

肺結核症の化学療法とツベルクリン療法の併用に関する研究 第1報

臨床的研究

中 島 弘 之

国立大蔵病院 (院長 黒川清之博士)

指導 昭和医科大学内科 川上保雄教授

国立相模原病院内科医長 山崎昭博士

(昭和 35 年 9 月 7 日受付)

第1篇 ツベルクリンによる肺結核治療の臨床的研究

第1章 緒 論

第2章 治療方法および対称症例

第1節 治療方法

第2節 治療対称症例

第1項 性および年令

第2項 X線像による対称症例の分析

第3項 治療開始時の排菌状況

第3章 臨床成績

第1節 症例数の推移

第2節 X線病変の治療効果

第1項 基本病変の経過について

- (1) 滲出型
- (2) 浸潤乾酪型
- (3) 線維乾酪型
- (4) 硬化型
- (5) 播種型
- (6) 重症混合型

第2項 特殊病変の経過について

- (1) 空洞
 - i 非硬化輪状空洞
 - ii 浸潤巢中の非硬化壁空洞
 - iii 非硬化多房空洞
 - iv 硬化輪状空洞
 - v 硬化巢中の空洞
 - vi 硬化多房空洞
- (2) 結核腫および空洞化結核腫について

第3項 浸潤と空洞の治療効果について

- (1) 浸潤の治療効果
- (2) 空洞の治療効果

第3節 喀痰中の結核菌の消長

第4節 化学療法剤に耐性のある症例における治療効果

第5節 臨床症状に対する治療効果

第6節 副作用について

第7節 症 例

第4章 総括ならびに考按

第5章 結 語

第1章 緒 論

紀元前から人類が悩まされてきた結核症の治療が効果的に行なわれるに至つたのは最近のことである。R. KOCH によつて 1882 年に結核菌が発見されたが、当時はまだ結核症の治療に対する免疫学という概念の導入も結核症の治療には偉力を発揮することができなかつた。ツベルクリンは初め R. KOCH によつて免疫附与による治療として用いるべく作られたのである¹⁾。当時は免疫という概念の導入、発展とともに注目を浴びていたのであるが、まだアレルギーという概念が確定される前でもあり、ツベルクリンを使用しても他の場合の免疫のような卓効を取め得ず又以下にのべるような好ましくない反応が起るものもあつて遂に用いられるに至らなかつた。即ちツベルクリンを結核に罹患した生体に注射した場合に見られる反応としては、

- (1) 発熱を主としその他稀にみられる悪寒戦慄、頭痛、四肢痛および倦怠感などの全身反応
- (2) 結核に罹患している臓器の炎症性病変の増強などの病巣反応
- (3) 注射後注射部位にみられる発赤腫脹などの局所反応

などの反応が現われる。この全身反応、病巣反応及び局所反応のうちで特に全身反応と病巣反応があつたりして、ツベルクリンを生体に治療のために用いることは VIRCHOW²⁾ ならびにその他の学者から批判攻撃を浴びせられるに至り、その後は遂に全く顧みられなくなつて終つたのであつた。R. KOCH が当初に行なつた方法はツベルクリンの 0.002mg を最初の用量として前述の反応がないときに少量づつ次第に増量して遂に 1mg 程度まで使用したようであつて、これは結核罹患の生体に対して或程度の免疫性を附与することを目指して行なつたものようである。

しかしながら当時においては肺結核の診断に現在欠くことのできないレントゲン写真の発達もなく、又ツベルクリン療法による患者の経過観察も不十分であつたし、又病巣反応を十分に治療する方法もなかつたので、この治療法が発展しなかつたことも事実やむを得ないことであつた。

なおツベルクリンやその他の死菌免疫が臨床的に用いられるに至らなかつたもう1つの理由は、他の細菌感染による疾患、殊に腸チフス、デフテリア等々と違つて菌と生体との関係においてあらわれる免疫とアレルギーの関係が結核の場合には殊に複雑であり、それがなお明らかにされていないことにもよると考えられる。BCGなどで免疫操作しても、免疫附与力が他のものよりも少し、ツベルクリンそのもののみではなかなか生体を免疫し得ないことなどの事実は当時においては分らなかつた。

しかしながらなお免疫学や細菌学の進歩につれて、結核の免疫についても研究がすすめられていた。その結果は結核菌の弱毒菌や死菌および多数のツベルクリン製剤が作られ再び使用せられるようになった。1912年に北里⁸⁾は無蛋白ツベルクリンを用いて効果があつたと報告し、1923年には、有馬等⁴⁾がザポニン加培養基で得た無毒化結核菌製剤を作り予防と治療に効果を得た報告等がみられる。しかしこれら多数の先人が苦心を払つた業績もなお一般に治療に用いられる程の効果はなかつたようであり、免疫力の附与という点では現在 B. C. G. がつくられるに至つている。さらに近年にいたり久保、藤本等^{5) 6) 7)}は旧ツベルクリンの高度稀釈液を結核患者の静脈内に終始一定微量を注射して治療し、臨床的に良好な治療成績を挙げ、その効果は結核症の治癒を促す非特異的刺戟療法として、微弱な抗原抗体反応の反覆によつて得られるものと考えているようである。

結核症を治療するにあつて、一般に感染症の場合にいわれている host-parasite relationship という概念を念頭に置いて結核症の治療を考える必要がある。このことは感染症が parasite の毒力や virulence の強さの十分な場合に惹起されることはもちろんであるが、その半面、生体のその parasite に対する感受性や抵抗性の強弱も感染症の成立には不可欠な因子であるということであつて、host と parasite との間に親和力がある場合に感染症が成立するのである。

そして感染症が成立すると、その parasite およびその産物等がその生体に十分な抗原性を有する場合には、その生体がアレルギーと免疫とを獲得することは明かな事実である。結核の場合にも結核菌が生体内に入つて感染し、抗体を産生させてアレルギー反応が抗原先在の形

で起り、結核症が成立するといわれている。

以上のように感染症はまず parasite が生体内に入つて、その生体に病変を起して成立するものであるから、その治療には parasite を消滅することが必要であり、それが研究されてきたのは当然であろう。それゆえに一般に種々の感染症の場合には、塩酸キニーネ、サルバルサンのごときものから、スルファミン、ペニシリンその他の抗生物質などの化学療法剤がそれぞれの感染症に用いられて、著効をえていることは周知のところである。肺結核症においても、Streptomycin を始め、PAS、INAH、TB1、Pyrazinamid、Kanamycin などの化学療法剤が相次であられ、そのすぐれた抗菌力によつて腫目に値する結核治療の進歩をもたらした。

しかしながら、すべての結核症がこの化学療法で治るのではなく、また長く化学療法をすることによつて抗結核剤に対する耐性を結核菌が獲得して、その効果が少くなることもあつて肺結核の化学療法にはまだ幾多の問題が残されている。このことは肺結核症の特殊性にもよるものである。すなわち、肺結核症においては抗原先在の形で疾病が成立し、場合によつては疾病の進展するときには病巣という生体内の城廓内に結核菌が生育し、抗原が増量すると抗体と反応してアレルギー反応を起して疾病は増悪する。この生体内の城廓には血管も入つておらず、また腸チフスの場合のように抗体も十分の抗菌力をもたないためか、肺結核症の内科的治療は不可能であると絶望視されたくらいであつた。現在の抗結核剤はこれらの予想にもかかわらず、その抗菌力が強いために著しい効果を挙げているが、それだけではなく結核アレルギーの抑制作用とか脳下垂体-副腎皮質系におよぼす影響なども知られている。即ち現在の化学療法剤が主として結核菌に対しての抗菌力によつて効果をあらわすものであることは勿論であるが、この作用以外に結核罹患の生体の側にも作用があることは否定できないことである。例えばツベルクリンアレルギーに対しても抑制効果があり、また化学療法をすることによつて喀痰中への結核菌の排菌がなお続いているにもかかわらず一般状態が早期に改善されることなど、化学療法剤でも決して結核菌に対しての抗菌力だけでその臨床効果をすべて説明し得るとは思えない。これらの化学療法とは対比的に、前述のツベルクリンや結核菌体を用いての治療は免疫やその他の理由で生体の側に作用するものとして結核治療に重要な位置をしめている。もしもこれらが臨床的に効果をもたらすとすればそれは抗結核剤とは別の作用機転によるものと考えられる。この点については川上^{8)~10)}その他多くの人々^{11)~14)}が着目しているところであつて、抗結核剤の成果のすばらしかつたために一時省みられなかつ

た免疫学的、生物学的治療法をも併せ用いることはどうかと考えてみることは必要である。

現在強力な化学療法が発見され、その臨床的に著明な効果があることは一般に認められているので、

(1) 化学療法なしで行なわれたツベルクリン療法あるいはその他の生物学的な免疫療法を化学療法と共に併用し治療した場合の臨床的效果について再検討してみることに。

(2) もう一度このツベルクリン療法を再検討することによつて、現在の化学療法剤の効果の限界を多少でもよいから押し拡げることができるか否かをしらべること。

(3) 脱感作的に作用するとも考えられるツベルクリン療法によつて、結核アレルギーと免疫との関係を解決する1つの方策となりえないかということ。

これらの3つの点を考えて、改めてツベルクリン療法を試みることは必要であると考えた訳である。

結核症に対してこのツベルクリン療法と Streptomycin などの化学療法との併用に関する報告を若干しらべてみると、動物におけるものは相当多くみうけられるが、人結核症に対しての報告は少いようである。動物実験では、岩崎¹⁵⁾は人型結核菌感染モルモットにおいて100倍の旧ツベルクリンを皮下注射して SM を併用した実験から肉眼の所見においても臓器内結核菌の定量培養成績においてもともに著しく菌数が少かつたと報告しており、また BALLON¹⁶⁾は人型結核菌接種モルモットにおいて、ツベルクリン (PPD) を皮下注射すると、ツベルクリンの単独注射は結核症を増悪させるが、SM と併用した場合には SM 単独よりも結核病変が軽度であると報告している。大原¹⁷⁾らは結核感染動物に頻回にツベルクリンを注射すると血中抗体価の上昇がみられ動物の生存日数が延長したと報告しており、また柳沢、林¹⁸⁾らは結核菌感染モルモットでツベルクリン脱感作を行ないツベルクリンの単独注射でもまた化学療法を併用した場合もともに結核病巣の軽減と病巣内結核菌の減少がみられたと報告している。一方人結核ことに肺結核症に対する臨床治療報告についてみると、SM, PAS などの化学療法とツベルクリンの併用を試みたものとしては、BUENO¹⁹⁾, JACOBS²⁰⁾ などがあり、いずれも肺結核についてその効果を報告している。また CAIRNS²¹⁾ らは結核性脳膜にツベルクリンの髄腔内注入を SM と併用して効果のあつたことを報告している。このころわが国においても川上⁸⁾¹⁰⁾, 足立²²⁾は肺結核患者や結核性髄膜炎に旧ツベルクリンの2,000倍液 0.1cc を2週間に1回皮下注射する方法でツベルクリンを SM, PAS の単独ないし併用の化学療法と併用してある程度のよい効果を認め、赤

血球凝集反応が一旦上昇してから下降する傾向をみ、ツベルクリン反応は漸次減弱し、白血球溶解率も減少する傾向を認めたと報告している。さらに最近に至り、R. Y. KEERS²³⁾は肺結核の治療に旧ツベルクリンと化学療法を併用して行ない、ツベルクリン皮内反応が陰性になるように漸増してゆき、X線像および臨床症状の改善に良好な成績を挙げていると述べている。また河盛²⁴⁾らは肺結核症に化学療法(とくに INAH)と旧ツベルクリンとの併用を試み、喀痰中の INAH 濃度を上昇せしめ臨床効果の増強をはかることが出来ると報告している。他方結核菌死菌、ワクチン、その他の臨床治療についてみると、丸山²⁵⁾らは結核ワクチンにより肺結核に対して相当良い臨床的效果を挙げ、山形²⁶⁾らはメチール抗原を肺結核の治療に用い良好な臨床的效果を挙げていると報告している。また桑原²⁷⁾は Erythrosin 等で滅菌した結核死菌免疫原を肺結核に用いて25年間の臨床実験から治療総数の約85%以上に好成績を認めたと報告している。さらに寺松²⁸⁾はツベルクリン療法の動物実験の結果を報告しており、生体の側に作用するものであることを強調している。そして実験的に作製した結核腫の結合織性の瘢痕をうすくするものであるとしている。これらの報告のすべてが今なお十分に明確にはされていないアレルギーと免疫との関係に立脚して考案されているとは限らないようである。また人間においては当然ツベルクリンの使用量やその方法が問題になる筈である。現今種々の抗菌物質の進歩発達にともなつて種々の感染症が少くなつてきたことは喜ばしいことであるが、その抗菌力の大なるがために感染症における生体側の因子がとかく忘れ勝ちになる傾向がある。結核症において化学療法剤の効力は大きいのであるが、なおそれだけで結核の治療が解決した訳ではない。感染症の生体側の因子の究明に何らかの役割を果し得ることを念願している。

以上述べたように結核症に対して化学療法剤と共にツベルクリン、メチール抗原、結核死菌などを用いることによつて、効果を認めていることが分るが、久保久俊氏もべているようにツベルクリンなどの使用量によつては結核症におよぼす影響は区々であつて、時にはかえつて病状を増悪せしめることもありうる。

そこで私は以下にのべるように極めて微量のツベルクリン液を用いることにした。なおこの治療実験の開始はすでに昭和29年頃から始めたもので、当時には臨床報告例は少なかつた。またこの報告は河盛氏らの用いている2,000倍の旧ツベルクリン液とは異なり、極めて稀釈倍数の高い旧ツベルクリン液と化学療法との併用による肺結核の治療効果について検討したものである。これからのべる症例は100例以上であり、かつ治療期間の長い

ものは年余にわたり経過を興味ある所見をえている。なお動物の場合のツベルクリン使用による実験のように濃度の高いものは、生物の種による反応性の差異によって人体には用いられず、また他の報告よりもこの報告でははるかに微量を用いた点は意味があるものと考えている。

今回はツベルクリン療法の臨床的効果として、X線像における効果、および喀痰中の結核菌の排菌状況などを主にし、その他についての若干の報告を試みた。

第2章 治療方法および治療対象症例

肺結核症で既往に化学療法を受けたものばかりでなく化学療法が初回であるものに対しても本治療法を併せ実施した。病状は極く軽症のものから極めて重症に至る各病状にわたり、入院患者を主とし、若干の外來通院患者をも本治療の対象とした。これらの症例に対して男女ともに各年令、職業、階層を問わずほぼ同一の治療方式に従い、6カ月ないし2年有余の期間にわたつてほとんどすべて継続的に治療を実施した。

第1節 治療方法

旧ツベルクリン液(伝研製)の10万倍生理的食塩水稀釈液(以下、「ツ」液とする)を患者の上膊部に可及的浅く皮下注射する。そして主に次の2方法によつた。即ち、「ツ」液を

(1) 週2~3回、毎回1cc宛を治療期間中連続的に注射する方法

(2) 3日間連続毎日1cc宛を注射し、その後3日間は休止し、以上を反復して実施していく方法

である。皮下注射による局所の刺戟や反応を極力除去するために「ツ」液に0.5%の割合でプロカイン液を混じて用いた。なお、病状急性のものや、両肺全般に病巣を有する重症型や、体質異常の疑のあるものなどに対しては「ツ」注射による好ましくない反応の起ることをおそれて抗ヒスタミン剤などを同時に内服かまたは注射によつて併用し、このほかにパントテン酸、少量の甲状腺剤などを内服せしめた。

なお旧ツベルクリン液を10万倍として用いたのはツベルクリンによる脱感作方法に準じて割出したものであり、病状の増悪や好ましくない反応の出ることを恐れて敢えて増量することなく初めから同一量を注射していつた。ただ初めの数回はどのような反応が起るかをみるために、0.5ccを1回に注射して経過をみながら1~2ccに増量した例はある。また「ツ」液注射を1カ月位中止したものがあつたのは、副作用のであることをおそれたり、またツベルクリンの刺戟療法としての刺戟度が「ツ」液を増量しないために軽くなるのを防ごうとの意図によるものであつて、これらが果して正しいか否かについては

明言しえない。

第2節 治療対象症例

病状の軽重、病巣の大小、病巣歴の新旧、患者の性、年令、化学療法実施の有無にかかわらず無差別的に本療法を実施した。

第1項 性および年令

本療法を実施したのは108症例である。これを性別および年令別にみると、第1表の如くである。性別間の関係は男女の比はほぼ1:2である。年令についてみると最年少者は17才から最高齢者は67才に至るものに実施したが、この中大多数は20~50才の所謂働き盛りのものばかりである。

第2項 X線像による対象症例の分析

化学療法の初回治療35例、再治療例は73例である。これらに対して本療法を実施したのであるが、そのX線像は第2表の如くである。学研分類に従つてみると、初回治療例では病型はB(浸潤乾酪型)、C(線維乾酪

第1表 性・年令

年令	男	女	計
20 未 満	8	9	17
21 ~ 30	10	33	43
31 ~ 40	7	22	29
41 ~ 50	8	6	14
50 以 上	2	3	5
計	35	73	108

第2表 症例構成

()内は他の型に併存するもの

病型	化学療法	初 回	再治療	計
A	滲 出 型	2(1)	(2)	2(3)
B	浸 潤 乾 酪 型	18	20	38
C	線 維 乾 酪 型	6	22	28
D	硬 化 型	0	3	3
E	播 種 型	1(1)	(2)	1(3)
F	重 症 混 合 型	5	24	29
T	結 核 腫	3(2)	4	7(2)
	計	35(4)	73(4)	108(8)
Ka	非硬化輪状空洞	6	4	10
Kb	浸潤巢中の空洞	17	15	32
Kc	非硬化多房空洞	3	3	6
Kd	空洞化結核腫	3	2	5
Kx	硬化輪状空洞	3	15	18
Ky	硬化巢中の空洞	6	27	33
Kz	硬化多房空洞	1	6	7
	計	39	72	111

型)が多いがなおF(重症混合型)も相当に多い。再治療例ではB,C,Fが大部分である。しかし化学治療の初回治療例に比すると再治療例ではC,Fの型が多くなっていることは化学療法で効果がで易いB型がC型になるものがあつたり、またF型などは化学療法だけでは治らぬことを物語っているものと思われる。空洞については各症例のもつている空洞を全部かぞえたので症例数よりも数が多くなっている。これは1人が持っている空洞が複数の場合それぞれ何個として計算したことによる。勿論正確を期するため全部断層写真を撮り正確に計算することに努めた。空洞は化学療法の初回治療例ではKb(浸潤巣中の空洞)43.6%が最も多い。再治療例ではKbとKx(硬化輪状空洞)が、それぞれ20.8%が多いが、最も多いのはKy(硬化巣中の空洞)37.5%である。このことはやはり空洞が化学療法によつてもなお依然として治りにくいものであることを示している。

第3項 治療開始時の排菌状況

本療法の治療開始時における各症例の喀痰中の結核菌の排出状況を見ると、

(1) 初回治療例では、第3表にみる如く、塗抹、培養共に陽性なのはB型4例とF型1例で排菌陽性16例の31.2%である。空洞はKbの5例とKd,Kx,Kzの各1例が塗抹、培養共に陽性であり排菌陽性19例の42.1%である。要するに壁の軟い空洞や滲出性乾酪性浸潤例に排菌が多いことである。

(2) 化学療法を既往に受けてきた再治療例についてみると、第3表の如くに、塗抹、培養共に陽性なのはF型の18例が最も多く次でB型の8例とC型の7例が多い。空洞は硬化壁空洞の20例と非硬化壁空洞の15例が塗抹培養共に陽性であり排菌陽性48例の73%に

相当している。このことは既往に何らかの化学療法を受けたがそれにもかかわらずなお壁の厚くなつた空洞を残したのや、化学療法に抵抗する重症型から排菌しているものが多いことを示している。

第3章 臨床成績

肺結核症を臨床的に治療するに際して現今では化学療法を全然無視した治療は考えられない。従つてこのツベルクリン療法を実施するにあつても、種々の化学療法を併用したので、このツベルクリン療法の治療効果の判定を行なう場合に対照として本ツベルクリン療法とほぼ同じ期間内に行なわれたほぼ同数の化学療法のみ症例を対照とし、これと本療法とを比較検討して述べることにした。治療効果の判定は学研肺結核病状経過判定基準に準拠して行ない、胸部X線像、喀痰中結核菌の推移を主眼とし、その他の臨床症状をも加味して3カ月毎の治療効果を治療開始直前の状態と比較検討した。

第1節 症例数の推移

第4表は、症例数の逐月の推移を示したものである。これで見ると基本型のA型ではツベルクリン療法群は6カ月までで6カ月以上行なわれた症例はない。このことは治療を6カ月間行なつている間にA型はすべて軽快してしまつたことによるものである。B型においては治療9カ月を経過し1年に至ると症例は俄かに少くなりほぼ当初の1/3に減少し15カ月以上になると数例にとどまる程に少数となる。このことは9カ月頃を境として病状が全く軽快して治癒退院する例があつたり、またB型の病巣は消失したが他に空洞などを残しているために手術的療法に切り換る症例が多くなつたりして漸次症例が淘汰されていくことを示しているのである。

C型についてもB型と同様の傾向があり、症例数の減

第3表 ツベルクリン療法の開始時における病巣と排菌状況

結核菌	化学療法	病型								空 洞							
		A	B	C	D	E	F	T	計	Ka	Kb	Kc	Kd	Kx	Ky	Kz	計
塗抹	+	初回		10	1		5		16	1	10	1	1	2		4	19
		再		17	8		1	18		44	3	13	6	1	9	10	6
	-	初回	2	8	5			3	18	5	7	2	2	1	6		23
		再	3	3	14	3	6	4	30	1	2		2	6	23		34
	計	初回	2	18	6		5	3	34	6	17	3	3	3	6	4	42
		再	20	20	22	3	1	24	74	4	15	6	3	15	33	6	42
培養	+	初回		4			1	1	5		5		1	1		1	8
		再		8	7		1	19		35	3	6	5	1	7	11	3
	-	初回	2	14	6		4	3	29								
		再	12	12	15	3	5	4	39	1	9		1	12	12	3	38
	計	初回	2	18	6		5	3	34		5		1	1		1	8
		再	20	20	22	3	1	24	74	4	15	5	2	19	23	6	64

第4表 症例数の推移 基本型

治療群	ツベルクリン								化学療法 (対照)							
	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
A型	5	2							1	1	1					
B型	38	34	21	13	10	3	3	1	39	39	36	29	1	2		3
C型	28	28	12	6	3	1			17	17	16	14	11	8		
D型	3	3	2	2					2	2	2	2				
E型	4	4	4	2					1	1						
F型	29	28	27	22	14	9	5	2	34	34	34	31	25	25	25	21

第5表 空洞および結核腫の症例数の推移

治療群	ツベルクリン								化学療法 (対照)							
	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
Ka	10	10	6	2	2	2			19	19	18	17	9	6		
Kb	32	32	16	13	6	4	2	1	32	32	32	26	18	17	14	11
Kc	6	6	6	6	4	2	2	2	5	5	5	5	3	3	1	1
Kx	18	18	6	6	3				14	14	12	10	6	6		
Ky	33	30	23	19	15	11	5	3	27	27	26	23	19	17	16	14
Kz	7	7	7	6	5	5	3	3	7	7	7	7	6	6	6	6
T	7	6	2	1					9	9	5	3				
Kd	5	5	3	3					3	3	3	3				

少の理由も全くB型と規を一にするものである。F型についてはB型やC型よりも遅れて1年以後になると症例数がほぼ当初の1/2に減少し1年6カ月には1/3となり以後数例にまで減少する傾向を示す。このことはやはりF型は病巣の程度が大且つ強く多種多様であるので1年位までの治療が不可欠であることを示しているといえよう。しかしながら1年以後の減少は前述のB型やC型と同様に病状の軽快によつてそれまでは考えられなかつた手術的療法を受けられるようになったためによる症例の淘汰であつて、対照の化学療法のみ症例にはかかる傾向の少いことと比して注目すべきことである。D型およびE型は症例数極めて少いために言及すべきものはない。次ぎに特殊病変のうち空洞と結核腫の症例数の推移についてみると、第5表のようである。空洞についてはKa, Kb型はツベルクリン群では、いずれも6~9カ月の間に症例数は約1/2に減少するが、対照群では12~15カ月の間になつて初めて症例数が2/3位に減少してくる。この症例数の減少する理由は空洞が消失して軽快することによるためや、手術的療法に切り換つたためによる症例の淘汰によるものである。Kc型においては症例数は1年以後になつて減少するが対照群とほぼ同様な傾向で減少するのであつてこれらは化学療法による治療

効果で軽快や手術的療法に切り換つたための症例数の一般的減少を示しているものである。つぎに結核腫と空洞化結核腫の症例数の推移についてみるとツベルクリン群においては6カ月を境として急激に症例数は少くなる。これはツベルクリン療法が案外よくこの型に反応を示して切除などの他療法に6カ月以後に移つたためによる症例数の淘汰が多くなつたことによるものである。最後に硬化壁空洞については、Kxで6~9カ月の間に症例数の減少が大きく初まる。これはやはり空洞の消失するものや切除などの療法に切り換つたためによるもので、対照群の化学療法のみでは1年以後にならないと症例数の淘汰がみられないことと比

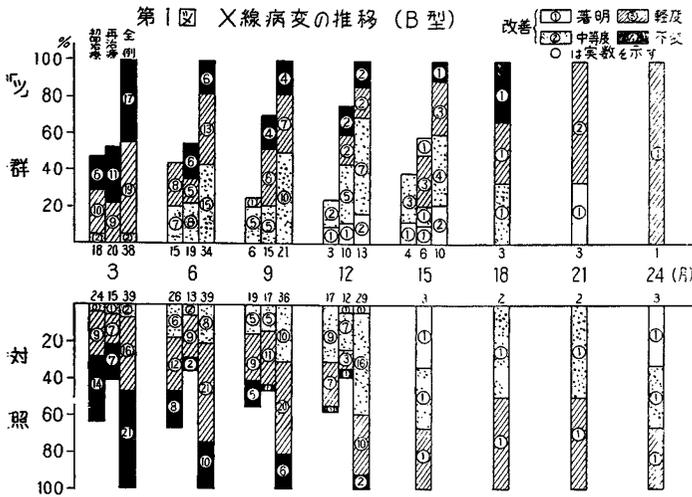
してKxもまたツベルクリン療法によく反応を示す症例が多いことを物語つているといえよう。しかしKy, Kzのように硬化性の病変が空洞の周囲に厚く緻密であつたり、空洞自体が多房性であるいわゆる陳旧で頑固なそして広範囲な空洞病巣に対しては対照群と同様に反応を示し難いことをうかがい知ることができる。なお本療法中に副作用や病状増悪のために治療を途中で中止した症例は1例もなかつた。

第2節 X線病変の治療効果

各症例について、治療開始時およびそれから2~3カ月毎に単純撮影および断層撮影を行ない、このそれぞれのX線写真上の肺の病変の推移を学研分類および経過判定基準に従い追求して本ツベルクリン療法の効果を判定した。

第6表 X線病変の治療効果 A型(滲出型)

	3カ月		6カ月		9カ月		12カ月	
	ツ群	対照	ツ群	対照	ツ群	対照	ツ群	対照
著明改善	3		2					1
中等度改善	1			1		1		
不変	1	1						
計	5	1	2	1		1		1



【I】 基本病変の経過について

(1) 滲出型 (A型)

現今では化学療法を受けないで本ツベルクリン療法の対称となるものはみつけにくい。純粹のA型は2例で極めて少数である。そしてこのほかに他の病型にこのA型を併存する症例が3例ある。その治療効果は第6表に示すように症例数は極めて少いのであるが、このA型のもは極めて早期、すなわち1~2カ月で浸潤はほぼ消失し、4~6カ月ではほとんど全く痕跡すら残さぬ程度にまで吸収消失するに至る。これに比して、このA型の対照群すなわち化学療法のみのもものでは6~9カ月で初め浸潤が消失するものが多くなっている。このことはA型の浸潤病巣は化学療法のみでも割合に早期に治るものであるが、本ツベルクリン療法を実施すると更に早期に病巣によく反応して浸潤の吸収を促す治療効果があることを示している。

(2) 浸潤乾酪型 (B型)

このB型についてツベルクリン使用の有無と、化学療法剤の既往治療の有無について分けてX線病変の効果の時間的推移をみると、第1図のようである。これで見ると6~12カ月の間においてツベルクリン療法を行なった群ではX線病変の改善が対照群よりも稍多くなっており、とくに併用した化学療法が初回治療のものに著しい。12カ月以後になると前項の症例数の推移において述べたように治癒または手術的療法を受ける症例が多くなつたりして症例数が淘汰されるために効果について述べるのが困難であるがもはやツベルクリンの効果は期待でき難くなる。さらにこれらの効果をX線像の上で治療開始時と比較して中等度以上に改善せられたもののみを選びX線像の改善率としたのが第2図である。これでも分る

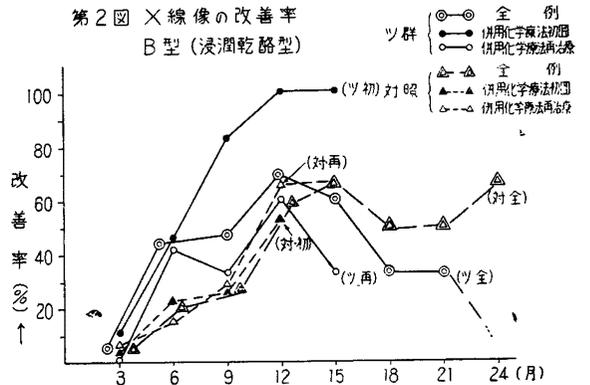
ようにツベルクリン群全例ではB型の改善率は3カ月では5.4%で対照群と差異はないが、6カ月になると44.1%の改善率を示し、対照の20.5%に比し著しい差がみとめられる。9カ月においても同様であり、1年に至ると69.3%の改善率を示し最高となるが、対照群も58.6%の改善率となつてツベルクリン群との差は少くなる。15カ月以後になるとツベルクリン群の改善率は対照群のそれを下廻りツベルクリン使用の効果期待することは困難である。一方この改善率を併用した化学療法のみから眺めると、化学療法初回治療のものにおいてはツベルクリン群では改善率は著しい。即ち6カ月ではツベルクリン群の改善率は46.6%であり対照群の23.1%に比し高く、さらに9カ月においてはツベルクリン群の改善率は83.4%となり対照群の26.4%を遙かに上廻り、1年になるとツベルクリン群は100%の改善率を示し対照群53%に比して改善率は極めて著しい。次に、過去に化学療法を受けて来た再治療のものについてみるとツベルクリン群は6カ月においてその改善率は42.1%であり対照の15.4%よりも高くなっているがその他の時期においてはほとんど差異が見られない。以上のことからツベルクリンを化学療法と一緒にその初回治療に用いることによつてこのB型のX線像に対しては3~12カ月の間に著しい効果を期待できるものと思われる。そしてB型のX線病変にたいして化学療法がもたらす効果をツベルクリンを用いることによつて、より早期に発揮できるということがいえる。

以上と同様、ツベルクリン群全例ではB型の改善率は3カ月では5.4%で対照群と差異はないが、6カ月になると44.1%の改善率を示し、対照の20.5%に比し著しい差がみとめられる。9カ月においても同様であり、1年に至ると69.3%の改善率を示し最高となるが、対照群も58.6%の改善率となつてツベルクリン群との差は少くなる。15カ月以後になるとツベルクリン群の改善率は対照群のそれを下廻りツベルクリン使用の効果期待することは困難である。一方この改善率を併用した化学療法のみから眺めると、化学療法初回治療のものにおいてはツベルクリン群では改善率は著しい。即ち6カ月ではツベルクリン群の改善率は46.6%であり対照群の23.1%に比し高く、さらに9カ月においてはツベルクリン群の改善率は83.4%となり対照群の26.4%を遙かに上廻り、1年になるとツベルクリン群は100%の改善率を示し対照群53%に比して改善率は極めて著しい。次に、過去に化学療法を受けて来た再治療のものについてみるとツベルクリン群は6カ月においてその改善率は42.1%であり対照の15.4%よりも高くなっているがその他の時期においてはほとんど差異が見られない。以上のことからツベルクリンを化学療法と一緒にその初回治療に用いることによつてこのB型のX線像に対しては3~12カ月の間に著しい効果を期待できるものと思われる。そしてB型のX線病変にたいして化学療法がもたらす効果をツベルクリンを用いることによつて、より早期に発揮できるということがいえる。

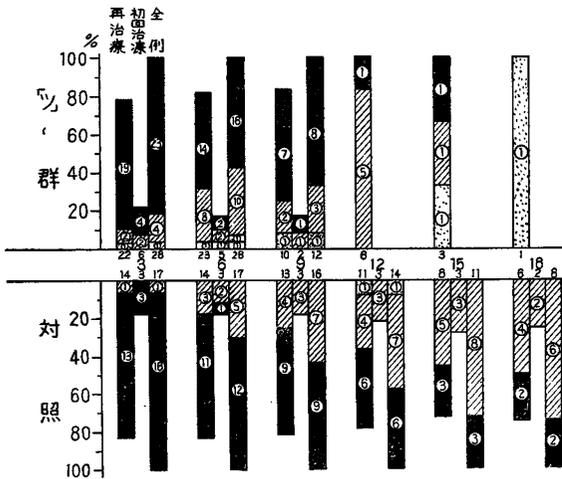
(3) 線維乾酪型 (C型)

第3図はC型にたいしてツベルクリンを使用したときのX線病変の推移を示したものである。一般にこのC型にたいしてはツベルクリンの使用の有無による差異は認

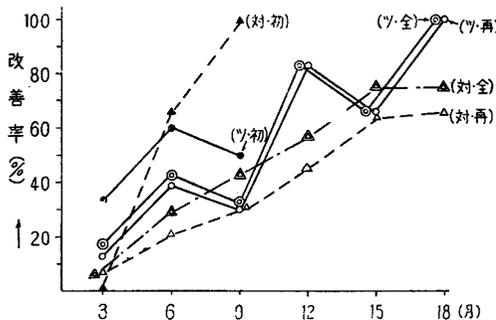
第2図 X線像の改善率
B型 (浸潤乾酪型)



第3図 X線病変の推移 (C型)



第4図 X線像の改善率
C型(線維乾酪型)



め難い。しかしながら治療開始9カ月までの各時期においてX線像に中等度以上の改善をもたらすものが若干ではあるがツベルクリン使用群に認められる。これに対して化学療法のみのは1年に於て漸く若干例でくるに過ぎない。

そこでX線像にたいして軽度改善以上の効果を示したものをとり改善率をみてもと第4図のようである。初回治療の例については、ツベルクリン群では、その改善率は治療3カ月で33.3%であるが、対照群では改善は認められない。6カ月になると改善率は60%になるが対照に比して改善率は劣り、さらに9カ月になると50%と改善率は低下する。しかし個々の改善度はツベルクリンの使用したものには中等度以上によくなるものがあるが、化学療法のみのもものでは改善度は軽度改善に止るという若干の差異があることが分る。つぎに再治療例については改善率は3~9カ月の間においてツベルクリン群が若干高くなっているが、対照に比して有意の改善率ではない。すなわちC型に対してツベルクリンを使用し

た場合X線病変の改善を計ることは困難のようである。しかし3~9カ月までの間には用いることによつて、化学療法のみでは期待できぬ若干の効果があり、とくに再治療例にツベルクリンを使用することによつて手術的療法などの他の療法への転換を早めることができるという期待がすくないながらもてることになる。

(4) 硬化型 (D型)

第7表に示すようにこのD型は症例数極めて少く、ツベルクリンを使用してのX線病変への効果も小であり、ツベルクリンの有無による差異も認めがたい。

(5) 播種型 (E型)

このE型には初回の化学療法と共にツベルクリンを6カ月間用いた1例と、他の型B、およびF型に各1例づつこのE型を併存するもの2例とがある。そのX線病変の推移をみると、第8表のようであり

第7表 X線病変の推移 D型(硬化型)

	3カ月		6カ月		9カ月		12カ月	
	ツ群	対照	ツ群	対照	ツ群	対照	ツ群	対照
著明改善								
中等度改善								
軽度改善			1		1	1	1	1
不変	3	2	2	2	1	1	1	1
計	3	2	3	2	2	2	2	2

第8表 X線病変の推移 E型(播種型)

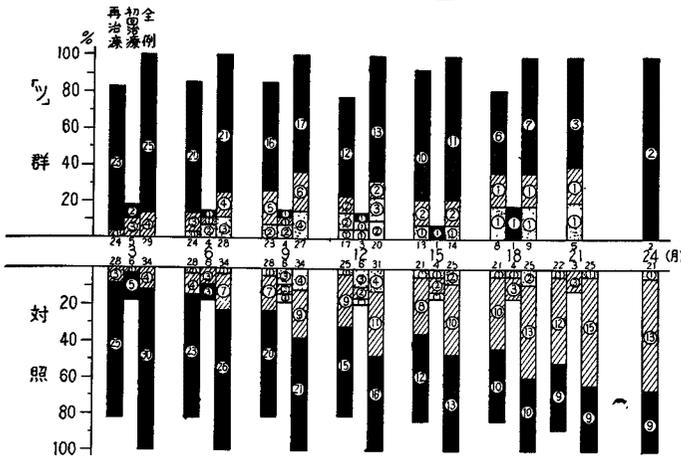
	3カ月		6カ月		9カ月		12カ月	
	ツ群	対照	ツ群	対照	ツ群	対照	ツ群	対照
著明改善								
中等度改善			1		1			
軽度改善	1	1	(1)	1	(1)		(1)	
不変	(3)		(2)		(2)		(1)	
計	4	1	4	1	4		2	

ツベルクリンを使用してもしなくてもその効果はいつれも軽度に止り、ツベルクリンを用いても意義はないものと思われる。

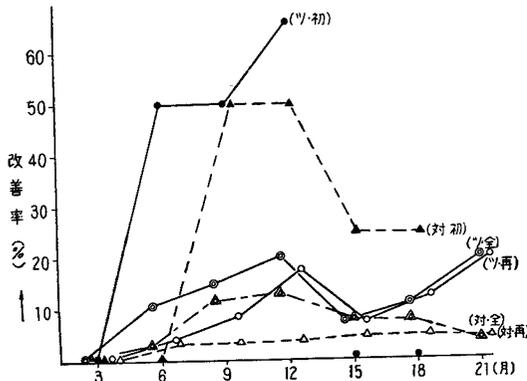
(6) 重症混合型 (F型)

一般にこのF型にたいしては結核治療上において幾多の問題を含んでいる。すなわち病巣範囲が広汎であること、病変程度が強弱多種多様であること、空洞を有するものが多いこと、排菌が多いこと、化学療法剤に対して耐性を獲得し易いがあるいはすでに比較的高度にもつているものが多いことなどである。第5図はこのF型にツベルクリンを用いて治療したときのX線病変の推移を

第5図 X線病変の推移 (F型)



第6図 X線像の改善率
F型(重症混合型) (改善度中等度以上のもの)



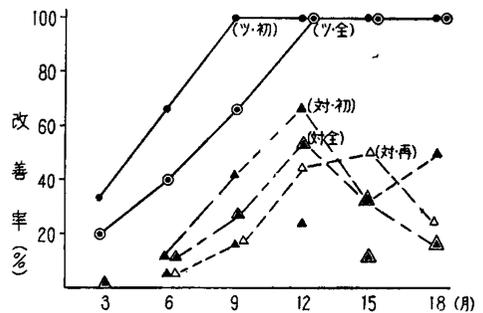
示したものである。

まづ化学療法の初回治療のものにツベルクリンを用いると、X線病変に軽度以上の改善を認めるものは3カ月で60%、6カ月で75%、9カ月で75%、1年で50%である。さらに中等度以上の改善を示すものは第6図のように6カ月で50%、9カ月で50%、1年で66%に認められる。これに対してツベルクリンを用いないものでは軽度以上の改善は3カ月で16.6%、6カ月で50%、9カ月と1年で83.5%であり、さらに中等度以上の改善を示すのは9カ月で50%、1年で50%である。このことからツベルクリンを初回治療に同時に用いると6カ月以内にX線像は60~75%の多くが軽度の改善を示し、さらに6~12カ月の間には改善程度が著しくなるものが50~66%の多数に認められ対照に比し秀れた効果があるといえる。次に既に化学療法をうけて来た再治療例についてツベルクリン使用の有無による効果を検討すると

X線像の改善を軽度以上示したものをみると、ツベルクリン使用の効果は対照と差異がないが、中等度以上の改善をみるとツベルクリンを使用したものでは6カ月4.2%、9カ月8.7%、12カ月17.6%、18カ月12.5%で対照のそれぞれ3.6%、3.6%、4.0%、4.8%に比しかなり多くよくなっている。以上のことからF型に対してツベルクリンを使用した場合には全般的には化学療法のみの場合と差異は認め難いのであるが、しかもなお初回治療にツベルクリンを使用すれば6カ月以内の早期にX線像の改善をもたらすことが多く、また6~12カ月の間には改善程度も中等度以上のものが多くなって、当然来るべき排菌の持続と耐性獲得の症例をば減少せしむることが出来る

という意味に於て注目すべき点である。また再治療例についてはF型の病変の複雑性にも拘らずなお9カ月以上、1年9カ月の永きに亘つてツベルクリンを使用して相当著明なX線像の改善をみることが出来る特殊性をもっていることも菌の化学療法剤に対する耐性の面と併せて治療上注目すべき点であろう。

第7図 Kaの改善率



第9表 Ka (非硬化輪状空洞) の治療効果

	3カ月		6カ月		9カ月		12カ月		15カ月		18カ月	
	初回治療	再治療										
著明改善	ツ群				2							2
対照												2
中等度改善	ツ群	2	4	0	2	2	2	2	2	2	1	0
対照	0	1	1	3	2	4	5	1	0	1	0	
軽度改善	ツ群	4	0	2	2	2						
対照	4	2	6	5	3	7	1	4	1	2	1	3
不変	ツ群	0	4	0	2	1	2	1	2	1	2	1
対照	4	9	1	5	1	2	1	2	1	2	1	
計	ツ群	6	4	6	4	4	2	2	2	2	2	
対照	8	11	8	11	7	11	6	11	3	6	2	4

【II】特殊病変の経過について

1. 空洞

i Ka (非硬化輪状空洞) Ka にツベルクリンを用いたものは初回治療は6個, 再治療は4個計10個で少数である。その効果のあつたものは第9表に示すように初回治療ではそれぞれ3カ月と6カ月に各6個, 9カ月では4個, 12~18カ月では2個であり, すでに3カ月の早期にすべてのものが改善している。再治療では3カ月では改善はみられず6カ月から初めて2個, 9~18カ月に各2個であつてすべてに効果が出るのは9カ月以後になつている。これらの改善があるが改善の程度が中等度以上にあらわれたもののみをとつて改善率を対照と比較してみると, 第7図のようである。ツベルクリン群では3カ月で20%, 6カ月で40%, 9カ月で66%, 1年以後100%であるのに比して対照群では6カ月で11%, 9カ月で27%, 1年で53%, 1年半で16%であり, このKaに対してツベルクリンを使用すると化学療法の効果を量的にも時間的にもより高度に発揮させることが

できるものと思われる。

ii Kb (浸潤巣中の非硬化壁空洞) に対する治療効果は第10表に示すようである。初回治療で17個の空洞にツベルクリンを使用したか, 空洞の透亮影が消失するか或は縮小して空洞が1/2以下になつた軽度ないし中等度の改善をしたものは3カ月ですでに88%, 6カ月で100%, 9カ月以後はすべてが中等度以上の改善をみた。これに対して対照の化学療法のみのもものでは6カ月以後において初めて効果は出てくるよう改善率は6カ月で69%, 9カ月で87%, 1年以上で100%であり, 中等度以上の改善をみたものは1年で46%, 1年半で57%の低率に止まつている。このことからKbにツベルクリンを使用すると3~9カ月で空洞透亮が消失し1/2以下にまで縮小する。そして1年ではX線上では痕跡程度にまで癒痕化ないし消失するものが多いという注目すべき治療効果を挙げるができる。つぎに再治療例15個の空洞についてみて初回治療例と同様にツベルクリンを使用したものの改善度および改善率は対照の化学療法の

第10表 (1) Kb の治療効果 (初回治療) (): %

治療群	ツベルクリン								化学療法 (対照)							
	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
治療月数	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
症例数	17	17	6	4	1				16	16	16	13	8	7	5	
改善	15 (88)	17 (100)	6 (100)	4 (100)	1 (100)				2 (13)	11 (69)	14 (87)	13 (100)	8 (100)	7 (100)	5 (100)	
著明改善				2 (50)												
中等度改善	2 (12)	8 (47)	6 (100)	2 (50)	1 (100)					1 (6)	3 (18)	6 (46)	3 (38)	4 (57)	2 (40)	
軽度改善	13 (76)	9 (53)							2 (13)	10 (63)	11 (69)	7 (54)	5 (62)	3 (43)	3 (60)	
不変	2 (12)								14 (87)	5 (31)	2 (13)					

第10表 (2) Kb の治療効果 (再治療) (): %

治療群	ツベルクリン								化学療法 (対照)							
	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
治療月数	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
症例数	15	15	10	9	5	4	2	1	16	16	16	13	10	10	9	7
改善	5 (33.3)	12 (80.0)	9 (90.0)	9 (100)	5 (100)	4 (100)	2 (100)	1 (100)	3 (18.7)	7 (43.7)	10 (62.5)	10 (77.0)	9 (90.0)	10 (100)	9 (100)	7 (100)
著明改善				1 (11.1)	1 (20.0)		1 (50.0)									
中等度改善		4 (26.8)	3 (30.0)	3 (33.3)	2 (40.0)	2 (50.0)					1 (6.2)	3 (23.2)	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (22.2)	1 (14.3)
軽度改善	5 (33.3)	8 (53.2)	6 (60.0)	5 (55.6)	2 (40.0)	2 (50.0)	1 (50.0)	1 (100)	3 (18.7)	7 (43.7)	9 (56.3)	7 (53.8)	7 (70.0)	8 (80.0)	7 (78.0)	6 (85.7)
不変	10 (66.6)	3 (20.0)	1 (10.0)						13 (81.3)	9 (56.3)	6 (37.5)	3 (23.0)	1 (10.0)			

第 11 表 Kc の治療効果 (初回治療) (): %

治 療 群	ツ ベ ル ク リ ン								化 学 療 法 (対 照)							
	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
治 療 月 数	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
症 例 数	3	3	3	3	2				2	2	2	2	2	2		
改 善	0	2 (67)	2 (67)	3 (100)	2 (100)				0	1 (50)	1 (50)	2 (100)	2 (100)	2 (100)		
著 明 改 善																
中 等 度 改 善	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	2 (100)				0	0	1 (50)	1 (50)	1 (50)	2 (100)		
軽 度 改 善	0	1 (33)	1 (33)	2 (67)	0				0	1 (50)	0	1 (50)	1 (50)	0		
不 変	3 (100)	1 (33)	1 (33)	0	0				2	1 (50)	1 (50)	0	0	0		

第 12 表 Kc の治療効果 (再治療) (): %

治 療 群	ツ ベ ル ク リ ン								化 学 療 法 (対 照)							
	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
治 療 月 数	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
症 例 数	3	3	3	3	2	2	2	2	3	3	3	3	1	1	1	1
改 善	0	0	0	0	2 (100)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	0	1 (33)	1 (33)	1 (33)	0	1 (100)	1 (100)	1 (100)
著 明 改 善																
中 等 度 改 善						1 (50)	1 (50)	1 (50)			1 (33)	1 (33)				
軽 度 改 善					2 (100)	1 (50)	1 (50)	1 (50)		1 (33)				1 (100)	1 (100)	1 (100)
不 変	3 (100)	3 (100)	3 (100)	3 (100)	0	0	0	0	3 (100)	2 (67)	2 (67)	2 (67)	1 (100)			

みの治療よりも遙かにすぐれた治療効果をうることができる。ただ初回治療よりも稍改善速度は遅くなり略3カ月間ほどのずれがあるが21カ月の長きに亘つてもなお著明改善を示すものが見られツベルクリンの効果は持続的であり、対照の化学療法剤のみのものにたいしすぐれている。

iii Kc (非硬化多房空洞) に対しては治療効果は前2者 Ka, Kb に比して遙かに劣っている。

第 11 表と第 12 表はその成績である。例数は共に3例の僅少であるが対照とツベルクリンを使用したものとの差は著明でないが、1年半以上の長期間使用で効果がみられる例のある点は興味深いことである。

以上は非硬化壁空洞の治療効果であるが、硬化壁空洞についてはどうであろうか。

iv Kx (硬化輪状空洞) この型の初回治療のものは第 13 表のようで、例数は極めて少数であるが、治療6カ月でツベルクリンを使用した例は多少なりとも空洞の縮小化がみられるが化学療法のみでは全く効果はみら

第 13 表 Kx の治療効果 (初回治療)

治 療 群	ツベルクリン		化 学 療 法	
	3	6	3	6
治 療 月 数	3	6	3	6
症 例 数	3	3	2	2
改 善	0	3	0	0
軽 度 改 善		3		
不 変	3	0	2	2

れない。再治療例の治療効果は第 14 表のようである。これで見ると、ツベルクリンを使用したものは6カ月で80%、1年で100%の改善率を示すが化学療法ではその改善率は6カ月14%、1年で80%であり改善率および改善速度はツベルクリン群が勝っている。また改善程度をみると中等度以上の改善を示したものはツベルクリン群で1年以上になると50%~100%になるが対照では1年で20%に止り、それ以上にはみとめられない。すなわち Kx にツベルクリンを用いると6カ月の頃に改善

を示すものが多いが化学療法のみでは1年以後の長期間を要することと較べて改善速度を速め得る利点がある。とくに再治療例でもこの傾向は強い。そしてこの場合X線上で空洞壁が一時ばけた軟い輪廓の陰影として認めら

れることが少くない。

v Ky (硬化集中の空洞) については治療効果は一般に少く改善程度も軽度に止つている。

初回治療では、第15表のように、ツベルクリン使用

第14表 Kx の治療効果 (再治療) (): %

治療群	ツベルクリン								化学療法							
	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
症例数	15	15	6	6	3				14	14	12	10	6	6	6	6
改善	0	12 (80)	3 (50)	6 (100)	3 (100)				0	2 (14)	6 (50)	8 (80)	4 (67)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
著明改善																
中等度改善	0	0	0	3 (50)	3 (100)				0	0	0	2 (20)	0	0	0	0
軽度改善	0	12 (80)	3 (50)	3 (50)	0				0	2 (14)	6 (50)	6 (60)	4 (67)	6 (100)	6 (100)	6 (100)
不変	15 (100)	3 (20)	3 (50)	0	0				14 (100)	12 (86)	6 (50)	2 (20)	2 (33)	0	0	0

第15表 Ky の治療効果 (初回治療) (): %

治療群	ツベルクリン								化学療法							
	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
症例数	6	3	1						3	3	2	2	2	1		
改善	3 (50)	2 (67)	0						0	0	0	2 (100)	2 (100)	1 (100)		
著明改善																
中等度改善																
軽度改善	3	2	0						0	0	0	2	2	1		
不変	3 (50)	1 (33)	1						3	3	2	0	0	0		

第16表 Ky の治療効果 (再治療) (): %

治療群	ツベルクリン								化学療法							
	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
症例数	27	27	22	19	15	11	5	3	24	24	24	21	17	16	15	14
改善	0	1 (4)	3 (14)	3 (16)	3 (20)	2 (18)	0	0	0	1 (4)	5 (21)	7 (33)	4 (24)	8 (50)	7 (47)	6 (43)
著明改善																
中等度改善																
軽度改善	0	1	3	3	3	2	0	0	0	1	5	7	4	8	7	6
不変	27	26	19	16	12	9	5	3	24	23	19	14	13	8	8	8

群では3カ月、6カ月で改善を示すものがあるが、化学療法のみの場合には1年に至るまで改善例は認められない。1年以後になつてから改善を示すものがみられる。再治療例では第16表のようでありツベルクリンを使用

しないものの方が反つてよいという成績となつている。
vi Kz (硬化多房空洞) 初回治療例は、第17表のように例数少く、ツベルクリン使用の有無による差異は認められない。再治療例については、第18表に示すよ

第17表 Kz の治療効果 (初回治療) (): %

治療群	ツベルクリン								化学療法							
	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
症例数	1	1	1	1	1	1			2	2	2	2	2	2	2	2
改善	0	0	0	0	1	1			0	0	0	0	0	1	1	1
著明改善																
中等度改善																
軽度改善						1	1								1	1
不変	1	1	1	1					2	2	2	2	2	1	1	1

第18表 Kz の治療効果 (再治療) (): %

治療群	ツベルクリン								化学療法							
	3	6	9	12	15	18	21	24	3	6	9	12	15	18	21	24
症例数	6	6	6	5	4	4	3	3	5	5	5	5	4	4	4	4
改善	0	0	1 (17)	2 (40)	2 (50)	2 (50)	1 (33)	1 (33)				1 (20)	1 (25)	2 (50)	2 (50)	2 (50)
著明改善																
中等度改善					1 (25)	1 (25)										
軽度改善			1	2	1	1	1	1				1	1	2	2	2
不変	6	6	5	3	2	2	2	2	5	5	5	4	3	2	2	2

第19表 T の治療効果 (): %

治療群	初回治療								再治療							
	ツベルクリン				化学療法				ツベルクリン				化学療法			
	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
症例数	3	2	1	1	1	1			4	3	1		8	8	5	
改善	0	1	0	0	1	1			2 (50)	2 (66)	1 (100)		2 (25)	3 (37)	2 (40)	
著明改善																
中等度改善						1	1			1					2	
軽度改善		1							2	1	1		2	3		
不変	3	2	1	1	0	0			2 (50)	1 (33)	0		6 (75)	5 (63)	3 (60)	

第 20 表 Kd の 治 療 効 果 () : %

治 療 群	初 回 治 療								再 治 療							
	ツベルクリン				化 学 療 法				ツベルクリン				化 学 療 法			
	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
治 療 月 数	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12
症 例 数	3	3	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	2	2	2
改 善	1 (33)	3 (100)	1 (100)	1 (100)	0	0	1 (100)	1 (100)	1 (50)	2 (100)	2 (100)	2 (100)	0	2 (100)	2 (100)	2 (100)
著 明 改 善		1 (33)		1 (100)						1	1	1				
中 等 度 改 善		1 (33)	1 (100)						1			1				2
軽 度 改 善	1 (33)	1 (33)					1	1		1	1		2	2		
不 変	2 (67)	0			1	1			1				2			

うに、ツベルクリン群の改善率は1年で40%、15カ月で50%、1年半で50%となり対照の化学療法群のそれぞれ1年の20%、15カ月の25%、1年半の50%に比して少々よくなつており、改善程度も中等度以上によくなるのがみられる。一般にKzにたいする治療効果は少いのであるが、再治療例にツベルクリンを使用すると1年ないし1年半になると多少の効果が期待できるようである。

2. 結核腫(T)および空洞化結核腫(Kd)について

結核腫の治療効果は第19表に示すようである。初回治療では3例の少数であるが結核腫陰影の縮少をみたのはツベルクリン群では6カ月において1例認めたに過ぎず化学療法では3カ月、6カ月とも各1例が更によく縮少しているのに比して効果は挙つていない。これに対して再治療例ではツベルクリンの効果がよくツベルクリン群の改善率は3カ月50%、6カ月で66%、9カ月で100%となり、化学療法のみ群の改善率のそれぞれ3カ月25%、6カ月37%、9カ月40%よりもよい治療効果がみられる。これら効果のあつたものの中には結核腫が軟化融解して円形充溢陰影の内部が早期に透亮化し、後に縮少化するものを認めている。

つぎに空洞化結核腫における治療効果は第20表に示すようである。初回治療ではツベルクリンを使用したものの改善率は3カ月で33%、6カ月以後はすべてよくなつて対照では6カ月までには効果がなく、しかも9カ月以後にみられる効果も極めて微々たる縮少を示すに過ぎない。再治療例においても初回治療と同様な効果のみを認めている。このKdにたいしてツベルクリンを用いて現われる効果はKdの壁が一時軟化が加わつたようになりついで壁が薄くなり透亮化が大きくなつたかのように

みえついで全体が著しく縮少し、ついには透亮化が消失し縮少癥跡化したようになるという特異な経過を示すことである。化学療法のみではただ縮少して結核腫そのままのこるだけのことと較べて注目すべき所見である。

【III】 浸潤と空洞の治療効果について

肺結核症のX線像において、各症例がただ1つしか病巣陰影を有していないということは少いので、ここに学研分類とは全然別な分類方法で今まで扱つた全症例について特に治療目標として定めた各症例の各々の浸潤と空洞を選びそれに対するツベルクリンの効果をみている。X線上の陰影は量的変化を示すものであつて、質的変化を必ずしも示すものではないといわれるがある程度の分別は可能なものである。いま浸潤を滲出性と増殖性の2つに分け、空洞を硬化壁と非硬化壁の2つに分けて治療効果をみた。治療効果で著効とは浸潤または空洞が70%以上改善したもの、有効とは10~70%改善したものをいう。

1. 浸潤の治療効果

(1) 滲出性浸潤の効果については第21表のようで、治療3カ月では、初回治療例はツベルクリンを使用したものはその74%が浸潤の減少をみ、さらにこの中16%は殆ど浸潤が消失し認め難くなる。これに比して化学療法の場合は僅か39%のものに浸潤が減少するのみで浸潤消失までの効果を示した例はみられない。再治療例ではツベルクリン使用の有無による差は認められない。またStreptomycinを含む化学療法併用の有無からそれらの効果をみると初回治療例にツベルクリンとStreptomycinを同時に用いたもののみは治療効果が最もすぐれているがその他の例ではStreptomycin併用の差異は認められない。治療9カ月になると、第22表のごとく、

第 21 表 浸潤の治療効果 (3カ月)

	化学療法に おける SM 併用の有無	ツベルクリン群						化学療法群 (対照)					
		化学療法			再治療			初回治療			再治療		
		著効	有効	不変	著効	有効	不変	著効	有効	不変	著効	有効	不変
浸出性浸潤	+	3 (16)	11 (58)	5 (26)	0	5 (23)	17 (77)	0	11 (39)	17 (61)	0	8 (42)	11 (58)
	-	1	1	2	0	3 (21)	11 (79)	0	1	1	0	1 (11)	8 (89)
増殖性浸潤	+	0	4 (44)	5 (56)	1 (5)	2 (11)	16 (84)	0	0	6	0	2 (13)	14 (87)
	-	0	0	2	0	1 (6)	15 (94)	0	0	0	0	0	13

第 22 表 浸潤の治療効果 (9カ月)

	化学療法に おける SM 併用の有無	ツベルクリン群						化学療法群 (対照)					
		化学療法			再治療			初回治療			再治療		
		著効	有効	不変	著効	有効	不変	著効	有効	不変	著効	有効	不変
浸出性浸潤	+	11 (61)	7 (39)	0	5 (22)	7 (30)	11 (48)	0	21 (78)	6 (22)	0	12 (63)	7 (37)
	-	1	3	0	3 (23)	3 (23)	7 (54)	0	1	0	0	3 (30)	7 (70)
増殖性浸潤	+	0	4 (57)	3 (43)	0	4 (31)	9 (69)	0	2 (33)	4 (67)	0	5 (31)	11 (69)
	-	0	1	0	1 (5)	4 (20)	15 (75)	0	0	0	0	0	13

第 23 表 空洞の治療効果 (6カ月)

	化学療法に おける SM 併用の有無	ツベルクリン群						化学療法群 (対照)					
		化学療法			再治療			初回治療			再治療		
		著効	有効	不変	著効	有効	不変	著効	有効	不変	著効	有効	不変
非硬化壁空洞	+	13 (53)	9 (39)	1 (8)	3 (20)	6 (40)	6 (40)	0	20 (84)	4 (16)	0	13 (50)	13 (50)
	-	1	1	4	5 (46)	2 (18)	4 (36)	0	0	1	0	4 (50)	4 (50)
硬化壁空洞	+	0	3 (38)	5 (62)	0	4 (27)	11 (73)	0	0	7	0	4 (33)	9 (67)
	-	0	1	0	0	4 (13)	26 (87)	0	0	0	0	1 (5)	16 (95)

ツベルクリン群の初回治療例は総ては浸潤が消失または減少してその 61% は全く浸潤を認めないか殆ど痕跡程度に僅かに陰影をとどめる程度となる。再治療例では対照との差は認めにくくなるが、やはり痕跡程度の浸潤を残すのみに過ぎない程度にまで改善せられるものがツベ

ルクリン群に多くなっている。そしてこの際 Streptomycin を使用してもしなくてもその治療効果には影響することはない。

(2) 増殖性浸潤の治療効果は浸出性浸潤よりも劣るのであるが早期 (3カ月) ではツベルクリンと Strepto-

mycin を使用した初回治療の例に9カ月では再治療でツベルクリンを使用した例に治療効果が認められる。以

上のおり浸潤とくに滲出性の浸潤に対する効果が著しいのは化学療法と同様当然のことであるが初回治療は勿

第 24 表 喀痰中結核菌の推移 塗抹 (ツベルクリン群)

結核菌	併用化学療法	治 療 期 間							
		3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	15 カ月	18 カ月	21 カ月	24 カ月
初から 陰性	初回治療	8	7	2					
	再治療	28	24	15	4	2	1		
	計	36	31	17	4	2	1		
陰性化	初回治療	16	15	11	8	4	3	1	
	再治療	15	13	11	8	7	3	1	1
	計	31	28	22	16	11	6	2	1
減 少	初回治療	1	2						
	再治療	5	7	4	3	4	2	1	
	計	6	9	4	3	4	2	1	
不 変	初回治療	3							
	再治療	24	21	19	13	10	5	4	3
	計	27	21	19	13	10	5	4	3
増加または陽性化		な し							
計		100	89	62	36	27	14	7	4

第 26 表 喀痰中結核菌の推移 培養 (ツベルクリン療法群)

結核菌	併用化学療法	治 療 期 間							
		3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	15 カ月	18 カ月	21 カ月	24 カ月
初から 陰性	初回治療	6	5	1					
	再治療	29	25	12	6	3			
	計	35	30	13	6	3			
陰性化	初回治療	15	15	8	6	2	2		
	再治療	10	15	12	7	9	5	2	1
	計	25	30	20	13	11	7	2	1
減 少	初回治療	6	1						
	再治療	7	2	3	1			1	
	計	13	3	3	1			1	
不 変	初回治療	1	1						
	再治療	27	23	17	14	12	6	4	2
	計	28	24	17	14	12	6	4	2
増加または陽性化		な し							
計		101	87	53	34	26	13	7	3

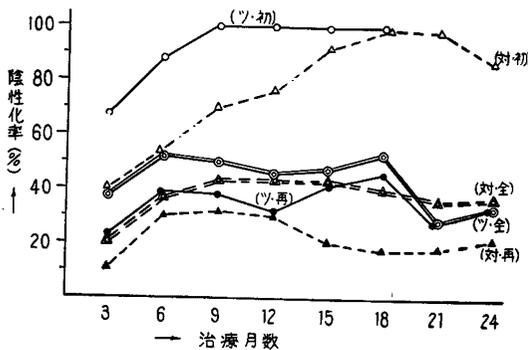
第 25 表 喀痰中結核菌の推移 塗抹 (対照群)

結核菌	化学療法	治 療 期 間							
		3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	15 カ月	18 カ月	21 カ月	24 カ月
初から 陰性	初回治療	16	15	11	8	3	3	2	2
	再治療	20	18	19	16	9	8	7	7
	計	36	33	30	24	12	11	9	9
陰性化	初回治療	8	9	12	14	9	7	6	5
	再治療	10	15	15	16	7	6	7	8
	計	18	24	27	30	16	13	13	13
減 少	初回治療	4	5	4	1	1	1		
	再治療	6	4	3	2	4	4	1	2
	計	10	9	7	3	5	5	1	2
不 変	初回治療	8	6	2	2	1	1	1	1
	再治療	27	26	26	19	18	18	19	17
	計	35	32	28	21	19	19	20	18
増加または陽性化	初回治療							1	1
	再治療	1	2			1	1	1	
	計	1	2			1	1	2	1
計		100	100	92	78	53	49	45	43

第 27 表 喀痰中結核菌の推移 培養 (対照群)

結核菌	化学療法	治 療 期 間							
		3 カ月	6 カ月	9 カ月	12 カ月	15 カ月	18 カ月	21 カ月	24 カ月
初から 陰性	初回治療	16	16	16	12	6			
	再治療	19	21	17	15	11			
	計	35	37	33	27	17			
陰性化	初回治療	8	10	12	13	12	10	8	7
	再治療	5	13	14	12	7	5	5	6
	計	13	23	26	25	19	15	13	13
減 少	初回治療	6	4	2	1				
	再治療	7	2	2	2	1		1	1
	計	13	6	4	3	1		1	1
不 変	初回治療	6	5	3	2			1	1
	再治療	30	28	27	25	23	22	20	20
	計	36	33	30	27	23	22	21	21
増加または陽性化	初回治療				1	1			
	再治療	3			1	1	1	1	
	計	3			2	2	1	1	
計		100	99	93	94	62	38	36	35

第8図 喀痰中の結核菌の陰性化率



論のこと再治療に対してもツベルクリンを使用することにより3カ月までの早期に化学療法だけでは望み得ない効果を多く期待出来るものであり、さらに増殖性の浸潤に対しても用いてよい効果を挙げることが出来る可能性を有しているものといえることができる。

2. 空洞の治療効果

第23表は空洞に対して6カ月治療した場合の成績を示したものである。初回治療については非硬化壁空洞にツベルクリンを使用すると、空洞径が1/2以下に縮小するものは92%におよびさらに縮少し濃縮した陰影もしくは瘢痕となつて空洞像として認め難くなるものは過半数の53%に至るまでの著明な効果を得るが対照のものは空洞がただ縮小するだけの効果しか認められないのは印象的である。また硬化壁空洞に対しても有効であり空洞壁が一時薄くなつてそれから縮小していくものも多く見られた。この場合 Streptomycin を併用すると非硬化壁のものには若干効果があるようであるがX線像に及ぼす影響は少いようである。再治療例では非硬化壁にツベルクリンを使用してなお60%に及ぶ相当な効果を見ることが出来る。また硬化壁空洞に対しても対照に比して壁を薄くしてより縮少し易い状態にする効果も少数ながら認められた。

第3節 喀痰中の結核菌の消長

喀痰中の結核菌の塗抹(蛍光法による)および培養を月1~3回、耐性検査を略3カ月毎に行なつて排菌状態の推移を観察した。その成績は第24, 25, 26, 27表のようである。また塗抹培養共に陰性化したものを陰性化率としてみると第8図に示すようである。これで見ると明らかなように、初回に化学療法とともにツベルクリン療法を併用した場合の喀痰中の結核菌の陰性化率は極めて良好であり治療3カ月において陰性化率はすでに68.2%であり9カ月以上になると総てが陰性となつてし

まう。これに比して化学療法のみの場合には陰性化率は3カ月に40%であり逐次的に良くなり9カ月に70.5%、15カ月に92.4%となり1年半ですべてのものが初めて菌陰性となる。再治療例についてはツベルクリンを使用しても菌の陰性化率は6カ月に37.5%であり以後30~40%の間にあつて最もよい1年半においても45%に止まる。そして対照よりは多少陰性化率はよいようである。しかし再治療例は通常耐性症例を多く有しており、かかる症例に更に化学療法を行なつても効果の少いことは当然であると考えられるが、それにもかかわらず治療を1年以上続行した場合にツベルクリンを併用したものにおいてはなお菌の陰性化は引続いてよいのであつて対照の化学療法のみでは陰性化率が1年以後になると低下して終つることと比較すると、化学療法にはみることのできない抗菌因子がツベルクリン療法にあるということを知ることが出来る。

つぎにX線所見上空洞の有無と併用した Streptomycin の有無によつて区別し得た症例について菌の消長をみると第28表のようである。その成績は初回に化学療法とともにツベルクリンを使用した場合の菌の陰性化率は極めて良好であり、空洞の有無にかかわらずほとんど差はなく、また Streptomycin 併用の有無でもほとんど差がなかつたといつてよい。化学療法の再治療例においては空洞のない場合にはなお菌の陰性化率は良好であるが、空洞のある症例では菌の陰性化率は Streptomycin を併用しなかつたもので不良であるが菌数は減少した。このことは化学療法の再治療例における空洞には学研分類のKaが少くて諸種の治療に抵抗する空洞が多く含まれていることと、化学療法剤に対して結核菌が相当多く耐性を獲得しているであろうということなどでも理解しうることである。

最後に菌の増加または陽性化について一言附言する。ツベルクリン療法を行なつている途中でX線像において硬化壁空洞や硬化性と思われる円形充盈陰影などが一時

第28表 ツベルクリン療法の喀痰中の結核菌量に及ぼす影響

化学療法	浸潤のみのもの			空洞のあるもの		
	菌の陰性化せるもの	終始陰性性のまま	患者総数	菌の陰性化せるもの	終始陰性性のまま	患者総数
初回治療						
SM 併用	1	10	11	15	7	24
SM 使用せず	1	3	4	4	1	5
再治療						
SM 併用	1	3	4	6	9	22
SM 使用せず	0	6	6	5	6	22

的に輪廓が不鮮明となる時期があることは前述したが、この時期に一過性に喀痰中に菌が陽性化したり増加したりする場合があつたがこれは極く一時的のことで間もなく排菌はみられなくなつてしまう。ところが対照の化学療法のみ例ではこの場合病巣陰影は拡大増悪するものが多く、喀痰中の菌が増加したり陽性化するとこれは一時的でなくて以後一つと排菌を続けるものが相当数見られたことである。このことは菌の化学療法剤に対する慣れや耐性の問題等興味ある幾つかの問題を提示しているものといえよう。

第4節 化学療法剤に耐性のある症例における効果

ツベルクリン療法は host の側に作用する療法であると考えている。その方式は脱感作療法に準じているのであり、私の行なつたこの方法でもツベルクリン皮内反応の陰性化するものがある。それゆゑに化学療法剤に対して耐性を有する肺結核症にこのツベルクリン療法を行ないその効果をのべてみる。

(1) Streptomycin を含む抗結核剤に耐性を有する症例 33 例についてX線所見の治療効果をみると第 29 表のようである。ツベルクリン群では高度耐性獲得例が多いにかかわらず効果が著明なものは 4 例 (12.1%) で 1 例は老人の重症肺結核であり巨大空洞の縮小化と菌数の減少が著しく、他の 2 例は硬化多房空洞の薄壁縮小化が著明であつた。効果のあつたものは 13 例 (39.4%)、不変は 16 例 (48.5%) であり悪化例は認めなかつた。対照群では Streptomycin を使用していた 2 例 (10.4%) に悪化をみたものがあり、効果のあつた例もその程度は著明なものではなく中等度以下の改善を示すにとどまるものが大部分である。

(2) 喀痰中の結核菌の耐性の変動についてみるとその成績は第 30 表のようである。耐性例で治療の結果、喀痰中の結核菌が培養で陰性化したため耐性検査が不能になつたものはツベルクリン群においては SM 耐性 33 例中 11 例 (33.3%) あり、INH 耐性 7 例中 4 例 (57

第 29 表 耐性例の X 線像の治療効果

症 例 数	ツベルクリン群	化学療法群 (対照)
	33	19
効果著明なもの	4 (12.1%)	0
効果のあつたもの	13 (39.4%)	11 (58.2%)
不 変	16 (48.5%)	5 (26.4%)
増悪したもの	0	2 (10.4%)

%) であつて対照群に比して多くなつてゐる。また耐性の上昇についてみるとツベルクリン群では SM, PAS, INH の各耐性の上昇は SM 6.1%, INH 14.3% で対照群の SM 11.7%, INH 25% に較べて耐性の上昇は低率である。

以上のべたごとく、これらの耐性例はいつも既往に化学療法をうけてきたがこれらの治療に抵抗した重症例ばかりであつて、硬化壁空洞や多房性空洞や巨大空洞を有し病巣の範囲も広く、喀痰中の結核菌の化学療法剤に対する耐性も高度のものが多くあつてこれらの症例に対するツベルクリン療法の効果が最も不良であるのは当然かも知れない。しかしそれにもかかわらずツベルクリン療法を行なつてX線所見の著明な改善と耐性菌の消失するものや化学療法剤の耐性上昇を阻止するものがなお相当数の例において認められたことは非常に興味深いことであつて、ツベルクリン療法はその作用する機序が化学療法とは別個のものであることを示唆しているものといえよう。

第5節 臨床症状に対する治療効果

ツベルクリン療法を行なつた 3 カ月時の各種臨床症状における治療効果は第 31 表に示すごとくである。体温、体重、血沈、咳嗽、食慾等に対しては少数例を除き 1~3 カ月の早期のうちに、平常化、ないしは著明な改善を示しており、喀痰についても相当な効果を示している。そして併用した化学療法が初回治療のものではツベ

第 30 表 耐 性 の 変 動

耐 性	ツベルクリン群			対 照 群		
	SM	PAS	INH	SM	PAS	INH
上 昇	2 (6.1%)	3 (12.0%)	1 (14.3%)	2 (11.7%)	3 (20.0%)	2 (25.0%)
下 降	3	1	1	3	1	2
不 変 また は 動 揺	17 (51.5%)	16 (64.0%)	1 (14.3%)	8 (46.9%)	8 (53.4%)	3 (37.5%)
初のみ耐性あり以後培養(-)のため 不 検	11 (33.3%)	5 (20.0%)	4 (57.1%)	4 (23.8%)	3 (20.0%)	1 (12.5%)
計	33	25	7	17	15	8

第31表 臨床症状に対するツベルクリン療法の効果

症 例 数	108	初回治療 35	
体 温	改 善	79(73%)	30(86%)
	不 変	29	5
	悪 化	0	0
体 重	改 善	67(62%)	35(100%)
	不 変	41	0
	悪 化	0	0
血 沈	改 善	71(66%)	25(72%)
	不 変	36	10
	悪 化	1	0
咳 嗽	改 善	69(64%)	32(91%)
	不 変	38	3
	悪 化	1	0
喀 痰	改 善	47(44%)	27(77%)
	不 変	61	8
	悪 化	0	0
食 慾	改 善	86(80%)	35(100%)
	不 変		0
	悪 化		0

ルクリン療法の臨床効果は一層著明である。

またツベルクリン療法を行なった症例のうち極く少数(7/108)例において当初の数回においてツベルクリン注射の当日に発熱(38°C程度)をみるものがあつたが一過性であり抗ヒスタミン剤やサルチル酸プロム剤などの投与により解熱して数回後からは発熱することはなくかえつて一般症状の著効をみるものが少ない。またツベルクリン療法の当初において一時的に喀痰量が増加するものや血沈の促進するものがみられたがこれらは一過性であり間もなく正常化になる例が若干認められた。

第6節 副作用について

現在までのところ私の行なつてきた方法ではまず著しい副作用はみられなかつたといつてよい。10万倍のツベルクリン液の0.5cc~1.0cc注射では、初回にはほとんど変化がみられなかつた。数週間つづけているうちに血痰、軽度の蕁麻疹様発疹および発熱反応を示したものがあつた。これらは大体一過性であり、対症療法によつて概ね軽快せしめ得た。この発熱反応は局所の充血その他による周焦炎のためにも起るであろうが、シュワルツマン現象様の反応も関係しているものと考えている。

ただ1例、糖尿病を合併している肺結核症にツベルクリン液を1cc宛毎日皮下に10日間注射したところ、高い弛張熱を主とし、肝腎障害を呈したが、この症例は

Cortisone を用いねばならなかつた。

また明らかではないが、ツベルクリン療法を行なつた女子の3名に Streptomycin などの3者併用療法をした所が、Streptomycin-allergy ともいふべき症状を起したものがあつた。これらは発熱、結膜充血、発疹を伴い、1例は視力障害を訴え、これは眼底血管の攣縮によるものであり、アレルギー性を充分疑える病状であつた。これらはツベルクリン療法と何らかの関係があるか否かは明かではないが、ツベルクリン療法群に多いように思われ、Streptomycin-allergy 症状と先に Cortisone によつて抑制されたツベルクリン療法の発熱例とにある共通性があるのではないかと考えている。そしてこのアレルギーと考えられる症例の臨床的経過は化学療法がつづけられるならば極めて良好であつた。このこととツベルクリン療法による発熱例とを考えあわせると興味ぶかいものがある。

第7節 症例

症例1 N.O. 23才・男

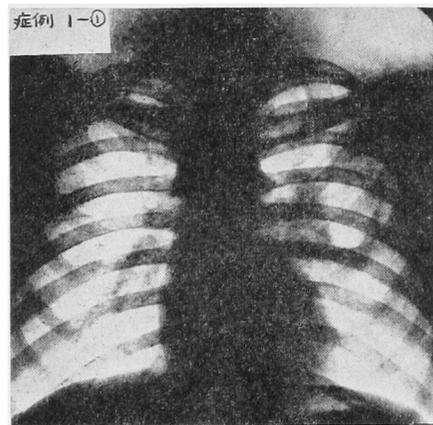


写真1 症例1 治療直前

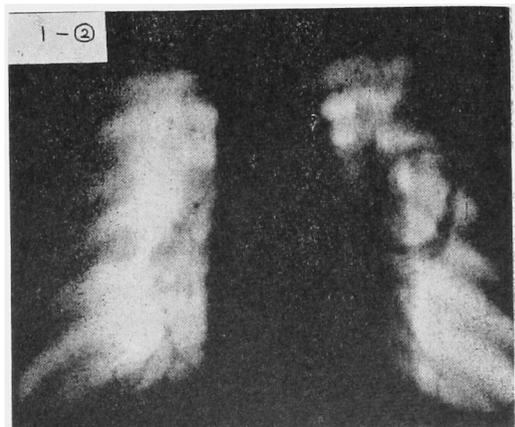


写真2 症例1 断 層

F型。左 K_{as}, K_d₁, 右 T₁。喀痰中結核菌蛍光法 8 号, 培養∞陽性。初回治療例。ツベルクリン液週 3 回の注射と, 当初 1 ヶ月間 INH 服用。空洞著しく縮少し,

結核腫は浸潤化縮少し, 喀痰中結核菌陰転化す。この頃右湿性肋膜炎を併発したので SM+PAS を追加併用す。治療 3 ヶ月半で左肺門部淋巴腺の腫脹像を残し, 他の病変は殆ど吸収された。6 ヶ月後には痕跡陰影を止めるの

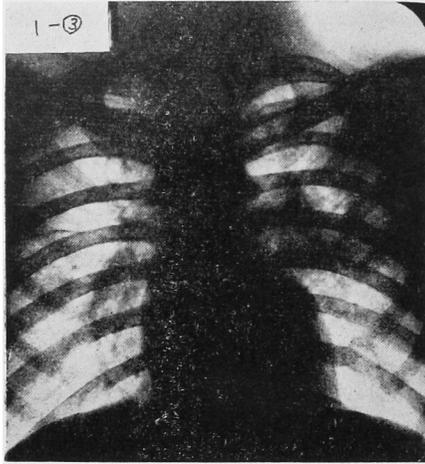


写真 3 症例 1 1 ヶ月後

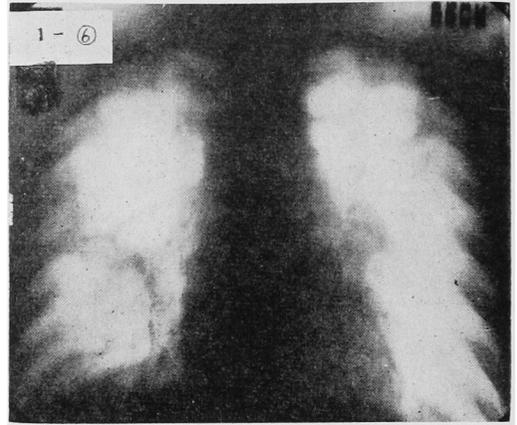


写真 6 症例 1 断層

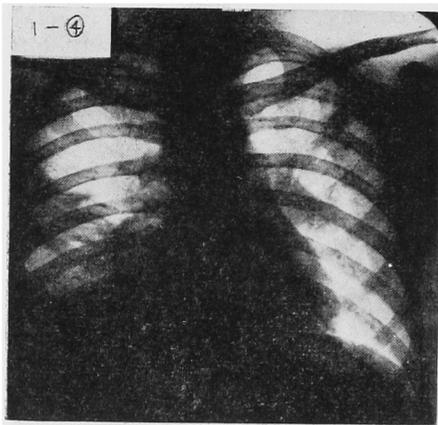


写真 4 症例 1 2 ヶ月後

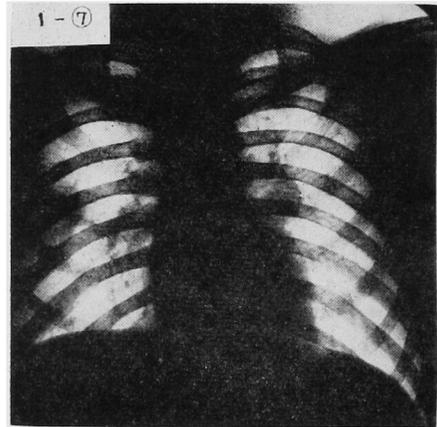


写真 7 症例 1 6 ヶ月後

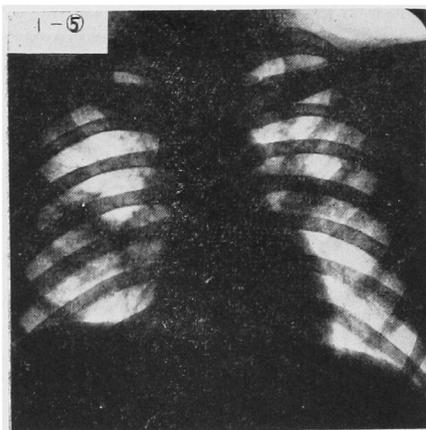


写真 5 症例 1 3 ヶ月半

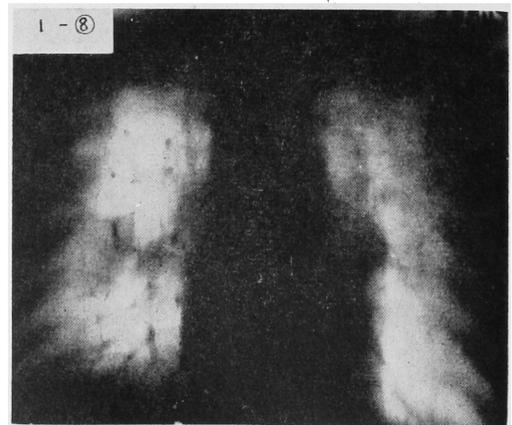


写真 8 症例 1 断層

みとなつた効果著明な症例である。

症例 2 S.Tu, 17 才・男

B₂, Kbl, ×2, 喀痰中結核菌螢光法 4 号, 培養(+), 初回治療例。「ツ」液週 2 回注射と当初 1 カ月間 INH

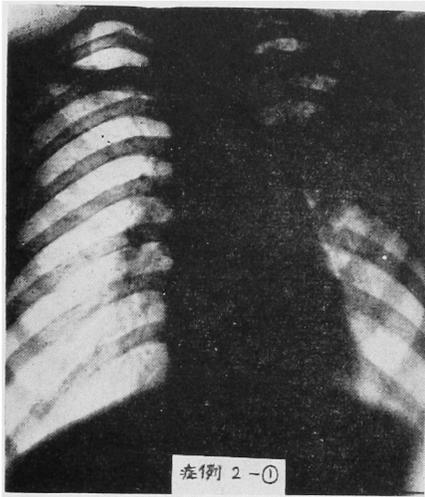


写真 9 症例 2 治療開始時

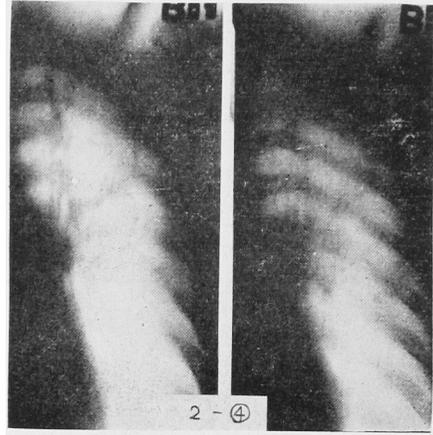


写真 12 症例 2 断層

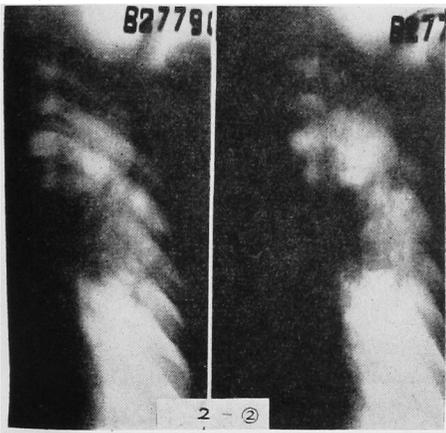


写真 10 症例 2 断層

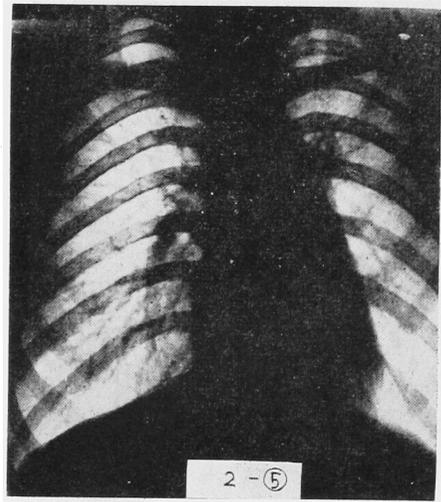


写真 13 症例 2 6 ヲ月後

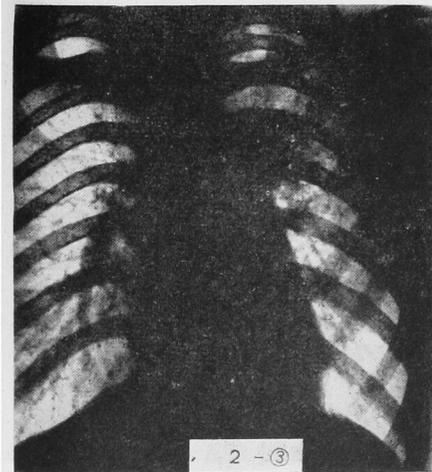


写真 11 症例 2 3 ヲ月後

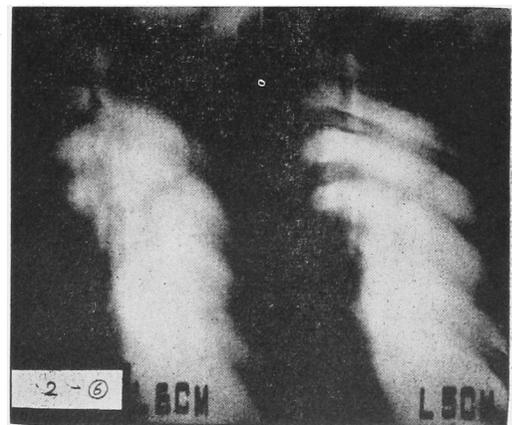


写真 14 症例 2 断層

服用し、喀痰中の結核菌塗抹陰性となる。さらに SM+PAS を追加併用し3ヵ月後浸潤は減少し、空洞は縮少し不明瞭となり、結核菌は培養陰転化す。6ヵ月後に浸潤は全く消退し、空洞の1つは線状瘢痕化を、他の1つは薄壁化し且つ縮少しした有効例である。

症例 3 Tu.M. 25 才・男

B₂, K_{b1}, ×2, 右 A₁, 喀痰中結核菌蛍光法2号, 培養(+), 初回治療例。「ツ」液週2回注射と SM+PAS+INH 併用。3ヵ月で右肺門部浸潤消失, 左上野の浸潤は減少し, 結核菌は塗抹, 培養共に陰転化す。6ヵ月後浸潤消失し, 空洞は縮少しした。1年後空洞は更に縮少し薄壁化し, 他の1つは線状化した。SM は当初の6ヵ月間に 50g のみ併用した有効例である。

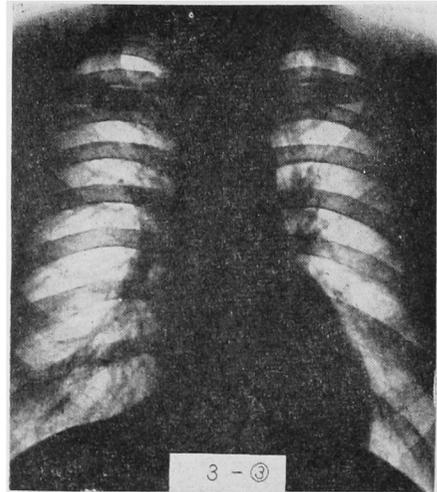


写真 17 症例 3 6ヵ月後

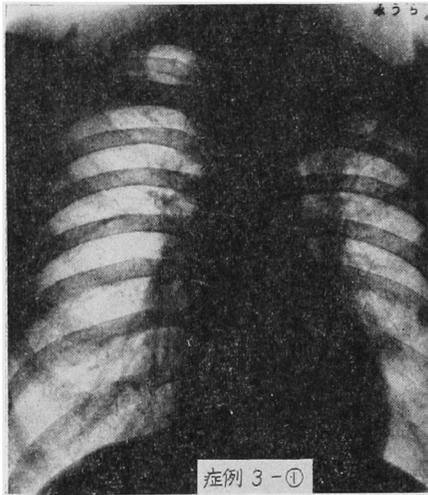


写真 15 症例 3 治療開始時

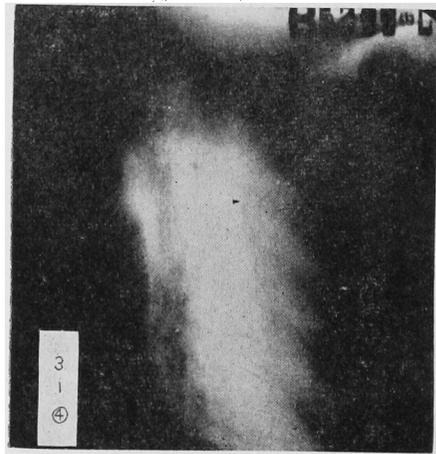


写真 18 症例 3 断層

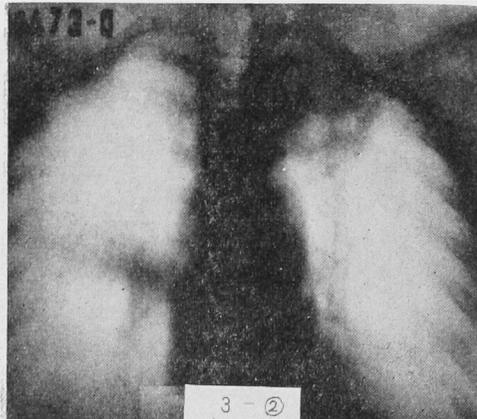


写真 16 症例 3 断層

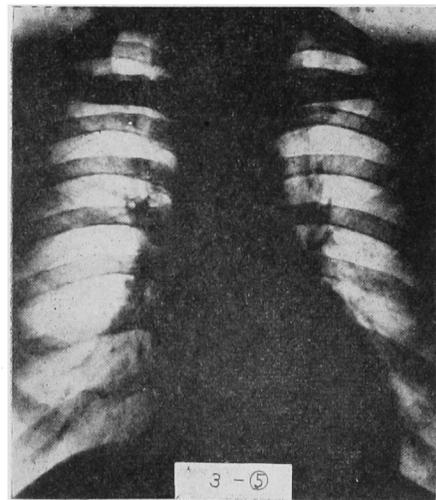


写真 19 症例 3 1年後

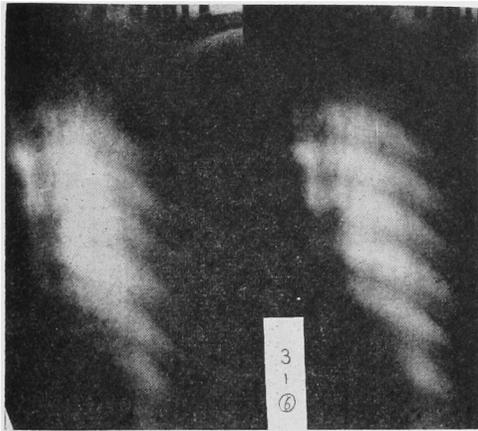


写真 20 症例 3 断層



写真 22 症例 4 断層

症例 4 S.T. 21 才・女

F. 左肺門部と鎖骨下に $Ky_2, \times 2$ と浸潤あり。喀痰中結核菌蛍光法 8 号, 培養 ∞ , SM 1,000 mcg, PAS 100 mcg 耐性, 再治療例。「ツ」液週 3 回注射と INH, TB1 内服併用す。6 ヶ月後浸潤は減少し, 空洞は薄壁化し不明瞭である。15 ヶ月後空洞は消失し, 線状瘢痕化となる。喀痰中の結核菌も次第に減少し 1 年以後には塗抹, 培養共に陰性化した有効例である。

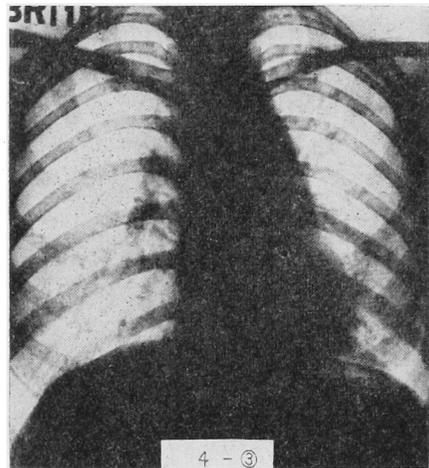


写真 23 症例 4 6 ヶ月後

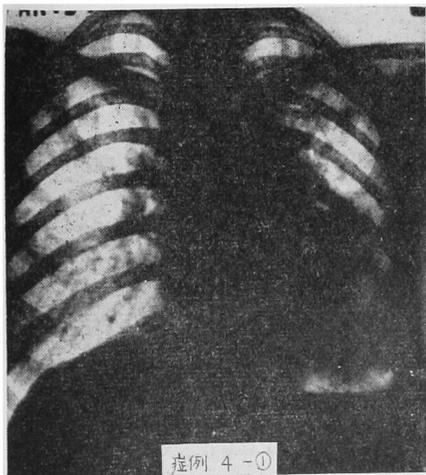


写真 21 症例 4 治療開始時

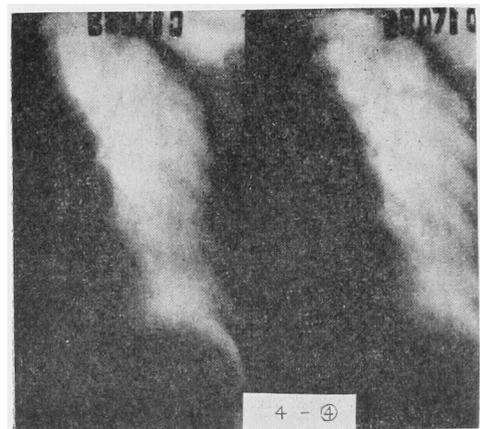


写真 24 症例 4 断層

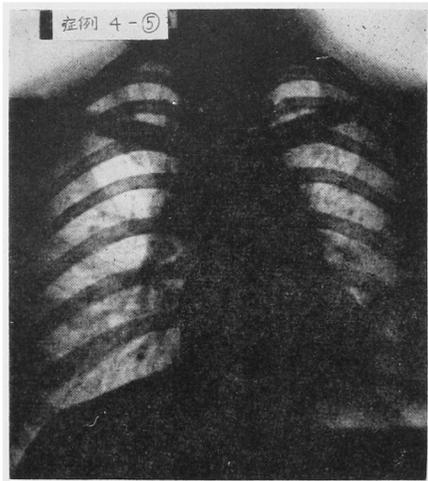


写真 25 症例 4 15 カ月後

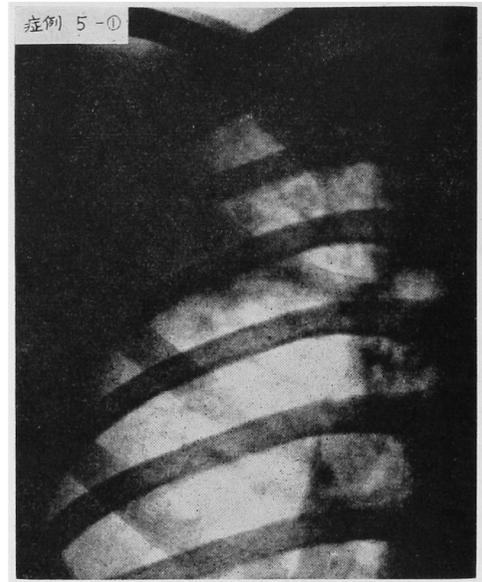


写真 27 症例 5 治療直前

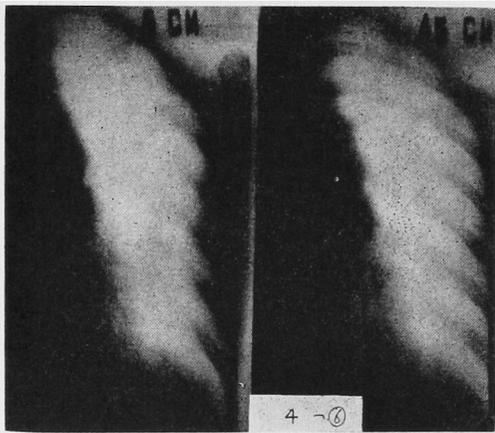


写真 26 症例 4 断層

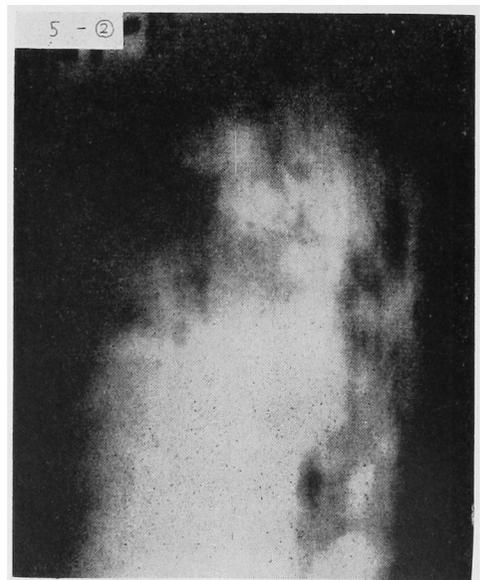


写真 28 症例 5 断層

症例 5 E.S. 20 才 女

B₂, Kb₁, T₁, 喀痰中結核菌蛍光法 4 号, 培養(+), 初回治療例。「ツ」液週 2 回注射と当初 1 カ月間 INH 内服後, SM+PAS 追加併用す。1 カ月後浸潤は減少し Kb は不明瞭となり浸潤化し結核菌は陰転化す。9 カ月で浸潤は消失し, 浸潤化した Kb は縮少を続け, 15 カ月では線状に萎縮瘢痕化した。この間に SM 100 g を 1 年間併用した有効例である。

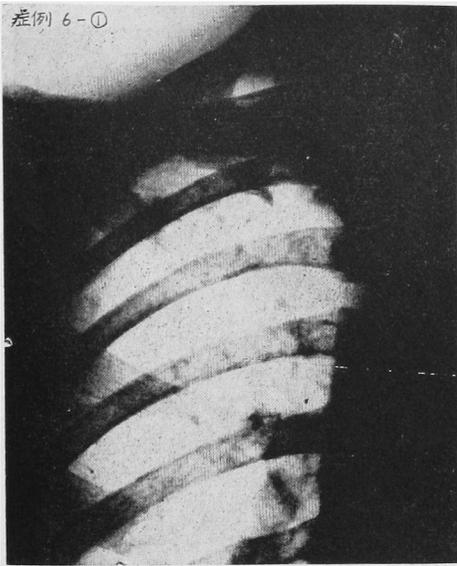


写真 33 症例 6 治療開始時

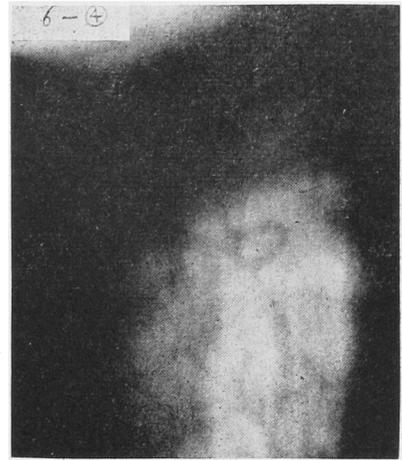


写真 36 症例 6 4ヵ月

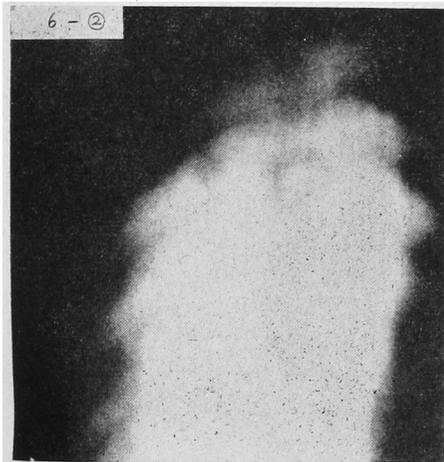


写真 34 症例 6 断層

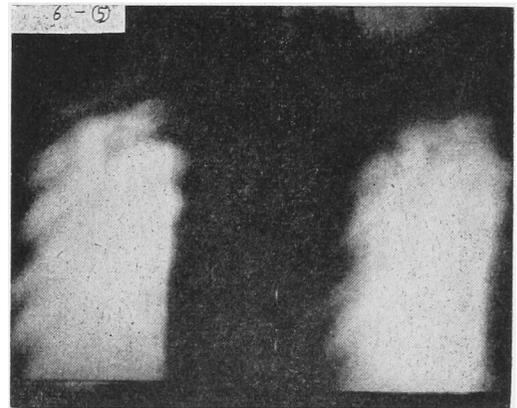


写真 37 症例 6 6ヵ月



写真 35 症例 6 3ヵ月

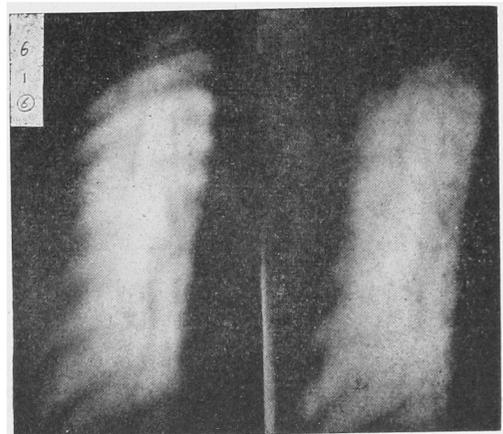


写真 38 症例 6 8ヵ月

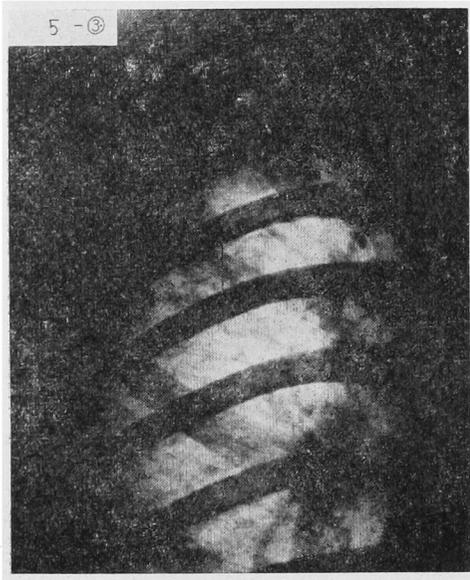


写真 29 症例 5 治療 2 カ月

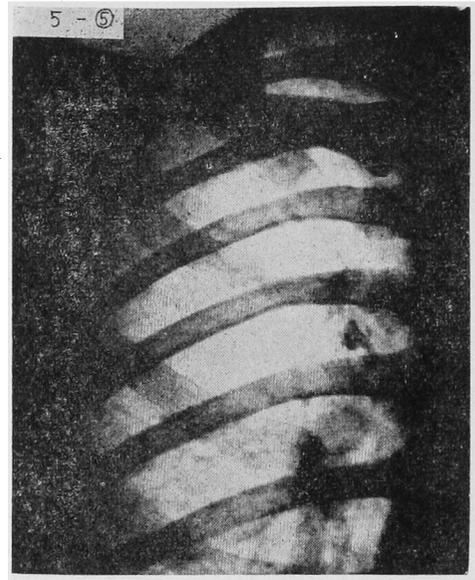


写真 31 症例 5 15 カ月後



写真 30 症例 5 断層

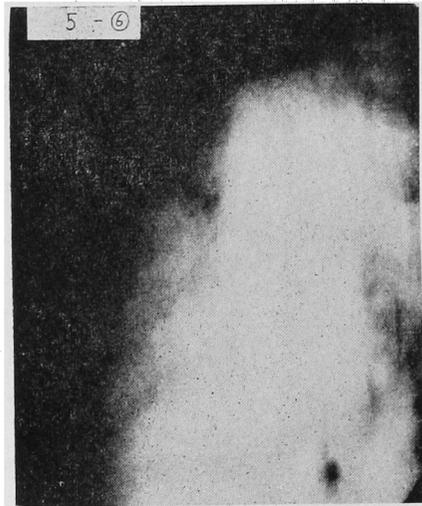


写真 32 症例 5 断層

症例 6 T.K. 30 才・女

C₁, T₁, Kd₁, 喀痰中結核菌塗抹(-), 培養(+), 再治療例。「ツ」液週 3 回注射と INH 服用。3 カ月後 Kd 薄壁化し, 結核菌も陰転化した。その後月を経るに従いがい, ますます薄壁縮小化を強め 8 カ月後には点状に萎縮し遂に消失した有効例である。

症例 7 E.U. 25 才・女

B₁, K_a1, T₁, 喀痰中結核菌蛍光法 7 号, 培養 (+), 初回治療例。「ツ」液週 2 回注射と SM+PAS+INH 併用す。5 カ月後浸潤消退し, 空洞は不明瞭となり, 結核菌も塗抹, 培養共に陰転化した。10 カ月後には病変は殆どが消失した有効例である。



写真 39 症例 7 治療開始時



写真 40 症例 7 断層



写真 41 症例 7 5 カ月後

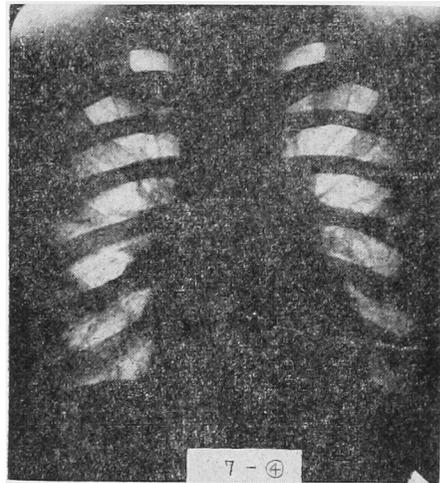


写真 42 症例 7 10 カ月

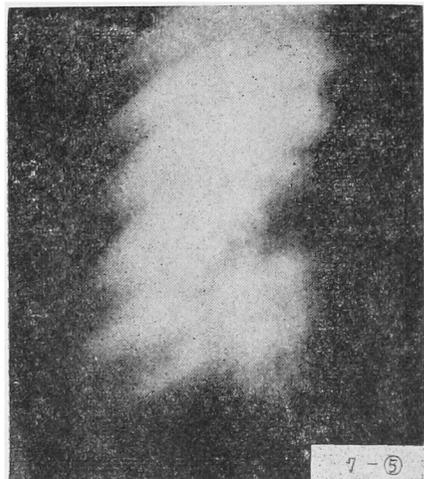


写真 43 症例 7 断層

症例 8 S.K. 26 才・女

F. 右巨大空洞, 左 C, K_{b1}, ×2, 喀痰中結核菌 螢光法 7 号, 培養(+), 耐性 SM 10 mcg, PAS 10 mcg, 再治療例。「ツ」液週 3 回注射と INH+TB1 内服す。6 カ月で右肺は透亮像が稍拡大し, 左肺の浸潤, 空洞は稍縮少し始めた。SM+PAS を追加併用した。1 年 6 カ月になると左浸潤は減少し, 空洞は不明となる。喀痰中の結核菌は 3 カ月以後は終始塗抹培養共に陰性のまま経過している。右肺空洞は開放性治癒の状態に近いものと思われる有効例である。

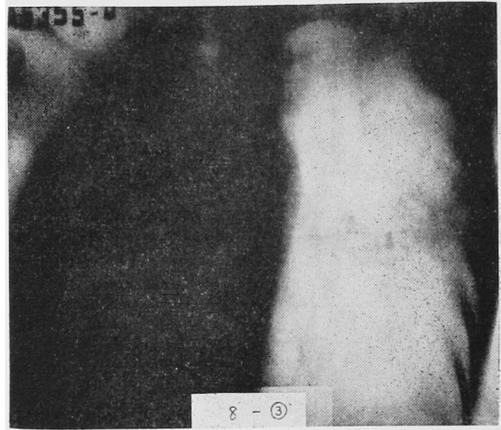


写真 46 症例 8 断層

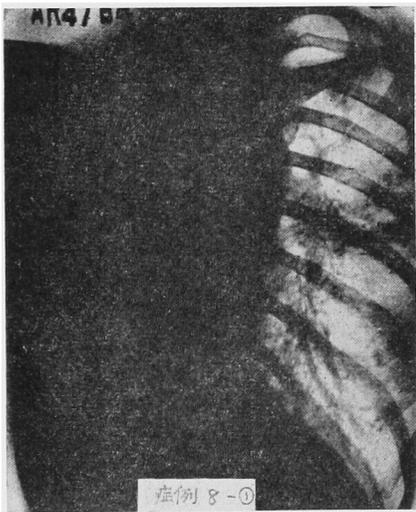


写真 44 症例 8 治療開始時

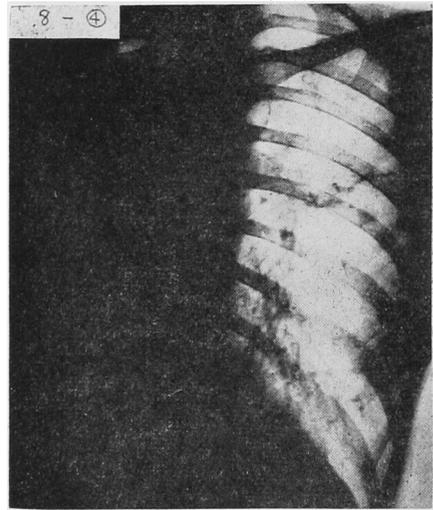


写真 47 症例 8 1 年 6 カ月



写真 45 症例 8 6 カ月

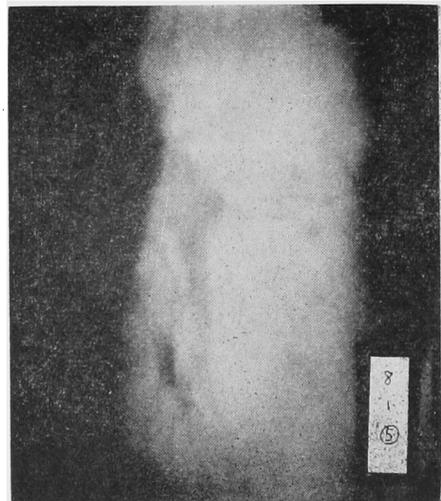


写真 48 症例 8 断層

症例 9 K. A. 42 才・女

C₂, Kd₁, T₁, 喀痰中結核菌塗抹, 培養共に陰性。再治療例。「ツ」液週 2 回と当初 3 カ月 INH+PAS 服用し以後 SM を併用した。4 カ月後 Kd の形が不正円形となり 9 カ月には Kd は極めて薄い壁となり, 左肺の T は中心部が軟化, 透亮化した。1 年ではいづれも萎縮癆瘵化を示すに過ぎぬ有効例である。

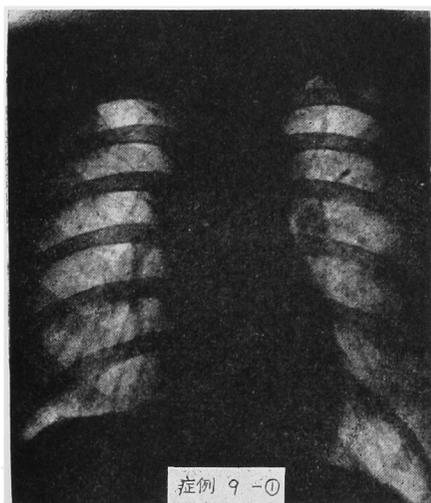


写真 49 症例 9 治療開始時

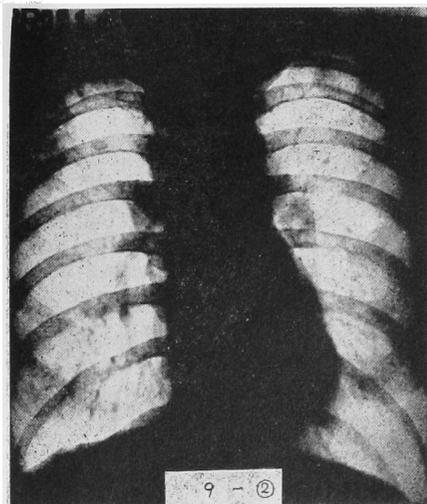


写真 50 症例 9 3 カ月

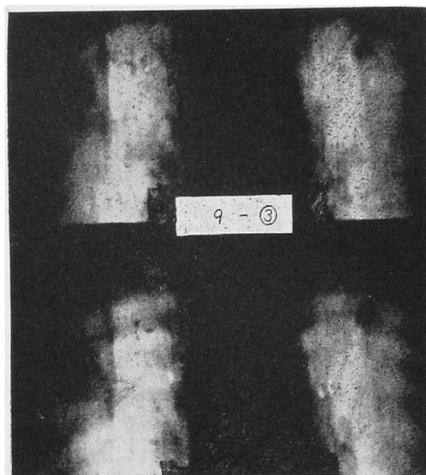


写真 51 症例 9 断層

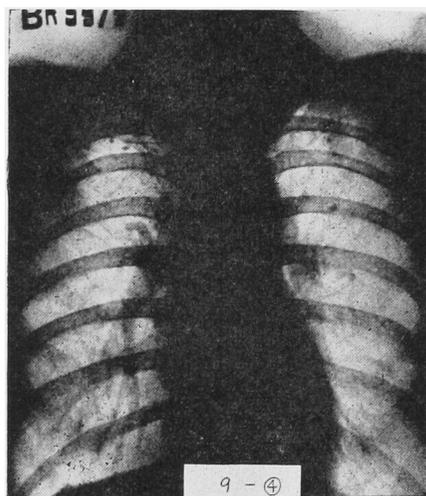


写真 52 症例 9 9 カ月

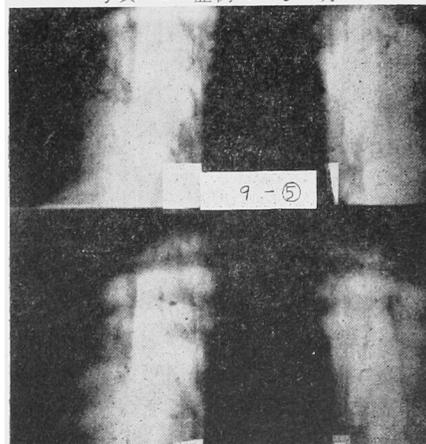


写真 53 症例 9 断層

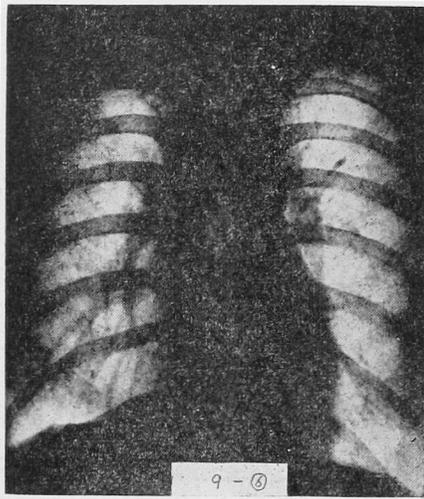


写真 54 症例 9 1 年

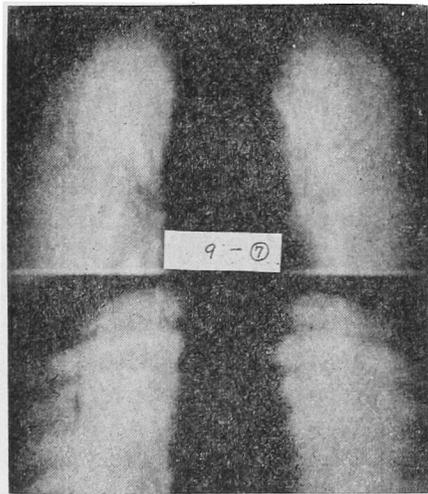


写真 55 症例 9 断層

第4章 総括ならびに考按

ツベルクリン療法を行なつた肺結核症について数カ月以上経過を追求し得た症例の治療成績をのべた。この療法の適応を定めるうえからも治療開始時における病巣の状態を把握するため治療開始時の分析は精しく検討した。また治療を受ける個体は同一条件・環境下に極力あらしむべく約3年間に亘る期間内に在る入院患者に限定し、対照も同一条件下の化学療法施行例のみをとり成績を比較検討した。

肺結核症の治療判定は非常にむづかしいことは周知の通りであつて、往々にして肺切除を要しないかと考えられるほどにX線所見が改善せられていても、肺切除して

みるとなお相当立派な病変があり、その中には結核菌が多数生育している症例や、また臨床的に治癒と思われる症例からも暫くしてSchubeを起す例もあるくらいであるので相当長期間にわたり経過をみるのが治療効果判定のために必要となつてくることは当然である。そこでこれらの点を含めて考えながら主として臨床的にX線所見と喀痰中の結核菌の消長とを学研分類および経過判定基準に従ひ詳細に検討した。

X線病変に対する効果について考究すると、X線所見上1つしか病巣を有していないものは少いので、その各々の病変をのべて、その各々に対する治療効果を検討した。X線上の陰影は量的の変化を示すものであつて、質的变化を必ずしも示しているものでないことは勿論であるが、しかし実際には或る程度区別が可能である。すなわち学研A,B,F型の中に存在する浸潤は滲出性炎症に基く浸潤陰影であるが、この滲出性炎症浸潤に対してツベルクリン療法は最も著明に、最も早期に有効であつた。勿論滲出性浸潤に対しては化学療法もまた最もすぐれた治療効果を齎すことは周知のことながら、化学療法単独の治療の場合に表われる臨床効果をツベルクリンを用いることによつて、より短期間の中に挙げ得たことは注目すべき点である。またかかる炎症の中にある類円形非硬化壁空洞Ka,Kb,Kd,Keもまたツベルクリン療法を実施するとよく反応する。一方増殖性病変によると考えられる陰影C,D,F型の中にある浸潤や結核腫様の陰影および陳旧性の硬化壁空洞Kx,Ky,Kzに対してのツベルクリン療法の治療効果は滲出性炎症に対しての効果よりも劣るのであるがしかしこれらの陰影に対しても若干例ではあるが著しい効果を認めたものもありかつ化学療法単独よりもなおX線所見の改善率は高かつたことは治療上意義深いことである。

ツベルクリン療法を実施した場合に空洞が軽快していく様相はX線所見上から2つの形式に分ちうるようである。その1つは空洞または軟化融解しかかつている結核腫では治療1カ月後くらいから内容の乾酪物質が少くなり壁がますます薄くなり、それから徐々に空洞のまま縮少していき、遂には空洞壁が断裂したように見えるもの(A)である。他の1つは空洞が縮少するが、空洞内腔は透亮として認められず結核腫様になり、徐々に縮小化していくいわゆる濃縮化するもの(B)である。この空洞化の傾向を有し、また空洞のまま小さくなつて軽快していくということは化学療法によつてみられるようになった結核の軽快していく道程であるが、これをツベルクリン療法はさらに促進せしめるといふ点で1つの特長といふことができる。

また結核腫の著しく改善されたものの中には中心部が

軟化融解して空洞化してから前述の空洞治療形式の(A)の経過をとつた2例と、結核腫がそのまま縮少していつた1例とがある。これらはX線上の所見の変化にもかかわらず、喀痰量の増加は認められなかった。

これら空洞化が化学療法中にみられることを空洞治療の過程において有利であるとの見地に立つて臨床的症例について検討した報告も最近に至り多くなつてきており、新海、堀越等¹⁴⁾は化学療法剤としてINHを用いた例に空洞出現、拡大が多く、再治療例でシェーブを起したものが1カ月目の早期に空洞をみ、薄壁輪状化して3カ月目に紡錘状に縮少した例は切除肺標本で癒痕前期の所見があつたとし個体にとつて有利と考えられるような空洞の出現の意義に着目している。この様に空洞の治療過程における病巣の反応の機序はなお不明の点が多いのであるが、ツベルクリン療法においてかかる治療形式をとるものが多いことはやはり生体側の因子をも重要視せねばならないものと考えている。

次にここで結核性肋膜炎の症例について、2, 3の点をのべる。2例にはStreptomycinを含む3者併用療法を1カ月間行なつて赤沈が安定してきてからツベルクリン療法を併せ行なつたところ、滲出液の吸収が非常に早く、1例はツベルクリン液を1回注射した2日後には、X線透視でも、胸腔穿刺によつても滲出液の貯溜を認めなかつた。ところが化学療法開始後間もなく、赤沈もなお相当に促進しており、平熱になつて間もなかつた1例ではツベルクリン液を数回注射して発熱反応とともに滲出液は血性となつた。また症例1に示した例では当初に右頸部淋巴腺腫があり、ツベルクリン療法1カ月後左肺の巨大空洞の縮少、結核腫の浸潤化縮少等のX線像の改善が著しいのと対比的に頸部淋巴腺腫は小鶏卵大までに腫脹を増したのでこれを剔出したところ、その数日後に右肋膜炎を併発した。よつて直ちにStreptomycinの併用を開始した。そして3カ月半で胸部X線所見はほとんどすべて痕跡程度まで軽快したが、淋巴腺腫は逆に左腋窩部ついで右鼠蹊部と腺腫があいついで起り、しかもいづれも小鶏卵大までに急速に腫脹を増していづれも之等を剔除した例がある。

これらのことはツベルクリン療法をいかなる時期に開始すべきかということへの示唆を与えてくれるもので、このために結核性脳髄膜炎や粟粒結核症に対しては使用する場合は特に慎重に注意して行なうべきであると考えられる。

ツベルクリン療法による結核菌の消長について考察を加えてみると、初回に化学療法とともにツベルクリン療法を行なつた場合の喀痰中の結核菌の陰転率は極めて良好であり、空洞の有無にはほとんど差はなく、また

Streptomycin 併用の有無でも差がないといつてよい。化学療法の再治療例においては空洞の無い場合にはなお菌の陰転率は良好であるが、空洞のある例では、菌の陰転率は、ことにStreptomycinを併用しなかつたものに不良であるが、菌数は減少する。このことは1つには化学療法の再治療例の空洞は諸種の治療に抵抗するものが多く含まれることと、化学療法剤に対して結核菌が多少とも耐性を獲得しているであろうということなどで理解しうることである。

また興味あることは、X線所見の改善率よりも結核菌の陰転率が良好であるということである。X線所見上数個の壁の厚い空洞が明らかに認められるのに、それまで長い間1度も陰性化しなかつた喀痰検査成績がツベルクリン療法を開始して間もなく陰転化し爾來培養陰性になつた例があることである。このことは河盛教授等が認めているようにツベルクリン療法によつて化学療法剤が高濃度に病巣内に滲透して、その抗菌力によつて喀痰中の結核菌が陰転化したのか、あるいは生体のもつ免疫力のためなのか、また別の機序によるものかは明かではないが、ツベルクリン療法が直接的にか、間接的にか、殺菌的に作用すると考えてよいであろう。

現在までのところツベルクリン療法は主にhostの側に作用する療法であると考えている。その方式は脱感作療法に準じて行なつていたのであつて、本療法の若干例においてはツベルクリン皮内反応が陰性化するものがある。それゆゑに化学療法剤に耐性のある症例における効果についての考察を若干行なつてみる。

耐性例のX線所見や喀痰中の結核菌の治療効果は最も悪いのである。これは耐性例のもつ複雑な治療因子を考えるとき当然なことかも知れぬ。しかしそれにもかかわらずX線所見の改善著明なものや菌の耐性上昇を低率に喰い止め且つ耐性菌をも陰性化ならしむるものが少くないなどの効果が見られたことは今後の研究によつてよりよい効果をあげようという将来への希望をもたらしむるものである。

最後に現在この治療には化学療法を併用して行なつたのであるがその化学療法についてみると、この療法に併用した化学療法別では初回治療群に効果が最も著しく、Streptomycin 併用の有無にはほとんど差は認められなかつた。化学療法の再治療群では初回治療群よりもツベルクリン療法の治療効果は劣り、この際Streptomycinを用いなかつた例はことに治療効果は少い。これらの傾向は対照とした化学療法単独治療の場合にもいい得ることである。再治療の場合には化学療法に抵抗した病巣が多く残つているためもあり、また結核菌が相当にこれらの薬剤に耐性を獲得しているものもあるからであろう、

がそれにもかかわらず、再治療例でツベルクリン療法の治療効果はなお著しいものがある。

さらにここで注目すべきことは著効を示す場合には、対照の化学療法単独治療のものよりも遙かに早期に臨床所見の改善がみられたことである。滲出性炎症や壁の硬化していない空洞などではツベルクリン療法後1カ月に既にX線所見の改善がみとめられ、6カ月後には病変が極めて少くなり、中には痕跡程度までに軽快することである。またツベルクリン療法中に、特に治療開始当初において発熱、血痰、蕁麻疹様発疹などの症状を呈するものが若干ありこれらの症例の経過は良好なものが多いように思われるが症例が少ないので確言することは差し控えたい。また不幸にしてツベルクリン療法によつて結核菌が喀痰中から消失しない場合でも、特に化学療法剤に対する耐性を増すような傾向もなく、菌の耐性上昇も認められない。これまでの症例の中にも Streptomycin に耐性のある重症例に意外にも著効をみたものがあり、いかなる症例が適応であるかという問題と、この方法で余り効果を得なかつた症例に対して有効なツベルクリン療法の方法がないかという問題は今後さらに充分研究されねばならぬ。

以上のようにツベルクリン療法の臨床的効果について述べた。X線上にあらわれる効果よりも喀痰中の結核菌の排出状況に対する効果の方が著しい。これはメチール抗原などを用いて結核を治療した場合と同様である。これはX線上にあらわれる陰影は、これらの療法によつてもすべて吸収されるのではなく、一部は瘢痕化していくことによつて、陰影が消えないで残るからでもあろう。しかしながら化学療法で好転するものではツベルクリン併用のものの方が治療効果は程度もより大であり、また早期にその効果を得ることができるということは注目すべきものであろう。

中には化学療法ではなかなか得にくいようなX線上の好転がみられたと思われる症例もあり、また化学療法の再治療例にも効果が大きいということなど興味深いいくつかの点を明らかにした。

また排菌が陰性化するものがツベルクリン療法群に多く、それも化学療法の再治療例に多かつたことは、化学療法で治りにくかつたものを対称としてこのツベルクリン療法を試みることが得策であるということでもある。

現在化学療法によつて、患者の MIDDLEBROOK DUBOS 反応を指標として免疫学的現象をみるときに、結核菌に対する抗原抗体反応が抑制されることを述べている報告があるが、ツベルクリンの併用がこの際に脱感作的に作用するといえるか否かは重要な問題である。河盛教授の報告のようにそれが病巣局所の充血や組織の透過性

亢進のために局所に薬剤の濃度が高くなるための効果であるとも考えられるが、このツベルクリン療法の効果はそのように単純なものであるといえるであろうか。若干例ではあるが私はツベルクリン療法例において MID-DLEBROOK DUBOS の抗体価は高くもならないにかかわらず、その血清中には結核菌に対して殺菌的に働くと思われるものがあることをたしかめている。それは患者の血清に結核菌を混じて 37°C、30 分間作用させて定量培養すると、菌が生育して来ないか、または菌数が少なくなつてくることを経験している。これが抗体性のものか否かは明らかではないが、Properidin や他の菌の場合の Co-enzyme A などの抗体性でないものがある現在、結核菌の場合にも抗体性由来でない何かがあるのかも知れぬと考えている。

これらツベルクリン療法の併用による作用機転については簡単には考えられないと思うので、いづれツベルクリン療法を行なつたものの切除標本の所見を別に報告するが、それらの所見とともに言及しなければならないことと考えている。

一般に感染症というものは host parasite relationship の概念の上に成り立つものである。

現今化学療法剤が治療上有力なる効果をあらわしているが、徐々に耐性菌の問題がそれらの治療上障碍となつてきている。

この場合耐性菌に対して別の新しい抗菌力をもつ薬剤を求めることも大切であるが、生体の側に作用する療法を強力にしそれを利用することによつて耐性菌の出現以前に疾病を治癒せしめるか、耐性菌を有する症例にも作用せしめるように努力することは現在の結核治療における重要な課題でなければならない。

重症結核の化学療法においてもただいたずらに病巣を抑制するためにのみ化学療法をつづけるというのでは意味がないばかりか将来への障碍となりうるであろう。

以上報告した成績はなお充分満足すべきものとはいえないかもしれないが、考え方の異なつた療法を抗結核剤と併用していくという試みが、注意して行なえば無害に行ないうるという点で研究されねばならないと考えている。ただここに1つの問題がある。それは長期間にわたつて行なうものであるから、ツベルクリンそれ自体か、または結核菌の産物などとの関係で起る抗原抗体反応の結果かによつて組織学的に何らかの障碍が起り得ないかということである。もし起るとすればそれは血管系、循環器系を主として起るかもしれないということである。

第5章 結論

Host-parasite relationship の観点に立脚して、旧ツベルクリン液を用い、化学療法と併用して肺結核症の治

療を試み、臨床上認むべき治療効果を得た。

1. 胸部X線病変に対する治療効果は、滲出性浸潤に対しては勿論のこと、増殖性浸潤に対しても病変を速かに吸収消退せしむる効果がある。学研 A, B, C, および F型に含まれている浸潤には特によく反応する。

2. 空洞に対しては非硬化壁空洞のみならず硬化壁空洞においても空洞の壁を軟化且つ薄くして空洞を縮小、癒痕化し易くする効果がある。特に学研 Ka, Kb, Kd, Kx, Ky 型などによく反応する。

3. 結核腫に対しては一旦軟化せしめてから縮小、癒痕化ないし消失せしめるように作用する効果がみとめられた。

4. 以上の効果はツベルクリンとともに併用した化学療法が初回治療の例に著しいが、再治療例でも相当よい効果のみとめた。また化学療法剤の Streptomycin 使用の有無による治療効果の差異はこの際殆どみとめ得なかつた。

5. 喀痰中の結核菌は治療早期に陰性化する。この効果は併用した化学療法の初回治療例において著明であるが、再治療例の耐性例にもよく作用して菌を陰性化せしめる効果がみられる。

6. 化学療法剤に対して耐性を獲得した症例にもすぐれた治療効果を認め、耐性菌を陰性化ならしめ、または耐性菌の耐性上昇を阻止する効果がみとめられた。

7. 有害な副作用は認められなかつた。

8. ツベルクリンを用いて行なうこの治療は主として生体側に作用するものであつて、肺結核に対して化学療法が挙げ得る治療効果をさらに促進せしめ、治療限界を押し拡げることができると考えられ、結核治療に用うべき治療であるといひ得る。

稿を終るに臨み終始御指導と御高闊を賜つた昭和医大 川上保雄教授並びに国立相模原病院内科医長 山崎昭博士に厚く御礼を申し上げます。

(本研究はその一部を第 14 回国立病院療養所綜合医学会に発表報告した。)

文 献

- 1) KOCH, R.: Weitere Mittheilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsch. med. Woch., (46a), 1029, 1890.
- 2) VIRCHOW, R.: Ueber die Wirkung des Koch'schen Mittels auf innere Organe Tuberkulöser. Deutsch. med. Woch., (3), 131, 1891.
- 3) 北里柴三郎: 結核ノ「ツベルクリン」療法ニ就テ, 細菌学雑誌, (199): 331, 明 45.
- 4) 有馬頼吉, 青山敬二, 太繩寿郎: 結核免疫の研究(第3報), 結核, 1: 17, 大 12.
- 5) 久保久俊, 片桐誠司, 平田三男: 結核症を抑制乃至は促進する機転の実験的研究(第1報), 日本病理学会誌, 33: 86, 昭 18.
- 6) 藤本初徳: 新しい見地に立ちての結核症のツベルクリン療法, 日本医学及健康保険, (3353): 5, 昭 18.
- 7) 久保久俊, 片桐誠司・余等の新見地に立ちての結核症治療の自家経験例, 日本医学, (3365): 16, 昭 19.
- 8) 川上保雄, 芦田昭夫, 他: 刺戟療法と化学療法の併用, 新薬と臨床, 4: 7, 31, 昭 30.
- 9) 川上保雄, 足立喬, 勝田保男: 抗結核剤の研究と結核の化学療法と刺戟療法の併用に関する研究, 結核, (26): 574, 昭 26.
- 10) 川上保雄, 足立喬, 芦田昭夫, 清水保, 勝田保男, 高橋昭三: 結核に対する刺戟療法と化学療法の併用について, 日新医学, 40(11): 616, 昭 28.
- 11) LIEBERMEISTER, G.: Spezifische und unspezifische Tuberkulinwirkung. Deutsch. Med. Woch., (9): 3457, 1937.
- 12) 大谷彬亮: 刺戟療法, 第2版, 金原商店, 東京, 昭 12.
- 13) GISSEL, H., & SCHMIDT, P.G.: Die Lungentuberkulose. Georg Thieme, Stuttgart, 1949.
- 14) 寺松 孝: 乾酪果の軟化融解機転, 特にその生化学的並に組織化学的検討, 肺, 3: (2), 1956.
- 15) 岩崎竜郎, 他: ストレプトマイシン及びツベルクリン併用療法に関する実験的研究, 日本臨床結核, 12(6): 413, 昭 28.
- 16) BALLON, H.C., GUERNON, A., & SIMMON, M.A.: Combined streptomycin and tuberculin therapy in experimental tuberculosis. J. Thorac. Surg., 23(2): 176, 1952.
- 17) 大原達, 中原駿一郎, 池端隆: 結核に於ける脱感作の研究, 特に結核アレルギーと免疫の問題に関連して, アレルギー, 1(1): 29, 昭 27.
- 18) 林 久子: 結核動物に対するツベルクリン脱感作および化学療法との併用処置の影響, 結核, 32(7), 1957.
- 19) BUENO M. and BETTEGA J.L.: Conceitos novos no tratamento da tuberculose pelos antibioticos mais acao da tuberculina. Clin. Tisiol. 4, 111, 1950 (Am. Rev. Tuberc. 63, 71, 1951)
- 20) JACOBS E.C., VIVAS J.R.: Combined streptomycin tuberculin therapy in pulmonary tuberculosis. A pilot study, U.S. Armed Forces Medical Journ. 3, 115, 1952.
- 21) CAIRNS, H., SMITH, H.V. and VOLLUM, R.L.: Tuberculous meningitis. J. A. M. A., 144, 92, 1950.
- 22) 足立 喬: 結核の化学療法と刺戟療法の併用に関する研究(第2報臨床実験), Chemotherapy, 3(1): 1, 1955.
- 23) KEERS R.Y.: Tuberculin and chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. 1957, (私信)
- 24) 河盛勇造, 他: 日内会誌, 48, 5, 1959.
- 25) 丸山千里, 他: 我々の結核ワクチンによる結核症の治療に関する研究, 日本医事新報, 1795, 14, 昭33.
- 26) 山形豊, 他: 結核, 34, 1959.
- 27) 桑原忠実: 日本臨床結核, 16, 12, 昭 32.
- 28) 寺松孝, 他: 結核, 34, 1959.
- 29) 新海明彦, 他: 日本結核病学会関東地方会講演, 昭 35.
- 30) 国立療養所化学療法共同研究班: 第 35 回日本結核病学会報告, 昭 35.