

細

菌

96. 喉頭粘液よりの結核菌分離培養(第2報) 喉頭粘液と咽頭粘液との比較 齊藤直蔵・大島多喜太(北里研究所附属病院)

I. 緒論: 喉頭粘液よりの結核菌の検出はわが国ではあまり行われていない。われわれはこの方法が実際に通常検査として使えるかどうかを検討中であり、先に第37回日本結核病学会関東地方会で喉頭粘液と胃液および喀痰とを比較し、陽性率はやや劣るが胃液および喀痰と比べてそう著明の差のないことを報告したが、今回は咽頭粘液との比較につき報告する。II. 対称および実験方法: 対称は入院患者でほとんどすべて化学療法中の患者で一部には肺切除術後の患者も含まれている。採取方法は、喉頭粘液採取用の綿棒でまず咽頭粘液1本を採取、次に間接喉頭鏡でみながら喉頭粘液1本を採取した。検査当日は化学療法薬は服用させずに、午前11時~12時の間、すなわち午前の安静時間後に採取した。培養方法は平沢氏の方法に従い、4%NaOH水約1ccで処理、3%KH₂PO₄培地2本に0.1ml 宛注入し8週間観察した。III. 成績: 1) 陽性率。検査総数391例中、喉頭粘液陽性44例(11.3%)、咽頭粘液陽性27例(6.9%)であった。両者共陽性は25例(6.4%)であり、また喉頭粘液のみ陽性で咽頭粘液陰性は19例(4.9%)で逆に咽頭粘液のみ陽性で喉頭粘液では陰性のものは2例(0.5%)であった。2) 集落数。第4週で両者共に集落数の算えられる19例につき平均集落数を比較すると喉頭粘液は45.3÷咽頭粘液は14.3÷であった。次に喉頭粘液あるいは咽頭粘液で一方にのみ陽性の例の集落数を第4週で平均をとって比較すると、喉頭粘液9.6÷コロニーに対し咽頭粘液は1.3÷コロニーであった。また両者共に集落の数えられない程度に多く生えた例でも、喉頭粘液の方が集落数の多い傾向がみられた。3) 雑菌混入率。喉頭粘液でも咽頭粘液でも大差はないが喀痰の場合よりはるかに少ない。IV. 総括および考察: 従来までは咽頭粘液と喉頭粘液の比較の成績は余りなかったが、われわれは喉頭粘液の成績のすぐれていることを証明した。このことは従来までの種々の材料の比較の成績からも推定できたのであるが、われわれはこの推定をさらにうらがきすることができた。第一報および今回の成績から喉頭粘液は喀痰の出ない患者、胃液のとれない患者あるいは外来、集検等で利用できることが分つた。ただしとれる材料は少量であるから、確実にとり慎重に培養することが必要であろう。V. 結論: 入院患者で喉頭粘液と咽頭粘液を同時に採取培養したが、喉頭粘液の方が陽性率も良く、集落数も多かった。

97. 胃液内結核菌培養に及ぼす胃液成分の影響 中西真吉・安間秋靖・松久保香・齊藤正敏・渡辺蓮太郎・早川俊明・加藤友茂・竹内徳元(社会保険中京病院)

喀痰の全くないものや、稀にしかも僅少しか喀痰のないものあるいは喀痰で結核菌陰性のものにわれわれは胃液培養を行っているが、この胃液培養成績に時に予期せぬ変動がみられることがあり、これが化学療法による影響等の外に、ある一定日時の間、胃内に入つた結核菌が胃の器械的・化学的影響を受けるためであろうことも無現できないと考え、入院肺結核患者23例(軽症6例、中等症14例、重症3例)について、計103回早朝空腹時に胃液を採取し、胃液培養とその胃液の化学的諸成分を測定し、併せて、喀痰中結核菌の検索を行い、胃液中の如何なる成分が結核菌発育(胃液培養成績)に影響するかを知らんとした。その結果は、肺結核患者の胃液酸度は重症なもの程、低あるいは無酸が多い。すなわち、軽症では、正常、過酸が26回中17回、低、無酸が26回中9回であるが、中等症では正常、過酸が57回中21回、低、無酸が57回中36回で、重症では20回中すべて低、無酸であった。乳酸は、軽症ではすべて乳酸存在しないが、中等症では57回中5回に、重症では、20回中19回に乳酸が存在した。しかるに、ペプシンについては、病型による顕著な差はなく、軽症で26回中4回、中等症で57回中27回、重症でも20回中8回にペプミンの欠如あるいは減少が認められた。以上の事実は肺結核患者の胃分泌機能はその病状の重いものに低下するものもあるが、寧ろ胃の器質的变化によるものよりも神経性の機能低下が多く含まれていた。次に、これら胃液成分が胃液培養成績に及ぼす影響については、酸度とは結核菌陽性になるような病型のもは大部分低酸か無酸であり直ちに酸度との関連を知ることは臨床上困難であつたが、余り考慮する必要なく、空洞を有し、かつ、巢門結合のあるような排菌源もしくは排菌し易いような病型では喀痰菌陰性(培養でも)でも胃液培養で陽性となることが多く、このことは肺結核の排菌の有無を知るに胃液培養の意義を考えたい。また乳酸とも一定の関係なく、痰に塗抹培養のいずれかに菌陽性でも胃液培養陰性となつた8回も、反対に、痰に菌陰性で胃液培養で陽性となつた11回も乳酸欠如したものであり、また、痰でも胃液でも菌陽性の22回では、乳酸の欠如したものが3回、少ないものが5回、正常に存在するものが14回であつた。ペプシンとは、痰に菌陽性で胃液培養陰性の8回はペプミンの正常に存在する場合で

あり、ペプシンの少ないものには1回もかようなことはないが、痰に菌陰性で胃液培養陽性の11回では、ペプシンの少ない場合が9回であつた。すなわち、結核菌が胃液によつて影響されたと推定したい痰中菌陽性で胃液培養陰性が、ペプシンの存否に関係するのではないかといえる結果を得た。しかし、重症で絶えず排菌しているような場合はペプシンの如何も臨床的には余り問題なくペプシンの少ない場合でも10回、ペプシンの存在する場合でも12回に痰でも胃液でも菌陽性であつた。さらに、肺結核患者は神経性の胃機能低下が多い結果を得たので、病型別に酸度とペプシンの関係から検討するに、軽症では僅か3回に痰で菌陽性であつたが、これらはすべて正常酸か過酸でペプシン正常であり、しかも胃液培養ですべて陰性である。中等症では酸度の如何にかかわらずペプシン存在すれば痰中菌陽性でも胃液培養陰性が5回で、痰中菌陰性で胃液培養陽性が2回あるが、この2回は減、無酸であつた。それに反して、酸度の如何にかかわらずペプシン少ない場合は痰中菌陰性で胃液培養陽性が9回みられたが、痰中菌陽性で胃液培養陰性は1回もなかつた。すなわち、重症で絶えず排菌している場合は問題外であるが、明らかに排菌源となりうるような病巣を有し、かつ、菌検索を痰以外の材料、就中胃液に求めなければならぬような場合には、胃分泌機能の状態、ことに、神経性機能低下、低、無酸でペプシンの正常に存在するような場合は注意すべきことを知つた。

98. 結核菌の孵化鶏卵内培養について 武内玄信(新潟市社会事業協会信楽園)

孵化鶏卵を用い人型($H_{37}Rv$ およびFr)、牛型、鳥型結核菌および患者からの分離結核菌ならびにSMおよびINAHの耐性菌を漿尿膜接種法により尿膜の変化、鶏胎児の發育状況および結核結節出現の有無について検した。

1. 接種材料：人型 $H_{37}Rv$ および Fr 株、牛型、鳥型菌は2週間毎に継代培養したものをまた患者から分離した結核菌ならびに同じく患者から分離したSMおよびINAHの耐性菌を滅菌生理的食塩水にて1分間10,000回転のホモゲナイザーにて2分間攪拌しこれを接種材料とした。なお対照に滅菌生理的食塩水を用いた。2. 孵化鶏卵：白色レグホン種の孵化卵を各群6ないし8個宛使用した。3. 接種方法：Burnetの漿尿膜接種法により孵化5日目の卵を用いた。接種菌量は滅菌生理的食塩水1cc中1mg、1/10mg、1/50mg、1/100mg、1/1,000mgを含む菌液の各0.2cc宛とした。しかして37°Cの孵卵器に所要期間収めた。4. 観察方法：菌液接種後は毎日開口部より内部尿膜の状態をみると共に5、7、10、15日目に各2個宛解剖し尿膜における肉眼的変化すなわち結節の数、大きさ、撒布状態および尿膜の肥厚、滲濁等の有無をみた。形成された結節はチールネルセン法による塗抹標本および岡・片倉培地による培養法にて確めた。

なお胎児の生死ならびに發育状態をも併せ観察した。5. 実験成績：(1) 人型 ($H_{37}Rv$ および Fr) 結核菌。共に1/100mg接種まで5日目にすでに結節を生じ7~10日目と順次その数を増す。1mgおよび1/10mgでは概ね尿膜全面に融合せる結節を1/50mgでは数十コないし十数コ、1/100mgでは数コの結節を接種部に近く認めた。(2) 牛型結核菌。接種5日目に明らかな結節の形成が認められ以後急速にその数を増し1mg~1/50mgでは尿膜全面に亘り融合せる結節を1/100mgでは十数コ、1/1,000mgで数コの孤立せる小結節を接種部に近く認めた。(3) 鳥型結核菌。接種5日目に数コの結節の形成が認められ7~10日目と順次数を増し明らかとなるが1mg接種にても前三者に比し結節は融合することなく孤立せる小結節を数十コないし十数コ認める程度にして1/100mgではその数は1~2コであつた。(4) 患者からの分離結核菌およびSMならびにINAH耐性菌。人型 $H_{37}Rv$ およびFr、牛型ならびに鳥型結核菌接種時に比し結節の発現は遅く7日目に形成を認め以後少量宛その数を増し14日目に最高を示した。1mgでは一部融合せる状態を示すが他は概ね数えうる程度の孤立せる小結節であつた。1/100mg以下では結節の形成を認めえなかつた。以上総括するに人型 ($H_{37}Rv$ および Fr) および鳥型結核菌では1/100mgまで牛型結核菌では1/1,000mg接種まで結節を形成し接種後5日目に初発し順次7~10日目とその数を増すが11日目以後は概ね変化はなかつた。就中牛型結核菌は發育力が最も旺盛であつた。患者からの分離結核菌およびSM、INAH耐性菌では1/50mgまで結節の形成を認めえたがその初発日数は前四者に比しやや遅く7日目にはじまり14日目に最高を示した。形成された結節はチールネルセン染色による塗抹標本および岡・片倉培地に培養し結核菌なることを確めた。各群共に結節の数、大きさ、撒布の程度は接種菌量に比例し、菌量多い時は尿膜全面に少ない時は接種部を中心として小結節を生ずる。各群共胎児の發育は良好であつた。本法による菌型の鑑別は困難である。なお孵化鶏卵による喀痰中結核菌の検出につき種々検討中であるが未だ成功しない。

99. 各種抗酸菌の孵化鶏卵内接種に関する研究 その1 漿尿膜接種 占部薫・池田昭太郎 (広島細菌)

鶏胚の漿尿膜による有毒結核菌と無毒結核菌との比較、人型結核菌と牛型結核菌との比較、またはこれらと鳥型結核菌との比較等はすでに多く行われてきたが最近はこれによる非定型抗酸に基く病変の探究も行われるようになった。われわれは今回13株の各種抗酸菌を用いてそれらの孵化鶏卵漿尿膜接種を行い鶏胚および漿尿膜における変化を比較検討したので以下報告する。供試菌株：人型結核菌 ($H_{37}Rv$ 株、同SM耐性株、同PAS耐性株、 $H_{37}Ra$ 株)、牛型結核菌 (三輪株、獣調株、BCG株)、鳥

型結核菌 (フラミンゴ株, 竹尾株, T B 13株), 非定型抗酸菌 (チモテー伝研株, 佐世保 I 株, 920号株)。実験方法: 卵培地において牛型三輪株, B C G株は3週間, 人型結核菌は2週間, 鳥型フラミンゴ株, 非定型佐世保 I 株, 同 920 号株は10日間, 同チモテー伝研株, 牛型獣調株, 鳥型竹尾株, 同 T B 13株は1週間それぞれ培養した後それらの発育最盛期の集落ないし菌苔よりおのおの生塩水による 4mg/cc の均等菌浮游液をその 0.25cc宛接種に用いた。なお, これら移植菌液の生菌数は岡・片倉培地に上記各菌液を 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} になるように接種して発生する各集落数により算定した。菌液の接種方法は9~11日の孵化鶏卵において血管の少ない部分に相当する, 卵殻にヤスリで 1cm^2 の窓を開け同時に気室の頂点に小孔を作りその小孔からゴム帽で気室部の空気を吸引して, 卵殻膜から漿尿膜を剝離させ続いて卵殻膜を除いて, 漿尿膜を露出し, しかる後にツベルクリン反応注射器 (1/2針) で菌液を0.25cc宛滴下した。なお, 卵は1菌株に対して6箇宛を用い接種後5日目と9日目に3個宛解剖した。剖検により認められた漿尿膜上の病変部からは卵培地へ還元培養を試みかつ鶏胚の内臓については直接塗抹標本による菌の体内播布度の検索と病理組織学的追究とをも行つた。実験成績: 漿尿膜にはほとんどの菌株において白色の結節を生じた。この結節は各供試菌株により大きさは異なるがその数は1箇の場合が多くその発生部位は菌液接種部とほぼ一致しているように思われた。この漿尿膜上の変化には菌接種後5日目と9日目とは特にいうべき差はみられなかつたが個体差はかなりの数において認められその頻度ないし程度は一般に

いつて人型, 牛型両結核菌の場合よりもむしろ鳥型結核菌や非定型抗酸菌の場合においてより著しいように思われた。次に結節の大きさを菌株別にみると竹尾株, T B 13株, 獣調株, 佐世保 I 株の4菌株において最も大きく, H₃₇Rv株, 三輪株, チモテー伝研株, 920号株がこれに次ぎ, H₃₇Rv株のSM耐性株, 同P A S耐性株, H₃₇Ra株, フラミンゴ株, B C G株においては最も小さかつた。なお, H₃₇Rv株と三輪株とにおいては見るべき差はなかつたが強いていえば前者がやや大きいように思われた。漿尿膜以外の部分にあつてはいうべき著変がなかつた。卵の斃死率は佐世保 I 株50%; 竹尾株41%; T B 13株34%; H₃₇Rv株33%, 獣調株, H₃₇Rv株のSM耐性株, 同P A S耐性株, 三輪株およびB C G株各17%でありH₃₇Ra株, 920号株およびチモテー伝研株では斃死したものはなかつた。なお, このような斃死率は大体のところ上記の漿尿膜上の病変の大きさとほぼ平行しているように思われた。直接塗抹標本における所見ではT B 13株, 竹尾株, 佐世保 I 株, 獣調株およびチモテー株を接種した例において抗酸菌が検出できたがその際菌株別による臓器内播布度の特定差はなかつた。その他の供試菌株の接種例では抗酸菌は認められなかつた。なお, この直接塗抹の成績においても接種後5日目と9日目との鶏胚間には見るべき差がなかつた。還元培養は漿尿膜上の結節を無菌的に摘出し2%苛性ソーダにより1mg/ccの乳剤としその0.1cc宛を小川培地に培養したがその結果肉眼的に認めうるような結節からはほとんど毎常接種菌と同性状を示す集落が発生した。

シンポジウム (14) 生え難き菌の検出

100. 結核菌培養に関する一考察 堀江庫次 (旭ヶ丘療養所)

緒言: 今日結核菌培養に際して, われわれは, しばしば塗抹で陽性でありながら, 培養で陰性を示す結核菌群に遭遇することがあるが, かような結核菌群に対する生死の問題に関してはすでに, 内外の研究者によつて, 多くの報告がなされており, それらを総合判断してみるにかような結核菌は, 今日ほぼ培養可能であるとの考えの方が強いようである。しかしながらわれわれがかような結核菌を実際に培養してみても, 培養陰性を示すということは, 従来の結核菌培養方法や培養基に対する再検討がなされなければならないと考えられる。そこで演者は,

結核菌培養方法に一工夫を加えたところ, 少なくとも従来の結核菌検出率を上廻る成績をあげることができた。研究の動機: 塗抹陽性, 培養陰性を示す結核菌は, 抗生物質の影響をうけたものが大部分であり, かような結核菌は, 抗生物質に対するある種の細胞膜を形成しているものであろうとの考えの下に, この細胞膜を破壊する場合には, 培養成績をより高めることができると考え胆汁酸を使用した。研究方法: まず予め Des Cexy Col 酸 (以下D酸と省略) 1%, 0.5%, 0.3%, 0.25%, 0.2%, 0.1%の液を作り, 結核菌培養に際して, 従来行われている苛性ソーダ処理のところまでは全く同じ操作を行い, これを1cc宛分割し, それぞれの濃度のD酸を0.1

cc宛加え十分に攪拌の上、3%小川の培地に2本宛培養を行い、毎週1回観察し、8週まで観察した。成績：喀痰培養成績は、1%D酸使用の場合には、表1で分る如く、D酸使用の方が103例中13例の12.6%培養陽性であり、4%苛性ソーダ処理は103例中9例の8.7%培養陽性でD酸使用の方が培養成績は勝っている。次に0.5%酸使用の場合には、D酸使用の方が12%陽性率が高い。0.3%酸使用の場合には、D酸使用の方が、14%陽性率が高い。0.25%D酸使用の場合には、D酸使用の方が、20.3%陽性率が高い。0.2%D酸使用の場合には、D酸使用の方が、12.4%陽性率が高い。最後に0.1%D酸使用の場合には、D酸使用の方が17.9%陽性率が高い。以上の関係を切除肺材料を使用したもので検討してみると、1%D酸使用の場合には、表2で分る如く、D酸使用の方が4.5%陽性率高く、0.5%D酸使用の場合には、7.8%、0.3%D酸使用の場合には2.9%、0.25%D酸使用の場合には21.7%、0.2%D酸使用の場合には15.5%、0.1%D酸使用の場合には12.1%それぞれD酸使用の方が陽性率が高い。結論：以上の成績から検討するに喀痰培養において図1で分る如く、0.25%濃度のD酸を使用した場合に培養陽性率が最も高く、切除肺材料からの結核菌培養においては、図2で分る如く、0.2%濃度のD酸を使用した場合に培養陽性率が最も高く、いずれも従来の培養成績をそれぞれ20%以上上廻っている。よって結核菌培養に際しては、単に従来の4%苛性ソーダのみで処理することなく、さらに0.2~0.25%濃度のD酸を加えることにより培養成績をより高めることが可能であると考え。よって、本法は結核菌培養に際して、培養操作が簡単である故、一応試みるべき方法であると思う。

101. 病巣内結核菌の研究 三輪太郎・沼田正樹・加藤邦夫 (国際梅毒光風園)

切除された肺の閉鎖性結核巣内のいわゆる塗抹陽性培養陰性菌の問題については1952年 Medler Désopo 以来内外多数の報告があり、それらの菌の生死を証明しようとする試みも Hobby, Steenken, 岡らによってなされている。私共もこれについて検討を行ってきたが、今回は結核菌の培養陽性率をたかめるための2,3の試みを行い、また塗抹陽性培養陰性に近い状態の菌を実験的に作製し、この菌を用い各種培地の検出能を比較した。45例180コの切除病巣を検索したが、その際以下の点に検討を加えた。(1) 培養までの時間：乾酪巣60コを切除直後培養したものと、氷室内24時間放置後培養したものと比較したが、放置の結果汚染の増加と集落数減少をきたしたのみであつた。(2) 前処理及び稀釈液：生理的食塩水、ソートン液を用いたが差はみられず、活性炭末加洗滌でも培養成績に大きな変化はみられなかつた。(3) 使用培地：主として1%小川培地を用いたが、これに焦性葡

萄酸、琥珀酸、アスパラギン酸、クエン酸、クエン酸鉄アンモンを加えた培地、および血液寒天を使用した。焦性葡萄糖酸加培地で30%弱に発育増強をみた他には特に陽性率を良好とする培地はなかつた。(4) 培養期間：12~16週まで観察した。1例において乾燥後凝水を追加し陽性化をみた。(5) ホモチナイザー法は乳鉢を用いる方法よりも劣る成績であつた。これらの結果は空洞および軟化巣においては塗抹69%培養71%、乾酪巣では塗抹57%培養29%の陽性率である。このうち乾酪巣132病巣についてみると、乾酪巣を主病巣とする例では径2cm以上のもので塗抹92%、培養33%、2cm以下では56%、10%の菌陽性率にすぎない。しかし娘病巣の場合は大きさよりもその主病巣が空洞であるか否かによって培養陽性率が異なり、空洞に随伴する51巣中塗抹53%、培養68%、乾酪巣に随伴する60巣では58%、8%である。これらの塗抹陽性培養陰性菌の本態を解明する1つの手段としてわれわれは酸素遮断と乳酸接触の影響について H₂Rv 株 BCG株を用い実験を行った。まず酸素遮断の方法としてピロガロール、苛性ソーダによる吸収法と流動パラフィン重層法とを用いたが発育遅延は1週目より現われるにかかわらず12~14週に到つてもなお集落数半減程度の抑制よりみられず、かつ塗抹所見においても抗菌性に変化なく菌体短縮一部顆粒状菌とみるのみであつた。次に0.2%、0.4%乳酸を菌苔斜面に接触せしめこれを還元培養してみると1週目より著明な発育阻止が現われ、対照(Ⅲ)に比し培地1本当たり0.6~2.3BCGでは0~2.1コロニーとなつた。この場合も抗酸性は失われていない。またこれらの菌のカタラーゼ反応はいずれも弱陽性を示した。これらの乳酸接触による「塗抹陽性培養陰性または微量菌」を用い各種培地の検出能を検査した。その結果は固型培地としては小川培地がすぐれ、これに0.25%焦性葡萄糖酸を加えたものではやや発育増強をみるが、デユボス、キルヒナー寒天はいずれも微量菌検出能劣り、ソートン、血液寒天はさらに悪かつた。また炭末加キルヒナー、炭末加ソートン寒天の検出能は原法に較べややすぐれていた。次にこれらの菌を賦活する方法として生理的食塩水の他に0.1%アルブミン水0.01%活性炭末水で洗滌、培養したがその結果対照(Ⅲ)に比し食塩水2.5アルブミン水13.0炭末水6.1(培地1本当たり平均コロニー数)であり、焦性葡萄糖酸培地はさらに発育コロニー数を増加させた。総括：(1) 45例180病巣の細菌学的検索を行い、培養条件に種々考慮を加えたが、乾酪巣132コの培養陽性率は29%にすぎなかつた。(2) 塗抹陽性培養陰性菌を実験的に作る手段として酸素遮断の方法を用いたが流動パラフィン重層下の菌苔は14週間なお増殖能を失わない。(3) 乳酸と接触せしめた菌の大部分は培地上に発育してこない。しかし完全な陰性化はみられなかつた。(4) これらの菌は抗酸性を保持し

ており、カタラーゼ反応は弱陽性であつた。(5) これらの菌を用いて各種培地の検出能をみたが固型培地では1%小川培地および0.25%焦性葡萄糖酸加培地がすぐれていた。(6) これらの菌を0.1%アルブミン水で洗滌した後培養すると発育コロニー数が増加してくる。活性炭末水でもこの傾向が幾分見られた。以上の所見から前処理、稀釈液にはできうれば0.1%アルブミン水培地としては1%小川培地または焦性葡萄糖酸小川培地を用いて行う切除病巣の培養成績は臨床的には一応信頼度のあるものと考えられる。

〔質問および追加〕 堀沢真澄 (阪大第一外科)

菌の塗抹陽性、培養陰性の現象解明の点に関し、演者のお考えあればお尋ねしたい。私は乾酪物質中の脂質を抽出し、脂肪酸およびコレステリンが $H_{37}Rv$ 株の発育を阻止し、また組織学的にも脂質稠密な部位には菌を証明する率は極めて少ない。このようなことから菌培養に当つては脂質が発育阻止物質として働く可能性を考慮しなければならない。

〔回答〕 Dubos いう乳酸長鎖脂肪酸、リゾチム等種々の発育阻止物質の存在を想定したい。塗抹陽性、培養陰性菌の成因についてはこれらの阻止物質の他に酸素状態、化学療法剤の影響等諸因の競合と考えられるが今回は乳酸と O_2 のみについて考察を加えた。

102. 結核菌の塗抹陽性・培養陰性に関する実験的並びに臨床的研究 第1報：抗結核剤の影響に関する実験的研究 中院孝圓・阪本彩児・生駒純一郎・佐藤三郎 (神戸医大第一内科)

1%磷酸カリ小川培地に4週間培養した人型結核菌 $H_{37}Rv$ 株を、滅菌生理的食塩水にて $1mg/cc$ の菌均等浮游液となし、この菌液を用い、① 5枚の塗抹標本を作製して、Ziehl-Heidenhein 法にて染色、染色性(抗酸性)を検し、② 菌液を稀釈、定量培養して生菌数を測定し、③ 菌液 $0.1cc$ を3頭の純系NAマウスの尾静脈より接種し、病原性を確めた。さらに残余の菌液を7群に分ち、各群にそれぞれ $SM100mg/cc$, $10\gamma/cc$, $INAH100mg/cc$, $1\gamma/cc$, $PAS100mg/cc$, $10\gamma/cc$ となるようにこれら抗結核剤を加え、(1群は抗結核剤を加えず対照として使用。)各群50本宛の遠沈管に $5cc$ 宛分注し、ゴム栓を施して $37^\circ C$ 孵卵室中に保存した。その後1週毎に各群1本宛の遠沈管を取出し、 $10cc$ の滅菌生理的食塩水で4回遠沈洗滌した後、沈渣に $5cc$ の滅菌生理的食塩水を加えて、充分振盪し、再び $1mg/cc$ の均等菌液となし、抗結核剤の影響を去つて後次の如き実験に供した。① 染色性の検査：各群5枚の塗抹標本を作製し、Ziehl-Heidenhein 法で染色し、500個の菌を算定し、これを抗酸性桿菌、抗酸性顆粒、易染性桿菌、易染性顆粒の4種に分類集計した。② 培養性(生菌数)の検査：菌液の10倍稀釈系列を作り、その $0.1cc$ 宛を1%磷酸カリ小川培地

に培養し、4週間培養して生菌数を算定した。③ 病原性の検査：各群菌液 $0.1cc$ 宛を2頭の純系NAマウス尾静脈より接種し、8週後撲殺剖検して、(途中斃死した場合はその都度)肉眼的病変を検し、同時に、肺、肝、脾、腎の各臓器に10倍量の1%苛性ソーダを加え、1%磷酸カリ小川培地に定量培養し、4週後に菌数を算定した。かくの如き実験を、20週に亘り実施したが、途中遠沈管内での SM , $INAH$, PAS の力価の低下を防ぐため、3週毎に全部の遠沈管を遠心沈澱し、抗結核剤を入れて保存した。実験成績は概ね次の如くである。① 染色性の変化。対照群においては10週まで、 SM , $INAH$, PAS 各 $100mg/cc$ 、作用群では4週まで、 $SM10\gamma/cc$, $INAH1\gamma/cc$ 、作用群では7週まで、 $PAS10\gamma/cc$ 作用群では8週まで菌数の算定が可能であるが、それ以後は抗酸性桿菌の形態的变化に伴い、菌数の算定が不可能となる。しかしながら20週に至るまで各群共、抗酸性菌、易染性菌共に存在し、抗酸性は明らかに保持されている。② 培養性(生菌数)の変化。対照群においては20週に至るまで、 $1mg$ 宛 $10^7 \sim 10^8$ 個程度の生菌が存在し、生菌数の減少は認められないが、 $SM100mg/cc$ 作用群では3週より、 $INAH$, $PAS100mg/cc$ 作用群では1週後より、培養陰性となる。 $SM10\gamma/cc$ 作用群では7週まで菌数は漸次減少しながらも毎常培養陽性であるが、それ以後ほとんどの週において培養陰性となり、稀に培養陽性の週でも、生菌数は $10 \sim 10^3$ 程度の少数である。 $INAH1\gamma/cc$ 作用群では4週以後 10^5 個程度18週以後は 10^3 個程度と、対照群に比し生菌数の減少が認められ、間欠的に培養陰性の週が現われる。 $PAS10\gamma/cc$ 作用群では $INAH$ 作用群と同様に、生菌数は漸次減少するが、培養陰性にはならない。③ 病原性の変化。対照群においては、15週以後肉眼的病変がやや軽度となり、臓器から分布される結核菌も少しく減少するが、20週に至るもなお明らかに病原性を認めるのに反し、 SM , PAS 各 $100mg/cc$ 作用群では4週より、 $INAH100mg/cc$ 作用群では5週より、肉眼的病変は全く認められず、臓器からも結核菌を分離しえなくなり、病原性が認められなくなる。 SM , PAS 各 $10\gamma/cc$, $INAH1\gamma/cc$ 作用群では、生菌数の減少と共に肉眼的病変も軽度となり、臓器から分離される菌数も減少するが、対照群と同じく20週に至るも、なお明らかに病原性が認められる。以上の成績を総括して、結核菌に対し、 SM , $INAH$, PAS 各 $100mg/cc$ を作用せしめた場合、結核菌の有する3つの性質すなわち抗酸性、培養性および病原性の内、まず培養性が消失し(SM では3週、 $INAH$, PAS では1週より)、結核菌は塗抹陽性・培養陰性となる。次いで病原性の消失が認められる(SM , PAS では4週、 $INAH$ では5週より)。しかしながら抗酸性は20週に至るも消失しない。これに反し $SM10\gamma/cc$ 作用群では、生菌数

の減少と共に、8週以後培養陰性の週がしばしば認められるが、20週に至るもなお完全に塗抹陽性培養陰性化せず、病原性も漸次弱くなるが、残存する。INAH 1 γ /cc P A S 10 γ /cc作用群では、漸次生菌数の減少は認められるが、培養陰性とはならず、病原性もまた20週に至るまで存在する。もちろんこれら3群では、20週まで抗酸性も存在する。すなわち、抗結核剤を高濃度に作用せしめれば、結核菌は比較的早期に塗抹陽性培養陰性となり、病原性も消失し、菌は死滅するが、治療に普通用いる用量における血中濃度程度の低濃度を作用せしめても、20週以内には塗抹陽性培養陰性化せず、病原性も消失しないことが明らかとなった。

103. 我々の最近実施せる結核菌検出法並びにその結果について 森万寿夫・宮崎敬・藤田貞文・桑野直道・実藤昭一・田中恭之助 (九電病院)

緒言：最近の肺結核症の様相はその治療の進歩発達と結核菌検出法の改善と相俟つて種々の興味ある問題を呈している。われわれは昨年の本総会に発表された貞田、杉山氏らのキルヒナー培地による病巣内結核菌検出成績の優秀性を参考にして、以下述べる如き方法で実施し、注目すべき結果を得たので報告する。なおこの結果は昨年の九州地方会総会において森の特別講演の一部として発表された。実施方法：九電病院入院患者の安静化学療法実施中のもので毎月1～2回の菌検出成績が数ヵ月以上陰性のもの102名を、毎週1回、8～9回実施し、これを対照として、九州電力株式会社各事業所の中からA₃(小倉)支店、A₄(名島)発電所、A₅(小倉)発電所の3事業所所属の要注意・要保護のもの160名を選び1～2週の間隔で数回実施した。被検材料は前述対象者の早朝空腹時の喀痰あるいは胃液を用い、これを型の如くNaOH処理し遠沈、沈渣の一部は塗抹固定染色(チール戸田およびオーラミン)鏡検、残りに少量のキルヒナーを加え一部は0.1cc宛2本小川培地に培養4,6,8週判定をし、残り約2ccは、前述の沈渣を加えて最終的pHがほぼ6.8～7.0になる如く予め処方を一一定にした10%牛血清加キルヒナー変法培地(10宛ペニシリン瓶に封入、以下「キ」と略す)に、ほぼ均等に注入し、4週培養後遠沈、沈渣の塗抹固定染色(チール・戸田)鏡検した。それらの結果を慎重に検討した。実施結果：1) 入院患者はほとんど全員、外部対象者もほぼ8割以上(毎回)を実施しえた。また被検材料はほとんど胃液が主でありことに外部対象者の場合は喀痰に対する胃液の割合が多く(ほとんど1:8)延1,500件以上の検査を施行した。2) 検出率について：I) 各方法別にみて：前述の如き検査対象者のためか平均陽性率は一般に低値を示した。すなわち直接塗抹鏡検では入院、外部それぞれ6.2%, 2.0%, 小川培養結果ではそれぞれ3.1%, 4.9%であった。入院を外部とで「直塗」と「小川」の結果が逆の関係にあつ

たことは入院患者が安静化学療法を施行されているための差と思われ興味がある。また「キ」による平均陽性率は入院外部それぞれ9.8%, 13%で常に「小川」の成績をしのぐ高率にみられた。II) 従来の「直塗」「小川」併用の場合と、前者にさらに「キ」までを加えた場合との平均陽性率を比較すると前者は入院外部それぞれ7.5%, 6.3%, 後者はそれぞれ15.5%, 15.3%で後者は毎回常に前者の2倍以上の成績を示した。3) 全陽性者について：I) 実施中1回以上陽性のものは「入院」では102名中56名54.9%, 「外部」160名中68名42.5%で前述の如き被検者の選択方法からみて僅微排の傾向が想像される入院患者或は外部対象者からの検出率としてはかなり高い傾向と思考される。また「外部」について事業所別にみられる陽性者の率の差異(すなわちA₃38.9%, A₄15.6%, A₅62.5%)は既往健康管理ならびに事業内容の差によるものと思われる。II) また排菌状態から、①群塗抹培養共に(+), ②群塗抹(-)培養(+), ③群塗抹(+)(-)培養(-)の3群に分け「入院」「外部」についての結果は「入院」では3群とも大差ないが(3.6:3:3.4)「外部」では(1.6:7:1.5の比で)③群が多数を占めた。4) 検査対象者および陽性者の既往との関係：I) 既往排菌歴について：陰性期間の短いものからの検出率は当然高い傾向があるが「外部」で1年以上陰性のものからも例数%で示していることは注目すべきことであり、また排菌歴のあつたものが「入院」「外部」共に4割を占めその中からの菌陽性者の割合は高率にみられた。II) 既往化学療法施行の程度(われわれの試案による)と菌陽性者の関係では、「入院」「外部」共に施行者からもかなりの割合に陽性者がみられた。III) 既往直達および虚脱療法と菌陽性者との関係：「外部」では各群例数が少なく正確を欠く恐れがあるが、かかる既往のある者からもかなりの割合に排菌の傾向が認められたことは注目すべきことである。5) 検査結果の判定上われわれの試案として排菌状態について主として菌の培養性の観点に立ち「キ」および「小川」培地での分裂増殖性からactive～inactiveの各程度のActivityを想定した。このActivity区分により「外部」の菌陽性者をみると既往健康管理のすぐれていたと思われるA₃はactiveな者少なく、不十分と思われるA₅はactiveな者が多く認められた。また宿主の側からのX線所見(主としてSekulichの分類による)のみから判定したActivityとわれわれの試案による菌側のActivityを比較すると入院患者ではよく一致をみたのに反し、「外部」では排菌がactiveな傾向なるにかかわらずX線所見上はinactiveなものが80%以上に認められたことは注目すべきことである。以上の如く「キ」変法によりかなりの高率にいわゆる陰性者から微排者を発見し、本法の優秀性を認めると共に、特にX線所見のみに頼る健康診断は肺結核

症の活動性診断についてかなり高率に誤診をきたす危険性が潜在することを痛感する次第である。

〔質問および追加〕 堀沢真澄 (阪大第一外科)

シンポジウム (14) 100, 101, 102, 103 に対し:

① 乾酪物質中に結核菌の発育阻止物質が存在するか否かの点について御意見を伺いたい。

② 私は既に3年来、結核病巣中の脂質を色々の面から検索し、しばしば発表したが組織学的には、乾酪巣、空洞壁の結核菌は脂質が疎か陰性の部分に、証明され易く、脂質密なる部分では、染色陽性率極めて低い。また軟化していない乾酪物質には総脂質が湿性重量の平均5.1%含まれており、乾酪物質から抽出したこれらの脂質の中、脂肪酸群およびコレステリンは $H_{37}Rv$ 株の発育を、液体深部培地における濃度1,000~500 γ /cc附近で阻止する。以上の組織学的、細菌学的所見より、病巣中の菌の dormancy の問題を扱う場合は脂質の存在を考慮に入れねばならず、また培養陽性率を高めるためには、脂質を可及的に除去する操作が必要であると考える。

〔回答〕 ① 私は乾酪物質についてなら実験を行っていないので、お答えできない。② 質問は当演題内容とは直接に関係はないように思われる。発表したわれわれの実験でのキルヒナーの応用に関して引用したように、九大結研の貝田、杉山氏らの切除肺病巣からの菌の検索にはキルヒナーの使用で好成績が得られている。その以前の予備的な種々の研究の中に、未発表だが、杉山氏らの実験的研究の1つとして乾酪物質を用いて結核菌の発育を検討されたものがあり、それについて以下簡単に記述する。乾酪物質を磨碎生食水で $\frac{1}{2}$ に稀釈、遠沈後の上清をSCCに應用 (血液で $\frac{1}{3}$ ~ $\frac{1}{5}$ に稀釈) [菌株は人F, $H_{37}Rv$ 等を使用] 発育状態を対照と比較観察の結果は、対照と同様、ときにはややよい程度の成績であった。以上の点から質問に対しては否定的な傾向の返事を申し上げる。

〔追加〕 植田三郎 (京大結研細菌)

染色陽性一培養陰性の菌体の生死を云々する場合には、予め立場をはつきりさせて置くことが肝要ではないかと考える。すなわち抗酸性に染まつて見える菌体をすべて生きた菌体と見るか、それとも生菌もあるが同時に死菌もあると見るか、もし後の立場をとるとすると、生菌体が極少数で大部分は死菌体であるというような場合も起りうる訳ではないかと考える。特に微量の菌が含まれる

材料を対象とする場合には、このことが大いに問題になつてくるかと思うがどうか。シンポジウムの題も「生え難き菌」とあるが、何か特別な状態の菌体の存在を予測しているようであるが、そもそも生死の判別の方が先決ではないかと考えるが。

〔座長報告〕 座長 岡 捨己

演題100~103の報告内容と討議は次の如くであつた。第1の問題は生え難い菌の培養法の吟味改善についてであつた。旭ヶ丘療養所堀江は従来の苛性ソーダ前処置後0.2~0.25% Desoxycholic acidで処理すると喀痰切除肺病巣中の菌培養陽性率を約20%上昇せしめようと述べた。九電病院宮崎もいわゆる結核菌陰性者の胃液を10%牛血清加 Kirchner 培地に培養すると小川培地より検出率が高いので、肺結核活動性判定に併用すべきことを報告した。これに対し、梅森光風園三輪は切除肺病巣中結核菌培養の際、1%小川培地に焦性葡萄糖、アルパラギン酸、クエン酸、クエン酸アンモン等を加えた培地、また血液寒天、Sauton 寒天培地などを比較て、菌検出率に差異を認めなかつた。ここで塗抹陽性培養陰性菌の検出に固型および液体培地の優劣が論じられたが、結論は得られなかつた。第二の問題は、いわゆる塗抹陽性培養陰性菌の出現機作の問題について報告があつた。神戸医大第一内科の生駒は、結核菌が In vitro で高濃度の SM P A S, I N H, に接触すると、早期にまず培養性が失われ、次いでマウスに対する病原性が失われるが、抗酸性は保持されることを観察した。しかし臨床上の血中濃度、すなわち10 γ /cc 程度の薬剤に In vitro で約20週接触しても、かかる人工的塗抹陽性培養陰性菌をつくりえなかつたことを述べた。また、三輪は病巣内の O_2 欠乏と乳酸蓄積という報告にもとづき、In vitro で結核菌を酸素欠乏の状態にし、また、乳酸を作用せしめ結核菌の生活力を観察した。結核菌の生活力は乳酸により容易に減弱するが、かかる菌の検出には各種の培地で差異を認めなかつた。ここで、結核性乾酪物質中の脂肪酸が、結核菌の生活力に対し、より影響するのでないかという追加発言があつたが、塗抹陽性培養陰性菌の出現の機作は今後に残された問題である。最後に、生え難い結核菌の定義と研究の観点について植田教授の発言があつたが、臨床上しばしば見られるいわゆる塗抹陽性培養陰性菌の問題には未解決の事項が多く、さらに追求究明せられることを期待する。

シンポジウム (15) 結核菌の酵素作用

104. 結核菌に於ける Peptide 結合生成の酵素化学的研究 勝沼信彦・正田享 (名大生化学)

われわれはあらゆる酵素源を通じて初めて L-Glutamate の Amino 基と PABA の Carboxyl 基が Peptide 結合により p-Aminobenzoylglutamate (PAG) を作り、これと Pteridine から葉酸誘導体が生成されることを結核菌を酵素源として明らかにしえた。後半 PAG と Pteridine が結合して葉酸誘導体ができる反応および、これと PAS 阻害の関係については本会の別の演題で報告する。本報では Peptide 結合生成の一つのモデルとしての立場から L-Glutamate と PABA の結合を酵素化学的に解析した知見について述べる。酵素源として鳥型結核菌 4 日培養菌を使用し、電動磨砕機で氷冷下に Trisbuffer で抽出し冷凍遠心器で無細胞抽出液を得る。これを弱アルカリ性で IRA-400 番 (Cl 型) で処理して透析し、凍結乾燥したものを酵素として使用する。PAG の生成は PPC で分離溶出して Diazo 反応で定量する。Resine 1 回処理酵素を使用した場合、PABA, Glutamate, ATP, Mg の系で生成する PAG 量は $52 \mu\text{M}$, Boiled Extract を添加すると $130 \mu\text{M}$ に増加する。CoA は Boiled Ext. を完全に置き CoA のみの添加で $194 \mu\text{M}$ に増加する。すなわちこの反応は Apoenzyme, CoA, ATP, Mg^{++} のみで行われるものである。またこの反応はピロリン酸、AMP の添加で阻害される。しかし PAS はこの反応を全然阻害しない。次に Resine 無処理酵素について PABA, 5.6% Hydroxylamine, ATP の系で反応させ Hydroxamate 生成を Lipmann 法で定量すると PABA 添加量に並行して増加する。ここにできたものは p-Aminobenzoyl Hydroxamate であることを合成により明らかにできた。p-Aminobenzoyl Hydroxamate の生成はピロリン酸では強く阻害されるが、AMP ではごくわずかしかな阻害されない。またこの反応で生成するピロリン酸を Kornberg の Mn 塩法で、AMP を Ba 塩分画洗滌法紫外吸収で、Hydroxamate を Lipmann 法で定量してほぼ等モルである結果を得た。以上からこの結合反応は p-Aminobenzoyl-CoA を活性中間体とし ATP からピロリン酸と AMP を遊離する反応であることがわかった。次に Resine で 3 回処理し CoA を完全に除去した酵素を使用した場合、前述した如く終末産物である PAG ができなくなるが、PABA, ATP の系で Hydroxamate の生成は、Resine 未処理酵素に比較して減少しないことを知った。すなわち Hydroxylamine に PABA を渡しうる活性 PABA 中間体が p-

Aminobenzoyl CoA 以前に今一つ存在することを意味している。Resine 処理酵素、PABA, ATP のみの系であることおよびピロリン酸が遊離することから考えて p-Aminobenzoyl~AMP か今一つは p-Aminobenzoyl~Apoenzyme の 2 つしか考えられない。前者であれば p-Aminobenzoyl Hydroxamate 生成の場合が Acid soluble fraction に存在し、後者であれば Acid insoluble fraction (蛋白部) に存在する筈である。そこで PABA, ATP, Resine 処理酵素の系で反応後、氷冷 TCA で両 fraction に分離し、Soluble 部は中和後 Hydroxylamine を添加し Lipmann 法で、Insoluble 部は氷冷 TCA 次いで Ethanol で洗滌後 Hydroxylamine 添加室温 30 分後に Lipmann 法で p-Aminobenzoyl Hydroxamate の生成をそれぞれ定量した。Insoluble 部 (蛋白部) 0.050 に対し Acid soluble 部は 0.297 であり活性中間体の大部分が Acid soluble 部にできていることがわかった。以上のことからピロリン酸生成と相俟つて p-Aminobenzoyl~AMP がその活性中間体であることはほぼ間違いないものとなった。現在われわれはこの新しい型の活性中間体である p-Aminobenzoyl~AMP 決定のために有機合成を行っている。ATP+HOOC<—>NH₂ → AMP~CO<—>NH₂+P-P, AMP~CO<—>NH₂+CoA → CoA~CO<—>NH₂+AMP

$$\text{CoA} \sim \text{CO} < \text{---} > \text{NH}_2 + \text{Glutamate} \xrightarrow{\text{COOH} \begin{smallmatrix} (\text{CH}_2)_2 \\ \text{COOH} \end{smallmatrix}} \text{CH} \cdot \text{NH} \sim \text{CO} < \text{---} > \text{NH}_2 + \text{CoA}$$

なお一方で Resine 処理酵素、PABA, ATP の系で反応させたものを PPC により分離、水解により Adenine と PABA を遊離し、また CoA と L-Glutamate 添加のみで PAG を生成する Spote の捕捉に成功した。

【質問】 加藤彦彦 (刀根山病院)

お使になった酵素液で L・グルタミン酸以外のアミノ酸 PABA 以外のカルボン酸を使ってペプチド結合が生成するか否か見られたか。

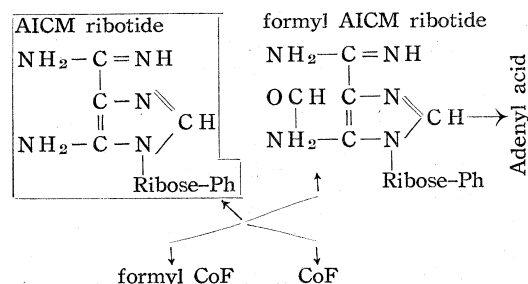
【回答】 実験していない。

105. 結核菌の Transformylase 反応と PAS 阻害

正田享・藤野明男・勝沼信彦 (名大生化学)

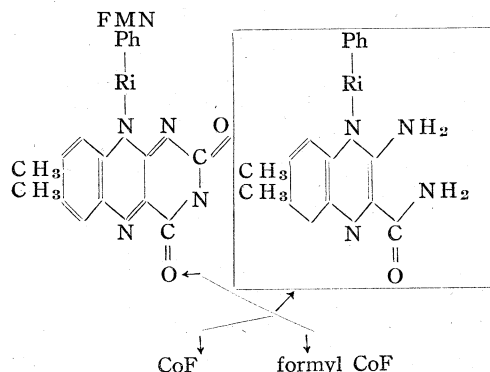
Co-transformylase 反応について多くの反応系が報告されているが、われわれは鳥型結核菌からの酵素により Co-transformylase 関与の全く新しい 2 つの反応系の可能性を知りえたので報告する。1. Adenyl 酸の生合成について: Purine の生合成に関して Buchanan, Greenb-

erg から 4-amino-5-imidazole-carboxamide ribotide (AICA-ribose) が formyl CoF により prine 環を閉環して inosinic acid を形成すること, また AICA-ribose が formimino CoF により guanyl 酸を形成することが Rabinowitz らにより報告された。これら Co-transformylase 関与の反応は可逆的であることからわれわれは adenyl 酸の生合成について adenyl 酸の Co-transformylase による分解の実験を行い次の知見を得た。基質として adenyl 酸 600 γ , glycine 1.2mg cofactor として C F 150 γ , A T P 300 γ , Apoenzyme として acetone—resin 処理の enzyme (先に共同研究者勝沼らにより報告された方法により鳥型菌から cofactor free の apoenzyme として精製したもの) 60mg を pH7.2 の Trisbuffer に溶かし, 総量 3ml として 37 $^{\circ}$, 60分反応させ, 30% T C A を加えて反応を止め生じてくる acetylation されない diazo 陽性の特殊な性質の amine を non-acetylatable diazotisable amine として比色定量した。結果は表の通りで完全系では amine の生成は 38.4 μ M/l で, これより coenzyme である C F, one carbon acceptor である glycine および A T P のうちのひとつを除いても amine の生成は減少してくる。以上のことから adenyl 酸からも CoF による non-acetylatable diazotisable amine の生成経路があることが知られる。われわれはこの反応を下図のように考え, この amine を 4-amino-5-imidazole-carboximidine ribotide (AICM ribotide) と推定している。



2) Isoalloxazine 核 (VB₂) の生合成について: これについても adenyl 酸の場合と全く同じ筆法で isoalloxazine 核の分解によって生ずる non-acetylatable-diazotisable amine の生成を比色定量した。基質として adenyl 酸の代りに FMN または FR をそれぞれ 60 γ 加えたほかは adenyl 酸の実験の場合と全く同じ条件で行った。結果は表の通りで完全系では amine の生成は 27.3 μ M/l で glycine または C F を除くと生成は減少する。また基質を FR とすると amine の生成は FMN の場合より遥かに少ないことが分った。以上のことからこの反応も CoF 関与のものであり, FMN からも non-acetylatable diazotisable amine の生成が行われる経路があることが分り FR では遥かに基質として弱い

ことを知った。この amine は下図に示すように imidazole および purine 核の場合と同じく isoalloxazine 核の C 核の開裂によって生ずるものと考えている。



また P A S 阻害については共同研究者勝沼が「結核菌の抵抗性について」のシンポジウムで詳述するので省略する。

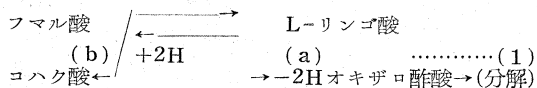
106. 結核菌に依るクエン酸の分解(第2報) 伊藤政一・守山隆章・東野一彌(阪大微研竹尾結研第一研)中神一雄(阪大第三内科)

鳥型結核菌竹尾株の抽出液を用い, クエン酸が CoA と A T P により活性化され, 未同定の acyl CoA を作り, 無機燐を放出することは前回の総会において報告した。この acyl CoA がクエン酸から直接できるものかどうか検討するために, 菌抽出液をクエン酸, cis—アコニット酸あるいは DL—iso—クエン酸と incubate した。前2者からの acyl-hydroxamate 形成が 0.14 μ M であつたのに対し, DL—iso—クエン酸からは 2.38 μ M の形成が認められた。paper chromatography によりそれらの acyl-hydroxamate を同定してみると, DL—iso—クエン酸から生成されたものは, 前2者と異なる。以上の結果は, クエン酸より生成された acyl-hydroxamate はクエン酸自身からできたものであることを示すと共に, クエン酸から DL—iso—クエン酸が代謝されて生成されるものかどうか疑わしくなる。他方, クエン酸は, 菌抽出液により多量に分解消失することは次の事実から認められる。すなわち約 20 μ M のクエン酸は, 菌抽出液と incubate すると, 45分後には約 15 μ M 消費される。その場合の酸素消費は 2 μ M にすぎない。なお, cis—アコニット酸を菌抽出液と 30分 incubate すると, 20 μ M より 5 μ M のクエン酸生成を認めた。クエン酸が上記の如く代謝されることを考えると, 5 μ M 以上のクエン酸生成があつたものと考えられる。以上の実験事実より, クエン酸は大部分が iso—クエン酸を経ないで代謝されるのではないと思われる。何故ならば, クエン酸の消失量とその時の酸素消費量と余りにも差があり, かつ, クエン酸を基質にした時は, DL—iso—クエン酸を基質とした時の

acyl-hydroxamate 生成を認めなかつたからである。この新しい事実は、クエン酸の aconitase による分解を抑制すればより明瞭になる筈であるが、inhibit である o-phenanthroline は、菌抽出液中の aconitase 作用を極めて高濃度でも抑制することはできなかつたので、目下他の阻害剤について検討中である。かかる多量のクエン酸代謝が、iso-クエン酸を通られないとすると、本文冒頭に記した CoA および ATP による活性化の経路がその主役を演ずるのであろうか。しかし、クエン酸からできる acyl-hydroxamate の量、消失したクエン酸量を併せ考えると、この活性化経路以外になお代謝経路を考えた方が合理的である。しかしこの経路が condensing enzyme の逆行でないことは、クエン酸から acet-hydroxamate は形成されないことから否定できる。

107. 抗酸性菌による生化学的還元 (I) 菌体内顆粒によるフマル酸の還元 山村雄一・楠瀬正道・楠瀬恵美・永井定 (国療刀根山病院・阪市大刀根山結研)

以前にわれわれは、鳥型菌無細胞抽出液中で、コハク酸がリンゴ酸またはフマル酸から TCA サイクルを経ないで還元的に生成するという新しい経路を見出し、これは (1) 式に示すようなリンゴ酸およびフマル酸の共軛酸化還元にすることを報告した (1955年 J. Biochem. 42, 794)。



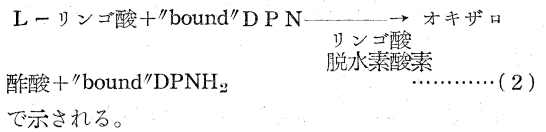
ついでこの共軛反応を catalyze する全酸素系が、鳥型菌体から分離した particulate fraction (R_{38} と命名) に特異的に存在することを明らかにした。(1955年, Med.

J. Osaka Univ. 6, 499)。さらにわれわれはこの反応に関与する各酵素について検討し、反応機序の解明を試みたのでここに報告する。(I) (a) 反応 既報の如く R_{38} には以下に示すリンゴ酸酸化酵素系が存在し、極めて活潑に L-リンゴ酸を酸化する (1954年, 酵素化学シンポジウム 10, 114)。

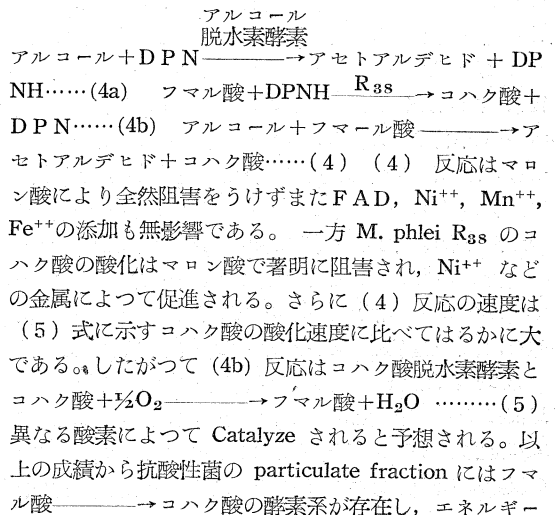
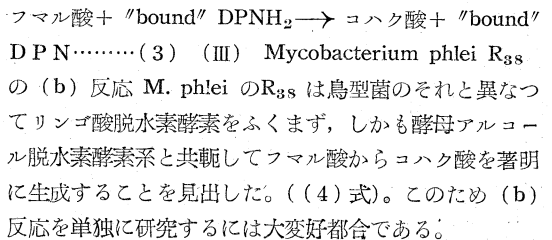
L-リンゴ酸 $\xrightarrow{\text{リンゴ酸脱水素酵素}} \text{リンゴ酸} \xrightarrow{\text{DPN}} \text{DPNH} \xrightarrow{\text{チトクローム系}} \text{O}_2$

"R₃₈ リンゴ酸酸化酵素系" 水素酵素

したがって共軛酸化還元反応における (a) 反応もこの中のリンゴ酸脱水素酵素によつて catalyze されと考えられる。 R_{38} によるリンゴ酸の好氣的酸化は DPN の添加を必要としないが、長時間蒸留水に透析するとはじめて DPN により約 30% の促進作用がみとめられるので、動物ミトコンドリアの酵素の如く、リンゴ酸脱水素酵素ならびに DPN が "conjugate" の状態で R_{38} に結合していると想像される。さらに R_{38} に "bound" DPN が存在することが他の方法によつても証明されたので (a) 反応は



(II) (b) 反応 フマル酸の還元反応は 1937 年 Fischer によつて酵母中に証明され、Fumaric hydrogenase と命名されて以来、ほとんど研究されていない。ところが 1956 年 Singer らは動物のコハク酸脱水素酵素が可逆的にフマル酸を還元することを見出した。そこでわれわれも R_{38} のコハク酸脱水素酵素が (b) 反応に関与するか否かを検討した。 R_{38} のコハク酸脱水素酵素はマロン型によつて阻害をうけたフマル酸およびオキザロ酢酸で極めて鋭敏に阻害される。これに対して (1) 反応はマロン酸に全く insensitive でこの点コハク酸脱水素酵素と相違する。しかし一方オキザロ酢酸に対しては極めて sensitive で、(1) 反応には R_{38} の他にオキザロ酢酸脱炭酸酵素標品 (Micrococcus lysodeikticus) または鳥型菌可溶性分画) の共存が必要である。これらの事実からコハク酸脱水素酵素が (b) 反応に関与するか否かはなお結論することができない。次に (a) 反応から分離して (b) 反応を行わせるために、酵母のアルコール脱水素酵素系を (a) 反応系の代りに用いた。この場合、フマル酸より極めて少量のコハク酸しか生成せず、おそらく鳥型菌 R_{38} において、(b) 反応は (3) 式の如く働いて、外部から加えられた DPNH (アルコール脱水素酵素系により供給) とは反応しがないと予想される。



および C_4 ジカルボン酸の供給に重要な役割を演じていると考えられる。

108. 鳥型結核菌による N-acetyltyramine の形成について 桜井宏皆 (京大結研病理・大阪阿武山赤十字病院)

結核菌による Amino 酸代謝の報告は相当以前より見当るが、一般に Tyrosine は結核菌により分解されぬ、とされていた。しかし、われわれの研究室で 1954 年、Tyrosine が Tyramine, Tyrosol 等に分解されるであろうという実験を試み、その一部を確認すると同時に、Tyramine から N-acetyltyramine が形成され得ることを確認した。そこで N-acetyltyramine の形成過程を知り、これが結核菌特有の生産物質であるならば、結核に対する診断、治療の面を進歩せしめ得る一助となるのではないかと考え、前記の実験を追試すると共に次の実験を行った。(実験(1)) Sauton 培地の Glycoseol を Glucose に代えた変法培地に 1gm の Tyramine を添加し、同時に炭素源である Glucose を 20, 10, 5, 1gm と漸次減少し、発育の早い鳥型結核菌竹尾株を 20 日間 $37^{\circ}C$ で表面培養し Tyramine を分解せしめた。培養後は菌膜を乾燥秤量し菌発育の程度を知った。濾液は Alcohol Esher 等により抽出を行い、各分解産物の分離を行った。各分離された物質は Paper chromatography 各種溶媒による結晶化等により確認につとめた。最初のこの実験では Tyrosol は結晶化し得なかつたが、chromatography により陽性を示し、N-acetyltyramine は炭素源としての Glucose が 0.1% の際でも結晶化し得た。酸としては p-hydroxyphenyl-acetic acid が結晶として得られた他 chromatography において p-hydroxyphenyl-lactic acid に一致した Spott を認めた。以上の実験で炭素源が極めて少量でも N-acetyltyramine は形成され得ることを知ったので、次には培養日数を短縮し 5 日と 10 日とし、炭素源を 0.5% に限定して見た。(実験(2)) その結果 Tyrosol と思われる物質は 5 日では陰性、10 日では反応試薬で、陽性化を認めたが、結晶としては得られなかつた。N-acetyltyramine は両実験共結晶化し得た。酸は全く認められなかつた。次の実験では Tyramine の代りに N-acetyl-tyramine を培地に加え分解せしめた。(実験(3)) その結果は、Amine は全く陰性で Tyrosol は paperchromatography および反応試薬で陽性を示し、同時に極めて微量の結晶を得たが、これが Tyrosol であることを確認できなかつた。なお N-acetyltyramine は大量に残存していた。酸分割は反応試薬では陽性を呈したが、その他の確認法ではすべて陰性であつた。以上 3 つの実験から、Tyramine は Tyrosol 以前に N-acetyl-tyramine に分解され、ついで Tyrosol 酸に分解されるものと考えられる。この分解産物は培地の炭素源の種類に左右されると考えられる。結論：鳥型

結核菌竹尾株を用い、炭素源に Glucose を使用して Tyramine を分解せしめると ① N-acetyltyramine, Tyrosol, p-hydroxyphenyl-acetic acid に分解されるものと考えられる。② N-acetyltyramine は Tyramine から直接、acetyl 化されて形成され、これは Acetylase により起る反応と考えられる。この Acetylase の activity は炭素源の種類に影響されるであろう。

〔質問〕 加藤彦彦 (国療刀根山病院)

グルコースを C 原とするソートン培地でアセチルチラミンを通る路をお考えになっているが、グルコースではなく適当なアセチル受与体をお使いになつたら如何かと思う。

培地内の Glycerol と Glucose を変えることにより Tyramine が分解される過程が異なるのではないか、

〔回答〕 質問の通りである。焦性ブドウ酸等の Acetylation を進行せしめるものを Glucose の代りに使用したらどうか? 〔回答〕 やつておらないからわからないがやつて見るつもりでいる。

109. ポーラログラフ法による酵素作用の研究 (第 1 報) 抗結核剤とカタラーゼ 岡捨己・庄司真 (東北大抗研)

結核菌のカタラーゼ作用を阻害する抗結核剤はイソニアジッド、サイクロセリン、オルトアミノフェノール等のごとく少なくない。これら抗結核剤のカタラーゼ阻害作用は、主としてワールブルグ検圧法、過マンガン酸カリ等による滴定法により研究されてきた。しかしこれらの方法では阻害度は知ることができがその本質については充分知りえない。ポーラログラフ法によると、溶液中に溶存する酸素は二段の還元波を示して水に還元される。第 1 波は酸素が過酸化水素に還元されることを示し、第 2 波は過酸化水素が水に還元されることを示す。第 2 波の還元電位は
$$E_{red} = - \frac{RT}{2F} \ln \frac{[H_2O]}{[H_2O_2][H^+]^2} = - 0.029$$

$\log \frac{1}{[H_2O_2]} + 0.058 \log [H^+] + K$ で規定される。すなわち第 2 波の還元電位は $[H_2O_2]$ の濃度が大なるほど、 $[H^+]$ イオン濃度の大なるほど陽位にうつる。しかし同一濃度の $[H_2O_2]$ 、 $[H^+]$ を含む溶液では一定である。 $\frac{N}{10}$ -NaOH 溶液の溶存酸素の還元波をポーラログラフ法でしらべると、実際に 2 段波を示し、第 2 波は -0.9V よりはじまる。同溶液にヘマチンを 10 γ /ml となるように入れると、第 2 波は -0.4V よりはじまるようになる。すなわちヘマチンを加えたことにより過酸化水素が易還元性となつたこと、換言すれば活性化されたことになる。ヘマチンの量を 1 γ , 2 γ , 3 γ ……10 γ /ml と増量して陽位になつた第 2 波の波高をしらべると、波高は Langmuir の吸着式に従うことがわかる。同様のことがヘモグロビン、カタラーゼでもおこつたが、今回はヘマ

チンのみをとるあげ、このヘマチンの過酸化水素活性化に対し抗結核剤が如何に作用するかをしらべた。実験方法 抗結核剤を $\frac{N}{10}$ NaOH に 100 γ /ml となるようにとかし、ポーラログラムをとり、ヘマチンにより陽位になる第2波に影響のないことをたしかめ、次で 10 γ /ml のヘマチン溶液に同濃度に抗結核剤を加えその影響をしらべた。温度は 25°C、感度は $\frac{1}{50}$ でしらべた。被検薬剤はイソニアジッド、オルトアミノフェノール、サイクロセリン、L-L'-dipyridyl、青酸カリである。実験成績：1) 青酸カリ。青酸カリ単独では -1.7V のところから波をだすが、この波は第2波に関係しない。青酸カリのヘマチンの過酸化水素活性化に対する影響は著明で、-0.4V よりはじまる第2波を抑制するように動く。すなわち青酸カリはヘマチンの過酸化水素に対する活性化を阻害する。2) オルトアミノフェノール。オルトアミノフェノールはヘマチンの過酸化水素活性化に著明な影響を与える。この場合波高は全体として非常に低くなる。このことはオルトアミノフェノールがヘマチンと結合して不溶性の物質ができたためと思われる。メタアミノフェノールではかかることはおこらない。パラアミノフェノールは単独で非常に低い波を出すので、この方法では比較検討できない。3) L-L'-dipyridyl。オルトアミノフェノール同様 chelating agent であり、10 γ /ml で結核菌の発育を阻止するがなんらの影響も与えない。4) イソニアジッド。5) サイクロセリン。いずれも結核菌のカタラーゼ作用を阻止するといわれるが、この方法ではいずれもヘマチンの過酸化水素活性化を阻害しない。以上のことから次のように結論する。1) ポーラログラフ法はヘマチン、ヘモグロビン、カタラーゼの過酸化水素活性化を知る上に非常に有効な方法である。2) ヘマチンの過酸化水素活性化は過酸化水素の還元電位を陽位にうつし易還元性とすることによる。3) 抗結核剤のヘマチンの過酸化水素活性化に対する影響は、青酸カリではヘマチンにより陽位にうつった第2波を抑制し、オルトアミノフェノールでは全体の波高をひくめ、イソニアジッド、サイクロセリン、L-L'-dipyridyl では無影響であった。

110. 結核菌の酸素消費に及ぼすピラジナミドの影響 三野原愛道・西村五郎・川上景司 (九大二内・国療福寿園) 鈴木林 (小倉部会津屋崎療)

結核菌の呼吸に及ぼすピラジナミド (PZA) の影響をワールブルグ検圧計を用いて検討した。(I) 実験方法。菌液はソートン培地 2 週間培養の H₃₇Rv 株を滅菌生理的食塩水で数回洗滌後燐酸緩衝液または生理的食塩水で均等浮遊液を作り湿量 50mg を実験に供した。一部は洗滌菌を一部は休止菌を用いた。血清は家兎より採血後血清を分離し次いで PZA 0.5g を投与 (経口) 後 3 時間および 6 時間で採血血清を分離し実験に供した。PZA および INAH は最終濃度 100 γ /cc になるように調製

したものをを用いた。測定方法はワールブルグ検圧計を用い旧法にしたがい測定温度は 37.5°C で 2 時間測定した。なお検圧法に併行して上記血清を 90% の割に含むキルヒナー培地に手振法で均等液とした H₃₇Rv 株 0.1cc を接種した。(II) 実験成績：(1) 結核菌の内部呼吸に対し PZA はやや促進的に働き、8~37.5% (平均 15.7%) の促進を示した。以上の実験は pH 7.4 で行つたがさらに pH 5.3~8.3 の間で検べたがいずれも同様の傾向であつた。INAH は菌の内部呼吸に抑制的に働くがこれにさらに PZA を加えるとむしろ抑制はやや弱くなるようである。(2) PZA 服用前血清と服用後血清とが菌の酸素消費に及ぼす影響を検したが酸素消費はほぼ同様の成績を示し差異は認めなかつた。(3) PZA 服用前血清と服用後血清におのおのさらに INAH を添加したものを菌に作用させたが服用後血清に INAH を添加したものがより強く酸素消費を抑制する。(4) 血清に PZA を添加したものを菌に作用させ血清のみを加えた場合と比較したが両者の間に酸素消費の差を認めなかつた。これらにさらに INAH を加えたものの酸素消費も両者とも同様であつた。(5) 服用後血清を 90% の割に含むキルヒナー培地で培養実験を行つたが発育阻止は認められなかつた。

〔質問〕 青木隆一 (阪大三内)

1) PZA により菌の酸素消費をやや促進するとのことであるがわれわれも PZA は容易に水解的脱アミド反応により Pyrazinoic acid を生成すること認め、別に合成した Pyrazinoic acid を用いると PZA よりむしろ Pyrazinoic acid により菌の (BCG, 鳥型竹尾株) の自家呼吸を促進するような成績を得ている。PZA か？ 生成 Pyrazinoic acid によるのか？ この点を検討されたか？ 2) この実験により菌により PZA は Pyrazinoic acid に分解されていないか。

〔回答〕 ピラチン酸については例数が少ないがやはり内部呼吸を促進しているようである。溶液についてはピラジナミドとピラチン酸を別々に定量はしていない。

〔回答〕 1) O₂-接取だけで化学療法剤の作用機作を論ずることは意味が少ないので、御発表の O₂-接取増強が (10ml 以上の差がある場合も) Uncoupler 的な増強かどうかは Co₂ 発生、ATP-磷の定量を同時に進めるべきだと思う。2) 化学療法剤の作用機作を研究する場合その薬剤に関心な菌と比較検討し、差のある反応が一次反応か二次的影響かを種々の結果から推定すべきだと思う。

〔座長報告〕 座長 山村雄一

このシンポジウムにおいては菌の酵素作用に関する種々の研究があつめられてあるのであつて、研究者の研究目的は必ずしも同一ではない。大きく分類すると、前半においては結核菌特異の代謝系に関する報告であり、後半においては菌の代謝系を中心として化学療法剤の作用機

作を明らかにしようとしたものである。はじめの 2 題 (104, 105) は、鳥型菌の C₁ 化合物の代謝に関連する cotransformylase (CoF) の生合成と、CoF 関与の新しい反応系に関する一連の研究である。まず勝沼らは CoF 生合成の中間体である P-aminobenzoylglutamate が ATP と CoA 関与の下に P-aminobenzoate (PABA) と glutamate から P-aminobenzoyl adenylate および P-aminobenzoyl-CoA を活性中間体として経て行われることを初めて明らかにしたものである。次に正田らはこのような経路で合成された CoF 関与の下に行われる 2 つの新しい反応系に関する研究について報告した。すなわち第 1 はフラビン磷酸のイソアロキサジン核の C 核開裂反応で、第 2 はアデニル酸のプリン核の 2 位の炭酸離脱による核開裂の反応である。この 2 つの反応生成物は末だ構造決定には到っていないが、CoF 関与の新しい反応系が結核菌において作用しているという可能性を示した。次の 2 題は結核菌の TCA サイクルに関する研究である。まず守山ら (106) はクエン酸、イソクエン酸、シス・アコニット酸などの分解における化学量論的研究結果から鳥型結核菌竹尾株においては TCA サイクルの正常経路によるクエン酸代謝以外に shunt pathway の存在するという可能性を示した。また楠瀬ら (107) は *Mycobacterium phlei* から分画遠心沈澱によつて調製した菌体内顆粒によつてフマル酸が還元されてコハク酸となる機作を明らかにして、 $\text{DPNH}_2 + \text{フマル酸} \rightarrow \text{DPN} + \text{コハク酸}$ なる反応が起ることを明らかにした。したがつてこの 2 つの報告によつて、結核菌においては TC

A サイクル以外の終末呼吸系の存在が可能であることが示された。以上の 4 つの演題はいずれも主として無細胞性に菌体外にとり出された抽出液によつて行われたが、次の桜井 (108) は培養実験によつてチロジンの代謝経路について研究を行つた。その結果鳥型菌においては チロジン $\rightarrow$ チラミン $\rightarrow$ N-acetyltyramine $\rightarrow$ tyrosol $\rightarrow$ para-hydroxyphenyl-酢酸へと分解すると推測された。次の 2 題は菌の酵素作用に対する作用を指標として化学療法剤の作用機作を検討しようとするもので、まず庄司ら (109) はポーログラフ法を導入した。この方法によるとヘマチン、ヘモグロビン、カタラーゼなどの過酸化水素活性化反応をある程度測定することができるので、この場合に抗結核剤がこの反応にどのように作用するかも測定できる。その結果ポーログラフ法による抗結核剤の主として菌のカタラーゼに対する作用機作を明らかにできるという興味ある予備的実験が呈示された。最後に鈴木 (116) らは結核菌の酸素消費に対するピラジナマイドおよびイソニコチン酸ヒドラジドの影響について検討した。抗結核剤はそのまま、または一旦入またはウサギに投与したときの血清を用いて菌の酸素消費に対する影響をしらべた。こうした菌の物質代謝の面から化学療法剤の作用機作を検討することは、極めて興味深い問題で、これからも果敢に研究者によつてとり組まなければならないことであるが、今のところ予備的研究段階である。また結核菌の特異な代謝系を明らかにすることは、結核の研究上にも重要であるが、一般生物化学に寄与することも少なくないと思われる。

シンポジウム (16) 肺結核病巣の生化学

111. 切除肺乾酪巣蛋白の化学研究 (I) 病巣蛋白の構成ペプチドの性状に就て 糟谷伊佐久・香取庸平・村松睦・清水道子・中村詢 (榛名荘病院)

研究目的：主として乾酪巣よりなる結核病巣の蛋白が、正常肺組織または結核菌の蛋白と化学構造上どのように異なるかを究明することは、結核乾酪巣の生成過程ならびに病巣に対する化学療法的作用機作の考察に対し甚だ重要である。われわれは既報のツ蛋白構造研究の立場 [Kasuya et al. Jap. J. M. Sc. & Biol. 9, 93~102 (1956)] に立つて、外科的に取り出した新鮮乾酪巣中より抽出した蛋白の構成ペプチドを研究し、その化学的特異性を把握しようとした。研究方法：実験計画は Macro-Scale を採用し 10 例の切除例について、主として乾酪巣

を含む組織 (Aceton 処理) の Pool と、主として乾酪巣よりなる Pool の二者を造り、両者から、いく通りのペプチドが、どのような Mol 比に見出されるかを把握しようとした。研究方法はすべて既報文献のとおりである。研究成績：病巣、健康の全体を通じて次の式であらわされる 3 種類のペプチドが見出される。

Asp-[Asp·Glu·Ser·Gly·Thr·Try·Lys·Arg·Pro·Leu] (1)

β -Ala-[Asp·Glu· α -Glu·Thr·Ala·His·Lys] (2)

His-[Gly·Thr·Ala] (3)

また各ペプチドの Mol 比を、2 組の Pool について測定した結果、もし 2 本のペプチドから 1 個の蛋白成分が成り立っているものと仮定すると、両者の Pool を

通じて、(1)+(2)ならびに(2)+(3)の2つの成分が存在することが考えられ、両者の Mol 比は、

乾酪巣 Pool では、

成分(I) $\left\{ \begin{array}{l} \text{Asp-peptide} : \beta\text{-Ala-peptide} \\ \text{His-peptide} : \text{His-peptide} \end{array} \right. = 1:3$

健康組織 Pool で

成分(II) $\left\{ \begin{array}{l} \text{Asp-peptide} : \beta\text{-Ala-peptide} \\ \text{His-peptide} : \text{His-peptide} \end{array} \right. = 2:1$

考案：以上の成績を通覧すると、病巣、健康組織相互の間に、成分の相互混入がみとめられるが、このことは実験計画が Macro-Scale であつたことから理解されよう。しかもなお、成分(I)は健康組織に、成分(II)は病巣にそれぞれ個有なのではないかということが推定されよう。すでに報じた如く、1) ツ蛋白からも、Aspartyl-peptide と β -Alanyl peptide が見出されているが、(4)および(5)

Asp-[Ser·Gly·MetSO₂·Try·Thr·Val·Pro· α NM₂Bu·Glu·CySO₃H] (4)

β -Ala-[Glu·Ser·Gly·Ala· α NH₂Bu·Val·CySO₃H] (5)

その Amino 酸構成はまったく肺臓よりのものとは異なっている。病巣内に何故にツ蛋白と類似の構造を有するペプチドが見出されるについてはもちろん確言はできないが、結核菌体中で結核菌個有の β -Alanyl peptide の生合成に与つた RNA が、病巣構成因子、たとえば類上皮細胞の RNA に transduce されて、後者を通して、(2) が生合成されたと推定することも強ち不可能ではないであろう。結論：(1) 主として乾酪巣よりなる切除肺組織および主として健康肺組織蛋白より、Aspartyl- β -Alanyl. Histidyl の3種のペプチドが見出された。(2) 検出ペプチドの Mol 比の測定から、 β -Alanyl-peptide は恐らくは乾酪巣に個有であり、Aspartyl-peptide は健康組織に個有なる成分であろうとの結論に到達した。(3) 切除肺組織より得られた β -Alanyl peptide と、ツ蛋白より得られた同名の peptide の異同を、構成アミノ酸の組成から考察し、前者の病巣中での成生過程に関し言及した。

112. 切除肺病巣の Ca, Na, K 含量について 岡田 晃昌・市川 巖・杉本 裕 (東大伝研附属病)

肺結核の治癒期転と石灰化の現象はこと新らしく申し述べる必要もないが、生体ではX線フィルムの上で問題とされているのが現状である。最近外科手術の長速の進歩のため新鮮切除肺標本が得られ、また蛍光分析装置の導入によつて比較的容易に軽金属類の測定が可能となり、演者らは、この切除標本をもとに病巣中に含まれる Ca, Na, K 量を測定し、その変動と病型および病巣の経過を検討し多少の知見を得たので報告する。今回は病理組織像および菌所見は割愛する。昭30. XIIから1年間当付属病院で行つた肺切除例のうち、肺結核19例、(病巣数で

見ると空洞または結核腫計32標本)、肺癌2例(それぞれ単純癌および扁平上皮癌で新旧病巣別に計4標本)を資料とした。実験方法：1. 切除標本の処置。手術摘出直後病巣の検索を行い空洞壁、結核腫を対象としてその一部を切除、50~500mgの小片を無処置のまま速やかに Torsionbalance を用いて秤量、これに約0.5~1.0ccの発煙硝酸を加えて加熱分解、無機塩の溶液とし、Ca, Kの測定には10倍希釈、Naの測定には約100倍希釈として分析に供した。2. 分析装置、装置は Beckman の Flame Spectro Photometer を使用し、選択波長は Ca 422.7m μ 、Na 589m μ 、K 768m μ 、標準液は血清電解質測定に使用する三成分混合標準液法によつたため Ca に対する mg の干渉による影響を含んでいることを断る。実験成績：1. 正常肺および結核病巣に含まれる Ca, Na, K 量：まず同時に採取した正常肺組織ならびに空洞壁および結核腫を含めた結核病巣を比較すると、19例の正常肺組織では Ca の値は9mg%附近に、Na の値は210mg%附近に、またKの値は150mg% 附近に分散している。結核病巣では空洞壁および結核腫は大体同様の分類であるが Ca の値は正常値に近いものから150mg%に至るものまで幅広く、30mg%附近を中心に、Naは260mg%附近に、KはNaと同様やや幅広く100mg%を中心に分散している。すなわち結核病巣では明らかに Ca の著増、Na の増加、K はむしろ減少の傾向を示した。また2例の肺癌ではKの増加、Ca, Na はむしろ減少を示し、これは結核病巣と相反する現象であり興味ある所見と思われる。2. 病型および病巣歴による検討 a) 結核腫に含まれる Ca, Na, K 量、発病から切除までの年数を4年以上および以下の2群に大別すると、Ca では前者の平均75.0mg%、後者では14.4mg%、Na では同様に平均255.7mg%および225.1mg%、K では平均96.0mg%および106.1mg%で Na, K に比して Ca の増加が著明である。なお病巣経過8年の1例では Ca の値が正常に近く比較的新しい病巣の混在を示し、8カ月の1例では逆に古い病巣の混在を証明するものと思われる例を見た。b) 空洞壁に含まれる Ca, Na, K 量、これも4年以上および以下の2群に大別すると、Ca では前者の平均65.7mg%、後者は14.0mg%、Na では同様に平均250.2mg%、および272.7mg%、K では83.5mg%および101.0mg%で結核腫と同様に Ca の増加が4年以上の例に著明である。これらを考察すると肺結核では一応約4年の経過を期として病巣中の Ca が著増する傾向が認められまた結核腫と空洞との比較では同傾向を示し、その数値もほぼ相似であり、これは両者が本質的に同性質のものであることを示すものと思われる。なお化学療法の種類・期間との間には有意の差を見出すことができなかった。

113. 切除肺結核病巣の組織化学的研究 (第1報) 小

林喜順・村沢健介・高野徹雄・出口国夫・村上尙正・板谷勉・直江寛・高田英之(金大結研診療部)

われわれは前回の本学会において、結核肺切除標本の病理細菌学的検索を行い、組織学的所見を中心として、病巣内結核菌の生死の問題につき報告したが、今回はそれら結核菌を含んだ病巣における局処物質代謝を考えるための有力な手段として、組織化学的検索を行い、合せて年度別に、化学療法の推移との関連性を求めた。〔I〕病巣内結核菌について：1) 塗抹では29, 30および31年の順に92→90→69%と少なくなり、また培養においても、64→60→55%と少なくなった。2) これら病巣を肉眼的に空洞、被包性軟化乾酪巣(濃縮空洞の大多数例はこれに属するが)、被包性非軟化乾酪巣(結核腫の大多数例はこれに属す)および散在性被包巣に区別して検索してみると、塗抹では29, 30および31年と空洞においては徐々に陽性例が減少し、被包性軟化乾酪巣においては、31年は30年の3/5に、非軟化乾酪巣では2/3に減少した。しかるに培養においては、空洞および乾化乾酪巣ではほとんど差はないが、非軟化乾酪巣では46→33→21%と年とともに著減を示している。これは空洞においては、近年化学療法の発達に伴って、浄化性空洞の出現、あるいは周囲炎の減少が認められているが、依然として、その60%は排菌源となり、また shub 源ともなりうることを示している。また軟化乾酪巣および散在性被包巣では、ほぼ空洞に準ずる成績を得た。非軟化乾酪巣では20%に菌の残有を認めた。言いかえると、現在の化学療法によつて、空洞、軟化乾酪巣および散在性被包巣ではその30%前後に、また非軟化乾酪巣ではその70%前後に病巣の安定化を期待しうるものといえよう。3) 病巣内結核菌の耐性獲得は12例に認められて大多数例は喀痰菌の耐性も有する例であつた。病巣別では8は空洞、3は軟化乾酪巣、1例は非軟化乾酪巣に属して、化学療法期間は平均17ヵ月であつた。〔II〕組織化学的検索：次に前記病巣について、組織化学的関連性を求めた。1) 類上皮細胞および巨細胞においては高い活性を示したのは、Acid phosphatase (Acph) であつて、Acid RNA-phosphatase. Acid DNA-phosphatase はこれとほぼ同様の結果を示した。Alkali phosphatase (Al-ph) は細胞の退行変性に従つて、反応がきわめて鋭敏に現われ新鮮な病巣以外にはほとんど活性は認められなかつた。Al. RNA-phosphatase, Al. DNA-phosphatase も、これにほぼ準ずる成績を示した。Alkali 5-Nucleotidase の活性は軽度であるが、比較的よく見られた。Lipase は細胞の退行変性に敏感に反応を示して Al. ph. 反応とはほぼ同様、あるいはそれ以上の所見を呈したが、Tween80<Tween60 Tween40<Tween20 の順に割合によく活性の残在を示し、Tween20 においては陳旧性病巣にあつても中等度以上の活性が認められる例もあつた。Katalase および

peptidase では両者ともに中等度以上の活性を示し Dehydrogenase では病巣の陳旧化とともに活性の低下を示した。各病巣内の新生毛細血管塗においては、Al. ph, Ac. ph, および5-Nucleotidase 等が強く活性を示した。病巣周囲結合組織においては陳旧性病巣周囲に軽度～中等度に Al. ph., Ac. ph., 5-Nucleotidase および peptidase の活性が見られた。大型滲出細胞においては、Al. ph. 反応は軽度であつたが、他の反応は中等度以上の活性を示した。2) 乾酪病巣においては陳旧性のものでは酵素反応は全く陰性であつた。比較的新しい乾酪巣で、特に細胞成分等の残有病巣あるいはときに軟化巣においては、Ac. ph. 反応は強い活性を示すことが多く、乾酪性肺炎様病巣では、さらに Al. ph. の活性も見られた。このような病巣においては、全例結核菌陽性であつて、周囲の特殊肉芽巣あるいは散布巣の活性も著明であつた。3) 気管支においてはAc. ph. 反応の活性は強く Lipase 反応は中等度以上、Al. ph. 5-Nucleotidase および peptidase は軽度活性を示し、特に周囲炎症の強い場所では、酵素活性も強い傾向を示した。耐性結核菌含有病巣においては、とくに所属気管支の結核性病変が高度であつてしたがつて反応も強い活性を呈した。4) 類上皮細胞および巨細胞の原形質内PAS法陽性物質は全例において、軽度～中等度に証明され、これは病巣別においても差はなかつた。病巣の安定化と見られる被膜の硝子様変性部でもPAS反応は中等度以上に認められた。乾酪巣では空洞<軟化乾酪巣<非軟化乾酪巣の順に多くなる傾向を示した。また病巣内毛細血管塗に強陽性、大型滲出細胞では中等度の反応を示した。5) 磷酸反応は前記両細胞ともに認められ退行変性を示すと同時に著明となる傾向を示した。また空洞および軟化乾酪巣の乾酪層に少ない傾向にあつた大型滲出細胞も軽度反応を示した。6) 乾酪巣のCa反応においては小豆大以下の被膜の硝子様変性著明例では、全例に反応が顕著であつて、これらは塗抹培養ともに結核菌陰性例に属した。しかし1cm以上の乾酪巣ではCa反応は散在性であつた。7) 脂肪染色では病巣の安定化とともに乾酪巣の壁在性に脂肪が認められ、米粒大の乾酪巣のときは全般的に認められる場合もあつた。脂肪酸ならびに類脂肪の成績もこれに準じて磷脂質は空洞壁および軟化部ではほとんど認められなかつたが、乾酪巣が小豆大以下の安定せる病巣においては反応が著明であつた。また周囲の「ラ」氏巨細胞および類上皮細胞の原形質内では退行変性と平行して原形質内の脂肪の増加傾向が見られた。以上の組織化学の反応所見は、ある程度病巣の Viability の判定に役立ち、病巣の組織学的所見ならびに病巣内結核菌所見ともほぼ一致していることを確めた。なお、結核病巣の特殊肉芽巣の発達および分布または変性の観察にも好適であつた。以上結核肺切除標本の病巣菌を中心

として、切除標本病巣の組織化学的検討を行つた結果を報告した。

【質問】 山本利雄 (三重大高茶屋分院) 永井純太 (京大結研)

演者はPAS反応陽性物質が、病巣の安定度に比例して多くなると述べているが、病巣内の分布状態は如何なるものであるか、われわれが乾酪巣の外部構造についてしらべたところ、PAS反応陽性物質なかでも methemochromasia 陽性物質は、われわれのいう病巣の外部構造の一部を形成し、膠原線維層の基質と、膠原線維層の内側で濃染性脂質層の間に出現し、結核菌によつては消化されず、外部構造の透過性の低下に1つの役割を持っているのではないかと考えているが如何。

114. 被包乾酪巣、空洞の菌とアミノ酸の生化学的動態に就て 小林周・佐藤史郎 (国療愛知)

結核肺病巣内容物の遊離アミノ酸と菌との関係を検討したので報告する。対象：切除肺および剖検肺よりの乾酪巣11 (内剖検肺より2) 空洞15 (うち剖検肺より4) で各病巣内容物の湿重量は0.3g以上のものを選択した。方法：切除肺では摘出後ただちに、剖検肺では死亡後3時間以内に血液が侵入しないように病巣に割を入れ、内容物を採取し、無水アルコールで除蛋白し、ホモゲナイザーでホモゲネイトとなし、3,000回転20分間遠心し上清を蒸発乾固、溜水に溶出して試料となし n-ブタノール酢酸、水(4:1:5)混合液で展開一次元濾紙クロマトグラフィーを実施し一部は前記混合液および水飽和フェノールにて二次元法を実施した。発色は0.1%ニンヒドリンブタノール溶液を噴霧100°C5分間、使用した濾紙は東洋濾紙No. 51である。各病巣の残りの部分はローダミン、オーラミン菌染色を施し、ヘマトキシリン、エオジンで後染色し、矢崎式蛍光顕微鏡を使用観察した。成績：菌染色標本を多数菌群、中等菌群、少数菌群、陰性群の4群に分け、多数菌群は一視野中菌を無数に認めるもの、中等菌群は数匹~10匹程度認め得るもの、少数菌群は1~2匹程度認め得るものとする、空洞では多数菌群6 (うち剖検例4) 中等菌群2、少数菌群7、で空洞全例に菌を認めた。空洞内遊離アミノ酸は多数菌群ではシスチン、アスパラギン酸、グリシン、プロリン、バリン、ロイシンが、中等菌群ではシスチン、アラニン、プロリン、バリン、ロイシンが少数菌群ではシスチン、アスパラギン酸、グリシン、アラニン、プロリン、バリン、ロイシンが明瞭に存在した。なお各群を通じ個々の病巣についてはあるものはアミノ酸の種類が少なくあるものは種類が多く存在し病巣により相異がある。乾酪巣では本表の如く軟化を認めないものと、軟化のあるもの双方を通じて多数菌群および中等菌群に属するものではなく、少数菌群には軟化(-)および軟化(+)のもの各1例あり、遊離アミノ酸は軟化(-)ではシスチン、アスパラギ

ン酸、グリシン、アルギニン、プロリン、バリン、軟化(+)例ではシスチン、グリシン、プロリン、バリン、ロイシンが存在した。菌陰性群は9。軟化(-)3。遊離アミノ酸はシスチン、アスパラギン酸、アラニン、プロリン、ロイシンが見出され軟化(+)6ではシスチン、アスパラギン酸が見出された。乾酪巣においても個々の病巣によつて遊離アミノ酸の種類が多寡に相異がある。以上のことからまず第1に空洞内容物と乾酪巣の乾酪性物質では遊離アミノ酸の総合の種類に大きな差を認めることができない、しかし第2に個々の病巣については菌の多少にかかわらず菌陽性群空洞内容物では菌陰性の乾酪物質よりも遊離アミノ酸の種類が多い傾向がみられる。

115. 肺結核病巣の化学的研究 (第2報) 結核病巣のアミノ酸について 田中健蔵・東英二・肥高幸彦・三宅清毅 (九大結研)

結核病巣の軟化融解ならびに石灰化乾固の機序は現在なお不明な点が多いが、今回その有機化学的観点から切除肺結核病巣のアミノ酸、窒素量、ならびに乾酪物質に及ぼす諸種蛋白分解酵素の影響について検索し、結核病巣の軟化崩壊の機序を検討した。〔実験方法および成績〕切除肺乾酪物質を血液の混入しないように取り出し、ただちに重量測定後、約20倍量の8N HClを加え封管し、100°C 20時間加水分解、後これを取り出しHClの影響をできるだけ除去し、一定量の蒸留水を加え、摘出時重量より換算して試料が1mg含まれるよう毛細管ピペットに取りこれを東洋濾紙No. 131または50の一隅に塗布、Levgの方法に従つて、一次元にブタノール酢酸水(4・1・5)、二次元にフェノール・メタクレゾール・pH 9.3 硼酸塩緩液(25g・25g・25cc)を用いてクロマトグラフィーを施行し、別に普通用いられるブタノール・酢酸・水(4・1・2)、80%フェノールを用いても実施した。前者は展開後ルチデン・酢酸・エタノール混合溶液を噴霧、後0.1%ニンヒドリンエタノール液を噴霧し加温発色させ、後者は0.2%ニンヒドリンブタノール液を噴霧95°Cの乾熱器で約3分間加温発色させた。これにより構成アミノ酸としてロイシン、イソロイシン、フェニールアラニン、ヴァリン(メチオニン)、チロシン、プロリン、アラニン、トレオニン、グリシン、セリン、グルタミン酸、アスパラギン酸、シスチン、リジン、ヒスチジン、アルギニン、ヒドロキシプロリン等認め、健常肺に比し乾酪巣はプロリン、グリシン等の減少傾向を認め、さらに軟化せる病巣内容物では乾燥乾酪巣に比しアミノ酸含量少なく、とくにプロリンの著明な減少グリシン、ロイシン、イソロイシン、フェニールアラニン等の減少傾向を認めた。次に70%アルコールを加えて除蛋白を行い、遊離アミノ酸について一次元ペーパークロマトグラフィーにより、各種病巣とも遊離アミノ酸含量はきわめて少なく、乾燥乾酪巣にはロイシン、イソ

ロイシン, ヴァーリン, アラニン等を軟化巣にはさらにグルタミン酸, リジン等を認め遊離アミノ酸含量は幾分増加の傾向を認めた。次に試料の一部より組織標本を作成し, 蛍光顕微鏡により組織内結核菌との関係を見ると軟化巣には結核菌量多く, 構成アミノ酸含量とは逆の関係を, 遊離アミノ酸とは平行関係を認めた。次にマトキシリンエオジン染色により乾酪巣内滲出細胞との関係は, 滲出細胞は軟化巣に多く構成アミノ酸の増減とは逆の関係を認めた。次にエラスチカワンギーソン氏染色バツプ氏鍍銀法により病巣内線維との関係を見ると, 乾燥乾酪巣に比し軟化巣では線維成分が少なく線維成分が減少した軟化巣では構成アミノ酸とくにプロリン, グリシンが減少し, オキシプロリンが増加する傾向を認めた。次に病巣の窒素量を mikrokjeldahl 法で測定すると, 摘出時重量に対して乾燥乾酪巣3.13%泥状軟化巣2.09%, 膿様軟化巣1.60, と軟化巣において減少を示し, 病巣内自由水量と逆の関係を認め, 乾燥重量に対する窒素量においても同様の傾向を認めた。次にタングステン酸法を用い除蛋白を行って残余窒素量を検討すると, 泥状軟化巣においては摘出時重量に対し0.36%, 乾燥乾酪巣0.25と泥状軟化巣にやや増加を認めた。次に乾酪物質に対する蛋白分解酵素の作用を検討するため, 乾酪物質にトリプシン, ペプシン等を加え一定時間37°Cの孵卵器に放置し, 時間的に残余窒素量を測定すると, pH 6.5の Sövensen 氏緩衝液を用いた場合ペプシン10mgを加えた群に増加がもつとも多く, 次はトリプシン10mg添加群, トリプシン2mg添加群であり, かつ対照として用いた牛乳では乾酪物質に比し著明な増加が認められた。次にpH7.9の緩衝液中ではトリプシン10mg添加ではかなり残余窒素量の増加を認め, 2mg添加では顕著な増加を認めなかった。さらにpH2.2の緩衝液中ではペプシン10mg添加により残余窒素量のかんりの増加を認め, トリプシン10mgの添加はペプシン2mgの添加に及ばなかった。以上軟化せる病巣においては乾燥乾酪巣に比し構成アミノ酸とくにプロリン, グリシン, ロイシン, イソロイシンフェニールアラニン等の減少, 遊離アミノ酸の軽度の増量, 総窒素量の減少, 残余窒素量の増加を認めたが, これは病巣軟化に際しpHの酸性化, 結核菌の増殖, 滲出細胞の増加, 自由水の増加等の諸因子とともに結核病巣の分解に重要な関連性があると思われる。

116. 肺結核病巣の pH 並びに等電点に関する研究

田中健蔵・重松信昭・松永信之・森茂之 (九大結研)

肺結核病巣の治癒進展ないし化学療法の影響に関してはいまだに不明の点が多いが, 結核病巣の軟化融解あるいは乾固石灰化の機序に病巣の pH ならびに等電点, 諸種細胞の等電点の有する意義は大きいと思われるので, pH はガラス電極 pH メーターを使用し, 等電点は

Pischinger 氏法により検索を行つた。結核病巣の pH は主として7.0~8.0にあるが, 病巣性状別にみると, 硬壁空洞はもつとも酸性側に傾き, pH4.63~7.7で, 崩壊空洞6.4~7.89, 被包乾酪巣7.0~7.75であつた。組織学的所見と対比すると, 硬壁空洞で酸性側に偏している例には好中球, 組織球の浸潤が強いものが多く, また浄化の傾向の著明な例も酸性側に偏している。被包乾酪巣の乾酪部, 軟化部は主としてアルカリ側にあり, この部にも好中球, 組織球等の浸潤は著明であつた。硬壁空洞でアルカリ側にある例では血管新生充血, 軽度の出血を認める例もあつた。また酸性側に偏している部には石灰沈着をほとんど認めなかった。化学療法の種類ならびに期間と病巣 pH との間には著明な関係は認めがたい。Pischinger 氏法による等電点 (pHi) の測定は酸性色素としてボンソー P R, 塩基性色素としてメチレン青を使用し, 両者における pH 緩衝液の差による染色性の急速に下降する中点の平均をもつて測定した。病巣の部位的性状別にその部の等電点を測定すると, 乾酪部は pHi5.6~7.0にもつとも多く, (92.1%)乾燥乾酪部でもほぼ同様の傾向があり, 白聖化部では5.1~6.5のものが多く (87.5%) やや酸性側に偏している。また軟化部では5.6~6.5のものが多く (84.6%), 乾酪部に比しやや酸性側にあり, 細胞浸潤を伴う膿様軟化部では3.5~6.5とその等電点域はかなり広範囲に散在している。次に病巣内結核菌を蛍光法によつて検し, その部の性状ならびに等電点との関係を見ると, 乾酪巣, 乾燥乾酪巣, 白聖化巣では pHi 6.6~7.5の部には菌の著明な発育を認めず, 菌量の多い部は pHi6.1~6.5であつた。泥状軟化部では菌の多い部はやや酸性側に偏している。膿様軟化部ではいずれの等電点部にも菌を多量に認める。瘻細胞の等電点については古くからその発育先端部やその壊死融解に至る過程についての研究がなされてあるが, 結核病巣についてはまだ研究されてないので, 化学療法施行後の病巣について, その細胞の等電点が如何に変るかを検討した。肺結核病巣の諸種細胞の核および胞体の等電点をそれぞれ平均値で見ると, 類上皮細胞結節, 被包乾酪巣ならびに空洞壁の類上皮細胞は, その定型的なものの核, 胞体はそれぞれ4.09~5.81, 4.00~5.99, 3.90~5.92で, 核が濃縮変型してくると, 一般に胞体はアルカリ側に寄り, 被包乾酪巣ではそれぞれ4.1~6.57, 空洞では4.2~7.0であつた。また網状萎縮型は, 類上皮細胞結節では4.34~6.08 被包乾酪巣では4.03~6.45で, 遊離型では, 類上皮細胞結節3.6~5.8 被包巣4.09~5.56空洞壁で3.83~5.88で核, 胞体ともに酸性側にあつた。ラ氏巨細胞については定型的なものも, 空泡形成をなすものも大差なく, 核4.1~4.2 胞体5.6~6.0であり, 脱落細胞は核4.2胞体5.2であつた。化学療法の期間と等電点との関係について検討したが, 被包巣の乾酪部, 空洞壁の等電点

に著明な変動を認めがたく、またINAH 使用量との関係についても検討したがとくに関係を認めがたい。肺結核病巣に対する化学療法の影響ことに乾酪物質の軟化融解ならびに石灰化乾固の順序は、有機ならびに無機化学的種々の反応の複雑な組合せによるが、前述のごとく、病巣の性状により、そのpHにはかなりの差異が認められ、空洞内容が酸性側にあることは、蛋白分解酵素、脂質分解酵素の活性や、石灰を始めとする種々の塩類の溶解、沈着とも関係しきわめて重要なことと思われ、また病巣のpHには滲出細胞、被膜血管の新生、充血による血液成分の滲出とも関係すると考えられる。さらに生物界、無生物界において、それらを構成する物質より電離して生じた水素イオン、水酸イオンは、あらゆる問題に関係し、また軟化巣はかなり広い等電点域を示している。病巣結核菌が死物寄生を営むにも、その部の等電点に密な関係があると思われる。また類上皮細胞も萎縮すると核、胞体ともにアルカリ側に偏し、さらに治癒傾向の著明な類上皮細胞結節に認められる類上皮細胞や、空洞壁の遊離型細胞が核、胞体ともに酸性側にあることはこれら細胞の活性を示すと思われ、化学療法の病巣修飾はこのような点にも認められると考えられる。

117. 肺結核病巣の脂質に関する組織化学的研究 飯田良三・大串英夫(国療尾形原病院) 田中健蔵・荒木宏・水原博之(九大結研)

肺結核病巣内に多量の脂質の存することは、すでに諸家の認めるところであるが、これが病巣の治癒進展とともに如何に変ずるかについては、不明の点が多いので、結核病巣における脂質の意義を解明するため、組織化学的に病巣内脂質ならびにリパーゼについて検索した。実験材料は切除肺71例を用い、脂質については35例の切除肺病巣について、ズダン3、ズダンチ、ナイル靑法、スミスデートリツヒ氏法、フィッシュレル氏法、シュルツ氏法、チアチオ氏法、重屈折法を併用して検索した。病巣内脂質の分布は病巣の大きさ、性状により多様性を示す。類上皮細胞層とくに棚状あるいは層状配列をなす部の内層より乾酪層辺縁にかけてもつとも多く、ことにリポイド、中性脂肪を多量に認め、またコレステリン脂肪もかなり認められた。類上皮細胞層が萎縮すると、脂質は減少し、その分布はむしろ乾酪層辺縁に多く認められ、中性脂肪、コレステリン脂肪、リポイドの順となる。病巣が白堊化の傾向を呈すると、脂質は著明に減少するが、中性脂肪が最後まで残存し、コレステリンはかなり増加する。しかし石灰化するとコレステリンも消失する。また白堊化、石灰化が乾酪部全体を占めると、これら石灰化巣と萎縮した類上皮細胞層の間に少量の中性脂肪と、ごく少量のコレステリン脂肪ならびにリポイドを認めた。次に病巣が軟化すると、軟化壁の類上皮細胞層には、リポイドを主体とする脂質が多量認められ、他

脂質は少ない。軟化巣内では、脂質は微細顆粒状となり著明に減少し、おおむね均等に分布し、滲出細胞主として組織球にも少量のリポイド、中性脂肪を認めた。コレステリン脂肪、コレステリンはほとんど認めない。空洞例においてもほぼ同様の所見であるが、乾酪巣が菲薄で醗酵膜に直接移行する類上皮細胞層や、浄化の傾向の著明なところよりも、乾酪物質残存のある部の類上皮細胞層に脂質は多い。また空洞壊死層内にわずかに脂肪酸と思われるものを認めた例があつた。類上は細胞結節には脂質はきわめて少なく、主としてリポイド、中性脂肪であつた。病巣が大きくなる、と乾酪巣内脂質分布はきわめて多様性を示し、同一性状と考えられる部分でも、脂質の分布ならびに性状はかなり異なり、また病巣構築とも関係し、層状進展の例では、残存する既存被膜に沿つて、層状の配列が認められ、中性脂肪、コレステリン脂肪、リポイドの順である。被膜の線維細胞層にも少量のリポイド、コレステリン脂肪、中性脂肪が認められるが、またしばしば組織間隙に沿つて連珠状に連なる脂肪滴を周囲間質組織中にも認めた。脂質はその他無気肺肺胞脱落細胞中にも認められ、これらの大部分はコレステリン脂肪である。リパーゼは切除肺40例について、ゴモリ氏原法に準じ、基質としてツィーン20、40、60、80、85を使用した。病巣内諸種細胞のリパーゼ活性を基質pHを変えて観察すると、類上皮細胞の活性は、ツィーン20でもつとも高く、次いで40、60であり、80ではわずかに認められ、85では全く認められず、基質pHは6.6~7.2においてもつとも高い。類上皮細胞結節の類上皮細胞の活性はもつとも強く、細葉性、結節性、亜小葉大、小葉大被包巣の被膜においても、かなり活性を認めるが、類上皮細胞が萎縮すると活性は減少する。乾酪巣内にはほとんど認めないが、ときとして20、まれに40、60でわずかに褐色顆粒を見、白堊化、石灰化巣には活性を認めない。軟化部および空洞壁の被膜の類上皮細胞は活性高く、とくに組織球性の細胞に強い。軟化層、空洞壊死層内には活性物質はほとんど認めない。その他無気肺肺胞壁、脱落細胞にも強陽性に認めるほか、気管支粘膜上皮にも強陽性を示した。同一病巣における脂質とリパーゼ活性の観察側では類上皮細胞層において、脂質の増減とリパーゼ活性の強さはほぼ平行関係にある。病巣内脂質およびリパーゼ活性と化学療法との関係は、全例大量投与例で有意の差なく、病巣の治癒、進展形態とのみ相関を示し、病巣内菌量とリパーゼ活性の間にも有意の差はない。病巣内結核菌のリパーゼはツィーン20でもつとも活性が強い。乾酪巣内菌の増減と中性脂肪、コレステリン脂肪量とは逆比例する関係があつた。以上の所見より化学療法により高度に活癒傾向を有する網状萎縮型類上皮細胞結節や、陳旧安定病巣の類上皮細胞には、リパーゼ活性は弱く、脂質が減少している。結核病巣の脂質はリポイド

が多く、結核菌にする細胞代謝障害による脂質の出現が第一義的意義を有するが、病巣の性状によつて、乾酪部ならびに被膜細胞の有する脂質には量的な差がある。結節辺縁に存する脂質は、類上皮細胞層にて形成されるものと、辺縁への集積によるものとが考えられ、一部被膜を通して周囲間質組織に搬出され、空洞壁、乾酪層内における脂質の減少は、結核菌の増殖、pHの変動と関係し、中性脂肪は安定した陳旧被包巣辺縁に多く、脂質とともに中性脂肪、コレステリン脂肪の存在は、結核菌発育抑制と因果関係にあると考えられる。

〔115, 117に対する追加〕 堀沢真澄(阪大第一外科)
私はすでに結核病巣中の脂質について、組織学、生化学、細菌学的見地から、脂質の様相および意義に関して検索し、しばしば発表した。脂質を除去すれば乾酪物質は2週後に約20%は自家融解しうるしまた組織学的にも被包安定巣や小豆大以下の乾酪巣では脂質多いが軟化巣や山村氏法による壊死巣では疎で少ない。また蛋白分解酵素作用を脂質が阻止する事実からも、乾酪巣に脂質が少ないか陰性であることは、乾酪物質が液化し易い一因をなすと考えられる。結核菌と脂質の関係は、午前中の本会場で追加した。

〔質問〕 山本利雄(三重大高茶屋分院) 永井純太(京大結研)

動物組織のリパーゼには肝臓型と脾臓型があり、肝臓型はステアリン酸エステル等を分解し、キニーネで阻害をうけず脾臓型はオレイン酸エステル等を分解し、キニーネで阻害されるといわれている。われわれは結核性肺病巣におけるリパーゼ反応の検出に、オレイン酸エステルであるTween 80を基質として使用した場合、反応はまったく陰性で、Tween60を使用した場合、反応は陽性でキニーネによつて阻害されないということを認め、それらから、結核性肺病巣に出現するリパーゼは組織化学的にはほとんど肝臓型と考えて差し支えないと思つている。演者らの成績では Tween80で反応が幾分陽性である由だが、その程度およびキニーネ等にする阻害の有型について伺いたい。また Tween 20, 40, 60等についておのおの比較がなされているが、一般に脂肪酸の炭素数の増加とともに反応時間の延長があるので、われわれはその比較に困難を感じていたもので、どの程度の時間的因子の考慮で宜しいか御教示願いたい。

〔115に対する質問〕 堀沢真澄(阪大第一外科)

蛋白分解酵素を加える場合に乾酪物質中の酵素作用阻止物質の存在を考慮に入れて実験を行われたか否か。

〔質問〕 青木幸平(国療比良園)

1. お示しになったペプシン、トリプシンを乾酪性物質に加えた場合、の表では、対照として用いた牛乳の分解度に比し、ペプシン、トリプシン等による分解は、わずかしきか起つてないのではないかと考えられるか如何。

2. 最近、とくに蛋白分解の起りやすい乾酪性物質が観察されるが、これは、化学療法によると考えられるのでこの点どのように考えておられるか。3. できれば、用いられた乾酪巣の性状は?

〔シンポジウム (16) に対する附議〕 安平公夫(京大結研)

(1) pHの測定に関して: 生体組織 pHの測定はガラス電極によるのがもつとも正確であるが、測定に対してCO₂脱出その他による誤差の混入が大きい。われわれは年来微小針型ガラス電極を使用して結核病巣のpHを測定してきた。その成績の一部は本学会近畿地方会その他に既に発表してあるので参考にして頂ければ幸い。(2) 結核病巣の組織化学を論ずる場合、類上皮細胞壊死の乾酪巣と好中球壊死の充実空洞とは大きな差異があつて、両者が区別されることなく論じられると混乱をきたすようである。

〔113, 117に対する質問〕 堀沢真澄(阪大第一外科)

単に脂質の様相のみならず脂質の病巣中における意義について検索しておられるかどうか。

〔シンポジウム (16) 「115, 116, 117」に対する質問に対する回答〕 田中健蔵

肺結核病巣の特長は乾酪変性であり、これがある場合には融解し、ある場合は、石灰化、無機化される。この間の機序には未だに不明の点が多い。私どもは数年来病理形態学的解析の基礎にたつて、物理学的、化学的、組織化学的検討を行つてきた。病巣の水の問題、無機化学的分析、組織化学的研究(PAS染色、DNA、RNA)、細胞学的研究に関しては省略し、病巣の有機化学的ことにアミノ酸に関する所見、脂質に関する所見、pHならびに等電点に関する所見を報告した。各質問者に対する御返答を簡単に述べると、1) 青木氏に対して: 脂質が蛋白分解酵素を抑制することは当然であるがトリプシン、ペプシンの牛乳に対する分解と乾酪物質に対する作用として別個に検討するべきと思う。ただ乾酪物質が一般に自家融解をおこし難いものであることを述べたいと思う。次に化学療法によつて、空洞内容が酸性側において、とくにトリプシンの影響をうける乾酪物質があるという点に関しては、私共が先年行つた組織学的解析とpHとの関係を対比すると当然考えられることであり、ただこの場合、好中球と共に組織学的著明な浸潤が意義あるものと思われる。この点に関し、乾酪物質にSM, INAHをそれぞれ20γ/gに加えたものに対する白血球の走化性をみると、結核症例においてはかなり昂進しており、その刺激源としての作用がたかまると思われる。堀沢氏(阪大)に対して: 病巣内脂質の意義はなかなか困難な問題であり、結核菌に対する生体反応として、その為害作用を可及的に少なくしようとする生物学的目的

性があると思う。トリプシン、ペプシンによる消化実験には当然その阻害物質として脂質をはじめ多くの点を考慮しなければならないのは当然である。脂質と病巣内菌量との間にはある程度の相関があるが、この際脂質の種類、性状を考慮しなければならないと思う。脂質が多いのは類上皮細胞層の内側より乾酪巣辺縁にかけてであり、脂質の量と病巣安定性との関係を論ずるには、その脂質の性状を考慮しなければいけないと思う。3) 安平氏(京大)に対して:硝子電極によるpHの測定にはかなりの誤差があるので、比較的大きな肉眼的性状のほぼ同一な病巣についてのみ行つた。所謂充実空洞といわれるものは勿論組織学的、臨床的観察によつて考慮して行つた。4) 山本氏に対して:PAS陽性物質は病巣の部位により差がある。リパーゼ活性を検する際、基質としてはツィーン20, 40, 60, 80, 85を用いた。80に対しては僅かに認められ、85に対しては認められなかつた。それ故肝臓型リパーゼが多いと思う。オニーンによる阻害は行わず、脂肪酸のCの数に関しては考慮をほらい、C数の多いものでは48時間基質に作用させて検し、比較は24時間作用させたものについて行つた。5) 永井氏に対して:病巣辺縁に認められる脂質はその性状をも合せて考慮すべきものと思う。脂質の存在が被膜の透過性を低下させるのみでなく、その部の脂質がそこに停滞することとの2つの因子によるものと思う。誘導気管枝開口部に脂質の存在が少ないのは、その部が軟化崩壊しているからであつて、形態学的にもその部が不安定性の第一義的要因であることに對しては、私共も同意見である。

〔座長報告〕 座長 湯沢健児

私の担当した“肺結核病巣の生化学”はその研究対象としての肺結核病巣が非常に複雑であること、またその際使用された生化学的研究方法が非常に多岐にわたっていることによつて例年のような一般報告の形式から今回のようなシンポジウム形式にきりかえたことは演者の方々に多大の御協力を願つたにしても主催者側の1人として時期的に無理であつたことが反省される。こうしたいろいろの悪条件、ことに事前連絡時間の少なかつたにもかかわらずこのシンポジウムに心より御協力下さつた報告担当の方々に、また討論に参加下さつた方々にこの席をかりて心より御礼申し上げる。省みまして肺結核病巣の生化学は、今次大戦を境として著しく変貌を遂げつつあるように思われる。すなわち戦前ならびに戦時においてこの方面の研究は主として人体剖見例について行われたものであつた。動物実験は別として、これに對して戦後は外科療法、化学療法の驚くべき進歩に伴い区切、葉切の材料を得てすでに多くの新しい知見が病理学的ならびに細菌学的方面に得られつつあるが生化学的方面においても前二者に對して数は少なくとも優秀な研究業績が出現してきていることは申すまでもないことと思う。また

生化学的研究方法そのものも著しい進歩をなしつつある。今回このシンポジウムで報告された演題は7題ありすでに述べたようにいろいろの検索材料、いろいろの研究手法、またいろいろの演者の研究意図があるが、それをそのままにして一応これを結核病巣のBansteinの観点から分類した。そうすると、1) 病巣の蛋白質およびその酵素に関するもの3題、2) 病巣の脂質およびその酵素に関するもの2題、3) 病巣のpHおよび等電点に関するもの1題、4) 病巣のミネラルイオン、ことにCaに関するもの1題となる。そこで唯今申し上げた順序に従つてそれぞれの演者から5分間ずつ御報告を伺つた。時間の関係上抄録を御覧いただくことにして省略する。以上の報告の残りの時間は演者の研究目的に基き病巣のBiochemical processあるいは代謝の観点からその内容を分けてみると、1) 病巣の軟化融解に関するもの、2) 病巣の石灰化に関するもの、3) 細菌の代謝と宿主の代謝との相互作用に関するものたとえば病巣に見いだした蛋白質の組成または構造がそのGeneseを結核菌体蛋白質の組成または構造にもつてはいないかとして研究されたもの、4) 化学療法の実施に伴い病巣内の生化学的变化が従来の化学療法使用前の変化と異なつてきているのではないかという研究、5) 病巣内の“菌の生死”とその場としての病巣の生化学的变化に関するもの、6) 同様に“菌の耐性生成機序”に関するもの、7) “病巣の治癒機転”の生化学的研究の1つとして脂質およびリパーゼに関するもの、8) 生化学的研究がその生化学的变化を量的に追究するにあまりに急なるため、その変化が細胞または組織という構造体のなかで行われていることを忘れてはいないかという反省に基く組織化学的研究に属するもの、9) 機能または作用と形態または構造を含めた生命体そのもののもつ体制(organization)または全体性(integrity)に関するもの、たとえばHomeostasisの立場にたつてH:OHおよびCa:Na:KのIsoionieの観点よりのCaとその石灰化をみたものなどであつた。したがつて以上のなかから私は軟化融解の問題と石灰化の問題とに問題の焦点をしばつて御討論願うことにした。これに對し10数人の参加の申込があつた。そこでまず数人に追加質問をして頂いた。しかし残念なことに所定の時間がきてしまつて軟化融解の問題を質問の序の口で終らねばならなかつたので石灰化の問題へ入ることはできなかつた。折角討論に参加下さつたのに司会の不手際のため発言願えなかつた方々に、この席をかりてお詫びする。以上演者があげられたデータに基く問題提起の詳細は、ここに省略するが、今後このなかから問題をしばつて従来の病理学的研究にならびに細菌学的研究に加えて生化学的研究のより一層の協力は結核症という困難な問題解決に重要な役割を果すものと考え、終りにこの方面にあげられた今回の研究成果に對し心よ

り敬意を表するとともに今後の研究がますます発展され

んことを祈つて私の座長報告を終ることにする。

細

菌

118. 結核菌酸溶性劃分のイオン交換クロマトグラフィー (^{32}P を用いての磷酸代謝及びSMに依る影況について) 仁井谷久陽・尾関一郎・杉林礼三・五味忠三郎・大野敏郎・岡成年 (各古屋市職員療養所)

私どもは Dowex 1 x-10 ギ酸形のイオン交換樹脂を用いて鳥型結核菌竹尾株より得られる酸溶性劃分を, Potterらが1954年に報告している Gradient System に則つとり, 溶出分離した。その結果CMP, AMP, GMP, UMP, ADP, GOP, UDP, ATP, のほか2, 3の260 μ に吸収を示す各劃分を得た。さらに ^{32}P を鳥型菌に加え約時2間半 Incubation させて酸溶性劃分を抽出し, 同様に分離させると, 各ヌクレオチド搬入された ^{32}P のPeakのほか, 六炭糖磷酸, 無機磷, ポリフォスフェートに搬入された各Peakを得ることができた。しかし六炭糖磷および無機磷に搬入された ^{32}P のPeakとGMP, UMP, ADP, の各ヌクレオチドに搬入された ^{32}P のPeakは重複し, 本来のGMP, UMP, ADPのヌクレオチドへ搬入された ^{32}P の搬入の状況は不明瞭となつていた。このため最初に流す溶媒を3Nギ酸にすると, ADPは充分に分離できたがなおGMP, UMPの部分は六炭糖磷酸および無機磷と重複していた。そのためこの2つのヌクレオチドを除いた他の各ヌクレオチドについて各ヌクレオチドのTotal Pとその部における ^{32}P のc.p.m.との比を求め, これをそのヌクレオチドにおけるSpecific activityとして, SM感性菌および耐性菌について, SMを作用させた場合と作用させなかった場合のおのおのにわたつて比較検討した。その結果SM感性菌においてはSMを作用させると各ヌクレオチドにおけるSpecific activityは高くなつていたことを認めた。とくにATPにおいては作用させなかった場合に比べて倍近く, あるいは倍以上にもなつていた。なお耐性菌においてはSMによる著明な差は認められなかった。杉林, 茂兼らは ^{32}P を用いてSM感性菌にSMを作用させると酸溶性劃分のBarium不溶性部分 ^{32}P の著明な搬入を認めるが, 一方酸不溶性RNA劃分ではむしろSMにより ^{32}P の搬入は低下していることを認め報告している。さらに住田, 山本らはRNAの不均一性の問題に関連して鳥型菌から得られるRNA劃分中にメタ磷酸から考えられる酸不溶性易水解磷の存在を確認し, ^{32}P

を用いてこのメタ磷酸についてSMの影況を検討しているが, それによると ^{32}P の搬入はSMに阻止されることを認め報告している。なお近時このメタ磷酸は重要な高エネルギー磷酸結合の貯えともなるもので, ATPはかかる高エネルギー磷酸結合の与え手となつていのではないだろうかといわれている。このことから私共が検討した結果, SM感性菌にSMを作用させると, ATPにおける ^{32}P のSpecific activityが著明に高くなるという事実は, 以上述べたことに関連してSM作用の1つとして, 高エネルギー磷酸結合がATRを介して, さらに高重合磷酸化合物へと転移される段階を阻止していることを示すものではなからうかと私どもは考えている。今後ATPのかかる態度について動的な検討を加えたい。なおSM耐性菌よりの酸溶性劃分のイオン交換クロマトグラフィーで, 各ヌクレオチドおよび ^{32}P の溶出, 搬入の状況は, 感性菌のそれと変りなく, さらにSMによる差を認めないことは先に述べたが, ただ最後に高濃度の酸, すなわち4N塩酸をもつて溶出させると, 260 μ に著明な吸収を示す劃分を得ることができた。これは感性菌においては認められないことで, このものについても検討したいと思つている。

119. ECTEOLA-Cellulose により結核菌核酸の分画について 茂兼英寿・他7 (名大一内科)

BendichはECTEOLA-Celluloseを用いて胸腺DNAを分画し, 良好な回収率と再現性を持つ, 優れた方法であると述べており, また肺炎双球菌の型転換物質の分画においても, その活性を認めておる。BradleyおよびRichはRNAを同様に分画し, 分子の大きさと形によつて, 溶出態度が左右されることを報告している。杉林は鳥型結核菌竹尾株を用い, SMの耐性機構について研究し, Schmidt-Thanhäuser法によつて分画すると, RNA画分への ^{32}P のIncorporationが, 感性株では, SMによつて抑制されることを報告致した。私はPetersonおよびSoferの方法によつて合成したECTEOLA-Celluloseを用いて核酸を分画し, Patternの差を検討した。核酸および多糖体の調製は, 鳥型結核菌竹尾株の培養4日目の菌を1%にデスオキシコール酸を含む1Mの食塩水とChloroformおよび硝子粉で, 一昼夜氷冷しながら磨砕し, 遠沈後の上清にエタノールを加えて糸

状の沈澱を集め、核酸および多糖体を得た。感性株と耐性株とをクロマトグラフィーによって比較したが、高分子化合物である核酸の場合、物性論的に差を云々することは甚だ困難であるので ^{32}P の実験を繁用した。同位元素 ^{32}P の実験では、まず磷酸を $\%$ に減量した150ccのソートンまたはヴィオン培地に wetweight 20g ないし 30gの菌と、1cc 当り1mg、のSMをあらかじめ incubate し、3時間後に1cc 当り1.5ないし $3\mu\text{C}$ の ^{32}P を添加して、 37°C に好気的に incubate した。16ないし18時間後に、前述のように核酸ならびに多糖体を調製した。第1図は感性株のクロマトグラムで、溶出方法は食塩濃度を0.02Mから漸次階段的に2Mとし、次いで0.5M pH 9~11、最後に0.5N NaOHで溶出し、1時間に約10ccの flow rate である。上段には、 $260\text{m}\mu$ の吸収を対照とSM作用時についてそれぞれプロットしたもので、Eは1で表わしてある。比較的低濃度の食塩水で溶出される画分にありSM作用時に増加している。中段にはOrcinol-HCl反応を実線で、Diphewyl-amine反応を黒く表わしてある。上は対照、下はSM作用時で両者ともに、 $260\text{m}\mu$ の吸収に比べてOrcinol-HCl反応が強く発現する画分を認める。このOrcinol-HCl反応からの五炭糖と有機磷とのモル比はほぼ1:1で、3倍容のエタノールによって沈澱を生じ、セロファン膜に対して非透析性である。Diphenylamine反応は陰性である。このものと塩基性色素のロザニリンおよびトルイジンブルーとの結合はSMによって解離される。また透析実験では、SMと結合してComplexを生じ、大部分のSMが透析されなくなる。これらの態度はRNA、DNA、Poly磷酸と軌を一にするものであり、酸性多糖体と考えられる。耐性株には、感性株よりやや多く認められるがこの本態については、さらに検討を行っている。下段は無機磷とcpmを対照とSM作用時についてそれぞれplotしたものである。第2図は感性株の実験を $260\text{m}\mu$ の吸収を斜線のカラム、無機磷を黒で、cpmを実線で表わし、星印はP107当りのcpmで表わしたSpecific Activityである。全体をみると低濃度の食塩水で溶出されるものほどSp. Actが高い傾向があり、糖の反応と考え併せると、RNAへは多くincorporateされDNAへは少ないようである。第3図の耐性株の場合には、溶出のpatternは対照、SM作用時とも差がなく、図4のSP Actも差がないようである。第5図はSp. Actを感性株、耐性株についてそれぞれ対照、SM作用時と比較したもので、感性株では無機磷は同じだが他はどの画分においてもSM作用時が低くなっている。耐性株では低濃度の食塩水で溶出される画分に差があるほかは、ほとんど同じ値を示している。以上を総括すると、1) 酸性多糖体と思われる画分を得たが、これとSMとの関係から、SMの作用機作に関連して何らかの役割を演ずるも

のと考えられる。1) ECTEOA-Celluloseによる分画においてRNAの回収率は良好であるが、DNAの回収率は60~70%であり未だ満足すべきものでない。RNAの ^{32}P のIncorporationについてSMの影響をみると感性株と耐性株との間に差が認められる。感性株ではSMがRNAに作用し、ひいては蛋白質の生合成に抑制的に作用すると思われる。

120. Mycobacterium の脂肪酸による発育阻害について 橋本達一郎・土屋まつ子(予研結核部) 青柳高明(予研化学部)

鶏卵、血清、アルブミン等を結核菌培地に含ませる意義の1つは、結核菌の発育を阻害する脂肪酸類の作用を不活性化するためであると考えられる。したがって結核菌培地より脂肪酸の汚染を完全に排除すれば、元来栄養要求の単純なこの菌は、簡単な合成固型培地に鶏卵培地等と同程度に発育しうるはずである。演者らは綿栓や寒天に由来する脂肪酸類を除去して半合成固型寒天培地を作ることにより、このことを証明したが、一方脂肪酸類の抗結核菌作用はこのような固型培地においてみるのが最も合理的であり、従来の脂肪酸の抗菌力に関する実験はこの点についての考慮のないものが多い。演者らは上述の半合成固型寒天培地を用いて、化学的に純粋な直鎖脂肪酸のMycobacteria各菌株に対する発育阻止作用を系統的に調べたような成績をえた。(1) C_4 , C_6 , C_7 , C_8 , C_9 , C_{10} , C_{14} , C_{16} , C_{18} , C_{20} , C_{22} , C_{24} , C_{30} の直鎖飽和脂肪酸のBCGおよび H_2 株(人型強毒株)に対する抗菌力を調べたところ、いずれの菌株に対しても C_{16} までは炭素原子数の増加につれて発育阻止力が増強し、 C_{14} および C_{16} で最高に達しBCGに対しては $0.5\gamma/\text{ml}$ H_2 株に対しては $5\gamma/\text{ml}$ の培地添加量で完全に菌の発育を阻止した。これに対し、 C_{18} 以上の飽和酸は $50\gamma/\text{ml}$ の培地添加でも、菌は旺盛に発育し阻害作用は全く認められなかった。しかし C_{18} および C_{22} の不飽和酸は著しい抗菌力を示し、いずれの菌株に対しても $5\gamma/\text{ml}$ で完全にその発育を阻止した。(2) C_6 , C_8 , C_{10} , C_{12} , C_{14} , C_{16} , C_{18} の各飽和酸のRavenel, H_{37}Rv , BCG, H_{37}Ra , Mycavium, Myc. phleiに対する発育阻止作用を調べたところ、人型、牛型菌は毒力の強弱をとわず、(1)とほとんど同じ成績をえたが、鳥型菌およびphleiのみはこれと異なつた成績を示した。すなわちphleiにおいては C_{12} が最も阻止力強く、 C_{10} がこれにつき他はほとんど阻止を示さず、aviumにおいては C_{12} がやはり最も阻止力強いが他はほとんど阻害を示さないという成績をえた。一般に結核菌よりも脂肪酸に対する抵抗力強く、 $5\gamma/\text{ml}$ ではいかなる脂肪酸にも阻害されず、 $50\gamma/\text{ml}$ において C_{12} のみが完全に菌の発育を阻止した。また結核菌の毒力の強弱と脂肪酸に対する感受性の大小の間に一定の関係を認めることはできなかった。

〔追加〕 山根 穣 (福島医大細菌)

1. 鳥型結核菌竹尾株における演者の成績の約100分の1の濃度で発育が阻害されることをすでに発表した。
2. アルブミンによる脂肪酸の阻害回復は脂肪酸と菌との接触以前でなければ効果はない。

〔質問・追加〕 堀沢真澄 (阪大第一外科)

① 脂肪酸の微量では、結核菌の発育をかえって助長するという、データはあつたか? ② 各種脂肪酸の混合物ではいかがか。③ 結核病巣の乾酪物質中で、結核菌と接触しつつ存在する各種脂質が菌発育阻止作用を有するか否かは、臨床上、重要な問題であるが、この点について検索しておられるかどうか。④ 追加:私は乾酪物質から抽出した脂質が結核菌発育に及ぼす影響を検索し、昨年の本会席上ですでに発表したが、脂肪酸 (遊離脂肪酸およびトリグリセリッド、コレステリンとエステル結合していた脂肪酸を含む) とコレステリンは $H_{37}Rv$ 株の発育阻止作用を有するが、磷脂質には、この作用がなかった。

〔回答〕 1. 微量脂肪酸の発育促進作用については、パルミチン酸とオレイン酸について検討したが、われわれの固型培地を用いる実験方法では促進作用を認めることができなかった。2. 脂肪酸 mixture の抗菌力については、そのなかで、もつとも抗菌力の強い脂肪酸によって、代表されると思う。3. 病巣の結核菌に対する脂肪酸の影響については遊離脂肪酸は簡単にアルブミン、血清、血液によって中和されるので、その作用の意義を論ずることは現在の段階ではむずかしい。

121. 炭酸ガス加空気環境下での結核菌の増殖 (第2報) 宝来善次・辻本兵博・小西 徹・山中弘通 (奈良医大第二内科)

病的材料よりの結核菌分離培養を、 CO_2 加空気環境で行うと従来の空気中培養にくらべはるかによい成績を得ることおよび生体より分離した菌株は高濃度の CO_2 を要求するのに反して、研究室継代株は高濃度 CO_2 を要求しないこと等を、すでに数回にわたって本学会に報告した。今回はこの CO_2 の役割が結核菌増殖のどのような点に演じられているかをさらに純培養菌を用いて現象的に検討した。 $H_{37}Rv$ を含む数種の laboratory の菌株および高濃度 CO_2 を要求する菌とを岡・片倉培地あるいは Dubos アルブミン (0.3%) 寒天培地に継代し、実験にはそれぞれ同じ培地に接種した。培養ガス環境は空気中と5% CO_2 加空気中とで行った。1. 岡・片倉培地に数種の菌株を接種すると、 CO_2 の要求の程度にかかわらず、いずれも空気中に比較して CO_2 中では、早く集落が現われ、かつ大きな集落を形成するが、培養25日以後では集落数は同じか、あるいは5倍程度 CO_2 中の方に多いだけで著明な差を認めない。岡・片倉培地の Na_2HPO_4 添加量を変化せしめ培地pHを6.0, 6.5, 7.0とすると、酸性側で

は両環境下とも菌の増殖には著明な差はみられないが pH 7 以上になると CO_2 中ではより多くの集落数を、空気中ではかえって悪くなる。2. 同様な実験をアルブミン寒天培地で行うと、空気中ではpHが6.4, 6.8, 7.5と高くなるに従って菌の増殖がやや悪くなる。 CO_2 中では6.4では悪いが6.8以上になると反対に増殖集落数が多くなる。Tween 80を0.05%の割合に培地に加えると、両ガス環境ともpH6.4では増殖集落数が少なく6.8以上で著明に多くなるが、この関係は常に CO_2 中の方がより多く増殖する。なお CO_2 中培養でpHが酸性では、集落数は少なくともそのそれぞれは大きくなり早期に癒合する傾向がある。喀痰等の病的材料より分離する場合の菌増殖には、すでに報告したように CO_2 中では空気中の数10倍ないし数1,000倍の集落が得られる場合が多いにかかわらず、純培養菌を用いると CO_2 の方が良くても著差を認めない。これは病的材料中の結核菌はそれらに含まれている物質により、あるいは雑菌の処理により菌の vitality が弱められることによるのではないかと考えて次のような実験を行った。3. 材料処理のためのNaOHの影響を験する目的で、4%のNaOHで菌浮游液を20分ないし5時間処理した後培地に接種した。培地はすべて接種後最終pH6.8ないし7.0になるように作った3% KH_2PO_4 培地を用いた場合には、 CO_2 適応菌の方がNaOHにより強い影響をうけやすく、また CO_2 中により多く増殖を認めることがあるが、多くの場合は空気下の成績と大差は認められない。これに反してアルブミン寒天培地に CO_2 適応菌を接種すると、空気下では $10^4 mg$ もの菌接種45日間培養で集落を認めえない場合でも CO_2 下では大半の菌が増殖することができる。空気適応菌も同様の傾向を認めたが、 CO_2 適応菌にくらべてNaOHには強い抵抗を示すことが分った。4. 喀痰中には多くの脂肪酸が含まれるからその1つとしてオレイン酸を遊離するTween 80を培地に加え影響をみた。アルブミン寒天培地に継代中の菌をTween 80を添加した同培地に接種すると、 CO_2 適応菌は空気下ではかなり強い増殖阻止作用をうけるが、 CO_2 が存在するとその阻止作用はかなり弱められ、Biotin 0.5 γ/cc を加えることによって全くなくなり空気中でもある程度この阻止作用は減弱する。空気適応菌では空気中でBiotinによりとくに増殖が良好となる。また酪酸 (1mM) カプロン酸 (0.1mM) 乳酸 (1mM) を培地に加えた場合の増殖阻止作用も CO_2 中では全く消失するか、かなりの程度に弱められる。5. 種々の条件下または処置をした菌すなわち、生理食塩水洗滌菌、石油エーテル処置菌、異なる培地での継代菌等を岡・片倉培地に接種すると、空気中ではそれぞれ程度はことなるが、増殖菌数は少なくなる。このような場合でも CO_2 中では空気中よりはるかに多くの集落が認められる。上述のように CO_2 加空気中で分離培養すると良好な結果が得られ

るのは、喀痰中の増殖阻止物質、NaOH処理等によりかなり Vitality の弱まった菌が、CO₂ 下ではそれらの作用をうけなかつたかのように良好に増殖することも一因と考えられる。また卵培地ではその個々物質の影響は著明にみられないのは、上述の物質の単独の作用は卵中に含まれる Biotin 等種々の物質がある程度 CO₂ の役割の代りをするために、著明に認められないのであろう。しかし種々の物質の作用が総合されると空気培養ではかなりの影響をうける場合が多いと考えられる。

122. INAH 耐性結核菌の代謝 ——感受性原株との差異——について 大友信也・石守金良・山下秀雄 (慶大細菌)

結核菌の INAH 耐性化に伴う Catalase 活性の低下、INAH の抗菌作用と Hemin との関係等 INAH の作用機序と菌の鉄代謝との関連性を示唆する報告があるが、私どもは鳥型結核菌竹尾株の INAH 耐性菌と感受性原株との物質酸化とくにこれに及ぼす *aa'* Dipyriddy, Cyan 等のいわゆる鉄ないし鉄酸素阻害剤の影響を Manometric に比較検討した結果、現在まで Benzoate と Asparagin の2つについて感受性菌と耐性菌の間に著明な差異を認めたので報告する。1) 感受性原株では Benzoate の適応的酸化が行われ INAH および Dipyriddy 等で抑制されるが、耐性株では Benzoate の酸化が全く見られない。2) 感受性原株では Dipyriddy によつて Endogenons が抑制されるが、耐性株では促進される。3) Asparagin 酸化において原株では Dipyriddy 添加により酸素吸収ならびに Deamination が抑制されるが、耐性株では Deamination は変化ないが、肪素吸収は著しく促進される。

〔追加〕 堀三津夫 (阪大微研竹尾)

われわれの実験では Benzoate の適応酸化は INH 感性菌でも耐性菌でも同様におこる。だから演者の実験成績は何か特殊な条件が加つたのではないかと思うのでこの点の御検討を願う。

〔回答〕 Benzoate に対して R が適応酸化をしないことは10数回の実験で変らなかつた。堀先生の結果との相異の理由は不明であるが、私どもの使用菌 (竹尾株の人為的耐性菌) だけの現象であるか (607 では S と R の差はみられていない) またはその他の実験条件の点に問題があるか詳しく検討したいところである。(大友)

〔回答〕 演者の所見は、竹尾株について、かつ著者らの方法で作成保存した耐性株との間において認められたものである。普遍性については、竹尾より病原性の低い菌種(株)については、種々調べたがベンゾエイト酸化に関して本報同様の所見は認められなかつた。しかし、この点は INAH の抗菌性が病原性と関連することより竹尾(鳥型)以上の病原性菌について調べたいと思つている。なお、本報告では、ベンゾエイト酸化、アスパラギン酸

化等断片的な感性、耐性菌間の差異を報告したが、これは、これらの点より INAH の作用機序に関し何らかの手がかりがえられるのではないかという意味合いのものであることを附加したい。したがつてこれより直ちに INAH の作用機序を云々するものではない。(平野)

〔質問〕 糟谷伊佐久 (群馬県株名荘病院)

号数は忘れたが、多分1954年かの Am. Rev. Tbc. 誌上で、E.B. Seibert 等の共同研究で C¹⁴ をレベルレタ炭酸ガス雰囲気中で結核菌を培養した実験では、C¹⁴ は特にツベルクリン蛋白中に余計固定されたという成績がでていたと記憶するが、このような点が菌の増殖と何か特別の関係があるとお考えになるか。

〔121に対する質問〕 山根績 (福島医大細菌)

1. 辻本氏の御使用のアルブミン寒天中に Tween 0.05 % 添加で発育が阻害される (空気中) のは Tween 中の不純物としてのオレイン酸が多量にあつたのではないか。

〔回答〕 山根先生に対して: 用いた Albumin は Fisher 社であるため Armon 社製にくらべてかなり純度が落ちるので、tween 80 の impurity のみでなくその影響もあるのではないかと考える。

糟谷先生に: 現在まで未だ medianism として決定的な知見をえていない。ただ growth inhibition には特に重要な役割を演じているようである。

〔質問〕 青木隆一 (阪大第三内科)

1) 鳥型結核菌の自家呼吸に対し CN の影響が出現しにくいのはわれわれも同様認めている。この理由、として如何なる機構をお考えか、御教示願いたい。たとえば CN-oxidase, Rhodanase による不活性化または、フラビン酸素活性の問題等があると思う。

〔回答〕 竹尾株の自己呼吸に対して dipyriddy は影響するが Cyane は影響しない。また私どもの行つたところでは S の Benzoate 酸化に対しても全く同様であつた。このことから遊離鉄と dipyriddy, Cyane とそれに insensitivit なフラビン系酵素という関係も考えているが、一概にそのようではなく他の種々の要因にもよると思われるその点は全く不詳である。(大友)

123. Cycloserine の作用機序に関する研究 (第2報) Indol 形成に及ぼす影響 伊藤文雄・青木隆一・刀爾健治 (阪大第三内科)

さきにわれわれは Cycloserine (CS) が VB₆ 酵素系の強力な阻害剤であることを見出し、そのうち結核菌 (BCG, 鳥型結核菌各竹尾株) 大腸菌 C₆ 株のアセトン乾燥菌およびこれらの抽出粗酵素液、ならびにマウス脳ホモジェネイトによるグルタミン酸脱炭酸作用を強力に阻害することを発表した。また大腸菌、結核菌 (BCG, 鳥型) の各生菌液、アセトン乾燥菌、抽出粗酵素液による Glutamic-Aspartic Transamination を強力に阻害

することを認めている。周知の如く、これらの酵素精製は現在困難視され、われわれも試みているが未だ成功していないので、VB₆酵素のうち、比較的精製の容易な大腸菌、Tryptophanase を用い助酵素 Pyridoxal phosphate を添加した実験ならびにアポ酵素なしで Indol 形成を行う実験につき Cycloserine の影響を検討したので報告する。実験方法：予備実験として大腸菌 K-12 株を用い、普通寒天培地に培養したものを Potter-Flvehjem の硝子ホモゲナイザーで菌浮游液（湿菌量 8mg/ml）とした。最終 10^{-2} M. C S と最終 $\frac{M}{15}$ 磷酸緩衝液（pH8.0）中で30分間 Preincubation を行つた後、L-Tryptophan 50 μ M を添加して1時間反応させ、生成 Indol 量を後藤氏法により定量した。本実験として市原らの方法にあり精製酵素を作成した。本精製酵素は助酵素 Pyridoxal phosphate なしではもはや Indol を生成しない。また Serine, Alanine dehydrogenase を含まないことを確認したうえ、最終 $\frac{M}{15}$ 磷酸K・K緩衝液（pH8.2）中でNH₄Cl（500 μ M）およびC S と一定時間 Preincubation 後、基質を添加して2～3分間という短時間反応させ、生成 Indol 量を定量した。完全反応系を0%として各C S 添加系の阻害率を算出した。実験成績：1）生菌液による予備実験において、 10^{-2} M. C S 添加系では75%、 10^{-3} M で約50%、 10^{-4} M で35%の阻害を認めた。2）精製酵素実験において、C S を Pyridoxal phosphate [PALP] と Preincubation した反応系では毎回70～90%の阻害を認めた。3）アポ酵素とC S の接触時間を13分と2倍の26分に分けて実験を行つた。アポ酵素との接触時間に関係なく、全く同一の阻害率を認めたのでC S はアポ酵素を侵襲せず、助酵素である PALP を侵襲して著明な阻害を現わすものと考えた。4）アポ酵素なしに Nonenzymatic に Indol を形成するモデル実験を市原らの方法により行つた結果、最終 10^{-2} M C S 添加により約75%の阻害を認めた。5）C S と Benzaldehyde および Pyridoxal との間に Schiff 塩基形成を検討した。C S（0.5g）と Benzaldehyde（0.5g）を水浴上で加熱し冷却後析出した結晶を Dioxane で再結晶した。これを元素分析、赤外線分析を行つて両者間の Schiff 塩基であることを確認した。同様の処理によりC S と Pyridoxal の間にも263°Cの鮮鋭な融点を有する結晶体の合成に成功、この物質の赤外線分析の結果、C S と Pyridoxal との間の Schiff 塩基であることを確認した。結論：C S はVB₆酵素系の1つである Tryptophanase を強力に阻害する。この阻害機序はアポ酵素に関係なく、助酵素 Pyridoxal phosphate とC S が Schiff 塩基を形成することにより発現するものと考えられる。

〔追加〕 山田弘三（名大）

Cycloserine が B₆酵素系（Recarboxylase, Tryptophanase）を阻害しPAL または PAL-phosphate にて回復

することは大腸菌、鳥型菌について昨年2回にわたり報告した。また精製 Tryptophanase についても同様結果であつた。さらにこの際 B₆ と Cycloserine が結合する（Schiff の Base）ことは蛍光度の上昇、吸収カーブの変化等で確実であるが適当溶媒にて結合物は分別できた。次に Cycloserine を白ネズミに与えた場合 INAH の場合と同様に B₆ の尿中排泄は増加し生体内の B₆ 量も減量する。

124. Cycloserine によるモルモットの実験的結核症の治療実験 立花暉夫（予研結核部）

新抗生物質 Cycloserine（略称 C S）を用いて試験管内およびモルモットの実験的結核症に対する抗結核菌作用を検討した。1. 試験管内結核菌発育阻止作用、10%馬血清加 Kirner Sy-Ser 培地を用い、凍結乾燥して保存した強毒人型結核菌 H₂ 株を 0.1mg（20×10⁵生菌単位）接種し、37°C 3週間培養後の肉眼的判定の結核、C S の最低発育阻止濃度は 50 γ /ml であり、SM 0.1 γ /ml、0.5 γ /ml の併用によりわずかながら SM との協同作用を認めた。2. モルモットの実験的結核症に対する治療実験、Romer 反応陰性、体重 400g 前後のモルモットの左下腹部皮下に、凍結乾燥して倍存した強毒人型結核菌 H₂ 株 0.1mg（16×10⁵生菌単位）を接種し、感染後4週を経過して、動物を ① 無処置対照群13匹、② C S 50mg 単独治療群13匹、③ SM 2mg 単独治療群12匹、④ C S 50mg + SM 2mg 併用治療群14匹の4群に分ち、薬剤投与は滅菌蒸留水に溶解して腋窩部皮下に連日注射した。10週間治療後全群を屠殺剖見して、剖見時の肉眼的結核性病変および 1%KH₂PO₄ 加小川培地を用いての肺、肝、脾、局所リンパ腺よりの結核菌の定量培養成績を比較検討した結果、C S 50mg 単独治療群は対照群に比して病変の程度がやや軽度であるが、SM 2mg 単独投与群には劣つていた。C S 50mg + SM 2mg 併用治療群は C S 50mg 単独治療群に比してさらにやや軽度の病変を示した。このことは、組織内結核菌の定量培養成績からもいえる。

125. 8-キノリノールの抗菌作用機作 堀三津夫・畠山英夫（阪大微研・竹尾結研）

（I）研究の目的：8-キノリノール（以下オキシンの通用名を用うる）の抗菌作用機作については、内外諸家により多くの説が示されているが、今なお定説を見ず諸種の実験成績を十分に説明することができない。オキシンの類の抗菌作用 1 についての種々の現象を解析し、その作用機構と解明し、さらに各種の夾合化合物の抗菌作用機作の一半をも併せて察考しようと数年来この研究を行つてきた。（II）研究の内容：まず、オキシンの各種誘導体13種を合成しその抗菌作用および殺菌作用を単独および Mn⁺⁺, Co⁺⁺, Ni⁺⁺, Fe⁺⁺, Fe⁺⁺⁺, Cu⁺⁺, Zn⁺⁺等の共存において鳥型結核菌竹尾株を用いて検討し、その結果、オキシン類が 2, 3 の重金属イオンの共存においてその抗菌作

用を増大し、かつオキシシン類一般では Cu^{++} 2メチルオキシシンでは Zu^{++} の共存において強度の殺菌作用が認められることを知った。(29年春化療学会)。この殺菌作用は単に抗菌作用の増大と見るべきでなくほとんど異質の作用と思われる。ワールブルグ検圧法を用いているいろいろの実験を行ったがオキシシン類単独では安息香酸に対する適応的酸化を阻害するが、菌呼吸が乳酸、グリセリン、葡萄糖等の基質の酸化に対してはほとんど無影響であった。オキシシンと金属イオンの共存下に殺菌作用の表われるような条件下では菌の呼吸をはじめ、種々の基質の酸化は完全に阻害される。(29年秋結核病学会近畿地方会)以上各種の実験成績の解析からオキシシン類の抗菌作用に金属イオンが関与していることはまちがいのない事実ではあるがその直接の機作に関しては、細菌の蛋白、その他の構成成分と金属およびオキシシン類が結合した複合体の生成を考えるのがもっとも合理的である。蛋白質に対して広般な親和性をもつ Cu^{++} はそのオキシシン類との結合の高度の強さと相まつて甚だしく安定な複合体を形成し、強力な殺菌作用を呈するものであるし、 Zu^{++} が特異的に安定な錯塩を形成する2メチルオキシシンとの共存で殺菌作用を呈するのは Zu^{++} がかなり強く蛋白質と結合することから説明できる。 Co^{++} 、 Ni^{++} 、 Fe^{++} 等はオキシシン類と安定な錯塩は形成するが、生体蛋白との結合は一般的にはあまり強固でないから殺菌作用や強度の抗菌作用の発現はみられない。 Co^{++} のように Cu^{++} につぐ安定なオキシシン錯塩の生成を見るものにあつてはむしろオキシシン濃度の減少のためにオキシシン自体の抗菌作用を減弱せしめると考えられる。ただしこのような金属 Co^{++} 、 Ee^{++} 等を特異的に必要とする酵素系にあつてはオキシシン類は当然阻害作用を呈しその作用機作はやはり上述の複合体の生成に基くものであつて、このような金属イオンの奪取によるものでないことは安息香酸に対する鳥型菌の適応酸化についての研究から明らかである。さらにこの複合体の生成に関しては次のような定量的な実験成績も得られた。菌体にオキシシンを作用させオキシシンの菌体に対する結合量を測定してもほとんどわずかしかな結合はみられない。これに金属イオンを加えるときは、オキシシンは金属イオンと結合しこれが難溶性のために沈澱し、溶液中のオキシシンは減少する。この時その減少量は金属イオンに対し、オキシシンの結合当量、たとえば Cu^{++} ならば2分子の割合となる筈である。実験の結果は加えた Cu^{++} 1に対して、オキシシン減少1分子の割合であつたから Cu^{++} が1当量で菌体に結合し他の1当量でオキシシンに結合した複合体が生成したと推定される。 Co^{++} の場合は2分子に近い割合で減少するから複合体の生成はほとんど見られぬと考えられる。これらの事情から、オキシシン類単独の抗菌作用の機作についてはまた、諸家のいう、必須金属の奪取やオキシシン錯塩の菌体への透過性にからむ、重金

属イオン菌体への侵透によるものではなく、やはり金属イオンを中介とした、オキシシン類の菌体への結合によるものであると考える。(Ⅲ) 考案：オキシシン類の抗菌作用機作は金属イオンを中介とした菌体との結合にありと考えられこの考え方は各種の夾合化合物の抗菌作用機作にもあてはまると考えられる。

126. 5-(4-Pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-one

(Isodiazol) の抗結核作用について 平野憲正・須子田キヨ (東京女子医大細菌)

1954年 Wilder Smith は 2-pyridyl-(41-1,3,4-oxadiazolone (5) および 2-phenyl-(41-1,3,4-oxadiazolone -(5) は試験管内では結核菌に対してINHよりも作用が弱いけれども、 H_{37}Rv を接種したモルモットにおける治療試験では、INHよりも強力に作用すると述べた。このグループの化合物では近來 Cycloserine が問題になっている。高峰研究所の吉田茂氏はこれらの研究とは無関係に 5-(4-pyridyl)-1,3,4-oxadiazol-2-one (Isodiazol) を合成した。この報告はこの化合物について行つた研究成績である。この化合物の毒性はINHの $\frac{1}{2}$ 位である。0.25g/kg (マウス体重) を静脈内に注射しても全部生存する。それ以上を注射することは、本化合物の溶解度の関係から不可能である。モルモットに0.1g ずつ1日1回あて2日投与すると4~5日後に斃れるものがある。試験管内実験：血清加 Kirchner 培地に本剤を1.5γ/ml 加えると、 H_{37}Rv の發育を完全に阻止するけれども、INH耐 H_{37}Rv は2γ/ml の場合でも發育する。しかし、小川培地に本剤の10万倍希釈液を0.5ml 流しこんでから H_{37}Rv を培養すると、發育は完全に阻止されるけれども、INH耐性株は不完全に阻止される。マウスの実験的結核の治療実験：マウスの静脈内に H_{37}Rv の2週間培養を0.1mg注射し、翌日から1群には Isodiazol を1mg 皮下に、2群にはINHを0.5mg 皮下に毎日(日曜を除く)注射し、3群を対照とした。治療は3週および5週行い、いずれも最後の注射から1週おいて剖検し、脾臓と肝臓から定量培養を行つた。その結果によると、Isodiazol の抗結核作用はINHよりやや劣るようであつた。モルモットの実験的結核の治療実験：Römer 陰性のモルモットの皮下に H_{37}Rv の15日培養0.01mg (17×10^3) を接種し、7週を経てから治療を開始した。1群には Isodiazol を0.02g、2群にはINHを0.01gをいずれも皮下に注射した(日曜を除く)。3群は治療せず対照とした。治療は2週および4週行い、いずれも最後の注射から1週目に剖検、脾、肝、リンパ腺および接種部の一部をもつて培養試験を行つた。その結果によると、治療2週では Isodiazol とINHとの治効力に著明な差は認められなかつたが、治療4週で両者の差は著明となり、Isodiazol の効果が勝つていた。次に Isodiazol を経口的に与えても効果があるかどうかを確

めようとして、次の実験を行つた。Römer 陰性のモルモットの皮下に $H_{37}Rv$ の 2 週間培養を $0.01mg$ (15×10^3) ずつ接種し、5 週後に 1 群には Isodiazol を経口的に、2 群には INH を $0.01g$ 皮下に注射した。Isodiazol 群はさらに 2 つに分け、1 方には Isodiazol を $0.1g$ 他方には Isodiazol $0.1g$ と Pyrazinamide $0.1g$ を経口的に与えた。ところが Isodiazol を $0.1g$ 与えたものは、食欲不振となつたので 5 日目から $0.03g$ としたが、すでに著しく衰弱したものは斃れ、10 匹中 3 を残すのみとなつた。同時に Pyrazinamide を与えたものは、10 匹中 6 死んだけれども毒性は著しく緩和され、死期が延長した。この実験はやりなおす必要があるが、Isodiazol は経口的に与えても効果があること、Pyrazinamide が Isodiazol の毒性を緩和し、効果を高めることは明らかであると思う。結論：Isodiazol はマウスを用いての実験では INH に劣るけれども、モルモットの実験的結核に対しては INH より優れ、Pyrazinamide を併用すると効果が増し、毒性が弱まる。以上の成績から抗結核剤のスクリーニングテストにはマウスのほかモルモットも用いなければならないと思う。

〔追加〕 Isodiazol の臨床 中沢喜み子（海上療養所）

私も前は前者の行つた実験成績から臨床効果を検討したいと考え、約 2 カ月間 Isodiazol 単独および Pyrazinamide との併用使用を行つた。症例は単独、併用ともに女子のおの 5 例で、症状はいずれも両側肺野に著明な病変を有し、全例において空洞を認め、排菌状態はいずれも塗抹陽性で、すべてが混合型肺結核症の分類に入ると考えてよい症例である。本剤使用前にはいずれも SM 、 PAS 、 INH 3 剤の投与を受けており、すでに単独 4 例、また併用全例に SM に対し耐性を示している。投与量および投与方法は、単独例では Isodiazol 1 日 $0.3g$ 毎日投与とし、併用例では Isodiazol 1 日 $0.3g$ および Pyrazinamide 1 日 $2g$ 毎日投与を継続した。効果判定は、厚生省結核療法研究協議会の判定基準を参考とした。単独使用例中、軽快 1、若干効果があつたと考えられるもの 1、不変 2、悪化 1 例をみ、併用使用例では軽快 3、不変 1、悪化 1 例をみた。臨床症状の好転はともに体重増加、咳嗽、喀痰の減少が主で、薬剤使用期間も短く、重症慢性結核のためか、血沈、排菌、X 線所見においては未だ著明な変化は見られなかつた。副作用としては、単独例に 3、併用例に 1、鼻出血がみられ、併用 2 例に関節痛がみられたほか、両者ともに軽度の頭痛、倦怠感を訴えたものが若干あつたが、胃腸障害はほとんど見られなかつた。血液所見は両法において使用開始後、白血球の増加をみたものがあり、肝臓機能および皮膚毛細血管抵抗は著明な変化はみられなかつた。以上の成績はまだ使用期間も短く、症例も限られたものであり、今後なお使用継

続症例を増すとともに、種々検討して行きたいと考えている。

127. 2-Amino-5-thiazolyl Amide の抗結核作用 上田好雄（金大第二内科）

緒言：既知抗結核剤に対しそれ自身何ら認むべき抗結核作用を有せず、しかも前者の補強を営むものとして先に著者教室において nicotinyl amide があげられたが、その後 pyrazinamide (PZA) の INH に対する同種効果が認められ、現在日常の診療に使用されつつあることは周知である。次いで著者らは 2-amino-5-thiazolyl amide ($ATAM$) を合成し、2,3 基礎的実験より本物質と INH との併用が INH 単独使用におけるよりも強力な抗結核作用を得しむることを確認するに至つた。しかし著者はさらにこの両者の併用が、実際肺結核患者に試用していかなる臨床成果を得しむるやを検討したのでここに報告する、ちなみに $ATAM$ は融点 $229^\circ C$ の白色葉状結晶である。実験：A. 基礎的実験—1) 管内静菌試験：11 種の諸 amide と INH 、 PAS 、 SM 等との協同効果を検討したが、 $ATAM$ 自身の静菌力はわずか $500\gamma/ml$ にすぎず。しかしこれが培地に $100\gamma/ml$ 含まれる場合、 INH の静菌力は 8 倍の $0.0125\gamma/ml$ に、また $10\gamma/ml$ 、 $5\gamma/ml$ 、 $1\gamma/ml$ 含まれる場合でも INH のそれは 2 倍に高められた。この成績は PZA の同様試験に比べいささか劣るものであつた。2) slide cell culture test：本法における $ATAM$ の INH に対する補強効果は、*in vitro* の本試験においてほぼ PZA のそれに匹敵する成績をあげ、なかでも薬剤を服用せしめたる人血液をもつて施行せる本試験では、むしろかえつて PZA のそれを凌ぐ成績を収めえた。3) 実験的結核症に対する試験：森田はモルモット 40 匹を $ATAM 50mg$ ・ $INH 0.2mg$ 併用群、 $INH 0.2mg$ 群、 $ATAM 50mg$ 群および無処置群の 4 群に分ち、それぞれ菌接種 4 週後より投薬を開始、8 週に及んだ。しかし如上の試験より動物の生育状況、体重の増加率、鼠経リンパ腺縮小傾向、剖検による各臓器の肉眼的ならびに組織学的所見、また組織の定量培養成績等すべての見地より INH ・ $ATAM$ 併用群にもつとも優秀なる成果をあげることができた。4) 毒性試験：マウスに対する $ATAM$ の LD_{50} を検討し、皮下投与で $1.34 \pm 0.14g/kg$ 、経口投与で $2.93 \pm 0.02g/kg$ なる成績を得た。本成績を同時に施行せる PZA のそれと比較すれば、 $ATAM$ の方が前法ではいささか毒量が大であり、後法ではおよそ同程度といえるものであつた。なお毎日 $1.0g/kg$ 連投 4 週に渉るいわゆる慢性毒性試験ではかえつて PZA の方が毒性強大であつた。B. 臨床試験—5 例（うち 1 例のみ以前に INH の投与を受く）の肺結核患者を検索の対象とし、1 日 $INH 0.3g$ + $ATAM 1.5g$ を毎食後 3 回に分服せしめ、2 カ月間投与を続行、その効果を判定した。すなわち全身倦怠感、咳

嗽、喀痰等の一般症状は全例好転し、微熱を認めた4例も尽く、解熱、排菌者3例中3とも塗抹で菌は陰性となり、うち1例のみはまだ培養では陽性であったがその集落数は著しく減じていた。赤沈は5例とも促進していたが、4例が正常化し、体重は4例1kg以上の増加を見た。X線写真所見においては全例が大なり小なり滲出性陰影の吸収、縮小化が認められ、なかでも右肺尖野に指頭大の空洞を有した1例では、2ヵ月後消失するに至った。副作用として隔週の検血にて赤、白血球数、血球素量および白血球百分率に対する影響は全く見られず、随時施行せる検尿にも所見なく、服用1ヵ月後および2ヵ月後のB.S.P. test 高田氏反応等による肝機能検査にても全然障害を認めなかった。しかし2名の女性例にのみ授与1ヵ月頃より全身の贅毛が次第に延長、肥大、黒化するに至ったことは、注目すべき副作用となすべく、今後検討を要する。なお本療法と平行して行える5例のINAH0.3g + PZA1.5g併用投与成績は、菌の陰転わずかに、赤沈の正常化せるものややはり、X線写真上2例にのみごくわずかに病変の吸収が窺われたにすぎない。このことは取扱った患者中4例にかつてINAHの授与を受けたものがあり、すでに多分に病変の固定化せるものであった点、かかる結果を招来したとも考えられる。それにしても諸家の報ずる驚異的好結果は後者において見るべくもなく、しかも副作用として肝障害の招来を警告しているが、わずか2ヵ月の短期間においてさえ、著者の2例に潜在的肝障害を見るに至ったことは注目すべきである。結論：以上2-amino-5-thiazolyl amide と INAHとの併用効果を実験的に総合検討するとともに、両者を實際肺結核患者に試用し、少なくとも pyrazinamide INAH 併用療法に勝るとも劣らぬ成績を得た。

128. Sulfisoxazol の抗結核作用に関する試験管内実験 村田昭平 (伊豆通信病)

Sulfa 剤にいくらかの抗結核作用のあることは内外幾多の報告があるが私も Sulfisoxazol として山之内製薬の「サイアジン」を使用し以下に示す in vitro における検討を行った。(以下 Sulfisoxazol を S I と略す) 1) S I 単独の結核菌阻止作用 結核菌標準株 H₂, H₃₇Rv, H₃₇Ra および患者よりの分離菌7計10株にて検したところ、Dubos (栄研) 培地、pH6.8, 2週判定、接種菌量0.05mg, 薬剤希釈系列を100γ/cc以下4倍希釈とした場合、10株中3株は6.25γ/ccで、他はすべて25γ/ccで著明な阻止を示した。成績判定に当っては肉眼的のみならず Colorimeter reading を用いた。(日立改良型 Photoelectric Colorimeter Eilter 530mμ 使用) 2) SM, PAS, INH, S I による各種2剤併用効果の比較, wild strain 3株についてSM, PAS, INH, S I による各種2剤併用の組合せを作り、それらによる同量用効併果を同じく Dubos (栄研) 培地にて比較するに

各種2剤併用はほとんど感性感度強き方の薬剤に依存するが如き傾向も見られたがINH・PAS併用およびINH, S I 併用にてはINH単独に比し阻止力優れ相乗作用を推測しうる結果を得た。すなわち Dubos (栄研) 培地内における最低発育阻止濃度は、H₃₇Rv 株を例にとればINHでは0.09γ/ccでありSMは1.56γ/cc, PASは0.39γ/cc, S I は25γ/ccであったが2剤を同量ずつ併用した試験管内では、INH・PASは0.023γ/ccで完全阻止, INH・S I およびSM・INHは0.023γ/ccで部分阻止を示した。また一方PAS・S I 併用はPAS単独に比しとくに0.39γ/cc以上の同量併用にて阻止力劣り拮抗作用を示す結果を得た。次に患者より分離せる既存耐性株について各種2剤併用効果を比較するにいずれもその発育阻止力は大まかに見れば感性感度強き方の薬剤に依存するがごとき傾向も見られたが併用効果を示すものもあつた。SM, PASがともに100γ耐性, INHが1γ耐性を示す菌株ではS I の阻止力はSMおよびPASに優るもPAS・S I 併用においては1.56γ/cc および6.25γ/ccの同量併用にて若干の拮抗現象を認めた。この場合25γ/cc以上および0.39γ/cc以下の同量併用では、かかる拮抗作用は認められなかった。次にINHが25γ耐性SM, PASがともに1γ耐性を示す菌株では各種併用中INH・S I 併用がもつとも劣るも、最少部分阻止濃度がINH・S I それぞれ単独では100γ/ccであるのにINH・S I 同量併用下の試験管内では25γ/ccでありINH, S I とともに4倍の相乗効果を認めえた。3) SM, PAS, INHとS I との併用 (S I 6.25γ/cc恒量併用), 被検菌株3, 使用培地 Dubos (栄研) にてSM, PAS INHの各希釈系列にS I 6.25γ/ccを恒量添加併用し単独の場合とを Colorimeter reading により比較するに、2株はともに併用下における抗菌力優れるも1株のみはPASとの併用にて軽度の拮抗作用を示した。(以上は液体培地による実験であるが以下は固型培地を使用した。) 4) S I 自然耐性感度およびこれから見た他剤耐性との相関。患者よりの分離菌34株についてS I 自然耐性感度の分布なる観点より、1%小川培地 (凝固水pH6.6) 4週判定、接種菌量0.1mg, 薬剤希釈系列を100, 10, 1γ/ccとした場合、100γ耐性 (0%), 10γ完全耐性 (17.6%), 10γ部分耐性 (50%) 1γ完全耐性 (11.8%) 1γ部分耐性 (20.6%), 1γ感性 (0%) であつた。なおこの被検菌株は種々なる耐性菌を含む任意のものであるから、この34株についてS I 10γ完全阻止菌 (11/34すなわち32.4%含まれている) の数を求めその百分率より他剤耐性との相関を試みた。その結果SM, PASにおいてはともに耐性菌の方がS I 10γ阻止菌の割合少なくまたINHにおいては1γ感性と1γ以上耐性とに分けた場合かかる傾向が見られなかった。これをもつて交叉耐性のことまで論及するには早計と思われるがこの結果のみから見ればS

M, PASに比しINHにおいては幾分なりとも交叉耐性の傾向が少ないのではないかと想像される。5) SI 10 γ /cc恒量併用によるSMおよびINH耐性に対する影響。SI 10 γ /ccでは4)で前述したごとく(100-17.6%)すなわち82.4%はSI単独でも発育阻止を認めるが、各種耐性菌を含む被検菌株14について特にSMおよびINH耐性に対するSI 10 γ /cc恒量併用の影響を検したところSMでは13/14, INHでは11/12, すなわち大半がSMおよびINHの耐性の程度を減弱せしめた。なおSIの他抗結核剤とくにSMおよびINHに対する耐性阻止効果について増量的継代法, Dubos(栄研)培地2週継代にて検討を試みたが同量併用を用いたため阻止効果を論ずるにはいくらかの欠陥ありSI 1 γ /cc程度のいわゆる無影響濃度の添加でSMおよびINH耐性を阻止するか否かを今後追求するつもりである。以上よりSIの抗結核作用はSM, PAS, INHに比すればもちろんそれほど高く評価し得ないがINHとの併用にていくらかの相乗効果あること、ならびに抗菌剤としての巾が広いことよりSM高耐性菌に対する代用薬として等の臨床的価値は存するものと想像される。

129. Viomycin, Cycloserin 及び Cyan-essigsäurehydrazid を中心とした他種抗結核剤との併用効果に関する試験管内実験 内藤益一・渡辺林造・津久間俊次・藤井義明・河田利延(京大結研化学療法部)
最近SM, PAS, INAH等主要抗結核剤に対する耐性菌保有患者が増加し結核治療に困難をきたしつつある。一方2, 3の新しい結核治療剤も報告されているが、単独では抗菌力が弱く治療効果も高いとはいえない。しかし適当な併用剤を選べば、抗菌力を増強し、臨床的な効果をより有効ならしめうるかもしれない。この目的でまだ繁用されていない Viomycin (VM) Cycloserin (CS), または Cyanessigsäurehydrazid (CEH) を中心として他種抗結核剤との試験管内併用効果を検討したところ、次のごとき結果を得た。実験方法: 菌液は Dubos 培地 "栄研" に7~10日間培養したH₃₇Rv株培養液を適当に希釈したものを用いた。使用培地は、10%血清(牛)加Kirchner₁培地 (pH6.5)。接種菌量は培地1cc当り0.1mg, 0.01mg および0.001mg の3種で Bausch and Lomb の Spectrocolorimeter, 島津ガラス電極pHmeter 使用。併用薬剤は、VM, CS, CEHを中心とし、それら相互およびSM, PAS, TB1, INAH, Pyrazinamide (PZA), Sulfisoxazole (SI)。併用の割合は、それらの薬剤の1日の臨床投与量の割合で、VM 2.0, CS1.0, CEH0.5, SM1, PAS10, TB1 0.1, INAH0.3, PZA2.0, SI3.0gを臨床投与量とした。したがってCS-VM併用では1:2, TB1-CEH併用では1:5である。判定は4週間37°C培養後肉眼的に行った。実験成績: CEHは、SM, PAS, S

I, TB1と協力作用あり, INAHと拮抗する。ことにTB1と併用するとTB1の阻止力を40~80倍増強した。またINAHはCEHと併用することにより1.0 γ /ccでも発育を阻止しなかつた(対照INAH単独では0.0625 γ /ccで結核菌の発育を阻止する)。CSは、SM, INAH VMと、VMはSM, PAS, PZA, SI, CEHと軽度の協力作用が認められた。しかし、実験条件、ことに接種生菌量、培地pHをかなり厳格にしても2倍前後の実験誤差は免れがたいことが分つたので、これらの実験成績はほとんど2~3回以上繰返して行つたものであるが、CEH-TB1, CEH-INAH以外の組合せの拮抗または協力効果については、今後さらに繰返し実験を行つて検討する考えである。また全実験を通じて、協力効果は接種菌量の多いときに、拮抗現象は接種菌量が少ないときに、より著明に表われる傾向があるという興味ある成績を得た。なおCEH-TB1併用に関してはすでに動物実験および臨床実験を開始しており、次の機会にはその成績の一部を発表できるものと思つている。

130. 高濃度抗結核剤の結核菌に対する作用について (第4報) 有馬弘毅・藤原清則(市立京都病院)

近來結核外科においては局所に Penicillin (以下Pと略) やSM等の抗生物質を相当濃度で使用するので、P, SMの結核菌に対する作用を実験的に検討した。この結果については日本化学療法学会その他に報告した。すなわちPは最低3万E.H./ccで10~20時間で殺菌的作用が認められ、SMは0.5g/ccの高濃度で24時間作用させても不完全な殺菌的作用が認められたのみであつた。Pをmac. Ilvaine 法でpHから8までの緩衝液に溶かした場合、pH5および6附近が一番作用が激しく、これを空洞切開術を施行している開放巣に実際に注入した場合、pH5の緩衝液に溶かした5万E.H./ccのP溶液のpHは約1時間以内にはなお酸性を保っており、Pの有効単位も1時間では約1/2に減少した。このことを考慮に入れるとP10万E.H./ccとSM0.5g/ccをpH5の緩衝液に溶解したものが、1時間以内に有効に作用するという条件をみたすものであることを知つた。今回は INAH, Pyrazinamide (以下PZAと略) を主とし、その他P, SMをも加え、単独およびおのおの組合せの結核菌に対する作用を検討してみた。用いた抗結核剤の濃度は、INAHは0.1g/cc (10%) PZAはほとんど水に溶けにくいので飽和溶液(約1%) Pは10万E.H./cc SMは0.5g/ccである。結核菌はH₃₇Rv株。以上の高濃度の抗結核剤の単独および組合せの溶液の中に1, 3, 24時間作用させた結核菌をよく洗滌し、薬剤を十分洗い落して小川培地に新しく培養して発育の有無を検した。その培養成績は INAH+SMが1時間で(-), INAH+Pが1時間で1~4個, INAH+PZAが1時間で(H), 3時間で(-) INAHが1時間で(H), 3時間で1~4個, 24時間で

(一)、PZA+Pが24時間で(±)、PZAは24時間でも(H)であつた。以上の結果から INAH, PZA, P, SMの単独および組合せでは INAH を主体としたものが結核菌に対しては強く作用する。ことに INAH+SM, INAH+P, の組合せがもつとも激しく作用することを知つた。各薬剤の結核菌に及ぼした形態的变化を電子顕微鏡を用いて検べると、菌の成熟過程によつて作用の受け方もまちまちであるが總体的に見ると SMによる形態的变化が一番少なく、Pによる菌体の破壊像が一番はなはだしかった。(これはすでに発表した) INAHは菌体全面に總体的に作用して電子線の透過度を増し内部の物質が溶出したことを想像させ、原形質内の小顆粒がよくみられるようになったものもある。PZAは INAH より形態的变化は弱いが、菌体の一部が空胞状になり、そこだけ浸蝕されたような所見を呈する特徴的なものもあつた。各薬剤の組合せでは、おのおのの薬剤による形態的变化の組合せが見られ、INAH+Pによるものが菌体の変形度が一番強かつた。

131. 結核に対する Antibiotics の研究 ——とくに放線状菌の一新種の産生する Antibiotic について
今村荒男・堀三津夫・中沢鴻一・柴田元男・立岡末雄・三宅彰 (大阪結核研究会結核研究委員会)

財団法人大阪結核研究会は結核化学療法の研究を主目的として設立され、今村研究委員長を中心として阪大微研竹尾結核研究部堀研究室、財団法人薬研研究所および武田薬工研究所の3研究機関が協同研究を実施し、1950年来結核に対する Antibiotics の探索に研究焦点を集中して研究を行い、最近興味ある成果をえたのでここに今日までの Antibiotics の研究の概要を報告する。I. 研究方法の概要 ① 第1次 Screening: 人型結核菌 H₃₇Rv 株に対する放線状菌培養濾液 (100°C, 5分, 加熱滅菌) の50倍希釈での増殖抑制作用の検索 (In vitro 深部培養法)。② 第2次 Screening: 第1次 Screening によつて pick up された放線状菌の培養濾液から抗菌性物質を粗粉末としてとりだし、この Sample について人型結核菌に対する抗菌力の検索 (In vitro)。③ 第3次 Screening: 第2次 Screening で5~10万倍希釈以上で人型菌の増殖を抑制した Sample についてマウスの実験的結核に対する治療効果の検討。効果の判定はマウスの臓器からの結核菌定量培養成績による。④ モルモットの実験的結核に対する治療効果の検討: 第2次および第3次 Screening の成績を考慮し、数種の Sample についてモルモットの実験的結核に対する治療効果の検討。効果の判定は剖検所見ならびに結核菌定量培養成績による。II. 研究成績 ① 第1次 Screening に際して Test organism として人型結核菌と鳥型結核菌のいずれを用いるかをあらかじめ検討した結果、放線状菌培養濾液の人型あるいは鳥型結核菌に対する増殖抑制作用

は必ずしも平行しないことが判明したので、第1次 Screening に際しては人型菌を用いることにした。② 第1次 Screening は約6,900株の放線状菌の培養濾液について検索し、490株の放線状菌を pick up した。③ 第2次 Screening はこの490株の放線状菌のうちその培養濾液から粗粉末として抽出した Antibiotics 89種について検索し、100万倍あるいはそれ以上の希釈で人型菌の増殖を抑制するもの14種、50万倍希釈で増殖を抑制するもの5種をえた。④ 第3次 Screening は100万倍あるいはそれ以上の希釈で人型菌の増殖を抑制した Antibiotics 12種および誘導体3種、50万倍希釈で増殖を抑制した Antibiotics 4種、その他42種の計61種の Sample についてマウスの実験的結核に対する治療効果を検討した。その結果明らかな効果を示したものは Antibiotics 23,572のみである。⑤ 第2次および第3次 Screening の成績を考慮して6種の Antibiotics についてモルモットの実験的結核に対する治療効果を検討したのにマウスでの実験と同じく Antibiotic 23,572 のみが顕著な治療効果を示した。⑥ Antibiotic 23,572 はその物理化学的諸性質 (元素分析値, 融点, 比旋光度, 赤外線吸収スペクトル, Paper chromatogram 上の移動度, 呈色反応, 等) が Dihydrostreptomycin (DHSM) とよく一致し、また Bacterial spectrum, 結核菌に対する in vitro の抗菌力, マウス, モルモットの実験的結核に対する治療効果, マウスに対する急性毒性等の生物学的諸実験成績も DHSM のそれとよく一致するので、Antibiotic 23,572 は DHSM と同一物質と判断された。⑦ Antibiotic 23,572 を産生する放線状菌 No. 23,572株は *Streptomyces hygrosopicus* 群に属し、既知の Antibiotic 産生株とは異なるので新種として *St. humidus* nov. sp. Nakazawa et Shibata と名付けた。*St. humidus* と名付けた菌株は一般の放線状菌と同様の変異現象がみられ、すでに数種のいろいろの性状をもつ自然ならびに人工的変異株がえられているが、これらの菌株も No. 23,572株と同様に上記の Antibiotic を産生するので、主としてこの点にもとづいてこれらの菌株を一括して新菌種 *St. humidus* に属せしめた。以上の成績が示すように今日 Streptomycin を化学的に還元してえられている DHSM を培養で直接に産生する放線状菌の一新種 *St. humidus* を発見したことは意義あることと考えられる。

〔追加〕 立花暉夫 (予研結核部)

演者より分与を受けた Antibiotic 23,572について、in vitro および in vivo での抗結核菌作用を Dihydrostreptomycin と比較検討した。10%馬血清加 Kirchner Sy-Ser 培地を用い H₂株 0.1mg を接種して3週後の肉眼的判定の結果、この物質の最低発育阻止濃度は DHSM と同じく 0.5γ/ml であつた。次に H₂株 0.01mg を静脈内

接種したモルモットを ① 無処置対照群, ② DHSM 10mg治療群, ③ Antib. 23,572 10mg治療群の3群に分ち, 感染後4週目より8週間連日治療したが, Antib. 32,572はDHSMに匹敵する治療効果を示した。以上の

ごとく, Antib. 23,572 は in vitro および in vivo において DHSM とまったく同一の抗結核菌作用を示した。

化 学 療 法

132. 肺結核に対する Antibiotic 23,572 の臨床

(予報) 宝来善次・辻本兵博・松村謙一・福岡衛(奈良医大第二内科)

1956年財団法人大阪結核研究会(委員長:今村荒男)によつて発見された Antibiotic 23,572は, *Streptomyces humerus nov. sp.* Nakazawa et Shibataから分離されそのものは現在のところ, ほとんど Dihydrostreptomycin と同一のものと考えられている。われわれは肺結核患者に Antibiotic 23,572を投与し, その臨床効果と Streptomycin のそれとを比較検討した。N. A. T. 分類による中等症患者11人, 軽症2人, 重症2人計15人に本薬剤1回1g 週2回, P A S-Ca10gを毎日併用4ヵ月間投与した。対象の13例は発病後6ヵ月以内のもので, また既往に抗結核剤の投与をうけた例は SM-P A S, および Cycloserine の各1例のみである。効果の判定は, 自覚症, 体温, 体重, 赤沈値, 喀痰中結核菌, X線所見(1ヵ月に1回平面像, 2ヵ月に1回断層撮影像)等の所見の推移を基礎として行つた。喀痰中結核菌のこの薬剤に対する耐性検査を直接法(小川培地使用)によつて行つた。その4ヵ月後の成績の要は次の通りである。

1) 体温: 治療前より平熱であつた2例を除き全例が平熱化した。2) 体重: 減少例はなく, 2例は治療前より10%以上増加し, 5例は5~10%増加した。3) 食慾: 治療前から良好であつた8例以外の6例に増加し, 1例は不変であつた。4) 咳嗽: 消失4, 減少6, 不変3, 始めよりなし2例。5) 喀痰: 消失4, 減少7, 始めよりなし3, 不変1であつた。6) 赤沈値: 促進したものは1例もなく, 正常化5, 遅延4, 不変4, 始めから正常2例であつた。7) 血液像: 治療前貧血を示した13例中10~20%および20~30%の赤血球数の増加したものがそれぞれ5例あつた。そのうち5例は正常化している。減少例はない。また好酸球が8~10%に増加した例が5人, 消失していたのが正常化した例が2人あつた。8) 喀痰中結核菌: 治療後培養陰性化したのが33.3%, 塗抹陰性および排菌減少例が25%と41%とに認められた。耐性検査では1例に30%以上の耐性発現を認めた以外はす

べて10%に感受性である。9) X線像: 全例に平面像で陰影の拡がりの減少を認め, 著明な減少を示したものが9例あつた。断層像で空洞の消失および濃縮各1例を認めたほか, 治療前空洞のあつた症例の全例に縮小を認めた。このほか, 治療中1例において2個の乾酪巣が崩壊し2個の空洞が生じたが1個は濃縮, 1個は縮小している。なお随伴していた肋膜炎の1例は2ヵ月後, 外見上治癒した。副作用として肝機能に障害を認めた例はなく, また血液検査でも異常を認めなかつた。DHSM注射後に起ると同様な「しびれ」感, 軽い「のぼせ」感を45%に認めた。これはSM投与中の他の患者223例中46.6%に認められる事実と全く差がない。その他発熱, アレルギー性反応等は全例に認められなかつた。なお発熱, 皮膚発疹等のアレルギー症状を知る一つの指標として10mg/ccの Antibiotic 23,572および市販のDHSM液を作り, その0.1ccを同時に左右前膊内側皮内に注射して皮膚反応を経時的に調査した。SM-P A S, I N H-P A S, Cycloserine-I N H治療中のおよび健康者等47例の発赤の直径は6~12時間で最高となり, 以後徐々に消褪して48時間後に5mmの発赤を認めたものが全47例中 Antibiotic 23,572で9例, DHSMで7例に過ぎず, 10mm以上は1例もなかつた。ところが以前にSM注射によつて高熱および全身皮膚発疹を示した2例に同様に反応を実施したところ, 24~72時間を経過しても硬結を伴う大きな発赤を認め, 消褪は90時間以後に起り後に色素沈着を残した。いずれにしても Antibiotic 23,572注射後72時間に10mm以上の発赤を示すものを陽性とするのがよいと考えられる。きわめて重症ですでにSMに100%以上の耐性を有する3例の発熱期に本薬剤を投与した場合, 従来のDHSM同様解熱等の症状緩解を認めた。総括: われわれは Antibiotic 23,572を肺結核患者に投与し, その臨床症状および副作用をDHSMのそれと比較検討した。その結果上記のような著明な臨床効果を得た。少数例ではあるが現在のところ, 臨床効果, 血液好酸球数の変化, 重症例の症状緩解作用および副作用, 皮内反応等のいずれの面からも従来のDHSM

のそれらとの間にはほとんど差異を認めない。なお、皮膚反応を既述のような方法で試みたが、一応臨床上の副作用と並行するようである。現在、多数例につきあらゆる角度から臨床効果を観察中である。

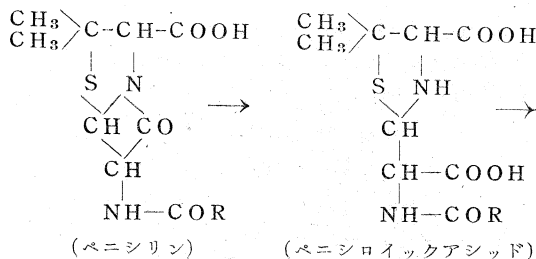
〔追加〕 堂野前維摩郷（阪大第三内科）

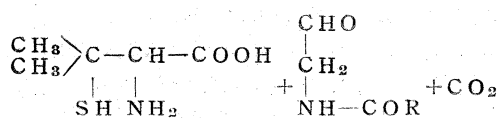
私どもも Antibiotic 23,572 を入院中の肺結核患者8例に4カ月間使用し、DHSM と同様の効果および副作用を認めた。

133. 加熱ペニシリンによる肺結核治療 高橋義夫
（北大結研）佐藤陸広・小田嘉治（国療北海道第一）
近藤角五郎・望月孝二（国療北海道第二）宮城行雄
○月居典夫（国療札幌）

Penicillin 水溶液を100°C1時間加熱分解し、Penicillinの抗菌力を減弱せしめた物質中に、生体細胞の賦活、生体感染防禦力の増強および白血球の phagocytose 増強作用が存在すること、また臨床的には本剤を帯状疱疹骨関節結核および甲状腺腫等に応用すると著効を呈することを中山等が報告している。われわれは本分解物質を肺結核症に用いて興味ある知見を得た。予備的試験管内実験：10%馬血清加キルヒナー培地を用いて加熱ペニシリン（以下「加ペ」と略す）混入培地およびペニシリン（以下「ペ」と略す）混入培地を作製し、両薬剤の結核菌発育阻止力について検討した。培地に混入した「加ペ」は、結晶ペニシリンGカリウム水溶液を、100°C1時間加熱分解して得た溶液を培地1cc当り1,000, 2,500 および5,000単位あて加えた。また「ペ」は、結晶ペニシリンGカリウム水溶液を「加ペ」と同じ濃度に加えた。使用菌株は、人型菌H₃₇Rv, H₃₇Rv SMおよびINAH耐性株、人型毒力菌水木INAH感受性株および耐性株（患者から分離した菌）の5菌株を用いた。各菌株をperml 1mgの蒸留水菌浮液となし、その0.1mlをそれぞれの培地に接種後、37°Cで5週間培養し、その成績を判定した。結果としては、「加ペ」では、perml 5,000単位で、H₃₇Rv INAH耐性株および水木INAH耐性株の発育を完全に抑制したが、他の3菌株の発育抑制は認められなかった。「ペ」では、perml 1,000単位で、すべての菌株の発育を完全に抑制した。以上の事実から「加ペ」には、試験管内における菌発育阻止作用をほとんど認めえなかったが、「ペ」は、薬剤感性ならびに耐性結核菌の発育を阻止することが判った。臨床実験 1) 被検症例：過去において相当量のSM, INAH およびPAS等の化学療法を受け、しかも一向に臨床症状の好転しなかった中等症16例、重症50例の計66例について実験を行つた。このうち中等症1例、重症16例には、対照として「ペ」投与を行い、残り中等症15例および重症34例に「加ペ」投与を行つた。2) 薬剤投与方法：「加ペ」は、結晶ペニシリンGカリウム水溶液を100°C1時間加熱分解したものを1日量5万単位あて連日筋注した。また「ペ」は未処理の

儘のものを同量宛使用した。両者とも単独投与例および他の化学療法剤（SM, INAH およびPAS）との併用投与例とに分け、投与期間は3カ月間とした。なお併用投与例は、他の抗結核剤がそれぞれすでにtarget pointに達し、ほとんど無効と考えられるものであるが、患者の心理的不安を除く意味から、あえて併用投与したものである。臨床成績：臨床症状の軽快増悪の判定は、厚生省結核療法研究協議会の判定基準に従つて行つた。一般臨床症状では、「加ペ」投与群では、体温18%、体重14%、食慾23%、咳嗽25%、喀痰18%、血沈27%に好転例が認められ、一方「ペ」投与群では、咳嗽18%、喀痰24%の好転例を認めた以外は全く変化は認められなかった。喀痰中結核菌の推移は、「加ペ」投与群では18%に菌陰性化例を認め、「ペ」群では陰性化した例はまったく認められなかった。胸部X線所見の変化としては、「加ペ」投与群で、X線所見の好転した例は11例(23%)であつた。このうち空洞が消失ないし縮小したもの9例、空洞以外の病巣の消失ないし縮小したもの2例であつた。さらに「加ペ」群では、これらの変化以外に空洞拡大、病巣拡張および明瞭化等の所見が10例の症例に認められた。一方「ペ」投与群では、X線所見の好転例は1例もなく全例共不変であつた。以上「加ペ」および「ペ」の投与による臨床成績の変化を通覧すると、対照としての「ペ」群に比較して「加ペ」群がはるかに優れた成績を示したことが判る。「加ペ」の臨床症状に対する効果のうち、とくに顕著なことは、本剤投与の大半の症例が、自覚的に全身状態の快調を訴えること、また他覚的には、一般に血沈および体重の好転が多少とも認められたことであつた。さらに注目すべきことは、本剤投与後間もなく喀痰が一時濃厚化および増量するが、その後投与を継続すると、喀痰量は減少し、希薄化する例がかなりの症例に認められ、この現象と喀痰中結核菌の推移および胸部X線所見が比較的平行した変動を示したことであつた。考案ならびに結語：「ペ」を100°C1時間加熱分解して生ずる分解過程について、中山は次のような推定を行つている。すなわち「ペ」のβラクタム環が解離してペニシロイックアシッドとなり、これがさらに遊離のSH基を有するペニシラミンを生ずると考えており、このペニシラミンが生体内酸化還元系に影響を与え網状内被細胞系を刺激し、白血球の貪食作用を増強せし





(ベニシラミン)

(ベニロアルデヒド)

めることを認めている。われわれの今回の実験では、本剤が少なくとも現在の抗結核剤がほとんど無効と見なしている症例に対して何らかの「反応」を示し、本剤がとくに宿主細胞に作用を示すと考えられるところからこれを抗結核剤補助剤として有効なものであると考えている。

134. 切除肺より見た Hinokitiol 空洞内注入の効果 青木正作 (新大桂内科)

結核性空洞は結核の第二の病気といわれるごとく、空洞に対しては種々の抗生物質の影響も十分に達しえず、肺結核治療を困難ならしめる最大の原因となつてゐる。Hinokitiol (以下「Hi」と略す) は長期にわたる抗生物質の使用にもかかわらず好転を見なかつた比較的大きな結核性空洞に対しても、空洞開放後の局所的応用により結核菌消失または空洞縮小をきたしている。私は最近約1年間に当大学桂内科入院肺結核患者で他の化学療法ほかに穿刺による Hi の空洞内注入を行つた5例と、他の化学療法のみを行つた8例計13例の切除肺を得たので、両者を病理解剖学および組織学的に比較検討し Hi の空洞に対する効果を調べたのでその結果を報告する。Hi 注入例の治療法は表1のごとくで、Hi の空洞内注入は0.5~3.0% Hi-Na 2~3cc または1.0~3.0% Hi-Ca 1~3ccを34~175回行つた。第1例 [] : 肉眼的には右S¹, S²に乾酪物質で蔽われた豌豆大空洞を認め、周囲には粟粒大ないし米粒大散布巣あり、石灰化したものもある。組織学的には乾酪層の下にラ氏型巨細胞の変形が著明である。その周囲には厚い線維性被膜あり、リンパ濾胞の新生がかなり多数認められる。結核菌は陰性。第2例 [] : 肉眼的には右S¹, S²に長径約3cmの裂隙型空洞を認め、誘導気管支は気管支拡張症を示す。空洞周囲はやや萎縮性で半米粒大の被包白亜化巣が散在する。組織学的に見ると空洞内面は多量の乾酪物質で蔽われ、結核菌陽性であり、その下にラ氏型巨細胞を伴つた結核性肉芽組織があつて、あまり薬物の影響が及ばなかつたと思われる所見を示している。空洞周囲には結合組織の増殖が高度で肺胞上皮の腺様化生が見られ、またリンパ濾胞の新生もある。気管支壁は数層の扁平上皮で蔽われ、粘膜下層に小円形細胞浸潤と毛細管新生が著しいが結核性病変はない。第3例 [] : 肉眼的には左S¹⁺²で厚い肋膜肝臓直下に拇指頭大の空洞あり周囲は萎縮性でところどころに米粒大被包乾酪化巣を認める。組織学的に空洞内面はかなり浄化されているがなお薄い壊死層が附着し、結核菌陽性である。薄い類上皮細胞層の下にはリンパ球の浸潤が強く、さらに周囲には

高度の線維性被膜が形成されている。この周辺の肺胞上皮には線様化生が見られる。気管支壁には小円形細胞浸潤強く、またラ氏型巨細胞を有する重粟粒大類上皮細胞結節を認める。第4例 [] : 肉眼的には左S¹⁺²に厚い線維性被膜を有する約2.5×1.0cmの裂隙型空洞を認め、周囲に数個の超粟粒大被包白亜化ないし石灰化巣が散在する。組織学的に空洞内面はよく浄化されているがなお一部に乾酪物質が見られる。結核菌は陰性。空洞壁には類上皮細胞が少なくラ氏型巨細胞の孤立化が見られ、治療傾向は大である。小円形細胞浸潤を介して最外層にはこの例でも高度の結合組織増殖が認められ、周囲の肺組織は無気肺性である。リンパ濾胞の新生も見られる。第5例 [] : 右S¹で肥厚癒着せる肋膜の近くに鶏卵大の癒着巣あり、数個の豌豆大被包乾酪化巣と半胡桃大の空洞が形成されている。組織学的に空洞内面には乾酪物質が付着し、結核菌陽性である。結核性肉芽層の周囲に毛細血管に富んだ厚い線維性被膜が形成されている。なお、空洞周囲に一部新しい滲出性病巣が見られる。気管支壁は高度に肥厚し、ラ氏型巨細胞の孤立化せる結節が方々に見られるが、粘膜下にリンパ球浸潤が強い点一応治療傾向にあるものと思われる。以上のごとく Hi 注入例の切除肺を病理解剖学および組織学的に見ると、もつとも顕著な所見は空洞壁の結合組織が著しく増殖し、厚い線維性被膜を形成している点である。肺壊疽を合併した1例を除いて空洞内面はかなり浄化されているが、なお乾酪物質が付着し、上皮化の見られた例はなく5例中3例に結核菌陽性であつた。しかし空洞外には1例の軽い滲出性病巣を除いては活動性変化は見られず、また粟粒大ないし米粒大の被包乾酪化巣が散布しているが白亜化ないし石灰化したものもありよく治療に向つてゐる。化学療法時に多いといわれるリンパ濾胞の新生、類上皮細胞の減少消失とラ氏型巨細胞の孤立化変形等は注入例にも非注入例にも同様に見られ、一般に治療傾向は相当大である。要するに Hi の空洞内注入によつては空洞壁の硬化が著明であるが、さらに空洞内面に対する作用を充分ならしめるには空洞を開放して Hi を注入することがより適當であることを知つた。

135. Isonicotinoyl-3-Methoxy-4-hydroxybenzaldehyd-hydrazone (Ftivazid 関連化合物) の基礎的・臨床的実験 三友義雄・中村善紀・高田三太・日比恵正 (日本鋼管清瀬浴風院) 高島勲・小泉昂一郎・栗田和夫・三本重治 (日本鋼管鶴見病院)

イソニコチノイル・ヒドラジド誘導体であるフチバジドはソ連において基礎的研究の段階から広く臨床治療に用いられている。本邦では本剤についての研究は宮木、勝木らの業績があるのみで、なお十分な研究を行う必要がある。われわれは三共製薬のフチバジド (FT) を用いて基礎的実験を行い、その一部は第39回関東地方学会に

報告した。その後さらに研究を進め、かつ臨床実験を行い、興味ある成績を得たのでここに報告する。1. FTの結核菌に対する抗菌力：FTの抗菌力を従来の抗結核剤と比較するためSM, PAS, INH, PZA, VMについても実験をした。INHは0.03 γ でH₃₇RVの発育を完全に阻止する。FTは0.125 γ で完全に発育を阻止し、0.03 γ で不完全ながら発育を阻止している。すなわちFTの抗菌力はINHに近似しているが幾分弱い。しかしSMやPASよりはるかに強力である。2. 患者分離菌に対するFTの抗菌とINH耐性菌との関係：患者喀痰から分離した結核菌を間接法によつてFTに対する感受性を検索すると同時にSM, PAS, INHの耐性についても検査して比較した。分離菌のFTに対する感受性はさまざまであつて、SM耐性菌およびPAS耐性菌はFTに対して感性であるが、INH耐性菌はFTに対しても耐性を示し、いわゆる交叉耐性をもつことがわかつた。これは両剤が化学構造上類似しているからであろうと思われる。3. 試験管内FT耐性獲得試験：FTを加えたDubos-Albumin培地および3%小川培地を用いてin vitroの耐性獲得試験を行つた。H₃₇RVおよび陸F株は4代目に急速に10 γ の高濃度の耐性を得てきたが、患者分離菌は4代目に耐性を獲得するものと、5代目までもなお感受性を持続しているもののがあつた。4. FTの急性毒性試験：FTはINHに比べて毒性が少ないことが特徴とされている。これを検討するために体重15~20gの雄性マウス(dd系)を用い、FTを公比1.5の幾何級数に希釈して大腿皮下に注射した。注射後5時間までの死亡数を見、Behrens-Kärber法によつてLD₅₀を求めると347mg/kgとなつた。従来の報告によるINHのLD₅₀142~187mg/kgに比べると毒性の少ないことがわかつた。5. マウス臓器内FT濃度と人体血中濃度：マウスにFT200mg/kgの割合に経口投与し2, 4, 8, 24時間後に3匹あて屠殺して肺、肝、腎、脾、血中のFT濃度をGrebennik法で測定した。いずれの臓器も4時間目に最高に達し漸減して24時間後にも少量認められた。肺と血中濃度は常にほぼ同じ濃度を保つて最高36~37 γ に達している。すなわち血中濃度によつて肺内へのFTの滲透を推測することができる。人体血中濃度、結核患者5名にFT0.5gを経口投与して一定時間毎に採血して血中濃度を測定した。投与後3時間で最高11.1 γ に達し、24時間後には1.4 γ に低下している。0.5g投与で24時間は発育阻止濃度を保つことができる。尿中には24時間内に服用量の52%が排泄される。6. 切除肺内濃度：FTを投与して約4時間後の切除肺について各部分のFTの濃度を測定した。正常肺部では4.2~7.9 γ /G、空洞壁では1.0~1.7 γ /G被包乾酪巣では0.3 γ /Gであつた。すなわち各病巣内にも十分な濃度のFTが到達しているが、病巣部は正常肺部よりかなり低い値を示

した。7. 臨床実験：FT使用患者25名、うち1名は副作用のため中止した。投与方法はFT+PAS14名、FT+PAS+(後にSM追加)1名、FT+PZA4名、FT単独5名で、投与量は1日1~1.2gで毎日経口投与した。観察期間は6ヵ月までで、判定は療研の基準に従つた。成績一体温、治療前発熱していたもの3名があつたが、1週後にはすべて平熱となつた。治療中1名がFTのため発熱し投与を中止した。体重、3ヵ月では増加59%、不変41%、6ヵ月では増加83%、不変17%、大部分のものは増加した。赤沈、3ヵ月では正常化13%、遅延8%、6ヵ月では正常化50%、遅延8%、初めより正常42%であつた。菌の消長、3ヵ月では陰性化33%、減少13%、不変4%、6ヵ月では陰性化42%、初めより陰性58%で、6ヵ月まで観察しえた12名は全部陰性化している。X線所見、3ヵ月では軽快I8%、軽快II46%不変46%、6ヵ月では軽快I33%、軽快II58%、不変9%、空洞に対しては3ヵ月では濃縮26%、縮小26%、不変48%、6ヵ月後には索状化14%、濃縮58%、縮小28%でかなりよい成績を納めている。副作用、FTによる麻疹様発疹と発熱をみたもの1名があつた。結論：すでに述べたごとくFTは毒性少なく、臨床効果も大いに期待できるが、INH治療が普及しているわが国ではINHと交叉耐性をもつことは弱点といわねばならない。

〔追加〕 平野憲正(東京女子医大)

私はINHおよびその誘導体を鼠癩の治療に用いて興味ある成績を得たので追加する。最初NCONHNOH (No. 254) を鼠癩マウスに経口的に与えて著しい効果を認めた。しかし、OCH₃-基のないNCONHNOHの効果はこれより劣つていたので、OCH₃-基に意味があるだろうと考えて2つのOCH₃-基を導入したNCONHNOCH₃について実験したところ、その効果はNo. 254よりすぐれていた。次いでOCH₃-基をOC₂H₅-基で置換したNCONHNOC₂H₅について実験し、その効力が著しく増強していることを認めた。これによつて鼠癩の発症が阻止されるばかりでなく、鼠癩は完全に治癒するのではないと思われるので、目下なお研究中である。抗結核作用も同じように増強しているかどうかはまだ判らないが、メチレン青におけるNCH₃-基をNC₂H₅-基で置換することによつて、その抗マラリア作用が著しく増強し、これがきっかけとなつてAtebrin, Plasmo-chinが発見されたことを考えると、非常な興味を感じ

る。

136. 肺結核に対する Cycloserine の臨床実験 堂野前維摩郷 (阪大) 海老名敏明 (東北大) 五味二郎 (慶大) 日比野進 (名大) 宝来善次 (奈良医大) 貝田勝美 (九大) 河盛勇造 (阪大) 北本治 (東大) 内藤益一 (京大)

演者らは今回新広スペクトル抗生物質 Cycloserine (以下CS) の肺結核に対する臨床効果ならびに副作用につき協同研究を行い、4カ月の治療を完了したので、ここにその成績を報告する。使用薬剤は Streptomyces orchidaceus より分離された Lilly 社製の Remycin で塩野義製薬を通じて供与されたものである。治療対象は各研究者所属の病院または療養所に入院中の肺結核患者であるが、これを次の4群に分ち、それぞれ異なった治療法を実施しその成績を比較検討した。すなわちA群はCS 1g単独連日投与群で32例、B群はCS 1g INH 0.3g連日併用群で33例、C群はCS 0.5g、INH 0.3g連日併用群で27例、D群は対照群で、INH 0.3g、PAS 8~10g連日併用23例である。各治療群の background factor は可及的に同様であるよう症例の選択に留意した。すなわち病症の程度では各群とも中等症が60%前後を占め、病型では主滲出型が60~85%であった。また既往化学療法実施の有無についてみると、未施行新鮮例が各群とも約半数またはそれ以上を占め、ことにA群では約88%に及んでいる。治療成績の判定に当つては、その不統一を避けるため、全症例のX線フィルムおよび検査表を1カ所に集め、数名の協同研究者が合議の上判定した。治療成績：治療4カ月の成績について見ると、胸部X線像では各群とも約30%は不変であつたほかはすべて改善を示し、増悪したものはなかつた。空洞の推移を断層撮影により追求したところによると、その消失または濃縮化を示したものは、A群では31%B群では24%C群では26%D群では6%であり、その他著明縮小を認めたものも相当数あつた。喀痰中の結核菌の消長についてみると、投与前陽性例中、A群では83%B群では100%C群では75%D群では79%がそれぞれ塗抹培養ともに陰転した。ことに興味のあるのは、SM耐性結核菌をもっている例で菌陰転をみたものが、A群1例中1、B群3例中2、C群4例中4あり、またINH耐性例で陰転したものがC群2例中2あつたことである。なお臨床諸症状においても、各群ともその大部分が改善を示した。以上の成績を総合して治療4カ月後の転帰を判定した結果によると、各群いずれも60~70%の軽快を示し、各群間に著

しい差異を認めえなかつた。副作用：CS投与群ではその約60%になんらかの副作用を認めたが、そのうち頻度の高いものは、頭痛、眠気、めまい、食慾不振等の軽微なもののみであつた。これに対し精神錯乱、顛癇様発作、痙攣、記憶力喪失等の重篤な神経症状はCS 1g投与群ではやや多く現われ、そのため投薬中止を余儀なくされたものは、A群中2例、B群中4例あつたが、CS 0.5g投与のC群には少なく投与中止は1例もなかつた。なお副作用はCS投与開始後1カ月以内に現われるものが多く、投与中止または減量後間もなく消退し、後遺症を残したものはなかつた。その他尿、血液、肝機能等の検査においても異常を認めたものはなかつた。以上演者らの臨床実験成績は、最近の米国における報告にほぼ一致し、CSは臨床的にも用いべき抗結核剤であることを示している。ことにわれわれのCS治療群における効果はINH、PAS併用群に匹敵する成績であつたことは注目値する。しかし両群症例の background factor は厳密に同一であるとはいえないから、両治療法の優劣を論ずることは差控えるが、いずれにせよ、本剤が結核症に対し相当有効であることは確実であると思う。しかも本剤とSMまたはINH等との間には、試験管内においてもまた実験においても交叉耐性が認められないから、これら薬剤耐性患者は本剤のよき適応であるといえる。一方CSの副作用としては、ときに重篤な神経症状を呈することがあるが、顛癇、精神病等の既往症を有する患者を除外し、かつCSの1日用量を0.5gに減量すれば、大体これを防止することができる。しかもその効果は1.0g使用の場合に比しきほど遜色がない。したがって私どもは現在のところ、CS 0.25g 1日2回投与、INH 0.3g連日併用が最適の投与方法であると考えている。結論：CSはSMやINHほどには強力ではないが、耐性や副作用のためこれら既存の薬剤投与に適しない患者に対しては、十分使用に値する新抗結核剤であると考え

【追加】 古斐久治・他1 (茨城県立友部療養所)

サイクロセリンを8名に使用したが、1名の患者は1カ月後マツ毛、頭髮の脱毛があり、月経も不順となり使用中止の止むなきにいたつた。

【回答】 堂野前維摩郷

私どもの症例でもCS 1日1g使用した場合には強い神経症状の出現したものがあつたが0.5gではまれであつた。

疫

学

137. 化学療法剤の投与と陽転発病 (その4) PAS
(その1) INH (その2) PAS + INH (その3) 投
与その後の成績 千葉保之・高原義・長島晟・森岡⁴⁸
(東鉄保健管理所) 梅沢勉・中島安三 (警視庁健康管
理室)

肺結核症の発病は初感染時に多いので、とくに陽転者に抗結核剤を投与することが発病を予防するのではないかという考えから、昭和26年以来われわれはツ反陽転者に対する抗結核剤の投与を続けてきた。この予防内服は発病していなくても陽転後肺尖にいち早く病巣を形成することが多く、多くは二次病巣の原因となることからみても大切であり、またこれが結核発病予防に重要であるという理由にもなる。しかもこのことは遠隔成績によつても確められると思う。よつて今回は昨年に引き続いてPAS + INH併用投与のその後の成績および両者のそれぞれの単独投与の遠隔成績について報告するが、前回推論したごとくPAS、INHの投与による好影響が引き続き観察されつつあることを認めうと思う。I. PAS・INH併用投与について。A. 実施方法：① 対象前報告と同じ成人2集団から1～3カ月間隔のツ反応陽転追求検査にて発見した自然陽転無所見者を前回の報告と同様に無作為にかつ等質に2分して、一方を投与群、他方を対照群とした。観察の途中でBCG陽性であつたと認められるものや退職その他の事由のあつた者はその含まれる1組を除外した。なお全員BCG既接種者である。② 薬剤。上記2群の内投与群にはPAS、INHを併用投与。投与期間は3カ月で、PAS1日量5g毎週4日間、INH1日量400mg毎週2日間投与とした。対照群にはPAS、INHと外観、味ともに等しい錠剤を投与群と全く同様に服用せしめた。③ 検査項目。④ X線直接撮影、特殊肺尖撮影およびツ反応検査を1～3カ月間隔に、⑤血圧、赤沈、体温測定を1カ月間隔に、⑥血液中の血色素量測定 (鴨谷氏によるCyan-Meth-Hb法にて)、赤血球、白血球算定は1カ月間隔に行い、⑦観察期間は自然陽転証明から12～28カ月に及んでいる。B. 実施成績：① 投与の結果。PAS・INH併用投与群、その対照群各90例中の病巣発見者については、投与群から1例 (1.1%)、対照群から2例 (2.1%) の発病があり、投与群からIVB型1例が陽転後15カ月目に、対照群からはⅧA型が6カ月目に、IBb型が7カ月目に各1例ずつ起つている。② ツ反応成績は投与前後の強度の推移について観察したが、投与群と対照群との間にはほとんど差異を認めなかつた。③ 血圧、赤沈、体温

は、その平均値を比較したが、投与群、対照群ともほぼ同様の経過を示し、この程度の量ではPASによる胃腸障害も投与を中止する程のものはなかつた。④ 血色素量、赤血球数、白血球数もとくに変化を認めない。II. PAS、INHの単独投与の遠隔成績について。① PAS単独投与について。PAS1日量10g連日投与群およびその対照群各90例中の病巣発見者については、投与群からは3例 (3.3%)、対照群からは10例 (11.1%) の発病をみ、その病型は投与群からIVB型3例が29、36、68カ月目に起り、対照群からはIBb型が1例2カ月目に、IIA型が1例2カ月目に、IVB型4例が20、22、39、47カ月目に、ⅧA型1例が11カ月目に、ⅧB型1例が47カ月目に、腸結核1例が44カ月目に起つている。② INH単独投与について。INH1日量200mg連日投与群およびその対照群95例中の病巣発見者については、投与群より2例 (2.1%)、対照群より6例 (6.3%) の発病をみ、その病型は投与群よりIVB型2例が15、19カ月目に、対照群よりIBa型1例が7カ月目に、IBb型2例が2、8カ月目に、IVB型1例が27カ月目に、頸部淋巴腺結核症1例が11カ月目に起つている。結語：以上の成績よりみて投与法の異つた三者いずれも投与群において好成績を得ており、その発病経過は対照群がいずれも陽転後早期の発病をみたのに比べて、投与群はいずれも陽転後15カ月以後おくれで発病した。これは陽転後に当然発病すべきであつたものが予防薬の服用により遅らされたものと思われる。しかもツ反応、血液内容等は抗結核剤投与により著しい影響を認めていない。しかし薬剤投与の際の繁雑さおよび胃腸障害等を考慮すれば、前回に勘案したごとくPASを土合としたINHの少量投与が有利であろう。その方法にもとづいて私たちはさらに両抗結核剤の量の基準についての研究を、第一段階として、PAS + INHの連日投与に関する考察を続けているので他日報告する。この方法は投与される側としては連日投与の方が習慣的に服用しやすいという点を考慮に入れてのことである。

138. 当所に於けるイソニアジッド予防内服の成績について 赤松松鶴・山本好孝・坂根一彌 (国療愛媛)
抗結核剤を用いて治療するに止まらずさらに進んで結核の発病および再発予防を目的とした試みはすでに幾多報告せられているがそれらの多くは通常治療量とされている量を連日ないしは週2日以上にわたつて使用し観察期間も比較的短いように考えられる。職場にあつて働きながら手軽に行え、そのための副作用も少なくかつ経費も

少ない予防内服の方法として私どもはイソニアジッドを週1回0.1g使用して当所に勤務する看護婦および准看護学院生徒175名に約1年6ヵ月間の経過を観察したので予防内服開始前2ヵ年間の成績と比較対照して報告する。① 使用対象, 使用方法および観察期間。使用対象としては国立愛媛療養所に勤務する看護婦123および附属看護学院生徒53計176名で使用薬剤としてはイソニアジッドを1日1回0.1g毎週水曜日ごとに各婦長を通じ面前で服用させた。観察期間は昭和30年6月22日開始以降31年12月末日現在まで約1年6ヵ月間でこの間4回3ヵ月毎に6×6判間接撮影を行い, この所見に異常ある者はさらに大撮影を行った。② 使用成績。看護婦176名中に結核性疾患の既往なき者150名既往を有する者26名の2群に分けて1年6ヵ月間観察したところ無既往群からの発病者は1名もなく有既往群からの再発者を3名認めた。再発者3名はいずれもX線写真上に新たに病巣影を認めた者ではなく, 1名は左上葉切除術後に, 他の1名は右胸廓成形術後にそれぞれ回復勤務中無症状のまま再び培養陽性化を示した者であり, 1名は感冒様症状が持続し断層撮影の結果右S₁S₂の乾酪病巣集合陰影中に透亮影を認め培養も陽性化した者である。③ 対照群の成績。対照群として求めるべき非投与者はその数少なく症例構成上にもはなはだしい相違が認められたので止むをえず当所で28年6月～30年5月2年間を通じて経過を観察しえた看護婦126, 准看護学院生徒44計170名を対照群と見なした。前回同様結核性疾患の既往の有無により2群に分つと既往なき者は149, 既往を有する者は21名である。無既往群からの発病者は6, 有既往群からの再発者は4名であつた。発病者6名の内訳は次のごとくで定期健康診断で肺尖部に増殖性陰影を発見せられた者2, 発熱をもつて発病し右肺中野に増殖性陰影を認めた者1, 同じく発熱をもつて発病し肺門周囲浸潤と診断せられた者1, 小咯血に続いて左肺門部に増殖性陰影の現われるとともに培養陽性化した者1, 肋膜炎1, 計6名である。有既往群からの再発者4名は左肺中野の結核腫陰影の上部に新たに増殖性陰影出現するとともに症状悪化した者1, 左肺上野の増殖性陰影に対し人工気胸を行っていたが該陰影増加し培養も陽性化したため肺葉切除術を行った者1, 左肺上野の増殖性陰影に新たにシニープ形成し陰影増加した者1, 両肺鎖骨部の増殖性陰影中に無症状のまま断層撮影で透亮影を認めた者1名である。総括および考察: 以上私どもはイソニアジッドを週1回0.1g予防内服せしめることにより最近1年6ヵ月間の健康管理の成績において結核性疾患の既往を有しない者150名中からは1名の発病者をも認めておらず対照として扱つた149名中からは6名の発病者を認めている(発病率4.7%)。また結核性疾患の既往を有する者26名中からは3名の再発者を認めたが(再発率

11.5%)対照として扱つた21名中からは4名の再発者を認めた(再発率19.1%)。このように予防内服開始以後の健康管理の成績を前2ヵ年間の成績に比較すればイソニアジッド週1回0.1g投与によりとくに無既往群においては予防的効果を現わしているように思われる。もちろん本実験は対照群の採り方に難があり, 両者の観察期間も少しく異なり, ことに実際上職場における健康管理に困難をきたす有既往群においては前2ヵ年間の発病または再発者の中に化学療法を行つたためその後の経過の良好な者があることなどを考慮しなければならないが, ともあれすでに発表せられた報告の多くが使用薬量も多く連日ないしは週2回以上の投与である等いわゆる予防内服というよりも, むしろ治療内服に近い方法を探られた点に比較すれば私どもの試みに週1回0.1g投与の予防内服は経費も少なく手間も簡単に職場健康管理を行う側にとつても行われる側にとつても有利な方法であると考える。症例も少なく観察期間も短かくこの方法の予防的価値を云々するのは躊躇するが大方諸賢の御追試と御批判を乞う次第である。私共もさらにこの研究を続ける考えである。

139. 福岡県下における犬の結核菌保有分布について

(I) 真子憲治・坂本さつき・○武原雄平・大塚悟(福岡県衛生研究所) 香月弘己(直方保健所) 西川成之(浮羽保健所)

犬の結核菌保有率調査に関しては予研の研究が発表されて以来, 近々次第に研究発表の数が増しつつある。昨年以来, われわれは公衆衛生的な見知から福岡県下における犬の結核菌保有分布の状況を調べているが, 現在までに128例の犬の検査を行い抗酸性菌7例(5.5%)を検出しえたのでこれら抗酸性菌の結核菌同定, 抗性物質に対する耐性試験その他の性状についての実験成績を取りまとめて報告する。まず保健所において捕獲した野犬の屠殺直後の腸間膜淋巴腺および肺門淋巴腺を取り, ただちに持帰つて乳鉢にて磨砕し, 鏡検の後, 小川培地に培養し, 6週後に判定した。その結果, 直方地区では培養76例のうち4例, 浮羽地区では2例のうち1例, 三潞地区では28例のうち2例, 二日市地区では13例の培養で抗酸性菌の発育を認めず, その他の地区でも9例の培養で発育を認めなかつた。したがつて培養128例のうち結核菌らしき抗酸性菌7例を分離することができた。この7例の抗酸性菌のうち, 肺門淋巴腺から分離されたものは1で他の6例はいずれも腸間膜淋巴腺から分離されたものである。次にこれら抗酸性菌の抗煮沸試験を行つてみると7株ともにk・fは15以上であり, 小川培地に形成されるコロニーを認めうる期間は3～4週で当所保存中の九大青山B株, 予研青山B株, H₃₇Rv株等よりやや発育が遅れる。また, コロニーの性状は結核菌に非常によく似ている。ただ1株だけが2週で発育を認め, コ

ロニーも他の6株に比しやや湿潤的であるが、色調は黄白色である。そこで、これら7株の抗酸性菌を家兎およびモルモットを用いて動物試験、その他の性状について実験を行っている。抗性物質に対する耐性試験を直方地区で分離した4株について行つた結果は、小川培地を用いた場合SM100γに発育を認めるもの1株、SM100γに発育を認めるもの1株があり他の2株は1γに発育を認めた。PAS、INAHはともに1γから100γまで発育を認めないが、SM100γに発育を認めた1株だけがPAS、INAHともに1γに発育が認められている。また、九大結研にて分離用培地として発表しているキルッヒナー培地を用いて同時に耐性試験を行つたが、これはいずれも陽性であり、ただ陽性の度合が異なっていて前に小川の培

地で行つたときSM100γに発育したものは、この場合ももつとも発育が良く、抗性物質の対照とSM1γ、10γはほぼ同程度に、100γでやや悪い発育を示している。これを九大青山B株、予研青山B株、H₃₇Rv株と比較するとH₃₇Rv株はSM100γまで発育を認めるが九大青山B株ではSM10γ、予研青山B株では1γまで発育し、PAS、INAHはともにいずれの株も発育を認めない。キルッヒナー培地の場合にはいずれも発育を認めるが、この場合も前と同様に発育の程度が異なっている。したがつて10γまでに発育したものを耐性菌とすれば4株中2株はSM耐性菌と見ることができ、なお疑念が残る問題である。なお他の3株についても耐性試験を行っているので一両日中には結論が出ると思う。

シンポジウム (17) 疫 学

140. 農村結核の疫学的研究 (続報) (埼玉県旧高坂村における10カ年の結核検診成績) 重松逸造

・染谷四郎・松田心一・〇川村達・石坂正綱・遠藤幸一・砂屋敷忠・江崎広次・塚本雅子(国立公衆衛生院) 杉野為治・山下昇(埼玉県衛生部) 栗田有三・五島孜郎(埼玉県東松山保健所) 松崎正宣(埼玉県東松山市)

戦後における農村結核の実態を把握する目的で、昭和22年以来毎年1回全住民の結核検診を続行して来た埼玉県東松山市高坂地区(旧高坂村)の調査成績については、本学会にもすでに数回にわたつて報告してきたが、今回は10カ年の成績を総括して発表する。① 人口の推移：昭和22年は総数6,330名で、うち20%強が、疎開、復員、引揚者等の外来者であつた。その後10カ年、人口総数には大きな変化は見られないが、外来者の占める割合は年々減少し、昭和31年には10%強と約半分になつている。② 受検率の推移：各年の受検率は最高77%、最低60%の間にあり、あまり良好ではないが、診検を永續させるには、いわゆる Campaign 方式よりも、漸進方式による方が優れていると考えている。10カ年本村に在住しながら1度も受検しないものの率は5%程度にすぎない。③ ツ反応全陽性率：BCG陽性を含めた全陽性率は、昭和22年の36.5%から年々急速に上昇して、昭和26年には68.6%、昭和29年には87.1%に達し、30、31年はほぼ同程度となつている。このような農村集団で、われわれの行つたような検診方法をとると、全陽性率の最高限はこの程度で、それは7~8年後に達成されるものである

ことが判る。④ ツ反応推定自然陽性率：推定自然陽性率は昭和22年の27.4%から31年の49.9%にいたるまで徐々に上昇する傾向を示してきた。BCG接種が反覆されるに従い、自然感染者の推定がますます困難となつているので、この数字が本村の真の感染状態を表現しているか否かには問題がある。⑤ 結核有所見率：昭和22年には4.0%であつたが、26年には7.0%に昇り、29年には9.2%という高率を示しその後は同一水準となつている。ツ反応の全陽性率と同様に、7~8年でおおむね最高値を見出しうる訳である。⑥ 結核有病率：有病率は当初の1.1%から26年の1.9%までやや上昇したが、その後はかえつて下降し、昭和31年には1.5%になつている。前半の上昇は患者の発見が徹底してゆくのが主原因と考えられ、実質的には全期間ほぼ横這いであつたということができると思う。年令別に見ると、若年令層は年々著しく下降し、老年令層は逆に増加してゆく傾向がはつきりと現われているのは貴重な成果の一つであろう。なお有病者数においては、外来者が全数の40%(昭和22年)~30%(昭和31年)を占めている。⑦ 結核発病率：10年の発病者は24名で、各年の発病率は、人口に対して0.08%前後、陽転者に対して3%前後で、10年ほとんど変化していない。⑧ 結核死亡率：昭和22年より31年に至る10カ年の各年死亡者数は、それぞれ、10、13、6、5、3、5、6、3、0、0名で、27年以降死亡者数の急減していることがわかる。⑨ むすび：前記のごとく外来者は総人口に対して、昭和22年には20%強であるのに、有病者の中では40~50%を占めており、人口におい

て10%強に減少した現在でもなお有病者数では30%を超えている事実は、戦争が農村に結核の伝染源をもちこむ姿をもつとも端的に示している。ところが、これらの外来の伝染源が農村における結核の流行を著しく推進する現象は、以上の成績からみて、認めることができなかった。誤で疫学的には興味のある一面を観察しえなかつたが、この事実の根底には、10カ年の結核検診による早期発見やBCG接種等の予防効果があるものと考えている。

〔質問〕 検診欠席者中には結核有病者が多いか？

〔回答〕 このような形で行われる住民検診では、受検しない欠席者中の患者が常に問題になるが、本村に10カ年在住する者（ただし昭和22年10月現在で20才未満のものは除く）の中での各年毎の新受検者、すなわちその前年までの検診は欠席していた者の有病率をみると、明らかに初年度出席者の有病率より高くなっていることが判った。昔から欠席者が多いと言われていたことが、ここでも事実であつたことになる。

〔質問〕 検診を毎年継続して行う場合、各年度の結核有病率を如何にして算出するか。

〔回答〕 御質問のように前年までの有病者を特に呼び出して検査するという方法で検診を重ねていると、患者が蓄積して来て、前後に連絡のない断面調査とはかなり違つた性質のものになる。したがつて有病率を厳格に出すのは非常にむずかしいことになるが、私共が、比較的正しい近似値を出しうと思つて使用している式を示すと、次のようになる。

$$\text{初回の検診における有病率 } P_1 = \frac{C_1}{E_1}$$

2回目の検診における有病率

$$P_2 = \frac{(C_1 - X_1^1) + C_2}{(E_1 - D_1^1) + E_2}$$

3回目の検診における有病率

$$P_3 = \frac{(C_1 - X_1^1 - X_1^2) + (C_2 - X_2^1) + C_3}{(E_1 - D_1^1 - D_1^2) + (E_2 - D_2^1) + E_3}$$

ここでPは結核有病率、Cは検診の都度の新発見患者数、Eは検診の都度の新受検者数で、それぞれ右下の数字はその検診回数を示す。Xは各年の新発見患者の中から、死亡、治癒、転出等のため除去すべきもので、 X_1^1 とは C_1 の中から、発見後の最初の1年間に、 X_1^2 とは C_1 の中から、発見後1年と2年の間に除去すべき理由を生じたものである。Dは各年の新受検者の中から、死亡、転出のため除去すべきもので、右下と右肩の数字の意味はXに準ずる。

〔質問〕 10カ年検診を継続した効果如何？

〔回答〕 時間の関係で、10ヶ年継続した検診の効果を示す積極的な面には触れなかつた。各年毎の新患者発見数が年々著明に減少してゆくこと、新発見患者の病型別割合が初期型が多くなつて硬化型が減少し、かつ軽症が

多くなること、昭和22年発見患者と23～26年発見患者を6～8年間観察した予後と比較すると、後者の方がはるかに良いことなどは、明らかに認められている事実である。

141. 過去4年間における北海道1農村結核検診成績

の推移 有末四郎・菅野誠（厚生省北海道医務出張所）宮城行雄（国療札幌）岩田善輔・土井一彦（国療北海道第二）藤屋寿一（村立京極病院）

われわれは北海道虻田郡京極村を対象に昭和28年より4年間、結核検診を実施したが、その結果の概要を報告する。京極村は半蹄山東麓にあり人口約7,500で1部日鉄鉱山地区、市街地区を擁する1寒農村である。検診は諸般の事情により毎年6月にツ反、X線間接ならびに直接撮影、およびBCGの各種目にわたつて実施した。本検診ではとくにツ反、年令等のいかに問わず全村民に間接撮影を行い、必要と認めるものには直接撮影をし、その判定基準は昭和28年厚生省の行つた実態調査に準じた。またこの検診に要した費用は全額村費負担である。検診成績：① 受検率。初年度受検人員3,517名で受検率は47%であつたが以後44%, 57%, 54%と向上した。初めとくに農村地区の受検率が悪かつた。年令階級では5～14才の学童を抱えた層がもつともよく、男女別では、青壮年の男子が悪い。② ツ反陽性率。初年度75%であつたが4年後は83%に上昇した。この傾向はとくに5～9才層において著明であつた。男女別では0～4才で差なく、それ以後女が高く、25才以上になると逆に男が高率となり、55才以上では差がなくなる。また各年度とも鉱山地区が高く、農業地区が低かつた。職業では管理、専門、事務的職業が高い。③ 有所見者。初年度206名で受検者の5.9%にあたり29年136名、30年149名、31年169名で、各年度の受検者に対してそれぞれ4.1, 3.4, 4.1%であつた。男女比はほぼ5:4で男に多く、鉱山地区に高率で農業地区に少ない。職業では事務従事者、管理職が4年間を通じて高率であつた。④ 有病者初年度89名で有病率2.5%, 29年54名、30年67名、31年71名で、各年の受検者数のそれぞれ1.6%, 1.5%, 1.7%であつた。年令では有意の差で19才以下が減少し、50才以上が増率した。男女別で3:2で男に多い。⑤ 病型。初め多かつた初期結核型は減少し、結節硬化型が増加する傾向を示した。また各年度初めての受検者群より発見された患者数は29年20名(2.6%), 30年32名(3.0%), 31年13名(3.0%)であつた。さらに各年度の発見患者はその受検人員に対して、29年1.3%, 30年0.9%, 31年0.7%であつた。⑥ 有病者の転帰。28年発見されたものは31年において75%治癒し、22%が引き続き有病、2名が死亡している。今発見後の経年の転帰を見ると、発見後1年では約半分が治癒し、2年後68%, 3年後75%の治癒率である。しかしながら引き続き2年以上

有病と判定されたものの次の1年の治り率は14~18%で、その治り率は非常に低い。⑦ 4年間を通じての受検回数。この4年間に転出入、出生、死亡を除いた6,820名のうち4回受検のもの22%、3回17%、2回18%、1回22%、全く受検しなかったものが21%もいた。これら受検回数0回の年齢分布では0~19才216名(同年令階級総数の8%)、20~39才615名(28%)、40~59才354名(29%)、60才以上244名(44%)となっており、職業別では同職業者総数に対する%のもつとも高いのは運輸的職業38%、次いで特殊技能工、農業、単純労働者であった。⑧ 有病者に対する調査。この4年間要医療と判定されたもののうち回答のあった63名につき、(a) 結核性既往歴のあるもの40%で、そのうち肋膜炎がもつとも多い。(b) ツ反陽転後の期間は、陽転後1年が25%を占め一番多い。(c) BCG接種との関係では未接種者が56%を占めていた。(d) 発見後の治療法では通院がもつとも多く42%次いで入院35%となっており、放置が3名いた。(e) これら要医療者の65%は本検診で発見されたものであり、30%はすでに病院等により有病を自覚していた。以上総括すると ① 受検率は逐年向上しているが、まだ不充分である。とくに青壮年男子が低い。② 有病率、有所見率は全国平均に比べてはるかに低い。③ 若年の有病者は減少し、高齢者に多くなる傾向があり、病型では初期結核型が減少し、比較的増殖硬化型が多くなった。④ 毎年初めて受検するものの中から発見される有病者の率は漸次増加の傾向にある。⑤ 4年間を通じて1回も受検しなかったものが21%もあり、その率は高齢者、職業では運輸業、特殊技能工、農業に高い。⑥ 有病者の転帰ではその治り率は経年的に高くなるが、引き続き2年以上有病と判定された者の次の1年間の治り率は非常に低い。

〔追加質問〕 松谷哲男(結核予防会一健)

一健においても、群馬県古馬牧村の結核検診を昭和22年以降継続している。ツ陽性率は推定自然陽性率を含めて同様に明らかに上昇したが、硬結触知率で見るとBCGの影響の少ない20才以上では有意差なく、感染そのものが増加しているか否かは検討の余地があると思うが如何? 古馬牧村の受診率も60~80%であり、100%にはほど遠いので有病率は正確には算出されない。既発見有病者をよく把握することによる累積、検診のくりかえしによる前回見落しの発見、死亡者の激減、間接撮影診断能力の改善等により、見かけの有病率は22年の1.1%から31年の2%にまで増加している。4年間に有病率が激減したという報告はその算出方法の差によると思うが如何。

〔質問〕 吉岡武雄(結核予防会)

① 有所見率が集検を長期間実施した場合減少した理由如何。② 今後、地区集検を長期間実施した場合有病率

の比較を前回有病者の受診の有無、転出、転入など考慮してどう解釈すべきか?

〔吉岡氏への回答〕

1. 前述者の成績と比較するには、各村の状況も異りかつ転入の多少にも関係があるが、いずれにしてもわれわれの調査は一部断面調査であつたため差が出たと考えられる。
2. 初年度有所見率が高かつたのは、前の回答にもあるが、さらに追求すると初年度有所見有病と判定されたものはその後の検診を嫌うという傾向があり、その者のその後受検していないものが多かつた。

〔松谷氏への回答〕 ① われわれの健診結果では、ツ反陽性率は前述のように、各年齢層を通じやや高くなっているが、これはむしろBCG接種の影響を大きく考えなければならないように考えており、感染そのものが増加したものとはいえない。御意見のように硬結触知率、色調の点より推定自然感染率につきさらに今後検討を加えた結果にまたねばならないと考えている。② われわれの健診では病型の項に次いで述べたように毎年初めて受検したもののうちからの有病発見率は28年2.5%、29年2.6%、30年3.0%、31年3.0%となっており検診不参加者は危いという御意見を裏書きしているようだが、われわれの健診で有病率が下つたということは、第1年、第2年目における有病者の治療率が高かつたのが急減した原因と考えられる。今試みに前年までに有病と判定され、次年の検診に来なかつたもの全員を、次年度も引き続き有病として計算しても、昭和29年度(不参者22名)で2.7%、昭和30年(不参者18名)で2.2%、31年(不参者23名)で2.3%となつて、初年度の2.5%に比しても少ないのである。

142. 炭鉱結核の実態とその対策 隈部英雄(結核予防会) 東義国(九州炭鉱結核実態調査委代行)

これは昭和30年に九州大学、福岡県内国立療養所、県衛生部、県内の炭鉱医療機関等と結核予防会とによつてつくれた九州炭鉱結核実態調査委員会の行なつた調査成績の一部である。結核の疫学の対象のとりえ方に農村等の地域、または職場学校等の集団をとらえるやり方があるが、またひとつの産業全体をみる行き方もある。この委員会は、炭鉱労働者の結核の実態をこの産業を縦貫する全階層の調査によつて知ろうとしたものである。対象に表のように福岡県内の大手筋炭鉱から失業者にいたるまでの各階層からとつた9,000余名である。これは全国の炭鉱労働者の約1/40、県内の炭鉱労働者の約1/14にあたる。大手の1つは三池炭田にあるが、他はすべて筑豊炭田。これらは任意抽出標本ではないので、経営規模別の各層からとつたが、いわば一種の典型調査である。家族を含む年齢層別ツ反陽性率は図のようになり、全陽性率は男女とも10~14才の85%附近まで急上昇し、以後は

ゆるやかに上り、硬結触知率は30~34才では男50%, 女60%前後となる。全年令平均では結核有所見率は33.3% 同有病率は10.1%であった。昭和28年の全国結核実態調査の成績を同一年令構成に換算すると有所見 25.09%, 有病11.39%となり、これに比べると本調査の方が有所見率はやや高く有病率はわずかに低くなる。39才以下と40才以上にわけると図のように、39才以下の男の有病率をのぞき、他はすべて全国平均より高くなる。また浸潤混合型に限ると有病率は6.4%となつて全国平均4.96%よりはるかに高くなる。従来1~2%ないしかだか5%程度と考えられていた炭鉱労働者の%が有所見であり、有病率が10%以上であることは注目すべき事実である。炭鉱の規模別にみると図のように大手から中一、小一、失業者と結核有病率およびその中の浸潤混合型は増え、塵肺も増加している。ただ左の大手2つのうち最左端の三池炭田にあるものは結核有病率は中小炭鉱のみ、浸潤混合型はそれ以上で、塵肺とともに2度以上のそれは最高を示している。塵肺とくに珪肺の多い三池炭田と、筑豊炭田を分けると図のように塵肺の多い三池炭田では、それと平行して筑豊炭田より浸潤混合型が多く、これは塵肺ないし珪肺を生み出す条件と結核を生み出す条件との密接な関係を想像させる現象である。全対象を職種別に分けると図のようになり、結核有所見率、有病率は坑内直接一同間接一坑外一事務の順に高くなり重労働者の方が高率な点は他産業と同様である。塵肺はそれと逆に坑内直接から事務に向つて低くなる。最右端の失業者では結核も塵肺も高率を示している。結論として、炭鉱の結核の蔓延度は都会なみであり、その要因のひとつは塵肺をうみ出す条件に関係ありと思われるがおそらくは密集した炭鉱住宅もこれに関係があるものと想像される。従来の定期検診報告よりもはるかに高い結核有病率をみたことから、炭鉱の結核対策はX線検査の精度、回数等をさらにあげることから出発せねばならないと考える。また塵肺ないし珪肺と結核の関連性についてのさらに進んだ分析が必要であり、とくに結核予防上軽症塵肺、珪肺の運命を追求する必要があると考える。

〔追加質問〕 庄中健吉 (日本鋼管)

重工業の事業所でも有病率は重、中、軽、事務の順に高くなっている。就業中の経過は病型、病勢、年令の因子に左右されるところはわかるが、作業別にみた変化は容易に有意に出ない。しかし胸成術後の悪化率は労働量の多い方が高いことは体力馴化の十分でないものには労働の影響が顕著に現われる。

〔回答〕 坑内夫のみでみても、浸潤混合型に限つた有病率は、三池炭田大手7.3%, 筑豊炭田大手2.2%, 中小3.4%でやはり三池>筑豊となつている。

144. 肺結核死亡者の経過類型とその量的表現

——最近の結核死亡に関する研究 第4報—— 東田

敏夫・田中美知子 (関西医大衛生)

この報告の主旨は、最近の肺結核死亡者の経過に、生前の生活や療養条件がどうひびくか、ということを示唆するとともに、ある社会階層や地域住民にたいする結核対策の必要性を推測するのに役立つと思われる1つの指数について述べることである。私たちは大阪市内および府下の三保健所管下の地区に居住した者であつて、1954年55年の結核死亡者294名について、家庭や主治医を訪問して、生前の生活と療養状態を調査した。今回は肺結核単独死因について述べる。(1) 肺結核患者を発見してより死亡までの存命年数(経過年数)は、総平均3年5ヵ月である。保健所で保管する死亡票から求めた経過年数は平均2年3ヵ月。両者に1年2ヵ月のひらきがある。(2) 経過年数別の死亡数分布は指数函数であり、発見後短期間に死亡する者が圧倒的に多い。2年以内死亡40%, 3年以内死亡55%, 再発型は23%にすぎない。なお再発型の分布はポリア型を否定できない。(3) 肺結核死亡者の生前の生活や療養条件と経過との関係では結核症発見後死亡までの経過年数が比較的長い集団は、再発型、管理的職業、健康保険本人、生計にゆとりがある者、居住密度1成人あたり6畳以上、専用の病室をもっていた者、住宅地区などである。(平均3年以上)経過が短かい早期死亡者が多い集団は、ストマイ療養をうけなかつた者(総死亡数の20%を占めている)、日傭労働者、農業(平均2年未満)、ついで1成人あたり2畳未満の過密居住者、専用の病室をもたなかつた者、健康保険がなかつた者、工業地区(平均2年以上3年未満)などである。なお0~14才、60才以上も早期死亡者が多い。今後症例を加えて要因分析を行いたい。(4) 肺結核死亡者の経過は、このようにその生活条件や療養条件によつて異なる。結核対策の目標は、これらの結核症の経過に不利な影響をあたえる条件をみだし、これを排除することである。さて、実際に結核予防事業をおこなう場合には、その対策が必要である社会階層や地域を発見することからはじめられねばなるまい。そのためには保健所などの予防行政の第一線においても、容易に利用しうる指標があれば便宜である。われわれはその指標の一つとして、年間の肺結核死亡総数を発病後1年、2年、あるいは3年など、一般的にはn年以内死亡数で除した数値が利用しうることを明らかにした。各種に分類した36の肺結核死亡者の集団について、それらの発病後存命年数平均と前記の数値はすこぶる高い正相関があることをみとめた。したがつて、ある集団の発病後存命年数平均を求める代りに、発病後n年以内死亡数、肺結核のごとく指数函数分布を示すものは、発病後1年以内死亡数によつて、死亡総数を除した値を用いてよいといえよう。この数値をLn Indexとよび死亡票によつて求めた場合、とくに4uIndexとよぶこととする。前記の集

団において $\delta_1, \delta_2, \delta_3, d_1, d_2, d_3$ の各々の Index の範囲をもとめた。肺結核の d_1 Index は、 δ_1 Index より相関がやや劣るが、危険率1%以下の有意相関である。 d Index は、保健所において容易にもとめられる利点があり、結核予防行政の実際に一つの指向をあたえることに役立つだろう。なお、 δ Index, d Index は死亡者の病歴経過の長短を示すにすぎないから、その集団の死亡率を併用する方が正しい理解にみちびくだろう。

〔座長報告〕 座長 重松逸造

本シンポジウムに参加された4人の方の演題は、その内容があまりに多岐にわたっているので、一応「社会環境別にみた結核の発生、蔓延および死亡の状況」ということを主題にして討論していただいた。農村結核に関しては、埼玉県下1農村における10カ年間の観察成績を公衆衛生院川村さんが、北海道1農村の4カ年間の検診成績を北海道医務出張所菅野さんが発表され、九州の炭鉱結核の現状については、九州炭鉱結核実態調査委員会東さんから報告があり、最後に大阪における結核死亡者の発病から死亡までの期間が、社会階層によつていかに違うかということに関西医大東田さんが報告された。農村結核については、現在BCGの普及によりツ反応全陽性率が平均85%前後という高率に達していること、結核有病率は1~2%という比較的低率を示し、結核発病率は人口に対しては0.1%以下、陽転者に対しては3くらいであること、また農村結核の動向としては、戦後より現在にかけて結核有病率には大きな変動はみられないが、質的にはかなりの変化があつて、例えば患者の年齢分布は若い年齢層が低下して高い年齢層に高率になつてきたこと、結核発病率は年次とともに減少しているとはいえないが、戦後、疎開、引揚者や村外生活経験者が急増したことによつて、多数の結核患者が持込まれた事実から考えると、以上の成績は確かに結核検診を継続した効果を示しているということ等が明らかにされた。これらの点は、群馬県下1農村を10カ年間観察された結核予防会松谷さんの成績でも同様であつたが、これに関連して、継続検診を行つた場合、結核有病率をいかにして正しく算出するかという疫学的なテクニックの問題について、松谷さんおよび結核予防会吉岡さんより討議があつた。すなわち1回検診を行うと、次の検診では、前回判明している患者はとくに呼出して受検人員に加えるため、実際の有病率より高率になる。また逆に、前回判明している患者は、次の検診をいやがつてうけないということが起ると、菅野さんの報告された北海道の例のごとく、実際の有病率より低くでるということもある。この点を

いかにして補正するかということについて、川村さんから提案があつたが、この問題を討論してもらつたのは、疫学的なデータを論ずる前に、そのデータを導いた疫学的なテクニックや方法論について、われわれがもつと話合う必要があるということの1例としたかつたからである。炭鉱という環境においては、現在結核は依然最重要問題の1つであることを、10%という高い結核有病率が如実に示している。労働環境によつて、有病率にかなりの差のあることが明らかにされたが、ことに塵肺症患者には30%以上という極めて高率の結核有病者が見出されていることは、注目すべきである。また、坑内労働者よりは事務従事者の有病率が高いという点については、淘汰の問題を考慮に入れる必要があること、また患者の経過という点だけからみると、労働の強度や環境以上に、患者の病型や治療法、それに年齢因子といった条件が大きく影響してくるということ等が、日本鋼管庄中さんより追加された。昭和29年および30年に大阪で訪問調査を行つた結核死亡者の、発病より死亡までの期間は平均3年半であるが、社会的環境別には、健康保険をもっていないとか過密居住者、あるいは専用病室がない者、さらに日傭労働者、農業従事者といった社会的、経済的に生活条件の悪い者の方が、発病より死亡までの期間が短かく、平均2年であることが示された東田さんは、さらに発病から死亡までの期間を、算術平均値以外の Index ($y(t)=1-e^{-rt}$ の r) で表現する方法について、1つの試みを述べられた。以上は、主として社会的な環境別に結核の状況を討議していただいたのであるが、同時に疫学の分野においても、データをだすまでの方法論やテクニックを、もつと統一する必要のあることをお互いに認識した次第である。われわれの日常行つている集団検診や、いわゆる健康管理は、個人を対象とする臨床医学にたとえると、丁度治療の分野に相当している。この場合診断学に相当するものが、集団現象の研究を目的とする疫学である。正しい治療が正しい診断によらねばならないと同様に、適格な結核管理や結核行政は、疫学的に正しく解析されたデータに基礎を置く必要がある。このシンポジウムで討議されたのは、社会的環境の一部にすぎないが、それでもなお問題が多岐にわたるにすぎないので、今後もこのようなシンポジウムの機会を与えていただきたいということ、また今回のシンポジウムがわれわれに前述のような反省と刺激とを与えてくれたことを感謝するということが討論者一同の一致した意見であつた。

シンポジウム (18) ツベルクリン反応

145. ツベルクリン反応判定基準の検討 室橋豊徳・前田道明 (予研結核部)

ツ反応の判定に用いられている現在の判定基準は、今から10数年前に、結核検診の全く行われていない農村地区住民について野辺地、柳沢らが得た成績を基礎としている。最近ツ反応検査やBCG接種が普及するに伴い、いわゆる遅延反応や促進反応などが改めて論議されるようになり、いきおい判定基準の当否を検討する必要があると思われたので、ここに報告するような調査を行つた。調査対象は、性質を異にする2つの集団で、1つは従来全くツ反応もBCG検診も行つたことのない地区の住民、他の1つはいわゆる検診地区の住民である。第1の集団は、鹿児島県大島郡(奄美大島)住用村の全村民で、受診率は98.5%の高率であつた。調査した3,600名の2,000倍旧ツベルクリンに対する陽性率は約45%で低く、ことに中学生以下の小児においては平均20%程度で、きわめて低率であつた。この集団では陽性者をすべて自然陽性に見做しうる訳であるが、反応はきわめて鮮明で、判定にあたり計測に迷うことはほとんどなかつた。2,000倍旧ツベルクリンに対する48時間目の反応の度数分布曲線は第1表のごとくである。この双峰曲線において、第1峰すなわち非特異反応を示す曲線と、第2峰すなわち特異反応を示す曲線との重なる部分がはなはだ低いことが目につく。この2曲線の重なる部分を拡大してみると、第2表のごとくである。すなわち、10mmを界とする場合に、陰性者を陽性者と誤認する危険率はきわめて低く、0.2%以下である。また、第2峰の第1峰と重なる部分をみると、同様に、0.2%以下の危険率で陽性者を陰性者群から判別することができるわけである。したがつて、現在用いられている判定基準は、自然感染に対してそのまま用いることができる訳である。第2の集団は、新潟県魚沼地区6カ村を含む住民が対象で、検診率は約50%であるが、対象数は全年令にわたる13,000余名である。ツ反応陽性率は約70%。このうちには自然感染者もBCG陽性者も含まれる。この調査は15人の術者によつて行われ、48時間目の判定においていわゆる弱反応も注意深く計測した。2,000倍旧ツベルクリンに対する反応の度数分布曲線は第3表のごとくである。第1表に比べると、第1峰すなわち非特異曲線はその方向係数からみて全く同様であるが、第2峰は第1表の場合と比べて、分布が広い。陽性反応について中央値および δ を調べてみると、第1の集団では $M=16.547mm$, $\delta \times 3.769mm$ であるのに対し、第2の集団では M

$=16.088mm$, $\delta=5.2163mm$ である。これは多分に、BCG接種対象における弱反応に影響されていると思われる。第3表の第1峰は、第1の集団の場合と全く同様な曲線なので、第2峰と交わる部分を解析してみると、0.2%以下の危険率において10mmをもつて陰性者を陽性者から判別しうることがわかる。第2峰は先述のようにその分布が広く、したがつて第1の集団の場合と異なるが、1%以下の危険率において、4mmを界として陽性者を陰性者から区別しうることがわかる。以上2つの反応の度数分布曲線の解析から、2,000倍旧ツベルクリンを用い、48時間判定においては、10mm以上を陽性、4mm以下を陰性、5~9mmを疑陽性とする現在の判定基準をそのまま用いて少なくとも差支えない訳である。第1の集団においては計測がきわめて容易であつたが、われわれの測定では常に発赤は硬結よりも0.5mm程大きく、中には発赤は明瞭に計測しうることにかかわらず、硬結はかろうじて、触知しうる程度のももあり、したがつて、硬結のみを目標としては判定の困難な場合もあることを考慮しなければならない。いわゆる遅発反応について調べたところ、これはきわめて低率に認められたにすぎない。すなわち、第1の集団のうち、小、中学生535名について48時間目および7日目の反応を判定したところ、疑陽性者からのものをも含めて、7日目に10mm以上を呈したものは7名(1.3%)にすぎなかつた。この7名はすべて、PPD-S0.06 γ によつて48時間目に10mm以上の反応を呈していたものである。したがつて、48時間目の判定誤差、注射部位差、2,000倍旧ツベルクリンとPPD-S0.06 γ の力価の相違という実験誤差をこの場合むしろ考慮に入れねばならぬと思う。またPPD-S0.06 γ でいわゆる遅発反応を呈したものは1名(0.4%)にすぎなかつた。いわゆる遅発反応と判定する場合に、48時間目の判定誤差が大きく影響することを注意する必要がある。遅発反応としては、48時間目に陰性である者からの発現を問題とすべきであり、そうすれば発現率はきわめて低率のものとなるであろう。

〔追加〕 野辺地慶三 (日大公衆衛生)

ツ反応頻回実施農村と初回実施離島とのツ反応の発赤度数分布曲線を対比して見せて貰つたことは興味がある。ただし本反応判定基準はこのままでよいとの意見には賛しがたい。現在わが国の各地の各集団のツ反応の促進反応の進行度が著しく、これによる反応の検査成績の誤診率が大となつてきている事実を鑑み、判定基準にこれに対する附則をつける必要を痛感される。次ぎに遅発反

応に基き基準改正の必要の有無であるが、演者は離島における観察例の場合遅発反応の出現率が極めて低かつたといっているが、これは全住民対の率であつて、陰性疑陽性者対の率は相当高かつたではないかと思われる。私たちの観察例についてこの離島例に比較しうべき川越小学校生 (1,261名) 右腕の初回部位の遅発反応出現率を例示すれば全校生徒対は5.6%にすぎなかつたが、陰性疑陽性者対では約40%, また高学年生では約50%に達した。なお川越女子高校生ではさらに高率であつた。このように常法の48時間判定では陰性疑陽性者の50%あるいはそれ以上に及ぶ者が、その後2週間の間に陽性反応を示す事実を全く無視している現行判定基準はこのままでよいかという問題であるが、私たちは自験所見から、これは顧慮する必要がないという結論に達している。

146. 同一局所反復施行によるツ反応の促進に関する研究 松島正視・由上修三・松島敏・本沢繁二郎・小川博 (群馬大小児科) 増村雄二郎 (群馬県立東毛療養院) 庭地大 (積善会十全病)

反復によるツ反応の促進は、柳沢以来多数の研究者の認めるところである。私どもも小児科医の立場から、2, 3検索したので報告する。A 反復部位と初回部位とのツ反応の時間的経過 ① 看護学校生徒25名の左右前膊に同一 Lot の2,000倍旧ツ液を注射し、30分、1, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48時間後の反応を比較した。反復部位では全例34時間ですでに明らかな反応が現われ、大多数は12時間前後で最強となり、以後減弱に向つた。初回部位では大多数が12時間頃から反応が現われ、48時間が最強で、明らかな差が見られた。2) 12名にPPDを用いて同様の実験を行い、同じ結果を得た。すなわちこの12時間以前の早期の反応にもツ活性因子が関係していると考えられる。寺田氏も示唆しているように、促進現象の研究にはこの早期の反応を観察する必要がある。③ 胸部手術患者15名の背部で1カ月間隔でツ反応を反復し、4, 8, 12, 48時間後の組織像を初回部位と比較した。反復部位では、4時間後すでに充血、Stase出血等の血行障害、好中球と大小単核細胞の相半ばするびまん性細胞浸潤が見られた。変化は8, 12時間が高度で、上皮の空胞変性を伴い、48時間では巣状の単核細胞浸潤を見るのみとなつた。B. 反復部位と初回部位との48時間値の比較 昭和24年以来私ども自身で毎年2~3回ツ反応を反復してきた幼稚園、小、中学生1,461名の左右前膊でツ反応を行い、48時間後の反応を比較した。① 反応の強さの比較では、硬結、色調を考慮すれば反復部位の方が反応の弱い者が多く、著しい左右差を認めた。既往陽性4回以上の者にとくに差が著しく、小学5, 6年および中学生中既往陽性4回以上の503名では、硬結触知率初回部位62.2%に対し、反復部位5.6%にすぎなかつた。この関係は自然感染者でもBCG陽性者でも

同様であつた。② 反応の大きさのみの比較では、色素沈着を主とする淡い反応まで測れば、長短径平均初回部位20.1mm, 反復部位18.1mm, 陽性率94.5%対92.8%で著しい差を認めなかつた。すなわち反復の影響は、反応の大きさによる陽性、陰性の別よりは、反応の強さによる自然感染とBCG陽性との鑑別に著しい。C. 対策とそれに関係する2, 3の問題 反復の影響を避けるには毎回部位を変えてツ反応を行う必要がある。① 1回のツ反応の影響範囲。学童および施設収容少年123名の右前膊の初回部位に、正確に位置を定めてツ反応を行い、1カ月後前回の注射部位から (a) 前回の反応の直径、(b) 直径の1½倍、(c) 直径の2倍、(d) 二重発赤の外径の½、(e) 外径の¾、(f) 外径だけ離して再びツを注射し、4, 8, 12, 24, 48時間後の反応を対照部位と比較した。直径だけ離れた i) 群では48時間の早期には多少の影響を認めたが、48時間後には対照との差は僅かであつた。その他の群では対照と差なく、二重発赤の外径の¾だけ離れた。iv) 群でも前回の反応の影響を認めなかつた。二重発赤の外径の最大9cmであつたから、前回の反応からの距離は4.5~5cmあれば充分である。またツ反応の影響範囲は狭いから、促進現象の研究には正確に同一部位で反復することが必要である。② 1回のツ反応の影響期間 (a) 右前膊の初回部位で硬結(+)であつた中学生150名に、3または6カ月後同じ部位でツ反応を行い対照部位と比較した。間隔3カ月では47.7%, 6カ月では43.9%が硬結(-)に変わつていった。(b) 上記小学上級および中学生中既往陽性3回以下の70名につき、既往陽性回数および最終ツ反応からの間隔と左右差との関係を見た。既往2回、間隔5年でも4名中1名が左右差を示したが、既往1~2回、間隔6年以上の8名は全例左右差を見なかつた。すなわち1回の反応の次の48時間値に及ぼす影響は6年を越えないと考えられる。③ 上膊屈側の反応。施設収容少年96名で右上膊屈側中央と前膊屈側との反応を比較した。48時間後陽性率上膊89.5%, 前膊91.6%, 硬結触知率78.1%対80.2%ではほぼ一致していた。D. 結論: 同一局所に反復施行することにより、ツ反応は促進して12時間以前に強い反応を呈し、48時間後には減弱する。減弱は反応の大きさよりは、硬結、色調を考慮した反応の強さに特に著しく、反応の強さによる自然感染とBCG陽性との鑑別に影響する所が大きい。これを避けるためには毎回部位を変えて行う必要がある。2つの部位の間隔は4.5~5cm 離せばよい。1回施行後6年以上たつて旧の部位に行つても48時間値には影響しない。部位としては上膊屈側も前膊と同様に用いる。したがつて学童では左右前膊の上下½および上膊中央の6カ所で順次行えば、反復の影響を避けることができる。

147. ツベルクリン反応の促進現象に関する研究 塩

田憲三・津村拓・西岡渉・山本嘉幸・稲葉俊雄・前田泰生・大井安弘・住吉美智子・有光克典 (阪市大小田内科)

皮膚同一部位に「ツ」注射を再々繰返した場合にみられる「ツ」反応出現の促進現象については演者らもすでに再度にわたって誌上に発表した。今回はさらに再検討した結果を報告する。実験1 当内科入院患者について、左前腕屈側に「ツ」注射を、その入院期間の長短によつて、ほぼ2週間間隔で2~4回繰返し、また一方右前腕屈側にも同様「ツ」注射を行つた。「ツ」は伝研製旧「ツ」診断液の同一 Lot. 番号のものをを用い、同期間中同一注射器で注射した。計測は注射後6, 12, 24, 48および72時間後に行つた。各時間の硬結を伴う発赤10mm以上を陽性として、陽性率曲線を描いた。これによつて「ツ」反応出現の時間的推移を窺えるものと考え。図1 (省略) は左腕の第1回, 2回, 3回および4回目の陽性率曲線を示し、Rは右腕のものを示すが、これにみられるように、左第1回目の「ツ」反応の陽性率の時間的推移は36~48時間目を最高とする曲線を描き、右腕ではさらに見事な曲線を示している。これに反して、左第2回, 第3回, 第4回目のそれは、注射回数が多くなるに従つて、ツ注射後の早い時期は陽性率が高くなり、第3回, 第4回目では6~24時間目が最高となり、以後漸時減弱する。すなわちこれによつて、ほぼ同一場所に「ツ」注射を繰返すことによつて「ツ」反応の出現が早期の方へずれることを意味するものと考え。なお、左第1回目の曲線において多少の凹凸がみられるのは、この部が「ツ」検査の慣用部位であるために、このなかに「ツ」注射を2回以上繰返されたものを含むからであろう。次に上述の各群の「ツ」反応の24時間値と48時間値の反応度の異積度数曲線を作つてみると、図2 (省略) のごとく、右前腕および左前腕第1回目のものでは48時間値が24時間値の右側にあつて、24時間値よりも48時間値の方が反応度の大きいものが多いことを示すが、右第2回目以後では、逆に、24時間値が48時間値の右にきて、24時間値が48時間値よりも大きい反応を示すものが多いことがわかる。これは既発表のものとは全く一致する。実験2. 次に、以上のように早期に現われる反応が特異的のものであるか否かを検討した。すなわち、BCG接種をうけた学童について、最初の4週間は週2回、以後は週1回の割合で局所反応の進行状況をみたが、このなかからBCG接種直前のツ反応が、2,000倍稀釈液24時間値では硬結を伴う発赤直径10mm以上で48時間値では痕跡的なものと、24時間、48時間ともに痕跡的なものを選び出した。さらにこれを、BCG初接種者と、過去に一度でもBCG接種をうけたことのある再接種者とにわけて、BCG接種局所反応の進行状況を比較した。以上のごく範囲を限定したので、BCG初接種者中、「ツ」

反応が24時間値陽性48時間値陰性は12例、24時間値および48時間値ともに陰性のものは19例であり、再接種者ではそれぞれ47名と44名とであつた。初接種者について、この両群の潰瘍形成の早さを比較すると、4週間目の後半を中心として、「ツ」反応24時間値陽性48時間値陰性群では、24時間値48時間値ともに陰性のものに比べて潰瘍形成が早いことがわかり、この差は5%の危険率をもつて推計学的に有意であつた。BCG再接種群ではこのことはみられないが、これはBCG接種ツ反応陰性者にはコッホ氏現象を示すものが多いという従来の文献から考えて肯ける。いずれにせよ、BCG初接種者の両群中「ツ」反応24時間値陽性48時間値陰性群において潰瘍形成の早いことは、この群がツ反応陽性群と見なしうることの1つの証左ではないかと考える。最後に、人型菌感染家兎に10倍稀釈の濃縮ブイオンを数回繰返して皮内注射し、約2週間後この部に「ツ」10倍稀釈液を注射して反応出現を時間的に観察したが、この部の「ツ」反応の出方は全く正規の経過をとつた。以上のことから、早期にずれた反応も、特異的「ツ」反応と解しうると考える。

148. ツベルクリン遅発反応の研究 (第3報) (標準OT及びPPDsによる研究) 岡田博・浅野元康・加藤孝之・山本汀 (名古屋防疫学)

ツ遅発反応についてはすでに本学会その他において発表し小学生の28~40%, 中学生の18~33%に存在することを報告してきたが、今回は精製PPDsについての遅発反応発現の様態を研究し、あわせてOTとの比較を試みた。対象としてはわれわれが10年近く健康管理を行つてきている名古屋市内某小学校児童でBCG接種後1年以上経過せるもの1,760名にBCG製造会社製ツ Lot No. 707 と予研製造のPPDs 0.06 γ をそれぞれ左右の前膊中央部に交互に接種した。接種48時間後に発赤、硬結、色調等の点に注目して Sign test を行つたところPPDs とOTの間にほとんどその陽性率に差に示さなかつた、そこで陰性疑陽性者に対してさらに4,79および11日の各日、同時刻に測定を行つた。また48時間陰性疑陽性であつた者のすべてに6 $\times$ 6cm 判間接撮影を行い、結核感染を疑わしむる陰影を有するすべての者に直接撮影を行つて結核感染との関係を考察した。なお陰性、疑陽性者に12日後左腕上膊にBCGを接種し4日後に局所のKoch現象の状況を検べた。結果: ① OTとPPDsによる48時間後陽性率比較。被検全員約1,400名中OT 62.2%, PPDs 45.4%の陽性率で両者の間に有意の差はない。しかし5mm以上の硬結を比較するとOT 6.9%, PPDs 14.3%で有意の差がある。両者の陽性の強度を比較するとOTは発赤陽性が80%を占め、PPDsでは硬結陽性が50%を占めている。② 遅発反応発現率はOTでは陰性疑陽性者540名中13.7%, PPDsでは

404 名中 16.3% で両者に有意の差はない。しかし硬結は PPDs, 12.6%, OT 0.37% で前者がはるかに多い。また OT においては疑陽性からの遅発反応発現は 20.6% 陰性からのそれは 8.3%, PPDs では 36.9% に対し 16.3% を呈し両者とも疑陽性からの発現率が有意に多かった。③ 年齢による遅発反応出現度。OT は 5.6 年の上級生に発現率多い。PPDs でも上級生になるほど多くなっているようである。PPDs では硬結の頻度が多くなっている。④ 遅発反応出現の日別頻度 OT では 4 日, 7 日に山を有し 9 日に最低を示すが, PPDs では 9 日にもつとも高い一峰性の曲線を示している。すなわち山のずれは PPDs の方は主として硬結によるため発現が遅れていると考えられる。⑤ 遅発反応と BCG 接種回数 OT・PPDs とともにその遅発反応発現率と BCG 接種回数の間に著明な関係は見出せなかった。⑥ 遅発反応と BCG 接種局処の Koch 現象発現率 OT・PPDs とともに遅発反応性陽の者からの Koch 現象発現率は陰性の者からのそれに比し 5% 以下の危険率で有意に高かった。⑦ 遅発反応と X 線所見との関係。初期結核, 石灰化陰影その他の結核感染ありと考えられる陰影を有するもの, 遅発反応陽性のものでは OT 17.6%, PPDs 15.3%, 遅発反応陰性のものでは 7.1 および 7.9% でともに有意の差で遅発反応陽性と考えられる者に, 結核感染を考えられる所見が多かった。

〔質問〕 重松逸造 (公衆衛生院)

ツ反応が最高強度を示す時間の度数分布は, 正規分布または対数正規分布であることが期待される。遅発反応もその出現頻度が問題で, 期待値より外れて多いようなら, その特異性を充分検討する必要がある。X 線所見発現率を遅発反応出現者と非出現者について比較することは, 特異性をきめる疫学的なきめ手の 1 つであるが, 岡田さんの成績では, 遅発反応出現者の X 線有所見率が少し高すぎはしないだろうか。

149. 結核患者に於けるツベルクリン反応の推移 杉山浩太郎・松山恒雄・大村康・鬼塚保也・坂上益夫・松山広海・篠田厚・中村清治 (九大結研)

力価の安定した精製ツベルクリン蛋白「 π 」を使用して, 九大結研入所患者約 170 名につき, 1 カ年半にわたって, ツ, アレルギーの推移を観察した結果について報告する。なおツ反応測定値は, 発赤を示す部分の最大長径をもつて示し, 24, 48, 72 時間値を測定して, その最高値をもつて反応値として使用した。なお対象患者は大部分 HZ 使用例である。1. 基礎的条件についての検討結果 ① 24 時間値最高を示す促進型 27%, 正常型 53%, 遅延型 (72 時間値最高) 20% であり, また, それぞれの平均値をみるに, 促進型には弱反応が多い。② 仰臥位において, 接種後 1 時間前膊を直立させたときのツ反応に及ぼす影響をみるに, 増強傾向を認め, その際, 立側を

寒冷にさらすと減弱して左右差を認めないようになる。

③ 月別推移では春夏に強く, 秋冬に弱くなる。④ 男女差, 男子は弱く, 女子に強い。また健者においては平均値は同じにかかわらず, 女子の Peak の方が強反応側に現われるので, 男女差についても充分考慮すべきである。⑤ 日光照射の影響; 南側と北側のベットの位置による差をみると, 南側に強反応例が多い。⑥ 体重とツ反応; 仮りに [体重 kg (身長 cm - 105)] という体重指数によつて, ツ反応との関係をみると, 患者では, 肥満型に強反応例が比較的多く認められるが, 一般健者ではこの傾向は認められない。II. 臨床所見との関係。① X 線所見と体重とツ反応との関係; 6 カ月以上経過を観察しえた症例につき, たとえば 20 才代の男子を選んで標題の関係を検討すると, X 線所見不変例においては, ツ反応も, 体重も不変例がもつとも多く, またツ反応不変例 55% のうち, 体重不変例が大部分であり, ツ反応増強例 28% のうち, 体重増加例は大部分を占め, ツ反応減弱例 17% のうち, 大部分は, 体重減少例であつて, 体重の増減とツ反応の増減はきわめて密接な関係にあることが認められた。ところが, X 線所見が著しく軽快した群においては, 体重増加例 72% にもかかわらずツ反応では減弱例がもつとも多く 41% を示し, このうち, 体重は増加, 不変群が大部分を占めている。これらの事実, 結局 X 線所見軽快群においては, 体重増加にもかかわらず, 病巣の軽快につれて, ツ反応が減弱傾向にあることを示すものと考えられる。年齢が増すとこの傾向はやや, 崩れるが, やはり同様の傾向が認められ, 女子においても同様である。② ツ反応と病型との関係; 健者として, 某官庁職員男女のおのおの 250 名の平均値をみると, 男子では 30 才代に最高を示し, 女子では男子より早く高値を示し, 以後増強傾向はあるが変化はかなり少なく, ここでも年齢と性の差異を充分考慮すべきであることがわかる。また健者は患者より一般に弱反応を示す。IV 型については, 入所時滲出型を示す者の平均値は, たとえば 20~24 才においては, 健者よりも高く, 増殖型ではさらに高く, 退所時には幾分減弱するが, 健者よりも高く, 滲出型より低い。その他の年齢でも大体同様であるが, 30 才代において, 退所時に平均 56mm を示す群 (11 例) と, 27mm を示す群 (4 例) とに分れるのは興味深い。VII 型, (進展度 C) II, III 型のごとき急性型, 珪肺結核, 糖尿病合併結核においては, 入所時に弱反応を呈する者が比較的多く, また軽快するにつれて増強する例もあるが, 弱反応のまま推移する例が比較的多く認められて, かような重症例においては, 個体の反応能力の弱さを暗示しておるように考えられる。③ 手術前後の変化; 肺切および成形例においては, いずれも術後著明に減弱し, 5 カ月後には, やや弱いが術前の値に大体復帰し, しかも, ここでも体重の減少, 回復と平行して密接な関係が

認められる。結論：体重の増減は、個体の特異的な、あるいは非特異的な反応能力を示す全体的な指標として、とくに重要視されるべきであつたたとえば体重の増減という因子を考慮することにより結核病巣の変化とツ・アレルギーの変化との間に相関関係を認めうるし、経過を追つて個々の例を観察しても、あるいはまた肺切、成形術等の前後においても、ツ反応と体重は密接な関係を示して推移する。一般に結核病巣の発現した患者の、ツ反応が、健者のそれより強いのは、抗原である菌量の増加の結果であり、入所後なお、体重の増加とともにツ反応が増強するのは療養により個体の反応能力の増加したためであり、またさらに病巣が吸収されるに従つてツ反応が減弱するのは生体内の菌量の減少に伴う抗体の減少のためと考えられ、さらに病巣広範囲なⅦ型およびⅡ、Ⅲ型のごとき急性型、あるいは珪肺結核、糖尿病合併結核症において弱反応が多く、経過良好な場合にもなお弱反応のまま推移する患者が比較的多く認められるのは、個体の低い反応能力のためであろうと考えられる。以上要約するに、ツ反応は菌量と個体の反応能力との相対的な関係に基いて変化すると考えられるのであるが、このようなことは私どものツ・アレルギーの臨床的観察においても認められたところである。

150. 精製ツベルクリン蛋白 π の集団検診への応用

戸田忠雄・武谷健二・三淵一二・小池聖淳・大友信也・佐原幸雄・神中寛・徳永徹・森良一・萩原義郷(九大結研) 森万寿夫・白土大平・岩永知勝・田中恭之助(九電病院)

ツ反応実施に当つては、その集団のツ・アレルギー状態を正確に把握できることが必要であり、そのためには常に同一性状のツベルクリン液をもつて、毎回、反応を正確に検査することがもつとも望ましいのである。今日一般に用いられている診断用旧ツベルクリン液(OT)は一定の基準にもとづいて、その力価を測定し、統一されているが、液状であるためその保存方法等の影響によつて力価の変動はまぬがれがたい。なおまた製造 Lot の性状によつてOTの力価にも多少の変動のあることも衆知のごとくである。この点、九大細菌学教室において分離精製されたツベルクリン活性蛋白 π は凍結乾燥法によつて粉末化し保存されているので、その力価は室温において数年間安定であることがすでに戸田、武谷らによつて報告されているところである。したがつて、つねに同一条件下で、各集団のツ・アレルギー状態を正確に比較検討できるものと考えられるのである。今回九電病院との協力のもとに、従業員約1,500名について π とOTを、その集団検診に応用し、比較する機会をえたので報告する。 π はアンプルに6.5 γ 分注、凍結乾燥後熔封保存し、用に応じ、磷酸緩衝液を正確に5.0cc注入溶解して使用した。すなわち1人1回の接種量は0.13 γ である。OT

は化血研、予防会、ならびに予研より分与されたOTの3種を用い、反応実施にあつては1集団につき π とOTを左右交互に半数ずつ注射し、左右差による反応測定の誤差をできるだけ小さくした。ツ反応を行つた4集団は、その職種別、性別ならびに年齢別構成が、それぞれほぼ同様の集団で、したがつてほぼ同一程度のツ・アレルギーをもつものと考えられる集団について反応を実施した。その結果今回の π 使用量0.13 γ は化血研OTと大体同等の力価を示し、予研、予防会OTにくらべやや弱く、この点から考えると π は0.15~0.17 γ を実際に使用するのが妥当のようである。OTはその製品によつて、それぞれその力価に差位が認められ、その発赤平均値は予研OTで16.2mm、予防会OTで14.5~6mmであり化血研OTは13.0~14.0mmで、それぞれに明らかに差位をみとめた。これに反し π においては各集団の発赤平均値は大体一定し、13.0mm前後である。次に硬結について π とOTをみるに、発赤の場合と同様の関係が認められ、 π は各集団において平均8.0mmの一定した硬結がみとめられるに反し、OTでは化血研OT8.0~8.5mm、予防会OTが9.5mmであつて、両者に明らかに差を認めた。かかる知見から考えて、各集団のツ・アレルギー状態を検討し、さらにその推移を追求するうえには、使用ツベルクリン液の性状を一定にすることがもつとも重要なことであると思われる。この点力価、性状の安定な凍結乾燥した精製ツ蛋白 π を検診に応用することは誠に有利であるものと思われるのである。

〔追加〕 野辺地慶三(日大公衆衛生)

促進反応の特異性問題促進反応は①その出現時間的に非特異反応が高い時期に集積するので一見特異性が疑われ、また平均値の観察では突然変化するように見えるが、(寺田)、個人的には漸進的に現われるもので学年が進み、注射回数が増えるほど出現率が高まること、②初回にOTを注射し、第2回目にPPDSまたは π を注射しても、2回ともPPDSあるいは π を注射してもOTの反覆注射の時と全く同様に促進反応があらわれること以上の2事実から本反応は特異的のものと解される。

〔追加〕 高井録二(結核予防会結研)

促進ツ反応について、ツ反応を同一局所に反覆施行する時には48時間後の反応は次第に弱化し、反応の最強時は24時間あるいはそれよりも早期となるいわゆる促進反応をみる事実は各研究者の間に認められた現象であり、この点については私も第5回アレルギー学会に報告した。諸家の報告を総合するに反覆注射の影響はきわめて局所的な問題としてみられ、反覆部位をわずかに離れば全く無影響のように考えられてきたが、私どもは毎年2回左屈側面にツ反応を行つてきた小学生、中学生の集団の左右両側屈伸両面にツ反応を行い24、48時間後に判定を行い比較検討した結果伸側においても発赤では左側にお

いて促進されたと思われる現象を認めた。

〔座長報告〕 座長 柳沢 謙

演者は室橋（予研），松島（群馬大），塩田（大阪市大），岡田（名大），松山（九大結研），三淵（九大細菌）であり，附議者として野辺地（日大公衆衛生），高井（予防会結研），重松（公衆衛生院），前田（予研）が加わり討議の結果次のような結論に達した。1. 促進反応—(a) ツ反応の反覆注射部位には反応の促進現象の認められることは全く一致した見解である。その促進現象の結果，48時間判定において初回注射に比して発赤の大きさが計測しにくくなり，硬結もまた触知しがたくなる。(b) このように反覆注射部位に促進反応の認められる現在においても，ツ反応の検査方法は現行基準通り，48時間判定において，発赤の大きさ10mm以上陽性，9mm～5mm 疑陽性，4mm以下陰性としてよいかどうかということについて次の3つの提案があつた。これらについては今後さらに研究を重ねたうえ決定せらるべきである。1案。反応をよく観察すれば現行基準でよいのではないか。2案。判定時間を24時間にした方がよい。24時間判定にした場合，陰陽の決定は現行通りでよいか検討すべきである。3案。促進現象を避けるように注射部位を考慮して行えば……松島は前回注射部位と4～5cm 離せば影響はほとんどないと言う……現行基準をそのまま適用してよいのではないか。2. 遅発反応—岡田，野辺地らは最近のツ反応では48時間判定では陰性，または疑陽性であ

るものから，4日，7日，9日および11日に発赤10mm以上時には硬結を伴う反応を呈するものが實際上問題になるほど高率に現われることを指摘した。この遅発反応の出現率は他の多くの研究者の成績では実際上誤差範囲に属する程度の低率であつて，いまだその出現率の一致を見ない。今後さらに多くの種々の集団について研究を重ねる必要がある。また，この遅発反応は結核の感染または免疫を表現する特異反応であるかどうかについても大いに疑義があるので今後の研究にまつことにした。

3. ツ反応の性別，年齢別，季節別変動—男子より女子が一般にツ反応が強く，季節的には春夏は秋冬より強く，年齢的には31～41才において最もツ反応が強くあらわれることは健康者にあつても患者にあつても同様にあてはまることなのである。4. 精製ツベルクリン蛋白πの集団検診への応用—精製ツベルクリンがOTより優れているかどうかを決めるにはまずOTとは別に，使用すべき精製ツベルクリンによる反応の検査方法を確立しなければならない。精製ツベルクリンは化学的にはOTより純粋化されているけれども，生物学的性状においてもそうであるかどうかは今後の研究により決定せらるべきであろう。換言すれば精製ツベルクリンはOTよりも非特異反応が弱く，特異反応が強いという結果になれば精製ツベルクリンがOTより優れているといえよう。この点に関する研究がさらに要求された。

免疫及びアレルギー

151. ツベルクリン蛋白の精製法に関する研究 武田 徳晴・青木良雄・脇田南洋（東大伝研）

ツベルクリンの精製法としては現在までに多数の方法が研究されてきたが，そのいずれの方法によるも，ツベルクリン反応の活性物質である蛋白のみを純粋に取り出すには複雑な操作を必要としている。とくに加熱ツベルクリンを使用し，精製に等電点沈澱を利用した場合には蛋白に混在してくる核酸を完全に除去することは困難である。この核酸の除去法として戸田教授らは塩化カルシウムとアルコールを利用し，また武田，星野はストレプトマイシンを使用し，核酸をほぼ完全に除去しうることを報告している。その後，われわれはさらに核酸を完全に除去する方法を検討した結果，メタノールおよびトリクロール醋酸沈澱の簡易精製法に Zone electrophoresis を

併用することによつて，さらによく蛋白に混在してくる核酸を除去しうることを認めたので報告する。実験方法：実験材料には青山B株の Sauton 培地8週間培養の Old Tuberculin をメタノールおよびトリクロール醋酸沈澱法により蛋白分画をとり出し，透析凍結乾燥したT A30およびT A31を使用した。この両者は Lot が異なり，また濃縮方法も異なっている。すなわちT A30は常法通り，80°C 以下の水浴上で濃縮したものであり，T A31は窒素ガス通気のもとに40°C 以下で減圧濃縮した。Zone electrophoresis の方法はほぼ Kunkel の方法に準じたが，大要を述べると，Veronal buffer, (pH8.6, $\mu=0.1$) に浸した澱粉を長さ38cm，幅，3.5cm，厚さ1.5cmの泳動槽につめ，その一定の場所に試料100mgを置き，4°C，200volt，9～15mAで20～41時間泳動させ

た。泳動後澱粉層を1cmのSegmentに切り、生理的食塩水2mlで2～3回抽出し、その一定量につき蛋白反応(Folin反応)、糖反応(Carbazole反応)および核酸反応(Dische反応)を行つたのち同一の呈色反応を示すSegmentを合し、透析凍結乾燥した。なお蛋白分画のみはトリクロール醋酸で1回沈澱させ、抽出の際に混在してくる危険のある澱粉を可及的に除去した。実験成績:この条件下では核酸と蛋白分画は陽極側に易動しており、核酸の易動度は蛋白に比較すると、はるかに早い。この両者は完全に分離している。多糖体は電気浸透の結果陰極側に易動するが、その易動度は比較的わずかなため、蛋白との分離が完全でなく、一部分は重っている。しかしこの重っている部分を除けば蛋白分画(TAZ)のみをほぼ純粋に取り出すことができる。

① 蛋白分画(TAZ)の物理学的性状、TAZ30およびTAZ31のZiseliusの電気泳動では核酸および多糖体と考えられる成分は認められず、また紫外線吸収スペクトルによるTAとTAZの比較ではTA30およびTA31では100 γ /mlで260 μ 附近に核酸特有の吸収帯を認めたが、TAZ30およびTAZ31では1,000 γ /ml濃度でも核酸特有の吸収帯は認められない。② TAZの化学的性状、TAZ30ではTA30より蛋白は71%から91%に増量し、多糖体および核酸はそれぞれ26.8%から3%に、9.7%から0.7%に減少している。またNは10.74%から14.24%に増加し、Pは1.2%から0.2%に減少している。TAZ31でも同様の傾向を示しており、この分画では核酸はほとんど含有していなかった。③ TAZの生物学的性状、TA30とTAZ30とのツベルクリン活性を比較した。すなわち両者とも0.5 γ /0.1mlを結核感染モルモットの左右側腹に交互に注射し、24時間および48時間後に硬結の大きさを測定した。この結果ではTAZはTAと比較して著明の増強はないがやや強くなつていた。この点に関しては今後さらに追求しなければならないがZone electrophoresisによるツベルクリン活性の低下はまずないと考えられる。結論:ツベルクリン蛋白の精製法として、メタノールおよびトリクロール醋酸沈澱による簡易精製法にZone electrophoresisを併用すれば、混在してくる核酸をほぼ完全に除去することが可能である。

〔質問〕 浅見望(予研)

核酸を除いたものと然らざるものにおける動物に対する生物学的反応上の差はあつたか?

〔回答〕 例数が少ないためまた1つのDoseのみによつて比較したため詳細は今後の研究にまたねばならぬが、TAおよびTAZとでは質的には反応に差がないと考えられる。

〔質問〕 武谷池二(九大細菌)

電気泳動による分離はすでに10数年前Seibertも試みて

おり、収益、操作の点で難点があるから、従来のSMによる精製法、またはわれわれの π Sの方が実用的と思うが、この方法にとくに利点があるか。注入するSMもツベルクリン蛋白は高希釈で用いるから問題はないと思うが。

〔回答〕 ツベルクリン蛋白精製の際に混在している核酸の除去法としてはStreptomycinを用いる方法また π Sの製法があるがZone electrophoresisを用いた方が実用的という面からは劣るが前2者に比較してさらによく混在してくる核酸を分離除去できる。

152. 電気泳動法によるツベルクリン劃分の研究 神中寛(九大細菌)

1. Seibertの方法にしたがつて分画した加熱および非加熱結核菌培養濾液画分の電気泳動的性状を、Antweiler微量電気泳動装置を用いて検討し、次のような結果を得た。① A蛋白、易動度-6ぐらいの蛋白部分、-1ぐらいの多糖体部分があり、他の蛋白画分に比し後者の量が多い。② B蛋白、Aよりやや速い蛋白部、少量の多糖体部分とから成る。③ C蛋白、易動度-7.5~-8ぐらいの鋭い蛋白ピークをもつ、多糖体量は人型菌では少ないがBCGでは多い。④ 多糖体I:ロットによつて異なつた性状を示す。主成分は易動度-1ぐらいであるが、それより速い成分を種々の割合に含んでいる。⑤ 多糖体II:易動度-1.5前後の鋭いピークをもつ。純度は非常に高い。以上の諸画分において、加熱濾液よりの画分(hA, hB, etc)は非加熱濾液よりの画分ととくに変つた点を持たない。2. タンニン酸処理カオリンを用いて、ツベルクリン中の蛋白質が吸着されることが吸着前後の泳動像の変化から示される。A蛋白とC蛋白はタンニン酸処理血球を用いた凝集反応においてその働きに明らかに差があるにもかかわらず、同様に吸着されている。このことは血中抗体の複雑性を示唆するものである。

153. BCG ワクチンの経口投与に関する研究 海老名敏明・高世幸弘・黒須守二・梅田義彦・海老名昭昌・工藤進三・高橋義郎・鹿内健吉・佐藤光三・桂敏樹(東北大抗研)

昨年の本学会総会でわれわれは少量のBCGを家兎の十二指腸内に直接注入し、または腸溶カプセルで投与して普通の経口投与に比し、高いツベルクリン反応陽性率を得たことを報告したが、今回は人体接種成績を報告する。昭和28年にわれわれは2才~7才の小児4人にBCG 80mgを経口投与し、うち1名の24時間後の糞便からBCGを培養しえたが、ツベルクリン反応は全例陰性のままであつた。10%ホルマリンで固定し、10%アルギン酸ソーダと10%サンドラックアセトンで塗布した腸溶カプセル内にBCGの半湿量60mgを入れ、ツベルクリン反応陰性の保育園児39名および小学校生徒73名に経口投与し、初接種群とみなされる保育園児では1ヵ月後に39

名中16名、41.0%陽転し、4ヵ月で28名中9名、32.1%陽性、小児生徒では初接種群が1ヵ月後に39名中17名、43.6%陽転、3ヵ月後35名中12名、34.3%陽性、5ヵ月後35名中13名、37.1%陽性、再接種群でも1ヵ月後32名中15名、46.9%陽転、3ヵ月後31名中13名、41.9%陽性、5ヵ月後31名中12名、38.7%陽性の成績を得た。次に半温量40mgないし70mgを含む錠剤BCGワクチン1錠ずつをツベルクリン反応陰性の保育園児49名、小児生徒249名に投与し、初接種群では40mgを含む1錠を投与した小児生徒38名で3ヵ月後18名、47.3%陽転、6ヵ月で37名中22名、54.0%陽性、11ヵ月で34名中22名64.7%陽性となり、60mg1錠投与では、3ヵ月後1小学校では59名中20名、33.9%陽転し、他小学校では60名中25名、41.7%陽転、8ヵ月後に48名中17名、35.4%陽性と62名中23名、37.1%陽性、11ヵ月後に45名中24名、53.3%陽性と62名中21名、33.9%陽性となり、70mg1錠投与した保育園児49名では1ヵ月後24名、49.0%陽転し、4ヵ月後46名中21名、45.6%陽性であった。再接種群では40mg1錠投与の小児生徒で3ヵ月後37名中28名、75.6%陽転、6ヵ月後33名中21名、63.6%陽性、11ヵ月後36名中28名、77.7%陽性、60mg1錠投与では3ヵ月後1小学校の20名中15名、75.0%陽転と他小学校の25名中18名、72.0%陽転、8ヵ月後23名中13名、56.5%の陽性と18名中11名、84.6%陽性11ヵ月後18名中12名、66.7%陽性と11名中6名、54.5%陽性であった。以上の成績をみると、腸溶カプセルによる投与は、錠剤ワクチン投与に比し、高いツベルクリン反応陽性率は得られず、錠剤BCGワクチンではBCGの量を40, 60, 70mgと増量しても、ツベルクリン反応陽性率をとくに高くすることはできなかった。各群の投与人員が少なく、流感による欠席のため被検人員が減少している時もあったが、初接種群では1ヵ月から11ヵ月の間35%ないし65%、再接種群では55%ないし85%の陽性率であった。腸溶カプセルまたは錠剤は空腹時に投与し、丸のみするように指導した。保育園児1名が嚥下できなかったほかは容易に服用でき、胃腸障害、下痢、その他の副作用を訴えた者はなかった。錠剤BCGワクチンの生菌単位は、これを蒸留水または1%苛性ソーダ水に懸濁し小川培地に定量培養した成績では、皮内注射用乾燥BCGワクチンにやや劣り、1mg中数10万ないし100万程度である。人体投与成績では、先の動物実験の結果から期待したほどの高いツベルクリン反応陽性率を得ることができず、ことに初接種群では皮内または経皮接種成績に劣るが、経口投与には痛苦と副作用がない利点があり、ソビエト連邦では初生児に隔日3回投与することにより皮内接種と等しいツベルクリン反応陽性率が得られているというLapinaの報告、ブラジルのDe Assis一派が大量投与を推奨している点から、今後生菌単位の多い錠剤を用

い、または反覆投与することにより、さらに高いツベルクリン反応陽性率を得ることができると思う。

〔質問〕 高野けさを(結核予防会結研)

カプセル、錠剤の保管成績および生菌数の検討如何?

〔回答〕 1) 腸溶カプセルには半温のものそのままを入れるが、錠剤ワクチンは乾燥している。生菌単位は平圧室温保存では1ヵ月後%以下におちる。

154. 動物体内に於けるBCGの増殖並びに免疫に関する研究 海老名昭昌・高橋義郎・本宮雅吉・鹿内健吉・萱場圭一(東北大抗研)

I. BCG増殖に及ぼす珪酸粉塵(以下シリカ)の影響を調べた。使用したシリカは福島産の天然石英をボール・ミルで粉碎したもので、粒子の大きさは 3μ 以下が92.2%で定量分析では SiO_2 98.09%, Fe_2O_3 1.45%, Al_2O_3 0.18%であった。対照として珪酸マグネシア(局方タルク)を用いた。上記2種粉塵を100mg/ccの生理食塩液浮游液とし、この0.1ccずつをマウスの左右側腹部皮下に別々に注射し、翌日BCG 0.01mgを尾静脈より接種した。接種後時期を変えて4頭ずつ屠殺し、左右局所、脾および左肺の生菌数を定量培養して検査するとともに、これらの組織標本をアニリン・フクシン染色法によりBCGの存在部位を確めた。シリカ局所中の平均コロニー数は1日目では0.6であるが次第に増加し、3週目には4,140、5週目には急激に約9万となり、他のいずれの臓器よりも生菌数は非常に増加していた。タルク局所では3週目までは0~0.5であるが、5週頃より増加し始め10週目には最高値で660を示した。組織標本ではシリカやタルクの密集して壞化巣になつてゐる所の方が、これを被包する線維層または肉芽層より非常に沢山のBCGが検出された。両局所の菌数は培養法と染色法とではほぼ同じ傾向であった。以上から生体内においては、シリカの存在がBCGの發育を増長せしめるように思われた。II. BCGをイヌリンと併用すると、BCGによる病変が強くなり、かつ強度の免疫力が獲得されるという実験があるので、この点の検討を試みた。すなわち海狸の腹腔内にBCG菌液0.5ml (BCG 5mg含有)を接種し、さらに10%イヌリン生理食塩液懸濁液を0.5mlずつ毎日、4週間腹腔内に連続注射した群とイヌリン懸濁液の代りに生食液を注射した群を1, 3, 6, 12週目に屠殺剖検し、肝門リンパ腺、肝、脾および肺を小川培地に培養しBCGの体内における増殖過程を追求した。上記2群のほか、BCG注射のみの群、イヌリンのみ注射の群、および対照群とのツ・アレルギーの消長および体重の変動をみた。次いで各群にBCG接種後12週目に強毒人型菌1/100mgを右大腿皮下に注射し、5週後に屠殺剖検し、上記各臓器を小川培地に培養し、それぞれの群における免疫度を検討した。その成績では、体重の変動、ツ・アレルギーの消長ならびに各臓器内のBCG増殖に

において、BCG+イヌリン群、BCG+生食液群との間に差異は認められず、さらに人型菌感染後の成績でもBCG+イヌリン、BCG+生食液およびBCGのみの群はそれぞれ対照群に比しほぼ同程度の免疫力で、その間に差異は認められなかった。またイヌリンのみの群が、対照群に比しことに、病変が強く、人型菌の増殖が多いということはなく対照群と同様の変化が見られた。III. 動物にBCGを接種しINAHを注射することによりBCGの増菌を妨げると免疫力にいかなる変化を示すかをみるため、次の実験を行った。BCG1/1,000mgをSM系マウスの尾静脈より接種し、時期を変えてINAH1mg2週間毎日大腿外側皮下に注射しその増菌を妨げBCG接種6週後に人型菌1/10000mgを尾静脈より注射し、さらに6週後屠殺し、臓器培養法により各群の免疫力を比較した。すなわちINAHの処置を受けないBCG接種群とBCG接種後4週より2週間INAHの処置を受けた両群（いわゆる増菌を許した両群）間には免疫力の差はなく強い免疫力を示したがBCG接種2日前より2週間INAHを注射した群すなわち増菌を妨げた群は弱い免疫力を示した。次にBCG1/100mg、再感染に人型結核菌1/1,000mgを用いINAH注射の時期、期間を変えて同様な実験を行ったがやはりBCGの増菌を許した群はその後INAHの注射を受けても強い免疫力を示しBCG接種3日前よりINAHを注射して増菌を妨げた群は弱い免疫力を示した。なお非免疫群で感染前INAHの注射のみを受けた群はINAH注射の期間にかかわらず対照と同じ結果を得た。以上の結果よりINAH処置には、人型菌感染に対する予防効果はなくBCGの体内における増菌を妨げれば弱い免疫力を示すものと思われる。IV. ヘテロザート（額田）およびコードファクター（Bloch）をBCGと併用し、免疫効果に関する実験を行った。マウスにBCG、0.01mgを尾静脈より接種し、6週間後に人型H₃₇Rv株0.2mgを接種し、生存数および5週間後の剖見所見を記録し、臓器の定量培養を行った。ヘテロザートおよびコードファクターはそれぞれBCG接種後26日目より3回分割背部皮下注射を行った。結果 ① BCG単独注射群は10例中、死亡1で、剖見所見も少なく、結果もつとも良好であった。② ヘテロザート単独注射群も10例中死亡1であったが約1/2に明らかな病巣が認められた。③ コードファクター単独群は、10例中死亡6約半数に結核病巣のほか、浮腫出血巣を認めるものもあった。④ BCG+ヘテロザート群は10例中3死亡、約半数に結核病巣が見られた。⑤ BCG+コードファクター群は10例中4死亡、ほとんど全例に結核病巣が散見された。⑥ 対照群は10例中8死亡、全例に著明な結核病巣が見られた。ヘテロザートの効果はある程度認められるが、BCGとの併用によつて、それぞれの単独より劣る成績を得たことは、ヘテロザートの特異な変調を示

すものとして、併用法ことに注射時期等に検討を要する。コードファクター併用群には良好な成績は認められなかった。

155. BCGの呼吸に関する研究 黒須守二・青沼賢治・佐藤光三（東北大抗研）

ワールブルグ検圧装置およびショランダーガス分析器を用い、乾燥BCGが乾燥された状態で呼吸を営むかどうか、また乾燥BCGに水を与えた場合分後より呼吸を営むかについて、BCGの内部呼吸の基礎的事項について実験し成績をえたので報告する。実験方法：① 乾燥BCGの呼吸開始時間の測定には検圧計容器主室に開封直後の乾燥BCGを入れ側室には十分煮沸冷却せる水を0.5cc入れ副室に20%KOH 0.2cc入れ37.5°C恒温槽で一定時間振盪後側室の水を主室に加えて酸素摂取を讀んだ。側室の水を主室に加えると急にマノメータ内圧上昇現象が起る。これは主室に他の粉末を入れた場合も起きる現象で内圧上昇に関係するガス体はKOHで吸収されず水混入後ただちに反応を終了し、十分煮沸した水でも起り、境界現象としては説明できない奇異現象であることが分つた。側室の水を混入しない時は徐々に反応して、乾燥BCG 80mgの場合約3時間くらいで反応する。また側室に水を全然入れない場合も次第に圧が上昇してその反応は6時間くらいに及ぶことが分り、したがつて乾燥BCGの酸素摂取測定には奇異現象終了後に起るマノメータ減圧を讀んで酸素摂取を測定した。乾燥BCGは1% Saccharose を Medium とせるもの湿重量80mgを乾燥したものを用いた。② アンプル内乾燥BCGの酸素摂取測定には乾燥BCG製造後アンプル中に乾燥せる酸素または空気を満たしアンプルを封じ、これを0°C氷室ならびに37°Cに保存し、一定時間後アンプルを流動パラフィン中で破りアンプル中のガスを採取して、ショランダー微量ガス分析器でO₂ならびにCO₂容量比を求め酸素摂取量を計算した。BCGは1%のSaccharose を Medium とせる40~80mg/cc 浮游液を1ccずつ乾燥した。③ BCGの内部呼吸の研究には培養2日目BCG 7日培養のものより10mg/cc~20mg/ccの菌浮游液を作りワールブルグ検圧装置で実験を行い、培養は小川氏培地を用いた。II. 実験成績：① 乾燥BCGに側室の水を混入すると約8分以内に呼吸を開始することが分つた。側室の水を主室の乾燥BCG混入しない場合は乾燥BCGは次第に吸湿して1½~3時間は奇異現象に覆われ酸素摂取の状態が分らないがその後は呼吸を開始する状態が分る。側室に水を入れない場合でもBCGはマノメータ内の水分を吸収して3½~6時間は奇異現象に覆われるがその後は酸素摂取を営むことが分る。② アンプル内の含湿度が非常に多いと0°C保存で80mgの菌量で1日約165μlの酸素摂取を営み、合格品程度の含湿度では緩慢に酸素摂取を営み、0°C保存7週間で970

μ lの酸素摂取を営むことが分つた。③ 20mg/ccのBCG(半乾燥量)を37.5°C恒温槽中に振盪すると酸素消費量は最初 QO_2 4.8, 15時間後2.2, 72時間後0.31となり呼吸量が次第に減ずる。培養成績では20時間後より著しく低下し約1/50となりその後は1/100以下となる。pHは同一材料でpH5.3の時 QO_2 1.48, pH6.24の時 QO_2 2.14, pH6.98の時 QO_2 2.6, pH7.38の時 QO_2 3.1, pH8.24の時2.35となりpH7.38の時が最も良い。恒温槽温度は短時間観察すると35°C~45°Cでは温度が高いほど QO_2 が上昇する。Mediumを生理的食塩水、蒸溜水pH5.9のM/15磷酸緩衝液に替えても内部呼吸に差異が認められない。BCGを菌浮游液として保存すると氷室保存で3日後内部呼吸はほとんど変化なくやや低下し、6日後は83%の呼吸となり、12日後は78%に低下する。しかし培養成績は6日後より著しく低下する。37°Cに保存すると3日後呼吸係数は17%に減少し、培養は1/30に減少する。培養日数5, 9, 12, 15, 21日目のBCGの QO_2 を比較すると5日目のものが最も QO_2 高く21日目のものは5日目の64%の QO_2 となる。培養日数が長くなると QO_2 は次第に低下するのを認めた。Ⅲ. 結論: ① 乾燥BCGは37.5°Cで水分を与えると8分以内に呼吸を開始する。② 乾燥BCGは水分を与えなくても水分を吸収する状態にあれば呼吸を開始する。③ アンプル中のBCGを乾燥のまま酸素または空気を充てて封じ保存するとガス分析で酸素摂取を営むことが分る。④ BCGは37.5°Cで振盪すると3日間で呼吸量1/10となる。⑤ pHは7.38附近で高い QO_2 を示した。⑥ Mediumは蒸溜水生食水pH5.9 M/15磷酸緩衝液で内部呼吸に差異が認められない。⑦ BCGは浮游液として氷室に保存すると12日で約4/5の QO_2 となるが37.5°Cでは3日間で約1/5の QO_2 となる。⑧ 5~21日培養のBCGの QO_2 は培養日数が長くなると QO_2 が低下する。

〔質問〕 大林容二(結核予防会結研)

アンプル内での呼吸測定の場合、蔗糖以外の媒質での成績があるか。

〔回答〕 1% Saccharose のものだけを用いた。

156. BCG 免疫海狸腹腔内単核細胞の結核菌増殖阻止作用 阿部尙・本宮雅吉(東北大抗研)

1953年 Emanuel Suter は廻転培養法を用いて海狸および家兎の腹腔内単核細胞を試験管内に培養し、BCG免疫海狸および家兎の腹腔単核細胞は培養液中の免疫、非免疫血清の種類と無関係に貪食された強毒ならびに弱毒結核菌の細胞内増殖を阻止することを示し免疫の細胞説を主張した。われわれは彼の方法およびカレル壺による培養法を用いて実験し同様の結果を得た。Ⅰ. 実験方法: ① 5.0mg/ccのグリコゲンを含む生理的食塩水15ccを海狸腹腔内に注射し5日後心臓穿刺によつて殺し、この血液を1時間室温に放置後血清を分離した。死

んだ海狸の腹腔内にヘパリン加 Hanks 氏液30ccを注射して開腹して単核細胞浮游液を取り出し細胞数50万/ccに調整した。細胞浮游液19.5ccに血清0.5ccを加え、これにH₃₇Rv, 青山B, 生および乾燥BCG等の0.3mg/cc菌液を2,000rpm15分間遠心した上清2.0ccを加えて混和し、21×7mmに切ったカバーガラス9枚ずつ入れた内径8.7cmのシャーレに注ぎ、これを37°C孵卵器内に1時間静置後カバーガラスを取出してHanks氏液でよく洗い、冷却生理的食塩水上に0.3% Formvar を1滴落して作った薄膜で包み1.0ccの培養液の入った内径1.4cm長さ4.7cmの小試験管内に4枚あて表面を管壁に向けて直立させ、これに呼吸を送りゴム栓を施し18γphで60度の角度で廻転培養を行った。培養液は血清80%, Hanks氏液20%より成り最終濃度50μ/ccのペニシリンを含んでいる。当日および1, 3, 5, 7日後に標本を作製した。すなわちメタノールで5分間固定、Formvar膜を取除きTween 80加石炭酸フクシン液で10分間室温染色3%硝酸アルコールで3秒間脱色、メチレン青で後染色を施して鏡検した。培養液は1, 3日後代えた。② 血清4.0cc Hanks氏液1.0cc, ペニシリン最終濃度50μ/ccを含むカレル壺D₅内に前述の方法で得た喰菌単核細胞の乗った24×9mmのカバーガラスを4枚ずつ入れて培養液を代えずに培養した。喰菌細胞200個を数え、菌数1~2, 3~5, 6~9>10の4群に分類して細胞内菌増殖の程度を判定した。Ⅱ. 実験成績: ① 正常海狸, Sauton 培地15日培養のH₃₇Rv0.1mg/ccの菌液1.0ccを大腿皮下に注射6週目の海狸および乾燥BCG1.0mg/ccの菌液0.1ccを腹部皮下注射6週目の海狸の腹腔単核細胞に生BCGおよび乾燥BCGを喰菌させおのおの自家血清を用いて廻転培養を行った。免疫海狸腹腔単核細胞内の菌増殖は阻止された。結核海狸腹腔単核細胞の成績は不定だった。② 正常海狸および生BCG1.0mg/ccの菌液0.1cc皮下接種6週目の海狸腹腔単核細胞にH₃₇Rvを喰菌させ、それぞれ自家血清を用いて廻転培養を行った。免疫海狸腹腔単核細胞が細胞内菌増殖を阻止した。③ 正常海狸および生BCG接種6週目の海狸腹腔単核細胞に青山B株を喰菌させ、それぞれ自家血清を用いて廻転培養を行った。免疫海狸腹腔単核細胞が菌増殖を阻止した。④ 正常海狸および生BCG接種3ヵ月目の海狸腹腔単核細胞に生BCGを喰菌させおのおの自家血清で廻転培養を行った。免疫海狸腹腔単核細胞が細胞内菌増殖を阻止した。⑤ 正常海狸および生BCG接種6ヵ月目の海狸腹腔単核細胞に生BCGを喰菌させ、それぞれ自家血清を用いて廻転培養した。免疫海狸腹腔単核細胞が細胞内菌増殖を阻止した。⑥ 正常海狸および生BCG接種4ヵ月目の海狸腹腔単核細胞に生BCGを喰菌させ前者を自家血清と免疫海狸血清、後者を非免疫海狸血清より成る培養液中で廻転培養した。正常

海猿腹腔単核細胞内の菌は血清の種類に関係なく同程度に増殖したが免疫海猿腹腔単核細胞内の菌増殖は阻止された。⑦ 正常海猿および生BCG接種4ヵ月目の海猿腹腔単核細胞に生BCGを喰菌させそれぞれ自家血清を含む培養液中でカレル壺を用いて培養した。免疫海猿腹腔単核細胞が細胞内菌増殖を阻止した。Ⅲ. 結論: Emanuel Suter の方法による廻転培養法およびカレル壺による静置培養法を用いて喰菌海猿腹腔内単核細胞を培養した結果を得た。① BCG免疫海猿腹腔内単核細胞は強毒ならびに弱毒結核菌の細胞内増殖を阻止する。② この阻止作用はBCG接種後6週, 3ヵ月, 6ヵ月のいずれの免疫海猿腹腔内単核細胞でもみられる。③ 阻止作用は培養液中の血清の免疫, 非免疫の種類には左右されず, もつぱら免疫海猿腹腔内単核細胞にのみみられる。

〔追加・質問〕 斎藤和久 (慶大細菌)

私どもは実験チフス症の感染, 免疫の研究の一手段として同様な実験を行い, 免疫実験において同様な結果を得ている。強毒株と弱毒株の間に正常モルモット細胞内での増殖能, あるいは細胞に及ぼす影響に差が見られたか? 私どもは腸炎菌の強毒株と弱毒株との間に正常動物細胞内での増殖能および細胞破壊能に著明な差を認めたことを一昨年細菌学会関東支部総会で発表した。

〔質問〕 吉武洋海 (結核予防会結研)

① われわれの実験では免疫動物血漿中の有毒結核菌増殖阻止の傾向を認めたがその点はいかが。② 細胞を含む全血中での増殖阻止は著明で, 結核菌増殖阻止の免疫現象は細胞性に由来するものが大であるが, 血漿中にもある程度存在するもののようである。

〔回答〕 貪食された菌の強毒, 弱毒の差により, 細胞の破壊され方に差が余り見られなかった, 喰菌数による影響が大きかった。〔結研吉武氏に対する回答〕 われわれの実験は細胞内菌増殖阻止に関しては細胞自身が主役を演ずることを主張するが血液の菌増殖阻止能力を否定するものでない。

157. BCG の INAH 耐性株に関する二三の実験

中山秀三 (国療豊福園)

INAH 耐性結核菌のビルレンツは一般に低下すると言われている。私はBCGのINAH耐性株もまたビルレンツ低下するものなりや, また低下するとすればそのアレルゲン性ならびに免疫性も変化するものなりやを検討するため, 次の実験を行つた。まずBCGのINAH耐性株のビルレンツを検討するため, 私はモルモットの大脳内接種法を行つた。すなわち, BCG株およびBCGのINAH耐性株それぞれ0.2mgを, それぞれ6匹ずつのモルモットの大脳内に接種し生存日数を観察した。私は先に抗結核剤耐性結核菌のビルレンツを検討するに際し大脳内接種法を行つたが, ビルレンツ強き株は2週~3週以内

にモルモットを痲痺死せしめることを観察し, 同時にビルレンツ弱き株接種のモルモットは10週以上生存することを観た。その際10週をもつて弱毒株と判定したので今回のBCGのINAH耐性株の実験に際しても10週を弱毒株の標準とした。BCG接種群6匹中2匹は7週前後で死亡したが耐性株接種群6匹は皆10週生存しなお元気であつた。次に皮下接種法を行いビルレンツを検討した。すなわちBCG株および耐性株をそれぞれ2mgおよび4mgをそれぞれ6匹ずつのモルモットの大腿部皮下に接種し, 8週後剖検し内臓の病変を比較した。接種後2週~3週においてBCG株接種群では6匹中5匹のものが鼠蹊リンパ腺の著明なる腫脹を外部より明瞭に触知できたが, 耐性株接種群では6匹中1匹が軽度の鼠蹊リンパ腺の腫脹を認めたにすぎなかつた。8週後剖検するにBCG群, 耐性株群いずれも鼠蹊リンパ腺の腫脹を認めず, 上記の腫脹は吸収されるものと思われた。肺肝脾においては各群とも病変はなかつた。次に, さらに耐性菌の発育菌数をBCG原株のそれと比較するため, BCGおよびそのINAH 500γ, ならびに1,000γ耐性株それぞれ0.1mgを0.1ccの生理食塩水に浮遊せしめて, それぞれ岡片倉培地に接種し2週, 3週, 4週後にそれぞれの発育コロニー数を算定し比較した。耐性株接種群は明らかにBCG原株接種群に比してコロニー数が少なく, 原株のコロニー数の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ 程度であつた。次にデューボ-寒天培地を用い, 菌液を滴下してコロニー数を算定したところ, これまた耐性株接種群のコロニー数は原株の $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{4}$ 程度であつた。さらにソートン培地にINAH耐性1γ, 10γ, 100γ, 250γ, 500γ, それぞれの耐性度のBCG株ならびにBCG原株を培養したところ, BCG原株ならびに1γ, 10γの耐性株はともに発育良好にしてツベルクリンを生じたが, 100γを越ゆるものは発育不良にして, さらに耐性度が上昇すると死滅することを観察した。先に私はH₃₇Rv株, 人F株, 青山B株それぞれのINAH 250γ耐性株のツベルクリン産生能をそれぞれの原株のそれと比較実験を行つたが, その際はソートン培地上の発育良好にしてツベルクリンを産生せしめたが, 今回BCG耐性の高度のものはツベルクリンを産生しなかつた。以上の各種の実験からBCGのINAH高度耐性株は著明に原株に比し, ビルレンツが低下していることを確認した。よつて私はこのビルレンツ低下したBCG INAH高度耐性株のアレルゲン性ならびに免疫性をBCG原株のそれと比較するため, さらに次の実験を行つた。すなわち, BCG株ならびに500γ耐性株2mgあてをそれぞれ6匹ずつのモルモットに大腿部皮下接種を行い, 6週後各種の自家製ツベルクリンをもつて皮内反応を行い, 反応の程度を比較した。その結果はBCG接種群INAH 500γ株接種群ともにツ反応陽性にして, その程度の強弱に有意の差が認められなかつた。すなわちビルレンツが著明

に低下した INAH500 γ 耐性 BCG 株のアレルゲン性は BCG 原株に比しほぼ同様であることを観察した。次にさらに免疫力の比較を行うため、BCG 株ならびに 500 γ 耐性株 2mg, および 4mg をそれぞれ 6 匹ずつモルモットの皮下に接種し、6 週後ツ反応が明瞭に陽性なることを確めたのちに、強毒人型結核菌 H₃₇Rv 株 0.1mg をそれぞれ反対側の大腿部皮下に接種し、8 週後剖検して内臓の病変を比較した。その際は基礎実験としてあらかじめ 6 匹のモルモットを使用し、H₃₇Rv 株 0.1mg を皮下接種し 8 週後剖検して、鼠蹊リンパ腺の腫脹、頸部リンパ腺の腫脹を認め、さらに肺肝脾に明瞭に結節の形成するのを確認した。さて、上記の BCG 株ならびに 500 γ 耐性株にてモルモットを感作後、H₃₇Rv 株再接種後 8 週後に剖検して内臓の病変を比較するに、BCG 接種群も耐性株接種群もいずれも肺肝脾の病変を阻止したことを認めた。しかしながら、ともにリンパ腺は軽度の腫脹を認めた。この内臓の病変を阻止しえた事実より推察して、私は BCG の INAH 耐性株も BCG 原株と同程度に免疫能力があるのではないかと推測するものである。

〔追加〕 平野憲正 (東京女子医大)

私のところで小林が BCG の INH 耐性株の抗原性を、マウスを実験動物として研究し、耐性株の免疫能は原株の BCG と同程度であると述べている。これは昨年 8 月の東京女子医科大学雑誌に報告されている。それより 2 年ばかり前に日本細菌学会の関東支部会において私はモルモットを実験動物として INH 耐性 BCG の抗原性について報告したが、その時の実験では耐性株の方が少し抗原性が強いように思われた。しかし、このことについてはなお研究の要があると思つて雑誌には出さなかったが、今後研究を続けて確かめたいと思つている。

〔質問〕 山口登 (予研)

BCG 原株が皮下接種により 6 例中 2 に肝、脾に粟粒結節を示したと報告されたが、菌株の由来、接種量、結節の組織像、臓器培養成績を問う。

〔回答〕 供試菌株は熊本大学医学部微生物学教室保存の BCG を用い、1mg を 1cc の生理食塩水に浮遊せしめ大腿部皮下に接種した。BCG 原株接種群 6 匹中 2 に肝臓と脾臓の表面に粟粒結節を認めたが、その数は 2 個ないし 3 個程度のごく僅かであつた。そのうちの 1 匹は脾臓の培養をしたが陰性であつた。組織像は見えていない。

158. BCG 接種後発生した骨結核病巣より培養した抗酸性菌について ○森岡達治・内山大・蓮沼孝・大嶽栄二 (東京都国保団体連合会福生病院)

私どもは BCG 潰瘍に続いて起つた左腓骨結核病巣から分離された抗酸性菌について同定を試み、弱毒結核菌と推察しえたので報告する。患者は昭和 26 年 6 月生れの女子。生来健康であつたが、生後約 1 年に左上腕部に BCG 接種を受けた後同部に難治性の BCG 潰瘍を生じ、

さらに左環指と左下腿に腫脹を生じた。29 年 10 月来院、左環指風刺、左上腕 BCG 接種後皮膚結核、左脛骨腓骨結核と診断され、30 年 7 月左腓骨病巣切除および骨移植術を実施した。この間 SM40g, PAS364g, INAH4g を用い、手術療法と相まつて骨病変はほとんど消失し潰瘍部も現在癒着性病変を残すのみとなつた。そして左腓骨切除病巣の培養により抗酸性菌が証明されたので、この菌株の同定を試みた。細菌学および病理学的検索：摘出された左腓骨病巣を 1%NaOH 水処理均等化し、約 0.1cc ずつを小川培地 5 本に培養した。37°C 培養 31 日目に 5 本の培地中 4 本に計 7 個の集落を生じた。集落の性状は径 2~5 mm 乳白色不透明で隆起し表面粗で皺状を呈した。上記各集落より別々に小川培地に移植、No. 1~7 株として以下の検査を行った。なお対照として BCG 株、人型強毒 H₂ 株、人型 H₃₇Rv 株、牛型三輪株 (予研および慶大細菌学教室より分与されたもの) を用いた。分離諸株は Ziehl-Neelsen 法により明らかな抗酸性長桿菌を呈し、Kf は 10 以上を示した。cord 形成の有無を slide culture 法により検した。分離株にては 1 週から 2 週目にかけて明らかな cord を作つた。対照の BCG, H₂, H₃₇Rv および三輪にてもほとんど同じで、毒力と cord 形成との間に判然とした関係を示す結果は得られなかつた。中性紅による cytochemical react. を施行したが分離株はいずれも陰性、対照の人型 H₂, H₃₇Rv は陽性、牛型三輪は疑陽性、BCG および Mycobact. 607 は陰性であつた。次に小川培地を用い厚生省衛生検査指針の間接法に準じて SM, PAS および INAH に対する耐性を検した。その結果分離株はいずれも上記薬剤に対して 1 γ や耐性を示すのみで、対照の BCG とほとんど同じ態度を示した。なお慶大細菌学教室の御協力により pH5.5 の 10%馬血清加 Kirchner 培地により Pyrazinamide 耐性をしらべたが H₃₇Rv 等の人型菌はいずれも 3.125 γ 以下の感受性を示したのに対し、分離株は BCG, 牛 10 株等牛型菌と同様に 200 γ 以上の耐性を示した。次にモルモットに対する毒力を検したが、接種菌液は比濁にて濃度を規正したうえ、さらに菌数計算を行い生菌単位を確めた。接種後モルモットは逐次屠殺して臓器の定量培養による臓器 10mg 当りの菌数および病理組織学的所見をしらべ、また死亡せるものについてもなるべく速やかに同様の検査を行った。まず分離株の代表として No. 6 の 700 $\times 10^4$ および 70 $\times 10^4$ 生菌単位の 2 種と、対照として人型強毒 H₂ 2 $\times 10^4$ 生菌単位および BCG 30 $\times 10^4$ 生菌単位を各群 6 匹ずつのモルモットの下肢静脈に接種した。接種後 24 時間、2 週および 4 週目に屠殺して各臓器の定量培養を行ったが、24 時間目の結果は菌株による相違は見られずただ接種生菌単位に比例して各臓器より菌を検出した。2 週目のものでは各株による差が判然と現われ No. 6 接種群では接種菌量の多少にか

かわらず24時間目より臓器内の菌数は減じ、BCG接種群と大体同様な結果を示したが、H₂接種群では臓器内の菌数は非常に増加していた。4週目の結果もNo.6、BCG接種群とも臓器内の菌数は増加しておらず、H₂接種群のみが多数の菌を保菌していた。次に静脈内接種と同じ生菌単位にて分離株No.6、対照として人型H₂およびBCGを用い各2匹ずつのモルモットの脳内接種を行つた。H₂接種の2匹は接種後1週目位より元気がなくなり20日目ごろより下肢の不全麻痺が現われ26日目に脳症のもとに死亡し、臓器とくに脳、脾より多数の菌が培養された。これに対しNo.6およびBCG接種モルモットは特異な症状を呈せず元気に生存し12週目に屠殺し検査したが、脳および脾に極めて少数菌を認めたにすぎなかった。なお以上のNo.6接種モルモット各臓器の病理組織学的所見は、総合的には主に肺、肝に病巣を認めその程度はBCG接種のものよりやや強く、強毒H₂接種のものよりは弱かつた。分離結核菌の人型菌と牛型菌の鑑別が動物実験を行う以外に確実な方法のない現在では、分離された菌がBCGであるか、人型結核菌であるかは決定できないだろう。しかし分離株がモルモットに対し毒力が弱く、試験管内の中性紅試験が陰性であつたことは分離株の弱毒菌であることを考えさせ臨床的に軽症であつた特徴と関連があるように思える。さらにPyrazinamide 耐性検査の結果、分離株がBCGなど牛型菌と同様に耐性を示したことは分離株が牛型ではないかと推察させた。外国において近年BCG接種後の死亡例が報告されているのにかんがみ、今後BCG接種後の健康管理により一層の注意を喚起したいと考えて本報告を行つた次第である。

〔追加〕 室橋豊穂（予研結核部）

唯今報告された症例については検索上種々御相談をうけたことがあり、分離菌株についても私どもも検査したので追加する。分離7株中3を、増菌後モルモット脳内および静脈内に接種した。静脈内接種では、BCGを含む他の弱毒菌同様、肉眼的所見はなく、臓器からの菌検出も少なかった。脳内接種では、9週まで麻痺症状出現せず、体重も増加した。脳10mg中の菌数は数個ないし約40個で、今村株8株の成績と似ている。約100倍量接種したBCG群では、6週目に脳から10数個の菌をみ出したが、12週以後には全く菌を培養しえなかつた。演者の成績によると、数カ月以上を経て臓器になお数個の菌を見出しているが、かかる長期にわたりBCGを臓器に見出すことは脳内接種では私どもは経験していない。菌のSlide culture 所見でみると、Kirchner 培地でcordを形成し、日本株BCGとはやや異なつた増殖形態である。薬剤に対する耐性は、SM、INH、PAS各10 γ /mlに対し少数菌にみられ、少なくとも大部は感受性菌であると見ることが出来る。以上の成績から、分離株

は、確かに弱毒菌群に属するものであることは明らかであるが、動物接種成績からみると、その体内 persistence においてBCGよりも長い。したがつてこの菌はBCGそのものではなく、自然界に多数存在する弱毒株の一つではあるまいかと考えられる。このような弱毒株の鑑別はきわめて困難であるが、1群の弱毒菌による感染の可能性という問題について、今後研究する必要があることを示唆するところが大きいと思う。

〔追加〕 豊原希一（結核予防会結研）

私どもは先にBCG、KH₁、H₈₇Rv、陸F、AVT、抗酸性雑菌等二十数株のノイトラロート反応に関する基礎実験を行いBCGのノイトラロート反応は陰性ではなく相当に強い反応を示すことを知つた。呈色反応は培地、培養条件等により、かなりの影響をうけるがBCGはいかなる培地でも陽性である。典型的なコロニーを用いれば哺乳動物結核菌、鳥型菌、抗酸性雑菌の鑑別は可能であるが人型菌と牛型菌の区別、さらには毒力の強弱の判定は不可能である。

〔追加〕 斎藤和久（慶大細菌）

私どもは分離菌のBCGが否かの同定が不可能であることは十分知つているが、今後このような例において菌の分離およびその性状検査まで行われるよう諸家に望みたため、敢えて報告した。

〔追加〕 大林容二（結核予防会結研）

近年スカンヂナビヤ方面から、BCGによる全身感染についての数例の報告があり、結核に対する抵抗力のとくに弱い異常体質の場合にこのようなことが希には起りうるのではないかと言われている。またこれに対しては色々反論も行われている。このような場合の菌の同定の問題については、INH耐性菌やyellow bacillusのような毒力の弱い結核菌の存在が認められている今日余程慎重でなければならず、またこの面の一層の研究が必要であると考えます。

〔回答〕 動物接種後分離直後の菌についての cytochemical reaction は検査していない。

〔質問〕 佐藤（予研）

Pyrazinamide 抗菌作用をみられた時の実験方法如何？

〔回答〕 この実験は私がやつたのではなく慶応にお願いしたのでその方から答えていただく。

斎藤和久（慶大細菌）

Pyrazinamide 感受性試験の移植菌量は0.1mgで、移植菌量を種々変えた実験は行っていない。

159. 結核免疫の新構想と核酸ワクチン NV 青山敬二・青山慎（有馬研究所）

発端：すでに5年前、昭和27年の本学会総会における特別講演で「核酸その物は抗原ではないが抗原との因縁はきわめて重大云々。これを利用して免疫学的に相当の所見を得ている」と本構想の一端を仄かした。免疫有効物

質：結核菌の構成成分をば大別してその各成分とそれが演ずる役割を次のごとくに表わして見る。

デゾキシリボ核酸(DNA).....	生命機構	} 生命現象
リボ核酸(RNA).....	代謝機能	
蛋白体.....	} 菌の形態	
類脂体.....		
炭水化物.....		

(附) ツベルクリン.....排泄物

これらのうちいずれが真に免疫有効か。私どもは核酸を重視する。もし核酸を抗原として利用しうらばもはや他の成分に用はない。何となればこの物の接種に対応して産生される抗体は必然的に菌の生命を衝く理で、殺菌免疫を企てる場合これ以上の捷徑は他にない筈である。しからば菌核酸を如何にすれば免疫有効の抗原となるか、このことが本構想の焦点である。核酸ワクチンの性格。私どもは核酸をハプテン(半抗原)として取扱った。一般にハプテンは異種蛋白の添加によつて全抗原と化することが知られている。しかし異種蛋白を附加された抗原はアナフィラキシーの危険があつて実用に適せぬ。私どもが菌核酸に添加したのは同種性血球から分離したグロビンであり、人体免疫用には特にO型血球を原料としたので危険性はない。なお核酸ワクチンは菌蛋白やツベルクリンを含まぬが故アレルギーの原因ともならず、またこれを結核個体に用いても過敏反応を呈する憂はない。換言すれば本ワクチンは免疫喚発専門といえる。NVの工程：出発材料たる結核菌は私どものいわゆるM(粘性)相を呈する特殊培養である。この菌は在来のR型菌と異なつてその体表面が特に核酸分割の採取に適しているので都合が良い。かような菌から採集された粗分割の約75%が核酸でそのなかにDNAとRNAが大約1対8の割合に混じている。この核酸がグロビンと結合して沈澱した物がNVの主体であるがこの複合体はもはやハプテンではなく歴然たる全抗原なのである。疑義：成書には結核菌の核酸はDNAもRNAもともに人体のそれと全然同一で差異はないと謳われている。もし真にその通りならば結核菌核酸は人体に対して異物性でなく、すなわち抗原としての第一条件を欠く訳でハプテンの資格さえ認められないということになり、私どもの構想と全く喰ひ違ふ次第。この点に関して私どもはあえて根本的異議を唱える者である。大体化学的証明法で同一視される物質のなかにも免疫学的には明らかに差異を呈する場合がある。例えば正常γグロブリンと抗体としてのγグロブリンとは化学的方法では識別不能であるが免疫学的には両者は簡單明瞭に区別せられるごときがそれである。菌核酸と人体核酸も免疫学的に微妙な差異を示さぬとは限らぬであらう。かくのごとき考え方の正否は結局核酸ワクチンの効果如何で決定する訳であつて、幸に私どもの構想に誤りなきことは実験成績が示す

通りである。NVの実用適格性：① アナフィラキシーの危険なきことは海狸で実証された。② 安全性、無毒性に関してはマウス実験からして成人は核酸グロビンの1~2gを注射されても支障ない計算となるが実地上の使用量はそれの何万分の1という微量であるため全然懸念には及ばぬ。③ アレルギーと無関係なことは理論上明らかであるが、念のため次のごとくこれを確証した。
(a) 結核海狸にNVを注射しても、熱反応を呈せぬ。
(b) 結核家兎にNVを皮内注射するもなんら反応は起らぬ。(c) NVの反覆静脈注射を受けた健康家兎にツ反応を試みるも全然陰性である。以上の成績に照してNVは結核罹患人体に対しても適用可能といえる。NVの効果：① NVで高度に免疫された海狸の腹腔内に接種された結核菌は2~3日で抗酸性をうしない次で着々と崩壊して遂に不染色性顆粒状となつて湮滅に至ることが観察された。② 人体実験はまず自家ならびに近親、次に特別希望患者について行つた。成績として注目に値するのは抗生剤ならびに化学剤耐性の重症例でNV療法に切り換えられた者のなかから比較的短時に予期以上の好転例が続出したことである。なお中等症および軽症例では終始一貫NVのみで満足な結果を示した。要点：① NV免疫の主眼は短刀直入に菌の生命に迫るに在る。② NV免疫はアレルギーと全然無関係である。このことはアレルギーと免疫の異同に関して重要な考証資料たるを失わぬであらう。③ NV実地応用の効果も見るべきものがある。④ NVの原理は他の細菌に通用すること勿論で現に私どもはある程度の成績に達している。

〔質問〕 勝沼信彦(名大生化)

結核菌の核酸を特異構造を保持したまま抽出精製することは非常に困難である。しかも核酸免疫というためには純度が大切であるがこの抽出核酸分割中の核酸以外のものへの抗体でないというデーターをお聞きしたいと思う。同時に核酸の化学的純度へのチェックについて。

〔回答〕 百分純粋とはいえないと思うが相当高い純度である。むろんヌクレアーゼは用いて検した。5年前本会の私の特別講演でそのことは述べたが、それは化学の専門家の手でなされた成績であつた。

〔質問〕 堀三津夫(阪大微研竹尾結研)

演者のいわゆるNVワクチンは完全抗原であるとする免疫学の常識からみれば当然血清抗体が存在しなくてはならないと思うが、血清学的研究データーをお聞きしたい。

〔回答〕 未発表ながら、一部の実験は経ており抗体の血清内証明もできそうであるがいずれは次の機会に述べる。只今抗体云々と申したのはむしろアンチクラフトと言うべきところで、このことは抗体が細胞に鈎着していると考える意味である。

160. 結核死菌ワクチンの研究(続) 接種者に対する

ツベルクリンA蛋白による反応について 梶原太郎

(鳥取県衛研) 大友信也 (鹿児島大細菌) 谷本泰夫 (鳥取大細菌)

BCG接種の励行とツ注射の反覆実施とが結核初感染者の発見をきわめて困難にし結核対策の障害となりつつあることが一般に言われるようになり、自然感染陽性者とBCG陽性者との鑑別を主体にツ反応について種々の研究がなされつつあるに鑑み、われわれが数年来研究して来た、結核死菌ワクチンが人型結核菌をもつて製したものであるため、これが使用に当たつてのツ・アレルギーの推移も看過できないものと言える。先の学会に九大戸田教授らは2種のツベルクリンA蛋白を用いすなわち人型菌ならびに牛型菌のツベルクリンより Seibert のいうツベルクリンA蛋白を抽出精製しこれを1組としてツ反応を行うことにより、きわめて簡単にしかも確実に自然感染陽性者とBCG陽性者との鑑別できることを報告した。幸いわれわれはBCGワクチン接種者を対照に自然死結核菌流パラワクチン接種者にこの2種のツベルクリンA蛋白によるツ反応を検査する機会をえたのでこの成績について報告する。某小学校児童532名にあらかじめ1,000倍および2,000倍ツ液を左前膊屈側面上下2箇所と同時に注射してツ反応を行い、48時間後の発赤値がいずれも9mm以下の者115名を選びこれを2群に分け、1群にはわれわれの自然死結核菌流パラワクチン(含菌量80 mg/cc)を乱刺接種(予め清拭消毒した左上膊外側皮膚面に1/3注射針で該ワクチンを2滴滴下し30×25mmの方形に広げつつ滅菌木綿針で5mmの距離間隔をおいて30回刺した)し、他の1群および2,000倍ツ液では陰性ないし疑陽性、1,000倍ツ液では陽性の者31名には日本BCG協会のBCG凍結乾燥ワクチンを法に従つて皮内接種し、約3ヵ月経過後当時結核死菌ワクチン、BCGワクチンのいずれも接種していない者144名の1群を設けて、人型結核菌青山BおよびBCGのそれぞれのツベルクリンより分離精製されたツベルクリンA蛋白、すなわち Human-A、BCG-Aを右前膊屈側面上下2カ所に同時に注射を行つてツ反応を検査した。これらの対象者はワクチン接種者も非接種者も最近2年の間BCGワクチンの接種を全く受けておらず、また右前膊におけるツ反応経験ももっていない者である。なお、ツ反応は前膊上ろにBCG-A、下ろに Human-Aを用い両者の間隔は10cm以上とした。その結果、死菌ワクチン接種者において Human-A では46.3%の陽性率であるのにBCG-Aでは25.9%であり、逆にBCGワクチン接種者において Human-Aでは33.7%の陽性率であるのにBCG-Aでは68.5%であり、非接種者において Human-Aでは34.7%、BCG-Aでは61.1%の陽性率であつた。全般的に死菌ワクチン接種者の陽性率がBCGの場合の

それに較べてやや低いのは使用した死菌ワクチンが製造後冷蔵2年を経過したものであつたためと思われる。これを発赤値より判定してその成績を比較してみると死菌ワクチン接種者においては Human-Aで-3.7%, $\pm 50.0\% + 29.6\%$, $+ 16.7\%$, BCG-Aで-38.7%, $\pm 35.2\%$, $+ 18.5\%$, $+ 7.4\%$ であつて前者は疑陽性の部に頂点があり、後者は全般的に陰性側にずれており、BCGワクチン接種者においては Human-Aで-31.5%, $\pm 34.8\%$, $+ 21.3\%$, $+ 9\%$, $+ 2.2\%$, $+ 1.1\%$, BCG-Aで-2.2%, $\pm 29.2\%$, $+ 32.6\%$, $+ 21.3\%$, $+ 13.5\%$, $+ 1.1\%$ であつて前者も疑陽性部に頂点があり後者は全般的に陽性側にずれている。さらにこれを発赤値の分散度からみると、死菌ワクチン接種者では Human-Aで4~6mm, 8~10mmに大きな頂点を2つ16~18mmに小さな頂点を示したが、BCG-Aでは2~4mmに大きな頂点を示し、多少の起伏はあつても前者を下廻つた率で全体的に陰性側にずれ、BCGワクチン接種者では Human-Aが2~4mmを頂点に大きい数値の方に徐々に下降していたが、BCG-Aでは4~6mm, 10~14mm, 16~20mmに3つの頂点を示し10mm以上では前者を上廻り全体的に陽性側にずれている。すなわち接種したワクチンの種類によつてそれぞれのツベルクリンA蛋白による反応は同型のツ・アレルギーを強く現わしている。続いて、この両種A蛋白による反応の相関をみると、死菌ワクチン接種者では Human-Aによる反応がBCG-Aによる反応より強く劃線より Human-A側に集まり、BCGワクチン接種者ではその逆でBCG-A側に集まり、死菌ワクチン接種者では1例(1.8%), BCGワクチン接種者では3例(3.4%)がこれと反対の反応値を示し、この4例と同じ反応値を示して鑑別不能であつた前者3例(5.5%)後者2例(2.2%)の計5例とを除いてはほぼこの両種A蛋白による発赤値を比較することによつてほとんど確実に死菌ワクチン接種者とBCGワクチン接種者との鑑別しうることが判つた。なお、非接種者においては Human-Aによる発赤値がBCG-Aによるそれより大きい者20.1%, 同値の者11.1%, 逆の者68.8%あつて、過去のBCG接種によるアレルギーの残存を思ひしめるが、全対象者のツ・アレルギーの推移については引続いて検討中である。

〔質問〕 高野けさを(結核予防会結研)

自然死結核菌とは如何なる方法によるものを指すや。

〔回答〕 結核死菌を得るのに固形培地発育の結核菌苔に流動パラヒンを重層して設置しているが、その死滅機序は不明だが2~3ヵ月を要するので、おそらく窒息死と思つている。したがつて物理的・化学的に殺菌処置を施したものと違ふと考えて自然死結核菌という言葉を使つた。

シンポジウム (19) 肺機能

161. 高年者結核の肺機能に関する研究 (第3報) 播種性結核及び肺線維化による肺機能障害について 石田二郎・笹本浩・横山哲朗・伊井義一郎・野口忍 (慶大石田内科)

緒言：肺結核による肺機能障害は多くの病態生理学的因子，例えば気腫化，線維化，胸膜肺腫，無気肺，気管支拡張などの組合せによつておこされるものである。高年者結核においては病理学的所見も多彩であるが，それに伴つて肺機能障害もまた複雑である。第31回日本結核病学会総会においてわれわれは高年者結核の肺機能障害をⅠ型—肺機能障害をほとんど認めないもの，Ⅱ型—拘束性障害を主とするもの，Ⅲ型—拘束性障害と分布障害をともに認める混合性障害，Ⅳ型—分布障害を主とするものの4型に分類して報告したのであるが，かかる肺機能障害が肺のいかなる変化によつて起るかをさらに検討しなければならぬと思われる。近時化学療法の進歩に伴い粟粒結核，あるいは広範囲にわたる管内性播種性結核も治癒せしめることができるようになったので今後はますますかかる病変，あるいはその治癒後に残す肺線維化に伴う肺機能障害が多くなるであろうと考えられる。肺の線維化は気腫化とともに肺泡機能障害が多くなるであろうと考えられる。肺の線維化は気腫化とともに肺泡機能障害が著しく血相にも大きな影響を与えるので，粟粒結核治癒後症例2例，X線全肺野に及ぶ播種性肺結核症8例，非結核性肺線維症25例について肺機能検査を施行し肺気量分画，換気，肺内ガス分布，オキシメーターレートおよび動脈血検査成績について肺線維化による肺機能障害を検討した。検査成績：Ⅰ. 肺気量分画。肺活量は全般に著明な減少を認めたが，残気量は増加を示した。しかしながら残気量，機残量の増加は肺気腫におけるほど著明ではない。残気率は著しく上昇したが，残気量の増加に比して肺活量の減少が著しいために全肺気量はやや減少の傾向を示した。Ⅱ. 換気。安静分時換気量は増加したが，分時最大換気量が減少するので換気予備率は著明に低下を示した。Ⅲ. 肺内ガス分布。肺内ガス分布曲線についてみると，肺内ガス分布係数実測値は正常限界内，あるいはそれ以下の低値を示すのに対して肺内ガス分布係数計算値は常に異常に大きい値を示した。肺内ガス分布曲線の移行期は著明であり，肺内ガス混合指数および ΔN_2 は異常に大きい値を示した。Ⅳ. オキシメーターレートおよび動脈血中ガス。動脈血酸素飽和度は低下し，酸素飽和時間と分布時間はともに延長し，肺内ガス分布曲線との関係をあらわす $DI \times ST$ 値 (肺内ガス分

布係数と酸素飽和時間の積) はきわめて大きい値を示すものと小さい値を示すものがみられた。動脈血中炭酸ガス分圧は病状に応じて上昇の傾向を示し，有効肺胞気量率は低値を示した。 CO_2 メーターによつて得られた ΔCO_2 は肺気腫におけるほど大きくはなく，一部症例に心カテーテル検査を行つて得られた拡散係数が低値を示したことと相まつて，肺線維化がすすむにつれてガス血液分布関係の異常のみならず拡散障害もおこるのではないかと推論される。Ⅴ. 気流の速度。気速指数は1.0より小さいことが多く，時間肺活量も低値を示した。Air trapping は一部症例を除いては認められなかった。むすび：広範囲にわたる播種性結核，あるいはその治癒後にみられる肺の線維化によつておこる肺機能障害について述べた。高年者結核の肺機能を4型に分類する場合には，肺線維化による肺機能障害は拘束性障害と分布障害とが共存する混合性障害 (Ⅲ型) の中に含まれる。さきに報告したように50才以下の肺結核症においては混合性肺機能障害を示したものは全検査症例中18%にすぎなかったのが，51才以上のいわゆる高年肺結核症例においては48%に増加した。そのすべてが肺線維化によるものではないとしても，肺の老化現象に加えて反覆した播種性結核病変の後遺症としての肺の線維化によるものが少なくないのではないかと考えられる。

162. 所謂肺機能不具者 (pulmonary cripple) について 石田二郎・笹本浩・横山哲朗・伊井義一郎・野口忍 (慶大石田内科)

最近の化学療法および胸部外科療法の進歩は結核の治癒に大きな光明をもたらしたのであるが，すでに広範囲に進展した結核病変により，あるいは外科手術を強行したために高度の肺機能障害を起したいわゆる肺機能不具者 pulmonary cripple の対策が肺病態生理学の進歩によつて結核治療の次の問題としてとりあげられるようになった。肺機能障害を量的に表現するためにはすでに古くから多くの指標が用いられてきた。笹本・船津は換気機能を総合的に評価し，作業能力を表現する指標として換気指数を提唱してきたが，肺機能不具者においては多くの肺機能障害因子が組合されて高度の機能障害をもたらす，特異な病像を呈しているので，詳細な肺機能検査成績に基いて，系統的な解析を行つてはじめて，その実体を把握することができる。われわれは重症肺結核あるいは肺結核外科手術後に高度の肺機能障害をきたした51症例について，肺気量分画，換気，ガス分布，オキシメーターレートおよび動脈血中ガス，気流の速度をしら

べ、一部の症例には、心カテーテル検査を行つた。検査成績：I. 肺気量分画。肺気量各分画はいずれも著しく減少し、ことに肺活量の減少は著明であつた。機能的残気量、残気量も健常予測値に比して著しい増加を認めず、むしろ減少しているかのごとくに認められることも少なくないが、全肺気量の減少が著しいために残気率は著明に上昇するのが認められた。II. 換気。安静分時換気量は一般に増加しているが、これは主として換気数の増加によるものであつて、1回換気量はむしろ減少している症例も少なからずみられた。かかる症例では解剖学的死腔量に比して1回換気量が小さいために、安静分時換気量は増加しても、肺胞換気量はかえつて減少することとなる。かかる傾向は運動負荷によつて著明となる。分時最大換気量は著しく減少し、安静分時換気量との差が少なく、換気予備率は異常な低値を示した。III. 肺内ガス分布。機残量が減少し、換気数が多いので肺内ガス分布係数計算値は必ずしも小さくはないが、同実測値は一般に小さい。肺内ガス分布曲線における移行期は著明で、肺内ガス混合指数および ΔN_2 は大きい。かかる肺内ガス分布障害は軽度の運動負荷によつても著明に悪化することがみられた。IV. オキシメーター・レートおよび動脈血中ガス。酸素飽和度の低下、炭酸ガス分圧の上昇がみられ、またオキシメーター・レートにおける酸素飽和時間の延長はきわめて著しかつた。有効肺胞気量の減少、有効肺胞気量率の低下が著しく、ガス・血液分布関係の異常を認めた。V. 気流の速度。気速指数、時間肺活量、スパイログラムについてみた air trapping は必ずしも認められるわけではなく、ことに肺活量の減少が分時最大換気量の減少に比して高度であるために気速指数が異常に高値を示す場合があつた。VI. 運動負荷の影響。膝屈伸による軽度の運動負荷を行うことにより、肺気量分画、換気、ガス分布、あるいはオキシメーター・レートの悪化することを示す。VII. 気道感染の影響。気道感染によつて気道に分泌物の貯留している時の肺機能検査成績と分泌物を除去した後の検査成績とを比較して、肺機能不具者においては気道感染がいかに肺機能障害を悪化させるかを示す。VIII. 肺機能障害の治療の効果。胸膜剥皮術、エロゾル吸入療法、間接的陽圧呼吸療法、あるいはダイアモックス投与前後の成績を比較する。むすび：高度の肺機能障害を示すいわゆる肺機能不具者においては拘束性肺機能障害に加えて肺胞機能の障害が著しい。ガス分布、ガス・血液分布関係の障害が肺気量各分画の高度の減少と相まつて血液相に悪影響をあたえている。換気予備力の顕著な減少とともにごく軽度の運動負荷に際しても恒常性機序がはたらかず肺機能が悪化し、また気道感染によつて増加した気道内分泌物が気道抵抗の原因となつて肺機能を著しく悪化させることも肺機能不具者の特色であり、かかる患者を管理す

るうえに十分留意せねばならぬことである。まだ緒についたばかりではあるが、かかる肺機能障害の治療成績を提示した。その適用その他に関しては十分検討を要すると思う。

163. 両肺機能分離測定に関する研究(第3報)肺結核患者における化学療法の左右別肺機能に及ぼす影響 牧野裕(国療北海道第二)

I. 緒言：前回までに健康成人および肺結核患者における測定、さらに胸部外科手術の左右別肺機能に及ぼす影響を経過とともに観察したが、今回は保存的に化学療法を施行中の症例で胸部X線写真所見の改善に伴う左右別肺容量を経過を追つて測定し、各種の病巣群について知見を得たので報告する。II. 検査目的と対象：病巣の性状と拡がりのX線写真所見と肺機能回復経過との関係を追求め、換気面よりする対側肺の代償機能の本態と肋膜肺脏併存が病側および対側にいかなる影響を与えるかについて検討した。検査対象は化学療法として2ないし3者併用療法を行い、ことに病巣に対して著効を期待しうる症例を大別して、片側性病巣群、両側性病巣群ならびに肋膜肺脏併存群とした。ことに片側性病巣群においては健側との関係を観察するために分類を後述のように性状と拡りとを関連せしめて追求した。なお性状については胸部平面写真により主たる性状を、拡りについては断層写真により区域的に検討した。III. 検査方法：Carleus式カテーテルにて左右肺を分離し乾式の福田式肺活量計に連結して各肺容量すなわち吸気予備量(吸予量)、1回換気量(TV)、呼気予備量(呼予量)、肺活量(VC)、残気量(RV)、残気率、全肺容量(TC)、酸素摂取量(O_2 量)、分時呼吸量(MV)、分時最大呼吸量(MBC)等を測定し、残気はChristieの閉鎖回路法により、MBCは12秒測定法によつた。観察は初回測定後ほぼ3、6、9カ月と1年目に胸部所見と併せて測定したが新鮮病巣は6カ月前後で病巣の軽快、消失が見られた。IV. 検査成績：A. 片側性病巣群。①浸潤型病巣群。1～2区域の病巣消失の場合は患側VC25%前後増加、MBC30%増加し残気率は低下した。健側は各容量軽度増加するがTVはやや減少した。当初小空洞形成などで限局性増殖病巣がなお残っている場合も機能回復は大略前者と同じであるが回復は軽度かつ遅延した。病巣が数区域にわたる場合は、空洞の有無にもよるが1年後でも軽快度小にして患側機能回復も軽度であるが、 O_2 量増加し健側も軽度ながら機能増加がみとめられた。②早期空洞群。空洞の消失の場合は患側VC10～20%増加、TVは健側と同じ位となりMBC増加、残気率は低下する。健側VCは10%前後増し吸予量も増加してTV減少、したがってMVも減少する。③増殖性病巣群。増殖性病巣の硬化性への傾向で病巣の縮小に比較して肺機能の回復軽度で健側の影響もあり認められない。④

下葉病巣群。患側の明らかな改善少なく、吸予量が大で呼予量が小さい下葉病巣群が軽快につれて呼予量が増加し、MBCは軽度増加、残気率は低下著明、健側はTVの減少傾向の外に一般に代償機能の休止と思われるものは認められない。B. 両側性病巣群。① 滲出性病巣と増殖性病巣群。滲出巣の軽快によりVC O₂量など増加するが増殖巣はほぼ変らない。② 両側増殖性病巣群。軽快度の異なる側のVC軽度増加、他側はほぼ変らない。③ 対側の結核腫が空洞化せる群。一侧が滲出巣で対側に結核腫の空洞化した場合は滲出巣の機能回復は認められたが、空洞化した側はとくに著明な機能減退を認めない。C. 肋膜肺腫併存群。既述した症例は肋膜肺腫の全く認められないものであるが病巣側に肺腫のある場合は病巣の軽快とともにVCは軽度増加、O₂量とMBCは不変で対側はTVやや減少した。また病巣の対側肺に肺腫のみある場合は病巣改善により機能回復があるが肺腫側は全く不変であった。V. 結論：化学療法による胸部X線写真改善に伴う気管支肺容量を経過を追って測定し、次の結果を得た。① 片側性浸潤型病巣群の小区域病巣が消失する場合、患側各肺容量の増加とともに健側も軽度増加するがTVのみ減少し両側のMVがほぼ同一の傾向となる。また限局性増殖病巣が残った場合と病巣が数区域にわたったものの軽快例の回復は軽度で遅延した。② 早期空洞群消失の場合は浸潤型の消失と同じ傾向で回復したが軽度であった。③ 片側性増殖巣は回復軽度で健側の影響も少ない。④ 片側性下葉病巣の回復は呼予量増加が特徴でMBC増加軽度、残気率低下著明である。⑤ 両側性病巣の場合は滲出側が軽度に回復するが増殖側はほぼ不変。結核腫が空洞化した場合は肺機能上著明な変化はない。⑥ 肋膜肺腫が実質性病巣側に併存する場合は病巣軽快とともにVC軽度増加、O₂量、MBCは不変で対側健康肺のTVやや減少した。肺腫が病巣の対側にある場合は病側機能回復があるも肺腫側は不変である。

164. 肺結核患者に於ける反復呼吸式肺機能検査に就いて 三戸繁・〇佐治玄 (大阪医大内科)

I. 研究目的。近年肺機能に関する研究は急速な発展を遂げた。周知のごとく、肺機能はきわめて複雑で、その検査も多種多様である。多くの検査法は、肺の容量、換気、ガス交換等を主に測定し、その総合した値を知る方法は少ない。またこれらすべての検査を、肺疾患患者に施行することは困難である。わが教室で三戸の考案したOximeter 使用による反復呼吸式肺機能検査 (Oximetric Rebreath Test, 以下ORTと略す) は、昭和28年、本学会で概略を報告したが、一定量の空気を反復呼吸し、動脈血酸素飽和度低下開始時の空気の酸素濃度を測定するもので、肺の総合的な、酸素摂取機能の障害の程度を簡単に、かつ他覚的に知り、また重症患者にもな

んら苦痛を与えることなく施行しうる方法である。演者は、肺結核患者について、肺X線像とORTの関係および肺手術直後のORTにつき研究した。II. 検査方法。ORTを肺結核患者につき施行し、同時に肺X線像をTrudeau Society (以下TSと略す) の分類により、軽度、中等度、高度の3群に分けた。また手術施行患者については、術前ならびに術直後よりの経過を測定した。III. 検査成績。① 肺結核患者では、軽度群ではORTは正常値を示すもの多く、測定値は、15.05~16.65Vol%の範囲にある。中等度群では、ORTは正常値および第1度障害のもの多く、測定値は、14.77~17.13Vol%の範囲である。高度群では、ORTは第2度ないし第5度障害を示し、測定値は、16.80~18.35Vol%の範囲にある。② 肺手術患者では、術後の経過は、術前のORT測定値と良く相関を示した。術直後のORT障害の程度は部分切除では17.30Vol%, 区域切除では17.90Vol% 肺葉切除では17.90Vol%, 肺切除では18.80Vol%, 胸成術では17.00Vol%を示し、肺能力は術直後には測定不可能であった。また肺能力は、部分切除の一部を除き正常値への回復は認められなかった。IV. 考察ならびに結語。① 肺結核患者について行つたTSのX線像分類と、ORT測定値とはほぼ平行した関係を示した。② しかしながら、過去に広範囲の病巣を有したと思われる患者では、測定時にX線像で軽度であつても、ORTは障害を示した。③ ただし、TSの分類では、4cm以下の空洞のある場合は中等度に属するから、周辺の病巣の少ないこの群の患者では、ORTは正常値を示すものが多い。④ 手術直後のORTは術前のORT測定値如何よりも、手術侵襲の程度如何により大いに影響される。⑤ 手術後の経過は、術前のORT測定値の正常のものは、術後の経過は良好である。また術前ORT障害のあるものではさらに精密な検査を要し、また手術に際しても注意を要する。

165. 肺結核患者の換気機構とくに結核肺の換気力学について 滝島任・菅野光洋 (東北大中村内科)

前回まで私共は肺結核患者に見られる肺機能不全のうちとくに換気機能を中心として検索し、肺容量、換気、肺内ガス分布および換気速度曲線 (Pneumotachogram) 上に現われた結核肺の病態生理を逐次本学会において報告してきたが、今回は換気機能検査法として近年とくに注目され、しかも肺換気運動不全に対して、もつとも敏感であると考えられる胸腔内圧—換気量、あるいは胸腔内圧—気流速度関係を求め、従来の換気機能検査法では探知しえない換気不全を知りえたので、結核肺の換気力学ならびに他の機能検査法によつて得られた成績との関係について報告する。対象：肺結核患者82例、うちAm-berson の分類による軽症26例、中等症21例、重症16例、手術施行例14例および肋膜炎5例である。これら患者の

うち61例に換気速度曲線, 43例に肺容量, 肺内ガス分布およびMBC, 20例に換気力学的検査法を施行した。検査綱目と検査方法: ① 肺容量は Knipping 器を使用し, 残気量は N_2 を用いた閉鎖回路法で Chiodi & Izzo 変法に従い, その他呼吸気肺活量試験, Air Trapping, 酸素当量および Haldane-Priestley 法による肺胞気を測定した。② MBC一秒量はダグラスバッグによる開放回路法とクロ-氏レスピロメーターにより測定し, その標準値は永沢によった。③ 肺内ガス混合状態の良否は Cournand et al. の肺内ガス混合指数と, 閉鎖回路法 (滝島) により算出した。④ オキシメーターによる検査法。オキシメーターによつて肺拡散障害と肺内ガス分布異常を簡単に測定する方法を次のごとく考案した。Knipping 内に空気を満して被検者に連結すると, Knipping 内 $O_2\%$ は被検者の酸素摂取によつてある時間まで直線的に低下し, 急性の Anoxia を引き起しうる。この際前もつて被検者の酸素消費量を測定していると, ほぼ同一速度で Anoxia を作りうる。すなわちスパイログラムで一換量を見ながら動脈血 O_2 飽和度をオキシメーターで追跡し, 一換量がやや増加する傾向を見たらただちに被検者を空気に開放し, そのときの Knipping 内 $O_2\%$ と, 5秒間隔に記録した動脈血 O_2 飽和度の低下ならびに上昇曲線を求め, さらに Knipping 内 $O_2\%$ と動脈血 O_2 飽和度下降度との関係曲線を書いて拡散障害を知る臨床的方法と考えた。また回復曲線は一換量を一定に制御するためには正確に分布障害を示すと思われる。以上臨床的に簡単な検査法である。⑤ 換気速度曲線は Fleisch のニューモタコグラフにより描写し, 安静時と最大呼息時の2曲線を求めた。⑥ 力学的検査法によつて (a) 静肺圧縮率と有効肺圧縮率, (b) 全気流抵抗, (c) 換気仕事量を求めた。静肺圧縮率は Fry et al. の気流阻止法により, しかも肺活量の全領域にわたつての全肺圧縮率を測定した。抵抗値算出は Continuous Cycling 法によつた。なお肺換気量はクロ-氏レスピロメーターにポテンシオメーターを取りつけて電磁的に記録し, 換気速度は Fleisch の流速計, 胸腔内圧は食道内圧法によつた。成績と考按: ① 肺結核においては軽症, 中等症までは肺容量とくに残気率は著変を見ないが, 重症例では残気率は明らかに増加する。しかし一般に全肺容量減少をとまうから, 慢性肺気腫に見られる残気率増加とは明らかに区別される。② MBCも軽症, 中等症ではほとんど正常範囲内で, 重症において始めて減少し, このことは一秒量でも同様であるが, 一秒率減少しても肺気腫に見られる典型的 Check valve mechanism は多くの例において認められない。③ 肺内ガス混合指数はやはり重症例中に増加するものが認められるが, 病巣の拡がりとは関係がない。閉鎖回路法による解剖学的死腔量は重症例はすべて増加し, 残

気率とかなり平行する。すなわち気道内流通障害よりも換気運動の不均等による肺内ガス分布異常で, しかも肺気腫に比してごく軽度である。④ オキシメーターの成績でも, 重症で残気率のとくに高いものは Knipping 内 $O_2\%$ が高いにもかかわらず動脈血 O_2 飽和度がかかなり低下するが, 回復曲線では慢性肺気腫に見られるような高度の遅延は認めがたい。すなわち拡散, 分布ともに異常度が軽いことを示し, ③ の成績と一致する。⑤ 換気流速度曲線では Proctor らに従つて安静時の曲線を分類すると, 重症になるに従つて第II型増加が見られた。第II型は気流抵抗増加時によく見られるもので, このさい曲線上の細いゆれが消失することとともに, 肺気腫化の傾向を示すものである。また最大呼気速度曲線でも, 軽症, 中等症, 重症の順に漸次速度が低下し, 重症では肺気腫の像に近くなる。⑥ 結核肺は一般に正常肺に比して硬化していることが, 肺圧縮率測定によつて知られた。すなわち全肺域の圧縮率曲線を画くといわゆる比例限界部分の短縮が認められ, S型の直線部分が減少して, 呼気相も吸気相ともに急カーブをなす。また安静呼気位においても肺の収縮力は大で, そのため食道内圧はより減圧をなしている。肺切後肺圧縮率は著明に減少し, 胸腔内圧もより陰圧となつて, 肺は常にある程度普通以上の陰圧下におかれるようになる。気流抵抗は残気率高度のものは一般に増加するが, 肺気腫と異なつて吸気, 呼気相ともに同程度に増加する。すなわち気腫化による気道狭窄ではなく, 線維化による肺組織抵抗増加に基因しよう。また残気率増加の割に抵抗増加が著しくなく, 結核肺は肺線維症を基盤にした気腫性変化に基くと考えられる。

〔質問〕 岡村輝彦 (慶大内科)

- 1) Riley らの Do_2 測定法との比較実験をしたか。
- 2) Riley らの測定は幾多の前提をおいて測定しているが, 例えばその中で Q_{va}/Q_t が 20% をこえるような時は $PA_{O_2} \approx PA_{CO_2}$ という関係が成立たぬため補正を要する。こうした点も吟味するには, CO_2 についての考慮をしない貴実験では問題があると思うがいかか? 笹本座長時間が無いから回答は後で個人的に願いたい。

166. 肺換気機能検査法としての MMF の検討 田代久・○武田誉久 (九大第一内科・福岡県立遠賀療)

I. 緒言: 肺機能検査法のなかで, 臨床的には, 比較的測定の容易な換気機能検査法が多く用いられている。とりわけ, MBC はすぐれた検査法であるとされているが, その測定方法にはいくつかの欠点がある。すなわち, 患者の協力の仕方, 検者のばげまし方いかん等による値の変動や, 患者の消耗の大きいこと等である。それ故, 他方において, 最大の努力呼気を行わせて換気異常を知ろうとする試みが従来よりなされて来たが, その記録曲線の計測法に関しては, 諸家の間に一致をみなかつ

た。たまたま、記録曲線の新たな鋭敏な計測法として、Leaullen と Fowler により Maximal midexpiratory Flow (MMF と略す) なる概念が、The American Review of Tbc. 1955 No.12 紙上に発表された。われわれは日本人健康者および肺結核患者について MMF を測定し、その換気機能検査法としての意義を検討した。

II. 検査対象および方法: ① 検査対象。健康者 118 名と肺結核患者 109 名である。② 測定方法。市河思誠堂製のアイカベネジクト型レスピロメーターを用いて 1 秒 2.67mm の速度で時間肺活量を描かせ、その曲線を計測して算出した。すなわち、全肺活量の中間 1/2 量と呼出するに要する時間を Midexpiratory Time (以下 MET と略す) と呼び、この間に呼出される単位時間当たり 1 量を MMF と称する。測定はすべて坐位で行い、2 回またはそれ以上繰り返した測定結果のうち最良の値を採用した。III. 成績ならびに考按: 健康者について。(a) MMF の各年令別平均値と分散をみると、男女とも高令となるに従って値が低下するが、とくに 50 才以上では低下が目立つてくる。平均値から標準偏差の 2 倍をとると正常値はおよそその間に含まれると考え、Leaullen らにならって、各年令別平均値の 50% を正常値の下限界とした。なお総平均は男 5.03/sec 女 3.85/sec である。(b) MET の各年令別平均値と分散をみると、総平均は男女とも 0.4 秒であり、年令による差もあまり著しくない。正常値の限界は平均値の 150% と定めた。(c) 以上をまとめると、われわれの値は Leaullen らに比し呼出能が大であるような結果が出ているが、これは彼等の体格の差に基くか、測定装置の差に基くかのいずれかであろう。② 肺結核患者について。(a) 病状別にみた度数分布。X 線写真に基いて重症・中等症・軽症の 3 つの群にわけ、MMF の分布をみると、軽症者ではほとんど、健康者と変りない値を示すが、重症者では限界値以下の者が多くなる。MET の分布をみると、重症者では著明に延長する。(b) 肺活量および MBC の値よりみた度数分布。MBC の値に基いて 5 つの群にわけ、MMF の分布をみると、相当強い相関を示す。とくに MBC 70% 以下のものは、すべて MMF も限界値以下であることが注目される。次に、肺活量に基いて、3 つの群にわけ、MMF の分布をみたが、あまり強い相関はない。(c) MMF の側よりみた他の換気機能検査法との比較 MMF の% に基いて 7 の群にわけ MBC の分布をみると、次のようなことが明らかとなる。すなわち MMF が正常で MBC の不良な例は全くないが、逆に、MBC は正常でも MMF が限界値以下を示す例は 10 例あまりみられ、とくに MMF 41~50% の間に多いことが目立っている。これらの症例は、X 線写真上重症に属する者が大部分で、ガス混合指数や残気率の点から気腫傾向を思わせる者が含まれている。このことは、さほど高度でない閉

塞障害は、MBC は見逃し勝であるけれども、MMF は鋭敏に発見するという Leaullen らの提唱とよく一致する。次に時間肺活量 1 秒値との比較を行つたが、MMF のよくなるに従って TVC もよくなる傾向がみられるにすぎず、正確な結論は見出しえなかつた。これは、時間肺活量の持つ欠点、すなわち測定の起始部を定めがたい例があるという患者側からの因子や、たとえ記録曲線の上で定めたととしても実際には正確を期しがたいという、スピロメーター自体の持つ力学的な制約に基くもので、健康者においても同様なことがみられたわけである。最後に MET との関係を図 11 に示した。MMF 50% 以下で MET も 150% 以下のもの、つまり呼出時間は正常でも呼出量の著しく少ない例が数例あるが、これらはいずれも肺活量著減者であり、時間肺活量はほぼ正常であつた。IV. 結語: Leaullen らによつて提唱された、1 回最大努力呼気曲線の新たな分析法としての MMF を、日本人健康者について測定し、その年令別平均値を出した。肺結核患者 109 名について MMF をしらべ、時間肺活量や MBC に比し、より簡単で鋭敏なすぐれた検査法であることを認めた。

〔座長報告〕 座長 笹本 浩

A. 各演題の総括。161 席伊井さん (慶大) は高年者肺結核の肺機能を調べ、拘束性障害と分布障害の混合型を多く認め、これは肺の線維化に基くものとした。また、X 線上必ずしも病変を見なくとも、この線維化による肺機能障害が存することを強調した。162 席横山さん (慶大) は換気予備率 70% 以下を一応 Pulmonary cripple とし肺気量分画、換気諸量、肺泡機能の成績からして、これを 3 群に分け、とくに高度の者は拘束性障害に分布障害を加味していることを述べた。また、気道感染の意義を重要視した。163 席牧野さん (北海道二療) は Bronchospirrometry の成績と X 線所見との関連を求め、一般に浸潤期の吸収は肺機能の改善をきたし、結核腫の空洞化は肺機能に著変を生ぜず、また、肋膜ベンチのみの存在側は肺機能の回復がみられないとした。164 席佐治さん (大阪医大) は反覆呼吸式肺機能検査法 (ORT) の成績と、Trudeau の X 線分類とがおおむね平行関係にあり、本法は胸部手術の適応、予後決定に役立ち、肺泡気一動脈血間 O_2 分圧差と相関あり、また、過去に広範な病巣を有したと思われる場合には、病巣吸収後でも ORT は障害を示し、以上のことから本法は臨床的総合的に O_2 摂取機能を検しうるものとした。165 席滝島さん (東北大) は、肺結核は肺気量分画、MBC、肺内ガス混合オキシメーター等からみると気腫像は少ないが、換気速度曲線では気腫化の傾向が見られ、全肺圧縮率曲線、食道内圧、気流抵抗からみると線維化の像が見られるとし、以上の事実から結核肺は肺線維症を基盤にした気腫性変化に基くと考えた。166 席武田さん (遠賀療) は

Leaullen and Fowler の Maximal Midexpiratory Flow (MMF) と Midexpiratory Time (MET) を追試し、これらはMBCとよく相関し、また肺結核の病状とも平行し、Tiffneau test よりも鋭敏で患者の消耗も少なく測定容易な臨床的検査法であるとした。以上の諸演題を通覧し、座長はとくに下記の3点を共通問題として取りあげて、各演者の討論を願った。B. 肺結核のX線学的所見と肺機能。X線所見の高度となるとともに肺機能も障害著明となるのが通例ではあるが、肋膜ベンチ、気腫化、線維化等では必ずしも現在のX線分類とは一致しない。これは現行のX線所見の分類あるいは読影が主として病理学的見地によつてゐるからである。今後は胸部X線所見の生理学的読影法、あるいは生理学的因子を加味した分類法、ないし撮影法も考慮されなければならないであろう。C. 気流に関する諸問題。AVI, Timed VC, MBC, MMFとMET, Tiffneau 値, VCの直線量, Pneumotachogram, Compliance, Air

trapping 等、気流に関する諸問題が種々討議され、なかにはMBCは過去のものであるとの意見まで出て、有益な、かつ興味ある話合いが行われたのであるが、主として気流を表現すると思われるこれら諸因子の臨床的応用価値と真の肺生理学的意義については、なお今後の研究を要する点も少なくないので、今日早急に結論的の事項をひき出すことは見合せた。D. 肺胞機能。ガス分布、血液分布、肺胞透過作用まで検査しなくては真の肺胞機能は握みえない訳であるが、これをすべて行うことは臨床的になかなか繁雑であるので、これらを総括して観察する臨床的方法という意味で佐治さんのORT、滝島さんの閉鎖回路法、横山・伊井さんの分布曲線とオキシメーター・レートなどは有意義と考えられる。しかしながら、こういう方法による成績を評価するときは、常に真の肺胞作用、すなわち Distribution, Perfusion, Diffusion を考慮において行うべきことを忘れてはならない。

シンポジウム (20) 術後肺機能

167. 結核肺手術後遠隔時に於ける心電図の変化及心肺機能に就て 根元儀一・小林信三・上原正夫・古藤憲二・浅井末得(浦和市立結核療) 山川邦夫・北村和夫(順天堂医大第二内科)

結核肺手術後の循環系に及ぼす影響については心電図等の検査による1年以上の長期観察例は比較的少なく、ことに右側胸腔誘導による変化とくに右脚ブロック、右室負荷像を中心とするものはきわめて少ないようである。われわれはこれらを中心として検討し、併せてごく簡単な心肺機能検査を実施したので報告する。研究の対照となつたものは当療養所において肺手術を行つた119例で葉切以下の小肺切除を行い追加胸成術のないもの59例をA群とし、追加胸成術を加えたもの35例をB群とし、胸成術だけのもの25例をC群とした。そして同一患者について術前術後1週、1ヵ月、3ヵ月、6ヵ月、1年および2年にわたり心電図を撮り検討し、さらに、簡単な心肺機能検査を、術後1年以上を経た94例について実施した。術前の肋膜ゆ着の有無、および程度は、開胸手術時の所見によつた。成績：術前の電気的位置は、3群とも約、80%前後に垂直位、または半垂直位を示した。スライドのごとく術前と変わらないものおよび術前に復するものを合わせると3群とも80~90%で、術前より6ヵ月後までの推移は3群ともに術後水平位傾向となり徐々に垂直

位傾向に戻るものが多く見られた。以上のごとき傾向を見出せぬものは術後肋膜ゆ着、とくに縦隔洞肋膜ゆ着高度となつたものに多いようであつた。(スライド)移行帯の変化は術前と6ヵ月後を比較するとA群では術前と変わらないもの、および術前に復するものを合わせると56%でB、C群に比し多く、術前に復さないものはA群すなわち葉切以下の切除群では術側移動が多く、B群すなわち追加胸成群では一定の傾向なく、C群すなわち胸成術だけの群では健側移動が多いようであつた。(スライド)不完全右脚ブロック型心電図についてはこれを3群に分類した。すなわち標準第一誘導とV₁とにおいて幅の広いSが存在しV₁あるいはV_{3R}のRまたはSに結節分裂があるものをI群とし、late Rの認めるものをII群とし、さらにlate RのRの著明に大なるものをIII群としてA,B,C群について比較検討すれば、(a) 術後初めてI群の出現したものはA群3.4%、B群8.6%、C群になくこれら5例中4例は葉切または区切とS₆切除を同時に施行したものであつた。(b) 次に術後初めてII群またはIII群の出現せるものはA群3.4%B群8.6%C群4%で、これら6例中4例は40才以上の者で肋膜ゆ着とくに縦隔洞肋膜ゆ着の高度となつた症例に多く見られた。(c) 次に術前よりI群を認め術後II群またはIII群の出現したものはA群3.4%、B群5.7%、C群12%でC

群に多く、また術前よりⅡ群を認め術後Ⅲ群の出現したものはA群3.4%でB、C群にはなかつた。これらの変化は3～6ヵ月頃よりむしろ術前に復する傾向があるように思われた。このような可逆性の変化は40才以下の者に多く見られ手術量、罹病期間等には関係がないようであった。次に V_1R の増高、 $R:S$ 比 >1 であること、Tの変化などから術後1週目におこ心電図上右室負荷像と認めたものがあるが大部分は1ヵ月以内に回復した。しかし、その後もなおこの変化の残存したものはB、C群におおの1例を認め、B群の1例は術後気管支瘻を起したものであり、C群の1例は重症例であつた。(スライド) 術後1週目にST低下を認めたものがあつたが大部分は1ヵ月以内に回復した。術後1年を経てなおSTの低下を認めたものはBC群に各1例を認め、B群の1例は術後シューブを起した症例であり、C群の1例は術前巨大空洞を有する重症例であつた。また術後1年を経過してPⅡPⅢの増大を認めたものはスライドのごとくC群に多いようであつた。これらSTおよびPの変化はいずれも術前後または術後肋膜着高度となつた症例および合併症を起せるものであつた。(スライド) われわれは簡単な心肺機能検査としてスライドのごとく7項目につき検査を行い、運動負荷はMASTERのTwo step test 1分半施行し一応7項目全部正常値のものを良とし、全項目病的値のものを不可とし、その間のものを可として判定し、各群について比較検討すれば不可はA群になくB群7%、C群14%でこれら5例すべては心電図上ST低下、不完全右脚ブロック型像、右室負荷像等がなお残っていた症例であつた。

168. 肺切除術被術者の作業能力について 庄中健吉 (日本鋼管鶴見病) 鈴木武夫・重松逸造・川森正夫・石川清文(国立公衆衛生院)

さきに、肺結核患者の作業能力に及ぼす影響に関する研究の第一次調査として、胸廓成形術被術者の作業能力とくに心肺機能を調べて、第30回日本結核病学会総会において発表した。今回は引続いて、肺切除術を受けたものについて同様の検査を行つたので、前回の健康対照者、胸廓成形術被術者の検査成績と比較して発表する。被検者は肺切除術を受けてすでに就労中のもの20名(うち7名は補正成形術を受けている)で、術後の経過年数は1年ないし2年5ヵ月、平均1年10ヵ月である。① 検査項目。(a) 身長、体重。(b) 肺活量; 最大換気量死腔増加試験(1,500cc)。(c) 運動負荷試験; 高さ30cmの階段昇降毎分25回、5分間連続、脈搏・呼吸数・呼吸量の変化。② 検査成績。(a) 肺活量; 健康群、切除群、同加成形群、成形群の順に、小さい平均値を示している、検定をすると、健康群と切除群の間および切除群と成形群の間にはそれぞれ有意の差がある。(b) 最大換気量; 切除群、健康群、加成形切除群、成形群の

順であり、健康群と切除群の間には有意の差はないが、それらと成形群の間の差は有意である。すなわち切除群は肺活量では健康群に劣るが最大換気量は同等に保たれている。また、肺切除のみの群と、補正成形を受けた群との間の差が大きい。(c) 死腔増加試験; 1,500ccの死腔を負荷を与えた時の呼吸数の増加は健康群と切除群はほぼ同様であつて、成形群より増加数が少ない。(有意差) また、呼吸量の増加比も、切除群は健康群とほぼ同じで、成形群に較べて有意の差をもつて少ない。以上肺の換気能力を示す検査では、肺活量を除いて切除群は健康群と同等の能力を示している、成形群より著しく良好である。また、補正成形を受けた群は、然らざるものに比して換気能力が悪い。(d) 運動負荷試験; 運動負荷中の呼吸量増加は、切除群が最高で、5分後においてもなお上昇曲線を描いていて、健康群、成形群が3分で定常状態に達しているのと較べて対照的である。運動終了後の回復状況も悪い。また運動後の脈搏数の回復も他群に比して劣っている。運動時の換気予備率は健康群、切除群、成形群の順に低下してゆく。このように切除群が、肺換気能では健康群と匹敵して成形群より良好であるのに、運動負荷による呼吸量、脈搏の増加が著しいのは、術後の経過年数が短いので、全般に運動に出来ないためであるとも考えられる。このことは安静時の脈搏数が、切除群において、健康群、成形群に比して、有意の差を以て多いことから、あるいは心機能が十分に回復していないことも関連して考えられる。③ 総括。肺切除を受けたものは、健康対照者に比し肺活量は劣るが、最大換気量、死腔増加試験はほぼ同等の成績を示している。補正成形術を加えられたものは、一般に換気能が劣る。運動負荷による呼吸量、脈搏の影響は成形群よりも悪い成績であるが、これは術後経過年数の短いため、体力の労働馴化が不十分なことの原因しているのではなからうかと考えられる。

169. 肺切除術前後に於ける左右別肺機能の検討(第2報)(特に肋膜癒着の影響について) 内匠昭・佐藤襄二・竹内惣二・三木秀夫・梅田博道・江草賢次(愛媛県立新居浜療)

① 緒言。肺切除術の普及に伴い、左右別肺機能検査の重要性は、広く認識されつつあり、幾多の業績が発表されている。われわれも昨年度本学会において、肺切除術前後における左右別肺機能の検討を行つた。一方肺機能を障害する因子は肺の気腫化、線維化および気道の変化に集約されるが、肺結核症における肺機能障害の第一の因子は肋膜の変化である。Gaenslerも左右別肺機能検査で肺内病変による機能障害の程度は比較的少ないが、肋膜合併症があると、機能低下が著しく、肺切除後の機能低下の主因子も手術により生じた肋膜合併症であると述べている。われわれは、今回肺切除術前後の左右別肺

機能と肋膜癒着の関連について検討した。② 実験対象および実験方法。愛媛県立新居浜療養所において肺切除を行った500例について肋膜癒着の頻度を検討し、そのうち350例について左右別肺機能検査を行った。その年齢分布は14才より55才までである。術後検査は4～6カ月で行った。肺切除の術式は全摘6例1.2%葉切128例25.6%区切294例58.8%部切72例14.4%である。検査にはカーレンス・カテーテルをX線透視下に押管し、ベネディクトロス型レスピロメーターを用いた。③ 検査成績。(a) 癒着の頻度：以下述べる肋膜癒着の有無および程度は開胸手術に際し確認したものである。全症例500例中癒着高度のもの38%軽度のもの50.6%ないもの11.4%であった。ここに肋膜癒着高度とは、全面に線維性癒着のあるもの、肋膜外剝離を要したもの、剝皮術施行のものであり、癒着軽度とは、線維素性および索状癒着のあるものである。(b) 術式別の検討：術後肺活量減少量の術前値に対する比を減少率とした。術式別に比較すると、葉切群が最大であり、そのうち補成施行群が最も高い値を示し次いで区切後補成施行群、区切後補成非施行群、部切後補成非施行群の順であった。また酸素採取量は肺活量減少とはほぼ同様の群で減少していた。(c) 剝皮術前後の検討：剝皮術施行群は他の一般切除例に比して術前肺機能低下の高度なものが多いが、術後かなりの回復を示したものが少なくない。さらに剝皮術後再膨脹良好な群と不良な群とを比較検討した。術側肺活量は前者は術後増加し、後者では著しい低下を認めた。換気量は再膨脹良好な群では術後増加したが不良な群では、減少した。酸素採取量はともに減少したが、膨脹良好な群では減少が軽度である。術前肋膜癒着の存在により生じた換気不全は剝皮術後再膨脹良好の場合はかなり回復するが再膨脹不良の場合は、機能改善が少ない。(d) 肋膜癒着と術前後の変動：術側肺活量は一般に術後減少したが、術前癒着のある群は、その程度にかかわらず、ない群に比して減少が甚しい。また再膨脹良好で補成を要しなかった群は、再膨脹不良で補成を要した群に比して減少が軽度である。なお術前癒着高度で補成を要した群は最も減少した。術前癒着を認めず、しかも術後再膨脹悪く補成を要した群は切除範囲の大なるものであった。対側肺活量はともに減少したが、いずれも癒着の程度に比例していた。補成群は非補成群に比して減少がやや大である。換気量に関しては術前後および癒着の有無により大きな変動をみなかった。非補成群は減少が軽度かむしろ増加している。補成群では、術側は減少し対側は不変、または軽度増加している。術側酸素採取量は術前すでに癒着の程度により減少しており、術後は、補成群が非補成群に比して減少している。一方対側酸素採取量は癒着の程度による差は認められないが、術後いずれも増加している。次に術直後においては、術側肺活量が著明

に減少しているのに対し、対側はむしろ増加し、換気量、酸素採取量も同様であった。(e) 癒着の程度と術後再膨脹の可否：500例中補成施行は190例38.0%、非施行は310例62.0%、補成施行例中癒着高度のもの64.1%、軽度31.3%、認めぬもの4.6%である。④ 考按ならびに結語。われわれは肋膜癒着の肺機能に及ぼす影響を左右別に考察した。肺活量については、補成の有無よりもむしろ癒着の有無が大いに影響し癒着群は、ない群に比し減少が大きかった。対側の態度も癒着の程度に比例していた。換気量は癒着の有無による変動はとくに認められなかった。酸素採取量は術側において術前癒着の程度によりすでに減少しており、術後は補成の有無により減少の差が認められた。術直後における健側の態度は術側が減少しているのに対し増加しているのは肺の代償性機能を示すものである。剝皮術は肺の拘束性変化を緩解し肺機能をかなりに改善せしめうる。換気量は著明に増加するか酸素採取量の回復は著明でない。肺結核症において肋膜癒着はかなり高率に存在し機能障害の第一の因子であることを確認した。術前の癒着は肺機能を大きく障害するが術後にもその影響がみられた。

170. 肺切除後の換気より見たるリハビリテーション (特に肋膜癒着の影響について) 竹内惣二・佐藤襄二・内匠昭・三木秀夫・江草賢次・梅田博道 (愛媛県立新居浜療養所)

① 緒言。肺結核症が、今や治癒せしめうる疾患となつた以上、リハビリテーションの問題こそ、結核診療における第一の問題である。ことに外科的療法は不可逆性の変化を与えるのであるから、病勢予後とともに機能的予後に対し、術前に十分なる検討を要することは論をまたない。肺結核症において、機能を障害する第一の因子は、肋膜の癒着であり、肺切除後に生ずる機能低下も、主として手術により生ずる肋膜合併症に基因する。ここにわれわれは、肺切除術後の換気諸量を測定して、術後の回復経過を追及し、殊に肋膜癒着の術後経過に及ぼす影響について考察した。② 症例および実験方法。われわれは現在、肺切除術の術前後に、全症例に対しルチン検査として、肺活量、最大換気量、その他に安静時および運動時換気量を測定し、換気予備率、運動指数、気速指数、時間肺活量および換気指数を計算しており、これらにより、術前には手術適応を決定し、術後には退所および復職の基準としている。また、かかる換気諸量の低下せる症例に対しては、さらに残気量、残気率をも検討している。愛媛県立新居浜療養所において、昭和28年9月より昭和31年11月までの間に施行した、肺切除術500例について検討した。肺活量、最大換気量は、ベネディクトロス型レスピロメーターを使用し、運動負荷は、マスターの階段試験を行つて測定した。症例の内容は、術式別にみると、全摘出6例1.2%、肺葉切除128例

25.6%, 区域切除294例58.8%, 部分切除 72例14.4%である。また肋膜癒着の有無, 程度および部位は開胸手術により確認した。その結果は, 癒着高度のもの38%, 癒着軽度のもの50.6%, 癒着を全く認めなかったものは11.4%にすぎず, 肺結核症において, 肋膜癒着の発生頻度は極めて高いことを知った。ここに癒着高度とは全面に線維性癒着のあるもの, 肋膜外剝離を要したもの, 剝皮術施行のものであり, 癒着軽度とは線維索性および索状癒着のあるものとした。③成績。(a) 肺切除前後の検討。術後一般に肺活量の減少は, 最大換気量の減少より大きく, したがって気速指数は, 理論的正常値 1.0より大きく, また肺活量がかなり低下した症例でも, 換気予備率は85%以上で, 自覚症状として呼吸困難を来した症例はなかった。(b) 癒着の程度との関係。癒着の程度により術前後の換気諸量の変動を見ると, 癒着高度の群は術後低下度が大きい。また術前値にて, 癒着のないものは, 換気指数および肺活量の予測値に対する比は, ともに75%以上であった。(c) 術後残存肺再膨張の可否について。葉切以下の小切除では, 術後肺機能を決定する因子は, 術式(切除量)ではなくて, 術後の再膨張の可否, 肋膜癒着の程度に関係する。① 補成不施行群では, 葉切, 区切および部切における差は認められない。② 補成施行群では, 肺活量, 換気指数ともに葉切群は他群より低値である。③ 補成施行群と不施行群における差は, 換気指数にてなく, 肺活量において前者が著明に低値である。(d) 片側手術と両側手術。全症例500例中, 両側手術は35例, そのうち同時手術は4例である。これらのなかに換気指数50以下のもの5例認めた。しかし術後の換気能力を左右するものは, 切除量より術後に生ずる肋膜の変化に主として関係すると思われる。(e) 術後経過と肺機能回復。肺活量は, 術後4ないし6ヵ月までに著明に回復し, 最大換気量, 換気指数はともに術後2ヵ月にすでに, 術前値にまでは回復する。(f) 肺機能よりみたるリハビリテーション。われわれは退所者の機能判定基準として, 前述の換気諸量を, 肺活量80%以上換気指数80以上をA群, 肺活量65%以下換気指数50以下をC群, その中間をB群のごとく3群に分ち, A群は完全就労可能, B群は中労作可能, C群はただちには就労不適として取扱っている。これによると昭和31年12月現在の退所者は, A群47.4%, B群36.3%, C群16.3%であり, 退所後のアンケートでは, 社会復帰および予定が71.9%自宅療養中が16.5%であった。上記のC群は, 血胸, 術後気管支瘻, 再膨張不全, 横隔膜神経切除術施行等, 肋膜変化が著明であったものが大部分であった。④ 考按および結語。術後の能力を安全ならしめるため, 術前に充分な検査を行うべきだが, 手術がきわめて安全であり, また症例の多い現在, 全症例にくわしい検査は不能であり, また必要を認め

ず, 前述のわれわれの検査で十分であると思う。ただ心肺性危機線以下の症例にはさらに精査を要する。

171. 胸廓成形術施行後に於ける肺能力と予後 奥井 津二・野崎正彦・安藤喜八(国療村松晴嵐荘)

化学療法の出現によつて結核の死亡率は著明に低下した。また外科技術の進歩により手術の安全性も高まった。したがって今後における治療上の重要な問題としては肺機能の保護ということが考えられる。われわれは従前からこの問題について研究を進めてきたが, 今回は胸成術に関する研究結果について述べる。手術後経過が2年以上17年に及ぶ1,013例については, 就労が67%, 結核に原因した死亡が13%であった。このうち昭和20年以降に手術が行われた男子603例中, 手術死, 事故死を除き経過のはつきりした450例について肺能力と予後との関係を, 化学療法非使用群(A群)と使用した群(B群)とに分けて分析した。肺能力算出にあたっての標準肺活量は船津氏の式によつた。その結果を要約すると; ① A群ではB群に比して死亡率が高く, B群では療養率が高く, 就労率は両群に大差がない。この傾向はとくに術前病状が重い程著明である。② 死亡率は肺能力の低下するに伴つて高くなり, -50%を超えると急激に増加し-70%以下のものはA群で55%に達するが, B群では25%である。就労率をみると, A, B両群に大差は認められない。療養者の数はB群に多い。このことは肺能力が著明に低下しても, 化学療法の掩護によつて, 肺結核の増悪, 肺外結核合併症の悪化による死亡をまぬがれて, 生きているということを物語っているものであり, このなかにいわゆる呼吸性不具者として療養をつづけているものが含まれているものと考えられる。③ 肺能力が-50%以内に保持しえた症例においては両群とも95%が, 就労または就労しうる状態に達しており, その成績はきわめて優秀である。④ 肺能力が-50%以下に低下したもののについて術前術後の肺能力低下の原因を検討した結果によると, 対側肺にも虚脱療法を行つたものが大部分を占め, ことに人工気胸術施行後における肺形成が大きな原因となつている。⑤ 一方-50%以下に肺能力が低下しながらも就労しており, かつ職業のはつきりしている118例について見ると, 筋肉労働を主とするような職業は少なく, 肺能力の低下を労力を要しない技術によつて補っているものが目立ち, 職種によつては肺能力がかなり低下しても就労しているものがあることがわかった。以上のように考察した結論として外科治療完結後の肺能力が-50%以内に止まっている場合には就業上ほとんど何らの配慮を必要としないが, 肺能力が-50%から-70%に低下すると, 化学療法の掩護によつて, 結核の増悪による死亡はまぬがれるが, 特別な技術をもたない限り就労は困難となり, -70%以下では多くの場合就労は困難であるのみならず, 死亡が急に増加する。した

がつて、治療計画を立てるにあたっては、社会復帰後の就労条件をも考慮して肺能力を-50%以内に保持するように努力する必要があると考えられる。

172. 結核回復者の社会復帰と其の労働能力の肺機能学的検討 森万寿夫・天本英世・田中恭之助(九電病院) 長野準・岸川利行・倉富満(九大結研)

肺結核の治療は化学療法や外科療法の著しい進歩によってその成績を著しく改善した。しかし外科療法は呼吸機能の損失をきたし結核合併症が心肺動態に及ぼす影響の大なることもすでに周知の事実である。したがって結核症の治療および合併症による機能障害を最小限に止め労働生理学的見地より Rehabilitation を検討することは結核治療の重大な指標である。結核回復者の復職と労働の管理に万全を期するためには病巣の臨床的安定とともに生活機能の吟味が為されねばならない。結核回復者の作業能力に関しては山本、加納、笹本らの主として運動負荷による心肺動態からの考察が見られる。われわれも各種の運動負荷による気相血液相の変動をとくに笹本の Ventilation Index を中心として吟味し作業能力を測定した。さらに、この同一運動負荷試験を出勤時と、8時間労働後の退社時に検査し、日常の労働による疲労が心肺生理に及ぼす影響の有無を検討した。検査方法および検査対象。九州電力社員で部分および区域切除18例、肺葉切除7例、肺切+追加成形11例、両側肺切3例、胸成術12例(肋膜外充填術1名を含む)、肋膜肺底(比較的高度の者のみ)18例で対照として健康者16例を選び、Benedict-Roth 型 Respirometer により肺容量を、またこれに Soda lime を入れ O_2 呼吸を行わせることによって 1 step test (RMR 2) 2 step test (RMR 4) 鉄棒保持 2 step test (RMR 6) の運動を負荷し、さらに Ear Oximeter によって運動負荷時の Oximeter Rate を調べた。検査成績および考察。① 換気指数と年令との関係。健康成年男子についてみると年令の増加による肺機能の低下と相まって作業能力の低下して行く様子を換気指数はよく表現しているものと思われる。② 各療法別に換気指数の平均値を比較すると RMR 2 では健康者103で、その変動範囲はすべて90以上である。80以上は全く健康者並みの重労働可能とされているが、われわれの成績では90以上を重労働可能とし80~90を強労働可能すなわち極く軽度ながらも健康成年男子よりも低下していると考えた方が良いと思われる。肺切除、胸成術、肋膜肺底等の換気指数に関しては諸家の成績とほぼ同様である。③ 肺活量と運動指数。MBC と運動指数の間にはいずれも比較密な負の相関関係がある。④ 肺活量と換気指数。MBC と換気指数の間にはいずれも正の相関が認められる。すなわちガス相の呼吸機能を代表する肺活量とMBCの値によって一応作業能力の大路の推定ができるものと思われる。⑤ 3種の運動負荷におけ

る換気指数と運動換気量の関係は運動負荷が強くなるほど相関係数が大となる。すなわち作業能力の落ちた人程運動負荷が強くなるに従い、より多くの換気量を必要とすることが判る。Warring は Walking Ventilation は胸成術前後を通じて大略一定に留ることを指摘しその人の必要換気量の基線として用いられることを主張したが、われわれの成績の示すごとく胸成術等により作業能力の低下した人では同一運動負荷に対して術前よりも術後の方がより多くの運動換気量を必要とすることは明らかである。もちろん歩行試験程度の軽度の運動負荷では運動換気量の増加も著明ではないにしても術前術後における運動換気量の変動に関して上述のごとき関係を認めえた。⑥ 運動負荷による呼吸数の増加数と換気指数。換気指数の低い者ほど呼吸数の増加が大である。すなわち作業能力の低下した者ほど運動換気量は増加し、呼吸数も増してすぐに喘ぎ始めることを示している。⑦ Recovery Index と肺活量。Recovery Index とMBC Recovery Index と Ventilation Index, いずれも RMR 2 で軽度の負の相関があり RMR 4 では有意の関係はなく RMR 6 では全く相関を認めえなかつた。⑧ 換気指数と運動負荷時の Oximeter Rate。RMR 4 の運動負荷を与え Oximeter Rate を観察した。73例中19例は運動負荷にもかかわらず O_2 Saturation はむしろ増加した。残る54例では換気指数の低い者ほど O_2 Sat. の低下も著しい。⑨ 脈搏増加数と換気指数。RMR 2 においては1%の危険率RMR 4 では5%の危険率で有意RMR 6 では有意の相関は失われる。すなわち脈搏数の増加には一定の限度があり作業時の O_2 摂取に対しては循環面の余力は換気面のそれよりも少なく、換気能力の低下は最も作業能力の低下をきたす原因となることが考えられる。⑩ 労働能力測定の簡便化。換気指数は作業能力をよく表現することは上述のごとくであるが RMR 2, 4, 6 の負荷によって得られる換気指数の3者の関係を検べると甚だ密な相関関係があり RMR 4 の Test のみにて十分、他の2者をも代表しうらと思われる。⑪ 疲労と肺機能。疲労の本態は今なお不明であるが8時間の労働が心肺動態に及ぼす影響特に運動換気量、運動負荷中の O_2 摂取総量、Oximeter Rate、換気指数等の諸因子について検べるに出勤時と退社時の測定値の間には平均値の差の検定によるも有意の差は見出しえなかつた。すなわち日常生活の疲労という delicate な体内変化は心肺動態の Net Result には表現されないもののように思われた。⑫ 換気指数の信頼度。以上のごとく換気指数が午前午後の測定において有意の差がないとすればこの2回の同一検査における測定値の差の絶対値は RMR 2 では平均4.6であり結局換気指数の測定に当つては、得られた値に±5程度の誤差を考慮すべきことを知つた。以上の検討に併行して倉富は運動予備指数 (Exercise

Reserve Index) の概念を得て目下検討中である。

〔発言〕 笹本浩 (慶大内科)

換気指数は2つの事柄を示しうると考える。すなわち (a) 作業能力, (b) 術前の適応 (トラコでは55, 肺切では45)。しかしこの指数は血液相諸因子との相関はきわめて深いことを認めている。ただ本指数がもつともよくあてはまるのは、肺結核のごとき拘束性障害を主とする場合であり、肺気腫のごとき分布障害を主とするときには、なお検討すべき点もあると考える。本指数90以上は健康人と何ら異なることなく、重労働を行いうる。

〔座長報告〕 座長 卜部美代志

わが国の切除を主とする肺結核外科治療も数年を経た。その研究経過をながめるとまず始めに切除が肺結核治療として妥当であるかを確め、次にその適応が論ぜられ、今日術後の状態ごとに被治療者の社会復帰ないし就労をいかに処理するか、これに科学的基準を求めるために心肺機能等を追求する段階に達した。本学会においても浦和市療の上原、日本鋼管病院の庄中、新居浜療の内匠、同じく新居浜療の竹内、晴嵐荘の奥井、九電病院の森ら6人の諸氏はこの同じ方面の研究をよせられ、この問題についてのシンポジウムにおいて論議された。その討議の要点を述べる。電気心電図で観察すると現在一般に対象とされるような肺切除患者に手術が行われる限り、術後に不完全右肺ブロック像、右室負荷像が一過性に現われるが全く可逆的で、心電図からみれば Rehabilitation の支障となる所見はみられない。肺切除患者の心肺機能は一般に成形術をうけたものに比べて良好であり、体力の労働馴化が十分に行われると相当量の肉体労働に耐えうるようになるものと考えられる。しかし肋膜の癒着肥

厚は術後肺機能障害の第一の因子であることを確め、これに対する注意を喚起した。Rehabilitation を目途してこの術後肺機能においては運動その他の負荷機能検索は不可欠である。その意味において負荷試験を加味して現わされているいわゆる「換気指数」は参考になる。シンポジウムの member は換気指数と他の種々の機能や因子との関係を検討された。今日一般に行われている肺切除の適応ならびに術式の限りにおいては術後すでに4~6カ月で換気指数は平均70に達し、この点では中労働可能の域にあるものが大部分である。また自家症例の成績から換気指数の平均値を計算すると90以上が重労働可能、80~90を強労働可能すなわちごく軽度ながら健康男子よりも低下した労働量となり、従来いわれているよりも指数値を多少ひきあげることの方がよいとした。なお換気指数計算にあたりRMR 4のtest のみでRMR 2, 6の2つを代表しうることからかくして簡便化しようとの意見も提出された。要するにこれらはいずれも現在の術後患者の機能から理論的に導いた数値でこの基準に基き、治療対象となつた結核病巣の状態をも勘案して Rehabilitation を実施に移し、その成績に鑑みて最終的結論を求めるのは今後のことに属する。とくに Rehabilitation の基準となるべき術後肺機能の検査法はもつとも簡単でしかも要点をついた方法が望ましい。しかしそれに到達するまでにはやはり種々の検索法が行われてそれらの比較の後に決定すべきである。今回のシンポジウムでは気相方面の検索が主として討議された。いわゆる換気指数には気相のみでなく液相の状態も反映されているとは考えられるが、今後さらに液相検索をも加えて正しい Rehabilitation の基準を求める方向に進めたい。

外科療法

173. 病理組織学的所見よりみた肺門リンパ節摘出術の意義 道駄祐二郎・物部長暢 (慶大外科) 久田太郎 (慶大病理)

われわれは、さきに成人の縦隔肺門リンパ節結核について、臨床症状と手術所見を中心にして述べたが、今回は摘出したリンパ節の病理学的所見について報告する。① 検索材料。検索材料は、X線上肺病巣は軽度であるかあるいは認められず、縦隔および肺門部に高度のリンパ節腫脹を認めたため、リンパ節摘出術を行つた17例中15例における55コである。これらのリンパ節は1コだけの場

合もあるが、大部分は多数のリンパ節からできた腺塊である。このうちには周囲組織との癒着が高度で、全体としての摘出が不能であつたため、内容の乾酪化物質だけを搔把したものも含まれている。② 検査方法。10%ホルマリン液で固定し、ヘマトキシリン・エオジン染色、マロリー染色、弾力線維染色を行つた。③ 検査成績。(a) 肉眼的所見。腺塊の大きさは小指頭大程度ものから小児手拳大に至るまでまちまちであるが、55コ中長径2cm以下のものが20コ、2cm以上のものが23コ、乾酪物質を搔把したため、大きさの不明なものが12コであ

る。また個々の症例における摘出数は、1~9コであるが2コ以下の摘出例は5例、3コ以上の摘出例は10例である。剖面をみると、一般に乾酪化組織はすべて被包されている。広範囲に乾酪化したリンパ節が多数集合して団塊状となつているものが多くあつたが、乾酪化したリンパ節が融合し、大きな乾酪巣を作っているものもあつた。乾酪化組織がさらに軟化融解し、膿瘍を作っていたものが4例にみられた。(b) 組織学的所見。おのおののリンパ節は一般に大部分が乾酪化し、正常なリンパ節構造をわずかに残しているものが多くあつたが、なかにはすべて乾酪化して全く基存構造のみられないものもあつた。被包乾酪巣の組織像については、被膜および周囲腺組織における特異性変化が著明で、多数の類上皮細胞、巨細胞が存在し、乾酪性変化の拡大が著しく、活動性の病変が強く、悪化増悪の傾向が強いものが6腺塊にみられ、萎縮した巨細胞あるいは類上皮細胞がわずかにみられるだけで、線維性によく被包された乾酪巣は27腺塊であつた。また治癒および悪化の途上にあると思われるものは10腺塊であつた。乾酪巣は、被膜および周囲組織に活動性の病変があるものでは、大体において、白血球の浸潤が強く、乾酪化組織は軟化し、さらに洞化あるいは膿瘍化がみられた。これに反して被膜に結核性の変化がみられないか、あるいは極めて僅かの変化しかないものでは、白血球の浸潤もみられず、また軟化もほとんどみられなかつた。なお表中不明とあるのは、周囲組織との癒着が強く、1塊としての摘出が不能であつたため内容だけの搔扱に終り、増悪の可能性に関する組織学的検索が不十分であつたものである。個々の症例におけるすべての摘出リンパ節についてみると、その病理組織学的な所見は必ずしも一様でなく、一般に悪化の傾向の強いものからほとんど被包性治癒の状態にあるものに至るまで、種々の段階のものが、種々の割合に混在していた。リンパ腺塊の大きさと悪化の可能性との関係を見ると、2cm以上のものに悪化の傾向の大なるものが多くみられた。④ 臨床所見と病理所見との関連。臨床的にリンパ節腫脹のあるものを、(1) X線上腫脹があり、かつ気管、気管支ならびに肺に活動性の病変があるもの、(2) X線上腫脹を認めるだけのもの、の2つに分けて考えてみると、気管支鏡検査で明らかに病変のあるものでは、その病変を起したと思われるリンパ腺塊の組織像は、気管支の病変の活動性が強ければ強いほど悪化の傾向が強く、特に穿孔盛期のものにおいて最も甚だしい所見を認めた。気管、気管支の単純な圧迫、あるいは、瘢痕性治癒の状態にあるものでは、やはりリンパ節にも活動性の変化はなく、被包性治癒の状態にあつた。またリンパ節腫脹だけで、気管、気管支へ影響を及ぼしていないものは5例であつたが、その中の1例には悪化の傾向の強いリンパ節があつた。ツ反の陽転から手術までの

期間と病理所見との関連をみると、陽転後10数年を経た摘出例においても、なお病理学的に活動性の病変を示すものがあり、このようなものは、初期変化群に属するリンパ節病巣の再燃したものが多いと考えられる。結語。われわれはX線上に高度なリンパ節腫脹をみとめ、かつまた、多くの症例においては、気道穿孔、圧迫、狭窄等の気管、気管支症状を示しているが、肺には高度の病変をきたしていない成人肺門縦隔リンパ節結核症17例に対してリンパ節摘出術を行い、その病理組織学的な検索を行い、次の如き結果を得た。1. 摘出リンパ節は団塊状をなしており、半数以上が2cm以上の大きさで、腺組織の乾酪化は非常に高度で、多くの場合同時に3個所以上の病変があつた。2. 同一症例の各リンパ節の病変の程度は決して一様ではなく、治癒傾向の強いもの、悪化傾向の強いもの、あるいはその中間にあるもの等が混在していることが多くあつた。3. 臨床症状から見ると、気管支ならびに肺に病変のあるもの、特に気管、気管支に活動性の病変のあるものは、ないものにくらべてリンパ節病変の悪化の傾向が強くみられる。しかしながらX線所見以外に臨床症状を示さないうちに摘出した症例においても、病理学的にはリンパ節に活動性の病変をもっており、悪化の傾向の著明なものもあり、保存的に取扱っている時には、さらに軟化崩壊して気道穿孔をきたし、また瘢痕性気道狭窄、あるいは肺撒布をきたす危険があると考えられるので、一応化学療法を使用してもリンパ節の顕著な縮小、ないしは消失がみられないものあるいは気管、気管支、肺等の周囲組織に影響を及ぼしてくるようなものは、摘出術を行うのがよいと考えられる。

174. 化学療法後の遺残肺病巣に対する切除術の適応 特に組織化学的観点並びに化学療法後の再燃率からみた要切除病巣の最小限界 寺松孝・生島宏彦・豊城倍雄・小笠原久三・吉田誠(京大結核外科療法部) 永井純太(財団法人和風会医学研究所附属加茂川病院) 山本利雄(三重大高茶屋分院)

化学療法後の遺残肺病巣に対する切除術の適応を論ずるにあたっては、要切除病巣の最小限界を奈辺に置くべきかを検討する必要がある。昭和28年以降、われわれは切除肺から得た新鮮な乾酪巣について生化学的ならびに組織化学的に検討し、種々の興味ある知見を得つつあるが、今回はそのうち組織化学的観点ならびに化学療法後の再燃率からみた要切除病巣の最小限界について述べたいと思う。さきに報告したわれわれの生化学的研究成績からみても判るように、乾酪巣の軟化融解は乾酪性物質の自家融解によるというよりはむしろ乾酪巣の外部から乾酪巣内に種々の酵素群が進入することによつて招来されるものと考えられる。したがつて乾酪巣の安定度の如何は乾酪巣の被膜の透過性と誘導気管枝の開口の有無とにより決定されるものと思われる。そこで、まず最初に

被包乾酪巣の被膜の透過性について検討したところ、組織化学的にみて、乾酪性物質の周辺部に濃染性の脂質が規則正しく層状をなして配列し、結合繊維被膜の内側、すなわち濃染性脂質層の外側にメタクロマチン陽性物質層が認められる場合には、その乾酪巣の被膜の透過性は著明に低下しており、分子量約700以上の物質は被膜を通じて乾酪巣内に侵入しえないことが明らかとなつたのである。したがってこのような乾酪巣では蛋白分解酵素類が侵入することは極めて困難なわけである。以上の諸成績と、磷酸カルシウムの沈着が乾酪性物質の異物化を促進して乾酪巣の安定化を助長するという事実とを併せて考えて、われわれは乾酪巣の安定化を示す基準として、(1) 乾酪性物質の周辺部に濃染性の脂質層が認められること、および (2) 病巣の結合繊維被膜が完成しており、これに規則正しいメタクロマチン陽性物質層が認められるという2条件が必要条件で、さらに (3) 乾酪巣内にほぼ均一性にカルシウム塩の沈着が認められるということが十分条件であるとしているのである。われわれは以上の判定基準に従い、さらに多数の切除標本について検討したところ、真に安定化しているものはほとんどすべて径1cm大以下のものであることを知つた。径1cm大以上の大きさの乾酪巣では90箇中73箇、約80%に誘導気管枝の開口がみられるという事実を以上の諸成績に比較対照すると、化学療法後の遺残乾酪巣の中切除を要しないものは径約1cm大以下の小病巣だと考えられるに到つたのである。そこで、われわれは以上の組織化学的見地からの知見をさらに臨床成績に比較対照する目的で、いわゆる治療目標点に達した後、化学療法を中止して軽労働に従事し、3ヵ月以上3ヵ年以内を経過した140名の肺結核患者について、それらの原発巣の再燃率を調査してみたのである。表1はその成績を一括表示したもので(表略)、全症例140例中8例、5.7%に再燃が認められる。次にX線的に径約1cm大以上の大きさの乾酪巣と1cm以下のものとに2分して比較検討してみると、表2のように(表略)、前者では7例中3例、42.8%、後者では133例中5例3.8%に再燃がみられ、両者の間に著明な差が認められる。1cm大以上のものが比較的少なかったのは、このような症例の多くがすでに肺切除術をうけていたためと思われる。またここに示した7例は1cmから2cm大までの病巣の例で、その臨床的経過からみて十分に安定化しているかの如く思われたので、そのまま観察されていたものである。それにもかかわらず、約半数近くが再燃しているのであるから、1cm以上の大きさの乾酪巣の再燃率は少なくとも50%以上と考えて宜しいようである。以上の成績は組織化学的検討から得たわれわれの見解が臨床的にも裏書きされたことを示していると思われる。しかしながら、径1cm大以下の乾酪巣の中にも少数ではあるが再燃例が認められている。表3はこ

れらの症例を病巣の散布範囲にしたがつて分類表示したものである(表略)。表のように1区域以下のものでは2.4%の再燃率であるのに対して、2区域以上のものでは7.1%の再燃率が認められる。また径1cm大以下の病巣例で再燃をみた5例では、4例までが2区域以上にわたつて小散布巣がみられたものである。これは病巣範囲が広いものではたとえX線的には小病巣が散在しているようにみえても、事実上は集合乾酪巣である場合もあるため等と思われる。以上の結果から、われわれは化学療法により治療目標点に達した病巣でも、それが径1cm大以上の大きさである場合、またはたとえその大きさが径1cm大以下であつても散布域が2区域以上にわたるものでは、一応切除を考慮して慎重に経過を観察することが必要だと考えている次第である。

〔追加〕 三宅清毅(国療福寿園・九大結研)

肺結核に対する最小切除限界は現段階においては多元的な考案による他はないが本題が切除肺の組織化学と化学療法後の再燃率を中心にのべられたのに対しわれわれは一方においてこの問題の高次的な解決を目的とする基礎的特に生化学的研究を行うと同時に他方症例の1つ1つについて何らかの解答を迫られる焦眉の問題である最小切除限界に関してわれわれが肺切除術を施行した Minimal Case 85例について手術成績ならびに切除肺の病巣所見から考察したのでその要点を述べる。すなわち九大結研田中による切除肺の病理解剖学的な分類上これら85例の Minimal Case が如何なる位置をしめるかを述べ、臨床的には手術成績の検討から「睡いうちに切つた方が成績はよいが危険率は必ずしも低くならぬ」という結論を得た。

175. 肺切除よりみたる肺血管の分岐について 梅本三之助(国療清光園)

私達が肺切除を正確に、かつ円滑に遂行するためにも、また胸部X線写真を正しく診断するためにも、肺血管の分岐を熟知しておくことが極めて必要である。私達は国立療養所清光園において、現在まで肺切除599例を経験した。そのうち左肺221例、右肺330例の上葉を選び、それらの血管分岐を分析し、統計的に観察したので報告する。なお今回は中下葉の例数が少ないので除き、第1報として左右上葉の動脈のみとした。さて右上葉330例のうち、A¹330例中1) 上幹動脈型261例(79%)、2) 上幹動脈→A¹a、A³→A¹b 型69例(21%)である。A²326例については1) 上行、回帰動脈型258例(79%)、2) 回帰動脈型39例(12%)、3) 上行動脈型29例(9%)、なおA⁶との共同幹をなすもの4例あつた。A³320例中1) 上幹動脈型260例(82%)、2) 上幹、上行動脈型40例(12%)、3) 下幹動脈型13例(4%)、4) 下幹上行動脈型7例(2%)であつた。次に左肺221例について、A¹⁺2214例中、1) (a+b)+c型90例(42%)、2) a, b, c型

55例 (25%), 3) a, (b+c) 型42例 (20%), 4) a+b+c 型27例 (13%) であり, なおC 2本の型は9例 (4%), $A^{1+2}+A^3$ の共同幹をなすものは78例 (36%), それに近いものをあわせると112例 (52%) となる。そこで S^{1+2} の区域切除をする場合, 特に癒着の高度の場合 A^{1+2} と A^3 の剝離の際には, 充分注意して剝離しても, A^3 と A^{1+2} の股がさけることがある。私達はこのような例3例を経験した。 A^3 199例については 1) 縦隔面型182例 (91%), 2) 縦隔, 葉間面型17例 (9%), 3) $A^{1+5}+A^3$ の共同幹型は36例 (18%) で, 左上区の区域切除の際も血管損傷を起すことがあるので注意を要する。私達は3例の苦い血管損傷の経験をしたが, すべて血管縫合で成功した。次に A^{4+5} 181例については 1) 葉間面型166例 (76%), そのうち A^{4+5} 型112例 (61%), A^4 , A^5 別々に2本に分れているもの23例 (13%), 3本に分れているもの4例 (2%) で, 以上のうち A^5 より分岐しているもの31例 (16%) で, 左下葉切除の際葉間面を充分に剝離して, A^5 以上の上葉枝を損傷しないように注意しなければならない。2) 縦隔面型28例 (16%), 3) 縦隔, 葉間面型14例 (8%) で, A^4 縦隔面+ A^5 葉間面型7例, A^4a 葉間面+ (A^4b+A^5) 縦隔面型6例, (A^4+A^5a) 縦隔面+ A^5b 葉間面型1例であった。

〔発言〕 久留幸男 (結核予防会保生園)

肺上葉動脈分岐についての研究を興味深うかがった。昨秋の胸部外科学会評議員会の席上, 私は肺動静脈命名につき提案し, 事務を任せられたので, この問題に関心をお持ちの方の御意見, ならびにすでに御命の方があつたらその案を是非御連絡下さるようお願いする。

176. 肺切除90例の臨床的病理学的考察及び遠隔成績 唐沢肇・〇平井五郎 (警視庁東京消防庁府中療養所) 矢島権八 (東京警察病院病理研究室)

昭和28年11月より昭和31年12月末日に至る間の肺切除90例に対し, 臨床ならびに病理学的所見につき術前の化学療法の影響に重点を置いて検査を行った。手術はすべて東京警察病院外科 (吉岡一医長) 医局員によって行われたもので, 同科の行った肺切除術は本症例を含めて約400例に及んでいるが, これらの成績は近い将来同科より発表の予定である。症例は全例警視庁および東京消防庁職員で, 女子1名を除き, 他は21才より47才に亘る青壮年男子であつて, 集団検診により発見されたものが86%を占める。症例の年度別内訳は表に示す如くで, 術後1年以上経過した51例中35例が比較的激務といわれる警察および消防の勤務に服し, 現在まで再発, 悪化を見ていない。術前の化学療法は6ヵ月を一治療単位とし, SM-PAS 併用療法, PAS-INAH 併用療法, SM-PAS-INAH 併用療法の3種を常用し, 一治療単位終了毎に相互に変更, あるいはそのまま継続した。症例によっては以上のほか, INAH, PAS, TB 1各薬の単独療法

をも治療中に挿入した。手術までの化学療法期間は6~28ヵ月に及んでいる。気胸その他の虚脱療法併用例は30例であつた。切除肺は10%ホルマリン水にて固定後, 可及的誘導気管支に平行に薄切し, 主病巣の一部を含む組織片を得, パラフィンに包埋, 薄切し, ヘマトキシリン, エオジン染色, エラスチカ, ワンギーソン染色, 銀染色 (ゴールド・スウィート変法), 必要に応じ限部氏アニリン水フクシン染色, ローダミン・アウラミン二重染色を施し, 乾酪巣内容, 被膜の性状, 周囲肺組織の状態および周囲肺組織中に含まれる孤立性結核結節について化学療法の影響を観察した。主病巣を形成する乾酪巣のうち最大なるものの大きさおよび内容と化学療法期間との関係を肉眼的に観察すると, 表の如くであつて, 内容が膿様からバスター様に至るものおよび明らかに空隙を認めるものを軟とし, それ以上硬いものを硬とすると, 2cm以上の病巣においては長期化学療法施行後もその内容が軟であることが多い。これに反し1cm以下の乾酪巣のみより成っている病巣の内容は硬のことが多いが, この場合は病巣の散布度の影響があり, 小病巣多数が集簇している場合にその一部の軟化が見られた。1~2cmの病巣を主とするものでは, 長期化学療法により内容が硬となつてゆく傾向が見られるが顕著ではない。乾酪巣の状態を病理組織学的に観察したものが表(3)である。乾酪巣のうち, 線維化の強いもの, 内容に軟化, 石灰沈着, 炭粉沈着を有するものを選び, 次にまた乾酪巣内の銀線維, 弾力線維の状態により, I型. 銀線維, 弾力線維消失したもの, II型. 銀線維, 弾力線維が元の肺胞構造の通り残存しているもの, III型. 二次的結核症の乾酪化したもの, の3型に分類, また被膜の性状をI型. 特殊肉芽の多いもの, II型. 特殊肉芽の少ないもの, III型ほとんど, 非特殊肉芽のみより成り, 巨細胞のみ残存しているもの, IV型. 全く非特殊肉芽のみより成るもの, に分類し, それぞれを化学療法期間と対比した。その結果, 化学療法が長期に亘るにつれ, 線維化傾向は増加するように思えるが, 石灰沈着, 炭粉沈着の頻度には余り変化がないように思える。被膜は10ヵ月以上の化学療法例ではIII型, IV型の比率が増加している点より, 化学療法が進むにつれて特殊肉芽が非特殊化する傾向を認める。主病巣周辺の線維化が強く, 治癒傾向の明らかである2例の組織像を供覧する。また1例において径1.5cmの乾酪巣にほとんど全般的に石灰沈着をきたしている像を認めた。これはこの程度の大きさまでは石灰化しうるとの希望を懐かせる所見であると思う。化学療法と周囲肺組織の状態との関係を比較してみると, 16ヵ月以上の化学療法例では周辺の滲出性の状態が無気肺硬化の状態に近づいて行くのが見られる。周囲肺組織中に存在する撒布巣と考えられる結核結節の状態を, I. 中心が乾酪化しているもの, II. 類上皮細胞が主体を占めているもの

の、Ⅲ. 変性した類上皮細胞が中心に僅かにあり、リンパ球浸潤が強いもの、Ⅳ. リンパ球浸潤中に毛細血管、銀線維の侵入が見られるもの、Ⅴ. 線維芽細胞の侵入が見られるもの、Ⅵ. 線維化あるいは硝子化したもの、に分類して化学療法期間と対比してみると、16ヵ月以上の化学療法施行例において特殊肉芽が消失し、線維化する傾向が認められ、また吸収によるためか、結節を認める頻度が少なくなる。以上の点より長期化学療法の効果を病理組織学的に考察すると、その効果は少なくとも特殊肉芽が非特殊肉芽に置換され、類上皮細胞結節が消失、あるいは線維化する時期までは継続すると考えられる。その時期を概略推定してみると18ヵ月前後に相当するのではないかと想像される。しかし個々の症例について見れば未だ特殊肉芽が残存している例が多く存在するので、症例によつてはさらに長期の化学療法も効果を期待されうると考えられる。この点、熊谷教授等が10~21ヵ月の化学療法を有効としているのとはほぼ一致している。

〔追加〕 肺切除術後胸腔内貯溜血液の排液管としてシリコン、ゴム、チューブの試作並びに生体反応について 山名勝 (岡大第一外科・陣内外科)

術後吸引の良否は術後の成績を左右する大切な因子の一つである。肺切除術後胸腔内貯溜血液の排液管として従来使用されているネラトンあるいはマーゲンゾンデは早期に血液によつて凝固閉塞することが多い。この欠点をなくするためシリコンの撥水性、無毒性、かつ、血小板の破壊がおくれ血液が凝固しにくい等の性質に着目し、A.R. Brown, McFarlane 会社の毒性の少ない

Silastic 50および80を用いて適当なる弾力性と硬さを有する内径0.8cmのシリコン、ゴム、チューブを試作した。人間の肺切除術35例に使用した成績は甚だ良好で、術後48~72時間にて血液によつて凝固閉塞したものはほとんどなかった。しかして、シリコンゴムの生体反応について、ネラトンゴム、ビニール管等と比較検討してみた。1) 抜管時、先端についている組織をしらべるとネラトンは血液成分そのままに近いことが多く、ビニール管は淡黄白色の色調を帯び白血球を多数に含んでいることが多い。これらに比し、シリコン、ゴム、チューブは主として漿液とフィブリンの沈着であつて、白血球は最も少ない。2) またこれら各種物質を犬10匹について、左右大腿部筋膜下に埋没し2~4週間後の組織反応をしらべると、ビニールは細胞浸潤多く、結合織の増殖浸潤も著しい。ネラトンも結合織の増殖は著しい。これらに比し、シリコンゴムは結合織の増殖はうすく、かつ、粗であり、細胞浸潤も少ない。3) さらに、犬10匹についてこれらの物質を左右胸腔内に入れ、2~4週間後、再開胸し胸腔内の所見をしらべた。すべて包被されていたが、ビニール管は癒着甚しく結合織の増殖および細胞浸潤が最も多い。ネラトンも著明なる癒着、結合織の増殖を示した。これらに比して、シリコンゴムはうすい結合織により包被せられ、最も癒着少なく肋膜肥厚もうすく、細胞浸潤も少ない。明らかな相異を認めた。以上の動物実験および臨床成績よりして、シリコン、ゴム、チューブは排液管として適当なもののように考える。

内 科 的 療 法

177. 微量排菌に対する研究 (その3) 長期化学療法と微量排菌 権藤祐一・竹下博・永井喬 (国病筑紫内科)

微量排菌者の化学療法についての私等の現在までの成績を要約すると、①厳選された微排者44例に平均8.8ヵ月の化学療法を行うと菌の直接陰転率は97%であるが、その後観察を続けると9ヵ月後には陰転率71%となつた。しかるに化学療法4ヵ月程度の培養陽性者97例では、たとい陰転しても間もなく再陽転する。②前者の場合でも化学療法終了時にレ線上集合陰影 (結核腫を含む) の直径1cm以上のものや結核腫で明らかな巣尾を有するものは化学療法で一旦陰転しても大部分は再陽転する、つまり微排の観点からすればこの状態は化学療法の一応の

限界点であるといえよう。以上のことから私たちは1年以上化学療法を継続した105例中資料の揃つた103例について、主に排菌状況の変化、微排となる時期、結核腫の経過と出現等について検討した。使用薬剤はS.M, P.A.S, INAH, IHMS, P.Z.A等のいずれか2者併用の組合せが大部分でP.A.S, INAH 併用が最も多く(54例)、単独療法はT.B.1の8例のみである。化学療法の種類別あるいは耐性等について分けて考慮するには例数が充分でないので全般的に化学療法の期間によつて眺めてみた。治療開始時重症43例、中等症50例、軽症10例、開始時塗抹陽性62例、培養陽性18例、陰性23例。なお経過中外科療法を行ったものは除外されている。化学療法期間1年19例、1年半まで63例、2年まで12例、2年半まで8例、3