腎結核に於けるビタミンD₂併用療法に関する実験的研究

東京医科大学泌尿器科教室
 (主任：田林綱太教授) 山 崎 隆 治
 東京厚生年金病院皮膚泌尿器科
 (部長：鈴木三郎博士)

(本論文の要旨は第22回及び第23回日本泌尿器科学会東部連合地方会に於て報告した)。

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE VITAMIN D₂ COMBINATION THERAPY IN RENAL TUBERCULOSIS

By

Ryuji Yamasaki

Department of Urology, Tokyo Medical College

(Director: Prof. Dr. T. Tabayashi),

Department of Dermatology and Urology, Tokyo Kosei Nenkin Hospital

(Director: Dr. S. Suzuki)

Treatment of tuberculosis of the kidney and lower urinary tract, an important clinical problem which requires our constant attention, is at present effectively carried out by chemotherapeutic means by the use of SM, PAS, INA and other drugs. On the other hand, however, the question of drug-resistance developing on the part of tubercle bacilli is emerging with increasing frequency. The author has investigated from various angles the therapeutic effect of the administration of vitamin D₂ (V.D₂), combined with chemotherapy, on clinical and experimental tuberculosis of the kidney.

In regard to clinical use of this drug in renal tuberculosis very little is known in detail since there are only a few reports such as by Meulenaere (1946) and Stobbaerts (1949).

1) The author's observations were made on the effect of V.D₂ given to patients suffering from renal tuberculosis who were being treated with chemotherapeutic agents such as SM, PAS and INA. Special considerations were given to the problem of hypervitaminosis which is regarded to be the most important complication of V.D₂ therapy.

2) Studies were made on the fluctuations of Ca, P, alkaline and acid phosphatases, non-protein N, CO₂ and cholesterol, the blood constituents most closely related to V.D₂ therapy. In addition, the changes produced in blood, blood pressure, body weight and tubercle bacilli in urine were also investigated. Histopathological studies were then carried out on the excised tuberculous kidneys after periods of treatment with V.D₂ combination. (The doses of V.D₂ administered were 600,000 units, once weekly, with 6,000,000 units as one course. Some cases passed through 2-3 courses of such treatments).

The results obtained revealed marked gain in body weight, improvement in erythrocyte sedimentation rate, while the tubercle bacilli in urine became negative in both smear and culture tests upon completion of courses with 6,000,000 units (although the effects of chemotherapy must also be considered).

Blood chemistry disclosed increase in Ca and non-protein N, depression in alkaline phosphatase, CO₂ and cholesterol, while histological picture indicated alleviation of tuberculous lesions. There were no microscopic findings suggesting over-dosage of V.D₂.

3) The growth of tubercle bacilli on Ogawa media to which V.D₂ was incorporated to the extent of 100-2000 γ /cc was clearly inhibited. The same results were also observed with the microorganism resistant to SM, PAS and INA, being particularly noticeable with the INA-resistant

strain.

4) Experiencis with V.D₂ therapy in experimental renal tuberculosis.

The author made histological observations on the kidney and other organs of rabbits and standard albino mice, in which renal tuberculosis was induced experimentally after stated periods of V.D₂ therapy.

a. In rabbits the tubercle bacilli were introduced into renal artery and then V.D₂ was given in doses of 10,000 units/kg (identical to the human cases), amounting to 400,000 units in all. Blood chemistry was studied both before and after the administration, and the animals were sacrificed and autopsied after, 1, 2, 4 and 10 weeks of therapy, with special reference to microscopic changes of the kidney.

Histological findings indicate a warked calcium deposition soon after the beginning of V.D₂ therapy but pathological pictures show little difference from the controls. In the animals receiving treatment for 4-10 weeks. The deposition of Ca was almost disappeared and there was improvement of tuberculous lesions. This significans that the therapeutic effects of V.D₂ seem to manifest themselves late.

b. Applying V.D₂ combinaton therapy in the experimental group of standard albino mice similiary, the kidney, liver, lung and spleen were also studied histologically. Special attention was paid to the relationship between V.D₂ therapy and the tissue changes as well as bacterial counts of various organs.

The results indicated that decrease in body weight in the treated group was slight.

The histological findings of the organs suggested no marked differences as compared with those of control groups, excepting the liver pathology which was not as remarkable as in the controls.

The number of tubercle bacilli in various organs of the treated group is strikingly reduced as compared with that in the control group, especially noticeable in lung tissue.

In the group of animals inoculated with the strains of drug-resistant tubercle bacilli, the bacterial counts seemed to be markedly reduced in those receiving the organisms resistant to SM, PAS and SM+PAS+INA, although they were not so in those receiving INA-resistant organisms.

In summary, the author recapitulates his observations on the V.D₂ combination therapy in renal tuberculosis and its influence on clinical course, on the inhibitory effect on the growth of tubercle bacillion V.D₂ containing media, and on the changes produced in bacterial counts in tissues and organs of animals by V.D₂ therapy after inoculation of various drug-resistant strains of tubercle bacilli.

目 次

第1章 緒 言

第2章 文献抄出

第3章 自家実験の方法

第4章 実 験

I 臨床例に於けるビタミン D₂ (以下 V.D₂) 療法

1. 腎結核に於ける V.D₂ 併用治療
2. 検査方法
3. 検査成績
4. 考按並びに小括

II V.D₂ 添加小川培地に於ける結核菌の態度

1. V.D₂ 添加培地の作製
2. 実験方法
3. 実験成績
4. 考按並びに小括

III 実験的家兎腎結核に於ける V.D₂ 療法

1. 実験方法
2. 実験成績
3. 考按並びに小括

IV 実験的結核マウスに於ける V.D₂ 療法

1. 実験方法
2. 実験成績
3. a. 実験例
b. 実験動物の体重推移
c. マウス各臓器に於ける結核病変の検討
d. 組織内結核菌の消長
e. 自然斃死マウスの組織学的検討
4. 考按並びに小括

第5章 総括並びに結論

附図説明 参考文献

第1章 緒言

泌尿器科領域に於ける腎及び下部尿路の結核症の治療は、極めて重要な課題である事は言を俟たない。結核症の治療は実に多くの変遷を以て今日に至つた。近年化学療法として登場した Streptomycin の発現により格段の奏効をみせたことは衆知である。しかしそれにも限度があり、現在では SM, PAS, INA の併用療法が廣く行われている。然るところ、近來またこれ等の薬剤に対する結核菌の耐性問題が起り、今日では結核症に遭遇すれば先づその耐性を検討して、しかる後に治療を開始しなければその効果の実現が確実でない迄に至つた。蓋し同一薬剤の長期間使用により、結核菌乃至人体に所謂耐性様症状或は中毒症状を招来する事は免れ難い事である。

SM その他の抗生物質は現在最も優れた抗結核剤である事は論を俟たない。しかし永く現状の治療を継続し得るものとは考えられない。

そこでこれ等の化学療法剤を他の併用剤によつて、より長期に亘りその効果を持続せしめ、またその耐性を有する場合に併用或は代行する他の薬剤に対する研究の努力を、吾人は常に払ふ可きものとする。

斯る考えから現在の藥物を顧るとき、Vitamin D₂ が結核症に対し、Acidosis の維持、局所の消炎、癰疽形成の促進作用、また結核菌に対し殺菌、溶菌、靜菌等の作用のあることが注目される。

よつて著者は先づこれを臨床的に腎結核患者に使用した所、一定の効果が得られたので、茲に本研究を起した。

もとより患者に就ては SM, PAS, INA による治療が主であり、V.D₂ は補助剤であるが、動物実験に就ては結核症に対する V.D₂ の單獨使用による作用を検討した。即ちその実験Ⅰは臨床上、所謂化学療法に併用した V.D₂ の治療成績であり、実験Ⅱは V.D₂ の添加培地による結核菌の発育態度であり、実験Ⅲは実験的家兎結核腎に於ける V.D₂ 療法の試験的觀察であり、実験Ⅳは標準マウスに結核症を惹起せしめ、V.D₂ 療法を試みた結果の記載である。

結核症に対する薬剤効果の判定は決して安易なものではない、その組織学的所見の記載に於ても同様である。その業少しく冗長に亘り、盡し得ないものもあるが、一應の実験を終えたので茲に報告して各位の御叱正を仰ぐ次第である。

第2章 文献抄出

(詳細は実験成績各項目の考按の欄に述べるので本欄ではその概括に止める)

1935年 Windaus 等により Ergosterin に紫外線を照射する事により Vitamin D₂ (Calciferol) が生成、抽出された。この物質は無針狀の結晶、油脂溶媒並に油脂に可溶、水には不溶で、純粹の V.D₂ は空気を避けるか、溶液の状態では比較的安定な物質である。

一般に Vitamin D group の藥理作用として擧げられているものには、抗クル病作用のほか、その大量の使用によつては礦物代謝障礙を起すが、適量では組織細胞の酸化作用を高め、また血液の Katalase 量を増加するが、大量使用によりこれを低下するという。また適量では腸壁の磷分解酵素を活性化し、Ca, P の吸収を良好にする。純粹の Vitamin D は止血の作用があり、血圧を高める。結核症に対しては Acidosis の維持、局所の消炎、癰疽形成の促進作用が認められるという。結核菌に対しては菌脂肪酸の分解、靜菌、殺菌、溶菌作用等が擧げられているが、その詳細に就てはなお不明の点が多い。

更に Vitamin D group の細目に就ては Mellandy (1920), Mc Collum (1921), Sherman (1921), Pappenheimer (1921) 等によつて肝油の投與により Rachitis が治癒することが知られ、Hess (1924), Pohl (1927), Windaus (1927) 等により Ergosterin は紫外線の照射により Vitamin D 効果が賦活される事実を認められた。更に August 及び Askew (1931) により Ergosterin の照射物から Vitamin D の結晶を得るに至つてその性質の詳細も明らかとなり、今日では V.D₂ (Windaus 1935), V.D₃ (Windaus, Deppe, Wunderlich, Brochmann 1936), V.D₄ (Windaus, Langet), V.D₅, V.D₆, V.D₇ (Ruigh 1942) 等の分類が行われた。

Vitamin D の臨床的應用に関しては、これより先 1650年 Glisson 或は Milien により Rachitis は地方住居様式がその原因であることが記載され、その治療に紫外線の照射、肝油の内用を推奨された、そして現在でもなお Vitamin D の卓効が認められている。

皮膚科領域では早くから結核性皮膚疾患に V.D₂ 療法の優れている事が知られていた(Charpy 1941)。最近では慢性濕疹或は神経性皮膚炎等を使用され(Riehl, Keet)ている。円形脱毛症にも使用して良好な成績を擧げている(Beutnagel u. Friederich, Geiger, Thomaschek, Halla u. Schuchard, 蔭山, 西田)。

内科領域では結核性肋膜炎(Turon 1941), 結核性腹

膜炎 (Jacquelin) に有効であるといひ、喘息様気管支炎 (矢野1954, 篠塚1955, 勝又1957, 有田1957, 山下1959) に使用し著効を見ている。

また眼科領域の結核性疾患 (Castil u. Morax) にも利用される等、その効果に就いては見る可きものがあるようである。

泌尿器科領域に於ては De Meulenaere (1946) の腎結核に対する使用が嚆矢であり、次で Stobbaerts (1949) の追試がある。また Gouverneur (1946) は性器結核症に V.D₂ 治療を行った結果に就いての報告がある。以上の文献は多大に亘るので、本実験の各項目の欄に記載することにする。

第3章 自家実験の方法

実験の方法は大体次の4種とした。即ちⅠ. 臨床例に於ける V.D₂ 療法, Ⅱ. V.D₂ 添加小川培地に於ける結核菌の態度, Ⅲ. 実験的家兎腎結核に於ける V.D₂ 療法, Ⅳ. 実験的結核マウスに於ける V.D₂ 療法, である。

その詳細は各項目で実験の方法が異なる所から各その欄に述べてあるので、本欄では省略する。

第4章 実験

Ⅰ. 臨床例に於ける V.D₂ 療法

1. 腎結核に於ける V.D₂ 併用治療

東京厚生年金病院泌尿器科に於て化学療法を行った腎結核患者25例を実験の対照とした (表1)。

これ等の症例には小兒腎結核、腎切除後の瘻孔形成、また腎切除後も尿所見に顕著な改善をみない症例等がある。

V.D₂ 併用治療の前及び後に於て、V.D₂ と密接な関係にある血中 Ca, P, Alkali 及び Acid-phosphatase, Rest-N, Co₂, cholesterol, の変動を検討するとともに血液所見, 血沈, 血圧, 体重, 尿中結核菌の消長等を検索した。なお V.D₂ 併用治療後の7例の結核腎を摘出して、組織学的に追究し、他方著者は V.D₂ 投與によりその過剰症の問題をも検討して V.D₂ 併用治療成績を観察した。

これ等臨床症例に施行した化学療法は Ross et al (1953) の提唱する SM+INA 併用投與14日間、次で PAS 単独投與14日間、併せて28日間を1 Kur とする投與法を採用し、症例によっては1~3 Kur に及んだものもある。

2. 検査方法

- 1) 結核菌培養 小川培地 (観察期間3~4~6週間)
- 2) 血液検査 (血色素量, 赤血球, 白血球, 血液像)

表1 V.D₂ 投与臨床症例

症例	氏名	性別	年齢	患側	投与時期 (腎切除後)	V.D ₂ 総量	併用薬剤 SM PAS INA
1	川口	♂	50	左腎		1200万量	502 368
2	新井	♂	36	両腎		1200万	252
3	藤田	♂	33	左腎		1200万	100 2080 20
4	中野	♂	48	両腎	術後	1200万	50 1080 10
5	堀江	♂	46	右腎		1800万	100 1840
6	大野	♀	35	左腎	術前	600万	45 1200
7	山本	♀	37	右腎	術前	480万	39 100 7.8
8	矢野	♀	43	両腎	術後	600万	31 100 7
9	川口	♂	39	両腎	術後	1200万	50 1040 34
10	青木	♂	30	両腎		1200万	42 40
11	矢野	♂	19	両腎		1800万	36 154 5.75
12	浅井	♂	27	右腎		1800万	48 200 3.7
13	山本	♂	40	右腎	術後	1800万	66 240 22.5
14	熊田	♂	55	右腎		600万	56 424 7.0
15	岩田	♀	12	左腎		600万	120 424 9.2
16	梅田	♀	13	両腎		600万	56 70 7.3
17	古田	♂	21	左腎	術後	1800万	82 196 6.7
18	青木	♀	43	両腎		600万	56 40 22.4
19	福岡	♀	35	両腎	術後	1200万	54.7
20	藤田	♀	33	両腎	術後	1800万	40 392 30.5
21	中野	♀	36	左腎	術後	600万	54
22	浅井	♀	47	右腎	術後	1200万	70 400 14
23	奥田	♂	33	両腎		600万	56 70 7
24	佐田	♂	36	右腎	術前	600万	32 364 6.2
25	仲田	♂	37	左腎	術後	600万	28 224 5.6

3) 血清カルシウム (Ca) Phosphate 法

4) 血清無機燐 (P) Aminonaphthol Sulfonic Acid 法

5) 血清アルカリ及び酸性燐酸酵素 (Al-u. Ac. Phosph.) Bodansky 法

6) 血清残余窒素 (Rest-N) Kjeldahl-Nessler 法

7) 血中 CO₂ 含量 (CO₂) Van Slyk 氏法 (Manometer 使用による)

8) 血中 Cholesterol (Cholest.) Acetic Anhydride 法の変法

9) 組織標本 ヘマトキシリン・エオジン染色, 隈部氏法結核菌染色, Cossa 氏法カルシウム染色。

以上の諸検査は V.D₂ 投與前及び後に行い、小児では総量 300万単位、成人では 600万単位投與毎に行つた。採血は空腹時に行い特に血中 CO₂ 定量のための採血に当つては30分間以上の安静を保たせた後に採血し直ちに測定した。

表2 V.D₂ 治療による結核菌の消長(尿)

症例	尿中結核菌	尿中結核菌培養	尿中結核菌培養	Vit D ₂ 投与量	Vit D ₂ 投与回数	Vit D ₂ 投与効果	Vit D ₂ 投与効果
1 高 O	203	+	+	28	600	-	-
2 夫 O	141	+	+	14	120	-	-
3 伴 O	171	+	+	14	600	-	-
4 古 O	212	+	+	22	600	-	-
5 齊 O	283	+	+	28	600	少数は+	-
6 福 O	443	+	+	-	1200 (1200→600)	-	-
7 中 O	523	+	-	-	600 (600→1200)	+	+

3. 検査成績

1) 尿中結核菌の消長(表2)

化学療法施行中の5例及び目下化学療法剤休薬中の残腎結核症の2例の、何れも尿中結核菌塗抹陽性のものに就て観察した。

表2の如く併用投與例の1例では60万単位2回投與(総量120万単位)で、尿中結核菌の消失を見、他の4例は600万単位投與後、塗抹或は培養で菌の消失或は減少を見た。2例の残腎結核症に於てはV.D₂単独投與600万単位或は1200万単位で、菌の塗抹陰性或は減少を認めた。

2) 血液所見(表3)

血色素量、赤血球、白血球は、その投與前の成績と投與後の成績とに殆んど差異を認めないので省略した。なお血液像に就いても同様であるが、リンパ球の変動に就いては小山氏の報告があるので特に表示した。著明な変化は見られないが、V.D₂投與により増加の傾向がある。

表3 V.D₂ 投与による血中リンパ球の変動

表3 血 沈(表4)

V.D₂投與開始より600万単位投與終了迄、特に顕著な回復が見られる。もつとも化学療法のみのもので治療初期に当つては良好な結果を認めるが、V.D₂投與例

表4 V.D₂ 投与による血沈値の変動 表5 V.D₂ 投与による血圧の変動 表6 V.D₂ 投与による体重の変動

の場合は、投與開始前、長期に亘つて化学療法を行い、一般状態の好轉しつつある症例でもV.D₂投與によつて良好な回復が見られる。

4) 血 圧(表5)

最高値及び最低値を記入した。特異な変化は見られな

いが、最高値、最低値共にやゝ上昇の傾向が見られる。小児に使用した1例では顕著な動揺を見た。

5) 体重 (表6)

重症で一般状態も悪化のために体重の減少をきたしている少数の症例もあるが、一般には V.D₂ 投與開始と比較すると著明な増加を示している。2・3の症例では600万単位 (投與期間10週間) で、7~10kgの増加を認めている。

6) Ca (表7)

V.D₂ 投與後の血液 Ca値は全例に上昇を認めた。600万単位投與迄はやゝ急激な上昇であるが、これを越すと Ca 値上昇は緩慢となり、1200或は1800万単位を投與しても過度な上昇は見られない。投與前の Ca 値が正常値以下のものは、特に上昇が著明の様である。

表7 V.D₂ 投与による血清の Ca 変動

表8 V.D₂ 投与による血清 P の変動

7) P. (表8)

血中の無機磷は不定ではあるが 600万単位投與迄は一般にやゝ下降を見るが、1200乃至1800万単位投與後には軽度上昇の傾向が見られる。また投與前に平均値よりも

高値を示している症例では正常範囲内の下降が見られ、低値を示すものでは上昇が見られる。

8) Alkali-phosphatase (表9)

全例に下降が見られ、特に1200万単位及び1800万単位の投與により著明な下降を呈した。

9) Acid-phosphatase (表10)

小児に使用した1例を除き、殆どの症例が 600万単位投與迄は下降の傾向が見られるが、1200万単位投與から上昇する傾向が見られる。

表9 V.D₂ 投与による血清 Al-phosph. の変動

表10 V.D₂ 投与による血清 Ac-phosphatase の変動

10) Rest-N (表11)

全例に於て投與後に、著明な上昇を見る。就中3例に正常値以上の過度な上昇を見た。一般に 600万単位投與迄は急激な上昇を示し、その後は稍々上昇緩慢となる傾向がある。

11) CO₂ (表12)

血中の CO₂ は殆ど全例に下降を認める。特に1200万単位及び1800万単位の投與例に、正常値以下の下降を見

表11 V.D₂ 投与による Rest-N の変動 表12 V.D₂ 投与による血中 CO₂ の変動 表13 V.D₂ 投与による血中 Cholesterol の変動

ている。

12) Cholesterol (表13)

血中コレステロール値は殆ど全例に下降の傾向を示すが、特に 600万単位投与までは略々全例に著明な下降が見られる。

13) 剔除腎組織所見 (表14)

腎剔除術適應患者に対し、術前の化学療法と同時に V.D₂ の併用治療を行い、剔除した結核腎に就き組織学的に検索した。なお V.D₂ の投与は手術 1 週間前に打切った。各症例の組織所見は表14の如くて、第1例は 120万単位を術前 1 回投与し、他の症例は全て 60万単位宛 1 週 1 回投与した。

対照例

対照にあげた上記化学療法のための結核腎の組織内には Ca 沈着は殆んど見られない。腎組織は結核による細胞浸潤、充血、乾酪化等が中等度に認められたが、腎組織及び乾酪化巢内の結核菌は見られなかった。

V.D₂ 120万単位 1 回投与例

Ca 沈着は全く見られない。腎組織の結核性変化は対照例と殆んど変わりなく、腎組織内及び乾酪物中の結核菌は見られない。

V.D₂ 300万単位投与例

組織所見は前 2 例と殆んど大差なくまた Ca 沈着もなく、腎組織内及び乾酪化巢内の結核菌もない。

V.D₂ 480万単位投与例

対照例に比し組織内乾酪化巢はやゝ大型のものがみられるが数は少なく、その他の変化も軽度である。なお Ca 沈着もなく、組織内及び乾酪化巢内の結核菌も見当たらない。

V.D₂ 600万単位投与例

4 例中 3 例に Ca 沈着を認め、特に 1 例は細尿管壁、及びその周囲、また細胞浸潤部に著明な Ca 沈着を認めた。腎組織の結核性変化は Ca 沈着の強い 1 例を除いては軽微であり、特に充血、出血の像は少なく、乾酪化巢は減少している。腎組織内結核菌は 1 例のみ乾酪物中に多数認められた。

4. 考按及び小括

文献によると泌尿器結核に V.D₂ を使用し、その効果は認められているが、腎結核症に投与して血液理化学的検査測定値の変動、組織学的所見等に就き詳細な記載を行ったものは見ない。

先人の記載を見ると、その治療法を検討するに当り、その投与量及び投与方法等が甚だ区々である〔Charpy

表14 腎結核の V.D₂ 投与による組織所見

症例	組織学的所見													
	肉眼的所見				組織学的所見									
	空洞形成	皮質	皮髓境界部	系球体	系球体外	細尿管	細尿管外	細尿管内	細尿管外	系球体	系球体外	系球体内	系球体外	系球体内
対照	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
V.D ₂ 120万単位 腎摘10日前投与	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
V.D ₂ 300万単位 腎摘前投与	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
V.D ₂ 480万単位 腎摘前投与	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
V.D ₂ 600万単位 腎摘前投与	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
5	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
7	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
8	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

(1941), Fanielle(1942), Prosser 及び Thomas(1946), Feeny (1947), Dowling (1948), Hopf 及び Jordan (1947), Herzberg (1947), Bohnstedt (1948), Löhe (1948), Langer, Kolkoff (1948), Lightbound (1948), Stobbaerts (1951))

V.D₂ 併用療法に際して最も注意すべきはその中毒症状であるという。一般に中毒症状としては食思不振、悪心、神経様症状、多尿等が挙げられている。従来 V.D₂ 療法に当つては莫然たる指示の下に行われ、その詳細な標準を欠いている感がある。今これを文献に求めると、Stobbaerts (1951) は1日の投与量30~100万単位で嘔吐及び関節炎を認め、Ferley は1日25mgで頻尿が、Reed (1934) は Pro. Kg 0.5mgで、また Holt 及び Mc Intosh (1953) は1日量5万単位以上投与すると過剰症を起すという。Ceder et Zon (1953) は体重60 Kg で30mgは無害である。これ等治療基準は莫然たる治療量範囲の如く見られる。

著者は臨床使用に先だつてその使用量を検討した。即ち実験動物に V.D₂ 中毒量を投与すると、薄皮性脱毛、体重の減少、食思不振、下痢等を起し、動物は斃死する事実(竹内、中野、Steck)から V.D 過剰症の体重影響に基準を置いて投与量に関する実験を行った。(表15)

使用動物は体重 200 g 前後の白鼠を使用し、V.D₂ 投与後2週間及び5週間の体重に就き観察した。V.D₂ 投与量は症例1では Pro. Kg 600万単位、症例2は Pro.

表15 V.D₂ 投与に依る体重の変化(白鼠) g

症例	投与量	投与開始前	2週後	5週後	備考
1	V.D ₂ 60万単位2週注	195	142	91	死亡
2	V.D ₂ 30万単位2週注	200	168	140	
3	V.D ₂ 2000単位2週注	220	207	210	
4	V.D ₂ 2000単位1週注	200	210	235	1/5 1/5 1/5 (1/5 1/5 1/5)
5	使用せず	195	220	250	

Kg 300万単位、症例3は Pro. Kg 2万単位、症例4は Pro. Kg 1万単位である。この症例4の投与量が本実験に使用した量であり、動物の体重は日々増加を示した。逆に症例1~3はその減少を示している。即ち症例4に於ける Pro. Kg 1万単位では白鼠に対して過剰投与でない事を確認した。

著者は臨床投与量を Pro. Kg 1万単位とし、1週15 mg 1回投与、総量 150mg (600万単位) を1 Kur とした。この投与量は Fanielle 及び Stobbaerts の報告にある投与量と同量である。なお患者に中毒症状なければ引続き2 Kur 乃至3 Kur の継続投与を行った。

以下治療の経過中観察し得た尿及び血液の所見並に組織所見に就いて概説すると大体次の如くである。

1) 尿中結核菌の消長

化学療法施行中で尿中結核菌塗抹陽性の5例は何れも120万単位乃至600万単位投与により塗抹或は培養に結

核菌が陰性となった。これは化学療法中併用投与のため V.D₂ 直接の作用とは直ちに断じ難い。然し V.D₂ 単独治療を試みた残腎結核症の2例でも塗抹標本では菌の消失、或は減少を見た所から Rabb 等のいう V.D₂ の殺菌、溶菌、静菌作用によるものが関与するものと信ずる。

2) 体重

V.D₂ 投与による人体の体重に関する報告は著者の探した範囲では見当らない。V.D 過剰症に関する動物実験では、その投与量の増加に比例して体重の減少する事は諸家の意見の一致する所であり、Steck 及び中野は犬の実験で V.D₂ 投与時に腎機能障害のある症例は体重の減少が著明であるという。

著者の経験では V.D₂ 投与による体重の減少は認めない、却て全例に増加を示している。特に1 Kur (総量 600万単位) の末頃から体重増加の傾向が現れる。なお腎切除を行った1例では、投与開始後の3カ月間に10kg の増加を来し、同時に腎切除後の瘻孔の肉芽増生も著明な促進を見た。表15に示す白鼠の V.D₂ 投与量と体重の推移に関する実験の結果を見ると、症例4の投与量、即ち臨床投与量と同量では V.D₂ を投与しない症例と殆んど近似の増加を示し、この投与量では過剰症の発現は全く考えられない、即ち臨床例に於ける体重の増加は V.D₂ 治療効果によるものと信ずる。

3) 血圧

血圧に関しては多くの報告があるが意見の一致を見ない。Bicknell-Priscott は犬の実験での V.D 中毒は軽症時には血圧の上昇を、重症時には下降するといひ、竹内も犬の実験で同様に上昇を認めている。

然し中野は血圧には影響を與えないという。腎結核症に於ける血圧に関する研究で、音羽は腎結核に於ては腎実質の破壊の程度、並に病的变化の進行の時期が大いに関係あり、病変の進行するに従い、最大血圧下降の傾向が大であり、また一側腎結核よりも両側の場合には血圧の下降著明であると述べている。

著者の経験では最高値及び最低値が若干上昇する傾向が認められる。この事は腎結核症の回復等の状況も関与すると考えられるので、單に V.D 過剰症によるものか否かは著者のこれだけの資料で速断は出来ない。

4) Ca. 及び P.

V.D に起因した Ca の上昇に関する研究は多数ある、その上昇に就いては先人の意見の一致する所である。即ち Bicknell-Priscott, Reek・Thacker, Reed・Struck・Steck, Steck・Deutsch・Struck 等は投与量並に中毒症

状と Ca の上昇とは必ずしも並行しないといひ、Ca 及び P に対する V.D の作用として Draemond, Boun は適量の V.D は腸壁の燐分解酵素を活性化し、Ca 及び P の吸収を良好にする、Brine et al も同様 V.D は Ca の吸収を促すが、V.D が充分な場合には Ca 吸収に及ばず効果が少なくなるという。

著者の経験でもその全例に上昇を認める、即ち初回の 600万単位投与迄は急激な上昇を見るが1200~1800万単位投与によりその上昇は緩慢となる、即ち Brine の意見と一致するものであることを想像する。

P は各研究者により種々の意見があり、V.D 投与により或は P 値の上昇、下降、乃至不変等一定した傾向が認められない。Bicknell-Priscott は V.D. 投与により上昇の傾向はあるが必ずしも上昇しないといひ、著者も投与量と P の変動との間に一定の関係は認め得られなかつた。

5) Alkali-Phosphatase

クル病、骨疾患、肝機能障害、副甲状腺機能亢進、鉛中毒、慢性骨髓性白血病等に於ては増加を示す(小西、桜井、越宗、佐方、篠塚、橋、一志、Roberts, Bodansky, Leveen, Wachstein and Zak)といわれ、クル病では Al-Phosph. は血清中増加を示し、V.D 投与により正常値にもどる(Zwitterström et al)事は衆知の通りである。

円形脱毛症に V.D₂ を投与すると、治療前高かつたものは下降するが、正常値であつたものは殆んど変りはないという(永石)。

著者の経験では殆んど全例に下降を認めたが、小兒腎結核の1例では 300万単位投与で最高となり、600万単位投与により再び下降を示した。

6) Acid-Phosphatase

V.D₂ 投与による Ac-Phosph. の変動に就いての文献は殆んど見当らない。

著者は Al-Phosph. の場合と同様に、600万単位投与で殆んど全例が下降の傾向を示し、投与量の増加に伴い上昇の傾向を示している。なお少数例には下降してから一定期間は不動の時期があるが再び上昇の傾向を示した症例もある。

7) Rest-N

V.D₂ 過剰投与による Rest-N の上昇は諸家の認める所であり、松倉、金は V.D 投与により Acidosis が招来し、これにより蛋白代謝障害が惹起され、Rest-N の上昇を来すものであるという。松代は同時に尿中総窒

素の増量も来たす事を証明している。Rest-N 上昇に就いてのなお一つの説は蛋白崩壊の昂進により (Schretter, Hasehofer), また窒素代謝の昂進によるがためとし, (Thoenes, Reed), 体蛋白の崩壊と腎障碍によっても起る (Kölbl) といわれる。また中野は腎機能障碍の発現に基因する等の報告があるが, 著者の経験では全例に Rest-N の上昇が認められ, 就中 3 例 (V.D₂ 600 万, 1200 万, 1800 万単位の各投與例) に正常値を越える著明な上昇が見られた。

8) CO₂

Bang, Epstein, Gettler は Acidosis を招来する諸種の状態として運動のための疲労, 飢餓, 藥物攝取, 急性熱性病, 肝及び腎疾患等を挙げている。Acidosis を招来させた家兎の実験で, 金, 松倉は Acidosis の上昇に伴つて Rest-N の上昇を認め, 宮沢, 松代は血中 CO₂ 量の減少する事は Acidosis が招来されている証據であり, この際 Rest-N の増量を認めている。V.D₂ 大量投與の実験で桜田は Acidosis の発生する事を報告している。

著者の経験は桜田の報告と同様に, 全例に CO₂ の下降が認められ, Acidosis の傾向にある事は勿論で, 金, 松倉の報告の如く Rest-N も全例に上昇を見ている。腎結核に於ても Acidosis は惹起されるが (Bang 等), 本実験に於ける CO₂ の下降は V.D₂ 投與量と比例しており, 腎結核病変に関係なく, V.D₂ 投與により Acidosis の発生が惹起するものと信ずる。

9) Cholesterol

Ludwig によれば慢性濕疹に V.D₂ を投與すると, Cholesterol の著明な減少を見ると同時に濕疹が治癒する事を報告している。永野は健康人に V.D₂ を投與すると数日後に, 血中 Cholesterol は急激に下降するが 1 週間後から再び急激に上昇し, また数日後に再び下降するという。関口は V.D を投與して 1 週間及び 2 週間後の Cholesterol を定量し, その減少を認めている。永石も V.D 投與により殆んどが一旦減少するのち増加し, 600 万単位投與附近で最高となり再び下る。また最初上昇して 600 万単位投與附近で却つて下るものもあるという。

著者の経験では殆んどが下降を示すが, 1 例が 600 万単位投與で最低値を示し, 再び上昇するもの, また他に永井と同様 600 万単位投與で最高となり再び次第に下降した 1 例もあった。

10) 組織所見

V.D₂ 投與が各臓器に及ぼす報告を見ると, 過剰投與は大血管及び全ての動脈に初期に障碍が起る, 即ち心, 筋, 血管壁, 肺, 胃, 腎, の組織中に Ca 沈着と壊死を認め (Pfannenstille, Kreitmair, Hintzelmann, Bellmann and Engfeldt, Danowskie, Winkler, Peter, 竹内, 安田) 就中中膜の弾力線維の破壊と, 平滑筋線維の変性, 及び壊死像が認められる。また elastic lamellae の間に Ca が堆積する (Varela)。腎組織に就いては少数例に Bowman 氏 Capsule 内に Ca 沈着を来たし, 多くの糸球体に虚血を来たす。細尿管内には石灰円柱, 硝子様円柱が多数見られ, 多くの細尿管の周囲に Ca 沈着が見られる (Handovsky u. Goormaghigh, 中野)。また Ca 沈着に就いて桜田は, V.D₂ によつて起る全身の石灰沈着は Acidosis の発生による組織の石灰脱出に帰因するものであり, 特に酸を分泌する臓器である肺, 胃, 腎に於て最も強く, 且つ好んで発生するという。

著者の経験では特に V.D₂ 中毒症によると思われる組織所見は殆んど見当らない。腎組織中の Ca 沈着は細尿管壁及びその外側, 間質組織, 細胞浸潤部に見られ, 糸球体内には殆んどない, また勿論虚血も見られない。

以上の所見は V.D₂ 600 万単位投與例には全くないか或は極く少量である。なお Kalkoff は V.D₂ 投與による腎血管の障碍を認め, Von Brand 及び Holz も家兎に於ける腎の第 1 の障碍は血管であると述べているが著者の経験ではこれ等の血管障害の所見は認めなかつた。

本実験に於て V.D₂ 治療による腎結核病変に就き検索すると, 300 万単位投與では殆んどその効果が認められない。480 万単位投與のものより, やゝ輕快化した組織所見が見られる。600 万単位投與では充血, 或は出血像乃至乾酪化巢の減少と見る可き所見を認め, 一般に所謂輕症の所見が見られる。

腎組織内結核菌に就いても V.D₂ 投與量と結核菌の存在状況等を比較検討を行うべく検索したが, 組織内に菌の存在するものは唯 1 例のみである所から果し得なかつた。これは化学療法による結核菌の減少, 或は消失か, 或は文献にある様に腎盂との交通のない病巣また陳舊結合織性被膜被覆化巢のために菌の検出不能か等は断じ難い。

以上の所見より著者の経験した 60 万単位, 1 週 1 回投與, (総量 600 万単位) では殆んど中毒症状はなく, 総量 1800 万単位投與例に於ても中毒と思える顯著な所見は見られなかつた。

V.D₂ 治療前及び治療後の検査成績から、血沈値の回復、血中 Ca 及び Rest-N 値の上昇、Al-phosph., CO₂, Cholesterol 値の下降を見たが特に V.D₂ 過剰症と考える臨床症状を見なかつた。体重は治療により著明に増加し、肥満する傾向が見られた。

V.D₂ 治療後尿中結核菌は 7 例中 5 例は塗抹陰性、1 例にあつては培養陰性に、他の 2 例はその減少を見た。

腎切除後瘻孔形成の症例では V.D₂ 投與により良好肉芽の増生を認めた。

V.D₂ 治療後の摘出結核腎 7 例に就き組織的に検索を行つたが、著者の使用した投與量ではその中毒によると思われる組織所見は殆んど見られなかつた、また却つて結核病変の軽減化が認められる。

Ⅱ. V.D₂ 添加小川培地に於ける結核菌の態度に就て
実験Ⅰに於て腎結核患者に対する化学療法の補助療法として V.D₂ を使用し、臨床的及び組織学的に良好な効果を納めた。然し本臨床所見を以て結核菌に対する V.D₂ の作用乃至その機序等はなお不明である。著者は小川培地による結核菌培養法を利用し、V.D₂ をこの培地に塗布浸透させ、或は混入して調製し、それによつて結核菌の発育状態を検討した。

最近、抗結核剤の進歩とともに薬剤に対する耐性菌も可成りの率に発現している事は衆知の事実である。そのため SM, PAS, INA に対する耐性菌に就いても同様に、V.D₂ 添加培地でその発育と経過を観察した。

1. V.D₂ 添加培地の作製

1) 薬剤滲透培地

結核菌に対する化学療法剤耐性試験に当り、内藤(1956)は滲透法により薬液を固型培地斜面に十分にひたす程度(15cc)に重層して一定時間置き、薬液を捨て、生理的食塩水で軽く培地斜面を洗滌して後に使用している。薬液は孵卵器内で 4 日間以上重層して置けば培地への滲透は略々一定の平衡状態に達し、一定の菌発育阻止を示すとしている。

著者は既製小川培地斜面に V.D₂ 液、即ち V.D₂ 原末を Tween 80 で高濃度溶液としたもの(エーザイ提供)を 1r, 10r, 100r, 1000r, 2000r/cc の濃度に調製し、斜面上に均等に塗布した。塗布後培地は綿栓を施し斜面のまゝ 5 日間を孵卵器内に静置する事により斜面の水分は適度に乾燥し、菌接種に好条件となるのでこれを実験用培地にあてた。

2) 薬剤混入培地

現今廣く使用されている薬剤耐性培地同様に 3% 小川

培地作製時に V.D₂ 液を加えて凝固させたものである。

V.D₂ 溶液調製の際、高濃度の溶液では V.D₂ 結晶が析出し易く、不安定で 1000r/cc 以上の高濃度溶液では V.D₂ 結晶の溶解困難なため、培地作製に当り 1000r/cc の溶液を増量して培地に添加した。其のために V.D₂ 高濃度含有培地では水分が多く、斜面が軟らかくなる傾向があり、菌液の斜面塗抹、並びにその後の取扱いに注意が必要である。混入培地の各濃度は 1r, 10r, 100r, 1000r, 2000r/cc とし、この他に 1250r, 1500r, 1750r/cc のものも調製した。

2. 実験方法

1) 結核菌株の選択

腎結核患者尿より分離培養した SM, PAS, INA 及び SM+PAS, SM+PAS+INA に耐性ある菌株で、これ等菌株は継代培養(2代乃至4代)のものである。

2) 接種菌量

培養後 1 カ月を経過した集落から 2 mg (標準白金耳) を採り、滅菌瑪瑙鉢で良く碎磨したのち 0.5mg/cc の結核菌菌液とし、その 0.1cc を採つて上記培地に塗抹して観察した。

3) 培養

培地は同一濃度のものを 2 本づつ使用し、37°C で 3 週間及び 5 週間の培養状態を観察した。発育程度の記載は衛生検査指針とは多少の相違があるが次のように指定した。

冊 培地全面に集落が融合している。

冊 大部分が融合している。

冊 一部が融合している。

十 100以上の孤立集落。

数字 集落数。

小 小形集落。

C 汚染或は腐敗。

以上の条件のもとに結核菌菌液を滲透培地及び混入培地の両者に塗抹培養した。

3. 実験成績

3 週間乃至 5 週間後の発育成績を滲透培地及び混入培地の両者に就き観察すると、何れも 100r/cc より 2000r/cc 培地の間で良好な発育阻止が見られた。然し滲透培地にあつては V.D₂ 液吸着の不均等と思われる部分が見られ、3 週間より 5 週間を経過し各集落の発育が進むに従つて形態の不均等が目立つた。(第 1 圖)

これに反し混入培地は斜面上の菌集落の発育は一様であり、滲透培地に見る如き不均等な部分は見られない。

表16 V.D₂ 混入培地に於ける結核菌の発育状況

症例番号	薬剤耐性	5 週間					5 週間				
		0	1	10	100	1000 2000	0	1	10	100	1000 2000
1	耐性のみ	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
2	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
3	S M	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
4	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
5	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
6	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
7	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
8	PAS	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	80
9	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
10	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
11	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
12	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
13	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
14	INA	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	75
15	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	55
16	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	72
17	SM+PAS	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	3
18	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
19	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
20	SM+PAS+INA	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	42
21	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
22	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++
23	"	+++	+++	++	++	++	+++	+++	++	++	++

そのため爾後の成績は混入培地により検討することにした。(表16)

本実験には SM, PAS, INA, SM+PAS, SM+PAS+INA の5種の耐性菌を使用した。何れの耐性菌を使用した培地に於ても、培養3週間乃至5週間の発育状態は、1r~100r/ccの培地に発育の抑制を認めるが、集落の数及び形に大差を見ない。100r~1000r/cc或はそれ以上の高濃度培地にあつては、発育阻止が極めて明瞭であり、集落の発育は遅く、且つ小形を示す傾向が著るしい。表16中記号「小」を附した集落は特に小形で培養日数の短い時期、即ち2乃至3週間ではかろうじて集落と判定出来る程度の大きさである。

実験中INAに耐性を有する14, 15, 16の症例及び他に3, 8, 10, 20の症例は1000 r/cc 及び2000 r/cc の間で著明な阻止作用を示している。

そこで更に、1250r, 1500r, 1750r/cc の濃度の培地で培養を行った結果、濃度の上昇に伴い発育阻止作用の増加は見られるが、特に各々の濃度による特異な阻止所見は示さなかつた。

4. 考按及び小括

薬剤耐性培地の慣用は、本邦に於ては液体培地として

Broskauer-Beck 変法培地, Kirchner-SY-Ser 培地が使用され、固形培地として小川培地に、後から薬液を注入吸着させて作った耐性測定培地が使用されている。耐性測定に就いては Caletsos に始まり我國では小川、川村、佐藤等の業績がある。その後の研究によつて予め薬液を一定濃度に含有させ凝固させた培地に統一され、現在使用されている。

著者は内藤の薬剤注入吸着させる薬剤透過培地並びに目下一般に結核検査指針により使用されている耐性測定培地と同様に薬剤を混入調製した培地により実験を行った、その結果として、何れの菌株に於ても 100r~2000 r/cc の培地に良好な発育阻止を認めた。

各薬剤耐性菌に及ぼす V.D₂ の阻止作用を検討すると、何れの耐性菌株に於ても一様な阻止作用が認められ、特に抗結核剤と V.D₂ との間に関係がない様に思われたが、INA に於ては耐性を有する菌株に就いては他の菌株に比し、著明に発育阻止が行われているものと見られた。

Ⅲ. 実験的家兎腎結核に於ける V.D₂ 療法

腎結核患者に対する V.D₂ 併用療法は臨床例に上述の如く良好な結果が得られた。著者は腎結核に於ける V.D₂ 作用機序を追究するために家兎を使用し実験的に腎結核を惹起させ、これに V.D₂ を投與して、その経過、血液化学的、及び組織学的検索を行った。

実験的家兎腎結核の発症に関する研究は既に古くから行われ、Budy (1906), Orth (1907), Favento u. Conforti (1907), Meineritz (1907), Seeliger (1909), 荻田 (1921), 窪田 (1931), 弓削 (1932), 外塚 (1939), 岩崎 (1940), 杉村 (1941), 原田 (1942), Sporer u. Greenberger (1950), 向井, 中村 (1950), 蔭山 (1957) 等の業績がある。

著者は専ら原田、蔭山の実験法に準據した。

1. 実験方法

1) 実験的家兎腎結核の発症

腎結核患者尿から分離培養した結核菌を浮游液とし、体重 2.5kg内外の成熟白色雄性家兎の左腎動脈及び左腎実質内に注入し、実験的家兎腎結核を発症させた。

(i) 結核菌菌液の調製

実験に使用した結核菌は患者尿より小川培地に分離培養し、1.5カ月間経過後のものを型の如く菌集落より1標準白金耳を採り、硝子球入試験管で振盪し、生理的食塩水 2 ccを加え浮游液とした。

(ii) 結核菌菌液の腎臓内注入

左腎臓内結核菌菌液の注入は実験家兎は腹臥位に固定し、左腎上部より軀幹伸展筋外縁に脊柱に平行して皮切を加え腎を露出し、腎動脈を剝離露出の上、菌液を注入した。腎動脈の菌液注入に際しては、皮内用注射針の先端を約3mmの所でL型に曲げ、これを腎動脈に刺入、菌液0.2ccを注入し、抜針と同時にトロンプン末を散布して出血を避けた。

なお感染の確実を計るため同時に腎実質内にも菌液の注入を試みた。その方法は腎実質の約5mmの深さに皮内用注射針を刺入、菌液の注入量は0.1ccとした。

(iii) 腎結核罹患家兎の選択

以上の如く結核菌菌液を接種した家兎は3カ月乃至6カ月間放置し、尿中結核菌培養陽性であるが、体重減少軽度、一般状態良好な家兎のみを実験の対照とした。

2) V.D₂ 投与量

V.D₂ は人体投与量と同様に Pro. Kg 1万単位とし、1週1回注射、総量略々40万単位を使用した。

3) 実験家兎に対する諸検査

実験家兎は臨床例と同様に血液化学的定量検査を行った。採血は① V.D₂ 筋注前、② V.D₂ 筋注後とし、なお1部のものは投与期間中、随時中間採血を行った。

V.D₂ 投与終了後、実験動物は1週間、2週間、4週間、10週間に空気栓塞により致死させ、腎の肉眼的観察並に組織学的所見（ヘマトキシリン・エオジン染色、隈部氏結核菌染色、Cossa 氏 Ca 染色）の検索に供した。

実験は次の6群とした。

- 第1群 V.D₂ 投与家兎群（非感染家兎）（対照）
- 第2群 結核感染家兎未治療群（対照）
- 第3群 感染家兎に対する V.D₂ 治療群で投与終了後1週間で屠殺
- 第4群 感染家兎に対する V.D₂ 治療群で投与終了後2週間で屠殺
- 第5群 感染家兎に対する V.D₂ 治療群で投与終了後4週間で屠殺
- 第6群 感染家兎に対する V.D₂ 治療群で投与終了後10週間で屠殺

2. 実験成績

1) 血液化学的所見

Ca (表17)

家兎に於ける Ca 値は人体と異り、無所置（対照）のものでも人体正常値の範囲を上廻る値のものであり V.D₂ 投与群では勿論全例に高値を示している。V.D₂ のみ

表17 V.D₂ 投与による家兎血清 Ca の変動

表18 V.D₂ 投与による家兎血清 P の変動

を投与した非感染家兎では何れも著明な上昇を見るが、特に投与後半に至つて上昇の傾向が著しい。治療群ではやや下降した1例を認めたが、他の全例は著明な上昇を呈した。

P. (表18)

Ca と同様、対照例でもやや高値である。V.D₂ を投与した非感染家兎では、20万単位投与によりやや上昇し、

その後下降を示す。治療群に於ては不定であるが20万単位投與後より下降を呈する傾向がある。

Al-Phosphatase (表19)

V.D₂ 未治療例では概ね人体正常値の範囲にあり、V.D₂ のみ投與例では稍々下降の傾向を見るが、治療群では全例が著明な下降を来した。

Ac-Phosphatase (表20)

表19 VD₂ 投与による家兎 Al-Phosph. の変動

概ね人体正常値の範囲を上下している、20万単位投與(1例を除き)で著明な下降を呈するが、その後は上昇する傾向を辿っている。

Rest-N (表21)

全例に於て血清 Rest-N は人体正常値を上廻るが、投與量の増加に伴って極めて著明な上昇を呈する。

2) 組織所見

その所見は表22に詳記してあるが、その概要は

第1群: V.D₂ 総量40万単位投與後7日及び10日後に屠殺剖検した。Ca の沈着は細尿管に最も多く、次に管外壁に見られる。この場合、間質結合組織並に血管壁にはCa 沈着を認められない。然し一部の糸球体内にCa 沈着を見るものがあつた。他の腎組織の変化は殆んど廣汎な軽い血管擴張が見られる程度であり、特に糸球体には軽度乃至中等度の鬱血像が見られる。その他の病的所見を認めない。

第2群: 本群は感染後2~5カ月経過の後に屠殺剖

表20 V.D₂ 投与による家兎 Ac-Phosph の変動

表21 V.D₂ 投与による家兎 Rest-N の変動

検した。腎組織は淋巴球浸潤、鬱血、或は出血が見られ、細尿管の変性、擴張があり、結核菌感染による組織変化と見られるが組織の乾酪化は一部のものに認める

表22 家兎腎動脈及び腎実質結核菌注入後の V.D₂ 投与による組織的所見

実験動物	番号	体重		結核菌 接種 回数	V.D ₂ 投与 回数	V.D ₂ 投与 回数	組織学的所見										腎組織の变化				組織内結核菌	
		実験前	実験後				肺	腎臓	心臓	肝臓	脾臓	腸	胃	膵臓	胆嚢	尿管	腎臓	腎臓	腎臓	腎臓	腎臓	腎臓
第1群	35	2500	2700	7回	20	40																
	36 B	2600	2900	10回	20	40																
第2群	2 A	2100	1700																			
	5	2540	2200																			
	6	2250	2400																			
	10	2300	2030																			
	15	2160	1950																			
第3群	7	2500	2260	150	100回	20	40															
	18	3060	2580	119	"	19	38															
第4群	19	1950	1420	119	2週間	20	40															
	17 B	2610	1900	159	"	20	40															
	3	2250	2200	119	"																	
第5群	16	1980	1600	91	4週間	20	40															
	70	2320	1950	70	"	20	40															
	38	2260	1860	91	"																	
第6群	13	2760	1850	84	10週間	20	40															
	21	2130	1900	84	"	20	40															
	11	2300	2030	119	"	20	40															

(注) 組織所見中空白は(一)。

にすぎない。その乾酪巣を形成する症例では巢内に結核菌の著明な集合を見るが、乾酪化の見られない腎組織には結核菌は認められなかった。なお組織内の Ca 沈着は見られない。

第3群： 3群より6群迄は結核菌接種後 119日乃至150日を経過した実験家兎である。

本群は V.D₂ 治療後 1週間で屠殺剖検した。組織所見は全般的に著明な Ca 沈着を示し、主として細尿管を中心に内外に多く認められ、同様に細胞浸潤部位にも見られる。血管壁には比較的多く沈着している。腎の組織変化は乾酪化が強く、全体に鬱血の状態で細尿管、糸球体の変性も著明である。細尿管擴張、尿円柱の存在が甚だしい。結核菌は腎組織内には殆んどなく、乾酪化部に著明に検出できる。

第4群： V.D₂ 治療後、2週間で屠殺剖検。Ca 沈着は細尿管及び間質組織に第3群よりやや強く見られたが、細胞浸潤、乾酪巣の変化は略々第3群に近い。たゞ乾酪巣内に見る結核菌の菌量は少々減少の感があつた。

第5群： V.D₂ 治療 4週間で屠殺剖検。組織内 Ca 沈着は第2、3、4群に比し極めて少く、主として静脈

と細胞浸潤部にのみ見られる。腎組織の細胞浸潤、鬱血は少々軽度化し、乾酪化巣が第3、4群に比較して減少し、結核菌は1例のみに強陽性であるが他は僅少である。

第6群： V.D₂ 治療10週間後に屠殺剖検。組織内 Ca 沈着は殆んど見られない。腎組織の変化も軽微で、乾酪巣も激減している。なお結核菌は乾酪巣の強い1例に極めて多数認めるほかは、全て陰性となっている。

3. 考按並びに小括

実験的家兎結核症に関する従来の報告は肺、脾、肝、腸間膜には著るしき結核性変化を呈するが、腎には比較的变化を及ぼし難いものであることは諸家の認める所である。また腎結核の実験的研究に関する内外の業績は耳静脈、頸動脈、腎動脈に結核菌を接種した腎の結核病変に就ての報告がある。局側性腎結核を罹患せしめる実験としては、腎の圧傷 (Orth, Seeliger, Favento u. Conforti), 尿管結紮 (Meineirtz, 窪田), 腎圧揉、腎動静脈血行遮断、レ線照射 (窪田), 外界温度の下降、或は 5 ~ 0°C の冷水中に浸す (外塚) 等である。腎実質内に結核菌を注入して腎の結核を観察したものには原田、蔭山、Kastenitsche, Favento, Löwenstein 等の研究がある。

著者は腎結核治療実験の目的のため早期に高度の結核腎を得る手段として腎動脈及び腎実質内の2カ所に結核菌を注入し、結核を発症せしめた。

腎結核罹患家兎は実験の経過中、臨床例(実験I.)と同様にV.D₂治療前及び治療後に血液化学的定量検査を行い、臨床例との差異に就いて検討した。その結果は臨床例で記載した所見と略々同様である。

Caは臨床例に見られた様に全例整った値は見られなかったが、一般に上昇の傾向を示した、この事は諸家の意見と一致している。

Pは臨床例に於ては上昇、下降等不定であり、殆んどV.D₂投与量とPとの関係を見出し得なかつたが、該治療群では一時上昇し、次で下降する傾向が見られ、Bichnell-Priscottの意見と一致する。

Al-Phosph.に就ては臨床例と略々一致した所見であり、Ac-Phosph.も殆んど同様の傾向を示している。

Rest-Nは臨床例同様極めて著明に上昇している、この上昇は諸家の認める所であるが、一般に投与前でも値が高く、28~45mg/dlを示している。治療後即ち総量40万単位投与で60mg/dlを示すものもある。

家兎では人体と異り、Ca, P, Rest-Nの正常値は高値のものと思われる。

V.D 過剰投与により組織学的に腎に石灰沈着を惹起する事はPfannenstiel以来諸家の認める所であり、中野は犬の実験で10mg/kg 1回投与で細尿管内に若干のCa円柱を認めるが、実質、間質にはCa沈着を認めない。20mg/kgではやゝ症状が強くなる程度で著変を見ないが、30mg/kgでは1週間以内に中毒症状を起し斃死するものもあるという。中野の組織所見は細尿管を始め糸球体及びその周囲、血管及びその周囲に高度の石灰沈着が見られ、組織の破壊も同様に認められたという。

著者の実験成績では第1群即ちV.D₂のみ投与した家兎ではCa沈着は主に細尿管に見られ、腎組織内には糸球体の鬱血程度の変化である。本実験のV.D₂投与量は臨床例と殆んど同量を使用した。実験動物には多少過剰投与の傾向に思えたが、第1群では腎組織の破壊は殆んどなく鬱血の程度で細尿管を中心とするCa沈着を認めるに過ぎない。Pro. Kg 1万単位1週1回投与、総量40万単位ではV.D₂による組織変化は軽度である。

第2群即ち、結核菌のみの注入群では、組織所見は結核病変のみでCa沈着は全く見られない。

第3群以下の治療例を見るとV.D₂治療後短期間、即ち1週間以内ではCa沈着は強いが日時を経過すると、

即ち2週或は4週間後では次第に減少し、10週間を経過するとCa沈着は殆んど認められない。腎組織の病的所見も略々それに伴って回復している。

Steck及び中野はV.D₂で惹起せられた病変は回復可能であるといい、著者の第5群でもCa沈着は著明に減少し、第6群では殆んどそれを見出し得られない、即ちSteck等の意見と略々一致した所見である。

乾酪化巢内の結核菌も1, 2の実験例以外には大体経過と共に減少する傾向が見られる。即ちV.D₂投与後約4週間経過した頃よりCa沈着の減少と共に組織所見も軽減し、同時に乾酪化巢内の結核菌も減少を示す所から、V.D₂治療によりその効果は投与後、多少遅れて発現するものと思われる。

なお臨床例に於てV.D₂投与後にその全例に体重の著明な増加を認め、また一般状態の軽快を見たが、本実験の第1群、即ちV.D₂のみの投与群では体重の増加を示し、他の結核罹患家兎群では全例に体重の減少を見た。これは手術による侵襲と結核菌注入により全身結核を発症しているため当然の事である。本実験の場合はV.D₂単独治療でありSM, PAS, INAの化学療法を併せ行つたならば臨床編で得たと同様の効果をあげ得たものと思推する。

IV. 実験的結核マウスに於けるV.D₂療法. 特にSM, PAS, INA耐性菌との関係に就いて

実験に使用するマウスの結核菌接種に際しては、実験動物の選択、菌接種、動物飼育環境が重要である。本実験には実験動物のV.D₂による中毒症が主要な意義をもつものである。従つて文献上では次の如くである。

1) 実験動物の選択: Dubos (1949)は実験に当りマウスの種類によつて最も感受性の高いのはLine 1 dba (a dilute Brown agouti)であるといい、一般に標準実験用マウスは高度の抵抗性を示し、他の種類のマウスはその中間であるという。

Line 1 dbaに哺乳動物結核菌0.000015mgを経静脈的に感染させ、食餌を一定にして14日間の観察を行い、その生存日数により菌力を検討している。

しかし現在わが國では宿主として感受性の強いマウスが得られないので、宿主の結核死を目標とする研究上大きな障碍となつている。

従つて佐藤(1955)はマウスを宿主として結核菌の菌力を検討する爲には感染後の生存日数によらず宿主体内臓器中の結核菌数の状態、及び臓器の破壊程度を追跡する事によらざるを得ないと述べている。

2) 実験動物の結核菌接種量：マウスの実験的結核症では、その死亡を目的とする場合比較的大量の結核菌を要し、少なくとも 0.1mg 以上を接種するのが通例である。しかし臓器内に於ける生菌数の動態を知るためには、方法論的に 0.01～0.001mg の中等量の菌を接種するのが妥当である（佐藤 1955）。ラツテ、マウスの静脈内注射菌量は 0.001 乃至 1.0mg で場合によればそれ以上必要である（渡邊 1955）。結核病巣の研究で服部（1955）はマウスに菌量 0.001mg を使用し、Hanssler（1955）は同様白鼠の実験で 1 mg（1 日量）の投與を必要とすると報告している。

3) 実験動物の飼育：Dubos はマウスの飼育環境に依る研究で、パンとミルク、コーンミルク、グラチン、バター、ビタミン等を使用している。本邦に於ては市販の Oriental Pellet Diet Mc5 が普及し、多くの研究家が使用している。これにキャベツを併用した報告もある。

飼育温度としては一般に 15℃ が採用されているが、常温を採用した研究者も少なくない。

4) V.D₂ 投與量及び過剰症：Bellman et al（1955）は白鼠（重量 150～200 g）に対し 0.5mg（2 万単位）10 日間を投與して過剰症の研究を行っている、また桜根（1935）は経口投與で Vigantol 0.2cc（1 cc は 0.3mg）、0.16cc、0.12cc を投與して V.D 過剰投與に依る轉移性石灰化の研究を、安田（1944）はマウスに 6000 単位を、Hanssler（1955）は白鼠で 1 日 1 mg（4 万単位）を、Reed（1934）は 1 日 0.5mg（2 万単位）/kg を使用している。

過剰投與により惹起される動物の中毒症状としては被毛逆立、薄皮性の脱毛、食思不振、下痢等の胃腸障碍、体重減少、衰弱、ひいては自然斃死等である。

5) 結核感染及び V.D₂ 治療による組織変化：マウスの結核症では肺に結核菌が最も良く増生し、マウスを斃死させる原因は肺に於ける菌の増生によつて起る滲出性変化が現われ、乾酪性肺炎を起し、その結果窒息死を起すものである（水の江 1952）という。

V.D に対する感受性は動物の種属によつて異なり、ラツテの感受性は最も高く、次いで家兎、犬が高く、モルモットは全く感受性を有しない（佐野、渡邊）とされている。

陳（1957）及び桜根（1937）はラツテの組織学的研究で肝、副腎、肺次いで腎は V.D の分布の多い臓器であるといい、殊に酸を分泌する臓器である肺、腎、胃は最

も好んで石灰沈着を発生するという。Virchow はこの石灰沈着を轉移性石灰化と命名し、V.D 投與により起る全身の石灰沈着症は Acidosis の発生により組織の石灰脱出に帰因するものであるという。

Bellman et al（1955）は V.D 投與により実験動物の心、筋肉、血管壁、肺、胃、腎の組織中に Ca 沈着と壊死を認め、V.D 中毒は、大血管及び全ての動脈に早期に障害が現われると記載されている、Varela et al は血管壁は肥厚して硬く、内面は粗となり、またアノイリスマ様に局所的に怒張するという。竹内（1940）は V.D を大量投與すると初期に大血管、心、腎等の臓器に石灰沈着を認めている。また Callazo は肝、血管壁、内分泌腺等にリポイド沈着を見る事があるという。

上述の條件を考慮して著者は結核菌菌液をマウス尾靜脈より注入し結核に感染させ、これに V.D₂ 治療群をもうけその経過を観察し、斃死或は屠殺後の組織所見を比較検討した。

1. 実験方法

1) 実験材料

(I) 実験動物：実験に当り S.M 系雄性白色マウスを選定、購入後 10 日間を Oriental Pellet Diet Mc5 と水とで飼育し、飼育環境を一定にした後に実験を行った。

体重は 16～20 g、生後 5～6 週間のマウスで飼育温度は特に定めなくて常温とした。

(II) 菌株：腎結核患者尿より分離培養した菌株を使用した。この菌株は継代培養（3 代乃至 5 代）のもので、SM, PAS, INA, SM+PAS+INA に耐性ある菌株 10 例である。

(III) 感染菌液の調製及び菌接種

小川培地に 4 週間培養した集落の 2 mg（標準白金耳）を採り、硝子玉入試験管で良く手振磨碎し、生理的食塩水で培数稀釋により調製した。菌液は尾靜脈より 1/5 mm 注射針で 0.001mg（0.1cc）を注入、結核に感染させた。

2) 使用した V.D₂

水溶性 V.D₂ 注射液 2000 単位/cc である。

3) 実験群

マウスは次の 3 群に分け実験を行った。

結核菌非接種群（以下非接種群と略す）3 匹

結核菌接種群（以下接種群と略す）3 匹

結核菌接種後 V.D₂ 治療群（以下治療群と略す）3 匹

表 23

	パス	ストマイ	ヒドラ
0 r.	+	+	+
1 (0) r.	-	+	-
10 (1) r.	-	-	-
100 (10) r.	-	-	-

		Milz		Niere		Lunge		Leber		体 重	
		炎症性変化	TB 古	肉腫血管系球体増殖	TB 古	炎症性変化	TB 古	炎症性変化	TB 古	実験前	実験後
古接種群	古接種後 27 月に屠殺剖検	++	+	+	+	+	++	++	++	20	14
	"	++	++	++	++	++	++	++	++	17	13.5
	"			++	-	-				17	14
V.D. ₂ 治療群	古接種後 27 月に屠殺剖検 D ₂ 総量 10000 単位	++	-	-	-	++	+	++	+	19.5	17
	"	++	±	+	++	++	++	++	±	19	15.5
	"	++	±	±~+	-	++	+	++	+	19.5	17.5

上記治療群の V.D.₂ 投与は結核菌菌液注入日より開始し、連日1000単位（0.5cc）総量1万乃至1万4000単位（人体投与量の約5倍）を腎筋に注射した。実験動物は結核菌菌液接種後、その経過を観察し、自然斃死しないものは実験開始から2カ月後に屠殺剖検し、肺、脾、肝、腎の各臓器を肉眼的乃至組織学的（ヘマトキシリン・エオジン染色、隈部氏結核菌染色、Cossa 氏 Ca 染色）検索を施行した。

各実験群の組織的所見は表23—32に記載した。

2. 実験成績

a. 実験例

実験 No. 1（表23）

接種菌株は特に SM に耐性が強く、SM 28 g, PAS 224 g, INA 4.2 g 使用後の尿中に、塗抹標本で結核菌陽性、腎別除術を受けた症例である。

実験動物は結核菌接種後、1例の自然斃死もなく2カ月後全例屠殺剖検した。

組織的所見は結核性変化が一般に強く、特に脾、肺に

表 24

	パス	ストマイ	ヒドラ
0 r	+	+	+
1 (0) r	-	+	-
10 (1) r	-	-	-
100 (10) r	-	-	-

		Milz		Niere		Lunge		Leber		体 重	
		炎症性変化	TB 古	肉腫血管系球体増殖	TB 古	炎症性変化	TB 古	炎症性変化	TB 古	実験前	実験後
古接種群	古接種後 27 月に屠殺剖検	++	-	+	±	++	-	++	±	20	14.5
	"	++	-	++	++	++	++	+	++	18	13.5
	"	++~++	-	-	-	++	+	+	++	18.5	14
V.D. ₂ 治療群	古接種後 27 月に屠殺剖検 D ₂ 総量 10000 単位	++~++	-	++~++	++	++	-	++~++	±	19.5	16
	"	++	-	-	-	++	±	-	++	16	13
	"	++	-	+	+	++	++	++~++	++	18.5	16

表 25

	パス	ストマイ	ヒドラ
0 日	+	+	+
1 (a) 日	+	+	—
10 (1) 日	—	—	+
100 (10) 日	—	—	—

		Milz		Niere		Lunge		Leber		体重	
		炎症性変化	TB 菌	肉腫血管系球体	TB 菌	炎症性変化	TB 菌	炎症性変化(充血)	TB 菌	実験前	実験後
古 種 群	古種群を27日で屠殺剖検	++	±	++	+	++	+	+	++	16.5	13
	“	+++	±	+	+	++~+++	++	++	+	19	13.5
	“	++	±	+	±	++~++	++	+	+	19	15
V.D. 治 療 群	古種群を27日で屠殺剖検 D ₂ 投与10000単位	++	—	++	++	++	+	±	+	18.5	15.5
	“	+++	—	++	+	+++	±	±	—	19	16.5
	“	++	±	+	+	++	±	+	+	19.5	17

著明である。腎を除いた他の全ての臓器に多数の結核菌を認め、V.D₂ 治療例では3例中2例は、臓器病変が軽度であり肺、脾の組織内の結核菌も対照例に比較して明らかに減少している。

実験 No. 2 (表24)

接種菌株は SM にのみ軽度な耐性がある、SM10 g, PAS 80 g, INA 2 g 投与後、尿中結核菌塗抹陰性になった症例の菌株である。

組織的所見は剖検臓器の病的所見は中等度である、臓器中肺以外には結核菌は殆んど認めない。V.D₂ 治療例

との間に特に所見の差異を認めないが、結核菌は軽度減少の傾向が見られる。

実験 No. 3 (表25)

残腎結核症の菌株で、SM にのみ軽度耐性を示し、SM 40 g, INA 53.5 g の治療で尿中結核菌の消失をせず、引続き PAS 8 カ月間投与により尿中結核菌塗抹陰性となった菌株である。これによる実験動物の組織的所見は一般に病的所見は強い、その治療群では肝にのみ病変の少ない1例を見た。また組織中の結核菌は V.D₂ 治療群に著明な減少を認める。

表 26

	パス	ストマイ	ヒドラ
0 日	+	+	+
1 (a) 日	—	+	—
10 (1) 日	—	—	—
100 (10) 日	—	—	—

		Milz		Niere		Lunge		Leber		体重	
		炎症性変化	TB 菌	肉腫血管系球体	TB 菌	炎症性変化	TB 菌	炎症性変化(充血)	TB 菌	実験前	実験後
古 種 群	古種群を27日で屠殺剖検	+++	±	+	+	++	+	++	+	17.5	13
	“	++	±	++	±	++	++	+	+	17	12.5
V.D. 治 療 群	古種群を27日で屠殺剖検 D ₂ 投与10000単位	++	±	++~++	+	++	++	+	±	17	15.5
	“	+++	—	++	+	++~+++	—	±	—	19	14
	“	++~+++	±	+	+	+++	±	+	++	19	16.5

実験 No. 4 (表26)

治療中 SM, PAS の副作用出現のため INA の単独療法のみを(約1年間)施行したが、尿中なお結核菌陽性の残腎結核症の菌株で、耐性試験で SM に軽度の耐性を示すものである。

組織的には各臓器の病的所見は中等度である、結核菌は接種群及び治療群を問わず腎以外の臓器に見られ、兩者の間に差異は殆んど認められなかった。

なお1例は菌接種後第2日で斃死した。

実験 No. 5 (表27)

SM 28 g, INA 8.4 g の治療で尿中結核菌塗抹陰性となつた症例の菌株で、SM にのみ軽度の耐性のあるものである。

各臓器組織の病的所見は中等度であるが、組織内結核菌は非常に少数で、特に治療群で2例が肺に少数の結核菌を認めたのみである。

実験 No. 6 (表28)

接種菌株は PAS に耐性があり、初め尿中結核菌塗抹

表 27

	パス	ストマイ	ヒドラ
0 r	+	+	+
1 (n) r	—	+	—
10 (1) r	—	—	—
100 (10) r	—	—	—

		Milz.		Niere.		Lunge.		Leber.		体 重	
		炎症性変化	TB 菌	肉芽腫形成	赤球体増加	TB 菌	赤血、白血球浸潤	肝臓へ浸透(赤血)	肝臓内結核菌	実験前	実験後
菌接種群	菌接種後27月(屠殺新検)	++	—	++	++	—	++	++	++	16	11
	"	++~++	—	—	—	—	++	++	++	19	15.5
	"	++	—	+	+	—	++	—	++	19	15
VtD 治療群	菌接種後27月(屠殺新検) D ₂ 終量10000単位	++	—	+	+	—	++	++	++	18.5	16
	"	++	—	++	++	—	++	—	++	18	16
	"	++	—	—	+	—	++	++	++	19	17

表 28

	パス	ストマイ	ヒドラ
0 r	+	+	+
1 (n) r	+	—	—
10 (1) r	+	—	—
100 (10) r	—	—	—

		Milz.		Niere.		Lunge.		Leber.		体 重	
		炎症性変化	TB 菌	肉芽腫形成	赤球体増加	TB 菌	赤血、白血球浸潤	肝臓へ浸透(赤血)	肝臓内結核菌	実験前	実験後
菌接種群	菌接種後27月(屠殺新検)	++	++	+	+	—	++~++	++	++	17.5	13
	"	++	+	++	++	—	++	++	++~++	20	15
	"	++	++	+	—	—	++	++	++	18	14.5
VtD 治療群	菌接種後27月(屠殺新検) D ₂ 終量10000単位	++	+	+	++	—	++	++	++	19.5	16
	"	++	—	+	—	—	++	++	++	19	16
	"	++	+	++~+	+	—	++	++	++	20	17

表 29

	パス	ストマイ	ヒドラ
0 Y.	+	+	+
1 (0) Y.	+	—	—
10 (1) Y.	—	—	—
100 (10) Y.	—	—	—

		Milz.		Niere.		Lunge.		Leber.		体重g	
		炎症性 変化	TB苗	菌血症 菌血	腎臓 増殖	TB苗	菌血症 菌血	TB苗	菌血症 菌血	腎臓 増殖	実験前 実験後
苗接種群	接種後27日、屠殺時検	+	+	+	—	+	+++	+	+	—	19.5 14
	"	+	+	+	+	+	+++	+	+	—	17 12
	"	+	+	+	+	+	+++	+	+	+	18.5 13
Vib 治療群	接種後27日、屠殺時検 D ₂ 経口 10000 単位	+	+	+	+	+	—	+	+	—	18 16
	"	+	+	+	+	+	—	+	+	—	19 15.5
	"	+	+	+	+	+	+	+	+	—	18.5 16

陰性であつたが、培養陽性であり、SM 14 g, INA 2.1 g の治療で培養陰性となつた症例の菌株である。

組織的に各臓器の病変は中等度で、組織内での結核菌は肺、脾内には比較的によく肝にも少数に認められるが、腎には認めない、治療群では全般に菌の存在が僅少で、脾、肝の組織所見も軽度である。

実験 No. 7 (表29)

接種菌株は SM 14 g, PAS 112 g, INA 2.1 g の治療で尿中結核菌塗抹陰性となつた症例の菌株で、PAS に軽度の耐性を示している。

組織的所見は接種群及び治療群とも、各臓器の病変に特別の差異を認めない。組織中の結核菌検索では治療群中の1例の肺に結核菌を認めた以外は検出出来なかつた。

実験 No. 8 表30

接種菌株は培養でのみ陽性で、PAS 112 g, INA 2.1 g の治療により培養でも陰性となつた菌株で、INA に強度の耐性を示している。

実験動物は結核菌接種後、2日、13日、22日に治療群の各1例に自然斃死があつた。

表 30

	パス	ストマイ	ヒドラ
0 Y.	+	+	+
1 (0) Y.	—	—	—
10 (1) Y.	—	—	+
100 (10) Y.	—	—	+

		Milz.		Niere.		Lunge		Leber		体重			
		炎症性 変化	TB 苗	菌血症 菌血	赤痢体 菌増加	TB 苗	菌血症 菌血	TB 苗	菌血症 菌血	肝組織 44倍鏡	TB 苗	実験 前	実験 後
接種群	接種後27日、屠殺時検	++	—	+	+	—	+++	++	++	+	—	19	14.5
	"	++	—	+	+	—	++~+++	+	+	—	—	19.5	14

Vib. 治療 群	接種後13日、自血検大 D ₂ 経口 12000単位	++	—	±	±	—	+++	±	++	+	—	18.5	16
	接種後22日、自血検大 D ₂ 経口 14000単位	++	—	+++	++~+++	—	+++	+++	±	+	+	18	14
	接種後27日、自血検大 D ₂ 経口 14000単位	++~++	—	+	±	—	+	—	+++	++	—	17.5	14
	接種後27日、自血検大 D ₂ 経口 14000単位	++~++	—	+	±	—	+	—	+++	++	—	17.5	14

組織的に1斃死例では肺及び腎の病的所見が強く、特に肺に於て出血性肺炎の像が著明である。

なお肺組織中に結核菌が強陽性である。本実験動物中、斃死例を除いた接種群、治療群の組織所見及び結核菌に就いては特に差異を認めない。

実験 No. 9 (表31)

接種菌株は塗抹陰性、培養陽性の菌株で SM 14g, PAS 112g, INA 2.1gで培養陰性となった。SM, PAS, INA の3種ともに耐性を示している。

実験動物は菌接種後数日で其の半数が斃死した。斃死

マウスの臓器組織所見には特に高度の病変は見られず、結核菌も比較的少数である。

組織的に接種群と治療群とを比較すると、組織所見は殆んど差異がない、組織中の結核菌数は接種群に較べて治療群は少々少数である。

実験 No. 10 (表32)

PAS 単独投与、54gで尿中結核菌塗抹及び培養陰性となった症例の菌株で、SM, PAS に軽度、INA に中等度の耐性を示す菌株である。

組織的に各臓器の病的所見は接種群及び治療群に大差

表 31

	パス	ストマイ	ヒドラ
0 r	+	+	+
1 (10) r	+	+	+
10 (1) r	-	+	+
100 (10) r	-	-	+

		Miltz		Niere		Lunge		Leber..			体重	
		炎症性変化	TB 菌	肉腫血管の充血	赤斑体の増加	TB 菌	充血、出血、肺炎像	TB 菌	血管-拡張、出血、肝臓炎(充血)	肝臓炎、出血、肝臓炎	実験前	実験後
古接種群	古接種菌功効の腐敗剖検	+	±	+	+	-	±	±	+	±	18.5	13.5
	古接種菌 27A-8 自然斃死	+	+	染患し	-	-	十~廿	+	+	+	17	13
Vib. 治療群	古接種菌 27A-8 自然斃死 D ₂ 総計 6000 単位	+	±	染患し	染患し	-	±	-	+	±	20.4	17
	古接種菌 781-8 自然斃死 D ₂ 総計 7000 単位	染患し	-	染患し	染患し	-	+	-	-	-	18	15.5
	古接種菌 27A-8 腐敗剖検 D ₂ 総計 14000 単位	±	±	-	-	-	廿~卅	±	-	±	18.5	15

表 32

	パス	ストマイ	ヒドラ
0 r	+	+	+
1 (10) r	+	+	-
10 (1) r	-	-	+
100 (10) r	-	-	-

		Miltz		Niere		Lunge		Leber..			体重	
		炎症性変化	TB 菌	肉腫血管の充血	赤斑体の増加	TB 菌	充血、出血、肺炎像	TB 菌	血管-拡張、出血、肝臓炎(充血)	肝臓炎、出血、肝臓炎	実験前	実験後
古接種群	古接種菌功効の腐敗剖検	+	±	+	+	-	卅	±	+	-	17	14
	。	廿~卅	±	十~廿	+	-	十~廿	-	±	+	19.5	15.5
	。	+	±	+	±	-	±	-	+	±	19	14.5
Vib. 治療群	古接種菌 27A-8 腐敗剖検 D ₂ 総計 14000 単位	±	-	±	+	-	±	-	±	+	17.5	15
	。	+	-	-	±	-	±	±	-	±	16.5	14
	。	±	-	±	+	-	廿~卅	-	±	+	18	14.5

を見ないが、組織内結核菌は治療群には殆んど認められない。

b. 実験動物の体重推移

本実験に際して体重16~20gの雄性マウスを使用した。非接種群に於ては実験経過中3乃至6gの体重増加を認め、接種群及び治療群では実験終了後の体重は全例にその減少を認めた。接種群及び治療群の体重を比較すれば表23~32の如く、接種群に比し治療群は体重減少が軽度である。体重減少例では漸次に被毛の逆立、瘦削、脱毛、運動の緩慢が現れ、自然斃死例では斃死数日前より衰弱の症状が著明で、被毛の逆立が目立っている。

c. マウス各臓器に於ける結核病変の検討

肺(表33):

SM及びPAS耐性菌株使用例では、治療群に肺炎像が少々著明に見られる傾向がある。SM+PAS+INA耐性菌株使用例では治療群の肺炎像は僅少で、INA耐性菌株使用例では両者の差異は殆んどない。

表33 結核菌静脈内感染による結核マウスに対するV.D₂治療時の臓器別治癒状況

脾(表34):

接種群及び治療群ともにその差は殆んど見られない。

肝(表35):

SM及びPAS耐性菌株使用例では、治療群に一般に病変の軽減が見られ、INA及びSM+PAS+INA耐性

表34 結核菌静脈内感染による結核マウスに対するV.D₂治療時の臓器別治癒状況

表35 結核菌静脈内感染による結核マウスに対するV.D₂治療時の臓器別治癒状況

菌株使用例には結核病変に殆んど差異を認めない。

腎(表36):

PAS耐性菌株使用の実験では、治療群の病的所見は軽度で、SM+PAS+INA耐性菌株に対する実験では治

表36 結核菌静脈内感染による結核マウスに対する
V.D₂ 治療時の臓器別治癒状況

表37 結核菌静脈内感染による結核マウスに対する
V.D₂ 治療時の臓器別結核菌の消長

療群にやゝ強い所見がある。SM 及び INA 耐性菌株使用例では治療群との差が殆んど認め得られない。

d. 組織内結核菌の消長

腎組織内には全く結核菌を発見出来なかった(表37)。

表38 結核菌静脈内感染による結核マウスに対する
V.D₂ 治療時の臓器別結核菌の消長

表39 結核菌静脈内感染による結核マウスに対する
V.D₂ 治療時の臓器別結核菌の消長

他の臓器では治療群に著明な結核菌の減少が見られる。特に肺(表38)に於て治療群に顕著な減少が見られた。

表40 結核菌静脈内感染による結核マウスに対する V.D₂ 治療時の臓器別結核菌の消長

特に SM 及び PAS 耐性菌株使用例では著明である
また肝(表39)及び脾(表40)では SM 及び SM+PA
S+INA 耐性菌株使用例に菌の減少が著明に見られた。
通覧すると INA 耐性菌株使用例では殆んど菌の減少が
見られない。

e. 自然斃死マウスの組織学的検討

自然斃死マウスの組織内結核菌数は屠殺したマウスに
比較観察すると1例を除き他は少ないか或は全く認めら
れない。また病的所見も著明でないものが多い(表30,
31)。斃死例中2例のマウスは肺炎像甚だ強く、他の1例
では各臓器の病変も強い、組織内結核菌は多数であり、
所謂粟粒結核の像を呈している。

3. 考按及び小括

結核菌感染マウスに対する V.D₂ 治療効果に就ては上
述の如き成績を得た。著者は一般に自家実験に使用した
標準白色マウスは結核菌に対し、諸家の記載の如く、高
度の抵抗性を有するものと考えた。従つて著者は Dubos
の記載による0.000015mgの接種菌量で予備実験を行つた
所、各臓器の組織所見は軽度か殆んど認められない程度
であつたので、菌量を増加して 0.001mg 即ち佐藤、渡
邊、服部の菌量を接種した所、結核感染が成立した。

自家実験に於ける感染マウスの菌血症、粟粒結核、或
は乾酪性肺炎の併発による早期斃死例は比較的少数であ
つた。

自家実験で施行した V.D₂ 投與量は臨床例に使用した
5倍量に当り、過剰投與に依ると思われる被毛の逆立
ち、よごれ、脱毛、食思不振、下痢等の諸症状は実験期
間の前半に於ては全く見られなかつたが、後半に至り一
部にその発症を見た。

屠殺後の実験マウスの組織所見では著明な結核変化を
認め、V.D₂ 過剰投與によると思われる組織的变化は見
られなかつた。

実験期間中マウスの体重推移は、非接種群では全例が
増加を示した。接種群及び治療群では漸次体重減少を示
した。然し治療群では接種群に比し、その減少が軽度で
ある。V.D 過剰症で体重の減少を見、遂には斃死に至
る事は衆知の通りであるが(Hopitz, Steep, 竹内),
著者の実験では組織的に過剰症と思える所見がなく、結
核による所見が主となつている。また接種群に比し治療
群は体重減少が軽度であつた事は実験 I の成績及び実験
III の所見とともに、V.D₂ 治療の効果によるものと考え
る。

V.D 投與に起因する組織変化として、各臓器に石灰
沈着を来たし(竹内, 安田, Bellmann & Engfeldt,
Pfannenstiel, Kreitair, Hintzermann, Danowskie,
Winkler, Peter), 血管壁、内分泌腺の Lipoid 沈着 (Ca-
llazo) の報告があるが、自家実験に於てはこれ等の所見
は殆んど認められないか、或は極く軽度である。即ちマウ

表41 結核菌静脈内感染マウスの V.D₂ 投与後の臓器別病変程度

第 1 图

第 2 图

第 3 图

第 4 图

第 5 图

第 6 图

第 7 图

第 8 图

第 9 图

第 10 图

第 11 图

第 12 图

第 13 图

第 14 图

第 15 图

第 16 图

第 17 图

第 18 图

第 19 图

附 図 説 明

- 第1図(実験Ⅱ) V.D₂ 滲透培地による結核菌培養。
 第2, 3図(実験Ⅱ) V.D₂ 混入培地による結核菌培養。
 第4図(実験Ⅰ) V.D₂ 総量 600万単位治療後にみる結核腎(人)。著明の Ca 沈着を認めた症例。
 間質結合織に Ca 沈着, 腎小体周囲の淋巴球浸潤と, 1小体の富核膨大化を示す。
 第5図(実験Ⅲ) 家兎腎動脈及び腎実質内結核菌菌液注入による実験的腎結核。
 腎乳頭及び腎盂に近接して結核結節形成を示しまた腎実質内注射部位(矢印)も同様に明瞭視できる。
 第6, 7図(実験Ⅲ第3群) 家兎腎結核(同上) V.D₂ 総量40万単位治療後, 1週間して屠殺剖検の左腎。
 髓質に乾酪巣多数, 1部は皮髓境界に存在する。尿管の不規則, 部分的な拡張と尿管内 Ca 沈着を認める。
 第8, 9図(実験Ⅲ第4群) 家兎腎結核(同上) V.D₂ 総量40万単位治療後, 2週間して屠殺剖検の左腎。
 第6図に比し, 稍と少数化した乾酪巣が髓質に見られる。間質結合織に少数の Ca 沈着を認め, 1部は尿管内に及ぶ。
 第10, 11図(実験Ⅲ第4群) 家兎腎結核(同上) V.D₂ 総量40万単位治療後, 2週間して屠殺剖検の左腎。

ス各臓器の病的変化は V.D 過剰投與による障礙に起因する所見は殆んどなく, 主として結核症による急性炎症性変化である。

投與された V.D. の各臓器内分布に関しては肝, 副腎, 肺, 胃, 腎に多く(陳, 桜根), この臓器に好んで石灰沈着の発生を見するというが, 著者の実験では投與終了1週間後に屠殺剖検した所見に於て, 剖検臓器の石灰沈着は殆んど見られなかった。即ち V.D の分布の多いとされる肝, 肺, 腎並に脾を組織学的に検討した(表41)。治療後の所見では, 脾に於て病的変化が最も強く, 次で肺, 肝, 腎の順である(菌接種による菌血症, 或は粟粒結核による所見を考慮すべきである)。以上の事実より肺, 肝, 腎に比して, V.D 分布の少ないといわれる脾ではその効果が肝, 肺, 腎に劣るために, 組織所見が顯著となつていのかとも思考される。

結核菌の各臓器に対する感受性に就いて, 腎結核症は実験的にはむしろ惹起しにくいといわれているが, 自家実験によると組織内の結核菌数も肺に最も多く, 脾, 肝が是に次ぎ, 腎では殆んど見られなかった。

実験中 SM, PAS, INA, SM+PAS+INA 各々耐性菌

小結節が少数散在し, 尿管は不規則に拡張, 間質組織内に Ca 沈着を認む。

- 第12, 13図(実験Ⅲ第5群) 家兎腎結核(同上) V.D₂ 総量40万単位治療後, 4週間して屠殺剖検の左腎。
 皮, 髓質に少数の乾酪巣が見られ, 間質結合織内に Ca 沈着少数散在す。
 第14, 15図(実験Ⅲ第6群) 家兎腎結核(同上) V.D₂ 総量40万単位治療後, 10週間して屠殺剖検の左腎。
 結核性変化は認められない。糸球体内に軽度の富核, 血管充盈を認む。
 第16, 17図(実験Ⅲ第6群) 家兎腎結核(同上) V.D₂ 総量40万単位治療後, 10週間して屠殺剖検の左腎。
 結核性変化は見られない。尿管には均等の著明な拡張が見られ, 間質結合織内 Ca 沈着少数存在す。
 第18図(実験Ⅳ) 白色マウス尾靜脈より結核菌菌液を注入し, 2ヵ月後屠殺剖検の腎。
 腎組織は定型的な結核性変化はなく, 一般に腎小体周囲の細胞浸潤と充血が見られる。
 第19図(実験Ⅳ) 同上結核感染マウスに V.D₂ 総量1万4000単位投与2ヵ月後, 屠殺剖検の腎。
 第18図に見る如き結核性変化は消失し, 細胞浸潤, 充血も見られない。

株を接種したマウスの組織所見の結果は, 総ての症例に於て著明な結核病変が見られる。特に各耐性菌株接種例の臓器所見と V.D₂ との関係は明確なものは見出し得ない。しかし肝には組織所見の軽快を認められる。

また上記各耐性菌株接種マウスの臓器内結核菌数と V.D₂ との関係に就いて検討した結果, 一般に治療後のものが著明に各臓器内に結核菌数の減少が認められる。但し INA 耐性菌を接種した臓器では殆ど差異を認めなかった。

第5章 総括並びに結論

現在結核症に対する V.D₂ の作用とて Acidosis の維持, Ca 代謝による局所の消炎, または瘢痕形成の促進(永石)。また V.D₂ により Phosphatase が賦活され P' が増加し, ひいては(アデニール酸関與)リパーゼを活性化して結核菌の脂肪酸を分解する(Charpy, Klingmüller)等。また V.D₂ 投與による過カルシウム血症は直接結核菌に作用して, 代謝を良くするものであろう(Mickelson)。Rabb 等も結核菌に対する殺菌, 静菌, 溶菌作用を支持している等の効果が考えられている様である。

最近に至り Wolfram は Cortison 様作用があるともいう等、V.D₂ の結核菌に対する作用機序はなお不明な点が多いが、著者は臨牀的に、また実験的に上述の実験成績から次の如き結果を得た。

1. 腎結核患者25例に V.D₂ 60万単位 1 週 1 回投與、総量 600, 1200, 1800万単位の併用療法を行った。その結果は大凡次の如くである。

1) 治療前及び治療終了後に採血し、血液理化学的検査の結果、血沈値の回復、Ca 及び Rest-N 値の増加、Al-Phosphatase, CO₂, Cholesterol 値の下降を見たが、特に V.D₂ 過剰症と思える臨床症状を見なかった。

2) 投與開始後、体重は著明に増加し、治療終了後肥満する傾向が見られた。

3) 尿中結核菌は、化学療法施行中の患者に併用投與したため、V.D₂ の直接効果とは思えないが、120万単位乃至 600万単位投與により塗抹乃至培養ともに陰性となつていて、2例の残腎結核の症例に V.D₂ 単独投與を行った所、1例は1200万単位投與で塗抹陰性となり、他の1例は 600万単位投與で菌の減少を見た。

4) 術後瘻孔の形成を見た患者では瘻孔搔爬後に良好な肉芽の増生が著明となり治癒した。

5) 7例の摘出結核腎に就いて組織学的に検索を行った、その結果は V.D₂ 過剰投與による変化と思われる所見つものはなく、480万単位乃至 600万単位投與により病的变化は軽快と見られる所見を示している。

2. V.D₂ 添加小川培地として、V.D₂ 滲透培地、及び混入培地を作り、結核菌の発育状態を検討した結果、何れの培地に於ても良好な発育阻止作用が見られた。滲透培地は菌集落の発育に不均等を見たために混入培地を使用した。かくして SM, PAS, INA の各耐性菌株の集落の発育状態等を観察した。何れの耐性菌株も一様に良好な阻止作用が見られたが、特に INA のみに耐性を有する菌株は他の菌株に比し著明に発育阻止が認められた。

3. 白色雄性家兎を使用し、腎動脈及び腎実質内に結核菌菌液を注入し、これに V.D₂ Pro, Kg/1万単位（臨床に於ける投與量と同量）を投與し、結核罹患腎に就いて組織学的に検索した。

1) V.D₂ 投與により組織内 Ca 沈着は見られるが、自家実験の投與量では中毒量に該当したものがない。

2) V.D₂ 総量40万単位投與終了後、1週間、2週間、4週間、10週間の組織所見を検索した結果は、投與終了直後に Ca 沈着が強い、しかし一般に病的所見は未治療の対照群と差異は認められないが、10週間を経過す

ると Ca 沈着は殆んど消退し、病的な組織所見も略々それに伴つて軽快している。

3) V.D₂ の治療効果は 2) の如く、治療後やゝ遅れて発現するものの様に思考される。

4) 臨床例と同様に、血液化学的検査を行った所見は Ca, P, Al- 及び Ac-Phosphatase, Rest-N では臨床例と略々同様な結果を得ている。

4. 実験用白色マウスの尾静脈より結核菌菌液 0.001 mg (0.1cc) を注入、結核に罹患させ、これに V.D₂ 治療を行い、組織学的に各臓器に就いて検討を加えた。

1) 自家実験の V.D₂ 投與量は臨床例の 5 倍量であったが、組織像に過剰症の所見は見られなかった。

2) 結核マウスの体重推移は、治療群は接種群に比してその減少が著明でない。

3) SM, PAS, INA, SM+PAS+INA 耐性菌株接種による実験動物の各臓器結核病変と V.D₂ 治療群との関係に就いて検討を試みた、その結果はこれ等 4 種の耐性菌株間に特に組織学的所見に差異を見なかったが、肝に於いてのみ病変の軽快を認めた。

4) 臓器内結核菌に就いて、接種群及び治療群を比較すると、治療群では著明な減少が見られ、特に肺に於て顯著である。

なお各種耐性菌株接種例に於ける、組織内結核菌の検討では、SM, PAS, SM+PAS+INA 耐性菌株接種例に組織内結核菌の減少が著明であり、INA 耐性菌株接種例では殆んど菌の減少を見なかった。

摘筆するに当たり、御指導、御校閲を賜つた東京医科大学泌尿器科教室田林綱太教授に衷心より感謝の意を捧げる。

恩師東京厚生年金病院皮膚泌尿器科部長、鈴木三郎博士は本研究を指嗾せられかつ万端の庇護を忝うした。茲に銘記して感謝の意を表する。

病理組織所見に関し、種々御教示を戴いた東京厚生年金病院検査科木村隆吉博士に衷心より感謝の意を表する。

参考文献

- 1) Walter: Vitaminology 1949
- 2) Vogel & Knobloch: Chemie und Technik der Vitamin 1950.
- 3) 鈴木 梅: ビタミン. 1940.
- 4) 桜井: 栄養化学. 1951.
- 5) 皆見: 皮膚と泌尿. 1, 178, 1933.
- 6) 堀江, 他: 臨床皮泌 11, 711, 1957.
- 7) Schuchard: Dtsch. Med. Wsehr. 12, 416,

- 1955.
- 8) 西田, 他: 臨床皮泌. **9**, 880, 1955.
- 9) 蔭山, 他: 臨床皮泌. **9**, 247, 1955.
- 10) 矢野: 小児科臨床. **7**, 210, 1954.
- 11) 篠塚: 治療. **36**, 1068, 1955.
- 12) 勝又: 新薬と治療. **6**, 715, 1957.
- 13) 有田, 他: 臨床内科小児科. **12**, 509, 1957.
- 14) 山下, 他: 新薬と治療. **8**, 209, 1959.
- 15) Gertler: Referat nach D. dtscn. Geshtsweg Nr 23, 1948.
- 16) Stobbaerts: La Vitaminotherapie et la tuberculose Urinaire 1951.
- 17) 東大医学部柿沼内科編: Vitamin 1951.
- 18) 藤井: 臨床生化学実験法 (定量編) 1958.
- 19) 吉川: 臨床医化学 (実験編) 1959.
- 20) Ross: Brit. J. Urol. **25**, 45, 1953.
- 21) Herzberg: Referat nach Ther. Ggw. Nr 9, 1948.
- 22) Gottron: Der Tuberkulosearzt Nr 11, 1948.
- 23) Beutnagel & Friderich: Der Tuberkulosearzt Nr 11, 1948.
- 24) Riehl: Wien. Klin. Woch. Nr 33, 1948.
- 25) Feeny et al.: Lancet. **1**, 438—443, 1947.
- 26) Herzberg: Derm. Wschr. Nr 8, 1947.
- 27) Kalkoff: Strahlentherapie Bd 78, 1948.
- 28) Bohnstedt: Ztschr. Haut. u. Geschlkrht. Nr 7, 1948.
- 29) Lightbound: Lancet Nr 6539, 1948.
- 30) Reed et al.: J. Nutr. **6**, 371, 1933.
- 31) Mc Intoss: Zschr. Kinderhk. **61**, 385, 1954.
- 32) Steck et al.: Ann. Int. Med. **10**, 951, 1937.
- 33) 中野: 新潟医学会誌. **70**, 661, 1956
- 34) 松倉: 大阪医学会誌. **40**, 1313, 1941.
- 35) 金: 朝鮮医学会誌. **24**, 6507, 1934.
- 36) 松代: 京都府立医大誌. **38**, 679, 1956.
- 37) 桜井: ビタミンと臨床. 397, 1942.
- 38) Schretter & Haslhofer: Zschr. exper. Med. **76**, 352, 1931.
- 39) Reed: J. Amer. Med. Assoc. **102**, 1745, 1934.
- 40) Reed & Thacker: Amer. J. Physiol. **96**, 21, 1931.
- 41) Brin & Johnston: J. Amer. Diet. Assoc. **31**, 883, 1951.
- 42) 弘: 小児科診療. **18**, 777, 1955.
- 43) 佐野: ビタミン. **11**, 293, 1956.
- 44) 永石: 臨床皮泌. **12**, 449, 1958.
- 45) 竹内: 皮尿誌. **47**, 204, 1940.
- 46) 音羽: The Tohoku J. f. Exper. Med. **41**, 351, 1941.
- 47) 花井: 日泌尿会誌. **33**, 10, 1942.
- 48) 小山: ビタミン. **7**, 480, 1953.
- 49) 野北: 皮膚と泌尿. **10**, 486, 1942.
- 50) 弘, 他: 日本小児科学会誌. **60**, 548, 1955.
- 51) 桜井: ビタミン. **13**, 87, 1957.
- 52) 小西: 京都府立大誌. **54**, 406, 1953.
- 53) Zwitterström: Nature **167**, 409, 1951.
- 54) 一志: 東京医大誌. **16**, 903, 1958.
- 55) 宮沢, 他: 京都府立大誌. **57**, 136, 1956.
- 56) 桜田: 皮性誌. **42**, 130, 1932.
- 57) 永野: 北越医学会誌. **54**, 1339, 1939.
- 58) 関口: 皮性誌. **66**, 473, 1956.
- 59) 鋤柄: 日本泌尿器科全書 (IV) 40, 1959.
- 60) Ludwig: Hautarzt **4**, 524, 1953.
- 61) Ehring et al.: Hautarzt **6**, 59, 1955.
- 62) Kalkoff: Arch. f. Derm. **189**, 213, 1949.
- 63) 佐野: ビタミン. **8**, 460, 1955.
- 64) 安田: 日泌尿会誌. **36**, 268, 1944.
- 65) 波戸: 日泌尿会誌. **22**, 117, 1933.
- 66) 鈴木三: 臨床皮泌. **11**, 1325, 1957.
- 67) 鈴木三: 泌尿性器結核. 1954.
- 68) Harrison: Pediatrics **14**, 285, 1954.
- 69) Schmidtman: Dtsch. Med. Wschr. **78**, 1300, 1953.
- 70) Müller: Dtsch. Med. Wschr. **82**, 152, 179, 1957.
- 71) Masson: Les Vitamines 1956.
- 72) Fanconi & Wallgren: Lehrbuch der Pädiatrie 1950.
- 73) Buday: Virchow, Arch. **186** 145, 1906.
- 74) 菰田: 医事新聞. **1601**, 1, 1921.
- 75) 窪田: 皮尿誌. **31**, 884, 1931.
- 76) 弓削: 日泌尿会誌. **21**, 416, 506, 526, 601, 1932.
- 77) 外塚: 日泌尿会誌. **28**, 355, 1939.
- 78) 岩前: 結核. **15**, 562, 1937.
- 79) 原田: 日泌尿会誌. **32**, 197, 1942.
- 80) 蔭山: 泌尿紀要. **3**, 35, 1952.
- 81) 向井, 他: 日新医学. **37**, 390, 1950.
- 82) Bellmann & Engfeldt: A.J. of Rönt. & Rad. Th. **74**, 288, 1955.
- 83) Sporer & Greenberger: Am. Rev. Tbc., **61**, 4, 1950.
- 84) 渡辺: 結核の細菌及び免疫学. 1943.
- 85) 伊藤: 口腔病学会誌. **16**, 329, 1942.
- 86) 杉浦: 病理学紀要. **9**, 589, 637, 1933.
- 87) 鈴木: 日本病理学会誌. **23**, 554, 1933.
- 88) Pfannenstiel: Münch. Med. Wschr. **75**, 1113, 1928.
- 89) Löwenstein & Moritsch: Med. Klin. **19**, 1513, 1923.
- 90) Kreitmair & Moll: Münch. Med. Wschr. **75**, 637, 1928.
- 91) Kreitmair & Hintzelmann: Arch. exper

- Path. **137**, 203, 1928.
- 92) Huckel & Wenzel: Arch. exper. Path. **141**, 292, 1929.
- 93) 杉村: 医事公論. **1486**, 216, 1941.
- 94) 陳他: ビタミン **12**, 291, 1957.
- 95) Dubos: : 日本医師会誌. **26**, 213, 1951.
- 96) 佐藤: 結核. **30**, 455, 1955.
- 97) Hanssler: Zschr. Kinderhk. **75**, 33, 1955.
- 98) 中川, 他: 実験動物彙報. **3**, 33, 1955.
- 99) 桜根: 皮尿誌 **43**, 130, 1937.
- 100) Reed: J.A.M.A. **102**, 1745, 1934.
- 101) 水の江: 日本細菌学誌. **7**, 195, 1952.
- 102) 佐野, 他: 小児臨床. **11**, 559, 1958.
- 103) 桜根: 皮尿誌. **37**, 903, 1935.
- 104) 牛場, 他: 結核. **26**, 63, 1959.
- 105) 宮地: 日本小児科学会誌. **63**, 1311, 1959.
- 106) Youmaus & Karlson: Am. Rev. Tbc. **55**, 529, 1949.
- 107) 東大細菌学教室編: 細菌学実習要覧(第6版)
- 108) 伝研学会編: 臨床細菌学提要. 1955.
- 109) 伊藤: 臨床病理. **4**, 319, 1956.
- 110) 前田: 結核. **35**, 159, 1960.
- 111) 三輪, 他: 結核. **35**, 412, 1960.
- 112) 小酒井, 他: 臨床病理. **4**, 278, 1956.
- 113) 内藤: 臨床病理. **4**, 348, 1956.
- 114) 菊地: 抗酸菌病研究誌. **13**, 212, 1958.
- 115) 庄司: 抗酸菌病研究誌. **7**, 153, 1951.
- 116) 岡西: 日本医師会誌. **30**, 107, 135, 1953.
- 117) Alken: Zschr. f. Urol. **49**, 295, 1956.
- 118) 武藤, 他: 臨床皮泌. **11**, 970, 1957.
- 119) Mickelson: Arch. Derm. & Syph. **58**, 680, 1948.
- 120) Wolfram: Hautarzt **7**, 319, 1954.