

- ⑫九鬼信正・他：小児科診療，19，722（昭31，8）。
 ⑬Waring：Dis. of Chest，25，361（Apr. 1954）。
 ⑭Meyer et al.：J. Ped.，46，398（Apr. 1955）。
 ⑮Han-Kuang Hsu：J. Ped.，48，501（Apr. 1956）。
 ⑯江頭靖之：結核診療，6，150（昭29，3）。 ⑰大西積守：結核，30，64（昭30，2）。 ⑱大西積守：結核，30，105（昭30，3）。 ⑲大西積守：結核，31，145（昭31，3）。 ⑳柳沢謙・他：結臨，3，321（昭30，6）。
 ㉑Siebenmann：J. Imm.，67，137（1951）。
 ㉒Grunberg et al.：Dis. of Chest，21，369（Apr. 1952）。 ㉓Palmer & Ferebee：Amer. Rev. Tuberc.，73，1（Jan. 1956）。 ㉔柳沢謙：結核とツベルクリン反応，日本医書出版（昭25）。 ㉕佐川一郎：小児科臨床，6，298（昭28，5）。 ㉖Lind：Acta tbc. Scand.，17，237（1943）。 ㉗Robinson et al.：New Eng. J. Med.，252，983（Jan. 9，1955）。

Studies on Prevention of Tuberculosis with Isoniazid in Children

Daihachiro Mimura

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University
 (Director: Prof. T. Tozuka)

Isoniazid was given to 80 primary and middle school pupils with primary tuberculous infection in

a dose of 1 mg./kg. once a day for 1 year. After the termination of preventive use of the drug they were observed for 3 years, and the following results were obtained.

1) According to the results of 4 year observation since the first administration of the drug, no development of active tuberculosis appeared of 80 natural positive reactors in the treated group, while 3 (6.7%) of 45 in the control.

2) The tuberculin test done at regular intervals showed that redness with 15.0~19.5 mm. diameter appeared in the highest percentage before and during the administration of the drug but redness with 10.0~14.5 mm. diameter increased from about 18th month in both groups. Almost the same tendency was noticed as to induration. The average diameters of redness and induration became slightly increased at early periods and then gradually lowered in both groups.

3) There was no significant difference in gaining body weight between the treated and the control groups.

4) There were no side reactions such as fever and eruption except only one instance.

結核初感染者のイソニコチン酸ヒドラジド 予防内服に関する研究

成人に於ける発病防止

昭和32年2月26日受付

信州大学医学部戸塚内科教室（指導：戸塚忠政教授）

三村大八郎

緒言

結核初感染者に抗結核剤を投与して、自然に放置した場合よりも初感染病巣の処理吸収をより確実にした方が、以後の発病を防止乃至減少せしめ得るであろうとの考えの下に、私は小・中学校の学童にイソニコチン酸ヒドラジド（以下INAHと略記）を投与して、有効な成績を挙げたことを前報^①に於て報告した。学童に於ける研究に引続いて私は、昭和29年以降成人の結核初感染者にINAHを投与してその予防効果を追及し始めた。その際投与方法を如何にするかの問題を検討

した。即ち、学童に於ては学校給食の際教師の指導下にINAHが確実に服用される可能性を考慮して、体重1kg当1mg毎日投与で1年間に及ぶ比較的少量長期投与を行つたが、成人に於ては、対象が健康な社会人であることから学童の如く連日長期投与は種々の困難を伴うことが予測された。若し間歇投与で投与期間も更に短縮して、尙且つ予防効果が遜せられるならば、予防内服の実際的規準として役立つものと考え、体重1kg当2mg週2日6カ月の間歇投与方式を採用した。その成績は投与開始1年後に於て中間報告^②したが、

その後更に1年の経過観察を行い、即ちツベルクリン(以下ツと略記)反応陽転、予防内服開始より2年、即ち予防内服終了後1年半の経過を追及したのでこゝに報告する。

実施方法

1) 対象の選択

昭和電工塩尻工場(長野県東筑摩郡塩尻町)の全従業員に昭和28年12月ツ反応を実施し、その陰性者について以後2~3カ月毎にツ反応を行い、陽転した者即ち初感染と確認し得た者89名を対象とした。その年齢構成は第1表の如く、16才より55才の各年齢層に亘り、26~30才が最も多く34名(38.2%)であった。

第1表 年齢構成

年齢	16 } 20	21 } 25	26 } 30	31 } 35	36 } 40	41 } 45	46 } 50	51 } 55
人員	6	16	34 (38.2%)	16	7	3	4	3

2) 退職による除外

時の経過と共に、対象者中より第2表に示す如く、退職による変動が生じた。即ち2カ年の終りに於て9名が退職により研究対象から除外された。

第2表 被検者の変動

	投与前	8カ月	12カ月	18カ月	24カ月
被検者	89	86	85	82	80
退職者		3	4	7	9

3) INAHの投与量及び投与方法

体重1kg当2mgを規準として、多少の個人差はあるが、成人の体重を50kgとして1日1回100mg、週2日6カ月間投与した。服用を確実にするため、服用すべき日に出勤するとタイムカードがはずされてあり、門衛に於て用意された薬を服用するとタイムカードが渡されて、そこではじめてタイムレコーダーで打刻することが出来る様にした。

検査事項

1) 発病者の検索

胸部レントゲン検査は投与前及び投与後1年間は3カ月毎に、1年後は6カ月毎に間接撮影を実施し、必要と認めた者に対し直接撮影を行つて発病者の有無をしらべた。

2) ツ反応

ツ反応は、2,000倍ツ稀釈液を用いて2~3カ月毎に実施し1年後は15, 18, 24カ月に実施した。

3) 体重

体重は投与前及び投与後2~3カ月毎に1年間測定した。

4) 血沈検査

血沈は46名につき、ウェステルグレン氏法により、投与前及び投与後2~3カ月毎に1年間1時間値を測定した。

5) 副作用・血液像の観察

副作用については工場の衛生管理者と共に観察し万全の注意を払つた。又7名につき血液像を投与前及び投与後3カ月毎に1年間検査した。

実験成績

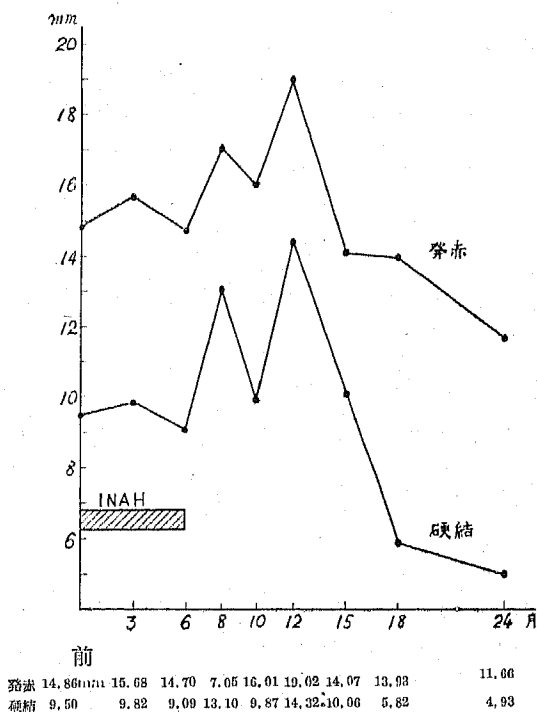
1) 発病率

投与開始2年後の現在迄1名の発病者も認めない。

2) ツ反応の推移

ツ反応の発赤及び硬結の大きさの分布を投与前・投与中3, 6カ月・投与終了後2, 4, 6, 9, 12, 18カ月について見ると、第3表の如く、発赤に於ては投与前は直径10.0~14.5mmのものが87名中60名(67.4%)で最も多く、直径の大きくなるに従つて人員は少くなつていく。経過を追つて見て行くと、直径10.0~14.5mmのものが投与前・投与中及び投与終了後のいずれの時期に於ても最高百分率を示したが、そのピークは予

第1図 発赤及び硬結の大きさ(平均値mm)



第3表

ツ反応の大きさの分布
(発赤)

大きさ mm	月		投与		終了後					
	投与前	投与	3ヵ月	6ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月
0 ~ 4.5	0	3 3.5%	5 7.2%	4 7.5%	5 7.6%	2 4.1%	3 3.7%	1 1.4%	4 6.3%	
5.0 ~ 9.5	0	8 9.4%	11 15.9%	4 7.5%	10 15.2%	5 10.2%	10 12.3%	13 18.3%	13 20.3%	
10.0 ~ 14.5	60 67.4%	37 43.5%	26 37.7%	16 30.2%	28 42.4%	13 26.5%	42 51.9%	35 49.3%	32 50.0%	
15.0 ~ 19.5	15 16.9%	21 24.7%	17 24.6%	16 30.2%	11 16.7%	13 26.5%	14 17.3%	13 18.3%	11 17.2%	
20.0 ~ 24.5	7 7.9%	6 7.1%	3 4.3%	4 7.5%	5 7.6%	8 16.3%	5 6.2%	7 9.9%	3 4.7%	
25.0 ~ 29.5	5 5.6%	5 5.9%	4 5.8%	4 7.5%	1 1.5%	4 8.2%	4 4.9%	0	0	
30.0 ~	2 2.2%	5 5.9%	3 4.3%	5 9.4%	6 9.1%	4 8.2%	3 3.7%	2 2.8%	1 1.6%	
計	89	85	69	53	66	49	81	71	64	

(硬結)

大きさ mm	月		投与		終了後					
	投与前	投与	3ヵ月	6ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	9ヵ月	12ヵ月	18ヵ月
0 ~ 4.5	27 30.3%	35 41.2%	26 37.7%	14 26.4%	21 31.8%	13 26.5%	28 34.6%	45 63.4%	40 62.5%	
5.0 ~ 9.5	4 4.5%	3 3.5%	4 5.8%	1 1.9%	7 10.6%	4 8.2%	3 3.7%	1 1.4%	3 4.7%	
10.0 ~ 14.5	39 43.8%	22 25.9%	20 29.0%	14 26.4%	23 34.8%	9 18.2%	29 35.8%	16 22.5%	12 18.8%	
15.0 ~ 19.5	13 14.6%	16 18.8%	13 18.8%	15 28.3%	9 13.6%	11 22.4%	14 17.3%	7 9.8%	8 12.5%	
20.0 ~ 24.5	4 4.5%	5 5.9%	3 4.3%	3 5.7%	4 6.1%	8 16.3%	4 4.9%	2 2.8%	1 1.6%	
25.0 ~ 29.5	2 2.2%	3 3.5%	2 2.9%	3 5.7%	0	1 2.0%	3 3.7%	0	0	
30.0 ~	0	1 1.2%	1 1.4%	3 5.7%	2 3.0%	3 6.1%	0	0	0	
計	89	85	69	53	66	49	81	71	64	

防内服の経過に従つて一旦低くなり1年3ヵ月(投与終了後9ヵ月)から再び投与前の値に近づいた。硬結に於ては、直径5.0mm未満のものと直径10.0~14.5mmのものが多く二つのピークを示しているが、第一のピークは投与終了後12, 18ヵ月に於て高くなり、第二のピークは次第に低くなる傾向が認められた。経過中の各時期に於ける全例のツ反応直径の平均値は、第1図の如く発赤・硬結は平行して初め漸次増加し、12ヵ月を頂点として以後は下降を示した。

3) 体重

体重を経過を追つて投与前と比較して見ると第4表

第4表 体重の変化

増減 kg	月		投与		終了後	
	3ヵ月	6ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月	
-4.0~-2.1	5	1	1	4	7	
-2.0~-0.1	23	19	6	29	21	
0	9	13	8	17	12	
+0.1~+2.0	34	23	11	18	15	
+2.1~+4.0	2	10	9	4	5	
計	73	66	35	72	60	

に示す如く、大部分のものは変動が正常範囲とみなされる $\pm 2.0\text{kg}$ の間にあり、 2.1kg 以上の減少を示すものと 2.1kg 以上の増加を示すものが少数認められた。

4) 血 沈

血沈は男 10mm 以下、女 15mm 以下を正常値としてその成績は第5表に示す如く投与前には46名中40名(87.0%)が正常で、6名(13.0%)が促進を示し内5名は 25mm 迄の軽度促進を、1名は貧血を有し高度促進を示していた。経過を追って検討して見ると、投与前後を通じて血沈が正常値内にあるものが大部分(69.4~81.5%)を占め、軽度促進を示すものは少数であつた。又投与前促進していたものゝ約半数は正常化し、残りの半数は促進のままに止まつた。

第5表 血沈の推移

前	月	投 与		終了後		
		3ヵ月	6ヵ月	2ヵ月	4ヵ月	6ヵ月
正 常 40 (87.0%)	正常	25 69.4%	31 77.5%	28 75.7%	29 80.6%	22 81.5%
	促進	6	4	5	3	2
促 進 6 (13.0%)	正常	3	2	2	1	3
	促進	2	3	2	3	0
46 (100%)	計	36	40	37	36	27

5) 副作用及び血液像

副作用の現われたものは1名もなかつた。INAH投与前による血液像の影響を見るため、7名につき投与前・投与中3、6ヵ月及び終了後3、6ヵ月に於て血液検査を行つた。第6表の如く赤血球数・血色素量及び白血球百分率に於ていずれも著明な変化は認められなかつた。

考 按

成人結核初感染者にINAHを投与して発病阻止を試みた結果、開始以来2年間1名の発病者もなかつた。前報に於ても学童のINAH投与者に1名の発病者も見出し得なかつたことゝ併せて考へて、発病防止のために行つた結核初感染者に対するINAH投与は有効であると思われる。而も現業職場の多様性や勤務交代時間の不均一性を考慮して、週2日の間歇投与法で服薬6ヵ月に簡略化したにも拘らず、発病防止が完全に行われたことは興味深いものと考えられる。INAH投与はツ反応に如何なる影響を与えるかについては、前報に於て1年間投与完了後より稍減弱の傾向を認めたが、INAH非投与の対照群に於ても之と同様の傾向を示したので、時の経過による自然の減弱と見るのが妥当と考えられた。今回は、6ヵ月投与完了後も尙引続き6

ヵ月間は漸増の傾向を示し、次いで漸減した。従つて本報告に於けるINAH投与の量及び方法によつては、ツ反応が減弱する傾向は認められなかつた。

体重は、大体正常範囲とみなされる変動であつたが、千葉^③等は投与群に於て稍増加を認めているOINAHは肺結核患者に対しても食慾の増進・体重の増加を来することが一般に認められているが、本研究に於て副作用が少かつたことも之が一因であろう。INAHは他の抗結核剤に比して副作用が少いとされ、又出現しても投薬を中止せねばならない程のものは稀であるとされている。私は前報に於て一例の副作用を認めたが、今回は1名もなかつた。宮田^④等は $100\sim 250\text{mg}$ 投与により1例に顔面熱感を認めている。Berg^⑤はINAHの副作用は服用量に関係し、 $8\sim 16\text{mg}/\text{kg}$ で発生しているから、 $3\sim 5\text{mg}/\text{kg}$ が適当であろうといつている。この点私の投与量は之よりはるかに少く又週2回服用であるから副作用のないのも当然であろう。

INAH投与前による血沈の変動を見るに、投与前正常者は46名中40名(87.0%)で、投与によつて正常に止まるものが最も多く、特に投与による促進又は遅延の傾向は見られなかつた。千葉^③等も同様の結果を得ている。

結核初感染者のINAH予防内服の投与量及び投与前期間については、千葉^③等は成人に対し $1\text{日}200\text{mg}(4\text{mg}/\text{kg})$ 3ヵ月間、戸嶋^⑥等は学童に対し $5\text{mg}/\text{kg}$ 朝夕2回3ヵ月、宇留野^⑦は3年未満の小児に $2\text{mg}/\text{kg}$ 3~6ヵ月投与している。又米国カリフォルニア州^⑧では7才以下 50mg 、7才以上 100mg 毎日1年間投与し、Meyer et al.^⑨は12ヵ月以内の幼児に対し $8\text{mg}/\text{kg}$ 毎日6ヵ月、その後 $4\text{mg}/\text{kg}$ にして最低3ヵ月投与している。私は学童に対しては $1\text{mg}/\text{kg}$ 毎日、1年間投与して有効な結果を得たが、今回は成人に $100\text{mg}(2\text{mg}/\text{kg})$ 週2日、6ヵ月投与で満足すべき結果を得た。

血液像の変化を追及した7名について見ると、INAH投与によつて血液像に著明なる変化は見られなかつた。千葉^③等は投与開始後1~2ヵ月間赤血球数、白血球数共に稍減少し、桿状核・大淋巴球が僅かながら増加したが投与終了後は前の状態に復したという。

結 論

工場従業員89名の結核初感染者に対し、INAH 1日1回 $100\text{mg}(2\text{mg}/\text{kg})$ 、週2日、6ヵ月間投与し次の結果を得た。

- 1) 予防内服開始以来2カ年後に至る迄発病者は1名もなかつた。
- 2) 予防内服の経過を追つて測定したツ反応の発赤の大きさの推移は、各時期に於て直径 $10.0\sim 14.5\text{mm}$

第6表

血液像の変化

症 例		赤血球 (万)	血色素 (%)	白血球	白血球百分率							
					B	E	M.Mye	St	Seg	Ly	Mon	Pl
1. 清 ○ ♂	投 与 前	440	85	5900	-	2.0	1.0	6.0	44.5	39.5	6.5	0.5
	投 与 3カ月	468	82	7100	-	4.5	0.5	6.0	56.5	29.0	3.5	-
	6カ月	423	83	6900	-	3.0	-	11.0	50.5	26.5	9.0	-
	終了後 3カ月	476	87	8200	-	2.0	0.5	12.5	53.0	27.5	4.5	-
	6カ月	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2. 松 ○ ♂	投 与 前	389	90	5700	-	1.0	-	7.0	47.0	39.0	6.0	-
	投 与 3カ月	494	82	4800	-	2.5	-	12.0	47.0	29.5	9.0	-
	6カ月	389	73	5800	-	4.0	-	9.5	42.0	34.0	10.5	-
	終了後 3カ月	484	90	4700	-	3.0	-	10.5	42.5	34.0	10.0	-
	6カ月	378	86	5500	-	1.0	-	10.5	55.5	21.0	12.0	-
3. 保 ○ ♂	投 与 前	450	88	6100	-	1.5	0.5	5.5	59.0	29.5	4.0	-
	投 与 3カ月	442	81	6000	-	3.0	-	6.5	42.0	43.0	5.5	-
	6カ月	370	69	6800	-	0.5	-	2.5	56.5	35.5	5.0	-
	終了後 3カ月	430	80	9800	-	2.5	-	7.5	60.5	22.0	7.5	-
	6カ月	405	82	7500	-	2.5	-	4.0	61.5	22.5	9.5	-
4. 松 ○ ♀	投 与 前	447	70	8400	-	1.5	-	5.0	60.5	26.5	6.5	-
	投 与 3カ月	368	78	8000	-	4.0	0.5	9.0	40.5	40.5	5.5	-
	6カ月	444	79	7300	-	1.5	-	7.5	50.5	37.5	3.0	-
	終了後 3カ月	386	76	8600	-	3.0	-	8.0	59.0	23.0	7.0	-
	6カ月	301	71	8300	-	1.5	-	14.5	38.5	33.5	12.0	-
5. 神 ○ ♂	投 与 前	482	90	4600	-	3.5	-	7.0	47.0	34.0	8.0	0.5
	投 与 3カ月	394	92	4400	-	2.5	-	7.5	56.0	28.0	6.0	-
	6カ月	321	75	5700	-	1.5	0.5	11.0	40.0	38.0	9.0	-
	終了後 3カ月	423	75	6400	-	1.0	0.5	9.5	51.0	28.0	10.0	-
	6カ月	393	81	5600	-	7.0	-	3.5	38.0	41.5	10.0	-
6. 中 ○ ♀	投 与 前	433	77	6400	-	4.0	-	11.5	48.0	32.5	4.0	-
	投 与 3カ月	354	72	5800	-	5.0	0.5	9.5	45.5	35.0	4.5	-
	6カ月	309	78	5600	-	7.0	-	17.0	57.5	10.5	8.0	-
	終了後 3カ月	374	80	6200	-	3.5	-	7.0	57.0	26.0	6.5	-
	6カ月	410	74	6000	-	7.5	-	5.0	42.5	37.5	7.5	-
7. 小 ○ ♂	投 与 前	389	84	4900	-	3.0	0.5	5.5	64.0	22.0	5.0	-
	投 与 3カ月	416	81	4300	-	3.0	-	3.5	51.0	34.5	8.0	-
	6カ月	383	77	8000	-	6.5	-	2.5	51.0	29.5	10.5	-
	終了後 3カ月	416	71	5600	-	4.0	-	6.0	50.5	35.5	4.0	-
	6カ月	400	85	4000	-	5.0	-	5.0	44.0	40.0	6.0	-

のものが最高率を示したが、そのピークは次第に低くなり、投与終了後9カ月から再び投与前の値に近づいた。硬結の大きさの推移は、0~4.5mmのものゝ示すピークが投与終了後12、18カ月に於て高くなり、10.0~14.5mmのものゝ示すピークは漸減の傾向にあつ

た。又経過を追つて各時期に於ける全例のツ反応直径の平均値は、発赤・硬結共に初め増加するが投与終了後6カ月を頂点として以後は下降を示した。

3) 体重に特に影響は見られなかつた。

4) 血沈には著しい影響は認められなかつた。

5) 副作用は全員に認められず、血液像にも著明な変化を認めなかつた。

本論文の要旨は第16回日本内科学会信越地方会に於て発表した。

撰筆するに当り終始御懇篤な御指導を賜わつた恩師戸塚教授に深甚なる感謝の意を表す。

文 献

- ①三村大八郎: 信州医誌, 6 (昭32, 3). ②戸塚忠政・他: 呼吸器診療, 11, 129 (昭31, 8). ③千葉保之・他: 結核, 30, 増刊号, 200 (昭30). ④宮田尚之・他: 内科宝函, 2, 830 (昭30, 10). ⑤Berg: Beitr. Klin. Tuberk., 110~5, 441 (Jan. 1954). ⑥戸嶋寛年・他: 総合臨牀, 4, 40 (昭30, 1). ⑦宇留野勝正: 小児科診療, 18, 971 (昭30, 11). ⑧岡西順二郎: 日結, 13, 711 (昭29, 9). ⑨Meyer et al.: J. Ped., 46, 398 (Apr. 1955).

Studies on Prevention of Tuberculosis with Isoniazid in Adults

Daihachiro Mimura

Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Shinshu University
(Director: Prof. T. Tozuka)

Isoniazid was given to 89 factory employees with primary tuberculous infection in a dose of 100

mg. (2 mg./kg.) once a day, two times a week for 6 months. The following result was obtained.

1) Up to present so far, during a period of 2 years since the preventive oral use of the drug, there has been noticed no development of active tuberculosis.

2) As for redness of tuberculin reaction measured at regular intervals, that with 10.0~14.5-mm. diameter appeared always in the highest percentage, then its peak became lower and from the 9th month after the termination it became higher again. On induration, diameters of less than 5mm. and 10.0~14.5-mm. were observed in most persons, forming two peaks, but the former increased in the 12th and 18th month after the termination, and the latter tended to decrease gradually. The average diameter of redness and induration increased in all subjects till the 6th month after the termination but thereafter lowered gradually.

3) There was no appreciable change in body weight.

4) Erythrocytes sedimentation rate was not remarkably influenced by isoniazid.

5) Neither side reactions nor abnormalities in blood pressure were observed in all cases.

老人の虫垂炎について

昭和32年2月20日 受付

信州大学医学部第1外科 (主任教授: 星子直行)

山 中 元 小 林 正 昭 桜 井 定 夫

緒 言

老人に於ける虫垂炎は症状が定型的でなく、診断も困難で、従来から小児及び妊婦虫垂炎と共に、一般青壮年者の虫垂炎とは區別して考えられ、これに関しては既に幾多の報告が発表されているが、信州大学医学部第1外科教室に於て、昭和22年から昭和31年迄の10年間に、60才以上の虫垂炎患者26例を経験したので、これらの症例を總括した結果を報告する。

〔註〕老人の限界については、種々の意見があるが、こゝでは60才以上を老人として取扱つた。

1. 頻 度

老人に於ける虫垂炎は一般に少く、その頻度については、平田^①は1.1%、尾崎^②、西脇^③等は1.2%、

Thies^④は6.71%と報告している。

我々の例では、2.5%で本邦報告例よりややその頻度は大であつた。年齢別に見れば、60~69才は21例、70~79才は4例、80才以上は1例で、最高年齢は82才であつた。性別では、男16人、女10人で、男女比率は1:0.63で諸家の報告(茂木^⑤1:0.7、木村^⑥1:0.8、西脇1:0.6)とは一一致しているが、Thiesは女が多かつたと報告している。

2. 症 状

初発症状: Carp^⑦は、一般に発病は急速でなく、むしろ知らぬ間に進行し、数日或はそれ以上も続く軽度の腹部不快感が起り、全身障害はないと云い、Stalker^⑧は、数日前から軽い間歇的な痙攣様の下腹部疼痛で始