

結核初感染者に対する抗結核剤投与による 発病防止に関する研究

発病を防止出来なかつた症例の検討

昭和34年10月19日 受付

信州大学医学部戸塚内科教室(指導:戸塚忠政教授)

半田 健次郎

Studies on Prevention of Tuberculosis with Antituberculous Drugs On the Clinical Courses of Unsuccessfully Prevented Cases

Kenziro Handa

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University

(Director: Prof. T. Tozuka)

緒言

著者は前報^①において小中学校生徒及び成人のツ反応自然陽転者に対して陽転直后より INAH の予防投与を行い長期観察を行つた結果、かかる抗結核剤の予防投与が結核初感染者の発病防止上有効であることを認めた。然しながら少数ではあるが尚発病者を認めて居り、予防投与によつて発病率が明らかに減少し、而も初感染にひきつづく間もない期間内の発病が阻止される事を認めたが、しかしこれによつて発病者を皆無にすることは理想ではあつても現実には不可能事であつて千葉他^②、戸嶋他^③、伊藤^④、高橋他^⑤、Zorini^⑥等も発病者のあつたことを報告している。著者は結核初感染直后乃至比較的早期に発病防止の目的でSM, PAS, INAH 等の抗結核剤を投与したにもかかわらず発病した6症例を経験した。これら症例の中にはツ反応陽転直ちに薬剤投与が行われた3例の他に、自然陽転時から1年或いはそれ以上過ぎたと思われる時期から薬剤投与を行つたもの2例と、ツ反応陰性でありながらレ線所見において肺門リンパ腺炎乃至肺浸潤の疑診の下にツ反応陰性時から化学療法を行つたもの1例が含まれている。

近来結核初感染または初感染結核症に化学療法を行う事の適否が病理形態学的方面から論じられ、一方化学療法を可とする立場からもそのツ反応陽転後の投与開始時期については種々な見解がある。更に初感染直ちに或いは比較的早期に強力な抗結核剤の予防投与を行つて、しかも発病した場合の発病の原因、病態、薬剤耐性菌の出現についての臨床報告は未だ殆んど見られない。著者は、この点が今後の予防投与実施上大きな課題であり、かかる症例の検討は興味あるものと考え、ここに報告する。

症例

第1例 中○光○ 29才女 主婦

家族歴：弟が昭和28年5月中旬(患者のツ反応陽転発見直后)職場の健康診断で肺結核と診断され療養中である。

既往歴：特記すべき事はない。

現病歴：昭和27年12月ツ反応陰性、翌昭和28年1月頃より全身倦怠、食慾不振があり、同年5月上旬ツ反応陽転を発見した。BCG接種は行つた事はない。5月11日赤沈15~30mm、胸部レ線写真に異常所見を認めず(附図1a)、結核初感染として発病防止の目的で INAH 1日40mg (1mg/kg) 毎日投与を某医の指示により開始した。以来特別の自覚的及び他覚的症狀なく教職に従事し、6月中2週間及び昭和29年1~2月の間50日都合により休薬した他は昭和29年6月まで約1年1ヶ月にわたり服用した。この間何らの副作用はなく、又胸部レ線写真にも異常を認めず、予定の期間服用したのち中止した(INAH 総量12.23g)。昭和29年3月退職、結婚し、9月には約1ヶ月間夫の実家で無理な生活が続いた。昭和30年2月テール様便と腹痛があり、某医により胃潰瘍の診断の下に約1ヶ月間の治療を受け軽快し、4月より再び教職に復すべく3月末に身体検査を受けた処左中肺野に浸潤病巣を指摘された(附図1b)。当科外来を訪れ、4月11日入院した。

入院時所見：身長156cm、体重37.0kgでやせている。咳嗽、喀痰なく、胸部理学的所見は左背中央部が呼吸音鋭利かつ粗、胃液検査及び胃レ線検査正常、糞便中虫卵及び潜血反応陰性であるが血液検査で貧血を認め(血色素量ザリー66%、赤血球数356万、色素係数0.93)血小板数89.050、白血球数5.800で、その百分比は略々正常、Slide Cell Culture法(以下SCCと略す)による結核菌発育阻止力は(卅)で

弱い阻止力を示している。

入院後1週間で都合に依り退院し、自宅で安静療法をつづけた。入院以来頻回にわたって含嗽水培養を行った廻2回結核菌を証明し、これの薬剤耐性検査の結果、SM 10r 完全耐性、PAS 及び INAH には耐性がなく、年余にわたり投与した INAH に対しての耐性を獲得していない事がわかった。治療としては入院以来化学療法は施行せず安静のみで経過を観察したが順調に良好の経過をとり、7月の胸部レ線写真で改善を認め、赤沈も正常化した。

第2例 青〇 稔 23才 男 会社員

家族歴：脳卒中の素因がある他特別のことはない。

既往歴：9才時百日咳を経過した以外特別のことはない。

現病歴：昭和30年3月ツ反応陽転した。(BCG接種は行っていない)。胸部レ線写真で異常所見を認めず、結核初感染として同年4月より会社診療所にて INAH 1日 200mg 週2日の予防投与を開始し、同年10月まで6ヶ月間行つた (INAH 総量 10.3g)。INAH 投与中も投与後も自覚症状なく、また3~6ヶ月毎の胸部レ線写真でも引き続き異常所見を認められず、普通に勤務に従事していた。昭和32年6月30日感冒感があり 38.5°C の発熱、咳嗽、膿性喀痰があり、某医にインフルエンザと診断され3日間の治療で軽快し勤務に出た。同年7月15日頃再び 39°C の発熱があり、2日間で解熱、咳嗽、喀痰は続いていたが勤務を続けて居り、8月中旬に某医による胸部レ線写真の結果異常陰影を指摘され、同月16日に当科に入院した。

入院時所見：体格中等大、体重 48.0kg で栄養はおとつている。体温 39°C、脈拍 96 整、頸部リンパ腺触れない。胸部理学的所見は打診上右背上部短、肺肝境界第6肋間腔、聴診上右前上部及び上背部に小水泡性ラ音を聴取し、声音振盪は右側が強く、呼吸性移動は左右共に3横指径であり、心濁音界及び心音は正常で、腹部及び反射機能に異常所見はない。

臨床検査成績では赤血球数 390 万、血色素量ザリー 80%、色素係数 1.02、白血球数 4500、その百分比はほぼ正常である。尿尿に異常なく、肺活量 1920cc、赤沈 67~92mm、喀痰は膿性で少量であるが結核菌塗沫陽性 (ガフキー6号)、結核菌の薬剤耐性は SM 1r 完全耐性、INAH 0.1r 部分耐性である。ツ反応は $\frac{0}{15 \times 15}$ 、S.C.C は (卅) で結核菌発育阻止力は非常に弱く、CRP は (卅) で強陽性、血漿総蛋白量は 5.8% で、その電気泳動分層 (Tiselius) は A1 41.8%、 α -G1 12.8%、 β -G1 9.6%、 ϕ 8.0%、 γ -G1 27.8% で A1 の減少、 α -G1 及び γ -G1 の増加を認める。胸部レ線

写真では肺門部から右上肺野全体にわたる陰影および右横隔膜の挙上を認める (附図 2a)。

入院後 39°C 以上の弛張熱が持続し、入院3日目より PAS 10.0g 連日、SM 1.0g 週2日、INAH 200mg 週2日の化学療法を開始した。同月20日頃より胸部右前上部鼓性濁音を呈し同23日の肋膜穿刺により黄色、軽度混濁した液約 50cc を採取した。液の性状は PH 7.4、比重 1023、蛋白含量 4.2%、リバルタ反応陽性、細胞数 400 で、その種類は主にリンパ球、結核菌その他の細菌は塗沫、培養共に陰性であった。胸部レ線写真では右側全体の均等性陰影を認めた (附図 2b)。治療を継続し入院3週后には体温 37.8°C 前後となり、喀痰も殆んどなく結核菌塗沫陰性になったが、赤沈は依然促進し、胸水の減少をみないため9月26日よりプレドニン 1日 10mg 連日投与を行つたところ翌日より平温となり、赤沈 25~38mm と改善をみ、胸水の減少を来たしたので15日間総計 150mg でプレドニンを中止したところが再び症状悪化を来たしたので更に11月4日よりプレドニン 10mg 連日 15日間投与によつて再び症状が改善された。発熱はなく、喀痰中結核菌は塗沫、培養共に陰性となり、その後経過順調で昭和33年1月には赤沈 4~14mm と正常化し、肺活量 2300cc と増加し、体重も入院時に比し 7.5kg 増加した。また胸水は消失し、同時に胸部レ線写真上右上野の病巣も改善縮小した。以後引き続き PAS, SM, INAH の三者併用療法を続行し、結核菌は含嗽水、胃液培養にても連続陰性で経過極めて良好にて昭和34年2月のレ線写真では肋膜肥厚と鎖骨下部の硬化性小病巣をのこすのみとなり (附図 2c)、同年6月6日退院した。抗結核剤の使用量は PAS 6,540g、INAH 38.4g、SM 98g で、入院時以外の結核菌薬剤耐性検査は培養陰性のため検査出来なかつた。

第3例 宮〇 淳 14才 男 中学生

家族歴：家族に結核の人はいないが、叔父が1人結核性腹膜炎、叔母が1人肺結核を経過している。

既往歴：生来健康で著患を知らない。

現病歴：昭和26年春ツ反応陰性でBCG接種を受けた。昭和27年7月ツ反応 (卅) となり自然陽転と認められ、胸部レ線写真で異常所見を認めなかつたが結核初感染として発病防止の目的で INAH 1mg/kg 連日の投与を開始した。以後自覚症状はなく平常通り通学を続け、3ヶ月毎のレ線写真でも異常なく、INAH の副作用もなく、昭和28年7月まで予定通り1年間服薬して中止した (INAH 総量約 9.1g)。その後何らの症状なく、又6ヶ月毎の胸部レ線写真でも異常所見が認められなかつた。昭和33年5月学校での集団検診で

レ線検査の結果左中肺野の異常陰影を指摘され、6月11日A病院に入院した。

A病院入院時所見：体格、栄養共に中等、頸部リンパ腺触知せず、胸部理学的所見は打診上異常所見なく、聴診上左下背部で呼吸音の増強が認められたがラ音は聴取されていない。腹部その他に異常所見は認められていない。血液所見は血色素量ザリー95%、赤血球数378万、白血球数6300でその百分比は正常、尿はウロビリノーゲン(+)の他異常なく、糞便に異常所見は認められていない。喀痰は全くなく、含嗽水及び胃液の結核菌培養は行われていない。胸部レ線写真上左中肺野心臓陰影の外側にそつて浸潤性陰影が認められた(附図3a)。赤沈5~8mm。入院後の経過は咳嗽、喀痰なく、体温は平常、食欲良好で6月13日よりPAS 8.0g 連日、SM 0.5g 週2日、INAH 150mg 週2日の化学療法を受けたが7月末に頭痛と耳鳴を訴えたのでSMは計8.0gで中止され、以後PASとINAHの併用療法が続けられたが患者の都合で8月12日退院した。退院後1週間位でA病院に通院しなくなつたため以後の治療は中止されていたが昭和34年4月咳嗽を訴えて再び上記A病院を訪れ、胸部レ線写真の結果入院時とはほぼ同様の陰影を認められ(附図3b)、同日よりヒドロソサン 0.5g 連日投与が開始され目下治療中である。

第4例 藤○幸○ 16才女 中学生

家族歴、既往歴：特記すべき事はない。

現病歴：昭和26年春ツ反応陰性にてBCG接種を受け、昭和27年春陽性、同28年春陽性であつた。昭和28年8月下旬虫垂切除術を受けたがその後微熱と左季肋部痛が続いた。9月下旬より咳嗽、喀痰があり、9月28日当科外来受診し、扁桃腺肥大を認め、胸部聴診上左前中央部及び下部呼吸音粗、胸部レ線写真上左肺紋理増強し(附図4a)、赤沈93~103mm、ツ反応 $\frac{15 \times 12}{16 \times 12}$ 、喀痰培養にて結核菌コロニー1ヶを証明した。結核初感染として10月3日よりINAH 1日50mg 毎日投与を開始した。微熱は相変らず続き10月26日には赤沈113~129mmにおよんだ。11月26日38°C以上の発熱があり約1週間続き、心悸亢進、呼吸促迫があり、白血球数12,000で某医により心内膜炎の疑診の下にペニシリン30万~150万単位毎日注射、SM 1.0g 毎日注射により37°C内外に解熱した。12月末の胸部レ写真は前回と変りなく、ペニシリンは16日間使用して中止し、SMは翌昭和29年1月21日まで計26gを使用し耳鳴のため中止した。この頃の喀痰培養の結果結核菌は陰性であつた。以来微熱がとれないまま時々当科外来に受診していたが赤沈は依然高度促進

していたのでPAS 5.0g 毎日、INAH 50mg 週2日の投与を行つたがPASは食欲不振のため2月25日中止し、以後INAHのみ投与し、4月からはINAH 100mg 週2日を10月まで服用した。この間微熱は依然として続き赤沈は常に1時間100mm以上を示したが9月中2回の喀痰培養では結核菌陰性であつた。又7月には本態性高血圧のあることが発見された。10月より頭痛のためINAHの投与を中止していたところ12月初旬右胸痛、咳嗽あらわれ発熱38.0°C、赤沈110~143mm、胸部レ線写真で右葉間肋膜炎を発見され(附図4b)、INAHの投与を再開した。昭和30年1月17日の胸部レ線写真では上記肋膜炎滲出液は認められなかつたが3月に至り再び頭痛を訴えたのでINAHを中止した。しかし微熱は依然とれず5月中旬に至り右胸痛、咳嗽、喀痰が現われレ線写真の結果右滲出性肋膜炎と診断され(附図4c)、5月17日当科に入院した(使用総量SM 26.0g、PAS 150g、INAH 7.8g)。

入院時所見：身長151.5cm、体重38.0kgで相当にやせている。血圧右216~94、左210~90mmHg(リノロッテ)、眼底所見では静脈拡張著しく蛇行を認める。扁桃腺肥大、心尖拍動第五肋間腔左鎖骨中央線より1横指径外、心音純、打診上右背下部短、聴診上同部呼吸音微弱、水泡音は聴取しない。呼吸性移動は右3横指径、左4横指径で、聲音振盪は右下背部が弱い。肝は2横指径触知、右腎下極を触れる。反射機能は異常ない。赤沈128~144mm、ツ反応 $\frac{4 \times 3}{11 \times 12}$ 、尿所見正常、糞便中十二指腸虫卵を見る。SCCは(卅)にて弱い阻止力を示し、血液像は血色素量54%、赤血球数412万、色素係数0.66、白血球数8,700でその百分比に著変なく低色素性貧血像を示している。肋膜穿刺液所見は黄色軽度混濁し、PH 6.8、蛋白含量5.4%、リバルタ反応陽性、白血球数8,000で主としてリンパ球、赤血球数23,000であつた。

入院後喀痰は粘液膿性で量は10cc以下、時々痰があり、微熱が続いていたが化学療法は行わず結核菌の検出に努め経過を観察して行くに滲出液は次第に減少し、6月29日に4cc採取したのみでその後は採取不能になつた。高血圧はエガリンその他の血圧下降剤を投与するも常に最高血圧200mmHgを示し、体温はアミノピリン、スルピリン等の使用によりやや下降したが依然37°C内外を示した。十二指腸虫の駆虫もテトレン、オーミン等により数回試みたが排虫を見なかつた。赤沈は57~96mmとやや改善され、SCCは(卅)となり、肋膜炎は軽快したので自宅治療の目的で8月22日退院した。入院来肋膜炎滲出液及び喀痰の培養を頻回に行つたがついに結核菌を証明出来ず、また

動物接種も陰性に終った。

第5例 宮○暢○26才 男 団体職員

家族歴、既往歴：特記すべき事はない。

現病歴：ツ反応は昭和28年5月自然陽転。昭和29年9月全身倦怠、盗汗があつて某内科を訪ね胸部レ線写真の結果左肺門リンパ腺腫脹と診断され(附図5a)、直ちにPAS 10.0g 毎日服用を始め勤務は休んだ。12月10日のレ線写真で肺門リンパ腺腫脹は軽快を認め(附図5b)、勤務についたが、爾後の病気の進展を阻止するためSM 1.0g 週2日、PAS 10.0g 毎日の化学療法をうけていた処、昭和30年2月中旬咳嗽と深呼吸時の右背痛とがあつたのでレ線写真により右滲出性肋膜炎の診断をうけ(附図5c)、2月21日当科を訪れ入院した(使用量SM 16g, PAS 1440g)。

入院時所見：平熱、体重52.0kg、ツ反応 $\frac{10 \times 10}{16 \times 16}$ 、赤沈38~70mm、胸部理学的所見は打診上右側前及び背下部短、聴診上部呼吸音微弱、血液像ほぼ正常、尿尿に異常所見なく、肋膜穿刺液所見は黄色軽度混濁し、PH 7.0、蛋白量4.8%、リバルタ反応陽性、白血球数2,200、赤血球数6,800、結核菌は塗沫培養共に陰性であつた。喀痰は粘液性で極く少量のみで塗沫培養共に結核菌陰性であつた。

入院後の経過は2月23日のレ線写真ではすでに滲出液の減少を認め、その後の肋膜穿刺によつても採液不能であつた。赤沈は3月中旬には2~8mmと正常化し、体重は約3.5kg増加し、3月26日の写真では肋膜肺胚を残すのみとなり、またSCCは(+)となり4月20日退院した。入院中及び退院後も含嗽水及び肋膜滲出液の頻回におたる培養を行つたが結核菌はついに検出出来なかつた。

第6例 宮○富○男6才 男

家族歴：昭和27年8月父親が集団検診によつて肺結核を発見され喀痰中結核菌ガフキー8号であつた。

既往歴：特別の事はない。

現病歴：ツ反応は昭和26年陰性でBCG接種、父親肺結核発見時の昭和27年8月陰性、同年9月陰性で、当時保健所で胸部レ線写真の結果肺門リンパ腺炎の疑があるといわれた(附図6a)。昭和28年7月咳嗽があつて某病院で肺浸潤と診断された(附図6b)。以後同年9月までSM 20g, PAS 400g、更に同年10月より翌昭和29年3月までSM 20g, PAS 400gの投与をうけ、同年7月より昭和30年3月入院前までSM, PASの投与をうけていたが途中11月以降は不規則、不確実であつた。同年3月レ線写真の結果右肺門周囲の空洞と右葉間肋膜炎を発見され(附図6c)、喀痰中結核菌塗沫陽性(ガフキー2号)にて当科外来

を訪れ3月10日入院した(使用量SM 66g, PAS約1340g)。

入院時所見：体格中等、平熱、胸部理学的所見は打診上異常所見を認めず、聴診上右前下部に乾性ラ音を聞く他に著変はない。血液像、尿尿に異常なく、赤沈2~8mm、ツ反応 $\frac{10 \times 10}{16 \times 16}$ 、喀痰中結核菌塗沫陽性(ガフキー3号)であつた。

入院後の経過は食慾良好で極めて元気よく7月3日のレ線写真では空洞を認めなくなり7月29日退院した。入院時ただ1回だけ喀痰中結核菌陽性であつたがその後喀痰及び胃液の培養を頻回に行つたがついに結核菌を得ることが出来ず、結核菌の薬剤耐性検査の機を失した。

総括並びに考按

これら症例の中第2例、第3例は著者が前報において報告したINAH投与群からの発病例であつて、第3例は直接監督し、第2例は著者と密接な連絡の下に某会社において予防投与が行われたもので集団を対象として実施されたものの中からの発病者である。また第4例は当教室において、第1例、第5例、第6例はそれぞれの医療機関において抗結核剤投与を受けているが、個々に行われたものであつて集団を対象として実施されたものではない。

全症例共そのツ反応および薬剤投与について確実に実施されたものであつて充分信頼出来ること確認したものである。

これら症例は発病を防止するために抗結核剤を投与されたにもかかわらず何故にその目的を達することが出来なかつたかについて考察してみると、第1例はツ反応自然陽転認知直ちに発病防止のため約1年1ヶ月にわたりINAH 1mg/kg 毎日投与を行つたが投与終了後約1年即ち陽転後約2年を経てから肺結核を発病した。従つて千葉・所沢^②の云う陽転後1年間の危険期は無事過し得たがその後に至つて発病したわけで、家族内感染の可能性があり、更に結婚、過労また胃潰瘍に罹患したことが発病に関係したのではないかと考えられる。またINAH 1mg/kg という比較的小量の投与であつたことも発病を阻止し得なかつた一つの原因として考察される。第2例はツ反応陽転認知直後よりINAH 200mg 週2日の投与を6ヶ月間行つたにもかかわらず投与終了後約1年9ヶ月で右滲出性肋膜炎を伴つた肺結核が発病したわけで、当時流行していた悪性インフルエンザに罹つたことが発病の誘因になつたものと考えられる。第3例も同様に陽転発見直ちに1年間にわたつてINAH 1mg/kg 連日の予防

投与を行い、その後無事過していたが陽転後約5年10ヶ月に至つて、認むべき誘因もなく肺結核が発病した。前報で報告した如く、INAH 予防投与は初感染に引続く間もない期間の発病は殆んど完全にこれを阻止出来るが、2年以上になると発病者を認めるようになる。この症例の場合、戸塚他⁸が最近に於ける結核発病の病態に関する研究において述べている如く、結核の素因のあることも発病と関係あるものと考えられる。第4例はBCG接種後ツ反応陽転し、自然陽転の時期を明確にはし得ないが少なくとも陽転後約1年半は無事過し得て、虫垂切除を受けたことを契機として原因不明の微熱、赤沈の促進が続き、発病防止のため約1年2ヶ月にわたつてINAH, PAS, SM等の投与を受けていたにもかかわらず、ついに滲出性肋膜炎を発病した。虫垂切除が何らかの誘因となり、また十二指腸虫症性貧血なども発病に関係したものと思われる。第5例はツ反応陽転後1年4ヶ月は異常なく経過した後肺門リンパ腺腫脹が発見され、PAS投与によつて軽快したが、更に爾後の進展を阻止するためにSM, PAS併用療法施行中に滲出性肋膜炎を発病したものである。第6例はツ反応は未だ陰性であつたが胸部レ線写真により軽度の肺浸潤の診断の下にSM, PASを投与中更に空洞を生じ薬間肋膜炎を併発したもので、本例は父親からの濃厚感染が考えられ、そのため抗結核剤投与によつても結核の進展を阻止出来なかつたものと考えられる。また感染時の年齢も関係していると思われる。

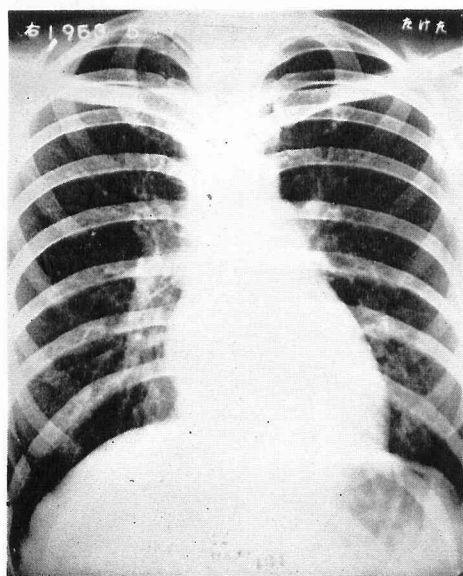
近来、結核初感染病巣に抗結核剤特にSM, INAHを用いると病巣被膜形成が菲薄であつて、従つて他日それが破れるおそれがあるということが問題にされている。村瀬⁹は臨床例及び動物実験の結果、感染期に治療を始めた場合は類上皮細胞層の萎縮が著明で、従つて被膜は極めて菲薄であつて暫く時期を経て后即ち類上皮細胞層が十分あらわれる時期をみはからつて治療を始めるのがよいと述べている。足立¹⁰も初期変化群にSM使用は不適當だとのべ、岩崎¹¹も同様の意見をのべている。Fouquet¹²は初期変化群に対してSMは肺内病変には有効であるが、リンパ腺病変には無効で、後にPASの併用によつて重篤な病変の発生をさけることが出来たとのべ、更にINAHもリンパ腺病変および瘻には良い影響をあたえないが早期の実質病巣、気管枝性あるいは血行性撒布巣には著しい治効があり、又臓器結核は潜在性の初期血行性感染期に出来た小病巣から発生しているがSMはこの病巣には効かないがINAHはこのような場合にも有効であつて合併症をなくすることが可能であるとのべている。

肺門リンパ腺の気管枝内穿孔の問題はSM, INAH併用療法が行われるようになってから増加したといわれ、本邦でも村瀬⁹、遠城寺¹³、村上¹⁴が経験例を報告しているが、岡他¹⁵は経験をもたないと云い、佐川¹⁶は否定的である。又青木¹⁷はSMを使用したために被膜の形成が低度で、そのために気管枝内に穿孔したと考え得る如くであるが、SMを使用しなければ一層早く乾酪化は進行して穿孔を起したであろうとも考えられ、一般に病巣の菌量、毒力、各個体乃至組織の免疫程度、自然抵抗が病巣の運命を支配する主要素であると認められている現在、むしろリンパ腺破綻例は乾酪巣の含有する菌量が大きすぎ菌の繁殖を阻止し得ず病巣の増悪を来たした結果と考える方がより妥当であろうとのべ、更に乾酪巣周辺の増殖期を知ることは實際上不可能であるから効果ありと認められた治療は出来るだけ早期に行うべきだと結んでいる。

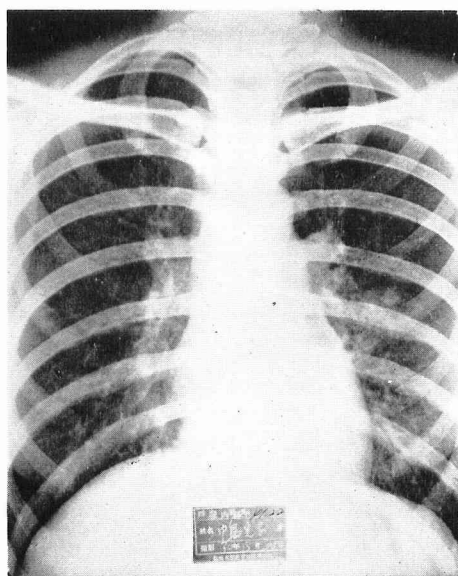
薬剤投与の開始時期についてWollgern¹⁸は初感染病巣が壊死をおこす前のアレルギー反応の進行期(潜伏期間中)に化学療法を行うことがより効果的であると報じ、Debré¹⁹は治療開始の最適時期はアレルギー前期、ヒベルエルギー期、アレルギー後期のうちツ反応強陽性でときに発熱その他の症状を呈するヒベルエルギーの時期と考えるとして述べている。又柳沢他²⁰は動物実験の結果感染後早くINAHを投与したもののほど病変阻止力が大きいことを明らかにして居り、Lucchesi et al²¹はアレルギー前期のものにINAH化学予防は病変の進展を停止させるために意味があると報告している。

著者は今日まで行つて来たINAHを用いての発病予防に関する研究においてツ反応陽転直後より予防投与を行つた結果投与群からの発病率が非投与群からの発病率に比し明らかに少なく、又初感染にひきつづく間もない期間内の発病をよく阻止する事実から考えて、ここに報告した症例が必ずしも被膜形成の菲薄のために発病乃至進展を来たしたとは思わないし、また投与開始時期はツ反応陽転直後が最も有効であると考へている。

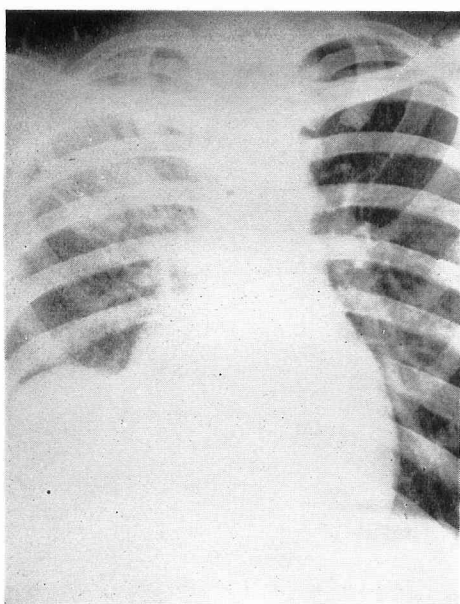
結核の発病には種々の要因があげられているが感染菌量及び年齢も大きな要因とされて居り、第1例及び第6例では家族内濃厚感染が考えられ、第4例及び第6例では年齢の要因が考えられる。従来発病の要因のあるものについてはツ反応陽転後の生活の規正について特に注意されて居り、更に岡他¹⁵は2才未満または3才以上でも家族内感染の考えられる場合の初感染者に、佐川²²は小児ツ反応陽転者に、Warning²³は結核患者周囲の陽転者に、Debré¹⁹は幼年者、思春期およ



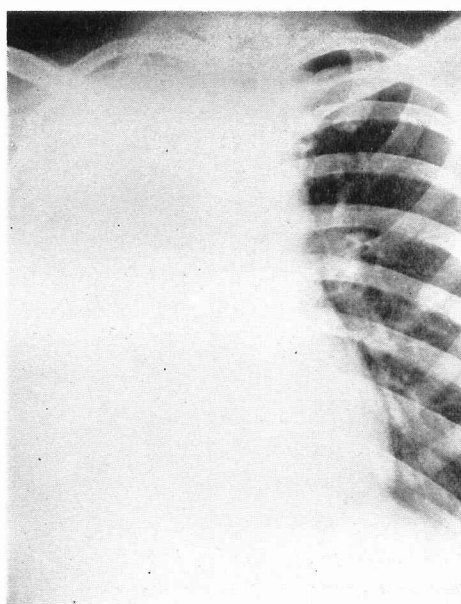
附圖 1 a 28-5-11.



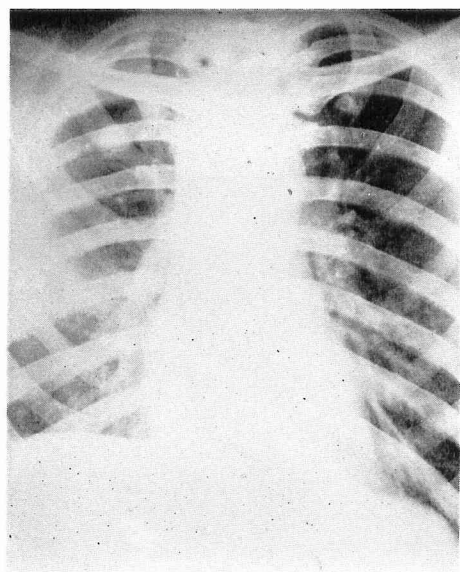
附圖 1 b 30-3-28.



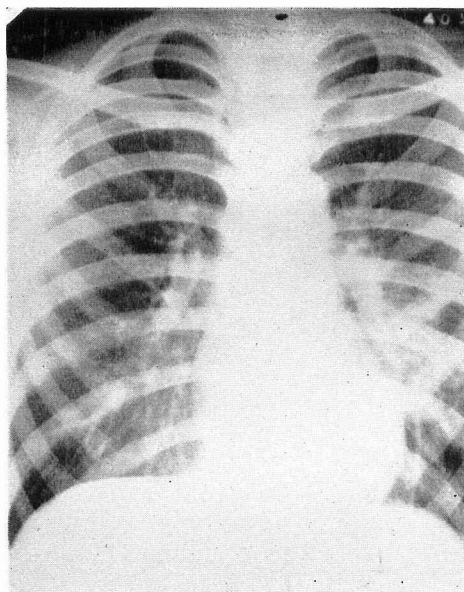
附圖 2 a 32-8-14.



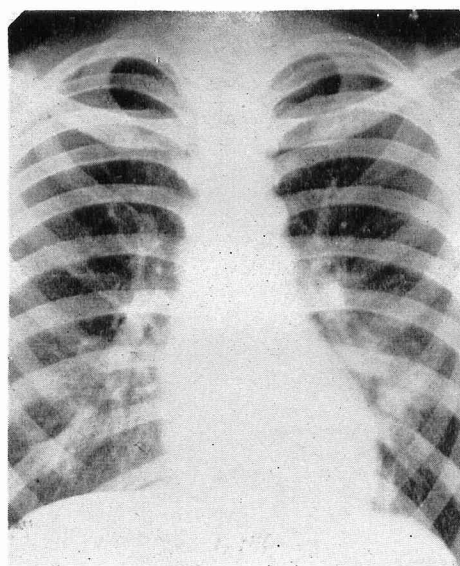
附圖 2 b 32-8-26.



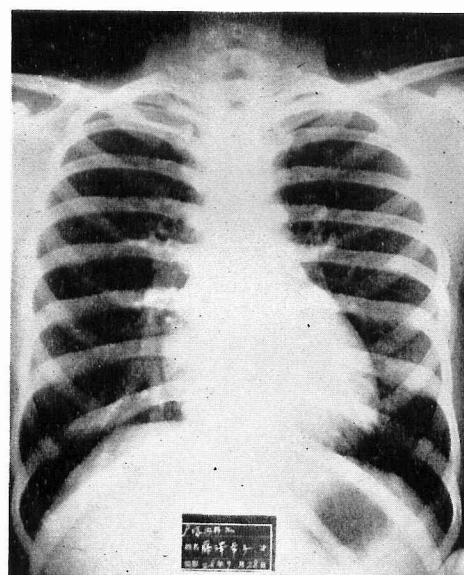
附圖 2c 32-2-24.



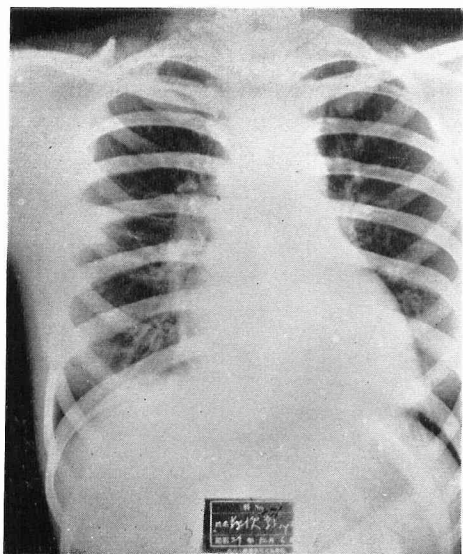
附圖 3a 33-5-28.



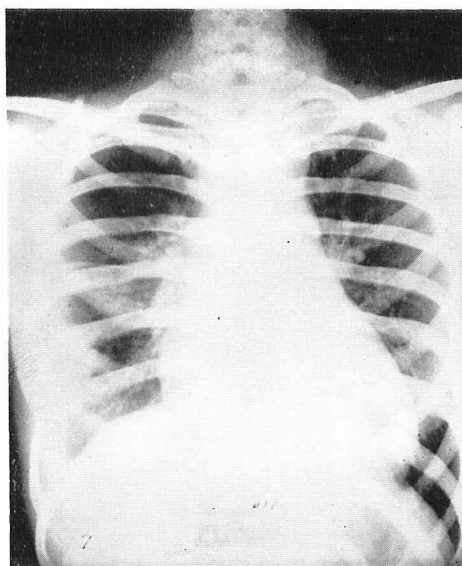
附圖 3b 34-3-17.



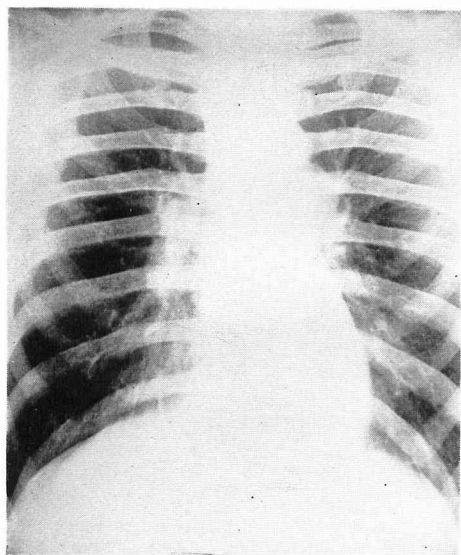
附圖 4a 28-9-28.



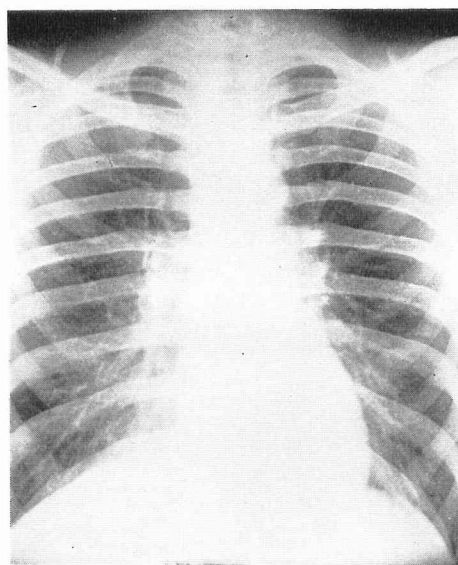
附圖 4b 29-12-6.



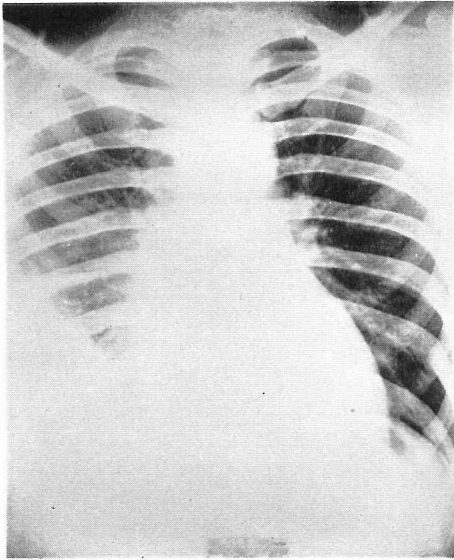
附圖 4c 30-5-16.



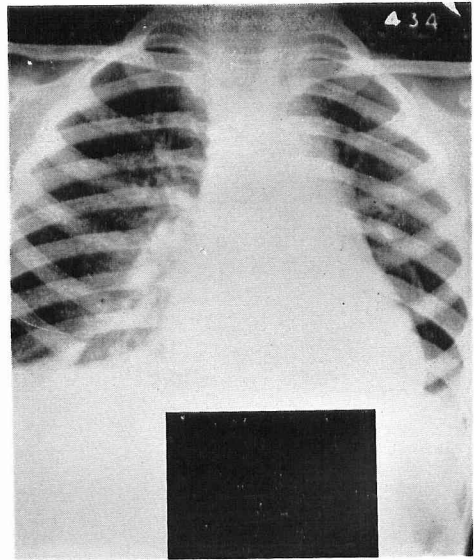
附圖 5a 29-9-11.



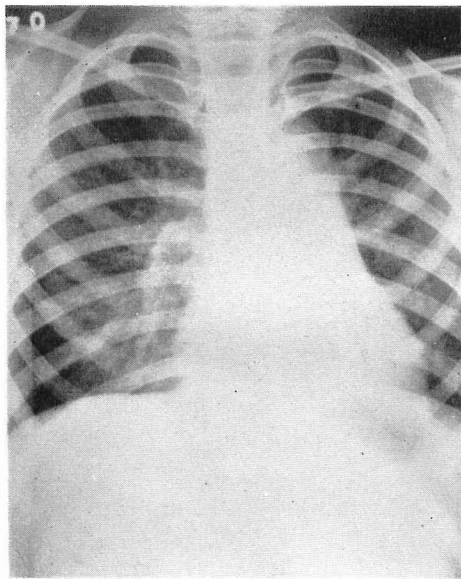
附圖 5b 29-12-11.



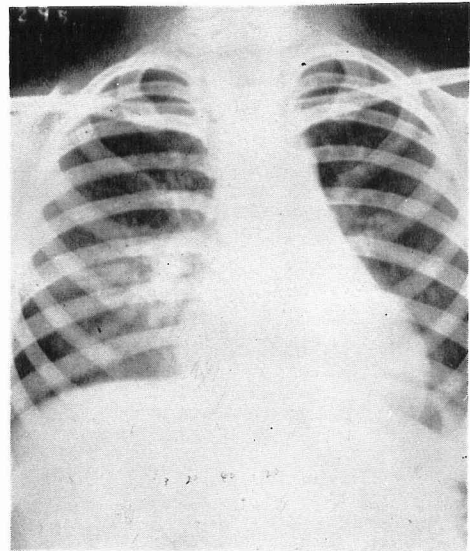
附图 5c 30-2-14.



附图 6a 27-9-2.



附图 6b 28-7-2.



附图 6c 30-3-7.

び濃厚感染の考えられる陽転者に、Zorini^②は感染環境にある陽転者にはより強力に、それぞれ抗結核剤予防投与を行うべきであると強調しているが、その点第1例、第3例では INAH Pro kg 1mg の少量であったことも強力な投与とは言い難く、発病を阻止出来なかつた一因とも考えられる。

個体の免疫力及びアレルギーの強さも問題になるが第2例、第4例、第5例及び第6例で肋膜炎を発病している事は抗結核剤投与が発病予防という点において肺結核に対する効果とアレルギー反応を主体とする肋膜炎に対する効果とは幾分その発病防止に対する趣きを異にしている事が考えられる。

SCC法による結核菌発育阻止力を検査し得た第1例、第2例、第4例及び第5例共に阻止力が極めて弱かつた事も発病と深い関係のあるものと考えられる。この他過労や他の疾患に罹患したことも個体の結核に対する抵抗力を低下せしめる一因であつたと考える。この点ツ反応自然陽転者のレ線写真上無所見者に発病予防のために抗結核剤の投与を行つても、従来行われて来た陽転後の諸注意は守る必要があることは当然である。

発病予防のために抗結核剤を投与する場合薬剤耐性結核菌が生ずるのではないかという事が問題になるが、これら6症例について検索し得た限りの成績では、INAHを用いた第1例及び第2例において耐性検査を行う事が出来たが、第1例では INAH に対して耐性が全くなく、第2例では 0.1r 部分耐性で極く軽度であつた。しかし未使用の SM に対して第1例では 10r、第2例では 1r の完全耐性を示し、PAS に対しては第1例では耐性がなかつたが、第2例では 1r 完全耐性を示して居り、これは結核化学療法が広く行われている今日、薬剤耐性菌感染の一端を示すものといえる。抗結核剤予防投与例における結核菌の薬剤耐性出現頻度についての臨床報告は未だみられないが、動物実験では教室三村^③は INAH を用いた実験で耐性の獲得がなかつたと報じ、大西^④は臓器組織内結核菌の薬剤耐性度は SM 投与で最も高く、INAH, TB₁ PAS 投与では低かつたと報告している。著者の INAH を用いた2症例でも INAH 耐性は全くないか、極く軽度であつた。しかし教室酒井^⑤が報告したように耐性菌による感染が SM, PMS 或いは INAH のいづれでもみられる傾向を示している現在、予防投与の効果が時に不充分に止まることも当然予想されることで、今後の予防投与実施上注意すべき問題であろう。

結 語

結核初感染者に発病防止の目的で抗結核剤の予防投与を行つたにもかかわらず、その目的が達せられずして発病した6症例について報告した。

1) 発病の要因としては2例において家族内濃厚感染が考えられ、3例は過労や他の疾患に罹患したために個体の抵抗力が減退したことが誘因になつたものと考えられ、また2例は予防投与が充分強力でなかつたことも一因であつたと考えられた。

2) 肺結核2例、肋膜炎を併発した肺結核が2例、肋膜炎が2例で6例中4例にアレルギー反応を主体とする肋膜炎が発症していることは注目に値する。

3) SCC法による結核菌発育阻止力を検査し得た4例の全例において阻止力が極めて弱かつた。

4) 結核菌薬剤耐性検査を行い得た2例において、予防投与に用いた INAH に対して1例では全く耐性がなく、他の1例では極く軽度の部分耐性をみたのみであつた。

稿を終るに当り御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師戸塚忠政教授ならびに終始御援助いただいた鳥羽増人講師に深甚なる謝意を捧げます。

文 献

- ①半田健次郎：信州医学雑誌，11，1，昭34。 ②千葉保之他：結核，33，増刊号，729，昭33。 ③戸嶋寛年他：綜合臨床，4，40，昭30。 ④伊藤和彦：呼吸器診療，12，506，昭32。 ⑤高橋文雄他：結核，33，増刊号，278，昭33。 ⑥Zorini, A. O.：日本臨床結核，17，825，昭33。 ⑦千葉保之，所沢政夫：結核初感染の臨床的研究，保健同人社，昭23。 ⑧戸塚忠政他：呼吸器診療，14，333，昭34。 ⑨村瀬貞雄：結核，29，313，昭29。 ⑩足立達：日本臨床結核，11，574，昭27。 ⑪岩崎竜郎：日本臨床結核，10，289，昭26。 ⑫Fouquet, J.：Bull. Internat. Union Tuberc., 25, 277, 1955。 ⑬遠城寺宗徳他：日本臨床，13, 587, 昭30。 ⑭村上勝美：日本臨床，13, 593, 昭30。 ⑮岡捨己他：日本臨床結核，14, 171, 昭30。 ⑯佐川一郎：日本臨床，13, 597, 昭30。 ⑰青木貞章：結核の臨床，3, 65, 昭30。 ⑱Wollgern, A.：Bull. Internat. Union Tuberc., 25, 267, 1955。 ⑲Debré, R.：Am. Rev. Tuberc., 74, 191, 1956。 ⑳柳沢謙他：結核の臨床，3, 321, 昭30。 ㉑Lucc-hesi, M. et al：Riv. Tuberc. App. Resp., 6, 103, 1958。 ㉒佐川一郎：京都医学雑誌，6, 80, 昭30。 ㉓Warning, J. J.：Dis. of Chest, 25, 361, 1954。 ㉔Zorini, A. O.：Riv. Tuberc. App. Resp., 5, 315, 1957。 ㉕三村大八郎：信州医学雑誌，5, 392, 昭31。 ㉖大西積守：結核，31, 145, 昭31。 ㉗酒井栄一：結核，34, 287, 昭34。