

特別講演

I 結核菌の物質代謝

大阪市立医科大学 刀根山結核研究所

国立療養所 刀根山病院

山村 雄一

第1章 緒言

この報告は結核菌の生物学的諸性状、特にその物質代謝を生化学的、または酵素化学的実験法によつて明らかにしようとしたものである。

1940年頃を境として驚嘆すべき進展を遂げた微生物の物質代謝に関する知見は、一般生化学、なかんずく酵素化学に対して重要な寄与をなした。それにもかかわらず結核菌を含めたいわゆる抗酸性菌の物質代謝や、酵素系の研究は余り省みられていない。結核菌が種々の他の細菌と異つた特異な性状を有していることは衆知である。菌体成分として多量の脂質を有していることや、種々の化学剤や悪条件に抵抗して生存することができること等は、その物質代謝が他の微生物のそれと相違すべきであることを示唆している。結核菌の物質代謝に関する初期の研究は、主として肉エキスやペプトンを含まない無蛋白培地の系統的研究であつて、アスパラギンやグルタミン酸ソーダを窒素源とし、グリセリンを炭素源とする極めて単純な培地で結核菌が良好な発育を示すことが明らかとなつて、一応終止符が打たれている。

われわれの研究は次の3つの点に重点をおいて行われたものである。(1) 結核菌の特異な物質代謝の解明。(2) 菌の物質代謝の相違による菌型の鑑別。(3) 抗結核剤の菌の物質代謝に及ぼす作用機作。

研究の方法としては、(1) 休止または成熟菌(resting or aged cell)の均等浮游液。(2) 菌体から凍結、融解、またはアセトン乾燥等によつて無細胞状態に抽出した粗酵素液。(3) 粗抽出液を処理して得た精製酵素液等をそれぞれ酵素系とし、菌の物質代謝に関する種々の基質に作用せしめて、Warburg 検圧法、Thunberg 脱水素反応法、その他種々の生化学的定量法を用いて実験を行った。

第2章 糖質の代謝

一般に糖質の代謝は各菌型において共通であると思われ、この方面からの菌型の区別は不可能である。従つて

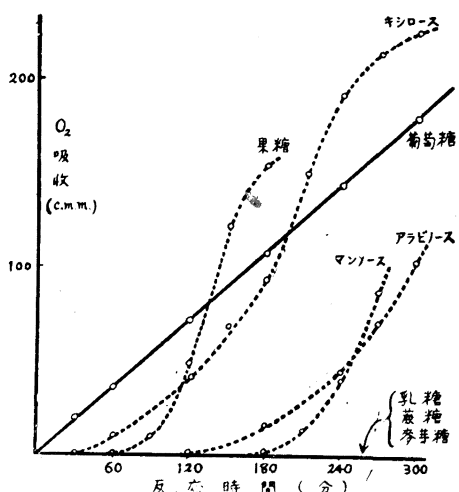
取扱いが容易で酵素活性の強力な鳥型菌を用いて実験を行った。

以下の実験においても代謝系が共通な場合は鳥型菌を使用してある。

1 嫌氣的解糖

ブドウ糖が培地中においてグリセリンと同様に良好な炭素源となることはよく知られている。しかるに、菌浮游液によつて嫌氣的にブドウ糖は殆んど分解をうけず、主として酸化的分解をうける。その成績は第1表ならびに第1図に示す如くであつて、嫌氣的条件下においてはブドウ糖の消費も、CO₂の発生もみとめられないが、好氣的条件下においては、はげしい酸素の吸収と、CO₂の発生がみとめられ、ブドウ糖は分解消失する。ブドウ糖以外の単糖類は第1図に示す如く、適応的に酸化分解せられ、二糖類は分解され難い。

第1図 糖の酸化



鳥型菌(竹尾株)浮游液(グリセリン寒天培養第3日),乾燥菌量9.2mg,基質はそれぞれ10μM,攪酸緩衝液中にて反応,Warburg 検圧計にて測定

第1表 ブドウ糖の消費

ガス腔	実験 番号	糖 量 (mg/cc)			
		0時間	1時間	2時間	4時間
窒 素 (嫌氣的)	1	4.6	4.6	4.3	4.5
	2	4.8	4.8	4.3	4.8
空 気 (好氣的)	3	4.3	3.7	3.4	2.9
	4	5.0	4.4	4.0	3.2

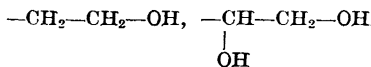
ブドウ糖溶液 30 cc, M/10 磷酸緩衝液 (PH 7.0) 60 cc, 及び鳥型菌(竹尾株) 100 mg(乾燥量)/cc 30cc を, 窒素又は空気中にて振盪反応せしめる。反応後一定時間毎に一定量を採取し, ZnSO₄ にて除蛋白後, Bertrandt 法によつて, 還元糖の測定を行う

数値は糖量 (mg)/cc を示す

2 グリセリン及びアルコール類の酸化

結核菌の培養に際して, 炭素源として最も多く用いられるのはグリセリンである。グリセリンが結核菌の発育に炭素源として不可欠のものであるとはいえないが, 菌の物質代謝を営む上になんらかの重要な役割を演ずるものと思われる。われわれは, 鳥型菌の休止浮游菌がグリセリンを強く酸化し, 同時に適当な実験条件の下では菌の内部呼吸がグリセリンによつて著しく増進せしめられることをみとめた(第2表)。グリセリンの酸化は解糖と同様な経路を通つて行われ, チトクローム系, フラビン酵素系, C₄-ヂカルボン酸サイクル (DCA Cycle) 等が関与するものと思われる。

種々のアルコール類及びその誘導体を基質として鳥型菌浮游液による酸化を観察すると, 第2表に示す如く, グリセリン, トリメチレン・グリコール, エチレン・グリコール, プロピル・アルコール, エチル・アルコール等が酸化せられ, これらの基質の化学構造として,



を有している。

3 乳酸の酸化

他の細菌と同様に, 種々の基質は結核菌休止浮游菌を用いると, 完全酸化をうけることは少なく, また中間代謝物質を証明することは難しい。従つて菌の代謝を明らかにするためには休止菌や成熟菌を使用するにとどまらず, 菌をアセトンで処理した「アセトン乾燥菌」や, さらに進んで菌体から抽出した無細胞状態の酵素液を用いて反応を行わせる必要がある。

抗酸性菌においては乳酸の酸化について最も詳細に研究が行われており, M. phlei (主に「アセトン乾燥菌」) については Edson 等 (ニュージーランド) によつて²⁾,

第2表 アルコール類の基質構造特異性

基 質	化 学 構 造	酸 素 吸 収 度
グリセリン	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{CH}-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$	+
トリメチレン・グリコール	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$	+
αα' ジエチリン	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \\ \\ \text{CHOH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	-
プロピル・アルコール	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$	+
アリル・アルコール	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{OH}$	-
エチレン・グリコール	$\begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{OH} \\ \\ \text{CH}_2-\text{OH} \end{array}$	+
エチル・アルコール	$\text{CH}_3-\text{CH}_2-\text{OH}$	+
メチル・アルコール	CH_3-OH	-

鳥型菌(竹尾株)休止浮游液, 各基質は 10 μM Warburg 検圧計にて 37.5°C, 空气中測定

+は, 添加基質 1 モルに対し, 2 原子以上の酸素吸収を示した場合で, グリセリンは 1 モルに対し 10 ~ 11 原子の酸素吸収を示すことがある

-は, 酸素吸収の増加をみとめない場合である
鳥型菌(抽出酵素液)についてはわれわれによつて研究が行われた³⁾。

人型・牛型結核菌・鳥型菌・M. phlei 等の休止菌・アセトン乾燥菌・同抽出液は乳酸をよく酸化することができ, 2 種の酸化酵素を有する。鳥型菌(竹尾株)を凍結またはアセトン乾燥後, 磷酸緩衝液にて抽出すると第3表に示すごとく, 凍結によつて抽出したときと, アセトン乾燥後抽出したときとによつて 2 種の異つた性状を有する酵素が, それぞれより多く抽出される。表から明らかなる如く, 酵素 II は通常の動物組織の乳酸々化酵素に類似している。酵素 I は精製可能で, 50°C, 10 分加熱によつて破壊せられ, 透析を行つても活性の減弱を示さず, 酸素分子と carrier の添加を要しないで直接に反応し, メチレン青やチトクローム C, チトクローム C 酸化酵素を添加しても無影響であり, パラフェニレン・ジアミンを酸化できない。種々の阻害剤の影響は第4表のごとく

で、青酸やアゾドに insensitive であるが、硝酸銀や硫酸銅には sensitive である。これらの酵素化学的性状は、従来から報告されている酵素と著しく異つてゐる。そこでわれわれは、便宜上この酵素を乳酸々化酵素 I と名付けて、他の動物組織と共通の酵素を II として區別した。

乳酸々化酵素 I は、酢酸 (PH 3.8) 沈澱、硫酸沈澱をくり返し行い、透析を行うと、 Q_{O_2} は約 20 倍に増加し、かなり精製した標品を得る。

第 3 表 鳥型菌中の乳酸々化酵素

性状	酵 素		I		II	
	抽出法	凍結融解法	凍結融解法	アセトン乾燥自己融解法	アセトン乾燥自己融解法	アセトン乾燥自己融解法
50°C, 10 分加熱	不	安	安	定	安	定
透 析	安	定	安	定	安	定
酢 酸 沈 澱	安	定	不	安	不	安
酵素分子との反応	直	接	的	carrier	必	要
メチレン青の促進作用	—	—	—	+	+	+
チトクローム C の促進作用	—	—	—	+	+	+
助 酵 素	FAD		DPN		DPN	
反 應 生 成 物	(H ₃ -COOH 酢酸)		CH ₃ -CO-COOH 焦性ブドウ酸		CH ₃ -CO-COOH 焦性ブドウ酸	
酵 素 の 性 状	新 しい 酵 素		動物組織の酵素に類似		動物組織の酵素に類似	

第 4 表 乳酸々化酵素 I に対する阻害剤の影響

阻 害 剤	添加終末濃度	阻害	阻 害 剤	添加終末濃度	阻害
NaCN	4×10 ⁻³ M	0%	NaF	8×10 ⁻³ M	0%
NaN ₃	4×10 ⁻³	0	ヨード酢酸	8×10 ⁻³	0
AgNO ₃	3.3×10 ⁻⁴	100	亜 砒 酸	2.5×10 ⁻³	0
CuSO ₄	3.3×10 ⁻⁴	100	マ ロ ン 酸	5×10 ⁻³	0
8-オキシキノリン	1.3×10 ⁻⁴	0	焦性ブドウ酸	4×10 ⁻²	0

第 5 表 F.A.D. の影響

実 験 号	添 加	酵 素 消 費 量	
		120 分	180 分
1	F.A.D.* 20 γ	237 μ mm	347 μ mm
	F.M.N.** 100 γ	166	246
	対 照	156	214
2	F.A.D. 5 γ	516	967
	対 照	411	848

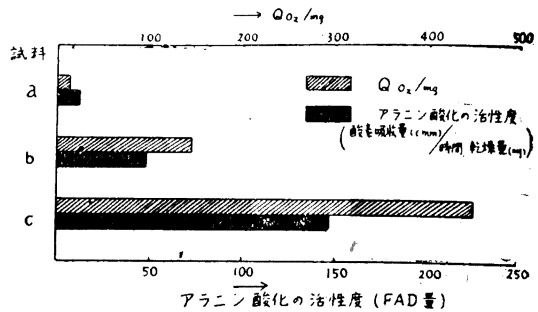
* F.A.D. はフラビン・アデニン・チヌクレオチドの略

** F.M.N. はリボフラビン・燐酸の略

第 6 表 精製酵素による乳酸の酸化

実 験 号	乳酸消費量 (μM)	酵素消費量 (μM)	揮発性酸生成量 (μM)	炭酸ガス発量 (μM)
1	17.6	17.6	12.8	
2		71.2	68.8	74.0

第 2 図 酵素活性と FAD 量との関係



酵素活性は、乳酸を基質としたときの酸素吸収量の増加度を Q_{O_2} を以て示す

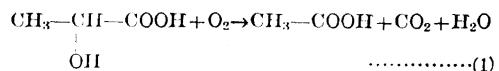
FAD 量は、アラニン・テストによつて試料を 85°C 15 分加熱して定めた

a, b, c, はそれぞれ精製過程の酵素標品を示す

0°C で 2 日間透析を行つた精製酵素に、コチマーゼ 1 (DPN), コカルボキシラーゼ, ATP, チトクローム C, メチレン青を添加しても全く影響をうけないが、フラビン・アデニン・チヌクレオチド (FAD) を添加すると乳酸の酸化がときに促進せられる。フラビン燐酸 (FMN) は無影響である (第 5 表)。そこで豚の腎臓から d-アミノ酸酸化酵素の蛋白部分を分離精製してこれを Apo 部とし、これに種々の精製

段階の試料を 85°C 15 分加熱したものを加えて、dL-アラニンを基質としてその酸化を測定し、いわゆるアラニン・テストによつて各試料中 FAD の量を計測した。その成績は第 2 図の如くで、試料の精製に伴つて試料中にふくまれる FAD 量は増加している。故にわれわれは、この酸化酵素 I の助酵素部分として FAD を想定し、このものは蛋白部分と容易に解離し難い結合を行つてゐると考える。

乳酸々化酵素 I によつて catalyze される反応式を明らかにするために、乳酸量を酵母の乳酸脱水素法により、酸素及び CO_2 量を検圧法により、生成する揮発性酸を Kjeldahl 装置にて蒸溜して滴定することにより、それぞれ定量すると、第 6 表の成績を得た。従つて生成する揮発性酸を酢酸とすると、本酵素によつて次式が catalyze されると考えられる。



しかしてこの反応の中間物質として焦性ブドウ酸を証

第 8 表 トリブチリンの分解

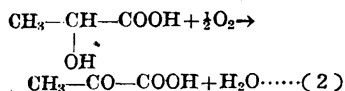
菌 型	菌 株	培 地	培 養 日	Q _{CO₂}
人 型 結 核 菌	青 山 B	グリセリン・パイオン	18	325
	〃	キルヒナー無蛋白培地	14	204
	高 垣 H ₂	同 上	30	82
牛 型 結 核 菌	三 輪 R ₁₄	同 上	42	56
	〃	同 上	15	229
鳥 型 菌	竹 尾	グリセリン・パイオン	2	570
	〃	同 上	6	278
	細 谷 AV	同 上	7	433
	〃	同 上	7	495
B C G 菌	菌	キルヒナー無蛋白培地	12	196
恥 垢 菌	菌	グリセリン・パイオン	2	260
チ モ テ ー 菌	菌	同 上	3	470
ブ ド ー 状 球 菌	(寺島株)	グリセリン寒天	20時	18
大 腸 菌	(西野株)	同 上	20時	0

基質はトリブチリン M/10 0.5 cc, 温度 37°C, ガス腔 N₂: CO₂=95:5
検圧計によつて発生 CO₂ 量を測定す

$$\text{酵素活性} \dots \dots \dots Q_{CO_2} = \frac{1 \text{ 時間に発生した } CO_2 \text{ 量 (cmm)}}{\text{使用乾燥菌量 (mg)}}$$

明することは不成功であり、また此反応は亜硫酸又は焦性ブドー酸によつて阻害せられず(第4表), さらにこの酵素は好氣的にも嫌氣的にも焦性ブドー酸を代謝できないから恐らく中間物質として焦性ブドー酸を凝らないで、乳酸から酢酸を生成するものと思われる。

乳酸化酵素Ⅱによつては、メチレン青添加の下に次の式に従つて、乳酸から焦性ブドー酸を生ずる。



以上の成績によつて、乳酸化酵素Ⅰは、(1)メチレン青やチトクロームCの如き水素受容体の介入を要しないで、直接酸素分子と反応して乳酸を酸化する。(2)透析や沈澱によつて容易に解離し難い助酵素部分を有し、その部分として FAD を推定せしめる。(3)分解産物として、酢酸を生ずる。等で、この酵素は結核菌に特異な一新

乳酸化酵素であると思われる。しかしてこの酵素ⅠはⅡよりも大量に菌に含まれている。

4 小 括

結核菌は、ブドー糖・グリセリン・乳酸等をすみやかに酸化的に分解するが、嫌氣的解糖作用は極めて弱く、一種の特異な乳酸化酵素を有している。

第 3 章 脂 質 の 代 謝

結核菌がその菌体内に多量の脂質を有し、種々の化学剤に抵抗の強いことは菌の脂質代謝が盛であることを予想せしめる。それにもかかわらずこの方面の研究は極めて少ない。

第 7 表 鳥型菌による各種油脂の分解

油 脂 名	分 解	
	滴定に要した M/10 KOH(cc)	分解度(%)
落花生油	1.57	4.95
オリーブ油	1.30	4.07
黒芥子油	1.04	3.67
菜種子油	1.02	3.60
ヒマシ	0.71	2.28
鰹肝油	0.63	2.08
ゴマ油	0.60	1.92
カボツク油	0.51	1.62
大豆油	0.43	1.35
ヤシ油	0.54	1.27
ヒマワリ油	0.39	1.26
椿油	0.37	1.19
荳蔻油	0.26	0.83
綿実油	0.23	0.71

1 脂質の分解

鳥型菌(竹尾株)の浮游液を用いて、Willstätter の滴定法に従つて各種の油脂分解作用を検すると第7表のごとくで、落花生油・オリーブ油・黒芥子油等は少しく分解せられる。トリブチリンを基質として各種菌株浮游液を用いて Warburg 検圧計にて菌のエステラーゼ作用をしらべると第8表のごとくで、いずれの菌株にも他の菌に比し強いトリブチリン水解作用をみとめた。

このトリブチリン水解酵素はそれぞれの菌体からアンモニア水を用いて抽出可能であつて、無細胞状態の強力なエステラーゼを得ることができる。上述の結核菌浮游液、同粗抽出液のエステラーゼ作用には菌株によつて著明な差がある。すなわち鳥型菌に属する各菌株のみが加熱に対して強い抵抗性を有することであつて、第9表に示すごとく人型・牛型結核菌・BCG菌・恥垢菌・チモテー菌はいずれも 60~65°C, 10分加熱によつてエステラーゼ作用は殆んど消失するが、鳥型菌のみは 100°C, 10分加熱によつてもその活性が、かなり残存している。抽出液についても同様でその成績は第10表のごとくである。

鳥型菌(竹尾株)から抽出された粗酵素液(Q_{CO₂}=225)に硅藻土吸着・アンモニア抽出・硫酸沈澱・アセトン沈澱・

第9表 菌浮游液のエステラーゼ作用に及ぼす加熱の影響

菌型	菌株	培地	培養日数	Q _{CO₂}	加熱温度 (°C)						
					40	50	60	70	80	90	100
人型結核菌	青山B	キルセナー氏無蛋白培地	14	91	100	94	17	0	0	0	0
	高垣	〃	30	82	92	63	0	0	0	0	0
	H ₂ RV	〃	25	32	100	71	9	0	0	0	0
	H ₂	〃	27	136	100	62	21	0	0	0	0
牛核型菌結	三輪	〃	42	56	100	57	28	17	0	0	0
	R ₁₄	〃	15	229	100	60	0	0	0	0	0
B C G 菌			〃	10	/	100	98	41	0	0	0
鳥型菌	竹尾	グリセリン・ブイヨン	3	/	100	81	29	32	34	31	22
	細谷	〃	7	433	100	88	64	42	43	/	36
	AV	〃	7	495	91	85	55	46	59	52	59
聡垢菌	〃	〃	2	261	79	/	0	/	0	/	0
チモテー菌	〃	〃	3	470	111	64	8	/	0	/	0

菌浮游液を用いてトリプチリンを基質として Warburg 検圧計 (N₂: CO₂=95:5) にて測定す

数値は加熱しない場合の酵素活性を 100 としたときの、加熱酵素活性の 100 分率を示す
加熱時間 10 分

第10表 酵素抽出液に対する加熱の影響

菌	抽出法	Q _{CO₂}	加熱温度 (°C)						
			40°C	50°	55°	60°	70°	80°	100°
鳥型菌 (竹尾株)	ドライアイス凍結法	167	/	96.5	79.0	31.7	/	25.8	30.0
	アセトン乾燥	29.0	107	88	85.5	79.5	/	70	75
人型菌 (青山B)	アセトン乾燥	39.9	96	/	23	/	0	0	0

数値は前表と同じ、加熱時間 10 分

抽出法は菌体を①アセトン乾燥後、または②ドライアイス凍結後 M_{1/4} アンモニア水にて抽出した後菌体を除去する

透析等の処理を行うと、強力な耐熱性エステラーゼ (Q_{CO₂} = 2162) を調製することができる。この精製酵素 (P₁) は白色粉末で水に易溶、キサントプロテイン反応・ビウレット反応・ニンヒドリン反応・ミロン反応・モーリッシュ反応がいずれも陽性で、油脂を分解するリパーゼ作用は殆んどみとめられない。この酵素は酸化剤中ヨード及び過酸化水素によつて阻害せられ、赤血塩、塩酸システイン、及びビタミンCによつては殆んど影響せられない。塩化カルシウムも無影響である。

鳥型菌は以上の耐熱性の、精製可能なエステラーゼを有することによつて他の菌型と区別することができる。

2 脂肪酸の酸化

菌浮游液によつて一塩基性飽和脂肪酸は C₂ より C₂₂ までよく酸化せられ、二塩基性飽和脂肪酸も C₂ (尿酸)

より C₁₀ (セバチン酸) までよく酸化せられる。殊に C₄-ヂカルボン酸 (コハク酸・フマル酸・リンゴ酸・オキザロ酢酸) は自ら酸化を受けるのみならず、微量の添加によつて菌の内部呼吸を増進せしめる。このことは菌の終末呼吸系として C₄-ヂカルボン酸系 (DCA Cycle) が関与することを示している。

鳥型菌 (竹尾株) のアセトン乾燥菌より脂肪酸脱水素酵素を抽出することができ、この抽出液を用いて C₄ より C₂₂ までの一塩基性飽和脂肪酸の脱水素反応を Thunberg 管を用いて観察することができる。この酵素は透析によつて助酵素部分と Apo 部分とに分別することができ、さらに粗抽出液を PH 3.0 で硫酸 44% 飽和にて沈澱せしめ、後透析を行つて一部精製酵素液を得た。酪酸を基質としてこの酵素液を用いて助酵素部分を検した成績は第 11 表に示すごとくで、リポフラビンの添加によつて著明な脱水素反応が見られる。そこでこの一部精製脱水素酵素とリポフラビンとから成る酵素系によつて種々の脂肪酸の脱水素反応を観察すると第 12 表のごとくで、殆んどすべての供試脂肪酸の脱水素反応がみとめられた。従つて結核菌の有する強力な脂肪酸々化酵素系の助酵素部分の一つとして、リポフラビン (恐らくリポフラビン燐酸) が重要な役割を演じていると思われる。

第11表 一部精製酵素による酪酸の脱水素反応

リポフラビン	酪酸	脱色時間(分)	
		No.1	No.2
200 γ/cc	M ₂₀	∞	∞
—	—	∞	∞
0.2 cc	—	∞	∞
—	0.1 cc	∞	∞
0.2 cc	0.1 cc	12'	12'50''

Thunberg 管中で嫌氣的に脱色時間を測定す 組成は一部精製酵素液 0.2 又は 0.3 cc (No. 1 は透析 2 日の、No. 2 は透析 3 日の、別々の材料について調製した酵素液で、No. 1 は 0.3 cc を No. 2 は 0.2 cc を使用する); N₁₀ 燐酸緩衝液 (PH7.7) 0.4 cc; M_{5/1000} メチレン青液 0.5 cc; 及び上表の如くリポフラビン (200 γ/cc) 及び基質として M₂₀ 酪酸溶液を加える

第 12 表 一部精製脱水酵素による
脂肪酸の脱水素反応

基 質	基 質 濃 度	脱 色 時 間
酢 酸	M/100	11'
ノルマル酪酸	"	7'
イソ酪酸	"	7'40"
イソ吉草酸	"	7'40"
カブロン酸	"	6'20"
ヘプチル酸	"	6'10"
カプリル酸	"	6'30"
ノニル酸	"	15'
カプリン酸	"	8'
ラウリン酸	M/200	7'
ミリスチン酸	"	9'30"
ステアリン酸	"	7'
ベヘン酸	"	6'40"
油 酸	"	10'
リノレイン酸	"	9'
リジノール酸	"	23'
対照(基質なし)	—	∞

精製酵素 0.1 cc ; N/10 磷酸緩衝液 (PH 7.7) 0.5 cc ;
M/5000 メチレン青液 0.5 cc ; リポフラビン (200
γ/cc) 0.1 cc 及び基質 (M/100 又は M/200 溶液) 0.5
cc よりなる

3 小 括

結核菌は強力なエステラーゼ作用と脂肪酸々化作用を有している。鳥型菌に属する菌株はいずれも耐熱性エステラーゼを有しており他の菌型と区別することができる。菌体から脂肪酸脱水酵素の抽出に成功し、その助酵素部分としてリポフラビンが作用していることを知った。

第 4 章 窒素の代謝

1 アミノ酸の酸化

菌浮游液による各種のアミノ酸の酸化を観察して第13表の成績を得た。その成績を要約すると次の如くである。(1) 無蛋白培地の窒素源として良好なアミノ酸(グルタミン酸・アスパラギン酸・グリシン等)は各菌型の菌によつてよく酸化せられる。(2)アスパラギン酸よりも、その酸アミドであるアスパラギンがよく酸化せられる。(3)鳥型菌は一般にアミノ酸の酸化力が強く、アルギニン・ヒスチジン・リジン等の塩基性アミノ酸の酸化が著明にみとめられる。

2 ウレアーゼ作用

菌浮游液のウレアーゼ作用を、尿素の分解によつて生ずる CO₂ を窒素ガス中にて検圧法で測定することによつて定めた。その成績は第 14 表に示してあるが、ほとんどすべての抗酸性菌はウレアーゼ作用を有しており、

殊に鳥型菌に属する各菌株は強力な酵素作用を示し、人型、牛型結核菌の作用は比較的弱く、チモテー菌が最も弱い。各菌型の差は定量的なものであるから鳥型菌と他の結核菌とをウレアーゼ作用の有無によつて区別することは困難である。

第 13 表 アミノ酸の酸化

培 地	人 型 結核菌 (青山B)	牛 型 結核菌 (R ₁₄)	BCG 菌	鳥型菌 (竹尾株)
	キルヒナー無蛋白培地	キルヒナー無蛋白培地	キルヒナー無蛋白培地	グリセリン寒天
培養日数	10日	12日	7日	4日
菌量 (mg)	31.1	41.5	17.5	16.4
グリセリン	+	++	++	+++
dl-アラニン	++	±	±	+++
l-アスパラギン酸	+	+	+	++
l-グルタミン酸	++	++	+	+++
l-ヒスチジン	-	-	-	+++
l-アルギニン	-	-	-	+++
dl-リジン	-	-	-	+++
dl-ベリン	+	+	+	+++
dl-ロイシン	-	-	-	++
l-トリプトファン	-	-	-	-
l-チロジン	-	-	-	-
アスパラギン	++	++	++	+++

菌浮游液による各アミノ酸の酸化を Warburg 検圧計にて測定
基質量は l-チロジンのみ 2.5 μM, その他は 10 μM
+, ++, + はそれぞれ酸素吸収量の増加の程度をあらわし, ±はわずかに増加した場合で, -は全く変化をみとめなかつた場合である

第 14 表 抗酸性菌のウレアーゼ作用

菌 型	菌 株	培 地	培 養 日 数	Q _{CO₂}
人 型	青山 B	キルヒナー氏	10	14.3
	H ₃₇ RV		12	14.3
	H ₂	無蛋白培地	10	5.0
結核菌	高 垣		12	7.3
牛 型	三 輪	同 上	12	9.0
	R ₁₄		10	8.2
鳥 型 菌	細 谷	グリセリン	5	155.0
	AV		5	170.2
	竹 尾		寒 天	4
B C G 菌		キルヒナー氏無蛋白培地	10	7.6
恥 垢 菌		グリセリン	7	9.9
チモテー菌		寒 天	7	3.4

測定法は Warburg 検圧法にて酢酸緩衝液 (PH 5.0) 中において尿素を分解して生ずる CO₂ 量を測定する。ガス腔は窒素。37°C

$$Q_{CO_2} = \frac{\text{一時間の } CO_2 \text{ 発生量 (cmm)}}{\text{乾燥菌量 (mg)}}$$

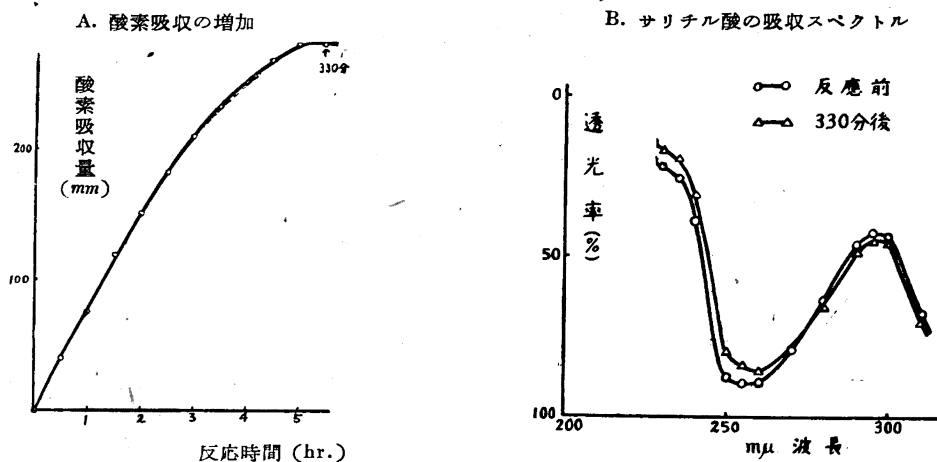
ウレアーゼ作用は Q_{CO₂} 値を以て示す

第15表 芳香族化合物の代謝

菌型	供試菌株	基					質
		<chem>c1ccc(cc1)C(=O)O</chem> 安息香酸	<chem>Oc1ccc(O)c1</chem> ブレンツ カテキン	<chem>Oc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> サリチル酸	<chem>Oc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> メタオキシ 安息香酸	<chem>Oc1ccc(cc1)C(=O)O</chem> パラオキシ 安息香酸	<chem>O=C(O)c1cccnc1</chem> ニコチン酸
人型 結核菌	青山 B, 高垣, H37 RV, H ₂ , PT, G, PN	+(内)	-	+(内)	0	0	0
牛型 結核菌	三輪, R ₁₄	+(内)	-	+(内)	0	0	0
BCG 菌		+(内)	-	+(内)	0	0	0
鳥型菌	細谷, AV, 竹尾	+(酸化)	+(酸化)	0	0	0	+(酸化)
非病原性 抗酸性菌	チモテー菌 M. lacticola	+(酸化)	+(酸化)	0	+(酸化)	+(酸化)	0

但し + (内) は菌の内部呼吸の促進による酸素吸収の増加
 + (酸化) は基質の酸化による酸素吸収の増加
 - は酸素吸収の低下
 0 は無影響

第3図 BCG菌に及ぼすサリチル酸の影響



A. 酸素吸収は Warburg 検圧計によつて、サリチル酸 10 μM を添加した場合の酸素吸収の増加を測定

B. サリチル酸のスペクトルは Beckman's Spectrophotometer DU 型を用いて、波長 220~320 mμ の紫外部において透光率を測定した。一定反応時間後に硫酸を用いて反応を停止せしめ、遠沈によつて上清を取り、中和後、添加サリチル酸量が 2M/10,000 となる如く稀釈して、10mm の直径の容器中で吸収スペクトルを測定した

第5章 芳香族化合物の代謝

芳香族化合物の代謝は抗酸性菌(または土壌菌)にかなり特異的である。

第15表に示すごとく、安息香酸及びそのオキシ誘導体と、ブレンツカテキン及びニコチン酸を基質として、Warburg 検圧計によつて菌浮游液の呼吸に及ぼす影響

BCG菌は Kirchner 氏無蛋白培地培養第 10 日目、菌量 21.9 mg

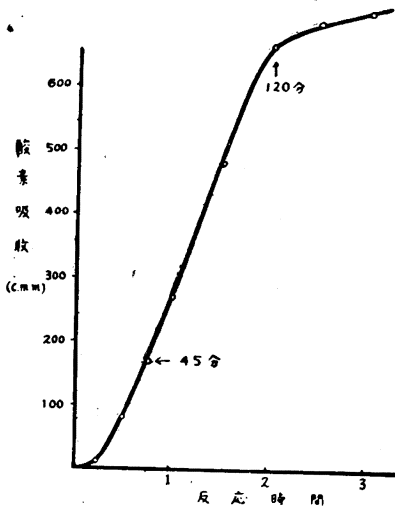
を検すると、各菌型によつて著明な差違がみとめられる。人型、牛型結核菌及び BCG 菌は安息香酸とサリ

チル酸（オルトオキシ安息香酸）とによつて菌の内部呼吸が促進せしめられるが、他のオキシ安息香酸及びニコチン酸は無影響であり、プレントツカテヒンはかえつて菌の呼吸を若干阻害する。安息香酸またはサリチル酸による酸素吸収の増加の場合に、各基質の紫外部における特異的吸収スペクトルを Beckman's Spectrophotometer によつて時間的に追求すると、全く変化を受けないから、基質が酸化分解をうけるのではなく、菌の内部呼吸を増加せしめているのであることがわかる。その一例を示すと第3図の如くである。

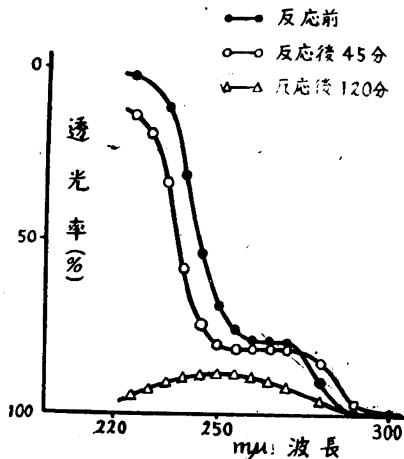
鳥型菌においては安息香酸、プレントツカテヒン及びニコ

第4図 鳥型菌による安息香酸の酸化

A. 酸素吸収の増加



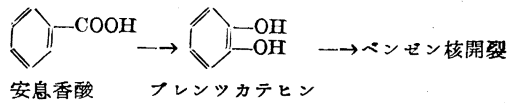
B. 安息香酸の吸収スペクトル



鳥型菌（竹尾株）のグリセリン寒天培養第3日目の菌浮游液
 基質は安息香酸 10 μM
 その他の実験法は第3図に同じ

コチン酸が酸化分解をうける。しかるにオキシ安息香酸は無影響である。しかして添加した安息香酸、プレントツカテヒン及びニコチン酸の示す紫外部の吸収スペクトルは第4図に示すごとく酸素吸収の増加とともに消失し、酸化分解を受けることは明らかである。従つて、鳥型菌は人型、牛型結核菌及びBCG菌と翻然と区別せられる性状を示す。非病原性抗酸性菌に属するチモテー菌、M.lacticola、等は安息香酸、プレントツカテヒンのほかに、メタ及びパラオキシ安息香酸を酸化することができるが、サリチル酸は無影響である。

第15表における鳥型菌及び非病原性抗酸性菌による芳香族化合物の酸化はいずれも適応酵素の活性化によつて行われ、これらの菌の広い適応性を示唆している。しかして逐次適応法によつてその代謝経路を追跡すると、鳥型菌と非病原性抗酸性菌とはともに安息香酸をプレントツカテヒンを経て分解すると思われる。すなわち



非病原性抗酸性菌において、メタまたはパラオキシ安息香酸が酸化せられるが、これらの酸化酵素系は相互に独立に、また安息香酸々化酵素系とも独立に適応的に活性化する。従つてこれらのオキシ安息香酸は安息香酸の酸化の中間代謝物質ではない。

第6章 無機物質の代謝

磷の代謝についてのみ述べる。Kirchner 氏培地より血清を除いた無蛋白培地からさらに磷酸を除いた培地を基礎培地として、これに種々の量の KH_2PO_4 を添加し、この培地に鳥型菌（竹尾株）を増殖せしめて培地における全P量、無機磷酸量の減少と、培養7日後における菌体内の種々の分割にふくまれるP量を測定した。その結果は次のごとくである。

(1) 原培地に対する添加磷酸量が多い(600 mg/l 以上)と単位菌量にふくまれるP量も多い(20~30% 菌量 mg)が、添加磷酸量を減少せしめると単位菌量中のP量は漸減する。添加磷酸量を 100mg/l 以下とすると、菌の増殖度は低下するが、単位菌量中のP量は一定(約10% 菌量 mg)にとどまる。(2) 菌体中にはかなりの量の $\Delta 7\text{P}$ (一規定塩酸中 100°C 7分加熱によつて、無機磷酸を生ずるもので例えば ATP, ADP 等)が存在する。

次に P^{32} をふくむ Na_2HPO_4 を用いて磷酸緩衝液を調整し、酪酸を基質として鳥型菌浮游液を作用せしめ、嫌氣的 (N_2 通気) または好氣的 (O_2 通気) 条件の下に菌体内に摂取せられた P^{32} を、Geiger-Müller Counter を用いて計測した。その結果、好氣的条件の下においては、嫌氣的におけるよりも菌体の $\Delta 7\text{P}$ 部分、及び無

機磷酸部分に摂取せられる P^{32} は多く、NaF を加えて ATP の分解を抑制すると ΔP 部分の P^{32} は更に多くなる。すなわち酪酸を基質として酸化的磷酸化 (Oxidative phosphorylation) が起ることが明らかである。

以上の成績から菌が培養中においても、また基質の酸化に際しても、無機磷酸を大量に摂取することが明らかとなつたので、Kirchner 氏無蛋白培地に $Na_2H^{32}PO_4$ を添加し、人型 (青山 B) 結核菌の培養を行つて「 P^{32} 標識結核菌」を得た。

この菌は結核アレルギー反応の研究に用いることができる。

第 7 章 呼 吸

最近における生物の呼吸に関する研究の進歩は、機能的にはトリカルボン酸サイクル (TCA Cycle) (クエン酸サイクル) やヂカルボン酸サイクル (DCA Cycle) を、分析的には種々の脱水素酵素、酸化酵素及び磷酸の代謝系等を明らかにした。次に上の二つの立場から、結核菌の呼吸の特性を考察する。

1 TCA サイクル

菌浮游液によつて TCA サイクルに關与するコハク酸・フマル酸・リンゴ酸・オキサロ酢酸・酢酸・焦性ブドウ酸等はすみやかに酸化せられ、クエン酸・cis-アコニット酸・ α -ケトグルタル酸は一定の誘導期の後に酸化せられる。ただし、後者の酸化に誘導期を要するのは、適応酵素の活性化によるものでなく、菌膜の透過性に關係しているためであると思われる。

われわれは、鳥型菌 (竹尾株) から次のごとく TCA Cycle に關与する諸酵素を、無細胞状態に抽出した。

a) コハク酸々化酵素

鳥型菌を石英砂で磨碎後、高速遠心沈澱 (12,000r.p.m. 20~30 分) して得た上清はコハク酸を酸化し、マロン酸及びアザドによつて阻害せられる。本酵素は難溶性で、抽出困難である。

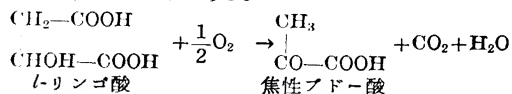
b) フマラーゼ

凍結融解法によつて強力な活性を有するフマラーゼの抽出が可能である。反応はツンベルグ管中で嫌氣的条件下に、フマル酸を基質として行い、生成するリンゴ酸を *Lactobacillus arabinosus* のリンゴ酸適応菌によつて定量したところ、 $38^\circ C$ 、5 分間で $10 \mu M$ のフマル酸から $8 \mu M$ の l -リンゴ酸を生じた。

c) l -リンゴ酸々化酵素

上述のフマラーゼ酵素液は嫌氣的条件下では、 l -リンゴ酸をも酸化する (従つてフマル酸も酸化せられる)。

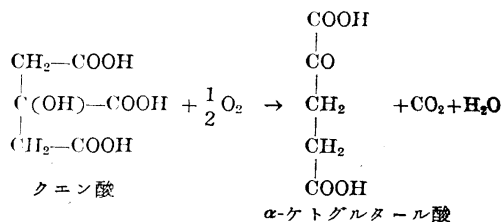
この酵素によつて catalyze される反応は、第 16 表の成績から次のごとくである。



この場合生成する α -ケト酸は、2,4・デニトロフェニール・ヒドラゾンとして分離し、焦性ブドウ酸であることを確認した。

d) クエン酸の酸化

アセトン乾燥菌は、クエン酸及び α -ケトグルタル酸を誘導期を要せずに酸化することができ、クエン酸 1 モルに対し 2 原子以上の酸素を消費する。アセトン乾燥または凍結融解法によつて菌体から無細胞状態に抽出した酵素液は、DPN、メチレン青及びマンガンの添加の下に強力なクエン酸々化作用を示す。しかして酸化生成物として α -ケトグルタル酸を証明し、この酵素によつて Catalyze される反応は第 17 表の成績から次のごとくである。



第 16 表 l -リンゴ酸の酸化

添加 l -リンゴ酸	10.0 μM
消費 酸素	4.7 "
生成 炭酸ガス	9.0 "
生成 ケト酸	9.1 "

Warburg 検圧計中で O_2 吸収の停止するまで反応 (l -リンゴ酸 1 分子につき酸素 1 原子を吸収して止る) 後 H_2SO_4 を加えて GO_2 定量。次に酸性除蛋白した反応液中のケト酸を硫酸セリウム法により定量する

第 17 表 クエン酸の酸化

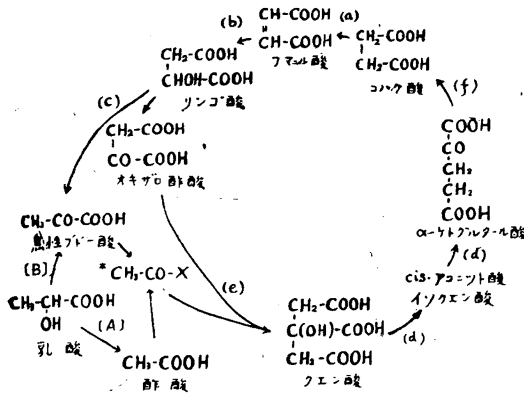
	I	II
酸素消費量	9.2 μM	36.3 μM
炭酸ガス生成量	19.1 "	—
α -ケトグルタル酸生成量	—	57.3 "
コハク酸生成量	—	8.3 "

Warburg 検圧計; 酵素液 2.0cc; ベロナール塩酸緩衝液 (PH 7.0 0.1 M) 0.5 cc; メチレン青 (0.5%) 0.1 cc; $MnSO_4$ (0.2M) 0.1 cc; クエン酸 (0.5 M) 0.1 cc; $37^\circ C$ で反応後硫酸を添加して発生炭酸ガス量測定

α -ケトグルタル酸の定量は、反応液を $KMnO_4$ で酸化後生成したコハク酸をエーテルで連続抽出してこれを豚心筋のコハク酸脱水素酵素を用いて定量する

以上のわれわれの成績と Ochoa 等の報告とによつて⁵⁾、結核菌は第 18 表に示すごとく、その終末呼吸系

第 18 表 TCA Cycle



- 註 1. (a)(b)(c)(d) の酵素は、われわれ(楠瀬・楠瀬・山村)により (e) は Ochoa, Stern & Schneider 等によつて抽出に成功した
 註 2. [A] は乳酸々化酵素 I, [B] は乳酸々化酵素 II である (第 2 章)
 * 最近の Ochoa 等の報告によると、この物質は Acetyl-Co-A であることが明らかとなつた

(terminal respiratory system) として TCA Cycle を有していると予想される。

2 呼吸酵素

菌の呼吸に関与する酵素系としては、チトクローム系・カタラーゼ・フラビン酵素系・ピリジン酵素系等が存在する。このうちフラビン酵素系が特に重要な役割を演じていると思われる。その理由は次のごとくである。

- 1) 菌の呼吸は、青酸やアチドによつて著しい阻害を受けないが、銅、銀イオンによつて阻害せられること。
- 2) 第 19 表に示すごとく、各菌型とも培地中にかなり多量のリボフラビンを産生し、その約 70~80% はエステル型である [ルミフラビン蛍光法(藤田氏法)] によ

第 19 表 各種抗酸性菌によるリボフラビンの最大産生量

抗酸性菌	培養日数 (37°C)	リボフラビン最大産生量	
		γ%(培地)	mg(培地)/乾燥菌100g
人型結核菌	青山 B	32	15.5
	上池	40	16.2
	高垣	31	20.4
	H ₂	41	16.7
牛型結核菌	三輪	59	10.8
鳥型菌	竹尾	10	13.0
駱垢菌		14	13.8
チモテー菌		27	6.9

Kirchner 氏無蛋白培地。PH 7.0。無滅菌にてルミフラビン蛍光法にて測定。培養温度 37°C, 表面培養

つて測定)⁶⁾。

3) 前章までに述べた如く、乳酸々化酵素 I は FAD を、脂肪酸脱水素酵素はフラビン燐酸を、それぞれ助酵素部分として有し、いずれも結核菌にかなり特異的な酵素であると思われること、等である。

3 小括

結核菌は、動物組織や一部の微生物と同様に TCA Cycle を有しており、また呼吸酵素系としては、フラビン酵素が重要な役割を演じていると想像される。

第 8 章 適 応

鳥型菌浮游液を用いて種々の基質の酸化を観察するとブドウ糖以外の単糖の酸化(第 2 章)、芳香族化合物の酸化(第 5 章)等には常に一定の誘導期を必要とし、その後急に基質の酸化がみとめられる。しかるに予め休止菌とこれらの基質とを混じて一定時間処理した後、充分に洗滌を行つた菌は、最初から強く基質を酸化し全く誘導期を要しない。すなわち菌は増殖をとまなわぬ場合にも基質に適応して「適応酵素」を活性化することができる。

代謝上位の物質 A に適応した菌は、A のみならず A の代謝下位の物質 B, C, D, … にも適応しているという「逐次適応法」(須田)を用いて安息香酸の代謝経路を追跡することができる。すなわち安息香酸に適応した菌は安息香酸及びプレツカテヒンを誘導期を要しないで酸化することができるが、プレツカテヒン適応菌はプレツカテヒンのみを直ちに酸化する。従つて安息香酸はプレツカテヒンよりも代謝上位にあり、安息香酸はプレツカテヒンを経て分解せられると考えられる。

しかし鳥型菌においては、マンデル酸適応菌が一部安息香酸やプレツカテヒンに適応しているという現象があるから注意を要する。

抗酸性菌が多く分布する場所は土壌であり、また実際にこの菌は土壌中の細菌に共通な性状を有している。また培養実験においては無ビタミン、無蛋白培地において増殖が可能であり、一般には好氣的発育であるが、適当な培地成分を添加すると深部増殖も可能である。

すなわち抗酸性菌は一般に環境に自在に適応して、或いは適応酵素の活性化を行い、或いは増殖に必要な物質を合成して物質代謝を営み、悪い条件の中においても生存または増殖を続けると想像される。

第 9 章 抗結核剤の物質代謝に及ぼす影響

ストレプトマイシン (STM) の抗酸性菌の物質代謝に及ぼす影響として、現在迄に報告せられているものは、(1) 高級脂肪酸の酸化、又は焦性ブドウ酸-オキザロ酢酸縮合 (Oginsky,⁷⁾ Umbreit 等⁸⁾), (2) 安息香酸及びそのオキシ誘導体等の酸化の阻害 (Bernheim⁹⁾, 山村

等¹⁰⁾), (3)ジアミン酸化酵素の阻害 (Zeller 等¹¹⁾)等を挙げることができる。

われわれは以上の諸報告を追試して、鳥型菌と非病原性抗酸性菌においてのみ(2)の阻害がみとめられることを知った。第5章において述べた如く、鳥型菌は安息香酸・ブレンツカテヒン等を、チモテー菌は安息香酸・ブレンツカテヒン・メタ及びペラオキシ安息香酸をそれぞれ酸化するが、いずれも適応酵素の活性化により、一定の誘導期の後に酸化している。この場合 STM を添加すると著明な阻害がみとめられ、殆んど酸化が起らないが、予め基質と一定時間処理した適応菌においては全く阻害がみとめられない。従つて STM は、以上の基質の酸化酵素系を阻害するのではなく、菌が基質に「適応する」ことを阻害するのである。

Karström に従つて菌(鳥型、チモテー菌等)の酸化酵素系を、構成酵素系と適応酵素系とに分類すると、前者によつて酸化せられるグリセリン・エタノール・乳酸・焦性ブドウ酸・ブドウ糖等の酸化は STM によつて影響をうけないが、後者によつて酸化せられる安息香酸・ブレンツカテヒン・オキシ安息香酸・果糖・アラビノース等の酸化はいずれも著明な阻害がみとめられる。ただし、このときの阻害は、いずれも活性化した「適応酵素系」そのものの阻害ではなく、菌が基質に「適応」することが阻害せられるのである。以上の STM による菌の「適応」の阻害は、菌の洗滌や透析によつて容易に除くことができない。また STM 耐性菌の「適応」は、STM によつて阻害せられない。

人型・牛型結核菌・BCG菌に対しては、以上のような「適応」の阻害はみとめられず、STM の作用機作はなお不明である。以上の成績と、STM が宿主である動物体の植物性機能にも直接影響を与えるとする院長渡辺教授等の成績とを併せ考えると、極めて興味深い。

パラアミノサリチル酸 (PAS), パラアセトアミノペンツアルデヒド・チオセミカルバゾン(TBI)等の抗酸性菌の物質代謝に及ぼす作用機作も不明であり、Lehman の唱えるような PAS と安息香酸またはサリチル酸との拮抗は証明することができなかつた。

第 10 章 結 語

物質代謝から見た結核菌の特性は次のごとくである。(1)嫌気的解糖作用は殆んどみとめられないが、糖の好気的分解は著明である。(2)フラビン・アデニン・チヌクレオチッドを助酵素とする特異な乳酸々化酵素を有する。(3)脂質の代謝が旺盛であり、強いエステラーゼ作用と、フラビン磷酸を助酵素とする脂肪酸脱水素酵素を有する。(4)芳香族化合物を利用することができ、或いは芳香族化合物によつて代謝が促進せられる。(5)TCA サイクルに関与する酵素系を有しており、フラビン呼吸

酵素系がよく発達している。(6)一定の物質に対して適応酵素を活性化して代謝を行う。すなわち、結核菌は一般の動植物と同様な物質代謝系を基礎として、さらに土壤中の微生物に共通な代謝系と、結核菌特異の代謝系とを有しており、頑強で広い適応性のある代謝を展開してゆくと思われる。

物質代謝の相違によつて菌型の区別が或程度可能であつて、特に芳香族化合物に対する態度が各菌型によつて異つている。また鳥型菌のみは耐熱性エステラーゼを有しており、他の菌型と明らかに区別することができる。人型・牛型結核菌・BCG菌の相互間の区別は、物質代謝の相違によつては困難である。また菌の有する酵素活性の量的差異によつて菌型を区別すること(例えばカタラーゼ、ウレアーゼ等)は困難である。

抗結核剤の菌の物質代謝に及ぼす影響はなお明らかでない。わずかにストレプトマイシンが鳥型菌と非病原性抗酸性菌の「適応」を阻害することをみとめたに過ぎない。

われわれは、さらに深く結核菌の物質代謝の特性を明らかにすると同時に、この方面から抗結核剤の研究を行い、さらに菌と宿主との Interaction に研究の歩を進めたいと考えている。

終りに、終始御指導を賜つた恩師渡辺三郎会長、並びに大阪大学理学部赤堀四郎教授に厚く感謝する。又常に御鞭撻を賜つた大阪大学今村荒男学長、市原 碩教授、堀三津夫助教授、須田正己助教授、厚生省関 誠一郎博士、勝沼六郎博士に深謝し、又菌株を分与して頂いた伝染病研究所武田徳晴教授、公衆衛生院染谷四郎博士、大阪大学竹尾結核研究所堀 三津夫助教授、結核予防会研究所小川辰次博士に感謝する。

さらにこの研究に挙げて協力して頂いた国立療養所刀根山病院、大阪市立医大刀根山結核研究所の研究室の方々に衷心より感謝すると同時に、有馬頼吉初代院長以来、三十数年にわたつて刀根山の伝統的研究精神を継承されて来た諸先輩に深く感謝する。

この研究は文部省、厚生省研究費によつて行われた。記して謝意を表する。

主 要 文 献

- 1) 笹川・山村; 阪大医誌 1 (2), 6, 1948.
- 2) Edson; Biochem. J. 41, 145, 1947.
- 3) 楠瀬・楠瀬・山村; 結核, 27, 72, 243, 1952, Nature No. 805, 1952.
- 4) 山村, 阪大医誌, 1 (3), 1, 1949.
- 5) Ochoa, Stern & Schneider; 193, 691, 1951.
- 6) 山村・渡辺; ビタミン 4, 145, 1951.
- 7) Oginsky, Smith & Solotorovsky; J. Bact., 59, 29, 1950.
- 8) Umbreit, Smith & Oginsky; J. Bact., 61, 595, 1951.
- 9) Fitzgerald & Bernheim; J. Bact., 55, 765, 1948.
- 10) 山村・笹川・安立; 医療, 3(8), 17, 1949.
- 11) Zeller, Owen & Karlson; J. Biol. Chem., 188, 623, 1951.

特 別 講 演

Ⅱ 結 核 発 病 条 件 の 検 討

国立千葉療養所長 岡 田 藤 助

緒 言

結核はどんなふうにして発病するのかについては、まだ不明な点が多いのであります。従来発病誘因として考えられておりましたものは、主として過労であります。その他不規則な生活・戦争・栄養不良等が挙げられております。なお他面から申しますと、結核感染後一年以内に発生するのが多いとか、略瘵中に結核菌が陽性となつた時にシュールが起りやすいというようなことが明らかにされております。思うに結核は、感染と発病とが一致しないことが常であること、感染の時期が不明であること、なかなか治癒が認められないということが結核の発病問題を暗黒にしている大きな原因であると考えられます。私は、ここ数年来この問題をいろいろと検討して参りました。

この研究は三つの部分から成つております。

その一つは統計的の問題でございます。第二はツベルクリンに関係している問題、第三は血清及び化学療法剤との問題であります。

以下順を逐いましてその研究の重点を発表致します。

統 計 的 の 研 究

私は昭和 16 年から昭和 21 年まで満州及びフィリピンに従軍して、その間日本軍人の結核発病についての調査を行いました。その結果によりますと、召集又は現役等によつて軍隊に入隊致しますと、多くは半年以内に結核が発病することを認めたのであります。この関係は満州におきまして大体同じような傾向であります。

小田教授によりますと、日本人でも台湾に居住している日本人と、内地の日本人とは結核死亡率に相違があるという結果をだしておられます。このような事実は第一次欧州大戦等でアフリカ土民軍におきます研究とよく一致しているのであります。軍人以外の結核患者についての研究をみますと、軍隊入隊と同様な大きな生活条件の変化が発病 1 カ年前にあつたという例はわれわれの研究で約半数認められました(第 1 表)。われわれはこのような所見から致しまして、環境変化すなわち生活様式の著しい変化が個体の抵抗力の減弱を起し、これが結核発病の原因であると考えているのであります。従来から

もこのことはいわれておつたのであります。私はこれを最も大切な要因であることを強調致したいと思います。この関係を図示致しますと、第 1 表の通りであります。

第 1 表

肺結核の発病と環境変化(481例)(昭26.12.1.現在)
国立千葉療養所入所患者

「ツ」 反 応	軍 人		一 般 人		学 生		計	
	1年 以内	1年 以上	1年 以内	1年 以上	1年 以内	1年 以上	1年 以内	1年 以上
既陽性	34	2	48	34	10	13	92	49
陽 転	12	2	17	16	6	3	35	21
陰 性	14	7	21	19	6	3	41	29
不 明	54	29	53	68	4	6	111	103
計	114	40	139	137	26	25	179	202

すなわち、ある種の環境から他の環境に変化する時個体の抵抗力が減弱して結核菌が増加すると考えるのであります。これは環境変化に生体が順応するまでの期間中に発病するものと思われまます。

欧米等の工業先進国も昔は農業国家でありました。この頃は結核は多発しなかつたのであります。しかし英国をさきがけとして工業が発達するにつれまして、結核は多発致しました。そして重工業国家として完成するに及びまして、結核は減少したのであります。この関係は結核死亡率についてみますと山型を大体においてとつているのであります。これは従来国民が農業をしていた者が工業的な職場に転換が行われたためであると考えます。そうしてこれが国全体としての結核多発を生じたものと思われまます。そして重工業国家として完成してまいりますと、職業及び住居の変動が少くなりますので、生活環境の変化が減少してまいります。従つて個体の抵抗力は減弱しないで結核の死亡率は低下するのであります。日本においてもこの関係は全く同様であります。ただ日本では工業は後進国であり、且つ又食糧需給体制の保持をしたいというような関係、或いはその他の国際的の関係から、農業国家から工業国家への移行が欧米におけるように敏速にできなかつたために、結核死亡率は多少不規

則な曲線をとつております。

これを要するに国家は農業国家乃至工業国家自体を維持しているならば、結核発病は最少なるものであり、農業から他の職業に転換する時に多発するものといえましょう。この点から致しまして、日本が将来再び工業国家となる時には人口の再編成が行われ、結核は多発することは十分予言することができると思われれます。

さらにインド等の如く主として農業国家であります。次第に原料国家としてではなくて、工業国家に移行せんとする国におきましては、結核発病の問題は注目するに値するものがあると考えます。時間の関係上以上をもちまして統計的研究の結論的事項を申し上げます。

結核菌とツベルクリン

次に結核菌の問題を中心にして申し上げます。結核菌と結核症の成立は、本症が伝染病である限り結核菌という病原体と、それが寄生する個体との相互作用によつて成立するものであります。そして発症の原因は両者のいずれかの部分の変化によつても、かなり相違した病相が発見されるであろうことは申上げるまでもないのであります。

この一つの因子であります結核菌自体の状態については、ローベルト・コッホ以来種々の研究が行われているのでありますが、まだ生体内における菌の状態についてはよく調べていないのであります。

これとともに又個体側すなわち宿主側の状態についても、不明の点がすくぶる多いのであります。私はまず第一に結核菌に関するわれわれの新研究を中心として申述べたいと思います。

結核菌は勿論生物でありますので、新陳代謝を営んでおります。この代謝産物は周知の如く「ツ」成分の一つをなしております。私はこの「ツ」を二つの部分に分けました。

その一つは菌の新陳代謝物質としての「ツ」であります。他の一つは菌体が崩壊して生ずる「ツ」であります。私は前者を代謝「ツ」、後者を菌体「ツ」と仮称することに致しました。後者すなわち菌体「ツ」は、菌が死滅した後初めて生ずるものであつて、菌が生存している間はおそらく殆んど生成されないものでありましよう。

これに反しまして代謝「ツ」は生存中たえず生成されているものであります。従つて生菌を培養している時には主として代謝「ツ」が生成されます。菌体「ツ」はつくられても極めて少ないものでありましよう。この代謝「ツ」は化学的には主として多糖体であり、菌体「ツ」はこれに反しまして蛋白質及び磷脂体としたものでありましようことは Middlebrook 氏及び Dubos 氏その他の研究によつてもほぼ想像することができるのであります。そうしてもしもこの代謝「ツ」を定量することがで

きますれば、これによつて結核菌量もほぼ推測することが可能でありましよう。すなわち代謝「ツ」が多量に証明されるならば、そこには多量の結核菌の存在が推定されるのであります。

もし個体内に結核菌が生存していると仮定しますと、この菌は通常たえず「ツ」を排泄致します。このものは局所において破壊されない限り組織液、淋巴腺を通りまして結局は血液中に流入致します。そして最後には後に述べますように主に腎臓を通つて尿中に排泄されるものであります。尿以外には汗、喀痰等にも証明されております。胆汁等ではわれわれの研究によりますと、認められる程度には排泄されていないようであります。すなわち個体内に寄生している結核菌を排泄致しまする代謝「ツ」は、主として尿の中のでてくるということがいえます。従つてもし尿中の「ツ」の定量が可能であるならば、これによつて個体内の結核菌の量及びその変動を推定することができるわけであります。私はこの点を重視致しまして研究中でありましたが、昨年の秋、馬杉・小林両共同研究者とともに、尿中「ツ」様物質の検出に成功致しました。これを研究者の頭文字をとりまして、O. M. K 法と称し、昭和 26 年 11 月に東京において、日本結核病学会関東地方会総会にその内容を発表致しました。

O. M. K 法について

定量法の原理： Middlebrook 氏及び Dubos 氏は結核菌体抽出液又は旧「ツ」で血球を感作し、未知血清の凝集価を知る方法を 1948 年に発表しました。われわれは「ツ」で感作する代りに尿で感作致しました。そして既知の免疫性を使用することによりまして、尿中「ツ」の有無を検討致しました。従つて実施方法は、Middlebrook 氏法と同様で説明するまでもないのであります。この方法で凝集が起れば尿中に「ツ」が存在しますし、凝集が起らなければ「ツ」が存在しないわけであります。

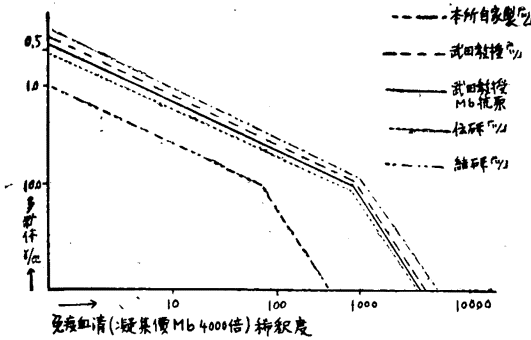
この場合尿は予め流水中で一晚透析を行つた方がよいのであります。具体的な方法の説明は省略致します。われわれは、O. M. K 法によつて多量の免疫血清を必要と致しますので、馬でこれをつくりました。これは千葉県立市川血清研究所に依頼してつくつていただいたものでありまして、青山 B 株の加熱ワクチンを数回静脈注射をし、約 40 日後に採血しまして Middlebrook 氏凝集価 4,000 倍にすることに成功致しました。

以下述べる実験の結果は大部分はこの馬の免疫血清によつてできた成績であります。

「ツ」原液並びに免疫血清の種々の濃度による血清凝集反応について：

今「ツ」原液を種々の程度に稀釈しまして、これら各「ツ」稀釈液 1 cc に血球 0.05 cc を混じ感作します。次に、Middlebrook 氏法 4,000 倍の凝集価である馬免

第2表 各種「ツ」原液の多糖体の濃度



疫血清をつくり、前に述べた各種の感作血球を作用させて凝集の有無を検します。すなわち旧「ツ」はその 2,000 乃至 2,500 倍稀釈液で感作しても凝集は認められませんでした。

本表で明らかであるように、「ツ」液が稀釈高度であれば高免疫力価の血清のみについて凝集が起ります。

又反対に濃厚な「ツ」液で感作されると、比較的力価の低い血清によつても凝集が起ります。そしてこの関係は大体において直線的な関係にあることが判明致しました。「ツ」原液もその製造によつて、製品によりまして感作能力に差異が認められます。われわれは伝染病研究所製品、結核予防会の研究所の製品、伝研武田研究室のもの、及び千葉療養所製造のもの等について検査しました。その成績は表に示す通りであります。

赤血球吸着能力と「ツ」液の濃度の関係：「ツ」濃度が 10 Y/cc, これはあとで詳しく述べますが、これ以下でありますれば菌体との凝集価は比較的直線に近い関係で示すことができます。ところが 10 Y/cc 以上の濃度でありますと、別な角度の直線となり、両者の直線は 10 Y/cc 附近で特異な突出が認められるのであります。これは血球の吸着能力の限界が 10 Y/cc であることを示しているのであります。

「ツ」定量上の範囲：最近伝研の武田教授は「ツ」原液中の多糖体を純粋に抽出することに成功されました。われわれはこの液で感作し、凝集反応を試みました。これによりまして同教授の 0.1% の液は大体伝研製「ツ」原液のそれと同じ成績であることを確認致しました。この多糖体の液を用いまして、われわれは「ツ」の量の表現には mg 及び Y を使用することができました。

「ツ」液中の多糖体の皮内反応に及ぼす影響について：
 伝研製の「ツ」原液を 200 倍に稀釈し、その 1 cc に血球 0.5 cc を加える。これを感作してその後血球を除去し、残液を 2,000 倍に稀釈しました。他方「ツ」原液を 2,000 倍に稀釈した対照を用いました。又さらに武田教授の、Middlebrook 氏反応用多糖体液 0.1% の液を同様に処理しまして、これら四つの「ツ」液を同一の人に皮内反応を試みました。その成績は第3表に示すとおり

でありまして、多糖体の入っているものでは皮内反応が全く陰性であります。旧「ツ」2,000 倍液で行つたものは反応が普通に出てまいりました。この実験によりましてわれわれの血球に吸着される「ツ」因子は多糖体のみであつて、蛋白質その他は吸着されないと結論することができました。従つて O.M.K 法によつて検出される「ツ」因子は多糖体だけであることが判明したのであります。

第3表 「ツ」皮内反応と「ツ」多糖体との関係

伝研「ツ」2000倍	$\frac{8 \times 10 (B)}{24 \times 27 (40 \times 50)}$	
伝研「ツ」2000倍 多糖体を吸収除去したものの	$\frac{5 \times 6}{15 \times 18 (40 \times 40)}$	
武田教授2000倍Mh抗原	$\frac{0}{0}$	
武田教授2000倍Mh抗原 多糖体を吸収除去したものの	$\frac{0}{0}$	

さらに又「ツ」液中の多糖体は皮内反応には全く関係がないことが明白になりました。血球を予めタンニン酸で処理しますと、Middlebrook 氏反応が鋭敏になるということは、このタンニン酸処理によりまして「ツ」液中の蛋白質が多糖体とともに血球に吸着されるためであるといわれております。O.M.K 法は勿論 Middlebrook 氏法の逆を用いたものでありまして、原理は同一であります。従つて Middlebrook 氏反応が特異的凝集反応を呈するものであるといわれておりますと同様に、O.M.K 法も又特異的な反応でありましよう。

事実われわれは O.M.K 法を非結核性の各種疾患に試みたのでありますが、いずれも陰性でありました。殊に梅毒患者及び悪性腫瘍の患者については陰性でありました。癩患者についての O.M.K 法の応用は、田尻医官によつて発表される予定であります。

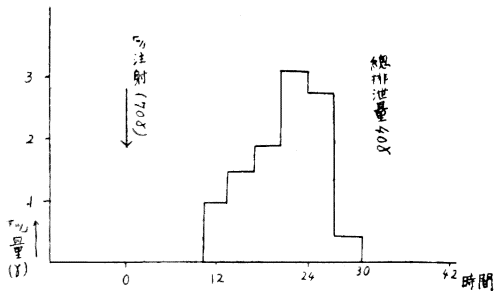
結核菌の代謝「ツ」生産量測定について： 只今の免疫血清を使用して O.M.K 法によつて結核菌の代謝「ツ」生産量を次の方法によつて測定しました。すなわち小さいシャーレ、容積が大体 10 cc のシャーレに液体培地 2.5 cc を入れる。これに結核菌塊を浮遊させます。そして 37 度の恒温に保持しながら 24 時間毎に液体培地の交換を行います。

数日間この実験を繰返えした後に毎日の培地内の「ツ」量を O.M.K 法によつて計りまして、又菌の重量を実験終了後と実験前に計り、そして菌 1 mg の代謝「ツ」量を算出しました。この方法によつて大体明らかになりましたことは、青山 B 株 1 mg の菌は平均 1 日の多糖体の生産量は 0.5 乃至 1 Y であることが明らかになったのであります。勿論菌の若いもの、年とつたもの或いは菌塊の大小、培地の条件その他によつて著しい差異が認められるのであります。

1) 「ツ」の静脈注射実験—私は旧「ツ」が動物に注射され

る時、果して尿の中にどのくらい排泄されるものであるかの実験を行いました(第4表)。

第4表 「ツ」液静注家兎の尿中「ツ」排泄経過



すなわち体重3キロの家兎の耳の静脈から、旧「ツ」7cc (これは多糖体に換算しますと、70% になります)。これを静脈内に注射してその後尿中の「ツ」を検出したのでありますが、注射後8時間乃至20時間の間にその60% が排泄されることが証明されました。

2) 結核菌浮游液静脈注射実験—青山B株の生菌の浮游液をつくりまして、家兎の静脈内に注射致しました。そうして毎日の排泄する尿を集めまして、この中の「ツ」量を測定したのであります。これによりますと、生菌10mg 注射例では注射後24時間までの尿中には多糖体は証明されません。25乃至48時間の尿中には確実に証明することができました。又生菌30mg の注射例では第1日目から尿中に多糖体の証明ができました。そうしてこれは日を逐うにつれて増量しておりました。生菌100mg 注射例ではこの関係はさらに明瞭であります。かくの如く青山B・生菌の注射によりまして家兎では20乃至30mg の菌量で明らかに尿中に「ツ」が証明されるのであります。

生体における尿中「ツ」の排泄について：「ツ」の排泄量。結核患者の毎日の尿を蓄尿しまして、その中の「ツ」がどのくらいであるかということを調べてみたのであります。従つて少量の「ツ」が排泄されるような場合には午後の尿だけが陽性であり、午前及び夜間は陰性であります。このような事実は菌自体に原因があるのか、或いは患者の、個体側の条件によつて起つてくるかということは全く今のところ不明であります。

結核患者における尿中多糖体の排除について：

1) 病状と O.M.K.—国立千葉療養所に今入所中の患者を、重症・中等症・軽症に分類しまして、これと O.M.K 法との関係を調べました。この成績によりますと、重症者は殆んど例外なく尿中に多糖体を証明することができました。しかしその量は重症者でも著しく違つておまして、案外少ないものもありました。重症者で O.M.K 法の陰性の例は、化学療法を行つたもの、或いは結核症以外の原因で重症と判定されるものが大部分であります。中等症におきましても大部分の患者に証

明することができました。軽症では凡そ半分の人が陰性であります。又作業療法施行中の患者は大部分陰性でありました。

2) 病巣の大きさと O.M.K—入所患者につきまして、病巣のレントゲン学的な大きさと O.M.K の関係を調べてみました。病巣が大きい場合には化学療法をしない場合には殆んど陽性であります。ここにおもしろいことは、レントゲン写真で病巣が証明されないような場合でも O.M.K が陽性であることは相等多いのであります。

3) 成形手術と O.M.K—手術後でも O.M.K の陽性例が非常に多いということは注目に値すると思ひます。

4) 「ツ」反応と O.M.K—これは入所患者で行つたのでありますが、「ツ」反応(皮内反応)が陰性者でも O.M.K が陽性であります。

5) 赤沈と O.M.K—正常範囲の赤沈値を示す例でも O.M.K が陽性である場合があります。

6) Middlebrook 氏反応と O.M.K—この関係はさほど関係がないようであります。つまり Middlebrook 氏のチーテルが大きい場合でも、O.M.K は必ずしも陽性ではありません。シュープと思われまふ例では、一般に非常に強く O.M.K が陽性でありました。そうして明らかに体内における菌の増加を推察することができたのであります。

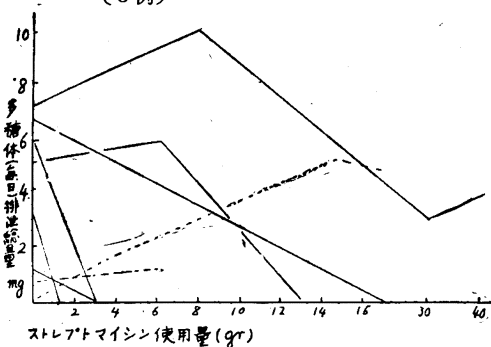
7) 個体内における結核菌の在り方について—喀痰中の結核菌と O.M.K の関係を調べますと、陰性程度度の患者は殆んど例外なく O.M.K は陽性であります。しかし作業患者等で時々培養で陽性にでるとというような患者では、O.M.K が陰性の場合も認められたのであります。

肺内における結核菌の存在は結核菌と組織との関係から分けますと、次の如く分類することができると思ひます。すなわち組織内の結核菌、組織以外の結核菌、及び両者の混合型であります。そうして組織内に存在する結核菌の「ツ」液の多糖体は血液を通つて尿中に排泄されます。しかし空洞或いは潰瘍面に存在している結核菌は、大部分、その多糖体は血液中に入らないで外界に出されるのであります。従つてこのような場合には尿中の多糖体を検定することによつて、結核がどうであるという診断は困難のように思われます。この関係が培養成績では時々陽性例のものが、O.M.K が陰性である理由であろうかと思ひます。

8) 化学療法と O.M.K—われわれは重症・中等症・軽症の患者に治療的にストレプトマイシンを使用致しまして、その後の尿中の O.M.K を調べました。これによりますと、治療後は多く陰性になることが認められました(第5表)。このことによりまして化学療法剤が結核

菌の多糖体生産を抑制していることが明らかに証明され

第5表 ストレプトマイシン注射による結核患者の尿中における「ツ」多糖体量の推移 (8例)



ると同時に、又尿の O.M.K 反応が結核の代謝産物によるものであることが明らかにされたと考えられます。しかしストレプトマイシンを注射した例で、いつも尿中の多糖体が減少乃至消失するものでありませんで、中には増加しているものもあります。症例によつていろいろであることは非常に興味があると思うのであります。

パスは経口的に与えた場合には著しい影響を O.M.K に与えるということは認められないのでありますが、静脈注射の形式で与えますと、非常に効果的であります。その他 A.T.B. 等は O.M.K に対して大きな影響を与えていないように思われます。Neo A.T.B. は相当陰転化が証明されております。

9) 集団検診法としての O.M.K—尿の O.M.K 反応を集団検診に使用してみました。まず療養所の職員について行ってみました。これによりますと、O.M.K 陽性者が 7% 認められました。又千葉県の中央保健所並びに千葉県教育長の御協力によりまして、学童並びに一般市民についての集団検診を行つたのであります。

この成績で最も興味ある事実は、小児における自然陽転例は、70% に尿の O.M.K が陽性であることであります。成人、殊に 30 乃至 40 代の陽転者では O.M.K は一般に陰性でありました。B.C.G の陽転者では O.M.K は大体陰性であります。しかし B.C.G 接種後自然感染を起したような例で、殊に小児においては明らかに O.M.K が陽性であり、両者の鑑別がこの方法で可能のように思われます。従つて全体としてみますと、この O.M.K 法は集団検診に使用が可能であると思ひます。

10) 生活様式の決定と O.M.K—外気患者で作業をしているようなものでは、臨床的治癒と認められて、その作業量乃至生活様式を決定指示する場合にこの反応が重要であると考えます。すなわち臨床上自他覚的な所見がなく赤沈値が正常で一般状態が良好であり、又発病以来の経過が順調で数年を経過している場合でも、しばしば

尿の O.M.K は陽性であります。こういうような場合に O.M.K が陽性の場合には、勿論十分注意をして、安静その他の療法を行うべきであります。これによつて多くの場合陰性化することを経験致しております。

11) 鑑別診断と O.M.K—この方法は結核の鑑別診断に重要であると思ひます。一つの例を申し上げます。

症例は 26 歳の看護婦であります。数年前に陽転致しました。2 年前に一時喀痰中に培養で結核菌の証明をしましたが、約半年の入院加療によりまして快くなりました。その後毎常結核菌の培養は陰性であり、レントゲン写真も異常が認められなかつたのであります。ところが 1951 年 10 月、赤沈値が 1 日 20 mm ありました。レントゲン撮影をとりましたところが、右上葉に三角形を呈しする葉辺浸潤の像を認めることができました。同部を断層写真によりまして調べましたところ、明らかに病巣があることを認めました。この時に尿の O.M.K をやつてみますと陰性である。Middlebrook 氏反応は 8 倍まで陽性、すなわち正常値でありましたので、非結核性の肺炎という診断を下しまして安静を命じました。その後、10 日間で葉辺浸潤は吸収されました。尿の O.M.K は数回に亘つてその後調べたのでありますが、何時も陰性であるのであります。喀痰培養も陰性であることが後で証明されました。自覚症としては軽度の咳嗽及び微熱が持続する程度であります。この人は間もなく快くなりまして、現在異常なく勤務致しております。

結核症の病理発生について

初感染の時の感染菌量は飛沫感染によるものである關係上、数百分の 1 mg 以下の量であると推定されます。この微量の菌が感染後、次第に増加し、その途中において陽転が行われ一応 100 乃至 300 mg 程度の菌量になるものと考えられます。すなわち初感染をして、その陽転前後におきましては、体の中で比較的短い時間の間に結核菌は著しく増加して、尿の O.M.K が陽性になるものでありましよう。そうして益々菌が増加してくる時には、恐らく臨病的の発病が行われると思ひます。これと反対に体の方の抵抗力が増大しまして菌の増加を抑制させるか、或いは菌を死滅させるような場合には尿の O.M.K は再び陰性となるものでありましよう。

そうして初感染を経過して後に起るところの二次結核症が再び発生する場合におきましても、初感染群内に残存していた結核菌が再び増加し始め、従つてその生産した菌の多糖体は再び尿 O.M.K を陽性にするものと考えられます。そうしてそれ以後の二次結核症の変化は初感染時におけると同じでありまして、菌の増殖が持続する場合には臨病的に発病致しますし、反対に増加が止んで、菌が次第に減少する場合には発病しないで治癒に向うものと思ひます。初感染後に起るかも知れないところの

外因性の重感染が二次結核症の原因をなすか否かの問題もその感染菌量から考えてあまり大きな役割を果していないと推察せられます。従つて私は二次結核症の発病は初感染群内の結核菌の増加によるものと考えております。二次結核の発病の始め、或いはシュープの時には必ず体の中で結核菌の増加が行われ、尿 O. M. K が陽性になると考えられます。私はこのような時期を機能的発病と呼んでおります。これはレントゲンの診断するところの形態学的な発病と対比させたものであります。これは又レントゲン学的な、形態学的な発病以前に発見されたことでありまして、結核予防上早期発見が今までの形態学的発病よりも一歩進んだものとして考えることができます。そうして「ツ」皮内反応の陽転時も、機能的発病（二次結核症における機能的発病）の時期でも、尿の O. M. K 陽性の場合には一応化学療法によつて傾挫させることができると考えております。

各種血清並びに化学療法剤による 結核菌多糖体産成に及ぼす影響

グリセリン・ブイオン培地を毎日交換致しまして、その中の多糖体を測定してみますと、毎日の多糖体の産成量が必ずしも一定しない場合があります。しかし多くの場合は大体は一致しているようであります。すなわち結核菌は一定の条件下で培養しても、毎日の結核菌自体の生活が必ずしも一定した代謝を営んでいるものではないかもしれないと考えられます。そしてわれわれは結核菌 20mg 前後の菌塊を使用したのでありますが、これでは又誤差が少し大きいのではないかと思います。

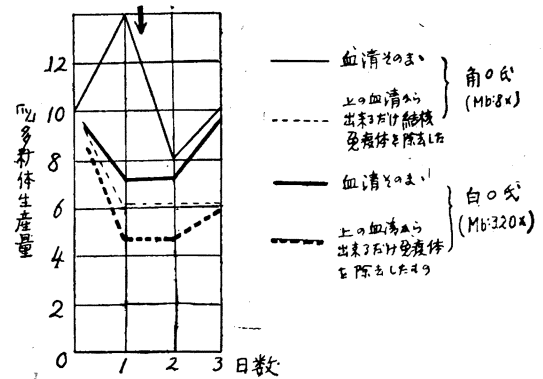
各種血清の結核菌多糖体産成への影響： SSC の法によりますと、モルモットの血清及び人の胎盤の血清は結核菌の発育に最も適しているものようであります。このためにわれわれはモルモットの血清を培地の代りとして使用してみました。この血清も又多少多糖体産成を抑制しているような所見が見られました。そうしてこのモルモットの血清の培地を、グリセリン・ブイオンにかえますと、多糖体は明らかに表に示されましたように増加しております。

次に成人、大人の健康者の血清によつてどういふ影響があるかを調べました。これによりますと単に健康者といつても、その血清にはかなりの差があるということがわかりました。すなわち A という人は多糖体の生産を完全に抑制しておりますが、B という人は軽度に抑制しております。又 C は抑制が全然なく B の血清を使いますと、かえつて多糖体の生産が増加してくるというような所見を得ております。

次に結核免疫のある血清として結核患者に Middlebrook 氏の凝集価が 320 倍のものをとりまして、この血清を 2 分し、その一部はそのまま培地中に入れ、他の一

部は予めこれに結核菌ワクチンを混和しまして型の如く免疫体を吸収除去しました後に、培地として使用し、両者の血清中における結核菌の多糖体の生産量を比較しました(第 6 表)。これによりますと、血清中における免疫体の存否は、結核菌の多糖体産成には著るしく影響を与えていないという結果が得られたのであります。又この実験は結核菌で吸収する代りに大腸菌を使いましても、大体同じような結果が得られました。又馬の結核菌免疫血清 Middlebrook 氏の凝集価 4,000 倍のものについて、前と同じような実験を行つたのであります。これ

第 6 表 結核免疫の結核菌「ツ」多糖体産成に及ぼす影響(試験管内実験)



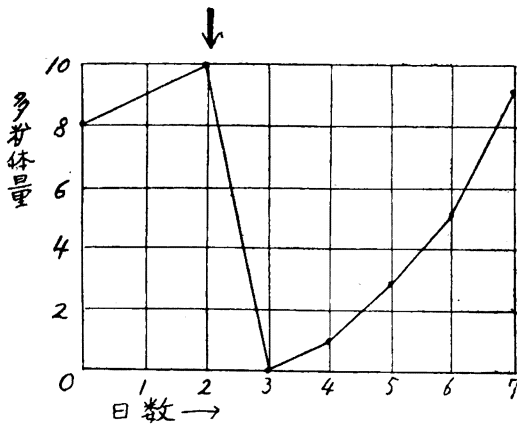
又あまり大きな差を証明することができなかつたのであります。更に非結核性の病気の患者の血清をいろいろ使つて、多糖体の産成量を調べてみましたが、最も著るしく多糖体の産成を抑制したものは黄疽の患者及びネフローゼの患者でありました。

以上の所見を総合しますと、血清中に存在している結核菌の多糖体産成に及ぼす影響は、結核菌の免疫体の存否によるものではありませんで、何らかの非特異性物質の存在が考えられるようであります。

ストレプトマイシンの結核菌多糖体産成に及ぼす影響

グリセリン培地培養菌の多糖体産成を予め測定しておきまして、この培地の中にストレプトマイシンを種々の時間作用させまして、それによる多糖体の量を測定しました(第 7 表)。10 γ /cc のストレプトマイシンをそれぞれ 8 時間、4 時間、1 時間、30 分間作用させまして、その後の多糖体の生産量を調べてみますと多糖体の産成を幾分増加させるような傾向が認められました。さらに又 10 γ /cc のものを 24 時間作用させますと、作用後の 24 時間目は多糖体が増加致しまして第 2 日目には零となり、その後次第に増加しまして 5 日目頃に漸く以前の状態に回復してまいりました。又 10 γ /cc のものを第 1 日目、第 2 日目ともに(ストレプトマイシンを)作用させましたが、同様な結果が認められました。これを要するにストレプトマイシンを菌に作用させますと、一時結核菌の多糖体の生産は増加するものようでありまし

第7表 スト・マイ(10 γ /cc; 24時間)による結核菌の「 γ 」産生能の影響(試験管内実験)



て、その後減少するように思われます。ストレプトマイシン 5 γ /cc 及び 1 γ /cc で作用させましてもまあ大体同じような結果のようであります。

バスの多糖体産成に関する影響： これも同じような実験を行ったのでありますが、この結果も大体ストレプトマイシンと同様でありまして、バスを作用させました後に一時多糖体の産成は増加の傾向があるようであります。

チビオンの影響： これもストレプトマイシン或いはバスと大体同じような所見が認められました。

化学療法剤の結核菌多糖体産成に及ぼす影響の総括： 結核菌に対する代表的な薬剤としてストレプトマイシン・バス・チビオン等の多糖体産成への影響を調べてみますと、少くとも少量の薬剤或いは短時間作用をさせた場合には、多糖体の産成は一時増加の傾向が認められました。殊にストレプトマイシンを臨床的に注射しました場合に、尿中の多糖体の量も一時増加するという成績から合せ考えまして、試験管内におけるわれわれの多糖体の産成の状況もやはり増加しているということは事実のように思われて、非常に興味ある問題だと思えます。

結 論

結核の発病という定義が必ずしもまだ明確でない現在その発病条件を完全に吟味検討することができません。そこで私は、

第1に結核のレントゲン写真上の発病の誘因として、生活環境の変化ということが最も重要視すべきであるという所見を統計的な事実から申上げました。

第2に結核発病という問題を結核菌の増減という立場から検討致しました。この研究はわれわれの新しい方法によつて結核菌の代謝物質である多糖体を定量することによつて行われたのであります。この実験方法もまだ多くの欠点を内包しているものでありますが、一応研究上の目安になり得るといふことと考えております。この

方法によりまして結核初感染の場合には、感染時の菌量が数万倍に増加するというを証明致しました。又結核発病或いはシュエブの時に結核菌の菌量が増大しますし、又反対に化学療法剤が有効である場合には、又病気が治癒に赴く時には菌の量が減少してくるといふことも証明したと考えております。そうして結核の形態学的発病に先立つて、菌の増加を確認し、機能的発病の時期が存在することを発見致しました。この機能的発病の状態を集団検診によつても発見することができますし、又この時期に化学療法を行うことによつて治癒せしめることができました。

第3にはO.M.K法を用いて人及び動物の血清、その他免疫体又はこれに混合することのできる化学的物質の結核菌の多糖体産成に及ぼす影響を検討することによつて、血清の抵抗力の測定乃至化学療法剤の効果判定に使用することが可能であると思われます。ただ本法によつて結核菌の物質代謝状況がかなり窺い知ることができると思われます。すなわち多糖体の産生も毎日の産成が必ずしも一定しているのではなく、かなり変動のあるということも考えられるのであります。又ストレプトマイシンの短時間の作用の場合には、多糖体は一時増加するものようでありまして、その後菌の生活力が衰えてくるというような感をいだくのであります。

これを要するに結核発病条件の検討は、現状においては甚だ不十分でありまして、将来の研究によつて初めて完成されるものでありましよう。しかし一応私が表に示しますように、発病は第一に結核菌の量の大小が問題であると考えます。そうして生体内の菌の増加の原因として抵抗力が減退することであり、さらにその源は個体の環境変化に重点をおかるべきであろうと考えております。この関係を図示致しますと、表に示す通りであります。すなわち個体内に何らかの環境変化、これは一種の刺激であると考えられるのでありますが、この環境変化が作用した場合に、この刺激が適当な刺激でありますと、生体は抵抗力が増加し、過度のもの或いは病的な刺激でありますと、抵抗力が減弱致します。この抵抗力の減弱状態は現在のところ不明の点が多いのでありますが、結核菌に対しては、S.S.Cの法、われわれの試験管内における結核菌の多糖体定量法によつて証明することができると考えます。この抵抗力減弱の状態が長く続きますと、体の中の結核菌は次第に増加し始め、機能的発病を起し、最後には形態学的な発病に至るものでありましよう。又抵抗力の減弱した時には非結核性の疾患或いは非細菌性の疾患も多発するものようであります。

前にも述べましたように、結核発病の問題は現在不明な部分の方が明らかな部分の方よりも、はるかに多いと信ずるものでありまして、今後益々研究をしなければならぬと思ひます。私の研究がこれらの点につきまして多少とも寄与するところがありましたら、誠に幸いです。

特 別 講 演

Ⅲ 免疫生物学的機轉に関する ヌクレイネミー学説の発展

有馬 研究所長 青 山 敬 二

I 緒 言

私がヌクレイネミー学説を提唱するに至った根拠はツベルクリン過敏症の成因を究明せんがために昭和7年に研究を開始して以来逐年発表してきた実験成績にある。これ等の研究成績から大約次のごとき結論が得られた。

1) ツベルクリンは明らかに一種の不完全抗原すなわちハプテンであり、これに対する賦活体は細胞核の崩壊産物——今日でいう低重合デオキシリボ核酸——である。

要するにツベルクリン過敏症は細胞崩壊に由来するヌクレイネミーを必須条件として成立するところのハプテン的免疫現象¹⁾²⁾⁻¹⁸⁾である。

2) 臨床でも動物実験でも血沈速度とヌクレイネミーの程度とは大体に平行¹⁵⁾¹⁹⁾するものであるが、実験的には採り出した健常血液に種々量のチモ核酸曹達を添加するとその核酸量に並行して血沈が促進¹⁹⁾される。

リボ核酸を用いたのではかような血沈促進作用は認められなかつた²⁰⁾。

このことから見ると臨床血液に移行したデオキシリボ核酸は同時に増量してくる α -グロブリンと結合²¹⁾²²⁾して両物質が相俟つて血沈促進の作用をなすものと考えられる。

その後ことに西洋では大戦中から戦後にかけて核酸そのものに関する研究が非常に進歩したが、私どもの方では最近大野が彼の協同者とともに主として組織化学の立場からヌクレイネミー学説を発展させて遂に一般免疫生物学的機轉を闡明する段階にまで至つたのである。

本講演は大野等の業績の大要を紹介するのが主たる目的であるが終りに抗原関係の新知見にも少々触れて兼ねて私の意見を述べて見たいと思うのである。

協同研究者とその作業分担は次の通り、

- (1) ツ - 過敏症関係……平林・斉藤・檀田・森・谷口・橋本・田川
- (2) 血沈促進因子……森・斉藤・楠・橋本・宮本
- (3) 免疫機轉関係……大野 乾及びその協同者(諸林・

和田・足立・鈴木・川井・小林・始関・渋沢・李)

- (4) 抗原関係……青山(撰)・安保・大野・紙野・柳井

II ヌクレイネミーの弁

ヌクレイネミーの定義²³⁾は「血清が Feulgen 氏反応陽性を呈するほど多量の DNA が血液中に含有される状態」というのであるが、厳密には RNA も血中に移行するのである。

ヌクレイネミーという用語は実は妥当でない憾はあるが、これは抑々の始めに「核に由来する塩基好性物質の血中出現」の意味²⁾から出発したので、今ではこれに「核酸血」の意味をもたせている。

人間及び多くの動物の正常血液中には極く僅かの核酸すなわち F-R (Feulgen 氏反応) には掛らぬ程微量の DNA は含有されており¹⁰⁾²⁴⁾²⁵⁾²⁶⁾ 精細な証明法では能く検出されているのである。

ところが面白いことには豚は例外でその正常血清は著明な F-R を示す¹¹⁾のである。

核酸は細胞内だけで生成するもので決して血液中では合成されないものであるから、このものが血液中出现することは細胞の死滅以外にはあり得ない。よつて豚では著明な生理的細胞崩壊があり、人間等でも生理的に多少の細胞崩壊が行われていることが背かれる。

しからばその生理的細胞崩壊とはいかなる場所でいかなる細胞が死滅することを指すのであろうか、またその崩壊の動機は何であるかという疑問が起るのであろうが、それは次に述べることで自然明瞭になる。

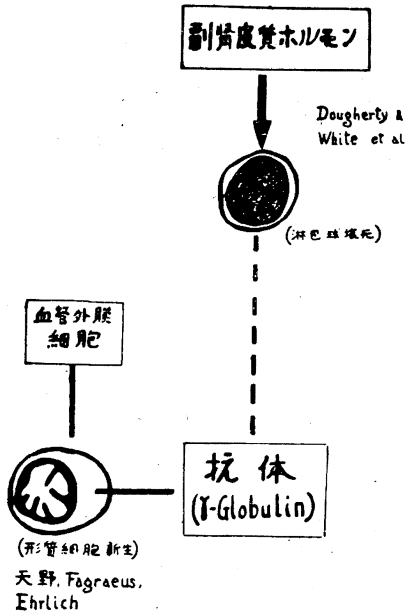
III 抗体産生機構

現今の学問では免疫抗体は γ -グロブリンの誘導体であるということに確定したといえるであろう。ところで抗体がいかなる細胞によつて合成されるかに関しては未だ議論は終結しておらぬ。しかしその中にも天野²⁷⁾、Fagraeus²⁸⁾等の形質細胞説が最も有力と考えられる。それは血管の外膜細胞が分化して形質細胞が新生しこの

ものが抗体産生の母細胞であると主張するもので充分の根拠に立脚している。

ところが一方アメリカで Dougherty & White等²⁹⁾³⁰⁾は淋巴球説を唱えているが、それによると副腎皮質ホルモンの支配を受けて淋巴節の芽中心で淋巴球が死滅し同時に血液中では淋巴球数が減少して抗体量は増加するという理由で淋巴球が抗体産生母体であるとなす考え方である。

第 1 図



この学説は淋巴球の生理的崩壊の合目的性を喝破した点ではなはだ有意義であるが、しかし淋巴球から抗体が産生されるという点にはそのままには受取り難いので、普通血液に見られる淋巴球は裸核に近く原形質は、はなはだ貧弱で RNA をも含有しておらず、従つてこれが γ -グロブリンの如き蛋白を合成したり貯蔵するとは思えないのである。

なお学者^{31)~34)}によつては淋巴球もその幼若時代には抗体を産生するであろうと考える向きもあるが、それは淋巴球の前身であるところの淋巴芽球よりさらに若い塩基好性細胞がややもすると形質細胞とはなはだ紛らわしい場合があることから来た錯誤乃至は細胞の出所や名称に関する異見に過ぎぬようである。

大体のところ、抗体産生の細胞は「淋巴球か形質細胞か」というのが解決困難な問題となつているのである。

次に述べるのはこの問題を解決するための実験成績²³⁾である。

1 淋巴球の崩壊産物

まず淋巴球が崩壊したために生ずるのはいかなる物質であるかを吟味する必要がある。

豚の副腎皮質ホルモンは他の動物のものより遙かに強

力³⁵⁾のために実験材料として便利なので、これを動物に注射して淋巴節の状況を細胞化学的に観察した。実験方法の中で核酸の証明には F-R で DNA を知り、P.MG 染色で MG 好性の高分子 DNA 及び P 好性の RNA と低重合 DNA を証明し、さらに P 好性の両核酸の識別にはリボヌクレアーゼ作用による消失を応用する。ヒストンの分離分解にはクレジール紫によるメタクロマジーとミロンの蛋白反応を応用した。

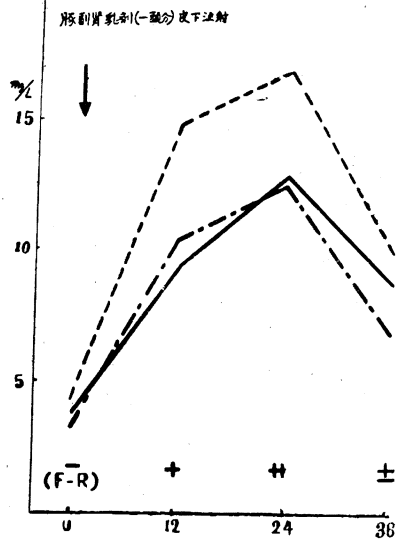
所見としては芽中心で頻りに淋巴球が死滅崩壊する像が認められその際細胞核からはヒストンが離れて速かに分解し、核酸は重合度を解いて着々と低分子化することが証明された。かようにして淋巴球が壊れて血液中に移行するものとしては低分子 DNA の他には目星しい物は何も無い。つまり γ -グロブリンのごときものは認められないというわけである。

私どもからすれば、この低分子 DNA が遊離することが極めて重要なのである。

2 淋巴球壊死とヌクレイネミー

副腎皮質ホルモンの作用を蒙つて死滅した淋巴球から低分子 DNA が血液中に移行すればヌクレイネミーが起る。その状況はここに示す図のとおりで、全核酸量の定量値はホルモン注射後 24 時間を頂点として 36 時間では復旧の傾向を示した。

第 2 図 全核酸性燐とフォイルゲン反応



DNA の消長を窺う目的の F-R も 24 時間で反応最も顕著で全核酸の定量所見に準じた成績を示している。

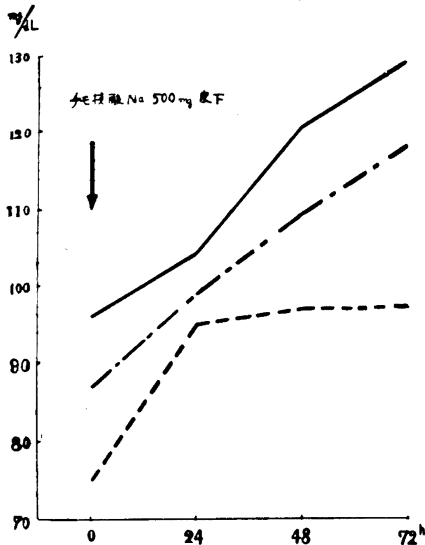
ここで注意すべき点は DNA の出発量は約 4 mg/L であるがその増量の極点では 17 mg/L 辺りで、始めに比べて 4 倍強という事実であつて、これが後出のヌクレイネミーの「閾域」である。

3 ヌクレイネミーと血清オイクロブリン

淋巴球の壊死とともにヌクレイネミーが起ることは実

に厳然たる事実である。しかればこのヌクレイネミーの影響で血液中に γ -グロブリンが遊離することはないであろうかとの考えから、家兎にチモ核酸曹達を皮下注射して検べた結果血清中のオイグロブリン(正しくは γ -グロブリン)は核酸投与後 24 時間から着実に増量して 72 時間でもその傾向は衰えなかつた。試獣 3 頭についての実験結果は第 3 図の如くである。

第 3 図 血清オイグロブリン



4 低重合 DNA と形質細胞

ヌクレイネミーの影響で血清中に γ -グロブリンが増量した以上、このものを産生する細胞がなくてはならぬ筈である。

よつて家兎の臍にチモ核酸曹達を注射して膝窩淋巴節を検査したところ、24 時間で髓洞に面した髓索部に未熟な形質細胞が現れ始め 48 時間では髓索は定形的なマルシヤルコ型の形質細胞で充満しており、この傾向は 72 時間後も続いていた。この事実と前出第 3 図の曲線とは互いに照応する。

この実験の結果オイグロブリンの産生母体が形質細胞であることが確認されたと同時に形質細胞は低分子 DNA の刺戟を蒙つて増殖するという新事実が発見されたのである。

低重合 DNA が形質細胞系を刺戟してこれを新生増殖させる事実は日常何時でも容易にこれを見ることができ

る。それは何か炎衝を伴う病巣では初めに遊走してきた顆粒白血球が壊死した結果細胞核から DNA が遊離する頃にその病巣周囲には形質細胞が集簇して認められる。結核の場合でも乾酪巣の周辺には形質細胞が集積している。すなわち病巣は抗体産生細胞で包囲されるわけで、このことは免疫の基礎であり、病毒に対しては勿論、自己細胞と雖もそれが異常分解の結果異物性に變化するな

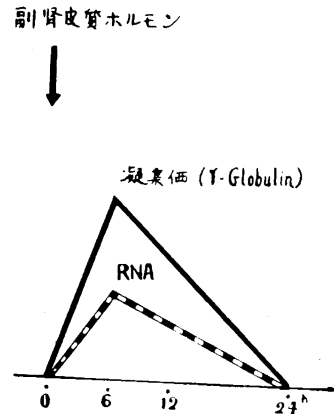
らばこれに対してもまた免疫学的に対抗するための反応態勢に他ならぬ。病巣部が他の部よりは特に強く感作されると考えられる理由もここにあるといえる。加之、このことはいわゆるパテルギーと密接な関係にあるべきことも当然でアレルギー問題に関しても重要である。

5 形質細胞原形質融解³⁶⁾

副腎皮質ホルモン注射を契機として形質細胞が新生する結果、血液中には γ -グロブリンが増加するがそのことが明らかに認められるのはホルモン注射 48 時間後に多数の形質細胞が新生集簇した頃であることは前に述べた。

しかるにこの事実とは別に副腎皮質ホルモン注射 6 時間で血清中の抗体が急激に一過性の増量を示すこと³⁷⁾が知られている。

第 4 図



ところがこの現象の由来は不明であるが、これには何か理由がなくてはならぬ。

よつて試みにラットの臍に Na-DNA を注射して 72 時間すなわち膝窩淋巴節に形質細胞が集簇した頃を見計つて同じ臍に副腎皮質ホルモンを注射して 6 時間経つて膝窩淋巴節を検査するに既存の形質細胞が原形質融解を起してその内容物たる γ -グロブリンを放出する状が認められた。このとき RNA も同時に血中に遊離する。

この事実から副腎皮質ホルモンは一方ではヌクレイネミーを介して間接的に形質細胞を増殖させるが他方では既存の形質細胞に対して直接に作用して γ -グロブリンを放出させることがわかつた。これによつて先の不明とされた早期一過性の抗体増量の原因は説明される。

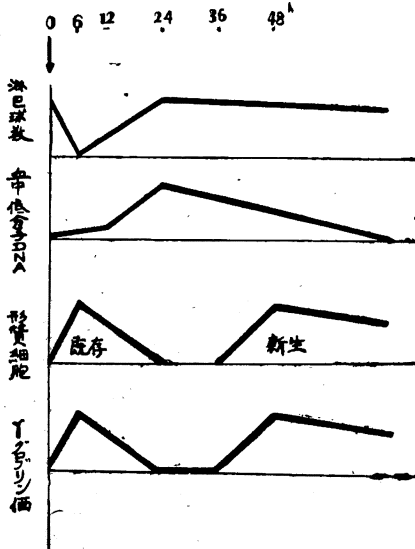
かように既存の形質細胞が副腎皮質ホルモンによつて原形質融解を来してその内容物を一頓に血中に放出する現象は抗元抗体反応と重要な関係にあると思われるが、このことについては最後になお一度述べる。

6 小 括

以上実験の結果副腎皮質ホルモンの作用から血液中 γ -グロブリン増加までの順序と時間的推移の関係はここに

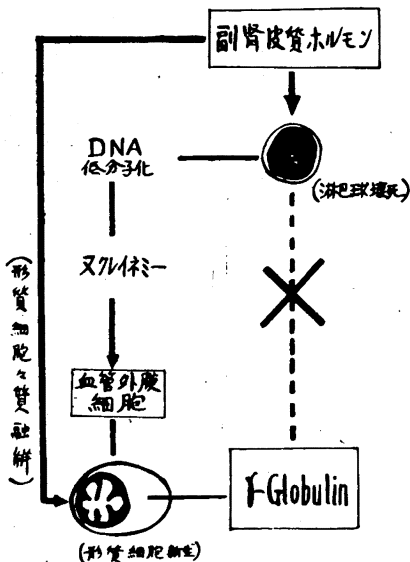
示す模型図の如くである。

第5図 副腎皮質ホルモン投与後の変化



- 1) まずホルモンの支配を受けて6時間でリンパ球が頻りに死滅する。
 - 2) 死滅リンパ球の核の崩壊産物たる低分子DNAが血液中に移行する(ヌクレイネミー)。
 - 3) 血液中の低分子DNAは形質細胞系を刺激してこれを新生増殖させる。
 - 4) 増殖した形質細胞はまた副腎皮質ホルモンの作用を受けて原形質融解を起す。これによつてγグロブリンが血液中に増量する。
- 以上のごとくであつて副腎皮質ホルモン作用によるヌ

第6図



クレイネミーから抗体蛋白の血中遊離までの所要時間は大体2—3日でこの期間がいわゆる「陰性期」に相当するといえるであろう。

かように判つて見れば前に述べた抗体産生に関する二つの学説は同一現象の起点と終点とに割居したものであつて、それぞれ有意義ではあるが、ただその中間が不明なために解決困難な論争となつていたわけで、今や両学説はヌクレイネミーを介して円満に握手するに至つたといえる。

要するにリンパ球の死滅から抗体蛋白産生までの道程が首尾一貫してなんら矛盾なく明白となつたのである。

IV 補足実験

1 刺激の強さの問題³⁸⁾

Selye³⁹⁾が教えるごとく生体に何かの刺激を与えた場合その刺激の強さに応じて副腎皮質ホルモンの分泌が昂まるのは事実であつて、このことは私どもからすれば「刺激の強弱に従つてヌクレイネミーの程度が決まる」といい換えてよいわけである。

しからばいかなる場合でも刺激の強さとヌクレイネミーとは平行するかというにそうとばかりは行かぬので、それにはある閾域があつて加えられた刺激、従つて分泌された副腎皮質ホルモンの作用が相当強い場合でも血清中の低分子DNA量は先きに曲線で示したとおり大体正常値の4—5倍という閾域を限度としてそれ以上は増量せぬのが普通である。この閾域調節のことを考えて見るにこれは主としてリンパ節の芽中心で過剰の低分子DNAを網内系食細胞が捕えて処理することによつて行われているといえる。

ところが後に述べるごとく急性伝染病で極度のヌクレイネミーが起る場合には血液中の単球が矢張り低分子DNAを頻りに貪喰するのが認められる。

なお血液中に移行したDNAがカルシウムと結合して不溶性性塩を形成すること²³⁾が知られてきたがこのことは病巣の石灰沈着に重要な関係があつてしかるべきであるが同時にヌクレイネミーの閾域調節にも多少の意味が無いともいえないであろう。

要するに適度なヌクレイネミーは時に取つて必要な生体反応であるが過度の核酸血は生体には却つて不都合であるためにこの閾域調節が行われるに相違ない。

しかし以上のごとき調節作用も法外に苛烈な刺激に遇えば次に述べるごとく遂に失調に陥るのである。

2 苛烈な刺激の影響⁴⁰⁾

生体に苛烈な刺激が加わつた場合、例えば急性伝染病のごとき非常事態においては、リンパ節では芽中心は形成されず、随所に例えば血管周囲性のリンパ球浸潤部においてさえも旺んにリンパ球死滅が行われて強度のヌクレイネミーの原因となつている。この場合過度のヌクレイネミ

を防ぐ目的で動くのは血液単球であつてその原形質中には低分子化したDNAを頻りに摂取しているのが見られる。

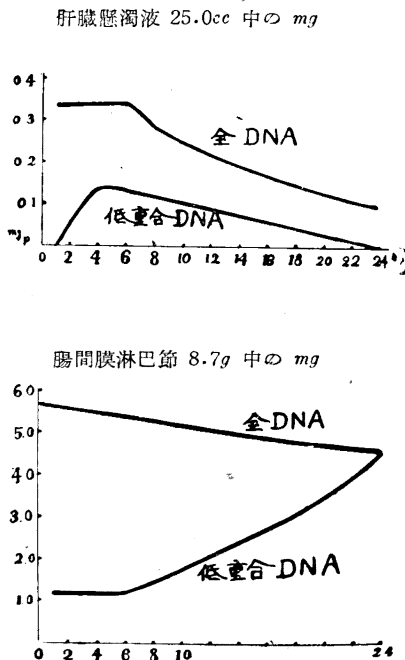
また、試獣の皮下に熱湯を注射して火傷を起させるとその後6時間で副腎の索状層の細胞は全ホルモンを搾りだして空虚の状態を呈し、淋巴系組織では単に芽中心といわず全組織一面に多量の低分子DNAが堆積しているのが認められる。この場合、さきに述べた喰細胞の調節力も間に合わぬわけで生理的量の50倍というごとき桁外れのヌクレイネミーが起つてくる。この場合の淋巴組織の所見はホルモン注射の場合とは違つて全面に塩基好性細胞の新生が旺盛で形質細胞系は無惨に荒廢して再生不能を思わせる程である。

このことから観ても免疫の場合など抗原の刺戟が適度な時は効果優秀であり、強過ぎる刺戟は却つて逆効果を来すことの根拠が明瞭である。もつとも刺戟の強さというものは固定的ではなくこれを受ける個体の状態と相関関係にあることは申すまでもないが、兎も角しばしば引用されるArndt-Schultzの法則はこの場合にも通用する訳である。

3 血中 DNA の給元¹⁾

ラツテ及び犬の膵・肝・淋巴節・睪丸を37°Cで自家融解させてそれらの組織細胞のDNAが低分子化するに要する時間を細胞化学的に検べた結果膵細胞が最も早く3時間、淋巴節細胞と肝細胞とが同じで6時間、共存する纖維細胞、神經細胞は精原細胞、精母細胞とともに10

第7図



時間を要した。精子核のDNAは48時間まで依然として高分子の状態を持續して分解酵素をもたぬものように受けとれた。

要は肝臓と腸間膜淋巴節とはほぼ同じ強さのDNAの解重合酵素をもっていることが証明されたのである。

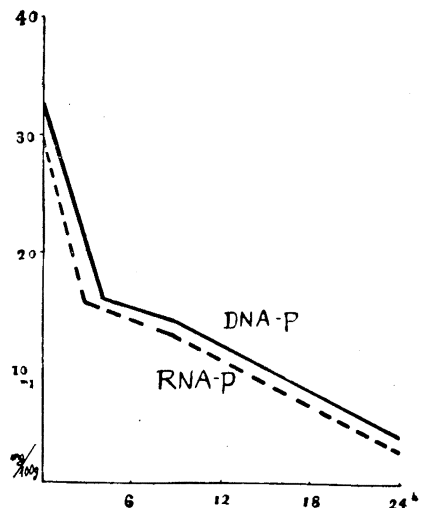
よつて犬について上記両組織の自家融解実験を行つて可溶性低分子DNAの出現する状況を生化学的に觀察したのであるが、その結果自家融解24時間で肝臓ではDNA総量は1/3に減少して可溶性DNAは零となつている。すなわち低分子DNAの分解は終末まで進行した証拠でこれは肝臓にNukleotidase及びNukleosidaseが豊富に存在するためである。

淋巴節では総核酸量は殆んど減少せずしかもその全量が低分子DNAとして安定していることが判る。これは裸核に近い淋巴球にはNukleotidやNukleosidの分解酵素が欠如することを物語るものである。

このことから見ると、皮下または臓器に火傷を与えたとしてもその組織崩壊からくる低分子DNAは恐らく容易に終末まで分解して終うと考えられる。従つて火傷という強烈な刺戟の後に強いヌクレイネミーが起つてもそれは直接局所で壞死した細胞に由来するというよりはいわゆる「下垂体-副腎系」が激励された結果淋巴球が死滅して安定な低分子DNAが遊離するに至つたという二次的現象と見るのが穏当であろう。

以上の事実から推して考えると、さきにツベルクリン過敏症の成因として且つまた血沈促進因子として重視した低分子DNAは局所の細胞崩壊というよりは局所に起つた刺戟によつてホルモン作用が増強した結果淋巴球が壞死に陥つたための二次的なものが主であると見るのが

第8図 腎臓の核酸分解作用



妥当であろう。この点従来のヌクレイネミー理論に訂正を加えておく。

4 血中核酸の運命¹²⁾

血清中に遊離した核酸が生体内でいかに処理されるかというに、それは腎臓に集つてそこで分解されて終うことが判つた。

図は犬の腎臓の自己消化による核酸の分解の状況を示すもので、DNAもRNAも速かに分解されるのであるがこれで見ても腎臓には強力な核酸分解酵素のあることが窺われる。

又試みに4人の健康成人の尿を分析した結果DNA及びRNAは零でその代りこの両核酸の分解物であるそれぞれのヌクレオチドが約6mg/L 検出されたがこの値は血清中核酸の生理的量に照らして当然予想された通りである。

マウスに Mono- 沃度醋酸を与えて中毒させると劇的な淋巴球及び中性好性白血球の死滅が起るが、この時腎臓の糸球体のボウマン氏嚢には半月形の像を成して低分子DNAが停頓しているのが見られる。つまり血清中の核酸がここに集中するのである。

以上の事実からして血清中の核酸はDNAもRNAも遂には腎臓に集つてそこで強力な分解酵素の作用を受けてバラバラに分解して終うと考えられる。

かように判つて見ると、腎臓は単なる排尿機関ではなく、生理的には勿論、病的刺激によつて発動された生体反応の作用物質である核酸の処理をも受持つところの重要な臓器としてこれを見なおす必要があるわけである。

V 初生児と抗体¹³⁾

初生児の血液における γ -グロブリン乃至抗体についてマウスの実験であるが、胎生期は勿論生後暫時の間は次表に示すとおり γ -グロブリン産生機構は全然認められない。

従つて初生児が初乳に混じた抗体蛋白を飲んで淋巴管

表

	胎 後 見	時間				
		24	2	3	4	5
血中低重合DNA	-	-	-	+	+	+
副腎索状層	-	-	-	-	-	+
形質細胞	-	-	-	-	-	+
血中抗体	-	初乳+	摂取→	以後→	→	→
腺外分泌	-	-	+	+	+	+

經由でこれを流血中に取り入れることは人畜共通であることは申すまでもない。

マウスは生後24時間迄は脾臓の線細胞が全然休止状態に在つて蛋白分解酵素を分泌することはないのである。それ故にこの24時間の中ならば γ -グロブリンはなんら変化を受けずそのまま吸収されるわけである。

ところが生後2日目ともなれば酵素分泌は勃然として醒めるので以後は摂取された γ -グロブリンは分解されて抗体としては無効となつてしまうこと当然である。

生児が自分で抗体を生産し得るのは生後5日頃すなわち副腎皮質が完成される頃からと考えられる。

もつとも生後3日位で脾臓や淋巴節に、芽中心はないが、低分子DNAが平等に分散しているのが認められる。この時期には副腎の索状層は未だ発達しておらぬので、斯様な早期における低分子DNAの出現の動機は不明である。実はこれもヌクレイネミー現象に他ならぬと考えられるのであつて、私どもはこれに関する仮説もつてはいるがそのことはここでは差控える。

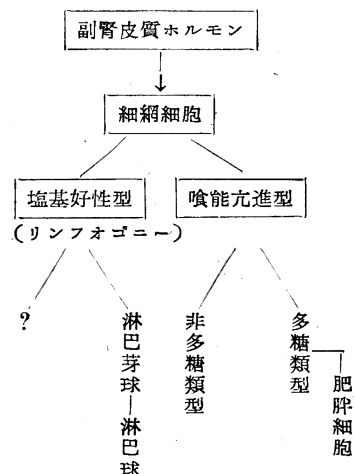
VI 副腎皮質ホルモンと細網細胞系¹⁴⁾

1 網内系賦活

副腎皮質ホルモンは淋巴球支配の他に網内系を賦活して次のごとき二様の分化を起させることが判つた。

その一は塩基好性型すなわち幼若型への還元でこれは淋巴芽球を経て淋巴球へ移行する道程であつて、前述の形質細胞系を激励する目的のために犠牲となつて死滅した淋巴球を補填する目的性と解せられる。

第9図



その二は喰能昂進型でこれには多糖類をもつたものもたぬものとの二種類ある。その中で非多糖類型の方は淋巴節の芽中心で新生するがこの細胞は前にも述べたとおりその場所のできた過剰の低分子DNAを捕捉処理するのが一つの任務であると覚しく、これによつてヌクレイネミーの閾域調節に与かるものと考えられる。

多糖類型の方は淋巴洞の上皮からいわゆるジーマスカタルの像を呈して旺んに分化する。かくして分化新生する多糖類型貪喰細胞の数は全身では夥しい勢力に達する管であるが、この細胞はいわゆる「組織球」で特に貪喰能が強く、免疫機転に関して重要な役割を演ずることは周知のとおりである。

2 肥胖細胞関係

肥胖細胞は副腎皮質ホルモンによる網内系賦活の際に分化した多糖類型の一部がさらに分化してできたものらしく思われる。

既に知られたとおり、この細胞はヒスタミンに対する拮抗物たるヘパリンを包蔵するのが特長であるが、この細胞はまた副腎皮質ホルモンの作用を蒙つて顆粒解離を起してその内容物を放出することになるのである。

およそ免疫機転の過程ではヒスタミンの生成される動機が色々考えられるのであるが、いずれにせよこの毒物に拮抗する目的から肥胖細胞の融解とその補給的新生とが同じホルモンの作用によつて兼ね行われるものと考えられる。

VII 総括

γ-グロブリン産生の機序と網内系賦活とはともに副腎皮質ホルモンの作用に端を発したのである以上、この全機転は当然脳下垂体ホルモンの支配下にある筈である。

従つて下垂体—副腎系になん等かの刺激を与えた場合の生体反応の中に次の模型図で示されるごとき防衛機構が確認されることは極めて重要であつて、もしこの場合刺激が抗元物質の投与であるならばこれは必然的に抗体産生の機転となる理である。

今その要点を挙げるならば、

1) 一方で細胞の崩壊が起ればその傍からこれを補うための新生が営まれる。すなわち淋巴球、形質細胞及び肥胖細胞の死滅と新生がそれである。

2) 抗体産生の過程中またはこの過程の随伴現象としてヒスタミンが生成されることは殆んど必然的と考えら

れる。肥胖細胞の新生と破壊が兼ね営まれるのはこの毒物に拮抗して生体の防衛機転を円滑に遂行するための目的性と解せられる。

3) ヌクレイネミーの閾域調節の目的は淋巴節の芽中心で非多糖類型貪喰細胞が過剰の低分子DNAを捕喰処理することによつて営まれると考えられる。しかし非常事態に因つてこの調節が破れて苛烈なヌクレイネミーが起つた場合は単球が血中の過剰DNAを捕喰するために活躍する。

4) 貪喰能が特に旺盛な多糖類型貪喰細胞すなわちいわゆる「組織球」は抗元物質の侵入に備えて待期の姿勢にあるといえる。

以上のことだけでも綿密周到な機構であるが生体の防衛機転なるものはさらに顆粒白血球その他あらゆる防禦施設と複雑微妙な生理機能との渾然たる綜合によつて完遂されるものに相違ない。

VIII 考察

1 非特異性免疫

近頃「副腎皮質ホルモンには非特異性に抗体産生を促がす作用はない」という否定的な報告もあるが、これはホルモン投与が大量に失した結果塩基好性細網細胞を増殖させる作用に偏してそのためヌクレイネミーを介して営まれる形質細胞増殖が機械的の圧迫で妨げられるに至つたことから来たところの誤りに相違ない。

前に述べた通り、なんら抗元物質を投与することなくただホルモン作用から出発して斯程の免疫的機転が発動されることは間違いないのである。

従つて、いかなる刺激方法によつてでも良い、下垂体—副腎系を起励するに足る Stress ならばそれに応じて既述の現象が起る道理である。ここに非特異性免疫あるいは刺激、変調療法などに対するある範囲の根拠を求めることができる。

ただし、免疫学上特異性抗元と非特異性刺激との優劣は論ずるまでもないことである。

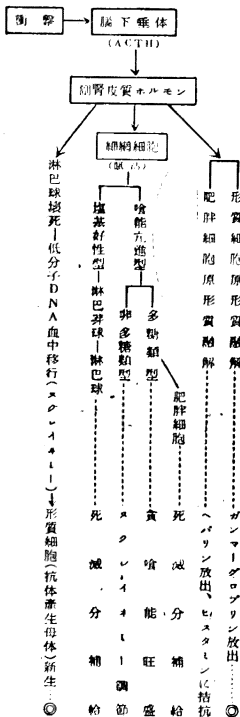
もし単にγ-グロブリンを増加させるだけで良いという場合であれば徒らに非特異的の刺激を用いてホルモン系を激励する間接的方法よりは寧ろ核酸逋達を以て直接的に正常抗体産生を刺激する方が捷徑であり有利であろう。

さらにまた抗元物質を核酸で補佐することは時に當つて大いに有利な筈である。これらのことに関しては別に発表の機会があると思う。

2 感作と抗元の資格

以上で下垂体—副腎系刺激に因つて正常抗体が備蓄せられる順序が明らかとなつたと思うが、この正常γ-グロブリンはそのままでは本統の免疫抗体ではなく、周知の通り、一応組織球に捕喰されてそこで抗元に適合する

第 10 図



ように処理せられて始めて真の意味の抗体と成るわけでこのことがいわゆる「感作」の根元である。

また免疫学の常識どおりに抗原は必ず「可溶性でなければならぬ」というのが鉄則である。換言すれば、溶けないものは抗原としての資格がないのである。

細菌のごとき有形物を溶かすことも貪食細胞の役目であつて、細菌はまずその表面から溶けて抗原となり抗体産生を促がすのであるが、始めから溶存する毒素の如きものに対しては逸早く免疫抗体が産生される理である。

要は、細菌の場合まずその体表物質が免疫元となり、これに対してできた抗体によつて細菌はその体表面から侵されるといふのが「抗菌免疫」の本筋である。免疫学上細菌体の表面の状態がいかに重要であるかが窺われる。このことは細菌の体表面が全然不溶性である場合とこれとは反対に抗原物質が菌体の表面に露出している場合とを想像するならば理解は頗る簡単であろう。

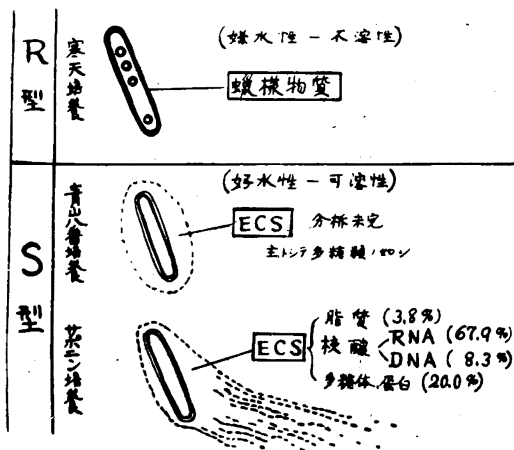
以上は細菌抗原の一般論であるが、この理論は当然結核菌にあてはめて検討するべきである。

普通(R型)結核菌の表面は嫌水性、不溶性のいわゆる蠟様物質で被われているがためその抗原性ははなはだ疑わしいのが当然である。ところがツベルクリン物質は始めから菌体外に溶けてでているので、このものはハブテンではあるが抗体産生を促がすものであることは緒言で述べたとおりである。

結核では免疫が貧弱な代りにツベルクリン過敏症が顕著であるということの原因は実にここにあるのである。

もし結核菌体の表面に抗原物質すなわち免疫元が露出しているならば結核の免疫事情というものは従来とは大いに異つて良い筈である。

第11図 結核菌の体表の状況



私どものS型培養の菌では抗原物質が菌体の表面に露出してそれが好水性乃至可溶性なのが特長である。この体表物質をECS⁴⁵⁾と呼ぶが、このものの組成は

培養法によつて相違を示す。

その中、最近分析を経たサポニン培養菌のECSは脂質・核酸・多糖類・蛋白等から成つていることが判明したが、これでは特に目立つのはRNAの量が著しく多くECS全量の約3分の2に当ることで、これは菌が若くて能動的な状態にあることの証拠である。一般に細胞でも細菌でもRNAが豊富なのは幼若の特徴であることは常識のとおりである。

核酸そのものは抗原ではないが抗原との因縁は極めて重大であることは既述によつて自然理解される。

私どもは菌のECSを利用して免疫学的に相当の所見を得ているがその詳細は別の機会に譲ることとする。

それはさておき、古くから結核感染の場合多少の抗菌免疫が成立することは認められているごとくである。このことは、私の見地からすれば、病巣の菌から発芽して出る幼若菌が私どものS型と同様の特性を備えているのに原因すると思われる。

「感染による以外に免疫は成立せぬ」という旧来の観念は要するに「S型によらざれば免疫は成立せぬ」というふうに翻訳できないであろうか。

S型培養が不可能であつた時代には「S型を産むために是非ともR型の生命が必要」であつたに相違ない。私の考えでは、これが生菌免疫有効論の根拠でなければならぬと思うが誤りであろうか。

要は、免疫有効なのはS型菌の可溶性抗原であるから優秀な抗原をもつた菌株ならば生菌でも良く死菌でも良いという理論が成立する。

換言すれば、菌の生死は最早問題ではなく、問題の焦点は抗原が適当であるか否かである。

3 抗原抗体反應

生体で見られる抗原抗体反応の表現は大別して病的、アレルギー的なものと抗病的、免疫的なものと二つである。いずれの場合でも抗原の二次的注射の衝撃によつて下垂体—副腎系が起励せられる結果抗体の一過性増量は素より、すべての免疫機構が動員されて反応に参加するであろうことは想像に難くない。

今アレルギーの例としてアルチウス現象を挙げるならばこれの惹起注射6時間後の脾臓及びリンパ節の所見はホルモン注射後6時間の所見に酷似しており、しかも副腎が著しく腫脹している等の事実はまさしく右の考えを裏付けるものといえるであろう。

IX 結 語

マクレイネミー現象を繞る研究の結果抗体産生機序とこの機転を背後から支持する網内系の賦活現象とが並行して進展することが明らかとなつた。よつて免疫機転の「あら筋」だけは通つたといえると思う。

免疫といへば元來病原を対象とする生体の防衛機構で

あるが、これが下垂体—副腎系の支配下において進行する点は特に注目に値する。なぜかというに、生体に病原が侵入した場合は勿論、病原以外の刺激が加えられた場合でもその生体内では当然前に述べたとき抗体蛋白質産生並びに網内系賦活という二つの機転が発動されるわけで、このことが生体の抵抗力を決定する諸因子中の重要なものであることに間違いないであろう。

かように考えると Selye や Sayer & Sayer 等が説くところの非特異性刺激に応ずる生体のいわゆる「警告反応」の内容にもここに述べた免疫機転の動きが含まれているかと思われる。

またクレイネミーと生態乃至病態との関係はさらに種種興味ある問題を提供するが、ここには免疫機転の基礎に関して判明した点を概略まとめた次第である。

私どもの理論が篤学諸賢によつて或いは是正され或いは推進せられるならば、それは私どもが洵に欣快とするところである。

稿了に当つて、光榮ある本講演の機会を与えられた渡辺三郎会長に対して特に「有馬研究所」の名において衷心感謝の意を表し、協同研究者諸兄の努力と功績に対して深甚の敬意を払ふ。

文 献

- 1) 青山 : 結核, 13 (p. 355), 1935.
- 2) 平林 : 医学研究, 9, 1935.
- 3) 斉藤 : 結核, 14, 1936.
- 4) 青山 : 臨床医学, 24 年 4 号, 1936.
- 5) 青山 : 同友, 6, 1937.
- 6) 有馬・青山 : 結核, 18, 1940.
- 7) 斉藤 : 結核, 19, 1941.
- 8) 檀田 : 結核, 19, 1941.
- 9) 森 : 結核, 19, 1941.
- 10) 谷口 : 中央医学, 10, 1941.
- 11) 青山 : アレルギー時報, VII-4-No 58, 1941.
- 12) 斉藤 : 結核, 20, 1942.
- 13) 森 : 結核, 20, 1942.
- 14) 斉藤・森その他 : 結核, 20, 1942.
- 15) 檀田 : 大阪医学会雑誌, 41, 1942.
- 16) 森その他 : 結核, 21, 1943.
- 17) 森 : 大阪医学会雑誌, 42, 1943.
- 18) 坂村 : 結核, 11, 1933.
- 19) 森その他 : 中央医学, 11 (7), 1942.
- 20) 森 : 結核, 20 (1), 1942.
- 21) 大野 : 日新医学, 37 (10—11), 1950.
- 22) 大野 : 結核, 25, 1951.
- 23) 大野 : 日新医学, 38 (11), 1951.
- 24) 大野 : 生体の科学, 1 (3), 1949.
- 25) 大野その他 : 生体の科学, 2 (2), 1950.
- 26) 大野その他 : 医学と生物, 17 (5), 1950.
- 27) 天野 : 日本血液病学会誌, 9, 1946.
- 28) A. Fagraeus : J. Immunol. 58, 1948.
- 29) Dougherty & White : Endocrinol., 35(1), 1944.
- 30) White & Dougherty : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med. 56 (1), 1944.
- 31) Harris, Grimm, Martin & Ehrlich : J. Exp. Med. 81(1), 1945.
- 32) Ehrlich & Harris : J. Exp. Med. 83, 1946.
- 33) Harris & Harris : J. Exp. Med. 90 (2), 1949.
- 34) Ehrlich, Drabkin & Formann : J. Exp. Med. 90 (2), 1949.
- 35) Kunizenga, Nelson, Lister & Ingle : J. Biol. Chem. 160 (1), 1945.
- 36) 大野・足立 : 医学と生物学, 22 (7), 1952.
- 37) Dougherty & White : Science 98, 1943.
- 38) 渋沢・李・大野 : 臨床, 5 (3), 1952.
- 39) Selye : Textbook of Endocrinology 1949.
- 40) 大野 : (未発表).
- 41) 大野その他 : 医学と生物学, 22 (6), 1952.
- 42) 大野その他 : 医学と生物学, 22 (8), 1952.
- 43) 大野その他 : (未公刊).
- 44) 大野その他 : (未公刊).
- 45) 青山 撰 : 予防医学, 1 (1), 1950.
- 46) Sayers : Physiol. Rev. 30 (241), 1950.
- 47) 斉藤・森その他 : 結核, 20 (8), 1942.
- 48) 森・楠 : 大阪医学会誌, 42 (8), 1943.

特 別 講 演

Ⅳ 肺 結 核 の 混 合 感 染

大阪大学助教授 河 盛 勇 造

Ⅰ 緒 言

肺結核における混合感染の研究は、すでに Koch¹⁾の結核菌発見当時にその端を発している。すなわち彼は粟粒結核の一部見例において毛細管腔内に小球菌を染色的に証明し、注意して観察されるならばこのような種類の混合感染はしばしば見出されるであろうと論じた。また肺結核空洞内に緑膿菌及び四連球菌を検出して、これらが組織の破壊に関与する可能性のあることを記載した。爾来多数の学者によつて主として結核屍の病理解剖学的検索に関して研究が行われ、なかんづく佐多博士²⁾は1899年「肺結核における混合感染の意義」と題し、結核屍についての病理解剖学及び組織学的所見並びに家兎及び天竺鼠による動物実験に関する広汎な研究を発表して、混合感染が肺結核臨床症状のみならず、その病理学的変化にも量的の影響を与え得ることを強調した。

他方肺結核患者喀痰中随伴細菌の検索に関しては、1912年 Veillon-Repa³⁾、1913年 Kögel⁴⁾による、ともに嫌気性細菌の研究以来、各種細菌について多数の報告が見られるが、これ等の成績を Holl⁵⁾はその綜説中に詳細に紹介している。以後近年の文献にはこの方面の報告は比較的少なく、わずかに Sylla & Kairies⁶⁾が特に「インフルエンザ」桿菌の意義を強調した臨床的研究を報告しているに過ぎない。又わが国においては加

治木⁷⁾、中村等⁸⁾、居合⁹⁾、石田¹⁰⁾の諸氏が喀痰中随伴細菌に関する臨床的研究を報告している。

大阪大学第三内科教室においては昭和6年4月以来故小野博博士¹¹⁾が今村教授の指導により肺結核の混合感染に関する臨床的研究を開始し、主として肺炎双球菌の検出及びその臨床症状に及ぼす影響等を報告した。以後梅谷・河盛・米田・伊藤・中上等が本問題についての研究を続行して現在に及んでおり、その間肺結核喀痰中の「インフルエンザ」桿菌¹²⁾第Ⅲ型肺炎菌による混合感染¹³⁾、肺結核喀痰中の随伴菌及び混合感染症例についての統計的観察¹⁴⁾、肺結核喀痰中の葡萄状球菌¹⁵⁾等についてしばしば報告してきた。

今回の報告には従来の成績を総括するとともに、主として最近私ども研究室同人が実験して得た成績によつて、肺結核患者の各種材料中における随伴菌の検出率、検出した随伴菌の各種性状、随伴菌陽性者についての臨床的観察、特に随伴菌による影響等について述べ、肺結核における混合感染の臨床的意義を考察したいと考える。

Ⅱ 肺結核患者材料よりの随伴菌検出率

1 喀痰中随伴菌

昭和6年以来25年まで約20年間にわたり、阪大病院第三内科入院肺結核患者喀痰を、血液寒天平板上に培養して得た随伴菌検出率は第1表のごとくである。

第1表 肺結核喀痰中随伴菌検出成績 (昭和6年—25年)

検査時季	検査例数	肺炎菌のみ	肺炎菌を主とす	葡萄状球菌を主とす	連球菌を主とす	インフルエンザ桿菌を主とす	その他(ナイセリヤを含む)	随伴菌を認めず
12月～2月	1529	244 (16.0%)	321 (21.0%)	383 (25.0%)	45 (2.9%)	87 (5.7%)	20 (1.3%)	429 (28.1%)
3月～5月	517	75 (14.5%)	120 (23.2%)	164 (31.7%)	6 (1.2%)	9 (1.8%)	11 (2.1%)	132 (25.5%)
6月～8月	697	35 (5.0%)	180 (25.8%)	190 (27.3%)	25 (3.6%)	9 (1.3%)	14 (2.0%)	244 (35.0%)
9月～11月	533	39 (7.3%)	205 (38.5%)	160 (30.0%)	19 (3.6%)	8 (0.6%)	23 (4.3%)	84 (15.7%)
計	3276	393 (11.9%)	826 (25.2%)	897 (27.4%)	95 (2.9%)	108 (3.3%)	68 (2.1%)	889 (27.2%)

(小野, 河盛, 米田, 中上, 伊藤)

すなわち3276例中約27%に肺炎双球菌を認め、かつ約12%に殆んど純粹にこれを証明し得た。なお葡萄状球菌その他を合して約73%になん等かの随伴菌を認めたが、検査時季による検出率にはいちじるしい差異を

認めず、夏季において多少低率の傾向が見られるのみであつた。

昨年以來木村・中神等が検索し得た401例の肺結核患者喀痰中の随伴菌検出成績は第2表のごとくである。

第2表 肺結核喀痰中随伴菌検出成績 (血液寒天培養) (昭和26~27年)

検査時季	検査例数	肺炎菌のみ	肺炎菌を主とす	葡球菌を主とす	ナイセリヤを主とす	その他	随伴菌を認めず
7月~9月	151	21 (13.9%)	33 (21.8%)	3 (2.0%)	59 (39.1%)	4 (2.6%)	31 (20.5%)
10月~12月	123	7 (5.7%)	20 (16.3%)	2 (1.6%)	44 (35.8%)	8 (6.5%)	42 (34.1%)
1月~2月	127	19 (15.0%)	16 (12.6%)	8 (2.4%)	25 (19.7%)	5 (3.9%)	59 (46.5%)
計	401	47 (11.7%)	69 (17.2%)	8 (2.0%)	128 (31.9%)	17 (4.3%)	132 (32.9%)

(木村, 中神, 笹岡, 津田, 山上, 後藤, 永田)

今回の検査材料は阪大病院第三内科・国立大阪療養所・国立大阪厚生園・国立大阪福泉療養所に入院中の肺結核患者より採取した早朝喀痰を用い、これを滅菌生理的食塩水中にて気回洗滌して喀痰周囲の粘液様部分を除去し、可及的膿様部分をとつて血液寒天平板上に塗擦培養後1乃至2昼夜にてその集落性状及び菌の顕微鏡的所見等に

よつて菌種を判定した。なお今回は肺炎双球菌 (以下肺炎菌) 葡萄球菌 (以下葡球菌) のみならず、「カタル」球菌を主とする「ナイセリヤ」属菌 (以下「ナ」属菌) をも検索した。

成績は表のごとく肺炎菌の検出率は約 29% で従来の成績と大差を認めないが、「ナ」属菌は約 32% に検出し得た。

これ等の内 3 乃至 5 日間隔で反復検査し得た 265 例中で、引続き 3 回以上同一菌種を検出し得たのは第 3 表のごとくである。

すなわち肺炎菌を約 21%、「ナ」属菌を約 35% に検

第3表 3回以上連続随伴菌検出例 (血液寒天培養)

検査時季	検査例数	肺炎菌のみ	肺炎菌を主とす	肺炎菌計	葡球菌を主とす	ナイセリヤを主とす	その他
7月~9月	90	14 (15.6%)	12 (13.3%)	26 (28.9%)	1 (1.1%)	38 (42.2%)	2 (2.2%)
10月~12月	85	4 (4.7%)	4 (4.7%)	8 (9.4%)	1 (1.2%)	37 (43.5%)	5 (5.9%)
1月~2月	90	13 (14.4%)	9 (10.0%)	22 (24.4%)	2 (2.2%)	17 (18.9%)	1 (1.1%)
計	265	31 (11.7%)	25 (9.4%)	56 (21.1%)	4 (1.5%)	92 (34.7%)	8 (3.0%)

(木村, 中神, 笹岡, 津田, 山上, 後藤, 永田)

的恒常に証明し得るものと考えられる。

次に高橋・蝶良は同一の洗滌喀痰を用いてサプロ寒天平板培地上に培養し、随伴酵母を検索して第 4 表の成績を得た。

すなわち約 23% において酵母を検出し得ておるが、その内約半数は集落数が一平板上にて 9 個以下に過ぎぬ少数であり、しかもこれ等の内 3 回以上連続して検出し得たものは第 5 表の如く、わずかに 7.5% に過ぎなかつた。なおこれ等検出酵母の種別を阪大微研藤野教授によつて第 6 表の如く決定された。

第6表 随伴酵母の種別

(阪大微研藤野教授)

種別	菌株数
Candida albicans	17
Candida tropicalis	3
Candida krusei	1
Rhodotorulaceae	2
分類不能	1

すなわち 24 株中 17 株が Candida albicans であつた。

次に喀痰中随伴菌及び随伴酵母の検出率を「ストレブ

出しており、前表に示した検出率と大差のない点からすれば、肺炎菌及び「ナ」属菌はその検出例においては比較

第4表 肺結核喀痰中酵母検出成績

(サプロー培地)

検査時季	検査例数	酵母随伴例			
		卍	卄	+	計
7月~9月	146	8	25	16	49 (33.6%)
10月~12月	121	3	6	16	25 (20.7%)
1月~2月	320	17	14	29	60 (18.8%)
計	587	28	45	61	134 (22.8%)

註：卍 集落 20以上 (高橋, 蝶良)
 卄 〃 10~19
 + 〃 9以下

第5表 3回以上連続酵母随伴例

(サプロー寒天)

検査時季	検査例数	酵母随伴例			
		卍	卄	+	計
7月~9月	84	7	6	1	14 (16.7%)
10月~12月	82	2	2	0	4 (4.9%)
1月~2月	167	5	2	0	7 (4.2%)
計	333	14	10	1	25 (7.5%)

(高橋, 蝶良)

トマイシン)以下SM)使用患者と非使用患者について比較し、第7、8表の成績を得た。

すなわち第7表のごとく肺炎菌及び「ナ」属菌の検出率はSMの使用によつて大した影響は認められないが、第

8表の如く酵母検出率はSM使用患者において42.4%を示し、非使用患者の21.5%に比して丁度2倍の高率を示している。

第7表 SM使用患者喀痰中随伴菌検出率(3回以上連続)

検査症例	検査例数	肺炎菌のみ	肺炎菌を主とす	肺炎菌計	葡萄球菌を主とす	ナイセリアを主とす	其他
SM使用患者	103	18 (17.5%)	10 (9.7%)	28 (27.2%)	0	30 (29.1%)	6 (5.8%)
全患者	265	31 (11.7%)	25 (9.4%)	56 (21.1%)	4 (1.5%)	92 (34.7%)	8 (3.0%)

(木村)

第8表 SM使用患者喀痰中酵母検出率

検査症例	検査例数	酵母集落数			認めず
		20以上	10~19	9以下	
SM使用患者	118	11	14	25	50 (42.4%)
SM非使用患者	205	11	18	15	44 (21.5%)

(高橋、蝶良)

第9表 気管・気管支内採取材料中の随伴菌(血液寒天)

検査材料採取部位	検査例数	肺炎菌	葡萄球菌	ナイセリア	その他	認めず
気管	180	48 (26.7%)	5 (2.8%)	105 (58.3%)	9 (5.0%)	45 (25.0%)
気管分岐部	147	26 (17.7%)	2 (1.4%)	61 (41.5%)	11 (7.5%)	70 (47.6%)
主気管支	250	42 (16.8%)	11 (4.4%)	29 (11.6%)	18 (7.2%)	172 (68.8%)
肺病巣所属気管支開口部	250	35 (14.0%)	10 (4.0%)	24 (9.6%)	13 (5.2%)	195 (78.0%)
他気管支開口部	250	9 (3.6%)	1 (0.4%)	15 (6.0%)	6 (2.4%)	219 (87.6%)

註：2種以上の菌種を検出した場合は各菌種に重複せしめた

(安井、山林、小竹、宮崎)

培養成績は第9表に示したごとく肺炎菌は気管において27%、すなわち喀痰中とほぼ大差のない検出率を示すが、気管分岐部・主気管支と漸次その検出率は低下する。但し主気管支においてもなお17%に検出され、且つ肺結核病巣の所属気管支開口部にも14%に証明し得た。これに対して「ナ」属菌は気管においては約60%、気管分岐部にて約40%に検出されるが、主気管支より深部においては著明に検出率を減じ、病巣所属気管支開口部にては10%以下の検出率に過ぎない。又各随伴菌種ともに肺病巣所属気管支開口部においては他の気管支開口部に比して随伴菌検出率の高いことは注目に値する。

なお同様の方法で得た材料よりの酵母検出率は第10表の如く、気管・気管支内の酵母は喀痰中に比して極めて低率であり、又その集落数も少数であることが知られ、且つその材料採取部位によつても大差が認められなかつた。

第10表 気管・気管支内採取材料中の酵母検出成績

検査材料採取部位	検査例数	酵母随伴例			計
		卍	卄	+	
気管	36	0	1	1	2 (5.6%)
気管分岐部	34	0	0	2	2 (5.9%)
主気管支	111	1	0	12	13 (11.7%)
肺病巣所属気管支開口部	111	1	0	5	6 (5.4%)
他気管支開口部	111	1	0	9	10 (9.0%)

註：卍……集落 20以上 (高橋、蝶良)

卄……" 10以上

+……" 9以上

次に同一症例について喀痰中随伴菌と気管・気管支随伴菌の検出を比較すると第11表の如くである。

第 11 表 喀痰中随伴菌と気管・気管支内採取材料中随伴菌との関係

喀痰中随伴菌	気 管			気管分岐部			主 気 管 支			病巣所属気管支開口部			
	検査例数	(+)	(-)	検査例数	(+)	(-)	検査例数	(+)	(-)	検査例数	(+)	(-)	
肺 炎	(+)	33	25 (75.8%)	8	26	14 (53.8%)	12	51	25 (49.0%)	26	51	20 (39.2%)	31
双 球 菌	(-)	147	23 (15.6%)	124	121	12 (9.9%)	109	199	17 (8.5%)	182	199	15 (7.5%)	184
葡 萄 状	(+)	6	2 (33%)	4	2	1 (50%)	1	13	6 (46.2%)	7	13	4 (30.8%)	9
球 菌	(-)	71	3 (4.2%)	68	45	1 (2.2%)	44	137	6 (4.4%)	131	137	6 (4.4%)	131
ナイセリア	(+)	109	94 (86.2%)	15	105	52 (49.5%)	53	149	26 (17.4%)	123	149	22 (14.7%)	127
	(-)	73	11 (15.1%)	62	62	9 (14.5%)	53	101	3 (3.0%)	98	101	2 (2.0%)	99
酵 母	(+)	7	2 (14%)	5	1	0	1	8	0	8	8	0	8
	(-)	173	0	173	146	0	146	242	0	242	242	1 (0.4%)	241

(木村, 安井, 山林)

すなわち喀痰中に肺炎菌を認め得た症例ではその半数が主気管支中に肺炎菌を認出し、又約 40% には病巣所属気管支開口部にも検出し得たが、これに対して喀痰中に肺炎菌を認め得ない症例では主気管支内の肺炎菌検出率は 8.5% に過ぎなかつた。又「ナ」属菌を喀痰中に認めた症例では主気管支中にも証明し得たのはわずかに 17% であつた。なお喀痰中酵母検出例についての検索は少数ではあるが、その全例において気管・気管支内検出は陰性に終つた。

3 空洞内容物中随伴菌

三宮等は肺結核患者空洞を経皮的に直接穿刺してその内容物を無菌的に吸引し、これを血液寒天平板上で好気的及び嫌気的に培養した。又一部をサブロウ寒天平板上で好気的に培養を行い酵母の検索に供した。なお嫌気性培養には焦性没食子酸に苛性加里溶液を添加する方法を用いた。

その成績は第 12 表に示す如く、50例の空洞内容物は血液寒天における培養にて好気性及び嫌気性培養ともに全例陰性に終つたが、サブロウ培地上にては 2 例に酵母を検出し得ており、その 1 例に *Candida tropicalis*, 他は *Rhodotorulaceae* であつた。

第 12 表 空洞内容物中の随伴菌検索

培 養 条 件	検査例数	陽 性	陰 性
血液寒天・好 気 性	50	0	50
〃 嫌 気 性	50	0	50
サ ブ ロ ー 寒 天	48	2*	46

(三宮)

* 1.....*Candida tropicalis*
1.....*Rhodotorulaceae*

第 13 表 血液中随伴菌検索

(サポニン枸橼酸培地)

検 査 例	陽 性 例	陰 性 例
105	1 (肺炎双球菌)	104

(木村)

4 血液中随伴菌

木村は喀痰中に随伴菌を証明し得た患者血液約 2cc を「サポニン及び枸橼酸ソーダ加ブイオン」5cc 中にて 5 日間培養増菌した後、血液寒天平板上にその一部を塗擦培養して血中随伴菌を検索した。

その成績は第 13 表の如く、105 例中わずかに 1 例に肺炎菌を血液中に証明し得たが、本症例についても約 2 週後に再び血液培養を行つたところ、今回は陰性に終り菌を検出し得なかつた。

III 検出随伴菌についての検索

1 検出肺炎菌の菌型・毒力及び葡萄球菌の毒力

すでに小野¹¹⁾, 伊藤¹²⁾は肺結核喀痰中の随伴肺炎菌について、その菌型・毒力を報告した。これによると両者を合して 108 株中 54 株、すなわち 50% が x 群菌に属し、次で第 II 型菌が 30% に証明せられており、その成績は大阪地方における急性肺炎喀痰中の肺炎菌菌型が第 I 型菌を約 50% に認める事実と対蹠的である。又毒力については検出肺炎菌の「ブイオン」培養を「マウス」腹腔内に注射して検定し、 10^{-3} cc 以下によつても斃死せしめ得る程度の毒力を有するものが、約 20% に認められることを報告している。

さらに伊藤¹²⁾は随伴葡萄球菌の血漿凝固作用を検して、黄色葡萄球菌中には血漿凝固作用を示す菌株、すなわち毒

力菌を 85% にも認め得ることを報告した。

2 検出随伴菌の結核菌発育に及ぼす影響

井上は肺結核喀痰中に随伴する各種細菌及び酵母の結核菌発育に及ぼす影響を、「スライド・セル・カルチュア」法を用いて実験検討した。すなわち各随伴菌及び酵母の「ブイヨン」又はサブロー液体培地培養濾液を結核菌の健康家兎全血液内培養に附加し、結核菌の分裂増殖に及ぼす影響を見たのである。なお「スライド・セル・カルチュア」法は今村・西村氏法¹⁶⁾によつたので、手技の詳細は省略するが、家兎全血液 0.4 cc に菌液 0.05 cc 及び随伴菌又は酵母の培養濾液 0.05 cc を加え混和後「スライド・セル」中にて培養、1 週後に固定染色して結核菌の分裂度を顕微鏡下に判定した。対照としては培養濾液の代わりに「ブイヨン」0.05 cc を附加したものをを用いた。成績の判定は 1 個の標本にて 100 個宛の菌塊を 4 標本について計 400 個観察し、各個菌の分裂程度によつて分類

第 14 表 随伴菌培養濾液の結核菌発育に及ぼす影響「スライド・セル・カルチュア」法成績

例 I

	各個菌の分裂度 (%)						判 定
	冊	冊	冊	+	±	-	
培養前対照	0	0	0	0	5	95	
培養後対照	0	4	22	18	23	33	
小池(肺炎菌)	11	13	18	10	17	31	少々促進
林(肺炎菌)	15	12	11	25	19	18	少々促進

同 例 II

培養前対照	0	0	0	0	2	98	
培養後対照	0	0	13	22	25	40	
倉田(肺炎菌)	30	13	10	11	18	18	中等度促進
田中(肺炎菌)	28	15	18	8	5	26	中等度促進

同 例 III

培養前対照	0	0	0	0	8	92	
培養後対照	0	6	13	25	22	34	
谷(酵母)	18	12	6	13	25	26	中等度促進
三好(酵母)	14	8	17	12	21	28	少々促進
大路(酵母)	21	8	15	14	25	27	中等度促進

註：分裂度判定基準；冊 31~40 に分裂
 冊 21~30 〃
 冊 11~20 〃
 + 6~10 〃
 ± 2~5 〃
 - 1 のままに留まるもの (井上)

して各分裂度における%を計算し、10%以上の菌塊が示す最高の発育程度を対照標本のそれと比較して、その菌濾液の結核菌発育に及ぼす影響を判定したのである。

すなわち第 14, 15 表はそれぞれ結核菌の発育を促進し、又は抑制する数株の菌濾液についての実験成績を例示したものである。

第 15 表 随伴菌培養濾液の結核菌発育に及ぼす影響「スライド・セル・カルチュア」法成績

例 IV

	各個菌の分裂度						判 定
	冊	冊	冊	+	±	-	
培養前対照	0	0	0	0	8	92	
培養後対照	0	4	22	18	23	33	
香月(肺炎菌)	0	0	3	13	38	36	少々抑制
犬養(肺炎菌)	0	0	7	21	29	43	少々抑制
東野(グラム(-)桿菌)	0	0	6	17	41	36	少々抑制
西田(酵母)	0	0	3	25	28	44	少々抑制

(井上)

この方法によつて肺炎菌 23 株、葡萄球菌 9 株、酵母 19 株等計 64 株について行つた実験成績を第 16 表に示した。

第 16 表 随伴菌酵母培養濾液の結核菌発育に及ぼす影響(スライド・カルチュア法)

菌 種	検査例数	発育促進		不変	発育抑制	
		中等度	軽度		中等度	軽度
肺炎菌	23	4	4	11	1	3
葡萄球菌	9	0	3	3	0	3
ナイセリヤ	5	0	2	3	0	0
グラム(-)桿菌	8	0	2	5	0	1
酵 母	19	3	7	6	0	3

(井上)

すなわち肺炎菌では 23 株中 8 株が中等度又は軽度の結核菌発育促進を示し、葡萄球菌では 9 株中 3 株に軽度発育促進を認める等、全例にては 64 株中 7 株に中等度の促進を、18 株に軽度促進を認め得た。これに対し発育の抑制を多少でも認め得たものは 11 株である。

なお注意すべきは酵母 19 株中 10 株が幾分でも結核菌の発育を促進し得ている事実である。

しかしこれ等の結核菌発育に及ぼす影響は前述し又例示した如く各個菌の分裂度の比較によつて判定しているので、発育抑制と言うものの化学療法剤による場合の如き明瞭なものではなく、又発育促進にしても決して著明

なものではないが、これ等随伴菌が結核病巣附近に常在し生存している点から見て、ある程度の意義は考えうると思う。

3 検出随伴菌の「ヒアルロニダーゼ」産生

木村・笹岡は検出し得た随伴菌 50 株、肺炎菌 28

第17表 随伴菌の「ヒアルロニダーゼ」産生 (Mucin-Clot-Prevention-test)

検査随伴菌種	検査例数	ヒアルロニダーゼ単位				
		0	2	4	8	16
葡萄状球菌 白色 溶血性	15	11	1	1	2	0
〃 非溶血性	12	12	0	0	0	0
〃 黄色	20	15	3	1	0	1
〃 橙色	3	3	0	0	0	0
葡萄状球菌 計	50	41	4	2	2	1
肺炎双球菌	28	28	0	0	0	0
酵母	33	33	0	0	0	0

(木村, 笹岡)

株、酵母 33 株の各液体培養濾液について、「ヒアルロニダーゼ」量を Mucin Clot Prevention Test によつて測定した。実験方法は Me Clean 等の原法に概ね随つていたのでその詳細は省略する。

成績は第 17 表の通りで、葡萄球菌 50 株中 9 株に 1cc 中 2 乃至 16 単位の「ヒアルロニダーゼ」を証明したのみであり、肺炎菌及び酵母は全例陰性を示した。

4 随伴菌の「ペニシリン」及び「ストレプトマイシン」感受性

高橋・蝶良は肺結核喀痰より検出し得た随伴菌の「ペニシリン」(以下 P)感受性を測定した。すなわち P を 1cc 中 0.045 単位より 3.04 単位まで種々な濃度に含有せしめた血液寒天平板上に検出菌株を翻線培養し、その発育状況を 48 時間後に判定して P 感受性を決定した。なお業室保存中の肺炎菌及び葡萄球菌各 3 株は何れも 0.045 又は 0.09 単位 / cc の P にて発育阻止を認めた。

検出随伴菌についての成績は第 18 表の如く、肺炎菌 51 株中 39 株、すなわち 76.5% 迄が 0.19 単位 / cc 以上の濃度においてはじめて発育阻止が認められ耐性と判定された。葡萄球菌においても同様に 16 株中 10 株、すなわち 62.5% が耐性を示した。

第 18 表 随伴菌の「ペニシリン」感受性

随伴菌種	症例数	最少発育阻止濃度 (u/cc)							
		0.045	0.09	0.19	0.38	0.76	1.52	3.04	3.04以上
肺炎双球菌	51	1	11	13	15	8	1	2	0
		12(23.5%)		39(76.5%)					
葡萄状球菌	16	0	6	1	1	2	0	1	5
		6(37.5%)		10(62.5%)					
ナイセリア	10	0	0	0	0	1	0	0	9

(高橋, 蝶良)

次に同様の方法によつて検出随伴菌の SM 感受性を検査した。すなわち 1.56 単位 / cc より 100 単位 / cc に及ぶ各濃度の血液寒天上に検出菌株を翻線培養したのであるが、第 19 表の如く肺炎菌 50 株中 24 株、48%

が 25 単位 / cc 以上においてはじめて発育阻止が認められ、殊に 12 株は 100 単位 / cc にてのみ発育阻止を見る高度の耐性を示すことを知った。

さらに SM 使用患者より検出し得た随伴菌の SM 感受

第 19 表 随伴菌の「ストレプトマイシン」感受性

随伴菌種	症例数	最小発育阻止濃度 (u/cc)							
		1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100以上
肺炎双球菌	50	1	3	13	9	6	6	6	6
		26(52.0%)				24(48.0%)			
葡萄状球菌	16	1	0	6	3	3	2	1	0
		10(62.5%)				6(37.5%)			
ナイセリア	10	0	0	4	1	2	0	0	3

(高橋, 蝶良)

第 20 表 「ストレプトマイシン」使用患者より検査した随伴菌の SM 感受性

随 伴 菌 種	使用 SM 量 (G)	症例数	最 小 発 育 阻 止 濃 度 (単位/cc)								
			1.56	3.12	6.25	12.5	25	50	100	100以上	
肺 炎 菌 (25 例)	41以上	1								1	
	21-40	10			1	2	1			2	4
	11-20	13			3	2	3	2	1	1	2
	10以下	1			1						
葡 球 菌 (7 例)	41以上	0									
	21-40	2			2						
	11-20	5	1		2				1	1	
	10以下	0									
「ナ」属 菌 (4 例)	41以上	0									
	21-40	2									
	11-20	2							1		1
	10以下	0							1		

(高橋, 蝶良)

性を見ると第 20 表の如くである。

すなわち肺炎菌 25 株中 16 株, 64% が SM 耐性を示し, 株に 21 gm 以上を使用した患者より検出した 11 株中 7 株までが SM 耐性を呈することを知った。この事実は一面これ等随伴菌が相当期間に亘り患者の気道内に存在することを示すものと考えられる。

IV 随伴菌陽性例の臨床的観察

1 喀痰中随伴菌陽性例の病型・病産

昭和 9 年本学会宿題報告において今村教授¹⁷⁾は混合感染を有する肺結核には, その予後の不良なるものが多い。

ことを述べている。

私どもの症例, すなわち前述の連続随伴菌陽性例 203 名と, 随伴菌を認め得なかつた 102 名について, 種々な臨床症状等の比較を試み, 先ずこれ等症例の肺結核病型・病側・病巣の広さ及び空洞の有無を対比した。

その成績は第 21 表に示した如く, 病型に関しては患者材料が殆んど療養所入院患者である関係上, 混合型肺癆がその大部分を占めているが, その内滲出型を主とするものと増殖型を主とするものの比率は, 各随伴菌種, 酵母及び随伴菌を認めなかつた症例の間に殆んど差異を認めなかつた。又肺結核が一側性のものと両側性のもの,

第 21 表 連続随伴菌陽性症例の病型病側及び病巣の広さ

随伴菌種	症例数	病 型				病 側			病 巣 の 広 さ				空 洞	
		主滲出	主増殖	硬 化	播 種	両 側	右 側	左 側	1/6以下	~2%	~4%	~6%	有	無
肺炎 双球 菌	63	18 (28.6%)	37 (58.7%)	5 (7.9%)	3 (4.8%)	51 (81.0%)	8 (12.7%)	4 (6.4%)	7 (11.1%)	15 (23.8%)	30 (47.6%)	11 (17.5%)	51 (81.0%)	12 (19.0%)
ナイ セリ ヤ	92	31 (33.7%)	51 (55.4%)	8 (8.7%)	2 (2.2%)	68 (73.9%)	11 (12.0%)	13 (14.1%)	5 (5.4%)	25 (27.2%)	49 (53.3%)	13 (14.1%)	75 (81.5%)	17 (18.5%)
その 他	13	3 (23%)	8 (62%)	2 (16%)	0	12 (92%)	1 (8%)	0	0	5 (38%)	4 (31%)	4 (31%)	12 (92%)	1 (8%)
酵母	35	7 (20.0%)	21 (60.0%)	5 (14.3%)	2 (5.7%)	28 (80.0%)	4 (11.4%)	3 (8.6%)	3 (8.6%)	10 (28.6%)	14 (40.0%)	8 (22.8%)	29 (82.9%)	6 (17.1%)
認め ず	102	37 (36.3%)	45 (44.1%)	14 (13.7%)	6 (5.9%)	79 (77.5%)	10 (9.8%)	13 (12.7%)	7 (6.9%)	26 (25.5%)	54 (52.9%)	15 (14.7%)	74 (72.5%)	28 (27.5%)

註: 2種以上の随伴菌を有する例は各菌種に重複せしめた (笹岡, 津田, 後藤, 山上, 永田, 蝶良)

病巣の広さが両肺全野に対して 1/6 以下, 1/6 以上 2% 以下, さらに 4% 以下, それ以上と 4 階級に分けて比較したが, 大体の比率は各菌種及び非随伴症例共にほぼ同様であつた。なお空洞については非随伴症例において有空洞例が多少低率であることを認めた。

2 喀痰中随伴菌陽性例の臨床症状

前項の検討によつて随伴菌陽性例と陰性例とは肺結核病型, 病症に関してほぼ同様に配分せられておりと認め得るので, 次にその症状を比較すれば随伴菌による各種症状に対する影響を知ることができる。と考える。

すなわち主要症状として咳嗽及び喀痰回数・体温・血沈を挙げて比較したものが第 22 表である。まず咳嗽及

第 22 表 連続随伴菌陽性者の臨床症状

随伴菌種	症例数	咳 嗽 及 咯 痰				体 温				血 沈 (1 時 間 値)			
		なし	10回以下	~20回	20回以上	37°C以下	~37.5°C	~38°C	38°C以上	10以下	~20	~40	41以上
肺炎双球菌	63	2 (3.2%)	28 (44.4%)	12 (19.0%)	21 (33.3%)	22 (34.9%)	20 (31.7%)	7 (11.1%)	14 (22.2%)	10 (15.9%)	9 (14.3%)	10 (15.9%)	34 (54.0%)
ナイセリヤ	92	3 (3.3%)	25 (27.2%)	22 (23.9%)	42 (45.7%)	36 (39.1%)	34 (37.0%)	10 (10.9%)	12 (13.0%)	14 (15.2%)	9 (9.8%)	12 (13.0%)	57 (62.0%)
その他	13	0 (0.0%)	4 (30.8%)	0 (0.0%)	9 (69.2%)	5 (38.5%)	1 (7.7%)	5 (38.5%)	2 (15.4%)	1 (7.7%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	12 (92.3%)
酵 母	35	1 (2.9%)	12 (34.3%)	8 (22.9%)	14 (40.0%)	17 (48.6%)	8 (22.9%)	4 (11.4%)	6 (17.1%)	7 (20.0%)	0 (0.0%)	4 (11.4%)	24 (68.6%)
認めず	102	5 (4.9%)	39 (38.2%)	18 (17.6%)	40 (39.2%)	59 (57.8%)	27 (26.5%)	8 (7.8%)	8 (7.8%)	35 (34.3%)	11 (10.8%)	18 (17.6%)	38 (37.3%)

(笹岡, 津田, 後藤, 山上, 永田, 蝶良)

び咯痰については「ナ」属菌随伴例に頻回なものが多く又体温に関しては各随伴菌種ともに非随伴例に比して有熱例が多いが、殊に肺炎菌随伴例には 38°C 以上の有熱例が22%にも認め得たのである。なお血沈1時間値についてもその促進例は非随伴例よりも随伴例に高率に証明された。

随伴菌陽性例の白血球数は第 23 表の如く非随伴例に比して増多例が多いとは認め得なかつた。

次に随伴菌による胸部 X線像の変化に関しては、先に

第 23 表 連続随伴菌陽性者の白血球数

随伴菌種	症例数	白 血 球 数			
		6,000以下	~8,000	~10,000	10,000以上
肺炎双球菌	56	14 (25.0%)	26 (46.4%)	11 (19.6%)	5 (8.9%)
ナイセリヤ	76	11 (14.5%)	33 (43.4%)	27 (35.5%)	5 (6.6%)
その他	10	2 (20.0%)	5 (50.0%)	2 (20.0%)	1 (10.0%)
酵 母	27	4 (14.8%)	16 (59.3%)	4 (14.8%)	3 (11.1%)
認めず	41	5 (12.2%)	25 (61.0%)	8 (19.5%)	3 (7.3%)

(笹岡, 後藤, 永田, 蝶良)

野村¹⁸⁾は葡萄球菌による肺結核混合感染の 1 例について、混合感染治療後にその X線像が著明に好転した事実を認め報告したが、今回の私の症例中にて随伴菌検出時とその治療による随伴菌消失直後の X線像を比較し得た52例中 2 例において陰影の消失を認めた。内 1 例は肺炎菌及び「ナ」属菌が咯痰より消失するとともに右側第一及び第二肋間の軟性瀰漫性陰影もまた消失したもので、この間の 1 カ月において SM, PAS等特殊な化学療法を行っていない点を考慮すればこの陰影が随伴肺炎菌又は「ナ」属菌の随伴によつて惹起された可能性が相当大きいと考えられる。他の 1 例は随伴菌の消失とともに明瞭に空洞を証明し得るようになったもので、空洞周囲侵潤の減少と考えられるが一面空洞内容物の咯出による明瞭化ともいえるので、随伴菌との関連性については前例程の可能性は確められなかつた。

3 主気管支随伴菌陽性者の臨床症状

同様に主気管支における随伴菌陽性例と非随伴例についてその病型、病症を比較したところ、病型については各菌種及び非随伴例ともにほぼ同等であるが、病巣のさは随伴例において各菌種共非随伴例に比して広汎であることが認められた。しかし空洞については咯痰中随伴例の場合とは逆に随伴例において有空洞例がやや少ない傾向を認め得た。

次にこれ等の臨床症状を比較して第 24 表の成績を得

第 24 表 主気管支内分泌物中随伴菌陽性例症状

主気管支内随伴菌種	症例数	咳 嗽 及 び 咯 痰				体 温				咯 血・血 痰	
		なし	10回以下	~20回	20回以上	37°C以下	~37.5°C	~38°C	38°C以上	有	無
肺炎双球菌	42	2 (4.8%)	17 (40.5%)	17 (40.5%)	6 (14.3%)	17 (40.5%)	16 (38.1%)	6 (14.3%)	3 (7.1%)	13 (31.0%)	29 (69.0%)
葡萄状球菌	11	0 (0.0%)	6 (54.5%)	5 (45.5%)	0 (0.0%)	4 (36.4%)	6 (54.5%)	1 (9.2%)	0 (0.0%)	3 (27.3%)	8 (72.7%)
ナイセリヤ	29	1 (3.4%)	15 (51.7%)	8 (27.6%)	5 (17.2%)	11 (48.3%)	11 (37.9%)	3 (10.3%)	1 (3.4%)	10 (34.5%)	19 (65.5%)
その他	18	2 (11.1%)	4 (22.2%)	10 (55.6%)	2 (11.1%)	10 (55.5%)	6 (33.3%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	13 (72.2%)	5 (27.8%)
認めず	172	67 (39.0%)	68 (39.5%)	36 (20.9%)	1 (0.6%)	125 (72.7%)	43 (27.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	22 (12.8%)	152 (87.2%)

(安井, 山林, 小竹, 高崎)

た。

すなわち咳嗽及び喀痰の頻回例は随伴例の約 50% に比して非随伴例は 20% に過ぎず、又有熱例も随伴例の 50~60% に対して非随伴例は 30% に満たなかつた。殊に著明な差異が咯血及び血痰の有無について認められるが、前述の病巣の広さの相違を考慮しても主気管支内随伴菌陽性例が非随伴例に比して有症状例の多いことが知られるのである。

次で気管支鏡によつて種々な程度の気管支結核病変を証明し得た症例における主気管支内随伴菌種を見たのが第 25 表である。

第 25 表 気管・気管支病変と随伴菌の関係

気管支病変	症例数	随伴菌種				
		随伴菌陽性例	肺炎菌	葡萄球菌	「ナ」属菌	其他
軽度結核性気管・気管支炎	99	44 (44.4%)	16 (16.2%)	5 (5.1%)	16 (16.2%)	7 (7.1%)
気管・気管支潰瘍	24	13 (54.2%)	5 (20.8%)	2 (8.3%)	5 (20.8%)	3 (12.5%)
気管支拡張	23	12 (52.2%)	5 (21.7%)	1 (4.3%)	7 (30.4%)	5 (21.7%)
気管支狭窄	7	3 (43%)	1 (14%)		2 (29%)	2 (29%)

(安井, 山林, 小竹)

第 26 表 主気管支内随伴菌と気管・気管支病変の関係

主気管支内随伴菌	症例数	軽度結核性気管・気管支炎	気管・気管支潰瘍	気管支拡張	気管支狭窄
陽性	78	44 (56.4%)	13 (16.7%)	12 (15.4%)	3 (3.8%)
陰性	172	55 (32.0%)	11 (6.4%)	11 (6.4%)	4 (2.3%)
計	250	99 (39.6%)	24 (9.6%)	23 (9.2%)	7 (2.8%)

(安井, 山林, 小竹)

第 27 表 随伴菌培養濾液が結核菌の発育を促進する症例の臨床症状

症例数	咳嗽及喀痰				体 温				血 沈 (1時間値)					
	なし	10回以下	~20回	20回以上	37°C以下	~37.5°C	~38°C	38°C以上	10以下	~20	~40	41以上		
肺炎菌	4	0	0	1	3	1	0	0	3	0	0	0	4	
酵母	3	0	1	0	2	2	0	0	1	0	0	0	3	
中等度促進計	7	0	1 (14%)	1 (14%)	5 (71%)	3 (43%)	0	0	4 (57%)	0	0	0	(100%)	
軽度	肺炎菌	4	0	0	2	2	2	1	1	0	0	1	1	2
度	葡萄球菌	3	0	1	0	2	1	1	1	0	0	0	1	2
度	その他	4	0	2	0	2	0	0	3	1	0	0	1	3
促進	酵母	7	0	3	1	3	2	2	1	2	1	0	0	6
進	計	18	0	6 (33.3%)	3 (16.7%)	9 (50.0%)	5 (27.8%)	4 (22.2%)	6 (33.3%)	3 (16.7%)	1 (5.6%)	1 (5.6%)	3 (16.7%)	13 (72.2%)
合計	計	25	0	7 (28.0%)	4 (16.0%)	14 (56.0%)	8 (32.0%)	4 (16.0%)	6 (24.0%)	7 (28.0%)	1 (4.0%)	1 (4.0%)	3 (12.0%)	20 (80.0%)

(井 上)

著しく高率であり、殊に中等度促進例においてその傾向がより明瞭であつたことは注意を要すると考える。

すなわち気管支鏡下に発赤・浮腫及び軽度の浸潤を認め得る程度の軽度気管支結核を有する症例では 44% に随伴菌を認め、又気管支潰瘍を認めるものでは 54% までに随伴菌を証明し得ており、この率は前述の全検査例の成績に比して著しく高率であることが知られる。

又逆に主気管支内の随伴菌有無と気管支病変の関係を見ると第 26 表の如くである。

すなわち随伴菌陽性例では軽度気管支炎を 56% に、潰瘍を 17% に、気管支拡張を 15% に証明しているに對し、陰性例ではそれぞれ 32%, 6.4%, 6.4% であつて明らかに随伴菌を主気管支内に証明し得たものに気管支

結核病変が高率に認められたのである。

4 結核菌の発育促進を認め得た随伴菌による症例

前節にて述べた培養濾液が結核菌の発育を多少でも促進しうる随伴菌を検出した症例について、その症状を検討した。まず病型、病症は全症例のそれ等と大差を認めないことを知り得た。

第 27 表に結核菌発育促進随伴菌検出例の症状を表示したものであるが、明らかに咳嗽頻回例・有熱例・血沈促進例ともに

5 「ヒアルロニダーゼ」産生随伴菌による症例

葡萄球菌随伴症例中「ヒアルロニダーゼ」産生を検査し得

た 59 例につき、産生 18 例と非産生 41 例の症状を比較したが、各症状共に差異を認め得なかつた。

6 「ペニシリン」による随伴菌の治療

堂野前教授及び河盛¹⁹⁾は先に P による肺結核患者随伴菌治療の有効例を報告したが、今回の症例中肺炎菌随伴例 29 名、「ナ」属菌随伴例 59 名に対して P 治療を行

第 28 表 「ペニシリン」による随伴菌治療成績

随伴菌種	症例数	随 伴 菌 ノ 消 長			
		消 失	著明減	稍々減	不 変
肺炎菌	29	5 (17.2%)	6 (20.7%)	11 (37.9%)	7 (24.1%)
「ナ」属菌	59	5 (8.5%)	10 (16.9%)	27 (45.8%)	17 (28.8%)

い第 28 表の成績を得た。

すなわち P は油性又は水性 P・G 30 万単位を 1 日 1 回宛 2 日又は 3 日間連続注射したが、表の如く肺炎菌では 5 例、17.2% に消失を見、又 20.7% に著明な減少を認めた。なお「ナ」属菌でも 5 例、8.5% に消失を、16.9% に著明減少を認め得たが、この成績は前回の報告に比して明らかに不良であつた。

次に P 治療によつて随伴菌の消失、減少とともに症状に変化を来し得るか否かを調査したのが第 29 表の成績である。

すなわち肺炎菌、「ナ」属菌ともにその菌消失及び著明減少例と、わずかにのみ減少を認めるか又は不変であつた例について、各症状の推移を見ると、咳嗽及び咯痰の消失、減少は肺炎菌随伴例において菌の消失・減少と平

第 29 表 「ペニシリン」による随伴菌治療と症状の推移

随伴菌の消長	症例数	咳 嗽・咯 痰			体 温			血 沈			
		有症例	消 失	減 少	有熱例	下 熱	下熱するも尚有熱	促進例	正常化	好転するも尚促進	
肺炎菌	消 失	5	5	0	2	4	0	3	5	1	0
	著 明 減	6	5	1	3	2	1	1	3	2	0
	計	11	10	1 (10%)	5 (50%)	6	1 (17%)	4 (67%)	8	3 (38%)	0
	稍 々 減	11	7	0	0	3	1	1	8	1	4
	不 変	7	7	1	0	5	2	1	6	2	1
計	18	14	1 (7%)	0	8	3 (38%)	2 (25%)	14	3 (21.4%)	5 (35.7%)	
「ナ」属菌	消 失	5	5	0	0	1	1	0	5	3	1
	著 明 減	10	10	0	3	4	0	3	8	5	0
	計	15	15	0	3 (20%)	5	1 (20%)	3 (60%)	13	8 (61.5%)	1 (7.7%)
	稍 々 減	27	23	0	4	13	4	5	22	5	8
	不 変	17	16	0	4	10	7	2	16	5	1
計	44	39	0	8 (20.5%)	23	11 (47.8%)	7 (30.4%)	38	10 (26.3%)	9 (23.7%)	

行が見られ、有熱例に対する下熱効果にも肺炎菌随伴例にて多少の平行関係が認められた。

V 随伴菌に対する結核患者各種反応の推移

1 随伴菌に対する患者血清凝集反応

岡崎は検出し得た随伴肺炎菌に対する検出患者血清の凝集反応を 57 例について検査したが、内 6 例において 10 倍以上の凝集価を示したのみで、又その最高値も 1 例に 80 倍を認めたに過ぎなかつた。

2 随伴菌培養濾液による皮内反応

次で下河辺は随伴菌の「ブイオン」培養又は随伴酵母の

サブロー液体培養のシヤンペラン濾液を 10 倍に稀釈し、その 0.1 cc を検出症例の皮内に注射して、発赤の発現及びその時間的経過を観察した。なおこの際各濾液について予め健康者及び随伴菌陰性肺結核患者皮内に注射して、いずれも無反応なることを確め、又随伴例への皮内注射の場合には対照として「ブイオン」のみの稀釈液による皮内反応を実施した。

第 30 表は各菌種別に見た皮内反応陽性率を示したものであるが、肺炎菌では発赤 10 mm 以上を呈するものが 34.5% に認められ、葡萄球菌では 30.7%、又酵母では 31.6% に特異的陽性反応を認めた。なおこれ等皮内反応は当該菌株を証明し得た症例との間に最も著明な発赤を

第 30 表 随伴菌培養濾液による患者皮内反応成績

随伴菌種	症例数	反 応 発 赤 値 (mm)					
		0~4	5~9	10~19	20~29	30以上	10以上計
肺炎球菌	58	27 (46.5%)	11 (18.9%)	16	3	1	20 (34.5%)
葡萄球菌	13	6 (46.2%)	3 (23.1%)	1	0	3	4 (30.7%)
グラム(-)桿菌	12	9 (75.6%)	1 (8.3%)	2	0	0	2 (16.7%)
酵母	19	11 (57.9%)	2 (10.5%)	4	1	1	6 (31.6%)

(下河辺)

呈するが、同一菌種を証明する他の症例にも多少軽度ながら陽性を認め得た。又随伴酵母の場合は 10 倍稀釈液では非特異性に発赤を呈することがあるので 20 倍稀釈液を用い、又判定は 48 時間後に行つたところ最高発赤

値を認め得た。

次に皮内反応陽性例と陰性例について、その臨床症状を比較したが、有熱例が陽性例において多少高率な他は著しい差異を認め得なかつた。

第 31 表 随伴菌の消長と皮内反応の変動

随伴菌種	随伴菌の消長	症例数	皮内反応の消長			随伴菌種	随伴菌の消長	症例数	皮内反応の消長		
			増強	不変	減弱				増強	不変	減弱
肺炎球菌 (32例)	消失	6	0	4	2	グラム(-)桿菌 (8例)	消失	3	0	3	0
	著明に減少	10	0	6	4		著明に減少	2	0	1	1
	僅かに減少	9	0	7	2		僅かに減少	2	0	1	1
	不変	7	2	5	0		不変	1	0	1	0
葡萄球菌 (6例)	消失	1	0	1	0	計 (46例)	消失	10	0	8 (80.0%)	2 (20.0%)
	著明に減少	1	0	0	1		著明に減少	13	0	7 (53.8%)	6 (46.2%)
	僅かに減少	2	0	2	0		僅かに減少	13	0	10 (76.9%)	3 (23.1%)
	不変	2	0	2	0		不変	10	2 (20%)	8 (80.0%)	0

(下河辺)

第 32 表 随伴菌培養濾液による皮内反応の変動と臨床症状の推移

随伴菌種	皮内反応の変動	症例数	有症例	咯 痰 回 数		体 温			血 沈			白 血 球		
				消 失	減 少	有熱例	下 熱	下熱するも尚有熱	促進例	正常化	好転するも尚促進	1,000以上増	不 変	1,000以上減
肺炎球菌	増強	2	2	0	0	1	1	0	2	0	0	0	1	1
	不変	22	21	1	2	10	2	3	18	8	3	6	15	1
	減弱	8	8	1	2	7	2	5	7	2	1	1	3	4
葡萄球菌	増強	0	0			0			0					
	不変	5	5	0	0	4	3	1	5	1	1	0	3	2
	減弱	1	1	1	0	0			1		1	0	1	0
グラム(-)桿菌	増強	0	0			0			0					
	不変	6	6	0	1	4	2	2	6	1	0	1	5	0
	減弱	2	2	0	0	2	0	1	2	0	1	1	1	0
計	増強	2	2	0	0	1	1	0	2	0	0	0	1	1
	不変	33	32	1 (3.1%)	3 (9.4%)	18	7 (38.9%)	6 (33.3%)	29	10 (34.5%)	4 (13.8%)	7 (21.2%)	23 (69.7%)	3 (9.0%)
	減弱	11	11	2 (18.2%)	2 (18.2%)	9	2 (22.2%)	6 (66.7%)	10	3 (30.0%)	2 (20.0%)	2 (18.2%)	5 (45.5%)	4 (36.4%)

(下河辺)

さらに喀痰中随伴菌がその治療等によつて消失又は減少を来した場合に皮内反応は如何なる経過をとるかを検討したところ、第 31 表の成績を得た。

すなわち少数例についての観察ではあるが、随伴菌の消失及び減少例には皮内反応の減弱例が 20% 乃至 40% に認められるに対し、随伴菌不変例には減弱例を認めず、むしろ増強例を少数ながら証明し得た。

これ等皮内反応の変動と臨床症状の推移の関係をみると第 32 表の如くである。

すなわち皮内反応の減弱例は不変例に比して症状の好転が多少高率に認められた。

下河辺はさらに業室保存肺炎 I 型菌の培養濾液によつて肺結核患者に予め皮内反応を行い、その陽性例について喀痰中随伴菌を検索した処 70.2% に肺炎菌を証明し得た。これに対して皮内反応陰性例よりの肺炎菌検出率は 37.5% であつて、陽性例よりの検出率に比して明らかに低率を示した。

3 随伴菌検出と患者血清の「ツベルクリン」感赤血球凝集反応

次に結核特異反応に対する随伴菌の影響について実験した。

まず岡崎は O 型人血球を用い Middlebrook 等による Hemagglutination Test を行い、随伴菌陽性肺結核患者と陰性患者の血球凝集価を比較した。実験方法は Middlebrook 等²⁰⁾の原法によつたので、その詳細は省略する。

成績は第 33 表に示す如く、各病型・病側ともに随伴菌の有無によつて凝集価には著しい差異を認め得なかつたが、病巣の広さが全肺の % 以下、すなわち比較的小範圍の症例においては随伴菌陽性例の凝集価が陰性例に比して明らかに高値を示す

第 33 表 随伴菌症例と患者血清血球凝集反応の関係 (病型, 病症等)

症例	随伴菌	症例数	凝 集 価								
			2 ×	4 ×	8 ×	16 ×	32 ×	64 ×	128 ×	256 ×	
病 型	主 滲 出	(+)	35	2 3			4 5	7 7 7	21(60.0%)		
		(-)	27	5 (14.3%)			9 (25.7%)	6 10 5	21(77.8%)		
	主 増 殖	(+)	62	2 7 3			13 11	14 16 1	31(50.0%)		
		(-)	31	12(11.4%)			24(38.6%)	3 11	14(45.2%)		
	硬 化	(+)	11	3 4			5 5	2 3 3	8(72.7%)		
		(-)	8	7(22.6%)			10(32.2%)	4 2 1	7(87.5%)		
播 種	(+)	2	1			2 1	1 1 2	4(50.6%)			
	(-)	8	1(12.5%)			3(37.5%)	1 1 2	4(50.6%)			
病 側	両 側	(+)	92	2 7 4			14 13	17 26 9	52(56.6%)		
		(-)	61	13(14.1%)			27(29.3%)	14 18 8	40(65.6%)		
	片 側	(+)	23	4 2 2			5 4	6 2 2	10(43.5%)		
		(-)	13	6(9.8%)			15(24.6%)	4 6	6(46.2%)		
	%1 以下	(+)	9	1 1			2	4 1	5(55.6%)		
		(-)	3	2(22.2%)			2(22.2%)	1 1	2(67.0%)		
果 の 広 さ	(+)	25	1 2			5 4	6 6 1	13(52.0%)			
	(-)	19	3(12.0%)			9(36.0%)	4(21.0%)				
%6 以下	(+)	63	1 5 4			10 11	9 15 8	32(50.8%)			
	(-)	39	3(7.8%)			7(17.9%)	7 16 6	29(74.3%)			
%10 以下	(+)	18	1 1			2 2	4 6 2	12(66.7%)			
	(-)	13	1(7.7%)			2(15.4%)	5 3 2	10(76.9%)			
計	(+)	115	2 9 6			19 17	23 28 11	62(53.9%)			
	(-)	74	17(13.5%)			36(32.6%)	8 11 14 24 8	46(62.1%)			

(岡崎)

第 34 表 随伴菌種と患者血清血球凝集反応との関係

随 伴 菌 種	症例数	凝 集 価								
		2 ×	4 ×	8 ×	16 ×	32 ×	64 ×	128 ×	256 ×	
肺 炎 菌	48	1 3 4			6 5	7 16 6	29(60.4%)			
ナ イ セ リ ア	77	0 6 2			13 11	18 20 7	45(58.4%)			
そ の 他	11	1 2 1			2 3	1 1	2(18.2%)			
酵 母	18	1 1 1			2 3	3 3 4	10(55.6%)			
計	115	2 9 6			19 17	23 28 11	62(53.9%)			
認 め ず	74	4 5			8 11	14 24 8	46(62.1%)			

註： 2 種以上の随伴菌を有する例は各菌種に重複せしめた (岡崎)

ことを知り得た。

次に各随伴菌種と血球凝集価との関係は第 34 表の如くであつて、菌種による凝集価の差異を認め得なかつた。

更に随伴菌の消長と血球凝集価の変動を見たが一定の関連を認め得ず、又随伴菌消失後の血球凝集価の変動と各種症状の推移を見たがこの間にも何等の関係を見出し得なかつたのは、前述の如く病巣の広汎なものが多いことより見て当然と考えられる。

4 随伴菌の消長と「ツベルクリン」反應の推移

後藤及び山上は随伴菌陽性例の「ツ」反応発赤値が随伴菌の消失又は減少によつて変動を来すや否やを追及したが一定の傾向を得なかつた。

5 空洞内容物の随伴菌生存に及ぼす影響

前述の如く肺結核空洞内には随伴細菌を証明し得ないので、空洞内容物がこれ等随伴菌株に肺炎菌の生存乃至発育に如何なる影響を及ぼすかを実験した。

まず空洞内容物 10 例の PH を試験紙によつて検すると、内 5 例が PH6.4 以下を示しており、他も殆んどすべてが酸性域にあることを知つた。

さらに高橋は 3 例の空洞内容物について、これを中性「ブイオン」に添加した後、肺炎菌を接種し、1, 2, 3 及び 4 日間培養後に血液寒天平板上に塗擦培養して菌の生存を確めた。

第 35 表 空洞内容物附加「ブイオン」中における肺炎菌生存期間

空洞内容物 採取症例	培地	附加肺炎菌培養成績			
		1 日	2 日	3 日	4 日
山 家 (PH 6.8)	ブイオン単独 (対照)	卍	卍 PH6.2	卍	卍
	空洞内容物原液附加	±	- PH6.4	-	-
	同上 10×稀釈附加	+	+ PH6.6	卍	±
竹 内 (PH 6.4)	ブイオン単独 (対照)	卍	+	±	-
	空洞内容物原液附加	±	-	-	-
	同上 10×稀釈附加	+	+	-	-
清 水 (PH 6.4)	ブイオン単独 (対照)	卍	卍	-	—
	空洞内容物原液附加	卍	-	-	—
	同上 10×稀釈附加	卍	+	-	—

(高橋)

第 35 表はその成績を示したものであり、極めて少数の実験ではあるが、空洞内容物の 10 倍稀釈液附加「ブイオン」中においても、肺炎菌は早期に死滅を来しているので、PH 以外にも何等かの肺炎菌発育阻止因子の存在が想像された。

6 結核家兎肺病変に及ぼす肺炎菌感染の影響

中上²¹⁾は先に天竺鼠に人型結核菌の比較的微量を気管内に注入し、結核感染と同時に及感染後種々な時期に第Ⅲ型肺炎菌を以て経気道感染せしめる実験を行い、肺における結核病変が混合感染によつて悪影響を蒙ること

を報告した。

木村・中村・中神等は人型結核菌 10^{7.7} を以て気管内感染せしめた家兎に、感染 4 週後より第Ⅰ型及び第Ⅲ型肺炎菌を 3 日間隔にて 4 回効静脈内又は鼻腔内に注射し、さらにその一部は 2 週後より P 1 万単位宛 5 日間皮下注射にて治療を行い、いずれも肺炎菌感染終了 3 週後に脱血死せしめてその肺病変の肉眼的変化及び組織学的変化を検した。実験は約 40 頭を用いて 2 回の繰返しを行つたが、結核病変が比較的軽度であつた第 1 回実験においては肺炎菌混合感染群に結節数及び融合度が多少高度であつたに対し、第 2 回では著明な差異が認められなかつた。

又その組織学的所見は肺炎菌混合感染例において肺胞内大単核球遊出が多少高度な感があるのみであつた。

要するに既に佐多博士²²⁾の結論にも見られる如く、混合感染の肺結核病変に及ぼす影響は、量的の差異のみであつて質的には一定の傾向を認め得なかつたのである。

VI 総括及び考案

1) 肺結核喀痰中には随伴菌として肺炎菌及び「ナ」属菌を最も高率に証明し得るが、この内肺炎菌は喀痰中と大差のない率で主気管支及び肺病巣所属気管支開口部に

においても検出せられた。又肺炎菌随伴症例には有熱患者を多数に認め得た以上の 2 点等より見て肺結核喀痰中随伴菌の内肺炎菌は混合感染菌としての意義が最も大きいものと考えられる。

又「ナ」属菌は殊に喀痰中及び気管内に高率に証明せられ、かつ本菌の随伴例には咳嗽及び喀痰を頻回に訴える症例が比較的多く認められる点等より見て、肺炎菌とは異り

上気道における混合感染菌として意義を有するものと思う。

2) 肺病巣に所属する気管支開口部に随伴菌が高率に証明し得る点及び随伴菌陽性者には気管支結核病変が高率に認め得る事実等より見て、肺結核における随伴菌が感染を来している部位として気管支が最も高い可能性を有すると考えられる。なお随伴菌陽性者に認められる気管支病変中、発赤、浮腫等を有するいわゆる軽症気管支結核の像を有するものが多いことは、小河氏等²²⁾の報告に見る如き肉眼的気管支結核中には組織学的に結核病

変と決定し得ないものが半数以上にも存する事実と考え合せて興味があると思う。

、又空洞内容物中には随伴菌が証明せられないことは既に海老名教授²³⁾初め多数の報告にも見られ、最近 Lehmann²⁴⁾もまた同様の成績を報告している点と一致する。すなわち肺結核混合感染の意義について当初強調された如き、乾酪性病変の液化に関与するという可能性は現在全く否定されているが、他面気管支内の随伴菌が空洞内に当然吸引される可能性があり得るにも拘らず、これ等が空洞内で生存乃至発育し得ない原因に関してはなお十分解明し得ない。空洞内容物のPHが酸性域にあるものが多く、随伴細菌株に肺炎菌の発育には不利な条件をなしている点も考えられるが、前述の空洞内容物附加「ブイオン」中において肺炎菌が早期に死滅する成績も、空洞内無菌性の一要因となり得るであろう。

3) 混合感染菌が肺結核症状に影響を与える機軸については、Bergqvist 等²⁵⁾は随伴菌株に葡萄球菌の「ヒアルロニダーゼ」産生に重きをおいているが、私どもの検出随伴菌ではその産生株は少数であり且つ低単位に過ぎないので、混合感染の意義を「ヒアルロニダーゼ」のみに帰することはできないと考える。これに対し随伴菌の一部が多少とも結核菌の発育を促進する傾向を有しており、又このような随伴菌を検出する症例ではいずれもその臨床症状が著明であることを認めた。混合感染による結核病変病態の複雑化についてこの事実が一原因となり得る可能性が多い。

4) 喀痰中及び気管支内においては酵母を随伴する率はなお低いが、空洞内容物より検出し得ている点及び喀痰中随伴酵母中には前項の如き結核菌の発育促進作用を認めるものが比較的多かつた事実、さらにSM使用患者では酵母検出率の高い成績等から考えると、昨年本学会における美甘教授²⁶⁾の報告にもある如く、酵母による肺結核の混合感染は今後注意を要する問題であろう。

5) 混合感染菌に対する患者血清凝集素についても Peters 等²⁷⁾の報告があり、彼等はその陽性及び陰性によつて混合感染を分類しているが、私どもの成績においては凝集反応は殆んど陰性を示した。これに対し随伴菌の培養濾液による皮内反応が約 30% に陽性成績を得ており、且つ随伴菌の消長とある程度の平行が見られる点よりすれば、随伴菌が単なる非病原細菌として存在するのではなくして、生体に感染を惹起している証左となり得ると考える。

なお混合感染によつて結核特異反応に変化をもたらすや否やについては、「ツ」反応に対しては認むべき差異を見ず、又且つ球凝集反応においても病巣範囲の小さいものにおいて随伴例と非随伴例の間に僅かに差異を認めるのみであつた。

結核病変に対する混合感染の影響に関する病理学的検

索については、私どもの実験は極めて少数であつて結論!!!!を得るには不十分であることは申すまでもないが、随伴!!!!菌の消失による胸部X線像の変化を追及した結果、1例!!!!において一部瀰漫性陰影の消失を認めたものがあつた。すなわち一過性に出没する軟性陰影の内には混合感染に原因するものがあり得ることを知り得たのである。

6) 肺炎菌及び「ナ」属菌による混合感染に対して「ペニシリン」治療を行つた成績は、従来の私どもの経験に比して、菌の消失及び症状の改善ともに不良であつたが、これは随伴菌の 75% 以上がPに対して耐性を示した事実原因すると考える。又随伴菌のSM感受性も著しく低下しており、殊にSM使用患者よりの検出随伴菌において著明であつた。これ等の成績は肺結核の混合感染の治療のみならず、急性肺炎の疫学に関して示唆を与えるものと考えられる。

(謝 辞)

本講演の榮譽を与えられた本会会長 渡辺三郎先生に厚く御礼を申し上げます。

本研究を命ぜられ且つ懇篤な御指導を賜つた恩師今村先生に厚く御礼を申し上げます。

なお本報告にあたり終始御指導を頂き、種々御便宜を与えられた恩師堂野前先生に厚く御礼を申述べます。

又本研究に際し特別の御助力を惜しまれなかつた国立大阪療養所日置所長、国立大阪厚生岡山本所長、国立大阪福泉療養所貴島所長並びに奥村課長に厚く感謝の意を表します。

なお本研究を分担され日夜精励を尽された協同研究者各位に深甚の謝意を表し、左にその氏名を記し留める次第です。

木村良知・岡崎正義・高橋久雄・中村徳二郎・安井弘・下河辺昌隆・三宮茂人・井上幾之進・中神一雄・山林 一・笹岡 明一・永田靖彦・津田正義・蝶良英郎・小竹 武・山上 清・後藤英雄・宮崎昌純

引用文献

- 1) Koch, R.; Die Aetiologie der Tuberkulose. Bd II, 1884.
- 2) Sata, A.; Ziegler's Beitr. z. path. Anat. 3 Suppl-Bd. 1899.
- 3) Veillon-Repaei; Ann. Inst. Pasteur. 26, 1912. (zit. in Holló, I., Zbl. ges. Tbkfg. 32, 745, 1930)
- 4) Kögel; Internat. Zbl. Tbkfg. 7, 1913. (zit in Holló, I., Zbl. ges. Tbkfg. 32, 745, 1930)
- 5) Holló, I.; Zbl. ges. Tbkfg. 32, 745, 1930.
- 6) Sylla, A. & Kairies, A.; Beitr. z. kl. Tbk. 93, 49, 1939.
- 7) 加治木五郎; 細菌学雑誌, 307号, 255, 1921.
- 8) 中村・井上・中島・国崎; 実験医学雑誌, 7, 223,

- 1923.
- 9) 居合鈺一郎； 慶応医学， 9, 499, 1929.
- 10) 石田 誠； 「テラピヤ」， 10, 85, 1933.
- 11) 小野 博； 結核， 15, 114, 1937.
- 12) 小野・梅谷・河盛； 結核， 15, 246, 1937.
- 13) 今村・小野・河盛； 実験医報， 23, 842, 1937.
- 14) 米田・河盛・小野； 臨床内科， 4, 8号, 1938.
- 15) 伊藤英次； 結核， 21, 学会抄録， 48, 1943.
- 16) 西村英男； 結核， 13, 770, 1935.
- 17) 今村荒男； 結核， 12, 157, 1934.
- 18) 野村 修； 日本臨床結核， 2, 982, 1941.
- 19) 堂野前・河盛； ペニシリン療法最近ノ進歩； 91. 1950.
- 20) Middlebrook, G. & Dubos, R. J.; J. Exp. Med., 88, 521, 1948.
- 21) 中上 清； 結核， 21, 学会抄録， 46, 1943.
- 22) 小河・長沢・山下・吉田； 京大結研年報， 3号, 1952.
- 23) 海老名敏明； 結核， 20, 427, 1942.
- 24) Lehmann, E.; Tbkarzt, 5, 195, 1951.
- 25) Bergqvist, S. & Packalén, Th.; Acta tbc. Scand. 23, 250, 1949 (cit. in Am. Rev. Tbc, 64, 442, 1951).
- 26) 美甘義夫； 結核， 26, 521, 1951.
- 27) Peters, E.; Beitr. Kl. Tbk., 31, 231, 1914.

新 刊

東京慈恵会医科大学教授
医学博士 片山 良亮 著

結核の化学療法

— 殊に骨関節結核について —

A 5判 370 頁
上製函入
定価 480 円
〒 実 費

化学療法の発達は種々な疾病の治療に大きな変革を齎したが骨関節結核もまたその例にもれない。最近の治療は化学療法の利用下に結核病巣の治療と共に関節機能の保全にも努力せられる傾向にあつて、これは従来の治療法に対する敷衍であると共に治療上の大変革であると言ひ得る。

本書は骨関節結核の化学療法を述べると共に従来の治療法にも簡単に触れて記述し、また化学療法の施行時或いは実験をするに必要な検査法についてはその総てを網羅している。殊に戦後アメリカ医学の導入による新しい検査法或いは実験法の吸収に大きな努力が払われた。更に記載にあつては本書を見れば実験を実施し得るように懇切を極めてると共に実施中の体験と鮮明な多数の図版とを以て万全を期している。また各事項については夫々文献名を記載して研究の便を図っている。

ここに本社は医学者並びに臨床医家諸氏に貴重な参考資料として本書をお奨めする。

内容目次：—第1章 化学療法剤の発達史とその性状 第1節 Pe の発見 第2節 SM の発見とその性状 第3節 同 PAS 第4節 同 Tb₁ 第5節 虹波 第2章 骨関節結核の病変像と化学療法による影響に関する文献 第1節 血液所見 第2節 寒性膿の所見 第3節 ツ反応 第4節 自律神経機能 第5節 骨関節における結核菌と化学療法 第6節 化学療法による病理組織学的変化 第7節 抗結核剤の投与量と抵抗性 第8節 化学療法剤の運用法 第9節 化学療法剤の副作用 第10節 化学療法剤投与時の血液・膿及び組織内の濃度 第11節 化学療法剤による結核菌の形態的变化 第12節 Pe の投与方法 第13節 化学療法剤による骨関節結核治療の総説殊に SM について 第3章 化学療法に必要な臨床的並びに実験検査法の実際 第1節 血液の臨床的検査法 第2節 膿汁の臨床的検査法 第3節 結核菌の証明法 第4章 動物実験による化学療法の検討 第1節 我々の実験法による海狸の人工膝関節結核の所見 第2節 同上人工的混合感染の所見 第3節 同上人工化膿性関節炎 第4節 向上人工膝関節結核に化学療法を施した際の成績 第5章 骨関節結核に対する化学療法の臨床応用 第1節 化学療法の臨床所見 第2節 骨関節結核に対する化学療法の実際

発行所 株式 東西医学社

東京都中央区(京橋局区内)銀座西7の1
電話銀座(57)2126~2129番 振替口座東京2818番

第1席 結核性気管・気管支炎と 気管支樹の運動機能

慶応義塾大学医学部 客員教授 小野 譲

緒 言

結核性気管・気管支炎は肺結核の治療と予後を大きく左右する重大合併症の一つである。従つて臨床家の間に取りあげられて以来、わが国においては未だ数年にしかなくなつていないにもかかわらず本症をめぐる実地家の関心は深くその研究発表も枚挙に遑なき多数にのぼつている。

いうまでもなく結核性気管支炎の最も重要な面は、換気と排泄作用の問題であるが、これら両作用の主体をなすものは、気管支の運動である。しかるにややもすると本症を静的概念において取扱ひ、気管支本来の機能である運動作用、すなわち気管支樹のダイナミズムと結びつけて論ずるものが少ないように思われるのである。

そこで私は、解剖生理学的、内視鏡の見地より、気管支の運動を眺め、これと結核性気管支炎との関連性について少しく考察するとともに、われわれの臨床データについて申し述べてみたいと思う。

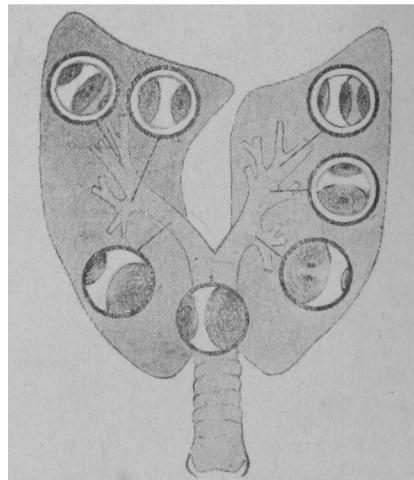
気管支樹の解剖

まず気管支は、気管から左右相対性に分れるのではなく、単軸性に派生しているのである。これを被検者の仰臥位において観察すると、気管分岐部のいわゆる龍骨又はカリナは縦に白く光つた畝の如くに見られるが、これは気管の中線にあるのではなく、中央より少しく左側に偏して存在するのである。ここから分れる右主気管支は短く、約 2 cm の長さであるのに対し、左側主気管支は右側の 2 倍で 4~5 cm となつている。また気管の垂直線に対する左右気管支はそれぞれ 45 度と 25 度であり、右気管支は気管の延長を思わせるように太いが、左側のそれは一つの枝の如き感を与える。

今、主気管支を幹として右側を見るとそこから上、中、下の大葉気管支を派生するのが認められる。これに対して左側では中葉はなく上、下の 2 葉だけである。またこれ等大葉気管支からの分枝の派生も左右側において異なるのが見られ、特に目立つことは、右側下葉気管支から出ている心臓枝は左側には存在しないのが多いことである。

以上は左右気管支樹の概略に過ぎないが、これを要するに左右両気管支に見られる解剖学的相違は、換気及び

第1図 気管支樹の内視鏡所見



排泄作用にも差異を生ずるものと考えられるのである。

気管支運動の内視鏡的観察

気管支—肺系の運動は肺内運動と肺外運動とに分けられる。肺内運動は、気管・気管支の呼吸性伸縮、気管支分岐のなす角度の変化、気管支の振れ運動、その他気管支の蠕動や線毛運動等を挙げることができる。肺外運動としては、嚥下運動の波及、心臓大動脈の搏動等であるが、ここでは肺内運動についてのみ述べる。

内視鏡下に見られる、気管支樹の運動で最も重要な点は気管支の伸縮運動である。観察例 48 例において、気管支の吸気性伸長を測定したところ、気管は平均 3 mm 伸長する。カリナは図の如く、吸気時には前後に細長く伸長し、呼気時には反対に短縮肥厚する。また吸気時には左側に傾斜するが、このことは左側肺の完全気胸、または左側気管支に癒痕狭窄を有するものに特に著明であり、後者においては、呼気時には気管支腔が全く閉塞されるのを見ることがある。また吸気時には左右気管支の

相対する角度が 10 度乃至 15 度も狭くなるのが見られることがある。

次に気管支の伸長であるが、両側下葉までは、1 乃至 2 cm 伸びるのが認められる。

また気管・気管支腔径の変化であるが、これは内視鏡下に明らかに目撃することができるが特に弾力性に富む小児において著明である。ここで注目されることは、完全または陽圧性気胸における所見であつて、多数例では、内腔の振幅が制約されるとともに、気管支腔は外圧性に狭窄し、しばしば半月状または刀の鞘状を呈することがある。またこの部の粘膜は充血し表面軟かなベルベット状となり、ある例ではチアノーゼを呈することがある。

以上の如く、気管支は常時一定不変の長さで内腔を有するのではなく、吸気時には伸長し、拡大し、呼気時には短縮するのであるが、特に結核性気管支炎によつて狭窄ある場合、およそ次の 4 形のいずれかの換気障害が認められる。すなわちその第 1 形は側通弁性狭窄で、狭窄はあるが空気の通過は可能である。第 2 形は呼気性閉塞で、空気は吸気時には入るが、呼気時には排泄が阻止され、その結果として肺気腫または緊張性空洞を来すのである。第 3 型は吸気性閉塞すなわち第 2 形の反対で、肺の拡張不全を結果する。最後に完全閉塞で空気の通過が全く絶えるのである。

次に咳嗽時の気管支運動について触れると、肺の番犬ともいふべき咳嗽は生理的には誇張された呼気である。喀嗽発作の際にはすべての気管支樹は高度に収縮するのが見られる。内視鏡下には、気管支後壁は気管支腔内に膨隆し、時には全腔を塞ぐのが見られる。この腔内膨隆は筋層が発達している気管において最も著明である。咳嗽の機能はいうまでもなく、分泌物の喀出にあるのであつて Gautier の研究によると咳嗽時における呼気の最大速度は、1 秒時 22 乃至 30 m であり、平常呼気の 25 倍の速度で喀痰を喀出するといわれているが、完全気胸例には咳嗽時の喀出機能の著明な減退が認められる。

胸廓の拡張と気管支樹の運動

本問題については多くの学者の研究があり、日本においても前田、五十嵐、佐藤、篠井等の発表がある。

呼吸運動は肋骨の拳上・胸骨の矢状径への振り運動・横隔膜の上下運動等によつて行われるが、気管支肺の運動を充分理解するには、肺門部の運動について知らなければならない。

気管支樹全体の中心は Keith のいわゆる root zone である。この肺門部を中心として肺は風船玉の如く拡張するのではなく、不規則な形態を有する肋骨という籠に包まれているため、この胸壁は外方に向つて、ある部分は他の部分に比較して拡張が大であり、また殆んど拡張性のない相当広範囲の部分があるのであるが、この拡張の

少ない部分が運動問題の焦点となるのである。すなわち、ここは船の底、または溝の如き形をなすいわゆる cost vertebral gutter 又は Macklin の Superior-retro-radicular-region で後方は肋骨の内縁、内方の脊椎の体部に接し、上方は肋膜の頂部または cupora に蔽われている部分、すなわち肋骨、脊椎の溝部に相当するのである。

肺は吸気時には下方側方及び幾分か前方に向つて膨脹するが、特に横隔膜穹窿部と、胸廓の下方、外側に近い部分の運動が最も活潑であるのに対し、肋骨・脊椎・溝部は膨脹が制約されているのである。この運動を気管支を中心として前額面から見ると、吸気時には気管支は伸長し、その内腔は拡大するのであるが、肋骨・脊椎・溝部では、上方、後方、及び内方には解剖学的に膨脹は僅かであり、その運動し得る方向は、下方、外方及び少しばかり前方のみである。

次にこれを側面から見ると、横隔膜の下降及び胸廓前壁の拡張状態がよくあらわれているが、同様な運動状態は横断面でもこれをうかがわれる。これを要するにこの肋骨—脊椎—溝部の運動は主として肺門部が運動するという条件のもとにはじめて活潑となるのである。

肺門部の固定

しからば肺門部が固定された場合はどうなるかというに、Macklin のいう如く肋骨脊椎部における気管支の伸長は非常に制約されるか、ある場合には全く運動を停止することさえある。すなわちこの部分の気管支は肺門部が固定しているため横隔膜の下降とともに伸長することは困難となる。この部分の気管支が伸長するとすれば、気管支は屈曲しなければならないが、しかし気管支が屈曲するということは、換気障害と排泄障害を来すこととなるのである。

以上によつて明らかな如く、例えば(1)肺門部が癒着によつて固定された場合、(2)気管支壁の炎症による気管支硬化症の存在する場合、(3)肺門淋巴腺炎、気管支拡張症、特に気管支結核、完全気胸等の場合には、肺門部の運動障害が起り得るのである。また肺門部以外の部位においても同様の状態によつて、運動の制約がくるとは容易に考えられるのである。

有害な結果

かくの如く健全気管支運動が長期間にわたつて制約されれば、その及ぼす影響がいかなるものであるかは想像するに難くない。すなわち運動の抑圧は気管支平滑筋の萎縮を来し、咳嗽反射の低下と相俟つて分泌物の排泄障害を結果することとなる。また平常運動が障害されれば、肺及び気管支の血行、淋巴行の障害を来すこととなる。これらの機能障害は結局、Locus minoris Resirtio-

ntiae を招来し、細菌の感染率を昂めることとなるのである。

要するに長期間にわたつて、気管支運動が障害されれば気管支壁の抵抗力を減退せしめ、分泌物の停滞を助長して、結核菌感染の温床を構成し得ることとなるであらう。

臨床統計

以上は気管支樹の解剖から生理についての概念について申述べたが、次にわれわれが経験した結核性気管・気管支炎の統計的観察について申し述べることとする。

昨年、一昨年 of 2 年間慶応病院外来において、内視鏡検査を行った総回数は 2757 回であるが、そのうち結

核性気管・気管支炎の疑いのものと気管支鏡検査を施行したものは男子 221 名、女子 101 名合計 322 名であつて、その数は必ずしも多くはない。しかしこれら患者は、慶応病院内科、外科教室をはじめとして東京都内各病院、或いは近郊、近県のサナトリウムより紹介されたいわゆる撲扱された症例である。気管支鏡検査により病変を認めたものは男子 175 名、女子 86 名、合計 261 名となつており総数の

81.7% に相当する。

気管支鏡検査回数は第 1 表のとおりで 1 回だけの検査例が 156 名、2 回以上は表に示すとおりで最も回数

第 1 表 気管支鏡検査回数

検査回数	例数	延回数
1	156	156
2	10	20
3	3	9
4	8	32
5	12	60
6	15	90
7	10	70
8	14	112
9	9	81
10	5	50
11	4	44
12	2	24
13	3	39
15	1	15
16	1	16
17	1	17
18	1	18
19	2	38
21	1	21
22	1	22
25	1	25
28	1	28
計	261	987

第 2 表 気管支病型例

型	例数	%
I	117	36.4
II	71	22.0
III	52	16.2
IV	19	5.9
II+III	1	0.3
III+IV	3	0.9
O. B.	59	18.3
計	322	100

第 3 表 男女別 (261 例)

型	男		女	
	例	%	例	%
I	93	53.1	22	25.5
II	45	25.7	24	27.8
III	31	17.7	23	26.8
IV	4	2.3	15	17.6
II+III	1	0.6	0	0
III+IV	1	0.6	2	2.3
計	175	100	86	100

第 4 表 結核性気管支炎の左右別

型	男		女	
	右	左	右	左
I	55	41	9	13
II	23	25	17	8
III	20	11	10	14
IV	3	2	2	13
計	101	79	38	48

これを男女別に見ると、第 3 表の如くで、女子にあつては、第 3 型へ 4 型の重症型が比較的が多くなつてゐる。

結核性気管支炎は左右いずれの側に多いであろうか？ 第 4 表を見れば、男子では右側が優位を占めているが、女子にあつては左側が多く、しかも重症型が左側に断然多い傾向を示している。

いろいろな虚脱療法によつて、一旦結核菌の排出陰性となつたものが再び陽転し、また本療法によつても陰性とならず、われわれの気管支鏡検査を求めて来訪するものが相当多いのであるが、虚脱療法後およそ何カ月位で菌陽転を来すかを 46 例について調べたところ、第 5 表の如くであつて、34 例すなわち 74% は 1 年以内に菌陽転となつてゐる。

虚脱療法としては、胸廓成形術その他、いろいろあるが人工気胸法のみ施行した 114 例について、気管支の結核性病変と対照して見ると、第 6 表のとおりである。かつこの数字は完全気胸を示している。すなわち第 3 型、第 4 型例の約半数は完全気胸例となつてゐる。これに対して病変を認めなかつたものは僅か 7 例 (6.1%) にすぎない。

気管、気管支内に結核性病変のあつたものに対して、経気管支鏡的に硝酸銀焼灼、ストマイの局所療法、または筋注を行つたが、ここではストマイの注入或いは局所注射を行つた 88 例について検討して見る。ストマイの注入は 1 回量 0.2 乃至 0.5 グラムを 1 cc の食塩水に溶かし、大体 1 週間の間隔で治療を行つた。また局所注射は 0.1 乃至 0.5 グラムを 0.5 cc の食塩水に溶かしたものを使用した。なおこれらの注入は気管支鏡下に、あらか

の多いものは、7 カ月に亘つて 28 回に達しているが、1 人平均回数は 3.8 回となつてゐる。

これら検査例をわれわれの分類に従つて、1 から 4 型すなわち第 1 型浮腫充血型・第 2 型浸潤増殖型・第 3 型潰瘍肉芽型・第 4 型癒痕狭窄型に分ければ第 2 表の如くで、第 1 型が最も多い。

これを男女別

第5表 虚脱療法実施後菌陽性までの期間

月 数	1	2	3	5	6	7	8	10	11	12	14	15	16	17	18	19	21	22	24	44
例 数	3	3	4	4	5	3	3	2	2	5	1	1	1	1	2	1	1	2	1	1
計	10			9		15				12										

第6表 人工気胸のみの114例の検討

(完全気胸 28例)

型	I	II	III	IV	O. B.	計
例 数	39 (4)	24 (3)	27 (12)	17 (8)	7 (1)	114
結核性気管支炎%	34.2	21.0	23.7	15.0	6.1	100

第7表 ストマイの気管支内注入又は局所注射による治療成績

病 症 型 例	平均治 療回数	治 療 効 果		
		治 癒	軽 快	中 止
I 46	5.4	30 (65.2%)	16	0
II 21	8.1	18 (85.7%)	3	0
III 16	9.1	12 (75.0%)	4	0
IV 5	13.0	1 (20.0%)	3	1

じめ粘稠分泌物を吸引除去した後に行つたものである。

本療法の成績は第7表に見られるとおり平均7回の治療によつて治癒しているが、治療回数は重症になるに従つて多くなつていくことはいうまでもない。その内訳は第1型の治癒せるもの65.2%であるのに、第2型は、85.7%の成績を示し第3型もまた75%の治癒率で、第1型よりむしろ優秀である。この点から考えると浸潤増殖型、または潰瘍肉芽型に特に著効を示すように思われる。

以上の成績は、ストマイの局所療法だけの効果に帰すべきか否かが問題である。何となればストマイ注入に先きだつて行われる、粘稠な分泌物の吸引は本症療法的重要な役割を演ずると思われるからである。

考 察

結核性気管支炎の問題で最も重要な面は換気と排泄障害であるが、換気障害はいかなる形で他覚的に現われるか、換言すれば結核性気管支炎の診断的所見は何かというに、(1)緊張性空洞、(2)必ずしも緊張性の像を呈さずとも空洞内圧が平圧よりも高い場合、(3)閉塞性肺気腫のある場合、(4)時に現われ、また時に消失するいわゆる出沒性空洞、(5)空洞の大きさが急に变化する場合、(6)いわゆる無気肺の像を呈する場合、(7)肺組織特に大葉性に換気作用が低下し、肺の萎縮を形成する場合、(8)肋膜腔圧が気圧より低いにもかかわらず、大葉性に急速に無気肺状態に

陥る場合、(9)左右肋膜腔の内圧に著明な差異がある場合等である。

次に気管支の排泄障害は次のような場合に考えられる。(1)喀痰量が著明にまたは急速に変化する場合、(2)喀痰の気管支内滞溜を示す場合、(3)空洞内に液体の水準が現われる場合、(4)空洞のブロックがある場合等である。

われわれの統計よりすれば、第3型及び第4型が右側より左側に多いこと、排泄障害を疑わせる例に対して行つた。いわゆる完全気胸例または健康肺が陽性に虚脱されている例に多いこと、また重症型が女子に断然多いこと等が注目される。

われわれの統計では結核性気管支炎の左右別は、右側が優位を占めているが、第4型20例のうち右側5例に対して左側はその3倍で15例を数えている。しかも女子においては右側は僅かに2例に対し、左側は13例となつている。何故に左側に重症型が多いか？これは解剖学的に左側気管支が右側に比して長いということが恰も長い過程をとる左側反回神経に病変が多いと同様の理由で罹患率を高める因子となるのではないかと思われる。また左側気管支が細いこと、垂直線となす傾斜が大であること、また心臓の位置的関係等も喀痰の停滞を助長するかと思われる。また女子に重症型が多いことは、男子に比して気管支が細いことが一つのファクターとなるものと思われる。

結核性気管支炎の存在は必ずしも気胸療法を禁忌とするものではない。しかしながら例えば、(1)喀痰が非常に多い場合、(2)喀痰の喀出が困難である場合、(3)喀痰の滞溜が認められる場合、(4)緊張性空洞とか、空洞が急速に拡大する等換気、排泄障害が認められた場合等には、慎重を要する。

結核性気管支炎には緊張性空洞がしばしば見られることは周知の通りである。しかし緊張性空洞と同様の現象としての大葉性肺気腫は肺結核には非常に少ないようである。気管支狭窄部の上流には肺気腫よりも、むしろ肺萎縮状態が多く見られる。これは停滞する分泌物と、二次感染によつて肺の線維性収縮を来すためであろう。

結核性気管支炎は肺結核に対して時に良好な影響を与えることがある。例えば気管支の閉塞によつて肺病巣部の治癒をもたらすことである。このことは細小気管支には、あり得ることであるが、気管支鉗で到達し得る範囲では、気管支内腔が完全に閉塞されることは稀でわれわれには、かかる例の経験がない。また空洞の灌注気管支が閉塞されたからといつて、空洞がつぶれるとは限らない。それは、Pinnerがいう如く、(1)空洞内に幽閉された空気と、二次感染の産物によつて、空洞の閉塞が妨げられること、(2)空洞の内壁は空気を吸収することのでき

ない線維組織に変つていること、(3)かりに気管支腔が閉塞されても、Van Allen Hiuizing 等の証明したように、Collateral aeration すなわち副換気作用によつて細小気管支間に空気の交流が行われること等によるのである。

問題の気管支閉塞がはたして肺病巣の治癒に有効であるか、有害であるかは、気管支狭窄以遠の肺が分泌物の排泄すなわち drainage を必要とするか否かにある。

要するに結核性気管支炎は肺結核に対し、次の如き悪影響を与えることとなる。すなわち(1)激しい咳嗽によつて病巣が拡がること。(2)空洞内圧が昂まることによつて、空洞が大きくなり、治癒が妨げられること。(3)分泌物の澱溜によつて発熱その他、中毒病状が起ること。(4)排泄作用が妨げられて狭窄上流の気管支に気管支拡張症を起すこと。(5)肺の呼吸面が狭められ、また縦隔洞の移動によつて呼吸困難を来すこと等である。

結核性気管支炎の療法は、すべての結核に対すると同様、全身療法の必要なことはもちろんである。ストマイの登場は結核の治療に格段の簡易化をもたらした。軽度な気管支炎は本療法によつて根治される。しかしストマイ抗性例や、再発例は決して皆無ではなく、またストマイの普及により癩瘕性狭窄例が増加しつつあるようである。

われわれはストマイの筋注と局所療法の併用によつて相当の効果を納めたが、単独局所療法だけでも比較的短期間に、しかも少量の使用によつて、治癒せしめ得た例を経験している。しかしストマイ使用とともに、気管支鏡下に粘稠分泌物の吸引療法、消炎剤の注入乃至塗布、

狭窄部の拡張、ゼイ肉の切除等も重要な補助療法として併用されるべきものと思われる。

結 語

これを要するに、結核性気管支炎は、気管支一肺系のダイナミズムと結びつけて考えることが本症の実態をつかむうえに必要である。排泄障害の存在するものに対して、気胸特に完全又は陽圧気胸を行うことは結核性気管支炎誘発の危険を侵すこととなる。結核性気管支炎問題の焦点を一言にしてつくすならば病巣の治療とともに、気道の換気並びに排泄作用の処置改善に重点をおくべきであると信ずるものである。

質 問

名大耳鼻科 山本 馨

気管支鏡にでる結核性病変の軽度なる浸潤像と肺病変に由来する非特異性炎症との臨床上の鑑別につき御教示賜りたし。

回 答

結核性気管支炎の極めて軽度なる場合には、非特異性炎症との鑑別は必ずしも容易でない。しかし非特異性炎症は概して病変が広範囲にわたるのが常である。これに対して結核性気管支炎では誘導気管支または、その附近に限局性の充血腫脹等を認められる場合が多い。表面不規則な浸潤像を呈する場合の鑑別は比較的容易であることはいうまでもない。

東大教授 医学博士 詫摩武人著

新 刊 主な小児疾患とその臨牀 第2集

A5判 360頁
上製函入
定価 400円
〒 実 費

本書の第1集を昭和25年に上梓したところ絶讃を博し早速諸方面の方々が主要疾患の追加を出版するよう要望されたので第1集と同様第2集も一般医師・インターン・医学生諸君の参考になるよう斯界の権威が可及的新知見を紹介したものである。

本書内容

- | | | |
|----------------|--------------------|--------------|
| 第1章 赤痢 | 第2章 疫痢 | 第3章 猩紅熱 |
| 第4章 泉熱 | 第5章 原発性非定型肺炎 | 第6章 かぜ |
| 第7章 脳炎 | 第8章 早産児 | 第9章 脳性小児麻痺 |
| 第10章 粘液白痴・粘液水腫 | 第11章 精神薄弱症及び蒙古人様痴呆 | 第12章 先天性胆道異常 |

第1集内容

- | | | |
|-----------------|-----------|------------------|
| 第1章 乳幼児肺炎 | 第2章 乳児下痢症 | 第3章 乳児栄養失調症及び消耗症 |
| 第4章 メルラー・バルロー氏病 | 第5章 佝僂病 | 第6章 先天性心臓疾患 |
| 第7章 先天性肥厚性幽門狭窄症 | 第8章 自家中毒症 | 第9章 化膿性髄膜炎 |
| 第10章 麻疹 | 第11章 百日咳 | 第12章 デフテリア |
| 第13章 ハイネ・メデン氏病 | 第14章 小児結核 | 第15章 小児梅毒 |

定価 450 円 実 費

発行所 株式会社 東西医学社 東京都中央区(京橋局区内)銀座西7の1 電話銀座(57)2126~2129番 振替口座東京2818番

シ ン ポ ジ ア ム

第2席 気 管 支 結 核

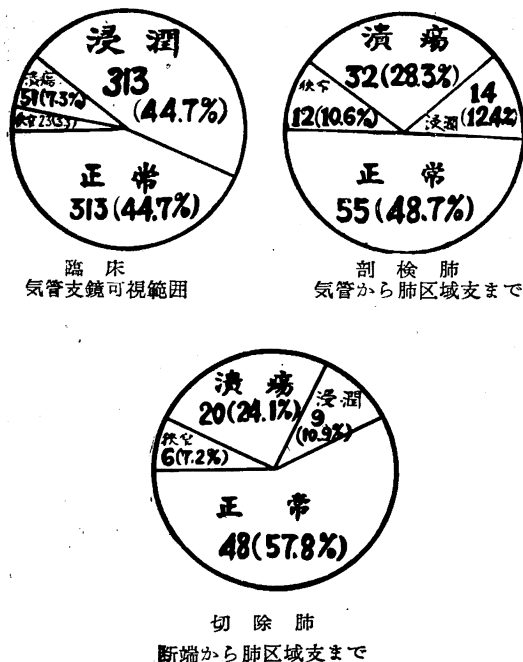
東北大学抗酸菌病研究所

東北大学助教授 栗田口省吾

肺結核患者の診断、治療、及び予後判定には気管支結核が重要な役割を演じておることは、米国においてはすでに20年以前から認められ、気管支結核について、多数の業績が発表されております。わが国においても、肺結核の外科療法普及進歩とともに、気管支結核の重要性が認識せられ、近年この分野の研究が盛んに行われるようになりました。われわれは昭和23年以來、肺結核患者について、気管支結核の臨床的研究を行うとともに、結核屍の剖検肺、結核切除肺について、気管支結核の病理解剖学的研究を行ってきました。ここに現在までの結果を発表して、御批判を乞う次第であります。

I 臨床、並びに剖検肺、切除肺における
気管支結核の頻度

われわれは現在までに、あらゆる種類の肺結核患者、

表1 臨床並びに剖検肺、切除肺における
気管支結核の頻度

700名について気管支鏡検査を実施した結果、臨床における気管支結核の頻度は表Iのとおりの結果を得ました。また、剖検肺113例、切除肺83例について、各々肺区域支まで、いわゆる大気管支を肉眼的に精査した結果、それらの気管支結核の頻度は各々表Iのとおりでありました。

これら三者について、その頻度を比較してみますと、臨床例で浸潤型の多いのは、気管支鏡検査では、軽度な浸潤もよく指摘することができるためと思います。剖検肺や切除肺で、潰瘍型や狭窄型が比較的多いのは、臨床例よりも、検索範囲が広がったためと思います。また切除肺で正常例が多いのは術前に気管支鏡検査が行われ、潰瘍型などには充分に抗生物質が使用されたためと思います。

II 気管支結核と肺結核病巣との関係

临床上、気管支鏡検査による気管支結核の所見と、肺X線所見とをくらべてみますと、表2のごとくなります。

なおこれら700の臨床例のうちには、X線所見上、肺野に僅かな陰影しか認められなかつたにもかかわらず、気管支鏡検査で顕著な潰瘍または狭窄性の病巣を認めたものが6例あり、このうち4例は切除肺標本で認められました。また剖検肺、切除肺で、肺病巣と、その所属気管支との関係を肉眼的に精査してみますと、殆んど大部分の例では、気管支病巣は肺病巣からその灌注気管支の内壁に沿って連続的に進展しておるのがみられました。

ただ剖検肺で1例、切除肺で2例において、肺病巣から飛び離れて気管支病巣ができておつたのを見ました。すなわち、気管支に気管支結核があれば、その所属肺区域には必ず病巣が認められましたが、たとえ肺病巣が高度なものでも、その所属気管支には必ずしも、結核性病巣が明らかに存するとはかぎらず、時によれば、気管支病巣が肺病巣より重篤な場合があります。

また、気管支病巣は肺病巣から気管の方向に向い連続的に進展しておるものが大多数で、肺病巣から飛び離れて気管支病巣を見ることは稀でありました。

表2 臨床上における気管支結核と肺病巣との関係

肺病巣	気管支病巣		正 常	浸 潤	潰瘍及び狭窄	計
	空 洞	空 洞 なし				
性 状	空 洞		203(38.6%)	265(50.4%)	58(11.0%)	526
	空 洞 なし		110(83.2%)	48(27.6%)	16(9.2%)	174
	滲 出 性		36(38.3%)	39(41.5%)	19(20.2%)	94
性 状	増 殖 性		103(44.7%)	109(47.5%)	18(7.8%)	230
	硬 化 性		174(46.3%)	165(43.9%)	37(9.8%)	376
範 囲	重 症		85(36.5%)	114(49.0%)	34(14.5%)	233
	中 等 症		144(44.2%)	153(46.9%)	29(8.9%)	326
	軽 症		84(59.6%)	46(32.6%)	11(7.8%)	141

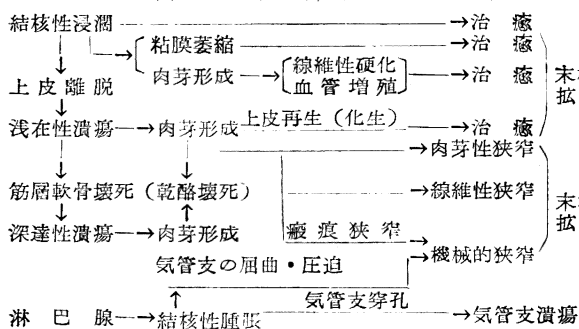
肉芽性狭窄が生じます。これが線維化すれば線維性狭窄となります。以上の外、気管支結核には気管支周囲のリンパ腺が結核性腫脹を来し、気管支を外部から圧迫しますと、気管支に狭窄を生ずることがあり、これが気管内に波及穿孔しますと、気管支の潰瘍ができます。これらの病変は総べて、

太い気管支でも細い気管支でも、同様な共通の所見であります。

III 気管支結核の病理組織学的分類

臨床上、気管支鏡で見られる気管支結核の所見は、発赤腫脹・浸潤・潰瘍・肉芽性潰瘍（または肉芽性狭窄）、癒痕性狭窄に分けられます。その裏づけとなる気管支結核の病理組織学的な変化は、概ね表3のごとく分けられます。

表3 気管支結核の病理組織学的分類



IV 潰瘍性及び狭窄性気管支結核

気管支結核のうちで、臨床上最も重要なものは、潰瘍性及び狭窄性気管支結核であります。われわれは700例の気管支鏡検査で、74例(10.6%)において、潰瘍性または狭窄性の気管支結核を認めました。これらのうち臨床上で、喘鳴や、喀痰の咯出困難や、激しい咳嗽や、唝声や、呼吸困難などの気管支結核に特有とせられる臨床症状を有するものが50%ありました。また、この74例のうちで、一側肺或いは一肺葉の不透明化・横隔膜挙上・縦隔洞の転位・巨大空洞・下葉空洞・緊張性空洞などの気管支結核に特有なX線像を認めたものが52.7%ありました。

潰瘍性病巣の治療成績はその性状によつて異なります。浅在性潰瘍では容易に治癒し得ることが多くありましたが、深達性潰瘍では予後不良なものが多くありました。局所に硝酸銀5~10%液を塗布した場合、或いは、この局所硝酸銀液塗布療法と、SM筋注、PAS投与を併用した場合の結果は、表4のとおりでありました。

表4 潰瘍性病巣の治療成績

局 所 療 法	浅在性潰瘍	治療後	深達性潰瘍	治療後
硝酸銀 5~10% 布 塗	13	治癒	5	潰瘍残存 5
硝酸銀 5~10% SM 20~40 瓦 PAS 50~1000 瓦 併 用	13	治癒	10	狭窄 7 潰瘍残存 3

また、浅在性潰瘍、深達性潰瘍を有し、これを治療したものの予後を見ますと、各々表5、表6、のとおりでありました。

すなわち、気管支結核はその初期には、粘膜上皮下に淋巴球の浸潤を伴う、結核結節、すなわち結核性浸潤として現れます。この浸潤が軽度ならちに治癒すれば、もとの粘膜組織に修復されますが、多くの場合、これが治癒しても、粘膜の萎縮を生じたり、上皮下の組織が線維性組織によつて置き換えられたり、血管の拡張をみたりすることがあります。また前述の結核性浸潤が進展して上皮の脱落を起しますと、浅在性潰瘍となります。この浅在性潰瘍が修復せられれば、上皮の再生または化生が見られます。この潰瘍が進展して粘膜の深部にまで達すると、弾力線維や筋層が犯され時には軟骨までも犯されて深達性潰瘍となります。また潰瘍面には肉芽の発生を見ることが常であり、ときには乾酪壊死に陥り、いわゆる乾酪性気管支炎が起ります。深達性潰瘍ができて軟骨までも犯されるようになると、気管支壁の肉芽組織は管内に侵入し、たとえ後遺治癒してもその部分に機械的に狭窄ができます。また潰瘍面に過剰の肉芽が増殖しますと、

表5 浅在性潰瘍症例の予後

療 法	例 数	菌 陰 転 例
胸 成 術	17	15 (88.2%)
肺 切 除 術	3	3
気胸又は安静	6	3 (50.0%)
		1例は気管支潰瘍再発

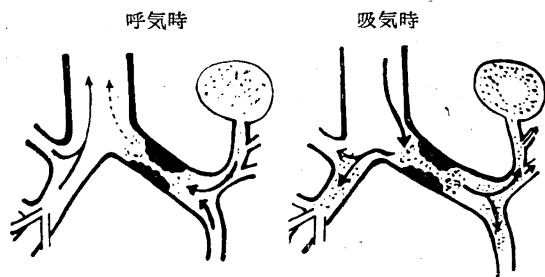
表6 深達性潰瘍症例の予後

潰瘍残存 8	胸成術 4 → 好転	1
	肺切除術 1 → 気管支瘻	1
	気胸又は安静 3 → 増悪	3 (死亡) 1
狭 窄 7	胸成術 4 → 菌 (-)	2
	肺切除術 3 → 菌 (+)	2
	肺切除術 3 → 菌 (-)	3

すなわち以上の結果からみますと、潰瘍性病巣は、その初期にできるだけ早く治療することが肝要であり、この際さらに肺病巣の閉鎖をはかるか、または肺切除術によって肺病巣を除去することが大切であります。

狭窄性病巣が気管支に生じると、呼吸時には喀出された喀痰は、狭窄部位に打ちあたって潴溜し、次の吸気時には再び吸入せられ飛び散りますので、支配肺区域のみならず、また対側肺にも病巣撒布の有力な原因となります(表7)。一度気管支に狭窄が生じると、その肺区域に不透明化が起つたり、同側肺に撒布巣を見たり、空洞の出現または拡大をきたし、ときには、他側肺にまで病巣が広がります。

表7 気管支狭窄による管内伝播模型



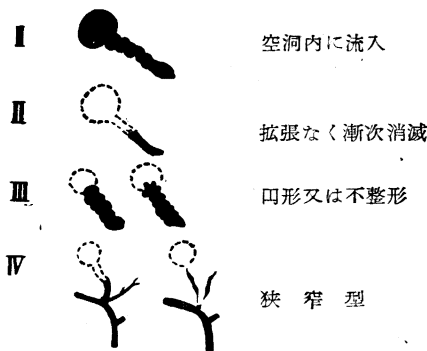
癥痕性狭窄の局所療法は、ブシーによる拡大電気焼灼による拡大療法がありますが、永久的治癒は困難と思われれます。癥痕性狭窄に対する化学療法は、それによつて肺病巣の進展は阻止せられるかも知れませんが、狭窄それ自身には殆んど効果はありません。また狭窄を有するものには気胸は有害で、気胸によつて既存の狭窄の度合が増強されることはしばしばあります。胸成術は狭窄の軽度なもの、中等度のものには有効で、高度なものには無益または有益といわれております。勿論胸成術によつて、たまたま狭窄部が圧迫され、灌注気管支がその部で閉鎖されれば、有効であります。完全に圧迫閉鎖され

なければ、却つて狭窄の度合が増し、その末梢部に結核性気管支拡張症を生じますので、癥痕性狭窄に対しては、最初から肺切除術を適用することが合理的と思われれます。

V 空洞及び結核腫の灌注気管支の結核

空洞及び結核腫の灌注気管支には殆んど毎常、結核性変化を見ることは周知のとおりであります。これらの病変は気管支造影法により診断せねばなりません。われわれの症例では空洞内に造影剤が流入したものは13.2%でありました。造影気管支の末梢像を分けてみますと、概ね表のごとく分類されます。すなわち、1) 造影剤が空洞に流入するもの、2) 灌注気管支末梢像が拡張を示すことなく、消滅しておるもの、3) 灌注気管支の末梢像が拡張を来し、その末端が円型或いは凹凸を呈するもの、4) 灌注気管支末梢像が細くなり或いは切れ切れに入つておるもので、あります(表8)。これら末梢像と剖検、肺切除肺の組織学的所見と対比してみますと、1)の

表8 灌注気管支末梢部造影像



場合は殆んど活動性の病変はありません。2)はいまだ灌注気管支末梢部に潰瘍が存して、その内腔には乾酪性物質が停滞しております。3)はその末梢部の気管支結核は治癒にむかい、気管支末端が粘膜上皮により被包せられておるか、または末端病巣は治癒せず、肺病巣と交通しておることがあります。4)は末梢部に狭窄があることを示します。結局、造影剤が容易に流入するような空洞は治癒傾向に乏しい慢性空洞であり、新鮮な乾酪性空洞や、緊張性空洞や、濃縮空洞では灌注気管支に著しい乾酪性変化を認めるのが普通でありますから、造影剤は流入し難いと思います。

VI 気管支結核の発生 (栗原)

切除肺の病理組織学的研究で得た成績から気管支結核の成因について述べようと思います。

症例I〔木村〕：左上葉に空洞があり、左上葉は不透明化しており、気胸無効例でありました。切除肺標本では、この空洞以外に被包せられて結核腫となつた乾酪巣

がありました。この乾酪巣はかつて一度軟化した形跡があり、乾酪性物質は一部は誘導気管支から排除されて、大部分は濃縮したと思われる。

このように治療過程にある乾酪巣の周辺部ではリンパ結節の形成が著しいですが、これは乾酪巣の濃縮とともに、結核菌が外部に浸透して淋巴行性に吸収せられた痕跡と解釈せられます(図1)。また、これに連続する気管支壁に結核結節が断続的に形成されておる所見は、腸結核の際の潰瘍底に見られる吸収性結核結節を思わせるものがあり、気管支結核が淋巴行性に生ずる証跡であると思われ(図2)。

症例2(斉藤)：気胸無効例で、右上葉空洞と診断されました。切除肺では空洞とみられたものは結核腫でありました。この灌注気管支の病変は著明で、空洞周囲から淋巴行性に粘膜炎下の病変が進展しておる形跡が明らかにみられました(図3)。

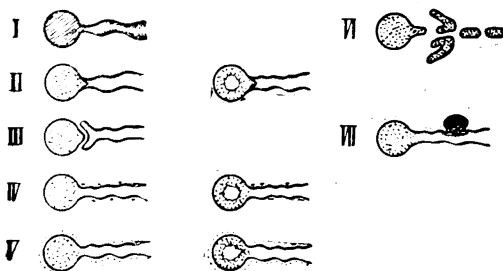
症例3(粕谷)：乾酪性肺炎の病巣が空洞にならずに、被包されるためには、気管支と完全に遮断されておることが必要であります(図4)。

症例4(志田)：左下葉空洞あり、横隔神経捻除術を行いましたが無効例であります。切除肺では空洞以外の病巣は極めて良く治療傾向を示し、(図5)のように、乾酪巣は硝子化して治癒しておりますが、その灌注気管支には活動性の病変が見られました。

症例5(黒川)：気胸失敗例で、切除肺標本で(図6)のように、結核腫が軟化して、乾酪性物質が大気管支内に流れ出ているのが見られました。このために、気管支は曲屈して末梢部に高度の無気肺をみました。

以上を要約しますと、表9のごとく、気管支結核は、肺実質病巣すなわち空洞、または結核腫に続発し、淋巴行性及び管内性に起ることが証明せられ、また、淋巴腺の穿孔の場合も、その根源は肺実質病巣にあるものと推定されます。またこれらの症例によつても明らかなように、萎縮療法は、たしかに肺病巣の治癒を促進させますが、ときには気管支結核を続発させることもあります。それ故に萎縮療法を行う場合には続発性の気管支結核を阻止するために、化学療法を施行することが大切であると思

表9 気管支結核症の発生模型(栗原)



います。

VII 結核性気管支拡張症

結核性気管支拡張症は、肺病巣及び気管支病巣が治癒に赴き、萎縮硬化する際に見られます。また気管支に狭窄性の病巣があつたり、気管支が屈曲されたりして、気管支内腔に狭窄が生じると、その末梢気管支に拡張がみられます。これらの結核性気管支拡張症は、通常造影法により明確に診断されます。多くの場合、円錐状・小囊状・囊状の気管支拡張像が見られます。肺病巣の萎縮硬化に伴つて生ずる結核性気管支拡張症は円錐状を呈するものが多く、気管支壁の病理組織学的所見は、その粘膜炎下に線維性硬化が見られ、粘膜炎上皮は萎縮し、結核性病変は明らかなこともあります。全く見られない場合もあります。また著しい血管の拡大を見ることがあり、屢々血痰や、小咯血、稀には大咯血を起す原因となります。このような例に気胸や胸成術を行いますと、肺実質の硬化を増して、気管支の拡張を助長することがありますから、術前の診断が必要であります。すなわち、右上葉前枝、左上葉前枝、或いは舌状枝に結核性気管支拡張症があれば、胸成術でも無効に終ることが多いと思

います。狭窄によつて、その末梢が拡張した例では、狭窄部以下の気管支病巣は、気管支壁の潰瘍が認められ、乾酪性壊死が生じ、或いは二次的感染を起して、化膿性病変が高度で、粘膜炎は肥厚し、円形細胞の浸潤を見ることがあります。狭窄により生ずる結核性気管支拡張症は、左下葉に生ずることが多く、一般に咯痰が潑溜し、肺実質の線維性硬化や無気肺を生じますから、臨床では肺野の不透明化がおこります。このような場合には、肺切除術が適用されるべきであります。

VIII 淋巴腺結核による気管支結核

気管支周囲の淋巴腺が、結核性病変のため腫脹を来し、気管支腔が外から圧迫されて、狭窄を起し、またはこれが気管支内に穿孔して潰瘍を作ることは、小児結核では、しばしば見られますが、成人では稀なものとせられております。しかし、われわれの経験した、剖検肺、切除肺では、淋巴腺が気管支を圧迫したり、気管支内に穿孔したものが7例ありました(表10)。

症例1は、10歳男子でエビツベルクローゼと診断されたものですが、剖検上、左肺尖後枝の周囲淋巴腺が乾酪性病変を起して肥大し、気管支内に穿孔しておりました。症例2は、急性粟粒結核で死亡したもので、剖検上、右上葉支入口部に乾酪性病変を呈した淋巴腺が穿孔した例であります。症例3、症例4は、淋巴腺が腫脹したことによつて、気管支が圧迫され、支配肺区域は無気肺が生じておりました。われわれはかかる無気肺を肺区域硬化

図1 乾酪巣周囲のリンパ結節



図4 空洞と気管支との完全遮断

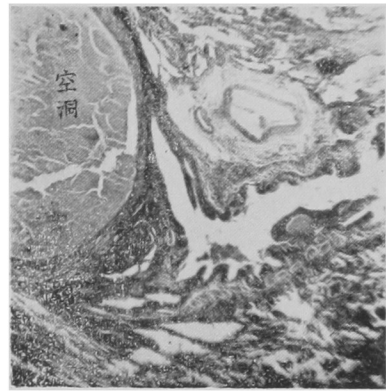


図2 気管支壁のリンパ結節

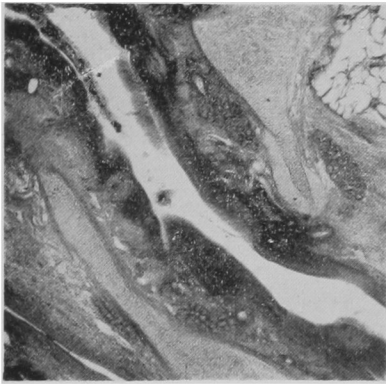


図5 硝子化した乾酪巣の灌注気管支に依然活動性の病巣を見る

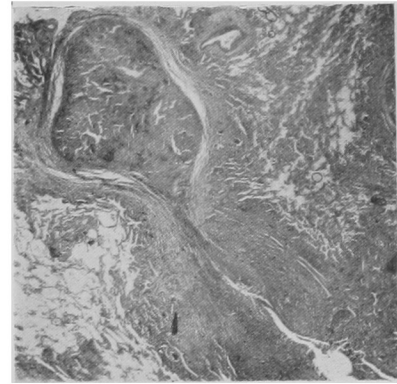


図3 空洞周囲から淋巴行性に気管支の粘膜下に沿って病変の進展

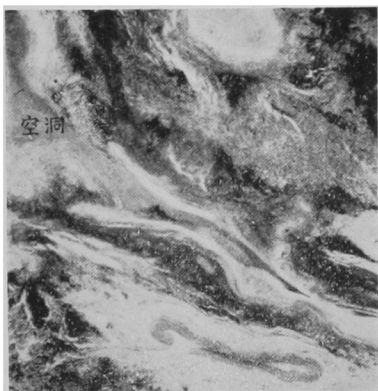


図6 乾酪性病巣の管内伝播

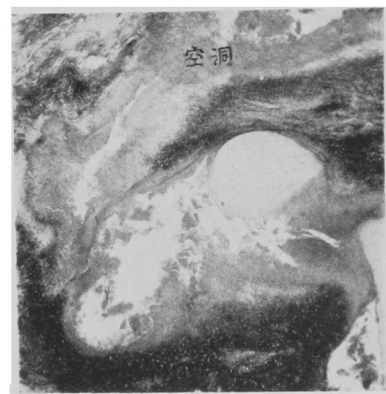


表 10 淋巴腺結核の気管支圧迫穿孔症例

氏名	検査材料	圧迫穿孔部	所属肺病変	淋巴腺病變
1	10, 8	剖検肺	管内に膿	乾酪化
2	40, 8	全	(粟粒結核)	乾酪化
3	23, 8	全	無氣肺	乾酪化
4	27, 8	全	無氣肺 (乾酪結核)	結核性膿腫
5	29, 8	切除肺	管内に膿	乾酪化
6	19, 8	全	管内に膿	乾酪化
7	19, 8	全	巨大空洞	石灰化

症と呼んでおります。症例5、及び症例6は、小気管支に穿孔したもので、このうち、症例6は、穿孔部が一部治癒しておりました。症例7は、石灰化した淋巴腺が気管支を圧迫、その末梢部に巨大空洞を見た例でありました。以上、剖検肺、切除肺からみれば、淋巴腺結核による気管支狭窄、気管支潰瘍は成人にもかなり見られるものでありました。今後診断法の進歩により、ますます多く発見されると思われます。

結 辞

以上、気管支結核の臨床並びに病理解剖につきまして、今日までわれわれが調べたところを述べました。肺結核は肺実質の結核のみでなく、気管及び気管支の結核が重

要な役割をなしておるのであります。それ故、肺結核の診断治療には漠然と肺結核というのみでなく、肺実質・気管・気管支の結核と診断し、治療もそれぞれ、適応する方法を採用する必要があります。萎縮療法や切除術を施行する際にも、気管支結核の存在とその種類を明確にし、これを考慮すべきであると思います。また、病理解剖学的にも肺結核を明らかにするためには、気管支結核の充分な研究が必要であると思います。

× ×

質 問

名大耳鼻科 山本 馨

硝酸銀を用いて結核性潰瘍を治療する場合組織学的な結核性病変は如何に変化しているか御教示賜りたし。

回 答

結核性気管支潰瘍を5%硝酸銀液を塗布し治癒せしめた後に肺切除術を行つたものが3例であつた。その一例の切除肺の肉眼的検査では、以前潰瘍が存していた気管支粘膜の部分は、粘膜が肥厚し、表面は粗糙であつた。この部分の組織学的所見は、潰瘍があつたと見做される個所は、結締織により全く置き換えられ、やや膨隆していた。なおこの組織標本では上皮は脱落していた。

増 刷 出 来 !

東大教授 佐々貫之博士監修

診 療 百 科 医 典

佐々博士外50大家が各専門部門を担当し、実地診療に重点を置いて編集された名著

- 上 巻 { 第一分冊 内科 総論篇 (660頁) 定価500円 送費実費
- { 第二分冊 内科 各論篇 (1,088頁) 定価850円 送費実費
- { 第三分冊 小児科・精神科篇 (520頁) 定価400円 送費実費
- 下 巻 { 第一分冊 外科・整形外科篇 (800頁) 定価650円 送費実費
- { 第二分冊 産婦人・皮膚性病・泌尿器・耳鼻咽喉・眼科・歯科篇 (880頁) 定価700円 送費実費

発行所 株式会社 東西医学社 東京都中央区銀座西七ノ一 電話銀座(57)2126-2129番 振替口座東京2818番

第3席 結核性気管気管支炎の病理と臨床

国立療養所清瀬病院

牧野 進

I 緒 言

ここに、結核性気管気管支炎というのは、気管及び、いわゆる大気管支の粘膜における結核菌による特異性炎症を指すものとする。

通常、気管支結核というと、区域気管支以下の細い気管支の枝の結核性変化をも含めているのであつて、これらのものは肺実質の病変と密接に関聯し、むしろその一部と考えた方がよい。又それは、結核性気管支炎が、その成因においても、後述する如く、かなり特異の点があり、肺結核の治療及び予後に、特に密接な関係があると考えられるからでもある。

以下主として、この結核性気管支炎の病理及び臨床についてのべる。

II 病 理

1 結核屍における結核性気管支炎の検索

国立療養所清瀬病院で剖検した結核屍のうちで、ストレプトマイシン(以下S.M.)が使用されなかつた頃の死亡例141例と、これを使用した最近の53例とについて、気管から区域気管支までを鉄開し、肉眼的及び組織学的に検索した。

その所見を、結節・浸潤・潰瘍・癍痕・狭窄・拡張にわけた。その成績は第1表の如くである。

第1表. 剖検例における頻度

	総計	結核性気管支炎		%	種 類							
		なし	あり		結節	浸潤	潰瘍	%	癍痕	%	狭窄	拡張
S.M.非使用	128	21	107	82.8	30	30	90	70.3	13	10.2	3	4
S.M.使用	43	13	30	69.8	5	9	18	41.9	10	23.3	2	1

すなわち S.M. 非使用群では、変化のあるものが、82.8% で、そのうち潰瘍が 70.3% を占め、S.M. 使用群では変化は少なく、69.8% となり、潰瘍は 41.9% に激減し、癍痕は逆に 23.2% と 2 倍に増加している。次に、これらの変化の存在する場所はどこが多いかを

S.M. 非使用群中の 825 個の全変化個数につき調べると、最も多いのが気管前壁で126個 15.2%、次に主気管支の前壁 13.0%、上葉への気管支の入口 12.9% となり、従来のアメリカにおける発表に比し前壁に多かつた。

性及び年齢別の頻度では、男 87 例中 65 例 74.7% に対し、女 51 例中 45 例 88.2% であり、やはり女の方に多く、年齢別には異常はなかつた。

肺の病型別では一般に滲出性傾向のものに多く、空洞の有無では、空洞のあるもの 120 例中、変化あるもの 101 例 84.2%、空洞のなきもの 21 例中 10 例 47.6% となつている。

次に、上葉と下葉の気管支の病変の数の割合は大体 2:1 であるに対し、上葉と下葉との空洞の数の割合は約 5:1 であることと、空洞の有無による気管支病変の頻度の比は 7:4 であることを考え合すならば、気管支の病変が、空洞の数に比し、いかに下葉に多いかが判明する。このことは、喀痰が下葉の方に停滞し易いであろうことを考えるならば、やはりいわゆる接着感染が、気管支病変の成生の最も有力な成因であることを思わせるのである。又痰の停滞し易いと思われる、小気管支から大気管支への開口部に孤立して存在すること、女性に多いことも、この病因の有力なことを示すものであろう。

2 結核性気管支炎と腸及び喉頭結核との関係

これは第2表に示す通りであつて、気管支の病変あるものについては、喉頭結核は S.M. 非使用群に多く、喉頭結核は、結核性気管支炎の有無に拘らず、S.M. 非使用群に多い。

腸結核との関係についても同様である。

次に、この三者が合併しているものの割合を比較すると、S.M. 非使用群では 95.4% あるに対して、S.M. 使用群では 79.3% で、S.M. が、これらの粘膜の結核性病変に対して、著明な効果を有することがわかる。

第2表 結核性気管支炎と喉頭又は腸結核との関係

			喉 頭 結 核		腸 結 核		
			+	-	+	-	
S使用 ・M群 ・非	結核 気管 支炎	+	108 84.0%	76 70.4%	32 29.6%	101 93.5%	7 6.5%
		-	23 16.0%	3 13.0%	20 87.0%	14 60.9%	9 39.1%
	合 計 %	131 100.0%	79 60.3%	52 39.7%	115 87.7%	16 12.3%	
S用 ・M ・使	結核 気管 支炎	+	29 58.0%	13 44.8%	16 55.2%	20 69.0%	9 31.0%
		-	21 42.0%	5 23.8%	16 76.2%	8 38.1%	13 61.9%
	合 計 %	50 100.0%	18 36.0%	32 64.0%	28 56.0%	22 44.0%	

3 大気管支の狭窄例の所属肺及び気管支の病変について

清瀬病院における約250体の剖検例のうちから、大気管支に狭窄のあるもの15例(男6例,女9例)を得、その狭窄以下の所属肺及び気管支の病変を肉眼的に検索し、相互の病変を比較検討したところ、興味ある所見を得た。

すなわち、主気管支の狭窄例は5例であつたが、その所属肺の病変で著明なことは、巨大空洞、それも少なくとも大きな一肺区域か、一つ又は二つの肺葉にも亘るような巨大空洞が、いずれにも存在することである。そしてこの空洞以外の部分は、管内性撒布巣を有するか、又は無気肺となつていて、健全な部分が殆んどないのである。大空洞以外の所属肺の部に小新鮮空洞しかなかつた1例は主気管支の潰瘍から、癒痕狭窄に至るまでの経過期間が短かく、この小空洞からの出血で死亡した例であるので、恐らく、空洞以外の肺の部分にまで撒布性病巣を起す時間がながつたのであろうと想像される。

他に気管支幹の狭窄例は8例で、その中右上葉支4例、左上葉支3例、右上中葉支間1例であつたが、この群では、やはり所属肺に前同様な変化を認めたが、ただ、一つの肺葉の気管支という一段下の「スケール」で、その所属肺葉及び気管枝に変化が起つているに過ぎなかつた。

すなわち空洞も大きさが一段小さく、一肺区域のみ、大ききとも一肺葉内に局限されているのみである。肺区域気管支の狭窄例は3例であつたが、全く前と同じような変化が、さらに一段「スケール」を小さくして出現していったのを認めた。

以上の所見から、巨大空洞の成因の一つの要素として、大気管支の狭窄が考えられるのではないか。すなわち空洞に何等の治癒傾向のない場合には、その所属すべき大気管支に狭窄を生ずると、逆にこの狭窄のために、この所属肺区域に播種性病巣が生じ、これがさらに軟化融合して巨大空洞になるか、或いは気管枝拡張症又はそれから大空洞を生ずると考えられる。この際、狭窄の起つて

いる気管支の部位が大ききなものであればあるほど、又狭窄の存続した期間の長い程、病変が拡大し、巨大空洞にまで進行してくると考えられるのである。勿論この時の、いわゆる免疫生物学的条件も考慮さるべきであらうことはいうまでもない。

次に、各種虚脱療法の場合の

際空洞の閉鎖乃至治癒の場合にも、以上の所見から考察し、もしも空洞の治療に対し、誘導気管枝の閉鎖が前提条件であるとしても、その閉鎖を来たす位置が、少なくともその空洞のみを支配している気管支の枝にあることが望ましいのであろうと考えられるのである。

なおこの点は今後追求してみたいと思つている。

4 結核性気管支炎の病因に関する動物実験

結核性気管支炎の病因は、前述の結核菌における検索及び、肺結核患者の気管支鏡所見からみて、いわゆる接着感染が有力であると考えられるので、これを主眼として次の如き実験を行つた。なお詳細は後日協同研究者、神津によつて報告される筈であるので簡単にのべる。

第1実験：犬において確実に気管支潰瘍ができるかどうかにつき次の実験を行つた。

まず経気管支鏡的に、気管内注射器を使用し、人型結核菌(清瀬H菌)の1cc中20mgの浮游液1.5cc宛を、4頭的大型成犬につき、左主気管支口内側面に毎週1回の注射を反復した。いずれも次第に著明な変化が出現し、第5週目には、気管支鏡下に明らかな潰瘍を認めることができた。これをと殺剖検し、その肉眼的及び組織学的検索をなし、これを確認した。

第2実験：前同様の大型成犬4頭につき、気管支鏡を用い、その一定の場所を鋭爪あるゾンデ(ソーハ)した後に前と同じ菌浮游液を毎週1回ずつ塗布する方法を行つた。前回の注射例より軽度ではあるが、やはり第5週目位に至り肉眼的にも又組織学的にも、潰瘍性変化を認めることができた。

第3実験：前同様にして、気管支粘膜の一定部位に損傷部位をつくり、その所属肺葉内に、結核菌液の一定量を毎週一回肺内注射を行つた。しかるところ、気管支粘膜のその部分に軽度の炎症性変化を認めたが、その組織内には結核菌を証明できず、肺の所見も2頭の内1頭のみ乾酪性病巣を認めたが、空洞には至らず、陰性の成績に終つたが、なおこれは注射回数少ないこと、或いは観察期間の短かいことも関係すると思われるので、なお追加しつつ、研究を続行中である。

以上の如き成績であるので病因については未だ結論的のことはのべられないが、犬において実験的に結核性気管支潰瘍をつくることに成功したのである。

III 臨床

1 肺結核患者の気管支鏡所見の分類

われわれは、第3表の如くに分類している。その内、I a型は軽度のもので必ずしもすべてが結核性のものとは考えられず、III c型の機械的狭窄も、勿論非結核性と考えられるので、I b~III b型のを結核性病変として集計した。

第3表 肺結核患者の気管支鏡所見の分類

I 型 非潰瘍型	a: 発赤・腫脹・浮腫・肥厚・粗糙のうち一つか数個を有するもの b: 表面粗糙で出血し易く潰瘍に近いもの及び結節、ツベルクローム
II 型 潰瘍型	表在性の小さな潰瘍より肉芽を伴った大きな潰瘍に至る総べてのもの
III 型 狭窄型	a: 炎症性狭窄(発赤腫脹・浮腫・潰瘍等の炎症による狭窄) b: 癭痕性狭窄(纖維性癭痕形式による狭窄) c: 機械的狭窄(外因性圧迫、すなわち成形・気胸・淋巴腺腫脹・肋膜炎等によるもの)

註：1) I型 a, III型 cは結核性気管支鏡検査に含めない

2) 狭窄型は気管又は気管支内腔が正常の1/2以下となつたもの

2 気管支鏡検査による頻度

清瀬病院において、昭和23年8日以来主として入院患者について、約1,000例、1,500回の気管支鏡検査を行つたが、その内、昭和24年1月から昭和26年1月末までの2年間の初回検査例777例について調べてみると、第4表の通りである。

この他、性及び年齢別の成績では、年齢には大した差がないが、性ではやはり女性に多くあり、主要病変の位置分布をみると、右上葉支の入口が最も多かつた。病

第4表 気管支鏡検査の理由別頻度

所見 検査理由	合 計	O. B 数 %	I		II	III			I b~III b 数 %
			a	b		a	b	c	
外科療法前	315	126 (40.0%)	150	19	1	12	4	3	39 (12.4%)
手術後病変	57	21 (36.8%)	21	5	2	2	1	5	10 (17.5%)
気管支炎の疑ある	200	66 (33.0%)	62	14	11	20	14	13	59 (29.5%)
症状のため左右別	106	44 (41.5%)	51	3	0	0	1	7	4 (3.8%)
気管支洗滌培養のため	99	34 (34.3%)	49	3	4	2	3	4	12 (12.1%)
その他	99	34 (34.3%)	49	3	4	2	3	4	12 (12.1%)
総計	777	291 (37.3%)	333	44	18	36	32	32	121 (15.6%)

症の重、中、軽を、胸部X線所見から判定すると、やはり重症者では、この頻度が26.9%であり、軽症者では6.2%で、重症のもの程多いことがわかつた。空洞の有無についても、空洞あるものでは頻度が16.4%であるに対し、ないものでは9.5%であつた。以上いずれも、剖検例の検索成績とほぼ一致するが、臨床例では、検査理由によつて頻度に非常に差があることが注目されよう(第4表)。

3 結核性気管支炎、殊に潰瘍及び狭窄の臨床症状について(表略)

これらの臨床症状としてあげられているもののうち、喘鳴、不透明肺、源不明の血痰についての検査成績ではそれぞれ43.0%、37.0%、20.0%に結核性気管支炎を認めたのであつて、相当に頻度が高く、逆に気管支の病型別に症状の種類と頻度を調べると、潰瘍では、喘鳴、粘稠な喀痰を有する者が多く、炎症性狭窄では、この他に、喀出困難、胸骨下の不快感を訴えるものが多かつた。

4 虚脱療法と、結核性気管支炎との関係

第5表 虚脱療法と結核性気管支炎

所見 検査理由	総 数	O. B 数 %	I		II	III			I b~III b 数 %
			a	b		a	b	c	
気胸前	76	45 (59.2%)	27	4	0	0	0	0	4 (5.3%)
気胸後	109	34 (31.1%)	59	6	3	2	5	10	16 (14.7%)
成形前	397	142 (35.8%)	206	12	13	14	5	5	44 (11.1%)
術後菌⊕	57	21 (36.8%)	21	5	2	2	1	5	10 (17.5%)
遺残空洞 ⊖	29	1 (3.5%)	17	4	2	2	1	2	9 (31.0%)

各種の肺結核の虚脱療法に対する結核性気管支炎の影響及び、結核性気管支炎に対する各種外科療法の影響は、相互に非常に関連するところが多く、又それだけに複雑である。これについて調べてみると次の通りである。

まず人工気胸前の検査例についてみると、第5表の通りで、気管支病変の頻度は5.3%のみであるが、これは外来の軽症患者が多かつたためである。しかし気胸後反つて空洞が拡大したとか、不透明肺を生じたもの、菌陰性化しないもの等109例について検査すると16例、14.7%に変化を認める。このうちの不透明となつたものでは、前述の通り37.3%に気管支病変があり、不透明肺からさらに膿胸に移行するものが多く予後が悪いことは既に著者等の報告したところである。従つて気胸の効果は阻害する一つの原因として、気管支の合併症が考えられ、そのため気胸開始前にも必ず、気管支鏡検査を行い、気管支の高度の病変のあるものを排除しなければならぬことは明らかであろう。

次に胸廓成形術予定者 397 例について検査してみると表の通りで、44 例 11.1% に気管支病変が発見された。これらの気管支病変が、成形術の効果を阻害するものであることは、同表にて成形後菌陽性の 57 例中 10 例 17.5% に気管支病変を発見すること、又その内で確かに遺残空洞がないと思われる 29 例中 9 例 31.0% に気管支の潰瘍乃至狭窄が発見されることから考えられる。

故に、胸廓成形術前にも、必ず気管支鏡検査を行い、このような気管支の潰瘍乃至狭窄を有するものは、その処置を行つた後に、気管支の所見を確かめ、あらためて適応を考えるべきである。

次に各種の外科療法前後に検査した 74 例について、その気管支鏡所見を比較したところ、一般に著明に好転していた。但し最近例では化学療法剤を併用しているので、その影響を否定することはできない。しかし術後に反つて気管支病変の悪化したものがあつたので、これらの例の軽度の病変のものについて、術前と術後の喀痰中の菌消長を比較したところ、術前より術後の方が気管支病変の悪化したものでは、全例とも、術後も菌が陰性化していないことを発見した。又術前と術後の気管支所見が不変のものでは、半数が菌陰性化しておらぬのを認めた。このことから、気管支の軽度の病変は、手術の成功とともに好転するが、不変又は悪化するものは、多くは菌陰性化しなかつたものであることがわかつた（これらの例はすべて、S.M.等の化学療法剤が、手術前後に併用されていないので、もしも併用すれば、もつと成績は良好であつたであろう）。

次に術前の検査で気管支に高度の病変のあつたもの 34 例について調べてみると、決論的には、これ等の高度の病変は、成形等の外科的虚脱療法のみによつては好転しないが、これと化学療法剤とを併用すればある程度の効果を期待できるということである。

すなわち、潰瘍又は狭窄の発見されたものの中で、化学療法を行つて気管支の病変が好転したのを確めた後に手術を行つた 9 例中、全例とも経過良好であり、単に手術時に S.M. を併用したものの 10 例では、3 例に経過不良のものがあつた。そのまま化学療法を行わずに手術を実施したものの 3 例中、潰瘍のあつた 2 例は経過不良であつた（他の 1 例は癭痕性狭窄であつた。経過は良好であつた）。残りの 9 例中 4 例は手術中止の止むなきに至り、5 例も待期中であるが、経過不良のもの 3 例を

認めた。

以上の成績から、気管支の結核性合併症がいかにか虚脱療法の効果を阻害するか、又逆に虚脱療法がいかにか気管支病変に影響をあたえるかを考察すると、虚脱療法の成功は、気管支の合併症に対して、軽度のものには、それのみで治療的效果があるが、高度のものには、それのみでは治療的效果が期待できないといえる。従つて潰瘍乃至炎症性狭窄等の高度の気管支合併症を有するものは、そのままでは虚脱療法の適応ではないと考える。

後述する如く、高度の結核性気管支の病変でも、化学療法によつてよく治癒するから、まずこれを治療することが先決問題である。しかし、それらは高度の癭痕狭窄を胎すのである。この癭痕狭窄を生じたものは、前述の剖検例の検索成績から考えても、理論的には確かにその狭窄以下の肺乃至肺区域の切除が望ましいのであるが、常に必ずしも切除し得る一般状態にあるとは限らないであろう。われわれの、このような癭痕狭窄例 8 例のうち同側に成形術を行つた 5 例をみると、その 3 例は良好な経過を取つているので、肺又は肺葉切除の不可能な場合には、早期に十分な化学療法を行つた後に成形術を施行することも、必ずしも悪くないと考えている。

5 結核性気管支炎、殊に潰瘍の治療について

結核性気管支炎については、局所療法と全身療法とがあるが、われわれのところでは主として全身療法を行つたので、その成績についてのべる。その成績は、第 6 表の通りである。

第 6 表の通り、総数 45 例中 S.M. を使用した 20 例はすべて筋肉内注射で 20~60 瓦、1 日 1 回 1 瓦で、P.A.S. 使用の 16 例は最小 300 瓦、最高 640 瓦の

第 6 表 結核性気管支炎の化学療法剤による治療成績

病 型	薬 物	S.M.	P.A.S	T.B.I	T.B.II	病型別成績
(浸潤型)	Ib 型	Ia 3 } 増悪 1 } 4	Ia 3 } 不変 2 } 5	Ia 4 } 4	Ia 1 } 1	良好 11 } 不変 3 } 14
(潰瘍型)	II 型	O.B. 2 } Ib 1 } 3	Ia 1 } IIIb 1 } 2	Ia 1 } 1	0 0	良好 6 } 6
(炎症性狭窄)	IIIa 型	IIIb. 8 } 不変 5 } 13	IIIb 7 } 不変 2 } 9	IIIb 1 } Ia 1 } 2	不変 1 } 1	良好 17 } 不変 8 } 25
薬 成	薬 物 別 績	良好 14 } 不変 6 } 20	良好 12 } 不変 4 } 16	良好 7 } 7	良好 1 } 不変 1 } 1	良好 34 } 不変 11 } 45

経口投与、ティビオン 7 例、及びティビオン誘導体（かりに T.B.II. とした）経口投与 2 例となつており、このいずれかを併用したものはなかつた。

45 例中良好なもの 34 例中、4 例に外科的虚脱療法が同時に施行されているが、その他はすべて化学療法の効果を示すものであろう。不変の 11 例はいずれも重症例で手術を実施した者がなかつたことは、やはり肺実質の病変の如何が相当に化学療法の効果に影響をあたえてい

ることを物語るものであろう。

この表のうちで、気管支の病変が潰瘍であつたものの内の1例と、炎症性狭窄であつたもののうちの良好なもの17例とは、いずれも治療後に癒痕狭窄(Ⅲb)となつていることが注目される。前述の如く、粘膜の病変が好転して癒痕となつても、狭窄を残した場合には、種々の自覚症も消失せず、剖検例にみる如く、しばしばその所属肺及び気管支に悪影響を及ぼすので、気管支の結核性潰瘍の治療に際しては、癒痕狭窄になつた場合に、その例の肺病変の処置をいかにするかを、常に念頭において行わなければ、意味がないばかりか、反つて有害の場合もあることを銘記すべきである。

この意味において、早期に気管支病変を発見するために気管支鏡検査を手軽に利用することと、ストマイ等の乱用をさけることが、すすめられなければならない。

IV 結 語

以上私は、結核性気管、気管支炎の病理と臨床について、その概略をのべた次第であるが、このものは肺結核の診断治療及び予後に多大の関連を持つものであるので、今後益々この方面の研究が進歩することを望んでやまぬ次第である。

最後に、本講演の機会を与えられた渡辺会長に対し、深甚なる感謝の意を表するとともに、終始多大の協力を下された協同研究者神津克己君、終始御鞭達及び助力を賜つた、島村院長始め医局員諸氏、結核予防会工藤氏他諸医員諸氏に厚く御礼申し上げる次第である。

追 加

東京療養所 沼田 兼之

私は昭和25年8月から肺結核特に気管支結核に対してPASの吸入療法を行つており、その成績の一部の報告は本学会関東地方会及び「診断と治療」26年7月号に発表した。その後気管支鏡による治療結果の追跡も行つているのでここに追加報告する。

欧米でも気管支結核の吸入療法に関する報告も散見するが、PASに関してその成績が必ずしもさ程良好でないのは吸入薬液粒子をあまりにも微細、すなわち1ミクロン程度にすることにのみ力を入れている為であると思う。私の行つているものは大体10~20ミクロン程度の粒子を発生させているもので、従つて気管支に附着する薬液濃度は比較的大であること、かつPAS吸入はその1日の吸入回数を多くすることが必要であると考え。これによつて気管支鏡検査により潰瘍等の病変を認めるものに1~2カ月でかなりの治療効果を挙げるものを相当数に見ている。すなわちこのような吸入療法は気管支結核の治療特に結核の外科手術の前処置としても意義あ

るものと信ずる。

追 加

国立療養所 浩風園 近藤 義正

1) 非潰瘍性非狭窄性結核性気管支炎はストマイ筋注20瓦により殆んど無所見に治癒し得る。

2) 対照群(未治療群)不変

以上より非潰瘍性、非狭窄性結核性気管支炎を有する症例の胸成は術前、術後を通じて約20瓦のストマイ使用にて安全に実施し得ると考えられる。

追 加

名大 耳鼻科 山本 馨

海狸を用い気管粘膜に機械的障害を加えることなく単なる菌の接触感染による結核性病変成立の組織学的所見についてその顕毛上皮並びに淋巴組織について追加した。

第1席・2席・3席 追加

不透明肺(Opaque lobe)と気管支炎との関係について

国立広島療養所 佐藤 登

不透明肺の発生因子としての気管支の病変が考えられ

表1 癒着焼切術前後の気胸側全葉性不透明肺と気管支炎との関係(52例)

手術	不透明肺	気鏡				
		0	I	II	III	
焼切	⊕	3(4)	1	4(11)	7	$\alpha=0.00002$
術前	⊖	17(33)	16	5(4)	2	
焼切	⊕	1(2)	1	5(13)	8	$\alpha=1.559 \times 10^{-12}$
術後	⊖	20(35)	15	1(2)	1	

表2 不透明肺の予後と気管支炎との関係(52例)

不透明肺	予後	気鏡				
		0	I	II	III	
⊕	良好	1	1	2		$\alpha=0.04539$
	不変			2	5	
	増悪			1	3	
⊖	良好	19	15			$\alpha=0.003581$
	不変				1	
	増悪	1	1	1		

る。私は昭和 25 年 5 月より 1 カ年間の肋膜癒着焼切術前後における気管支鏡検査を施行した 52 例の不透明肺についてその気管支病変及び予後について報告する。

すなわち、

1) 焼切術前に不透明肺を有していたものが 15 例ありました。がその中気管支鏡的に 0 型 I 型よりも明らかに病変の強い II 型 III 型にその発生は多いのであります。

2) 焼切術後も不透明肺の数は 15 例であります。この場合気管支変化の軽い方に 2 例減り、変化の強い II 型 III 型に 2 例増して、不透明肺の発生と気管支病変との間には明らかな相関があります。

3) 不透明肺 15 例の予後は良好 4、不変 7、増悪 4 で、不変 7 例中 II 型の 2 例は肺葉切除を、III 型 5 例中 1 例は不対側シェーブで、胸水滯溜 1 例、SM 治療中なるものも不変 3 例である。増悪 4 例は膿胸 3 例。再全面癒着 1 例である。

4) 一方不透明肺のない 37 例の大多数は予後良好であるがこの場合も気管支病変の少ない方が予後良好であった。

以上より不透明肺と気管支の結核性病変との間には相関があり気管支病変の強い程不透明肺を起し易く又予後芳しくないことが分つた。

第 1 席・2 席・3 席 追 加

国療賀茂病院における気管・気管支鏡 検査成績

国療賀茂病院 室津健司・長井禹夫

検索人数、380 名、延 451 回で、所見の分類は小野氏法に拠つた。気管・気管支炎の発生頻度は、414 例中

171 例 41% で、II 型、及び III 型は 68 例 11%、又肺病巣の範囲のいわゆる重症型には、II 型、III 型が 22%、中等症型 21%、軽症型 8% であつた。所見陽性例及び II 型、III 型は、女性より男性の方が多かつた。次に、気管・気管支炎を有する 131 例中 31 例が、気管・気管支炎を思わしめる臨床症状を有し、所見のない 170 例の内臨床症状があつたのは、13 例であつた。又臨床症状のある 44 例中、8 例に II 型、III 型の病変を見た。又気管・気管支炎がある 121 例中、24% に、レ線写真上の不透明肺を見たが、病変のない 179 例では、不透明肺は 12% であつた。又不透明肺を見た 54 例中、II 型、及び III 型は 22% であつた。又虚脱療法を受けずレ線写真上、直徑 4 cm 以上の巨大空洞を見る 34 例では、所見のあつたもの 24 例 70%、II 型、III 型は 13 例 38%、であり、非巨大空洞のある 68 例は、各 44% 及び 20%、肺門附近に空洞を見る 13 例は、各 5 例、及び 2 例、又一側全肺野に瀰漫性濃厚陰影を見る 9 例は、各 7 例、及び 2 例、上葉炎のある 39 例は、各 39% 及び 20% であつた。下肺野に空洞がある 5 例には変化なく、又、空洞のない単なる浸潤及び洞門陰影を持つ例の病変発生頻度は無撰択例における発生頻度より低かつた。次に虚脱療法後も喀痰中結核菌陽性の 69 例では、病変を 55% に見、II 型、III 型は 28% であつた。又、95 例の気管・気管支内分泌物、及び洗滌液の、塗抹・集菌及び培養法による結核菌陽性率は、喀痰の結核菌陽性率と大差なかつた。又 64 例の気管・気管支内分泌物において、結核菌以外の細菌は、陰性 16 例 25%、陽性 48 例 75% であり、総株数 130 株、その内白色葡萄球菌最も多く、次で、緑色連鎖球菌・黄色葡萄球菌・肺炎双球菌・溶血性及び非溶血性連鎖球菌・四連球菌及びグラム陽性桿菌であつた。