

選定。

## (II) 阿部四郎

1. 副作用は少ないとのこと誠結構であるが菌耐性についてはいかなるものであろうか、これは実際には困難ではなからうか。2. 成績の点で好転と不変とが大体一致しているもの、あるいは不変の方が多いということはいかなるものか。

### 〔座長報告〕 座長 重松逸造

はじめに座長より、本問題は実験的、臨床的、疫学および行政的の4つの立場より検討されるべきであることを述べ、論議の混乱を避けるために討論のさいにおける各自の立場がこの4者のいずれであるかを明確にさせていただくよう願つた。発病防止については、演者3氏の発表と岩淵氏の追加があつたが、母集団の年齢構成、研究対象のツ陽転発見時期、投与薬剤の種類と投与方法、観察期間等がかなりまちまちであるにもかかわらず、薬剤(I NH, IHMSまたはPAS)投与群の発病率が対照群にくらべて約 $\frac{1}{2}$ に低下するという点で一致した成績を示した。また薬剤投与群が発病する場合には、対照群にくらべて発病時期が遅れる傾向を示すこと、発病者の病型も対照群にくらべてリンパ腺腫脹、滲出性肋膜炎等は少なく、浸潤型が多いと報告があつた。柳沢氏は実験的な立場から、動物実験においては化学療法剤を感染後早期に投与すればするほど有効であること、BCGの免疫効果も、アレルギー成立後は化学療法剤の投与によつてそれほど減殺されるものではないこと等を追加されたが臨床的にみてBCGを併用している場合、薬剤の投与対象であるツ反応自然陽転者をいかにして見出すかという吉岡氏の質問に対して、演者らおよび島尾、近江氏からツ反応の追求がよく行われている場合にはツ反応自然陽転者とBCG陽転者の鑑別がそれほど困難ではないこと、また行政的な立場からいえば薬剤投与よりはBCG

の効果の方が大きいこと等の理由からBCGは併用すべきであるとの意見が出された。また、本法は有効な方法であるが、結核予防対策上に占める地位を見誤らぬようにとの注意があつた。なお、使用薬剤の種類、投与方法については、実施上の便宜のみで決めるべきではなく、現状では臨床治療の経験を十分参酌して行うべきであるとの意見も述べられた。再発防止については、演者8氏の発表と久成、磯永、藤里、御厨、恒川、山本の6氏の追加があつたが、いずれも化学療法剤(I NHまたはIHMS)の服用によつて再発率ないし悪化率を低下せしめている点では成績が一致しており、対照例をおいた研究では薬剤服用群の再発率は対照群の約 $\frac{1}{2}$ ~ $\frac{1}{3}$ となつていた。ただ問題は、薬剤投与対象の選定ということであつて、この点に関しては各報告者ともまちまちであり、治療と管理の両面からの研究データを検討して、速やかに基準を設定することの必要性が痛感せられた。今回の報告においても明らかに正式治療の対象になるような症例が、再発防止ということでI NH誘導体の単独投与が行われている事実が一部にあつたことに対して、新海氏より注意があつた。投与薬剤の種類については、今回はIHMS単独投与が圧倒的に多く、他の薬剤と比較するにはデータが不足していたが、I NH, IHMSまたはPAS等のいずれを使用した場合でも投与中止にいたるほどの副作用はほとんど認められなかつた。化学療法剤の連続投与による結核菌の耐性問題は、発病防止、再発防止のいずれの場合にも考慮すべき重要な問題であるが、この点に関しては、実験的ないしは臨床的のデータが十分出揃つていない今日、いまだ結論をだすにはいたらなかつた。発病防止、再発防止の両者とも、今回の報告は一部を除いてはいずれも観察期間が短かく、予防的投与方法の真価は、さらに長期間の観察を経てから決定すべきであるとの結論であつた。

## 症 候 ・ 診 断 ・ 予 後

146. 肺結核の混合感染に関する臨床的ならびに実験的研究 江本俊秀・林正人・中村智・横田典男・吉沼喜一郎・鳴海康安・福山敏彦・相馬哲夫(東京医大外科) 肺結核の混合感染については、Robert Kochがその示唆を与えて以来、Splengler, Cornett, Tatarski等、わが国でも佐多、海老名、河盛氏らの研究があり、混合感染菌として数種の菌が挙げられているが、これらを系統的かつ実験的に研究された報告はみあたらない。教室で

は従来、肺化膿症および肺結核に関しては種々な研究を行つており、ことに細菌学的研究の見地から肺結核における混合感染の重要性を認め、その実態と治療に関し、臨床的ならびに実験的研究を試みた。(1)混合感染症例の細菌学的所見：肺結核患者544例の臨床症状を観察するとその136例25%に発熱、赤沈値促進、喀痰量増加等、症状の悪化を認めた。かような症状を呈する78例の喀痰ならびに気管支分泌物中の細菌叢を検討すると、

塗抹、培養ともに肺炎双球菌がその 75% の症例に多量に認められ、無症状群の出現率 20% とは著しい差を示している。その他の細菌は、有症群、無症群ともに 20% 以下でかつ少量しか認められない。(2)混合感染症例の臨床像：以上の成績から、喀痰中の肺炎菌の出現程度により、全症例を(++) (+) (±) の 3 群に分け、各群の症状を比較すると、(++)群は体温の平均値が 37.9°C、赤沈 1 時間値の平均が 72 mm、喀痰量平均 43 cc で(±)群の 36.6°C、14 mm、4 cc とは著しい差異を示し、X 線所見も(++)群は病巣が広範囲で、大空洞を認め、化学療法無効例も多い。したがって喀痰内結核菌陽性率も高い。切除肺病理所見も(++)群は撒布性の浸潤を示し、空洞壁、肋膜の肥厚が目立っている。(3)混合感染症の実験的研究：以上の臨床所見の解明と混合感染の実態を追及する意味で、家兎 57 匹を用い、実験的に肺結核に混合感染を起させ、経過を検討した。まず結核菌と同時に肺炎菌を混合接種した場合には、結核菌の単独感染群と異なり、直後より強烈な大葉性肺炎を起し、かつ肋膜炎や膿胸を発生する率も多く、それに伴い結核性浸潤も広範囲に散大し、空洞の周囲は強い細胞浸潤と結合織の厚い層が形成される。また、結核菌接種後 2 週および 4 週目に肺炎菌を感染させた群では、同時感染群より、さらに重篤な病像を示し、空洞も大きく、空洞壁も硬化している。混合接種した肺炎菌は空洞内には認められないが、空洞周囲の浸潤巣には 7 週を経過しても証明される。葡萄菌を用いての混合感染群では、浸潤が限局性で、肋膜への炎症波及がみられない。(4)肺結核における肺炎菌の特異性：以上の事実から肺結核の混合感染にさいしては肺炎菌が他菌種に比し優位を占めることを知りこの特異的な肺炎菌と結核菌および肺組織との関係について追及した。まず小川培地に結核菌と肺炎菌を混合培養したところ、肺炎菌を混入せぬ対照培地より、結核菌の発育は良好であつた。ついで結核菌を混入したピジョンで肺炎菌を培養すると、その発育は促進され、同様に実験を試みた葡萄菌は発育が抑制されると相対な成績を得た。各細菌の菌体濃液を用いての実験でもこの特徴的な関係は失われない。結局、肺炎菌は結核菌と親密な共棲作用を呈することを知つた。次に人結核切除肺の病巣および非病巣組織より抽出液を作成し、これを肺炎菌ピジョンに加えて培養すると肺炎菌の発育は促進され、葡萄菌の場合には発育が低下していることとまた相対的な関係を示し、明らかに肺炎菌は肺組織と親和性のあることをも認めた。(5)混合感染の治療に関する研究：22例の混合感染症 22 例に対し、PC, CM, TM 等で積極的に治療を行ったところ、一般抗生剤を投与すると、肺炎菌の消失に伴い、2~4 週で下熱、喀痰減少、赤沈値改善、4~6 週後には X 線像の改善やガフキーの消失もみられる。かような臨床的効果は実験的にも証明され

た。すなわち混合感染家兎に対し PC を SM と併用すると大葉性肺炎や膿胸の発生が少なく、病巣も限局化され、細胞浸潤が少なく、空洞壁も菲薄となり、これらの所見は SM 単独治療群より明らかに病像が軽度である。また、PC を用いた群は肺病巣に肺炎菌が認められないことより PC の投与が混合感染症に対して効果的であることを実証した。〔総括ならびに結論〕肺結核における混合感染はまれなるものではなく、その感染菌は肺炎菌が大多数である。その原因を In vivo, In vitro で追及したところ、肺炎菌は結核菌と親密な共棲作用を示し、かつ肺組織とも親和性を有しているのである。また、肺炎菌が混合感染した場合には結核性病巣はそれによる炎症像をも加味されて重篤な像を示すのである。過去においてわれわれは混合感染症状をしばしば単にシェーブとして取扱つたのではないかと思う。したがって混合感染症状を示し、かつ喀痰中に多数の肺炎菌等を認めたいには、ただちに感受性ある抗生剤を強力に投与して、その治療にあたるべきである。事実、われわれはその効果について臨床的にも実験的にも証明したのである。

〔質問〕 木村良知 (羽野野病)

1. 患者喀痰よりの肺炎菌検索の術式を承りたい。2. われわれは喀痰の培養にさいし 喀痰を滅菌蒸留水で 3 回洗滌して血液寒天に培養し、ナイセリア、肺炎菌を多数証明した症例において気管洗滌液では検出率きわめて低かつたことから、これら細菌は多くは随伴菌と考えており混合感染はきわめて少ないのではないかと考える。

〔回答〕 林正人

肺結核患者喀痰中よりの肺炎菌の証明方法：早朝喀痰採取。滅菌水にて洗滌後、喀痰 1 エイゼを取り、おのおの塗抹、培養 (血液平板寒天を用い好気、嫌気培養) を行つた。

#### 147. 肺結核とその境界領域肺疾患との関係についての観察 平田覚・高嶺新太郎・宇野勝丸・中島泰久・三浦昭彦・辛島匡士 (國療中津)

最近、レ線集団撮影が普及するとともに、肺結核もレ線診断によつてその初期の状態で捕えうる機会が多くなつた。しかしながら、そのもつとも重要な連続観察の点で経済的理由その他により、通常は 3 カ月以上の間隔をおいて行われることが多い。そのため非結核性の陰影が結核として長期療養の対象となり、不幸な取扱いを受けている患者も少なくない。われわれの療養所においても、昭和 29 年 7 月の診療開始以来 281 例が見出され、そのうち非結核性疾患によるもの 123 例、病的所見がなかつたもの 158 例である。開設以来、呼吸器疾患を訴えてきた患者数は、2,418 名、このうち、結核であつたものは、1,364 名であり、肺結核、あるいは肺腫瘍等を疑われながら、その後精査の機会をえられなかつたものが 42 名ある。非結核性疾患は、昭和 29 年度

28 例, 昭和 30 年度 23 例, 昭和 31 年度 32 例, 昭和 32 年度 40 例, 計 123 例で, これを疾患別にあげると肺炎 44 例 (大人 26 例, 小児 18 例) でもつとも多く気管支拡張症 36, 肺腫瘍 22, 肺壊疽 8, 一過性浸潤 6 肺ジストマ 3, 鬱血肺 3, 塵肺 1 であり, これらの症例の大部分は肺結核症として化学療法をうけていたもので, 咳嗽, 喀痰等の訴えが伴えば肺結核と速断し, 治療を開始する傾向がみられた。なお小児肺炎においては, 明らかな空洞形成を認め, 抗生剤により速やかに消失治癒し, かつツ反陰性であることを確認しえた症例もあった。気管支拡張症は, 多くは, 血痰, 喀血の訴えがあり, 頻回の検痰培養でも結核菌を証明しえず, 気管支造影により, 明らかな拡張像を認めえた。正常陰影を誤まれた 158 例は, そのほとんどが全身倦怠感, 食思不振, 肩凝等の自覚症状をもち, あるいはいわゆる微熱を訴える等, かつて肺結核症の症状といわれていた訴えを有しているが, 種々精査してみても結核性疾患を証明しえなかつた例である。そのレ線写真を精査すると, 小児 56 例は, そのほとんどが肺門部陰影の読みすぎと考えられ, かつその中に, ツ反陰転者は半数以下の 26 例にすぎなかつた。15 才以上の 102 例についてみると, 41 例は不十分な条件でレ線写真をとり, ただ漠然と胸が悪いといわれ, 化学療法をうけており, 肺結核と診断されたきめ手がわからない症例である。病巣をはつきりと示された 61 例について検討してみると, 肺門部陰影の読みすぎ 24 例, 乳房(多くは左側) 15, 胸筋(男子) 7, 肋骨, 胸骨, 肩甲骨等 7 例, 写真の現像かぶりきぎ等 8 例である。以上により, レ線集団撮影の普及と肺結核レ線診断の一般化に伴って発生した一般肺疾患と肺結核との混同, 続いて起る治療上における重大な過誤が, 次第に増加してくる傾向を認めえた。したがって, これら不幸な取扱いをうける患者群のために, さらに一層慎重かつ精密な協力調査を切望する。

#### 148. 気管支淋巴腺穿孔に関する考察 後藤三郎 (国療島根)

(1)研究目標: 淋巴腺結核とその淋巴腺の気管支への穿孔について次第に研究されきたつたので自験例についてこの問題の考察を行った。(2)研究方法: 成人肺結核患者について気管支鏡的に主として淋巴腺穿孔を観察し他の臨床的所見との関係を検討した。(3)研究結果: 気管支淋巴腺穿孔については Suter und Iselin 以来分類された狭義の穿孔と穿孔後の癥痕と考えられるものと分類し, これに加えて気管支淋巴腺とかなり密接な関係があると考えられる気管支粘液腺開口部の存否およびその所見について統計的に考察すると成人肺結核患者男 57 例女 33 例計 90 例について以上 3 つの所見のいずれをも認めぬ無所見のもの 50 例 (55.5%) 粘液腺開口部のみられたもの 25 例 (27.7%) 穿孔後の癥痕と考えられる

もの 13 例 (14.4%) 狭義の穿孔 2 例 (2.2%) であつた。男女別についてみると無所見のものは男 25 例 (43.8%) 女 25 例 (75.7%) であつたのに比し, 有所見者は男 32 例 (56.1%) 女 8 例 (24.2%) で男に有所見者が多い。すなわち自験例で狭義の穿孔および穿孔後の癥痕と考えられるものに限定しても 15 例はいずれも男であつて女には 1 例もみられなかつた。粘液腺開口部は気管支淋巴腺と関係があるか否か不明であるが Duprez & Mampurs によればこれは慢性気管支炎に伴つて粘液腺排出管の異常拡張したものと考えられているが, 自験例ではこれを認めた 25 例のうち 7 例に明らかにその周囲の血管拡張を認めたことは興味がある。この 7 例のうち 5 例は気管分岐部の右内側壁に認められ 1 例は右内側壁, 1 例は分岐部以外に認めた。次に穿孔および穿孔後の癥痕と考えられる所見を認めたもの 15 例のその位置をみると 8 例は気管分岐部の右内側壁, 1 例左内側壁, 1 例両内側壁, 他の 5 例のうち 4 例は上葉支口と上下葉支口の間気管支後壁に認められた。すなわちこれらの所見は気管支分岐部の右内側壁にもつとも多く次に多いのは上葉支口と上下葉支口の間気管支後壁であることがわかる。この気管支淋巴腺穿孔の 15 例のうち 9 例においてその癥痕部の中心は薄い粘液状苔を透して淡青色にみえる。これは明らかに気管支淋巴腺の炭粉沈着が透見せられるもので穿孔性癥痕と考えて差支えないものであろう。狭義の穿孔 2 例中 1 例は左上葉支口と上下葉支口の間気管支後壁に境界鮮明な気管支粘膜欠損があり淋巴腺の乾酪化せる組織が露出しておつた。この例は石灰化せる淋巴腺組織を喀出したことがあつた。他の 1 例は右肺に活動性空洞を有し気管分岐部の右内側壁に胡麻大の強く充血せる隆起を認めたもので後述する所見から考えると興味ある症例と思われる。以上のごとき気管支鏡的所見と他の臨床的所見との関係を検討してみると罹病期間, レ線所見 (空洞, 葉門結合像, 病巣の性状等), 排菌の有無, 化学療法の長短等となんらの関係をも認められぬようであつた。ただ喀血を除いた血痰は穿孔例に多かつた。重要なことと考えられるのは従来の臨床的な気管支結核 (すなわち気管支淋巴腺との関係をあまり考慮しない) と気管支淋巴腺穿孔との関係であるが気管支淋巴腺穿孔 15 例中いわゆる気管支結核の有所見者は 4 例 (36.3%) であるのに比して穿孔を認めない (粘液腺開口をこれに含める) 75 例中いわゆる気管支結核の有所見者は 30 例 (72%) であつてこのことから気管支淋巴腺穿孔はいわゆる気管支結核とあまり関係がないように思われる。すなわち気管支淋巴腺の穿孔と考えられる所見は接着感染による潰瘍の癥痕治癒とは全く別な機転によつて成立したものと考えられる。先に述べた癥痕の中心部が淡青色にみえることと併わせ考えればこの所見は気管支淋巴腺の結核性

変化が気管支粘膜へ浸透波及した結果であると考えることができよう。したがってこれらは相当以前おそらく初感染に伴うリンパ腺結核ではなからうか。しかし先述のごとく活動性 2 次肺結核に活動性のリンパ腺穿孔を伴った例もあることは興味がある。(4 結論: 気管支リンパ腺の気管支粘膜への浸透ないし穿孔は従来のいわゆる気管支結核とあまり関係がないこと, すなわち別個に成立したものと考えられる。

〔追加〕 平田覚・高橋新太郎・宇野勝丸・中島泰久・三浦昭彦・辛島匡士 (国療中津)

われわれはいわゆる初期変化群形成後に, 一部石灰化するリンパ腺が気管支内に穿孔して発病し, 切除により確かめえた 1 例を経験したので追加する。症例は 18 才女子, 集団検診で左肺門部に石灰化するリンパ腺を発見されたが, 心配ないといわれ, 普通生活を送っていた。約 1 年半後に, 発熱, 咳嗽, 喀痰等をもつて発病, 結核菌塗抹陽性で, 入院, 化学療法により好転, 肺切除術をうけた。切除標本をみるに右上葉気管支, B<sub>4+5</sub> が分岐する部で穿孔部を癬痕で被われた乾酪化リンパ腺を認め, その一部には石灰沈着があつた。一般に石灰化リンパ腺は, 心配がないといわれ, みすごされるが, 石灰化は乾酪化リンパ腺の一部にしか起らず, 本例のように気管支内に穿孔, 進展する可能性を考えると, 手放して心配ないとはいえないと思われる。

〔質問〕 山田剛之 (国療中野)

穿孔または粘液腺開口部の症状の確かなものはこの区別に問題なきも, 開口部の大きさや大でしかもその周囲になら変化なく穿孔とすべきや開口部とすべきやに迷うことあるも, かかるときの区別の仕方を教示されたい。

〔回答〕 粘液腺排出管は健康な気管支粘膜を針で突いたような所見で孔縁は平滑であるが穿孔の方はかなり大きい陥凹でその辺縁は平滑でない。なお生理的な陥凹と間違えることがある。

#### 149. 肺門リンパ腺結核の気管支壁侵襲 栗田口省吾・春原昭子 (東北大抗研)

われわれは現在まで結核剖検例, 結核切除肺のほか臨床的にレ線所見, 気管支鏡所見, 気管支造影所見等から肺門リンパ腺結核による気管支狭窄および穿孔例を確認してきたので報告する。肺門リンパ腺結核の気管支壁侵襲頻度は剖検例で肺結核 159 例中 2.5% で成人 2 例, 小児 2 例, 切除肺では 686 例中 1.8% で成人 10 例, 小児 2 例, 気管支鏡検査では 1.2% で成人 25 例, 小児 7 例であつた。剖検例の(1)は 1 才の男児で父母が肺結核で入院中のため BCG を接種したところ 1 カ月後になつて 38 度の発熱が続きツ反応陽性, 右肺門部に鶏卵大の濃厚陰影があり肺門リンパ腺結核と診断され外来で SM, INH を併用したが次第に喘鳴がおこりついで呼吸困難を起してきたので遂に気管切開を行つたが翌日

死亡した。当時気管支鏡で右主気管支は全く閉鎖し左主気管支のみ僅かに開通していた。剖検肺は気管分岐部で心臓と同等の乾酪性リンパ腺塊が認められこれによつて右主気管支が圧迫閉鎖されていた。剖検例(2)は 7 才の男児で Epituberkulose と診断されついで結核性脳膜炎を併発し SM 40 g を筋注したが死亡した例で剖検肺は左主気管支周囲のリンパ腺が全く乾酪化し B<sup>1</sup> の壁を破壊穿孔しその一部が気管支腔内に侵入していた。剖検例(3)は 45 才の男で結核性漿膜炎で入院し, 当時ツ反応陰性, G VII 号で入院 1 カ月で死亡した。剖検肺は急性粟粒結核症で右上葉支入口部および左下葉支入口部におおのリンパ腺が広く穿孔し気管支壁およびリンパ腺の一部が乾酪壊死に陥つていた。剖検例(4)は 27 才の男で左肺結核兼急性肺炎で死亡した例で剖検肺は左上葉 S<sub>1+2</sub> 起始部のリンパ腺が拇指頭大に腫脹し乾酪壊死に陥り気管支を圧迫閉鎖していた。以上 4 例中 (1) (2) はいずれも, 乳児および幼児の初感染にみられたもので, 初感染時にはしばしば肺門リンパ腺病巣が原発巣よりひどくまた長く続くことがある。症例 (3) (4) は重症な粟粒結核, 急性肺炎等体力の消耗しているさいに生じたものである。次に種々の病期の切除肺の中で認められたものは 686 例中 12 例でその組織像は (A) 乾酪壊死に陥つたリンパ腺が粘膜上皮下まで侵襲したもので, (B) その穿孔例でこれはいずれも化学療法前のものである。

(C) リンパ腺穿孔が粘膜の欠除をもつて治癒したものでリンパ腺はアントラニューゼが強く線維性硬化を呈しており気管支鏡下には黒灰色の休息性斑点として認められる。(D) リンパ腺穿孔部位が線維化して治癒したが気管支壁は特異性肉芽に陥り間欠的排菌をみた例である。

(E) 肺病巣が急性増悪を示した切除肺にみられたものである。(F) (G) はリンパ腺の気管支壁侵襲病変が治癒し粘膜下組織の線維性硬化をみた例で, 血管壁も犯されるので容易に出血する。(H) は気管支が完全に破壊され索状の癬痕となつたものである。次に気管支鏡で発見された 32 例について病型をみると活動期のものが 9 例, 休息期のものが 23 例であつた。活動期のものうち次の初感染例ではリンパ腺病巣が肺病巣の推移に大いに影響していた。すなわち, 症例(1)は 6 才の女児で咳痰, 38 度の発熱を訴え入院, 当時ツ反応陽性で左肺上野に不透明陰影があり, 左 B<sup>1+2</sup>, B<sup>3</sup> の欠損像および左主気管支の狭窄を認めた。化学療法で一たん軽快退院したが再び左全野に不透明化が認められたので再入院した。左肺は次第に透明化してきたが左主気管支の閉塞像があるので気管支鏡を行つたところ左主気管支に粘稠な痰が充滿し分岐部より 1 cm 下方に肉芽塊がありこれを摘出し組織学的に調べたところ特異性肉芽であつたが細菌学的には結核菌陰性であつた。ついで穿孔部は潰瘍となり後には全く粘膜に被われうすい白苔をつけるのみで

ほとんど治癒していた。症例(2)は9才の男児で8才の8月ツ反応陽性となり右肺門リンパ腺炎といわれ化学療法をうけたがその後小学校入学のため身体検査をうけ右上野に不透明陰影が認められ入院した。気管支鏡では右上葉支口が針孔大に狭窄していた。ついで右上葉支入口部後壁に穿孔が明らかとなり右上野の陰影は一部消失したが再び増大したので気管支鏡を行つたところ今度は右主気管支入口部内側壁に膨隆がみられ、穿孔が確かめられ遂に、全く癒痕化して治癒した。症例(3)は7才の男児で集検で初感染といわれ入院し3者併用療法を行い一たん退院したが再び右上野に不透明陰影を生じて再入院した。気管支鏡で右上葉支口 B<sup>1</sup>, B<sup>2</sup> にかけて肉芽がみられたがついで右上葉支口全般を閉鎖しついで間もなく癒痕となつた。以上3例のごとく肺門リンパ腺結核病巣の気管支穿孔は1カ所に限らず数カ所にもみられまたときを異にして次々に生ずることがある。3例とも全経過中結核菌陰性でことに第1例では摘出肉芽でも陰性であつた。化学療法下における穿孔は良い結果をもたらすものと思われる。また1つの穿孔が癒痕になるまで約6カ月を要した。

〔追加〕野口純男(日医大小児)

われわれも結核性、非結核性疾患132例の小児につき気管支鏡検査を施行した結果はすでに本学会で報告したように結核性無気肺症では24例中全例になんらかの変化を認め、うちリンパ腺穿孔と思われる所見を示したもの62.5%であり、また肺門リンパ腺結核では29例中22例76%に変化をみ、穿孔と思われる所見は31%に認めた。なお非結核性疾患では52例中24例(46%)にごく軽度の変化をみたが穿孔所見は全く認めなかつた。また、病理解剖学的にこの点を乳幼児結核屍27例について追求したところ、結核性病変を認めたもの15例(56%)で、この病変の型を結核結節型、肉芽潰瘍型、結節潰瘍型、排膿気管支型、乾酪気管支型、のごとく5型に分類し、それらの出現頻度をみると、型別では結核結節型(41.6%)がもつとも多く、部位別では肺門部気管支(52%)がもつとも高率であつて、病巣深度については、孤在性例において軟骨間部を中心とするものが71%で大部分であつた。結核菌は蛍光法によつて結核性病変が気管支内腔に曝露されている型にのみ証明した。リンパ腺との関係については4例(14.7%)に明らかにリンパ腺から病変が気管支粘膜へ波及している像をみ、乳幼児結核においてはとくに両者の病変の間には密接な関係があると思われた。

#### 150. 結核患者における赤血球沈降速度に関する研究 第I報 ツベルクリン添加赤血球沈降速度について 秋庭功(北大山田内科・富士製鉄豊浦療)

(1)研究目標。結核症で赤血球沈降速度を特異化しようと試み、チトラート血液に旧ツベルクリンを加えて研究し

た。(2)研究方法。臨床研究では628例の結核患者に877回、健康者35例および非結核患者20例につき行つた。チトラート血液3.5ccを2分し、一方に2,000倍ツベルクリン液0.1ccを加え、他方は対照としてツ液加えず、それぞれ24時間まで13回測定した(以後前者をツ加赤沈、後者を非ツ加赤沈と称す)。判定は、非ツ加赤沈より促進または遅延する程度により(+)、

(+), (-), (=)とする。Middlebrook-Dubos氏感作赤血球凝集反応は、人O型赤血球、磷酸緩衝液加生食を用い、喰菌能はほぼ大谷氏の原法により、島田氏反応は原法によつた。ツベルクリン皮内反応は24, 48, 240時間後測定した。血漿蛋白は、赤沈24時間後上部の血漿をとり、おのおのにつき濾紙電気泳動法により総蛋白量、各分層量、百分率、A/Gおよび、それらの変化との関係を追求した。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ベロナール、ベロナールソーダ緩衝液pH 8.6、洗色はAmidoschwarz 10Bを用いた。(3)研究結果。I.臨床的成績:(i)健康者では、陽性率11%、非結核患者では陽性率10%にすぎなかつた。(ii)肺結核患者では、(+):3%, (+):43%, (=):4%, (-):50%、性別では男57%、女38%であつた。(iii)肺結核症X線所見との関係を岡氏の分類によりみると、(+):肺炎型結核症、重症肺結核症(ことに非常に広い病巣を有するもの)および均等収縮性肺結核症に、(+):粟粒結核症、肺炎型結核症、有誘導気管支性浸潤型結核症、重症肺結核に(ことに重症空洞性に)、(-):慢性撒布性結核症、硬化性結核症、胸廓成形術後、肺切除術後に比較的多かつた。岩崎氏の分類では、(+):重症空洞結核、新肺炎型結核、

(=):重症空洞結核に多くみられる。(iv)病態からすると(+)(=)は重症・中等症に多く、(+ )は中等症、(-)は軽症において増加している。(v)抗結核剤との関係;抗結核剤投与前の患者では、(+ )14%, (=)18%, (+)59%, (-)9%であり、投与期間ながくなるにしたがい、病態軽快につれ陰性者が増加する。使用法では大差なく、PAS・SM・IHMSの3者併用群では軽快率上昇とともに陰性率大であつた。(vi)臨床所見とは、平熱のものに(-)、有熱のものに陽性が多く、咳嗽、喀痰ないものに(-)、あるものに(+)(+)(=)が増加し、排菌についても同様であつたが、肺活量とは著明な関係なかつた。II.作用機序に関する研究:(i)赤沈値との関係;非ツ加赤沈値とツ加赤沈との度数分布は、カイ自乗分布で最頻値は60分では10mm前後にあるが時間の経過とともに、(=)(+)(-)の順に非ツ加赤沈値の低いものより高いものの方に移行する。(ii)ツ反との関係;24時間値は関係なく、48時間値では、弱反応のものは(-)が多く、強反応のものは(+ )が多い。ツ反応疑陽性・陰性

のものには (+) (=) はなかつた。ツ反応が 24 時間より 48 時間の方が大きいものでは、(+) 群では 240 時間後ツ反が残存しているものが少なく、(-) 群では逆に消失しないものが多い。48 時間の方が反応小さいものではこの関係は逆である。(iii) 感作赤血球凝集反応との関係；高凝集価のものに (+) が多く、低凝集価のものに (-) が分布している。(iv) 島田氏血清反応および、白血球喰菌能とは関係なかつた。(v) ツ加赤沈と非ツ加血漿蛋白およびツ加血漿蛋白との関係；a) 著明な相関を有するもの： $\alpha$ -glob. 分層量は (+) 群に少なく (-) 群に多く、 $\alpha$ -glob. 分層量減少率・血漿蛋白量減少率は (+) 群に小さく、(-) 群に大きい。fibrinogen 分層率の変化は (+) 群減少、(-) 群増加の変化をする。b) 軽度の相関あるもの：血漿蛋白量、 $\beta$ -glob. 分層量、A/G の変化、albumin 分層量の変化、 $\beta$ -glob.  $\gamma$ -glob. 各分層量の変化、albumin 分層率の変化、 $\beta$ -glob.  $\gamma$ -glob. 各分層率の変化。c) 関係ないもの：上述外の分層量・分層率・分層量の変化。(4)総括。ツ加赤沈と血漿蛋白の関係は、ツベルクリン添加により、(+) 群では (-) 群より変化が起るのが少ないことが注目される。赤血球凝集反応との相関、凝集期沈降速度の増加をも考えるとき、(+) 群血漿では ツベルクリン添加により赤血球凝集反応と類似の現象が起り、そのために凝集期沈降速度が増加し、またそのさいにツベルクリンが使用され、そのためにツベルクリンが血漿に及ぼす変化が起らないでしまうと考えられる。さらにこの機序を考えるには、ツ反応の反応様式との関連、喀血・血痰・虫垂突起炎等発生時に突然 (=) に転化例の観察されたことも考慮される。以上の諸点、および既記の臨床成績とを考えると、ツベルクリン添加による赤血球沈降速度は、多分に結核に特異的な因子に関連することが考えられる。

#### 151. 肺結核患者の皮膚温について 笹本修吾・永沼久太郎 (東大分院内科)

(1)研究目標：皮膚温は生体内条件と外界の環境条件に影響され、体温調節面のうちでとくに物理的温熱放散の重要な目標であり、種々疾病時においてこの皮膚温の変動が起ることは一部明らかにされている。演者は肺結核患者の皮膚温を全身部位および数カ所の測定代表点を選び測定した。すなわち一定環境条件のもとで、肺結核患者で腋窩温が平熱および微熱のあるもののおおの数をその全身皮膚温および平均皮膚温を測定・算出して皮膚温の分布を考察、また種々の環境条件下で胸廓成形術等の胸部手術が術側皮膚温へ及ぼす影響等を術後患者について測定して次の知見を得た。(2)研究方法：島津式 T 3 型携帯用電位差計式温度計を用い導子を軽く測定部に接着した。皮膚温の測定点および平均皮膚温の算定は全身の 27 点を選び、測定室条件を考慮した患者は裸

体安静臥位として測定を実施した。(3)研究結果：健康成人対象例の男・女で全身皮膚温のおおの平均値および 5%, 1% の棄却限界をだし、次の肺結核患者群との間について比較検討を加えた。平熱群の結核患者男女等いずれも軽症および中等症のもの数例を選び皮膚温を測定すると、対象例との間におおの数の部位に統計的に有意差を認めたと、平均皮膚温は有意差なく平熱群の全身皮膚面よりの温放散は正常と推定された。ついで結核性微熱患者の男・女両群について測定すると男子は軀幹部および 4 肢部に高値で、女子は軀幹および 4 肢部に高いが手部には有意差を認めない。しかし男・女ともその平均皮膚温は高値で有意差があり、微熱群では皮膚面よりの温放散は高い結果を得た。しかし男・女について部位別に差異を認め、これは測定点を代表点として選ぶとき考慮に入れる必要があるものと思われる。すなわち微熱群では全身皮膚面よりの温放散は体内温の産生とともに高まっておりその機序は一部は発熱による皮膚末梢血管の血流増加や拡張により温放散を行っているものと思われる。微熱の薬物分析法(Holló u. Holló-Weil Test)を実施したときの感染性(結核性)および神経性(体質性)微熱の皮膚温を軀幹および 4 肢部の数点を選び測定すると、前者の微熱ではアミノピリンで軀幹部および 4 肢末梢部とも皮膚温は上昇し、とくに後者に著しく、一方阿片剤を用いたときは変動が少なく、これは末梢血管に拡張的に作用するアミノピリンがこの結核性微熱患者の皮膚面よりの温放散に与るものと思われる。後者の微熱では両薬剤に対する皮膚温の反応は著しくなく、皮膚温の方より考察しても中枢性の温熱抑制のためと推定される。総じて発熱時における皮膚温は適応症候群より考察しても生体反応の一指標として重視され、その発熱極期においては皮膚温は高まるもので、微熱時にもこの測定より矢張り温放散は高まりとくに 4 肢部に著しい結果をえたことは皮膚面よりの放熱を末梢血管系に求めている理由で、結核性微熱群では血管系の反応が解熱剤に過敏となり薬物分析試験でとくに末梢血管に作用するアミノピリンによく反応していることはこの事実を裏付けるものと思われる。胸廓成形術後の種々環境温における左右皮膚温の差異について、水銀体温計による腋窩検温では術側の体温は普通低下するといわれているが、また変動種々であるといわれ定説がない。また肺結核患者では健康者に比し左右差が著明で片側病側が高いというが必ずしも一定しない。演者は胸廓成形術後患者 20 数例について腋窩検温と皮膚温との関係について考察、水銀体温計での腋窩検温では術側の低い例が多く、また等しい例および高い例もあり、皮膚温で軀幹部(胸・背部)および上肢部の 11 点を選びその左右差を比較すると、術側では健側とくらべると皮膚温は低くまた部位別によつて差異もあるが総じて皮膚温において

は術側軀幹部がとくに低下しているものが多い結果を得た。これは手術のための胸廓変形が種々の皮膚温変動因子に関与し、とくに皮膚血流状態の変化、術後患者の自律神経系の変動および胸廓の呼吸抑制による運動不十分等の諸因子がこれに影響するものと思われる。(4)総括ならびに結論：環境条件を一定にして平熱群の肺結核患者の皮膚温を測定し男・女おのおのの皮膚温は正常人と推計学的に有意差はない。ただし数点に変化があつた。微熱群では男・女おのおのに部位別に有意差がありその皮膚温は高く、また平均皮膚温は正常人より著しく高く皮膚面よりの温放散が高まつている結果を得た。薬物分析で感染性(結核性)微熱ではアミノピリンで皮膚温は高まるが、阿片剤では著しくなく、他方神経性(体質性)微熱は両薬剤で皮膚温の著しい変動はみられなかつた。種々の環境条件下で胸廓成形術患者の術側皮膚温を軀幹および上肢部の11点を選び測定すると術側の皮膚温は健側より低下していた。また部位別についてみても術側軀幹部および上肢部に差異が認められた。

**152. 超音波による肺疾患診断(第1報) 超音波の肺病巣伝播一特に肺結核症について** 中谷朝之・石原啓男(國療清瀨病) 林周一・和賀井敏夫(順天大外科) 内田久郎(日本無線)

超音波による肺疾患診断とは、現在工学関係等で使用されている超音波探傷法(工業部面にては、レールの検査あるいはシャフトの検査、または魚群探知機等)の医学分野への応用の1つであり、わが国にては1950年頃より順天堂大学において、実験がはじめられ、超音波探傷法はX線と異なつた人体組織の分析が可能、ならびに人体に無害なることが確認され、すでに脳腫瘍、乳腺腫瘍、胃癌、胆石症、脳膜下血腫の診断等の報告を行っている。今回われわれは胸部疾患の新しい理学的診断の1つとして超音波探傷法を肺疾患に応用した。元來、肺組織は超音波検査の対照としては、もつとも困難であり、かつ全く前例のない試みであり、われわれは種々の実験により診断の可能性について検討を加えてみた。——超音波とは耳に聴える音の周波数より高い周波数の音(16KC/S附近以上)で、この特徴は、物体中を伝播するさい、鋭い指向性を持つことである。すなわち周囲四方には音が伝播せず、1方向のみに進む性質がある。パルス法による超音波探傷法とは、電氣的に作られたインパルス水晶振動子(発信子)により、超音波インパルスとして物体に射入した場合、超音波伝播途上に傷等のごとく音響インピーダンスに差のあるところがあると、その部より反射波(エコー)が起り、これが振動子(受信子)に受信され、レーダーと同様の反射方式で、ブラウン管上に描かれる方法である。したがつてわれわれの実験も、振動子を直接胸壁上あるいは肺組織に密着させ、予めXPにて予想される部に向つて超音波を射し、ブラ

ウン管上に現われる像を普通写真にとり分析検討した。装置は日本無線製USF-5C型の改良型、使用周波数1, 2.25, 5, 10 MC/S超音波発信、受信のための医学用特殊振動子使用。基礎実験として剖検肺、切除肺ならびに犬を用いた種々の臨床例を検討した。実験結果①基礎実験：犬の健康肺を開胸露出して肺表面より直接検査すると肺表面浅部で小さな反射波(エコーと呼ぶ)が起るのみで、超音波は急激に減衰して肺深部までは伝播しない。胸壁上より検査すると超音波は胸壁を伝播し、皮下組織筋膜等よりそれぞれ小さなエコーを発しながら、肺肋膜に対し急激に減衰する。このさいの肺肋膜エコーは急激に振動しながらブラウン管上を前後に移動する特殊なエコーである。これに対し実験的に犬に肺水腫を起させ1~2度(Jordan)に達すると超音波は肺内部に伝播し、小さなエコーを発する。固定済切除肺の場合、結核性空洞においてその空洞壁より著明なエコーが現われ、結核腫においてもその壁が鋭敏に反射を起す。このさい空洞ならびに結核腫内部からのエコーはみられず、この点肺腫瘍においては腫瘍実質から起る不規則ないわゆる癌性エコーが検出された。新鮮切除肺に送気しての検査でも同様で、超音波は結核病変の肋膜面に及んでいる部より伝播して空洞壁よりエコーが得られた。②臨床検査例：膿胸患者において胸水貯溜部をその側胸部より検査すると超音波は胸水ならびに圧縮された肺組織を伝播し、心臓にあたり、搏動性の心臓エコーが検出されるが、胸水貯溜部より上方の部では肥厚せる胸壁肋膜よりのエコーのみで超音波は内部には伝播せず、この場合自然気胸切除術直後等でも同様であり壁肋膜面で全部反射する。この点肋膜腔における空気存在は超音波伝播に大きな影響をもつ。肺結核症患者でXP上空洞のある患者の場合、標本実験と同じく空洞様エコーが現われた。またXP上陰影の均等な上葉炎において、空洞様エコーがえられ、肺切除術により空洞を確認した例がある。以上の検査可能な例の手術所見において肋膜癒着のほとんどない例もあり、胸壁上よりの検査には肋膜癒着は必ずしも必要としないように思われる。また一方XP上ほぼ同様な所見を示しながら、超音波が肺病変部に伝播しないで肋膜面で反射減衰してしまうこともしばしばみられ、これらは病変部周囲に、超音波伝播を阻止する要素があるものとみられ、追求中である。肺腫瘍患者においても同様標本実験でえたごとく、不規則な腫瘍実質からの癌性エコーを検出することができ、診断が可能かと考える。〔結び〕われわれは1, 2.25, 5, 10 MC/Sの超音波インパルスを胸壁上より肺内部に射して、肺結核病巣、肺腫瘍病巣よりのエコーを検出することに成功した。今回の実験において、超音波の肺内伝播では肺内に圧縮、炎症、新生物等の病変が発生し、肺内含気量の減少が1つの条件で、臨床的には、これらの病変が肺肋膜近く及ぶこと

ならびに肋膜腔に空気の存在せぬこと等が必要と考えられる。以上より 2, 3 の条件下には肺疾患に対する超音波診断法もさらに検討する価値あるものと考えられ、また一方肺検査にもつとも適切な周波数、振動子等の改善も検討中である。

〔質問〕 沢竹宗美 (奈良県天理結研)

①空洞の性質によつてエコーの出現に差異があるか。②肋膜肥厚が著明なものは胸壁と病巣のエコーの間にさらに他のエコーが現われるのではないか。③レ線像に現われない病巣を切除標本で発見することがときどきあるが、この種の病巣の発見に超音波方法を使用して効果を得られるや否や。

〔回答〕 石原啓男

①現在のところ空洞の性質までの分析は行っていない。②胸壁より肋膜に達する間に、皮下組織筋膜等より小さなエコーはみられるが、肋膜エコーは呼吸とともにブラウン管上を前後に動く特殊エコーである。③現在の段階は X P 上典型的なもののみを対照としているので、X P 上で発見できず、超音波検査で発見したという例はない。今後例数を重ね、さらに肺検査最適周波数の選定振動子の改良等を検討中である。

### 153. 結核発病に關する精神的因子の研究 (第 5 報) 結核発病に關する結核患者の性格特徴について 渡辺庸尚 (國療八事)

私は國療八事において、入所中の患者に精神分析を行つて、治療と同時に結核発病に關する精神的因子について考察し、結核患者の Genotype を明らかにして、さらに今後の結核患者の精神療法に資そうとした。I. 対象：(1)國療八事に入所中の患者で面接に耐えうるものから無選択的に選んだ。総数は 1953 年 5 月より本年 4 月までに分析を行つた 100 例 (男 80, 女 20) である。(2)対照とした健康者は無選択に選んだ結核患者の同性の同胞で、そのうち、患者が発病したと同じ年齢以上に達したのみを選んだ。対照者の数は男 30 例である。II. 方法：(1)現在の入所中の患者の行動と、それに影響を及ぼしたと思われる心理的身体的条件を調べた。(2)結核発病直前の心理的葛藤の有無および発病までの心理的過程それに伴う身体的 (X 線所見, ツ反, その他の身体的所見)過程を調べた。(3)さらに遡つて、胎生期の環境から発病前にいたるまでの諸種の環境による Personality の形成を発達心理学的に調べた (胎生期および乳幼時期のことは両親との面接によつて聞いた)。(4)結核に關する遺伝的關係を調べた。その面接の方法は普通による対話から進んで、精神分析学の要領に従つて、できる限り無意識の世界にある Komplex を究明しようと測つた。なおその成績は先に 4 回に渡つて発表したが、今回は(2)の項目についての性格に關する研究成績を述べたい (ただしこの記述は主として男の症例に關するものである)。

ここでいう性格は単に臨床的記述的のもので、心理検査によるものではない。なおその性格は心理的環境とともに、発病前の特殊な状況に順応できず、結局結核発病にいたつた行動を規定づけるものである。そしてかかる性格はわれわれが直接患者を治療するにあつて留意を要するものである。しかし結核患者の人格とか性格は千差万別であり、その人格および性格の全貌を明らかにするのはほとんど不可能のように思える。私の研究によつて知りえた性格はその一部にすぎないと思う。III. 成績：調べたのは自主性、調和性、決断力、抑制力、持続力等の有無および敏感か鈍感か、温情的か冷胆か、明朗か陰気かの 8 つの性格、特徴および Jüing の外向性内向性である。これを (+) (-) (±) の 3 に分けて比較した。(+) はたとえば自主性でいうと自主性のあるもの、(-) は自主性のないもの、以下同様であるが、敏感以降の性格特徴では敏感、温情的、明朗、外向性が(+), それに対するものが(-)で、できる限り(+)(-)のいずれかに入れたがいずれにも入らないものを(±)とした。(1) 80 名の男の症例についてみると、自主性調和性等の社会的性格反応では(+)(-)の間にはほとんど差がない。それに反し直接意志能力を表わす決断力抑制力持続力では持続力を除いて(+)(-)の数が多し。氣質的なものでは敏感、温情、陰気のものが多い。外向性、内向性については内向性の数がわずかに多い。(2)この 80 例と対照 30 例とを比較すると結核患者はその健康な兄弟より、敏感で、自主性、調和性、決断力、持続力を欠くもの % が多かつた。なお外向性では両者に差はなかつたが、内向性では患者の方が高率であつた (なおこれらの差は 2 つの比例数の差の標準誤差の公式により検べた。以下も同様である)。(3)第 1 報において、特殊な Situation に順応できず結核発病に直接影響を与えた因子を近因として発表したが、この近因別に以上の性格特徴の分布をみた。近因が失恋であるもの男 9 例では、敏感で、決断力、持続力、抑制力等いわゆる意志の弱いものが多いが、他の結核患者一般の性格特徴とくらべると、すなわち失恋の 9 例についての成績と、全症例 80 からこの 9 をひいた 71 例の成績とくらべると、差のあるのは抑制力の欠乏である。近因が失恋であるもの女 8 例では、男子に比べて決断力に富むもの、非調和性の性格特徴のものが多かつたが、敏感なことは男子と同様であつた。近因が家庭不和によるもの男 18 例では、敏感なもの、内向性性格のものが多いが、他の結核患者一般とくらべれば差はない (以下差とは全症例 80 例のうちその群に属するものとそれを除いた残り全部との比較をいう)。近因が父母の死である男 14 例では、差があるのは調和的温情的であるものが多いことである。比較的明るく決断力に乏しいことも目立つていた。職場での葛藤によるもの男 8 例で



は抑制力の強いことを除いて差はない。近因が経済的困窮である男 14 例では差を示すのは決断力がなく陰気な内向性性格のものが多くということである。IV. 結論：結核患者の性格は千差万別であるが、結核発病に影響を与えたと思われる性格をみると、患者の健康な兄弟との間に、自主性、調和性、決断力、持続力、敏感、明暗等の性格特徴および Jüing のいう内向性性格について差がみられる。また発病の近因別にかかる性格特徴の分布をみても差がみられる。結核患者の心理療法にあたっては常にこうした事実を看過してはならないのである。

#### 154. 結核素質に関する研究 (続報) 平林隆夫・永島真佐恵 (慈恵大内科)

[研究目標] 結核の発病が感染後の個体によつて著しく不均一であることは、結核の発病し易い個体的因子に基づくものと思われるから、いわゆる結核に罹患し易い素質の現われを発病以前から診断するために結核素質と思われる体質上の特徴を見出すことを目的とした。[研究方法] 前回 (第 32 回日本結核病学会総会, 昭和 32 年 4 月) と同様、結核性負因すなわち、本人の結核ならびに尊属 3 親等以内の結核家族歴と個体の形質に現われた特徴との間の関係を調査した。背部皮膚色素の不完全脱失斑, Leucoderma phthisiotropicum— (白斑) と肩胛部皮膚色素の多発性沈着斑— (色素斑) とはたがいに独立的な結核素質の現われであることは既報の通りであるが、今回は胸部とくに上背部皮膚の局所的血管拡張— (血管拡張), 項部の単純性血管腫様の紅斑— (紅斑), 副乳, 頸腺, 扁桃腺その他について調べた。総例数 3,671 家系, そのうち結核患者 920 例, 健康者 2,751 例である。[研究結果] 1) 白斑, 色素斑についてのその後の成績: 白斑が結核性負因を現わすものであり, 本人が結核でなくても白斑を有する者には 3 親等以内に結核家族歴を有する場合が多いことは, 既報のごとくであるが, 結核家系に属する者でもある種の結核素質を継承していない者もある訳であり, かかる場合にも白斑その他が素質の有無を知る上を手掛かりを与えるものであり, たとえば結核家族歴を有する者で, 白斑陽性の場合, その本人に結核があることが著しく多い。すなわち, 家族歴保有者で白斑ある個体の診断には慎重を要する。また家族歴のない場合でも白斑や色素斑のあるものに発病の公算が大であり, かかる者に素質が継承されていることが考えられる。2) 皮膚の血管拡張: 皮膚静脈の拡張が結核の症状であるように考えられたこともあつたが, 皮膚血管の拡張は, 健康者で 71.4 %, 結核患者で 79.4 % にみられ, 此所の所見では結核の症状であるとは考えにくく,

しかるに明らかに本人の結核と関係があり, とくに結核家族歴を有する者に多く, 結核素質の現われである白斑あるいは色素斑と, この血管拡張を併有する者に結核性負因がもつとも濃厚である。さらにまた, 白斑, 色素斑, 血管拡張の 3 つを併有する者に結核患者および家族歴保有者をもつとも多いから, 血管拡張は, 結核素質の現われの 1 つであると考えられる。次に白斑と色素斑は既報のごとく, たがいに独立した結核素質の現われであつたが, 血管拡張は白斑と同向性を示し, 色素斑とは独立的である。3) 項部の紅斑: 項部および後頭部の紅斑は健康者で 15.5 %, 結核患者で 24.0 % にみられ, 詳細に検討すると矢張り, 結核の症状ではなくかえつて結核家族歴と一見異向的な傾向がみられるが, 結核家系中の者では家族内感染でなく発病した者に, 矢張り紅斑が多い傾向が認められ, またとにかく, 家族歴のいかんに関せず, 発病した者は現在までに発病しなかつた者にくらべ紅斑を有する率が高いから家族歴とは一見異向的な紅斑も結核素質の現われであると考えられる。しかし紅斑は白斑, 色素斑, 血管拡張のいずれともそれぞれ独立的であり, またこれら 4 つの徴候の中では, 同向するものより, 独立的なものを併有する方が罹患率が高いし, とくにこれらの徴候を数多く有する者に罹患率が高いようである。4) 副乳: 副乳と結核素質との関係は従来, いろいろな意見があるが, 左右いずれかあるいは両方に明瞭な副乳を有する者は, 健康者 13.7 %, 結核患者 8.8 % にみられ, これを有する者には, 明らかに発病者の頻度が少ない。5) 扁桃腺: 扁桃腺肥大と結核素質との関係も従来調査があるがその肥大の程度別に比較してみたが発病者の率に著しい差を認めない。6) 頸腺: リンパ腺腫脹と結核とその症状との関係は従来も調査があるが頸部リンパ腺, 左右いずれかあるいは両方に大豆大以上に触知する場合は健康者 36.3 %, 結核患者 29.5 % であり, 一応, 発病頻度が少ない傾向が認められる。なおこれらの徴候は, 陰陽性を決める程度の選定によつては差を示す場合としからざる場合があるので陰陽性の尺度の判定からして詮衡してかかる必要があると思われる。[結論] 1) 結核素質を視診, 触診上容易に識別しうる形質上の特徴の中に探し求めてみると, 前回の白斑, 色素斑の他に, 皮膚血管の拡張, 項部紅斑の有無およびそれらの組合せによる方法は結核あるいは結核性負因の診断に有用である。2) 明瞭な副乳や, 大豆大以上の頸腺の触知は結核と異向性であり, 扁桃腺肥大は結核素質と明らかな関係を認めない。

## 病 理 解 剖

## 155. 肺結核病巣の病理細菌学的形態と乾酪化物質の生化学に関する研究 浜野三吾 (国療村松晴嵐荘)

外科的に切除した肺結核病巣において病理学的細菌学的に種々の状態の乾酪化組織が見られるが、私は結核病巣の病理学的変化のそれぞれの過程をその組織の生化学的成分の変動の面から研究した。〔研究方法〕乾酪化組織は一般に均等な状態にあることは少なく、線維の残存をはじめ軟化、液化、および石灰化等種々の状態が混在しており、したがって単一病巣を系統的に分析する方法では構成因子の特徴を表示しえない恐れがあるので私はいくつかの生化学的成分を限定してそれらの測定を試みた。資料については手術によつてえた乾酪化組織で 1 g 以上の重量を有するものを対象とした。採取した乾酪化組織は数倍の蒸留水を加え、ポッター氏ホモジナイザーにより磨碎し線維を除去し、その前後の乾燥重量から水分量および線維量を推定した。ついで乾酪化物質の懸濁液について総窒素、および脂肪を定量し、その除蛋白濾液について無機磷、Ca、残余窒素量等を測定した。測定方法は表のごとく脂肪は隈川、須藤法、総窒素および残余窒素はマイクロケルダール法を用い、磷酸については乾酪物質を多量に採取しえた場合はシュナイダー法により、核酸磷およびリポイド磷を分画測定した。シュナイダー法による磷酸分画を施行したものは 31 例である。磷酸分画については硫酸灰化し、Fiske-Subbarow 法により比色定量した。Ca は E.D.T.A. 法、Phosphate 法、Dotite N.N. 法、柳沢法等を使用した。なおその組織の一部について病理組織学的検査および細菌学的検査も行い、その所見と術前の経過についての X 線学的所見とを参考にした。〔成績〕以上の生化学的測定を実施した全症例は 84 例であり、これを乾酪化物質を採取した病巣の病理学的所見およびその経過に関する X 線学的所見に基づき、つぎの 5 型に分類した。A) 被包巣：32 例 (培養陽性 2)、ただし高度の石灰沈着のあるものは除外した。B) 軟化被包巣：16 例 (4)、 $\frac{1}{2}$  以上の軟化崩壊組織を含む被包巣。C) 空洞：14 例 (14)。D) 新しい濃縮空洞：12 例 (6)、これは切除直前までは X 線上空洞性透亮がみとめられながら、切除した病巣では乾酪物質が充満していたものである。E) 濃縮空洞：10 例 (2)、これは既往に空洞性透亮がみとめられたが手術直前には充実性陰影を呈し、病理組織学的にも線維組織がほとんど残っていない病巣である。D) と E) の乾酪物質は一般に均等な外観を有している。この各群の病巣内結核菌の培養成績は表のごとくである。つぎにこれらの乾酪物質の構成

因子の測定値を各群ごとに平均すると表のようになる。乾燥重量からみると空洞と新しい濃縮空洞以外では水分量には差がない。しかし線維性残渣は被包巣、軟化被包巣に多く約 10% を占めている。無機磷は被包巣および濃縮空洞に多く、Ca もまた同一傾向にありその間に相関がみとめられる。Ca 量は平均値では無機磷値の約 2 倍を示している。この無機磷は磷酸カルシウムのものであるが Ca が無機磷の約 2 倍の値をとるものはほぼ半数にすぎないのであり、このことは磷酸マグネシウムの存在によるものであると考えられる。総窒素量は空洞例では減少しているがその他では大差ない。つぎに脂肪およびリポイド磷の量の変動はほぼ同一の傾向を有し、両者ともに空洞例では減少しているが、濃縮空洞ことに新しい場合には増加している。核酸は微量にみとめられるが空洞では多い。非蛋白窒素も同様に空洞において多く、したがって総窒素と非蛋白窒素間の比率もまた同様の傾向を示す。以上の成績を被包巣、軟化被包巣、空洞、新しい濃縮空洞、および濃縮空洞の順に空洞を中心としてこれらの構成因子の規則的な変動がみとめられる。〔結論〕乾酪物質の化学的組成を検索するには組織化学的方法と生化学的方法とがあり、前者は分布状態を知りうるが定量的でなく、後者は資料が少量では測定が困難であり、大量の場合には各種の組織が混在するため、諸因子の定量値の偏差が高くなる欠点を有する。この研究成績においても同様の傾向がみられる。しかし肺結核病巣の病理学的形態が被包化、軟化、ついで洞化、さらに濃縮へと推移する場合に、その各過程における乾酪物質の化学的構成因子の変動については洞化過程では、非蛋白窒素、核酸が増加し、脂肪は減少するが誘導気管支が閉塞し、空洞が濃縮する過程にあるときにはまず脂質が増加し、非蛋白窒素、核酸が減少し、ついで水分が減少、Ca が増加する。これらの化学的所見は病理学的な変化の推移とよく一致する。

〔質問〕岡村昌一 (阪府立羽曳野病)

術前に X 線写真で透亮を認めても肋膜癒着を剝離したり手術の侵襲によつて術後の病巣に内腔を認めがたい場合がよくあるので、新しい濃縮空洞と決定するには疑義がある。

〔回答〕私は手術直前に X 線上空洞性透亮像を認め、切除標本で乾酪物質が充満している症例を新しい濃縮空洞とみなした。

156. 結核性病巣の乾酪化機転について 青木幸平・磯部喜博・大家隆金 (国療比良園)

昭和 28 年以降、われわれは結核性病巣の乾酪化機転を明らかにしようとして種々基礎的に検討しているが、今回はそれらの成績を総合して結核性病巣の乾酪化に関するわれわれの見解を述べたいと思う。われわれは、切除肺の結核性病巣と実験的家兎肺結核性病巣について、種々考察した結果、結核性病巣の乾酪化は、まず局所に壊死がおこること、次に形成された壊死物質の分解が抑制されること、および病巣被膜の透過性が著明に減弱していること等により招来されるのではないかと考えるにいたつた。そこで、このような考え方を確かめる目的で、われわれは次のような 3 つの実験を行つた。すなわち、まず壊死を起させる因子について検討し、ついで壊死物質の分解を抑制する因子や、透過性の減弱した病巣被膜を形成せしめる因子等について検討した。壊死を起させる因子については、実験的に結核症を惹起せしめると、壊死物質を含む普通にみられる乾酪巣が形成されるが、化学薬品や異物刺戟あるいは、蛋白分解酵素の注入等により組織の壊死を起させる場合には、生じた壊死物質は比較的早期に吸収されるのであつて、壊死形成因子のみでは乾酪化は招来されないのである。次に、壊死物質の分解を抑制する因子については、既に度々報告している通りであるが結核菌体、乾酪性物質、ラノリンおよびラード等から抽出した各種の脂質画分について検討してみると、諸種蛋白分解酵素の作用はそれらの画分のうち、エーテル溶性の脂質により抑制されるのである。エーテル溶性のこのような脂質を用い、スライドのような組成を有する物質を作成して、家兎の皮下や犬の筋肉内に注入してみると、エーテル溶性の脂質を単独に注入しても、短期間で吸収されて、とり立てて述べるほどの変化は残らず、またトリプシンや筋肉ホモジェネートを同時に注入すると、かなり多量の壊死物質ができるが、その壊死物質をとりまいて形成される被膜は透過性が高く、5 週間ないし 3 ヶ月後にはほぼ完全に吸収されてしまう。以上で判るように、壊死形成因子と壊死物質の分解抑制因子との 2 つが揃つただけでは招来されないのである。透過性の低い病巣の被膜の形成には、山本、石川らとともに既に報告しているように、結核菌体中のクロロホルム溶性の蠟様物質が大きな役割を演ずるのであるが、われわれは今回さらに窒素を含みぬ蠟様物質についてもこの点を確かめたいと思つて次の実験を行つた。すなわち、スライドのような方法により抽出したクロロホルム溶性の蠟様物質を用いて、次のスライドのような組成を持つ物質を作り、これを家兎の皮下や、犬の筋肉内に注入してみた。その結果、蠟様物質を単独に用いる場合には、小結核結節様の変化が生ずることもあるが、それらは凡て比較的短期間で吸収されてしまう。また、トリプシンと筋肉ホモジェネートを同時に注入してみると、結核病巣に特有な透過性の乏しい被膜を持つ壊死巣が形成され

ることもあるが、その場合に生ずる壊死物質は量的には少量である。これは、生じた壊死物質の分解吸収がかなり進んだ後に、初めて透過性の低い被膜が形成されるために、壊死物質の量が少ない結果となるのだと考えられる。また、スライドに示す組成 4 および 9 のように、壊死形成因子を強く作用せしめる場合には、壊死物質は液化して空洞が形成されるが、このこともまた前述の理由によるものと考えられる。すなわち、壊死物質の形成因子と透過性の乏しい被膜の形成因子との 2 つが揃つただけでは、典型的な乾酪化は招来されないのである。以上に対し、前述のような 3 つの因子が 3 つとも揃つている場合、すなわち、スライドに示す組成 5 および 10 のような物質を注入する場合には、結核性病巣にみられる乾酪巣と、病理組織学的にも組織化学的にもほぼ同様な所見を呈する壊死巣が形成されるのであつて、このことから、当初われわれが想定した 3 つの因子が、乾酪化の招来に必要にして十分な諸条件であることが実験的にも明らかに証明されたのである。以上の諸成績から、結核性病巣の乾酪化過程について考察してみると、まず最初に、結核菌に対する組織反応として細胞浸潤が起り、ついで滲出性細胞が次第に壊死に陥るとともに、壊死巣内に現われるエーテル溶性の脂質による壊死物質の分解抑制と菌体脂質中のクロロホルム溶性の蠟様物質による透過性の乏しい被膜の形成とが平行して進行し、その結果として壊死物質が、化学的、とくに酵素化学的に一種の平衡状態に達して乾酪化するものと考えられるのである。

〔追加・質問〕 堀沢真澄（舞鶴共済病）

〔質問〕 結核病巣は通例類壊死の過程から壊死に陥るのであるが、類壊死と乾酪化との関係について意見を伺いたい。〔追加〕 脂肪変性を伴う類壊死の過程は乾酪化現象にはきわめて重要であつて、これによつて細胞崩壊後自家融解蛋白分解酵素はその作用が阻止されるのであつてこの意味で病巣がただちに壊死に陥つて脂肪変性のみられぬ山村氏病巣が軟化融解し易いのは当然である。

〔回答〕 青木幸平

Nekrobiose という現象であるが、われわれは、Nekrobiose というのは、細胞浸潤がおこつてから乾酪化をきたすまでの過程の状態を表現したものであると考えられる。すなわち、壊死という言葉の中に Nekrobiose をも含めているつもりである。したがつて、乾酪化にさいして重要なのは、Nekrobiose そのものではなくて、Nekrobiose を起す原因が重要なのである。したがつて、Nekrobiose とは、細胞の核分解がおこつてもそれ以上自家融解が進行しない状態と考えられるわけで、これに重要な役割を演ずるのは、謂われるごとく、脂質であると考えている。われわれの現在までの研究では、このような脂質は、結核性病巣では単球様滲出性細胞に由来す

るものと考えているが、このような単球の浸出に重要な役割を演ずるのもまた、クロロホルム陽性の蠟様物質のようである。

### 157. 結核性炎症巣の外部構造の発生機序について

石川治 (富山県黒部厚生病) 山本利雄・鈴木建彌 (三重大高茶屋分院) 寺松孝 (京大結研外科療法)

われわれは昭和 28 年以降、乾酪巣の軟化融解および吸収癥痕化の機転について検索を加えてきた。その結果被包乾酪巣は膠原線維層、メタクロマジア陽性物質層および濃染性脂質層等の層状配列よりなる外部構造によつて取囲まれていることを明らかにした。しかもこの外部構造は透過性が比較的低下しており分子量 700, 原子数 60 以上の大きさの粒子はこの外部構造を通しては乾酪巣内に侵入しにくいことをも明らかにした。換言すれば結核性炎症巣は、これらの外部構造によつて取巻かれることにより、生体の他の部分とは異なつた特殊の反応の場を構成し、この反応の場の中で乾酪化の現象が維持されるとともに、外部構造が破壊されることにより軟化融解および吸収癥痕化の反応が進展するのではないかと考えるにいたつたのである。そこで結核性炎症の基本的な反応像としてかかる外部構造が形成されるかどうかが重要な問題となつてくる。今回は結核菌の菌体画分の中どの画分が外部構造を形成する能力をもっているかについて検討を加え若干の知見を得たので、ここに報告し批判を仰ぎたいと考える。まず結核菌体をエーテル画分、酸画分、アルカリ画分および菌体残渣の 4 画分に系統的に抽出し、そのおのおの家兎筋肉内の反応像を検討した結果、家兎筋肉内で外部構造を形成する能力は、結核菌のエーテル画分の中のみ存在することが明らかにされた。そこで結核菌の脂質を Anderson の原法に準拠して、磷脂質、アセトン可溶性脂肪、結合類脂体および蠟質の 4 画分に抽出してそのおのおのの画分についての生体内反応像を検討した。実験方法は表に示すような方法により家兎肺内および筋肉内に病巣を作製し 3 日, 5 日, 7 日, 10 日, 2 週, 3 週, 4 週および 6 週目に剖検してその局所反応像を病理組織学的ならびに組織化学的に検討した。施行した検査方法は HE 染色, ワンギーソン染色, メタクロマジール染色および脂質染色である。まず磷脂質注入例においては急性一般性炎症と類似の反応を呈し, 赤血球, 単球, 組織球および多核白血球等よりなる細胞浸潤を認め, それ以後になると次第に癥痕化の傾向を示し, 結締組織細胞が炎症巣に錯走してくるようになる。3 週目以後では細胞浸潤は限局化される傾向が強まり, さらに 6 週目にいたると病変は結節様病巣を形成するのが認められた。しかしながら著明な外部構造の形成は認められなかつた。次にアセトン可溶性脂肪注入例では, 筋の退行変性が主で, 一般性炎症とほとんど類似の反応を呈し, また結合類脂体注入

例においても同様に 1 週以内では筋の退行変性を主とし, 一般性炎症と類似の反応像を示し, その変化は次第に軽度となり, 結締組織細胞が次第に炎症巣内に増生し, 吸収癥痕化するものようであつた。したがつてアセトン可溶性脂肪および結合類脂体注入例においても外部構造の形成は認められなかつたのである。ところが蠟質画分においては前 3 者に比してもつとも強度の反応像を示し, 既に 5 日目において凝固壊死の傾向がみられ, その周辺部に単球を主とする細胞浸潤を有し, さらにその外周に滑平筋より由来すると思われる巨細胞を含み, 線維芽細胞が増生し, いわゆる肉芽腫の像を呈しているのが認められた。これにワンギーソン染色を施してみると壊死巣を膠原線維が層状に被包しているのを認めることができる。このような像は日を経るに従つて著明に厚く, しかも緻密となつてくる。かように膠原線維による壊死巣の被包化は蠟質画分においてもつとも著明であることが判明したのであるが, 濃染性脂質も他画分に比して多くみられ炎症巣内にびまん性に認められるが 6 週目にいたつては一部層状配列を示す傾向にあると考えられる箇所が認められた。なおメタクロマジア陽性物質も層状配列こそ認められなかつたが 4 週目以後より壊死物質の周辺部の細胞浸潤のある場所にきわめて軽度ながら陽性物質の存在を認めることができた。かように蠟質画分では他の画分に比し膠原線維の層状配列は著明であり, このことからして結核性炎症巣の外部構造とくに膠原線維層の形成には本画分が指導的役割を演じているものと解される。一方メタクロマジア陽性物質においては被包乾酪巣において認められるような膠原線維層の基質に現われる陽性物質は本実験で認められなかつたが, これは本実験が比較的早期反応像を取扱つたこと, 生菌でなく脂質画分のみ注入実験であつたためと思われる。また脂質においても他の画分に比し多く認められ, しかも日を経るに従い層状配列を示す傾向にあるということは興味深い所見と考えている。〔結論〕結核性炎症巣の外部構造の形成機序を解明する目的から結核菌の菌体成分を各画分に系統的に抽出しその生体内反応像を検討した結論を得た。1) 結核菌の脂質画分は, 家兎筋肉内で膠原線維性被膜を形成する能力がある。2) この脂質画分の中, 外部構造の形成に指導的役割を演ずると考えられるのは蠟質画分である。

### 158. 肺結核病巣における治癒促進的因子の研究 河村謙二・北川司良・岡本良平・安藤良輝・西村信一郎・橋本勇・溝淵浩・林章男・山下圭司・谷向光・豊田勝美 (京府医大第二外科)

肺結核症に対する系統的長期化学療法の効果は今日もはや疑う余地もないが, 既にそれが治療目標点に到達したと考えられる場合においても, 径 1cm 以上の遺残病巣には切除標本の検索結果からみて, なお不安定な状態の

ものが少なくない。しかもそれらの病巣がどのような経過を経て現在の状態に到達し、また将来の治癒過程においていかなる因子がその運命を左右するかについては、なお十分な説明が与えられていない。われわれは病巣局所におけるそれら因子の追究を試み、まず 75 症例、141 病巣の切除肺について、臨床統計的ならびに病理細菌的検討を行った。これら症例の大半は既に併用化学療法が行われたものであるが、病巣内結核菌は 141 病巣中 88 病巣に検出され、空洞例においては 46 例中菌陰性なるものが僅か 9 例で、他に塗抹陽性、培養陰性のいわゆる dormant なものが 5 例に認められた。これに反し、一応治癒傾向のみられる被包巣では、59 例の中 18 例がこの塗抹陽性・培養陰性型に属しており、27 例が病巣内結核菌陰性であった。被包巣の菌検出率が低いことは当然としても、そこに見出される結核菌も既に特殊な性格を示すものが多く、環境すなわち病巣組織自体の変化となんらかの関連性を有することが想像される。次に被包巣における弾力線維の残存状況と組織内結核菌の関係を比較してみると、中心部の弾力線維が消失しはじめたもの、あるいはもはや巣内に弾力線維を認めないが被包の完成しているものなどでは、被膜に結核菌が認められなくなっているが、巣内の菌検出状況は必ずしもこれと平行していない。また、以上の所見と化学療法施行の程度との間には有意の相関を見出しにくいので、これら病巣の被包安定化には化学療法による結核菌の発育抑制の他に、病巣組織そのものの生物学的な変化が大きな役割を果たしていることが考えられる。スライド(略)は人結核肺にみられる病巣周辺部の核酸濃染像であるが、実験的結核症においては RNA も著明な濃染がみられる。これらは一般に病巣が局限してきた場所にみられる所見で、実験的には感作動物にその傾向が強いようである。しかしながら切除肺の被包巣でもつとも特徴的なのは、なんといつてもアルカリ・フォスファターゼと Ca の組織化学的所見である。スライド(略)はアルカリ・フォスファターゼが病巣の周辺部に帯状に染色された像を示しているが、それらの中には染色組織標本でも肉眼的に明らかなくらい、幅の広いものが少なくない。しかし病巣内や周囲の組織では染色度が悪く、正常肺組織にも劣る位である。ところが同じ部位の Ca 染色を行ってみると、これと全く対照的で、Ca は主に病巣内容物、すなわち乾酪物質と思われるところに強く染つてくる場合が多い。これはまことに興味深い所見であるが、一般に Ca は被包巣の治癒傾向が著明になるにつれて、ますます濃厚な染色像を示してくるよう感じられる。しかし切除肺の比較的大きい病巣、たとえば空洞などについて Ca 量の化学的定量を行ってみると、病変部とくに空洞壁に著しい増量を見るものが多い。これは実験的結核症における Ca<sup>45</sup> RSA 測定の結果とも概ね一致しているが、ただ

Ca の病巣壁と病巣内容における量的関係については必ずしも一様でなく、安定した病巣ほど、内容の Ca 量が増加しているように思われる。また P<sup>32</sup> を静注後に切除した人結核肺では病巣周辺部の SA 値がもつとも高く、前に述べた組織化学的所見とくらべて興味あるところである。さてこのような Ca 代謝の変動をモルモットについて時間的に追及してみると、結核菌を肺に注射して 3 週間目には、肺の Ca 量が一時低下する時期があるが、その後は再び著明な増加を示し、しかも 3 週目の Ca<sup>45</sup> RSA に逆に著しく増大して、まさに鏡面像を呈することが解つた。またこのような Ca 量の変化は一般に感作動物の方が著明であるが、SM 注射はその動揺をいくらか軽減するようである。すなわち肺内 Ca は種々の原因で容易に変動し、結核症の進展あるいはその限局化に応じて敏感に反応するものであると考えられる。しかしながら多くの場合血清 Ca 量の変動はきわめて少ないので、肺内 Ca がどの臓器あるいは組織から移動してきたものであるかを調べるため、上皮小体の剔出、移植、ホルモン注射等による Ca の変動を調査した。その結果上皮小体移植や Parathormon 注射によつて血清および内臓の Ca が増量し、骨の Ca は減少することが解つた。また保存骨における実験からみると骨塩の交換は生骨に著明で、かつ pH が低いほどその影響が大きいようである。これらの実験成績から骨組織が Ca 源としてもつとも重要であり、かつ肺 Ca 量の変化にも関与しうることが推定されるので、試みに自家骨を肺胸膜面に移植してみると、移植骨の Ca 量減少は溶液内保存の場合よりも遥かに大きく、また移植部周辺の肺組織には著明な Ca 量の増加を認めている。以上のごとき生体内 Ca の動態が肺結核病巣の Ca 沈着といかなる関連を有するかは遠かに断定しにくく、その間になお複雑な機転の存在することも予想されるが、少なくとも生体内におけるこのような変化が肺結核症の生物学的な治癒促進因子として働きうることは敢て想像に難くないところである。

#### 159. 肺における類上皮細胞巣の形成 小原幸信(京大結研第 2 部)

1. 研究目標：さきに山村氏によつて行われた実験的空洞作成法に従つて家兎肺に結核病変を起し、空洞形成までの組織変化を検討した。われわれの研究目的は、空洞作成ではなくて、空洞形成にいたるまでの初期肺病変の検討である。2. 研究方法：実験には型のごとく感作した家兎を用い、ツ反および沈降抗体価を測定した後、次のごとき各種の抗原を肺内に注入して、時間を追つて病変を検索した。抗原の肺内注入には、気管切開を行つて、細ビニール管を通して行つた。使用抗原は結核死菌、PPD、ツ多糖体をおのおの別個に流バララノリンに包埋したものである。3. 研究結果：感作家兎では死菌注入後 12 時間目に肺胞内に漿液性炎症を起し、これに少数の

円形細胞の滲出がみられ、24 時間後になると好中球の滲出が増加し、さらに時間の経過につれて病巣内および周辺の血管には血栓形成が起り、血行の停止あるいは減少してくると同時に、滲出した好中球によつて病巣は速やかに壊死に陥り、この外側に肉芽が生じて分界線の形成が起り、壊死物質は気管支を経て排除されて空洞形成に向う。かような変化と平行して他方では、12 時間目頃より多数の単球を主体とする細胞浸潤が起り、時間の経過につれて周辺に拡大し、細胞浸潤はますます強くなり、大滲出細胞の充満した剝離性肺炎となる。この滲出細胞は 4~7 日後には類上皮細胞の性格を帯び、広い類上皮細胞巣となる。これがすなわち繁殖性肺炎である。2 週後にはこの細胞巣内に線維を形成し、増殖性肺炎となる。一方正常家兎に諸種の抗原を注入したさいの早期の変化は、漿液性炎や剝離性肺炎はほとんどなく、胞隔炎が主体をなす。すなわち流パラノリンのみを注入すると胞隔炎が起るが、やがて吸収される。結核死菌の場合は初期には胞隔炎が主体をなしているが、2 週~3 週後になると肺胞壁から盛上つた細胞浸潤や剝離性肺炎がみられるようになる。このことは、注入死菌によつて動物に徐々に現われてきたアレルギー変化が加わつてきたものと考えられる。以上の所見から、実験的肺結核病巣の形成は、I. 大肺葉性の強い白血球肺炎、II. 大滲出細胞を主体とする剝離性肺炎、III. 肺胞壁より盛上つた細胞浸潤、IV. 胞隔炎の 4 型で起ることが判明した。感作家兎すなわちアレルギー時の病変は I 型が主体をなし、ノルメルギーでは IV 型から III, II 型へと順次移行し、異物性炎では IV 型が認められた。結核性炎の進展では、この剝離性炎(繁殖性炎)がさらに類上皮細胞巣へと移行し、肺胞壁から線維の形成が行われて病巣は増殖性となるとともに、かような変化が次第に周囲に波及して病巣は拡大するものと考えられる。しかし動物の場合は、同時に血管障害、好中球滲出、病巣中心部の壊死、さらに分界排除が行われて空洞形成が起ることは前述の通りである。さらにこの結核性変化を、東大伝研より恵を受けた PPD、ツ多糖体を用いて分析的に追求した。ノルメルギーの場合には、多糖体が中等度の血管障害を示す以外は、いずれも単なる流パラノリンに対する異物反応の域を出ないが、感作動物では PPD の場合は大滲出細胞の滲出、ついて 1~2 週後になると著明な繁殖性肺炎を起してくるが、血管変化ならびに好中球の滲出はほとんどない。これに反し、ツ多糖体に対するアレルギーとしては、初期から血管変化が強く、多数の好中球滲出を伴い、やがて中心部は壊死に陥り、その周囲にこれを分界排除する肉芽層が形成される。すなわち PPD によるアレルギーは従来ツ反応型といわれた肺変化であり、多糖体による反応は典型的な Arthus 型反応である。旧ツによつて動物を脱感作すると、PPD

に対する繁殖性肺炎は著明に減弱するが、これに反し Arthus 型の血管反応はほとんどなくなり残存している。このことは事前に検査したツ反応(著明に減弱あるいは消失)および沈降抗体価(感作後放置したものよりやや上昇)と正に比例することであつて、このことによつても、ツ反応を起す結核アレルギーと、沈降抗体によるアレルギーとが全く異なる反応として結核アレルギー中に混在し、両者相伴つて結核病変を形成するのであるが、ここでは菌体多糖体による Arthus 型の反応が、実験的肺結核空洞形成に対して、重大な役割を持つていることを強調しておく。なおこの他に Anderson 法で分画した燻脂質 A 5 および山村氏法による Lipoprotein 分画の作用も検討したが、Lipoprotein は繁殖性肺炎の大滲出細胞を類上皮細胞化する特別な意味を有するもののようなのであるが、病巣形成の作用としては、比較的弱いもののように思われる実験成績を得ている。

#### 160. 固形脂肪酸に対する組織反応の研究 一特に巨細胞形成について— 高松英雄・天津正・水谷昭(京大結核病理)

〔緒言〕 演者らは炎症像の分析的研究の一部として、既知物質に対する組織反応についてしばしば報告し、とくに脂肪酸に関しては、固形の純度の高いものを使用しての組織反応、および各種ホルモンによる修飾について本学会においても既に報告してきたのであるが、今回はこの脂肪酸による組織反応、とくに巨細胞形成に関し、総括的に報告する。〔実験方法〕 脂肪酸としては、飽和脂肪酸のカプリル酸、カプリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、アラヒン酸、およびシユペリン酸(これらはいずれも化学的に高度に精製された純度の高いものである)を使用した。これを固形のまま 3~5 mg を白鼠および廿日鼠の背部皮下に可及的無菌的に挿入し、3 日、1 週、3 週後に周囲結合織とともに剔出、固定、染色標本で組織像を検索した。〔実験成績〕 1. 白鼠における所見: 一般に 3 日後には急性滲出性炎症の減弱とともに周囲に肉芽組織が形成されるが、常温でも液状であるカプリル酸でも 1 週後に周囲肉芽組織内に核数 2 ないし 8 コの比較的小型の巨細胞、および多数の核の不規則に散在するところの異物型巨細胞が若干存在するが、3 週後には脂肪酸はほとんど完全に吸収され、痕跡を残さない。炭素数の多い高級脂肪酸では各種巨細胞の形成が顕著で、一般に 3 日頃にみられるものは核数 10 以下の比較的小型のものが主で、1 週後にはもつとも多数形成され、それらは次の 3 型に大別される。(1)核数 6~8 以下の比較的小型で、ただ核の配列のみでは分類の困難なもの、(2)ラ氏型巨細胞、(3)異物型巨細胞。しかして、ラ氏型巨細胞は主として脂肪酸、もしくはこれに接して存在し、異物型は主として肉芽組織内にみられる。ミリスチン酸ないしステアリン酸において大型ラ氏

型巨細胞がとくに顕著で、その原形質内には摂取した脂肪酸の存在を示すところの大きな空隙が認められる。また、アラヒン酸、シュベリン酸では形成される巨細胞の数もつとも多いが、前記パルミチン酸等の場合に比較して、その大きさがやや小さい傾向にあり、核数 10 前後のものがきわめて多い。3 週後には高級脂肪酸は若干吸収されてもおお残存しているが、巨細胞はやや減少している。2. 廿日鼠における所見：廿日鼠における所見は、白鼠の場合に比して大差ないが、一般に反応が弱く、脂肪酸の吸収もやや遅延している。巨細胞は一般に 1 週後は少なく、3 週後に主としてみられる。また、ラ氏型巨細胞は少なく、アラヒン酸、シュベリン酸等における比較的小型のもの、および異物型巨細胞の出現もつとも顕著である。〔総括〕純度の高い固形の飽和高级脂肪酸は 1 次的な純化学的な特性とは断定できないにしても、化学的、物理的に（ラ氏型巨細胞を含めて）巨細胞の形成を促すに好都合な刺戟状態をもたらすもので、それは動物種によつて幾分程度を異にするものであるといえよう。とくに、従来無視されてきたところのカプリン酸のごとき比較的炭素数の少ないものでも、条件によつてはよく巨細胞を形成し、また高級脂肪酸の混合物であるところのシュベリン酸がもつとも多数の巨細胞を形成したことを指摘したい。

#### 161. 空洞に対する化学療法の効果に関係する背景因子についての病理解剖学的研究 飯塚穰（国療村松晴嵐荘）

化学療剤の投与によつて、結核病巣はそれぞれの病変状態に応じた治癒過程を辿つていくが、化学療法の施行にあつては治癒過程に影響する背景因子を考慮することが必要である。一般に感染症にあつては抗生物質の投与によつて、病原菌の活動力が低下するとともに病巣は通常縮小ないし消失するが、肺結核症においては空洞ならびに隣接組織に種々の器質的变化を伴っていることが多く、これらの変化が空洞の治癒過程に大いなる影響を与えているものと考えられる。私は化学療法施行例について空洞陰影の推移をレ線学的に観察するとともに、その病巣を切除し、病理解剖学的に検討し、それぞれの転帰のよつてきたる成因について考察を行つた。観察した症例はレ線写真上明瞭な透亮像を示した空洞像 121 例であり、そのうち 15 例には 3~8 カ月 106 例に 9~36 カ月間の化学療法が施行してある。レ線学的に空洞の推移を消失、縮小、内腔充実、不変および拡大の 5 群に区分したが、消失 7 例、縮小 25 例、内腔充実 35 例、不変 47 例、拡大 7 例である。空洞壁は組織学的に壊死層、肉芽層および線維層の 3 層に分つことができるが、肉芽形成の状態を縮小例と不変例についてみると、縮小例では 19 例、不変例では 36 例に著明なる肉芽形成がみられ、両者の間になんらの相違が認められない。また

線維層中の癭痕組織の量を各例について検索したが、その成績は不変のまま存続した症例にも、そうでない症例にも同様に相当量の癭痕組織がみられている。このことは空洞の縮小は多くの場合、壁の線維性収縮によつてもたらされることを示しているものである。なお空洞壁における線維細胞の増殖の状態は縮小例でも不変例でも同程度である。すなわち組織学的所見としては縮小例と不変例との間にはなんら相違はみられないといつてよい。不変例の空洞壁にみられる明瞭な線維細胞の増殖と癭痕組織の存在は、壁の線維性収縮が行われたが、他の原因のために内腔を縮小しえなかつたことを示しているものであり、空洞の転帰を規制する因子は壁自体の性状よりは他の条件によるものと考えられる。各症例群について病巣に直接した肋膜肥厚および肋膜癒着の状態を観察すると不変例と他の症例との間に著しい差が認められる。また空洞壁と肋膜との間の線維性結合の状態についてみると、空洞壁と肋膜とが線維性に広汎に結合しているものには不変例が多く、消失、縮小、内腔充実例ではその程度がきわめて弱い。すなわち空洞壁と肋膜との線維性結合、肋膜肥厚、肋膜癒着が存在することは壁の線維性収縮機転に抵抗となるものであり、その内腔が縮小することに著しい影響を与えているものである。なお内腔の充実せる症例について壁の肉芽形成の状態および壊死組織中の線維構造の残存の有無ならびに程度をみると、肉芽形成の著明なる症例は少なく、かつ線維構造の遺残せる壊死組織を有する症例が 30% を超えている。気管枝灌注部を 10 例について検索したが、これらはいずれも器質的閉鎖を認めえなかつた。しかし狭窄あるいは壊死物質による栓塞等がみられ、壊死物質の流出障害があつたことが推定せられた。これと開放性を持続した空洞の灌注部と比較するとその間に著しい差がみられる。開口部は広く、乾酪性変化等の強い変化がみられる。すなわち空洞内腔の充実には先に述べた諸因子の外に壁の活動性の低下、乾酪化組織の残存、気管枝灌注部の狭窄ないし栓塞等の諸因子がたがいに関係するものである。空洞壁の 1 部が変性せる膠原線維を多量に有する壊死組織により形成せられている空洞が 8 例あつたが、それらの化学療法による推移は不変 5 例、内腔充実 3 例であり、前述した諸因子とは無関係に化学療法の効果は少なかつた。また肺門部に近く位置した空洞が 10 例あつたが、不変 7 例、内腔充実 1 例、消失 2 例であり、切除標本による所見は不変例の凡てが第 1 次ないし第 2 次分岐区域気管支が灌注しており、空洞が強固なる気管支により支持せられるため、壁の線維性収縮に抵抗し、内腔が縮小しなかつたものと考えられる。〔結論〕化学療法の出現によつて肺結核症は治癒し易い疾患となつたが、しかし容易には治癒しない症例も少なくない。これは種々の病理解剖学的条件により、壁の線維性収縮に抵抗し

てその内腔を縮小しえない空洞が存することによるものである。空洞の縮小を阻害する主要なる因子として、病変部の高度の肋膜癒着が挙げられているが、その他に肋膜肥厚、空洞壁と肋膜との線維性結合の程度、灌注気管支の性状、空洞壁の一部が乾酪化組織で形成せられているさいには、その部の変性膠原線維の多寡等が関係するものである。ここに以上の諸因子を考慮して空洞の病理解剖学的分類を試みてみると次の通りである。すなわち、1型. 肋膜癒着、肋膜肥厚の高度の壁在性空洞  
2型. " " の中等度の非壁在性空洞  
3型. " " の軽度の壁在性空洞  
4型. " " のない非壁在性空洞  
5型. 結核腫中の空洞、6型. 肺門部に近く位置する空洞、の6型に分ちうる。

#### 162. 胸廓成形術の臨床病理学的検討 熊谷次郎・岩本吉雄・枝川直義 (国療福岡)

胸廓成形術後死亡し剖検しえた15例について述べる。症例は昭和21年より現在にいたるまでのもので、凡て肺上葉S<sub>1, 2</sub>の空洞に対し行つた胸成術で、切除肋骨はほとんどが7~8本である。術前の空洞の大きさはX線フィルム±2cm以下の長径のもの4例、2~4cmのもの5例、4cm以上の長径のもの6例である。以上の空洞にして剖検時癥痕化せるもの3例、被包乾酪巢化せるもの7例、空洞のまま残存せるもの5例(浄化空洞なし)である。誘導気管支は閉鎖せるもの5例、開存せるもの5例で、他は誘導気管支の追求困難なものおよび材料不備のため不明である。空洞の癥痕化(3例)せるものうち2例は術後10年5ヵ月および11年7ヵ月のものであるが、巨大空洞および多房性空洞のX線像を呈していたものでは空洞は開存せるまま残っているものが多い。対側肺病変は術前のX線像で著変のなかつたもの2例、細葉性病変6例、小葉性病変1例、区域性病変1例、空洞5例であるが、これらの病変のうち小葉性、区域性病変の認められるものおよび空洞例では、胸成術後凡てが増悪している。化学療法との関係では、1年以上化学療法を系統的に行つたものでは、空洞は癥痕化および被包化しているものが多い。空洞のまま開存していたものは、化学療法3ヵ月以内のものである(化学療法が十分行えなかつた時代で、多くはストマイ20g、チビオン5g以内)。しかしながら全く化学療法を行っていない例でも、空洞が癥痕化(1例)したものがある。虚脱による肺組織の硬化と術後より死亡までの期間および切除肋骨数との関係を検したが、一定の関係を認めえなかつた(これは術前の肺組織の病変が関係し、かつ例数不足のためと考えている)。死因としては胸成術による慢性肺性心がその基をなしているがわれわれの検索例ではその他に①重篤なる肺外結核(脳膜、腸、腎、喉頭)の併発、②対側肺結核の増悪。術側

の虚脱肺には、たとえ空洞が残存していても、新たな撒布巣は生じにくい、対側には新しい滲出病巣およびその崩壊による空洞を生じ易く、またそのため咯血死をおこした例もある。③対側肋膜病変。滲出性肋膜炎、膿胸の発生により急激に高度の呼吸機能の低下せるもの。④対側肺のカタル性肺炎、特発性気胸の生じたもの、が挙げられる。われわれの症例では初期のいまだ胸成術の適応が明瞭でなかつた時期のものや、化学療法の普及していなかつた頃の症例をも含まれているが、現在においては適応症の厳正化および系統的な化学療法を実施しているので、上記①、②はこれを予防ないし治療しえている。しかしながら③および④については見落としがちであるので、十分の注意をはらっている。

#### 163. 外科的肺疾患における肋膜癒着の臨床的ならびに病理組織学的研究 佐野寛二・金林塚・片野素臣・小室雅義・鳴海康安・相馬哲夫・平真治(東医大外科)

[I] 緒言: 膿胸や膨脹不全肺に対する剝皮術の普及により、肋膜に対する関心が高まつてきたが、その細部にわたつてはいまだ検討の余地が残されている。もつとも卑近な例としては、特異性炎である肺結核と非特異性炎である肺化膿症、気管支拡張症、肺癌の肋膜に対する態度に関してはあまり知られていない。われわれは肺結核に対する肋膜の変化につき、再検討を加えるとともに、非結核性疾患との相関性や、その差異につき追求してみた。本研究の材料は総て、手術的剔出肺で、肺結核170例、肺化膿症72例、気管支拡張症24例、肺癌62例計328例の症例を対象とした。[II] 各疾患別肋膜癒着の統計的観察: 各疾患別の肋膜癒着の状態は、肺結核94%、肺化膿症100%、気管支拡張症75%、肺癌87%である。その癒着状態は、肺結核では他の疾患に比較し癥痕性癒着が多く、しかも広汎な癒着のあるものが高率である。肺化膿症は鬆粗性癒着ではびまん性のものが、癥痕性癒着では限局性のものが高率である。気管支拡張症では鬆粗性、癥痕性とも限局性のものが多く、肺癌では限局性のものが圧倒的に多く認められた。[III] 各疾患別にみたX線像と肋膜癒着との関係: 肺結核160例では、散在性浸潤群は限局性癒着が75%で圧倒的に多く、膿縮空洞群はびまん性癒着が前型にくらべて多く、索状癒着は本型が大部分を示している。巨大空洞群はびまん性、癥痕性癒着がきわめて高率である。肺化膿症72例では、膿瘍空洞型はびまん性鬆粗性癒着がもつとも多く、増殖性肺炎型は限局性癒着が高率を示し、浄化空洞型ではびまん性癥痕性癒着はみられなかつた。肺結核と合併したものは全例が癥痕性癒着を示した。気管支拡張症18例では円柱状および棍棒状拡張症は、その大部分が限局性線維性癒着を示し、嚢状拡張および気管支性嚢胞は大部分がびまん性癒着を示している。肺癌54例では、結節型、肺門型、浸潤型は1例を除いて総てが限局性癒着で、錢型お



よび浸潤型のものでは癥痕性癒着は認められない。無気肺は他の型と異なりびまん性癒着も比較的多いことが注目される。癌性肋膜浸潤は少数ながら各型に認められた。〔IV〕各疾患別病理組織学的所見：鬆粗性癒着 115 例についてみると、この種の癒着は各疾患により明らかな特徴を認めにくい、強いて、その差異を求めてみると、肺化膿症は肋膜下組織の浮腫と細胞浸潤が比較的著明で、また線維の走行の乱れが強度である。肺結核では線維の乱れを全く認められなかつた症例が比較的多く、これは初感染時癒着または肋膜炎後遺症による症例と考えられる。次に癥痕性癒着 116 例についてみると各疾患により、それぞれ特徴が認められた。すなわち線維化のもつとも強いのは肺結核と肺化膿症で、次に気管支拡張症、肺癌の順である。硝子化は各疾患とも厚い癥痕性癒着のあるものに認められ、とくに肺結核では既往に人工気胸術を施行した例に多く認められた。肺化膿症ではその範囲が広範であるが、気管支拡張症では限局性である。肺癌で癥痕性癒着を認められたのは腫瘤型のみで、これは反応性炎症の結果析出した線維素が硝子化したものと思われる。浮腫は肺化膿症と肺癌に強く、しかも内皮下層とともに肋膜下組織に多くみられた。血管、淋巴管の増殖像は肺化膿症が圧倒的に強く、次に肺結核、肺癌の順で、気管支拡張症ではこれが認められない。しかも肺化膿症では肋膜下組織のみならず、内弾力膜を越えて内皮下層まで延びていることが特異であり、これが手術時に出血が強い原因と思われる。炭粉沈着像は肺よりの血液および淋巴液の環流の道しるべとなる重要な所見であるが、内弾力膜を越えてこれを認めたものは肺結核では主として乾酪性癒着のあつたもの、肺化膿症ではびまん性癥痕性癒着のあつたもの、肺癌では癌性肋膜浸潤のあるものにこれを認めた。高度の脂肪沈着を認められたのは肺結核、肺化膿症のみで、これらは総てその下層に血管腫様の高度な血管新生を認め、このような症例は手術時肋膜剝離に多量の出血を伴うものと考えられる。内弾力膜線維の断裂は、肺結核では乾酪性癒着例、肺癌では癌性肋膜浸潤例に主として認められ、肺化膿症では断裂は認められないが、離解、走行の乱れをみたものが、29 例中 10 例あつた。〔V〕総括ならびに結論：手術的剔出肺 328 例につき、肋膜の変化を臨床統計的ならびに、病理組織学的に検索した結果、鬆粗性癒着では各疾患の間に大差を認められなかつたが、癥痕性癒着ではそれぞれ特徴ある所見を見出した。すなわち肺結核は線維化、硝子化がきわめて強く、脂肪沈着も高度であり、肺化膿症では浮腫と血管の増殖像が強いが、内弾力膜の断裂は認められなかつた。気管支拡張症では、線維化が強いが、他の所見は軽度かまたは陰性であつた。肺癌では浮腫がきわめて高度であり、他の所見も軽度ながら認められたが、脂肪沈着像は認められなかつた。これらの相違は随伴性炎症

としての炎症の強弱と、その期間、炎症消退後の経過の長短によつて惹起される相違であつて、本質的にはあくまで同一なものであり、これらの相違が手術時肋膜剝離の難易性、出血の多寡等の原因であることをつきとめた。

〔追加〕 中原淳齊 (阪大小沢外科)

肺結核患者の切除肺において癥痕性癒着を示した肋膜の組織化学的観察により、2, 3 の知見をえたので追加する。正常肋膜では一般に Fascia endophoracica の部分で肋間部のみ脂肪がみられるが、肋膜に接して空洞が存在して壁側肋膜に癒着を生じしかもこの中に古い炎像をみる場合は肋間部のみならず正常肋膜にはみられなかつた肋骨床部にも脂肪細胞の増殖像がみられる。癥痕性癒着で細胞浸潤も少なく、細い膠原線維が肋膜面に平行に走り、膠原線維が硝子様変性のみられる場合は、この膠原線維に脂肪変性が現われている。肋膜中の病巣部における脂肪変性は痲沢が切除肺の病巣において観察した所見と全く同様であつた。

〔追加・質問〕 小倉敏郎 (日医大放射線)

かなりの肋膜肥厚・肝臓状態を示しながら臨床レ線動態上肺表面の呼吸性移動がみられ、肋膜癒着そのものは緻密硬固性でない場合もあると想像されることがあるが、肋膜肥厚・肝臓と肺肋膜との癒着性についての知見はいかに。

〔追加〕 安平公夫 (京大結研)

1) 空洞が索状陰影となつた例の切除材料で、その癥痕化組織を確認することは肉眼的に明らかな場合のほか、鏡検のみでは不確実である。2) 空洞の遺残病型の 1 つとして、われわれは充実空洞を指摘している。空洞は、その充実化によりただちに治癒するというのではないが、灌注気管支の器質的閉塞を伴つて長期を経過するときは、きわめて安定した治癒形態となるものと思う。

#### 164. 胸部 X 線的不定型陰影を呈する結核性小病変の臨床ならびに病理学的研究 森重照夫 (国療山陽荘)

肺結核の化学療法ことに長期化学療法が普及するにつれ、X 線写真上空洞の縮小、濃縮、さらに不定型陰影すなわち癥痕化またはそれに近いと思われるような像が観察されるようになった。最近乾酪物質の軟化融解という問題が多くの人によつて論じられ臨床的にもそのような例が観察されている。かかる現象は外科療法を予定して計画的に化学療法を行つている場合にもみられることで、この場合治療方針の決定ことに肺切除等の外科療法の必要があるか否かを判断に迷う場合がかなり経験される。肺切除等は近来安全な手術となり小病巣の切除等においては術後の X 線写真上また機能上にもほとんど痕跡を留めないようなものが増しているが、しかしなお、ときには種々な合併症がありうるものであるから術前の臨床所見により、よりの確に手術の不必要なものを診断し除外すべきである。このような意味において私は肺切

除によつてえた材料についてそれら X 線写真上不定型陰影を呈する病巣の実態を究明しようと試みたのである。昭和 29 年 1 月より 32 年 6 月までに国療山陽荘で肺切除により得られたかかる症例は男 26 例女 8 例で男が多く年齢別よりみると 20 台が 19 例でもつとも多く、ついで 30 台の 7 例で最高年齢 46 才最低年齢 18 才である。化学療法前の X 線的所見は 30 例が有空洞型、4 例が結核型である。空洞を岩崎氏の分類に従うと A 型 9 例、B 型 1 例、C 型 17 例、E 型 3 例で D 型 F 型は 1 例もない。すなわち周囲に新しい浸潤性陰影を伴つた空洞性陰影がもつとも不定型陰影に移行しやすいことがわかる。得られた術直前の不定型陰影を断層写真を中心に分類すると ①索状陰影 5 例②星状陰影 6 例③棍棒状陰影 2 例④小斑点状陰影 1 例⑤塊状陰影 20 例の 5 型に分類できる。これらの陰影と切除肺の病理所見とを比較するために切除肺主病巣の様相から病理解剖学的に次のような病巣型に分類した。A 型：癥痕化巣—A<sub>1</sub>；完全に線維性癥痕化し特異性細胞は消失し誘導気管枝は器質的に閉鎖しているもの。A<sub>2</sub>；組織学的にはなお中心部にわずかに乾酪物質を認めるもの。B 型：癥痕化前期像—ほとんど癥痕化しているが肉眼的にもわずかの乾酪物質を認めるもの。C 型：遺残空洞—癥痕様組織の中に 5×5 mm 以上の遺残空隙を認めるもの。D 型：非清浄化空洞—空洞壁の壊死乾酪層は厚く治癒傾向の認められないもの。E 型：濃縮空洞—肉眼的には被包乾酪巣とあまり変わらないが内容はやわらかく組織学的には弾力線維を欠除するもの。F 型：被包乾酪巣—F<sub>1</sub>；崩壊がないかあつても軽度のもの。F<sub>2</sub>；軟化崩壊の認められるもの。G 型：硬結巣—限局性の無気肺の中に点在する小乾酪巣、気管枝拡張、癥痕等によつてできたいわゆる硬結巣。以上 7 病巣型と術前 X 線所見(不定型陰影)とを比較してみると、索状陰影を呈した 5 例中 4 例は癥痕化巣で 1 例は癥痕化前期像で全例解剖学的に治癒および治癒過程にありもつとも安定した病巣と思われる。星状陰影は臨床的に癥痕性治癒と想像されている場合があるように思われるが本症例 6 例中 2 例は遺残空洞、1 例は非清浄化空洞、1 例は乾酪巣を含んだ硬結巣で 4 例はなお治癒傾向は認められない。小斑点状陰影は結核型よりのものでわずか 1 例ではあるが癥痕化前期像を呈し解剖学的にも治癒過程にあつた。棍棒状陰影を呈した 2 例はともに遺残空洞で、塊状陰影を呈した 20 例中 7 例は遺残空洞、6 例は被包乾酪巣で 5 例は 1 部崩壊し誘導気管枝は開放し危険と思われる所見を呈し、4 例は乾酪巣を含んだ硬結巣、1 例は濃縮空洞で塊状陰影を呈した症例は大部分が解剖学的にも治癒傾向は認められなかつた。以上によつて、X 線写真上不定型陰影を呈する症例のうち、索状陰影はもつとも安定した病巣で手術の不必要なものと思われる。小斑

点状陰影はわずか 1 例で結論的なことはいえないが結核腫の場合に意味がある。すなわち結核腫が化学療法により著明に縮小(5 mm 以下)し小斑点状陰影となると解剖学的にも治癒過程にあるものと考えて手術の必要はないものと思われる。しかし星状陰影、棍棒状陰影、塊状陰影は大部分がなお乾酪物質を遺残し結核菌も陽性的ことが多いから手術適応内にあるものと思われる。

〔質問〕 島正吾(日大日比野内科)

1) V 線像のうえで演者が分類されている各型は、経過を無視してはその質的診断は行いえないのではないか。  
2) 病影と病巣とをどのようにして比較されたか(治癒過程にある周辺組織の変化した場合にどのように主影を分析確認したか)。

〔回答〕 1) 経過を追跡しえた例についてのみ検討を行った。経過不明のものは省略した。2) あらかじめ空洞を確認しているものについてのみ検討を行った。

〔回答〕 八塚陽一(国療山陽荘)

この症例は初めより X 線上明確な空洞または結核腫のみのもので、したがつてそれらが X 線上この分類のようにみえてきたもののみであるから、初めからそのような陰影を呈するかもしれない他の種々の場合は含まれていないものである。

165. 肺結核にみられる囊胞状空洞の病理形態学的検討 吉田昇・荒川達雄・市谷迪雄・浅嶋啓三・伊藤義昭・杉浦慶男・仲武敏・前川春郎(国療宇多野) 田村俊久・香川輝正(関西医大胸部外科)

長期化学療法の普及につれて、X 線所見上たとえ透亮が認められ、その他の臨床所見からも肺結核と診断しうる症例であるにもかかわらず、その切除肺の病理形態学的所見によれば、洞壁が清浄でかつ、なんらの特異性病像を伴わない囊胞状空洞を認めうる機会が多くなつてきた。演者らは、かかる囊胞状空洞とみなしうる症例を病理形態学的ならびに臨床的に解析した結果を報告する。われわれは昭和 23 年以来、肺切除を施行しているが、今回の研究対象は囊胞状空洞を初めて経験した昭和 29 年以降の 628 例に限定する。これら手術の術式別内訳は各種の肺切除 617 例、空洞切開 11 例である。このうち空洞性病変は 268 例、非空洞性病変は 360 例で、全空洞性病変中囊胞状空洞の発現頻度は 18 例、6.7%にあたる。この 18 例の囊胞状空洞を病理形態学的に分類をすると 3 群に分けうる。まず結核性空洞の開放治すなわち、浄化空洞について、空洞壁の性状を組織学的に検すると 13 例中 11 例までが、上皮をもたない肉芽組織からなり、結合織性治癒像を示している。一方、浄化空洞における上皮性治癒はきわめてまれなものとされているが、われわれは 2 例に部分的ながら気管支開口部から上皮再生がおこり、一部洞壁を覆っている症例を認めた。スライドは気管支開口部から上皮が再生され、この

結果、乾酪が剝脱している像を示すもので、上皮性治癒の機点をうかがいうるものである。次に灌注気管支の所見をみると 11 例に開存しているのが認められる。かかる開放性治癒の場合、その過程の終局に達するまで気管支は開放性に保たれ、空洞内容たる乾酪が崩壊排除されねばならぬので、むしろ当然のことである。しかしわれわれは次のような症例を経験している。すなわち、空洞浄化が気管支病変の治癒に先行した場合、これに収縮機転が加わって、灌注気管支はその開口部において閉鎖したとおぼしき症例である。洞壁の特異性病像は全例に認められないが、ただ同一肺葉内に乾酪巣を認めた症例もある。次に結合織性浄化空洞の場合、その結合織層の厚みをみると、肉眼的にも組織学的にも、比較的厚壁のものが多い。かかる浄化空洞の成立過程を X 線所見上から追究すると 2 つに分らう。1 つは治療が進むに従って空洞は拡大し壁も菲薄となり気腫性嚢胞に紛らわしい形を呈するもので、他は逆に縮小して一見癒痕治癒に赴くかみえるが、それ以上には縮小せず、また壁の菲薄化も必ずしも著明ではない。われわれの症例では硬壁性または多房性の空洞に長期間のINHの投与を行つた場合、ことに偽気腫様空洞が発生し易いように思われる。次に気管支拡張性空洞について述べる。気管支拡張症には周知のごとく先天性および種々の原因に基く後天性気管支拡張症があげられる。示された標本は左下葉気管支が強い癒痕狭窄を営んだ結果招来されたと考えられる結核性気管支拡張性空洞で、空洞内容にはムチンが充満しているのが認められる。次の症例は上皮性の嚢胞状空洞であるが、空洞周辺に平滑筋の異常発育が認められること等から、先天性気管支拡張と思われる。次の症例は 10 年前に強い咳嗽発作を伴う慢性気管支炎に罹患したことがあり、発病時の臨床所見から肺結核と診断されて切除したのであるが、形態学的には気腫性嚢胞状空洞とみなされるものである。空洞の大きさは  $3.0 \times 4.5 \text{ cm}$  の多房性である。肋膜の胼胝形成は少なく、手術操作中、しばしば空洞を損傷したぐらいに粗糲である。この症例は組織学的にも全く特異性病変の認められないことから、肺結核と誤られた気腫性嚢胞状空洞である。〔総括ならびに結論〕切除標本において認めえた嚢胞状空洞を病理形態学的に分類をすると、結核肺空洞の開放治たる浄化空洞と、気管支拡張性空洞および気腫性嚢胞状空洞の 3 つに分ち、おのおのについて鑑別することが必要である。このうちとくに浄化空洞について、検索を行つた全結核性空洞 268 例に対する比率をみると 13 例、4.8% と意外に少ない事実は注目に価する。内外の文献によつて発現頻度をみても 8~10% 前後といわれており、われわれも数年前に 4 カ月以上の化学療法が行われた後に切除された空洞性結核患者 104 例中浄化空洞は 9 例 8.6% と報告したことがあつたが、その後の検討の結果このうち

には若干の気管支拡張性空洞等が含まれていることが判明した。また、浄化空洞は常に必ずしも薄壁嚢胞様陰影を呈するものではないのであつて、われわれの成績でもしばしば 50% 前後にかような陰影を認めるにすぎない。すなわち、X 線所見上、菌陰性の薄壁空洞を認めたからといって、浄化空洞とは即断しがたいのである。したがつて、開放性治癒の臨床診断は可及的長期間の経過観察の後、慎重に行うべきであろう。

〔追加〕 安平公夫 (京大結研)

吉田氏と協同して研究している立場より追加。浄化空洞気管支拡張性の空洞、嚢腫状空洞の組織学上の区別を論述。

〔質問〕 藤記義一 (国療古里)

平滑筋の異常発達とはなにを基準として考えられるか、また気管支拡張性の場合には必ず発達するものであるか。

〔回答〕 吉田昇

浄化空洞であるか、気管支拡張性空洞であるか、または気腫性嚢胞状空洞であるかを組織学的に分類をする場合の 1 つの診断根拠として、平滑筋の異常発育といつた所見を挙げているもので、その量的な問題は疑問のあるところであるが、気管支拡張性空洞には一般的傾向として認められる。

#### 166. 慢性肺結核における部分的肺気腫について 横尾正秀 (国療佐賀)

〔研究目標〕部分的肺気腫のうち、いわゆる気腫性嚢胞の病理形態的分類ならびにその成因を推論しまた発生部位レ線所見および化学療法との関係を比較検討した。〔研究方法〕切除肺を材料としてまず肉眼的に結核病巣を精査し病巣に接近して発生した部分的肺気腫のうち、主に小豆大ないし大豆大の気腫性嚢胞を切りだし、この連続切片標本を作成し、ヘマトキシリンエオジン、ワンギーン氏、ワイゲルト氏染色法により病理組織学的に検索した。〔研究結果〕気腫性嚢胞を組織学的所見より、第 I 型 (単純型)、第 II 型 (癒痕型)、第 III 型 (細気管支拡張型)、第 IV 型 (多発性小浄化空洞型)、の 4 型に分けた。昨年 10 月結核病学会九州地方会においては 2 型に分けて報告したが今回はその後の検索によりえたる新知見を加え上記 4 型としたのである。第 I 型は肉眼上では不規則な円形を呈し、その隔壁は菲薄である。組織学的には線弱な結合織で形成された気腫性嚢胞で隔壁には結核性癒痕組織を欠かし内面にはところどころに破壊された肺胞壁が認められ全般的には繊細な弾力線維の輪状像を有する。本型は細気管支と交通した小嚢胞が数個融合して比較的大きい嚢胞が形成されたものである。しかしその細気管支は狭窄状で粘膜は萎縮し嚢胞が拡大するに従い気管支は一層縮小するとき所見である。なお本型には老人性嚢胞が含まれうるものごとく、両者の区別は困難な場合がある。第 II 型は肉眼上では癒痕に傾い

た小乾酪巣と癩痕組織に囲繞されて形成された不整形な気腫性嚢胞の集合である。この組織像は輪状に撒存した小被包乾酪巣と結核性癩痕組織が嚢胞壁にまで波及し隔壁は強く肥厚しその内腔にはときに破壊された肺胞壁が残存することもあるが、どこでも上皮の被覆を欠く。したがって腔壁の内面は一般的に平滑で肥厚した壁内には菲薄な輪状の弾力線維を僅かに認める。これに接近する細気管支を連続切片標本で追及しても標本によつては花弁状で軽度の狭窄を呈することもあるが拡張を認めることはない。また気管支上皮は平坦で増殖性変化なくまた細胞浸潤も僅少である。第 III 型は結核性癩痕組織および小乾酪巣に接近してできた壁の菲薄な嚢胞である。この組織像は類円形の隔壁は薄い結合織により形成され癩痕組織を欠如し、腔壁は輪状の繊細な弾力線維が認められる。これらの点は第 I 型と類似しているが本型の特徴は細気管支との関係であつて、連続標本で精査すると気管支上皮が嚢胞の隔壁を被覆し細気管支拡張を推測しうる。また他の例では比較的大きい気管支が直接嚢胞に交通する。第 IV 型は肉眼上、結核性癩痕組織および結核結節に接近した多数の類円形の小嚢胞として認められるのであるが組織学的には本当の気腫性嚢胞ではなく、ほとんどの腔壁にも結核結節や巨細胞および類上皮細胞等の結核性肉芽組織が認められ、いわゆる浄化性小空洞にほかならない。これら空洞の周辺には第 II 型の嚢胞が同時に認められることもあるが本型に接近した細気管支には拡張ならびに狭窄所見はなかつた。以上検索しえた症例は 25 例でそのうち第 I 型、II 型は各 7 例。第 III 型は 6 例。第 IV 型は 5 例であつた。性別はほとんど全例男性であつた。好発部位は上葉、とくに肺尖部であつた。次に化学療法との関係を見ると第 II 型、IV 型は 1 年間以上の長期使用例であつた。また嚢胞の X 線の判明率は断層写真によると切除前嚢胞を推測しえたものは約半数程度であり形態的に小さいために確定的ではなかつた。周囲病巣との関係は第 I 型では肺気腫、第 II、III 型では小乾酪巣および癩痕組織ならびに肺気腫等に、第 IV 型では癩痕組織および小空洞に接近存在していた。〔結論〕気腫性嚢胞を組織学的構造より 4 型に分類した。第 I 型は類円形を呈し隔壁は破壊された肺胞壁より形成され結核性癩痕組織を欠如す。第 II 型は不規則な形態を有し隔壁は結核性癩痕組織の波及により形成される。第 III 型は第 I 型に類似しているが連続切片標本によると細気管支の拡張に連絡している。第 IV 型は多数の小浄化空洞が気腫性嚢胞状にみえこの近くに第 II 型の嚢胞が合併する場合もある。性別はほとんど男性であり、好発部位は上葉とくに肺尖部であつた。化学療法との関係は第 II、IV 型では 12 カ月以上の長期使用例であつた。X 線上ではことに断層写真により全例の約半数において嚢胞を推測しえた。周囲病巣との関係は第 I 型は肺気腫に

第 II、III 型は小乾酪巣および癩痕組織に第 IV 型は癩痕組織ならびに小空洞に接近して認められた。

167. モルヨドールに対する人結核肺の組織反応 江波戸俊彌 (国療東京) 高亀昂二・小林千枝子 (日大第二外科)

1) 研究目標：肺切除術が一般化するとともに気管支鏡検査、気管支造影法も手術の適応を決めるために日常的に用いられるようになった。しかし気管支造影法においては沃度化油が主として用いられているので、これに対する肺組織の反応がどの程度のものであるかを知る必要がある。すでに内外においてこの種の報告はいくつかあるが経時的な推移、結核病変との関係について十分言及されているとは思えない。われわれはこの点を注意して切除肺を中心にして観察を行い若干の知見を得たのでここに報告する。2) 研究報告：材料は国療東京における切除肺で、術前に 1 度のみ術側にモルヨドールによる造影を行つた 112 例のうち、日時の不正確なものを除いた 79 例を対象とし、各肺より、空洞、乾酪巣、撒布巣、肺気腫、無気肺、健常部、リンパ腺等の各部を切出し、まず凍結切片を作り、残りをパラフィン包埋した。染色は脂肪染色 (ズダン III) ヨード反応、ヘマトキシリン・エオジン、エラスチカ・ワンギーソン、マソン・ゴールドナー氏トリクローム、パス、隈部氏結核菌染色、鉄反応、鍍銀染色等を行つた。このうちヨード反応は Felton のプリラントクレジール青・硝酸銀法によつた。3) 研究結果：経時的にみて最短 24 時間から最長 575 日を含む各例を次のごとく分けモルヨドールの残存の割合をだした。

	⊕	⊖	計
1 ~ 10 日	10	2	12
11 ~ 30 日	11	1	12
1 ~ 3 カ月	21	13	34
3 ~ 6 カ月	9	4	13
6 カ月以上	5	3	8
計	56	23	79

以上のうち十分 X 線上の追求をなしえた 35 例を手術前 X 線像モルヨドールの残存と組織的モルヨドールの残存の関係について分ければ次のようである。

	X 線 ⊕		X 線 ⊖	
	M⊕	M⊖	M⊕	M⊖
1 日 ~ 1 カ月	4	1	1	0
1 ~ 3 カ月	8	2	2	2
3 ~ 6 カ月	3	1	3	1
6 カ月以上	2	1	3	1
計	17	5	9	4
	22		13	

X 線上 ⊕ で組織的に ⊖ の例は切除した肺葉以外に

残存しているか、または検索が不十分なためであろう。モルヨドールによる増悪例はいずれも手術前まで X 線像にも残存がみられた。モルヨドールが一番多く残っている部分は多くの研究者の指摘のごとく肺気腫部で健常部がこれにつき、ついで無気肺、病巣周辺となる。空洞内に認められた例はなかつた。組織反応の経時的推移は、24 時間がまず肺胞内にわずかの液体成分の滲出があるが、それよりも大単核細胞の出現が主で、これが油滴の周囲をとりかこみ、肺胞壁にそつて並ぶ。ついで 1 週間前後で異物性巨細胞が混じてくるのがみられる。この間葉系と考えられる細胞群は多少ずつ油滴の貪喰を行うがあまり活発ではない。しかも線維形成はいたつて弱く、大部分の例でほとんどみられない。結節状にみられるものは細葉単位の肺胞内浸潤と無気肺化がそのような外形を与えるものである。このような状態が長期にわたつて続き、この間多少ずつ気道を介して排出されて行くようである。モルヨドールの多い部分の血管、気管支周囲のリンパ管は閉塞性リンパ管炎を起すが中にモルヨドール滴を認めうることはわずかであり、リンパ腺内にこれを証明しえたものは 1 例もない。このうち 7 例のものにモルヨドールを中心とした結核結節、乾酪巣がみとめられモルヨドールとともに気道内の結核菌が運ばれ組織に固着して新たな結核性病巣を生じたものと考えられる。なお全例を通じモルヨドール周辺にはときどき出血が起り、前記細胞群の中にも鉄反応陽性のものが認められる。4) 結論：①手術前 1~575 日の各時期にモルヨドールによる気管支造影を行つた切除肺 79 例を組織学的に検索した。②モルヨドール残存は 56 例に認められ、肺気腫部にもつとも多い。③組織反応は間葉系の細胞反応を主として初期にも滲出性反応は少なく、主として肺胞内の細胞浸潤として表現され線維形成はほとんどみられない。沃度は長期にわたり証明される。④7 例にモルヨドールによる結核病巣の遂進を認めた。⑤排出は主として経気道的に行われる。

〔質問〕 安平公夫 (京大結研)

動物実験でわれわれは、流バラに対する反応として 1 カ月以内に起つてくる反応をみているが、漢者の報告の早期の反応と非常によく似ていることを述べる。

〔回答〕 江波戸俊彌

われわれのところでは動物実験はやつていない。全部人体例である。なお油性ウロコリンに対する反応を調べているがこれは多少モルヨドールとは異なるようである。

168. 結核症の發展と感染部位との關係 西新助・三瓶洋爾・塚越正夫・小泉正夫 (東邦大整形外科)

目的：終局の目的を骨関節結核の発症病理の解明に置くが、現在考えられているように骨関節結核が 2 次結核であるとすればもつとも多くいかなる部位より発症菌を受けるが、しかもそれは個体のいかなる病状においていか

なる条件下に発症するかを知らねばならない。この点についてあらゆる方面から追及しているが、その一環として今回は菌の感染部位を異にすることにより結核症の發展状態に差異があるかどうかを実験的に検索した。方法：結核未感染家兎を用い菌接種部位と肝臓内、腹腔、皮下、骨髄、関節等に選び従来行つてきた耳静脈よりする血液内接種の場合と比較検討した。使用菌は 0.2 mg の人型菌を 1 cc 食塩水に均等液化して穿刺注入した。動物は定時的に屠殺し病理組織標本とし、菌はチールネルゼン法と松岡氏法を用いて検索した。成績：(1)血液内接種では、菌は 7 時間まで血液内に染色法、培養ともに検出されるが以後ほとんどみられず約 2 週後に再び検出されるが以後は全く証されない。しかるに肺と脾には 1 時間後に染色良好な多量の菌をしかも集塊状に証明するがその後集塊性を漸次失ひ、5 時間後には数を急速に減じ染色性も低下してくるが、肺では 3 日頃より再び強く増数してくる。しかるに腎においては 3 時間頃より菌を証しはじめ 5 時間頃には細尿管にきわめて多量の菌を充満して尿とともに排出することを示しているが、その後急速に数を減じて全く証明されず約 2 週頃に再び少数に発見できるようになる。その他肝、骨関節等は 5 時間頃に少数発見できるが以後消失して 2 週頃になつて再び証されるようになる。このような菌の推移はその臓器の病変に関与し、肺では 3 日頃より血管を中心として細胞の浸潤を初め 1 週頃には類上皮細胞を含む結節を形成しときとともに徐々に拡大し、8 週頃より進展度を増して 10 週以後において乾酪化空洞形成をきたす。一方肺とともにもつとも早く菌を証する脾は肺とほぼ同様に病巣を作るが進展が遅く乾酪化することがみられない。肝においては 2 週頃より細胞の浸潤をはじめるが進行はきわめて徐々に目立つた結節形成は 8~9 週以後にはじまつてくる。また腎も同様で 7~8 週頃より浸潤をきたし 10 週以後に結節形成に發展してくる。しかるに骨では 2 週頃に細胞の集簇を形成し 3 週頃に定型的結節を作り 4 週頃に最盛拡大して乾酪化の傾向をきたすが 5~6 週頃には線維化して治癒に向ひ 7~8 週以後には痕跡的となる。関節は 5~6 週頃に病巣を作るが 10 週頃までに治癒して証されなくなる。(2)肝接種では局所に菌を検出することは当然であるが、3 時間後には肺の血液内に明瞭に菌を証し 5 時間には相当数を検出する。脾では早や 1 時間後に発見でき 3 時間には多量の菌を証する。腎には 1 日後に見出されるが量は少ない。その他の臓器は 2 週頃に検出される。組織学的には肝局所には細胞浸潤をときとともに増して 1 週後に著明となり 1~2 週内に結節形成する。肺では浸潤を比較的早く発現し、3~7 日にかけ漸次結節化して 1 週には定型的結節となる。この頃より肺の菌は急速に増発する。骨病変は 2 週以後に起る。(3)腹腔内接種では、もつとも早く

3 時間に腸間淋巴腺に少数ながら菌を証する。肺では 7 時間後に明瞭に認められる。3 日には多数の菌を証する。脾も 7 時間に量は少ないが証されその後少数ながら持続的に検出される。しかるに腎では 1~2 日に多量の菌を細尿管にみるが以後は急速に数を減ずる。組織学的には淋巴腺に浸潤を作り、ついで脾に発巣をはじめ 1 週後に肺に小結節を形成する。肝では浸潤はやや早く現われ 1 週頃に結節化し 2 週に大結節となるものもある。脾の病変も他群に比し大である。骨には 2 週頃に発巣するが血中接種よりも弱く遅い。(4) 骨髓内接種では、静脈接種に類似し病変の拡大発展も早く広汎で強度に起る。しかし腎には大きな変化を早期に起さない。(5) 関節内接種では病変が遅く弱い。主として肺に 2 週頃に漸く発巣する。また他臓器への影響も少ない。(6) 皮下接種ではさらに遅く肺も 2 週頃に浸潤を増し以後に小結節化する。しかし脾には 1 週頃より結節化する。総括：以上から肝、骨髓内接種では静脈内接種と類似しことに肺病変がほぼ同様の経過をとり他臓器への影響も類似する。しかし骨髄接種では腎に対し影響力は弱い。腹腔内接種で

は病変の変転が遅れ肺の病変も時間的量的に弱い。しかし肝、脾に及ぼす影響は比較的強い。もつとも病変発展の遅れるのは皮下接種で、ついで関節内接種である。これらを総合するといかなる接種部位を選んでももつとも早く病的状態を証するのは肺と脾であり、ことに肺巣は逐次増大して播種源となることが知られる。しかも他臓器は約 2 週頃を境としてはじめて病変を作り、ことに骨巣はこれを明確にしている。また骨関節結核は近接臓器巣からの影響を必ずしも直接受けるものではなく、肺巣の発展による播種菌が基源であり、しかもそれは肺巣形成後約 1 週後に起ることを確認し従来われわれの主張してきた点を本実験によりさらに明確に立証された。

〔質問〕 阪田泰正 (国療畑質)

脳膜、肋膜、腹膜の変化は如何。

〔回答〕 三瓶洋爾

耳静脈接種の脊髄膜の変化は精査してみても報告したように菌の到達は行われていない。脳膜については現在検索中にていまだ発表の域に達していない。肋膜については検索していない。

## 免疫およびツベルクリン

### 169. 老人肺結核におけるツベルクリン反応 阪田泰正 (国療畑質) 矢吹豊秋 (安芸津記念病)

最近老人医学の研究が各方面においてなされとくに高血圧と癌とは、その代表的な疾患としてとりあげられているが、濃厚感染源として社会的意義を有する老人肺結核の研究も盛んに行われるようになり、これに関する報告も年とともに増加の傾向にある。ところで結核の診断において重要資料であるツベルクリン反応は老人においては漸次減弱し、終には陰性化するといわれている。われわれが広島地方において 5,650 名のものについて行つたツベルクリン反応陽性率は 60~69 才が最高値であつてそれからは漸次減弱している。ここで興味あることは肺結核に対する外科的治療が結核アレルギーに対し、どのような影響を及ぼすかということであつて、これに関してはすでにわが国においても鈴木、網塚、古城らの研究があるが、われわれはとくに老人肺結核を中心として研究を行い、これを若年者のそれと比較したのでその大要をここに報告し参考に供したいと思う。〔実施方法〕検査の対象となつたものは若年者においては肺区域切除 33 例、胸成術兼空洞導孔療法 32 例で、老人においては肺区域切除 5 例、胸成術兼空洞導孔療法 10 例であつ

て若年者は 20~30 才、老人は 50~70 才のもので病巣も大体同程度のもので BCG の注射を行つていないものを選んだ。しかしてツ反応の実施方法は、2,000 倍旧ツベルクリン液 0.1 cc を前膊屈側中央皮内に注射し 48 時間後の発赤の縦横直径を測りその平均値をもつて比較した。手術患者には術直前 1 回ツ反応を行い、術後 1 カ月毎に 1 回実施し同時に体重、血沈の測定を行つた。ツ反は左右交互に行つた。〔検査成績〕1. 肺切除群：①血沈。若年者、老人ともに術後 1 カ月目には血沈値が充進するが漸次回復してきて大体 3 カ月後には術前値よりも遅延してくる。②体重。体重は術後 1 カ月目には若年者においては平均 4.2 kg、老人においても 4.2 kg の減少をみるが、その後は次第に増加して 6 カ月後には大体の術前の体重に近づいてくる。③ツ反の推移。若年者、老人ともに術後 1 カ月では発赤の平均値は減少するが漸次回復して 6 カ月目にはほとんど術前値に復してくる。老人においては若年者に比して術後 1 カ月目における減少度が少ないようである。2. 胸成術兼空洞導孔療法：①血沈。肺切と同じく血沈は若、老ともに術後 1 カ月目には著しく促進するが 3 カ月後に術前値よりも良好となる。②体重。体重は術後 1 カ月目には若

年者 4 kg, 老人は 4.2 kg 減少するが大体 6 カ月目には術前に近づいてくる。③ツ反応。術後は若, 老ともに発赤の平均値は減少するが, 6 カ月後には術前値に復した。老人の減少度は若年者よりも少ないようである。

3. 失敗例についての検討: 以上は成功例のみであるが失敗増悪例, 7 例 (老人 3 例, 若年者 4 例) のものについて検討すると次のごとくなる。①血沈。若, 老ともに術後は著しく促進し 6 カ月後にいたつてもあまり変化せず, むしろ悪くなっている。②ツ反応。若, 老ともに術後減少するか, 6 カ月にいたるも術前値にならない, 死亡例 4 例はともに死亡直前においてはツ反応は陰性となつている。〔結論〕手術直後ツ反が減少し再び増大する時期と術後一時的に血沈が促進し体重が減少しその後再び血沈が正常値に復し体重が術前値に復する時期と一致している。不成功例においては回復しない点より予後判定の一資料になると思われる。

#### 170. 小児における 100 倍稀釈旧ツベルクリン反応の判定基準に関する研究 山口正司 (国病東一小児)

(1) 研究目的: 現在わが国のツベルクリン反応は 2,000 倍旧ツ液のみが一般に用いられるが, ツベルクリン・アレルギーの低い小児においては以前から濃厚な 100 倍ツ液の使用が望まれていた。しかしその判定基準はまちまちで, 統計的な処理を行つた報告としては確率率を用いる大八木氏の報告をみる程度である。そこで小児を乳児, 幼児, 学童の年齢群に分けて 100 倍ツ液の判定基準を数学的に処理して定めんとした。(2) 研究方法: 保健所の乳幼児検診, 農村の集団検診, 小学校, 保育所, 幼稚園, 本院外来, ニノ宮分院等において過去 5 年間に, 2,000 倍と 100 倍ツ反応を互に反対側の前膊屈側に施行した約 7,400 名の小児を集計してこれを解析の試料とした。ツ液は予研結核部から分与された同一 Lot または同一力価と考えられる 2,000 倍と 100 倍稀釈旧ツ液を使用した。2,000 倍標準ツ液で発赤 9 mm 以下の小児約 4,800 から, 問診により BCG 未接種で, 結核家族がなく, かつ 2,000 倍ツ液で 4 mm 以下の結核未感染と思われる者を乳児 465 名, 幼児 901 名, 学童 657 名を選びだした。以上の各年齢群別の 100 倍ツ反応の発赤の大きさの度数分布曲線は指数曲線とみなされたので 
$$F_A(x) = \frac{1}{t} e^{-\frac{x}{t}} \quad [t \text{ は } F_A(x) \text{ の方向係数}]$$
 なる式で表わして解析した。この非特異性反応の曲線の上限界が陽性限界と考えられる。次に陰性限界を定めるには, 2,000 倍ツ反応によつて 10 mm 以上の反応を呈した約 2,500 名の小児から, 自然陽性と考えられる幼児 373 名, 学童 185 名を用い, これらの 100 倍ツ反応の発赤の度数分布曲線を正規曲線とみなし 
$$F_B(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{(x-m)^2}{2\sigma^2}}$$
 なる式で表わして解析した (m はモード,  $\sigma$  は標準偏差)。この特異曲線の下限界

は陰性限界と考えられ A, B 両曲線は交叉するのでこの中間は疑陽性と考えられた。なお学童の自然感染者は例数が少なかつたので BCG 接種後約 2 カ月の学童 437 名についても計算して参考とした。また乳児は陽性者数が少数で計算できなかつた。(3) 研究結果: 100 倍ツ液の陽性限界は 99.9 % の信頼度では乳児 21 mm, 幼児 22 mm, 学童 26 mm となり, 99.0 % の信頼度では乳児 14 mm, 幼児 15 mm, 学童 18 mm となり, 98.5 % の信頼度では乳児 13 mm, 幼児 14 mm, 学童 16 mm となり, 98 % の信頼度では乳児 12 mm, 幼児 13 mm, 学童 15 mm となり, 95 % に信頼度をさげると乳児 9 mm, 幼児 10 mm, 学童 11 mm となつた。陰性限界は 99.9 % の信頼度では幼児 5 mm, 学童 6 mm となり, 99 % の信頼度では幼児 9 mm, 学童 10 mm, 98.5 % の信頼度では幼児 9 mm, 学童 11 mm, 98 % の信頼度では幼児 10 mm, 学童 11 mm となつた。以上の陰性限界と陽性限界の中間は疑陽となる。たとえば 99.9 % の信頼度で幼児では 5 mm 以下陰性, 6~21 mm 疑陽性, 22 mm 以上陽性となる。しからば信頼度をどこにとるのが妥当であるかか問題となる。BCG の既往, 結核家族の有無等の問診の信頼性, あるいは促進反応の影響も考慮しなくてはならない。ここではなるべく信頼度を高めしかも真の陰性, あるいは陽性が疑陽性範囲へ入る率なるべく少なくなる線をとつて信頼度を決定した。〔結論〕1) 100 倍ツ液の判定基準は 98.5 % の信頼度で幼児では, 9 mm 以下陰性, 10~13 mm 疑陽性, 14 mm 以上陽性となり, 学童では, 11 mm 以下陰性, 12~15 mm 疑陽性, 16 mm 以上陽性となり, この判定基準では, 陰性あるいは陽性者が疑陽性と判定される率は幼児では約 5 %, 学童では約 6 % であつた。乳児では 13 mm 以上陽性となり, 陽性限界は年齢により 1~3 mm の差を認めた。2) 小児の年齢的差異を考慮しないときには乳児, 幼児, 学童とも 9 mm 以下陰性, 10~14 mm 疑陽性, 15 mm 以上陽性とすれば信頼度は 98.0~99.4 % となる。3) また疑陽性範囲へ入る者でも, どちらかといえば陽性に近いが陰性に近いかを知つておく方が便利な場合があるので, 疑陽性範囲を設けないうと, 幼児では 10 mm 以下陰性, 11 mm 以上を陽性とする信頼度は約 97 % となり, 学童では 12 mm 以下陰性, 13 mm 以上を陽性とする信頼度は約 97 % であつた。

#### 171. ツベルクリン反応の組織化学的的研究 柿下正道・西東利男・松田知夫・小西健一・荒井正宏 (金大結核研)

1) 研究目標: 当研究所の中川は旧ツベルクリン (O T) およびオルトアミノフェノールアゾツベルクリン (O A-Azo-T) を使用して人型結核菌あるいは BCG 感染家兎の皮内反応を行つた場合の組織学的所見を比

較検討し、その成績はすでに発表されているが、私はさらに上記の場合について組織化学的検討を行うとともにアルサス現象の組織化学的所見との比較検討をもあわせて行つた。2) 研究方法：実験に使用した動物 ①健康家兎。②人型結核菌感染家兎。③ BCG 感染家兎 ④卵アルブミン感作家兎。皮膚反応惹起に使用した標品およびその使用量 ① OT 10 倍液 0.1 cc。② OA-Azo-T "Hüman" 10 $\gamma$ /0.1cc。③ OA-Azo-T "BCG" 50  $\gamma$ /0.1cc。④卵アルブミン 2mg/0.2cc。これらを実験家兎背部皮内に注射し一定時間毎に注射局所を摘除し、アセトン、アルコール、カルノア液、10% フォルマリン液にて固定しパラフィン切片とし次の染色を試みた。染色種類 ①酵素染色；アルカリおよび酸性 フォスファターゼ (Gomori 法) およびリパーゼ (Gomori 法)。②多糖類染色；KIO<sub>4</sub>-Schiff 法 (Lillie 法) 酸性多糖類染色 (Hale 法) および Hale-PAS 染色。③核酸染色；Feulgen 反応およびピロニンメチールグリーン染色。④蛋白染色；SH をもつアミノ酸(大原倉田法) および Basic Aminoacids 染色。今回はこのうち経時的に変化のあつたアルカリフォスファターゼ染色、多糖類染色、ピロニンメチールグリーン染色の所見を述べる。3) 研究結果：①アルカリフォスファターゼ染色。人型結核菌感染家兎および BCG 感染家兎においてともに上記 3 種のツベルクリンによつて大体多核白血球浸潤の強度と平行して染色陽性の細胞がみられた。なお陽性細胞はほとんど多核白血球であつたが早期には単核細胞で弱陽性を示すものもあつた。しかしながら OT に比し OA-Azo-T の場合は浸潤多核白血球中より本酵素の消失がやや早いような印象を受けた。アルサス現象にても染色陽性細胞は大体多核白血球の浸潤の強度と平行してみられた。②多糖類染色 (Lillie 法)。人型結核菌感染家兎においては 3 種ツによる差はほとんど認められず、いずれも結合織の多糖類は時間的に増量を示した。BCG 感染家兎においてもまた時間的に増量を示すも OA-Azo-T "Hüman" によつては他のものに比しその結合織の多糖類増量は軽度であつた。アルサス現象の場合も同様増量が認められ BCG 感染家兎における OA-Azo-T "Hüman" 注射を除けばツ反応の場合との差はほとんど認められなかつた。③酸性多糖類 (Hale 法)。人型結核菌感染家兎においてはいずれも結合織のヘール陽性物質は皮内反応実施後漸次増量するが 48~72 時間後もつとも増量し以後やや減量した。BCG 感染家兎においても同様な経過を示すも OA-Azo-T "Hüman" の場合は他 2 者に比し全経過を通して増量の程度は軽度であつた。しかしアルサス現象ではヘール陽性物質のもつとも強い増量は反応実施後大体 12 時間目に認められた。④ピロニンメチールグリーン染色。人型結核菌感染家兎および BCG 感染家兎においてと

もに 3 種ツによるピロニン陽性細胞出現の差はほとんどないようであつた。アルサス現象においてはこれらに比しピロニン陽性細胞は早期よりやや多くみられた。4) 総括：① OA-Azo-T は自然感染者と BCG 陽転者との鑑別に利用しうるといふわれわれの教室の臨床成績に対し、中川は BCG 感染家兎に OA-Azo-T "Hüman" および OA-Azo-T "BCG" を皮内注射しその組織学的検索を行い OA-Azo-T "Hüman" 皮内反応では細胞反応、血管反応ともに微弱でありかつ反応像は 24 時間目を頂点として速やかに減弱するのを認めたが、私はさらにその組織化学的検索により BCG 感染家兎に対する OA-Azo-T "Hüman" の皮内反応ではリール陽性物質およびヘール陽性物質の増量が他 2 種ツによる反応時に比し軽度であるという結果をえた。②ヘール陽性物質のもつとも強い増量はツ反応では反応後期にアルサス現象では早期に認められた。

#### 172. 結核アレルギーにおける血中抗体の役割 川田 典徳 (京大結研第五部)

目標：結核アレルギーに關与する血清中抗体を各分画毎に比較検討を加え、その役割を分析解明することである。方法：感作家兎血清を澱粉柱を用いた Zone-Electrophoresis により各分画に分離し、モル腹腔内に注入して被働性に感作し同時に気管切開により肺内に流パララノリン浮游 PPD 0.02 mg または多糖体 0.02 mg を注入し、この 2 種の物質を抗原としての肺内変化を顕微鏡的に検索し併せてそのモル血清の沈降反応を施行し比較検討した。家兎の感作は流パララノリン浮游死菌 3 mg 3 回皮下注射による。Electrophoresis は 10 cc の血清をベロナール酢酸緩衝液を用いた澱粉柱 4°C で行う。この澱粉柱を 1.0 cm の長さ宛に切り取り生食水で抽出 Folin の Phenol 試薬法により蛋白を比色定量し血清蛋白分布曲線を描き分画を決定した。各分画をセロファンに包んでカーボワックス 1,500 で濃縮ゲイツで濾過してモル腹腔内に注入した。モルは大体 350 g のものを選び採血後注入までの期間は 4 日以内であつた。被働性感作に用いられた各分画は 20 cc の血清よりえた各分画に相当する量を用いた。沈降反応は H<sub>37</sub>Rv 死菌脱脂菌体水抽出液を抗原として用いた。結果：流パララノリンだけでも非特異的な反応を起しうることがこのさいは胞隔炎および肺胞へ滲出して流パララノリンを貪食した単球が線維化されて癩痕性になり多少の気腫を伴つた像をみる。したがつてこのことを考慮に入れて次の各像を観察せねばならない。多糖体流パララノリン注入モル肺における 1 週後の像を各分画毎に述べてみると、アルブミン分画注入モルではごく軽い胞隔炎を伴い肺胞への細胞滲出は名残り程度かつ細胞はほとんどが単球で多核球はみられない。したがつてアルブミン分画によると思われる特異的な像はでていないものと観察される。



$\alpha$  分画注入モルでは肺肺炎が強度で大きな単球病巣を形成していて多核球の滲出も若干認められ明らかに細胞反応は強いものようである。 $\beta$  分画注入モルでは軽度の胞隔炎が認められるだけで肺肺炎もあまりみられず特異的に修飾された反応は少ない。 $\gamma$  分画注入モルではやや強い胞隔炎が主体で肺胞への滲出はあまり強くない。かつ多核球も一部認められる程度でアルチュス型とはいえない像を呈していた。次に PPD 流バララノリン注入モル肺における 1 週後の像を各分画毎に観察すると、アルブミン分画注入モルでは抗原注入局所が癩痕性気腫を伴ったごく軽い胞隔炎が認められるだけで抗原として多糖体を用いたときと同様特異的なものはみられなかった。 $\alpha$  分画注入モルでは中等度の肺胞内単球増殖を伴った肺肺炎および中等度の胞隔炎が認められるが多糖体注入のときよりむしろ細胞浸潤は弱いくらいであった。 $\beta$  分画注入モルでは胞隔炎と癩痕性になりかけた肺肺炎が軽度に認められるだけ。 $\gamma$  分画注入モルでは胞隔炎肺肺炎ともに癩痕性で細胞浸潤も軽度に認められるだけで多糖体を抗原として用いた場合より細胞反応は弱いように観察された。次に以上の各分画で被働性に感作されたモル血清における沈降反応では  $\gamma$  分画で被働性感作を受けたモルでは大体 8 倍まで陽性他の分画ではほとんどが陰性であった。しかしときに 4 倍まで陽性のもも認められた。しかしモル腹腔内注入前における各分画の沈降反応では  $\gamma$  分画のみ陽性で他の分画には陽性例を認めえなかつた。考察：以上の実験において期待したことは先にわれわれの研究室において、小原氏の行った結核死菌流 バララノリン感作家兎に対し多糖体 PPD を流バララノリン浮游液とし肺内に注入した実験結果を血清中抗体分析の立場から観察しうるのではないかということである。すなわちその実験では多糖体に対するアルチュス型の反応すなわち血管障害、壊死、分画、PPD に対するツ型の反応、すなわち類上皮細胞結節の形成が明らかに認められたことである。しかしながら今回の実験では多糖体に対する 7 分画にアルチュス型の反応は認められず、また PPD にとくに特異的に強い反応を起す分画も観察しえなかつたことは残念である。しかし細胞反応としては、 $\alpha$  分画、ついで  $\gamma$  分画に修飾された反応が観察しえたものようであり、今後さらにこの間の関係について、PPD および多糖体の量、Adjuvant 観察時期、各分画の採血より注入にいたる間の変性等について検討を加え、血清中の抗体分析についてさらに究明したいと思う。

### 173. 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 (第 2 報) 有馬純・山本健一・森川和雄 (北大結研)

(1) 研究目標：毒力結核菌を海狸の皮下に接種すると同時に、BCG 等の結核抗原を比較的大量動物の静脈内に

接種すると、著明なツ・アレルギーの発現の遅延と病変の若干の軽減を生じ、これらの現象にある程度の特異性の窺われることについて前回報告した。今回はまず病変の軽減についてさらに検討するために、動物体内の毒力菌と BCG の消長と病理組織像を日を追ってしらべ、第 2 にツ・アレルギー遅延の特異性を検討するために、Evans blue に対する皮膚の拡散能とコッホ現象についてしらべた。(2) 研究方法：海狸を 3 群に分け、第 1 群は人型毒力結核菌仲野株 1/100 mg 皮下接種、第 2 群は毒力菌 1/100 mg 皮下接種と同時に BCG 10 mg を静脈内注射、第 3 群は BCG 10 mg 静脈内接種の対照とした。なお BCG には SM 耐性株を用い、臓器からの分離培養のさいに毒力菌 (SM 感性) と区別した。実験開始後、4 日、1, 2, 3, 4, および 6 週目に各群 3 匹ずつについてツ・アをしらべた後剖検し、脾、肝、肺および気管淋巴節について組織学的検索をするとともに、小川培地 (普通培地と SM 耐性培地) を用いて臓器中の毒力菌と BCG の生菌数を定量的に測定した。また、Evans blue の拡散試験には、その 0.5% 水溶液 0.1 ml を、接種後 2 および 3 週目の BCG 静注群にツ・アのいまだ現われない時期 (もちろん毒力菌対照群はツ陽転) に動物の皮内に注射し、30, 60 分後にその拡りを測定し、またこれと同時に動物に毒力生菌 1/100 mg を、その胸部と腹部 2 カ所ずつに接種し、コッホ現象を 2, 3 および 7 日目に観察した。(3) 研究結果：感染と同時に BCG 静注によるツ・ア発現の遅延は今回の実験でも著明に観察された。次に毒力菌と BCG の体内各臓器での消長をみるに、まず BCG 静注対照群では、大量に撒布された菌はほぼ 3 週目から減少しはじめた。毒力菌対照群では菌は接種後 2~3 週に増殖しはじめ、その後 6 週目には他の 2 群よりも高い数値を示し、一方 BCG 同時静注群では、肝を除いた 3 つの臓器では明らかに毒力菌菌数が対照群よりも少なく、また混合した BCG の菌数も BCG 対照群よりも少なかった。病理組織所見：まず BCG 対照群では、早期に各臓器に類上皮細胞性の小結節が無数に生じ、ことに肝の小葉間部、グリソン鞘、脾の赤髓に多くみられた。これらの結節は肝、脾では 1~2 週、肺と気管淋巴節では 4 週を頂点として次第に縮小、限局化する傾向を示し、全般的にみて病変はあまり強くはなかつた。次に毒力菌皮下感染の対照群では、4 週後に急激に病変が現われ、その数はあまり多くはなかつたが、個々の病巣は互に融合して大きくなり、かつ壊死を起す傾向が強くなり、ことに 6 週目には病変は一層拡大、増悪した。最後に BCG 同時静注群では、興味深いことに、病理組織像の経過は BCG のみの実験群のそれと全く同じで、毒力菌の影響はほとんど認められなかつた。すなわち臓器に早期に多数の結節が生じ、悪化するが、2 週目を頂点として病巣

は縮小、限局化して行く傾向を示した。以上の病理組織所見から、BCG 同時静注群では病変は毒力菌のみの対照群より軽く、その程度はむしろ BCG 対照群に近いといえることができる。Evans blue を用いての皮膚の拡散能テストでは、各群間に差はみられず、またコッホ現象は胸部では著差はみられなかつたが、腹部では明らかに BCG 同時静注群に反応の減弱が認められた。

(4)総括：以上の成績から、BCG 同時静注群では、大量の BCG が体内に撒布され、各臓器に早期に多数の病巣を作り、一時その悪化がみられるが、皮下接種された毒力菌が各臓器に到達して増殖しはじめる頃（接種後 3 週）には、BCG による病変は治癒しはじめ、同時に毒力菌の増殖を阻止することが判り、われわれはおそらくこの現象は BCG により惹起された免疫によるものと考えている。次に BCG 同時静注群でみられるツ・アの発現の遅延か、皮膚の拡散能の減退によるものかどうかを Evans blue の拡散試験でしらべたが各群間に差がみられず、したがって上記の解釈の妥当性は一応除外しようと思う。コッホ現象が BCG 同時静注群において腹部では明らかに弱かつたことは、ツ・アの発現遅延に特異性の存在を窺わせるものと思う。

〔質問〕 安平公夫（京大結研）

血中抗体の測定をしていられるか。

〔回答〕 山本健一

モルモットを用いた実験では血中抗体を測定していないが、家兎を用いた同様の実験における血中抗体をみると、毒力菌、BCG 同時接種群における沈降価、赤血球凝集価は、BCG 対照群とほぼ同様であつた。

#### 174. BCG 接種後のツベルクリンアレルギーの獲得状況について（第 1 報） 真島光子（都町田保健所）

重松逸造（公衆衛生院） 東義国（結核予防会）

1. 研究目的：ツベルクリンアレルギーが獲得され、消失してゆく状況を明らかにするため、われわれは BCG を接種した後、1 週間毎に 1~48 週間、その経過を追求した。2. 研究方法：N 県下の 3 小学校の 1 年生にツ反応を行い、その陰性、疑陽性者で BCG 初接種の 570 名を対象とした。各校毎に組の順序に 2 つに分け、計 6 群を抽選で任意の順に番号をつけた。0 週には全員に BCG を接種し、その後 1 週目には 1 群に、2 週目には 2 群にと、それぞれツ反応を行い、7 週以後は再び 1 群に戻り、8 週には 2 群にと 48 週までのこの順序でツ反応をくりかえした。このことにより、各人は 6 週間毎に 7~8 回ツベルクリン反応を行うことによつて、全体を通じて 1~48 週間、毎週観察したと同様の結果が期待された。3. 研究結果：縦軸に陽性率をとり、横軸に週の経過をとつて、陽性率曲線をえがいてみると、第 1 週 32%、2 週 65%、3 週 89% と急激なカーブをえがいて上昇し、5 週ではほぼピークに達する。6

週より 25 週までの平均陽性率は 94.1% で、ほとんど同率をつづけるが、30 週以後、陰転が増加するとともに、はじめゆるく、40 週以後に次第に顕著となる下降曲線がえがかれる。45 週以後では 50% 前後となる。硬結触知率も同じく、はじめ急激なカーブをもつて上昇し、陽性率にややおくれで 7~8 週でピークに達する。最高は 90% 前後にまで達するが、すぐに下降しはじめ、9~19 週の平均は 48% となり、以後ほぼ直線的に下降して 40 週以後では平均 6% にまで減少する。二重発赤率は、各群の間に相当の差があるが、7 週では 20% 前後となりピークに達する。その後、硬結触知率よりももつと早く落ちて 30 週ではほとんど認められなくなる。陽性率曲線は、陽転と陰転の 2 つの要素によつて決定される。2 週の陽性率より 1 週の陽性率をひけば、1 週から 2 週までの間に陽転した者の発生率が判る。同様に 3 週より、2 週の陽性率をひき、次々に引いた率によつて、各週毎に新しく陽転する者の発生率曲線が求められる。これによれば、1 週までには 32%、1 週より 2 週までには 33% と最高で、3 週には 24% とやや低下し、4 週には 3% と急に下降し、後次第に 0 線に達する典型的な対数正規型分布を示す。570 例中最後まで陽転しなかつたのは 4 例にすぎず、その総陽転率は 99.3% であつた。同様に、前回陽性で、今回はじめて陰性となつた者の率を、経過した週（大体 6 週）で割り、その中間の週に陰転したものと考え、各週毎の陰転の発現状況をみた。これによれば、陰転は 9 週頃より始まるが、はじめは非常に低く 9~29 週では平均毎週 0.7% にすぎない。30 週頃よりようやく上昇しはじめ、30~39 週では平均毎週 1.9%、40 週以後毎週平均 2.5% と次第に増加する。以上一般的な傾向について述べたが、各群の間に多少の差が認められた。これは、使用した BCG の Lot が、5, 6 群で異なつていたことが影響したと考えられる。陽性率、硬結、二重発赤率について各群毎に曲線をえがいてみると、5, 6 群は、1, 2, 3, 4 群にくらべて、そのピークは低く、ピークに達するのがおそい傾向がある。なお、その落ち方も早く始まり急である。男女間にも差があり、男子は明らかに女子よりピークは低く、おそくピークに達し、後早く下降してゆく。なお同一人についてみると、一時的な陰転、陽転をかなり認め、ことに早期に陰転したものの、強い反応から急に陰転した者の再陽転率は高い。陰転後 1 回以上ツ反応を行うことのできた 197 例について再陽転率をみると、57% であり、その後再び陰転するものの率は 67% であつた。BCG 接種局所の変化としては、第 1 週では 95% 以上が発赤のみを示していたが、その後急激にへつて、8 週までに潰瘍または癩痕に移行する。潰瘍は 2 週頃より認め、4~10 週で 30% 前後のピークをつづけ、以後 12~13 週までに急速

に減少する。潰瘍の各週毎の新発生率も陽転の新発生率のようにして求めると、3~4週で、7~8%前後の最高値を示した。潰瘍が消失するのに逆比例して癩痕はほぼ直線的に増加して、15週には98%前後が癩痕化する。4. 結論および考察：BCG接種後におけるツベルクリンアレルギーの発現状況を各週別にみると、2週後にすでに過半数の65%がツベルクリン反応陽転をきたし、硬結、二重発赤は発赤に遅れてピークに達し、減弱速度もこの順に早くなる。全員の99.3%は陽転を示した。なお群別にみると陽転の早く起る群は、陽性率のピークも高く、かつツ反応の減弱速度も遅い。男女別では女子の方が男子より陽転率が高いが、やはり同じ現象が認められる。陽転率は、われわれの観察期間では、漸次増加の傾向をきたし、40週以後は毎週平均2.5%となつている。BCG接種局所の潰瘍新発生率を週別にみると、4~10週にピークをきたし、陽転率の場合同様、対数正規分布となる。

**175. BCGによるKoch現象に及ぼす数種薬物の影響に関する研究 第2報：Quercetin, Cortisone, Prednisoloneの影響について** 吉野貴正・福原徳光・北本治（伝研臨床研究部）

〔研究目標〕先に私はBCG接種によるKoch現象に対するSNMC（強力ネオミノファーゲンC）およびNMO（ナイトロゼンマスタードN-oxide）の影響を検しともに抑制効果のあること、ならびにNMOの方がSNMCよりその抑制効果が顕著であることも観察したが、今回はQuercetin, Cortisone, Prednisoloneを使用し同様な実験を施行したので報告する。〔研究方法〕実験I：300g前後の腹白のモルモット20匹につきツ反応陰性なることを確かめた後、人型結核菌H<sub>37</sub>Rv 0.05mgを大腿外側皮下に接種した。約1ヵ月後再びツ反応を検査し陽性転化を確かめた後、脱毛した腹部正中線の両側にBCG 0.5mg(0.2cc)を皮内接種した。すなわちある程度抗体のでき上つたと思われる時期にBCG接種によるKoch現象を起させそれに対する薬剤の影響を検査した。第1群を対照群、第2群をQuercetin処置群、第3群をCortisone処置群とし、BCG接種の1週間前より毎日薬物を使用しさらに14日間使用を続けた。すなわち第2群にはQuercetin粉末を毎日30mgの割に飼糧にふりかけ、さらに20mgをプロピリングリコール溶液とし隔日皮下注射し、第3群にはCortisone毎日5mg宛皮下注射した。実験II：モルモット25匹につき同様にPrednisoloneの影響を検した。すなわち第1群を無処置対照群、第2群をPrednisolone処置群とし、第2群にはPrednisoloneを毎日1mg宛水性懸濁液としピニール管を用いて胃内に注入した。〔研究結果〕BCG接種した翌日より14日間局所の変化を観察し腹部両側の変化の異なる方

を取つた。実験Iにおいて、第1群すなわち対照群においては第1日目に10mm以上の強い発赤、腫脹、硬結を示したものの3例で第2日目には凡て中心に膿疱形成が認められた。第7日目ないし10日目にはすべて潰瘍形成が認められた。第2群すなわちQuercetin処置群においては第1日目において発赤、腫脹、硬結の10mm以上のものはなく一般に対照群に比し反応も弱く、潰瘍にまで進んだものは2例で他は痂皮形成のまま癩痕治癒した。第3群すなわちCortisone処置群においては第1日目に10mm以上のもの1例、第2日目に膿疱形成が認められ、第2群より反応はやや強く、潰瘍にまで進んだものは第7日目に2例で他は痂皮形成後癩痕治癒した。すなわち毛細管抵抗性を増強させる作用および抗アレルギー作用を有するといわれているQuercetinについてはBCG接種によるKoch現象に対する抑制作用が顕著であつた。またCortisoneは私の実験条件では抑制効果はこれより弱い傾向を示した。実験IIにおいて第1群すなわち無処置対照群においては第1日目に10mm以上の反応を示したものの2例で、中心に出血せる硬結1例あり、第2日目に10mm以上の反応は3例内出血せる硬結1例あり潰瘍形成したのは第7日目に2例、第10日目に6例計8例であつた。第2群すなわちPrednisolone処置群では第1日目ないし第2日目に10mm以上の強い反応を示したものはなく、一般に対照群に比し反応は軽度で、潰瘍にまで進んだものは第7日目に2例第10日目に1例計3例であつた。すなわちPrednisolone投与によりある程度Koch現象の抑制がみられたが、Cortisone注射と½量のPrednisolone経口投与とはほぼ同様の抑制作用を示した。〔結論〕Quercetin, Cortisone, Prednisoloneを使用し結核モルモットにおけるBCG接種によるKoch現象に及ぼす影響について観察し、ともに抑制効果のあることを認めた。これらを比較するとわれわれの実験条件ではQuercetinの方がCortisoneより抑制効果が著しく、Cortisone注射と½量のPrednisolone経口投与とはほぼ同等の抑制作用を示した。

**176. BCG免疫と化学療法剤の使用に関する実験的研究** 戸田忠雄・武谷健二・三淵一二・小池聖淳・佐原幸雄・神中寛・徳永徹・森良一・萩原義郷・中島教経（九大細菌）

BCG接種後のツ反応陽転の中には結核自然感染による陽転が含まれており、この問題についてわれわれは種々の角度から基礎的検討を加えてきた。今回はBCG接種後化学療法剤を投与した場合の免疫効果について、また薬剤耐性BCGを用いた場合のそれについて、モルモットを用いて実験的研究を行つたので報告する。使用動物は体重600g前後のツ反応陰性のモルモット100匹で、全体を次の8群に分けた。I群：BCG接種後

ただちに INAH を連日投与。II群：BCG 接種 1 カ月後より INAH 連日投与。III群：BCG 接種 1 カ月後より PAS 連日投与。IV群：BCG を接種し、その後薬剤投与を行わない。V群：INAH 耐性 BCG 接種後ただちに INAH を連日投与。VI群：INAH 耐性 BCG 接種 1 カ月後より INAH 連日投与。VII群：INAH 耐性 BCG を接種し、その後薬剤投与を行わない。VIII群：BCG 接種も薬剤投与も行わない。BCG のワクチンは型のごとく調整し、標準 BCG は  $4.5 \times 10^6$  生菌単位を、INAH 耐性 BCG は  $1.5 \times 10^6$  生菌単位をそれぞれ左大腿内側に皮下接種した。INAH 耐性 BCG は population を調べたがほとんど完全に 100% の耐性菌であった。投与薬剤は INAH は毎日 1 mg/匹、PAS は毎日 100 mg/匹 をそれぞれ背部皮下に注射した。全匹とも、実験開始後 2 カ月して薬剤投与を打ち切り、ただちに  $H_{37}Rv$  株を  $2.8 \times 10^5$  生菌単位宛右大腿内側に接種し、45 日間放置して経過を観察し、一斉に屠殺剖検し、脾の定量培養を行った。なお実験期間中 1 カ月毎にツ反応を行い、かつ体重を測定した。ツ反応は、1 日後の陽転数は各群それぞれ 2/14 (14.3%), 13/14 (92.9%), 15/15 (100%), 15/15 (100%), 12/15 (80.0%), 5/9 (55.5%), 5/9 (55.5%), 0/9 (0%) であり、2 カ月後にはそれぞれ 9/14 (64.3%), 14/14 (100%), 15/15 (100%), 14/15 (93.3%), 13/15 (86.6%), 6/9 (66.6%), 9/9 (100%), 0/9 (0%) である。すなわち、BCG 接種後ただちに INAH 投与を開始した群は、陽転率が少なくかつ遅延しており、薬剤投与を接種 1 カ月後より開始した群ではこの傾向がみられない。一方 INAH 耐性 BCG においては、INAH をただちに投与した場合でも 1 カ月後にすでに 80% の高陽転率を示している。 $H_{37}Rv$  を接種してからは全群とも 100% に陽性となっている。 $H_{37}Rv$  接種後剖検までの 1 月半の間の平均体重の増減は、I群…15 g, II群…+36 g, III群…+40 g, IV群…+99 g, V群…+61 g, VI…+68 g, VII群…+20 g, VIII群…-57 g であった。すなわち I 群はツ反応からも予想された通り、BCG 免疫効果が低いものと考えられた。剖検時の肉眼的所見に関しては、型のごとく各リンパ腺、各臓器について観察を行ったが、概して I 群の病変が強く、VIII群のコントロールについており、免疫効果の少ないことを示していた。脾の平均重量は、各群それぞれ 762 g, 718 g, 637 g, 693 g, 637 g, 741 g, 678 g, 789 g であり、I 群が VIII 群についていた。脾の定培成績は、全臓器中の生菌数が、各群平均してそれぞれ 13.6 ( $\times 10^2$ , 以下略), 5.0, 2.0, 4.7, 0.1, 3.3, 2.2, 15.0 であった。すなわち、I 群はほとんど VIII 群と変わらない菌数を示しており、その他の群はいずれも病変の程度が軽いことを示している。【結論】(1)BC

G 接種後ただちに INAH 連続投与を行った群ではツ反応陽転率が低くかつ遅延しており、結核感染後の病変も高度である。(2)BCG 接種後 1 カ月してから薬剤投与を開始した群では、ツ反応陽転率も高く、かつ結核菌接種後の病変も軽度である。(3)INAH 耐性 BCG の場合は、接種後ただちに INAH の連続投与を行ってもツ陽転率はかなり高く、結核菌接種後の発病率も低い。(4)INAH 耐性 BCG 接種後 1 カ月してから薬剤の連日投与を開始した群でも (3) と同様の結果がえられた。(5)INAH 耐性 BCG ではツ反応陽転の時期が若干遅延すると思われる。

【質問】牛場大蔵 (慶大細菌)

INH 耐性 BCG 接種後 INH を注射した群で 1 カ月に注射をはじめた群より直後からはじめた群の方が免疫効果 (生菌数) がよいようにみえたがいかに考えるか。また最後の菌は BCG か強毒菌かいずれと考えるか。

【質問】羽鳥弘 (結核予防会結研)

体重変化の表に INH 無処置群の体重が増加して、処置群の増加が少ないのはいかなるわけか。

【質問】遠藤勝三 (阪大竹尾研)

薬剤投与後  $H_{37}Rv$  株を challenge するとき生体内の BCG 生存菌数を調べていなければ、その後定量培養してえた菌が全部  $H_{37}Rv$  株とはいえないではないか?

【回答】徳永徹

〔牛場氏へ〕(1)脾の定培成績に関しては、指摘のごとく V 群のコロニー数はもつとも少ない。その他の諸群に関しては、I 群以外はいずれも同じオーダーに属し、有意の差を認められない。(2)培養後コロニーが人型菌のものか、BCG のものかはしらべていない。しかし BCG は接種後 3.5 カ月経過しており、通常 BCG はこの期間経つと体内の菌数が著減するので、コロニーは凡て人型菌のものであると考えて実験を行った。

〔羽鳥弘氏へ〕コントロール VIII は体重の減少が著しい。これは結核病変が著しいため当然である。薬剤投与のコントロール IV, VII は体重の増減に関して、必ずしも特徴ある変化を認めない。

〔遠藤勝三氏へ〕牛場氏への回答(2)と同様である。

#### 177. 動物体内における BCG の増殖と免疫の研究

海老名敏明・海老名昭昌・高橋義郎・本宮雅吉・萱場圭一 (東北大抗研)

実験目標：SM 系マウスに BCG のメタノール抽出物あるいはヘテロザート、石膏粉を注射して、これら物質の BCG 増殖および免疫に及ぼす影響を検討した。実験方法および成績：1) ソートン 10 日目培養の BCG 菌体を水洗後、純アセトンを 48 時間室温で作用させ、アセトン可溶性物質を除き、菌体を乾燥させてから、純メタノールで  $37^\circ\text{C}$ , 2 週間抽出した。この抽出物を生食

水に懸濁し、その 0.1 cc (菌体 2 mg の抽出物に相当する) ないし 0.8 cc を週 2 回マウスの皮下に注射した。注射開始後 6 週目に SM 耐性人型結核菌 1/1,000 mg を尾静脈内感染させ、さらに 6 週後に屠殺し、各臓器中の菌数を SM 1,000 $\gamma$ /cc 含有の小川培地で測定し免疫力を検討した。メタノール抽出物の注射で軽度の免疫を与えることが認められたが、これに  $\gamma$ -グロブリンの注射を併用してもさらに免疫力を高めることはできなかった。BCG 1/100 mg を静脈内接種したマウスにメタノール抽出物を前と同様に 10 回注射しても BCG 単独群以上の免疫をうることはできなかった。またアセトン可溶性物質 0.1~0.2 cc を BCG 接種マウスに 10 回注射すると、軽度の BCG 増菌を促すが免疫を高めることはできなかった。2) 額田研究所製ヘテロザート 100 倍液の 0.1, 0.2, 0.3 cc ずつを 5 日間隔で 3 回マウスの背部皮下に注射して免疫効果を調べた。ヘテロザート単独群、BCG 単独群ならびに日時を変えて BCG とヘテロザートを注射した 4 群、計 7 群に人型結核菌を静脈内感染させ、生存日数から免疫力を検討すると BCG 単独群がもつとも優れ、BCG 接種後 6 週でヘテロザートを併用した群がこれに匹敵し、他の併用群は劣っていた。また BCG 接種マウスを 2 群に分ち、1 群にヘテロザートを同様に 3 回注射し、10 週目まで小川培地を用いて、臓器内の BCG 生菌数を測定したところ、ヘテロザートの注射は軽度ではあるが BCG の増殖を抑制した。3) 酸化第二鉄、石墨、大理石、硫酸バリウム、活性炭、酸化アルミニウム、煏性マグネシウム、酸化チタン、酸化錫、イヌリン、次硝酸蒼鉛、酸化バリウム、硫酸カルシウム、硅酸マグネシウム、珪藻土、石棉、カオリン、シリカゲル、サイレックス、絹雲母、ガラス粉末、ジークライトの粉塵中順次に 3 種類を選び、石英粉を対照にとり、これと比較した。これらの 100 mg/cc 生食水浮游液 0.1 cc 宛を SM 系マウスの左、右、上、下の側腹部皮下 4 カ所に注射し、その後数時間内に BCG 1/100mg を静脈内接種し、経目的に 4 頭宛屠殺し、各粉塵注射局所中の生菌数を小川培地を用いて定量した。石英および絹雲母局所では 1 週以内では BCG は少数であつたが、次第に増加し、6 週および 10 週に生菌数は最高となり、1 日目の 1 万ないし 10 万倍も多くのコロニーが認められ、組織標本では粉塵が存在し、壊死巣になつているところの方が、これを取り囲む肉芽層より非常に多くの菌が存在していた。酸化錫、次硝酸蒼鉛局所では 10 週目でもほとんど増殖を認めず、また粉塵を注射しなかつた正常の皮下組織からは一度も菌を証明することはできなかった。石墨、硫酸バリウム、酸化第二鉄および石英粉を同じ方法でマウスの皮下に注射し、毒力人型菌を静脈感染しても BCG と同様に石英局所でもつとも多かつたが、他の 3 種類でも

BCG のときより多数であつた。乾燥 BCG 1/100 mg を静脈内接種したマウスに石英粉の生食水浮游液 50mg/cc のもの 0.1 cc 宛、週 2 回 2 週間静注し、各臓器内の生菌数を経目的に小川培地で定量した。肝および肺においては石英を注射しなかつた BCG 群より 100 ないし 1,000 倍も多くの BCG が接種後 12 週目に証明された。さらに BCG 接種後 6 週目に SM 耐性人型菌 1/1,000 mg を静脈内感染させ、6 週後に屠殺し、各臓器中の生菌数を SM 1,000  $\gamma$ /cc 含有の小川培地で測定したところ、BCG + 石英群の肺においては BCG 群より多数のコロニーが発生した。また感染前 6 週に BCG を接種せず石英粉のみを週 2 回 5 mg 宛 2 週間静注した群は石英粉を注射しなかつた無処置群より多数のコロニーが肺臓より発生した。総括：1) Nègre の Antigène méthylique に相当する BCG のメタノール抽出物をマウスの皮下に注射すれば、有毒人型菌の感染に対し、軽度の免疫をうるができるが、 $\gamma$ -グロブリンを追加しても免疫力は増強できず、また BCG と併用しても BCG の免疫を高めることができなかった。BCG アセトン可溶性物質を BCG と併用しても同様に免疫を高めなかつた。2) ヘテロザートは結核に対しある程度の免疫力を与えるが BCG とヘテロザートを併用することによりとくに BCG の免疫を強めることはできなかった。3) マウスの皮下に各種粉塵ことに石英粉が存在すると BCG および人型結核菌の増殖を著明に促進させた。また石英粉を静注したマウスの肝および肺内でも BCG の増殖は著明であつたが、この群に SM 耐性人型菌を感染してみると耐性菌も肺内で増殖し、石英は BCG による免疫を高めなかつた。

〔176, 177 への追加〕 青山敬二 (有馬研究所)

われわれは前回発表した核酸ワクチン NV の原理を BCG に応用してみた。すなわち BCG から取出した核酸にグロビンを結合させて新しい抗原を造つたのである。この BCG 核酸ワクチンで免疫した家兎の血清を結核菌 ( $H_{37}Rv$ ) に作用させたところ、*in vitro* ならびに *in vivo* で顕著な殺菌現象がみられた。要するに BCG を核酸ワクチンに改造した場合、これによつて血中に証明されるほどの殺菌免疫が成立することは結核免疫の理論と実際に関して相当重要といえるであろう。

〔質問〕 有馬純 (北大結研)

BCG メタノール抽出物に免疫効果があると述べられたが、このものはメチール抗原か?

〔質問〕 羽鳥弘 (結核予防会結研)

粉塵浮游液のつくり方、濃度、pH はどうか。

178. ツベルクリンの多糖体画分について 菅野巖・新藤三郎・村井勢 (東北大抗研)

ツベルクリン反応の活性因子は蛋白体であるということは間違のない事実と思われるが、われわれは多糖類もツ

ベルクリン反応に大いに関与するものではないかと考えて次の実験を行つた。人型結核菌青山 B 株をソートン培地に 8 週間培養後 100° C 30 分加熱滅菌し東洋濾紙 101 号で濾過後 1/10 に濃縮したものをツベルクリン原液とし、これにアセトン、80% アルコール、エーテル、クロロホルム、20% 三塩化錯酸を加え、できた上清に 4 倍容のアセトンを加えて沈澱物をえた。この画分(以下 PF と略)は黒褐色の粗い粉末で水にとけ易く、ツ原液 400 cc より 1.6 g を得、その化学的成分は窒素 0.998%, 燐 1.08%, 多糖体 37.8% で、ペーパークロマトグラフにより Gal. Gul. Man. Arab. Xylose を証明した。またこのものの力価は結核死菌流動パラフィン 10 mg/cc で感作したモルモットで検べてみると、10 $\gamma$  がほぼ 2,000 倍ツベルクリンに相当し、また健康モルモットにはすべて陰性であつた。そこでこの Polysaccharid Fraktion を用いて次の 2 つの実験を行つた。まずツ原液 1 cc を 1 g と換算し、ツ原液および Polysaccharid Fraktion を 0.1 cc に 0.001  $\gamma$ , 0.01  $\gamma$ , 0.1  $\gamma$ , 1  $\gamma$ , 10  $\gamma$  を含むように生理的食塩水で稀釈し、一方ツ反陽性の肺結核患者を 5 群に分ち、1 群にはツベルクリン、Polysaccharid Fraktion とともに 0.001  $\gamma$  を 2 群には 0.01  $\gamma$  を、3 群には 0.1  $\gamma$  を、4 群には 1  $\gamma$  を、5 群には 10  $\gamma$  を左右の上膊に交互に皮内注射し、48 時間後に測定、発赤 10 mm 以上を陽性、10 mm 以下をすべて陰性として各群の陽性率を検討した。するとツベルクリンの陽性率は 43, 68, 74, 91, 100% とほぼ直線的に上昇しているのに対し、Polysaccharid Fraktion は 0, 3, 10, 57, 100% と 1  $\gamma$  あたりより急激に陽性率が高くなつていた。同様な傾向は各陽性群の発赤の平均値最高値についてもみられたが、各陰性群の発赤の平均値や中央値にはみられなかつた。以上のごとく一方は直線的な上昇カーブを示したのに対し、一方は急上昇カーブを示した。そこでこのことも検討するためにさらに実験を行つた。すなわち Bouillon, Sauton 培地を 1/10 に濃縮し、生理的食塩水で 5<sup>-1</sup> 5<sup>-2</sup> 5<sup>-3</sup>... と稀釈し、健康モルモットおよび肺結核患者に皮内注射し、24 時間後に判定、これら非特異反応例の発赤値と稀釈度との関係を見るとすべてほぼ直線的なカーブを示した。そこでわれわれは次のごとき仮説をたててみた。すなわち生体反応の反応値を縦軸に、刺激値を横軸に取り、反応値と刺激値の関係をグラフに画いた場合、もし純粋なる特異反応があるとすれば、それは刺激値がある値になるまでは反応値を示さず、ある値に達すれば急激に上昇する。すなわち Alles oder Nichts の法則のような現われ方をするものであり、他方非特異反応は直線的なカーブを画くものと思われる。それでこの仮説に基づくと生物反応の刺激値と反応値との関係は急上昇カーブを画けば画くほど特異性が強く、直線的カーブを画

ば画くほど非特異性が強いということになる。かかる仮説を尺度としてみるとわれわれの Fraktion は意義あるものと思われる。次にツ反陽性の肺結核患者を 4 群に分ち、その 1 群の両側に 2,000 倍ツベルクリンを、2 群の 1 側に 2,000 倍ツベルクリン、他側に Polysaccharid Fraktion 10  $\gamma$  を、3 群の 1 側に 2,000 倍、他側に PPD-s 0.1  $\gamma$  を、4 群の 1 側に PPD-s 0.1  $\gamma$  を、他側に Polysaccharid Fraktion 10  $\gamma$  を皮内注射し、各群のともに陽性になつたものの発赤の大きさについての力価および相関関係をみた。すると 1 群では Ratio=0.98, 相関係数  $r=0.92$  で非常に高い相関を示したが、2 群 3 群 4 群は Ratio=0.98, 1.06, 0.908 とほぼ等力価を示したにもかかわらず、相関係数は  $r=0.69, 0.44, 0.45$  で、3 群、4 群は非常に低い相関を示し、むしろ相関がないくらいであつた。すなわち同じ陽性であつてもその発赤の大きさが大分まちまちであるということが解つた。このことよりツベルクリンの活性因子は蛋白であることには相違ないが、ツベルクリン反応は蛋白活性因子のほかにはいわば特性因子として多くの因子が関与しているものと思われ、かかる意味の因子として多糖体の存在は大いに意義あるものと思われる。

〔質問〕 仁井谷久暢(名大日比野内科)

①多糖体の定量はいかにして行われたか。②N 量が約 1% と報告されたが、蛋白の混在も考えられるのではないか、その意味で Folin 氏蛋白反応等実施されたか?

〔質問〕 武谷健二(九大細菌)

多糖体画分といわれる画分はなお N を 1% 程度含んでから、混在する蛋白による反応をみている危険性がある。蛋白画分には A, B, C が知られており、これらの反応様相に相違があると考えられるので、まず混在する蛋白の問題を考えて、これを除外したのち多糖体の役割を考えた方が危険が少ないのではないか。

〔回答〕 新藤三郎

Polysaccharid Fraktion の化学成分は約 1%, P. 約 1% Polysaccharid 約 38% で Polysaccharid をなにしてしらべたかとのことだが、われわれは Hagedron Jensen 氏法で行つた。われわれはもつと多糖体の量の多いことを期待したのであるが意外に少なかつた。これは加水分解のさい 5 時間位しか行わなかつたためと思う。

179. ツベルクリンの電気泳動的研究 高橋重幸(阪大竹尾結研) 伊藤政一(公立共済近畿中央病)

非加熱ツの加熱による変化を研究する目的で、電気泳動法を用いて次のごとき実験を行つた。〔実験方法〕菌株は青山 B 株および H<sub>37</sub>Ra 株、Sauton 培地(アミノ酸として主としてグリシンを用う)に 12 週~20 週培養後、ガーゼ、濾紙で濾過、ついでザイツで濾過後、H<sub>2</sub>O 硝化綿の 10% 氷醋酸溶液を Berhefeld の表面につけ、氷室で吸引濃縮し、濃縮液は  $\mu=0.13$  pH 7.38 の Ph-

osphate Buffer で透析しこれを非加熱ツ原液とした。加熱ツ原液はこれを  $100^{\circ}\text{C}$  60 分間加熱したものをを用いた。蛋白の Fractionation はこれらのツ原液をほぼ Seibert 法に準じ A, B, C Protein Fraction に分画した。電気泳動は日立のマイクロタイプを用い、 $\mu=0.13$  pH 7.38 の Phosphate Buffer を使用し、それぞれの Fraction について化学的性状として、マイクロキエルダールで窒素量、ジフェニールアミンで DNA 量、anthrone で多糖体量を測定し、紫外外部吸収を測定した。また各 Fraction の皮内反応は流パラ死菌を接種したモルモットに窒素量に応じて蛋白として  $5\gamma/0.1\text{cc}$  を注射した。〔成績〕電気泳動：青山 B 株、 $H_{87}\text{Ra}$  株とも非加熱ツ原液は加熱により Boundary の蛋白部分において易動度  $-6\sim-8\times 10^{-5}\text{ cm}^2/v.\text{sec}$  の Component が鋭化すると同時にこれ以外の易動度の Component が減少する。しかし加熱により泳動像の全面積はほとんど変化しない。またツ原液より C Fraction を除去した上清の泳動像では両株とも加熱ツ原液では易動度の大きな Component および小さな Component の減少。したがってその中間の Component の残存する傾向を示す。加熱ツ原液より分画した C Protein Fraction は非加熱ツ原液より分画したものにくらべ鋭化して homogenous にみえ易動度は変らない。また非加熱ツ原液より分離した C Protein Fraction を加熱しても同様な変化を認める。非加熱ツ原液より分画した A および B Protein Fraction を加熱すると、A では主たる Component の易動度が  $-3.5\times 10^{-5}\text{ cm}^2/v.\text{sec}$  より  $-5.3\times 10^{-5}\text{ cm}^2/v.\text{sec}$  となり、B では易動度はほとんど変化なくやや鋭化する傾向を示す。さらに加熱した A および B Protein Fraction をそれぞれ pH 4.0 にすると一部沈澱を生ずる。次に非加熱ツ原液の A, B, C Protein Fraction をその収量に応じて混合して加熱した場合はツ原液におけるごとき鋭化現象を認めた。収量：両株とも加熱により C Protein Fraction の収量増加 A, B Protein Fraction の収量減少を認めた。化学的性状：DN A 吸収曲線では両株とも非加熱ツ原液の A, B, C Protein Fraction は加熱ツ原液の A, B, C Protein Fraction に比較してほとんど変化を認めない。しかし窒素量、多糖体量は  $H_{87}\text{Ra}$  株では加熱ツ原液からの Fraction は窒素量の減少と同時に多糖体量の増加を認めた。皮内反応：皮内反応の力価は各 Fraction で加熱による減弱は著明でない。〔考案および結語〕非加熱ツ原液は加熱により泳動像の蛋白部分で易動度  $-6\sim-8\times 10^{-5}\text{ cm}^2/v.\text{sec}$  の部分の Component が鋭化し他の Component が減少することは加熱ツ原液より C Protein Fraction の分画にさいして、等電点沈澱が容易にかつ鋭く起り、したがって C Protein Fraction の収量増加をきたすことと関係があるものごとく考えられ

る。また A Protein Fraction では主たる Component の易動度が加熱により、大なる方へ移動する。同時に pH 4.0 で沈澱を生ずることは加熱ツ原液でのこの Fraction の収量減少をきたすことを説明する。B Protein Fraction では加熱により易動度の変化を示さないが、pH 4.0 で沈澱を生ずることは A と同様に考えられる。これらの電気泳動像の変化の機構は構成蛋白のイオン基の変動と蛋白の分子量、形状の変化が主として関与していると考えられるからなお今後検討しなければなんともいえない。化学的性状においては  $H_{87}\text{Ra}$  株で加熱ツ原液からの Fraction は窒素量の減少と同時に多糖体量の増加を認めた。加熱と非加熱との力価の差が著明でないことより、実用上では加熱ツの Fraction を用いることが有利と考える。

〔質問〕 浅見望 (予研)

動物の皮内反応のさいにおける注射量は N 量か、重量か。

〔回答〕 高橋重幸

皮内反応は窒素量を単位として行つた。

#### 180. ツベルクリン活性物質に対する加熱と pH の影響について 武田徳晴・青木良雄・脇田南洋 (東大 伝研)

〔研究目的〕ツベルクリン製造のさい、菌株または培地の相違により、ツベルクリン産生状況が非常に異なり、とくに同一菌株、同一培地でも培地終末 pH が酸性に傾くものとアルカリ性に傾く菌株のあることが指摘されてきた。このように菌株あるいは培地を異にするに従つてツ蛋白の産生や培地 pH が変化することはツベルクリンとくに精製ツベルクリンを製造するさいにこれらの変化とツ活性との関連性を知ることが必要である。さらにツ製造の過程中には加熱および濾過操作が含まれるので、ツ蛋白の耐熱性ことに種々の pH における耐熱性が問題となる。今回はこれらの点に関し検討を加える。

〔研究方法〕1. 同一 Lot の Sauton 培地に青山 B 株 4 種類 (伝研株、予研株、pH 4.8 株、pH 8.8 株)、 $H_{87}\text{Rv}$  株およびクロノ株を培養し、毎週培養液を無菌的に採取し、pH の推移とその pH における加熱の影響および力価を測定する。また同時に Sauton 培地のアスパラギンをグルタミン酸ソーダ (倍量) に変えた場合についても検討した。2. 結核菌培養濾液を非加熱のままザイツ濾過器を通して無菌とし、種々の pH に修正後加熱して沈澱の有無、量および物理化学的性状を調べた。また他の Lot では 3 分し、これらをそのままの pH、中性およびアルカリ性 (pH 8.5) に修正し、さらにそれぞれを 2 分して菌体を加えたものと加えないものをつくり、 $100^{\circ}\text{C}$  1 時間加熱後、その物理化学的性質および力価を検討した。3. 非加熱濾過液より Seibert の方法で蛋白 A, B, C を分離し、それらに対する加熱とそのさ

いの pH の影響を力価および物理化学的性質の面から検討した。〔研究結果〕1. Sauton 培地での pH の推移は菌株の差による変化は著明でなく、いずれの菌株も一度アルカリ性となり、3~5 週で酸性になった。ただし、アルカリ性に傾く菌株（予研株，pH 8.8 株）ではアルカリ性の期間が酸性に傾く菌株（伝研株，pH 4.8 株，H<sub>37</sub>Rv 株，クロノ株）より 2 週位長かつた。グルタミン酸ソーダ培地では菌株によつて非常に異なつた終末 pH を示し、予研株および pH 8.8 株では 12 週後も pH 8.5 であつたが、他は 4~7 週の間で酸性となつた。ただし Sauton の場合より、いくらか酸性になる時期がおくれる。さらにこれらを加熱すると、pH 6.0 以下の場合には沈澱を生じた。さらにその沈澱は蛋白が主体で多糖体はほとんどない、核酸は微量であつた。2. 非加熱培養濾液の pH を種々に修正して加熱すると pH 6.2~6.5 以下では白濁ないし沈澱を生じた。また酸性、中性およびアルカリ性加熱培養濾液の力価は酸性加熱もつとも弱く、中性およびアルカリ性は同等かまたはアルカリ性の方がやや強いこともある。菌体を加えて加熱した場合にはアルカリ性もつとも強く、中性、酸性の順であり、力価の強さは大体蛋白量と平行している。3. 蛋白 A, B, C の加熱の影響をみるため、これらを pH 7.0 と pH 5.7 の phosphate buffer にとこし 100°C 1 時間加熱した結果では pH 7.0 では A, B, C のいずれも沈澱を生じなかつたが、pH 5.7 では C は大量の沈澱を生じ B はわずかで、A はほとんどなかつた。力価は pH 7.0 では非加熱と比較した場合 A の低下がもつとも大きく、B, C は比較的少ない。pH 5.7 では A は pH 7.0 の場合と大差はなかつたが B, C では著明に低下していた。その物理化学的性状は目下検討中であるが、C 蛋白を加熱すると等電点がアルカリ側に移動する。〔総括〕1. 青山 B 株 4 種類につき、その培養終末 pH が酸性に傾くもの 2 種およびアルカリ性に傾くもの 2 種を選びその pH の推移を検討したが、Sauton 培地を使用した場合多少の差はあるがいずれも終末 pH は酸性となり、菌株間の差は明らかでなかつた。しかしグルタミン酸ソーダ培地では菌株間に明らかに相違が認められた。さらにその後の研究では濾液の pH の変動は菌株の性質もあるが、培地中のアミノ酸対グリセリン量の方が重要な因子と考えられる成績をえている。2. 結核菌の培養濾液はその pH が 6.0 になると加熱により沈澱を生じ力価が低下するが、これを中性ないしはアルカリ性にして加熱すれば沈澱を生ぜず、したがつて力価の低下も少ない。菌体を加えて加熱した場合にはアルカリ性の場合もつとも力価が強く、次に中性、酸性の順であり、アルカリ性加熱では菌体から大量の蛋白が抽出される。3. 蛋白 A, B, C について pH をかえて加熱の影響をみた結果でも、非加熱がもつとも強く、

ついで pH 7.0 加熱であり、pH 5.7 加熱はもつとも力価が低下する。また酸性加熱で失われる蛋白は C が多い。これらのことからツベルクリンを製造するさい酸性で加熱することは蛋白の沈澱をきたし、力価を低下させるので pH を修正する必要があると考えられる。

〔追加〕 武谷健二（九大細菌）

われわれの教室において大友、神中がすでに A, B, C 蛋白と加熱の影響について精細に報告しており、今回の成績もほぼこれと一致したものと思われる。

181. 腹腔内滲出単核細胞内における結核菌増殖に関する研究（組織培養による実験） 尾関一郎・岡成年・杉林礼三・五味忠三郎・大野敏郎（名市職員病）

近時、結核症における免疫学的研究の焦点が、もつぱら菌と単核細胞との相互関係に向けられ、この問題に関して、すでに、Suter, Mackahroess らは免疫動物の腹腔内単核細胞中では、結核菌の増殖が阻止されることを報告し、また、原沢らも、正常および BCG 免疫モルモット腹腔内に人型結核菌を接種し、その後の腹腔内単核細胞を中心に追ひ、結核免疫モルモットの腹腔内単核細胞中には、結核菌の発育を阻止するものがあることを述べている。われわれもさらにこれらの問題を組織培養法を用いて追求検討したので報告する。〔実験材料ならびに実験方法〕単核細胞の採取には、体重約 500 g の白色健康モルモットを用い glycogen を含む生理的食塩水を腹腔内に注射し、5 日後に開腹し、腹腔内を Tyrode 氏液で洗滌し、無菌的に腹腔内滲出単核細胞浮遊液を採取した。単核細胞の感染に使用せる菌は、H<sub>37</sub>Rv, H<sub>37</sub>Ra, 牛型三輪株および BCG で、細胞の感染方法は、試験管内において細胞浮遊液に菌液を加え 37°C 孵卵器中 1 時間 incubate し、これを感染単核細胞とし、2 重輪法を用いて組織培養を行い、7 日間単核細胞中の結核菌増殖の状態を観察した。なお Culture Medium に使用せる血清は、正常単核細胞培養には、正常動物より感作ならびに脱感作細胞培養には、おのおの感作動物ならびに脱感作動物よりえた血清を使用した。菌の感染直後、ならびに 1 日、3 日、5 日、7 日目に標本をとりだし、染色鏡検し、結核菌を貪食せる単核細胞 100 個を算え、その細胞中の菌数 1~2, 3~5, 6~9, 10 以上、および 20 以上貪食せる細胞の百分率、および 1 個の単核細胞中の平均菌数を求めて、細胞内菌増殖の状態を観察した。〔実験成績〕正常モルモットの腹腔内単核細胞を方法にしたがつて採取し、H<sub>37</sub>Rv, H<sub>37</sub>Ra, 牛型三輪株、および BCG でそれぞれ感染し、その組織培養を行い逐目的に単核細胞中の結核菌の増殖をみると、H<sub>37</sub>Rv, 牛型三輪株、BCG では、直後および 1 日目においては、細胞内結核菌数は、ほとんどが 1~2 あるいは 3~5 までであるが 3 日目より増菌がみられ、7 日目では 10 以上のものが 60% 以上を占めているが H<sub>37</sub>Ra で



は日が経過しても、細胞内菌数が増加せず 70 % 以上は菌数 1~2 のものである。細胞 1 個中の平均菌数を求めると、H<sub>37</sub>Rv は直後 1.7, 7 日目 10.6, BCG は直後 2.6, 7 日目 8.2, 牛型三輪株は直後 2.0, 7 日目 8.6 とかなり著明に増加しているのが認められるが H<sub>37</sub>Ra は、直後 1.8, 7 日目 2.2 で細胞内菌増殖はみられない。BCG 生菌 2 mg で感作しツベルクリン反応陽性モルモットを前と同様に、腹腔内単核細胞を採取し、H<sub>37</sub>Rv, 牛型三輪株, BCG で感染し、菌増殖の状態をみると、その平均菌数は、H<sub>37</sub>Rv では直後 2.0, 7 日目 2.8 で細胞内菌増殖はほとんどみられない。また牛型三輪株, BCG についても、ともに細胞内での菌増殖は阻止されているのがみられた。また H<sub>37</sub>Rv 加熱死菌にて、感作した単核細胞中の結核菌増殖は、正常モルモットのそれよりは、著明に抑制されているが、BCG 生菌感作群に比して、細胞内菌増殖の抑制がやや弱い傾向がみられた。次に、BCG 生菌および H<sub>37</sub>Rv 加熱死菌で感作せるモルモットを、ツベルクリンで脱感作し、腹腔内単核細胞中の結核菌増殖の状態をみると、その平均菌数は、生菌感作群のうち、H<sub>37</sub>Rv 感染例では直後 2.4, 7 日目 3.2 で菌増殖は阻止され、また牛型三輪株についても同様、菌増殖はみられなかつた。次に、感作モルモットを、Cortisone で脱感作を行い、単核細胞内結核菌の状況を前と同様に観察すると、ツベルクリン脱感作時と異なり、貪食された菌が、細胞内で増殖する傾向がみられた。平均菌数をみると生菌感作群のうち、H<sub>37</sub>Rv 感染例では、直後 1.9, 7 日目 4.0, BCG 感染例では、直後 1.5, 7 日目 6.9 また死菌感作群の場合も、同様に菌増殖の傾向がみられた。すなわち Cortisone 処置により、細胞内菌増殖の抑制が低下されることは、結核症における Cortisone 使用にさいして、とくに注目すべきことと思われる。〔結語〕1) 正常モルモットの腹腔内単核細胞中における結核菌増殖は、3 日目頃より著明に認められるが、H<sub>37</sub>Ra ではみられない。2) BCG 生菌感作モルモット群では、7 日目にいたるも、菌の増殖は阻止される。3) ツベルクリン脱感作モルモット群では、BCG 生菌感作群と同様、増殖が抑制される。4) Cortisone 脱感作モルモット群では、感作ならびにツベルクリン脱感作群と異なり、細胞内菌増殖の抑制がやや低下することが認められた。

〔追加〕 土屋皖司 (武田研究所)

われわれも H<sub>37</sub>Rv 石炭酸死菌流ばら感作モルモットおよび脱感作モルモットの腹腔内滲出単核球の結核菌発育阻止能を正常モルモットのそれと比較し、正常モルモットの単核球内では結核菌はよく増殖するが、感作モルモットおよび脱感作モルモットの単核球内では、ほとんど増殖が起らないのを認めた。

〔質問〕 有馬純 (北大結研)

コーチゾンによる脱感作について、その方法と投与量について伺いたい。またどの程度の脱感作が起るのか。

〔質問〕 辻周介 (京大結研)

細胞内増殖であるか、貪食であるか、いかにして区別されたか。それが明確でない限りデータに危険があると思う。

〔質問〕 浅田容明 (京大結研)

1) 使用したガラスは普通のガラスであるか。2) そのさい細胞の破壊が起らないか。もし起るとすれば菌の再分配が起ると考えられるが、喰菌した菌と増殖した菌はいかにして区別するか。3) 免疫細胞の方が正常細胞より早くこわれることはないか。

〔回答〕 岡成年

(有馬氏へ) Cortisone 脱感作の方法は Cortisone acetate 5 mg を毎日腹壁皮下に注射、5 日間注射後に 100 倍ツベルクリンで完全に negative になっている。

(辻、浅田両氏へ) 細胞の破壊は、5 日目頃よりみられかつ感作動物細胞の方も 3~5 日目頃より細胞破壊がみえ、感作細胞の方が強い印象をうける。細胞内増殖と再分配の区別は決定的なことはいえないが、貪食せる細胞内菌の一般に著明に多い事実は、菌増殖によると考えてもよいのではない。

〔回答〕 杉村 (名古屋職員病)

貪食された菌と増殖した菌とは単個菌が枝分れしているから大体わかるようである。

## 182. 結核菌に対する HeLa 細胞の喰菌作用に関する研究 森良一 (九大細菌)

〔研究目標〕 試験管内に培養または超生された細胞の結核菌に対する喰菌作用に関する研究は従来主として動物の腹腔浸出細胞、とくに単核細胞を用いて行われてきたが、近年 C.C. Shepard により試験管内で継代が容易な Human epidermoid carcinom cell である HeLa 細胞を用いてこの種の研究が盛んに行われている。演者は HeLa 細胞を用いて①強毒および弱毒結核菌の細胞内増殖態度の相違、②細胞内結核菌に対する抗結核剤の作用についての実験を行つたので報告する。〔研究方法〕1. HeLa 細胞の培養: HeLa 細胞の原培養には大型の Porter flask を用い、培地は牛血清 40%, 鶏胎浸出液 5%, Eagle の処方にしたがつてアミノ酸、ビタミンを添加した Hanks' B.S.S. 55 % よりなる。培養細胞をラバークリーナーで管壁からはがし pipetting をくりかえしてばらばらの細胞浮遊液にしたのち、試験管の底部を斜に平らにしてこれに 9×18 mm に細切したかぶせガラスを挿入した試験管に 1 ml 宛加えて、挿入したかぶせガラス上に HeLa 細胞の Monolayer がえられるようにして培養を行つた。2. 結核菌: 結核菌の毒力株として H<sub>37</sub>Rv, 阪大竹尾研より分与を受けた今村株 # 1~6 の毒力株、弱毒株として H<sub>37</sub>Ra, BCG, 今村株

井 1~6 の弱毒株を使用した。また INAH 耐性菌は一般に毒力が低下するといわれるので HeLa 細胞内での増殖力について検討するために H<sub>37</sub>Rv の INAH 1  $\gamma$  および 100  $\gamma$  耐性変異株、北大結研より分与をうけたカタラーゼ陰性で強毒の水木株、および本学第三内科より分与をうけたカタラーゼ陰性で弱毒の吉原株を使用した。いずれも 1% 小川培地に 3 週間培養したものをガラス玉とコルベンで菌すりし 1,000 rpm 10 分間遠沈上清を鏡検し 2~3 コ以下の菌塊よりなることを確かめたのち、Thoma の血球計算盤を用いて菌数を直接かぞえ、10<sup>6</sup>/ml になるようにした。3. 結核菌の感染：HeLa 細胞の原培養を試験管に移植して 3 日後に Hanks' B.S.S. で洗い、C.C. Shepard の方法にしたがつて馬血清 40%，Hanks' B.S.S. 60% よりなる培地 0.9 ml と交換し、菌液 0.1 ml を加えた。1 日後に培地を除き Hanks' B.S.S. で 2 回洗滌し、牛血清 40%，Hanks' B.S.S. 60% の培地 1 ml と交換し、以後 2 日毎にこの培地と交換した。抗結核剤を用いる場合には、結核菌を加えるとき同時に薬剤を加え、培地交換の場合にも薬剤を含む培地を用いた。4. 観察：結核菌を加えて 1, 3, 5, 7 日後にかぶせガラスを取りだし、生理食塩水で洗滌後 10% ホルマリン水で固定、Ziehl-Neelsen 染色を行い、細胞内の結核菌の増殖状態を観察した。〔研究成績〕1. 結核菌の毒力と細胞内増殖：一般に毒力株の方が細胞内増殖が盛んである。感染 5 日後の染色標本について、喰菌した細胞の中で結核菌の微小集落が 10 コ以上の菌よりなる率は率力株では 45~25% であり、弱毒株では 20~5% であつた。毒力株は細胞内で核の周辺に Cord を形成して増殖しているものもあるが、円形に近い形態の集落を作っているものも多かつた。細胞外で増殖した集落にくらべると Cord 形成の程度は弱かつた。INAH 耐性菌の中では吉原株が増殖力が弱かつただけで、水木株、INAH 1  $\gamma$ 、100  $\gamma$  耐性 H<sub>37</sub>Rv は H<sub>37</sub>Rv の原株の増殖の態度とほとんど同じであつた。2. 抗結核剤の作用：H<sub>37</sub>Rv 原株に対して INAH は 0.032  $\gamma$ /ml で細胞内外ともに増殖を抑制した。SM は細胞外の菌に対して 1  $\gamma$ /ml で抑制したが、細胞内の菌に対しては 16  $\gamma$ /ml で完全に抑制した。SM 100  $\gamma$  耐性 H<sub>37</sub>Rv は細胞内では 2,560  $\gamma$  で増殖が抑制された。〔総括〕HeLa 細胞内における結核菌の増殖状態を追及して次の所見をえた。①細胞内では毒力株の場合にも細胞外にくらべて Cord 形成が微弱になる傾向にある。②細胞内での増殖は毒力株の方が弱毒株にくらべて盛んである。③INAH 耐性菌は増殖力が弱いものもあるが、毒力株と同様に細胞内で増殖するものもある。④INAH は細胞内外ともに 0.032  $\gamma$  で結核菌の増殖を抑制し、SM は細胞外では 1  $\gamma$ 、細胞内では 16  $\gamma$  で抑制した。SM 100  $\gamma$  耐性菌は 2,560  $\gamma$  の SM で細胞内増殖が抑制

された。

〔追加〕安平公夫（京大結研）

先にユールリッヒ腹水瘻で行つたわれわれの実験では、癌細胞には菌貪食されず（液中での増殖によるためか）混在する単球中で菌のわずかの増殖がみられた。

〔回答〕HeLa cell strain について：原株は九大第一内科ワイル研究室より分与していただいたものであり純系と考えている。

### 183. 実験的家兎結核症における Middlebrook 抗体と細網内皮系機能 松岡茂・光富慎吾・間仁馨・山田生郷・田代久（九大山岡内科）

われわれは、結核感染家兎の Middlebrook 抗体および細網内皮系機能を測定し次のごとき結果をえたので報告する。1) Middlebrook 抗体価：牛型菌 1 mg 皮下接種群では 5 日目に上昇の傾向を示し、10 日目で急激に上昇し 20 日目で最高に達し以後漸次低下した。最高抗体価は 1,024 倍~32 倍で、かなりの動揺を認めた。BCG 10 mg 皮下接種群でも同様に 5 日目で上昇の傾向を示し、10 日目で急激に上昇し 20~30 日目で最高に達し以後漸次低下したが、最高抗体価は 512 倍~32 倍であつた。次に墨汁 10% 液 1 cc/kg 連続 10 日間静注後牛型菌 1 mg 皮下接種群でも 5 日目に上昇の傾向を示し 10 日目で急激に上昇し、20 日目で最高に達し以後漸次低下した。なお最高抗体価は 512 倍~32 倍で一般に牛型菌単独接種群に比し抗体価は低く経過した。2) 細網内皮系機能：網内皮機能検査としては放射性磷酸クロームコロイド液を使用した。この一定量を家兎心臓内に注入し以後 30 秒毎に採血し血中磷酸クロームコロイドの減衰度を測定し、これより生物学的半減期 (T<sub>1/2</sub>) を算出した。正常家兎では T<sub>1/2</sub> は 1.22, 1.36, 1.39, 1.46 および 1.87 分で相当の動揺が認められた。次に牛型菌 1 mg 皮下接種群についてみると、接種後 3 週では 1 例 1.10 分で機能充進し、残りの 2 例はそれぞれ 1.35 分および 1.48 分で正常範囲内にあつた。6 週では 1 例 0.66 分で著しく機能充進し残りの 2 例はそれぞれ 1.25 分および 1.27 分で正常範囲内にあつた。9 週では 2 例がそれぞれ 0.71 分および 1.02 分で機能充進を示し残りの 1 例は 1.49 分で正常範囲内にあつた。12 週では 1 例は 1.14 分で機能充進し残りの 2 例はそれぞれ 1.24 分および 1.29 分で正常範囲内にあつた。次に BCG 10 mg 皮下接種群についてみると、3 週では 2 例がそれぞれ 1.07 分および 1.20 分で機能充進し、残り 1 例は 1.26 分で正常範囲内にあつた。6 週では 2 例がそれぞれ 0.94 分および 1.09 分で機能充進し、残りの 1 例は 1.62 分で正常範囲内にあつた。9 週では 2 例がそれぞれ 0.93 分および 1.20 分で機能充進し、残り 1 例は 1.32 分で正常範囲内にあつた。12 週では 1 例が 1.05 分で機能充

進し、残りの 2 例はそれぞれ 1.23 分および 1.34 分で正常範囲内にあつた。墨汁処置後牛型菌 1 mg 皮下接種群についてみると、1 週では 3 例とも、0.92 分と 1.00 分および 1.20 分で機能充進し、3 週でも同様に 1.10 分と 1.11 分および 1.18 分で機能充進し、6 週では 2 例がいずれも 0.88 分で機能充進し、残り 1 例は 1.52 分で正常範囲内にあつた。12 週では 1 例が 1.21 分で機能充進し、残り 2 例は 1.24 分および 1.44 分で正常範囲内にあつた。〔結論〕1) Middlebrook 抗体価は牛型菌、BCG および墨汁処置後牛型菌接種群ともに同様の消長を示したが、墨汁前処置群では一般に抗体価が低く経過した。2) 網内系機能は牛型菌、BCG 接種群では 12 例が機能充進し、残りの 12 例は正常範囲内にあり、また経過を追つてみても一定の傾向は認められなかつた。3) 墨汁前処置群は大半の 9 例が機能充進し、経過を追つてみると 1 週および 3 週では全例が機能充進を示し、6 および 9 週で漸次正常に復帰する傾向を示した。4) 網内系機能検査時における Middlebrook 抗体価の高低と網内系機能との間には一定の関係は認められなかつた。5) 墨汁処置群の網内系機能は大半が機能充進しており、したがつて抗体価が低く経過するのは網内系がブロックされるためではなく、墨汁静注によりなんらかの因子が働いて間接的に抗体価の低下をきたすものと考えられる。

〔追加〕木村良知(羽曳野病)

われわれも墨粒による網内系の Middlebrook Dubos 抗体の消長を検討し、封鎖時抗体価の低いことを認めた。墨汁静脈後剖検してみると、肝、脾、骨髓等いわゆる網内系には多量の墨粒の沈着を認めたが淋巴腺には全く墨粒の沈着を認めずかつ流血中の淋巴球が一時急激に減少する等から本抗体の産生母地は淋巴系が主役を演ずるのではないかという成績をえている。

#### 184. 結核菌毒力の研究 結核菌体画分の健康家兎白血球機能に及ぼす影響について 福原千秋(阪大微研竹尾結研)

〔研究目的〕健康家兎血液に *in vitro* で有毒結核菌の菌液を混ざると中性多核白血球の機能、ことに運動速度、Migration が障害され、また中性赤による白血球顆粒の起生体染色率が低下すること、またその障害度は有毒菌の毒力の程度にほぼ平行することはすでに報告した。また北村は結核菌培養濾液よりえた蛋白 C 画分が培養に用いた結核菌株の毒力に比例して健康家兎白血球機能に障害を与えることを報告した。演者は同様な関係が結核菌体画分についてもみられるかどうかを菌体より抽出した 1 つの画分について実験した。〔研究方法〕抽出方法およびえられた画分の物理化学的性状について：ソートン培地表面培養約 2 週間の弱毒結核菌今村 No. 6 株、BCG 株、強毒人型結核菌今村 No. 6K 株、H<sub>37</sub>Rv 株

および非病性抗酸性菌チモチ株の菌体を集め、エーテルで約 3 日間脱脂した後、ガラス粉をまぜてよく乳鉢ですりつぶし、pH 8.6 のアンモニア水で氷室内で 3 日間抽出する。遠沈して後ザイツ濾過器を通して菌体を除去する。この抽出液を pH 3.8~4.2 として生じた沈澱を集め、この操作を 3 回繰返した標本を本実験に用いた。この画分は淡黄褐色、無定形の物質でビュレット反応はすべて陽性、モーリッシュ反応、デイツシュ反応、オルシン反応はすべて陰性、元素分析では 9.15~14.26 % の N、1.2~1.93 % の P を有し、紫外部の吸収曲線は 260 m $\mu$  でピークを有する。濾紙電気泳動法では陽極に移動する、BPB およびアミド黒で染まる 1 つの斑点として現われ、Douste-Blazy et al. の方法に準じてリビッドのクロマトを行うと Rf 0.8 附近にズダン黒に染まる 1 つの斑点として現われる。この画分を塩酸で水解した後に 2 次元クロマトグラフィーに展開すると Aspartic acid, Cystine, Glutamic acid, Serine, Glycine, Lysine, Arginine, Threonine, Alanine, Proline, Tyrosine, Methionine-Valine および  $\gamma$ -amino butyric acid 等がみられる。またシリコン・オイルにひたした濾紙で 85 % の醋酸を用いて脂肪酸のクロマトを行うと 3 つの不飽和脂肪酸と思われる斑点が現われる。ツベルクリン活性について：この画分の 1  $\gamma$ , 5  $\gamma$  および 10  $\gamma$  を H<sub>37</sub>Rv 株 1/100 mg 皮下接種後約 2 カ月のモルモットの皮内に注射すると 48 時間後に 10 倍ツベルクリン液に劣るが、発赤が認められるので、ツベルクリン活性を有すると思われる。以上の実験結果からこの画分は phospholipoproteid と思われる。実験方法：この画分を pH 8.6, 1/10 M のペロナール緩衝液に 1/50 mg/cc に溶解させる。中性赤による超生体染色：健康家兎血液 1 cc に上記溶液 0.2 cc および 4 % クエン酸ソーダ溶液 0.1 cc を加え、混合後 1 時間、3 時間、5 時間後に法のごとく標本を作製、37°C に 30 分間保つた後鏡検し、赤染した顆粒を有する白血球の百分率をもつて白血球に対する障害度を判定する。運動速度：健康家兎血液 1 cc に上記溶液 0.2 cc、ヘパリン 1 mg/cc 生理的食塩水溶液 0.1 cc を加え、混合直後および 3 時間後に標本を作製し、37°C の保温箱に 30 分間放置、その後 1 時間白血球の運動を、白血球 1 コにつき 3 分間ずつ追跡し、総計 40~50 コの白血球の運動速度の平均をもつてその画分を混じったときの白血球の運動速度とする。Migration：健康家兎血液 1 cc に上記溶液 0.2 cc、ヘパリン 0.1 cc を混じり、37°C に 1 時間保つた後、Martin et al. の方法に準じて標本を作製、1,000 rpm 10 分間遠沈した後、37°C に 24 時間放置し、血漿中に游出した白血球の度を判定する。〔実験結果〕起生体染色では今村 No. 6 株、BCG 株、チモチ株よりえた画分を混じったとき、赤染顆粒

を有する白血球の百分率は 5 時間後でもなお 80 % 前後であるが、今村 No. 6K 株, H<sub>87</sub>Rv 株の画分を混じたときは 50 % 前後に落ちている。運動速度では今村 No. 6 株, BCG 株の画分を混じたときの白血球の運動速度は今村 No. 6K 株, H<sub>87</sub>Rv 株の画分を混じたときに比して明らかに大である。Migration では対照, チモチ株画分を混じたときに比して、今村 No. 6 株, BCG 株画分を混じたときはやや游走が抑制されるが、今村 No. 6K 株, H<sub>87</sub>Rv 株の画分を混じたときはさらに強く抑制される。以上本画分による白血球機能の障害の程度は培養に用いた結核菌株の毒力とほぼ平行している。〔考案〕生菌から抽出したこの画分は原株の毒力にほぼ平行して健康家兎白血球機能、ことに運動速度、Migration および超生体染色に対して障害を与える。このような菌体成分が結核菌の毒力にどのような役割を演じているか明らかでないが、喰細胞に対する結核菌の一種の Toxicity として、さらにまた広義の結核菌毒力に 1 つの因子としての役割を演ずる可能性があると考えられる。

#### 185. 結核菌磷脂質による赤血球凝集反応の臨床的研究 深江肇・高橋義夫(国療旭川病・北大結研)

(1)研究目標：演者の 1 人高橋および小野は、結核菌(人型菌, BCG) から抽出精製した磷脂質が、ツベルクリン蛋白および多糖体と同程度かまたはそれ以上に強い赤血球感作能力をもち、したがって磷脂質で感作した綿羊血球は実験的に家兎で作った結核血清と併わせると強い凝集を起してくること、および本磷脂質赤血球凝集反応に関与する抗元抗体系はツベルクリン蛋白ないしは多糖体の感作による同種反応のそれとは全く独立していること、しかも、生体内において、結核菌磷脂質に対する抗体は、ツベルクリン蛋白および多糖体に対する抗体とは全く独立して別途に産生されることを確かめた(日仏生物学会、北海道医学会に発表、1957)。そこで今回は磷脂質による赤血球凝集反応が臨床的にどのような意義をもつかを知る目的で、患者および健康者血清について、多糖体および蛋白感作による赤血球凝集反応と比較してみた。(2)研究方法：血球には綿羊血球を使用、反応の術式は従来の方法によった。磷脂質：人型結核菌仲野株の Sauton 培養加熱死菌をまずアセトンで完全に抽出、そ

の残渣をメタノールで抽出、抽出液から減圧下でメタノールを除去、えられた抽出物を数回沸騰アセトンで処理したもの。磷脂質感作液は、磷脂質のメタノール溶液を生理食塩水に滴下してえられる乳濁液からメタノールを除去したものである。ツ多糖体および蛋白：仲野株の Sauton ツベルクリンからメタノールと三塩化醋酸による分画法によつてえたもの(磷脂質, N:0.33, P:2.6, 多糖体, N:0.45, P:0.5, 蛋白, N:11.1, P:0.6)。検査の対象は重症肺結核患者 31 名, 軽症患者 44 名, ツ反応陽性で肺結核の所見のない健康者(看護婦) 26 名である。ここで重症者とは少なくとも過去 1 年間胸部レ線所見に改善なく、かつ過去 3 カ月以上喀痰中結核菌が塗抹陽性のものである。軽症者とは化学療法または外科手術によつて治癒の途上にあるものである。(3)研究結果：感作原の異なつた 3 つの反応を結核患者と健康者について比較してみると、多糖体および蛋白を感作原とした場合は、全体として患者の方に強い反応が現われたが、反応がいずれも陽性にでるといふ点では、ツ反応陽性な健康者と、現実に疾病をもっている患者との間に差は認められなかつた。これに反して磷脂質を感作原とした場合は、結核患者のうち 2 例を除き 73 名全部が (97 %) 陽性反応を呈したのに対して、健康者では 26 名中 9 名 (35 %) が弱度の陽性反応を呈したのみで、のこりの 17 例 (65 %) は陰性であつた。次に重症、軽症、健康者別に 3 つの反応結果を比較してみると、蛋白および多糖体の場合は、3 者間に大差がないが磷脂質を感作原とした場合には 3 者間に顕著の差が認められる。すなわち健康者が呈する最高反応の 16 倍を規準としてそれ以下を弱陽性、32 倍以上を強陽性としてみると、重症者は 84 % まで強陽性、軽症者は 63 % まで弱陽性である。また陰性者は重症者には 0、軽症者には 2 名 (5 %) 健康者は前記の通り 65 % であつた。(4)結論：ツ蛋白および多糖体を感作原とする赤血球凝集反応の結果は単に結核感染の有無を示すのみで、結核症の進展、予後の診断のたすけにはならない。これに反して磷脂質を感作原とした同種反応の結果は結核症の軽重、進展状況をかなり忠実に示す可能性がうかがわれた。

## 病 態 生 理

〔研究目標〕結核症における生体の骨髓にストレプトマイシン（以下 SM と略）がいかなる影響を及ぼすかについて、健康家兎および結核家兎の骨髓の体外組織培養を行い、またそれぞれに対する SM 添加の影響を日本内科学会中国四国地方会・第 12 会総会において報告したが、その後、SM 治療による骨髓機能の変化および SM 治療による結核家兎および結核患者の血漿の健康家兎骨髓に及ぼす毒性の変化をみたので報告する。〔研究方法〕骨髓の培養は被覆培養法で、実験材料は家兎においては人型 SM 感受性菌松本株あるいは、人型 SM 1,000  $\gamma$  耐性菌 Frankfurt 株を初回大腿皮下に 5 mg 1 カ月後に 3 mg 耳静脈より注射重感染せしめ、その大腿骨骨髓を無菌的によりだし、人の場合は胸骨穿刺により骨髓を得た。培地の支持体にはヘパリン加家兎血漿を、発育促進物質には孵化 7~9 日目の鶏胎圧搾液を用いた。治療に用いた SM は硫酸ジヒドロストレプトマイシンで蒸溜水で溶解使用した。測定項目は i) 比較成長値、ii) 密度指数、iii) 墨粒貪喰能、iv) 結核菌貪喰能で、培養後 3 時間目と 15 時間目に観察した。ただし結核菌貪喰能のみは 4 時間目と 15 時間目に測定した。比較成長値は顕微鏡下で増生組織をアツベの描面器で投影描画し、それをプランメーターで測定し原面積に換算、増生前後の差すなわち絶対成長値の原面積に対する比を比較成長値とした。密度指数は増生組織の中心部、中間部、周辺部のそれぞれ 1 視野中の総細胞数の和で示し、墨粒貪喰能は紅花墨を約 20 cc のリングルで中等度の圧力で 400 回磨り、その一部を 30 倍に希釈濾過滅菌し培養当初に添加、杉山氏に準じて平均貪喰度および貪喰率を求めた。結核菌貪喰能は 1 cc 中 1.5 mg の濃度の青山 B 株死菌液を用い、その 1 滴あてを培養当初培地に添加した。組織の固定は Carnoy 液で、染色は隈部氏アニリン・フクシン液で 37°C の孵卵器中で 3 時間染色し、軽く水洗後 1% 塩酸アルコールを 2 回更新し 20~25 分脱色、流水で 2 時間水洗後ギームザ氏液で後染色、後水洗、乾燥、鏡検した。成績は墨粒貪喰能の場合と同様にして算出した。実験に用いた家兎は体重 2.0~2.5 kg で使用前約 2 週間一定条件下に飼育した。SM 治療は感作後約 2 カ月目より開始し連日 50 mg/kg あて背部筋肉内に注射し 3 カ月に及び、治療後の骨髓は最終注射の終了後 48~50 時間目に採り実験に供した。〔実験成績〕i) 結核感染家兎骨髓に及ぼす SM 治療の影響。結核に感染した家兎の骨髓は健康家兎の骨髓に比し、比較成長値は 3 時間値において 5.79 から 3.73 と低下し、15 時間値においても 17.95 から 14.51 と低下、墨粒貪喰能も同様の傾向を示すが、結核菌貪喰能は 4 時間値においては 0.27 が 0.82 に、15 時間値では 0.32 が 1.03 と著明に充進している。次に結核家兎に SM 治療を 3 カ月間行くと治療中止直後では比較成長

値はふたたび上昇し 3 時間値で 5.41、15 時間値では 17.57 と健康値に近づく。墨粒貪喰能も同様の傾向を示すが結核菌貪喰能はかえって低下する。治療中止後 50 日目においては、比較成長値、墨粒貪喰能ともにやや低下の傾向あり、SM 1,000  $\gamma$  耐性菌感染家兎においてはこの関係はみられなかった。なお健康家兎に同様に SM を 3 カ月間注射しその前後に骨髓培養を行つてもその間に差を認めなかった。ii) 結核患者骨髓に及ぼす SM・PAS 併用療法の影響。治療した経験のない結核患者に SM・PAS 併用療法を 6 カ月間行い、その前後に骨髓培養を行つて成績を比較すると、いずれの症例においても治療後は比較成長値は増大し墨粒貪喰能も充進を示したが結核菌貪喰能はかえって低下した。iii) SM 1 回注射と骨髓培養。SM 50 mg/kg を 1 回だけ筋注射し、その後 4 時間目すなわち最高血中濃度のところに骨髓を採取培養すると、非耐性菌あるいは耐性菌感染家兎および健康家兎のいずれも注射後は比較成長値、墨粒貪喰能、結核菌貪喰能が注射前に比し良好であった。iv) 結核家兎血漿および患者血漿が健康家兎骨髓に及ぼす毒性と SM 治療による変化。結核家兎、結核患者の治療前と治療後の血漿を用いて同時に同一健康家兎の骨髓を別々に培養すると、治療後の血漿で培養した方が比較成長値、墨粒貪喰能とも治療前血漿を用いたものに比し良好であったが、結核菌貪喰能には明らかな差がなかった。健康家兎に SM 連続注射を行つてもその前後に差を認めなかった。〔結論〕結核に感染した生体の骨髓機能は低下するが、SM 治療を行うと機能の賦活がみられる。このことは結核患者に SM・PAS 併用療法を行つても同様で治療後は骨髓機能が充進している。また SM 1 回注射後 4 時間目においては骨髓機能は充進しており、また結核家兎の血漿の毒性が健康家兎骨髓に及ぼす影響は SM 治療によつて減弱される。

#### 187. 細胞内結核菌発育におよぼすコーチゾンの影響 岩井和郎・吉武洋海・平沢支佐吉・米原要（結核予防会結研）

副腎皮質ホルモンの 1 つである Cortisone は実験結核症を増悪させ組織内菌増殖をきたすことが報告されている。また生体防御機構の面からは抗体産生、ツ・アレルギーなどに及ぼす Cortisone の影響が論じられている。われわれは今回組織培養を用いて単球内結核菌発育に及ぼす Cortisone の影響について検討した。〔実験方法〕(1) 健康白雄モルモットの腹腔内に 1 万倍ブドウ糖リングル液 15 cc 注入、4 日後に腹腔内をヘパリン・リングル液で洗い細胞浮游液を得、その 90% 以上は単球である。これをオブエクト・グラス上にワゼリンで付着させたリングル内に入れ、37°C 1 時間放置、細胞が沈下してガラス面に付着するのをまつ。(2) 一方継代 H<sub>37</sub>Rv 2 週培養の菌を 5% Tween 中 37°C 2 時間で均等化した

のち、3,000 回転 2 回遠心沈澱しその上清をとつて単孤菌浮游液とした。(3)細胞の付着せるリング中に単孤菌浮游液を適当に希釈して注入し、37°C 1 時間後よく喰菌されているのを確かめてから、菌液を捨て Hanks 塩類溶液でよく洗い、これに培養液を加う。(4)培養液の組成は馬血清 40%，Hanks 塩類溶液 60% から成り、Pc 50~100  $\mu$ /cc を加え、実験目的によつては薬剤を混入せしめた。(5) 48 時間ごとに液交換を行い、2, 4, 7 日目に標本を作成。メタノール固定後、アニリン・フクシン染色、H・E 染色を行い、単球内結核菌数を 200~300 の細胞について算定し、その平均喰菌数を求めた。なお全実験は 2 回以上繰返して行つた。(実験 1) Cortisone acetate 処置の単球内結核菌発育に及ぼす影響について。モルモットに Cortisone acetate 10 mg を連日 7 日および 3 日間筋注射し、対照として無処置群、コーチゾン溶媒 7 日注射群をとる。これら各群から得た細胞にそれぞれ喰菌させて培養し、細胞内菌発育速度を平均喰菌数を算定することにより比較した。その結果は対照動物細胞内では 7 日培養で平均喰菌数 10.7 コ、溶媒注射動物細胞内では 15.3 コ、Cortisone 3 日注射動物細胞では 15.3 コ、同 7 日注射動物では 19.0 コを示し、コーチゾン処置動物細胞内では結核菌の発育が促進されている。(実験 2) Hydrocortisone acetate を培養液中に加えた場合。Hydrocortisone acetate 10 mg 連日 10 日および 3 日間注射し、対照として溶媒 10 日注射群および無処置動物群をとつた。この各群の細胞に喰菌させたのち、培地内にそれぞれ Hydrocortisone acetate を 0, 0.05, 0.5, 5.0  $\gamma$ /cc の割に加えてその影響をみた。その結果対照動物では 7 日培養で培地内 0 $\gamma$  (9.5 コ), 0.05  $\gamma$  (11.4), 0.5  $\gamma$  (10.4), 5  $\gamma$  (11.4) を示し、溶媒注射動物細胞では培地内 0  $\gamma$  (10.4コ), 0.05  $\gamma$  (10.6), 0.5  $\gamma$  (10.8), 5  $\gamma$  (11.3) を示し、コーチゾン 3 日注射動物細胞では 0  $\gamma$  (17.3 コ), 0.65  $\gamma$  (15.8), 0.5  $\gamma$  (16.6), 5  $\gamma$  (16.5) となり、コーチゾン 10 日注射動物細胞では培地内 0  $\gamma$  (18.8 コ), 0.05  $\gamma$  (18.5), 0.5 $\gamma$  (21.2), 5  $\gamma$  (20.5) となつた。これから実験 1 と同様に各動物群の間では差があるが、培地内に Hydrocortisone acetate を 5  $\gamma$ /cc までの割合に加えても細胞内菌増殖の度には差を認めなかつた。(実験 3) Hydrocortisone (free) のさらに高濃度を培地に加えた場合。前回は 5  $\gamma$ /cc までの割合に培地中に加えたが、今回はさらに高濃度の 5~150  $\gamma$ /cc までの割合に加え、かつ副腎より分泌される free の Hydrocortisone を用いて、無処置動物細胞につき実験を行つた。その結果は 4 日培養で平均喰菌数 0  $\gamma$  (9.6 コ), 5  $\gamma$  (9.0), 50  $\gamma$  (8.9), 150  $\gamma$  (9.0) とその間に全く差を認めなかつた。なおこの際 50  $\gamma$ /cc 以上では細胞の染色性の変化を認め、毒性あることが考えられる。(実験 4) Cortisone

を 1% 小川培地に加えた場合。Cortisone acetate を 5  $\gamma$ /cc の割合に 1% 小川培地に加え、これに継代 H<sub>37</sub>Rv 2 週培養の菌を階段希釈的に接種し、その培地上的の発育菌数を対照培地上的の菌数と比較した。その結果は、3 週判定にて Cortisone 含有培地上的の菌発育は 10<sup>-6</sup> 希釈菌液接種で 2~9 コであり、対照培地上では同じく 2~4 コを示し、両者間にその差を全く認めなかつた。

(実験 5) Cortisone 処置動物血清の単球内結核菌発育に及ぼす影響。これまでの実験から Cortisone は直接菌に働いてその発育を促進することなく、また直接細胞に働いて細胞の変調をきたしその結果として細胞内菌増殖を促進させるものでもないとするれば、かかる細胞の変調を支配する因子は組織液および血清中に含まれるのではないかと考えられる。そこで無処置動物細胞を培養するさい、培地に用いる馬血清の代りに無処置動物血清を用いた場合と、Cortisone 処置動物血清を用いた場合とを比較し、併わせて Cortisone 処置動物細胞を培養した。その結果は対照血清群では 7 日培養で平均喰菌数 6.5 コを示すに対して Cortisone 処置動物血清群では 9.1 コを示してある程度の差を認めるが、Cortisone 処置動物細胞内の 13.7 コには及ばなかつた。[結論] (1) Cortisone 処置動物細胞内では菌発育は促進されている。(2) in vitro で Cortisone 処置動物血清はある程度細胞内菌発育を促進する。(3) in vitro で Cortisone を細胞と接触させても、この実験では細胞内菌発育に影響を与えなかつた。(4) 1% 小川培地での 5  $\gamma$ /cc Cortisone と菌との接触は、菌発育になら影響を与えなかつた。

188. 肺結核に対する外科療法施行前後の脾外分泌機能について 荒木安彦 (国療岡山・岡山大津田外科) [研究目標] 肺結核患者における脾外分泌機能についての報告は多々みられるが、本症に手術侵襲の加えられた場合の機能変化についてはほとんど報告をみない。外科侵襲に対し脾臓がいかなる態度を示すか検討するため、胸廓成形術および肺切除術を施行した 40 症例につき術前後の脾外分泌機能を検査し、検討を加えたので報告する。[研究方法] 他に合併症を伴わない肺結核患者で、第 1 次胸廓成形術を施行したもの 13 例、肺葉切除術 14 例、肺区域切除術を施行したもの 13 例で、このうち臍胸を合併したものが 2 例ある。実験方法は、血液ジマスターゼについては Otten-Steien-Baltzer 氏微量定量法の山形氏変法により、血清抗トリプシンについては Fuld-Gross 氏法にて行い、血清リパーゼについては芋川氏法にて検した。術後は 3 日、7 日、14 日、21 日、28 日にそれぞれ検査を行つた。[研究結果] 血清抗トリプシンは胸廓成形術においては術前やや高値を示すものが多く、術後は第 3 日目に最高値 (63~83 単位) を示し、以後漸次下降する。28 日目には第 2 次胸廓成形術を施行するため実施したものが少ないが、この時期には

ほとんど術前値に復する。肺切除術においてもやはり術後 3 日目に最高値 (63~93 単位) を示すが、肺葉切除術の方が区域切除術よりやや高値を示す。術後 28 日目には併発例を除き、全例術前値に復する。気管支瘻より膿胸を合併したものは 28 日、42 日にいたるも術前値に復帰しなかつた。血清リパーゼの推移についてみると、胸廓成形術においても肺切除術においても最高値は術後 7~21 日目頃に現われ、21~28 日目には順次下降の傾向を示す。肺切除術では 28 日目には 11 例 (42%) が術前値に復したのみである。したがって術後 28 日目までの検査では合併症例の経過は他と差がなく、また胸廓成形、肺切除等術式別による差もはつきりしなかつた。次に血液ジアスターゼについてみると、胸廓成形術で 400 mg% 以上および 200 mg% 以下の異常値を示したものは 8 例 (66%) で最高値は 492 mg% で、平均値は術後 14 日目に最高値を示した。肺区域切除術においては、異常値を示したのは 6 例 (46%) で最高値は 508 mg% を示したが、一般に変動はあまりない。肺葉切除例ではかなりの変動を示し、異常値を示したものは 10 例 (77%)、最高値は 647 mg%、最低値は 146 mg% で術後 7 日目に最高の平均値を現わし、以後順次下降し 21~28 日目には術前値に復す。肺切除術では測定値の変化が大きいのだからさらに検討してみると、まず術前の病型では NTA の分類の Minimal のものは術後の変動少なく、14 日目に平均 342 mg% であり Moderately adv. のものは 7 日目に 422 mg% を示す。術前の排菌の有無では著明な差はなかつた。次に術中の出血量についてみるとプロキロ 10 g 以上の出血量のものでは術後 7 日目に平均 429 mg% を示し、10 g 以下のものでは変動少なく、平均 331 mg% で著明な差がみられ、また手術に要した時間からみると 4 時間以下では平均 300 mg% を術後 3 日目に示しており、あまり変動がない。4 時間以上の手術時間を要したものは術後 7 日目に平均 429 mg% を示し、かなりの差がみられる。同時胸成併用例が 6 例あり、これは術後 7 日目に 433 mg%、併用しなかつた例は平均 367 mg% であつた。次に換気機能減少による影響を術後 1 カ月目の肺活量減少度から観察してみたが、減少度 30% 以下のものでは平均 328 mg% を術後 7 日目に、30% 以上では 419 mg% を、さらに膨脹不全肺で追加胸成を施行した症例では術後 7 日目に 491 mg% を示した。気管支瘻に引続き膿胸を合併したものは 21~28 日にいたるも術前値に復帰せず、さらに 42 日目にもなお高値を続けた。胸廓成形術における血液ジアスターゼ値は、術前病型、出血量、肺活量減少度等による差はみられなかつた。〔総括〕1) 血清抗トリプシンは胸廓成形術、肺切除術において術後 3 日目に最高値を示し、28 日目には術前値に復する。膿胸を合併した症例ではこの時

期に術前値に復帰しない。2) 血清リパーゼは術後 7~14 日目より変化が現われ、28 日目にも術前値に復しないものが多い。3) 血液ジアスターゼの変化は、術式別には、肺葉切除術、胸廓成形術、肺区域切除術の順に異常値を示す率が多く、肺切除術では、術前病型の重いものほど術中出血量多く、手術時間の長いものほど、また術時胸成を併用したもの、術後肺活量の減少度の強いものほど術後の変動が大きく、膿胸を合併したものは変化が長く持続する。すなわち侵襲の大小によつて明らかな変動の差がみられる。

#### 189. 肺 (気管・気管支) 内温度とくに空洞内温度に関する研究 萩原忠文・菅野茂雄・佐藤二三男・本橋昭三・岩間重夫・大野泰・向林功・中稲仙一 (日大比企内科) 岩本守弘 (日大第一生理)

われわれは今年の第 55 回日本内科学会総会において、後述の装置および方法によつて、気管・気管支内温度を気管分岐部より各肺葉末梢部にいたる各部において、系統的に測定した結果について発表した。今回は同様の方法によりとくに空洞内温度および内腔温度を測定し、その部位、大きさ、直腸温ならびに対応健側気管支内温度との関係その他について、いくつかの新知見をえたので報告する。〔研究方法〕1. 温度測定装置: 直径 0.2~0.3 mm のビード型サミスターを内径 1 mm、外径 1.2 mm のポリエチレンカテーテルの一端に封入し、その先端を露出し、他端はホイートストーンブリッジ回路に接続しサミスターの抵抗変化による不平衡電位を直流増巾器を介して、電磁オシロに誘導し温度変化と同時に呼吸曲線を描記分析した。バイプレーターは横河電機製の H 型を使用した。2. 測定方法: 上記装置を選択別側視鏡を介して気管・気管支内に挿入し、サミスターが可視範囲内では粘膜炎に接着したことを確かめ、それより末梢部ではサミスターの移動のないことを確かめてから測定した。測定部位は気管分岐部、各肺葉入口部、各肺葉末梢部までの各部で、これらはいずれも気管支鏡、X 線透視および同撮影によつて確認しつつ行つた。空洞内温度も同様の方法で選択的にサミスターを流入気管支を通じて挿入し、その内壁、内腔、入口部の各温度をそれぞれ測定した。同時に各例とも直腸温を測定対照とし、測定室温はほぼ 20°C に保つて行つた。3. 測定対象: 健康者 6 例、肺結核症 48 例、肺化膿症 7 例、肺炎 4 例、気管支拡張症 2 例、肋膜炎 2 例およびその他 2 例計 71 例で、男子 41 例、女子 30 例、年齢は 15~72 才である。〔研究成績〕1. 肺 (気管・気管支) 内温度分布: これについては内科学会総会で詳しく報告したが、健康者では気管分岐部は最低 (平均吸気温 35.6°C、呼気温 35.9°C) を示し、各肺葉入口部ではさらに上昇し (平均吸気温 36.3°C、呼気温 36.6°C) で、いずれも呼吸性の変動が認められた。さらに各肺葉末梢部に行くに従い、

温度は上昇し、同時測定の直腸温に近づくが、これを超えることはなく、平均各肺葉末梢部ともに  $37.2^{\circ}\text{C}$  を示した。これらは統計学的に検討しても危険率  $1\%$  をもつて気管分枝部温度が各肺葉入口部温度よりも低温を示すことが知られ、同様に危険率  $1\%$  で各肺葉入口部温度は各肺葉末梢部温度よりも低く、また吸気温は呼気温よりも低温を示すことが認められた。すなわち、外気の影響は分枝部で最大で、各肺葉入口部より末梢に行くに従い減少し、しかも測定温度は上昇する。次に左右別、肺葉別温度差をみるに、左右肺対応部の気管支内温度に差異はなく、また気管支入口部より末梢部に至る各肺葉のそれぞれの相対部部の温度もほぼ等温である。2. 空洞内温度について：測定しえた 16 例の空洞内温度を検討すると、空洞内温度は  $36.7\sim 37.7^{\circ}\text{C}$  の範囲内に分散しているが、一般に直腸温を超えるものは全く例外的で、測定空洞部位に相対する健側気管支末梢温と比較すれば、 $0.1\sim 0.2^{\circ}\text{C}$  のようにわずかに高温である。すなわち、直腸温と対応健側気管支内温度との中間にあり、直腸温の上昇につれて空洞内温度もまた上昇する。一般に空洞の所在部位による温度差は大体みられないようである。ただこれらの症例は全例上葉(大半  $S_1$   $S_2$ ) のもので、また左上葉のものが少ないので、なお検討を要する。空洞の大きさを X 線写真上、拇指頭大以下と鶏卵大以上に大別して、その大きさによる温度差の有無を比較したが、前者では個々の症例の温度分散域は小さく、後者では大きいように見えるが、これらを統計学的に検討すればあまり明瞭な関係はないようである。次に X 線写真上第 1 分枝部より空洞内温度測定部位までの距離と空洞内温度との相互関係をみるに、明らかに正の相関関係がみられ、第 1 分枝部よりのその距離の大きさにつれて温度は上昇する。空洞内への外気流入の影響は明らかに X 線写真上灌注気管支がみられる例でも予想に反して空洞内温度の呼吸性変動はみられなかった。このことは空洞内のガス交換に新たな検討が必要であろうと考える。〔結論〕 1. 健常気管・気管支内温度分布：(a) 気管分枝部で最低温を示し、末梢に行くに従い温度の上昇をみるが、直腸温を超えることはない。これから肺胞温はほぼ直腸温と等温でないかと推測される。(b) 肺の左右別・各肺葉別の各該当部気管支内温度はそれぞれほぼ等温である。2. 空洞内温度：(a) 空洞内温度は直腸温と対応健側気管支内温度との中間にあり、普通直腸温の上昇にともなつて上昇する。(b) 空洞の大小による温度の個々の分散状態にはみかけの上では問題があるようであるが、特定の関係はない。(c) 空洞の第 1 分枝部よりの距離と温度上昇とはほぼ平行する。換言すれば第 1 分枝部に近い空洞内温度は、より末梢のそれよりも低温である。(d) 空洞の所在(左右別・肺葉別)による温度差はみられないようである。

〔質問〕 河合恭幸(國療賀茂)

次の点に関して質問する。1) 気管支内温度測定にあたり、気管支のいずれの部の温度であるのか、そして蒸気温をいかに考慮されるや。また気管支粘膜の温度を測定するにあたり、サミスターが粘膜に必ず終始密着しているかどうか。2) 直流増幅器の Time Constant 如何。3) 空洞内温とは空洞内のどの部位の温度であるのか。内壁温とすれば呼吸運動にさいしてサミスターの尖端が内壁と常に密着しているか。

〔回答〕 菅野茂雄

1) 測定数は  $0.2\sim 0.3$  秒(水中)である。2) 粘膜面に可視範囲内ではサミスターが接着していることを気管支選択別側視鏡で確認し、末梢部ではサミスターが気管支内で移動しないことを確かめてから測定してわれわれは粘膜温を測定している。3) 空洞内壁温度は流入気管支の対向側の温度を測定したのが大部分で呼吸その他により測定中にサミスターがはずれることがないことをレ線透視その他で確かめて行っている。

190. 肺結核症の肺尖限局性に関する研究 貝田勝美  
杉上浩太郎・田中健蔵・宮崎敏・天本英世・桑野直迪  
・藤田貞文(九大結研・九電病院)

〔研究目標〕成人肺結核症が肺の上部および背部に好発することは決定的な事実として考えられているが、この成因に関しては古来より諸説があり、昨年の本学会シンポジウムで討議されたごとく、先人の諸説の単一の理論によりこの問題を解明することは困難であり、肺の病態生理学の立場より考える原因の総合的な組合せによつて肺尖限局性の成因を考えねばならない。われわれは Medlar の立位説および Smith の血流説、すなわち肺尖が Locus minoris であることおよび肺尖に菌が付着しやすいことという両者の考えを総合し、肺尖限局性に関する実験を行いその都度報告したが、さらに成人肺結核症にみる肺の上部および背部の孤立性病巣の発生に関してわれわれの菌塊感染による実験を行いある知見を得た。〔研究方法〕実験動物は体重  $2\sim 3\text{ kg}$  のツ反陰性の家兎で A, B 2 群に分け、A 群 20 匹は BCG 感作後人間にみられるがごとく肺上部または背部に孤立性病巣を作る目的で、立位の家兎の耳静脈より僅少の菌塊を注入し、毎日 8 時間立位を保たせた。B 群 50 匹は流バラ死菌感作、BCG 感作および未感作群に分け、各群とも家兎を立位にして耳静脈より菌塊注入し、毎日 8 時間立位を保たせる耳静脈注入群と、その対照として立位の家兎の股静脈より菌塊注入し、正常位に放置せる股静脈注入群に分けた。注入する結核菌菌塊は牛型菌三輪株と  $H_{37}Rv$  株を、われわれの方法によつてキルヒナー培地  $6\text{ cc}$  を含むペニシリン空瓶に  $3\sim 4$  週間培養し、瓶底に発育した球状の菌塊を数回生理的食塩水で洗い、ほぼ均等大として時計皿に移し、ツ反注射器に菌塊数を



数えながら吸取り、家兎の静脈内に注入し、注入後の注射器を洗つて注入もれの菌塊数を数えて、1 匹あての注入菌塊数を求め、さらに菌塊の大きさを Micrometer で顕鏡下に測定した。注入した菌塊数は、A 群では僅少の病巣を作る目的で 1 匹当たり 1~8 コロニーを、B 群では上下葉の病巣分布比、およびその質的变化を検索する目的で 10~30 コロニーを注入した。菌塊の大きさは 100~300  $\mu$  で、これらより 1 匹当たりの注入菌量の近似値が算出され、A 群では 1 匹当たり平均約 0.013 mg、B 群では約 0.23 mg で従来の菌液感染の場合に比較してきわめて少量であつた。〔研究結果〕A 群のすべてと B 群の半数は 5 週、残りは 13 週に屠殺し、肉眼的に上下葉別に肺表面の病巣数を数えて分布比を検討し、細菌学的には上葉先端、下葉下端、肝、脾および腎より小切片を取り、秤量、磨砕後 1% 小川培地に定量培養し、さらに各臓器のパラフィンおよびチェロイジン固定標本を作り、H. E. 染色、鍍銀法をなして組織学的に検討した。1) A 群にみられる肺表面の結核病巣は半米粒大~大豆大に及ぶ 1 コ~数コ of 孤立性結核結節で、肺上葉、下葉背部に好発する例が多かつた。組織学的には軽度の被膜形成を有する孤立性の結節形成が著明で、結節中心の乾酪化、さらに軟化を認める例が多かつた。周焦炎、肺炎像は少なかつた。2) B 群では粟粒大~小豆大に及ぶ数コ~数十コ of 孤立性結核結節がみられ、表在性の病巣数を上下葉別に比較すると股静脈注入群の上葉下葉分布比は 12.5%, 87.5% であるに反し、耳静脈注入群の分布比は 35%, 65% となり、股静脈注入群では圧倒的に肺下葉に病巣を認めるが耳静脈注入群では前者に比し肺上葉に病巣を認める傾向にある。組織学的には早期死亡例では類上皮細胞結節が主で、5 週後屠殺 13 週後屠殺と経過に従つて被膜形成、結節中心の乾酪化、中心部軟化が著明になり数例において空洞形成を認めた。3) 肺以外の肝、脾および腎には肉眼的ならびに組織学的にも結核性病変を認めず、また組織の定量培養成績もすべて陰性で、注入された菌塊はほとんど肺毛細管に捕捉されたと思われる。すなわち静脈内に結核菌菌塊を感染させることにより、全身結核症を起さずして肺のみに孤立性結核結節を発生せしめた。4) 屠殺群にはもちろん、屠殺前の比較的早期に死亡した例においても、肺に浮腫、充血等の肺炎像を認めなかつたが、これは注入菌量や注入菌塊数が従来の菌液静注による場合に比して著しく少ないためと思われる。〔総括〕すでに報告した家兎における石松子の肺栓塞の実験成績と今回の実験成績を総合すると、上下大静脈より集まる血液は右心内で十分混合されるのではなく、右心房まで運ばれてくる経路と、そのときの動物の体位により右心内より肺に分布する血流の血行力学的関係が変化し、家兎で立位にして静脈内に注入された栓子の肺上葉に分布する率は

股静脈注入群にくらべて耳静脈注入群に多い。しかし Smith もいうように肺栓塞の絶対数は下葉に多いが、これは下葉が、上葉、中葉に比して多くの体積と重量を有し、そのために上葉よりもはるかに多くの血液が供給されるからである。しかし注射部位の相違と、体位の変化により上葉下葉の撒布の比が明らかに変化することは、鎖骨下静脈の静脈角より少数の結核菌が流れ込んだ場合人間が立位であるために比較的肺上葉に菌が付着しやすく、さらに立位を保ち続ける人間の場合には肺尖は Locus minoris になつていと思われ、病巣は肺上葉さらには肺尖に限局されることが推察される。すなわち Smith の血流説は本実験によりその可能性を得、また Medlar および Dock の説をも立証し、さらに肺門リンパ腺の意義を加味した二次結核症のリンパ血行性の起り方に 1 つの立場をうることができた。

#### 191. Cycloserine, INH 大量投与白鼠における糖尿

病症状の発症について 和知勤・松本徹二(国療大阪)

〔研究目標〕岡本は Alloxan, Oxine 等により実験的糖尿病病状発症を報告したが、そのさい脾臓ラウ島の  $\beta$  細胞中の亜鉛との関係を追及し、脾臓性糖尿病の発症、発症防止とラウ島亜鉛との間にはきわめて密接な関係があることを報告した。また古武らは Oxine と化学構造の類似せる Tryptophan の異常代謝産物である Xanthuren 酸 (X.A.) について研究を行い、X.A. が白鼠に実験的糖尿病を発症させる物質であり、高脂肪高蛋白食にて白鼠を長期間飼育したさい、白鼠が糖尿病病状を発症することを報告し、また人の場合においても糖尿病患者の尿より X.A. の排泄を証明している。Boone らは INH (Isonicotinic acid hydrazid) 投与動物において Tryptophan の経口投与後 X.A. の排泄を認めており、かつ演者らも Cycloserine (C.S.), INH を白鼠に連日大量皮下注射し、さらに Tryptophan を負荷したさいその尿中に X.A., 3-Hydroxykynurenine の排泄増加を認めた。古武らは 3-Hydroxykynurenine もまた糖尿病発症的な作用を有していることを証明しているので、演者らは C.S., INH を各種飼料にて飼育せる白鼠に投与したさい、およびこれら白鼠に Tryptophan を負荷したさい、尿糖、血糖にいかなる変動がみられるかにつき検討を行つた。〔実験方法〕1) 基本食飼育群。体重 150 g 前後の白鼠を基本飼料(乳製カゼイン 20%, 澱粉 60%, 白糖 8%, バター 8%, 寒天 2%, 薬用酵母 1%, 食塩 1%) で飼育し、C.S. pro kg 300 mg, INH pro kg 50 mg を 0.5 ml の水溶液とし対照白鼠には同量の生理的食塩水を大腿皮下に連日注射した。血糖の測定は King and Garner 氏法、尿糖の測定は Benedict 氏法によつた。2) 高脂肪高蛋白食飼育群。飼料は古武らの方法によりカゼイン 25%, McCullum 塩 2%, 寒天 3%, バター 35%, 砂糖 5%, 澱粉

28%, 薬用酵母 2% の割合の食餌を与え, C.S. pro kg 150 mg, 300 mg, I NH pro kg 30 mg, 50 mg を 1) と同様注射し, 約 2 ヶ月にわたり X.A. の体内蓄積をはかるため白鼠 1 匹当たり DL-Tryptophan 10 mg を食餌中に混入した。3) 高蛋白食餌群。食餌はカゼイン 37%, 澱粉 44.5%, 白糖 7.4%, 寒天 1.5% パター 7.4%, 食塩 1.5%, 薬用酵母 0.7% の割合に与え 2) と同様 DL-Tryptophan を約 10 日間食餌中に混入した。なお C.S., I NH も 2) と同様注射した。〔実験成績〕1) 基本食飼育群に C.S. を投与し約 2 ヶ月後 L-Tryptophan pro kg 500 mg 水溶液を大腿部皮下に注射し血糖測定を行うと, 血糖上昇は著明で Tryptophan 注射後 9 時間目に最高値 478 mg/dl を示し (標準は 80 mg/dl), かつ尿糖も ++ (1.5% 以上) を示した。かかる高血糖状態は 2~3 日持続し, その後はむしろ低血糖を示しかつ尿糖も陰性化した。I NH 投与白鼠においては約 1 ヶ月後 Tryptophan を上記と同量注射し, 血糖測定を行うと, その血糖上昇は C.S. の場合ほど高度でないが, 150 mg/dl 前後に及びかつ尿糖 (+~++) の出現を認めた。この群の対照動物においては Tryptophan を負荷しても血糖値は 100 mg/dl 以下でかつ尿糖は陰性であった。2) 高脂肪高蛋白食飼育群においては C.S., I NH 投与の場合ともに血糖値の軽度上昇 (120~140 mg/dl), 尿糖の出現 (+~++) を認め, 対照群との間に差異を認めた。なおこのさい, ほぼ定量的に行つた尿の Paperchromatography により実験動物群において X.A., 3-Hydroxykynurenine, Kynurenine の著明な Spot を, 対照動物においては軽度の Spot を認めた。かつ X.A. の定量 (Glazer and Müller 氏法) を行つたところ両者間に差異を認めた。3) 高蛋白食餌群については食餌中に Tryptophan を混入したさい血糖上昇, 尿糖の出現がみられ基本食飼育群に比し持続するものと思われる。なお高蛋白食のみでは高血糖, 尿糖の出現はあまり認められなかつた。〔総括〕古武らのビタミン B<sub>6</sub> (V B<sub>6</sub>) 欠乏および脂肪酸中間代謝物が Tryptophan の代謝異常を起し, X.A. が増量し糖尿病症状発症に関与するという報告があるが, 演者らは先に C.S. および I NH 投与白鼠肝の Kynurenine transaminase, Tyrosine transaminase の活性の低下を認めたこと, I NH および C.S. が Tryptophanase, グルタミン酸脱炭酸酵素活性を阻害するという一連の V B<sub>6</sub> 酵素系に関する報告により, これら薬剤が Tryptophan の中間代謝異常を起し Kynurenine より以下の代謝系路を阻害し 3-Hydroxykynurenine, X.A. の体内蓄積がおこり古武らの報告のごとく糖尿病症状の発症を認めたものと思われる。なお高脂肪高蛋白食餌, 高蛋白食餌の場合それぞれの対照白鼠に比し血糖上昇を早期により高度に認めたことは, これら薬剤の大量投与がよ

り早期に V B<sub>6</sub> 欠乏症状をおこしたためかかる成績が得られたものと考えられる。

## 192. 肺結核症における血清電解質ならびに血液水分量の態度について 石塚康雄 (鳥取大石原内科)

〔研究目標〕肺結核患者における血清電解質ならびに血液水分量を測定して, とくにその年令の推移を追及して老人肺結核における特異性を探求し, もつてその特異的な病像を解明する一助としようとした。〔研究方法〕20 才~80 才の各年代の肺結核患者 108 例と, 対照として健康成人 86 例について, 血清中の総 Ca, 透析性 Ca, Mg, K, Na, Cl の諸電解質を定量し, 併せて血液水分量ならびに総蛋白質量を測定した。実験方法は総 Ca, 透析性 Ca および Mg は島津製ベックマン型分光光度計を用いて柳沢氏法により定量し, Cl は Schales & Schales 法によつて滴定定量し, 測定値はいずれも meq/l をもつて示した。血液水分量は黒田氏微量水分定量法によつて, 全血水分量ならびに血清水分量を定量し, 総蛋白質量のそれは日立蛋白計によつた。ヒトの検査対象は 10 才ごとの各年代に区分して比較検討し, これに加えてさらに老, 若家兎の 4 例ずつに結核菌を接種してその変動を追及した。〔研究結果〕一般に肺結核患者の血清電解質値は, 総 Ca, 透析性 Ca, Mg, Cl および Na/K 比においては減少し, K, 総蛋白質量は増加する。Na は軽度に減少するが有意でない。血液水分は増量して水分貯溜の傾向を示す。これらの諸変化は重症に傾くほど, すなわち病巣の拡りが大きく, 発熱が著しく, 赤沈値が促進し, 肺活量が減少し, 排菌が多量であり, 栄養状態が不良であるほど著明となる。これに化学療法を実施すれば, 好転軽快例においては, 総 Ca, 透析性 Ca, Cl および Na は上昇し, Mg も同様の傾向がうかがわれ, K, 総蛋白質量は減少し, Na/K 比は上昇する。すなわち健康対照値に近づいてくるのを認めるが, 化学療法抵抗例あるいは悪化例では以上の変動を認めない。年令の推移による電解質の変動を追及すると, 健康高令者において, 総 Ca, 透析性 Ca の減少, Mg の増加, K の上昇および Na/K 比の低下, 血液水分の増量, 総蛋白質量の減少をみるが, 老人肺結核においては総 Ca, 透析性 Ca が増加して健康対照に迫り, Mg は著変ないが, K は若年結核より低下して, Na/K 比は上昇する。全血水分量ならびに血清水分量は健康対照値よりかえつて低下し, 総蛋白質量は増量する。結核感染家兎においては, Ca は経過とともに減少するが, 若兎により著明であり, Mg は一般に減少し, K は増量して Na/K 比は低下するが, 老兎は一たん低下したのち, ふたたび上昇して健康値に近づかんとする傾向がうかがわれる。Na はさほどの減少を示さず, Cl は減少するが, 老兎ではほとんど変動しない。血液水分量は増量して水分貯溜に傾き総蛋白質量もまた増量する。〔結論〕肺結核においては副

腎皮質の比較的機能不全の存在を指摘する者が多く、演者の電解質ならびに血液水分量の追及からも同様の傾向がうかがわれるが、老人肺結核患者においては成人肺結核患者におけるよりもその程度が軽い。われわれは先に31年4月内分泌学会総会において、結核患者の17-KS排泄について、成人結核にはこれが著減するにもかかわらず、老人結核では老人健康者に比較して減少が軽度であることを報告し、併わせてACTHによるソートテストを実施して老人結核に落下率が比較的低いことを述べた。これらの事実は、老人肺結核における副腎皮質機能は成人結核の場合におけるほど低下しないことを物語るもので、これは老人肺結核の特異的な病像によるものと思われる。

### 193. 肺結核とウロペプシン 光富慎吾(九大山岡内科) 小笠原実・武田善久・田代久(福岡県立遠賀寮)

1. 研究目標：近時間脳-下垂体-副腎皮質機能の研究が内分泌学上の問題として登場し1つの病態観を提起している。とくに生体に諸種ストレス加わった場合の生体反応の研究は非常に興味がある。ウロペプシンがこの場合の副腎皮質機能の1つの指標となるのではないかという見解を肺結核という1つの感染症をとりあげて追求した。2. 実験方法：ウロペプシンの測定にはAnsonのヘモグロビン改良法を用い、単位は凡て24時間当りのチロジンmg量とし、単位の表現にはlog units dayを使用した。17-ケトステロイドの測定にはDrekterの変法を用いた。単位はmg/dayで表わした。なお症例は臨床的に明らかな胃腸疾患ならびに内分泌疾患のないものを選んだ。3. 実験成績：健康者32例のウロペプシンは平均値2.45、不偏分散0.06であつた。入院中の結核患者282例のウロペプシンを測定した。病型別にはNTA分類で平均値は重症2.19、中等症2.24、軽症2.20で健康者に比し明らかに低値であるが病型相互間には有意差がなかつた。病型を岡氏分類で見るとIV型2.22、VII型2.23、V+VI型2.33で硬化性傾向のあるものが高値であつた。体温、血沈、排菌有無、発病よりの期間とウロペプシンの間には特別な関係がみられなかつた。化学療法との関係はSM+PAS 2.18、INAH+PAS 2.19、未使用者2.34であつた。次に肺切除患者27例におけるウロペプシンの変動を術前と術後約10日間観察して平均値を求めた。経過良好例23例では術後急激に増加し3日目で最高値に達した。術前値2.29、術後3日目で2.70で明らかに有意の増加である。これは経過とともに漸次減少し術後約10日で術前値に復した。これに反し経過不良例4例では術後増加したまま10日すぎても減少しなかつた。胸廓成形術患者においても第1次2例、第2次3例とも肺切除群と大体似た傾向を示した。次にウロペプシンと17-ケトステロイドの関係を結核患者30例について測定し

た。相関係数0.31で僅かに相関関係がみられた。肺切除患者10例の術前術後のウロペプシンと17-ケトステロイドの変動を同一尿を使用して追求した。両者とも術後3~4日で最高のピークをとり術後7~10日で術前値に復する曲線を描いた。4. 総括ならびに考案：ウロペプシンは胃に由来し胃粘膜の主細胞よりペプシノーゲンの形で直接血流中に分泌され尿中に排泄されるというMirskyらの説は今日一般に認められている。そして胃腸疾患におけるウロペプシンの変動について多くの報告がある。近時さらにウロペプシンの分泌機構の研究がなされ、ウロペプシンは次の3つの機序によつて増減することが考えられている。すなわち生体にストレス加わった場合、1) 間脳-下垂体-副腎皮質-胃腺の経路、2) 間脳-迷走神経-胃腺の経路、3) 胃幽門部粘膜中に存在する一種のホルモンであるがストリンによる。とくに第1の下垂体副腎系を通じての経内分経路に関する研究はSelyeのストレスの概念と関連してウロペプシンの増減を意義づける上に重要な要素と思われる。すなわち生体にStressorが加わった場合、上述の経路でまず副腎皮質機能亢進状態となり、17-ケトステロイドの増加、17-OHCSの増加、血中好酸球減少等が起りそれに平行してウロペプシンも増加するというのである。本実験においても胸部外科手術という大きな侵襲がウロペプシンの著明な増加をきたし、しかも17-ケトステロイドの態度と平行関係にある。したがつてウロペプシンはストレスないし生体適応反応の臨床指標として有力なものとする。これはGrey、小森らの他のストレスにおける実験、ならびにCortisone、ACTH投与時の実験と一致している。さらに、副腎皮質機能自体をウロペプシンが現わすかという点に関してはなお問題があるにしても、結核患者282例のウロペプシン値が健康者のそれよりも明らかに低値であるという実験成績は結核患者の副腎皮質機能減退をうかがわしめるものといえないだろうか。結核患者におけるウロペプシンと17-ケトステロイドの相関係数がこれを示す。5. 結語：1) 結核患者282例のウロペプシンは健康者よりも明らかに低値であつた。2) 病型相互間、体温、血沈、排菌、化学療法、発病よりの期間等とウロペプシンの間にはとくに著明な関係はみられなかつた。3) 胸部手術30例のウロペプシンは特異的な変動を示した。4) 17-ケトステロイドとウロペプシンの間には僅かに相関関係がみられた。5) 胸部手術患者のウロペプシンと17-ケトステロイドは大体平行して消長した。

### 194. 肺結核症と脂質代謝(第3報) 疾病経過と血清脂質の変動との関連ならびに結核屍肝の脂質分析について 井上満治・森光正行・綿田紀孝・井上章(長崎大蔵島内科)

われわれは先に肺結核症患者血清中脂質と臨床所見との

比較検討を行い発表したが今回はさらにその後の疾病の経過と血清中脂質の変化および初回抗結核剤使用、プレドニン抗結核剤併用時の血清中脂質の変化を逐時的に追求した。先の成績の示す通り重症例でことに磷脂質の低下を認めたので脂質代謝に重要な役割を演ずる肝組織内脂質の分析を行い結核屍肝と非結核屍肝とを比較した。

1. 疾病1年後の経過と血清中脂質の変化：血清中磷脂質は前回測定時より 50 mg/dl 以上の変化を示したものを増加または低下とし、それ以内の変化は不変とした。総コレステロールは 150 mg/dl~210 mg/dl を 20 mg/dl 以上変動したものを増加または低下とした。成績：病状好転群は 52.6% に磷脂質の増加がみられたが約 10% は低下した。悪化例には増加するものはなく 57% は低下した。血清中総コレステロールには大なる変動は認められず 80% は不変であつた。しかし少数例に正常範囲よりさらに低下する例は総て悪化例であつた。2. 初回化学療法治療群の血清中脂質の変化：①対照群の血清中磷脂質の変化；数カ月の治療によつて病状の改善のほとんどみられない 3 例を対照群とした。この群ではほとんど磷脂質の増加はみられなかつた。②中等症群の血清中磷脂質の変化；5 例とも治療開始後 1 カ月で相当の増加をみた。ことにシュープをおこした例、および傍気管支淋巴腺周屈漫漶例の 2 例は著明に増加した。③重症群の血清中磷脂質の変化；5 例とも中等症群と同様の経過を辿るが増加の程度は少なくかつ増加の時期が遅れている。血清中総コレステロールは多少の増減があり一定の傾向はなかつた。以上の結果より血清中磷脂質は肺結核の病勢とは必ずしも一致するものではないが、その増加は肺結核の病勢に良好な指標となるものと考えられる。3. プレドニン、抗結核剤併用療法の血清中脂質の変化：初回化学療法治療者 4 例に SM, PAS 併用と同時にプレドニンを投与した。プレドニンは 30 mg, 20 mg, 10 mg, 各 2 日間、以後毎日 5 mg を投与した。病状好転の 2 例は治療開始後 1 週以内に磷脂質、総コレステロールの著明な増加をみた。病状悪化例は 1 週後にやや増加がみられたが、以後脂質の動揺が激しかつた。治療前既に高値を示した病状不変の症例は却つて血清中脂質は低下し 4 週以後に僅かに増加した。4. 結核屍肝および非結核屍肝の脂質分析：肝組織が血中磷脂質の主要供給源と認められているので結核屍肝の脂質構成に変化をきたしているのではないかとの見地から結核屍肝 5 例、非結核屍肝 6 例の脂質分析を行つた。結核屍肝の総脂質平均値は非結核屍肝の 4.2 g% にくらべて 7.3 g% と明らかに増加し 脂肪肝が多くみられる。磷脂質は結核屍肝は低値を示し、総コレステロールには両者の間に大差なく、酸価は結核屍肝に上昇し Jod 価は低下していた。

〔追加〕 鈴木清二 (国療村山)

1. 結核症に肝脂量の増加しかも磷脂質の減少は従來の成績と一致している。2. 血中磷脂質は今後 Lecithin, Ke-phalin に分けられ、この兩者の關係を研究されることを希望する。3. 磷脂質の脂肪運搬に関しては、従來の実験も一致しない点が多く、脂肪を生じて P<sup>32</sup> の磷脂質への移向度 (Turnover) が増大していることがある。

〔質問〕 服部信 (東大沖中内科)

Ltbc では、Leber 以外に、肺の Fett の代謝を無視できないと思う。

〔回答〕 森光正行

質問要旨のごとくわれわれの研究課題もそこにあるが、血清中脂質の変動は肺そのものの代謝より肝組織の機能に覆われているように思われる。

〔回答への追加〕 井上満治

肺組織の磷脂質代謝に対する関与については種々報告もあり肺結核症の場合も当然考慮すべき問題であるが磷脂質代謝の中樞臓器ともいふべき肝臓に對しまづ検討を加えたのであつて肺組織については後刻発表できるかと思つている。

195. 肺疾患 (主として肺結核および肺癌) における血清酵素値およびリボプロテイン比について 本間日臣・長沢潤・彦坂亮一・三上理一郎・服部信・吉田清一・松尾裕・香川繁 (東大沖中内科)

われわれは昭和 31 年日本生化学会総会以来、肺疾患の臨床鑑別診断の一助とし、またその病態生化学的研究を目的として血清の Lactic dehydrogenase 活性値の変化ならびに血清リボプロテイン比の変動について発表してきたが、今回さらに従來の定量に加え、肺疾患患者血清中の Triose phosphate isomerase および Aldolase の定量を行つたのでここに報告する。癌疾患における解糖酵素系の変化については既に古くから Warburg が力説しているごとく、特異的に解糖能が増大するとされているが、一面異論もあるようである。血清解糖酵素系については多数の人々の研究があり、Triose phosphate isomerase に関しては、正常組織以外に、腫瘍内にもかなり存在することが知られている。しかしながら血清については、Warburg および Christian が、ごく簡単にふれている他は詳細な報告をみない。次に測定法について述べる。まず Aldolase は Sibley 法により、基質 1, 6-2 磷酸に pH 8.6 の Tris-Buffer とともに、血清 Aldolase を作用せしめ、Triose 磷酸塩となし、これに硫酸ヒドラジンを加えてヒドラゾンとし、これを NaOH で加水分解して生じた Triose に、2,4 ジニトロフェニルヒドラジンを NaOH 存在下に加えて発色せしめ、波長 530 m $\mu$  にて比色定量する。正常値は 10 単位以下である。Lactic dehydrogenase は Lührs および Negel-ein 法により、焦性ブドウ酸を磷酸 Buffer の存在下に乳酸となし、このさいの Co-factor DPNH<sub>2</sub> の酸化によ

る吸光度の減少を波長 340  $m\mu$  にて測定し定量する。正常値は 28 単位以下である。Triose phosphate isomerase は、グリセロアルデヒド -3- 磷酸を血清 Triose phosphate isomerase の作用で、ジヒドロオキシアセトン磷酸となし、これを  $\alpha$ -グリセロ磷酸脱水素酵素により  $\alpha$ -グリセロ磷酸とし、このさいの DPNH<sub>2</sub> の減少を波長 366  $m\mu$  で同様に測定、定量する。正常値は 18 単位以下である。この方法は  $\alpha$ -グリセロ磷酸脱水素酵素を必要とする点や、グリセロアルデヒド -3- 磷酸が不安定である欠点があつて、かなり面倒な定量法であるが、後述のごとく以上 3 者中では肺癌ともつとも密接な関係を示した。次にわれわれの症例についての成績を述べる。Lactic dehydrogenase については、肺結核 35 例肺癌のべ 49 例 (内転移性肺癌 2 例で、これらは数例を除き、剖検、手術、その他の組織学的検査で診断確定のものである)、その他の肺疾患すなわち、肺炎、気管支炎、肺気腫、肺膿瘍など 21 例において、肺結核は全例 100 % が正常値、肺癌では 9 例 18.5 % が正常値で残り 81.5 % は高く、その他の肺疾患では全例 100 % が正常値であつた。次に Triose phosphate isomerase については、肺結核 28 例、肺癌のべ 28 例、その他の肺疾患 18 例では、肺結核は 2 例を除いた 26 例 93 % が正常値、肺癌は 1 例の境界値を除いて残り 27 例 96.5 % に高く、その他の肺疾患では 2 例を除いて 16 例 89 % が正常であつた。次に Aldolase については、肺結核 15 例、肺癌 10 例、その他 15 例で、肺結核は 2 例を除いた 13 例 86.5 % が正常値、肺癌では 5 例正常で他の 5 例が高く、その他では 1 例を除いて 14 例 93.5 % が正常であつた。以上 false positive の例は Triose phosphate isomerase、および Aldolase に認められた。なおこれらの活性値は他の瘡疾患でも同様に高くなることは本年の消化器学会総会に発表した通りである。なおわれわれは以上の成績を実験的に裏づけるため、A 系マウスに 0.5 % ウレタン水溶液を経口的に約 4 カ月以上投与することにより肺癌を発生せしめ、これらのマウスについて血清 Triose phosphate isomerase を測定した。約 4 カ月後発癌すると活性値の上昇がみられている。次に肺疾患におけるリポプロテイン比については既に昭和 31 年日本生化学会総会および昨年本学会に発表したが、さらにその後の成績について述べる。測定法は血清を grassman 型濾紙電気泳動装置にて 5 mA, 400 V で泳動し、Sudan black で脂肪染色し、その  $\alpha$ -および  $\beta$ -リポプロテイン分画を波長 590  $m\mu$  で比色してその比を求める。正常値は 1.8 ないし 2.4 である。肺結核の NTA の分類による重症 8、中等症 9、軽症 11 例計 28 例については 23 例 82 % が正常より高く中等症以上に高いものが多い傾向を認める。次に肺癌のべ 33 例については 34 例 90 % が高く、その他の肺

疾患ではのべ 23 例中 14 例 63 % が高い値を示した。以上われわれの得た成績は諸種肺疾患の診断、病態生理学の解明の一助となり、併わせてこれらの酵素値とリポプロテイン比の組合せにより肺疾患の鑑別にある程度の参考になりうると考える。

#### 196. 実験的結核症における脳の Cholinesterase と肝脂肪量との関係について 小野口光・秋山千太郎・鈴木清二・上原淳孝・植野亀久雄 (国療村山) 鈴木芳太郎・高橋慶司 (東函大生化学)

[研究目的] Felix によると脳は肝臓に重要な代謝産物を送つてゐることはありうること Choline はその 1 つの可能性がある。結核症において肝脂肪量は増大しているが、この肝脂増量については植野の研究により副腎皮質機能の亢進と関係があることが判つた。また Choline の抗脂肝作用は副腎皮質機能と密接な関係があることは末吉・鈴木の実験にて明らかである。Felix の述べている脳より産出された Choline も同様に抗脂肝作用を発現することも考えられ、また Bloor のいうごとく直接肝に移送されて磷脂質合成の 1 部に用いられるか、あるいはその他の機能を發揮するのかも知れぬ。以上のごとく脳にて産出される Choline の作用についてはいまだ不明の点が多いのでわれわれは実験的結核症について実験し、脳 Cholinesterase の Activity と肝脂量との関係を比較検討し、併わせて Cholinesterase Activity (以下 Ch-Ea と略) に及ぼす副腎皮質機能の影響を探究しようとした。[研究方法] 実験動物にはツ反応陰性マウスを用い正常群、Cortisone 注射群、および四塩化炭素注射群とに分け、さらにこれらの各群に結核菌を静注して結核に感染せしめた群等について肝脂量および脳-Ch-Ea を検討した。脳-Ch-Ea は Acetylcholine より発生した醋酸に重炭酸ソーダを加えて CO<sub>2</sub> を放出せしめ、この量にて決めた。CO<sub>2</sub> 測定は脳-Slice を Krebs-Phosphate Buffer 内に suspend し 0.3m M-Acetylcholin 2.0 cc を添加し 37° C 1 時間 incubate し発生した CH<sub>3</sub>-COOH に 0.5 M-NaHCO<sub>3</sub> 2.0 cc を加えて産生する CO<sub>2</sub> を 5 分間吸引し n/20-NaOH に吸収せしめ生じた重炭酸塩を Thymol-blue を指示薬とし n/20-HCl にて滴定し CO<sub>2</sub> 量を測定した。別に Acetylcholine および重炭酸ソーダを追加せざる場合に発生するいわゆる endogeneous respiration による CO<sub>2</sub> を測定して対照とした。肝脂肪は隈川・須藤法に従い定量した。[研究結果] I) 正常マウスの Ch-Ea と肝脂肪: (1) 正常マウスについて。普通食にて飼育したマウスの肝脂肪は平均 1.58 % であり、この場合の Acetylcholine より放出された醋酸による CO<sub>2</sub> 発生は (Acetylcholinesterase の Activity とする) Hirn 1 g 当り平均 4.4 mg である。(2) Cortisone 投与マウスについて。Cortisone 0.02 mg 宛毎日皮下注射し 10 日間投与した場合

には肝脂肪は平均 3.71 % と著明に増大している。しかも Ch-Ea は Hirn 1 g 当り平均 5.8 mg となり肝脂肪が増量するも Activity は増大している。(3)C-Cl<sub>4</sub> 注射マウスについて。C-Cl<sub>4</sub> を Oliv 油に 0.2 % の割合に溶解せしめ、これを 1 日 0.05 cc 宛 7 日間投与した場合には肝脂肪は平均 3.43 % と増大するが、Ch-Ea は Cortisone 注射の場合と同様に増大し平均 5.5 mg となる。以上のことから Cortisone および C-Cl<sub>4</sub> 注射にて肝脂肪量は増大している。このことは従来の文献と一致しているが、Ch-Ea は僅かであるが増大している。それで Cholinesterase の Activity の増加はこの程度では Choline の有する抗脂肪作用を発揮しないことが判る。II) 結核マウスの Ch-Ea と肝脂肪量：(1)結核マウスについて。体重約 20 g のツ反応陰性のマウスに人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株 0.01 mg を尾静脈内に注入し実験的に結核症を発症せしめ、このときの肝脂肪量および Ch-Ea を測定した。肝脂肪量は平均 2.97 % であり、正常マウスのそれと (平均 1.58 %) 比較すると明らかに増量している。これは結核症において肝脂肪が増量するということとよく一致している。しかも Ch-Ea (CO<sub>2</sub> 量) は平均 5.4 mg となり正常マウスの平均 4.4 mg より僅かに増大している。(2)結核マウスに Cortisone 注射。次に結核マウスに Cortisone 毎日 0.02 mg 宛 10 日間皮下注射した場合は肝脂肪量は平均 2.54 % である。すなわち結核症マウスに Cortisone を毎日 0.02 mg 宛注射にては肝脂肪量は比較的变化はない。これは先の植野の実験にて Cortisone 少量投与は結核症に好結果をもたらすという成績に関係あるものと思われるが、この点に関しては今後の研究を続けたい。Ch-Ea は平均 7.1 mg である。対照の平均 5.4 mg より著明に増大している。(3)結核マウスに C-Cl<sub>4</sub> 注射。C-Cl<sub>4</sub> を注射した場合には肝脂肪は平均 5.57 % で著明な脂肪肝を起しており、このときの Ch-Ea は平均 5.1 mg であり正常マウスにおける平均値と大差がない。以上の成績から結核マウスにおいても Cholinesterase の Activity の増加は Choline の有する抗脂肪作用を発揮しえないことが判る。〔総括〕1) 正常マウスの肝脂肪量は平均 1.58 % であり、脳-Ch-Ea (CO<sub>2</sub> 発生量) は脳 1 g 当り平均 4.4 mg である。2) 正常マウスに Cortisone 注射した場合は肝脂肪量は平均 3.7 % で脂肪肝を呈し、Ch-Ea は平均 5.8 mg となる。3) 正常マウスに C-Cl<sub>4</sub> 注射した場合は肝脂肪量は平均 3.43 % で脂肪肝を呈し、Ch-Ea は 5.5 mg である。4) 結核マウスの肝脂肪量は平均 2.97 % で正常マウスより増大している。また Ch-Ea は平均 5.4 mg となり僅かに増大している。5) 結核マウスに Cortisone 少量注射した場合は肝脂肪量は平均 2.54 % で脂肪肝の発現は低い。しかも Ch-Ea は平均 7.1 mg で増大している。6) 結核マウスに C-Cl<sub>4</sub> 注射した

場合は肝脂肪量は平均 5.57 % で著明な脂肪肝を呈し、Ch-Ea は平均 5.1 mg で正常と大差がない。以上より結核マウスにおいて Ch-Ea は増大するが、抗脂肪作用を発揮するほど Choline は産出されない。結核マウスに Cortisone 少量投与の場合には Ch-Ea は僅かに肝脂肪を減退せしめた。

#### 197. 実験的結核症における網状織内皮細胞系機能の研究 第4報 抗結核剤併用投与の網状織内皮細胞系機能に及ぼす影響について 塩田憲三・有光克典 (阪市大小田内科)

先に教室の高田は、翁氏鶏血球法を用いて実験的結核症における網状織内皮細胞系機能を探求し、結核感染 3 カ月すれば、その網状織内皮細胞系機能は正常より遙かに低下することを認め当学会に報告した。われわれは再びこの方法を用いて各種抗結核剤 1 回投与の及ぼす影響およびその持続および量の及ぼす影響について、昭和 30 年、31 年、32 年の各化学療法学会総会に報告した。今回は同様結核感染 3 カ月後の家兔の網状織内皮細胞系機能に及ぼす抗結核剤併用投与の影響を観察した。〔実験材料〕健康、雄性白色種で、体重 2 kg 内外の家兔を選び、これらに人型結核菌 F 株 10 mg/cc の菌液遊液 1 cc 宛を、1 側耳静脈より注射し、3 カ月後翁氏法に従い鶏赤血球核の処理機能を観察した。〔実験方法〕翁氏法：健康家鶏 4~5 羽を用意し、これらより無菌的に 3.8 % 拘酸酢液を加えて採血し、血球洗滌を 5 回くり返した後、可及的十分に白血球を除去し、滅菌生食水ではば 200×10<sup>4</sup> /cmm の鶏赤血球浮遊液を作製し、体重 1 kg 当り 5 cc の割で 1 側耳静脈より約 5 秒~10 秒以内に注射する。後 3 分、15 分、30 分と以下 15 分毎に他側の耳静脈より穿刺採血し、Bürker-Türk 氏の計算盤を用い毎 1 cmm 中の鶏赤血球核数を計算する。このさい視野に認められるものは、家兔白血球および鶏赤血球のみで、その区別は明瞭にできる。かくして時間の経過とともに血球計算盤上 1 コをも認めなくなつた。1 つ手前を消失時間とし、これをもつて網状織内皮細胞系機能判定の規準とした。抗結核剤：SM 25 mg 筋注、PAS 0.5 g 静注、INAH 3 mg 筋注、PZA 5 mg 筋注(300 メッシュ懸濁液)とした。この量は前同行つた単独投与実験にて無影響であつた量である。これらを種々組合せ投与 24 時間後に翁氏法を行つた。〔実験成績〕1. 対照群。①健康家兔の網状織内皮細胞系機能—健康家兔の網状織内皮細胞系機能は、われわれの実験においては 2°30'~3°30' と翁、高田の報告した値とほぼ一致している。②結核家兔の網状織内皮細胞系機能—結核感染 3 カ月後の結核家兔の網状織内皮細胞系機能は健康家兔のそれと比較し、4°45'~5°30' と著明な遅延が認められ、先に教室の高田が報告した値と概ね一致している。2. 実験群。i) 各種抗結核剤併用 1 回投与健康家兔群：

a) SM+PAS+INAH 群の鶏血球消失時間は  $2^{\circ}30' \sim 3^{\circ}15'$  となり健康無処置家兎群のそれに比し等しい。b) SM+PAS 群においては  $2^{\circ}45' \sim 3^{\circ}45'$  とこれもまた無影響であつた。c) PAS+INAH 群においては  $3^{\circ}15' \sim 4^{\circ}15'$  と健康無処置家兎および等 3 者に比しやや遅延が認められた。ii) 各種抗結核剤併用 1 回投与結核家兎群：a) SM+PAS+INAH 併用結核家兎群においては  $2^{\circ}30' \sim 3^{\circ}30'$  で無処置結核家兎のそれに比し著明に鶏血球消失時間は短縮し、網状織内皮細胞系機能の回復が著しい。b) SM+PAS 併用投与結核家兎群においては  $2^{\circ}45' \sim 3^{\circ}45'$  で前者同様かなりの機能回復を認めた。c) PAS+INAH 併用投与結核家兎群においては  $3^{\circ} \sim 3^{\circ}45'$  で無処置結核家兎のそれに比べて機能は回復しているが前 2 者に比しやや劣る感を受けた。d) PZA+INAH 併用投与結核

家兎群においては  $4^{\circ}45' \sim 6^{\circ}15'$  でこれは無処置結核家兎のそれに等しく、したがつてなら機能改善を認めなかつた。病理組織学的検索については目下続行中である。〔結語〕われわれは各種抗結核剤併用 1 回投与を行い 24 時間後に翁氏法を用いその網状織内皮細胞系機能に及ぼす影響を観察し次の結果を得た。1) 各種抗結核剤併用 1 回投与健康家兎群では SM+PAS+INAH, SM+PAS または PAS+INAH の投与は健康家兎の網状織内皮細胞系機能にはほとんど影響を及ぼさないが、PZA+INAH 群にては機能低下を認めた。2) 各種抗結核剤併用 1 回投与結核家兎群では、SM+PAS+INAH, SM+PAS および INAH+PAS の投与により結核家兎の網状織内皮細胞系機能は著明に改善されるが、PZA+INAH 群にてはほとんど改善をみとめない。

## 結 核 菌

### 198. 結核喀痰培養前処置法における界面活性剤の応用 伊関博昭 (広大細菌)

〔研究目標〕喀痰よりの結核菌の分離培養にあつては喀痰前処置に慣用せられる苛性ソーダまたは硫酸よりも結核菌に障害を与えることがより少なくて、しかも雑菌阻止能のすぐれた薬剤を得ようと考えて種々の界面活性剤を供試検討した。〔研究方法〕1. 供試界面活性剤：陽イオン界面活性剤＝塩化セチルトリメチルアンモニウム  $6.67 \text{ w/v\%}$ ・塩化ベンザルコニウム  $3.33 \text{ w/v\%}$  (ラザール), 塩化アルキルピリジウム, カチオーゲン H, ハイアミン, オスパンおよびアミゲンの 6 種。陰イオン界面活性剤＝ネオゲン, 硫化油 およびオリノールの 3 種。非イオン界面活性剤＝ノイゲン-P, ノイゲン ES およびノイゲン S の 3 種。2. 実施法：①純培養一般菌および喀痰内雑菌に対する阻止能の検討＝供試各界面活性剤の 1% 液, 5% 硫酸水, 4% 苛性ソーダ水および生塩水中に葡萄球菌, 大腸菌および枯草菌ならびに喀痰をおのおの 30 分間浸漬した後寒天または血液寒天に還元培養して集落発生の有無ない程度を観察する。②人型結核菌に対する阻止能の検討＝供試各界面活性剤の 1% 液, 5% 硫酸水, 4% 苛性ソーダ水, 1% ラザール + 5% 硫酸水および 1% ラザール + 4% 苛性ソーダ水中に人型菌  $H_{37}Rv$  株均等菌液を添加した後 30 分から 7 日後までの種々の時間後に鈎菌して卵培地上に還元培養すること 6 週に及び、結核菌集落発生の有無ないし

程度をよみとる。③喀痰均等化能の検討＝喀痰に 5 倍量の 1% ラザール液, 5% 硫酸水, 4% 苛性ソーダ水, 1% ラザール + 5% 硫酸水および 1% ラザール + 4% 苛性ソーダ水を各別に加え混和し喀痰の均等化の難易について比較する。④各種前処置法による喀痰よりの結核菌の培養陽性頻度および雑菌混生率の比較＝結核喀痰を予め物理的に十分均等化したものを 5 等分し、そのおのおのに 1% ラザール, 1% ラザール + 5% 硫酸水, 1% ラザール + 4% 苛性ソーダ水, 5% 硫酸水および 4% 苛性ソーダ水による前処置を法に従つて施し沈渣の等量をおのおの 60 本宛の小川酸性培地, 岡・片倉培地および Tarshis 血液培地に移植し  $37^{\circ}C$ , 8 週間培養して、各前処置法別の結核菌の発生陽性頻度および雑菌混生頻度について比較する。〔研究結果〕1. 純培養一般菌阻止能：葡萄球菌, 大腸菌および枯草菌に対して陰イオンならびに非イオン各界面活性剤には阻止能は全くなかつたが、陽イオン界面活性剤では供試 6 種のうちアミゲン以外はいずれも 5% 硫酸水または 4% 苛性ソーダ水にまさるとも劣らぬ阻止能を示し、中でもラザール, オスパン, カチオーゲン H がとくにすぐれていた。2. 喀痰内雑菌阻止能：陰イオンならびに非イオン各界面活性剤には阻止能すべて陰性であつたが、陽イオン界面活性剤ではアミゲンを除く 5 種とも等しく 5% 硫酸水または 4% 苛性ソーダ水なみの阻止能を示した。3. 人型結核菌に対する阻止能：これは 5% 硫酸法  $> 1\%$

ラザール+4% 苛性ソーダ法>4% 苛性ソーダ法>1% ラザール法≡1% ラザール+5% 硫酸法の順を示した。4. 喀痰均等化能：4% 苛性ソーダ法>5% 硫酸法>1% ラザール+5% 硫酸法>1% ラザール法>1% ラザール+4% 苛性ソーダ法の順であつた。5. 喀痰よりの結核菌発育陽性率：小川酸性培地では1% ラザール法=1% ラザール+5% 硫酸法>4% 苛性ソーダ法≡5% 硫酸法>11% ラザール+4% 苛性ソーダ法の順であり、岡・片倉培地では1% ラザール+5% 硫酸法>5% 硫酸法>1% ラザール法≡4% 苛性ソーダ法>1% ラザール+4% 苛性ソーダ法の順を示した Tarshis 培地では5% 硫酸法>1% ラザール+5% 硫酸法>1% ラザール+4% 苛性ソーダ法>1% ラザール法=4% 苛性ソーダ法の順であつた。6. 雑菌迷入率：1% ラザール法>4% 苛性ソーダ法≡5% 硫酸法>1% ラザール+5% 硫酸法>1% ラザール+4% 苛性ソーダ法の順であつた。〔総括〕陽イオン活性剤ラザールの1% 液に等量の5% 硫酸水を添加したもので喀痰を前処置する方法は従来の硫酸法または苛性ソーダ法に比して小川培地、岡・片倉培地のいずれにおいても結核菌の発育陽性率においても、また雑菌混生阻止の点においても多少にかかわらずよりすぐれていることが認められた。

### 199. シリコン被覆スライド培養法(SSC)の応用(第3報) 内藤益一・吉田敏郎・津久間俊次・東向一郎・松島留蔵・井本伍平(京大結核化療)

〔研究目標〕結核菌がスライドより脱落しにくい点を利用した SSC 法を血液加液体培地における菌培養や喀痰中結核菌の培養検査に応用したいと企図した。すなわち全血液培地において従来の SCM では培養中の菌脱落、SCC 法では操作繁雑等の不便があり、SSC 法ではこれらの欠点を除きうるのではないかと考えた。また喀痰検査にあつては、喀痰中結核菌の早期検出、間接法による耐性検査の期間短縮を目的に種々検討した。〔研究方法〕1. 血液加液体培地における培養：H<sub>37</sub>Rv 株血液加キルヒナー変法培地、および凝固を防止した全血液培地を用いて本法における凝血防止剤の撰択、培養成績に影響を与える諸因子の検討を行い、その応用として SM を与えた人間の全血液抗菌力の消長を観察した。2. 喀痰中結核菌の培養検査：まず喀痰の直接塗抹培養(喀痰を直接スライドへ塗抹→硫酸処理→10%血清加キルヒナー培地で培養)、集菌後培養を SSC、従来の SCM、および小川法(8% 苛性ソーダ処理→卵培地培養)について比較検討した。ついで間接法による耐性検査(菌を卵培地で分離→SSC で耐性検査)の可能性を検討し、最後に菌の分離とその耐性検査とともに SSC 法で実施しうるや否やを検討した。〔研究成績〕1. 血液加液体培地における培養：(1)数種の凝血防止剤の中

クエン酸ソーダを 5 mg/cc の割合に培地に含ませるのが適当で、結核菌の発育を障害せずかつ凝血を防止しえた。(2)本培地にあつては、培地中の血液含有量が少ないほど、接種菌量が多いほど、培養期間が長いほど菌の発育は良好であつた。全血液培地では接種菌量(培養開始前スライドに吸着させた菌量)を多くして1週間、10~30% 血液加培地では接種菌量を少なくしても3~5日間培養で判定しえた。(3)採血後の血液保存(7日まで)中等度までの溶血、食事や運動等による生理的範囲の血液組成の変動は結核菌の発育にほとんど影響しない。(4)抗結核剤投与後の全血液抗菌力の消長は本法によつても観察可能であつた。2. 喀痰中結核菌の培養検査：(1)喀痰を直接シリコンスライドに塗抹することはその凝水性のため困難であつたので加工してシリコン被膜を一部除いたスライドを作り培養したところ、塗抹喀痰の脱落は概ね防止しえたが、培養陽性率は小川法より劣つていたので集菌後 SSC を工夫した。(2)SSC 法にもつとも適した集菌、雑菌処理法を検討した結果、喀痰をペプシンで処理→遠心沈澱→沈澱をスライドに塗抹→硫酸処理→スライド培養するのがいいことがわかつた。(3)この集菌法による SSC 法の培養成績では、従来の SCC 法はもちろん、小川法よりかなり優秀な成績を示した。(4)卵培地による患者喀痰よりの分離菌に本法を利用すると菌液濃度に比例して結核菌が平等にスライドに分散吸着されるので、培地が液体であるにもかかわらず耐性菌分布をほぼ定量的に判定でき、しかも迅速に判定が可能であつた。(5)菌の分離および耐性検査とともに SSC 法で行うためには、シリコン被覆スライド上に生えた微小コロニーをできるだけ単菌に近い状態にまで分散せねばならない。このことは今まで非常に困難であつたが検討の結果石油ベンジンが適していることがわかつた。すなわち前述の(2)(3)の方法で喀痰より分離した結核菌をスライドに着けたまま石油ベンジンに投入攪拌すると微小コロニーはベン層中に移行分散し平等な菌液を作ることができた。この菌液に新しいシリコン被覆スライドを浸して菌を付着させ、耐性培地に入れて耐性検査を行つた。本法に適当なベンジンの量は微小コロニー(径 0.3 mm 位)1コに1cc、耐性検査に必要なコロニー数は2~3コ以上、判定に要する期間(患者喀痰より耐性判定まで)は2~3週間であつた。〔結論〕上述の研究の結果、血液加培地による結核菌培養が可能となり、抗結核剤被投与者の血中抗菌力の消長を観察しうるということがわかつた。また喀痰よりの結核菌検出と間接法による耐性検査を著しく迅速化することができた。

### 200. 炭酸ガス加空気環境下での結核菌の増殖 第3報 炭酸ガス、ビオチンと脂肪酸との関係 宝来善次・辻本兵博・小西徹・植嶋亨介・薄葉滋・上田義一(奈良医大第二内科)



病的材料よりの結核菌の分離培養を 5% CO<sub>2</sub> 加空気中で行うと、従来の空気中培養にくらべてきわめて良好なこと、生体内の菌はその増殖に高濃度の CO<sub>2</sub> を要求するが、研究室保存菌の増殖はかえつて CO<sub>2</sub> により阻止されること等を報告した。この報告では、CO<sub>2</sub> 固定により生ずる中間代謝物質がどのようなものであるか、また CO<sub>2</sub> およびピオチンの作用と脂肪酸の代謝との関係を結核菌の増殖の面より追求した。その成績より菌分離培養時にみられる塗抹陽性培養陰性という現象について考察した。〔実験 1〕CO<sub>2</sub> が固定されいかなる中間代謝物質が生じるかを種々の薬剤について検討した。Slide Culture 法によりきわめて簡単な合成培地 (N源: 塩化アンモン) に高濃度の CO<sub>2</sub> を要求する H<sub>37</sub>Rv 株を培養した。培地に添加した薬品が 1 種であるとほとんど CO<sub>2</sub> の作用を置換えしえなかつた。ただアスパラギンを添加するとかなり増殖は良好となることおよびピオチンを添加すると 5% CO<sub>2</sub> 加空気中ではその濃度が 0.1 γ/cc 以上では増殖が阻止され、空気中では 0.5~1.0 γ/cc までは不完全であるが増殖を促進することがわかつた。ピオチンが少なくとも CO<sub>2</sub> 固定に関係することは明らかであると考えられる成績をえ、しかも CO<sub>2</sub> 固定が種々の代謝経路において行われている可能性があるので 2 種あるいは 3 種の薬剤を組合わせて検討した。2 種の薬剤添加では完全に CO<sub>2</sub> 作用を置換しうる組合せは見当らなかつた。ところが、空気中でもアスパラギン (5 mg/cc), オレイン酸 (30~50 γ/cc), ピオチン (0.5 γ/cc) を同時に培地に加えると、ほとんど完全に CO<sub>2</sub> 加空気中と同程度の増殖をうる事が明らかになつた。〔実験 2〕菌分離培養の場合には、病巣に由来する種々の脂肪酸あるいは有機酸が菌増殖阻止的に作用している可能性がある。CO<sub>2</sub> 加空気中で菌が良好に分離される理由には、実験 1 と考えあわせると、CO<sub>2</sub> あるいはピオチンにこの阻止作用を弱める作用があるのではないかと考えて実験を行つた。CO<sub>2</sub> 要求菌を Dubos 寒天培地の変法培地に接種してその増殖菌数より検討した。オレイン酸を培地に加えて空気中で培養すると、60 γ 以上では菌増殖が強く阻止され集落の発生をみない。CO<sub>2</sub> 中では 60 γ でもほとんど対照と変わりなく増殖し、120 γ でも阻止されるがある程度の集落を認める。一方ピオチン加培地では、空気中で培養してもオレイン酸 30 γ では増殖促進的に作用し、60 γ で僅かに集落数は減少し、240 γ の高濃度でもある程度増殖する。すなわち CO<sub>2</sub> およびピオチンはオレイン酸の代謝に大いに関与していることが明らかとなつた。次に醋酸、ラウリン酸、酪酸 (以上 0.001 M), n-カプロイン酸、ラウリン酸 (以上 0.00005 M), および乳酸 (0.0002 M) についても検討した結果、オレイン酸と同様に、ピオチン加およびピオチン、オレイン酸加培地

上でそれらの増殖阻止作用は見掛上著明に弱まることわかつた。しかもこの傾向は空気中より CO<sub>2</sub> 中の方でより著明に現われる。ラウリン酸の増殖阻止作用は高濃度の CO<sub>2</sub> あるいはピオチンの有無にかかわらず、オレイン酸と共存するとあまり減弱しない。さらに卵培地にはピオチンが含まれているにかかわらず、空気中では集落発見が遅れ、また CO<sub>2</sub> 中では空気中より菌増殖が良好となる等一見不合理な成績を明らかにするために、菌増殖に対するアピロチンの影響を調べた。アピロチン (10 mg/cc: 粗製) を加えると、集落発見日数はきわめて長くなり、また集落数も著減する。ピオチン加培地にアピロチンを加えると集落発見に要する日数の短縮は僅かであるが、集落数は対照に近くまで増加する。また CO<sub>2</sub> 中では、アピロチンの増殖阻止作用は減弱する。すなわちアピロチンは結核菌の増殖に阻止的に作用するが、それは CO<sub>2</sub> あるいはピオチンの存在によりほとんど除去される。〔実験 3〕以上の成績に基き、オレイン酸ピオチン寒天培地 (Armour 製アルブミン使用) を用いて、寒天培地および卵培地を対照に取り、分離培養を行つた。集落を個々に計算しうる程度に喀痰を 4% NaOH で稀釈し接種した。その結果 15 例中ピオチン、オレイン酸加培地 (空気中)、寒天培地 (CO<sub>2</sub> 中) では全例陽性に菌を検出しえた。寒天培地 (空気中) および 3% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 卵培地 (CO<sub>2</sub> 中) では 9 例、卵培地 (空気中) では 5 例が陽性に分離されたにすぎなかつた。この実験により、ピオチン、オレイン酸、アスパラギンが CO<sub>2</sub> 作用を置換しうる事が実際に証明された。また塗抹陽性培養陰性の問題も生体内の菌が CO<sub>2</sub> 要求性であることと、CO<sub>2</sub> 固定による中間代謝物質を培地に添加することによりある程度解釈できると考える。

## 201. 結核菌微細集落の早期検出法としての濾紙培養法について 伊藤忠雄・杉山育男・亀崎華家・大川日出夫 (国療神奈川)

濾紙培養法の手技に関しては欧米でようやく結核菌の培養に関する研究をすすめるうにに価値のあることが認められ、Hoyt ら、Rogers ら、Wayne および Haley らによつてその知見がみられているがわが国ではあまり試みられていない。結核菌検出にあつて固形培地の使用は集落の最終的確認という意味において重要なことであり、しかも現在最善と考えられる培地を使用してもなおかつ 2 週あるいはそれ以上の期日を要するので micro-culture method の確立こそつとも要望されるものであろう。〔研究方法〕濾紙培養法の手技に関しては染色法特に濾紙の脱色は鏡検時よき背景をうるための必須の要因であるので種々検討を加えた。さらに濾紙面上の微細集落鏡検の時期、検出率、汚染など早期検出法としての位置について評価を試み、常法の培養および蛍光顕微鏡

法の陽性率などと比較検討し併わせて迅速耐性測定法としての価値についても検討を加えた。〔研究結果〕1) 濾紙面培養法の手技について：東洋濾紙定性 7 号を 35×6 mm に切つて滅菌し、これを摂子にて無菌的に 3%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地斜面にのせて接着せしめ常法により 4% NaOH 処理喀痰、菌液などを 0.1 cc 接種して濾紙面および培地斜面を一樣にうろし、1 夜斜面台にのせ、ついでゴム帽にて封じ 37°C に培養する。10~12 日でゴム帽をとり、無菌的に摂子にて培地斜面上の濾紙片をとりだして載物硝子上にのせ、蒸溜水にて 5 倍希釈せる卵白液 1 滴を滴下して載物硝子上に接着乾燥せしめ、熱により固定滅菌して染色鏡検する。染色法は Ziehl-Neelsen, Ziehl-Gabbet 法とこれらの変法について種々検討を加えたが、Ziehl-Neelsen 変法（ただし 3% 塩酸メチルアルコールを浮游濾紙片に 12, 3 分間作用させ脱色し後染色は行わない）により最良の結果をうることができた。鏡検は水洗後弱拡大（7×10）で行う。濾紙片をとりだした培地は再びゴム帽を施し培養を続けるので同一培地で培養成績をも引続いて観察する。

2) 供試喀痰による濾紙培養法の成績：当所に入所中の肺結核患者 394 例の早期喀痰を供試し濾紙培養法と常法の培養（いずれも 3%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地に 4% NaOH 水 5 倍希釈、20 分間前処理してその 0.1 cc を注入）と蛍光顕微鏡所見を比較した。濾紙片は 10 日および 12 日培養と染色、鏡検した。その成績は次のとおりであつて、常法の培養では使用培地は 1 件 2 本宛としたが、その培養陽性率は 394 件中 168 件（42.6%）、培養濾紙による検出率は 133 件（33.8%）であつた。培養 10 日および 12 日の濾紙面上微細集落の検出率はそれぞれ 114 件（28.9%）および 127 件（32.2%）を示し、12 日培養の濾紙面上微細集落の検出によつても常法の培養陽性率にくらべると約 10% その検出率は低い結果を示したが、10 日および 12 日培養の濾紙片をとりだした培地を再びゴム帽にて封じ培養を継続すると前者の培養陽性率は 149 件（37.8%）、後者のそれは 163 件（41.4%）となり、常法の培養陽性率（42.6%）と概ね同様の成績を示した。培養濾紙法 ⊕ → 常法の培養 ⊖ 2 件、培養濾紙法 ⊖ → 常法の培養 ⊕ 37 件（9.4%）であつた。蛍光法陽性率は 394 件中 130 件（33%）であつて培養濾紙法の検出率と概ね同等の成績を示した。培養 ⊕ ・ 濾紙法 ⊕ ・ 蛍光法 ⊕ 117 件、培養 ⊕ ・ 濾紙法 ⊕ ・ 蛍光法 ⊖ 14 件、培養 ⊕ ・ 濾紙法 ⊖ ・ 蛍光法 ⊕ 11 件、培養 ⊕ ・ 濾紙法 ⊖ ・ 蛍光法 ⊖ 26 件、培養 ⊖ ・ 濾紙法 ⊕ ・ 蛍光法 ⊖ 2 件、培養 ⊖ ・ 濾紙法 ⊖ ・ 蛍光法 ⊕ 2 件で 3 法中いずれか 1 法が陽性のときその成績を陽性とするならば 172 件（43.7%）が陽性を示したことになる。培養濾紙法 ⊖ → 常法の培養 ⊕ の 37 件について集落初発過数およびその集落数をみると、28 件（76%）は集落数

20/2 以下であり、5 例（14%）は 40/2 以下であつて初発過数はおそい傾向がみとめられた。さらに常用の SM, PAS および INH 加 3% 小川培地による濾紙培養法を上記方法によつて、直接法 20 件、間接法 20 件を実施し迅速耐性測定法として利用しうることをも認めた。なお本法は形態学的（Cording）および細胞化学的研究にも利用できる利点もあり、迅速かつ容易に結核菌検出に使用しうる興味ある方法であると考えられる。〔結論〕1) 濾紙培養法について種々検討し微細集落早期検出法としての手技を考案した。2. 本法によるときは、菌数が僅少で、集落発生の遅延傾向のみられる場合には常法の培養に比し検出成績はやや劣るも早期検出が可能で、濾紙片をとりだした培地は再びゴム帽を施し培養を続けるので同一培地で引続き常法のごとく培養成績をも観察することができる。3. 迅速耐性測定法として耐性検査にも容易に利用することができ、また形態学的および細胞化学的研究にも利用できる興味ある方法である。

## 202. 病巣内結核菌の研究 —人工的塗抹陽性培養陰性菌— 三輪太郎（國療梅毒光風園）

〔研究目的〕病巣内の塗抹陽性培養陰性結核菌については Medler, D'Esopo 以来非常に多数の研究報告をみているがなお未解決であり、しかも化学療法や遺残病巣切除の適応決定に関連して依然興味ある問題となつている。実験的にも塗抹陽性培養陰性菌を作り優れた培地を用いればこれらの菌が培養可能となることは昭和 31 年岡が INAH 接触操作の実験で示した。一方 Dubos, Hirsch らは病巣内の物理化学的狀態を長い間にわたつて研究し、いくつかの抗菌作用のある物質を発見したがこの中で病巣内にあると予想される乳酸の抗菌作用を強調した。この乳酸接触操作によつて塗抹陽性培養陰性菌を作ることができ、昨年の本学会にその一部を報告したがさらに動物体内におけるこれらの菌の状態をコーチゾン負荷海狼、アロキサン負荷マウスを用いて細菌学的に追求した。〔研究方法〕接種菌は  $\text{H}_{37}\text{Rv}$  ソートン培地継代のものを 1% 小川培地に移し、斜面菌苔を 0.2~0.4% 乳酸で覆つた後 1~6 週後 1 mg/cc 菌液としたものを用い対照として  $\text{H}_{37}\text{Rv}$  生菌単位  $6\sim 10 \times 10^6$  を用いた。1) 使用培地は 1% 小川、焦性ブドウ酸加 1% 小川、キルヒナー寒天、ソートン寒天、デュボス寒天でアルブミン水、活性炭末水洗滌等の操作をも併わせ行つた。2) 海狼は 20×ツ反応陰性 250~280 g のもの 60 匹を用い、菌接種後コーチゾンアセテートプロキロ 20 mg 筋肉内に注射、24 日間継続し、4 週後屠殺剖検肺、肝、脾、リンパ腺からの臓器培養、組織切片について病変の有無を検した。3) マウスは体重 16~20 g のもの 100 匹を用いアロキサン 150 mg/kg を生理食塩水溶液として腹腔内に注入、48 時間後前記菌液を腹腔内接種し 4 週後屠殺、臓器別培養および全身ホモジナイズ法

を行い生菌数を測定した。血糖測定は Creelius-Seife-rt の段階式比色法を用いた。〔研究結果〕1) 各種培地の微量菌検出能：乳酸処理により 4 週間以上経過したものは培養陰性となるが 2~3 週経過のものは塗抹陽性培養なお微量陽性であり、培地の微量菌検出能をみるのに適している。これらの菌の各種培地の培養結果は焦性ブドウ酸加小川培地、1% 小川培地がすぐれデュボス寒天はやや劣つた。キルヒナー寒天、ソートン寒天はさらに劣つたが活性炭末を加えたものはそれよりややすぐれていた。また菌塊をアルブミン水、活性炭末水で洗滌したものは集落数増加をみた。2) コーチゾン海嶺での成績：乳酸接触 1 週菌では対照と等しいかあるいはそれ以上の生菌を各臓器から検出したが、2 週目の菌接種群ではコーチゾン使用群でのみ肺および脾から 1 および 2 コロニーを検出した。3 週以後のものはコーチゾンの有無にかかわらず全例陰性となつた。対照群は全例生菌を得たが、コーチゾン群でやや菌数が多かつた。ツ反応は対照群全例陽性、コーチゾン群は陰性であつた。所属リンパ腺は対照群では全例腫大を認め乳酸接触菌群では 2 週以後は腫脹せず、コーチゾン群では腫大が少なかつた。剖検時の肉眼所見は H<sub>37</sub>Rv 菌接種の対照群ではリンパ腺の腫大、乾酪化、軟化、局所の膿瘍形成がみられ、一部に肝、脾の結節形成をみたが乳酸接触菌群ではなんら所見がみられず臓器培養陽性にかかわらず病変を認めなかつた。顕微鏡所見もまた同様で結核性変化をみなかつた。3) アロキサンマウスでの成績：腹腔内にアロキサンを注射されたマウスは 48 時間の平均血糖値 223 mg/dl で 5 日目では 260 mg/dl と高血糖が持続し 7 日には 150 mg/dl に低下する。この結果菌接種は 48 時間目に行つた。臓器別平均生菌数は 2 週接触菌、3 週接触菌、いずれも脾で圧倒的に多く肺が少ない。アロキサン群でとくに菌数が多いことはなかつたが 2 週および 3 週接触菌ではアロキサン群にのみ微量ながら生菌を検出した。肉眼所見は対照 H<sub>37</sub>Rv 群で肝に結節形成、乾酪化をみたが乳酸接触菌群ではとくに病変をみとめなかつた。〔総括〕1% 小川培地等の固型培地上でわずかに増殖をみた乳酸接触による塗抹陽性培養微量菌は 4 週接触以上は塗抹陽性培養陰性となつた。この微量発育状態の菌および培養陰性となつた菌を接種し、一方動物にはコーチゾン大量投与、およびアロキサンによる過血糖状態を起させこれらの菌の復活、蘇生を期待した実験の結果は概ね陰性に終つた。しかも臓器よりの還元培養陽性となつた一部の動物でも著明な結核症の進展をみなかつたことは、これらの菌の病原性とその増殖性よりもさらに低下しているとも考えられ、病巣内結核菌の 1 つの性質を想像することができる。しかし乳酸接触によつて塗抹陽性培養陰性菌を作つた実験方法そのものにはいくつかの問題もあり、動物実験の観察期間、コーチゾン、

アロキサン等の条件とともにさらに検討を要するものと思われる。

### 203. 喀痰塗抹標本からの検出結核菌菌数に基いた培養集落数の推定法 室橋豊穂・吉田幸之助 (予研)

〔研究目的〕喀痰を培養する場合に、発生するであろう集落数を予め推定する方法があれば、計数し易い集落数を得るための適切なる稀釈段階を定めることができるので、培養に要する資材や労力を節約できる。このことはさらに菌の定量的追求を容易ならしめる意味で菌検索の実際に役立つであろう。しかし従来の方法そのままでは不可能である。われわれは、塗抹鏡検法を定量化し、検出菌数を手懸りとして一定量中の総菌数を計算し、これから集落数を推定する方法を考えた。〔研究方法〕喀痰が十分均等化されていると仮定すると、1 白金耳の容量 V、塗抹面積 S および 1 視野面積 s が定まれば、菌数の算定は可能である。V = 0.005 ml であるから、0.1 ml 中の総菌数を N<sub>100</sub> とすれば、1 視野平均菌数を n<sub>1</sub>、塗抹面および油浸系 1,000 × の視野半径をそれぞれ R、r とする場合に、 $N_{100} = 20 \cdot n_1 \cdot \frac{S}{s} = 20 n_1 \left(\frac{R}{r}\right)^2$  で表わされる。したがつて  $\left(\frac{R}{r}\right)^2 = 10^4$  となるごとく塗抹面積を定めれば  $N_{100} = 2 \cdot 10^5 \cdot n_1 \dots (1)$  で与えられ、1 コの菌から 1 集落を生ずると仮定する場合に 0.1 ml から生ずべき集落数が容易に計算される。しかし実際には検出菌の凡てが増殖可能であるとは考えられないから、malachitegreen-fuchsin 法による菌の分別染色を応用して緑にそまる菌数 n<sub>0</sub>、全菌数に対するその割合 α%、それらからの reproducibility β% を考慮すると、 $N_0 = 20 \cdot n_1 \cdot \alpha \cdot \beta = 2 \cdot 10^3 \cdot n_0 \beta \dots (2)$  となり、緑にそまる菌のみを計数した場合の推定式がえられる。これらの推定式が実際の推定に役立つか否か、を喀痰および BCG 単弧菌菌液について調べ、さらに菌の分別染色の意味付けを考察した。〔研究成績〕予備的に 30 例の喀痰を十分均等化し、1 白金耳を径約 12 mm の円形に塗抹して染色、1 標本 50 視野計数による 1 視野平均菌数 n<sub>1</sub> および n<sub>0</sub> を定め、推定式(1)および(2)に代入して推定値を求めると、式(1)による推定値 N<sub>100</sub> は一般に実測集落数よりも大きく、式(2)による推定値 N<sub>0</sub> は多くの場合実測値と近似する。ことに緑にそまる菌数が著しく少ない例では、N<sub>0</sub> は実測値とよく近似する。ただし式(2)の計算には β に 20 および 80 を与えて、推定値の上、下限を算出した。しかし實際上計算によつて集落数を推定することは煩鎖なので、推定グラフを作つて方法を簡易化するようにした。式(1)、(2)はそれぞれ n<sub>1</sub> または n<sub>0</sub> に関する一次式であるから直線に表わすことができる。このグラフ上に実測集落数を plot して、これらの推定直線に対する実測集落数の分布を調べてみた。喀痰 58 例、BCG 単弧菌菌液 10 例について、培養

集落数を plot すると、式(1)による推定直線に対しては実測値は下方にかなり広く分布するが、式(2)による直線に対しては明らかに分布が狭くなり直線に近く分布するものが多い。このことは、検出菌中緑にそまる菌から増殖が行われると仮定する場合に、実測値と推定値とが近似することを示すように思う。(1)、(2)いずれの直線を用いても発生集落数の order を定め、したがって計数に適する集落数をうるような培養稀積度を知ることが容易にできるが、(2)による方が実測値の分布の狭いことからみて一層適切のようにみえる。これらのグラフを用いて集落数を推定するには、1 視野平均菌数から垂線を立てて推定直線との交点を求めればよく、計数に適した集落数となるような稀積度を定めるには、それより 1 order 下の稀積度を選べばよいわけである。以上のごとく、グラフを用いて集落数や適切な稀積の order を定めようので、これをさらに簡易化して菌数区分表を作ってみた。1 視野平均菌数を order によつて区分すると  $10^{-4}$  (全視野 1 コ) から  $10^2$  コまでの間を 6 段階に分けることができる。これを用いれば、集落数そのものの推定はできないが、集落数の order したがって適切な稀積度をただちに定めることができ、實際上便利であると思う。以上の方式による推定値の信頼区間を推計学的にしらべてみた。malachitegreen-fuchsin 法によつて緑にそまる菌数から算出された推定値と実測集落数との一致率は 70 % 程度であり、あまり高率といいがたい。これはおそらく菌個々の vitality, reproducibility, 培地性能などによる変動がかなり大きいとと考えられる。日常検査においては、集落数の order を推定すればそれだけでも十分便利であるが、その目的にはこの推定方式は十分実用に供しうるように思われる。ことに塗抹陽性、培養陰性といわれる例の検討には、この方法は役に立つであろう。われわれの用いた材料は、菌の分散からみて十分均等化が行われているようであり、この程度の分散で、1 視野平均菌数が  $10^{-1}$  コ以上であれば 20 視野鏡検でよいと思う。

#### 204. 集菌法および集菌蛍光法による結核菌の検出

楠信男・門屋桂太郎・熊田富貴子 (福島医大楠内科)  
 [研究目的] 先に第 16 回東北地方会において、集菌法による菌検出率が培養によるよりも遙かに高率なることを報じたが、今回は臨床所見と喀痰中菌所見との関連を述べ、さらに集菌法に蛍光法を組合わせる時菌検出率がさらに上昇することを報告する。[研究方法] 月 1 回の検痰では 3 カ月以上陰性を示した患者の早朝喀痰 1,500 例について単塗、集菌、培養の 3 方法を併試した。滅菌シャーレにとつた喀痰の比較的膿性の部分を単塗とし残余の喀痰に 8 % 苛性ソーダ液を 1~3 滴滴下して均等化し、半分は滅菌試験管にとり、さらに 4 % 苛性ソーダ液を喀痰と等量加えて混和し、30 分後に培養した。

残りの半分は容量約 30 cc 有するスピッツグラスにとり、約 10~20 培の蒸留水で稀積均等化し 20 分間 3,000 回転遠心し、沈渣を毛细管ピペットで縁辺を可及的直線的に約 1.5 cm 平方に載物グラスに塗抹し 37° C の孵卵器中に入れて自然乾燥させた。結核菌は乾燥する間にほとんどが縁辺に集まり、鏡検にさいしては対物レンズを縁辺に沿つてずらせばよい。培養には小川培地 2 本、山根、門屋らの Tween 寒天培地 2 本、計 4 本を使用し単塗および集菌の染色にはチール戸田法を用いた。集菌蛍光法は次のごとく行う。喀痰を滅菌スピッツグラスにとり 3~5 滴の 8 % 苛性ソーダ液を滴下して均等化する。ついでフェノールフタレインを 1 滴滴下して IN 塩酸で中和し、約 10 倍量の蒸留水で稀積遠心する。その後の操作は前者と同様である。塗抹標本は 2 枚作り、1 枚はチール戸田法、1 枚には蛍光染色を行つた。鏡検にさいしては単塗は 100 視野を計測し、集菌(蛍光法を含む)は 2 辺の菌数を算出した。[結果] I. 田村集菌法: 1,500 例中 572 例が 3 検出法いずれかによつて陽性を示したが、単塗による検出率はそのうち 29.7 %、集菌では 91.6 %、培養では 43.3 % であり、1,500 例については単塗 11.3 %、集菌 34.9 %、培養 16.5 % であつて、集菌によるものがはなはだ高率であり、集菌 (+) でありながら培養 (-) のものは、実に 56.7 % に達した。逆に培養 (+) で集菌 (-) のものは 8.4 % である。集菌数と培養との関係は集菌数の多いものほど培養陽性率が高い。しかし集菌数とコロニー数との関係は必ずしも密接ではなく、コロニー数が集菌数より少ないことが非常にしばしばみられた。コロニー初発日数は 16~35 日をもつとも多いが、集菌数の多いものほど、コロニー数の多いものほど早期に発現した。厚生省結核予防会協議会の分類による病型別にみると、IV, II, VII, XI-B, VI, V 型の順に鏡検(単塗+集菌) (+) 培養(-) 例が少なかつた。抗結核剤耐性菌では INAH 耐性菌に多くの鏡検 (+) 培養 (-) を見出したが、SM, PAS の耐性菌ではかかる傾向を認めなかつた。50 例については 1 カ月毎に初回の月は 7 日間、次回より 3 日間の連続検痰を行い、排菌の状況を追求したが、軽快例はほとんど単塗 (-) 集菌 (+) 培養 (-) で終り、以後は排菌陰性に移行している。ある症例では単塗、培養に陰性を示してから 5 カ月も集菌 (+) が続いた。II. 集菌蛍光法: 129 例について単塗法、田村集菌法、集菌蛍光法を併試した結果、それぞれ 24 %, 41 %, 64 % の検出率を得、田村集菌法に蛍光法を組合わせると、約 1.5 倍の検出率の強化を達しえた。[総括・結論] 肺結核の治療に大きな革命をもたらした化学療法は、結核菌の検出方法にも大きな変化をきたした。現在の培養法はいろいろ改善されてはいるが、生活力の弱体化した菌を増殖させるような鋭敏な培地はいまだ発見されておらず、

培養による菌検出の意義は昔日と同様視することができない。われわれが実験に供した比較的排菌数の少ない患者では集菌法が遙かに培養法に優る結果をえ、しかも集菌法に蛍光法を応用すればさらに約 50% の検出率の増加が期待できる。1956 年 Hoffmann はアンチホルミン法に蛍光法を応用した成績を発表しているが彼の方法では集菌のために 1 回、アンチホルミン除去のため 1 回、計 2 回の遠心操作を行っているので菌の喪失が多いと思われ、われわれほどの成績はあげていない。問題はここに見出された結核菌の生死にあるがこれを確かめる適当な方法がない現在では排菌が陽性であるという臨床的な現実を決して軽視できないと思われる。近年集菌法はほとんど顧みられず、単塗（一）ならばただちに培養に付するというのが一般の習慣であるが、培養成績が貧弱化した今日、単塗と培養をもつて菌検出を行うことははなはだ心細いことである。ぜひ臨床的なルーティンテストとして集菌法を行い、できればこれに蛍光法を応用すべきであると提唱したい。

#### 205. 結核菌の振盪培養について 土屋皖司・二十八俊彦（武田研究所）

先に Monod 振盪培養器を用いて Tween-Albumin 培地による結核菌の振盪培養を試み、Tween-80 の濃度が 0.02% において振盪培養可能な H<sub>37</sub>Rv の 1 培養系列をえたが、その他の培養系列では再現不可能であつた。しかし Tween-80 1% 添加培地ではその成績がきわめて再現性に富むことを報告した（武田研究所年報 16-39, 1957）。その後さらに検討を加え、2, 3 の知見をえたので報告する。培養は逆 T 字管（綿栓）に培地 9 ml と菌液 1 ml を加え 37°C の温浴槽中で毎分 30 往復、振盪角度 15 度の振盪を加えた。Tween-Albumin 培地は Dubos の報告（1947 年）に従つた。結核菌は主として Dubos 7 日培養の H<sub>37</sub>Rv を使用した。結果：Tween-80 を種々な濃度に加え至適濃度を求めたところ 1% でもつとも良好な結果がえられた。2% では初期に Optical Density (OD) の増加がおくれたが、培養末期には 1% とほぼ等しい OD になつた。4% では全期間を通じ OD の増加が悪かつた。0.5% では培養初期には、1% とほとんど同様な経過を示すが、中期以後に菌の凝集が明瞭になり OD の増加も少なくなる。それ以下の濃度ではいずれも菌の凝集が起り OD の増加がわかつた。したがつて以後の実験では総て Tween-80 の濃度を 1% とした。Bovine plasma fraction V は最終濃度 1% 以下の種々な濃度に加えたが、1% でもつとも良好な発育を示し、濃度の低下とともに OD の増加も減少したので、以後の実験には 1% を使用した。接種菌量による OD の推移を静置培養と比較した。静置培養は逆 T 字管を横にしたまま 37°C の孵卵器中で培養したほかは振盪培養と同様であ

る。振盪培養では Dubos 7 日培養の 10<sup>-1</sup> 稀釈接種まで OD の増加を示したが、10<sup>-2</sup> 稀釈接種では OD の増加は認められなかつた。しかし静置培養では 10<sup>-8</sup> 稀釈接種まで OD の増加が認められた。この点に関してはさらに検討を加える予定である。OD の増加と実際の菌の増殖との関係を知るため総菌数、生菌単位および Tetrazolium 塩による乳酸脱水素酵素活性について追求した。OD は 3 日目までほぼ logarithmic に増加しそれ以後 arithmetic phase を経過し、休止期に移行している。総菌数は 4 日目まで logarithmic に、以後はきわめて徐々に増加している。生菌単位は 1 日目は僅かに増加したにすぎないが、2~6 日は急速にその数をまし、6 日には最高に達しそれ以後はやや減少の傾向を示している。総菌数の急激な増加が 4 日目までであるのに生菌単位のそれが 6 日目まで認められたのはきわめて興味ある所見で今後さらに検討を進めたい。乳酸脱水素酵素活性は 2 日目まで logarithmic に、4 日目まで arithmetic に増加し、それ以後はほとんど増加していない。異なる培養方法による結核菌の増殖過程の差異を OD で比較してみると、振盪培養では 3 日前後の logarithmic phase ののち、5 日前後の arithmetic phase を示し、その後休止期に入る。静置培養では 1 日~2 日の logarithmic phase を経過しついで 10 日前後の arithmetic phase の後休止期に入る。実験室保存の人型菌株、牛型菌 4 株について Generation Time (GT) を測定した。各菌株の GT (時間) はそれぞれ H<sub>37</sub>Rv, 21.3; H<sub>37</sub>Ra-R SM, 22.2; H<sub>37</sub>Rv-RINA H, 21.7; 青山-B, 18.3; H<sub>2</sub>, 24.3; Frankfurt, 36.4; Flynn-R, 32.5; Ravenel, 24.4; Ravenel-R, 26.7; H-10, 19.2; BCG, 17.3 であつた。また、接種菌量が減少すると GT が延長する傾向が認められた。

〔追加〕 貝真一・勝又昭司・荒井聖二(信大戸塚内科) われわれは孵卵器内に振盪装置をとりつけ、L 型試験管を用い、Dubos 培地(栄研)に Tween 80 を 0.05% 追加し、1 分間 30 回の速度で結核菌の振盪培養を行い、演者とほぼ同様な成績を得、さらにこれを臨床に應用して若干の成績を得たので、本題に追加する。成績：H<sub>37</sub>Rv 株および患者分離菌木戸株は静置培養に比し、振盪培養はその濁度が早期に上昇し、対数増殖期の延長および generation time の短縮が認められた。また静置培養 10 日後、半数の試験管を振盪すれば、残された半数に比して急激な増殖を開始することが認められ、振盪による効果が明らかであつた。次にわれわれは振盪培養を臨床に應用し、より早期に結核菌を検出しようか否かを検討した。塗抹陰性の結核および結核を疑われた患者 104 例の被検物について振盪培養を行い、3 日間培養の沈渣を塗抹、染色鏡検した成績は次の通りである。

1) 振盪培養 3 日間の成績は小川培地による 2 ヶ月間培養の成績に比し、あまり遜色がない。2) 振盪培養は静置培養に比してより高い陽性率が得られた。3) 振盪培養陰性の沈渣を小川培地に接種培養しても、さらに検出率を高めることはできなかつた。

〔追加〕 勝又昭司 (信大戸塚内科)

われわれは実験にさいし、常に振盪培養と静置培養および Albumin を Dubos 培地に加えた場合と加えない場合とを比較して行つたが、Albumin を含まない培地でも Tween 80 の多い場合、および接種菌量の多い場合には濁度の上昇を認めた。Tween 80 の少ない場合は Albumin を含まない培養が凝集著明であつた。

〔追加・質問〕 占部薫 (広大)

均等発育の状況が「大多数が単個菌でそれに 2, 3 コ集まつたものが混在する」とのことだが、これらは簡単には表現できないはずである。この点もつと詳しく検討されたい。〔質問〕 1. 本研究の目標はどこにあるのか。2. 均等発育の状況について伺いたい。

〔質問〕 橋本達一郎 (予研)

予研ですでに発表した成績では、Sauton 培地と同様な合成培地に 1% の Tween 80 を加えるのみで、generation time は演者とはほぼ同様の成績をえている。しかも演者は少菌量では菌発育がみられないことを指摘している点から、少なくとも generation time の計算、化学療法剤のスクリーニングテストへの利用には、培地にアルブミンを加える意義はないと思われるが。

〔質問〕 染谷四郎 (公衆衛生院)

使用した Albumin fraction V はいかなるものか。Optical density と Viable unit とはごく菌数の少ない場合と多い場合とで必ずしも常に平行関係がないのではないか。OD があまり上らなくても菌はある程度増殖しているのではないか。

〔回答〕 土屋皖司

〔橋本氏へ〕 Albumin を加えないと OD の増加が起らない。

〔占部氏へ〕 培養期間を通じ、大部分が単個菌あるいは 2, 3 コのものである。

〔染谷氏へ〕 OD と VU とはほぼ平行する。

〔質問〕 植田三郎 (京大結研)

培養全経過を追つて菌の状態を調べたか。というのは、菌の状態、詳しくいえばどの程度の菌塊を形成しているかが濁度に大いに関係するかと考えるからである。

206. 結核菌の培養に関する研究 第 1 報 活性炭寒天培地の基礎的研究 杉谷哲 (岐阜県衛生研)

近年、多くの学者によつて、結核菌の培地の改良が試みられてきているが、このうち、血清、卵等にかえて、活性炭が利用できることが明らかにされてきた。そこで演者も、これをもとにして Dubos の基礎培地に寒天およ

び活性炭を加えた培地を基点にし、H<sub>37</sub>Rv および喀痰について、集落数、発現速度、大きさの面から各培地組成を検討してきているが、これまでに得た 2, 3 の知見について報告する。すなわち、コレステリンを加えた培地では、H<sub>37</sub>Rv に変化をみながつたが、喀痰の場合は、発育速度と集落の大きさが幾分良く、また、さらに、クエン酸ソーダを加えた場合は、H<sub>37</sub>Rv は 1% 濃度以上で発育速度が落ち、これに反して、喀痰の場合は、1 例ではあつたが、H<sub>37</sub>Rv の抑制濃度でかえつて促進した。なお、これまでにきめた活性炭培地の組成は、雑菌汚染率がきわめて高く、雑菌阻止剤については、現在検討中である。コレステリンおよびクエン酸の問題については、今後、あらためて詳細に検討する。

207. Tween 80 加鶏卵培地について 続木正大 (結核予防会結研)

〔研究目標〕 製法が比較的簡単で種々な培養法を適用しうる鶏卵培地を作り、基礎的な培養実験と喀痰の分離培養を行つて小川培地と比較した。〔研究方法〕 (培地の製法と実験方法) A 培地: 第一磷酸カリ 1.6 g, グルタミン酸ソーダ 1.0 g, 焦性葡萄糖 0.2 ml, Tween 80 1.5 ml, 蒸溜水 100.0 ml。B 培地: 第一磷酸カリ 1.7 g, グルタミン酸ソーダ 1.0 g, 琥珀酸 0.2 g, Tween 80 2.0 ml, 蒸溜水 100.0 ml。以上を各原液とし、重湯せん中で加温溶解し、ただちに各 2% マラカイトグリーン液 (6.0 ml) を加えほぼ 40°C になつてから各全卵液 (200.0 ml) を加えて良く振盪混和し 30 分以上放置後、各 5~7 ml 宛中試験管に分注し血清凝固器で 90°C 1 時間 1 回凝固滅菌して斜面とする。両培地の凝固水の pH はほぼ 6.2 である。Tween 80 は Alas 製に限らず東京化成あるいは小宗化学のもので十分であり、琥珀酸は小宗化学の製品を使用した。〔培養菌は当所患者から分離した強毒菌 KH<sub>1</sub>, KH<sub>2</sub>, および H<sub>37</sub>Rv 株の Sauton 培養 3 週間前後の菌膜から水晶球入りコルベンを用いて作り小川 1% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 培地に 0.1 ml で平均 30~50 コの集落を生ずる程度のものを用いた。〕菌液の稀釈液は蒸溜水 (無処理法, 中和法にほぼ相当), 1% NaOH 液 (1% NaOH で 10 倍にする処理法に相当), 3% NaOH 液 (4% NaOH で 3 倍, 4 倍, 5 倍にする処理法, 6% NaOH 液等量処理法等にはほぼ相当), 4% NaOH 液 (8% NaOH 液等量処理法に相当) 等をおのの同一菌株について同時に平行的に使用して、小川 1% および 3% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 培地と比較し、毎常各培地 5 本宛について数回くりかえした。NaOH 液を用いた場合は稀釈後 30 分放置してから対照の小川培地を先にして培養した。10, 14, 18, 21, 28 日後に各培地の集落を計算して平均数を記載した。喀痰の分離培養については 8% NaOH 等量処理法 (喀痰が少量の場合は 4% NaOH で 5 倍) により小川 3% KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 培地と比較し

た。喀痰は目盛の付いた遠沈管に採り NaOH 液を加えてピペットで十分攪拌して後直ちに各培地に 2 本宛 8 週間培養した。耐性検査 (Streptomycine) については 1, 10, 100, 1,000  $\gamma$  入りおよび対照の計 5 本宛を各培地毎に使用し、間接法は 1/10~1/100 mg 入り菌液で小川 1%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地と比較し、直接法は喀痰を 8% NaOH 液の等量で処理したものを 0.1 ml 宛接種して小川 3%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地と比較した。なお、培養液量を倍加する方法として、これら A, B 両培地をやや太い中試験管 (径、約 18 mm) に 10 ml 宛分注して斜面とし、これらに 0.2 ml 宛の無処理ないしは各種処理液または喀痰処理液を接種して 5~7 ml に 0.1 ml 宛接種した場合と比較した。〔研究結果〕これら両培地はともに各株培養菌液を用いる基礎実験において蒸留水による菌液の場合と、1%, 3%, 4% NaOH 液で稀釈した場合とを問わず、小川培地 (1%~3%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) に比較して集落が早く現われ、したがって大きく集落数も多い。集落は 9~10 日ではじめ、18~21 日でつくしてしまう。集落数はどの場合でも小川の 4 週間後の結果にくらべて 2~3 倍となる。〔これら両培地を 10 ml 斜面 (0.2 ml 宛培養) とした場合には 5~7 ml (0.1 ml 培養) の場合にくらべて集落はより早く現われ、したがって大きく集落は当然倍加される。当所入所患者の喀痰で塗染陰性の 204 例 (このうち 7 例、3.4% は雑菌により汚染) について分離培養を行い、小川 3%  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  培地 ( $\text{O}_3$ ) と A, B, A\* (10 ml 斜面に 0.2 ml 培養), B\* (同上 0.2 ml 培養) と比較した結果は次のごとくである。 $\text{O}_3$  の陽性例は 16 (8.1%), A は 36 (18.3%), B は 42 (21.3%), A\* は 43 (21.8%), B\* は 50 (25.4%) であつた。 $\text{O}_3$  に陰性で他の培地に陽性であつたものは、A 20 (10.2%), B 26 (13.2%), A\* 27 (13.7%), B\* 34 (17.3%) であつた。逆に  $\text{O}_3$  に陽性で A, B, A\*, B\* に陰性のものは 1 例もなかつた。A にくらべて B の陽性例は 6 (16.7%) 多く、A\* にくらべて B\* の陽性例は 7 (16.3%) 多かつた。A にくらべて A\* の陽性例は 7 (19.4%) 多く、B にくらべて B\* 8 (19.0%) 多かつた。集落が最初に肉眼的に現われた平均日数については、 $\text{O}_3$  は 29.1, A 19.4, B 19.6, A\* 18.5, B\* 19.1 であつた。なお A, B, A\*, B\* はともに総て集落は 4 週間までにできつてしまい、その後の変化は皆無であつた。平均集落数は  $\text{O}_3$  8.2, A 12.1, B 12.3, A\* 20.2, B\* 21.0 であつた。なお、これら両培地には 6% NaOH 等量処理法 (材料が少量の場合は 4% 液で 4 倍) がもつとも適当で、汚染率にも差はなく基礎実験では 8% 等量法にくらべて集落数はほぼ倍加される。(小川 3% 培地においても 6% 等量法で集落はやや多くなる。〕耐性検査の間接法は 1 週間ないし 10 日間で、

直接法は 10 日間ないし 2 週間で結果が判明する。〔総括〕以上比較培養実験の結果から次のごとき結論を得た。すなわちこれら A, B 両培地は製法が比較的簡単であり、保存菌による基礎実験では集落が早くで大きくかつ多い。喀痰の分離培養では小川培地にくらべて陽性率が高く観察日数は 4 週間で十分である。なお 10 ml 斜面として 0.2 ml 宛培養すれば、陽性率をより高くすることができる。耐性検査では判定期間を短縮することができ、また間接法、直接法ともに、なんら操作を加えることなしに同一培地を使用することができる。焦性葡萄糖酸を添加した培地の基礎実験については既に小川が臨床病理 (2 巻 5 号 29 年 2 月) で報告している。この焦性葡萄糖酸が入ると小川のいうごとく結核菌の発育する pH 域が広くなりあるいは緩衝作用が強くなるものか、また培地中に強力な発育促進物質が含まれた場合には菌の pH による影響をかなり制禦できるものではないかとも思われる。〔B 培地中の琥珀酸は乳酸、醋酸、蟻酸、リンゴ酸、クエン酸等、一連の有機酸の中からとくに結核菌の発育を促進させるものとして選びだしたものであるが、生物体内の物質代謝に關与する反応系において重要な位置を占めるものとして結核菌の発育を促進させる効果があるものと思われる。〕Tween 80 は液体培地における界面活性的な作用とは別に近時、寒天培地等に炭素源として用いられている。鶏卵培地に添加した場合、グリセリンにくらべて相当効果的である。炭素源として結核菌にとつて利用し易いものと思われる。〔A 培地は B 培地にくらべて多少発育が早く、したがって集落がやや大きい。B 培地は喀痰分離培養において A にくらべて陽性率がやや高い。なお、B 培地の琥珀酸は粉末で、焦性葡萄糖酸にくらべて扱い易く、かつ、はるかに安価である。〕A, B 両培地の Tween 80 をおのおの 1.5 ml のグリセリンと置きかえることができる。この場合培地の性能はかなり低下するが小川培地にくらべてなお優れており、またその各種培養法の適用性には変りがない。

## 208. 結核菌合成培地の固型化および山根 Tween 80

寒天培地との比較 橋本達一郎・土屋まつ子 (予研)

〔研究目標〕結核菌は容易に液体合成培地に発育しうるにもかかわらず、これを固型化した培地は菌の発育が悪いために実用化されなかつた。しかし結核菌の合成培地を固型化することは従来の複雑な自然培地から脱却し、この菌の細菌生理学的研究に寄与するところが少なくないと考えられる。すでにわれわれが発表したように、結核菌は自然界に広く分布する飽和および不飽和脂肪酸の微量によつて発育を阻止される特性をもつことからみて、合成培地の固型化をはかるには、まずこれら阻害脂肪酸による汚染を予め十分除くことがもつとも重要な先決問題であろう。われわれは培地中の脂肪酸を厳密に除去す

ることにより、アルブミンまたは炭末などの吸着物質を含まないきわめて組成の簡単な固型寒天培地をうることに成功し、この培地に微量結核菌を培養しうることを認め、さらに固型培地の諸成分について検討を重ねた。ついでこのようにしてえた固型合成培地と山根氏の Tween 寒天培地との比較、発育促進物質とされた山根物質（卵黄抽出物）の検討を行った。〔研究方法〕長時間メタノール抽出を行って阻害脂肪酸を除去した寒天を用い、各培地成分の至適濃度について検討を重ねて次のような組成の固型培地をつくつた。 $\text{H}_2\text{O}$  1,000 ml,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  1.0 g,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  3.1 g, Na-Glutamate 6.0 g, Glycerin 30.0 g, Fe ammon. cit. 0.05 g,  $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$  0.01 g, 寒天 (extracted) 15 g。以上の組成の混合液を高圧滅菌し、脂肪酸類の汚染をさけて高圧滅菌した試験管に分注し、固型培地とした。この培地に結核菌保存菌株を定量的に接種して、集落の発現速度、集落数の点について小川培地と比較した。なおこの固型培地に山根物質を加え、その物質自体の作用を種々の角度からしらべるとともに、山根氏の処方による山根寒天培地をつくり、これと固型合成培地、小川培地との比較を行った。〔研究結果〕われわれの固型合成培地における結核菌保存菌株の発育は、集落数およびその発現速度の点についても小川培地とほぼ同等の成績を示し、 $10^{-6}$  mg,  $10^{-7}$  mg の微量接種菌の発育を十分に支持することができた。すなわち培地中より厳密に脂肪酸を除去しさえすれば、特別の吸着物質や発育促進因子を含まない固型寒天培地の実現が可能なることを立証した。この固型合成培地の組成は寒天を除いては従来の液体合成培地のそれと大差がない。その組成について簡単にのべると、1/40 M 磷酸緩衝系による至適 pH は従来の成績とやや異なり、7~7.4とややアルカリ性によつてゐる。炭素源としては Glucose と Glycerin について比較したが、Glycerin の方が菌の発育が可能な濃度域が広く、高圧滅菌にたえうることから、その 3% が至適濃度としてえられた。窒素源としては各種のペプトン類、アミノ酸類、無機塩類 ( $\text{NH}_4^-$ ,  $\text{NO}_3^-$ ) および窒素源を加えない場合について検討を行い、いずれの場合でも微量菌の発育がみられることを確認したが、実用的見地から Na-Glutamate (0.6%) を窒素源とした。Fe および Mg についてはこの培地では必須ではないが、寒天中の含有量の変動を考慮して補つた。この固型培地と山根培地との比較では、山根培地では微量菌の発育が全く認められず、むしろ場合によつては著しい発育の阻害すらみられた。この理由として、第 1 に山根培地では基礎寒天培地に大量の Tween 80 を含み、これに由来するオレイン酸の毒性のために発育が阻害されると思われ、これは固型合成培地に同量の Tween 80 を加えると著しく発育が抑制されることから立証しえた。次に、山根基礎培地に発育促進因子として

加えられた山根物質は、化学的には脂肪酸のグリセリン・エステルであることが明らかにされたが、この物質の毒性中和力がかかなり低いことが考えられる。この点については、山根基礎寒天に山根物質を加えた場合、著しい発育の回復がみられないこと、また Tween 80 を含有する固型合成培地に加えた場合には、コレステロールと同じく、その毒性中和作用はほとんどみられず、0.1% に炭末を加えたものに著しく劣ることが観察された。また山根物質のみを 0.01% に固型合成培地に加えた成績では、それ自体の発育促進作用は全く認められず、培地 pH がアルカリ性にかたむいてゐる場合には、むしろ接種菌の著明な発育阻害作用すら観察されたのである。以上の成績から、アルブミン、炭末、澱粉のような脂肪酸吸着物質を含まず、脂肪酸放出のおそれのある阻害物質も含まないわれわれの固型合成培地は、種々の生理学的な研究目的に応用しうることを示されたと考えられる。

〔追加・質問〕 山根績 (東北大抗研)

1. 橋本氏の方法で精製した寒天は Mg 量が少なく、ゼリー強度も落ちており、これをわれわれの培地に適用した場合に、微量菌よりの発育能が減ずることは当然である(われわれの培地には Mg は含まれない)。2. 患者喀痰からの菌の分離成績ではわれわれの培地の成績がもつともよく、小川培地がこれにつき橋本培地では遙かに劣つてゐる。3. われわれが Nature 誌上に発表した方法でとつた物質には約 5% の割合に結合型パントテン酸が含まれてゐることが判つた。

〔回答〕 橋本達一郎

培地中の Mg 量については、われわれの培地では  $\text{MgSO}_4$  を加えてあるので、その減量のために山根物質の促進作用が影響をうけるということは全く否定できる。また病的材料からの菌検出については、すでにわれわれの研究グループによつて、山根培地が検出率、発現集落数、集落発現速度の点について小川培地にくらべてははたしく劣るものであることが立証されている。要するに中性脂肪としての山根物質の作用に影響を与える諸因子が問題となると思うが、われわれが山根氏の方法に従つて卵黄から抽出すると、きわめて酸性物質の強い、毒性の強い物質がえられ、山根物質自体の再現性が疑問に思われる。

## 209. 湯田温泉水の結核菌に対する影響 (第 3 報)

高岡久雄・柴田正衛 (国療湯田)

(1) 研究目標：昭和 30, 31 年本学会に発表したが、第 1 報で、Kirchner 培地の処方の蒸溜水のところを湯田温泉水 (pH 9.0 単純硫黄泉) で代えて作製し (以下温泉 K 培地と略) 対照 (蒸溜水による本来の培地) と、これらによる菌の発育を SCM で観察し、温泉 K 培地が 1~2 日菌の発育が早い傾向があることを知つた。し



たがって温泉水が蒸溜水と異なる点を、結核菌の発育に及ぼす影響の検索追求を目標とする。(2)研究方法：I. リンゲル空瓶 100 cc Tween Serum Kirchner 培地 大量培養法。(濁濁度測定に便にして、いろいろの発育時期の菌を混和したまま接種できる)。温泉—Tween 加 Kirchner 培地 100 cc に菌 10mg/cc 2 cc の大量を接種培養するに発育菌量に平行して濁濁度がまし Sigmoid 型発育曲線が画かれる Serum の消長も蛋白沈澱法で概略測定して知る。Tween の消長も DMAB (チェッペル試薬油溶性色素) 可溶化能による着色から、Tween 80 の力価を判定していく。II. 墨汁法(Tusche verfahren) 変法活性炭加 Kirchner 培地 S CM。墨汁稀釈液中で結核菌の集落は生きたまま鏡検できるので、発育を抑制せず、促進作用を有する、活性炭(Charcoal 木炭末から作る)の稀釈液添加 Kirchner 培地で S CM を行う。生きたまま発育中の同一集落を追求観察した。対照と温泉培地の影響を比較した。視野中、各集落 Clumps の老幼発育時期を考慮に入れて、生きたまま観察して、その発育を追求した。III. 温泉水より得た蒸溜水と常水よりの蒸溜水の比較。それぞれによつて Kirchner 培地を作り、S CM 法および Tween Kirchner 培地を作り大量培養濁濁度測定法を行う。温泉水の H<sub>2</sub>O の発育に及ぼす影響を検索した。IV. 各種溶液(溶媒蒸溜水ならびに温泉水中、結核菌の浸漬実験：溶質として食塩、磷酸曹達 INAH をそれぞれ蒸溜水と温泉水に溶解し、菌発育に及ぼす影響を菌培養によつて検索した。(3)研究結果：

I. リンゲル空瓶大量培養法。温泉 Tween 入り Kirchner 培地の方が発育開始約 1~2 日早い。極期最大菌量は、対照も温泉培地も同様である。Serum の消長は、増殖によつて不変である。Tween 80 の消長は、増殖によつて力価減少する。II. 墨汁法変法活性炭加 Kirchner 培地 S CM。温泉培地の方が生きたまま集落を観察するに発育 1~2 日早く開始する。幼弱な人 F 菌にこれが現われる。鳥型菌、人 F 老朽菌にはこの傾向がない。III. 温泉水よりの蒸溜水について。発育に及ぼす影響は、常水よりの蒸溜水と差異なし。IV. 各種溶液中浸漬実験。食塩水、磷酸ソーダ水では、対照液も該温泉液も浸漬された結核菌に対し、浸漬中も、液体固型培地接種後発育増殖に対しても、特別な所見を認めない。溜水温泉両群に差異なかつた。INAH 液中浸漬後も両群に差なく、ことに温泉水の INAH 不活性化の所見を認めなかつた。(4)総括：以上、温泉水の菌発育に対する影響は、迅速培養法 Dubos 培地が 5~10 日発育を早めることに似ている。温泉 Kirchner 培地では 1~2 日発育開始が早い、情況(現象的に)はなはだ相似するといわねばならぬ。異なる点は、Dubos 培地は Tween と Albumin の作用によつて、迅速培養を可能にし、温泉液体培地は人 F 菌しかも幼弱菌に対し、発育開始を早める点、また湯田温泉水は小麦種子の発芽試験で、発芽促進、発根抑制、芽の伸長促進の作用あることと併わせ考え、湯田温泉液体培地は、ある適当なる刺戟を適当する結核菌に与えるのかも知れない。

## 耐性獲得の機序

### 210. 結核菌の SM 耐性出現に対する核酸分解酵素の影響 多賀一郎・大山馨(富山県立中央病)

結核菌の SM 耐性出現の機点を解明する手がかりとして、結核菌の均等浮遊液を作り SM 1  $\gamma$ /ml 生理的食塩水溶液(磷酸緩衝液使用)と混合し、37°C 24 時間処理を行った後菌を洗滌し耐性も測定するという術式を用いて、各種の薬剤、酵素による耐性菌出現状態の変化について検討してきたが、今回は核酸分解酵素を用いてこれらが結核菌の SM 耐性出現にいかなる影響を及ぼすかを検索することとし、同時にこれがため反応の場としての SM 溶液について検討を加えた。【実験の方法】1) SM 溶液としては核酸分解酵素を用いるため酢酸緩衝液、クエン酸緩衝液、ベロナール酢酸緩衝液を用い従来使用していた磷酸緩衝液と耐性の出現状況を比較し

た。2) 核酸分解酵素としては R.N-ase および D.N-ase を用い、下記の方法で作用させおのおの 4 つの緩衝液を用いて比較した。[SM (1  $\gamma$ /ml) 溶液]+[1. R.N-ase (1 mg/ml), 2. D.N-ase (2 mg/ml), 3. D.N-ase+R.N-ase, 4. A.T.P. (1 mg/ml)]+[H<sub>2</sub> 均等浮遊液] 37°C 24 時間→[洗滌] 培養→[耐性測定]。【実験成績】1) 緩衝液の種類による相違：あまり顕著な差は認められなかつた。ただクエン酸緩衝液を用いた場合に耐性菌の出現の時期も早く、耐性菌数も多く、耐性の程度も強いような成績がえられた。2) R.N-ase を作用させた群：緩衝液の種類によつて多少の差は認められるが全体の傾向としては概ね共通しているような成績であつた。すなわち、i) 対照培地における菌の発育状態は変らない。ii) 耐性菌の出現の時期は変らないが菌

数は SM 単独の場合に比較してむしろ多かつた。iii) 耐性の度合も SM 単独の場合よりもむしろ高いように思われる。3) D.N-ase を作用させた群：i) 耐性出現の時期は SM 単独の場合と比較してあまり変化はないようである。ii) 耐性菌数は SM 単独の場合と同程度かむしろ多いような成績であるが、R.N-ase を用いた群に比較すると幾分少ないようである。4) D.N-ase+R.N-ase を作用させた群：i) 耐性出現の時期は SM 単独の場合より幾分遅いような成績を示した。ii) 耐性菌の数は D.N-ase, R.N-ase 単独の場合より少なく、SM 単独の場合に比較してもむしろ少ないか、同程度であつた。5) A.T.P. を作用させた群：すでにこれまでも報告しているのであるがとくにクエン酸緩衝液を用いた場合に耐性菌の出現の時期も早く、耐性菌数も多いように思われた。われわれは結核菌に核酸分解酵素を作用させ、これが SM 耐性菌の出現に及ぼす影響を知る目的でまず SM 溶液の作り方が耐性菌の出現状態に与える影響についてしらべてみたが、その結果クエン酸緩衝液を用いた場合に SM 耐性菌がしやすいということを知つた。また核酸分解酵素は SM 耐性出現をある程度抑制するのでないかと考えて実験を行つたが、われわれの実験の範囲では R.N-ase, D.N-ase はともに SM 耐性菌の出現を抑制するような成績を示さなかつた。

〔追加〕 秋葉朝一郎 (東大)

各処理による耐性菌出現数を比較するために、mutation frequency を算出して、そのうえで統計的処理によつて有意かどうかを判定することが適当と思う。

〔質問〕 牛場大蔵 (慶大細菌)

SM 耐性出現といわれたその機序はいかに考えるか。このような問題は従来数多く試み報告されているので、出現機序についてもつと詳しい他の方法による追求をなされる必要があると思う。

〔質問〕 東村道雄 (国療大府庄)

SM 耐性菌出現率は統計的に有意の差があるとは思われないので、なお検討を必要とするのではないか。

〔回答〕 大山馨

①牛場氏へ：耐性の機序はなかなかむずかしいと思う。突然変異か、誘導変異かを決定的にするためにはまだまだ時間がかかると思う。牛場氏の考えに対してもわれわれの方法ではまだまだ疑問が多いように思う。②培養時の菌数は 5,000 を目標にしてこの菌数はわれわれの方法では対照に耐性菌はでないようである。

211. M. 607 におけるストレプトマイシン低濃度耐性出現の機序 牛場大蔵・氏家淳雄・伊藤周治・広谷文雄 (慶大細菌)

1) 研究目標：ストレプトマイシン (SM) 耐性出現機序について高度耐性菌の起源は Mutation と考えられるが、低度耐性菌の場合はまだ明らかでない。われわれは

M. 607 と 0.1% Tween 80 含有のキルヒナ培地を用いて不完全発育阻止濃度に発育する集落についてこの問題を追求した。2) 研究方法：耐性分布をしらべて不完全発育阻止濃度が 0.1  $\gamma/ml$  ~ 1  $\gamma/ml$  であることがわかつたのでこの濃度に発育した集落がこの分離濃度に完全耐性であるか不完全耐性であるかを多くの集落について検討するため以下の簡便法を用いた。すなわち集落を一定白金耳にとり同じ SM 濃度の平板によくなりつけ、次に隣接部の無菌地帯にそのまま軽く 1 回塗抹して大量菌移植と少量菌移植を簡単に区別して発育するか否かをみた。このとき良く塗抹できるように、やわらかい径 0.5 mm 以下の小集落を選んだ。またこれらの集落を 1 ml のキルヒナ液体培地で菌液を作り 10 倍稀釈を行つてその耐性分布をみた。つぎにレプリカ平板法を用いて耐性集落に相当する集落を薬剤に接触することなく分離して耐性をみた。集落をとりえないときは、さらにレプリカ平板法をくり返して集落を分離するか、またはそのまま菌苔を取つて菌液を作り耐性分布をみて耐性菌が混在しているか否かをみた。以上の実験を通じて早期出現耐性集落と遅く出現してくる耐性集落を区別して検討した。

3) 研究成績：簡便法を用いての成績は 2 日、3 日目に発育した集落は 0.1  $\gamma/ml$  SM 濃度より分離したものに不完全耐性を示すものもつとも多かつた。すなわち少量菌移植では発育しないのが多かつた。5 日目発育集落は 0.25  $\gamma/ml$  で分離したものに不完全耐性を示すものが多く、これより濃度が高くなると完全耐性を示すものが多くなつている。集落より菌液を作り耐性分布をみた成績は早期出現せるもの、遅く出現せる集落ともに完全耐性、不完全耐性のどちらもみられるが、遅く出現する集落に不完全耐性を示すものが多い感じがした。なおこの傾向は単個菌を多くするために No. 131 東洋濾紙で濾過した菌液を接種して発育した集落についてみると、かなり著明に認められた。レプリカで分離した集落の耐性は第 1 回目で分離したものでは確実に原株より耐性が高いといえるものはなかつたが、さらにレプリカをくり返して分離した集落には、耐性菌と思われるものがみられた。すなわち natural mutant の存在がみられた。しかし一面にはなんら原株と変らない耐性を示すものも多くみられる。また集落を取りえないときに相当する菌苔を取り菌液を作つてただちに耐性分布をみると明らかに耐性菌の混在していることを示すものもみられた。

4) 総括：不完全発育阻止濃度に発育した集落には不完全耐性を示すものが多く、ときには原株となんら変らない耐性を示すものもみられる。レプリカ平板法によつても、かかる集落が必ずしも耐性菌から由来するとは限らない成績がえられた。このことより natural mutant の存在すること以外にいわゆる physiological distribution も考慮しなければならない。すなわち逆にいえば感

受性の population でもかかる低濃度に発育しうるものがあるということができよう。以上のことは SM 耐性分布における低濃度の発育菌の中には真の mutant のほかに別の性質のものが混在することを具体的に示したものと考えられるが、後者のものすなわち “physiological distribution” ともいうべき範囲に存在すると思われる菌の発育機序については推定の域をでない。

## 212. 結核菌の SM および INH 耐性獲得機構の研究 堀三津夫・横井正照・西窪敏文 (阪大微研竹尾結研)

〔実験目的〕われわれは前学会において鳥型結核菌竹尾株を用いて単個菌培養法による薬剤耐性菌の出現頻度と突然変異率から期待されるそれとの比較から SM が SM 耐性獲得に inducer として作用する可能性のあることを報告した。今回は単個菌培養法を用いて SM の場合と同様にして INH について行つた実験成績および SM または INH に対する one step mutants の耐性度分布を検索した成績について報告する。〔実験方法ならびに実験成績〕実験 I. 単個菌振盪培養法により増殖した菌の SM および INH に対する sensitivity : 鳥型結核菌竹尾株の感受性株および SM または INH 耐性株の clone の均一性を検討するために micro-manipulator にて単個菌を釣菌しアルブミン加 Dubos 培地に 1 週間振盪培養し、その菌液を 4,000 rpm 10 分間遠心して上清を適当に希釈してグリセリンブイオン平板培地に播種し、各 clone の SM, INH に対する sensitivity をしらべた。その結果感受性菌、耐性菌ともに各 clone はそれぞれの薬剤に対して感性度あるいは耐性度は均一であつた。実験 II. 単個菌培養法による INH に対する感性度の変動と INN 耐性菌の出現頻度 : 鳥型結核菌竹尾株を micro-manipulator にて数コ宛釣菌しそれを INH 1  $\gamma/ml$ , 5  $\gamma/ml$  ……等逐次増量せる INH を含むフィルム培地 (グリセリンブイオン培地 : 厚さ約 0.5 mm に特別に作成した。) に継代してその INH に対する感性度あるいは耐性度の変動および耐性菌の出現を観察した。1. 感受性菌 ; 継代 1 代では鳥型竹尾株は INH 5  $\gamma/ml$  の培地で増殖しうるが 10  $\gamma/ml$  では増殖しえない。INH 5  $\gamma/ml$  培地で継代するとこの菌は継代 2 代または 3 代で増殖しえなくなり、INH に対する感受性の増強を示した。感受性菌は INH 5  $\gamma/ml$  → INHO → INH 5  $\gamma/ml$  ……培地への継代は可能であるが継代 6 代にいたつても明瞭な耐性菌はえられない。2. INH 10  $\gamma$  耐性菌 ; INH 10  $\gamma/ml$  培地で対照 INHO 培地と同程度の増殖を示し 20  $\gamma/ml$  培地ではほとんど増殖を示さない耐性株を用いて上の実験と同様の実験を行つたのに、継代 7 代で INH 50  $\gamma/ml$  培地で増殖可能となつた菌がそれ以後の継代では同培地に増殖不能となり、継代 9 代では 10

$\gamma/ml$  の培地にしか増殖しえない。実験 III. 1) SM, INH に対する one step mutants の population の均一性ならびにその遺伝性の検討 : 鳥型結核菌竹尾株の 1 mg/ml の菌液を 4,000 rpm 10 分間遠心してその上清を SM 5  $\gamma/ml$  を含むグリセリンブイオン寒天平板培地に播種し、one step mutants を分離し、そのコロニー形成に要する時間によつて 2 群に大別した。第 1 群は培養 5 日以内に肉眼的に認めうるコロニーを形成した (E) 群 31 コロニーであり、第 2 群は培養 9 日目に認めうるようになった (D) 群 4 コロニーである。これらのコロニーの SM に対する耐性度の分布を検討したのに、(E) 群のコロニーのほとんどすべてが SM 5  $\gamma/ml$ , 10  $\gamma/ml$ , 100  $\gamma/ml$  添加培地 いずれにも SM を添加しない対照培地とほぼ同数のコロニー発生をみた。すなわちこれらの mutant は 5  $\gamma/ml$  SM 培地で分離したのにかかわらず 100  $\gamma/ml$  の SM に対してはほぼ均一の population を示した。(D) 群では 3 コロニーが 5  $\gamma/ml$  SM 培地では対照培地と同程度の、10  $\gamma/ml$  SM 培地では対照培地より著しく少数のコロニー発生を認め、100  $\gamma/ml$  SM 培地では  $10^2 \sim 10^4$  の菌を植菌してもコロニーの発生を認めない。さらにこのコロニーは 5  $\gamma/ml$  SM 培地に 3 代、また対照培地に 2 代継代してもその耐性度の分布は不均一であつた。2) INH に対する one step mutants の検討 : 1) の場合と同様にして 10  $\gamma/ml$  INH 培地で培養後 5 日以内に可視的になつたコロニー (E) 群および 7 日以後に可視的になつたコロニー (D) 群を分離し、それぞれのコロニーの INH に対する耐性度の分布を検討したが、SM のときのように (E) 群と (D) 群との間に顕著な差異は認めず、(E) 群 (D) 群ともに 10  $\gamma/ml$  培地で分離してもその population は 10  $\gamma/ml$  の INH に対してすでに不均一である。〔考案〕われわれが用いた鳥型結核菌竹尾株の親株は INH 5  $\gamma/ml$  を含むグリセリンブイオン平板寒天培地に増殖しうるが、単個菌培養法で INH 5  $\gamma/ml$  培地に 1 代または 2 代の継代で同培地に増殖しえなくなる。この現象はごく少数菌の培養では INH 存在下の継代で、菌の増殖に必要ななんらかの因子が漸次減少ないしは減弱することに起因すると考えられるがこの点について将来なお検討したい。また単個菌培養法ではわれわれの実験条件では INH 耐性菌の出現を認めえなかつたが、種々な培養条件下にさらに検討を加えたい。INH 10  $\gamma$  耐性菌を単個菌培養法で継代した場合一応適応的な耐性度の上昇を示すが、継代 9 代ではもとの 10  $\gamma$  耐性菌に戻る。このことは INH 耐性を量的にみる場合には慎重な注意のいることを示している。また以上の成績は INH 耐性菌の耐性度分布の不均一性の説明の一助になるとと思われる。

〔追加〕 東村道雄 (国療大府庄)

one step resistant mutants の population についてであるが、われわれは人型結核菌を用いて(ただし clones の群を用いた)、同様の結果を Chemotherapy (1956年)誌上に発表しているが、今回、各 single clone の population をしらべて同様の結果をえたので追加する。

〔追加〕 秋葉朝一郎(東大)

INAH 加培地に数代継代して(単個菌培養)、一度相当の耐性度に達したものが、再び感受性が強くなつてきたということであるが、われわれは微量継代培養法によつて同様の現象を認めた。そしてこのような現象は適応的に INAH 耐性となつてくるとともに、代謝系の変化を伴つてきて、その結果また感性的な代謝状態になる結果と想像している。一方 INAH 感性的株から one step でとつた耐性株(突然変異菌に由来すると思われるもの)では INAH 含有培地に容易に継代できて安定であつた。かような点からも適応的に耐性となつた菌細胞と spontaneous mutant では代謝系に判然たる差があるものと想像される。

〔質問〕 牛場大蔵(慶大細菌)

INH 耐性が上下する場合、その耐性菌の栄養要求についてはいかに考慮されたか。

〔回答〕 横井正照

1. (牛場氏へ)：親株の単個菌培養の場合グリセリンブイヨン培地に Hemin (5 $\gamma$  および 10 $\gamma$ ) を添加しても INH 耐性菌はえられなかつた。2. (秋葉氏へ)：INH 10 $\gamma$  耐性菌単個菌培養法について、他に Replica 法で分離した 10 $\gamma$  耐性株を用いて行つたが大体同じ結果をえた。

### 213. 人型結核菌の PAS 耐性の遺伝学的研究 東村道雄・野田用・山本昌邦・林光男(国療大府庄)

結核菌の PAS (P) 耐性の遺伝形式についてはほとんど知られていないので、人型結核菌青山 B 株を被検株として遺伝学的研究を行つた。1% 小川培地、渦巻白金耳接種法(結核 32 巻 11 号, 33 巻 1 号)を用い、6 週判定を原則とした。(1)感性的菌にたいする PAS の効果：survivor 数は P 0.05 $\gamma$  から減少し、P 濃度の増加とともに連続的に減少する。P 0.8 $\gamma$  に生育する(可視集落形成可能な)菌は  $10^4$  に 1 コもない。したがつて、single cell として接種されて P 0.8 $\gamma$  以上に可視集落を形成する菌は耐性菌とみなされる。generation time も P 0.02 $\gamma$  以上で延長し、以後 P 濃度の増加とともに連続的に延長する。P 濃度の増加とともに survivor 数が減少するのは generation time 延長のために可視集落形成にいたらぬため、決して発育(増殖)が完全に停止したことを意味しない。すなわち P 0.8 $\gamma$  で急に発育が阻止されるのではなく、発育遅延のために可視限界に達しないのである。したがつて接種菌量を増すと微量の発育の集落のために P 1 $\gamma$  でも感性的

菌の発育を認めうる。以上のごとく、P の作用形式は発育遅延であり、その作用度は P の濃度に比例する。(2)感性的菌と耐性菌との境界：P 濃度が低いと感性的菌の発育におおわれて耐性菌の発育を認めえないが、P 濃度が 0.8 $\gamma$  以上になると感性的菌の発育が著明に遅延するので、耐性菌の発育が集落として目立つようになる。ある濃度では感性的菌の薄膜発育(微量発育の集積)上に耐性菌の大集落がみられ、濃度を増すと耐性菌の発育のみがみられる。この薄膜発育は感性的菌の集団であり、大集落は耐性菌の集団であることが population 分析により証明された。以上のように耐性菌の発育が感性的菌により干渉を受けることが両者の境界を不明確にしているが、両者の間には不連続であると考えられる。(3)PAS 耐性の遺伝子型：被検株の P にたいする survival curve は P 0.8 $\gamma$  と P 2~5 $\gamma$  の 2 点で断層があり、不連続である。すなわち P 0.8~2 $\gamma$  で集落形成可能な菌(低耐性菌)と P 5~100 $\gamma$  で可能な菌(高耐性菌)に 2 大別することができる。両者の出現率はのおの約  $10^{-5}$  および約  $10^{-8}$  であり、P 0.8~2 $\gamma$ 、P 5~100 $\gamma$  の間では著明な差がない。さらに P の各濃度で分離した one-step 耐性株の population 構成を観察すると、同じく P 0.8~2 $\gamma$ 、P 5~100 $\gamma$  の間では著明な差がない。同一遺伝子型をもつ菌の子孫は相似の population を与えられられるので、先の出現率と考え併わせて、P 0.8~2 $\gamma$  の survivors と P 5~100 $\gamma$  の survivors とはのおのの同一遺伝子型をもつと考えられる。したがつて P 耐性は、低耐性菌を生じる低耐性遺伝子型と高耐性菌を生じる高耐性遺伝子型により支配されられると考えられる。なお、この両者の関係は独立的である。さらに少量接種継代法により population 構成を分析した結果、低耐性菌と高耐性菌のおののにおに、比較的不均一な population を与える系と比較的均一な population を与える系とがあると考えられた。後者は前者の multiple-step selection によつてえられる。低耐性菌および比較的不均一な population を与える高耐性菌は無蛋白培地(Sauton 培地)によく発育するが、比較的均一な population を与える高耐性菌は無蛋白培地で発育が著明に遅延する。この発育遅延は葉酸添加により大部分回復した。したがつて、この系の耐性菌は葉酸要求性をもつと考えられる。さらにこの耐性菌は SM 感受性が高く、tibione 感受性が低く、また集落形態もドーナツ型で他の耐性菌や感性的菌と異なっている。以上のごとく、P 耐性菌には少なくとも 4 系統があると考えられるので、向後 P 耐性菌の菌力など検討するさいには注意を要する。(4)PAS 耐性度の起原：single colony を形成する菌すなわち single cell から由来して同一遺伝子型をもつはずの菌の間にも耐性度の変動がみられる。この変動は fluctuation (variation of phe-

notypic expression) によるものと考えられる。したがって、種々の耐性度は、少数の遺伝子型と fluctuation により表現されると考えられる。(5)耐性菌にたいする PAS の効果：P 耐性菌もまた P によつて影響を受け、その発育速度は P によつて遅延し、遅延の度は P 濃度に比例する。ある濃度以上で急に発育が停止するという現象は認められず、発育遅延の度は P 濃度に比例して連続的に起る。したがって、P 耐性度の表現には、接種菌量と判定日数を一定にする必要がある。実際的には分離集落 (20~150) を与える接種菌量を用いるのが便利である。

〔質問〕 横井正照 (阪大微研竹尾結研)

1. PAS を含む培地に菌を多数接種した場合 PAS の抗菌力の低下を示す実験についての実験条件を知りたい。2. PAS 耐性に関して仮定された 2 つの遺伝子系は質的に全く別個のものか。

〔質問〕 村田彰 (国療銀水園)

菌の小さいものかをはえてこれが耐性菌でなかつた理由に対し使用された小川培地ではある条件で濃度が急に低下するように思われる。たとえばペーパークロマトで濃度を測つてみると INAH では 3 週で全く検出不能になつ

たり、PAS では 6 週で全く測定不能になることもあるが 8 週間でも立派に検出することも多い。このため耐性菌でないものが発育してきたのではないか。

〔質問〕 森龍男 (阪大微研竹尾結研)

培養中における PAS の破壊分解に対する考慮について伺いたい (とくに多量の菌を植えたとき)。

〔回答〕 東村道雄

1) 高耐性菌遺伝子型と低耐性菌遺伝子型とは生菌数当り出現率からみて別個のものとする。2) 小川培地中の PAS 分解についてはわれわれも前に検討したことがある (医学と生物学 1956 年 1 月, Amer. Rev. Tuberc., 1957 年 4 月)。37°C に保つと PAS は 6 週後に  $\frac{1}{4}$ ~ $\frac{1}{8}$  量に減少する。今回の演説で述べたように接種菌数を actual count 可能な条件に限定し、判定期間を一定にすれば毎回ほぼ恒常の結果がえられる。3) 感性菌を大量接種した場合、PAS は培地に一た thin membranous growth ができて、population を分析すると大部分の菌は PAS 1 $\gamma$  に可視集落を作らない理由は演説の中に述べたので、これを同じく説明した。4) PAS 感性菌でも PAS 耐性菌でも、PAS 分解を特異的に行う成績はえていない。

## 結 核 菌

### 214. 結核菌薬剤耐性の一検査法 林直敬・諸星淳造 ・遠藤次夫・内野隆平・赤司俊雄・高橋芳彦 (慈医大 大林内科)

(1)研究目標：従来、結核菌薬剤耐性の検査法としては、中試験管斜面培地による方法が行われているが、われわれはこの簡便化ならびに正確さをきし、平板培養法を考案した。次に、この培養法を用いて、個々の薬剤耐性と SM, PAS, INAH 3 者共存培地での耐性出現の状態を比較検討した。(2)研究方法：平板培養法として、直径 3.5cm, 高さ 1.0cm のシャーレ 3 コを 1 組として、大なるシャーレに入れ、培地は従来通りの 1.0~3.0% の第一磷酸カリ培地であるが、その 3.0 cc を使用して、単独薬剤各濃度含有培地ならびに、SM, PAS, INAH 3 者各濃度共存培地を作製し、結核菌薬剤耐性患者喀痰または患者よりの分離菌を移植し、シャーレの周囲をセロテープにて密封後、37°C 孵卵器に 3~4 週間培養した。なお、同時に施行した従来通りの中試験管を用いた第一磷酸カリ培地による方法、ならびに Slide Cell Culture による方法を比較検討した。(3)研究結果：結核菌発育分布度は

従来の方法に比してなら遜色なく、特徴として①培地材料が少量でよい。②表面積が常に一定しコロニーを均等に分布せしめうる。③コロニーの算定が容易である。④各培地を同時に判定しうる。個々の薬剤耐性と SM PAS, INAH 3 者共存培地での耐性との比較検討は、この培養法および従来培養法ならびに SCC 法による場合、いずれも個々の有する耐性度よりも後者の方が一段低い濃度にて発育が抑制されることが認められた。(4)総括：3 コの小型シャーレを大なるシャーレ 1 コに入れ、結核菌培養ならびに耐性検査を施行した。その結果培養、耐性には従来方法となら変らなかつた。また次の利点があつた。①培地が少量でよく、②表面積は一定、③コロニー算定が容易、④同時に判定しうる。

### 215. 直立拡撒法による結核菌の耐性度測定法の検討 第 1 報 SM について 飯尾正明 (国療中野)

直立拡撒法による結核菌の耐性測定は、1950 年 J. E. Tinne らによつて行われた。この場合は斜面培地を用いたが、A. Schmiedel (1954) が平面培地にあらためた、ついで小川政敏 (1957) も同様な平面培地の方法を追試し

た。私は簡略化の目的で、通常の小川（辰次）斜面培地によつたが、この方法によつても A. Schmiedel, 小川政敏らの方法と同様に普通耐性測定法と一致する成績を得た。私の使用した斜面培地は普通の中試験管に 3% 小川培地を 5 cc ずつ分注し、培地尖端が管底より 10 cm のところに達するように作つたもので、注入 SM 溶液は市販の Dihydrostreptomycin sulfate の水溶液である。1) 管底から結核菌発育阻止帯までの距離と注入 SM 濃度との関係について：SM 1  $\gamma$  感受性菌, SM 1  $\gamma$ , 10  $\gamma$ , 100  $\gamma$  耐性菌について注入 SM 濃度とおおのの発育阻止帯までの管底からの距離との関係をみると注入 SM 濃度が高くなるに従つてその距離は長くなりその関係は SM 濃度の対数と直線関係がみられ、この関係より SM 10  $\gamma$  耐性を主体とする測定ならば SM 1,000  $\gamma$ /cc 付近の濃度 0.5 cc 注入がよいことがわかつた。2) SM 直立拡撒法における SM 拡撒濃度と時間的關係について：小川培地内の SM 定量は、枯草菌によるカップ法で行い、被検液と対照標準力価液の組成が同様になるようにし他は悉て基準を守り、カップは 1 平板 6  $\times$  立て、1 被検液について 6 平板を使用した。使用した組成の標準単位液の濃度対数と阻止帯の直径が直線的關係にあることを確認し、その回収率は 100%  $\pm$  5% であつた。前述の直立拡撒用斜面培地および小川政敏の特殊平底中試験管に小川培地 5 cc を分注して作つた平面培地に SM 1,000  $\gamma$ /cc 0.5 cc を管底に注入して、孵卵器内に入れ、5 本を 1 組として 24 時間、1 週目、2 週目、3 週目……9 週目まで毎週その管底 SM 液および 1 cm 間隔に 10 分割した培地の SM 濃度を定量した。その結果は斜面培地は平面培地に比して同じ高さではやや低い濃度であるが、ともに 4 週までは平行關係にあり、週を追つて SM 濃度が上昇していた。また SM が拡撒しうる最高の高さは両者とも同じであつた。しかし 4 週以後になると斜面培地では SM 濃度が均等化する傾向が著明で両者の濃度勾配に明らかな差を認めることができた。次に 3) で決定した耐性度區別線の高さの発育阻止に必要な SM 濃度は 1 週で到達していた。たとえば 10  $\gamma$  耐性菌は 4 週の判定では阻止帯が 4 cm 以下にあつたが 4 cm の高さの SM 含有量は 1 週目に 10  $\gamma$ /cc で 4 週目には 100  $\gamma$ /cc になつていた。すなわち 1 週目に到達した SM 値が普通法の耐性値と一致していた。3) 直立拡撒法による管底より発育阻止帯までの距離と含有培地による耐性測定値との関係：当所で日常検査に行われている被検材料を前述した直立拡撒用斜面培地および普通の SM 耐性用培地に接種し、孵卵器内で 2 日間静置後 SM 1,000  $\gamma$ /cc 0.5 cc を SM 液が培地面にふれないようにして試験管底に入れ、各週観察して 4 週目の発育阻止帯と管底からの距離を測定した。418 例の比較結果は SM 1  $\gamma$  感

受性菌との區別線は 6.2 cm, 10  $\gamma$  耐性菌との區別線は 4 cm, SM 100  $\gamma$  耐性菌との區別線は 2 cm となつて 4 段階の耐性區別ができて、以上 3 つの各耐性區別線を設定しえた。不完全耐性と完全耐性の區別は困難であつた。以上によつて結核菌の SM 耐性測定に直立拡撒法を利用する場合には、普通の小川斜面培地でも良好な結果が得られた。しかし対照培地陽性で SM 1,000  $\gamma$ /cc 0.5 cc を入れた方法では陰性となつたものが 2 例あつた。この例は目下検査中である。なお現在のところでは完全、不完全耐性の區別は困難である。判定期日を一応全例 4 週目としたが SM 拡撒が日を追つて異なるところから、判定期日の異なる場合の成績についてはなお検討中である。以上の点を考えに入れるならば 5 cc 分注 10 cm 小川斜面で直立拡撒法で SM 1,000  $\gamma$ /cc 0.5 で SM 耐性を測定するならば先に述べた耐性區別線を使用して日常検査としてその目的をはたすことができると考える。

〔追加・質問〕 小川政敏（国際東京）

1) SM の場合、平底試験管による 1957 年の報告と大体一致した結果を斜面でもえられたのは SM の分子量が大きいため濃度傾斜が大きく、斜面培地の厚さの変化による誤差が比較的少なく表現されるためではないか？したがつて INH, PAS のごとく分子量が小さいものでは培地の厚さによる誤差が大きくなるおそれが考えられるので検討を願いたい。2) 理論的には阻止帯の長さは液面から測定すべきである。3) 平底試験管の代りに管底から 10 cm の距離で試験管をまげただけで一定の厚さの培地を作製できるので現在検討中である。

〔回答〕

1) 管底から測定してよいと理論的に考えている。2) SM 以外には斜面ができないような論説だがそのことについては後で発展したい。

## 216. 結核菌の薬剤耐性判定期間の研究 村田彰（国療銀水園）

I. 研究目標：結核菌の耐性検査にさいしては、臨床的にはできるだけその結果が早く知りたいが、しかしながらまた一方では耐性の問題に関して研究する場合は、この結核菌が果して何  $\gamma$  の耐性菌であるかをできるだけ確実に知りたい場合が多い。たとえば 4 週間で判定した場合、10  $\gamma$  耐性と判定されたものが、6 週間で判定すると 100  $\gamma$  耐性である場合がよくある。それゆゑに耐性検査の結果を判定する場合、少なくとも小川培地を使用するときは、その判定期間の決定はきわめて重大な因子の 1 つであると思われるが、現在まで、ただ漫然と対照培地に発育完了の時期をもつて判定期間とする考えが多かつたようである。よつて私は、もつとも見落しの少なくなかつ合理的な判定期間を決定すべく以下実験を行つてきたので報告する。II. 研究方法：この研究は大体 3

つの方法からなる。すなわち 1) 3% 小川培地 (SM, PAS, INAH それぞれ 1 $\gamma$ , 10 $\gamma$ , 100 $\gamma$  含有) を用い、銀水園全患者の喀痰につき 159 例の直接法による耐性検査を実施し、以後 2 週間より 8 週間まで、毎週結核菌コロニーが増殖してゆく状況を観察した。このさい、同一培地で前週よりコロニー数の増加しているものまたは前週 1 $\gamma$  にしか発育していないのに今週は 10 $\gamma$  にも発育を示したようなものを、それぞれ前週より 1 件増加と計算し、その件数増加の有様をグラフに描いてみた。そうしてこのグラフの上昇がほぼ何週で一定するか、すなわち耐性検査にさいして培地上のコロニーは何週まで増加してゆくかをみた。2) 次に抗結核剤 (DHS M, PAS, INAH) の有効濃度が小川耐性培地中で 37°C の孵卵器中で何週間保持されているか、またその低下ありとすればどの程度であるかをみるために、ペーパークロマトグラフィーにより濃度の変動を窺ってみた。3) ペーパークロマトによる濃度の変動の状況と、実際に結核菌を耐性培地に培養したときの状況とが一致するか否かを知るために、小川耐性培地を孵卵器中に 1 週間毎に 1 組宛入れて 9 組に達したときいつせいに同一菌液 (九大より分譲された人型 F 株) 0.1 cc 宛を培養し、以後これらの培地の菌発育状況を週をおつて 9 週間まで観察し、薬剤の培地中における濃度低下を窺った。このさい 8 週間も孵卵器に保持した培地への菌発育能力など、培地の諸条件と結核菌の発育の状況など同時に検討し、できるだけ実験結果判定に間違のないよう心掛けた。III. 研究結果：1) SM, PAS, INAH 耐性培地とも、8 週間観察すれば発育すべきコロニーはほとんど発育する。すなわちこれを 12 週間と比較すれば、85 名中 SM 10 $\gamma$  培地で 1 件、PAS では 1 $\gamma$ , 10 $\gamma$ , 100 $\gamma$  培地にそれぞれ 1 件宛、INAH では 100 $\gamma$  培地に 1 件の増加があつた。しかしこれらの 1 件というのは、僅かにコロニーが 2~3 コ発育したにとどまり、耐性成績の判定に影響するようなものではなく、一応 8 週間で 100% 発育するとみて差支えないようである。2) 37°C 孵卵器内の小川培地中の DHS M は 8 週間ではほとんど濃度の低下はなく、あつても 15% 前後と思われる。INAH も問題にするような濃度の低下はみられなかつた。PAS では徐々に低下が起り 7 週間で 20%~30% 程度の低下がみられたが、PAS を混入した小川培地を液状のまま 37°C の孵卵器に保存したものでは 8 週間でも濃度の低下は全くみられなかつた。しかしなんらかの不明原因 (たとえば試験管の不潔など) で 7 週間に全く測定不能となるほどの低下をみたこともあつた。3) 耐性培地への培養にさいし人型 F 株の発育は SM 1 $\gamma$  耐性培地では、新しいものでも、8 週間孵卵器内に保存した後の培地でも結核菌の発育程度に大した差異はなく、SM 10 $\gamma$  培地では孵卵器内に永く保存し

た培地の方が発育が悪かつた。なお SM 100 $\gamma$  以上には 8 週間孵卵器内に保持した後の培地にも発育を全くみなかつた。PAS の場合では 6 週間および 7 週間孵卵器内に保存した培地に培養した菌の発育状況は、新たに調製した耐性培地にただちに培養した場合に比しかなり発育旺盛であつた。しかし 10 $\gamma$  培地では 37°C に 8 週間保つた培地と新しく調製した培地との間に、菌の発育状況にはほとんど変りはなく、100 $\gamma$  以上のものには 8 週間するも全く発育をみなかつた。次に INAH では 0.1 $\gamma$  という僅かな濃度は低下を示すが、1 $\gamma$  培地になると最早 8 週間するも発育がほとんどみられなかつた。すなわち、ごく僅かではあるが INAH の分解もあるように思われる。また孵卵器内に永らく保存された菌は発育が困難となつてくる。ゆえに試験管内濃度がある程度低下しても、一度発育抑制されて一定期間たつた菌は発育しがたいとも考えられる。IV. 総括：以上のことからして、小川培地による現在の 1, 10, 100 $\gamma$  という 10 倍段階の耐性検査では、臨床的に急ぐ場合は 6 週間で判定しても良いが、一般に 8 週間で判定する方が確実で見落しが無い。しかし、以上の検査にさいし試験管の清潔はとくに留意を要し、INAH のごときも異物質が少し付着しただけで 3 週間でほとんど検出不能になつた例があつた。また PAS についても不明の原因で 7 週目に測定不能となるような濃度低下をみるがあるので、臨床的に疑問のあるときは再検査をして耐性を確かめる必要がある。

#### 217. INH 耐性結核菌の試験管内における耐性の持続性について 小酒井望 (国病東一検査科)

〔研究目標〕INH 治療を受けた肺結核患者の喀痰中の結核菌の INH 耐性を測定するにあたり、直接法で耐性を測定する場合と間接法で測定する場合とでは耐性の値に相違が生じ、間接法の場合の方が耐性が低く現われることが多いことは、既に多くの人々によつて確かめられている。通常喀痰中には種々の耐性度の菌が混在しているのであるが、間接法の方がより低い値が出ることはこれら種々の耐性度の菌の混合したものを 1, 2 代継代培養することに原因があると考えなければならない。もちろん種々の耐性度の菌が混在しているにもかかわらず、直接法と間接法で値に差のない、すなわち継代培養行つても変化のない場合もある。そこでかかる継代培養による耐性の変化がいかなる機序によるかを検討した。〔研究方法および結果〕1. まず数例の INH 治療中の患者喀痰について、いかなる INH 耐性度の菌がいかなる割合に存するかを 3% 小川培地を用いて定量的に測定した。すなわち喀痰を 4% NaOH で 3~4 倍稀釈し、それを 4% NaOH で 10 倍稀釈をくり返し、その各稀釈段階をそれぞれ 0, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 $\gamma$ /cc の培地に接種し、37°C, 約 40 日後の各培地上の集落数

から、各濃度に耐性の菌の割合を算出した。そして喀痰の3~4倍稀釈を薬剤を含みぬ対照培地に接種して発育した集落を、なるべく多く掻き取り、それから約1 mg/ccの菌液を作り、その10倍稀釈をくり返し、薬剤含有1%小川培地を用いて喀痰の場合と同様に耐性分布をしらべた。そして次にこの菌液のもつとも濃厚なものを接種した対照培地の集落について再び菌液を作り、同じく耐性分布をしらべたことをくり返した。かくすることによって10  $\gamma$ /cc耐性菌、1  $\gamma$ /cc耐性菌の割合が継代1, 2代で急激に減少するか、あるいは比較的徐々に減少するのがみられた。2. 耐性菌と感受性菌を混合して継代培養すると、耐性菌の割合が減少することは既に知られている。そこで私はINH治療中の4例の患者の、喀痰中に混在するINH高耐性菌(10  $\gamma$ /cc耐性)と低耐性菌(1  $\gamma$ /cc感受性, 0.1  $\gamma$ /cc耐性)のそれぞれ約1 mg/cc菌液を作り、それを等量混合し、上記の方法で耐性分布を検査しながら継代した。その結果は2例では速やかに10  $\gamma$ /cc耐性菌の割合が減少し、数代で1%以下となった。しかし他の2例では10代以上継代しても10  $\gamma$ /cc耐性菌の割合は減少しなかつた。ところで高耐性菌の割合が減少した2例の高耐性菌は、いずれも10代以上継代したけれども耐性の低下は認められなかつた。すなわち耐性菌の割合の減少、つまり耐性の低下は、この2例では高耐性菌が低耐性菌と混在するためにみられる現象であつて、高耐性菌自体の耐性が不安定で耐性の低下がみられるわけではない。一般に10  $\gamma$ /cc以上の耐性菌は試験管内できわめて安定している。私は患者より得た10  $\gamma$ /cc耐性菌9株、100  $\gamma$ /cc耐性菌1株を、10代以上、長きは40代継代したけれども、全く耐性に变化はみられなかつた。3. 次にいわゆる中間耐性株(1~3  $\gamma$ /cc耐性菌)8株を継代し耐性の变化の有無をしらべた。すなわち10  $\gamma$ /cc耐性菌を有せず、1~3  $\gamma$ /cc耐性菌を有する患者喀痰の直接耐性測定に当つて、1または3  $\gamma$ /cc INH含有培地上に発育した集落を約50日後に多数掻き取り、あるいは孤立した集落を1コずつ採り、それを薬剤を含みぬ培地で増菌し、その耐性分布をしらべつつ数代継代培養を行つた。その結果はいずれの場合も1~3  $\gamma$ /cc耐性菌の割合は急激にあるいは徐々に減少し、2, 3代または4, 5代で大部分が0.1または0.3  $\gamma$ /cc耐性菌となつた。この結果からいわゆるINH中間耐性菌は、結核菌以外の病原細菌類のStreptomycin, ChloramphenicolまたはTetracycline中間耐性菌の耐性が不安定で、耐性低下、耐性の感受性復帰が起り易いごとく、同様に不安定であるといふ。しかしいずれのINH中間耐性菌も完全な感受性への復帰(0.1  $\gamma$ /cc感受性)はみられなかつた。〔結論〕以上の実験結果から、喀痰中結核菌の試験管内継代によるINH耐性低下は次の2つの機序が組合

わされて起ると考えられる。(1)高耐性菌(10  $\gamma$ /cc以上)はそれ自体安定であるが、これと感受性菌ないし低耐性菌が混在するために高耐性菌の割合が次第に減少し、その結果耐性低下となる。(2)中間耐性菌(1~3  $\gamma$ /cc耐性)は比較的不安定で、継代によつて耐性低下を起し易い。

〔質問〕 染谷四郎 (公衆衛生院)

INH耐性菌を排出する多数例の患者について経験があることと思うが、分離菌の耐性度の低下と長期間にわたる排出菌の耐性度の推移との間に同様の傾向がみられるか。

〔回答〕 INH高耐性菌と低耐性菌ないし感受性菌の混在している喀痰を分離培養し、それを継代すると高耐性菌の割合の減少する場合には、時期を異にしてその患者の痰を採取して検査しても、同一の現象のみみられる場合が多い。かかる例で高耐性菌と低耐性菌を別々に分離培養し混合して継代培養すると、やはり高耐性菌の割合の減少するのがみられた。

#### 218. 固型培地上の Peroxidase 呈色反応による人型結核菌の研究 第1報 INH耐性との関係 漆崎一朗・吉田清一・小川政敏 (国療東京)

〔緒言〕 INH耐性菌は一般に catalase (以下Cと略) 産生能が減弱することが知られC活性, 耐性, 毒力の間にはある程度の相関が認められている。しかし現在行われているC反応をもつてはC反応陽性の菌と陰性の菌が同一菌株に混在しているときもつとも重要な bacterial population を正しく分析することは困難である。われわれは peroxidase (以下Pと略) 反応を直接に固型培地である小川培地に培養された菌に実施することに成功しP陽性の黒褐色, P陰性の無色の菌集落を培地上に染めわけて比較的明瞭に bacterial population を決定し、さらに同一菌集落についてC, P反応を併わせ行い、臨床成績と本反応, 薬剤耐性との関係を追求した。〔方法〕被検菌としてH<sub>37</sub>Rv株および3%小川培地に喀痰より分離した結核菌株を用いた。peroxidase 反応。Tirunayanan & Vischerは結核菌を浮遊させて検しているが、われわれは培地面に直接pH 4.0の0.2モル acetate buffer 1 cc, 2%の catechol 1 cc, 市販の3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 1 ccを加え、混液が培地面を覆うように斜面に静置し室温(20°C)に放置し30分から1時間で判定する。陽性の菌集落は褐色から黒褐色に染まり、陰性はなんら着色しない。同時に5分以内でC反応を検することもできる。〔実験成績〕1. 基礎実験: 使用されたH<sub>37</sub>Rv株はP反応強陽性である。予め培地成分がP反応に関係ないことが確かめられた。このP反応はpH 3~4で強く呈色しpH 7~8で弱い。60°C 30分で破壊され5°C以下の低温で反応せず、室温で十分である。これに反しC反応は熱に若干強い。Cは5分から10分以内で最高に反応するが、Pは



5 分からはじまり 1 時間で十分な呈色を示し、24 時間後黒色の色調が強まる。しかし退色することはない。

2. 分離培養の成績：当所入院 255 名の喀痰が検査された。この 255 例を INH 耐性から感性、低耐性 (0.1  $\gamma$  ~ 0.25  $\gamma$  ずつ) 中等度 (0.5 ~ 1  $\gamma$  ずつ) 高度 (10  $\gamma$  ずつ以上) の群に分けて観察すると感性群では 63 例中 60 例 (95%) がほとんど P 陽性菌集落からなり、低耐性群では 56 例中 52% がほとんど P 陽性菌集落で、P 陽性陰性の混在する例が 26% に存する。中等度耐性群では P 陽性菌集落のみは 19% に減じ、P 陰性菌集落を混在するもの 36%、ほとんど P 陰性菌集落のみのもの 32% と増加し、高度耐性群では 50 例中 48 例 (96%) が P 陰性菌集落のみからなっている。耐性と P 反応結果と一致せぬ 9 例 (3.4%) 中 7 例は低耐性にかかわらずほとんど P 陰性菌集落からなり、臨床的にこれらは経過も長く、X 線影も複雑で INH を含む化学療法に効なく排菌増加している。高耐性で P 陽性菌集落を示す 2 例では INH 化学療法が不規則に 2 年間にわたり実施されていた。

3. 連続検査成績：150 名の喀痰が 6 カ月にわたり 2 回から 18 回観察され、併わせて耐性検査もなされた。毎回成績が耐性と一致し P 陽性陰性の変動のないものは感性 33 例、高耐性 28 例全例にみられ、低耐性では 39 例中 87% に、中等度耐性では 78% に変動がみられなかった。変動激しき 16 例中 11 例は中等耐性群に、5 例は低耐性群にみられ、これらはほとんど 2 コ以上の空洞を 1 側、多くは両側に有し乾酪巣も広く喀痰中の bacterial population が激しく変動しているものと考えられる。さらに耐性の著明に変化した 6 例では耐性上昇により P 陰性菌集落の著明な増加が、低下により P 陽性菌集落の増加が認められた。ほとんどの例で P 反応と C 反応は一致するが 11 例に不一致をみた。いずれも C 陽性、P 陰性であり中等耐性、高耐性のものにみられた。

4. 耐性培地の成績：INH 耐性培地で P 陰性菌は select される。INH 0.1  $\gamma$ /cc 培地では総例数の 34% に、1  $\gamma$ /cc 培地では 65% に、10  $\gamma$ /cc 培地では 96% に P 陰性菌集落が認められる。30  $\gamma$ /cc、100  $\gamma$ /cc 培地では P 陽性菌集落は認められない。S M、PAS 培地では P 反応との関係は証明されなかった。以上のことは直立拡散培地で P 陽性陰性の混在する場合 INH の濃度上昇につれ P 陰性のみ select されるのを再確認した。〔総括および結論〕培地上の個々の菌集落をとりあげ Warburg 法や発泡法により C 活性を計っても全体の意味づけはできない。培地面に発泡法を応用しても判定が困難で大体の見当をつけるに止まる。実際には培地の菌集落を 1 つ 1 つ染めわけることが望まれる。この点われわれの P 染色法は黒褐色で明瞭である。しかし P 反応の本態については現在

あまりよく知られていない。Turnayarun は peroxide の存在のもとに結核菌が catechol を brown compound に変えることを報告し、この反応が熱に弱く Pseudoperoxidase 反応のないことを述べ、純粋の C の結晶を用いて P 様反応の起らぬことを確かめている。そして結核菌の P 反応が INH の感受性と C より密な関係ありと強調している。われわれの 255 例の結果では感性群はほとんど陽性菌集落からなり、高耐性群では陰性菌集落からなる均一菌集落群であることを認めた。他方 0.1  $\gamma$ /cc の耐性に既に陰性菌集落がかなり認められ、耐性上昇につれ増加する。これらの P 陽性、陰性菌集落の混り方は種々で複雑である。この群では日々喀痰の bacterial population が大きく変動していると考えられる 16 例が認められた。耐性結果と P 反応の一致せぬ 9 例については、耐性発現以前の菌株の問題、Middlebrook のような INH 血中濃度の問題がある。これらは接種菌量による population の変動の問題とともに次回に報告したい。

#### 219. 病巣内結核菌の研究 望月孝二 (国療北海道第二・北大結研)

〔研究目標〕病巣内結核菌の生死問題解明の手掛りをうるため、S CM 液体培地を用いて以下の実験を行つた。

〔研究方法〕材料は切除肺病巣 97 例で、氷室に 24 ~ 48 時間凍結保存後、乳鉢で磨砕し、0.5% Albumin 水を加え乳剤とし以下の検索を行つた。塗抹染色：上記乳剤より数枚の塗抹標本を作り、Alexander 法 (A 法と略) により染色、菌形態により桿菌型、集束型、集合型、連珠型および顆粒型の 5 型に分類し、おのおのの菌数を算え菌型ごとに 100 視野平均菌数を求めた。なお一部材料に室橋の Malachitegreen-Fuchsin 染色法を実施した。培養方法：S CM による場合には、乳剤を Silicone-coated Slide に塗抹、Dubos 培地および Kirchner 培地に挿入して培養、週を追つて Slide 1 本ずつを取りだし A 法により染色、集落発生の有無、各菌型毎の菌数および菌増殖の様相、菌形態の変化を 12 週まで観察した。小川培地による場合には、乳剤を 0.5% Albumin 水で 2 ~ 3 回洗滌、あるいは洗滌することなく、その 0.1 cc ずつを 6 本の培地に接種し 5 ~ 6 カ月間観察し、液体培地による場合には 6 ~ 10 本の Dubos および Kirchner 培地に接種し、1 および 2 カ月後に、またそれ以後は隔月に培地 4 ~ 6 本について小川培地に還元培養し成績を判定して、6 ~ 8 カ月まで観察した。〔研究成績〕各培養法別菌陽性率を比較すると、小川培地 41.3%、液体培地 46.7%、S CM 34.5% であり S CM は他の方法に比しやや劣るが、小川培地、液体培地の間には有意の差はなかつた。なお Dubos 培地、Kirchner 培地の比較はまったく同率で優劣はなかつた。次に液体培地のみ陽性の 7 例および小川培地のみ陽性の 2 例に

ついて詳細に検討すると、液体培地のみ陽性 7 例中 1 カ月目陽性は 1 例もなく、4 カ月目陽性が 1 例、残り 6 例は総て 2 カ月目陽性であった。なお陽性例では 6 本の試験管全部に陽性なのは 1 例のみで、他は総て成績陰性の試験管を含んでいた。また小川培地のみ陽性の 2 例はともに 2 カ月目陽性で、それ以後の陽性は 97 例中 1 例もなかった。この場合も同様検査試験管全部に陽性のもはなく、集落数もきわめて少数であった。さらに上記 9 例の検鏡成績をみると菌陰性かまたは菌数の少ないものも多く、これらの被検材料は総て乾酪巣からえられたもので、変形菌のみのもか、変形菌が桿菌より圧倒的に多い材料ばかりであった。次に SCM により培養経過による各菌型別の菌数の消長より菌増殖の有無、菌形態の変化をみると、桿菌型は 46 例中 29 例 63.0%、集束型は 11 例中全例 100%、集合型は 27 例中 4 例 14.8%、連珠型は 51 例中 17.6% に増殖を認め、顆粒型では 16 例中 1 例も増殖を認めなかった。なお菌増殖の判定にさいしては、検鏡して明らかに集落発生を認めたもののみを増殖したものとした。各菌型の混合した材料では各菌型別に培養前と 12 週後の菌数を比較し、菌数が著明に減少し同時に集落の発生を認めた場合にその菌型に増殖のあつたものとした。これで見ると変形菌にも少数ではあるが増殖能力を有するものがあり、これらは総て空洞からの材料にみられ、桿菌と共存しているものばかりであった。変形菌のみを含む材料では 1 例も増殖を示さず、形態の変化も全く認められなかった。桿菌の中にも増殖しえなかつたものが 37.0% あり、これらの菌は増殖しえた桿菌とはその形態をやや異にし、多くはやや短桿状で辺縁不正、不均等な染色像を示した。次に室橋の Malachitegreen-Fuchsin 染色法では菌検出率は 50 例中 35 例 37.0% で、A 法に比しやや劣る成績であった。この染色法によつて青染する菌の 1 材料中に占める比率は、A 法による桿菌の同材料中に占める比率とも、また培養成績とも必ずしも一致せずこの成績の不一致はとくに乾酪巣に著明であった。〔総括〕1) 培養別菌陽性率は、液体培地 46.7%、小川培地 41.3% で、有意の差はなかつた。2) 液体培地のみ陽性 7 例および小川培地のみ陽性 2 例は総て変形菌の多い材料よりのもので、いずれも培養に 2 カ月以上を要し、これら菌は相当生活力の減弱しているものと思われる。3) 桿菌は増殖力を有しているものが多いが、変形菌の大部分は今回用いた培養に関する限り、増殖能力を失っているが、一部には増殖しうるものもあつた。4) 室橋の Malachitegreen-Fuchsin 染色法による青染菌数と桿菌数および培養成績とは必ずしも一致したとはいえず、この不一致は乾酪巣に著明であつた。このことは乾酪巣中に高率に認められる変形菌には、増殖能力を失つてはいるが、なお高重合 DNA を有し、上記室橋の染

色法により青染する菌が相当数あるためと思われる。〔

追加〕 浜野三吾 (国療村松晴嵐荘)

私も手術により切除した病巣中の結核菌について Malachitegreen-Fuchsin 染色法を試みたのでその成績を報告する。検査数は 280 例 496 病巣である。成績はこの染色法で緑に染まる菌が認められた 124 例では 60% が培養陽性である。緑に染まる菌が陰性のもものでは 19% が培養陽性であるが、塗抹陰性のもも 13% が培養陽性で両者の間には有意の差はない。次に空洞と被包巣を比較すると空洞では染色陽性と培養陽性がほぼ一致するが被包巣では培養陽性が低い。また培養コロニー数でも被包巣は少ない。これは空洞と被包巣では菌型も異なり被包巣では緑に染まる菌数も少なく、紅に染まる菌との比率も低いことに関係していると思われる。次に染色陰性で培養陽性の場合には菌数の少ない場合に多く、したがつて染色しうる菌数の少ない例では誤差が多いようである。以上のごとく本染色法を病巣内結核菌検索に応用した場合には緑に染まる菌が多量に存在する場合には信頼度が高いといえる。

〔追加〕 室橋豊穂 (予研)

少数例ながら、われわれも切除肺病巣内結核菌に対し Malachitegreen-Fuchsin 染色を施し、同様な成績をえている。ことに被包巣内の菌では緑にそまりながら発育しえない場合が相当ある。集落を生ずるためには緑にそまらざる桿菌の存在が必要であるように思う。緑にそまらなごらいわゆる顆粒状のものは発育しがたい。このことは、凡てではないとしても、現在の培養条件では recover させない菌のあることを示唆するものかもしれない。

220. 細菌の Catalase 活性に対する Isoniazid の作用について 平野清寿・大友信也・石守金良・牛飼俊博 (鹿児島大細菌)

1) BCG, H<sub>37</sub>Rv 等の一部の抗酸性菌の Catalase 活性が INAH の存在で抑制せられることについてはすでに Aronson et al, 酒井, 中野らの報告がある。著者らは広く各種の抗酸性菌と非抗酸性菌についてその Catalase 活性に対する INAH の抑制いかんを比較検討した。実験方法: 抗酸性菌はグリセリン・アピオン液面菌苔 (病原性のもは 30~40 日, 非病原性のもは 5~7 日培養), 非抗酸性菌は寒天平板表面培養 (24 時間培養) より洗滌菌浮遊液を作り, Warburg 装置を用いて菌液 1.0 ml, 磷酸緩衝液 1.0 ml, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.5 ml, および水または INAH 溶液 0.5 ml (計 3.0 ml) の反応系について H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 分解による O<sub>2</sub> 発生とこれに及ぼす INAH の影響を manometric に測定した。INAH は H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加前 30 分に菌に加え、反応系の終末濃度で 200 および 1,000  $\gamma$ /ml, 菌量は原則として 10 mg (湿菌), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> は 0.2% の 0.5 ml を用いた。実験結果: (a) H<sub>37</sub>Rv, 人 F, 竹尾 (感性原株, INAH 耐性株, なら

びに教室分離の Benzoate 酸化能喪失の耐性株), および非病原性の ranae, timothy, 鬱調 S, B<sub>1</sub>O<sub>1</sub>, 尿 S, 607 (INAH 感性ならびに耐性株) 等の抗酸性菌ではいずれも Catalase 活性が INAH 添加で著明に抑制せられる。(b) 他方非抗酸性の E. coli (58, B), Sal. paratyphi B, Sh. flexneri (II), Ps. aeruginosa, B. subtilis, S. aureus, yeast (B<sub>1</sub>) 等の非抗酸性菌では Catalase 活性が同一条件下で全く抑制せられない。

(c) しかし抗酸性菌でもその一部 (smegma, 木戸黄) では INAH による抑制が軽微あるいは陰性であり, 非抗酸性菌でも一部の菌 (Sal. typhi, Sh. flexneri Arai) では抑制が顕著であつた。すなわち一部の例外を除き概括して抗酸性菌の Catalase 活性は INAH-sensitive, 非抗酸性菌のそれは INAH-insensitive といえる。2) INAH-sensitive な抗酸性菌として竹尾株 (ならびにその INAH 耐性株), INAH-insensitive な非抗酸性菌として大腸菌 No. 58 株を選び, Catalase 活性の測定時における菌と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の量的関係が菌の Catalase 活性のあらわれ, およびこれに対する薬剤の影響にいかん影響するかを検討した。実験方法: 前項と同様の培養菌について前項と同一の反応系で manometric な測定によつたが, 菌量あるいは H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 量を種々変化させてその組合せによる菌の Catalase 活性 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 消費) とこれに対する INAH の影響を広く観察した。実験結果: (a) 大腸菌 10 mg, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.2% の 0.5 ml (28 μM) では菌は H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 全量を急速に分解するが, これに対し INAH 1,000 γ/ml は全く抑制を示さない。しかし同一の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 量に対し菌量を漸減すると INAH による抑制があらわれ, 1 mg では INAH 200 γ によつてかなり著明な O<sub>2</sub> 発生 rate の抑制がみられる。また竹尾菌においても INAH 抑制の度合は菌量に比例し, 菌量 10 mg で著明である (前項) が菌量を 5 mg, 2 mg と減ざると抑制は一層顕著になり菌量を 25 mg, 50 mg とますと抑制が軽減し 50 mg では (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> は 0.2% の 0.5 ml) INAH 1,000 γ でもほとんど抑制せられない。

(b) INAH 耐性菌では同一条件で INAH の抑制が感性菌よりも著明であり, 教室分離の耐性菌 (Benzoate 酸化能欠如) では抑制が感性菌よりもより軽微であるが前者では Catalase 活性が著しく弱く後者では活性が強いことが考慮せられねばならない (著者らは KMnO<sub>4</sub> 滴定法で耐性菌は感性菌の 1/3, 教室分離の耐性菌は感性菌の 10 倍の Catalase という値をえている)。(c) したがつて菌の Catalase 活性を同一にして同一基質量分解時における INAH の抑制を比較することが望ましい。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 15 μM に対しては大腸菌の 0.6 mg と竹尾菌の 5 mg で, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 28 μM に対しては大腸菌の 1 mg と竹尾菌の 10 mg で O<sub>2</sub> 発生 rate, extent がほぼ同一のカーブを画くので両者の Catalase 活性の強さ

(H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> の菌膜透過性を含めて) はほぼ 8 : 1 と考えられる。両菌菌量をこの比率にとつて H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.2~0.08% (の 0.5 ml) に対する catalatic な分解に及ぼす INAH の影響を比較すると竹尾菌では大腸菌よりも著大な INAH の抑制が認められる。3) 大腸菌と竹尾菌の Catalase 活性に及ぼす INAH の影響をより精密に比較するために両菌より Catalase を抽出精製して, 両菌酵素液の活性に対する INAH の影響を, 両酵素液の各種濃度にわたつて比較した。実験方法: 大腸菌, 竹尾菌およびその耐性菌の前項と同一培養菌より Sarkar & Sumner 法で Catalase を抽出精製したが精製は Ca<sub>3</sub>(PO<sub>4</sub>)<sub>2</sub> ゲルより溶出して塩析までにとどめ結晶化にいたらない。竹尾菌とその耐性菌では平行して操作を行い同一菌量より出発して同一稀釈を行つたものを酵素原液とした (したがつてその Catalase 活性は菌の活性に比例) が大腸菌では操作は別菌に行い出発菌量に対する稀釈度は竹尾菌と比較できない。酵素液の 2, 10, 100…倍稀釈の 1.0 ml と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 0.2% の 0.5 ml による H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 分解, およびこれに及ぼす INAH 200, 1,000 γ/ml の影響を第 1 項と同一の方法で測定した。実験結果: (a) 大腸菌, 竹尾菌, 耐性菌 3 菌の酵素液はそれぞれの 10 倍稀釈で 270, 138, 44 μl の O<sub>2</sub> 発生 (いずれも H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 全量を消費しない) があつて活性の比は 6 : 3 : 1 (実験方法でのべた通り竹尾菌と耐性菌の 3 : 1 は菌の Catalase 活性の比を反映する)。(b) 大腸菌酵素液ではその 2~50 倍稀釈で INAH 1,000 γ による抑制を全く認めないが竹尾菌 (および耐性菌) では 2~10 倍稀釈で 200 γ による抑制が明瞭に認められる。また大腸菌と竹尾菌の両酵素液の共存系における INAH の抑制は竹尾菌酵素液単独の場合と変わらない (抽出液における夾雑物による影響は除外できる)。結論: 以上 1) ~3) の諸実験より INAH は概括して抗酸性菌の Catalase 活性を特異的に抑制する。菌とくに菌浮遊液の Catalase に対する薬剤の影響を比較する場合には菌 (酵素) と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (基質) の量的関係に対する顧慮が必要であるがその顧慮のもとに比較しても, 少なくとも大腸菌と竹尾菌では, 抗酸性菌竹尾菌において INAH の抑制が強い。さらに両菌より Catalase を抽出精製したものについてみると INAH は竹尾菌抽出液の活性を特異的に抑制する。

〔質問〕 庄司宏 (阪大微研竹尾結研)

1) H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> を添加する前, INH と菌との Preincubation の差によつて INH による Catalase 活性阻害度の相違はないであろうか。われわれは Preincubation time が長いほど阻害が強いことを経験している。2) 鳥型竹尾株から分離された INH 耐性鹿兒島株の Catalase 活性が親株より増強していることをわれわれも経験した。この点に関してなにか考察はないであろうか。

〔回答〕 平野清寿

- 1) INH と H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加の時間的關係については、予備的に検討したが同時添加、30 分、60 分前添加 (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 添加前に INH を) で抑制に差異を認めない。
- 2) 竹尾旧 R における Catalase 活性の亢上と本菌の他性状 (たとえば benzoic acid 酸化能の喪失) との関連については判らない。

**221. Mycobacteria の抗原構造に関する研究 (第 1 報) 人型菌 H<sub>2</sub>, 仲野株, 牛型菌 Ravenel, BCG 予研株, 鳥型菌鳥 F 株, および非病原性抗酸菌 Grass bacillus, M. Phlei の抗原構造について 澄川栄一郎 (北大結研細菌)**

従来の抗酸菌分類は主として、各 strain の origin, 病原性、培養上その他の生物学的性状に従って行われたもので、血清学的な receptor analysis に基いてなされたものでなく、したがって各菌株の抗原構造に関しては、これまでほとんどなんにも知られていない。演者は Ouchterlony の寒天内拡散法による沈降反応によつて Mycobacteria の分類を行おうと企て以下の実験を行った。〔実験材料および実験方法〕 使用菌株は人型菌 H<sub>2</sub>, 仲野株, 牛型菌 Ravenel, BCG 予研株, 鳥型菌鳥 F 株, および非病原性抗酸菌 Grass bacillus, M. Phlei の 7 菌株である。抗原はこれら 7 菌株をソートン培地に 12 週間以上、平均 16 週間培養した培養非加熱濾液を使用した。抗血清は各菌株死菌で型のごとく免疫した家兎血清で沈降反応 16~64 倍まで陽性のものを使用した。寒天は最終濃度を 1.2% に調製した。吸収方法は上記寒天をシャーレに流して 6 コの basin (溜り池) を作り、この各 basin に適当量の抗原を注入して拡散せしめ寒天層中をあらかじめ抗原過剰状態にする。この吸収方法は寒天内拡散反応では抗原濃度の濃いものほど precipitate band は抗体 basin の近くに現われるという理論を利用して吸収すべき band を抗体 basin 内に追いやつたものである。〔実験成績〕 7 菌株で免疫した免疫血清になんの吸収操作も行わずにこれら 7 菌株の非加熱濾液と寒天拡散反応を行つてみると、どの抗血清に対しても各種濾液は band の形成をみた。このことは 7 種の非加熱濾液がそれぞれ共通抗原をもっていることを意味する。そこでこの抗原を演者はローマ数字で抗原 I と名づけた。次に免疫に使用した菌株と同一の非加熱濾液で抗血清を吸収して前同様寒天内拡散反応を行つてみると総て band の形成はみなかつた。すなわち抗体は完全に引き切れてこれら濾液抗原は交叉吸収試験を行うに必要な条件を有しているものであることがわかつた。第 3 の実験として 7 菌株の免疫血清のおのおのを任意の他株抗原をもつて吸収したあらゆる組合せを作りおのおのについて前同様の交叉的沈降反応を観察した。これには全部で 42 通りの組合せがあり、まず Phlei 抗

血清を BCG 濾液で吸収して 7 種濾液と寒天拡散反応を行つてみると、Phlei, Grass, 鳥 F 濾液との間には band の形成をみるも他 4 種濾液との間には band の形成をみなかつた。逆に BCG 抗血清を Phlei 濾液で吸収して 7 種濾液と同様反応を行つてみると BCG, Ravenel, 仲野, H<sub>2</sub> の間には band の形成をみるも他 3 種の濾液の間には band の形成をみなかつた。このことは Phlei, Grass, 鳥 F と BCG, Ravenel, 仲野, H<sub>2</sub> とはそれぞれ別の抗原をもっていることになる。そこで前 3 者のもつている抗原を V, 後 4 者のもつている抗原を III とした。また他の組合せからして Phlei, Grass のみが独自に有する抗原 II, BCG, Ravenel のみがある抗原 IV のあることがわかつた。以上の成績からして本実験に関する限り、被検 7 菌株の抗原構造は次のごとくである。H<sub>2</sub> 株 = I, III; 仲野株 = I, III; BCG 予研株 = I, III, IV; Ravenel 株 = I, III, IV; 鳥 F 株 = I, V; M. Phlei = I, II, V; Grass bacillus = I, II, V。なお部分抗原をローマ数字であらわしたのは実験の説明を容易にするため、便宜上用いたもので、今後の実験の進展に伴い取捨整理統一してゆきたいと考えている。

**222. 結核菌ファージの研究 (第 3 報) 武谷健二・吉村哲也・山村賢治 (九大細菌) 瀬川二郎・古川和宏 (国療福岡)**

われわれは結核菌に対するファージの分離に成功し、しかも分離ファージのあるものは従来報告をみない広い溶菌域をもつことを昨年総会において報告し、さらに電子顕微鏡を中心とした形態および増殖機構の研究については本年の細菌学会に報告した。今回は主として分離ファージの生物学的性状についてのべる。1. 分離ファージの異なる分類：分離されたファージは A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>4</sub>, A<sub>5</sub>, A<sub>6</sub>, A<sub>7</sub>, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub> の 12 種であるが、主として A, B 群のファージについて検討した。A<sub>5</sub> を除き A, B 群のファージ総てに感受性をもつ 607 菌を用いてファージ耐性株をそれぞれ作つたのち、交叉耐性試験を行つた結果、B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> は互に近縁であつて A 群の他のものはそれぞれ独立の性質をもつことが判つた。この点をさらに明らかにするために、抗 B<sub>1</sub> ファージ血清を作製して各ファージに対する中和作用を調べたところ、B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, B<sub>3</sub> は全く同一の血清学的性質をもち、A<sub>2</sub> はこれによく類似し、A<sub>3</sub> もやや近縁であるが他のファージはこれと全く独立の血清学的特異性をもつことが明らかになつた。また B 群のファージは Froman の分離した D<sub>28</sub>, D<sub>29</sub>, D<sub>32</sub>, D<sub>34</sub> の各ファージとも血清学的に明らかに相違していた。2. 薬剤耐性とファージ感受性との関係：結核患者から分離された SM, INH, PAS のいずれかまたは二重耐性の菌株 18 株について各ファージ

に対する感受性を調べたところ、保存菌株との間にとくに感受性に相違を認めることができなかつた。3. 毒力とファージ感受性との関係：H<sub>37</sub>Rv 株と H<sub>37</sub>Ra 株の間には各ファージに対する感受性に相違を認めないが、阪大竹尾研から分与された今村 No. 1~No. 8 の毒力株と弱毒株の間には明らかに感受性に差が認められた。すなわち、弱毒株は毒力株にくらべて一般にファージ感受性が弱く、とくに A<sub>2</sub> ファージに対する感受性の差が著しかつた。一方、毒力株と弱毒株との集落の性状を観察すると、毒力株は典型的な R 型集落を示すのに反して、弱毒株では集落の性状は S 型にやや傾き、Spread した形を示す。したがつて、H<sub>37</sub> 株における成績と考え併わせて今村毒力および弱毒株におけるファージ感受性の相違は毒力そのものによるというよりも、集落性状の変化に関係しているものと考えている。4. 溶原性の問題：抗酸性菌にも溶原性菌が自然界に存在するものか、否かを知るために約 30 株の抗酸性菌について、各株の培養濃液について各株菌を指示菌としてファージの検出を試みたが、すべて陰性であつた。一方、607 菌の各ファージ耐性株のあるものは、継代培養濃液中に常に一定の割合にファージを含有する事実を見出したのでこれらの株が溶原性となつたものか否かを検討した。このような態度を示すのは A<sub>2</sub>, A<sub>4</sub>, D<sub>32</sub> に対する耐性菌であるが、これらはファージの吸着を阻止する Tween を含む Dubos 培地で 10 代継代しても常に一定量のファージを放出し、しかも抗ファージ血清で処理したのち、分離培養を行い単個集落から Dubos 培地に継代したのも同様に一定量のファージを放出することから、溶原性となつたものと考えて誤りないであろう。すなわち、保存菌株中から溶原性菌を検出することはできなかつたが、人工的に溶原性菌をつくることに成功した。5. トリ型結核菌のファージ感受性：トリ型結核菌とされている菌株中、R 型変異株はファージ感受性が高いが、典型的な S 型集落を示すトリ型菌株は感受性が弱く、高濃度のファージ液によつて僅かに溶菌帶らしきものを認めるにすぎない。これは真の溶菌を示すものではなく、ファージ吸着による発育阻止を示すものと考えられる。6. 非病原性抗酸性菌のファージによる分類：分離ファージ中 A<sub>5</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>7</sub> および B<sub>1</sub> の 4 種のファージを用いて教室保存菌株 59 株の分類を試みた。A<sub>5</sub> にとけるもの (I) 6 株、A<sub>5</sub> にとけず A<sub>3</sub> にとけるもの (II) 10 株、A<sub>5</sub>, A<sub>3</sub> にとけず A<sub>7</sub> にとけるもの (III) 3 株、A<sub>5</sub>, A<sub>3</sub>, A<sub>7</sub> にとけず B<sub>1</sub> のみにとけるもの (IV) 19 株、いずれのファージにもとけないもの (V) 21 株の 5 型に一応分類した。現在までのところ他の生物学的性状とファージによる分類の間には関係は認められない。これは暫定的の分類であつて今後さらに検討、改良したいと考えている。7. 患者より分離された結核菌の

ファージ感受性：167 株について A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub>, B<sub>1</sub>, C<sub>3</sub> に対する感受性を検討した。B<sub>1</sub> および A<sub>2</sub> には大部分の株が溶菌され、A<sub>3</sub> および C<sub>3</sub> に溶菌されるものは少なく、ファージによる分類は困難であつて、ファージによる typing の問題はさらに検討を要すると考えられる。同一患者から時期を異にして分離された菌のファージ感受性は大部分のものにおいては同一であつた。

〔質問〕 工藤祐是 (結核予防会結研)

1. 本論からそれるがファージテールの珠数状を示すのは人工産物ではないか。われわれもしばしば経験している。2. 実験の都度溶菌スペクトルの変動はないか。単一ファージであるかどうかの証明はいかに。ファージ量の多少によると思われるが、われわれは溶菌スペクトルがしばしば変動し、判別に苦しんでいる。

〔回答〕 武谷健二

1. 人工産物か本来の構造を示すものか、現在の段階では確言できない。2. 技術に習熟すれば変動は少なくなる。単一ブラックから増強し、時々ブラック形態を調べ、かつ電子顕微鏡的にも検討しているから単一ファージと考えてよいであろう。

## 223. 結核菌 Cell Wall の研究 (2) BCG Cell Wall の分離およびその化学的性状 小谷尙三・北浦敏行・平野貞治・乾聖氏 (奈良医大細菌)

Bacterial cell wall の分離、精製、その性状についての Salton, Cummins らの研究、lysozyme の cell wall 分解作用を利用して作られた protoplast をめぐる Weibull, McQuillen らの研究に先導されて、細菌の免疫学的性状、生理機能等をその構造単位と対応させて考究する研究分野が次第に発展しつつある。演者らはこのような新しい研究方法をいまだ不明の点の甚だ多い結核菌ないし結核症の諸問題の解明に利用しようと考え、現在(1)結核菌 cell wall の分離精製、その化学的、免疫学的性状の解明、(2)その作用において B. megaterium における lysozyme と相同な、結核菌 cell wall 溶解性因子の探索を目標に研究を進めている。後者については、既にさる 4 月の日本細菌学会 総会 (第 31 回日本細菌学会演説要旨、演題 99 番参照) で報告したので、本学会では前者につき、取り扱いの容易な BCG について現在までに明らかにした成績を述べることにする。(1) BCG cell wall の分画：出発材料としては Sauton 培地 9~12 日間培養の BCG をドライアイス箱に保存したものを使用した。使用に臨んで融解した菌体約 2 g (湿菌量) ずつを 10 ml の 1/15 モルの磷酸緩衝液 (pH=7.8) に浮遊させ、Raytheon の 9 Kc magnetostriuctive oscillator で菌体を破碎する。菌破碎液を低速遠沈して破壊を免れた菌体を除き、上液を 4,200 g 60 分間遠沈する。沈渣を結晶トリプシンで処理後、緩衝液で 1 回、蒸溜水で 3 回以上洗滌して cell wall 画分を集め、

凍結乾燥して保存する。上述のようにして cell wall を分画するにあたり、一般細菌の場合と違って、演者らがつもつとも困難したのは、破壊を免れた菌体、cell wall のいずれも疎水性で凝集しやすく、両者を能率よく遠沈分別することがなかなか難しい点であつた。種々の条件を吟味した結果、化学的実験用には菌破碎の条件を oscillator の出力電圧 75 V、30 分とし、330 g 20 分間 3 回遠沈して菌体を除く (cell wall I)、免疫・生物学的実験の目的には電圧を 125 V にあげ、40~60 分間破碎を行い、900 g で遠沈する (cell wall II) というように、実験目的によつて 2 種の条件を使い分けるのがもつとも得策であるという結論に達した。cell wall I の収量は使用した BCG 乾燥菌量の平均 11%、II のそれは前者の  $\frac{1}{2}$  以下で平均 5% であつた。(2) BCG cell wall の電顕像：cell wall I はその有形成分のほとんどすべてが、直接倍率 2 万倍ではまず無構造の膜様構造物よりなり、顆粒その他原形質成分の残存混入も無視できる程度である。cell wall II は細片化して、一見 cell wall かどうかの判別にも苦しむほどである。しかしその化学的性状は I、II の両者間に大差なく、また抗酸菌の混入率は cell wall I は 0.8~3.0、II は 0.03~0.06 と後者が遥かにすぐれている (抗酸菌混入率は、検体の一定容量を一定面積に塗り広げ、Ziehl-Neelsen 法で染色を行い、乾燥重量既知の生菌浮遊液から同様にして作った標本と比較し、計算によつて求めた)。(3) BCG cell wall の化学的性状：cell wall I について行つた化学的検索の結果を総括すると、もつとも特徴的なのはその脂質含量がこの菌種の cell wall にくらべ圧倒的に高く、Anderson, Lederer の法ではアルコール・エーテル可溶性成分 17.2% (アセトン可溶性脂肪 2.8%、磷脂質 4.7%、蠟 A 7.9%)、クロロホルム可溶性脂質 21.4%、結合脂質 23.7% で、合計 62.3% に達する。なお全菌、90,000 g 60 分間遠沈上清の細胞、核質 (仮称) について、対照の目的で行つた脂質分析の結果と cell wall のそれとを比較した結果、蠟質、磷脂質はその大部分が cell wall に局在して存在していることが判つた。アセトン可溶性脂質には、このような傾向はみられない。なお 12,000 g の上清で 90,000 g で沈澱する顆粒画分も脂質に富み、cell wall の約半量近くに達する。総 N 量は 2.9%、濾紙クロマトグラフィーによつてグルタミン酸、アラニン、meso 型の  $\alpha, \epsilon$ -ジアミノピメリン酸が証明された。還元糖量は 27.2%、構成糖質としてはガラクトース、アラビノース、それに加えて少量のおそらくはフコースが存在する。アラビノース、メチルペントースは cell wall の構成成分としては比較的分布が限られた成分で、しらべられた範囲内では、前者は *Corynebacteria*、*Nocardia* に、後者はラムノースが *Streptococcus*、*Salm. pullorum*

に証明されているのみで、フコースはもしその存在が確認されれば *Mycobacteria* に特異な成分ということがができる。なおヘキソザミンの含量は 3.9% で他のグラム陽性菌のそれにくらべて低い。グルコースが証明されないこととともに BCG cell wall が lysozyme に対して比較的抵抗性であることと考え併わせ興味がある。総 P 量は 0.37%、Ogur-Rosen 法による分析の結果では PNA、DNA ともに証明されない。以上要するに BCG cell wall は結合脂質と今後検索する予定の非脂質性物質とよりなる frame-work の網目に、多量の蠟質と少量の磷脂質とが埋りこんだ強剛な膜様構造物であろうと想像される。その macromolecular なレベルでの構造については、昨年分離した BCG cell wall 溶解土壌菌の活性因子の分離をまつて、さらに解析する予定である。なお cell wall の免疫・生物学的性状 (たとえば感染防禦抗原性、アレルギー性、毒性ないし毒力因子としての役割等) については、抗酸菌の混入がほとんど無視できる cell wall II を利用し、さらに BCG 全菌を使用する適当な対照を置きつつ、今後検討を加えたいと考えている。

〔質問〕 鈴木淳二 (東北大抗研)

cell wall のトリプシン処理の条件をもう少し詳しく説明願いたい。

〔回答〕 北浦敏行

菌体破碎液から破壊を免れた菌体を低速遠沈で除いた上液を一たん 4,200 g 60 分間遠沈して沈澱を集める。出発材料 2 g (無菌量) に対し 1/15 モル磷酸緩衝液 (pH = 7.8) 10 ml を加えて optical density をはかり、OD 10 あたり、10 ml の緩衝液に溶かした 1 mg の結晶トリプシン (持田製薬製トリプシン) を加え、37°C で 1~2 時間液化する。

〔質問〕 谷淳吉 (国療刀根山病)

1) “細胞核質”といわれた画分はどの程度で沈澱するものか? 2) 顆粒画分中に DNA はどの位の割合で見出されるか? DNA が特異的に濃縮した画分が分離できるかどうかということは非常に重要なことと思うので、以上 2 点について問う。

〔回答〕 小谷尙三

(1) 細胞核質とは 90,000 g 遠沈上清を凍結乾燥したものを仮に名付けたものである。(2) 顆粒画分の核酸の分析はいまだ行っていない。

224. 結核菌の浮遊液における集合離散の形式と溶媒の理化学的変化との関係について 山中太木・佐々木茂雄 (阪医大微生物)

I. 研究目標：結核菌の病原性、ツベルクリン産生能の形態生理学的解明を目標として精細なる追及を続行中であつて今回の報告はその一部分を成す新発見である。  
II. 研究方法：クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、

乳酸、酪酸、磷酸、塩酸、硫酸、その他硫酸鉄（第1塩および第2塩）等を  $10^{-1}M$  ないし  $10^{-5}M$  濃度として容器に取り、人型結核菌（対照としてその他 BCG、鳥型結核菌、炭疽菌、野兔病菌、チフス菌等を用いる）の蒸留水浮游液  $50\text{ mg/ml}$ （平等懸混液）をそれぞれ均一に1滴ずつ滴下してみると一定濃度以上の溶液においては結核菌は滴状集塊を形成してしかも液の表面にレンズ状を成して上浮する（これをわれわれは A 型状態と呼ぶ）。次の一定濃度、たとえばクエン酸の場合には  $10^{-3}M$  沈下性となり境界の明確なる円形集合状態をなす（これを B 型状態と呼ぶ）。さらにクエン酸の場合には  $10^{-5}M$  以下では沈澱性で境界不明瞭の拡散状態（これを C 型状態と呼ぶ）をきたすことを認めた。これが理由と機序の解明をなすために各種溶液の粘度測定をスタラゲメトリーにより、表面張力をツェヌイ氏法により、その他水素イオン濃度、比重、イオン強度、泡沫寿命の測定等を行つた。III. 実験結果：各種の測定を精細に反復実験してそれぞれの数字を挙げえて多くの表を作製することができた。しかして各種項目にわたつた変化の総合的な解析から、本現象の発現する機序の中で水素イオン濃度の影響がもつとも重要である点を指摘することができ、結局その等電位点を中心とする従来細菌学上にしばしば観察されているいわゆる酸凝集反応の範疇においてその主因が考案せられる概念を得たが、ただ他の菌種と異なつて凝集塊の浮上現象（A 型状態）の解析は菌集団内部引力の増強に従つて結果した比重の差が結核菌という脂質含有量の異なる点から著しく強調されて起ることで説明される。いうまでもなく凝集発現は親水状態から疎水状態への界面膠質変化が重要な意義を有し、塩類イオンの存在がこれを促進し、表面張力の低下によつても促進的傾向を示すものであるが上記の A 型状態はもつとも表面張力低下した状態にあるが、B 型状態と C 型状態の間には確然たる差異を示さない場合がしばしば証明された。また粘度の差異は A 型、B 型、C 型状態の間にあまり著しい差は認められないが大体は A、B、C の順位に高い。また上述したクエン酸の例に反して硫酸鉄の場合には  $Fe^{++}$  塩である第1鉄塩は  $10^{-1}M$  ないし  $10^{-5}M$  の間全く C 型状態のみを発現するに対して、第2鉄塩  $Fe^{+++}$  は  $10^{-1}M$  ないし  $10^{-3}M$  の間には A 型状態を呈し、 $10^{-5}M$  では B 型状態を示しているがそれは概略水素イオン濃度の関係からの解析ができるが嚴格に他の溶液の場合と対比して考えると一定程度はいわゆるキレート効果も働いているものと推測される。IV. 総括：われわれは結核菌のツベルクリン産生の生態学的解析を生物化学的に、また理化学的に追及している途上において、一定の水素イオン濃度、表面張力、粘度、比重、イオン強度、泡の寿命の変化等の面から解析して、とくに結核菌の等電位点附近におい

て菌の集団凝結浮上現象が現われることを新しく指摘することができた。かかる結核菌の特異なる理化学的反応は本菌の生理学的認識の上に重要であつて、多少は理論的飛躍もあるが生体細胞内における菌の登状集団の形成やあるいはまた Cord Growth の範疇において従来考えられきたつた旧い概念のほかに1つの新しい解説の場を提供するものではなからうか。

〔質問〕 山本正彦（名大日比野内科）

この問題を今後どのように進められるつもりか、つまりこの問題のもつている生物学的な意味はなにか。

〔回答〕 佐々木茂雄

クエン酸その他の溶液の物理的性質とそれらの溶液上に滴下した結核菌の呈する形状との関係を通じて、溶液の物理性が結核菌の代謝、その他にどのような影響を与えるかを研究するのがその目的である。

## 225. 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3報 有毒結核菌死菌体の顆粒画分 (R/29) の生物学的活性について 三木勝治・加藤允彦・松永清輝（医療刀根山病）山村雄一（九大医化学）

(1)研究目標。ハツカネズミの静脈内あるいは腹腔内に有毒結核菌  $H_{37}Rv$  株の加熱死菌を反復注射することによつて、無毒株  $H_{37}Ra$  生菌のハツカネズミ体内における生存増殖経過が有毒菌株のそれに近似してくることをみると第32回日本結核病学会総会において報告した。そこで今回はこの現象が結核菌の有毒菌株の死菌体と無毒菌株の生菌との間に特異的にみとめられる現象か否か、また有毒結核菌の死菌体のどのような菌体画分がこの現象に関与しているかという点を明らかにし、結核菌の宿主体内における初期増殖に関与する因子を解明することを目的とした。(2)研究方法。実験動物：生後6週体重15g前後のNa-2系およびdd系ハツカネズミ（雄性動物）を使用した。感染：無毒結核菌  $H_{37}Ra$  株の Sauton 培地2週間培養菌から生理的食塩水浮游均等菌液をつくりハツカネズミの尾静脈に接種した。接種菌液にふくまれる生菌単位数は階段稀釈菌液を1%  $KH_2PO_4$  小川培地に接種し  $37^{\circ}C$  で4週間培養後算定した。死菌体菌液の注入：死菌体菌液の作製には有毒結核菌  $H_{37}Rv$  株の Sauton 培地2週間前後培養菌体、Salmonella typhi (H 901 W 株) および Micrococcus pyogenes var. aureus (209 P 株) のブイヨン48時間培養菌体を用いた。これらの菌を十分洗滌したのち、その生理的食塩水浮游菌液を  $100^{\circ}C$  30分間加熱滅菌し、週2~3回、 $H_{37}Ra$  生菌の感染をうけたハツカネズミの尾静脈あるいは腹腔内に注入する。対照動物には同様に  $H_{37}Ra$  生菌の感染後同一の方法と回数で生理的食塩水の注入をおこなつた。有毒結核菌の顆粒画分の作成：すでに楠瀬

らによつて報告されている方法にしたがい、100° C 30分加熱滅菌した H<sub>37</sub>Rv 菌体に等量の高砂を加えて40分間磨砕したのち 0.25 M 蔗糖溶液に懸濁して分画遠心沈澱をおこない、29,000 rpm で沈澱する画分を集めた。このものを数回生理的食塩水で洗滌し、死菌体の場合と同様の操作でハツカネズミに注入して H<sub>37</sub>Ra 生菌の宿主体内生存に対する影響を検討した。宿主体内生菌単位数の測定：ハツカネズミ体内における H<sub>37</sub>Ra 生菌の生存増殖経過は、感染直後から週を追つて対照群および実験群からそれぞれ 2 匹ずつの動物をとりだし、全身 homogenize 法を用いて全生菌単位数の推移を感染 6 週後まで測定した。(3)研究結果。1. ハツカネズミ体内における H<sub>37</sub>Ra 生菌の生存に対する有毒結核菌、サルモネラおよびブドウ球菌加熱死菌体の影響について：有毒結核菌 H<sub>37</sub>Rv 加熱死菌の乾燥量 0.6 mg を週 2 回ずつ腹腔内に注入した動物では前回の報告と同様に 3~4 週後に H<sub>37</sub>Ra 生菌の増加がみとめられ、6 週後も接種生菌数の水準が維持されている。ところがサルモネラ、ブドウ球菌の加熱死菌を注入した動物においては、H<sub>37</sub>Ra 生菌の宿主体内生存曲線は全く同一の経過を示し持続的に減少して、6 週後の体内菌数水準は接種生菌単位数の 1/10~1/100 に低下する。対照動物との差はみとめられない。2. 有毒結核菌加熱死菌の顆粒画分の効果：H<sub>37</sub>Rv 加熱死菌から調製した 29,000 rpm 沈澱画分 0.3 mg を週 3 回静脈内に注入すると、H<sub>37</sub>Rv 加熱死菌体の注入と同様に H<sub>37</sub>Ra 生菌の宿主体内生存を支持する効果がみとめられた。(4)総括。結核菌の無毒菌株 H<sub>37</sub>Ra がハツカネズミ体内において増殖力を全く欠くことはくり返し確かめられているが、無毒株に欠除している宿主体内生存増殖にあずかる因子がなんであるかという点に関してはいまだ研究がおこなわれていない。前回に報告したように無毒結核菌の死菌体は反復注入によつても無毒株生菌のハツカネズミ体内における生存に影響をあたえず、またサルモネラやブドウ球菌の死菌体も無効であることが確かめられた。ところが有毒結核菌の死菌体の反復注入によつて無毒株生菌の宿主体内生存増殖が支持されるので、宿主体内増殖に関与する因子が有毒株死菌体に含まれていると考えられた。そして死菌体によるこのような効果は菌体から分画抽出される顆粒画分によつてもみとめられるので、結核菌の宿主体内初期増殖に関与する 1 つの因子として顆粒画分の重要性が考えられる。

〔質問〕 染谷四郎 (公衆衛生院)

H<sub>37</sub>Rv 加熱死菌顆粒のみを接種した動物臓器の病変は死菌接種の場合に似ているか。

〔回答〕 加藤允彦

Rv 死菌や顆粒の連続注入によつて脾の腫大はみとめていないが肺結節などの出現はなかつた。

〔質問〕 牛場大蔵 (慶大細菌)

(1)われわれはネズミチフスでマウスに腸炎菌の弱毒菌と強毒菌加熱死菌をさしても死亡率を上昇せしめえなかつた。結核菌強毒菌加熱死菌の作用は菌種の中では結核菌に特異的とみえるが、果して結核症という病気に特異的であるかどうかについて、どう考えているか。(2)顆粒成分は酵素活性をもつものとして直接的に毒力に関係するのか、または間接的のものとするか。

〔回答〕 三木勝治

(牛場氏へ) われわれは生菌を感染させたマウスについてその全身中における全生菌数の推移のみを一応毒力の尺度として実験しており、Ra 株の感染マウスに対してその生菌数推移を毒力株型に近似させるという効果についてみた場合のみ、Rv の菌体に特異性があることをみとめたのであつて、他の感染症に対して Rv 菌体がなんらかの影響があるかどうかは実験の方向としては取上げていない。また、顆粒画分の酵素活性との関係についてこの実験に用いた R' 29 は加熱死菌から抽出したものであるから、酵素活性とは無関係に考え、ただ菌体成分を解析する 1 つの手段として顆粒画分を用いたにすぎない。

(染谷氏へ) 肉眼的病変に関しては、詳しく比較検討はしていない。ただ、マウス体内生菌数が増加した場合は常に脾腫がみとめられた。また、静脈内感染以外の他の感染経路の場合についてもこの実験においてはとくに実施してはいない。

## 226. 実験的肺結核症の作成についての新しいところ

み 杉山浩太郎・松山恒雄・坂上益雄・鬼塚信也・本岡健一・柴田昌数・篠田厚 (九大結研) 藤田貞文・宮崎敬・桑野直雄・中村豊 (九電病)

〔研究目的〕 動物に肺結核症を起させることは必ずしも容易でないことが多い。ことに散在性の病巣をほぼ所期の数だけ作ることは困難であることに鑑み、その方法を考案した。〔研究方法〕 H<sub>37</sub>Rv 株あるいは牛三輪株 2 週間培養菌で菌液を作成し、軽く遠沈後ほぼ単個菌となつた上清部分を平底密栓の瓶中に装入した牛血清加キルヒナー培地に培養、10 日ないし 2 週後いがぐり状になつて個々分離している菌塊の直径を測り、食塩水で数回洗滌して小菌塊を除き、その一定数を食塩水に浮遊させて動物の静脈内に注入した。動物はテンジクネズミ、ウサギ、ハツカネズミを使用し、必要に応じ経時的に剖検した。〔研究結果〕 1. 体重約 450 g、ツベルクリン反応陰性のテンジクネズミ 8 頭に 1 cc 中約 200 コの平均直径約 150 μ の菌塊浮遊液 0.5 cc を注入したとき、感染後 10, 18, 25, 31, 45 日に屠殺剖検すると、肺は表面から観察して、10 日後直径 3 mm 前後の肋膜面よりやや膨隆した硬い肉芽組織がみられ、その中心部には僅かに壊死部が存在した。その後日が進むにつれて壊死部は次第に拡大の傾向がみられた。10 日後すでに肺門リン



パ腺の腫脹がみられたが、この時期には他のリンパ腺、脾臓等には著変をみなかつた。日数の経過とともに肺門リンパ腺の腫脹は著明になり、さらに他のリンパ腺も腫脹し、また病変は脾臓および肝臓に及んだ。しかし脾臓および肝臓などには 45 日間の経過では粟粒結節を認めたにすぎない。2. 16 匹のウサギのうち 8 匹に牛三輪加熱死菌 3 mg を洗バラ・ラノリン浮遊液 0.5 cc に含ませたものを 3 回皮下注射して感作し、また、他の 8 匹は BCG 生菌 1 mg 1 回注射により感作した。各感作群ともさらに 2 分してそのおのおのにそれぞれ牛三輪菌塊および H<sub>37</sub>Rv 菌塊を 100 μ から 300 μ に至るいろいろの大きさおよび 9 ないし 400 コの種々の数をえらんで注入し、5 週後に屠殺して病変を検査した。この場合も肺の病変は前実験とはほぼ同様であるが、肺病巣は一般にやや大きく中心部の壊死巣も比較的大きい。しかし感作の種類および注入菌株の相違によるいちじるしい差はみられなかつた。発生病巣数は注入菌塊数とかなりの平行関係を示した。この実験で前実験と異なることは肺門リンパ腺腫脹が全く欠如していたこと、および脾、肝、腎の変化が全くなく、脾、肝、腎などからは定量培養によつても全く菌を証明しなかつたことである。3. 実験 1 のテンジクネズミと同様の感染を行い、感染 18 日後から INH 1 匹あたり 2 mg を皮下に注射して約 30 日間治療を行つたところ、肺門リンパ腺を除く全身リンパ腺の腫脹および脾の病変は軽度で、肝には全く変化を認めなかつた。すなわち菌の撒布、病巣形成が妨げられ、また一部の粟粒結核は治癒したと考えられた。肺門リンパ腺の腫脹は僅かに軽度であるが、肺病変は肉芽腫部分の縮小菲薄化がみられたのみで壊死部分にはほとんど変化をみずもつとも治療に抵抗するような像を示した。4. 体重 15 g 前後のハツカネズミ 10 匹に平均直径約 100 μ の H<sub>37</sub>Rv 菌塊を注入し、日を追つて剖検した。肺病巣の発生は実験 1 とほぼ同様にもみられるが、病巣の大きさは粟粒大以下であつた。〔結論〕直径 100 μ ないし 300 μ 程度のほぼ一定の大きさをもち個々分離した結核菌菌塊を Kirchner 培地によつて作成し、これを静脈内に注入することによりテンジクネズミおよびウサギの肺に散在性の直径 3~4 mm の中心に壊死部を有する結核病巣を発生させることができた。ハツカネズミにおいては病巣の大きさは粟粒大であつた。未感染動物および感作動物における所見から注入した大菌塊は大部分肺に捕捉されるものと考えられる。発生した病変は結核治療剤の肺病巣に及ぼす影響の過程を観察するのに好都合であつた。肺の結核病巣に関する他の種々の実験にも応用範囲を見出しうると考える。

〔質問〕 占部薫 (広大)

興味ふかくきいた。再現性の点について答えられたし。

〔質問〕 山村好弘 (国療刀根山病)

マウスを使用された場合は如何。われわれの研究室ではマウスに尾静脈より結核菌を静注する場合、どのような経路を通るかについて検討するために、マウスを麻酔開腹して、メチレン青を注射すると、肝臓を通つて心臓に入り肺に入ることがみとめられた。したがつて大きな菌塊は大部分肝に存在して、肺には小部分しかいかないように思われる。

〔回答〕 杉山浩太郎

菌塊の大きさが直径 200 μ 以上であればほぼ入れた菌塊数に比例した病巣数をうる。菌塊の大きさは培養中に一部取出して直径を測定した。マウスには普通の菌液を静脈内に入れても数週後には主に肺に結節を生じてくることが多いので敢て本法を行わなくてもよい。本法で行つてももちろん肺に結節を生ずるが菌液法と大差はない。

## 227. 頸部淋巴腺より分離された 1 抗酸菌株について

占部薫・河合恭幸 (広大細菌)

〔研究目標〕 近時非定型抗酸菌によると思われる肺疾患が次々と発見されて世の注目をひくようになり、その方面の研究もいよいよ盛んになりつつある現状である。ところが、このような菌株が肺のみに限らず、人体諸種材料、就中淋巴腺より分離されたという報告もあつて非定型抗酸菌によると思われる淋巴腺疾患もすでに知られているが、わが国におけるそのような報告はまだほとんどみられていないようである。われわれは、このたび国立賀茂療養所において頸部淋巴腺より結核菌にきわめて類似した 1 抗酸菌株を分離しえたが、その菌株はその生物学的性状において結核菌とはやや異なつた性状を有することを認めたのでここに報告する。〔研究方法〕 クルミ大の剔出淋巴腺を無菌的に切開し、その膿液内容物を滅菌磁性乳鉢にとり 4 % NaOH にて前処理後、3 % 小川培地に接種して、その結果発育をみた抗酸菌集落について観察するとともに、その菌株について諸種生物学的性状、諸種実験動物に対する態度およびこの菌株より作製したツベルクリン様物質による人体に対する皮内反応などについて検討した。〔研究成果〕 1. 分離抗酸菌の集落性状：集落の外観的性状は類円形、中等大、灰白色で富士山様の形態を示し、乾燥性集落と湿潤性集落の混在するのが認められた。これらの集落の初発までに要した日数は、培養後 7 日であつた。2. 分離抗酸菌の生物学的性状：菌長の平均は 2.65 μ、抗煮沸性は 2' 35"、中性紅反応は陰性、Cord 形成性は人型結核菌にくらべてやや弱かつた。カタラーゼ活性は、定性試験ではかなり強盛な活性を認めたが定量試験では認められなかつた。耐熱性については 50° C および 60° C、30 分間の熱処理にもよく耐えて発育したが 70° C、30 分間に対しては集落の発生をみなかつた。なお、低温 (24° C) 環境においては全く発育をみなかつた。また、0.05 % およ

び 0.1% テルル酸カリ加培地上にはなんら集落の発生を認めなかつた。さらに、本菌株を液体培地に接種して、その培液の pH の推移を観察したところ 接種後 やや酸性に傾く傾向を示したが菌の発育がきわめて旺盛になるに従つて次第にアルカリ側に推移した。次に抗結核剤に対する感受性については、とくに PAS に対して 500 $\gamma$ /cc 耐性を示したが、この患者がこの菌株の分離以前に全く抗結核剤を使用していなかつたにもかかわらずこのように鈍感な態度を示したことは、この菌株本来の感受性と考えられきわめて興味深い。3. 分離抗酸菌より調製したツベルクリン様物質によつて、健康者 16 名、肺結核患者 12 名ならびに当該患者については皮内反応を行つたところ計 25 名 (86.2%) において陽性反応を認めた。4. 分離抗酸菌の動物に対する態度。ハツカネズミに対して：5 匹の dd 系雄性ハツカネズミの尾静脈内にそれぞれ分離抗酸菌の 1 mg/cc 菌液の 0.1 cc を接種して 40 ないし 53 日目に屠殺剖検した結果、うち 3 匹の肺に肉眼的にきわめて著明な灰白色の結節様変化が認められた。また残りの 2 匹中 1 匹には肝に小結節を認め、腎および脾には認むべき変化はなかつた。さらにこれらの臓器の定量還元培養によつてきわめて多数の抗酸菌集落の発育をみた。また、病理組織所見上肺では肺胞内出血とともに一部に細胞の集簇巣がみられ、その中に多数の抗酸菌が認められた。肝では小葉周辺にところどころ小さな類上皮細胞結節と思われる細胞集簇がみられ、その中にもこれまた多数の抗酸菌が検出された。しかしながら、これらのいずれにもとくに結核結節類似の病巣は認められなかつた。モルモットに対して：3 匹のモルモットの大腿内側皮下に 5 mg/0.5 cc の分離抗酸菌を接種して 1 カ月後に屠殺剖検した結果、主として肝に小膿瘍状病巣とその中に多数の抗酸菌を認めた。〔考案〕以上により、この分離抗酸菌株は一方結核菌にやや類似する性状を有するとともに、他方いわゆる非病原性抗酸菌に類似する性状をもきわめて多く有する点よりして、この菌株の同定にあつてはきわめて慎重な考慮が払われるべきであるが、このさい一応結核菌と非病原性抗酸菌との中間的地位を占める非定型抗酸菌と考えたい。

## 228. いわゆる非定型抗酸菌と結核菌ならびに自然界系抗酸菌との生物学的異同について 占部薫・河合恭幸・大徳智行・斎藤八重・幸田忠彦・三登敏郎 (広大細菌)

〔研究目標〕いわゆる非定型抗酸菌の本態ないし分類学的所屬については、いまだ種々論議のあるところであるので、その解明の 1 段階として、これらと結核菌ならびに自然界系抗酸菌との異同点について、主として生物学的性状の面から攻究する。〔研究方法〕人の喀痰、切除肺、流血、髄液などより分離した、いわゆる非定型抗酸菌 (以下非定型菌) および土その他より分離した、いわゆる非

病原性抗酸菌 (以下自然界系菌) のいずれも多数の菌株ならびに結核菌 (主として人型菌) を供試し、それらの発育の遅速、集落性状菌形態等を観察し、さらにいずれも法に従つてそれらの抗煮沸性、耐熱性、発育温度域、カタラーゼ活性、Cord 形成性、中性紅反応、抗結核剤に対する感受性、実験動物に対する態度などについて検討し対比した。〔研究成果〕1) 発育速度：一般的にいうと自然界 (土) 系菌 > 非定型 (喀痰系) 菌 > 人型結核菌の順を示すようであつた。2) 集落性状：人型菌は灰白色、R 型であるのに対して、非定型菌および自然界系菌はひとしく着色性、S 型のものが多くみられた。3) 菌形：非定型菌および自然界系菌には、結核菌に比して菌形のより太いもの、より長いもの、また逆に、より短かく球菌状を呈するものなどがふくまれていた。4) 抗煮沸性：一般にいつて人型菌 > 非定型菌 > 自然界系菌の関係がみられた。5) 耐熱性：概して自然界系菌 > 非定型菌 > 人型菌の順であつた。6) 発育温度域：この広さにも自然界系菌 > 非定型菌 > 人型菌の順がうかがわれた。7) カタラーゼ活性：人型菌はよわいが、非定型菌と自然界系菌にはほぼひとしく強盛なものが多かつた。8) 中性紅反応および Cord 形成性：人型菌では陽性であるが、自然界系菌および非定型菌ではいずれも陰性のもの方が多かつた。9) 抗結核剤に対する感受性：Streptomycin および INAH に対しては自然界系菌および非定型菌にも人型菌なみの感受性を示すものも多少はあつたが、PAS に対しては両者いずれもはじめから高い耐性を示した。10) マウスに対する病原性：静脈内接種により非定型菌のみならず自然界系菌においても、結核類似の病変を惹起するものがみつかつた。11) ハムスターに対する病原性：心臓内接種によると非定型菌ばかりでなく自然界系菌のあるものでも同様に臓内に類結核性変化を招来しえた。12) モルモットに対する態度：現在までのところ非定型菌にも自然界系菌にもモルモットに対しては明らかに病原的に作用しえたと考えられる菌株の存在を認めていない。〔総括〕以上より非定型抗酸菌と人型結核菌との間にはかなり明確な差のあることが認められたが、自然界系菌との間には少なからず共通した性状もあつて、常に必ずしも判然とした鑑別は困難のように思われた。

### 〔質問〕植田三郎 (京大結研)

自然界系ミコバクテリウムと判然とは区別しがたいと結論せられるにもかかわらず、結核性喀痰その他の材料を培養して、結核菌と似て非なるミコバクテリウムが発育した場合に、これらの菌をすぐに非定型抗酸菌と銘名された振りどころをまず伺いたい。前の演題 227 では病巣との関係が顧慮せられているが、この場合はその顧慮がない。僭越であるが病巣との直接のつながりが判明するまでは人系とかなんとかにして置いて、その点が判明して

から非定型云々とされた方がよくはないかと考える。そういう考えであると、このような材料中への雑菌性ミコバクテリウム迷入の可能性は全く考えられないのか。

〔回答〕 占部薫

個々の菌株については自然界系ミコバクテリウムと必ずしも判然とは区別できないが、菌群としてみるときには今述べたように 2, 3 の生物学的ないし生化学的性状においてあきらかに差のあることがわかる。それだからこのような人体材料より分離される結核菌以前の抗酸菌群に対して自然界系ミコバクテリウム群と区別する意味で「非定型抗酸菌」という名称を用いているわけである。病巣との直接のつながりが判明したときはじめて非定型菌といつたらどうかとのことだが私としては以上の見解に基いてのことだから、ここでは 1 つの意見として伺っておくという他はない。次に雑菌性ミコバクテリウム迷入の可能性は考えないかとのことだが、これについては私は次のような考えをもっているということと答をしたい。すなわち、自然界にきわめて濃密に分布している雑菌性ミコバクテリウムだから少なからざる頻度においてこれらが人体内に侵入していることは当然考えられる。そしてこれらの菌のうちには間もなくそのまま喀痰その他によつて体外に排出されるものもあるが、その他に体内に永くひそみ、その結果体内生活に順応して生物学的生化学的性状にも多少にかかわらず変異をおこすようになり、しかもいわゆる host-parasite relationship のもとにときに病原性を発揮するようになるものもでてくるのではないかと考える。つまり私のいう非定型抗酸菌とは雑菌性または自然界系抗酸菌の一応人体内へ入つたものをいうのであつて、それらのうちには終始非病原的の態度をもちつづけるもの、ときに機会をえて病原的の態度をとるもの等があるが、いずれにしても抗結核剤による「変異結核菌」ではないと考えているのである。

〔質問〕 工藤祐是（結核予防会結研）

今後この方面の研究が多くなると思われるが、動物に対する病原性を論ずる場合に、接種菌量が問題である。M. Phlei などの非病原菌とされているものでも 10 mg 位注射すると内臓に結核様結節を生ずる。まして組織的な変化までを病変ありとすれば、総ての抗酸菌は病変を起す場合があると思われる。したがつて、どの位の量を接種してどういふ変化を起した場合を毒力ありとするか規準を決めないと誤まつた結論がでるであろう。お考えを伺いたい。

〔回答〕 いわゆる非病原性抗酸菌でもその大量を接種すれば動物に対して組織学的のみならず肉眼的にも病変を稀ならず惹起することについてはすでに昭和 11 年福岡医科大学雑誌に詳報している。したがつてこの点に関する十分なる考慮が今回の実験において払われたことはいうまでもない。質問の規準とすべき接種菌量と病変の

程度ということはなかなかむずかしい問題だが、ただこのさい、病変のある臓器よりの還元培養可能という点はその接種菌株の病原性判定の 1 つの規準とされるべきではないかと考える。なお、非定型抗酸菌の病原性判定規準などについては同学者をもつてする研究班を早くつくつてそこで十分検討されるようになることを願つてやまない。

〔質問〕 秋葉朝一郎（東大）

非定型抗酸菌 atypical mycobacteria という呼称のもとに、どういう性格の抗酸菌を包括させるかをなるべく早い機会に協議して一応の概念を定めることが望ましい。私見を述べるならば、人体材料から分離され、しかも偶発的な混在でなく、少なくとも病因的關係が濃厚な菌株であることを 1 つの条件としたい。

〔回答〕 私のいう非定型抗酸菌という名称のゆえんは別記植田氏への回答で承知願いたい。これの肯否などについては同好者による協議会をつくつて検討することが望ましい。別にこれを固執するものではない。なお、貴見によれば人に対して病原性のあるものに限りたいとのことだが、私のいう非定型菌のうちには人には病原性はないのに動物にはみるべき病原性を示すものが少なくない。この点もまた命名にあつては十分考慮に入れられなければならないことを申し添える。

〔227, 228 への追加・質問〕 染谷四郎（公衆衛生院）

非定型抗酸性菌が各方面から分離報告されているが、各研究者によつてその定義および研究方法がまちまちである。明らかに人の病巣から出発したと考えられるものと定義するとか、またアメリカのように従来結核菌と異なる人由来の抗酸性とするとか、また研究方法は最小の実験条件を規定するということが重要なのではないかと思う。諸氏の意見をまとめてみてはどうか。座長においてよろしく配慮ねがいたい。

〔回答〕 私のいう「非定型抗酸菌」の定義は植田教授の質問への回答の通りである。この定義の肯否とか実験規準とかについてここで諸氏の意見をまとめることは時間の関係もありかつ諸氏において必ずしも用意があるとは限らないので不可能であろうと思う。近い将来文部省科研研のようなものを組織してそこで十分検討できたらとそれを期待する次第である。

229. 人型結核菌の新鑑別法（ことに非定型抗酸性菌との区別） 今野淳（東北大抗研）

〔目的〕 従来抗酸性菌の型の鑑別には培養基上の集落の特徴と動物に対する病原性の差異が用いられているが、いまだに人型結核菌に特有な反応は発見されていない。この研究は人型結核菌が液体および固体培養基上で他の型の抗酸性菌すなわち牛型および鳥型結核菌、非定型抗酸性菌、非病原性抗酸性菌にくらべ遥かに多量のニコチン酸を産生することを利用しそのニコチン酸を測定するこ

とにより人型菌を他の型の抗酸性菌ことに最近問題になっている非定型抗酸性菌から鑑別しようとするものである。

〔方法〕ニコチン酸産生は *Lactobacillus arabinosus* を用いる微生物学的方法により定量的に、BrCN を用いる化学的方法により定量的または定性的に測定した。*Lactobacillus arabinosus* の発育はニコチン酸の濃度に平行して増すのでニコチン酸の含量が定量的に測定できる。この方法は複雑であるが正確でありニコチン酸に特有な反応である。BrCN はニコチン酸を含むピリジン核誘導体と結合して黄色に発色する。この方法は簡単であるがニコチン酸に特有でないのでこの実験では微生物学的方法と比較して正確を期した。(I) 菌のニコチン酸産生の定量的測定には 17 株の種々の型の抗酸性菌：人型菌 6 株 (うち 3 株弱毒菌)、牛型菌 6 株 (うち 1 株弱毒菌)、鳥型菌 1 株、非定型抗酸性菌 3 株 (この菌株はいずれも人間に病原性のあることが証明された株である)。非病原性抗酸性菌 1 株をクエン酸鉄アンモンを含まないソートン合成液体培地に表面培養し 30 日後加熱滅菌し培養濾液および菌体中のニコチン酸を微生物学的に、また化学的に測定した。(II) さらに固形培地上の集落から直接定性的に BrCN を用いて鑑別法を試みた。すなわち Loewenstein-Jensen 培地に 2 ヶ月以上培養した種々の抗酸性菌 20 株の集落から少なくとも 2~3 白金耳の菌を取り 95% アルコールに 4% に溶かしたアニリン溶液 1 cc の中に入れる。次に BrCN の飽和水溶液 (約 10%) 1 cc を加える。両溶液とも無色であるがニコチン酸が存在すれば黄色に発色する。(III) 固形培地上の集落が少量でニコチン酸の定性反応の発色に不十分なときは Dubos 液体培地 3 cc (直径 20 mm 試験管) に植えかえて培養する。1 日 2 回振盪し培養後 2 日毎にアニリン溶液 1 cc と BrCN 溶液 1 cc を直接培地に加える。これを 10 株の抗酸性菌に試みた。同時に菌の発育は McFarland の Nephrometer と比較した。〔成績〕(I) 定量法によると人型結核菌は他の抗酸性菌にくらべ 10 倍のニコチン酸産生を示した。すなわち人型菌は乾燥菌量 1 mg あたり微生物学的方法では 13  $\gamma$ 、化学的方法では 12  $\gamma$  のニコチン酸産生を示し両者の結果は良く一致した。他の抗酸性菌は微生物学的方法でも化学的方法でも菌量 1 mg あたり平均約 1  $\gamma$  であり人型菌が遥かに多量のニコチン酸を合成する。このニコチン酸産生は菌の毒力には関係がなく型は特異的である。すなわち毒力人型菌 H<sub>37</sub>Rv と無毒人型菌 H<sub>37</sub>Ra はともにニコチン酸の産生が多く、これに反し毒力牛型菌 Ravenel と弱毒牛型菌 BCG はともに産生が少ない。以上のごとく人型菌のニコチン酸産生は他の抗酸性菌よりも多くこれを測定することにより鑑別される。(II) 固形培地上の集落に対して直接定性反応を行うと 20 株の抗酸性菌中 9 株の人型菌のみが陽性反応を示した。すなわちまず菌自

体が黄染し次に溶液が黄色に変る。他の抗酸性菌は陰性反応を示し色の変化がなかった。陽性反応はある程度以上の菌量 (2~3 白金耳) が無いと発現しないまたあまり若い集落では反応がでにくく、少なくとも 1 ヶ月以上の古い培養が望ましい。(III) Dubos 液体培地に培養した抗酸性菌 10 株中人型菌 6 株はいずれも培養後 8~14 日目に陽性反応を示した。すなわち Aniline-BrCN 溶液を加えると培地ははつきりした黄色に変る。他の抗酸性菌は陰性反応を示し培地の色の変化がなかった。菌の発育との関係は人型菌では McFarland No. 2 ないし No. 3 でニコチン酸反応が陽性となるが他の菌は McFarland No. 4 ないし No. 5 になつても陰性を示していた。〔結論〕(I) 種々の型の抗酸性菌 17 株をソートン合成液体培地に植えそのニコチン酸産生を *Lactobacillus arabinosus* を用いて微生物学的に、また BrCN を用いて化学的に定量した。人型結核菌は菌量 1 mg あたり 10  $\gamma$  以上のニコチン酸を産生するのに対し他の抗酸性菌は 1  $\gamma$  であつた。かつこのニコチン酸産生能は菌の毒力に関係せず型特異性があり人型菌に特有なものであり鑑別に利用できる。次に固形培地に生えた菌 20 株の集落を取りこれにアニリン BrCN を加えニコチン酸の化学的定性反応を行うと人型菌のみ菌および溶液が黄色に発色し他の抗酸性菌は発色しないから容易に鑑別できることを示した。ただしこの直接簡易定性法は菌量が不十分であるとニコチン酸の反応がでない。このような小さな集落のときは Dubos 培地 3 cc に植えかえてからアニリン BrCN 溶液を加える。菌 10 株を用い 2 日毎にニコチン酸の反応をしらべかつ菌の発育は McFarland の Nephrometer にくらべてみると培養後 8~14 日で菌の発育は McFarland No. 2~No. 3 で人型菌が陽性反応を示したが他の抗酸性菌は McFarland No. 4~No. 5 でも陰性であつた。これはことに非定型抗酸性菌と人型菌との鑑別にも役立つことと思われる。

〔質問〕 占部薫 (広大)

非病原性抗酸性菌の供試菌株数を伺いたい。

〔回答〕 (1) 非病原性抗酸性菌のナイアシンテストは皆陰性である。(2) ナイアシン産生の少ない菌はごく少数であるけれども存在するかも知れない。

〔質問〕 秋葉朝一郎 (東大細菌)

ニコチン酸非産生結核菌株はどの程度の頻度にあるか。

〔回答〕 われわれはかつてニコチン酸を培地に加えないと非常に増殖の悪い、すなわちニコチン酸合成能力をほとんど欠くのではないかと思われる結核菌を結核患者から分離したことがある。

230. 非定型的抗酸菌 (黄色菌) の代謝的特性 大島一馬 (国療刀根山病) 山村雄一 (九大医化学)

〔研究目標〕黄色菌の特性に関する報告は、最近しばしば認められるが、それらはすべて従来細菌学的性状によ

るものであつて、その特性からしては、いまだ黄色菌の分類学的位置は明白でない。黄色菌の物質代謝に関してはいまだ報告されていないので、本報告においては本所において分離された黄色菌 15 株について、物質代謝の方面からその特性を追及して、他のミコバクテリアとの鑑別を行わんとした。〔研究方法〕(1)菌株の選択：本所入院結核患者の喀痰より、小川培地に分離した黄色ないし橙黄色の聚落を有する菌株 52 株のうち、従来の細菌学的方法により、抗酸性桿菌にして、固形液体培地に 3~5 週間にて S 型の最大発育を示す 15 株を用いた。これらは占部氏らの広義の非定型的抗酸菌の喀痰型と考えられる。なおこれらは、Preis 氏抗煮沸試験においては、3~10 分にて脱色し、SM, PAS, INAH に対する薬剤感受性試験では、PAS に感受性が強いようである。対照菌として、鳥型竹尾株、チモテー菌、M 607 株、BCG, H<sub>37</sub>Ra を用いた。(2)実験方法：以上の黄色菌は、最大発育を示す 3~5 週間、対照菌はそれぞれ最大発育を示す時期まで、キルヒナー液体培地に培養、得たる生菌の乳鉢磨砕浮遊液 (乾燥菌量 15~20 mg/cc) について、ワールブルグ検圧計を用いて、その酸素吸収を 3~4 時間測定した。緩衝液は、P-Buffer pH 7.2, その基質として使用したものは、①糖質 (グリセリン、ブドウ糖、醋酸、乳酸、蔞酸)、②TCA サイクルの基質 (コハク酸、リンゴ酸、フマル酸、クエン酸、焦性ブドウ酸)、③芳香族化合物 (安息香酸、カテコール、サリチル酸、メタおよびパラオキシ安息香酸)、④炭化水素 (n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>, n-C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>, n-C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>, n-C<sub>18</sub>H<sub>38</sub>) である。なお基質は炭化水素は 0.05 cc, 他のは終末濃度 100/M となるようにした。〔実験結果〕一般的に黄色菌の代謝的活性は弱い。(1)糖質代謝：この中では、他のミコバクテリアと同様、グリセリンによる酸

素吸収増大がもつとも大であつた。(2)TCA サイクルの基質の代謝：一般的に活性が弱い。(3)芳香族化合物の代謝：黄色菌に対しては、これらの基質は、その酸素吸収にほとんど影響を与えず、対照菌に認められる安息香酸、カテコールの著明なる酸素吸収の増大のごとき特異性は認めなかつた。(4)炭化水素の代謝：n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> を除き、n-C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>, n-C<sub>16</sub>H<sub>34</sub>, n-C<sub>18</sub>H<sub>38</sub> はともに酸素吸収の増加を示すが、とくに n-C<sub>12</sub>H<sub>26</sub> を添加せるさいには、グリセリンを凌駕する酸素吸収増大を認めた。対照菌においては、チモテー菌を除き、他のものは n-C<sub>12</sub>H<sub>26</sub> による酸素吸収の増大を認めない。〔総括〕本所において分離し、かつ従来の報告にある細菌学的性状より、占部氏らの非定型的抗酸菌の喀痰型と認めうるもの 15 株について、その代謝的特性を検討した。黄色菌は一般的に、代謝的活性が弱く、糖質の中では、グリセリンを基質としたときがもつとも酸素吸収が大であつた。芳香族化合物はほとんど酸素吸収に対して、影響を示さないが、炭化水素を基質としたときは、n-C<sub>6</sub>H<sub>14</sub> を除き、他の基質に比し、酸素吸収が大であつて、とくに n-C<sub>12</sub>H<sub>26</sub> を添加せるときは、グリセリンを使用するときよりも大である。しかるに他の諸種の抗酸菌は、芳香族化合物に対して、それぞれ特異的な態度を示すが、炭化水素に対しては、チモテー菌を除き、黄色菌のごとく特異的な反応を示さない。黄色菌の以上のごとき、代謝的特性は、他の抗酸菌との鑑別の一助となりうると考えられる。

〔追加〕山村雄一 (九大医化学)

物質代謝の面から菌型の分類をこころみているものとして、供試材料のいわゆる非定型的抗酸性菌の同定に不安を抱くので、この菌に関する細菌学的、病理学的、生化学的総合研究の推進を望む。

## 実 験 的 空 洞

### 231. 空洞形成物質の合成 遠藤一男 (国療刀根山病) 山村雄一 (九大生化学) 河津光高 (田辺製薬大阪研究所)

〔研究目標〕動物の肺臓における空洞の形成は、抗原抗体反応 (アレルギー反応) に基いている。この場合に空洞の形成にもつとも重要な役割を演ずる抗原性物質が、脂質と蛋白質との結合している一種のリポ蛋白質であることをさきに山村らが発表した。この考えに基いて、結核菌のミコール酸と蛋白質 (卵白アルブミン、ツベルクリ

ン蛋白質) とを結合して一種のリポ蛋白質を合成し、この物質を家兎の肺臓内に注射することによつて、空洞形成の有無を観察し、空洞形成物質としての活性を検討した。〔研究方法〕結核菌 (BCG) の菌体から Lederer および Asselineau の方法に従つて精製蠟を分離し、さらに Lederer および Asselineau の方法によつて粗製ミコール酸を分画し、カラムクロマトグラフィーを行つて精製ミコール酸を得た。ついでミコール酸を銀塩として p-aminobenzoyloxyethyl iodide と反応させて p-

aminobenzoyloxyethylmycolate を合成した。さらにこの物質と予め調製した結晶卵白アルブミンおよび BCG 培養濾液より Seibert の方法で分画した C 蛋白質とをそれぞれカップリングして、ミコール酸・アゾ卵白アルブミンおよびミコール酸・アゾツベルクリン蛋白を合成した。ついで予めミコール酸・アゾ蛋白で皮膚反応陰性を確認した体重 2.5 kg 前後の健康成熟家兎を用いて、山村らの方法によつて胸壁肋骨間より直接肺臓内に一定量のミコール酸・アゾ卵白アルブミンを注射した。また竹内の方法で、気管切開後長さ 11.5 cm, 径 0.1 mm のピニール管を挿入して一定量のミコール酸・アゾツベルクリン蛋白を注入した。注射後 1 週, 2 週, 1 カ月, 6 週, 2 カ月後に皮膚反応, 洗降反応を行つて、皮膚アレルギーおよび血中抗体価の経過を同時に観察し、X 線撮影によつて肺臓の病変ならびに空洞の確認を行い、肺臓内注射後 1 カ月目, 2 カ月目に剖見して空洞形成の有無を検した。〔研究結果〕(1)ミコール酸・アゾ卵白アルブミンによる家兎のアレルギー化と空洞形成：非感作家兎の肺臓内にミコール酸・アゾ卵白アルブミンの 3 mg, 5 mg, 10 mg をそれぞれ注射し、1 カ月後および 2 カ月後に剖見した。3 mg を注射した場合には 4 例中 1 例に、5 mg の場合は 7 例中 2 例に、10 mg の場合は 3 例中 1 例に空洞形成をみとめた。しかし非感作家兎に卵白アルブミンの単独を 3 mg, 5 mg, 10 mg 注射した場合は全例 (13 例) に空洞形成をみとめなかつた。またミコール酸 3 mg を単独に注射した場合も 6 例ともに空洞形成をみとめず、さらにミコール酸 5 mg と卵白アルブミン 5 mg とを乳鉢内で混合した場合も全例 (6 例) に全く空洞形成がみとめられなかつた。皮膚反応は肺臓内注射後 1~2 週目頃から陽性となり、注射後 1 カ月で最高に達する。洗降反応による抗体価の消長については、ほぼ皮膚反応の経過と平行して増加するが両者の間に明らかな相関関係をみとめることはできなかつた。(2)ミコール酸・アゾツベルクリン蛋白による家兎のアレルギー化と空洞形成：非感作家兎の肺臓内にミコール酸・アゾツベルクリン蛋白の 10 mg をピニール管を通じて注入し、1 カ月後および 2 カ月後に剖見した。1 カ月では 5 例中 1 例に、2 カ月では 3 例中 1 例に空洞形成をみとめた。しかし牛型結核菌三輪株のツベルクリン蛋白質  $\pi_s$  面分を 3 mg 注射した場合には全例 (17 例) に空洞形成をみとめず、さらにミコール酸 5 mg, 牛型結核菌三輪株ツベルクリン蛋白質  $\pi_s$  面分 5 mg を乳鉢内で混合し注入した場合も 4 例ともに空洞形成をみとめなかつた。皮膚反応は肺臓内に注入後 2 週で陽性の反応を示し、1 カ月で最強となり 2 カ月後にはやや弱くなる。一方洗降価は 2 カ月後まで弱いが漸次増加の傾向を示している。〔結論〕結核菌体から分離精製したミコール酸と、卵白アルブミン

およびツベルクリン蛋白質とを結合し一種のリポ蛋白質であるミコール酸・アゾ蛋白を合成した。この物質は、われわれが空洞形成に関与する抗原性物質と考えている菌体リポ蛋白質に比較すればかなり活性が弱い。しかしミコール酸・卵白アルブミンにおいては 14 例中 4 例に、ミコール酸・アゾツベルクリン蛋白においては 8 例中 2 例に空洞をつくることに成功した。またこの物質によつて、家兎をアレルギー化することも可能であり、今後のアレルギーおよび免疫の研究に 1 つの課題を提供する合成物質ではないかと考える。

### 232. 実験的肺結核病巣とくに空洞形成に及ぼす肺局所感作の影響 木村良知・前田成納・岡村昌一・新田俊男 (阪府立羽曳野病)

〔研究目標〕結核病巣とくに空洞形成機序にアレルギー反応が関与することは多くの人によつて認められている。これら実験的結核病巣形成には肺臓局所における抗原抗体反応が重要な役割を演ずるものと考えられるので、感作原を直接家兎の 1 側肺野に注入した後、強毒結核菌を感作側と非感作側に同量注入し両側における病巣形成の状態を比較した。なお感作原に結核死菌・BCG のごとき免疫付与能力のあるものと結核菌と共通抗原を保有するが免疫付与能の全くないといわれているチモテ菌を用い局所における免疫とアレルギーの解明になんらかの示唆がえられるのではないかと考え実験を行つた。〔研究方法〕ツ反応陰性の家兎を使用し感作原として牛型菌三輪株死菌・BCG 生菌およびチモテ生菌 10 mg を造影剤 (モリヨドール, 流パラ, ラノリン混合液) 1 cc に混合し、ピニール管を用いて X 線透視下に 1 側肺に注入し、X 線検査によつて対側に流入していないことを確かめ、約 3 週放置してツ反応陽転を確認した後、牛型菌三輪株生菌 1.0 mg を Adjuvant とともに両側肺に山村らの方法で注入し 20 日および 40 日後に屠殺剖検し病巣 (空洞) 形成の状態について感作側および非感作側、感作原の差異による相違について比較検討した。〔研究結果〕1) 三輪死菌感作群：感作側の病変は対側に比し、4 例中 2 例に軽度、1 例ではほぼ同等、1 例では強かつたが、一般に感作側の方が対側に比して増殖傾向が大であつた。空洞形成は 4 例中 2 例にみられたがいずれも対側であり、感作側にはみられなかつた。2) BCG 感作群：病変の形成状態は前群と異なりむしろ感作側の病変の方が一般に広範であつたが、個々の乾酪巣は小さくかつ周辺の増殖傾向は対側に比して一般に強いものが多かつた。空洞形成は感作側 2/5, 非感作側 4/5 で感作側に少ない傾向がみられた。このことから BCG 感作群においては当初のアレルギー反応が感作側においては対側に比して強かつたが、局所感作による免疫効果の出現により乾酪化に陥る傾向が少なく、そのため空洞化しにくかつたのではないかと思われる。3) チモテ菌

感作群：全例感作側の病巣が対側に比して高度であり、空洞形成も感作側 4/5、非感作側 2/5 で感作側に多く、その様相は前 2 群と対比して著しい相違が認められた。このことはチモテ菌が結核菌と共通抗原を保有するが免疫付与能を欠除することに起因するものと考えられる。〔総括および結論〕従来まで実験的空洞形成には多くの場合感作原を動物の皮下に接種し全身感作を行う方法が用いられているが、われわれは先に感作の有無あるいは感作原の相違によつて空洞形成率に差異があること、およびこれに関与する因子はおそらく免疫効果であろうと推論した。そこで免疫付与能力のある結核菌または BCG とこれを欠除するチモテ菌をもつて直接肺臓局所を感作した場合、感作側と非感作側における結核病巣とくに空洞形成の状態を比較し、病巣（空洞）形成機序に関するわれわれの考え方の肯否を検討する目的で実験を行った。もちろん局所感作によつてもある程度全身感作が起りうる可能性は考えられるが、かかる方法により感作を行つた場合感作側と非感作側が二次抗原の肺内注入に対して異なつた反応態度をとることが想像される。さらにまた感作原の差異により局所における免疫とアレルギーの関連もある程度解明されるのではないかと考えた。研究結果において述べたごとく、結核死菌および BCG 感作群においては感作側の病変は対側に比して一般に増殖傾向強く、空洞化することも少なくいわゆる免疫効果の発現を思わせる成績が得られたのに対し、チモテ菌感作群においては感作側の病変は対側に比して著しく高度であり、著明なアレルギー反応によつて病巣が形成されさらに進んで空洞化に至つたものと考えられ免疫効果は全く認められなかつた。これら実験群についてさらに SM 耐性結核菌の静脈内注射により臓器定量培養を行い免疫とアレルギーの関連について解明を試みている。いずれにしても上記の成績から、肺結核病変の進展に局所臓器の感作状態がある程度関与するものと考えられる。

### 233. 実験的結核性空洞形成（続）化学療法 岡田泰二・津谷敏之・川本貞夫（広大和内科・広島市岡田病）

さきにわれわれはモルモットにおける実験的結核性空洞形成および空洞形成過程における血中抗体の推移について観察したが、今回は結核性肺空洞形成過程中二次抗原肺内注射後より化学療法剤の影響下における血中抗体の推移ならびに病理組織を観察したので報告する。動物はツ反陰性の雄モルモットを使用し、感作には人 F 結核死菌を、二次抗原には人 F 生菌を使用した。感作方法および二次抗原肺内注射は前回総会で発表したと同様であり、化学療法剤としてはストレプトマイシン (SM)、コーチン (Cor)、SM+Cor 併用、および強力ネオミノファーゲン C (強ミノ)、を使用し二次抗原肺内注

射後隔日毎に大腿皮下に注射した。肉眼的にみた空洞形成率は 1 カ月目の剖検時には SM 100%、Cor 75% SM+Cor 50%、強ミノ 25%、対照 100% で 2 カ月目の剖検時においては各群とも大小ならびに性状は多少異なるが各群とも全例に空洞を認めた。肺における組織学的所見を要約すれば 1 カ月における SM+Cor 併用群は病変度が軽く強ミノ群、Cor 群がこれにつき、SM 群は悪く対照群においてはさらに強い乾酪化および小空洞形成を伴う変化をみるが、2 カ月目では強ミノ群および Cor 群においてかなり強い病変をきたしていることが多く、対照群とはほぼ同程度にまで悪化をきたしておりまた他の肝脾の病変もほぼこれと併行している。血球凝集反応においては二次抗原注射以後 2~3 週目頃より急に凝集価が高値となり 6 週目に至つて急に下降する傾向がみられた。これら各投与群間における差異については SM 群および SM+Cor 群は第 3 週に上昇ピークがあるのに反し他の群は第 4 週にピークが認められ、また強ミノ群は当初最低値にあるにもかかわらずその後は Cor 群と同様に急激な上昇カーブを画き第 4 週に最高値を示した。血清総蛋白はエルマ手持屈折計 A 型により測定したが第 2 週において一時低値を示すがその後は次第に上昇し第 6 週を頂点として下降の傾向を示しており Cor 群において多少の動揺を認める以外各群間における差異は認めなかつた。蛋白分面の測定は濾紙電気泳動法により測定したが、抗体にもつとも関係があるといわれている  $\gamma$  グロブリンについては、各群とも 2~4 週の間急に増量しているが第 8 週目においては対照群がもつとも高値で以下 Cor 群、強ミノ群、SM 群、SM+Cor 併用群の順となつている。A/G については第 2 週目に上昇するものもあるが概ね下降の傾向を示しており第 8 週においては強ミノ群はもつとも低値を示し以下対照群、Cor 群、SM+Cor 群、SM 群となつている。肺以外の他臓器における肉眼的剖検所見の各群間における特長は 1 カ月目には各群とも多少の散佈像が認められる以外さして著変を認めないにもかかわらず 2 カ月目においては Cor 群、強ミノ群がとくに病変度が強く病巣散佈の傾向がみられ、したがつて脾臓の重量平均値をみても 2 カ月目においては Cor 群、強ミノ群、対照群がきわめて増量していた。以上の実験成績を空洞阻止力の点からみれば 1 カ月目においては強ミノもつとも強く以下 SM+Cor 併用、Cor 単独、SM 単独の順であり 2 カ月目では率からいへばいずれも差は認められないが大きさの面からみればいずれも阻止作用が認められその中でも強ミノがもつとも強くまた他の群においても多少有効のように思われた。しかしながら他の臓器への播布度を勘案した場合に Cor、強ミノについては播布度も強く組織学的にみても悪化の傾向を示していることは今後十分検討を要するものと思われ

る。強ミノと化学療法剤の併用において空洞の完全阻止を期待できるかどうか目下追究中であると同時に血中抗体の推移ならびに蛋白分画の推移については組織抗体の推移を考慮に入れて検討する必要があるのではなお今後その面を究明するつもりである。

〔追加〕 木村良知 (阪府立羽曳野病)

抗アレルギー剤 SNMC が実験的結核性空洞の形成を阻止することについては既に公表したが、今回は本剤と Cortisone の効果について比較検討したので追加報告する。実験方法は型のごとく感作した家兎を用い、二次抗原の肺内注射と同時に SNMC 2.5 cc 毎日静注、Cortisone 5 mg、毎日筋注した群については空洞形成率を比較するとともにツ反応・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てみた。その結果 SNMC の阻止効果は Cortisone に比して優っており、ツ反応・血中抗体ともに対照群とほとんど変りなかつたが、Cortisone

ではツ反応は時日の経過とともに減弱し陰性化した。また血中抗体も対照に比してやや低い価を示した。また病理組織学的所見を比較すると SNMC 群に比し Cortisone 群は滲出傾向が強かつた。以上の成績から両剤の空洞形成阻止作用の機序は若干違っているのではないかと推定される。いずれにしても SNMC の空洞形成阻止効果は Cortisone に比して優つているという成績を得た。

〔追加〕 山口正民 (国療刀根山病)

われわれも家兎を用いて同様の実験を行い次のような成績を得た。すなわち空洞形成阻止率を肉眼的所見より検討すればコーチゾン 2 mg/kg 毎日、強力ミノファゲン C 2.5 cc 毎日、強力ミノファゲン C 5.0 cc 毎日、ストマイ 20 mg/kg 毎日 (いずれも大腿皮下) の順であり、これらの実験によつては動物の種類、感染菌量、肺注菌量および薬剤の量が問題となることを考慮する必要がある。

## 化学療法

### 234. PAS 定量法の基礎的再検討と臨床応用 城芳男 (愛知県立教員保養所)

〔研究目標〕 PAS 中には無効の Meta-Aminophenol (MAP) が挟雑物、不純物、分解産物として含まれる場合がある。そしてこれらの定量法は種々考案されているが一長一短がある。PAS 定量法のうち Bratton Marshall の原法 (BM 法) はジアゾ反応を使用したものであるが、元来 PAS そのものはジアゾ反応を呈しないのであつて、ジアゾ定量第一試薬の HCl または TCA によつて緩やかに PAS の一部を非定量的に MAP に変え、この MAP をジアゾ化して定量し、全 PAS を直接定量的に測定できたとの重要な原理的誤りを侵していたことを明らかにできた。そこでわれわれは自由、結合 PAS をともに定量的に MAP に変え総アミンとし、混在 MAP は PAS を MAP にしない濃度の TCA を使用して分別定量し PAS はその差をもつて表わした。この方法を臨床面で PAS 投与方法改良と耐性検定増地使用時の注意その他に応用した。〔研究方法および研究結果〕 I. 基礎実験: (1) TCA 濃度の変化による PAS-Na の安定性。TCA 濃度を変えこれを第一試薬として添加し、PAS、MAP の等モル溶液についてそれぞれ BM 法 (ただし亜硝酸ソーダ添加の項より実施し、ジアゾ化の温度は 15° とする) を実施すると PAS は 7.5% まででは全く発色しないが 7.5

% を越えると MAP を生ずるため発色する。MAP は TCA 濃度の増加による酸度上昇のため発色度の増加が多少あるが無発色域はない。ゆえに 7.5% までの TCA を用いると PAS を MAP に変えないので混在 MAP のみの分別定量が可能になる。この場合の酸度変化によるジアゾ呈色度の差は実測 MAP 値  $\times 1.3$  で補正する。(2) PAS-Na を定量的に MAP にする方法。PAS-Na 水溶液に 30% TCA 添加、非添加のもの 100° 加熱による差は添加側は急速に発色度を増し 10 分〜20 分で最高値になるが、非添加側は一定度以上の発色をみない。すなわち 30% TCA 添加後 100° 20 分間の加熱で定量的に全 PAS を MAP にできた。(3) 30% TCA 添加後加熱と非加熱の場合の発色度の差。30% TCA を使用しても加熱と非加熱の場合の発色度には 2 倍の差がある。すなわち 30% TCA 添加後も 100° 20 分間の加熱を必要とする。(4) ペーパークロマトグラフィーを用いて PAS を MAP に変化させる条件の検討。PAS-Na 水溶液に 30% TCA を添加、5 分〜60 分まで時間を変えて 100° 加熱を行い、おのおのを 5% Sod. Citrate-Isoamylalcohol を展開剤として展開する。Rf は MAP 0.63, PAS, Acetyl PAS 0.47 でミネラルライトによる PAS の蛍光スポットは 20 分間で完全に消失し、それに反比例して MAP スポットが増強した。別々に溶出しジアゾ



反応を行うと PAS は 20 分で完全に MAP となり MAP は漸増 20 分間で最高値に達していた。(5)Acetyl PAS の水解。N-Acetyl PAS はまた MAP にせねばジアン反応を呈しないが、われわれの 30% TCA 添加後 100° 20 分間の加熱で完全水解された。Acetyl MAP も同条件で完全水解されることは疑いない。(6) pH の変化による PAS-Na の安定性。Tris 緩衝液で pH 1, 4, 7, 10 の PAS-Na 溶液を作り、一方は室温に 5 時間放置、一方は 100° 5 分間加熱後生成 MAP を測定すると MAP は酸性側で多くアルカリ側で少ない。すなわち PAS-Na 溶液は酸性側で不安定である。(7)以上の基礎実験に基きわれわれの考案した BM 法の变法による PAS, MAP 分別定量法。

(総アミン) 血漿 0.5ml  
+ 蒸溜水 1.5ml + 30% TCA 4 ml → 100°  
20 分加熱 → 蒸発水分を補足 → 濾過  
血漿 1ml  
(MAP) 血漿 0.5ml  
+ 蒸溜水 1.5ml + 2.5% TCA 4 ml → 遠心  
→ 上清を濾過  
濾液おのおの 3 ml について BM 法を実施する。

PAS 濃度 = 総アミン - MAP × 1.3

II. 臨床応用として: PAS は熱, 光, 酸化剤等によつて MAP に変化し易い。とくに溶液のときに促進される。また実験(6)によれば低 pH の場合に不安定であるので耐性培地内, あるいは生体内での MAP の生成について測定することは临床上重要なことと考えられる。(1) PAS 耐性培地中の PAS の分解, MAP の増加。pH 7 の各種 PAS 耐性培地中の MAP は総アミンに対し製作直後は 2.2%~5.2% であつたが, 1 カ月後には Sauton 液体培地 56% (4°中), 59% (37°中), Kirchner 基礎液体培地 48% (4°中), 43% (37°中), Kirchner (アルブミン含有) 液体培地 37% (4°中), 37% (37°中), 1% 小川培地 58% (4°中), 53% (37°中), とともに 50% 前後 MAP に変化していた。以上から今後 PAS 耐性培地製作にあつては純品の PAS を使用し製作直後ただちに使用すべきであると強調するものである。(2)血中 PAS, MAP 濃度  
① PAS-Na 5 g 単独食後 30 分に投与。PAS 濃度は 2 時間後に 50  $\gamma/ml$  の最高値を示す。MAP 濃度は 14~23  $\gamma/ml$  で総アミン MAP 比は 17.9 である。  
② PAS-Na 5 g 単独 食前投与。PAS 濃度は 1 時間後 139  $\gamma/ml$  の最高値を示す。MAP 濃度は 14~8  $\gamma/ml$  で総アミン MAP 比は 14.4 である。  
③ PAS-Na 5 g + 重曹 1 g 食前投与。PAS 濃度は 1 時間後 271  $\gamma/ml$  の最高値を示す。MAP 濃度は 9~10  $\gamma/ml$  で総アミン MAP 比は 7 で従来の報告に反し総アミンの増加と MAP の減少を認めた。  
④ PAS-Na 5 g + 塩酸リモナーゼ 30 ml 食前投与。PAS 濃度は 1 時間後 175  $\gamma/ml$  の最高値を示す。MAP 濃度はやや増加し 24~7  $\gamma/ml$  で総アミン MAP 比は 15.4 であ

る。  
⑤ PAS-Ca 10 g 食前投与。PAS 濃度は 2 時間後 290  $\gamma/ml$  の最高値を示す。MAP 濃度は 8~17  $\gamma/ml$  で総アミン MAP 比は 7.3 である。  
⑥ Alumino PAS-Ca 10 g 食前投与。PAS 濃度は 3 時間後 153  $\gamma/ml$  の最高値を示す。MAP 濃度は 7~18  $\gamma/ml$  で総アミン MAP 比は 10.6 である。  
⑦ Resin PAS 複合塩 10 g 食前投与。PAS 濃度は 1 時間後 112  $\gamma/ml$  の最高値を示す。MAP 濃度は 40~13  $\gamma/ml$  で総アミン MAP 比は 26.9 である。  
⑧ PAS-Na 1 g 反復空腹時投与。PAS 濃度は投与 1 時間後それぞれ 40  $\gamma/ml$ , 40  $\gamma/ml$ , 40  $\gamma/ml$  となつた。MAP 濃度は 4~8  $\gamma/ml$  で総アミン MAP 比は 19.7 である。  
⑨ PAS-Na 2 g 反復空腹時投与。PAS 濃度は投与 1 時間後それぞれ 66  $\gamma/ml$ , 40  $\gamma/ml$ , 59  $\gamma/ml$  となつた。MAP 濃度は 4~36  $\gamma/ml$  で総アミン MAP 比は 19 である。  
⑩ PAS-Na 2 g + 重曹 1 g 反復空腹時投与。PAS 濃度はそれぞれ 75  $\gamma/ml$ , 69  $\gamma/ml$ , 88  $\gamma/ml$  となつた。MAP 濃度は 6~11  $\gamma/ml$  で総アミン MAP 比は 16 で前者に比し総アミンの増加と MAP 濃度の減少を認めた。  
⑪ PAS-Na 2 g + Alumigel 2 g 反復空腹時投与。PAS 濃度はそれぞれ 108  $\gamma/ml$ , 69  $\gamma/ml$ , 78  $\gamma/ml$  となつた。MAP 濃度は 8~16  $\gamma/ml$  で総アミン MAP 比は 18.9 である。その比は単独投与の場合に等しく, また PAS の吸収は従来の報告に反し妨げられることはない。われわれの測定法によると従来の測定値よりもやや高値であるが, この中には Acetyl PAS を主とする結合 PAS を含んでいる。また Acetyl MAP も当然この中に含まれる。一方除去する MAP の側は遊離 MAP のみで結合 MAP はかからない。したがつて MAP はさらに多く, 遊離 PAS はさらに少ないであろう。以上の事実を考慮するも, 1 回量 1 g の PAS-Na 投与にて従来の最低治療濃度を満していると思われる。なおこの場合必ず重曹を併用し, MAP を減少させ PAS 濃度を高くせしめるべきであることを提唱するものである。(3)切除肺病巣中の PAS, MAP 濃度。手術前夜まで PAS-Ca 1 日量 8 g を内服していた患者の切除肺病巣の PAS, MAP 含有量は, 空洞内容物は PAS 8~86  $\gamma/ml$ , MAP 6~29  $\gamma/ml$  (総アミンの 8~68.9%), 平均 PAS 34.2  $\gamma/ml$ , MAP 13.8  $\gamma/ml$  (総アミンの 28.9%)。結核腫中においては PAS 0~29  $\gamma/ml$ , MAP 0~13  $\gamma/ml$  (総アミンの 0~46.1%), 平均 PAS 16.1  $\gamma/ml$ , MAP 6.4  $\gamma/ml$  (総アミンの 28.4%) で約 1/3 が無効の MAP であつた。〔結論〕(1) 現在までの PAS 定量法は吸収 PAS の全量の測定は不可能で, しかも無効の MAP をも含めていたのでわれわれは自由, 結合 PAS とともに定量的に MAP に変えて総アミンとし, 混在 MAP は PAS を MAP にしない濃度の

2.5% TCA で除蛋白をして測定し、PAS濃度は両者の差をもって表わした。(2) PAS 耐性培地中の PAS は製作直後約 5% 前後 MAP になり、1 カ月間 37°, 4° 中に保存したものはいずれも約 50% 前後 MAP になっていることを識つた。(3) 血中 PAS 濃度は従来の測定値よりもやや高いがこれは吸収 PAS 全量を捕捉したため、また結合 PAS、結合 MAP をもこの中に含むためである。重曹と併用するときは総アミン濃度の増加とともに MAP 濃度を減少せしめる。Alumigel との併用で PAS の吸収を妨げることはない。(4) 切除肺病巣中には存在 PAS の約 1/3 が無効の MAP であつた。勝沼六郎博士、日比野進教授および勝沼信彦学士の御指導に深謝す。なおこの内容の一部は文部省科学研究費耐性班会議において勝沼信彦から報告し、また本研究費の一部よつたことを 班長戸田忠雄教授に深謝する。使用薬品：基礎実験および PAS 耐性培地には田辺製薬注射用 PAS-Na (MAP 含有度 0) をアンプルを切つてただちに使用、内服には第一製薬 PAS-Na (MAP 含有度 8.21%)、Resin PAS 田辺製薬試供品 (MAP 含有度 2.5%)、PAS-Ca 田辺製薬 (MAP 含有度 4.24%)、Alumino PAS-Ca 田辺製薬 (MAP 含有度 4.67%) を使用した。

### 235. アロキサン糖尿病家兎におけるパスのアセチル化について 佐藤正二郎・塚塚徳男 (東北大抗研)

〔実験目的〕一般に生体内のアセチル化には ATP と Co-A の存在が必要であるといわれているが、糖尿病のさいには高エネルギー磷酸結合の転移と生産が低下し、また Co-A の構成成分を含むビタミン B<sub>2</sub> 複合体が欠乏しているといわれているので糖尿病のさいには生体内のアセチル化に変動があるのではないかと考え、アロキサン糖尿病家兎に PAS-Na を投与し、そのさいの血液中、尿中のアセチル化の状態を観察した。〔実験方法〕PAS は Na 塩を 10% 水溶液としてネラトンカテーテルを食道内に挿入し経口投与を行い、尿は PAS-Na 投与後 24 時間の全尿を採尿器に採取した。2 時間目の尿の採取はネラトンカテーテルを使用し下腹部を圧迫して膀胱内の全尿を採取した。PAS の定量は Ragaz の方法により遊離アミノ基をエーリッヒのアルデヒド試薬にて発色させ、これを遊離 PAS とし、結合アミノ基を有する PAS および遊離 PAS を酸とともに加熱分解後、メタアミノフェノールとして発色させ、これを総 PAS として光電比色計で測定した。総 PAS と遊離 PAS との差をアセチル PAS とし、総 PAS に対するアセチル PAS の比をアセチル化率とした。アロキサンは生理的食塩水で 5% 溶液とし 0.1 g/kg を前夕食を絶食させて朝食前に静注し、高血糖をえないときはアロキサンの注射を回復した。インシュリンはグロビンインシュリンを毎日 4 単位血糖値が正常

値に復するまで注射した。〔実験成績〕I) 尿中のアセチル化率を観察するため予備実験として家兎 5 匹に 3 日おきに 4 回 PAS-Na 0.1 g/kg を経口投与し投与後 24 時間の全尿を採取し、尿中におけるアセチル化率をみると同一個体内では日を変えて実験を行つてもほぼ一定のアセチル化率を示し動揺の大きなものは 11%、小さなものは 7% 位で平均 10% 前後の変動である。II) 次に家兎 7 匹に予備実験と同様の方法にて 1 回尿中アセチル化率を測り同時に血糖の測定も行つた。3 日後これらの家兎にアロキサンを注射し注射後 3~4 日おきに尿中アセチル化率および血糖の測定を行つた。血糖はアロキサン注射後翌日より高くなるが早いものは 7 日目より低下し次第に正常値になつたが 2 週間をすぎても低下しないものはインシュリンを毎日 4 単位注射して低下させた。この血糖の動揺期間を通じて高血糖時においてもまた血糖が正常値に復してからでも、同一個体についてはアセチル化率がアロキサン注射前の値とほぼ同様の値を示し、動揺の大きなもので 10%、小さなものは 5% 位で上記の同一個体内変動と考え併わせると血糖の変化によるアセチル化率の変動はみられなかつた。だが 2 例においてアロキサン注射後 7 日以内でのアセチル化率の測定では 1 例はアロキサン注射前の 55% が 85% となり次に 30% となり、他の 1 例ではアロキサン注射前の 60% が 87% となつた。しかし 2 例ともその後はアロキサン注射前とほぼ同様の値となつた。III) 次に血液中のアセチル化率を観察するために予備実験として家兎 8 匹に 3 日おきに 4 回 PAS-Na 0.2 g/kg を経口投与し、1 時間後の血液と 2 時間後の尿を採取し、これらのアセチル化率を測定した。同一個体については日を変えて測定を行つてもアセチル化率はほぼ一定の値を示し、血漿中では動揺の大きなものは 16%、小さなものは 5% 位で、尿中では大体 10% 以下の動揺である。尿中のアセチル化率に比して血漿中のアセチル化率は動揺がやや大きかつた。IV) 次に家兎 4 匹に予備実験と同様の方法にて 3~4 回血漿中および尿中のアセチル化率を測定し同時に血糖の測定も行つた。3 日後これらの家兎にアロキサンを注射し 250 mg/dl 以上の高血糖時に 2 日おきに 3~4 回血漿中および尿中のアセチル化率を測定しアロキサン注射前の値と比較した。血漿中、尿中ともにアロキサン注射前の値とほぼ同様であつたが、1 例においては高血糖時のアセチル化率がアロキサン注射前にくらべ血漿中では大した変化がみられなかつたが尿中ではアロキサン注射前の 40% 位が高血糖時には約 80% に増加していた。この例では尿中のみアセチル化率の増加がみられたのであるが数日後一般状態悪くなり死亡した。〔結論〕家兎に PAS-Na を経口投与し血漿中、尿中における同一個体内のアセチル化率の動揺を調べさらにアロキサンを注射して

高血糖時および正常血糖値に復した時期での PAS のアセチル化率を測定し、アロキサン注射前の値と比較した。I) 同一個体内のアセチル化率は尿中では約 10% 以内の動揺で、血漿中では尿中よりやや動揺が大きいが大體一定の値を示す。II) 血漿中および尿中のアセチル化率はアロキサン注射後の高血糖時でも注射前の値とほぼ同様である。III) アロキサン注射後数日内で一時的に尿中アセチル化率が動揺することがある。

〔追加〕 城芳男 (愛知県立教員保養所)

尿中 Acetyl-PAS の測定法に玉田氏法があるがこの方法を使用されては如何か。

### 236. 実験的糖尿病における結核の研究 (第 2 報)

松島実 (北大第一内科)

糖尿病患者において結核症を合併すれば、その進展も速く、予後も不良であるばかりでなく、その治療をも困難ならしめることは、臨床的にもしばしば経験されるところである。私は昨年北海道医学会大会において、実験的糖尿病の結核症に及ぼす影響と、結核の併発によつてくる糖尿病への影響について報告したが、今回は糖尿病合併結核症に及ぼす抗結核剤の影響と、その治療効果を観察する目的で、アロキサン糖尿病家兎に結核菌を接種し、さらに化学療法を実施して経過を観察の後、剖検を行い、次の成績を得た。〔実験方法〕体重 2.5 kg 内外のツ反陰性の家兎 50 匹を用い、I 糖尿病群 (D 群—10 匹) へはアロキサン 200 mg/kg 静注、II 結核群 (T 群—12 匹) へは人型仲野株 5 mg 静注、III 糖尿病合併結核群 (D+T 群—28 匹) アロキサン注射 8 日目に結核菌注射、の 3 群とし、II, III 群では 2 週目に a) 非投与、b) SM 投与、c) INH 投与、d) SM・PAS・INH 3 者併用投与の 4 群に分け、SM は 100 mg, PAS は 1 g, INH は 20 mg をそれぞれ毎日 8 週間にわたり筋注した。菌接種後の経過について、一般状態、体重、ツ反、血糖量、尿糖を週を追つて観察し、化学療法終了後、各群同時に屠殺して、臓器の肉眼的、病理組織学的検索と臓器内結核菌定量培養を行った。全実験期間中 200 mg/dl 以上の高血糖を持続したものを重症糖尿病 (重 D) 群とし、それ以下の値をとつたものを軽症糖尿病 (軽 D) 群とした。〔実験成績〕1) 体重および一般状態。非投与例では、D+T 群は D および T 群にくらべて体重は著減し、とくに重 D+T 群では、一般状態も著明に悪化して衰弱を示すが、化学療法を行うと、SM, INH 群では 2 週、併用群では 3 週以後は徐々に体重が回復し、一般状態も好転する。2) ツ反。非投与群では、T+D 群は T 群に比較して遅く弱く現われ、後期になるにつれて強化し、末期では反対に著しく弱化するが、化学療法によつて、T 群の治療を行った家兎の変動に近い消長を示すようになり、非治療例にくらべて、後期にはより弱く、末期では強く

なつて、この傾向は併用群に顕著である。3) 血糖値および尿糖。D 群では糖尿病初期の高血糖を経て、初めは急激に、以後は徐々に下降してやや回復の傾向を示すものが多いが、D+T 群では一般に高い血糖値で経過し、その回復も遅く、反つて末期では上昇して悪化の傾向を示す。これに治療を行うと、SM 群では前者に比較して血糖値の回復は速やかであり、INH および併用群は、末期において上昇悪化することはなく、反つて併用群では著しく下降する。尿糖はほぼ血糖値に付随して変動した。4) 肉眼的剖検所見。非投与群では各臓器とも、D+T 群は結核病変が著しく、とくに肺は著明な腫大と比較的広汎な乾酪肺炎像を呈するが、化学療法ではすべて著しく好転し、とくに併用群に顕著である。5) 菌定量培養成績。臓器 1 mg 中の集落数は一般に化学療法によつて著減し、重 T+D 群において、非投与群の肺 4241.7, 脾 214.8 コに対し、SM 群はそれぞれ 15.3, 0, INH 群 13.2, 1.3, 併用群 1.5, 0 コという著差を示している。6) 病理組織学的所見。病理組織学的に観察すると、まず糖尿病家兎の脾島には著明な萎縮がみられ、ことに  $\beta$  細胞の顕著な減少像が認められる。一方単独結核感染による肺病変をみると、非治療例では大小種々の乾酪巣をもつた類上皮細胞結節が多数存在し、肺胞内に単核細胞、ことに大滲出細胞および多核白血球が多量出現しており、脾にも多数の結節があり、結核菌は、肺、脾の病巣に多数存在する。これに対し化学療法を行った例では、滲出炎の消褪、結節炎の縮小化がみられるが、脾島にはどちらの群にも変化がない。次に糖尿病合併結核家兎では、脾島にさらに高度の糖尿病性病変がみられ、 $\beta$  細胞の消失した島も認められる。また結核病変も単独感染群よりさらに高度で、肺では強い滲出炎の発生が目せられ、無数の菌が染色せられる。脾、肝の病変もとくに強い。これに治療を行うと、脾島の糖尿病性病変はもちろん、肺、脾、肝の結核性病変は著しく軽減せられており、ことに 3 者併用療法群に遅く、小円形細胞結節を認めるにすぎないものが多い。〔結論〕①糖尿病を合併すると結核病変は増悪し、その病勢を悪化せしめるが、化学療法によつて著しく好転し、そのさいとくに 3 者併用療法の効果が顕著である。②ツ反は糖尿病合併結核家兎では遅く弱く現われ、後期には強化し、末期では弱化するが、化学療法を行うと、単独感染家兎における治療群の変動に近い消長を示してくる。③糖尿病合併結核家兎は血糖値と尿糖の回復が遅延して、末期では悪化するが、SM および 3 者併用はそれらの回復を促進し、INH はその遅延悪化を抑制する。糖尿病に結核が合併すると、脾島における糖尿病性病変はさらに高度となるが、化学療法によつて、これらの病変は著しく軽減される。

### 237. 培養組織内結核菌におよぼす抗結核剤の効果に

ついて 佐川一郎・張良治 (京大結研小児)

われわれは Shepard の方法により HeLa 細胞を用いて抗結核剤の細胞内結核菌におよぼす効果を観察し、併わせて試験管内結核菌最小発育阻止濃度との関係を検討した。1. 研究方法: HeLa 細胞は 4 日間培養したものを、培地は 0.5% ラクトアルブミン, 0.1% 酵母エキス, 0.45% ブドウ糖加 Earl 氏塩類溶液に 20% の割合に牛血清を加えたものを pH 7.0 前後に調整した。馬血清は喰菌率 50% 以上のものをえらんで低温に保存した。結核菌は H<sub>37</sub>Rv 株を使用し Dubos 培地に 7 日間培養したものを 1,000 回転 5 分間遠沈して大きな菌塊を除き、さらに 3,000 回転 30 分間遠沈し上清を捨て、0.05 cc 中に 3~5×10<sup>5</sup> 生菌単位を含むよう培地で希釈した。回転培養管は幅 8 mm, 長さ 30 mm のカバーガラスを雞プラスマおよび血清の等量混合液を用いて管壁に固着した。INH, PAS, PZA は Seitz 細菌濾過器で滅菌, SM, KM はそのまま滅菌蒸留水で希釈した。まず培養した HeLa 細胞にトリプシン処理を加えて細胞を約 20 万個/cc になるよう培地で希釈, その 1 cc ずつを各培養管に注しカバーガラスの上に 2 日間培養した。ついで培地を馬血清 40% を含む塩液にかえ、速やかに結核菌浮遊液 0.05 cc を加えて喰菌を促進させ、その 1~2 日後に馬血清塩液を各薬剤をそれぞれの濃度を含む牛血清培地と交換した。その 3 日後、5 日後および 7 日後に各濃度について 2 本ずつ塩液で洗った後、10% 中性ホルマリンで固定、石炭酸フクシンで菌染色、1% 塩酸アルコールで脱色した後 Giemsa 液で後染色を行つた。なお各薬剤を含む培地は 1 日おきに更新した。2. 研究結果: 馬血清塩液中で結核菌は 1~数個または小さな菌塊として HeLa 細胞に貪食され 2 日目から発育をはじめ。牛血清培地に換えた後 3 日後にはコード形成の傾向を示し、または中等度のコードを作り、ときには柵状に発育する。5 日後にはコード形成は著明となり、あるいは柵状に細胞原形質を満し、なかには細胞を崩壊し細胞外に著明な発育を示す。7 日後には細胞の死滅、崩壊および細胞外発育がきわめて著明となる。その発育の程度に応じて -~Ⅲ の判定を行つた。(1) INH 0.25 γ より 0.008 γ/cc の倍数希釈について行つた。0.03 γ で部分的に、0.06 γ 以上の濃度で完全に結核菌の発育を阻止した。このさい濃度および経過日数に応じて結核菌体の抗酸性の低下が著明であつた。(2) PAS 2,000 γ より 0.2 γ/cc の 4 倍希釈および 100 γ/cc について行つた。3.1 γ より結核菌の発育を一部抑制するが、100 γ ではほとんど阻止しているように思われた。ただし 100 γ 以上では一部の細胞に軽度の変性を認めた。(3) SM 5,000 γ および 1,000 γ より 0.1 γ/cc の 10 倍希釈について行つた。100 γ である程度結核菌の発育を抑制するが、1,000 γ において

も完全阻止が認められず 5,000 γ では細胞の軽度変性を認めたがほとんど菌の発育はみられなかつた。(4) KM 希釈系列は SM と同様にした。大体 SM と似た傾向を示し 100 γ である程度の抑制を示すが、1,000 γ でお結核菌の増殖がみられ、5,000 γ では SM と同様細胞変性のため断定できないが結核菌の発育が認められた。(5) PZA 1,000 γ より 31.3 γ/cc までの倍数希釈について行つた。125 γ より部分的発育抑制、500 γ で完全阻止をみた。しかしなお細胞外にまれに結核菌の発育が認められた。各薬剤とも結核菌の増殖が抑制された濃度では喰菌細胞の数が減少し、また細胞内結核菌の数も少なくなる傾向がある。次に Dubos 培地 (栄研) で行つた試験管内発育阻止濃度を 7 日後に判定した成績では、INH 0.06 γ, PAS 0.6 γ, SM および KM 1.25 γ であつた。PZA については pH をかえて行つたが、pH 6.8 で 1,000 γ, 6.0 で 250 γ, 5.5 で 31.3 γ, 5.0 では対照を含む全系列にて結核菌の発育を認めなかつた。3. 結論: INH, PAS, SM, KM および PZA の HeLa 細胞内結核菌に対する発育阻止濃度を、Dubos 培地中 1 週後の結核菌最小発育阻止濃度と比較すると、INH はともに 0.06 γ で一致、PAS は 100 γ と 0.6 γ, SM および KM は 1,000 γ 以上と 1.25 γ で著明な差が認められた。また PZA は細胞内 500 γ, 試験管内にて pH 6.0 のとき 250 γ ではほぼ一致する成績をえた。

〔質問〕伊丹正司 (国療三重)

モルモット腹腔内単核球を用いて実験を行つたか。

### 238. B<sub>6</sub> 酵素系に対する INH およびその誘導体の阻害機構 (その 2) 和知勲・松本徹二・喜多舒彦 (国療大阪)

B<sub>6</sub> 酵素系に対し INH が著明な活性阻害を示すことは周知の事実である。われわれは先に白鼠肝臓より抽出した Kynurenine transaminase および Tyrosine transaminase に対し INH および IHMS が他の INH 誘導体に比し強い活性阻害を示すことを報告した。さらに第 16 回結核病学会近畿地方会において、阪大生化学教室と協同実験のもと同教室が Apo 酵素の分離に成功した E. Coli (K<sub>12</sub> 株) の Tryptophanase を用いて INH および IHMS の阻害機構につき検討を加えた。今回は小泉らが Apo 酵素の分離に成功した E. Coli (C<sub>6</sub>) 株よりえたグルタミン酸炭酸酵素を用いてさらに検討を加えたので報告する。酵素調製方法として、E. Coli (C<sub>6</sub> 株) を平板培地に植菌、37° C 18 時間増菌し、集菌、洗滌して低温低圧下に乾燥させ乾燥菌をうる。これを M/20 Phosphate buffer (pH 8.0) にて抽出し、0.4~0.6 硫酸アンモン飽和分画をさらに同 Phosphate buffer に溶解し、酸性透析後遠心沈澱、蛋白沈澱を Phosphate buffer に溶解して Apo 酵素とし

た。反応条件は基質 20  $\mu$ M, 阻害剤終末濃度  $10^{-2}$ M $\sim$  $10^{-5}$ M, Acetate buffer (pH 5.0) 終末濃度 M/10, 全量 3.0 ml とし 37 $^{\circ}$ C にて 10 分間 (抽出酵素 30 分間) Warburg 検圧計にて振盪反応させてそのさい発生する CO<sub>2</sub> 量を測定した。抽出酵素に対する INH および INH 誘導体, Cycloserine (CS) の阻害態度は, IPN, INH-CBA (N-Isonicotinyl-N'-O-carboxybenzylidene hydrazine), INHG-Na は  $10^{-3}$ M にてほとんど阻害を示さないが, IHMS は  $10^{-2}$ M にて軽度の阻害を示した。INH および CS は  $10^{-3}$ M にて 50% 以上の阻害を示すが,  $10^{-2}$ M では CS は 90%, INH は 70% の阻害を示した。精製酵素に対する各阻害剤の影響は  $10^{-3}$ M, INH, CS, Benzoyl hydrazine (BH), Benzoic acid でそれぞれ 38, 42, 59, 0% の各阻害率を示し,  $2 \times 10^{-3}$ M IHMS, INHG-Na, IPN, Glucosil-INH, Sulpyrine, Aminopyrine でそれぞれ 16.5, 7, 3.7, 0, 17, 2% の各阻害率を示した。次に Carbonyl reagent として Semicarbazid, Metal chelating agent として O-phenanthroline を用いて本酵素に対する阻害態度を検討した。すなわち反応系を, Inhibitor と Apo 酵素と preincubation する A 系, Inhibitor と Pyridoxal phosphate (PALP) を preincubation する B 系に分け, その preincubation time の増加により Inhibitor の阻害率を測定すると, Semicarbazid では A 系で preincubation time に関係なくあまり阻害率が上昇しないが, B 系においては preincubation time の増加とともに急激に阻害率が上昇する。この事実は明らかに Semicarbazid が PALP と Schiff base を形成することを示すものである。これとは反対に, O-phenanthroline では B 系で阻害率の増加を認めず A 系に増加を認める。これはまた O-phenanthroline が Apo 酵素の金属イオンと結合し酵素を不活性化するものと思われる。そこで INH, IHMS, BH の阻害態度を検討すると, 阻害率の差はあるが前者すなわち Carbonyl reagent 型の阻害態度を示した。そこで, 酵素と PALP を 10 分間 preincubation し次に Inhibitor を加えてさらに 10 分間 preincubation, その後基質を加えて 10 分間反応を行う反応系(1), 酵素と Inhibitor を 10 分間 preincubation し次に PALP を加えさらに 10 分間 preincubation その後基質を加えて同様反応を行う反応系(2)に分け, Semicarbazid, O-phenanthroline, INH, IHMS および BH の阻害率を測定し (2)系/(1)系の阻害比を求めるとそれぞれ 0.214, 2.46, 0.72, 1.05 および 0.75 となり INH, IHMS および BH は Carbonyl reagent 型と Metal chelating agent 型の中間の値を示す。これは 3 者とも Carbonyl reagent 型の阻害態度を示しながらも一方 Metal chelating agent 型の阻害態度をも

示していることを示唆するものと思われる。さらに 1% 小川培地に BH, Sulpyrine, Aminopyrine,  $\alpha$ -Naphthol sulfonate,  $\beta$ -Naphthol sulfonate, R-acid 等の薬剤を終末 M/100 の割合に添加し, H<sub>37</sub>Rv 株を  $0.5 \times 10^{-4}$ mg 接種し, 3, 4, 5 および 8 週間目に発育状況を判定したところ, Sulpyrine, R-acid では完全に発育阻止を認め, Aminopyrine でやや抑制され, BH および両 Naphthol sulfonate では対照とほとんど差異はなく発育阻止を認めることはできなかつた。以上の成績より INH はグルタミン酸脱炭酸酵素に対しても助酵素である PALP と Schiff base を形成する一方, Apo 酵素の金属と Chelate し強力な阻害作用を示すが, IHMS は Tryptophanase の場合に比し阻害は低率であつた。そして BH が INH と同様な阻害態度を示すこと, しかも H<sub>37</sub>Rv 株に対し発育阻止作用を示さないことより, INH の抗結核作用は結核菌の B<sub>6</sub> 酵素系に対する阻害作用によることよりむしろ他の阻害機構によるものが大であることが考えられる。さらにまた INH のピリジン核の N がこの抗結核作用に重要な役割を演ずるであろうことも推測できる。

### 239. 乳幼児結核約 300 例の治療成績について 村上勝美・野口純男・吉田豊・久保倫生・岩淵斎 (日医大小児)

乳幼児期における結核症について治療を中心として統計的に観察し, とくに使用薬剤および治療方法に関して 2, 3 の私見を報告し, 少数ではあるが発病防止の経験を追加する。材料はわれわれが過去 9 年間に取扱つた結核患児, 487 例中, 乳幼児 (5 才以下) の 296 例で, その材料を区分すれば病型は, 初発原発巣結核症 24 例 肺門リンパ腺結核 130 例, 撒布型結核症 32 例, 結核性無気肺症 35 例, 二次肺結核症 4 例, 肋膜炎 15 例, 結核性髄膜炎 54 例, その他 2 例となり, 撒布型結核症, 結核性無気肺症は 2 才以下に多いことが目立っていた。年令および性, 分布は 0 才 20 例 (男 5 女 15) 1 才 64 例 (男 36 女 28) 2 才 49 例 (男 25 女 24) 3 才 53 例 (男 24 女 29) 4 才 63 例 (男 34 女 29) 5 才 47 例 (男 28 女 19) でそのうち 3 才以下は 186 例で全例数の 62.8% であつた。年度別発生数は, 昭和 26 年より漸次増加の傾向を示し 30 年は 52 例で最高で, 32 年は急激な減少をみた。感染源については家族内にそれを認めたものは全例数の 45.3% であつた。なお発病防止例では最近 5 年間に 0 才 11 例, 1 才 8 例, 2 才 12 例, 3 才 4 例, 4 才 4 例, 5 才 3 例で計 42 例 (男 24 女 18) で, 感染源は家族内 17 例 (46.5%), 家族外 6 例, その他は不明のものであつた。主使用薬剤別に述べると SM, PAS, INH (IHMS), TB<sub>1</sub>, PZA で年代によつてそれぞれの濃淡はあるが SM 単独 49 例, SM+TB<sub>1</sub> 11 例, SM

+PAS 47 例, INH 単独 41 例, INH+PAS 34 例, INH+SM 19 例, PAS 6 例, TB<sub>1</sub> 7 例, PAS+TB<sub>1</sub> 1 例で 3 者併用は 66 例であつた。使用量は SM は 0.3~0.5 g, INH 10 mg/kg, INH 15~20 mg/kg, PAS 200 mg/kg で使用期間は 3 カ月から 2 年であつた。なお観察期間は 1 年から 8 年であつた。成績は 1) 病型別薬剤別略治軽快率では初期変化群症 154 例で INH+PAS 100% INH 86.2% とともに INH がもつとも優れており, また撒布型結核症 32 例では, INH+PAS 100% 3 者併用 90.9% で, 結核性無気肺症 35 例では INH 単独, SM+INH+PAS, および SM+INH がともに 100% で優れ, また髄膜炎 54 例では 3 者併用 52.6%, INH+PAS 33.3% で, INH 単独 100% であつた。髄膜炎で INH の成績が良かったのは早期治療開始で例数が少ないためであろうと思われる。以上の結果から病型別全効果率をみると無気肺症 85.7% > 肺門リンパ腺結核 78.6% > 撒布型結核症 71.8% > 髄膜炎 33.3% の順であり薬剤としては INH (IHMS) を主軸とするものが有効のように思われた。2) レ線陰影改善率を初期変化群症と無気肺症でみると, 治療開始後 3, 6, 9 カ月ではおのおの INH 単独療法が最高を示し, INH+PAS がこれにつぐ傾向にあつた。SM+PAS はこれらの成績を下廻っていた。また撒布型結核症では 6, 9 カ月は INH+PAS が最高であり, 3 者併用がこれにつぐ傾向にあつた。3) レ線陰影の石灰化までの期間を無気肺症を含む初期変化群症でみると, 観察例 163 例中 44 例, 26.7% に石灰化を出現したが, 石灰化出現時期には薬剤別に明らかな優劣は認められなかつた。4) 臨床症候改善率について述べると無気肺症を含む初期変化群症では体重, 食欲, 赤沈は 1 カ月目ではともに INH+PAS が最高有効率を示し, 一般に INH を主軸とした治療はその改善が早いように思われた。髄膜炎においても同様の傾向がみられた。5) 結核菌の消失は無気肺症を含む初期変化群症と撒布型結核症では INH 単独が早くついで INH+PAS がこれについで成績であつた。6) 死亡例は 35 例, 全例数の 11.8% でうち 31 例は髄膜炎でそれ以外の死亡の 4 例中 2 例は化学療法を行へなかつた症例で, 他の 2 例は SM 単独であつた。遠隔予後について現在までの観察では SM 単独 1 例, SM+PAS 1 例にそれぞれ二次肺結核症の発生をみたが INH を主軸とした療法には 1 例も死亡悪化を認めなかつた。7) INH と IHMS との間には使用量を考慮すれば効果の上に差異が認められなかつた。8) INH, IHMS の副作用は 1 例も認められなかつた。9) 発病防止例について使用薬剤は INH, IHMS で, 量は INH 4 mg/kg, IHMS 8~10 mg/kg を 1 日 1 回投与法で服用させ,

期間は 3~6 カ月で, 観察期間は 1 年までのもの 31 例, 2 年までのもの 7 例, 3 年までのもの 4 例であつた。薬剤使用例 31 例, 対照は 11 例であつた。以上の症例から臨床的に発病と認めたものはなかつたが, 1 例において 2 年以上観察したもののの中から石灰化を認め, また対照例からも石灰化 1 例を認めた。〔結論〕1. 乳幼児結核の治療では INH, IHMS を主軸とする治療がよかつた。2. IHMS は大量 (20~30 mg/kg) でも副作用はなかつた。普通量と大量とを比較するとレ線陰影改善率においては大量療法がとくに優れているとは思えないが, 臨床症候改善率においては大量療法はやや早期に改善が認められた。ごく大量 40~50 mg/kg を少数例に使用した結果とくにすぐれていると思われなかつた。3. 結核性無気肺症には気管支鏡の局所療法を併用するのがよかつた。4. 結核性髄膜炎は SM の使用は制限し Spinal blockを防ぐ方法をとらねばならない。

#### 240. 小児切除肺の病理的所見ならびに切除例の予後よりみた適応検討 福島清・河西助蔵・星野皓・樋田豊治 (都立清瀬小児病)

〔研究目標〕当小児病院入院の結核患児で肺切除を受けた 50 例につき, その切除肺の病理所見より, 化学療法の効果を検討し, また切除後の患児の予後を検討して, 小児の肺切除の適応をえんとした。〔研究方法〕男子 17 例, 女子 33 例。年齢は最低 8 才, 最高 16 才で, 12 才より 15 才の年齢の者が大部分を占めている。切除前の治療は SM+PAS+INAH 15 例, SM+PAS 6 例, INAH+PAS 21 例, 各併用混合 8 例で, 治療期間は 6 カ月以内 9 例, 7~12 カ月 25 例, 13~18 カ月 13 例, 19 カ月以上 3 例である。症例は空洞性肺結核症 38 例, 非空洞性肺結核症 12 例で, これらの X 線上の推移を化学療法期間別にその病理所見と比較検討した。さらに切除例の切除成績, 予後を調査した。〔研究結果〕治療前空洞透亮像を認めた 38 例 (48 コ) につき, 術前までの推移をみると不変 20 コ, 縮小 10 コ, 濃縮, 充実したもの 18 コである。この病理所見をみると, 不変縮小例では硬化壁空洞 23 コ, 非硬化薄壁空洞 1 コ, 乾酪性壁空洞 4 コ, 乾酪性気管支炎空洞 1 コ, 浄化空洞 1 コであつた。また透亮消失をみたものでは縮小した硬化壁空洞 3 コ, 乾酪巢の融合して作られた空洞 1 コ, 濃縮空洞 5 コ, いわゆる癩痕前期のもの 3 コ, 癩痕化したもの 5 コ, 気管支拡張性空洞 1 コで, 透亮消失をみたものは 7~12 カ月の治療期間内のものに認められている。そして透亮消失をみたものは非硬化輪状空洞であり, 不整形の硬化性空洞ではそのすべてが切除前透亮を認めていた。結核腫中の空洞は 5 コで, そのうち 2 コは充実, 3 コは濃縮した。治療前透亮を認めないものでは, 化学療法により著明に周囲浸潤の消失をみたもの 2 例, 他は不変で, X 線所見では浸潤型

7 例、結核腫 3 例、気管支拡張症 1 例、中葉無気肺症 1 例で、このうち浸潤型の内容は気管支肺炎の吸収されて散在性病巣となつたもの 5 例、小葉大、区域大の浸潤各 1 例であつた。この病理所見は乾酪巣よりなるもの 8 例、硬化壁の縮小空洞 1 例、乾酪性気管支炎、硬化巣および気管支拡張症、気管支拡張症各 1 例であつた。被包乾酪巣を有するものは空洞例も含め小葉大以上のもの 9 コ、そのうち 6 コは崩壊を認めていた。亜小葉大の被包乾酪巣 51 コもその 3 が崩壊を示した。次にこの 50 例の切除成績をみた。排菌では切除前 3 カ月間に排菌のあつたものは、切除後 21 例中 10 例に排菌を認めた。切除前気管支結核を発見されたものは 12 例、術後に気管支結核をみたものは 6 例であり、このうち 4 例は術前気管支結核のない症例であつた。気管支断端の所見と排菌の関係では、断端に潰瘍、結節、浸潤を認めたもの 16 例で、このうち 15 例が術前排菌をみており、術後では 9 例に排菌を認めた。耐性では SM 10 γ 以上 10 例、PAS 10 γ 以上 6 例、INAH 1 γ 以上 8 例で、このうち 2 剤以上の耐性例は 6 例であり、これらは 1 例を除き、いずれも病変高度であり、切除範囲も広がつたが、術後膿胸、気管支瘻、吸引性肺炎等を起した。総合成績では、術后排菌を認めたもの 11 例、術後気管支結核を認めたもの 6 例、対側および残存肺悪化 8 例（このうち 3 例は 1 年以後のシェーブ例）、膿胸 3 例、手術死 1 例であり、吸引性肺炎の 2 例は死亡した。これらの術後の合併症は、その後の治療により軽快したものがあつたが、現在までの成績では死亡 3 例（6%）、療養中（排菌陽性）4 例（8%）で、その他の 43 例は排菌陰性となり、経過順調である。〔結論〕1) 小児空洞性肺結核症中、輪状の非硬化性空洞は 7~12 カ月の化学療法により、濃縮、あるいは癩癩化する可能性がある。2) ほぼ 1 年の化学療法により改善のみられない空洞は切除の適応であるが、一面これらの症例は病変の高度のものが多く、耐性をえ、術後の合併症を起す危険がある。3) 小葉大以上の結核腫、亜小葉大の集合した被包乾酪巣、長期に存する無気肺症等では、十分化学療法を行つたのち効果がみられない場合、切除は適応である。4) われわれの症例は主に 12、3 才以上の思春期年齢であつたが、術後 1 年以上で再燃をみたものが 3 例あり、術後の経過はとくに嚴重に監視する必要がある。

#### 241. 切除肺からみた肺結核化学療法の検討 久貝貞治・岩田恵夫・北沢幸夫・浜田美志・住吉孝男・佐藤実（健保療松籟社）

肺切除患者 150 例を対象とし切除肺を病理組織学的細菌学的に追究して次のような成績を得た。〔I〕SM、PAS 使用量と切除肺所見との関係：当荘において昭和 28 年から約 3 年間に行われた肺切除患者 150 例に

つき SM、PAS、4 カ月以内のものを短期群、6 カ月以上のものを長期群とし、岡氏の種類により病型別に分けおのおのの切除肺所見を組織学的にみた結果次のような成績を得た。(1) 空洞あるいは乾酪巣の周囲の被包が膠原纖維により完全圍繞された被包完全なものと然らざる不完全なものとに分け、これを短期群、長期群別にみると被包完全なもの必ずしも長期群に多いという結果にはならなかつた。(2) 同様に乾酪病巣周囲の被包程度でも長短差はない。(3) 乾酪病巣部の軟化はごく僅かながら長期群に多いようである。(4) 主病巣周囲の組織所見ではいまだ特異性病変を示すものが短期群に僅かながら多かつた。(5) 所属気管支の病変では治癒像を呈するものと然らざるものとに分けてみると改善像を示すものが長期群に多い。(6) 切除肺病巣内結核菌は明らかに長期群に陰性のものが多かつた。〔II〕結核腫 50 例のレ線学的、病理組織学的検討：(i) 成立機転との関係。空洞より発生したもの、浸潤より発生したもの、初診時既に結核腫を呈したものに分けると、空洞より発生したものに軟化が著明に高率でかつ強度であり、結核性気管支炎が高率にみられ、また病巣内結核菌が高率に発見された。(ii) レ線経過との関係。①年輪型、②融合型（2 つ以上の結核結節が集合して被包乾酪巣となつたもの）、③一次被包巣に分けるとレ線上拡大または空洞化と認めたものは凡て①②に属し、さらに①では不完全なものが比較的多く、軟化のあるものが高率で、とくに全例に高度の結核性気管支炎を認めた。すなわちレ線所見上拡大または空洞化が認められるときには所属気管支が開口しているものと思われる。次に経過中不変のもの（空洞より発生のものを除く）では軟化および気管支炎のないものが約 50% であつた。すなわち拡大がある期間停止しているときには約半数が所属気管支との交通がなくなつていように思われる。

(iii) レ線上の大きさととの関係は 3 cm 以上のものでは 100% に軟化がみられとくに軟化強度のものが多く。

(iv) 術前化学療法内容との関係では INH を含む化学療法を行つたものの方に他のものより軟化が多い傾向を認めた。〔III〕切除肺病巣内結核菌の耐性問題：当荘において肺切除術施行の患者 40 例につき SM、PAS、INH の耐性発生状況を検討した。(1) 病巣性状と耐性との関係では、SM、PAS、INH のいずれに対しても空洞内の菌に高度の耐性が高率に発生し、軟化（-）の乾酪巣ではほとんど耐性の発現をみない。(2) 病巣の被包程度との関係を見ると、SM、PAS では被包完全群の方が不完全群より発現が低率となつているが、INH では逆に高率になつている。(3) 術前化学療法としての薬剤使用量と病巣内耐性との関係は SM 50 g、PAS 1,800 g、INH 15 g 以下ではほとんど耐性の発現をみないが、2 クール目になると各薬剤とも耐性発生率が急上昇を示し、半数以上に耐性の発現を認め

SM 100 g 以上になるとそのほとんどに耐性を認めるようになる。これに反し、PAS では 3,600 g 以上使用しても耐性の上昇をみない。(4) SM 使用量と主病巣のレ線経過の 2 項目から耐性発生状態をみると、100 g までは明らかに縮小群の方が、不変・拡大群に比して遙かに低率であるが、100 g 以上になると縮小群でも 72 % の高率に耐性出現を認めるようになる。(5)術前排菌状況と病巣内耐性との関係をみると、SM、PAS では排菌の有無とは関係なく耐性が現われるが、INH では「排菌なし」群が低率で「間歇性微量排菌」および「排菌あり」群が高率である。(6)喀痰と病巣とで耐性の現われ方に差があるかを調べると 3 薬剤ともに病巣内の方が高く現われる。結論：以上 3 項目の成績から次のようなことが考えられる。(I) SM、PAS の使用量に関しては切除肺所見から空洞ならびに乾酪巣の被包程度あるいは乾酪巣の軟化の有無は長期群、短期群の間に大した差は認められないが主病巣周囲とくに主病巣から離れて存在するいわゆる撒布巣の滲出性変化は明らかに長期群の方に少なく、気管支の結核性病変も長期群に軽度であり、さらに病巣内菌の陰性化も明らかに長期群に高率であった点から切除術を行う場合、術前化学療法にやはり長期間行わねばならない。 (II) さらに耐性面からみて SM は 100 g 以上になるとほとんど大部分が耐性を獲得し、とくに空洞を有するものでは高率を示すので手術を対照とした場合、一応術前 6~9 カ月にその見返り点を置くべきではないか。とくにレ線的に仮令病巣の縮小改善をみても、縮小群に高度の耐性発生ある点、術前喀痰中において耐性菌を証明しなくても病巣内にはかなり高度の耐性が発生している点、術前化学療法の効果の限界には留意すべきであると思う。(III) 結核腫に関しては、レ線所見上空洞より発生したものおよび大きさ 3 cm 以上のものにとくに注意を払うべきである。

242. 外来化学療法の効果と適応の検討 磯江驥一郎・李野寿一・青木国雄・山本達郎・須藤憲三 (結核予防会愛知県支部第一診療所)

われわれは昭和 29 年から 32 年にわたって、結核予防会愛知県支部第一診療所で肺結核外来化学療法を 6 カ月以上行つた 578 例について、化学療法中および中止後の効果を検討し、外来化療の適応について考察を行つた。〔対象ならびに観察方法〕578 例を化療開始時に 2 群に大別し、第 1 群は無空洞例中、病巣の拡がり Ma 以下で菌塗抹陰性例、第 2 群は有空洞例、拡がりおよび菌塗抹陽性例とした。第 1 群は 452 例で初回治療 (77.0 %), 再治療 (23.0 %), 拡がり Mm (82.5 %), Ma (17.5 %)。第 2 群 126 例は初回治療 (71.4 %), 再治療 (18.6 %), 拡がり Ma (洞あり) (82.8 %), Ma (18.2 %)。使用薬剤は第 1 群は I + P (INAH 間歇 PAS 毎日) 238 例 (52.7 %), S + P (SM 間歇、

PAS 毎日) 18 例 (3.7 %), S + P → I + P (S + P および I + P の 6 カ月以上の交互併用) 141 例 (31.7 %), S I P (SM 間欠, INAH 間欠, PAS 毎日) 55 例 (12.6 %)。化療期間は 6~11 カ月 74 例 (16.3 %), 12 カ月以上 378 例 (83.7 %) であつた。第 2 群は I + P 29 例 (23.1 %), S + P 6 例 (4.6 %), S + P → I + P 49 例 (38.9 %), S I P 42 例 (33.4 %) となり、化療期間は 6~11 カ月 7 例 (5.6 %), 12 カ月以上 119 例 (94 %) であつた。なお化療中止後の経過観察例は第 1 群 452 例中 244 例 (54.0 %), 第 2 群 126 例中 37 例 (29.5 %) であつた。以上の症例について 3 カ月毎の X P, 月 1 回以上の喀痰あるいは胃液培養を行つた。〔成績〕第 1 群: 1 年以上の化療を行つた 378 例の 12 カ月間の排菌所見は化療開始時、菌塗抹陰性、培養陽性 55 例 (14.5 %), 陰性 323 例 (85.5 %), 12 カ月後は菌培養陽性 14 例 (3.7 %), 陰性 364 例 (96.3 %) となり、12 カ月間の菌の推移は開始時陽性 55 例は陰性化 47 例 (85.3 %), 陽性持続 8 例 (14.7 %), 開始時陰性例 323 例は陽性化 6 例 (1.9 %), 陰性持続 317 例 (98.1 %) であつた。なお陰性化 47 例中 42 例 (89.3 %) は 4 カ月以内に陰性化した。陽性持続 8 例および陽性化 6 例計 14 例は 12 カ月の化療にもかかわらず菌陰性化せず、このまま外来化療を継続することは不適當と考えられる。12 カ月以内に菌陰性となつた 364 例のレ線所見の推移を 6 カ月、12 カ月でみると、6 カ月では著明改善 1.6 %, 中等度改善 19.5 %, 軽度改善 20.8 %, 不変 59.6 %, 増悪 2 例 (0.6 %)。12 カ月では著明改善 4.4 %, 中等度改善 25.8 %, 軽度改善 22.2 %, 不変 45.8 %, 増悪 6 例 (1.7 %) となり、12 カ月では少数例に増悪をみたが 30.2 % が中等度以上改善を示した。12 カ月間のレ線所見の推移を学研病型分類でみると、滲出型 9 例は全例中等度以上改善、浸潤乾酪型 62 例は中等度以上改善 61.2 %, 軽度改善 28.4 %, 不変 7.4 %, 増悪 5 例 (3.1 %)。線維乾酪型 177 例は中等度改善 1.1 %, 軽度改善 19.8 %, 不変 78.5 %, 増悪 1 例 (0.6 %), 結核腫 16 例は全例不変であつた。化療中止後の経過観察例 244 例について中止後 6 カ月から 18 カ月の観察で 14 例 (5.8 %) の悪化をみた。これを化療前の病型と化療中の改善度よりみると滲出型、浸潤型、線維乾酪型で中等度以上改善し、いわゆる T P 到達後化療中止した 76 例は悪化 1 例 (1.3 %), 軽度改善で T P 到達 44 例は悪化 6 例 (13.6 %) をみており、明らかに中等度以上改善で T P 到達例からの悪化は少なかつた。これを person month でみると中等度以上改善 T P 到達例は 0.06, 軽度改善 T P 到達例で 0.6 となつている。また線維乾酪型の不変例 124 例からは 3 例 (2.4 %) の悪化をみ、person month では 0.1 とな



る。化療中止時のレ線所見を I) 主病巣の境界やや不鮮明, a) 小葉大以上, b) 小葉大以下, II) 主病巣の境界鮮明, a) 小葉大以上, b) 小葉大以下, III) 癭痕索状化, IV) 病影ほとんど消失に分けて中止後の悪化率をみると, I) a) は 19 例中 5 例 (26.3%), b) 19 例中 2 例 (10.5%) と高いが, II) a) 76 例中 1 例 (1.3%) b) 111 例中 2 例 (1.8%) と低くなり, III), IV) では 1 例の悪化もみられなかつた。これより滲出型, 浸潤乾酪型では化療中, 中等度以上改善し, 主病巣の境界が鮮明となつて後に化療を中止しないと中止後相当の悪化がみられることを示している。第 2 群: 126 例中 1 年以上の化療を行つた 119 例の 12 カ月間の排菌所見は化療開始時塗抹陰性培養陽性 68 例 (57.5%), 陰性 51 例 (42.5%), 12 カ月後は培養陽性 30 例 (25.3%), 培養陰性 89 例 (74.7%) となり, 12 カ月間の菌の推移は開始時陽性 68 例は 43 例 (63.2%) が陰性化し, 25 例 (36.8%) が陽性持続し, 開始時陰性 51 例からは 5 例 (9.8%) が陽性化し, 他の 46 例 (90.2%) は陰性持続であつた。12 カ月以内に菌陰性化した 89 例のレ線所見をみると 6 カ月では著明改善 2.3%, 中等度改善 12.3%, 軽度改善 37.1%, 不変 47.1%, 増悪 1 例 (1.1%), 12 カ月では著明改善 14.7%, 中等度改善 15.8%, 軽度改善 34.7% 不変 30.3%, 増悪 4 例 (4.5%) となり, 化療 12 カ月の空洞消失と濃縮では 30.5% となる。12 カ月のレ線所見の推移を学研病型でみると, 非硬化壁空洞は 67 例中 13 例 (19.4%) 消失し, Ka は 30%, Kd 20%, Kb 12.0% の空洞消失を示したが, 硬化壁空洞 18 例は消失がみられなかつた。化療中中等度以上改善 (消失および濃縮) した 22 例について化療中止後 6 カ月から 18 カ月までの経過を観察したところ 1 例の悪化もみられなかつたが, 空洞残存のまま中止し 6 カ月から 18 カ月までの経過を観察した 15 例は 4 例 (26.6%) の悪化をみており person month では 1.7 と高い悪化率を示した。以上の成績より空洞なく, 拡がり Ma 以下で菌塗抹陰性の症例においては病型が浸潤乾酪型, 滲出型の場合は化療 6 カ月以内に菌陰性化すれば外来化療においてもかなりの効果が期待できる。ただしレ線所見において病影ほとんど消失するか癭痕, 索状化および主病巣の境界鮮明になつて化療を中止しないと中止後相当の悪化がみられる。化療開始時有空洞例および拡がり高度な症例ではその約 30% にしか空洞消失または濃縮がみられず, 硬化壁空洞は 12 カ月の化療でほとんど効果がみられないので外来化療の適応となりえない。ただし非硬化壁空洞では Ka, Kd, Kb 型は 12 カ月以内に空洞消失または濃縮し, 菌陰性化する症例は化療中止後の悪化もみられなかつたことより早期に菌陰性化し空洞消失または濃縮すれば外来化療の適応となりうると考

えられる。

#### 243. 妊婦肺結核の外来化学療法 河辺秀雄 (聖路加国際病内科)

(1) 研究目標: 肺結核と妊娠に関しては多数の報告がありその大部分は妊娠中絶に反対論を唱えている。とくに化学療法が十分に行われるようになってから, 妊娠の経過中, 分娩後に増悪するものが減少した。しかし化学療法のみ頼り, 適当な衛生管理が行われなかつたときには思わぬ悪化も起りうる。軽症肺結核で外来化学療法を行つている場合には, 化学療法も衛生管理も不行届きになりがちである。十分な注意が必要である。外来で治療可能な軽症者および化学療法も一応終了し, または古い病巣で停止性所見のものに対し, どの程度の化学療法と衛生管理を必要とするかという点に本研究の目標をおいた。(2) 研究方法: 軽症者を対照とした。一部家庭の事情により, 入院治療のできない中等症のものも少数加えられた。患者の総数 48 例で, 初回診断時の所見が浸潤型 11 例, 硬化結節型 34 例, 肋膜炎 2 例, 初診時肺に著変を認めなかつたもの 1 例であつた。肺病変の活動性の判定は主として X 線所見と, 3 回連続早朝空腹時胃液中の結核菌培養成績によつた。浸潤型には全員化学療法を行い, 硬化結節型には, 化学療法を行つたものと, 行わなかつたものとに分けて観察した。化学療法は外来で行い, 分娩時悪化した 2 例は, 分娩に引つづいて約 1 カ月間入院治療を行つたが再び外来治療にもどつた。(3) 研究結果: 48 例で 49 回の分娩が行われた。48 例中明らかに肺結核の既往のあるものは, 27 例であり, 残りの 21 例は妊娠による健康診断で発見されたもの 20 例と, 妊娠経過中に新たに発病した 1 例である。胸部 X 線写真所見により病型別に観察すると, 浸潤型 11 例, 硬化結節型 34 例で, 拡りをアメリカ結核予防協会の分類に従い分けると, 軽症 39 例, 中等症 6 例となる。なおほかに肋膜炎 2 例, 傍気管および鎖骨上窩リンパ腺結核 1 例である。浸潤型に属するものの中で 3 例は空腹時胃液培養で結核菌陽性, 他はすべて陰性であつた。浸潤型 11 例中 2 例は家庭の都合で化学療法をただちに開始できず, 発見から分娩まで 3 カ月間無処置に経過したが, とくに悪化を認めなかつた。分娩後はただちに化学療法を行つた。残り 9 例は 8 例が SM, PAS, INH 3 者併用を, 1 例が PAS, INH 2 者併用療法を行つた。この中で病巣の拡りが中等度だつた 2 例は化学療法中それぞれ妊娠 8 カ月, 9 カ月に陰影の拡大をきたしたが, 化学療法の継続により再び改善された。初診時行つた空腹時胃液培養で結核菌陽性のもの 3 名はいずれも分娩時には陰性化した。硬化結節型に属するもの 34 例中, 11 例は化学療法を行わずに衛生管理だけで経過を追い, 残り 23 例は PAS, INH および INH 単独投与を行い, 投与期間は分娩の前後 6 カ月間を目

標とした。化学療法を行わなかつたものより2例が悪化した。また肋膜の既往がある者で化学療法を行わなかつた1例も悪化し、腹膜炎を併発した。これらの悪化例は合計6例であるが、悪化の時期は、妊娠中第8月1例、第9月2例、第10月1例で、分娩後は第8月が2例である。いずれも化学療法の継続で良い経過をとることができた。悪化の1例は9年前に右湿性肋膜炎を経過し、その後たびたび胸部X線検査を受け、軽度の肋膜肥厚と軽度の硬化結節病変を右肺に認め所見の安定していた33才の婦人であつた。妊娠9カ月に軽度の発熱あり早産し、胸部X線写真上肺全野に軽度の血行撒布像が認められた。その新生児は胸部X線写真で肺全野に管内性撒布型病像を認め、同時に中耳結核を認めた。なお出産後母体の子宮分泌物より結核菌陽性で、子宮内感染を思わせる例であつた。母子とも化学療法により経過良好で、のち外来治療に移行した。妊娠末期に血行撒布を生じ、その一部は子宮に病変をきたし、羊水中に結核菌が移行し胎児に感染せしめたものと考えられた。初回診断時胸部X線写真に著変を認めなかつた1例は妊娠4カ月に胸部X線写真に全く異常なく、第10カ月に入り高熱を発し、胸部X線写真で著明な傍気管リンパ腺腫脹あり右鎖骨上窩リンパ腺腫大を伴つた。リンパ腺の生検で結核性病変を認め、化学療法で経過良好であつた。(4)総括：外来で治療した妊婦肺結核48例の中で浸潤型11例は化学療法中2例に軽度の悪化を伴つたが、その後の経過は良好であつた。硬化結節型34例中23例は化学療法を行い悪化をみず経過良好、硬化結節型11例および肋膜炎経過者2例は衛生管理のみを行い、3例悪化を認め、化学療法で好転した。妊娠経過中に新たに発病した1例は化学療法で好転した。硬化結節型のもでも肺所見が非活動性であるという判定が困難である場合もあり、一応予防的な化学療法を行うのが安全であろう。また妊娠中発病する場合もあり、妊婦には妊娠初期と末期の2回胸部X線写真検査を行う必要がある。

**244. INH 単独投与例の臨床的ならびに病理組織学的研究** 常盤太助・坂本昌久・久保泰造・岡本博史 (国療京都) 寺松孝 (京大結核外科療法部) 山本利雄 (三重大高茶屋分院) 宮林美福 (国療静岡園) 豊城信雄・仙田善郎 (国療紫香楽園) 市谷迪雄 (国療宇多野) 加藤幹夫・大久保佳子 (国療春霞園) 磯部喜博 (国療比良園)

肺結核に対する化学療法は、従来一般にSM, PASを含む2者ないし3者併用療法として行われており、2者併用の場合にはこれにより著効がみられなくなつた後に、初めてINHを投与する方式がとられている。しかしながら、われわれはINHによる乾酪性物質の軟化融解ないし癩痕化機転に関する基礎的実験の結果か

ら、症例によつては、INHを初回治療剤として用いる方が、病巣の癩痕性治癒を期待する意味で、より効果的なのではなからうかと考えるに到つている。そこで、われわれは約100例の肺結核患者について、初診後可及的速やかに初回治療剤としてINHを単独で連日500ないし800mg程度の大量に投与し、その治療効果を経過を追つて観察した。そして、それらのうち36例では、INHの投与開始後3ないし8カ月を経て肺切除術を行つている。今回は、これらの36例について臨床所見と肺切除肺の病理組織学的所見とを比較検討してみたいと思う。まず、これらの症例に対するINHの治療効果をレ線的にみると、線維乾酪型の病巣ではレ線上ほとんど改善がみられないが、浸潤巣内の空洞や、浸潤乾酪型の病巣では、陰影の消失ないし縮小等のような著明な改善がみられる。この成績は、SM, PASの併用療法の場合にくらべて遜色のないものであつて、レ線所見の上では、INHの単独治療例と、SM, PASの併用例との間に著明な差異は認められなかつたのである。しかしながら、これらの36例の切除肺について病理組織学的にみると、レ線的に著明な改善がみられた31例のうち、病理組織学的に癩痕性治癒をきたしているものは7例、癩痕前期と思われるものは3例、完全な浄化空洞1例、ほぼ浄化された空洞3例というように、このような例がかなり高率に認められるのである。因みに濃縮被包化されたものは36例中17例である。のみならず、これらレ線的に一応被包化されているかのようにみえた病巣においても、病理組織学的には泥状ないしクリーム状を呈しており、軟化融解の途上にあるように思われるものが多いのである。また、線維乾酪型を示した2例では1cm以上の病巣は認められず、1cm以下の小病巣が数個認められ、これらの小病巣はINHを投与しているにもかかわらず、レ線的には全く不変で、病理組織学的にみても、ほぼ完全な形の被包化が認められた。一方われわれは、SM, PASを主体とした併用療法を行つた症例の切除肺についても、同様な検査を行つているが、このような症例では、INHの単独投与例の場合と違つて、病理組織学的にみると、癩痕化または癩痕前期の状態にあるものはきわめて少ないのである。これに反し、これらの症例では、病巣の被包化がINHの単独投与例にくらべてとくに著明に認められるのが特徴的である。すなわち、浸潤乾酪型病巣や浸潤巣内の空洞では、その大部分が濃縮被包化しているのである。のみならず、これらの症例では、乾酪性物質は硬く、現在軟化融解しつつあるような所見はほとんど認められなかつた。以上の諸成績から、われわれは、INHを主とした薬剤を初回治療剤として用いる場合には、病巣の癩痕性治癒が招来され易く、SMを主として用いる場合には、病巣の被包化が招来され易いと考

えている。以上、われわれはINH初回単独大量投与例約100例のうち、後に肺切除術が行われた36例について、INHの効果を臨床的ならびに病理組織学的に検討した結果、浸潤乾酪型の病巣や、浸潤内に空洞を証明するような症例では、SMを初回治療剤として使用するよりも、むしろINHを初回治療剤として用いる方が、癥痕性治癒を期待する意味で、より効果的なのはなからうかと考える次第である。この意味から、SMPASによる長期併用療法後に、初めてINHを投与する現在もつとも広く行われている化学療法のやり方においては、再検討の必要があると考える次第である。

〔追加〕 石田二郎 (慶大)

INHの初回治療は耐性出現が早いことから併用療法が主とされたのであるが、種々の抗菌剤の中でINHはもつとも有効なものであることは確かである。手術を目標として初回治療に用いることは適当であると思う。

**245. 結核化学療法に関する研究 (第8報) PAS と Sodium Glucuronate Isonicotinyl Hydrzone 併用療法の臨床成績 特に初回治療についての批判** 田坂定孝・吉植庄平・徳久梯次郎・鈴木秀郎・田中宏・鈴木辰昭・遠藤建・清水直容・斎藤史郎・山田律爾・尾形悦郎 (東大田坂内科) 真鍋清明・中川恭一・荒岡弘 (いすず病) 諸橋芳夫 (旭中央病) 古川幸慶 (玉川病) 牛尾耕一 (労災病)

緒言:われわれは今回INH誘導体の一種 Sodium Isonicotinyl Hydrzone (市販名 Hydranson) を肺結核患者に使用し治療成績をえたので以下に報告し、併わせて初回治療時の低値を検討した。対象は第1群既往療法未使用例47名、第2群既往療法でINH未使用例27名、第3群既往療法でINH使用例24名計98例で3~6カ月間の観察であり、PAS 10g、ピドロンサン 1.0g を分3で連日投与した。臨床成績(1)体温、体重、喀痰、咳嗽、食欲等の改善率は各群一括して3カ月では60~80%であり、6カ月では60~100%である。(2)血沈。まず既往療法別では、3カ月で改善~正常化したものは第1群で6例(43%)、第2群で7例(58%)、第3群で2例(22%)で、これを病症別にみると、軽症では3カ月で6例(86%)、6カ月で5例(100%)、中等症では3カ月で5例(36%)、6カ月で6例(67%)、重症では3カ月で4例(31%)、6カ月で7例(77%)が軽快した。(3)塗抹所見。既往療法別では、3カ月で陰性化したものは第1群で4例(80%)、第2群で6例(75%)、第3群では2例とも陰性化せず、6カ月で陰性化したものは、第1群で4例(100%)、第2群で4例(80%)、第3群では菌陽性例はなかつた。また病症別では、軽症で陰性化したもの3カ月では1例中全例、6カ月では陽性例はなく、中等症では3カ月で5例(83%)、

6カ月では4例(100%)、重症では3カ月で4例(50%)、6カ月では4例(80%)が陰性化した。(4)培養所見。療法別にみて、3カ月で陰性化したものは、第1群で9例(70%)、第2群で4例(50%)、第3群で3例(50%)、6カ月では第1群8例(78%)、第2群で3例(60%)、第3群で2例(66%)である。病症別では、軽症では3~6カ月で1例中全例、中等症では3カ月で9例(69%)、6カ月では8例(100%)が陰性化し、重症では3カ月で5例(42%)、6カ月では4例(57%)が陰性化した。(5)レ線所見。療法別では3カ月で陰影の改善したものは第1群では22例(76%)、第2群では8例(53%)、第3群では6例(40%)であり、6カ月では第1群17例(94%)、第2群では7例(58%)、第3群では6例(67%)である。また病症別では軽快したものは軽症では3カ月で8例(86%)、6カ月で5例(63%)で1例は陰影消失まで改善した。中等症では3カ月で20例(66%)、6カ月で16例(84%)、重症では3カ月で8例(50%)、6カ月で9例(75%)が軽快した。(6)空洞所見。療法別では3カ月で消失~縮小したものは第1群で7例(39%)、第2群で4例(31%)、第3群で3例(33%)であり、6カ月では第1群で11例(85%)、第2群で5例(50%)、第3群で4例(67%)である。病症別では中等症では3カ月で9例(43%)、6カ月では11例(79%)、重症では3カ月で5例(26%)、6カ月では9例(60%)が改善した。(7)転帰。療法別では3カ月で軽快したものは第1群で17例(75%)、第2群で6例(40%)、第3群で4例(27%)であり、6カ月で軽快したものは第1群で15例(83%)、第2群で6例(50%)、第3群で5例(55%)である。病症別では軽症で軽快したもの3カ月で6例(43%)、6カ月で5例(63%)、中等症では3カ月で13例(43%)、6カ月で13例(68%)、重症では3カ月で8例(50%)、6カ月で8例(66%)が軽快した。〔結論および考案〕以上を一括してとくに重要な血沈、菌所見、レ線、空洞等の所見で比較してみると、第1群では改善率もつとも勝れ、とくに空洞の消失~縮小率は6カ月では85%の高率となつている。第2群では血沈、塗抹、培養では改善率には相当みるべきものがあるが、レ線所見、空洞所見は劣つており、第3群になるとさらに劣りいずれも50%前後の改善率である。さて結核の化学療法で、とくに既往療法の全くない症例、換言すれば初回治療にいかなる薬剤をえらび、いかなる組合せで施行するかは現在いまだ確定した方法はなく今後の重大な課題であるが、われわれが報告したPyrazinamide, INH, Pyrazinamide, Hydransonの各併用療法と今回の第1群と比較すると、3カ月投与では、血沈でPZA-INH

が勝れ、塗抹培養では大差なく、レ線では PZA-INH が劣り、6 ヶ月投与では、PAS-Hydronsan, PZA-Hydronsan の 2 者が勝れ、空洞所見では、3 ヶ月でも、6 ヶ月投与でも PAS-Hydronsan がとくに勝っている。すなわち PZA-INH, PZA-Hydronsan 併用は長期投与の場合、他薬剤と大差ないか、あるいはそれよりも劣ってくるようである。以上われわれは PAS-Hydronsan の併用効果について述べてきたが、本療法はとくに初回治療の場合十分な価値を有している。

〔追加〕 Sodium Glucuronate Isonicotinyl Hydrazone の臨床経験 横田英夫・今泉真澄・岡庭弘・沼田至 (国療東京)

国立東京療養所ならびに有仁堂病院入院中の肺結核患者 14 例に対し、Sodium glucuronate isonicotinyl hydrazone (市販名 ヒドロソナン) と PAS 併用療法を行う機会をえたので、その大要を報告する。1. 投与方法。INH-G-Na は 1 日量 0.6~1.0 g を 2 回に投与、PAS は 1 日量 8~10 g を 3~4 回に投与した。被検者は 14 例中 9 例は初回治療であり、他の 5 例も INH 未使用患者であった。病型は、Ⅲ型 1 例、Ⅳ型 11 例、Ⅶ型 2 例であり、NTA 分類では中等度 10 例、高度 4 例であった。2. 臨床効果は一般症状に対してもきわめて著明の効果を示したが、喀痰中結核菌は 14 例中 13 例陰性化、1 例も著明に減少した。X 線所見は 14 例中 12 例好転、空洞を有する 9 例では、消失あるいは濃縮 6 例、縮小 2 例であった。なお 0.6 g 投与群と 1.0 g 投与群の臨床効果には優劣なく、体重増加はむしろ 0.6 g 投与群に著明であった。以上臨床症状を総合して 14 例中、12 例軽快、不変 2 例であった。3. 副作用としては、とくに取上げるべきものはない。〔結論〕以上述べたとおり Sodium glucuronate isonicotinyl hydrazone と PAS 併用は優れた治療方法と考えられる。

〔質問〕 春木秀次郎 (国療中野)

PAS+INH と PAS+INH-G-Na との効果比較は如何。

〔回答〕 横田英夫

Background を一定にした臨床成績がないので、INH と INH-G-Na の比較は述べられないが印象としては INH-G-Na が副作用も少なく臨床効果も優れているように考えられる。

〔回答〕 鈴木辰昭

PAS-Hydronsan は、PAS-INH とくらべても見劣りはしないが、われわれが今回報告したごとく Hydronsan 1.0 投与では、副作用はもちろんなくその効果も場合によっては PAS-INAH よりも勝れているようであるが、Background を厳密に統一していないので、明確な比較はできない。

246. INH あるいは SM に併用する PAS の量の問

題 中院孝円・本山新三・阪本彩児・生駒純一郎 (神戸医大第一内科) 河本和 (県立淡路病内科) 佐藤三郎・安井雅典 (神鋼病玉津寮)

〔研究の目的〕 PAS・SM, PAS・INH の併用化学療法において、現在 PAS は習慣的に 1 日 8~10 g ずつ投与されているが、要は治療効果を低下せしめず、かつ耐性出現を防止しうる最少量の PAS を投与すべきである。われわれは今回かかる点を明らかにする目的をもつて、実験的研究を行ったので報告する。〔実験 I : 耐性出現防止に関する試験管内実験〕 試験管内実験は総て 10 % 血清加 Kirchner 培地 および H<sub>37</sub>Rv 株を使用し、2 週間毎に増量継代培養または恒量継代培養して 10 代 (20 週) にわたり実験した。なお恒量継代培養には H<sub>37</sub>Rv 株 0.5 mg を使用した。(1) PAS・SM 併用 : PAS 0.1 γ/cc, SM 0.5 γ 以下の併用濃度における増量継代培養では速やかに高度耐性が出現する (a)。SM 0.5 γ 以下、PAS 1 γ 以上の併用濃度の恒量継代培養では PAS 1 γ+SM 0.01 γ で 5 代以後に耐性出現するがそれ以外の濃度では耐性出現せぬ (b)。SM 1 γ 以上 PAS 0.1 γ 以下の場合、SM が 50 γ あれば耐性出現せず SM 5 γ, 10 γ では PAS 0.005 γ~0.05 γ の併用で耐性出現せぬ (c)。SM 1 γ 以上、PAS 1 γ 以上では完全に耐性は阻止される (d)。(2) PAS・INH 併用 : PAS・SM 併用のときと同じ方法で実験したが、その成績は (a) (b) (d) においてはほとんど同じことかえり。ただ INH 0.1 γ 以上、PAS 0.1 γ 以下の場合 (c)、INH 1 γ 以下では早期に耐性が出現する。以上の結果から試験管内における耐性出現防止方法としては、PAS・SM 併用では、PAS 1 γ 以上あれば大体耐性は阻止できるが、PAS が 0.1 γ 以下の微量であつても SM が 5~10 γ 以上に存在すれば PAS 0.005 γ~0.05 γ において耐性が出現しにくい傾向を認めた。PAS・INH 併用では、耐性防止には INH の量に保わらず 1 γ 以上の PAS が必要である。〔実験 II : 耐性出現防止に関する動物実験〕 体重 2 kg の家兎 21 匹に高度の病変をうるために RM 株 0.2 mg を 4 週間隔で 2 回皮下に接種し、さらに 4 過後 1 mg を肺内注射した。その後 4 週間を経てから、下記のごとく 4 ヶ月間治療した。第 I 群、H 1 mg/kg。第 II 群、H 1 mg/kg+P 50 mg/kg。第 III 群、H 1 mg/kg+P 200 mg/kg。第 IV 群、S 5 mg/kg。第 V 群、S 5 mg/kg+P 50 mg/kg。第 VI 群、S 5 mg/kg+P 200 mg/kg。第 VII 群、対照 (注 INH=H, PAS=P, SM=S)。剖検後臓器重量、肉眼的および組織学的所見、定量培養および耐性測定を行ったが、その結果 SM 群は INH 群よりも優れた治効を認め、また INH 使用の I, II, III 群では各群間に差異はなく、SM 使用の IV, V, VI

群では PAS を多量に併用するほど治療効果が良好である。耐性測定の結果、併用群は単独群に比し耐性出現頻度は少なくまた高度耐性菌の出現はない。PAS・SM 併用では SM 10  $\gamma$  の耐性は出現しなかつた。INH 単独では 1  $\gamma$  耐性の出現率は 80 % であるが、PAS・INH 併用により 15 % に減少し、併用群では、INH 5  $\gamma$  以上の耐性は出現しなかつた。また併用する PAS の量と SM および INH の耐性との間には関係を認めなかつた。〔実験Ⅲ：治療効果に関する動物実験〕体重 12~15 g の純系 NA<sub>2</sub> マウス 180 匹に H<sub>37</sub>Rv 株 0.1 mg を尾静脈より接種し、翌日より 2 カ月間下記のごとく治療した。第 I 群、H 5 mg/kg + P 50 mg/kg。第 II 群、H 5 mg/kg + P 100 mg/kg。第 III 群、H 5 mg/kg + P 200 mg/kg。第 IV 群、H 10 mg/kg + P 50 mg/kg。第 V 群、H 10 mg/kg + P 100 mg/kg。第 VI 群、H 10 mg/kg + P 200 mg/kg。第 VII 群、S 5 mg/kg + P 50 mg/kg。第 VIII 群、S 5 mg/kg + P 100 mg/kg。第 IX 群、S 5 mg/kg + P 200 mg/kg。第 X 群、S 10 mg/kg + P 50 mg/kg。第 XI 群、S 10 mg/kg + P 100 mg/kg。第 XII 群、S 10 mg/kg + P 200 mg/kg。第 XIII 群、S 5 mg/kg。第 XIV 群、対照。剖検後、臓器重量、肉眼的所見、定量培養につき検討したが、PAS・INH 併用の I~IV 群においては INH 10 mg/kg 併用の各群に優れた治効が認められ、INH 5 mg/kg の各群の治効は劣っていた。また I, II, III 群の各群間、IV, V, VI の各群間には治効上の差を認めなかつた。PAS・SM 併用の VII~XIII 群においては SM 単独群の治効がもつとも悪く、10 mg/kg 併用群がもつとも良好であるが、VII, VIII, IX の各群間および X, XI, XII の各群間では併用する PAS の量が多いほど治効が良い。〔総括〕以上の試験管内、動物実験の成績を総括すると、PAS・SM 併用では治効は SM の量とともに併用する PAS の量にも関係するので PAS 大量が最良であるが、耐性防止の目的のためのみならば少量の PAS でも耐性防止の傾向を認めた。PAS・INH 併用では治効は併用する PAS の量より INH の量に関係するが、耐性防止の面からは INH の量に係わらず PAS の大量が必要である。

〔質問〕 東村道雄 (大府荘)

試験管内実験の場合、微量の PAS 単独により被検菌の発育にたいしてなんらかの影響がみられなかつたか。

〔追加・質問〕 長村重之 (東医大内科)

INH と PAS の併用の場合は PAS による INH の生体内 アセチル化阻止作用があり、これは PAS を長期間持続した場合に大となる成績を得ているのでこの場合の効果については菌発育阻止作用の相乗の外に、かかる機序も考慮する必要がある。

〔回答〕 本山新三

① H<sub>37</sub>Rv 株および 10 % 血清加 Kirchner 培地を用いた。② PAS 0.001  $\gamma$  の単独では耐性阻止作用は認められなかつた。

247. INAH の乾酪物質に対する作用について 三好博之 (国療広島)

〔研究目標〕 INAH の乾酪物質に対する軟化融解作用について種々の見解があり、現在まで一致したものがない。私はこの原因の一つとして、INAH 自体が乾酪物質を軟化融解さすのか、あるいは INAH が組織に作用してその結果生ずる組織の反応によつて乾酪物質が軟化するのかという点に関して、はつきり区別して研究されないためであると考えた。私は、この点を考慮に入れて、あらためて乾酪物質に対する INAH の作用機転を検討した。〔研究方法〕 国立広島療養所において肺切除された切除標本について、INAH が 3 カ月以上 20 g 以上使用された群と、INAH が 5 g 以下 3 カ月以下使用されて切除されるに到つた群に分類し、それぞれについて、空洞壁における乾酪物質と、1 cm 以上の被包乾酪巣における乾酪物質に対する INAH の作用の影響について検討した。〔研究結果〕 1) INAH が 20 g 以上使用された群 (INAH 付加群とす) と INAH が 5 g 以下使用された群 (対照群とす) について、被包乾酪巣の乾酪物質に対する軟化融解の影響の差異を検討するに、INAH 付加群と対照群との間に明らかなる差異を認めることはできなかつたのである。すなわち被包乾酪巣の乾酪物質の軟化の程度に認むべき差異がなかつた。2) 被包乾酪巣の被膜が厚いか、薄いかに分類して、この被膜の厚さと、乾酪巣の乾酪物質の軟化の程度を検討するに、INAH 付加群にあつても、対照群にあつても、被膜の厚い場合には軟化の程度の強いものが多く、これに反して被膜の薄い場合は軟化の程度に軽度であつた。3) 被包乾酪巣を大きさによつて分類して検討すると、径が 1.5 cm 以上になると、INAH 付加群にあつても、対照群にあつても、90 % 以上の例において、強度の軟化をしめしており、両者の間に差異を認めることはできなかつた。4) 空洞壁における乾酪物質に対する INAH 付加群と対照群の影響の差異について検討するに、両者の間には明らかなる差異が認められた。すなわち INAH 付加群の空洞壁の乾酪物質は軟化融解の程度の強いものが多く、これに反して、対照群の空洞壁にはなお軟化を示さない乾酪物質が附着していることが多かつた。5) 空洞壁の乾酪物質の軟化の程度が、空洞壁の性状によつて異なるのではないかと考えて、空洞壁における細胞浸潤、血管新生、ならびに充血の状態を、INAH 付加群と対照群に別けて検討すると、明らかに、INAH 付加群の空洞壁には強度の細胞浸潤と、血管の充血、新生を示すものが多く、これに反して対照群の空洞壁には強度の細胞浸潤、充血を示す例は少

なかつた。〔総括ならびに結論〕以上に述べたごとく、INAH の乾酪物質に対する作用は、被包乾酪巣と、空洞壁とで明らかな差異を示すことを知つた。すなわち被包乾酪巣では軟化の程度は、その被膜の厚さと、大きさに規定されて、INAH 付加群と対照群とに差異を認めることはできなかつた。すなわち被包乾酪巣では、INAH を付加することによつて、被包乾酪巣中の乾酪物質の軟化が促進されるという結果は認められなかつたのである。これに反して、空洞壁の乾酪物質は明らかに、INAH を付加することによつて、軟化融解の程度が強度のものが多く認められるようになることが明らかとなつた。このような現象の差異の一つが、空洞壁の差異によるのではないかと考えて、空洞壁の性状を検討すると、INAH を付加することによつて、空洞壁は強度の充血、細胞浸潤を示すものが多くみられたのである。すなわち INAH は確かに乾酪物質を軟化融解する傾向が認められるが、その作用は空洞壁の場合に限られ、被包乾酪巣の乾酪物質にはこのような現象はみられなかつたのである。

#### 248. 肺結核空洞に対する化学療法の影響に関する病理解剖学的研究 貝田勝美・田中健蔵・芝野忍・乗松克政・重松信昭・松永信之・水原博之・神武莊 (九大結研) 村田早苗・実藤昭一 (九電病)

1) 研究目標：化療の急速な進歩により往時はまれとされていた空洞の開放性治癒や癥痕性治癒がしばしば認められるようになった。しかしながらそれらの頻度、その機序、化療の種類による差異等に関してはいまだ不明な点が多いので演者らは術前規則的に化療を施行された切除肺空洞を対象として主として病理形態学的な検討を行った。2) 研究方法：検索症例は昭和 28 年より 33 年 4 月までの切除肺 600 例中化学療法が規則的に行われた例を抽出し、化療別に SM・PAS, INH・PAS, 3 者併用および INH 大量例にわけて、空洞は①硬壁空洞, ②被包乾酪巣崩壊空洞, ③充実空洞, ④浄化前期空洞, 浄化空洞, ⑤癥痕前期空洞, 癥痕とにわけ、浄化前期空洞, 浄化空洞, 癥痕前期空洞, 癥痕を治癒著明な例としそれぞれについて肉眼的ならびに組織学的に検索した。3) 研究結果：昭和 28 年度の切除肺に治癒明例はなく、29 年度は 24 例中浄化前期ならびに浄化空洞はなく、癥痕前期空洞, 癥痕 2 (8.3%), 30 年度 61 例中前者 3, 後者 10 計 13 (21.1%), 31 年度は 55 例中前者 2, 後者 3 計 5 (9.1%), 32 年度 112 例中前者 2, 後者 7 計 9 (8.0%), 33 年度は 58 例中前者 7 後者 5 (20.7%) で、30 年度以降において浄化ならびに癥痕化の頻度が増加している。また術前 1 年以内の化療例について化療別に空洞の性状をみると、SM・PAS 併用群 49 空洞中、浄化前期空洞ならびに浄化空洞 1 および癥痕前期空洞, 癥痕 1 計 2 (4.1%), INH 大量では 89 空洞中、前者 7, 後者 4 計

11 (12.3%), INH・PAS 群 74 空洞中前者 4, 後者 3 計 7 (9.4%), SM・PAS 群では前者 3, 後者 2 計 5 (11.0%), SM・PAS 後 INH・PAS 群では前者はなく、後者 5 計 5 (20.8%) で INH 使用群に多い傾向がある。化療の期間別に空洞の性状をみると、3 ヶ月では 35 空洞中浄化前期および浄化空洞はなく、癥痕前期空洞, 癥痕もなく、6 ヶ月では 66 空洞中前者 3, 後者 6 計 9 (13.6%), 9 ヶ月では 54 空洞中前者 3, 後者 2 計 5 (13.5%), 12 月では 37 空洞中前者 2 後者 3, 1 年以上は 36 空洞中前者はなく後者 3 計 3 (8.3%) で治癒著明な空洞は 6 ヶ月以下では少なく、6 ヶ月以後は大体同じ割合に認められる。術前 6 ヶ月排菌陰性例の癥痕前期空洞 9 癥痕 3 計 12 を除く 87 空洞をみると、崩壊空洞 38, 充実空洞 19, 硬壁空洞 26, 浄化前期空洞 4 で、硬壁空洞と浄化前期空洞に対する浄化前期空洞の頻度は 13.3% である。乾酪巣の融解排除には乾酪巣自身の性状と病巣気管枝接合部の性状ならびに周囲病変が関与し治癒著明例の灌注気管枝をみると、狭窄が約半数にみられるが、結核性炎が少数例にみられる。乾酪巣の軟化融解ならびに浄化の過程を組織学的に検すると、類上皮細胞層の萎縮とともに該部に組織球の増生を認め、この内側に好中球の浸潤を認める場合が多い。かつ非特異性皮膜より萎縮した類上皮細胞層さらには乾酪巣内に新生毛細血管の増生侵入があり、充血を認めることが多く、これは融解機転に大なる関係をもつものと思われる。この血管新生の程度を化療別にみると、SM・PAS 群では著明なものが 16.7% に対し、INH・PAS 群では 47.4%, 3 者併用群 52.2%, INH 大量群 57.5% で INH を含む群に著明に多く、演者らの検索では乾酪巣自身には自家融解酵素はほとんど認められないので軟化融解は主としてこれら浸潤細胞よりの分解酵素によると思われる。INH が間接的に軟化融解に関係すると思われる。上述の好中球浸潤層より乾酪巣が脱落し、あるいは液化消失すると非特異性被膜が露呈し、細血管に富む非特異性肉芽層が形成され、これが陳旧化するとともに膠原化し浄化壁を形成する。浄化壁にも菲薄な場合とかなり厚い場合があり、これには化療前の空洞壁の性状が関係していると思われるが、壁の上皮性被覆を欠くのは接合部に比し空洞内面の面積が大なることと被膜の血管床の減少が早期に起るによると考えられる。このような機序には化療剤による病巣内菌の発育阻止がその毒素産生阻止とともに第一義的意義を有するが菌の崩壊産物による被膜反応の増強とともに化療剤の局所反応系に及ぼす影響も考慮しなければならない。気管枝接合部の閉鎖は肉眼的には充実空洞の 69.3% で、器質的閉鎖を認めたのは肉眼的閉鎖例の 15% にすぎない。結核性空洞の完全治癒形態としての病巣気管枝接合部の器質的閉鎖は諸家の検索成績

に徴しても 20 % を越えず、演者らの検索でも 13 % で他は狭窄閉存しているので開放性および癩痕性治癒を目標としなければならない。このさいにも病巣の組織学的構築が関与し線維成分の多い場合あるいは複雑な集合結節の被包巣においてはかなり困難と思われる。浄化、癩痕化等治癒の著明でない硬壁空洞あるいは被包巣崩壊空洞は病巣気管枝接合部に著明な結核性炎を認める例や病巣構築の複雑な例が多い。4) 総括：治癒著明な空洞例は 30 年度以降の切除肺に頻度が増加し、化療別では I NH を含む使用群ごとに I NH 大量群に多い。術前 6 カ月排菌陰性空洞の癩痕前期空洞および癩痕を除く硬壁空洞中の浄化前期空洞の発現率は 13.3 % である。浄化あるいは癩痕化には病巣構築が関与し、化療による治癒の機序には空洞内菌の増殖阻止とともに、生体反応系としての局所間質系反応の増強も関与し、ことに血管系の新生充血が血液成分の漏出とともに生体反応として重要な意義を有するものと思われる。

〔質問〕 春木秀次郎 (国療中野)

臨床的には化学療法の効果は空洞の大きさ、単独であるか、多発性であるかによつて非常に異なるが、病理学的にはこれを裏書きする所見があるか否や。

〔回答〕 実藤昭一

われわれの検索では空洞の個々について化療別、期間別について行つた。

249. 肺結核症およびその化学療法の年令的考察 片山富男 (名鉄病) 泉清彌 (愛知療) 青木国雄 (結核予防会愛知県支部第一診療所) 稲田明孝 (名大第一内科)

われわれは東海地方における病院、療養所、診療所等において、2 カ年以上 15 年間観察せる肺結核患者 2,090 例について、年令別に分類し、病型別、病勢別に化学療法に対する効果を検討した。対象の年令は 10 才より 82 才にして、20 才台、30 才台が多数を占め、20~24 才台、25~39 才台がそれぞれ 21.0 %、23.5 % をしめ、ついで 30~34 才台、35~39 才台がそれぞれ 16.2 %、9.7 % である。40 才以上では 40~44 才台 8.7 %、45~49 才台 5.9 %、50~54 才台 3.4 %、55~60 才台 2 %、60 才以上 1.7 % である。性別では男 1,543 名 (73.9 %)、女 547 名 (26.1 %) でほぼ男：女の比は 3：1 である。これらを病型別にみると、岡氏分類では IVB が 741 名 (35.5 %) でもつとも多く、ついで VII 558 名 (26.7 %) および IVA 540 名 (25.9 %) で計 87.4 % の大多数を占めている。年令別にみると、20 才台では IV(A+B)：VII の比は 3：1、30 才台では IV(A+B)：VII の比は 2：1 で 40 才を越すと、その比はほぼ 1：1 となる。病巣の病勢別では Mm 690 例 (33.3 %)、Ma 929 例 (44.3 %)、Fa は 412 例 (21.9 %) で Ma が多少多い。年令別では、Fa にては 20 才

台、30 才台は 20 % 前後で 40 才台では多少増加し、23~24 %、50 才以上では 30~50 % を占める。Ma は年令別分布にあまり変りなく、Mm では多少若い年代に多い。空洞の有無をみると、洞あり 917 名 (43.9%) 洞の疑あり 230 名 (11.1 %) で洞のある者がほぼ半数を占める。開始時の排菌状態は塗抹陽性、培養陽性 567 名 (27.1 %)、塗抹陰性、培養陽性 190 名 (9.2 %)、塗抹陰性、培養陰性 1,086 名 (48.1 %) で G 陽性、培養陰性は 23 名 (1.1 %) であつた。年令別にはあまり差がないが、50 才以上では約半数が排菌し、40 才以下では約 1/3 が排菌している。次に患者の既往歴をみると、1,639 例中 685 例 (42.8 %) に結核性疾患あり、そのうち 16.9 %、肋膜炎 1.5 %、肺外結核は 4.5 % である。肺結核が既往にある者 18.9 % でしたがつてわれわれの対象の約 80 % は新規発見者である。家族歴では調査した 1,768 例中 453 名 (25.6 %) に家族に結核患者があり、かなり高い率を示している。この家族の結核患者中死亡者のある例は 453 名中 242 名 (53.4 %) の高い率を示している。かかる対象を年令別、病型別に分類し、治療法を規則的長期化学療法 (すなわち SM, PAS, INAH のうち 2~3 者を 6 カ月以上継続して化療したもの)、不規則化学療法 (断続的に化療したもの) に分け、その経過を考察した。(1) IVA では規則化療 264 名で 2 年後は軽快 I 21.8 % 軽快 II 37.5 % 不変 30.9 % 悪化 9.9 % で、年令別では、19 才以下では軽 I は 37 % の多数を占め、20~34 才では 25~30 %、35~44 才では 13~14 % で 45 才以上では軽 I はみられない。軽快例 (軽快 I + 軽快 II) は 19 才以下では 90 %、20~39 才では 60~70 %、40 才以上では 30 % 以下の軽快となる。不規則化療では規則化療より軽快率低く、20 才でも軽快例は 50 % 以下にすぎず、軽快 I となる者は非常に低い。(2) VII 型で空洞の存在する例は規則化療を行つた者 217 例で 2 年後軽快 I 7.2 %、軽快 II 30.7 %、不変 49.5 %、悪化 12.5 % で年令別にみると、軽快 I となる例は 40 才以下 10~20 %、40 才以上では認められない。一方軽快例 (軽快 I + 軽快 II) は 19 才以下 60 %、20~39 才台 40~50 % で、40 才以上ではそれが 30 % 前後に減る。不規則化療では軽 I となる例は 20 才でも 10 % 以下、軽快例 30 % 以下で悪化例 10 % 以上と効果が悪い。(3) IVB で規則化療を行つた例は 421 名で 2 年後軽快 I 28.0 %、軽快 II 46.8 %、不変 22.3 %、悪化 4.9 % で年令別では軽快 I となる例は 19 才以下 38.0 %、20 才台 33 %、30 才台 20 % 前後、40 才を越すと 10 % 前後である。軽快例 (軽快 I + 軽快 II) では 19 才以下 90 %、20 才台 80 % 前後、30 才台 70 % 前後、40 才を越すと 50 % 前後である。不規則化療では 20 才台において軽快 I となる例 20 %、軽快例 60 % 前後で

規則化療より相当低い。(4)病勢別 (NTA) に 2 年後の軽快度、軽快率を検討すると、40 才以上では 39 才以下の症例に比し化療の効果は落ちる。悪化例および悪化後の転帰について検討すると放置、不規則化療よりの悪化例多く、また悪化例に規則化療を行った場合 40 才以下では軽快例が相当みられるが、40 才以上では悪化後好転しない。以上年令別に分け、病型別、病勢別に化学療法の効果を検討すると、各病型、病勢ともに、それぞれ 39 才以下では化学療法の効果にすぐれているが、40 才以上の症例では、軽快度、軽快率ともに低く、40 才を境として、化学療法の効果の面より、かなり明確な差異がみられるようである。

〔追加〕 笹本浩 (慶大内科)

年令という因子による影響を考察するにあたっては、生理的とも思われる現象も考慮に入れる必要があると考える。慶応病院の人間ドックにおける成績でも 45 才以下では肺機能正常は 68%, 56 才以上では 29% で、他はなんらかの異常がある。それに肺結核が重なっているため、化学療法の効果も、高年にいたれば減少することも当然考えられる一因子と思う。

〔追加〕 石田二郎 (慶大)

癌を除いて一般に若い者が治癒し易く、老人は治りが悪い。結核にも同様に青年には化療を永く使用すべきである。小児と老人とはこの抵抗性の少ない点で共通であり、われわれは治療の方針に年令を常に考慮すべきだ。

## 250. 化学療法中の排菌状態 (第 2 報) 2 年以上継続排菌例について 遠藤兼相 (東鉄病呼吸器)

1. 研究目標: 昨年度は 2 年以内の観察例について集計報告したが今回は 2 年以上 4 年までの観察例の排菌状態を調査した。2. 研究方法: 投薬方式および検痰の方法は昨年度の報告と大体同様である。服薬 2 年以上を経てなお排菌する例を集めたため、昨年度報告例より重症例頻回排菌例の比率が増加した。3. 研究結果: 集計した 35 例のうち頻回排菌者 24 例、間欠排菌者 6 例、中間のもの 5 例である。頻回排菌者には他の 2 型と比較して少量排菌者が少なかった。間欠排菌者を除いた 29 例のうち、排菌状態に波すなわち排菌陽性または陰性がある時期に集中して出現するか、あるいは継続排菌中のある時期ととくに高度または低度の排菌が集中する現象が認められたものが 24 例あった。この 24 例について詳しく調査した。個人別に排菌状態の比較的高度な時期を高波、低度な時期を低波と表わす。したがってある個人の高波は他の個人の低波より排菌度は低いこともありうる。観察期間を 6 カ月毎に区切つて集計すると 6 カ月までは高波 8、低波 14、混在 2、12 カ月高波 2 低波 17 混 5、18 カ月高 7 低 13 混 4、24 カ月高 10 低 14、30 カ月高 16 低 7 混 1、36 カ月高 10 低 8 混 1、42 カ月高 8 低 6、48 カ月高 4 低 4 となる。期別高

波/低波比は 12 カ月まで最低、30 カ月まで最高、24 カ月までは 1 より小、以後は 1 より大である。次に期別にその期間に高波に上昇したものの低波に下降したものを調べると 6 カ月まで上昇 0 下降 3、12 カ月まで上 5 下 6、18 カ月上 5 下 2、24 カ月上 2 下 0、30 カ月上 9 下 5、36 カ月上 1 下 3、42 カ月上 1 下 1、48 カ月上 0 となる。期別上昇/下降比に有意の差は認められないが 1 年から 2 年の間は上昇することが多い。次に高波を治療開始時に高波であつたもの (初期高波) 治療中に高波に変じたもの (後期高波) に分けて継続期間をみると継続 6 カ月以内初期高波 5 後期高波 7、12 カ月初 3 後 4、18 カ月初 0 後 9、24 カ月初 0 高 2、30 カ月初 2 後 0、42 カ月初 0 高 1 となる。これより有意の数字はでないが初期高波を含めて 2 回以上の高波を経験した 9 例のうち前回の高波が後の高波より継続期の長いもの 1 例、等しいもの 1 例、他は後の高波の方が長い。また前回高波は後回高波と比較して継続 12 カ月以内のものが多い。後期高波を開始時期別に継続期間をみると継続 6 カ月以内のものは 18 カ月以内に開始した 1 群と 24~30 カ月に開始する 1 群とに分けることができる。前者はすべて再び高波に転じている。低波についても同様にして観察すると初期低波と後期低波の継続期は 6 カ月初 0 後 5、12 カ月初 3 後 8、18 カ月初 4 後 3、24 カ月初 3 後 3、30 カ月初 3 後 0、42 カ月初 1 後 0、48 カ月初 0 後 1 で初期低波は短期継続例が少ない。初期低波も含めて同一個体で 2 回以上の既に完了した低波を経験した 3 例のうち 2 例は後期低波の方が継続期間も短かく排菌度も高い。個体別の変動の形式は高波-低波 4 例、高一低-高 4 例、高一低-高一低 2 例、低-高 7 例、低-高一低 4 例、低-高一低-高 2 例、低-高一低-高一低 1 例である。

4. 総括: 頻回排菌者を主とした調査であるが、(i) 時期別高波/低波比において 12 カ月までを低として漸次増加すること、(ii) 18 カ月まで以降は高波/低波比が 1 より大になること、(iii) 期別上昇/下降比においても 12 カ月まで以後 1 より大になること、(iv) 2 回以上高波を経験する例では後の方が継続期が長い場合が多いこと (v) 初期低波は後期低波と比較して継続期の長いものが多いこと、(vi) 前回低波と比較して後回低波の方が短期かつ排菌度も高い例が多いこと (例数少ないが) 等は化学療法の効果が大体 12 カ月までを頂として減少すると推定させる資料である。しかし一方 (i) 上昇/下降比に期別の差が認められないこと (例数が少なく判定が困難なことも関係すると思われるが)。(ii) 上昇/下降比が 36 カ月以後に再び 1 より小になること (これも例数少)。(iii) 2 例においては 30 カ月まで 36 カ月までで初期高波より低波に転ずること等はこれらの時期にいたつてもなお有効さを失わないことを推定させる資料である。



〔質問〕 遠山和明（東京篠田病・北研附属病）

①常に大量排菌者は別としても本研究のような場合、期間中の化学療法種類の変化により排菌に波があると考えられるが如何。また耐性ととの関係如何。②間欠排菌者の手術後の病理所見、とくに誘導気管支との間になんらかの関係があるのか。③失礼な質問だが、検査期間中の検査技術の一定性にとくに留意されたか、また技術員の変更等なかつたか。

### 251. 肺結核の再発に関する研究 第1報 化学療法施行中の再悪化について 赤松松鶴・山本好孝・坂根一彌（国療愛媛）

化学療法施行後の遠隔成績として再悪化を検討した成績は多いが化学療法施行中ではしかも経過良好なものからの再悪化についての報告は比較的少ないようである。われわれはこの問題につき調査したので報告する。調査対象は国立愛媛療養所において入院化学療法施行中で X 線写真上改善または不変を示しつつ 4 カ月以上培養陰性持続した患者 211 名で観察 4~6 カ月の者 53 名、7~12 カ月 98 名、13~18 カ月 36 名、18 カ月以上 24 名である。4 カ月以降の各時期において X 線写真陰影増悪の認められた者は 5 名 (2.4%) で、再び培養陽性化した者は 65 名 (30.8%) である。陰影増悪を認めた 5 名につき説明すると第 1 例は 22 才男子で 32 年 2 月より IHMS 連日 PAS 療法を行い 6 カ月間培養陰性持続していたが 8 月末咯血ありその後微熱が現われ赤沈値軽度促進し (14 mm) 咳嗽喀痰ともにやや増加し 9 月右上野に陰影増加するとともに培養陰性化 (20/2 コロニー) した。以後 SM・INH・PAS 療法に変更して治療を続け 2 カ月後には陰影全く消失している。第 2 例は 40 才男子で右上野 S<sub>2</sub>、中野 S<sub>6</sub> に空洞影を認め 32 年 3 月より INH 連日 PAS 療法を行っていたが 8 月より 38°C 発熱あり左胸痛を訴え咳嗽やや増加し赤沈値促進して (58 mm) 9 月左下肋膜陰影を認め 10 月には培養陽性化 (22/2 コロニー) した。本例は以後培養陽性を続けているが右肺空洞影は消失している。第 3 例は 37 才男子で 31 年 11 月より INH 連日 PAS 療法を行って培養陰性 7 カ月間持続していたが 32 年 7 月中旬より 39°C 発熱あり咳嗽喀痰増加し赤沈値高度に促進し (116 mm) 7 月右中下野に陰影増加を認めた。本例は当時排菌を認めず 8 月以後 SM・PAS に変更して治療を続け 2 カ月後には陰影全く吸収され培養も陰性持続している。第 4 例は 44 才男子で 27 年右胸廓成形術を行っており 31 年 2 月より INH 連日 PAS 療法を行つた。4 カ月後の 5 月中旬より数日間微熱があり喀痰の軽度増加を認めついで 6 月培養陽性化 (∞ コロニー) した。本例はその後も INHS を継続することにより 2 カ月後には陰影全く消失し以後培養陰性持続している。第 5 例は 31 才

男子で 31 年 3 月より INH 間欠 PAS 療法を行っていたが当時左上野に空洞を認め右上野にも増殖性陰影を認めている。12 カ月間培養陰性持続していたが 32 年 2 月培養陽性化し (18/2 コロニー) 症状には変化なく赤沈値軽度促進し (22 mm) 4 月右鎖骨下に陰影の増加を認めた。本例も INH・PAS を継続することにより 3 カ月後には陰影消失し以後培養陰性である。以上 5 例は総て INH 投与者で SM 投与者はなくしかも INH 投与者中 4 名が連日投与で間欠投与者は 1 名であつた。化学療法開始後陰影増加までの期間は 4 例が 4~8 カ月で 1 例は 12 カ月であつた。また陰影増加後も肋膜炎の 1 例を除いては総て治療を継続することにより 1~3 カ月後に陰影は消失している。次に 5 カ月以降の各時期において培養再陽性化した者は 65 名で培養陰性の持続した期間により分類すると 4~6 カ月 30 名、7~11 カ月 27 名、12 カ月以上 8 名で 1 年以上化学療法継続し培養陰性の持続している者に 8 名の再排菌者のあつたことは注目せられる。再排菌時に施行していた化学療法の種類による再排菌率を調べると INH 連 PAS は 26/72=36.1%、INH 間 PAS は 19/52=36.5%、SM・PAS は 5/13=38.5%、SM 間 INH 連 PAS は 2/8=25%、SM 間 INH 間 PAS は 4/15=26.7%、IHMS 連 PAS は 7/10=70%、IHMS 間 PAS は 1/7=14.3% で INH 投与者と SM 投与者との間には差を認めず、また INH 連日投与と間欠投与との間にも差を認めないが IHMS 連日投与者は間欠投与者に比し再排菌率は高いようである。再排菌者を以後の排菌状態により 3 群に分かつと再排菌後も引き続き培養陽性持続した者 16 名間欠的に陽性を示した者 18 名再排菌が一度あつただけで以後陰性持続した者 19 名外科療法その他で観察期間 3 カ月未満の者 8 名となるが前 3 群を以下の諸点につき比較検討した。すなわち耐性については連続陽性群 5 名間欠陽性群 4 名陰性持続群 1 名に各程度の耐性を認めるが連続陽性群と間欠陽性群との間に差を認めず空洞の有無については再排菌後も陽性を示す者は連続間欠ともに陰性持続群に比し治療前空洞を有する者多く病巣の拡りにについては連続陽性群に 1 側肺ないしはそれ以上の拡りを持つ者多く再排菌後の経過については連続陽性群には陰影増加 1 名、空洞新生 1 名、空洞拡大 3 名と他 2 群に比し悪化を示す者が多かつたが間欠陽性群では陰影減 3 名、空洞消失 1 名とむしろ改善を示す者が多く認められた。以上われわれは化学療法施行中で X 線写真上改善または不変を示しつつ 4 カ月以上培養陰性の持続した者 211 名を調査し X 線写真上陰影増悪を認めた者 5 名培養再陽性化した者 65 名を認めた。陰影増加した 5 名は総て INH 投与者で SM 投与者はなく INH 投与者中 4 名が連日投与であつた。陰

影増加までの期間は4例が4~8カ月で陰影増加後も治療を継続することにより1例を除き1~3カ月後に陰影消失している。化学療法中の再悪化の因子としてアレルギー・菌毒力個体の抵抗力およびINHの乾酪物質融解排出機能などが考慮されるが今後なお検討を要する問題があると考えられる。

〔追加〕化学療法施行中の症状悪化について 谷田悟郎・他(国療京都)

われわれは他の目的から化学療法中にもかかわらず症状悪化をきたした症例を観察中であるが、現在当療養所入所中の患者から25例をえているのでここに追加する。これらの観察例の悪化の様式は、 $\vee$ 線上では新病巣出現9例、周辺拡大10例、洞化3例、肋膜炎2例であり菌のみ陽転したものが1例であつた。悪化前の病状は、安静度I、II度のものに多く、排菌状態は化学療法施行中にもかかわらず、菌陽性例は25例中16例存在した。また $\vee$ 線像よりその病型を学研の分類により区分すれば、浸潤乾酪型25例中11例でもつとも多く、次に重症混合型8例で、また空洞を有するもの18例が多い。以上により化学療法施行中に悪化をきたすものは重症例に多いことを認めた。次に化学療法のいかなる方式にもつとも多く悪化をきたすかを調べた。実施した方式は次の通りである。(1)SM(週2回)+PAS(毎日)、(2)SM(週2回)+PAS(毎日)+INH(週2回)、(3)SM(週2回)+PAS(毎日)+INH(毎日)、(4)INH(週2回)+PAS(毎日)、(5)INH(毎日)+PAS(毎日)、(6)SM(週2回)+INH(週2回)、(7)SM(週2回)+INH(毎日)、(8)INH(毎日)+PZA(毎日)。すなわち(4)において悪化を惹起した者がもつとも多かつたことは興味深い。さらに菌耐性と化学療法施行中の症状悪化の関係については、SMは10 $\gamma$ 以上、INHは10 $\gamma$ 以上完全耐性を耐性とすると、SM使用例では5例中4例までは耐性を有し、INH使用例では17例中5例が耐性を示していた。なおINH使用例では耐性菌を有しないにもかかわらず、悪化を示したものもある。化学療法施行中の症状悪化をきたす誘因は甚だ多岐にわたるものであつた。不明16例中5例は適度の安静を守らなかつたものと考えている。〔総括〕われわれは現入所患者から25例の化学療法施行中の症状悪化例を観察し、これらが比較的重症者に多く、またINH週2回、PAS毎日使用例にその頻度が高く、かつINH耐性のない者でも悪化をきたした事実を認めた。これらの悪化例は、真の悪化であるか、好転の前段階であるのかさらに今後研究を続行するつもりである。

〔追加への質問〕 藺田頭友(国療神奈川)

悪化の誘因として肺切除5例とあるのはいかなる意味か。気管支腫などはないのか。外科的侵襲以外のものではないれば、化学療法のみでの再発は論ぜられないと思う。

〔回答〕 谷田悟郎

悪化の誘因中の手術によるもの5例のうち2例は明らかに術中の対側肺への吸引によるものである。他の3例は、術後6カ月前後に悪化したもので、これらが手術と直接の関係を有するか否かは明らかでないが、全く影響がないとはいえない。

252. TB<sub>1</sub>-INH 併用療法(第1報) 三方一沢・長谷川彌人・勝正孝・武井宏・増井準治・佐伯孝男・荒井和彦・朝倉宏・野添昇・萩原節雄(慶大三方内科)

わが国におけるTB<sub>1</sub>-INH併用療法の報告は比較的少なく、かつ長期多方面よりの観察をしたものがきわめて少ない現況である。われわれは本療法を再検討するため慶応病院、国立埼玉療養所、伊勢原病院において総例65例にTB<sub>1</sub>-INHの併用療法を行い、現在までに次のごとく結果を得たので報告する。I. 症例: 総例65例中、男子52例、女子13例で、40才以下44例41才以上21例である。これを学研肺結核病型分類により分類すれば、浸出型4例、浸潤乾酪型31例、線維乾酪型7例、硬化型2例、播種型なし、重症混合型21例である。なお65例中1例は腎炎、2例は脊椎カリエス、2例は浸出性肋膜炎、1例は眼底出血を合併している。既往の化学療法は未使用例26例、既使用例39例で、既使用はPAS単独1例、SM単独1例、SM・PAS使用7例、INH・PAS使用4例、PZA・INH使用1例、SM・PAS・INH使用22例、PAS・SM・TB<sub>1</sub>使用1例、PAS・SM・INH・PZA使用1例、PAS・SM・INH・TB<sub>1</sub>使用1例である。II. 投与量および投与法: TB<sub>1</sub>投与量は0.1g群と0.05g群に分け各INH0.2g~0.3gを併用しTB<sub>1</sub>は第一製薬の「Atebizon」を使用した。投与法は漸増法を行わず上記量を初日より毎日投与した。投与期間は3カ月より12カ月である。III. 治療成績: 上記65症例についてTB<sub>1</sub>-INH併用療法の治療成績を学研判定規準に従つて考察を加えると次のごとくである。1) 体温; 65例中治療前有熱のものは15例で観察期間中に平温化せるもの6例(43%)、下降3例(14%)、不変6例(43%)、上昇1例で約半数の解熱効果を認めた。効果はほぼ1カ月以内に現われる。2) 体重; 検討しえた64例中著明増加8例(12.5%)、増加10例(15.6%)、不変42例(57.8%)、減少4例(4.1%)で約 $\frac{1}{2}$ に増加をみ、約 $\frac{1}{6}$ に減少をみた。治療開始より約4カ月までに増加する例が多い。3) 赤沈; 検討しえた64例中、治療開始前異常を示したものの46例で正常化したもの18例(39.1%)、遅延6例(13%)、不変22例(47.9%)および正常値より上昇したものの1例で、異常値を示したものの約 $\frac{1}{2}$ に好転をみた。治療開始より2カ月以内に好転するものが多い。4) 咳嗽; 検討しえた64例中、治療開始前咳嗽のあつた

もの 43 例で、消失 14 例 (32.6%)、減少 8 例 (18.6%)、不変 21 例 (48.8%) で 2 カ月以内に好転するものが多く、約 1/2 に好転をみたが増加したものはなかった。5) 喀痰；検討しえた 64 例中、開始前喀痰のあつたもの 40 例で、消失 21 例 (52.5%)、減少 1 例 (2.5%)、不変 14 例 (35%)、増加 4 例 (10%) で約 1/2 に消失をみ、増加例は総て重症例であつた。6) 排菌；治療開始前塗抹陽性例 16 例中陰性化したもの 7 例 (43.8%)、減少 2 例 (12.4%)、不変 7 例 (43.8%) で、経過中一時的に陽性を示したもの 2 例であつた。培養においては治療開始前陽性例 36 例で、陰性化 22 例 (61.1%)、不変 14 例 (38.9%) で、陰性化は開始 1 カ月後に約 1/2 に認められ効果は持続的であつた。7) 耐性；塗抹、培養陽性例 19 例について各種抗結核剤に対する耐性を直接法 (5 例)、間接法 (14 例) により 1~11 カ月追求しえた。うち 13 例はいずれも使用前 SM・PAS に高度の耐性を示し、INH に対しては 1 $\gamma$  に 3 例が不完全耐性、1 例が完全耐性、10 $\gamma$  に 7 例が不完全耐性、100 $\gamma$  に 3 例が不完全耐性を示し、他の 5 例は感受性を示した。使用中の耐性を追求するに、INH に対する完全耐性の上昇せるもの 1 例、不完全耐性の上昇せるもの 4 例、一時的上昇をみるが治療前よりも低下せるもの 4 例、治療前より低下せるもの 5 例、不変 5 例で結果的に INH 耐性の上昇を抑制する傾向を認めた。8) 胸部レ線所見；経過を病型別にみると浸出型は 3 カ月以内に著明軽快を認め、浸潤乾酪型は 6 カ月以後には全例に軽快を認め、硬化型は不変、線維乾酪型、重症混合型には一部軽快例を認めた。7~9 カ月まで追求しえた空洞 12 コのうち、著明軽快 1 コ、中等度軽快 1 コ、軽度軽快 5 コ、不変 5 コで不変例は総て硬化多房型であつた。9) 副作用；使用する TB<sub>1</sub> の純度にも関係があると思われるが、副作用発現は 20 例 35 件で食欲不振 17 件、皮膚発疹 6 件、悪心腹痛 4 件、口渴 3 件、発熱 3 件、掻痒感、結膜炎各 1 件であつた。以上のうち、発熱発疹をきたした 1 例の他はいずれも軽度で TB<sub>1</sub> 0.05 g 群は 0.1 群に比し 1/2 の副作用の発現をみたのみであつた。10) 血液所見；全経過中血液所見に一定の傾向を認めず、白血球数 3,800 に減少した 3 例は投薬中止後 1 週間で旧に復した。11) 肝臓機能検査；高田反応、コペルト反応、BSP、CCF、TTT、CRT、尿中ウロピリン体等を 3 カ月毎に検査したが BSP 45 分値で 10% を示した 2 例の他は有意の変化を認めなかつた。12) 総合判定；全観察期間中の経過をみるに、64 例中著明軽快 8 例 (12.5%)、中等度軽快 15 例 (23.5%)、軽度軽快 5 例 (7.8%)、不変 34 例 (53.1%)、悪化 2 例 (3.1%) で悪化例は総て重症混合型で著明軽快例は浸出型、および浸潤乾酪型にのみ認められた。IV. 結論；1) TB<sub>1</sub>-INH

併用療法は臨床所見上約半数に改善を認め、胸部レ線所見上浸出型、浸潤乾酪型に著明な改善を認め約半数に軽快を示した。2) 本療法は喀痰中結核菌の培養陽性例の約半数に陰性化を認め、菌の INH 耐性上昇を抑制する傾向を認めた。3) 使用量が少量かつ廉価である利点を有する。4) 重篤な副作用の出現はほとんどなく、TB<sub>1</sub> 量の加減により防止しえた、すなわち TB<sub>1</sub> 0.05 g 群は 0.1 g 群に比し治療効果に大差なく、副作用の点ではるかに優れており、TB<sub>1</sub> の少量併用療法は従来の併用療法と同様に使用すべき価値を有するものと思われる。

### 253. SM・PAS・INAH 無効重症肺結核 に対する TB<sub>1</sub>・テトラサイクリン誘導体併用療法 内藤益一・前川暢夫・川合日出雄・松島留蔵 (京大結研化痰)

[研究目標] SM・PAS・INAH を長期にわたつて使用し、しかも臨床的治癒に到達しえずかつ手術的療法も適応でないという症例の数は現在決して少なくなく、肺結核治療のもつとも大きな、もつとも困難な目標となつている。その解決の一つの道は耐性を異にする化学治療剤が数多く出現することにあると思われる。その一つの方法としてわれわれは TB<sub>1</sub> とテトラサイクリン誘導体との併用効果を基礎的ならびに臨床的に検索した。[研究方法] 1) 試験管内併用実験；培地は 10% 血清加キルヒナー培地、接種菌は H<sub>37</sub>Rv の 0.1 mg/cc 菌液の 2 滴を培地 2 cc に植え、判定は 4 週間後とした。2) 併用投与後の人体血液の静菌効果；健康人下記 4 種の薬剤投与の後、時間的に採血、血清をとり、これを 90% および 50% に含むキルヒナー培地を作成、H<sub>37</sub>Rv の 1 mg/cc 菌液を培地 1 cc あたり 1 滴接種、4 週間後の静菌効果を調べた。① TB<sub>1</sub> 100 mg 1 回単独内服 ② アクロマイシン 1.5 g 1 回単独内服、③ テラマイシン 1.5 g 1 回単独内服、④ TB<sub>1</sub> 100 mg とアクロマイシン 1.5 g 1 回併用内服、⑤ TB<sub>1</sub> 100 mg とテラマイシン 1.5 g 1 回併用内服。3) 臨床効果；SM・PAS・INAH を既往に大量使用して現在なお臨床的治癒に到達しえない、大部分開放性、空洞性肺結核患者 (多くは重症空洞型、一部線維乾酪型) を選び、TB<sub>1</sub> 100 mg とアクロマイシン 1.0 g 連日投与を 14 例に、TB<sub>1</sub> 100 mg とテラマイシン 1.0 g 連日投与を 14 例に試みた。治療月数は大体 3 カ月から数カ月に及んだが、ここには 2 カ月と 4 カ月との成績を集計した。判定基準は療研のそれにほぼ準じ、病型分類、空洞分類は学研のそれに従つた。[研究結果] 1) 10% 血清加キルヒナー培地において、アクロマイシン単独の MIC は 9.3~12.5  $\gamma$ /cc、テラマイシンの MIC は 37.5~75.0  $\gamma$ /cc で pH により大きな差異は認められない。TB<sub>1</sub> の MIC は、12.5~37.5  $\gamma$ /cc で、pH が酸性に傾くと値が大きくなる。アクロマイシンあるいはテラマイシ

ンと TB<sub>1</sub> との等量を併用すると明らかに相乗効果が認められ、TB<sub>1</sub> を他の 1/10 量にして併用すると、相乗効果は僅かとなる。2) TB<sub>1</sub> とアクロマイシンとを併用した場合の血中静菌効果は両者単独時に比較して高くかつ永く続く。TB<sub>1</sub> とテラマイシンとの併用でも同じ傾向を示すが、前者の成績より落ちる。3) 臨床効果として体温に対し、約半数において好転をみ、喀痰中結核菌では塗抹陽性の者の大多数が塗抹陰性となり、培養陽性の者の約半数が、培養陰性となった。X 線像の好転は半数以上に達し、硬化多房空洞においてすらその半数において軽度改善を示し、硬化薄壁空洞は 3 例のうちいずれもが著明に改善した。アクロマイシンとテラマイシンの効果の差異は明らかでない。副作用として少数例に食欲不振、まれに下痢をみたが、投薬中止のやむなきに到つた者はきわめて少ない。黒舌症が少数みられたが、B<sub>2</sub> 投与で好転した。菌交代症として著明なものは見出されなかつた。〔総括〕従来の SM・PAS・INAH による治療で菌陰性化、空洞像消失をみなかつた重症硬化型が大部分を占めていたのであるから以上の成績は相当の効果を示したものと考えられる。

〔追加〕 五味二郎 (慶大)

TB<sub>1</sub> は試験管内においては抗菌力のある薬剤ではあるが、TB<sub>1</sub> は非常に水にとけにくい薬である。また 0.2 g というような量を用いるときは副作用が現われるおそれがあるので、現在は 0.1 g 程度の量が用いられている。したがって投与量が少量であり、吸収しがたい点から、十分なる血中濃度を保つことが困難である。そのため一般に使用されなくなつたと考えられるが、しかしわれわれも SM・PAS・INH に耐性となつた患者には少数例ながら現在も使用している。

#### 254. INAH に対する Sulfa 剤併用効果の機転に關する研究 東海林誠・西風修・高橋義夫 (国療北海道第一・北大結研)

(1) 研究目標: INAH に対する Sulfa 剤併用効果の機転、および Sulfa 剤によつて併用効果に差異があるかどうかを知る。(2) 研究方法: 現在一般によく使用されているかまたは将来使用される可能性のある Sulfa 剤 4 種、すなわち Sulfisomidin (Erycon), Sulfisoxazol (Thiasin), Sulfathyazol (Esthiazol) および Sulfapyridazin (Kynex) を INAH に併用して 20 例の肺結核患者に投与し、投与後時間を追つて血液を採取、INAH の血中濃度およびアセチル化の状況を Brom-Cyan 法によつて測定し、同時に採取血液から血清を分離し、Kirchner 培地に加えてその抗菌力をしらべた。投与量は INAH 0.3 g, Sulfa 剤としては Sulfathyazol を 2.0 g とし、他の Sulfa 剤はその等モル値で投与した。(3) 研究結果: 上記 Sulfa 剤を INAH に併用して投与すると、INAH 単独投与時に比べて、遊離 INAH の血中濃度が高かつた。

すなわち投与後 3 時間目にもつとも高く、5 時間目では低下するが 9 時間まで存続する例もあつた。INAH 単独投与の場合は、3 時間値、5 時間値ともに低く、とくに 5 時間値は著しく低く、9 時間値は 0 に近かつた。血中総 INAH の量は併用投与、単独投与に著差は認められなかつた。むしろ 1 時間値では INAH 単独投与の方に高かつた。INAH のアセチル化をみると、併用投与にくらべて、INAH 単独投与の方が 3~5 時間値において有意義に高かつた。すなわち、おのおの Sulfa 剤は INAH のアセチル化を遅延させる効果を有するが、おのおの Sulfa 剤の間にはその効果に大差はなかつた。患者血清の抗菌力をみると (20% 血清加 Kirchner 培地として人型菌 H<sub>87</sub>Rv に対する)、INAH 単独投与の場合は投与後 5 時間ですでに抗菌力がおち、9 時間後ではほとんど菌の発育阻止力は認められなかつた。これに反して Sulfa 剤を併用すると、5 時間までは完全に発育阻止力をもち、9 時間目にもなお著明であつた。9 時間をすぎてもなお発育阻止力をもつものも多数あつた。以上をおのおの Sulfa 剤について比較してみると、Sulfisoxazol と Sulfisomidin では、Sulfisomidin の方がやや発育阻止力がまさつており、Sulfathyazol と Sulfapyridazin の場合では、後者において阻止力が優つていた。とくに Sulfapyridazin 併用時には、投与後 9 時間目においてもかなり強い菌発育阻止力が認められた。(4) 結論: INAH に Sulfa 剤を併用すると、INAH 単独投与の場合に比較して、投与後 3~5 時間目の遊離 INAH の血中濃度が高く、INAH のアセチル化が遅延する。このことは使用した 4 種の Sulfa 剤のいずれにも認められた。また併用時患者血清の抗菌力をしらべたところ、Sulfa 剤併用時には INAH 単独投与時に比較して、菌の発育阻止力が強くしかも長時間にわたることが認められた。

〔追加〕 内藤益一 (京大結研)

Sulfisoxazol が遊離 INAH の血中濃度を高めかつ持続させることは昨年発表している。また Sulfisoxazol は INAH 感受性菌よりは耐性菌に対して数倍強く静菌することが、併用静菌効果 (in vitro) および INAH 耐性発現阻止の一因となつているのではないかと想像している。

〔追加〕 長村重之 (東医大内科)

INH と Sulfa 剤その他の薬剤の併用が臨床上勝れた効果を現わしている機序については唯今の演者の意見と全く同様に INH のアセチル化阻止がその 1 因子と考えられ、われわれもこの点について種々の薬剤について検討し、その一部は昨年度の本学会で発表したが、ズルファ剤についても 1 回投与よりも、2 週間予め経口投与しておくで一層アセチル化阻止作用(競争的阻止作用)が高度であることを実験的に確かめえたので、この点臨

床的使用も長期持続する必要があると思われる。

〔253, 254 への追加〕 東村道雄 (大府庄)

1) INAH-Sulfonamides 併用療法の作用機転として、acetylation が重要であるとの考えのようにみえるが、acetylation だけでは INAH 耐性遅延作用が説明しがたい。Sulfonamides は in vivo でほとんど無効であることが知られているが、微量の発育遅延作用があれば耐性遅延が可能であると理論的に考えられる (たとえ単独で臨床効果を現わさぬ程度でも)。2) INAH-Sulfonamides 併用療法の臨床については大府庄の君野徹三、安保孝両君が既に昭和 28 年に報告している (医学書院、結核の化学療法、勝沼六郎記述の部、昭和 28 年)。このことがほとんど知られていないので、このさい追加強調したい。

### 255. Orthohydroxyphenyl PAS に関する研究

五味二郎・伊藤信也・青柳昭雄・栗田棟夫・井上礼太郎・長谷川篤平・小沼巖・南波明光 (慶大内科)

〔研究目標〕 われわれは先に PAS 誘導体について種々研究を行った結果、ortho-hydroxyphenyl-PAS が優れていることを第 32 回日本結核病学会総会において発表したが、さらに本剤について検討を行ったのでその結果を報告する。〔研究方法〕 1. 試験管内抗菌力：菌株は各種耐性菌、ならびに新たに患者より分離せる 5 株について、Dubos-Tween-Albumin 培地を使用して抗菌力を検討した。2. マウス実験的結核症に対する治療効果：本剤の経口および皮下投与の治療効果の比較ならびに PAS, DHSM との治療効果の比較を検討した。3. 血中濃度：2 kg の家兎 2 例および人体 2 例についての経口投与時の血中濃度ならびに 2 kg の家兎 1 例に皮下投与せる場合の血中濃度を測定した。〔研究結果〕 1. 試験管内抗菌力：各種耐性菌 4 株ならびに患者より分離せる 5 株の菌に対する本剤の抗菌力は次のごとくである。1) H<sub>37</sub>Rv 株 (PAS 100 γ 不完全耐性) ……10 γ 以上, 2) H<sub>37</sub>R SM-R (SM 100 γ 完全耐性, PAS 100 γ 不完全耐性) ……10 γ 以上, 3) H<sub>37</sub>R PAS-R (PAS 10 γ 完全耐性, PAS 100 γ 不完全耐性) ……10 γ 以上, 4) H<sub>37</sub>RvR INH-R (INH 10 γ 完全耐性) ……0.16 γ 以下, 以下患者よりの分離菌, 5) 203 株 (SM 10 γ 完全耐性, PAS 1 γ 不完全耐性, INH 10 γ 完全耐性) ……0.63 γ, 6) 197 株 (INH 10 γ 完全耐性) ……0.16 γ 以下, 7) 324 株 (PAS 100 γ 完全耐性, SM 1 γ 完全耐性) ……10 γ 以上, 8) 486 株 (SM 1 γ 不完全耐性) ……0.32 γ, 9) 433 株 (SM 1 γ 完全耐性, PAS 100 γ 完全耐性) ……10 γ 以上。2. マウス実験的結核症に対する治療効果：(I) ortho, meta, para. 各 hydroxyphenyl-PAS の比較。マウスは SM 純系雄, 平均体重 17.4 g, 黒野株 2 mg/cc 液の 0.1 cc を尾静脈内に接種し 24 時間後より 1 日 1 回連続

3 週間下記薬剤を投与してその優劣を比較検討した。1) orthohydroxyphenyl-PAS (O-OH·P-PAS) 経口 5 mg, 2) orthohydroxyphenyl-PAS (O-OH·P-PAS) 皮下 1 mg, 3) metahydroxyphenyl-PAS (m-OH·P-PAS) 経口 5 mg, 4) metahydroxyphenyl-PAS (m-OH·P-PAS) 皮下 1 mg, 5) parahydroxyphenyl-PAS (P-OH·P-PAS) 皮下 1 mg, 6) PAS-Na ……経口 5 mg, 7) 感染対照群 …… (各群 10 匹)。3 週屠殺時の肺定量培養成績 (3 匹平均, 100×稀釈) は (2) O-OH·P-PAS 皮下 1 mg ……95 (コロニー数) (5) P-OH·P-PAS 皮下 1 mg ……104, (1) O-OH·P-PAS 経口 5 mg ……152, (3) m-OH·P-PAS 経口 5 mg ……172, (6) PAS-Na 経口 5 mg ……210, (4) m-OH·P-PAS 皮下 1 mg ……228, (7) 感染対照群 ……∞, の順であつた。また 8 週までの生存率は (1) 2/7, (2) 3/7, (4) 5/7, (6) 6/7 他は総て 7/7 であつた。(II) PAS-Na および DHSM との比較。マウスは SM 純系雄, 平均体重 14.3 g, 前回同様の感染方法により下記薬剤について比較検討した。(1) O-OH·P-PAS 皮下 2 mg, (2) PAS-Na 皮下 5 mg, (3) DHSM 皮下 1 mg, (4) 感染対照群 (1 群 9 匹)。3 週屠殺時の肺定量培養成績 (3 匹平均, 100×稀釈) は (1) O-OH·P-PAS 皮下 2 mg ……9.2 (コロニー数) (3) DHSM 皮下 1 mg ……9.8, (2) PAS-Na 皮下 5 mg ……85, (4) 感染対照群 ……∞ の順であつた。10 週までの死亡率は (3) 4/6, (1) 5/6, PAS-Na および感染対照群は 10 週までに総て死亡した。(III) O-OH·P-PAS の経口投与と皮下投与の比較。マウスは SM 純系雄, 平均体重 16.8 g, 黒野株 5 代継代 Dubos-Albumin 培地の 4 週の培養液をさらに継代しその 7 日培養液を 0.1 cc 接種し 48 時間後下記薬剤について同様治療を行った。(1) O-OH·P-PAS 経口 5 mg, (2) O-OH·P-PAS 皮下 5 mg, (3) O-OH·P-PAS 皮下 1 mg, (4) PAS-Na 皮下 5 mg, (5) 感染対照群 (1 群 10 匹)。3 週屠殺時の肺定量培養成績 (3 匹平均, 100×稀釈) は (2) O-OH·P-PAS 皮下 5 mg ……22.2, (3) O-OH·P-PAS 皮下 1 mg ……298, (4) PAS-Na 皮下 5 mg ……317, (1) O-OH·P-PAS 経口 5 mg ……372, (5) 感染対照群 ……∞ の順であつた。8 週までの死亡率は (2) 0/7, (3) 6/7 他治療群は総て 8 週までに死亡した。3. 血中濃度：約 2 kg の家兎に本剤 500 mg を弱アルカリ性溶液に懸濁しゾンデにて胃内に注入せる後の血中濃度は 1 時間 31 γ/cc, 2 時間 27.0 γ/cc, 4 時間 12.0 γ/cc, 6 時間 3.0 γ/cc であつた。約 2 kg の家兎に本剤 500 mg をポリエチレングリコール (No. 400) および水 4.0 cc に溶解し経口投与せるさいの血中濃度は 1 時間 22 γ/cc, 2 時間 8.2 γ/cc, 4 時間 7.0 γ/cc, 6 時間 6.5 γ/cc であつた。約 2 kg の家兎に本剤 200 mg をポリエチレン

グリコール 2 cc および水 10 cc に溶解し筋注せるさいの血中濃度は 1 時間 11  $\gamma$ /cc, 2 時間 8  $\gamma$ /cc, 6 時間 3  $\gamma$ /cc であつた。健康男子 (体重 50 kg) に本剤 3 g をカプセルに入れ牛乳 180 cc とともに経口投与せるさいの血中濃度は 1 時間 4.2  $\gamma$ /cc, 2 時間 14.0  $\gamma$ /cc, 3 時間 18.0  $\gamma$ /cc, 5 時間 15.0  $\gamma$ /cc であつた。健康女子 (体重 45.0 kg) に本剤 3 g をカプセルに入れ常水にて服用せるさいの血中濃度は 1 時間 1.1  $\gamma$ /cc, 2 時間 3.7  $\gamma$ /cc, 3 時間 10.0  $\gamma$ /cc, 5 時間 14.0  $\gamma$ /cc であつた。〔結論〕(1)本剤の試験管内抗菌力はすでに発表せるごとく PAS-Na に比しやすすぐれているが、今回の実験では SM 耐性菌, INH 耐性菌および患者より新分離せる結核菌に対しては優れた抗菌力を示したが PAS 耐性菌に対しては抗菌力を示さなかつた。(2)①本剤のマウス実験的結核症に対する治療効果を meta, para, 各 hydroxy-phenyl-PAS と比較検討するに orthohydroxy-phenyl-PAS がもつとも優れた成績を示した。②orthohydroxy-phenyl-PAS について DHSM ならびに PAS-Na との皮下投与における治療効果の優劣を検討した結果、本剤は PAS にはるかに優り、重量比では DHSM の約  $\frac{1}{2}$  の治療効果を示した。③本剤の皮下投与および経口投与における治療効果を検討するに、経口投与の場合は PAS-Na とほぼ同様の成績を示したが、皮下投与の場合は PAS-Na より数等優れた成績を示した。(3)本剤を家兎に pro kg 250 mg 経口ならびに pro kg 100 mg を筋注した場合の最高血中濃度はいずれも 1 時間値にあり 31~11  $\gamma$ /cc であつた。本剤を人体に pro kg 60 mg 経口投与時の血中濃度は 3~5 時間に最高値を示し 18~14  $\gamma$ /cc を示し十分有効血中濃度に達しうるものと思われる。

## 256. Dihydrodesoxystreptomycin(DDS) のモルモットの実験的結核症に対する治療実験 馬場治賢・新海明彦・須藤健治・手塚毅・三村文蔵・中野昭・田島洋・飯尾正明 (国療中野) 所沢剛 (東大病理) 橋正道 (東大栄養)

DDS は 1956 年 Streptomycin (SM) の新しい誘導体として池田およびその共同研究者らにより発見されたもので、その構造式は Dihydrostreptomycin より酸素原子を失つたものである。われわれは DDS の治療効果をモルモットの実験的結核症について実験し、SM および Streptohydrazid (SM 1 分子に INH が 1 分子結合しているもの, SH) と、その治療効果を比較検討した。実験方法: 体重 300 g 前後のツラ陰性モルモット 250 匹のうち 8 匹を非感染観察群とし、242 匹を、国立予防衛生研究所より分与の人型結核菌 H<sub>2</sub> 株 (凍結乾燥) で感染せしめた。1/10 mg (生菌数で、 $2 \times 10^6$ ) を蒸溜水 1 cc に浮遊せしめ、動物の右側下腹部皮下に注射した。感染動物を 2 群に分け、第 1 群は病理細菌実験

群とし、第 2 群を生化学実験群としたが、今回は第 1 群についてのみ報告する。菌接種 1 カ月で 43 匹を剖検、感染程度を検索した。残余の 199 匹を 4 群すなわち対照群 43 匹, DDS, SM および SH の各群 41 匹ずつに分けた(このほかに生化学群のみのもの 33 匹)。対照群には生理的食塩水 0.5 cc, 治療群には各薬剤の各 5,000 単位を 0.5 cc の生食水に溶し動物の腋窩の皮下に毎日注射した (日曜, 休日も続行した)。治療開始 4 週後に、各群の 10 匹ずつを剖検、検索した。治療開始 22 週後に各群の 10 匹 (対照は 6 匹) ずつを剖検、検索した (ただし対照群はこの期間に 18 匹が斃死したがこれらの例について、同様の検索が行われた)。各治療群は 22 週で治療を中止し、22 週間放置の後、剖検、検索した (この間、残された対照群の 9 匹は全部斃死したが、同様の検索を行った)。実験成績: (1) 菌接種後 1 カ月の 43 匹の剖検所見は、ほぼ同一の程度の感染強度を示した。すなわち脾重量は平均 2.8 g, 無数の粟粒大結節の形成を認め、組織学的には原形質の豊かな類上皮細胞よりなる繁殖性の結節である。そのうち、任意の 10 匹につき各臓器 (脾, 肝, 肺, 淋巴腺) 菌定量培養が行われたが、脾の平均生菌単位数は  $149 \times 10^3$  であつた。(2) 治療開始後 4 週 (感染後ほぼ 8 週) の剖検に対しては対照群はさらに病変は進行し、脾重量平均は 4.9 g, 結核結節の大きさおよび拡りは著明に増加し、壊死を伴っている。これに反して治療群においては 3 者同様に脾の重量は減少し (1.6 g 前後) 類上皮細胞は細くなり、萎縮の傾向がある。臓器菌定量培養成績においては、対照群は菌集落数は 1 カ月後にくらべて著明に増加 (脾  $22,000 \times 10^3$ ) しているが、各治療群にあつては、脾の平均生菌単位数は DDS  $8 \times 10^3$ , SM  $7 \times 10^3$ , SH  $12 \times 10^3$  で著しく減少している。対照群の生菌数との間に推計学的に有意差がある。(3) 治療開始 22 週の剖検所見は、対照群においては、さらに病変は進展し、途中で斃死したのも含めた脾の平均重量は 5 g を越えるが、生菌単位数はやや減少の傾向にあつて平均  $83 \times 10^3$  である。治療群にあつては、脾平均重量は DDS 0.95 g, SM 1.15 g, SH 1.0 g で正常値に近くなり、脾の平均菌数は DDS  $1.3 \times 10^3$ , SM  $9.2 \times 10^3$ , SH は 0 である。しかして病理組織学的にも DDS 群、および SH 群においては作製した標本上では全く病変を認めなかつた。SM 群では少数の類上皮細胞結節を認めた。脾の生菌単位数からは、対照群と 3 治療群との間には推計学的に有意差はあるが、3 治療群おのおの間には有意差はない。(4) 22 週の治療後 22 週間放置した動物の剖検検索成績は以下のごとく、甚だ興味ある所見がえられた。対照群 9 匹は、22 週の放置期間の途中ですべて斃死した。脾の平均重量は、(3)の斃死群と大差なく 5 g 前後で生菌単位数は  $563 \times 10^3$  であるが、治療群の脾

平均重量は DDS は 3.28 g, SM は 3.45 g で, SH は 1.21 g である。しかし脾の生菌単位数は DDS は  $56 \times 10^8$ , SM は  $50 \times 10^8$ , SH は  $6.5 \times 10^8$  となり, DDS と SH, SM と SH との間には推計学的に明らかな有意差が認められるようになった。すなわち治療中止時においては, 3 者間に差異は認められなかつたのであるが, 22 週の放置により, DDS および SM においては一たん消失したとみえた類上皮細胞結節が再び現われ, 菌も証明するに至つたわけである。病理組織学的所見としては, 病巣の個体差は相当に強く現われ, 壊死の傾向強く, 滲出性肺炎を伴つた進展拡大の傾向の強いものから, 一方ではかなり, 線維形成のあるものも認められる。われわれは動物の化学療法の実験において, 放置実験の意義を高く評価するものである。総括結論: DDS は治療 4 週, および 22 週において, SM および SH と同様に対照群との間に明らかな有意差を認めた。22 週の放置実験においては, DDS と SM は再悪化を示し SH 群との間に有意差を示した。しかし DDS および SM 群も対照群との間には, 治療効果は有意差であつた。

### 257. Dihydrodesoxystreptomycin (DDS) の臨床的研究 (中間報告) 大淵重敏・藤森岳夫・今川珍彦 (東医函大) 中川圭一・永沼久太郎・藤田進・鎌田一男 (東大分院) 長沢潤・石井亨・村田友常 (東大沖中内科) 五味二郎 (慶大) 馬場治賢・新海明彦・山本一郎・須藤健治・飯尾正明 (国療中野)

われわれは 103 例について DDS の臨床研究であるが, 今回は次の条件に合致する 64 例を選んだ。なお対照としては DHSM 101 例, SH (streptohydrazid) 107 例中から選んだ。1. 初回治療, 2. 治療前菌陽性, 3. 少なくとも現在までに 6 カ月の治療完了, 4. 治療直前, 3 カ月目, 6 カ月目の背・腹写真ならびに断層写真ありかつ菌検査あるもの, 5. 3 群間の各病型 (学研分類の基本型はもちろん, 拡り, 空洞の有無, その大きさ, 壁の性質, 数等も含めて) のほぼ完全一致。以上 64 例の治療開始前の耐性検査は各群とも不検 (検査はしたが対照も培養陰性は不検とした) 約 30% ずつであつたが, SM に 10% 以上に完全耐性であつたものは, DDS 2 例, DHSM, SH 各 1 例であつた。使用方法は DDS, DHSM, SH とも 1 g ずつ週 2 回筋注, いずれも INH 0.3 g ずつ週 2 回内服 (SH は DHSM に INH が 0.236 g 分子結合している故内服させず) PAS 10 g ずつ毎日である。〔成績〕1. 菌陰性化: 菌大量群 (塗抹, 培養とも陽性), 菌少量群 (培養のみ陽性) に分けた。大量群では 3 カ月目の菌陰性化は DDS 45 例中 53%, DHSM 46 例中 65%, SH 41 例中 71% であるが, 6 カ月目にはそれぞれ 82%, 85%, 90% であつた。また少量群では 3 カ月目は 95%

%, 83%, 83% で, 6 カ月目には, 100%, 100%, 95% であつた。推計学的には有意差は全くなかつた。2. X 線陰影の改善: 各群 A 型および B 型計 47 例ずつを一括して検討した。この場合 O 型, C 型は除外した。学研効果判定の中等度以上の改善は 3 カ月目 DDS 21 例 (44%), DHSM 12 例 (26%), SH 15 例 (32%), 6 カ月目 DDS 37 例 (78%), DHSM 27 例 (57%), SH 33 例 (72%) でもつとも差の著明な DDS と DHSM との関係をみると 3 カ月目に  $X^2=3.87$ , 6 月目に  $X^2=4.88$  となり P はともに 0.05 と 0.02 の間にあつてやや有意である。3. 空洞の改善: 内径 1.5~4 cm, 軟壁, 単個空洞例を以上の 64 例中から選ぶと各群僅かに 10 例ずつとなる。中等度以上の改善すなわち空洞は閉じ, その外径が  $\frac{1}{2}$  以下になつたものあるいはそれ以上の改善は DDS, DHSM, SH の順で 3 カ月目 7 例, 6 例, 3 例, 6 カ月目 9 例, 8 例, 7 例であつたが推計学的には有意差は全くなかつた。以上の成績よりみると菌の陰転率, 空洞の改善率には 3 群間に有意差はないが, 陰影の改善率では DDS は DHSM より多少勝れているように思われた。しかしわれわれの例では同一薬剤を全く同じ条件下に使用しているにもかかわらず同一病型の中でも効果が均等でなかつた。たとえば DDS を例にとると A 型+B 型で, 高度改善, 中等度改善, 軽度改善, 不変, 悪化の順で, 3 カ月目には 4%, 40%, 32%, 21%, 2%, 6 カ月目には 21%, 57%, 13%, 9%, 0% となつていた。すなわち一方には著効があるのに他方では不変である。この効果の不均等性は主として同一病型そのものの中に不均一性があり, また他の病型との移行型が含まれていたことによると思われるが, そのほかに効果判定に主観がはいり込むことが避けられないこと, 治療前の耐性検査が明らかにされたのは約 70% ずつであり, そのようなわけで少数例ではあつたが耐性例も統計から除外しなかつたこと等によると思われる。さらに菌検査, 断層写真の深さ等必ずしも全例同じ精密さでなかつたこと, 例数が少なかつたこと, さらに, より大きな影響があつたと思われることは, INH が全例に併用されていたため, DDS と SM との効果比較をより複雑にしたこと等を考慮すると, DDS と DHSM 間に認められた僅かの有意差は, DDS が SM より勝れているという証明にはならないと思われる。ただ少なくとも両者間にはほぼ同等の価値があるということはいえるのではなからうか。なお現在までの臨床経験の範囲ではわれわれの全例において, 耳鳴, めまい, 頭痛, 嘔気, 局所の疼痛等の副作用は全く認められなかつた。

### 258. d-Citronellal の肺結核症に対する効果 桂重鴻・木下庸民・寺田秀夫・青木正作 (新大桂内科) 浜口圭吉・鬼頭克己・星野弘道・貝沼知男 (国療内野)

寺田宏・中川庄脩・倉島亮一・小島誠司・松田五郎(国療有明) 藤宮松太郎・馬場賢一(県立新潟病) 高橋文雄・樽田佐・塩谷善志知・高橋昭二・岩井昭一・高館孝司・油川健吾・長谷川和夫(県立三条結核病) 塩沢精一・武内文信・橋本正・富田達夫・笹川力・片桐正三・池田駿・高橋実(新潟市社会事業協会信楽園)

〔研究目標〕われわれは既に d-Citronellal (以下 d-lal) の肺結核症に対する効果につき、しばしば報告したが、今回は総数 99 名の肺結核患者につき、これを岩崎氏病型別に分類し、各病型別に化学療法群とこれに d-lal 併用群との間の、排菌状態、喀痰量、血沈値、X 線像、耐性の推移ならびに病理組織所見につき比較検討した。〔研究方法〕①症例：総数 99 例を病型別に述べると、II 型(浸潤型) 19 例、V 型(新しい空洞型) 33 例、VI 型(硬化性空洞型) 22 例、VII 型(重症型) 25 例。②治療：化学療法は SM 1 日 1 g ずつ、INAH 1 日 0.2 g~0.3 g ずつそれぞれ週 2 回。PAS-Ca 1 日 10 g 連日の 3 者併用を行い(以下対照例)、d-lal 併用群はさらにこれら 3 者に d-lal 1 日 2~3 g を週 3 日ずつ併用した(以下投与例)。また入院時、既に SM 耐性例では、SM を除く 2 者併用を(以下 2 者対照例)、1 群にこれら 2 者に d-lal を併用し(以下 2 者投与例)、両者の耐性の推移を比較した。③排菌状態：単染は Litter 氏法を用い、連日~週 1 回、培養は週 1~3 回施行した。④喀痰量：各月の平均値をとり、1 cc 以下を正常とし、治療前と治療最終月の値を比較し、15 cc 以下の減少を減少 I、15 cc 以上の減少および全く消失したものを減少 II とした。⑤赤沈：男 10 mm  $\geq$ 、女 15 mm  $\geq$  を正常、25 mm  $\geq$  を +、50 mm  $\leq$  > 25 mm を ++、100 mm  $\leq$  > 50 mm を +++ と表わした。⑥ X 線像：1~2 カ月毎に平面撮影を、2~4 カ月毎に断層撮影を行い、治療前と治療最終月の像を比較し、その変化の度により改善 II、I、不変、悪化 II、I とし、また空洞像の変化も別に追求した。⑦耐性：測定用基礎培地は、岡・片倉培地を用い、SM 10  $\gamma$ 、PAS 10  $\gamma$ 、INAH 1  $\gamma$  以上を耐性とした。⑧病理組織所見：切除術を施行した 23 例につき、検索した。病型別では、III 型 5 例(投与例 3 例、対照例 2 例)、V 型 14 例(投与例 8 例、対照例 6 例)、VI 型 4 例(投与例 3 例、対照例 1 例)である。〔研究結果〕①排菌状態：II 型では 1 クール群、2 クール群ともに全例が、V 型では過半数が治療 3 カ月以内に、VI 型では 6 カ月以内にほとんど全例が陰転した。VII 型では投与例 13 例中 3 例(23%)、対照例 4 例中 2 例(50%)は陰転しなかつた。また VI 型 2 者投与例 5 例中 4 例(80%)、VII 型 2 者投与例 5 例中 4 例(80%)、2 者対照例 3 例全例(100%)では、菌の減少は全く認めなかつた。総じて投与例と対照例の間に排菌状態の差は

明らかでなかつた。②喀痰量：II 型 V 型ではほとんど全例に減少が顕著で、投与例と対照例との差はなく、VI 型 VII 型では投与例の喀痰減少が対照例よりも、より著しかつた。なお 2 者投与例、2 者対照例の喀痰減少は著明でなかつた。③赤沈：II 型 V 型ではほとんど全例が 6 カ月以内に正常値に復帰し、VI 型 VII 型では、これよりやや遅れて回復するものもあつたが、投与例と対照例の間に明らかな差はみられず、また 2 者投与例、2 者対照例では血沈値はほとんど改善しなかつた。④ X 線像：II 型では投与例 1 クール群、2 クール群合計 12 例中 11 例(91%)が改善をみ、対照例では 7 例中 4 例(57%)が改善した。V 型では両者の間の差はなく、VI 型では投与例 13 例中 11 例(84%)、対照例 4 例全例(100%)に改善をみたが、空洞像は投与例 13 例中 8 例(61%)に改善がみられたに反し、対照例 4 例は凡て不変であつた。VII 型では投与例 13 例中 9 例(69%)が改善を、また空洞像についても、8 例(61%)が改善を示したが、対照例では 4 例中 1 例(25%)が X 線像および空洞像の改善を認めたにすぎない。また 2 者投与例、2 者対照例は全例とも不変であつた。⑤耐性：SM、PAS、INAH とも 2 者投与例に耐性の復帰ないし低下がみられたが 2 者対照例では全例が不変ないし増強を示した。⑥病理組織学的所見：投与例と対照例を比較すると、類上皮細胞の減少ないし消失とラ氏型巨細胞の孤立化および変形、さらに淋巴球集簇の多発等は、大体全例に認められ、いずれも化学療法により、良好な治癒傾向を示し、投与例と対照例の間に治癒形態における顕著な差はみられず、ただ空洞消失率が投与例 11 例中 8 例(91%)、対照例 7 例中 4 例(57%)で、投与例の方が高く、また線維化が対照例よりもやや高度であつた。また投与例 14 例中 3 例(21.5%)にラ氏型巨細胞内に星状封入体を認めた。〔総括ならびに結論〕投与例と対照例につき、上記実験成績を総括的に比較すると、①排菌状態ならびに陰転時期に差はなく、②喀痰量の減少は VI 型 VII 型において投与例の方がより著明であつた。③赤沈値の改善には差はみられず、④ X 線像の改善度は II 型 VII 型において投与例の方が対照例よりも著しく、また空洞像のみについても VI 型 VII 型において投与例の方が著明であつた。次に 2 者投与例と 2 者対照例を比較すると、両者とも、菌の減少、赤沈値ならびに X 線像の改善はみられず、喀痰量の減少がやや 2 者投与例が 2 者対照例よりも著明であつた。また⑤耐性の推移は、SM、PAS、INAH ともに 2 者投与例において、耐性の復帰ないし低下がみられたが、2 者対照例では全例不変もしくは増強を示した。⑥病理組織所見では、空洞像の消失率および病巣の線維化が投与例の方がより著しく、また投与例中にラ氏型巨細胞内に星状封入体を認めた例があつた。



## 259. 実験的乾酪巢の形成と薬剤の影響 寺山和夫

(阿東町国保三谷診療所)

肺結核症に対する各種化学療法剤はその抗菌力とともに病巣とくに乾酪巣に対する影響が問題となる。この乾酪巣に対する影響を実験する術式として海嶺の大腿筋肉内に結核菌を含有する物質を注入し化学療法を行つて形成された乾酪巣を比較することを試み第 12 回厚生省総合医学会において発表した。今回は使用する化学療法剤の範囲をひろげさらにコーチゾンと併用の実験を加えて報告する。〔実験方法〕感作は流バラ・ラノリン 2 対 1 の混合物 1 ml と SM 感性菌または SM 耐性菌の加熱死菌 5 mg を懸濁したもの、あるいは BCG 生菌 1 mg を生理的食塩水に懸濁したものをそれぞれ左大腿筋肉内に注射した。感染は感作後 6 週に流バラ・ラノリン等量混合物 1 ml に H<sub>37</sub>Rv (あるいは牛型三輪菌) または SM 1,000 γ 菌の生菌 0.1 mg を懸濁したものをそれぞれ右大腿筋肉内に注射した。一部には網状織内被細胞系填塞の影響をみるために 1% トリパンブライウ溶液筋注法を行つた。治療は感染直後または 4 週後より SM 25 mg・INH 5 mg さらに PAS 100 mg・PZ 25 mg・VM 25 mg を毎日投与し同時にコーチゾン 2.5 mg 毎日筋注群をおき対照無治療群と比較した。観察は一般的観察の他に逐次剖検して注射局所および臓器の肉眼的所見重量・乾酪巣内結核菌の検索・臓器内結核菌の定量培養を行つた。1. SM 高感性菌感作・H<sub>37</sub>Rv 感染群, 2. SM 感性菌感作・SM 高耐性菌感染群, 3. SM 高耐性菌感作・H<sub>37</sub>Rv 感染群, 4. SM 高耐性菌感作・SM 高耐性菌感染群, 5. BCG 感作・H<sub>37</sub>Rv 感染群, 6. BCG 感作・SM 高耐性菌感染群, 7. H<sub>37</sub>Rv 感染群, 8. SM 高耐性菌感染群, 9. 網状織内被細胞系填塞群, 10. BCG 感作・牛型三輪菌感染海嶺によるコーチゾン併用群。〔実験成績・総括および結論〕1. 流バラ・ラノリンに懸濁する結核菌は生菌でも死菌でも乾酪巣に差異がなく SM 感性菌と SM 耐性菌によつてもさらに感作の有無によつても著明な差異は認められない。2. SM 治療によつて乾酪巣は濃縮限局化し INH 治療によつて融解吸収した。VM および PAS は SM に似た傾向を示し PZ は INH に似た結果を示す。3. コーチゾンを併用すると SM, VM では乾酪巣に及ぼす影響は少なく INH では限局化し PAS では限局化しない。4. 非治療でも長期間放置するとほとんど肉眼的に認めない程度に乾酪巣は吸収し癩痕治癒の過程を示す。5. 乾酪巣内結核菌は塗抹では染色性低下するが陽性であり培養でも長期間陽性を示した。6. 臓器内結核菌はきわめて少なく臓器重量にも著明な増加はなく所見が乏しい。7. これらの傾向は網状織内被細胞系を填塞する操作によつて障害され乾酪巣は融解拡大して限局化の傾向は全くなく菌の臓器内撒布を促進し

た。8. 乾酪巣は組織学的には周辺部に単核細胞と多核白血球の浸潤が強く中心部に無構造の変性像が認められた。結論として化学療法剤の実験的乾酪巣に及ぼす影響を観察する一般的術式としては結核菌生菌 0.1 mg を流バラ・ラノリン等量混合物 1 ml に懸濁して注射し直後または 4 週後より化学療法を行い 6 週間治療後剖検して乾酪巣所見および臓器内菌数を比較する方法がよい。この術式によると薬剤の抗菌力は臓器への菌の撒布を阻止するが嫌気性条件に生存する乾酪巣内の結核菌に対してはほとんど作用しない。薬剤によつて乾酪巣に対する作用が異なり SM・VM・PAS より INH・PZ の方が浸透力が強い。コーチゾンを併用すると薬剤により差があるが一般に乾酪巣の限局化に関しては影響が少ない。なお網状織内被細胞系の機能が乾酪巣の濃縮あるいは融解に関係すると思われた。

## 260. INAH の抗結核作用に及ぼす生体および菌体成分 (特に Vitamine 類) の in vitro における影響

山中純一郎 (札幌大結核)

〔研究目標〕INAH が生体に入るとその Hydrazide 基の活性により、諸種の物質と抱合作用を起し、一部は分解される。抱合の対象として血中の Pyruvic acid,  $\alpha$ -ketoglutaric acid, Glucose, Glycine 等があり、また終末産物として大部分は acetylation されて acetyl-INAH が尿中に排泄されることは既知の事実である。私は先に INAH の抗結核作用 および 耐性出現速度が Hydrazide 基の活性に関係あることを認め報告したが、生体内で INAH がその抗菌作用を最高に発揮するのは free のときである。抱合・分解されると抗菌作用は低下する。INAH 誘導体は臨床上使用されているものでも INAH に優るものがない。生体内の INAH が acetylation される前に活性の立場を維持していけるか、また菌体に透過した INAH は菌体成分と結合して抗菌力の変化を招来するか否かを in vitro にて考察した。Vitamine 類を菌体より抽出したのは Pope and Smith (1946), Bird (1947) であるが、今回はこれら Vitamine 類および血中に証明される  $\alpha$ -ketoglutaric acid その他と INAH の干渉を in vitro にて検した結果を報告する。〔研究方法〕1) 試験物質: Vitamine A, B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, FAD (Flavin Adenine Dinucleotide), B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub>, C, H (Biotin), K<sub>3</sub>, L (Anthranilic acid), P (Citric), Nicotinic acid, PABA (p-aminobenzoic acid), Pantothenic acid, Folic acid, Inositol, RNA (Ribonucleic acid), Gluconic acid, Palmitic acid, Lactic acid, Pyruvic acid,  $\alpha$ -ketoglutaric acid, Glycine (Glycocol), 1-Methionine, dl-Methionine。対照 (Streptomycine, PAS, Pyrazinamide, Sulfisoxazole)。2) 培養法: (i) 鳥型竹尾株 → Dubos 変法培地。無振盪で菌膜形成を 4 日判定とした。(ii) 鳥型竹尾株 → Dubos 変法培地。毎日振盪

法で、Tween 80 の含量は 0.5 %，7 日間培養。比濁により判定した。(iii)人型 H<sub>37</sub>Rv 株→10 % 人血清加 Kirchner 培地 (榮研変法培地) 判定は 3 週目。

3) Paperchromatography : 使用物質は拮抗作用を示すものだけでいずれも 1,000 γ 水溶液と INAH 1,000 γ 水溶液 (pH 6.9) おおの 1 cc ずつ混合, 37° C 1 週間まで incubate した。東洋濾紙 No. 51 使用, 0.01 cc~0.015 cc を下端より 5 cm のところに 0.5 cm の巾に塗布, 一次元上昇法, 25° C 恒温槽で実施した。展開剤, 発色剤はいずれも阿部によつた。〔研究結果〕1) 鳥型菌使用による培養成績: 協力; Nicotinic acid, FAD, B<sub>6</sub>, K<sub>3</sub>, B<sub>1</sub>, 対照たる SM, PAS, Sulfisoxazole, Pyrazinamide. 拮抗; Pyruvic acid, α-ketoglutaric acid, Lactic acid, dl-Methionine, PABA, Pantothenic acid, Vitamine B<sub>2</sub>, C, L. なおこれら拮抗作用を有するものの単独添加では菌発育に対して影響はなかつた。2) 人型菌使用による培養成績: 協力; Folic acid, Vitamine B<sub>1</sub>, K<sub>3</sub>, B<sub>6</sub>, および対照。拮抗; Glycine, Vitamine C, B<sub>2</sub>, α-ketoglutaric acid, Pyruvic acid. 3) Paperchromatography の結果: α-ketoglutaric acid, Pyruvic acid の 2 種に INAH の Spot のほかに INAH-結合物質の分離を認めた。〔総括〕INAH と上記 2 種は 水溶液混合物を incubate するだけで結合物質を生ずる。このことから生体内でも簡単に結合することが想像できる。他の拮抗物質に INAH との結合を見出しえなかつたが分離法をさらに検討してみたいと思う。協力を示した 5 種については Vitamine K<sub>3</sub> がもつとも著明で, Vitamine B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, FAD, Nicotinic acid, Folic acid 等は弱かつた。Vitamine K<sub>3</sub> については古森らにより肺結核治療に有効な旨報告されているが私の実験でも Pyrazinamide より明らかに有効であつた。山田のいう Methionine 使用による抗体産生低下に基く効治に関連して考えれば, Methionine の肝機能に及ぼす影響と Vitamine K<sub>3</sub> のそれが相似していることより K は in vitro 以上の効果を in vivo で期待できるかも知れない。B<sub>1</sub> は血中の α-ketoglutaric acid, Pyruvic acid を減少せしめるが, B<sub>1</sub> が INAH との関係において協力的に作用し α-keto 酸が拮抗的に働くのも興味深い。dl-Methionine は拮抗性で 1-Methionine は関係なく, B<sub>2</sub> は拮抗的でその活性型の FAD は協力型である。B<sub>6</sub> については INAH と拮抗するという Pope の報告に対し五味は関係ないとしているが, 私の実験では弱いがある程度協力型の成績を示した。Pope はこのほか Pantothenic acid, B<sub>12</sub> 等も拮抗するとしているが私の実験では前者は僅かに拮抗的であり後者は影響がなかつた。以上のごとく INAH と Vitamine 類とはほとんど結合しないように見えるが, INAH の抗結核作用に対して in vitro で協力ないし拮抗作用

を認めるものもある。なお人型菌使用の場合鳥型菌のそれに比して抗菌力に著明な変化を見出しえなかつたのは培養日数の関係で INAH が培地中で破壊されるためとも思われる。

〔質問〕青木隆一 (阪大堂野前内科)

1) in vitro の培養実験において VB<sub>6</sub> が INH と協力的であるとのことだが, VB<sub>6</sub> の中には Pyridoxal, Pyridoxal phosphate, Pyridoxamine 等があり, 活性基である -cho を持つ前 2 者と INH は Schiff 塩基を形成して,むしろ Pope のいう拮抗的に働くものと思われるが如何? 2)抄録中にある生体内で Acetyl INH への移行中間型として Pyruvate, α-ketoglutarate, glucose 等との INH hydrazone 体を想定されているのか。

〔回答〕1) B<sub>6</sub> として実験に使用したのは Pyridoxine だけである。Pyridoxal および Pyridoxamine は使用しない。2) Acetylation されるまでに中間産物を作るのではないかと想像したが今回の実験では結論はでない。

#### 261. いわゆる非定型抗酸菌の Kanamycin に対する態度について 占部薫・松尾吉恭・幸田忠彦・池田昭太郎・大徳智行 (廣大細菌)

〔研究目標〕われわれはいわゆる非定型抗酸菌の Kanamycin (以下 KM) に対する態度について, 自然界よりのいわゆる非病原性抗酸菌群ならびに結核菌のそれと対比しつつ追究中であるが, 現在までに非定型抗酸菌のうち 65 株 (人体系 26 株, 動物系 39 株) については, 自然界系 11 株とともに SM および INH に対しても併わせてその態度を検討しえたので, 以下主としてこれら 3 種抗結核剤の上記菌株に対する最小発育阻止濃度 (MIC) から検討をこころみた菌株間の相関性の有無ないし程度について報告する。〔研究方法〕MIC の判定には稀釈法を用い, 法に従つて薬剤を減滅所要濃度に含む Kirchner Sy-Ser 培液に 供試各菌の 1 mg/cc 菌液を ¼ 針で 1 滴ずつ移植後 37° C に 3 週間培養しそれより卵培地への還元培養陰性の最小濃度をもつてそれぞれの MIC とした。〔研究結果〕まず薬剤感受性と分離系との関係についてみると, MIC が 12 γ/cc 以下の高い感受性を示すものの頻度は, 人体系では SM の場合 15.4 %, INH の場合 3.8 % に対して KM の場合には 42.3 % であり, 自然界系のものではそれぞれ 45.5 %, 0 % および 81.8 % であつて, 両系統ともに INH に比してはるかに, また SM の場合にくらべてもより高い頻度において KM に対して高感受性を示すものが多く, これに対して動物系では SM の場合 17.7 %, KM の場合 15.4 % というように, いずれに対しても高感受性を示すものの頻度は比較的低くかつ両者間にいうべき差は認められず, また INH に対し

ては自然界系同様に感受性株は皆無であつた。他方、100  $\gamma$ /cc でも阻止されない低感受性株の頻度は人体系では SM 50 % , INH 46.2 % , KM 46.2 % , 動物系ではそれぞれ 64.1 % , 17.9 % , 56.4 % , 自然界系ではそれぞれ 27.3 % , 27.3 % および 0 % となり、人体系および動物系では SM および KM に対して低感受性のもので頻度が高く、これに対して自然界系のものでは両薬剤に対して高感受性のもので多く、また INH に対してはどの系統のものも中等度の感受性を示すものが多いという結果になつた。なお、供試各菌株の 3 種薬剤感受性の相互関係については、動物系株では SM と KM との各感受性間にかなり顕著な相関が認められたが、その他の場合にはさほど明確な相関は存在しないものようであつた。次に、薬剤感受性と集落の色調との関係についてみると、白色系 41 株、黄色系 21 株、橙色系 14 株のうち、感受性 > 100  $\gamma$ /cc のものの頻度は白色系では SM の場合 70.3 % , INH の場合 34.1 % , KM の場合 63.4 % , 黄色系ではそれぞれ 38.1 % , 14.3 % , KM 23.8 % , 橙色系ではそれぞれ 28.6 % , 35.7 % および 21.4 % で、一般にいつて白色系のものに低感受性を示すものが多く、これに対して MIC が 12  $\gamma$ /cc 以下のものの頻度は白色系では SM 9.8 % , KM 12.2 % , 黄色系では SM 33.4 % , KM 52.4 % , 橙色系では SM 35.7 % , KM 71.4 % で、INH のそれは白色系に 1 株 (2.4 %) 認められたのみで、一般に着色系に高感受性株の頻度が高く、ことに KM の場合にこの傾向がより顕著であつた。薬剤感受性と集落の乾湿性との関係については、乾燥性のもので 27 株、湿潤性のもので 49 株のうち > 100  $\gamma$ /cc の低感受性株は乾燥性のもので SM 55.6 % , INH 37.0 % , KM 29.6 % , 湿潤性のものでそれぞれ 53.1 % , 24.5 % , 53.1 % であつて、湿潤性のもので SM と KM との間に差がでなかつたが乾燥性のもので SM に対して低感受性株がより多いということになつた。他方、12  $\gamma$ /cc 以下の高感受性株の頻度は乾燥性株では SM 18.5 % , KM 37.0 % , 湿潤性株ではそれぞれ 22.4 % , 32.7 % および INH 2.0 % であつて、いずれの場合にも KM に対する高感受性株がより多い傾向が認められた。なお、人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株とその SM または PAS 耐性株との KM に対する感受性度には相互間に差を認めなかつたが、非定型抗酸菌のうち数株についてその SM または INH 耐性株の KM に対する感受性を検討したところ、一般にこれらの株は原株に比して僅かながら感受性の低下を示すものようであつた。

〔総括〕以上の成績から、SM および KM に対する非定型抗酸菌の感受性は相互間にかんりの相関が存在し、ことに動物系のものでは顕著であるが、これらと INH に対する感受性との間にはとくにいふべき相関はないも

のようによ考えられた。なお、KM の非定型抗酸菌に及ぼす形態学的ならびに生物学的影響および非定型抗酸菌症に対する KM の治効等については後日に譲りたい。

〔追加〕工藤禎 (国療清瀬病)

国立療養所協同研究班で、臨床材料よりえられた有色抗酸性菌のうちその 30 株について SM, PAS, INH およびカナマイシンに対する感受性をしらべた。SM, PAS, INH は 1 % 小川氏培地を用い、カナマイシンは療研の基準により Kirchner 寒天を用いた。結果 : SM は 10  $\gamma$  に完全耐性を示すものが大部分で、一部 100  $\gamma$  に数コロニー生えるものがあつた。PAS はほとんど全部 100  $\gamma$  に完全耐性を示した。INH もすべて 100  $\gamma$  以上に完全耐性を示していた。これに反し、カナマイシンは、1  $\gamma$  以下で発育を阻止し、1  $\gamma$  に数コロニー生えるものが少しみられた程度であつた。以上よりわれわれのしらべた有色抗酸性菌は従来の 3 剤にはかなり高い自然耐性を有したが、ひとりカナマイシンのみが十分な発育阻止作用を有しているものと思われ、興味があつたので追加する。

## 262. モルモットの実験的結核症に対するカナマイシンの治療効果

柳沢謙・金井興美 (予防衛生研結核部) [研究目標] われわれは研究室のテーマの 1 つとして、新抗結核性化学療法剤の探究を過去 10 年にわたつて行つてきた。一昨年来、本研究所の梅沢らの発見せるカナマイシンについても、われわれはこの研究の一環として実験を行つてきたのであるが、既に日本細菌学会関東支部会にて発表せるとく、試験管内実験、動物実験において、われわれはここにはじめて満足すべき物質を得たとの印象を深くしたのである。すなわち、その毒性のきわめて低い点において、また効果の強力な点において、実験的結核症に対してストレプトマイシンに匹敵する化学療法剤であることを証明したのである。のみならず、この新抗生物質は SM, INH, PAS に耐性である結核菌感染にも、全く同様に有効であることも明らかとなり、ここにその実用的価値についても大いに期待されるに至つたのである。さて、今回報告するところは、これまで行つた薬剤早期投与実験と異なり、十分に結核症の進展し、病巣の確立したモルモットに対するカナマイシンの長期投与実験と、また、カナマイシン耐性菌感染に対する SM, INH の治療効果の検討であり、かくして、一応われわれのこの新抗生物質に関する基礎動物実験のしめくりをつけたい所存である。〔研究方法〕動物は健康モルモット。感染は小川培地上の発育菌体の蒸留水浮遊液を手振法で調製し、これを皮下または静脈中に注射した。薬剤投与はすべて腋下部皮下に毎日 1 回行つた。剖検後の臓器よりの感染菌分離は、1 % NaOH を用いて型のごとく組織乳剤 (10 倍稀釈に) をつくり、

小川培地に適当に稀釈接種する定量培養法によつた。  
 [研究結果] 実験 1 : 25 匹の動物を小川培地 12 日発育の  $H_2$  株 0.1 mg で左下腹部皮下に感染した。6 週後 5 匹を剖検し感染菌の分離を行つた。ここでのこり 20 匹を 5 匹ずつの 4 群に分ち、1 群は無処置対照群とし、のこり 3 群はそれぞれ SM, INH, KM (カナマイシン) の 20 mg per day で投与を開始した。治療は 3 カ月毎日行い (途中 1 週間中止)、剖検、菌分離を行つて効果を比較した。すなわち、これによつて KM は病巣の確立した実験的結核症に対して、SM, INH と全く同程度の効果を発揮することが明らかとなつた。実験 2 :  $H_2$  株より、KM 100  $\gamma/ml$  を含む Kirchner 寒天培地上に single step で耐性集落を分離し、まず、これらの変異集落の毒力をモルモットの皮下感染実験で検討した。病原性のあることが明らかとなつたので、これによつて 13 匹のモルモットを静注感染し、3 日後より 5 匹には KM で 4 匹は SM で、のこり 4 匹は INH で、それぞれ 10 mg per day の投与量で 28 日間処置した。結果は、KM 耐性菌に対しては、SM, INH が有効であることを証明した。  
 [総括] KM は十分に進展して病巣の確立したモルモットの実験的結核症に対しても、SM, INH 同程度の効果を持ち、また、KM 耐性菌は病原性を保持しているが、これには SM, INH が治療効果をもっていることが明らかにされた。

〔追加〕 堂野前維摩郎 (阪大第三内科)

私の関係している学研の化学療法研究班においては、協同研究として昨秋以来カナマイシンによる肺結核治療の臨床実験を行つている。まだ観察期間は短かいのであるが、4 月 20 日現在におけるカナマイシン治療 3~4 カ月の効果を集計したところによると、その効果はほぼ SM と同様である。副作用も 1 週 6 g 以上を使わせる限り一般に少ない。要するに今日までの成績によるとカナマイシンは優秀な一新抗結核剤であると思うが今後さらに研究して近く最終的結論をだしたい。

〔追加〕 柳沢謙 (予研)

KM の耐性検査には Kirchner Agar か Dubos Agar を使用してほしい。それは卵培地内では KM は Inaktivieren されるからである。

〔追加〕 立花暉夫 (阪大堂野前内科)

われわれは in vitro においては Dubos 液体培地を用い in vivo においては静脈内感染によるマウスの実験的結核症を用い生存日数を指標として、Kanamycin と他の抗結核剤との併用効果を検討したが、Kanamycin は in vitro においても in vivo においても INAH, PAS との併用効果を示した。また、in vitro において Dubos 液体培地を用い恒量継代により Kanamycin と他の抗結核剤の併用による Kanamycin 耐性上昇阻止効果を検討

したが、PAS 併用により Kanamycin 耐性上昇阻止効果が認められた。

## 263. Kanamycin の作用機序に関する実験的研究

### 第 1 報 適応的酸化に及ぼす影響について 伊藤文雄

・青木隆一 (阪大堂野前内科)

[研究目的] 新しい抗結核剤として臨床的にも使用されはじめた Kanamycin (以下 KM と略) の作用機序について、Streptomycin (SM) のそれと比較検討する目的で以下の実験を行い、鳥型結核菌の安息香酸、Niacin およびマロン酸に対する適応的酸化を著明に阻害することを見出したのでその成績を報告する。  
 [研究方法] KM は明治製薬提供のものを使用した。鳥型結核菌竹尾株を Glycerin-bouillon 培地に 4 カ月前後培養したものを法のごとく集菌洗菌し、手振り式コルベンにて生理的食塩水に湿菌量約 30 mg/cc になるように再浮遊させたものを生菌液とした。緩衝液としては最終 M/5 の磷酸緩衝液 (pH 7.2) を用い、前述生菌液 1.0 cc と KM 最終 10~1,000  $\gamma/cc$  と 30 分間 Preincubation した後基質として Benzoic acid, Niacin および Malonate を 2 ないし 50  $\mu M$  添加して反応せしめ酸素消費量をワールブルク検圧計にて測定した。  
 [研究結果] 1) KM 最終 1,000  $\gamma/cc$  添加により菌の自家呼吸はある程度阻害されるが、100  $\gamma/cc$  以下ではほとんど影響を認めない。2) KM 最終 50  $\gamma/cc$  以上では Benzoic acid の適応的酸化は 100 % 阻害される。本条件では 25  $\gamma/cc$  で約 70 %, 10  $\gamma/cc$  では約 50 % の阻害を認めた。3) Benzoic acid に適応した後に KM を添加しても阻害はもはや認められない。4) 逐次適応の 1 型式として Pyrocathecol を基質とした実験において、Benzoic acid をまず基質として KM を添加した反応系では Pyrocathecol は分解しないが、KM の無添加の反応系は lag phase なしにただちに Pyrocathecol を分解する。5) Niacin を基質とした場合も KM は Benzoic acid の場合と同様、最終 100  $\gamma/cc$  で完全に適応的酸化を阻害する。6) Malonate を基質にした場合も KM 100  $\gamma/cc$  添加によりほとんど完全に近い阻害を認めるも前者ほど強くない。7) SM 耐性菌 (1,000  $\gamma$  以上) を用い、Benzoic acid および Niacin を基質として反応させた実験では、これらの適応的酸化を SM 最終 1,000  $\gamma/cc$  では全然影響を及ぼさないが、KM 最終 100  $\gamma/cc$  では完全に阻害することを認めた。8) KM 耐性菌 (1,000  $\gamma$  以上) を in vitro 増菌継代して作成し、この KM 耐性菌を用いた場合には、KM 最終 300  $\gamma/cc$  では全然阻害を現わさないが、SM 最終 300  $\gamma/cc$  で完全に阻害することを認めた。9) KM と核酸との結合について検討したが、Toluidine blue 溶液に鳥型結核菌より抽出した核酸を添加して起す Metacloumasy を KM 100  $\gamma$  添加により著明な吸光度の回復を認め、SM に

近い程度に KM は両者を dissociate することを見出したが、この KM と核酸との結合に関してはさらに検討して報告する予定である。〔総括〕1) KM は鳥型結核菌による安息香酸、ナイアシンおよびマロン酸の適応的酸化を阻害する。2) 適応菌に対しては KM はもはや阻害を現わさない。3) KM は逐次適応を完全に阻害する。4) SM 耐性菌の適応的酸化に対しては SM は阻害を現わさないが、KM はこれに完全に阻害する。5) KM 耐性菌の適応的酸化に対し KM は阻害しないが SM は完全に阻害する。6) KM は核酸と結合する可能性が高い。

#### 264. 初回化学療法前の肺結核患者における耐性結核菌検出率とその意味するもの 佐藤彦次郎・遠山和明・斎藤直蔵・島田英彦・沢井武(北研付属病)

1) 検査対象をわれわれは昭和 30 年 1 月から昭和 33 年 3 月までに肺結核症にて入院した 277 例、外来 24 例合計 301 例の化学療法未施行患者を対象とした。301 例中結核菌陽性は 116 例で、このうち耐性を検査したものが 104 例である。2) 検査方法は昭和 29 年版厚生省指針により、直接法では、塗抹陽性の場合 4% NaOH を喀痰の 5 倍量加えて処理し、その 0.1 cc を 3% 小川培地による耐性培地に接種、塗抹陰性の場合 8% NaOH を喀痰と同量加えて処理したものを同様培地に接種、間接法では 1mg/cc の 4% NaOH 菌液を作りこれの 0.1 cc を前述の培地に接種し判定は 4 週で行った。判定基準は SM 10  $\gamma$ /cc, PAS, INAH ではそれぞれ 1  $\gamma$ /cc をもつて耐性とした。3) 検査成績は 3 者に完全耐性を有するもの 1 例、SM・PAS 両者に完全耐性 5 例、SM・INAH 両者に完全耐性 1 例、SM のみ 1 例、PAS のみ 3 例、合計 11 例でその比率は 104 例中の 10.5% である。ここで注目すべきことは SM・PAS に 2 重耐性の多いことと、INAH に対し耐性をもっているものの少ないことである。次に各抗結核剤についての完全耐性の程度は SM では 10  $\gamma$  完全耐性 6 例、100  $\gamma$  完全耐性 1 例の計 7 例、PAS では 1  $\gamma$  完全耐性 9 例、100  $\gamma$  完全耐性 1 例計 10 例、INAH では 1  $\gamma$  完全耐性 2 例である。不完全耐性では SM 10  $\gamma$  以上に 19 例、PAS 1  $\gamma$  以上に同じく 19 例、INAH 1  $\gamma$  に 4 例である。4) 完全耐性例と化学療法の効果。これらの 11 例の完全耐性例に 2 者または 3 者の併用化学療法を 6~21 カ月(12 カ月以上 4 例) 行った治療成績(外科療法を加えたものは術前まで観察した) を 3 カ月毎の平面および断層写真、毎月 1 回以上の結核菌検査成績により、さらに 4 例については切除肺の所見も加えて判定すると、著明に改善されたもの 4 例、改善 2 例、不変 4 例、悪化 1 例である。この成績はわれわれが感受性菌例の初回治療群について調査した成績と著しい差はなかつた。5)

11 例の耐性例のツ反陽転時期との関係および年令をわが国で SM をはじめとする化学療法がやや盛んになった昭和 24 年を境として眺めてみると、昭和 24 年以前陽転 8 例、その後 1 例、不詳 2 例であり、この不詳 2 例はいずれも 42 才、56 才の高年者であるからおそらく昭和 24 年以前陽転者と推定される。〔むすび〕われわれが初回化学療法前の肺結核患者 301 例より昭和 29 年版厚生省指針により SM 10  $\gamma$ , PAS 1  $\gamma$ , INAH 1  $\gamma$  に完全耐性を有する患者 11 例を発見したことは種々の意味をもっているものと考え。耐性菌の感染について初感染によるものか、または外来性再感染によるかの問題がある。もし化学療法が普及するに従って耐性菌感染が増加したとしても、われわれの例の多くが、昭和 24 年以前にツ反応が陽転していることからすれば耐性菌による初感染よりも、耐性菌による外来性再感染によると考えることがより妥当のようである。しかしながらわれわれは、今回の成績からただちに外来性再感染の問題に飛躍する勇氣は持たせない。なぜならば、われわれの成績は、わが国の諸氏の報告より甚だしく高率であるからである。もちろん、われわれは今回の成績を全く否定するものではないが、きわめて例数の少ないこと、またその発病の時期、ツ反歴等についてはほとんど問診によるデータであつて客観的正確さにおいて欠ける点のあること、また検査手技についてはよく注意していたが、0.1 mg を接種することは今から考えると大量にすぎるし、その菌株についてなん回も検査を行っていない。またその一部については非病原性抗酸菌との鑑別試験を行つたが全例についてではなかつた。また 11 例の耐性例の化学療法の効果の点から眺めてみても、いくつかの解釈の方法と同時に反省があるものと考えられる。将来はこのような種々の点についてよく検討して慎重に研究を進めて行きたい。

#### 〔追加〕未治療例の耐性検査成績 大里敏雄(結核予防会渋谷診療所)

先に、第 12 回公衆衛生学会において、未治療例の耐性成績とツ反歴の関係について報告したが、今回はその後現在までの症例を加えて、追加報告する。まず耐性の線をどの辺に引くかの問題があるが、一応演題 264 に従つて、SM 10  $\gamma$ , PAS, INH はおのおの 1  $\gamma$  のそれぞれ完全耐性以上をとることにすると、現在までの症例 105 例のうち 16 例、15.2% に耐性を認めた。これをツ反歴によつて分類すると、化学療法普及前にすでに感染していたと思われる例では 50 例中 3 例、6% に耐性を認めた。これに反して、化学療法普及後に感染発病したと思われる 33 例では、12 例、21.2% の高率に耐性を認めた。なお、ツ反歴不明例 32 例では 6 例 18.7% に耐性を認めた。薬剤別にみると、SM 耐性 11 例、PAS 耐性 5 例で、INH 耐性例はなく、2

重耐性例はなかつた。以上の成績を比較すると、耐性菌感染例の決定は、検査法自体の問題とも関連するので2回以上の検査を行うこと、接触例の調査の必要性を痛感する次第である。

### 265. 結核化学療法における2~3者ならびに2~3重耐性に関する研究 北本治・福原徳光・久祝康・柴田一郎・小林和夫(東大伝研付属病)

I. 2重ないし3重耐性菌の単個菌分離に関する実験について: 始めに2者、3者耐性および2重、3重耐性なる言葉についてであるが、われわれは1コ菌が2種、3種の薬剤に耐性を担ったものを2重、3重耐性菌とし、通常の耐性検査で2種、3種の薬剤耐性を持つがごとく現われているものを2者、3者耐性として区別している。まず1コ菌が2種、3種の薬剤に耐性をもつもの、すなわち2重、3重耐性菌が存在するかどうかを単個菌分離培養を利用し検索した。実験方法は3者耐性を示す大谷株のDubos均等培養液よりミクロマニプラトールを使用して単個菌培養を行いSM, PAS, INH各1 $\gamma$ /cc混入培地に2コ菌の集落発生をみた。このものをとりおのおのDubos培地で増殖させYoumans培地でさらに耐性測定を行うと2株とも各薬剤に対して1 $\gamma$ /cc以上の3重耐性を示していた。すなわち厳密な意味での3重耐性菌(したがって2重耐性菌も)存在するものと思われる。II. 次に2者、3者および2重、3重耐性菌の出現頻度の面から最近の動態を眺めると次のごとくである。すなわち、(1)われわれのところ昭和31年以降SM, PAS, INH3種の薬剤耐性をYoumans培地による間接法で並行的に測定した182例についての成績であるが、このうちSM10 $\gamma$ /cc, PAS1 $\gamma$ /cc, INH1 $\gamma$ /cc以上のものについてみると感受性菌の部類に入るものは36%, 単独薬剤に耐性のもものは24.3%であるが、2者、3者耐性の合計は39.7%で感受性菌とほとんど同程度の頻度を示している。また各耐性を1 $\gamma$ /cc以上とした場合は2,3者耐性の合計は49.4%となり全体の約半数を占めることとなる。すなわち調査機関、調査対象によつてある程度の開きがあると思われるが、ことに1 $\gamma$ /cc以上の耐性をとつた場合の2者、3者耐性例が約50%を占めることは注目すべきことと思われる。(2)次にこのうち2重、3重耐性菌がいかなる程度に含まれているかを観察した。すなわち重症肺結核患者97例についてわれわれの試みている総合耐性培地(3%小川培地)上に出現した2重3重耐性菌の出現頻度はS・P2重耐性例23.7%, SHは9.3%, PHは2.1%, SPH3重耐性例は6.2%計41.3%を示している。すなわち2重3重耐性例は全例の約半数に達し、また2者、3者耐性例中の約3/5を占めるという成績であつた。すなわちこれらの成績から今後益々長期化学療法例の増加とも

に2重、3重耐性菌の長期排菌者が増加するものと思われる。III. 次に2重、3重耐性菌に対する化学療法の効果をSCCにより検討した。前記単個菌分離培養でえられた比較的純粋に低3重耐性菌と思われる株、すなわちSM, PAS, INHにおのおの1 $\gamma$ /ccの主動耐性を示す01株を用いこれに2~3剤同時投与した場合の全血の阻止効果の時間的経過をしらべた。すなわちIHMS0.33g, PAS Cal3.3gを同時経口投与した場合はF株(感受性株)においては1時間後から既に著明に阻止されているのであるが、01株は薬剤投与前の血液におけると同様顕著な増殖を示した。またPASの量をそのままとして、IHMSの量を0.5, 1.0gと増量しても矢張り2者併用の影響がほとんどみられず同様の成績であつた。次にPASの量をそのまましSM0.5gの筋注を併用した場合は1時間後にやや影響がみられる程度で感受性株の場合とくらべると菌増殖は著明であつた。次にIHMS0.5g, PAS Cal3.3g, SM1.0g同時投与の場合であるが1~2時間後にある程度の阻止がみられるのみで、F株に対してみられるほど強力な阻止はみられなかつた。すなわち薬剤の血中濃度からみると1 $\gamma$ /cc耐性度のもでも十分阻止してよいはずであるが、薬剤の併用効果が明らかに弱いような成績であつた。この成績から化学療法施行中の患者が1 $\gamma$ /cc程度の耐性度ことに2重~3重耐性になつた場合は臨床的耐性の警戒点に到達したのものとして一応注意すべきであると思われる。IV. 次に総合耐性をみる場合の組合せ薬剤の各濃度については、先に問題があることを述べたが、その後種々の組合せのものを検討した。S1 $\gamma$  P1 $\gamma$  H1 $\gamma$ , S10 $\gamma$  P1 $\gamma$  H1 $\gamma$ , S10 $\gamma$  P10 $\gamma$  H5 $\gamma$ を比較すると、S<sub>10</sub> P<sub>10</sub> H<sub>5</sub>で阻止されていても、S<sub>1</sub> P<sub>1</sub> H<sub>1</sub>, S<sub>10</sub> P<sub>1</sub> H<sub>1</sub>, で阻止されていないものが化学療法無効例に多かつた。しかし有効例における検討はなお今後の成績に待ちたい。S<sub>1</sub> P<sub>1</sub> H<sub>0.5</sub>という組合せについても目下検討中である。一般的にいえば各種組合せ培地を用意することは手数がかかり今ただちにルーチン検査にこれを加えるべきものと思われなが理論的に興味があり、2~3重耐性例が案外多い現状から、早期にこれらを発見する意味で今後の検討に値するものと思われる。

### 〔追加〕抗結核剤に対する多重耐性結核菌の細菌学的ならびに遺伝学的研究 加賀重夫(国療神戸)

多重耐性菌の抗結核剤組合せ培地における検査の臨床的意義が論ぜられているが、また多重耐性菌の研究は、各抗結核剤作用機序の相違を、遺伝学的に解明するために必要である。私が、患者喀痰よりえられた57例の2重耐性結核菌について、2種の抗結核剤を種々の濃度に組合せた25本ずつの小川培地を用い、かつ詳細に時間的経過を追つて調べたところ、2剤に対して不完全耐性を

示した 23 例中 20 例は、併用効果を示したのに対し、2 剤に完全耐性を示した 7 例は、いずれも併用効果を示さなかつた。この菌を、3 段階 10 倍希釈を行い、それぞれ同様な培地に接種して、さらに検討したところ、併用効果は（コロニーの大小不同のために数量的表現はできないが）相加的ないし、それより劣るようで、このことは、私が鳥型菌獣調株の耐性菌出現率よりえた薬剤併用効果と一致した。したがって、化学療法剤の耐性に関与する遺伝子が Polygenic で主要遺伝子は別としても、変更因子は各種薬剤耐性に関して、一部共通の可能性を示している。

#### 266. 結核菌薬剤耐性検査法の臨床的検討（特に耐性復帰および併用薬剤培地耐性検査について） 東村道雄・橋本正・三浦幸二・林光男・山本昌邦・野田用・安保孝・鳥居太（国療大府庄）

喀痰中結核菌 population 構造の検討を中心とし、耐性検査の定量化、耐性復帰、2 重ないし 3 重耐性の問題を臨床的立場から検討した。〔実験方法〕67 例について 1 個痰の原液と  $10^{-2}$  または  $10^{-3}$  液との 2 段階検査によつて population 構成を検した。18 例では 1 日痰の原液から  $10^{-4}$  までの 5 段階検査を行い、併用薬剤培地検査および 1 日喀痰生菌数算定も行った。検査は隔月に行い、数カ月ないし 2 年に及んだ。検査法は 5% KOH, 1% 小川培地、渦巻白金耳法によつた。判定は 6 週, SM 10  $\gamma$ , PAS 1  $\gamma$ , INAH 0.1  $\gamma$  以上生育菌を耐性菌とした。Gaffky 4 号以上は  $10^{-3}$ , 3 号以下は  $10^{-2}$  を使用した。〔実験成績〕(1) 2 段階検査法による定量化の成功率。この方法で actual count (20~150 集落) をえた率は 143 回中 133 回で成功率 93% であつた。(2) 原液接種で、+ (多数の単離集落), ++ (一部融合), +++ (全融合) を与えるときの生菌数を、同時に施行した希釈液接種の結果から算定すると、おのおの  $10^4$  以下,  $5 \times 10^2 \sim 5 \times 10^4$ ,  $10^3 \sim 10^6$  であつた。(3) 喀痰中結核菌の population 構成。以前に化学療法を受けた患者では、SM では 1,000  $\gamma$  耐性菌, INAH では 0.1~1  $\gamma$  耐性菌, PAS では 1~10  $\gamma$  耐性菌が多い。(4) 耐性度低下ならびに耐性復帰の問題。いわゆる耐性復帰の問題、とくに INAH 耐性および PAS 耐性のそれは現在までしばしば論じられた。しかし常用検査法による以上、下記の生菌数変動に由来する耐性度変動を除外できない。したがって、本報では定量的検査法により、この問題を再検討した。(5) 接種生菌数の減少による耐性度低下, population 構成が不均一であればあるほど、希釈による耐性度上限の低下が大きい筈である。したがって希釈による耐性度上限の低下を観察すると、SM では低下例が少なく (30/112), PAS (57/119), INAH (55/121) では多い ( $P < 0.5\%$ )。したがって population 構成は SM に関して比較的均一で、PAS, INAH に

関して比較的不均一であるといえる。この成績は、同一 population 構成の菌群を含む喀痰を検査しても、被検菌数により耐性度上限が変動し、しかも、その変動は INAH および PAS について著しいことを示している。この場合の耐性度の低下は population 耐性度の低下であつて、決して個々の菌の耐性度の低下ではないことに注意しなければならない。(6) 定量的耐性検査で認められる耐性度低下の意義。population 構成を検査して（このさいの耐性度は population の 10% 以上を占める菌の最高耐性度で示した）、population 構成の変化を認める場合には、一応生菌数の影響を除外できる。実際、定量法によつても、INAH 耐性および PAS 耐性の場合には薬剤投与中にもかかわらず耐性度の低下すなわち population change を比較的しばしば認めた。SM 耐性の場合も、SM 未使用の場合には耐性度の低下を示す例があつた。そのさい SM 1,000  $\gamma$  耐性菌の存在では起りにくく、SM 100  $\gamma$  以下耐性菌の存在では起り易く、両者の間に有意の差があつた ( $P < 5\%$ )。ここに認められる耐性度の変化すなわち population change は菌の排泄個処の変化または back mutation によると考えられるが、in vitro で back mutation が実際に認めにくいことを参照すると、耐性度の変動は主として菌の排泄個処の変動によるものと考えられる。そして耐性度変動が INAH および PAS に関してよりしばしば起るのは、population 構成の不均一に由来するものと思われる。(7) 1 個痰検査と 1 日痰検査の比較。希釈による耐性度変動の起る率を比較すると、SM 耐性については両者に有意の差がなかつたが、INAH 耐性および PAS 耐性については差があつた。すなわち 1 日痰の方が変動が起りにくい。(8) 単独耐性と 2 重、3 重耐性の関係、常用検査法により、ある患者に SM, PAS, INAH の各耐性が証明された場合、果してこの population が各単独薬剤耐性菌の集合であるか、または真の 2~3 重耐性度の集合であるかが問題となる。定量的検査の結果は、単独薬剤培地で、耐性が 2~3 剤について認められるときは、大抵の場合 2~3 重耐性菌が実在することを示した。しかも、2~3 重耐性菌含有率は、単独薬剤培地でえられる耐性菌含有率の積に等しいと思われる。(9) 併用薬剤培地耐性検査の臨床的意義。18 例で化学療法の効果と 2~3 重耐性ととの関係を調べた。少数例のため確言はできないが、2~3 重耐性があつても、その薬剤の使用で好転する例があり、2~3 剤培地使用耐性検査の臨床的価値は、あまり期待できそうにはないように思われる。

〔追加〕 知久祝康（伝研内科）

従来の耐性検査から耐性菌のポプュレーションから 2 重、3 重耐性菌の出現頻度がある程度推測できることにわれわれは異論がない。

## 〔知久氏の発言に対し〕 東村道雄

われわれも併用効果が絶対がないということをいつているのではないので、あるかもしれない。しかし現在の実験方法では実用上積と考えてもよい、特殊な併用効果を仮定しなくても説明できるという意味である。なお併用効果が計算上通りであるかどうかという点は大体 survivor ratio の積と発育速度の積とから 予期できるという考えだがもちろん例外もあるものと期待される。なお喀痰中多重耐性菌出現率の計算には培地当りの集落数 5 以下の場合を使用すれば有意の差ができるのも当然と考えられる。なぜならこの場合は poisson 分布になるので正規分布を前提とする誤差計算が適用できないからである。なお特殊な併用効果の存在は、計算値から有意の差の実測値をえたときに、はじめて証明されたというべきであるという考えである。

## 267. 結核菌薬剤耐性獲得および推移に関する臨床統計的観察 大藤真・高田潤之介・吉川潔・沼本徹郎・川野嘉彦・相谷勝一(岡山大平木内科)

〔研究目標〕各薬剤についての耐性獲得状況および獲得形式にはそれぞれ特徴が認められているもいまだ完全な意見の一致をみていない。また一般には併用投与による耐性獲得防止が認められているも、その機作については異論のあるところであり、また臨床的实际面にも議論の余地があるようである。また 1 剤の耐性獲得は他剤の耐性獲得を促進するという意見と、抑制するという意見とさらに促進も抑制もしないという説と鼎立しており、この問題も検討を必要とする。次に耐性の推移についても薬剤により差異が認められており SM 耐性は安定だが INH 耐性は *in vitro* でも臨床的にも不安定で感性に復帰し易いといわれており PAS 耐性については復帰するという報告と反対の報告とあつて一定していない。われわれはこれらの点をさらに明確にせんがために臨床統計的な吟味を行った。〔研究方法〕まず平木内科、国立岡山療養所他 31 病院の資料に基き、1,024 例の耐性例につき SM (10%) PAS (1%) INH (1%) の耐性獲得様式を各単独、2 重、3 重別に統計的に検討し、さらに薬剤耐性獲得の他剤耐性獲得に及ぼす影響を吟味した。次に 208 例について臨床症状と耐性獲得の関係、また 200 例について各薬剤別耐性の推移を統計的に検討した。〔研究成績〕1,024 例の耐性例を分類すると単独耐性 448 例 (44%)、2 重耐性 362 例 (35%)、3 重耐性 214 例 (21%) となる。SM、PAS、INH の単独、2 重、3 重耐性にわけてみると、SM、PAS の 2 重耐性をもつとも多くついで PAS 単独と 3 重耐性が多く SM がこれにつぐ。獲得に要する期間(投与量)は SM がもつとも短かく、INH はやや遅れ、また PAS が案外早い。併用による耐性獲得の遅延は 3 剤ともに認められ、とくに一般に PAS の併用

が優れているが PAS 自身は SM の併用効果をあまり受けぬ。初回耐性獲得時の耐性度は SM にもつとも高耐性 (10~100%) が多いが PAS、INH にも 10~100% 耐性がかかるの率にみられる。すなわち耐性獲得様式は 3 剤とも SM 型 (Demerec) である。しかし獲得後の型式は SM、PAS は水平型、INH は降下型である。全例中 362 例 (35%) を占める 2 重耐性例について耐性獲得様式および投与量との関係等詳しく観察を行った。薬剤の内訳では SM+PAS 耐性が圧倒的に多く 74% を占む。2 重耐性獲得の順は同時に耐性獲得する場合が多く 1 剤耐性の先行する場合は少ない。すなわち 2 重耐性を獲得する場合には一挙になることが多いから臨床上注意を要するようになる。また SM および INH 耐性から SM+INH 2 重耐性になる率には差がないので、この面から臨的に SM、INH の使用順を定めることはできない。各 2 重耐性をうるまでに要したそれぞれの薬の使用量の組合せでは、SM+PAS 耐性では両者の半年以上 1 年ないし 2 年使用で 2 重耐性獲得するものが圧倒的に高率を占めることになり、SM、PAS の単独投与時よりもより併用投与時の単独耐性に比較しても非常に耐性獲得が遅延される。次に SM+INH および INH+PAS 2 重耐性でも同様のことがいえる。全例中 214 例 (21%) を占める 3 重耐性例を詳細に分析すると一挙に 3 重耐性を獲得したものと、2 重耐性から 3 重耐性になったものが多い。また単独耐性から成立したものの内訳をみると、PAS 耐性からのものが過半数を占め、2 重耐性から 3 重耐性になったものでは SM、PAS からのものが多い。単独耐性からそれぞれ 3 重耐性になる確率は INH からが最大で 2 重耐性から 3 重耐性になるものでは PAS+INH から 3 重耐性になる率が高い。また 2 重耐性から 3 重耐性化する場合の第 3 の薬剤使用量とそれぞれの単独耐性に要する量を比較し、また単独耐性から 3 重耐性化に要する後の 2 剤の量とそれらの同時 2 重耐性化に要する量とを比較すると、それぞれ前者の量が多いので、2 重耐性は第 3 の薬剤の耐性化を阻み、単独耐性も他の 2 剤の 2 重耐性化を阻むことがわかる。したがって同時に成立する 3 重耐性が他の耐性例にくらべて案外短時間で獲得される。すなわち耐性が全然ないものから急速に一挙に 3 重耐性が生じ易いので臨床上注意を要するようになる。次に 1,024 例につき各剤耐性獲得に要する投与量を単独耐性の場合と、他剤耐性が先行する場合とで比較すると、1 剤耐性は他剤耐性を防止する方向にはたらくことがわかる。また 208 例について耐性獲得時の臨床症状を吟味してみると、有空洞性で排菌量の多い陳旧結核が多く、とくに単独、2 重、3 重耐性と複雑になるほど排菌量多く病巣の拡り大で空洞数も巨大空洞も多い。次



に耐性推移に関する観察では、200 例について臨床実験を行った結果、SM 耐性無処置および同種薬剤投与では安定だが他剤投与では多少低下の傾向があり、PAS 耐性は無処置および他剤投与で案外に低下が多く過半数を占め、INH 耐性はあらゆる場合に低下が多く、同種単独投与でさえ無処置に劣らぬ位低下した。〔結論〕以上 31 病院の耐性獲得患者資料に基き耐性獲得ならびにその後の耐性推移の状況を統計的にかつできるだけ多角的に検討し多くの興味ある知見を認めた。

### 268. INH 耐性肺結核症に対する Salicylaldehyde-INH の効果 宝来善次・辻本兵博・山中弘通・吉年昌三(奈良医大第二内科)

重症肺結核患者で既に長期間 SM, INH, PAS 等の多量の化学療法をうけ、薬剤に耐性を獲得した場合、その後いかにして治療するかは、肺結核化学療法の一つの重要な課題である。堀および庄司氏は昨年の本学会で Salicylaldehyde hydrazone (SAH) と INH との併用は、in vitro で INH 耐性結核菌株の増殖をある程度阻止するという興味ある事実を報告した。この成績に基いた SAH および Salicylaldehyde thiosemicarbazone (SAT), N-isonicotinoyl-N'-salicylidene hydrazine (SAIH) 等の薬剤を INH 耐性肺結核患者に投与し、臨床実験を行った。すなわち、臨床症状の経過を追求しながら、喀痰中結核菌の消長(小川培地直接培養法)、胸部 X 線像の変化等に主眼をおきその効果を検討した。対象患者：NTA 分類中等症 9 例、重症 13 例計 22 例でいずれも INH 10 $\gamma$  に耐性を示す患者を対象とした。学研分類では、B 型 1 例、BK 型 5 例、C 型 2 例、CK 型 4 例、F 型 10 例であった。対照として INH 感性と考えられる症例 9 例を同時に観察した。投与方法は SAH 1 日 0.1 g・INH 0.2 g 併用、SAT 1 日 0.15 g・INH 0.2 g 併用、SAIH 1 日 0.5 g 単独でいずれも毎日投与した。治療期間は 4 ないし 6 カ月である。治療成績：前記投与方法による 3 剤の間に効果の差異を認めなかつたので、一括して述べる。4 ないし 6 カ月治療終了時の臨床症状の効果は次の通りである。1) 体温。全例が初めより平熱であった。2) 体重。耐性群 2 例、対照群 1 例に治療前の 5% 以上の体重増加を認めた。耐性群の 1 例は減少した。その他は不変であった。3) 咳嗽。耐性群では減少 4 例、不変 15 例、増加 3 例、対照群では全例不変であった。すなわち、臨床症状は、治療対象が既に化学療法をうけ、症状のある程度安定した患者であったため、著明な改善成績は得られなかつた。検査所見：赤沈値は耐性群では遅延 4 例、不変 12 例、初めより正常 4 例、促進 2 例であり、対照群では遅延 1 例、不変 2 例、初めより正常 6 例であった。喀痰中結核菌は耐性群では、塗抹培養ともに陽性であった 13 例中 2

例が塗抹陰性・培養陽性となり、塗抹陰性・培養陽性であった 8 例中 2 例が塗抹・培養ともに陰性となった。対照群では塗抹・培養ともに陽性であった 2 例および塗抹陰性・培養陽性であった 1 例はいずれも塗抹・培養ともに陰性となった。すなわち耐性群で 19.5%、対照群で 100% に喀痰中結核菌の著明な減少を認めた。なお対照群中はじめ培養陰性であった 1 例は、2 カ月後一時培養陽性となり、その後再び陰性となった。胸部 X 線像で浸潤性陰影は、耐性群で 4 例 18%、対照群で 5 例 55% に減少を認め、不変はそれぞれ 18 例、4 例で両群とも増悪例を認めなかつた。空洞像は耐性群 19 例 43%、対照群 3 例 4% について観察した。消失ないし縮小したものは耐性群で 11%、対照群で 3% で、耐性群の 14%、対照群の 1% は不変であった。すなわち、それぞれ 25.7%、75% に改善を認めたが耐性群中の 12% は拡大し、病巣の空洞化したものが 6% であった。本剤投与中の興味ある事実としては、1) 両群とも投与開始後 1 ないし 2 週目より喀痰量が増加し 1 ないし 4 カ月間持続後減少した例が 8 例 26% にみられたこと、2) 硬化性の病巣でも空洞の拡大したものが 12% 28% に、病巣の空洞化したものが 6% 13.9% に認められたことである。その作用機転は不明であるが、現象的には乾酪物質を融解する作用がかなり強いと考えられる。非硬化性病巣の空洞は乾酪物質融解、喀出排除により縮小ないし浄化されるのが普通の経過である。硬化性病巣の例では空洞内容が排出されても、周囲よりの牽引力のために縮小せず、かえって拡大したものと考える。耐性群 22 例は既に多量の化学療法をうけ、INH も 6 カ月以上 3 年の投与をうけた患者であり、本治療開始前、全例 INH 単独投与を行っても効果を認めなかつた。それにもかかわらず、空洞像では 3/4 に、喀痰中結核菌では約 1/2 に改善を認めた。このことは、検査結果通りに生体内の菌がすべて INH 耐性であったかどうか、SAIH が生体内で in vitro でと同様に、INH 耐性菌の増殖を阻止するかどうかは不明としても、有効であったといえる。総括：INH 感性群では 6 例 66.6% に有効であった。このことから、SAIH は Salicylaldehyde に INH が結合しているの、他の INH 誘導体と同様に、初回治療患者には効果があるといえる。INH 耐性菌を有する患者に投与した場合にも 4 例 18% に効果を認め、また硬化性で他の治療に反応しなかつた例にも空洞拡大を 28%、病巣の空洞化を 13.9% に認めた。このことから、積極的に INH 耐性菌に SAIH が有効であると支持する成績はえられなかつたが、少なくとも、INH 耐性例の病巣に影響を与えるといえる。

### 269. 結核菌薬剤耐性を中心としてみた老人肺結核の治療方針 田中弘道(鳥取大石原内科)

老人肺結核の臨床的病理的特異性および治療の困難な理由を明らかにするために、老および青壮年患者の治療成績について統計的観察を行うとともに、治療時における結核菌薬剤耐性の面よりもその成績を比較検討した。ついで老人肺結核の治療を困難ならしめる諸因子について検討を加え適切な治療対策を見出そうとした（以下老結および成結と略）。研究方法：結核菌の薬剤耐性の測定は小川培地による直接法を用い、主として当内科で加療を行った患者について検討した。動物実験は家兎を使用し、生年月日の判明している満5年以上のものを老家兎とし対照として1ないし2年のものを選んだ。研究結果：1) 老結および成結における化学療法による治療成績の比較。治療成績を比較検討するために治療前岡氏肺病型によるIV Aa<sub>1</sub>のもので、SM, PAS, INHのうち2ないし3剤による併用療法を行ったものについて治療成績を比較した。成結では治療期間の長いほど有効例が多く、1年以上の治療群では略治例は約半数に認められた。悪化例はきわめて少ない。これに反し老結では治療期間との間に相関関係が認められず、1年以上の長期治療群でも略治例は僅か1ないし2%であり、逆に悪化例は非常に高率でとくに治療期間の長い群に比較的多く認められた。しかも悪化例のほとんどがいわゆる荒蕪肺となり治療の施しようのない状態であつた。このことは老令に基く生理的な原因も当然考慮されなければならないと考えるが、他方菌の薬剤耐性の問題も重要な役割を果しているのであろうと考え、これらの問題について検討を加えた。2) 化学療法と結核菌の薬剤耐性、とくに年令との関係。INHでは耐性菌の発現と年令との間に一定の関係は認められなかつた。SMでは高令者ほど耐性菌の出現が高率に認められ、また短期間に高度の耐性を獲得する例が多かつた。PASでもこの傾向は認められるがSMほど著明ではなかつた。3剤とも併用例に比し単独使用例に耐性の発現が高率に認められた。また併用療法中PASのみに耐性の発現した例ではその後の化学療法により他剤にも耐性が発現し易かつた。V線上硬壁空洞を有する例では3剤とも耐性菌の発現が高率であり、かつ高耐性例も多い。このことは厚い組織内の菌は薬剤の作用を十分に受けにくいと認められ、SM, PASのみならず組織滲透力のもつ

とも強いとされているINHさえも滲透力に限界があり、厚い空洞壁を通して十分に中の菌に作用しえないためであると考えられる。すなわちこのことは病巣の拡りと耐性菌の発現とはあまり関係がなく、むしろ病巣の性状に左右されるという結果とよく一致している。また再燃時、菌が再陽性化したさいの化学療法においては耐性の発現が高率に認められた。以上のことから老結では種々耐性菌の発現し易い条件が多く、したがつて成結に比し耐性菌が発現し易いために長期化学療法においても有効例がきわめて少なく、悪化例が増す重要な原因をなしているものと考えられる。3) 老、若家兎の実験的肺結核による観察。人型松本株を大腿内側に3mg皮注して感染させ3ヵ月後のV線所見を比較すると老家兎の方が有所見例が多くかつ広範な陰影を有するものが多い。剔出肺の肉眼的所見も老家兎が広範かつ硬い結節状病変が多く認められた。剔出肺を無菌的にアルカリ処置を行い、定量的に小川培地に培養し発育所要日数を比較すると老家兎群が若家兎群に比し発育が早く、またこれらの老、若家兎肺を通過した松本株を試験管内で耐性上昇試験を行った結果老家兎通過菌群が若家兎群に比し耐性の発現率および上昇率ともいくらか高率であつた。以上の実験は同一株が老家兎と若家兎により程度の異なる働き方を示すものであり、老家兎肺内では若家兎肺内より菌の発育が旺盛であるものごとく推測されるが今後さらに例数を追加して検討の予定である。結語：老人の肺結核は化学療法を長期間行つてもその効果は期待できない場合が少なくない。のみならず高率に耐性菌の排菌者がみられた。これらのことは老人肺結核のV線上、病理解剖学的特異性が関係していることはもちろんのこと、上述の動物実験から推測されるごとく、老令ということによつて起る特異な現象が関係しているものようである。したがつて老結治療にあつては耐性菌の発現に十分の注意を払い、すなわち単独化学療法を避けて努めて併用療法を行い、増殖性硬化性病巣にも十分効果の期待できる薬剤と量を吟味して化学療法を行い、同時に先に報告せるごとく手術可能な症例では時期を失せず外科療法を行うべきである。他方手術不能例等で依然排菌を続けるような例は嚴重な隔離等の抜本的な対策が必要であらうと考えるものである。

## 内科治療一般

成績 古田綾子・山形豊（国療宮城）

Négre によつて発表された結核菌体成分のメタノール抽出液である Antigène Méthylique を臨床的に試みるに先だち、人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株、青山 B 株ならびに牛型結核菌よりいわゆるメチール抗原を作成し、人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株をもつて結核に感染させたモルモットに、メチール抗原を注射して、主として臓器組織内結核菌定量培養による菌集落の発生状態よりその治療効果を検討した。まずメチール抗原の作成を略述すると、グリセリンブイヨン培地に 2 カ月培養した人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株、青山 B 株ならびに牛型結核菌をそれぞれ 120 度 1 時間加熱滅菌して洗滌、乾燥後、乾燥菌体 10 mg に対して純アセトン 1 cc の割に加え、48 時間室温に放置し、ついでこれを濾過し、再び菌体を乾燥し、この乾燥菌体 10 mg に対して純メタノール 1 cc の割に加え、10 日間室温に放置後濾過し、いわゆるメチール抗原を得た。これを注射液とするために、50° C においてメタノール分を完全に蒸留し去り、これに等張となるように食塩水を加えてアンプルに充填した。このメチール抗原注射液 1 cc は乾燥菌体 10 mg に相当するように調製した。実験動物はツベルクリン反応陰性のモルモット 50 匹を用い接種菌は、小川培地に培養した人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv 株の 0.01 mg または 0.02 mg を含む菌浮遊液 1 cc を左下腹部皮下に接種した後、感染後 8 日目よりモルモットを 4 群に分けて治療を開始した。すなわち 第 1 群は S M 2 mg ずつ毎日皮下注射、第 2 群はメチール抗原 0.25 cc 週 2 回皮下注射、第 3 群は S M 2 mg 毎日、メチール抗原 0.25 cc 週 2 回併用注射、第 4 群は対照としてそのまま観察した。なおメチール抗原単独療法群は H<sub>37</sub>Rv 株よりえたものと、青山 B 株と牛結核菌より得たメチール抗原を同じ割合に混合して用いたものに分かれている。観察事項は、各週体重測定を行いまた 2, 3, 4 および 6 週目にツベルクリン反応を行い治療終了後剖検し、内臓、淋巴腺の肉眼的病変の程度を観察し、肺、肝、脾の重量秤量し、これらの臓器組織内結核菌定量培養を行つて集落の発生状態をみた。また肺、肝、腎ならびに一部脾の病理組織学的検索を行つた。体重の推移をみるに、各週の体重を実験開始時の体重に対する増減率 (%) であらわすと、各群の平均体重は実験開始時よりいずれの群も増加を示しているが、メチール抗原単独療法群ことに混合メチール抗原によるものの体重増加率が他の群に比して高く、5, 6 週目には +37 % にも達している。S M, メチール抗原併用療法群ならびに S M 単独療法群が、メチール抗原単独療法群と対照群のほぼ中間を示している。100 倍旧ツベルクリン液によつてツベルクリン皮内反応を実施したが、感染後 4 週目に、S M 単独療法群、メチール抗原単独療法群ならびに対照群は 10×10 mm 以上の発赤を示したが、S M,

メチール抗原併用療法群では、6 週後にもなお 10×10 mm 以下の発赤を示すものと認められた。2 カ月の治療終了後剖検したが、肺、肝、脾の肉眼的所見は、メチール抗原単独療法群は対照群よりは病変は軽度であるが、ほぼ S M 単独療法群と同程度の病変が認められた。S M, メチール抗原併用群は他の群に比して病変がもつとも軽度であつた。局所淋巴腺ならびに内臓諸淋巴腺の変化も S M, メチール抗原併用群が他の群に比して腫脹が軽度であつた。ついで肺、肝、脾を小川培地に定量培養し、8 週まで菌集落状態を観察したが、S M 単独療法群ならびに混合メチール抗原療法群では肺、肝より集落発生をみたものは少なく、これに比して脾より半数以上集落をみとめた。H<sub>37</sub>Rv 株よりえたメチール抗原治療群では、混合メチール抗原治療群よりも肝に集落発生したものが多かつた。S M, メチール抗原併用群では肝または脾より集落発生を認めたものが少数例あつたのみであり、他の群に比してすぐれた治療効果のみをみた。なお各臓器の全重量に対する集落数を比較するに、各群の集落陽性のもの間に著明な菌数の差はみられなかつた。肺、肝、腎ならびに一部脾の病理組織学的検索においても、肉眼的所見ならびに臓器定量培養成績に大體一致して、S M, メチール抗原併用群がもつとも組織の変化が認められなかつた。

## 271. 結核症に対する金製剤療法に関する研究 倉金 丘一・林敏（金大第二内科）

1. 研究目標：結核患者に Addison 氏病が合併症としてみられることは古くから注目せられきたつたことであるが、演者らの教室において結核症における下垂体副腎機能を検討せるところ、同系の機能低下を証したことは既にその一部を報告したが、これをさらに詳細に検討すべく動物実験を併行して実施するとともに、結核症における下垂体副腎系機能低下は結核菌が直接同系を侵襲せる場合は当然惹起せらるが、衆知のごとく、結核性疾患では結核性病巣そのものよりも、それに随伴する炎症性機転、中毒症状が遙かに優る点より結核菌の産生する毒素が同系の機能を低下せしめるものと思惟し、この点を明らかにせんとした。また演者らは実験的諸種金属中毒症において金化合物が下垂体副腎系機能を亢進を招来することを知つたが、かつて一世を風靡せる金製剤療法の作用機序の 1 つは以上のごとき副腎皮質ホルモン分泌亢進によるや否やを明らかにせんとした。2. 研究方法：結核感染海狸の血漿中蛍光 corticoids, 尿中排泄総 17-Hydroxycorticosteroids, 副腎中蛍光 corticoids, 結核患者の血漿中蛍光 corticoids, 尿中排泄総 17-OH・C S をそれぞれ演者らの教室において改良せる測定法により測定した。また健康海狸に演者の 1 人倉金が精製せる精製ツベルクリン蛋白ならびに結核菌培養濾液よりえた精製多糖類をそれぞれ投与後、副腎中蛍光 corticoids を

測定し、下垂体副腎系に及ぼす影響を検討した。ついで結核患者において金製剤（演者らは Schering 製, Solganal B を使用）を投与し、投与前後の血漿中蛍光 corticoids, 尿中排泄総 17-OH・CS を測定比較し、金製剤の結核患者下垂体副腎系に及ぼす影響を検討した。ただしこのさい血漿中副腎皮質ホルモン量は肝機能いかに左右せられること基だ大なるをもつて、同時に肝機能検査を併行して実施し、万全を期した。3. 研究結果：結核感染海狸においては血漿中 Cpd. F は結核菌接種後第 15 週において平均値 39.5  $\gamma/dl$  を示し、健康海狸の 42.9  $\gamma/dl$  に比し僅かに低値を示したが、尿中排泄総 17-OH・CS は第 3 週目に 32.4  $\gamma/day$ , 第 6 週目に 24.6  $\gamma/day$ , 第 10 週目には 19.9  $\gamma/day$  と対照の 29.1  $\gamma/day$  に比し著しい低値を証した。精製多糖類を投与せる海狸においては副腎中蛍光 corticoids は 1.0 mg/100g 副腎 で対照の 1.08 mg/100g 副腎 との間にほとんど差異を認めしめなかつたが、精製ツベルクリン蛋白を投与せる海狸のそれは 0.6 mg/100g 副腎 と著しい低値を証した。結核患者の血漿中 Cpd. F は 4.9  $\gamma/dl$  を示し、健康人のそれ (9.2  $\gamma/dl$ ) に比し低く、尿中排泄 17-OH・CS もまた低値を証した。金製剤の投与を受けた結核患者においては、血漿中 Cpd. F は投与前の 2~3 倍に増加し、尿中排泄総 17-OH・CS もまた投与前に比しほぼ 2 倍の増量を示した。4. 総括：以上の成績より結核症において下垂体副腎系機能の低下が認められ、かかる低下を招来せしめる原因の 1 つに結核菌の産生する毒素ツベルクリン蛋白が関与していることを知った。結核症に対して金製剤を投与せる場合、きわめて少量の金剤といえども下垂体副腎系機能を著しく亢進せしめ、副腎皮質ホルモンの分泌を旺ならしむることが立証せられた。かかる事実より、かつて広く行われた Sanocrysin 療法の作用機序の一端を明解しえたものと考え。Sanocrysin 療法は非特異的刺戟療法とみなされ影をひそめるに至つたが、同療法により分泌せられた副腎ホルモンの抗毒、抗炎症作用が結核症に対して感染防禦的に作用し、症状を改善せるものと思惟せられ、今日副腎皮質ホルモンと化学療法の併用療法が行われつつあることは興味があり、長期投与により副腎機能を減退せしめる副腎製剤よりもむしろ、副腎を肥大せしめ分泌亢進を招来せしめる金製剤は、副腎機能の低下せる結核症に好影響を与えるものと考え。

## 272. 肺結核患者の温泉浴について (5 報) 特に基礎代謝率におよぼす影響 柴田正衛・上野滋夫 (国療湯田)

〔研究目標〕従来肺結核患者にとり温泉は禁忌の第一に挙げられているが、われわれは温泉の肺結核患者におよぼす影響についての研究を企図し、昭和 29 年以来温泉浴患者の一般臨床症状血液スペクトルなどを観察して肺結

核患者の泉浴適応を一応決定してきた。この泉浴適応に該当する患者には注意しながら泉浴させているが、さらに適応を確定する目的をもつて、泉浴前後の基礎代謝率 (以下 BMR と略) を測定し、いささか知見をえたので報告する。〔研究方法〕入院加療中の肺結核患者男子 21 例女子 15 例計 36 例を対象とした。症例は運動度 (われわれは安静度のことを運動度という) 3 度 16 例 4 度 20 例、 $\vee$ 線像別にみると (学研分類による) B 型 11 例 C 型 11 例 F 型 13 例、進展度別には軽度 14 例中等度 15 例高度 7 例であつた。BMR 検査装置は福田無水式肺機能測定器を使用した。BMR は少しの因子に左右されるため BMR の検査は慎重を期さなければならないが、われわれは泉浴直前直後の BMR の変化を観察するのみであるので、泉浴直前 90 分間絶対安静をさせ食後約 3 時間後に第 1 回の BMR を測定し、ただちに泉浴 (温度 42° C の温泉に約 15 分間、実際に浴槽中にあるのは 3 分間位) をさせその直後第 2 回の測定をし、その後安静を保たさせ泉浴後 50 分後に第 3 回目の測定を行つた。〔研究結果〕BMR の測定誤差範囲を 15 % としてみると泉浴直後不変のもの 36 例中 2 例、減少 3 例、増加 31 例であつた。すなわち泉浴により BMR の変動をきたしたものは 36 例中 34 例であり約 94 % をしめている。もつとも症例数の多い 5~25 % 泉浴により BMR の増加した 24 例についてみると、発病後経過期間別には 0~1 年 1~2 年 2 年以上の順に、運動度別には 3 度 4 度の順に、 $\vee$ 線病型別には B 型、C 型、F 型の順に、進展度別には軽度中等度高度の順に症例数が多くなつている。次に泉浴により変動した BMR の平均値をみると、発病後経過期間別には 1~2 年、0~1 年、2 年以上の順に、運動度別には 4 度 3 度の順に、病型別には C 型、B 型、F 型の順に、進展度別には軽度高度中等度の順に変動の巾は小さくなつている。しかしこのおのおのの平均値の間には有意の差は認められない。次に健康人における BMR の変動は 3 例ではあるが泉浴直後 8~12 % 増加した。そこで健康人における BMR の変動の平均値 10 % を泉浴による BMR の変動の基準と仮定すると、肺結核患者 36 例中 10 % 以内増減したものは 8 例であつた。換言すれば泉浴により健康人以上に BMR が影響されたと思われるものは 36 例中 28 例約 78 % である。泉浴前の BMR と泉浴直後の BMR との間には相関関係は認めない。さらに泉浴 60 分後に第 3 回目の BMR 測定を行つた 6 例についてみると、6 例とも泉浴直前の BMR の値にほとんど戻つていた。〔総括〕肺結核患者を泉浴させ泉浴直前直後 60 分後と BMR を測定し次のような結果を得た。1. 1 回泉浴による BMR の影響については高温浴では BMR は一過性に亢進するといわれているが、われわれは対象が肺

結核患者であるが、泉浴直後一過性に亢進したものが94% (36例中31例) をしめており、減少3例、不変2例であった。泉浴直後5~25% BMRが増減したものが27例をしめ、BMR変動の差の平均値は18.6%であった。この値は諸家の報告より多い数値であるが、泉浴直後のBMRの測定時間が異なるためと推測される。2. 泉浴直後変動したBMRは60分後には泉浴直前のBMRの値にほとんど復帰した。3. BMRの変動の差の平均値を発病期間別運動度別病型進展度別

にみたが、おのおのの平均値の間には有意の差を認めなかつた。4. 泉浴直前のBMRと泉浴直後のBMRの間には相関関係は認められなかつた。5. 流血中の好酸球数は泉浴により著明の変化はなかつた。今後さらに同一症例について泉浴前後1回のみでなく逐時的逐期的にBMRを測定し、われわれの肺結核患者の連浴によるBMRの影響を観察し、肺結核患者の泉浴適応を確立したいと考える。

## 外科および虚脱療法

### 273. 沖縄における肺外科療法2カ年の経験 金城綱一・新垣浄治・新里康勝・新垣清栄・真壁仁・久場勲・伊波茂雄 (沖縄中央病)

沖縄における肺外科は昭和30年7月、結核予防会の久留先生、岩間先生の御来島によつて、はじめて実施された。昭和32年11月末までの216例の手術患者についてのべる。I. 患者の性および年齢: 20才, 30才台が8割以上を占めている。20才台, 30才台, 40才以上, 10才台の順に少なくなっている。男女の比は2:1。II. 術式および術側: 成形81回, 切除139回となつており、成形の比率が著しく高くなっている。これは適応に重症例が多いことを示していると思われる。III. 発病発見より手術までの期間ならびに発見の形式: 手術までの期間は3年以上の患者が77名で全体の5/6を越えている。これは沖縄における手術能力が貧弱であり、また肺外科がおくれて実施されたためであり、漸次待期間が延びている。また発病発見の形式も自覚症状発現後発見されたものが3/4以上である。集団検診が狭い範囲にしか施行されていないためである。IV. 術前排菌: 術前3ヵ月以前において79%が菌陽性であり3ヵ月以内で76名(35%)の陽性率となつていて高率である。V. 術前化療期間および化療期間と排菌との関係: 術前化学療法期間は1~2年が最多で約半数であり2年以上が45例でかなり多い。この2年以上の化学療法患者中菌陽性者は40%の多数を占めていて、長期間の化学療法によつても菌陽性者数が減らぬことを示している。VI. 主病巣の性状: 切除では空洞79例で55%、成形では57例で76%と空洞の率は成形例の方に高い。また多発空洞が切除11%、成形31%となつている。VII. 病変の拡がり: 加納氏の分類によつて病変の拡がりをわけると、切除における最多はII区画77例で

あり、成形例ではIII区画39例が最多である。これは成形例が切除例より病変の拡がりが大であることを示している。VIII. 対側病変: 対側肺に病変を認めるものは切除約47%、成形69%である。このうち両側手術が2例。対側病巣のため手術が予想されるものが6例ある。IX. 合併症と死亡: 切除後の気管支瘻4例。左上葉切除。左上葉+下葉上区切除。右上葉+中葉+下葉上区切除および右肺尖区+上葉後区+下葉上区切除に発生した。精神病を併発した1例を除いては開胸断端閉鎖および成形を追加し治療した。切除後膿胸が2例で、気管支瘻と膿胸をあわせると発生率は5%である。膿胸は左下葉切除例および右上葉切除に発生した。前者は剝皮および成形を追加することにより治療したが後者は剝皮成形後なお肋膜外膿孔を残している。術後シューブは切除5例(3.7%)成形2例(2.4%)であるが、切除後対側に発生した1例は空洞を形成し手術を予定されている。切除後同側に発生した1例は成形を加え経過良好。その他は化学療法と化学療法+気腹を施行している。膨脹不全は剝皮、成形でいずれも治療した。死亡は6例、いずれも早期死亡である。正確な死因は剖検が行われていないので不明であるが症状をのべると、第1例、41才、男、右S<sup>1</sup>+S<sup>2</sup>+S<sup>6</sup>切除、出血多量、ショック状態、36時間後死亡。第2例、4才、男、右下葉切除、術後1時間30分声門浮腫により窒息死。第3例、21才、女、左上葉切除後ショック状態、強い神経症状で術後2日5時間で死亡。第4例、33才、女、右下葉切除術10日間にて対側に肺炎併発死亡。第5例、41才、女、左下葉切除、術後呼吸困難、チアノーゼ、全麻から意識回復せず4時間後死亡。第6例、22才、女、右下葉切除、wet caseで、咳嗽喀痰が多く、呼吸困難が続き34時間後死亡。X. 術後排菌: 術後1

年以上経過した 122 例中調査に回答のない 7 例を除くと切除 96 %、成形 95 % の菌陰性率である。陽性例をみると切除例では対側病巣のため 1 例、原因不明排菌 2 例、成形の陽性例は対側 シューブ 1 例、他の 1 例は遺残空洞のためであり、補正成形後、経過良好である。XI. 術後経過：1 年以上経過例で就労は  $\frac{1}{3}$  を越えている。家事労働は過半数が 4~6 時間の作業である。自宅療養には対側シューブ 2 例、血痰 1 例、対側病巣 2 例があるが他はすべて経過順調のものであり就労準備中のものを含んでいる。入院は 気管支瘻 1 例、レブラ合併 1 例、不明血痰 1 例、遺残空洞で補正成形を加えた 1 例である。〔むすび〕以上甚だ遅々としてはいるが、沖繩においても、ある程度の成績をあげている。沖繩の肺結核対策のいろいろの面で、結核予防会の久留先生の絶えざる御指導をあおいでおり、また本演題も、先生の深い御好意と御鞭撻のもとにできたものである。この席を借り深く感謝の意を表すことをおゆるしいたきたい。

#### 274. 重症肺結核に対する外科的療法 久保克行・山本利雄・積木繁郎・吉本簾一・袴田章二・鈴木建彌 (三重大高茶屋分院)

われわれは昭和 30 年以降重症肺結核の外科的療法に留意し、重症肺結核の分類、手術手技および手術成績について、既に各学会において報告してきたのであるが、今回は重症肺結核に対する手術適応を心肺機能の立場から検討した結果、空洞切開術の優位性を認めることができたので、その結果を報告し諸兄の批判をえたいと考える。既に発表したように、われわれは重症肺結核の定義をアメリカの NTA の分類による far advanced に属するものとし、これをさらに手術適応を述べるに便利なように、レ線上の病巣陰影と肺機能の面から病型分類を行つたのである。この病型分類に基き、その各病型における術前の肺機能を、軽症ないし中等症のそれと比較検討した。まず肺活量は重症例中、III 型 A は平均 48 % で、III 型 B では平均 46 % である。呼吸停止時間は普通吸気時および深吸気時ともに、重症例中 III 型 B においてとくにその短縮が著明である。最大換気量は重症例では若干、低下の傾向が認められる。術前における安静時換気量、呼吸数および 1 回換気量は、重症例でも軽症ないし中等症に比し大差を認めない。しかるに術前の予備換気能力は III 型 B において低下の傾向が著明である。さらに術前における運動指数をみると、I 型、II 型および III 型 A では軽症ないし中等症と比較して大差を認めないが、III 型 B では明らかに運動指数の増加が認められる。すなわち III 型 B のごとき重症例では換気機能の著しい減弱のために運動負荷による影響が非常に大きいのである。このことは手術時においても全く同様であつて、外科的療法を行うさいにもつとも注意を要する症例である

ことを示すものである。以上のことからわかるように、胸部レ線像における病変の広さから、当然重症に包含されるようないわゆる far advanced の症例の中でも、われわれの分類による III 型 B 以外の症例、すなわち I 型、II 型 および III 型 A では、軽症ないし中等症の症例と比較してとくに著しい換気機能の障害は認められず、また心電図所見においても異常所見を呈する症例はきわめて少ないのである。事実これらの I 型、II 型 および III 型 A の症例に対する手術成績はきわめて良好で、切除術および空洞切開術のいずれの適応ともなりうるものと考えられる。これに反して換気機能の著明に減弱している III 型 B の症例、すなわちレ線像上、病巣陰影が全肺野の  $\frac{1}{2}$  以上をしめ、両側に手術対象を有し、かつ % 肺活量が 60 % 以下のような症例では、心電図では全例 27 例中 10 例に右心肥大、低電位差、肺性 P 等のごとき異常所見をみている。かかる症例に対して外科的療法を行うにあつては、できうる限り手術侵襲の少ない術式が望まれるのである。そこでわれわれは術直後における換気機能を、肺切除術と空洞切開術とについて比較検討した。まず分時換気量は切除術では術後 24 時間目には著しい増大を示すが、空洞切開術においてはやや増大するのみで術前と著しい差はない。呼吸数は切除術においては空洞切開術にくらべてかなりの増加が認められる。すなわち空洞切開術においては術直後でも術前とほぼ同じ分時換気量を保持するのに対し、切除術では分時換気量が術前よりも遙かに増大しなければならないということは、切除術においては術後に無効換気がきわめて多いということを明らかに物語つていられる。術直後における脈搏数は切除術の方が空洞切開術に比し、遙かに増加している。しかし術後における体温の推移は切除術、空洞切開術ともほぼ同様であることから、切除術における脈搏の増加は単に発熱によるためではなく、前述のごとき換気機能の低下に対する循環系の反応を示すものと考えて差支えないと思う。以上の成績から、III 型 B のような症例に、手術侵襲度の大きい切除術を行うことはきわめて危険であり、術直後の換気障害により、死の転帰をとることが考えられ、ことに III 型 B のうち、% 肺活量が 40 % 前後あるいはそれ以下のような症例になると切除術の適応は考えられないと思う。これに反して空洞切開術では、少なくとも手術は十分安全に行うことができると考える。〔結語〕われわれが手術を行つた far advanced と考えられる重症肺結核の症例 93 例につき、心肺機能の立場から検討を行つた。その結果、われわれのいう III 型 B の症例には、空洞切開術が独自の適応をもちうることを知りえたので報告する。

〔追加・質問〕 宮本忍 (日大)

最近ではまず小範囲の成形を加えて、空洞の縮小をきたしてから、空洞切開を試みるようにしている。空洞のガ

ーゼタンポンを最初から行つたほうがよければ、試みてみたいと思う。重症肺結核の外科療法として空洞切開術が有効であることは議論の余地がない。しかるに3者耐性のある場合には Viomycin を使用しても、不成功に終ることがある。3者耐性のある場合にはどうするか。

〔回答〕 積木繁郎

菌耐性の問題については、われわれはむしろ空洞切開術の方が有利であると考えている。重症肺結核患者の多くは菌耐性を有しているのだから、これに切除術を行つた場合気管支瘻、膿胸等の合併症を起すことが多いのに反し、空洞切開術の場合は長期にわたるガーゼ交換により病巣の浄化を行えること、および長期大量の薬剤を使用すること等の理由から空洞切開術が有利であると考えられる。

〔質問〕 鈴木千賀志（東北大抗研）

重症肺結核症の外科的療法として、直達療法のみについて論議されているようであるが、虚脱療法、とくに肋膜外充填術等の経験はないか。

〔回答〕 われわれもかかるⅢ型Bのごとき重症例にも切除術、胸成術を行つたのであるが、これらの手術が術直後の手術侵襲度の大きな理由のため死亡例が非常に多い。かかる理由のためわれわれはⅢ型Bのごとき重症例には多くの場合空洞切開術を行っている。

〔質問〕 阪田泰正（国療畑質）

空洞切開術をするとき、はじめから胸成術を同時に加える方がよいか、あるいは空洞切開術をやつてある期間が過ぎてから軽い胸成術を加えた有茎筋肉弁充填術を行う方がよいか見解を聞きたい。（追加）われわれの成績では、はじめから空洞切開術と胸成術を同時に行つた方が成績がよい。

〔回答〕 重症例に空洞切開術を行つた場合、術後の合併症がときに起るのであるが、この主たる原因は筋肉充填の不十分によるものと考えられる。したがって病巣の開放期間を十分にとり、開放創の清浄化をまつて後、筋肉充填を行うときに十分に筋肉弁をうるよう留意しなければならない。

〔質問〕 乗松克政（九大結研）

1) 耐性例に対しての空洞開放療法後の合併症（Fistel）の頻度は？ 2) 2次的閉鎖の時期は。

〔回答〕 山本利雄

1) 耐性菌症例の場合について：耐性菌の場合は空洞切開術においてもきわめて困難な問題である、解放の処置方法に1つの問題があると思う。解放の処置が十分である場合、機械的に壊死物質を除去することと数多くのかつ高濃度の薬剤を局所に使用することにより、大体1ないし2週間で、耐性菌症例といえども、開放創の菌は陰性となることが通常である。この意味で手術術式としては前胸部法は不可で背部よりの切開法が望ましい。次に筋肉充填術時に、必ず誘導気管支開口部をできうる

限り丁寧に閉鎖することが必要である。これでもなおかつ、ときに再開放しなければならぬ症例が僅かにあるが、このような場合胸成および縫縮を加味した種々の閉鎖術式を行っている。その術式については昨年の本総会のシンポジウムで発表した。なおわれわれが閉鎖しえなかつた症例は今までは1例もない。2) 空洞切開術の併用について：きわめて有効な方法であり、多くの場合筋肉充填時に行つている。しかし切開時、または開放期間中にも行うこともあり、個々の症例により種々応用すべきであると考えられる。

〔質問〕 武田義章（阪大）

横紋筋が廢用性萎縮をきたすことは外科医のよく知るところである。胸筋あるいは背筋の有茎筋弁を浄化された空洞内に植え、癒着しても将来これが癩痕化して、再び空洞ができることが推測される。この問題に対し多くの経験をもたれた久保、鈴木、宮本の3教授の意見を承りたい。

〔回答〕 I. 久保克行

1) 今回報告した症例は療養期間は平均5年であり、その間に十分の化学療法を行つたもので、ほとんどが耐性菌を保有している。このような場合には耐性を有しない軽症ないし中等症に行つた空洞切開術の場合と比較するとその閉鎖に難渋する場合があるが、結局は数回の手術によりすべて成功している。2) 充填した筋肉の運命だが、完全に癩痕性治癒を営むものと考えている。中には充填筋肉の萎縮と感染とにより、レ線上再び空洞の開放が認められたり、喀痰中に排菌があるような場合がある。この場合には再空洞切開術を行う必要がある。

II. 鈴木千賀志

私は化学療法時代以前から前期にかけて少数例の空洞切開術の経験しかないのだから、なんとも説明できないが、最近長石教授から空洞切開術に関する多数の業績を送られたので、今後研究しようと考えている。ただし先刻からの質疑応答により、空洞切開術とともに肺尖剝離や胸成術を併用するとの話があつたが、それができうるならば、肺葉切除も可能なのではないかと想像している。

III. 宮本忍

空洞切開術の適応として誘導気管支の狭窄している場合のみに行つたが、最近空洞の浄化例が多くみられるようになったので、空洞切開術の適応を拡大しようと試みている。耐性例に対する合併症防止の対策さえ立てば非常に将来性のある手術手技だと思ふ。

275. 中・高年者肺結核に対する肺切除術の成績 大橋啓吾（京大結研外科療法）

近年世界各国ともに肺結核患者のうち中・高年者の占める比率が増加しつつある。中・高年者肺結核は若年者のそれにくらべて、種々様相を異にしており、その治療も若年者の場合にくらべて難しいことが多く、結核による

死亡率の減少も中・高年齢者ではほとんど認められないのみならず、むしろ増加する傾向すらもある。かかるときにあたつて、中・高年齢者肺結核に対する外科的療法、ことに各種肺切除術の成績について検討することは意義が少なくないことと考え、若干の知見をえたので報告する。〔調査対象および調査項目〕京大結研およびその関係施設において、昭和31年末までに行われた各種肺切除術例中、1,733例を取上げ調査したところ、40才以上は184例(10.6%)であつた。その中の170例について、1)年齢および性別、2)術前における病状、3)手術術式、4)治療成績等を調査した。調査対象として40才以上のものを選んだのは、40才以上の肺結核は、病型や化学療法に対する反応性等が、40才以下の者にくらべてかなり違つているように思われたからである。〔調査成績〕1. 年齢および性別：手術例数は昭和30年度から著明に増加している。また40才台のものもつとも多く、年齢の増加とともに手術例数は減少している。最高年齢は67才である。男子は137例、女子は33例で、男子が圧倒的に多い。2. 術前の病状：1) 胸部X線所見；主増殖型および混合型が多く、主滲出型は少ない。透亮像も過半数に認められ、肋膜肥厚も若年者の場合にくらべて著明なものが多くみられる。2) 喀痰中結核菌；術前ほとんど凡ての例に化学療法が行われているが、手術直前まで喀痰中の結核菌が陽性であつたものは83例(48.2%)と高率である。3) 赤沈；中・高年齢者肺結核ことに高年齢者では赤沈の高度促進例が多いといわれているが、われわれの症例では、若年者の場合にくらべるとかなり差異はあるが、一般にいわれているほど著明ではなかつた。4) 血圧；最高血圧150 mm Hg以上のものは12例(9.1%)にすぎなかつた。5) 心電図所見；50才前後のものではその40%以上に心電図上異常所見が認められるといわれているが、われわれが調査した90例中、異常がみられたのは12例(13.3%)で、その内訳は心筋障害7例、肺性P3例、不整脈2例である。これら心電図上異常所見がみられた症例の手術成績は、凡て良好で、手術成績と心電図所見との間にはとくに関連性はないように思われる。6) 肺活量；年齢が増しても肺活量平均値はほぼ一定しており、最低値は上つている。これは、高年齢者になるに従い、適応決定にあつて、とくに注意が払われているためであろう。3. 手術術式：部分切除9例、区域切除48例、肺葉切除107例、全切除6例であり、右肺手術例105例、左肺手術例65例であつた。4. 手術成績：術後6ヵ月以上を経過しており、なんらの合併症もなく、喀痰中の結核菌も塗抹培養ともに陰性で、新病巣の発現もみながつたものを成功例、それ以外のものを不成功例、手術による直接死亡例を死亡例とした。全症例170例中、成功140例(82.3%)、不成功27例(15.9%)、死亡3

例(1.8%)となつており、合併症の内訳は、膿胸および気管支瘻16例、術後の排菌6例、対側肺の新病巣発現3例、手術側病巣の再燃2例である。そのうち23例は化学療法や再手術の追加により比較的短期間で治癒している。死亡原因は出血死1例、心不全1例、術後急性胃拡張1例である。非結核性合併症は、直腸癌1例、対側肺の肺癌発生1例、脳出血2例、計5例である。〔総括〕中・高年齢者肺結核に対する肺切除術の成績は、適応の決定にとくに慎重な注意が払われていることを考慮にいれてもなお、かなり優れたものであり、若年者のそれにくらべてとくに劣つていようにはみられない。われわれは現在%肺活量、%MBCともに60以上を肺機能面よりみた切除の絶対安全圏と考えているが、中・高年齢者の場合にも以上の基準を満足するときは、術中、術後に心肺性危機を予測せしめる諸症状は招来されてない。一方、中・高年齢者肺結核に対する治療の現状をみると、大多数に慢然と化学療法が行われており、その治療成績は若年者の場合にくらべて、遙かに劣つている。それゆゑ、中・高年齢者肺結核においても、今後さらに外科的療法を積極的に行ふことが必要であり適応を選んで行ふならば、中・高年齢者の場合にも多数例にかなりの良効果を挙げうるものと考えられる。ただしこのさい注意すべきは、われわれが第20回結核外科研究会で報告しているように、中・高年齢者では、若年者の場合にくらべて、術後の一般状態の回復は遅れがちであり、また心肺機能面の回復の劣つていることであり、中・高年齢者の場合には、術後とくに慎重な取扱いが必要である。

#### 276. 肺結核片肺全剔 115 例の知見 和田寿郎・池田敏夫・松藤和彦・植田真三・小松作蔵・鎌田玲子・富田房芳(札幌大胸部外科)

昭和29年末より札幌医大で胸部外科を独自の立場で始めてから昭和32年末まで行つた肺結核に対する片肺全剔は115例で、切除療法の16.1%にあたる。左側は37.2%、女性56.1%、膿胸を合併せるもの12例でこれらは人工気胸に続発せるものが多い。20才台47%、30才38、40才8.7、50才4.3、10台1.7%、罹病期間は3~10年が過半数を占めた。切除病型では荒直型は60.8%であつた。術後肺浮腫症状を8.7%に認め、これはアルブミン低下群に多かつた。また術後膿胸続発9.5%、気管支瘻形成7.8%で補正胸成率は25%であつた。死亡率8.7%と合併症の1部を除けば予後は良く、現在の就労率は61%である。演者はさらに肺動脈切斷における肺動脈圧の変化その他の検索知見について報告した。

〔追加〕梅本三之助(國療清光園)

国立療養所清光園においても過去4年間に67例の一次的1例全葉切除術を経験したので、追加報告する。術側別は



右の 13 例に対して左側は 54 例で、その比は 1:4 となつている。対側病変の有無については、所見のないものが 26 例 (約 39%)、他は大なり小なりの撒布巣あるいはその他の所見を有していた。これらはいずれもレ線学的に少なくとも術前 1 年間は陰影が固定したと考えられるものばかりである。次に、対側肺活量の平均値は男子が 1,839 cc、女子は 1,280 cc、肺活量比はそれぞれ 45%、44% となつており、摘出肺の病理所見は荒蕪肺 54%、多発乾酪巣 20%、多発空洞 10% の順になつている。死亡が 5 例、術後合併症は対側チューブ 8 例、気管支瘻 4 例が主なるものであるが、やはり耐性例に発生率が多いようである。しかし、対側に陰影を認めた例が多いにもかかわらず、それが増大ないし悪化した例はきわめて僅少 (2 例) であつた。就労状況は、治癒、軽快率が術後 1~2 年で 76%、2~4 年では 94% となつている。したがつて、そのまま放置すれば長く就床を余儀なくされるであろうと考えられる患者にとつて、本 1 側全切除はこれらを社会に復帰せしめる療法の 1 つと考えている。

〔追加〕 宮本忍 (日大)

対側肺の病巣は肺全切除後ほとんど悪化していない。2 年ないし 5 年で 9 割のものが社会復帰している。両側肺結核に対する外科療法として肺全切除を論じているのではない。せいぜい 1 区域に小空洞のある場合を限界としている。しかもそれが主要排菌源と考えられない場合である。

〔質問〕 武田義章 (阪大)

反対側にどの程度の Herd があつた場合、片側の全剔をやつても差支えないか。普通の水準にあるものに対して示してほしい。

〔回答〕 河合直次 (千大)

1 側肺に肺剔除の適応があるもので、対側に手術の適応があるような症例に肺剔除を行うや否やの問題であるが、私の意見としては、肺剔除は考えない。虚脱療法によつてかなりの効果のあることを経験しているからである。

〔質問〕 鈴木千賀志 (東北大抗研)

1 側肺全剔除術後原則として胸成術を追加しないという報告だが、それで術後肺機能の面で障害がないものだろうか。

〔回答〕 和田寿郎 (札医大)

われわれの術前後の肺機能の検査は可及的に注意深く行つてきているが、一般的にいつて残存肺の肺機能はあまり変化を認めていない。私はそれよりも、これらの患者を今後 5 年 10 年と長期にわたつて観察をしてゆきたいと考えている。なおこの機会に私は、これらの症例で対側に病巣を有するもので、対側全剔後、悪化の傾向はきわめて少なく、むしろ好転する傾向にあるように感じているが、この点に関して、諸氏各位からの知見を仰ぎ

たい。

### 277. 両側肺結核患者に対する両側肺切除術 牛尾暉夫 (東京永田医院) 荒川泰・梁久邦・安達一枝・若狭一夫・金沢克典 (石岡鐵道病)

われわれはかねてより重症肺結核患者に対する各種外科療法を考究中であるが、今回はその一環としておこなつた、両側肺結核患者に対する両側肺切除術について述べる。われわれは昭和 29 年 10 月以降 33 年 3 月までに石岡鐵道病院において 69 例の両側肺結核患者に両側肺切除術をおこなつたが、これら患者の適応、手術術式、術後経過、とくに術後 1 年以上経過した 44 例の現況、社会復帰状況を調査し、両側肺切除術の可能性と妥当性につき検討した。両側肺切除術がおこなわれたこれら患者はいずれも成年男子であり、2 例をのぞき、国鉄職員である。年齢は第 1 回切除術時、最高 54 才、最低 20 才。第 2 回切除術時のそれは 55 才~23 才であり、30 才台のものが、第 1 回切除術時 33 例、第 2 回切除術時 36 例でもつとも多い。またこれら 69 例の患者の病歴について調査すると、肺結核発病時より、第 1 回肺切除術時までの経過年数は、最長 16 年 2 ヶ月、最短 7 ヶ月であり、1~2 年のものが、15 例でもつとも多いが 3~8 年のものもかなり多数ある。したがつてこの間に施行された肺結核の治療法も多種多様であり、化学療法のみのは 51 例、化学療法と、人工気胸術とが、併用されたもの 16 例、胸廓成形術が併用されたもの 2 例である。さらに第 1 回切除術時までの化学療法についてみると SM は 31~60 g、PAS は 2,000~4,000 g の投与を受けたものもつとも多いが、SM では 61~120 g PAS では 4,000~10,000 g 既使用例もかなり多数ある。要するにこれら 69 例の患者の多くには、諸種の治療法がかなり長年月施こされてきたにもかかわらず、両側肺結核病巣の安定化がえられず、終に両側肺切除術がおこなわれたものである。つぎに手術術式について述べると第 1 回肺切除術時の切除区域数が 2 区域のものが 32 例で圧倒的に多いが、このうち 24 例には右 S<sub>1</sub>+S<sub>2</sub> 区域切除術がおこなわれた。また切除範囲の大なるものとしては 5 区域切除、すなわち右下葉切除術がおこなわれたもの 1 例、4 区域切除術がおこなわれたもの 4 例あり、うち 2 例には右上葉+S<sub>6</sub> 区域切除術が、他の 2 例には左上葉切除術がおこなわれた。第 2 回切除術時には、1 区域切除術がおこなわれたものが 29 例でもつとも多く、そのうち 25 例には左 S<sub>1+2</sub> 区域切除術がおこなわれた。第 2 回切除術時 4 区域切除術がおこなわれたものが 1 例あるが、これが切除範囲としてはもつとも大であり、左上葉切除術がおこなわれたものである。したがつて右 S<sub>1</sub>+S<sub>2</sub> 区域切除術、ついで左 S<sub>1+2</sub> 区域切除術合計 3 区域切除術がおこなわれたものが 17 例あり、もつとも多かつた。また切除量のもつ

とも大なるものは右上葉+S<sub>6</sub>部分切除術、ついで左上葉切除術がおこなわれたものである。第1回切除術すなわち先行側は右側のものが50例、左側のものが19例で、右側先行側のものが非常に多い。また第1回切除術時と第2回切除術時との間隔は最短3カ月、最長2年2カ月であるが、4~7カ月間隔で手術がおこなわれたものが多い。次に69例の術後経過について述べる。術後合併症がみられたものが69例中11例=15.8%であり、非結核性合併症として右S<sub>1</sub>+S<sub>2</sub>区域切除術、ついで左S<sub>1+2</sub>区域切除術後残存肺の再膨脹高度不全のため、呼吸困難を訴えているもの1例、両側上葉切除術後常時咳嗽喀痰を訴え、X線写真上、過度膨脹、肺気腫像を呈するもの1例、カーゼ残留による限局性膿胸1例、計3例=4.3%である。結核性合併症としては持続性血痰、ときに排菌あり、潜在性気管支瘻の存在が疑われるもの5例、明らかに気管支瘻が認められるもの3例、計8例=11.6%である。気管支瘻の存在が明らかな3例のうち、1例は胸成術によって全治せしめえたが、他の1例は胸成術によるも治癒せしめえず、さらに手術創癒痕部に自潰し、気管支肋膜皮膈瘻を形成した。残りの1例は気管支瘻閉鎖術をおこなうべく再開胸したが、その直後出血死亡した。したがって死亡は僅か1例=1.4%であり、かなり良好な成績をえた。次に術後喀痰中結核菌の陰性率を検討すると第1回切除術前喀痰中結核菌陽性のもの37例、陰性のもの32例であったが、第2回切除術後6カ月以上経過した58例についてみると陽性のもの7例=12.1%、陰性のもの51例であり、陰性率もまた良好であった。また肺活量値の変動についてみると第1回切除術前肺活量値の最少は1,940cc、最大は4,600ccであり、3,000~4,000ccのものが38例でもつとも多かつたが、第2回切除術後6カ月以上経過した58例についてみると最少940cc、最大4,000ccを示し、2,000~3,000ccのものが34例でもつとも多かつた。最後に第2回切除術後1年以上経過した44例について社会復帰状況を調査すると療養中のもの9例、局課員、助役、事務掛、寮監等、事務系統業務に就業したものの5例、車掌、駅務掛、踏切警手、車号掛、諸機掛、燃料掛、公安官、雑務手等軽労働勤務に就いたもの18例、機関士、車輛掛、工場技工、線路工手、電力工手、等重労働業務に復職したものの12例である。これら就業職種と切除範囲との相関関係をみると4区域以下切除例は国鉄内各種職種に就業しているが、5~7区域切除せられた4例中3例は事務系統ないし軽労働職種に復職し、作業中ならんら支障がみとめられない。他の1例は工場技工としてかなりの重労働に従事しているが、労作時、ときに疲労感、呼吸促進感を訴えている。また術後の肺活量値と就業職種との関連を検討すると、肺活量値が1,000~2,000

ccのものは駅および車掌関係等軽労働職種に就業した3例のみであるが、2,000cc以上の肺活量値を示すものは国鉄内各種職種に就業しているが、前述の6区域切除の1例=肺活量2,100ccをのぞき、とくに著明な自覚症を訴えずおのおのの職種に応じて就労しているものと思われる。以上のことよりして両側肺結核患者に対する両側肺切除術は現在かなり安全に施行しうる外科療法であり、しかも左右合計4区域以下を切除する場合には術後1年以上経過後、かなりの重労働に就業せしめうるものと思われる。したがって両側肺結核患者に対してはいたずらに化学療法のみ頼ることなく、時機をみて積極的に両側肺切除術の適否を検討することが必要である。

### 278. 年少者成人型肺結核患者に対する外科療法について 唐沢和夫・増村雄二郎・倉林竹男・深川重治・阿部楫郎・竹田衆一(群馬県立東毛療)

近時、小児肺結核患者に対しても外科的治療が行われ、既に幾多の報告がある。われわれも昭和32年5月以降10例の患者に手術を行つたので報告する。〔成人型肺結核症の頻度〕昭和30年12月より、昭和33年3月までに学童病棟に入所した肺結核患者のうち、いわゆる成人型肺結核症に属するものは、111例中76例(68%)である。従来の報告によるとその頻度には相当の差があるが、これは検査対象と、その年令の範囲、収容施設の立地条件によるものと思われる。われわれの施設は建設当初であり、比較的重症例が優先的に入所したためと、学童期以上の小児を収容しているために、このような高率を示しているものと考えられる。〔化学療法の効果〕入所以来6カ月以上化学療法を行つた69例について、その効果を病型別にみると、浸潤型の空洞を認めないものは好転が顕著であるが、空洞を認める例では不変、好転相半ばしている。好転群36例中、 $\vee$ 線所見および排菌状態から外科的治療を要すると思われるものは浸潤型で空洞を認めるもの17例中10例(59%)、空洞を認めないもの15例中1例(7%)である。不変群では空洞を認める浸潤型16例中処置なしの3例を除き全例、空洞を認めない浸潤型5例中3例が手術を必要と考えられる。〔手術症例〕手術を行つた例はいずれもこの群に属する例で、発見治療開始より23カ月以上を経た年令12~17才の患者で、区域切除術6例、胸成術2例、骨膜外充墳術2例である。①直達療法例：術中は全例異常を認めず経過した。麻酔は特別な装置を用いず、ベントナールソーダ、サクシン、笑気を用いて導入挿管し、エーテル、笑気で維持した。出血に対しては、常時5~6g/kg過剰となる程度に輸血を行つた。術直後の経過も概ね順調であつたが、左S<sub>6</sub>切除の1例は、第3手術日より気管支喘息を併発、対症的治療により軽快した。またS<sub>1+2</sub>切除の1例は、術直後他側の肺

炎を合併し、抗結核剤の他にクロロマイセチンを併用し第 14 手術日には体温も下降し、レ線上の陰影も消失した。この例は癒着が強く、術後肺の再膨脹も不良で追加胸成術を行つたがその後の経過は順調である。②胸成術例：手術は 0.5% 塩酸プロカイン局所麻酔の下に行つた。2 例とも、術中術後の経過は順調であつた。③骨膜外充填術例：胸成術と同様、局所麻酔の下にポリビニールフォルマルスポンジを充填した。術中、術直後の経過は順調で、2 例とも現在までに感染あるいは異物反応を認めなかつた。④術前後の管理：年少者の手術にさいしては、日常患者と親しくし、恐怖心を起きさせないことは肝要である。術直後の気管内分泌物の喀出を容易にするためには、鎮痛剤の有効な投与はより一層大切であり、体位の変換はもちろん、要すれば気管切開を行うべきである。また、われわれは構内に養護学校を併立し、患児の病状により通学あるいは専門の教諭による床上教育を行っている。術後患者は、概ね 3 カ月頃より床上教育を受けさせ、約 6 カ月頃より通学せしめている。〔術後の排菌状態〕手術例は、いずれも術前喀痰中結核菌がしばしば陽性であつたが、右 S<sub>1</sub> S<sub>2</sub> 切除の 1 例が術後 4 カ月目に培養陽性を示し、骨膜外充填術の 1 例が術後 2 カ月まで培養陽性を示したが、現在では全例菌陰性化している。〔手術が発育に及ぼす影響〕これをみるためには、術前までの発育の傾向を知り、術後の経過を観察する必要がある。身長については術後日が浅く、なお今後の経過をみる必要があるが、体重、肺活量については、直達療法例では虚脱療法例よりその回復は速やかであり、術前の傾向に戻るのも早い。胸成術の 2 例は肋骨 6 本、7 本を切除したが、術後 3~7 カ月では変形が著明でなく、骨膜外充填術では術後 3~7 カ月で全く変形をみていない。いずれも今後の発育に伴い、いかなる経過を示すか興味あるところである。〔化学療法より外科療法への転換時期〕化学療法のみにて目的を達しようと考えられる浸潤型（好転群）22 例中 20 例が化学療法開始後約 2 年までにその転換期に達している。したがつて、社会的条件を加味しながら、この時期までになお活動性の病変を有するか、あるいは再燃の怖れある病巣に対しては、外科的治療を加えた方がよいのではないかと考える。

#### 279. 小児期肺結核の外科的療法について 林繁太郎 (公立学校共済組合・関東中央病外科)

I. 緒言：小児期肺結核のうち、初感染結核は一般に経過順調で、治療を必要とせずに治癒することが多いが、空洞を形成してくるいわゆる成人型の 2 次結核は、多く学童期以後にみられ、抗結核剤により概ね軽快するが、1 部の重症例は成人肺結核の場合のごとく外科的療法を必要とするものがある。この外科的療法のうち、切除療法が、気管内麻酔、大量輸血の可能等により、急激なる

進歩を遂げ、小児期肺結核にも適応されるようになり、わが国および外国の報告例も皆良好な成績を示している。II. 症例：われわれは国立東京第一病院ならびに関東中央病院にて、昭和 28 年以來小児期肺結核の外科的療法を行つてきたが、そのうち虚脱療法としては、肋膜外合成樹脂球充填術および肋膜外人工気胸術の各 1 例で、その他は切除療法の 18 例である。性別は、男子 6 例、女子 14 例で、年令別には、6~17 才で、9 才以下 4 例、10~15 才 12 例、16~17 才 4 例である。16 才以上思春期にある症例も含まれているが、その発病が大体 15 才以下の小児期で、また施行した手術が概して 1 側肺全別出術のごとく大きな手術であるので、症例中に加えたのである。発病より手術までの期間は 1 年以内 3 例、1~3 年 13 例、3~5 年 4 例である。術前化学療法は、SM 単独使用は虚脱療法 2 例のみで、切除療法は INAH 単独使用 3 例、SM+PAS 2 者併用 4 例、SM+PAS+INAH 3 者併用 11 例で、使用期間は、3.5 カ月~35 カ月で、その化学療法により喀痰中結核菌排出は、全別例を除き、全例塗抹・培養ともに陰性化し、X 線所見も好転している。III. 虚脱療法：この 2 例は経過に興味があるので、やや詳しく述べたい。肋膜外合成樹脂球充填術は、14 才 6 カ月の女子で、右肺上野に拇指頭大ないし鳩卵大空洞 3 コと広汎な浸潤あり、左肺上野に小空洞 2 コと軽度の浸潤あり、G 10 号で、右に充填術、左に人工気胸術を併用し、良好な経過をみた。約 5 カ月後排菌培養陰性化し、興味をもつて観察していた。術後 7 年 3 カ月にいたり、膿胸発生し充填球摘出、補正胸成術を行い、現在は全く健康体に回復しているが、治療法に窮して行つた充填術が意外に奏効した例である。肋膜外人工気胸術は、13 才の女子で、右肺上野に小空洞数コと中等度の浸潤あり、G 7 号で、術後排菌培養陰性になつた。約 2.5 カ月で患児の送気拒否に会い、中止して切除療法に変更した。患児に忍耐と根気を必要とするこの種の療法は小児には適当ではないと考えられる。IV. 切除療法：18 例で、6 才 11 カ月~17 才 3 カ月で、部分切除術 2 例、区域切除術 5 例、肺葉切除術 8 例、1 側肺全別出術 3 例である。1 葉切除術までは腋窩法を用い、胸廓に柔軟性があるためか、予想外に大きな視野がえられ、手術に困難を感じなかつた。肺葉切除術以下の症例は、術後 1 年 10 カ月~5 年 4 カ月に及んでいるが、肺の再膨脹も良好であり、肺活量の低下も術後 1~3 カ月で、3~12 カ月には術前に回復した。胸廓変形等も認められず、満足すべき効果を示している。ただし部分切除術および肺葉切除術の各 1 例において、退院後シュープをみて、化学療法により治癒せしめたことより、自ら十分に健康管理のできない小児に対しては、長期間の入院看護、監視が必要であることを痛感した。1 側肺全別出術は、前述のごと

く、16才5ヵ月～17才6ヵ月の女子3例で、全例ともいわゆる荒蕪肺と称せられるものであった。術後2例に横隔膜神経捻除術、1例に補正胸成術を追加した。術後3年10ヵ月～5年に及んでいるが、1例にて、反対側に再燃、術側に気管枝瘻をきたし、追加胸成術、筋肉弁充填術を行い、一応平穩を保っている。なお区域切除術の1例で、区域切除術と全然別個に拇指頭大の肺門リンパ腺を摘出したが、これが将来気管枝性あるいは血行性撒布の原因となつたり、長期にわたる無気肺の原因にもなるとすると、一考を要する問題である。切除療法18例中13例の剔出肺について、病巣を中心として、病理組織学的に検索した結果は、成人結核の場合と大差はなく、INAH単独使用群にて、被包化の被膜がうすく、線維間の間隙が広い傾向があり、周局炎が残存していた。また3者併用の1例に浄化空洞がみられ気管枝瘻形成の1例に断端気管枝粘膜に淋巴球を主とした明らかな細胞浸潤が認められた。これらの点から、化学療法を比較的長期間強力に行う必要が考えられた。

V. 麻酔：全例気管内麻酔を行った。前麻酔は、10才以下はペントール注腸麻酔、10才以上は成人と同様オピスタンおよびアトロピンを使用し、維持麻酔は、エーテル10例、笑気4例、両者混合5例であり、麻酔時間は、2時間30分～5時間20分に及び、臨床的には術後肺合併症もなく経過した。しかしながら、麻酔および手術侵襲の肺組織に及ぼす影響をみるために、開胸および閉胸時術側肺健常部の試験切片をとり、病理組織学的に検討すると、エーテルでは、30分をこえると肺胞気管枝および肺胞の加答男性症状を認め、笑気にては2時間をこえると肺胞上皮に剝脱をみた。また海眞を用いた麻酔ガスの肺に及ぼす影響の実験でも、エーテルでは著明な加答男性症状を示し、サイクロでは毛細血管拡張が著明で、笑気もつとも変化が少ない。以上のことより麻酔は笑気麻酔で、2時間をこえないようにするのが良いと考えられる。VI. 結び：1) 昭和28年以來経験した虚脱療法2例、切除療法18例にて、小児期肺結核の外科的療法について検討した。2) 年齢は、6才11ヵ月～17才6ヵ月で、男子6例、女子14例である。3) 小児期肺結核の外科的療法として虚脱療法は不適当で、切除療法が良いと考えられる。4) 切除療法は、肺葉切除術まで腋窩法が適当で、術後肺機能の回復も速やかである。麻酔方法は、気管内挿管による笑気麻酔が適当である。輸血、補液その他は6才以上の場合とくに成人の場合と異なつた考え方を必要としない。5) 剔出肺の病理組織学的検索では、成人の場合と大差がない。6) 遠隔成績よりみて、術後の健康管理が大切である。7) 以上から小児期肺結核の外科的療法の適応は、6才以上では成人と大差がない。しかし化学療法が著効を示すことは、早期外科的療法の適応を遅くし、学業を中心とす

る社会的適応が早期手術を強調する主な原因となる。

280. 小児肺結核患者に対する肺切除術の成績 特に術後の肺機能について 山田博一・青木徹・横山脩造 (神戸市立玉津療 岡田慶夫・稲葉宣雄・渡辺謙治・石河重利 (京大結研外科) 石原九重 (神戸市立少年保養所) 福井齊 (京大結研小児)

〔研究目的〕小児肺結核患者に対する肺切除術についてはわが国においても最近2, 3の報告があるが、われわれも昭和29年以降、9才以上15才以下の小児肺結核患者に対し24例の肺切除術を施行したので、その治療成績の概略を報告するとともに、術後の肺機能について身体の發育に伴う肺機能の自然増加を考慮しつつ検討を加えたいと思う。小児肺切除術後の肺機能のいかんは成長期にある小児にとつて、将来の重要な問題となるものであるから、われわれは術後患者の肺機能検査を、主に換気面より測定し、後術いまだ日も浅いが、系統的に検査しえたものにつき、術後の肺機能を手術非施行者と比較検討した。〔研究方法〕検査対象は神戸市立玉津療養所において肺切除術を受けた児童、ならびに神戸市立少年保養所に入所中の児童、京都市立桃陽学園児童、玉津中学校生徒の約500名で、次の検査を行った。すなわち、福田無水式肺機能測定機、ならびにダグラスバックを使用する方法により、①肺活量、② $\frac{3}{4}$ 秒肺活量、③安静時分時換気量、④運動時分時換気量、⑤最大換気量⑥酸素消費量、⑦1回換気量、⑧呼吸数、⑨体重、⑩身長等を測定し、肺活量の小児標準値の決定、換気予備率、運動指数、換気指数(笹本氏)等の算出を行い、肺切除術の小児肺機能に及ぼす影響を調べた。その他胸廓各部位の計測を行い、肺切除術の胸廓發育に及ぼす影響を調べた。〔研究結果〕われわれの症例の術後経過日数はもつとも長いものでも4年にすぎないが、全症例とも術後経過は良好であつて、死亡例はなく、合併症や再発をみたものはない。また術後のレ線像や肺活量の推移よりすると残存肺の再膨脹の状態も一般に成人の場合にくらべて優れている。術後6ヵ月の肺活量の回復状態を成人とくらべると、3区域切除で、小児では術前値の2%増に対し、成人の22%減、また5区域切除で小児の4%減に対し25%減と明瞭に小児の回復の良さを示している。全身状態の回復も良好で、術後3ヵ月で施設内で就学せしめているが、全く異常を認められず、その上性格は明るくなり学業成績も向上している。次にこの時期の小児では身体がときとともに、發育してゆくので、肺切除術後1年以上を経過したものにつき、胸廓各部の計測を行った結果、日があつても胸廓の変形はほとんど招来されていないことが判つた。また小児の肺活量の標準値は一般に用いられている予測値計算式では不適当であることが判つたので、われわれは吉田氏体力標準表に着目し、これを標準となしうるかを検討

し、これが標準値として適当であることを知り、以上われわれは吉田氏表を標準として対標比の計算を行った。一般に小児肺活量は 11 才までは男女の差なく順次増加するが、12 才より著明に増加し、男子では 14 才以上になると大巾に増加するに反し、女子では横這いの状態を示し、大体 14 才頃より成人の値に近づいている。術後の肺機能を検討するにあたり、便宜上 14~15 才男子を第 I 群、14~15 才女子を第 II 群、11~13 才女子を第 III 群と分類し、各群毎に対照を設けて比較した。肺活量は術後 6 カ月より 9 カ月で術前値以上に回復し、1 側の上葉、またはこれ以内の切除量では、術後 1 年以上を経過すると、健常児の各年齢層における標準値にくらべて遜色がみられぬ程度にまで回復し、切除による悪影響はほとんど認められない。各換気量においても、対照とくらべても有意の差は認められず、また換気予備率、運動指数、換気指数等も第 I 群、第 II 群においては、正常範囲にあり、第 III 群では運動指数において運動負荷量が成人と同じ規格であるため、若干劣るが、対照とは有意の差は認められない。換気指数の面より検討すれば、第 I 群では強労作可能、第 II 群では中労作可能、第 III 群では軽労作可能であると考えられ、男女別および、年齢別の体力差が各群別に判明する。以上でわかるように、小児肺結核患者では、肺機能の面からみても、肺切除術による悪影響は少なく、手術成績もまた、成人の場合にくらべて遥かに優れており、肺切除術を行うことにより、治療期間を著しく短縮しえ、学業も事実上長期にわたって中断されずにすんでいる。手術手技や麻酔法が進歩発達した現在では小児の場合にも成人の場合と同様に手術を安全に行うことができるので、小児肺結核患者においては、適応があれば機を逸せず肺切除術を考慮すべきものとする。

#### 〔278~280 への追加・質問〕

追加 I 上島三郎(国療神奈川)

1) 小児の外科手術については、小児科医として感謝すべき例が多い。小児の将来の社会条件を考慮して手術の可否を決することが必要であると思う。2) 50 例以上の小児思春期肺結核の外科的療法を行い、当初の化学療法僅少例に再悪化の 3 例をみた。また 3 年後に 1 例の膿胸をみた。成形は少なくとも 15 才、身長 150 cm、肺

活量 1,500 cc 以上を考え、これ以下には行っていない。

追加 II 岡田慶夫(京大結核外科)

小児肺結核に対する外科的療法の主なる対象となるのは 2 次肺結核症である。小児 2 次肺結核に対しては臨床統計的観点から、1 年ないし 1 年半の化学療法をもって一応見返り点とし、著効のないものに対しては切除療法を考慮すべきだと考えている。

追加 III 松島正視(群大小児)

13 才および 15 才で胸成術を行って、5 年および 6 年経過した 2 例があるが、変形は著しくない。小児では化学療法の効果が成人より、より期待できるから、手術の適応はできるだけ狭くかつてほしい。

質問 I 赤倉一郎(慶大外科)

肺門部リンパ節の状態は成人の場合と相違があつたか。私の経験した小児の切除症例は空洞か、濃縮空洞のあるものが多かつたが、肺門部リンパ節の腫大が著明であつた。なかには Frozen Hilus と呼ぶべきものもあつた。青壮年患者の気管支鏡検査でリンパ節の穿孔が相当高率に証明されることを教室の道軌が既に報告しているが、管内性結核進展がこの点からも再認識されつつあるから、小児の肺切除のさいに肺門部リンパ節の病変状態に注意し、適切な処置を考慮することも必要であると思う。

〔回答〕 I 唐沢和夫

例数も少ないためもあると思うが、1 例に肺門部淋巴腺の処置のやりにくかつた例があつた。

II 林繁太郎

われわれも前々から肺門淋巴腺に対し興味をもつていた。手術に対して邪魔になることはなかつた。演説中にも述べたごとく、拇指頭大淋巴腺を摘出した。その変化をしらべるために行つたのである。

III 山田博一

肺門淋巴腺の態度は切除するに困難を感じるほどのものはなかつた。適応はレ線像や排菌が化学療法を行うも依然好転しないものは当然切除の対象になる。1 年半以上化学療法を行つたものは再発、増悪は少ない。われわれは 1 年半を化学療法の見返り点として外科療法を考えたい。