

第2編 自然陽転者の経過と化学予防について

緒 言

結核初感染の臨床に関する成人における千葉等¹⁷⁾、小児における土居等¹¹⁾の研究以来、わが国における結核の発病は初感染に引続いて起ることが明らかとなり、結核管理の一つの基礎をなしてきた。しかるに、戦後BCG接種の普及、種々の抗結核剤の発見によって、結核の様相に著明な変化が現われるとともに、初感染発病の様相の変化を示唆するかの如き、既陽性発病に関する報告も散見される^{18)~21)}。

一方イソニコチン酸ヒドラジッド（以下INHと略す）の登場以来、これが結核性髄膜炎の発病防止に効果のあることが唱導され^{22)~25)}INHによる自然陽転者からの発病防止^{26)~28)}、または停止性結核患者の再発防止³⁰⁾³⁵⁾に関する研究が広く行われるにいたった。したがって、現在においても結核の発病が初感染に引続いて起るものであるかどうか、また初感染後の経過に及ぼす化学予防の意義について検討を加え、「今後学童結核の管理をいかに効果的に行うか」等を明らかにするため、現在まで結核の管理を行ってきた学童、生徒の自然陽転者について、以下の観察を行った。

対象及び方法

在籍数、計約10,000名の3小学校、2中学校の学童、生徒を対象とし、毎学期明確な自然陽性者をのぞく全員に「ツ」反を実施し、自然陽転者を選んだ。またBCG接種者は接種後1年間は1、3、6、12ヵ月目に「ツ」反を行い、自然陽転者の鑑別に努めた。

1) 自然陽転者選出の方法について

BCGの既応歴がなく陰性または疑陽性から陽別になる場合は、判定は容易であるが、BCG陽性の持続中に陽転する場合は自然陽転かどうかの判定に述うことが多い。BCG陽性が必ずしも短期間で完全に陰転せず弱陽性が長く持続する例にかなり遭遇する。また最近では、小学校入学前にBCG接種をうけているものが相当あり、この場合、千葉等¹⁷⁾の報告にもある如く、家族の記憶には限界があって、その「ツ」反歴は必ずしも明確ではない。BCG接種後の自然陽転の鑑別基準については2~3の報告^{36)~38)}があるが、これらは第1編に述べたような「ツ」反の変貌が充分考慮されていないばかりでなく、BCG陽性の持続と強さについては相当な個人差があるため、これのみをもっては正確な鑑別

は期待し難い。

前回陽性反応を呈した部位に「ツ」反を反復すると「ツ」反の様相に変貌が起ることは第1編で詳述した。学校における「ツ」反の実施にあたっては、常に左前膊屈側中央に行うように努めているわけであるが、毎回必ずしも正確に前に陽性を呈した部位に行われているとは限らない。

したがって、同一部位に行われた時には「L」反応を呈し硬結を認めないものが、たまたま部位が変わって初回部位に行われたために硬結を呈し、あたかも自然陽転による反応の増強の如く思われる場合もある。事実学童の「ツ」反歴を個人別に経時的に記載していくと、かなりの動揺が認められる。それ故、前回の反応より大きくなった、あるいは少し硬結がましたからといって必ずしも自然陽転したとはいえない。

著者は確実な自然陽転者を選ぶ目的からも「ツ」反個人歴を参照しつつ、BCG接種者では陰性、陽性または「L」反応からの明瞭な発赤、硬結の出現をもって自然陽転を認めるのを原則とした。ただしBCG接種後短期間の間は、硬結所有者であっても、発赤、硬結の著明な増強、あるいは二重発赤、水泡の出現をもって自然陽転と認めた例もある。自然陽転者として選出され、かつ3~4ヵ月毎の直接撮影で2年間以上経過を追跡し得た例数は174例である。

この174例について陽転前から陽転時への「ツ」反の変化を第1表に示した。全例について約一週間後に再び「ツ」反を行い確認するように努め、また疑わしい場合は、以後の「ツ」反の経過を追跡して確認した。

2) 自然陽転者の取扱いについて

自然陽転を確認したものは全例直接撮影を施行して病的有所見者には適当な治療を行い、病的所見のない者については一年間要注意とするとともに3~4ヵ月毎に直接撮影で追跡し、一年間正常所見ならば普通生活に戻し、更に1~1年半の間3~4ヵ月毎に直接撮影を行って発病の有無を追及した。この観察期間を正常所見で完了したものについては、以後特別管理より除外して一般管理に繰入れ、在校中、間接撮影で経過を追跡した。病的有所見者には適当な治療を加えるとともに、同様に直接撮影をもって経過を観察した。他の医療機関において治療をうける場合も必ず連絡をとり脱落を防いだ。

第1表 自然陽転前後の「ツ」反

	BCG接種	BCG未接種	BCG不明	計	計
→ → →	16	5	9	30	41
	6	2	3	11	
± → →	10	1	1	12	22
	8	0	2	10	
L → →	36	2	5	43	85
	35	1	6	42	
+ O → →	3	0	3	6	15
	8	1	0	9	
+ → →	2	0	1	3	11
	8	0	0	8	
計	132	12	30	174	

3) 化学予防の方法について

自然陽転正常所見者のうち希望者には下記の薬剤のどれかを3ヵ月間毎日内服させた。

内服は1日1回とし、平日は学校において昼休み養護教諭の前で服用させ、休日は家庭に持ち帰らせて服用させた。

INH 4mg/kg.

イソニコチン酸ヒドラジッド・メタスルホン酸ナトリウム(以下IHMSと略す) 8mg/kg.

PAS-Ca 120mg/kg.

成 績

1) 自然陽転後発病までの期間

第2表のごとく174例のうち28例が陽転発見時既に発病していた。残りの146例のうち101例に予防内服を行ったので、自然の発病経過を正確に表現しているものとはいい難いが、経過観察中に発病したものは6例である。6例中4例は陽転発見後一年以内に発病している。すなわち全発病者34例中32例が陽転発見後一年以内に発病している。

2) 発病時病型

第3表に発病者の発病時病型を示した。肺門リンパ節結核症が圧倒的多数を占め、肺外結核歴は1例も認められなかった。

3) 発病者の経過

第4表に発病者の経過を示した。治療方法は種々であるが、ほとんど大部分が治癒しており、二次結核症

に移行したのは二次結核症をもって発病を発見された1例のみであった。この1例もストレプトマイシン、INH併用により現在陰影はほとんど消失している。肺外結核に進展したものは1例も認めなかった。このことは、初期結核症の経過は現在では一応良好なことを示している。

4) 化学予防成績

自然陽転者174例中、陽転時既に発病していた28例を除く146例の陽転時正常所見について化学予防成績を検討した。投与した薬剤別の例数及び発病者数は第5表のごとくで、INH投与群が55例でもっとも多い。

発病者は対照群45例中2例、INH群55例中2例、IHMS群36例中1例、PAS群10例中1例であった。例数が少なく、しかも対象の性質上厳密に对照をとることができなかったので断定はさしつかえるが、この数字からでは少なくとも今学予防が発病防止に有効であったとは考え難い。

陽転発見後の発病者の経過を第6表に示した。6例中5例が初期結核症であった。肺外結核は1例も認められなかった。二次結核症が1例のみ対照群から現われたことは興味深い在今后更に例数の集積をまってその意義を明らかにしたい。

5) 肺門リンパ節結核症のINH単独療法について

前項において化学予研成績について述べ、現在使用した量と期間では好成績を期待し難いことに言及した。臨床的には正常所見者であっても陽転者である以上、肺内には病巣は成立しており、厳密に言えば化学

第2表 陽転発見より発病迄の期間

病型	時期 陽転発見時	時期					計	%
		1~3月	4~6月	7~12月	13~24月	2年以上		
肺門リンパ節結核	19	0	2	1	1	0	23	68%
肺初感染巣	6	0	1	0	0	0	7	20%
双極浸潤	1	0	0	0	0	0	1	3%
肋膜炎	2	0	0	0	0	0	2	6%
二次結核	0	0	0	0	0	1	1	3%
計	28	0	3	1	1	1	34	100%
全発病者に対する%	82%	0%	9%	3%	3%	3%	100%	

第3表 発病時病型

	陽転時発病者		陽転後発病者		計
	♂	♀	♂	♀	
肺門リンパ節結核	10	9	0	4	23
	19(内2名肋膜炎併発)		4		
初感染巣	0	6	0	1	7
	6		1		
双極浸潤	0	1	0	0	1
	1		0		
肋膜炎	1	1	0	0	2
	2		0		
二次結核	0	0	0	1	1
	0		1		
計	11	17	0	6	34
	28		6		

予防といっても、一種の早期治療に他ならない。したがって化学予防の効果については、初期結核症の治療成績からもある程度の推論は許されるはずである。

そこで肺門リンパ節結核症に対するINHの効果を検討してみた。

元来肺門リンパ節結核症はそれ自体予後の良好な疾患であって、その経過も様々である。

したがって発病以来の日時の異ったものを集計してみても薬剤の効果をうんぬんするにはあまり意味がない。それ故陽転時日の明らかで、しかも陽転発見時発病を認めたもの、すなわち発病初期のもののみを対象とした。そのため対象の例数が制限されたのは止むを得なかった(第7表)。投与剤別にみると各群から悪化がみられる。4mg/kg投与群、及び対照群は陽転時の直接撮影で所見が微細なため、一応正常所見として取扱ったが、経過を追及して写真を比較するとやはり病的所見であることを認めたものを多く含んでおり、大部分は初めから軽病のものであることを考慮に入れる必要があり、INH投与はやはり或程度有効であるとの印象をうけるが、この点は更に多数例について検討したうえでないと確言出来ない。しかし、一方では10mg/kg投与剤でも悪化するものが存在することは、化学予防について更に投与量、投与期間の検討を要することを意味するものであろう。第8表にINH投与群の悪化症例を示し、対照の意味でPAS-Ca投与群及び無治療群からの悪化例を併記した。

第4表 発病者の経過

経過 病型	陽転時発病者			陽転后発病者		
	陰影消失	一部残存	石灰沈着	陰影消失	一部残存	石灰沈着
肺門リンパ節結核	14(3)	1(一部石灰化)	4(2)	3	0	1
肺初感染巣	3	0	3(1)	0	1	0
双極浸潤	0	0	1	0	0	0
肋膜炎	2	0	0	0	0	0
二次結膜炎	0	0	0	0	1	0
計	19	1	8	3	2	1

() 内の数字は一時増悪例を示す。

第5表 化学予防例及び発病者数

薬剤 例数	INH 4mg/kg		IHMS 8mg/kg		PAS 120mg/kg		対照		計	
	例数	♂ 14	55	25	36	6	10	20	45	64
	♀ 41		11		4		25		81	
内発病者	♂ 0	2	0	1	0	1	0	2	0	6
	♀ 2		1		1		2		6	

第6表 陽転后発病者の経過

No	性別	年齢	予防内服	陽転后発病迄の期間	病型	治療	転帰
1	♀	7	(-)	6ヶ月	左肺門リンパ節結核	INH10mg/kg 1ヶ月	11ヶ月后(発病)消失
2	♀	11	(-)	37ヶ月	左撒布巣	INH10mg/kg +SM	加療中
3	♀	9	INH	9ヶ月	左肺門リンパ節結核	(-)	18ヶ月后消失
4	♀	8	INH	4ヶ月	右肺門リンパ節結核	(-)	18ヶ月后石灰化
5	♀	7	IHMS	4ヶ月	初感染巣(左V肋門)	(-)	20ヶ月后消失
6	♀	10	PAS-Ca	17ヶ月	右肺門リンパ節結核	(-)	2年5ヶ月后陰影残存

第7表 肺門リンパ節結核のINH単独療法の成績

薬 剤	例数	腫脹消失迄の月数			石灰巣出現月数			内服中の悪化例	内服中止後の悪化例	備 考
		最短	最長	平均	最短	最長	平均			
INH 4 mg/kg 3ヶ月	3	7	9	8			22	1	1	8表Na.3 Na.4
INH 10 mg/kg 3~6ヶ月	8	4	20	12	13	24	19	1	0	1. 8表Na.5 2. 陰影残存1例
IHMS 8 mg/kg 3ヶ月	1			8				0	0	
IHMS 20 mg/kg 3~6ヶ月	3	4	9	7				0	0	
無 治 療	2	13	17	15				1	0	8表Na.6

第8表 一時増悪症例

No.	性別	年齢	陽 転 時 病 型	発病時治療	陽転後増悪性の期間	増悪時の病型	治 療	転 帰
1	♀	10	右肺門リンパ節結核	PAS-Ca 120 mg/kg 3ヶ月	26ヶ月	右 I 肋間浸潤	INH 10 mg 3ヶ月	陰影消失
2	♀	8	初感染巣(右 I 肋間)	PAS-Ca 120 mg/kg 3ヶ月	7ヶ月	右 縦 隔 ト ウ 炎	(-)	石灰化
3	♀	11	右肺門リンパ節結核	INH 4 mg/kg 3ヶ月	13ヶ月	右下野浸潤	(-)	石灰化
4	♀	13	右肺門リンパ節結核	INH 4 mg/kg 3ヶ月	3ヶ月	肋 膜 炎	INH 10 mg 12ヶ月	陰影消失
5	♂	8	右肺門リンパ節結核	INH 10 mg/kg 6ヶ月	6ヶ月	右 II 肋間浸潤	(-)	石灰化
6	♀	8	右肺門リンパ節結核	(-)	9ヶ月	気管側リンパ節腫脹 + 肋膜炎	INH 10 mg + SM 12ヶ月	陰影消失

考 按

自然陽転発見後、発病発見までの時期的関係については、千葉等¹⁷⁾は成人について、土居等¹⁸⁾は小児についてほとんどが陽転後2年以内に発見されると述べている。しかし最近貝田¹⁹⁾、増井²⁰⁾、近江²¹⁾は既陽性発病の存在を主張し、陽転後正常所見に経過したものからの発病を報告している。この場合、発病率は低いが、既陽性者を実数において多いこと、及びこれら発病者の経過が必ずしも良好でないことから着過し得ないとしている。こゝで問題となるのは、これらの既陽

性者の陽転後の経過が果して直接撮影をもって詳細に追跡されたかということである。

初期結核症において、短期間毎に直接撮影で追及しない病的所見としてとらえられないものがあることは、肺門リンパ節結核症や初感染病巣で陰影がかなり早期に消失するものがあることや、間接撮影の性格から考えて明らかである。したがって、これらの症例を含めて既陽性発病が論議されているならば、その意義は甚だ明確を欠き、自然陽転者管理の重要性に影響を与えるものとはなり得ない。この問題に対する諸家の報告は、この点において確実性に乏しいうらみがあり

更に検討を要する。一方抗結核剤の普及に伴ない、最近の結核の実態はかなり変化してきた。しかも陽転時正常所見者に対しても、抗結核剤が投与されている場合が少くない。このようなことが陽転後の発病時期になんらかの影響を及ぼすかどうかとも問題となる。そこで陽転時期が明らかで、しかも2年以上詳細に経過を追跡し得たものを集めてこの点を検討した。成績の項から明らかなように陽転後早期に発病が発見され、しかもこの集団には抗結核剤を投与したものを多く含んでいるが、抗結核剤投与群と非投与群との間に特別の差を見出し得なかった。したがって学童結核の管理は、依然として自然陽転の発見に重点を置き、陽転後約2年間は詳細に追跡することが効果的であろう。

発病時病型については肺門リンパ節結核症が圧倒的多数を示した。血行撒布が見られなかったのは注目されるが、学童であり例数が充分でないので、今後の観察にまたねばならぬ。

自然陽転者に抗結核剤を投与することの可否については賛否両論があった。しかしINHの投与が血行撒布を抑制すること^{27)~29)}が注目されて以来、陽転時無所見者に対するINH投与が盛んに行われるようになった^{23)~26)~33)}。INHの使用量に関して、Middlebrook等³³⁾はINH投与後の血中濃度を生物学的方法で測定することにより、いままで一般に使用されていた成人1日0.3gの投与では不十分な場合の多いことを報告した。すなわちINH投与後の血中濃度には著しい個人差があり、充分、充分有効な血中濃度を得るためには、INH試験投与後の血中生物学的活性INH濃度を測定して投与量を決定すべきであるとしている。更に個人差のみならず人種による差⁴⁰⁾⁴¹⁾も報告され、日本人は欧米人に比べて低いといわれている。寺村⁴²⁾は小児の血中濃度は成人に比べて低いと述べている。また病巣内のINH濃度に関しては、一般に血中濃度より更に低いことが認められており、リンパ節内濃度も低いように思われる。寺村⁴²⁾、松崎⁴³⁾は実験的結核症において、肺、肝、脾の病巣はINHの投与量を一定量以上増しても効果には限界があるのに対し、リンパ節病変では投与量が多いほど効果が増したと述べている。

INHによる化学予防成績については多くの報告^{27)~33)}があり、わが国においては、おゝむね効果を認めている。しかしU. S. Public Health Serviceの報告²⁶⁾によれば、INH 4~6 mg/kg.連日1年間の投与では肺外結核への進展は抑制するが、肺内病巣の進展は有意の差をもっては抑制し得なかった。この成績は著者の成績と一致する。

肺門リンパ節結核症の治療成績をみると、INH10 mg/kg.投与群でも増悪するものが認められた。これらの増悪剤については、前述のごとくINH投与量が不十分ではないかとの疑問が生ずるが、残念ながら血中濃度を測定し得なかった。しかし寺村⁴²⁾のようように3.3 mg/kg.投与4時間後の血中生物学的活性INH濃度は小児では、約50%が0.4 mg/kg.毎日投与による化学予防の意義については、血行撒布には効果を期待しうるとしても、すでに成立している肺内病巣、ことにリンパ節病巣への効果を期待するには投与量、投与期間ともに不十分な場合が多いのではないかと考えられる。この点、わが国の諸報告^{40)~48)}はいずれも例数が充分でなく、さらに検討を重ねる必要がある。

化学予防に使用する薬剤について、千葉²⁷⁾は薬理作用からみて、PASが合理的であると述べている。著者のPAS使用例は少数であるが、1例発病者が認められた。小児においては血行撒布の防止が化学予防の最大の目的であり、この点PASでは不十分でありまた量的に服用に制限があるので、INHに及ばないと考えられる。

最後に自然陽転発病者についてみると、陽転発見時すでに発病を発見されるものが非常に多い。最近「ツ」反の反復による変貌により自然陽転の発見が難かしくなったことや、化学予防の普及からBCG接種による予防を軽視する傾向があるが、陽転時発病者の多い現状では当を得ていない。

結 論

「ツ」反個人歴にもとずいて厳密に選出した自然陽転者174例について、化学予防、経過の追跡、ならびに治療を行い、次の結論を得た。

1) 自然陽転者174例中、陽転時すでに発病を発見されたもの28例、その後の経過観察中に発病したものの6例で、全発病者34例中32例は陽転後1年以内に発見された。すなわち化学予防等の操作を含めても、初感染発病の実態は戦前から著明な変化をきたしていない。

2) 発病者の発病時病型は、圧倒的に肺門リンパ節結核症が多い。血行撒布は1例も認められなかった。

3) 自然陽転無所見者にPAS-Ca.120 mg/kg.、INH 4 mg/kg.またはIHMS 8 mg/kg.毎日3ヵ月間の化学予防を行った。対照群から2例、PAS群から1例、INH群から2例、IHMS群から1例の発病者を認めた。

4) 陽転時肺門リンパ節結核症が発見されたものに、INHまたはIHMSの単独療法を行い、INH10 mg/kg.毎日投与でも悪化する例を認めた。

5) 以上の成績から、化学予防におけるINHの投与量について討論し、BCG接種の意義について述べた。

文献は第3編に纏めて掲載した。