

原 著

結核皮内反應の研究

(第1報) 乾酪性肺炎の家兎肺組織抽出物を以て
する皮内反應

北大医学部第二内科教室(主任中川教授)

高 崎 五 郎

第1章 緒 論

1907年 Pirquet の ツベルクリン (以下ツと略) 皮膚反應発見以來、結核皮内反應に関する業績は少くないが、之等は何れもツ様物質を主眼としたものであつた。然るに最近組織及び菌体から主に多糖類からなる抗原を作り皮内反應を行い臨牀上注目すべき報告をみている。(松原¹⁾、松原・河野²⁾ 眞柄¹⁶⁾ ¹⁷⁾) 結核症に於ても結核病変組織が結核菌及びツ様物質とは別個に特異的役割を演じているとなし(中村豊³⁾、L. Hirszfeld u W, Halber.⁴⁾)、これを診断(兒島⁵⁾) 及び治療(伊藤⁶⁾) に應用しようとする数々の研究が企てられたが、未だ臨牀に供しうる程簡單且つ確実な反應の実現をみないことは吾人の遺憾とする所である。私は結核の多糖類による免疫反應について研究中であり、今回家兎の肺組織から多糖類を主とし、これに微量の蛋白を混する物質を抽出して皮内反應を行い、興味ある知見をえたのでここに報告する。なお一部は昭和 23 年北海道医学会大会及び昭和 24 年結核病学会大会に報告した。

第2章 実験資料並に分離法

武田・新保氏等⁷⁾の方法により実験的に乾酪性肺炎を発生させた家兎の肺組織を用いる。即ち成熟家兎に結核生菌(フランクフルト株) 10 mg. を 1 cc の生理的食塩水で浮游液とし、脊椎側部皮下に接種し、Pirquet 氏皮内反應陽性轉化後同

生菌 25 mg を含んだ生食 5 cc を氣道内に再注入する。且つ氣道内再感染に先き立つて(約 10 分前) 1000 倍アドレナリン 0.5 cc 皮下注射し、当日より毎日 0.5 cc 宛 1 回、1 週間反覆連用し以後中止する。再注射後 4 日目、2 週目、1 月目、6 月目の肺組織を可及的無菌的操作の下に血液及び正常組織の混入するのをさけ、0.5% 石炭酸溶液中に 1 週乃至 1 ヶ月保存したものを用いた。

分離法 上述の組織を使用に際し充分水洗した後細片に切る。之に約 200 倍の生食を加え、蒸発皿に移し、約 1/4 位に濃縮する。次いで弱醋酸で pH 3.8* とし 2 時間、100 度加熱する。その間 2 乃至 3 回反應の修正を行い、冷却後、微量の醋酸ソーダを加え更に 4 乃至 5 倍の無水アルコールを加え、一夜放置後 3000 回、30 分間遠心沈澱し、生じた沈澱を Chloroform 50 cc + n-Butylalcohol 10 cc 中で約 12 時間振盪して N 含有物質の除去につとめ、濾過して沈澱を乾燥する。

* 槽谷⁸⁾は pH 3.8 でツ中から皮膚物質を抽出している。但し酸性加熱法(黒屋⁹⁾) は用いていない。

第3章 化学試験並に実験方法

該物質を 0.1% 水溶液とし呈色反應を試みた結果は第 1 表に示す如く、多糖類を主とし、他に微量の蛋白を混するものと思われる。注射に際し松原癌皮内反應¹⁾と略す同様な注意が必要であるが

第1表 呈色反應

ニンヒドリン反應	faint
ビウレット反應	faint
キサントプロテイン反應	—
ミロン反應	—
スルフォサリチル酸反應	—
ニイランデハ反應	—
モーリシユ氏反應	卅

皮内反應 0~9 mm(—) 10~14(±) 15~20(+)

21~24(卅) 25 mm 以上(卅)

本反應は実験経験から約1万倍溶液(加温するも可)を0.2 cc 用い、この際非結核では最大 9mm

以上の発赤が現われない程度にツ力價檢定に準じた処置が必要である(時に4万倍の場合がある)。これと同時に旧ツ2千倍溶液(傳研製)0.1ccを用い、両反應共に48時間後の発赤の大きさ、浸潤を加味して陰陽の判定基準は両反應共に暫定的に0~9 mm迄を陰性とし、10 mm 以上を陽性とし、第1表の通り定めた。

第4章 臨牀的觀察

1) 疾患別による成績

結核患者307例、非結核者184例につきツ反應との関係より細別して第2表の如き結果をえた。本反應は非結核者に於ては陰性率は96%でツ反

第2表 疾患別による本反應及びツ反應の比較成績

疾患別	例数	本反應陽性例(率)	ツ反應陽性例(率)	両反應共に陽性例	何れか一方のみ陽性例		両反應共に陰性例
					ツ反應	本反應	
結核患者	307	221(71%)	261(88%)	214	47	7	39
非結核者	184	7(4%)	96(52%)	7	89	0	88

第3表 結核患者及び非結核者に於ける成績

被験者姓名	年齢	病名	赤(1時間値)	前後2日間最高体温	ガフキー	病期	ツ反	本反應
■	21	肺門淋巴腺腫脹(右)	8	37°	(—)	輕症	卅	卅
■	24	血行撒席	73	40°	Ⅱ	中等症	—	—
■	20	増殖性肺結核	25	37.1°	(—)	中等症	卅	卅
■	23	滲出性肺結核	92	38°	Ⅶ	重症	卅	—
■	41	粟粒結核	100	39°	1	重症	—	—
■	28	濕性肋膜炎(左)	28	36.8°	(—)	輕症	卅	—
■	25	結核性腹膜炎	25	37.4°	(—)	中等症	卅	+
■	23	感冒	15	37.3°			+	—
■	30	急性肺炎(恢復期)					+	—
■	28	健康	5				—	—

應陰性例及びワ氏反應陽性例に於ては全く陰性であつた。これに反し結核患者に於ては陽性率は71%である。ツ反應の陽性率は88%である。本反應はツ反應陰性の場合殆んど陰性でツ反應の反應度の増強するに従つて本反應の陽性率は増加

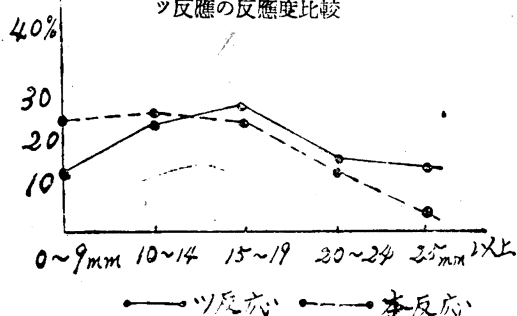
するが、両者の反應度の間には確然とした並行關係を認めない。

2) 結核患者に於ける成績

(イ) 病期別による成績

結核患者307例につきレ線像、赤沈速度、ツ反

第4表 結核患者に於ける本反應及び
ツ反應の反應度比較



應、体温、ガフキー度、その他の一般状態を綜合した結果から軽症、中等症、重症の3種に分ち、各症に於けるツ反應との關係から細別して第5表の如き結果をえた。本反應の陽性例は中等症に多く(89%)、旺んな闘争期を示すものと思われ、この時期に於て陰性である者は病勢停止狀か或は寧ろ進行の速かである者に多く、血行性及び滲出性の機轉の勝つた者に多い。これに反し重症の大部分及び軽症の一部では陽性率は低くなり、寧ろ陰性率が高くなる。

第5表 病期別による本反應及びツ反應の比較成績

病期別	例数	本反應陽性例(率)	ツ反應陽性例(率)	両反應共に陽性例	何れか一方のみ陽性		両反應共に陰性例
					ツ反應	本反應	
重症	67	22(33%)	38(57%)	22	16	0	29
中等症	181	160(89%)	171(94%)	154	17	6	4
軽症	59	39(66%)	52(88%)	38	14	1	6
總計	307	221(71%)	261(88%)	214	47	7	39

(ロ) 病型別による成績

結核患者307例を病型に分類しツ反應との關係

から細別してその成績は第6表に示す通りである。陽性率が高いのは初感染(91%)、増殖性

第6表 病型別による本反應及びツ反應の成績比較

病型別	例数	本反應陽性例(率)	ツ反應陽性例(率)	両反應共に陽性例	何れか一方のみ陽性		両反應共に陰性例
					ツ反應	本反應	
初感染	23	22(91%)	22(96%)	21	1	0	1
浸油性早期型	3	2(67%)	3(100%)	2	1	0	0
血行性早期型	7	2(29%)	1(14%)	1	0	1	5
慢性肺結核							
滲出性	72	36(50%)	53(74%)	36	17	0	19
増殖性	138	122(89%)	129(94%)	117	12	5	4
硬化性	13	11(85%)	12(92%)	11	1	0	1
粟粒結核	3	0	0	0	0	0	3
乾酪性肺炎	7	2(29%)	6(86%)	2	4	0	1
肺尖結核	4	2(50%)	4(100%)	2	2	0	0
結核性葉炎	5	5(100%)	5(100%)	5	0	0	0
腹膜炎	14	13(93%)	13(93%)	12	1	1	0
肋膜炎	18	5(28%)	13(72%)	5	8	0	5
總計	307	221(71%)	261(88%)	214	47	7	39

(89%)、腹膜炎(93%)、結核性上葉炎(100%)であつて、粟粒結核、血行撒席、乾酪性肺炎、滲出性及び肋膜炎では陽性率は低くなり寧ろ陰性率が高くなる。肺尖結核、早期浸潤及び硬化性については更に多くの例数について確めたい。強陽性を示すものは増殖硬化性の例に多い。次に肋膜炎及び肋膜肥厚に於ては、肺野に病竈を有する者はその性質によることは上述の点から推定されるのであるが、陽性例が多く(26例中19例)、これに反し明らかな病竈を有しない者には陰性例が多い(14例中10例)。

(ハ) 赤沈速度、体温との関係。

赤沈1時間値、前後3日間の最高体温との関係から細別して陽性例は赤沈正常(0~10 mm)(56例中50例、89%)或は軽度速進者(11~20 mm)(55例中46例、84%)、微熱を訴える者(37°~37.5°)(120例中100例、83%)に多く、陰性例が多いのは赤沈強度速進者(60 mm以上)(101例中59例、59%)、高熱を訴える者(38°以上)(60例中39例、65%)である。然し一致しない例もあり之等の間には特定の關聯を認めることは出来ない。

第5章 総括並に結語

以上を総括すれば武田・新保氏法により発病させた乾酪性肺炎の家兎の肺組織から酸性加熱法を應用して抽出した物質を以て皮内反應を結核患者及び非結核者に実施したが、該物質は多糖類を主とし、他に微量の蛋白を混するものと思われる。

臨牀的觀察から考察すれば本反應は非結核者では陰性率は96%であるのに反し結核患者では71%の陽性率を示す。この結果から考察すれば本反應は結核に相等特異的であるのみでなく、本反應が陽性である時は活動性診斷に相等役立つと思われる、ツ反應は勿論從來發表せられ、論争的であつたツ及び結核菌体多糖類(中武¹⁰⁾、林田¹¹⁾、槽谷¹²⁾、並びにその他の結核皮内反應とはその臨牀的意義を明らかに異にするものでないかと思われる。然して本反應の陽性率の高いのは病期からみれば鬭争の旺んな中等症に、病型からみれば初感染、増殖性、腹膜炎及び結核性上葉炎に、赤

沈正常乃至輕度に速進した者、微熱を訴える者である。これを近く發表予定では抗体價測定法によるツ及び結核菌体多糖類による結核沈降反應¹⁵⁾の成績と比較すれば鋭敏度に相違はあるにしても兩者の間には共通点を見出すのであつて、この点から考察すれば多糖類による免疫反應は結核の抗元抗体反應がえがく或る種の複雑な波に逆わず、自然に然も鋭敏に泳いでいるものと推定され、この立場にたつて本反應の意義を理解することが最も妥当なのでないかと推定される。本反應はツ反應の陽性率(88%)に比較すれば結核患者の陽性率に於て劣つており、兩者の關係は不定であると断定せざるをえないが、上述の点から考えるならば理解出来ない訳でもないのであつて、本反應が如何なる場合に陰性を示すか、更にかかる場合如何に対応すべきかを明らかにすることは今後の結核免疫を追求する上に大切なことであると思うが、結核症の如き慢性の経過を辿るものに於て個々につき鮮明にすることは困難であると思うが、今後結核の多糖類を中心とし、免疫反應をいろいろな立場から檢索することによつて明らかにしたい。然し現在に於ても本反應の陰性又は弱陽性の結果は次の点によることを比較的正確さを以て報告しうらと思う。

1. 検査後短時日以内に死亡の轉歸をみた重症者の大部分、進行の速かである中等症の一部。ツ反應陰性例は勿論ツ陽性例に於ても既に明らかにされた。

2. 小数例についてではあるが、治癒乃至停止状態を呈すると思われる輕症及び病勢停止状態を示す中等症の一部。

3. 血行性の場合。従つて菌血症と特定の關聯を有すると思われる。熊合氏¹³⁾は結核症に於ては菌血症は発作的におこり、かかる場合ツ反應及び補体結合反應は陰性が弱陽性であるといつてゐる。

4. 増殖性よりは滲出性の場合。Lehmann-Facijs u. Loescheke (1926)¹⁴⁾は結核患者血清は組織抗元と特異的沈降反應を示すことを報告しているが“rein Productiv”に於て陽性率が高く“Exsudativ Kavernös”に於ては全く陰性であり、

後者の場合は血清中に於ける過剰な抗元によつて飽和状態に達しているためであるといつてゐるが、血行性の場合どうなるか、抗元とは如何なるものを指すかについては言及していない。

5. 肋膜炎、肋膜肥厚に於て肺野に明らかに病竈を認めない場合。

然らばかかる場合如何に対応すべきかについて私は抗元の追求を同時に行つておれば一部を明らかにすることが出来たであろうと思われる。然しかかる例は開放性の者が多く、本反應陰性を示すことはツ反應に較べ予後判定に寧ろ役立つと思われる。少数例についてではあるが、現在ストレプトマイシン療法を試みている結核患者について経過を追つて本反應及びツ反應を実施したが、臨牀所見が輕快するにつれ本反應が陰性から陽性に轉化する例が多いことを確認した。かかる点から考えるならばただ1回の検査のみでは本反應の強弱によつて予後と特定の關聯を云々するのは妥当でないと思う。次に本反應で私が尤も注目した点は、本反應はツ反應陰性者では全く陰性であるに拘わらず、一見健康に勤務中の看護婦に強弱性を呈する率が高く、強陽性を呈した1例はレ線像で明らかな増殖性結核を偶然見出し、1例は当時血沈正常、レ線像で右肺門やや肥大しているのみであつたが、6月後明らかな結核性頸部淋巴腺炎で治療されており、1例はツ陽轉者で当時血沈正常、レ線像で殆んど著変なしといわれたが、3月後初感染に次いで肋膜炎で病臥しているという報告に接した。1例は赤沈輕度に速進し、左肺尖野に一見石灰化を思わせる一個の病竈を認めるのみであるが、勤務中屢々全身倦怠、微熱を訴え、余により要注意の者で、他の1例はレ線像で殆んど変化を認めず、赤沈も正常であり、昨年ツ陽轉した結核病棟勤務の看護婦であり、他の1例はネフローゼで入院中の患者で、強陽性を呈したが当時右肺門の肥大及び硬化性の病竈を認めたのみであるが、数ヶ月後高熱を發し、肋膜炎の發生を認めた例もあり、共に経過を觀察している。更に非結核で入院している患者で本反應を反覆実施して陽性を示した例で明らかな肺結核の合併を見出した例もあり、私は本反應を反覆実施して陽性であ

る時はツ反應、レ線像、赤沈を参考にするという方法は臨牀上無症状の者から肺結核を見出す如き潜伏期結核並に早期診断に大いに役立つのではないかと推測している。但しこの点は更に多数例について確認したい。何れにしても本反應はツ力價檢定に準じた処置を絶対必要とし、又患者についてその都度実施することは苦痛であり、更に抽出法、判定法についても將來改良すべき点があれば改めたい。

私はかかる性質を有するものが他の抽出物に存在しないかを追求しているが、正常家兎肺組織、開放性肺結核患者及び肺壞疽患者の喀痰抽出物を以てしては陰性であることが判明した。

以上の記述に基き大要次の如き結論がえられる。

- (イ) 此の皮内反應は、非結核者184例では陰性率は96%である。
- (ロ) 此の皮内反應は結核患者307例につき陽性率は中等症では89%、輕症では66%、重症では33%である。
- (ハ) 初感染(91%)、増殖性結核(89%)、肋膜炎(93%)、結核性上葉炎(100%)で陽性率が尤も高く、血行性、滲出性、肋膜炎に陰性者が多い。
- (ニ) 臨牀上無症状の者の中で此の皮内反應が強陽性を呈した者の内から後日肺結核の發病を認めたことがある。
- (ホ) 明らかな肺結核患者で此皮内反應が陰性な者には予後不良の者及び治療停止狀の者が多い。
- (ヘ) 此の皮内反應は赤沈正常乃至輕度速進者、微熱を訴える者に陽性者が多く、赤沈強度速進者、高熱の場合に陰性者が多い。
- (ト) ツ皮内反應との關係は不定である。
- (チ) 正常家兎肺組織、開放性肺結核患者及び肺壞疽患者喀痰抽出物を以てしては陰性である。

擧筆するに當り、終始御懇篤な御指導と御校閲を賜つた恩師中川教授に深甚の謝意を表すると共に、終始御援助下された小樽結核療養所所長野口博士、上砂川鉦業所病院内科諸先生に満腔の謝意を表する。

主 要 文 献

1. 松原、総合医学・4 : 502、昭 22。
2. 松原、河野、総合医学・4 : 756、昭 22。
3. 中村豊、日本臨牀結核・6 : 63、昭 22。
4. L. Hilszfeld u. W. Halber : Zeitschrift. Immunit. For., 85 : 447, 1935.
5. 兒島、血清免疫学雑誌、4 : 50、昭 18。
6. 伊藤、総合医学、4 ; 25、昭 22。
7. 武田、新保、結核、20 : 472、昭 17。
8. 槽谷、東京医事新誌、2973 号 : 787、昭 11。
9. 黒屋、日本傳染病学会雑誌、18 : 1、昭 18。

10. 中武、熊本医学会雑誌、19 : 1063、昭 18。
11. 村田、東京医事新誌、3124号 : 555、昭 14。
12. 槽谷、東京医事新誌、3108号 : 2873、昭 13。
13. 熊合、結核、13 : 1681、昭 10。
14. Lehmann-Facijs & Loeschke : Mun. med. Wschrf., 73 : 1578, 1926.
15. 高崎、北海道医学会雑誌、昭和 24 年 12 月発表予定。
16. 眞柄、医学と生物学、1 : 365、昭 17。
17. 眞柄、産婦人科の世界、1 : 17、昭 24。

肺結核に及ぼす氣象の影響に関する研究

(その2) 不連続線とアドレナリン敏感度及び血沈

國立東京第一病院小諸分院

小 川 靜 男

I 緒 言

氣壓轉換や不連続線(前線)通過が生体に及ぼす作用の本態に関しては、早くから自律神経系統の失調が直感的に考えられていた。この方向に対する研究も多いが、de Rudder(1) は彼のモノグラムの中でも沢山の諸家の研究を引用しつつこの点を指摘し G. Schröder(2) も氣象に対する過敏性がアレルギーと関係があることを見て、天氣に過敏な人は全てのアレルギーに対し過敏性を持つことを認めている。W. F. Petersen(3) も寒氣團流入時に交感神経緊張に傾むくことを多くの実験から実証しようと試みている。この方面で最も明快な研究を行つたのは増山(4)である。彼は氣象病の主なものアレルギー性疾患と云われる一群の疾病と共通するものが多いことから出発し、古くから観察されている様に前線が近づいて来ると疾病の増悪が起り通過してしまつて速かに回復する事実から、若し氣象性徴候を誘発する物質があるならばそれはヒスタミンやアセチルヒョリン様物質の所謂副交感神経物質ではないかと考え該物質が前線通過前に体内で増量すると云う仮説の

下に廣範圍の研究を巧妙に推計学的に扱つて肯定的な結果を得ている。

私は前線通過に際して肺結核患者にアドレナリンを負荷することにより交感神経側の態度を窺わんと試みた。

又前線通過に際しての患者血沈値の変動を追求して2,3の新知見を得たので報告する。

II 研究 條 件

海拔 975 m の浅間山西南山腹にある表記病院入院中の患者について行つた。患者は内陸型に近い高原氣候下で療養所型式の病院内で患者食を支給され一律に大氣開放療法を行つている。

氣象観測は当院氣象部に於ける地上観測、氣象台発行天氣図、ラジオに依る氣象通報を用いた。

III 研究 成 績

[A] 前線通過とアドレナリン敏感度

前線通過により副交感神経緊張状態を一時的に來すことは殆ど確実な事実であるがこの場合に交感神経側の緊張性是如何と云う点については、未だ認むべき研究はない。W. F. Petersen は極氣

團侵入は交感神経緊張を、熱帯気團侵入に際して副交感神経緊張を来すことを作業仮説として龐大な資料を用いて研究しているが、増山(5)も既に指摘している様に、にわかに信じがたい点が多い。

私はその自律神経が本質的に不安定であるとされている結核患者について前線通過時にアドレナリンを負荷する時の反応状態と気象平穩時のそれを同一人について比較することによってその一端を解明しようとして実験を行つた。

研究方法

入院中の特に重症者や氣候順應現象が完了していないと認められる新入院患者を除いた全患者中より任意に 28 名を選んで被検者とした。検査方法は Dresel、渡辺(6)等によるアドレナリン皮下注射による薬物学的方法を用いた。普通行われている 3 種の自律神経毒を用いる方法は数時間で終始する気象現象を目標にする場合には用いる事が出来なかつた。

実験に當つて前線通過の正確な時刻を予知する必要から特に頻繁な氣象観測を行い、ラヂオの氣象通報から天氣図を作製して前線の位置を掴むことに意を用いた。前線は主として風の不連続線を目標にしそれより前後 14、時間以内を前線に関係ありと考えた。風を目標にしたのは病院所在の附近では北と南の風はその頻度が東と西の風に比べてはるかに少く、ことにこの実験を行つた秋の初めに多く経験する直線型の寒冷前線が通過する時には東風が西風に短時間内で変化すると云う特徴から氣圧等の他の氣象諸要素を目標にするよりも正確にその通過を知り得るからである。検査は全実験を通じて北側にある特別室に於て注射前 30 分から 1 時間の安靜の後午前 10 時から行つた。1000 倍塩化アドレナリン(旧陸軍衛生材料本廠製同一人に対し同一包装のものをを用う) 1.0 cc を上膊皮下に注射し、後 30 秒間局所を摩擦し初めの 20 分間は 5 分毎にその後は 10 分毎にリバロッツ血圧計を用いて血圧を測定した。実験実施日はその時の氣象状況によつて 3 分した。即ち

(a) 氣象安定日、特に高氣圧支配下で本邦附近に低氣圧があつてもその影響が認められない時

(昭和 21 年 8 月 9、12、13、14、15、16 日)

(b) 前線通過日、この日をさらに細かく 3 分して前線通過直前、最中、直後に分けた。(昭和 21 年 8 月 28、31 日、9 月、1、4、14、18、26 日)

(c) その後天氣が回復して再び氣象安定となつた時(9 月 7、17、29 日、10 月 3 日)

この 3 つの氣象状況下に実験を行つたが (a) と (b) について検査を受けたもの 28 名その内 (c) の検査を受けたもの 15 名である。かくして得られた同一人についての夫々違つた氣象状況下に得られたアドレナリン血圧曲線を互に比較しその反應時間の速さ血圧上昇の高さから Dresel、渡辺の判定規律に依つて総合的に判断し、上記の 3 つの氣象状況下でまとめ、そのアドレナリン敏感度が上昇したもの、低下したもの、殆ど差が認められないものと分類した。

研究結果

こうして氣象安定日 (a) の実験結果と前線通過日 (b) の結果を比較してみると氣象安定日よりも通過日の方が

敏感度上昇したもの	8 名
〃 低下したもの	19 名
差が認められないもの	1 名

となつた。

次に前線通過日 (b) とずつと後で氣象安定となつた日 (c) の結果を比較してみると前線通過日よりもずつと後の氣象安定日の方が

敏感度上昇したもの	9 名
〃 低下したもの	6 名
差が認められないもの	1 名

となつた。

この両表を比較して差があるとすると危険率は $p=0.0516$ となる。

そこで更に前線通過日を時間的に分析し実験時刻の午前 10 時と実際の前線通過の時刻との距りから前線通過直前、最中、直後に分け、ずつと以前の氣象安定日 (a) と前線通過時 (b) と比較して

i) 通過直前の方が氣象安定日よりも

敏感度上昇	7名
“ 低下	7名
差の認められないもの	0名

ii) 通過最中の方が氣象安定日よりも

敏感度上昇	0名
“ 低下	6名
差の認められないもの	0名

iii) 通過直後の方が氣象安定日よりも

敏感度上昇	1名
“ 低下	6名
差の認められないもの	1名

となつた。

次に前線通過時 (b) とずつと以後の氣象安定日 (c) とを比較して

i) 前線通過直前よりも氣象安定日の方が

敏感度上昇	2名
“ 低下	5名
差の認められないもの	0名

ii) 通過最中よりも氣象安定日の方が

敏感度上昇	3名
“ 低下	0名
差の認められないもの	0名

iii) 通過直後よりも氣象安定日の方が

敏感度上昇	4名
“ 低下	1名
差の認められないもの	0名

となつた。

以上は少数例であるがこれを推計学的に処理すると通過直前は $P = \frac{1}{2}$ で差が無いという帰無仮説は棄てられないが通過最中は $P = \frac{1}{84}$ 通過後は $P = \frac{1}{22}$ となつて共に有意義となつた。

以上の実験から肺結核患者の対アドレナリン敏感度は氣象安定日に比較して前線通過日の方が低

下の傾向にあると云える。

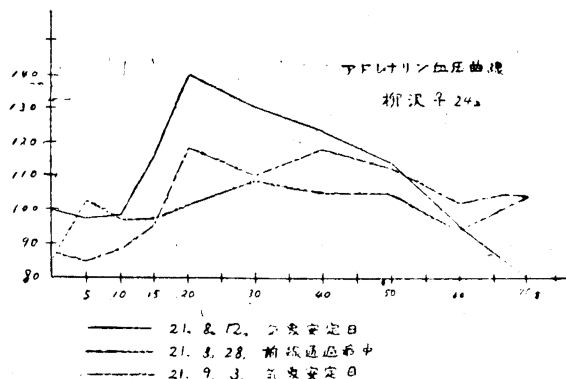
更に前線通過日を細かく見ると、通過直前は個人によつてその態度を異にし或は上昇或は低下する。通過最中は敏感度一様に低下する。通過直後は低下の態度を保ち再び氣象が安定となると該前線通過のずつと以前の氣象安定日に於ける敏感度に回復する。

小 括

前線通過に際して副交感神経緊張性に傾むくことは殆ど確実に証明されている。結核患者は本質的に自律神経が不安定とされているが、彼等についても同様のことが起きているであろうことは想像される。この場合、この実験で明らかな様にアドレナリンに対する反應は前線通過最中と直後に低下することが認められた。前線は理論的に模型化すると線でありその通過は瞬間である筈であるが実際には普通前線帯なるものが存在して通過には数分から2、3時間を要するので、嚴密な意味でその通過を決定することは困難である。この実験では風の不連続線を主として目標にしているがこれは氣圧の谷の通過と較べて数時間の遅れがあることを注意して置き度い。

この実験は前線通過に當つて副交感神経緊張性に傾むくと謂う諸家の説と質的に似た結果を得た。尙この実験の一例を第1図に図示した。

第 1 図



【B】 前線通過と血沈値

表題に関して E. T. Hoverson(7) は 12 名の麻

痺狂患者について約1ヶ月間観察し極氣團侵入時に血沈値の促進を熱帯氣團流入時には遅延すると云い G. Schröder(8) は極海氣團の frontline に著明な促進が認められ、他の氣團に於てはかかることは見られなかつたと述べてその原因を血液蛋白像に対し調整的な作用をする植物神経系が上述の氣象條件によつて刺激されたものと解されると云つてゐる。増山(9) は前線通過前にヒスタミン様物質が体内に動員されるなら血沈値は通過前に遅くなる筈であり、この時に副交感神経緊張状態が卓越するならやはり遅くなる筈であるという推測のもとに結核の疑いある者について採血測定した値を用いて空間N法で集計した。そして通過前に促進すると云う初めの推測とは正反対の成績が得られた。この様に反対の傾向を持つことが明らかとなつた理由を調べてみると一番問題になるのは測定時の温度であろうと報告している。

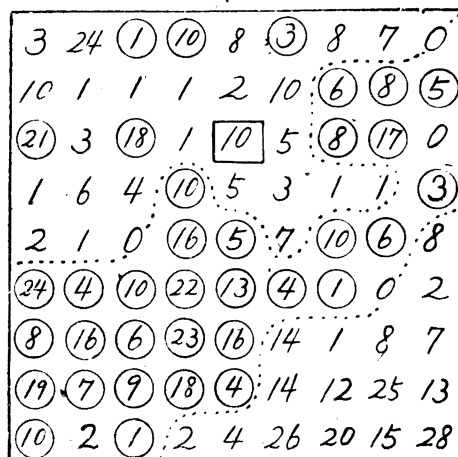
私は肺結核患者の血沈を 30°C の恒温器内で測定し興味ある結果を得たので報告する。

研究方法

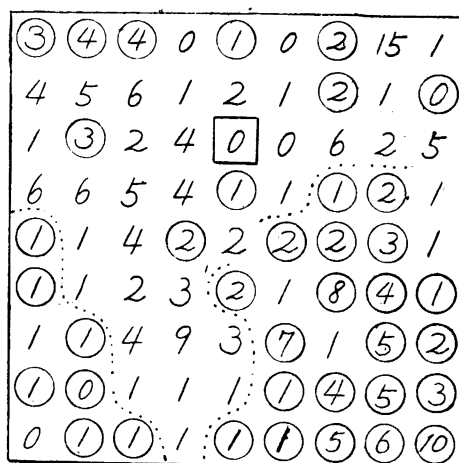
入院中の結核患者中特に重症者と入院後2週間以内で未だ氣候順應が完了していない者を除いた全患者について Westergren 法により測定した。先ず患者を 3—G 名宛の群(一群平均 5.4名)に分け、その第1群を4日間毎日採血測定し、その第4日目に第2群の第1日目を同時に測定、以後同様に繰り返して昭和 21 年 5 月 23 日より昭和 22 年 6 月 8 日に及んだ。その間採血測定した患者は延 2737 名である。得られた各個人の値から Katz 氏血沈平均値算出法による平均値を求めその対数をとつて、一群中で平均した。昭和 21 年 5 月 23 日の値 1.248 を基準として以後これとの差を各日の値とした。かくして1年間の毎日の対数表示血沈値が得られた。採血に当つては毎朝10時—11時の間に乾熱滅菌注射器を用いて採血、毎常 30°C の恒温器内で測定した。値の集計に当つてはこの研究のその1で用いたと同様増山が氣象医学上の統計法として考案した空間N法を用いた。結果の推計学的検討に当つては危険率を 0.05 とし、それ以下を有意義とした。

研究結果

第 2 図



第 3 図



第2図、第3図共に低氣圧中心の位置を□で一の値を○で示してある。

第2図第3図がこの結果である。総平均は 0.75 即ち Katz の値で1時間 5.62 mm であり第2図はそれからの偏差を 10 倍してある。

即ち恒温器内で測定された血沈値は前線通過約 20 時間前より遅くなり通過後に再び早くなる。このことは前線通過前に副交感神経緊張に傾むくと云う説から説明(10)され得る。次に前線通過前にヒスタミン様物質が血中に増量することは先ず間違いない事実である。するとこの自然現象の場合にも実験的にヒスタミンを注射した時と同様に漿液が組織へ滲出し赤血球の濃度が高まり、これ

が血沈遅延の直接の原因ではないかと云う疑問が生ずる。この点を解明するには血沈 24 時間値を用いて同様に集計すれば明らかになるのではないと思われる。血沈 24 時間値(11)はほぼ総血球容積と逆比例することが知られているからである。

血沈 24 時間値のN法による集計に当つては前述の同じ材料を用い各日の値としては、その日に測定した全員の算術平均を用いた。

第3図がこの結果であり、血球容積は低気圧が近づくと減少を開始し通過後にその程度が顕著となることが明らかになった。従つてこの結果から考えられることは血沈 1、2 時間平均値が前線通過前に遅延する原因としては通過前のヒスタミンの動員によつて起る單なる血球容積の増量と云うことだけでは説明が出来ないと云うことであり、さらに別の原因(例えば蛋白比等)を考えるべきであることを暗示している。

もつともこの考察のためにここでは血沈 24 時間値によるN法を用いた。これから直ちに血球容積の変動を云々する結論を云い切るには実は未だ距離がある。この点はヘマトクリット値等を用いてさらに精査すべきであろう。

小 括

以上の研究で得られた血沈値は前線通過前に遅延すると云う知見は Petersen や Schröder が直感的に認めている結果と矛盾はしない。しかし彼等のもつと重要なこと即ち前線通過直前(約 20 時間前より)に著しい遅延を見ることを見のがしている。或はこの遅延があればこそ通過後の促進が目立つて感ぜられたのであるのかも知れない。しかしこの通過後の促進にしても前線通過のずつと以前(20時間よりもつと以前)の値よりも小さいことがN法の数値から推測されるのである。

この研究の(その1)で明らかにした如く自覚症状は前線通過約 20 時間前から増加し通過後に速に回復する。血沈 1.2 時間平均値は自覚症状が増加するのに一致して遅延し、前線通過後自覚症減少するに当つて血沈が促進することは興味深い事実である。

IV 総 括

前線通過前に副交感神経緊張状態になることは知られている。私は肺結核患者にアドレナリンを負荷する時の反応状態を氣象安定日と前線通過日との夫々に同一人について観察して次の事実を知つた。

- i) 通過直前は個人によつてその態度を異にし或は上昇或は低下する。
- ii) 通過最中は敏感度一様に低下する。
- iii) 通過直後は低下の態度を保ち再び氣象が安定すると氣象安定のときの敏感度に回復する。

恒温器内で測定された血沈 1.2 時間平均値は前線通過 20 時間前に遅延を開始し、通過後に速くなる。この事実は前線通過前に副交感神経緊張状態に傾むくと云う増山の説から説明され得る。血沈 24 時間値は前線が近づくと減少を開始し通過後に顕著となることが明らかとなつた。血沈 1.2 時間値と 24 時間値の前線通過前後の態度を比較して、考察すると、血沈値が前線によつて影響される原因の一つとして通過前の副交感神経系緊張状態によつて起る單なる血球容積の増量だけでは説明が出来ないことが知られる。

文 献

- (1) de Rudder : Grundriss einer Meteorobiologie des Menschen Julius Springer (1938)
- (2) G. Schröder : Ergebnisse des gesammten Tuberkulose Forschung VII 47 (1937)
- (3) W. F. Petersen : The patient and the Weather Edward Brother (1935—)
- (4) 増山元三郎 : 日本温泉氣候学会誌 7. 1(1942)、科学 12, 118 (1942)
- (5) 増山元三郎 : 文献(4)、科学 10, 451 (1940)
- (6) 渡辺三郎 : 結核 8, (2) 83 (1935)
- (7) E. T. Hoverson and W. F. Petersen : am. J. Med. Sci 188 455 (1934)
- (8) 文献 (2)
- (9) 増山元三郎 : 文献 (4)
- (10) 三友、村島 : 赤血球沈降反應 吐鳳堂 313(1940)
- (11) 文献 (10) 58.

某工場に於ける「ツベルクリン」反應の推移と

間接撮影誤差に関する検索

玉 井 良 男

余等は南九州某工場に於ける従業員に就き昭和 17 年以後 2 千倍「ツベルクリン」液使用による「ツ」反應と間接撮影による健康管理とを実施し、昭和 23 年以後は基準法の実施と共に 100% の従業員受診率と間接撮影、直接撮影、「ツ」反應、検痰を総合的に実施し、十分な結核管理を行うことが出来るようになった。

「ツ」反應に就いて見るに、昭和 17 年度の「ツ」反應は第 1 表、第 2 表の如く女子 1846 名中陰性 1170 (63.4%)、男子陰性 32.1%、6 ヶ月間の陽性轉化率は 15 歳乃至 25 歳迄の男子 181 名に就き陽性轉化者 32 名 (17.6%)、14 歳乃至 25 歳迄の女子 158 名に就き陽性轉化者 35 名 (22.1%) にして、B.C.G 接種の必要を認め、皮内分割接種法を実施した (診断と治療第 31 卷、第 2 号参照)。

昭和 21 年、昭和 23 年度の「ツ」反應成績は第 3 表、第 4 表、第 5 表の如くであるが、昭和 23 年度に於ては女子 718 名中陰性 156 (21.7%)、陽性 495 (67.5%)、陽性者中より B.C.G 接種後 1 年以内のもの 98 名を差引きたる数 397 (55%)、男子 2813 名中陰性者 287 (10.2%)、陽性者 2285 (81.2%)、陽性者中より B.C.G 接種後 1 年以内のものを差引きたる数 2205 (81%) にして戦争を境として男子、女子の同一年齢に於ける「ツ」反應の陽性率の高まれることが注目せらる。これは戦争末期昭和 19 年末以來健康なる男子は應召し、労務者の不足により結核要注意者も

採用し、そのために感染率を高めたものと考えられる。これは昭和 17 年の「ツ」反應成績と昭和 21 年の「ツ」反應成績を比較して判る。

更に昭和 21 年度の「ツ」反應成績と昭和 23 年の「ツ」反應成績 (昭和 22 年度迄に入社せるもの) を比較しても従業員の「ツ」反應は陽性度が高まっている。これは昭和 21 年度に於て引揚者、都会よりの旧軍需工場より轉職者が入社したためである。

昭和 23 年に工場を志願し、入社身体検査を実施せる数は 5645 名にして、その詳細は第 6 表の如くである。女子の「ツ」反應陰性者の比較的多いのが注目される。これは昭和 23 年末期より農村の景氣が後退し、女工を希望するものが増加したためである。

5645 名中結核疾患による不採用者 117 名 (2%) にして、その分類は第 7 表の通りである。

これは入社時に於ける「ツ」反應、間接撮影所見、即往症より直接撮影、検痰により検出したものである。

5645 名中入社せる 4900 名より昭和 23 年 10 月、昭和 24 年 4 月の間接撮影、更に自覚症状により受診し、発見せられたる合計 38 名の結核性疾患に就き入社時の間接所見、「ツ」反應を参照して左記の如く分類した。

1. 入社時の「ツ」反應陰性又は疑陽性にして所見なく陽性轉化に依る発病の肺浸潤 6 例
2. 陽性轉化による肋膜炎 5 例

- 入社時「ツ」反応陽性にして肋膜炎 4例
 2' 入社時「ツ」反応陰性にして入社後肋膜炎を来し依然「ツ」反応陰性のもの 1例
 3. 入社時「ツ」反応陽性にして所見なく肺浸潤を来せるもの 7例
 3' 入社時古い肋膜肥厚あり、肺浸潤を来せるもの 1例
 4. 入社時「ツ」反応陽性にして鎖骨、第1、第2肋骨と病竈重なり見落したと思われる肺浸潤 右 5例 左 2例
 5. 物理的條件による誤差
 フィルムの重複により見落したもの 肺浸潤 1例
 5' 肥満せるため見落したもの 肺門淋巴腺 1例
 6. 入社時「ツ」反応陽性にして間接像薄いため病竈あるも見落したものの 肺門浸潤 3例
 7. 入社時「ツ」反応陰性にして浸潤の病竈あるもの 2例

以上の 38 例中、1 の 6 例、2、2' の 10 例合

第1表 昭和 17 年度 某工場女子従業員ツベルクリン反應

年	令	陰 性 (%)	疑 陽 性	陽 性 (%)	計
13		21 (80.8)		5 (19.2)	26
14		135 (84.9)	5	19 (12.0)	159
15		206 (80.8)	10	39 (15.7)	255
16		194 (78.9)	12	40 (16.3)	246
17		150 (73.9)	11	42 (20.7)	203
18		97 (76.9)	5	32 (23.9)	134
19		86 (71.1)	4	31 (25.6)	121
20		66 (64.0)	6	31 (30.1)	103
21		39 (62.8)	5	18 (27.7)	62
22		29 (64.4)	1	15 (33.3)	45
23~25		19 (47.5)	3	18 (45.0)	40
26~30		48 (32.2)	41	57 (38.4)	149
31~40		53 (25.9)	36	126 (56.7)	220
41以上		22 (26.5)	5	56 (67.5)	83
計		1,170 (63.4)	147	529 (28.7)	1,846

計 16 例は誤差ではなく止むを得ぬものであるが、3 の 7 例、4 の 7 例、5 の 1 例合計 15 例は 35 耗間接撮影では止むを得ず見逃した例である。

この 15 例の誤差はどうしても 66 判に切換えるのではなくては避けられないように考えられる。

近く全員 66 判撮影する予定である。

結 語

1、某工場の「ツ」反應は農村出身者多く陰性者が多かつたが、戦時中に感染して昭和 21 年度に於ては陽性率がかなり高くなつた。

戦後引揚者、軍需工場よりの轉職者により昭和 23 年度にはなお陽性者が増加した。但し昭和 23 年度末期より農村出身者の入社が増加し、陰性者が増す傾向にある。

2、昭和 23 年度の志願者 5645 名より 117 例の結核性疾患を摘出したが、残りの健康者より更に 38 名の結核性疾患が出た。その中の 15 例は間接撮影では止むを得ぬ誤差と考えられた。

(摘筆するに臨み岡治道先生の御校閲を謝し、隈部博士の御厚意を謝す)。

第2表 昭和17年度 某工場男子従業員ツベルクリン反應

年 令	陰 性 (%)	疑 陽 性	陽 性 (%)	計
14	96 (78.0)	3	24 (19.5)	123
15	(63.7)	8	(33.3)	
16	134 (55.6)	15	92 (38.3)	241
17	(55.1)	14	(37.1)	
18	70 (44.3)	17	71 (25.6)	158
19	(41.3)	13	(48.4)	
20	29 (37.7)	7	41 (53.2)	77
21	(31.0)	4	(59.5)	
22	12 (48.0)	1	12 (48.0)	25
23~25	(32.7)	9	(58.4)	
26~30	146 (25.5)	95	332 (57.9)	573
31~40	(18.1)	184	(63.6)	
41以上	73 (52.9)	61	418 (75.7)	552
計	(32.1)	431	(55.7)	

第3表 昭和21年度

性 別	男 子			女 子			備 考
ツベルクリン反應 年令	陰 性	疑 陽 性	陽 性	陰 性	疑 陽 性	陽 性	
14	1	0	2	5	1	1	
14—15	15	6	9	15	0	13	
15—16	18	9	29	22	13	41	
16—17	20	17	41	34	14	53	
17—18	12	6	48	35	10	70	
18—19	16	14	36	23	6	46	
19—20	11	5	39	26	8	67	
20—21	6	5	47	28	2	51	
21—22	5	5	53	13	12	34	
22—23	6	5	21	6	3	21	
23—25	13	5	41	11	5	28	
25以上	74	62	556	14	3	64	
計	197	139	922	232	77	489	

合 計	1,258名	798名	2,056名
-----	--------	------	--------

第4表 昭和23年度 男子ツベルクリン反應

年齢	種別	陰性(%)	B. C. G	疑陽性	B. C. G	陽性(%)	B. C. G	計
14		1	0	1	0	1	0	3
15		0	0	1	1	11	4	12
16		8(20.5)	3	6	1	25(64.1)	3	39
17		19(25.1)	7	18	4	37(50.0)	5	74
18		28(26.2)	6	7	7	72(67.3)	4	107
19		18(16.8)	5	13	2	76(71.0)	9	107
20		20(16.3)	7	11	1	87(73.7)	5	118
21		24(21.2)	5	6	2	86(65.5)	7	113
22		15(11.3)	3	13	1	105(78.9)	9	133
23~25		25(8.7)	2	19	3	254(85.0)	15	298
26~30		26(6.1)	3	30	4	337(85.9)	6	393
31以上		103(7.3)	2	116	2	1194(84.5)	13	1,413
計		287(10.2)	43	241	28	2285(81.2)	80	2,813

第5表 昭和23年度 女子ツベルクリン反應

年齢	種別	陰性(%)	B. C. G	疑陽性	B. C. G	陽性(%)	B. C. G	計
14		0	0	0	0	0	0	0
15		1	0	0	0	0	0	1
16		10(35.6)	5	3	1	15(53.6)	7	28
17		10(18.0)	2	10	5	31(60.8)	6	51
18		22(32.8)	10	6	2	39(58.2)	15	67
19		26(23.3)	12	15	8	77(60.5)	19	118
20		21(22.8)	6	8	5	63(68.5)	17	92
21		11(16.4)	4	6	3	50(74.6)	8	67
22		19(23.1)	9	10	5	54(65.1)	12	83
23~25		22(24.4)	12	6	5	62(68.9)	8	90
26~30		6(14.8)	1	1	0	31(81.6)	4	38
31以上		8(9.6)	0	2	0	73(88.0)	2	83
計		156(21.7)	61	67	34	495(67.5)	93	718

第6表 昭和23年度入社身体検査成績

年齢	性別	陰 性		疑 陽 性		陽 性		陽 轉 者 B. C. G接種後 1年以内のもの		計
		男	女	男	女	男	女	男	女	
14		0	0	0	0	1	1	1	0	3
15		1	66	3	27	8	64	1	22	192
16		4	95	1	37	12	123	0	17	239
17		10	117	9	64	30	227	1	19	477
18		66	113	48	67	118	181	5	20	618
19		53	103	46	53	138	181	1	21	581
20		54	71	49	35	175	146	5	7	542
21		43	72	59	28	163	78	4	12	459
22		39	42	40	20	144	99	4	5	393
23~25		83	79	89	26	387	135	9	2	810
26~30		52	20	84	9	401	52	7	0	625
31以上		34	7	87	11	470	45	2	0	656
計		424	735	515	377	2047	1332	40	125	5645

第7表 結核性疾患による不採用者
内 訳

年 令	性別	肺浸潤	硬化性 肺浸潤	肋膜炎	肺炎カタル	肺門・淋 巴腺炎 及び肺門浸潤	計	男女合計
14~20	男	11	0	2	0	1	14	32
	女	9	0	2	1	6	18	
21~25	男	17	2	0	2	2	23	33
	女	6	0	1	0	3	10	
26~30	男	19	5	4	1	0	29	33
	女	3	0	1	0	0	4	
31以上	男	13	2	1	1	0	17	19
	女	1	0	1	0	0	2	
計	男	60	9	7	4	3	83	117
	女	19	0	5	1	9	34	
男女合計		79	9	12	5	12	117	

結核菌毒素による腎臓の変化に関する 実験的研究

向 井 壽 徳
中 村 壽 子

第1章 緒 言

肺結核患者に時として蛋白尿を認めることがあるが、その原因は種々であつて、一様に説明することは出来ない。

Bergmann¹⁾ は重症の結核患者に結核性ネフローゼが観察され、尿蛋白は多く排泄せられるが、血尿並びに血圧亢進を欠き、之は病理解剖上澱粉変性であると。Flick³⁾ は臨床的に見られる腎炎は肺結核の合併症の一つであつて、細尿管型が多く見られ、時としてリポイドに富む大きな蒼白な腎臓で定型的な慢性ネフローゼの像を示すと。Walsh⁴⁾ は 100 例の肺結核の剖検例で急性実質性腎炎 36 例、慢性実質性腎炎 33 例、汎発性腎炎 4 例、間質性腎炎 14 例、その他の腎疾患を認め、之等 100 例の半数に蛋白尿を認めた。Flick³⁾ は結核に於ける腎炎の著しい特長の一つは尿蛋白の排泄を見ないことであつて、腎臓の著しく傷害されている時でさえ、尿蛋白は極めて軽度で時として認めないことがあると。

上述の如く結核性疾患（腎臓を除く）に於て蛋白尿を見ることは比較的少い。而して之の蛋白尿は細尿管型のものもあり又糸球体性の傷害に基づくものもあると考えられる。

後者の場合は臨床的に結核性疾患とは別の原因によつて單獨に起つたものか、或は基礎疾患と關聯して発病したものか否か、その鑑別診断は容易でない場合もある。

結核性腎炎は臨床的に比較的稀で、乾酪性腎臓結核に特有である様な定型的な変化を欠くものをいう。Fedoroff, Wildbolz, Werhoff u. Gronsfield⁵⁾ は結核性腎炎に於ては総て血圧亢進なく、尿蛋白

は痕跡認められ、殆んど常に白血球を含み、時に赤血球並びに円柱を認める。

Berton, u. Decoulx⁷⁾ は結核性腎炎の成因に1)結核菌毒素、2)結核菌及び他の細菌毒素、3)結核菌自身を挙げている。Wildbolz⁹⁾ は結核性腎炎の成立には抗体が関與し、抗体が少なれば定型的腎臓結核を起し、之に反して抗体が毒素に優れば結核性腎炎を起すと。而して氏は結核性腎炎の組織像として結核結節を伴ふ炎症性機轉、萎縮機轉並びに硬化を挙げている。

Elizalde u. Viovoli⁸⁾ は動物実験に基き結核の際の腎炎を4つの型に分け、1)稀な血圧亢進を伴う汎発性糸球腎炎、2)屢々認める血圧亢進を欠く糸球腎炎、3)敗血性間質性腎炎、4)栓塞性腎炎を挙げている。

実験的にアレルギーの概念を以て結核動物の腎臓の変化を観察したのは Long u. Finner¹⁰⁾ で、氏等は結核豚の腎動脈にツベルクリン液（以下ツ液と略）を注入し、急性腎炎に類似の汎発性の炎症を発生せしめ得た。武田、新保氏⁵⁾ 等も結核感染家兎の腎動脈に結核菌、ツ液等を注入し、略々同様の成績を得ている。然し葉氏¹⁹⁾ は結核感染家兎の静脈内にツ液を注射するも糸球体には著しい変化を認めずと。

W. Berger¹²⁾ もツ液大量投與の際に腎臓結核のない患者にアレルギー性反應として一過性蛋白尿を認め、結核アレルギーの考へのもとに腎炎の報告をなし、山田、芳野氏¹¹⁾ も結核アレルギー性腎炎2例の臨床的報告をしている。馬杉氏¹³⁾ は肺結核に合併した腎炎は4例あるが、之の場合結核菌自身を腎炎催起の抗原と考えることは困難で、結核の際に見られる汎発性糸球腎炎は Uebe-

lacker¹⁴⁾ の考えの様に、肺空洞内の連鎖状球菌による混合感染か、或は普通人と同様に起り得る感冒性疾患又はアンギーナがその原因であると。然し之には疑問なしとしない。即ち肺結核の際必ずしも肺空洞を伴うものでなく又結核の際の感冒性疾患は寧ろ結核のシュエプと考へべきであると思う。而して結核性腎炎が腎臓結核に移行するか否かが問題である。

更に又何故結核菌はある時は破壊機轉をもつ外科的腎臓結核を起し、ある時は非特異性炎症巣を作り、ある時は最小の障害をも起すことなく腎臓を通過するか未だ明かでない。私等の結核感染家兎の腎動脈に BCG、同死菌、旧ッ液を注入した成績では糸球腎炎或は結核性萎縮腎の像を認めたが、之等が慢性腎臓結核（特に乾酪性空洞性）に

移行することは容易には考えられない²³⁾。

私等は健康並びに結核感染家兎に旧ッ液を連続注射して腎臓の変化を検索したので茲にその成績を報告する。

第 2 章 実験方法

健康家兎の腹部皮内数ヶ所に BCG 4 mg を注射し、10倍旧ッ液で皮膚反應陽性なるもの並びに健康家兎に附表に示す様な方法で各種濃度の旧ッ液を注射し、最終注射後 7—39 日に空氣栓塞により致死せしめ、各臓器主として腎、肺、肝臓を 10% ホルマリン液で 3 日間以上固定し、法の如くパラフィン切片を作り、ヘマトキシリン、エオジンの重染色を行つた。

附 表

家兎番号	前 処 置	後 処 置				後処置後 剖 検 迄 (日 数)	尿 所 見	体 重 (kg)	
		注射部位	ッ液濃度	間 隔	回 数			前	後
33		皮下	10倍液 1cc 100倍液 1cc	2 日毎	5 回 1 回	17	著変なし	1.76	1.10
41		〃	100 倍液	〃	7 回	19	〃	1.75	1.70
37	腹部皮内 B.C.G 4mg	〃	〃	〃	10 回	23	異常なし	1.11	1.24
38		静脈	1000 倍液	3 日毎	9 回	34	蛋白(+)	1.50	1.25
34		腹腔	10 倍 液	〃	5 回	7	著変なし	1.64	1.61
35		〃	〃	2~3 日	4 回	39	〃	1.84	19.0
39		〃	1000 倍液	2 日毎	9 回	34	〃	1.50	1.47
40		〃	100 倍液	〃	9 回	21	〃	1.85	1.52
36	腹部皮内 B.C.G 4mg	〃	〃	〃	10 回	19	蛋白(+) 赤血球(+) 白血球(+) 円柱(+)		

第 3 章 実験成績(附表参照)

第 1 節 皮下注射例

No. 33 (10 倍ッ液 1 cc 宛 5 回、17 日後)、左腎、皮質の組織配列には変化はないが、糸球体が全体に亘つて小さく、細胞が豊富であり、一部に虚血状のものがある。之は蹄係内皮細胞の増加と見るべきである。細尿管上皮は膨脹し、空胞形成がある。血管壁のやや厚いものがある。之は比較

的小型の血管に認める。

右腎も左腎と殆んど同じである。

No. 41 (100 倍ッ液 1 cc 宛 7 回、19 日後)、左腎。皮質から髓質に亘り線状をなして間質増加し、恰も梗塞痕を思わせる像があり、此の部は結締組織の増殖と淋巴球多く、糸球体は特に集簇せる 2、3 をその痕中に認め、而して硝子様化したもの並びに大体尋常の構造を保つものを見る。細尿管は此の部強く萎縮している。毛細管の血量

は多い。其の他の部の糸球体は大體尋常であるが、処々エオジン嗜好細胞のやや多いものがある。血量は尋常。細尿管は上皮の硝子様滴狀変性を見る。核は良く染まっている。一般に鬱血は強い。大きな血管壁は尋常である。

右腎 糸球体にやや細胞豊富なものがある。然し白血球はない。間質は尋常。肺臓 鬱血を認めるのみ。

No. 37 (結核感染家兎に 100 倍ッ液 1cc 宛10回注射、23 日後)。左腎 皮質の組織配列に変化はないが、糸球体は著しく小さいもの及び細胞の増生しているものが処々認められる。

血量は大した変りがない。間質もこの近くにはやや増加の傾向にある。細尿管は上皮が溷濁腫脹を示すが強くはない。円柱も見られない。大きな血管は尋常。

右腎。糸球体に細胞増生と、数個のものには白血球の混在が認められる。血量は大體尋常。細尿管が処々に細い。

上皮は溷濁腫脹を呈す。間質は処々やや多い傾向にある。大きな血管に変化を見ない。

肺臓 鬱血はあるが大體異状を見ない。

第 2 節 静脈注射例

No. 38 (1000 倍ッ液 1cc 宛9回注射、34 日後)。左腎 皮質の組織配列は変りないが、糸球体のあるものに細胞の膨化を見る。特に細胞数の増加はない。細尿管は強い溷濁腫脹、硝子様滴狀変性を示し、管腔内に硝子様物質を容れる。間質には変化なく、血管壁も尋常であるが、周囲はやや水腫狀のものが多し。髓質直細尿管に円柱を容れる。

右腎 左腎と殆んど同様の像を示す。肺臓 鬱血と軽い間質炎がある。血管には著変ない。

第 3 節 腹腔内注射例

No. 34 (10 倍ッ液 1cc 宛5回注射、7 日後)。左腎 糸球体は細胞のやや多いものがあるが、白血球や血栓等は見られない。血量も別狀ない。間質尋常。細尿管上皮は変性し、管腔内に硝子様物質を容れている処がある。

右腎 皮質は細尿管の膨大がある。髓質には著変ない。

糸球体は大體尋常であり、血量にも変化を見ない。間質、大きな血管にも変化はない。肺臓 軽い鬱血がある。

No. 35 (10 倍ッ液 1cc 宛4回注射、39 日後)。左腎 皮質、髓質に著しい変化はない。迂曲細尿管上皮は膨大し、内腔が処々崩壊されている。糸球体は変化なく、2、3ボウマン氏囊上皮の多くなっている処があるが、之も大した高度の変化ではない。中等大の血管壁周囲が多少水腫性である。右腎 糸球体が多少膨大して充塞せるものを見るが、細胞数には関係なく、鬱血も見られない。其の他は左腎と同様である。

脾臓 鬱血がある。濾胞は大きくない。血管壁も大體尋常。肝臓 肝細胞の一部に微細な空胞形成を認める。

肺臓 軽い鬱血と軽い氣腫があるのみ。血管壁には変化を見ない。

No. 39 (1000 倍ッ液 9 回注射、34 日後)。左腎 糸球体の血管には著変なく、細尿管にはかなりの溷濁腫脹と硝子様滴狀変性が認められる。間質に変化はない。糸球体の細胞増加も見ないが、処々萎縮性のものがある。血管の周囲はやや水腫狀である。右腎 左腎と同様の組織像を示す。

肺臓 鬱血があるが一部の血管周囲は水腫狀で、それにエオジン嗜好細胞の浸潤を見る部分がある。纖維素樣の変化は見られない。

No. 40 (100 倍ッ液 1cc 9 回注射、21 日後)。左腎 皮質の組織配列は尋常で、極く少数の糸球体は白血球が多く、内皮のやや増生したものがあるも、血量は大體尋常である。細尿管の上皮はやや腫大し、処々管腔内に硝子様円柱を容れている部分があり、又細尿管の細い部分がある。間質は特に多くなつていない。小血管の周囲には水腫があり、少量の白血球の浸潤がある。

右腎 皮質に線狀の間質増殖部があるが、糸球体は特に硝子様化されていない。其の他は左腎と同様の像を示す。

肺臓 大きな血管のある一部分の内腔はやや増殖の傾向にあるが、其の他には著変を見ない。

No. 36 (結核感染家兎に 100 倍ッ液 1cc 宛10回注射、19 日後)。左腎 皮質に於て迂曲細尿管

上皮は強く濁濁変性に陥り、硝子様滴状変性を示し、内腔に崩壊した細胞を見る処があるが、核は尙比較的良く保たれている。糸球体の血量は多い方であるが、細胞には変化を見ない。間質尋常。直細尿管にも変化を見ない。大きな血管は尋常である。

右腎 一部の糸球体にエオジン嗜好細胞の多いものがある。然し赤血球の漏出はない。糸球体は内皮細胞の増加を見ない。細尿管上皮変性する。間質には細胞浸潤を見ない。血管壁尋常である。

肺臓 鬱血あり。其の他著変なし。血管壁尋常である。

肝臓 肝細胞内に小空胞を形成する。間質は軽度汎発性に淋巴球が多い。

第4章 総括並びに考按

私等は旧ツ液の 10—1000 倍液を健常並に結核感染家兎の皮下、腹腔並びに静脈内に 2—3 日の間隔で注射し、最終注射後 7—39 日に亘つて主として腎臓の変化を病理組織学的に検索したので茲に其の成績を総括する(附表参照)。尿中蛋白は 2 例(No. 36, 38)に少量認め、No. 36 は赤血球、白血球、円柱等を認めたが、其の他の症例には著変を認めなかつた。Flick³⁾は前述の様に結核症に於ける腎炎の著しい特長の一つは尿蛋白を認めないことで、腎臓が比較的廣範圍に傷害された時でさえ尿蛋白は極めて軽度で、時として蛋白尿を認めないことがあると。この点私等も既に発表せる如く²³⁾腎臓の変化著明なるも尿変化が軽度か又は認めないことがある。

体重は著しい減少を示したものの 9 例中 3 例(No. 33, 38, 40)あり、増加を示したものが 2 例(No. 35, 37)あるが、その他の症例では著しい変化を示さなかつた。

健常家兎の皮下に 10 倍或は 100 倍の旧ツ液 1 cc 宛連続注射したものでは 1 例(No. 41)に於て腎臓皮質下に散在性の線状に梗塞性瘢痕を認め、間質の結締織の著明な増加が見られ、瘢痕中に存する糸球体の硝子様化したものを認めた。

上述の如き変化を示さないものでは、蹄係内皮細胞の増加、虚血状を示すもの又はエオジン嗜好

細胞の増加を認めるもの等がある。細尿管は上皮の濁濁腫脹、硝子様滴状変性を認めるが、大きな血管には異常を認めない。

結核感染家兎に 100 倍旧ツ液 1 cc を皮下に連続注射したものでは、糸球体の蹄係内皮細胞の増加、白血球を交えるものがあるが、何れも血量は著しい変化を認めない。間質は軽度の増殖を認めるに過ぎない。細尿管は濁濁腫脹を示し、大きな血管は尋常である。

1000 倍旧ツ液 1 cc 静脈内に 9 回注射したものでは、糸球体の一部に於て蹄係内皮細胞の膨化、細尿管の濁濁腫脹、硝子様滴状変性を認め、管腔内に硝子様物質を容れている。

健常並に結核感染家兎の腹腔内に 10—1000 倍の旧ツ液を連続注射した成績は、糸球体の一部にエオジン嗜好細胞の増加を認めたものがあるが、一般に著しい変化を認めない。細尿管では上皮の濁濁腫脹、硝子様滴状変性並に管腔中に硝子様物質を容れるもの等があり、一般に糸球体の変化に比較して細尿管の変化が著しい。間質並に大きな血管には異常を認めない。

上述の実験成績を総括するに健常又は結核感染家兎の皮下、腹腔、静脈内に旧ツ液の各種濃度液を注射した処、皮下注射例では糸球体の一部に変化を認めたが、汎発性のものでなく、1 例に於て皮質に糸球体を中心として散在性の線状の萎縮巣を認めた。腹腔内注射の場合は何れも糸球体に著変を認めない。然し皮下、腹腔内注射の何れの場合にも細尿管の変化は糸球体のそれより強い。

私等は既に結核感染家兎に於て BCG、同死菌、旧ツ液の腎動脈内注射による腎臓の変化を検索したが、之等の実験では何れも細尿管の変化に比して、糸球体の変化が強いことを認めた。

Novak¹⁷⁾は家兎に旧ツ液を注射し、実験的澱粉様変性を起したと述べ、Koch, Arloing, Roux u. Courment, Carriere 等¹⁸⁾はツ液注射により腎炎性変化を認めている。Long u. Finner¹⁰⁾は結核豚の腎動脈にツ液を注射して汎発性糸球腎炎の発生を見たが、非結核豚ではかかる変化を見ないと。葉氏¹⁹⁾は結核家兎の静脈内に旧ツ液を注射せしに、糸球体の変化は極めて軽度であつたと。

柘植氏⁶⁾は家兎にツ液の3—60倍液を連続3—4日間1—2ccを皮下に、2—4ccを耳静脈内に数回注射せしに腎糸球体の変化は汎発性で、糸球体蹄係は毛細管内皮の腫脹と増加により多少とも閉塞され、末梢の蹄係は屢々腫脹し、内容空虚となり、ボウマン氏囊上皮の変化をも認めているが、大きな血管部の変化は認めないと述べ、かかる家兎の糸球腎炎は局部的アナフィラキシーによるものであると。

D'Arrigo²⁾は結核の初期には結核菌の毒素により容易に腎傷害を起し、一次的に血管を侵し、二次的に間質組織並に上皮を傷害すると。槇氏²¹⁾はツ液の静脈注射を行い、毒素の注射を何回も受けて比較的長く生存した動物では、皮質下に散在性に島嶼狀の萎縮巣を認め、著明な間質結締組織増加、円形細胞浸潤を有し、屢々帯狀或は線狀に髓質迄及び、それによつて屢々腎臓の表面迄点狀の癆痕性の收縮を來すと。尙肺、肝、脾臓中にラングハンス氏巨細胞を有する結核結節を若干認めたが、腎臓ではかかる変化を認めなかつたと。私等の成績では検索臓器の何れにも結核結節を認めなかつた。槇氏²¹⁾は所謂結核性腎炎、結核患者の腎炎並に外科的に見る纖維性乃至は硬化性の型の腎臓結核は結核菌毒素の作用により発生した病変と認めるべきであると。然し氏の述べる様に結核菌毒素の作用のみによるものではないだろう。氏の実験による腎臓の変化は、私等の結核感染家兎にBCG又はその死菌を腎動脈に注射し、比較的長時日後に観察したものに明かに認め、私等はいかかる腎臓の変化は結核菌毒素の作用に歸するより腎臓に於けるアレルギー性反應によるものとした。

第5章 結 論

健康並に結核感染家兎の皮下、腹腔並に静脈内に旧ツベルクリン液の各種濃度液を注射した処、

糸球体の変化は著明でなく、細尿管の変性を主として認めた。

(摺筆に臨み恩師宇佐美教授、病理学大島教授の御校閲に深謝す)。

文 献

- 1) Bergman: Lehrbuch d. inneren Medizin. 2 Aufl. Julius Springer, 1934.
- 2) H. G. Wells and E. R. Long: The Chemistry of Tuberculosis. Williams and Wilkins, 1932.
- 3) Flick: cit. n. 2.
- 4) Walsh: cit. n. 2.
- 5) Fedoroff, Wildbolz, Werhoff u. Gronsfeld: cit. n. 9.
- 6) 柘植: Journal of Oriental Medicine: 26, 87, 1937.
- 7) Berton u. Decoulx: cit. n. 6.
- 8) Elizalde u. Viovoli: cit. n. 6.
- 8) K. Breu: 日本臨床結核. 1巻, 736頁, 昭15(抄)。
- 10) Long u. Finner: Amer. J. Path. 94, 571, 1928.
- 11) 山田, 芳野: 日本臨床結核, 3巻, 73頁, 昭17.
- 12) W. Berger: cit. n. 11.
- 13) 馬杉: 腎炎と其他の研究, 寧樂書房, 昭23.
- 14) Uebelacker: Dtsch. Arch. f. klin. Med. 185, 303, 1939.
- 15) 武田: アレルギーと結核, 3版: 東西医学社, 昭23.
- 16) 稻葉; レブラ, 11巻, 557頁, 昭15.
- 17) Novak: cit. n. 16.
- 18) Koch, Arloing, Roux u. Courment, Ramond: cit. n. 6.
- 19) 葉: 日本病理学会誌, 28巻, 218頁, 1938.
- 20) D'Arrigo: cit. n. 6.
- 21) 槇: Mitteilungen über allg. Path. u. Path. Anatomie. 10, 1, 1939.
- 22) 向井, 中村: 日新医学, 36巻, 10号(掲載予定)及未発表.
- 23) 宇佐美, 向井: 名古屋医会誌 59巻, 1頁, 昭19.

BCG の酵素に関する研究

(特にウレアーゼ及びカタラーゼに就いて)

財団法人結核予防会結核研究所 (所長 隅部英雄)

有 馬 純

I 諸 言

近時 BCG ワクチンの力價の検定法として BCG の持つ酵素作用の測定による方法が研究されている。此の方法は結果の判定に長期間を要する動物実験法或は定量培養法に比較し、即日短期間に測定し得る利点がある。大林⁽¹⁾によれば乳酸脱水素酵素作用(以下脱水素酵素作用と記す)の消長は生菌数の其と一致し、従つて又人体接種時の陽轉率にも大体平行すると云う。又河西⁽²⁾⁽³⁾、石川⁽⁴⁾はウレアーゼ、加藤⁽⁵⁾、石川⁽⁶⁾はカタラーゼ、熊谷⁽⁷⁾は硝酸塩還元作用の測定による力價検定を試みた。私は BCG ワクチンの力價検定法としてウレアーゼ及びカタラーゼが適当か否かを脱水素酵素と比較しつつ検討し、更に結核菌の生活現象の一端を窺うべく之等酵素の性狀について研究を試みた。

II 実験方法

(1) ウレアーゼ定量法

a) pH 法 蒸溜水 1 cc 中 BCG 10 mg を含む菌液と 0.02% 尿素溶液を等量混じ全量を 2.0 cc とした。予め pH 指示薬として BTB, PR 及び CR の 3 種を 3 本の試験液に夫々 0.1 cc ずつ加えた。40°C の恒温槽に入れ 10 分、30 分、60 分、120 分毎に取出し pH の上昇を比色法によつて測定した。

b) NH_3 定量法 尿素の分解により発生する NH_3 を Folin 氏法に依つて定量した。菌液と尿素溶液の濃度及び作用温度は前記 pH 法と同じである。1 時間毎に NH_3 量を測定した。即ち試験液 10 cc を取り、飽和 NaOH 1.0 cc を加え、蒸氣蒸溜によつて NH_3 を追出し、之を $\frac{N}{70}\text{-H}_2\text{SO}_4$

SO_4 5 cc を以て補い中和し、残余の H_2SO_4 をメチルロートを指示薬として $\frac{N}{70}\text{-NaOH}$ で滴定し、 NH_3 によつて中和された H_2SO_4 の量を計算する。之を X cc とすれば $X \times 0.2$ は発生した NH_3 の N mg 量を表す。

(2) カタラーゼ定量法

KMnO_4 による滴定法を実施した。蒸溜水 1 cc 中 BCG 5 mg を含む菌液 4 cc と pH 6.9 の $\frac{M}{7}$ -磷酸緩衝液 1.0 cc を混じ、之に $\frac{N}{50}\text{-H}_2\text{O}_2$ 水 10 cc を加え、直ちに 30°C の恒温槽に入れ正確に 5 分後に 4 倍稀釈硫酸水 0.5 cc を加えた後、未分解の H_2O_2 の量を $\frac{N}{50}\text{-KMnO}_4$ で滴定した。カタラーゼの強さは 30°C、5 分間に分解された H_2O_2 量を以て表わした。

(3) 脱水素酵素定量法

大林⁽¹⁾の方法に依つて実施した。

Thunberg 管主室: BCG 40 mg 菌液 0.5 cc,
 $\frac{M}{7}$ -Sørensen 磷酸緩衝液 pH 6.9 0.5 cc
Thunberg 管副室: $\frac{M}{5}$ -乳酸カリ溶液 0.5 cc,
 $\frac{M}{500}$ -2,6-Dichlorphenol-indophenol 0.5 cc

蒸溜水対照: 上記副室の乳酸カリの代りに蒸溜水 0.5 cc を入れた。

標準色素液: BCG 40 mg 加熱死菌液 0.5 cc, 磷酸緩衝液 0.5 cc、蒸溜水 1.8 cc、2,6-Dichlorphenol-indophenol 0.2 cc

試験液を入れた Thunberg 管を 10 mm Hg 迄排氣し 30°C 恒温槽に 10 分間入れた後両室の内容を混じ此の時を計時の基点として標準色素液の色調迄褪色する時間を測定した。此の時間を還元時間としその逆数を以つて還元度を表した。

(4) 定量培養法

蒸溜水 1 cc 中 BCG 10^{-5} mg, 10^{-6} mg (但し培養日数を経るにつれて 10^{-4} mg をも実施した)

を含む菌液を調製しその各々につき 0.1 cc 宛岡一片倉培地各 5 本に流し 37°C の孵卵器内に培養した。3 週及び 4 週後の集落数を数え 5 本の平均値を以て表わした。

III 実験成績

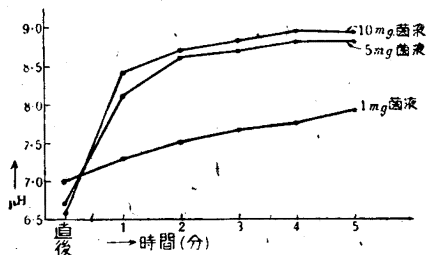
(1) ウレアーゼ

a) pH 法

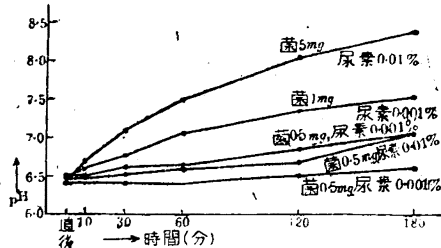
i) 菌液と尿素溶液の濃度の関係 菌液の濃度を 20 mg, 10 mg, 5 mg, 1.0 mg, 0.5 mg; 尿素溶液の濃度を 0.1%, 0.01%, 及び 0.001% とし種々の組み合わせを行い最も鋭敏で且つ比色し易い両液の濃度を決めた。(第 1~3 図) 之により BCG 菌液は 5 mg、尿素溶液 0.01% を適当と認めた。

第 1 図 菌濃度と尿素溶液濃度の検討(1)

(尿素溶液の濃度は 0.1%)

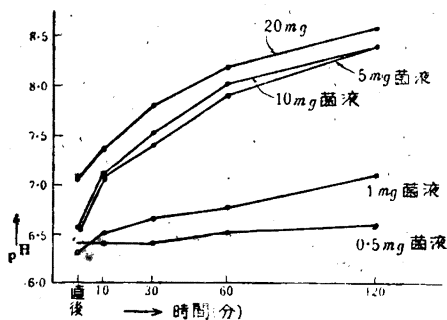


第 2 図 菌濃度と尿素溶液濃度の検討(2)



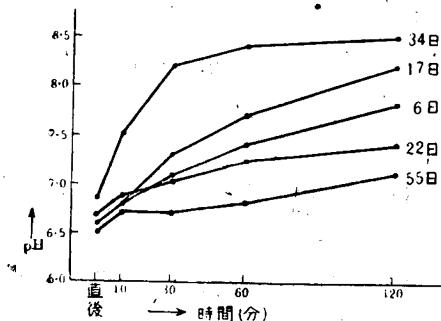
第 3 図 菌濃度と尿素溶液濃度の検討(3)

(尿素溶液の濃度は 0.01%)



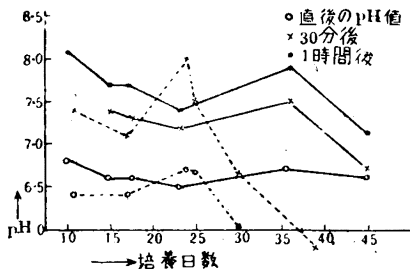
ii) 培養日数によるウレアーゼの消長、数多くの Stamm につき色々の培養日数に於けるウレアーゼの測定を試みた。之によつて 35 日附近迄はウレアーゼの強さは培養日数の長短に関係しない事を知つた。

第 4 図 培養日数とウレアーゼの消長



iii) 菌株別培養日数によるウレアーゼの消長 数種の菌株について培養日数を追つてウレアーゼを測定した。第 5 図にはその中の 2 株についてのウレアーゼの 30 分値、60 分値を示した。値は可成動揺したが多くは 5 週目迄はウレアーゼは弱らなかつた。

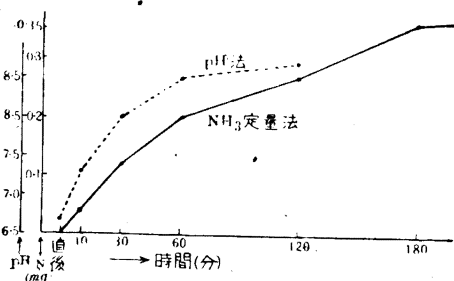
第 5 図 Stamm 別、培養日数によるウレアーゼの消長



b) pH 法と定量法との比較 同一の菌液について pH 法と定量法と同時に試みた。第 6 図は培養日数 30 日のものについての両法の曲線を示すものであるが、一般に pH 法では反応開始後 60 分内外で pH の値は最高を示し 8.5 以上では色調の変化は判定出来ない。之は恰も反応が最高に達し尿素が分解し盡されたが、或は pH 8.5 附近ではウレアーゼは作用し得ないかの様に考えさせるが、之と同時に付た定量法では 3 時間迄は大體一定の速度で反応が進行する事を知つた。即ち pH 8.5 以上ではたとえ NH_3 量が増大しても

色調の変化となつては表われて来ないのである。従つて pH 法は比較的反應の早期の NH_3 量を推測し得るに過ぎない。

第6図 ウレアーゼ定量法の比較

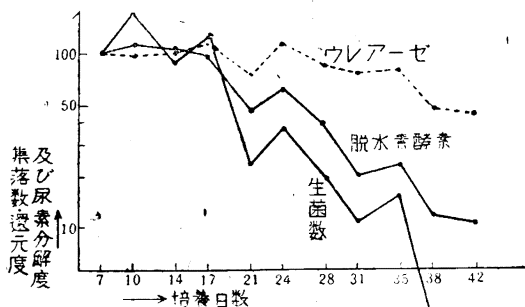


c) 培養日数とウレアーゼ、脱水素酵素及び生菌数との関係

培養日数によるウレアーゼの消長を定量法を用いて測定し同時に脱水素酵素及び生菌数の消長を比較測定した。第7図に示す様に3者は大体平行するが生菌数が最も急なカーブで低下し、脱水素酵素は之とほぼ同時期に低下するがその度は前者よりやや緩慢であつた。

ウレアーゼは最も後迄減弱せず 35 日以後に急にその強さを半減した。尙ウレアーゼの消長とソートン培養濾液の pH との相関々係について追究したがその間に一定の關聯性は認められなかつた。

第7図 培養日数とウレアーゼ、脱水素酵素及び生菌数の関係



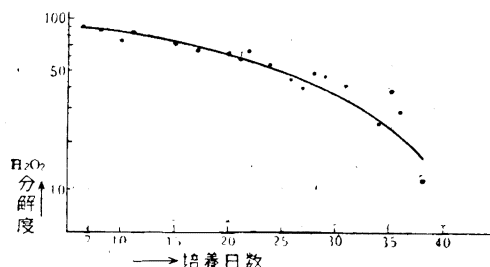
(2) カタラーゼ

a) 培養日数によるカタラーゼの消長

数多くの Stamm につき種々の培養日数に於けるカタラーゼ作用を検した。カタラーゼは 10 日前後から既に漸減し始め、30日頃を過ぎると時に

急激に弱る傾向が見られた。

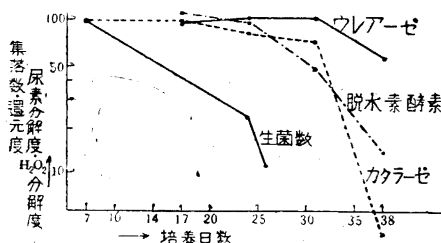
第8図 培養日数によるカタラーゼの消長



b) 培養日数とカタラーゼ及び生菌数の関係

培養日数によるカタラーゼの消長と同時にウレアーゼ、脱水素酵素及び生菌数の消長をも検した。第9図はその1例であるが増殖力は最も速かに且つ急激に減弱する点は前述の成績と一致した。脱水素酵素とカタラーゼは大体同時期より同程度のカーブで減弱するが一般にカタラーゼの方が脱水素酵素に比し減弱の程度が緩慢であつた。ウレアーゼの測定は NH_3 定量法に依つたが前述と同様な傾向を示した。

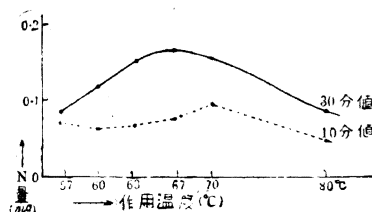
第9図 培養日数とカタラーゼ、ウレアーゼ及び脱水素酵素の消長



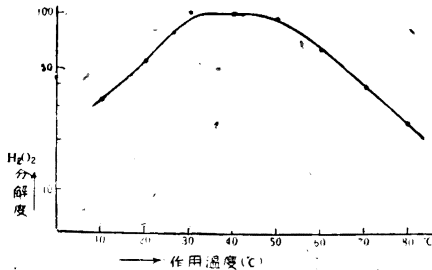
(3) ウレアーゼとカタラーゼの性状

a) 至適温度 ウレアーゼ：30分値で 67°C 附近 (第10図) カタラーゼ：5分値で 30°~40°C (第11図)

第10図 ウレアーゼの至適温度

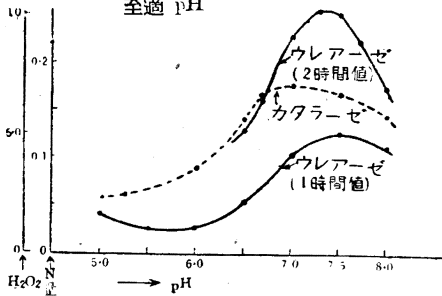


第11図 カタラーゼの至適温度



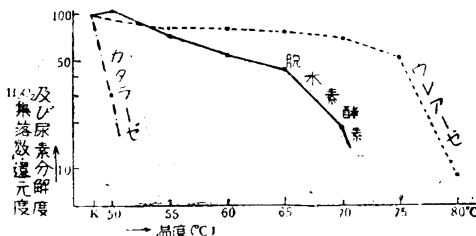
b) 至適 pH $\frac{M}{7}$ Sørensen 磷酸緩衝液を用い pH 5.9~8.0 の菌液を作り之と基質溶液を混じ作用を檢した。ウレアーゼ: 7.2、カタラーゼ: 7.0

第12図 ウレアーゼ及びカタラーゼの至適 pH



c) 加熱の影響 菌液を予め温浴中で 10 分間、50°C 乃至 80°C に加熱し冷却後直ちに酵素作用を測定した。ウレアーゼは最も耐熱性強く 70°C 迄は殆んど不活性化せず 75°C で半減した。カタラーゼは 50°C で既に 30% 迄減弱し 55°C で全く破壊された。脱水素酵素は両者の間であつた。

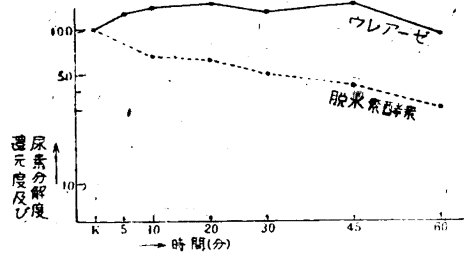
第13図 BCG 酵素に及ぼす加熱の影響



d) 紫外線の影響 40 mg 菌液 5 cc を小型シャーレに入れ石英太陽燈を用い距離 10 cm で 5 乃至 60 分直接紫外線を照射し直ちに酵素作用を檢した。(因に此の程度の照射では菌液の温度

は殆ど上昇せず温度による影響は考えられなかつた) 紫外線に対する酸度にも熱に対する其と同様な傾向が見られた。

第14図 紫外線の影響



IV 総括並びに考按

BCG ワクチンの効力検定に應用する事を目的としてワクチンの有する 3 種類の酵素の作用を調べた。即ち主として種々の物理的條件の下で之等の酵素が夫々どのような態度をとるかを調べた結果によれば、條件が異り酵素が異なるに従つてその消長は必ずしも一様ではない事が明かにされた。

例えば耐熱性と云ふ点から見ればカタラーゼは著しく易熱性であつて 50°C 10 分で既に 30% に減弱されるに反し、ウレアーゼは比較的耐熱性で 70°C 10 分迄不活性化されない。又脱水素酵素は両者の中間にあり、以上の関係は紫外線を作用させた場合にも大体同様である。

又培養の経過と共に酵素作用の変化する状態を調べた成績ではウレアーゼは比較的安定で培養 5 週位迄は殆ど変化を見ないのに反し、脱水素酵素及びカタラーゼは大体 2 週より 3 週の間に減弱の傾向を示す。元來酵素作用をワクチンの効力検定に用いる場合の前提條件となるものは或特定の酵素の作用が生菌の消長に比例し、従つて間接にワクチンの効力に比例すると云う事実であろう。併し以上の実験の成績によればどのような條件の下に於ても酵素作用の消長が常に生菌の消長に一致する事は期待し難いので、比較的自然的状態に於いて生菌の消長と一致し易い酵素を選び、又その適用條件を決定しなければならない。此の意味ではウレアーゼ作用は概して他の酵素作用よりも安定しており、従つて古い培養に於ても尚活性を保持している点から見てワクチン検定への利用價值が

少いものと考えられるのに反し、脱水素酵素及びカタラーゼは培養による生菌の消長に近い態度をとるものとして或程度の検定への応用の可能性あるものとみられる。但しカタラーゼの易熱性の著しい点が生菌の消長とどのような関係にあるかは更に検討を要するものであろう。尙又ワクチンの保存による影響や凍結乾燥操作の影響等が検定上の重要な問題であるが之は將來の研究に俟ち度い。

V 結 語

(1) BCG ウレアーゼは培養日数 35 日附近迄殆んど強さを失わない。脱水素酵素及びカタラーゼは 2 週頃から漸減する。但しその程度は生菌数の減弱より緩慢である。

(2) カタラーゼは培養日数 30 日附近より時に急激に且つ著しく減弱する傾向がある。

(3) ウレアーゼの定量法としては NH_3 定量法の方が pH 法より正確であり合理的である。

(4) ウレアーゼの至適温度は 30 分値では 67°

C、至適 pH は 7.2 附近である。

カタラーゼの至適温度は $30^\circ \sim 40^\circ \text{C}$ 、至適 pH は 7.0 附近である。(但し pH 測定は $\frac{M}{7}$ 磷酸緩衝液を用いた)

(5) 加熱及び紫外線等物理的諸條件に対する態度は 3 者共に異りウレアーゼは最も抵抗強くカタラーゼは極めて不安定である。脱水素酵素は兩者の中間に位する。

(摘筆に臨み終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜りたる大林博士に深甚なる謝意を捧げる)

文 献

- 1 大林、続木、古屋：医学と生物学 10：311—319 昭 22
- 2 河西：抗研誌、3、39 昭 23
- 3 河西、石川(正)：抗研誌、4、76、昭 24
- 4 石川(正)：抗研誌、5、32、昭 24
- 5 加藤：抗研誌、3、15、昭 23
- 6 石川(久)：抗研誌、5、28、昭 24
- 7 熊谷(博)：抗研誌、4、42、昭 23

肺結核患者の尿脚氣反應ミインド フェノール皮内反應

國立愛知療養所(所長 久野 馨)

稲 田 正
泉 清 彌

I インドフェノール皮内反應

結核とビタミン C (以下 C と略記) の關係に就てはシュレーデル(1)が 1935 年に尿中 C 量を測定して肺結核、腸チフス、肺炎等では排泄量が減少していると報じた。ハツセルバツハ(2)、ダツデアとホフマイステル(3)、ベール(4)は C 負荷試験を行い重症な進行性の肺結核患者では C の減少を認め、発熱がなく経過良好の者には C 欠乏をみず C を負荷すると症状がよくなるという。この C 欠乏状態を知るためにロツテル(5)がインドフェノール(以下 I と略記)の皮内反應を発表した。ポー

トノイ(6)、ベック(7)、鈴木(8)、伊藤(9)、永井(10)、稻田と禰(11)によると結核その他の C 低下症を伴う疾患では I 褪色時間が延長しているが、C 注射により短縮しその時間は大体血清内 C 量と平行關係にあるという。併しこれに反対する人々もある。我々はこの方法により検査した結果をのべる。

検査方法及検査材料 小堀(12)の方法に従い I 褪色時間は秒を切すて分を單位で記した。I 時間の平均と 10 分以上の病的延長者の百分率は統計的に処理して $\bar{M} \pm m$ を算出し、ある 2 群の比較には $\frac{\bar{M}_1 - \bar{M}_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}} > 2$ を有意の差とした。材料は

我が療養所の男女肺結核患者 332 名と対照として胸部「レ」線写真に陰影をみず自覚的苦痛のない職員 88 名を検査し、時期は 6 月に実施した。

検査成績 対照の平均は 8.57 ± 0.39 分（以下分を略す）、10 分以上の延長者は 21 名 $23.86 \pm$

4.54%、20 分以上の者はない。

1 患者 332 名の平均 9.66 ± 0.27 、10 分以上の者 115 名 $34.64 \pm 2.61\%$ は対照に比し共に有意の差があり、20 分以上の者が 17 名いる。

インドフェノール皮内反応							
	例数	平均値(分)	延長者(%)		例数	平均値(分)	延長者(%)
肺結核	332	9.66 ± 0.27	34.64 ± 2.61	末期型	51	11.91 ± 0.93	49.01 ± 7.00
対照	88	8.57 ± 0.39	23.86 ± 4.54	3期型	95	11.72 ± 0.82	43.15 ± 5.08
腸結核	22	17.36 ± 1.56	86.36 ± 7.55	2期型	126	9.10 ± 0.41	34.12 ± 4.12
空洞	237	10.29 ± 0.24	42.61 ± 3.76	1期型	55	7.24 ± 0.29	10.90 ± 4.20
菌陽性	147	10.06 ± 0.39	37.41 ± 3.98	38°以上	35	13.23 ± 1.24	60.00 ± 8.28
血痰	45	9.70 ± 0.58	42.22 ± 7.51	シュープ様	53	10.37 ± 0.62	54.71 ± 6.83
成形	35	9.70 ± 0.83	34.27 ± 8.02	37°—38°	101	10.94 ± 0.45	48.51 ± 4.96
氣胸	42	8.07 ± 0.54	23.81 ± 6.57	36°—37°	131	7.51 ± 0.30	12.21 ± 2.85
作業	24	7.12 ± 0.66	4.16 ± 4.17	赤沈50以上	109	10.29 ± 0.50	29.35 ± 4.35
鈎虫	44	8.98 ± 0.54	31.82 ± 7.02	25—50	66	11.27 ± 0.66	50.00 ± 6.15
蛔虫	34	9.03 ± 0.91	35.29 ± 8.20	10—25	55	7.62 ± 0.47	25.46 ± 5.94
死亡	86	10.94 ± 0.62	47.67 ± 5.38	10以下	75	8.94 ± 0.45	20.00 ± 4.62

以下各症状に就きその症状をもたぬ者に比較して有意の差を検査した。

2 病型 宮川氏に従いその第1期 55 名の平均 7.24 ± 0.29 は対照よりむしろ短縮し、第2期 126 名 9.10 ± 0.41 は第1期に比し延長する。第3期 93 名 11.72 ± 0.82 、末期 51 名 11.91 ± 0.93 の平均は延長し、延長者の夫々 $43.15 \pm 5.08\%$ 、 $49.01 \pm 7.00\%$ も共に有意の差がある。

3 合併症 腸結核 22 名 17.36 ± 1.56 、延長者 19 名 $86.36 \pm 7.55\%$ は最も著明な差異を示す。膿胸 3 名 14.50、濕性胸膜炎 15 名 8.50 ± 0.83 を示す。

4 人工氣胸 42 名 8.07 ± 0.54 は非氣胸者に比し短縮し、胸廓成形術 35 名 9.70 ± 0.88 は大差がなく、作業療養者 24 名 7.12 ± 0.66 は安静療養者ないし対照より短縮している。

5 喀痰中結核菌塗抹標本陽性 147 名 10.36 ± 0.39 、延長者 55 名 $37.41 \pm 3.98\%$ に対し菌陰性

185 名 9.10 ± 0.37 、延長者 58 名 $31.35 \pm 3.41\%$ は有意の差がない。

6 体温 平温 131 名 7.51 ± 0.30 、延長者 $12.21 \pm 2.85\%$ は対照より短縮し、微熱 101 名 10.94 ± 0.45 、 $48.51 \pm 4.96\%$ 、シュープ様発熱 53 名 10.37 ± 0.62 、 $54.71 \pm 6.83\%$ 、38 度以上 35 名 13.23 ± 1.24 、 $60.00 \pm 8.28\%$ の平均値と延長者百分率は平温者に対して著しい延長を示す。

7 空洞 レ線写真に透亮像及び疑いのある 237 名の 10.29 ± 0.24 、延長者 101 名 $42.61 \pm 3.76\%$ はその他の 84 名の 7.57 ± 0.39 、 $16.66 \pm 4.05\%$ と有意の差がある。

8 赤血球沈降速度 中等値 10 mm 未満 75 名と 10—25 mm 55 名の 8.94 ± 0.45 、 7.62 ± 0.47 に対し 25—50 mm 66 名と 50 mm 以上 109 名の 11.27 ± 0.66 、 10.29 ± 0.50 を示し、延長者は夫々 $29.35 \pm 4.35\%$ 、 $50.00 \pm 6.15\%$ と後者は有意の差がある。

9 咯血と血痰 45 名 9.70 ± 0.58 は大差がない。

10 腸管内寄生虫 鉤虫卵陽性 44 名の 8.98 ± 0.54 、蛔虫卵陽性 34 名 9.03 ± 0.91 は延長者百分率と共に大差がない。

11 2年以内の死亡者は 86 名 $25.90 \pm 1.91\%$ であり、昭和 13 年開所してから同 23 年に至る退所者 3793 名中死亡者 933 名 $24.59 \pm 0.69\%$ と大差がない。死亡者の平均 10.94 ± 0.62 、延長者 41 名 $47.67 \pm 5.38\%$ は生存者と有意の差がある。また延長者 115 名中死亡 41 名 $35.65 \pm 3.13\%$ 、その中 20 分以上延長者 17 名中死亡 10 名 $58.82 \pm 7.50\%$ は 10 分未満の 217 名中死亡 45 名 20.73 ± 7.71 に比し明かに有意の高率を示す。

総括と考察

検査前の食餌中の C 量は測定していない。肺結核患者の 1 時間平均値は対照に比して有意の延長を示す。しかし一般に予後不良と考えられる症状を有する者に延長している傾向がみられる。最も著しい延長は腸結核の合併にみる。2 年以内の致命率は 38 度以上の発熱、末期型よりやや低いにも拘らず 1 時間はそれらより延長している。体内の C 需要増加に加うるに腸よりの C 吸収を不良にするためと思う。但し腸結核の診断が問題となるが下痢、貧血、弛張熱、消瘦が著明なものをとりあげた。次に 38 度以上の発熱、末期型に延長が高度である。膿胸も強い延長を示すが例数が少なすぎる。次は 38 度以上とシユープ様の発熱、末期型、第 3 期型の者に有意の延長をみる。赤沈中等度促進者は延長し、高度促進者より強い。2 年以内の死亡者、空洞、第 2 期、微熱の者も軽度に延長し有意である。第 1 期と平温の者は対照に比し、人工氣胸者は非氣胸者に比して有意の短縮を認めるのは注目をひく。菌陽性、血痰、蛔虫、鉤虫、成形術には大差をみぬ。

10 分以上延長者の百分率をみると全患者は対照より高率で有意の差を示す。各症状に就ては末期型、第 3 期型、第 2 期型、腸結核、発熱、空洞、赤沈中等度促進の者は夫々有意の高率を示すが、菌陽性、平温、血痰、成形術、蛔虫、鉤虫を有する者は大差をみぬ。2 年以内の死亡者は明かに延

長者に多い。

II 澤田氏尿脚氣反應

多くの肺結核患者に於てはビタミン B₁ 欠乏症と考えられる脚氣様症状をみる。併しこれらが完備しているのは少く所謂潜在性 B₁ 欠乏状態と推察される。有馬⁽¹³⁾は臨床上脚氣症状を呈しなくとも B₁ 欠乏を認め案外多量の B₁ 投與によつても飽和状態に達せぬ者があるという。また脚氣を合併した者に B₁ を投與すると良好な影響がある点に就ては島菌⁽¹⁴⁾ そのほかの報告がある。

B₁ と B₂ の関係に諸説があり中川⁽¹⁵⁾によると脚氣様症状の中のあるものは B₂ 欠乏により出現し B₂ 投與で回復した。これは B₂ 欠乏が直接原因か或は B₂ 欠乏が B₁ の体内利用を害し二次的に B₁ 欠乏症状として出現したと考える。尿中 B₁ 排泄量が大差のない点を標示とすれば B₁ 欠乏状態はないと考えるべきであるとのべた。林⁽¹⁶⁾は肺結核患者に B₂ 複合体を投與して効果を認め、寺田⁽¹⁷⁾、佐藤⁽¹⁸⁾と同様に B₁ と B₂ の協力作用があるという。また安田⁽¹⁹⁾は皮膚症状を呈する B₂ 欠乏症 12 例中 8 例に沢田氏尿反應が陽性であつたという。

副腎皮質ホルモンと B₁ との関係に就ても諸実験があるがモルナア⁽²⁰⁾によると副腎皮質の機能低下により B₁ の体内利用が障碍されて B₁ の排泄が病的に亢進する。従つて同時に同ホルモンを投與するとこれが抑制されて B₁ の治効が現れてくるといふ。越井⁽²¹⁾は性ホルモンは B₁ 欠乏症に対し抵抗を増大し、B₂ 欠乏症に対し抑制的影響を與えるだろうという。

B₁ の尿中、血中濃度測定は何れも操作が複雑である。ピーターズ⁽²²⁾の B₁ 欠乏があると血液中に焦性葡萄糖が増加し尿中排泄量が増すとの関係から、沢田等⁽²³⁾⁽²⁴⁾は簡便な所謂尿脚氣反應を発表した。一方茂手木等⁽²⁵⁾によると尿中焦性葡萄糖増加は B₁ 欠乏のみによらぬから脚氣以外に陽性成績を得るのは当然で血液中焦酸の高低と沢田反應は一致しなかつた。山本、千葉⁽²⁶⁾は肺結核患者に沢田氏反應を試み相当程度の潜在性脚氣が存在するという。

我々は沢田氏尿脚氣反應の1時間法を用い肺結核患者の潜在性 B₁ 欠乏状態を推測せんとし、反應陽性者には B₁、B₂、リンデックス、プレホルモンを負荷して尿反應に及ぼす影響を検査した。

検査方法と検査材料 尿脚氣反應は1時間法⁽²⁴⁾により判定は沢田氏に従つた。実験成績の記述には B₁ 欠乏の有無を目標として(－)を陰性とし、(±)、(+)、(++)を共に一括して陽性とした。愛知療養所入所中の男子肺結核患者102名

につき5月から6月の間に検査した。

検査成績

1 102名中陽性79名 $77.45 \pm 4.16\%$ である。

2 病型 第1、2、3期、末期と病巣の廣くなるほど陽性者が増す。第1期型の35名中24名 $68.57 \pm 7.78\%$ に対して末期型では16名中14名 $87.50 \pm 8.69\%$ の高率を示すが有意ではない。

3 体温 平温と微熱の者に大差はなく、38度以上の者は2名にすぎぬが共に(++)を示した。

沢田尿脚氣反應					
	例数	陽性(%)		例数	陽性(%)
肺結核	102	77.45 ± 4.16	心悸亢進(+)	18	77.78 ± 10.08
末期型	16	87.50 ± 8.69	(－)	47	78.72 ± 5.97
3期型	23	82.61 ± 8.63	2—P.T亢進(+)	20	90.00 ± 6.88
2期型	28	78.57 ± 7.90	(－)	45	73.33 ± 7.70
1期型	35	68.57 ± 7.88	最低血圧50以下	7	85.71 ± 14.29
38°以上	2	100.00	50以上	58	77.59 ± 5.47
37°—38°	23	75.00 ± 8.33	膝腱反射亢進	35	82.86 ± 6.37
36°—37°	72	77.78 ± 4.90	減弱消失	9	100.00
赤沈50以上	24	75.00 ± 9.08	正常	32	62.44 ± 8.56
25—50	20	75.00 ± 9.4	しびれ感(+)	12	75.00 ± 13.06
25以下	56	73.57 ± 5.48	(－)	53	79.25 ± 5.57
空洞	44	75.00 ± 6.78	知覚鈍麻(+)	24	83.33 ± 7.77
菌陽性	35	77.14 ± 7.10	(－)	41	75.61 ± 6.68
血痰	10	100.00	下肢倦怠(+)	24	75.00 ± 9.03
成形	10	80.00 ± 12.65	(－)	41	80.49 ± 6.19
氣胸	40	82.50 ± 6.07	腓腸筋握痛(+)	20	85.00 ± 8.19
蛔虫 鉤虫	17	83.24 ± 8.04	(－)	45	75.56 ± 6.41

4 赤沈 正常値と促進値の者の間に著しい陽性率の差異をみない。

5 人工氣胸と空洞 有意の差はない。

6 血痰と喀痰中結核菌陽性 血痰は有意の高い陽性率を示すが、菌陽性は菌陰性に対し大差がない。

7 尿ウロビリノゲン反應 陽性者群11名中9名と陰性者群72名中58名の陽性率に著明な

差異がないが、ウロビリノゲン陽性者中2名の尿脚氣反應陰性者をみた。

8 腸管寄生虫 検便は直接塗抹と硫酸マグネシアによる集卵法を併用し88名中蛔虫卵保有者は10名、鉤虫卵保有者は9名の合計17名を発見した。この中で尿反應陽性者は15名 88.25 ± 8.04 であり虫卵陰性者51名中35名 $68.63 \pm 6.50\%$ に対して陽性率は高いが有意とはいえず。

9 B₁ 欠乏症状

a 心悸昂進 その有無は尿反應陽性率に大差をみない。

b 第2期肺動脈音 亢進 20 名中 18 名 $90.00 \pm 6.88\%$ に対し非亢進 45 名中 33 名 $73.33 \pm 7.70\%$ の陽性は有意の差といえぬ。本症状は肺結核にみられ B₁ 欠乏症状の表示とのみは考えられぬは勿論である。

c 最低血圧 50 mm 水銀柱以下 7 名中 6 名 $85.71 \pm 14.29\%$ に対し 50 mm 以上 58 名中 45 名 $77.59 \pm 5.47\%$ を示す。

d しびれ感 著明な差異をみない。

e 知覚鈍麻 主として足背にみる 24 名中 20 名 $83.33 \pm 7.77\%$ の陽性率は之を欠く者 41 名中 31 名 $75.61 \pm 6.68\%$ と差異は著しくない。

f 下肢倦怠感 著明な関係はない。

g 膝蓋腱反射 正常 32 名中陽性 20 名 $62.44 \pm 8.56\%$ に対し減弱ないし消失 9 名の全員陽性は有意の差があり、亢進 35 名中 29 名 $82.86 \pm 6.37\%$ の陽性は高率を示し有意の差に近い。

h 腓腸筋握痛 高度の者 20 名中 17 名 $85.00 \pm 8.19\%$ は欠く者 45 名中 34 名 $75.56 \pm 6.41\%$ と有意の差はない。

i 食慾 著明な差異を認めぬ。

j 下痢 5 名中 4 名の陽性者をみた。

10 負荷試験 陽性者の中(±)を除外して(+), (++) の 46 名に B₁, B₂, リンデックス(R と略記)、アレホルモン(P と略記)を投與して反対の推移と臨床症状に及ぼす影響を観察した。

a B₁ 単独投與

i B₁ 3 mg 7 日間皮下注射 4 名全員陽性度を軽減するが 1 名も陰性にならず、2 名は++より+となつたが 7 日後も+に止り、2 名は 3 日後+より+に止り 7 日後±となつた。

ii B₁ 6 mg 6 日間皮下注射。6 名中 3 名は陽性度が不変、他の 3 名は+より±に軽減したが 1 名も陰性にならなかつた。

iii B₁ 1 mg 6 日間皮下注射 1 名であるが+より陰性となり 7 日の無処置に放置後の検査では再び+となつた。

iv B₁ 粉末 10 g (B₁ 0.7 mg 含有) 5 日

間内服 6 名中 3 名は陰性となり 1 名は++より+に軽減し 2 名は+に止まつていた。

b B₁+B₂ 併用

i B₁ 3 mg+B₂ 0.5 mg 6—7 日間皮下注射 8 名中 2 名は+より陰性化し 5 名は軽減したが 1 名は不変であつた。

ii B₁ 1 mg+B₂ 0.5 mg 8 日間皮下注射 3 名中 1 名は陰性となり 2 名は変化しなかつた。

c B₁ 3 mg+R 1 筒 7 日間皮下注射 3 日後の検査では 6 名中まだ 1 名も陰性とならず軽減 5 名と不変 1 名をみた。7 日後に+から陰性となつた 1 名を除き他の 5 名は軽減した。14 日間の無処置の後では 1 名が軽轉したままに止まるほかは 5 名共に陽轉した。

d B₁ 3 mg+P 500 単位 7 日間皮下注射 5 名中 2 名が陰性化し 2 名は軽快したが 1 名は不変に止まつた。

e B₂ 1 mg 単独 5 日間皮下注射 3 名中 1 名が陰性、2 名は軽減した。無処置 7 日の後にすべて陽轉しその 1 名に B₂ 1 mg 7 日間注射後は再び反應が陰性となつた。

f B₂ 0.5 mg+R 1 筒 7 日間皮下注射 4 名中 1 名は不変、3 名は軽減した。14 日間の無処置後は反應増強 2 名、不変 1 名を示した。

g 脚氣様症状 認むべき変化はない。

総括と考察 食餌中の B₁ 含有量は考慮しなかつた。肺結核患者の尿脚氣反應陽性者は前節のイ反應の延長者に比してかなり多い。本反應がすべて B₁ 欠乏を表示するかまたどの程度に確實であるかは今後の検討にまつ。我々の B₁, B₂, P, R の負荷と尿反應の成績の推移を観察すると負荷により反應が陰性化又は陽性度が軽減する。更にそれらを無処置に放置した後には反應が陰性より陽性となり、または陽性度が増強するものが多いのを認めた。併しながら我々が試みた B₁, B₂, P, R の用量と投與期間の範囲内では脚氣様の症状改善に何等の影響を認め得なかつた。

各症状と本反應との関係を見ると病型に就ては病巢の廣いほど陽性者が多いのは前節のイ反應の結果と一致する。体温に関しては 38 度以上は少数例のため除外して微熱と平温の者の陽性率に殆

ど差異がない点はイ反應と趣きを異にする。また赤沈との関係をもて促進者と正常者と区別が著しくないのもイ反應と対比して注目を要する。人工氣胸者は非実施者と大差はないがイ反應ではむしろ短縮しているとの反対の現象をみる。空洞に就ては著明な差異がないがイ反應では保有者に延長している。喀痰中結核菌、蛔虫症、鉤虫症は本反應とイ反應ともに有意の差はない。血痰はイ反應と反対に有意の高い陽性率を示すが、腸結核に就ては少数例のため何ともいえず。次に脚氣様症狀と本反應の間には著明な関係を示さず第2肺動脈音亢進、最低血圧低下、膝蓋腱反射異常、腓腸筋握痛を有する者に陽性率が高いが腱反射減弱を除いて有意の差がないのは注意されてよい。島蘭(27)によると腱反射異常、食慾減退、浮腫ある者に B_1 欠乏を証することが多い。次に負荷試験では B_1 3 mg 及び 6 mg、投與群 10 名中 1 名も陰性化しなかつた点より B_1 欠乏状態が案外大きいのではないかと考えられるが一方 B_1 製剤の含有量を考慮せねばならぬ。 B_1 粉末の内服が含有量の少いのにも拘らず良結果を得た。 B_1 と B_2 併用投與が尿反應に極めて良い結果をきたした。 B_1 と R 併用も良好な成績を示し、無処置 14 日放置した後は不変の 1 名を除き他は陽性度が増強した。 B_1 と P 併用がまた意外にすぐれた結果をもたらしたがその作用機轉の推測はのべぬ。 B_2 單獨投與も反應を陰性化或は陽性度を軽減した。之が B_2 と関係があるか否かは無処置 7 日間後に反應が陽轉または陽性度が増強した点より推察される。中川(15)の B_2 缺乏試験で血中焦性ぶどう酸が増加するとの成績を考慮にいれ、林(16)の報告を案すると肺結核患者に B_2 欠乏状態があると推測される。従つて肺結核の治療に食餌と薬剤より B_1 のみならず B_2 の補給に心がける必要があると考える。

結論 愛知療養所の肺結核患者にイ反應と尿脚氣反應を試みて次の結果を得た。

1 332 名のイ反應の平均値は 9.66 ± 0.27 分で対照 88 名の 8.57 ± 0.39 分より有意の延長を示す。腸結核、病巣の廣い者、発熱、血沈促進、空洞、2 年以内の死亡者に著明な有意の延長をみ

る。

2 イ反應 10 分以上延長者の百分率 $34.64 \pm 2.61\%$ は対照の $23.86 \pm 4.54\%$ に比し有意の差がある。各症狀との関係は平均値に於けると同様である。

3 沢田氏尿反應の陽性は 102 名中 $77.45 \pm 4.16\%$ の高率を得た。体温、赤沈とは著明な関係がなく、末期型、鉤虫と蛔虫卵保有者、人工氣胸に陽性率が高いが有意でない。脚氣様症狀の中では膝蓋腱反射減弱ないし消失及び血痰に有意の高率をみた。

4 負荷試験の結果から B_1 單獨より B_1+R , B_1+B , B_1+P が反應の陰性化に効果が強い。又肺結核には B_1 欠乏があると推測されるから B_1 と C のみならず B_2 を併用する必要がある。更に R などを加えて作用を増強するのは結核症に於ける副腎皮質機能低下の観点からも望ましいと考える。終りに御指導を賜つた久野所長に深謝する。なお本論文の前半は第 3 回東海北陸國立病院療養所研究会に於て、後半は第 5 回東海結核研究会に於て要旨を發表した。また本研究に厚生省より研究費の援助をうけた。

主要文献

- 1) Schroeder, H., Kl. W., 15 Jg., 486, 1935.
- 2) Hasselbach, F., D. m. W., 62 Jg., 924, 1936.
- 3) Thaddea u. Hofmeister, Z. Kl. M., 132, 379, 1937.
- 4) Behr, C., Beitr. z. Kl. d. Tbc., Bd. 90, 253, 1937.
- 5) Rötter, H., W. Kl. W., 51 Jg., 205, 1938.
- 6) Portnoya, Wilkinson, Brit. med. J., No. 4027, 554, 1938.
- 7) Beck, H. u. F. H. Krieger, D. m. W., 65 Jg., 1936, 1939.
- 8) 鈴木、皮尿誌、45巻、436、昭14、47巻、157、昭16。
- 9) 伊藤、日生化会誌、19巻、93、昭22。
- 10) 永井、医学と生物学、12巻、394、昭23。
- 11) 稻田、禱、臨牀と研究、22巻、346、昭20。
- 12) 小堀、海軍医会誌、32巻、321、昭18。
- 13) 有馬、日臨結、1巻、24、昭15。
- 14) 島蘭、結核、11巻、403、昭3。
- 15) 中川、治療、30巻、69、昭23。

- 16) 林、新潟医学会誌、60年、151、昭21。
 17) 寺田、前同、61年、292、昭22。
 18) 佐藤、前同、62年、141、昭23。
 19) 安田、治療、31巻、451、昭24。
 20) Molnar, ビタミン B₁, 221, 創元社、昭23。
 21) 越井、日内誌、36巻、29、34、昭22。
 22) Peters, R. A., Lancet, I, 1191, 1936。
 23) 沢田、臨牀と研究、24巻、20、昭22。
 24) 沢田、日本臨牀、7巻、20、昭24。
 25) 茂手木、近藤、鈴木、臨内小科、4巻、27、昭24。
 26) 山本、千葉、医療、3巻、73、昭24。
 27) 島藺、紫田、栄養会誌、1巻、昭22。
 28) 福田、日新医学、36巻、139、昭24。

小児に於ける結核性脳膜炎及び粟粒結核症に對する「ストレプトマイシン」の使用例について

京大医学部小兒科教室 (主任 服部教授)

中 野 直
 田 中 寛 治
 平 田 良 雄

「ストレプトマイシン」(以下「ス」とす)がワックスマン教授により発見されたのは1944年1月であり、その後今日までに数々の臨床應用例が米英佛その他、並びに日本に於ても報告されている。特にその小兒結核性脳膜炎及び粟粒結核症に對する効果については、Hinshaw, Feldman, Pfueze (1946) の報告を始めとして、Debri, Thieffry (1947), Cobley, Goettsch (1947), Luscoln (1948), Edwin, Pulaski (1948), Otto S. Nau (1948), Alperin (1948) 等があり、最近に於ては、Scotland に於て 38% の治癒 (4ヶ月観察) ありと、又 Frontali 等 (1949) は 61 例中 24 例好轉し内 10 例は髄液所見正常なりと報告している。その他枚挙に遑がない。日本に於ても竹崎 (1949) の報告有り、以上の諸報告を綜合するに可成りの効果を期待出来るようである。吾等も亦京都軍政部の好意により放出せられた「ス」(メルク)を本年1月より使用するの機会を得たので、8月末に到るまでの使用例について報告する次第である。

「ス」1 g を滅菌蒸留水又は生理的食塩水 12 乃至 8 cc に溶かしたものを使用した。粟粒結核症患者には筋肉内注射を行い、脳膜炎患者には筋肉内及び髄腔内投與を併用した。最初1日1 g を與え、年長兒の2例に於ては治療の終りまでそのまま続けたが、乳兒例に於ては大體 20 日後より半減し、その後漸次用量を減じた。筋肉内注射は最初1日8回に分割投與したが、その後漸次回数を少くし、大多數の例に於て1日4回分割投與を行つた。髄腔内には腰椎腔内及び大槽内注入を併用し、1日1回、最初 200 mg—100 mg、その後漸次減量し 50 mg—25 mg を與えた。尚注入間隔も漸次延長し、後には隔日又は3乃至4日に1回注入とした。現在生存中の脳膜炎患者に對しては髄腔内のみに3乃至4日毎に注入を行いつつある。1例に於て 250 mg—50 mg の静脈内注射を1日1回、27日間行つた。「ス」の使用総量は最少 0.8 g より最大 67 g に達す。髄腔内使用総量は 0.8 g 乃至 5.3 g である。個々については症例に詳述する。

1 「ス」使用法並びに用量

2 臨床経過

(1) 一般状態 一般状態の好轉は早いものは治療開始後 10 日目、遅いもので 30 日目頃より見られた。好轉例では最初笑つたり歌をうたい初め、後には坐る歩く、或は床の上での四肢の活潑なる運動など自覺的に殆んど正常と認められるような状態に達した例もある。而して笑う、歌うなどの始まつたのは第 16 病日(「ス」使用量 10 g)〔以下同様〕乃至第 37 病日(30 g)、坐り初めは 26 病日(12 g) 50 病日(50 g) 60 病日(40 g) などがあり、歩き初めは 39 病日(12 g) の例がある。

(2) 体温 脳膜炎患者に於ては解熱傾向殆んど見られず、経過中弛張熱が往來する。粟粒結核症患者に於ては一例は「ス」11 g、他の一例は「ス」55 g の使用により解熱した。

(3) 食欲 意識明瞭なる患者では早いものは「ス」2 g—3 g、遅くとも「ス」10 g の使用に依り顯著なる食欲が現われた。

(4) 体重 増減不定であるが、生存中のものでは徐々に増加しつつある。

(5) 頭痛 「ス」使用により速かに消失し、以後之を訴えない。

(6) 意識 一例を除いて意識の恢復は、早いものは使用翌日に、おそいものは入院 32 日目頃に之を見た。

(7) 痙攣、嘔吐 痙攣は一例に於て最初の間見られたが、他は一度も見られなかつた。嘔吐は全症例に於て経過中時々之を見た。

(8) その他 頸部強直及びケルニツヒ氏症状は「ス」投與後 2 ヶ月乃至 4 ヶ月に於て消失した。腹水を有する一例に於ては「ス」1 g を 1 日投與せるに 5 日後に著明な利尿と共に腹水消失し以後再び現われない。

(9) 合併症並びに後遺症 「ス」使用中に見られた合併症として濕性肋膜炎、腎結核、結核性虹彩毛様体炎などがあり、使用中止後一例に於て結核性脳膜炎を併発した。後遺症として一例に於て脳水腫を見た。脳膜炎患者の生存例では智能障害は見られない。

3 「ス」の治療効果

全症例は 8 例で内 (1) 結核性脳膜炎(粟粒結核を伴わない)は 4 例、この中 2 例死亡 2 例生存中である。(2) 結核性脳膜炎(粟粒結核を伴う)は 3 例で 1 例死亡 2 例生存中であり、(3) 粟粒結核症 1 例で死亡。死亡例の生存期間は脳膜炎では発病後最短 65 日、最長 135 日であり、粟粒結核症では 84 日である。生存例では最短約 3 ヶ月、最長約 6 ヶ月の間に亘り観察した。

4 検査事項

(1) 脳脊髄液 (イ) 糖量 (ヘイン氏法及びハーゲドルン氏法による) 「ス」使用初期にすべて急激に回復するが臨床経過と併行しない。現在臨床的治療状態に近い例に於ても糖量は正常値に達しない。唯二例に於て経過中数日間 50 mg/dl 以上を示したことがあるのみである。なお「ス」は還元作用を有しているが糖の還元量に換算すれば「ス」100 μ g で糖 5 mg に相当する。然るに髄液中の「ス」量の測定結果によれば(大腸菌による)「ス」10 乃至 20 μ g であるから無視してもよい。

(ロ) 蛋白質 (ブランドベルグ氏法による) 6 例中 5 例に於て増量、1 例は殆ど変化がない。何れも正常値まで減少しない。

(ハ) 細胞数 6 例中 3 例に於て次第に増加、2 例は次第に減少、1 例は全く正常となつた(但しこの例では一般状態は好轉していない)。

(ニ) 蜘蛛網様物質 6 例中 3 例に於て「ス」6 g 乃至 30 g の使用により消失し、内 1 例は「ス」投與量の減少及び間隔の延長により再び出現した。他の 3 例ではその性状の変化を示したが、消失しなかつた。

(ホ) 結核菌 全例に於て「ス」4 g 乃至 15 g 投與後陰性となるも、発病後 70 日に於て再び陽性となつた一例がある。

(2) 血液像

(イ) 白血球 治療前何れも軽度の増加を有していたが治療開始後一般に漸次減少の傾向を示した。酸性好性白血球は治療前 6% なりしものが開始後 1 乃至 2 週間ですべて陽性となつた。

(3) 「レ」線像 粟粒結核症 4 例中 2 例は何等の

変化なく、他の2例に於て陰影の減少を示したが完全消失は見られない。

(4) 眼底所見 粟粒結核症のすべてに於て眼底に結核結節を見た。「ス」投與によりこれらは治癒傾向を示し、消失した結節も有るが同時に新しい結節の出現も見た。

(5) 肝臓機能検査 血清高田及びコバール両反應を行つたが、殆んど認むべき変化がない。

(6) 血圧及び赤沈 特に変化を認めない。

5 「ス」の副作用

一般に幼弱な者に多く見られた。

(1) 発疹 8例中3例に認めたが何れが何れも1歳前後の乳兒である。発疹は「ス」療法開始後概ね2乃至3週間目に顔面、軀幹、四肢に出現し麻疹様或は猩紅熱様で、数日後に消褪した。

(2) 出血性傾向 1例に於て「ス」投與後18日目(総量17g)に皮膚に点状出血斑出現し、ルンベルレーデ氏現象陽性となつた。又髄腔内注入に於て連続注入15乃至30回位に及ぶと、髄液の血性となつた者6例中4例を経験した。なほ今回の症例以外に、「ス」の大槽内連続注入を行つた例で、剖検により局所脳膜に著明な出血の認められた例3例を経験している。脳膜炎患者の1例では死亡直前に鼻血、吐血、黄疸を來した者がある。

(3) 酸性好性細胞增多症 治療8乃至9週目に酸性好性細胞8—9%に達した者が2例ある。(本症例外に最高37.6%のものを経験した)

(4) 顆粒細胞減少症 1例に於て「ス」療法23日目(総量21g)に、顆粒細胞消失を來し、白血球数最低1300に到つた。同時に赤血球数、血色素量の減少、更に2週後には血小板の減少を來したが、「ス」投與中止、葉酸内服、輸血などにより6日後には白血球数恢復したが、その際白血病様反應を呈した。

(5) 聴力障碍及び平衡感覚異常 1例に於て「ス」40gの使用により、聴力の完全消失及び前庭機能の廢絶を見た。

(6) 尿、便の変化 8例中4例に於て軽度の蛋白尿を認めた。「ス」使用量10—20g)2例に於

ては尿円柱を認め、之は「ス」投與中止により速かに消失したが蛋白尿は容易に消失しなかつた。便通は秘結に傾く者と然らざるものがある。

(7) 大槽内注入による副作用 1例では「ス」療法8日目に注入後下顎呼吸を初めたが、16時間後恢復した。他の1例では注入13回目に劇しい頭痛、悪心、嘔吐、耳痛、咽頭痛を訴え4日間持続した。その他注入後時々眩暈を訴えたもの一例あつた。

(8) 関節痛、腹痛 諸所の関節痛(腰痛、股及び膝関節痛、拇指痛)を訴えたもの一例あつた。年長兒に於て頑固なる腹痛に悩まされた一例を経験した。

(9) 皮膚搔痒感 一過性の全身皮膚搔痒感を訴えた例一例あつた。

(10) アフタ性口内炎 1例では「ス」療法19日目に出現し、治療中止により速かに消えた。

6 症 例

第1例 8歳10月 粟粒結核症 結核性股関節炎 腎結核 結核性脳膜炎 (後発) 本年1月28日入院(4月15日退院(5月28日死亡))

患者は昨年秋より左股関節痛あり羸瘦、貧血を來す。1週間前より高熱、咳嗽、盜汗、頭痛あり食欲不良である。

入院時、「レ」線上粟粒結核像を証明し眼底に結核結節を認む。入院後直ちに「ス」療法開始し、1日1g筋注す。翌日すでに食欲恢復した。入院1週目頃より血尿初まり、尿中結核菌を証明す。入院28日目(「ス」21g)より一般状態著しく好轉した。同29日目より1日1回、「ス」の靜注を開始し、最初50mg その後漸次100mg, 200mg, 250mgと増量し27日間之を行つたが何等認むべき副作用はなかつた。同47日目(「ス」40g)頃より少しづつ肥え始め、同48日目「レ」線上粟粒結節の減少を認めた。同60日目(「ス」53g)頃より解熱し、同74日目(「ス」67g)にて「ス」療法を終つた。血尿は消失、尿中菌も陰性となつた。事情により入院84日目に退院した。退院後も経過良好であつた。然るに退院18

日目より嘔吐頭痛初まり、髄液検査により結核性脳膜炎と診断され、26日後に突如意識濁濁を來して死亡した。全経過は約4ヶ月で、「ス」使用総量は67gである。

第2例 6歳7月 結核性脳膜炎

本年1月29日入院、3月29日死亡

患者は入院8日前熱発、45日前より嘔吐初まる。意識明瞭で痙攣はない。

入院時、髄液所見は圧160、外観微濁、糖減少(14mg/dl)蛋白増量、グロブリン反應陽性、細胞數210、結核菌陽性であつた。「レ」線上変化を認めない。直ちに(發病9日目)「ス」療法開始し1日1g(髄腔内100mg、残餘は筋注)を與う。翌日食欲恢復する。3日目より嘔吐稀となる。發病16日目(「ス」10g)より笑い、歌うようになり漸次明らかとなつた。此頃より諸處の關節痛が始まる。發病27日目(「ス」21g)頃までが経過最も良好であつた。此の頃より髄液血性のこと多く、發病31日目(「ス」25g)頃より漸次不良となり、關節痛、腹痛に悩まされ食欲、睡眠の障礙を來した。發病39日目(「ス」32g)より髄腔内注入中止、又1週後には、「ス」投與を全く中止し経過を観察したが変化なく、再び「ス」療法始めるも良好とならず、發病64日目(「ス」50g)の朝突如意識濁濁を來し、黃疸、吐血、鼻血を伴い同夕刻死亡した。死亡前の髄液は外観輕濁、黃色調を帯び、糖減少(28mg/dl)、蛋白著増、細胞數340、菌陰性であつた。「レ」線上経過中変化なく、聴力も正常であつた。全経過は65日、「ス」使用量50gである。

第3例 1歳 結核性脳膜炎 右濕性肋膜炎(併発) 本年2月9日入院、6月6日退院(6月16日死亡)

患者は入院8日前嘔吐始まり、3日前より意識濁濁を來した。

入院時、髄液検査により結核菌を証明、又「レ」線上変化を認めず結核性脳膜炎の診断の下に「ス」療法を開始した(發病9日目)。1日1g(髄腔内100mg)投與を約2週間続けたが、依然意識濁濁せるままであつたので、髄腔内注入量を200mgに増加した。「ス」21g使用した頃より出血性傾

向出現し、四肢の強直次第に強度となつた。また此の頃より右濕性肋膜炎を「レ」線上認めた。「ス」療法5日間中止し、その後髄腔内50mgに減じた。「ス」23g使用により尿中蛋白陽性となり、25瓦で尿円柱を認む。円柱は「ス」中止により速かに消失するも蛋白は約1週後漸く陰性となつた。その後1日0.5gとし髄腔内注入は隔日とす。入院70日(「ス」49g)に到るも何ら好轉の兆を見ない。此頃「レ」線上肋膜炎像は消失していた。その後は髄腔内のみ隔日に25mg宛注入し、發病125日(「ス」50g)にして事情により退院す。當時意識濁濁、後弓反張、四肢強直などの症状はそのままである。退院時髄液所見は圧200、外観微濁、糖減少、蛋白僅かに増加、細胞數小淋15、赤血球若干、菌陰性であつた。退院後10日に死亡す。全経過は135日、「ス」使用量は50gである。

第4例 11月 結核性脳膜炎初期浸潤 本年2月17日入院、7月13日退院 生存中

患者は入院7日前嘔吐始まり、前日より意識稍々障礙され、興奮状態を呈す。

入院時、髄液所見外観微濁、糖減少(24.6mg)蛋白増加、結核菌陽性にして、「レ」線上右上部に初期浸潤を認めた。發病8日目「ス」1日1g(髄腔内100mg乃至200mg)の投與を開始し、翌日興奮状態は去る。「ス」14g使用時より髄腔内50mgとす。「ス」15gにより瞬目反射陽性となり、20g時尿蛋白、円柱を証明した。21gで發疹現われ、23gで意識明瞭となつた。その後1日0.5g、髄腔内50mgとし39g使用した頃、「レ」線上初期浸潤は殆んど消失していた。以後髄腔内25mg宛隔日に注入し、総量40g(入院147日)に達して退院した。退院時、髄液所見は外観微濁、糖減少、細胞數110、蛋白増加、菌陰性であつた。また聴力消失、前庭機能廢絶を遺した。退院後経過良好で、床の上で活潑な運動をしている。(發病後190日目)

第5例 1歳1月 粟粒結核症 本年3月23日入院、5月31日死亡

患者は発熱の主訴にて入院し、入院時体温38

度、呼吸軽度に促迫し、口唇チアノーゼを呈していた。「レ」線上粟粒結核像を証明した。直ちに「ス」1日1g投與を開始し、治療7日目尿は蛋白陽性となり、約10日目より体温漸次下降し初め平温近くとなり、チアノーゼも消失、呼吸安靜となり機嫌、食欲共に良好となつた。治療19日目顔面、軀幹に麻疹様発疹出現、アフタ性口内炎を伴つたので、「ス」1日0.5gに減量した。「ス」21gにして白血球減少症及び顆粒細胞消失を來し、同時に赤血球、血色素量共に減少、体温40度前後に上昇し、全身状態悪化した。が、「ス」中止により6日目頃より漸次恢復した。然るに治療中止により粟粒結核症状再び悪化し初めたので、中止後4週間にして再び「ス」1日0.25gを投與したが、再治療19日目に遂に死亡した。全経過は84日、「ス」使用量25.5gである。

第6例 3歳9月 結核性脳膜炎
粟粒結核症 本年3月25日入院、7月2日退院 生存中

患者は頭痛、嘔吐を訴え、熱発持続し発病8日目に入院した。入院時、意識明瞭、ケルニツヒ及び頸部強直陽性で、髄液は外観微濁、糖減少、結核菌陽性であり、「レ」線上粟粒結核症を証明した。「ス」1日1g（髄腔内50mg）投與を開始し、治療8日目より髄液中菌陰性となる。意識明瞭で、頭痛、嘔吐のないままに治療11日目より機嫌及び食欲良好となつた。治療第8週頃より刺戟状態となつたので、「ス」髄腔内注入間隔を23日に1回とし、1回30mgに減量した。体温は第3週頃より次第に下降し、第10週頃よりケルニツヒ氏症状及び頸部強直が消失した。「レ」線上第14週に一過性の右上葉の浸潤竈を認めた。その後経過良好で、歌つたり、絵本を見たり、玩具で遊んだり、自覚的症候全く消失したが、獨り髄液のみ正常に復帰せず、「ス」使用量40g（入院100日）で退院した。目下なお「ス」髄腔内注入のみを34日に1回宛行いつつある。（発病後154日目）

第7例 4歳3月 結核性腹膜炎 粟粒結核症 結核性脳膜炎及び結核性虹彩毛様体炎（併發） 入院本年3月29日、

退院7月30日生存中

患者は2ヶ月前より腹部膨満し、元氣衰う。入院10日前より咳嗽始まる。

入院時、「レ」線上粟粒結核症を証明し、腹部は著明に膨満して蛙腹を呈し、肝臓肥大（3.5握）す。眼底に結核結節を認む。

入院3日目「ス」1g分割筋注し、翌日より中止するに、5日後に尿量著しく増加し、腹部全く平坦となり、その後腹水を見ない。入院8日目より嘔吐始まり、翌日意識半濁し、髄液検査により結核性脳膜炎と診断され、直ちに「ス」療法を開始した。先ず1日1g（髄腔内25mg）を投與するに、翌日より意識明瞭となり、翌々日は食欲恢復し、一般状態が好轉した。「ス」はその後漸次1日量を減じ、凡そ4週目よりは髄腔内注入のみとした。患者は追々元氣となり、機嫌よく遊び、坐り歩きも可能となり、体重も僅かずつ増加しつつある。しかし髄液所見は良好にならず、結核菌も尙時々証明され、又「レ」線上粟粒結核像は変化のないままに残っている。治療第12週には右眼に結核性虹彩毛様体炎及び後癒着が出現した。入院後115日（「ス」13.3g）で退院し、目下尙「ス」の髄腔内投與のみ受けている。（発病後142日目）

第8例 9ヶ月 結核性脳膜炎 本年5月4日入院 入院中

患者は入院16日前熱発、10日前より嘔吐、前日より意識濁濁を來す。

入院時、髄液検査により結核性脳膜炎と診断され、入院4日目（発病後21日目）より「ス」療法を開始した。「ス」は筋注を行わず、髄腔内のみとし、最初4日間は太槽内1日1回50mg宛、その後は3乃至4日毎に30mg宛注入した。約10週（「ス」0.8g）で療法を中止したが何等認むべき効果がなかつた。治療中止後約1月間（発病後4ヶ月間）観察しているが、依然意識濁濁したままであり、頭圍が約2握増加している。（発病後123日目）

註、生存例の観察日数は凡て8月25日現在の日数である。

7 総 括

(1) 粟粒結核症1例及び結核性脳膜炎7例に「ス」を用いた。前者の1例は死亡、粟粒結核症及び結核性脳膜炎3例の内1例は死亡、2例は生存中、肺に粟粒結核症のみられない結核性脳膜炎4例の中2例は死亡、2例は尙生存中である。生存者は何れも臨床的治癒の状態には達していない。

(2) 結核性腹膜炎には著効がある(第7例)。

(3) 「ス」の使用、結核性脳膜炎(第1例、第7例)、肋膜炎(第3例)、腎結核(第1例)及び結核性紅彩毛様体炎(第7例)が併発した例がある。

(4) 「ス」の毒性としては、第8神経の障害(第4例)無形成貧血(第5例)、出血性傾向(第3例)、脳脊髄液黄染(第2例)、酸性好性細胞増加(第3、4例)、発疹(第3、4及び5例)、蛋白尿(第3、4、5及び7例)、尿中円柱の出現(第3、4例)などが認められた。

終りに臨み「ス」療法のため数々の好意と便宜を與えられた元京都軍政部グリースマン大尉及び京都府衛生部長に対し敬意を表すると共に御懇篤なる御指導を賜わつた恩師服部教授並びに教室諸先輩に深甚なる謝意を捧げる次第である。

文 献

- 1) Kolmer J. A.: "Penicillin therapy, including Streptomycin,, 2d ed., 1947
- 2) Hinshaw H. C., Feldman W. H., & Pfueze R. H.: J. A. M. A. 132, 778—782, 1946

- 3) Cobley G. & Goettsch E.: Jour. Ped., 31, 1947
- 4) Steenken W., et al.: Amer. Rev. Tub., 56, 227, 1947
- 5) Debrè R. et al.: Brit. Med. Jour., Dec. 6, 1947
- 6) Blattner R. J., et al.: Jour. Ped., 32, 819, 1948
- 7) Pulaski J. & Seely F.: Jour. Labor. Clin. Med., 63, 1, 1948
- 8) Nau O. S. & Wenzler F. J.: Jour. Ped., 32, 450, 1948
- 9) Bunn P. A.: A. J. Med. Scien., 216, 286, 1948
- 10) Alperin L. & Joomy A.: Jour. Ped., 33, 74, 1948
- 11) Lincoln, Kirmse & Vito: J. A. M. A., 136, 593, 1948
- 12) Dunlop D. M. et al.: Br. Med. Jour., 4605, 628, 1949
- 13) Frontali G.: Int. Med. Dig., 54, 166, 1949
- 14) Martino J.: Int. Med. Dig., 54, 15, 1949
- 15) Löffler and Piotti, et al.: Brit. Med. J., 4611, 907, 1949
- 16) Feld D. D.: Amer. Rev. Tub., 59, 317, 1949
- 17) Godefrog W., et al.: Arch. Ped., 65, 640, 1948
- 18) Wolinsky E., et al.: Amer. Rev. Tub., LVIII, 325, 1948
- 19) Bassler H., et al.: J. A. M. A. 139, 495, 1948
- 20) 黒屋: 日本臨床 50, 1, 1947
- 21) 竹崎: 同上 63, 34, 1949
- 22) 梅沢: 「ストレプトマイシン」[拮抗微生物の化学]