

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ド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、細肥浸潤も少ない。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TB1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

年まで1例である。これを6カ月毎に観察し半年、1年、1年半、2年、2年半、3年の成績をそれぞれa, b, c, d, e, f, とすると、I 線所見好転率は重症群でa-43例中46.4%, b-43例中58.1%, c-40例中72.5%, d-15例中66.6%, e-7例中71.4%, 中等症群でa-50例中44.0%, b-50例中64.0%, c-39例中79.5%, d-5例中60.0%, 軽症群でa-10例中3例, b-10例中4例, c-6例中2例となり、半年と1年~1年半では著しい差が見られる、軽症群で好転率が著しくないのは当初の病像からして当然と言えるであろう。II 排菌状況の変化。塗抹陽性群ではa-63例中好転23.9% (陰転6.4%), b-63例中46.1% (31.8%), c-52例中53.8% (36.5%), d-16例中37.5% (18.7%), 培養陽性群ではa-17例中陰転52.9%, b-16例中75.0%, c-15例中86.6%を示し、前項と同様に1年~1年半のところで好転および陰転がともに著しく、殊に培養陽性群に著明である。なお塗抹陽性から微排となるのはaで1例, bで2例, cで4例であった。また塗抹陽性群中重症38例では排菌の好転がaで15.8% (陰転は2.6%), b-38例中24.3% (18.4%), c-34例中44.1% (29.4%), d-13例中23.0% (0), 中等症ではa-23例中陰転39.2%, b-23例中73.9%, c-17例中70.5%, d-3例はすべて陰転。III 療研の病型分類によると塗抹陽性群中区域性以下の浸潤型17例ではaの菌好転41.2%, b-17例中82.4%, c-11例中72.8%, 大葉性浸潤ではa-13例中38.5%, b-13例中76.9%, c-11例中90.9%, 大空洞型ではa-15例中6.7%, b-15例中13.3%, c-15例中33.3%, 多発空洞型ではa-15例に好転なくb-15例中6.7%, c-13例中15.4%で、当然のことながら大空洞型や多発空洞型では菌減少例が甚だ少ない。浸潤型では空洞型に比し好転率(陰転率)も著しく高く、しかも半年までと1~1年半の成績とに甚だしい差が見られる。なお微排となつたのは浸潤型からa 1例C 2例, 空洞型からI線所見不変のままにCで1例である。IV 結核腫。治療開始時に18例31個を認め、治療中に12例14個が出現したが、aで16.8が縮小、1年で22.6%が縮小1個が消失し、1年半で縮小32.5%, 消失1例、2年では消失なく縮小40%である。結局全45個中消失は径15mm以下で巢尾(一)の2個のみであった。出現14個中7個は区域性浸潤より、5個は小葉性浸潤より、他の2個は硬化性小病巣より変化し、1年までに10個、1年半までに1個、2年までに3個である。すなわち以上の成績から、菌陰転または排菌の好転に関しては冒頭に述べたことと関連して化学療法半年ないし1年未満では不充分であり、また1年半以上の成績がむしろ劣つていることがあるのは、もちろん耐性についての考慮も必要であるが、この時期までも排菌が好転しないという症例個々の性質と、化学療法の限界について考え

るべきであり、また結核腫では15mm以下のものからだけ消失が見られたのであつて、これもまた先に述べた限界点と併せて考慮すべき点があると思う。

#### 178. 老人肺結核の治療 石原国・田中弘道(鳥取大石原内科)

老人肺結核の治療成績の大要は、前回の中、四国地方会に報告した如く化学療法群に比し肺切除および胸廓成形術を行つたものは著明に良好例が多く、化学療法では三者併用群に最も良好例が多いが長期化学療法群では良好例が増すと共に、悪化例の著明なる増加を認めた。また治療前の肺病型を一定にして各種化学療法の治療成績を見ると、ストマイ・バス併用群は6カ月使用例に最も良好例が多く、一方悪化例は他の併用群に比較して多く、ことに6カ月以上の長期使用例に多いことを認めた。これに反し、バス、ヒドラ併用群および三者併用群は長期使用例ほど良好例が多く、悪化例も比較的少ないようであつた。肺結核の治療に当つて、空洞の消失と結核菌の陰性化を目標とすべきことは当然のことであるが、老人の肺結核が感染源として重要な役割を果している点を考えると、とりわけ結核菌の陰性化を計ることは重要なことであり、この観点から各種療法を再検討して、ここに報告する。I 各療法における結核菌陰性化率、および空洞の消失例：安静対症療法においては菌陰性化16.0%空洞の消失は僅か2.0%であつた。化学療法。6カ月以上の使用例について見ると、ストマイ・バス併用群では菌陰性化31.6%、空洞の消失は15.2%であり、バス・ヒドラ併用群は菌陰性化32.3%、空洞の消失16.4%、三者併用群は菌陰性化38.3%、空洞の消失7.1%であつた。内科的虚脱療法。気胸、気腹それぞれ6カ月以上の施行例を選び、化学療法との併用群は化学療法6カ月以上のものを選んだ。内科的虚脱療法単独施行群では菌陰性化は気胸31.8%、気腹44.8%、空洞の消失はそれぞれ23.4%、31.6%であつた。化学療法との併用群は菌陰性化、気胸50.0%、気腹38.2%、空洞の消失は気胸35.2%、気腹36.5%であつた。胸廓成形術においては菌陰性化率69.4%、空洞の消失は80.5%であり、対称として選んだ20才代の胸廓成形術施行例の成績と大差を認めない。肺切除術では術後未だ日浅く経過観察中の11例を除外すれば、結核菌陰性化率81.2%、空洞の消失90.2%であり、対称として選んだ20才代の肺切除施行例はさらに高率を示しているが、これは後述する如く、術前の肺病型および病巣の拡がりにもよるものと考えられる。要するに化学療法では結核菌の陰性化は30ないし40%にしか期待できず、空洞の消失はわずかに15%内外であるに反し、胸廓成形術および肺切除においては、菌陰性化70ないし80%、空洞の消失80ないし90%、あるいは症例の選び方に留意すればさらにそれ以上の高率を期待できるのではないかと考える。II 各病型別化学療法の比較、および長期化学療法

における悪化例の検討：使用期間6カ月以上のストマイ・パス併用群、パス・ヒドラ併用群および三者併用群について、主滲出型、および主増殖型の治療成績を見るとストマイ・パス併用群では概して滲出性のものに良好例が多く、パス・ヒドラ併用群、および三者併用群はこれに反し増殖性のものに良好例が多い。悪化例はストマイ・パス併用群に最も多く、かつ他の併用群には増殖性のものに悪化例を認めないが、ストマイ・パス併用群のみ7例の悪化例を認めている。ここにおいて、長期化学療法における悪化例の増率を検討する一端として耐性菌の出現を見ると、対称の若年者に比し高年者ほど耐性菌の出現率が高く、ことにストマイの耐性菌の出現が最も高率であり、私の調査では50才以上では約半数に達した。これに反しヒドラの耐性菌出現は極めて少ない。また薬剤使用量との関係を見ると、短期耐性獲得は40代および50才以上に多く、かつその大半は増殖性、広範な病巣を有するものであった。Ⅲ 外科療法の治療成績、ことに若年者との比較検討：術後日浅く、経過観察中の肺切除例11例を除き、肺切除および胸廓成形術施行例の治療成績を対称の20才代のものと比較すると、肺切除の略治例は、老結35.5%、成結71.2%、胸廓成形術では老結13.8%、成結47.5%である。これは高年者の生理、および前述の耐性菌の問題もさることながら、術前の肺病型を見ると、成結に比して肺切除、成形共一肺野以上に病巣の拡大しているⅦ型にかなりの高率に適応されており、術前の病型を吟味すればさらに良好例を期待できるものと考えられる。結語：長期化学療法においては、ことに増殖性のものはパス・ヒドラ、および三者併用群に良好例が多い。しかし化学療法で期待しうる結核菌陰性化率は30ないし40%にすぎず、決して満足すべき結果ではない。よつて感染源を撲滅するという積極的結核予防の観点に立つて、耐性菌の出現に十分の注意を払いながらできるだけ徹底的に化学療法を行い、心肺機能を考慮の上、時期を失せず胸廓成形術および肺切除術等の積極的療法を行うことこそ、困難なる老人肺結核の治療を一步前進させることであり、ひいては結核撲滅への一助ともなうと考える。

〔質問・追加〕 山本和男（阪府立羽曳野病）

I 老人と若年者の同一病型に対して化学療法の効果に差異を認めたか。II われわれは約1000人余の患者を年齢別にわけ、さらに同一病型について化学療法の効果を比較した結果40才を界として年齢の上昇と共に化学療法の効果は低下することを認めた。

〔回答〕 前回の中四国地方会において発表しているが、同一病型についても若年者より高年ほど良好例が少なく、ことに悪化例の著明なる増加を認めた。

179. 肺結核患者の温泉浴について 第3報 より重症な場合の清拭後泉浴について 柴田正衛・高岡久雄

上野滋夫・柳田易一（国療湯田）

肺結核に対する化学療法の発達した現在、なお安静の必要ある、これら結核患者に従来から禁忌とされていた温泉浴を行つてその臨床成績および温泉浴の適応について私達は先の本学会で報告したが、今回は適応をさらに広げ、比較的不安定あるいは新しい病巣を持つ肺結核患者に清拭後温泉浴を行つていささか知見を得たので報告する。〈実験成績〉被検患者は先回に比べ重症または病巣の新らしく不安定な男子17人、女子13人の30人であつて岡氏の分類で見るとIV-A 7人、IV-B 8人、VI 5人、VII 11人であり、このうち詳細な検査を行へた男子6人女子5人を選びその患者のレ線を示すとスライド①のようになる。検査方法：以上の患者を浴室で3分～5分背骨部清拭を行い、その直後に当所内湯田温泉に5分間泉浴させ、検査は泉浴直前直後および6時間後に肘静脈から採血し直ちに血清に分離して次のスライド②のように血清蛋白その他の諸検査および一般臨床検査を行つて比較検討した。検査成績：被検者の病型または患者によつて検査成績に差のあるのは当然であるが温泉刺戟の傾向を見るためにおのおの患者の平均値を採つて泉浴直前直後および6時間後の成績を表にした。血清蛋白についてはまず総蛋白は泉浴直後にやや減少し6時間後にはさらに減少の傾向にあるがその減少程度はわずかであつて症例によつて直後および6時間後共に増加している中等症あるいは直後のみ増加している重症例もあるがいずれもその程度は極軽度であつて、全体としてはやや減少の傾向がある。Albumin Globulin についてはGlobulinの増加は認められずAlbuminの減少があるがその程度少なくしたがつてAlbumin, Globulin 比も大した変化はみられない。コリンエステラーゼ：全患者とも泉浴直前すでに正常範囲の最下位を示し温泉浴によるコリンエステラーゼ値の上昇したものは認められず直後において約半数が減少しているが6時間後では泉浴前にかえる兆候が見られる。血清アミラーゼ：1, 2の患者以外は直後、6時間共に増加し、ことにレ線写真で陰影の多い患者ほど増加程度が高度である。アルカリフォスファターゼ：被検者中重症例の1人が直後および6時間後共に軽度に増加しているが、全体としては減少しことに6時間後においてその減少程度はやや強いようである。フェノール混濁反応：肝機能の面から見るとCCFFと大体平行する管であつて直後に極軽度の減少が認められるがその程度は誤差範囲で温泉浴による変化とは考えられない。NPN：レ線写真で陰影の多い2名に増加しているが、他のほとんどの患者は直後に2～8mg/dl程度の減少があつて6時間後には泉浴前に恢復している。Urea N：重症患者は直後および6時間共にやや増加の傾向があるが全体としては一定の傾向はみられずかえつて直後にやや減少しているが6時間後には逆に直前値より高くなつてい

血糖：採血は泉浴前は食後2時間30分、直後は食時摂取後3時間または6時間後は食後3時間の採血であつて種々の因子の影響もあるが1例の例外の他直後血糖値の上昇の傾向があるが6時間後には泉浴前の値にかえつている。ヘマトクリット：泉浴直前直後および6時間後共に著明な変化は認められず、その差は1~3%で誤差程度である。ヘモグロビン：泉浴直後軽度の減少があるが6時間後には泉浴前にかえつている。その他血球、血圧、体温、脈搏、体重共に著明な変化は認められない。以上全被検者の平均値について述べたが、病型または患者の状態によつて温泉刺激が異なるのは当然なので、レ線写真から比較的特長ある者を次のスライド③に示すと、左の重症の場合は1側全体と反対側に病巣があつて、この場合、血清蛋白その他諸検査成績に著明な変化を認めない。しかしアミラーゼおよびコレステロールの増加がやや目立っている。これに対して右の中等症の場合は比較的新鮮な病巣のもので極軽度に Protein また Albumin および Globulin 減少があり、一方アミラーゼおよびコレステロールが重症の場合の増加に相反して減少の傾向にある。そこで以上の各患者の諸検査成績を次のスライド④⑤のようにいわゆる血液スペクトルとして各成績を曲線であらわすと全身状態の温泉浴による影響が曲線の傾斜で一目でわかるのであつて陰影の多い③④⑥番目の患者についてみると直前から蛋白ことに Globulin の多い患者であるが、温泉浴による変化は少なく、また他の成績についても意外に変化は少ないのである。しかし血糖は移動しているが特にこれのみで全身状態に意義あるものとは考えられない。また陰影の少ない①⑦⑧番目の患者の場合も曲線の傾斜移動は少ない。このように、曲線の変形移動少なく温泉浴による全身状態悪化の状態は認められないがただ血糖値の変動のみはやや高度であるがこれのみで温泉刺激を意義づけて判断することはむづかしいと思う。以上比較的安定あるいは新しい病巣を持つ肺結核患者に清拭後温泉浴を行いその直前直後および6時間後の諸検査成績を比較検討したが、先回報告の安静度3度以上の軽度の場合と同様に温泉浴による著明な影響は認められない。またここに詳細の諸検査成績を報告しえなかつた他の19名と共に引き続き10日に1回から漸次泉浴回数を増して経過を観察しており、温泉浴経過中その臨床経過は軽快40%、不変56.7%、増悪は1名の0.3%であつて温泉浴によつて気分そう快となり睡眠は良好食欲増進し清潔感あるいは快感を伴い患者は喜んでおり、ことに重症患者には陰部などの不快感がとれたのは望外の好結果であつた。従来から温泉浴の生体に及ぼす影響には多くは連続泉浴についていろいろ変化反応の現われている報告が主なものであつて、この私達のは第1回目の泉浴での検査成績でありその影響は極軽度であり、したがつて、今回のこの成績を基にして、

現在週1回ないし10日に1回から漸次回数を殖やしてその影響を観察中である。

180. 結核患者の安静と入浴 畑邦吉(国病熱海)  
結核患者の療養に、安静が必要なことは、いうまでもないが、化学療法が顕著な効果を挙げている今日、なお従前と同じ程度の安静が必要かどうかは疑わしく思われる。ことに入浴は、日本人の好みに合うにかかわらず相変わらず固く禁ぜられているが、これも今日では安静3度位の早い時期から入浴させた方が、かえつて患者の心身を安静に保つ所以ではないかと考えられる。そこで化学療法中の肺結核患者を選んで、次のような基準で入浴させた。それは、安静1度は部分清拭週2回、2度は全身清拭週2回、3度からは入浴させ週2回、4度は入浴を週3回、5度は毎日とした。その臨床成績は前に報告したが、特に良い成績を得たとは思われないが、入浴のために症状が悪化したという症例はなかつた。今回は入浴と軽い歩行とを較べてみた。入浴と歩行の前後に 'Thorn' test を行い、血糖値と基礎代謝率を測り、その前後の値を比較した成績を報告する。入浴時間は、病室から浴場までの往復が5分、浴場での脱衣、入浴、着衣が10分間、計15分間である。歩行時間は10分間である。(I) Thorn, test. 早朝空腹時に0.1% Adrenalin 液 0.3ccを皮下に注射した。(1) Eosin 細胞は5例についてみると、その平均の減少率は、1時間目毎に、-3.0, -23.4, -44.5, -63.4%と正常の値を示すが、この直後に入浴させると、5時間目には-63.8%となつて、一時中断されて、この時の値のまま推移し、このとき Adrenalin 注射を行つても、その後1時間目、すなわち初めから6時間目も-64.2%で変わりなく、漸く7時間目から-67.5, -70.6, -80.7%と減少してくる。そこで次に、2時間後に入浴または歩行をさせたところ、それぞれ注射後1時間目毎に-10.8, -56.4, (この直後入浴)-34.5, -44.7, -51.9, -70.4%および-10.1, -50.1(この直後歩行), -30.1, -18.8, -33.9, -61.5%というように、両者とも大体同じ経過を辿つた。次に最初に入浴または歩行をさせ、その直後に注射を行うと、両者とも同じように全く乱れた。(2) リンパ球の絶対数も、Adrenalin 注射によつて、緩慢ではあるが、減少し、入浴とそれに引続く Adrenalin 注射の影響も、Eosin 細胞の場合と同様である。すなわち注射前2107であつたものが、注射後は1時間目毎に、4時間目までは、2225, 2170, 1684, 1368となり、その直後の入浴で、5時間目には1784となり、その直後注射で6時間目には1803, 以下1786, 1605, 1474と漸減した。次に(I)と同じ実験を行つたが、成績は区々で、入浴と歩行との間に差異はなかつた。(II) 血糖値。入浴と歩行ともに、Adrenalin 注射による血糖値の上昇に、同じように何らの影響もない。(III) 基礎代謝率。Sanborn' Metabulator を用いて測定した。症例数は、安静5度

18, 4度7, 3度4, 2度2の計31例である。計測は第1回は早朝空腹時静臥のまま, 第2回は第1回計測直後入浴をして, 30~60分後に行つた。測定値の集計は, 次の2つの方法によつた。第1は, 誤差と正常範囲を, それぞれ(±)5% B. M. R. とし, 入浴前後の値がそれぞれ(+)と(+), または(-)と(-)の場合は, その差はそれぞれ(+)または(-)で, またもし(+)から(-)に, または(-)から(+)に変動した場合は, (±)で表わした。そして(+)と(-)とからは, それぞれ誤差10を, (±)からは誤差10と正常範囲10を引いた。差が10または20以下であれば, 0とした。こうすると, 基礎代謝率が, 入浴後に増加した例は40%あり, その値は10% B. M. R. で, 減少した例は20%あり, その値は11% B. M. R., 変わらない例は30%あり, 10%の例では不定であつた。そして測定3回について2回の割合で, 入浴前後の基礎代謝率に変動はなかつた。第2は, 同一症例で, 2~6回測定を繰返して行つた26例を, 統計的方法で集計した。それは, 各測定値から正常範囲の5を引き, 5以下であれば0とした。そして各症例の平均値を計算した。これによると, 全26例の基礎代謝率は, 平均して, 3.5% B. M. R. の増加を示す。そのうち70%の例が6% B. M. R. の増加を, 27%の例が2.6% B. M. R. の減少を示し, 1例は不変であつた。そして1つ1つの症例では, 統計的には, 入浴前後に差がないという結果になつてゐる。以上によつて, Thorn's test と基礎代謝率の測定は, 安静の程度を決定する1つの基準になると考えられる。そして10分間程度の入浴は, 安静にほとんど影響を及ぼさないといえる。それで安静3度以上の患者には, この程度の入浴は, 許可して宜しいと考えるのである。

〔質問・追加〕 柴田正衛 (國療湯田)

① 熱海の入浴といわれたのは, 温泉に入浴と解釈するが, 温泉と一般の入浴との差異はどんなか。② 国立湯田療養所温泉でも3年前より泉浴させているが, 睡眠もよく食欲も出, 気分もよくなりまた後には風邪をひかなくなる良効を得ている。③ 泉浴は看護婦の労働力の軽減になるのでこんな方面からも喜ばれている。

〔回答〕 入浴は湯泉浴である。清拭の場合も温泉の湯を用いた。湯はいずれもそのまま冷まして用いてある。臨床症状は入浴によつて特に良好になつたかどうかは対照例との比較を行つていないからお答えできない。

**181. 小児結核治療に於ける安静の意義—化学療法下の観察—** 上島三郎 (國療神奈川) 橋本政章・石田尙之・榎川広太郎 (慶大小児)

小児の第1次および第2次肺結核症において安静の良否がその軽快および悪化に如何なる影響を及ぼすかを昭和28年1月以降国立神奈川療養所小児病棟に収容した15才未満の結核小児142名を対照に検討を加えた。まず患児の日常生活を良く知つている職員に患児を与えられた安

静度を非常に良く守つている群 (A群) 大体処方通り守つているB群余り良く守らないC群と全然守らぬD群の4群に分類させた。この方法が妥当か否か知るために Time Study 法と歩数計を用い前者において62%後者において65%の一致を見た。またこれら3者を比較した26名についてみると1名44%の一致を見た。したがつて今後なお十分に検討する余地があるが, 今回の調査は退所者も含めているため職員による分類を使用した。まずこの分類にしたがつて対照の142名を年齢および性別に分けると5~10才の患児ことに男児に安静の悪いCD群が多く見られた。これは学令期の子供の扱いに困難なことを示している。これが思春期になると自らも療養意識がでてくるため安静を良く守る者が多くなつてくる。次にレ線所見を3ヵ月毎に経過を追つて観察した結果第1次結核症ではその好転の傾向はABC D各群の間で特に有意差をみなかつた。CD群に4例陰影出現を見たがそのうち3例は3ヵ月以内に陰影消失しかつ菌を伴わなかつたので結核性の物か否か判定し難いがこれを入れても推計学的に有意差を証明できなかつた。第2次結核症ではAB群に比しCD群に治り方の遅い者が目立つが悪化例は各群にほぼ一樣にみられ今後なお検討を要する問題が多くある。排菌との関係は第1次結核症では入所時より陰性のままの者が絶対多数あり大量排菌となつた者はなかつた。ただしC群に1例D群に2例一過性の微量排菌者を認めた。仮にこれを再悪化とはみてもレ線所見の場合と同様推計的に無意味である。第2次結核症では経過において各群にほぼ一樣に菌出現者および菌量増加者を見これを意味付けることは困難であるがCD群に大量排菌の続く者が多く見られる。赤沈値体温および体重との関係も同様調査しほぼ同じような結果を得た。次に悪化した個々の症例でその悪化に影響を及ぼしたと思われる因子を分析してみると年齢的には10例中7例までは思春期でしかも女子に多かつた。治療は化学療法を全身的に使用してなかつた者が同じく7例である。季節的には2月より6月にかけて多く, 部位的には特に有意差はなかつた。以上の因子を除いて真に安静のみが唯一の原因と考えられる者はなく第2次結核症ではむしろ安静の良い者の方が多かつた。以上のことより第1次結核症では化学療法を使用している限り現在療養所内で見られる程度の運動量ならこれをきほど嚴重に取り締る必要はないと考えられる。第2次結核症では安静の悪い群に治療の遅れる傾向は認められたがこれらの群に再悪化が多いということもなかつた。したがつて現在のところわれわれは新鮮な病巣を有する者には従来通りの安静を守らせているが一応安定した者にはある程度の運動を許し経過を観察している。

**182. 国立北海道第一療養所に於ける結核患者の実態及び治療成績 (1)** 佐藤陸広・後町登美男・小田嘉治

・北村義二郎・竹内秀・天野勝男・田中哲夫・加藤健治郎・東海林誠・松田利雄・西村弘・原岡壬吉（国療北海道第一）

われわれは国立北海道第一療養所創設以来17年間に退所した3584名の結核患者の実態調査を行ったのでこの成績の概略を報告する。化学療法実施以前の昭和15年から24年までの退所者2193名をA群とし25から30年までの1391名をB群として分けた。退所者3584名中死亡退所者947名26.4%でA群では28.5%B群23.2%性別は男子83.5%、職業別、農業：A群21.6%、B群5.9%、事務および無職：A群15.9%および16.5%、B群25.9%および28.9%であった。入所時病名：B群に肋膜炎は1.4%で著しく減少した。入所時病型：A B群共にIV型が多く、特にA群12%に対しB群では22.7%であった。入所時病勢：A B共に1および2類が多く次で9類であった。一般症状：A B群共中等症が多いが重症はA40.2%に比しBは26.8%で減少している。排菌は陽性者42.0%であった。在所期間1年以上の者A群38.6%に対しB群69.7%で明らかに期間の延長を見る。これを退所時病態から見るとA B共に在所期間の短い者では死亡、進行、停止の占める比重が頗る大きい。また全治、略治、軽快A24.8%に対しB群は45.0%を示している。在所中の治療は安静のみの者全体の52.4%で軽快以上の者は17.2%にすぎない。しかし死亡は34.9%でA Bに差はない。人工気胸21.0%実施し軽快以上37.1%死亡17.4%、作業療法13.4%実施し軽快以上92.0%胸成術19.4%実施し軽快以上71.1%、直達療法4.6%実施し軽快以上65.6%であつて作業療法、胸成術および直達療法以外は有効ということではできない。化学療法（B群のみ）B群では60.6%に実施し、使用薬剤はSM52.0%で最も多くPAS39.6%がこれに次ぐ。使用法別ではSM、PAS併用28.1%SM単独は24.2%である。化学療法を施した843名中軽快以上の者43.7%、死亡者25.5%である。また転帰別退所者に対する比では軽快以上の者54.5%停止以下死亡を含めた者62.1%であった。作業療法を行った482名中軽快以上92.0%で6ヵ月以上実施したの方が良い。入所時と退所時の病型を比較するとA群ではほとんど変化が見られないがB群では入所時IV A型27.7%が退所時5.7%に激減しXI型は7.9%から29.0%と著しく増加している。病勢についても同様でB群では1類23.2%から38.9%に、2類12.6%から18.3%に増加している。退所時排菌状態を入所時のそれに比べるとA入所時陽性36.2%が退所時35.8%となるに対しB群では51.5%から37.3%に減少している。昭和25年以降の患者に対してはそれ以前の者に比して病型、病勢、排菌の上からいっても空洞に対して改善が加えられたと考えられる。遠隔成績は郵便法で行い生存退所者から得た回答は39.8%で軽快以上の退所者では現在健康ないし大体健康（以下大健とする）の者が圧

倒的に（85.0%以上）多く停止進行では不健康および死亡が多い。就業状況では全治略治がほとんど全員就業し収入も現在の収入で十分である者が多くその他では不十分とする者が多い。結婚については特別のことはない。退所から死亡までの期間：全略治では期間に関係が見られないが、その他では3年以内に死亡する者軽快44.0%停止60.2%進行は80.3%、また再悪化も同様で3年以内に悪化する者が軽快62.9%停止47.1%進行72.7%となつて死亡悪化共に3年以内に多いことを示す。退所時病型と遠隔成績：IVB V V I V B B X X Iに健および大健の者多く76.6%から88.2%を示すに対しII III IV A V I V I A では死亡者多く42.8%から83.3%を示す。退所時病勢と遠隔成績：健および大健は0および1類が大多数で2および3類次で多くその他では死亡が圧倒的に多い。退所時病型および病勢の上からも空洞を有する者の予後不良を示すものと考えられる。退所時排菌と遠隔成績：塗抹および集菌陽性の者100名中死亡者68名不健康者17でこれに対し培養陰性者群479名では健および大健の者は82.1%に達し排菌の予後不良を示している。また退所までの菌陰性持続期間では6ヵ月以下の者よりは6ヵ月以上の者の方が予後良好のようである。治療別と遠隔成績：A群健および大健は安静のみ50.0%気胸46.2%作業療法75.9%で死亡はそれぞれ42.9%、41.7%、19.4%で作業療法の予後良好でまたB群健および大健は安静のみ79.6%気胸87.8%化学療法79.5%に対し胸成術94.6%直達療法95.7%作業療法97.2%となつて後三者の方が予後は良好である。

### 183. 外来化学療法の検討特にレ線像の改善及び安定について 李寿寿一・青木国雄・山本達朗・須藤憲三・岩塚徹・森崎幸夫・磯江驥一郎（結核予防会愛知県支部第一診療所）

私共は外来患者を対象として、化学療法の効果のうち、今回は特にレ線所見の安定、ことにその期間について検討をした。〔対象〕1954年より結核予防会愛知県支部第一診療所にて、初めて化学療法を行った患者で、1年以上治療を継続している者234名を無選択に対象とした。性別は男175名、女59名。年齢層は15才～63才で大半は20才～40才である。化学療法前の排菌状態は陽性60名、陰性174名。岩崎の病型別では肺炎型6、浸潤型117、主硬化型62、撒布型3、新しい空洞型32、硬化性空洞型14であった。使用薬剤はSM・PAS併用療法（SM週2日1日1g、PAS毎日8～10g）のみ施行11名、INAH PAS併用療法（INAH週2日1日0.3～0.4g PAS毎日8～10g）のみ施行96名。SM・PAS併用、INAH PAS併用、三者併用のうち、6ヵ月間を一治療期間として2つ以上の方式を行った者は120名で約半数を占めている。使用期間では1年が61名（26.5%）、1年～1年半98名（42.6%）、1年半以上が71名（30.9%）である。

〔観察方法および観察成績〕 3カ月毎にレ線写真(必要に応じて断層撮影), 毎月1回以上の喀痰または胃液培養を施行。なおレ線所見改善の判定には結核予防会の判定基準(岩崎・小池等)に準じた。以上の観察方法によって対象の治療経過を次の如くA, B, C, 3群に分類した。A群 空洞像を認めず, レ線所見不変および改善を示し3カ月間以上安定し菌陰性持続せるもの……173例(73.9%) B群 空洞を認めるものか, 菌陽性持続のもの……27例(11.5%) C群 レ線所見が経過中一時的または持続的に悪化を示すもの, 菌陽性化したもの……43例(14.5%)。1) A群の検討。レ線所見改善を中心としてみると, 化学療法開始後ほとんど改善を示さない不変群と改善を示すものとに分けられるが改善群を観察するとレ線所見が漸次改善した後安定し, そのまま変わらず安定を持続する群と, 一応の改善をみた後一時的に安定はするが化学療法を続けるとさらに改善を示す群に分けられるので前者を改善Iとし, 後者を改善IIと分類し, これによつて化学療法によるレ線所見の改善の経過と安定期間を観察, 化学療法の効果その限界を検討しようと試みた。イ) 改善群I・IIについて, 改善後の安定期間とその後のレ線所見の変化について見ると, 安定期間が3カ月間以上持続する者103例中24例(23.3%)がまた改善を示し, 安定期間が6カ月間以上の者79例中, 12例(15.2%)がさらに改善してゆくが安定期間9カ月間以上の者では67例中2例(3%)のみが改善しているにすぎず, 12カ月間以上の者65例からは, も早レ線所見の改善を示す者はなかつた。すなわちレ線所見の安定期間がある程度以上続けばいくら化学療法を続けてもレ線所見はほとんど改善を示さないようである。その期間は少なくとも9カ月間は必要と思われる。ロ) 化学療法開始から安定期到達までの期間。改善群Iでは化学療法開始後9カ月前後で大部分が安定期に入るのに反して, 改善群IIでは3~6カ月で最初の安定期に入るのが多い。すなわち化学療法開始後3カ月で安定期に到達した群では19例中15例が, また6カ月の群では25例中10例がその後さらに改善を示しているが, 9カ月ないし1年目に安定期に入るものはほとんどその後の改善はみられないようである。この事実から化学療法施行患者において比較的早期にレ線所見が安定するものはまたさらに変化してゆく。換言すれば, まだレ線所見は動き易いと考えられるが, 開始後9カ月以後に安定するものはそのまま安定した所見を持続するようである。ハ) 病型別にみた改善様式。浸潤型98例中20例が不変群で, 残りの78例が改善を示しそのうち改善群Iは45例, 改善群IIは33例である。主硬化型では75例中45例が不変群で改善群は8例しかなかった。新しい空洞型は改善群14例で改善群Iが14例で改善群Iが11例, 改善群IIが3例で, 共に特記すべき所見はない。ニ) 到達した改善度を結核予防会判定基準で見る

と, 改善群Iは1.0~2.2.0までが多く, 改善群IIの一時安定するところでは0.5~1.0が多く, やはり改善度が低いのはまた改善することを示している。しかしその後の持続的に安定するところではやはり改善Iと同様改善度1.0以上に達していた。2) B群の検討。B群は空洞の残存しているもの24例, このうち縮小および充実した者は14例で, 空洞なく菌のみ陽性持続の者が3例あつた。病型別では空洞のある病型, すなわち新しい空洞型13例, 硬化性空洞型11例が大半であつた。3) C群の検討。悪化の様相をみると新病巣出現4例, 周辺拡大13例, 洞化9例のレ線の悪化と, 菌陽性化とレ線の悪化とが同時に出現した者2例, レ線所見に変化なく菌のみ陽性化した者3例, 肋膜炎併発3例, 計34例であつた。この34例中悪化前の経過で空洞なく一時的に改善安定を示す者は10例あり, その安定期間とレ線所見の悪化との関係を見ると安定期間が3カ月間では7例, 6カ月間では2例, 9カ月間は1例となつている。すなわち短期間の安定期間を持つ者に悪化が多いようである。上記の検討から化学療法施行患者において, レ線所見の安定期間は改善群においてわれわれが経験した如く悪化についても十分考慮すべきことと思われる。

184. 結核化学療法と再発について 滝川晃一・広瀬久雄(名古屋二日赤) 小倉貞雄・小出昭三(国療愛知) 松本光雄・安井昭二(県立愛知病院) 片山鏡男・伊藤和彦(名大一内科)

肺結核症と再発: 私共は肺結核症患者に対し, 化学療法施行中止後再発した例を臨床的に観察したので報告する。〔観察対象〕は化学療法6カ月以上施行後経過をみている355例である。〔表1〕は対象355例を岩崎の病型に分類したものである。病型はすべて化学療法開始時の病型をとつた。I型すなわち新しい肺炎型……24例, II型すなわちやや安定した浸潤型……160例, III型すなわち硬化に傾いたもの……83例, IV型すなわち細葉性播種性のもの……8例, V型すなわち新しい中等大までの空洞を有するもの……50例, VI型すなわち硬化性空洞をもつたもの……13例, VII型すなわち重症空洞性……17例である。また中止後の観察期間は1年未満のもの245例1年以上は110例である。1) 年齢別では20才から50才まで余り差はなかつた。2) 表IIは化学療法期間と再発との関係である。1年半以内の化学療法をうけた279例中からは29例すなわち10.4%に再発をみている。1年半以上の化学療法をうけた76例からは2例すなわち2.6%そのうち2年以上のものからは再発症例はなかつた。3) 初回再回治療別に再発をみると, 私共の観察開始前に過去において化学療法を行つたことのある再治療群に再発が比較的多くでている。使用薬剤別にみると, 表中SPというのはSM, PAS併用群, IPはINAH, PAS併用群, SPIはSM, PAS併用, PAS, INAH併

用およびSM, PAS, INAH三者併用の三方式の交互使用を行ったものである。初回再回治療ともにSM, PAS併用だけを行って治療を止めた症例はPAS, INAH併用症例およびSM, PAS, INAH三者を使用した症例よりも再発率が大きい。4) 治療開始時の岩崎の病型と再発との関係をもとに空洞をもつたものすなわち5, 6, 7型では80例中11例(14%)に再発をみ、また空洞をもたないもの1, 2, 3, 4型では275例中20例(7%)となっておりI型が多くなっている。空洞をもつていた症例に比較的再発の多いのは当然とうなずける。NTAの分類にしたがい治療開始時の病巣の拡りと再発との関係を見ると軽症から4.6%, 中等症から10.8%, 重症から27.0%の再発がみられ、この間には明らかな差がみられる。すなわち病巣の拡りは再発と相当深い関係があるように思われる。5) 再発の様式は表Vの如く、X線の悪化すなわち新病巣出現、周辺拡大、洞化等が多く、31例中26例で細菌の悪化すなわちX線所見に著変なく菌が陽性化したものは5例である。6) また私共は観察症例を化学療法施行中にRaleigh D'Esopo等のいわゆるTarget Pointに達したものと達しないものとに分け、前者をTP群、後者をNTP群とした。Target Pointの判定はRaleighにしたがい菌が3ヵ月以上検痰あるいは胃液培養で陰性で空洞があれば消失し、X線学的に病巣が停止性となつたものとした。Target Pointに達したもの、すなわちTP群からの再発は297例中18例6.1%, Target Pointに達しなかつたものすなわちNTP群からの再発は58例中13例22.4%である。しかしてTP到達後の化学療法期間と再発との関係を見ると、3ヵ月以内では145例中12例すなわち8.3%に再発をみており、また9ヵ月以上化学療法を行ったものでは甚だ少なく59例中1例(1.7%)である。この1例は病巣が洞化したものであつた。7) 再発後の転帰。再発後経過を観察することのできた23例についてその転帰をみるとTP群からの再発10例はいずれも軽快し、そのうち5例はまたTPに達し、他の5例は軽快しているがTPには到達していない。またNTPからの再発13例中軽快したもの5例不変6例さらに増悪したもの2例である。以上私共は最低6ヵ月以上化学療法を行い中止後、3ヵ月以上4ヵ年以内の経過を観察した355例について、化学療法中止後の再発を検討し、次のような結果を得た。すなわち1) 再発率は8.1%。TP群よりは6.1%NTP群よりは22.4%の再発をみた。2) 化学療法を1年以内で中止しているものに再発が多く見られた。3) TP群中TP後化学療法期間が3ヵ月以内のものに再発が多く、4) 化学療法開始時の病変の拡りと空洞の有無が相当関係を持ち拡りの大きいもの、空洞のあつたものから再発が多く見られた。

#### 185. INH誘導体およびINHと各種薬剤との併用時における血中遊離INHの消長について 長村重之・

幡野永由・熊井一夫・佐藤蕃(東京医大内科)

イソニコチン酸ヒドラジッド(INH)は生体内で速やかに大部分がアセチル化されて抗菌力を失い、比較的短時間内にアセチル化ヒドラジッドとして尿中に排泄されることが知られている。したがって体内でのアセチル化を阻止することはINHの効果をより増大せしめる所以であると考えられる。最近W. Johnsonらは動物実験によりINHとPASおよびINHとSulfanilamidの併用がINHのアセチル化を阻止し、したがってINHの単独同量投与時よりも遊離INHの血中濃度が高く、かつ長時間保持されることを証明し、INHとPASおよびSulfanilamidの併用は抗菌作用の相乗のみならず、PASおよびSulfanilamidによるINHのアセチル化阻止作用によると結論している。そこで私共もまずINH単独投与時における遊離INHの血中濃度および尿中排泄量を検査し、次いでINH誘導体であるヒドロロサンすなわちSグルクロン酸ヒドラジッド(IGと言い分子量は371.26でINH含有量は36.9%)およびピボナイブレンすなわちピルピン酸ヒドラジッド(IPと言い分子量は225.2でINH含有量は60.89%)この試験管内抗菌力を検査すると共に動物にINH換算相当量を投与してINHの血中濃度を検査し、次いでINHと各種薬剤PAS-Na, PZA, Sulfoxysasol<sup>1</sup>との併用によるINH血中濃度の消長を追及し興味ある成績を得たので報告する。実験方法として遊離INHの定量法としてはScottの1-chloro-dinitrabenzenes法により、尿中排泄量の定量もこれに従つた。血清は0.5ccを採取して6ccのメタノールを加えて除蛋白し、5分後遠沈して上清5ccを試験管にとり0.2gの硼砂を加えこれに5ccのScottの試薬を加え20分間煮沸水に入れ急冷してメタノールを加えて10ccとし、530m $\mu$ の光線で比色した。標準曲線は図示する如くである。実験成績としては1) INH単独投与時の血中濃度は家兎の体重50mg/kgの経口投与により、30分後最大を示し3例平均では3 $\gamma$ /ccに達し、4時間後1.5 $\gamma$ /ccとなつた。尿中遊離INH量は1時間後までで投与量の2.7%にすぎなかつた。すなわちINHは大部分が不活性化されて尿中に排泄される。またprokilo 50mg注射の場合の血中濃度はほぼ同様の持続曲線を示し、30分後6 $\gamma$ で4時間後は1 $\gamma$ であつた。2) IGおよびIPの試験管内抗菌力はスライドの如く小川培地でH<sub>2</sub>菌に対しIPは0.01 $\gamma$ /cc, INH0.05 $\gamma$ /cc IGは0.1 $\gamma$ /ccで一番弱いようであるが、家兎にINH換算量を投与した場合の遊離INHの血中濃度はIPおよびIG共にINHに劣り1ccは投与後1時間が最大で6~8 $\gamma$ /ccであり4時間後1 $\gamma$ /ccに低下しIRの場合は更に不定です。3) INHと他種薬剤との併用の場合を比較すると、この場合には家兎の個体差を考慮してまずINH単独投与した後1週間後同一家兎に次々にPAS, PZA, サイ

アジンの併用を行つて血中濃度の定量を行つた。もちろんこの場合PAS, PZA, サイアジンそのものとScottの試薬とは試験管内で反応しないことを確かめている。a) 単独投与群27例について調べると各時間毎にバラツキが大であり、投与後30分～1時間で最高で平均3.9 $\gamma$ であり、4時間後1.2 $\gamma$ /ccであつた。b) INHとPAS Na併用群17例では、投与後30分で平均3.7 $\gamma$ /cc 1時間後4 $\gamma$ /cc, 4時間後1.1 $\gamma$ /ccとINA単独よりも高値を示した。c) INHとPZA併用群18例では30分後2.5 $\gamma$  1時間後3.5 $\gamma$ /cc 4時間後1.1 $\gamma$ /ccでこの場合はむしろINH単独よりも血中濃度が低く、予想に反していた。d) とところがINHとサイアジン併用群(19例)では投与30分後4.1 $\gamma$ /cc 1時間後4.9 $\gamma$ /cc, 4時間後2.5 $\gamma$ /ccとINH単独およびその他の群に比し血中濃度は高く、長時間持続していることが認められる。e) 同一家兎に以上の組合せを次々に行つて血中濃度を調べたうち著明なものをあげると表の如く、INHとサイアジン併用は確かに高い値を示しているものが多いようである。f) 各系列を一表に比較してみると確かにINHとサイアジンの併用がすぐれていることが分かる。考按ならびに総括：生体内におけるINHの抗結核作用の強弱は遊離のINHが高濃度に血液中に存在し、かつ長時間持続することに左右され、INHがアセチル化されれば最早抗結核作用は弱いものとなる。したがつてINH投与時における血中遊離INHの測定は重大な意義があり、すでに遊離INHの定量法としては堂野前教授の $\beta$ -Naphthoquiansulfan酸ソーダを用いる法があるが私共はScott法により家兎について血中濃度を測定した。その結果INH単独投与時においても血中濃度は非常に個体差が大であり、かつ尿中遊離INHの排泄は極めて少なく、多くは変化して排泄されるものと考えられるINH誘導体は生体内ではINHが遊離されて抗菌作用を現わすものと考えられるが血中濃度はいずれもINH単独投与よりも劣りIGはIPより血中濃度が大であつた。これは恐らくこれら誘導体が分子量が大で吸収が悪く、かつ体内代謝過程の相違によるものと考えられる。これらを投与する場合にはINH換算量よりも多量を投与すべきであろうと考える。またINHと各種薬剤の併用時のINHの血中濃度については前記Johnsonの外、米国ではMandelの患者血清を用いるBirassayの法がありかれもまたINHとPAS併用がINH単独よりも血中遊離INH量が多いことを証明した。私共はScottの法を用いたがINHとサイアジンの併用が血中濃度高く、4時間後も持続することを確かめた。かかるサイアジンのアセチル化阻止作用が如何なる機転になるものか種々論ぜられているが更に研究を進めるつもりである。今回は動物類のみを行つた。患者についての成績は次回に譲りたいと思う。

〔質問〕 伊藤文雄(阪大第三内科)

Scott法でのINHの定量は比較的鈍感であつて、30～50mg/kgを投与して始めて血中濃度を測定しうる程度である。このように大量のINHを投与した場合には正常代謝とは異つた代謝を営むことを私達は認めている。その点注意を要するものと考ええる。

〔質問〕 江見勇(京大結核小児部)

① ヒドロクソン(IGN)はScott氏法で呈色しなかつたか。② 私の実験によるとIGNはINHの約半分の呈色をするのでIGN投与の場合には遊離INHの定量はIGNとの鑑別不能の点において意味がない。そこで添加定剤として加える硼砂の代りに溶性バルビタールを添加したところINHの呈色も $\frac{1}{2}$ に減ずるがIGNの呈色は約 $\frac{1}{2}$ になり何とかINHとIGNとの鑑別が可能になつた。③ 演者の述べたIGN投与の場合の血中遊離INHが相当高いのはIGNそのものの呈色が加つているのではなからうか。

〔回答〕 以上の成績は家兎を使用しての動物実験でありしかも臨床使用量に比し大量を投与しているの、生体内の物質代謝に影響を与えることが考えられるのでこの成績をそのまま患者の場合に応用することはできないがある程度の示唆を与えるものと考えている。またScott法の呈色条件についてはさらに検討を加えたいと思つている。

#### 186. INH誘導体の抗結核作用の機作について 下村 庫夫那須義則・井上幾之進・桜井宏(阪府立羽曳野病) 伊藤文雄(阪大第三内科)

先に私達は本学会地方会において、Azotometryを用い、INHおよびその誘導体の生体内運命に関する研究成績を報告した。その中INH誘導体については、これら誘導体投与尿につきAzotometryを応用し、Acetyl-INH排泄状況よりこれら誘導体の生体内運命を推測した結果、INH-Na methansulfonate (IHMS)は皮下注射しても、経口投与しても、共にINH投与時と同程度のAcetyl-INHの排泄を認めた。すなわちIHMSは生体内において、容易にINHになるものと考えられる。これに対し、INH-Na glucuronate (INH-Gl.), Glucosyl-INH (GI), INH-o-Carboxybenzaldehyde (Carberon), INH-Pyruvate (IP)等は皮下注射すればそのままの形で尿中に排泄され、経口投与すれば、消化管内でINHとなつて吸収されることを認めた。ただしこれらの中GIは比較的INHになり難く、吸収も悪いと考えられる。またIPはその化学的性質よりしても非常に不安定であり、水溶液にするだけで、一部INHを遊離し、消化管では最もINHになり易いと思えるが、生体内では安定であると考えられる。これら誘導体がどこでINHを遊離するかという問題に対し、われわれはこれら物質が酸成は胃液中で比較的容易にINHになることから、胃液の酸度が大きな関係をもっているものと

考えている。かくの如く生体内運命の明らかとなつた誘導体についてマウスにおける治療実験を試みた。すなわち  $\text{NA}_2$ -Nishida 株マウスに人型結核菌黒野株グリセリ、ブイオン2週間培養菌0.5mgを尾静脈より感染せしめ、感染翌日よりINHおよびその誘導体を1週6日間皮下および経口的に投与し、その死亡状況を観察した。死亡マウスはその都度、生存マウスは5週観察後屠殺し、いずれも肺変病を肉眼的に検し、その一部については肺、肝、脾の定量培養を行った。投与量はマウス体重g当、INH換算量を数 $\gamma$ をもつて表わした。非治療群は大体感染後18日前後で死亡した。これに対しINHは1 $\gamma/\text{gm}$ にて注射、内服共に著明な生存期間の延長を認め、2および4 $\gamma/\text{gm}$ では全例5週生存した。IHMSは1 $\gamma/\text{gm}$ では注射内服共に中等度の生存期間の延長を示し、2および4 $\gamma/\text{gm}$ ではいずれも全例生存した。これに対し、INH-GIは、1,2および4 $\gamma/\text{gm}$ 注射群では非治療群と変わりなく、経口投与群では1 $\gamma/\text{gm}$ では中等度の生存期間の延長を示し、2, 4 $\gamma/\text{gm}$ では全例生存した。GIも2, 4, 8 $\gamma/\text{gm}$ 注射で効なく、経口投与群では1 $\gamma/\text{gm}$ で効なく、2, 4 $\gamma/\text{gm}$ では全例生存した。Carberronも1, 2, 4 $\gamma/\text{gm}$ 注射で効なく、経口投与では1 $\gamma/\text{gm}$ でわずかに、2 $\gamma/\text{gm}$ で著明な生存期間の延長を認め、4 $\gamma/\text{gm}$ では全例生存した。IPは2, 4, 8 $\gamma/\text{gm}$ 注射でそれとわずかながら生存期間の延長を認め、経口投与では1 $\gamma/\text{gm}$ で著明な生存期間の延長を認め、2, 4 $\gamma/\text{gm}$ では全例生存した。以上の1 $\gamma/\text{gm}$ 経口投与の成績を推計学的に検討した結果、INH>IP>INH-GI>IHMS>Carberron>GIの順に有効なることを知った。なお肺病変の程度および臓器の定量培養成績も概ね生存率の成績と平行した。以上の如くマウスの治療実験でのこれら誘導体の抗結核作用はAzotometryでのINH生成度と極めてよく平行した成績を示す。これらの事実はいずれも生体内での有効型は遊離のINHのみであることを示している。Acetyl-INHはもとより、試験管内において強い抗結核作用を示すhydrazone型代謝産物も、生体内では無効であると考えねばならない。上述の皮下注射で無効であつたINH-GI, Carberon, GI等も20~30 $\gamma/\text{gm}$ 程度の大量注射をすればある程度の効果を認めるが、これら誘導体は水溶液とした際、INHとそれぞれCarbonyl化合物に解離することが考えられ、その効力は遊離した極く一部のINHによるものであらうと考えている。われわれはINH誘導体がそのままの形で効くならば、Acetyl化を防止し、その効力をより増強せしめらうと考へて実験を行つてきたが、かかる考へは妥当でないことを知つた。かくの如くこれら誘導体はINHになつて効くものであるから、その意味ではINHを投与するのと何等変りはないわけであるが、副作用の強い患者や、大量投与により始めて効果を期待し

る患者には副作用の少ない誘導体の方が、安全に投与しうる。この点にこれら誘導体は存在価値があるのではなからうか。ただし、これら誘導体は一時にその全部がINHになるものではないから、実際臨床上に用いる場合には分子量でのINH含有量よりも大量を投与することが必要であると考えらる。

〔追加〕 江見勇(京大結研小児部)

INH誘導体の培地中における分解をKelly法とScott法を用いて総INHと遊離INHを測定したところ、小川培地では加熱滅菌凝固操作によつて既に $\frac{1}{2}$ が遊離INHに24時間後には80%が、4月後にはほとんどすべてが、遊離INHとなる、10%アルブミンガキルナー培地中でも、24時間後には80%が、4日後にはすべて遊離INHとなつた。したがつてINH誘導体の抗菌力は遊離するINHによるもので、発育阻止濃度はINHに換算し一致すると考えられる。

〔質問〕 佐藤直行(予研結核部)

INH, IHMSの投与量をあげたときの実験成績はいかなる結果になつているか。投与量をあげたとき、皮下注射と経口投与による差がないということは、いかように解するものであるか。

〔回答〕 (投与量はマウス体重g当の $\gamma$ 数である。したがつて大体臨床的投与量に匹敵する。②先程の皮下注射無効薬剤も20~30 $\gamma/\text{gm}$ の大量を皮下注射すれば、ある程度の効果を示す。これは一部はINHになるものでその絶対量がある程度に達すれば効果を示すと考へている。

### 187. INH およびその誘導体の副作用に関する研究

佐川一郎・川田義男・張良治・寺村文男(京大結研)

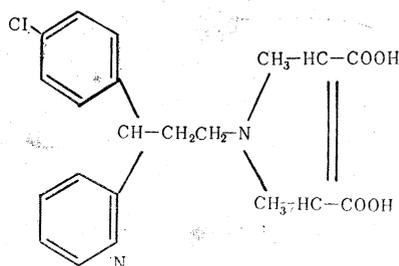
INHの副作用に関しては、従来からいろいろ報告がある。幸いわが国においては、その使用量が比較的少ない故か、中毒例の報告も欧米にくらべて少ないようである。しかし最近では大量投与の傾向にあり、大量投与を容易にするためにIHMS, IPN, IGN等の誘導体が試作されている。これら誘導体について種々実験を試みたが、今回は副作用を中心として報告する。各製剤のマウスに対する毒性は、INHが最も強く、皮下注射にて最小致死量180mg/kg IHMSは約 $\frac{1}{2}$ , IPNは約 $\frac{1}{2}$ , IGNは約 $\frac{1}{6}$ の毒性である。ただし、INH, IHMSにては、いずれも特有の硬直性痙攣を起し、呼吸麻痺を起して死亡しているが、IPN, IGNは痙攣を起すことなく消耗死する。致死時間も長い。静脈注射においてもINH, IHMSは同様痙攣死をきたすが、IPN, IGNは注射直後に、痙攣を起すことなく死亡する。すなわちIPN, IGNは、皮下または静脈注射においてはINHとしてでなく誘導体そのものとして毒性を示すものと思はれる。これに対して経口投与群は各製剤とも同様な痙攣を起して死亡する。経口投与による毒性は、INHは218mg/kg, IHMSはその約 $\frac{1}{2}$ , IPNは約 $\frac{1}{2}$ ,

I GNは約1/2の毒性を示し、I NH, IHMSは経口投与の毒性が最小であるが、I PN, I GNは経口投与が最大となっている。これは先に江見が発表したように、I PN, I GNの血中遊離I NHが、皮下注射より経口投与群に高いことに由来すると思われる。すなわちI PN, I GNの経口投与による中毒死は皮下、静脈注射と異なり遊離I NHの作用と考えられる。次にI NHによる中毒症状の発生機序については、いろいろ考察が加えられ、ことにVitaminとの関係が注目されている。われわれも第31回総会に発表したようにI NH中毒症状はVB<sub>6</sub>欠乏マウスに強く、かつVB<sub>6</sub>投与によりある程度防止できることを認めている。したがってI NHによりVB<sub>6</sub>欠乏症の起る可能性も考えられる。そこで家兎についてVB<sub>6</sub>およびNiacin代謝におよぼすI NHの影響を調べてみた。すなわち2.5~3.0kgの家兎にI NHおよびその誘導体をI NH換算50mg/kg皮下または経口投与しながら、24時間蓄積尿および血液、臓器中のVB<sub>6</sub>群4ピリドキシニン酸、Niacin N-メチルニコチンアミド、の変動を各々3週間にわたって目を逐つて測定し、併せて各誘導体による中毒症状の強さを比較した。VB<sub>6</sub>群の測定は藤田、藤野の分別蛍光測定法、Niacinは桂、榎田の変法、N-メチルニコチンアミドは能勢変法によつた。I NH投与によるVB<sub>6</sub>群の尿中への排泄はピリドキサールのみが、注射第1日目より著明な増加を示し、ピリドキシニン、ピリドキサミン4ピリドキシニン酸はほとんど変化を認めなかつた。正常家兎のピリドキサール排泄量は約20匹について測定した値では15~44γ、平均24γで、I NHによる排泄増加は最高約15倍、IHMSは約8倍、I GN経口投与約7倍、I PN経口約3倍、I PN注射約2倍、I GN注射約1.5倍の順序になっている。家兎にあらわれた中毒症状の強さもまた大体この順序であつて、I NH投与群は11匹中10匹が痙攣を起し、4匹が死亡、IHMS投与群は5匹中2匹が痙攣を起し1匹が死亡、I GN経口投与群は3匹中全員死亡、2匹が痙攣を起している。I GN注射、I PN経口、注射の3群はいずれもほとんど変化を認めなかつた。また先に述べたように各誘導体投与による血中遊離I NHの濃度は各製剤および投与方法により異なるが、ピリドキサールの排泄はこれとほぼ平行関係にあるように思われる。血液および脳、肝臓のVB<sub>6</sub>群および4ピリドキシニン酸はいずれも次第に減少する傾向にあり、この傾向はI NHにおいて最も著しく、次いでIHMSにやや著明であつた。次にNiacinの尿中排泄は、正常値200~800γ平均500γで製剤投与によりいずれも第1日目より著明な増加を示し、最高値はいずれも正常の3~6倍の値を示している。N-メチルニコチンアミドの排泄は殆ど変化が認められない。血液、脳、肝臓のNiacinは微少な減少の傾向が認められる。結論：1) 各誘導体のマウスに対する毒

性は投与方法により異なりI NH, IHMSは経口投与による毒性が低く、I PN, I GNは経口投与の方が大である。経口投与の際の中毒死は遊離I NHによると考えられる。2) I NHによりVB<sub>6</sub>群中、ピリドキサールの排泄は著明に増大し、臓器中のVB<sub>6</sub>濃度は減少した。Niacinも同様排泄増加と臓器内欠乏の傾向が認められる。3) I NH各誘導体によりピリドキサールの排泄は異なり、血液遊離I NHの濃度にほぼ比例する。かつ動物の中毒症状の強さもこれと平行するように思われる。

188. クロールトリメトンのSM副作用に対する効果  
吉植庄平・鈴木秀郎・田中宏・鈴木辰昭(東大田坂内科)

〔緒言〕Chlortrimeton maleate〔以後C. T. M〕は学名を1-Para Chlorphenyl 1-1-(2-Pyridyl)-3-Dimethylaminopropane maleate, 米国薬局法による命名をChlorpheniramine maleateと称する薬剤で1942年Halpernにより始めて合成された。構造式は第1図に示す通りである。Jenkins, Simon, Maslansky Bornstein,



Sanger 等は本剤を各種薬剤の副作用ならびに種々のアレルギー性疾患に投与して顕著な

効果があつたと報告しているが、抗結核剤に対する効果については未だほとんど報告がない。われわれは主として抗結核剤中最も不快な副作用をもたらずStreptomycin(以後SM)使用患者に対し、また一部は他薬剤の副作用または各種アレルギー疾患に本剤を用いてある程度の効果を認めたのでここに報告する。〔対象〕SM副作用の患者は肺結核重症6名、中等症6名、軽症2名計14名で副作用の内容は、顔面しびれ感、熱感、手足しびれ感、頭痛頭重、耳鳴等総計のべ38件であり、このうち顔面しびれ感11名、頭痛頭重10名、熱感8名が大部分をしめている。また他の患者は第2表に示す如く食餌性アレルギー3名、Grelan Phenacetin, Kativ Gによる副作用各1名、原因不名の耳鳴1名計7名である。投与量SM副作用は大部分1回10mgを筋注、他は10~30mgを筋注し総計50mg内外の使用例が多い。〔成績〕SM副作用の患者はまず本剤投与前後における。赤血球、血色素、白血球・白血球100分率・尿・体温・脈搏・最高最低血圧の変動を測定した。末梢赤血球数は投与ならびにSM+C. T. M投与では顕著な差を認めなかつた。血色素も同様の傾向で顕著な差は認められない。白血球はSM投与時に比してSM+C. T. M投与では多少変動が認めら

れるが、C. T. M投与後著明な増加を示した1例は食事による影響と考えられる。なお白血球像も顕著な変化を認めなかつた。また尿所見も同様変化を認めなかつた。次に体温はSM投与により熱感を訴えるものが多いにかかわらず、実際体温の上昇をきたすものはまれで、CTM投与によつても特に変動を認めない。脈搏についても大体同様である。血圧はSM投与、SM+CTM投与ともに変化しないものが多いが、CTM投与後1~2時間で20前後の低下を認める例が少数例にあつた。なお上記諸要素の変動は例数が少ないので今後症例を増加して、さらに追求する予定である。〔効果〕次に副作用に対する効果はまずSM副作用に対する効果を、全く消失せるものを $\equiv$ 、ほとんど消失せるものを $\equiv$ 、多少とも効果あつたものを $\equiv$ とすると顔面しびれ感を訴えた11名中 $\equiv$ 6名、 $\equiv$ 2名、 $\equiv$ 1名で計9名に多少とも効果を認め、熱感8名中 $\equiv$ 2名、 $\equiv$ 2名、計4名、手足しびれ感2名中 $\equiv$ 2名、計2名、頭痛頭重10名中 $\equiv$ 2名、 $\equiv$ 2名、 $\equiv$ 4名、計8名、耳鳴6名中、 $\equiv$ 3名、 $\equiv$ 2名、計5名、合計37件の副作用に対し28件において効果を認め結局14名の患者中11名にある程度の効果が認められた。他薬剤ならびに食餌性アレルギー、原因不明の耳鳴に対する効果は、食餌性アレルギーの2名は発疹かゆみともに消失、1名は発疹減少、かゆみ消失 Phenacetinの1名は発疹不変、かゆみ消失と Grelanの1名は発疹減少、かゆみ消失で、発疹を生じ搔痒感を訴えた患者ではとくにかゆみの消失がめだつていた。なかには Restaminの投与により効果のない例で本剤が有効に作用したのものもある。結局7名中すべてが有効であつた。〔結言ならびに考按〕SM副作用の患者14名、他薬剤副作用3名、食餌性アレルギー3名、原因不明の耳鳴1名に本剤を投与して、SM副作用の11名、他薬剤副作用の3名、食餌性アレルギーの3名、耳鳴1名に効果を認めた。CTM投与による末梢赤血球・白血球・血色素・尿・体温・脈搏・血圧に対する影響は大体変化少ないものと認められるが、例数が少ないのでなお症例を増加して追求したいと考える。CTMはSM副作用に対してある程度有効であり、結核の治療に際してSM投与を副作用のため中止せざるをえないような患者に対しては一応試みるべき薬剤と考えられるが、健康者に本剤を投与した場合、とくに50mg程度を1回に筋注した場合、ねむけ、酪酊感、口渇等を訴えるものがあるので大量の投与には注意する必要があると考える。

### 189. SM・INHの経皮的肺内注入療法を併用せる肺結核治療 中野保二・石坂達彌・木下彌栄・山下晋・浅野繁(石川県中央病院)

SM, PAS, INHの三者併用による化学療法の成果は誠に括目に価するものがあることは周知の如くである。しかしある一定の期間本療法を実施し痰中の結核菌

は陰性となり血沈値も正常に復し、しかもX線像において小空洞や乾酪巣を残し、そのまま内科的に治療してゆく必要があるか、あるいは手術により切除すべきか考えさせられる例が少なくない。こうした病巣は多くは限局性であり周囲に病変があつても硬化性と認められるものであるために、治療の当初から抗結核剤を局所に濃厚に作用せしめたならば、こうした遺残病巣を残さずに治癒せしめたり、あるいはより限局した状態にまで縮小せしめることが可能ではなからうかと考えた。以上の観点からわれわれはSM・INH混合液の経皮的肺内注射をSM筋注・PAS・INH内服療法に併用し、従来の療法に比しより成果があつたと認められたのでその成績を発表するものである。実施方法としてはSM200mg, INH20~30mgを1回量とし、その生理的食塩水溶液1~1.2ccを肺内注入用長針を附した2cc注射器内に容れ、予め胸部X線透視、断層撮影等により決定した部位に徐々に注入した。注入回数は1週1~2回、20~30回をもつて一応終了とした。化学療法としてはSM1g 週2回筋注PAS・INHの内服はすべてに実施した。実施した患者はすべて当内科の入院患者で、病巣は比較的限局性のものを選んだが一部は両側性のものもあり、過半数は空洞を有し、2例は大空洞を有した。臨床成績を要約すると次の如くである。1. X線所見の変化 I) 大空洞例では空洞像は軽度に縮小されるものと不変のものがあり、著明なる改善は認められなかつたが、空洞周囲の浸潤陰影は縮小した。II) 中等大空洞例の大部分は空洞消失、周囲浸潤像の縮小を来し、索状または線状陰影を残したにすぎなかつた。しかし一部は空洞を縮小せしめたが消失までには至らなかつた。III) 小空洞例においてはその過半数の空洞は消失したか縮小したにすぎない者2例、乾酪化する者1例、不変の者1例があつた。周囲の浸潤陰影はほとんどすべての例において縮小し、線状あるいは索状陰影を残すのみとなつた者もある。IV) 滲出性病変のみを有する例においては、いずれも病巣の消失または縮小を認め、一部の例において索状陰影の残留を認めた。2. 痰中菌の消長 I) ガフキー(+), あるいは培養(+ )より培養(-)となつた者11例 II) 陽性のままにとどまつた者2例 III) 残りはすべてガフキー(-), 培養(-)の例であつて、そのまま陰性にとどまり、陽性となつた例はなかつた。すなわち大部分は良好な成績が認められた。3. 血沈値の推移 I) 1時間値21mm以上を示せる35例においては正常値に復した者2例であつて他の3例も皆減少をきたしたが正常値にまでは至らなかつた。II) 1時間11~20mmを示した者は全例正常値に復した。III) 1時間値1~8mmに終始した者は15例であつて全例の略半であつた。IV) 血沈値の増加した者は唯1例であつたが、本例は両側性の相当広汎な病巣を有する者であつた。4. 体重の推移 I) 5~

11kg増加した者、Ⅱ) 2.0~4.9kg増加した者、Ⅲ) 1.9kg以内の増加にとどまつた者はいずれも同じ割合を示した。体重減少した1例は腹膜炎を合併したものであった。5. 総合成績 以上のX線写真所見、痰中結核菌の消長、血沈値体重の推移より総合成績をみると、大変に好転した者、好転した者を合して過半数を占め、やや好転した者、不変の者は少数に存し、増悪した者は認められなかった。6. 副作用としては少数例において注入に伴う術後性気胸を起した者もあつたが、いずれも胸水の滲溜等をきたすこともなく、かえつて病巣に好影響を与えたかと思われるものもあつた。要するに本法を実施しての小経験では、基礎としてSM筋注、PAS、INH内服の化学療法は従来と変わらぬところであり、さらに局所への薬剤注入により、病巣の縮小消失をきたすに至る期間を短縮せしめるものとの感を与えられた。予期せられた経過に悪影響を及ぼす如き気胸あるいは膿胸等の副作用の著しきものは認められなかった。

#### 190. 肺結核の長期化学療法における連続培養成績についての2,3の考察 三方一沢・長谷川爾人・勝正孝・増井準治・佐伯孝男・滝島慧・佐藤有道・松尾澄男(慶大三方内科)

肺結核の化学療法における効果判定、治療方針の決定に際して喀痰中結核菌の消長は重要な事項といえる。今回は6~8日間の連日喀痰培養およびこれに1回の胃液培養を加えた連続培養を実施した34症例について2,3の考察を加えたので報告する。I. 症例の概要: 症例は21~42才、♂30例♂4例の公務員で、年1~2回の定期検診の結果、入院治療の必要を認められたものであり、発病より当院入院までの期間は1ヵ月より9年におよび、平均25.3ヵ月である。胸部レ線所見は岩崎氏の種類によれば、新しい肺炎型+新しい空洞を有するもの1例、新しい肺炎型+硬化性空洞を有するもの2例、浸潤型17例、細菌性播種型1例、主硬化型3例、新しい空洞を有する肺結核3例、硬化性空洞を有する肺結核6例、重症空洞性肺結核1例である。II. 連続培養成績についての検討: これらの34症例を、入院時の治療前培養成績より次の如き3群に分類して検討した。I群: 連続培養成績(6~8日間)において5日以上陽性を示した症例……26.4%, II群: 同上成績において3日以下のみの陽性を示した症例……32.3%, III群: 同上成績においてすべて陰性を示した症例……41.1%, なおI群の症例は月1回の日常検痰培養はすべて陽性を示し、II群の症例はすべて陰性を示した。1) 発病(発見)より当院入院までの期間 I群は12~108ヵ月、平均49.5月、II群は1~56ヵ月、平均20.7月、III群は1~48ヵ月、平均14.3月である。概ね発見されてより入院までの期間はI, II, III群の順序に短くなつてはいるが、かなり長年月の病歴を有し、再燃のため入院するものが少なくない。2) 入院前

3ヵ月以内の化学療法の有無 入院直前に化学療法をうける症例は、概して増悪を認めた新鮮例に多いが、化学療法を受けたものは、I群3/9, II群9/11, III群10/13であつて、I群に比し、II群、III群に化学療法を受けた例が多い。3) 気管支鏡所見 入院時の気管支鏡所見についてみると、I群では異常なし5例、I型1例、II型1例、未検査2例、II群では異常なし9例、I型1例、II型1例、未検査0、III群では異常なし11例、I型1例、II型0、未検査1例であつて、特別な差違を認めがたい。4) 胸部レ線所見 岩崎氏の種類によれば、I群では新しい肺炎型+新しい空洞を有するもの1例、新しい空洞を有する肺結核1例、新しい肺炎型+硬化性空洞を有するもの2例、硬化性空洞を有する肺結核4例、重症空洞性肺結核1例であり、II群では浸潤型4例、主硬化型3例、新しい空洞を有する肺結核2例、硬化性空洞を有する肺結核2例であり、III群では浸潤型12例、細菌性播種型1例である。I群に較べてIII群、II群では浸潤型が多く、I群では硬化性空洞を有する症例が多い傾向を認める。空洞の性状とその経過を追求すると、I群では硬化性空洞、壁の厚い空洞多く、不変例が多い。II群では中心崩壊せるもの、細長い透亮多く、III群では壁の薄い小中空洞多く、共に9~12ヵ月後、消失、星芒状化、索状化を認める例が大部分である。5) 排菌の状況 I群においては陰性化する例は少なく、4~9ヵ月後に切除術をうけた1例が陰性となり、10~15ヵ月後には更に切除術をうけた3例が陰性となり、16~21ヵ月後には更に切除術をうけた1例が陰性となり、切除術をうけないものは陰性化しがたい。これに較べてII群においては陰性化し易く、1~3ヵ月後には11例中の9例が陰性に入り、6~9ヵ月の間に4例が切除術をうけて10~15ヵ月後には検査された8例がすべて陰性となつた。次に連続検痰における1回の排菌量と排菌回数との関係を検すると、I群では排菌量が多いと共に排菌回数も多く、II群では排菌量が少なく共に排菌回数も少ない。そこで $X^2$ 検定を用いて百分率の一樣性を検定したところ、 $X^2=32.41$ ,  $P\{X^2>22.457\}<0.001$ , Tschuprowの連関係数0.566となり、かなりの連関があるといつてよい。なお連続検痰に加えられた1回の胃液培養の成績は、特にすぐれた結果を示さなかつた。6) 薬剤耐性ととの関係 治療前の喀痰中結核菌の抗結核剤に対する抵抗性を1%小川培地を用いて間接法にて測定し、I群、II群について比較すると、その完全耐性例はI群ではSM2/9, PAS3/9, INH2/9で、II群ではSM, PAS, INHとも0/6で、耐性を示すものを認めない。7) 切除肺病巣の病理細菌学的所見 検査された例数が少ないが、I群の4例においては3例が培養陽性である、II群においては検査された3例いずれも塗抹陽性、培養陰性を示し、III群では検査された2例のいずれも塗抹、培養共に

陰性であった。以上を総括して、新鮮例では化学療法により比較的早期に喀痰中結核菌の陰性になる例が多く、このような場合術前の連続喀痰培養によって始めて微量排菌が検出され、このような微量排菌例に種々な臨床的特徴を認めた。

#### 191. 化学療法中の排菌状態 遠藤兼相 (東京鉄道病院呼吸器科)

29年7月末より同年12月までの間にはじめて外来を訪れ、化学療法を開始し、その後、通院加療中の患者58名について2年間の化学療法中の経過を観察した。一部は1年以上2年未満に投薬を中止した。以前に化学療法の前歴のあるもの9名である。投薬方式は原則としてPAS 1日8g連用INAHO. 4g週2日間歇と、PAS同量SM 1g週2日間歇とを数カ月の期間で繰返し投与する。実際は通院の関係でSMの使用期間は短くなっている。服薬は1週6日とし、1日休業しその翌日検痰(あるいは胃液培養)を行う。検痰は月2回以下であった。原則としてレントゲン写真は少なくとも3月に1回は撮影する。各観察材料は3カ月を1期として括め、2年間のI—VIII期に分けた。今回は主として排菌の状況について述べる。全群を5分し、全経過中に排菌を認めないもの(A群24例)、I期およびII期にのみ排菌をみたもの(B群14例そのうち5例はI期II期連続陽性、4例は集団検診の時にのみ陽性)治療の最初と経過中に排菌をみたもの(C群3例I期IV期に1回2例、I期V期に1回1例)最初に排菌なく観察の途中に排菌を見たもの(D群11例、III期に排菌1例、IV期2例、V期5例、VII期2例、VIII期1例)全治療期間にしばしば排菌をみたもの(E群6例)である。比較的排菌回数の少ないA—D群について総計し、各期別に検査人員対当期排菌者数、および検査回数対当期排菌回数の比をとり、そのおのおのについて検討した。II期に排菌を見たものはすべてI期にも排菌をみており、これは有意の相関である。II期はI期と共に初期排菌群とすべきものと思われる。各期の排菌率を個々に相互に比較すると検査回数対排菌回数比にあつてはI期はすべての他の期と比較して有意に高率である。II期はI期より低く、III、IV、VIIIの3期より高い。V期はI期より低くVI期より高いが他の諸期とは有意の差がない。VI期はI、II、III、の各期より低い。III期およびVIII期はI、II期より低く他とは有意の差がない。したがってI—II—V—(IV、VII)—(III、VIII)—VIの順に排菌率が低くなる。検査人員対排菌人員比ではV期とII期が逆になり、VIII期がIV、VII期の位地に上る。両者共にI期とV期に山があり、I期が最高である。III期とVI期に谷がありVI期が最低である。次に各群各期別の排菌状況を調査すると、B群では化学療法が奏効したと考えると問題はないが、D群では後期の排菌が、比較的程度の低い排菌者であるために初期に発見できなかつたとも考え

られる。すると各期の排菌率の間に有意の差がない訳であるが、D群中でV期とVI期には検査回数別、人員別共に排菌率に有意の差がある。またD群中の3例のVII、VIII期の最後期排菌者を除くと検査人員別排菌率でV期とI期、V期とVII期が有意の差になる。したがってD群の中期排菌は有意のものというべきである。またB群とD群の間に初期排菌と中期排菌の分布に差がある。以上よりI期を最高とする中期排菌を1群としようとする。さらにD群中でVII、VIII期に排菌する3例と他の5例の中期排菌群とを区別し前者を後期排菌群となしう。これら排菌期とレントゲン写真上にこれと関連のあると思われる変化の相関を認め得ない。E群6例中2例は途中よりの連続排菌者で、1例は初期排菌後4期連続陰性でVI期より、1例は検診時排菌後、連続2期陰性でIII期より連続排菌しているが共に耐性菌より感性菌を排出する回数が多い。A—D群でI期に排菌陽性17例、陰性35例で、前者よりII期以後に排菌をみたものは8例、後者よりは11例で両者に有意の差は認められない。またI期II期連続排菌を見たもの5例、然らざるもの47例であり、前者よりはその後排菌を見たものなく後者よりは14例が排菌しているが、これも無意である。したがって排菌回数の少ない例においては早期の排菌状態から後期の排菌状態を推測することは困難である。以上各排菌期の存在は手術の時期の選択に1つの参考となりうると考えられ、また月に2回以下程度の検査では少回数排菌者においては早期排菌状況から後期排菌状況を推測しえず、6、7期の陰性期を観察してもなお陰性化と決定しえない。

#### 192. 化学療法による肺結核症の細菌学的、X線学的改善の予測に関する研究 山口智道 (結核予防会第一健康相談所)

肺結核症の化学療法を行う場合、目標となるのは喀痰中結核菌の陰性化とX線写真の改善であるが、日常患者の診療に際して実際に化学療法開始前にその効果を確実に見極めることは極めて困難なことが多い。そこで化学療法中に菌陰性化の時期およびその持続期間の長短により排菌状況の推移について見通しをつけることができるかどうか、またX線写真の改善の傾向を観察することにより、その後のX線学的改善を予測することができるかどうかについて検討した。1. 喀痰中結核菌陰性化の予測について：化学療法実施中の患者に毎月少なくとも1回喀痰または胃液培養を行い、治療開始後6ヵ月までの成績と、その後の結核菌の陽性率を比較した。患者は6ヵ月以上の化学療法をうけた肺結核患者329例で、病型別には浸潤型、主硬化型、新しい空洞を主体とする肺結核症が多く、初回治療226例、再治療103例で、薬剤はいずれも2剤以上の併用療法である。a. 治療7～9ヵ月目の菌陽性率。治療7～9ヵ月目の菌陽性率をみると、治療6ヵ月以内に陰転したもののうち、陰性の期間が4～

6カ月間つづいたものからの陽性は初回治療4.8%, 再治療5.7%であつた。陰性が3カ月間つづいたものからは初回治療6.7%, 再治療なしで、陰性の持続期間が3カ月のものとそれ以上のものとの間には統計的に有意の差はなかつた。化学療法4カ月以後になつても菌がでていたものうち、4カ月以後は菌がでた月もあり、でなかつた月もあるものからの陽性率は初回治療38.6%, 再治療53.6%であつた。4カ月以後毎月菌がでていたものからの陽性は、初回治療71.4%, 再治療93.3%であつて、4カ月以後になつてもまだ菌が出ているものと、そうでないものとの間には統計的に有意の差がみられた。b. 治療10カ月以後の菌陽性率。治療10カ月以後の菌陽性率をみると、治療6カ月以内に陰転したもののうち、陰性の期間が4~6カ月間つづいていたものからの陽性は初回治療7.2%, 再治療7.0%であつた。陰性が3カ月間つづいたものからは初回治療なし、再治療14.3%で、陰性の持続期間が3カ月のものと、それ以上のものとの間には統計的に有意の差はなかつた。化学療法4カ月以後になつても菌がでていたものうち、4カ月以後は菌がでた月もあり、でない月もあるものからの陽性率は、初回治療32.3%, 再治療45%であつた。4カ月以後毎月菌がでていたものからの陽性は初回治療66.7%, 再治療90%で、4カ月以後になつてもまだ菌がでていたもの、そうでないものとの間には統計的に有意の差がみられた。以上を総括すると、化学療法6カ月以内に連続3カ月菌陰性となれば、その後菌陽性となるのは初回治療、再治療とも10%前後であるが、治療を始めてから4カ月以後になつてもまだ菌がでていたものは、その後治療を継続しても、初回治療で約40%, 再治療で約60%の高率が陽性である。このことより菌が連続3カ月間陰性化することは肺結核症に対する化学療法の効果を判定する上に目標となるのみでなく、6カ月以内の化学療法の成績からその後の菌陰性化を予測する場合の目標ともいうものと考えられる。2. X線学的改善の予測について: 化学療法開始前および3カ月毎にX線写真をとり、3カ月間に軽快したものと不変だったものに分け、このほか6カ月間不変だったものを加えて、これらの各群の次の3カ月間におけるX線学的改善について検討した。肺結核症の化学療法を行う場合、病型により軽快の速度、程度に相当の差がみられるので、各病型に分けて検討した。ただし肺炎型、撒布型、重症空洞性肺結核症は症例が少なかつたので除き、浸潤型、新しい空洞を主体とする肺結核症、主硬化型について行つた。改善の判定は結核予防会において定められたX線所見による経過判定基準により軽快、悪化とも0.5以上の変化をとつた。患者は6カ月以上の化学療法を受けた肺結核患者532例で、病型別にみると浸潤型227例、主硬化型189例、新しい空洞を主体とする肺結核症116例で、外来316

例、入院216例である。このうち初回治療は415例、再治療は117例である。薬剤の投与法はいずれも2剤以上の併用療法である。a. 6カ月目までの経過と9カ月目の軽快、化学療法7カ月から9カ月までの間に軽快したものを各病型毎にみると、浸潤型では4カ月目から6カ月目までの間に軽快していたものは、その28.2%が軽快し、この間不変だったものは、その12.2%が軽快しただけである。最初から6カ月間不変だったものは13.2%が軽快してただけで、4カ月から6カ月までの間に軽快していったものと、そうでないものとの間には次の3カ月間の軽快に有意の差がみられた。新しい空洞を主体とする肺結核症でも同様で、4~6カ月目までの間に軽快していたものからは、その47.6%が軽快したが、その他のものからは19%が軽快しただけで有意の差がみられた。しかし主硬化型では大部分が最初から不変であり、7カ月目から9カ月目までの間に軽快したものは10%以下しかなく、各グループによる差は認められなかつた。6. 9カ月までの経過と12カ月目の軽快、化学療法9カ月から12カ月目までの3カ月間に軽快したものを各病型毎にみると、浸潤型では6カ月目から9カ月目までの間に軽快していたものからは、その23.1%が軽快し、この間不変だったものからはその18%, 3カ月目から6カ月間不変だったものからは16.9%が軽快した。6カ月目から9カ月目までの間に軽快していたものからの軽快が、他の群よりやや多かつたが統計的に有意の差はない。新しい空洞を主体とする肺結核症においても、6カ月目から9カ月目までの間に軽快していたものは、その30%がさらに軽快し、他の群より軽快するものが多かつたが統計的に有意の差はなかつた。主硬化型では大部分が不変で各グループによる差は認められなかつた。以上を総括すると、3カ月毎にX線写真をとり、3カ月間に軽快したものと、不変だったものに分けると、浸潤型と新しい空洞を主体とする肺結核症においては、軽快するものは前の3カ月間に軽快していたものからの軽快が多く、3カ月間不変となると、次の3カ月間に軽快するものは少なくなる。このことから3カ月間X線写真が不変であるということは、その症例の化学療法による軽快の度合を予測する場合一応の目標とすることができると考えられる。

〔質問〕 空野寿一(結核予防会愛知県支部第一診療所)

1) 3カ月間の安定期間後(レ線不変期間)とその後の軽快と軽快率と6カ月間の安定期間(レ線不変期間)との軽快率の差があるか。2) 化学療法時最初から3カ月間、6カ月間、不変(レ線不変)後の軽快と軽快後3カ月間、6カ月間安定した(レ線不変)ものとの安定後の軽快率に差があるか。

〔回答〕 質問1回答。統計的に有意の差はなかつ

た。質問2回答。あつた。

### 193. 実験的家兎空洞性結核症に対する化学療法と人工気腹療法との併用について 日置治男(結核予防会厚生園)

著者は先きに切除材料より得た所見に基き人工気腹療法を分析し、この療法が誘導気管枝の細小短縮化を起し、結核病巣の進展を expansive にも bronchogen にも防止し、病巣を閉鎖性治癒にみちびかんとする1種の曠置療法であることを報告した。これに対し化学療法は誘導気管枝あるいは病巣の結核性肉芽を清浄化し、病巣の内容を排出させて治癒をうながすものと考えられる。したがってこの両者の併用はそれらの作用機序が拮抗的であり、したがって、より理想に近いと考えられる化学療法の治癒を虚脱療法は障害すると思われる。しかし以上はあくまでも理論的な観点にたつてのことである。しからば臨床的データはどうであろうか。Brinkmann を始めとして多くの学者は併用の方がよいと言う成績をあげている。これに対し熊谷は下葉 Basal の空洞に対しては化学療法、虚脱療法の併用は良くないといっている現状である。以上のようなので私は化学療法と人工気腹療法の併用についての動物実験を行った。実験は次の如く行なつた。体重 2.6~3.1kg の成熟家兎40匹を5群にわけ気腹単独群、化学療法群、化学療法・気腹療法併用群、化学療法後気腹群、対照群とした。下葉に空洞を人工的に造つたが、その方法は原則的に山村の方法に従つた。肺内注射例42例中、レントゲン写真上空洞が生じたのは26例、空洞発生率60.2%であつた。治療期間は6カ月であるが化学療法後気腹群は化学療法3カ月、気腹療法3カ月である。治療6カ月後耳静脈より10倍ホルマリン水を注入し剖検した。まず空洞例について分析してみる。治療開始前のレントゲン写真と剖検直前のそれと比較してみると化学療法群ではX線上薄壁の空洞になつたものが大部分であり、これに対し気腹群では縮小、充実、星状化していた。また両者併用群は気腹群に近い所見を示している。剖検材料の肉眼的所見においては気腹または気腹併用群の大部分は癒痕治癒あるいは閉鎖性の治癒に向つていに対し化学療法は空洞壁の浄化による開放性治癒の方向にむいている。したがって化学療法と虚脱療法の治癒方向の差は理論的に考えられたものと一致して明瞭な差として現われていた。なお両者を併用した場合にはその空洞の治療前の条件に従つて、化学療法の影響が強くなる場合と、気腹の影響が強くなる場合とにわかれていた。次に空洞の誘導気管枝の肉眼的開閉を見ると両者併用群を除き開放性のものが多く、これは理論的に考えられた点と一致しないが、治療前の空洞の大きさを考慮に入れると説明がつく。したがって誘導気管枝の開閉の問題は組織学的所見にゆづることとする。結論：化学療法単独群の所見と気腹療法単独群の所見はそれぞ

れ理論的考察と一致した所見、すなわち前者は開放性治癒の方向を示し、後者は閉鎖性治癒の方向を示した。しかし両者を同時に併用した時には理論的には両者の治癒方向は拮抗的で気腹療法はより理想的と考えられる化学療法の治癒方向をさまたげると考えられたが、必ずしもそうではなく、治療開始前の個々の空洞の各種の条件によつて、ある場合には化学療法、ある場合には気腹療法の影響が現われていた。したがって臨床的には両者の同時あるいは維時の併用をすべきか否かを個々の症例について決定すべきであつて、気腹療法の併用を全くすて去るべきものではないと考える。

〔質問〕 山口正民(国療刀根山病院)

1) 菌量は何疋用いられたか。2) 空洞形式を確認されたのは何時頃か。

〔回答〕 肺内注射に使用した菌種は人型清瀬 H を 1 mg/0.1cc の割にとかしその 0.1cc である。治療はレントゲン写真上空洞を確認した時に開始した。肺内注射後 4 W 目である。

### 194. 結核性髄膜炎罹患児の長期観察 浅野秀二・岡本喜久雄(国病東京第一小児科)

結核性髄膜炎で来院昭和28年までに治療を終了し全治した患児は35例で、その後の経過の一部を観察した結果を報告する。治療終了後現在までに腎臓炎にて死亡した1例を除いては再発および死亡、また胸部は勿論その他の部位の結核性疾患に罹患したものはなかつた。知能発達については田中・ビネー氏法(または武政・ビネー氏法)により調査した22例について、治療終了前後の22例と比較してみたところ、後者の22例は年少児程知能発達が本症罹患児に障害を与えたが、4~7年経過した現在でも同じ傾向がみられた。聴力については治療終了3時聲の状態であつたものでは全例共にその後聴力の改善はみとめられなかつた。むしろ退院時聴力正常があつた1例は約2年後に中等度聴力障害に気付いたものがあつた。脳波所見では治療終了前後に比し現在では異常脳波を示す例数は減少してきた。運動障害をみとめたものは治療終了時10例であつたが、最近では5例と減少、この5例すべて右側の麻痺のものであつた。顫痙様発作は3例にみとめているが、全例薬剤投与により寛解してきている。栄養状態については治療終了前後には肥血症5例にみとめていたが最近では2例に減少し正常標準値となつてきている。以上われわれの所の35例に再発死亡が認められないのは治療方法によるものと思う。

### 195. 小児結核性髄膜炎に対する ACTH の応用 吉田久・島信幸(東大小児科)

(研究目的) 結核性髄膜炎は化学療法によりその予後を大きく変えた。しかしながら現在においても10~20%程度の死亡は不可避とされ、かつ治癒例においても後胎症を残すものが多い。われわれはまず化療剤のみによる本

症の治療成績の限界を過去の当教室症例について検討し、その結果予後不良の公算の大きいと推定された症例を中心に、化学療法と共にACTH(一部に副腎皮質ホルモン剤)を応用し、その効果、副作用を明らかにしようと企てた。(成績) 本療法採択以前の化学療法成績(1948~1955)は化療小児数128名、退院時転帰は死亡46名、治療(軽快を含む)64名、未治(治療途中の退院)18名。この間の死亡率は化療導入初期においては逐年低減したが、1952年以降は鈍化、横這いの状態を呈した(1953: 20%, 1955: 18.7%)。症状と予後との関係を調査し、次の結果をえた。すなわち従来称えられし諸因子中、最近の症例においては、粟粒結核合併の有無は関係を認めなくなつたが、意識障害、年令の幼若、病日経過の3者は現在の強力な化療をもつても依然として予後悪化の重要因子なることを知つた。そこでこのような5名、ならびに化療後経過遷延せる2名合計7名に本療法を行った。7名中4名は2才未満、中等度以上の意識障害を認めたもの4名、化療開始病日は11~16病日2、22~29日2、36日1、化療中の併発1、治療中悪化来院1。ACTHは当初強力な化療を行った後使用、ACTH1名を1日最高10~20mg筋注、最長持続期間:5週(合計310g)、(2名においては中途より副腎皮質ホルモン剤を使用)、この間の化療は十分強力となした(INH, SM, PAS併用、1部にピラジナマイド追加)。転帰。治療4、死亡3。死亡3名中1名には全く効果を認めなかつたが、他の2名には一時好転の兆を見た。臨床所見。次の如く症状の好転を認めたがその発現時期は投与開始後比較的速やかに(1~5日)起り、かつ早期に中止せる場合再び発現し、再投与により再び消失することが注目された。意識障害:正常化(+→-)1、軽度改善(後悪化)2、無効1。嘔吐:投与前に認めた2名はいずれも消失、発熱:6名においては投与開始1~4日後より下降を示し、一部は平熱化。1名においてはほとんど効果を認めなかつた。その他頭痛消失、食思改善、気嫌の良転等一般症状の好転が見られた。血沈値は検査可能なりし全例において遅延の傾向を示し、一部は正常値を示した。髄液性状:本物質投与後において、髄液細胞数の減少蛋白量の減少は著明なことで多く、一部において糖量の比較的速やかな増加を見、また本療法開始前髄液排出状態悪化の傾向を示しつつあつた2名においては投与開始後その好転を経験した。その他、長期投与例においてはMoon face、水分貯溜傾向等が認められたが、臨床上結核病勢の明らかな悪化は見なかつた。また。死亡3名中2名の剖検を行い、その概報によれば本剤による病巣悪化を示唆する所見は得られていない。ただし本剤投与後無気肺を併発した例を経験した。その予後は良好であつた。無気肺症は最近化療と結んで論ぜられ強力な場合は誘発するとの見解も見られるので、ACT

H投与との関係は慎重に考慮の要があるが、本剤の一般作用と関連し一応注目しておくべき所見と考える。(むすび)重症例ならびに化療開始後経過の遷延せる小児結核性髄膜炎の7例を選んでACTH(一部副腎皮質ホルモン剤)を使用し、一般臨床所見、髄液所見その他の改善を経験した。本療法は慎重に行うべきであるが、髄膜炎の治療手段の1つとして取りあげる価値があると認めた。なお併せて現状における化療剤のみによる本症治療成績の限界に簡単な考察を加えた。

#### 196. 結核性滲出性漿膜炎に対する抗結核剤とプレドニゾン及びハイドロコチゾン併用 中川圭一・小林伝・佐藤義雄(東大分院内科)

(1) 緒言:副腎皮質ホルモンの抗炎症作用を結核性漿膜炎に適用する試みは未だ少ないので、われわれの経験した使用例について報告し、その適応や使用方法を決める一助としたい。(II) 症例および使用方法:滲出性肋膜炎7例(うち両側性2例、心嚢炎および腹膜炎合併各1例、膿胸へ移行したもの1例)に対し9回の投与を行った。7例中3例に肺病巣を伴っていた。使用法はプレドニゾン(以下「プ」)毎日30~20mgより漸減し計100~400mg 径口投与したもの5回、ハイドロコチゾン(以下「ハ」)50mg+アイナマイシン0.5gを原則として週2回計200~250mg 局所注入したもの4回である。いずれも適用前よりINAHとPAS、SMを組合せた化学療法施行を続けた。穿刺排液は両側性の1例の1側を除き、1回に数ccに止めた。(III) 臨床症状および諸検査に及ぼす影響:① 発熱は「プ」では投与翌日より平熱となるが、「ハ」では著明な影響を認めない。② 滲出液に対する影響は、「プ」例で約1週間「ハ」例で約2週間で消失~著減を認め、病初に使用したもの程著効と見られるが、発病1ヵ月以上を経過したものでは無効~液増加抑制程度の効果に止る。③ 肋膜肥厚および癒着等に対しては、液排除を行わないものとしては、X線写真上ある程度の抑制効果が見られるものようである。④ 滲出液中細胞成分への影響は細胞数減少、リンパ球減少の傾向が見られるが、「ハ」例では約3日でかなり恢復に向う。⑤ 赤沈は「プ」例で著明な遅延が見られる。⑥ 血清蛋白分層は「プ」投与中 $\gamma$ グロブリンの増加、A/Gの好転が認められる。⑦ 血清および滲出液の膠質反応は、特にカドミウ反応において左側反応より正常値への復帰が著明であるが、やや陳旧性のもものでは復帰がみられるかまたは復帰せず、滲出抑制効果とはほぼ平行するものようである。⑧ 血清電解質代謝に対しては「プ」「ハ」とも無影響である。⑨ ツ反、ツ感作赤血球凝集反応への影響は著明でなくまた一定していない。⑩ 副腎皮質機能は「プ」使用中ソーン試験で好酸球減少率の低下および尿中17KSの低値を示す傾向が見られた。(IV) 副作用ないし悪影響:「プ」および「ハ」

自体の副作用はほとんど認められず、また既存の肺病巣への悪影響も見られなかつた。ただ敗血症様の弛張熱が続いた肋膜炎の1例が、「ブ」により浸出液は消退したが、「ブ」中止により再び高熱が続き、遂に全身粟粒結核をきたして死亡した。悪化後の喀痰培養からSM耐性菌を検出した点から見てあるいは「ブ」により粟粒結核への移行を容易ならしめたかと考えられる。また「ハ」の1例で滲出液はほぼ消退後気管支助膜瘻を発見したものがあつたがこれは「ハ」の影響とは考え難いと思う。(V) 考按 (省略)。(VI) 結語：① 滲出抑制効果を目標として臨床効果をまとめてみると、「ブ」例では著効4，無効1，「ハ」例では著効2，有効1，無効1となり，無効例はすべて発病1カ月以上経過してからの適用例であり，発病3週以内のできるだけ早期から適用した例ほど効果が大きい。② 結核性滲出性漿膜炎への副腎皮質ホルモンの適用の基準として，われわれは現在のところ次のように考えている。イ) 化学療法との併用を必ず行うこと。ロ) 肺その他の病巣が伴っているかあるいはその可能性の考慮される際は特に注意を要し，「ハ」局所使用に止める方が安全であろう。ハ) なるべく病期の早いうちに適用すること。ニ) 投与期間は7～10日位が適当で，その間に液減退が著明でない場合は継続投与しても効果の望めない場合が多く，かつ危険な悪影響を伴うことに注意しなくてはならない。また「ハ」の注入間隔は細胞成分の消長からみて1回50mg使用の場合は隔日または2日おきが適当と思う。ホ) 以上の慎重な適用によつては，病期の短縮，頻回排液による患者の消耗や苦痛の軽減，肋膜肥厚や癒着の軽減等の点で，症例によつては価値ある方法となりうるであろう。ヘ) 特に膿胸への適用は1例のみであつたがかなり期待が持てるかと考えられる。なお副腎皮質ホルモンの滲出抑制機序については，動物実験によつて検討をすすめてつある。

#### 197. X線透亮像より見た開放性治癒 今村昌耕 (結核予防会結核研究所)

当研究所附属療養所で昭和28年より31年までに切除手術を受けた者のうち，手術直前のX線写真，断層写真等によりなお透亮像を認めた204症例につき病理解剖学的に開放性治癒を調査し，これら症例の化学療法，排菌状態，X線所見上の空洞の大きさ，壁の厚さ等の関係につき研究した。なお臨床経過，X線所見，および切除標本より結核性空洞でないものは除外した。年度別に見た開放性治癒は，28年0，29年1例，30年4例，31年3例で，全症例の3.9%に当る。29年の1例は扁平上皮化による開放性治癒を営み，他はすべて壁が線維性のいわゆる浄化性空洞であつた。化学療法の期間および術前までの菌陰性継続期間別に見た開放性治癒はⅡ表に示す通りである。開放性治癒8例の菌陰性継続期間は，6カ月以下1例，6～12カ月6例，12カ月以上1例である。この

6カ月以下の1例は，入所後3カ月で手術を受け，入所前の菌検査不十分のためである。開放性治癒は，1例を除きすべて初回治療例に見られた。この再治療の1例は，治療合計22カ月に及ぶものであつた。化学療法の期間別にみると，6カ月以下の治療に2例見られるが，1例は再治療で今述べた通りで，他の1例は初回治療4カ月で扁平上皮化の治癒を営んでいた。6～12カ月に2例，12カ月以上治療に4例である。化学療法の種類別に見たのがⅢ表で，初回のINH使用の治癒例は，78例中4例で，最短が5カ月，最長19カ月INHを使用している。初回のINH非使用群は，50例で開放性治癒の2例は共にSM+PAS治療で，うち1例は扁平上皮化による治癒であつた。再治療では43例中1例で合計18カ月INHを使用している。空洞の大きさおよび菌陰性継続期間別開放性治癒はⅣ表で，小の2cm以下は，57例中2例，中の2～4cm 129例中5例，大の4cm以上は15例中1例で，大部分が中の大きさである。空洞壁の厚さは5～3mm，3mm以上，紙様の薄いものの3つに区分した。Ⅴ表によれば，5～3mmのものは53例であるが1例も開放性治癒は見られず，大部分が手術直前まで排菌している。3mm以下は27例で，開放性治癒は7例見られ，25.9%にあたる。しかしなお27例中の約2/3は菌陰性継続期間は6カ月以下で，6カ月以上菌陰性継続例でみると10例中6例の開放性治癒で，60%にあたる。紙様の薄さのものは1例で，これが開放性治癒を営んでいた。空洞壁の厚さ，化学療法等に無関係に，6カ月以上菌陰性継続の39症例に対する開放性治癒の頻度は，17.9%であるが，この条件だけでは開放性治癒をいとなんでいるという判断のよりどころとはならない。結論として開放性治癒を臨床的に診断することは容易ではないが，以上のような研究結果から，空洞壁が紙様に薄く，かつ6カ月以上菌陰性を継続していれば，ほぼ確実に100%に浄化性治癒が起つたということができよう。3mm以下の薄さでは，菌陰性継続6カ月以上ならば，60%に開放性治癒が起りうる可能性がある。ただしこれらの場合の化学療法はINHを使用し，しかも初回治療で，期間は6カ月以上の継続治療をしている場合に起りうることが多い。

#### 198. 化学療法による所謂結核腫 (205 個) 及結核性空洞 (514 個) の臨床的推移 尾関一郎・五味忠三郎 (名古屋市職員療養所) 青木国雄・山本達郎 (結核予防会愛知県第一診療所) 斎藤正敏 (社会保険中京病院) 石下泰堂・山名弘哉・住田元旦 (名大第一内科)

私共は昭和27年以來いわゆる結核腫および結核性空洞に焦点をおいて各種化学療法剤のこれらの病巣に及ぼす影響を観察ししばしば報告してきたのであるがその後例数も次第に増加し，化学療法の期間も最長50カ月に及んだのでここに205個の結核腫および514個の空洞における成績を取まとめて報告する。観察対象ならびに治療法：私

共の観察の対象として取上げたものは、普通X線写真ならびに断層写真上比較的孤立した周囲および他肺野に病巣の少ない長径1cm以上の大いさをもつ類円形の境界劃然とした濃厚陰影すなわちいわゆる結核腫205個および断層写真にて明らかにせられた長径1cmより7cmにおよぶ新鮮なものより陳旧なものまで多種に亘る結核性空洞514個である。治療法はPAS-INAH併用が全体の $\frac{2}{3}$ を占め、SM-PAS併用ならびにSM-PAS-INAH三者併用が残りの半数宛を占めている。化学療法の期間は最短6ヵ月最長50ヵ月である。しかして成績判定はすべて普通X線写真ならびに断層写真によつて行つた。治療成績：(I) 化学療法によるいわゆる結核腫の推移…いわゆる結核腫の臨床的経過についての観察報告は数多く見られるがいずれもその大部は化学療法不適用例であつて、最近のように長期に亘りかつ強力な化学療法が施行せられるようになった以後の経過報告は未だほとんど見られぬようである。かつ最近SMは乾酪巣を縮小硬化せしめ、INAHは逆に軟化融解を促進し病巣内容の排除→萎縮現象を起させることが顕著であるとの報告がありかかる観点からもいわゆる結核腫に及ぼす化学療法の影響については再検討を加えらるべき重要な課題となつてきた。(a) かかる観点より私共は205個のいわゆる結核腫について6~50ヵ月平均15.6ヵ月のSM, PAS, INAHを使用した化学療法を行つて経過を観察したのであるがその成績を総括的に見ると表1の如くで205個中消失9個(4.4%)、著明縮小8個(3.9%)、縮小30個(14.6%)、不変125個(61%)、洞化31個(15.1%)、増悪なし、洞化か否か不明のもの2個であつた。(b) 次に使用薬剤別にその成績を見ると、すなわちPAS-INAH併用、SM-PAS併用、SM-PAS-INAH三者併用の3群に就つて特にその洞化現象に着目して観察を行つた。その結果は表2の如くでPAS-INAH併用では85個中消失および洞化18個(21%)、SM-PAS併用では35個中消失および洞化7個(20%)、SM-PAS-INAH三者併用では82個中消失および洞化17個(20.7%)で消失および洞化については3群の間に著明な差は見られず、INAHの特異な作用は認められなかつた。(c) さらに従来結核腫の大いさがその運命を支配する一つの大きな因子として取上げられていたがここでも大いさという因子について観察すると表3の如く長径10~20mm大では消失および洞化116個中19個(16.4%)、21~30mm大では76個中21個(27.6%)でやはり結核腫の長径の大なるものほど軟化洞化し易いことを示している。(d) 次にいわゆる結核腫の変化を化学療法の期間を追つて観察すると表4の如くになり治療開始後9ヵ月までは消失・縮小・空洞化・不変の各曲線共に比較的急な勾配を示すが以後は勾配が緩となり僅かの増加を示すにすぎない。やはり9ヵ月以内に変化を示すものが多いようであ

る。(e) また空洞化に際しての気管枝性撒布の出現について観察すると31個の洞化例中13~18ヵ月PAS-INAH併用群中の1例に細かい撒布の出現を認めたとすぎずこの撒布巣も間もなく消失した。洞化による病勢進展の危険はほとんどないようである。(f) さらに表5の如く空洞化については空洞より濃縮化して生じた群に多く認められ、表6に見るように洞尾像の認められるものに変化を示すものが多く認められた。(g) さらにこれらの結核腫の洞化後の経過を見ると表7の如くで31個中13個が消失ないし縮少を示し良好な経過を辿つている。(II) 化学療法による結核性空洞の推移…SM-PAS, INAH-PAS, SM-PAS-INAH併用法最短6ヵ月最長50ヵ月平均19.6ヵ月の化学療法による空洞の推移を(a) まず総括的に眺めると表8の如くで総数514個中消失80個(15.6%)、著縮68個(13.2%)、縮小113個(22.0%)、不変191個(37.2%)、拡大増悪35個(6.9%)、両充実20個(3.9%)、空洞壁の菲薄化7個(1.4%)であつた。(b) 次に空洞の推移を期間をおつて観察すると表9の如くになり治療開始後12ヵ月までは各カーブ共に比較的急勾配を示すが以後は緩になつていく。しかしながら消失に至るにはさらに長期間を必要とするよう24ヵ月に至るもカーブは漸増を示している。(c) 次に空洞のレ線上の形態を表10の如く分類してその形態別に成績を見ると表11の如くでI型空洞が最もよい成績を示し次いでII型、III型空洞がほぼ相似した好成績を示した。これに反しVII型空洞は成績甚だ不良で化学療法の適応外のものというべき成績であつた。(d) さらに空洞の大いさとの関係をみると表12の如く空洞の大きくなるにつれて成績は低下し空洞の古さとの関係をみると表13の如く1年以内の新しいものでは成績はよいが2年以上となるにつれて化学療法に対する反応性は低下を示している。(e) 空洞の推移と排菌状況を見ると0~12ヵ月化学療法群において菌陰性化群では消失8.6%、初めより陰性群では20.5%、陽性持続群では8.4%の消失を示し、13~24ヵ月群において菌陰性化群では33.8%、初めより陰性群では37.5%、陽性持続群では3.4%の消失を示し、やはり菌陰性化ならびに初めより陰性群において高い消失率を示している。(f) 化学療法の施行法別には特に差異は認められなかつた。

〔追加〕安平公夫(京大結研)

われわれは入院化学療法を1ヵ年以上行つた100例につき検討した。空洞の変化の経過は断層撮影によつていく。成績の大要は空洞が癩痕性に治癒するもの約50%、充実あるいは濃縮するもの25%、空洞として残るか、悪化を認めるもの25%であり、最後者の多くは化学療法開始前レ線上硬化性空洞に相当するものがほとんどであつた。演者の成績と相異なる原因を注意する必要がある。

### 199. 長期化学療法後レ線的に空洞を認めしかも喀痰中結核菌陰性なる症例の検討 常盤太助・坂本昌久・久保素造 (国療京都)

近時、化学療法の普及により、レ線上では明らかに空洞が認められながら、しかも喀痰中の結核菌が、長期間にわたって塗抹培養共に陰性である症例がしばしば認められるようになると共に、化学療法による空洞の浄化という治療上の考え方が、結核臨床に導入されつつある。したがって従来のように、空洞例すなわち外科的療法の適応例とするような治療方針に対しては、若干の修正を加える必要があるのではないかということが考慮されるようになってきたわけである。そこでわれわれは、かかる症例について、その切除肺の病理細菌学的検索を行い、これらの空洞が外科的療法の対象になりうるかどうかについて検討を加え、2, 3の知見を得たので報告する。検討した症例は、昭和31年1月以降12月までに切除した空洞を有する症例68例中の27例で、いずれも化学療法後なおレ線的に空洞を認め、しかも喀痰中結核菌が塗抹培養共に陰性の症例である。喀痰中結核菌検索の頻度は、最低月1回で、検索方法として、塗抹は蛍光顕微鏡法により、培養は小川氏法を用いた。また術前における菌陰性の期間は、3ヵ月以上6ヵ月以内のもの18例、6ヵ月以上23ヵ月以内のものが6例である。これらの切除肺について、まず空洞内結核菌の有無を検索したところ、その結果は表に示す通りである。すなわち菌検索を行った24例のうち、23例(96%)では空洞から塗抹で結核菌が認められ、そのうち、約50%が培養陽性である。また喀痰中結核菌陰性の期間と、空洞内結核菌との関係を見ると、表の通りで、喀痰中菌陰性の期間が6ヵ月以内のものでは全例に、その空洞内に結核菌が認められ、このうち50%が培養陽性である。一方6ヵ月以上陰性のものでは6例中5例(83%)が空洞内結核菌陽性で、このうち33%が培養陽性である。すなわち喀痰中結核菌陰性の期間が長ければ、その空洞内における結核菌は、いくらか減少する傾向を認めるが、しかし喀痰中結核菌陰性の期間が長いからといって、空洞内の菌が著しく減少しているとか、死滅しているとはいいい難いわけである。次に

投与された化学療法剤の量と、空洞内結核菌との関係をみると表に示す通りで、SM60g, PAS2,000g以下のものでは8例中全例に結核菌陽性で、そのうちの4例(50%)が培養陽性であり、SM60g PAS2,000g以上のものでも16例中15例(96%)に菌陽性で、そのうちの約半数が培養陽性である。すなわち、かかる症例の空洞内結核菌は化学療法剤の影響を余り受け難い状態にあることが考えられ、投与された化学療法剤の量は、空洞内結核菌の存否や生死とは余り関係はないようである。次に、このような症例の切除肺について、病理組織学的検索を行い、特に誘導気管枝開口部の所見について検討したところ、次の表のような成績を得た。すなわち27例中の1例では、空洞の浄化の傾向が認められたが、その他の空洞では、いずれも空洞内面に厚い乾酪性物質が認められ、その空洞壁も、非特異性肉芽化の傾向を示すものは少数である。また誘導気管枝開口部を検討した19例についてみると、浄化性空洞の1例を除き、肉眼的には全例に閉鎖が認められたが、顕微鏡的には完全な癒着性の閉鎖を認めたものはなく、開口部が乾酪性物質で充塞されているもの5例、肉芽性に狭窄しているもの2例、誘導気管枝開口部の乾酪性病変によつて狭窄しているもの8例、線維性に狭窄しているもの3例が認められ、いずれも顕微鏡的にはなお開放性であつた。総括ならびに結論：以上、長期化学療法後なおレ線的に空洞を認め、しかも喀痰中結核菌陰性なる症例27例について、切除肺の病理細菌学的検索を行ったところ、その大多数において、空洞内に多数の結核菌が認められ、またこれらの空洞は病理組織学的にも不安定な様相を呈していることが認められた。また誘導気管枝には狭窄ないし閉鎖が認められ、このことが喀痰中に結核菌を証明しえなくなつた理由であろうと考えられる。以上で分るように、長期化学療法後なおレ線的に空洞を認め、しかも喀痰中結核菌陰性なる症例には、いわゆる開放性治療に向いつつあるものの外に、以上のような外科的治療を要するものも少なくないものと考えられ、したがって、かかる症例の予後の判定ならびに治療方針の判定に当つては、特に慎重な考慮を払うことが必要であると考えられる。

## 診 断 症 候

### 200. 肺結核切除肺に認められる結核病巣のレ線所見と病理解剖学的形態の比較研究 貝田勝美・田中健蔵・芝野忍・乗松克政 (九大結研)

結核切除肺約100例につき、化学療法によるレ線所見の推移と術前レ線所見、特に平面、断層、気管支造影等による病巣、血管像、気管支像の解析を行い、切除肺の結

核病巣，誘導気管支の病理解剖学的所見と比較検討した。1) 誘導気管支について。断層像による誘導気管支の病変を解析すると，主病巣の近傍に拡張や肥厚のみられるものは大多数において，結核性病変〔57例中27例(47.4%)〕ならびに非特異性慢性気管支炎〔57例中26例(45.6%)〕を認めたが，著変のないものにも結核性病変〔8例中5例(62.5%)〕ならびに非特異性慢性気管支炎〔8例中2例(25%)〕をさらに読影不能のものにも，結核性病変〔15例中5例(33.3%)〕および非特異性慢性気管支炎〔15例中7例(46.7%)〕を認めた。気管支造影像による異常所見を病理所見と対比すると，主病巣近傍の拡張部位には結核性病変〔37例中19例(51.4%)〕ならびに非特異性慢性気管支炎〔37例中16例(43.2%)〕を認め，狭窄部位には，断層像にては結核性病変〔5例中2例(40%)〕，非特異性慢性気管支炎〔5例中1例(20%)〕なるも，気管支造影像にては結核性病変〔6例中5例(83.3%)〕となりかなり頻度が多く見られた。しかして造影像にて気管枝壁の不整像を認めるところには，結核性病変〔29例中17例(58.7%)〕を認めることが多い。2) 気管支造影剤(水性 Dionosil)の空洞内流入について，メトラ氏ゾンデによる選択的方法により検討すると，58例の空洞において〔58例中10例(17.2%)〕に流入が見られ，そのうち硬壁空洞が最も多い。〔25例中7例(28%)〕しかして摘出後さらに造影剤を注入して，さらに一層検討すると，これら空洞の誘導気管支の病理学的所見には流入例と非流入例において，さほどの差異は認められないが，非流入例において造影手技の不完全と思われるものを除いて，誘導気管支の肉芽性癥痕性狭窄，空洞気管支接合部の乾酪性炎による狭窄を認めるものの以外で，流入を見ないものは該誘導気管支の周辺に硬化巣，無気肺が認められるものや，造影時気管支ならびに造影剤の動的観察において，誘導気管支の呼吸性運動の消失，ないし減少を認めるものや，肋膜癒着の高度なもの等があり，空洞誘導気管支ならびに空洞接合部の病変のみによつては左右されないように思われる。3) いわゆる Doppel Kontur として断層像上解読されたものを病理解剖学的に検討すると，次のようなものがあつた。(検索65例) ① 気管支自体の結核性ならびに非特異性慢性肥厚性炎によるもの(61.5%) ② 結核性ならびに非特異性慢性肥厚性炎を伴う気管支と，これに同行する動脈によるもの(27.9%) ③ 気管支とその周囲の無気肺によるもの(7.7%) ④ 気管支と間質ならびに肋膜肥厚によるもの(1.5%) ⑤ 気管支と無気肺および動脈，静脈によるもの(1.5%)，以上のように見られた。4) 断層像の性状を検討しその形態，濃淡，主病巣周囲の突起の有無，透亮の有無に分け，病理解剖学的肉眼的所見と比較するに病巣の種類としては空洞〔81例中52例(64.2%)〕，被包巣〔81例中22例(27.2%)〕，亜小葉

大，小葉大病巣群〔3例〕，小病巣群〔4例〕で，ことに空洞についてはその形態として円形，類円形〔52例中42例(81.0%)〕，不整形〔52例中10例(19%)〕であり，空洞の種類は硬壁空洞28例(53.8%)，崩壊空洞19例(36.5%)，縮小，濃縮空洞5例に分けられ，浄化前期空洞が1例あつた。断層像上で周辺に突起の有無については有25例，無27例で，さらに透亮の有無を見ると47例の透亮像を有するものはすべて空洞であつたが，5mm 間隔で撮影したものでも透亮を認めないもの34例中5例においては洞形成を認めた。しかしてこの5例についてレ線上の経過，誘導気管支の Doppel Kontur，造影所見病巣の大きさ，洞の肉眼的大きさ等を比較してみると，初期に明らかな透亮像を認めた例が2例，浸潤型陰影が結核腫ならびに浸潤型陰影となつたものそれぞれ1例，結核腫のまま経過したもの1例であり，誘導気管支には Doppel Kontur を認めるもの4例，気管支造影異常所見4例，残り1例は読影不能で，病巣の大きさはすべて小葉大以上であり，洞の大きさは5mm 以下となっている。このことはレ線解像力の限界の問題と共にレ線造影の質的総合判定の必要性を物語ると考えられる。5) 肺尖巣のレ線所見と肉眼所見を比較して見ると結節性以下の病巣は読影できない場合が〔22例中11例(50%)〕に見られた。このことはレ線造影の量的診断の限界であると考えられる。以上より病巣の診断に際しては各種レ線撮影による総合判定が必要なるは言を俟たないが，肺の解剖ならびに異常所見像と病理解剖所見の比較検討が一層研究されねばならないと思われる。

〔質問〕 志村達夫(阪大第三内科)

4) の25%に透亮を認めなかつた空洞とは大きさはどの程度のものか?断層写真は廻転角は何度で撮影しておられるか?その焦点は何mmか?管球フィルム間距離は何cmか?

〔質問〕 北沢幸夫・馬場理一・越後眞誠(健保療松嶺荘)

1) 全例メトラ氏ゾンデを使用されたか。2) 壁の不整をざざざの細かいものと粗大なものに分けて見られたか。われわれは誘導気管支病変中気管支炎を最もよく現わすのは壁の不整であり，これを鋸歯型と円滑不整型に分け，鋸歯型の場合にはほとんど高度な気管支炎を示した。われわれの行つた造影法はメトラ氏ゾンデを使用していないので，メトラ氏ゾンデを使用されたのならば，その場合にも壁が不整を示すものか否かお教え願いたい。かつその不整はどのような像を呈した場合に不整とされたかもお教え願いたい。

〔回答〕 1) 全例メトラ氏ゾンデを使用した。2) 壁の不整像は区分していない。

(志村氏へ) 1) 回転角度は55度である。

2) 焦点距離は 3.5mm である。

201. 肺結核症に於ける拡大撮影の研究 (第4報) 廻転陽極微小焦点管球による二倍拡大撮影と切除標本に於ける病理所見との比較について 松本光雄・伊藤真一郎・村山尚子・鈴木正信・大井薫(県立愛知病院)

前回行ったバイアス微小焦点管球による直接2倍拡大撮影に続いて今回は、廻転陽極微小焦点管球による拡大撮影を行った。1. 目的: 切除肺の病的所見と、それらが投影した病的陰影とを、拡大写真、普通写真所見について比較検討し、拡大写真の臨床的診断価値を論じた。

2. 方法: 30例の切除肺を10%ホルマリンで固定し岡・隈部氏法により薄切トレースを行い、病変の肉眼的、病理組織学的所見を調べ、同時期に撮影した直接2倍拡大写真および普通写真の読影所見とを比較検討した。X線管球は、拡大は、邦製の0.3mm廻転陽極微小焦点管球で、普通写真も邦製の2mm廻転陽極管球で行った。

3. 結果: 病巣の大きさと、発見率について調べたところ次のような成績が得られた。

厚壁空洞の場合

	切除材料	2倍拡大	普通写真
大豆大 以上	17	11 65%	10 59%
小豆大	2	2 100%	0 0%

薄壁空洞の場合

	切除材料	2倍拡大	普通写真
大豆大 以上	4	4 100%	2 50%
小豆大	3	1 33%	0 0%

空洞全体として

大豆大 以上	21	15 71%	12 50%
小豆大	5	3 60%	0 0%
計	26	18 69%	12 46%

被包乾酪巣、濃縮空洞、癥痕等について

	切除材料	2倍拡大	普通写真
大豆大 以上	56	48 86%	40 71%
小豆大	43	30 70%	24 56%
米粒大	12	10 83%	1 8%
計	111	88 80%	65 52%

これらによつて、米粒大の大きさの病巣は、普通写真においては、発見し難いが、拡大写真では、相当見出されうること、また小豆大の大きさの場合でも普通写真に比してより多くの病的陰影の発見能力があることが知られた。次に病変の性状に関する診断については次の如き結果が得られた。

厚壁空洞19に対して

	2倍拡大	普通写真
読影の当たっていたもの	11 58%	7 37%
誤読であつたもの	2 10%	5 26%
見落し	6 32%	7 37%

薄壁空洞7に対して

	2倍拡大	普通写真
読影の当たっていたもの	5 71%	2 29%
誤読であつたもの	0 0%	0 0%
見落し	2 29%	5 71%

濃縮空洞7に対して

	2倍拡大	普通写真
読影の当たっていたもの	4 57%	1 14%
誤読であつたもの	1 14%	3 43%
見落し	2 29%	3 43%

癥痕13に対して

	2倍拡大	普通写真
読影の当たっていたもの	7 55%	3 23%
誤読であつたもの	4 30%	3 23%
見落し	2 15%	7 54%

灌注気管枝49について

	2倍拡大	普通写真
読影の当たっていたもの	30 61%	17 34%
誤読であつたもの	8 16%	8 16%
見落し	11 23%	24 50%

以上によりやはり性状の診断においても拡大写真の方がより実像に近い診断をなし得たものと考えられた。その他、撒布巣、放射線状線維化、部分的気腫、肋膜肥厚、肋膜癒着等に関しても、拡大写真の方がより実像に近い読影所見を得たが、就中肋膜肥厚、肋膜癒着に関してはほとんど、全例に適中していた。注意しなければならないことは、放射線状線維化、部分的肺気腫に関しては拡大写真で、よみすぎる傾向にあることであつた。4. 結論: 以上諸種の検討により、普通写真に比べて、拡大写真が、病的所見の診断により有利であることが知られたが、電圧70KVP前後の私共の拡大撮影ではげんみつな意味での質的診断は困難で形態的・量的な診断において、より有用であると考えられた。しかし普通写真に比

べ少しの動きでもボケが拡大されて鮮鋭さが失われること、みなれないために位置的診断が時にあやまれること。また高圧拡大撮影法ではないため鎖骨の重なりや心臓陰影の影に被われる部にある病巣の診断には不利であることが知られた。

## 202. 同時多層撮影法の臨床的応用 (特に空洞の立体的観察について) 志村達夫・橋田進・井上宏 (阪大第三内科)

同時多層撮影法は従来わが国でも試みられていたが余り一般に広く利用されていない現状である。われわれは実用的に利用できる同時多層撮影法の研究を行いその一部はすでに発表した。ここにはその後の研究結果を追加し、さらにその応用の一面として、空洞の立体的観察につき検討した成績を述べる。〔方法および成績〕 1) 国産断層撮影装置に簡単な改造を加え、スパーサーとしてビニールスポンジを用いる時は従来の断層撮影と大差のない条件で良好なる像が得られることを認めた。2) また同時多層撮影には呼吸による変動がないので截断層間隔が正確であること、時間的ならびに操作上能率的であること、管球の消耗度を軽減しうること、患者および技術員のX線被曝量を減少せしめうること等の利点があることを確め得た。3) 断層撮影の鮮鋭度の良否は管球焦点が小さいことと散乱線吸収が良好であることに主として関係するのであつて、廻転角の差には関係しない。そして胸部断層撮影はその使用する目的によつて、ある間隔の層にある物体の存在を知ろうとする場合と、その物の性状形態を詳しく知ろうとする場合との2つに分けられるが、前者の目的には約30°の廻転角をもつて1cm間隔で断層撮影すべきであり、後者すなわち病巣の性状形態を知る目的には60°またはそれ以上の廻転角にて0.2~0.3cmの厚さで断層撮影を行うべきである。4) 結核の空洞に関する研究においては、その模型はレントゲン線の吸収ができるだけ結核病巣に近似した材料で作るべきであり、われわれはこの目的にパラフィンを使用した。従来の断層撮影像は平面的観察においては、ある程度の精度をもつて信頼されうるが、立体的観察においては同一呼吸時において撮影されていないので、截断層の間隔が正確であるとは限らないから不適當である。これに対し、同時多層撮影ではフィルム間隔が一定であり同一呼吸時に撮影されるので、より正確に立体的観察を行いうると思われる。そこでわれわれは上述する各種パラフィン模型空洞および、空洞症例につき同時多層撮影を行い、その像の現われ方を検討した結果空洞の端より3mm以上離れた面の断層像においては管球の走行に直角方向の洞壁像は極めて不鮮明となり、またこれに平行の方向の洞壁像はその辺縁が暈けてくる。そして、この方法によるときは、従来の断層撮影法に比しより正確に空洞両端の位置を知り、また一端より任意の距離に

ある空洞断面の形状および大きさをほぼ推知しうることを認めた。以上の事実から、本撮影法による空洞の立体的観察はある程度まで可能であり、したがつて臨床的に空洞の推移を追及するために役立つものと考えらる。

## 203. 一過性肺浸潤の臨床的研究 (続報) —— 原発性異型肺炎と結核性浸潤との鑑別 —— 藤田真之助・加藤威司・江波戸欽彌・田中元一・中山清・小須田達夫・河目鐘治・吉岡一郎・伊藤不二雄・牧田道子 (東京通信病院結核科)

すでに第29回の本会総会において、一過性肺浸潤の大部分は原発性異型肺炎であるが、一部に結核性浸潤その他が含まれることを報告してきた。原発性異型肺炎と結核性浸潤の鑑別は臨床上市しばしば問題となるので、次にその鑑別上の要点についてのべる。行つた検査項目は次の通りである。臨床症状、X線所見、寒冷凝集反応、連鎖菌MG凝集反応、血沈値、血清蛋白分割、Middlebrook-Dubosの反応、ツ反応、白血球数、好酸球百分率。寒冷凝集反応について見れば、健康者群および肺結核群では32倍以上の凝集価を示すものはまれである。そこで凝集価32倍以上を寒冷凝集反応陽性とすれば、一過性浸潤群の約半数は反応陽性である。凝集価の変動その他を考慮に入れて少なくとも60~70%は異型肺炎に属すると考える。昭和28年から31年に至る4カ年に、寒冷凝集反応の陽性率から異型肺炎の流行状況を見ると、冬を中心として、春、秋に多く、夏には少ない。流行時には異型肺炎としての症状著明なものも多く、診断は容易である。異型肺炎の診断には流行状況も考慮に入れる必要がある。臨床症状、血沈値と、寒冷凝集反応との関係を見ると、臨床症状の著しいもの、血沈値の著明に促進するものでは、凝集価の高いものが多い。臨床症状著しく、しかも血沈値の著明に促進するものではほとんど常に凝集価が高く、したがつてもしもかかる例で、凝集価が低い場合、結核性浸潤を考える必要がある。陰影の性状を、1) びまん性ないし雲伏または樹枝状の陰影、2) 小円形陰影、3) 軟斑状陰影の3群に分ける。各群の寒冷凝集反応、血沈値、臨床症状、および肺野における位置を見ると、びまん性陰影を呈するものは異型肺炎としての症状が強く、肺下野に多い。小円形陰影を呈するものは、寒冷凝集価が低く、血沈値促進もなく、臨床症状軽度のものも多く、この群では結核性浸潤との鑑別が必要となる。しかし消失までの期間が短いので、経過観察により鑑別容易である。軟斑状陰影を呈するものでは結核性陰影がすでにあれば気管支性散布との鑑別が問題となる。連鎖菌MG凝集反応は一過性浸潤群の約4/5において16倍以上の陽性値を示した。寒冷凝集反応に比べて臨床的意義は少ない。血清蛋白分割と寒冷凝集価との関係は、 $\gamma$ -グロブリンと凝集価は正の相関関係があり、 $\beta$ -グロブリンと凝集価は負の相関関係がある。ことに異型肺炎群

について  $\gamma$ -グロブリンと寒却凝集価との相関図表に、危険率5%の棄却楕円面を描くと、異型肺炎と誤られ易い滲出性の傾向を示す結核性浸潤群は、凝集価が低くしかも  $\gamma$ -グロブリンが多いため、この楕円面外にある。その他の分割と寒冷凝集価とは有意の相関を示すものはない。ただ比較的症狀の強い症例ではアルブミンの減少が著しくなる傾向がある。Middlebrook-Dubos の赤血球凝集反応を見れば、異型肺炎群では陽性率が低く、結核性浸潤群では陽性率が高く、同反応がひきつづき陽性を示す時は鑑別上の参考となる。ツベルクリン反応は、もちろん結核感染を示す指標として重要であるが、その他に異型肺炎例でツベルクリン反応が一時的に減弱、時に陰性化する場合が見られる。かかる現象もまた鑑別上の参考となりうる。白血球数では軽い増多を示すものがやや多く、好酸球百分率では6%以上の増加を示す例が40%をしめた。しかし好酸球増加群と非増加群とで、寒冷凝集価、臨床症狀、陰影の部位および性状、血沈値について、両群に著しい差は見出されなかつた。全症例中肺結核を合併せるもの、ツ反応陽転例では、特にその後の経過を追求したが、肺結核の進展を見たのはほとんどまれであつた。結論。一過性肺浸潤の疑ある時は直ちに結核化学療法を行うことなく、1カ月内外の経過観察を必要とする。そしてその際、寒冷凝集反応を基とし、臨床症狀、血沈値、陰影の部位および性状に考慮をはらい、血清蛋白分割、Middlebrook-Dubos の反応を参考とすれば、原発性異型肺炎と結核性浸潤との鑑別は必ずしも困難でないと考える。

#### 204. 集団検査と肺の一過性陰影 新津泰孝・小松田憲子・金谷皓 (東北大抗研)

胸部レ集検で発見する異常陰影中には結核性の他非結核性陰影として一過性陰影と永続性陰影とがかなり高率に存在する。非結核性永続性陰影の中、心弁膜症に伴うもの以外は幼時の急性呼吸器感染と密接な関係がある。これについては昨年の本学会で詳細に報告した。今回は昭和29~31年の3年間に仙台市立全小中高校生徒の集検で発見した一過性陰影について報告する。これらの学校は昭和20年以来結核集検が行われ、ツ陽性率はBCG接種で最近上学年は90%以上で結核に高い免疫状態にある。毎年5、6月35mm間接撮影を行い1~7週後大型レ撮影を行った。間接レの著明な陰影消失した際および大型レで陰影があつても追求して消失した場合一過性陰影とした。この間結核治療は行わず。一過性陰影発見率は29年小中学生62,365名中103名0.17%、30年小中高校生69,219名中258名0.37%、31年72,645名中211名0.29%で30年最も高率であつた。低学年ほど発見率多く小1、2年最も高率だつた。小学校延93校中91校、中学校延58校中37校、高校延10校中8校にみられ、多い学年では2~3%を示した。31年は一過性陰影211名に対し非結核性永

続性陰影97名で非結核合計308名、結核性陰影467名(内石灰化巣だけの所見196名)で、結核以外の理由で再検査したものが4割以上であつた。31年小中学生で再検時大型レ写真上石灰化巣なき肺野異常陰影147名中一過性陰影43名、非結核性永続性陰影56名、結核性陰影48名、で大体1:1:1の比で約2/3は結核でない。もちろん一過性陰影の数は検査の季節、再検までの期間で左右されるが、30年の成績もほぼ同様だつた。再検時の1枚だけのレ写真から結核と診断すると誤診の虞が大きく、結核の疫学や発生を論ずる際誤をおかす危険性があるのではないかと思われる。3年間の集検と後述の検査で発見した仙台市生徒の一過性陰影587名の発見時陰影の部位は右下肺野214名で最も多く左下肺野71名これに次ぎ肋膜炎様陰影も14名みられた。右426名、72.6%、左142名24.2%、両側下肺野19名3.2%で右に多く、肺野別では下肺野408名69.5%で最も多いか、上肺野70名11.7%、中肺野109名18.6%にみられた。587名の中171名187回は再検時陰影があつた。陰影残存率は発見後第1週100%、第2週50.9%、第3週30.8%、第4週27.3%と週を経るにつれ減少した。残存陰影を発見時陰影と比べ同じ陰影は24.2%で陰影発見後の期間が短いと高率だが長くなるにつれ少なくなり、縮小、拡大、部位の移動が多くなつた。第6週以後は残存陰影23名中同じ陰影は1名のみであつた。期間をおいた再検時レを間接レと比べ陰影の部位、大きさが変わつていれば一過性陰影の疑をおいてよい。一過性陰影の一因として原発性非定型肺炎が重要視されているので赤血球寒冷凝集反応とStreptococcus MG凝集反応を行った。健康1年生児童延550の寒冷凝集反応128倍以上1.9%、Str.MG凝集反応32倍以上2.5%であつたからそれぞれ128倍と32倍以上を陽性とした。集検で発見した結核では両反応に著しい影響を及ぼさなかつた。寒冷凝集価経過中の最高128倍以上は29年75名中41.3%、30年215名中64.7%、31年81名中21.0%計371名中197名50.4%であつた。Str.MG凝集価経過中最高34倍以上は30年220名中31.8%、31年81名中8.6%計301名中77%であつた。31年は両反応共陽性率が低いが一過性陰影の病因がちがうためかも知れない。陰影存在時検査成績：赤沈11mm以上促進は31年結核児童343名では58.3%に対し一過性陰影168名175回の検査73.7%で赤沈促進が多かつた。寒冷凝集反応は105名130例中44.6%陽性、Str.MG凝集反応は96名111例中20.7%陽性であつた。白血球数は96名105例中1万以下48.6%、15,000以上10.4%で著しい増多はない。87名中好酸球5%以上は12名で中10名は寒冷凝集反応およびStr.MG凝集反応陽性であつたからLöfllerの一過性肺浸潤はあつたにしても少ないものと思われた。一過性陰影451名の胃液(284名)およびまたは喀痰(259名)の結核菌培養を行い陽性4名を得た。3名が寒冷凝集反応陽性で、結核菌排菌者に合

併してきたものと思われる。ツ反応は587名中34.2%が陰性であった。したがって一過性陰影は非結核としてよい。ただし結核に合併することもある。われわれは外来でHirst試験でインフルエンザでもHVJでもない寒冷凝集反応陽性の原発性非定型肺炎を経験しているから、ここに観察した寒冷凝集反応陽性の一過性陰影は原発性非定型肺炎と考えられる。しかしCateigneらはイ・A'でも陽性になるとのべている。われわれは30年4月宮城県某小学校でイ・A'流行時21.6%に寒冷凝集反応が陽性なことをみ、272名中2名に一過性陰影を発見した。仙台市内A、B小学校1年生約130名ずつに31年5～7年月それぞれ3、2回採血Hirst試験を行いその間流行した感冒様疾患はA校はイ・A'で、B校はイA'・HVJに関係なかった。その間それぞれ5、4回検査を行い感冒様疾患流行時一過性陰影発見率はそれぞれ2.4%、4.1%で最も高かった。31年12月宮城県M小学校のイA'流行の際239名中6.6%に一過性陰影をみた。また従来一過性陰影発見率の多い仙台市内小学校の学年では感冒様疾患流行していた。以上からイ・A'で寒冷凝集反応陽性となることがあること、感冒様疾患流行時ある程度一過性陰影(その機構としてAspiration pneumoniaという考も必要であろう)を生ずるものであることを知った。

#### 205. 塵肺及び塵肺結核検診成績 高木功(労働基準局・阪大第三内科) 瀬良好澄(国療厚生園・阪大第三内科) 宝来善次(奈良医大第二内科)

研究目的：珪肺に関しては古くから幾多の研究が行われ、その肺結核との関係もほぼ明らかになっているが、わが国においては珪肺以外の塵肺について研究は少なく、その臨床像も詳細にされていない点が多い。また職業性疾患でありながら罹患頻度もどの程度であるか判っていない。大阪市およびその近接地において塵肺発生の虞れある事業所従業者の検診を実施し、塵肺発生の状況および肺結核の合併頻度を調査した。研究方法：調査対象は石綿加工、滑石製粉、黒鉛製錬、アルミ加工、再生および熔接の5業種従業者である。いずれも粉塵の浮遊濃度の高い職場に勤務するもので、事業所に出張または診療機関に呼びだして労働省規定の珪肺検診に準じて検診した。X線撮影条件は蓄放式装置または整流式装置を用い、二次電圧52～60K.V. 二次電流300～600mA. 撮影時間1/20～1/30秒、距離200cmとした。X線フィルムは正常対照および有所見対照において繰り返し観察し、确实所見、疑所見、無所見の3区分とし、それに結核病巣の合併の有無を判別した。その他喀痰検査および臨床諸検査を実施した。研究成績：① 石綿加工場においてはクリソタイト、アモサイト、青石綿の粉塵が多数発生している。大阪地方7工場232人を対象とした。その中确实所見31人(13.5%)、疑所見21人(9.1%)を検出し

た。勤続年数との関係は3年以下勤務者には石綿肺所見者はなかった。5年以上勤務者86人中确实所見29人(33.7%)であり、その中でも長期間勤務者に有所見率が高い。結核合併は4人(13.7%)である。また奈良地方1工場229人を対象とした検診成績は确实所見45人(19.6%) 疑所見23人(10.4%)である。勤続年数との関係は3年以下勤務者には有所見者なく、5年以上勤務者93人中确实所見44人(47.3%)であり、その中10年、15年と勤務年数が永くなるにしたがって有所見率が高い。結核合併は7人(15.5%)である。(2) 滑石製粉工場においては遊離珪酸をほとんど含まない。結合珪酸塩の粉塵発生が多い。検診人数は少ないが48人中6人(12.5%)の确实所見者あり、結核合併2人(33.3%)を認めた。10年以上の勤務者数は少なく、5年～10年のものに有所見者を発見した。(3) 黒鉛製錬工場においては黒鉛原料に少量の遊離珪酸が含まれるが遊離珪酸以外の成分による粉塵発生が主である。検診人数は甚だ少ないが20人中确实所見9人(45.0%)の高率を認め、その中結核合併は2人(22.2%)であった。有所見者はいずれも5年以上の勤務者である。(4) アルミ加工、再生工場においては遊離珪酸塵の混入はなく粉塵発生は甚だ多い。検診人数は少ないが39人中确实所見8人(10.5%)でその中結核合併は1人であった。有所見者はいずれも5年～10年までのものである。(5) 造船所等の熔接工における塵肺が有害か否かは未だ明確になっていないが、作業時には鉄粉塵の飛散が大でその原因になっている。検診人数は甚だ少数ではあるが、22人中确实所見14人(60.9%)の高頻度に検出している。勤務年数は10年以上の長期間のものに有所見者が多い。結核合併は2人(14.2%)である。考案：塵肺発生は粉塵の性状、濃度およびその吸入期間によつて左右される。石綿および滑石は古くから有害性も認められているがわが国ではこれに基因する塵肺の系統的調査は少ない、今回の調査によつて現下のわが国の加工場においては相当頻度に塵肺罹患のあることを知った。黒鉛材料には少量の遊離珪酸が含まれているが坂部らの実験によつても遊離珪酸以外の成分にも有害性があり塵肺を惹起するようである。アルミ粉塵によつてはShaverの報告以来塵肺発生に注意を向けられているがわが国においても典型的な塵肺を起している。鉄粉による肺変化は長期間を必要とし、明らかにX線上変化を認めるが緩慢に経過して今のところ有害程度について言及することはできない。ここに報告した塵肺のX線所見はそれぞれ特徴があり、珪肺の所見とは大分趣きを異にしている。石綿肺は線様瀾蔓性陰影が主体となり、滑石肺も石綿肺に似たものであるが、一部には珪肺に似た所見もある。黒鉛肺は僅かの結節像と線様瀾蔓性陰影を示す。アルミ肺は石綿肺と同様線様瀾蔓性陰影を呈している。鉄肺は小斑点陰影が主体であるが、珪肺のように結

節像の増大，融合をみとめることはほとんどない。これら塵肺の臨床像は各種検査の結果次第に明らかになりつつある。いずれの塵肺にも結核合併あることは確実であるが，珪肺と結核の合併がかような経過をとるか否かは今後の研究に待たねばならない。石綿肺においては喀痰中から石綿小体を検出することは診断の1つの補助手段となる。

#### 206. 肺嚢胞に就いて 三好博之(国療広島)

近時肺葉切除の進歩に伴つて，いわゆる肺嚢胞に関する関心が急激に高まつてきた。しかしながら現在まで，肺嚢胞についての報告はほとんど症例報告にとどまつており，統計的考察は甚だ少ない。私は広島療養所において肺結核の診断のもとに肺切除された1,000例の肺切標本で肺嚢胞32例をえたので報告する。肺嚢胞の分類は，プラならびにブレブを気腫性嚢胞とし，先天的嚢胞である気管支性嚢胞との2つに分類して考察した。1) 肺嚢胞32例についてみると，気腫性嚢胞は27例で2.7%に相当し，気管支性嚢胞は5例で0.5%である。この気管支性嚢胞5例中，嚢状気管支拡張が2例含まれている。気腫性嚢胞の中で，いわゆるプラは20例で，ブレブは5例，プラとブレブが併発してみられたのが2例であつた。2) 肺嚢胞が一肺葉中に1箇あるものを単発性とし，2箇以上あるものを多発性とし，その部位を肺区域に分けて検討した。ただし多発性の場合，同一区域に2箇以上あつても1箇として計算した。すると，単発性嚢胞にあつては，右肺に11箇で，B<sub>1</sub>，B<sub>4</sub>，B<sub>5</sub>，B<sub>6</sub>，B<sub>7</sub>にそれぞれ1箇，B<sub>2</sub>が4箇，B<sub>3</sub>が2箇で他の区域には認められなかつた。左肺は11箇で，B<sub>3</sub>4箇，B<sub>1</sub>+B<sub>2</sub>に4箇，B<sub>8</sub>，B<sub>4</sub>に1箇で他の区域にはなかつた。多発性嚢胞では右肺13箇でB<sub>1</sub>4箇，B<sub>2</sub>5箇，B<sub>3</sub>，B<sub>4</sub>，B<sub>5</sub>，B<sub>7</sub>に1例であつた。左肺は11箇，B<sub>1+2</sub>に6箇，B<sub>3</sub>3箇，B<sub>9</sub>，B<sub>10</sub>に1箇であつた。気管支性嚢胞はいずれも単発性であつた。3) 肺嚢胞の大きさについてみると，気腫性嚢胞では最大直径が1cm以下のものが11箇，1cmから2cmのものが23箇，2cmから3cmのものが6箇，3cmから4cmのものが4箇，4cm以上のものが3箇認められた。気管支性嚢胞にあつては，1cmから2cmのものが3箇，2cmから3cmのものが2箇あつた。すなわち大きさからいえば，1cmから2cmのものが最も多く，52箇の肺嚢胞中26箇約50%に相当する。4) いわゆるプラならびにブレブは肺気腫性嚢胞といわれ，気腫から進展して発生すると考えられているが，この気腫性嚢胞が肺気腫とどの位の割合で合併するかをみると，27例中15例，55%である。他は無気肺6例，Fibrosis 2例に合併していた。ことにFibrosisとの併発は，近年肺嚢胞の發育障害説が提出されるようになって注目され，Fibrosisはほとんど肺嚢胞を合併するという。私の症例ではFibrosisの2例中1例は，左肺全体がFibrosisになつており，結核

病巣は肉眼的には認められず，2箇の気腫性嚢胞を認めたものである。5) 次に結核病巣との関連性から，肺嚢胞が結核病巣と同一肺区域内にあつたものと，しからざるものとに分けて考察すると，同一肺区域内にあるものは，肺気腫性嚢胞は，27例中24例までが同一肺区域内にあり，気管支性嚢胞は5例とも結核性病巣とは無関係に存在していた。すなわち肺気腫性嚢胞にあつては病理組織学的にみると，嚢胞壁に極めて接近して結核病巣があるか，もしくは壁の一部に結核結節を認めた。6) 次に1cm以上の肺嚢胞が，X線写真上に壁のうすい透亮像として観察されうる可能性をみると，1cm以上の36箇の肺嚢胞中で6箇13%であり，他は平面写真でも断層でも透亮像として認められなかつた。1例気管支性嚢胞が断層写真で透亮像をしめしたが，壁の厚い透亮陰影であつて，この陰影から肺嚢胞を想定するのは困難であつた。すなわち肺嚢胞の現在までの報告例は多くはX線的な観察でその頻度も，0.2%前後といわれていたが，私の病理学的観察とX線的観察の比較からしても，臨床的発見率は13%であり，實際は臨床的発見率の10倍程度は存在するものと推定される。X線以上に壁のうすい肺嚢胞陰影を呈した場合に，最近問題とされている浄化空洞との鑑別が必要となる。私は1,000例の肺切標本中に，肺嚢胞様陰影をしめした浄化空洞2例を認めた。この浄化空洞は病理学的にみるとなお壁の一部に乾酪索を有し完成されたものでなかつたが，今後化学療法の長期使用に伴つて，この点との鑑別も必要となるものと考えらる。

#### 207. 自発性気胸31例の臨床的研究 本間日臣・三上理一郎・茂在敏司・大野俊文(東大沖中内科)土屋豊(順天堂大放射線科)

従来わが国では，自発性気胸の原因の大部分が肺結核であると考えられ，またその治療も安静と穿刺脱気のみが行われていたのであるが，現在では，本症の原因も治療も新しい知見に基づいて考察されなければならなくなつていられる。この意味から，われわれは最近数年間に亘り本症の臨床観察を行つてきたので，その成績を報告する。始めに，若干の症例についてのべる。第1例は，23才男子で，左気胸突発3日目のX線写真で，左気胸肺の輪廓をみると，半球状にとび出した部分が2箇所みられ，この異常陰影は肺嚢胞様陰影であつて，本例における気胸の発生と密接な関係があると考えられる。第2例は，24才男子で，すでに，4年間に5回の両側の気胸を起している。31年7月に6回目の気胸を起した。X線所見では嚢胞様陰影がみられなかつたので，胸腔鏡検査を行つたところ，上葉の前面に直径1cmの球状に突出した胸膜下嚢胞2箇を認めた。爾後の再発を予防する目的で，積極的治療(滅菌滑石の胸膜内面への撒布とドレーナージによる吸引脱気)を行い，以来8カ月経過したが，未だ再発をみていない。第3例は，33才の女子で，強い

咳をした時急に左胸部疼痛が起り、7日後のX線写真では、左気胸はかなり高度で、そのため反対側に縦隔ヘルニアを起し、左気胸肺の一部には肺紋理がほとんどみられず、大きな肺嚢胞が疑われた。開胸手術を行うと、1つの肺嚢胞は破れており、その他に大小数箇の肺嚢胞がみられた。第4例は、33才男子で、24才頃より発病した汎発性肺線維症で Hamman-Rich 症候群と考えられる症例であるが、31才の時に左下部に気胸を起した。2年後のX線写真では左肺尖部に増大した数箇の嚢胞陰影がみられた。本例は、肺線維症から実際に気腫性嚢胞を経て気胸を起したのと考えられ、剖検所見によりこの事実が確認された。第5例は、22才男子で、31年6月に肺結核のシェーブが発見され、三者併用の化学療法で9月には陰影は改善したが、10月に突然左胸痛が起り、X線写真で左気胸を認めた。化学療法による肺結核の改善の過程で、気胸が発現したことは、肺結核治療過程の1つとしての部分的肺線維症が、本症の発生に関与していることを示唆しようと考えられる。このように、種々なる臨床経過を呈する自発性気胸をまとめると、31例になる。全例を便宜上3群に分けた。第1群—外見上健康なる例17例(55%)。第2群—肺疾患が認められる例、12例(このうち肺結核3例、10%)。第3群—肺外疾患に合併した例、2例。これらの原因別頻度は外国の成績と大体同じ傾向にある。年齢分布では、第1群では70%が20才台であり、第2群では高年者もみられる。女子は31例中4例にすぎず、第1群には全くみられない。発病時の患者の状態を調べると、31例で47回の気胸を起しているが、その87%では、気管内圧上昇をきたすような誘因はみられなかった。初発症状の主なもの、疼痛と呼吸困難で、第2群では呼吸困難で好まれる例が多い。気胸の罹患側は、左右に有意の差はない。発病回数を調べると、2回以上の再発例は7例で、第1群では6例(35%)で多く、6回(両側交互例)の再発をみたものが2例みられる。以上の成績から、第1群すなわちいわゆる特発性自発性気胸は20才台の男子に多く、かつ再発傾向が著しい点は臨床に注目すべき特長と考えられる。次にX線検査に際しては、気胸の診断だけでなく、気胸の主な原因と考えられる嚢胞等の異常陰影を確認するように努めた。第1例におけるような嚢胞陰影は8例にみられ、第1群では4例で約24%になる。胸膜癒着は、第2群で12例中7例にみられた。なお、第2例のように、X線検査で嚢胞陰影がみられなかった再発気胸の1例で、胸腔鏡検査によつて嚢胞を確認できたが、このような場合には胸腔鏡検査法は非常に役立つ診断方法と考えられる。このような検査成績から、胸膜下嚢胞が自発性気胸の直接の原因として重要な役割をしていると考えられる。翻つて、われわれが現在までに観察している肺嚢胞症と肺線維症についてみると、肺嚢胞症18例中4例に気胸がみら

れ、そのうち3例はいずれも肺線維症を伴っている。一方、肺線維症24例では、気胸は4例にみられ、そのうち3例はX線検査で嚢胞は認め得なかつた。しかし、24例中10例に嚢胞を認めているので、X線上嚢胞を認め得ない場合でも、病理学的には嚢胞の過程を経て、気胸を合併すると推定される。以上のことから、自発性気胸は、発生病理学および臨床的に肺線維症や肺嚢胞症と密接な関係があつて、このことが肺結核患者の気胸発生の場合のみでなく、いわゆる特発性自発性気胸の場合にも存在すると考えられる。治療については、ほとんどの例が安静と穿刺脱気によつたが、肺の再膨脹までに救済を要した。最近米国では Maragoni は本症の積極的治療法として胸腔内滑石撒布とドレナージ吸引脱気を同時に行つて、すみやかな治癒成績を得ているが、治療期間を短かくしかつ再発を予防する意味において、われわれが第2例で試みて成功したようなこの治療法は、今後、症例によつては大いに役立つものと考えられる。最後に、本症の発現機序に関するわれわれの見解を表にまとめたが、本症の発生病理を理解するには次の4つの組織すなわち、胸膜、縦隔、肺、気管支における変化に分けて考え方が便利であろう。以上、われわれは、自発性気胸31例の臨床観察成績を述べ、本症の成因等について若干の考察を行つたが、肺結核の化学療法が徹底し、治療例が増加するにつれて、本症の合併に新しい関心を払ふ必要があると考えられる。

208. 結核患者の人間関係の臨床的考察(第1報)

深津要・猪野敏樹・寛潔・跡見敬之・渡辺庸尚・中村和代・田中偵夫(国療八事)

結核患者の診療にあつては、心身両面にわたる精神身体医学的治療が重要であり、そうした治療の基盤をなすものは、結核患者をとりまく多くの者との間につくられる人間関係であることは明らかである。それでまずわれわれは結核患者と結核臨床医との間の人間関係について、臨床的な立場からその様態を考察して実際の診療に役立てようとした。そのために国立八事療養所に入所中の結核患者の中より、男子各50名ずつを無選択に抽出して調査対象とした。つきに面接法または質問紙法によつて、結核臨床医に対する結核患者のもつ心理的態度を自由に描出せしめ、それらを集計整理して第2次考察のための調査標識を新しく設定した。それらの標識はその企図するところにしたがつて心理学的2分法ないしは5分法によつて、1つの次元をなす両極端の間を等分して作成した。かくして得られた標識をもつて調査対象に無記名法。該当項記号式。再生法によつて自己評価をせしめ、結核患者の側からみたところの結核患者—結核臨床医の人間関係の実態を検索した。またそれらの成績に関しては推計学的な理念に拠つて、変動の有意性あるいは群別の有意性などについても考究してみた。まずかかる

人間関係についての臨床的な考察の必要性については、ほとんどの結核患者がそれを強調しており、たんにレ線像による空洞の形態の追求のみに結核臨床医はとどまらずに、ひろく結核患者の心理面についても併慮した上で、両者の人間関係の確立を力説していることを認め、結核患者の臨床的治療のあり方に関して1つの示唆を与えられた。またこれに関して結核発病後の主治医を通じて、一般に結核患者とその主治医との間には、きわめて心理的外層のみでしか接していなかったという人間関係がほとんどであり、この点について結核患者は充足感をほとんどもつていなかったことがみられた。つぎに結核患者が結核臨床医に示す心理的態度の総括的な形式としては、やはり依存型が多いのはもちろんであるが、しかし一部には攻撃型や拒否型もみられるが、それらは主として他の者に関する転移現象と解されることが多く、またじつさいは依存的であるのに結核病像の臨床医による説明に対する恐怖から臨床医に対しては逃避型を具現する場合もあり、臨床医は結核患者がいかにか自分に相対しているかという実相をたえず考慮する必要があることを認めた。また結核患者は結核医がもつ結核病学的な治療手技そのものに対する信頼感情はつよくても、結核医のもつ全体の人間性についての信頼感情がかならずしもつよくない場合もあり、かかる両面の信頼感情の交錯に悩んで、それがために結核患者の心理的安定性の獲得のみならず、徹底した療養生活の確立に迷う場合がかなりあることも注目された。このような結核患者と結核医との間の親和関係は一般にあまり樹立されておらず、ひいては結核患者は結核医に対する軽度の対人恐怖に類する様態をとり、しだいに結核医に対して抑圧された心理的事項をそだてて、ついには適正な人間関係の破綻をきたすこともあることが留意された。つぎに結核医にもつよく結核患者が望むのは、各患者の結核臨床症状についての示説であるが、これはほとんどが欲求不満の状態を、それを一般には他の療養体験者によつて補償しているようで、結核臨床症状についての示説は結核医—結核患者の人間関係の確立には不可欠であり、しかもその時に結核医の方から先きに働きかけることが肝要であることを認めた。また結核医の言動がつよい暗示作用を結核患者の心理状態に与えることは、いろいろな点についての考察から把握したが、それらは結核患者のもつ基本的欲求の1つである生命への不安が心理的につよく潜在しており、それらを結核臨床医によつて軽減しようとしており、この点からすれば結核医が結核患者との間により人間関係を獲ようとするのは、わりあいと容易でもあるということを知った。かようにわれわれ結核臨床医は結核患者の心理的苦悩を、たんに神経症学的のみ眺めるというような域から脱して、あくまでも結核患者が現実との葛藤によつて心身ともに病み疲れた1人の人間

である実態を考察して、たえず鋭い共感性をもちつづけて、結核患者との間の人間関係の適正化につとめることが、結核診療の充実徹底にはきわめて重要であるとの知見を得た。

## 209. 肺結核患者の不安克服の機制について(第1報) 短詩型文学による場合 ○宮内孝夫(国療愛媛)植田孝一郎(財団法人松山精神病院)

症状や医療費の問題、退所後の生活の問題、あるいは家族の生活の心配など、いくたの不安醸成の要素を有する結核療養所が、神経症発生の絶好の場になるということはすでに指摘されているところであるが、われわれは結核患者の神経症の実態とその機制を明らかにしたいと企図し、その研究の一部はすでに本学会中国四国地方会で発表した。われわれはこの研究のなかで、患者がいわゆる心理療法的処置を受けることなく、不安を克服している例のあることを見出し、今回は短歌俳句等の短詩型文学の創作を行っている患者について、不安克服の機制を明らかにするための調査を行ったのでその結果を報告する。調査対象および調査結果：国立愛媛療養所入所患者1,003名のうち、短詩型文学の創作を行っているものの数は123名で、俳句が比較的多かった。これらの患者の中で最も意欲的に創作活動を行っている43名(内女11名)を選び調査票および面接による調査を行った。種類別調査数は俳句28、短歌7、詩8である。この対象者の年齢分布は20~40才の間のものがほとんどであった。これらの患者のほとんどすべてのものは療養所入所後療友に誘われて創作活動に入り、現在までの継続期間は4年以上が36名である。次に対象患者の入所前後の心理状態を知る一端として、発病時および病状悪化時の心的ショックの有無を調べた。これによると、何ら心的ショックを受けなかったものはわずかに5名にすぎず、8名が結核に対し無知なため発病を恐れていない。大多数は何らかの心的ショックをうけ、絶望感28、罪責感7、劣等感6である。また短詩型文学の創作が療養生活、特にその心理面に与えた影響について調査した結果は次の通りである。すなわち精神的に安寧が得られ、いらいらした気分が落ちついたと答えたものが21名、症状にとらわれなくなり生きる希望が与えられた者12名、孤独とそれに伴う精神的苦痛が慰められた者10名、感情的でなくなり人と争うことを好まなくなつた者10名、教養が豊かになつたと答えた者6名、明朗になつたもの2名、全然効果を認めなかつたもの7名であった。これに対し、明らかに悪い結果をもたらしていると認めたものも4名あつた。このうち2名は病状が極めて重症のものであり、他の2名は神経症的傾向の極めて強い患者であった。(不安克服の機制：以上の調査で明らかのように、対象患者の大多数が初診時およびその後の経過中に強い不安に悩まされており、このことはかかる創作を行っていない他の患者

にも同様のことが考えられるのではないかと思う。したがってこれら対象患者が創作活動によって不安を克服した、根本的な機制を明らかにすることは、いわゆる結核患者の精神衛生の問題に重要なことであると考え、われわれは創作活動で特に心理的効果を認めた15名について、面接によりその機制を追求した。その結果短詩型文学創作によって、自己の不安を克服している機制は次の3つに分けて考えられるように思われた。(1) 創作によって自己を客観視することができるようになり、結核罹患ないし療養生活からくる神経症的な葛藤や欲求不満に対し冷静に対処し、感情的小兒的態度をとらなくなったことによるものである。この態度により不安が現実的に解決されたと思われる。この機制はいわゆる「洞察」の機制であり、自己の生活態度と生活状況の客観的な理解である。この態度は短詩型文学、特に俳句や短歌の傾向が、写實的客観的であることから理解しうるように思われる。(2) 第2の機制はいわゆるカタルシスである。内心の問題を短歌や俳句に表現することによって、不安に基く感情的緊張を柔らげ安定感を生ずるものであ

る。真の意味の克服とは言いえないが、対症的には効果のあるものと考えられる。この場合の作品は(1)の作品に比して主観的な傾向を帯びたものが多い。(3) 創作集団内の人的交流によるものである。各サークルに属しそれらの会合に出席したりすることによって、療養生活における、孤独、孤立の感情が慰められるものである。K・ホルネイ等新フロイド派の業績をまつまでもなく、現代の神経症者の基本的な不安は、複雑な現代社会での個人の孤独、孤立の不安感情に由ることが多い。特に家族や友人から隔離された療養生活においては、この影響は一層顕著なものと考えられる。したがってこの集団創作活動に基く連帯感もまた、不安克服に大きな役割を果していると思われるべきである。以上われわれは患者のうちの短詩型文学創作を行っているものについて、若干の調査を行い、それに基づいて不安克服の機制を追求した。われわれの述べた3つの心的機制は、単に創作活動を行っている特殊の患者だけでなく、一般の患者の心的態度とも関連をもつものであり、したがって結核患者の精神衛生を考える上に極めて参考になるものである。

## 免疫及びアレルギー

### 210. 肺結核患者における対結核菌白血球食菌作用

馬場賢一 (県立新潟病院内科)

結核症における対結核菌白血球食菌作用に関する研究は、多くあるが、化学療法を行いつつ、病状経過と共に追究した食菌能の変化については、未だ一致した結論はでていない。私は、化学療法を施行したことのない肺結核患者43例に化学療法を行い、既往に化学療法施行の経験ある患者3例は、無治療で観察し、合計46例に4ないし12カ月の間、2%枸橼酸曹達加生理的食塩水全血法により食菌能を追究して、いささか知見を得たのでここに報告する。実験方法。採血は1カ月2〜4回行い、採血時間は、2時間の絶対安静時間終了時の午後3時とし、採血方法は、2%枸橼酸曹達加生理的食塩水0.5ccを予じめ入れた注射器で血沈操作と同様にして、血液1.0ccを取り、軽く振盪混和する。標本は、この血液と結核菌浮游液とを一容宛、清浄毛細管ピペットで小試験管に入れ、30分間フ卵器中に置き、後載物硝子上に一滴を落とし、平等に塗抹乾燥し、フォルマリン氷醋酸水で5分間固定、カルボールフクシン液で3分間加温染色、次いでメタノールで脱色、メチレンブラウで後染色し水染、乾燥、鏡検に供した。菌浮游液は、フランクフルト株死菌

を1mg/ccの濃度の均等懸濁液として用いた。これは使用の都度調製した、食菌率算法定は、白血球100箇中の結核菌6コ以上は貪食した細胞の数をもって食菌率を現した。実験成績。46例中43例の治療による好転率は、表1から、滲出性病巣のものが化学療法に最も良く、反応することが窺われる。食菌率の推移は、表2の如きABC3群の型が有るのを認めた。AB群は、治療後、低下を示し、ある一定の高さを維持するようになる。ただしB群中には、治療前の高さを暫らく持続した後に低下をきたす型も含めた。C群は一定の型を示さずに推移するものである。各群の治療前の病巣状態からみた症例分布および好転率は、表3の如く、A群は主滲出性病巣が最も多く、病巣も比較的広きもの多く硬化性病変は認められない。B群は主混合性病巣が最も多く、病巣も比較的広いものが多い。C群は、主混合性硬化性のもの多く病巣範囲はII以下が多い。発病時期は、表4から、A群は1年以内の症例多く、B群は新旧半ばし、C群は、3年、4年の古い症例が多い。そこで各群別、病型別の治療前平均食菌率をみると、表5から、明らかに病巣範囲広く、主滲出性病巣で発病時期新しい例が高値を示し、全症例の食菌率の分布は表6の如くである。次に化学療法との

関係について、その使用法および例数は表7の如くで、46例中29例は著明な好転を示し、食菌率は好転と共に低下を見せた。不変17例もわずかに低下の傾向があつた。かつ、下降後、一定の値を持続する時期の平均食菌率は表8に示したように46例中32例は、21~40%台を持続している。ただし、C群は、観察継続最終月の食菌率である。この時期では全例共に病状は安定し、悪化の傾向を示す例は1例もない。これは化学療法が有効であることを示すものであろう。食菌率が下降し一定の値を持続し始める時期は、46例中24例は、治療開始後4~5ヵ月目からのもので最も多い。抗結核剤別による、低下の度合には差は認められない。以上を総括するに、重症かつ病巣新しきものは、概ね食菌率高く、重症でも慢性陳旧性病巣のものは比較的、軽症は最も低くても病巣は停止性のものが多かつた。しかし化学療法により急性肺結核型および比較的新しい混合性病変のものは低下が著明で硬化性陳旧性病巣のものは、それほど著明ではないが、いずれも病状安定時では21~40%台を維持している。低下する例で、低下が始まり一定する時期は、治療開始後4~5ヵ月目が最も多い。抗結核剤別による低下の差は認められない。結核の食菌能につき、桑原、福島、小泉らは、重症ほど低下すると言ひ、今村は、低下するものは、予後不良と述べたが大谷、今泉、秋元、松村らは重症ほど高いと報じた化学療法との関係についても多くは白血球機能を充進せしめると言つているが、海老名は影響なしとし、戸塚、尾関はむしろ低下させると報じ鳥羽は、TB<sub>1</sub>4~6ヵ月投与で低下せる経験を報じ抗結核剤が食菌能を減弱せしめ、個体の防衛勢力を弱め延いては病勢の悪化を招く危険を警告した。しかし秋元今泉は、逆の意見を持ち、私の得た成績でも重症は高く軽症は低い傾向あり、しかも化学療法で低下し病状も好転している。かかる点から、病状悪ければ低いとはあながち言えず、予後不良とも断じ得ないのではなからうか。結局、食菌能の一断面のみから予後の判定は困難であらう。

### 211. 結核症における喰菌現象の実験的検討 寺山和夫(国療松戸)

緒言：白血球の喰菌現象と血清の静菌現象は結核症の免疫を論ずる上に通常利用されてきた方法である。ツベルクリンアレルギーの起因と免疫の主体が同様に細胞性であるとは考えないが“Cellular immunity”の観点から喰菌現象を再検討し免疫学的あるいは臨床治療学的の意義を追求した。さらにSM感性菌とSM耐性菌との喰菌現象における態度の差異を究明するためWrightのオプソニン喰菌現象や血漿中喰菌促進物質を主張する大谷氏法を改変して簡便な試験管内喰菌現象術式を作り結核患者・感染家兎および感染あるいは感作モルモットについて実験した。方法：免疫血清あるいは血漿・結核菌浮游

液・白血球あるいは血液の3因子を規定の方法で準備し小試験管内で混合し37°Cで一定時間喰菌させ塗抹標本として固定後菌染色を行い油浸検鏡して喰菌度と喰菌数を計算した。成績：すべての実験はSM感性菌患者(動物)およびSM耐性菌患者(動物)についてそれらの白血球がSM感性菌あるいは耐性菌に対していかなる態度をとるかを組合せて観察した。I. 喰菌現象の顕微鏡的(形態的)分類。喰菌像・挟菌像・吸着像・包囲像・混合像の5型に分類しそのうち喰菌像(単独喰菌)と挟菌像(協力喰菌)のみを真の喰菌現象としその他は細胞防禦反応の一種として解釈した。II. 肺結核患者白血球喰菌現象。30分から45時間に至る経時的観察を行いその間の喰菌と白血球崩壊の過程を観察した結果37°C 1~2時間の喰菌では患者のSM耐性度に関係なくSM感性菌をよく喰菌したがSM耐性菌に対しては喰菌度が低かつた。III. 感染家兎白血球喰菌現象。H<sub>37</sub>Rv・SM 10<sup>7</sup>菌・SM 1,000<sup>7</sup>菌をそれぞれ4mg静脈内感染した家兎の喰菌現象をみたがH<sub>37</sub>Rvに対しては各家兎の白血球はよく喰菌したがSM耐性菌に対しては非感染家兎に比して喰菌度が低下した。全血内静菌現象および赤血球凝集反応を同時に観察したが喰菌現象と関連性がなかつた。IV. 切除肺病巣乾酪物質皮下埋没モルモットの白血球喰菌現象。培養陰性の乾酪物質を背面皮下に埋没したモルモットに若干喰菌を認め喰菌度はH<sub>37</sub>Rvに対する方がSM 1,000<sup>7</sup>菌に対するよりやや高いが共に喰菌度は著しく低下し喰菌が阻害されていた。V. 流動パラフィン・ワセリン懸濁結核菌筋注モルモットの白血球喰菌現象。流パラ・ワセリン各1容量混合物にH<sub>37</sub>RvとSM 1,000<sup>7</sup>菌を生菌は0.1mg/ml 死菌は5mg/mlを懸濁し1mlあて大腿筋注し白血球の喰菌を観察したが生菌死菌あるいは菌株にかかわらず筋注群は対照群に比して喰菌度が低下した。SM 1,000<sup>7</sup>菌に対する方がH<sub>37</sub>Rvに対するよりも喰菌度が低かつた。VI. 感染あるいは感作モルモット腹腔内細胞の喰菌現象。H<sub>37</sub>Rv・SM 10<sup>7</sup>菌・SM 1,000<sup>7</sup>菌の生菌(0.01mg)死菌(5mg)皮下注射群および対照群を作り注射後3, 6, 11, 22週に腹腔内細胞を採取して喰菌現象を観察した。喰菌系に血清を加えないと喰菌現象を認めえなかつた。健康モルモットおよびSM感性菌および耐性菌に対する免疫血清を喰菌系に加えた実験ではH<sub>37</sub>Rvに対しては注射菌株の生菌死菌およびSM耐性菌あるいは血清の種類に関係なく40~70%の喰菌を示したがSM 1,000<sup>7</sup>菌に対しては1~2%を限度とした。ただし22週の成績では対照群に比し注射群は喰菌が低下し特に生菌注射群が低かつた。VII. 白血球生体染色法による喰菌現象の観察。Sabinの方法を応用した成績と知見を述べて喰菌現象の定義の基礎とした。結論：喰菌系には血清因子を必要とし一般にSM感性菌はよく喰菌されSM耐性菌は喰菌されにくいという細胞反応の面

からの差異を認め生体がいわゆる免疫の状態となると細胞防禦反応が起つて喰菌細胞も菌に対して防衛の態度をとる、またSM耐性菌で免疫された場合でも特にSM耐性菌に対して喰菌度が高くない、生体の結核菌に対する免疫の程度と喰菌現象とは直接の関連性はなく本質的に異なる起源をもつことを患者白血球・感染家兎および種々の方法による感染あるいは感作モルモットの白血球について実験的に確認した。すなわち喰菌現象はある意味で独立した生体防禦機転の反応で全血内静菌現象や赤血球凝集反応とも関連性がなく後天免疫による喰菌現象促進物質の増加などを推測することは妥当でない。要するに喰菌現象を結核症の免疫の指標としたり治療に結びつけて考えることは無益であろう。SM耐性結核菌に関する喰菌現象の実験的研究はこの結論をもたらした。

〔質問〕 辻周介(京大結研)

喰菌現象が結核の自然抵抗力の指標と考えておられるか。もしそうならば、SM感性菌とSM耐性菌に対する喰菌の良否は何と説明するか。したがって、喰菌現象が必ずしも結核に対する自然抵抗力の指標とはなりえないと考えるべきではないか。

〔回答〕 1) 喰菌現象は自然免疫を表現する。2) SMI, 0007菌(患者株)とSM感性菌(H<sub>37</sub>Rv株)による被喰菌性の差異についてはなお検討中である。

## 212. 鶏胚線維芽細胞の結核菌貪喰作用に就て 蓮池照夫(東北大抗研)

組織培養法が始められてから、多くの人々が種々の培養組織に結核菌を感染せしめて、組織に起る種々の変化を追求発表しているが、就中、Maximow, Timofejewsky および Benolenskaja, Lewis, Haagen, Fischer, Freeksen および Krüger-Thiemer 等は、家兎、海狸、家鶏の胎児、胚および成熟動物の種々組織を培養した折発育する線維芽細胞の結核菌貪喰現象を認めている。私はそこで、次の如き実験にて人型菌 H<sub>37</sub>Rv 株および牛型菌 BCG株を鶏胚肝組織に由来する線維芽細胞に添加して、この線維芽細胞に結核菌貪喰作用を認めるか否か、またかかる作用を認めるならば、結核菌の毒力の差により貪喰作用に差異を認めるか否かを追求し、知見を得たので報告する。実験方法：本実験に用いる線維芽細胞をうるために、9日および12日鶏胚肝組織を材料に用いた。無菌的に取り出された肝組織は Rinaldini 氏塩類溶液内で良く洗滌し、次いで1%トリプシンを含む Rinaldini 氏塩類溶液を入れた滅菌シャーレ内で約1mm<sup>3</sup> 大の小片にまで細切し、これを滅菌した駒込ビレットで小硝子球を入れた三角コルベンに移し、37°C の孵卵器内に15分ないし30分間納めその間5分置きに振盪する。肝組織の固い結合がとけた後、これに Hanks 氏塩類溶液を加えて遠心管に移し、1,500rpm 10分間遠心し、さらに Hanks 氏塩類溶液を取りかえて同様操作を

繰返し沈渣を洗う。かかる沈渣は後述する比率量の Hanks 氏塩類溶液に再浮遊させる。培養容器としては Carrel 瓶 D3.5 を用い、これに13×24mm<sup>2</sup> カバーガラスを挿入したものを予め滅菌して置く。培養液としては Hanks 氏塩類溶液、牛血清、鶏胚浸出液(1:1)を5:4:1の比率に混合したものをを用いる。なおペニシリンを最終濃度50単位/ccになるように加えてある。上述の肝細胞を再浮遊せしめた Hanks 氏塩類溶液、牛血清、鶏胚浸出液を混合振盪しながら、駒込ビレットで2ccずつ Carrel 瓶に分注し滅菌ゴムダブル栓を掛けて培養を開始する。培養後24時間目に培養液の交換を行い、以後1日置きに液交換を行う。培養第4日目に結核菌を最終量0.4mg/cc に含む培養液を入れ、24時間後にこの培養液を交換する。交換後1日目、3日目、5日目、および1週後にカバーガラスを取出し、メタノール3分固定、Aubert 氏法により、Tween 80 加石炭酸フクシン液にて室温10分間染色、3%硝酸アルコール5秒脱色、Löffler 氏メチレン青液20分間後染色を行い検鏡した。実験成績A) 対照培養；1%トリプシンを含む Rinaldini 氏塩類溶液で固い肝組織の結合をといて、これを培養すると、カバーガラス全面に亘り1コから拾数コの細胞群を認める。この肝細胞群の培養をさらに続けると、次第に肝細胞は空胞形成に陥り、次いで核濃縮、核融解を起し、大約3、4日後にはかかる変化が著明になる。これと逆に始め極く少数に認められた線維芽細胞は増殖し、培養4日以後に及ぶと著明な有糸分裂像を認めるようになり、初めの細胞群を中心に放射状に排列するようになり、B) H<sub>37</sub>Rv株添加培養；H<sub>37</sub>Rv 株を添加した後1日、3日、5日、1週間後に観察したが、線維芽細胞の増殖はほとんど阻害されず、有糸分裂像もところどころに認められる。しかし個々の細胞自体においては、対照培養例に比して多少の空胞形成が見出される。一方結核菌の発育は旺盛である。またかかる結核菌は組織寄生と考えられる円型細胞に多数捕捉貪喰されている。これらの細胞はしかしながら培養日数を経るにしたがって内部の結核菌のために破壊されて行く。一方線維芽細胞はこれに比較して、細胞内に結核菌を捕捉したと思われる像は初め著明でないが、培養日数の経過にしたがって細胞体内増殖像を認めるようになり、空胞形成の際空胞内に菌集団を認めることもある。C) BCG株添加培養；前述のH<sub>37</sub>Rv株添加培養とほとんど同様の経過をたどるが、H<sub>37</sub>Rv株添加培養に比して幾分細胞内増殖が劣るよう観察された。総括ならびに結論：鶏胚肝組織を血漿膜を用いないで Carrel 瓶法により静置37°Cで培養しえられた線維芽細胞に毒力を異にする結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株およびBCG株を添加し、次の如き結果を得た。1) 鶏胚肝組織より得られた線維芽細胞は結核菌の添加により、その発育はほとんど阻害されない。2) かかる線維芽細胞

胞は軽度の結核菌貪食作用を有している。3) かかる線維芽細胞の結核菌貪食作用は、人型菌 H<sub>37</sub>Rv 株および牛型菌 BCG 株の毒力の差により、特に認めるべき差異を生じなかつた。

### 213. 静脈内抗原注射による結核皮膚アレルギーの発現の遅延と病変の軽減 有馬純・山本健一・阿波克美・森川和雄 (北大結研)

先にわれわれは大量の BCG と毒力結核菌を混合してあるいは別々に海狸の皮下に接種し明らかに病変の軽減が見られることを報告した。このことは毒力菌と同時に接種された比較的大量の BCG が毒力菌よりも早く海狸の臓器あるいはリンパ腺に散布されて、毒力菌を抑圧するに十分な免疫効果を早期に発揮するためと考えた。そこで今回は BCG の臓器への散布をより早めて、同時に接種される毒力菌に対する BCG の免疫効果が如何に迅速に成立されるかを検討する目的で、毒力菌皮下感染と同時にまたは感染後日を置いて BCG を海狸の静脈内に注射してその免疫効果を見た。「実験 1」毒力菌は人型結核菌仲野株 1/100mg を皮下接種。BCG は 10mg を静脈内接種。すなわち第 1 群は毒力菌を海狸の右下腹部皮下接種と同時に BCG を静脈内接種、以下 2 群より 4 群までそれぞれ毒力菌皮下感染後、24 時間、3 日および 1 週目に BCG を静脈内に接種した。他に毒力菌皮下感染と BCG 静脈内接種の対照群を設けた。感染後週を追って体重測定、感染局所および近接リンパ腺の観察、100 倍旧リベルクリンによる「ツ」皮膚アレルギーを検し、60 日目に剖検。内臓臓器およびリンパ腺の肉眼的ならびに組織学的病変を検索。同時に脾内生菌数を定量培養により求めた。その結果は 1) BCG 群ではいずれも体重が対照群に比し一時減少した。2) BCG 群では「ツ」アレルギーの発現が毒力菌皮下対照群に比してほぼ 2 週間遅延した。3) BCG 群では感染局所の病変および近接リンパ腺の腫脹がかなり遅れて出現し、その程度も対照群に比して弱かつた。4) BCG 静脈皮接種のみによる病変がかなり強く見られたが、それにもかかわらず全体の臓器の病変は明らかに弱く、ことにこのことは脾において顕著であつた。5) リンパ腺の病変は BCG 群では対照に比し軽微であつた。6) 脾内生菌数も脾の病変におよそ平行して BCG 群で少なかつた。以上の実験において特に興味あることは BCG 静脈内接種により「ツ」アレルギーの出現が遅延せしめられることである。この機作の解明の第 1 段階として、静脈内注射抗原の特異性を追求する目的で、使用する静注抗原を種々変えて次の実験を行った。「実験 2」毒力人型結核菌仲野株 1/200mg を海狸下腹部皮下に接種すると同時に BCG, H<sub>37</sub>Ra, 毒力菌仲野株 100°C 30 分加熱死菌、鳥型竹尾株をそれぞれ 10mg ずつ静脈内に注射した。この際各菌株の静脈内接種のみの対照群を設けた。そして第 1 実験と同様週を

追って「ツ」反応を始めとして各種の測定、観察を行い、8 週目に剖検し、病変を検索した。その結果は、1) 体重は静脈注射の各群共に一時、皮下感染対照群に比して減少した。2) リンパ腺の腫脹および感染局所の病変の出現は BCG および H<sub>37</sub>Ra 群においては遅れた。3) 「ツ」アレルギーの出現は、BCG 群と同様に H<sub>37</sub>Ra 群においても対照群に比してほぼ 2 週間遅延した。これに対して鳥型群では対照群と同様に出現した。また、毒力死菌群のそれは両群の中間に位するものであつた。一方、静脈接種対照群の「ツ」アレルギーの出現は H<sub>37</sub>Ra 群のみ皮下対照群と同時期に出現し、BCG 群は約 2 週間遅れ、毒力死菌群ではさらに遅延したが、鳥型群では全くツ・アの出現は見られなかつた。4) 剖検上肉眼的にリンパ腺および内臓臓器の病変は第 1 実験と異なり各群間に著差はなく、余り顕著な免疫効果は見られなかつた。以上 2 つの実験において、まず第 1 実験では肉眼的ならびに組織学的所見が BCG 静注そのものによる病変におおわれたとは言いながら BCG の免疫効果が明らかに見られた。これはやはり BCG の静脈内注射による迅速な臓器への散布の結果、早期にかなりな免疫が成立したものと考えられる。しかし、このことが第 2 実験で見られなかつたのは感染毒力菌の毒力が静注抗原によつて成立した免疫に対して圧倒的に強大であつたためであろう。さて、皮下感染毒力菌による「ツ」アレルギーの出現が同時に静脈接種された BCG あるいは H<sub>37</sub>Ra によつて遅延せしめられるのは興味ある事実である。特に H<sub>37</sub>Ra が単独静脈接種によつても早期に「ツ」アレルギーを賦与しうるにもかかわらず、なお毒力菌皮下感染海狸の「ツ」アレルギーの出現を遅延せしめることは一層興味深い。以上の遅延現象の機作については、単に体重減少で表現される如き大量の抗原静注による海狸に対する過大な負荷によつて皮膚反応力が低下したためとは H<sub>37</sub>Ra 群の例からしても考えられず、また鳥型菌の静注によつては「ツ」アレルギーの出現遅延が見られないことから考え、感染毒力菌とこれにより近い関係にある静注菌株との間に行われる抗原抗体反応の複雑な関係にその機作を求めねばならないと考える。

【質問】 岡田博 (名大予防)

最近人間でツ遅発反応をわれわれが報告している時それと関連して面白く拝聴したが BCG が静脈内に入れた場合皮下に比しどのくらい平均遅れるのか?

【回答】 BCG 静注と同時に人型菌皮下感染群では、人型皮下感染対照群に比してほぼ 2 週間の「ツ」皮膚反応の出現遅延が見られた。

### 214. ツベルクリンアレルギーと補体との関係に関する研究 塩田憲三・山本嘉幸・稲葉俊雄・前田泰生 (阪市大小田内科)

先にわれわれは、結核死菌流動パラフィン浮游液で感作

した海狸に、卵白および抗卵白家兎血清を注射して、軽いアナフィラキシーショックを起させて補体を消失せしめ、白血球融解現象およびツベルクリン皮内反応の減弱することを認めて報告した。今回われわれは、前述のツベルクリン反応の減弱がアナフィラキシー惹起注射時における脳下垂体副腎皮質系の作動によるものであるか否かを検討するために、末梢血好酸球数の変動を示標として検索を試みた。まず対照として海狸の耳静脈に切創を加え1時間おきに3回算定した。次いで卵白および抗卵白家兎血清を注射し、1時間および2, 4, 6時間後にそれぞれ算定した。その結果、末梢血好酸球数は前記アナフィラキシーショックにより減少を示しているが、逆に増加している例もあり、対照1, 2, 3にも変動が認められる。すなわち耳静脈に切創を加えることが自体が刺激となつて好酸球数の変動をきたしていることが考えられる。そこで12時間おきに海狸耳静脈に切創を加え、この時の末梢血好酸球数の変動とツベルクリン反応出現との関係を調べてみた。その結果、耳静脈切創により末梢血好酸球数は著明に減少を示し、さらにツベルクリン反応の出現は好酸球数の変動とは全く無関係であることが分つた。次いでわれわれは卵白および抗卵白家兎血清注射による補体の消失と、ツベルクリン反応出現との時間的關係について検討を加えてみた。まず予備実験として、健康海狸の腹腔内に8倍稀釈卵白液1ccを注射し、1時間後抗卵白家兎血清2ccを静注、その後時間おきに心臓穿刺により採血を行い補体価を測定した。その結果、卵白および抗卵白家兎血清注射後6時間まで補体価の著明な低下を認め、6時間から12時間の間に正常に復帰していることを知つた。そこで、結核死菌流動パラフィン浮游液注射後3週間目にツベルクリン反応の陽転を確かめた海狸について、さらに2週間後に卵白および抗卵白血清を1回、あるいはさらに6時間後にもう1回注射して、6時間あるいは12時間補体を消失せしめ、第1回の卵白および抗卵白血清注射1時間後に行つたツベルクリン反応について、その出現状況を6時間おきに観察した。その結果、注射1回群では著明な差異は認めなかつたが、注射2回群において多少反応の減弱および遅延を認めた。今後さらに多数例について検討する考えである。次に前実験の対照として、補体の変動を来たさずショック症状を起すところのヒスタミンおよびアセチルコリンを注射して同様の実験を行つてみた。すなわちツベルクリン陽性海狸に、ヒスタミン0.2mg/kgあるいはアセチルコリン4mg/kg注射してショック症状を生ぜしめ、ツベルクリン反応に及ぼす影響をみると共にその時の補体変動の有無を確かめてみた。その結果ヒスタミンあるいはアセチルコリンの注射により惹起されたショック状態は、ツベルクリン反応の出現には明らかな影響を及ぼしておらず、またヒスタミンあるいはアセチルコリンの注

射による補体価の変動も認めなかつた。次にわれわれは、アカシアゴムの反覆注射により海狸血清補体価の減弱をきたすという報告にしたがつて次の実験を行つた。成熟健康海狸を結核死菌流動パラフィン浮游液で感作し、3週間後にツベルクリン反応の陽性なることを確かめてから7%アカシアゴム溶液5ccを1日おきに13回海狸背部皮下に注射し、最終注射後1週間目に補体価を測定し同時にツベルクリン反応を検した。その結果、無処置群では最小完全溶血価がいずれも0.3であるが、アカシアゴム注射群では0.4~0.6に低下している。またツベルクリン反応もアカシアゴムの注射による補体低下群において減弱を認めた。なおこれらの注射群海狸は注射部位に潰瘍および痂皮形成を認めたが下痢で死亡した例を除いていずれも健康状態良好で体重減少も認めなかつた。最後にわれわれは、卵白および抗卵白家兎血清注射による補体の消失とSchultz-Dale氏反応との関係について検討を加えてみた。なおこの時の卵白液の注射は腹腔内刺戟を避けるために静脈内に行つたが、補体価はやはり著明な低下を示した。結核死菌流動パラフィン浮游液感作1カ月後ツベルクリン反応を検した後、1群は対照として直ちに腸管を剔出し、他の1群は卵白および抗卵白家兎血清を注射して1時間後に腸管を剔出した。回腸終末部をそれぞれ3節ずつ選り、透析ソートンツベルクリンを抗原としてSchultz-Dale氏反応を検した。その結果、卵白および抗卵白家兎血清注射による補体低下群も無処置群と同様に抗原に対する腸管の特異的収縮を認めた。以上ツベルクリンアレルギーと補体との関係に関する2, 3の実験を行つたので、ここにその成績を報告した。

〔追加〕 進藤宙二 (伝染病研究所)

非常に良い御研究と思う。ただ問題になるのは補体の定量法である。詳しく御教示願うために時間もないようであるから、追つて伺いたいと思うが、私の指導で晴嵐荘の安部井君が昨年のアレルギー学会に結核患者について精細な補体定量をしているがその方法を御参考されればさらに良い結果が得られることと思う。

#### 215. 旧「ツベルクリン」による病巣反応発現の機構に関する実験的研究 前川暢夫・河崎弘・神頭勝太・阪上喜平 (京大結研第3部)

旧「ツベルクリン」(以下旧「ツ」と略)による病巣反応を実験家兎の前眼部結核病巣を対象として検索した結果、旧「ツ」の一定量を実験家兎の皮下および皮内に注射した場合には角膜、虹彩の充血浮腫、特に病巣部位の血管拡張が観察されるのに反して、静脈内に注射した場合にはかなり大量の旧「ツ」を用いても明らかな病巣反応を観察できなかつたことについてはすでに報告し、なおその際、以上の実験成績から考えて旧「ツ」による病巣反応は皮下ないし皮内に注射された旧「ツ」が直接に

流血中に移行して病巣に運ばれることにより直ちに発現されるものではなくて、なんらか特別な機転が加わるものと想像せざるをえないことを述べたのであるが、その後この病巣反応発現の機転に関連した2, 3の実験を試み若干の成績を得たのでここにその概略を報告したい。まず実験方法であるが、先に述べたような実験成績から予め生体外で細胞と旧「ツ」とをなるべく生体内に近い条件で接触させた後に、これを直接に実験家兎の静脈内に注射してその影響を、旧「ツ」単独と同様に静脈内に注射した場合と比較検討せんとしたもので、旧「ツ」と接触しない細胞浮游液のみの静脈内注射の影響をも対照とした。実験に供した家兎は白色赤眼の健康な「ツ」反応陰性の成熟家兎で、予め人型結核菌H<sub>37</sub>Rv株0.2mgを皮下に接種して3~4週間後、「ツ」反応が陽転した後に同じH<sub>37</sub>Rv株約0.002mgを右眼前房内に接種し反応性炎症の消褪と共に徐々に進展してくる前眼部の病変が中等度の変化を示す時期に実験を行った。旧「ツ」は伝研製のものをその都度原液より稀釈して使用した。観察には内藤式手持細隙燈を利用した。供試した細胞は、Schmidらが「ツ」・アレルギーの受身伝達の実験に際して用いた方法を利用して家兎の腹腔内に滅菌流動パラフィン100~150ccを注入し48時間後に開腹してなるべく無菌的に腹腔内を加温リンゲル氏液で洗滌しつつ腹腔内の細胞浮游液を吸引し、軽い遠洗操作によつて流動パラフィンを除きさらに1回リンゲル氏液で洗滌した後、適当な濃度の細胞浮游液として使用した。旧「ツ」稀釈液と接触させる場合にはこの細胞浮游液1容と例えば50倍旧「ツ」液1容とを混合しときどき振盪しつつ37°Cの孵卵器中に24時間放置した後、この液の旧「ツ」濃度を100倍稀釈のものとしてそのまま、あるいはさらに遠洗して上清と沈渣とに分けて供試した。実験成績を述べると、まず旧「ツ」単独で実験家兎の静脈内に注射した場合は10倍液1.0cc程度の大量を用いれば病巣反応は認められるが、それより少ない量の旧「ツ」単独静脈内注射では反応は認められなかつた。なおこの際激しいSchock状態は認めず48時間以内の死亡もなかつた。次に、結核家兎の腹腔内細胞と37°Cで24時間接触せしめた後の細胞添加旧「ツ」液について各量を実験家兎に静注して検索したところ、旧「ツ」単独の場合と異なり、予め細胞と接触させた後の旧「ツ」液は100倍1.0ccの量では著明な病巣反応を認め、1,000倍1.0ccの量でもかなり強い病巣反応が発現するのを観察することができた。さらに病巣反応が観察されるまでの時間的経過を見ると旧「ツ」単独の場合に比べて、細胞と接触させた旧「ツ」の方が遙かに少ない量であるにもかかわらず、より速やかに発現することを知つた。次に、腹腔内細胞浮游液と旧「ツ」とを混合接触させた後これを1,000r.p.m. 3分間の軽い遠洗操作により上清と沈渣とに分ち、そのおのおのについ

て同様の実験を行つた結果上清では旧「ツ」にして1,000倍1.0ccの量ではほぼ同程度の病巣反応を認めたが、沈渣（遠洗後リンゲル氏液で1回洗滌）ではほとんど反応が認められなかつた。対照として腹腔内細胞浮游液のみを注射したがなんらの反応をも認めなかつた。また、未感作の正常家兎から採取した腹腔内細胞を用い同様な操作を加えた旧「ツ」について実験を行つたところ、旧「ツ」として100倍1.0ccの量でも病巣反応は認められなかつた。以上の実験成績から旧「ツ」の静脈内注射による病巣反応は極く大量（10倍1.0cc以上）を用いれば惹起しうることを、結核家兎の腹腔内細胞と37°C、24時間接触させた場合には極く少量（1,000倍1.0cc）で明らかな病巣反応を惹起しうることを、および簡単な検討によればこのような性質を示す主体は主として液性成分にある如くであり、なお未感作家兎の細胞を用いては認められないこと等を実験的に知つたのである。なお、本実験成績とFavour, Berdel等が指摘しているCytolysisとの関係、細胞の種類、細胞採取の条件、細胞濃度、旧「ツ」との接触条件、さらに旧「ツ」を細胞と接触させた後の皮内反応活性および生化学的性質等については現在慎重に検討中で、次の機会に報告したい。

#### 216. 実験的結核病巣に於ける肺浸出液の影響 ○工藤 藤・国越宇市・徳久 次郎（国済清瀬病院）

実験結核症のSM治療における肺浸出液の影響と題して昨年の本学会に第一次実験の成績を報告したが、今回はその成績の再現性を確かめ、さらに肺浸出液を健康肺と結核肺で作つた場合に両者の効果に差異があるかどうかを検討した。方法は前法とほぼ同様である。すなわち天竺鼠の健康肺と、多量の菌を感染せしめ高度に結核性病変を起している肺組織を十分洗滌の後、それぞれホモチナイザーで細挫し、これを生理的食塩水で10倍に稀釈、5γ/ccにSMを、0.5%に石炭酸を加えて一昼夜氷室内で浸出し保存した。このものは培養により生菌の存在しないことを確かめた。別に健康雄天竺鼠を準備した。これに強毒人型結核菌KH 1株0.005mgずつを皮下に感染させ、6週間放置して、十分罹病していることを確かめた後、これを5群にわけた。I群は無処置対照とし、II群は健康肺浸出液0.2cc週2回皮下注射、III群は結核肺浸出液0.2cc週2回皮下注射、IV群はSM10mg週2回皮下注射、V群はSM10mgと結核肺浸出液0.2ccを同時に週2回ずつ皮下注射した。これらの動物はその後、体重の増減、結核菌接種局所の変化を観察し、7週間経過した後、全動物を屠殺剖検し、臓器の肉眼的変化および肝、肺の定量培養を行つた。その結果はおおよそ前報と同様であるが、体重についてみると今回はいずれの群も良く増加していた。これは前回よりも接種生菌数が少なかったためと思われる。特にV群のSM、結核肺浸出液同時注射群においていちじるしく、34%の増加を示した。次

でIV群 (SM), II群 (健康肺浸出液群), III群 (病肺浸出液群) がおのおの15%前後増加し, これらの間に大差はなかつた。対照群は10%の増加にすぎなかつた。菌接種局所の変化は, 前報と同様, SM, 病肺浸出液同時注射群とSM群は治療開始後2週より4週の間には癒傾向を示しほとんど癥瘕化した, 病肺浸出液群および健康肺浸出液群においては, 4週, 6週と次第に局所変化が強くなり, 最後まで大きな潰瘍を残した。しかも両群とも一部の動物に所属リンパ腺の穿孔を起していた。無処置対照群では, それより小さい潰瘍が持続した。すなわち今回も前報同様, 肺浸出液を接種すると接種局所の変化が悪化するの認められたが, 健康肺と病肺との差異は明らかではなかつた。7週後の剖検による肉眼的病変の程度は, SM, 病肺浸出液同時注射群が, 著しく少なく, 次いでSM単独注射群が軽度であつたが, 肺浸出液群は健, 病, 共, 前回のような著明な増悪はみられず, 無処置対照群と大体同程度であつた。また培養成績も肉眼的所見と平行していた。しかし, これらの病変を臓器別にみると, 病肺浸出液群の肺病変が他のいずれの群の肺におけるよりも著しく強度であつた。また健康肺浸出液群でも幾分この傾向は認められた。未だその理由は明らかにしないが, 少なくとも病肺組織 (乾酪性変化) の浸出液中に, 肺病巣を撰択的に悪化させる作用があるものと考えられる。しかも, それをSMと同時に接種するとSM単独の場合よりも病変が著明に少ないという点は, 前回の考え方, すなわち肺の崩壊産物が再吸収している状態下に化学療法を行うことが, より効果的であるという結論に, さらにそれが結核病巣である場合, より一層強められるという知見を加えたことになるであろう。

### 217. 結核菌に対する生体の防衛力に関する研究 (第5報) 体液低分子分割中の抗結核菌性物質の研究

辻周介・大島駿作・藤田豊・中島道郎 (京大結研第5部)

われわれのいう濾紙培養法とは種々の物質を吸着させた濾紙の小片を貼付した岡・片倉培地の表面に結核菌の石油ベンゼン浮游液を流し込み, 培養, 濾紙片の周囲にできる発育阻止帯を測定することにより, 濾紙に含まれた物質が結核菌発育阻止力を持つか否かをテストする方法である。この方法を応用して人尿中の抗結核菌因子を追究した。すなわち, プールした健康人尿を低温低圧で約100倍に濃縮したものを, 一次元ペーパークロマトグラフィ (上昇法) の要領で蒸留水を溶媒として濾紙に展開し, 乾燥した後, 1cm毎に切断, 濾紙培養法を行つて各濾紙片のもつ結核菌発育阻止力をテストしたところ, H<sub>37</sub>Rv 菌およびBCG菌に対しては常に発育阻止力をもつ部分のあることを知つた。鳥型菌および607号菌に対してはいずれの部分にも発育阻止は見られなかつた。H<sub>37</sub>Rv菌についていえばRf0.5附近とFrontの2カ所に

常に発育阻止が見られた。このうち最も発育阻止力の強いRf0.5附近のものについていえば, 同時に行つた濾紙上での化学的定性反応により, この部分は尿色素帯のすぐ下でニンヒドリン反応陽性, エールリッヒ反応陽性の部分に相当していた。またこれは濃縮尿をメタノール抽出したものでも同じ部分に発育阻止が見られた。このRf0.5の部分からの蒸留水による抽出液はニンヒドリン反応陽性, ノイバウエルロード反応陽性, ピウレット反応陽性で還元反応もまた陽性であり, 塩酸で加水分解するとフミンと思われる黒色不溶性の物質を産生し, しかも加水分解後醋酸ブタノール水を溶媒としたペーパークロマトグラフィーではニンヒドリン反応陽性部が2カ所以上に現われたので, Rf0.5附近に一応ポリペプチドの存在が推定された。対照として単独のアミノ酸を用いて尿と同じように行つたペーパークロマトグラフィーではセリン, スレオニン, ノーロイシン, グリシン, アスパラギン・アルギニン等のスポットは全部Frontに見られるに反してトリプトファンのみが低い位置に見られた。一方抽出液を塩酸で加水分解するとフミンを生じたり, ノイバウエルロード反応陽性のことなどからRf0.5附近に存在すると思われるトリプトファンが尿の抗菌力に関係があるかも知れないと思ひ, dl-トリプトファンのサンプルを使用してキルヒナー培地でSCMにより結核菌発育阻止力を験べたが, 1.66mg/ccの高濃度でもH<sub>37</sub>Rv菌の発育が阻止されなかつた。さらに濾紙培養法を応用して尿と同じ方法で健康人, 健康家兎, 健康山羊などの血清, 健康家兎の肺臓, 肝臓, 筋肉, 脳および仔牛の胸腺などの臓器粥をそれぞれセロファン膜で72時間透析し, その透析外液を低温低圧で約10倍に濃縮したのについて展開濾紙上での結核菌発育阻止物質の所在を験べた。肺臓以外ではいずれもH<sub>37</sub>Rv菌, BCG菌に対し発育阻止帯を認めた。血清透析外液ではいずれの動物でもH<sub>37</sub>Rv菌に対するよりBCG菌に対して著明な発育阻止効果があつた。肺臓粥透析外液は全く発育阻止を示さないが, あるいは示したとしても非常に弱い。このことは臓器感受性に関連して甚だ興味深い。同時に行つた化学的定性試験ではやはりニンヒドリン反応陽性部に相当するが, 果して尿中の抗結核菌性物質と同じものであるかどうかは断言できない。ただ血清の場合は発育阻止部分が比較的尿とよく似ているように思われる。以上の如く濾紙培養法を応用して体液低分子分割中の抗結核菌性物質を追求したが, その結果一応その物質が存在するという事実とその化学的性質の一部を知ることができた。しかし濾紙からその物質を抽出しようとする操作は収量を少なくし, これ以上進んで化学的検査を行うには量が足りなかつたので収量を増すため次の如き実験を行つた。まず濃縮尿中の抗菌性物質が種々の有機溶媒にどの程度まで溶けるかを験べてみた。その結

果ブタノール、エーテル、アセトン、ベンゼンには不溶性であつた。セロファン膜を容易に透過した。また活性炭によく吸着され、その濾液は全く抗菌力を持っていない。そこで尿を吸着させた活性炭を水でよく洗い、塩類を除いた後メタノール、20%醋酸、7%アンモニア水などを用いて溶出を試みてみた。溶出効果の最も大きいのは20%醋酸であつた。そこで20%醋酸溶出液を低温、低圧で乾固したものをアセトンで洗い、その残渣を蒸溜水に溶媒したのものについて抗菌試験を行つたが、抗菌力は以前のメタノール抽出尿と比べて約10~15倍増加していた。この液について行つた定性試験ではミロン反応、アダムキーヴィッツ反応、ニンヒドリン反応いずれも陽性で Molisch の反応も陽性であつた。以上の結果より尿および人、兎、山羊、の血清、兎の肝臓、脳、筋肉、仔牛の胸腺などの臓器粥をセロファンで透析した外液中には結核菌発育阻止物質が存在することが分つたが、兎の肺臓にはほとんど認められなかつた。これら各種の体液および臓器中にある物質が共通なものであるか否か、またその化学的同一は今後の問題であるが、現在のところわれわれはポリペプチドではなからうかと想像している。

〔質問〕 加藤允彦（国療刀根山病院）

① この濾紙上の発育阻止部にある物質が純粹単一なものであるという証明がないか？ ② ポリペプチドと想定される根拠は何であるか。③ J. Hirsch の胸腺ポリペプチドにはリジン・アルギニンなど塩基性アミノ酸の含量が多いと報告されているが、この場合は如何であつたか。

〔回答〕 ① 現在のところ追究している物質は未だ不純であり、ポリペプチドを一応疑っているが確定的でない。② 特定のアミノ酸の名前をあげたのは抗菌試験を行つた多数のアミノ酸の中で従来の文献あるいはわれわれの実験から抗結核菌性物質に直接あるいは間接に関係ありと思われるものである。

## 218. 結核菌体内の顆粒 (Particulate particle) による実験的結核性空洞の形成 山口正民・山村雄一 (国療刀根山病院)

菌体内の Particulate particle の生物学的研究はすでにわが国においては山村、楠瀬らによつて結核菌を用いて種々検討され、数回にわたつて発表されたところであるが、特にその超遠心沈澱法を用いて、38,000*r.p.m.* 40分間で沈澱する部分 ( $R_{38}$ と略) は電子顕微鏡によると直径50~150*mμ*程度の particle であつて、ヤーマス線に好染性であり、チトクローム系、リンゴ酸酸化酵素系がこの部分に局在し、磷脂質、燐蛋白質の含有量が高く、核酸はPNAが多いこと等が判明している。さらに米国においてもその後 G. P. Youmans 等 (1955) によつても同様な研究が進められ、この particle を用いて免疫を

行うことができるとされている。われわれもこの菌体内の particle の生物化学的研究の一つとして、実験的結核性空洞の形成における抗原活性因子としての作用の有無を検討すべく以下の実験を行つたので報告する。実験方法：1) 感作。ツベルクリン反応陰性の健康家兎 (体重2.5*kg*前後) を用い、すでに発表した方法を用いて感作してツベルクリン反応の陽転を確認した。2) Particulate particle の分画法すでに発表された方法にしたがつて、鳥型結核菌竹尾株、またはBCG株の生菌を海砂または石英砂と共に30ないし60分間磨砕し、さらにそれに7倍量の0.25*M*の Sucrose を加えて3,000*r.p.m.* 20分間遠沈、次でその上清を12,000*r.p.m.* 40分間遠沈し、この上清をさらに38,000*r.p.m.* 40分間遠沈した。この沈澱物を反覆洗滌したものが " $R_{38}$ " であり、これを本実験に使用した。3) 肺内注射、 $R_{38}$ を湿量20*mg/ml*になる如く流動パラフィンおよび脱水ラノリン (3:1) の混合液に浮遊せしめて、その0.1*ml*を型の如く直接家兎の肺臓内に注射した。実験成績：肺内注射後1カ月および2カ月目に家兎を瀉血により剖見し、その肺病巣を検討したところ、明らかに particle によつても空洞の形式が高率に見られた。この空洞の性状は、生菌を用いて形成された空洞と極めて類似しており、また菌体から抽出したリポ蛋白質によつて形成された空洞とも類似している。

## 219. 実験的肺空洞形成と血中抗体の推移 和田直・岡田泰二・津谷敏之 (広大和田内科)

緒言：モルモット肺における実験的結核性空洞形成ならびに成因については、その一部を同門の豊田が昨年度結核病学会総会において報告したが、この度は空洞形成過程における血中抗体の推移を観察し、肺内病変を肉眼的組織学的に観察する目的で実験を行つたのでその大要を報告する。実験方法：ツ反応陰性の雄モルモット60匹を6群に分け、A群を感作放置群とし、BCDEFの各群に6匹ずつの感作群と4匹ずつの非感作群を配した。二次抗原の肺内注射はA群を除いた全部に行つた。かくして各群について逐週 Römer 反応、感作血球凝集反応、血清蛋白分割の測定、血液像を検査すると共に、二次抗原注射後は1日目、3日目、1週目、2週目、4週目と各群別にしたがつて順次屠殺剖検した。実験成績：Römer 反応は感作終了後14日頃より次第に疑陽性となり37日目には完全陽転しその後も漸次反応の増強を認めた。感作二次群は感作放置群よりやや低位ながら次第に反応が増強した。非感作二次群は注射後7日目にはすでに疑陽性を示し、これまた次第に反応の増強を認めた。感作血球凝集反応は図示する如く感作群は14日目の約60倍を頂点に急激な上昇を示すも21日目以後は漸次ゆるやかな下降線をたどるに反し、感作二次群においては注射翌日すなわち24日目は一時下降し、その後は30日目の57倍

を頂点に再び急激な動揺を示した。非感作二次群は終始千倍程度を持続した。血清蛋白の変動は濾紙電気泳動法により観察したが従来抗点に最も関係深いといわれている $\gamma$ -グロブリンについては感作放置群は時の経過とともにわずかな増量を示したが、感作二次群は二次抗原注射後3~7日頃すなわち26~30日頃に約10%以上の増量を認めた。非感作二次群は4週間の経過中僅かな増量を示したが、この群と感作二次群の二次抗原注射後の $\gamma$ -グロブリンを比較すると各時期とも後者がほぼ10%の増量を示した。A/Gについては非感作二次群はほぼ1.0前後であるが感作二次群は二次抗原注射後翌日0.69, 3日後0.57, 7日後0.65と急激な減少を見せた。Total proteinは(日立製作 Refractometer) 各群各時期とも著変がなかった。血液像については白血球は二次抗原注射翌日および3日目には感作非感作を問わず増多の傾向を示し、また一般に各群ともややリンパ球の増多と思わせる他は分類上著変を認めなかった。剖検所見は肉眼的には感作二次群は二次抗原注射後3日目には約20%, 7日目には約40%, 14日目には約80%, 28日目には100%空洞形成の徴並びに空洞を認めたのに反し、非感作二次群においては約3週間のおくれをもつて発症し、かつ病変のあるものと、自然治癒に向うものとに分れる傾向が認められた。組織学的には感作二次群は二次抗原注射後翌日および3日目のものはわずかに組織球形細胞浸潤と白血球浸潤が見られるが7日目にはすでに病変の著明な例が多く、乾酪化ならびに坏死の強い大なる病巣が認められ14日目には病変はさらに著明となり中心坏死、乾酪化、空洞形成、大単核細胞リンパ球の出現増加が認められたが、この時期になると繊維芽細胞、結合織の増殖が非常に強く現われ、病巣周囲に明確なる特異病巣帯の形成を認めた。非感作二次群は1日、3日、7日目は病変が一般に軽く白血球浸潤あるいはその崩壊も殆んどなく、28日目に至り急に中心坏死と乾酪化、空洞形成が認められ、その大なるものは感作二次群よりも一層強く、しからざれば自然治癒に向っており、このことは同一動物の左右差においても認められた。しかし感作二次群に見られたような特異反応病巣の形成は弱いように思われた。結語：発病していない結核感染個体に二次感染を起し Allergie lage を動揺せしめると $\gamma$ -gl の増加を見るということは一般に認められるところであるが、われわれの場合においては $\gamma$ -gl の増加と血球凝集反応の増加がほぼ一致した傾向にあるように思われた。その際肺内組織抗体がこれらと相関関係にあるや否やについては今後検討してみたい。肺空洞形成は非感作二次群は感作二次群より3週間のおくれを示しているがこれは抗原抗体反応が重要な因子をもつものとして注目された。組織学的には感作二次群では病巣周囲に特異反応病巣の形成を認めたが非感作二次群ではかかる特異病巣の形成は弱く

病巣が極めて強くあらわれているものと反対に極めて極度にして自然治癒に向っているものとに分れている。Römer 反応と蛋白分割中の $\gamma$ -gl ならびに血球凝集反応の変動とは必ずしも一致しなかつた。今後空洞の発症機転と抗原抗体の量的関係を追求してゆきたい。

## 220. 組織培養法による結核アレルギーの研究、特に補体の役割について 三野原愛道(国療福寿園) 真弓武文(東洋陶器診療所)

ツベルクリン皮内反応陰性のヒトおよび兎から取った白血球を Carrel, u Ebeling の方法で組織培養をして、それにツベルクリンを加えても Rich や Lewis がいうように白血球の発育にほとんど影響はなく、時にはかえつてよく増殖することさえある。しかし、ツベルクリン皮内反応陽性のヒトやモルモットの白血球の組織培養にツベルクリンを入れると、白血球の発育は止つて、変性をきたし終には融解して終う。結核に感染した組織と、まだ感染していない組織とでは、ツベルクリンに対する反応が、このようにはつきりとした相違が認められる。この相違は Faour の白血球融解現象においても同様の関係である。このことは、ツベルクリンは生体に一次的には全く毒性はないが、結核で感作された組織には高度の毒性があることをはつきりと示している。この関係はすなわち、結核アレルギーの1つの表現であろうと考えて、さらに次のようないろいろの組み合わせを作つて観察した。次にツベルクリンを予め結核組織で吸収しておいて加えると白血球の発育はよろしくない。これは結核組織が障害的に作用するのではないかと考えられる。ツ反応陽性のヒトと兎の白血球を組織培養しておいてツベルクリンを加えると発育は止つて崩壊して終しまうが、その時一緒にツ反応陽性者の血清を加えても陰性者の血清でも白血球が融解して死ぬことは同様である。しかし、ツベルクリンを予めツ反応強陽性者の血清と混合して併用させておいてから加えると多少発育するものがあることは興味がある。このことは、この反応に与えるツベルクリン抗原が血清中の抗体である程度中和されるためではないであろうか。しかし最も興味深いことは、血清を予め非動性にしておいて加えると、白血球はよく増殖することである。つまり支柱組織である血清を非動性にしただけで、本来ならばツベルクリンの影響で変性融解するはずの白血球が死なないどころか、よく発育するということが補体が重要な役割を演じていることが考えられる。Faour や Middlebrook はツベルクリンによる白血球の融解現象には補体の関与が必要であるといっていることからすると、血清を非動性化したため、与えるべき抗原抗体反応が阻害されて、白血球の融解は起らず発育を続けるものと考えられる。つまりこの場合には補体がないためにツベルクリンの毒性は表われず、ツベルクリンは一次的には個体組織に毒性がないということを逆か

ら証明することにもなる。以上の結果はツベルクリンに含まれるある種の抗原と結核感作白血球と血清を媒体として起る抗原抗体反応は、その反応系に補体が介在しないと起らないという重大な結論を示唆するようである。このことから、組織培養系より補体を除いた場合と、加えた場合について表のような実験を行った。すなわち補体を加えないで、ツベルクリンのみを加えた場合は、ツベルクリンを加えない対象とほぼ同様に発育するが、補体とツベルクリンを加えると明らかに、変性融解発育の抑制を認めた。このことは、前の推論を立証するものであると考えられる。

## 221. 孵化鶏卵に於ける結核アレルギーと免疫の解析

石山司浪・大原達（北大結核細菌部）

結核アレルギーも結核免疫も、共に抗原抗体反応に基づく生体反応であることはすでに異論のないところであるが、両者の関係如何については衆知の如く未だ一致した見解が得られていない。その原因を考えて見るに、1つにはこの問題が甚だ複雑難解なためでもあろうが、また1つにはこれまでの研究方法そのものについても深く反省して見る必要があるように思われる。免疫にせよアレルギーにせよ、それが抗原抗体反応に基づくものである以上、その現われる方は当然抗原と抗体との量的関係如何によつて規定さるべき筈である。しかるに従来の研究においては、免疫およびアレルギーという2つの現象に関与する抗原と抗体の量的な関係について解析的に追求したものがほとんどなかつたといつても過言ではない。われわれの教室においてはかねてからこの点に着目して研究を行いつつあるが、その結果われわれは、アレルギーを現象論的に見て免疫の前段階と考えるに至つた。すなわちアレルギーは、ノルメルギーの状態から完全免疫に至る生体の連続した反応過程において、その中間に見られる不完全な免疫の現われであり、アレルギーが一步前進して完全な免疫へ進むものとわれわれは考えている。この考えはわれわれの教室において数次に亘つて報告してきた抗原と抗体との量的関係の解析から帰納したものである。しかし一般に結核のような慢性の経過を取る伝染病においては、組織性ならびに体液性の抗体と結核菌とが、二次的三次的に互に反応し合つてその経過は甚だ複雑なものになつてくる。今回の孵化鶏卵における実験はこれを単純化する目的から行つたものである。衆知の如く孵化鶏卵においては体液性抗体が産生せられないし、菌感染に伴う卵自身の組織性抗体もこの場合特に考慮する必要はないと思われるので、他から被動的に与えた抗体と、抗原たる結核菌との間に起る反応をそのまま直接眺めることができる。われわれは抗原と抗体の量的関係を解析するため結核菌と抗血清とを同時に yolk sac 内に注射し、いろいろな量的組合せにおける抗原抗体反応の結果を卵の生死によつて判定した。菌量としては

$10^{-4}$ 、 $10^{-5}$ 、 $10^{-6}$ mg の3種を選び、抗血清は2倍、5倍、10倍に稀釈した免疫血清を同量注射した他、対照として同じ量の正常鶏血清を用いた。その成績は次の如くである。われわれは、少なくともこの実験に関する限り、体液性抗体が結核の防衛機転に全く無関係ではないことを知りえたが、その影響は特に感染菌量が少ない場合に著明であつた。すなわち $10^{-6}$ mg 程度の菌量に対しては、もし免疫血清が十分に与えられれば卵は菌に強く抵抗し、生存日数が著明に延長する。しかるに感染菌量がある程度以上多くなると同じ血清によつて一見奇異に思われる結果がでてくる。すなわち免疫血清は明らかに卵の死期を早める。言い換えれば、1度以上結核菌に対し、中途半端な免疫機転の存在はかえつて有害な結果を生ずる。この事実は甚だ矛盾しているようであるが一般に免疫という状態が絶対的なものでないことを考えればさして理解に困難ではない。一つの伝染病に対して免疫であるということは如何なる多量の菌にも耐えうるということではない。免疫にも自ら限度がある。この限度を越えて菌が侵襲した場合、本来ならば免疫として表現さるべきであつた反応が、同じ抗原抗体反応によつてアレルギーという不測の事態を招来するものとわれわれは考えている。われわれの実験において、例えば $10^{-6}$ mg の菌を接種した場合、10倍免疫血清を与えると抗原抗体反応の結果はアレルギーとして観察され卵は対照よりも早く死ぬ。しかるに5倍ないし2倍血清を与えると今度は免疫としての現象が観察され生存日数は遙かに延長する。この際特に注意したいことは両者において用いた血清の origin が違つている訳ではないことである。同じ血清がただ量的に違つているにすぎない。このことは一部の学者が唱えているように免疫抗体とアレルギー抗体が別個に存在するのではなく、同じ抗体があるときは免疫として観察される反応を示し、ある時はアレルギーとしての表現を取ることを示すものである。われわれの実験成績を要約して見るに、卵に見られる反応は接種抗体量が増すにつれて、ノルメルギーの状態からアレルギーを経て免疫へ進むことを示している。この意味でアレルギーは現象論的に免疫の1つの前段階である。

## 222. ツベルクリン感作白血球の免疫学的意義について

柳下正道・西東利男・小西健一・荒井正宏・小林博・不室徳治（金沢大結核細菌免疫部）

私らは第28回日本細菌学会総会において旧「ツ」感作自家白血球を注射することにより家兎では容易に旧「ツ」に対する抗体を産生することを報告したが、以来この旧「ツ」感作白血球の免疫原性の追求と共に白血球感作能因子の解明を行つてきた。その知見の一端を述べる。1) 旧「ツ」感作白血球による免疫について。家兎を使用した場合、感作に用いる白血球は自己または同種のものが最もよく、もちろん綿羊、人の白血球でも抗体——旧「ツ」感作

血球に対する凝集素および溶血素、沈降素ならびに補体結合性抗体——を産生する。注射方法は静注が最もよく、連日注射よりも適当に間隔をおいた方がよい。旧「ツ」感作血球の皮下注射または感作血球を溜水で溶血させてから静注した場合の抗体価は極めて低く、感作血球の静注の場合に遥かに及ばないことを知った。2) 旧「ツ」自身の免疫原性について。旧「ツ」のみを静注または皮下注射しても感作血球の静注法に及ばないが、かなりの感作血球凝集素の産生を認めた。しかし、感作血球溶血素の産生はこれと併行せず甚だ低いことが注目を惹いた。また沈降素価も極めて低かつた。3) 感作能因子について。まず感作原としての旧「ツ」に対する酵素消化の影響をみるために種々の濃度の Trypsin, Pepsin, Papain を旧「ツ」に作用後その蛋白反応を検すると共に血球凝集反応阻止試験を行つたが影響はみられなかつた。しかし酸加熱水解によつては感作能および阻止能の著しい減弱を認めた。また旧「ツ」および菌体の各分割の血球感作能および血球凝集阻止能を検したが、旧「ツ」多糖体Ⅱの分割が最も強く多糖体Ⅰこれにつき、蛋白分割では遥かに弱かつた。純粋な多糖体を用いての同様の試験ではなんらの感作能、阻止能も認められなかつた。すなわち旧「ツ」の感作能因子は主として多糖体分割にあるものではあるが、純粋な多糖体というものではなく、むしろなんらかの形で蛋白等と結合しているものと考えられる。4) Trypsin 処置血球の旧「ツ」感作および旧「ツ」感作白球の Trypsin 処置について。先に旧「ツ」を Trypsin 消化しても感作能、阻止能に何らの影響もみられないことを指摘したが、今度は血球を Trypsin で処置しその後旧「ツ」で感作してその免疫原性および反応原性を観察した。これによると免疫原性は依然保存されかつ旧「ツ」感作血球に比し高い反応原性を示した。また旧「ツ」感作血球を Trypsin で処置すると反応原性は変らないが免疫原性に变化をきたす。すなわちこれで免疫した血清と旧「ツ」感作家兎血球との凝集反応および溶血反応はみられないが、旧「ツ」感作綿羊血球を用いると溶血反応のみ高い価を示した。この差については現在なお検討中である。5) タンニン酸処置血球について。同様の問題として血球を Boydn の方法に準じてタンニン酸で処置した場合、免疫原性に著しい変化はみられないが、反応原性では蛋白を感作すると旧「ツ」を感作するよりも高い凝集反応を起した。6) 旧「ツ」感作血球で免疫した家兎または海猿の皮膚アレルギー、血球凝集反応、腸管過敏症について検討した。この場合血中抗体の産生はみられるが、皮膚反応および Schultz-Dale 反応は62日目まではいずれも陰性であつた。

### 223. 正常同種血球凝集素と Middlebrook Dubos 抗体との関係 (その2) 丸本晋・高島一良 (京府立

医大第2内科) 谷川昭二 (国療福井)

われわれは第31回本学会総会において正常同種血球凝集素と Middlebrook-Dubos 抗体価との関係について肺結核の病機の安定期には Middlebrook-Dubos 抗体価 (以下MD価と略) は正常同種血球凝集素価 (以下IH価と略) よりも低値を示すが、その増悪の前においてはMDは高値、IH価は低値となり安定期と反対の関係がみられ病機が安定すれば再び安定期の状態に回復することを報告した。今回はツベルクリン陽転期における16~17才の健康者20名計154例についてIH価およびMD価の変動とこれらに対するツベルクリン反応 (以下ツ反応と略) の影響を検討して得た成績を報告する。(1) ツ反応とMD価およびIH価との関係: 10名のツ反応陽転期における健康者について、ツ反応を行い、ツ反応実施前、実施2日後および1週後をそれぞれ第1群、第2群、第3群に群別してMD価・IH価およびその変動を検したところ経過とともにMD価は漸次高値をとり、またIH価もこれと消長を1つにすることを認めた。その第1群、第2群第3群の平均値はIH価は7.9, 9.6, 8.5でありMD価では7.3, 8.7, 7.9であつた。次に個々の例において、ツ反応実施前と実施2日後、2日後と1週後、および実施前と1週後の成績を比較し、凝集価の上つたもの、同じであつたもの、下つたものを調べると実施前と2日後の比較ではIH価もMD価も共に凝集価の上つたものが最も多く、ツ反応実施2日後と1週後の比較ではIH価は凝集価の下つたものが最も多く、上つたものがこれにつきMD価では凝集価の同じであつたものが多く、下つたものがこれにつき、ツ反応実施前と1週後の比較では、IH価では凝集価の上つたものが多くMD価では上つたものと下つたものが同率であつた。次にツ反応実施前、実施2日後、1週後の3群におけるIH価・MD価の差をみると実施前の群、2日後の群に比し1週後の群ではその差の負の分布は減り正の部に移行している。すなわち実施後の群では実施前、実施2日後の群に比しMD価の小さいものが多くなつたことを示している。以上を要するに、その平均値の変動の如くツ反応によりMD価は影響をうけるが、IH価はよりさらにツ反応の影響をうけると推論すべき結果を得た。(2) ツ反応の陽性度とMD価およびIH価の変動 ツ反応によつて陰性、疑陽性および陽性の3群に分けそれぞれのMD価の分布を検したところ陰性群および偽陽性群では、ほぼ等しい分布を示したが、陽性群の分布はやや高値をとり、またIH価も陰性群、陽性群さらに疑陽性群の順に高値をとることを証明した。(3) ツ反応成績別のIH価・MD価の差の変動 全検査例を毎回行つているツ反応の陽性度により陰性群、疑陽性群、陽性群の3群に分け、それぞれの群におけるIH価とMD価との差を検すると陰性群および偽陽性群では両価の差の分布曲線に2つのピー

クがみられた。しかしして両価の差が前報の如く1より大なるものを病機の比較的安定したものとし、0より小さいものを病機の比較的不安定なるものと考えたと2つのピークをもつ2群は比較的安定な症例および比較的安定した症例が属していることを意味すると理解できる。またツ反応の陽性群では両反応値の差の分布曲線は1つの高いピークを有しこれが+1に一致してほぼ正常分布を示しているが-1のところにも、これよりも低いピークと思われる部分がみられた。このことによつて本群にも病機の比較的安定な症例が存することを証明した。次に前報告において肺結核患者における成績の一部を訂正する。すなわちMD価は病症の重篤度に応じて高値をとるがIH価あるいは両価の関係は一定の傾向を示さないと報告したが、IH価も病症の重篤度に応じて、すなわち軽症群、中等症群、重症群の順に高値をとることおよびその高値をとる程度はMD価においてより著しいことを知つた。前回の報告と今回の成績を総合して人体における結核と正常同種血球凝集素およびMiddlebrook-Dubos抗体との関係は下の如く言うのではないかと考える。すなわち正常同種血球凝集素価は変動を示すが軽度である。これにひきかえMD価は結核の感染によつて急速に上昇し、IH価より高値をとり、病機が好転して免疫学的に安定状態を示す場合IH価より低値を占め健康成人における関係に近接することが認められた。この間にツベルクリン反応は陰性から陽性に進展する。しかしして結核病機が不安定な状態に移行する場合MD価は速やかに上昇し、かかる変化に伴つてしばしば2ないし6週間後に臨床症状の増悪を示すことを知つた。それがまた化学療法等により安定すると再びMD価は低値をとり、そして安定期を迎える。要するに肺結核症においてMD抗体価は疾患の種類ならびに動向を反映し、この際正常同種血球凝集価とMD抗体価との差もまた病機の活動性を判定する場合の指標として臨床的意義を有することを認めた。しかししてこれら両抗体価とツ反応との間にも密接な関連が存すると推論すべき結果に到達した。

〔質問〕 白崎昭一郎(白十字会鹿島サナトリウム)

ツ反応実施後MD値が上昇するといわれたが、ツ反応陽性者と陰性者との間に上昇率の差がなかったか。

〔回答〕 ありません。

#### 224. 赤血球凝集反応による肺結核症の不完全抗体について 小西池穂一・福原孜(国療大阪福泉)

すでに3回にわたり日結近畿地方会に報告した如く、Trypsin 前処置 Middlebrook-Dubos 氏血球凝集反応(以下TMb法と略)の不完全抗体が旧ツベルクリン稀釈液および人型結核死菌による肺結核患者血清の阻止または吸収試験でMb凝集素と密接なる関係を有することや、また対照として出現することのあるツベルクリン感作を行わない Trypsin 処置血球凝集反応の凝集素と区

別できることを認めた。今回は抗Rh不完全抗体の検出法である以下の諸方法でMb反応を修飾しTMb法と比較検討を行い若干の知見を得たのでその成績を報告する。実験方法 ① Trypsin 前処置Mb法の術式は第10回日結近畿地方会に報告した方法によつた。② アラビアゴム溶液使用Mb法。アラビアゴム溶液はSchiff, Kneackeの方法に従い作製し、Mb法の全操作にこれを0.15Mol Bufferの代りに使用した。③ Mb法前処置後間接Coombs test。抗人グロブリン血清は当所において作製したものをを用い、術式はHall, ManionおよびHinson, Jonesの方法を多少修飾して、Mb法実施後、各管の血球を洗い、抗人グロブリン血清を1滴宛滴下し37°C 1時間後凝集の有無を判定した。④ 不完全溶血素検出法。これには次の2つの方法を行つた。すなわち1つはTMb法の溶血反応であり、これはTMb法操作後、モルモットの補体3倍稀釈液2~3滴を加えて37°C 2時間後溶血の有無を判定した。他の1つはMb法前処置後間接Coombs testの溶血反応であり、これは前述の方法において抗人グロブリン血清を加える際同時に補体を加え、37°C 2時間後溶血の有無を判定した。実験成績 ① 肺結核患者血清37例についてTMb法とアラビアゴム溶液使用Mb法の凝集価を比較し、相関関係を調べたが、両者間には1%の危険率で明らかに相関関係を認めた。なお37例中両法の凝集価の1管以内の差で一致したものは28例75.7%、2管差以上のもの9例24.3%であつた。② 肺結核患者血清97例についてMb法とTMb法およびMb法前処置後間接Coombs testを行いMb法に対してその凝集終価の上昇した管数を仮にのび数と呼称し、TMb法およびMb法前処置後間接Coombs testの両者ののびを比較したが、両者間には1%の危険率で明らかに相関関係を認めた。なお97例中1管以内の差で凝集価の一致したものは85例87.6%、2管差以上のもの12例12.4%であつた。(TMb法陽性率81.4% Mb法前処置後間接Coombs test陽性率68.4%)。③ TMb法による凝集価ののびを肺結核患者156例、およびツ反応陽性健康者23例について比較した。病症の分類はN.T.A.の分類にほぼ従つた。この場合ののびの平均(のび数の合計を症例数で割る。)は重症1.90、中等症1.68、軽症1.21であり、重症になるに従い不完全抗体価上昇の傾向が認められた。なお全患者の平均は1.57、ツ反応陽性健康者は0.74であつた。④ 同様にMb法前処置後間接Coombs testの凝集価ののびを比較したが、のびの平均は重症1.65、中等症1.07、軽症0.73であり、全患者97例の平均は1.15、ツ反応陽性健康者では0.22であり、TMb法によるのびの平均と同様の傾向が認められた。⑤ TMb法の凝集価と同溶血価ののびを肺結核患者血清31例について比較検討したが、両者間の相関関係は全く認められなかった。⑥ Mb法前処置後間接Coombs testにおける

凝集価と同溶血価ののびを比較検討したが、この際も両者間に全く相関関係を認めなかつた。以上の成績を要約すると Tm<sub>b</sub> 法は他の 2 法とおのおの相関関係を有し重症肺結核患者ほど本不完全抗体も増加するという結果を得た。しかし個々の症例についてはその抗体価は必ずしも一致しない場合があるので Tm<sub>b</sub> 法にこれら 2 法を加えることにより不完全抗体の発見率をよりよくすることができると考える。また一方溶血反応では Tm<sub>b</sub> 法も Mb 法前処置後間接 Coombs test も不完全溶血素は同凝集素とは相関関係が認められず、血清学的には Mb 氏凝集素と溶血素の場合と同様に全く別個のものであると考えられる。

〔追加・質問〕 歌橋昭和 (伝染病研究所)

昭和30年11月日本細菌学会関東支部総会および昭和31年7月アレルギー学会総会ですでに発表したように、私達

は 100 組以上の母血清と臍帯血清についてツベルクリン感作赤血球凝集反応および溶血反応を行つたところ、臍帯血清では赤血球凝集反応はほとんど陰性であるにもかかわらず溶血反応では相当陽性であつた。この臍帯血清で溶血反応陽性のものの母血清を明らかに溶血反応陽性であつたので、結核抗体が母親から子に胎盤を通じて移行すると考えた。これをツベルクリン感作赤血球凝集反応と間接 Coombs test を応用した新法で検査したところ陽性反応を呈し、結核抗体が不完全抗体の型で移行することが明らかになつた。また Conglutination test も行つて同様に不完全抗体であることを証明した。Coombs 血清は結核菌菌体で吸収されているか。

〔回答〕 Coombs 血清は結核菌菌体で吸収していない。しかし家兎のレーメル反応陰性を事前に確かめている。

## 細菌

### 225. 喀痰動物接種による諸種薬剤耐性結核菌のピレンツ並びに耐性菌の変動 福永和雄・砂山孝・○杉田喜久寿・高相豊太郎 (千大付属病院三輪内科)

I) 緒言—肺結核症の治療法として長期併用化学療法法の普遍化した今日、耐性結核菌のピレンツの問題が種々に論議されている。われわれも先に各種薬剤耐性菌の試験管内における発育速度および I N H 耐性菌のモルモットおよびマウスに対するピレンツ、耐性菌と感性菌との関係およびカタラーゼ反応について発表した<sup>1)</sup>が、今回は種々の Population よりなると思われる患者喀痰そのものをモルモットに接種、そのピレンツを検討し、いささかの知見を得たのでその成績を発表する。II) 実験材料および方法—接種喀痰は 8% 苛性ソーダで等量処理した 55 個の喀痰で、その含有菌量は 0.1cc 当り  $10^3$  以上 33,  $10^2$  以下 7, 培養陰性 14 であり完全耐性度は S M においては  $100\gamma$  以上 12,  $10\gamma$  以上 9, P A S は  $10\gamma$  以上 20,  $1\gamma$  以下 14, I N H は  $10\gamma$  以上 15,  $1\gamma$  以下 17 であつた。8% 苛性ソーダで処理した喀痰の一部を HCl で中和し、その 1cc ずつをモルモット大腿皮下に 2 匹ずつ接種し 5 週後に剖見、接種部位局所リンパ腺、旁気管リンパ腺肺肝脾の結核菌の定量的耐性検査を実施した。病変度は肉眼的に観察し、0~4 に分類、菌量は  $10^5$ ,  $10^4$ ,  $10^3$ ,  $10^2$ ,  $10^1$  に分類した。III) 成績—1) 喀痰菌量および各種薬剤に対する耐性度より観たる総病変度および総菌量—喀痰中の菌量  $10^2$  以下の場合には総病変度、総菌量共に低値を示

し、薬剤別耐性の有無、また耐性度の差は明らかでなかつた。喀痰中菌量  $10^3$  以上の場合には S M 耐性菌の総病変度、総菌量は  $1\gamma$  12.8, 14.5,  $10\gamma$  11.8, 8.7,  $100\gamma$  以上 11.2, 9.2 であり P A S 耐性菌では 0.1  $\gamma$  15.3, 13.2,  $1\gamma$  11.5, 8.7,  $10\gamma$  以上 10.5, 7.9 であつた。S M 耐性菌においては差異が認められず、P A S 耐性菌にては総菌量において耐性度の上昇と共に幾分の低下傾向を認めた。

I N H 耐性菌の総病変度、総菌量は 0.1  $\gamma$  12.4, 12.5,  $1\gamma$  14.7, 10.0,  $10\gamma$  以上 5.9, 3.7 で  $10\gamma$  以上の耐性菌では総病変度、総菌量共に著明な低下を示している。2) イ) 喀痰菌量および各種薬剤に対する耐性度より観たる接種局所の病変度および菌量—この場合接種局所として接種部位および局所リンパ腺の病変度、菌量の合計をとつた。喀痰中の菌量  $10^2$  以下の場合には病変度、菌量共に低値であつた。菌量  $10^3$  以上の場合には S M 耐性菌の病変度、菌量は  $1\gamma$  5.9, 7.6,  $10\gamma$  5.1, 4.5,  $100\gamma$  以上 3.9, 4.1 で感性菌の 5.5, 5.8 と比し著明な差異はない。P A S 耐性菌では 0.1  $\gamma$  5.8, 6.5,  $1\gamma$  4.4, 4.3,  $10\gamma$  以上 3.9, 4.6 でこれまた著明な差異はない。I N H 耐性菌では 0.1  $\gamma$  4.9, 6.3,  $1\gamma$  5.0, 4.4,  $10\gamma$  以上 3.0, 2.6 で  $10\gamma$  以上の耐性菌は低値を示しているが、総病変度、総菌量における低下に比し、その度合は少ないと見てよい。すなわち  $10\gamma$  以上の I N H 耐性菌は混在する感性菌の量の少ない時には例え局所的な病変は起しえても全身的な病変をきたす能力の極めて低いことを示している。ロ) 喀痰中お

よび動物接種局所の結核菌の耐性度の比較—喀痰の直接法による耐性検査の成績より動物局所よりの耐性度を見ると、① SMでは耐性上昇例は 19/51 (37.2%)、一致例 16/51 (31.4%)、低下例は 16/51 (31.4%) であつた。

② PASでは耐性上昇例は 9/51 (17.6%)、耐性一致例 23/51 (45.0%)、耐性低下例は 19/51 (37.4%) であつた。

③ INHにおいては上昇例 18/51 (35.3%)、一致例 18/51 (35.3%)、低下例 15/51 (29.6%) であつた。次に喀痰直接法により 1 $\gamma$ 以下の耐性でありながら接種局所よりの耐性度が 10 $\gamma$ 以上のものを上昇ととり喀痰直接法により 10 $\gamma$ 以上の耐性度を示しながら接種局所の耐性度が 1 $\gamma$ 以下のものを低下として見ると、① SMでは上昇 11/28 (39.2%)、低下 9/27 (33.3%)、② PASでは上昇 3/27 (11.1%)、低下 7/28 (25.0%)、③ INHでは上昇 6/34 (17.6%)、低下 13/21 (62.0%) であり INHにおける低下が極めて著明、すなわち INH高耐性菌は喀痰中に含有されていても接種局所における発育能力は極めて悪い。3) 接種局所の菌量および各種薬剤耐性度より観たる内臓病変度、内臓菌量—接種局所の菌量は局所リンパ腺の菌量との合計をとり、その耐性度は菌量の多い方の耐性度をとり、内臓病変度、内臓菌量としては、肺肝脾の合計をとつた。接種局所の菌量少ないときは耐性菌は感性菌に比し病変度、菌量共に低値を示すが、薬剤別耐性の有無およびその耐性度による差異は認められなかつた。接種部位の菌量多い場合は病変度菌量共に SM耐性菌および PAS耐性菌においては感性菌のそれと差を認め難いが INH耐性菌においては病変度菌量は 0.1 $\gamma$ では 6.9, 4.6, 1 $\gamma$ では 8.8, 4.8, 10 $\gamma$ 以上では 4.0, 3.5 と 10 $\gamma$ 以上の耐性菌においては病変度菌量の低下が目立つ。

4) 接種局所および内臓よりえたる結核菌の耐性度の比較—接種部位の耐性度より動物の内臓中菌量多く耐性度の最も高い臓器よりえたる結核菌の耐性度を見ると、① SMでは上昇・一致・低下は 4/50 (8.0%)、35/50 (70.0%)、10/50 (20.0%)、② PASでは上昇・一致・低下は 4/50 (8.0%)、26/50 (52.0%)、20/50 (40.0%)、③ INHでは 7/50 (14.0%)、16/50 (32.0%)、27/50 (54.0%) であり、次に動物接種局所の耐性度が 1 $\gamma$ 以下でありながら、内臓よりのものが 10 $\gamma$ 以上のものを上昇、局所 10 $\gamma$ 以上、内臓 1 $\gamma$ 以下のものを低下として見ると、① SMでは上昇 3/26 (11.5%)、低下 5/28 (17.8%)、② PASでは上昇 2/30 (6.7%)、低下 9/24 (37.5%)、③ INHでは上昇 2/39 (5.1%)、低下 13/15 (80.7%) であつた。すなわち INH高耐性菌は喀痰中に存在しても、接種局所における発育も悪いが、例えば局所に残存しても、全身的な撒布を来す能力は極めて弱いことを知りえた。

〔質問〕 鈴木九五 (九大第三内科)

モルモットを経過を追つて剖検し、耐性の変動を見ると時間と共に、耐性減弱が進行する。したがつて、耐性菌

は、一旦内臓にも拡がった後に、増殖力の差によつて次第に耐性減弱が起ると解釈しているが如何か。

〔回答〕 Generalisation が弱いとも思われるが、一方接種 (結核菌) 直後には一応全身に拡がり経過長期になると INH耐性菌の発育遅いために Population の変動を起すことも考えている。

## 226. 二重耐性菌の毒力に関する研究 高橋金彌・篠塚徹 (化学療法研究所)

緒言：演者らは一昨年の本総会において各種抗結核剤にて治療した肺結核患者の病的材料内結核菌には A・B 2 剤に対して単独培地ではそれぞれ耐性を示す場合でも、2 剤併用培地では各剤単独の阻止濃度以下の組合せで菌の発育が阻止される場合のあることを報告し、次で昨年の本総会において A・B 2 剤に対する二重耐性菌が混在する A 剤耐性菌と雖も A・B 2 剤併用培地においては B 剤単独培地におけるより発育不良の場合があることを報告し耐性検査に際しては二重耐性検査の必要性を論述した。今回は病的材料より得た二重耐性菌の毒力と臨床症状との関係を考察し、併せて実験的に得た二重耐性菌接種動物に対する薬剤の効果を検討したので以下報告する次第である。実験：A. 病的材料より得た二重耐性菌の毒力—本項にては肺結核患者の病的材料より各剤それぞれ 10 $\gamma$ /cc 含有の SM-PAS, SM-INH, SM-TB<sub>1</sub> の 2 剤併用培地に発育した菌 0.01mg を 0.5cc の生理的食塩水に浮遊せしめ、この菌液 0.5cc ずつを 3 匹のモルモットに腹腔内接種し、7 週間後に剖検し、脾臓、肺臓、肝臓における結核罹患度を肉眼的に観察し、次で脾臓の一部を定量培養に供し、7 週間培養の成績を判定した。その成績は SM-PAS 二重耐性菌 7 株では強毒 2 株、中等毒 2 株、弱毒 3 株であつた。SM-INH 二重耐性菌 4 株では毒力不定すなわち動物により罹患度の異なるもの 2 株、微弱毒 2 株であつた。しかして定量培養にては菌陰性のもの多く、微弱毒株接種の 3 匹中 3 匹ならびに 2 匹中 1 匹、毒力不定株接種の 3 匹中 1 匹の合計 5 匹に認めた。SM-TB<sub>1</sub> 二重耐性菌 3 株では強毒 2 株、微弱毒 1 株で、微弱毒株接種動物の定量培養では 3 匹中 2 匹が培養陰性であつた。以上の成績と患者の臨床症状とを比較するに強毒および中等毒の例では臨床症状は一般に不安定で、中には悪化死亡した例もある。これに反して弱毒ないし微弱毒の例では常時排菌者でも症状は安定し、外科手術を受けた患者では術後の経過良好であつた。なお動物に接種前の菌と剖検後動物より分離培養した菌の各剤単独培地における耐性成績はほぼ同様であつた。B. 試験管内実験にて得た二重耐性菌の毒力—本項の実験を行うためにはまず二重耐性菌を実験的に得る必要があるので、演者らは人型結核菌 H<sub>2</sub>株および H<sub>87</sub>Rv 株を SM, PAS, INH, TB<sub>1</sub> 等の薬剤をそれぞれ単独に添加した培地に累代培養し、それぞれの薬剤に対

する耐性株を得、次でその耐性株を他剤の単独培地に累代培養し  $H_2$  および  $H_{37}Rv$  株の SM-PAS, SM-INH, SM-TB<sub>1</sub>, PAS-INH, PAS-TB<sub>1</sub>, INH-TB<sub>1</sub> の各二重耐性菌を得た。この際 1 剤耐性株が他剤に対し耐性を得易いか否かを観察したが詳細は省略する。前述の如くして得た  $H_2$  株の SM-PAS および SM-INH の各  $10\gamma/cc$  二重耐性菌  $0.1mg$  ( $0.1cc$ ) を体重  $12g$  前後のマウスに静脈内感染せしめ、以後 3 週間に亘り後述の如き方法にて毎日薬剤を投与し、感染後 22 日目に剖検し一側の肺より菌の定量培養を行つた。薬剤の投与方法は SM-PAS 二重耐性菌接種マウスには SM  $1mg$  皮下注射, PAS  $10mg$  を碎麦粉  $1.5g$  に混じて給食投与ならびに前述の方法で SM と PAS を併用投与した。また SM-INH 二重耐性菌接種マウスには SM  $1mg$  皮下注射, INH  $15mg$  を碎麦粉  $1.5g$  に混じて給食投与ならびに前述の方法で SM と INH を併用投与した。その結果肺の剖検所見は各群いずれも著変がなかつた。菌の培養では SM-PAS 二重耐性菌接種動物では SM 投与群, PAS 投与群ならびに SM-PAS 併用群とも無処置対照群とほぼ同程度の集落発生を示し, SM-INH 二重耐性菌接種動物でも SM, INH または SM-INH 併用群は無処置対照群と同程度の菌数を示した。すなわち二重耐性菌に対しては当該薬剤はマウスにおける動物実験では併用効果を認めなかつた。ただし SM-INH 二重耐性菌接種動物では SM-PAS 二重耐性菌接種動物に比し発生集落が著しく少ない点より SM-INH 二重耐性菌の毒力は減弱したものと推定される。考按ならびに総括：演者等の行つた病的材料より得た二重耐性菌の毒力は当該患者の保有する結核菌のごく一部について検査したので、この成績をもつて直ちに同患者の有するすべての菌の毒力と断ずることはできないが、臨床経過と比較考案するに両者の間には密接な関係があると思われる。なお弱毒または微弱毒菌についてはその Original<sup>1</sup> の菌の毒力が不明なので薬剤耐性の出現とともに毒力が減弱したと断定はできないが、 $H_2$  株でみられたように SM-INH 二重耐性菌では Original の菌より毒力が低下したと考えられる。二重耐性菌に対しては当該薬剤の併用効果はマウスの実験では期待できなかつた。この際は他剤による治療に俟たねばならない。しかし臨床経過は菌の毒力により異なるので、結核の治療に当つては耐性菌出現の外に菌の毒力についても考慮を払ふ必要がある。なお菌の毒力不定の場合はこれを動物の個体差にのみ帰すべきでなく毒力の異なる菌の混在によることも考慮される。

〔質問〕 占部薫 (広大細菌)

供試の  $H_2$  株の SM-INH 二重耐性菌の菌力が弱い由だがこれは果して二重耐性のためであろうか。 $H_2$  株の INH 単独耐性株の菌力についても検討された後でない

とこの点何とも言えないのではあるまいか。

〔回答〕 われわれは 1 昨年以来二重耐性ということ学会に提唱しているが、単独耐性菌の毒力についてはすでに多くの報告があるので、今回は二重耐性菌の毒力についてのみ報告した。われわれも単独耐性菌の毒力の検査を行うべく実験を準備している。

## 227. INAH 耐性カタラーゼ反応陰性菌に関する研究 (第 2 報) 徳久次郎・中川保男・宇佐美ヨシ子・工藤禎・国越宇市 (国療清瀬病院)

われわれは昨年度本学会において INAH 耐性カタラーゼ反応陰性菌のマウスにおけるビルレンツ、および INAH 耐性菌の耐性とカタラーゼ活性度との関係につき報告したが、今回は下記の事項につき研究したので報告する。1) INAH 耐性カタラーゼ反応陰性菌に対する SM-PAS の抗菌力について。弱毒人型菌株 F 株、強毒人型菌株  $H_1$  株、同 INAH  $10\gamma$  耐性株、同 INAH  $100\gamma$  株、同 SM  $1,000\gamma$  耐性株、それぞれ  $1mg/cc$ ,  $0.1cc$  を SM, PAS, INAH 各種濃度含有の  $1\%KH_2PO_4$  小川培地に培養し、4 週間後に各菌株に対する SM, PAS, INAH の発育阻止濃度をみると、SM は清  $H_1$  INAH  $100\gamma$  耐性株以外はすべて  $1\gamma/cc$  で発育を完全阻止するが、清  $H_1$  INAH  $100\gamma$  耐性株のみ  $0.5\gamma/cc$  で不完全発育阻止を示し、 $0.8\gamma/cc$  で完全発育阻止を示す。PAS でも他の菌株の完全発育阻止濃度は  $0.5\sim 0.8\gamma/cc$  であるが、清  $H_1$  INAH  $100\gamma$  耐性株のみ  $0.3\gamma/cc$  で完全発育阻止がみられた。INAH では、清  $H_1$  SM  $1,000\gamma$  耐性株は特に他の菌株に比し、低濃度で発育が阻止される傾向は認められなかつた。これを要するに清  $H_1$  INAH  $100\gamma$  耐性株のみ SM, PAS に対して、その発育阻止濃度がやや低い傾向がみられたが、清  $H_1$  INAH  $10\gamma$  耐性株、同 SM  $1,000\gamma$  耐性株では、それぞれ SM, PAS, INAH, PAS に対して、その傾向が認められなかつた。2) INAH 耐性カタラーゼ反応陰性菌の INAH 耐性度の変動について。患者喀痰を  $3\%KH_2PO_4$  小川培地に培養して得た種々なる程度の INAH 耐性株 20 株につき、その対照培地発育菌株を INAH を含まない培地へ (K), INAH 最高濃度耐性培地発育菌株を INAH を含まない培地へ (NK), およびその INAH 耐性度と同濃度の INAH を含有する培地に (N), それぞれ 5 代継代培養し ( $3\%KH_2PO_4$  小川培地使用), 6 代目をおのおの INAH 非含有対照培地, INAH 各種濃度含有耐性培地にそれぞれ  $1mg/cc$ ,  $0.1cc$  を 6 週間培養しその耐性度の変動、およびカタラーゼ活性度につき検査した。カタラーゼ活性度測定は第 1 報に述べた如く発泡法により行つた。その成績は INAH 最高濃度耐性培地発育菌株でカタラーゼ反応陰性を示す例のうち、継代前の対照培地ですでにカタラーゼ反応陰性を示す例では K, NK, N とみずれも耐性度の低下なく、いずれも継代前と同じ耐性度を示したが、継代前 INAH 高濃度耐性培地発育菌株の

みカタラーゼ反応陰性を示し、対照培地、INAH 低濃度耐性培地発育菌株ではカタラーゼ反応陽性を示す例では、Kではいずれも耐性の低下を示し、NKではNと同じ耐性度の例もあるが、わずかにその低下を示す例が認められ、Nではいずれもその耐性度は不変であった。またNK、Nではいずれもカタラーゼ反応陰性であった。一方最高濃度発育菌株においてもカタラーゼ反応陽性を示した例でも大体同様な傾向が認められたが、Kでも耐性低下し、感性復帰を示した例は認められなかつた。これを要するにINAH 耐性菌は、その耐性度の高低、カタラーゼ活性の有無に関係なく、耐性度の同じ菌株のみの継代培養ではほとんど耐性の低下を示さないが、耐性度の異なる菌株の混合培養では継代するに従い耐性の低下を示す傾向が認められた。3) INAH 耐性カタラーゼ反応陰性菌のマウスにおけるビルレンツ、およびINAH 感性菌との生体内増殖の差異について。雄性マウス51匹を5群にわけ、それぞれ清H<sub>1</sub>株(H群)、清H<sub>1</sub>INAH100 $\gamma$ 耐性株(N群)、陸F株(F群)、清H<sub>1</sub>株と清H<sub>1</sub>INAH100 $\gamma$ 耐性株を等量混合したもの(NH群)、陸F株と清H<sub>1</sub>INAH100 $\gamma$ 耐性株を等量に混合したもの(NF群) 1mg/cc 0.1ccを各マウスの尾静脈に注入し、各群をさらに2分して無処置群(K群)とCortisone Acetate 2mg/kg投与群(C群)として翌日より注射を行い、3週間後、5週間後に体重の測定を行い、また肺、肝の一部を型の如く定量培養し、またN、NF、NHの各群ではINAH 100 $\gamma$ 耐性培地にも定量培養し、6週間後にそのコロニー数を算定した。体重ではF群ではK、C両群とも3週、5週とも増加がみられたのに反し、他群では3週ではHC群を除きいずれも体重の増加がみられたが、5週ではNFK群のみ3週と大体同じ以外はすべて減少し、減少率はC群がK群に比し大となる傾向が認められ、またHC群では5週間をまたず3匹中2匹が死亡した。定量培養成績では3週、5週両群とも肺においてH群に比し、F、N両群とも著明にコロニー発生数が少なく、F、N両群の間では大差は認められなかつた。またK、C両群の間ではいずれもC群でコロニーの増加がみられるが、特にHC群の肺では著明な増加が認められ、NH群ではN株に比しH株の増殖が大となる傾向が認められ、この関係はK群に比しC群で著明であった。NF群では5週間群のみの成績であるが、N、F両群との間に大差を認められず、この群中のN株のコロニー数は大体において注射時のN、F両株の菌数の比率において認められた。以上を要するにN株はビルレンツを有するがH株に比しはるかにビルレンツが弱く、F株に近いビルレンツを示し、H株と混在する場合はみかけ上N株の減少する傾向を認めた。

## 228. 薬剤耐性結核菌のウレアーゼ作用について 徳永徹・萩原義郷・戸田実(九大細菌)

抗酸菌のウレアーゼ作用に関しては、昭和3年戸田忠雄がリトマス試験紙法を用いて検討して以来、宏木、占部ら主として戸田一門によって広範な検索がなされた。山村好弘はワールブルグ検圧法を用いて同じく抗酸菌のウレアーゼ作用を検討し、鳥型菌は他の菌型に比し、著しく活性の強力であることを報告した。薬剤耐性菌のウレアーゼ作用に関しては、九大結研の古賀が戸田法を用いて検討し、耐性菌のウレアーゼ作用は一般に認められないか、または極めて弱いことを報告し、なお今後の定量的研究に俟たねばならない、としている。われわれは鳥型結核菌のウレアーゼ作用を再検討すると共に、薬剤耐性結核菌のウレアーゼ作用の強弱をしらべて、それがINAH 耐性菌のカタラーゼ作用の欠如に比しうるものであるか否かを検討する目的で次のような実験を行った。Vanslykeの比色法に従つて、pH 6.7の尿素磷酸緩衝溶液と、pH 7.7の磷酸標準緩衝溶液とを作り、各5mlあて試験管に分注し、0.1%フェノールレッド2滴を加えて着色する。次いで各試験管に等量の菌液を加え、色調の変化を観察する。使用菌は人型結核菌H<sub>37</sub>RvおよびFの感受性、SM耐性、INAH 耐性、PAS耐性菌、および鳥型結核菌竹尾株の感受性、SM耐性、INAH 耐性菌および獣調株の感受性、IHAH 耐性菌を用いたほかに、入院患者喀痰より分離したSM100 $\gamma$ 耐性菌6株、10 $\gamma$ 耐性菌4株、PAS100 $\gamma$ 耐性菌8株、PAS10 $\gamma$ 耐性菌2株、INAH100 $\gamma$ 耐性菌2株、10 $\gamma$ 耐性菌2株、1 $\gamma$ 耐性菌3株の計40株である。その結果、一般に感受性菌は色調の変化が3日以内に現われたのに反し、耐性菌は3日経つても変色を示さないものが多かつた。しかし成績は必ずしも一様でなく、特にH<sub>37</sub>Rvや竹尾株のSM耐性菌は感受性菌よりも変化がより速やかであるように思われ、さらに十分な検討の必要性があつた。そこでわれわれはWarburg 検圧法を用いて、manometric に検討をした。すなわち主室には菌洗滌浮游液のほか、0.3N醋酸緩衝液(pH 5.0)を加え、側室には1M尿素を入れた。ウレアーゼ作用力のあらわし方は、山村と同様に $QCO_2 = 1$ 時間の $CO_2$ 発生量(cmm)/乾燥菌量(mg)であらわした。まず鳥型結核菌竹尾株を用いて、その感受性菌、SM耐性菌、INAH 耐性菌のおのおのについて培養日数を追つて、2日目より10日目までの $QCO_2$ を測定したところ、表示の如き曲線を得た。すなわちソートン継代培養菌においては、培養3日目に最高値をとる。これは菌の総収量曲線と比較すると、当然考えられることであるが、log-phaseの前半に相当する。その値は、感受性菌では15.3、SM1,000 $\gamma$ 耐性菌では15.2、INAH100 $\gamma$ 耐性菌では6.47であつた。一方グリセリンブイヨン寒天上に発育せしめた感受性菌は、培養6日目にpeakを有し、その値は9.98であつた。One stepでSMあるいはINAHの耐性を獲得せしめた場合には、当然発育の遅延に伴つてpeak

の出現もおくれ、それぞれ6日目10.9, 5日目4.77であつた。いずれも、菌の総収量がある一定量に到達して増加を示さなくなると、 $QCO_2$  はほとんど零に近い値を示す。したがつて薬剤耐性菌のウレアーゼ作用を比較するに当つては、他の酵素活性の場合と同様に、菌の発育条件や、培地の性状に注意しなくてはならず、各菌株について、その作用力の最強時を比較する、というような方法によらなくてはならない。BCGを用いた場合にはこの値は9~13日培養菌の間にあまり大差は見られなかつたが、竹尾株の如く発育の著しく早い菌では、ソートン継代の場合、3日目と6日目では5倍位の開きがあるので注意を要する。上述の方法によつて、各菌株のウレアーゼ作用の最強時を比較すると、竹尾株では感受性菌、SM耐性菌に比し、INAH耐性菌はいくらか弱い作用を示した。 $H_2R_v$ では感受性菌15.4に比し、SM、INAH耐性菌はそれぞれ5.8, 1.2であつた。しかしHFではこのおのおのは、13.9, 18.0, 13.0であり、607株では8.8, 1.6, 7.0であつた。このほか数株の耐性菌についても検討した結果、耐性菌、殊にINAH耐性菌は感受性菌に比しウレアーゼ作用が若干微弱であることが認められたが、しかしそれは同菌のカタラーゼ作用の消失の如く著明なものではないことが明らかである。なおわれわれは、人型ホリ株、今村株、牛型ミワ株、BCG、その他獣調株、BOK、チモテ、スメグマ、カエルジケイ等について $QCO_2$ を測定し、それぞれ14.3, 4.9, 9.0, 8.3, 16.5, 13.5, 0, 0という値を得た。鳥型菌竹尾株に関しては、ウレアーゼ作用が認められたが、その最高値をとつても、人型に比し特に強力なものとは認められなかつた。

#### 229. 人型結核菌 INAH 耐性株の Population 構成に関する定量的分析 三浦幸二・林光男・野田用・安保孝・鳥居太 (国療大府庄)

Demerec は *E. coli* および *Staphyl. aureus* における streptomycin (以下 SM) 耐性系について分析を行つた結果、SM耐性には several genes が関与しており、かつそれらの genes の potency が互いに異なつてゐるという考えを述べた。このような遺伝学的立場から、結核菌の遺伝構造について検討を加える目的で本研究を行つた。培地は、1%小川培地を使用し、使用菌株は、われわれ研究室東村が青山B株より分離したSM100 $\gamma$ 耐性株、PAS100 $\gamma$ 耐性株、Isonicotinic acid hydrazide (以下 INAH) 10 $\gamma$ 耐性株、INAH 100 $\gamma$ 耐性株および三浦が分離した INAH500 $\gamma$ 耐性株を使用した。実験方法は、保存せる菌株をナス型コルベンにて、ガラス玉とともに10分間振盪、生理的食塩水にて懸濁し、10進法により $10^0 \sim 10^{-7}$ に稀釈し、各所定の薬剤濃度を含有する培地系列に等量ずつ接種した。薬剤濃度により接種菌液濃度を調節した。1系列の試験管数は各10本で、接種後37。

Cで培養し、6週後に生残菌の数を算定し、そして生残菌の出現率を各濃度ごとに表示して、survival curves を作つた。縦座標は生残菌数の対数、横座標は培地含有薬剤濃度の対数とした。SM100 $\gamma$ 耐性株のSMに対する survival curves は、5,000 $\gamma$ に到るまで test 1, 2ともに、横座標にほぼ平行であつた。すなわちSM100 $\gamma$ 耐性株の population 構成は均一であつた。しかるにPAS100 $\gamma$ 耐性株のPASに対する survival curves は、10 $\gamma$ , 100 $\gamma$ , 500 $\gamma$ と薬剤濃度の増加につれ、curves の下降を認めた。東村は、PAS耐性人型結核菌を継代培養し、その population 構成は不均一であると報告したが本実験においても、PAS耐性株の population 構成は、SM100 $\gamma$ 耐性株の population 構成に比較すると不均一と思われた。薬剤を含有しない培地に継代した INAH100 $\gamma$ 耐性株の INAH に対する survival curves は、100 $\gamma$ までは test 2, 3においては、ほぼ横座標に平行であつたが、test 1では薬剤濃度を増すにつれ下降を示した。なお100 $\gamma$ を越すと test 1, 3ともに急激な下降を示した。INAHを含有する培地に継代した INAH100 $\gamma$ 耐性株の INAH に対する survival curves は、test 2においては、100 $\gamma$ までは、ほぼ横座標に平行であつたが、test 1, 3においては、1 $\gamma$ まではむしろ上昇し、その後100 $\gamma$ までは test 1では横座標にほぼ平行であり、test 3では薬剤濃度を増すにつれ下降を示した。昨年度、われわれは本学会において、人型結核菌 INAH 耐性株を継代培養すると、接種生菌数に対する耐性菌数の100分率の動揺、すなわち population を構成する1部の菌の耐性度の動揺を認め、INAH耐性菌は本来の性質として不均一であると報告したが、本実験の成績によれば、INAH100 $\gamma$ 耐性株は、INAH100 $\gamma$ までは population 構成が均一と思われる場合も、また不均一と思われる場合もあり、極めて不安定であると思われるが、その population 構成の均一の場合、SMとPASの中間に位し、特にSMに近いように思われる。INAHを含有する培地に継代した INAH10 $\gamma$ 耐性株の INAH に対する survival curves は、1 $\gamma$ までは急激に下降し、その後50 $\gamma$ までは徐々に下降、50 $\gamma$ を越すとさらに急激な下降を示した。INAHを含有しない培地に継代した INAH10 $\gamma$ 耐性株の INAH に対する survival curves は、test 1では、50 $\gamma$ まではほぼ横座標に平行し、test 2では薬剤濃度増加につれ下降を示し、50 $\gamma$ を越した後は、test 1, 2ともに急激な下降を示した。すなわち INAH10 $\gamma$ 耐性株の population 構成は不均一と思われた。また INAH500 $\gamma$ 耐性株については、薬剤を含有しない培地に継代した菌株の INAH に対する survival curves は、100 $\gamma$ までは横座標にほぼ平行であつたが、100 $\gamma$ を越した後は急激な下降を示し、また薬剤を含有する培地に継代した菌株の INAH に対する survival curves も100 $\gamma$ まではほぼ横座標に平行で

あつたが、100 $\gamma$ を越した後は急激な下降を示し、特に500 $\gamma$ を越した場合 test 1 ではほぼ垂直な下降を示した。すなわち INAH500 $\gamma$ 耐性株の population 構成も不均一と思われる。すなわち INAH10 $\gamma$ , 100 $\gamma$ , 500 $\gamma$  耐性菌中では、INAH100 $\gamma$ 耐性菌が最も均一であると思われる。以上成績を総合すると、SM100 $\gamma$ 耐性株の population 構成は均一で、PAS 100 $\gamma$ 耐性株の population 構成は不均一であつた。INAH 100 $\gamma$ 耐性株の population 構成は、均一の場合も、不均一の場合もあつたが、その population 構成は比較的均一で、SM耐性株の均一性と PAS 耐性株の不均一性の中間に位し、特に SM耐性株の均一性の方に近いと思われる。INAH 耐性株中では、INAH10 $\gamma$ , 500 $\gamma$ 耐性株の population 構成は不均一で、INAH100 $\gamma$ 耐性株が最も均一であつた。

### 230. 耐性結核菌の電子顕微鏡学的形態変化と臨床像との関係 中村智・堀口泰良・打越慶三・指田勢郎・林正人・海鳴康安 (東京医大篠井外科)

〔I〕 緒言：長期間にわたる多量の抗結核剤の使用に対し、結核菌はそれに対する防禦反応として形態的および機能的に異常を起すことは理論的に考えられることで、また各薬剤の作用機序が相異なる点より考えると、このような異変も抗結核剤の種類によつて異なるものではないかと予想される。かかる点よりわれわれは1953年以来当教室に入院せる肺結核患者のうち、培養陽性症例の切除肺病巣内より分離した耐性菌126例の特性を、主として染色性の変化および電子顕微鏡による形態的変化の点から追究し、それと臨床像の関係について研究を行い、興味ある知見を得たので報告する。〔II〕 耐性と臨床像の関係：切除肺病巣内における耐性菌の出現頻度は、SMでは35%、PASでは22%、INAH 10%で、SMは最も耐性を得易いようである。まず耐性と臨床像の関係を検討すると、赤沈値は0 $\gamma$ および1 $\gamma$ 群では20mm以下のものが多いが、10 $\gamma$ 群では20mm以上のものが63%も占め、さらに100 $\gamma$ 群ではその82%が高度亢進例である。化学療法によるX線像の推移との関係は、耐性の増加と共に不変、拡大例が増加する。病理所見でも同様に、0 $\gamma$ , 1 $\gamma$ 群では被包乾酪巣が約半数以上を占めているのに反し、10 $\gamma$ 群では90%、100 $\gamma$ 群に至つては全例が空洞例である。次に重複耐性菌保有症例の臨床像を見ると、赤沈値はすべてが中等度あるいは高度亢進例である。病理所見も大部分が空洞巣を有し、術後合併症は、三重耐性菌保有症例では実に半数が膿胸およびシュープを併発している。〔III〕 耐性菌の染色性：各種耐性菌についてチール染色法およびグラム染色法を行い、その染色性を検討すると、標準菌および無耐性菌ではほとんど100%が染色性に異常は見られないが、耐性菌では、グラム染色性はほとんど低下していないのに反し、チール染色ではその抗酸性が低下し、TB<sub>1</sub>が最も著しく、

以下PAS, SM, INAHの順である。次にこれら結核菌を各濃度のpH緩衝液に24時間作用させた後、その抗酸染色性の変化を検討すると、酸性液では標準菌も耐性菌も共にpHの低下につれて抗酸性は阻害されるが、pH7以上のアルカリ性液に作用させると、標準菌では同様に抗酸染色性が低下するのに反し、耐性菌では逆に抗酸性が還元される傾向がある。この事実から、臨床上、抗酸性染色を目標として結核菌の有無を判定するに当つて、耐性菌は抗酸性を失っているものが多いが、この場合これをpH9のアルカリ性液に作用させると、その抗酸染色性が還元されるので、耐性菌の塗抹検査に対する1つの新しい方法となるのではないと思われる。また、このことは治療上にも1つの示唆を与えるものであつて、耐性菌が抗酸性を還元することが無耐性菌へ還元することを意味するものと仮定すれば、治療上における意義は大である。この点については目下引続き研究中である。〔IV〕 耐性菌の電子顕微鏡学的形態：次に、耐性菌の形態を電子顕微鏡により検討したところ、耐性と形態的変化の間に密接な関係を見出した。標準菌および無耐性菌は写真の如くで、長さは5 $\mu$ 以下であるが、耐性菌は写真のように長大で、被膜の肥厚、顆粒の増加が見られる。これをさらに、種々な点より検討すると、SM耐性菌は耐性を増すにつれて長くなり、100 $\gamma$ 群では10 $\mu$ 以上の長大なものが多く見られる。PAS耐性菌も無耐性菌に比し長大であるが、耐性ととの間に著しい差はなく、INAH耐性菌ではSMとは反対に、耐性の進むにつれ短くなる傾向があり、TB<sub>1</sub>耐性菌では、長さの変化はほとんど見られない。巾の変化も長さとはほぼ同様の傾向が見られる。したがつて面積ではSM耐性菌は最も大で、100 $\gamma$ の高耐性菌では無耐性菌の4倍のものが多く、PAS耐性菌も標準菌に比し1.2~3倍の大きさとなるが、耐性ととの間に明らかな関係がなく、INAH耐性菌は耐性の進むにつれ、かえつて大きさの変化が軽度となる傾向があり、TB<sub>1</sub>耐性菌は大きさの変化はほとんど認められない。このようなことは菌体膨化の上においても見られるので、耐性結核菌の容積も平面積と同様の傾向にあると考えられる。次に、耐性菌の菌体構造の上では、細胞膜の肥厚は、菌の大きさの変化と大体平行関係がある。菌体の透過性はSMおよびINAHは、耐性獲得によつて一時増加するが、高度耐性菌では再び低下し、TB<sub>1</sub>では終始透過性が增大している。菌体内の大小顆粒数はSMは耐性獲得につれ増加する傾向があるがINAHは一時増加し、次いで再び低下するのに反し、TB<sub>1</sub>では終始減少の傾向を示している。以上の結果、さらに大きさと菌体構造の相関関係を調べると、菌体面積と顆粒数はほぼ正の相関関係を示し、透過性との間には明らかな関係は見出せなかつた。次に重複耐性菌の形態を見ると、一般に重複耐性菌は単独耐性菌よりも電顕像

による形態変化が強く、特に三重耐性菌では著明である。〔V〕 総括：以上の実験より、耐性菌はその染色性および形態に変化をきたすことが分つたが、これらの変化の意味するものは未だ明らかではないが、薬剤の種類によつて、その態度を異にすることは注目すべきで、もし、菌体増大、顆粒増加、被膜の肥厚を、抵抗増大的変化と考え、抗酸性低下および菌体透過性増大を衰頹的变化と考えるならば、表示の如く、SMは耐性獲得と共に菌の膨大、細胞膜肥厚、顆粒増加という自己保護に最も有利な姿となるに反し、TB<sub>1</sub>はこのような変化が見られず衰頹的变化が大きい、INAH、PASはその中間にあるという結果を得た。このようなことより断判して、耐性ということに2つの考えが想定しうる。すなわち1つは積極的に防禦力を増大して耐性を獲得したものであり、他は防禦力の増大を伴わない、いわば消極的な耐性であつて、臨床上是前者の状態はSM、INAH耐性菌に多く見られる点から、これらの薬剤によつて耐性を獲得したものは最も好ましからざるもので、薬剤の効果は、それ以上期待できないのではないかと予想され、後者の状態は、TB<sub>1</sub>、PASに多いのであるが、臨床上是耐性を得ても薬剤を継続投与すれば、さらに菌の生活力を抑圧しうる可能性があるのではないかと思われる。

〔質問・追加〕 武谷健二 (九大細菌)

(質問) 試料作製の条件如何。(討論) ① すべての場合に約20日培養菌を使用されているが、これでは感受性菌と耐性菌との間の發育速度の差その他の因子がからまつて正確な比較はできない。写真も汚ない。② 菌体増大、被膜肥厚、顆粒増加等をもつて抵抗力増大と説明されているが、これは危険であり、むしろ誤りといえる。(追加) われわれの研究室で数年前に行つた試験管内で作成した耐性菌と感受性菌との比較では、条件を正確に規定して実験すれば、著しい形態学的差異を認めえなかつた。

〔回答〕 私の行つた方法は、切除肺病巣内より、3%の小川培地を使用し、4週間培養より得たコロニーを手振法にて、生食水浮游液を作つて作製した。

〔質問〕 野田 茂 (大船共済病院)

電子顕微鏡による形態的検索には、超薄切片法を用いて、たとえば菌体内における索状体の変化等を見られなかつたか。超薄切片法による検討も重要かと思う。

### 231. マウス実験結核の研究成熟度 (Age) と結核感受性 上坂一郎 (京大結核細菌血清)

マウスの実験結核症の経過ならびに転帰を支配する因子、条件は多数あるが、今回はそのうちマウスの成熟度(かりに生後月数をもつて指標とする。Age)がマウス実験結核症に及ぼす影響について検討した。061系マウスを生後1~1.5カ月、2カ月、4カ月、6カ月の4群に分ち、H<sub>37</sub>Rv株5mgを腹腔内に接種してその平均死亡

日数(t<sub>50</sub>)を求めると、ageの大となるにつれt<sub>50</sub>は増大する。すなわち同一菌量を接種すれば成熟マウスほど結核感受性が小である。この場合生後6カ月マウスは生後1~1.5カ月マウスの体重の2.5~3倍であることから考えて(マウスの系統によつて体重増加率に差はあるが)、もしageによる結核感受性の差が体重の相違のみによるものであるなら、成熟マウス(生後6カ月)に与える菌量の1/3以下の菌量を幼若マウス(生後1カ月)に与えるならば、両者の死亡曲線は少なくとも一致するか、あるいは成熟マウスの方が早期に死亡しなければならない筈である。しかるに生後1カ月マウスに1mg腹腔内接種した方が生後4~6カ月マウスに5mg接種した場合よりも早期に死亡する。このことから、幼若マウスと成熟マウスの結核感受性の差をただ単に体重の差のみをもつてはは勿論体重も重要な一因子ではあるが一解明されない。そこで問題解決の第一歩として、マウスに菌が接種された時、菌の血管への吸収、さらに各臓器への撒布の程度がageによつて相違することはないかを検討した。すなわち臓器からの定量培養のほか血液、肋膜ならびに腹腔洗滌液の培養に重点を置いて検した。

(1) H<sub>37</sub>Rv 10mg(2×10<sup>7</sup> v.u.)腹腔内接種：肺における生菌数の消長は成熟マウスと幼若マウスとで傾向として大差を認めなかつたが、血液内および肋膜洗滌液中の菌は幼若マウスでは終始多数の菌を認めたのに対し、成熟マウスでは接種当日は多数の菌を認めるが日と共に減少する一方であつた。(2) 前回の1/100台の生菌数(10<sup>5</sup>v.u.)を生後1カ月マウス腹腔内に接種：この場合には肋膜洗滌液ならびに血液中の菌数は、接種5分以内に剖検した時には多数の菌を認めるが時日の経過と共に減少する。以上の実験から、腹腔内に接種された菌は最初は容易にリンパあるいは血行内に入るか時間と共に血行中に入る菌は減少する。これは腹腔内から血行あるいはリンパ中に菌の流入せんとするのを阻止する機能、換言すれば病変を腹部だけに限局せんとする機能の存在を仮定することによつて最もよく説明される。すなわち成熟マウスではこの機能が大きであるために10<sup>7</sup>v.u.接種という大量でも菌の血行内流入は減少する一方であるのに、幼若マウスではその機能が弱いために少量接種では血行内流入を抑ええても、大量接種では阻止しえないのであろう。この仮説を実際に証明するために、腹腔内に菌を接種してからその腹腔洗滌液、大網を取出し、菌ならびに細胞の態度を検鏡した。腹腔洗滌液を接種1時間までに検した所見では、成熟、幼若マウス間に著差を見ないが、接種3時間後になると成熟マウスでは極めて多数の細胞が滲出し、菌をよく捕捉して遊離の菌をほとんど認めないのに反し、幼若マウスでは細胞の滲出弱く、なお相当数の遊離の菌を認める。次に大網においても接種1時間後までは両者に著差を認めないが、3時間後には成熟

マウスでは多数の細胞が多数の菌を閉じ込めて集合し、すでに結節様の細胞塊をなしているに反し、幼若マウスではなおこのような傾向が認められない。以上により成熟マウスでは菌を捕捉し、他臓器への撒布を防ごうとする機能が幼若マウスより大であることが窺われる。次に感染後一定時日後現われてくる獲得性抵抗力が成熟、幼若マウスで相違することはないかを検討する第一歩として、ツ反応陽性率を Gray & Jennings 法で検した。各 age マウスに 1mg 腹腔内接種の場合、生後 1 カ月マウスでは接種 6, 7 週目に 14% 陽性にでたのみであるが、生後 2 カ月マウスでは 7~10 週において 50%, 生後 4~6 カ月マウスでは最高 80% の陽性率である。菌量を減ざると 1 カ月マウスでも陽性率が增加するが、それでも 0.01 mg 接種で 8 週目に 47% というのが最高であつて、生後 4~6 カ月マウス 1mg 接種で 80% には遙かに及ばない。勿論ツ・アレルギーは獲得性抵抗力の直接の現れとすることはできないにしても、この両者が密接な関係を有することは従来から認められており、ツ・アレルギーの程度が age によつてかように相違することから、感染により二次的に生ずる獲得性抵抗力もまた age によつて相違するであろうことを推測せしめるに足ると考える。以上要約すれば幼若マウスと成熟マウスとでは結核感受性に相違がある。それは第 1 には、感染局所から菌を撒布させないようにする能力が違うことから、第 2 には、生ずるアレルギーの強さすなわち獲得性抵抗力に差異があることから上述の結核感受性の相違を説明できると思う。

### 232. 結核菌の毒力とその宿主体液内増殖能との関係 辻周介・伊藤薫（京大結研第五部）

われわれは結核菌の毒力とは宿主体内でそれが増殖しうる能力と解している。今まで所謂 Chamber 法（辻、伊藤）を用いての実験により、非病原性菌であるスメグマ菌、ミコバクテリウム 607 号菌等は体液中においては、たとえ喰食細胞を排除しても増殖できないこと、そしてこれは主として体液中の蛋白成分の、これら非病原性菌に対する阻害的な作用によるものであることは、これらの菌が体液で低分子成分のみのメヂウムの中では良く発育することから明らかである。このことは毒力結核菌が体液中の低分子成分によつては強い発育阻止的な作用を受けるが、体液中ではその蛋白成分によつてかえつて保護せられて、良く発育できることと対照的であり、このように非病原性菌と毒力菌の間には、その宿主体液内での増殖能において、量的な差だけでなく、根本的な質的な差が存在することを明らかにした。今回われわれは、毒力結核菌をさらに弱毒菌と強毒菌とに分けて、それらの宿主体液内における増殖態度を比較検討したのでここに報告する。互いに比較する強毒菌と弱毒菌とには表の如く原株のなるべく近いものを組み合わせた。すなわち

H<sub>37</sub>Rv 菌に対しては H<sub>37</sub>Ra 菌および H<sub>37</sub>Rv の INAH50γ 耐性カタラーゼ反応陰性菌を、牛 RM 菌に対しては BCG 菌、今村強毒株に対しては今村弱毒株を使用した。実験動物として用いたのは家兎である。まず健康家兎で Chamber O を用い、細胞成分を排除した生体内体液内における弱毒菌と強毒菌の発育態度を互いに比較検討してみると、各弱毒菌はおのおのそれに対応する強毒菌に比べて発育の程度がやや悪いのであるが、両者にあまり大きな差は認められなかつた。[スライドは H<sub>37</sub>Rv 通常菌と H<sub>37</sub>Ra 菌および H<sub>37</sub>Rv の INAH50γ 耐性菌を同一家兎腹腔中に挿入して 20 日後のコロニーである。]この実験で 1 つの菌株の発育の良い個体では、他の菌株の発育も揃つて良く、宿主の個体差による体液内での増殖の良否も強毒株と弱毒株と一致していた。次に Chamber K を用いて、体液中の低分子成分のみを交流させた場合にも強毒株と弱毒株の発育は等しく不良であつた。以上のような Chamber を用いての in vivo の実験をさらに確かめ補うために次のような in vitro の実験を行つた。すでに陶が報告した如く、空気に曝さないようにして採取した血清のみの培地で、流動パラフィン重層下に菌を培養した場合、菌の増殖能が比較的良く、in vivo での菌の増殖能に平行することを知つているので、この気密培養法を用いて強毒菌と弱毒菌を比較してみた。培養 5 日位で毒力結核菌は皆発育像を示してくるが、強毒株はそれに対応する弱毒株に比べて、やはり少し発育が良いとはいへ、別に大きな差は認められなかつた。また透析用セロファン膜で包んだわれわれの所謂多孔ガラス球で集めた、体液低分子因子の毒力結核菌発育阻止作用に対する感受性も強毒菌と弱毒菌で、強毒菌がやや抵抗性がある傾向はあるが大差はなかつた。以上の実験によつて、強毒菌とそれに対応する弱毒菌との間には、宿主体液内での増殖能において、ある程度の差こそ見られるが、非病原性菌と毒力菌の場合と異なり、われわれが今回比較した強毒菌と弱毒菌とでは、ある程度の差こそ見られるが、その大きな毒力の差をそれで説明できるほどの顕著な量的ならびに質的な差は認められなかつた。この結果からすると、毒力の差というものは、主として体液中の菌の増殖能の差によるものではなくて、もう 1 つ別のメカニズム、すなわち Suter や Mackaness のいうように喰食細胞殊に単核細胞中での菌の増殖力の差に由来するものかとも考えられる。しかし Suter や Mackaness の結論は in vitro の実験結果のみによるものであり、われわれはかかる通常の in vitro の培養が如何に in vivo の成績と異なるものであるかを過去の実験で痛感しているので、満足できる実験方法が確定されるまで、その結論は保留したいと思つている。もう 1 つ考えられることは、強毒菌と弱毒菌の初期の体液内増殖には差はないが、その後発生する獲得性抵抗力すなわち免疫力に対

する感受性が著しく違う場合である。これらの点については目下実験中である。今までわれわれが実験した毒力結核菌と宿主体液内増殖能との関係をまとめてみると、次のようになる。菌株を一定にして、その菌を接種する宿主を種々変えてみると、各宿主の体液中におけるその菌の発育程度は、各宿主のその菌株に対する感受性に平行する。しかし宿主を一定にして、それに接種する菌株を種々変えた場合には、その宿主の体液中における各種病株の発育程度はそれの菌の毒力とは必ずしも平行しない。

### 223. 弱毒結核菌今村株の猿における毒力実験 今村 荒男・堀三津夫・小川博通・北村達朗・福原千秋 (阪大竹尾結研) 加納纈・高瀬喜太郎 (阪大第三内科)

カルメット氏培地継代培養によつてえた弱毒結核菌今村株の、いろいろの実験動物についての毒力実験に関しては、すでにしばしば報告し、またその中の今村 No. 1 株が猿に弱毒であることは昭和29年本学会総会に報告したが、その後さらに今村 No. 1 株と今村 No. 4 株とについて22頭のジャワ猿を用いて毒力実験を行つたので、その成績を報告する。実験方法：まず全試獣について5倍稀釈旧ツ液によるツ反応を、下腹部皮下に行つて全例陰性であることを確かめ、体重測定、胸部X線撮影を実施した後に菌を接種した。供試菌株は今村 No. 1 株、今村 No. 4 株、弱毒対照としてBCG竹尾株、強毒対照として今村No. 4 K株、H<sub>37</sub>Rv株を用いた。各菌株は小川培地に2週間培養したもので、乳鉢手摺法によつて菌液を作製した。なお今村 No. 1 および No. 4 株はいずれも継代第299代目のものである。今村No. 1 株、今村No. 4 株およびBCGの弱毒菌株群は10mgを、今村No. 4 K株およびH<sub>37</sub>Rv株は0.1mgを各試獣の右上膊外側皮下に接種した。猿は22頭のうち、今村 No. 4 株および今村 No. 4 K株接種群は各6頭、BCGおよびH<sub>37</sub>Rv株群は各4頭、今村No. 1 株群に2頭を使用した。菌接種後、接種局所およびリンパ腺の変化を毎週1回観察し、体重測定を月1回行つた。菌接種後2カ月、6カ月および1年後にツ反応および胸部X線撮影を行つてその都度一部の動物を屠殺剖検し、菌接種局所、従属リンパ腺、肺門腺、肺、肝、脾、腎の各一部について結核菌の定量培養を行つた。実験成績：各群とも菌接種後約1カ月で接種局所に硬結ないし膿瘍を形成し始めるが、従属リンパ腺の腫脹は軽度である。ツ反応はいずれも陽転していた。約2カ月後には強毒菌群では菌接種局所はクルミ大までの膿瘍形成、従属腺は大豆大までの腫脹を認めるが、弱毒菌群では局所はソラ豆大までの膿瘍形成、従属腺は小豆大までの腫脹で、月数の経過と共に軽減して行き、従属腺でも剖検時に乾酪化を認めたものは弱毒菌群には皆無であつた。ツ反応は弱毒菌群では6カ月後に明らかに陽性を示すものが認められなかつたが、強毒菌群では1年後でも陽性を

示していた。なお強毒菌群のうち、今村 No. 4 K群では中途では中途で死亡する例は比較的少なかつたが、H<sub>37</sub>Rv群では全例22~61日後までに死亡した。剖検時肉眼的所見は、弱毒菌群においてはBCGとほとんど同程度に、いずれも軽度の病変を示したにすぎず、しかも月数の経過と共に病変の治癒して行く傾向が明らかに認められたが、強毒菌群では治癒傾向も少なく、諸臓器の定量培養成績においても、強弱両菌群の間に明らかな差異を認めた。体重の増減では特記すべき差異を認めず、また胸部X線写真においても特記すべき所見を見出しえなかつた。病理組織学的所見は菌接種2カ月後剖検例について略記すると、肺では今村 No. 4 株接種群ではほとんど病変を認めず、今村 No. 4 K株接種群では主として大単球、類上皮細胞、少数の組織球、巨細胞よりなる融合性増殖性病巣の形成が見られ、H<sub>37</sub>Rv株接種群では、標本全域にわたり各所に定型的な融合性結核結節を認め、病巣の中心部は壊死傾向が強度で、また結節周囲は小単球が多く、線維形成は著明でない。なおH<sub>37</sub>Rv株接種群では肝、脾、腎、菌接種局所従属腺のすべてに、かなり高度の進行性結核病変を認め、今村 No. 4 K株接種群では、H<sub>37</sub>Rv接種群に比較すると、その病変はやや軽度である。今村 No. 4 株接種群では、菌接種局所従属リンパ腺に軽度の網状内皮系の増殖を認めるほかは特記すべき所見を認めなかつた。以上の所見より、カルメット氏培地継代培養によつてえた弱毒結核菌今村株は、猿においても他の実験小動物におけると同様、そのかなり大量を接種してもBCGと同様に進行性病変を作らず、一方同一原株を3%グリセリン寒天に継代培養してきた対照株は、なおかなりの毒力を保持していることを確認した。

### 224. ハツカネズミ全身 homogenize 法による結核菌菌力に関する研究 (第2報) 有毒結核菌の全死菌体および Cord factor (Bloch) の結核菌宿主体内増殖にあたる影響について 加藤允彦・三木勝治・松永清輝 (国療刀根山病)

結核感染ハツカネズミの全身を homogenize して全身中の生菌数の推移を追求する方法については第1報に報告した。この方法を用い種々の菌株の感染全菌数の宿主体内における増殖生存曲線を比較した。その結果人型無毒株 H<sub>37</sub>Ra には宿主体内増殖力の欠除していることがみとめられたので、その宿主体内生菌数推移に有毒株 H<sub>37</sub>Rv の全死菌体があたる影響をまず検討した。同一条件の3群のハツカネズミに一定数の H<sub>37</sub>Ra 生菌を静脈内に接種したのち、第1群は滅菌蒸留水、第2群は H<sub>37</sub>Ra 死菌、第3群は H<sub>37</sub>Rv 死菌を、4週後まで静脈内以後6週目まで腹腔内に週2回ずつ注入しながら、各群の動物の全身中の H<sub>37</sub>Ra 生菌の動向を比較した。第1群では生菌数は持続的に減少の一途をたどる。第2群

も同様であるがやや菌数減少の速度が遅い。第3群では  $H_{37}Ra$  の生菌数は感染3週後に約10倍に増加し以後の生菌数減少も前2群にくらべて遅く、6週後もはるかに高い菌数水準が維持されている。すなわち  $H_{37}Rv$  死菌の注入によつて  $H_{37}Ra$  の無毒菌型の菌数推移が有毒型の菌数推移に近似してくる。肉眼的には第3群だけに脾の腫大が見られた。 $H_{37}Rv$  生菌の宿主体内増殖生存曲線は、 $H_{37}Rv$  死菌の注入によつても全く影響されない。つぎに、New York 市の Public Health Research Institute の Dr. Bloch から精製された "Cord factor" を分与される機会をえたので、このものを5日毎に腹腔内に注入し有毒および無毒株の宿主体内の動向に与える影響を検討した。この物質の注入をくり返すことによつてハツカネズミを衰弱致死 ( $Na-2$ 系で  $ST_{50}=20$ ) させるけれども、生体内の感染菌は有毒無毒のいずれも何ら生殖増殖に影響をうけない。以上の成績から、有毒菌の菌体には、菌の組織内増殖に直接的あるいは間接的に関与する特異な成分があると考えられ、 $H_{37}Ra$  の無毒性の少なくとも1因子としてこのような菌体成分の合成能力の欠除が考えられる。そしてこの成分が Cord factor であるという確証はえられなかつた。

〔質問〕 上坂一郎 (京大結研)

大変興味深く拝聴した。ただ臓器内からの定量培養に際して、菌数に増減があつたという場合に如何なる標準によつておられるのか。現在のわれわれの持っている手技で同じ桁数内での増減をもつて、本当に増減があつたと見做されうるか否か、疑問が多いと思う。

〔回答〕 大変御尤な質問と存じる。肺局将来私たちもやるつもりであるが、静落数の推計学的な合理的処理ができるまでは、① order のちがう位の差のみとり上げる、② 一時期だけでなく、たとえば3、4、6週のすべてにおいて菌数が高いかどうかを見る。③ 動物数をふやして平均的な動きを見る、といった方法で大体まちがいない傾向をとらえうると考えている。

### 235. 抗結核剤感性、耐性菌の培養濾液およびツベルクリン蛋白の体外培養組織に及ぼす影響 伊部与右門・早川保男・牧野勝雄・伊丹正司 (国療三重)

結核化学療法に進歩に伴い結核菌が薬剤耐性を示すことは、今日の結核治療上大きな障害となつており、耐性化防止には多くの努力がはらわれている。耐性菌の生物化学的諸性状については、感性菌のそれと相違の見出されていることは注目すべきことであり、今後に究明されねばならぬ多くの問題を含んでいる。中でも INAH 耐性菌については、動物実験等により比較的弱毒ないしは無毒であると報告されている。われわれは抗結核剤感性菌、耐性菌が生体組織に与える影響の一端を推察するため、組織培養法により家鶏胚組織および人骨髄細胞に対する影響を検索したので報告する。実験材料：培養基として

は家鶏静脈血プラスマおよび家鶏胚圧搾液、被検液としては鳥型菌竹尾株の INAH 感性、耐性生菌懸濁液、人型菌青山 B 株の INAH 感性、耐性生菌懸濁液、鳥型菌竹尾株の SM 感性、耐性菌培養濾液のツ蛋白、同じく非加熱濾液である。培養組織は家鶏胚脾、心、および人骨髄である。実験方法：Hollow slide による被覆ガラス法を用い invested に培養した。観察方法：時間を追つて組織増生帯を描写し、面積測定を行つて比較成長価、成長係数を求めた。実験成績：実験1。鳥型菌竹尾株 INAH 感性および100 $\gamma$ 耐性菌の Sauton 培養5週目の生菌懸濁液を5倍稀釈液とし、家鶏胚脾に添加、その影響をみた。感性、耐性群とも対照に比して著しい発育を示し、特に感性群では6~12時間までは耐性群より優位を示すが、12時間以降には耐性群も旺盛な発育を示すに至り、24時間以後には発育差を認めない。実験2。人型菌青山 B 株 INAH 感性および100 $\gamma$ 耐性菌の Dubos Albumin 培地6日間培養の生菌懸濁液を原液のまま人肋骨骨髄に添加、その影響をみた。3時間では耐性群は対照とほぼ同様な発育を示し、6時間では感性、耐性両群とも対照群よりやや劣るが以後両群とも大差なく発育する。実験3。鳥型菌竹尾株 SM 感性および1,000 $\gamma$ 耐性の Sauton 培養5週目の濾液よりツ蛋白を調製し滅菌水にて稀釈、家鶏胚脾に添加、その影響をみた。感性菌濾液のツ蛋白では0.01、0.1、1 $\gamma$ では対照群とほぼ同様、10、100 $\gamma$ では明らかに優れた発育を示すが10,000 $\gamma$ の高濃度では発育阻止をみる。耐性菌濾液のツ蛋白では10,000 $\gamma$ でも対照群とほぼ同様、100、1,000 $\gamma$ では明らかに優れた発育を示している。実験4。実験3と同じ培養の非加熱濾液を家鶏胚心に添加、その影響をみた。感性菌濾液では原液および2倍稀釈群では発育不良、5倍以上では良好な発育をみた。耐性菌濾液では2倍稀釈群でも極めて優れた発育を示した。以上われわれは組織増生の測定法としては最も基礎的な面積測定により鳥型、人型菌の抗結核剤感性、耐性菌の家鶏胚組織および人骨髄細胞に及ぼす影響を検討した。要約すれば、1) INAH 感性および100 $\gamma$ 耐性鳥型菌の家鶏胚脾に対しては培養時間の経過と共に発育差は認められなくなる。2) 人型菌青山 B 株 INAH 感性および100 $\gamma$ 耐性菌の人骨髄に対しては対照群よりやや劣るも感性群、耐性群の間には特に顕著な発育差は認められないように思う。3) 鳥型菌竹尾株 SM 感性および1,000 $\gamma$ 耐性菌ツ蛋白の家鶏胚脾に対しては耐性菌のそれはより高濃度においても発育を阻止しない。

〔質問〕 武谷健二 (九大細菌)

① ツ蛋白の精製法如何。② ツ蛋白の化学的性状およびツ蛋白価を調べたか。両者の組織細胞への影響の比較にはまずこれらの成績を明らかにすることが必要と考えられる。

〔回答〕 ① ツベルクリン蛋白は戸田氏変法を用い

た。② ツ蛋白の力価は測定していないが、感性、耐性菌のそれを比較云々するにはやはり力価測定も必要だと考える。

### 236. 抗酸性菌のファージに関する研究(第1報) 武谷健二・吉村哲也(九大細菌)

抗酸性菌のファージの分離に関しては諸外国においていくつかの報告が見られるが、わが国においては未だその報告を見ない。特に病原性結核菌に対するファージとしては、僅かに Froman のヒトおよびウシ型結核菌に対する数種のファージの分離の報告が見られるのみである。われわれは土壤を材料としてファージの分離を試み、ヒト、ウシ型のみならず、従来報告を見なかつたトリ型菌を溶菌する数種のファージを分離することに成功したのでこれについて報告する。土壤約100gを滅菌ビンにとり、37°Cに保ち、これを数種の抗酸性菌の洗滌菌体を数回加え、数週後血清を細菌濾過管で濾過後、平板上の指示菌に加えて溶菌の有無を見る。溶菌を認めた場合はこれを液体培地に通気培養した菌に加えて、37°Cに保つことによつて $10^8 \sim 10^9$  Plaques/mlのファージ液が得られる。9種の畑土を用いて分離を試みた結果全例にファージを分離しえた。これらのファージをB<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, A<sub>5</sub>, A<sub>6</sub>およびA<sub>7</sub>と名付けた。庭土では分離率が劣る。分離ファージのあるものは分離に際して添加した菌株のすべてを溶菌する事実より、土壤中のWild Strainを分離したものと考へている。従来、トリ型菌に対するファージは分離されていなかったが、今回の分離ファージ中、B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>株はヒト型およびウシ型のみならずトリ型A<sub>62</sub>株、竹尾株、獣調株を溶菌し、残りのうちA<sub>5</sub>株以外はそのいずれかを溶菌する。2, 3の菌株について、その原株と薬剤耐性株との9種のファージに対する感受性のパターンを調べたが、薬剤耐性によつてこのパターンには変化は認められなかつた。またH<sub>37</sub>RvとH<sub>37</sub>Ra株はほぼ同様のパターンを与える。分離ファージ中もつとも溶菌域の広いのはB<sub>1</sub>株で、実験に供したヒト型9株中8株、ウシ型3株中1株、トリ型4株中3株、非病原性抗酸性菌57株中34株を溶菌する。溶菌の有無の判定には $10^8$  plaques/mlのファージ液を使用して平板法によつた。B<sub>1</sub>株は電子顕微鏡写真を用いた測定によれば、頭部70~75 $\mu$ , 尾部160~180 $\mu$ の大きさと推定されるが、これについては凍結乾燥法によつて試料を作製してさらに正確に測定する予定である。なお、分離各ファージの血清学的異同、菌体内増殖の問題等は現在検討中であるから次回に報告する。

〔質問〕 加藤彦彦(国療刀根山病)

Species Specificityを見る目的で、他の細菌類株にクロストリディウムに対する溶菌力をみられたか。やはりそのSpecificityを確かめた上で実験された方が面白い

ように思う。

〔回答〕 ① 他の菌種に対する分離ファージの溶菌作用は未だ調べていないが、一応将来検討の予定である。

本ファージを用いれば、ファージの菌体内増殖のメカニズムを研究する上に2つの大きな利点がある。1つは抗酸性菌は発育が遅いのでファージの増殖も時間を要し、各ステップを容易に捕捉しうる。第2は抗酸性菌は菌体透過性がよいので、超薄切片によらないでかなりの程度に菌体内のファージ増殖過程を電顕的に追求できる。

### 237. 鳥型結核菌の変異ならびにその生物学的性状に関する研究(続) 村上孟太(広大細菌)

教室保存の鳥型結核菌のS型原株(A<sub>71</sub>, 獣疫A<sub>62</sub>, およびフラミンゴの4株)およびR型自然変異株(竹尾TB<sub>13</sub>, 獣調および鳥京の4株)を供試して各種の色素および抗結核剤を種々の濃度に添加した卵培地に微量培養したり、あるいはそれらの菌液に一定の条件のもとに紫外線を照射したり、超音波で処理したりした後に岡・片倉原法培地上に移植したりして、集落解離の誘発を企てた結果、特にゲンチアナ紫、アリザニン紅、コンゴ紅添加卵培地に培養することにより「獣疫」株より完全なR型変異株を得た。そしてこのものと当該原株とについて生物学的性状ならびに菌力について検討した結果、鳥型結核菌のR型変異株は同S型原株に比して形態学的、生物学的に性状を異にするのみならず、家鶏および家兎に対する菌力が剖検所見は勿論、臓器の塗抹標本、定量培養さらに病理組織学的所見等からみて著しく微弱であるといつてよいものと考えられた。

### 238. 人型結核菌感染ハツカネズミの糞尿中への結核菌の排泄について 土屋鋭司・岡右之・西村至郎・二十八俊彦(武田薬工研究所)

ハツカネズミによる実験的結核症の研究を行うに際し、実験者および飼育者の感染予防の一助として、結核感染動物の菌の排泄状況を知るために本実験を行つた。実験方法：人型結核菌H<sub>37</sub>Rv株のDubos培地7日培養菌を0.25ml宛尾静脈内に接種した。実験は主として大量感染について行つたが、この場合はColeman Junior SpectrophotometerでOptical Densityを0.300( $\lambda = 650m\mu$ )に修正した菌液を、微量感染ではこの菌液の1,000倍液を用いた。感染マウスはCF1系の生後4週、体重14g~18gの雄を使用し、感染後大量感染では1時間、1日、5日、9日、15日に、微量感染では1日、1週、2週、4週、6週、8週、10週にそれぞれ3頭宛エーテルで致死させた後、糞、尿、肺、肝、脾、腎および血液について定量培養を行つた。4週間37°Cに培養した後、1斜面当り60コ以内の集落発生稀釈度から換算して、臓器10mg中の生菌数を求めた。また胆汁、腹腔洗滌液および飼育箱中に排泄された糞についても培養を行つた。同居感染は、大量感染動物4頭と健康動物8頭を

感染の翌日より同一飼育箱に入れ、1週間後に健康動物の半数を別の飼育箱に移し他の動物は感染動物が死亡するまで同一飼育箱で飼育した。健康動物はいずれも最初に感染動物と同居させたときから4週目に殺し、剖検ならびに主要臓器の定量培養を行った。実験成績：1) 大量感染の場合には、糞中に早ければ1時間後、おそくとも1日後には菌が認められたが、その数は10mg中10 $\mu$ 内外である。しかしながら、その数は時間の経過と共に急激に増加し15日頃には10,000前後になる。尿中には一般に菌の認められるのがおそく15日になり初めて認められた。しかし、死亡動物の尿中には多数の菌が認められるので、菌の尿中への移行は死の直前に急激に行われるのではなからうか。血液中には常に菌が認められるが、その数は常に動揺し、一定の傾向は認められなかつた。肺、肝、脾はいずれも同程度の、腎はそれらの約1/10の菌数で死に至るまで増加を示す。微量感染の場合は糞中には2週目に菌が認められ、4週まで急激に増加し、その後はほぼ一定の菌数が認められた。尿では8週に至りはじめて出現し10週には約10倍に増加した。主要臓器の菌数は肺では6週で菌数の増加を示し、それ以後はほぼ同程度の菌数を保持した。脾および腎は2週を最高として以後菌数の減少を示した。特に腎は急激に減少し、尿中に菌の認められる8週および10週には極めて少数になった。2) 糞中の菌数と肝臓中の菌数の推移の間に関係があるように思われたので感染7日目に肝、胆汁、糞および腹腔洗滌液の定量培養を行った。腹腔洗滌液は剖検に際し、腹壁に小孔をあけそれより1mlの生理食塩水を注入、直ちに採取したもので、各材料採取の際の結核菌混入の原因となる、腹腔内の結核菌による汚染程度の指標とした。胆汁は注射器で採集し、その量を0.05mlと推定して定量培養を行った。その結果、糞および肝臓には極めて多数の菌が認められ、両者の間には相関関係が認められるようであるが、胆汁中には少数の菌しか認められず、また腹腔洗滌液中にも菌が認められたが、その数は少なく、糞中の菌数に影響を与えるほどではなかつた。3) 感染7日前後の飼育箱中より採取した排糞中にも体内から直接採取したものよりは少ないが、かなり多数の菌を認めた。(10mg中約10<sup>3</sup>)。4) 感染と同時に健康ハツカネズミを感染動物と同居させたが、感染動物は14日後に死亡したにもかかわらず、生存動物は剖検により肉眼的に全く病変を認めなかつた。同時に主要臓器の培養によつても結核菌を分離できなかつた。5) 一部の動物について組織学的検索も行つたが、結核菌が如何なる機序により糞便中に排泄されるかを明示するような所見は認め難い。6) 以上は感染動物の管理に一層の注意を喚起させる資料であると考えられる。

### 239. シリコン被覆SCM(SSC)の検討とその応用

内藤益一・津久間俊次・東向一郎・神田瑞雄・伊藤

篤・中西通泰(京大結研)

私共は Silicone で処理した Slide を結核菌浮游液中に浸漬すれば、菌は Slide 表面に吸着されることに着目し、この現象を利用した1つの新しいSCM、すなわち私共がSSCと略称している Silicone-Coated Slide Culture 法について前回の織会で報告致したが、その後 Silicone-Coated Slide への菌吸着に影響を及ぼす可能性のある因子について、種々検討したので、その概略を報告すると共に、この Silicone-Coated Slide Culture 法を応用した置換培養法に関する知見を1~2加えたいと思う。菌は原則として Kirchner 培地で10日間培養した人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株を用い、これを磨砕して生理的食塩水に懸濁し、光电比色計により所定の濃度の菌液として使用した。この菌数を小試験管に分注し、Silicone-Coated Slide を一定時間浸漬した後、実験目的により直ちに10% Formalin 液で固定、Ziehl-Neelsen法により染色を施して鏡検し、吸着された菌数を数えるか、あるいは一旦菌液に浸漬した Slide を他の試験管に予め分注した Kirchner 培地に移して1週間培養後、固定、染色し、弱拡大で鏡検、Slide 表面に発育した Colony 数を数えた。まず、作製法を異にする5種類の Silicone-Coated Slide について菌吸着の優秀を比較検討した。すなわち粘度 500cs の Silicone-Oil を四塩化炭素に2%の割合で溶解した液中に充分、清洗した Slide を浸漬、乾燥した後、① 150度で20時間、② 200度で10時間、③ 250度で5時間、④ 300度で1時間、加熱処理を加えたもの、および Chlorosilane の蒸気を Slide 表面に流して、Silicone-Coating を行う、所謂 Dri-film 法を施したものを作成した。これらの各 Slide を 0.01mg/cc の菌液中に10分間浸漬してから、Kirchner 培地に移し、1週間培養後、弱拡大で10視野鏡検し Colony 数を数えたが、その数においては各 Slide 間に著差は認められない。しかし低温で焼付けを行つたものでは、長期間の培養に供する場合等、Slide 表面の撥水性の低下がしばしば認められる。したがって Silicone 被膜の耐久性に関しては、高温で短時間の焼付けを行つたもの、あるいは Dri-film 法による処理を行つたものの方が優れているように思われる。また Dri-film 法により作製した Slide では、他のものに比べて、菌の Cord 形成が良好なことが認められた。次に菌液の pH ならびに温度の菌吸着に及ぼす影響を pH については1から12までの12段階、温度については0度から50度までの6段階にわたつて検討を試みたが、いずれにも一定の傾向あるいは有意の差を認めることができなかつた。また種々の液体を用いて菌液を作成し、この懸濁媒の組成が菌吸着に及ぼす影響を検討した。成績は Kirchner 原液を用いた場合は、他の液体を用いた場合に比し、かなり菌の吸着が良好であり、また Tween80を0.05%加えた Kirch-

ner 原液では、ほとんど菌の吸着が認められなかった。次に Kirchner 培地, Sauton 培地, 肉汁培地, Tween 80を加えた Kirchner 培地, および 1%小川培地で培養した菌のおのおのについて, Silicone-Coated Slideへの吸着率を比較検討したが, いずれの菌もほぼ同様に吸着されるようである。また一定の培地において培養した菌が, 培養期間の長短により吸着率に差ができるかどうかを検討したところ, Kirchner 培地で, 培養8週間以上の陳旧培養菌は, 培養6週間未満の菌に比べて, やや吸着率が低下しているような成績を得た。生菌と死菌を比較すると, 死菌の吸着率の方が, かなり劣るようではあるが, なお相当数, 吸着されているのが, 認められた。以上の成績より, 今回検討した如き, 各種の条件を変えることにより, 結核菌の Silicone-Coated Slide への吸着率は多少, 上下する可能性はあるにしても, いずれの影響も決定的ではなく, 必ず相当数の菌は吸着されることが判明したわけである。ただ Tween 80の如き表面活性剤を菌液に加えた場合は, 菌の吸着はほぼ完全に阻止されるようである。また私共の教室では, 分解等によつて力価の変動する可能性のある薬剤の正しい抗菌力を知

るために, 抗菌力試験培養や, 薬剤含有培地を週に2~3回置換する方法を試みているが, 本法も Silicone-Coated Slide を用いると, 菌の吸着している Slide を新しい薬剤含有培地に移せばよいので, 簡便であることを前の総会で発表した, 今回はその後数種の薬剤について行つた成績を報告する。すなわち, 置換培養を行うと, 置換を行わない場合に比べて, Achromycin, Sulfisoxazole, Pyrazinamide では2倍, Viomycin では2倍~4倍, Cycloserine では4倍, 阻止力が強く現われた。また INAH およびその Methansulfonate である IHMS も, 置換培養を行つた方が強い阻止力を示したが, これに反して同じく INAH の誘導体である INAH-Pyruvate ならびに, INAH-Glucuronate は, かえつて置換を行わない普通培養における阻止力の方が2~4倍大であるという興味ある成績を得た。これらの INAH 誘導体は, 分解し, その構成物質である INAH の分離によつて初めて効果を現わすという説の傍証になるのではないかと思われるが, ただ IHMS については, 今回の実験ではそのような, 傾向が証明できなかった。

## 病 理

### 240. 結核病巣における線維素について 上井良夫・萩原益 (名大第一病理)

炎症における線維素(以下Fと略)析出の問題は線維素溶解現象と共に, 最近, 再び新しい視角より観察されるようになってきた。そして, Fが硬蛋白に属する格子線維弾力線維との態度を比較して如何なる意義を結核病巣の中で有するものか, また線維素溶解現象が如何なる時に見られるかを考慮しつつ, 次の如き観察研究を行つた。対象とした材料は剖検例, 外科肺切例, 合わせて約130例で, この中には滲出性, 増殖性, 被包乾酪巣, 空洞を含んでいる。これらの病巣について, H.E. 線維素, 格子線維, 弾力線維, Van Gieson, Masson 染色, Rhodamin, Auramine 結核菌染色をし線維素染色には, Mallory 氏, 隣タングステン酸ヘマトキシリン (PTAH) および Weigert 氏法, 参考として, Toluidine blue 坂口反応, Tetrazium 反応を随時併用した。下染色については Mallory の PTAH では青, Toluidine blue では正染色, Weigert 法では青紫色, Tetrazonium 反応では, 深赤色, 消化後のPAS染色では, 時に陽性, Bater の Acid haematein では淡青色, 坂口反応では濃

赤色に染る。さて, ごく初期の滲出性病変のFは肺胞壁と密接に連り細く, 滲出細胞を管かく圍繞しているから, 時と共に太くなり肺胞壁より漸次遊離し; その間に空隙を残す, ようにする。さらに中心の滲出細胞から退行変性, 壊死崩壊におち入り, Fは周辺に残存し, この過程が進行して, Fは肺胞中に一部残存するようになる。以上の如き, 変化をへてやがて, 乾酪化がすすみ, 乾酪巣中にも, Fの残遺をみることが出来る。またある場合にはごく初期の滲出性病変より急速に乾酪する場合, この時には乾酪巣の中に元の肺胞構造を維持している, 極めて線細なFを認めることができる。さらに乾酪化の過程がすすみ, 中心より, Fは分解されて周辺に残存するようになる。この場合, Elastica van Gieson 格子線維染色をみると, 肺胞壁の弾力線維, 格子線維は原構造を保ち, この過程が初期の滲出性炎より急速に乾酪化におち入つたことを想像することができる。Fの溶解と滲出細胞との関係を観察すると, Fの溶解した所では大滲出細胞, プラズマ細胞, リンパ球が多く, 好中球はほとんど認められない。したがつて, 好中球の崩壊による, 蛋白溶解酵素によりFは溶解されるものと想像される

が、この点については、今後さらに、検討を加えてみたいと思つている。このような滲出性病変におけるFの析出の意義を考えると、為害物の包囲、為害物と生体との間におこつた毒物の吸収の防衛、リンパ道の閉塞による生体防衛作用の1つと考えられる。次に増殖性病変、被包乾酪巣空洞中にFを認めることは少ないが、被包乾酪巣、空洞壁の乾酪巣と特殊肉芽層との間にFの析出を認めた。これは被包乾酪化、空洞化がすすんで二次的に析出したものと思われる。その析出部位を仔細に観察すると、組織間隙のLockerな所に線状に出現し通常そこにはリンパ球を主とする細胞浸潤を認める。このようなF析出を目的論的に解釈すれば、化膿膜乾酪巣中の毒物が生体内に吸収されるのを防ぎ、F防壁(Fibrin barrier)を構成し、合わせて生体防衛作用の一端をなすと考えることができる。なお、F析出と結核菌とは有意の関係は認められない。

#### 241. 血管性銀線維について 黒羽武・高橋功・一宮道憲(東北大抗研)

結核病巣の格子線維については宮田、岡、西川、堀地、浜野、武内などの諸氏の研究があるが、乾酪物質が器化されることは一般に未だ承認されないようで、岩崎氏は常に既存の線維が壊死に陥る所見を重視している。脳の炎衝性病巣において、毛細血管壁から銀線維(格子線維)が増殖することは、夙にスペインのAchucarro、Hortega氏らによつて提唱されたにもかかわらず、かような血管性銀線維の研究はドイツ系の文献に全く忘却されているようである。演者らは結核病巣の治癒機転を考究するに当つて、線維化の基本問題としていわゆる銀線維の消長を毛細血管の活動と関係づけようとした。ただし本報告はその基礎的段階である。鍍銀法は可及的新鮮な固定標本について凍結切片を用いBielshowsky-Footの方式に準拠する。1) 鶏胚(孵化8日目)の尿嚢および卵黄嚢(Area vasculosa)の伸展標本鍍銀像。新生する毛細血管から微細な銀線維が放出している。芽生的物合が起る場所では血管外膜の銀線維が、まず相互に連絡して内腔が開通して行く。成人肺胞壁の銀線維構造はこれらの所見と極めてよく似ている。2) 血管細網腫、脳膜腫、膠質腫などの腫瘍内で増殖する毛細血管は、管壁を構成する銀線維が縦横に連絡して、特有な支柱を形成している。3) 脱髄性脳炎。細胞浸潤をきたした脱髄巣に血管性銀線維の増殖が見られる。脂肪染色法を試みると、かような場所は脂肪顆粒細胞の集団で充ちされており、銀線維の増殖は髄鞘が崩壊した脂肪成分の吸収像に相当しているとも見られる。4) 脳軟化巣の液腔に脂肪顆粒細胞が集簇する状態を吸収性の脂肪化(Resorptionsverfettung)と名付けているが、その際に血管性銀線維の遊出が随伴する。ただし、その後コラーゲン性の癭痕が形成されないことは結核性の病巣とちがつており、グ

リア酵素の浸透によつてコラーゲンが消化され銀線維とグリア線維とが交代してグリア癭痕となる。5) 非特異性肉芽(手術材料)。普通染色像では膿苔の下に浮腫的な弛緩性肉芽を認めるが、鍍銀法を施する、新生した毛細血管の基礎膜が鍍銀され、末端は細い銀線維となつて表層の膿苔に進入しており、肉芽の深層では豊富な銀線維がコラーゲン化して毛細血管を包埋している。6) 脳、肝、脾、腎などの粟粒結核結節について同様な鍍銀法を試みると、結核結節はいずれも血管外膜に生じており、類上皮細胞間の格子線維は血管壁から派生しているように見える。7) 脳橋結核腫の被膜。毛細血管に富む肉芽の発達が著しい。豊富な銀線維は毛細血管壁から生じている。8) 切除肺における被包乾酪巣の被膜。肺胞壁の毛細血管周囲の銀線維は厚い被膜組織に連続している。9) I N H療法を強行した例において、空洞壁の融解した乾酪物質に向つて肉芽組織が隆起する像。充血した毛細血管を中心とする銀線維の網胞化は、上述4)における非特異性肉芽の所見を彷彿せしめるものである。10) 切除肺における被包乾酪巣の誘導気管支横断像。わずかに残された乾酪物質のまわりに網胞化した肉芽組織が認められ、増殖した銀線維は、拡張した毛細血管を支持している。このような所見は、癭痕前期像においても同様である。病巣の癭痕化にしても、誘導気管支の器質性閉塞にしても、非特異性肉芽の新生隆起によつて達成されるものであり、それはまた線維芽細胞と毛細血管の活動なしには起りえないと考えられる。もちろん多量の乾酪物質が融解して気管支を通じ、排除されることが癭痕化の第1条件であることは申すまでもない。11) 切除肺。結核腫の崩壊した乾酪物質に向つて肉芽組織が隆起する像。乾酪物質の周辺から銀線維が内部に進入するように見える。融解した乾酪物質の中には残存する銀線維を認めない。血管壁から新生すると見える銀線維は太くたくましい。12) 乾酪物質の中に銀線維が進入するというような表現は、もちろん言葉の綾であつて、化学的には嗜銀性のコロイド性物質が、血管壁から乾酪物質の中に浸透すると考えねばならない。決して石のような固い物質の中に、針金が突き刺さつて行くものとは思われぬ。發育する脳原基にPhosphataseの染色法を施すと、新生する毛細血管壁は、嗜銀性に黒染することが知られている。私どもが常用する凍結切片が、パラフィン切片を遙かに凌駕して毛細血管を明瞭に表現することは、何か酵素的の物質の存在を想像させる。

#### 242. 結核切除肺における、非結核性血管変化に関する研究 安西正己(國療佐賀・長崎大第二病理)

結核肺における肺血管の結核性変化については幾多の先人らの研究、業績があるが、一方特に増殖性硬化性結核においては病巣發展に伴つて、肺内血管が二次的に圧縮、収縮、索引等の機械的影響を被るために血管本来の

機能も充分発揮されず、形態的にも種々の様相を呈するに至る。これは直接結核菌に基く病変とは全く本質を異にするもので、品川はこの非結核性の血管変化を圧縮血管と命名した。演者は佐賀療養所において切除した結核肺の主病巣、撒布巣のうち増殖性硬化性病巣と思われる症例20例について連続切片を作成、圧縮血管の立体的構造変化、各層の病変、中でも弾力線維の運命を純形態学的に追求したのでその成績を報告した。症例の性別は男子16例、女子4例で年齢別は20才台11例、30才台4例、40才台3例、10才台50才台各1例である。切除部位は右肺才10例(右上葉9、上葉の区域切除1)、左肺10例(上葉3、上葉の区域切除7)である。圧縮血管は症例および血管の太さにより、程度の差はあるが、著明な所見は血管走向の迂曲、彎曲、圧縮、内膜の肥厚、中膜および外膜の線維化、したがって、これらによる管腔狭小等の変化である。特に注目すべき病変は Eosin で一部または全周に均等に淡染する硝子様の物質が現われることである。これが次第に中膜に拡がって行く。Weigert 弾力線維染色で見ると、これは弾力線維の変化したもので暗紫色に太く濃く、膨化していることが解る。この変化に対して演者は品川に従って Elastoid と仮称した。これが圧縮血管に最も特殊な病変であるが、かかる退行変性がすすむと Weigert 染色でも染まらぬに至る。van Gieson 氏染色にては、Eosin にて淡染する硝子様物質は黄染するが、時に一部分赤染することがあり、この場合 Weigert 弾力線維染色で見ると、弾力線維が顆粒状に崩壊していることがある。かかる弾力線維の変化は弾力線維の膨化、増殖よりもさらに進んだ状態であると思われる。Elastoid に線維素染色ならびにPAS染色を施して観察したが、線維素染色は陰性でありPAS染色は(ただしフォルマリン固定)弱陽性であった。このような圧縮血管の存在する場所は主として古い乾酪巣の周囲、またはそれらの病巣と病巣との間の無気肺部ないしは陳旧空洞周囲の肺組織中などである。結核性変化が陳旧であればあるほど、圧縮血管変化も高度である。次に圧縮血管の他の変化としては、内膜肥厚が挙げられるが、これは圧縮の程度により部分的あるいは全周性の結合織の増殖であつて、しばしば管腔の消失さえ起る。この場合肺静脈にては内膜の肥厚が軽度なのに血管圧縮現象が著明なものが認められた。中膜の変化としては Elastoid の拡大蔓延に伴う中膜筋細胞の消失が目立つが、また反対に筋線維が血管内分に向つて増殖して行く場合もある。後者は極度に狭小化した内腔に対しての中膜新生であつて、これによつて血液輸送を容易ならしめるものと解される。次に各症例標本の単位面積(15mm<sup>2</sup>)中に観察された圧縮血管は、血管の大きさを0.1mm以上と限定すると総数144本に認めた。それらの血管を圧縮程度および Elastoid の状態より、著しく高度Ⅲ、高度

Ⅲ、やや高度Ⅲ、中等度Ⅱ、軽度Ⅰ、に分け、この成績を基準にしてさらに症例別に血管圧縮ならびに Elastoid の程度、頻度より血管別と同様に5階段に分けると、Ⅲ2例、Ⅲ2例、Ⅲ4例、Ⅱ6例、Ⅰ6例であつた。弾力線維の顆粒状に崩壊した症例および血管数はⅢ2例9本、Ⅲ2例4本、Ⅱ2例2本、Ⅰ2例2本であつた。既往に1年以上継続した人工気胸、胸成術の虚脱療法を受けた症例と圧縮血管との関係を見ると、Ⅰ1例人工気胸、Ⅲ3例人工気胸2、胸成術1でやや高度以上の症例8例中に4例(いずれも実施側肺を切除)に認められ、既往の虚脱療法は圧縮血管と関係あることを知つた。次に既往の化学療法との関係は累計総量 SM100g PAS 3,600g INH 26g 以上の大量群5例、SM100g PAS 3,600g INH 26g 以下、SM50g PAS 1,800g INH 13g 以上の中等量群10例、SM50g PAS 1,800g INH 13g 以下の少量群5例であり、化学療法大量群には血管圧縮現象がやや高度以上のものが大部分であるが(Ⅲ1例、Ⅲ2例、Ⅱ2例)、少量群にも高度な症例が認められた(Ⅲ1例、Ⅲ1例)。両者の関係は化学治療剤の肺血管への直接的な影響ではなく病巣の硬化性となる結果、2次的に起る肺実質の萎縮による間接的な影響によるものと思われる。推定発病より切除までの期間との間にはあまり有意義な関係は認められなかつた。圧縮血管の程度、頻度は切除時の肺結核病巣の陳旧度、硬化度に専ら左右されるものである。

#### 243. 種々なる要因による肺臓の実験的血液沈降

(Hypostasis) の病理学的ならびにX線学的研究 萩原忠文・黒須哉・久保正敏・酒井良清(日大比企内科)

(1) 研究の目的:最近胸部X線診断については長足の進歩をみているが、死亡前あるいはそれに近いいわゆる末期の胸部X線像についての研究は多くはない。その際本来の病影は鬱血あるいは水腫による異常影によつて誤れることがあり、またこの成生についてもなお明らかでない点が多い。われわれは第31回本学会総会で「人体肺臓における鬱血ならびに水腫の肺区域別分布に関する病理形態学的研究」と題して、剖検肺における、肺区域別にみた肺鬱血および水腫の分布状態およびその成生について報告した。しかしそれが生前のものか、あるいは死後のものかの判定は病理学的にもまたX線学的にも困難であることを指摘した。これらの点を明らかにすべく、後述のように家兎を用い実験的に種々の生前ならびに死後の血液沈降(Hypostasis)を作り、それらの実験群の組合せによつて、これらをX線学的ならびに病理学的に検索し、その成生の時期、部位およびその機転について明らかにしようとした。(2) 実験材料および方法:一実験動物として体重2kg前後の成熟健康家兎を使用し、つぎの各実験群をつくつた。① 空気塞栓群:注射器で家兎の耳静脈に空気を約5~10cc注入して空気塞栓死を

起させて、死後直ちに開胸して肺臓を取出し、X線像のコントラストを良くするために注射器を用い気管より空気を大体20cc注入し、SOFTEX（超軟X線発生装置）で腹背位で胸部のX線撮影（焦点フィルム間距離25cm, 90~100V, 16.3~17.5KV, 2~5MA 5~7秒）を行つた。次に肺臓をもとの胸腔内に納入し1群は背位、1群は立位にして氷室に入れ温度を一定にし、腐敗を防ぎ、死後の経過時間による血液沈降（Hypostasis）の発現状態をX線学的ならびに病理組織学的に経過を追つて観察した。② 窒息群：家兎の頸部を細紐で急激にしぼり5~10分で窒息死せしめ、空気塞栓群と同様な方法で観察した。③ アドルム中毒群：1%アドルム液の0.1cc/kgを家兎の腹腔内ならびに耳静脈内に注入して、一部はその中毒死により、一部は空気塞栓死を起させて、いずれも生前におけるHypostasisの発現状態を経過を追つて同様な方法で観察した。これら3群の肺臓を岡氏等のトレース法に準じて、まず肉眼的に肺鬱血、肺水腫、肺出血および肺炎等の発現状態を精確に透写し、1部は肺臓を矢状断して観察した。これらにその全肺臓の組織片をパラフィンに包埋後薄切標本を作り、各種染色法によつて病理組織学的に追求しより正確を期した。併せて上記X線所見の対比を観察した。なお実験家兎例は総計81例で、空気塞栓群では立位9例、背位28例小計37例、窒息群では立位8例、背位11例小計19例、アドルム中毒群では立位11例、背位14例小計25例である。（3）結果：—① Hypostasisは各群とも肺下葉背部に強く、空気塞栓群では死後30分に始まり、9時間より次第に強くなり、12時間で限界の強度に達する。窒息群では死後30分で相当強く起り、6時間より次第に強くなり、12時間でやはり限界の強度に達する。アドルム中毒群では最初の20分ですでに強く発現し、12時間で限界の強度となり、その後次第に心衰弱の回復に従つてその像は消失し、正常にもどる傾向がみられる。本所見とアドルム注射量と家兎体重との間には特異な関係はほとんどみられない。② 病理組織学的には肺臓の血液沈降の像は最初肺門附近の静脈の周囲に鬱血し、無気肺像を伴つて、次第に時間の経過とともに肺下葉の後面ならびに側面に沈降して、遂には末梢葉にまで及んでいる。③ これらの発現経過はX線学的ならびに病理学的に極めて明瞭に観察され、かつ陰影はほとんど浮腫および出血像ではなく、無気肺像である。

#### 244. 臓器結核発症菌の家験的追及 西 新助・江畑 和子・三瓶洋爾（東邦大整形下科）

骨関節結核を初めとする二次結核症は如何にして発症するかは未だ明らかにされていない。われわれはその発生病理を解明すべく年来広汎な基礎的検索を進めており、その一環として菌の移動状態と発症との関係について検索したのでここに報告する。成熟家兎の耳静脈より0.2

mgの人型生菌を注入感染せしめ、この菌の経路を時間的に追及した。菌検索にはチールネルゼン法、松岡法、ならびに培養法さらに動物接種法をも行つて検討を加えた。注入後1時間以内では菌は集塊状となつて血液中を游泳し、肺および脾の血管内にも集塊状に証されるが肝、腎、骨には未だ認められない。3時間を経過すると血管中の菌は集塊性を失ひ散在性となり、染色性が衰へ肺、脾における菌も同様に集塊性を減じて散在性に傾いてくる。この時期に腎の血管内に初めて菌を認めるようになる。しかし骨、肝にはなお明らかでない。5時間後に骨髄と肝に初めて少量の菌を証明するようになるが、肺ならびに脾における菌は染色性を一層減弱し、変形し数も甚だ少なくなり漸次変性化し血液中の菌検出率も著しく低下する。しかし培養法では陽性であるから菌がなお血液内に残存することは明らかである。しかるにこの時期になると腎は著しく菌数を増し細尿管に充満し尿と共に排泄されつつあることを示している。したがつて注入後5時間すると菌は尿中に盛んに排泄され残余のものは組織内において貪喰消滅されて、いち早く無毒化せんとする働きが開始されている。しかして8時間後には循環血液内の菌は染色法および培養法によつても早や証明されなくなり、肺や脾の菌も著明に減数し、変形変性しかつ貪喰されるものが多くなつている。したがつて8時間後には侵入菌に対する体内処理がすでに旺盛に行われていることが明瞭に理解できる。注入後2日となると各臓器にある菌はさらに変性減数し、体内処理の進行を思わせる。しかるに3日後になると肺の菌は急速に發展増数し赤染性を恢復し、肺組織には細胞の浸潤を起し、これは日と共に拡大發展して7日には定型的な結節を形成する。これが耳静脈内に生菌を注入感染せしめて初めて発現する結核結節であり初感染を形成したわけである。この肺巣は感染後2週には急速に散乱性となり周辺に充血を伴ひ多数の血球の浸潤をもつて大変動を起し菌も急速に減少し、しかも赤血球に附着して散在するものが多く、巣の破壊により血行性に菌の拡散されたことを思わせる。しかもこれまで全く証しえなかつた血液内の菌はこの期に一致して培養上に検出率を高めている点からも再び血液内に游泳し出したことを示している。一方骨髄肝および腎において血管部に明瞭に菌を証しうようになる。かかる点から新たに菌を、殊に血行性に送り込まれたと考えられ、肺の変化と相俟つて肺巣より菌を放出播種されたことが容易に想定される。これが所謂早期播種であることがわかる。骨ではこれにより受けた菌により間もなく細胞集塊を作り漸次定型的結節を作る。感染後2~3週において初めて結節が形成されるが、肝ではこの播種菌により血管壁、またはその周域に僅かに細胞集塊を作るにすぎず、腎もまた同様發展は目立たない。しかし骨巣は時と共に拡大し、4週頃に最盛の状態を迎

え時に乾酪化する。しかしこの結節は6~7週頃に癩痕化治癒し痕跡をも止めないようになる。この時期には菌は染色法、培養法ともに陰性となるが、動物接種法では10週以後においても明らかに証しするので菌は骨内に潜在化することが知られる。しかしこれのみでは慢性骨結核に進展することはない。肝では小なる上皮様細胞結節を作り乾酪化せんとするものもあるが、大部分はさしたる発展もなく細胞の浸潤程度に終始するのが特徴である。しかるに腎は4~5週より皮質部血管を中心に浸潤を作り、漸次結節化し8~10週以上において乾酪化に向い、次第に崩壊し空洞化するものが多い。また肺も6週以後より拡大し、相融合乾酪化し10~20週にわたつて空洞化する。以上の如く腎や肺葉は時間と共に発展して慢性臓器結核症に移行するが、骨および肝では早期播種菌により直ちに慢性臓器結核に進展することはほとんどない。われわれは再来性菌による発症の有無を検するため血管内に新たに生菌を注入したがその支配下の骨および肝に病変の進展を見ない。したがって再来生菌によるものではないことがわかる。今骨に限局性の充鬱血を起すような条件を与えたとこの潜在菌は賦活されて病巣を形成する。また血液内免疫を低下せしめる条件により肝は急速に発症拡大を招きえた。これらの実験結果から肺は初感染菌により長期間をもつて漸次発展して慢性結核症となり、腎は早期播種菌により遅発性に発症するが、骨肝ではこの早期播種菌が特別の条件を附与された際初めて発症することが分つた。以上いずれも初感染菌が原因菌となつていることはほぼ明瞭であると考えたい。

#### 245. 無菌飼育動物に見られる結核菌の態度 岸本英正・板谷純治・宮川正澄(名大第一病理)

結核初感染機序の成立上宿主の側からの考察は純系動物の使用その他の実験操作の上で個体差あるいは先天性抵抗の問題等の種々の研究があるが宿主の環境条件に対する吟味はあまり進んでいないように思われる。われわれは数年来モルモットの無菌飼育に従来して来たのであるが、今回これらの動物に結核菌を接種したのでその所見について報告したい。ここで無菌動物と称するのは分娩直前の母獣より帝王切開にて無菌的に仔獣を取出し、これを閉鎖単一金属系よりなる無菌飼育タンク内に無菌飼料を摂し、無菌空気を送入飼育せるもので、該動物の体表、腸管内容物等の如何なる場所よりも菌を検索しえざる動物を言うのである。実験方法は人型結核菌  $H_{37}Rv$  および  $H_{37}Ra$  のおの  $1mg$  をモルモット大腿内側皮下へ接種、48時間および7日目に失血によりこれを殺し接種皮膚および筋肉と所属リンパ腺に相当する浅鼠蹊リンパ節(腹鼠蹊リンパ節)を主として深鼠蹊リンパ節および後腹膜盲部リンパ節等を Carnoy 氏液固定 Paraffin 包埋後廻H.E. 染色およびRhodamin-Auramin 二重染色を施し蛍光顕微鏡により結核菌を検索した。まず対照自然界モ

ルモットに  $H_{37}Rv 1mg$  を皮下に接種すると48時間にては皮下の血管の拡張と充血が目立ち、真皮より皮下織に水腫が起り接種箇所は好中球が集簇し膿瘍を形成するに至る。その膿瘍の周囲には遊離の大単核細胞および固定の大単核細胞が反応し毛細血管を伴う肉芽により囲繞されるが結節はない。これに対して無菌モルモットにおいては大部その相が変り、接種局所皮膚は出血があり、水腫の程度が軽い。そして接種局所には好中球の遊出が極めて少なく、膿瘍の形成はなく、壊死組織の周囲に僅かに好中球が散在するにすぎず、むしろ遊離の大単核細胞と固定の間葉系細胞の著しい瀰漫性の増殖が見られ結節の形成は認められない。すなわち組織表現としては全く増殖性の反応が主体をなしているのである。 $H_{37}Ra 1mg$  の皮下注入の場合も同様、48時間にては自然例に比して無菌例にては出血が強く、膿瘍の形成がなく、やはり遊離の大単核細胞および固定の間葉系の細胞の動きが見られる。リンパ節については、無菌モルモットにおいては元来非常にリンパ組織の発育が低調であつて二次小節の形成がなく、組織所見上全く平明単調な感を与えるものであるが強毒菌注入の場合ではこの時間では皮質に少しく細網細胞の増生が見られる程度にて、弱毒菌の場合にはあまり著明な変化は認められない。菌接種後7日になると  $H_{37}Rv$  注入無菌例にては出血および局所の変性壊死の外遊離の大単核細胞および固定の間葉系細胞の増殖は前実験例と同様であるが、その他異物型巨細胞様の多核巨細胞が多数出現しており、非常に特異な組織像を呈する。これら巨細胞の中には本実験にては全く Langhans 型巨細胞は認められなかつたことは特異な点である。またこの時期にも結節の形成は認められない。弱毒菌の場合は、出血が残っているのが目立ち、これらの巨細胞の形成は見られなかつた。リンパ節については対照自然界モルモットにてはこの時期になると中には実質内の細網細胞が増生し、結核菌を認める場合があるのであるが、無菌例においては、われわれの検索範囲内にては結核菌を認めなかつた。

#### 【質問】 水谷昭(京大結研)

無菌飼育動物においてはかなり組織像の変化がみられるようであるが、たとえば好中球の反応がほとんどみられないというようなことは如何なる原因から来すものであるか。外来の刺戟の如何にかかわらず、好中球が遊出するという炎症論の立場からの概念に修正を要することになるか。

【回答】 ただ今の御質問に関連して、私の方では無菌動物および自然動物の筋肉を Menkin の方法に準じて抽出、C-D Fraction を家兎に注射、トリパン青の反応を見たのであるが、これは無菌の方が弱かつた。一般炎症論における好中球についてはここでは範囲が広すぎたお答えできない。

#### 246. 肺循環の変化が結核病変に及ぼす影響に関する 実験的研究 (第2報) 組織学的研究 尾立源和 (長崎 大第二外科)

この演題に関して、その肉眼的変化については第28回本学会総会において発表したか、今回は組織学的所見を加えて報告する。(A) 肺動脈結紮が肺結核に及ぼす影響：—手術は肋膜外に左肺動脈を結紮した。組織学的検査では両側下葉から可及の大きい切片を採り連続切片として左右比較しつつ各例を検討した。(1) 肺動脈結紮が肺に及ぼす影響：肉眼的所見。肝様化、充血は初期に強く、肺葉縮小、癒着は3週以後に著明である。癒着部には血管の怒張が見られ、これによつて副行枝が形成されるものと思われる。組織学的所見。大別すると充血線維化型と壊死型の2型に分れる。前者では単なる充血型と、アテレクトアゼ型、また線維化が強く気管枝拡張、上皮の再生増殖等を来す型とがある。壊死型でも古くなると線維化が強い。(2) 肺動脈結紮後感染実験 (感染1月後屠殺)：肉眼的所見。両側の結核結節を比較すると、結紮側の方が結節数が少なくなかつ小さい。組織学的所見。A群 (結紮1週後感染群) では、結核性変化は右側に強く結紮側は結核性血管炎が強い。B群 (結紮2週後感染群) では、結紮側には右側のように乾酪化はなく線維性で、結核性増殖性血管周囲炎は特異的である。C群 (結紮1月後感染群) では、Nr. 3の右に乾酪化した結節があるのに対して結紮側には巨大細胞の著明な慢性かつ非乾酪性の血管周囲炎がある。以上の所見から、結紮側の結核は対側に比べて軽度かつ増殖性であり、しかも血管中心性であると言える。これは感染前に肺動脈を結紮したので菌の分布に差があるためと思われる。(3) 感染後肺動脈結紮実験 (結紮1月後屠殺)：肉眼的所見。両側の結節を比較すると、結紮側の方が結節数が多くかつ大きい。組織学的所見。D群 (感染翌日結紮群) では、4例中3例が結紮側の結核はより滲出性である。E群 (感染1週後結紮群) では、4例中3例が右側の結核は新鮮であるのに反し結紮側の結核は慢性ではあるが病変は重い。F群 (感染2週後結紮群) では、Nr. 1の結紮側は乾酪性肺炎で治癒の傾向が少ない。Nr. 5の結紮側も防禦の少ない結核で、特に結紮による壊死部に存する結核には全く防禦が見られない。G群 (感染1月後結紮群) では、全例とも結紮側の病変が重い。殊にNr. 3の左には空洞がある。Nr. 5の右は比較的明確に限界された乾酪性肺炎であるが結紮側のそれはむしろ滲出性で防禦が少なく境界不鮮明である。以上各群を通じて結紮の影響を見ると、結紮側の結核が高度でより滲出性であり、防禦の少ない乾酪化の多いより重い病変を示している。すなわち感染後の肺動脈結紮は肺結核に対して悪影響を及ぼすと言える。(B) 肺静脈結紮が肺結核に及ぼす影響：—手術は開胸的に左下葉肺静脈を結紮し

た。(1) 肺静脈結紮が肺に及ぼす影響：肉眼的所見。鬱血、肝様化等は初期には強いが2週頃にはほとんど消失し、代つて気腫が見られる。癒着はすでに3日目頃より見られ、それによる副行枝形成が割合早いようである。組織学的所見。大別すると充血型、気腫型、壊死型に分れる。いずれも初期には鬱血、浮腫、出血等が強いが2週目頃には消失する。(2) 肺静脈結紮後感染実験 (感染1月後屠殺)：肉眼的所見。結紮葉の結節は少なく小さいか、あるいは両側間に著明な差がないかである。組織学的所見。R群 (結紮1週後感染群) では、7例中5例が結紮側には結核がないか、あつても小さい。特に類上皮細胞に混つて線維母細胞が目立つのは治癒傾向を示すものと言えよう。S群 (結紮2週後感染群) では、4例中2例において術側の結節には乾酪化がない。残りの2例では右側が結節の壊死か進行性であるのに反し術側ではむしろ増殖性である。T群 (結紮1月後感染群) では、全例とも術側は対側より結節の数が少なくなかつ小さい。そのうち2例では術側の結節に乾酪化が見られない。以上各群を通じて結紮側は対側に比して結節の数も少なくなかつ小さい。さらに乾酪化が少なく増殖性で治癒傾向が大であると言える。(3) 感染後肺静脈結紮実験 (結紮1月後屠殺)：肉眼的所見。一般に結紮葉の結節は少なく小さいか、あるいは両側間に著明な差がないかである。ただし少数例では対側より病変が重い。組織学的所見。X群 (感染1週後結紮群) では、1例は右が乾酪化の多い防禦の少ない結核であるのに対して術側の結核は乾酪化が少なく境界鮮明で円く防禦が多い。他の1例は術側の結核が乾酪化が強く病変も重い。この例に重層扁平上皮の増殖が見られるが、これは結紮による壊死の影響と考えられ、この壊死によつて結核が悪化したものと思われる。Y群 (感染2週後結紮群) では、ほとんどが abortive Tuberkel であつて、5例中3例において結紮葉の結核は数が少ないかあるいは病変が軽度である。Z群 (感染1月後結紮群) では、6例中3例が結紮葉の結核は対側より軽度である。他の2例では術側の結核が高度であるが、これは結紮のための実質壊死が関係しているものと考えられる。以上各群を通じてみると、壊死型の3例を除けば、一般に結紮葉の結核は対側に比べて数が少なくしかも小さい。性質も乾酪化が少なくより増殖性で治癒の傾向が強い。肺静脈の結紮は、たまた壊死型をとつて結核を悪化させることもあるが、一般には好影響を与えるようである。これは結紮による鬱血がその主役を果すものと考えられる。

#### 247. 脂質に対する組織反応、特にステロイドホルモンの影響について 高松英雄・水谷昭・天津正 (京大結核病理)

演者らは結核症その他の各種炎症像の組織発生を解析せんがために既知物質に対する組織反応を追求しつつあ

る。すでに一昨年および昨年の本学会総会および第6回  
体質学会総会において各種固型蛋白、乾酪物質、各種脂  
肪酸、そのカルシウム塩、デチゾンその他の有機試薬等  
に対する組織像を報告し、同時に男性ホルモンの一種で  
あるところのメチルアレドロステンヂオール（以下MA  
Dと略）が結核症その他の炎症病巣において特異的な結  
合織増殖促進作用を示し、コーチゾンがこれと反対の組  
織像を示すことを報告した。今回はその続きとして脂肪  
酸の一種のスペリン酸およびステアリン酸による炎症  
像、特に同時にMADあるいはコーチゾンを投与するこ  
とによつて得られる組織像の推移について報告する。実  
験方法として体重150g前後の雄白鼠の背部皮下に小型  
の套管針で粉末状のスペリン酸（C<sub>20, 22, 24</sub>混合物）あ  
るいはステアリン酸（C<sub>18</sub>）を約10mg宛可及的無菌操  
作のもとに挿入した。この脂肪酸は京大農学部井上教授  
の厚意により得られた化学的に極めて純度の高いもの  
を使用した。この2種の脂肪酸を挿入した白鼠を各3群に  
分ち、挿入と同時に第1群にはMADを10mg/kgを  
隔日に大腿筋肉内に注射し、第2群にはコーチゾンを20  
mg/kgを隔日に大腿筋肉内に注射した。第3群は対照  
として特別の処置は加えなかつた。MADとしては帝国  
臓器製のメガピオン水性注射用を、コーチゾンとしては  
メルク・コーチゾンアセテート注射用懸濁液を使用し  
た。脂肪酸挿入後3日、1週間、3週間に各群4匹宛屠殺  
して皮下挿入局所をとり出して、固定、パラフィン切片  
とし、ヘマトキシリンエオジン、ワンギーソン、PAS  
染色を行い検鏡した。その結果として次のような成績を  
得た。（1）対照群：一部既報の如く、スペリン酸投与  
群では3日後には異物周囲の結合織中の血管拡大し、鬱  
血状態を示しているが、結合織新生の像はほとんどみ  
られない。異物塊の周囲および辺縁に近い個々の異物の間  
隙には中等度の遊走細胞の浸潤が見られるが、初期にあ  
つたと思われる中性多核白血球の浸潤はやや減退し、そ  
の変性に陥つたものあるいは崩壊した核の破砕物が粗大  
な線維状に集合した像がみられる。その他やや大型の貪  
喰球が多数出現している。1週間後には周囲組織に毛細  
管が多く、線維芽細胞が増殖し、肉芽組織の形成が始ま  
つている。その他、好酸球が多数見られる。また2～10  
数コノ核を持つ大小不同の巨細胞が形成されている。こ  
れにはラ氏型、異物型共にみられる。3週後には異物は  
島状に散在して残り、これを結合織がとりまわっている。  
大貪喰球は膨大し、あるいは紛錘状に類上皮細胞様の  
形態をとる。また前述の巨細胞も多数認められる。ステ  
アリン酸の場合もほぼ同様の組織像を呈するが早期の中  
性多核白血球の浸潤はやや強く、また巨細胞の形成は弱  
い。（2）MAD投与群：3日の組織像は対照群と著変  
がみられないが、一部に肉芽組織の發育の傾向がみられ  
る。1、3週後においては対照群と同様、多数の巨細胞

がみられる。肉芽組織の形成が強く、ワンギーソン染色  
において異物をとりかこんで、やや太い膠原線維の外に  
新生されたばかりの繊細な線維が多数見られる。（3）  
コーチゾン投与群：早期の中性多核白血球の浸潤は対照  
群より強く、特にそれが変性し崩壊する傾向が強い。1  
週間後に対照群においてみられた好酸球の反応は本例で  
はほとんどみられず、また大貪喰球の反応も一般に弱い。  
3週後においても異物は大きな集塊として僅かに周囲は  
薄い結合織で囲まれ、周辺部の異物のみが反応をうけ、  
ワンギーソン染色でも膠原線維の生成は極めて僅かであ  
る。また巨細胞もほとんど見られない。以上を要約する  
に、皮下に挿入されたスペリン酸およびステアリン酸は  
周囲を各種巨細胞を含む肉芽組織で被包されながら徐々  
に吸収排除されて行く。そうして、この過程においてM  
ADを投与した場合、特異的に膠原線維を主とする肉芽  
組織の形成が極めて強く、一方コーチゾンを投与した場  
合は結合織の反応は極めて低下し、好酸球や貪喰細胞の  
反応も弱く、一般に吸収排除の機転が遅延しているとい  
える。このように2種類のホルモンが炎症像に他に類を  
見ないような特異な変化を与えることは炎症組織反応の  
解析に有意義であると考えられる。

#### 248. 切除肺の病理細菌学的研究 盛本正男（結核予 防会保生園）

検索に供した切除肺は昭和29年2月から昭和31年4月ま  
でに予防会保生園で行われた肺切除486例中269例594病  
巣である。① N.T.A.病型と陽性率：術直前のN.T.  
A.病型は陽性率と一定の関係を示し軽症30%、中等症  
65%、重症100%である。なお軽症、中等症では化療の  
長期化によつて明らかに陽性率の減少を認めた。② 臨  
床経過と陽性率：術前治療による開放性、非開放性の経  
過別に見ると、陽性率は治療開始前の開、非開に関係な  
く、治療後術直前の開、非開と一定の関係を示した。さ  
らに Target point に到達してからの古さ別に見ると  
Target point 到達後の古さによる陽性率減少を認めた。  
③ 化学療法の種類と陽性率：SM, PAS, INH,  
PAS 3剤混用の3群についてみると、症例および病巣  
別では開放性、非開放性および病理学的病巣型による陽  
性率の差異が目立つたが、化療種類とは一定の関係を示  
さなかつた。④ 病巣の大きさと陽性率：各病巣型に分  
けられない全病巣、軟化融解の有無に分けられない被包乾酪巣に  
ついて見ると、病巣の大きさは陽性率と一定の関係を示  
したが、各病巣型について見ると、病巣型による陽性率  
の差異が目立ち、大きさととの関係はかなりあいまいなも  
のとなつた。⑤ 内容融解度と陽性率：内容融解度と陽  
性率についても、大きさと同様の傾向を認めた。このよ  
うな事実、病巣性状相互の関係を見るとき、病巣の大  
きさ、融解度と病巣型分布の間には一定の関係があるこ  
と、大きさと融解度の間にも一定の相関が見られること

から次の如く考えられる。すなわち病巣性状のうち病理学的病巣型は陽性率と最も直接的な関係を有し、病巣の大きさ、融解度は各病巣型の属性として間接的な関係を有している。⑥ 肉眼的病巣型と陽性率：空洞（以下Kav）は68%で最も高く軟化融解なき被包乾酪巣（以下AⅢ）は12%で最も低く、濃縮空洞（以下K.K.）、軟化融解ある被包乾酪巣（以下AⅣ）はそれぞれ41%で前2者の中間の陽性率を示した。なお新しい撒布巣（以下N）乾酪性気管支病巣（以下Br）は少数例であるが高い陽性率を示しNは培養陽性のKavを主病巣とする症例に見られた。化学療法期間との関係を見るとK.K.、AⅣでは明らかな陽性率減少を示しKav、AⅢでも13ヵ月以上群ではやや陽性率減少傾向を認めた。⑦ 組織学的所見と陽性率：Kavについてみると、著しい治癒傾向を示す星茫型縮小空洞は6例中1例が陽性を示すにとどまった。空洞壁の清浄化について見ると、清浄化されたものは25%、非浄化のものは70%であり、洞壁浄化による陽性率減少を認めた。さらに非浄化壁空洞について洞壁の硬化所見についてみると、非硬化壁空洞は67%硬化壁空洞は85%であり、硬化所見の著しいものは陽性率も高かった。K.K.、AⅣ、AⅢについて被膜特異肉芽組織の退行所見による被膜の新古別に見ると、被膜の古いものではやや陽性率減少傾向を示すが有意ではなかった。⑧ 病巣性状と塗抹培養：塗抹培養の組合せと病巣性状の関係を見ると、前述の培養陽性率におけると同様に病巣内結核菌の塗抹培養に最も直接的に関係するものは病理学的病巣型であり、病巣の大きさや融解度は各病巣型の属性として間接的に関係すると考えられる。⑨ 肉眼的病巣型と塗抹培養：塗抹培養とも陽性はKavでは最も多く、AⅢでは最も少なく、K.K.、AⅣは前2者の中間の成績を示した。塗抹培養とも陰性はKavでは最も少なく、AⅢでは最も多く、K.K.、AⅣは前2者の中間の成績を示した。⑩ 化学療法期間と塗抹培養：化学療法期間と塗抹培養の関係を見ると、化学療法の長期化によつて塗抹培養とも陽性は、明らかな減少、あるいは減少傾向を示し、塗抹培養とも陰性は12ヵ月群ではやや増加し、13ヵ月以上群ではやや減少を示した。塗抹陽性培養陰性は13ヵ月以上群では明らかな増加あるいは増加傾向を示した。かかる事実は化学療法による病巣内結核菌の退行過程に関連して興味ある所見と考えられる。⑪ 直接培養と動物接種の比較：培養材料97例について海狸皮下接種、マウス脳内、腹腔内継代接種を行いそれぞれ接種4週目に屠殺臓器培養を行った。今回は臓器培養所見との比較にとどまったが、直接培養と動物接種との培養成績は大同小異であるといえる。なおマウス継代接種を行った塗抹陽性培養陰性36例中14%が培養陽性を示した。かかる所見は塗抹陽性培養陰性結核菌の一部はなおviabilityを保有する事実を示すと考えられる。⑫ 耐

性について：耐性検査は100例157病巣について間接法により施行した。判定基準はSM10%, PAS10%, INH1%不完全耐性以上を取つた。症例別に見ると開放性群では34%、非開放性群では19%であつた。病巣別に見るとKavではSM27%、PAS12%、INH33%、K.K.ではSM26%、PAS12%、INH2%、AⅣではSM16%、PAS6%、INH6%であつた。耐性発現は9ヵ月以上治療群に圧倒的に多くみられた。

#### 249. 乾酪巣内結核菌の分布状況と培養成績との関連について 道躰祐二郎・横山宗雄・石原恒夫（慶大外科）

切除肺より得た結核病巣190病巣のうち、組織切片の結核菌染色で菌の証明できた、空洞44個、軟化崩壊を有する被包乾酪巣75個、軟化崩壊の極めて軽微かないしはほとんど認められない被包乾酪巣34個、合計153個の乾酪巣内結核菌の分布形式とその培養成績との関連について報告する。検索方法は病巣を可及的に灌注気管支を含む面で2分し、一方を培養に供し、残りの半分について連続切片を作製し病理組織学的検索に供した。結核菌染色にはチールネルゼンならびにホールベルグ染色法を用い、一部にオーラミン染色による蛍光顕微鏡法を用いた。乾酪巣内結核菌の分布状況は種々であるが、われわれはこれを次の6つの基本的な分布形式に整理した。すなわち、I型とは、充実した乾酪巣内の極く一部に限局して菌が分布するもので、その部を弾力線維染色あるいはマロリー染色等で観察する時、かつての気管支の部に当っているものである。II型とは、乾酪巣内の軟化崩壊部にのみ菌が分布するもので、通常もつとも多く見られる分布形成である。III型とは、被包乾酪巣内の皸裂に沿つて、あるいは空洞の洞化部内面に沿つて菌が分布するものである。IV型とは、乾酪巣内の軟化崩壊部と非崩壊部との境界に菌が分布するものである。V型とは、灌注気管支の開口部にのみ菌が分布するものである。VI型とは、乾酪巣内の軟化崩壊を認めない部分に菌が分布するものである。以上の6型がわれわれの用いた基本的な分布形式であるが、これらの形式を連続切片を用いて立体的に組立てて行くと、かなり興味ある乾酪巣内の菌の分布を知ることができる。すなわち、崩壊部にのみ全般的に菌の分布するものもあれば、非崩壊部にのみ分布するものもあり、また崩壊部にも非崩壊部にもヒマン性に菌の分布するものもある。あるいは、洞腔ないし皸裂面から崩壊部にわたつて分布する形や、灌注気管支の開口部から皸裂に沿つて乾酪巣深部に分布するものもある。これらの菌の分布形式とその培養成績との関係を見ると、I型およびVI型、すなわち、非崩壊部にのみ菌の分布するものは14病巣に認められ、培養陽性例は1病巣（7.1%）で陽性率は極めて低いが、崩壊部に菌の分布するものでは、洞化皸裂面以外の軟化崩壊部に分布する形、す

なわち、Ⅱ型、Ⅵ型、Ⅴ型、ⅠⅡ型、ⅡⅤ型、ⅡⅥ型は119病巣あり、うち37病巣31.1%が培養陽性であった。また軟化崩壊巣内の空気の疎通していると思われるような、戦裂あるいは洞化面に沿つて菌の分布する形、すなわち、Ⅲ型、ⅡⅢ型、ⅡⅢⅤ型は20病巣で、うち13病巣65%が培養陽性でその陽性率はかなり高い。さらに、個々の分布形式と培養成績との関連においては、空気の疎通していると思われるような場所にある菌や、Ⅳ型すなわち、非崩壊部と崩壊部との境界に分布する菌の培養陽性率が高いのに反し、Ⅵ型すなわち、非崩壊部にのみ菌の分布するものは、8病巣全部陰性であったことなどが特に目立った。また各病巣別の分布状況を見ると、空洞および軟化を有する被包乾酪巣では、崩壊部に菌の分布するものが断然多いが、軟化崩壊の極めて軽微な被包乾酪巣では、非崩壊部に菌の分布するものが32.4%見られた。洞化あるいは戦裂面に沿つて菌の分布するものは、空洞と被包乾酪巣との間に有意な差は見られなかつた。次に、灌注気管支と乾酪巣内結核菌との関係を見ると、灌注気管支の開口部を観察しえた31病巣中、開口部に菌の証明できたものは8病巣で、開口部に菌を認めないものの方が多かつた。しかし、開口部に菌の分布するものは培養陽性率は高く、陽性例ではいずれも気管支に病変が認められた。就中、気管支開口部より乾酪巣深部にわたり、戦裂に沿つて延々と菌の分布して行く病巣を、われわれは5病巣観察したが、培養陽性の4病巣では、乾酪巣の被膜の特異性変化は気管支開口部に近づくに従つて強く、灌注気管支の内腔にはいずれも白血球を混ざる乾酪物質を有し、粘膜は一部脱落し、あるいは扁平上皮化生を示し、粘膜下にはラ氏巨細胞類上皮細胞を含む結核結節と著明な淋球浸潤が認められた。さらにまた、肉眼的にも組織学的にも明らかに年輪状構造を示した病巣ではある組織切片では年輪状構造のもつとも外側、すなわち、もつとも新しく乾酪化したと思われる部分に、一面に菌が分布し、これを連続切片で追求すると、これらの菌が連続して病巣深部に不規則な走行を示しつつ進み、さらに灌注気管支開口部に向つていた。これらの所見は、結核菌と病巣の悪化進展との相互関係を暗示するように思われた。〔結語〕1) 適当期間の化学療法を施行した後に切除した病巣内の結核菌の分布状況を6型に整理し培養成績との関係を調べた。2) 培養試験により陽性率の高いものは、Ⅲ型、ⅡⅢ型、ⅡⅢⅤ型、および、Ⅳ型であり、低いものは、Ⅰ型およびⅥ型であつた。3) 灌注気管支開口部に菌の分布するものは、培養陽性率が高く、培養陽性例ではいずれも気管支の病変が認められた。

## 250. 結核病巣の組織培養よりみた化学療法の検討

鏡山松樹・松崎芳彦(健保星ヶ丘病)

昨年第31回日本結核病学会総会において、演者は切除肺

の結核病巣の組織培養を行つて、化学療法施行後における病巣内結核菌の動態について報告したが、今回は動物実験をも行い、本法の信憑性を裏書きすると共に、症例を追加し、化学療法との関連性について考察した。すなわち本法は1953年 J. abello の考案した組織培養法で、手術により切除された肺結核病巣を直ちに無菌的に凍結せしめ、その連続切片の一部を約1週間液体培地にて培養後、載物グラスに移して菌染色を行い、培養前のものと比較観察する方法である。動物実験としては、私共は約350gのモルモットを用い、牛型結核菌を接種後、1~2カ月目に屠殺し、所々に帽針頭大の結節を有する肺臓を無菌的にとり出し、上述の方法に従い、Kirchner, Dubos, Sauton 中性ブイオン等の各種培地を用い、5~20日間までの各期間毎の培養を行い、組織内結核菌の繁殖状態を観察した。その結果、本法により菌の繁殖成績を判定するには、Kirchner 培地に約10~14日間培養するのが、最も適しているように思われた。次に手術によつて得た113例の材料を用い、動物実験におけると同様の方法を用い、組織内の結核菌増殖の状態を検べた。その病巣別培養成績は空洞(術前X線写真にてなお透亮のあつたもの)では20/22(91%)に生菌が陽性で、濃縮空洞では8/19(42%)、乾酪巣(非融解)では30/59(51%)であつた。また培養前組織片中の菌染色にて抗酸性桿菌陽性のもの(染(+))と略す)で、培養後前者に比して繁殖像を認めなかつたもの(培(-))と略す)は空洞例中に2例あつたが、そのうち1例は病理学的に乾酪物質が排泄され浄化されつつある状態のもので菌も萎縮細小のものであつた。次に化学療法の使用期間との関連性について検討すると空洞では化学療法12ヵ月以上使用後においても、なお大部分に生菌を証明したが、その他の病巣では化療期間12ヵ月以下と以上では、一見有意な差を認めにくかつた。しかし乾酪巣のみをとり出して見ると、化療期間が長期にわたるにともない、組織内の生菌陽性率は次第に減少し12ヵ月以前では56%、12ヵ月以後では36%という値を示し、一応化学療法は12ヵ月を必要とするように思われた。また培養と同時に、病理組織学的検討をなしえた47例の乾酪巣について、その大きさ別による培養成績では、崩壊ある病巣での生菌率は約60%で、大きくなるほど増加する傾向にあり、崩壊なきものでは約28%で、小さくなるほど生菌が減少する傾向を認めることができた。さらに化学療法期間と、病巣の大きさ、その崩壊の有無との関連性については、例数不足のため結論には言えないが、崩壊なき乾酪巣においては、より小さくより長期に化学療法を行つた例に陰性例が多いようである。〔結論〕1) 動物実験により本法の信憑性を確かめた。2) 長期の化学療法にかかわらず、治癒しない空洞では大部分において繁殖可能な生菌を証明する。3) 乾酪巣では長期化学療法により、生菌の減少す

る傾向が見られる。また大きなものほど、および崩潰あるものほど、しからざるものより、生菌が多く証明される。なお乾酪巣において、染色(+)、培養(-)のものは約30%あるが、その意義については、病理学的に検討中である。

〔質問〕 加藤允彦(国療刀根山病)

動物実験にお使いの菌液および感染後の肺病巣の生菌単位数を測定されたか。菌量0.01mg 静注という条件では極めて多数の生菌がいると思われるから、この方法の信頼性を検査するためにはもつと微量菌で、普通の臓器培養法では生菌が証明できないような実験条件を設定しておやりになった方がよいと思う。

〔回答〕 1/100mgの稀釈菌液を注射した。

### 251. 被包乾酪巣の病理学的研究(第1報) モルモツト肺臓における実験的被包乾酪巣の形成ならびにその経過 高啓一郎・竹内弘之(国療刀根山病)

結核化学療法の発達以来、被包乾酪巣に関しては多くの報告がみられ、病理学的方面においても組織学的研究のみでなく、組織化学的あるいは生化学的な検索も進められている。しかしながら、今日までの報告は、すべて剖見ないし外科的切除により得られた材料に関するものであり、動物実験による被包乾酪巣の研究はほとんど行われていない。先に山村らは、ウサギの肺臓に結核性空洞を高率に形成しうる方法を考案し、結核性空洞に関する実験的研究の道をひらいた。われわれも同様の方法によりモルモットの肺臓における結核性空洞の形成に成功し、昨年の本学会において発表した。モルモットにおける空洞形成実験の際に、結核生菌あるいは死菌を肺臓内注射抗原として用いた場合には、ウサギとは異なり空洞形成率は比較的低く、しばしば被包乾酪巣の形成されることを知った。そこでモルモットの肺臓を実験の場としてえらんだならば、被包乾酪巣の成立過程を追究することができると考え、以下に述べる実験を行つた。人型結核菌H<sub>37</sub>Rv株の死菌で前処置を行い、ツベルクリン反応を陽転せしめたモルモットの肺臓内に同型菌の生菌(0.01~0.1mg)あるいは死菌(0.1~1.0gm)を、0.1mlの流動パラフィンに浮遊せしめて直接胸壁助間を通じて注射する。この注射局所肺組織には次の経過をとつて約1ヵ月後に空洞、あるいは被包乾酪巣が形成される。注射後24時間では、多数の大滲出細胞(所謂大食細胞)と少数の多核白血球および小円形細胞が、滲出液と共に肺胞中に認められる。48時間後には注射局所一帯の肺胞壁は肥厚し、多数の大滲出細胞と多核白血球が認められる。大滲出細胞のうちには空胞変性を起しているものも多い。この滲出性病巣の周囲に、類上皮細胞と線維芽細胞からなる肉芽組織が形成されつつある。この部位には好銀線維の新生増殖はすでに認められるが膠原線維の新生はみられない。4日後には滲出性反応の強い部位

ではその各所に変性壊死の始まっている像がみられ、周辺の肉芽組織との境界には多数の多核白血球が濺集している。肉芽組織には膠原線維の形成が認められ、ほぼ空洞壁あるいは被包乾酪巣被膜としての特性を備えている。7日頃には被膜はほとんど完成されている。7日頃から滲出性反応のところの組織は、すべてピロニン染色性を失い、核の染色性も非常に減弱している。以上は組織学的な所見であるが、これらの病巣を肉眼的に観察すると、肺臓内注射後14日頃までは大豆大~指頭大、淡灰白色ないし乳白色限局性病巣として認められ、硬さは軟骨様硬ないし肉様硬であり、時間の経つているものほど軟骨様硬に近づく。20~30日頃には、中心部に黄白色ないし乳白色の膿瘍が形成されている。これはクリーム状ないしグリセリン状の流動性をもっている。しかし固定後病巣を切開すると、チーズ状あるいはバター状の外観を呈している。この膿瘍は次第に水分を失つて濃縮する傾向があり、肺臓内注射後8ヵ月ものものでは固定前でもほとんど流動性を失つている。一方、非感作の正常モルモットを用いた場合には、感作動物に較べて滲出性傾向が弱く、主増殖性反応を示し、小壊死巣の形成は認められるが、大きな壊死乾酪巣の形成はない。感作動物で空洞も被包乾酪巣も形成されなかつたものは、滲出性傾向が弱くて主に増殖性の反応を示している。一般に結核病巣はまず乾酪化し、その後軟化融解するものと考えられているが、われわれの実験によつて、乾酪化の過程を経ずに膿瘍の形成、すなわち結核病巣の軟化融解が起りうることが明らかとなつた。とくに高度のアレルギー反応に基づく組織反応が起つた際には、滲出炎より直ちに膿瘍形成への過程をとることが考えられる。また厚い結合織性被膜や、増殖性傾向の強い周局炎が早期に完成されることは、それが何らかの作用、たとえば灌注気管支の閉塞等を起して、軟化した壊死物質の排出を阻止し、被包乾酪巣の発生を促す一因となつているものと考えられる。

〔質問〕 北沢幸夫(健保療松嶺荘)

① 乾酪巣内の好銀線維の有無(たとえば完全に破壊しているか、増加しているか、肺胞構造が保たれているか)をお伺いする。人体の被包乾酪巣では好銀線維の増加したものが多いので、演者が言われるように一致しているか否かお教え願う。② 乾酪化を経ないで軟化することのだが、本実験は再感染のために経過が極めて急速である。たとえば、7日目にすでに膠原線維の増加がみられる。われわれが行つた初感染家兎肺結核では2ヵ月を経て膠原線維の増加が認められる。したがつて行われた実験では見掛け上乾酪化がみられないが、経過が速いために見逃がされたのではないかという疑問が残ると考える。われわれの観察ではまず乾酪化が起つて後多核白血球が浸入してその後軟化している。この経過が極め

て早く起る可能性もあるのではないか。

〔追加〕 堀沢真澄 (阪大第一外科)

山村氏法によって形成した結核性壊死巣が何故乾酪化の状態に止まらないで早急に膿瘍を形成するかという問題について、私は次のように考えている。山村氏法による壊死巣では脂質が極めて少ないかあるいは陰性であるが、脂質は蛋白分解酵素の作用を阻止するので、阻止物質たる脂質が少ないか陰性であることが、自家融解酵素の作用を発現し易くして液化融解し易い一因をなすと考える。

〔回答〕 軟化融解の起る前に、極めて短期間の乾酪物質(硬い)が形成されていることも勿論考えられるが、現在のところ、観察していない。また人体に認められるのと同様の肺胞構造を残す乾酪巣も若干認めているが現在考察中である。感作モルモットを用いてあるので、勿論高度のアレルギー状態の存在が考えられ、したがってすべての組織反応が早く起るものと考えられる。

## 252. 充実空洞の病理組織学的検討と臨床的意義 (切除肺の病理的組織学的研究 X) 小原幸信・安平公夫 (京大結核第二部)

肺結核空洞の灌注気管支が、何等かの機転により閉塞を起すと、空洞内の空気は吸収され、あるいは被膜より起った好中球を主体とした滲出物が滯溜して、空洞はその内腔を充塞し、ここに充実空洞が形成される。灌注気管支閉塞の起った当時の空洞の性状によって、出来上ったものがいろいろ異なつたものとなることは言うまでもなく、すでに空洞が浄化空洞、あるいは浄化前期にあつたものでは、完全な充実空洞が出来上り、未だ空洞壁に乾酪物質を残していたものでは、洞化していた部分のみが充実して、部分充実空洞となることは、組織学的に明らかに観察されるところである。かかる充実空洞は容易に石灰沈着を来す傾向がある。そこで95病巣の組織切片について、Kossa氏法に従つて石灰沈着の有無を検討した。石灰沈着は乾酪巣および乾酪空洞では、49洞巣中極く軽度のものが僅か3例みられたのみで、他はすべて陰性であるに反し、部分的充実および完全充実空洞では、46病巣中39例の多数に陽性であつた。これをさらに精細に分類すると、部分的充実では35病巣中29例陽性であり、その石灰沈着の程度も軽度陽性のものが、やや多い傾向を示したに反し、完全充実空洞においては、11病巣中全例に石灰化が認められ、その程度は高度陽性のものが多かつた。石灰沈着の進行過程を検索するに、乾酪物質ではほとんど石灰沈着はみられず、充実した部分の、しかも壊死した好中球核の破片を中心として石灰沈着が始まり、石灰沈着が次第に強かつ瀾漫的になる頃、周囲の線維構造その他にも石灰が増加するものようである。すなわち部分的充実においては、その充実部位にのみ石灰沈着が著明にみられ、残存する乾酪巣にはみられ

ない。また病巣周辺より灌注気管支への液流のあつた部分から、石灰沈着が始つて来ることも明らかである。肉眼的所見から言えば、豆腐様感あるいは白亜化巣として認められるものが、ほとんどすべて充実空洞であつて、石灰の沈着も著しい。次にこれらの充実空洞について結核菌の有無を検討すると、未だ空洞化のない乾酪巣においては、菌の証明率が非常に低いにもかかわらず、一度これが空洞化すると、その空洞内に乾酪物質を培地として、著明な菌発育がみられる。かかる病巣が充実すると共に、菌は再び見当らなくなり、充実空洞よりの培養成績はいずれも陰性に終つている。すなわち前述の95病巣について、Ziehl-Heidenhein氏法によつて抗酸菌を検したところ、乾酪巣20例は全部陰性、乾酪空洞29例では23例まで菌陽性である。部分的充実では35例中22例陰性で、陽性のものにも充実部位にはほとんど菌を見ないのに反し、隣接する乾酪物質中に、多数の菌を証明するものがあつた。完全充実例では全例に菌を認めていない。この成績でも分る如く、乾酪空洞より充実空洞に移行するに従つて菌は少なくなる。殊に最近化学療法法の進歩につれて、病巣中抗酸菌陽性であつて、しかも培養で結核菌陰性の例は、かかる充実空洞成立による菌の死滅が、原因の一部をなしているものと考えられる。しかるに一方充実空洞は組織学的にも、組織学的にも、再び空洞化する場合がある。したがつて灌注気管支は、一時的に器械的に閉塞した場合も考えられる。しかし充実空洞の灌注気管支を連続切片によつて検討すると、白亜化あるいはそれに近い充実空洞では、そのほとんどすべての灌注気管支は器質的な閉塞を来していた。すなわち充実空洞30例を連続切片によつて検索した結果、完全閉塞したものの27例の多きを数え、不完全閉塞は3例であつた。したがつて石灰沈着の認められるような充実空洞の再空洞化をみる場合には、器質的閉鎖した灌注気管支以外に別に灌注気管支を形成し、内容が排除されるものようである。すなわち充実空洞は灌注気管支の器質的閉塞によつて起り、内部の菌の消滅と石灰沈着の傾向が強くと、乾酪巣あるいは乾酪空洞と大いに性状を異にし、したがつてこのものを区別して取扱うことは、臨床的に大きな意義がある。入院化学療法1年以上行つた患者100例中、18例に空洞の充実、さらに癥痕化、あるいは充実と空洞化を繰返すものがあつたことは、先に報告した通りである。すなわち空洞治癒の面からみるに、充実空洞は空洞の癥痕治癒、浄化空洞に次いで良好な治癒機転であり、肺結核空洞治癒において、充実空洞のもつ意義は大なるものがある。

〔質問・追加〕 服部正次 (阪大第三内科)

① 乾酪化の定義をうかがいたい。② 乾酪病巣には多核白血球の滲出は認められないか。③ 私は多核白血球に限らず核が崩壊して、核酸を遊離した場合に石灰沈着

が起りやすいことを認めたので追加する。

### 253. 結核性炎症巣の乾酪化機転の検討 磯部喜博・青木幸平・大家隆金 (国療比良園)

昭和28年以降、私共は結核性炎症巣の乾酪化機転を解明する目的で、切除肺から得た新鮮な乾酪性物質の生化学的な性状を検討し、次いでその成績を基にして、生菌感染によらずに乾酪性物質を実験的に形成せしめる方法について検討した。現在、私共は家兎において、生菌感染による場合とほぼ同様な組成ないし性状を有する乾酪性物質を無菌的に作成せしめるのに成功しているが、今回は以上のうち、無菌的に乾酪性物質を形成せしめる方法および乾酪化に関与する1, 2の因子について報告する。まず、私共の用いた方法とその実験成績は次のようである。すなわち、まずスライドのような方法によって抽出した乾酪性物質の脂質や鳥型菌の脂質等をそのまま単独で、あるいはトリプシンと混じて家兎の皮下に注入した。さらにまた、精製豚脂のみの場合、およびこれにトリプシンを混合した場合、ならびに菌体蛋白や菌体多糖類等についても同様の実験を行った。次のスライドは私共の使用した各種の注入物質の組成を示すものである。さらに次のスライドは実験結果の一覧表である。スライドでわかるように、菌体脂質や乾酪性物質の脂質、すなわちaの2, aの3およびbの2等では、特有の被膜形成は認められるが、壊死物質の形成は少量である。これに対して、それら脂質にトリプシンを混合した場合、すなわちaの4, aの5およびbの3では、相当量の壊死物質と共に特有の被膜形成が認められる。次のスライドをみると、豚脂のみの場合および菌体蛋白ならびに菌体多糖類等では、被膜ならびに壊死物質等が認められない。豚脂にトリプシンを加えた場合には、壊死物質ならびに被膜の形成が認められるが、これも3週目までで、1ヵ月後には吸収されている。これは、外部構造が十分に出来ていないために早期に吸収されたものと考えられる。次のスライドは、脂質とトリプシンとを混じて家兎において実験的に作製した壊死物質と感作家兎において同様の実験を行って得た壊死物質および生菌感染により得られた家兎肺結核の乾酪性物質とについて、その化学的組成を比較検討したものであるが、これでもわかるように、菌体脂質や乾酪性物質中の脂質とトリプシンとを混じた場合のみに、組織学的にも化学的組成上も、生菌感染により得られる家兎の被包乾酪巣によく似た壊死巣を作りえた。一方、私共がすでに学会または誌上にしばしば報告してきたように、乾酪性物質の生化学的性状の中でも特に注目すべき所見として、菌体脂質や乾酪性物質中の脂質が蛋白分解酵素の作用を抑制すること、および脂質の量に比して大量の蛋白分解酵素を添加した場合には蛋白分解が若干起りうるということ、ならびに結核性炎症巣における特異的な外部構造の形成を促進す

る作用を有すること等がある。このような知見および、上述のような実験成績から、結核性炎症巣の乾酪化機転について考えてみると、結核性炎症巣では、崩壊した結核菌および単球様大滲出性細胞等に由来する脂質が、壊死巣内に蓄積されるに伴い、その蛋白分解酵素に対する抑制作用によって壊死物質の軟化融解が抑制せられ、さらに脂質の外部構造形成促進作用によって新たな諸種分解酵素の侵入を許さない透過性の極めて低い被膜が形成せられ、その結果壊死物質は不完全分解のままでとどまり乾酪性物質になるというわけである。以上、家兎において乾酪性物質を無菌的に作成する方法について報告すると共に、結核性肺病巣の乾酪化機転について私共の考え方を述べた次第である。

### 〔追加〕 切除肺乾酪物質に対する白血球走化性 貝田勝美・田中健蔵・森茂之 (九大結研)

抗結核剤の効果が結核菌の発育抑制に第一義的意義があるとしても、これらの生体に及ぼす影響も等閑に附し難い。抗結核剤の白血球機能に及ぼす影響については、多くの研究がなされているが、結核病巣に対する白血球の態度、特にこれに及ぼす抗結核剤の影響については未だ不明の点が多いので、これら諸点の解明の一端として切除肺結核病巣の乾酪物質に対する走化性と、乾酪物質にSM20 $\gamma$ /g, H.Z.20 $\gamma$ /gをそれぞれに加えたものに対する走化性を、健康者、化療群、無処置群、おのおの31例について測定し、いささかの知見を得たので報告する。まず、乾酪物質を、泥状乾酪物質と乾燥乾酪物質に分けて走化性を比較すると、健康者群、化療群においては、運動速度は変わらないが、接近速度、走化指数は5%の有意差において泥状乾酪物質に対する走化性が高くなっており、無処置群では、機能の低下を示して差を認めなかった。同一病巣の乾燥乾酪物質、泥状乾酪物質に対する所見も同様の結果を得た。乾燥乾酪物質および、泥状乾酪物質にSM, H.Z.を20 $\gamma$ /g加えたものについて検討すると、健康者群においては、運動速度、接近速度走化指数のいずれにおいても有意差を認めないが、処置群、無処置群においては、SM, H.Z.を加えたものに対しては走化性の亢進を認める。SM, H.Z.添加例間には著差を認めなかった。すなわち、乾酪物質にSM, H.Z.を加えると、白血球の刺激源としての作用が増強されるものと思われる。

### 〔追加〕 堀沢真澄 (阪大第一外科)

先程も乾酪変性の定義が問題になっていたが、夙にVirchowは乾酪変性は脂肪変性を伴うNekrobioseであると述べ、それ以後の報告も、乾酪物質に脂質が存在することは一致しており、問題は無いが、蛋白分解酵素について2説がある。私は、乾酪物質でも、脂質を除去しておけば2週後に約20%は液化し、残余窒素量も著明に増加するので、自家融解に関与する蛋白分解酵素は充分

存在していると考えている。すなわち酵素作用を阻止する脂質の存在が乾酪化には重要である。なお乾酪物質の蛋白分解酵素の問題を取扱う場合には脂質量を一定にするかあるいは除去することが必要である。

〔質問〕 山村雄一（国療刀根山病）

演者の調製法による脂質画分には多量の蛋白や多糖類がふくまれていると思う。調製された画分について定性反

応を行われたか。

〔回答〕 山村先生へ。① 脂質の抽出法はスライドに示したものを全脂質とし、これを数回にわたり精製して、用いたので御注意の蛋白反応等は認めていない。② 脂質のみが、このような特性を有するとは申していない。乾酪化の機転に重要な役割を果していると申したので、他の諸種の因子については目下検討中である。

## 病 態 生 理

### 254. 肺結核病巣発生過程における脂質の消長について・結核肺脂質代謝の研究（第3報）中村太郎・小池弘之・中村光子・網野重雄・黒田保之・原衛司郎（泉州病院）市吉陽（阪大第三内科・泉州病院）

われわれは第31回日本結核病学会総会において、人肺結核病巣内脂質各劃分の増減を定量的に分析しその多くの劃分の著明な増加を、また同時にペーパークロマトグラフによる脂肪酸の定性結果においても特異であることを報告した。今回はこれらの脂質各劃分の増減をその病巣の発生過程を追って分析定量究明したので報告する。すなわち健康成熟家兎に三島の方法に従ってまず牛型死菌2mgを大腿皮下に接種 Römer 反応陽転を確かめた後、同じく牛型生菌10mgを1ccの生理食塩水に磨碎懸濁し、X線透視下に右肺中野に直接接種、以後日数の経過に従って同所に発生した結核病巣内脂質を抽出してその脂質各劃分を先に考案した定量法により前回同様、総脂質、総脂酸、総コレステロールおよび総磷脂質について定量を行った。その結果二次接種後4日より10日に至る間において総脂質はおのおのの健常部含有量の約60%余に減少、総脂酸においても同様60%余の減少を、また総コレステロールにおいては4日目にその約50%にまで減少しているが、以後やや増加し10日以後においてはほぼ健常値量まで増加してくるが、一方磷脂質はこの間において他の脂質劃分とは逆におのおのの健常部含有量に比較し70%余の増加を示した。この傾向は時間の傾向とともに逆になり6週間余を経過して後には総脂質は約50%余の増加を、また総脂酸においても約40%の増加総コレステロールにおいても約30%の増加をそれぞれの健常部含有脂質量に対して認め、先の人肺結核同様の結果を得たが、磷脂質においては逆にその量はおのおのの健常部含有量以下に減少しているのを認めた。実験的病巣作製、脂質分析と同時に組織標本所見を併行検討した。

### 255. 肺結核症の脂質代謝に関する研究（第1報）患

### 者血清脂質及び1,2酵素活性度の測定 井上満治・森光正行・綿田紀孝（長崎大箴島内科）綿田久美子（国療長崎）

肺結核症における脂質代謝は各種物質代謝中でもきわめて意義深いことは肺の解剖学的位置からもあるいは結核菌体成分の特異的な点からしても当然のことであり、従来多数の報告があるがなお幾多の不明な点があるのでこれを究明することは重要なことと考えられる。患者血清中の物質分布状況は薬剤および加えられた処置に影響されやすいので厳密な意味では肺結核症との関係を云々できず、一方未治療例を集めるのも困難なので多数例について統計的処理を試みることにした。われわれはかかる観点から87例の血清総脂質、175例のリポイド磷、総コレステロール、コリンエステラーゼおよびアリエステラーゼ活性度を測定し各症例を進展度、病型、血沈、排菌状態、Broca 指数、肝機能別等に分類して得られた成績を比較検討し今後の研究の資にせんとした。患者は当内科、国立長崎療養所および茂木療養所に入院中の者で試料は早朝空腹時血清を用い、測定期間前、食餌の変更投薬中止等の特別の処置は行わなかつた。成績：I. 血清総脂質。(a) 進展度による分類。NTA分類による軽症群15例の平均値は410mg/dlであるが、中等症、重症群には低値を示すものが多くなり平均値はそれぞれ375, 332mg/dlであつた。中等症、症群にも相当例は高値を占めるものもあるが推計学的には明らかに有意の差を認めた。(b) 病型分類。増殖型群に対して滲出型、混合型群は低下し推計学的には明らかに有意であつた。(c) 血沈による分類。血沈の平均値30mm以下の軽度促進群に対し30mmから60mmまでの中等度促進群、61mm以上の高度促進群は低下しておるが、中等度促進群と高度促進群の間には差はなかつた。II. リポイド磷。(a) 進展度による分類。軽症、中等症、重症各群の平均値はそれぞれ9.4, 8.7, 7.2mg/dlで大體進展度に

平行的に低下が見られた。なお20例の健康者平均値は  $10.6\text{mg/dl}$  であった。重症群と軽症群の間には推計学的に5%の危険率で有意の差を認めた。(b) 血沈による分類。軽度および中等度促進群の平均値は  $10.2, 9.9\text{mg/dl}$  で大差なく、高度促進群では平均値  $7.1\text{mg/dl}$  で明らかに低下していた。(c) 排菌状態による分類。塗抹培養ともに陰性群、培養のみ陽性群、両者ともに陽性群に分類すると、陽性群にやや低下が見られた。III. 総コレステロール。(a) 進展度による分類。軽症、中等症群の平均値  $170, 176\text{mg/dl}$  に対して重症群に低値を取るものがやや多くなり平均値  $151\text{mg/dl}$  であったが5%の危険率で推計学的に有意の差はなかった。なお健康者20例の平均値は  $168\text{mg/dl}$  であった。(b) 病型分類。増殖型に比して混合型に低下が見られた。(c) 血沈による分類。軽度および中等度促進群に対して高度促進群は低下していた。(d) 排菌状態による分類。塗抹培養ともに陽性群に低下が見られたがいずれも5%の危険率では有意の差は認められなかった。IV. コリンエステラーゼ活性度。(a) 進展度による分類。軽症、中等症、重症各群平均値は  $\Delta p\text{H}0.91, 0.85, 0.89$  でその間に差は無く、全く正常限界内にあるがこれらの平均偏差は軽症群  $\theta=1.18$ , 中等症群  $\theta=1.66$ , 重症群  $\theta=1.35$  で活性度の動揺が見られた。(b) 病型分類。血沈による分類排菌状態による分類はいずれも差が認められなかった。V. アリエステラーゼ活性度。(a) 進展度による分類。では軽症中等症重症各群平均値はそれぞれ  $14.3, 13.9, 13.8$  単位でこの間に差なく病型、血沈、排菌状態による分類でも差は認められなかった。(b) Broca 指数による分類。肥えた 105以下の群、普通の105以上115までの群瘦せた 115以上の群に分類すると総脂質量の平均値はそれぞれ  $380, 371, 344\text{mg/dl}$  となり算術平均値にはかなりの差が認められたが標準偏差がきわめて大で推計学的には有意の差はなかった。またリポイド磷、総コレステロール、コリンエステラーゼ活性度にも Broca 指数による分類とは関係なかった。当教室樋口は肺結核症患者血清のリパーゼを測定し Broca 指数と一定の関係を得ているがアリエステラーゼとの関係は明瞭に認められなかった。VI. 肝機能別による血清脂質量。B.S.P test, 45分5%以下, Lugol test (++) 以下を含めて非障害群としそれ以上のものを障害群として比較した。1) リポイド磷は非障害群40例の平均値  $7.0\text{mg/dl}$ , 障害群15例平均値  $5.9\text{mg/dl}$  で推計学的に5%の危険率をもって明らかに有意の差を認めた。総コレステロールは非障害群平均値  $175\text{mg/dl}$  障害群平均値  $161\text{mg/dl}$  と低下を示しているが推計学的にはなんら有意の差を認めえなかった。次に同一例について総コレステロール値とリポイド磷値との相関関係を調べた結果は表に示すごとく総コレステロール値 ( $138\text{mg}\%$ 以下)の低下せるものにはリポイド磷

$7\text{mg/dl}$  以下の低下したものが総コレステロールの低下しているものの半数以上の56%にみられた。しかしリポイド磷値が低下していても必ずしも総コレステロール値が低いとは限らず、コレステロール代謝と磷脂質代謝にある種の関連はあるが平行的な関係はないものと考えられる。またコリンエステラーゼ、アリエステラーゼ活性度とそれぞれリポイド磷値との相関を調べた結果ほとんど相関関係は得られなかった。以上われわれは肺結核症患者血清中の脂質の分布を調べた結果磷脂質代謝に障害のあることを想像しうる結果を得た。ことに磷脂質代謝との間には密接な関連があるのではないかと考え、さらに磷脂質の分画定量について現在実験を進めている。

#### 256. 実験的結核症に於ける脂質代謝の研究 横山寛二郎 (北大第一内科)

緒言：肺臓が肝臓に次いで脂質の新陳代謝に関与することは広く知られている。そこで私は海狸における実験的結核症に際し、脂質代謝がいかなる変化を来たすものであるかを、抗結核剤化学療法と平行して、その病経過および肺臓・肝臓内脂質含量ならびに剖検所見より観察した。実験方法：動物は400g 前後の雄性海狸を用いた。実験は健康海狸、結核海狸、健康海狸に抗結核剤を投与した場合および結核海狸に化学療法を行つた場合につきおのおの肺臓・肝臓内脂質含量を定量した。この際できるだけ肉眼的に結核病変の見られない部位について定量した。脂質として総脂質・磷脂質は Bloor の酸化沃度法により、総コレステリン・遊離「コ」は Sperry-Webb 氏 Digitonin 法により測定した。実験的結核は海狸に中野株結核菌  $0.04\text{mg}$  を皮下注射し、後各5頭ずつ4, 8, 11週目に屠殺し、化学療法群は SM, P A S, I N H の3薬剤につき各5頭ずつ、結核菌接種4週目より S M  $40\text{mg/kg}$  を連日筋注、P A S  $200\text{mg}$ , I N H  $40\text{mg/kg}$  を毎日経口投与し後それぞれ1, 5, 8週目に屠殺剖検および脂質測定を行つた。対照として健康海狸に化学療法を行つたものについても同様に実験した。実験成績：I. 体重および臓器重量の推移。① 結核海狸およびそれに化学療法を行つた場合、体重の増加は健康対照群、I N H, S M, P A S, 結核群の順に低値であつた。② 健康海狸に化学療法を行つた場合、体重の増加は対照群、I N H, S M, P A S 群の順に低値であつた。③ 体重の増加に比例して肺臓、肝臓の重量の増加を見た。II. 剖検所見。① 結核海狸群全例に病日の経過に従い結核病変は著明に進行した。② 結核海狸に化学療法を行つた場合、S M, I N H 群は著明の改善を認め、P A S 群はやや著明の改善を認めた。III. 肺臓脂質。① 健康海狸肺臓脂質各分画は成長に従い増量した。② 結核海狸の肺臓脂質は結合「コ」以外はいずれも軽度であるが増量の傾向を見た。しかも結核の重症なものほど増量の傾向を有する。③ 健康海狸に抗結核剤を投与した場

合、対照群に比しSM群は「コ」以外は減量し、PAS群はあまり変化なく、INH群は結合「コ」以外は増量した。④ 結核海狸に化学療法を行つた場合、SM群は脂質分割いずれも結核群より増量し、PAS群は健康対照群より低値を示し、INH群は磷脂質以外は結核群より増量した。IV. 肝臓脂質。① 健康海狸肝臓脂質各分割は成長に従い増量した。② 結核海狸肝臓脂質は磷脂質および結合「コ」以外は増量した。しかも結核の重症なものほど増量の傾向を有する。③ 健康海狸に抗結核剤を授与した場合、対照群に比しSM群は「コ」以外は減量した。PAS群は総脂質、遊離「コ」は増量した。INH群は総脂質の増量を見た。④ 結核海狸に化学療法を行つた場合、SM群と健康対照群に差を認めず。PAS、INH群は磷脂質、結合「コ」以外は結核群に比し増量した。結論：① 健康海狸および結核海狸に化学療法を行い、体重の推移および剖検所見を観察した。② 結核海狸の肺臓脂質各分割は増量の傾向にあつた。③ 肺臓脂質の増量は健康および結核海狸いずれもINH治療群においてみられたことからINHは肺臓脂質を増加させるものと思われる。④ 結核海狸の肝臓脂質は磷脂質以外は増量した。⑤ 肝臓脂質は健康および結核海狸においてもPAS、INH治療群に増量を見た。すなわちPAS、INHは肝臓脂質を増加させると考えられる。

〔質問・追加〕 堀沢真澄（阪大第一外科）

① 人体切除肺について行つたか。② 結核病巣の病理組織学的所見を併せて検索しているか。③ 生化学的に脂質の意義については如何様を考えるか。④ 追加：結核病巣では、脂質は乾酪変性、軟化等により著明な変動を示すので病理組織学的所見との関連性のもとに検索する必要がある。人体切除肺の乾酪巣ではスライドのごとく、軟化崩壊、大いさにより脂質は極めて不規則であるので可及的大量を検索対象とされる必要がある。脂質の意義については、細胞の機能の及ぶえなくなつた壊死巣において、その液化融解を阻止し、結核菌の発育に不良な環境を形成する意味において重要な役割を有するものとする。私の行つた成績では切除肺乾酪物質中の脂質は湿性重量の5.1%（平均）である。

〔回答〕 横山寛二郎（北大山田内科）

① 私はこの脂質測定に際して肉眼的にできるだけ結核病巣のみみられない部位について測定した。当然御説の通り病巣の混在およびその考慮も考えられる。私は病巣のない臓器の脂質代謝の研究が目的である。② 人体については研究していない。③ 結核時の肺臓脂質の増加に対する解釈については十分に考えていない。

257. 実験的結核性空洞形成に於ける血清及び臓器鉄銅、残余窒素類、血清蛋白の変動に就いて 吉田利雄・千葉品雄・中山孝雄・久保田裕・大野興三・大國正

治（日医大行徳内科）

家兎を用いてこれに第一次抗原 ( $H_{37}Rv5mg$ )、( $H_{37}Ra5m/g$ )の2種の菌を用い、第二次抗原としてそれぞれを35mg肺注し、空洞形成を行わしめた。これによりその毒力の強弱による影響を観察した結果は両者とも空洞は14日にして形成が見られた。よつてわれわれはこの接種の前後において血清および臓器鉄、銅、残余窒素類、血清蛋白の変動を観察しその結果血清鉄は常に第二次抗原接種後第2週目において著減し、後次第に元の値に復するを認めたが、これが空洞の成立と重大な関係を持つものであると考え、これを究明せんとして以下本実験を行い知見を得たのでこれらについて報告を行う。①  $H_{37}Rv$ および  $H_{37}Ra$ の菌種による血清鉄および血清銅の推移について。剖検により第2週目にすでに空洞形成がいずれの菌種群にも見られるが、血清鉄および銅の値は明らかに両者の毒力の強弱に基く影響が現われている。すなわち  $H_{37}Rv$ 群では血清鉄の最低値135 $\gamma/dl$ （平均値）は第2週目に見られ、接種前の値との差は実に96 $\gamma/dl$ にも達する。 $H_{37}Ra$ 群でもその最低値は170 $\gamma/dl$ （平均値）で第2週目にみられるが、接種前との差は35 $\gamma/dl$ にすぎない。しかるに第3週以後空洞内変化の安定化に伴い両者ともに漸増第6週目にはともにおよそ129 $\gamma/dl$ （平均値）を示す。血清銅は常に鉄と相反し、鉄の減少時にはかえつて上昇し、第2週目にみられる最高値と対照値との差は40 $\gamma/dl$ にすぎない。近時生体感染防禦に銅が関与すると言われるが、上の値から血清鉄はこれに与かる重大な因子ではないかと考える。② 肝、腎、肺の各臓器 ferritin および non-hemin 鉄について。一般に血清鉄の減少にさいしては、non-hemin 鉄の分割である ferritin の出動が考えられる。よつて血清鉄の第2週目の著減に際し、各臓器の貯蔵鉄の態度を究めんとして、肝、腎、肺について定量を行つた。その結果健康家兎における ferritin は肝では250~500 $\gamma/g$ 、腎は40~70 $\gamma/g$ 、肺は20~40 $\gamma/g$ にも達し、正常値の範囲きわめて大であるので、血清鉄減少時における各臓器の ferritin の減少か、または増加であるかは到底窺知することは不可能であることを知つた。したがつて最大の鉄包容量を示す肝は第2週目において  $H_{37}Ra$ 群は平均値 218.6 $\gamma/g$ を示し、第4週および第6週のそれぞれの値 246.6 $\gamma/g$ および238.8 $\gamma/g$ に比して減少の値のごとくみられるが、これは見掛けの値で、その血清鉄の補給上の減少と見ることは妥当を欠くものと言わざるをえない。これは non-hemin 鉄についても同様であるが、ferritin/non-hemin 鉄の比の値は32.3%を示すがこれは肝機能との関連上正常値51.2%に比較すれば肝機能障害を示すものとする。③ 血液および臓器残余窒素類の態度。第二次抗原接種によつて生じた激烈な抗原抗体反応は当然体蛋白の著しい崩壊を招来することは想像にかたくない。

R-NはH<sub>37</sub>Rv群では接種前48.62mg%, 接種後第1週49.0mg%, 第2週50.36mg%, 第3週は実に92.04mg%の最高値を示し, 以後次第に漸減, 第6週は71.20mg%となる。H<sub>37</sub>Raでは同じく第3週目は最高値67.89mg%, 第6週は対照値に近づく。U-NはH<sub>37</sub>Rv群第3週58.82mg%, H<sub>37</sub>Ra群は38.74mg%を示し, 接種前に比して増加す。A-NはH<sub>37</sub>Rv群は第3週14.28mg% (最高値)を示し, Resid-NもR-Nの増加に比例す。すなわち第3週目18.94mg%である。しかるに臓器R-Nは第3週以後において血液R-Nとは逆に次第に増加の傾向を示す。すなわち第5週に至つては593mg%となる。臓器U-Nは著変なきも臓器A-Nは第3週最高値130mg%を示し, 以後漸減す。以上の値よりみれば, 肝機能障害はすでに第2週目に顕著となつたであろうが, この障害が激的に示されるのは多少遅れて, 第3週において著変が見られるものと解したい。④ 血清蛋白について。ferritin 中には抗原性を示す蛋白質 apoferritin を含む。これは  $\gamma$ -globulin に酷似すると言われるが H<sub>37</sub>Rv, H<sub>37</sub>Ra を第二次抗原として接種後の血清蛋白分割の変化は臓器内 ferritin の態度と比較して興味がある。H<sub>37</sub>Rv群では  $\gamma$ -globulin-の増加は第1週において 36.15% となり増加し以後漸減し, 第6週は 30.83% となる。albumin は第1週以後漸増し第1週 36.60%, 第6週 42.93% となる。すなわち結核病変の増悪後次第に鎮静に向うものと考えられる。しかるにH<sub>37</sub>Ra群では  $\gamma$ -globulin の増加は軽微にして, 第1週21.21%, 第6週31.94%を示し後  $\alpha$ -globulin の軽度の漸増が認められる。ここにも両者の毒力の生体に与える影響に差があることが判る。以上の実験により血清鉄の第2週目の著減に対する説明は十分にはできなかつたが, 空洞形成の前後と思われる第2週目を中心として生体内変化が接種した強毒 H<sub>37</sub>Rv と弱毒 H<sub>37</sub>Ra とでは前者は急激に著しい変化を, 後者は緩慢ながら生体に著しい影響を及ぼして, 両者ともに空洞形成が完成されて行くことが判つた。

#### 258. 肺結核症に於る血清鉄及び血清銅の態度 佐藤昭雄 (安田病院) 竹田慣一 (岡崎・市民病院) 児玉光雄 (名大・第一内科)

鉄は生体内の含有量は少量であるが, 血色素カタラーゼトクローム等重要酵素の核をなし, 酸化還元その他生命機序と不可欠の要素である。最近の一連の鉄蛋白体の発見により, ノンヘミン鉄の重要性が大きくクローズアップされ, 感染症との関係について論ずるものも少なくない。銅の機能に関しては不明の点も多いが, なかでも造血機能には密接な関係にあり, また鉄との関係 (鉄の吸収等) や免疫抗体産生との関係を主張するものもある。われわれは慢性感染症, ことに肺結核症について血清鉄, 血清銅を測定し, 2, 3の知見を得たので報告す

る。① 実験方法。血清鉄は Kitzes 法, 不飽和鉄結合能は Schade & Caroline 法によりいずれも光電比色計で, 前者は520 $\mu$ , 後者は 490 $\mu$ の Filter を用いた。血清銅はポーログラフを用い, また日差変動を避けるため, 採血は午前7時ないし8時の空腹時に行つた。②

実験成績。健康値は男子, 血清鉄 108.4 $\pm$ 13.3 $\gamma$ /dl, 女子98.5 $\pm$ 8.05 $\gamma$ /dl, 血清銅は男子 100.4 $\pm$ 17.2 $\gamma$ /dl, 女子104.5 $\pm$ 19.6 $\gamma$ /dl で飽和度 (鉄) は男子33.3%, 女子32.7%であつた。N.T.A.分類によると肺結核患者125例軽症から重症に向つて, 血清鉄減少血清銅増加し, 重症では血清鉄 46.30 $\pm$ 12.8 $\gamma$ /dl 血清銅, 180.6 $\pm$ 27.7 $\gamma$ /dl と明らかに健康例に比し有意の差を認めた。また肺結核症に随伴する貧血は低色素性小球形のものであるが, 一般に軽度であると思われる。岩崎氏分類による7型では, 同分類による各病型の中で, 血清鉄最も著明な血清鉄低下, 血清銅増加をみ, また3型は最も健康値に近かつた。化学療法の経過により好転したものを見ると軽症, 中等症および重症例とも, 治療前に比し血清鉄増加, 血清銅減少, 飽和度の上昇がみられ, またシユープによる悪化例ではその反対に血清鉄減少血清銅の増加飽和度低下をみた。なお肋膜炎および急性粟粒結核でも好転時相当著明な血清鉄低下血清銅上昇がみられる。経口的に鉄を負荷して (グルコン酸第二鉄20mg/kg) 血清鉄の変動を時間的に検討すると, 健康例では (10例の平均) 負荷前値105 $\gamma$ /dl から4時間後には110 $\gamma$ /dlとなる。中等症では, 同じく77 $\gamma$ /dl から135 $\gamma$ /dlとなるが19例中5例はピークが4~8時間の間にあるものがあり, 健康例より多少ずれているようにも思へ重症例では, 4例の平均値35 $\gamma$ /dl より55 $\gamma$ /dl と3者とも平均値ではいずれも4時間にピークを有する。また重症中等症においては12時間後にはすでに負荷前値より低下しているが, 健康例では負荷前値以上であつた。その上昇率を負荷前値に対する%で示すと, 各4時間のピークは重症, 中等症の順に健康例より高い。また飽和度の推移を各時間毎に調べると, 4時間後のピークにおける値は健康例51%, 中等症37%, 重症21%であつた。同様に飽和度の上昇率を%で示すと重症中等症の順に健康例より高い。すなわち重症, 中等症では, 鉄の需要度は高いが, 血清鉄上昇のレベルは健康例に比し著明に低いものと考える。静脈内に0.2mg/kg のグルコン酸第二鉄を負荷して, 注射前および注射後5分1, 3, 5, 9時間に血清鉄を追求すると, 健康例 (5例) では5分後365 $\gamma$ /dl を示し中等症 (4例) もほぼ健康例と同様であるに反し重症 (5例) では225 $\gamma$ /dl と著明に健康例よりレベルが低い。また重症では9時間後には負荷前値に帰つているに反し, 健康例ではまだ175 $\gamma$ /dl と負荷前値より高い値を示した。注射後, 5分以内にさらに高値を示したか否かは明確でないとしても, 計算上は大體最高値に近い値であるものと想像される。

また負荷後の血清鉄の上昇率をそれぞれの負荷前値に対する%で表わすと健康例では5分後において200%の増加であるに反し中等症、重症では350~400%と約2倍の数値を示す。すなわち負荷された鉄は負荷後相当早い時間に、感染症のさいいわれているように、網内系等に捕捉されて了うのではないかと想像されるが今後検討する予定である。

### 259. 肺結核症に於ける血清鉄量 川口治・先川知足 (徳島大油谷内科)

Heilmeyer, Plätner 氏らによつて提唱せられた鉄静脈内負荷試験はその後 Brochner 氏らの追試によつて臨床的価値を増しつつある。わが国においても近時諸種疾患に本法が用いられ、鉄代謝の病態生理が明らかにせられつつある。しかし肺結核症についてはこの方面の研究はまだ比較的少ないようである。われわれは、肺結核症中、特定の貧血を除外したものの35例に鉄静脈内負荷試験を行い、諸種病症の肺結核症につき鉄代謝異常の有無を観察したのでここにその成績を報告する。検査方法：鉄静脈内負荷には塩野義製グルコン酸第2鉄塩水溶液を使用し、一様に鉄量にして10mgを負荷し、注射前(早期空腹時)、注射後5分および2時間後の血清鉄量を測定し、不飽和鉄結合能、消失量を算出した。血清鉄測定法はO-Phenanthroline(松原氏)法によつた。Rath, Finch 氏らによれば鉄10mgの静脈内注射は血清の鉄結合能を完全に飽和するに充分で、静注後5分の血清中には鉄と結合しない不飽和の鉄結合性蛋白は存在せず、5分後の血清鉄値は全鉄結合能に一致すると述べている。ここに増加量すなわち全鉄結合能と注射前血清鉄量との差は不飽和鉄結合能を現し、減少量すなわち全鉄結合能と2時間後の血清鉄量の差は組織に運ばれた鉄量とみなされるのである。検査成績：① 健康者の血清鉄諸量。健康男子6例の早期空腹時における血清鉄量は92~162γ%, 平均値125γ%, 増加量は140~185γ%, 平均値172γ%, 減少量は70~100γ%, 平均値92γ%である。健康女子6例の早期空腹時における血清鉄量は70~142γ%, 平均値106γ%, 増加量は180~240γ%, 平均値214γ%, 減少量は95~150γ%, 平均値138γ%である。すなわち健康女子の早期空腹時血清鉄は男子のそれに比較し19γ%低く、反対に不飽和鉄結合能は42, 消失量は46γ%大であつた。② 肺結核症における血清鉄諸量。肺結核症を軽症、中等症、重症の3つに分けて血清鉄諸量を検査した。軽症男子14例については、早期空腹時血清鉄量は85~167γ%, 平均値130γ%で正常人に比し著変を認めない。増加量は90~190γ%, 平均値142γ%で正常男子のそれに比し30γ%の低値であつた。減少量は40~100γ%, 平均値50γ%となり正常男子の92γ%と比較して42γ%の低値である。男子中等症8例についての早期空腹時血清鉄量は107~152γ%, 平均128γ%, 増加量は140~161γ%

平均値147γ%, 減少量は30~110γ%, 平均値60γ%で正常男子のそれに比較して早期空腹時血清鉄量には著変はないが、増加量および減少量の低下が認められる。重症者男子7例における血清鉄諸量は、早期空腹時鉄量42~117γ%, 平均値78γ%, 増加量115~195γ%, 平均値158γ% 減少量50~95γ%, 平均値65γ%であつて血清鉄諸量の全てに低値を認めた。重症女子6例についての成績も同様に早期空腹時42~107γ%, 平均値77γ%, 増加量140~240γ%, 平均値176γ%, 減少量60~90γ%, 平均値82γ%であつて健康女子の諸量(平均値)と比較してそれぞれ29, 38, 56γ%の低値であつた。また肺結核症35例の血清鉄諸量の平均値はそれぞれ早期空腹時112, 増加量149 減少量58γ%となり健康者のそれに比較して増加量すなわち不飽和鉄結合能の低下、消失量の減少を認めた。③

咳嗽、喀痰、赤沈、空洞の有無等との関連。上述のごとき鉄代謝の異常と咳嗽、喀痰、赤沈、空洞の有無等との関連を検討したがわれわれの取扱つた症例ではこれらのいずれとも一定の関連を見出しえなかつた。ただし重症例においては中等症および軽症に比し早期空腹時血清鉄および全鉄結合能が著明に低下しているようであつた。総括：肺結核症における血清鉄量については三好氏らは空腹時血清鉄量および消失量の減少を認めている。われわれもまた上述のごとく一般に消失量の減少を認めたが、増加量すなわち不飽和鉄結合能および全鉄結合能の低下をも認め、かつ、中等症および軽症の貧血を伴わざる例および早期空腹時血清鉄量が正常範囲にある例においても全鉄結合能、不飽和鉄結合能の低下および消失量の減少を認めた。

### 260. 肺結核患者血清の濾紙電気泳動による研究(蛋白糖脂質染色) 前原義雄・今田教幸・伊部与右衛門・川瀬好生・河合隆之(国療三重)

われわれはさきに結核病学会東海地方会、厚生省医務局研究発表会において結核患者血清の濾紙電気泳動像について発表した。すなわち肺結核においては症状の増悪とともに蛋白質においてはALの減少γの増加脂質におけるβ/α値の増加糖質のγ分劃の増加がみられこのことは症状の変化(体温排菌空洞の有無病巣の拡がり赤沈)により比較しても同じ結果になつた。それで今回はさらに症例を追加し(健康者30例肺結核患者105例)肺腫瘍とともに肺臓癌患者血清との比較および高電圧による泳動像について報告したいと思う。実験方法は前回と同じく濾紙5本を同時に4.5mA260~350Vで泳動しそれぞれB.P.B, S.B.B, P.A.S染色を行いそれぞれの分劃の面積比を%で表わした。また高電圧による方式はハイルマイヤー、佐野の方法によつた。具体的には後述する。総蛋白は各病型とも大体に正常の範囲内にあるが重症においてはわずかに増加の傾向が認められた。AL分劃は各型とも健康者に比し減少しているが重症になるほど減少

が強く $\alpha$ は軽中等症では正常値内であるが重症型においてはわずかに増加, $\beta$ は各型ともやや減少, $\gamma$ は各型とも増加しているが重症になるほど増加している。脂質は $\alpha$ 分劃と $\beta$ 分劃の比は各症型とも増加しているが重症になるほど高くなっている。糖質ではA L分劃は各型とも減少,重症型においては著明であつた。 $\alpha$ 分劃は軽中等症では著変なく重症型において増加, $\beta$ 分劃は軽中等症では増加重症型では減少し, $\gamma$ 分劃は中重症では増加していた。これらの成績を肺の慢性疾患である肺臓癌患者7例と比較してみた, 経蛋白では肺結核の正常よりやや増加に対して肺臓癌では明らかに減少している, 蛋白質のA Lは両者とも減少しているが肺臓癌では著明, $\alpha$ は両者とも増加肺臓癌においてはとくに著明, $\beta$ は肺結核ではむしろ減少肺臓癌では増加の傾向がみられ, $\gamma$ は両者とも増加しているが肺臓癌においては肺結核のそれほど著明ではなかつた。脂質においては $\beta/\alpha$ 値は両者とも増加しているが, 肺臓癌では肺結核ほど著明ではなかつた。糖質ではA L分劃は両者とも減少, 肺臓癌において著明。 $\alpha$ は両者とも増加しているが肺臓癌の方が強く, $\beta$ 分劃は肺結核では減少, 肺臓癌では増加, $\gamma$ 分劃は肺臓癌は正常, 肺結核においては増加していた。要するに肺結核においてはA Lの減少に対して $\gamma$ の増加がみられるが, 肺臓癌においては $\gamma$ 分劃より高度に $\alpha$ の増加のみられることは興味のあることである。従来A Lの減少に対してG Lの変化は $\alpha$ の増加する型と $\gamma$ の増加する型とがあることがいわれているが, 結核の場合には $\gamma$ の型であり, また肺臓癌の場合には $\alpha$ 型のようにこの成績から考えられる。また脂質の場合従来報告では $\beta/\alpha$ 値は肺結核より肺臓癌の方が高く報告されているがわれわれの場合結核より低かつた。糖質は大体血清蛋白像と同様であつたが肺臓癌の $\gamma$ 分劃は正常値内であることは血清蛋白像と異なつていた。次に患者血清を除蛋白し非蛋白部を高電圧2,500Vで泳動ニヒドリン陽性物質を健康者肺結核肺臓癌とを比較してみた。方法は血清をアセトン・メタノールで除蛋白しその上清を蒸発血清1cc, に対して1/10容量のAgを加え, これをクロロフォルムで処理, 遠沈後上清を2,500V, 18~20mAで45分間泳動, その後ニヒドリン反応を行つた。その発色帯をデシントメーターで曲線を描き検討した。酸性分劃は肺結核では中性分劃のすぐ(-)側の分劃が健康者より大きく肺臓癌ではさらに大きくなつていて, 中性分劃は両者とも健康者と大差ないがさらに高電圧で分劃するとともに変化があると考え, 現在検討中である。塩基性分劃は中央よりやや(+)側に健康者ではきわめて発色が弱いか, または発色しない分劃が肺結核肺臓癌にあり, 肺臓癌では肺結核よりさらに強く発色しており, その他の分劃も肺臓癌では強いように思われた。結語: ① 肺結核においては症状の増悪に伴い血清蛋白のA Lの減少 $\gamma$ -glob.の

増加, 脂質では $\beta/\alpha$ 値の増加, 糖質のA L分劃の減少, $\gamma$ 分劃の増加がみられた。② 肺結核と肺臓癌との泳動像を比較するといずれも血清蛋白においてA Lの減少 $\gamma$ -glob.の増加が認められたがA Lの減少は肺臓癌においてとくに著明であり肺結核ほど $\gamma$ -glob.は増加しておらず $\alpha$ -glob.の増加は特異であつた。また脂質における $\beta/\alpha$ 値はいずれも高くなつていて肺結核の方が著明であつた。③ 高電圧による泳動は2,500Vで泳動したものは肺結核肺臓癌両者とも健康者に比し酸性塩基性分劃ともに部分的増加がみられ肺臓癌の酸性分劃の増加は特異であつた。なお中性分劃は2,500Vでは変化はみられないがさらに高圧で泳動することにより変化が見出されることが想像できた。

## 261. 肺結核患者に於ける血中 Pyridine nucleotide

に就て 小笠原禎三・木村和夫・杉山正雄・西野久

(岐阜県立多治見病院)

Pyridine nucleotide (PN) はある種の脱水素酵素の助酵素であり, その中で2つの磷酸分子をもっているものは Diphospho Pyridine nucleotide, 3つの磷酸分子を有するものは Triphospho pyridine nucleotide と呼ばれている。これらの助酵素は細胞の新陳代謝に重要な役割を果たしており, ほとんど一般的に動物の組織中に見出され, 大程の細胞とくに肝臓においてはこれらを合成することができる。血液中ではすべて赤血球中に含まれている。PNの基礎的化合物である Nicotin amide (NAA) は Nicotinic acid (NA), あるいは化学療法剤として周知の INAH ときわめて良く似た構造を有している。われわれはこれらを負荷することにより起る血中PN量の消長, および肺結核患者における血中PN量, また INAH 投与時のPN量の変化を測定した。PNの測定は Aceton 縮合反応迅速蛍光法によつた。① NA, NAA, INAH 負荷試験。正常成熟家兎にNA, NAA, INAH をそれぞれ200mg宛蒸溜水に溶解し静脈内に注入したうゑ, 時間的に採血しPN量を測定した。いずれの場合でもPN量の上昇を認め, とくに3時間後に著明で12時間後にほぼ投与前の値に復した。PNの上昇率はNAAでもつとも高く, INAH, NAでは軽度であつた。② 赤血球PN合成能力試験。空腹時採取せる人血液をただちに遠心洗滌し, 葡萄糖および各種濃度にNAAを加えた磷酸緩衝液 (pH6.8~7.0) にて赤血球浮遊液とし孵卵器に入れる。時間毎に赤血球のPN量を測定せるところ, 全例とも初めやや急激に増加し, 漸次増加率は減少するが24時間にてほぼ一定値に達する。PNの増加はNAAの量・孵卵温度に関係し, NAAの量の多いほど大であるが20mg%に及ぶとしばしば溶血を生じPN量の増加はかなり抑制される。孵卵温度についてはすでに5°Cの低温にて増加が見られ, 温度の上昇とともに, その量は大となるが40°C以上では溶血を生じ前と同様にPNの増加

は抑制される。NAAの代りにNA・INAHを用いた時にはPN量はほとんど変わらないが、またはかえって低下を見た。肺結核患者100例についてNAA15mg% 38°Cの場合24時間におけるPN量は、軽症例では平均値187mg%、中等症・重症例ではそれぞれ212mg%・215mg%で、これに対し健康者例では平均値は192mg%を示した。ただし末期症状を呈する患者では165mg%であった。性別・年齢・化学療法の有無にはとくに相関を認めなかつた。(病症分類はNational Tuberculosis Associationの分類に従つた。) ③ 肺結核患者の血中PN量。肺結核患者の各病症別に20例ずつを選び、早朝空腹時に採血し赤血球中PN量を測定した結果、各病症別の平均値は軽症10.2mg%・中等症12.1mg%・重症9.7mg%で、健康者では10.8mg%を示した。④ 肺結核患者におけるINAH投与時のPN量の変化。以前INAH療法をうけたことのない患者を選び、12例について毎日prokg 10mgのINAHを投与し、赤血球中PN量の変化を測定した。その結果ほとんどの例とも4週から8週以後で明らかにPNの増量を認めた。病症別による差異は認められない。以上の実験により、正常家兎に対してのNAA投与は赤血球中PN量の明らかな上昇を引き起し、NA・INAH投与でも軽度ながらPN値は増加を認めた。人赤血球浮遊液では、NAA添加によりPNの著しい合成が見られたが、NA・INAHよりのPN合成は不可能であることを示した。また肺結核患者赤血球によるNAAよりのPN合成量は、軽症では健康者とほぼ等しく、中等症・重症では健康者より高い傾向が見られた。肺結核患者の血液中心PN量は、軽症では健康者とほぼ等しく、中等症では上昇を、重症では低下を示した。肺結核患者に対するINAH投与は明らかに血中PN量の増加を引き起した。INAHはPNの中心成分であるNAAと構造的に近いものであつて、このために恐らくはPN中においてINAHによつてNAAが置換されるのではないかと考える。もちろんINAHはNAAとしてのVitamin作用はないので、置換の結果は生物学的に不活性な化合物になるものと思われる。これはINAH投与中の患者にNAAの不足のためと見られているPellagraの発生をしばしばみることからも裏付けられると考えられる。

## 262. 肺結核に於ける血清反応に関する研究 松山英俊 (国療福井)

肺結核患者274例について非特異性血清反応を追究し、3ヵ月毎に反復検討し肺結核症における病機、病型、病症、排菌、赤沈、および経過との関係ならびに抗結核剤療法の影響を検討して次の結果を得た。なお非特異性血清反応はピクリン酸反応(P)、フェノール反応(ph)、高田反応(T)、およびウエルトマン反応(W)を微量法を用いて検し、各反応値は光电比色計の透過率をもつて表わした。健康成人ではP反応値は87.6~93.0、pn反

応値は79.6~93.6、T反応値は75.8~93.4、W反応値は74.8~88.0を示し、肺結核患者においては、これらの血清反応の平均値はそれぞれ90.5、87.6、80.0および77.6であつた。次に病型(滲出型、混合型および増殖型)との関係についてはP反応およびph反応は各病型の間に差異がなくT反応およびW反応は混合型において高度陽性化を示した。病症(重症、中等症および軽症)と血清反応との関係についてはP反応およびph反応は各群の間に差異がなくT反応およびW反応はよく反映し、重症群において前者は高度陽性となり、後者は著しい短縮を示した。排菌(塗抹陽性のも、塗抹陰性で培養陽性のもおよび排菌を認めないもの)との関係については、P反応およびph反応は各群の間に差異が認められないがT反応およびW反応は塗抹陽性群では前者の陽性化と後者の短縮を示し、排菌と関連がみられた。赤沈値とはT反応は高度促進を示した症例において陽性化し、W反応の短縮を伴うことを知つた。次にSMまたはINHの大量投与した症例では、T反応は高度に陽性を示すものが多いが、PASで治療した症例では投与量と血清反応との間に一定の関係がみられなかつた。次に疾患が増悪進展した症例ではW反応は短縮反応を示したが、反対に諸症状が好転した症例ではT反応およびW反応は正常化傾向を示した。要するに肺結核患者において、非特異性血清反応、就中高田反応およびウエルトマン反応は病機の軽重ならびに動向をよく反映し、病型、病症、排菌量、赤沈反応などと一定の関連をもつて消長することを認めたが、ピクリン酸反応およびフェノール反応には、かかる関連がみられなかつた。しかしてこれらのことから、肺結核症において、しばしば肝機能障害が招来せられ、重症例においては高度となると推論すべき結果を得た。また抗結核剤就中SMおよびINAの大量投与例において、高田反応は陽性化する場合が多い。

## 263. SM, PAS, INAHの血清蛋白との結合 佐藤正二郎・本宮雅吉・田山昭・網塚徳男(東北大抗研)

体内に入った薬剤は血液によつて身体各所に運ばれ運び去られるか、そのさい薬剤によつては一部あるいは相当部が血清蛋白質と結合することが知られている。この血清蛋白質と結合した薬剤は、その生物学的活性、病巣部への滲透拡散、腎臓等よりの排泄に當つて遊離の薬剤と違つた態度をとるであろう。化学療法剤もこの例外でないと考えられるが、案外文献が少なく、かつSMについては血清蛋白との結合はあつても極く少ないものらしいといわれている。われわれの行つた実験の成績を述べる。I 電気泳動法。電気泳動装置は日立製ゼリウス装置HT-A型を用い、100V、8mA、60分、phosphate buffer, pH 7.8の条件で実施した。① 人および牛血清にSM, PAS, INAHをそれぞれ50, 20, 10mg/mlの割に加え、2時間放置後泳動を行うと、いずれの場合も対

照に比し、加えた薬剤の量に比例して $\gamma$ 峯が大きくなった。② しかし薬剤を加え、2時間放置後さらに24時間透析を行つた後泳動して見ると、 $\gamma$ 峯は元に戻り薬剤を加えない血清との間に差が見られなくなる。③ SM, P A S, INAH それぞれ単独の泳動速度はいずれも  $\gamma$ -globulin のそれと同じであつた。以上の成績は文献と一致しているが、SM, P A S, INAH は可逆的に  $\gamma$ -globulin と結合しているため透析により血清より除去されるのか、あるいは結合していないかのいずれかである。すなわちこの方法では  $\gamma$ -globulin と結合しているという積極的結論は得られなかつた。II 加圧限外濾過法。牛血清は屠殺場より得たもので、血液採取直後ガラス破片で脱フィブリンしたもの。albumin は Bovine serum albumin (Faction V) を1%食塩水あるいは M/15 phosphate buffer (pH7.4) に1%の割合に食塩を加えたものに2.5%の割合に溶解したもの。 $\gamma$ -globulin は日本ブラッドバンクの免疫血清 (glycine 2.25%, エチル水銀チオサリチル酸ソーダ0.01%に含有) を前記溶媒で4倍に稀釈し約2.5%としたものを使用した。これら蛋白溶液に薬剤を10~200 $\gamma$ /mlの割合に加え、室温に2~3時間放置後 Lavietes の水銀柱圧による限外濾過装置を簡易化したものに、被検液3mlを入れ、28cm圧で20時間前後 cellophane 膜で濾過(室温)し、濾液 0.6~1.0~1.2mlを得る。この濾液(F)、濾過残液(R)、濾過にかけない元の薬剤含有蛋白液(O)、約3mlのOに約2mlの水銀を加え濾過時間室温に放置したもの(+Hg)の一定量を取り化学的に定量した。INAHの定量は People & Rosenthal のジアゾ化 p-nitroaniline 試薬を用いる方法、P A Sは Newhouse & Klyne のジアゾ化法、SMの定量は Marshall 等の Semicarbazide 試薬を用いる方法および Boxer & Jelinek の蛍光法の両方法によつた。(SM定量法はともにアルデヒド基を利用する方法である。したがつてここにいうSMは硫酸SM(協和)であり、チヒロSMではない)。いずれの場合も実験の度毎に同時に標準曲線を作成した。またこの濾過装置では、被検液は直接水銀と接触するが、このために定量操作にみるべき支障はない。P A S, INAHの水溶液および薬剤加血清濾液の paper chromatogram を比較するに、P A S水溶液の場合原点に止まる spot もみられるが、これを除けば両者間に差を認めなかつた。成績:① INAHでは牛血清, albumin  $\gamma$ -globulin の濾液中濃度はいずれも原液のそれと同じ値を示し、これら蛋白質のいずれとも結合を示さない。INAHについての文献はまだ知らない。② P A S, 血清濾液中濃度は原血清の55~77%であり、albumin のそれもほぼ同じ値を示し、 $\gamma$ -globulin では100%であつた。すなわち P A Sは血清と結合する。結合を起す蛋白分層は albumin であり、 $\gamma$ -globulin ではない。この成績は文献のそれ

と一致している。③ SM, 血清では濾液中濃度は原血清の45~70%程度であり、albumin では酸性 (pH6.0) では75%前後であるが、アルカリ性 (pH7.4~7.8) では50%前後となり、 $\gamma$ -globulin では原血清と差がなかつた。すなわちSMもP A Sと同様血清に結合し、しかも albumin に結合するものと思われる。④ SM, P A Sの血清蛋白との結合様式は Freundlich および Langmuir の吸着式に従つていることを確めた。⑤ SMは水溶液の場合 cellophane 膜に著しく吸着されるが、1%食塩水あるいはM/15 phosphate buffer pH7.4にとかした場合はほとんど吸着されなくなる。P A S, INAHはともに cellophane 膜に吸着されない。

#### 264. 胸廓成形術並びに肺葉切除術の血清蛋白質及び血清蛋白結合多糖類に及ぼす影響について 有賀槐三・鈴木佑典・今井 章 (日大有賀内科)

緒言:生体に手術的侵襲が加えられたさい、血清蛋白質および血清蛋白結合多糖類がいかなる態度を示すものであるか、これは興味ある問題と思われる。私どもは胸廓成形術ならびに肺葉切除術について濾紙電気泳動法により、この問題について検討したので、ここに報告する。実験方法:実験例は胸廓成形術一次8例、同二次7例、肺葉切除術3例である。術前より術後14日にわたり合計の採血を行い、濾紙電気泳動法により分割定量を試みた。濾紙電気泳動は小林式濾紙電気泳動装置、濾紙は東洋濾紙 No. 52 ペロナール・ペロナールソーダ緩衝液 pH 8.6 ( $\mu=0.05$ )を使用した。蛋白質の染色は Amidochwarz 10B, 蛋白結合多糖類は Schiff 氏試薬によつた。定量は小林式光電光度計を用いた。実験成績:以下胸廓成形術一次、二次、肺葉切除術の順にその実験成績を述べる。グラフはすべて手術別に各群それぞれの平均値を求め、術前値を100%として増減率で表わしたものである。第一次成形術では蛋白質は術後軽度上昇しその後減少しているが、多糖類の  $\alpha_1$ -位もこれと全く同様な態度を示す。 $\alpha_1$ -gl 位は蛋白質、多糖類ともに直後減少しその後増加する。 $\alpha_2$ -gl 位では蛋白質は術後3日より著明に増加し、多糖類では直後減少し、その後軽度の増加がみられる。 $\beta$ -gl 位は蛋白質は直後より減少しているが、多糖類は反対に増加している。 $\gamma$ -gl 位では蛋白質の変動はあまりみられないが、多糖類は直後増加しその後減少している。蛋白質各分層の変動は第2週に到つても術前値に回復しないものが多いが、多糖類ではその大部分が術前値に回復している。第二次成形術では  $\alpha_1$ -位の蛋白質は直後軽度の増加があつて、その後減少するが、多糖類では直後の増加は僅少で術後3日にはかえつて減少する。 $\alpha_1$ -gl 位では蛋白質は当初より増加し第2週に到りほぼ前値に戻るが、多糖類では術後3日に到つて増加して再び減少する。 $\alpha_2$ -gl 位では蛋白質は直後減少し、その後増加して術後3日にて最高となり、再

び減少の傾向を示す。多糖類では当初より減少し、第2週になりわずかに増加する。 $\beta$ -gl位では蛋白質は術後3日まで減少し、その後増加してくるが、多糖類では全体として増加の傾向をたどっている。 $\gamma$ -gl位では蛋白質の増加はごく軽度であり、多糖類の変動もまたわずかである。第一次とことなり蛋白質、多糖類各分層ともに大部分が第2週に到つても術前値に回復していない。肺葉切除術においてae-位では蛋白質は当初より減少し、多糖類は逆に当初より著明な増加を示している。 $\alpha_1$ -gl位では両者ともかなりの増加が認められる。 $\alpha_2$ -gl位では両者ともに当初より減少するが、多糖類の減少はより高度である。 $\beta$ -gl位では蛋白質は増加しているが、多糖類は反対に軽度の減少を示している。 $\gamma$ -gl位では両者ともその変動は僅少である。蛋白質、多糖類ともにその各分層値は第2週に到つても術前値に回復していない。以上の実験成績を総合すると、まず蛋白分層においては胸廓成形術一次のalの減少は二次のalの減少より軽度で、かつ $\gamma$ -glの増加は一次、二次ともに認められない。一般に各分層ともほぼ同様な態度をとるといつてよく、一次、二次という手術侵襲の差異が明らかでない。しかし胸廓成形術と肺葉切除術とを比較すると、肺葉切除術のal減少はきわめて高度であり、またalの減少を代償するものが胸廓成形術では $\alpha_1$ および $\alpha_2$ -glであるのに対し、肺葉切除術では $\alpha_1$ および $\beta$ -glであつて両者の差異はまた手術侵襲組織崩壊の強弱、術後栄養摂取状態に支配される低蛋白血症の差異とともに著しいものである。次に胸廓成形術一次、二次、肺葉切除術の多糖類について比較検討するに、胸廓成形一次および二次の間には蛋白質と同様に本質的な差異は認められず、したがつて手術侵襲の差異は明らかでなり。しかし肺葉切除術においては成形術に比較してalおよび $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 位の変動がきわめて著明であり、またおのおの成形術と肺葉切除術では互に逆な態度を示している点より両者の手術侵襲による差異はこの多糖類の変動の面にもきわめて明瞭に示されているといつてよい。以上胸廓成形術、肺葉切除術患者について血清蛋白質、血清蛋白結合多糖類の変動を検討して得た結果を報告する。

#### 265. 骨関節結核症と血液濃厚拘攣酸曹達反応について 山田栄 (厚生年金玉造整形外科病院)

最近の結核治療の進歩はとくに目覚ましいものがあり、その診断も確実度を増大してきているがなお決定的段階には至らない。在来赤血球沈降反応が広く愛用されているが、近時佐藤教授の発案になる血液濃厚クエン酸曹達反応が、早期にかつ全経過を通じて出現し、その疾患の軽重に従い反応の強度に変化を認め、操作の簡便、短時間に判定でき、容易に判定でき、特異的反応であること等の事項に適合するものであつて、赤沈より優位な反応であるといわれ、その後数氏の追試をみる。私は主として

骨関節結核症患者にこの反応を試み、以下のごとき結果を得たので報告する。検査方法：血液濃厚クエン酸曹達反応は佐藤氏に準じて行つた。すなわち20%クエン酸曹達液6ccを径口1cm、長さ10cmの小試験管に採り、採血に用いた針使用の注射器で血液5滴を液面にできるだけ近い位置より静かに滴下し、そのまま20°Cの温度に保ち15分間放置後、その反応を観察する。判定は滴下した血液は一応上層に浮ぶが、直ちに沈降を開始するものすなわち試験管内が平に赤色混合したものをI型、少しの間をおいて沈みかけるものでI型とはほぼ同様であるが上層と管底に濃い赤色着色を認めるII型。数分間上層のみに凝結しているが大小の凝塊となつて沈降を始めるところの上層および管底に赤色凝固物を認めるもの、中間部は全く透明か少数の点状凝固物の浮游をみるIII型と最後まで上層のみに凝結して、その下部は全く透明で管底に沈澱のないIV型とし、I型反応を陰性、II型以上を陽性反応とした。検査成績：1. 健康者。対照として可及的各年齢層にわたる本液の健康な職員30例を選択して、本反応を調査したところ、全例にI型の陰性を証明した。2. 肺結核症を合併した骨関節結核患者。骨関節結核症に合併した肺結核は一般に軽症、中等症のものが多し。なお肺結核症区分はNational Tuberculosis Associationの決定による病変の拡がりに臨床的な全身症状を加味して柳沢氏の法に準じて行つた。したがつて合併症を有する66例中、軽症者(43例)はII型(37例[85.9%])に、中等症(20例)はIII型(18例[90%])、重症(3例)はIV型(3例[100%])と選択的に陽性を示した。3. 骨・関節結核症患者(a) 軀幹に属する骨関節結核。脊椎カリエスを主症状とする88例中、ほぼ骨性癒合の完成した17例に陰性反応を証明したが、これらのうち5例は「エルセット」の装用を必要としないものであつた。(b) 四肢に属する骨・関節結核。四肢の骨関節結核症では38例中陰性者は8例で、その他の80%は陽性反応を証明し、ほぼ前者の脊椎カリエスと同率の陽性反応を証明した。要するに軀幹、四肢ともに鎮性期にある症例が多く含まれているためか、諸家の成績と比較するとやや劣つている。4. 血液濃厚クエン酸曹達反応と赤沈値との関係。健康者30例中軽度(3例)または中等度(1例)の赤沈値の促進を認めた他はすべて(86.6%)は正常値を証明したが、骨・関節結核の骨性癒合完成したものの25例中7例(28%)が軽度および中等度の促進を証明した。よつて本反応と赤沈反応とを比較すると、I型の者は赤沈値も正常の者が多い。II、III、IV型となるに従つて赤沈値も次第に促進度が増強してくるものが多く、両者の反応はほぼ平行的に変動している。しかしI型でも25例中4例に促進するものがあり、III型、IV型でも54例中9例に正常値を示すものがあり、この点血液濃厚クエン酸曹達反応の方が、赤沈反応に較べて病勢に

対してやや忠実度が高いようである。以上主として骨・関節結核症患者 120 例について、佐藤氏のいわゆる血液濃厚クエン酸曹達反応を追試したところ、諸家の成績とほぼ同様な結果を得た。すなわち柳沢氏の肺結核 94.4% に対し、私は骨・関節結核 80.0% というやや低率を示したが、この反応の強度は病状の程度にほぼ平行的数値を示し、赤沈反応よりやや良好な結果を得ており、両者を平行して判定すれば骨・関節結核の病勢診断上、また予後判定上有意な反応であると考えられる。

## 266. Pyrazinamide の一新定量法 阿部政次 (東北大抗研)

Pyrazinamide (PZA) の定量法としては 1952 年 Des-sau らの生物学的方法の報告があり、化学的定量法では Allen ら掛見らの方法がある。生物学的方法は正確を期しがたく、第一鉄イオンを利用する Allen らの方法は PZA を 50% KOH で Pyrazinic-acid (PZA-acid) に加水分解する間接的方法であるため前操作が繁雑であり、また nitroprussidesoda を利用する掛見らの方法は acetone 体にも鋭敏に反応する等の欠点をまぬかれない。さらに PZA の試験内結核菌発育阻止濃度は培地および菌種によつても異なるが完全に発育阻止するには少なくとも 50~100 $\gamma$ /cc 以上の濃度が必要であるのに、諸家の報告ではその血中濃度は 1~2g 投与で最高 30~60 $\gamma$ /cc 以下であり、結核菌発育阻止濃度に達していないと思われるので、これらと違つた方法でその体液中濃度を測定して、これを確かめることも意義あることと考えた。INAH が特有の紫外線吸収曲線を有し、これを利用して定量できることは Kelly らにより報告されている。PZA もその化学構造上当然特有な紫外線吸収曲線を示すものと思われるので実験したところ、 $\lambda$  max 269 $\mu$ m,  $\lambda$  min 225 $\mu$ m のきわめて特有な吸収曲線を示すことを知つた。この  $\lambda$  max を利用して 1% Ethylenglycol に溶解せる PZA の濃度と吸光度の関係をしらべたところ  $y=0.048x$  の回帰直線を示すことが確かめられた。この方法は鋭敏度が高く、かつクエン酸塩、Ethylenglycol の量および溶液の酸性、アルカリ性によつて左右されない等の利点を有していた。血漿中濃度測定への応用：10% クエン酸塩加血液を遠心分離して得た血漿 3.0cc に 100 $\gamma$ /cc PZA 10% Ethylenglycol 溶液 0.06cc 加え、さらに 10% Ethylenglycol 1.44cc, 10%  $\text{CCl}_3\text{COOH}$  6.5cc を加えてその血漿中に 2 $\gamma$ /cc の PZA が含まれるようにし全量を 11.0cc とした。以下同様に各段階の溶液を作り 5 分間振盪, 3,000r.p.m. 遠心により蛋白を除去、さらに濾別して無色透明液 3.0cc を得て測定した結果  $y=0.0126x$  の回帰直線を得た。除蛋白操作で失われた PZA は計算によれば 1% 内外にすぎなかつた。確認限度は 0.5 $\gamma$ /cc 以上である。実験例に当つては他の一切の薬剤を 48 時間前より中止し、PZA 服用前および後 30 分, 1, 2, 3, 6

9, 12, 24 時間目の血漿 3.0cc (10% クエン酸塩加) を取り、これに 10% Ethylenglycol 1.5cc, 10%  $\text{CCl}_3\text{COO}$  H6.5cc を加え前と同様操作で、服用前を Blank として測定、計算補正を行つて各時間毎の濃度を出した。尿中濃度測定への応用：尿中にある着色物質は紫外部測定を甚しく阻害し、稀釈法あるいは酸性白土等の脱色剤では除去し得ず炭炭末等の強力な脱色剤では PZA もともに除かれて了うことが確かめられたので Chloroform 抽出法を試みた。すなわち尿 5cc に Chloroform 5.5cc を加え 20 分間振盪、境界にできる泡沫を遠心除去、Chloroform 相 5.0cc をとりこれに N/50NaOH 5.0cc を加え再び 20 分間振盪後、苛性ソーダ相 3.0cc を取り測定に供する。この場合 Chloroform が混在すれば紫外部測定に著しい障害を与えるから注意を要する。かくして得た回帰直線は  $y=0.0018x$  であつた。血漿中濃度において得た回帰直線に比し鋭敏度は落ちるが尿中濃度は血漿中濃度に比し一般に高いため、測定可能である。確認限度は 5 $\gamma$ /cc 以上である。実験例：血漿中濃度は 1g 1 回経口投与例 5 例 2g 1 回経口投与例 2 例について行つた。1g 経口投与群では個人差も相当認められたが投与後 30 分で 3~5 $\gamma$ /cc がすでに血漿中に認められ、1 時間では 14~20 $\gamma$ /cc に上昇し、3 時間では 25~30 $\gamma$ /cc まで上昇し、6 時間ではなお上昇して 30~50 $\gamma$ /cc に達し、全例とも 6 時間で最高濃度を示した。9 時間では 16~30 $\gamma$ /cc, 12 時間で 9~31 $\gamma$ /cc と下降し、比較的長時間高濃度を持続するものもあれば、下降の早いものもあつたしかし 24 時間ではいずれも 10 $\gamma$ /cc 以下となり、全く消失しているものも認められた。これは INAH が 1~3 時間に急激に最高濃度に達し、以後急速に下降する傾向のあるのに比し、吸収も緩慢に行われ、かつ長時間にわたつて高濃度を維持する特徴を持つものと思われた。2g 経口投与群でも 1g 投与群と本質的差異はなく、やはり 6 時間後に最高 40~7 $\gamma$ /cc に達し比較的ゆるやかに下降しながら 24 時間で 3~7 $\gamma$ /cc まで下降していた。なお 1g 投与の 1 例について定量に使用したのと同じ血漿 15cc ずつを各時毎に 3cc の小川培地に加え、人型結核菌 H<sub>2</sub> 株 (菌量 1mg/cc, 0.1cc) を接種し 3 週間培養を行つた結果投与後、6 時間で初めて完全発育阻止作用が見られ 9 時間、12 時間と次第に阻止力が低下し、24 時間では全く消失することが確かめられた。この時間的推移は血中濃度の消長と一致するがこの例でも 6 時間で最高 42.5 $\gamma$ /cc を示したにすぎず、およそこの程度の濃度では in vitro では完全には発育阻止できないはずである。この矛盾については今後研究の余地がある。尿中濃度：排泄される尿量に左右されるためか時間毎の濃度は各例ともまちまちであるため、累積排泄率を算出した。結果は 1gr および 2gr 投与群いずれにおいても 1 時間で投与量の 0.7~2.4%, 2 時間で 1.2~5%, 3 時間で 2.6~8.0%, 6 時間で 6.2~16.0%, 9 時

間で9.5~20.3%, 12時間で12.8~24.2%, 24時間で22.2~33.5%の排泄率を示していた。INAHが同時間内に60~80%排泄されるのに比しきわめて少ない。掛見らの方法の報告でも全例40%以下である。PZAが体内に蓄積されるためか、吸収されずに体外に出るためか、あるいはPyrazin核を有せぬ他の物質に変化したためか、は現在の研究段階では不明である。

#### 267. INAHの副腎皮質ホルモンの消長に及ぼす影響 藤田嘉文 (国療石川)

INAHが人型結核菌の発育を強力に阻止することは事実だが、これを生体に投与せる場合、その作用として単に菌に対する発育阻止作用のほか、良いにせよ悪いにせよ一般代謝に対しても一定の影響あることに関してわれわれは目を蔽つてはならない。一般にハイドラジッドのケトン基に対する化合性は、実際におけるINAHの使用量がかかなり少量なるにせよ、生体内の代謝になんらかの影響を及ぼすであろうことを想像せしめるに難からぬものがある。今副腎皮質において生成せられる活性ホルモンもまたその化学的特質として側鎖にケトン基を有する。微量にして重要な生理的役割を演ずる本物質に対し本剤の投与が皮質ホルモン生成にいかの影響をもたらすかにつき検討を企て、次の結果を得た。①人体実験。(a)臨床材料および実験方法。結核患者中比較的軽症者11名を選び、INAH投与前日に採血、第1日より第4日までI N A H 400mg投与、第5日第6日には400mg投与し、終了後同夜第2回目の採血を行い、同血漿につきSweat竹田法によりCorticoids測定を実施した。同法にてはCompound B like substanceとCompound F like substanceが分離測定せられる。(b)成績。人体gluco corticoidsはhydrocortisoneがその主体をなし、専らCompound F like substanceとして測定せられる。しかるに今結核患者にINAHを前述のごとくに投与せる場合血漿中のCompound F like substanceは11例中9例にまでその減少を示した。(第1表参照 平均値では0.7 $\gamma$ /dlの減少となり推計学的に検討してみると危険率5%としてのtの値は2.240となり、 $t=2.086$ であるから有意の差がある。)この結果は著者らが先に同じくINAH投与後織田氏血漿Corticoids含量測定法により11例中9例に同様蛍光Corticoidsの減少を見た成績と軌を一にする。②動物実験。(a)実験材料および方法。まず白鼠にINAH 5~10mgを数日間腹腔内注射せる後に頸動脈より採血、また副腎を摘出して同じくSweat竹田法にて血漿ならびに副腎中蛍光コルチコイズ測定を実施した。後モルモットについても同様の実験を行う。(b)成績。白鼠におけるglucocorticoidsはCompound B (corticosterone)が主体をなす。しかるに同血漿中Compound B like substanceはINAH注射前平均51.4 $\gamma$ /dlなりしに、投与後平均42.0 $\gamma$ /dlと

なり9.4 $\gamma$ /dlの減少をきたし、その差は有意であつた。Compound F like substanceにおいては投与前平均8.6 $\gamma$ /dlに対して投与後平均6.2 $\gamma$ /dlとなりこれも減少をきたし次いで副腎中同分割Corticoidsを測定せるにCpd B-like Substance に関しては対照健康白鼠副腎中平均2.5 $\gamma$ に対してINAH投与白鼠では1.9 $\gamma$ と0.6 $\gamma$ の減少をみ、Cpd F like substance に関しては対照0.8 $\gamma$ に対して0.7 $\gamma$ とこれもわずかながら減少傾向を示した。またこの際副腎重量の減少も同時に証せられた。なおモルモットにおいても同様に数日間INAH 10mg 腹腔内注射し、副腎中Cpd F like substanceの減少を証した。これを要するに人および試獣ともINAH投与後独り血漿中においてのみならず副腎中においてもglucocorticoids含量減少を証せるは、INAHが明らかに副腎皮質ホルモン就中glucocorticoids生成を阻止することを示すものである。一般に人の肺結核症にあつては副腎皮質ホルモン分泌の低下があり、下垂体副腎皮質系機能の衰退が立証されている。しかし一方過剰に皮質ホルモン剤を投与する時は疾患の過程をして往々悪化せしめることもまた知られている。故に仮に今INAH投与が血漿中皮質ホルモン含量を低下せしめたとしても、それが個体にとつて必ずしも悪影響なりとするには当たらないであろうが、以上の事実はかかる系統の薬物を使用することによつて生ずる生物学的作用として医学上興味ある現象たるを失わぬい。

#### 268. 結核症に於ける生体防禦機構に関する研究 第6報 Parofin 及び Estrogen が結核症に及ぼす影響について 高岡善人・長沢潤・本間日臣・彦坂亮一・加藤和市・吉田清一 (東大沖中内科)

私どもは東大沖中内科および国立東京療養所での結核死の病歴を調べ昭和23~26年の化学療法普及前の死亡グラフを年令・性別につくつてみたところ、女性において結核死の山が若い方にずれて思春期に高くなつており、Richらの説と一致した。性ホルモンとしてEstradiolをとりあげ15g前後のddマウスにつき動物実験を行つた。すなわち去勢したマウスの尾静脈より結核菌H<sub>37</sub>Rv 0.1mg静脈注射し、同時にEstradiol 200単位/kg および2 $\times$ 10<sup>4</sup>単位/kgを隔日に皮下注射し、1, 2, 3, 4週および2ヵ月目におのおのその一部を殺し、脾の肉眼的所見、重量および1%小川培地による定量培養を行つた。対象および200単位/kgの群では第3週まで脾重の増加がみられ、第4週以後は減少したが、2 $\times$ 10<sup>4</sup>単位/kgの群では2ヵ月まで継続して脾重の増加がみられた。菌の定量培養では一定の傾向がつかめなかつた。以上の実験から思春期女性の高い結核死亡率を解明できなかつた。次に同様の実験をPrednisoloneについて行つた。同じdd系マウスにつき0.5mg/kgおよび10mg/kgのPrednisoloneを結核菌接種と同時に隔日に皮下注射し

た。この場合も対象および0.5mg/kgの群では第3週まで顕著な脾重の増加が認められ第4週目に減少したが、50mg/kgでは第1週以後脾重の増加が全くみられず、第4週目に減少した、脾重の増加のみられなかつたことは、Prednisoloneの抗炎症作用によるものと思う。定量培養では一定の傾向を認めることはできなかつた。Parafinでは1mg/kgおよび10mg/kgの群をつくり同様の実験を行つたところ、第8週目で10mg/kgの群は脾重やや高く、菌量少ない傾向を認めた。ホルモンの生体における役割、抗結核剤との併用等不明の点が多い。今後もこの方面の研究をすすめたい。

### 269. 肺結核患者における基礎新陳代謝及び肺換気能の季節変動 大野道夫・荒木清季(国際岐阜)

気象が肺結核患者に及ぼす影響につき基礎新陳代謝および肺換気能の面より検討した。測定地は海拔300mの低圧低湿、冬寒く、夏涼しく、気温日較差が大なる気象特性を有する。1年を春、夏、秋、冬の4季に分け、一部梅雨期にも測定した。対象は健康者(17才看護婦)9例(第1群)および当所入所患者で軽中症者13例(第2群)、重症者8例(第3群)で病状固定せるものを選んだ。基礎新陳代謝の測定はKnipping氏装置を用いた。代謝量の季節変動は春、夏、秋、冬の順に第1群は39.49, 37.60, 38.34, 41.67 (Cal/m<sup>2</sup>h)で第2群は41.30, 39.43, 40.40, 42.86, 第3群は43.35, 41.51, 42.10, 44.51で各群とも冬最大、夏最少で第1群は冬と他の季節に、第2群では冬と夏、秋に、第3群では冬と夏の間に有意差をみとめ重症者ほど季節変動の少ない傾向にある。各人の冬季代謝量に対する夏季の減少率は、第1群0.5~23.6%, 平均9.55%, 第2群0.5~16.0%平均7.88%, 第3群1.5~13.7%平均7.84%である。呼吸商は第1群0.83, 0.87, 0.88, 0.86, 第2群0.84, 0.85, 0.84, 0.80, 第3群0.80, 0.84, 0.84, 0.80で第1群で春低く、秋夏高く、第2, 第3群は冬低く、夏高いかいづれも有意差はない。梅雨期は健康者4例、結核患者7例につき施行したが、代謝量は健康者では4季を通じ最低、患者にては春秋よりやや高値を示した。代謝量の逐月変動は健康者4例、患者10例に施行したが、健康者では1月より7月に向い下降、再び12月に向い上昇するが、患者では同様傾向の中で4, 5月と8月に軽度上昇を示し、その原因として不連続線通過致、紫外線量、気温日較差、日照時間などの変動をみとめ、これが病勢に影響を及ぼすために考えられ、前述の重症ほど季節変動の少ない原因をなすと思われる。肺換気能の変動は基礎代謝状態、臥位で測定した。肺活量はBaldwinの象測値に対する%で、第1群82.76, 89.30, 90.38, 94.77, 第2群72.54, 73.87, 75.00, 75.49, 第3群55.23, 58.16, 59.06, 58.19で第1, 第2群は春より冬に向い増大、第3群は冬に再び減少し、健康者で冬と春夏に有意差をみた。肺活

量分割値は第1, 第2群では1回呼吸量の変動に伴う呼吸気比率の変動あり、補気貯気も変化するが呼吸位に著変なく、第3群では春著明呼吸位、冬は呼吸位は夏秋と変らぬが貯気の減少がみられ、これは寒冷刺激で病変気管支痙縮し“空気とらえこみ”を起したため冬肺活量減少もこれがためと思われる。分時呼吸量は第1群3.58, 3.15, 3.34, 4.28(l/m<sup>2</sup>), 第2群4.47, 4.11, 4.14, 5.05, 第3群4.79, 4.50, 4.79, 5.17, で各群とも冬最大、夏最少で第1, 第2群で冬と夏、秋に、第3群で冬と夏にそれぞれ有意差を示す。呼吸数は第3群が秋多く、夏少ないことが目立ち、1回呼吸量は各群とも冬多く、春これに次ぎ、夏秋少ない。酸素消費量は各群とも冬最大、夏最少、春、秋その移行値を示し、第1, 第2群では冬と他季節に、第3群では冬と夏に有意差を示した。酸素当量は第1群2.25, 2.13, 2.09, 2.29, 第2群2.51, 2.35, 2.39, 2.63, 第3群2.75, 2.65, 2.81, 2.80, で第1群、第2群は冬春高く、夏秋低く、第3群では春、夏、冬は前者と同傾向であるが秋最高位で、これは前述の秋の浅く早い呼吸型が1回肺胞換気の減少を来すためと考えられる。梅雨期は健康者3例、患者9例に施行したが4季に比べ各成績とも両者相反する傾向をとり患者には梅雨の影響の大なるを知つた。これを要するに肺換気能の季節変動は軽中症者は健康者にほぼ同じ傾向を示すが、重症ほど冬の呼吸とらえこみや春の著明呼吸位、秋の呼吸型と酸素当量増加など各季節それぞれの特徴をもつて変化することを示した。

### 270. ツベルクリン分解酵素に関する研究・老人肺結核患者の水泡液並びにツベルクリン感作犬の血清に就

て岩鶴龍三・的場清文・虎谷良雄(和歌山医大第一内科) 結核患者の血清、組織液、滲出液等にはツベルクリン(以下「ツ」と略)蛋白成分を分解する酵素の存在することは1943年以来岩鶴、船富、松下、的場らがすでに報告せるところである。すなわち「ツ」蛋白成分は本酵素によつてアミノ酸ないしその近接体まで分解され、ニンヒドリン呈色物質が増加することを証明した。また第13回日本結核病学会近畿地方会において「ツ」液に肺結核患者の組織液を作用させると、組織液中の「ツ」分解酵素による「ツ」活性因子はある程度破壊され、皮内反応の発現が著明に減弱することを報告した。今回50才以上の老人肺結核患者の水泡液ならびに「ツ」感作犬の血清を「ツ」液に作用させ、これによつて皮内反応の発現はいかに変化するかを観察し水泡液および血清中の酵素の存在を究明せんと試みた。また他方同時にATPを作用させATPが本酵素に対しなんらかの影響を及ぼすものかどうかのごとき実験を行つた。I. 老人肺結核患者の水泡液について：① 実験材料。水泡液は50才以上の老人肺結核患者の大腿外側部に発泡膏を貼り、十分に発泡せしめその内容液を無菌的に採取した。「ツ」液は

予研製2,000倍標準液を用いた。② 実験方法。A (対照), B (「ツ」分解酵素の作用せるもの), C (「ツ」分解酵素およびATPの作用せるもの)の3者で皮内反応を試みた。A液は「ツ」液2.0ccに水泡液0.5ccを加え、ただちに100°C 5分間加熱し酵素作用を停止せしめたもの。B液はAと同じ試料を37°Cにて24時間 incubateし100°C 5分間加熱せるもの。C液は同一試料にATP 10 mgを加えBと同様に incubate 後加熱せるもの。A, B, C液を滅菌後肺結核患者に皮内反応を行つた。すなわちAを左前腕にB, Cを右前腕に0.1ccずつ注射した。注射後24時間, 48時間の発赤, 硬結を測り, Aの値を1.0としてB, Cの値を算出した。なお皮内反応は一実験につき5名ずつに行いその平均値を求めた。③ 実験成績。老人肺結核患者5症例について行つたが各例の平均値をさらに総合平均すると次の通りである。注射後24時間の発赤平均値はB 0.68, C 0.76, 48時間後ではB 0.75, C 0.75。硬結は24時間後B 0.50, C 0.72, 48時間後B 0.86, C 0.93であつた。B, C値ともに1.0以下で水泡液中に「ツ」分解酵素が存在し「ツ」活性因子は不完全ながら分解され, 反応が減弱したものと考えられる。この分解成績はさきに発表せる青壮年者のものよりはるかに弱く, 老人には分解酵素の存在が少ないものと思われる。酵素とATPの作用せるCは酵素のみのBよりも一般に高値で反応の現われ方が強い。II. 「ツ」感作犬の血清について:(a) 実験材料。成熟せる犬に人型結核菌青山B株の死菌10mgを週1回ずつ3回接種し, その後さらに「ツ」原液約5ccづつを2~3日毎に筋肉内に注射し3カ月上続行した。かように感作した犬の血清をもつて実験を行つた。(b) 実験方法。上記水泡液の場合とほぼ同様で対照A, 酵素の作用せるB, 酵素およびATPの作用せるCを用意した。これらA, B, Cを滅菌後「ツ」反陽性のモルモットに皮内反応を行い反応の発現状態を観察した。1実験に5匹ずつ皮内反応を行いその硬結について上記のごとくB, Cの値を算出した(A=1.0とす)。(c) 実験成績。6匹の犬の血清で試みた成績の総平均値を示すと, 注射後24時間値B 0.67 C 0.83, 48時間値B 0.58, C 0.79でB, Bはいずれも対照Aより反応の発現が弱かつた。またATPの働いたCは酵素作用のみのBより反応が増強した。総括: 老人肺結核患者の水泡液ならびに「ツ」感作犬の血清中には「ツ」分解酵素が存在し, 「ツ」活性因子はこれがためある程度破壊されて反応の減弱をきたすことを確認した。しかし老人肺結核患者の分解作用は青壮年層のものに比べて著しく弱い。「ツ」液にATPと「ツ」分解酵素を同時に作用させると酵素を単独作用せしめたものより反応がやや増強するようである。

#### 271 諸種結核症における尿中17KS分画について

(第1報) 山田弘三・小林快三・横井勝富(名大山田

#### 内科)

種々なる結核症患者の副腎機能の一端として尿中17KSの総排泄量についてはすでに幾多の報告がなされているが, 今回われわれは尿中17KSをクロマトグラフィーによつて種々結核症患者の尿中各分画ステロイドの排泄状態を観察した。I 実験方法, 検査材料は各種結核症患者30名の全尿の一部を用い, 結核症は体温, 赤沈, 喀痰中の結核菌所見・空洞の有無, X線肺病巣の拡がり等との関係を比較検討した。体温, 赤沈, 喀痰中の結核菌所見はすべて厚生省結核療法研究協議会の基準に従い, X線肺病巣の拡がりは米国結核協会の分類に従い, 「輕症」「中等症」「重症」に区分考察した。クロマトグラフィーは microscale elution chromatography で実施し, その方法としては, 24時間尿を蓄尿し全尿の一部200~300ccを濃塩酸で加熱水解し麻醉用純エーテルで抽出次いで抽出液を10%苛性ソーダおよび蒸留水で洗滌フェノール性17KSその他の酸性分画を除去ノリットにて尿色素を吸着した。エーテル蒸発残渣は1ccのベンゼンに溶解クロマト管に展開した。クロマト管は総ガラス製で吸着力の一定した活性アルミナを用い, これに水圧をもつて一定加圧状態を維持し平圧に戻すことなく自由に溶媒を添加できるように考察した。溶媒は標準物質で各種エタノール濃度のベンゼンにて溶出速度を測定し, 0.1%エタノールベンゼン34cc・同じく0.2%30cc・1%16cc, 最後に純エタノール6ccを2cc毎採取し, 計43本の試験管に分注溶出を終らせた。各試験管について Zimmermann 反応を応用しS<sub>57</sub>およびS<sub>47</sub>の Filter を用いて比色, Tallotの補正式にて補正值を得た。II 実験成績。図1は以上の方法で測定した健康者のクロマトグラムで1分画は人工産物, 2分画は isoandrostanolone と非ケトン分, 3分画は dehydroisoandrosterone と isoandrosterone 4分画は androsterone 5分画は etiocholanolone, 6分画は 11-hydroxyandrosterone, 7分画は 11-hydroxy-etiocholanolone 8分画は不明の17KSと非ケトン分である。健康人における測定値は表のごとくで性腺由来とされる4, 5分画と副腎由来とされる3, 6, 7分画との比は健康男子では0.89~1.52平均1.03, 健康女子では0.70~1.60平均1.07であつて健康男子との間に大差を認めえなかつた。60才から70才ではすべての分画とも低値を認めた。さて体温との関係においては, 肺結核患者30例中総量ならびに分画異常を認めたもの, 平熱患者15例中6例(40%)有熱患者15例中13例(86.6%)であつた次に赤沈との関係においては, 分画異常を認めたもの, 正常赤沈者10例中2例(20%), 異常赤沈者20例中17例(85%)であつた。また喀痰中の結核菌所見との関係においては, 非開放性患者9例ともすべて分画異常を認めず, 開放性患者21例中19例(90.4%)に分画異常を認めた。次に空洞の有無との関係において異常を認めたもの

は、空洞を有するもの21例中19例(90.4%)空洞を有しないものでは皆無で喀痰中の結核菌所見との関係の成績と同一であった。最後にX線上肺病巣の拡がりとの関係においては、まず軽症者8例では第2表のごとし4, 5分画と3, 6, 7分画との比は1より高値を示す者8例中5例であった。次に中等症では4, 5分画と3, 6, 7分画との比は0.78~1.09で1以下の者7例中5例総量の軽度減少は性腺由来の4, 5分画の減少による。次に重症では症例15例すべてに分画異常を認めた。すなわち症例5までは臨床上シェーブを起こした直後のもので、4, 5分画と3, 6, 7分画との比は1.5以上の高値を示し明らかに副腎由来の3, 6, 7分画の減少を認めた。症例8, 10は慢性肺癆例で総量の高度減少はすべての分画の減少による。その他の5例は総量の減少あれど慢性肺癆型より軽く4, 5分画と3, 6, 7分画との比は0.53~0.77で中等症に比し4, 5分画の減少が目立つ。次に各症例のクロマトグラムを提示すれば、軽症例は29才女子のクロマトグラムで総量9.82mg/day, 3分画1.32mg(13.4%), 4, 5分画5.30mg(54%), 6, 7分画2.26mg(24%) 4, 5分画と3, 6, 7分画との比は1.48で4, 5分画の軽度増加あれど健康者と大差なし。次に中等症例は35才女子のクロマトグラムで17K S総量5.99mg/day 3分画0.35mg(5.9%), 4, 5分画2.34mg(39.0%), 6, 7分画2.63mg(43.9%), 4, 5分画と3, 6, 7分画との比は0.78で総量の軽度減少は4, 5分画の減少による。次に重症1は39才男子のシェーブを起こした直後の症例で総量8.45mg/day, 4, 5分画と3, 6, 7分画との比は2.06で総量の減少は副腎由来の3, 6, 7分画の減少による。重症2のクロマトグラムは48才男子で総量5.14mg/day, 4, 5分画と3, 6, 7分画との比は0.64で総量の減少は4, 5分画の高度減少による。重症3は65才男子のクロマトグラムで検査実施1週後死亡した症例で総量3.37mg/day, 4, 5分画と3, 6, 7分画との比は1.05総量の減少はすべての分画の高度減少による。結語：以上われわれは肺結核患者30名について microscale elution chromatography により尿中17K Sの分画測定を行い臨床症状との比較を行った。

① 体温、赤沈、喀痰中の結核菌所見空洞の有無との関係について比較検討するに空洞を有する開放性の症例に17K S分画異常を示すこと多し。② X線上肺病巣の拡がりとの関係においては軽症者2例に総量増加を認めたが、重症になるに従つて総量の減少するに性腺由来とされる4, 5分画の減少による。しかし重症者のシェーブでは明らかに副腎由来の分画の3, 6, 7減少が目立ち、総量の高度減少を示す慢性肺癆例では4, 5分画も3, 6, 7分画もともに減少した。

272. 結核の発熱に関する研究(第5報) 田坂定孝・吉植庄平・六城雅彙・鈴木秀郎・田中 宏・鈴木辰昭

・山田律爾・中島重宏(東大田坂内科)

緒言：発熱は各種疾患において重要な症状であり、発熱状況により診断を容易ならしめる場合も多く、またそれが治療に応用される場合もあるが、発熱の機序についてはまだ不明の点が多い。結核の発熱については従来から重要な症状として注目されてきており、発熱状況を観察してみると必ずしも症状と一致せず全くまちまちである。結核の発熱の原因としては、当教室においてもすでに幾多の報告がなされているが、現在のところ多くの学者によつて ① 菌自体の崩壊産物、② 病巣よりの破壊分解物、③ 結核潰瘍よりの二次感染等が考えられている。最近 Atkins はチフスワクチン感作群と非感作群とで、静注 Pyrogen の Clearance の程度が異なつており、内因性発熱物質の存在を推定している。生菌を静注した場合既感染兔は初感染兔に比べて炎症性反応が迅速かつ烈しく起ることは周知の事実であるが、われわれはこの事実と Atkins の報告に着目し実験を行つてある程度の知見をえたので報告する。なおその他 Middlebrook Dubos 反応による抗価の変動、尿中カテコールアミンの変動をも観察した。実験方法：体重2kg前後の雄性兔に4~8週間培養のH<sub>37</sub>Rv生菌0.01mgを大腿皮下に3回接種しツ反陽転を確かめて感作群とし対照に未処置兔を置いた。この両群に生菌1mgを静注し1時間毎に心採血し、氷室に保存後血清を5~10cc分離し、塗抹培養で菌陰性を確かめてある。この血清を受血兔に注射し、動物体温計を用いて直腸温を測定し、0.5°C以上の発熱が認められた場合、発熱性存在と判定した。測定時間は最初1時間は15分毎、以後は30分毎に測定した。成績：① 0.66mg を感作群に静注した場合には注射後4~5時間に明らかに発熱が認められる。② 1mgを両群に静注した場合には、感作群では40~60分後に著明な発熱が認められ、非感作群では、それほど著明な発熱性は認められない。なお感作群の発熱時血清の発熱性を確かめてみたが存在しなかつた。③ 採取血清の発熱性であるが、非感作群血清1時間目を静注した場合、明らかな発熱性が認められ、さらにここで2時間目血清を採取して発熱性を観察したが、認められなかつた。④ 非感作群2時間目血清では、1例は却つて温低下し、1例では温動遷を示し、はつきりとした発熱性は認められない。⑤ 次に感作群血清の発熱性であるが、1時間目においては、10cc静注で発熱性は著明であり、2時間目においては発熱性はなく、3時間目においては、やや発熱性が出現しているように思われるが著明ではない。4時間目においては再び発熱性が著明となつている。なおここで採血して血清の発熱性をみたが認められなかつた。⑥ 尿中カテコールアミンの変動においては、感作後3週間においては、ノルアドレナリンにおいては感作前より低下し、生菌静注後は異常な増加を示し、約3週間後には大

体静注前値に復した。アドレナリンにおいては、対照に比して、感作3週後にはやや低下しているが有意な差はなく、生菌静注により著明に増加し、3週間後には大体前値に復した。① 抗体価は、感作群において感作後3週間においてすでに64~128倍に増加していることを確認したが、発熱による変動の有無は検討中である。考案ならびに結言：われわれは  $H_{37}Rv$  生菌を静注して採取した血清の発熱性と、その他抗体価、尿中カテコールアミンの変動を観察した。以上総合してみると、採取血清の発熱性は、両群血清とも、時間的に明らかに相異が認められかつまた、その各時間血清に結核菌が証明されていないことなどから考えて、結核の発熱においても、なんらかの発熱に関する因子が想像される。また尿中カテコールアミンが有熱時に異常な変動を示すことから自律神経系と発熱との関連性が想定されるが、この点および非感作群血清の発熱性をさらに例数を増やし、また抗体価の発熱による変動の有無、また発熱と関連ある網内系の組織的所見を今後検討するつもりである。

### 273. 実験的家兔結核症に於ける V.C 並びに鉄の腸管内吸収に就いて 岡良篤・大久保章 (東京慈恵大内科)

緒言：感染症、とくに慢性疾患の場合は、古くより V.C ならびに鉄の血中濃度低下をきたすものといわれているが、最近とくに鉄負荷時の血清鉄曲線より、慢性感染性疾患における鉄代謝異常の生ずる機転が種々論議されている。われわれは家兔において、実験的に結核症を起さしめ、感染後種々の期間において保生腸管作製ならびに負荷による血中濃度曲線より、V.C ならびに鉄の吸収態度を観察し、いささかの知見を得たのでここに報告する。実験動物ならびに方法：実験動物は体重約 2kg のレーメル氏反応陰性雄家兔を使用し、人型結核菌  $H_{37}Rv$  株菌液 5mg を肺内に注入、実験的に結核症を起さしめた。接種後 2 週および 4 週目に小腸中部に保生腸管を作製して、それぞれ 1% l-ascorbic Acid 10cc ならびに 0.1% 第 1 塩化鉄 5cc を注入し、V.C は 90 分、鉄は 60 分後に腸管内容物採取して、おのおのの吸収状態を観察するとともに、他方 V.C 200mg あるいはグルコン酸鉄 300mg を経口的に負荷して経時的に採血、V.C ならびに鉄の血中濃度をも併せ測定した。定量は V.C は 2—4 Dinitrophenyl hydrazine 法、鉄は Dipyriddy 法を使用した。実験成績：健康家兔における V.C ならびに鉄の吸収率は小腸中部において V.C 53%、鉄 73% であることは先に報告せるところであるが、結核感染後 2 週目における、それは V.C 43%、鉄 64%、4 週目においては V.C 38%、鉄 53% と吸収不良を示した。血中濃度は V.C の場合、対照に比して低下を認め、負荷時においては、対照では 60 分で最高濃度に達するが、結核感染家兔においては 2 週、4 週ともに 120 分とピークの遅延、最

高濃度の低下を示した。鉄の場合対照と比べ血中濃度の低下を示し、負荷時においては対照では最高濃度に達する時間は 60 分で、感染後 2 週でも同じく 60 分に最高に達するが、4 週後の家兔では最高値に達する時間は 120 分であり、最高濃度も著明な低下を認めた。また 4 週目の血清鉄曲線は平低化の傾向を認めた。なお、この実験における結核感染家兔の剖検肉眼的所見は、一般に、主として肺に結核性変化が認められ、組織学的には肺に増殖型の結核性変化を認めた。考按：上述の実験より見れば、結核感染家兔においては V.C の吸収状態は保生腸管作製法によると吸収不良を示しており、また V.C 負荷試験においても最高濃度に達する時間が遅延するとともに、その最高血中濃度が対照に比して低下している。すなわち結核性疾患における各臓器の V.C 分布異常、V.C の体内飽和に要する時間の延長、V.C 消費需要度の増加等からみて、病巣の活動性あるいは病巣範囲等が V.C 代謝に強い影響を与える結果と考えられる。次に感染症における鉄代謝であるが、これについては、かなりの報告があり、その代謝異常を引き起こす機転としては、鉄の吸収および利用の障害、血清鉄の低下、血清の鉄結合蛋白体の減少およびその飽和度の低下、鉄の体内分布異常が考えられているが、鉄負荷試験の場合の血清鉄曲線の平低化は鉄の吸収および利用障害ならびに鉄の網内系抑留が主因を成すものといはれている。上述の実験によれば、鉄の保生腸管内吸収状態は 2 週より 4 週と結核性病変の量的増加に比例して吸収抑制を示しており、鉄の血中濃度も対照に比べてとくに、4 週においては、かなりの減少を示し、さらに鉄負荷時には、その血中濃度曲線において、平低化の傾向を示している。以上よりみれば結核症における鉄代謝異常をきたす機転として消化管よりの鉄の吸収障害ということも重大なる役割を演じているものと思われる。結論：① 結核性感染家兔においては対照と比べて V.C 鉄ともに保生腸管内吸収状態の不良を認めた。かつ感染後 2 週目より 4 週において、より不良を示し、これは剖検による結核性病変の量的変化にほぼ比例している。② 結核感染家兔においては V.C ならびに鉄の血中濃度の低下を認める一方、経口負荷試験においていずれも最高濃度に達する時間が遅延し、かつ鉄の場合とくに 4 週において血中濃度曲線の平低化の傾向を認めた。

### 274. 実験的結核症における Ca 代謝の研究 (第 1 報) 井門英明 (北大山田内科)

緒言：結核症時の Ca 代謝に関する報告は多々あるが、それらの成績は必ずしも一致してはいない。すなわち古くは Nonnenbruch は動物実験において結核のさい Ca 代謝に変化を認めずと言い、Welz らは結核組織において Ca の増加を認め、これに反して Rosenfeld らは結核肺における Ca の減少を、Fernandez は諸臓器の無機物質殊に Ca の減少を認め全く反対の成績を示し

ている。最近放射性同位元素  $\text{Ca}^{45}$  を用いて生体の  $\text{Ca}$  代謝の研究が報告され、 $\text{Ca}$  代謝の研究は一層複雑な様相を加えてきたが、串田は  $\text{Ca}^{45}$  を用い結核動物に皮下投与84後時間における諸臓器内  $\text{Ca}^{45}$  の放射能計測を行い、血液・肺・肝および脾に増加を、骨には減少を認め、福田らは結核リンパ腺に減少を観察している。私は結核海狸の諸臓器内  $\text{Ca}$  の経時的変動を知る目的で  $\text{Ca}^{45}$  を用い次のごとく実験を行った。実験方法：体重300~400gの雄性海狸を用い一定混合食をもつて飼育した。感染には人型結核菌野株の均等菌液 0.02mg ずつを試験の右側腹部皮下に接種し、6~7週後実験に供した。なお以上の比較的未成熟動物に対し、500~600gの成熟動物を少数例用い前者との差異を観察した。実験動物は腹部皮下に  $\text{Ca}^{45} \text{Cl}_2 20\mu\text{c}$  を注射後、一定時間(1, 3, 6, 12, 24および48時間)にエーテル麻酔の下に十分脱血を計り、被検臓器(肺・肝・脾・腎・右大腿骨)の全重量を迅速に秤量し(血清・尿は遠洗管に取る)、一定重量を坩堝中で乾性灰化し、以下型のごとく硫酸  $\text{Ca}$  の沈澱を得て一定試料皿に移し乾燥後、可及的同一条件下に放射能計測を行った。化学的定量は Clark-Collip 氏法を一部改変して行った。実験成績：諸臓器中  $\text{Ca}^{45}$  の含有比は投与後1時間において、尿・骨を除き最高値を示し、その後は減少の一途を辿った。投与後1時間において結核群の肺・肝・脾・腎および血清中の  $\text{Ca}^{45}$  含有比は対照群に比し著明な低値を示すが、その後の減少度は対照群に比し緩徐であつて次第に両群の値は接近し、6~12時間後を境として結核群の肺・肝・脾・腎においては対照群より高値を示すに至り、24時間においてはことに脾において著明であつた。血清においては1~3時間後に結核群の  $\text{Ca}^{45}$  含有比は低いがその後では有意の差を認めなかつた。骨および尿中  $\text{Ca}^{45}$  含有量は時間ともに増量し、48時間後に最高値を示した。骨においては結核群の組織1g中  $\text{Ca}^{45}$  含有比は終始対照群に比し低く、これに反して尿中の総含有量では結核群の方が高かつた。なお全経過中骨・尿以外で投与量の1%以上の含有比を示したのは両群とも肝のみであつた。 $\text{Ca}^{45}$  投与後3時間の比放射能は対照群が高く、肝・脾・血清の順で骨は著しく低い。結核群では肝・血清が比較的高く骨は低い。これらの比放射能の減少は不同で、24時間後では対照群においては肝・血清・脾・肺・腎の順に高いが3時間後より著明に低く、結核群では3時間と反対に対照群よりやや高く、脾・肝・肺・血清・腎の順である。成熟動物については3時間および24時間後のみ観察を行ったが、両群の差は未成熟動物におけるほど著明ではなかつた。骨で  $\text{Ca}^{45}$  含有比は未成熟動物に比し低いが、未成熟群と同様に結核群は対照群より  $\text{Ca}^{45}$  含有比は低かつた。総括および考察： $\text{Ca}^{45}$  投与後1時間で骨・尿以外の諸臓器内  $\text{Ca}^{45}$  含有比は最高値を示し、その後は減少の一

途を辿り、骨および尿では次第に増量し48時間後で最高値を示したが、48時間以後の観察を行っていないので増減の状態は不明である。結核群で1~3時間後において対照群より著しく臓器内  $\text{Ca}^{45}$  含有比が低い点、さらに6~12時間を境として両群の値が肺・脾・肝・腎において逆転し結核群が高値を示す点は興味深いことである。24~48時間後において、結核群の肺・肝・脾・腎組織内  $\text{Ca}^{45}$  含有比が対照群より高く骨において低い値を示すが、これらの成績は串田の  $\text{Ca}^{45}$  投与後48時間における観察と一致するが、血清においても串田は結核群に高値を観察しており、私の実験成績とはやや異なる。Senator池内らは人結核における尿中  $\text{Ca}$  排泄について報告しているが、Senatorは  $\text{Ca}$  排泄が非常に増加するといひ、池内は滲出性重症結核に  $\text{Ca}$  排泄の増加を認めており、結核海狸においても概ね同様の傾向が見られる。(海狸結核は大半において中等症以上の重症であつた)対照群において3時間後の肝の比放射能が最高値を示し、その後は急速に減少し  $\text{Ca}$  交替度の激しさを物語ると同時に、肝内  $\text{Ca}$  蓄積が行われないことを示している。結核群においても程度の差はあれ類似した傾向を認める。成熟動物では未成熟動物ほど著明な変化を認めなかつたが、概ね同様の傾向が示された。結論：① 放射性同位元素  $\text{Ca}^{45}$  を用い結核海狸について各臓器内  $\text{Ca}^{45}$  の経時的変動を観察した。② 投与後1時間に両群とも最高値を示し漸次減少した。1時間および3時間では結核群は対照群に比し著しく低値であるが、24時間では結核群の肺・肝・脾・腎組織内  $\text{Ca}^{45}$  含有比は対照群より高値を示した。③ 骨では終始結核群は低値を示した。④ 尿中  $\text{Ca}^{45}$  含有量は時間とともに増加し結核群が高値を示した。⑤ 成熟動物では未成熟動物におけるほど著明ではないが、概ね類似した傾向を示した。

#### 275. 実験的結核症の臓器に於ける Cytochrome C oxidase 及び Succinic dehydrogenase Activity

近藤九・稲塚俊郎・都築敏男・木村昌彦・山田雄三・白木昭三・村瀬徹(名大第一内科)木下達治(坂文種病院)

われわれは結核アレルギーの問題を酵素化学的に究明せんとして、実験的結核動物を用い、その臓器の呼吸酵素ことに Cytochrome C oxidase および Succinic dehydrogenase の測定を Cytochrome C の吸収 Spectrum より Beckman Spectrophotometer を用いて試みた。実験材料：① Mitochondria の調製。成長したマウス SM株を用い、その腹腔に、各種抗酸性菌株の生理的食塩水浮游液を注入し、4週間後その臓器、肝、腎、脾、脳を取り、これを final 濃度  $M/10^4$  Versen を加えた 0.25M Sucrose にて homogenize する。それを冷凍遠心器にて、初め 3,000G, 10分間遠心し、その上澄をさらに、10,000G, 30分間遠心し ( $0^\circ\text{C}$ )、Mitochondria を取り

0.33M, Phosphate buffer にて攪拌して均等液とする。

② 還元型 Cytochrome C の調製。牛心よりクエン酸抽出にて得た Cytochrome C を 0.33 M Phosphate buffer にて  $1.7 \times 10^{-4}$ M 溶液とする。(pH. 7.4) この Cytochrome C 溶液に Autooxidation を防ぐため final 濃度  $1/10^4$ M になるように Sodium diethylthio carbamate を加えて後、還元剤 Sodium Hydrosulfite を最小必要量加え、後 3 分間良く振つて還元型 Cytochrome C を調製する。③ Cytochrome C-Salt solution。0.33 M Phosphate buffer にて  $1 \times 10^{-4}$ M Cytochrome C を作り、この 5ml に蒸留水 2ml,  $4 \times 10^{-8}$ M 塩化アルミニウムおよび塩化カルシウムのおのおの 0.3ml の割に加えて後、濾過して調製する。実験方法：① Cytochrome C oxidase 測定法。還元型 Cytochrome C 2ml を Beckman Spectrophotometer の Cuvette にとり室温でこれに 0.02ml の各臓器の Mitochondria を加え、波長  $550m\mu$  にて、30秒毎に 3分間 Extinction を読み、最後に M/200 Potassium ferricyanide 3滴を加え、その Extinction を読み実験を終る。② Succinic dehydrogenase の測定法。各臓器の Mitochondria 0.02ml を Cuvette にとりこれに 0.17M Phosphate buffer にて調製した 0.5M Na-Succinate 0.1ml を加え、2分間反応させて後、M/33 Sodium cyanide を 0.1ml 加えて酵素阻害を起させ、1.98ml の Cytochrome C salt Solution を加え、 $550m\mu$  の波長で、30秒ごとに 3分間 Extinction を読み、最後に Sodium hydrosulfite を少量加えその Extinction を読み実験を終る。実験成績：成長した未感染の健康マウス (SM株) を対象として、その肝腎、脾、脳の各臓器の Cytochrome C oxidase および Succinic dehydrogenase の Activity を測定し、これと鳥型結核菌、恥垢菌、チモータ菌、の無毒株を腹腔に接種したマウスの各臓器、および BCG, 牛型三輪株、人型 H<sub>37</sub>Rv, の有毒株で感染したマウスの各臓器の Cytochrome C および Succinic dehydrogenase の Activity とを比較検討を加えた。また同時に組織切片標本により各臓器の感染の有無を確かめた。無毒株を接種したマウスの各臓器の Cytochrome C oxidase および Succinic dehydrogenase の Activity は健康なマウスの Activity とほとんど相違を認めなかつた。有毒株にて感染したマウスの臓器の Cytochrome C oxidase は各菌株による有意の差を認めることはできなかつたが、各臓器とも Activity にかかなりの低下を見た。また Succinic dehydrogenase の Activity も菌株による有意の差は認められなかつたが、各臓器とも、かなりの Activity の低下を認め、かつ、Cytochrome C oxidase とほぼ平衡して低下するように思われた。考案：われわれは Cytochrome C の吸収 Spectrum より Beckman-Spectrophotometer を用い、有毒株感染マウスの臓器の呼

吸酵素 Cytochrome C oxidase および Succinic dehydrogenase の Activity の低下を認めたが、Manometric にも同様に同じ結果を得る。さらに、目下結核アレルギーの観点より、マウスに牛型三輪株の死菌で第一次感作を行い、ツメルクリン陽転後、第二次感作として三輪株生菌で感染したマウスにおける各臓器の Cytochrome C oxidase および Succinic dehydrogenase の Activity を測定中である。結論：以上われわれは結核動物の臓器内、呼吸酵素系 Cytochrome C oxidase, Succinic dehydrogenase の測定を行い、無毒株抗酸性菌により感染したマウスでは Activity には変化がみられなかつたが、有毒株抗酸性菌により感染したマウスでは Activity にかかなりの低下がみられた。

#### 276. INH 投与白鼠肝に於けるチロジン代謝及びグルタミン酸代謝について 和知勤・松本徹二・中島清 (国療大阪)

INH が VB<sub>6</sub> 酵素系に対し、阻害的に作用することは、周知の事実である。われわれは INH 大量投与白鼠肝より抽出した Kynurenine Transaminase が、INH を投与しない対照白鼠肝に比し著明に低活性化し、これに  $\alpha$ -ケトグルタル酸, ATP, Pyridoxal を添加すると著明に活性を回復すること、および INH が健常白鼠肝抽出酵素の Kynurenine 分解に対し、直接的阻害を示すことを報告したが、さらに同じく VB<sub>6</sub> が関与する Tyrosine Transamination およびグルタミン酸脱炭酸酵素活性について検討した。Tyrosine Transaminase: 基本飼料で飼育した、体重 150g 前後の雄性白鼠に INH Pro kg 50mg 連日大腿部皮下注射し白鼠の体重が 10~30% 減少した時期に脱血死させ、肝を剔出、同量の海砂で磨碎、3倍量の M/15 Phosphate Buffer pH7.2 で 1 時間氷室中にて抽出、遠心洗滌しその上清を酵素液として使用した。酸素消費は Warburg 検圧計を用い、60分間測定し、残存 Tyrosine 量は Udenfriend, Cooper 法により比色定量した。ホモゲンチジン酸の定量は Briggs 法により比色定量した。なお基質として Tyrosine, ホモゲンチジン酸ともに  $2\mu$ M を使用した。生理的食塩水を注射した対照動物肝抽出酵素では  $\alpha$ -ケトグルタル酸のみの添加と、 $\alpha$ -ケトグルタル酸, ATP, Pyridoxal 3者添加の場合ほぼ同様の酸素消費曲線を示し酸素消費は約  $80\mu$ l を示した。INH 投与白鼠肝抽出酵素では  $\alpha$ -ケトグルタル酸のみの添加では対照の約 60% しか酸素消費を示さず、 $\alpha$ -ケトグルタル酸, ATP, Pyridoxal 3者添加の場合には対照と同様の酸素消費を示した。反応終了後三塩化醋酸にて除蛋白し、その濾液により残存 Tyrosine 量を比色定量したところ、 $\alpha$ -ケトグルタル酸のみの添加の場合対照動物では 100% 分解するが実験動物では約 70%、 $\alpha$ -ケトグルタル酸, ATP Pyridoxal 3者添加の場合には実験対照動物ともに 100% の分

解を示した。次いでホモゲンチジン酸の酸素消費を測定したが、実験対照動物ともにほぼ同様の酸素消費曲線を示し、酸素消費量は約  $45\mu\text{l}$  を示しホモゲンチジン酸量は両者とも100%分解した。I NH投与と白鼠に Tyrosine pro kg 1g を懸濁水溶液として大腿部に皮下注射し、24時間尿を採取、濃縮しブタノール4、醋酸1、水1の比の醋酸ブタノールを展開剤とし、上昇法にてペーパーマトグラフィーを行い、Pauly Diazo 反応、millon 反応により Rf 0.36のところに対照と同様の Spot を証明した。なお同様処置した対照動物においてはこれらの Spot を認めなかつた。ホモゲンチジン酸の Spot は実験対照動物ともに証明しえなかつた。次いでわれわれは  $\alpha$ -ケトルタル酸添加の際の Tyrosine 分解に対する I NHおよびその誘導体の直接阻害態度を検討した。対照、O-carboxyl benzaldehyde isonicotinil hydrazine INHG, I P N の場合酸素消費は  $60\sim 75\mu\text{l}$  を示し残存 Tyrosine は100%分解するが、I NH, IHMSの場合酸素消費は約30%で Tyrosine 分解は前者  $30\sim 40\%$ 後者約50%であった。以上の実験成績より、実験動物においては、対照動物に比し Tyrosine Transaminase の活性が低下しホモゲンチジン酸以下の酸化分解には影響を与えないと思われる。グルタミン酸脱炭酸酵素活性、脳中グルタミン酸定量：同様処置した白鼠の肝臓を別出、ただちに Glass Homogeniser にて氷水中で10分間磨碎、3倍量のM/20 Phosphate Buffer (pH7.2) で1時間氷室中にて抽出、Warburg 検圧計を用い、 $\text{N}_2$  ガス中で発生する  $\text{CO}_2$  量を測定した。検圧計主室には pH 5.0 の醋酸 Buffer を加え、主室溶液の pH は 5.6 で測定したが、 $\text{CO}_2$  の発生は非常に少なく、現在なお検討中である。脳中グルタミン酸の定量は白鼠の頭部切断後ただちにアセトンドライアイス中に投入、乳鉢にて大脳を磨碎、大腸菌 C<sub>6</sub> 株アセトン乾燥菌浮遊液を用い定量したところ、実験、対照動物に著明な差異は認められないように思われるがなお検討中である。

### 277. 生体反応からみた結核 遠城寺宗徳 (九大小児科)

われわれはかの「疫病」を赤痢菌の細菌病理学から進んで機能病理学へ、さらに Ricker の段階方則による生体反応の面から考えておる。これと同様の考え方から小児結核をながめてみた。1. 自律神経と結核。小児結核における自律神経の態度を推定する方法として広瀬氏ヒヨリン顆粒を経過を追って調査した。この顆粒の増減は迷走神経緊張状態と並行すると考えられておる。すなわち肺門リンパ腺結核、浸潤、肋膜炎等の初期結核では病初期上顆粒密度は増加し病状の軽快とともに増加し正常に復する。これに対し肺癆、粟粒結核、髄膜炎ではヒヨリン顆粒密度の減少を示し恢復とともに増加し正常に復する。これはさきに教室重村が発表した薬物試験による自律神経

の態度と一致し初期良性結核では迷走神経緊張状態を呈することを示している。いわゆる異常体質児が迷走神経緊張に傾く事実と照し合せると該体質児が結核に対し有利体質であるということと一致する事実である。2. 副腎皮質機能と小児結核。生体防衛反応に関するものとして Selye の全身順応症候群の説の発展とともに下垂体副腎皮質系の態度が重要視されてきた。教室山田(福岡医学会雑誌47巻3号, 昭31年), 結核入院患者24例について各病型別にその経過に沿って尿中 17-K S の排泄量を測定し、一方 Thorn's test を試みて副腎皮質との関係を考察しようとした。Thorn's test では肋膜炎、肺浸潤、肺門リンパ腺結核に比して進行性結核の方が異常反応を呈することが多く、これは病状の軽快と共に改善された。また尿中 17-K S の排泄量から観察すれば、肋膜炎、浸潤、肺門リンパ腺結核にては病初増加し、生体反応の亢進が想像され、進行晩期結核では尿中 17-K S は減少して結核菌に対する生体反応の減弱を意味し、菌自体の作用による病変が主体をなすことが考えられる。肺門リンパ腺結核で病巣の限極されたものは尿中 17-K S 排泄は少なく周囲浸潤を伴った例では増加を示す。すなわち生体反応の面からすれば、その増強は肺門リンパ腺結核→浸潤→肋膜炎と結核を進展するものようであり、一方生体反応が減弱すれば粟粒結核、髄膜炎、肺癆へと進展するのではないと思われる。すなわち Selye の症候群と比較すれば肋膜炎、肺浸潤は抵抗期、粟粒結核、髄膜炎は疲敗期への移行になぞらえることができよう。副腎皮質と年齢および体質との関係を考察すれば、小児期中幼児期はもつとも副腎の発育が不良の児期であり、また体質からはいわゆる異常体質児においては副腎皮質予備能が少ない。かかる年齢および体質においては急激なる侵襲に対してはその失調破綻を起し、たとえば疫病等を起しやすいが、慢性伝染病たる結核においては乏しいながら皮質機能はその全力をあげて生体の適度の防衛反応を生起せしめ過剰反応がおこらない。このためこの年齢および体質にあつては体質症状を主体とした病像を呈して予後がよいものと考えられる。3. 発病と季節。小児結核の発病は春から夏にかけて多いことは周知のことで、われわれの症例でもそうである。なぜ結核発病が春夏に多いかについては、いろいろの要因があるが、これを副腎皮質機能の面から観察すれば小児の副腎皮質機能は春から夏にかけて異常を呈してくるものが多い、かつ、いわゆる異常体質傾向の大なるものほどこの傾向が著明なのである。われわれはかの疫病症状が夏に多いこともこのことをその一因に考えておる。結核でも同様の意味で、結核感染に対する生体反応の異常破綻によつてその発病が多いということも考えられる。4. ツ反応と病型と予後。病型とツ反応の強さとの関係を見るに、肋膜炎、肺門リンパ腺結核、肺浸潤ではツ反が強

く、髄膜炎、粟粒結核ではツ反は弱い。さらに2~10ヵ月にわたるツ反推移の観察(125例)では、ツ反増強例は経過、予後が良く、ツ反が漸次減弱するものは経過、予後が悪いものが多い。すなわち、ツ反を結核に対する生体反応の1つの表現とみるならば、この面からも今まで述べてきたところと全く一致する。また、いわゆる異常体質児においてはツ・アレルギーが起りやすいことはさきに教室原の研究で証明されたところで、いわゆる異常体質児は生体反応が起りやすく、したがって初期良性結核は多いがその経過、予後は良好であることが考えられ、これはいわゆる異常体質児に初期良性結核が多く晩期結核が少ないという事実と一致するものである。以上のごとく小児結核は結核菌と宿主、すなわち菌とそれを迎える個体の反応の相関においてそれぞれ理解さるべきであると思う。

#### 278. 甲状腺疾患の結核菌 S.C.C. に及ぼす影響について 高尾泰・小林和夫(東大伝研附属病)

私たちは甲状腺の機能亢進が結核症の進展に対しこれを抑制するか、あるいはほとんど関係しないか、あるいは逆に促進するかを検討する目的で、今回バセドウ氏病および結節性甲状腺腫の患者血液につき、その結核菌全培養(以下S.C.C.と省略)を施行しその阻止力を健康成人の血液のそれと比較検討したので、ここに報告する。1. 実験方法:患者は品川区伊藤病院に入院せるバセドウ氏病および結節性甲状腺腫患者で、治療前採血し、型のごとくS.C.C.を施行した。対照は各実験日ごとに阻止力の一定せる健康成人の血液を使用し、判定は1週間培養後の菌増殖度を一、±、十、H、III、IIIの6段階に分ち、それぞれ対照より阻止力強きものを第I型同じものを第II型、弱いものを第III型とし分類した。また全症例につき労研法による基礎代謝率(以下BMRと省略)を測定し、一部のものにおいてBakerの法により血清蛋白結合度(以下PBIと省略)を定量し、さらにツ反応を施行し、それぞれ上述のI、II、III型についてその意義を比較検討した。2. 実験成績:図に示すごとくバセドウ氏病84例では第I型に属するものが26例31.0%、第II型は50例59.5%、第III型は8例で9.5%であり、結節性甲状腺腫46例では第I型が14例30.5%、第II型は22例47.8%、第III型は10例で21.7%であった。すなわちバセドウ氏病と結節性甲状腺腫では、「阻止力の弱い」いわゆる第III型が前者に少ない傾向が認められた。次の図表は、バセドウ氏病におけるBMRおよびPBIとS.C.C.の3型の関係を示したものである。すなわち各型の間に顕著な差異は認めたいようであるが、概して第I型、第II型はBMR、PBIとも第III型に比較して高い測定値を示すものが多いように思われる。次に各型のBMRの算術平均値は、バセドウ氏病第I型(26例)においては+54.1%、第II型(50例)は+43.2%、第III

型(8例)では+42.3%で、第I型がII、III型に比べ比較的高いBMRを示しているが、少数例の中間報告であった予報にみられるごとく著しい差異は認められなかつた。結節性甲状腺腫について同様に観察すると、第I型(14例)+5.9%、第II型(22例)+10.9%、第III型(10例)+9.2%、で各型とも正常値であった。次にツ反応との関係は、バセドウ氏病第I型21例中陽性13例、疑陽性2例、陰性6例、第II型46例中陽性33例、疑陽性1例、陰性12例、第III型4例中陽性3例、陰性1例であった。結節性甲状腺腫では第I型13例中陽性9例、陰性4例、第II型18例中陽性15例、疑陽性1例、陰性2例、第III型7例中陽性4例、疑陽性1例、陰性2例であった。すなわちツ反応陽性例と陰性例の比率は上述の3型の間に有意の差をみ出しえなかつたが、第I型と第III型を比較するとバセドウ氏病ではツ反応陽性例、陰性例とも結節性甲状腺腫のそれよりも明らかに第I型が多数であった。最後に甲状腺摘出術のS.C.C.に及ぼす影響をみるとバセドウ氏病15例中術前より阻止力増強せるもの4例26.7%同じもの8例53.3%、減弱せるもの3例20.0%となり、これを結節性甲状腺腫11例中術前より阻止力増強せるもの3例27.3%、同じもの5例45.5%、減弱せるもの3例27.2%の成績と比較すると両者とも術前、術後変化なきものがそれぞれ約半数を占め、増強、減弱せるものもそれぞれ約25%であった。これは術後1~2週間の成績であるので、手術により甲状腺機能が正常に復しその結果、果してS.C.C.に影響が現われるか否かはなお経過を観察する必要があると考えられる。以上を総括結論すると、バセドウ氏病84例、結節性甲状腺腫46例計130例につきS.C.C.を施行し、それを健康成人血液の阻止力より強いもの、同じもの、弱いものの3型に分類して比較検討した。すなわちバセドウ氏病患者血液の阻止力は結節性甲状腺腫のそれよりも「弱いもの」が少ない傾向が認められた。第2にバセドウ氏病患者のBMR、PBIとS.C.C.の関係は第I、II型に属するものが第III型より一般に高い測定値を示すものが多く認められた。第3に各型のBMR平均値はバセドウ氏病においては顕著でないが第IがII、III型に比べて比較的高いBMRを示した。第4にツ反応では、陽性例と陰性例の比率は各型の間にとくに相違を認めなかつたが、I型とIII型を比べると陽性、陰性例ともバセドウ氏病と結節性甲状腺腫では前者に明らかに第I型が多く認められた。第5に甲状腺摘出術前後のS.C.C.については術後1~2週間ではとくに影響が現われなかつた。なお、さらに症例を追加して以上の所見を確かめたいと考えている。

#### 279. 喀痰中の抗結核剤濃度及びそれが培養に与える影響 山岡憲二・光富慎吾・間仁磨・山田生郷・松岡茂(九大第一内科)

肺結核の化学療法に際し、治療目標いわゆる target

point に到達したか否かの判定や、治療計画、適応の決定等において、喀痰培養のもつ意義はますます贅言を要しないが、培養による菌陰性化が必ずしも喀痰中の菌消失を意味していない場合がある。その理由として化学療法のために喀痰が減少するうえに、さらに喀痰中に含まれる抗結核剤が結核菌培養に影響を与えることも当然予想されるので、一般に化学療法中の培養に際しては前日1日抗結核剤投与の中止が行われているが、われわれは正確にその実態を知ろうとして、患者にSM, PAS, INAHおよびSIを投与して1時間毎に喀痰を採取し、それぞれの濃度および喀痰培養に与える影響を検索した。測定に用いた喀痰は各時間のもの毎にhomogenizerで均一化して使用した。I. 喀痰中の諸抗結核剤の濃度

① SM濃度。測定は黄色葡萄球菌 209~Pを用いた鳥居・川上氏の Methyleneblau 重層法によつた。まず喀痰中に含まれるSMの力価が30分以内では著明な低下をきたさないことを確かめ患者喀痰をいずれも喀出後30分以内に重層した。SM1.0g筋注後の濃度は47例について測定したが、1~9 $\gamma$ /ccのものをもつとも多く、最高濃度は21.7 $\gamma$ /ccで注射後3時間後に出現した。12時間後には大部分SMは証明されず、24時間後にはほとんど証明されなかつた。また各症例別にみれば喀痰中に排泄されるSM濃度は個人差がはなはだしく、高濃度に出現するものとほとんど出現しないものがあり、一定の傾向は見られなかつた。

② INAH濃度。測定は Kelly & Poet の方法に従い、Beckmann 光電分光光度計により450 $m\mu$ の波長で測定した。INAH0.2g1回内服32例中最高濃度は8.2 $\gamma$ /ccで2時間後に出現したが、1~3 $\gamma$ /cc前後が最も多く、3, 4, 5時間目に最高濃度に達するものが多い。INAH0.3g1回投与32例では、3時間後に10 $\gamma$ /cc, 6時間後8.6 $\gamma$ /cc, 8時間後8.8 $\gamma$ /ccと高濃度に証明された者もあるが、一般には2~5 $\gamma$ /cc前後の濃度を示し、3, 4, 5時間目に最高濃度を示す者が多い。なお、INAH投与後64例中約半数の33例において、24時間後になお0.2~2.5 $\gamma$ /cc証明されたことは注目に値する。

③ PAS濃度。測定はE.K. Marshall法によりBeckmann 光電分光光度計で波長540 $m\mu$ で行つた。PAS-cal 4.0g1回内服38例についてみると、1時間後および3, 4時間後に最高濃度を示すものが多く、それぞれの最高濃度は、56.8, 22.5, 16.2 $\gamma$ /ccとなつており、さらに5時間後29.0, 23.5 $\gamma$ /cc, 6時間後20 $\gamma$ /cc出現した者もあるが、一般には2~8 $\gamma$ /cc前後のものが多かつた。24時間後には16例において1~7.6 $\gamma$ /cc証明された。PAS-cal 80g1回投与10例についてみると同様な傾向を示すが、排泄される濃度が高く、最高85.5 $\gamma$ /cc, 平均15~30 $\gamma$ /ccであつた。

④ SI濃度。BrattonおよびMarshallのSulfamin 定量法に準じ総SI量を定量した。SI2.0g1回投与42例について検索してみると、

2~6 $\gamma$ /cc前後排泄される者が最も多く、最高濃度出現時間は、4, 5, 6時間後が最も多かつた。それぞれの時間における最高濃度は、1時間62.0 $\gamma$ /cc, 2時間43.0 $\gamma$ /cc, 3時間32.7 $\gamma$ /cc, 4時間23.5 $\gamma$ /cc, 5時間35.0 $\gamma$ /cc, 6時間16.5 $\gamma$ /ccとなつており、24時間後には30例に0.5~14.5 $\gamma$ /cc証明され、一般に排泄が遅れる傾向が窺われる。

II. 結核菌培養に与える影響。生理的食塩水で人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株および患者から分離した耐性菌の10 $mg/cc \times 10^{-4}$ の濃度の菌液を作成し、薬剤濃度がSM, 0.5~12.0 $\gamma$ /cc, PAS, INAH, 0.125~8.0 $\gamma$ /cc, SI 5~40 $\gamma$ /ccになるように薬剤を加え、混和直後と室温放置1, 2および3時間後に定量培養を行い、20日後に集落数を算定し、薬剤を含まない直後培養の対照と百分比により比較した。

① SM。H<sub>37</sub>Rv株においては直後培養で0.5 $\gamma$ /ccで約70%に減少するが、濃度の増加につれ減少率は小さくなる。この傾向は1, 2, 3時間後培養にても認められた。SM10 $\gamma$ 耐性菌においては2 $\gamma$ /cc程度では著しい影響は受けなかつたが、8.0 $\gamma$ /ccでは約30%に減少した。

② INAH。H<sub>37</sub>Rv 株では直後培養にて0.125 $\gamma$ /ccより漸次的に減少し、4.0 $\gamma$ /ccで完全に発育が阻止せられた。一方、INAH100 $\gamma$ 耐性菌においては、0.25 $\gamma$ /ccでも約50%に減少したが、濃度が8 $\gamma$ /ccに増しても、0.25 $\gamma$ /ccの減少率と大差なかつた。したがつてこの減少は薬剤含有のためでなく原因はほかにあると考えられる。

③ PAS。H<sub>37</sub>Rv 株では薬液濃度0.125 $\gamma$ /ccで直後培養のもので44%の減少があり、濃度の増加につれて減少し、8.0 $\gamma$ /ccでは10%以下となつた。一方PAS100 $\gamma$ 耐性菌においては、著明な影響はみられないが、1.0 $\gamma$ /ccから8.0 $\gamma$ /ccの濃度では濃度差による減少率の差は示さず、いずれも60%前後の減少が見られた。

④ SI。SIの人工的混菌培養に与える影響は著明ではないが、薬剤濃度40 $\gamma$ /ccでは直後では40%前後に減少し、3時間後のものでは、10 $\gamma$ /ccでも対照の約半数に減少した。以上よりして大多数の喀痰中には高濃度の抗結核剤が証明され、その濃度には個人差がはなはだしいが、いずれも結核菌培養に対し相当の影響を及ぼすことが分つた。とくにこの傾向はINAHおよびPASにおいて著しく、普通投与量においても十分影響される。したがつて化学療法時の喀痰培養にさいしては、検索前24時間以上薬剤投与を中止すべきであると考えらる。

【質問】望月清三郎(静岡厚生病院内科)

1) 私も演者と同様の実験を行い、すでに東海地方会に報告したが、PAS服用後の喀痰中濃度は、はなはだ微量であつた。測定方法の差異があるいは、口中遺残の混入かと思われるがいかか。2) PAS混入培養の場合の判定は何週後判定か。私の実験では、第2~3週では演者とはほぼ同様であつたが、6~7週後には、5~10 $\gamma$ /ccで70%となつた。実際の検痰では8週以上培養する場合

が多いので、PASの前日の休業要否に関しては再検討の余地あるものと思われる。3) INAHに関してはほとんど演者と同様の成績であつた。

〔回答〕 1) PASの内服は、Tablet をオブラートに包んで飲ませ、その後、十分含嗽させて後、喀出させた。測定方法では、6N-HClを加えて、次の操作に移るの間、30分の時間を置いた。これは予備実験の結果6N-HClを加えてただちに発色させるよりも、大なる色発を得たためである。2) 観察は、培養後20日後に判定したもので、それ以後は、今のところ観察していない。

## 280. 気管枝の研究(第1報)旧陸軍大久野島毒ガス工場従業員の検診成績 西本幸男・勝田静知・高橋昭宏(広島大和田内科)

われわれは肺結核を含めて種々の呼吸器疾患の気管枝の病態生理を追求中であるが、たまたま広島県忠海町の旧陸軍大久野島毒ガス工場従業員の多くが10年余を経た今日においても慢性気管枝炎の病名のもとに激しい咳嗽・喀痰・呼吸困難に悩んでいるのを知り、主として換気機能について検査する機会をえたのでその大要を報告する。該工場においては猛毒のイペリット・ルイサイト・ホスゲン・シアンガス等が製造されていたが、今回検査した56例はいずれも直接これらに関係のある仕事に従事していた。年齢は35~68才におよび比較的高齢者多く、勤続年数をみると2~17年で6~10年が29例でもつとも多かつた。自覚症状のなかで特記すべきは激しい発作性の咳嗽と粘稠な粘液膿性の喀痰であり、ほとんど全例が朝夕これに悩まされ、同時に息切れ、動悸、倦怠感、易疲労感等も高率に訴えられていた。かかる症状は就労後短期間内に必発し離職後も漸増の傾向を示している。今までに全例医治を受けており、病名の中とくに気管枝炎がもつとも多くて51例を示している。約半数の症例は聴打診上著変を認めないが、そのほかは呼吸音微弱あるいは尖鋭化、摩擦音、ラ音が聴かれた。胸部写真は自覚症状の強さに較べると変化に乏しいようであつたが、肺気腫、肺門陰影の増強、肺紋理の乱れ、肋膜癒着像等をみる例が多かつた。次いで Benedict-Roth 型 Respirometer および笹本式残気量測定装置により肺機能検査を実施した。症例は問診および診察の結果より、① 作業能力正常群5例、② 作業能力軽度障害群27例、③ 作業能力高度障害群18例、④ 作業不能群6例の4群に分けて観察し、あわせて年齢別に区分し㉔30才台、㉕40才台、㉖50才台、㉗60才台とし、また勤続年数より(イ)5年以内、(ロ)10年以内、(ハ)15年以内、(ニ)15年以上に区分した結果をも表示した。かくのごとく分類して肺容量区分を観察すると、もつとも顕著な所見は残気量ないしは機能的残気量の著明な増加である。この機能的残気量の増加は作業能力正常の、①群においてさえ全肺容量に対する比

率が50%を超え、②群、③群、④群と障害が高度となるに従い増加する。次いで高度の変化は肺活量の減少であつた。作業能力正常の①群では平均3,442ccで予測値と比較すると100%を示し、②群・③群はわずかに減少しているようであつたが、作業不能の④群では平均2,347ccと著減し予測値との比においても72%と著しい低下がみられた。年齢区分においては年齢の長ずるに従い、勤続年数区分においても年数の増加とともに、同様の傾向が窺われた。分時換気量はいずれの群においてもやや増加の傾向がみられているが、分時最大換気量は①群においては平均81lで予測値の94%を示したが、②群、③群と減少し、④群では平均32lで予測値の47%と著減した。したがって換気予備率も④群では50%という低率を示した。酸素消費量は大体正常範囲内にあつたが、換気当量を見るとやはり障害が高度となるに従つて増量していた。このことは次の酸素利用率からみても同様である。肺内ガス混和指数を求めると①群ないし③群は大体正常の限界値を示したが個々の例ではかなり高値をとつたものもあつた。④群は平均3.42%とかなり高値をとつた。次に換気速度指数は①群が0.95とほぼ正常値をとつていたのに反し、②群ないし④群はかなり低値を示した。また換気速度指数と同じ観点から時間肺活量を検査すると1秒間呼出率においても3秒間呼出率においても著明な低下がみられた。最後に労働負荷後の機能検査として労働省が珪肺検診の時用いる重量物挙上試験を行つた。40kgの重量物を挙上することは困難であつたので10kgとした。それでも1~2の症例では実施中呼吸困難のため中止せざるをえなかつた。判定が正常であつたものは17例にすぎず、過半数の31例は高度障害と判定された。以上今回の検診成績の大要を述べたが、肺機能検査成績中、残気量の著明な増加、肺活量の減少、分時最大換気量の減少、肺内ガス混和指数の増加、換気速度指数の低下、時間肺活量の低下等によつてみると、その障害は慢性高度の咳嗽が原因となり結果となつて、肺気腫、気管枝の変形を招来し、さらに肺の線維化も加わつたものと思われ、そのため呼吸気の通過障害の病像を呈して来たのではなからうか、この点に関してはさらに検索を続行する予定である。

## 281. 気管枝の研究(第2報)S金属鉱山に於ける珪肺症の検診成績 西本幸男・勝田静知・国原克三郎(広島大和田内科)

先にわれわれは気管枝の病態生理研究の一環として毒ガス工場従業員間にみられた後胎症についての検診成績を報告した。本報においてはこれと平行して行われた珪肺症の検診成績について報告する。I. 観察症例および検査方法：S金属鉱山従業員のうち、粉塵作業に従事する372名について珪肺検診を実施し、その結果検出した44名の珪肺症に対して肺機能検査として Benedict-Roth

型 Respirometer を用いて肺容量の変化ならびに換気能力について検討するとともに、一部の症例に対しては油性ウロコリンを使用して気管枝造影を試み、気管枝の形態学的変化を追求した。これら症例は珪肺特別保護法によるX線分類によると第1型は25例、第2型は13例、第3型は2例、第4型は4例であった。次にこれを年齢別に検討すると最年少者は29才、最年長者は58才であつて、41~50才の者がもつとも多くて33例を占めており、病期の進行とともに年齢の増加する傾向が窺われた。さらにこれら症例の勤続年数を検討すると最短4年7月に對して最長は35年3月であつて、15年以上勤務の者が大多数を占めていた。次に各症例の訴える自覚症状を調査したところ、全例になんらかの訴えが認められ、もつとも多い症状としては各群を通じて全身倦怠感、背痛、喀痰、咳嗽、登行時の呼吸困難および心悸亢進等であつたが、頭痛、風邪傾向、咽頭乾燥感、胃腸障害等の訴えもかなりの症例に認められた。また胸部理学的所見としては、打診上では第2型までは異常を呈するものは認めえなかつたが、聴診上では第1・第2型においてすでに呼吸音の粗裂または微弱を呈するものが比較的多く認められた。II. 肺機能検査：次に冒頭で述べたごとき方法で行つた肺機能検査成績について述べると次のごとくである。① 1回換気量。各群とも著明な差異は認められず、600~700cc合の値を示した。② 分時換気数。立位臥位ともに第3型においてもつとも高い値を示しており、おのおの19.6、20.0であつた。③ 肺活量。第1型から第3型までは立位、臥位共に概ね正常値を呈したが、第4型では立位で2,900cc(予測値の85%)、臥位で2,985cc(87%)の低い値を示した。④ 分時最大換気量。各群とも予測値の100%以下の低値を示しており、立位では第1型で90%、第2型が91%であるのに対し、第3・第4型ではさらに低くてそれぞれ71%、58%を示した。臥位においても同様の傾向がみられ、第3・第4型ではそれぞれ68%、64%の低い値を呈していた。⑤ 分時換気量。第3型においてもつとも高く、立位では13.2l、臥位では15.5lであつた。⑥ 換気予備量。第1型では立位が81.7l、臥位が78.0lで他群に比べてもつとも高く、第4型では立位が34.0l、臥位が33.2lとなりもつとも低い値を呈した。⑦ 換気効率。立位、臥位ともに第1型がもつとも高く、その値はおのおの87.9%、86.7%であつた。これに對して第4型では立位が69.4%、臥位が64.2%であつてもつとも低い値を示した。⑧ 時間肺活量。(a) 肺活量測定時の呼出時間は概ね10~12秒程度であるが、第3型の臥位ではやや長くて16秒であつた。(b) 吸入時間は各群とも8.0~12.0秒程度で著変は認められなかつた。(c) 最初1秒間の呼出量は第3型において最も少なく立位618cc、臥位480ccであつた。(d) 最初3秒間の呼出量も第3型がもつとも

少なくて立位2,660cc、臥位1,925ccであつた。(e) 3秒分割肺活量をみると第3型がもつとも少なくて立位で68%、臥位で50%の低値を示していた。⑨ 換気速度指数。各群とも正常値1.0よりかなり低い値を示しており、立位では第4型、臥位では第3型がもつとも低くてともに0.65であつた。以上の諸成績を通覧すると、主として第3型においてとくに分時最大換気量、3秒分割肺活量、換気速度指数等の著明な低下が認められるが、これらの所見から気管枝の閉塞あるいは狭窄等のいわゆる気管枝通過障害の存在が十分に窺いえられよう。そこでわれわれはこれらの障害を実証する目的でさらに Bronchographie を行い、気管枝の形態学的変化を追求して実際に気管枝の細少なることを証明することができた。

## 282. 肋膜腔内送気に依る脾臓並に小腸体積に及ぼす影響 和田直・加藤襄二(広島大和田内科)

近年肺結核化学療法に進歩により肺虚脱療法なかでも、人工気胸は大いに反省検討されつつあるが、一時は肺結核に対する唯一の積極療法として頗る広く普及されたものであり、本療法に関する臨床的あるいは実験的研究は実に多数にのぼつて枚挙にいとまがない。ところでそのなかにあつて肋膜腔内送気と門脈系臓器なかでも、脾臓ならびに小腸との關係については従来あまり追求されていないようである。肋膜腔内送気により腹部門脈系諸臓器になんらかの影響を引き起すならば、それは肋膜腔内送気自身の影響というよりは送気による肺臓圧迫より生ずる肺循環の障害からの二次的变化にもとづくものと想像しやすい。このことは多くの諸先輩により大量の肋膜腔内送気により肺循環の障害をきたし二次的に肝臓鬱血を招来すると報告されていることより容易に推察しうることである。そこで私は肋膜腔内送気により肺循環障害を引き起し引いては肝臓鬱血を招来するならば同じく門脈系の脾臓ならびに小腸にも鬱血を引き起すだろうと想定し、実験的にこの問題について追求した結果、ある成果を得たのでその大要を報告する。まず肋膜腔内送気と脾臓体積との關係であるが、実験動物としては2kg以上の健常成熟猫を使用した。まずウレタン麻酔を施した後、背位を固定し左側腹壁に切開を加えて脾動静脈ならびに神経を損傷せぬように露出せしめた脾臓をオンコメーター内に固定し、このオンコメーターをゴム管をもつてタンブールに連結せしめ、脾臓体積の変動をタンブール表面ゴム膜の伸展度によりキモグラムに描記せしめた。しかして実験は脾臓の周期的収縮を確認した後に開始した。次に脾臓体積の測定は注射器を用いて正確に1.0ccの空気をオンコメーター・ゴム管およびタンブールの形成する気密系に注入し、それにより1.0ccの体積増加により生ずるタンブールゴム膜の伸展度をキモグラムに描記せしめた。キモグラム描記終了直後オンコメーター入口部において脾臓の血管および神経を結紮切断し、摘出

脾臓の排水量で別に正確に測定することにより、脾臓の最終体積を求め、それにより実験中の脾臓体積の消長を換算した。また肋膜腔内送気はすべてその量を正確に知するため注射器を用いて行い、その際の胸腔内圧は水マンメーターで測定した。実験的に成熟猫の肋膜腔内に40~60ccの大量の空気を注入した場合、前述の予想に反し、空気送入後1~2分というきわめて早期に脾臓体積の縮小を、脱気により旧値に復帰する傾向を認めた。そこで私はさらにその原因を追求するために肋膜の支配神経の1つであるといわれる迷走神経を頸部において1側または両側を切断した後、肋膜腔内に空気を送入したが、迷走神経の切断の有無にかかわらず、送気により脾臓体積は縮小し、脱気により旧値に復帰する傾向を認めた。次いで私はすべての脾臓収縮神経を含むといわれている腹腔神経叢を薬物的に1%プロカイン浸潤麻酔せしめて上述と同様の実験を行つたところ、送気および脱気により脾臓体積には著変を認めなかつた。ところで脾臓収縮神経についての研究は従来より数多くあり、ある人々は迷走神経が脾臓収縮神経であるといい、またある人々は内

臓交感神経がすべてその収縮的作用を有すると論じているが、西丸教授らは生理学的にきわめて詳細に研究し、すべての脾臓血管収縮神経は内臓交感神経が司ることを明らかにした。この論示を引用するならば、私の実験において内臓交感神経を含有する腹腔神経叢を麻痺せしめた後は肋膜腔内送気により脾臓体積に変動を認めなかつたことが容易に説明しうるのではあるまいか。以上の成績からして肋膜腔内に大量の送気を行つた場合、肺循環の障害をすこし引いては肝臓鬱血をも招来し、さらに脾臓にも鬱血を引き起して脾臓体積の増大するということが当然考えうることであるが、大量の送気後1~2分というきわめて早期に脾臓体積の縮小を認めたことは肺循環血流の障害という問題以外に交感神経を介して神経反射的に脾臓の縮小をきたしたものと考えられぬこともないのではなからうか。また小腸体積の推移についても全く脾臓と同様にキモグラムに描記せしめる方法で実験を行い観察したが、肋膜腔内への大量の送気により、脾臓における場合と同様に早期に小腸体積の縮小をきたし脱気により旧値に復帰する傾向を認めた。