

結核初感染者の全血液内結核菌発育阻止力に関する研究

感染後の自然の推移の観察

前 沢 正 久

信州大学医学部戸塚内科教室 (指導 戸塚忠政教授)

受付 昭和35年9月4日

I 緒 言

1923年 Wright¹⁾ 2) が Slide Cell Culture (以下 S.C.C.) 法を創案し、結核患者の全血液内においては健康人に比して結核菌の増殖が阻止されることを発表して以来、主としてわが国の研究者によつて幾多の報告が行われ、現在 S.C.C. による結核菌発育阻止力の測定は結核に対する生体防禦態勢を知る重要な手掛りの一つと考えられるにいたつている。

結核感染が全血液内結核菌培養成績に及ぼす影響については Meissner³⁾、佐藤⁴⁾、伊藤ら⁵⁾ 6)、緒方⁷⁾、宝来⁸⁾、辻本⁹⁾ らの動物実験と Sonak¹⁰⁾、Bannermann¹¹⁾、緒方¹²⁾、今村ら¹³⁾、宝来⁸⁾、西川¹⁴⁾、室谷¹⁵⁾、不破¹⁶⁾、松岡¹⁷⁾、鈴木¹⁸⁾、本間¹⁹⁾、石塚²⁰⁾ らによる人体についての報告があり、いずれも感染前に比し個体の菌発育阻止力は感染後に増強するとしている。しかしながらこれらのうち、感染前から個体の阻止力を検索し、感染後も引続いて阻止力の推移を追求したのものとしては伊藤ら⁵⁾ 6)、緒方⁷⁾、宝来⁸⁾ らによる動物実験での報告があるが、人体については室谷¹⁵⁾ の報告を除くほかは皆 BCG 接種に伴う阻止力の推移の報告であり、したがつて自然感染による阻止力の推移はほとんど知られていないといつてよい。従来かかる研究が乏しいことは、未感染者がいつ自然感染するか判らないが、それまで忍耐強く検索を繰返して追求してゆかなければならないという困難さに基くものと思われる。

しかして結核初感染者からの発病は多くの報告(Wallgren²¹⁾、寺島²²⁾、玉井²³⁾、貝田²⁴⁾ 25)、千葉ら²⁶⁾、高原²⁷⁾) によれば、ツベルクリン反応(以下ツ反応)陽転に引続く間もない時期がもつとも多いとされているので、この間における個体の結核免疫の推移を検索することははなはだ重要なことと思われる。私はこの点を明らかにする目的で、自然陽転せる結核初感染者につきその感染の前後にわたつて全血液内結核菌発育阻止力の推移を検索し、興味ある結果を得たので報告する。

II 実験方法

1) 対象

中学校生徒(松本市高綱中学校)、工場従業員(松本市篠田繊維工場)および本学附属病院看護助手に昭和30年4月ツ反応を実施し、その陰性者につき接種部位を変えて隔月にツ反応を行い、自然陽転したものすなわち結核初感染と確認しえた中学生38名、工場従業員4名、看護助手5名、計47名を対象とした。

2) Slide Cell Culture

結核菌発育阻止力の測定を、ツ反応陰性時および陽転8ヵ月後までは毎月1回、以後は隔月ごとに陽転12ヵ月後まで実施した。S.C.C. 法は Wright の変法⁵⁾ により累代培養した H₃₇Rv 株人型結核菌 3~4 週間培養のものを用い、その 10 mg を 1 cc の生理的食塩水をもつて瑪瑙乳鉢中に磨砕懸濁せしめ、5分間 3,000 回転で遠沈した上清菌浮游液を用いた。1 白金耳の菌液と被検者血液の 0.5 cc を型のごとく混和し、これを滅菌載物硝子板の上に 2 カ所滴下し、別の載物硝子で被覆しパラフィンで完封、37°C に 7 日間培養したのち取出し、溶血、滅菌、固定ならびに染色を行い鏡検した。判定にあつては鏡検は視野を変え周辺部 8 カ所、中心部 2 カ所、合計 10 カ所を観察し、各視野における菌集落につきその菌数の平均値をもつて菌発育数を算出した。一方同様な培養操作を行つて孵卵器内に納めない標本を対照とした。判定規準は波川²⁸⁾ により次のごとくにし、また発育阻止力を表わすため静菌指数を S.C.C. ± のものは 5、+ のものは 4、++ のものは 3、+++ のものは 2、および S.C.C. Ⅲ のものは 1 とした。

判定規準

S.C.C. 静菌指数

菌体個々に散在し集落しないもの	
(対照と同じ)	—
菌体 2~4 コ集まつて集落をなすもの	±
多数の集落が 5~10 コの	
菌からなるもの	+
11~30 コの菌からなるもの	++
31~50 コの菌からなるもの	+++
51 コ以上の菌からなるもの	Ⅲ

3) ツベルクリン反応

ツ反応は 2,000 倍ツ稀釈液を用いて陽転後も隔月に、

12 カ月間にわたり接種部位を変えて実施した。

なお、以上の検索とともに、胸部レントゲン検査として陽転後 3 カ月ごとに全員間接ないし直接撮影を行い、発病のないことを確かめた。

III 実験成績

[1] S.C.C. 値の推移

1) ツ反応の陽転に伴う S.C.C. 値の変化

ツ反応の自然陽転に伴う S.C.C. 値の変化を検索したものは 33 例で、ツ反応陰性時と陽転直後の S.C.C. 値を比較すると表 1 のごとくである。ツ反応陰性時は

表 1 ツ反応の自然陽転に伴う S.C.C. 値の変化 (33 例)

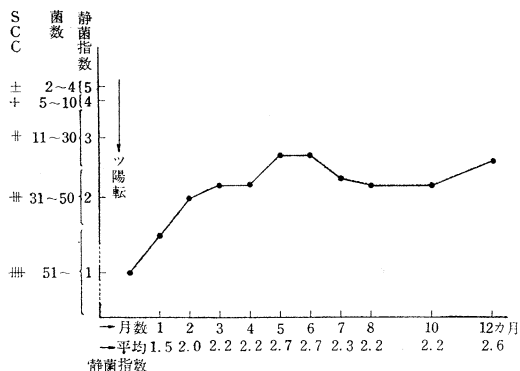
ツ反応 陰性時	10例				11例			10例		2例
	卍	卍	卍	+	卍	卍	+	卍	+	+
ツ反応 陽転時 例数	4	3	2	1	4	6	1	9	1	2
%	60.0 %				65.6%			10.0%		

表 2 陽転時 S.C.C. 卍のもの S.C.C. の推移

S.C.C.	月	陽転時	陽転後 1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	7カ月	8カ月	10カ月	12カ月
卍		6	4	2				1		1	1	
卍			1 } 33.3%	3 } *	5 } 100%*	5 } 100%*	3 } *	1 } *	4 } 100%*	3 } 85.5%*	2 } 83.0%*	2 } 100%*
卍			1 }	1 }	1 }	1 }	2 }	3 }	2 }	2 }	2 }	3 }
+				1 }			1 }	1 }				
計			6	6	6	6	6	6	6	6	5	5

* 推計学的に有意

図 1 陽転後の静菌力の推移 (静菌指数 1 のもの 6 例の平均)



2 カ月以後 12 カ月にいたるまで 66.7~100 % (推計学的に有意) において陽転当初に比し菌発育阻止力が増強するのが認められた。各時期の静菌指数の平均値を縦軸にとり、経過にしたがって静菌力の推移を図示してみ

S.C.C. 卍 10 例, 卍 11 例, 卍 10 例, + 2 例で結核菌発育阻止力の弱いものが多いが、陽転直後は S.C.C. 卍 4 例, 卍 7 例, 卍 17 例, + 5 例で阻止力が増強している。しかしてツ反応陰性時 S.C.C. 卍のもの 10 例中 6 例 (60.0%) は、陽転により S.C.C. 卍~+ となつて菌発育阻止力が増強するのが認められ、ツ反応陰性時 S.C.C. 卍を示したもの 11 例中 7 例 (63.6%) は、S.C.C. 卍~+ に阻止力増強したが、ツ反応陰性時 S.C.C. 卍を示したもの 10 例では 1 例 (10.0%) のみが陽転により阻止力の増強を示したにすぎず、ツ反応陰性時 S.C.C. + を示した 2 例はともに陽転後も阻止力は不変であつた。すなわち結核初感染に伴いツ反応が陽性となる時期には、すでに約半数 (33 例中 14 例 42.4 %) が結核菌発育阻止力が増強しており、しかも感染前の阻止力が比較的弱いものほど阻止力の増強するものが多かつた。

2) 陽転後の S.C.C. 値の推移

イ) 陽転時 S.C.C. 卍のもの

陽転時 S.C.C. 卍のものは 47 例中 6 例で、表 2 に示すごとく陽転 1 カ月後には菌発育がさらに阻止され、

ると図 1 のごとく、陽転 2 カ月以後の平均静菌指数は 2.0~2.7 (S.C.C. 卍~卍 に相当) に上昇して保たれるのが認められた。

ロ) 陽転時 S.C.C. 卍のもの

陽転時 S.C.C. 卍のものは 47 例中 10 例あり、表 3 に示すごとく、陽転 1 カ月後も菌発育阻止力は増強するが、5 カ月以後になると阻止力の増強するものはおおむね 50 % 以上で 12 カ月にいたつても 66.7 % を示し、この増強率は 7, 8 カ月を除いて推計学的に有意であつた。これを静菌指数で図示すれば図 2 のごとく静菌指数はおおむね 2.3~2.7 に増加することが認められた。

ハ) 陽転時 S.C.C. 卍のもの

陽転時 S.C.C. 卍のものは 47 例中 25 例でその S.C.C. 成績の推移は表 4 に示すごとく、陽転発見後 1~12 カ月にわたり S.C.C. 卍のものもつとも多く、S.C.C. +~+ に増強するものは 12.0~32.0 % にすぎず、これを静菌指数で図示してみると図 3 のごとく陽

表5 陽転時 S.C.C. +のものの S.C.C. の推移

月	陽転時	陽転後 1カ月	2カ月	3カ月	4カ月	5カ月	6カ月	7カ月	8カ月	10カ月	12カ月
卅						1	1	1	1		1
卅		1	2		1	1	1	1	3	5	2
卅		3	1	2	2	1	2	2		1	2
+	6	2	3	3	3	3	1	2	2	2	1
±				1							
計		6	6	6	6	6	5	6	6	6	6

図4 陽転後の静菌力の推移
(静菌指数4のもの6例の平均)

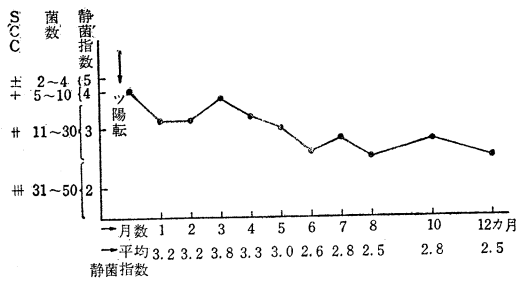


図5 陽転後の静菌力の推移
(静菌指数1~4の各群の比較)

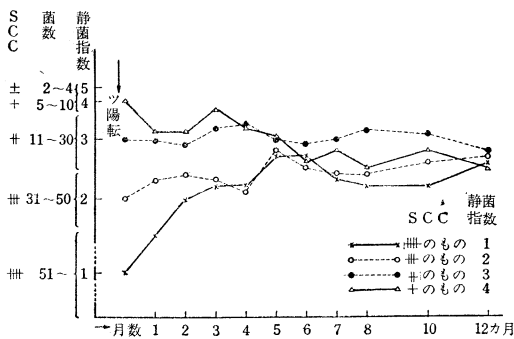


図6 ツ反応の平均直径の変動

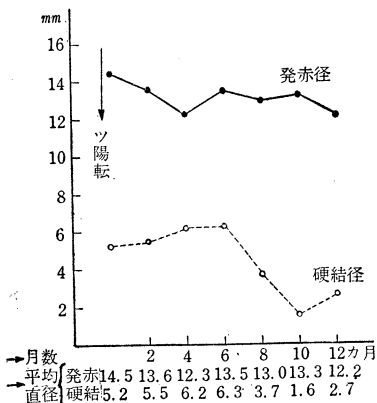


表6 陽転時の阻止力別にみたツ反応の推移

陽転時 S.C.C.	ツ反応の推移			不定	陰転
	陽性の範囲内で変動	増強	不変		
卅	2	2	1	1	
卅	2	5	3		
卅	5	9	10	1	
+		3	3		
計	9	19	17	2	
(47例)	45 95.7%			4.3%	

mm でわずかに減少の傾向を示した。硬結径は陽転時 5.2 mm で以後 6 カ月までは 5.5~6.3 mm でやや増大の傾向を示したが、8 カ月以後は 1.6~3.7 mm で陽転時より減少の傾向が認められた。また個々の例についてツ反応の推移を検討すると表6のごとくで、反応陽性の範囲内にあつて変動するものが 95.7% でほとんどを占め、不定のものが 4.3% で陰性化するものはみられなかつた。また当初の S.C.C. 値とツ反応の推移との間には特別な相関関係もみられなかつた。

IV 総括ならびに考案

私は 47 名のツ反応陰性者につき、その自然陽転およびこれに引続き従来もつとも発病しやすいとされる初感染後の 1 カ年間にわたり結核菌発育阻止力を S.C.C. 法にて追求した。ツ反応陽転前および陽転直後に S.C.C. 値を検索しえた 33 例につき、ツ反応陽転前後の阻止力を比較した結果、ツ反応陰性時 S.C.C. 卅を示したものの 60.0%、卅を示したものの 63.6%、卅のものの 10.0% が陽転に伴い阻止力が増強した。すなわちツ反応陽転時すでに約半数 (33 例中 14 例 42.4%) のものに阻止力の増強を認め、しかも生来阻止力が比較的弱いものほど阻止力の増強する率が多かつた。

ツ反応の陽転に伴う阻止力について動物実験で佐藤 4)、伊藤ら 5) 6)、宝来 8) らは菌接種 2~4 週間後に阻止作用の発現を認め、西川 14)、室谷 15)、不破 16)、

鈴木¹⁸⁾、本間¹⁹⁾らの人体へのBCG接種の場合も接種後早くは10日、遅くも3ヵ月後には阻止作用の増強することを認め、いずれもツ反応の陽転とともに阻止作用の強化が出現することを報告している。室谷¹⁵⁾によれば自然陽転にさいして68.2%のものに阻止力の増強が認められたとし、上述の私の成績もほぼ同様の結果であった。

ツ反応陽転に伴い阻止力の増強する強さおよびその推移について、伊藤⁵⁾はモルモットに人型結核菌1mg接種2週間後、0.01mg接種1ヵ月後に阻止力増強して完全阻止を示し、6ヵ月後もなお阻止力の増強がみられたとし、緒方⁷⁾も0.1mg接種22日、33日後、0.01mg接種1ヵ月半後に同様な結果を得ている。BCG接種に伴う阻止力について、伊藤ら^{5) 6)}は5mgあるいは20mg1回または3回皮下接種すれば3ヵ月後阻止力増強し、6ヵ月後には阻止力は弱くなる傾向を示したとし、さらに猿に25, 50, 100mg皮下、20mg静注接種2週間後に阻止力の増強を認め、1ヵ月後にはさらに阻止力は増強されたとしている。人体へのBCG接種の場合について鈴木¹⁸⁾は接種1ヵ月後に阻止力増強し、3ヵ月後にはさらに強くなるとし、不破¹⁶⁾は3ヵ月後に著明な阻止作用を認め、9ヵ月後なおよくこの作用の存続がみられたとし、室谷¹⁵⁾は接種20日後には全例に阻止作用の発現を認め、30日後にいたればますます増強するが6ヵ月をすぎるとやや減弱を示し、1カ年後においてもなお接種前に比し阻止作用を保持したとしている。

以上の諸報告について考察すれば、接種菌量が問題であり、阻止力の増強の程度および持続期間に大きな関係を有するものと思われるが、佐藤⁴⁾は接種菌量大量なれば阻止力増強の出現時期が早く、菌量少なければ遅く現われるとし、伊藤⁵⁾は菌力強く、菌量多ければ阻止作用著明であるが、菌力弱いか、菌量少なければ阻止作用の増強は現われないとしており、一般に人体の結核感染においては、感染に伴って阻止力は増強されるが動物実験におけるごとき濃厚感染は少なく、したがって動物実験においてみられるごとき強い阻止力の増強はみられないものと考えられている。自然感染に伴う阻止力の推移について、室谷¹⁵⁾は陽転時に発現した阻止作用は陽転後時日の経過とともに漸次減弱するとしているが、緒方¹²⁾、今村ら¹³⁾、宝来⁸⁾、松岡¹⁷⁾、鈴木¹⁸⁾、石塚²⁰⁾らの報告のごとくツ反応陽性者は陰性者より阻止力が強いとされ、石塚²⁰⁾によれば陽転1カ年以内のものより1カ年以上経過したものの方が阻止力強いものが多いとし、陽転後時日の経過により菌の減弱をきたし、阻止力が陽転直後より多少は減弱するとしてもなお阻止力の増強を示し、緒方¹²⁾、今村ら¹³⁾、宝来⁸⁾、松岡¹⁷⁾、鈴木¹⁸⁾らのいうごとくS.C.C.値は中等度

(++程度)に保たれるのが望ましいものと考えられる。

私は陽転当初のS.C.C.値別に阻止力の推移を検討した結果、陽転時S.C.C.Ⅲのものは66.7~100%において陽転2ヵ月以後は阻止力の増強することが認められ、陽転時S.C.C.Ⅲを示すものは陽転1~4ヵ月後までは阻止力の増強されるものは少ないが、5ヵ月以後になると増強率は増大し、40.0~66.7%のものがS.C.C.Ⅱ+を示しほぼ推計学的有意差をもつて阻止力が増強されることを認めた。陽転時S.C.C.Ⅱを示したものはS.C.C.Ⅱ+~Ⅲに増強するものは12.0~32.0%で、不変に推移するものもつと多く、陽転時の阻止力をほぼそのままに保つ傾向を認めた。これに反し陽転時S.C.C.Ⅰを示したものは、その後の経過においてかえって阻止力が漸減する傾向を認め、6ヵ月以後はS.C.C.Ⅱ+~Ⅲの間、静菌指数2.5~2.8を示すことが認められた。このS.C.C.Ⅰの群にみられた静菌力の一見低下してゆく過程はいかなる機序によつてであろうか。宝来⁸⁾は家兎およびモルモットに5mgから0.01mgにいたる種々な菌量を接種し、菌量多いものほど阻止力は強く現われ、完全阻止にいたるが4ヵ月後は阻止力やや減弱することを確かめ、本間¹⁹⁾は種々な菌量のBCGを接種した実験において、接種3ヵ月をすぎることより最大量の接種群に静菌力が著明に現われるが、4ヵ月半後には静菌力の低下が認められたことを報告している。私の例においてもS.C.C.Ⅰ群のうち、ツ反応陰性時からS.C.C.Ⅰを追求した5例のうち3例は陰性時S.C.C.ⅠはそれぞれⅢ、ⅢおよびⅡであったが、陽転によつて阻止力が急に増強しS.C.C.Ⅱ+となり、その後は再びS.C.C.Ⅱ+~Ⅲに漸減したものであった。したがって、人体においては感染による菌量や菌力を知ることが不可能であるが、比較的強い感染を受けた場合、一たんS.C.C.Ⅰにおける急激な阻止力の上昇が起るが、これは一時的であつて以後比較的緩慢な阻止力の減弱がみられるものと思われる。以上のごとく、陽転時S.C.C.Ⅲ~Ⅲを示すものは陽転に伴い阻止力が増強されるが、陽転当初は阻止力まだ弱く増強されるものの率も少ないが、2~5ヵ月をすぎることより阻止力は強くかつ増強する者が多くなる。このことから静菌力の生来弱い個体では、陽転2~5ヵ月を経てはじめて結核に対する防禦力が完成されるものと推定される。

結核初感染者を自然の推移にまかせた場合、貝田^{24) 25)}によれば初感染者の22.5%、千葉ら²⁶⁾は16%、高原²⁷⁾によれば9.3%のものに発病を認め、しかも発病は大部分ツ反応陽転に引続いた間もない時期に多いとされている。すなわち千葉ら²⁶⁾は発病はすべて1年以内に、貝田^{24) 25)}は大多数が6ヵ月以内であると、高原²⁷⁾によれば陽転発病者のうち、陽転確認後6ヵ月以内のもの72%、9ヵ月以内78%、12ヵ月以

内には 97 % のものが発病したとし、室谷¹⁵⁾は 22 例中 5 例が 6 カ月以内に発病したとしている。さらに三村²⁹⁾は陽転者 45 例から 7 カ月に 2 例、10 カ月に 1 例の発病者を認め、九鬼³⁰⁾は陽転者 20 例中 1 カ月後発病 4 例、2 カ月後 2 例、4 カ月後 1 例を、吉岡³¹⁾は陽転者 60 例中発病は 3 カ月後 1 例、5 カ月後 2 例を、伊藤³²⁾は陽転者 28 例中から 4、10 カ月後各 1 例の発病を、飯田³³⁾は 34 例中から 4、10 カ月後に各 1 例の発病者を認め、また Wallgren²¹⁾、寺島²²⁾、玉井²³⁾、貝田²⁴⁾らによれば肋膜炎の発症も陽転 1 年以内に多いとし、いずれもツ反応陽転後 1 カ年とくに 6 カ月以内に発病者の多いことが報告されている。室谷¹⁵⁾は陽転時に発病したものは阻止力増強しないものが多いことを認めているが、陽転後 2~5 カ月間は阻止力がまだ十分に増強されないことを示した本研究の成績は、上述の発病者がツ反応陽転後 6 カ月以内に多い点を個体の防禦力の面から裏付けえたものと考えられる。

ツ反応は発赤径は漸次減少の傾向を示し、硬結径は陽転 6 カ月後まではやや増大し以後減少の傾向が認められたが、個々の例について検討してみると、陽性の範囲内にあつて変動するものが 95.7 % を占め陰性化するものはみられず、また当初の S.C.C. 値とツ反応の推移との間には特別な関係はみられなかつた。従来自然陽転者のツ反応が以後の自然な推移の間に、あるいは減弱しときには陰性にいたることのある事実はつとに観察されているが、三村²⁹⁾によれば発赤は 4 カ月まで増大以後減少し、硬結は 6 カ月まで増大、以後発赤と同様減少したとし私の成績もほぼ同様の結果であつた。

V 結 語

中学生 38 名、工場従業員 4 名、看護助手 5 名、計 47 名の結核初感染者についてツ反応の自然陽転前および陽転後 1 カ年間にわたり S.C.C. 法による全血液内結核菌発育阻止力の推移およびツ反応の経過を追求して次の結果を得た。

1) ツ反応陰性時、結核菌発育阻止力は弱いものが多い (S.C.C. 卅 10 例、卅 11 例、卅 10 例、+ 2 例)。ツ反応自然陽転直後の菌発育阻止力は増強している (S.C.C. 卅 4 例、卅 7 例、卅 17 例、+ 5 例)。しかしてツ反応陰性時に S.C.C. 卅 のもの 10 例中 6 例 60.0 % が陽転時に菌発育阻止力が増強し、卅 のもの 11 例中 7 例 63.6 %、卅 のもの 10 例中 1 例 10.0 % が陽転時に阻止力増強し、全体としては 33 例中 14 例 42.4 % に阻止力の増強がみられた。

2) 陽転後の阻止力の消長を、S.C.C. 値別に追求してみると、陽転当初 S.C.C. 卅 のものでは大多数が阻止力増強し、陽転当初 S.C.C. 卅 のものでは約半数が阻止力増強した。陽転時 S.C.C. 卅 のものは以後も阻止力

は不変に経過し、陽転時 S.C.C. + のものは幾分阻止力が低下した。陽転 1 カ年後にいたると、陽転当初の S.C.C. 値のいかんにかかわらず、各群ともほぼ S.C.C. 卅 と卅 の間に静菌力が帰結するのが認められた。

3) ツ反応の推移は発赤径は減少の傾向を、硬結径は陽転 6 カ月後までやや増大し、8 カ月以後減少する傾向が認められたが、ツ反応の推移と S.C.C. 値の推移との間には特別な相関関係はみられなかつた。

撰筆するにあたり終始御懇篤なる御指導と御校閲を賜わつた恩師戸塚忠政教授ならびに御援助下さつた鳥羽羽人講師に対しまして深甚なる謝意を表します。

文 献

- 1) Wright, A.E.: Lancet, 204: 365, 1923.
- 2) Wright, A.E.: Lancet, 206: 218, 1924.
- 3) Meissner, G.: Zbl. Bakt. Orig., 106: 210, 1928.
- 4) 佐藤理太郎: 実験医学雑誌, 10: 871, 大15.
- 5) 伊藤種次郎: 結核, 8: 291, 昭5.
- 6) 伊藤種次郎他: 大阪医事新誌, 1: 513, 昭5.
- 7) 緒方準一: 結核, 10: 117, 昭7.
- 8) 宝来善次: 結核, 17: 621, 昭14.
- 9) 辻本兵博: 大阪大学医学雑誌, 4: 263, 昭27.
- 10) Sonak, M.: Zbl. Bakt. Orig., 115: 173, 1929.
- 11) Bannermann, R.G.: Brit. J. Exper. Path., 8: 209, 1927.
- 12) 緒方準一他: 結核, 10: 247, 昭7.
- 13) 今村荒男他: 結核, 11: 209, 昭8.
- 14) 西川為雄: 結核, 14: 671, 昭11.
- 15) 室谷武男: 労働科学, 22: 31, 昭21.
- 16) 不破博徳: 医学と生物学, 17: 208, 昭25.
- 17) 松岡正俊: 結核, 29: 42, 昭29.
- 18) 鈴木庄三郎: 結核, 29: 279, 昭29.
- 19) 本間日臣: 結核, 26: 617, 昭26.
- 20) 石塚正治: 千葉医学雑誌, 31: 472, 昭30.
- 21) Wallgren, A.: Ztschr. Kinderh., 49: 334, 1930.
- 22) 寺島正一: 結核, 11: 123, 昭8.
- 23) 玉井栄: 結核, 19: 809, 昭16.
- 24) 貝田勝美: 結核, 19: 843, 昭16.
- 25) 貝田勝美: 結核研究の進歩, -7, 20, 昭29.
- 26) 千葉保之他: 結核初感染の臨床的研究, 保健同人社, 昭23.
- 27) 高原義: 結核診療, 8: 31, 昭30.
- 28) 渋川隆曹: 結核, 11: 63, 昭8.
- 29) 三村大八郎: 信州医学雑誌, 6: 132, 昭32.
- 30) 九鬼信正他: 小児科診療, 19: 722, 昭31.
- 31) 吉岡武雄他: 呼吸器診療, 12: 503, 昭32.
- 32) 伊藤和彦: 呼吸器診療, 12: 506, 昭32.
- 33) 飯田英男他: 呼吸器診療, 12: 135, 昭32.