カルボール反應に關する研究

(特に結核補體結合反應との關係について)

日本醫科大學皮膚科教室

(主任 丸山千里教授)

助手 武田 壯太良

STUDIES ON THE CARBOL-REACTION, ESPECIALLY ON ITS RELATION TO THE COMPLEMENT FIXATION REACTION IN TUBERCULOSIS

by

Sotaro Takeda

Department of Dermatology Nippon Medical School

(Chief: Prof. Chisato Maruyama)

The treatment of tuberculoderma cases with the specific antigenic substance (vaccine) undertaken in our department, has been quite successful. While engaging in the experiments in order to know the serological indications of the clinical course and the healing mechanism for the above mentioned patients by the precipitation reaction, the present author with his colleagues Maruyama and Munakata happened to notice the reactivity of carbolic acid on serum especially on the serum of tuberculosis patients. It was found, further, that this reaction when performed with the reagent of 0.5% solution of carbolic acid in physiological saline is highly specific to the serum of tuberculosis patients especially to that of active tuberculosis.

Following are the summarized results of the experiments mainly treated of the comparisons of the findings between carbol-reaction and complement fixation reaction examined on 807 cases of tuberculosis, 183 cases of non-tuberculous infections and 96 of normal individuals:

1. The solution of carbolic acid in physiological saline produces a ring layer when overlapped on top of serum, and the solution in a concentration of 0.5% reacts specifically to the serum of tuberculosis patients.
2. The findings of repeated tests to know the lowest concentrations of the reagent by using varying concentrations of 0.5% to 1.3% are quite helpful for the judgement of the clinical course.
3. The optimal temperature for the inactivation of the serum to be used in the carbol-reaction is 56° C for 30 minutes, but the heating at 50° C to 56° C for the same period of time does not reveal any appreciable influence on the reading of the reaction.
4. The reaction is usually read at the end of 2 hours, but when preliminary checked at the end of 1 hour, more precise readings can be expected even for the serum of lipaemia patient.
5. The findings of carbol-reaction are not always in parallel to the findings of the co-

plement fixation reaction, carbol-reaction is much more helpful for the diagnosis of tuberculosis, and especially this reaction is much better for the judgement of the clinical course.

6. The results of carbol-reaction are not always in complete agreement with the findings of blood sedimentation rate.

7. The findings of carbol-reaction on the serum of tuberculous guinea pigs are of no significance.

8. There is no appreciable difference between the reactions examined with the blood collected from the artery and that from the vein.

9. The diagnostic value of carbol-reaction is decreased as the storage period of the serum to be examined is prolonged resulting in the negative reaction in the end.

10. The solution of carbolic acid derivatives such as resorcline, pyrogallol and hydrochinone reacts also with the serum of tuberculosis patients but their diagnostic values are much inferior to the reactions of solution of carbolic acid in physiological saline.

第1篇 カルボール反應に關する研究

I 緒 言

わが教室においては昭和19年以來、結核菌體からの抽出物質(ワクチン)による皮膚結核の治療に關する研究が行われ、難治とされた多くの症例を治癒せしめることに成功し、その成果は丸山教授によつて屢々報告された。

余は丸山教授および協同研究者宗像とともに、これら症例の経過、治癒機轉等を血清學的に知らんと欲し追求中沈降反應において、たまたま單なる0.5%カルボール加生理的食鹽水が結核患者血清に對しは、選擇的に反應するというきわめて興味ある事實を見出し、昭和23年10月、日本皮膚科學會關東々北連合地方會において發表した。爾來各方面より多くの追試を得て今日までにその報告數は36を數えそれらの中24は我々の成績を肯定されたのである。

思うに結核における血清反應には補體結合反應、沈降反應および凝集反應の如き免疫反應と血清の膠質不安定性を物理化學的に檢する非特異性反應とがある。カルボール反應は明らかに非特異性反應に屬するものであるが、本反應と免疫反應との關係を知ることは、臨床上にも又免疫血清學的にもきわめて緊要なことと考え、まず結核補體結合反應との比較實驗を試みたので、その成績に

ついて述べ、その他行える2,3の實驗について論及したいと思う。

II カルボール反應の實驗條件

試 藥

0.5%カルボール加生理的食鹽水(以下0.5%カ食水と略す)は、日本藥局方カルボール0.5cc、食鹽0.85gに蒸餾水を加えて100ccとしたものであるが、各濃度の(0.5~1.5%)カ食水を作製する際誤差を少なくするためには、まず5%カ食水を作りこれを原液として、次ぎに生理的食鹽水をもつて10~30倍に稀釋すればよい。

試験管およびピペット

直徑約0.3cm、長さ約8cmの小試験管を用いる。ピペットは尖端が充分試験管底まで達する毛細管ピペットを用いる。

供試血清

血清はなるべく早朝空腹時に採取し、さもなければ食後少くとも3~4時間がよい。溶血を防ぐために充分なる注意のもとに行ひ採血直後の急激な振動は極力避ける。溶血強度のものは判定不能の場合がある。

分離せる血清は56°C、30分間加温(非働化)する。

加温後30分以上室温に放置し冷却するをまつて

反應を行う。採血當日實驗を行うを理想とするが、もし氷室に保存した時も30分以上室温放置後行う。

いずれにしても採血後24時間以内に行うを原則とする。

術 式

沈降反應(重層法)に準據する。その際血清と試薬の接觸面は明劃となるように注意深く重層する。

成績の判定

室温放置2時間後において行う。血清と試薬の接觸面に白色の輪層を生じたものを陽性とする。しかし村田反應の場合と異り白色輪層は血清側に生じ、重症のものほど幅廣く擴がる。

(第1圖(A),(B)参照)

その幅によつて次ぎの如く表わす、

- 卅 輪層の幅が2mm以上のもの
- 卅 輪層の幅が1~2mmのもの
- 十 輪層が線狀、又は1mm以下のもの
- 土 判定が困難なものであるが、試薬の濃度を0.1%高めると明劃な輪層を認めるもの
- 一 全く變化なきもの (寫眞(B)参照)

但しこゝに注意すべきは、對照血清中にもみられるが試薬重層後接觸面に輕度の白濁を生じ恰も陽性を思わせる場合のあることである。しかしかかる白濁は時間の経過とともに次第に模糊となり30~40分後には消失する。これに反して陽性の輪層は次第に明劃となり2~4時間後もなお明瞭に認めることができる。次ぎに高濃度の試薬(1.3~1.5%)を用いる場合に試薬重層後境界面より試薬側に煙狀の白濁が長時間みられることがある。かかる白濁は陰性とすべきであり、2時間後、境界面に明劃な輪層を生じた場合のみ陽性とする。

III 實驗條件の検討

緒 言

カルボール反應(以下カ反應と略す)の個々の條件中、供試血清の働性非働性の可否、非働化の時間、保存日數および反應時の溫度等については協同研究者宗像が詳細に述べている。

余は判定時間、供試血清加温々度およびカ食水

第 1 圖 (A)

(B)

の濃度の相違等が反應にいかなる影響をおよぼすかについて述べる。

(その1) 判定時間について

カ反應が臨床的に用いられるためには、その正確な成績を決定する時間が出来るだけ短時間であることが望ましい。その條件にそう判定時間を決定するために、各種結核性疾患43例、非結核性疾患36例、健康者25例について實驗した。

實驗方法

第 1 表 結核性疾患 43 例

濃度% 時間	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5
10 分	5	4	6	8	10	3	2	3	2		
30 "	8	6	8	10	7	3	1				
60 "	13	8	8	10	3	1					
90 "	14	9	10	6	3	1					
120 "	14	9	10	6	3	1					
150 "	14	9	10	6	3	1					
180 "	13	10	10	5	4	1					

第 2 表 非結核性疾患 36 例

濃度% 時間	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5
10 分		1	1	1	1	1	3	5	5	4	14
30 "	1	1	2	2	4	5	4	6	5	4	2
60 "		2	2	3	3	5	3	8	8	2	
90 "			3	4	4	5	1	11	8		
120 "			2	4	4	5	5	8	8		
150 "			1	5	4	5	5	8	8		
180 "			1	5	4	4	6	7	9		

第 3 表 健康者 25 例

濃度% 時間	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5
10 分											
30 "									2	4	15
60 "							2	2	3	8	10
90 "							1	1	4	11	8
120 "							1	1	4	10	9
150 "								2	4	10	9
180 "								1	4	10	10

試薬は 0.5~1.5% カ食水を用い、重層後 10, 30, 60, 90, 120, 150, 180 分について判定し、各症例とも反応せるカ食水の最低濃度をもつて表わすと第 1, 2, 3 表の通りである。

実験成績

結核性疾患においては、試薬重層後早きものは 3~4 分にして白色輪層を生じ時間の経過とともに次第に明割となる。はじめ境界面に線状に生じた白色輪層はその幅を増して血清側へと次第に帯状に擴がつてくる。60 分ないし 90 分において殆んど反應すべき最低濃度は決定する。120 分ないし 150 分にもなお輪層は認められ輪層はさらに幅廣くなる。しかしながら輪層の下界は模糊となり甚だしきものは血清全體が白濁し判定の際誤りをきたすおそれのある場合がある。

非結核性疾患の一部には 7~8 分後に軽度の白濁を生じ恰も陽性反應を思わせるものがある。しかしこのような白濁は時間の経過とともに次第に模糊となり 30~40 分後には遂に消失する。

健康者では 30 分後 25 例中 21 例が 1.3~1.5% で反應し、60 分後 1.1% で 2 例、1.2% 2 例、1.3% 3 例、1.4% 8 例、1.5% 10 例の如く輪層を生ずるが、1.3~1.5% で反應せるものの中には試薬側に雲状の白濁を認めるものも多く、これが時間の経過とともに次第に沈下して輪層の幅を増すものもあるが、あくまでもそのまゝの状態を呈するものもある。60 分を境として 1.1~1.2% で反應せるものの中には白色輪層が次第に消失してくるものがある。

以上の如く結核性疾患が低濃度で最も多く陽性を呈する時間は 90~150 分であり、對照の非結核

性疾患および健康者が最も少く 反應を呈する時間は150分および180分である。しかしながら120分以後においては輪層が明劃を缺くものがあり、それらを併せ考えると120分に判定するのが適當と思われる。なお血清が少量で反應が強度の場合に血清の白濁(脂肪血症)か、白色輪層か判斷に迷う場合があるから60分後に一度反應程度をみておくとよい。

即ち判定時間は60分ないし120分を適當とする。

(その2) 血清加温々度の差異について

血清中に含まれるカ食水との反應物質が加温々度を變えることにより反應態度にいかなる變化をおよぼすかについて實驗した。カ反應が血清の働性と非働性との間には明らかに差異のあること、およびその成績の意義については宗像が詳細に論じている。

實驗 A

結核、非結核、健康者血清を40°, 45°, 50°..... 65°Cの如く加温し、各濃度カ食水(0.1~1.5%)について行つた。各種血清は68°~70°Cにて10~13分で凝固したゝめに65°C以上は實驗することができなかつた。

働性にて0.2%カ食水で陽性を呈する結核患者血清は40°~45°C加温により0.4%で、50°~55°Cで

0.5%, 60°~65°Cでは0.6%でそれぞれ白色輪層を生じた。即ち加温々度を高めることによつて僅かではあるが反應物質に影響をおよぼすことが認められ、働性あるいは低温度加温においては輪層の下界が不明瞭のものも温度を高めることによつて明劃な輪層を形成する。

働性にて0.6%カ食水で陽性を呈せる非結核患者血清は加温々度を高めることによつて低濃度カ食水への反應性は急速に減少するのが認められる。白色輪層も結核患者血清に較べてうすい。高温度加温血清に生ずる輪層は結核患者血清におけると同様に明劃である。

健康者中働性にて比較的低濃度の1.2%カ食水で反應した症例について述べれば、40°~50°C加温によつて1.3%で、55°~65°Cでは1.4%で反應した。

以上のことから血清のカ食水と反應する物質は加温々度を高めることによつて影響をうけ反應濃度に差異を生ずる。そして働性よりもある程度の加温が明劃な輪層の形成に役立つことが判明した(第2圖参照)。

實驗 B

至適加温々度を決定するために、肺結核32例、その他結核15例、非結核性疾患13例について45°, 50°, 56°C加温を行い比較した。

試薬は0.5, 0.7, 1.0, 1.3%カ食水を用いた。成績は第4, 5, 6表の通りである。

第 2 圖

第4表 肺 結 核

患者 番號	年齢	性別	病型	カ 食 水 濃 度 %			
				0.5	0.7	1.0	1.3
1	25	♂	滲	—	+	+	++
				—	+	++	++
				+	++	++	+++
2	27	♂	滲	—	+	+	++
				±	+	++	++
				+	+	++	+++
3	24	♀	増	—	—	—	—
				—	—	±	+
				—	—	—	—
4	28	♀	混	—	—	±	+
				—	—	+	+
				+	+	++	+++
5	24	♂	滲	+	+	++	+++
				+	+	++	+++
				+	++	++	+++

6	21	♀	粟	+	++	++	++
				+	++	++	++
				+	++	++	++
7	34	♀	滲	+	++	++	++
				+	++	++	++
				+	++	++	++
8	24	♀	滲	++	++	++	++
				++	++	++	++
				++	++	++	++
9	26	♂	混	+	++	++	++
				+	++	++	++
				++	++	++	++
10	21	♂	混	±	+	++	++
				+	++	++	++
				+	++	++	++
11	17	♂	混	+	++	++	++
				++	++	++	++
				++	++	++	++
12	61	♂	増	+	+	++	++
				+	++	++	++
				+	++	++	++

(以下省略)

滲……滲出型
 増……増殖硬化型
 混……混合型
 粟……粟粒型

第5表 その他結核

患者 番號	年齢	性別	病 名	カ食水濃度%			
				0.5	0.7	1.0	1.3
1	16	♀	脊椎カリエス	—	+	++	++
				±	+	++	++
				+	+	++	++
2	18	♀	尋常性狼瘡	±	+	++	++
				+	+	++	++
				—	—	±	+
3	26	♂	副睪丸結核	—	—	+	+
				—	+	+	++
				+	+	++	++
4	31	♂	腎結核	+	+	++	++
				+	++	++	++
				+	+	++	++
5	28	♀	腎結核	+	+	++	++
				+	++	++	++
				+	++	++	++
6	39	♂	腎結核	+	++	++	++
				++	++	++	++
				++	++	++	++

(以下省略)

各症例とも上より 56°, 50°, 45°C 加温血清による各濃度カ食水の反應態度である。又各表とも加温々度による差異のみられるもののみであつて反應態度の同一のものはすべて省略した。

第6表 非結核性疾患

患者 番號	年齢	性別	病 名	カ食水濃度%			
				0.5	0.7	1.0	1.3
1	30	♀	十二指腸蟲症	—	—	—	—
				—	—	—	±
				—	—	—	+
2	26	♂	尿 瘻	—	—	—	—
				—	—	—	±
				—	—	—	+
3	28	♀	肺 癰 疽	—	—	+	+
				—	±	+	+
				—	+	+	++
4	25	♂	氣管支擴張症	—	—	—	—
				—	—	—	±
				—	—	—	+
5	41	♂	糖 尿 病	—	—	—	+
				—	—	+	+
				—	±	+	+
6	35	♀	腸 炎	—	—	—	—
				—	—	—	+
				—	—	+	+

(以下省略)

肺結核患者血清においては第1～4例の如く反應せる最低濃度が各種加温によつて差異のみられたものがあり、あるいは第5～12例の如く各濃度の輪層の幅に差異がみられた。

その他結核患者血清においては第1～3例が反應濃度に、第4～6例が輪層の幅にそれぞれ差異がみられた。

又非結核患者血清においては第1～6例が反應濃度に差異をみとめた。

以上の如く3種の加温によつて比較せる各種疾患血清60例中、その最低濃度において、又輪層の幅においても差異のみられる24例のあることは、加温が反應物質に變化をおよぼすことを立證するものである。

小 括

實驗Aおよび實驗Bの事實からしてカ反應の結核に對する診斷的特異性を高めるためには血清を加温するのがよく、その温度は56°Cが適當と思われる。しかしながら50°, 56°C 加温血清の間には比較的に差異が少いことから、加温々度は56°Cに嚴重に固定せずとも50°～56°Cの間で差支えなきものと思われる。

(その3) 各濃度(0.5～1.5%)カ食水による反

應について

0.5%カ食水が結核患者血清には、特異的に反應することは宗像が詳細に論じている通りであるが、試薬の濃度を変えることによつて陽性率も變化することは充分窺われるところである。各濃度カ食水による反應態度およびその意義について各種結核、健康者および非結核患者についてこの點を明らかにしようと試みた。

試薬は0.5, 0.7, 1.0, 1.3, 1.5%カ食水を用いた。

A 肺結核および健康者

肺結核を滲出型、混合型および増殖硬化型の3型とし、これら3型および輕作業（國立東京療養所入所中）に對し健康者と對比しつゝ反應を行つた結果は第7表の通りである。

第 7 表

試薬%	0.5	0.7	1.0	1.3	1.5	計
病型						
滲出型	46	19	5	1	1	72
混合型	4	3	8	1	3	19
増殖硬化型		7	15	9	26	57
輕作業		1	1	2	29	33
健康者				7	70	77

滲出型のは90.3%が0.7%以下の低濃度カ食水で、混合型は78.9%が1.0%以下のカ食水で陽性反應を呈し、増殖硬化型のは87.7%が1.0%以上の高濃度カ食水で始めて陽性反應を呈している。これに對し輕作業者の大部分および健康者の全例は1.3%以上の濃度で始めて反應している。

即ち滲出型および混合型と増殖硬化型とは大體1.0%の濃度を境として反應に對する態度を異にするが確然たる區別をつけるわけにはゆかない。滲出型と輕作業者とは1.0%の濃度を境として大體區別がつき、又健康者と滲出型とは1.0%の濃度を境として明劃に區別することができる。

B 非結核性疾患

前述の成績から大體1.0%のカ食水濃度で健康者と一部の肺結核患者と區別できることが明らかになつたが、結核患者と他の種々の非結核性疾患と區別するため、又これら非結核性疾患に對するカ食水の最低濃度を明らかにするために行つた成

第 8 表

試薬濃度%	0.5	0.7	1.0	1.3	1.5
病名					
1 胃 癌			1		1
2 食 道 癌	1				
3 直 腸 癌			1		
4 肝 腫 瘍			1	1	
5 子 宮 癌	1			1	
6 子 宮 筋 腫	1		2		1
7 皮 膚 癌	1				
8 陰 莖 癌					2
9 發 疹 チ フ ス			1		
10 心 臓 病		1			1
11 肝 萎 縮			1		
12 ネ フ ロ ー セ		1		1	
13 慢 性 腎 炎		1		1	
14 胃 潰 瘍			1		
15 肺 壞 疽		1	1		
16 氣 管 支 擴張 症				1	1
17 十 二 指 腸 蟲 症					1
18 腹 膜 炎					1
19 妊 娠 者 痘					2
20 黃 疸					1
21 蟲 垂 炎					1
22 腦 水 腫		1			
23 糖 尿 病		1		1	
24 肝 膿 瘍		1			
25 前 立 腺 炎		1			1
26 淋 疾					3
27 尿 瘻					1
28 副 辜 丸 炎					1
29 膀 胱 結 石					1
30 膀 胱 炎				1	
31 尿 道 腫 瘍				1	
32 皮 膚 炎		2		1	1
33 慢 性 濕 疹				2	
34 ヘ プ ラ 氏 性 瘡	1				
35 癬 腫 症		1	1		1
36 カ ル フ ン ケ ル		1	1		1
37 尋 常 性 乾 癬			1		2
38 結 節 性 紅 斑			1	2	
39 エ リ テ マ ト ー デ ス		4		3	6
40 結 節 癩	3	6	6	1	9
41 神 經 癩		4	1		13
42 梅 毒		2		5	17

績は第8表の通りである。

即ち42種の疾患147例において1.0%以下のカ食水で陽性反應を呈したものは結節癩が最も多く、神經癩これにつぎ、その他の疾患では癌腫、肉腫等の悪性腫瘍、エリテマトーデス、肺壞疽、肝臓疾患、皮膚炎、腎疾患の一部等であるが、一般に過グロブリン血症といわれる疾患に多くみられる。梅毒の大部分は健康者とほぼ同程度に1.3%な

いし1.5%カ食水で始めて陽性反應を呈した。

C 肺結核以外の結核性疾患

a. 皮膚結核

わが教室においては皮膚結核を多數治療している關係上これら患者75例について本反應を検討してみた。

各症例の陽性反應を呈したカ食水の最低濃度を表わすと第9表の通りである。

第 9 表

試薬濃度%		0.5	0.7	1.0	1.3	1.5	計
病 名							
眞 菌	尋常性狼瘡	5	2	2	5	21	35
結 正	皮膚腺病	5	4	3	1	3	16
核 皮	皮膚疣状結核	1	2	1	2		6
結	核 疹	3		2	3	10	18
計		14	8	8	11	34	75

即ち眞正皮膚結核と結核疹とを比較してみると、一般に眞正皮膚結核の方が低濃度で陽性反應を呈している。

なお0.5%で陽性のものは14例で、それらの中で8例は肺部に活動性所見がみられたがその他は皮膚病變の廣く且つ重症のものであつた。しかし皮膚病變の廣く且つ重症のものが必ずしも低濃度で反應するとは限らない。

皮膚腺病16例中1.3~1.5%の高濃度で反應したものはいずれも全治したものであり、一般に1.0%以下の低濃度で反應している。

皮膚疣状結核は低濃度、高濃度相半ばしている。

結核疹は0.5%で陽性を呈した3例を除いては殆んどすべて高濃度で始めて陽性反應を呈している。

次ぎに治療前0.5~0.7%の低濃度で陽性を呈していたものが、治癒機轉の進行に伴い反應する試薬の濃度が順次高くなり治癒とともに本反應も1.5%で始めて反應する症例もみられた。

又一方本反應が順次低濃度で反應するような症例は症狀の増悪したものか、あるいは肺所見の悪化したものである。

なお症狀の餘り變化なく経過するものは多少の動搖はあつても大體同程度の濃度で反應している。

b. 泌尿器結核

腎、膀胱結核68例および副睪丸結核18例について同様に検討してみた。各症例の陽性反應を呈したカ食水の最低濃度を表わすと第10表の通りである。

第 10 表

試薬濃度%	0.5	0.7	1.0	1.3	1.5	計
病名						
腎・膀胱結核	30	23	5	2	8	68
副睪丸結核	6	8	2	1	1	18
計	36	31	7	3	9	86

腎、膀胱結核においては肺所見と關係なく0.5~0.7%の低濃度で反應するものが多くみられた。

0.5%で陽性を呈した30例中21例は片側腎結核の手術前のものか、兩側腎結核のものであり、9例は肺結核を合併したものか、術後他側腎が侵され経過不良のものであつた。

0.7%で反應したものも同様術前のものか、あるいは術後経過不良のものであつた。

1.3~1.5%で陽性を呈したものはいずれも術後治癒したもののみであつた。

副睪丸結核においては本症例が單獨で起るものは少く殆んど腎、膀胱部に所見のみられることが多い。従つて0.5~0.7%の低濃度で陽性のものは腎、膀胱所見に影響されたものが多く、1.3~1.5%の高濃度で反應せるものは副睪丸のみに所見を有するものが多かつた。

以上の如く泌尿器結核において術前から術後にかけて繰返し反應を行つてみると、術後経過の良好なものは反應するカ食水の最低濃度が順次高まり、早き症例は10日、遅き症例では52日目に1.5%以上の濃度で始めて反應するようになり大體良好な臨床経過とともに本反應も好轉してゆくのが認められた。経過不良のものか、他に所見のあるものは最初反應を呈した濃度よりさらに低い濃度で反應するようになった。

IV 總 括

1. カ反應の判定時間は各種結核性疾患、非結核性疾患、並に健康者血清について實驗した結果、輪層の形成および診斷的特異性より90分ないし

120分までを適當とするが、さらに反應を確實に判定するためには60分後で一度反應程度をみるとよい。

2. 供試血清の加温々度は各種結核性疾患、非結核性疾患、並に健康者血清について實驗した結果、血清中に結核患者血清中に含まれるカルボールと反應する物質は加温々度を高めることにより僅かではあるが影響をうける。そして結核性疾患を診斷する意味において非特異性反應を少なくするためには56°C加温を適當とする。しかしながら

50°~56°C加温にても成績には殆んど影響がない。

3. 各濃度(0.5, 0.7, 1.0, 1.3, 1.5%)カ食水により各種結核性疾患352例、非結核性疾患155例、健康者77例について實驗した結果、0.5~0.7%の低濃度で反應せるものは肺結核の滲出型に最も多く、腎、膀胱結核これにつぎ、病變の経過に一致して動搖する。そして各濃度について繰返し反應を行えば結核の病勢判定に役立つことが判明した。

第2篇 カルボール反應と結核補體結合反應との比較に関する研究

I 緒言

1901年 Bordet et Gengou が補體結合反應の原理を創案してより、同年早くも Widal et Sourdis あるいは Camus et Pagniez が結核患者血清にもこの原理が應用されることを認めた。1906年梅毒に對する補體結合反應は Wassermann および 2, 3 の學者によつて應用されてより直ちにその血清診斷上ゆるぎなき地位を確立するに至つた。

結核補體結合反應は幾多先覺者の努力にも拘らず診斷的價值少く、徒らに研究上の一課題としてその陽性率の高低をのみ論ずるに過ぎぬ現況である。

翻つて考えるに結核の病勢を判定し豫後をトするには免疫反應にまたねばならない。結核補體結合反應が必ずしも最善のものでなくとも他の免疫反應に較べれば遙かに優れていることは周知の通りである。

よつて余は結核に對する非特異性反應であるカルボール反應を研究するに際して特異性反應である補體結合反應との關係を比較實驗したのでそれらの成績について述べる。

II 結核補體結合反應の實驗條件

抗原：抗原の選擇は重要な問題であるが、その製法はわが教室の方法による。即ち結核菌體(青山B株5週間培養)25gを蒸留水250ccに浮游し100°C, 120分間加熱後冷却するをまつてさらに蒸留水を加えて500ccとし、小硝子球を入れて時々振盪

し、氷室に1週間保存する。次ぎにガーゼ20枚をもつて濾別し、これに食鹽を0.85%, カルボールを0.5%の割合に加えて抗原とした。

供試血清：日本醫科大學附屬第二、第三醫院外來および入院患者、國立東京療養所、國立久里濱病院および國立沼津病院入院患者血清を用い56°C 30分間加温にて非働性とした。

術式：Browning 法による。即ち

補體……海獺の新鮮血清を0.85%食鹽水をもつて4倍に稀釋せるもので、毎回豫備試驗を行いその2, 3, 4單位(1單位は補體最小溶血價)を使用する。

溶血素……牛血球家兔免疫血清でその5單位を使用する。

血球液……脱線維素牛血球を0.85%食鹽水をもつて3回洗滌し、得たる血球を0.85%食鹽水をもつて3%の割合に浮游せしめたものである。

成績の判定：溶血度は次ぎの記號による。

o	none haemolysis	0%
ft	faint trace	25%
tr	trace	45%
d	distinct	65%
m	marked	80%
vm	very marked	90%
ac	almost complete	96%
jc	just complete	98%
c	complete	100%

陽性度は次ぎの記號をもつて表わす。

強陽性	卅	3管とも溶血阻止のもの
中等度陽性	++	2管まで "
弱陽性	+	1管のみ "
疑陽性	±	振盪して完全に透明とならぬもの
陰性	—	完全に溶血のもの

III カルボール反応と結核補體結合反応との比較成績

カ反応の実験条件は第1篇, II に述べた通りであつて, 各種結核性疾患, 非結核性疾患および健康者について比較実験した成績について述べる。

A 結核性疾患

a. 肺結核

病型を滲出型, 混合型, 増殖硬化型 および粟粒型の4型に分け, カ反応は低濃度カ食水の反応態度をみるために試薬に0.5, 0.6, 0.7, 1.0, 1.3, 1.5%を用いた。各病型についての比較成績は第1, 2, 3, 4表の通りであり, 又一部喉頭結核を合併せるものは第5表の通りである。なお例数は同一症例をも含む。

第1表 滲出型 242例

カ反応%	0.5	0.6	0.7	1.0	1.3	1.5	計
補結							
卅	35	4	8	5	5	4	61
++	38		9	4	3	1	55
+	56	6	11	12	2	9	96
±	6	1	3			5	15
—	7	1	3	1	1	2	15
計	142	12	34	22	11	21	242

第2表 混合型84例

カ反応%	0.5	0.6	0.7	1.0	1.3	1.5	計
補結							
卅	8		4	4	1	1	18
++	9	1	2	2	4		18
+	19	2	5	3		5	34
±	4			2	1	3	10
—	2		1		1		4
計	42	3	12	11	7	9	84

第3表 増殖硬化型57例

カ反応%	0.5	0.6	0.7	1.0	1.3	1.5	計
補結							
卅		1		1	4	5	11
++	2			4	3	3	12
+	3	1	4	3	3	3	17
±	1					2	3
—	2		5	1	3	3	14
計	8	2	9	9	13	16	57

第4表 粟粒型8例

カ反応%	0.5	0.6	0.7	1.0	1.3	1.5	計
補結							
卅	2						2
++	1			1			2
+	1						1
±							
—	2					1	3
計	6			1		1	8

第5表 喉頭結核を合併せるもの24例

カ反応%	0.5	0.6	0.7	1.0	1.3	1.5	計
補結							
卅	5		1				6
++	5		2				7
+	6		1				7
±	3		1				4
—							
計	19		5				24

カ反応が0.5~0.7%の低濃度で反応せるものは, 滲出型242例においては188例(77.7%)であり, 混合型84例においては57例(67.9%), 増殖硬化型57例において19例(33.3%), 粟粒型8例中6例(75.0%)である。

結核補體結合反応(以下補結と略す)が弱陽性ないし強陽性に反応せるものは滲出型において212例(87.6%), 混合型70例(83.3%), 増殖硬化型40例(70.2%), 粟粒型5例(62.5%)である。

カ反応における各病型の反応態度は第1篇IIIに述べた如くであつて滲出型は0.5~0.7%の低濃度で反応せるものが多く, 1.3~1.5%の高濃度で反応せるものは, いずれも治癒傾向の顯著なものにみられた。補結においても滲出型の陽性率は他の病型に比して最も高い。

カ反応は重症なものほど低濃度で強く反応するが, 補結は末期に陰性に傾くものがあり, あるいは又カ反応は治癒傾向のものでは反応濃度が速かに高濃度へと變動(陰性になる)するが, 補結はなお長時日陽性を持續する。従つてカ反応は低濃度で反応しながら補結は疑陽性ないし陰性を呈する症例があり, 他方にカ反応が陰性を呈しながら補結は強陽性を呈する症例がみられる。

混合型においてもカ反応と補結の關係は同様であり, 増殖硬化型においてはカ反応が低濃度で反

應せる症例数は補結陽性の症例数に比すれば遙かに少い。粟粒型は大多數の症例が0.5%カ食水で反應しており、補結の陽性度は區々である。

喉頭結核を合併せる24例については、肺部所見が大多數滲出型あるいは混合型に屬するものであるが、カ反應は0.5~0.7%の低濃度で全例陽性を呈し、補結は4例のみ陰性である。

肺結核391例において補結陽性率は327例(83.6%)である。カ反應0.5~0.7%に陽性なるものは270例(69.0%)であるが1.0%カ食水で反應せるものも異常例とするならば313例(80.0%)である。

b. 皮膚結核

皮膚結核の中で尋常性狼瘡、皮膚疣狀結核、皮膚腺病の3型の真正皮膚結核とバザン氏硬結性紅斑、結節性結核性靜脈炎、顔面播種狀粟粒性狼瘡、陰莖結核疹、壞疽性丘疹狀結核疹の5型の結核疹について實驗し、その成績をカ反應は0.5~0.7%, 1.0%, 1.3~1.5%の3群に大別し、補結は強、中等度および弱陽性を一括陽性とし、疑陽性および陰性を一括陰性として兩反應の關係を比較した。

i 真正皮膚結核

尋常性狼瘡33名につき82回、皮膚疣狀結核4名につき8回、皮膚腺病26名につき36回にわたつて實驗した兩反應の關係は第6表の通りである。

第 6 表

補 結	カ反應%			
	0.5~0.7	1.0	1.3~1.5	計
+	10	19	44	73
-	8	13	32	53
計	18	32	76	126

カ反應が0.5~0.7%で陽性は18例であり、これらの補結は陽性、陰性は同數である。この兩反應の關係は他の濃度に反應せる症例においても同様にみられる。

一般に皮膚結核患者は肺部およびその他臓器に活動性所見を有することが少いといわれている。余の實驗症例中には肺結核6名、脊椎カリエス3名、腹膜炎1名があり、これら症例のカ反應はいずれも0.5~0.7%で反應しているが、カ反應が皮膚病巣に影響されるよりも深部病變の影響が一層大きいと考えられるのでこれらの症例は除外した。

真正皮膚結核の大多數は1.0%, あるいは1.3~1.5%カ食水で始めて反應するものであり、0.5~0.7%で陽性のものは病巣の廣汎なものの一部、あるいは進行機轉の顯著なものであるが、補結陽性のものは比較的病巣の廣汎なもの、又は病歴の長いものにみられた。

真正皮膚結核 126 例において補結陽性率は 57.8 %である。

ii 結核疹

バザン氏硬結性紅斑7名につき15回、結節性結核性靜脈炎4名につき10回、顔面播種狀粟粒性狼瘡2名につき4回、陰莖結核疹6名につき12回、壞疽性丘疹狀結核疹2名につき4回にわたつて實驗した兩反應の關係は第7表の通りである。

第 7 表

補 結	カ反應%			
	0.5~0.7	1.0	1.3~1.5	計
+	2	2	16	20
-	6	4	15	25
計	8	6	31	45

カ反應が0.5~0.7%の低濃度で反應せるものはバザン氏硬結性紅斑の如く潰瘍形成のものに多くみられた外は結節性結核性靜脈炎である。それらを除く大半は1.3~1.5%の高濃度で始めて反應した。

補結は陽性、陰性相半ばしておりこれは真正皮膚結核におけると同様である。しかしながらその中で興味あることはバザン氏硬結性紅斑の全例は陰性を呈したことであつて、本症のカ反應が低濃度で反應せるものが多いこと、比較して兩反應の相違を明らかに示すものと思う。

結核疹の全例に他臓器の活動性所見を認めなかつたが、結核アレルギーに起因するといわれる本症例に補結が強陽性3例、中等度陽性2例がみられたことは興味あることである。

結核疹の補結陽性率は44.4%である。

c. 泌尿器結核

本症については長期間にわたつてカ反應および補結の變動について追求することができた。

i 腎・膀胱結核

兩側腎結核、膀胱結核および片側腎結核の術

前、術後につき78名を228回にわたつて實驗した成績は第8表の通りである。

第 8 表

カ反應% 補 結	カ反應%			
	0.5~0.7	1.0	1.3~1.5	計
+	115	39	30	184
-	26	5	13	44
計	141	44	43	228

本症においてカ反應が病勢に並行して變動することは肺結核にみられたと同様である。

カ反應は比較的低濃度で反應する症例が多くみられたが、この中には片側腎結核の如く術前および術後の反應濃度に急速な變動がみられ、陰性に傾くにも拘らず補結はなお長時日陽性を呈するものが多い。

次ぎに症例をあげて兩反應の關係を2、3の病型について述べる。

症例1 片側腎結核

術前および術後のカ反應、補結の變動は第1圖の通りである。

即ちカ反應は初診時0.5%で反應せるものが術後急速に高濃度へと移行し、4週後には健康者と同程度の1.3%となり、7週後には1.5%となる。補結は初診時疑陽性のものが、2週後に弱陽性となり、4および5週後には中等度陽性と増強し、

以後次第に減弱して8週後まで弱陽性、3カ月後まで疑陽性を持續し、6カ月後に陰性となる。

即ちカ反應は尿所見に並行して好轉するのがみられるに反して、補結はかえつて一時増強してから次第に減弱し臨床症狀消失後もなお陽性ないし疑陽性を呈している。

症例2 腎結核、副睪丸結核、のちに結核性腦膜炎

カ反應は初診時より腎摘出術後10週に至るまでは症例1とほぼ同様に好轉し、その變動は比較的に尿所見と並行している。

補結は術後1週より弱陽性となり以後引續き同程度に反應を呈している。

退院3カ月後に副睪丸結核を發病して再入院せる時は尿所見も悪化しており、その時のカ反應は1.0%で陽性を呈し、補結はなお弱陽性である。

兩側副睪丸摘出後にも尿所見は悪化の傾向あり殘腎の結核の進行を思わせ、術後1週および2週にカ反應は0.7%で陽性を呈し、補結は中等度陽性を呈した。

安靜加療によつて尿所見はやゝ好轉するとともにカ反應は、術後4週より退院時まで1.0%前後の濃度で反應しているが、補結は8週より強陽性を呈し始め、その後少しも減弱の傾向がない。

第 1 圖

第 2 圖

第 3 圖

姓名 大須賀某 19歳 ♀
病名 右側腎結核、肺結核
初診 昭25. 4. 9
手術 〃 6.13 腎摘

退院後5ヵ月、結核性腦膜炎を併發死亡した(第2圖参照)。

症例3 片側腎結核、肺結核

カ反應は初診時および術後1週まで0.5%陽性であり、術後尿所見の好轉とともに高濃度へと變動する傾向がみられるが、術後3週を境として再び悪化して5週後より引續き0.5%で陽性を呈している。補結は初診時より弱陽性を呈しており、術後2週より10週に至る間は中等度陽性を呈し、15週以後弱陽性を持續している。

即ち腎摘出術によつて尿所見は好轉するにも拘らずカ反應は短時日の變動をみるのみで再び最低濃度で反應を持續する。補結においては甚だしき變動はみられない。

本症例の如く腎結核に肺結核を合併するものにおいてはカ反應は術後1週より3週に至る間のみ腎摘出の影響を僅かに窺ひ知るのみである(第3圖参照)。

以上の3例においてカ反應は腎結核の尿所見即ち病狀にほぼ並行して變動するのがみられ、症例3の如きはカ食水との反應物質は腎結核における

ものも肺結核と同一なることを示すものである。

補結は腎摘出後2週頃に一時増強するのがみられ、症例1の如く結核病變の消失後ある期間を経て陰性となるもの、症例2の如く一時病勢は僅かながら好轉しているにも拘らず反應度が益々増強し他臓器へ病變が波及して豫後不良を豫測させるもの、症例3の如く肺部および腎部を含めて廣範な病巢と考えるならばその一部を除去しても反

應度には殆んど影響を與えないもの等各種の反應態度がみられる。

即ちカ反應は結核性病變の一進一退に並行して變動するものであつて補結が術後増強して臨床經過に必ずしも並行を示さぬことから考え病勢の判定にはカ反應の方が優るように思われる。

ii 副睪丸結核

腎、膀胱に病變がみられず本症のみ單獨に起ることは稀であるが、その他臓器に結核性所見のみられない6例についての兩反應の關係は第9表の通りである。

第 9 表

カ反應%	0.5~0.7	1.0	1.3~1.5	計
補 結				
+		2	3	5
-		1		1
計		3	3	6

カ反應はすべて1.0%以上の高濃度で反應し、補結は5例が強陽性ないし弱陽性を呈した。

このことから考えると副睪丸結核の診斷あるいは病勢判定にはカ反應は價值が少く、かえつて補結がやや優れている。

d. その他の結核

脊椎カリエス5例、結核性關節炎3例、肋骨カリエス1例、結核性腦膜炎2例、計11例においてすべて肺および他臓器に結核性所見を有しないものについて兩反應を比較した。

脊椎カリエスの全例はカ反應が0.5%で陽性を呈し、補結は1例を除き陽性を呈した。殊に流注膿瘍を併發せるものはカ反應は強度であつた。鶏卵大の流注膿瘍のみで他に何等症狀を訴えない症例においてカ反應により腰椎カリエスを發見せる1例がある。

結核性關節炎の2例はカ反應が0.5~0.7%で、治癒傾向の1例は1.3%で陽性を呈し、補結は1例のみ陽性であつた。

肋骨カリエスはカ反應が0.5%で陽性を呈したが切除術施行後好轉した。補結は術後なお18週間陽性を持續した。

結核性腦膜炎は他臓器殊に肺部に結核性所見がみられないにも拘らずカ反應は2例とも0.5%で

陽性を呈し、補結は強陽性1例、弱陽性1例がみられた。

B 非結核性疾患

a. 梅毒

結核を有しない初期硬結、潜伏、顯症各期梅毒を含めて62例について兩反應を比較した成績は第10表の通りである。

第 10 表

カ反應%	0.5~0.7	1.0	1.3~1.5	計
補 結				
+	1	2	4	7
-	2	5	48	55
計	3	7	52	62

カ反應は0.5~0.7%で反應せるものは僅かに3例であつて、0.5%で反應せるものは1例もなく、0.7%で反應せるものゝ中2例は扁平コンデロームを有していた。大半のものは1.3~1.5%の高濃度で始めて反應した。

補結陽性例は7例(11.3%)であつたが、これらの中2例は晩期梅毒のものであり、1例はカ反應も0.7%で陽性を呈している。

カ反應の低濃度で反應した症例も、補結陽性例も梅毒血清反應の反應度に必ずしも並行していない。

b. 癩

結節癩25例、神經癩18例について兩反應を比較した。その關係は第11表の通りである。これら症例はすべて結核を有しないもののみである。

第 11 表

カ反應%	0.5~0.7	1.0	1.3~1.5	計
補 結				
+	11 (4)	4 (1)	10 (3)	25 (8)
-	2 (0)	3 (0)	13 (10)	18 (10)
計	13 (4)	7 (1)	23 (13)	43 (18)

カッコ内は神經癩

カ反應が0.5~0.7%で反應せるものは13例であるが、0.5%で反應せるものは結節癩3例のみである。結節癩の低濃度で反應せるものは神經癩に較べて遙かに多い。

補結陽性例は25例であるが強陽性2例、中等度陽性6例はすべて結節癩であつて神經癩の陽性例

および結節癰9例は弱陽性を呈した。

神経癰の大半はカ反応が1.3~1.5%の高濃度で始めて反応し、補結陰性例の方が多かった。

c. その他の疾患

各種疾患78例について両反応を比較した結果、カ反応が0.5~0.7%の低濃度で反応せるものは22例であつて、それらは悪性腫瘍、肝疾患、肺壞疽、エリテマトーデス等であるが、それらの中補結陽性は2例のみである。

補結陽性は20例で、それらの反応度は強陽性胃癌1例であり、中等度陽性は皮膚炎1例、子宮筋腫1例であつて他はすべて弱陽性である。陽性例の中で悪性腫瘍が比較的に多い外は疾患による傾向はみられない。

そして両反応間に特に並行関係は認められなかつた。

C 健康者

日本醫科大學附屬第二醫院勤務の同僚、職員、看護婦および學生の中で當時臨床的に活動性所見を有しないもの96例について実験せる両反応の関係は第12表の通りである。

第 12 表

カ反応%	0.5	0.7	1.0	1.3	1.5	計
補結						
+			2		4	6
-			4	22	64	90
計			6	22	68	96

カ反応が1.0%の濃度で反応せるものは96例中6例にすぎず、0.5%および0.7%で反応せるものは1例もみられなかつた。

補結陽性も6例であり、この中1例は中等度陽性を呈したが他はすべて弱陽性であつた。

IV カ反応および補結と血沈との関係

血沈はカ反応および補結供試血清と同時に採血したものであり Westergren 法を用いた。血沈値は中等價をもつて表わし1~10mmを正常値とみなし以下11~20mmを境界値、21~40mmを促進値、41~100mmを強度促進値、101mm以上を最強度促進値とした。

カ反応の濃度は1.3%および1.5%を健康者正常値とみなして一括し、補結の疑陽性例は陰性例に

含めた。

A カ反応と血沈の関係

各種疾患および健康者281例について両反応を比較せる成績は第13表の通りである。

第 13 表

カ反応%	0.5	0.7	1.0	1.3~	計
血沈 mm					
1~ 10	4	1	7	34	46
11~ 20	15	6	11	35	67
21~ 40	16	11	9	26	62
41~100	57	25	10	8	100
101~	4	2			6
計	96	45	37	103	281

血沈正常値を示せる46例中34例(73.9%)はカ反応が1.3~1.5%で反応し、強度促進値100例中57例(57%)は0.5%で、25例(25%)は0.7%の低濃度カ食水でそれぞれ反応しており、殊に最強度促進値6例は0.5~0.7%の低濃度で反応している。これらの症例からカ反応と血沈は密接な関係を有するように思われる。

しかしながらカ反応0.5%ないし0.7%で反応せるものゝ中で血沈が正常値5例、境界値21例などがあり、あるいはカ反応が1.3~1.5%の健康値を示すにも拘らず強度促進値8例、促進値26例がみられる。

即ち以上のことから両反応は一部においては明らかに並行せる関係を有しているが、一部には全く相反する関係を示している。従つて両反応は必ずしも並行するとはいえない。

B 補結と血沈の関係

全症例281例における補結と血沈値の関係は第14表の通りである。即ち補結は弱陽性を呈せるものが最も多く、血沈値は強度促進値を示せるものが比較的によくみられたが、これは活動性結核を多く実験したことにも関連するものと思われる。しかしこれら症例の補結反応度において弱陽性例のやゝ多い以外は特に差異はみられない。

血沈は正常値を示しながら、補結が強陽性6例、中等度陽性12例がみられ、あるいは血沈が強度ないし最強度促進値を示しながら補結は全く陰性を呈している症例がみられた。

両反応の間に比較的に並行関係のみられるもの

第 14 表

補 結	冊	冊	+	—	計
血沈 mm					
1~ 10	6	12	16	12	46
11~ 20	14	12	25	16	67
21~ 40	11	8	26	17	62
41~100	23	22	33	22	100
101~	2	1	2	1	6
計	56	55	102	68	281

は健康者と活動性結核の一部である。

V 結核海狸のカ反應および補結の關係

わが教室の宇田が行つた動物實驗の結核海狸について余はカ反應および補結を比較實驗した。

結核海狸は結核菌(フランクフルト株)生理的食鹽水浮游液(1cc中菌量 $1/_{200}$ mg含有)を0.5ccづゝ大腿外側皮下に接種したものである。検査事項としては體重を接種時および採血時に測定し、Römer反應は3週および21週に行い、その測定値を1~10

mmを(—), 11~20mmを(+), 21~30mmを(冊), 31mm以上を(冊)で表わした。培養所見および剖検所見は採血後直ちに屠殺した海狸の肝、肺、脾の組織培養所見と肝、肺、脾および淋巴腺の肉眼的所見である。

供試血清は接種後161日目にすべて心臓穿刺により採血し、56°C、30分間非働性にしたものである。

カ反應および補結の實驗方法は第1篇、IIおよび第2篇、IIに述べたと同様である。

結核海狸30匹(♂ 18, ♀ 12)についての各種検査所見と、カ反應および補結の成績は第15表の通りである。

カ反應は30例中1.0%で反應したものが僅か1例のみで8例が1.3%, 3例が1.4%, 18例が1.5%で反應した。即ち結核海狸のカ反應は1例を除

第 15 表

番 號	性 別	體 重 g		Römer反應		培 養			剖 検				カ反應%	補 結
		採血時	接種時との差	3 週	21週	肝	脾	肺	肝	脾	肺	淋巴腺		
1	♀	370	+ 100	+	冊	—	+	—	—	冊	—	冊	1.5	+
2	♀	380	+ 80	+	+	—	—	—	—	—	—	+	1.5	—
3	♂	490	+ 70	+	+	—	—	—	—	—	—	—	1.5	+
4	♂	500	+ 150	+	+	—	+	—	—	+	—	+	1.3	—
5	♀	400	+ 140	+	+	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	1.5	±
6	♂	420	+ 150	+	—	—	—	—	—	—	—	—	1.5	—
7	♂	320	+ 70	+	—	—	—	—	—	—	—	—	1.3	—
8	♂	400	+ 100	+	+	+	—	—	+	冊	+	+	1.5	+
9	♂	400	+ 150	冊	+	—	冊	—	+	冊	+	冊	1.5	冊
10	♂	340	+ 140	+	+	—	—	—	—	+	—	冊	1.5	+
11	♂	380	+ 170	+	+	—	—	—	—	+	—	冊	1.3	+
12	♀	360	+ 110	+	+	+	—	—	—	—	—	±	1.5	—
13	♀	370	+ 120	+	冊	—	—	—	+	+	—	冊	1.5	+
14	♀	370	+ 130	冊	冊	+	—	—	—	冊	—	—	1.3	+
15	♂	540	+ 120	+	冊	+	—	—	—	—	—	—	1.5	±
16	♂	550	+ 180	+	—	冊	冊	+	—	冊	—	+	1.5	—
17	♂	420	+ 40	+	+	+	冊	—	—	冊	—	—	1.5	—
18	♂	380	— 20	+	+	冊	冊	冊	冊	冊	冊	冊	1.0	+
19	♂	490	+ 60	+	—	+	—	—	—	—	—	—	1.3	—
20	♀	350	+ 150	+	—	+	+	—	—	—	—	—	1.5	—
21	♀	400	+ 200	+	—	冊	冊	—	—	冊	—	+	1.3	+
22	♀	450	+ 200	冊	+	冊	冊	冊	—	—	—	—	1.4	—
23	♀	420	+ 160	+	+	—	—	—	—	—	—	—	1.5	—
24	♀	420	+ 170	+	+	—	—	—	—	—	—	—	1.4	+
25	♀	450	+ 140	+	+	—	—	—	—	—	—	—	1.3	冊
26	♂	430	+ 140	+	+	—	—	—	—	—	—	—	1.5	±
27	♂	520	+ 70	+	冊	—	+	冊	—	—	—	—	1.3	—
28	♂	440	+ 70	+	+	—	—	冊	—	冊	冊	冊	1.5	+
29	♂	380	+ 20	+	+	—	—	—	—	—	—	—	1.5	冊
30	♂	480	+ 130	+	+	—	+	—	—	冊	—	+	1.4	冊

くすべてが健康人血清と同程度の高濃度で反応し、病巣程度に必ずしも並行していない。

カ反応と体重の接種時および採血時の増減を比較してみると、1.0%で反応せるものは20g減少しているが他はすべて増加している。増加平均値は122.4gである。カ反応の濃度別の体重増加平均値をみると、1.3%で反応せる8例は123.7g, 1.4%で反応せる3例は166.6g, 1.5%で反応せる17例は120gである。これら平均値を全例増加平均値に比較すると、1.3%で反応せるものは1.3g多く、1.4%で反応せるものは44.2g多く、1.5%で反応せるものはかえつて2.2g少い。即ち以上のことからみるとカ反応の反応濃度と体重の増減とは必ずしも並行していない。

接種3週目および21週目のRömer反応の増減をカ反応と比較するとR-反応の明らかに増強せるものは4例であり、減弱せるものは8例である。R-反応増強の4例中カ反応1.3%で反応せるもの1例、1.5%3例であり、減弱8例中カ反応1.3%3例、1.4%1例、1.5%4例であつてR-反応の増減においても特にカ反応の濃度に並行していない。

組織培養成績において陽性のものは18例であり、そのカ反応は1.0%1例、1.3%5例、1.4%2例、1.5%10例である。又肝、肺、脾がともに陽性のものは4例でありそのカ反応は1.0%1例、1.4%1例、1.5%2例である。肝、肺、脾のいずれか二つ陽性の4例は1.3%2例、1.5%2例であり、一つ陽性の10例は1.3%3例、1.4%1例、1.5%6例である。組織培養の程度即ち病巣の廣狹がカ反応に影響をおよぼすが如く思われる症例もみられるが必ずしも一致していない。

剖検所見において病巣のみられたものは16例であるがこれらについてもカ反応は特に意味を有しない。

次に補結については中等度陽性4例、弱陽性11例、疑陽性3例、計18例が反応を呈した。

これら陽性例は培養あるいは剖検所見において陽性のものが比較的が多いが、培養、剖検いずれも陰性の8例の中、中等度陽性2例、弱陽性2例、疑陽性1例があり、培養あるいは剖検のいずれか

陽性で補結陰性9例がある。

R-反応と補結の関係はR-反応が3週目よりも21週目が減弱しているものに補結陰性例が比較的多くみられた。

いずれにしても余の実験においては結核菌接種後長時日を経過して実験材料として適当でないため、カ反応は人血清におけるほど鋭敏でなく、補結においても病巣の程度およびその他の点において必ずしも並行していないがカ反応に比して補結がやや優つている。

VI 総括

1. 肺結核391例についてカ反応および補結を比較実験せるに、カ反応は病勢の變動に並行して反応濃度が動揺するが、補結はさほど鋭敏でない。従つてカ反応を各濃度について繰返し実施すれば病勢の判定に役立つ。

2. 皮膚結核151例においてはカ反応は病巣の廣範なもの、あるいは合併症を有するものが低濃度で反応しやすく、補結は特に意味を有しない。

3. 泌尿器結核234例において殊に腎・膀胱結核のカ反応は病勢の變動に並行することは肺結核におけると同様であり、補結は手術後一時増強してより治癒に赴くとともに漸次陰性に傾くものがみられ、兩反應の間に時期的ズレが顯著にみられる。

4. その他の結核11例において殊に骨結核においてはカ反応は低濃度で反応し、病勢の判定および診断には補結より優る。

5. 非結核性疾患183例においてカ反応が低濃度で陽性のものは結節癰が多い。補結も結節癰が陽性率高く、反応度も強いものが多くみられるがカ反応と必ずしも一致しない。

6. 健康者96例においては95.7%が1.3~1.5%カ食水で反応し、補結陽性率は4.3%である。

7. カ反応、補結および血沈は結核性疾患の一部においてのみ並行関係がみられる。

8. 結核海狸におけるカ反応は人血清におけるほど鋭敏でなく意味を有しない。補結との関係も余の実験においては明らかでない。

第3篇 カルボール反應の反應物質に關する研究

I 緒 言

カルボール反應が結核性疾患殊に肺結核の滲出型、腎結核あるいは悪性腫瘍等の組織崩壊性疾患において低濃度で反應し易いことから、該血清中に含まれるカルボールと結合する物質は細胞組織の破壊によつて生ずる産生物と密接な關係を有するように思われる。

従つて病巣に流入する動脈血と病巣より流出する静脈血との間に反應態度に差異を有しないか、あるいは病巣が一部に限局している場合に病巣より流出する静脈血と他の部分より採取せる静脈血との間に差異を有するか否か、あるいは又その反應物質は時日の経過によつて如何に變化するか、カルボールの同族體又は誘導體と結合するか等について追求せんと試みた。

II 動脈血および静脈血の力反應

肺部の動静脈血をそれぞれ採取することは困難なために肺結核に對する検討はできなかつたが、片側腎結核における手術に際して腎動脈および腎静脈より採血し、又手掌部に潰瘍形成をみた皮膚結核について肘窩の動静脈より採血して比較實驗した。なおそれに先立ち一般にカルボールに結合する物質が動脈血と静脈血との間に差異を有するか否かを知るために、健康者および兩側腎結核患者の動静脈血について比較した。

實驗 A

肘窩の動静脈よりそれぞれ採血して同一條件下に行つた。なお白色輪層形成の経過をみるために1時間後および2時間後に判定した。

a. 健康者

その成績は第1表の通りであつて、兩血清の間には差異は認められない。

第 1 表

症 例 1	1.0	1.1	1.2	1.3	1.4	1.5
動 血	1時間	—	—	—	—	± +
	2 "	—	—	—	—	± +
静 血	1 "	—	—	—	—	± +
	2 "	—	—	—	—	± +

b. 兩側腎結核患者

その成績は第2表の通りであつて、1時間後には兩血清とも0.4%カ食水で陽性(+)を呈し、2時間後には(±)を呈しており、又高濃度カ食水における輪層の幅においても全く差異は認められない。

第 2 表

症 例 5	0.3	0.4	0.5	0.7	1.0	1.3
動 血	1時間	—	+	+	++	+++
	2 "	±	+	++	+++	+++
静 血	1 "	—	+	+	++	+++
	2 "	±	+	++	+++	+++

即ち以上二つの實驗から健康者血清におけるカ食水と反應する物質も結核患者血清における物質も動脈血と静脈血との間には差異が認められないことが判明した。

實驗 B

結核病巣が限局せる場合にその病巣に最も近い部位の動脈血および静脈血について同様に比較實驗した。

a. 片側腎結核患者

腎臓摘出術を行うに當り腎動静脈を露出せる際にそれぞれ採取したものであり、又同時に肘窩の静脈より採取したものと比較した。その成績は第3表の通りであつて、各血清の輪層の形成および2時間後における反應濃度において差異を認めることはできなかつた。

第 3 表

症 例 7	0.5	0.6	0.7	1.0	1.3
腎動血	1時間	+	+	++	+++
	2 "	+	+	++	+++
腎静血	1 "	+	+	++	+++
	2 "	+	+	++	+++
肘静血	1 "	+	+	++	+++
	2 "	+	+	++	+++

b. 皮膚結核患者

左手掌より手背にかけて潰瘍を形成せる患者の左肘窩の動静脈血について比較實驗した。本實驗は特に輪層形成態度を明らかにするために30分後より2時間後に至るまで30分間隔に判定した。

その成績は第4表の通りであつて、試薬重層30

分後より90分後に至る間は動脈血より静脈血がやゝ低濃度で反應する傾向は認められたが、2時間後においては反應せる最低濃度は兩血清とも0.6%であつて差異は認められなかつた。

第4表

症 例	10	0.5	0.6	0.7	1.0	1.3
動 血	30分	—	—	—	+	+
	60 "	—	—	±	+	+
	90 "	—	±	+	+	++
	120 "	—	+	+	++	+++
静 血	30 "	—	—	±	+	++
	60 "	—	—	+	+	++
	90 "	—	+	+	++	+++
	120 "	—	+	+	++	+++

小 括

以上の如く各種の症例について實驗せるところ、血清中に含まれるカ食水と反應する物質は正常の動静脈血において差異はみられず、又病巣附近の動静脈血の間にも認むべき差異はなかつた。

III 血清保存によるカ反應と補結の比較

供試血清を氷室に保存、ないしは室温に長時日放置することはカ反應の成績に影響をおよぼすため少くとも24時間以内に實驗を行うべきことは宗像が詳細に論じている。

余は血清を氷室に1週間保存する際にカ反應および補結におよぼす影響について實驗した。

肺結核38例、泌尿器結核42例、皮膚結核27例、非結核性疾患および健康者29例、計136例について採血時および氷室1週間保存後のカ反應および補結の反應態度について比較した。

A 各種疾患および健康者のカ反應の消長

その成績は第5表の通りであつて、全症例136例中採血時0.5%で反應せるものは肺結核38例中23例(60.5%)、泌尿器結核42例中20例(47.6%)、皮膚結核27例中11例(40.7%)計54例であるが、これら症例で1週後0.7%で反應せるものが30例(55.5%)で最も多く、0.5%で13例、1.0%で10例、1.3%で1例の順である。1週後0.5%即ち同濃度で反應せるものが13例あるが、これらは實驗の都合上0.5%カ食水を最低濃度としたためである。採血時の實驗においてカ食水を0.5%以下の濃度についてさらに追求したならば、0.4%ないしそれ以下

第5表

カ反應 採血1週 時 後	疾患名および健康者				計
	肺結核	泌尿器結核	皮膚結核	非結核、健康者	
0.5→0.5	5	5	3		13
0.5→0.7	10	13	7		30
0.5→1.0	7	2	1		10
0.5→1.3	1				1
0.7→0.7					
0.7→1.0	6	8	3		17
0.7→1.3	1	2	3	1	7
1.0→1.0			1		1
1.0→1.3	1	8	2	6	17
1.0→1.5	2	2			4
1.3→1.3	3		2		5
1.3→1.5	1	2	3	15	21
1.5→1.5	1		2	7	10
計	38	42	27	29	136

のカ食水にても反應すべき血清であつて、採血時の反應において0.5%カ食水によつて生ずる輪層が(++)、あるいは(+++)を呈したものである(これまでの實驗においてカ食水に對する反應濃度の最低は0.2%である)。

採血時0.7%で反應せる24例中1週後1.0%で陽性のもの17例(70.8%)であり、他はすべて1.3%で反應した。

採血時1.0%で反應せるものは22例であるが、1週後1.3%で陽性のものは17例(77.2%)、1.5%で4例、1.0%で1例である。

採血時1.3%で反應せる26例中1週後1.5%で21例(80.8%)が陽性を呈し、他はすべて1.3%である。

採血時1.5%で反應せる10例はすべて1週後においても1.5%で陽性を呈した。

以上の如く全症例を通じ、カ食水に反應する最低濃度は、採血時と1週後において少くとも0.2%ないし0.3%の差異が認められた。

採血時0.5%で反應し1週後においても0.5%で陽性なるものとして表に示した症例が多いが、これは前述の理由にもとづくものである。採血時0.7%ないし1.0%で反應せるものが1週後に同一濃度で反應せるものは僅か1例であること、あるいは又1.3%ないし1.5%の如き高濃度になれば健康者にも多く反應するが、この場合は血清中に生理的に含まれる量と反應するものと考えられる。よ

つて1.3%ないし1.5%で反應する血清を除外してみると、血清中に含まれるカ食水と反應する物質は長時日保存することによつて次第に消失するか、あるいは反應を呈し難き状態に變化するものと考えられる。

B 血清保存によるカ反應および補結の消長

1週間氷室保存がカ反應におよぼす影響についてはAに述べた通りであるが、補結の反應度におよぼす影響について同一血清について比較實驗した。

補結の溶血阻止度においては、血清保存1週間には採血時と同一なるか、又は増強せるものがみられ、減弱せるものは1例もない。このことは各種疾患および健康者を通じてみられ、溶血阻止度が同一なるものとは健康者の完全溶血即ち陰性を呈したものを意味する。

肺結核患者20例の病型とカ反應および補結の消長について採血時および1週後の成績を表に示すと第6表の通りである。

第 6 表

患者 番號	年齢	性別	病型	採 血 時		1 週 後	
				補 結	カ反應	補 結	カ反應
1	27	♀	増	o d j c	1.3	o ftr vm	1.3
2	23	♂	滲	o o o	0.5	o o o	0.7
3	21	♂	〃	o tr vm	0.5	o o d	1.3
4	26	♂	〃	o o o	0.5	o o o	1.0
5	24	♀	〃	o o m	1.0	o o d	1.3
6	21	♀	〃	tr ac c	0.5	ftr m c	1.0
7	22	♂	〃	o d c	0.7	o ftr vm	1.0
8	21	♂	混	o o o	0.7	o o o	1.0
9	28	♀	〃	o tr ac	0.7	o ftr jc	1.0
10	27	♀	〃	o o o	1.3	o o o	1.3
11	22	♂	増	d c c	1.3	d ac c	1.5
12	21	♂	滲	o m c	0.5	o ftr ac	0.7
13	20	♂	混	m c c	0.5	d c c	1.0
14	21	♀	滲	o o o	0.7	o o o	1.0
15	25	♂	〃	o o o	0.5	o o o	0.7
16	24	♂	〃	m c c	0.7	d c c	1.0
17	29	♂	混	o o o	0.5	o o o	0.7
18	36	♂	〃	vm c c	0.5	m c c	1.0
19	30	♀	滲	d c c	0.5	d ac c	0.7
20	23	♀	増	ftr vm c	0.7	o d c	1.0

次に補結溶血阻止度 none (o) より complete (c)に至る段階にそれぞれ8, 7, 6……0の如く単位をつけ、3管の合計単位をもつて表わす(例えば第6表第1例 o d j c の如きは、8+5+1=14 単位の如く)。各血清について採血時と1週後の單

第 7 表

補結 カ反應	0	+ 1	+ 2	+ 3	+ 4 以上	計
0.5→0.5		6	3	2	2	13
0.5→0.7		14	7	5	4	30
0.5→1.0		5	3	1	1	10
0.5→1.3		1				1
0.7→1.0		5	7	2	3	17
0.7→1.3		4	3			7
1.0→1.0		1				1
1.0→1.3	4	11		1	1	17
1.0→1.5	1	1		1	1	4
1.3→1.3	2		2		1	5
1.3→1.5	6	8	5	1	1	21
1.5→1.5	4	4	1	1		10
計	17	60	31	14	14	136

位の差をもつて表わしたものとカ反應の消長を比較すると第7表の通りである。

全症例136例中溶血阻止度の増強せるものは119例(87.5%)である。増強せざるものは17例であるがこれらはすべて非結核性疾患か健康者であつた。採血時および1週後の補結がいずれも試験管第3管(補體4單位使用)まで完全溶血阻止の症例(例えば第6表の第2, 4例の如き)は19例みられたが、これらはさらに高單位の補體を用いることにより比較した結果いずれも採血時より1週間において溶血阻止度の増強しているのを認めた。

採血時カ反應が0.5%ないし0.7%で陽性のものはすべて1週後に補結は増強しており、殊にその増強度の大なるものはカ反應が高濃度で陽性なるものに比して多いが、これは低濃度で反應せるものが非結核性疾患1例の他はすべて各種結核であることから當然のことである。

採血時カ反應が1.0%以上の濃度で陽性なるものは、1週後における補結増強度は同一であるか又はその差は僅少である。非結核性疾患および健康者の大部分がこれに含まれている。採血時カ反應が1.0~1.5%で反應し、補結増強度が〔+2〕以上のものはすべて結核患者血清である。

各種結核患者血清が溶血阻止度の増強によつて弱陽性が中等度陽性、中等度陽性が強陽性等を呈するのであつて、非結核性疾患および健康者血清は採血時陰性を呈せるものが1週後に3例疑陽性

を呈したのみであり、1週間保存によつても非特異陽性率は増加せず血清診断に影響はない。

以上の如く血清保存によつてカ反應は次第に高濃度へ移行し陰性に傾くことから、カ食水と結合する物質は次第に減少するか、反應態度を異にするに反して、補結は次第に増強し補體結合性抗體の把握が容易となる。よつて血清中に含まれるカ食水と結合する物質と補體結合性抗體とは異なるものゝようである。

IV カルボールの同族體および誘導體による反應

カルボールが血清殊に結核患者血清に反應を呈する事實から、カルボールの各種同族體および誘導體はこれら血清に反應するか否か、又いかなる反應態度を示すかについてレゾルチン、ピロガロール、ハイドロキノンの各溶液により比較實驗した。

實驗 A

レゾルチン、ピロガロール、ハイドロキノン加食鹽水が血清に反應する濃度を求めるために0.5%カ食水で陽性を呈する結核患者血清および健康者血清について反應を行つた結果各試藥のカ食水に比すべき濃度は第8表の通りであつた。

第 8 表

血 清	結 核	健康 者
試 藥		
カルボール	0.5%	1.3%
レゾルチン	0.5%	1.5%
ピロガロール	1.0%	1.9%
ハイドロキノン	1.3%	2.0%

次ぎにカ反應では、0.5%から1.3%に至る濃度即ち0.5、0.7、1.0、1.3%の4種を用いているので他の試藥についても各4種の溶液をつくり便宜上第9表の通り低濃度のものより番號をつけた。

第 9 表

番 號	I	II	III	IV
試 藥				
カルボール	0.5%	0.7%	1.0%	1.3%
レゾルチン	0.5%	0.7%	1.0%	1.5%
ピロガロール	1.0%	1.3%	1.5%	1.9%
ハイドロキノン	1.3%	1.5%	1.7%	2.0%

第 10 表

番號	年 齡	性 別	病 型	試藥濃度番號			
				カルボール	レゾルチン	ピロガロール	ハイドロキノン
1	29	♂	第 1 群	I	I	I	I
2	30	♀		I	II	II	III
3	19	♀		I	I	I	I
4	41	♀		I	II	I	II
5	30	♀		I	I	I	I
6	26	♀		I	I	I	I
7	36	♀		I	II	II	II
8	54	♀		I	I	I	I
9	37	♀		IV			
10	55	♀		I	I	I	I
11	33	♀		III	III		
12	18	♀		I	I	I	I
13	30	♂	第 2 群	I	II	II	III
14	28	♀		I	I	I	I
15	27	♀		II	III	II	III
16	36	♀		III	IV		
17	38	♀		II	III	II	III
18	38	♀		IV			
19	19	♀		I	II	I	III
20	19	♀		IV			
21	24	♀		III	III	III	III
22	23	♀		III			
23	22	♀		IV			
24	27	♂	増殖硬化型	I	II	II	III
25	23	♀		IV			
26	28	♀		I	II	III	III
27	29	♀		III			
28	56	♀		I	II	II	III
29	26	♀		IV			
30	27	♀		IV		IV	IV
31	24	♀		IV			
32	30	♀		IV	IV		
33	23	♀		IV			
34	20	♀		IV			
35	23	♂	第 2 群	IV			
36	20	♀		IV			
37	23	♀		IV	IV		
38	27	♀		IV			
39	31	♂		III	IV		
40	27	♀		IV			
41	22	♀		IV			

實驗 B

第9表に示す如き各試藥16種によつて肺結核41例につき比較實驗した。その病型は滲出型28例(14例胸廓成形術施行)および増殖硬化型13例(6例胸廓成形術施行)であるが、胸廓成形術を行わざるものを第1群とし他を第2群として表わすと第10表の通りである。空白欄はそれぞれの試藥最高濃度にてても反應を呈しないことを意味する。

滲出型第1群14例においては、カ食水I(0.5%)陽性12例, III(1.0%)陽性1例, IV(1.3%)陽性1例であるが、他の試薬の0.5%カ食水に比すべき濃度Iがいずれも陽性のものは8例である。

滲出型第2群14例においては、カ食水I 4例, II 2例であるが他の試薬の反応濃度は一致せず, III 4例の中1例のみ全試薬が一致する。IV 4例は他の試薬においては全く反応しない。

増殖硬化型13例は第1群、第2群を通じてカ食水III 1例のみで他はすべてIVで始めて反応を呈する。他の試薬においては、レゾルチンIV 3例, ピロガロールIV 1例, ハイドロキノンIV 1例のみである。

全症例41例において各試薬の濃度をカ食水4種

症例1 29歳 ♂ 滲出型 脊椎カリエス
Gaff. 5 號 B.S.G. 90

	I	II	III	IV
カルボール	+++	+++	+++	+++
レゾルチン	+++	+++	+++	+++
ピロガロール	+++	+++	+++	+++
ハイドロキノン	++	+++	+++	+++

症例2 30歳 ♂ 滲出型 Gaff. 8 號 B.S.G. 88

	I	II	III	IV
カルボール	+	++	++	+++
レゾルチン		+	+	++
ピロガロール		+	+	+
ハイドロキノン				+

症例3 30歳 ♂ 滲出型 Gaff. 5 號 B.S.G. 94

	I	II	III	IV
カルボール	+	++	+++	+++
レゾルチン	+	+	+	+
ピロガロール	+	+	+	+
ハイドロキノン	+	+	+	+

第4篇 考按, 文獻的考察および結語

I 考按および文獻的考察

結核の沈降反応は Marzagalli がその研究に着手したことに始まるが、本格的の研究は Bonome が結核動物の臓器および結核菌培養からの濾液を抗原として結核、非結核の診断を行わんとした頃から盛んになった。

爾來、結核菌體、菌體成分、結核臓器あるいは

に比すべき溶液として豫じめ作製したにも拘らず全試薬一致して反応したものは9例にすぎない。

次に2, 3の症例をあけて各試薬各濃度の反応態度について述べる。

症例1においては各試薬はカ食水と全く同程度の輪層を形成しておりカ食水と同様に反応の試薬として用い得るが如くであるが、症例2においては最低濃度に差異がみられ、症例3においてはいずれも最低濃度はIであるがカ食水による反応は濃度を高くすると輪層の幅が廣くなるのであるが他の試薬の輪層には差異を認めない。

以上の如くカルボールの同族體および誘導體であるレゾルチン、ピロガロール、ハイドロキノンの生理的食鹽水溶液はカ食水と同様に血清中に結核患者血清に對して反応を呈するものであるが、その反応態度において鋭敏性に欠け確實性がない。

V 總 括

1. カ食水に反応する物質は動脈血と静脈血との間に差異を認めない。重層法によつては病巣より流入する血液と流出する血液に含まれるカ食水反応物質を區別することはできない。

2. 血清保存によつてカ反応は次第に減弱し、カ食水に反応する物質は減少するか、又は反應狀態に變化をきたすが、補結はある程度反應度を増強し、補體結合性抗體は把握し易くなる。

3. カルボールの同族體あるいは誘導體の溶液も血清に反応し、殊に結核患者血清に低濃度で反應するが、カルボールほど鋭敏でなく確實性がない。

健康臓器浸出液等を抗原とし、供試血清の加温、非加温の優劣、術式においては重層ないし輪環法、沈澱法、判定においては一定時間内の輪層形成又は沈澱の大小、沈澱を生ずる時間の長短等について幾多の研究が續けられ、結核の診断あるいは豫後の判定に資せんとする試みが行われた。

しかしながら一方、結核その他組織崩壊、毒素

産生を伴う疾患においては血清のアルブミン、グロブリンの比率に平衡失調をきたすことが唱えられ、Sachs u. Oettingen, Alder, Frisch u. Starlinger, Mc Clusky, Gerloczy等はアルブミンが減少しグロブリンおよびフィブリノーゲンが増加することを定量的に証明した。かかる現象が殊に結核症において顕著なことから、このいわゆる膠質の不安定状態に種々の薬品、リポイド、熱等を加えることによつて生ずる凝固又は沈澱によつて豫後を判定せんとする方法が案出された。即ちカルシウム(Weltmann)、熱およびアルコール(Darányi)、カルシウム、レチチン(Sachs u. Klopstock)、硫酸アルミニウム(Mátéfy)、ノボカイン、フォルマリン(Costa)、食鹽(Frisch u. Starlinger)、硫酸アンモン(Mündel)、レゾルチン(Vernes)、レチチン、ゲラチン(鴻上)、卵黄アルコール浸出液(涌谷)、海狸肺臓浸出液(小林)、牛肺臓(松波、橋本)の如きが次々と發表され、Brinkmann はかくの如き反應を不安定性反應と名付けた。

カルボール反應もこれら不安定性反應と同様なものと考えられる。

カルボール溶液又はそれを含有する試薬による反應については、1920年 Holländer は舊ツベルクリンを0.5%カ食水で10倍に稀釋したものを抗原として重層法により、陽性なるものは結核に對する抵抗力を示すものなりと論じた。0.5%カ食水のみによつても結核患者血清に反應を呈することは我々の實驗で明らかなことであるが、Holländer は舊ツのみを重視して0.5%カ食水は單なる溶媒にすぎぬと輕視したのであり、Neumann, Rickenberg もその反應を追試した際に特異的でないと否定しているが、カ食水による反應であるとは言及していない。

Salkind はカルボールと血清の沈降反應を研究したがみるべき成績に至らなかった。

Stoerk は血清にその倍量の $\frac{1}{2}$ %カ食水を加えると37°C、10~12時間後に結核患者血清の60%に沈澱を生じ、あるいはリポイド含有量の高い菌0.5gのエーテル溶解成分に $\frac{1}{2}$ %カ食水の250ccを加えて乳劑として同様な實驗を行えば數時間後に結

核患者血清の75%に沈澱を生ずると述べている。

Fuchs u. Wolfring は全血液を0.5%カ食水で遞減的に稀釋してその1ccと結核菌乳劑1ccを重層し接觸面に生ずる溷濁を陽性とした。しかしカ食水のみで生ずる沈降を該血液中に存する抗原抗體反應と思惟した。

Ninni et Blasio は1.0%カルボール加0.25%食鹽水0.6ccを血清0.4ccに混じ、あるいは1.7%カルボール加0.25%食鹽水0.5ccを食鹽水0.5cc加血清0.02ccに混じて18°~20°C(室温)4時間後 Photometer で測定し、カルボールの量が血清に比し少く陽性ならば結核であり、血清に比し多くて陽性ならば梅毒であると述べている。

余および丸山教授並に協同研究者宗像は結核菌抽出物質による沈降反應を實驗中に0.5%カ食水が結核患者血清に對して反應し、しかも他の疾患に比してはゞ特異性を有すること、又カ食水の濃度をかえることによつて生ずる反應態度の變化が病勢の判定に役立つことに氣付き、昭和23年10月最初の發表を行つた。その後各方面より追試を得、今日まで36の多きを數えるに至つた。それらの成績は1、2を除く以外すべて我々の報告を認めている。

Kunkel はチモール溷濁反應が血中の脂肪量に影響されることからチモールより溶解度の大なるカルボールを用うれば良いとて Phenol-test なるものを發表した。

横山は喀痰浸出液と6%石炭酸水溶液による溷濁反應により結核の開放性か否かを決定し得ると述べ、なお培養成績より鋭敏であると論じている。Westphal は又0.5%カルボール加蒸餾水による沈降反應を發表した。

次にカルボールの誘導體であるレゾルチンによつても多くの研究が行われており、1926年 Vernes, Bricq et Gager は1.25%レゾルチン0.6ccと血清0.6ccを混じ室温(18°~20°C)4時間放置後 Photometer の目盛度數によつて結核の診斷に供した。

吉田はこの反應を改變して1.2%レゾルチン1ccを血清0.2ccに加えて1時間室温放置後、鳥濁沈

激管にて遠心沈澱してその目盛により反應の強弱を測定した。

片山は Baylis とともに供試血清は 65°C 、10～20 分間加温することにより好成績を収めることを述べ、2% レゾルチン 0.2cc と血清 0.3cc を混じて 8～24 時間室温放置後、Kahn 梅毒反應と同様に判定し結核の診斷に役立つと論じている。本反應について多くの追試は、あるいは結核の早期診斷に供し得るとか、あるいは豫後の判定において特異性反應に優るとか述べている。

その他カルボール類に屬するものについて Montank はチモール、トルエン、フェノール、トリクレゾール等が結核患者血清に對して濁濁を生ずることを認め、0.2% トリクレゾール食鹽水を重層法により 37°C 、2 時間作用せしめると陽性反應は數分間以内で起ることを 3030 名の結核患者および健康者について實驗し、結核の診斷に役立つことを述べている。

片山も 0.75% トリクレゾール溶液をもつてレゾルチン反應と比較している。

以上の如くカルボール類に屬すべきレゾルチン、トリクレゾール等による反應により結核の診斷および病勢の判定について多數論ぜられていることは興味あることであるが、余はレゾルチン、ピロガロール、ハイドロキノンについてカ食水と同程度の反應を呈する溶液を作り、カ食水と比較したところカ食水が最も鋭敏であり確實性を有することを知つた。

又カルボールは沈降反應の試薬としてのみでなく、楠は「補結抗原にカルボールあるいはレゾルチン等を添加することにより鋭敏度を高め得た」という Ninni, Guardy 等の報告に着目して抗原をピクリン酸およびレゾルチンの 0.05% 食鹽水で稀釋して補結陽性率を 11.5% および 18.2% 上昇せしめ得ると述べ、この賦活作用は一概に非特異的だといふ得ないように思われると論じている。

飽和石炭酸溶液をもつてするグロブリン反應は Pandy 反應として周知のものである。

補結に關する研究は 1901 年以來多くの學者によつて續けられ文獻をあげるにいとまなき状況であ

る。

本反應は血清學的診斷上最も信頼すべき反應でありながら、その過程に伏在する幾多の問題のために梅毒の血清診斷に遙かにおよばない。

その成績を左右する最も重大な因子である抗原についても、Calmette et Massol, Besredka, Boquet et Nègre, Wassermann, Blumenthal, Neuberg u. Klopstock, Witebsky・Klingenstein u. Kuhn, 武田・須賀井, 鴻上(慶)・若林・高崎・鴻上(光), 東風等抗原として互いにその優秀性を論じているが、かくの如く數多くの報告がみられることは今なお至上無比の抗原が作製されず、従つて結核補結が充分満足すべき域に達していないことを示すものともいえよう。

わが教室において丸山教授が淋疾補結の研究以來、結核菌より特異抗原性物質を抽出するに當り加熱蒸留水浮游液が優秀なることを發表し、柳原は淋疾の皮内反應、藤澤は淋疾補結、飯田は結核の皮内反應、原田は白癬の治療、野村は軟性下疳の皮内反應等それぞれ抗原あるいはワクチンとして高度の特異性を有することを立證しているに鑑み余は結核菌(青山 B 株 5 週間培養)を蒸留水に浮游させ 100°C 、120 分加熱することにより補結抗原として充分なる特異性を有することを知つた。

井上も蒸留水抽出アルカリ處置抗原の優秀なることを述べている。

結核の診斷に血清學的検査を行うについて、太繩は補助的診斷は次の條件を具備すべきであると述べている。即ち(1) その方法は健康者あるいは非活動性結核に對しては常に陰性であつて、活動性結核に陽性を呈するものでなければならぬ。さらに活動性の輕重に應じて陽性程度に強弱を示すものを貴しとする。(2) ある補助的診斷法をより敏感にし、あるいは確實にするために工夫された負荷試験はその操作が患者に苦痛を與え、又病勢に悪影響をおよぼす怖れなきもの。(3) その方法が簡單で臨床の實際に即時應用され短時間に的確なる成績を挙げ得るもの。

以上の如き條件を満足すべき血清學的検査法は結核においては不可能なことであつて、その條件

の一部を満たす各種の方法を併せ行い総合的判定を下すよりほかはない。この意味においてカ反応と補結を比較実験するとき、兩反應による結核の活動性、非活動性あるいは病勢の判定は相互に一長一短を有するものであるが、カ反應の簡單なること、病勢に比較的鋭敏に影響すること、補結が熟練せる手技のもとに長時間の操作を要すること、又その成績において臨床所見殊に治癒後なお長時日陽性を呈すること等の點においてカ反應は前述の條件にほぼ近いものと考えられる。

カ反應の実験條件を検討するに當り、カルボールおよびその誘導體によつて行われている各種不安定性反應と比較すれば、まず試薬において Vernes は1.25%, 吉田は1.2%, 片山は2%のレゾルチン蒸餾水を用い、Ninni et Blasio は1.0%カルボール加0.25%食鹽水を用いており、各人各術式によつて異なるが、我々は重層法において結核患者血清に特異的に反應を呈するには0.5%カルボール加生理的食鹽水がよく、又健康者は1.3~1.5%で陽性を呈することから0.5~1.3%の各濃度によつて行ふべきであると考えたが、操作の煩雜を顧慮して0.5, 0.7, 1.0, 1.3%の4種のカ食水によつて行えばよいことを確めた。

供試血清の新鮮なるものを用いるべきことは各種不安定性反應を通じて必須の條件であるが、働性のまゝか加温すべきかについては、Vernesは働性の血清により、片山は65°C、10~20分加温することによつて成績のよいことを認めており、涌谷は加温により陽性率は低下するが成績は10數日後においても變化しないと述べている。又協同研究者宗像は加温することにより輪層を鮮明にし特異性を高め得ることを明らかにした。なお加温至適温度は56°Cとすべきであるが、余の実験によれば50~56°C、30分加温によつて差支えないことが判明した。涌谷も彼の實驗において反應物質は50~56°C加温により健康者血清では全部消失するが結核患者血清においては60°C加温によつてもなお存在すると述べている。

術式については濁濁法を用いるときは血清と試薬の比を嚴密に計測する必要がある、判定には

Photometer, あるいは沈澱計を用いるが如き操作を加えねばならず、従つて短時間に反應を完成させ判定方法も容易な重層法がよい。

判定時間について横山は室温5分、吉田は1時間、Vernes は4時間、片山は8~24時間、涌谷は37°C24時間等を報告している。余の實驗において、カ食水により血清の境界面に生ずる輪層の形成は室温90分ないし120分に判定を行えば成績として誤りがないが、60分に一度反應状態を讀んでおけば一層正確を期し得る。なお120分以後においては輪層は次第にくすれ始めて判定に困難を生ずることが判明した。

補結によつて結核か非結核か、活動性か停止性か、豫後の判定をなし得るか等の問題については從來多くの學者により屢々論議されている。補結發現期について佐々木・赤沼は發病後半年ないし1カ年を要すと述べ、廣田は早くて1カ月、一般に2~5カ月後に陽性を呈すと述べ、Hörig も早期に一定の陰性期を認めている。従つて早期においては臨床症狀と一致せず診斷的意味はない。Calmette, Baldwin, Petroff a. Gardner, 佐々木・赤沼は病勢の進行とともに反應度は増強すると述べ、Mikulowski, Hörig, 廣田, 寶來・藤井は末期の陰性轉化は豫後不良を意味するといふ、Andrus, 熊谷, 廣田, 寺西, 中谷は動的診斷を行つてのみ豫後を判定し得ると述べている。しかしながら鴻上等は臨床症狀消失後なお3~6カ月補結は陽性を呈するといつてゐる。又當然陽性を呈すべき血清が陰性を呈する症例をあげて、その原因について Calmette et Massol および Perla はいわゆる反應阻止物質(インヒビチン)によるとなし、Pesch は正常溶血性雙介體、大田・原・今堀は補體第四成分の存在によると説明しているが明らかに臨床症狀と相反する成績を示す場合がある。余の實驗においても2年8カ月にわたり18回の検査において病勢の増悪にも拘らず終始陰性を呈せる症例を認めている。

以上のことから補結のみによつて結核の診斷、病勢および豫後の判定を明確にすることは困難であつて、他の特異性反應あるいは不安定性反應

と並行的に行わなければならない。例えば余の實驗においてカ反應が0.5%で反應せるものは、非結核性疾患および健康者609例中多發性筋炎1例、癩4例、惡性腫瘍4例、その他2例、計11例であるが、それらの中結節癩3例のみが補結陽性を呈しており、従つて兩反應の一致せる非特異陽性率と考えられるものは1.6%にすぎず、結核と癩の鑑別は容易なことであり、それらを併せ考えるとカ反應が0.5%で反應し、補結陽性の場合には結核と診斷して誤らない。たゞし癩に結核を合併するとき、かくの如き血清反應によつて病勢を判定することは不可能である。カ反應が0.7~1.0%で反應し、補結が強ないし中等度陽性を呈するときには結核性疾患の疑を抱くことはできるが、弱陽性ないし陰性時には結核とは必ずしも斷定できない。

カ反應を繰返し行つて終始低濃度で反應し、補結も陽性を持續するときは明らかに活動性結核であつて、補結陰性轉化は豫後不良の徴である。治癒に赴くときは、カ反應は病勢に並行して直ちに高濃度へと移行し健康者濃度(1.3~1.5%)に近づくが、補結の變動は緩慢であつて臨床症狀の消失後なお數カ月陽性を呈するものが多い。

カ反應は血沈と密接な關係を有しているが他方必ずしも並行しない症例が屢々みられる。カ反應はアルブミンおよびグロブリンの平衡失調によつて起るといわれる不安定性反應に屬するものと思われるが、血沈はフィブリノーゲンに影響されるものであつて、このことはDuzarが結核の初期においてはフィブリノーゲンの増量がグロブリンにまさるが病勢の進行に伴い兩者ともに増量すると述べていることから結核の初期に血沈が促進し病勢が進行してある時期に達したとき不安定性反應も陽性を呈することとなりカ反應と血沈が病勢のある時期においては並行しないのも當然であらう。

血沈と他の不安定性反應、たとえば Vernes 法、あるいは片山・Baylis 法等を追試せる多くの學者も異口同音に論じているところであつて、又我々のカ反應を追試發表せる永井はカ反應は血沈と並行せずと述べ、比企・池上、栗田・郡、井戸・伊藤・宮島・諸江等は必ずしも並行せずと述べ、笠

松・吉田・本多、田中(重)等は直接あるいは特別の關係なしと述べているが、藤岡は0.7%以下の低濃度で陽性のものは並行するといひ、竹内・山崎も同様に論じている。あるいは又福島・中山・妹尾は小兒結核の血沈促進者にはカ反應0.5%陽性で血沈に代行し得るかと論じており、森下は血沈1時間値25mm以上のものにカ反應が高き陽性率を示すと述べ、佐藤・館山は並行するといつてゐる。

以上の如き各追試を綜合すると、佐藤・館山を除きカ反應と血沈との關係は一部において並行するが、又一部において相反する成績を示すことを明らかにしている。

結核海痕においてはカ反應は病理解剖學的所見と一致しないものが多く、他の結核海痕に比してやゝ重症な所見を有する1例が1.0%で反應したのみであつて、他の海痕は所見の有無を問はず1.3~1.5%で陽性を呈している。涌谷は犬、家兎、海痕について涌谷法を補結と並行して行い、涌谷法は人血清と異なり陽性率および陽性度は著しからずと述べ、又補結と一致しないと論じてゐる。

余の實驗において補結陽性率低きことは、Weiland が結核海痕血清の抗體含量は人血清におけるより少量であると述べているように、人血清と同様に實驗せる余の方法によつては抗體を充分把握できなかったのではないかと考えられる。

血清保存による兩反應の差異については、カ反應は24時間以降においては次第に反應物質が減少するか、反應態度を異にするために診斷的價値を失うが、補結は1週後においてその反應度を増強し、しかも非特異陽性率は上昇しない。涌谷は彼の實驗において血清内の反應物質は氷室保存によつて2~3カ月影響せずと述べ、又エーテル、アセトン、エチールアルコール等によつて溶出されず、シヤンペラン濾過、レ線3紅斑照射、日光2時間照射等によつて何等影響されないと述べているが、又一方血清加温によつて陽性率が著しく低下すると論じているので氷室に保存しない場合には反應物質は次第に變化するものと思われる。

補結について鴻上等は血清保存1週後において陽性率上昇し抗體を容易に把握すると述べ、依は非働化直後と1週後と比較すると陽性率は高まり、しかも自家抑制を起さすといふ、川上は非働化直後において陰性を呈し易いと述べている。

以上のことから血清内のカ食水と結合する物質は補結によつて把握される補體結合性抗體とは異なるものゝようであり、一般に不安定性反應の試薬と結合する物質は細胞、組織の崩壊性産物あるいは毒素の如きものであると考えられているが、カ食水と結合する物質もそれと同一のものではないかと考えられる。

II 結 語

1. カルボール加生理的食鹽水は重層法によつて血清に輪層を生じ、0.5%溶液は結核患者血清に對しては選択的に反應する。
2. 各濃度(0.5~1.3%)カ食水によつて最低濃度を求め、以後繰返し反應を行うときは結核の病勢判定に役立つものである。
3. 供試血清は56°C、30分間加温を至適とするも、加温々度は50°~56°Cにても成績に影響するところは少い。
4. 判定は90~120分に行えばよいが、60分に豫じめ反應態度をみておけば一層正確を期し得る。
5. カ反應と補結を比較した結果、兩反應を並行して行えば結核の診斷をなし得るが、病勢の判定にはカ反應が遙かに優れている。
6. カ反應と血沈は必ずしも並行しない。
7. 結核海狸(菌接種後161日)におけるカ反應および補結はみるべき成績を呈しない。
8. カ反應は重層法によつては動脈血および靜脈血の間に全く差異が認められない。
9. 血清保存によりカ反應は次第に陰性に傾き診斷價値は失われるが、補結反應度は増強し、1週後においては非特異陽性を生じない。
10. カルボールの誘導體レゾルチン、ピロガロール、ハイドロキノン溶液も結核患者血清に對して反應を呈するが、カ食水ほど鋭敏でなく確實性がない。

本論文要旨は昭和23年10月、日本皮膚科學會關東々北

連合地方會、同年11月、第16回日本醫科大學醫學會、同年12月、皮膚科學會第288回東京地方會、昭和24年4月、第48回皮膚科學會總會、同年11月、第17回日本醫科大學醫學會、昭和25年4月、第49回皮膚科學會總會、同年11月、第18回日本醫科大學醫學會、昭和26年2月、皮膚科學會第307回東京地方會、昭和27年4月、第51回皮膚科學會總會、同年5月、第316回東京地方會、同年10月、第19回日本醫科大學醫學會において發表した。

本研究は昭和24、25、27年度文部省科學試驗研究費に負うところが多い。記して謝意を表する。(特別掲載)

主要文獻

- 1) Alder: Dtsch. Arch. f. klin. Med., 126, 61, 1918.
- 2) 淺野: 京都府立醫大誌, 39, No. 1, 1943.—3) 安宅: 結核, 14, 372, 1936.—4) Baylis: Am. Rev. Tbc., 15, 500, 1927.—5) Besredka: Ann. de. Pasteur., 35, 291, 1914.—6) Blumenthal: Dtsch. med. W., 50, 673, 1923.—7) Boquet et Nègre: Cpt. rend. Soc. Biol., 86, 653, 1922.—8) Bonacorsi: Zsch. f. Imm., 36, 531, 1923.—9) Bordet et Gengou: Ann. de. Pasteur., 15, 289, 1901.—10) Calmette et Massol: Cpt. rend. Soc. Biol., 72, 15, 1911.—11) Camus et Pagniez: Cpt. rend. Soc. Biol., 53, 734, 1901.—12) Darányi: Dtsch. med. W., 48, 553, 1922.—13) Duzar: Jahrb. f. Kindern., 100, 239, 1922.—14) Frisch u. Starlinger: Med. Klin., 18, 1922.—15) Fuchs u. Wolfring: Zsch. f. Tbk., 18, 561, 1912.—16) 濱口, 藤野, 橋本: 結核, 25, No. 9, 10, 11, 1950.—17) 羽里, 鳥居: 醫學検査法, 17, 110, 1950.—18) 原田: 皮性誌, 61, No. 6, 1951.—19) 橋本, 川角: 第13回醫學總會氣管食道學會, 1951.—20) 比企, 池上: 醫療, 4, No. 2, 1950.—21) 廣田: 臨床病理血液誌, 4, No. 1, 1935.—22) 寶來, 藤井: 大阪醫事新誌, 10, No. 8, 1939.—23) Holländer: Zsch. f. Tbk., 32, 257, 1920.—24) Hörig: Münch. med. W. 1959, 1930.—25) 福島, 中山, 妹尾: 臨内小, 6, No. 1, 1951.—26) 太繩: 結核, 14, 649, 1935.—27) 藤岡: 結核, 26, No. 2, 3, 4, 1951.—28) 藤澤: 日醫大誌, 16, 254, 262, 314, 1949.—29) 飯田: 結核, 26, No. 6, 7, 8, 1951.—30) 井戸, 伊藤, 宮島, 諸江: 日內會誌, 41, No. 2, 1952.—31) 今川, 山本: 東京醫誌, No. 2930, 1303, 1935.—32) 稻坂: 皮性誌, 59, No. 4, 1949.—33) 井上: 岡山醫誌, 43, 1952, 1931.—34) 神原: 皮と泌, 14, 295, 1952.—35) 神田: 日內會誌, 40, No. 7, 1951.—36) 神田: 臨床と研究, 29, No. 5, 1952.—37) 笠松, 吉田, 本多: 北海道醫誌, 25, No. 5, 1950.—38) 加瀬: 千葉醫學誌, 25, No. 4, 1949.—39) 片山: 診斷と治療, 20, No. 8, 1056, 1933.—40) 梶原: 結核, 17, 530, 1939.—41)

川上：結核，20，349，1942。—42) 小林：結核，7，209，1929。—43) 小林：醫療，4，No. 9，1950。—44) 鴻上：結核，3，78，1925。—45) 鴻上，高橋，佐々木：結核，4，689，1926。—46) 鴻上他3名：結核，14，45，1936。—47) 河野：廣島病院會報，2，507，1935。—48) 熊谷，大關：診斷と治療臨時増刊10編，1933。—49) 小竹：有機化學，589，1932。—50) Kunkel: Gastroent. 11，499，1948。—51) 栗田，郡：熊本醫誌，24，No. 7，8，9，1950。—52) 楠：結核，15，549，1937。—53) 丸山：日泌尿會誌，21，582，1932。24，251，1935。34，181，1943。—54) 丸山，宗像，武田：日本醫事新報，No. 1294，1949。No. 1383，1950。診斷と治療，38，No. 12，1950。結核，27，No. 1，1952。—55) Maruyama: A New Vaccine Treatment for Cutaneous Tuberculosis and Pertussis. Carbol-Reaction with Tuberculous Serum 1950。—56) Mátéfy: Med. Klin., 19，725，1923。—57) 松波，橋本：結核，6，361，1928。—58) 松島，守，篠田：名古屋醫誌，57，507，1943。—59) Mikulowski: Wien. med. W., 1137，1928。—60) 三友：診斷と治療，8，1742，1927。—61) 三井：産婦人科の進歩，2，No. 5，1950。—62) Montank: Proc. of Soc. Exp. Biol. a. Med., 21，547，1923。—63) 森下：皮性誌，61，No. 3，1951。—64) 永井：醫療，4，No. 7，1950。—65) 永田：臨皮泌，3，No. 7，1949。治療，31，No. 8，1949。—66) 中村：醫療，6，No. 3，1952。—67) 中野，森久保，増田：醫學と生物學，16，No. 6，1950。—68) 中谷：大阪醫事新誌，6，1001，1935。—69) 根本：日醫大誌，19，No. 1，1952。—70) Neuberg u. Klopstock: Klin. W., 5，1078，1926。—71) Ninni et. Blasio: Cpt. rend. Soc. Biol., 104，45，1930。—72) 野村：皮性誌，61，No. 6，1951。—73) 布田：結核，25，No. 9，10，11，1950。—74) 小口，河瀬：日

醫大誌，18，No. 1，1951。—75) 大田，原，今堀：日內會誌，23，No. 3，1933。—76) Perla: Am. Rev. Tbc., 14，718，1926。—77) Pesch: Zbl. Tbk., 66，338，1933。—78) Petroff: Tbk. Lea. a. Feb., 1927。—79) Sachs u. Klopstock: Dtsch. med. W., 49，1292，1923—80) Sachs u. Oettingen: Münch. med. W., 68，351，1921。—81) Salkind: Haematologica, 1922。—82) 櫻根，長谷：東京醫誌，66，No. 11，1949。—83) 佐々木，赤沼：結核，8，548，1930。—84) 佐藤，館山：臨内小，6，No. 8，1951。—85) 篠原：結核，25，No. 9，10，11，1950。—86) Stoerk: Wien. Klin. W., 23，418，1909。—87) 高崎，岡本：北海道醫誌，25，No. 10，1950。—88) 武田，須賀井：實驗醫學誌，18，No. 10，1934。19，No. 11，1935。—89) 竹内，山崎：橫濱醫學，2，No. 1，2，1951。—90) 田村，長谷，櫻根：皮性誌，60，No. 3，1950。—91) 田中，野間，伊東：結核，12，No. 5，1934。—92) 田中：皮性誌，60，No. 3，1950。—93) 田中：醫療，6，No. 3，1952。—94) 倭：結核，15，828，1937。—95) 寺西：臨床病理血液誌，4，No. 1，1937。—96) 上島：名古屋醫誌，50，No. 2，1939。—97) Vernes, Bricq et Gager: Fasci. 4 des Travaux et Publications de l'Inst. Prophylactique, 1926。—98) Wassermann: Dtsch. med. W., 49，303，1923。—99) Weiland: Zsch. f. Imm., 88，104，1936。—100) Westphal: Zbl. Bakt. I Orig., 153，51，1949。—101) Witebsky, Klingenstein u. Kuhn: Klin. W., 10，1068，1931。—102) Widal et Sourd: Cpt. rend. Soc. Biol. 673，53，1901。—103) 山田：日泌尿會誌，40，No. 4，1949。—104) 山岸，飯塚：日醫大誌，18，No. 6，1951。—105) 山岸，飯塚，黒河内：日醫大誌，18，No. 1，1951。—106) 柳原：日泌尿會誌，35，No. 5，6，1943。40，No. 1，1949。—107) 吉田：愛知醫誌，37，No. 2，1930。

附記：なお下記の論文を参考せられたい。

1) 丸山，宗像，武田：日醫大誌，19，No. 12，1952。

2) 宗像：皮性誌63，，No. 1，1953。