

日本結核病学会近畿地方学会

—第17回総会演説抄録—

〔昭和33年7月12・13日 於 京都大学医学部内科学講堂〕

—シンポジウム 1—

結核菌の毒力について

1. 弱毒人型結核菌の毒力 桜井宏 (大阪府立羽曳野病)

有毒人型結核菌をカルメット培地に長期間継代培養を続けた今村株, グリセリンを加えない寒天培地にこれまた長期間継代した F 株および試験管内で INH に対して 100 ヲ以上の耐性を獲得せしめ以後数年間 INH 加培地に継代した INH 耐性株はいずれも実験動物に接種した場合一時期には軽度の病変をつくるがやがてその病変は治癒し, 生体内での菌の増殖も著しく抑制されるいわゆる弱毒菌株である。これらの対照株として同一親株より出発して普通培地に継代された菌株がなお実験動物に進行性の結核病変をつくる能力を保持している点まことに興味のある菌株といえる。これらの強弱両菌株の性状の差を種々の面より追求することにより結核菌の毒力を分析的に解明しようとの考えのもとに検討が加えられてきた。以下数株の上記強弱両菌株の健康家兎白血球に及ぼす影響について *in vitro* で検討した成績を述べる。Martin らの方法に準じて白血球の游走に及ぼす影響について検討した結果, 無毒菌ではほとんど影響が認められないのに対し強毒菌では完全に游走は阻止され, 弱毒菌では影響は認められるが強毒菌にくらべるとその程度は明らかに少ない。すなわち同一菌量では游走阻止の程度は菌の毒力に平行するものと考えられる。血液中の仮性好酸球の原形質顆粒の中性赤による被染率に及ぼすこれら菌株の影響を時間を追って追求すると, 強毒菌と接触した場合は 6~9 時間後に顆粒の赤染する仮性好酸球は 50% 以下に減少したのにくらべて弱毒菌ではその影響は明らかに少なく, 強毒菌は弱毒菌に比して *in vitro* で短時間に白血球に強い障害を与えるものと考えられる。また血液中の仮性好酸球の自由運動に対しても強毒菌, 弱毒菌では運動速度に与える影響に著しい差が認められた。なおこれらの現象は各菌株の加熱死菌によつても同様の結果が得られた。次に強弱両菌株の菌体成分より一種の Phospholipoprotein と考えられる劃分を抽出してこれを用いて上記の白血球機能に対する影響を検したところ, 強毒菌からの劃分は弱毒菌からの劃分に比して明らかに強い影響を与えることが確認された。強弱両菌株の培養濾液そのものにも僅かながら白血球機能に及ぼす影響に差がみられ, さらに培養濾液より硫酸

アンモン半飽和によつて沈澱する劃分および Seibert の方法に準じて抽出した蛋白 C にとくにその作用が強く, しかも強毒菌と弱毒菌の劃分の間には明らかな差が認められた。以上同一親株より得た強毒弱毒の菌株の間に健康家兎の白血球機能に与える影響に著明な差が認められ毒力と平行するという成績が得られた。しかしながらこれらの現象が *in vivo* においてもおこるか否かは, なお不明でありまた結核菌の毒力にどのような役割をもつものであるかも今後の検討にまたねばならない。

〔質問〕 三木勝治 (国療刀根山病)

無毒菌, 弱毒菌の無毒化の機構は各菌株によつて異なると考えられるが, それらを一括して, 白血球の游走阻止等の Test で有毒菌と区別することが可能であるとは思われない。たとえばストマイ依存菌などは完全な無毒菌であるが, 白血球に対する態度は毒力菌と異ならないと思われるがどうか。

〔回答〕 SM 依存株等については, 例外的な結果がえられる可能性もある。今後検討を行いたい問題と考ええる。

〔質問〕 山村好郎 (国療刀根山病)

Bloch の 1950 年の発表のごとく, *in vitro* の游走阻害は cord factor を主とする毒性物質ではないかと考えられるが, 如何。

〔回答〕 私どもも石油エーテル抽出法によつて得られた物質について追試を行つたが, 精製度にも問題があつたと考えられるが, Bloch らのごとき成績は得られなかつた。

2. 結核菌の毒力因子について 加藤彦彦 (国療刀根山病)

結核菌の毒力を host-parasite relationships という立場から解析することを企て, まず宿主側として厳密に条件を一定化したマウスを選んでこれに対する菌側の次の 3 つの毒力因子 (virulence factor) を現象として追求し, さらに物質的なレベルにおける解明を試みた。①結核菌のマウス体内における生存増殖の現象とこれに関与する菌体成分。②³²P 標識結核菌のマウス体内からの処理排泄の現象とこれに関与する菌体成分。③結核菌の毒性物質 (cord factor) とその作用機序および毒力における意義。①と②は従来数次にわたつて報告してきたマ

ウス全身ホモジナイズ法を用い、マウスの全身中における生菌単位数あるいは ^{32}P の radioactivity を経時的に測定することによつて in vivo の増殖および菌体成分の宿主による処理排泄の推移を追求した。実験成績：①宿主体内増殖力とその関連因子—まず人型有毒株 H_{37}Rv と無毒株 H_{37}Ra のマウス体内における増殖力の差異を明らかに把握しうる感染条件を定めたのち、 H_{37}Ra の増殖力の欠除に対する H_{37}Rv の死菌体あるいは死菌体より抽出される菌体画分の効果を検討した。その結果、 H_{37}Ra はマウス体内において H_{37}Rv の 100°C 10 分加熱死菌体およびこのものから高速遠心沈澱によつて分画抽出される菌体顆粒画分の添加により増殖可能な条件を獲得することがみとめられた。この現象は有毒株 H_{37}Rv にある程度特異な現象であつて、 H_{37}Ra の死菌体あるいはその顆粒およびチフス菌、ブドウ球菌の加熱菌体によつてはみとめられない。②菌体成分の組織内蓄積とその関連因子— ^{32}P によつて標識された種々のミコバクテリアの菌株を 60°C 10 分加熱死菌体としてマウスの静脈内に注入し、radioactivity の減少の推移を追うと有毒菌株と無毒菌株の間に顕著な相違がみとめられ、有毒株にラベルされた ^{32}P は無毒株のそれにくらべて数倍遅く減少する。この差異は菌体からクロロホルム可溶性の脂質を除くことによつて消失する。またクロロホルムで脱脂し ^{32}P の生体からの減少が速くなつた菌体を蠟 C、蠟 D あるいは cord factor で coat すると減少速度は再び元の有毒菌株のゆるやかな減少速度にかえることをみとめた。③cord factor の作用機序とその毒力における意義—cord factor (Dr. Bloch より分与されたもの) の $5\sim 100\ \mu\text{g}$ をマウスの腹腔内に注入し 24 時間後に肝臓のコハク酸脱水素酵素を Kun & Aboad の方法によつて測定すると著明な酵素活性の低下がみとめられた。この低下はコハク酸脱水素酵素系、チトクローム系の前段階に関与すると推定される未知の co-factor 様物質の生合成が cord factor によつて阻害されることによると考えられる。有毒死菌体の注入や生菌感染の進展に伴つて同様なコハク酸脱水素酵素活性の低下をみとめた。他種細菌のうちチフス菌死菌体にのみ同様な効果をみとめている。結論：結核菌の宿主体内増殖には菌体内の顆粒画分が一定の役割を演じているものと考えられこの画分中に heat-stable な関与物質の存在が想定される。結核菌菌体成分の組織内における蓄積(宿主側からの処理排泄に対する抵抗力)には、菌体のクロロホルム可溶性脂質(蠟 C, D, cord factor) が関与していると考えられる。Bloch によつて有毒菌体から抽出精製された cord factor はマウス肝コハク酸脱水素酵素系に強い in vivo での阻害効果を示し、マウスに対する衰弱、致死毒作用のメカニズムが示唆された。

〔質問〕 山之内孝尚(阪大微研竹尾結研)

H_{37}Rv のマウス体内における 1 週までの菌数はむしろ減少の傾向がみられるが、どのように解釈されるか。

〔回答〕 2 つの可能性が考えられる。①菌液作製時に inoculum 中の一部の菌が生体内増殖力を失つたのではないか。②Bloch の報告にみられるような、in vitro の菌(培地で育つた菌)が in vivo の菌に編成替されるのではないか。

〔質問〕 辻周介(京大結研)

貴君の仕事は、大変興味深く、また突込んだ仕事であるが、惜しむらくは、マウスと人型菌との関係のみを追求しているから、この結果を一般的な毒力の解釈に押広げることかどうかと思われる。

〔回答〕 同感、しかし毒力-宿主、寄生体の関係という立場で宿主と菌の両方の条件をやたらに変えると收拾がつかなくなる。それゆえ宿主条件を一定にして菌側の因子を種々変えて、Key point となる現象をとらえて、その現象について宿主を変えてみるという方法をとつている。

3. 流動パラフィン添加感染における結核菌(ミコバクテリウム)、ノカルディアと宿主との相互関係 上坂一郎(京大結研細菌血清)

流動パラフィン(以下流パラと略)に菌を浮游液して動物に接種した場合の病原性を食塩水菌浮游の場合のそれと比較した。①流パラ BCG 10 mg をマウス i. p. に接種すると常に $t_{50} = 18,9$ 日で死亡する。食塩水菌液では全く死亡しない。このさい、各臓器の染色標本を検査するに、接種初期における菌の散布は流パラ BCG の方が食塩水 BCG に比してはるかに大であり、かつ菌は流パラ滴内のみに在つて食菌作用をほとんど受けず増殖する。これに反し食塩水菌液の場合はただちに食菌されて各臓器から消失する。モルの i. p. に接種した場合もほぼ同様の所見を呈した。②次の諸菌株は BCG の場合とはほぼ類似の所見を呈した。牛型 RM: 流パラ菌液の方が食塩水菌液よりもマウスを早期に死亡せしめる。臓器内では菌は流パラ滴内で旺盛に發育するが滴外に存する菌あるいは食菌像はほとんどみない。チモテー菌: 流パラ菌液 10 mg i. p. 接種によりマウスは 15 日以内に死亡するが食塩水菌液では全く死亡せず。Nocardia asteroides: 食塩水菌液をマウス i. p. に 10 mg 接種しても死亡せず、ただ膿瘍、癒着を腹部に認めるのみで全身散布を検鏡的に認めがたいのに反し、流パラ菌液では 1 週以内に全部死亡し、菌は流パラ滴に付着して全身に散布し、かつ、増殖する。すなわち以上の菌はいずれも流パラによつて菌の全身散布が促進され、散布された菌は流パラに付着あるいは包埋されているため、食菌作用を受けにくく増殖ししばしば動物を斃す。この場合の菌増殖は体液がそれに関与していると考えるのが妥当である。

う。すなわちこれらの菌に対し体液はむしろ発育促進的に作用している。同様の所見は雑菌性ミコプラズマ M 230, 8 (2) 株でもみられた。⑧ H₃₇Rv の場合は以上とは逆に 10 mg をマウス i.p. に接種するに流バラ菌液の方が食塩水菌液よりもはるかに死亡日数が延長した。そのさい、各臓器においても初期の撒布は流バラ菌液の方が大なるにもかかわらず、流バラに付着した菌は明らかな発育を認めがたい。これに反し、食塩水菌液は少数の撒布された菌もただちに貪喰され、その細胞内で増殖し、細胞を破壊して遊離するという過程を繰返しつつ増殖するのであつて比較的短時日に強い肉眼的病変を呈して死亡する。すなわちこの菌の場合にあつてはマウス体内において貪喰されにくい条件下にあつては発育、増殖もまた阻害されるのであつてマウス体液は H₃₇Rv の発育に好適とはいえないのである。換言すれば本菌はマウス体内にあつては貪喰されることが増殖を意味するのである。

〔質問〕 山村好弘 (国療刀根山病)

①食塩水で懸濁した菌を注射した場合、臓器に菌が少ないということは、染色性が変つたために標本に認められないという可能性はないか。

〔回答〕 然り。しかしその可能性をあまりに重大視すると私の得た結果の説明が不可能となる。

〔質問〕 小川彌栄 (国療刀根山病)

正常家兎肺臓内に流バラ、脱ラに懸濁された三輪株を注射した結果、3～4日後に単核細胞に貪喰された菌を認めた。

〔回答〕 もちろんそういうこともあると思う。しかし、われわれの場合に大切なことは貪喰されないでいる流バラ滴内で BCG その他の菌が猛烈な増殖をする、あるいは H₃₇Rv はしないということである。

〔質問〕 服部正次 (阪大堂野前内科・竹尾結研)

上坂氏は流バラは貪喰されないといふべられたがそれでは流バラはどのようにして他臓器に運ばれるか。

〔回答〕 流バラはそのままの形で各臓器に運ばれると思う。

〔質問〕 辻周介 (京大結研)

上坂氏の研究結果は、われわれの行つてきている Chamber 法による体内増殖に関するデータと大して抵触しないと考える。ただこの場合は、体液の中の流バラに溶ける物質のみが作用する点がわれわれの体液全体の方法とやや異なるので、幾分のデータのくいちがいはやむをえない。

〔質問〕 加藤元彦 (国療刀根山病)

①従来の実験の多くは、菌の局在を助け、むしろ速やかな散布を妨げるという結論に達しているものが多いと思うがこの点はどのように考えるか。②流バラ浮遊菌 (BCG, RM, チモテーの場合) が実際に増殖したか否かをきめるのには、定量培養が役立つと思うが如何。

〔回答〕 ①私のと類似の結果をだした人も古くからある (Rist ら)。いずれを重んずべきかなお将来の問題と思う。②然り。ただ流バラを含む場合には技術上の困難さのためいまだできないでいる。

— シンポジウム 2 —

SM, PAS, INAH 無効肺結核の内科的療法の現在と将来

1. 重症肺結核の化学療法に関する反省 辻本兵博 (奈良医大第二内科)

重症肺結核 (NTA 分類) の治療成績を分析検討し、現在の化学療法による限界と将来の治療方針を考察した。患者対象は昭和 28～31 年度新入院患者 1,378 名中 1 ないし 4 年間経過を観察しえた 138 名である。これを治療成功例と不成功例とに分け、初回治療例と既往に治療を受けた症例とから集計した。得た成績の要約は次のようである。①不成功例に対する INH 大量投与および INH 誘導體 Salicylaldehyde-INH の投与：すでに薬剤に耐性を有する不成功例は、病巣が線維硬化性の傾向をもっているため、INH 大量あるいは Salicylaldehyde-INH を投与しても、X 線陰影には効果を認めない。また徐々に進行性傾向をもつ重症混合型あるいは多発性空洞 (学研分類) を有する症例ではかえつて効果のみられない場合が多い。しかし、比較的病巣の安定化した、比較的薄壁の空洞のある線維乾酪型に

はかなりの効果がみられ、排菌の陰性化、空洞の縮小あるいは菲薄拡大が観察された。すなわち、開放性治療もある程度期待できる。②重症肺結核の化学療法に対する反省：抗結核剤を長期投与した結果、初回治療例では 49 例中 65% に、既往治療例では 89 例中 27% に治療成功した。③病型的には、滲出型、播種型では全例に成功した。初回治療例では浸潤乾酪型 77%、線維乾酪型 53%、重症混合型 50% とかなり成功率は高い。既往治療例ではおのおの 39, 33, 4% で、混合型ではほとんど治療の望みはもてない。④薬剤別にみると、INH を含む投与を初回より行つた例に約 80% の成功率あり SM-PAS 例の 60% より優れている。すなわち、慢性空洞型には INH (連日) -PAS 投与を初回より行うことが望ましい。しかし、急性症状を有するもの、広範囲の浸潤を有する例には SM を加えた三者併用が好ましい。重症混合型、多房空洞例には SM を主とした投与が病巣をより安定に導きうるが、INH

を連日投与すると、耐性出現が早い場合十分な効果を望みえない場合がある。③拮菌の培養陰性化は6ヵ月前後にもつとも高率で、1年半以後に陰性化する例はほとんどない。なお塗抹陰性化後培養陰性に移る期間は1ヵ月間位がもつとも多い。長期培養陽性のみ持続する例は結局ほとんど不成功に終る。④空洞の消失は2年以内にみられ、それ以後は薬剤のみでは期待しえない。空洞の性質からは、初回治療例の非硬化型は約80%に消失するが、硬化型では、約40%に低下する。既往治療例では非硬化型でも25%で、その半数以上は外科療法で消失している。また空洞の両側にある者、あるいは3ヵ月以上ある例では、然らざる例の成功率の3分の1以下となる。以上のように、重症肺結核は必ずしも抗結核剤のみで治癒しがたいものではないが、不成功に終る例も少なくない。重症例の治療には初期の治療剤および患者の療養態度が将来を決定することが多い。治療方針として、できるだけ病巣の硬化を少なくする方法を講ずること、薬剤をできるだけ長期間有効な形で使用できるように計画することが望ましい。また上記成功例でも初回治療例で22%、既往治療例で45%に外科手術に依存している。したがって常に手術への適応と薬剤治療の限界とを判断しながら時期を失しないようにすべきであると考える。

2. 化学療法の適応限界に関連せる諸問題の臨床的考察 伊藤文雄(阪大野前内科)

化学療法の効果の及ぶがたい肺結核は、学研分類での硬壁空洞をもつた線維乾酪型および重症混合型肺結核であるといえる。大阪府立羽曳野病院の入院患者についての調査の結果では、化学療法だけでは治癒しにくく、しかも切除術も不可能な症例は、全入院患者の約3/5にあたる。これらの患者をいかに処置していくかということは、非常に重要でかつ困難な問題である。退院時の空洞の状況と退院後の経過との関係をみた成績では、線状化ないしは1cm以上の濃縮陰影となつたものからの悪化は少ないが、透亮が消失しても、大きな乾酪巣を残したものからの悪化は比較的多い。一方透亮が残つても、菌陰性を持続しているいわゆる Open negative cavity からの再悪化は、大きな乾酪巣を残した場合と同程度であり、さらに嚢状化した空洞からの再悪化は1cm以下の濃縮陰影になつた場合と同程度で非常に少なかった。また一方 Open negative cavity の切除肺の所見は、10%ならずではあるが、完全な開放性治癒のあることを示していた。以上の成績からみても、今問題にしているような症例にあつては、本質的な改善は望めなくとも、なんとか菌陰性化を維持せしめることをまず第一の目標とし、できれば空洞の嚢状化あるいはさらに開放性治癒の状態に到達せしめることができれば一応の成功といえよう。そのためにはできるだけ長期にわたつて化学療法

を行うことが必要であるから、耐性防止には十分な考慮を払うことが肝要である。なお既往化学療法無効症例の中には、過去の化学療法が不適当な条件下で不十分に行われたため、十分な効果を発揮しえないまま、留まつてしまつた症例も含まれているから、これらに対しては、慎重な検討を行い、その適正化をはかることが必要である。われわれは既往化学療法無効症例に対して、INH・Pyrazinamide 併用、INH・Sulfisoxazole 併用、INH 大量投与、Viomycin, TB₁, Cycloserine, Kanamycin, PAS の大量静脈内投与等を行い、それぞれある程度の効果を認めているが、これらをうまく組合せて、できるだけ長期に使用することにより、少数ではあつても、これら患者の一部を救うるものと考えている。このように長期に化学療法を行うためにも、またこれら患者のシェーブを救ううえにも、われわれとしては1つでも多くの薬を手元にもつておくことは心強いことであり、そのためにはたとえ作用は弱くとも、1つでも多くの抗結核剤の発見されることが望ましい。しかし抗結核剤が現在のように発育阻止剤であるかぎりには、耐性の問題と縁を切ることも困難であろうし、また現在の化学療法の適応限界を根本的に書き換えるわけにはいかないであろう。これらの問題が一挙に解決されるためには、臨床的投与量で殺菌的に働く薬剤の出現にまたなくてはならないであろう。

3. 治療目標と化学療法の効果 前川暢夫(京大結核化学療法部)

「SM, PAS および INAH が無効でありしかも外科的療法の適応もない肺結核症に対する内科的療法の現在および将来」という課題に対して、演者は「治療目標と化学療法の効果」という副題を掲げたごとく、およそ結核化学療法の臨床において現在もつとも困難を感じる課題のごとき症例に対しては、最低の治療目的として軽度の社会的活動が可能な状態を選び、それに達するために喀痰中結核菌の陰性持続ということを一の目標として、病変のひろがり、空洞の有無、性状等にはあまり捉われずに観察することにした。このように菌陰性化の持続という点に治療目標をおくことにして、どのような治療方法が現在採られ、どの程度の治療効果が収められるかを検討することから、一般に肺結核の化学療法においてある薬剤が無効になつた場合にこれと全く耐性を異にする新しい抗結核剤による化学療法を引継いで行うことの意味を窺うことができるかと考えられる。具体的には SM, PAS および INAH 以外の抗結核剤による化学療法ということに問題ははばられるが、演者らの経験した成績は次のごとくである。まず PZA を1日2g 宛単独投与した32例の成績では、塗抹陽性であつた症例のうちで、1ヵ月で22%、2ヵ月で33%に陰性化をみており減少した例を含めると50%は

好転しているといえる。塗抹陰性で培養陽性であった例では 30% ないし 40% に陰性化を認めた。PZA と組合う適当な薬剤を見出して、それとの併用療法を行うならばさらにこの成績を高めることも可能であろう。演者らの研究室では試験管内で TB₁ と Tetracycline 系薬剤を併用すると TB₁ の抗菌力が増強されることを認めて、課題のごとき症例 26 例に TB₁ 100 mg, Tetracycline 系薬剤 1 g を連日投与してみたところ、喀痰中結核菌は最初塗抹陽性であった 9 例のうち 1 カ月で 6 例が、3 カ月では 7 例が陰性化しており、培養陽性であった 20 例のうち 1 カ月では 8 例が陰性化し、2 例に減少を認め、2 カ月では 11 例が陰性化し、1 例に減少をみている。このような成績から、SM, PAS および INAH の 3 剤が無効になった症例にも全く耐性を異にした新しい抗結核剤による化学療法を引継いで行うのが決して無意味なことではないのが知られると思う。問題はこれらの効果がはたしてどの位の期間持続されるか、治療をやめたあとはどうか、このような治療で菌陰性化をきたしえなかつた症例はたとえば最近登場した Kanamycin (KM) のごとき薬剤によつても陰性化をきたしえないであろうかというような諸点であると考えられるが、現在のところそまでの追究を行っていない。KM は演者らの研究室における試験管内および動物実験の成績で SM にほぼ匹敵するか、あるいはやや劣る程度の抗結核性を有するようである。臨床的には

PAS との併用がまず検討されており、最近の集計では SM と同量使用した場合の KM・PAS 併用の成績は、初回治療においても SM・PAS 併用よりやや下回るようであるが、とにかく PAS 以外の併用剤を見出して SM・PAS に匹敵する新しい併用方法を確立することが急務であると考えられ、演者らは試験管内実験の成績から Tetracycline が有望であると考えている。Cycloserine についても同様な点から Viomycin との併用がよいのではないかと思つている。さらに、本シンポジアムの課題となつたごとき症例を作らないことがもつとも重要と考えられるが、そのためにはとくに初回化学療法にさいしてできるかぎり嚴重な安静のもとに計画的な治療を行い、1 日も早く菌陰性化を計ることが大切で、耐性獲得を遅延させるうえからもすぐれた方法であることを、試験管内実験の成績からも提言したい。また化学療法の施行順序も大切である。

〔質問〕 辻周介 (京大結研)

今日のシンポジアムの結論としては、この三者の薬品以外の新しい薬を次々と組合せて用いることが望ましいということであり、たしかにその通りであろう。しかし現実の問題では、予防法や健保やその他に縛られて、それらの新薬は実際上用いることができない。このような現状のもとでははたしていかなる方法を用うべきか？ INH 大量療法はさらに大量を用いてよいのではないか？

— 一 般 講 演 —

1. Middlebrook-Dubos 反応により証明される流
血中「ツベルクリン」様物質について(第2報)山川善
弘 (匡療大阪厚生園) 木村良知 (大阪府立羽曳野病)
肺結核患者流血中のツ様物質が Middlebrook-Dubos 反
応を応用することにより証明しうることを、前々回の本
学会で報告したが、今回は流血中のツ様物質が、SM 治
療、脱感作および Cortisone 投与時にいかなる態度を
とるかについて検討を加えたので報告する。実験方法は
ツ反陰性健康家兎に牛型三輪珠 5 mg 肺注、あるいは
10 mg 気管内注入により実験的に結核症に感染せしめ、
この感作家兎より適時採血し、3 回生食水にて洗滌した
のち、それぞれの血球を他の健康家兎の耳静脈より注射
し、その MD 値を測定するとともに一方感染動物の
MD 値をも測定して両者の推移について SM 治療、
脱感作および Cortisone 投与の影響を検討してみた。
その結果流血中抗体とツ様物質は大體平行して推移す
るようであるが脱感作時および Cortisone 投与時はツ反
応は陰転するが、流血中抗体、ツ様物質ともに対照に比
して著明な差異が認められなかつた。

2. ツベルクリンによる流血中白血球減少を指標とし
た結核アレルギーの研究(続報) 宝来善次・辻本兵

博・松村謙一・西川元通 (奈良医大第二内科)
種々の方法によつてツベルクリン過敏性にしたモルモ
ットの流血中の白血球が、ツベルクリン注射によつて減少
するかどうかを、Sandage らの方法を用いて検討した。
①人型有毒結核菌感染動物に透析ソートツベルクリン
を注射した場合、注射 4 時間目に高率に白血球減少例が
認められた。Freund の Adjuvant 浮遊人型死菌感作お
よび生 BCG 感染動物では認められなかつた。②空洞
形成群および同種動物肺浸出液加死菌感作群で白血球減
少を認めた。したがつて、自家肺組織がなんらかの形で結
核菌体とともに抗原性を有するようになると思定され
る。③自家白血球加死菌感作動物ではこの現象が認めら
れないから、この機構には白血球は直接的に関与してい
ない。④生、死菌感作いずれの動物にもリンパ球が減少
し、とくに白血球減少例に著しい。好中球は白血球減少
例にのみ減少したので、白血球の減少は好中球の変化に
より強く影響される。⑤この現象は PPD-s を使用し
ても同じく認められる。

3. 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 (阪市大小田内科)

先に教室の宇佐美は、ツ陽性海蜃腹腔内単球をもつてす

るツ・アレルギーの他動的移行実験を行い、ツ皮膚反応の移行とともに白血球融解現象も移行することを認めた。そこでわれわれはツ・アレルギー反応の出現にさいして補体のもつ意味を検討し、ツ陽性海蜃に卵白および抗卵白血清を注射し、あるいは長期にわたつてアラビアゴムを注射して補体価を低下せしめたい、その海蜃のツ皮膚反応ならびに白血球融解現象も減弱することを認めて報告した。今回は、ツ反応陽性海蜃にツ・ショックをおこさせた場合の補体の変動、あるいは同様ツ反応陽性海蜃にあらかじめ卵白および抗卵白血清で前処置して補体価を低下せしめた場合のツ・ショックのおこり方等について観察した結果を報告する。

4. 結核免疫の新構想と核酸ワクチン NV(BCG)

免疫血清の殺菌作用について 青山敬二・青山撰・内海勝郎・小石友宏(有馬研究所)

BCG から取出した核酸にグロビンを結合せしめて NV 抗原を作った。この NV で免疫された家兎血清をもつてする *in vitro* バイファ現象ならびに中和試験に準じたところの健康海蜃腹腔内殺菌試験でいずれの場合も顕著な殺菌作用がみられた。要するに BCG を改造して核酸ワクチンと成した場合これに対応する抗体が殺菌的であり、かつそれが血清学的に証明されることは結核免疫の理論と実際に関して相当重要と思われる。

5. 結核免疫の新構想と核酸ワクチン NV 抗原の襲撃点に関する吟味 青山敬二・青山撰・小石友宏・内海勝郎(有馬研究所)

結核菌の核酸ワクチン注射によつて産生される殺菌抗体の襲撃点が菌の核酸系であるべきことは当然であるが、この当然事に対してさらに確証を与える目的で核酸系が豊富な酵母について原理的吟味を試みた。すなわちメルク社製の酵母核酸にグロビンを結合させて作ったところの NV (YEAST) で免疫された家兎血清を *in vitro* ならびに *in vivo* で酵母に作用させた。その結果酵母の染色性は明らかに変性をきたし、遂には染色性なき屍像に至るものもあつた。要するに、核酸抗原に対応する抗体の襲撃点が核酸であることは理論通りであるとの証明ができた。

6. 多核白血球および単核球と結核菌—モルモット多核球, 単核球エキスの抗結核菌作用について 小谷尚三・乾聖氏・北浦敏行・平野貞治(奈良医大細菌)

Tween (—) Dubos 培地を使い、モルモット多核および単核球の凍融エキスを両者同一の活性因子によると考えられる明瞭な結核菌増殖阻止作用を観察しえた。その作用は培養 pH が酸性ほど強く、接種菌量が多すぎると現われにくい。活性因子は非透析性で中性 65 °C 30 分の加熱、trypsin, pepsin 消化によりその作用を失う。Sulfate, RNA, DNA の添加は無影響であるが、5 % CO₂ 空気中培養では抗菌作用の抑制がみられる。結核

生菌では吸収されないが、エキスを Bentnite, Zymosan, Ca₃(PO₄)₂BaSO₄, Alumina で処理すると活性は消失する。多核球エキスは *B. megaterium*, *M. lysodeikticus*, 単核球エキスは *B. megaterium* に強い抗菌作用を示すが、その活性因子は結核菌に対するものと異なるようである。既知の細胞由来の抗菌因子との異同については、lysozyme, thymus peptide, spermine, leukin 等とは異なり、phagocytin にもつとも似ているが、実験条件が異なるためかその抗菌域が相違する。以上、第 30 回日本細菌学会での報告とくい違ふ点もあるが、それは当時の実験では Tween 80 (+) 培地を使用していたので、エキス中の lipase により Tween より遊離した olein 酸の抗菌作用がエキス本来のそれに重つて観察された結果と考えられる。

〔質問〕 加藤彦彦(国療刀根山病)

エキス中の抗菌性物質がリゾチームではないということはどういう点で抑えているか。

〔回答〕 多核球エキス, 単核球エキスおよび卵白 lysozyme の抗 BCG 作用と抗 *M. lysodeikticus* 作用を比較した成績, 抗結核菌因子の耐熱性, 分割実験の成績等を総合すると、lysozyme と異なるように考えられる。ただし lysozyme 作用の強い多核球エキスでは共存する lysozyme により修飾される可能性も否定できないであろう。

7. 各種条件下における動物血清が結核菌の発育に及ぼす影響について 武岡純子・大島駿作・辻周介(京大結研第五部)

家兎の正常および死菌免疫時における血清の結核菌発育抑制力については、すでに辻教授が発表した。今回はまず家兎に BCG 生菌免疫を行った場合の成績を報告する。さらにモルモットに H₃₇Rv 死菌免疫を行った場合の実験成績について述べるが、これらの場合いずれも非特異的な蛋白の変化が主体となつていことが知られたので、結核菌を用いないで、牛血清および馬血清による感作後の血清の性質を検して、これら非特異的感作によつて特異的感作時によく似た結核菌発育抑制傾向のあることを知つた。第 3 にすでにコルチゾン投与家兎の血清では、コルチゾン投与の時期によつて菌発育増進傾向が出現し、また投与の時期によつてこれが弱まり、さらに血清が白濁してくると反対に抑制的に働くことが知られたので、これを蛋白分割の面からも確かめてみた。

8. ラットの結核菌に対する感受性について 辻周介・熊代朝子(京大結研第五部)

I NH 耐性菌に対してラットがいかなる態度を示すかを検するため尾静脈より H₃₇Rv, H₃₇Rv I NH 50 γ 耐性, H₃₇Ra を 0.1 mg 接種し、肺, 肝, 脾, 腎を取りだし、定量培養を行った。肉眼的に病変を認めるのは肺のみで H₃₇Rv は 6 W で多数の結節を認め、15 W まで同

程度の結節あり, I NH 耐性では 6 W においてはじめて結節を認め, その数は前者にくらべ著しく少ない。H₃₇Ra では病変を認めなかつた。菌の増殖は肺では H₃₇Rv は 4 W で最高となり 10 W で低下している。I NH 耐性ではピークが前者にくらべ著しく低い。H₃₇Ra は少ししか発育しなかつた。腹腔内でのチェンバー法による菌発育はいずれの菌も発育をみなかつた。ツ反応は Römer 反応および足蹠法では陰性であつた。腹腔内で菌発育をみず定量培養で一定量の菌増殖をみることより, ラッテにおいては, 結核菌は主として細胞内増殖を行うものであろうと思われる。I NH 耐性菌はラッテにおいては毒力が低下しているものと思う。

9. 宿主の年齢による結核性病変の差異について 岡野鈿彌 (和歌山医大第二病理) 鳥羽勉 (阪大第二病理)

結核性病変の発現に関して, その宿主の年齢の相違による差異, とくに年齢差による免疫発現の差異を研究する目的で本実験を行つた。幼若動物としては新生児, 生後約 2 週間, 約 1 ヶ月の 3 群の海猿を, 成熟動物としては生後約 1 年, 500 g 以上の海猿を用いた。各群をそれぞれ BCG 感作群と非感作群の 2 群に分け, H₃₇Rv を皮下あるいは腹腔内に接種し, 各群について菌接種後 3 日目から 5~6 週間にわたり, その結核性病変の組織化学的所見を主として, その他肉眼的拡り, 体重変化等について比較検討した。結果として, 年齢の若いものほど結核菌に対する抵抗力が弱いように思われ, また BCG 感作群と非感作群との病変の差は成熟動物では著明であるが, 幼若動物では少なく, 幼若動物は成熟動物に比して免疫の発現が弱いことを示しているように思われる。

10. 肺結核患者流血中抗体証明法としての Coombs 血清に関する臨床的研究 (第 1 報) 小西池穰一・下条文雄・福原孜 (国療大阪福泉)

肺結核患者流血中抗体を 1957 年 Dozier, Fusillo は Coombs 血清の力価の吸収を応用して証明する方法を報告した。今回私どもは Dozier らの結核菌体と患者血清中抗体とによる抗原抗体複合物のほかにはツ感作血球と上記抗体との間の結合物を作り Coombs 血清を吸収して, その力価を Rh 抗体感作血球で測定する方法によりおのおの基礎的条件を検討した。さらに患者血清について両法の比較実験をこころみた。Coombs 血清は松橋の方法により作製し, 人血清との沈降反応で約 100 倍, 血球凝集反応で 256 倍に達する抗人グロブリン血清をえた。基礎の実験として Coombs 血清の吸収に至適な条件はツ感作血球法 (A 法) では人 O 型 Rh (+) 血球 0.2 μ cc, 旧ツ液量 (竹尾結研製) 0.05 cc であり, 結核菌体法 (B 法) では菌体の濃度が McFarland No.4 (約湿菌量 50 mg) を示す結果をえた。また抗 Rh (Anti-

D) 血清感作に必要な血球量は同血清の % 量が至適であつた。つぎに健康者, 肺結核軽症・中等症・重症患者について Coombs 血清の力価の吸収程度を検討すると健康者ではほとんど吸収が起らず, 軽, 中, 重に従つて強くその力価が低下することを認めた。なお A 法, B 法の間では B 法の方がやや吸収度が強く, 個々の症例でも必ずしも両法間の値が併行しない。

【追加】白石正雄 (京大結研)

私は結核モルモットの血清を用い, 人型朝倉株ツベルクリン蛋白, ツベルクリン多糖体 I を抗原として Oakley の寒天層拡散沈降反応を行つた。ツベルクリン蛋白の反応はきわめて弱く, 多糖体 I の反応は強い。多糖体画分に蛋白を多少含んだ抗原では 2 コの沈降帯, 精製多糖体 I の反応では 1 本の沈降帯を認めた。

11. 結核に対する臓器感受性に関する基礎的実験 小林長雄 (京大結研第五部)

いわゆる臓器感受性が, それら臓器の解剖的關係によつて支配されるかどうかを知る目的で人型ならびに牛型菌の大量および少量を, 健常ならびに免疫家兎に, ①静脈, ②左心室, ③門脈の各ルートより注入し, 1 時間後, 2 週間後および 4 週間後に肺, 肝, 脾, 腎, 筋, 脳, 各臓器への分布を定量培養法により観察した。①健常家兎の場合: 両菌型の大量少量いずれもまた接種後の時期のいかにかわらず肝, 脾, 腎は中等度の, 筋, 脳においては低度の, 肺においては比較的高度の感受性を認めた。②免疫家兎の場合: 人型菌を用い正常家兎の場合と同様の実験を行つた結果健常家兎の場合と大体同様の傾向のあることを知りえた。免疫による臓器別の感受性の変化は認めえなかつた。以上を総括すると家兎においては菌量および接種経路の変化にかかわらず肺の感受性が高く免疫後も各臓器の感受性に特別の変化は認めえない。

12. 肺における結核病巣の形成 (第 2 報) ラッテ, マウスにおける研究 由本伸・小原幸信 (京大結研理学診療)

山村氏法による家兎肺の結核性病巣形成が, アレルギーの関与のもとに行われることを確かめえた先の報告に関連し, 今回われわれは結核性感作により, ツ皮内反応を示さない動物として知られているラッテを使用し, 家兎の場合と同様肺内に効果注射を行つた。実験は注射後 3 週間までの成績であるが, 感作ラッテにおいては非感作の動物に比し, その肺の病巣形成は著しく強大で, ラッテにおいても明らかにアレルギー性反応を認めえた。反応初期には注射した結核菌に対して, 好中球のことに著しい浸出を認め, のちにはこれが壊死巣を形成して空洞化に向う。しかし, 類上皮細胞巣の形成はきわめて貧弱で, これに替つて組織球性細胞の増殖が著明で, 広い線維性瘢痕化巣を形成する傾向が強く認められた。

〔質問〕 加藤允彦（国療刀根山病）

多糖質の場合、①非感作動物に肺内注入をおこなつて空洞誘起性があるか否か、②多糖質の分画はどのような方法か。

〔回答〕 ①多糖類を抗原として使用した場合、非特異的にある程度の血管障害を起してくることは先に報告した通りであるが、アレルギー性にさらに強い壊死と分画炎を起してくる。②多糖体は、東大伝研武田教授の好意で入手したものである。

13. 実験的結核性空洞形成に及ぼす抗アレルギー剤の影響 SNMCとCortisoneの比較 木村良知・岡村昌一（大阪府立羽曳野病）前田成納（大阪府衛生部）

家兎を使用した実験的結核性空洞形成に及ぼすSNMCとCortisoneの影響を比較検討した。実験方法は型のごとく感作した家兎に二次抗原として結核生菌1mgをAdjuvantとともに肺内注射し、同時にSNMC 2.5cc毎日静注、Cortisone 5mg毎日筋注して一定時日のち屠殺剖検して空洞形成率を比較すると、前者の阻止効果がやや優つていた。これら実験群についてツ反応、血中抗体の推移ならびに病理組織学的所見を比較検討した結果Cortisone群においてはツ反応は陰性化しかつ組織所見は滲出傾向きわめて強く、SNMCとその趣を異にしている等の所見から両剤の空洞形成阻止作用の機序は若干異なるものと考え。なお将来これら薬剤の投与量の問題に関してはさらに検討を加える要あるものと考え。

14. 実験的結核性空洞形成に及ぼすchlorpromazineの影響 木村良知・桜井徹（大阪府立羽曳野病）

chlorpromazineが生体機能抑制作用のあることが最近注目され、一部の学者によりアナフィラキシー、あるいはアレルギー反応の抑制効果が報ぜられている。そこで空洞形成機序にあずかるアレルギー反応に本剤がいかに影響するかを検討してみた。実験方法は結核菌の毒力等に基因する因子を除外するため感作ならびに惹起注射に結核死菌を使用しchlorpromazine少量(5mg/kg)および大量(50mg/kg)投与群にわかれ、感作より惹起注射の間種々な時期より本剤を投与し空洞形成率を比較検討してみた。その結果少量投与群中感作時より屠殺時まで連続投与した群においてのみ空洞形成率が低かつたが、大量群においては空洞形成抑制効果は認められなかつた。しかし空洞は一般に浄化傾向が強いようであつた。

〔質問〕 山口正民（国療刀根山病）

われわれの実験では対照群でも薄い空洞ができるので、その結果は疑問である。例数をさらに検討されたい。

〔回答〕 本剤は生体機能抑制作用のあるため空洞形成阻止が可能ではないかと考えて実験を行ったところ、たまたま浄化傾向の強い空洞がchlorpromazine投与群にみられたのでこの問題に関してはさらに例数を増して検

討してみたい。

15. 実験的結核性空洞形成機序の免疫血清学的考察

（第2報）木村良知・岡村昌一・桜井徹（大阪府立羽曳野病）、前田成納（大阪府衛生部）

空洞形成機序にアレルギーと密接な関係を有する免疫作用を無視することのできないことはすでに報告した。今回は型のごとく感作した家兎に二次抗原量（結核生菌）を種々変えて肺内に注射して空洞形成率を比較したところ、菌量の少ない0.1mg、0.02mg群においては空洞形成は全くみられず、増殖傾向の強い結核結節の形成のみがみられ、菌量の増加とともに病変も強くかつ空洞形成率も高率となつた。さらに非感作家兎についても同様実験を試み空洞形成の状態を観察してみた。

〔質問〕 安平公夫（京大結研）

結核病変を組織学的にみると、そのアレルギー関与が、ツ反型とArthus型とに明らかに分析できることは先に発表した通りである。したがつて抗原分析を十分行つて、反応に関与するアレルギー反応が、そのいずれに相当するものであるかを明らかにしておく必要がある。

16. 猿肺臓における実験的結核性空洞の所見 中村滋

・小川彌栄・高啓一郎・平山稔・福井亨・辰井半五郎
・矢坂茂・山口正民・遠藤一男・竹内弘之・中井陸雄
山村雄一（国療刀根山病）

演者らはすでに実験的に家兎肺臓に結核性空洞の形成に成功した。しかし、その空洞の組織学的性状は人体のそれに比較すると基本的な像、すなわち壊死、肉芽、周局炎等の出現においては一致するが、その細部の構造にいたつては必ずしも同一ではない。そこでわれわれは新たに日本猿を用いて家兎におけると同様方法により実験を行い人体の結核性空洞に酷似した空洞を作製しえた。主として病理組織学的に以下の事項につき論究する。①結核病巣の撤布、②空洞壁の性状、とくに類上皮細胞、巨細胞、気管支上皮細胞の再生。

〔質問〕 安平公夫（京大結研）

ただ今の猿における成績は、組織学的にみて人型の空洞形成に近づいたものと思われるが、しかし著明な好中球参与の点より、なお兎のそれに近いものと判断される。

17. 結核菌および菌体劃分によるリンパ節結核の発生について 高啓一郎・平山稔・福井亨・竹内弘之（国療刀根山病）

結核生菌、死菌、菌体劃分のリポ蛋白質、ツベルクリン蛋白質および卵白アルブミンで感作したモルモットならびに正常モルモットの肺臓内にそれぞれの抗原を注入し、所属リンパ節である傍気管リンパ節の変化を検討した。生菌および死菌では強い結核性の変化が、リポ蛋白質では中等度～軽度の結核性病変が認められた。この場合に生菌および死菌を注入したものでは感作動物の病変が強く、リポ蛋白質を注入したものでは非感作動物の病

変が強い。ツベルクリン蛋白質と卵白アルブミン注入動物には結核性病変の発生はみられなかつた。しかし細網細胞の増生などの非特異的な変化はツベルクリン蛋白質にくらべ卵白アルブミン注入動物のリンパ節に著明であつた。

18. トリプシンおよびリゾチーム処理による結核菌の形態的变化と抗酸性染色所見 西岡司郎 (阪大微研竹尾結研・阪大堂野前内科)

鳥型結核菌竹尾株膜面培養電子顕微鏡試料を膜面を下にして 1% トリプシン液 (磷酸塩緩衝液 pH 7.9) に浮べ 37°C に保ち、15, 24, 30, 40 時間後に電子顕微鏡で観察すると 15 時間後に所々に電子線透過性の高い細胞が認められ、その細胞内に空胞様構造が著明である。かかる透明細胞は処理時間が 24, 30 時間と長くなるに従つてその出現頻度を増すが、電子線透過性の変化に比し、その外形の変化は僅少である。shadowing を施すと透明細胞は著しく高さが減少している。しかし処理 40 時間後には膜面より細胞はほとんど消失し残つたものは萎縮変形が著しい。同様にして 0.2% リゾチーム液 (pH 6.8) 処理 24, 48, 72, 96 時間の試料をそれぞれ電子顕微鏡で観察すると、48 時間後より細胞の膨大が著明となり、96 時間後には所々原形質の逸出を認める。以上の試料につき、それぞれ直接 Ziehl-Neelsen 染色を施しその抗酸性の変化を検討した。

〔質問〕 加藤允彦 (国療刀根山病)

抗酸性と菌体構造の organization との関連を重視するのか、それとも抗酸性物質として何か物質を想定しているのか。

〔回答〕 抗酸性の細胞構造上の所在をみるために酵素的に細胞構造を選択的に破壊し、それと抗酸性の関係をみようとした。現在のところ、抗酸性は原形質膜の透過性にあると考えると説明しやすいと思う。

〔追加〕 小谷尙三 (奈良医大細菌)

①sonic oscillator でこわした BCG より採つた cell wall は多量の wax D を含むにかかわらず、非抗酸性である。② cell wall 浮游液に lysozyme を作用させると、optical density の減少がみられる。BCG cell wall 溶解土壌菌の lytic factor は適当な条件で BCG cell wall 浮游液の濁度を約 50% 減少させる。しかし Folch の方法で水解脱脂した cell wall にはほとんど作用しないようである。lysozyme の方は土壌菌の lytic factor とは異なり、cell wall の非脂質性部分に作用するのではないかと想像する。

19. 鳥型結核菌の bound DPN と external DPN 守山隆章 (阪大微研竹尾結研) 坂口喜兵衛・湯井五郎 (阪大堂野前内科)

鳥型結核菌竹尾株無細胞抽出液の硫安 0.3 飽和画分にある構造をもつ enzyme unit の含まれることは既報し

た。またこの enzyme unit 中にいわゆる bound DPN が含まれ、構造外の external enzyme はこの DPN を利用しえぬであろうと指摘した。今回はパン酵母からえた DPN-linked のイソクエン酸脱水素酵素を用いその証拠を付加するとともに、竹尾株抽出液の 0.3~0.6 画分中に含まれる DPN-linked のクエン酸脱水素酵素もまた bound DPN をほとんど利用しえないことを明らかにした。Mg⁺⁺ および Ca⁺⁺ あるいは表面活性剤により enzyme unit の構造に侵襲を与えると、unit 内のリンゴ酸脱水素酵素も bound DPN は利用しえぬ状態になるが、Mg⁺⁺ と Ca⁺⁺ の作用点は異なるらしい。bound DPN を定量したが、bound DPN は構造物に鞏固に結合し容易には放れないものと思われる。

〔質問〕 庄司宏 (阪大微研竹尾結研)

bound DPN はどのような状態にあると考えるか。

〔回答〕 30% 劃分内に強固に内蔵され、容易には流出しない DPN を bound DPN とした。

20. 鳥型菌竹尾株によるアミノ酸中間代謝 1. Histidine-deaminase について (第2報) 2. Urocanicase について (第1報) 和知勤・名越繁樹 (国療大阪)

① Histidine-deaminase : Histidine-deaminase について先に報告したが、その後の知見につき報告する。非塩析 Ca-gel 吸脱着酵素に GSH および他の SH-Compounds 添加により賦活効果を認めた。さらに塩析吸脱着酵素に抽出酵素の煮沸液および灰化物水溶液の添加により賦活効果を認めた。そこで透析酵素に GSH, 金属イオン添加によりそのさい生成されるアンモニア、ウロカニン酸を測定したところ、分解されたヒスチジンとほぼ等モルのアンモニア、ウロカニン酸を認めた。これより本酵素はヒスチジンを脱アミノしてウロカニン酸を生成する酵素であることを証明できた。なお本酵素精製各段階の Specific activity を測定したが、透析酵素では約 40 倍精製されている。② Urocanicase : 鳥型菌竹尾株のアセトン乾燥菌を用い、ウロカニン酸分解能を検討したところ、至適 pH は 7.0 の菌量 10 mg の反応時間 1 時間で各種阻害剤の阻害態度を検討したので、併わせて報告する。

21. 結核菌体蛋白の発熱作用について 内藤優・長尾四郎 (天理結研)

結核菌体 C 蛋白の発熱原性を兎で実験した。兎の体温は環境温に左右されるので特殊な恒温装置内で実験を行った。なお兎の放熱器官と考えられる耳翼を切除すると発熱が鋭敏にみられるので (既報) 本実験でも耳翼切除兎を用いた。結核熱の機序に示唆の多い結果を得たので報告する。粉碎した人型結核菌から抽出した C 分割を正常兎および結核感染兎に注射し発熱効を検した。前者では 10~20 mg 以上でないとならぬと発熱がみられないのに反

し後者では 0.5~1 mg でも明らかな発熱があつた。感染により熱中枢の感受性が高まつたことも考えられるし、蛋白による病巣反応が発熱物質を遊離させたとも考えられる。発熱量以下 (2~3 mg) の蛋白に抗蛋白抗体の多い結核白血清を最適比に混じ注射すると明らかな発熱現象がみられた。抗原、抗体結合物にも発熱原性があることが知られた。要約するに菌体蛋白による発熱には幾多の因子が関与していることが推断される。

〔質問〕 守山隆章 (阪大微研竹尾結研)

菌体成分の発熱因子は一般には多糖体劃分にあるといわれているが、多糖体劃分では如何。

〔回答〕 菌体多糖体でももちろん発熱効がみられる。その効果は蛋白より 1 桁上で正常兔で 1~2 mg くらいで明らかな発熱がみられる。

22. 鳥型結核菌菌体成分の研究 第2報 — Porphyrin について — 山田善朗・畠山英夫・早野和夫 (阪大微研竹尾結研)

先に鳥型結核菌竹尾株菌体のメタノール抽出部分中に 1 新物質を結晶として分離し、その化学的、生物学的諸性質を検討報告したが、その間メタノール抽出液がときによつて淡紅色を呈することが認められた。この色素体が先に山村、勝沼らによつて報告された Porphyrin 体に近似せるものであることを知り、生成条件等を検討したところ振盪培養によつて多量のこの色素が生成せられることを認めた。よつて各種鳥型菌の感性株、耐性株を用い、培養条件、培地組成等を変えてその色素の生成量を比較検討するとともに、各種の精製法を講じて純製し分光学的にこの色素が Coproporphyrin III にほぼ一致することをたしかめた。

〔質問〕 加藤允彦 (国療刀根山病)

培地の鉄含量によつて Porphyrin 量が影響されるか。

〔回答〕 培地の Fe 量の Porphyrin の生成量に及ぼす影響は Fe 量が極少量のときは菌の増殖も悪く Porphyrin の生成も少ない。一定以上の Fe が培地中に含まれるときはこれを増量しても生成量に影響ない。

23. 結核菌菌体内顆粒の生化学的研究 — 顆粒の heterogeneity について — 谷淳吉 (国療刀根山病) 永井定 (阪市大刀根山結研)

鳥型菌竹尾株を海砂とともに機械的に磨碎し、0.25 M 蔗糖溶液に懸濁し、Spinco L 型超遠沈器を用いて分画沈澱をおこない、種々の顆粒画分を分別して、そのおのおのについて酸化酵素活性および核酸、ポリリン酸量を定量した。結果：① 顆粒成分は少なくとも 2 種以上の異なった性状を有するものであつて、その 1 つは酸化酵素系が濃縮した大顆粒で、他はリボ核酸が高度に濃縮した小顆粒より成つている。② 磷脂質は両顆粒成分に分布している。③ 酸不溶性ポリリン酸は顆粒中に分布し、とくに大顆粒の中間の画分に多い。④ 大顆粒は動植物細胞のミ

トコンドリア、小顆粒はマイクロソームに対応する機能的単位と思われる。⑤ 酸不溶性ポリリン酸は菌の代謝においてリン酸の供与体となつていてと思われる。

24. 抗結核剤の耐性菌発現に及ぼす諸因子の影響 3) クロラムフェニコールの SM 耐性発現に及ぼす影響 (続) 岡武雄 (国療宇多野)

前回において、CM 耐性となつた 靈菌および鳥型結核菌が、おのおの SM 耐性発現に及ぼす影響を受けるかを報告したが、今回は人型結核菌 H₈₇Rv に対し、CM 耐性は SM の耐性発現に及ぼす影響を及ぼすかを検討したので、その成績を述べる。① CM 耐性結核菌は靈菌の場合と反対に SM 感受性は低下し、しかも SM 耐性発現速度も母菌に比し、早くなつた。② SM 10 γ/cc に対する CM 耐性菌と母菌との抵抗性を Dubos 培地で比較したところ、やはり CM 耐性菌は抵抗性がやや強いが、発育速度は母菌に比し遅いので、結局 10 γ/cc SM 耐性菌の数はほぼ同数となつた。③ CM 耐性菌と母菌とを 1 γ/cc SM 含有 Dubos 培地に 6 代培養し、各培養菌について、SM 100 γ 耐性菌の数を比較すると、CM 耐性菌ははるかに多くの SM 100 γ 耐性菌をもつていた。以上より CM 耐性結核菌はわずかではあるが、SM 感受性を低下し、SM 耐性となりやすいといひうる。

25. 抗結核剤に対する多耐性結核菌の感受性検査に併用薬剤加培地を用うる必要度に関する研究 加賀董夫・坂井英一・金森義博 (国療神戸)

当所入所中の患者喀痰結核菌の、SM、PAS および INH に対する感受性を逐年の に調べて、総耐性率および SM 耐性率が、年々上昇し、かつ、2 者あるいは 3 者の多耐性を示すものが、完全耐性で 37.9 %、不完全耐性では 65.3 % の多きを示した。次に併用薬剤加培地使用による多耐性菌の発育抑制効果について検討するために、それぞれ 2 剤ずつの組合せ培地上に 10 例ずつの 2 者耐性菌を定量的に接種して得た結果を Bartlett の方法その他を利用して統計的処理を行い、各薬剤の耐性度の population の不均等性が集積せられて、抑制効果を示すことを知り、さらに 90 % 以上の確率をもつて、単独薬剤加培地上の結果より、併用薬剤加培地上の結果を推定しうることを知つた。したがつて、一般臨床検査においては、各薬剤の耐性率をより正確に調べることが好ましい。

26. Mycobacteria の Catalase 活性に関する研究 庄司宏・木戸幸作・早野和夫 (阪大微研竹尾結研)

結核菌における INH 耐性と Catalase (C) 活性低下の関連性を解明するために実験を企図した。鳥型結核菌竹尾株の INH 耐性株は INH 添加培地に増殖した場合 C 活性は著しく低下するが、INH 無添加培地に増殖した場合には菌の C 活性は回復した。INH 添

加培地に増殖した菌の洗滌菌を CoA, Hemin を添加した磷酸緩衝液 (pH 7.2) 中で, 37 °C 3 時間振盪したのち Warburg 検圧計で菌の C 活性をしらべると, 著しい回復がみられる。嫌気の状態では C 活性の回復は起らない。Hemin 単独添加時には C 活性の回復は低いが, CoA 単独添加の場合にはかなりの回復が認められた。Hemin の前駆体である δ -Aminolevulinic acid, 鉄イオン, CoA, あるいは δ -Aminolevulinic acid の前駆体と考えられる諸化合物と接触した菌にも, C 活性の回復が認められた。上述の条件における C 活性は SM, Kanamycin (KM) により強く阻害されるが, SM 耐性株に対する SM の阻害は極度に低下し, KM の阻害は親株に類似していた。また KM 耐性株に対しては KM の阻害は認められず, SM の阻害作用も低下していた。

27. 肺結核症と誤まつた肺膿瘍の1例 西岡諄・国枝義治・日下芳郎・永井純太・高橋潮 (和風会医学研加茂川病)

46 才の男子, 軽度の咳, 喀痰を主訴とし, 熱はなく, \vee 線撮影で右肺中野に指頭大空洞を含む陰影を認め本院に収容, 空洞性肺結核症としてただちに INAH, PZA 併用療法をはじめたが, 発熱, 咳痰の増加, \vee 線像増悪等をきたしたので, PZA を中止した。その後 INAH にも喀血等副作用を思わせるものがあつたので中止し, SM PAS 併用に変わった。しかし症状の著しい好転はみられず, また検痰成績も塗抹, 培養ともに毎回陰性の点から, 肺膿瘍を疑い, アクロマイシン毎日 1 g を投与, 咳痰は減少したが, \vee 線像に著しい変化を認めなかつたので, 切除術を行った。病理組織学的には, 病巣は S² の 2.5 × 1 cm 大の空洞で, 結核性空洞に類似の外観を呈するが, 病巣および病巣周辺部には結核性炎症の特異的变化はなく, リンパ球を主体とした非特異性細胞浸潤が著しく, また空洞壁の内面は再生した気管支上皮によつて一様に被覆されていた。

28. 不透明肺 (とくに一側不透明肺) の気管支造影による分析 松本豊・徳山石夫 (京都府大館石内科)

松田好正 (国病舞鶴内科)

不透明肺, とくに無気肺との関係についてはなお諸家の意見は一致しない。われわれは不透明肺を広範性濃厚陰影を呈するものと解しとくに一側全面陰影を呈する症例につき気管支造影を実施し, 平面撮影では不明な点を究明せんと試みた。総括: 1) 222 例中一側不透明肺を呈する症例 20 例 (9%) を得た。性別は男子 6.2%, 女子 14.3% であつた。2) 左右別は右側 4 例, 左側 16 例で左側が多い。3) 気管支造影像により次の 4 種に分けられた。①幹気管支狭窄によるもの, ②肋膜の肥厚膀胱形成のみのもの, ③荒廢肺 (destroyed lung) を呈しているもの, ④肋膜肥厚膀胱形成あり, さらに肺の周辺部の

気管支の造影ない無気肺。4) 不透明肺の原因と陰影濃度との関係。5) 対側肺の状態と排菌との関係: 対側肺正例 9 例中 5 例排菌がみられる等別出正否の判断の根拠。6) 不透明肺側胸廓変形の状態。7) 肺活量, 肺能力との関係。

29. 空洞治療上における気管支造影法の意義 山本和男・岡祐公・笹岡周一・後藤英雄・岡村昌一 (大阪府立羽曳野病)

当院入院患者 290 例の 323 本の空洞について, 気管支造影法を実施し, 空洞の型および経過と造影像との関係を検討し, また切除肺と造影像との対比を行った。気管支造影像正常なものは空洞が著明改善したもの 30%, 不変, 拡大したもの 35% であるが, 造影像拡張, 狭窄, 走行不整のものは空洞が著明改善したもの 20% 以下で, 不変拡大したものは 56~65% であつた。造影剤の空洞内注入例はきわめて低率で 13% であつた。非硬化壁空洞の Ka, Kb, Kd では気管支像正常または拡張を示したが, 硬化壁空洞の Kx, Ky, Kz では像の正常なものがほとんどなく, 拡張その他の異常像を示したものが 66~85% であつた。切除肺で誘導気管支が空洞に開通しているものが 80~90% であるが, 造影剤の空洞内注入せるものは, 拡張像を示した例にわずかにみられたにすぎない。

30. いわゆる囊胞状陰影に対する一考察 越山健二郎 太田耕造・森川三郎・外村舜治 (国療大阪福泉)

最近, 肺結核患者にみられるいわゆる囊胞状陰影についての報告が増加している。とくに INH 療法以来浄化性囊胞状空洞の出現に関する報告が多い。しかしいわゆる囊胞状陰影の本態が必ずしもこの浄化性囊胞状空洞でないことがすでに注意されている。われわれも最近囊胞状陰影を呈した肺結核患者において肺切除を行い, 切除肺の肉眼的ならびに組織学的所見により確認しえた本態の異なる 2 例 (1 例は浄化性空洞であり他の 1 例は肺気腫性囊胞である) を経験したので報告するとともに, これに対する考察を加えた。

31. 大阪地方における珪肺結核の実態および予後 志村達夫・瀬良好澄・高木功 (阪大第三内科)

大阪地方において現在まで発見された珪肺結核有所見者は粉塵作業労働者 6,500 名中 要療養者 112, 作業転換を可とする者 67, および非活動性肺結核合併者 50, 計 229 名で珪肺有所見労働者の 17.6% を示し珪肺無所見者の結核有所見率 5.5% に比較して 3 倍強の高率を示す。要療養者 112 名の経過は死亡 9, 療養中 81, 療養中断 4, その他 18 名となり他の塵肺 (石綿, アルミニウム) に比し死亡例が案外少ない。このうち療養経過の明瞭なる者 58 名について化療の成績をみると, 改善 6, 不変 (I) (幾分改善の微ある者) 26, 不変 (II) (全く不変のもの) 13, 悪化 13 名となる。このうち療養効果の認められなかつたものの頻度を珪肺所見別にみ

ると第1型 42.5%, 第2型 50%, 第3型 100% と珪肺所見と平行しており, また結核病型別では重症混合 (F) 型 100%, 浸潤乾酪 (B) 型 43%, 線維乾酪 (C) 型 21% となり結核のみの症例に比し化療の成績が不良である。しかし加療による療養中断者 4 例のあつたことは珪肺結核の早期発見早期治療にある程度の期待がかけられることを示すものとして注目に値する。

32. 珪肺結核および石綿肺の肺機能について 瀬良好澄・横山邦彦 (国療大阪厚生園)

珪肺結核約 40 名, 石綿肺約 67 名について, 1) 肺容量, 2) 換気および呼吸のメカニクス, 3) 吸気の分布, 4) 拡散および動脈血について検討し ① 珪肺結核においては ② 珪肺症度と肺機能との相関, ③ 結核病巣の拡りと肺機能との関係, ④ 珪肺と石綿肺との肺機能障害の様相の差異を比較検討した。その結果: ① 珪肺結核においては, 各種肺機能障害の程度は faradvanced Tbc を除けば結核病巣の拡りよりも, 珪肺症度の進展に影響されること大きく, ② 珪肺においては, 珪肺症度の進展に平行して, 諸種肺機能の低下を認めるが, 石綿肺においては, 症度の進展に比し, 諸種肺機能は比較的良好に保たれているが, 拡散障害が比較的早期に認められる。

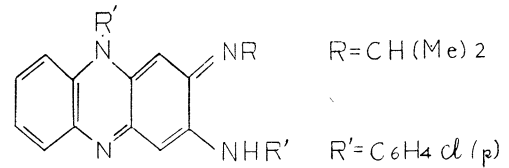
33. 肺結核症のガス交換機能障害に関する研究 (第 III 報) 城鉄男・高木脩吉・光藤由己・加藤正之・渡部良次・栗本義幹・広内恒・野田泰道・生富和夫・久保信子 (国療貝塚千石荘)

肺結核症の肺胞ガス交換機能とくに運動負荷時の拡散 (最大拡散係数, MDC) を中心としてその後を得た知見を報告する。対象: 肺結核患者 30 例, 胸部手術例 5 例, 計 35 例, 年齢 19~49 才全例男子であつた。方法: 既報の方法により MDC を算出し予測値に対する MDC % を求めた。また同一症例について右心カテテル法により肺循環諸因子を測定した。成績ならびに結論: 全例低酸素吸入下の運動負荷時 PaO₂ が 50 mm Hg 以下, 拡散勾配 6 mm Hg 以上, 平均圧勾配は 25 mm Hg 以上を認めた。したがって運動負荷は十分と考えられるが酸素消費量の増加は十分でないものがあり, これは運動負荷により機能しうる予備血管床の減少によるものと考えられる。30 例について NTA の X 線上の分類と MDC の値に不一致を認めた。MDC % は肺活量 %, MBC %, 大気運動負荷時の分時呼吸量, O₂ 消費量, O₂ 撮取率とほぼ相関し, 肺動脈平均圧, 右室の仕事量とほぼ逆相関の傾向があり, MDC % が安静時の A-aO₂ 較差, MDC が安静時の静脈混和率, 呼吸死腔率とほぼ逆相関した。術後例では MDC % は 34~56 % の値であつた。

34. Phenazine 誘導体の抗結核作用について 伊藤文雄・青木隆一・野村四郎・曾和健次・螺良英郎 (阪大野前内科) 桜井宏・下村康夫・山本実・溝端久夫

(大阪府立羽曳野病)

われわれは Phenazine 色素の誘導体の 1 つである 13663 を入手したので, in vitro および in vivo の抗結核性



を檢し, in vitro には, H₃₇Rv 株, 血清加 Kirchner 培地にて 0.75 γ/ml にて菌発育を抑制し, マウスの実験的結核症に対し経口投与による治療実験を行い, 有効な薬剤であることを認めたが, 同時に行つた INH と比較すると, 重量比にして約 1/3 の効力であつた。マウスに対する急性毒性実験を行つたが, pro kg 4 g の 1 回経口投与でも死亡を認めなかつた。また組織内濃度についても検討を加えた。

35. サイクロセリンの脳代謝に及ぼす影響 (第 1 報)

伊藤文雄・青木隆一・鳥井寛 (阪大野前内科)

サイクロセリン (CS) の痙攣, 精神錯乱等の中枢神経に対する副作用を解明する 1 つの手掛りとして, 次のごとき実験を行つた。すなわち, マウス脳ホモジェネイトを酵素材料として CS がそのグルタミン酸・アスパラギン酸トランスアミナーゼおよびグルタミン酸・ γ -アミノ酪酸トランスアミナーゼに及ぼす影響について検討した。CS はこれらの反応に対し終末濃度 M/10⁻² で 50~70 % の阻害を示し, この阻害はピリドキサルリン酸およびピリドキサルリン酸によつて著明に回復するが, ピリドキシニンではほとんど影響をうけない。また抗痙攣物質といわれる β -hydroxy- γ -aminobutyric acid の生成過程には影響を与えない。CS のかかる VB₆ 酵素系への強力な阻害はその助酵素であるピリドキサルリン酸と Schiff 塩基を形成するためであると考えられる。

36. マウスの実験的結核症に対する INH 誘導体

(No. 217) および Sulfoniazid の効果ならびに

INH・PZA の併用効果 内藤益一・前川暢夫・浜田浩司・辻野博之 (京大結核化学療法部)

マウスの実験的結核症に対する INH 誘導体 No. 217 (α -Isonicotinoyl- β -carbo-n-decyloxyhydrazine monohydrochloride) ならびに Sulfoniazid の治療効果および INH と PZA との併用効果等を INH を対照として検討した結果次のごとき成績を得た。実験方法: 体重 17 g 前後の dd 系マウスの尾静脈内に人型結核菌黒野株 0.5 mg per mouse を接種し感染型日より投薬を開始し治療群の半数が死亡するまで治療を続けた。成績の判定は生存率曲線と TD₅₀ によつた。実験成績: No. 217 は INH との分子量の割合すなわち 2.6 倍を経口投与すると INH とほぼ同程度の治効を示す

が、注射するとINHに比べてはるかにすぐれた延命効果を示す。その半量すなわちINHの1.3倍量の投与でも注射ではすぐれた効果を示した。SulfoniazidはINHとの分子量の割合すなわちINHの3倍量を投与したが経口投与でも注射による投与でも延命効果はINHより劣る。INHとPyrazinamide (PZA)を併用(経口)投与するとINH単独の場合に比べて明らかにすぐれた延命効果を認めた。

〔追加〕伊藤文雄(阪大内科)

No. 217系の誘導体は-NH-OOH-のごとき結合を有し、きわめて強固なものと考えられ、No. 202では、家兎に皮下、経口投与ともに、そのままの形で尿に排泄されるが、これのマウス実験結核症に対し有効で、No. 217でも同様と考えられた。この系列の誘導体はINHを遊離しなくとも抗結核作用を発揮しうものと考えられ趣を異にしている。

〔追加〕福井良雄(阪大微研竹尾結研) ①217がin vitro, in vivoの実験においてINHと同程度の効果があることを認める。②INH耐性菌に対する217の治療実験は効果がなかつたことを認める。

〔追加〕宝来善次(奈良医大第二内科)

40人に6ヵ月以上にわたり使用したがINHに匹敵する効果をもとめた。しかし1日量1.5g以上使用すると2~3日後に眼球結膜充血をみるが、1日量0.5g以下では6ヵ月以上にわたり使用しても、とくに副作用はみられない。

37. カナマイシンの実験的結核症に対する治療効果

堂野前維摩郷・伊藤文雄(阪大第三内科) 桜井宏・下村康夫・井上幾之進・後藤英雄(大阪府立羽曳野病)

①NA₂純系マウスの尾静脈内に人型結核菌黒野株の菌量0.5mgを接種、翌日より毎日非治療群が半数致死にいたるまで治療を続け、全例35日間観察し生存日数をもつて治療効果を判定した。②カナマイシン(KM)単独群では50γ/gでやや有効、200γ/gではほとんど全例生存した。③KMとINH、およびKMとPASの併用は、各単独治療よりも有効であった。④KMとSulfisoxazol, PZA, Cycloserin等との併用効果はほとんど認められなかつた。⑤モルモットの皮下に人型結核菌H₂株 $\frac{1}{10}$ mgを接種し、2ヵ月後より2ヵ月間治療を行った。KM単独投与によつても著明な治療効果を認め、KMとINH、KMとPAS併用はKM単独よりもやや有効であった。

〔追加〕桜井宏(大阪府立羽曳野病)

H₂株をモルモットに接種し、KM治療を行った場合、単独投与では2ヵ月後に軽度のKMに対する耐性上昇がみられ、PASとの併用はこれを阻止した成績を得たが、H₂株のKMに対する耐性は5γ部分耐性が認められ例外的に高いようである。患者よりの分離菌

(50例)のKMに対する自然耐性は大部分1γ/ccで完全におさえられ、一部に1γに部分耐性を示した。

38. 乾酪巣に対するSM, INHの効果の比較 木村良知・植田昭幸・岡村昌一(大阪府立羽曳野病) 前田成納(大阪府衛生部)

チモテ菌をもつて作成した乾酪巣についてSM, INHおよびINH誘導体の効果を比較検討した。成熟家兎を用い、チモテ生菌5mgを5~7日間隔でAdjuvantとともに皮下に3回接種して感作を行い、約4週間後、同生菌5mgをAdjuvantとともに肺内に接種し、病巣(乾酪巣)の形成をX線写真によつて確認したのち、INH, SMおよびAcetyl INHを毎日皮下に10mg/kg宛注射し、一定時日ののち、屠殺剖検し空洞形成率、乾酪巣の性状等を比較検討した結果、INHとSMの乾酪巣に対する軟化融解作用は質的な差異でなく量的な差異であり主として宿主側に作用して発現するものようである。次に上記の実験においては抗結核剤が二次抗原として肺内に接種されたチモテ菌に対して軽度ながら増殖阻止作用が認められるので、乾酪巣に対するこれら薬剤の作用を宿主側の因子のみで説明することはやや困難と思われるので、チモテ死菌をもつて同様実験を行い、その空洞形成率乾酪巣の性状等について検討した。

39. Salicylaldoximの実験的結核症に対する治療成績 山本実・溝端久夫(大阪府立羽曳野病)

われわれは先にCycloserineとHydroxylamin反応について報告したが、今回はSalicylaldoximによるマウスおよびモルモットに対する治療実験を行った。すなわちNA₂西田系マウスに人型結核菌黒野株浮游液にて尾静脈より感染、翌日より治療を行ったが、30γ/g, 10γ/g注射および100γ/g, 50γ/g内服で治療効果を認めず、次にモルモットにおいては右大腿皮下に人型結核菌株H₂を接種し約1ヵ月より約5週間治療した。薬剤は80γ/g, 40γ/g, 20γ/gの3群行つたが、内臓およびリンパ腺の肉眼的病変および内臓の定量培養において、40γ/gの群にわずかに治療効果を認めたにすぎなかつた。なお本薬剤の急性毒性実験では、マウス皮下注射でLD₅₀は約0.3mg, 内服では約1mg, モルモット皮下注射ではLD₅₀は約0.4mgであった。

40. INH低耐性結核菌感染マウスに対するINHの治療効果 山之内孝尚・福井良雄・横井正照・西窪敏文(阪大微研竹尾結研)

INH投与結核化学療法経過中、一時的に10γ/ml INH耐性菌を認め、その後耐性低下を示した肺結核患者の喀痰より分離したINH低耐性菌をマウスに尾静脈内感染し、1回投与量6~50mg/kgのINHを1日1回、20~21回連日皮下注射により投与し、脾、肝、肺中の結核菌を定量的に培養し、これら低耐性菌のマウスの臓器内増殖力に及ぼすINHの効果を検討

し、併わせて肝内結核菌のINH耐性度の変動を調べた。INH感性H₃₇Rv株感染群は1回量1~2mg/kgのINH投与により著しい治療効果を示すが、0.2γ耐性2,427株感染群は12mg/kgの投与により効果を認め、0.5γ耐性竹吉株感染群は50mg/kgの投与によつても治療効果は全く認められなかつた。H₃₇Rv株群の肝内結核菌のINH感性度分布、2,427株群のINH耐性分布はINH投与により変動を示さず、竹吉株群では50mg/kgの投与により耐性上昇の傾向を認めた。

41. 人体に投与されたINAHの血中における消長の個体差と連続投与の及ぼす影響 内藤益一・津久間俊次・中西通泰(京大結核化学療法部)

INAHの人体内における非活性化の個体差およびINAH継続内服によるその変動を検討し次の結果を得た。すなわちINAH未使用の健康人および患者33名、既使用の患者35名の両群についてINAH2mg/kgを1回静注し、1時間後採血して、その血清中の有効INAH濃度を生物学的に測定した。INAH含有の血清が順次稀釈されて、10%血清加Kirchner培地となるようにし、別に既知濃度のINAHを含む系列を作り、両者にH₃₇Rvを接種、菌発育阻止点を比較した。その結果INAH非活性化の個体差に両群とも、著明なるものがあり、またINAH継続内服がINAH代謝に与える影響はなく、両群間に特別な相違はないことが分つた。

42. INAH定量法の検討ならびにINAHおよびその誘導体の白鼠胃内における分解について 和知勤・

伊藤三千穂・松本徹二・林長蔵(国療大阪)

INAHおよびその誘導体の胃内における動態を白鼠を用いて観察した。INAHとヒドラゾン型誘導体との分別定量は山本、田中らの方法、すなわち1・2ナフトキノン・4・スルホン酸ソーダ法において、苛性ソーダの代りに硼砂アルカリ性のもとで発色させる方法を用い、試料中の両者を分別定量するように種々の条件を吟味した。白鼠の胃内に一定量のINAHおよびその誘導体をそれぞれ単独に注入し、直後より10分間隔で胃内容物をとりだし、その中に含まれている総INAHおよび遊離INAHを測定した。INAHおよびその誘導体ともにこれらの総INAH量は経時的に減少し、ヒドラゾン型誘導体では分解して遊離INAHの増量がみられた。そのさいの各誘導体の態度について若干の検討を行つたので報告する。

〔追加〕 工藤敏夫(国療春霞園)

われわれもINAHならびにそのDelivatのアセチル化をアゾトメトリーで実験したが、人工胃液ではアセチル化は起らない。胃液内容でのアセチル化は10%前後証明され(INAHがもつとも多く、その各誘導体は低下)した。またPfortader systemにINAHを

直接入れ(家兎について)V. Cava Sup. に注ぐ所よりBlatを採つてアセチル化をみるとすべて90%前後はアセチル化した。とくにINAHがもつとも大で誘導体はやや少なく各誘導体間には特別な差は認められなかつた。

43. 喀痰中結核菌のINH耐性の上昇ならびに変動に関する研究 喜多舒彦(国療大阪)

イソニアジッド(INH)未使用の肺結核患者について、INH単独投与時における喀痰中結核菌のINH耐性上昇経過を観察した。連続あるいは隔日に分離培養を行い、それぞれの分離菌について1%小川培地を用いて間接法によりINH耐性度のPopulationの変動を検討し以下の成績を得た。治療開始前の喀痰中結核菌は、0.01~0.03γ/mlまで発育を認めるが0.06γ/mlでは増殖を認めなかつた。大多数の症例において治療開始後、第2~4週ごろに喀出生菌数の著減を認めるが、少数回の検査では「菌陰転」と表現される状況のもでも連続培養では、なおときどき少量の排菌を証明する。この微量排菌時に、すでに低い%ではあるが0.1~1γ耐性菌の出没を認めた。5~10週ごろ0.1~1γ耐性菌を高率に認めるようになるが、50γ耐性菌が連続して高率に証明される例は少ない。高耐性菌はその後急速に減少し、喀痰中に証明される率はきわめて少なくなる。なおこのような症例でも、切除肺からは高耐性菌を証明しえた例もあつた。

44. 喀痰中INHの濃度について 舩松伸男(国療大阪福泉)

INH服用後の患者の喀痰および血清中のINHの濃度をMiddlebrookの方法により測定し、併わせてAntigene Methylique(以下AM)の投与がINHの濃度に及ぼす効果を検討した。喀痰中INHの濃度はINH4mg/kg服用後7時間まで毎時蓋痰採集してパバイン溶液で処理し、加熱滅菌後遠心沈澱した上清を用いて測定した。血清中INHの濃度はINH4mg/kg内服6時間後に測定した。AMとINH併用療法中の肺結核患者について検討した結果、血清中INHの濃度はAM休止期では6時間後0.4γ/ml以下の値を示し、AM使用期でも同様であつた。喀痰中INHの濃度はAM休止期では0.2γ/ml以下の場合が大部分を占めたが、AM使用期では増加を示し0.3~0.8γ/mlを示した場合が多く、一部の喀痰中には1.2~1.6γ/mlのINHを認めた。

45. 薬剤耐性例における臨床的研究 鏡山松樹・橋本正澄・亀田和彦・嶋村允子(健保星ヶ丘病)

肺切除術患者496名中、術前経過中耐性菌を喀出した107名についてX線像による病型分類およびX線像の推移、排菌状態について各種薬剤耐性度および薬剤使用方法等を観察し対照群との比較検討を行い次の結果を得た。

①入院時X線像における病型、既往治療の関係をみると、耐性例は対照群に比し入院時は硬化壁を有するものが多くかつ再治療群に多くみられた。②耐性判明後のX線像の推移をみると、50%は悪化し、25%は改善、22%は不変で経過し、悪化は耐性獲得の時期とほぼ一致しており、このことはSM高度耐性の場合に明らかで、PASにおいてもほぼ同様の差があり、INHでは傾向がみられない。③排菌状態をみると耐性例では陰転化を認めるものが少なく、対照群では全例陰転化をきたした。耐性例では臨床経過においてその排菌およびX線推移のうえに非耐性例との間に著しい差を認める。

46. 薬剤耐性例における切除肺の病理組織学的研究

鏡山松樹・吉長正文・亀田和彦・北川晃・嶋村允子
(健保星ヶ丘病)

耐性患者の切除肺で空洞の明らかな80例、空洞100コを詳検し併わせて周囲の新しい進展巣および菌所見について検討し次の結果を得た。なお術前耐性のないことを確認しえた空洞例34例を対象とした。①空洞の組織像については対照群と耐性例との間で治癒傾向に著差を認めた。②各薬剤耐性度別には空洞の組織像には著差はみられない。③耐性例でも主病巣以外の撒布巣はよく治癒の傾向を示している。④耐性例における病巣の進展は36%にみられ、このうち耐性のある薬剤のみで治療されたものでは47%に、耐性のない薬剤で治療されたものでは14%である。SM、PASとも進展巣に対する治療効果の限界は10%といえる。INHでは耐性、感受性の間には差があるが、耐性の度合による差は明瞭でない。

47. 化学療法中に発生したシューブ 伊藤正夫・阪本謙治・阪上輝文・松山英俊・藤田洋一(国療福井)

われわれは抗結核剤で治療中の肺結核患者320例の10例にシューブの発症を認め、これらの症例について発症機転ならびにその推移を検討し次のごとく結果を得た。①化学療法中シューブ発症例は、その大部分が空洞を有し、持続的に排菌陽性の開放性患者であり、また薬剤耐性が中等度以上であった。②シューブ発症は化学療法の稀薄な場合、また長期投与のものでは薬剤に耐性のある症例に多くみられ、抗結核剤の種類による影響はみられなかった。③シューブの病影は化学療法の経歴の浅いものではおおむね速やかに縮小を示したが、その他の症例では縮小または消失しがたいことを認めた。

〔追加〕北谷文彦(国療大阪)

初回治療としてのINH単独連日投与を行つた40例中4例にいわゆるV線の悪化例をみた。いずれも20才台男子で病型は区々であり、投与量に関係なく臨床症状は微熱を認めた1例を除いてほとんど変化なく、また3例は投与続行により軽快した。時期は比較的早期が多くまた菌の状況からみてもはつきりこれが原因するとはい

えずかかる症例について今後さらに検討したい。

〔質問〕長石忠三(京大結研)

安静とシューブとの関係如何。

〔回答〕①安静度は国立療養所分類による3~4度がほとんどである。②必ずしも関係ありとは考えられない。

48. 小児二次肺結核に対する化学療法の効果 岡田慶夫・稲葉宣雄・渡辺謙治・石河重利・仙田善朗・原田誠・大道重夫(京大結研外科療法部) 山田博一・青木徹・横山脩造(神戸市立玉津療) 福井齊(京大結研小児・京都市立桃陽学園) 石原九重(神戸市立少年保養所)

102名の小児二次肺結核患者に対する長期化学療法の効果について検討し、以下の結論を得た。①学研病型分類によるF型では化学療法の効果はほとんど認められないが、A、BおよびC型では1~1年半以内の化学療法により中等度以上の軽快を示すものが多い。②しかしながら、A、BおよびC型に属するものでも、1~1年半以内にあまり軽快しないものでは、それ以上の長期にわたって化学療法を続行しても著明に軽快することはまれである。③空洞の著明な改善や喀痰中の結核菌の陰性化もまた1年以内に招来されることが多い。④学研の総合判定による著明軽快例からは再発がきわめて少ないが、軽度ないし中等度の軽快例からは再発が少なくない。⑤以上の事実から、小児二次肺結核患者に対して化学療法を行うに当っては、学研の総合判定によつて著明軽快といえる状態にまでもちきらすことが必要である。1~1年半の長期化学療法を行つてもこのような状態にまで達しないものに対しては、一応外科的療法を考慮すべきと考えられる。

49. 結核性疾患に対するPrednisolone併用の経験 堂野前維摩郷・伊藤文雄・青木隆一・矢野三郎(阪大第三内科) 山本和男・木村良知・相沢春海・笹岡明一(大阪府立羽曳野病)

結核性疾患、すなわち滲出型肺結核2、浸潤乾酪型4、線維乾酪型1、重症空洞型3、滲出性肋膜炎4、血胸1、結核性髄膜炎1、術後使用例5、計21例に化学療法にPrednisoloneを併用した。これらのうち滲出型肺結核、急性滲出性肋膜炎には卓効を認め、浸潤乾酪型にも著効を認めた。とくに平熱化、赤沈値正常化、喀痰量減少等に著効を示し、滲出液の消失もきわめて早く、癒着の生成も認めなかった。重症空洞型には全身状態の改善に効果を認め、術後使用の全例には劇的效果を認めたが、線維乾酪型には影響を認めなかった。使用量、使用期間にはさらに検討を要し、間欠的にACTH使用が望ましい。なお少量使用全例にはなんら副作用を認めなかった。

50. ストマイ、バスによるアレルギー様症状の経験例について 浅海通太・千葉隆造・郡弘・牧野光太郎・

高瀬敬（結核予防会大阪府支部付属療）

当所で過去3年半の間に SM, PAS に対してアレルギー様症状を起した 10 名を経験したので報告する。SM 2 名で 1.8%, PAS 4 名で 2.2%, SM, PAS 両剤 4 名で 1.2% であつた。SM の場合 2 g と 10 g 後に起り, PAS の場合 12~22 日後に起り, 両剤の場合 SM 1~11 g 注射後に起つている。大多数の例に発疹発熱がみられ, 発疹は SM が関与している方が強く, かつ悪性のものが多いようである。白血球数は減少し, 好酸球, リンパ球は比較的増加を示している。脱感作は SM の方が PAS よりも成功率が高いようである。過敏性検査の皮膚反応は, 症状を起した直後には陽性にでる場合が多いが, 薬剤使用前に陰性であつても, 初回投与直後にアレルギー様症状を起す例もあつて, 必ずしも防止に役立つとは限らない。

51. 肺結核外来化学療法遠隔成績 浅海通太・岡崎正義・大島義男・岡田静雄・田中開（結核予防会大阪府支部診）

初治療, 再治療を問わず, 外来化学療法を施行して, 終了もしくは中止した者のうち, その後さらに経過を観察することのできた 275 名の症例に関して, 主として再発悪化を追求した。治療前の病型 C 型を除いて, A, B 型のみにて考察を加えると, 軽快Ⅱの転帰のものは, 軽快Ⅰに比べて約 2 倍の悪化をみたが, 有空洞例では軽快ⅠもⅡも大差はない。これらの悪化については, 治療中自宅安静か, 就労かという生活面での差は明らかでない。もつとも大きな因子と思われるのは治療期間であり, 1 年未満のものは, 治療転帰のいかんにかかわらず再悪化はきわめて多い。したがつてとくに外来で行う場合は, できるだけ長期化学療法が望ましく, その後半はいわゆる予防内服への移行とみなしえよう。

〔質問〕 山本和男（大阪府立羽曳野病）

化学療法の遠隔成績を治療終了時の病状を基準として比較することには賛成する。ただこの場合, 空洞透亮影消失したものを一括して同一の項にいれずに, 学研基準に従い, 線状化, 濃縮化 a および b, 充塞に分けて, これらについて別々に遠隔成績を検討するのが望ましい。

〔回答〕 岡崎正義（結核予防会大阪府支部診）

今後検討を加えるさいには, 慎重に望みたい。なお, 学研分類によつて著明に好転しても, やはり治療期間が短期にすぎると再発の危険があることはある。

52. INH 単独大量使用の効果 覚野重太郎・北谷文彦・喜多舒彦・西啓三（国療大阪）

57 例に INH 0.4~0.8 g 連日就眼前屯用法を行い 2 例は咯血中止し 55 例を 3~12 カ月間観察した。軽快率は 9 カ月で最高値 67.7% を示したが全経過を通じ 2~5% の悪化をみた。これらを I: 初回治療群, II: INH のみ未使用群, III: 3 剤既使用群に分けかつ病

型別よりみたが I 群および浸潤乾酪型に効果もつとも著明であつた。次に I 群 26 例には SM+PAS (20 例), II 群 15 例には INH 0.2 g 連日 PAS 併用 (22 例) を対照とし一般臨床効果, 空洞への効果, 菌の消長を 6 カ月後と比較したところ, 初回治療では軽快率 57.6%, 菌陰転率 60%, 空洞の消失および縮小率 19/25, 76% で SM+PAS に遜色を認めないが空洞消失様式は SM+PAS の濃縮様化に比べ浸潤様化傾向強く空洞に対する作用の相違を窺わしめた。SM+PAS 既使用群では空洞 2/12 の消失をみたに比し対照群では消失 0/22 であつたが軽快率および菌陰転率はそれぞれ 33.3%, 38% に比し対照群は 45.4%, 42% で対照群が優位を示した。21 例に耐性を検したところ経過とともに耐性上昇 3~5 カ月で >10%, 1% 以上の耐性を示したが, その後相当変動を認めた。

53. 切除肺からみた化学療法に関する 2, 3 の知見

越山健二郎・太田耕造・森川三郎・外村舜治・西沢夏生・織田覚則（国療大阪福泉）

昭和 31 年 10 月~33 年 6 月にいたる間当所で行つた肺切除例 100 例中 90 例について細菌学的検討を加えた。術前 3 カ月以内の喀痰培養で結核菌陰性者 51 例中 34 例に切除肺病巣にて結核菌を認めた。合併症を起したのは 14 例で, その内訳は術前 3 カ月以内の喀痰検査で結核菌陰性者 51 例中 2 例, 菌陽性者 39 例中 12 例で, 菌陽性者から合併症を起すもののがはるかに多かつた。術前の喀痰検査で常に結核菌陰性を示したもののの中から, 切除肺病巣中結核菌に薬剤耐性を示したものの 3 例を証明したが, これは化学療法を継続するうえにおいてまた手術を行ううえにおいて注意すべきことである。また術前喀痰中結核菌に薬剤耐性を証明しても, もし効果のある薬剤が残っている場合は合併症を防ぐことができ, 合併症を起すのは, むしろ手術前の病巣の拡りが影響することを認めた。

54. 一側肺全切除に関する知見補遺 沢村献児・数尾二郎・前田勲・大湾昌賢・薬師寺舜・山田真喜雄・北村忠男（国療大阪） 森桂次郎（泉州病）

一側肺全切除の自験例 26 例により下記の所見を得た。26 例中 2 例に気管支瘻を生じた。これは術後吸引を行わなかつた 3 例中の 2 例でその再開胸所見より胸腔内圧が血性滲出液により陽圧となり, 肋膜, 気管支断端の組織を脆弱とすることが, 1 つの大きな原因と思われる。ゆえに術後吸引はごく低圧でよいから行うべきである。術後の死腔に対し全例 (左右とも) 胸腔縮小術を行わなかつたが, レ線像, 食道胃腸像, 気管支造影像および再開胸所見より, 左全切の場合は気管, 食道, 心臓の左方転位, 残存肺の過膨脹が著明である。胃は噴門部が左横隔膜に牽引される型が多く, 自覚症状は比較的軽度である。肝臓は左葉が左上方に牽引され直立したような像を

呈するが機能障害はない。右全切の場合は気管、心臓の転位、残存肺の過膨脹は少なく、食道の転位、横隔膜、肝臓の挙上が顕著である。胃は幽門部が挙上されて横位

に近い像を呈し、肝機能および胃腸障害が強い場合が多く、臓器転位防止策を講ずべきであると思われる。

結 核 第33巻 第10号 毎月1回15日発行

昭和33年10月10日印刷

臨時定価 150円(千共)

昭和33年10月15日発行

(振替) 東京 53756

編集兼 隈 部 英 雄
 発行人

東京都世田谷区経堂460

印刷所 王 文 社

東京都中央区越前堀2/24
 電話 (55) 5087・5088

発行所 日本結核病学会

東京都千代田区神田三崎町1~2
 電話 (29) 1501~5
