

## 第 43 回 総 会 一 般 演 題 (II)

## General Presentation of the Reports at the 43rd Annual Meeting (II)

## 免疫血清学・アレルギー

## 免疫血清学・アレルギー—I

## 24. One puncture 法によるツベルクリン・アレルギー—持続の検討 °高原義・酒井美智子・福田安平(国鉄東京保健管理所) 橋本達一郎(国立予研)

2,000 倍 OT にて発赤 0~9 mm を示すものに経皮接種用 (80 mg/ml) BCG 生菌または死菌による、種痘針を用いた One-puncture 法を行ない、ツ・アレルギーの持続状態を知ると共に、BCG 接種による局所変化の軽減を目的とした。対象には昭和 41 年度および 42 年度の東京近郊の中学 3 年生でツ反応(一)(±)を示すもの 516 名を選び、前者には生菌液、後者には死菌液による One-puncture を施行した。One-puncture には種痘針を用い、7 日目に判定した。One-puncture 法の結果、昭和 41, 42 年度の両群とも、3/4 に Koch (+) を認め、Koch (-)(±) を示したのは、One-puncture 施行者の 1/4 であつた。これらに対しては更に一般に用いられている経皮 BCG 接種用の 9 本管針で 1 回接種を行なつた。これについての 7 日目の Koch 現象を観察して次の成績を得た。すなわち昭和 41 年度群では 2 例が、9 本管針の針あとが全くなく、残りは 6 コ以上の針あとを示した。つまりこの 2 例のみが真の陰性と考えられ、これは One-puncture 施行全例 (196 名) の 1% にすぎなかつた。また昭和 42 年度群では 6 例が 9 本管針の針あとが全くなく、3~5 コの針あとを示したものが 6 例で、残りは 6 コ以上の針あとを示した。この 12 例を一応ツ・アレルギー陰性と考へても、One-puncture 施行全例 (347 名) のせいぜい 4% にすぎなかつた。以上の 2 群の成績および、昭和 40 年度に One-puncture 法を施行せずに直接 9 本管針を行なつた成績から、次のように結論したい。① 2,000 倍 OT で、(-)(±) であるものに One-puncture 法および 9 本管針を併用して、96~99% にツ・アレルギーの持続を認めた。この対象は 9 年間は BCG 接種をしていないことを我々は確認しているので、BCG アレルギーは少なくとも 9 年は持続するものと考えられる。もしもこの BCG アレルギーが免疫と平行するものであるとするならば、今後 BCG の頻回接種には再考の余地がある。② One-puncture を施行せず、

直接 9 本管針を行なつた昭和 40 年度群の経皮接種の局所変化に比べると、昭和 41, 42 年度群は、遙かに局所変化の軽減が認められた。ところで One-puncture 法では、2,000 倍 OT でもれた、かなり強いツ・アレルギー保持者を 9 本管針施行以前に対象から除外できるので、この意味からも One-puncture 法は局所変化の軽減に役立つものといえよう。

〔質問〕 高世幸弘(東北大抗研)

演者の言われる one-puncture 法というのは BCG test の一方法と思う。ツベルクリンで明らかにできないツ・アレルギーを BCG test でみようという試みは、以前我々も行なつたが、その際困つたのは、陽性とする基準をどこにとるかということであつた。演者は何日目かの発赤 3 mm 以上ととられ、他の変化は見られなかつたか。

〔回答〕 高原義

判定はサインタストの考え方で行なつた。発赤径の計測のほか、硬結、膿瘍などの程度が、判定に当り考慮された。また 3 mm 以下を一応陰性としたのは、この程度陰性の範囲を拡げておけば安全であろうとの考えからで、研究を重ねるにつれ、2 mm にすべきか、0 にすべきかいずれ決定したいと思う。

〔追加〕 大八木重郎(石神井保健所)

昭和 39 年第 21 回日本公衆衛生学会に小学校新入児童について BCG 接種を生後 2 年以内に 1 回だけ接種された組では 2,000 倍ツ陽性率 71.0% で、そのとき陰性、疑陽性のものに BCG 接種し、7 日目の Koch 現象陽性のものを加えると 92.5% が結核アレルギーの存続していることを示し、最近 2 年以内に BCG 接種を行なつた群ではツ陽性率は 80.9%、同じく Koch 陽性を加えると 98.4% であつた。

〔質問〕 横井正照(奈良医大第二内科)

① BCG One puncture, または 9 針法の場合の局所変化の種類を聞きたい。② 接種局所の変化が生菌より死菌の方が強かつたことについてどのように考えられるか。③ puncture 時の局所変化を Koch 現象としてのみ理解してよいかどうか。

〔回答〕 高原義

2,000 倍 OT でひつかからないような弱い自然感染もあ

るかもしれないが、現段階では一応自然陽性なら 2,000 倍 OT にひつかかるだろうと考えている。しかしこの問題は PPD の導入などにより、今後自然感染状況の解明と共に解決されるものと思う。

〔回答〕 橋本達一郎

80 mg/ml の生菌菌液をそのまま高圧滅菌して、死菌菌液としたため、ツベルクリン活性物質がかなり強く液中に移行したため、かえつて死菌菌液による one puncture 法の Koch 現象が強くと解釈している。

〔質問〕 宝来善次 (座長)

Koch (一) (±) (+) ということについて説明を願いたい。

〔回答〕 橋本達一郎

非特異反応を除外して遅延型アレルギーの一型としての Koch 現象を判定するためには接種後 7 日が適切と考えている。初接種の場合 (新生児, 乳児), 生菌経皮接種後 7 日では全くアレルギー反応を認めていない。

25. モルモット珪肺結核症に対する BCG 経皮 6 針法と皮内法との予防効果の比較 宝来善次・横井正照・松村謙一・米田泰章・上田義夫・仲谷宗夫・清水賢一 (奈良医大第二内科)

〔研究目的〕 モルモットの実験的珪肺結核症に対する BCG 経皮 6 針法と皮内法との予防効果を比較検討する。  
〔研究方法〕 ツ反応陰性のモルモットを用い、BCG 接種経皮法 (80 mg/dl 懸濁液をスターニードル 6 本針にて接種), および皮内法 (0.05 mg を皮内に注射) 施行 4 週後に結核菌  $H_{37}Rv$  株約  $10^6$  生菌単位を股静脈内に感染させ、同時に 60 mg/dl 遊離珪酸浮遊液 0.5 ml を経気管ピニールチューブ法により肺内に注入した。観察期間は感染 3, 6, 9 週後に屠殺剖検し、肺、肺門リンパ節、肝、脾、腎の結核菌培養および病理組織像を検討した。実験群および動物数は対照群、BCG 経皮接種群および皮内接種群のそれぞれに対して単独結核、珪肺結核に分け合計 6 群について、観察期間 3, 6, 9 週各 7~10 匹ずつ計 149 匹のモルモットを用いた。〔研究成績〕 ① 肺の肉眼的所見: 単独結核群ではすべて乾酪化、空洞化はなかつた。結核結節は対照群のほとんど全例にみられ、3 週では癒合が著明だつた。これに対し経皮群および皮内群は軽度だつた。各群共 6, 9 週になるにつれ病変は軽度になつていく。次に珪肺結核群ではやはり対照群が BCG 接種群に比して、病変が強く、6, 9 週でほとんど空洞あるいは乾酪性病変を起こしていた。BCG 経皮群と皮内群とを比較すると、6, 9 週で経皮群の方がやや軽度であつた。また珪肺結核群は各群共 6, 9 週になるにつれ病変が強くなつていく。② 各群珪肺結核菌培養成績: ③ 3 週後では対照群は単独結核と珪肺結核とで大差なく  $10^6 \sim 10^7$  order で、BCG 接種群は単独群で  $10^2$  order; 珪肺結核群で  $10^1$  order 少なかつた。BCG 経皮

群と皮内群とでは大差なかつた。④ 6, 9 週後の BCG 経皮群と皮内群との結核菌培養成績の比較では大差がなかつたが、経皮群の方がやや予防効果のあるような成績たつた。対照群と BCG 接種群との差は 3 週後よりも大きかつた。⑤ 病理組織所見: ⑥ 単独結核群は 3, 6 週の対照群で著明な類上皮細胞と少数のリンパ球を混じた結核結節が広範囲にみられたのに対し BCG 接種群は浸潤細胞が主としてリンパ球で病変が軽度だつた。病変の程度は各群共 6 週の方が軽くなつていく。9 週後は各群共リンパ球を主とした細胞浸潤だつた。⑦ 珪肺結核群は 3 週後では各群に差がなく軽度の乾酪化、膠原線維の増生を示し、6, 9 週になるにつれ、この病変は高度となり、対照群の方が BCG 接種群より一層強かつた。〔結語〕 実験成績より、難治性、進展性の経過をとる塵肺結核も単独結核と同様に BCG 接種の予防効果を認め、BCG 経皮法は皮内法とほとんど差がなく、予防効果および進展阻止が認められた。

26. BCG 多刺接種法と器具の研究 °高世幸弘・萱場圭一・猪岡伸一・小林龍夫 (東北大抗研)

〔研究目的〕 BCG 皮内接種に代わる方法として数年来多刺法の研究を行なつてきたが、管針よりも簡便で、接種効果の確実な器具を作り BCG 接種の普及に役立てようとした。〔研究方法〕 2,000 倍旧ツベルクリン反応陰性および疑陽性の乳幼児、園児、児童の上膊外側に乾燥 BCG ワクチン 80 mg/ml の懸濁液を、1/4 針をつけた注射器で 2~3 滴、後にはプラスチック製スプイトで 1 滴たらし、塗り拡げ、Rosenthal の disc では 1 押し、管針 (16 本針, 9 本針) では 2 押しした。16×20 mm の金属板に 4 mm 間隔で 4 列 5 行に 20 本の針をそれぞれ 1 mm または 1.5 mm 突出させた 20 針平板と外径 2 cm の円板に 4.5 mm 間隔で二重同心円に同様に突出させた 18 本の針をうえた 18 針円板を用いて 1 押しした。接種後のツベルクリン反応と局所変化を検査した。〔研究成績〕 接種時およびその後の局所変化をみると、Rosenthal の disc は 36 刺であるが、大型 (21×27 mm) なため、小児の上腕に 36 刺を平等に行なうことは困難で、どちらかの隅に刺痕がつかないことが多かつた。一方刺の間隔に狭い所があるので、局所変化が融合して大きな癩痕になつた。ツ反陽転率は低かつた。16 本管針、針の間隔の狭かつた 9 本管針では刺痕を平等につけることは容易であつたが、局所変化が融合して大きくなるものが見られた。針の間隔を 4 mm 以上とした 9 本管針では融合はみられなかつたが、2 押しをきれいにするにはかなりの注意を要した。金属板に針をうえたものでは針の突出が 1 mm のものは平板も円板も、十分に刺痕を作ることが出来ず、1.5 mm 突出のものが良かつた。9 本管針 2 押しの初接種乳幼児の 3 カ月後のツ反は 93.5% で、1 年 3 カ月後は 68% で、4 カ月児の接種 1 カ月後は 81~83

%の陽性率であつた。学童8カ月の成績では20針平板法は9本管針2押しより2刺多いのに陽性率はやや低かつた。針の突出が1mmで不十分なためと思われた。1.5mm突出した平板での幼稚園児3カ月の陽性率は初接種75%、再接種93%、円板で2~8カ月の陽性率は初接種90%、再接種97.8%であつた。〔結論〕軽微ながら残る瘰癧を考へ、ワクチン量も考へると、2押しをするより、1押しですむ円板法が優れている。

〔追加〕清水寛（東京都渋谷保健所）

昨年4月から朽木式管針法によるBCG経皮接種を実施して1年になるので、そのフィールドにおける経験を追加したい。一昨年実験的に200余名の乳児に管針法経皮接種を行なつたときは、陽性率95%、他はすべて疑陽性という好結果を得たのであるが、実際に乳幼児学童らに対する諸機関での予防対策の実際として行なわれた場合、ツ反応陽転率は必ずしも所期の成績が得られていない。実際に接種しているところを視察すると、本法には3つの弱点があることを知つた（予知されてはいたが）。①2押しすること、接種準備が面倒なこと。②あらかじめワクチンを塗布した上膊が必ずしも接種時水平に保たれていないため、1カ月後の局所反応は中枢に近いほど弱いこと。③接種に非常に力が要るので、往々にして接種が弱押しになつてしまうこと。以上から接種の方法は今後なお研究を要し、特に宝来氏、高世氏のごとき、器具の改良の研究はぜひ必要であると思ふ。

〔追加・質問〕朽木五郎作（日本BCG研）

ワクチンの節約、手数の軽減のために18針のついた管針（楕円形）で実験を行なつているが、今のところ9針管針2押しと18針管針1押しの間には差は認められない。器具の針の接着面積が大きくなつた場合には、押し方が平等になる様に注意しなければならない。演者の器具は径2cmの中に20針を植えてあるが、針の間隔が狭くなつて接種局所反応に影響を及ぼさないか。

〔回答〕高世幸弘

4列5行と言つても間隔は3と4なので、4mm離しても16×18mmの平板の中におさまるし、また円板で針を4.5mm離しても直径18mmの円周上になるから、直径2cmの円板におさまる。円板で針の間隔を5mmにすると、円板の直径は22mmになる。

〔追加〕電動式経皮接種器具の試作 宝来善次（奈良医大第二内科）

昭和42年4月からBCG接種は経皮法に改正され9本管針2カ所圧法が行なわれている。演者はかねてからこの接種器具に改良の余地のある意見を持つていた。今回電動式経皮接種器具を試作した。6本針であるが管針18針に匹敵するBCG量を経皮接種しうようである。この器具は100V電源から45Vに落とすトランスをおき接種器をつなぐもので、接種針をワクチン液に浸し、消

毒した皮膚面に直角におきボタンを押すごとに接種される。モルモットの接種成績では10日後に接種部に硬結が認められ、4週後には14匹中12匹がツ反応陽性転化を示した。人体においてはこの器具は未使用であるが、スターニードル6本針により3カ月後ツ反応陽性転化を初接種群で80%、再接種群で90%を示しているのと同様な成績が得られるものと期待している。スライドに器具と接種10日後のモルモットの局所変化を示した。

27. 新生児および乳児に対するBCG経皮接種 °橋本達一郎・三浦馨・室橋豊徳（国立予研結核部）若林郁子・芳野隆・若林恒郎（日医大附属病小児）渡辺敏彦（川口市市民病小児）大八木重郎・高井キイ・福島キミ（東京都石神井保健所）

〔研究目的〕BCG経皮接種（管針法）の新生児および乳児（3カ月、4カ月児）における効果（ツ反応の陽転率およびその持続）と副作用を調べる。〔研究方法〕新生児に対してはあらかじめツ反応検査を行なうことなく、乳児はツ反応陰性または疑陽性のものに対して、管針法（9刺ずつ2回）によつて同様にBCG経皮接種を行なつた。接種後新生児では3、6、12カ月にツ反応検査を行ない、BCG接種局所変化、リンパ節障害、全身状態について追究した。乳児は接種後3、12カ月目にツ反応検査を行なつた群、生菌数の異なる経皮用ワクチンを接種後、1カ月目にツ反応検査を行なつた群に分けて、陽転率、接種局所変化を調べた。〔研究成績〕新生児は生後日数、体重の別なく比較的強いツ反応でもつて高い陽転率を示した（3カ月目78.9%、6カ月目82.1%）、接種局所は6カ月後まで毎月その消長を観察したが、膿・潰瘍を示したものは1例もなく軽度で経過し、大部分うすいはんこんでもつて治癒した後、4カ月以後ははんこんがかすかになり消失へ向かう傾向が観察された。所属リンパ節障害については0.5%（217例中1名）に一過性の大豆大腫脹を認めたほかは何等の障害もみられなかつたうえ、全く全身障害を認めなかつた。乳児接種では接種後1年目においても高いツ反応陽性率の持続が認められ、皮内注射群に比べると接種局所変化は初期においても、はんこん治癒後においても著しく軽度に推移することが認められた。更に生菌数の異なる3種の経皮用ワクチンを用いた結果、1カ月後の陽転率に著しい差なく、ワクチン生菌数の動揺には比較的安定な接種法であることが示された。〔結論〕BCG経皮接種法（管針法）は新生児に対し十分高いツ反応陽性率を与えることができる一方、接種局所、リンパ節、全身に対する副作用は極めて軽度であることが示され、新生児に対するBCG接種が管針法によつて安全、有効に行なうことが示された。また3カ月、4カ月児もこの経皮接種法によつて高い陽性率の持続を伴つて有効に、より軽度の接種局所変化を示して安全にBCG接種が行なうことを示した。

28. BCG 経皮接種法における早期の接種局所反応の観察方法とその意義について 大八木重郎 (東京都石神井保健所)

〔研究目的〕従来の皮内接種法の場合は、局所変化の尺度として、ツ反応同様、発赤ないし硬結径を用い、たとえば接種後5~7日目において硬結を伴う発赤10mm以上をコッホ陽性とすることができた。現在の9本管針を用いる経皮接種法においては、その局所変化のうち明らかに見うる硬結腫脹以上の変化を示す刺点数(以下有変化刺点数)を用いる方法を検討し、経皮接種法におけるコッホ陽性の判定基準を求め、また集団としての接種成績を早期に知る手段として、ツ反応陽転率を用いるよりも、接種後1カ月ないし6週における局所変化、すなわち有変化刺点数の観察だけという簡便な方法によつて、その時点の免疫発生の状況をよりの確に示し、更に集団としての接種効果の長期予測にまで役立つかについて検討する。〔研究方法〕昭和39年4月~10月に亘り、BCGK 9Gを用い、管針の押し方や弱押し法、一部中強押し法で、乳幼児ならびに小中学生の各年齢層にBCG 経皮接種を行ない、接種後1週目、1カ月目の早期局所変化における有変化刺点数を観察した。更に昭和41年4月、BCGK 1005Gを用い、管針の押し方最強押し法で、生後4カ月の初接種乳児に行なつた集団を加え、接種後1カ月における局所有変化刺点数を、各年齢層別、初接種、再接種別、管針の押し方強弱別およびBCGロット別の各集団毎に、その度数分布表から有変化刺点数の総和を求め、その集団の人員 $n \times 18$ の総刺点数に対する比をもつて、仮に局所有変化率と呼称し、この各集団毎の率と、その集団の1年後のツ反応陽転率との関係を見た。〔研究成績〕①接種後5~7日目の有変化刺点数の度数分布におけるモードは、初接種では0コ、再接種では18コであり、再接種の下限は5コであり、有変化刺点数5コ以上を認めるとき、コッホ陽性とするのが適当である。②接種後1カ月における局所有変化率は、初接種、再接種の別により、ことに管針の押し方の強弱が鋭敏に影響し、またBCG力価の良否によつても差を生ずる。③各種集団別に求めた1カ月局所有変化率と、それぞれの1年後のツ反応陽転率を、相関図上にプロットすると、ほぼその対角線に接近して並び、この両率の値がほぼ等しいことを認めた。〔結論〕①現在行なわれている9本管針2カ所押しによる経皮接種法における接種局所変化の程度を示す尺度として、明らかに見うる硬結腫脹以上の変化を示す有変化刺点数を用いるのが最も簡便で、比較的正確である。②コッホ陽性の下限値は有変化刺点数5コであつた。③ある接種集団の1カ月後の局所有変化率を求めることによつて、その集団の1年後のツ反応陽転率を予測することができる。

〔質問〕宝来善次(奈良医大)

18針を穿刺して半分以下しか局所反応を起こしていないものは、BCG接種は有効に行なわれていないと思うがどうか。

〔回答・追加〕大八木重郎

1カ月後の局所変化の意義は初接種の場合、体内に免疫発生の発現を示すことであり、接種部位に生存するBCGによる二次的コッホ現象に基づくものである。Koch現象の陽性を判定するためには5~7日目に見ることがよい理由は、私が昭和21年に某小学校で結核既感染、未感染混合集団に限つてBCGを接種し、うち63名は既感染児であり173名は未感染児であり、その局所変化を接種後3日より76日まで逐日的観察を行なつた結果、未感染児でも接種後3~4日頃までは非特異的反應のために、既感染児のKoch陽性との区別がしにくいこと、しかし5~7日目においてこの非特異反應は消失し、既感染児のKoch現象はより著明になり、7日目ですでに膿疱あるいは潰瘍形成が見られて、Koch陽性、陰性の区別が判然となつたことを経験し昭和23年公衆衛生学雑誌上に報告してある。

29. 凍結乾燥および37°C保存に対するBCG菌株の抵抗性について 橋本達一郎(国立予研結核部)

Bunch-Christensen, K. (デンマーク国立血清研BCG部)

〔研究目的〕凍結乾燥および高温保存に対する抵抗性についてのBCG菌株間の差異を比較し、乾燥BCGワクチン製造用菌株としての適切性を検討する。〔研究方法〕各国の代表的BCG菌株8株(日本、デンマーク、フランス、ソ連、イギリス、チェコスロバキア、スイスの2株)を選び、各培養日数の培養を用いて、コペンハーゲン国立血清研究所において同所の標準テクニックで同一条件のもとに液体ワクチンを作り、凍結乾燥した。更に乾燥後37°C、4週間保存し、乾燥、保存の前後のワクチンについて培養生菌数、酸素消費能(ワールブルグ検圧計による)、Germination能力を測定して各菌株の比較を行なつた。なおワクチンのadjuvantにはグルタミン酸ソーダを用い、乾燥後アンプルは真空熔封して保存した。〔研究結果〕比較したBCG菌株の中で、日本株No. 172およびこれから解離されたスイスのCiba-R株が、他の菌株に比して、乾燥、保存後に高い生菌数、酸素消費能およびGermination能力をもち、乾燥、温度に対する抵抗性が強いことが見出された。この傾向は7~11日培養のいずれにおいても認められ、凍結乾燥し37°Cに4週間保存した他の菌株の生菌数、酸素消費能、Germination能力は顕著に低下していた。〔結論〕凍結乾燥および37°C保存に対し日本株No. 172は他国のBCG菌株に比し強い抵抗性を示す変異株であることが、培養、酸素消費、分裂能の面で認められ、高温保存に耐える乾燥BCGを作る菌株として最も適切であることが結論される。

## 免疫血清学・アレルギー—II

30. 結核症での赤沈促進が抗原抗体反応と関係深いことを示す実験 長尾二郎・室本仁(北野病研究室)

永井彰(国療紫香楽園) 友田恒典(阪医大臨床病理)  
 [研究目的] 赤沈促進は実験動物ではみられないためもあり、その本態はまだ明らかにされていない。我々は赤沈と同一機作で動物実験が可能な反応(後述)を案出し実験を進めたところ、赤沈は生体内での抗原抗体反応の結果として促進することが推定されてきた。本実験においては臨床結核症の赤沈促進も同様でないかを検した。  
 [研究方法] 肺結核患者で赤沈を行なうに際して普通の倍量採血した。2 ml で赤沈を行ない、残りの 2 ml に結核菌体蛋白液(0.5 g/dl)を注射針で 1 滴添加混合して赤沈を行ない、その影響を検した。この蛋白液は破碎した人型結核菌体から分離したもので、強い血清反応を呈するものである。  
 [研究結果] 蛋白液の添加は健康人および非活動性肺結核患者の赤沈値には全く影響がなかつたが、約 100 名の活動性患者では急性期の少数例を除きすべて赤沈値の増加がみられた。赤沈値が 20 mm の血液に蛋白を添加すると、それは 40 mm になるような促進効果が著明な例は半数近くみられた。関節ロイマ等非結核性疾患では結核菌蛋白の添加は赤沈値の減少を来たすことが多いことが知られた。  
 [結論] 活動性肺結核患者のクエン酸ソーダ添加血液に結核菌体蛋白の微量を添加するとその赤沈が著しく促進した。この作用は特異性が強かつた。我々は家兎またはモルモットのクエン酸ソーダ加血漿から人赤血球に対する凝集素を吸収し去り、それに等量の人赤血球を混じて赤沈と同じ方法で血球の沈降速度を検するとそれは動物で人間の赤沈と同じ機作の反応を行なうことになることを立証した。卵白等で家兎を強く免疫するとこの赤沈(血球置換赤沈)は促進する。またその血漿に卵白を微量に添加すると更に促進する等、赤沈が抗原抗体反応の一表現なることを示す事実を報告してきた。本実験の結果も肺結核症での赤沈の促進は菌の蛋白とそれに対する抗体との反応の産物(抗原抗体複合物)が人赤血球の表面荷電を低下せしめるためによるところが大なることを示すものである。

[追加] 木村良知(大阪府立羽曳野病)  
 血沈促進の一因子として結核患者の血球がツ様物質によつて感作されているため、この感作血球と血中抗体との間における抗原抗体反応による凝集が関与することを経験したので追加する。

31. 結核特異抗体と免疫グロブリンについて 友田恒典(阪医大臨床病理) 大井豊(大阪阿武山赤十字病)  
 高井晶子・長尾二郎(北野病研究室)

[研究目的] 結核症では血清  $\gamma$  グロブリンの増量がしばしばみられ、それは抗体の増量によると推測されてい

る。しかし結核症では血中抗体の種類も多いので、個々の抗体について検討すべき問題である。我々は結核症血中では菌の蛋白に対する抗体が他の抗体より高濃度であることを立証している。この蛋白に対する沈降抗体と補体結合抗体と免疫グロブリン  $\gamma G$ ,  $\gamma A$ ,  $\gamma M$  の関係を検するを目的とした。  
 [研究方法] 破碎した人型結核菌体から抽出分離したいわゆる native な蛋白を抗原として、肺結核患者血清について沈降抗体と補体結合抗体の力価を判定した。前者は沈降反応をコロジオン粒子で増感する我々のコロジオン粒子法によつた。羊血球を用うる Boyden 法がやや優秀であるが、極めて簡便なのでこの術式をとつたのである。補体結合抗体は緒方法によつた。一方同一血清について Immunoplate により免疫グロブリンを定量し、抗体力価と比較した。  
 [研究結果] 蛋白沈降抗体は重症患者では低く、改善中のもので高力価であつたが、補体結合抗体は逆の傾向がみられた。沈降抗体の力価が高い血清では  $\gamma G$  も  $\gamma A$  も増加しており、沈降抗体が低く、補体結合抗体が高濃度な血清では  $\gamma G$  および  $\gamma M$  が共に高いものが数多くみられた。  
 [結論] 以上の成績から蛋白に対する抗体の免疫グロブリンとしての性質がかなり明らかにされた。沈降抗体は  $\gamma G$ ,  $\gamma A$  として存し、補体結合抗体は  $\gamma G$  と  $\gamma M$  に分布すると推定された。また蛋白抗体測定および免疫グロブリン分画測定の臨床意義についても知見を得た。

[質問] 山田淑几(慶大五味内科)

① 免疫グロブリンの定量と結核患者発病時期との検討は行なわれたか。② 菌体蛋白の製法はどのように行なわれたか。

[回答] 高井晶子

① 臨床経過と免疫グロブリンの関係については検討中です。② 結核菌は我々の工夫して装置で機械的につぶした。

32. ツベルクリン過敏性に関する研究(第1報) 抗リンパ球, 抗マクロファージ血清のツ反応に及ぼす影響  
 梶浦晟・堀口哲雄・沢井三千男・井上隆智・大岡安太郎・前田泰生・浜田朝夫・塩田憲三(阪市大第一内科)  
 抗正常モルモットリンパ球血清および抗正常モルモットマクロファージ血清が、結核死菌感作モルモットのツ皮内反応に対する抑制効果と、末梢血中リンパ球の変動を検索した。抗リンパ球血清をモルモットの静脈内あるいは腹腔内へ注射し、24 時間後に行なつたツ皮内反応は、発赤硬結共に著明な縮小を認めた。しかしツ注射 24 時間後に抗リンパ球血清の注射を行なつても、そのツ反応にはほとんど影響を及ぼさなかつた。一方抗マクロファージ血清静注 24 時間後に行なつたツ反応は、発赤硬結共に著明に縮小したが、ツ注射 24 時間後に抗マクロファージ血清を注射すればそのツ反応は、急速に痲皮化し、抗リンパ球血清におけると肉眼的に異質の反応

を示した。末梢血中リンパ球は、抗モルモットリンパ球兔血清、抗モルモットマクロファージ血清をモルモットの静脈内あるいは腹腔内注射すれば、その末梢リンパ球は、注射3時間後に著明な減少を示し、48時間後にはほとんど旧に復している。

〔質問・追加〕 橋本達一郎（国立予研）

抗血清作製に用いた抗原はリンパ球と他細胞の mixture であるので、直接リンパ球浮遊液に対する抗血清の作用を *in vitro* でみられたか。リンパ球純度の高い胸管リンパ球を材料として作製した家兎抗血清は *in vitro* でリンパ球数にほとんど変化を与えず、かつ脾細胞によるツ・アレルギーの passive transfer にはほとんど影響を与えなかつたことを追加する。

〔回答〕 前田泰生

リンパ球と抗リンパ球抗体との特異性はスライド *auditerlony* で示す通りの反応で種々の抗原抗体反応が行なっているものと考えられるので特異性については目下検討中である。

〔回答〕 塩田憲三

我々の用いたリンパ球、あるいは大単核球浮遊液には一部分他種細胞を含んでいるので、そのそれぞれに対する抗血清中には共通部分があることは当然考えられる。今後抗原の純化を進めて、改めて報告する。

〔追加〕 前田泰生

抗リンパ球血清と抗マクロファージ血清はツ反応に対して肉眼的に異なつた反応を示しながらツ反応に抑制作用を示しているの、異なつた抗体も有して伺われる。抗血清作成にも問題点があるので今後更に検討していく予定である。

33. 6-メルカプトプリンのマウス結核症に及ぼす影響（続報）<sup>○</sup>丸谷龍司（国療小樽）有馬純・山本健一・奥山春枝（北大結研）

〔研究目的〕 前回の実験において、6MP がマウス結核症を悪化させる傾向のあることをみた。引き続いて今回は6MP と、抗菌作用の明らかな INH との種々の組み合わせが、どのような影響を与えるかについて実験を進めた。〔研究方法〕 牛型結核菌 Ravenel 株、0.05 mg をマウス尾静脈内に感染させた。6MP は 76 mg/kg を2週間、連日皮下注射、INH は 10 mg/kg を、時期を変えて各2週間、連日経口投与した。各群について体重を測定、毎週2匹ずつを剖検して肺病変を肉眼的に観察し、肺および脾の重量測定、組織の定量培養、ならびに組織学的検索を行なつた。〔研究成績〕 肺の肉眼病変は INH によつて著明に軽減され、また6MP には結節形成を抑制する傾向があつたが、感染5週以後には病変の増悪がみられた。6MP、INH ともに肺重量の増加を抑制する傾向を示した。しかし両者の併用がこの傾向をより大にするとは限らなかつた。一方6MP、INH ともに脾重量の増加をも抑制したが、感染3週後までは両者の併用によつてより強化される傾向がみられた。しかし3ないし4週後に最高となつた重量は6MP 群では、対照群に比較して減少傾向が緩徐であつた。臓器内生菌数は感染3ないし5週以後において、6MP 群の菌数が対照群よりも大であつた。この傾向は肺よりも、脾により強く現われた。また6MP の作用は、INH 投与によつて軽減されたが、これは肺においてより明らかであつた。組織学的には肺では類上皮細胞の出現抑制と、それに伴う結節形成の阻止がみられ、脾には濾胞の著明な萎縮と赤髄機能の低下、幼若細胞の出現もみられた。〔結論〕 マウス結核症において、6MP がかなり抵抗性の減弱をもたらすことを、細菌学的、また組織学的に認めた。この6MP の作用は INH 投与によつて軽減されるが、両者の作用機構は別個のものと思われる。

## 病 態 生 理

### 病 態 生 理—I

34. マウス実験的結核症における代謝病変に関する研究 (IV) 免疫動物細胞の呼吸酵素系に対する菌体毒性物質の作用 加藤彦彦（国療刀根山病）

〔研究目的〕 免疫処置によつて結核菌体毒性物質の細胞呼吸酵素系に対する作用を阻止しうるか否かを明らかにすること、および毒性物質の一次毒作用による代謝障害とアレルギー反応を介する代謝の変化の差異を追求すること。〔研究方法〕 動物：Random-bred stock ddO（大阪大学実験動物センター）の雄性マウスを用いた。免疫：BCG 生菌（ $10^6 \sim 10^7$  V. U.）の静脈内注射によつ

た。毒性物質：Noll & Bloch の方法により人型結核菌 H<sub>37</sub>Rv の生菌体から抽出、精製した cord factor (trehalose-6,6'-dimycolate) を Bayol F<sup>®</sup> に溶解し、滅菌後マウスの腹腔内に注射した。呼吸酵素系活性の測定：コハク酸酸化酵素、コハク酸、チトクローム c 還元酵素、コハク酸および  $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の酸化に共役したリン酸化反応およびカタラーゼ活性をマウス肝ホモジネートを酵素として測定した。〔研究成績〕 BCG 生菌の静脈内注射によつてマウス肝コハク酸酸化酵素系の活性はチトクローム c 還元段階で低下するが、6~8 週後に正常値に復帰する。この時期にマウスの腹腔内に cord factor を注射すると、肝コハク酸酸化酵素、コハク酸・

チトクロームc還元酵素, コハク酸と $\beta$ -ヒドロキシ酪酸の酸化に共役したリン酸化反応の活性はいずれも著明に低下し, 免疫群と非免疫群の間に差を認めない。しかしながら肝カタラーゼ活性は cord factor によつて低下しない。免疫マウスに PPD を注射すると一定期間に亘つて肝カタラーゼ活性の著明な低下が起こる。しかしながら呼吸酵素系はこの処置によつて全く影響を受けない。〔結論〕以上の成績から肝細胞内呼吸酵素系は結核菌体内毒性物質 cord factor によつて *in vivo* で阻害されるが, 組織のアレルギー反応はミトコンドリア上の電子伝達系には影響を与えずカタラーゼ活性だけを抑制すると考えられる。また免疫動物細胞の結核菌体毒性物質に対する抵抗性の増加は認められない。

### 35. 抗結核剤による脂肪肝の発現機序に関する実験的研究. NADPH<sub>2</sub> 産生酵素に対する Ethionamide の影響 和知勤・井上豊治・内能美義仁・伊藤三千穂・岸田敏子(国療近畿中央病員塚分院)

〔研究目的〕抗結核剤の中で Pyrazinamide (PZA) および Ethionamide (TH) による肝機能障害の発現率は高く, 特に TH については実験的に脂肪肝を起こしうることがラットで観察されている。一方脂肪肝発現の原因についてはアルコール性脂肪肝, 食餌性脂肪肝あるいは各種薬剤による中毒性脂肪肝等各種の脂肪肝に関して多くの業績がある。我々は TH による脂肪肝の発現機序を解明する一つの試みとして肝における脂肪酸合成に対する TH の影響を検討する目的で, 脂肪酸合成の際の主な水素供与体と考えられている NADPH<sub>2</sub> 産生酵素の活性変動を TH 投与ラット肝について調べた。〔研究方法〕実験動物には 100~150 g の雄ラット(ドンリュウ)を用いた。TH (60~200 mg/kg) を連日経口投与し, 投与開始後1週間経目的に殺して肝上清画分のグルコース-6-リン酸脱水素酵素(G-6-PDH), リンゴ酸酵素(ME)およびイソクエン酸脱水素酵素(ICDH)の活性を  $40D_{340m\mu}$  で測定した。そのほか絶食一再給食, 低蛋白質(高糖質)食, PZA (60~200 mg/kg), CCl<sub>4</sub> (0.1 ml/kg) およびアルコール(5 g/kg)投与の各群についても同様の実験を行なった。また TH 投与ラット肝についてはマイクロゾームの P-450 の定量も同時に行なったほか組織学的な検討もあわせて行なった。〔結果〕TH, CCl<sub>4</sub> およびアルコール投与の各群には脂肪の蓄積が顕著であつた。NADPH<sub>2</sub> 産生酵素については TH の投与期間中 ME, ICDH の活性の変動はみられず, G-6-PDH は投与開始後4日目には対照群の2~3倍の活性上昇を示した。絶食一再給食群では絶食期間中ほとんど変動を示さないが, 再給食で G-6-PDH が2~3倍の活性上昇を示した。低蛋白質(高糖質)食群では G-6-PDH または ME の活性上昇がみられた。CCl<sub>4</sub> 投与群でも G-6-PDH の活性上昇がみられたが, PZA およびアルコール投与群ではいずれ

の酵素活性にも変動はみられなかつた。肝マイクロゾームの P-450 は TH の投与によつてわずかに減少の傾向を示したほか著しい変化は認められなかつた。〔結論〕絶食一再給食, 低蛋白質(高糖質)食および CCl<sub>4</sub> 投与の各群ではいずれも脂肪の合成促進ないしは脂肪肝と G-6-PDH の活性上昇が並行していることから, TH による脂肪肝発現の一因が脂肪酸合成の促進にあることが推測される。これに対してアルコールの大量投与による脂肪肝は肝における脂肪酸の合成促進によるものではなく, 他の原因によるものと思われる。

### 36. 抗結核剤の血清蛋白結合とアセチル化に関する研究 五味二郎・青柳昭雄・栗田棟夫・小穴正治・満野嘉造・河合健・山田淑几・山田幸寛・竹下隆裕(慶大内科) 吉沢繁男(足利日赤) 松島良雄(稲城町立病) 南波明光(川崎市立井田病)

〔研究目的〕INH の生体内代謝は個人差が激しく, これはアセチル化能の相違によるものと推定されている。また我々は PAS の血清蛋白との結合率にも個人差の存する事を認めている。したがつて我々は INH の血中濃度ならびに PAS の血中濃度, 血清蛋白との結合率, アセチル化率を測定し, ①血清蛋白との結合率が血中濃度に影響を与える因子となりうるや否や, ②PAS の場合も INH と同様アセチル化率が, 血中濃度に関与するや否や, ③血清蛋白との結合率とアセチル化率の間にはいかなる関係が存するかにつき検討を行なった。〔研究方法〕対象患者は慶応病院ならびに関連病院に入院中の肺結核患者 119 名である。INH の血中濃度は早朝空腹時に INH 4 mg/kg 内服せしめ, 6 時間後に採血, 小川氏直立拡散法により測定した。PAS の血清蛋白との結合率は, 朝食後, PAS cal 3.3 g 内服せしめ, 2 時間後に採血, pH 7.4 のリン酸 Buffer にて2倍に希釈, セロファンバッグにより, 4°C 72 時間平衡透析を行ない測定した。PAS の血中濃度およびアセチル化率は, 上記血清の一部を2分し, 一部はそのまま Bratton-Marshall 変法により遊離血中濃度を測定, 他の一部は 0.4 N 塩酸性下に, 70°C 30 分加熱後総 PAS 濃度を Bratton-Marshall 法により測定, 両者の差よりアセチル化率を算出した。〔研究結果〕PAS の血清蛋白との結合率と, PAS および INH の血中濃度との間には, 相関が認められなかつた。しかるに PAS の血清蛋白との結合率よりいわゆる遊離 PAS 濃度を算出すると, これと INH の血中濃度との間には,  $P < 0.01$  で  $r = 0.48$  の正の相関が成立した。また PAS の血中濃度とアセチル化率の間には  $P < 0.001$  で  $r = -0.69$  の負の相関が成立した。このアセチル化率と, 血清蛋白との結合率の間には,  $P < 0.01$  で  $r = -0.42$  の負の相関が成立する事が認められた。〔結論〕①血清蛋白との結合率より算出した血中非結合 PAS 濃度と, INH の血中濃度との間には正

の相関が成立する。したがって薬剤の血清蛋白との結合率は血中濃度に対し重要な因子となると推定される。② PAS においても INH と同様、アセチル化が血中濃度に関与する。③ PAS の血清蛋白との結合率とアセチル化率の間には負の相関関係が成立する。

〔質問〕 伊藤文雄 (座長)

PAS のアセチル化率と蛋白との結合率の算定方法についてお尋ねしたい。アセチル化率を結合型を除いたものの中の % で出せば大体一定するのではないか。

〔回答〕 山田幸寛

PAS の血中濃度測定時に除蛋白する際蛋白と結合している PAS は遊離する。したがって結合率とアセチル化率とは関係なく測定した。

〔回答〕 青柳昭雄

PAS の血中濃度測定に際して、除蛋白の際に結合 PAS は切れるから問題はないと思う。

## 病 態 生 理—II

### 37. 閉塞性肺疾患に対する isoprophenamine の効果

梅田博道・鈴木清・斉藤隆・谷口興一・高江四郎・谷合哲 (東医歯大大淵内科)

〔研究目的〕閉塞性肺疾患の治療に気管支拡張剤は重要である。従来、気管支拡張剤はイソプロテレンールが用いられているが、主として吸入用であり、内服薬としては的確なものが少なかった。新気管支拡張剤 isoprophenamine は、薬理実験で経口投与により優れた気管支拡張作用があり、従来使われてきた metaproterenol と比べて 2.5 倍の作用があるという。しかし交感神経系を介する薬剤は、しばしば心悸亢進、不眠などの副作用を生ずる。ここに isoprophenamine 内服による臨床効果と副作用の有無について検討したので報告する。〔研究方法〕まず塵肺症 30 例に 1 回 1 錠 (5 mg), 1 日 4 回, (isoprophenamine 1 日量 20 mg) を double blinded test で投与し、自覚症の改善、副作用の発現を追求すると共に客観的にスパイログラフィーで閉塞性障害の改善度を検討した。ついで塵肺症、慢性肺気腫など 50 例に 1 回 10 mg, 1 日 4 回 (isoprophenamine 1 日量 40 mg) を内服投与し検討した。方法は 50 例を 2 群に分け、A 群は isoprophenamine, placebo, isoprophenamine と交互に、B 群は placebo, isoprophenamine, placebo と交互に 1 週ごと 4 週間投与した。投与前および投与後 1 週ごとに、計 5 回に亘りスパイログラフィーを繰り返し、また自覚症、副作用を検討した。〔研究結果〕isoprophenamine 1 回 5 mg (1 日 20 mg) の投与では副作用は全くなかったが、効果は不十分である。1 回 10 mg (1 日 40 mg) の投与では、自覚症では息切れの改善を認め、一秒量、一秒率、FMF の改善も認めた。しかし、動悸、脈搏増加、ときふるえを訴えるものがあつた。新気管

支拡張剤 isoprophenamine は、投与量を適切に与えれば、内服で著明な効果があり、期待できる薬剤といえよう。

〔質問〕 滝島任 (座長)

① FEV<sub>1.0</sub> にして 0.1 l/sec 程度の改善度のようなのだが、この量で 5% の危険率で有意の差という結果ででしょうか。② 測定時間を午後 2~4 時にされた理由は。

〔回答〕 梅田博道

① 内服薬剤の効果判定は、ただ平均値を出したのはいけない。② 患者の処理作用は、副作用には出るが、客観的に検査した肺機能検査にはでていないと考える。② 午後 2~4 時に検査した理由は、発作性の障害が少ないと考えられることと、食後をさけたためである。

38. 肺結核低肺機能者に対する気温と湿度の影響 足立妙文・沓掛文子・三谷良夫・望月存二・佐々木ヨリ子 (国療広島)

% VC 50% 以下の重症肺結核および肺結核回復期低肺機能患者における温度および湿度との関係を見た。昭和 41 年 10 月の平均室温は 19.9°C で、重症肺結核低肺機能患者 11 名についての症状発現は 122 件、昭和 42 年 1 月の平均室温は 5°C で症状発現は 355 件であり、10 月より 1 月の方が症状発現が多い。重症肺結核低肺機能患者 43 名および結核回復期低肺機能患者 4 名について検討した。冬期の 1 月について見ると、重症肺結核低肺機能患者の症状発現は 1,067 件あり、発現時間のつきりしているものは 54.2%、回復期低肺機能患者は 77 件中 22 件である。症状発現は喘鳴が最も多く 47.2%、ついで胸部重圧感、呼吸困難、胸内苦悶、チアノーゼである。症状発現時間の判然としているものについて検討すると、室温が低く湿度が高い方が多い。% VC, 一秒率, 動脈血中の pH, pO<sub>2</sub>, pCO<sub>2</sub>, ECG について、気候のよい 10 月と寒い 1 月とを比較したが、一定の傾向は見られなかった。

〔質問〕 滝島任 (座長)

① 客観的方法によるデータと自覚症との間のくい違いを少なくする方法はないか。② 効果の判定には一秒率でなく一秒量を用いるべきだと思う。また Oscillation method などもよい方法ではないか。

〔回答〕 村尾誠 (北大第一内科)

この場合の呼吸困難の要素には肋間神経痛など胸郭系の因子がかなり関与していると思われ、客観的により詳細に把握することは難しいと思われる。

39. 間接フィルムによる換気障害測定法の研究 (第 2 報) 藤森岳夫・高江四郎・谷合哲 (東医歯大大淵内科)

〔研究目的〕胸部レ線像のフィルムメトリーは古くから試みられているが、面積と胸厚などの計測によつてなのでスパイロメトリーに及ばない。濃度測定も精度の点



で問題があつたが、1965年に梅垣・滝沢の発表した「直接フィルム法」に及んで、スパイロメトリー値との相関も高く、残気量・全肺気量の算出を同時に行なえる利点が明らかとなり、あわせて局所的肺機能測定への途が拓かれたものと言える。ただその装置が高価なため普及に困難がある。そこで私は間接像を対象とした簡単な装置を考案・試作し、スクリーニングの目的も兼ねて研究を行なつた。〔研究方法〕試作装置についてはすでに関東地方学会および日本胸部疾患学会において報告したが、光源から黒紙窓あるいは間接フィルムを透過した光量を二次電子増倍管に受け、増幅、記録するもので、光源は均等、不均等の2種とした撮影は蓄放式装置により、6×6フィルムで、深吸気時・深呼気時を同一電圧で行なう。肺野を黒紙に切抜き、左・右別に黒紙窓の均等・不均等光量を測り、次に黒紙窓と間接フィルムを重ねて不均等光源で光量を測る。この両測定値から平均濃度を算出し、フィルム特性曲線より濃度を吸収実効厚になおす。電圧補正により多数例の比較可能となる。〔研究成績〕①間接像における第一の障害—中央に山を有する不均等分布の存在—は、それに対応した不均等光源により消去した。②深吸気・深呼気時の撮影を同一電圧で行なうことにより、その濃度変化を比較しうる(フォトタイマー装着装置においては、両撮影時の切替装置を必要とする)。③肺の吸収実効厚から、TLC, RV, VCに対応する指標が求められるが、深吸気時算出量はTLCとよく相関した。④肺組織率が概算することができたが、それは残気率とほぼ逆相関した。⑤また横膈部濃度と胸部部濃度も分けることができ、その比から、異常群と健常群を分けることにより、上・中肺野と下肺野との比較も可能のように思われた。〔結論〕以上のごとく、本誌はスクリーニングに有用と思われるが、普及化のためにはなお若干の改良点がある。更に多数例についての研究を進めたいと思う。

〔質問〕 滝島任(座長)

最小限どれだけの面積の変化がとらえられるか。

〔回答〕 高江四郎

基礎的なデータを持ち合わせないが間接フィルム上3mm×3mm位のものは光量測定可能ではないかと思う。

〔質問〕 大久保隆男

①全体としての透過量を測定したのか。肺の局所での測定についてはどうか。②一秒率と相関がないということだが、強制呼吸を行なつた場合はどうか。

〔回答〕 高江四郎

①測定は肺野に相当するところを黒紙に切抜き重ねて測定する。②現在、局所的な測定は行なっていない、横膈膜部、胸部部に分けて測定してはいる。③強制呼吸時の測定は行なっていない。

### 病態生理—III

40. 肺結核の肺シンチグラム 馬場治賢・山田剛之・飯尾正明・渡辺淳・中野昭・井槌六郎・松田美彦・平田正信・菅沼昭男・田島洋(国療中野病)

<sup>131</sup>I-MAAによる肺スキャンニングを日常検査に加え、1,500例について検査を行なつた。通常、この検査は、仰臥位の安静状態で行なつているが、側臥位、左右別肺機能検査、運動負荷、気管支動脈造影等に併用している。すでに渡辺、井槌、松田らが、胸部外科、胸部疾患、結核病学会、核医学会に報告している。今回は臨床的立場から、MAA検査を行なつた化学療法群700例、切除材料87例、剖検34例について、その所見とMAA所見との関係を検討し報告した。左右別O<sub>2</sub>摂取率とMAA左右分布率とを比較すると、それらはかなりよく一致していた。したがって肺シンチグラムは肺各部分のヘモグロビンの酸素化能力の分布像と一応考えられる。700例の化学療法群について、発見時からMAA検査時までのレ線像を追究し、MAA検査時の学会分類と関係から、V型すなわち治癒型と肋膜炎との関係を検討した。未治療の肋膜炎等はかなりMAA分布に影響を与えていた。またVでもMAA所見があり、結核病巣が治癒しても肺機能的には回復しえないことが明らかである。一方臨床的にはレ線所見の回復過程とMAAとの対比も重要である。切除材料87例について、病巣の大きさとMAA所見との関係をみると、我々の方法では1肺区域以上の病巣が存在するとMAA所見が得られ、病巣の性質としては、硬化無気肺、空洞乾酪病巣は勿論、気管支拡張、狭窄、肺気腫部も同様所見を呈した。しかし気管支狭窄部以下の肺について観察しているとMAA分布0から41%に回復した症例もあることを示し、狭窄部以下の肺は十分に観察されることが望ましい。剖検例34例がMAA検査を受けていた。この剖検例で特に取り上げたのは、結核以外の肺病変でしかも剖検によつてはじめて明らかにされた、肺気腫(肺葉全体)例および間質性肺線維症である。これらは比較的、偏在性があるので、MAA減少ないしは分布異常として発見されやすい。一方全く均一的に散布された転移癌等はMAA所見は得られない。これは結核病巣が均一に散布された場合にも認められることであるが、病巣の集落化形成化が生ずると、その部分はMAA所見としてとらえられていた。以上、我々は化学療法、切除材料、剖検所見より、観察しうるおのおのの特長条件から、MAA肺シンチグラム所見について述べた。

41. 重症肺結核の肺動脈血流分布 岡捨己・井沢豊春・大久保孝一(東北大抗研内科)

〔研究目的〕肺内肺動脈血流分布についての一連の研究から、肺結核では概して病巣部で、肺動脈血流分布が減

少し、その程度は病巣の拡りに応じ、広範な病巣を有する肺では、その肺全体の肺動脈血流分布が減少すること、殊に空洞、のう胞、気管支拡張、気管支狭窄、肋膜の肥厚および癒着があれば、その部位の肺動脈血流分布の減少が著しいことを発表してきたが、今回は各種病変の総合されたものと考えられる重症肺結核ではいかなる肺動脈血流分布を示すかを知ることを目的とした。〔研究方法〕対象は NTA 分類で Far Advanced の肺結核患者 60 名で、型のごとくあらかじめ甲状腺のヨード摂取能でブロックしておいて、 $^{131}\text{I}$ -MAA 100~150  $\mu\text{Ci}$  を臥位で静注し、肺スキャンニングを行なった。可及的にルーチンの肺機能を施し、肺内肺動脈血流分布と、各種 X 線所見、肺機能所見を対比した。〔研究結果〕重症肺結核の肺動脈血流分布の類型は、極めて複雑かつ雑多で一元的には言えないが、肺機能所見上、閉塞性障害が認められる症例では、レ線像上、健全と考えられる肺野でも、血流の減少ないし欠損がみられて、肺動脈血流分布が不均一となるため、肺気腫様変化の合併を推定し、その部位を明らかにできることが再確認された。既往に人工気胸術を施された症例では、レ線像上明らかな肋膜病変を認めなくとも、術側肺動脈血流分布が著しく減少することが判明した。レ線は肺胸郭内の含気の状態を示すが、 $^{131}\text{I}$ -MAA 肺血流スキャンは、有効肺血管床を反映するから、両者の比較は、肺局所の換気と肺動脈血流分布の理解にある程度の示唆を与える。したがって病巣の性状が複雑多岐に亘る重症肺結核のレ線所見と、肺スキャンニングを併用することは、肺機能の局在を理解するのに不可欠な手段で、しかもレ線像の読影にも示唆するところ大である。〔結論〕重症肺結核における肺スキャンニングの応用は、肺の機能の局在を知るのに有力な情報を提供する。

〔40~41 の質問〕吉良枝郎（東大中尾内科）

① Cardiac output を測っているか。② Radioactivity の出ている面積が全肺野の何%か、また何%位になると ECG 上右心負荷の所見が出るかなど検討されているか。すなわちこのテクニックを使うことにより、心カテなどなしに far-advanced の結核患者の肺循環の問題が論じられるというようにならないと、左右の分布のみをみていてはもつたいないと考えるが。

〔回答〕飯尾正明

① 現在のところでは MAA 分布は心搏出量の分布をみているだけと考えている。② 肺組織の抵抗については側臥位によつてある程度知ることができると考えている。③ 肺動脈圧と分布についてはいずれ報告する。

〔回答〕大久保孝一

心搏出量との関係は現在実験中である。

42. Clubbed finger に関する研究 °松村道夫・松原徹・高瀬浩・久世彰彦・平田保・近藤角五郎（国療北

海道第二）

〔研究目的〕結核療養所における clubbed finger について昨年度より種々の形態学的計測、ならびに他の臨床症状との関連性について調査してきたが、今回主として clubbed finger の循環動態を明らかにせんと試みた。〔研究方法〕当所入所中の肺結核患者で臨床的に重症、軽症を問わず、clubbed finger (profile sign 165°以上) ない者、ある者の 2 群を選び、① 組織一血液ガス交換の観点から同側肘部の A. brachialis, V. cephalica から採血、おのおのの  $\text{pO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$ , pH を測定、比較した。またこれらの値と clubbed finger の程度との相関を調査した。② 指尖 plethysmograph を用い、末梢血流量の経時的変動を追求した。また外来刺激に対する末梢血管反応を調査した。〔成績〕動脈血  $\text{pO}_2$ ,  $\text{pCO}_2$  においては clubbed finger ない群、ある群で有意差は認められなかつたが、それぞれの例について動静脈血格差、特に酸素飽和度の動静脈血格差に着目するとき、clubbed finger ある群で有意の減少を認めた。これは clubbed finger における酸素消費の減少が推察された。一般に末梢血流量は外来刺激に際して血管収縮により減少するが clubbed finger 群においてこの反応程度は低く、末梢血管収縮機構の域値が上昇しているのが認められた。〔結論〕以上の成績から clubbed finger における酸素消費減少、末梢血管反応の変化から clubbed finger の A-V shunts 量の増加が示唆された。

43. 運動負荷試験から見た肺結核患者の術後肺機能限界について °菊地敬一・古谷幸雄・奥井津二・浜野三吾・加納保之（国療村松晴嵐荘）

〔研究目的〕我々は運動負荷試験と体動時の自覚症状との対比から肺結核患者の外科治療後残さるべき肺機能の限界を求めることを目的として本研究を行なった。〔研究方法〕運動負荷試験は術後 6 カ月以上経過し、排菌陰性で退院直前の肺結核患者のうち、体動時に自覚症状のある 20 例について、階段昇降法により RMR 4 程度の運動を 3 分間行ない、経時的に呼吸数、換気量、一換量、酸素摂取率および酸素摂取量を測定した。またこれに先だつて安静時の換気諸量を測定し検討の資料に加えた。更に外来において経過観察中の術後長期間を経た肺結核患者 198 例について換気諸量を測定し、体動時の自覚症状を調査した。〔研究結果〕予定した 3 分間の運動負荷に耐えたものを A 群、耐えぬものを B 群とし運動時における最大値をみると、酸素摂取量において両群間の重りが最も少なく、ほぼ  $500 \text{ ml/min/M}^2$  に境界があることが知られた。また安静時の換気機能からは、予測肺活量一秒率においてほぼ 30 に境界があることが知られた。体動時の自覚症状については、① 健康人と同様に活動できる、② 階段の昇降は健康人並みの速さではできないが、ゆつくりならばできる、③ 健康人並みの速さでは

歩けないが、ゆつくりならば歩ける、④ わずかな坂道でも息切れする、⑤ ゆつくりでも歩くと息切れする、⑥ 着衣や談話でも息切れする、の6群に分け、予測肺活量一秒率 30 未満の症例をみると、a 群では 112 例中なし、b 群では 40 例中 5 例 (13%)、c 群では 13 例中 1 例 (8%)、d 群では 22 例中 2 例 (9%)、e 群では 10 例中 8 例 (80%)、f 群では 1 例中 1 例であり、この点において a~d 群および e、f 群とに分かれる。e および f 群の体動時の自覚症状の程度から考えて、予測肺活量一秒率 30 という値は術後残さるべき肺機能の限界となしうると考える。〔結論〕我々は運動負荷試験と体動時の自覚症状と対比させることにより、予測肺活量一秒率 30 を肺結核患者の外科治療後残さるべき肺機能の限界とした。この値は従来提唱されている限界値に比べ緩やかではあるが、患者の社会復帰を考慮すると妥当なものと思われる。

44. 肺結核低肺機能例の検討 市川邦男・綿貫重雄・武田清一・香田真一・山野元・東郷七百城・香西襄・塚田正男・小野健次郎 (千大綿貫外科)

近年、肺結核の予後は著しく好転したが、重症肺結核では、その治療は極めて困難であり、慢性肺性心にて死亡するものが増加している。今回我々は % VC 50 以下の低肺機能例について、換気機能、動脈血ガス、心電図および運動負荷試験などにつき検討した。対象症例は、昭和 42 年 10 月末日現在、教室関係施設に入院中の肺結核で、% VC 50 以下の 67 例であり、入院患者数の約 20% に当たる。男 40 例、女 27 例で、40 歳以上に高率である。発病よりの経過年数は、大部分が 5 年以上で、10 年以上

が過半数を占める。既往に外科療法のあるものは 12 例である。病型は有空洞が 3/4 を占め、大部分は硬化壁空洞であり、NTA 分類では 70% が高度進展例である。排菌陽性率が 61% で大部分が耐性例である。% VC では 41~50% が 30 例 (45%)、31~40% が 31 例 (46%)、30% 以下は 6 例 (9%) である。一秒率は 70% 以下が 47 例 (71%)、55% 以下の高度閉塞性障害が 46.2% を占める。一秒率は年齢と関係なく、病変が広範、高度になると閉塞性障害が高度になる。動脈血ガスは  $PO_2$  は大部分が 80 mmHg 以下で、 $PCO_2$  は Hypercapnea が約半数を占め、高度の閉塞性障害例に多く見られる。安静時心電図所見は右型が多く、異常所見は 32 例 (47.8%) で、右室肥大 6 例、肺性 P 18 例、STT 異常 21 例などである。うち明らかな右心負荷を認めるものは 13 例 (19%) である。% VC 41 以上では有所見率 30% に対し、% VC 40 以下のものは 65% と高率であり、41% 以上でも右心負荷例が 17% に見られる。2 段昇降により、RMR 4 程度の運動負荷に耐えられたものは 15 例、途中で中止したもの 20 例、不能と認めたもの 18 例で、負荷に耐えたものは、VC 40% 以下で少なく、30% 以下では 1 例もなかつたが、安静時心電図所見の異常の有無とは特に明らかな関係は認められない。3 分間の負荷に耐えた例でも、脈搏は著明に増加し、運動指数は高く、オキシメーター低下率は中止群で大きい。負荷後心電図所見では、安静時異常なしで 66% に肺性 P、STT の異常が出現し、異常ありでは全例に増悪が見られ、心肺予備力の低下が伺われる。

## 病 理

### 病 理—I

45. 病理解剖から眺めた最近の肺結核症 °鎌田達・西村フジエ・杏掛文子 (国療広島)

〔研究目的〕化学療法が肺結核症に、どのような影響を及ぼしているかを、病理解剖の側から明らかにしようとした。〔研究方法〕最近の約 5 年間肺結核剖検屍 130 例と、化学療法出現以前の (昭和 23 年、24 年の 2 年間) 剖検屍 62 例を調査対象とした。〔研究結果〕① 死亡年齢は現今のものは、平均 46.1 歳、化療前は 30.7 歳であり、罹患年数は前者 10.5 年、後者 1.9 年である。② 肺結核病型 (学会病型) では、死亡時、I 型 64.2%、II 型 21.8%、III 型 12.2%、IV 型 0.8% であり、排菌は死亡時 78.9% に有する。耐性は 1 剤以上完全耐性 92.5%。③ 死亡原因は化学療法前は、腸結核 49%、ついで衰弱死

27%、最近では慢性心肺不全死 40.6%、咯血 21.8%、合併症死 19.5% である。④ 肺病変は化療前のものは、滲出型が大半を占めているが、現今では主として増殖型である。⑤ 肺外結核として化療出現前は、肝 70.9%、腸 79.1%、腎 59.7%、脾 67.7%、腹膜 53.1%、喉頭 50% であるが、最近では、肝 3.2%、腸 2.4%、腎 2.4%、脾 1.6%、腹膜 0%、喉頭 0% である。⑥ 心重量は化療前では、200 g 以下 48.3%、201 g から 300 g 45.1%、301 g 以上 6.6%、最近はおのおの 13.1%、57.7%、29.2% と漸次重いものが増してきた。⑦ 慢性心肺不全で死亡した肺病巣の分類では、主空洞型 36%、主硬化型 36%、主肋膜型 16%、主肺気腫型 10%、主滲出型 2% である。なお心肺不全で死亡したものの、右心室厚さは 3 mm 以下 12%、3.1 から 5.9 mm 38%、6 mm 以上 50% である。⑧ 咯血死 (26 例) は 25 例が空洞からでこ

のうちラスマッセン動脈瘤を認めたもの8例。⑨ 進展増悪死19例(15.4%)は、薬剤耐性13例、咯血後5例、手術のため1例である。⑩ 合併症による死亡は24例(19.5%)で、悪性腫瘍の合併が最多で11例、腎炎および尿毒症3例、脳軟化2例、糖尿病2例、アミロイドーシス1例その他であり、化療前ではほとんど合併症による死亡はなかつた。〔結論〕病理解剖の側からみて、最近の肺結核症と化学療法出現以前のものとは、全く異なつた様相を呈している。すなわち化学療法は肺結核症に対し、質的な変化を惹起していると言われる。

〔質問〕 永坂三夫(県立愛知病)

耐性菌を排出したままで死亡した症例では、化療が無効であつたと考えられるが、にもかかわらず腸結核の合併のないことについて、どのように考察されるか。

〔回答〕 鎌田達

腸結核が今回、ほとんど消退している事実は興味があると考え、その理由として、消化管には通常薬剤耐性検査時の薬剤濃度より遙かに濃い量が流れていると考える。しかしこの理解に矛盾する点は喀痰の通過する気管、喉頭結核も共に消失しているということである。すなわち、もし薬剤のみの影響と考えるならば、薬剤の通過しない気管、喉頭の結核の残存があつてもよいと思う。結局現在のところ現象の把握のみにとどめたい。

〔追加〕 浦上栄一(国療東京病)

最近6年間(昭和36~41年)の結核剖検例70例(40.2%)のうち、非結核性合併症に死が11例(15.9%)、50歳以上では35.9%と高率にみられた。

〔追加〕 安平公夫(京大胸部研)

京大病理解剖以来の剖検1万余例中での結核死に関する統計によると、一次結核の減少、二次結核中粟粒散布の減少等が化学療法開始以前より見られ、肺外結核の様子にも一定の推移がある。これらの推移が化学療法によって著明に促進されたという結果である。

〔発言〕 岩井和郎(結核予防会結研)

耐性菌排出例でも、最近の肺結核に腸結核の合併が少ないということについては、年齢の因子が加わつていていると思う。化療前の剖検材料について調べると、対象中に30歳以上の症例の含まれる割合が大きいほど、腸結核の合併率は少なくなつていのが見られる。

46. 老人結核の臨床病理学的研究(第2報) 杉山浩太郎・重松信昭・水原博之・松葉健一・河津武俊・古森正興(九大胸研)

〔研究目的〕我々は第41回の本学会総会において、①老人肺結核のPathogenesisについて、特に近年の変貌というべき所見はないか、②肺や全身組織の老化は、結核の発生、進展および治療の効果にいかなる影響を示すか、につき臨床病理学的検索の結果を述べたが、今回は更に例数をふやして、臨床病理学的に次のような問題を

を観察し、上記の問題を各年齢層別に検討した。①化学療法の効果における差異。②空洞気管支接合部の被膜にみられる組織反応。〔研究方法〕①初回治療例で化学療法開始前にActive Tuberculosisであつた症例の切除肺において、化学療法別および各年齢層別にみた空洞治癒の傾向を検討。②初回治療例の切除肺につき、その病理組織像、特に空洞気管支接合部の被膜にみられる組織反応を年齢別に、30歳未満、40歳未満、50歳未満のおおの80例、60歳未満40例、60歳以上20例につき検討。〔研究結果・結論〕①化学療法の効果は、切除肺に見られる空洞治癒の傾向においても一般に年齢の増加と共に、やや低下の傾向を示すようである。②空洞気管支接合部の被膜に増生する細血管、ならびにそれより遊出する好中球が、組織球の増生と共に、その部の菌の増殖を減少せしめ、乾酪物質の軟化融解の主因子を演ずることは、すでに当研究所より報告されているが、そのような組織反応は年齢の増加と共に弱くなる傾向が見られる。

〔質問〕 永坂三夫(県立愛知病)

①空洞、気管支接合部の組織反応の強弱は、空洞の性質には関係ないか。②各年齢層別に、切除した症例の空洞の種別の分布はどのようであるか。

〔回答〕 松葉健一

①空洞の性質にある程度関係ありと思われ、治癒傾向著明の空洞は、対象より除外した。②症例一覧のスライドに示した通りで、各年齢層ともに、硬壁空洞、崩壊空洞、濃縮充実空洞が含まれているが、すべてINHを含む化学療法を3~18カ月間受けた後に、切除された空洞である。

〔回答〕 重松信昭

演者がすでに述べたようにできるだけback groundを統一して検討したわけであるが、Ka、Kbなど非硬壁空洞が直ちに手術されるものではないので、硬壁、崩壊、濃縮空洞という3つに分けた、そのいずれもが程度の差はあれ硬壁化した空洞であるといいうる。

47. 全切除肺の臨床的病理学的研究(第1報)その概望と膿胸例の分析 岩崎龍郎・岩井和郎・工藤賢治(結核予防会結研)中込朗(同附属療)

昭和25年以降、42年末まで当所で一側肺全切除術を受けた症例について、肺結核の重症化の一要因を知る目的で、その臨床・病理学的分析を行なつた。全切除例の切除総数に対する割合は、最近では20%前後を示すに至つてい、その全切に至つた理由を、切除標本から眺めてみると、結核195例については、①病巣広範96例49.2%、②乾酪性胸膜炎36例18.5%(うち肺穿孔あり24例なし12例)、③主気管支結核6例(3.1%)、④前回手術不成功のための全切57例(29.2%)(うち肺切除後の全切40、胸成後の全切17)となる。非結核

29例については、非結核性肺疾患19例、非結核性膿胸10例に分かれ、後者の中には肺内に陳旧性結核性病変があり、人工気胸あるいは胸膜炎の病歴があり、切除時は非結核性膿胸であつたものが4例、また結核として人工気胸を受けたことがあるが肺内には結核性病変を残していないもの2例が含まれている。この各理由は、過去13年間に大きな変動を示していないが、主気管支結核による全切は、二次剤などによる長期化療例の多くなつた最近において、やや増加の傾向にある。次に当所では切除総数は男が女の約2倍に行なわれているが、全切の中でも①病巣広範と③主気管支結核の群では、女が男よりもかなり多く、左右別でも①と③の群はいずれも左が右よりも数倍多い数字を示し、興味ある問題を提起しているごとく思われた。これら各群のうち、今年度は乾酪性胸膜炎例について、膿胸の成立機転という立場からの分析を行なつた。34症例の既往歴をみると、22例は人工気胸の、残り12例は胸膜炎の既往がある。既往から全切までの期間は、人工気胸後の例では、穿孔あり平均11.7年、なし7.8年となり、ある期間を過ぎると穿孔の危険が大きくなることが考えられ、胸膜炎後では16.4年と14.2年と、その間に大差なく、穿孔には別の因子も関与している事が考えられた。人工気胸後の例では、穿孔ありの群に気胸実施期間が長く、かつ気胸中止後3年までに化療を受けた者の率が低かつた。肺穿孔の起り方としては、胸膜下の肺病変が胸腔に破れて膿胸となつたもの1例、膿胸が肺組織に破れたもの10例で、後者では穿孔はいずれの区域にも起こっており、1~4本平均1.7本の気管支が開放していた。そのどちらとも決められないものは13例にあつたが、うち6例は膿胸→肺の経路を考えたい症例で、結核性膿胸の多くのものは、人工気胸または胸膜炎から肺に穿孔することによつて起こつてきていると思われた。

## 病 理—II

48. 蛋白同化ホルモンの結核病巣に及ぼす効果に関する実験的研究 木村良知・高井馨・岡村昌一・勝二靖 (大阪府立羽曳野病)

〔研究目的〕蛋白同化ホルモン(A.S.と略)が抗体産生の増量、アレルギー反応の場に影響を与えるという報告があるので、本剤がかかる生体反応を介して結核病巣の修復機転を促進するのではないかと考え実験を行なつた。〔研究方法〕体重2.0kg前後の家兎を使用し結核加熱死菌5.0mgを流パラ・脱水ラノリンにsuspendして、これを5日間隔で3回「ソケイ」部皮下に注射してあらかじめ感作を行ない、ツ反応陽転後0.2mlの流パラ・脱水ラノリンに同死菌1.0mgをsuspendしたものを気管内から肺内に注入し、1カ月後X線検査を行ない病巣を確認し、病巣の性状範囲のほぼ同じものを1組とし

て一方にA.S.を投与し4カ月間X線検査によつて病巣の変化を追及し、無処置対照群と比較検討した。なお屠殺後肉眼ならびに組織学的検索をすると共に、治療期間中体重、肝機能の推移を検討した。A.S.投与量は1回2.5mg週3回投与した。〔研究結果〕X線検査によつて病巣の推移をみるとA.S.群では5例中4例に改善が見られたのに反して無処置対照群では改善例は1例のみで他は不変または悪化を示し両者の間に差異が認められた。4カ月屠殺剖検した結果肉眼的に病巣の性状は両者の間に著明な差異は見られなかつたが、5例中2例にA.S.群の方が対照群に比して病巣範囲の小さいものが認められた。なお体重の推移はA.S.群が特に増加が著明であるという成績は得られなかつた。肝機能の推移をGOT、GPT測定によつて経時的に考察したが、治療開始3週目前後にA.S.群の一部に悪化したものがあつたが治療終了時には正常に復し特に肝機能に及ぼす悪影響は見られなかつた。〔結論〕上記の成績からA.S.投与によつて結核病巣の修復機転は促進されるものと考えて差支えなからう。その機序についてはなお不明な点が多く今後の検討に俟たねばならないが、本剤による抗体産生の増量等の宿主側の生体反応を介して病巣の修復が行なわれるものと推定される。

〔質問〕金井興美(座長)

生菌感染の場合はどうか。

〔回答〕木村良知

生菌感染によつて作成した病巣に対するAnabolic Steroidの効果については目下実施中でいずれ報告したいと思う。

49. ヘテロザートのSM耐性結核菌感染マウスに対する治療効果(第2報)治療開始時期および治療期間についての検討 額田焜・小沢翠・荏原寿枝(額田医学生物学研)

〔目的〕結核菌以外の異種細菌を用いて結核菌感染の予防ならびに治療を行なう試みは、40余年前に額田督らによつて始められ、リン菌およびチフス菌の自己融解液(ヘテロザート)で前処置することにより、結核菌感染に対する抵抗性が増強することが見出された。このヘテロザートによる結核の治療は、通常の抗結核薬剤による化学療法とは発想を異にするものであり、結核症(ウサギ、モルモットおよび臨床人)に対し、微量のヘテロザートのみで、あるいは他の薬剤と併用して長期治療することにより、著しい効果がみられることを報告している。近年、結核化学療法のスクリーニングあるいは感染防御実験などにマウスが広く用いられるようになったので、我々もマウスに耐性結核菌を感染させ、その後長期間に亘つてヘテロザートの微量を使用し、有意に高い生存率を得て第41回本学会に発表した。その後ひき続き耐性菌感染マウスに対する治療実験を行ない、特に治療量お

よび治療開始時期について検討したので報告する。〔研究方法〕 ddY マウスに SM 耐性菌 (昭和 38 年結核実態調査で分離されたヒト型 104 番菌, SM 100 mcg 完全耐性, マウスに対し中等度の毒力を有するもので結研より分与された) の 0.02 mg を尾静脈より攻撃感染し, 6 週後よりヘテロザート原液の  $10^{-1}$  希釈液使用群 (多量群) と,  $10^{-6}$ ~ $10^{-4}$  希釈液使用群 (微量群) とに分けて 10 週間治療した。また, このおのおのの用量で, 治療開始時期をそれぞれ感染直後, 3 週後, 6 週後とし, いずれも感染後 16 週目まで治療を続けた。治療法はヘテロザート 0.1 ml ずつを週 2 回背部皮下に注射した。以上の動物の生存率, 生存日数, 体重, 臓器重量 (特に比係数), 生菌数, 病理所見を対照群と比較した。〔成績〕 ヘテロザート多量使用群に比し微量使用群の方がよい生存率を示し, また感染直後治療開始群よりは 3 週後開始群, 6 週後開始群の方がよい。3 週群と 6 週群の間に生存率の差はないが, 体重増加率, 比肺重, 比脾重について 6 週群の方が優れ, 生菌数についても明らかに効果を認めた。〔結論〕 ヘテロザートの微量で, SM 耐性結核菌感染マウスを治療するとき, その条件, 特に適当な量で適当な時期に治療を始めることにより, かなりの効果が期待できる。

〔質問〕 金井興美 (座長)

チフス菌, リン菌はグラム陰性菌であり, 細胞内に寄生する点で共通的であるが, この種の菌であれば (ブルセラ等) ヘテロザートとして有効か。感染 6 週後から投与が有効であるのは, 結核菌による感染免疫の成立が前提であることを意味するか。

〔回答〕 額田焜

① *Brucella abortus* についても同様の抵抗力増進は証明されているが, リン菌, チフス菌の方が強力であつたのでこれを使用している。② Endotoxin を含む菌体成分との関係については目下一部検討中, 以後この方向に進むつもりである。③ 治療開始時期は, 以前より, 各動物について, 結核菌に対する免疫成立の時期をうかがつて行なつており, 今回これを他の時期と比較した。

50. 吸入感染による結核菌感染初期像の細菌学的病理学的研究 (第 3 報) INH 投与および BCG 免疫の影響について °下出久雄 (国療東京病) 豊原希一 (結核予防会結研)

〔研究目的〕 過去の実験で吸入感染初期の結核菌の増殖状態と組織像を観察したが, その結果吸入され肺胞に定着した結核菌は肺胞食細胞に貪食され, 細胞内で増殖することが明らかにされた。今回は吸入感染初期の食細胞と菌との関係に与える BCG 接種および INH 投与の影響について観察した結果を報告する。〔研究成績〕 実験動物にはモルモットを用い BCG  $10^{-2}$  mg (第 1 実験)

および  $10^{-4}$  mg (第 2 実験) 皮下接種後 5~6 週目に人型結核菌黒野株を比較的大量 (第 1 実験) または少量 (第 2 実験) 吸入感染せしめ, 感染後 11~16 日目までの肺および各臓器の生菌数を追つて測定し, また肺の組織学的変化を観察した。〔研究成績〕 BCG 接種を行なわない対照群では吸入感染後 1 週間の間にも肺内生菌数はかなり増加し, 以後も更に増加したが, BCG  $10^{-2}$  mg 接種群では比較的大量感染後もほとんど増殖がみられず, 次第に減少の傾向を示した。INH を毎日 10 mg 投与した場合肺内生菌数は 2 日間投与後約 1/10, 7 日間投与後には約 1/100 に減少した。BCG  $10^{-4}$  mg 接種群では比較的小量感染でも肺内生菌数はかなり増加した。しかし対照群に比し増殖はやや抑制されていた。INH 5 mg を 1 日おきに 2 回投与した場合, 肺内生菌数は 10 mg 毎日投与と同様著明な減少を示した。比較的大量感染した対照群では感染後 4 日目から組織学的に肺内の菌を認めえた。感染後 4 日目には肺胞壁内および腔内に遊離して点在する大食細胞内に 1~数本の菌が認められ, 7 日目には 1~数肺胞腔が大食細胞により充たされ, 食細胞内には多数の菌が認められた。その後次第に多数の肺胞腔が食細胞によつて充たされ, 菌も増加し, 多核白血球が現われた。BCG  $10^{-2}$  mg 接種群では組織学的には全く菌を認めえず, INH 10 mg 毎日投与群では投与 2 日目以後組織学的に病巣内に全く菌を認めえなかつた。比較的小量感染の対照群では感染後 7 日目に初めて組織学的に肺内の菌が認められ, その後の推移は大量感染の場合と同様であつた。BCG  $10^{-4}$  接種群では細胞内の菌の増殖が抑制されており, INH 5 mg 隔日 2 回投与群では 1 回投与後既に食細胞内の菌は著しく減少し, 抗酸性を失つたものや短い菌が認められた。〔結論〕 BCG  $10^{-2}$  mg 接種モルモットでは比較的大量に吸入された菌も増殖が阻止され減少する。BCG  $10^{-4}$  mg 接種群では増殖の抑制は認められたが比較的小量感染でも肺内生菌数は増加した。INH 投与直後より肺内の菌は著明に減少し, 毎日投与でも隔日投与でも短期間の観察では効果に差が認められず, 抗酸性の消失や縮小が認められた。

〔質問〕 金井興美 (座長)

肺胞腔においては, 多核白血球の出現前にマクロファージが出現するのは, この組織部位の特徴か。

〔回答〕 下出久雄

Canetti も言つているように実験結核症 (皮下感染) では菌の感染に対しまず多核白血球が現われ, ついで macrophage が出るが, 人の肺の研究では初期には macrophage が初めに現われる。我々の実験も同様な所見が得られたのは airborne infection の特徴かとも思われるが感染局所に定着する菌量の影響も考えられる。