

結核形成阻止がどれだけ増強されるかは興味ある問題である。

Promin にしても, Sulfathiazole-N⁴-glucose bisulfite sodium にしても構造上 Glucoside の型をとつたことは毒性の減少と水可溶性となつた利点はあるがそれだけ効力の低下を惹起しており(特に皮下注射投与の場合), 基本体である Diaminodiphenylsulfone あるいは Sulfathiazole によつて, ある程度の貧血が起る量に相当する中毒量を投与しなければ, 同様の効力を示しておらないので実際には大量投与となることは免れない。

そして, この量は Promin にしても Sulfathiazole N⁴-glucose bisulfite sodium にしても相当の量に達するのは注射されたものの大部分は速やかに排泄される結果であろう。

勿論, 非分解の Promin あるいは Sulfathiazole N⁴-glucose bisulfite sodium それ自身も弱度ながらの作用は期待できる訳であつて, ここにこれらの試験管内の抗菌性の比較が必要となつてくるので目下実験中である。

結 論

(1) p-Aminobenzenesulfonamide (5% Gerison) は実験的結核動物に対する効果はほとんど認められない。

p-Hydrazinophenylsulfonamide HCl の結核形成阻止は主として Hydrazino 基に基づくものである。

(2) Sulfathiazole は軽度の貧血を起す程度の投与ではやや結核形成阻止を認める。

(3) Sulfathiazole N⁴-glucose bisulfite sodium は, ある程度の貧血を惹起せしめる程度に用いると(腹腔内注射) 実験的結核に対して良好なる影響を与えているが, 貧血を起さしめない程度では(皮下注射) 対照群とほとんど大差ない。

この関係は Promin の場合と似ている。そしてこの作用は主として基本体の Sulfathiazole の作用に基づくものであろうし, この関係も Promin と Diaminodiphenylsulfone との関係に似ている。

稿をおわるに臨み, 本問題を御提案下され終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜つた恩師武田教授に衷心感謝

し, また種々薬品を御分与下された東大薬学科分析化学教室石鎗守三教授ならびに山本有一学士に感謝し, 多大の御援助を下さつた教室の各位に謝意を表する。

文 献

- 1) 岡野光雄 「結核」 投稿中(昭26年2月号の予定)
- 2) 武田・岡野・服部・前島・三浦 「結核」 同上(同上)
- 3) 武田・岡野・前島 「日本細菌学雑誌」 4 (3)131-137, 1949
- 4) Rich & Follis Bull. Johns Hop. Hosp. 62, 77, 1938
- 5) Buttle & Parish Brit. Med. J. 15, 776, 1935
- 6) Greey, Campbell & Culley Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 39 : 22, 1938
- 7) Bullon & Guernon J. thorac Surg. 8 : 184, 1938
- 8) Smithburn Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 38 ; 574, 1938
- 9) Kolmer, Raiziss & Rule 同 上 39 : 581, 1939
- 10) Dietrich Ame. Rev. Tbc. 38 : 388, 1938
- 11) Corper, Cohn & Bower 同 上 40: 452, 1939
- 12) Steinbach & Dillon Proc. Soc. exp. Biol. & Med. 41 : 613, 1939
- 13) 須賀井・大林・野上 実験医学雑誌 24 : (10) 1561, 1940
- 14) Fritz & Calloman Ame. Rev. Tbc. 47 : 97, 1943
- 15) 武田・岡野・服部・前島・三浦 日本細菌学雑誌 投稿中
- 16) 武田・岡野・前島・三浦 同 上 同 上
- 17) 武田・岡野・前島 伝研集談会口述 昭25.5
- 18) 柴田経一郎 診療と経験 6(8), 1942
- 19) 金沢・高橋 日本鉄道医学会雑誌 28 : 8, 1942
- 20) 岡野光雄 医学と生物学 11 : (5)320-324, 1947
- 21) " 日本細菌学雑誌 3 : (2) 49-50, 1948
- 22) " 同 上 4 : (1) 43-44, 1949

結核菌の全血内培養法による臨床的研究

生体防衛反応機序に関する研究(第1報)

東大沖中内科 本 間 日 臣

緒 言

結核菌の全血内培養法は A. E. Wright が 1923 年¹及び 1924²年 Slide Cell Culture なる簡便法を発表

して以来注目せられ, 1926年以後主として今村教授指導の下に佐藤³, 伊藤⁴, 高橋, 芦村⁵, その他によつて改良が加えられ現在一般に使用されている方法となつた。

著者は、循環血の殺菌力あるいは静菌力が、動的細胞ならびに免疫グロブリンなる体液性防禦活動の主体が、血液内の化学的平衡状態すなわち纖維素、血清、電解質等によつて条件づけられる至適環境を舞台として發揮する総合的作用の決算であるところから、この全血静菌力を測定することによつて広く有機的な生体の防衛反応機序及びこれを規定する諸要因について考察を行う目的をもつて、次に示した諸観察を行つた。

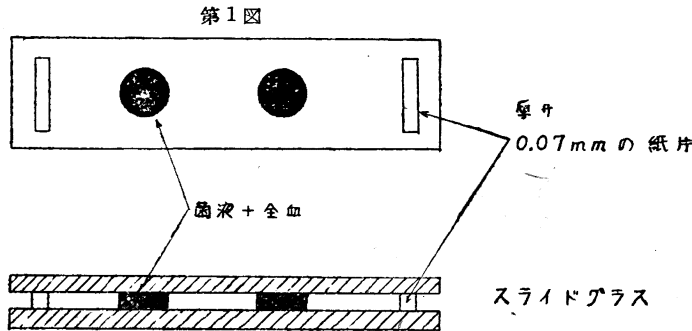
- 1) 人体に種々なる量の BCG を接種した際のツベルクリンアレルギー及び全血静菌力の消長
- 2) 双生児における全血静菌力検査成績
- 3) 頸動脈体別出の全血静菌力に及ぼす影響
- 4) 各種疾患における全血の結核菌静菌力比較

紙数の関係上、本報告(第1報)は(1)及び(2)の観察について述べ(3)及び(4)は第2報で取扱ふこととする。

実験方法

スライドセル: 二枚のスライドガラスを用いる。一枚の両端に貼付する紙片の厚さは清水⁸⁾に従い0.07 mm前後とする。紙片貼付後他の一枚のスライドガラスを重ねて一組とし乾熱滅菌しておく。

菌浮游液: 約3週間培養のフランクフルト人型株を秤



量後、瑪瑙の乳鉢で磨砕し滅菌蒸留水をもつて 1 cc 10 mg の浮游液を作る。これを 3,000 回転5分間遠心沈澱し、均等となつたうえ清液を使用する。

手技: 被検血液 0.4 cc と用意した菌浮游液 0.04 cc とを毛細ピペットで充分混和した後、スライドガラス内2ヶ所に滴下し、2枚のスライドガラスを接着せしめたとき、直径約 10 mm の円盤となる如くする(第1図)。次で加熱溶融したパラフィンで周囲を密封する。10~14日間 37°C 培養を行つた後、パラフィンをさり、二枚の硝子を引離し、5%フォルマリン溶液中にて溶血と固定とを同時に行い、水洗後カルボルフクシンにて染色、次で3%塩酸アルコールで脱色、1%ピクリン酸で後染色を行つて鏡検する。対照は同様の操作で培養のみを除外する。

顕微鏡検査: 一つの聚落を形成する菌数を計算し、10個の聚落の平均数をとる。これを次の6段階に分ける。

	菌数	菌増殖	静菌力
1	対照と同じく菌分裂の認められないもの	-	卍
2	菌数5以下	±	卍
3	菌数6—10	+	卍
4	菌数11—20	卍	+
5	菌数21—40	卍	±
6	菌数41以上	卍	-

I 人体に種々なる量の BCG を接種した際のツベルクリンアレルギー及び全血静菌力の消長

序言: 人体または動物が結核菌に感染するとその全血内に結核菌の増殖を阻止する作用が発現または増強すること、また結核菌に対するこの静菌作用は免疫の成立と或程度一致するということは Wright²⁾ 以来佐藤³⁾、伊藤⁴⁾、渡川緒方⁷⁾、今村渡川⁸⁾、室谷⁹⁾ その他によつて認められている。一方結核予防対策の有力な措置の一つとして BCG 接種が施行されるが、この BCG 接種の効果判定の規準としては実際にはツベルクリンアレルギーの発現いかんが問題とされているのみである。しかるに結核免疫と結核アレルギーとは必ずしも一致するもので

ないことを示す事実は多数にある。(Rich¹⁰⁾、Calmett¹¹⁾、Weissfeiler¹²⁾、Siegle¹³⁾、Corper¹⁴⁾、¹⁶⁾、¹⁰⁾、¹⁷⁾、¹⁸⁾、Raffaell¹⁹⁾、Dubos²⁰⁾ もこれを認め BCG 予防接種をより理性的に発展させるためには結核アレルギーでなく真の結核免疫を測定する手段を見いださねばならぬと説いている。

すでに述べたごとく全血静菌力の消長はある程度免疫現象と一致するから、BCG 接種の効果判定にこれを利用することは合理的と考えられる。伊藤⁴⁾ 及び伊藤等^{4b)} は海猿及び猿において、室谷⁹⁾ は人体において BCG 接種後の全血培養成績を報告している。

著者は、種々の量の BCG を接種した際の「ツ」反応及び全血静菌力の消長を観察し、これ等三者の間の関係を検討した。

方法及び材料: 東京大学附属病院看護婦生徒中「ツ」反応陰性者に BCG 接種を行うに際しこれを3群に分けた。結核研究所製液体ワクチンを用い、第1群に 0.04 mg、第2群に 0.08 mg、第3群に 0.12 mg を接種した。接種後第 37 日、第 44 日、第 91 日、第 131 日に「ツ」反応を、第 91 日、第 131 日に全血培養を行つた。

成績:

第1表のごとくである。接種後第 37 日の「ツ」反応

第 1 表

群	例	B.C.G. 接種前			接種後第37日			第 91 日			第 131 日		
		「ツ」反応	「ツ」反応	計	「ツ」反応	計	全血培養	計	「ツ」反応	計	全血培養	計	
第 1 群	1	0×0	0×0		0×0		冊			
	2	0×0	3×3		3×3		冊		12×15		-		
	3	4×3	11×10		10×9		-	(-)1	10×11		冊	(-)1	
	4	3×3	4×3	(+)2	9×11	(+)3	±	(±)3	11×10	(+)5	冊	(±)1	
	5	0×0	19×21		12×18		±	(+)1	20×15		+	(+)1	
	6	5×4	0×0	(-)6	4×5	(-)5	+	(冊)1	11×13	(-)2	±	(冊)1	
	7	0×0	9×10		40×30		±	(冊)1	0×0		冊	(冊)1	
	8	0×0	0×0		(-)		...		9×8		冊	(冊)2	
第 2 群	1	6×5	0×0		0×0		±			
	2	3×3	29×21	(+)1	18×27	(+)2	-	(-)1	4×3	(+)2	±	(-)2	
	3	2×2	0×0	(-)3	5×6	(-)2	±	(±)3	10×11	(-)1	-	(±)1	
	4	3×3	0×0		18×20		±		10×11		-		
第 3 群	1	5×4	17×19		18×17		-		16×20		冊		
	2	0×0	26×20	(+)5	...	(+)3	...	(-)3	3×3	(+)3	-	(-)3	
	3	3×3	20×20	(-)1	17×18	(-)1	-	(±)1	20×16	(-)3	-	(+)1	
	4	5×6	9×5		5×3		(±)		0×0		冊	(冊)2	
	5	3×3	13×11		12×13		-		14×14		+		
	6	2×2	15×17		腸チフス ス羅患		...		0×0 (腸チフス)		-		

成績は第1群と第3群との間に明らかな差を示した。第44日(表缺)に第2群はすべて陽転したが第1群の陽転者はなお半数に達しない。第131日に第1群はようやく7名中5名が陽転した。この時第3群では2名陰転したが、この中の1名は重篤な腸チフスに罹患し陰性アレルギーと考えられるものである。また表に見るように総じて第1群と第3群との間には発赤の大きさ、強度などから反応程度の差がはつきり認められた。この接種菌量とアレルギー前期の長さとの関係は Römer²¹ いろいろ Hamburger²² 等, Debre²³ 等, Boquet & Negre²⁴, 佐々木²⁵ 等の動物実験成績と一致している。

全血培養の成績は第91日で表の示す通り第1群と第3群との間に劇然たる相違が認められ、第3群では結核菌の増殖がほとんど完全に抑制されている。大体において「ツ」反応が強い者は全血の静菌力も強いという結果であるが、第1群第7例のように「ツ」反応が強くていにかかわらず、静菌力はあまり強くないという例にも注目すべきである。第131日になると一般に前回に比し全血静菌力が低下しているのが目につく。この時期に第1群では弱反応ではあるが陽転者が増加しているに反し全血静菌作用はすでに低下を示していることは興味がある。また第3群第6例は重篤な腸チフスのため危篤状態にあり「ツ」反応も陰転したにかかわらず強く静菌力を維持していることも注目に値する。

全体を通じてみると、BCG接種後の「ツ」反応はかな

り不安定である。また「ツ」反応陽性者で静菌力弱く、陰性者でも強い静菌力を示した者もあり、「ツ」反応と全血静菌作用とは必ずしも一致しないことが認められる。

総括及び結論:

種々なる量の BCG を接種した3群の看護婦生徒の中、最大量 0.12 mg の BCG 接種群は最も速にかつ、最も強いツベルクリンアレルギーを獲得した。接種後約3ヶ月においては最大量接種群の全血静菌力が最も強いことが証明された。接種後4ヶ月半ではすべての群に静菌力の低下がみられるが、この現象は最も少ない量の BCG 接種を受けた群に最も著明に現われた。

また大体において「ツ」反応の強く現われた者は全血の静菌力も強いという事実が認められるが、この両者の間の並行関係は必ずしも成立しない事実も同時に認められた。なお BCG 接種の近接効果判定には本法はツベルクリンアレルギーなどにまさり有用適切なものと考えられる。

(本論の要旨は第23回日本結核病学会で報告した)

II 双生児における全血静菌力検査成績

序言: 双生児の研究は遺伝及び体質学の方面から注目されている。著者は生体の防禦活動の一面である全血静菌力とこれを規定する体質的要因との関係を考察する目的をもって東大特設中学入学志望の双生児 14 組 28 名について「ツ」反応及び全血静菌力を測定した。

方法及び材料: 方法は前章と同じなので省略する。双

生児は二卵性2組を除きすべて一卵性で年齢は11歳ないし13歳である。

第2表 △印は二卵性

組	性別 年齢	「ツ」反応	全血培養 (菌増殖)
△1	A 男 12	0×0 BCG	卅
	B 女 12	11×11	±
2	A 男 11	12×12 BCG 5回	±
	B 男 11	15×15 BCG 4回	卅
3	A 男 12	0×0	卅
	B 男 12	6×7 BCG	卅
4	A 男 12	5×6	卅
	B 男 12	13×12 BCG	卅
5	A 男 12	17×17	-
	B 男 12	18×14	±
6	A 男 12	12×12	-
	B 男 12	14×14 BCG	±
7	A 女 11	15×15 BCG 5回	卅
	B 男 11	12×12 BCG 5回	卅
8	A 女 12	+	±
	B 女 12	+	-
9	A 女 12	0×0 BCG	卅
	B 女 12	15×14 BCG	卅
10	A 女 13	18×14	-
	B 女 13	14×14	-
11	A 女 12	0×0	-
	B 女 12	0×0	-
12	A 女 12	0×0 BCG	卅
	B 女 12	7×8 BCG	卅
13	A 女 11	18×18	卅
	B 女 11	16×16	卅
△14	A 女 13	0×0	卅
	B 女 13	+	-

成績及び考按: 成績は第2表の如く、(-)8,(±)6,(4)0,(卅)4,(卅)8,(卅)2,で(+)以上の増殖を認めたもの28名中14名,50%である。著者が健康成人38名(20歳-36歳)について静菌力を測定したところは(+)以上の者10名26.4%である。検査した双

生児は大體健康兒童と見做されるから,11歳ないし13歳の兒童の静菌力はかなり弱いことになる。すなわちこの年齢の兒童の全血中には菌増殖率が高いのみならず増殖の程度が強いものが著しく多い。これについては後に再び触れる。

「ツ」反応陽性者が陰性者に比し強い静菌力を有することは第3表の示すごとくである。

第3表

菌増殖	-	±	計	+	卅	卅	卅	計
ツ反応陽性者 18	6	5	11	0	2	5	0	7
ツ反応陰性者 10	2	1	3	0	2	3	2	7

第4表

	菌増殖→	-	±	計	+	卅	卅	卅	計
BCG接種者 12	「ツ」陽性者 7	0	2	2	0	0	5	0	5
	「ツ」陰性者 5	0	0	0	0	1	2	2	5
BCG非接種者 16	「ツ」陽性者 11	6	3	9	0	2	0	0	2
	「ツ」陰性者 5	0	3	3	0	1	1	0	2

BCG接種非接種の2群に分けて観察すると第4表の如く,BCG接種者群の静菌力は非接種者群に比して弱く,しかも「ツ」陰性の方がさらに著しく弱いことが特徴的である。この中BCGを5回繰返して接種したものの3名,4回のもの1名あり,この中の3名が(卅)の菌増殖を示したことは興味がある。一般にBCG接種を数回繰返しても容易に陽転せず,陽転しても速かに再び陰性化する場合にしばしば遭遇するが,この事実は個体の防衛活動が神経体液性機構を含めた体質的要因により敏活でなく,そのため外来の刺激に対する反応が遅鈍で容易に防禦的表現を呈しないのではないかと考えられる。第4表中BCG接種者にして「ツ」反応陰性者が5名ともすべて見るべき静菌作用を示さず,これが非接種者群中に自然陽転者の多いことと相俟つてBCG接種群が非接種群に比し静菌力が弱いという結果の主なる原因となつているのであるが,これまた上述の考えを支持するものと言えよう。

一卵性12組,二卵性2組の中,二卵性の2組は各組の2名がともに「ツ」反応の陰陽も一致せず,全血培養の成績も明らかな相違を示したことは,一卵性の群と面白い対照をなした。種々の検査において一卵性双生児が二卵性双生児に比し著しい相似性を示すことはDiehl Vershuer (Tbk d. Zwillinge)大里教授等も認めている。

性別については室谷⁹⁾の報告にもあるが,有意の差が認められない。

年齢との関係について室谷⁹⁾は健康人の静菌作用は若

年より高年になるに従い著明となると述べている。著者が沖中内科入院患者266名について検査した成績を年齢別にすると第5表のごとくなり、大体の傾向は室谷の報告と一致するが、50歳以上の高年者において率が高いのは、重症者の多いためと考えられる。また10—19歳

第5表

年齢別全血培養成績(266名)

年 令	全 血 培 養 成 績(菌増殖)						(+)以上陽性率		
	—	±	計	+	++	+++		計	
60以上 22名	12	1	13	3	1	2	3	9	40.9
50—59 40名	15	8	23	1	9	2	5	17	42.5
40—49 49名	29	7	36	2	3	3	5	13	26.5
30—39 43名	27	1	28	7	1	4	3	15	34.9
20—29 75名	37	10	47	13	2	7	6	28	37.3
10—19 36名	19	3	22	2	3	2	7	14	38.8

の患者には肋膜炎が相当数あるため率を低下せしめた傾向がある。双生児の成績が50%という高率を示した理由は11歳乃至13歳という年齢的素因と、自然感染者少なくBCG接種者多く、結核性疾患に対して処女性を保有している点とが指摘される。

総 括

二卵性2組、一卵性12組計14組28名の双生児につき全血培養検査を行った。「ツ」反応陽性者群の全血静菌力は「ツ」陰性者群に比し明らかに強い。BCG接種群の静菌力は非接種者群に比し明らかに弱く、その原因の一つはBCG接種後もなお「ツ」反応陰性である者の静菌力が極めて弱いことである。この事実は個体間の防衛反応の発現過程に差のあることを示唆している。一卵性双生児は2名宛が高率に「ツ」反応、全血培養の一致した成績を示したが、二卵性の2組はいずれも一致した成績を示さなかつた。

男女性別による差は認められない。年齢的素因についても検討した。

以上 I) II) を通じて著者は全血静菌作用を通じて生

体防衛反応を考察し、抗原の量が多い程全血静菌作用もアレルギー反応も強いが、この両者の間には必ずしも並行関係の成立しないこと、及び全血静菌作用発現の過程には防衛組織の基質すなわち神経体液性機構を含めた体質的素因が相当関与していることを認めた。

御指導御校閲をいただいた沖中教授、北本助教授に感謝の意を捧げる。

文 献

1. A. E. Wright, Lancet 24, 365, 1923
2. A. E. Wright, ibid 25, 218, 1924
3. 佐藤理太郎, 実験医誌 10, 871, 1926
- 4.a) 伊藤種次郎, 結核 8, 291, 1930
- b) 伊藤等, 大阪医事新誌 1, 5, 1930
5. 高橋, 芦村, 結核 8, 312, 1930
6. 清水文彦, 実験医誌 25, 924, 1070, 1940
7. 渡川, 緒方, 結核 10, 247, 1932
8. 今村, 澁川, ibid 11, 209, 1933
9. 室谷, 労働科学 22, (4), 264, 1947
10. Rich, The pathogenesis of Tuberculosis 1944
11. Calmett, Ann. Inst. Pasteur. 49, 279, 1932
12. Deissfeiler, Z. f. Imm. 83, 203, 1934
13. Siegle, Beitr. Kl. Tbk. 84, 311, 1934
14. Corper, Am. Rev. Tbc. 45, 200, 1942
15. Corper, Am. J. Cl. Path. 11, 463, 1941
16. Corper, J. Infect. Dis. 66, 23, 1940
17. Corper, Am. Rev. Tbc. 51, 312, 1945
18. Coper, Am. J. Chin. Path. 14, 344, 1944
19. Raffael, Am. Rev. Tbc. 54, 564, 1946
20. Réne. J. Dubos, ibid. 60, 5, 1949
21. Römer, Beitr. Kl. Tbk. 17, 287, 1910
22. Hamburger, ibid. 17, 237, 1910
23. Debre et al, Ann. de. Med. 9, 454, 1921
24. Boquet et Négne, Ann. l'inst. Pasteur. 11, 42, 1926
25. 佐々木, 日本衛生学 11, 77, (大4)
26. 大里, 診断と治療, 臨時特別号 206頁, 1950

ツベルクリン反応陰性転化に関する研究

第3報 ツ反応の陰転及び変動状況とX線所見との関係について

国立公衆衛生院 疫 学 部(部長 曾田長宗)

衛生微生物学部(部長 染谷四郎)

重 松 逸 造

(本論文の要旨は第25回日本結核病学会及び第3, 第4回日本公衆衛生学会に発表した)

1. 緒 言

ツベルクリン反応(以下ツ反応と略)陰性者にX線有

所見者の存在していることは、従来からもしばしば報告されているところであるが、ツ反応陽性者について、X