



Title	結核菌磷脂質抗原による間接赤血球溶血反応の実験的及び臨床的研究
Author(s)	布施, 裕章; HUSE, Yu-sho
Description	
Citation	結核の研究, 29, 33-44
Issue Date	1969
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/26796
Type	departmental bulletin paper
File Information	29_P33-44.pdf



結核菌磷脂質抗原による間接赤血球溶血反応の実験的及び臨床的研究

布 施 裕 章

北海道大学結核研究所予防部（主任 高橋義夫教授）

北海道大学医学部第一内科学教室（主任 村尾 誠教授）

国立弟子屈病院（院長 辻 勝美博士）

緒 言

1948年, Middlebrook-Dubos¹⁾ は羊のツベルクリン感作赤血球が結核患者血清と特異的な凝集反応を起すことを報告した。後 Fischer 及び Keogh²⁾ は一度凝集反応を起した後で、この反応系に一定量の補体を添加すると溶血反応が起り、その特異性、鋭敏性は凝集反応に優ることを報告すると共に、溶血反応に関与する抗体は凝集反応に関与する抗体とは異なるものであろうと推定した。

その後、両反応に関与する抗体の相違について, Gernez-Rieux et Tacquet³⁾, Pound⁴⁾, Mollov⁵⁾, Schwartz⁶⁾, Lucentini⁷⁾, Michel⁸⁾, 山下⁹⁾, 熊谷¹⁰⁾, 齋藤¹¹⁾ 等が報告しているが、新海¹²⁾, 本田¹³⁾等は両反応の抗体が異なると思われないと報告している。しかし1957年進藤等¹⁴⁾は Middlebrook-Dubos 反応の赤血球凝集反応と Coombs' test を組合せた進藤・歌橋法を考案して結核症にも不完全抗体が存在すること、並びにこの不完全抗体は溶血反応に関与し、他方完全抗体は凝集反応に関与しているとの報告をしている。又、綿貫¹⁵⁾も両反応はそれぞれ異なった抗体による二元反応であり、凝集反応は 19 S 抗体を中心とし、溶血反応は 7 S 抗体を主として発現すると報告している。

一方抗原についてみると、Middlebrook-Dubos 反応の感作抗原はツベルクリン多糖体であることが確認され¹⁶⁾ ~²⁰⁾その後、Boyden²¹⁾ によりツベルクリン蛋白質はタンニン酸処理赤血球に対して感作原になり得る事が報告された。続いて高橋・小野^{22)~24)} によって結核菌磷脂質も又、赤血球凝集反応の感作抗原となること、及び磷脂質を感作原とする赤血球凝集反応は多糖体及び蛋白質による同種反応とは血清学的に全く独立した別個の反応であることが報告された。その後、この磷脂質感作赤血球

凝集反応は特異的血清反応であり且つ高い診断的価値をもっていることが高橋・深江²⁵⁾, 藤田²⁶⁾及び安達²⁶⁾等により報告されている。近年、高橋及び佐々木²⁷⁾によって感作赤血球凝集反応の抗原となる結核菌磷脂質中の抗原物質は Phosphatidyl-inositol-mannosides であることが免疫化学的につぎとめられた。しかしこの結核菌磷脂質抗原に対応する溶血抗体があるかどうか、即ち抗体の二元性についての報告は現在までのところ皆無である。

そこで、この度、著者は結核菌磷脂質抗原を感作原として、ウサギの結核血清及び結核患者血清について、直接及び間接溶血反応を研究したところ、明らかに溶血反応が成立すること、及びこの溶血反応は凝集反応とは明らかに成立機転を異にすることが明らかにされた。又この研究成績を基礎にして両反応の臨床的意義を結核患者において追及してみた。以下はその報告である。

I 多糖体抗原及び磷脂質抗原を以てする結核患者血清に対する赤血球凝集反応と溶血反応

実験材料及び実験方法

抗 原：

結核菌体多糖体画分…… S①は北大結核研究所高橋教授より分与されたもので、人型結核菌 H₃₇R_V グリセリン・グイオン培養加熱脱脂菌体より10%尿素で抽出精製されたものである。N: 0.07%, 糖 (Anthrone 法): 85.2%。

結核菌体磷脂質画分…… Pd (BCG) は北大結核研究所予防部に於て BCG より抽出精製されたものである。P: 2.6%。

多糖体画分は磷酸緩衝生理食塩水で所要濃度の水溶液 (0.5mg/ml) とした。

磷脂質画分は 2 mg/ml メタノール溶液として保存

し、用いのごみ懸濁液にした。方法はメタノール抗原液 1 容に対し磷酸緩衝生理食塩水 4 容をとり、磷酸緩衝生理食塩水をマグネチックスターラーで攪拌しつつその中に磷脂質メタノール溶液を徐々に滴下した。磷脂質は水に難溶性のため液は白濁するが、これを温浴上で加熱してメタノールを蒸発せしめ、全量がやや半減した時に蒸溜水を加えてもとの 4 容とした。かくして 0.5 mg/ml の磷脂質抗原液を得た。

綿羊赤血球：

脱線維素綿羊血液にはほぼ等量の Alsvet の溶液を加えて氷室に保存したものを磷酸緩衝生理食塩水で 3 回遠沈洗滌して得た赤血球を用いた。

抗 体：

国立療養所旭川病院に入院加療中の結核患者から得た血清を使用した。

抗体の前処置：

血清を 56°C、30 分間加熱して非動化したのち異種血球凝集素を除去するために、10%綿羊赤血球浮游液 9 容を被験血清 2 容に加え 10 分間室温に放置後 2500 回転 10 分間遠沈し、更に再び同量の 10%綿羊赤血球浮游液を加え良く混合し同様の処置操作を行なって上清を分離し 10 倍の稀釈血清を得た。

感作方法：

綿羊赤血球 0.1 容に 4 容の所定濃度の抗原液を加え、20 分毎に振盪混和しつつ 37°C、2 時間感作した。次いで上清をすて、磷酸緩衝生理食塩水で 1 回洗滌遠沈した沈渣に 4 容の磷酸緩衝生理食塩水を加えて 2.5%感作赤血球浮游液を作った。対照として磷酸緩衝生理食塩水のみで同様に操作後、2.5%の非感作赤血球浮游液を作った。

補 体：

東芝化学株式会社より市販されている乾燥補体を使用し、0.05ml 中に 4 単位含まれるように稀釈した。

赤血球凝集反応：（以上 HA とする）

各試験管に吸収血清を倍数稀釈して 0.5ml ずつ分注し抗原の感作赤血球浮游液を 0.05 ml ずつ各試験管に加えて 37°C の恒温槽中で 1 時間作用させ、この間 20 分毎によく振盪した。その後更に 4°C の氷室に 1 昼夜放置後、室温に 20 分置いて寒冷凝集反応を除き判定した。判定はすべて肉眼で行ない、程度により卅，卅，+，±，-，の符号で表わした。

対照試験としては各種抗原感作赤血抗浮游液と生理的食塩水を加えた抗体対照、及び血清と非感作赤血球浮游液を加えた抗原対照を毎回同時に検査した。

赤血球溶血反応：（以下 HL とす）

Middlebrook の原法及び進藤・Middlebrook 法に準じて行ない、前者を間接 HL、後者を直接 HL とした。

間接 HL は、HA 判定後、補体を 0.05 ml（4 単位）ずつ加え良く混合した後、37°C の恒温槽に 30 分間作用させて判定した。

直接 HL は血清稀釈列に 2.5%感作赤血球浮游液 0.05 ml ずつ加え、同時に補体 0.05 ml（4 単位）ずつ加えよく混合し 4°C の氷室に 1 時間放置後、37°C の恒温槽で 30 分間作用させて判定した。

HL の対照試験としては上記の HA の対照の他に非感作赤血球浮游液と生理的食塩水を加えたものを置き、それぞれの試験管に更に本試験に使用したのと同じ 4 単位の補体を加えた。

HL の判定は肉眼により次の標準によった。完全溶血…4，約 75%溶血…3，約 50%溶血…2，約 25%溶血…1 及び非溶血…0。

実 験 成 績

HA は (±) まで、HL は 1 までを陽性とした。結核患者血清 26 例について行なった結果、多糖体画分では図 1 の如くであり、

HA 陽性・HL 陽性	20 例
HA 陽性・HL 陰性	1 例
HA 陰性・HL 陽性	1 例
HA 陰性・HL 陰性	4 例

磷脂質画分では図 2 の如くであり、

HA 陽性・HL 陽性	13 例
HA 陽性・HL 陰性	7 例
HA 陰性・HL 陽性	0 例
HA 陰性・HL 陰性	6 例

但し直接 HL 又は間接 HL いづれかが陽性であれば、HL 陽性とした。

表 1 は多糖体画分による各抗体価の分布を示したものである。

平均抗体価は、表に示されているように、

HA	21.9
間接 HL	39.0
直接 HL	31.0

HA と各 HL 間の相関係数を算出すると、

HA と間接 HL	0.85
HA と直接 HL	0.80

表 2、図 2 は磷脂質画分による各抗体価の分布を示したものである。

平均抗体価は

* 平均抗体価の算出法：抗体価 10, 20, 40, 80…を夫々対数 1, 1.3010, 1.6021, 1.9031…においてそれに夫々の例数乗じて、その総和を総数例で除し、その数値を対数表から整数値に直す。

HA22.7
 間接HL16.2
 直接HL17.8
 HAと各HL間の相関係数は
 HAと間接HL0.51
 HAと直接HL0.63

図1 多糖体画分によるHAとHLの関係

○ 間接溶血反応
 ● 直接溶血反応

注：数字は血清稀釈倍数を示す

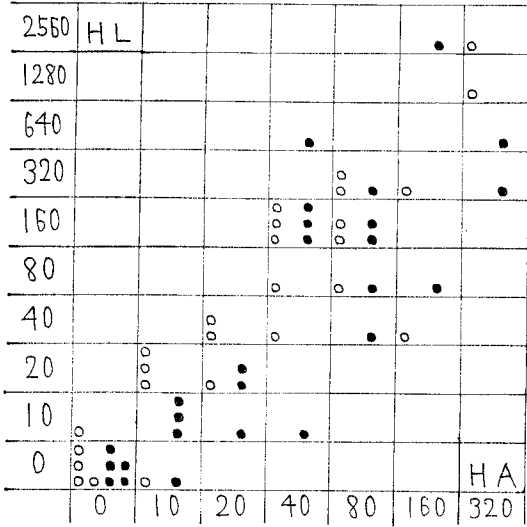


図2 磷脂質画分によるHAとHLの関係

○ 間接溶血反応
 ● 直接溶血反応

注：数字は血清稀釈倍数を示す

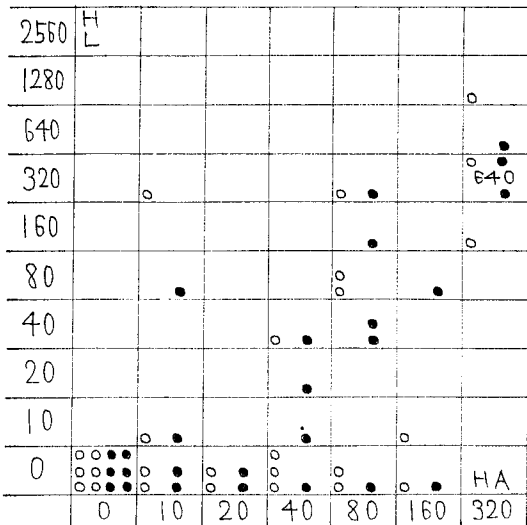


表1 多糖体画分による各抗体価

抗体価 反応	抗体価										計	平均 抗体価
	1	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560		
HA	5	4	3	5	5	2	2	-	-	-	26	21.9
間接HL	5	1	4	4	2	5	3	-	1	1	26	39.0
直接HL	6	5	2	1	2	5	2	2	-	1	26	31.0

表2 磷脂質画分による各抗体価

抗体価 反応	抗体価										計	平均 抗体価
	0	10	20	40	80	160	320	640	1280	2560		
HA	6	4	2	4	5	2	1	2	-	-	26	22.7
間接HL	16	2	-	1	2	1	3	-	1	-	26	16.2
直接HL	13	2	1	3	2	1	3	1	-	-	26	17.8

表3 HLの術式の差による反応度の比較

	多糖体 抗原	磷脂質 抗原	計
間接法の反応度の良いもの	14	2	16
直接法の反応度の良いもの	2	7	9
両法の反応度の等しいもの	5	4	9
HL陽性例数	21	13	-

図3 多糖体画分による間接HLと直接の関係

注：数字は血清稀釈倍数を示す

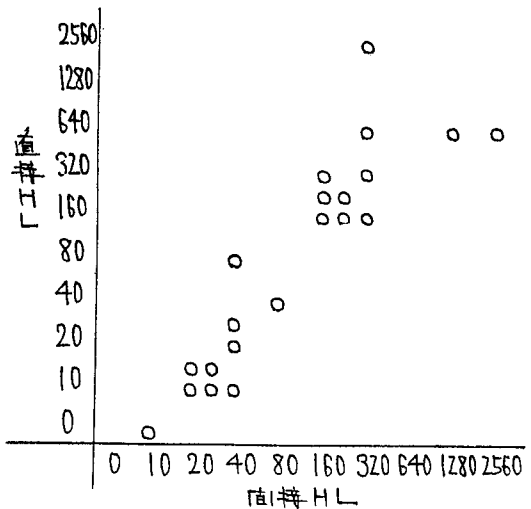
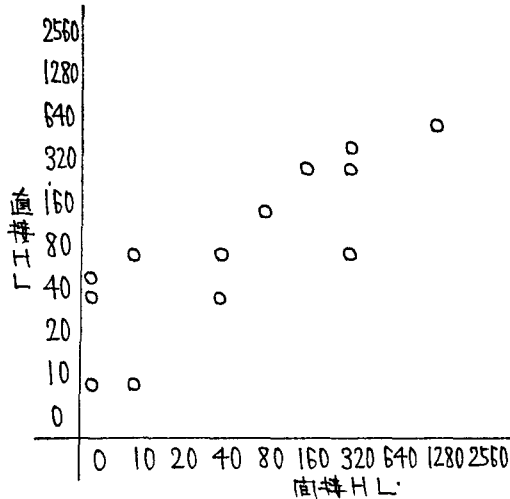


図 4 磷脂質画分による間接HLと直接HLの関係

注：数字は血清稀釈倍数を示す



次に間接HLと直接HLの関係を多糖体画分と磷脂質画分について示したのが図3, 4である。両抗体価を比較すると表3の如く、多糖体画分に於ては間接法、磷脂質画分に於ては直接法がやや優れている。多糖体画分の反応では間接法陽性で直接法陰性が1例、磷脂質画分の反応では間接法陰性で直接法陽性が3例認められた。なお前者はHA陰性であったが、後者は3例共HA陽性であった。

小 括

1. 多糖体画分では、HAとHLとの間に相関関係が認められたが、磷脂質画分については、不明であった。
2. 磷脂質画分に対しHA陰性でHL陽性の例は認められなかった。
3. 多糖体画分の場合は平均凝集価より平均溶血価が高かったが、磷脂質画分では平均溶血価の方が低かった。
4. 磷脂質画分では間接HL陰性の3例が直接HLでは陽性を示し、いずれもそのHAは陽性であった。

II 動物実験

前述の実験の結果、多糖体画分を感作原とする場合はHA及びHLは強く相関するので両反応に対する抗体の異同ははっきりしなかつたが、磷脂質画分を感作原とする場合は両反応は別々の態度を取るように思われた。そこでウサギを結核菌で感作し各抗原に対するHA抗体及びHL抗体の出現状態を観察した。

実験方法

実験動物：

体重約2~3kgの白色ウサギ6匹を使用した。いずれも実験前のツベルクリン反応は陰性であった。

感染及び感作の方法：

ウサギ3匹にBCG 3mgを耳静脈内に注入感染し、他の3匹には Freund の不完全アジュバントに混合した蛋白画分 TR-lb の8mgを筋注し感作した。なお使用した TR-lb は N:13.2% のツベルクリン蛋白画分であるが、この他に少量の糖と磷を含有し、これでウサギを免疫すると、多糖体、蛋白質及び磷脂質に対する抗体を産生する。

赤血球凝集反応(HA)及び溶血反応(HL)：

ウサギの採血は感染あるいは感作後10日毎に行ない、抗原は多糖体抗体検出にはS-①、TR-lb、磷脂質抗体検出には前述のPd (BCG)を使用した。反応の術式は前述の通りであるが、溶血反応は間接溶血反応のみを行なった。

実験成績

多糖体抗体については図5, 6, 7, 8, に示す如くHA及びHL共に10日~20日ですべて陽性となり、溶血価の方が赤血球凝集価より高い値を持続したが、両反応の出現状態は殆んど平行していた。磷脂質抗体については図9, 10, に示す如く30日目にHLのみを呈するものが2例みられ、このうち1例には40日目にHAがみられ、他の1例には50日目にHAがみられた。他の4例のうち1例は50日目にHA及びHL同時に出現し、他の3例には50日目にHAのみ出現し、HLは90日日目に至っても出現しなかった。

小 括

1. 多糖体抗体の場合はHLはHAより常に高い抗体価を維持し、ほぼ平行関係が認められた。
2. これに反し磷脂質抗体の場合にはHA及びHLの間には平行関係は全く認められなかった。

III 結核患者血清における磷脂質画分による赤血球凝集反応ならびに溶血反応

実験材料及び実験方法

抗原：

図5 多糖体画分(S-①)によるHA及びHL, TR-1bによる感作

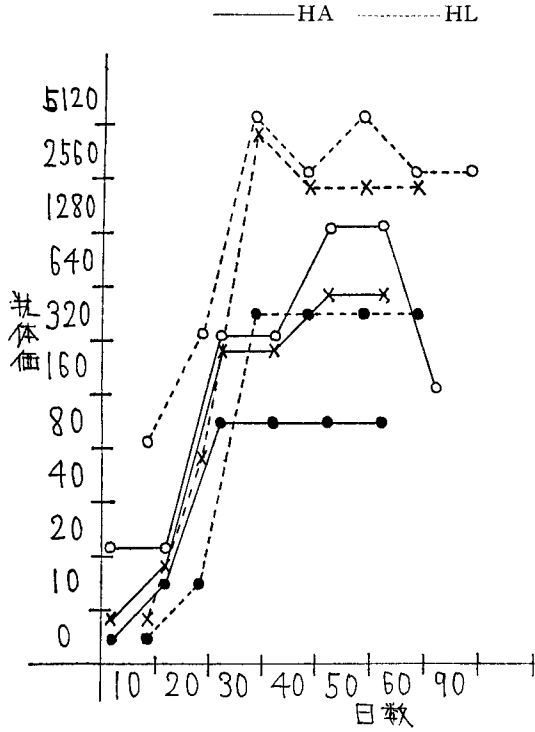


図6 多糖体画分(S-①)によるHAとHL, BCGによる感作

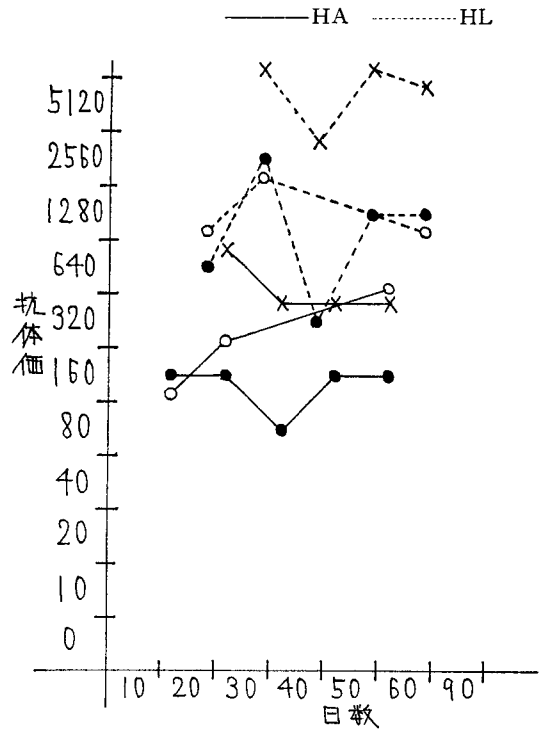


図7 蛋白画分(TR-1b)によるHA及びHL, TR-1bによる感作

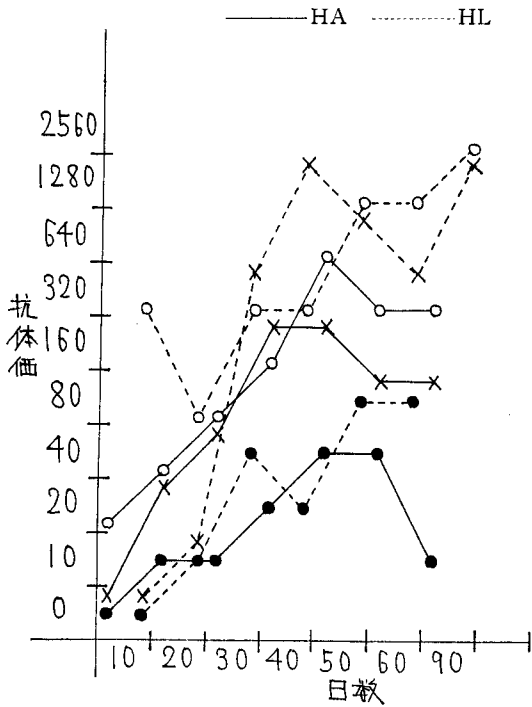


図8 蛋白画分(TR-1b)によるHA及びHL, BCGによる感作

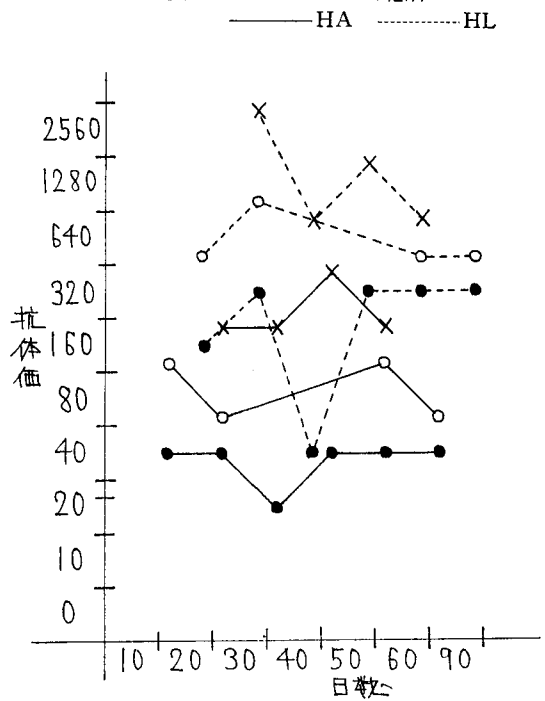


図9 磷脂質画分によるHA及びHL
TR-1bによる感作

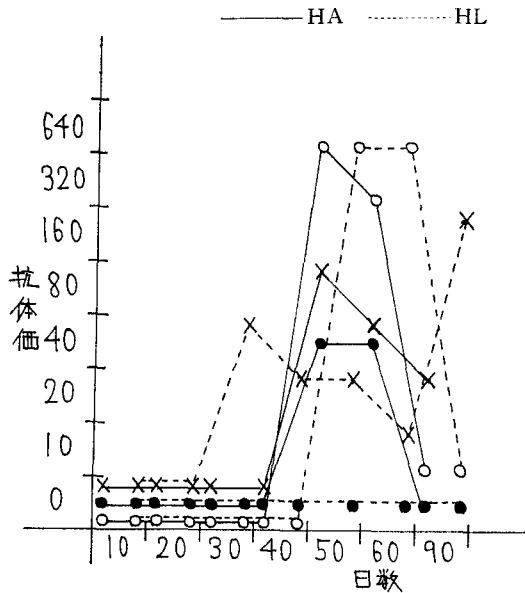
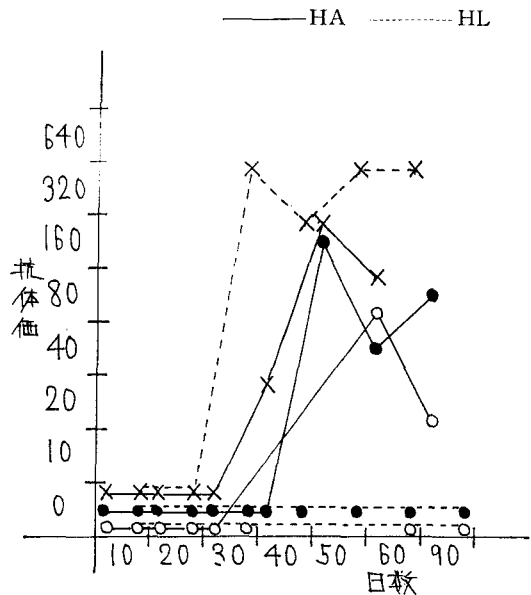


図10 磷脂質画分によるHAとHL,
BCGによる感作



実験Ⅰ, Ⅱに使用した磷脂質画分 Pd (BCG) を使用した。

抗体:

国立療養所旭川病院, 国立美幌療養所及び国立弟子屈病院に入院中の結核患者血清を使用した。

赤血球凝集反応及び溶血反応:

反応の術式は実験Ⅰの場合と同様, HA, 間接HL及び直接HLの3反応を行なった。

実験成績

HA, 間接HL及び直接HLの比較:

総数350例について各反応を行なった。尚, 間接HL及び直接HLの成績については抗体価の高い方としてHL抗体価とした。表4はその結果及び陽性率である。

HAの陽性率は35.7%, HLの陽性率は39.7%であった。

HA陽性, HL陰性35例について抗体価の分布状態をみると, 表5の如くであり, 平均凝集価は22.5であった。

HA陰性, HL陽性49例について抗体価の分布状態をみると, 表6の如くであり, 平均溶血価は18.5であった。

間接HLと直接HLの関係を, HL陽性139例についてみると, 表7の如くであった。又, 間接法陽性で直接法陰性が5例, 間接法陰性で直接法陽性21例が認められ

表4 各反応の陽性例数及び陽性率

HA	HL	例数	陽性率
(+)	(+)	90	25.7
(+)	(-)	35	10.0
(-)	(+)	49	14.0
(-)	(-)	176	50.3
計		350	100.0

表5 HA陽性, HL陰性例の抗体価

抗体価	10	20	40	80	計	平均凝集価
例数	9	15	7	4	35	22.5

表6 HA陰性, HL陽性例の抗体価

抗体価	10	20	40	80	160	320	計	平均溶血価
例数	22	20	5	0	1	1	49	18.5

表7 HLの術式の差による抗体価の比較

	例数	
間接法で抗体価の良いもの	27	19.4%
直接法で抗体価の良いもの	49	35.2%
両法の抗体価の等しいもの	63	45.4%
計	139	100.0%

%, HL の陽性率は39.7%であった。

2. HAは臨床症状とほぼ並行を示したが, HLに於てはそのような傾向は認められなかった。

総括並びに考案

ツベルクリンより抽出した多糖体及び結核菌体より抽出した磷脂質を抗原としてHAとHLを行なった成績を要約して報告したが, この一連の実験の主眼は結核菌磷脂質に対して凝集抗体の他に果して溶血抗体が存在するかどうか, その臨床的意義はどうかを追及することであった。

先づ著者が予備的に行なった結核患者血清についての実験では, 多糖体抗原と磷脂質抗原に対するHAとHLの出現状態をみると, 多糖体抗原の場合は両反応にはほぼ並行関係が認められた。多糖体抗原に対するHAとHLの関係は Middlebrook¹⁾ 以来, 両反応間には差が認められるとする Gernez-Rieux et Tacquet²⁾, Pound³⁾, Mollov⁴⁾, Schwartz⁵⁾ Lucentini⁷⁾, 斎藤¹¹⁾, 進藤²⁹⁾ 等の報告があるが, 新海¹²⁾, 本田¹³⁾等は両反応に関与する抗体が異なるとは思われないと報告している。しかし最近, 綿貫¹⁵⁾は Sephadex による血清分画を行い, Middlebrook-Dudos の間接赤血球凝集反応に関与する抗体は 19S 抗体に, 溶血反応に関与するものは 7S 抗体に存在することを明らかにしたので, 結核においては多糖体抗体の二元性を認めざるを得ないであろう。

著者の成績によると多糖体抗原に対するHA及びHLの出現状態はよく並行するので, このことから両反応に関与する抗体が別個のものであるとの結論を下すことはできないと思う。

小野寺³⁰⁾は間接赤血球凝集反応を用い, 多糖体抗体は菌の毒力及び感染経路に関係なく感染後速かに出現し, しかもその低下は極めて緩慢で病変が自然治癒の状態に達しても依然として高い抗体価を維持すること, 又治療による影響は殆んど見えないことなどを報告している。従ってHA及びHLに対する抗体が全く別個に存在していたとしても, 両者が並列して存在する期間が極めて長いと思われるので, HA及びHLの出現状況から両抗体の独立性を証明することは不可能と思われる。しかし進藤・歌橋は Middlebrook-Dubos の赤血球凝集反応と Coombs' test を組合せた進藤・歌橋法を考案して, 結核抗体にも不完全抗体があり, この不完全抗体はHLの結果とほぼ一致する。従ってHAは結核完全抗体を, HLは結核不完全抗体を証明するものであると報告している。これらの報告から推して, 多糖体抗原に対する凝集抗体及び溶血抗体は各々別個に存在するものと考えられ

るが, 両抗体とも抗体価が高く長期間共存するため, HA及びHLの結果は並行関係を示すものと思われる。

これに反し間接赤血球凝集反応によって検出される磷脂質抗体は, 菌と生体の関係のあり方により産生状態が異なり, 菌の毒力, 感染経路, 治療等によって影響を受け易く, 結核の臨床経過を良く反映するという小野寺³⁰⁾の報告がある。従ってこの場合磷脂質抗原を以てするHLがどのような態度を示すかは興味ある問題である。

実験の結果, 磷脂質を感作原とする場合は多糖体の場合とは全く異なってHAのみを呈する例, 及び逆にHLのみを呈する例がかなり多く, 且つHAとHLの相関関係も多糖体抗原に比べて弱く, 平均抗体価を比較しても多糖体抗原では溶血価が凝集価よりかなり高値を示すのに反し, 磷脂質抗原の場合は凝集価の方が高値を示した。

以上実験Iに於ては例数が少く決定的な結論に達することは出来ないまでも, 多糖体抗原及び磷脂質抗原に対するHA, HLの出現状態にはかなりの相違があることが認められた。

ウサギを用いての動物実験の結果も実験Iと同様な傾向を示した。即ち多糖体抗原に対するHA及びHLの経過をみると, 抗体価には差が認められるが, 両反応の出現状態は全く並列している。(但しBCG感作ウサギの10日目以前の状態に関しては不明である。)一方磷脂質抗原に対する両反応の出現状態はHAのみが先に出現することもあり, 逆にHLのみが先に出現することもあり特に3例においては感作後90日目に至ってもHAのみ出現してHLは認められなかったことは多糖体の場合と全く趣を異にするところである。このことは磷脂質抗原に対してはHAとHLにおいては全く別の独立した抗体が関与していることを示している。ところで綿貫が多糖体抗原の場合凝集抗体は19S抗体に, 溶血抗体は7S抗体に属することを指摘したように, 磷脂質に対する2つの異った抗体がそれぞれ19Sと7S抗体に関係するものであるかどうかは今後の研究にまたねばならない。

結核患者血清350例について結核磷脂質を抗原とするHA及びHL両反応の関係をさらに詳細にしらべたが, 磷脂質抗原によるHAは従来の報告^{25~28)}よりも低率で陽性率は35.7%であった。これは多分化学療法が進歩したため軽症患者が比較的多くなったためではないかと思われるが, はっきりした原因は今のところ不明である。これに対してHL陽性率は39.7%でHAとの間に殆んど差が認められなかった。しかし, 両反応の不一致例が24.0%に認められたことは両反応間の相関が小さいこと

を示すものであろう。

そこで先づ結核病勢と両反応の関係についてみると、赤沈値ではHA陽性率は赤沈値の増加と並行しており、HAのみ陽性例についてみても平均凝集価も赤沈値の増加と並行を示している。しかしHL陽性率は赤沈値に無関係に平等に分布し、HLのみ陽性例はむしろ赤沈値の少い患者に多くみられる。その平均溶血価も赤沈値とは関係が認められないようである。

次に、排菌陽性患者において、HA陽性率は55.6%、HL陽性率は48.4%であり、前者が高値を示し、排菌陰性者ではそれぞれ24.8%、34.9%で逆に後者が高値を示している。又、HAのみ陽性例についてみると平均凝集価が排菌陽性例では高く、HLのみ陽性例では僅かではあるが排菌陰性例で高値を示した。即ち、HAに関与する抗体は排菌陽性時に多く認められるが、HLに関与する抗体は排菌とは関係がないといえよう。

最後に、病巣即ちX線写真像との関係であるが、やはり赤沈値、排菌等と同様にHAに関与する抗体は病巣の性状、範囲等との間に相関関係が認められるが、HLに関与する抗体はこれら臨床症状と関係があるとはいえないであろう。

以上を総合すると結核磷脂質抗原に対する赤血球凝集抗体は結核病勢と密接な関係を有し、病勢の重症度に並行して抗体価は上昇する傾向が示された。これは磷脂質感作赤血球凝集反応の臨床的意義に関する諸家の成績と一致する。これに反して溶血抗体は臨床症状とは殆んど関係がなく産生されるように思われる。強いていえば、溶血抗体は病状の軽度の患者又は治療の過程にある患者に多く見られるようであるが、その詳しい生物学的意義の解明は今後の研究にまたねばならない。

尚、本実験後2ヶ月以内に結核症により死亡した患者が5例あった。そのうち4例に於てはHAが40以上陽性であったが、HLは全く陰性であった。他の1例では両反応共に陽性であったが抗体価は病勢に比べ両反応共に20倍の低値であった。重症例では抗体産生が低下することが知られているが、この場合溶血抗体の方が速かに消失するように思われる。

以上結核菌磷脂質を感作原とする間接赤血球凝集反応及び溶血反応に関する一連の研究結果から、磷脂質抗原に対する赤血球凝集反応及び溶血反応に関与する抗体はそれぞれ独立した別個のものであること、及び凝集抗体は病勢と密接な関係を有するが、溶血抗体は病勢とは殆んど関係がないことが明かにされた。

結 論

1. 肺結核患者26例について多糖体抗原及び磷脂質抗原に対するHAとHLを実施比較したが、多糖体抗原に於て両者間に相関関係が認められたが、磷脂質抗原の場合には相関関係は不明であった。
2. 結核感作ウサギについても同様な結果を得た。
3. 結核患者350例について磷脂質抗原に対するHA及びHLを実施比較したが、両反応に関与する抗体が全く独立していることが認められた。
4. 凝集抗体の消長は結核症の臨床症状に密接に関係しているが、これに反して溶血抗体にはそのような傾向は認められなかった。

稿を終るに臨み、終始、御懇篤な御指導並びに御校閲を賜った高橋義夫教授に深い謝意を表する。又研究の機会を与えられた北海道大学医学部第一内科村尾誠教授、並びに御協力をいただいた国立療養所旭川病院長小野英夫博士及び医局、試験室の諸氏、国立弟子屈病院長辻勝美博士及び試験室の諸氏に感謝の意を表する。

本論文の要旨の一部は昭和43年10月実験結核研究会で発表した。

文 献

- 1) Middlebrook, G. & Dubos, R. J. : J. Exp. Med., **88**, 521, 1948.
- 2) Fischer, S. & Keogh, E. V. : Nature, **165**, 248, 1950.
- 3) Gernez-Rieux, Ch. et Tacquet, A. : Ann. Inst. Past., **81**, 149, 1951.
- 4) Pound, A. W. : J. Path. & Bact., **64**, 131, 1952.
- 5) Mollov, M. & Koff, T. T. : Am. Rev. Tuberc., **65**, 194, 1952.
- 6) Schwartz, B. et al. : Am. Rev. Tuberc., **66**, 594, 1952.
- 7) Lucentini, L. et Boisvert, H. : Ann. Inst. Past., **82**, 55, 1952.
- 8) Michel, V. : Ann. Inst. Past., **90**, 738, 1956.
- 9) 山下文雄 : 金沢大学結核研究所年報, **12**-上, 165, 1954.
- 10) 熊谷直秀 : 日新医学, **41**, 285, 1954.
- 11) 斎藤典穂 : 結核, **31**, 95, 1956.
- 12) 新海 恒 : 日医大誌, **23**, 615, 1956.

- 13) 本田光芳：日医大誌, **32**, 1, 1965.
- 14) 進藤宙二・歌橋昭和, 他：日本細菌学雑誌, **12**, 389, 1957.
- 15) 綿貫まつ子：アレルギー, **16**, 240, 1967.
- 16) Middlebrook, G. : J. Clin. Invest., **29**, 1480, 1950.
- 17) Middlebrook, G. : Bull, N.Y. Acad. Med. **28**, 474, 1952.
- 18) Gernez-Rieux Ch et, Tacquet, A. : Ann. Inst. Past. de Lille **3**, 1, 1950.
- 19) 武田直良：抗酸菌研究雑誌：11-2, 177, 1955.
- 20) Boyden, S. V. : Intern. Arch. Allergy, **10**, 65, 1957.
- 21) Boyden, S. V. : J. Exp. Mxp. Med., **93**, 107, 1951.
- 22) 高橋義夫・小野勝男：結核の研究, **7**, 1, 1957.
- 23) 高橋義夫・小野勝男：結球の研究, **9**, 1, 1958.
- 24) 小野勝男：結核の研究, **10**, 1, 1958.
- 25) 高橋義夫・深江肇：結核の研究, **8**, 19, 1958.
- 26) 安達恵：結核の研究, **14**, 1, 1961.
- 27) 高橋義夫・佐々木昭雄：結核の研究, **25**~**26**, 17, 1965~6.
- 28) 藤田誠一：結核の研究, **13**, 13, 1960.
- 29) 進藤宙二：日本細菌学雑誌, **13**, 560, 1958.
- 30) 小野寺忠純：結核の研究, **12**, 23, 1959.