即ち肺切除を施行し得た6例の中、1例は術直後に死亡して居り、残り5例も膿胸或いは気管枝瘻を併発したり、反対側にシューブを起したりして、今日尚療養中であるが、その前途は更に暗胆たるものである。

胸廓成形術を施行した6例は、2例が順調なる経過をとり、何れも社会復帰を行っているが、4名は尚シューブを起して排菌している実状である。

表7 喀痰よりの三重耐性例と予後

治 療 法	症 例	予 後		予 後							死 亡
		良	好	不 良							
				社会 復帰	療養中	膿胸	気管 枝炎	シユ ーブ	膿十 楼		
肺 切 除 術	6	0	0	0	0	4	1	1			
胸 廓 成 形 術	6	2	0	0	0	4	0	0			
ビ ニ ール 充 填 術	2	0	2	0	0	0	0	0			
化 学 療 法	3	0	0	0	0	1	0	2			
合 計	17	4 (23.6%)			10 (58.8%)			3 (17.6%)			

肺切除術は勿論のこと、胸廓成形術も施行出来ないと思われる症例に対して、ビニール充填術を行つてみたが、全例2例共目下のところ治療中であるが、概ね順調な経過をとつている。

最後に、以上の如き積極的な治療を行ない得ない所謂今日で云う所の重症結核症と思われる3例は、2例が死亡し、1例が現在療養中であるが、前途は全く暗胆たるものである。

以上の成績を見ても分る如く、三重耐性例 17 例中4例の僅かに 23.6% のみが、予後良好であり、3例

の 17.6% は既に死亡しており、19 例の 58.8% は今尚療養中であるが、予後は極めて不良であるといわざるを得ない。

次に二重耐性例と予後の関係は、表8の通りである。即ち、全例 34 例中、肺切除術を施行したものが19 例もあり、そのうち既に 13 名は社会復帰しており、2例は現在療養中であるが、之も近い将来、社会復帰が約束されており、結局 19 例中 15 例の79.1% が予後良好であるといえる。

予後不良の3例は、膿胸、シューブ、膿胸と気管枝瘻併発が各1例で、全例に対して 15.7% で三重耐性

表8 喀痰よりの二重耐性例と予後

治 療 法	症 例	予 後		予 後						死 亡
		良	好	不	良	予 後				
						社会復帰	療養中	胸膈	気管支瘻	
肺切除術	19	13	2	1	0	1	1	1		
胸廓成形術	12	3	1	1	0	6	0	1		
化学療法	3	0	1	0	0	1	0	1		
合 計	34	20 (58.8%)			11 (32.3%)				3 (8.9%)	

例よりも遙かに低率ではあるが、感性例のそれと比較してみると、約3倍の発生率であるといわざるを得ない。

胸廓成形術を行つた 12 例中3例は既に社会復帰しており、1例の現在療養中のものも、近い将来社会復帰が約束されており、結局 12 例中4例の 33.3% が予後良好であるといえるが、肺切除を行つた症例と比較すると、半分位下である点は、胸廓成形術を行なう症例は、肺切除を行う症例よりも、病巣そのもののひろがり、より大きいという点に、予後を大きく左右する因子が存在しているものと考えられる。

此の点から判断するならば、予後不良の7例中6例がシューブを起しており、1例が膿胸を発生している事実がよく雄弁に物語つているといえる。

以上の如く積極的な外科的療法が不可能な症例は、安静と化学療法に頼る以外に道はないのであつて、斯様な症例の予後は極めて不良であるといわざるをえない。

即ち表8で十分に分る如く、化学療法群の3例は、僅かに1例のみが予後良好であるにすぎない。

又死亡率をみると、肺切除術、胸廓成形術、化学療法群ともに各1例づつあり、全例 34 例に対して 8.8% を示している。之を要するに、三重耐性例は、予後

不良のものと、死亡したものが実に 76% 強をしめており、社会復帰可能なものは僅かに 24% にすぎない。

二重耐性例は前者よりもやや予後は良好であるといえるが、然し、予後不良のものと、死亡したものが 41% を占めており、感性例のそれと比較する場合天地の差のあることがよく分る。

社会復帰可能なものは 59% で半数以上を占めているとはいえ、感性例のそれよりは遙かに低率である。

(f) 喀痰よりの耐性と化学療法

今日では、化学療法を行うに際して、化学療法剤の組合せ方は可成り数多く用いられているが、ここでは SM を 1 回 1g 筋注の週 2 回使用と、PAS 1 日 10g 毎日内服と、INH 1 日 0.3g 毎日内服の所謂三者併用療法と、SM を 1 回 1g 筋注週 2 回使用と、PAS 1 日 10g 毎日内服の二者併用療法と、PAS 1 日 10g 毎日内服と、INH 1 日 0.3g 毎日内服の二者併用療法の三種類に分け、之等の組合せ方によつて、1 年以上を使用した症例を I 群とし、6~12 ヶ月使用した症例を II 群、3~6 ヶ月使用した症例を III 群、3 ヶ月以内のものを IV 群と 4 つの群に分類して、検討を行った。

各群における症例そのものは決して多い症例ではな

表 9 喀痰よりの耐性と化学療法との関係 (I)

群別	使用法	薬剤 症例	SM		PAS		INH	
			耐性 107	1007	107	1007	17	107
I 群	SM+PAS+INH	23	0	0	0	0	0	0
	SM+PAS	36	4	3	1	0	0	0
	PAS+INH	3	0	0	0	0	0	0
	計	62	4	3	1	0	0	0
II 群	SM+PAS+INH	48	4	0	0	0	0	1
	SM+PAS	66	8	2	3	1	1	0
	PAS+INH	13	0	0	0	0	0	0
	計	127	12	2	3	1	1	1
III 群	SM+PAS+INH	26	1	1	3	0	1	0
	SM+PAS	38	3	2	1	0	0	0
	PAS+INH	4	0	0	1	0	0	0
	計	68	4	3	5	0	1	0
IV 群	SM+PAS+INH	17	2	1	1	0	0	2
	SM+PAS	47	2	1	1	0	0	0
	PAS+INH	0	0	0	0	0	0	0
	計	64	4	2	2	0	0	2

いが、之は上記の方法で正確に化学療法が施行されたもののみを厳選し、且又、各症例は何れも肺切除術を施行しており、切除肺内結核病巣から、耐性結核菌の検索を同時に行つた症例であるので、症例数としては少数な所以である。

斯様な次第で症例数において必らずしも満足すべき例数ではなく、殊に三者併用の療法群が僅少なのは残念である。

表 9 で分る如く、三者併用の療法群が各群において、例数不足の感がするので、今ここで SM と PAS の二者併用療法群をとりあげて検討を加えてみると、I 群においては、36 例中 7 例の 19.4% に SM 完全耐性が認められ、II 群においては、66 例中 10 例の 15.1% に SM 完全耐性が認められ、III 群においては、38 例中 5 例の 13.1% に SM 完全耐性が認められ、IV 群においては、47 例中 3 例の 6.4% に SM 完全耐性が認められる。

従つて以上の成績からして、図 1 でもわかる如く、長期間にわたつて、薬剤を使用すればする程、耐性菌の出現は高度になつてゆく傾向が推測されるが、むしろ使用法に多くの問題が残されているようである。

図 1 喀痰よりの SM 耐性と SM+PAS 化学療法との関係

次に使用した各種薬剤の使用期間を考慮に入らずに、薬剤の組合せ方のみについて、各薬剤の耐性を検討してみると、表 10 の如く、上述の三者併用の療法群では、全例 114 例中 SM 完全耐性例は 9 例の 7.9% であり、PAS 完全耐性例は 4 例の 3.5% であり、INH 完全耐性例は 2 例の 1.8% である。

表10 喀痰よりの耐性と化学療法との関係 (Ⅱ)

使 用 法	薬剤 症例	SM			PAS			INH	
		耐性 10γ	100γ	10γ	100γ	1γ	10γ		
SM+PAS+INH	114	7	2	4	0	0	2		
SM+PAS	187	17	8	6	1	0	0		
PAS+INH	20	0	0	1	0	1	1		

SM, PAS の二者併用の療法群では、全例187例中 SM 完全耐性例は 25 例の 13.4% であり、PAS 完全耐性例は 7 例の 3.7% である。

PAS, INH の二者併用の療法群では、全例 20 例中 PAS 完全耐性例は僅かに 1 例の 0.5% にすぎず、INH 完全耐性例は 2 例の 1% にすぎない。

之を要するに、規則的に、正しく薬剤を使用する限り、PAS 及び INH の耐性菌は、それ程高度に発生するものではなく、SM 耐性菌の場合は、SM と PAS の二者併用の場合よりも、SM, PAS, INH の三者併用の場合の方が SM 耐性菌の発生頻度は半分以下であり、此の点に関する限り、三者併用療法が勝れていると考えられる。

(4) 小 括

以上の諸成績から考えるに、日常行なわれている化学療法施行患者の中には、SM 完全耐性例が約 20% 弱、PAS 完全耐性例が 13.7%, INH 完全耐性例が 11.7% という皆何れも可成り頻度の高い割合で存在し、之等の症例に対して、胸部X線写真を参考にして、病巣の性状との関係を追及してみると、臨床的に空洞が確認された症例において、各種薬剤に対する耐性菌が最も高率に発見されている。即ち SM 耐性菌の場合は、空洞例においては 20% に、被包乾酪巣群では 9% に存在し、PAS 耐性菌も、空洞群においては 8.1% に、被乾酪巣群においては 5.2% に存在し、INH 耐性菌も空洞群においては 6% に存在している。

之を要するに、臨床的に空洞が確認された症例に対する化学療法は、極めて慎重に行わなければならないと考えられる。

一度耐性が獲得された場合、一剤耐性のみであれば、治療上それ程の支障を来すとは考えられないが、二剤殊に三剤耐性が獲得された場合には、たとえば積極的な外科的療法を行つても、58.8% という半数以上が諸合併症を併発し、予後は極めて不良であり、僅かに 23.6% 程度が予後良好であるにすぎない。

而も之等の三剤耐性例は、臨床的に空洞が確認され

た症例に圧倒的に多く、実にその 88.2% の高率を示しているのである。

何れにしても、前述の場合と併せて、空洞例に対する化学療法の難しさが十分に了解されるわけである。然し之等はたとえ空洞例とはいえ、化学療法の使用期間及び使用方法にも若干の関係があることは否定出来ない。即ち、SM, PAS の二者併用療法よりも、SM, PAS, INH の三者併用療法の方が、耐性菌出現率ではより優れていると考えられる。

従つて、化学療法開始前に、十分なる病巣の分析を行うと共に、耐性菌出現率の低い三者併用療法を主軸として行い、一定期間後に尚且つ一定の大きさの病巣殊に空洞が残存している場合には、時期を失せず外科的療法に切り変えることが、今日の場合は、肺結核症治療の最良の方法であると考えられる。

第Ⅱ編 切除肺内結核病巣よりの耐性

(1) 実験目的

第1篇において、喀痰を可検物として、耐性結核菌の追及を行つたのであるが、切除肺内結核病巣を可検物として、耐性結核菌を追及する場合に、喀痰のそれにおけると異つた何物わかが発見され、未知の分野が開かれてくるのではないかとの考えの下に、切除肺内結核病巣より、耐性結核菌の追及を行つてみた。

(2) 実験方法

切除された肺は、可及的速やかに、すべての操作を、無菌的に処理を行い、先づ主病巣と思われる部位に対して、メスにて割を入れ、病巣のみを約 0.5 g 前後採取し、之に 5 cc の滅菌蒸留水を加え、十分にホモジェートして、之を以下述べる諸実験に使用した。

培養に際しては、4% NaOH で処理を加えないと、雑菌の混入が多くて判定に非常に支障を来たので、喀痰培養に際しての前処理と全く同じように、4% NaOH で処理の上、0.1 cc 宛を 3% 小川の培地に培養して、週 1 回観察を行い 8 週迄継続した。

耐性検査培地としては、喀痰の場合と全く同じように、SM, PAS の場合には、1 γ/cc, 10 γ/cc, 100 γ/cc の 3 濃度含有の耐性培地を各 1 本宛使用し、INH の場合のみは 0.1 γ/cc, 1 γ/cc, 10 γ/cc の 3 濃度のものを各 1 本宛使用し、対照には 3% 小川培地を 2 本使用した。

(3) 実験成績

(a) 切除肺内結核病巣よりの耐性検査成績

切除肺内結核病巣から耐性検査を行つた成績では、表 11 の如くであるが、SM 耐性例は総数 431 例で、

表11 切除肺内結核病巣よりの耐性検査成績

薬剤	耐性度 0r	0.1r	1r	10r	100r	計
SM	285 (65.5%)	0	54 (12.4%)	60 (13.8%) 92 (21.1%)	32 (7.3%)	431
PAS	179 (75.0%)	0	30 (12.6%)	20 (8.4%) 27 (11.3%)	7 (2.9%)	236
INH	74 (82.8%)	3 (33%)	4 (4.4%) 12 (13.2%)	8 (8.8%)	0	89

10r 完全耐性例が 60 例の 13.8%, 100r 完全耐性例が 32 例の 7.3% で結局 10r 以上の完全耐性例は, 92 例の 21.1% の可成りの高率を示している。

PAS 耐性例は, 総数 236 例中 10r 完全耐性例は 20 例の 8.4%, 100r 完全耐性例は 7 例の 2.9% で, 結局 10r 以上の完全耐性例は 27 例の 11.3% である。

INH 耐性例は, 総数 89 例中 1r 完全耐性例は 4 例の 4.4%, 10r 完全耐性例は 8 例の 8.8% で, 結局 1r 以上の完全耐性例は 12 例の 13.2% で, PAS のそれよりもやや高率である。

(b) 切除肺内結核病巣よりの SM 耐性と切除肺病巣の性状との関係

前篇でも述べた如く, 切除肺内結核病巣を病理解剖学的に, 空洞群, 被包乾酪巣群, 結核腫群, 硬結巣群の 4 群に分かつと, 表 12 で分る如く, 空洞群において, SM 10r 以上の完全耐性例は, 全例 132 例中 58 例の 43.6% ではほぼ半数を占めている。

表12 切除病巣よりの SM 耐性と切除肺病巣の性状との関係

病巣の性状	症例	耐性度 10r	100r
空 洞 群	132	40 (30.0%) 58 (48.6%)	18 (13.6%)
被包乾酪巣群	180	12 (6.6%) 18 (9.9%)	6 (3.3%)
結 核 腫 群	32	8 (24.8%) 10 (31.0%)	2 (6.2%)
硬 結 巣 群	11	0	0
計	355	60	26

被包乾酪巣群においては, SM 10r 以上の完全耐性例は, 全例 180 例中 18 例の 9.9% で, 極めて低率である。

結核腫群においては, SM 10r 以上の完全耐性例は, 全例 32 例中 10 例の 31% で, 空洞群と同様に可成りの高率を示している。

(c) 切除肺内結核病巣よりの PAS 耐性と切除肺病巣の性状との関係

表 13 で分る如く, 空洞群においては, PAS 10r

表13 切除病巣よりの PAS 耐性と切除肺病巣の性状との関係

病巣の性状	症例	耐性度 10r	100r
空 洞 群	95	12 (12.6%) 17 (6.3%)	5 (5.3%)
被包乾酪巣群	101	7 (6.3%) 8 (7.2%)	1 (0.9%)
結 核 腫 群	27	2 (7.4%) 3 (11.1%)	1 (3.7%)
硬 結 巣 群	3	0	0
計	226	21	7

以上の完全耐性例は全例 95 例中 17 例の 17.9% で, SM 同様に可成りの高率を示している。

被包乾酪巣群においては, PAS 10r 以上の完全耐性例は, 全例 101 例中 8 例の 7.2% で, SM 同様に低率を示している。

結核腫群においては, PAS 10r 以上の完全耐性例は, 全例 27 例中 3 例の 11.1% で, SM 同様にやや高率を示している。

(d) 切除肺内結核病巣よりの INH 耐性と切除肺病巣の性状との関係

表 14 で分る如く, 空洞群においては, INH 1r 以

表14 切除病巣よりの INH 耐性と切除肺病巣の性状との関係

病巣の性状	症例	耐性度 1r	10r
空 洞 群	40	3 (7.5%) 9 (22.5%)	6 (15.0%)
被包乾酪巣群	37	0 (5.4%) 2 (5.4%)	2 (5.4%)
結 核 腫 群	9	0	0
硬 結 巣 群	0	0	0
計	86	3	8

上の完全耐性は, 全例 40 例中 9 例の 22.5% で, SM

PAS と同様、可成りの高率を示している。

被包乾酪巣群においては、INH 17 以上の完全耐性例は、全例 37 例中 2 例の 5.4% で、SM, PAS と同様に、極めて低率である。

結核腫群においては、INH 17 以上の完全耐性例は、SM, PAS のそれと異なり、1 例も認められない。

(e) 切除肺内結核病巣よりの三重及び二重耐性例
表 15 で分る如く、SM, PAS, INH の三剤完全耐

表15 病巣よりの三重及び二重耐性例

耐薬剤	SM PAS INH	SM PAS	SM INH	PAS INH
症 例	2 (0.56%)	17 (4.76%)	4 (1.12%)	0

性例は、全例 355 例中 2 例の 0.56% で極めて低率を示している。

SM, PAS の二剤完全耐性例は、全例 355 例中 17 例の 4.7% をしめて居り、SM, INH の二剤完全耐性例は、全例 355 例中僅かに 4 例の 1.12% にすぎない。

以上の成績でも分る如く、切除肺内結核病巣における、三重並びに二重耐性例は極めて少数ではあるが、臨床的には、第 1 篇でものべた如く、予後決定のために極めて重大なる関係を有していることに思いを至すならば、三重並びに二重耐性例に対する治療法が、いかに困難であるかが容易に想像されるのである。

(f) 切除肺内結核病巣よりの三重及び二重耐性例と
切除肺病巣の性状との関係

切除肺内結核病巣を病理解剖学的に、空洞群、被包乾酪巣群、結核腫群、硬結巣群の 4 つに分類して検討を加えることにする。

ここに空洞群とは、臨床的に明らかに透亮像が認められなくとも、切除材料で、肉眼的に間隙の入つているものを空洞群として扱つたために臨床の場合よりもより広義のものとなつている。

以下、被包乾酪巣群、結核腫群、硬結巣群は、皆何れも、第 1 篇でものべたものと共に解釈してよい。

以上の点を考慮に入れて、各病巣群における三重及び二重耐性の出現を追及してみると、表 16 の如くである。

即ち、空洞群においては、SM, PAS, INH の三重耐性は 1 例であり、全例 17 例に対して 5.8% であり、SM, PAS の二重耐性例は 13 例で、全例 17 例に対して 76.5% の高率を示している。

SM, INH の二重耐性例は 3 例で、全例 17 例に対

表16 切除病巣よりの三重及び二重耐性例と切除肺病巣の性状との関係

耐性薬剤	SM PAS INH	SM PAS	SM INH	PAS INH	計
病巣の性状					
空 洞 喀	1 (6.8%)	13 (76.5%)	3 (17.6%)	0	17
被包乾酪巣喀	1 (25%)	2 (50%)	1 (25%)	0	4
結 核 腫 喀	0	2 (100%)	0	0	2
硬 結 巣 喀	0	0	0	0	0
計	2	17	4	0	23

して 17.6% を示している。

被包乾酪巣群においては、SM, PAS, INH の三重耐性は 1 例であり、全例 4 例に対して 25% であり、SM, PAS の二重耐性例は 1 例で、全例 4 例に対して 25% で半数を占めており、SM, INH の二重耐性例は 1 例で、全例 4 例に対して 25% である。

以上の成績から判断するに、三重耐性例が僅かに 2 例であり、二重耐性例は SM, PAS 及び SM, INH を含めて 21 例にすぎない少数例であるが、之は三重及び二重耐性例の肺切除療法が極めて困難であることを雄弁に物語つているといえる。

此のことは、技術的の困難さもあるが、それ以上に三重及び二重耐性例は病巣そのものが広範囲に拡がつて居り、切除殊に、肺葉を単位とする切除が極めて困難であると考えられる。

(g) 切除肺内結核病巣よりの三重耐性例とその予後

前項で述べた如く、三重耐性例の切除療法は症例が極めて少なく、茲に今成績を述べてもそれがその儘実体として正しく判断出来るか否やに多少の疑念が存在するけれども、表 17 を参考にしながら述べることにする。

表17 病巣よりの三重耐性例と予後

予 後	予 後	
	良 好	不 良
症 例		
2	1	1

表 17 で分る如く、三重耐性例は僅かに 2 例であり、その予後は 1 例寛良好と不良になつて居るが、実は良好の 1 例も右上葉の区域切除術 (S') を施行したところ、術直後に気管枝瘻を併発して、1 ヶ月位に再手術を行い、右上葉の再切除術と、胸廓成形術を施行した症例で以後排菌がなかなか止らず、強力なる化学療法を長期間施行することにより、ようやく、社会復帰が

出来た症例である。

又、予後不良の1例は、前項同様に右上葉の切除を行った所、術直後に気管枝瘻と膿胸を併発し、再手術を行ったが治癒せず、第3回目の手術を行い現在療養中であるが、目下の所、前途に希望を持てぬ状態である。

従つて、三重耐性が出現した症例に対する肺切除療法は、合併症の発生頻度が極めて高いと考えられるので、切除療法は余り好ましがらざる治療法であると考えられる。

(h) 切除肺内結核病巣よりの二重耐性例と予後

二重耐性例は、表18の如く、全例21例あり、此

表18 病巣よりの二重耐性例と予後

症 例	予 後	良 好				不 良			
		社会復帰		膿 胸		シユーブ		膿 + 瘻	
21		14 (66.6%)		3 (19%)		2 (9.5%)		1 (4.8%)	

の中11例の61.6%の半数以上が社会復帰をしているというものの予後不良なるものが約35%もある。

此の予後不良のものの内訳は、肺切除後膿胸を起したものが4例で、全例21例に対して19.1%を占めており、シユーブが2例、気管枝瘻と膿胸を同時に併発したものが1例で、結局合併症発生率は33.4%という驚くべき高率を示している。

之は、三重耐性例よりもたしかに合併症の発生頻度は低率であるかも知れないが、この数字の示すものは、化学療法のそれに匹敵する程の高率である故、化学薬剤の使用に当つては、出来るだけ慎重に行なわなければならないことを痛感するわけである。

(i) 切除肺内結核病巣よりの耐性と化学療法との関係

第1篇でも述べた如く、抗生物質の使用方法を、SMを1回1g筋注し週2回使用と、PAS 1日10g

表19 病巣よりの耐性と化学療法との関係 (I)

群 別	使 用 法	薬剤 症例	SM		PAS		INH	
			10γ	100γ	10γ	100γ	1γ	10γ
I 群	SM+PAS+INH	23	3	3	1	3	0	1
	SM+PAS	26	7	2	4	1	0	0
	PAS+INH	3	0	0	0	0	0	0
	計	62	10	5	5	5	0	1

II 群	SM+PAS+INH	48	10	2	1	1	2	2
	SM+PAS	66	13	4	4	1	0	0
	PAS+INH	13	0	0	2	0	0	1
	計	127	23	6	7	2	2	3
III 群	SM+PAS+INH	26	4	4	1	1	0	8
	SM+PAS	38	11	2	2	0	0	0
	PAS+INH	4	0	0	1	1	0	0
	計	68	15	6	4	2	0	8
IV 群	SM+PAS+INH	17	0	4	4	0	2	0
	SM+PAS	47	3	0	2	0	0	0
	PAS+INH	0	0	0	0	0	0	0
	計	64	3	4	6	0	2	0

表20 病巣よりの耐性と化学療法との関係 (II)

使 用 法	薬剤 症例	SM		PAS		INH	
		10γ	100γ	10γ	100γ	1γ	10γ
SM+PAS+INH	114	17	13	7	5	4	11
SM+PAS	187	34	8	12	3	0	0
PAS+INH	20	0	0	8	0	0	1

INH 1日0.3gを毎日内服の所謂三者併用療法と、SMを1回1g筋注し、週2回の使用と、PAS 1日10gを毎日内服の所謂二者併用療法と、PAS 1日10gを毎日内服と、INH 1日0.3gを毎日内服の所謂二者併用療法との三つの方法に分類し、この方法以外の方法で化学療法を行った症例はことごとく除外した。従つて症例数は極めて限定してくるわけである。

以上の方法で、化学療法を行った症例で、1ヶ年以上継続して行つた症例をI群とし、6~12ヶ月間継続して行つた症例をII群とし、3~6ヶ月間継続して行つた症例をIII群とし、3ヶ月未満のものをIV群とし

表21 喀痰よりの耐性成績

耐性度 薬 剤	1 r				10 r		100 r		計
	0		22 (6.7%)		13 (4.0%)		35 (10.7%)		
SM	0		10 (4.5%)		2 (0.9%) <td colspan="2">12 (5.4%)</td> <td>325</td>		12 (5.4%)		325
PAS	0		2 (0.3%)		3 (3.4%) <td colspan="2">5 (3.7%)</td> <td>220</td>		5 (3.7%)		220
INH	0		2 (0.3%)		3 (3.4%) <td colspan="2">5 (3.7%)</td> <td rowspan="2">89</td>		5 (3.7%)		89
	0		0		0		0		

て、検討を加えることにした。

表 21 で分る如く、I 群においては 62 症例あり、此の中 SM,PAS,INH の三者併用を行つたものが 23 例で、SM 10 μ 以上の完全耐性例が 6 例で、全例 23 例に対して 26% で、PAS 10 μ 以上の完全耐性例は 4 例で、全例 23 例に対して 17.4% で、INH 1 μ 以上の完全耐性例は僅かに 1 例の 4.3% にすぎない。

SM,PAS の二者併用を行つたものは 36 例で此の中、SM 10 μ 以上の完全耐性例は 9 例で、全例 36 例に対する 25% で、PAS 10 μ 以上の完全耐性例は 6 例で全例 36 例に対して 16% である。

PAS, INH の二者併用を行つたものは僅かに 3 例にすぎず、何れも耐性は全然認められなかつた。

II 群においては、127 症例あり、SM,PAS,INH の三者併用を行つたものが 48 例あり、此の中、SM 10 μ 以上の完全耐性例は 12 例で、全例 48 例に対して 25% で、PAS 10 μ 以上の完全耐性例は、僅かに 2 例で全例 48 例に対して 4.1% にすぎない。又 INH 1 μ 以上の完全耐性例は 4 例で、全例 48 例に対して 8.3% である。

SM, PAS の二者併用を行つたものは、I 群と同様 13 例という極めて少数であり、此の中、PAS 10 μ 以上の完全耐性例は僅かに 2 例で、INH 1 μ 以上の完全耐性例も 1 例にすぎない。

III 群においては、68 症例あり、SM,PAS, INH の三者併用を行つたものが 26 例で此の中、SM 10 μ 以上の完全耐性例は 8 例で、全例 26 例に対して 30.7% で前 2 群に比べてやや高率である。

PAS 10 μ 以上の完全耐性例は、2 例で極めて僅少であり INH 1 μ 、以上の完全耐性例は 8 例で、全例 26 例に対して 30.7% で之又高率を示している。

PAS, INH の二者併用を行つたものは僅かに 4 例にすぎず此の中、PAS 10 μ 以上の完全耐性例が 2 例である。

SM, PAS の二者併用を行つたものは 38 例で此の中、SM 10 μ 以上の完全耐性例が 13 例で全例 38 例に対して 34.2% で可成りの高率である。PAS 10 μ 以上の完全耐性例は、僅かに 2 例にすぎない。

IV 群においては、64 症例あり、SM, PAS, INH の三者併用を行つたものが 17 例で此の中、SM 10 μ 以上の完全耐性例は 4 例で、全例 17 例に対して 23.5% で、PAS 10 μ 以上の完全耐性例は 4 例で、全例 17 例に対して 23.5% で、INH 1 μ 以上の完全耐性例は 2 例で全例 17 例に対して 11.8% である。

SM, PAS の二者併用を行つたものは 47 例で此の中、SM 10 μ 以上の完全耐性例が僅かに 3 例で、全例 47 例に対して 6.4% で、PAS 10 μ 以上の完全耐性例は僅かに 2 例の 42% にすぎない。

以上の成績から検討するに、各種薬剤の耐性菌出現には、その使用薬剤の量及び使用期間よりも、むしろ化学療法剤の組合せ方に問題があるようである。

即ち、SM,PAS の二者併用療法よりも、SM,PAS, INH の三者併用療法の場合の方が、耐性菌の出現は低いようである。

従つて、我々が、日常肺結核患者の治療を行うに際しては、原則として先づ、SM, PAS, INH の三者併用療法を考えることが、将来耐性菌の出現をより少なくすると共に、治療効果を最大限にあげ得る方法の一つであると確信する。

次に表 20 は、化学療法剤の使用期間及び使用量は考慮に入れずに、使用法のみによつて分類したものである。

此の表をみて分る如く、SM,PAS,INH の三者併用群は、全例で 114 例あり、此の中 SM 10 μ 以上の完全耐性例は 30 例で、全例 114 例に対して 26.3% であり、PAS 10 μ 以上の完全耐性例は 12 例で、全例 114 例に対して 10.5% で、INH 1 μ 以上の完全耐性例は 15 例で、全例 114 例に対して 13.2% である。又 SM PAS の二者併用群では、全例で 187 例あり、此の中 SM 10 μ 以上の完全耐性例が 42 例で、全例 187 例に対して 22.4% で、PAS 10 μ 以上の完全耐性例は 15 例で、全例 187 例に対して 8% で全く少数である。

PAS, INH の二者併用群は、全例で 20 例にすぎず、此の中 10 μ 以上の完全耐性例は 8 例であり、INH 1 μ 以上の完全耐性例は僅かに 1 例にすぎない。

(4) 小 括

切除肺内結核病巣よりの各種薬剤の耐性検査成績を検討したのであるが、従来も此の種の研究は内外で多く行われてきているが、その大多数は、1つの切除材料から、病巣を 2 個乃至数個を採り、その病巣内の感性結核菌及び耐性結核菌の追及を行つたものが大部分である。著者の行つた実験は、切除材料 1 個からその主病巣のみを採取して、その中における、耐性結核菌の追及を行つたものであるから、一般の成績とは、そこに若干の差が認められても当然のことである。此の点が他の成績と大いに異なる点であると考える。

一体切除肺を使用した研究報告は、1952 年 Medlar⁽¹⁾によつて始めて報告されてから、内外で数多くの研究

業績が報告されているが、今その内容別にいささか検討を加えてみると、切除肺の病理解剖学的方面の研究と、細菌学的方面の研究とに二大別することに出来る。

今ここで後者のみについて、少しく文献的考察を行つてみると、切除肺内結核病巣からの結核菌の検索^{21)~23)}を行い、塗抹陽性培養陰性を示す結核菌が可成りの頻度で発見され、斯様な菌の生死に関する論争が内外で相当にはなはだしく行われ、生を主張する者^{17)~19)}、死を主張する者^{20)~24)}、互いに論争をくり返して結論を出さぬままに居つたが、佐野²⁵⁾、石井²⁶⁾等の動物実験で生きていることが、はつきりと確認されている。

又、切除肺内結核病巣から各種の薬剤耐性菌^{27)~33)}の検索を行い、それ等と化学療法との関係及び病巣の病理解剖学的の関係等についての報告が見られる。

いづれにしても、切除肺内結核病巣より耐性結核菌のみを中心として検索を行つた報告は誠に淋しい限りである。著者は、此の点特に留意して、出来得る限り詳細に数多くの実験材料の中から一定の条件にあてはまる症例のみを、厳選して研究の対象に選んだことは、新鮮味があるものと、いささか自負している次第である。

次に著者の実験成績と、従来の成績とを比較して、若干の批判を加えてみると、病巣から発見される 10^7 以上 SM 完全耐性結核菌は、約 20% 前後で諸家と殆んど差異はなく、PAS, INH についても全く同じようなことがいえる。

これ等の耐性結核菌は病巣別に検討すると、空洞群が圧倒的に多く、SM 10^7 以上の完全耐性結核菌は、著者の成績では 43.6% の約半数近くに発見されて居り、PAS においても 12.9%、INH においても 22.5% と、皆何れも可成りの高率で発見されている。此の点も従来の諸家の報告と殆んど同じである。

又三重及び二重耐性菌の出現も空洞群に圧倒的に多く、之等の点について、単独耐性菌も含めて、化学療法との関係について検討してみた所、宮本³⁴⁾、Yegian³⁵⁾、Bailey³⁶⁾等は何れも使用薬剤量と関係がある点を強調しているが、著者の考えでは北本³⁷⁾、楠³⁸⁾等の如く、使用量とはむしろ関係がなく、使用方法に問題があるように考える。更に楠³⁸⁾は、乾酪物質を流動性と白亜化に分類し、前者に耐性菌が多く、後者に少ないが、INH 耐性菌のみは、後者にも多いと述べている。斯様な乾酪物質の融解度について、耐性菌との関連性を考えているようである。ともあれ、耐性菌出現には

使用薬剤量よりむしろ他に、何等かの原因が存在するようである。

斯様な耐性菌が出現した症例の予後はどうであるかといえ、単独耐性でも SM 耐性の場合には可成り予後は不良であるが、むしろ INH 耐性の場合には、臨床的にも病巣そのものの変化はないようである。又二重、三重耐性になると予後は全く不良である故、抗生物質の使用に際しては細心の注意が望ましい。

第三編 喀痰と切除肺内結核病巣よりの耐性検査成績の比較

(1) 実験目的

喀痰及び切除肺内結核病巣より耐性結核菌の検索を行つた研究は殆んどすべて夫々個々の立場で検討された報告が、その大部分を占めており両者の成績を比較検討したものは殆んど見当たらない現状である。

著者は此の点に特に思いをいたし、両者間の成績を比較検討することにより、肺結核症治療の有力なる手がかりがみつかり、併せて、予後判定のための重要な因子が伏在しているのではなからうかとの考えのもとに、喀痰及び切除肺内結核病巣より、耐性検査を行つた成績について、出来るだけ詳細に比較検討を試みたのである。

(2) 実験方法

第1篇で研究調査の対象になつたのは、旭ヶ丘療養所に入所してきた患者全員であるが、此の中には、化学療法のみで社会復帰して行く者、或いは胸廓成形術等の虚脱療法のみで社会復帰して行く者、或いは又肺切除術を受けて社会復帰してゆく者、或いは又化学療法と安静のみを施行し、社会復帰の希望なく、現在尚療養中の重症者等々千差万別であるが、此の項でとりあげる対象は、一定の化学療法後、肺切除術を受け、而もその切除肺内結核病巣から、耐性検査を行つた症例のみである。

勿論、斯様な症例は、皆何れも、術前、6ヶ月以内に喀痰より各種薬剤の耐性検査を行つているもののみである。

(3) 実験成績

(a) 喀痰よりの耐性成績

表 21 で分る如く、喀痰と切除肺内結核病巣の両者から、SM, PAS, INH の耐性検査を行つた症例は、SM 耐性検査を行つたものが 325 例で、PAS 耐性検査を行つたものが 202 例、INH 耐性検査を行つたものが 89 例である。

斯様な夫々の症例の中で、喀痰よりの耐性検査成績

を検討してみると、表 21 の如く、SM 10 r 以上の完全耐性例が 35 例で、全例 325 例に対して、10.7 % で、表 1 のそれと比較すると、約半数にすぎない。之は、肺切除術の対象になる症例は、病巣そのものの拡がりも、比較的小範囲に限定されているという点で差が生じたものであつて、表 1 の対象は、重症結核患者も包含されているためで当然の結果であると考えられる。

PAS 10 r 以上の完全耐性例は、12 例で、全例 220 例に対して僅かに、5.4 % で、之又表 1 の場合の半数以下である。

INH 1 r 以上の完全耐性例は僅かに 5 例で、全例 89 例に対する 3.7 % にすぎない。

之を要するに、本項で扱つた症例はすべて、肺切除術の適応症例であつて、病巣そのものが比較的に限局しており、尚且、術前の排菌も著明に認められない症例が多いために生じた現象であつて、表 1 の場合と差が生れるのは蓋し当然のことである。

(b) 病巣よりの耐性成績

表 22 で分る如く、SM 10 r 以上の完全耐性例は、

表22 状態よりの耐性成績

耐性度 薬 剤	1 r	10 r	100 r	計
SM	0	55 (17.1%)	23 (7.1%) 78 (24.2%)	325
PAS	0	19 (8.4%)	8 (3.5%) 27 (11.9%)	220
INH	4 (5.0%)	5 (6.0%)	0	89
		9 (11.0%)		

78 例で、全例 325 例に対する 24.2 % で、表 11 と比較してみると、むしろ、SM 耐性菌の出現率は 3.1 % の高率を示している。

PAS 10 r 以上の完全耐性例は、27 例で、全例 220 例に対する 11.9 % で、表 11 と比較してみても、殆んど有意の差は認められない。

INH 1 r 以上の完全耐性例は、9 例で、全例 89 例に対する 11 % で、之又、表 11 と比較してみても、若干低率を示しているが、それ程に有意の差は認められない。

以上の成績から判断するに、肺切除の適応症例で、病巣そのものが、たとえ限局しているとはいえ、それ等の病巣の中には、可成りの高率に、各種薬剤耐性菌

が生存していることが推測され得る。

(c) 病巣よりの SM 耐性例で、喀痰よりの SM 感性例

表 23 で分る如く、切除肺内結核病巣と、術前の喀

表23 病巣よりの SM 耐性例で喀痰よりの SM 感性例

症 例	病 巣 の SM 耐 性 例
	喀 痰 の SM 感 性 例
325	43 (13.5%)

痰よりの SM 耐性検査成績では、明らかに、前者の方が、13.5 % の高率を示している。

即ち、今日行い得る如何なる方法をもつても、尚且喀痰よりは、SM 耐性結核菌が、13.5 % も発見されないうといえる。

従つて、肺切除の適応症例に関する限り、術前の喀痰で、SM 耐性菌が発見されなくとも、病巣の中には、13.5 % も高率に SM 耐性菌が存在していることを頭に入れて、我々臨床医家は、肺結核症患者の治療に当らなければならない。

斯様な耐性菌は前篇で述べた如く、空洞群に圧倒的に多く発見されるものであるから、一定期間、一定量の化学薬剤を使用し、尚且、空洞が認められる症例に対しては、何等ためらうことなく、一刻も早く、外科的療法に切かえることこそ肺結核症治療の要諦であり、患者を不幸から救い得る唯一の道であるとするものである。

(d) 病巣よりの PAS 耐性例で喀痰よりの PAS 感性例

表 24 で分る如く、喀痰よりの PAS 感性例で、切

表24 病巣よりの PAS 耐性例で喀痰よりの PAS 感性例

症 例	病 巣 の PAS 耐 性 例
	喀 痰 の PAS 感 性 例
220	15 (6.5%)

除肺内結核病巣より PAS 10 r 以上の完全耐性例との差は、15 例で 6.5 % である。此の数字ではそれ程大きい優位の差は認めにくい、之は前篇及び前々篇でも述べた如く、PAS そのものの耐性結核菌が極めて少数きり認められず、尚且 PAS 完全耐性菌は、我々が日常の肺結核症の治療に、それ程重大なる支障を生ずるが如き役割は演じて居らないので、此の点左程問題にはならないと考えられる。

(e) 病巣よりの INH 耐性例喀痰よりの INH 感性

例

表 25 で分る如く、喀痰より INH 感性例で、切除
表25 病巣よりの INH 耐性例で喀痰よりの INH
感性例

症 例	病 巣 の INH 耐 性 例
	喀 痰 の INH 感 性 例
89	4 (6.4%)

肺内結核病巣より INH 1 μ 以上の完全耐性例との差は、6.4% で PAS のそれと殆んど同じである。

此の INH 耐性結核菌は、一般には弱毒化されているといわれているし、北本の如きは INH 10 μ 以上の完全耐性菌が、SM 10 μ 以上の完全耐性菌と共存している場合には、シューブを起す可能性も、又肺切除術後の合併症の発生も、極めて低率であると述べている。

然しながら、之とても人によつては、カタラーゼ反応陽性のもののみが、弱毒化されているので、カタラーゼ反応陰性の INH 耐性菌の毒力は、依然として強いといわれているし、果して INH 耐性菌が、北本の如く、弱毒化されているものばかりではなさそうである。

従つて、INH 耐性菌といえども、決して治療上軽々に扱われるべきものではない。

(f) 病巣及び喀痰中の三重及び二重耐性例

表 26 で分る如く、喀痰と病巣と双方から三重耐性が認められたものが2例あり、此の2例の予後は、前

表26 病巣及び喀痰中の三重及び二重耐性例

症 例	薬 剤	SM PAS INH	SM PAS	SM INH	PAS INH
355		2 (0.6%)	8 (2.4%)	0	0

表27 病巣及び喀痰中の二重耐性例の予後

症 例	良 好	不 良		
	社会復帰	膿 胸	シューブ	膿 + 瘻
8	2 (25%)	3 (37.5%)	2 (25%)	1 (12.5%)

編の表 17 で既に説明した如く、1例で予後良好で、1例が予後不良であるが、良好の1例も、肺切除直後には膿胸を合併し、再手術を施行した結果良好なる経過をとつたものである。

又喀痰と病巣の双方から二重耐性が認められたものが8例あるが、此の予後は表 27 の如くである。

即ち、肺切除術後良好なる経過をとり、既に社会復帰を行っているものが僅かに2例で、全例8例に対する25%にすぎない。残り6例の75%は予後全く不良であつて、前途は暗胆たるものである。

その内訳は、膿胸が3例で37.5%、シューブが2例で25%、膿胸と気管枝瘻を同時に併発したものが1例で、12.5%である。

之を喀痰のそれと比べると、社会復帰及び社会復帰可能のものが8.8%と半数以上あるにもかかわらず、僅かに25%きりの低率である。又病巣のそれと比較しても、社会復帰が66.6%とこれ又半数以上で、喀痰と病巣の双方に二重耐性が認められた場合には、予後は全く不良であるの一言につきる。

(4) 小 括

喀痰と切除病巣中の SM, PAS, INH 耐性菌の比較検討を行つたが、SM の場合、喀痰では耐性が発見されなかつたが、病巣から新たに発見されたものが13.5%も多く、PAS, INH の場合は、6.5% と 6.4% で、その程有意の差は認められない。

又喀痰と病巣中の双方に、三重耐性が認められたものは、僅かに2例にすぎないが、二重耐性の認められたものは8例あり、之等は何れも予後が不良であり、肺結核症治療上に、薬剤耐性の問題が、如何に重要な役割を演ずるか痛感するわけである。

以上のように切除病巣と、喀痰中における薬剤耐性結核菌の比較検討を行つた成績は殆んどなく、安藤⁽⁴⁾がその論文の中で僅かに触れているにすぎない。

即ち安藤も、喀痰中よりも病巣内により多くの耐性菌が存在し、而も被包乾酪巣中よりも、空洞内に遙かに多い点を認めているが、此の点著者と全く同感である。

第IV編 SM 耐性菌の動物実験

(1) 実験目的

元来耐性菌の毒力を検査するために、各種薬剤に対する動物実験が行なわれているが、最近では INH 耐性菌の毒力の問題が、殆んどすべてであるかの如く、INH 耐性菌の動物実験成績が数多く発表されている。然しながら之等は何れも耐性菌を動物に接種して、感染発病及びその動物の各臓器の病理解剖学的並びに細菌学的検索が行なわれているのみで、更にそれ等の耐性菌を次の動物に接種して、感染発病を検討した研究成績は、内外の文献をみても殆んど見当らない現状である。

著者は此の点に思いを致し、耐性菌が何代もくり返

し体内を通過した場合に、果して感染発病する力が強くなるであろうか、或いは弱くなるであろうかについて研究すべく、二代、三代と動物に継代接種を行つて、その毒力の程度を病理解剖学的に検索しようと試みたのが、本実験の目的である。

(2) 実験方法

H₃₇Rv 菌株を使用、SM 1,000 r 耐性菌を作り、0.1 mg/cc を 250~300 g のモルモットの後肢内側、或いは時には腹腔内に注射し、対照として、H₃₇Rv 菌、0.1 mg/cc を同様モルモットに接種した。

之等接種されたモルモットは、皆何れも接種前にツベルクリン反応を施行して、結核菌未感染を確認したものである。

接種後モルモットは、毎週1回レーメル反応を行い、接種後3~8週してすべてレーメル反応陽性となつたものを剖検して、之等モルモットの肺、肝、脾、各淋巴腺の病変を肉眼的に観察すると同時に、夫々の臓器を十分にホモジェートして、結核結節を作つている臓器のエムルジョンを作製して、SM 耐性培地 (10 r/cc 100 r/cc, 1,000 r/cc 含有) に培養すると同時に、之を第2代の動物に接種し、前述と全く同様に接種後レーメル反応を施行し、陽転したモルモットを接種後3~8週の間に剖検し、動物陽性のモルモットの臓器から、上記同様エムルジョンを作り、耐性培地に培養すると同時に、更にモルモットに接種して、之を前記同様の方法で剖検を行つたものである。

(3) 実験成績

(a) 接種動物の感染発病について

H₃₇Rv 菌株で、SM 1,000 r 耐性菌を作り、之を0.1 mg/cc を予めツベルクリン反応を施行し、感染の有無を確認しておいたモルモット2匹に接種し、一方対照として、H₃₇Rv 菌株 0.1 mg/cc を同様にしてモルモットに接種して、接種後毎週レーメル反応を行い、陽性になる迄施行した所、耐性菌株を接種したものも、対照群も皆何れも、接種後2~5週で完全に陽転し、之等のモルモットを接種後3~8週で剖検を行い、肺、肝、脾の何れか1つに結核結節が肉眼的に認められた症例を陽性とするれば、表28の如くである。

即ち耐性菌接種群では、モルモット12匹中10匹の83%が、コントロールでは5匹中4匹の80%が陽性であつた。

之等のモルモットの肉眼的に結核性病変を確認された各臓器は、夫々別々にホモジェートして、各臓器のエムルジョンを作り、培養すると共に動物接種を行つ

表28 動物の接種成績

菌	陽 性	陰 性
H ₃₇ Rv (SM 1,000 r 耐性)	10 (83%)	2 (17%)
対 照	4 (80%)	1 (20%)

表29 動物陽性の臓器所見

臓 器	肺	肝	脾	淋巴腺
H ₃₇ Rv (SM 1,000 r 耐性)	5 (50%)	6 (60%)	9 (90%)	7 (70%)
対 照	4 (100%)	3 (75%)	4 (100%)	1 (25%)

た。

(b) 動物陽性群の各臓器の肉眼的所見

耐性菌接種群の動物陽性を示した10匹の各臓器の肉眼的所見で、明らかに結核結節を確認されたものは、表29で分る如く、肺が10例中5例の50%、肝が10例中6例の60%、脾が10例中9例の90%、淋巴腺の腫脹著明のものが、10例中7例の70%で、殆んどすべてのモルモットにおいて、脾が結核性変化を起していたといえる。

コントロールでは、肺が4例全例、肝が4例中3例の75%、脾が4例全例、淋巴腺は4例中僅かの1例の25%に結核性変化が確認された。

之等を検討してみても、従来より諸家の報告にもある如く、殆んどすべてのモルモットにおいて、脾臓が結核性変化を起すとの報告と、本実験の成績も一致している。

(c) 各臓器よりの耐性検査成績

表30で分る如く、動物陽性のモルモットで、SM

表30 臓器よりの耐性検査成績

耐 性	0	10 r	100 r	1,000 r
臓 器				
肺	1	1	1	1
肝	1	1	1	1
脾	3	3	3	3
淋 巴 腺	4	4	4	4
計	9	9	9	9

耐性群並びにコントロールの両方共、肺、肝より夫々1個、脾から3個、淋巴腺から4個を選び、ホモジェートした臓器のエムルジョンを培養した所、全例共に、培養陽性であり、而もSM耐性の程度は、全く減弱していないことがわかる。

表31 第2代動物の接種成績

例 数	成 績	
	陽 性	陰 性
47	2 (4.3%)	45 (95.7%)

此の成績からして、SM 耐性菌で感染発病させた第1代の感染動物の各臓器からは、依然として、SM 耐性度は減弱しないばかりか、新に、感染発病せしめる毒力を持っているかの如く考えられる。

(d) 第2代動物の接種成績

前項でのべた臓器のエムルジョン 0.1 cc を、更にモルモットに接種して、前述のように、レーメル反応で、陽転をしながら剖検を行った。

臓器は表 29 でわかる如く、肺を 5、肝を 6、脾を 9、リンパ腺を 7 と夫々エムルジョンを作り、夫々の臓器を 1~2 匹のモルモットに接種し、総計 47 匹を使用した。

前述の如く、3~8 週で剖検を行ない、各臓器の中 1 つでも結核結節を肉眼的に確認出来るものを、動物陽性とするならば動物陽性率は全例 47 例中、僅かに 2 例の 4.3% にすぎず、残り 45 例の 95.7% は陰性であつた。

此の成績からして考えるに、初代接種動物の臓器からは、結核性病変が認められて居つても、而も試験管内では発育し、耐性濃度は減弱していないにも拘らず、動物を発病させる力は極めて弱いということがいえる。

(e) 第2代動物陽性群臓器よりの耐性検査及び動物実験

第2代動物陽性は 2 例であるが之等の各臓器より、前述の如く、エムルジョンを作り、表 30 と全く同様に培養を行った所、SM 1000 γ 耐性群よりは、1 例も培養に成功しなかつた。

更に此のエムルジョンを 12 匹のモルモットに接種して剖検を行ったのであるが、全例共に陰性であつた。

此の事実からして考えるに、SM 耐性菌は動物の体内を経る毎に、毒力が次第に減弱して行くのではないかと考えられるである。

(4) 小 括

以上の実験成績から、考えられる事は、SM 耐性菌は第1回の感染では、動物を発病せしめることが出来るし、耐性濃度も全く減弱しないのであるが、感染発病を起した SM 耐性菌は、更に次の動物に対しては、

感染させても、更に次の動物に対しては全く無力であるといえる。

此の事実は、近時臨床医家が、耐性菌による初感染発病の恐ろしさを警告してはいるが、はつきりと耐性菌による感染発病があると断定出来る症例は、内外の文献を眺めてみても全くの少数例にすぎない。

この少数例に過ぎない事実と、本実験の成績とが、何か一致する点があるように考えられて、此の動物実験成績は、将来に多くの示唆を与えるに十分なる、而かも極めて興味のある成績であると考えられる。

全篇に対する総括及び考察

喀痰及び切除肺内結核病巣から各種薬剤耐性結核菌の検索を行い、更に両者を比較検討し、最後に SM 耐性菌の動物実験を行ったのであるが、今それ等の諸成績に対して総括的な考察を加えてみる。

喀痰中における耐性結核菌の分布は、SM 10 γ 以上の単独耐性を示すものが約 20%、PAS 10 γ 以上の単独耐性を示すものが 13.7%、INH 1 γ 以上の単独耐性を示すものが 11.7% と、皆何れも可成り高い頻度で分布しているが、之等は岡野⁽¹⁾、楠等がいつている如く、胸部 X 線学的に、空洞が確認された症例に圧倒的に多く見られる現象である。

更に、二剤或いは三剤に耐性を示す症例も、例数ではそれ程多く認められないが、之等も空洞を有する症例に多く認められ、尚且、二剤及び三剤耐性例の予後に至つては、全く不良そのものであつて、化学療法剤なき時代の惨憺たる様相を呈しているといえるので、化学療法を施行するに当つては、単独耐性例を作ることすら芳しいことではないが、ましてや二剤、三剤耐性例を作るに至つては、言語道断といわなければならない。

之等の耐性例は、今日迄化学療法剤の使用量と、使用期間、更には肺結核病巣と、密接なる関係を有する如くに、諸家の間では一般的に考えられているのであるが、著者は、抗生物質の使用量とか、使用期間よりも寧ろ、その組合せ方、即ち使用方法に重大なる因子が存在しているように考える。たとえば、著者の実験成績から SM 単独耐性例のみをとりあげても、SM、PAS、INH の三者併用療法群では僅かに 7.9% であるが、SM、PAS の二者併用療法群では 13.4% で、前者の約倍の出現率を示している成績からもうなづけると考える。

次に、切除肺内結核病巣における耐性結核菌の分布は、SM 10 γ 以上の単独耐性を示すものが 21.1%、

PAS 10 μ r以上の単独耐性を示すものは11.3%, INH 1 μ r以上の単独耐性を示すものは13.2%で、何れも高い頻度で出現しているが、之等は喀痰の場合と同様に、何れも空洞を有する症例に多く見られる現象である。

更に二剤或いは三剤に耐性を示す症例も、喀痰におけると同様に、例数では極めて少数ではあるが、斯る症例の予後は、高田⁽⁴²⁾、久保田⁽⁴³⁾、Joachim kracht⁽⁴⁴⁾等のいう如く、喀痰のそれにおけるよりも更に暗胆たるものである。

又同一症例を使用して喀痰及び切除肺内結核病巣における耐性菌の比較検討を行った所、病巣内においては、PAS 10 μ r以上の単独耐性菌と、INH 1 μ r以上の単独耐性菌の分布は、喀痰のそれと比較してそれ程有意の差を認めにくかったが、SM 10 μ r以上の単独耐性菌の場合は、喀痰よりも病巣の方から13.5%多く発見されている。而も之等の大多数は空洞を有する症例であることは前述の通りである。

喀痰と病巣の双方から、二重或いは三重耐性が認められる同一症例の予後に至つては、病巣のみの場合の予後以上に不良であつて、極端なる表現をすることが許されるならば、全例が社会復帰不能の状態であるといえる。

斯様な事実思いを致す時、臨床医家は、肺結核症患者の治療に当り、耐性菌の出現を出来得る限り防止するように心掛けると共に、一定期間、一定量の化学療法を行つても、尚且、一定の大きさ以上の病巣或いは空洞が確認される場合には、出来るだけ早期に、外科的療法に切り変えることが、不幸な肺結核症患者を少くする最良の方法であると考ええる。

之を要するに、同一症例において喀痰と病巣の双方より耐性菌の検索を行い、比較検討を加えた成績は、全く皆無の状態であつて、著者の此の実験成績は、肺結核症治療の上に一つの大きな示唆を与えるものと確信していた。

最後に SM 耐性菌の動物実験については、いささか考察を加えるのであるが、近時耐性菌の初感染の問題が、諸家の間で大きくとり上げられてきているので、耐性菌が人体内を、くり返し通過する場合に、一体どのような毒力を維持するものであるかについて、検討を行ったのが著者の実験の目的である。

従来、SM 耐性菌の毒力の問題については、寺崎⁽⁴⁵⁾は SM、INH の二重耐性菌をマウスに接種し、単独耐性菌と毒力を比較した所、両者間に有意の差は認められないと述べ、吉田⁽⁴⁶⁾は耐性株と感性株とを夫々モル

モットに接種した所、両者間に毒力の差は認められないと述べているが、何れも動物に接種してその毒力を観察しているのであつてこれを次の動物に接種し、更に又次の動物に接種するという実験は全く見当らない。

著者は先づ H₂R_v 菌株より SM 1,000 μ r 耐性菌を作り、之をモルモットに接種し、感染発病したモルモットの臓器のエムルジオンを、更に次のモルモットに接種し、同様感染発病したモルモットの臓器のエムルジオンを、次のモルモットに接種した所、最早モルモットを感染発病せしめえなかつた。

此の実験と共に、エムルジオンより3%小川の SM 耐性培地に培養を併せ行つたが、培養成績も、動物発病の成績と全く一致していた点は、極めて興味深いと考えられる。

此の実験成績から考えられることは、耐性菌による初感染の問題との関連性が考えられるわけである。

耐性菌による感染発病の問題は、諸家の間で最近とくに、大きくとり上げられてきており、その報告も可成り多く見られる。先づ Robert Debri⁽⁴⁷⁾は、394 例の化学療法未施行の患者から、18 例の 4.5% に耐性菌による初感染発病を報告しており、谷脇⁽⁴⁸⁾は 167 例の化学療法未施行の患者から、SM 10 μ r 以上の耐性例が 21 例、INH 1 μ r 以上の耐性例が 1 例を報告している。

小森⁽⁴⁹⁾は 50 例中 SM 10 μ r 以上の耐性例 2 例を報告し、年々増加の傾向にあると結んでいる。

Rertay⁽⁵⁰⁾は 1,104 例中 2% に耐性菌による感染発病を報告しており、著者も之迄に 1,200 名の入所患者中、僅かに 3 例の耐性菌による感染発病者を経験したにすぎない。

之等の人達の報告をみても、耐性菌による感染発病は大体 2~3% 程度であり、実際には可成り耐性菌を持つた開放性患者が、未隔離のままで居る我が国においては、案外に低いアベレージであるように考えられる。

此の事実と著者の動物実験成績と考え合わせるならば、少くとも SM 耐性菌に関する限り、動物の体内をくり返し通過する場合には、その毒力は大幅減弱し、遂には感染発病せしむる力が全く失なわれてしまうのではないかと考えられるが故に、SM 耐性菌による今後の感染発病者は、それ程急激に増して行くものとは、どうしても考えられない。

結 論

1) 喀痰中の耐性菌の分布の状態は、SM 10 τ 以上の単独耐性菌が 20%, PAS 10 τ 以上の単独耐性菌が、13.7%, INH 1 τ 以上の単独耐性菌が 11.7% である。

2) 切除肺病巣内の耐性菌の分布の状態は、SM 10 τ 以上の単独耐性菌が 21.1%, PAS 10 τ 以上の単独耐性菌が 11.3%, INH 1 τ 以上の単独耐性菌が 13.2% である。

3) 以上の SM, PAS, INH 耐性菌は、何れも空洞を有する症例に圧倒的に多く見られる。

次いで被包乾酪巣群、結核腫群の順であるが、INH 耐性菌は結核腫群の方が若干上回っている。

4) 化学療法剤と耐性菌出現の関係は、その使用量及び使用期間よりも、むしろ病巣の性状と抗生物質の組合せ方、即ち使用方法に因子が存在するようである。

5) 二剤及び三剤耐生例の予後は、何れも極めて悪く、殊に三剤耐性例の予後に至つては、化学療法剤なき時代を勞働せしめる状態である。

6) 従つて、肺結核症患者の治療、殊に化学療法を施行する場合には、耐性菌の出現を出来得る限り防止するように努めなければならない。

7) 一般に行われている、SM, PAS の二者併用療法よりも、SM, PAS, INH の三者併用療法の方が、耐性菌の出現率は低い。

8) H₂Rv 菌株による SM 1,000 τ 耐性菌の動物実験では、第 1 代の接種動物では、83% が動物陽性であり、之等の各動物の臓器のエムルジョンを作り、更に次の動物に接種した所、僅かに 4.3% 動物陽性であり、更に之等の各動物の臓器のエムルジョンを作り、再度動物に接種した所、動物は全例陰性であつた。

9) 従つて、SM 耐性菌は、動物の体内をくり返し通過する場合には、次第に感染、発病力が減じて行くと考えられる。

10) 耐性菌による初感染の問題がとりあげられてきているが、SM 耐性菌に関する限り、今後増加の増向をとるものとは考えられない。

終りに当り、終始御指導、御校閲を賜つた、日本医科大学細菌学教室、木村義民教授、御援助を戴いた旭ヶ丘療養所長、石井晃博士、各種実験に御協力を戴いた旭ヶ丘療養所臨床検査室主任、山岸儀造技手及び粕谷重治氏に対して、深甚なる謝意を表します。

参 考 文 献

1) E.D. Medlar et al.: Am. Rev. tuberc., 66, (1) 36 (1952)

2) 小川政敏: 日結, 12, (9), 81 (1952)
 3) 芳賀敏彦: 日結, 12, (9), 652 (1953)
 4) Joseph P. Kazlowski et al.: Am. Rev. tuberc., 73, (2), 266, (1956) 5) Berunstein and W. Steenken: Am. Rev. tuberc., 73, (2), 370 (1954)
 6) A. Meyer: Poumon, 10, (6), 539 (1954)
 7) G. Brouet et al.: Poumon, 10, (6), 576, (1954)
 8) Gladys L. Hobby et al.: Am. Rev. tuberc., 70, (2), 191, (1954)
 9) 小川辰次, 他2: 日本医事新報, 16, (27), 20 (1955)
 10) 桑原重大: 広島医学, 8, (8), 750 (1955)
 11) 柴谷四郎, 他3: 結核診療, 9, (5), 723~728 (1955)
 12) 小川辰次: 日結, 15, (4), 245 (1951)
 13) Abraham Falk et al.: Am. Rev. tuberc., 70, (4), 689 (1954)
 14) 貝田勝美, 他7: 結核診療, 8, (8), 215 (1955)
 15) 島村喜久治: 結核診療, 8, (3), 155 (1955)
 16) 牛場大蔵: 結核診療, 8, (3), 120 (1955)
 17) G.L. Hobby et al.: Am. Rev. tuberc., 68, 477, (1953)
 18) R. Dubos: Am. Rev. tuberc., 67, (5), 680 (1953)
 19) Steenken: Am. Rev. tuberc., 68, 477 (1953)
 20) F. Beck & D. Yegian: Am. Rev. tuberc., 66, (1), 44, (1952) 21) H.L. Katz: 12th Conf. Chemother. Tbc., Yeter. Admin., Army, Febr. 1953, Atlanta.
 22) Steel: The bacteriology of resected pulmonary Lesions, 12 th cham. of tbc, 207, (1953)
 23) F.C. Larson: 12 th Chem. of tbc., 203, (1953)
 24) G.E. Gravilla: Am. Rev. tbc., 68, 707, (1953)
 25) 佐野竹次郎: 結核研究の進歩, 13, 225 (1956)
 26) 石井 晃, 他2: 第8回日本胸部外科学会 (1955)
 27) Western and A. Goldman: Dis. of Chest, 25, (6), 601, (1954) 28) Hackel: Tbk-Argt, 9, (8), 472, (1955)
 29) A. Lemberger: Tbk-Argt, 9, (4), 200, (1955)
 30) 杉山浩太郎: 臨床と研究, 32, (11), 1089 (1955)
 31) 牛場大蔵: 日本臨床, 14, (4), 72 (1956)
 32) F.W.A. Tarabull & Sheiea M. Stewart: Am. Rev. tuberc., 73, (3), 406 (1956)
 33) 岡 捨己, 他1: 結核診療, 8, (3), 187 (1955)
 34) 宮中 忍: 結核診療, 8, (3), 187 (1955)
 35) D. Yegian et al.: Am. Rev. tuberc., 61, 483, (1950) 36) W.H. Bailey: Am. Jour. Clin. Patholog., 21, 241 (1951) 37) 北本 治: 結核, 34 (3), 161 (1959) 38) 楠 正久: 日結, 17, (10) 720 (1957) 39) 楠 正久: 日結, 17, (11), 807 (1957) 40) 安藤良輝: 結核, 34, (12), 844 (1959)
 41) 岡野義一郎: 広島医学, 7, (1), 133 (1959)
 42) 高田純男: 京都大学結核研究所紀要, 7, (3), 増刊, 2, 151 (1959) 43) 久保田三郎, 他7: 共済医報, 7, (3), 311 (1958) 44) Joachim Kracht & Gertrud Herdstruktur: Beitr klin. Tub., 118, (6), 379, (1958)
 45) 寺崎 隆: 金沢大学結核研究所年報, 16, 一中, 223 (1958)
 46) 吉田啓一, 他2: 金沢大学結核研究所年報, 15, 一上, 73 (1957)
 47) Robert Debri. H. Nonffard et al.: Am. Rev. Resp. Dis., 80, (3) 326, (1959)
 48) 谷脇 舜: 共済医報, 8, (3), 435 (1959)
 49) 小森次郎: 長崎医学会雑誌, 33, (10), 1345 (1958)
 50) N. Rertay et al.: Beitr. Klin. Tub. 119, (1), 67 (1958)