

特 別 講 演 I

〔4月4日 13:00~13:50 A会場〕

座長 (結核予防会結研) 岩 井 和 郎

先天的胸腺欠損(ヌード)マウスならびに無菌マウスを用いた
結核感染の実験的研究

東京大学医科学研究所獣医学研究部 上 田 雄 幹

結核症における複雑な宿主寄生物関係の解明に実験結核症の果たす役割は大きい。しかし結核菌の細菌学、菌体成分の化学およびその生物活性などの研究に比べ、宿主側要因の解析的研究はより困難な面が多い。演者は結核感染における宿主側要因を解析的に研究する一方法として、特殊な実験動物を用いる試みを行なつてきた。一つは常在微生物が結核感染に及ぼす影響を無菌マウスを用いて解析する試みであり、他の一つは胸腺の果たす役割を先天的胸腺欠損マウスを用いて調べているものである。これらの実験で得た成績について紹介したい。

無菌マウスを用いた研究

常在細菌叢が宿主の感染抵抗性に影響を与えていることは、すでに Dubos が指摘したところであるが、実験結核を対象としてその機序の解析を行なつた。

1. 無菌 (GF) マウスの結核感染

Outbred の ICR 系 GF マウスと、同系統の常在細菌叢を持つた (SPF) マウスに *Mycobacterium bovis* Ravenel 株の静脈感染を行なうと、GF マウスは SPF マウスに比べ生存期間が短く、臓器内菌量が多く、かつ病変が広汎で抵抗力がより低いことが明らかになつた。両者の差はマウスの遺伝的変異、アイソレタ環境、飼料の滅菌などの条件を整えた実験でも確認され、GF マウスが常在細菌からの刺激を欠くことが抵抗力が低い主な理由と考えられた。

2. GF マウスのツベルクリン・アレルギー

感染に対する抵抗力の低い GF マウスは感染あるいは Freund's adjuvant による感作後ツベルクリン・アレルギーの発現が SPF マウスより遅れることが、footpad 反応、腹腔マクロファージ消失反応、マクロファージ遊走阻止試験 (MMI) などで明らかにされた。検討の結果、GF マウスのツベルクリン・アレルギー低反応性はそのリンパ球に起因することが腹腔滲出リンパ球、リンパ節細胞の MMI で明らかにされた。更に GF マウスのこの低反応性は、結核菌と無関係な腸内常在菌を GF

マウスに associate させることによりある程度回復するが、この場合、常在菌を associate させる時期が感作と同時の場合に回復が著しいこと、低反応性は遅延型アレルギーに関してみられ、即時型アレルギーには著しい差がないことなど、低反応性の原因が感作の induction の段階に関係する現象であることを示唆する成績を得た。

3. 常在細菌叢の再構成による感染抵抗性の回復の試み

GF マウスの感染抵抗性は大腸菌などの単一菌の association では十分回復せず、更に GF マウスを SPF マウスと同居させる方法によつて常在菌叢の再構成を行なつても、SPF マウスに匹敵する十分な回復はみられなかつた。これらの事実は、常在菌叢構成菌の研究、あるいは常在菌叢成立に対する母体からの正常抗体の影響などの研究が今後の解明に必要であることを示すものとと思われる。

ヌードマウスを用いた研究

結核感染に対する宿主の抵抗性に関する胸腺の役割については、武谷ら、Collins, North らにより胸腺摘出マウスを用いてこれまで研究されてきた。演者は先天的に胸腺を欠損するマウスを用いてこれを検討した。

1. ヌードマウスの *M. bovis* Ravenel 株感染

BALB/c を background とするヌード (nu/nu) マウスに Ravenel 株を静脈感染すると、接種菌量により生存日数は異なるが、対照とした胸腺を持つ同腹 (nu/+) マウスに比べて極めて早期にへい死した。臓器内菌数の推移をみると、nu/+ マウスでは菌増殖抑制がみられるに反し、nu/nu マウスではこれがみられなかつた。また病変が主座する臓器も相違があり、nu/+ マウスでは早期には肝、脾の腫脹が著しく、へい死期には肺病変が著明であつたが、nu/nu マウスでは脾腫は軽度であるが肝、脾に白斑の多発をみ、更に心、腎などにも白色結節を生じてへい死した。へい死期の肺病変は比較的軽度であつた。へい死した nu/nu マウスの病変はいずれの臓器でも

滲出、壊死 (NE) 型病変を呈した。しかし経時的に観察すると、肝、脾、リンパ節ではマクロファージ (Mφ) の反応が起こり、Mφ 内に菌が多数認められる像を認めた。その他の臓器、組織では比較的初期から NE 型病変に陥つた。これらの知見は、ヌードマウスでは結核菌による敗血症が惹起されたものとみなせよう。

2. T細胞移入によるヌードマウスの抵抗性の回復

nu/nu マウスでは BCG あるいは Freund's adjuvant 感作を行なつてもツベルクリン・アレルギーは全く観察されず、このように T細胞機能を欠くために著しく抵抗性が低いものと思われる。この点を T細胞移入により確かめた。nu/nu マウスに初生仔 nu/+ マウスの胸腺を皮下移植後 4 週、あるいは 3~4 週 nu/+ マウスの胸腺細胞移入翌日に Ravenel 株静脈感染を行なつて、生存期間、一定時期での臓器内菌数をみると、再構成群では生存期間がやや延長し、臓器内菌数も nu/nu 群、nu/+ 群の中間を示しある程度抵抗力の回復がみられた。しかし nu/+ マウスの水準には達しなかつた。また末梢リンパ装置由来の細胞として、脾細胞、腹腔滲出細胞を移入後直ちに感染を行なつた場合にもある程度の回復がみられた。しかし骨髄細胞移入では全く回復せず、T細胞の移入が必要であることを示す結果が得られた。これらの T細胞で再構成した nu/nu マウスの病変は NE 型病変が少なくなり、類上皮細胞肉芽腫が出現した。また、へい死例の病変主座臓器が、nu/nu マウスの心、腎から肺に変わり、nu/+ マウスの型に近くなつた。Syngeneic な T細胞を補給することにより nu/nu マウスの著しく低い抵抗性が回復することが以上から明らかにされ、T細胞が結核感染に対する抵抗性に必要なこと、また重篤な肺病変、類上皮細胞肉芽腫の形成にも T細胞を介する免疫反応が重要であることが知られた。一方、これらの再構成処置によつても nu/+ マウスに匹敵する抵抗性の回復が得られなかつたことは、結核感染に対する抵抗性には、かなり多数の T細胞を必要とすることを示すように思われる。

3. ヌードマウスの *M. bovis* BCG 感染

nu/nu マウスに BCG10⁶ を静脈感染するとマウスは

外観上異常を示さず長期間生存するが、8 カ月以上の経過のち徐々に消瘦を示すものが現れ、斜頸、旋回運動、歩行困難などの症状を呈して衰弱し約 12 カ月でへい死した。対照とした nu/+ マウスではこの間全く症状を示さなかつた。経時的に臓器内菌数を測定すると、nu/+ マウスでは 2~4 週以降菌数が漸減するが nu/nu マウスでは肝、脾では著明な増減をみず、腎、肺では徐々に増加をみた。接種菌量を 10⁵ にすると肝、脾でも菌数増加がみられ、腎、肺よりも早期に peak に達し以後プラトーになることが知られた。病変を経時的に追跡すると、肝では多少滲出性変化を伴う肉芽腫が 10~15 週を頂点として発生し、25 週以降ではこれが徐々に退縮し、細胞反応を欠く菌を充満した Mφ のみからなる結節が目立つようになつた。脾、リンパ節も肝に似た傾向を示した。一方、肺では感染 12 週から小肉芽腫が出現しはじめ 25~50 週と徐々に増加する傾向がみられた。しかし酸素欠乏死を来すほど著しい病巣面積を占めるものはなかつた。腎病変も徐々に進行性に発達する傾向がみられた。このほか 25 週以後には、骨、関節周囲、皮下織などに巣状に肉芽腫が出現し、これが衰弱死に至つたうち、内耳、一部脳にみられた病変に基づく異常運動、歩行障害などの原因とみられる所見を得た。以上ヌードマウスの BCG 感染では、肝、脾を主とする病期と、肺、腎、その他を主とする病期の 2 相性の感染経過がみられることが知られた。このことは、T細胞が弱毒株感染の治癒機転にも必須であることを示すと同時に、網内系臓器ではある程度の感染抵抗性を発揮することも示唆していると思われる。

ま と め

実験感染によつて結核の宿主寄生体関係を解析する一つの立場として、特殊な実験動物を使用し、無菌動物を用いて結核感染において腸内常在菌の影響があること、および先天的胸腺欠損動物を用いて、T細胞機能が強毒のみならず弱毒菌感染に対する抵抗性に必須の要因であること、などを明らかにしえたと考えが、それらの機序の解析は今後に残された部分が多い。

特 別 講 演 II

〔4月4日 14:00~14:50 A会場〕

座長 (国療東京病) 島 村 喜久治

抗結核薬と蛋白結合の臨床的意義

慶応義塾大学内科 青 柳 昭 雄

薬剤は血清蛋白と結合することにより薬理学的に不活性化されることは古くより知られている。これについてはすでに昭和32年五味教授が「化学療法の作用機序」の特別講演の一部に、血清を多く含む培地ではPASの抗菌力が著明に減弱することを示された。蛋白結合の面よりみれば生体内では血中に吸収された薬剤は蛋白に結合した結合型と非結合型に分けられる。蛋白に結合した薬剤は抗菌力が減弱するのみならず血管壁を通して組織に移行せず、組織内に移行するのは非結合型薬剤のみである。したがって血中薬剤の有効濃度は遊離の非結合型薬剤濃度によつて決定されるので、各薬剤と血清蛋白の結合状況を検討することは重要である。また血清のみでなく各臓器組織と薬剤との結合状況が臓器内濃度あるいは臓器障害と関連があることが予想され事実いくつかの報告がみられる。

しかしながら抗結核薬と蛋白結合の報告は一次抗結核薬では多くみられるが、二次抗結核薬ではまれである。教室では現在までに種々の化学療法剤と蛋白の結合状況を測定してその臨床的意義を検討してきたが、今回は抗結核薬についての成績を報告する。

研 究 方 法

薬剤濃度測定はPASはBratton mar Schall法、PZAは掛見法、CSはJones改良法による化学的定量法により、SM, KM, LVMは*B. subtilis*を、RFPはCook株を被検菌とする鳥居の試験管を用いた重層法により、INH, EBはH-7株を被検菌とする直立拡散法によつた。またEB, RFPの臓器内濃度、蛋白結合の測定には一部C-14をラベルした薬剤を用いた。

臓器組織は脱血死せしめた家兎の組織を灌流して可及的に血液を除去し透析後凍結乾燥して緩衝液にて3~4g/dlのEmulsionを使用した。

研 究 結 果

1) 結合率の測定方法: この方法は平衡透析法、限外濾過、超遠心、ゲル濾過、電磁共鳴による方法など多種

存在するが、教室では超遠心法と平衡透析法とをPASで比較し同じ値が得られたので多くは平衡透析法を用いた。平衡透析法はVisking Tubeの内液に所定薬剤を含む蛋白溶液を、外液には内液の4倍量のpH7.2の磷酸緩衝液を入れ72時間10°C(RFPでは7日間)にて透析を行ない下記の計算により結合率を算出した。

$$\frac{(a-b) \times x}{ax+by}$$

a: 内液の薬剤濃度 mcg/ml

b: 外液の薬剤濃度 mcg/ml

x: 内液の量

y: 外液の量

薬剤に対するアルブミン1分子当りの結合点の数、会合定数(*k*)の測定はScatchardのplat法によつた。薬剤と蛋白の結合の程度を比較するためには*k*の値によることが理想的ではあるが臨床的には上述の結合率の比較で十分であると考えられた。

2) 結合率の測定に及ぼす種々因子の検討

(a) 薬剤濃度: ほとんどの薬剤は血清蛋白のalbuminと結合するといわれているが、Alの血漿中濃度は健康人で通常 $4 \sim 5 \times 10^{-4}M$ であるので、PASの場合は血漿1ml当り80mcgにて飽和に達することが予測される。事実PASの濃度別の結合率は20mcg/mlで42.2%であつたが200mcg/mlでは21.9%と低率となる。また分子量の大きいRFPでは薬剤濃度50mcg/mlと5mcg/mlでは結合率に差がみられない。

(b) 内液、外液の量の比: 外液の量を増せば平衡に達するために内液の蛋白に結合せる薬剤はより遊離するために結合率が低下することが予測されるが外液と内液の量の比を2×, 4×, 6×, 10×, 16×にするとPASの場合にはそれぞれ37.5, 30.5, 27.8, 24.0, 20.0%となる。

このように内液と外液の比が1:4の場合の結合率にて1:15の場合の結合率を除いた値を比較すると(結合指数)薬剤により種々の値を示すことを認め、結合率の高い個体は結合指数も高率である傾向がみられた。

(c) 水素イオン濃度の影響: PASの場合外液のpHを6.5, 7.0, 7.4, 7.7, 8.1, 9.2とするとその結合率はそれぞれ30.0, 33.0, 39.7, 40.8, 42.1, 43.8%となりpHが大きくなると結合率も大となる傾向がみられた。

3) 抗結核薬の蛋白結合率

	薬剤濃度 (mcg/ml)	人血清 (%)	家兎血清 (%)
SM	20	0	20.7
KM	20	11.3	8.7
LVM	20	8.7	0
VM	50	63.7*	
INH	10	27.1*	
PAS	100	33.8	45.9
RFP	10	32.8	40.7
EB	5	0	
CS	50	3.8	10.8
PZA	100	10.5	2.6

* 超遠心法

上述の値は平均の値であり、一般に抗結核薬の蛋白結合率は低率であるが、そのうちRFP, PASは比較的高率であり、最も低率なものはEBである。

4) 結合率の個人差

抗結核薬の蛋白結合率は薬剤によつて異なるが、また血清の種類によつても異なっている。教室の成績でヒト血清とウマ血清の値が最も異なっていた薬剤は sulfadiethylthiazine で100 mcg/mlの濃度でそれぞれ93.7%, 33.1%と3倍の差を示した。血清の種類により蛋白結合率が異なるので人でも個人差が存することが予想されPAS, RFP, EBと種々患者血清との蛋白結合率について検討を行なつた。

この際は2倍希釈血清を使用した。

(a) PAS: 種々疾患患者血清233の結合率をPAS濃度100 mcg/mlと一定にして検討すると、結合率は28%から75%と分布しており、 $M=50.6$, $\sigma=9.3$ であつた。この際albumin濃度と結合率には有意の正の相関を認めた。またalbumin濃度を40, 30, 20, 10, 5 mcg/mlとした際のPASとalbumin溶液との結合率はそれぞれ37.9, 36.0, 30.5, 22.5, 13.5%であり、PASはalbuminと結合することが推測された。

一方上述の結合率をalbumin 1g当りに換算して検討すると7.8~20.0まで分布し、albumin 1g当りの結合率にも個人差があることが認められた。

またPASに結合率が高い個体が他の薬剤でも同様であるかを検討するためにmethylorangeの結合率を同時に測定し正の相関が存することを認めた。

(b) RFP: Cook株を用いてRFP濃度を測定して結合率を検討した際の34例の患者血清では7.9~57.3%

と分布し、RFP C-14を用いた24例でも同様に8.6~49.1%と分布することを認めたが、PASの場合と異なりalbumin濃度とは明らかな相関がみられなかつた。

(c) EB: EB C-14と患者血清との結合率を24例の患者にて検討したがその値は極めて低く0~2.3%であつた。

5) 各種疾患者の血清蛋白結合率

PASの結合率が低AI血症において低値を示した。したがつて腎疾患にて低蛋白血症を伴う患者はPAS, RFP C-14ともに低い結合率を示したが、単なる低albuminの場合に比して尿毒症血清ではより低い結合率を示す傾向がみられた。

RFPでは1gMが2,500 mg/dlと高値を示したmacroglobulinemiaの症例では57.3%と結合率の最高値を示したが、210と1gMが低下した際には8.6%と低値を示した。

またPASアレルギーを有した患者血清とPASの結合率は10例中6例が50%以上の値を示し、非アレルギー患者では38例中3例(7.9%)のみが高値であり、PASアレルギー患者では有意に高率の症例が多かつた。

6) 蛋白結合点の競合作用

PAS 200mcg/ml, RFP C-14 5 mcg/mlの薬剤濃度において種々の薬剤との血清蛋白の結合作用を検討したが、現在までに通常量ではこれら薬剤の蛋白結合率を低下せしめる薬剤はみられない。

7) 蛋白結合と薬剤代謝

INHの血中濃度の高い個体はPASの濃度も高値を示すかを検討するために、PASは1回3.3g投与後2時間、INHは4 mg/kg投与後6時間の血中濃度を比較した。PASの総血中濃度とINHの活性濃度とは明らかな相関はみられなかつたが、蛋白結合率より算出した非結合PAS濃度と活性INH濃度との間には有意の相関がみられた。

これはINHは生物学的定量法のため蛋白結合薬剤が測定され難いのに対し、PASの化学的定量法では結合薬剤も測定されるためである。

一方PASの蛋白結合率とアセチル化率を同時に検討したが、両者の間には有意の逆相関がみられ、非結合薬剤のみが代謝されることを示した。

8) 組織蛋白と薬剤の結合

化学療法剤はその種類により臓器内濃度が異なり臓器親和性を有することはよく知られている。この臓器親和性は副作用の発現にも関連することが予測されるが、これらが薬剤の結合状況と関連あるか否かにつき検討した。

PASは血清との結合率に比し、肝、肺、腎との結合率は低率であるが、RFPは肝、肺、腎との結合率はや

や高率であり、KM, SM, LVMなどのアミノグルコシッド系薬剤では血清蛋白との結合率に比し腎との結合率が著明に高率で、これら薬剤の腎毒性発現機序との関連を推測させた。

一方 EB は血清蛋白との結合率はほとんど0であるが、実際に血中濃度を測定すると内服4,6時間後にもなお有効濃度が認められており、この血中濃度の接続は血清蛋白の結合よりは説明し難い。しかしながら EB は血球浮遊液と約 25% の結合をしており、本剤の血中濃度の維持には血球との結合が役割を演じていると考えられ

る。

断 案

多くの抗結核薬は血清蛋白との結合率は低率であるので有効血中濃度の観点よりの意義は少ないが、PAS, RFP ではある程度の考慮が必要である。臓器組織との結合も各薬剤により異なり、薬剤の臓器親和性、副作用発現との関連がまた EB では血中濃度の維持に血球との結合が重要であることが示唆される成績を認めた。

特別講演 III

〔4月4日 15:00~15:50 A会場〕

座長 (東北大名誉教授) 岡 捨 己

結核化学療法剤の作用機序

東北大学抗酸菌病研究所内科 今 野 淳

抗結核剤として臨床に用いられている薬剤は十余種に及ぶ。その半数は化学合成剤であり、比較的簡単な構造の低分子化合物である。残る半数は抗生物質で、これらはオリゴ糖類抗生物質、ペプチド抗生物質およびその他の抗生物質の3群に分類される。

これら抗結核剤の結核菌に対する作用機序がすべての薬剤で明確にされてはいない。抗菌力が強く、臨床的に頻用されている薬剤のうち化学合成剤として isoniazid, ethambutol を、抗生物質として kanamycin, cycloserine および rifampicin をとりあげ、それらの作用機序に関して結核菌の超微細構造と生化学的な実験成績を報告する。

結核菌の外層は細胞壁でその内側に細胞質膜が存在する。菌体内部の細胞質は微細な顆粒(リボゾム)で充たされており、中央部に近く核が存在する。核は微細な線維様構造によつて充たされている。細胞質や核の内部にはメソゾームが存在し、細胞質膜とともに結核菌の膜系を形成している。膜系には細胞壁ペプチドグリカンの前駆物質が存在しており、そしてメソゾームは細胞壁の合成や隔壁形成に関与して可能性が考えられる。また結核菌における酵素の局在部位を超微細胞化学的に検討するとコハク酸脱水素酵素とチトクローム酸化酵素は主としてメソゾームに限局し、一部細胞質膜にも認められる。また ATP アーゼと酸性フォスファターゼ活性も細胞質膜とメソゾームに著明であり、このように結核菌では膜系、特にメソゾームが各種酵素の担い手となっている。

Isoniazid は現有抗結核剤のうち MIC が 0.02~0.05 $\mu\text{g/ml}$ と最も強力な抗菌力を示す。結核菌 H₃₇Ra を 10 $\mu\text{g/ml}$ の isoniazid を 24 時間および 48 時間接触させたのち、超薄切片を作製し超微形態上の変化を観察した。24 時間作用させた場合、核部位の一部に vesiculous な欠損像の出現を認め48時間では核に相当する部位の空胞化が顕著となる。これに対し細胞壁、細胞質膜および細胞質には明らかな変化を認めない。これらの電顕学的所見は isoniazid の deoxyribonucleic acid(DNA) 合成障害を示唆すると考えられる。¹⁴C-valine, ³H-uridine

および ³H-thymidine の BCG 菌体内への取り込みに対する isoniazid の阻害効果を観察すると ³H-uridine の取り込みに対する阻害効果はほとんど認められず、¹⁴C-valine の取り込みも軽度阻害されたのに比し、³H-thymidine の取り込みに対する isoniazid の阻害は顕著であつた。Incubation の時間を長くし、かつ各時間ごとのサンプルを冷 TCA で 15 分間処理した場合、¹⁴C-valine および ³H-uridine の取り込みは経時的に増加し、isoniazid を添加した際には 24 時間以降、非添加のものに比し取り込みの減少がみられるようになる。これに対し thymidine-³H の取り込み量は 8 時間で極期に達し以後漸減する。

Ethambutol を 100 $\mu\text{g/ml}$ 48 時間作用させた結核菌では、核相当部位における線維状構造はほとんど消失し、多数の空胞が菌体の大部分を占めている像が観察された。しかし細胞壁、細胞質膜などはよく保存されており、ethambutol は isoniazid と同様、核質の構造ないし核酸の合成過程に強い影響を与えたと考えられる。Ethambutol は spermine, spermidine, cadaverine などの polyamine と構造上の類似からこれらの物質の生理作用との拮抗が想定されている。Polyamine および Mg⁺⁺ は細菌の生理作用、特に核酸、蛋白合成に際し重要な作用を有する。Thymidine, uridine および valine の BCG 菌体内への取り込みに対する ethambutol の影響を観察したところ thymidine の取り込みの減少が最大で uridine の取り込みの減少は軽度であつた。超微形態学的観察の結果と併せて ethambutol の作用機序として DNA 合成障害が測定された。

Kanamycin はアミノ糖類抗生物質として streptomycin とともに広く用いられているが、作用機序の研究は大腸菌に対する streptomycin の作用を中心に進められた。Kanamycin 作用菌では細胞質に変化を来し、細胞質が粗大顆粒状を呈する傾向がみられる。10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で 48 時間作用させた菌で、細胞質の変性、凝集がみられ、一方細胞質の崩壊、欠損部位が観察された。この場合も核の線維様構造はほとんど変化を認めない。またメ

ソゾームにも著明な形態変化がみられる。膜の断裂や organization の低下ないし欠損がみられ、超微細胞化学的に検討するとこのようなメソゾームではコハク酸脱水素酵素とチトクローム酸化酵素の活性が低下している。これらの現象は蛋白合成阻害による二次的变化と思われるが、細胞質の変化はリボゾームに対する kanamycin の直接的な作用によるものかもしれない。Streptomycin 作用菌は kanamycin 作用菌と全く同様である。

BCG 由来のリボゾームを用いた *in vitro* のポリペプチド合成に対する kanamycin の阻害効果を観察した結果、 f_2 RNA をメッセンジャーとした場合 ^{14}C -leucine のポリペプチドへの取り込みは反応系での kanamycin 濃度が $10\ \mu\text{g}/\text{ml}$ のときには対照の 45.8% に減少する。一方 BCG 生菌を kanamycin と接触させた場合のリボゾームクラスとメッセンジャー RNA の分布状態の変化を観察した。Kanamycin と接触していない菌体中の BCG リボゾームおよびメッセンジャー RNA の分布は 50S および 70S リボゾーム粒子のピークに加えてポリソームとして主に二量体および三量体のピークが明瞭に認められる。これに対し kanamycin と1時間接触した菌体中のリボゾームクラス分布のパターンをみるとポリソームの消失が著しく、これに相応して 70S および 50S 粒子の蓄積が顕著となり kanamycin にリボゾームサイクルがブロックされたことを示す。

以上から BCG に対する kanamycin の作用機序はポリペプチド合成阻害とこれに引き続くポリゾームの崩壊と mRNA の離脱にあると結論される。

Rifampicin は主として大腸菌を用いた実験から DNA-dependent, RNA polymerase に作用して RNA

合成を阻害し、次いで蛋白合成を阻害することが知られているが、rifampicin 作用菌の超微形態は streptomycin, kanamycin 作用菌と類似しており細胞質の欠損が特徴的である。しかし、rifampicin では比較的早期に細胞質の欠損がみられる。 $10\ \text{mcg}/\text{ml}$ 6時間作用菌でかなりの頻度で細胞質が loose で一部空胞様の欠損像を示すものがみられた。BCG より精製した DNA dependent RNA polymerase 活性に対する rifampicin の阻害を *in vitro* で観察した。その結果、rifampicin は BCG より精製した DNA dependent RNA polymerase 活性を $0.1\ \mu\text{g}/\text{ml}$ の濃度で約 70% 阻害した。また rifampicin は RNA 合成の開始を阻害したが RNA 鎖の延長は阻害しなかつた。

Cycloserine 作用菌では細胞壁の異常が特徴的である。Cycloserine を $50\ \text{mcg}/\text{ml}$ の濃度で 48時間作用させた菌では細胞壁と細胞質膜が遊離し、一部細胞壁の損傷が認められる。このような菌を RR で染色してみるとリゾチーム、リパーゼを作用させた菌と非常に類似しており、菌体表面の粘液層はよく染まっているが、細胞壁内層と膜系の染色性は著しく低下している。このような現象は cycloserine による細胞壁ペプチドグリカンの合成阻害によつてもたらされたものと考えられる。また 12時間作用菌では細胞壁の形態には特に異常を認めないが RR 染色ではメソゾームが強く染色され、膜表面だけでなく膜間も高い電子密度を示すものが多く観察された。ペプチドグリカンの架橋阻害によりメソゾームにその前駆物質が蓄積したものと考えられる。細胞壁の合成部位としてメソゾームの果たす役割が理解できよう。

特 別 講 演 IV

[4月5日 15:30~16:20 A会場]

座長 (国療東京病) 砂原茂一

結核化学療法の時点での問題点

京都大学結核胸部疾患研究所内科1 前川暢夫

わが国における結核の最近の状況は、昭和48年に厚生省が行なった第5回実態調査の成績に示されているごとく、要医療者数では前回の5年前に比べて半数に近く約80万人に減少していると推定されている。その中で性・年齢階級別に有病率をみると、40歳以上の男性に特に高率であることが知られているし、年間発生率をみても男女別では男に多く、年齢階級では45歳以上に極めて高率であることが認められていて結核患者が年齢の高い所に偏在しているのを示している。結核による死亡も人口10万に対して10人前後となつていて、欧米の先進国の水準にはやや及ばないものの、わが国の結核対策が優れた結果をみせているといえよう。この要因のうち最も大きなものが結核化学療法の進歩にあることはいうまでもないが、更にこの成績を推進するために現在私どもの置かれている状況下での結核化学療法に関する二、三の問題点をあげ、それに関連する自験成績を報告して若干の考察を加えたいと考える。

結核化学療法を更に強化するためには当然のことながら新しい抗結核剤の探求が第一にあげられなければならない。最近に ethambutol (EB) や rifampicin (RFP) が登場してこの分野に果たした役割は極めて大きいといえるが、例えば RFP 級の薬剤がもう一つ見出されるならば結核治療上の問題はほとんど解決されるのではないかと考えられる意味からも、新しい抗結核剤の開発には更に努力が要請される。

現在わが国で用いられている抗結核薬の位置づけに関しては大体一定した共通の認識があるが、1975年 Mexico City で開かれた第23回国際結核会議で呈示された抗結核薬の順位は、RFP の評価が高い点は共通であるが、EB の評価が低いこと、pyrazinamide (PZA) の評価が高いことと著しく私どもの認識とは異なるものであった。PZA の評価が高いことの理由の一つとして、このものが特に細胞内の菌に対して高い活性を示す点があげられているが、演者らが再試した試験管内実験での PZA の結核菌に対する発育阻止力 (MIC) および殺菌力 (MBC) はいずれも極めて低いもので、この点は更に環

境を変えて検討する必要があると考えている。

いずれにしても演者は抗結核剤の選択に際して、その MIC ばかりではなく MBC を考慮に加えるべきであると考えている。

RFP の優れた抗結核性については内外に多くの業績が重ねられていることが知られているが、演者らは試験管内実験において Silicone-coated Slide Culture (SSC) 法を用いることにより容易に培地置換培養が可能となる点を利用して、RFP の連続作用と間欠作用との差を検討したところ、SM や INH に比較して RFP は連続作用と間欠作用との差の極めて少ない薬剤であつて、わずか1回1時間の結核菌との接触でもかなりその発育を阻止し、生菌数をも減少させる特異な性格を示すことが明らかとなつた。

この成績は Verbist がマウスの実験的結核症について行なった検討の結果と併せて、本剤が臨床に用いられる際に間欠投与に適しているのではないかと推定させるものである。

しかしながら実際にはすでに比較的大量 (900~1,200 mg/day) の RFP の間欠投与によつて却つて immune-induced thrombocytopenia といわれるような副作用が目立つことが知られ、Poole らの報告ではこの発症の有無と血中抗体の有無とは有意の相関を示すとされている。現在は、RFP を体重 kg 当り 10 mg 前後の投与量で連日使用するのが临床上慣用されている方法であるが、治療効果を損なわないで、しかも副作用の少ない間欠投与量を見出す試みも個体の負担をできるだけ軽減する意味から大切なことではなからうかと考えている。

RFP の初回治療において果たす役割については内外で多くの検討がなされているが、症例の背景因子がよく揃えられている U.S. Public Health Service の報告で SM・INH・EB に比べて RFP・INH・EB および RFP・INH の術式では菌陰性化が早期に達成されることを示している。

演者らが初回治療において SM・INH・RFP と SM・INH・EB の術式の効果を比較した共同研究の成績でも

この傾向は明らかにみられたが、その他に2週ごとに行なつた喀痰検査の成績で RFP を含む治療群に「塗抹陽性・培養陰性」を示す症例が多い印象を得ている。この現象が一般に RFP を含む術式についていうものか、もしそうとすれば RFP の示す殺菌力との関係はどうか、あるいはその点は今後検討したいと考えている。

次に極く最近に日本で開発され、臨床的に使用できるようになつた新しい抗結核剤に enviomycin (EVM) がある。このものは VM や capreomycin (CPM) とよく似た構造を有しているのが臨床的に使用する順序を考える上にも、相互の交叉耐性が問題となる。演者らの行なつた検討の成績では、低度耐性菌と高度耐性菌とは態度が違ふようであるが、VM との関係のみからいえば VM より EVM を先に使用するのが有利であると考えられる。別に行なつている臨床的共同研究での印象からも、EVM は他のアミノ配糖体およびペプチド抗生物質に比して副作用少なく使用しやすいものようである。

有用な抗結核剤が増加するに伴つて治療術式の性能が強化されてくることは当然であるが、このような強化された術式を背景とした治療期間の短縮が新しい主題として各国で検討されている。初回治療の1年間の計画から最近では6カ月の計画が組まれていて内外で幾つかの共同研究が進められている。この点に関しては、治療開始時の病型や進展度、治療術式の性能と副作用、初回耐性の頻度等が5年間の累積悪化率を指標として治療期間を考える上での大きな要因であろうが、更にその社会における生活環境や患者発見の方法等にも検討が及ばねばなるまい。

最近、インドから Pamra らが報告したところによると5年間累積悪化率が11.6%であつて、その内容をみ

ると最初の2年間の悪化率は低かつたとのことである。わが国で行なわれている検討成績もいずれ明らかにされるであろうが、対象とする症例の背景因子をも含めて、必要にして十分な治療期間の判断には慎重な配慮が必要であらうと考える。

薬剤の副作用が治療目的達成の大きな障害となることは周知の通りで、個々の抗結核剤はそれぞれ特有な副作用を示すが、それらを組み合せた併用術式ではおのおの副作用が重複するばかりでなく、一定の組み合わせでは場合によつて増幅されて発現する可能性もあるとされているので、特に不可逆的な副作用については十分に注意したい。

療研で初回、再治療別、性別に副作用の頻度を調査した成績によると性別ではほとんど大差はないが初回治療にやや頻度が高く、副作用のため薬剤変更を行なつた症例は明らかに初回治療に多いようであつた。特に聴力を大切にする意味から近年 SM としては SM-sulfate のみが用いられるようになってから、アレルギー症例が多くなつてきている。年齢の高い患者にとっては聴機能の障害よりも平衡感覚の障害の方が日常生活に不自由が多い点と併せて薬剤の選択と用法に更に工夫が必要であると考える。

いずれにしても治療術式の強化によつて治療期間が短縮されると、患者にとつては種々の面で都合であることはいふまでもないが、最近の Hong Kong の報告にみられたごとく SM・INH・PZA あるいは SM・INH・RFP・PZA といった術式を用いると短期治療でも相当の副作用がみられる点は大いに参考とし、また検討したいと考えている。

以上、結核化学療法の時時点での問題点についてできるだけ演者らの成績を中心に述べたい。

今村賞受賞記念講演

[4月5日 13:30~14:10 A会場]

座長 (阪大微研) 堀 三津夫

I. 抗酸菌の分類とその鑑別, 同定

島根医科大学微生物・免疫学教室 齋 藤 肇

ヒトの主として肺疾患をひき起こす結核菌以外の抗酸菌(非定型抗酸菌)に関する内外の学者の関心が高まり、他方抗酸菌に有用な生化学的鑑別法が報告されるに及んで“非定型抗酸菌”を含めての抗酸菌属を整理、分類し、その同定方式を確立し、かつヒトの疾患との関係を明らかにすることは臨床細菌学上極めて意義あることと考えられ、これらの問題についての研究を行なってきた。

1. 分類学的研究

Sneath の Adanson 分類法によつて下記の既命名菌種の整理、分類を行なつたところ、多くの菌種についてその位置づけは明らかとなり、今や抗酸菌属の大方の分類体系は確立されるに至つたが、最終的決定は国際的な取り決めによることは勿論である。

2. 同定に用いる性状と同定方式の確立

26種の生物学的ないし生化学的性状の選択・組み合わせによつてほとんどすべての抗酸菌を正確に同定することが可能となり、諸種抗酸菌菌種によるヒトの肺、皮膚、リンパ節、全身播種性疾患、敗血症を診断しえたし、ま

た“非定型抗酸菌”の由来の探索に関する一連の研究において、1962年銭湯より分離された数菌株が最近に至り *M. intracellulare* と同定され、本菌の由来の一部が自然界に求めうることを明らかにしえた。

抗酸菌同定上における実験動物に対する病原性検討の意義についてみると、*M. kansasii*, *M. marinum* ならびに *M. chelonae* subsp. *abscessus* および *M. fortuitum* ではマウスの静脈内接種(10⁷VU)によつてこれらの菌種にかなり特徴的な病変が招来されて同定上の一助となり、また *M. avium* と *M. intracellulare* とはウサギの静脈内接種(10 mg)によつて鑑別可能となる。

最後に抗酸菌の血清学的研究については、この菌の蛍光抗体法にはじめて成功し、本法が抗酸菌の鑑別上用いえること、また凝集反応によつて *M. avium* と *M. intracellulare* とはともにいくつかの血清型に分けられるが、他方両菌種の鑑別上有用な一手段となりうることをも明らかにしえた。

主要抗酸菌属菌種の位置づけ

菌群	旧分類	独立菌種と承認してよいと思われるもの	検討の余地の残されているもの
遅育抗酸菌		<i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>M. bovis</i> , <i>M. microti</i>	<i>M. africanum</i>
	I 群	<i>M. kansasii</i> , <i>M. marinum</i> , <i>M. simiae</i>	<i>M. asiaticum</i>
	II 群	<i>M. scrofulaceum</i> (<i>marianum</i>), <i>M. gordonae</i>	
速育抗酸菌	III 群	<i>M. avium</i> , <i>M. intracellulare</i> , <i>M. xenopi</i> , <i>M. ulcerans</i> , <i>M. gastri</i> , <i>M. terrae</i> (<i>novum</i>), <i>M. nonchromogenicum</i> , <i>M. lepraemurium</i>	<i>M. triviale</i>
	IV 群	<i>M. fortuitum</i> , <i>M. chelonae</i> subsp. <i>chelonae</i> , <i>M. chelonae</i> subsp. <i>abscessus</i> , <i>M. smegmatis</i> , <i>M. phlei</i> , <i>M. flavescens</i> , <i>M. vaccae</i> , <i>M. chitae</i> , <i>M. parafortuitum</i> , <i>M. duvalii</i> , <i>M. gilvum</i> , <i>M. thermoresistibile</i> , <i>M. rhodesiae</i>	<i>M. peregrinum</i> , <i>M. aurum</i> , <i>M. neoaurum</i>

II. 抗酸菌の分類と命名

国立療養所中部病院 東 村 道 雄

私が抗酸菌の分類学の研究を開始したのは1960年であるから、本年度で17年になる。はじめの数年は、結核菌とその他の抗酸菌の区別に有用な screening 法を開発する努力をした。その中で、有用と思われたのは、「salicyle 培地」と「*p*-nitrobenzoic acid 培地」(PNB 培地)で、ともに「非定型抗酸菌」の選択培地である。PNB 培地は、現在、国療非定型抗酸菌症共同研究班で使用している他に、英国で広く用いられている。この機会に、PNB 培地を screening 法として紹介したい。

1965年に三つの新菌種を報告した。すなわち、*M. nonchromogenicum*, *M. thermoresistibile* および *M. parafortuitum* である。この中で、*M. nonchromogenicum* は Group III に属する非病原性菌であるが、喀痰中にかなりの頻度で見出されるので、病原性の *M. intracellulare* との鑑別が必要である。主な区別点は、Tween 水解(+)と EB 培地(-)の点である。本菌はすでに Bergey's Manual 第8版(1974)に掲載された。

もう一つのほぼ承認された菌種は、*M. szulgai* Marks, Jenkins & Tsukamura(1972)である。この菌は、Group II に属する病原性菌で、元々、Dr. J. Marks および Dr. P. A. Jenkins により特異の脂質パターンを示す点で新菌種と考えられ、私のもとに送られてきた。この菌の区別には、これより少し前に開発した ethambutol 培地が役立つ。 *M. scrofulaceum* は Tween 水解(-)で EB

培地(+), *M. gordonae* は Tween 水解(+)で EB 培地(-)であることが知られていたが、この菌は Tween 水解(-)で EB 培地(-)である点で区別できた。この他に、*M. szulgai* の同定に重要な性状は、硝酸還元(+), RFP 培地(-)の点である。この菌種の報告に名を連ねることができたのは、Dr. Marks の好意によるもので、私自身は偶然の好運で報告に名を連ねたにすぎない。

新菌種の承認は、他の学者の好意がなければなかなか実現しないとを感じる。*M. thermoresistibile* と *M. parafortuitum* は、私自身は新菌種と信じているが、未だ公認されていない。最近、斎藤肇教授が国際共同研究(第IV群)の班長として、これらの菌をとりあげて下さり、ようやく浮上の域に達した。このような好意がなければ世に出るのは難しいと痛感している。

最後に、遅発育抗酸菌と迅速発育抗酸菌の鑑別についてふれたい。この両者は通常発育速度で区別されているが、実際の同定にあつては、発育速度のみでは意外に区別が難しいことがある。私は昭和25年に抗酸菌によるピクリン酸還元作用を「結核」に報告したが、後にこれを応用して「ピクリン酸培地」を作つた。この培地は両者の区別に有用である。この両者は、たんに発育速度だけでなく、他のいろいろな性状で区別されるもので、抗酸菌は二つの subgenera (亜属)に分かれるというのが私の主張である。

ジ　ン　ポ　ジ　ウ　ム　Ⅰ

結核診査協議会の果たした役割と今後の使命

〔4月4日 10:40~12:00 A会場〕

座長（東京都衛生局） 中 川 喜 幹

はじめに

座長 中川 喜幹

昭和 26 年に結核の予防と適正な医療の普及を目的とした現行の結核予防法が新たに制定され、画期的な医療費公費負担制度が導入された。

これは、ちょうど日本で本格的な化学療法が緒についた時期であつたが、この制度は患者の診療の便宜を図るために専門家だけでなく、広く全国の医師がこれに参加する形で推進されたため、化学療法はこれを契機に、短期間のうちに急速に広く普及するに至つた。

化学療法が結核対策、特に結核の治療にすでに大きな貢献をしつつあることは改めていうまでもないが、優れた抗結核薬がはじめて登場してからまだ日が浅く、しかも、その治療方式も未確立の段階では、多くの医師の協力のもとでこの制度が所期の目的を達成するには、適正な内容の医療の普及が特に重視されなければならないのは当然のことであり、公費負担制度の発足とともに、医療内容をチェックする目的で全国の保健所ごとに結核診査協議会が設置されたのもそのためである。

このように適正な医療の普及を図る上で結核診査協議会のもつ役割は極めて重要であり、相次ぐ優れた抗結核薬の登場するなかで、この協議会が果たしてきた役割は高く評価すべきである。

しかしながら、ここではこれからの結核行政の進展を期するために、単に公費負担制度の中の結核診査協議会としてではなく、もつと広く、結核対策全体の中でその役割を評価し、今後の使命についても論ずることとした。

1.

（結核予防会結核研究所） 青木 正和

1. 果たした役割

ほとんどすべての病院、診療所を指定医療機関とし、全国いたるところで容易に公費負担で結核医療を受けられる制度をとつてきた国は日本だけである。この制度を支えるために結核診査協議会が果たしてきた役割は極め

て大きかつたことはいうまでもない。①結核医療水準の向上と普及、②X線写真と診断の質の向上、③診査協議会を通して得られる情報により患者管理をすすめ得たことなど、直接のプラスの他に、④医療機関と保健所との相互理解にも役立つてきた。

2. 現状と問題点

しかし現在、ほとんど 100% 認めているのに診査しても仕方ないという意見があり、このための申請書を書くこと自体が煩わしいという意見もある。そこで次の点について検討した。

①診査会の第 1 の役割は診断の確認である。わが国では結核の診断はおおむね X 線診断によつて行われている。そこで 30 枚のテスト・フィルムを作り、内外約 80 人の医師に読影を依頼し、診断の一致性を検討した。この結果、全員の診断が一致したフィルムはほとんどなく、1/3 は治療、1/3 は不活動性、1/3 は活動性と診断される例さえみられた。X 線診断にこのようなバラツキが本質的なものである以上、複数者による読影、その一つの形としての診査会の意義は大きいと考える。

②診査会の第 2 の役割は治療方法の向上に役立つことである。現在では薬剤の選択、治療終了の時期などを一人で決めることはしばしば困難なことがあり、その故にこそ診査会の意義があると考えられる。特に現在治療中の患者の 15% 以上が 10 年以上治療を行なつている長期治療例であることは注意を要する問題であろう。そこで、大阪府など 6 府県に 10 年以上登録されている 13,222 例の分析を中心として、長期登録例の現状と問題点について報告し、診査協議会が果たすべき役割がなお多く残されていることを述べる。

③このような現状を反映し、診査内容の質的向上をはかるためにさまざまな努力をしている診査会も少なくない。例えば必要に応じて精しい意見を主治医に連絡したり、外部の専門家を招いて意見を求めるなどである。これらの努力のいくつかを紹介したい。

3. 今後の使命

今までの結核対策は、すべての人が結核に感染することを前提として組み立てられてきた。感染危険率が 0.2% 以下と考えられる現在、結核対策のあり方は当然変

えられねばならない。今後、きめの細かい患者管理が結核対策の最重点となることは確実と考えられる。また結核患者数の減少、患者の一定医療機関への集中化傾向、外来治療の比重の増大、結核専門医の減少などから、診査協議会のあり方も当然変えられねばならない。このような視点にたつと、治療方法に関してより積極的に意見を述べるだけでなく、診査協議会が患者管理についての意見を具申できる態勢を作ること、このために協議会の質の向上をはかることが望まれよう。現実には、いくつかの診査会を統合して強化をはかるのも一つの方策である。

2.

(茨城県水海道保健所) 森 亨

従来の各保健所での結核診査協議会に期待された機能は、治療あるいは患者管理の適正化にある。演者はその効果の評価を、主として結核登録に関する資料を用いて、国ないし県のレベルで試みたいと思う。ただこの際、評価のための絶対的、外的な基準は多くの場合求めにくいので、ここでは都道府県間、保健所間の格差を中心に論じることとする。

1. 結核問題の構造

年末報告の結果から二十数個の指標を得たが、これはその県なり保健所なりの「結核問題」を二十数個の見方から評価していることになる。

演者らはこれらの指標に多変量解析(主として因子分析)の手法を施して、これらの指標群に反映されている少数個の、より基本的な因子を取り出し、地域間の結核問題の格差は、これらの因子の意味する結核問題の側面から検討するのが有効であるとした。すなわち、それらの因子とは、都道府県間では(県内保健所間ではやや異なるが基本的には同じ)；①疫学的まん延状況(を表す因子、以下同様)、②年齢的偏在傾向、③感染性結核の多さ、④登録に関する種々の期間ないし turn-over の速さ、⑤医療管理の効果、等である。これらの因子が統計的には互いに独立であることは、従来の観念的な定式化(例えば、まん延高→感染性結核多→小児結核多等)による評価の妥当性を疑わせるものである。

2. 治療・管理効果の格差

上にあげた因子のうち治療・管理の効果に関連するものとしては③、④、⑤があげられるが、これらの因子を強く反映しているもの指標は次のようなものである。③は新登録者中の感染性患者の割合、感染性有病率、④は全登録、有病、感染性等の平均推定期間、⑤は医療放置の割合。これらにはいずれも医療機関の側の問題(種類・分布・能力等を含め)の他に管理運営の基準、行政

努力の効果が、それぞれの重みで影響していると考えられる。その意味で、治療の適正化という診査会の機能の効果は、③～⑤のいずれにも、更には②にも直接、間接にかかわっているといえる。

3. 登録・治療の期間の格差とその問題点

もつとも強く治療・管理の効果に影響されると思われる登録・治療の期間に関する因子(前掲④)について、近郊農村地帯の1保健所でより詳細な観察を行なった。この保健所では全登録者のうち10年以上にわたって登録されている者が約30%に及んでいるが、これらの者の登録長期化につながる特性としては、長すぎる治療期間、不規則治療、治療方式の失敗、管理検診未受診等のものが重要と思われた。ただし、これらの特性の相関関係を統計的にみればより基本的な要因は、不必要に長期の治療と治療の失敗(両者は無相関)と考えられた。これで見ると、患者の利益に乏しい治療や管理が相当程度行なわれていることが登録長期化の重要な要因であり、またこのことが保健所での管理の努力が本来ならば不必要な部分にそがれてしまっていることにつながっていると思われる。

以上の分析結果から、今後の結核対策の政策立案のための情報の精度向上のため、真の問題患者への重点的指導のため、そして患者の社会的・身体的利益のために診査会の今後の機能改善に期待される所は大きいと考えられる。(なお都道府県別の新しい指標を加えた結核問題の構造の解析、県内保健所レベルでの登録に関するより最近の詳細な分析についても当日発表の予定である。)

3.

(愛知県衛生部保健予防課) 梅村 典裕

現在の結核予防法が施行されて四半世紀に及び、その制度の一つとして結核診査協議会が全保健所に設置された。そして医療費公費負担の申請に際し、他の医療では行なわれていない事前の公費負担医療内容の診査が行なわれている。したがってこの診査を通じ、医療機関の結核医療についてその適否を判断することにより指導的役割を果たしてきた。

本制度の発足当時には結核予防法の指定医療機関は818施設で全医療機関に対し39.6%であつたものが漸次増加し、昭和31年には1,641医療機関65.9%に達し、現在では2,615医療機関70.2%にも及び、かなり広い範囲の医療機関が結核の医療に参加することになった。一方これらの医療機関から公費負担の申請がなされた件数は昭和26年には、10月から実施されたこともあり5,588件のみで、その合格件数は4,359件で78.0%の

合格率であつたものが徐々に合格率が高まり、昭和40年以降は99%に達し最近では99.9%に及び結核病学会の治療委員会による新しい化学療法の考え方に基づいた医療が広く採用されている。しかしながら一方では結核のまん延状況の改善に伴つて結核患者の激減のため1医療機関当りの患者数も大幅に減少し年間12件以下の医療機関が全体の85.5%にも達している。そのうえ実際に結核患者の治療医療費の支払請求がある医療機関は、指定医療機関全体に占める率も月平均で昭和31年では910施設で55.5%であつたものが、昭和51年では561施設に減少し21.5%にすぎない実状である。このため診査会を月2回開催しても保健所によつては申請がない場合もあり、平均して1回当たり50年には40.6件にしかならなくなつてゐる。一方診査会の発足当時は、診査委員のうちで結核専門の施設、大学等の結核の研究施設の委員が全保健所診査会に充足し、これら委員がわずかに2名にすぎず他の委員に比して若かつたものが現在では25保健所のうち4保健所については兼任の委員であり、他の4保健所については専門施設の委員を欠いており、その構成は重大な危機に瀕している。更にこれら委員の年齢も40歳代はわずかに2人のみで平均56.0歳となり他の委員に比して高くなつてゐる。また最近では肺がんが著しく増加しており、診断の遅れがその予後を悪くしている。この診断の6カ月以上遅れについて、その理由をみると6カ月より1年までのもの46.6%、1年以上のもの49.5%、2年以上のもの52.9%が結核として治療を受けていたためとされている。

更に結核まん延状況の改善に伴つて健康診断予防接種のあり方も大幅に改変されたが一方では、まん延状況を常時適確に把握し、絶えず対応することが強く要求され、サーベイランスシステムを確立する必要が強調されている。このための重要な情報源として、医療費公費負担の申請があり、通常の届出で得られない患者の病状の把握が可能となる。結核の専門家である診査委員が現在極めて限られてきており、各保健所の診査件数も大幅に減少し、保健所間にも件数の格差が大きくなつてゐる現状に鑑み、各保健所に診査協議会を設置することも近い将来極めて困難となる見通しにあり、また一方では、新発生患者の減少が期待され、地域間における結核が偏在化している現在、広い地域をカバーした診査協議会とし、サーベイランスの情報源とするともに肺がん等非結核性胸部疾患の相対的比重の高まつてきている今日、これらの領域の専門家を加えた診査協議会に改組して結核の治療の進歩にそつた最近の治療法を導入するなど症例検討会的な運営をするなどして医療機関に対して適切なアドバイスをするとともに一層の充実をはかることが結核根絶への近道と考えられる。

4.

(東京都港区麻布保健所) 正岡 和

1. 果たした役割について

結核診査協議会は、昭和26年の制度発足以来、適正医療を普及させ、結核医療の水準を高く維持し、これによつて結核撲滅のために大きな役割を果たしてきた。その功績を数量化して表現することは難しいが、全国の診査件数をみると、昭和29年～50年で平均年107万件診査している。乱りに不合格とせず診査資料要求のための保留、医療内容変更等の適切な指導を行なつてきた。期限付合格も含め合格率は、当初93%から漸次上昇し、42年以降は99%である。また患者管理も結核対策の重要な役割を担つてゐるが、診査内容は、その主要な情報源(62%)をなしている。

2. 現状の問題点

① 運営上の問題：各保健所の診査件数には著しいバラツキがあり、全都内の34条(49年)でみると1回(月2回)の申請件数は、3件から66件に及んでいる。

② 診査上の問題：①不合格率、医療内容変更率の不均一；全都の合格率は、昭和43年以降99%であるが、保健所別にみると、昭和46～49年の4年間に不合格件数なしの保健所が3カ所みられ、一方、145件(平均0.79%)に及ぶところもあつた。医療内容の変更は4年間で、最低1件から最高483件(平均2.8%)と分散している。③年少児の診査；年少患者は、年々減少しているが、全都の68カ所(鳥しよ保健所を除く)の各保健所のうち、昭和50年に0～14歳の患者の登録なしの保健所が15カ所あり、一方登録患者の10%を占める保健所も認められた。また48、49年に登録された乳幼児を調査したところ、登録時にツ反(－)が5.2%、不明が4.1%あつた。XP所見なしは43%を占めたが、48年の例でみると、その化療期間が1年を越えるものが40%もあつた。更に、武田氏の初期結核の研究(結核Vol. 50, No. 6, 7)によると、申請総数179名のうち、最終判断では、20%が非結核、確実に結核は53%であつた。加えて50年3月より、年少児で発病の危険の高い対象に対して、いわゆる予防投薬、(初)が認められたので、年少児の診査には、特にツ反成績、所見の有無、投薬期間等の確認などに、より慎重を期すべきこととなる。④長期治療者の診査；昭和48年結核登録者調査で、全都の10年以上の長期登録者は10.5%(全国14.7%)であつた。また49年11、12月中旬に13保健所において長期治療者を調査したが、11年以上の者が15.3%(34条)もあり、その1/4は15年以上である。長期治療者177名の登録時、調査時の病型で改善のみられなかつた者は、

61.5%、また登録時Ⅲ型、菌(-)が55名(31%)もある。⑤ RFP の使用について；都内15保健所において、昭和50年7~9月中の申請にRFPを含むものの調査を実施した。使用率は18.4%(291名、34条)である。開始時病型がⅢ、Ⅳ型で菌(-)の者が30.6%あり、しかもその使用開始理由の不明の者22.5%、改善がみられずが11.2%もある。使用開始後6カ月未満で状態不明の者106名を除いて、使用後改善のみられない91名中17名が2年をこえて継続している(最高4年継続例2例)。改善ありの94例の中には、改善後さらに1年をこえて使用している者が、24例(25.5%)(最高3.5年)もある。これらのことは、前項も含め、化療剤の選択、使用期間

等なお適正医療普及の上で問題が残されていると考えられる。

3. アンケート調査について

診査会の①果たした役割、②問題点および今後に向けての意見を、東京都、愛知県、茨城県の保健所長、診査委員、指定医療機関に求めたので、集計成績を報告する予定である。

4. 今後の課題

結核対策を進める上で、本制度の果たした役割は大きい。今後も専門的立場で適正医療普及の責任が残されているばかりでなく、地域の結核管理についても、より積極的な取り組みが必要と考えられる。

シンポジウム II

Mycobacteria の抗腫瘍作用とその免疫学的機序

[4月5日 16:20~18:00 A会場]

座長 (阪大第3内科) 山村 雄一

はじめに

座長 山村 雄一

近年免疫療法が癌の治療法として外科療法, 放射線療法, 化学療法, ホルモン療法に次いで注目されつつあり, 実験的に, 臨床的に多彩な試みが報告されている。しかし, これらの試みがすべて免疫療法と呼ぶに十分な基礎を有するかはなほ疑問がある。

癌の免疫療法剤として用いられるためには少なくとも次の条件が満たされるべきであろう。

1) 確立された実験腫瘍系, 特に同系腫瘍および自家癌の系で明らかな癌の増殖を抑制すること, また免疫学的機作を基礎として癌細胞に対する傷害活性が認められること, 更にその薬剤の免疫学的性状が十分明らかにされていること。

2) 更に癌患者についても癌の増殖が抑制され, その機作が免疫学的なものであることを推測できる証明があること。

現在世界的に最も広く用いられている癌免疫療法剤は BCG 生菌であるが, 最近では BCG 菌体成分および関連物質を用いる癌免疫療法に研究が向けられつつある。

本シンポジウムでは田中, 徳永両氏によつて BCG 生菌の癌免疫剤としての実験的基礎が示される。東氏によつて BCG 生菌から精製し, 免疫学的機作が明らかにされた BCG 細胞壁を用いる癌免疫療法の基礎的研究が述べられ, 更に類縁細菌の *N. rubra* の細胞壁や, これら細菌細胞壁の活性構造単位の化学合成とそれらの癌免疫療法剤としての可能性についても述べられる。癌免疫療法の臨床応用例として安元, 山本両氏によつて上記 BCG 細胞壁の肺癌への応用について最近の成績が報告される。

本シンポジウムでは BCG を材料としながら, 癌免疫療法のもつ可能性と問題点について考えてみたい。

1. 同系モルモット, マウスにおける BCG 生菌の抗腫瘍作用

(国立がんセンター研究所薬効試験部) 田中 富子

BCG 生菌による癌の免疫療法は, 結核の研究分野に生まれた byproduct である。かつて猛威をふるつた結核に対して Calmette と Guérin が執拗に追求して得た安全なワクチン-BCG が樹立されてから 55 年を経過する。その後 Lewis と Loomis(1924) は結核感染によつてモルモットの体液性免疫能が著明に亢進することを見出した。Dienes(1936) は delayed type hypersensitivity (DTH) reaction 能も増強されることを報告した。以上のことに基つて, Freund は結核菌の熱死菌の water/oil 型の complete adjuvant を免疫能強化剤として見出した。そのほかに, 結核感染によつて, 抗原的に関連のない他の菌の感染防御をすることや, 貪食能の上昇, 同種皮膚移植の拒絶能の亢進, 同種移植腫瘍の生育抑制, などの報告が相次いだ。

上記のような知見を基礎として 1970 年の後期にアメリカ国立癌研究所生物部の Rapp, Zbar ら(演者も参画)は, 癌の免疫療法の動物におけるモデル実験を試みた。BCG 免疫療法の分野で最も初めの基礎的な仕事である。すなわち純系モルモット (Strain-2) にジエチルニトロソアミン水を飲用させて発癌させた肝癌 (line 10) を用い BCG 生菌の腫瘍内注射の効果を提示した。Line 10 肝癌細胞を皮内に移植して 7 日目(癌重量 100 mg 位)の担癌モルモットを 3 群に分けて,

- 1 群: BCG の腫瘍内注射
- 2 群: diluent の腫瘍内注射
- 3 群: 腫瘍の外科的剔出

実験を行なつた。その結果, 2 と 3 群のモルモット全員の所属リンパ節に転移がみられその増大で 60~90 日以内に腫瘍死した。1 群においては 60% の動物で BCG 注射局所の腫瘍が完全に退縮し, リンパ節への転移も抑制され, かつ高率な免疫の誘導が腫瘍の再移植に対する抵抗によつて示された。

以上の BCG による免疫療法の適用にあたり留意すべ

きいくつかの必須条件がある。それは、

1. 宿主に BCG 抗原に反応する細胞性の免疫反応性がなければならぬ。
2. 担癌している宿主の腫瘍量が小さいこと一例えば上記の担癌重量が 500 mg の場合には、この療法の効果は 20% に低下する。このことは BCG 療法が補完療法として意味があり、他の療法との組み合わせを必要とする所以である。
3. 使用する BCG 生菌の量には適量がある (モルモットでは $10^7 \sim 10^8$)。また BCG の培養調製法が問題となっている。

この療法で最も重要な点は腫瘍細胞と BCG 菌が近接、接触していること。つまり BCG 免疫療法の実験が展開されるまでの過程で、同じくモルモット同系肝癌の line 1 を皮内移植によつて免疫した際に、皮内への再移植に対して DTH reaction が認められた、という重要な現象があり、これがこのモデル実験の出発点になつたからである。

以上に述べたような当初のモルモットでの基礎的な仕事のほかに、同系マウスシステムでの BCG 療法の抗腫瘍効果についても報告する。

2. BCG 生菌の抗腫瘍作用の機構と宿主の遺伝的背景

(国立予防衛生研究所結核部) 徳永 徹

腫瘍は自己の内部より発生するものではあるが、正常生体はそれを非自己として認識し排除しようとする機構を備えていることが、多くの証拠により示されるようになった。

腫瘍に対する生体のこのような抵抗機構の主役は、第1には腫瘍抗原に対し特異的な T リンパ球 (キラー T 細胞)、第2には活性化マクロファージと考えられている。このほか B リンパ球、K 細胞、あるいは正常マクロファージが特異的液性抗体の存在下で腫瘍細胞破壊に働く antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity の系が知られており、ある種のリンフォカインもまた、少なくとも試験管内で腫瘍細胞傷害的に働く。一方液性抗体は多くの場合細胞傷害性リンパ球の活性をブロックし、腫瘍増殖を促進することが知られており、また腫瘍抵抗性に対するSuppressor T リンパ球の存在も指摘され、注目されつつある。

このように生体の抗腫瘍エフェクター機構は多面的であるが、BCG 生菌はこれらに対しどのような働きをもつてあろうか。

その機構がもつとも明らかにされているのは、BCG を腫瘍内に注射した場合である。すなわち、BCG 感作

T リンパ球が産生するリンフォカインにより活性化したマクロファージが、非特異的に腫瘍細胞に粘着し、おそらくライソゾーム酵素を腫瘍細胞内に注入することにより、それを非特異的に破壊するものと考えられている。更にこうして破壊された腫瘍細胞は、腫瘍特異抗原を含めて、活性化マクロファージに貪食されるので、その抗原情報は効率よくプロセスされて、腫瘍特異感作リンパ球が成立し、腫瘍細胞を破壊する。

このような局所的、非特異的な巻き込み反応とそれに続く特異免疫誘導反応とは、通常の炎症反応では必ずしも惹起されず、BCG 生菌などの場合に特に強力と考えられ、また加熱死菌体ではその作用が弱い。小水滴中の特定の菌体成分は生菌に近い反応を示す。

全身的な効果については、不明の点が多い。BCG 接種後には、所属リンパ節の胸腺依存領域でのリンパ球増生が著しく、抗体産生細胞が polyclonal に増加する。全身網内系の活性化は古くから知られており、また BCG の影響下で感作が成立した遅延型アレルギー状態は安定であるという。一方 BCG は担癌状態で低下した PHA 応答や免疫応答を回復させる作用もある。Suppressor に対する影響は種々検討中であるが、なお明らかでない。

ところでこのような BCG の抗腫瘍効果は、宿主の遺伝的背景の影響を受ける。メチルコラントレン誘発腫瘍に対する BCG の発癌予防ならびに治療効果は、SWM/MS マウスに比べ C3H/He では著しく弱かつた。この両系統を BCG 感作後に PPD 応答性を比較すると、前者は高反応性、後者は低反応性であり、その差は少なくとも最終段階では感作 T リンパ球の差によることが知られた。この高反応性を支配する遺伝子は優性であり、その主要部分はメンデル法則により遺伝するらしいことが明らかとなつた。またこの遺伝子は組織適合性、毛色、羊赤血球に対する足蹠反応などの遺伝子とはリンクしない(中村玲子・徳永徹: 第 5・6 回日本免疫学会総会)。

BCG による腫瘍の治療効果は、腫瘍の種類、BCG の投与経路とタイミング、宿主の免疫状態など様々の条件の影響を受けるが、このように遺伝的素因の影響を明らかにできたことは、この素因が発癌性などと関連する可能性も含めて、今後検討すべき興味ある課題と考えられる。

3. BCG 細胞壁および関連物質の抗腫瘍活性とその作用機作

(大阪大学医学部第3内科) 東 市郎

近年 BCG 生菌を用いる癌の免疫療法が臨床的に広く用いられているが、BCG 生菌には副作用、品質管理などの問題が残されている。われわれは BCG 生菌より精

製した細胞壁画分 (BCG-CWS) が実験腫瘍系で強い抗腫瘍活性を有することを明らかにし、その作用機作を検討した。BCG-CWS は現在ヒト癌の免疫療法に用いられてつづつあるが、現在われわれは BCG-CWS の関連細菌細胞壁の精製とその抗腫瘍活性の検討、更にこれら細菌細胞壁の活性構造単位の化学合成を行なっている。

1. BCG-CWS の精製と免疫学的性状

BCG 生菌を物理的な方法で破砕後、遠心分画で得た粗細胞壁を蛋白分解処理、有機溶媒抽出を繰り返し BCG-CWS を得る。BCG-CWS はミコール酸、アラビノガラクトタン、ムコペプチドの3画分からなり、各画分の生化学的性状についてはすでにわれわれによつて明らかにされている。同様の方法で得られる他の *mycobacteria*, *nocardia*, *corynebacteria* の細胞壁も BCG-CWS と同様の基本構造を有する。上記 BCG-CWS はマウス・モルモットにおける血中抗体産生、遅延型アレルギー産生、同系または同種マウスにおける killer T 細胞の産生などに対し、強いアジュバント活性を有する、マウス T および B リンパ球に対して強いマイトジェン活性を示す。

2. BCG-CWS の抗腫瘍活性

BCG-CWS を可及的少量の鉱物油 (Drakeol 6VR) で処理し、0.2% Tween 80 を含む生食水に oil-in-water の形で浮遊させ使用する。上記鉱物油処理 BCG-CWS は strain 2 モルモットの同系 line 10 ヘパトーマ、マウス移植腫瘍の EL4, melanoma B16, mastocytoma P815, MH134 などに対し強い腫瘍の生着抑制を示し、同時に全身性、特異的腫瘍免疫の誘導が認められた。更に担癌マウスにおいてみられる免疫機能(特にT細胞)の低下が BCG-CWS の投与によつて回復させることが可能であることが示された。また化学発癌剤の投与によつて誘発されるウサギ肺癌が BCG-CWS の静注によつて完全に予防される。

現在 BCG-CWS は肺癌、急性白血病、悪性黒色腫、消化器癌などヒトの癌免疫療法に広く用いられており、特に癌性肋膜炎患者に対し著明な延命効果が認められている。

3. 将来への展望

現在われわれは BCG-CWS と同様の基本構造を有する *Nocardia rubra* の細胞壁が BCG-CWS に比して副作用がより少なく、かつより強い抗腫瘍活性を有することを見出し、ヒト癌免疫療法に応用すべく基礎的な検討を行なっている。更に BCG-CWS をはじめとする細菌細胞壁のアジュバント(免疫増強)活性の最小構造単位である *N*-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine を化学合成し、結核菌より精製したミコール酸をエステル結合させた 6-O-mycoloyl-*N*-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine が細胞性免疫反応に対し強いアジュバント

活性を示し、マウス同系腫瘍に対し弱いながらも抗腫瘍活性を示す。以上の結果は化学合成により癌免疫療法剤が得られる可能性を示すものである。

4. BCG 細胞壁によるヒト肺癌の免疫療法

(国立病院九州がんセンター) 安元 公正

腫瘍免疫学の進歩により、担癌宿主の抗腫瘍抵抗性にある程度知りうるようになった。そのような方法の中で、われわれは肺癌培養細胞を裸の細胞とし、患者末梢血リンパ球による microcytotoxicity assay を試みてきた。今回は治療前肺癌患者、肺結核症患者、肺癌と肺結核の合併患者および肺癌患者で BCG-CWS による免疫療法を受けたものについて、結核菌と抗腫瘍作用という観点からわれわれの成績を述べる。

1. 治療前肺癌患者の抗腫瘍抵抗性

治療前肺癌患者で肺癌培養細胞 (QG-56) に対する細胞障害作用をみると、I 期 50%、II 期 46%、III 期 39%、IV 期 29% で、病期の進行に伴い抗腫瘍抵抗性は低下した。健康人、良性肺疾患では 20~30% の値であつた。

2. 肺結核症患者の抗腫瘍抵抗性

肺結核症患者では 60% と高い値を示し、この高い値は肺癌細胞だけでなく子宮癌細胞に対しても同じであつた。また、この高い値は、肺結核の病型あるいは排菌の有無にかかわらなかつた。このことから肺結核患者は強い非特異的抗腫瘍抵抗性をもつていると考えられた。

3. 肺癌と肺結核の合併患者の抗腫瘍抵抗性

数例の肺癌、肺結核合併の自験例では、細胞障害性が極めて高いものと、比較的低いものがあり、細胞障害性の高いものでは経過は緩徐で、細胞障害性の低いものでは経過は急速であつた。

4. BCG-CWS による肺癌の免疫療法

以上の結果から、結核菌 (BCG 菌) あるいはその菌体成分による免疫療法が肺癌に有効であることが示唆され、BCG-CWS による免疫療法を行なつた。

免疫療法経過中の細胞障害性の変動をみると、免疫療法開始後4カ月目まではほとんどの患者(83%)で細胞障害性の上昇を認め、細胞障害性が強いほど患者の予後はよく、この細胞障害性を測定することにより免疫療法の効果判定がある程度可能であつた。臨床的效果を生存期間でみると、50% 生存期間はIII期で、対照群7カ月、BCG-CWS 群18カ月、IV期では対照群3.4カ月、BCG-CWS 群12カ月にIII、IV期と進行した癌においても著明な生存期間の延長が認められた。組織型別にみると、扁平上皮癌、腺癌で効果が著しく、未分化癌ではやや劣つた。

剖検例で検討してみると、血行性転移、局所浸潤は

BCG-CWS 群で少なかつたが、リンパ行性転移には差を認めなかつた。

以上のことから肺癌に対する BCG-CWS 免疫療法は有効であると考えられる。

5. 考案

実験動物においては、結核菌、BCG 菌が抗腫瘍性を誘導させるという報告が数多くあるが、ヒトの場合には肺結核患者で癌の発生が少ない、あるいは PPD 反応陽性の癌患者の予後は陰性のものに比べてよいという程度の報告しかない。今回のわれわれの成績では、結核菌がヒトに対しても非特異的な抗腫瘍抵抗性を賦与することを示唆している。このような抗腫瘍抵抗性は BCG-CWS によって肺癌患者に誘導することができたが、この場合の抗腫瘍性が特異的であるか非特異的であるかについては現在検討中である。この解析とともに、更に効果的な投与方法、免疫療法剤の開発が必要であろう。

特別発言—BCG cell-wall skeleton による肺癌の治療経験—特に胸水貯留例について

(名古屋市立大学医学部第2内科) 森下 宗彦

近年、癌の免疫療法が注目を集め、多くの施設で試みられるようになり、その効果もある程度認められてきている。今回、山村雄一教授をはじめとする大阪大学第3内科のご厚意により、BCG-細胞壁成分(CWS)の肺癌患者に対する使用を試みることができたので報告する。われわれは昭和49年12月から BCG-CWS による免疫療法を開始した。対象は34歳から78歳にわたる肺癌患者24例であり、男15例、女9例である。年齢は30歳代2例、40歳代2例、50歳代6例、60歳代6例、70歳代8例であり、stage はⅡ期が4例、Ⅲ期が18例、Ⅳ期が2例であつた。組織型別では腺癌11例、扁平上皮癌10例、小細胞癌2例、大細胞癌1例であつた。治療は CWS 単独のものが1例、CWS に化学療法を併用したものが6例、CWS に放射線療法を併用したものが6例、CWS に化学療法および放射線療法を併用したものが11例である。生存期間は6カ月以下6例、6~12カ月が5例、12~24カ月が9例、24カ月以上が4例であつた。投与方法は CWS emulsion(oil-in-water) を患者前腕皮内に毎週あるいは隔週に CWS 200 μ g 相当量ずつ注射した。また胸水貯留例については胸腔内に CWS 200~300 μ g 相当量ずつ注入した。

免疫機能の検討は、CWS 投与開始前および開始後1~2カ月で行なつた。末梢血リンパ球数およびT細胞百分率の平均はそれぞれ1,096/mm³、37.1%であり、正常値1,500/mm³以上、52~71%に比し低値を示したが、

CWS 投与開始前後では明らかな変化は認められなかつた。PPD 皮内反応の検討では CWS 投与前には20%にすぎなかつた陽性例が投与開始後では約50%に増加した。³H-Thymidine のとりこみにより測定したリンパ球芽球化率は PHA 刺激では CWS 投与前に平均30.1 (stimulation index)であり、正常の下限(25.2)以下を示す例が全体の約50%に認められた。この低値を示した例の約80%は CWS 投与開始後に正常あるいはそれ以上に増加を示した。PWM 刺激では正常と比し、明らかな差は認められなかつたが、CWS 投与により、軽度上昇の傾向が認められた。PPD 刺激では特に変化は認められなかつた。

次に生存期間の検討を行なつた。対照として昭和49年以前の5年間に当教室で全経過を観察しえた10例を historical control とした。CWS 非投与群は平均生存期間7.4カ月、最長17カ月であるのに比し、CWS 投与群では平均14.4カ月以上、最長31カ月に及んだ。この生存期間の延長には化学療法等の因子も当然関与していると考えられるが、CWS の治療効果による因子が重要と考えられる。

副作用は局所皮膚潰瘍の他は発熱および局所リンパ節腫大が認められたが、いずれも少数であり、重篤なものではなかつた。BCG 生菌に認められるような肝機能異常は認められなかつた。

胸腔内 CWS 注入を試みた癌性胸膜炎5例について検討した。うちわけは男3例、女2例であり、年齢は34歳から74歳にわたつた。腺癌2例、扁平上皮癌3例であり、胸腔内 CWS 総投与量は200~3,600 μ g であつた。生存期間は15カ月から30カ月にわたり、平均20.6カ月であつた。胸腔穿刺排液回数5例中3例において減少し、胸水細胞診は4例中3例において陰性化した。しかし自覚症状の改善がみられたのは1例のみであつた。更に制癌剤胸腔内投与によつても胸水が改善しなかつたものが、CWS 投与により改善した例もあり、これらは CWS 投与の効果と考えられた。副作用は発熱であり、5例中3例にみられたが、この3例はすべて胸水が改善した例であつた。

まとめ

- ① 肺癌の BCG-CWS 療法の試みにおいて、生存期間の延長が認められた。
- ② 癌性胸膜炎5例に対する BCG-CWS の胸腔内注入により、3例に胸水の改善が認められた。
- ③ CWS 投与開始後、PPD 皮内反応、PHA および PWM によるリンパ球芽球化率の増強が認められたが臨床経過とは必ずしも一致しなかつた。
- ④ 重篤な副作用は認められなかつた。

要 望 課 題 I

結 核 管 理 を め ぐ る 諸 問 題

〔4月5日 9:00~12:00 B会場〕

座長 (国鉄中央保健管理所) 栗 原 忠 雄

は じ め に

座長 栗原 忠雄

1. 結核管理活動

結核管理とは結核予防のみならず結核治療、リハビリテーションまでの幅広い諸部門の総合である。

アプローチの方法として個人を入口とする臨床医学的接近法と、集団を入口とする公衆衛生的接近法がある。車の両輪である。

せまい意味では、第一次の予防すなわち感染予防、発病予防、そして第二次予防の早期発見、およびいわゆる患者管理が結核管理の守備範囲と考えられている。しかし治療で排菌をブロックすることは、感染予防であり、発病予防でもある。系統的な治療は再発予防でもある。

結核管理の目的は結核菌の人より人への伝播のブロックにある。社会集団の生物学的環境の浄化にある。結核症の発生が初感染にひきついて集中するとともに既感染者よりの reactivation も初感染の強さに左右されることはすでに実証済みである。この目的に向かつての組織的、系統的な諸活動を結核管理活動として把握して、このシンポジウムを展開することとする。

2. 結核感染の現状と対策

結核症は感染症である。現在における感染の規模、模様、および対策を前段のメインとする。

青木正和、青木国雄により risk of infection の大きさ、規定因子、将来動向を分析してもらおう。

Risk of infection の減少に伴う non-infected の増加に伴う集団発生の経験を、城戸春分生、志毛ただ子により報告する。

感染予防策について人見滋樹そして再び青木(国)に発言してもらおう。

報告者および予定発言者に付言して貫つて前段の基礎部門をまとめる。

3. 結核ハイリスク グループ：ハイ プリバレンス グループおよび結核症発見時の重さ

無差別、無方向の case-finding は今後は通用しない。

Cost-benefit, cost-effectiveness の観点よりも、その方向、方法はしぼる必要がある。

中村健一は都道府県レベルでのハイ リスク エリア：ハイ プリバレンス エリアの分析を行なう。

岡田静夫は、殊に年齢とハイ リスク グループの再検討を行なう。

岡安大仁は、結核以外の病気、治療内容のポシブル リスク ファクターの検討を行なう。

青木(國)は既感染発病の発生要因を付加する。

発生率のほかに発生時の病状の重さの規定要因の分析が必要である。城戸、志毛および田寺守が分析する。

田寺は、発生時の重さを層化して、治療期間減少要因の多角的分析を行なう。最近の短期治療について岡安が付言する。

地域レベルにおいて結核有病者の病状、新発生、再発の占める大きさ、治療の場所の実態を渡辺定友がまとめる。

主として case-finding のあり方と結核治療のあり方に論点がしばられる。報告者、予定発言者の討論、まとめてこの項を終わる。

4. 今後の結核管理について

報告、討論された項目のほかに、予定発言者の全般的なコメントをも加えて現時点にたつて今後の方向を司会がまとめるつもりである。

1. わが国の結核感染危険率の推測 青木正和(結核予防会結研)

〔目的〕 結核対策・管理のあり方は、その社会、集団での結核まん延状況に応じて改められていくものであることはいままでもない。結核まん延状況を示す指標としては感染危険率が最も優れたものである。診断基準を異にする国の間での比較、経年的変化を客観的に把握できるなどの長所をもつからである。わが国では BCG 接種が広く行なわれているため、感染危険率の推定が不可能であり、わずかに BCG 接種が比較的最近まで行なわれなかつた沖縄県の成績から推定されるのみであつた。そこで、沖縄県および全国の結核実態調査成績の比較、分析から、わが国の感染危険率を何とかして推測しようと試みた。

〔方法〕 1968年沖繩県結核実態調査成績から、TSRUの方法(一部改変)を用いて、年間感染危険率と「X線像上に陰影を残すような強い感染の感染危険率(以下、強い感染の感染危険率)」の年次推移を計算した。次に1968年の結核実態調査成績からわが国の強い感染の感染危険率の推移を推定し、これから間接的に感染危険率を推定した。同様の方法で東西日本の感染危険率の比較を行なった。また結核対策・管理の基礎資料とするために、一定暦年あるいは一定の年に生まれたコーホルトの年齢別既感染率の推定などを行なった。〔成績・考察・結論〕 主な成績と結論は次のとおりである。① 1968年沖繩県結核実態調査成績から計算すると、年間感染危険率は毎年10.0%の割合で低くなつており、1975年の感染危険率は0.18%、1980年には0.10%と推定された。② 1968年沖繩県実態調査の0~29歳の成績から強い感染の感染危険率を計算すると、年間減少率は8.3%、強い感染の感染危険率は1975年には0.044%、1980年には0.028%と推定された。③したがって感染危険率は強い感染危険率の4.1~3.6倍と考えられた。④ 1968年の全国結核実態調査からわが国の強い感染の感染危険率を計算すると、年間減少率は7.3%、1975年の強い感染の感染危険率は0.045%、1980年には0.027%と推定された。⑤全国の成績と沖繩県の成績を比較すると、強い感染の年間減少率に多少の差を認めるが、暦年ごとの強い感染の感染危険率には大きな差は認められなかつた。したがって沖繩県の感染危険率からわが国全体のそれを推定しても大きくは変わらないと考えられた。⑥東西ブロック別に強い感染の感染危険率をみると、年間減少率は東日本8.2%、西日本6.8%で西日本で遅く、1975年の強い感染の年間感染危険率は東0.026%、西0.049%、1980年は東0.017%、西0.034%で、約2倍の差が認められた。⑦以上の成績から現在のわが国の年齢階級別既感染率を推定し、これに基づいて職域、地域での結核管理のあり方について考察を行なう。

2. 結核管理の疫学的評価について °青木國雄(名大予防医学) 清水弘之(愛知がんセンター研疫学)

結核管理の目標は、患者の発見と可及的早く十分な治療を実施させること、新しい感染の予防と既感染者からの発症の防止である。わが国の結核管理は集団的な検診を繰り返すことによる患者の早期発見と治療、BCG接種により結核に対する感受性を低下せしめることに重点がおかれてきた。結核のまん延の著しい時代には、患者減少が著しく、対策の効果も目にみえるようであつたが、患者減少率が頭打ちの現時点ではよりきめ細かな評価方法が必要と思われる。疫学的な評価方法としては、①患者減少度(量と質一重症度)、②排菌患者の頻度、③患者

が略治するまでの期間、④略治患者の再発率、⑤感染源としての期間(治療方式との関連)、⑥検診方法別患者発見頻度、⑦BCG接種方式(対象と時期)とその防御効果、⑧既感染健康者の発病率とそれに影響する因子、⑨上記対策のcost benefit, cost effectiveness。これらの評価を各集団、各地域ごとに検討し、評価することが、次の対策樹立に重要である。そのためには、こうした検討をするための基礎的なparametersをつねに記録し保管する必要がある。ここでは、simulation analysisにより昭和33~48年の間のわが国の、結核の実態の解析検討から得られた二、三の問題について報告したい。④ Risk of infectionの推移とその関連要因: 結核実態調査および他の疫学調査から推定したわが国全体のrisk of infectionの推移を中心とした検討。⑤ BCG接種の普及状況と防護効率: わが国のBCG接種者の発病防止効率についての検討。⑥既感染健康者からの発病率の推移とその関連要因: Riskの高い中高年層についての検討。

3. 最近における新登録結核患者の実態 志毛ただ子(東京都千代田区神田保健所)

〔目的〕 最近5年間に管内新登録結核患者は減少したが、感染性肺結核の割合は逆に上昇しその罹患率は都平均を大幅に上回っている。また同期間に乳児粟粒結核を含めて同居者から3人以上の新発見をみたケースが4例あつたので、その原因を検討し今後の結核予防活動に役立たせることを目的とした。〔方法〕 昭和47年1月1日から51年11月30日までの新登録結核管理カードの各種情報と、保健所で実施した結核検診成績を分析した。〔成績〕 管内は人口約4万の狭い地域であるために新登録結核患者実数は少なく、昭和47年42、48年46、49年34、50年20と次第に減少してきたが、51年になつて11月末までにすでに37と急に増加した。また感染性肺結核の占める割合は、おのおの38%、54%、56%、60%、54%と高く、5年間の平均感染性肺結核罹患率(人口10万対)は41.2となつて、都の47~50年平均28.1に比べて著しく高率である。年齢別には0~14歳、15~29歳、30~59歳、60歳以上の4群に分けてみると各群とも5年平均の感染性罹患率は都平均より上回っているが、特に15~29歳では都の最近4年平均18.7に対し33.2と極めて高い。職業別では、新登録結核中に自営、商人、職人が40.8%も占めているのが注目される。都全体の昭和49年ではその率は12.1%にすぎない。当管内の昼間人口は40万人以上ともいわれるが上記職種にも地区外より通勤するものが多数あり、その中には感染源としての患者も多いと想像されるが実態は明らかでない。ただ保健所がほぼ全対象を把握し、受診率も100%近い理美容従事者の成績をみると、51年度は616名の受診者中新発見は3名(0.5%)であつた。全員地区外

から通勤している美容師で当管内に就職してまだ1年以内の者であった。次に家族発生についてみると、最近5年間に同居者から3人以上発見された4ケースでは全例とも強力な感染源があり、家業は自営である。粟粒結核の乳児は生後2カ月間接触があり、その時のツ反(-)でBCG実施、3カ月になつて症状が出はじめたがツ反(-)、4カ月目に発見、同時にツ反は陽転した。1次患者発見時の家族検診は全員実施している。〔考察〕以上の成績から15~29歳に感染性肺結核罹患率が高く、職業別では自営、商人、職人が非常に多いこと。住民の10倍以上を占める通勤者、中でも上記職種の中に感染源が数多く存在していると想像されることから、今後は住民と通勤者を合わせ自営、商人、職人に対する健康診断を強化して感染源の早期発見につとめること。また患者管理を充実して2次患者を出さないことが保健所結核予防対策の重点にしなければならない。〔結論〕管内の最近5カ年における新登録患者と結核健康診断の分析から、感染性肺結核患者の多い原因を追求し今後の結核予防対策を検討した。

4. 結核の集団発生(第2報) 城戸春分生・野中英男・松山広海(結核予防会福岡県支部)

〔目的〕 集団発生についての報告には、若年者未感染集団内でのものが多く、成人集団についてのそれは少ない。51年3月に某事業所の健診にて、排菌G6号患者のいた11名の集団にて高率な患者発生をみたので、地方会で報告したがその後更に1名発生したので、第2報として報告する。〔方法〕 型のごとく間接100mmにて、6カ月ごとに定期健診している。〔成績〕 症例1: 24歳男でVG, FAなし。49年9月に勤務し50年春より咳痰、体重減少、熱感あるも放置し50年10月勤務し50年12月に肺結核と診断入院加療した。G6号で菌については精査中である。症例2: 25歳男でBCG歴あり、VG, FAなし、49年7月定検OB, 51年3月には微熱、盗汗、咳痰、体重減少あり、集検にて病型I II₁。菌⊖。症例1との接触期間は50.3~50.9で寮での同居50.3~50.4であつた。症例3: 25歳男でBCG歴あり、VG, FAなし。46年2月はOBだがその後未検、自覚症なし、51年3月定検で病型r III₁。菌⊖。症例1との接触期間は49.9~50.9。症例4: 27歳女でBCG歴あり、VG, FAなし。3カ月前他医にてOB, 51年3月には微熱、倦怠感あり、定検にて病型r Ple₁。菌⊖。症例1との接触期間は49.9~50.9。症例5: 27歳男でBCG歴あり、VG, FAなし。50年12月の集検時OB, 自覚症状なし、51年3月定検で病型b III₁。菌⊖。症例1との接触期間は50.3~50.9、寮同居50.3~50.9。症例6: 20歳男でBCG歴なく、VG, FAなし。51年3月の定検にてOB, 51年9月に背痛、倦怠ありて受診し病型I III₂。菌⊖。症例1との接

触期間は50.8~50.10で寮も同居した。〔考察〕日本人のBCG接種後のツ反陽性率は高率であるが、自然感染率は最近では若年層では非常に低くなつていゝと考えられる。強力な排菌者による集団発生の可能性があり、その一報告をしたが、BCG効果の経年的減弱を考慮し今後は接種時期を遅らせることも必要であらう。また結核検診の定期的励行、自覚症状例、とりこぼしの反省をさせられた。〔結語〕 定期健診にて排菌G6号患者の接触対象11名のうち5名が発病した集団発生を報告した。併せて文献および対策についての考察をした。

5. 結核病棟がない総合病院における結核管理——

院内感染の観点から 人見滋樹・玉田二郎・前里和夫(関西電力病呼吸器)

各種伝染性疾患の院内感染の問題が種々提起され研究報告がなされている。しかし結核に関しての研究は意外に少ない。近年、総合病院における結核病棟の廃止の傾向が強くなり、大阪府下の総合病院409院のうち、結核病棟を有する病院は67院(16.3%)にすぎない。この法的にも開放性結核患者が入院できない総合病院における結核管理の問題を院内感染の立場から検討したので報告する。当院では、感染委員会を設置し、法定伝染病のほか開放性結核、Hb抗原陽性肝炎、緑膿菌感染症等14種の感染症は発見後直ちにこの委員会に報告し、一定の原則にて対処するよう実施している。結核症についてみると、呼吸器症状がなく、他の疾患のために入院した患者で入院後に開放性結核を合併していることが判明することがある。最近9カ月のうち、肝炎、糖尿病、右心不全、痔瘻、破傷風、慢性気管支炎の診断のもとに入院し、入院後に排菌塗抹陽性肺結核患者と判明したものが6例ある。排菌は認められないが要治療と診断された肺結核患者が全科で13例ある。呼吸器疾患の鑑別診断の過程において排菌陽性と判明した症例は2例である。このように、排菌陽性患者の入院は呼吸器科よりも他の科に多いことが注目される。一方、外来や入院の検査で確定診断がつかず、手術にてはじめて結核腫と判明する症例もあるが、そのほとんどが肺癌との鑑別が困難であつた症例である。非排菌例である。以上のように排菌陽性結核患者を外来の時点で全例発見することは不可能である。そこで病院の空調の設計、新生児室や未熟児室の設計、喀痰、各種の検体、気管支鏡等の検査器具、手術器具、麻酔器、病室等々の消毒の問題が提起される。骨結核、腎結核についても同様の問題が生じる。呼吸器科の外来にて排菌陽性と診断された症例は23例ある。呼吸器科以外の外来患者のうち排菌陽性患者がどの位あるかの実態はつかみえない。ここで問題となるのは、外来病棟と入院病棟との可及的隔離であり、外来病棟の定期的消毒である。過去3年間に院内感染と思われる結核発症はないが、従業

員(看護婦)の発症が2例あり注目される。結核症の発症は、再感染から再燃へと重点に移っているが、小児病棟もある総合病院として、次の3点が院内感染の観点から問題となる。①呼吸器疾患以外の症状の外来患者や入院患者の中に排菌陽性患者があること、②呼吸器疾患の鑑別診断の過程で発見される症例。③外来患者の排菌陽性者。この3点につき、院内感染防止の観点から検討を加えたので報告する。

6. 結核疫学指標の標準化に関する研究(第2報)

1970年都道府県別標準化罹患率および標準化有病率[°]中村健一・植松稔(北里大医衛生公衛)

榑博文(慶大病管理)

[目的] 都道府県別結核罹患率および有病率を各都道府県の人口年齢構成によつて標準化し、その比較をより正確ならしめるとともに、その標準化方法の検討を目的として本研究を実施した。[方法] 1970年国勢調査による都道府県別年齢階級別人口と同年の結核登録者に関する資料を用い、都道府県別活動性結核標準化罹患率および標準化有病率、罹患率および有病率に関する植松の指標を計算した。標準化は間接法によつて行なつた。標準誤差論的取り扱いが容易な点で、間接法は直接法より優れている。植松の指標とは、観察集団年齢階級別罹患率あるいは有病率(P_x)と標準集団年齢階級別罹患率あるいは有病率(P_s)および観察集団年齢階級別人口(N_x)を用いて、次式により算出したものである。
$$2\sum\{N_x(\sin^{-1}\sqrt{P_x}-\sin^{-1}\sqrt{P_s})\}/\sum N_x$$
この指標の標準誤差は $1/\sqrt{\sum N_x}$ で与えられ、母集団の指標0との間の有意性検定が容易である。上記各指標について各都道府県値と全国値の差の有意性を検討した。[成績] まず標準化罹患率(人口10万対)をみると、全国値(173.5)より著明に高いのは大阪(337.6)を筆頭に、大分、兵庫、長崎、香川、青森、福岡、徳島、熊本、鹿児島、和歌山、佐賀の諸県が220以上の高率を示し、同じく低いのは長野(84.4)を筆頭に、新潟、群馬、秋田、茨城、栃木、埼玉、鳥取、宮城、東京、山梨の諸県が130以下の低率を示している。標準化有病率(人口10万対)をみると、全国値(662.1)より著明に高いのは大分(1,208.7)を筆頭に、熊本、大阪、兵庫、京都、長崎、岐阜、和歌山、福岡、青森、佐賀、三重、鹿児島等の諸県が800以上の高率を示し、同じく低いのは長野(317.3)を筆頭に、新潟、山梨、群馬、栃木、鳥取の諸県が450以下の低率を示している。[考察・結論] 標準化を行なわないと大都市では結核まん延状態を過小評価し、農村県では過大評価する傾向が生ずるのは、第1報で述べた死亡率の場合と同様である。しかし、登録率は小児期にもやや高いので、標準化による罹患率および有病率の変化は死亡率ほど著明でない。

7. 結核発病に及ぼす年齢因子について[°]岡田静雄・遠藤勝三・岡崎正義・増田国次(結核予防会大阪府支部)

[目的] 最近結核は成人病といわれ、若年者の結核は問題でないとする空気が強いが、われわれは結核検診を通じてしばしば若年者の結核発病をみる機会が多いことからこのことに疑問をいだき、年齢別の結核発病および再発悪化について検討した。[方法] 結核予防会大阪府支部で毎年結核検診を実施している小中高校生および、十分結核管理が行なわれている28事業所40,156名について、昭和50年度内の結核発病および再発悪化の頻度を検討した。[成績] ①20歳までの若年者については、乳幼児では少ないが、年齢の上昇とともに結核発病は増加し中学生(0.012%)、高校生(0.054%)であつた。②事業所では結核発病率は20歳代(0.158%)、30歳代(0.099%)、40歳代(0.11%)、50歳代(0.065%)、60歳代での発病はなく、20歳代をピークにして漸次発病率は低下していることが知られた。この成績は一般にいわれるごとき年齢層に高い階層に発病者が多いということと一致しない。③事業所における有所見者は20歳代(1.0%)、30歳代(5%)、40歳代(12%)、50歳代(16%)、60歳代(23.7%)と40歳代を境にして急激に増加している。④再発悪化率は20歳代(0.012%)、30歳代(0.009%)、40歳代(0.031%)、50歳代(0.098%)、60歳代(0.242%)で年齢の増加とともに増加する。この再発悪化を有所見要注意者における割合をみると20歳代(1.0%)、30歳代(0.2%)、40歳代(0.3%)、50歳代(0.6%)、60歳代(1.1%)で、やはり20歳代にピークを有しその後減少し、50歳代より年齢の増加とともに率は上昇する。[考察] 最近結核の減少傾向から、結核は老人の病氣とされ、若年者の結核管理に手抜き傾向がみられる。しかしわれわれの成績からみると、結核新発生は乳幼児は少ないが年齢の長ずるに及んで増加し、20歳代にピークを示し、以後次第に減少する。また再発悪化は年齢の増加とともに率は増加の傾向にあるが、有所見要注意者よりの再発悪化はやはり20歳代に高く30、40歳代に減少し、50歳代をすぎると急激に増加する。すなわち老人の結核が多いといわれる所謂はこの再発率が高く、かつ有所見者よりの悪化が多いためにみられる現象で、今後の結核対策は20歳代に一つのハイリスクを置くと同時に、有所見者要注意者よりの再発、悪化の防止に重点が置かれるべきであろう。[結論] われわれは結核予防会大阪府支部において実施された結核検診を通じて、結核新発生は年齢別にみると20歳代に最も多く、また有所見者要注意者よりの再発悪化は年齢の長ずるに及び、その率は増加することを認めた。

8. 新登録重症結核患者調査 °城戸春分生(結核予防会福岡県支部) 松浦公一(八幡東保健所) 相良嘉則(浮羽保健所)

[目的] 毎年新登録される結核患者のうちには、非結核を含んでいる可能性もあるので、重症型のみを対象を選んで、その分析を行ない今後の集団検診、結核管理のあり方を研究することを目的とした。[方法] 福岡県内4保健所における昭和49年度の年間新登録結核患者より重症例を調査した。重症とは病型Ⅰ～Ⅱ型ないしⅢ型の排菌例と約束した。前年度の間接フィルムおよび管理カードとの比較を行なうことにした。[結果] ①新登録患者中に占める重症患者の割合は各年齢層にはば20～30%あり、若年層(0～9歳)にはないが高年齢層ほど多い傾向を示した。②病型Ⅰ～Ⅱ型は新登録中の男30%、女16%であり、年齢的に平行している。③排菌については新登録全体の17%あり、男は女より2倍多い。年齢的に平行している。④発見方法は医療機関による発見が圧倒的に多く88.5%である。⑤既往のレ線受診状況については毎年受診した例は全体の24.6%、時々うけた例を含めても全体の50%に達してない。これには保健所別によりかなり差がある。⑥生活保護との関係は14%が生保より発生し、発病後直ちに34%が追加されている。重症例では約半数が生保と関係がある。⑦都市における状況は、受診は60%以上もうけてない。既往症または経過観察中の者よりの発病は21%もある。毎年受診よりの発病者は全体の13%であるが、このうち硬化型を交えている例がある。⑧郡部の高受診地区(80%以上)での前年度受診率は50%であるのに、医療機関による発見率が高い。前年度の間接フィルム6枚(6/16)を再読影できたが全例に異常所見を認めた。その後Pleの生じた例、病型ⅢよりⅡに生じた例を認めた。C₂として指導していた2例があつた。[考察] 重症例をとつて非結核の混入を避けて調査したが、発見方法として医療機関による例が圧倒的に多いのは、住民検診をうけてない層に患者の潜在の多いためである。市部郡部での差もあるが、要観察者の管理徹底が必要であろう。前年度フィルムを再読影してみると、かなり見落しがありこれの対策も必要である。[結語] 住民検診における集検対象について、特に前年度未受検者を優先しなくてはならない。要観察者については治療との関係についてはつきりした指導が必要である。間接フィルムの読影は二人読み、研修という古くて新しいことを問題にする必要がある。

9. 当大学病院に再び新設された結核病棟の経験 (その2)——特に急性発症ないし増悪例について °岡安大仁・高橋好一・堀越和・氷見和久・升谷雅行・林裕人・上田真太郎・中島重徳・萩原忠文(日大第1内科) 奈良田光男(日大第

2外科)

[目的] 当大学病院では、診療上および教育上の必要性を考慮して、少数床の結核病棟を再び新設設置したが、その運営と意義の一端について昨年の本学会総会で報告した。今回は特に急性発症ないし広範な急性増悪を示した症例の分析から、総合病院における結核棟の意義を検討した。[方法] 対象は、当院結核棟開設時(48年10月)から現在(51年10月)までの入院患者177名のうち、特に肺結核症の急性発症ないし急性広範な増悪を来して入院した9症例である。これら9症例について、発症時の状況、合併症および入院後の経過などを検討し、特にそれぞれの発症・増悪要因の追求、抗結核剤の効果などの面から総合病院における結核棟の意義を検討した。

[成績] 症例1: 23歳の女性。切迫流産で本院産科に入院し、ガフキー8号で転科してきた。両側肺広範な散佈性結核で、抗結核剤で1年半後に軽快退院した。症例2: 36歳の女性。分娩のため産科に入院中シェーブを発見され転科したが、抗結核剤による軽快退院した。症例3: 36歳の男性。十二指腸潰瘍があり、本院外科で緊急手術後ガフキー5号を指摘され転科してきたが、7カ月後に軽快退院した。症例4: 64歳の男性。胃痛手術後に肺結核症を発症し、転院してきたが、悪液質と肺水腫のため入院の3カ月後に死亡した。症例5: 56歳の男性。糖尿病で加療中に肺結核症を発見されて入院。急性肝炎をも併発して入院20日目に死亡した。症例6: 71歳の男性。舌潰瘍のため当院耳鼻科に入院中全身性播種結核で転科。ガフキー4号で肺には両側広範な病巣を認めたが、抗結核剤とステロイド剤の併用で軽快した。症例7: 43歳の女性。気管支喘息でステロイド療法中に巨大空洞を伴う肺結核症を発症し、入院してきたが、肺結核症は抗結核剤で軽快したが、気管支喘息のため死亡した。症例8: 27歳の女性。全身性エリテマトーデスのためステロイド療法中に両側肺の肺結核症を発見され転院してきた。抗結核剤によつて好転した。症例9: 自己免疫性溶血性貧血で当内科に入院した。ステロイド療法中に両側性散佈性肺結核を発症したが、抗結核剤強化療法で好転した。その後摘脾術を施行し経過良好である。[結論] 妊娠・分娩、外科手術、膠原病などの個体の抵抗減弱時における肺結核症の急性発症ないし増悪例から総合病院における結核棟併置の意義を再確認し、更に短期強化療法についても若干の検討を行なつた。

10. 一総合健保における初発見肺結核の要医療期間の年次推移 田寺守(東京証券健保)

[目的] 結核管理を評価する一方法として、初発見肺結核の要医療期間が年次によりどう変化したかを一フィールドにおける管理成績の中から調査した。[方法] 一総合健保において昭和35年から49年までに初発見し治療

を行なつた肺結核(肋膜炎, 肺門リンパ節結核を除く)約500例の要医療期間を検討し, 治療開始後2, 3, 4, 5年後に要医療に留まるか, 医療終了し要観察以下になっているかを, 年次別, 病型(空洞有無および振り)別, その他の因子別に集計した。〔成績〕要医療に留まる率は, 治療開始年次の古いほど高率であり, 治療開始年を35~39年, 40~44年, 45~49年に3分すると, 前期は2年後に60%, 3年後に20%であるが, 後期は2年後に30%余り, 3年後には10%である。治療開始時の空洞有無別にみると, 空洞なし例でその傾向は顕著で, 2年後には前中後期それぞれ55, 45, 35%, 3年後には約15, 10, 5%となる。有空洞例では差が少ないが, 2年後では後期は低率となる傾向がある。振り別(振り1が大部分であるので, その1/4以内の振りを α , 1/4~1/2を β , 1/2以上を γ とし, γ を振り2以上とまとめて集計した。)にみると, 振り γ 以上の例は数も少ないが傾向がはつきりしない。 α は全体に要医療期間が短く, β において年次別の要医療期間短縮化が著しい。僅小病巣で空洞なしのⅢ α を除いてみても, 前中後期の順に要医療期間の短縮が明らかである。その他, 治療当初の入院, 就労の別等についても検討した。〔考察・結論〕要医療期間の短縮に影響する因子としては, ①治療開始時病型の軽症化が第1にあげられる。これには個体の免疫力を含む因子, 感染の強さ, 発見の早さが関与する。②治療開始の早期化, ③治療法。薬剤の進歩, 強化等, ④服薬の確実性, ⑤フィールドとしては帯患・帯強感染者の加入の増減, ⑥医師の治療に対する考え方等, 多くのものが考えられはなはだ複雑にからみあつていて分析は困難であるが, そのほとんどは, ここで評価の対象としている結核管理に含まれると考えられる。⑥の点に関しては, 大部分の症例の治療終了の判断を演者が行なつておらるべく偏りのないようにした。このフィールドにおいては軽症例が多く, 年次による軽症化もみられるが, 軽症例については, 年次による医療期間の短縮がみられた。有空洞例, 振りの広い例は数が少なく, 短縮化が著しくないが, 最近は短縮している。リファンピシン使用例はまだ少数で今回の成績にはその影響はあらわれていないが今後の問題であろう。

11. 一保健所管内の結核医療患者の動向 大串章

(茨城県水戸保健所) °渡辺定友(国療晴嵐荘病)

〔目的〕結核実態調査により全国的結核患者の状況が示されているが, 一保健所管内における結核医療患者の動

態を知るべくこの調査を行なつた。〔方法〕昭和44年1月から51年6月(12月まで追加調査中)に至る8年間に, 茨城県水戸保健所に提出された結核医療公費負担申請を調査し, その大多数を占める肺・肋膜炎結核について分析した。〔成績〕調査した対象は, 男8,083, 女4,740, 計12,803件である。申請件数は44年には2,141件であつたが以後逐年減少して, 50年には1,360件になつている。病名は肺結核が91%, 肋膜炎が3%, 骨・関節結核が2%, 頸腺結核が2%, 腎・膀胱結核が2%, その他1%であつた。この中で骨・関節結核, 頸腺結核, 腎・膀胱結核は, 女性では男性の2~4倍多くなつている。以下, 肺・肋膜炎の結核11,108件について分析した結果を述べる。年齢構成では40代が20.0%, 50代が19.4%, 60代が19.2%と40~70歳にピークがあるが, 性別にみると男性では40~70歳に, 女性では30~60歳にそれぞれピークがあつて, 女性が男性より若い年齢層に多い。治療区分では初回治療が10.5%, 継続治療が85.7%, 再治療が3.7%であつた。初回治療を年齢層別にみると少年層(~19)では24.6%, 青年層(20~39)では15.2%, 壮年層(40~59)では7.6%, 老年層(60~)では9.0%と若年者に初回治療が多く, その逐年推移をみると, 青年・壮年・老年の各層では徐々に減少しているが, 少年層では却つて増加の傾向を示している。再治療は少年層では3%, 青年層および壮年層ではともに4%, 老年層では3%で, 年齢層間に大差なく, また逐年推移は各年齢層ともにほぼ横這いの状況にある。治療場所は入院治療が26.6%, 通院治療が73.4%であつたが, その逐年推移をみると入院治療の割合が昭和44~47年までは28%で横這い状態にあつたが, 48年から減少傾向を示して50年には23%になつている。初回治療についてみると入院治療が56.8%で, 年齢層別にみると少年層では42%, 青年層では61%, 壮年層では57%, 老年層では56%が入院治療であつた。その逐年推移をみると47年までは52%程度であつたものが48年58%, 49年63%, 50年には72%と増加の傾向を示している。〔考案・結論〕結核医療患者が最近8年間に逐年減少していることは好ましいことである。しかし若年層に初回治療の割合が多く, かつ逐年増加の傾向にあること, また再治療の割合が逐年横這い状態に発生していることは注意を要することであり, 感染源の発見・排除のためおよび新発生患者・再発患者の早期発見のために, 結核検診・管理検診の励行を必要とする。

要 望 課 題 II

結 核 菌 検 査 を め ぐ る 諸 問 題

〔4月5日 10:00~12:00 C会場〕

座長 (国立公衆衛生院) 川 村 達

は じ め に

座長 川村 達

結核の化学療法は、短期治療の可能性を追究すべき段階を迎えるところまで強化され、これに関連して、結核菌検査の重要性に改めて注目する必要があることが、昨年の総会で、多くの研究者によつて強調されました。しかしながら、結核菌の諸検査には、今日なお多くの学理面・応用面の未解決な問題が残されたままに、この分野の研究者の急減期に入りつつあります。

したがつて、なるべく早い機会を求めて、活発な研究の機運を再び盛りあげるべきことを強く感じます。

幸い、本分野に深い造詣をもたれる方々のご賛同によつて、五味会長は今総会に要望課題の場を設定されました。

本日は、「結核菌分離培養法の改善」ならびに「薬剤感受性試験の精度管理」になるべく焦点をしぼつて参りたいと存じます。

前者は、化学療法の普及に伴つて培地上での増殖力の弱い菌株の増加が、かなり早くから指摘されてきたにもかかわらず、その基礎と対応策に関する研究にはみるべきものが極めて少ない問題であり、後者は、化学療法の強化や短期化の不可欠な前提が感性剤の併用であり、したがつて、本検査の第一義は、患者分離菌株が真に感受性を示す薬剤を選択する客観的根拠を提供することにあるにもかかわらず、在来の日常検査の信頼度が、識者によるかねてからの指摘のとおり、極めて憂慮すべき実情にあることが「療研」の協同研究によつて明らかにされ、その確立をいそがなければならぬ問題があります。

プログラムに示された演題のほかには数名の予定発言が準備されておりますが、いずれも一朝一夕に解決点が見出せる問題ではないので、本日は、既存の実験成績や経験ならびにそれらに基づく仮説の交換が主となりましようが、その中から何らかの示唆や方向を探り、会員各位の今後の研究による解明に期待をもつところまでは討議をすすめたいと考えます。

もし、これからの1年間にみるべき成果が得られるよ

うであれば、来年の総会にも同様な機会を設定されるよう、次期会長山本博士にお願いしてまいります。

ご参加の皆様のご協力により、所期する着実な前進を導き出す契機としていただきたいと存じております。

1. 小川培地の結核菌発育支持力について 川村達・河合道(国立公衆衛生院)

〔目的〕 安定した優秀な培地としての定評が高い小川培地にも、その発育支持力には問題が少なくない。一方では、増殖力の弱い結核菌の増加が指摘されている。したがつて、上記の問題の克服は、今後の結核対策の科学的水準維持のために重要である。この点を検討するための一連の実験を行なつた。〔方法〕 ①A・B2社の市販培地計7Lotを月を追つて入手保存し、それぞれの20本ないし60本に、同時に、同一菌液の0.1 mlを流しこみ、型のごとく培養し、発育の均一性を検討した。②自家製の培地を、凝固時間、栓の種類およびその凝固時の開閉の3条件を組み合わせて作製し、それぞれの40本ないし18本をとり、①と同様の実験を実施した。③結核菌に関する専門的な研究を行なつている7研究所から、それぞれの製造による培地を20本ずつ分与をうけ、これに演者自家製の小川およびLöwenstein-Jensen培地各38本を加え、1および2と同様の実験を行なつた。④凝固条件を、85℃および90℃、40分および55分、金属斜面を濾紙でおおうか否かなどの組み合わせとして作製した培地各20本について、上記と同様の実験を行なつた。〔成績〕 ①A・B2社の培地とも、Lot別にかなりの発育差を示し、また同一Lotの中でも発育程度のバラツキは極めて大きいものであつた。②凝固時間は、40分の方が55分よりはるかに発育はよい。Fゴム栓よりはスクリュエーキャップの方が発育がよく、いずれも密閉よりは通気で凝固した方が、個々の培地の発育のバラツキは小さい傾向を認めた。しかし個々の培地のバラツキは、自家製培地でも無視しえぬものであることが明らかとなつた。③各研究所製造の培地の間には、かなり大きな発育差があること、また個々の培地の発育のバラツキも、程度に相違はあつても認められることが明らかとなつた。④凝固温度は、85℃の方が90℃よりもかなり発育が優つているだけでなく、個々の培地のバラツキの

幅が小さいことが認められた。また金属製斜面台に濾紙を置いて凝固に用いるのは、個々のバラツキを小さくするために有用と考えられた。〔結論〕 以上によつて、一口に小川培地といつても、その発育支持力は、多面的な優劣を示すものであり、その差が極めて大きい場合もあること、ならびに、これに対する 2~3 の対策を明らかにした。しかし、結核菌株の中には、他の培地によりよく発育するものもある。結核菌検出精度の向上には、常に良質の小川培地を作製する努力と平行して、これと相補的な性能をもつ培地を開発し併用することも検討すべきであろうと考えられる。

2. 発育の遅い結核菌の検討 工藤祐是 (結核予防会結研)

〔目的〕 近時、結核菌の臨床検査において、塗抹陽性一培養陰性を示す例が目立っている。これらを化学療法が奏効し、排菌が停止する前階程とみなす意見もあるが、必ずしもそうとばかりはいえないようである。このような例の培養期間を更に延長すると、遅れて発育してくる菌株も、かなりの数に見出される。本研究はこのような菌株の性状を検討し、より性能の高い培地を求めて、若干の工夫を試みたものである。〔方法〕 当研究所附属病院臨床検査科において、1975・Ⅳ~1976・Ⅲの1年間にみられた塗抹陽性一培養陰性例を引き続き培養し、24週まで観察した。そのうちで10週以後に発育した菌株は全例薬剤耐性検査を行ない、特にこのような特異な発育を繰り返す菌株については各種の生物学的性状を検討した。更にこれらの菌株をいくつかの異なる培地にうえ、それらの発育支持力を比較した。〔成績〕 上記期間中のかくたん検査総件数は延べ21,192で、うち塗抹陽性1,242(5.86%)、そのうちで結核菌以外の抗酸菌の発育をみた152を除いた1,090に対して、8週判定で培養陰性を示したものは166(15.23%)であつた。このうち長期培養を行ないえた延べ154、実数94のうち、10週以後に陽性を示したものは延べ24、定数14(14.89%)に上る。長期培養陽性24の71%は12週までに集落の発生をみた。これらの菌株の薬剤耐性検査成績には全体としては一貫した傾向は認められないが、繰り返し遅い発育を示す菌株は一般にINHとRFPに高度の耐性を認め、劣性発育である。発育の遅い菌株の生物学的性状として著明な点は本来陽性であるべき硝酸塩還元試験が陰性を示すが、ナイアシン試験は幾分減弱する例はあつても陽性のままである。このような菌株の発育をL-J、小川、工藤変法の各卵培地とキルヒナー、7Hの各寒天培地で比較したが、卵培地間に大差なく、寒天培地は劣つていた。また卵黄培地も特によい成績を示さなかつた。しかし一部の菌株については、卵培地にADCを加えたものに著しい発育促進作用が認められた。〔考察・結論〕 結

核菌検査における塗抹陽性-培養陰性例には15%前後に遅れて発育する菌株が含まれている。したがつて塗抹陽性で8週目の判定に陰性を示した場合は、更に少なくとも4週間は培養期間を延長すべきである。このような菌株には一時的に発育の遅れを示したものと、菌の性状に変化を来したものとがあるように思われる。このように発育の悪くなつた菌株の発育を促進させる因子が見出される可能性も示唆された。

3. Tween 80 加変法小川培地による結核菌の培養

平峰繁 (国療千石荘病) °斎藤肇 (鳥根医大微生物・免疫)

〔目的〕 小川培地の改良と改良培地上発育菌の若干の生物学的ならびに生化学的性状の検討。〔方法〕 原液(KH₂PO₄ 1または3g, グルタミン酸ソーダ 2g, Tween 80 3g, 精製水 100ml), 全卵液 200ml, グリセリン 2ml, 2% マラカイト緑 6ml よりなる変法1%および同3%小川培地を考案し、以下の検討を行なつた。①業室株3株ならびに新鮮分離株40株(優性発育菌30株および劣性発育菌10株)の10⁻⁵mgを、また結核患者喀痰112例の4% NaOH 前処理液の0.1mlを、1%または3%原法および変法小川培地に移植し、両培地上発育集落の初発所要日数、数および大きさ、培養陽性例数について比較検討する。②原法および変法培地上発育菌各30株についてそれらの集落性状、ナイアシン産生能、硝酸塩還元能およびTween 80水分解を比較検討する。〔成績〕 ①継代培養においては業室株と新鮮分離株とを問わず変法培地では原法培地におけるよりも集落の初発は2~3日早く、培養日数の経過とともにより大きくかつ数もより多くなつた。この際培養条件として培地の種類を問わず菌接種後密栓培養し、集落発生後通気培養に変えた場合において終始通気培養した場合におけるよりも集落の発生の早いものや、集落のより大きくなるものがみられた。②分離培養においては結核咳痰112例中培養陽性例は原法および変法培地ともに培養6週後では58例で変わりはなかつたが、その経過中におけるそれぞれの培地における累計培養陽性例は10日後4例と10例、2週後18例と37例、3週後40例と51例、4週後53例と57例、5週後56例と57例であり、変法培地においてより早期に集落の発生のみられるものが多かつた。③発育菌の集落性状は変法培地ではほとんどがR_sないしS_r型であつた。ナイアシン・テストは両培地上発育菌のいずれも陽性であつたが、その程度は変法培地においてより強いものが多かつた。他方、硝酸塩還元作用は全菌株強陽性、Tween 80水分解は3週後も全菌株陰性であつた点においては兩種培地上発育菌について何ら選ぶところはなかつた。〔考察〕 小川培地原液のグルタミン酸ソーダを倍量(2%)とし、Tween 80を

3%の割に添加し、更にグリセリンを1/3量(2ml)とした変法小川培地は原法同種培地に比べて継代ならびに分離培養のいずれの場合においても集落の初発所要日数が短縮され、またその数、大きさにおいても優るものが多かった。この際いずれの培地を用いた場合においても結核菌は分離培養時におけるのみならず継代培養時においても菌接種後密栓培養し、集落発生後通気培養にすることが望ましい。〔結論〕 Tween 80 加変法小川培地は結核菌の継代ならびに分離培養において原法培地におけるよりも集落の初発所要日数を短縮し、また発育菌量において優るものであった。

4. 化療後喀痰中結核菌の形態と増殖力の変動について °酒井一郎(岩見沢労災病) 有馬純(北大免疫研細菌感染)

〔目的〕 結核患者の喀痰中の菌が、強力な化療を実施するにつれて性状が変わり、いわゆる塗抹陽性培養陰性という現象がみられるようになった。このことを究明するために初回治療開始後の結核菌の染色性、増殖力、形態について特に培養法を種々工夫して実験を行なった。〔方法〕 初回治療14例について喀痰を入手し、以下の方法で実験した。①塗抹染色：1検体につき1% NaOH 処理のものと未処理のものを作製、チール・ネルゼン染色を行なった。②培養：1% NaOH で室温30分処理した喀痰を縦に半分に切った滅菌スライドグラスに塗り、これを牛血清加キルヒナー培地およびミドルブルック7H9培地の入った試験管に挿入し(いずれも汚染防止のためペニシリン80単位添加)、37°C で培養、1週間後に取り出し、10%ホルマリンで固定後Z-N染色を行ない、検鏡し菌の伸展、分裂の状態を調べた。なお比較のため1%小川培地を用い、形のごとく培養を行なった。〔成績〕 ほとんどすべての例で初回治療後2~3カ月で菌は塗抹培養ともに陰性化し、いわゆる塗抹陽性培養陰性の菌を得るに至らなかった。概していえば、治療につれて染色像では菌がしだいに集束する傾向を示し、それとともにスライド培養法では、菌のコード形成がみられなくなった。なお菌検出の上では、キルヒナー培地が7H9培地より優れているように思われた。しかしいずれの液体培地も検出率の上で、小川培地に劣る成績を示した。なお1例ではあるが、小川培地ではいわゆる塗抹陽性培養陰性を示すにもかかわらず、いずれの液体培地でも菌の明らかな分裂増殖を示す成績を得た。〔考察〕 われわれの試みたスライド法は菌検出率の上では小川培地に劣るものと思われる。ただこの方法によれば、塗抹後の菌の伸展、分裂、コード形成像を明らかにしうる点で利点があると思われる。今後実験の例数をふやし、また培地の改良によつて、いわゆる塗抹陽性培養陰性の菌の発現の様相を形態学的に明らかにしていきたいと考える。

5. 抗結核剤耐性測定法の動的な精度管理 小川政敏(国療東京病)

〔目的〕 結核は長期間にわたり排菌することが珍しくない。したがって長期の動的な精度管理が実施されて初めて耐性の推移の成績を信頼できるだろう。この目的で過去4年間(昭和47年1月~50年12月)直立拡散法による日常検査の精度管理を行なった。このような動的な管理の研究報告は全く従来なく、特に希釈法では至難である。〔方法〕 直立拡散法では耐性を阻止帯の長さで測定するが、培地の量、傾斜、接種菌量、薬剤濃度、培養期間など阻止帯に影響する因子を日常検査で可能な限り一定の条件に保つた。すなわち①使用培地：0.017% STC 加1%小川平面培地〔注：④目盛付一定規格のプラスチック首曲り試験管に6ml分注、⑥STCは集落を赤色に染め阻止帯境界を早期に鮮明に判定可能〕、②被検菌 10^{-3} mgを均等に培地面にのぼして接種、③薬剤 Disc (SM 400, KM 1000, VM 500, RFP 500, PAS 50, INH 2, 1314 TH 50, CS 100, EB 25, CPM 500 mcg含有市販品)を管底におとし蒸留水0.5mlを注加、④直立して2~3週培養し阻止帯長を判定する。精度管理のための対照用として、標準保存菌株 H₃₇Rv 株を用い、毎月1回計48回日常検査と併せ判定した。〔成績〕 ①対照実験の阻止帯長は正規分布を示し、②阻止帯(mm)の平均値、標準偏差は SM(38.79, 4.78), KM(28.85, 2.47), VM(32.66, 3.32)となり、SM 7.84, KM 4.05, VM 5.44以上変動すれば片側危険率5%で耐性が変化した疑いをかけられる。RFP(20.09, 1.97)は危険率2.5%で3.8, PAS(52.29, 5.82), INH(58.19, 3.29), TH(37.35, 2.88), CS(58.83, 3.08), EB(40.11, 2.77), CPM(26.21, 2.07)は危険率1%でそれぞれ13.56, 7.66, 6.45, 4.82 mmの変動で、耐性の変化が疑われる。この成績は日常耐性検査の精度を示すもので、H₃₇Rv以外の被検菌にも一応適用できると考えられよう。〔考察・結論〕 日常耐性検査の動的な精度管理については、その重要さが痛感されているにもかかわらず、現実にはほとんど実行されていない。希釈法の場合には製作した培地の薬剤濃度さえ定量的に測定し管理するのは実際上不可能に等しく、経験をつんだ施設の成績をそのまま使用するか、あるいは多数の菌株の耐性を常時測定してこれらの結果を総合して、間接的に信用性を推定するという余り科学的といえない現状である。私たちは常時 H₃₇Rv 株による阻止帯長を対照に被検菌株の成績を比較し、かつ定量的に精度を動的に管理し、測定成績の精度管理を客観的に行なうことに成功した。

6. 肺結核治療中における耐性成績の変動(第3報) PASについて 村田彰(国療東京病)

〔目的〕 抗結核剤の耐性成績は極めて変動が多い。各施

設に同一菌を分配して耐性検査を実施しても、その成績はなかなか一致しない。そのみならず同一施設内で、しかも同一人についての耐性検査成績についても、理解しがたい変動がしばしばみられる。このような変動は、検査自体に欠陥があるのか、菌自体のための変動なのか、または生体内に耐性度の異なる菌がいて、時によつて異なる菌が出るための変動なのであるか。このような疑問をいただきながら、長期排菌者について耐性の変動を観察した。同時に拡散法と希釈法について、その変動度を比較検討した。〔方法〕排菌が6カ月以上続き、かつ数回以上耐性検査が実施されている入院患者338名について、①拡散法のみにより検査された群946件、②希釈法のみにより検査された群134件、③同一人につき希釈法から拡散法に移行した群についての拡散法617件、④同一人について希釈法から拡散法に移行した群についての希釈法517件、以上の患者についての初回の検査484件の計2,698件について、PAS使用中および無使用中に分けて耐性度の変動を追求した。耐性度が0.1 mcg, 1 mcg, 10 mcg, 100 mcg と上昇するものを上昇1°, 2°, 3°とし下降したものを下降1°, 2°, 3°として、その変動度を集計した。〔成績〕1段階上昇または下降を1点、2段階上昇または下降を2点、3段階上昇または下降を3点とし計算すれば、①初回治療群でPAS使用中のPAS耐性の変動は、拡散法で22.2、希釈法で88.7であつた。②初回治療と再治療を含めた群のPAS無使用中のPAS耐性の変動は、拡散法で46.4、希釈法で61.3であつた。次に希釈法から拡散法に移行した人について、①初回治療群でPAS使用中のPAS耐性の変動は、拡散法で80.0、希釈法で81.0であつた。②初回治療と再治療を含めた群のPAS無使用中のPAS耐性の変動は、拡散法で39.4、希釈法で57.4であつた。次に再治療のみの群では、①PAS使用中のPAS耐性の変動は、拡散法で41.5、希釈法で57.1であつた。②PAS無使用中のPAS耐性の変動は、拡散法で46.0、希釈法で63.7であつた。拡散法では、その性質上、高濃度部の変動は少ないので、高濃度部での比較はあまり適当ではないが、以上の成績から、希釈法の変動がやや大きいように思われた。両方とも変動はかなり多いが、その原因の分析は困難であつた。なお初回治療群で拡散法22.2に対し、希釈法88.7の数字は、希釈法の方が耐性の上昇をよりよく表現するものとみてよいかどうかはいま少し検討を要する。

7. 結核菌の薬剤耐性検査法としてのリング拡散法の評価 斎藤肇(鳥根医大微生物・免疫)

〔目的〕結核菌の薬剤耐性検査におけるリング拡散法と現行の希釈法との比較検討。〔方法〕結核菌薬剤耐性検査法国際共同研究班(世話人 Runyon および Kleeberg

博士, 南アフリカ)より配布された結核菌33株の各1mg/ml均等菌浮遊液を、リング拡散法では樹脂性の特種型シャーレ内に調製された1%小川平板培地表面に塗布、乾燥後、薬剤含有ディスク(SM 400 μ g, PAS 50 μ g)ならびにINH 2 および 20 μ g)をのせ、37°C, 3週間培養後リング拡散法成績判定表(小林製薬製)によつて菌の耐性の有無ないし程度をよみとつた。他方、希釈法による耐性検査は結核菌検査指針に記載の方法に準じて行なつた。〔成績〕両検査法における供試菌33株の各薬剤に対する耐性度の相関関係は以下のようであつた。①SM耐性検査: 薬剤濃度 20 μ g/ml では両検査法における耐性度の一致例は29例(88%), 不一致例は4株(12%), また薬剤濃度 200 μ g/ml ではそれぞれ32例(97%)および1株(3%)であつた。②PAS耐性検査: 薬剤濃度 1 μ g/ml では両検査法における耐性度の一致例は30株(91%), 不一致例は3例(9%), また薬剤濃度 10 μ g/ml ではそれぞれ31株(94%)および2株(6%)であつた。③INH耐性検査: 薬剤濃度 0.1 μ g/ml では両検査法における耐性度の一致例は30株(91%), 不一致例は3株(9%), 薬剤濃度 1 μ g/ml ではそれぞれ32株(97%)および1株(3%), また薬剤濃度 5 μ g/ml ではそれぞれ31株(94%)および2株(6%)であつた。〔考察〕SM, PAS および INH についての希釈法とリング拡散法による結核菌耐性検査成績の一致率は88~97%(平均93%)で、これは共同研究者の一人平峰の前の報告と大差ないのであつた。リング拡散法が現行の希釈法よりも優ると思われる点は1枚の平板培地で同時に2~3剤の耐性検査を行なうるのでその取扱い数において少なくともすみ能率的かつ経済的であること、成績判定法が容易であること、調製菌液(1mg/ml)を希釈することなく接種に用いること、などをあげよう。他方、欠点としてはリング拡散法では薬剤含有ディスクを培地面にのせる手間のかかること、培地汚染率が多少とも高い点などであろうが、上記の多々の利点はそれらをカバーするに十分であろう。〔結論〕結核菌のSM, PAS および INH 各耐性検査において、リング拡散法は検査成績において現行の希釈法とよく相関し再現性があること、その操作がより簡便、能率的かつ経済的であることよりして、本法もまた結核菌の耐性検査に広く用いてしかるべき1方法と思われる。共同研究者: 山岡弘二(広島大細菌)平峰繁(国療千石荘病)

8. 結核菌薬剤耐性検査法(Microtiter法を中心に) 小田敏郎・中富昌夫・原耕平(長崎大第2内科)肥高勲・中島直人(国療長崎)石川寿(長崎市立長崎病)

結核菌検査では菌検出が最も重要なことは論を待たないが、分離菌についての耐性検査も臨床上極めて重要な事

項である。われわれは特に耐性検査に絞り検討を加えてみた。耐性検査法には種々の方法があるか、1969年川村が提案した Microtiter 法(以下 M 法)は、現在広く実施されている小川斜法(以下斜法)に比較して操作の簡易性、培養期間の短縮等日常検査として有利な点があるようであるか、実施上種々の問題もあるようである。われわれはこの M 法について斜法との比較、再現性、接種菌量による耐性値の変動等について検討した。〔目的〕①斜法と M 法の耐性値の比較、②再現性、③接種菌量と耐性値、④培地保存の問題および市販培地と自家製との比較、⑤培地作製の条件、その他について検討した。〔方法〕①については患者より分離した菌株約 100 株に斜法、M 法同時に測定した。斜法の接種菌量は 10^{-4} mg/ml で 4 週判定とし、M 法は 2~3 mg/dl 菌液 0.02 ml 接種して 2 週判定とした。②については同一菌株を数施設で実施し M 法の再現性をみた。③については 10^{-2} mg/ml, 10^{-1} mg/ml, 1~10 mg/ml 菌液の各濃度の菌液について耐性値を測定した。④培地作製直後と 1 カ月放置後の培地について比較し、また市販培地と自家製培地との比較も試みた。⑤については培地凝固温度を 90, 85, 80°C とし、それぞれの凝固時間を 40, 30, 15 分として発育状況を観察した。〔成績〕斜法と M 法の相関はよく、最も相関のよかつた薬剤は KM で、相関の悪い薬剤は TH であつた。再現性については斜法、M 法ともほぼ同様であつたか、M 法やや優れていたようである。接種菌量については斜法のことく厳密に行なう必要はないか、やはり接種菌量の規制が必要で 5 mg/ml 以上接種では耐性値が高く出現する。逆に 10^{-2} mg/ml のことく少ない接種菌量では低い耐性値を示した。培地保存についての問題は作製直後のものと、1 カ月間冷蔵庫保存のものとの間、あるいは市販培地と自家製培地の間の耐性値には有意差はなかつた。培地作製の条件では 80°C 15 分、85°C 15 分と温度が低く短い凝固時間で培地が発育良好であつた。〔考察・結論〕斜法と M 法の相関は良好で耐性検査法として業務の省力化、迅速性等の点では M 法の特異性が認められる。その他操作上の問題では、接種菌量は 3~1 mg/ml 位がよくほとんどか 2 週間て判定可能であつた。なお培地作製条件は凝固温度は 80~85°C と低い方が発育良好であつた。その他斜法と比較して判定に個人差があるようであるか、色調判定を統一すればは支障はないようである。

9. 抗結核薬の臨床的感受性基準について—SM・

INH を中心として 馬場治賢(国産中野和)

〔目的〕各国のいわゆる臨床的耐性基準は極めて区々であるので、その根拠を検討し、適正な感受性基準を設定しようとした。〔方法〕Proportion Method を用い、抗結核剤未使用の初回例(使用期間 15 日以内の準初回例を含む)について、各薬剤の小川培地上の最低発育阻止濃度を求め、これを感じ性基準とした場合の臨床的な菌陰性化率を、より高い線を基準とことつた場合のそれと比較した。〔成績〕上記の方法で求められた M I C は、SM は 4 mcg, INH は 0.1 mcg, PAS は 0.5 mcg と考えられた。中等度または高度進展の症例に、SM・INH・PAS の 3 者併用(INH は全例 0.3g, SM は初め 3 カ月間毎日群と、初めから週 2 回群の 2 群とした)を行なつて 1 年間追束したところ、3 カ月以上陰性が続いたものを菌陰性化例とすれば、上記の濃度に感受性であつた症例は、両群とも全例か陰性化した。ただし治療中の再排菌例があつたので、1 年後に陰性であつたのは 98% と 99% であつた。上記治療方式の INH を 0.6g としたところ、SM 毎日群にみられた極めてまれな 1 特殊例を除くすれば、上記に感受性の症例は、両群とも全例陰性化し、治療中の再発は認められなかつた。しかし、いずれの研究においても、より高濃度を基準にとると、菌陰性化率は低下し、再発例は増加した。〔結論〕①初回例および準初回例について求めた M I C (SM 4 mcg, INH 0.1 mcg, PAS 0.5 mcg)に感受性を示した症例は、中等度ないし高度進展例でも、1 次薬 3 剤の併用療法により、ほぼ全例の菌陰性化を期待することかできる。この事実は、同様の進展度の症例について行なわれた国療化研の第 1 次および第 5 次研究の成績についても確かめられている。したかつて、上記濃度に感受性であることか確認されていれは安心して治療を行ないうる。逆に、この感受性基準をこえる症例では、同様な 3 者併用療法において、菌陰性率の低下と再発率の増加か避けられない。②前項の保証をうるための検査は、正確で安定したものでなければならぬか、SM の 4 mcg は実際上やや不安定であるので、臨床的観察でこれとほとんど差のない 10 mcg を感受性基準に採用した方がよいと思われる。また INH は 0.1 mcg ても安定性の上では問題はないか、ヨーロッパの諸国が 0.2 mcg をとるものが多いことから、0.2 mcg を臨床的感受性基準とした方がよいかもしれぬ。

要 望 課 題 III

人 工 透 析 と 結 核

〔4月5日 9:00~10:20 A会場〕

座長 (結核予防会結研附属病) 大 里 敏 雄

は じ め に

座長 大里 敏雄

結核の減少によつて結核、特に若年者の結核は軽視されがちであるが、ステロイド、免疫抑制剤の使用の増加は結核発病の危険を増大させ、剖検によつてはじめて診断された粟粒結核の報告が少なからずみられる。

今回要望課題として「人工透析と結核」の問題が取り上げられたのは、人工透析患者における結核発病が著しく高率で、結核発病の重要な要因として人工透析が注目されるようになったことと、人工透析例における結核発病の研究によつて発病の機序解明へのアプローチが可能ではないかとの期待が持たれることによるものと考えられる。

この問題は内科、腎臓科また結核科などの各方面からの報告が散見されるが、本学会では第48回総会シンポジウム(座長:萩原忠文教授)で青柳博士が発症要因の明らかな41例の粟粒結核のうち2例は人工透析によることを報告している。

今回の課題については、各方面の研究者の発表を期待するものであるが、人工透析例における結核発病例(生前の診断が困難であつた例も含めて)の検討、結核発病率、人工透析例における結核の特殊性、結核発病の機序(初感染、再燃、再感染の問題も含めて)、結核発病例の治療方式の検討(薬剤の選択、組合せ、投与量、治療期間など)、人工透析例における免疫動態と結核発病の関連などの問題を取り上げたいと考えている。

今後人工透析例の増加に伴い、結核に対する注意がますます要求されるものと思われ、今回この問題を取り上げたことによつて、本学会と人工透析研究会、あるいは内科、腎臓科などの各領域との共同研究が積極的に行なわれ、本問題の解明されることを期待したい。

1. 慢性透析患者における結核症の検討 °草場亮輔・秋山暢夫・水野克己・稲生綱政(東大医科研臓器移植)佐丸義夫(同研癌病態)谷庄吉(同研内科)並木真生・若林とも(同研臨床病理)

〔目的〕慢性透析患者の長期生存に伴い、心不全などの

合併症が減つた一方、結核症などの慢性疾患の合併が問題となりつつある。透析患者の場合、結核症の発症が再燃か再感染か明確でなく、更に診断や治療にも問題がある。われわれは臨床例の検討とともに、実験的にリンパ球混合培養法(MLC)を行ない、患者リンパ球および血清について免疫能を検討した。〔方法〕臨床例は東大医科研における慢性透析患者計90例を対象とした。うち死亡は25例で15例が剖検された。34例は腎移植に移行した。一方MLCは透析患者ならびに健康者リンパ球につき組合せを変えて、幼若化現象の差異を検討した。培養に用いる血清についても同様にその差異を検討した。〔成績〕臨床上一ずれの患者にも結核症を認めなかつたが、剖検4例に活動性結核症を認め、しかも2例は粟粒結核症であつた。この1例は突然死ののち剖検で判明し、1例は半年にわたる発熱の持続があつたが結核症の存在が看過されたものである。他の2例は肺および腋窩リンパ節に活動性病変を認めたものである。透析患者と健康者間のMLCでは、健康者間のものに比し、リンパ球の幼若化は約50%抑制された。培養に患者血清を加えた場合は、健康者血清の場合に比し幼若化は約40%抑制された。〔考案〕慢性透析患者の結核症の合併は無視できない問題と思われる。われわれは剖検で4例の活動性結核症を認め、しかも2例が粟粒結核であつたことは透析患者の免疫能の低下を示唆するものである。レ線に肺水腫が存在すれば肺結核病変はしばしば見逃されやすく、また原因不明の発熱を繰り返すものに抗結核薬で軽快するものがあり、臨床的に認識しえない結核症は更に多いことが予想され、透析患者における結核症の存在は常に念頭におくべきと思われる。MLC反応における透析患者のリンパ球の反応性の低下および患者血清の反応抑制効果より、細胞性免疫、液性免疫のいずれも低下していることが推定される。現在われわれは患者リンパ球の幼若化現象に与えるPPDやPHAの影響につき検討中である。結核症の対策として、既往歴の検討や、一般の定期検査の他、結核既往者やツツ反応の陽転の際は抗結核薬の予防的投与を考慮する必要がある。自験例では週3回透析法で栄養改善が十分行なわれて以来、結核症が発症しておらず、このことより栄養状態にも十分留意すべき

と思われる。発症時は薬剤の腎排泄性を考慮し、例えば INH, RFP, EB などを適宜使用すべきものと思われる。

2. 人工透析患者における結核症の臨床的検討¹ 佐々木成・戸村成男・吉山直樹・中川成之輔・谷合哲・武田重五郎(東京医歯大第2内科)笹岡拓雄(横須賀共済病)

〔目的〕透析患者において活動性の結核症の頻度が高いことは広く認識されている。われわれも生前診断不明のまま死亡し、剖検にて結核症と診断された例を数例経験している。そこで今回本学および関連施設での過去10年間の透析患者における結核症12例について検討したのでこれを報告する。〔方法〕過去10年間に東京医科歯科大学第2内科ならびに横須賀共済病院において人工透析を開始した慢性腎不全患者367名のうち、結核症と診断された12例について、結核症の病型、臨床症状、検査成績および発症時期を検討した。〔成績〕367名中12名(3.3%)に活動性の結核症が認められ、うち男8名、女4名であった。結核症発症時の年齢は59歳から23歳まで平均45.3歳であった。結核症の内訳は粟粒結核5名、リンパ節結核3名、肺結核1名、結核性胸膜炎1名、結核性髄膜炎1名、腸結核1名であった。12名中7名(58.3%)が結核症のため死亡し、1名が緑膿菌による菌血症で死亡し、4名は生存している。粟粒結核は5名全例が死亡した。生存している4名のうち3名はリンパ節結核であった。死亡した8名のうち4名は生前診断がつかず、特に粟粒結核5名のうち3名は剖検にて診断された。発症時期は12名中9名(75%)が透析導入直前から導入後6カ月の期間に発症している。既往歴に関しては2例に肺結核、他に結核性骨髄炎と腎結核が各1例認められた。臨床症状については、発熱は12例中11にみられ、39°Cをこえるものは8例(66.6%)であった。食欲不振・体重減少も10例(83.3%)でみられ、特に粟粒結核で顕著であった。見当識の消失、異常行動、人格の変化などの中枢神経症状は7名(58.3%)にみられ、特に粟粒結核5名中4名に認められた。全例に血沈の著明な亢進、白血球増多、CRP高値を認めた。胸部レントゲン像では粟粒結核5名中3名では粟粒影はみられなかった。〔考察・結論〕透析患者では活動性の結核の頻度が高く、うち41.7%が粟粒結核であった。結核症患者の死亡率は66.6%で、特に粟粒結核は全例死亡している。粟粒結核は生前診断が困難で、粟粒影のみられないことがその原因としてあげられる。食欲不振・体重減少が高頻度に認められるが、尿毒症の症状に類似しており見逃されていた。粟粒結核に中枢神経症状が高頻度に認められたのが注目され、今後の検討が必要と考えられる。透析導入直前から導入後6カ月以内の発症が多く、この時期に原因不明の発熱がみられた場合、結核症を強く疑う必要

がある。以上の点に注意を払えば、腎不全患者の結核症の診断を早期に行なうことが可能と考えられる。

3. 透析患者の結核² 薄田芳丸・上村旭・大森伯・高橋幸雄・鈴木正司・新垣学・中沢一・酒井信治・湯浅保子・田尻正記・今井久弥・平沢由平・青木信樹・関根理・高橋昭二・青池卓(信楽園病)

〔目的〕腎不全で透析療法をうけている患者における結核の発生頻度の調査と化学療法確立。〔方法〕私たちの経験した透析患者約480例のうち、結核を発症した例についてしらべた。これらの患者に抗結核薬であるRFP, INH, EB, SM, KM等を投与し、効果、副作用から適正な化療を検討した。〔結果・考察〕①透析患者約480例中結核を発症したものは18名であり、結核の疑われるものも含めると20例をこえる。一般人の結核の発生頻度に比し高率である。結核を発症した18例のうち9例は肺結核、5例はリンパ節結核、2例は胸膜炎、1例は脊椎カリセス、1例は粟粒結核であった。大部分の症例は治療により軽快ないし治癒した。②化療は腎不全という重症な病態にあることを考え、なるべく有効性の高い薬剤ということでRFP, INH, SM, EB, KM等のうち2~4剤を併用する。予防投薬、治療による診断としてのINH単独療法は失敗する危険性が大きい。薬剤の使用法は腎不全時には大きく変更を要するものもある。私たちはRFP 300~600mg/日連日、INH 0.2~0.3g/日隔日、EB 0.5g/日隔日、SM, KMは0.5g 週1~2回が適当であると考えている。他の薬剤については腎不全時の使用法について十分な知識を有していないこともあり、使用をひかえている。

4. 人工透析時のツベルクリン反応の動態に関する臨床的研究³ 藤野忠彦・金子クニ子・山田幸寛・青柳昭雄(慶大内科)大谷良樹・篠崎有三(国病大蔵内科)目黒輝雄・尼ヶ崎安紘(済生会宇都宮病内科)吉沢繁男(足利日赤病内科)

〔目的〕人工透析療法患者に高い頻度で粟粒結核症の発症の認められることは、すでに第49回本学会において報告した。粟粒結核症の発症要因のなかに、ステロイド剤や免疫抑制剤の投与を受け、細胞性免疫機能が低下している症例のあることが知られ、人工透析療法患者においても個体の細胞性免疫機能の低下している可能性が考えられる。そこで人工透析療法患者にみられた粟粒結核症の発症要因を解明するために、ツベルクリン反応を指標として細胞性免疫機能の動態を検べた。〔方法〕慢性腎不全で人工透析療法中の患者を研究対象とし、対象群として長期にわたり高度の尿毒症にあるが、人工透析療法を受けてない慢性腎不全患者を選んだ。ツ反応は一般診断用を用い、陰性なる時には確認診断用を用いて陰性

なることを確認した。そして人工透析療法患者ならびに対象群について経時的にツ反応の動態を観察した。〔成績〕人工透析療法患者のツ反応は、透析回数が多くなるに従い、陰性を示す症例が多くなり、経時的に観察すると人工透析療法中に8例中4例にツ反応の陰性化が認められた。一方透析開始時よりすでに陰性であつた症例では、ツ反応は陽性化することはなく、死の転機をとる症例が多かつた。透析経過中にツ反応が陰性化した症例では尿毒症は十分にコントロールされていた。透析回数とリンパ球数、 γ -グロブリン、免疫グロブリン値の間には一定の関係は認められなかつた。〔考案・結論〕人工透析療法により慢性腎不全患者の予後は著しく延命がはかれるようになった。一方ではかかる患者に高い頻度で粟粒結核症や活動性結核症の発症することが報告されている。人工透析療法患者では尿毒症による複雑な臨床症状のために、粟粒結核症を発見し難いことも一因と考えられるが、人工透析療法が個体に及ぼす影響、特に細胞性免疫機能の動態が大きな要因をなすものと考えた。ツ反応を指標とした細胞性免疫機能は低下することが認められた。かかる細胞性免疫機能の低下がいかなる機序によりもたらされるものかは、更に検討を要する。

5. 長期腎不全患児におけるツベルクリン反応の経時的観察について °伊藤拓・長谷川理・青才文江(都立清瀬小児病腎臓)川村猛・長谷川昭・大城尚史・森口隆一郎(同病泌尿器)

腎不全状態における免疫機能低下についてはすでによく知られていることであるが、人工透析、腎移植治療の進歩による長期生存例の増加とともに、結核の発症、ツベルクリン反応態度の変化が問題とされてきている。長期

透析患者においてツ反応が陰転化することおよび、その原因として transfer factor の透析による喪失がすでに報告されているが、私ども腎不全小児における透析、腎移植治療のツ反応態度に与える影響および結核の発症機転について免疫機能の面から何らかの知見を得たいと考え、その preliminary study として以下の検討を行なつた。〔対照・検討方法〕24例の腎不全患児について定期的にツ反応および胸部X線写真検査を行ない、腎不全の保存的治療時、透析時および腎移植後のツ反応、結核の発症頻度について検討を行なつた。〔結果〕透析前腎不全時期にツ反応が陰性化する例はほとんど認められなかつた。透析患児においては透析の長期化とともにツ反応が陰転化する傾向が認められたが、一方透析中にツ反応が陽転化した症例も1例ではあるが認められた。腎移植後12例での2年から6カ月間の検討ではツ反応の陽転化は認められなかつた。また全例において胸部X線写真上肺結核の発症は認めず、その他の結核症も認められなかつた。〔考案〕ツ反応陽性者において透析の長期化とともにツ反応の陰性化することが知られており、透析による transfer factor の喪失が主たる原因と考えられている。しかし私どもの臨床的検討では1例ではあつたが透析開始後ツ反応陽転した症例もあり、更に腎移植後も、透析により陰性化した症例も含めてツ反応の陽転は認められなかつた。以上の興味ある所見について今後 transfer factor の透析による喪失、および移植後免疫抑制剤治療による細胞性免疫機構抑制のツ反応および結核発症に与える影響について検討を行なつていく予定である。

要 望 課 題 IV

遅延型過敏反応をめぐる諸問題

[4月5日 10:30~12:00 A会場]

座長 (熊本大第2内科) 岸 本 進

はじめに

座長 岸本 進

ツベルクリン反応に代表される遅延型過敏症(以下DHと略)は細胞性免疫(cell-mediated immunity 以下 CMI と略)の1表型である。DH は結核、真菌、ウイルスなどの抗感染免疫と密接に関与し、他方、結核にみられる空洞形成や実験的アレルギー性脳脊髄炎の発症機序として極めて重視されている。

生体は異物の侵入をうけると通常、免疫応答によつて生体の恒常性を維持しようとする。この免疫応答は組織適合性抗原を支配する遺伝子座位と関連した免疫応答遺伝子によつて支配されていることが明らかになりつつある。この免疫応答は血清抗体による液性免疫とTリンパ球、マクロファージ(mφ)による細胞性免疫に大別される。

DH を支配する因子の一つは抗原の化学的物理的性状、投与経路、アジュバント併用の有無などである。しかしこれらの因子が、どのようにしてDHをtriggerするかについては不明である。一般にDHに関与する抗原決定群は血清抗体に対するものよりも大きいといわれている。したがつてツベルクリンアレルギーに関与する抗原決定群の解明はそれ自身重要であると同時に他の *in vitro* CMI の惹起抗原や抗感染免疫抗原との関連においても興味深い問題である。DH は感作Tリンパ球とmφとによつて惹起されるが、この反応は感作Tリンパ球からの可溶性メジエーターによつて媒介されているといわれる。したがつて *in vivo* のDH反応の場におけるメジエーターの証明は極めて重要な研究テーマである。

他方、免疫応答はT、Bリンパ球やmφが複雑に絡み合いながら応答の調節が行なわれている。したがつてDHはTリンパ球(suppressor)やBリンパ球によつて調節されている。抗原刺激を受けた生体のリンパ組織はすべて同様に感作されるのではなく、感作の程度や感作抗原の特異性、感作リンパ球よりのメジエーター・スペクトルなどに差異が認められる。したがつてDHの調節機構や感作の動態の解明も今日の問題点の一つであろう。

細菌やウイルスは自然界にみられる強力な抗原であり多くの感染症においてこれら微生物に対するCMIや液性免疫応答が誘導される。この誘導される応答のパターンは宿主によつて影響され、感染症の病状、病型、経過などと密接に関連している。例えば類においてDHが抑えられ液性抗体が増加する場合は類腫型を示し、DHが誘導され液性抗体の少ない場合には斑文型を示すことが知られている。

結核のDHと抗感染免疫との異同に関しては古くから検討されてきた。ツベルクリンDHの存在と結核感染に対する免疫とは必ずしも一致しないことを示唆する成績が集積している。感染免疫に最も重要な役割を演じるのは活性化mφであり、mφ活性化に感作Tリンパ球が重要であり特異的抗原存在下にmφをarmingする因子を遊離すると考えられている。したがつてツ蛋白以外のDHを起こす抗原によつてもmφの活性化は起こるであろう。DHに関与するTリンパ球の表面マーカーはマウスではLy 1⁺, 2⁺, 3⁻であることが知られている。このDHに関与するリンパ球と異なつたリンパ球subsetによつてmφ活性化因子が遊離されるとすればDHと感染免疫の不一致は関与するリンパ球subsetの相違によつて説明されるかもしれない。この解明にはmφ活性化因子を遊離するsubsetの解析や活性化因子を遊離させる抗原の精製の問題が極めて重要となろう。

以上急速に進展しつつある免疫学の知見の上に立つて現時点におけるDHの問題点に焦点を合わせながら討議を行ないたい。このシンポジウムを通じてDHの現況と将来の問題点を明示できれば幸甚である。

1. 遅延型過敏症の発現機構——反応局所のマクロファージ遊走因子(MCFS)を中心として 神原武(熊本大中毒研病態生理)

[目的] 遅延型過敏症(DHR)は、“抗体様物質”が物質としてとらえられていないことから不明の点が多い。われわれは病巣そのものの物質レベルにおける解析を試み、DHRの組織学的特徴であるマクロファージ(MPH)浸潤に注目し、これをmediateする物質(MCFS)を追求した。次にこれが蛋白質格のものであることと、passive transferの成績からDHRはリンパ球が引金を

ひくことが知られているので、MCFSの産生にリンパ球プロテアーゼが関与している可能性が考えられ、それについて検索した。〔方法〕モルモットに牛血清グロブリンに対するDHRを起し、炎症極期(24時間)の局所皮膚のアセトン粉末を67mM phosphate buffer (PB), pH7.4で抽出した。*in vitro*における遊走活性はNuclepore filterを使用してBoyden変法で測定した。一方局所リンパ球細胞は磨砕後、PBで抽出し、酵素活性は³H-acetylated Hbを基質として測定した。〔成績〕炎症皮膚抽出液は対照に比べ5倍の強い遊走活性を示し、それは硫安33~50%飽和分画に集中した。更にDEAE-celluloseで溶出すると二つの活性分画(MCFS-I, MCFS-II)を得、強い活性を示すMCFS-I分画をCM-sephadexでre-chromatoすると約500倍に精製された。この因子はDiscゲル電気泳動で単一バンドを示し、再抽出によりこのバンドに一致して遊走活性を認めた。PAS染色に弱陽性、分子量15万、pI 6.7~7.0、易熱性で、モルモット血清中のある成分と同一抗原性を有し、正常モルモット皮内注射でMPHの浸潤を起した。一方、リンパ節細胞(90%以上がリンパ球)の抽出液には、酸性域と中性・アルカリ域にピークを示すプロテアーゼ活性がみられ、いずれも正常リンパ球のそれより2倍高い。このうち中性プロテアーゼ(NPL)に注目し、DEAE-celluloseとSephadex G-100カラムで酸性プロテアーゼと分離し、Sephadex G-200で溶出すると、2峰性のNPL活性(NPL-I, NPL-II)を得た。NPL-Iは分子量20万以上、至適pH9付近、易熱性、*p*-CMBA, *p*-CMPS, Trasylolで60~80%抑制され、NPL-IIは分子量15~20万、至適pH8付近、易熱性、*p*-CMBA, *p*-CMPSで強く抑制され、更にNPL-Iは正常モルモット皮内注射で単核球と多核球のmixed reactionを起した。〔考察〕これらの成績は、DHR局所より抽出され、*in vitro*で強いMPH遊走活性を示す物質が、*in vivo*においてもMPHの遊走を惹起することを示すもので、重要な意義を有すると考えられる。一方また、リンパ球中性プロテアーゼがDHRの発現に関係している可能性を示し、リンパ球の役割を物質レベルで解析する糸口を与えるものと考えられる。このNPLがMCFSの産生に関与しているかどうかの研究が今後に残されている。

2. BCGによる遅延型過敏症の増強と抑制について

°山田穂積・原田泰子・原田進・高本正祇・石橋凡雄・杉山浩太郎(九大胸研内科)

〔目的〕マウスにおいて、BCGは接種後3~7週の早期は遅延型過敏症の増強を、それ以後11週間後は抗体産生の増強をもたらすことをSRBCを抗原としてすでに報告してきた。このようなBCGの免疫賦活作用の二相性

の発現に抗体あるいは抗体産生細胞、または suppressor T cell がどのように関与するかを検討した。〔方法〕CF₁およびC₃H/Hestonを使用した cyclophosphamide(CY)使用実験は雌のみを用いた。BCGは日本株 lyophilized vaccine を足蹠に感作し、抗原はSRBCをBCG注射局所に注射した。抗体産生はJerneのプラーク法およびhemagglutinationによつて測定した。遅延型反応はfoot pad testにより判定した。Wax Dを使用する場合は、Drakeol 6VRにsuspendして使用した。Suppressor T cellはthymusまたはspleen cellを抗原感作時または2日前に静注して判定した。移植腫瘍は当科で継代しているMCA induced fibrosarcomaを用いた。〔成績〕BCG接種後、経時的にSRBCを感作してその4日後の遅延型反応とspleenのPFCをみると、早期には遅延型反応が増強し後期には遅延型反応が低下してくるとともにspleenのPFCが著明に増加してくる。この系の実験でSRBC感作2日前にCY(200mg/kg)を投与すると、BCG後期の遅延型反応の低下はみられず、強い増強がみられる。SRBCを感作して遅延型反応は増強せず、強い抗体産生を示す条件下のthymusまたはspleen cellは、すでに成立している遅延型反応の発現を抑制した。またわれわれの用いているC₃H/Hのfibrosarcomaの移植実験で、腫瘍免疫マウスのprotectionをtumor bearing miceのthymus, spleen cellが抑制し、この系における suppressor T cellの存在が示唆された。〔考察・結論〕BCGによる遅延型過敏症の増強と抑制、それに対応する腫瘍の抑制とenhancementの現象は、現在のところ、抗体または抗体産生細胞によつても、suppressor T cellによつてもいづれも説明しうる。この点について更に検討を進めている。

3. 遅延型反応に関する感作リンパ球の機能と動態について

°大山口渥・松井祐佐公・佐藤篤彦・大島駿作(京大胸部研内科II)

〔目的〕遅延型反応機構についての研究の一環として結核菌で感作およびchallengeを行なつた動物の感作リンパ球の機能と動態を①systemic passive transfer ②MIF産生能の二つを指標として研究した。〔方法〕感作方法: 雌ハートレー系モルモットにBCG死菌2mgをw/oの形で両後足蹠へ1mgずつ注入、4週後の各臓単の細胞を採集した。この群をV₁^{4W}と呼ぶ。上記処置モルモット感作4週後にBCG死菌1mg/salineを静注(challenge)し、その後7日目に各臓器の細胞を採集した。この群をVC群と呼ぶ。MIF test: 正常モルモット腹腔マクロファージを指標とした間接法。Passive transfer法: 同系正常モルモットへ静注する方法。皮内反応: 10μg PPD/saline 0.1mlを用いた。〔成績〕①V₁^{4W}群においてはMIF産生細胞は局所リンパ節細胞のみに

検出でき、脾細胞には検出できなかつた。しかしツベルクリン感受性は局所リンパ節細胞および脾細胞によつて passive transfer することができた。VC 群では MIF 産生細胞は局所リンパ節細胞および脾細胞より検出された。更にこの両細胞によつておのおのツ感受性も passive transfer することができた。Passive transfer はそのほか VC 群の末梢リンパ球 3×10^7 コで可能であつたが、それ以外 VC 群および V_1^{4W} 群の胸腺細胞、骨髓細胞では 10^8 コを用いても不可能であつた。②VC 群は V_1^{4W} 群に比べ脾重量が4倍に増大したが、一方胸腺重量は $1/2$ に減少した、また採集可能な局所リンパ節細胞は約 $1/3$ に減少した。T cell (ウサギ赤血球ロゼット形成細胞) の絶対数は、VC 群では V_1^{4W} 群に比べ局所リンパ節で $1/3$ に減少し、脾臓で2倍に増加した。〔考察〕BCG 死菌を足蹠に注射した感作モルモットの局所リンパ節細胞については MIF 産生能が認められたが、一方脾細胞については MIF 産生能を認めなかつた。しかしツ・アレルギーをトランスファーする能力は局所リンパ節および脾細胞の両者に認められたことより MIF 産生能の低い感作細胞群によつてもツ・アレルギーの発現は可能であると考えられる。感作後 challenge を行なつたモルモットの局所リンパ節で MIF 産生能がやや低下したが脾臓において MIF 産生能が認められるようになった。しかしツ・アレルギーをトランスファーする能力は局所リンパ節および脾細胞とも変わりがなかつた。Challenge により MIF 産生細胞は局所リンパ節より一部脾臓へ移動集積されるようである。〔結論〕ツ反応にて感作リンパ球に含まれる特異的 MIF 産生細胞の割合は反応に重大な影響を与えないようである。

4. 遅延型過敏反応と結核における生体防御機能

志摩清・安藤正幸・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

〔目的〕結核免疫は端的にいつてわれわれが研究してきたマクロファージ (Mφ) の面から考えると cellular hypersensitivity (cell. Hy.) とは感作T細胞が結核菌、またその由来物質と出合うことにより Mφ が集積してきた状態であり、これは結核菌に対して specific といえる。一方これら Mφ が結核菌を貪食・消化・殺菌する過程が cellular immunity (cell. imm.) であり、結核菌以外の菌にも作用するので nonspecific な反応である。したがつて cell. Hy. と cell. imm. とは密接な関係があると考えられる。しかしながら肺結核患者を免疫学的に検討すると、この間の discrepancy が認められる場合を経験している。そこでこの問題につき臨床的基礎的検討を試みた。〔方法〕肺結核患者 110 例につきツ反応、DNCB 反応、T, B cell population, 一次免疫拡散法による Ig, 流血中単球 (MN) の酵素活性の一つを β -galactosidase で組

織化学的に測定した。一方モルモットを用い背部皮下に BCG 病巣 ($1.2 \sim 8.5 \times 10^6$ per lesion) を作り、経時的に動物用ツベルクリン液にてツ反応、Tリンパ球、MN 酵素活性、肺胞、腹腔 Mφ にて MIF, 単球遊走能 (MCR), 貪食能等を観察した。死菌処置の方法は Phenolized BCG (4 mg per g. p.) を Imcomplete Freund Adj. とともに foot pads に注射し、以後、週2回皮下に注射を行なつた。〔成績〕T cell の変動を学研分類でみると、 $D > C > F > B$ (%), $D > F = C = B$ (実数) で病巣が active と推定される症例で T cell 減少を認め、更にシェーフを来した症例では著明な T cell の減少が認められた。一方 B cell 系では $D > C > B = F$ (%), $D > C > B > F$ (実数) で active なほど低値を示した。更に Ig では胸部 X 線上改善例で IgG 不変・IgM・IgA の減少、不変例で IgG, M の上昇が認められ、また病初より Ig 値の高い症例では胸部 X 線の改善率の悪い症例が認められた。ツ反応と DNCB とに相関は認められなかつたが、それぞれ陰性より陽性の方が T cell の増加が認められた。胸部 X 線上不変例は DNCB 反応陽性率が 39.1 と少なく、改善・悪化例はそれぞれ 83.7%, 86.7% と多かつた。モルモットに BCG 生菌を接種後、ツ反応は 3~4 週で最大値を示し、同時に MIF, 貪食能, Mφ enzyme activity も相関を示すが更に BCG 死菌処置を同時に併用した群ではツ反応の著明な低下が認められた。一方 MCR はこの死菌処置により増強が認められた。〔考案・結語〕一般に DH の成立には抗原、生体側の両面の因子が複雑に関与している。今回われわれは肺結核患者の免疫機能を生体側の面すなわち臨床的に追求し、cell. Hy. (\equiv DH) と cell. imm. (\equiv defense to tb bacilli) との関係に立つて、その矛盾点を指摘するとともに、一方実験動物を用いてその解析を試みつつある。臨床上の問題点は DNCB に対して hypersensitive な症例では、胸部写真上改善・悪化を認め、この現象とツ反応とは相関しないこと、ならびに Ig 値の高い症例では治癒し難い傾向を認めたことである。そこで生体側の因子として大きく液性・細胞性免疫系の二つの面をとらえ、モルモットを用い、DH が液性免疫を高める処置でいかに変化するかを観察した結果、immune deviation の生じることを認めた。逆にこの面からの臨床上の問題提起の現象を説明しようと試み、更に種々角度を変え、より明確な解析を見出すべく目下検討中である。

5. 老人結核の臨床免疫学的ならびに病理学的特徴

加治木章・重松信昭・江森浩三・斎藤玲子(九大胸研) 白日高歩(九大第2外科) 鬼塚黎子(国療赤江) 小橋修(国療南福岡)

〔目的〕最近、人口の高齢化に伴う免疫能力の低下に関連すると考えられる結核病像の変貌がみられる。その1

例として、64歳女性で、胸部XP上主として両側気管支および細気管支に肺炎様の像を呈し、空洞とその周辺のacino-nodose像が明らかでなく、ツ反疑陽性、痰中結核菌3回とも陰性、剖検所見では病巣部の乾略化も少なく、好中球、マクロファージの浸潤はあるが、リンパ球、類上皮細胞の存在が乏しく、抗酸菌はごく少数染色されたという例を経験した。これは従来の肺結核診断の3要点の乏しい例で、リンパ球と結核のアレルギーおよび免疫についての詳細な解析を必要とすることを考えさせた。

[方法] 10歳代、20歳代および60歳以上の初回活動性結核例について、ツ反応とリンパ球数、そのsubpopulation, PHAによる芽球化率、血清アルブミンとの比較および胸部XP像の学研分類を行なった。[成績] ツ反応陰性、疑陽性は10歳と20歳の若年群では学研分類Ple, E型を除くと10%以内で、60歳以上の高年群ではE型1例を除くと27%であった。ツ反応(発赤径)とリンパ球数との関係をみると、若年群では両者の正の相関がみられるが、学研分類Ple, E型および他疾患合併や塵肺職歴例では、リンパ球数に比較して相対的にツ反応減弱の傾向がある。これに反し、高年群では若年群に比較し、リンパ球数のより少ない傾向だけでなく、ツ反応とリン

パ球数との相関がみられない。そしてTリンパ球数の減少(喫煙者により強い)も意味する成績で、またPHAによる芽球化率も低下があつて、高齢者におけるツ反応とリンパ球数との不関連の1原因と考えられる。このようなツ反応の低下と血清アルブミンとの関連については、陰性、疑陽性では血清アルブミン低下の傾向が認められた。両群における胸部XP上の病巣像の差異をみると、初回学研B型で空洞を認めるのは、高年群では若年群の約半数で、しかも高年群では小さなKd(学研分類)がその半数を占め、若年群でKabcが大部分であるのと対照的である。痰中菌検出はしたがって微量排菌ないし陰性が多い。[考察] 活動性肺結核例におけるツ反応陰性は、欧米では1960年頃まで10%以内であるが、1969年以降では20~34%である。またXP像と排菌については昨年度本学会において高年者結核において本報告と同様の結果が報告されているが、免疫学的機序との関連は述べられていない。[結論] 高年者におけるリンパ球数やその機能低下は、高年者の初回結核例の臨床像に若年者と異なる特徴を表し、それは臨床診断の困難性を意味する。

一 般 演 題

免 疫 I

第1日(4月4日) 9:05~10:00 C会場 座長 (結核予防会結研) 戸井田 一 郎

C1. ツベルクリン活性蛋白質. I. *M. tuberculosis* H₃₇Rv 培養濾液からの分離精製とその性質 °永管徳子・松本潤二郎(国療刀根山病) 永井定(阪市大刀根山結研) 甲田一馬(阪大中研)

[目的] 十分に精製されたツベルクリン活性蛋白質が得られ、PPDに代わりうるならば、臨床上力価一定のツベルクリン抗原として、また研究上特異的な精製抗原として利用価値は大きい。われわれはディスクゲル電気泳動による分析を精製の指標として、PPDの段階から更に精製を試みた(Am. Rev. Respir. Dis., 109: 17, 1974)。今回の報告では、8M 尿素の存在下で分析および精製を行なうことにより、その精度および収量に格段の上昇をみたこと、および精製単離した蛋白質の諸性質について述べる。[方法] *M. tuberculosis* H₃₇Rv をソートン培地に 4~5 週培養後、85°C、30 分加熱の後菌体を濾別し、濾液から硫酸 60% 飽和の沈澱(PPD 相当)を得、これを更に DEAE セフアデックスで処理して多糖類および核酸の大部分を除去する。次に調製用アクリルアミドゲル電気泳動装置(Toyo CD 50)により、8M 尿素の存在下、泳動 pH 10.3 および 9.4 の条件で泳動を繰り返す。ディスクゲル電気泳動(含 8M 尿素、泳動 pH 9.4)の分析において特定の易動度(Rm)のバンドを含む画分を追跡した。ツベルクリン皮膚反応は、乾燥菌体の流動パラフィン懸濁液により筋肉内注射で感作されたモルモットにつき、感作後 6 週以後に、その側腹で行なつた。蛋白量は Lowry 法により定量した。N 末端アミノ酸は Gray らの dansyl 化法によつた。分子量は SDS ゲル電気泳動法により測定した。[成績] PPD 相当の精製段階では、泳動による分析において明瞭な 4 本の主バンドがみられる(Rm: 0.44, 0.49, 0.55, 0.59)。これらのバンド成分を更に追跡精製し、現在までに Rm 0.59 の成分を単離した。このものは種々の条件の電気泳動でも単一であり、N 末端アミノ酸としてアラニンのみを含む。分子量は 14,000 である。皮膚反応抗原としての強度は、標準 PPD 製品(青山B)と同力価であつた。収量は培養濾液 16 l につきこの成分 4 mg であつた。他のバンド成分については、目下精製中である。[考察・結論] ゲル電気泳動による分析および精製において、8M 尿素を共存させることにより、高度の精製が可能となり、種々

の分析において単一である 1 成分を得ることができた。このものの分子量は 14,000 であり、かかる低分子でも標準 PPD と同力価を示した。尿素による変性は可逆的であり、尿素が共存しないときにはバンド成分である蛋白質は容易に互いにもつれ合う。ツベルクリン蛋白質としては、もつと大きい分子であろうという予想もあるが、加熱培養濾液から得られる活性蛋白質の主なものは、10,000 程度の分子量のものであるとわれわれは考える。

C2. ツベルクリン活性蛋白質 II. *M. tuberculosis* H₃₇Rv の菌体からの精製. °永井定(阪市大刀根山結研) 甲田一馬(阪大中研) 永管徳子・松本潤二郎(国療刀根山病)

[目的] ツベルクリン活性蛋白質を分離するにあたり、培養濾液を素材とする古典的な方法に従うのがよいか、あるいは菌体から抽出精製する方が有利か、また両方から分離されたもの間に差異はないかなどについて論議が多い。われわれは培養濾液について行なつた前報 I に続いて、菌体からの活性蛋白質分離の試みについて報告する。[方法] 前報 I と同様、培養および加熱処理の後、濾別した菌体をアセトンで十分洗浄し乾燥する。この菌体 300 g を 1 ロットとしてアルミナとともに乳鉢で磨砕し、水抽出液をつくる。菌体残渣およびストレプトマイシンによる核酸沈澱物を遠心除去し、上清を硫酸 80% 飽和にし、沈澱をとる。このものについて以下前報 I と同様、更に DEAE セフアデックスおよび調製用アクリルアミドゲル電気泳動装置を使用して精製する。その他の分析法、同定法等は前報 I と同じである。[成績] 硫酸処理の段階において、ディスクゲル電気泳動の分析では、濾液の場合とほぼ同様の様相を示す。濾液のそれと異なる点は、特に Rm: 0.44, 0.49, 0.55 の 3 バンドの含量が際だって多いこと、およびバンドがそれぞれ、はるかに明瞭に染色されることである。その後の精製により得られた各バンドの分画は、濾液から得られた同じ Rm のバンド成分とそれぞれ対応し、相違は認められなかつた。[考察・結論] 菌体から得られるディスクゲル電気泳動による分析上の各バンド成分は、濾液の同じ Rm を示す各バンド成分にそれぞれ対応し、主成分の 3 本のバンドに関する限り相違は認められなかつた。濾液の蛋白質の場合より染色バンドが明瞭にみえるのは、

菌体内にあつて細かい変性から保護されていたことによると思われる。ただし、同じ培養から分離した菌体と濾液について比較すると、菌体からの分離精製は、バンドが明瞭に判別しうるだけ容易である一方、硫酸処理の段階における蛋白量の比較では、濾液の場合の約8%しかないため、必ずしも有利な素材とはいいいがたい。

C3. ツベルクリン活性蛋白質. III. *M. phlei* 菌体から精製した数種の蛋白質の遅延型皮膚反応抗原性

°松本潤二郎(国療刀根山病) 甲田一馬(阪大中研) 永井定(阪市大刀根山結研)

[目的] *M. phlei* および *M. smegmatis* 菌体から酵素活性を指標として蛋白質を精製し、高度に精製された数種の酵素蛋白質が、それぞれの精製源である菌体で感作されたモルモットに対し、種特異的に、遅延型皮膚反応の抗原になりうることをすでに報告した(Am. Rev. Respir. Dis., 110:362, 1974)。中でも *M. phlei* 菌体からは、乳酸酸素添加酵素(LOと略)が結晶として大量に入手可能であり、その構造と皮膚反応抗原性との関連についての研究に有利な素材となりうることを示した。しかしこのものが精製蛋白質であるにもかかわらず、蛋白量当りの皮膚反応活性が、PPDに比べてやや弱いという結果であつた。今回は、LO以外にも容易に結晶化する蛋白質、あるいはより比活性の大きい蛋白質が得られないかと検討を加え、更に4種の結晶蛋白質と、1種の精製蛋白質を得たのでその結果を報告する。[方法] 蛋白質精製法: グリセリン肉汁培地に37°C, 6日間生育させた *M. phlei* 菌体を水洗後、アルミナとともに磨砕し抽出液を得る。ストレプトマイシンによる除核酸および硫酸による分画の後、LOを直ちに結晶化(粗結晶)してとり出し、その他の蛋白質は、残液について更にDEAEセファデックスおよびセファデックスG-75によるカラムクロマトを繰り返して精製した。この際ディスクゲル電気泳動による分析において、目標とする易動度のバンドを含む画分を追跡した。次いで各画分について、硫酸による結晶化を行ない、再結晶を繰り返した。皮膚反応: *M. phlei* 乾燥菌体0.5mgを流動パラフィンに懸濁し、後肢筋肉内に注射して感作したモルモットを用いて、その側腹部に皮内注射した。各蛋白質について、0.05μgから100μgの間で、遅延型皮膚反応を惹起する蛋白量を調べ比較した。その他の蛋白質精製度を示す各種分析法は、Ouchterlony法によるゲル内沈降反応、および電気泳動のゲルには尿素を加えないこと以外は、前報Iと同様である。[成績] 菌体抽出液から、LO以外の4種の結晶蛋白質と1種の単離蛋白質とを得た。結晶蛋白質の一つは、スーパーオキシドディスムターゼ(SODと略)の活性を示した。これら六つの精製蛋白質のうち、皮膚反応が0.2μg/0.1mlの皮内注射でほぼPPDに相

当する強さを示す一つの蛋白質がある一方、その500倍量の100μgの皮内注射によつても疑陽性の反応しか惹起しない蛋白質(SOD)があり、その他の蛋白質はその中間の強さを持つことが判明した。[考察・結論] 全菌体で動物を感作した場合、菌体に含まれる多数の蛋白質に対して、それぞれ感作が成立していると考えられるが、われわれが高度に精製した6種の蛋白質には、遅延型皮膚反応の抗原性において、強弱の差が顕著に認められた。この差が感作成立の時点にあるとするならば、それは菌体中の各蛋白質の含量の差によるのではなく、むしろそれらの構造に由来するものと思われる。

C4. *In vitro* における可溶性蛋白抗原に対する細胞性免疫の誘導 °露口泉夫・寺岡修・白土裕江(大阪府立羽曳野病)

ツベルクリン遅延型皮膚反応に代表される細胞性免疫の、細胞レベルでの反応の解析から、その調節機構等についても次第に明らかにされてきた。しかしながら、それらのより詳細な解明のために必要とされるのは、*in vitro* における、可溶性蛋白を抗原とする細胞性免疫に関与するeffector-T細胞の誘導であろう。われわれはモルモットを用い、かつ、そのassayを*in vivo*での皮膚反応で行ないうる実験系を検討、試みた。[材料・方法] 動物は雑種モルモットを使用した。あらかじめ市販のフロイントの完全アジュバント(乾燥結核死菌0.25mg/mlを含む)を足蹠に注射したのち、約1カ月後に、動物を生かしたまま、局所のリンパ節を摘出した。*In vitro*での培養はMarbrookの方法に準じ、炭酸ガス培養器内で行なった。用いた可溶性蛋白抗原としてはKLH(Keyhole Lympe Hemocyanin)を使用した。Assay系は、培養感作したリンパ節細胞をよく洗浄後、抗原KLHとともに、もとの自己の個体の皮膚にtransferし、経時的に局所の発赤腫脹を測定して行なつた。[成績] *in vitro*において、抗原KLH(至適濃度0.1~1.0μg/ml)とともに培養したリンパ節細胞で、assayの段階で、抗原KLHとともにtransferした群のみに明らかな反応、すなわち注射後24時間をピークとする発赤および腫脹を観察した。感作培養時に抗原を加えなかつた群は、assayでの抗原添加の有無にかかわらず、反応はみられなかつた。感作培養時のみに抗原を加え、assay時に抗原を加えなかつた群は、弱いが発赤が観察された。また、他の正常モルモットの皮内にlocal transferした実験では、コントロールに比べ明らかな反応がみられた。[考察] 遅延型皮膚反応の実験動物として最もよく使用されているモルモットを用い、*in vitro*において、可溶性蛋白抗原に対する細胞性免疫を誘導しうることを観察した。われわれの実験系はすべてを同一個体で行なつており、細胞間interactionにおける組織適合性の問題を考

慮する必要はない。また assay は皮膚反応という最もよく確立された方法によつた。In vitro における effector cell の誘導に、あらかじめ結核菌で感作しておくことが必須なのか等については現在検討中である。

C5. 結核菌体中のアジュバント活性構造 (MDP) のラットにおける作用発現様式について °田中渥・江森浩三・斉藤玲子(九大胸研)

結核菌体中のアジュバント活性 (A 活性) 物質の中で Wax D と cord factor (CF) は主要なものと考えられる。Wax D については最近モルモットを使つて muramyl dipeptide (*N*-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine, MDP) が最小の有効構造であることが明らかにされた。先にわれわれは CF の A 活性発現が動物の種によつて異なることを観察しているので、MDP がラットで活性を示すかどうかをしらべた。卵白アルブミン (DA) を Freund エマルジョンの形で、WKA ラット足裏に注射し、2 週後、皮内反応を行ない、約 3 週後に (18 日後) 抗体価を測定した。その結果 MDP は強い A 活性を示した。モルモットとやや異なり、*N*-acetyl-L-alanyl-D-isoglutamic acid も強い活性を示した。他の種々の類似誘導体は活性発現には、モルモットの場合と同様、高い立体構造的特異性が要求されることがわかつた。MDP の A 活性は牛ガンマグロブリン (BGG) を用いたときにも発現された。ムラミン酸の 6 の位置および 6 と 4 の位置にそれぞれ 1 コあるいは 2 コのアセチル基がついているものも、A 活性を示した。このことは、以前われわれが報告したアセチル Wax D が A 活性を有することを支持するデータと思われる。MDP はこのように WKA ラットにおいては皮内反応を高める A 活性を示したが、血中抗体価を高める事実は観察されなかつた。

C6. 結核菌のアジュバント作用物質 (ムラミールペプチドとコード ファクター) の活性発現における差異 °江森浩三・田中渥(九大胸研)

Muramyl dipeptide (*N*-acetyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine, MDP) は、卵白アルブミンあるいは牛血清ガンマグロブリンを抗原として、フロイント型エマルジョンの形で、WKA ラットに注射されると、強いアジュバント活性を示すことが明らかにされた。ところが、SD 系ラットを同様に注射したところ、MDP は A 活性を示さなかつた。WKA ラットでは MDP の 0.1 μ g まで活性がみられたが、SD ラットでは 1 mg まで活性はみられなかつた。SD ラットでは、卵白アルブミン以外に PPD、牛血清ガンマグロブリンを抗原としたが、MDP の活性は全くみられなかつた。このようにラットにおける MDP のアジュバント活性発現に著しい系統差があることがわかつた。このことはアジュバント活性構造に反応するかどうかは遺伝的支配をうけていることを示唆するように思えるので、現在われわれは、ラットおよびマウスを使つて交配実験を行なつている。このように SD ラットで MDP はアジュバント活性を示さなかつたが、同じ結核菌体中のアジュバントである cord factor は、卵白アルブミンを抗原として、同様の方法で注射された結果、SD ラットに強いアジュバント作用を示した。Cord factor の量として 0.01 μ g まで活性が認められた。しかし cord factor による抗体価の上昇は認められなかつた。一方、予期に反し、CF は SD ラットで上記のように、OA を抗原としたときは強いアジュバント活性を示したにもかかわらず、牛血清ガンマグロブリンあるいは PPD を抗原としたときには、全く活性を示さなかつた。その理由については現在のところわからない。

免 疫 II

第 1 日 (4 月 4 日) 10:00~11:05 C 会場 座長 (熊本大第 1 内科) 徳 臣 晴比古

C7. コード ファクターとムラミールペプチドのラットにおける肉芽腫形成作用 °江森浩三・重松信昭・田中渥(九大胸研)

[目的] われわれは MurNAc-L-Ala-D-isoGln (MDP) と cord factor (CF) が WKA 系ラットでアジュバント活性 (A 活性) を示すことを確かめた。一方 SD 系ラットにおいては CF は A 活性を示したが、MDP は A 活性を示さなかつた。そこでこれらの A 活性物質によつて注射局所 (footpad)、および所属リンパ節にひき起こされる病理組織反応について比較検討した。[方法] 動物としては生後約 13 週の WKA, SD 系ラットの雌を使用。抗原

としては卵白アルブミン (OA) を用いた。MDP, CF, 結核菌をそれぞれアジュバントとして Freund 型エマルジョンの形でラットの左 footpad に注入した。2 週後に皮内反応を行ない、3 週後にと殺し、注入部 footpad、および popliteal, inguinal の各所属リンパ節標本を作製した。[結果] ①皮内反応、CF は WKA, SD 系ラットのいずれにおいても A 活性を示した。MDP は WKA 系ラットでは A 活性を示したが、SD 系ラットではほとんど示さなかつた。②病理組織所見、MDP は WKA 系ラットの footpad、所属リンパ節に肉芽腫を形成した。この肉芽腫は結核菌よりも広範で強く、中心部には壊死

が認められた。また皮内反応が陰性であつた SD 系ラットにおいても、WKA 系ラットに比べると反応は弱いと同じ性状の肉芽腫が形成された。一方 CF は注射局所の footpad では肉芽腫を形成するが、所属リンパ節では小さな弱い肉芽腫を形成し、その肉芽腫には好中球の浸潤が認められなかつた。更にリンパ組織自体の反応を二次リンパ濾胞の増生と旁皮質帯の増生についてみると、旁皮質帯の増生は結核菌、CF、MDP のいずれにも認められたが、二次リンパ濾胞の増生は CF、結核菌、MDP の順に強く認められた。〔考察〕 CF と MDP が所属リンパ節にひき起こす組織反応には大きな差が認められた。したがつて両者のア活性発現のメカニズムにも差があるのではないと思われる。

C8. 合成ムラミルペプチドのアジュバント活性 杉村和久・上宮正直・山脇幹夫 °東市郎・山村雄一(阪大第3内科)

〔目的〕 BCG 細胞壁は免疫応答に対し著しいアジュバント活性と抗腫瘍活性を有する。本研究は、この BCG-CWS 免疫学的諸性質、および細菌細胞壁のアジュバント活性最小構造単位が MurNAc-L-Ala-D-isoGln であることを基礎に、痛免疫療法に有用なペプチド化合物の合成を目的としている。今回はムコペプチド部分を構成する種々のペプチドおよびその関連化合物を化学的に合成し、それらの免疫学的諸性質を検討したので報告する。〔方法〕 抗原として SRBC、DNP-Lys-Ficoll、BaA(細菌 α -amylase)などを使つて *in vivo* および *in vitro* における体液性免疫応答に及ぼす影響を検討した。細胞性免疫に対するアジュバント効果については、H-2^d の mastocytoma cell を C57BL マウスに免疫する系を使つて、T-cell mediated cytotoxicity を assay する Brunner らの系を用いた。また遅延型過敏症に対する効果は抗原 Mono azobenzene arsonate-N-acetyl tyrosine (ABA-tyrosine) を用いて検討した。リンパ球に対するマイトジェン活性を ³H-チミジンの取り込みで検討し、これらの合成ペプチドの抗腫瘍活性は、われわれがすでに報告している“suppression system”にて調べた。〔成績・結論〕 ①種々の合成ムラミルペプチドのアジュバント活性を有する最小構造単位は MurNAc-L-Ala-D-isoGln である。② MurNAc-L-Ala-D-isoGln はマクロファージを介して作用する可能性は残るが、B細胞、ヘルパーT細胞、遅延型過敏症担当T細胞に対して著明なアジュバント活性を示した。Killer T細胞の誘導に関しては、*in vivo* の系では、アジュバント活性は認められなかつた。③水溶性である muramyl dipeptide に hydrophobic な脂肪酸を導入した 6-O-stearoyl-muramyl dipeptide は、ほぼ muramyl dipeptide と同様な性質を有するが、より高級脂肪酸であるミコール酸を結合

させた 6-O-mycoloyl-muramyl dipeptide は、B細胞、ヘルパーT細胞などに対するアジュバント活性は著しく減弱するが、*in vivo* において Killer T細胞の誘導を著明に促進することを見出した。④②および③における結果は、各合成ペプチド間のアジュバント活性に関する本質的な差なのか、実験系などによる生体内処理過程の差なのかは不明である。⑤これらの合成ペプチドは、アジュバント活性はもつが、いずれもマイトジェン活性は認められなかつた。

C9. 結核菌体成分のマイトジェン活性 杉村和久・上宮正直・山脇幹夫・東市郎・山村雄一(阪大第3内科)

〔目的〕 われわれは著明なアジュバント活性を示す Mycobacteria, Nocardia, Corynebacteria 菌体細胞壁についての免疫学的検討を加えていく過程で脾細胞に対し、それらがマイトジェン活性を示すことを見出し、更にそれがB細胞マイトジェンであり、かつT細胞マイトジェンでもあることを明らかにした。今回はこのリンパ球分裂活性が、いつたいこれらの細胞壁のどの化学構造に起因するものかを詳細に検討した。〔方法〕 マイトジェン活性は、 2×10^6 コのリンパ球に種々の細胞壁画分を加えて、Falcon 2058 tube にて培養し、24 時間後に ³H-チミジンでパルスラベルして、その 20 時間後における脾細胞への ³H-チミジンの取り込みを測定した。Micro tissue culture plate を使用した場合は、 4×10^5 コのリンパ球を用い、CWS 画分と 48 時間培養した後、³H-チミジンでパルスし、その後に細胞を回収し取り込みを測定した。リンパ球として、正常脾細胞、コーチゾン抵抗性胸腺細胞、ヌードマウスの脾細胞、また、より詳細な検討のためには、グラスウールカラムとナイロンウールカラムを併用して、0.2% 以下のマクロファージの混入を許す脾T細胞およびマクロファージとしては、1,000 rad X線照射された正常マウスの腹腔浸出細胞(PEC)を用いた。〔成績・結論〕 ① Mycobacteria 細菌細胞壁には、二つのマイトジェン活性部位が存在し、一つはミコール酸を含む部分、およびもう一つは、ムコペプチド部分である。②ムコペプチドのリンパ球分裂促進活性は、それが高分子複合体であることを必要とする。③細菌細胞壁のアジュバント活性とマイトジェン活性は、化学構造のレベルで解離される。④それらは T、B 両細胞群にマイトジェンとして働きうる。⑤T細胞へのマイトジェン活性は、マクロファージの存在に依存している。

C10. ガラス板法による結核菌リン脂質の血清反応 °永山能為(国療札幌南病) 佐々木昭雄(北大免疫研細菌感染)

〔目的〕 本法の結核症に対する診断価値をしらべた。〔方法〕 本法は結核リン脂質抗体の検出に、梅毒血清診

断用ガラス板凝集反応を適用したものである。被検血清の32倍希釈以上に凝集を示すものを、反応陽性例とした。肺結核患者70例、非結核性疾患50例および健康者180について本反応を行ない、それぞれの反応成績を比較した。更に肺結核患者について、病状と本反応の関係をしらべた。〔成績〕肺結核患者では反応陽性率は52%、平均抗体価は62であつたのに対し、健康者では反応陽性率は10%、平均抗体価は10であつた。非結核性疾患の本反応成績は、健康者のそれに類似していた。以上により、肺結核患者の本反応陽性率および平均抗体価は、健康者および非結核疾患のそれより明らかに高いことが判明した。次に肺結核患者について、病状と本反応の関係をしらべた。X線基本病型と本反応の関係は、反応陽性率はB型が最高の76%を示し、以下CB型の43%、C型の40%の順となり、平均抗体価も同じ順でそれぞれ124.5、48および23.6となり、B型とC型の間に明らかな陽性率および平均抗体価の差がみられた。空洞の有無と本反応の関係は、あり例では反応陽性率は64%、平均抗体価は74.1であつたのに対し、なし例では陽性率は40%、平均抗体価は48.8であり、あり例はなし例より高い値を示した。排菌の有無と本反応の関係は、排菌陽性例では陽性率は74%、平均抗体価は99.5であつたのに対し、排菌陰性例では陽性率は42%、平均抗体価は50.7であり、排菌陽性例は陰性例より明らかに高い値を示した。〔結論〕今回の検査で、肺結核患者は健康者および非結核性疾患に比べ、ガラス板法による陽性率、平均抗体価のいずれにも高い値を示すこと、および肺結核の病状と本反応の間に密接な関係のあることが判明した。

C11. 結核症における液性免疫の関与 °池田俊・志摩清・岳中耐夫・藤瀬隆司・津田富康・福田安嗣・尾崎輝久・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

〔目的〕前回結核病巣が活動性の場合、免疫グロブリン(Ig)の上昇を認め治癒傾向とともに減少することを報告した。結核症においてその生体防御機構は細胞性免疫によるといわれているが、肺結核患者におけるIgの動態を観察したところ、その変動の著しいことを認め液性免疫が何らかの形で結核免疫に関与していると考え実験動物を用いその検討を行なつた。〔方法〕実験動物はハートレー系モルモット体重250~300gを使用した。BCG処置の方法を4群に分けた。A群とC群にはBCG菌(病巣中 3.4×10^6 コ)を背部皮下に16カ所接種した。A群とB群にはBCG死菌(BCG菌8mg)をincomplete Freund Adj.を混合し、その1mlを大腿皮下に1週間2回の割合で注射した。D群を対照群とした。A、B、C群それぞれchallengeより1、2、3、4週目にツ反応、PHA反応を測定した。2、4週目にBCG病巣を測定し

た。4週目に屠殺し、SRBCによるロゼット法にて末梢Tリンパ球(TL)を測定した。またビュレット法で総蛋白量をアセテート膜により γ -globulin(γ -gl.)を測定した。〔成績〕ツ反応の推移をみるとA群で1、2、3、4週それぞれ 103 ± 26 、 40 ± 8 、 61 ± 7 、 48 ± 7 mm²と1週目で明らかに強く、2、3、4週で低下を認めた。B群では変動を認めず、C群では1、2、3、4週それぞれ 104 ± 8 、 103 ± 8 、 175 ± 20 、 215 ± 21 と段階的な上昇を認めた。PHA反応の推移をみるとA、B、C群それぞれ1週目 260 ± 27 、 218 ± 37 、 450 ± 50 mm²、2週目 127 ± 22 、 141 ± 25 、 305 ± 24 、3週目 102 ± 17 、 68 ± 11 、 182 ± 39 、4週目 83 ± 3 、 117 ± 11 、 207 ± 26 といずれも段階的減少を示した。TLはD群の $20 \pm 2\%$ 、実数 3489 ± 423 に対してA、B、C群それぞれ $19 \pm 2\%$ 、実数 3329 ± 526 ； $18 \pm 3\%$ 、 3510 ± 392 ； $26 \pm 2\%$ 、 5846 ± 739 と比率、実数ともC群で明らかな高値を示した。BCG病巣の推移をみるとA群では2、4週目のおおの 33 ± 4 、 21 ± 2 mm²、C群では 76 ± 9 、 71 ± 9 mm³でA群において4週目で病巣の明らかな縮小を示し、C群で差を認めなかつた。次に γ -gl.をみるとA群で 0.58 ± 0.02 、B群で 0.46 ± 0.06 、C群で 0.33 ± 0.04 、D群で 0.32 ± 0.05 g/dlでありA群、B群の順に高値を示し、C、D間に差を認めなかつた。〔考案・結語〕結核病巣における細胞性免疫の占める役割は大きい、前回は報告したごとく、液性免疫の関与もまた無視できぬところと考えられる。今回の実験動物系で生菌処置群では遅延型過敏症であるツ反応の経時的増大、TL増加を認めたが γ -gl.値には変動はみられなかつた。一方死菌処置によりTLの増加はなく、ツ反応の低下を認め、同時に γ -gl.の増加を認めた。これらの事実から死菌処置による液性免疫の増強効果が推定された。この効果が細胞性免疫に影響を与え、遅延型反応であるツ反応の低下を認めたものと推定し、この解析とともに更にマクロファージ機能との関連性を追求している。

C12. 家兔初感染 BCG 病巣内の Capillary density の経時的变化について °津田富康・杉本峰晴・志摩清・安藤正幸・鬼塚徹・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

〔目的〕炎症組織内の毛細血管網の変化は種々の炎症性細胞や抗体等、または組織修復上、組織崩解産物や栄養の補給上重要な役割を演じている。今回は遅延型過敏反応の典型であるBCG病巣でこれら毛細血管網の変化を定量的に表し、BCG病期との関係を調べた。また同時に血管内皮細胞(新生)に強い活性を認めるplasminogen activatorの変動についても病期とともに解析を試みた。〔方法〕各群2~6匹の家兔の背部皮下に4~6コ of PhippstrainのBCG病巣を作り3、15、21、29、35、

42, 49 病日に下向大動脈より carbon colloidal medium を Eddy H. A. の法にて注入, その後動物は 24 hr 10% ホルマリンにて固定, その後皮膚を切除し再び数日間 10% ホルマリンにて固定した。固定された皮膚は病巣を含む 2 cm² の皮膚片に切れ水洗後に -20°C にて凍結され, 250 μ の厚さに連続切片に作成されたのち, 3% の gelatin 液でガラス上に固定されホルマリンガスで 16 時間固定された。その後 haematoxin にて染色, 水洗, 脱水後 permount にて封入。これらの標本は Courtade E. T. および Tsuda T. の方法 (Amer. J. Pathol., 78 : 243, 1975) で全病巣, 病巣近傍, および正常皮膚組織内の毛細血管網の総和を算出し (1 mm²) の単位面積内の capillary density を測定した。次に切除された BCG 病巣について substrate film 法で plasminogen activator についても調べられた。〔成績〕 BCG 病巣の総面積および壊死巣の拡りは遅延型過敏反応の現れる 15 病日より急速に増加, 29 病日は 1,200 \pm 200 mm² と最高となりその後再び治癒とともに減少していく。そしてこの間壊死のない部の 1 mm² 内の capillary density より background の 1 mm² の capillary density を差し引いた値 (G) は各病日それぞれ 0.7 \pm 0.4, -1.2 \pm 0.6, 2.1 \pm 0.2, 1.1 \pm 0.5, 2.5 \pm 0.6, 2.0 \pm 0.3, 2.3 \pm 0.6 と 15 病日で最低, 21 病日以後はほぼ同程度の capillary density を示していた。次に病巣近傍の capillary density より正常皮膚の capillary density を差し引いた値 (H) は 15 病日, 35 病日にそれぞれ 4.3 \pm 0.6, 3.3 \pm 0.5 とピークを認めた。次に plasminogen activator の変動を調べてみると (G) 値とほぼ等しい動きを示していた。〔考察〕以上の結果より考え capillary density の変化は遅延型過敏反応と強い関係をもつて変化しており, (G) 値は病巣内の新生血管の増加を示し過敏反応の出現でいつたん damage を受けたのち増加してくることがわかる, 次に (H) 値の示す所は主に subpapillary plexus の branch の増加を示すもので第 1 のピークは過敏反応の結果, 第 2 のピークは治癒に基づく何らかの chemical mediator による反応と考えられた。〔結論〕 BCG 病巣内の capillary density の変化は新生血管増生と subpapillary plexus の増加の 2 種があり, 前者とともに plasminogen activator は変動していた。

C13. 実験的結核病巣における肺内蛋白分解酵素の研究

富野郁子・山村好弘・小川弥栄・前田秀夫・前田次郎(国療刀根山病)

前年度の本学会において, われわれは結核死菌を家兎の肺に注射して, 結核病巣を作成し, その部分の蛋白分解

活性を測定し, 正常肺に比べて, 数倍の活性上昇のあることを報告した。今回はひき続き, 感作, 脱感作等の前処置に伴う病態変化と本酵素活性変動が対応すること, および, このプロテアーゼの種類と性質につき新しい知見を得たので, ここに報告する。〔方法〕実験動物は 2.5~3.5 kg の家兎を使用した。脱感作法: PPD 1 mg/kg を週 3 回 \times 4 週間静注した。感作法: H₃₇Rv 加熱死菌 2.5 mg (d. w) 週 1 回 \times 4 週間筋注した。結核病巣形成法: 上記の前処置を行なつたもの, および無処置の家兎に同死菌 2.5 mg (d. w) を流動パラフィン-ラノリン-アラニル基剤に懸濁し, 肺に注射した。活性測定法: 取り出した肺を 0.25M 蔗糖液で磨碎し, 凍結融解したものを酵素標品とし, pH 5.0, クエン酸緩衝液で, 37°C incubate した後, 5% TCA 上清をニンヒドリン法で測定した。カテプシン B₁ およびエラスターゼ測定は, おのおのの人工基質により活性を測定した。〔成績〕肺 1 コ当りのプロテアーゼ活性は, 前処置をしない場合, 菌注射後 1 週間で 2~3 倍増加する。2~4 週間で約 10 倍の値を示し以後は減少を示す。感作兎では, 菌注射後 3 日目ですでに 10 倍近い増加を示し, 1~2 週間で最高となり約 20 倍である。脱感作すると, 5 週間目にやつと 6~7 倍の活性増加を示すにとどまった。一方, これを比活性で表現すると, 経時的な変動はなく, 病巣部が, 正常に比べて常に 2~6 倍の高値を保つた。このプロテアーゼは, PCMB で阻害されること, 超音波破碎や凍結融解で活性増加がみられること, ロイペプチン, キモスタチンで阻害されること等から lysosomal cathepsin であろうと考えカテプシン B₁ の人工基質 benzyl-arginine-ethyl-ester を使つて測定し, 正常肺に比べて病巣部には約 10 倍の活性増加のあることを明らかにした。一方, エラスターゼの人工基質 acetyl-tri-alanyl-methyl-ester を使つて, 活性測定を行なつたところ, 正常肺では至適 pH 8.0~8.5 にピークを示す活性が得られたが, 結核病巣では至適 pH 4.0 付近にピークを示す酵素があることが明らかになった。この酵素の本態については, 現在精製を進めて検討中である。〔考察〕以上のことから, 結核病巣においてはプロテアーゼ活性が非常に高くなつており, このプロテアーゼは正常肺のものとは性質を異にする酵素であることが示唆される。これらの酵素は空洞形成に何らかの関与をしているのではないかと考えているが, 少なくとも一つ以上の酵素が関与しているであろう。今後は, その複雑な機構を解明するべく研究を進めていくつもりである。

免 疫 III

第1日(4月4日) 11:05~12:00 C会場 座長 (京大胸部研) 大島 駿 作

C14. 実験結核症における末梢血単球および肺胞マクロファージ貪食能・遊走能の経時的変化について

°松秀人・志摩清・田宮二郎・安藤正幸・青野宏昇・西島のり子・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

[目的] 結核症を有する個体の免疫機能は多岐にわたって研究されており、細胞性免疫機構についてもリンパ球(L.),マクロファージ(Mφ)がその主役を演じていることは周知の事実である。すなわち結核菌の侵入によつて感作T-リンパ球(T-L.)がMφを病巣へ集積かつ活性化させ、結核菌を貪食・殺菌すると解釈されている。われわれは実験動物においてBCG感染後3~4週目には遅延型アレルギー反応がピークになり、同時にBCG病巣へのMφ集積も多くなつてくることを報告してきた。今回はBCG感染を行なつた場合、病巣へ到達する前段階におけるMonocyte(MN)機能に関して経時的に追求を行なつたので報告する。[方法] 動物はハートレー系♀平均体重約600gのモルモットを用いた。免疫方法はBCGワクチン80mgを生食水20mlで溶解し、モルモットの背部皮下に0.1mlずつ10カ所注射し、遅延型アレルギー反応はツ反応により面積で表した。末梢血単核球は心穿刺によりヘパリン加10ml採血し、Ficoll-Conray法でMNを分離し、細胞数 $1 \times 10^6/\text{ml}$ となるよう調整した。肺胞Mφは生理食塩水を肺内に注入洗浄し同じく $1 \times 10^6/\text{ml}$ となるよう調整した。採取したMN, Mφのおおの1ml中に $1 \times 10^7/\text{ml}$ のBCG菌を入れ、24時間5%CO₂下37°Cで培養後、lysosome enzymeの一つであるβ-galactosidase, チール・フクソンおよびH・E染色を行ない、MN, Mφ細胞質内の菌数を測定した。Mononuclear cell or Mφ chemotactic reaction (MCR)は林らのchemotactic chamberを用い、 $1 \times 10^6/\text{ml}$ 細胞浮遊液の2%カゼインに対するfilter内へ遊走した細胞を算定し実数で表した。[成績] 遅延型アレルギー反応で、ツ反応は2週より増大し4週でピークに達し、以後低下する経過をとり、われわれが行なつてきたBCG免疫系での正常のパターンを示した。貪食能の成績は対照と比較してMNでは2, 4, 5週のおおの88, 101, 124%, 肺胞Mφでは2, 3, 4, 5週のおおの83, 75, 123, 130%を示した。遊走能に関してはMN, 肺胞Mφとも対照と差を認めなかつた。なおMNおよび肺胞Mφのライソゾーム酵素の変動に関しては目下検討中である。[考案・結論] 従来より報告

してきたようにBCG接種後4週でBCG病巣でのMφはdynamicな動態を示している。かかる状態におけるMNの機能について検討を加えた結果、MCRに関しては有意の変化が認められなかつたが、貪食能は4, 5週で軽度の増加が認められた。すなわち貪食能は結核症の場合流血中で遅延型過敏症(DH)が成立後に軽度の増強が認められた。なおMN酵素活性との関連を検討し、病巣へ到達する前段階のMNの活性化の状態を追求し、DH, 液性免疫の面から検討を加えていきたい。

C15. リンフォカイン静注による末梢血単球および肺胞マクロファージ機能に及ぼす影響について

°田宮二郎・志摩清・安藤正幸・松秀人・福田安嗣・重永孝治・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

[目的] Tリンパ球(T-L.)から遊離されるリンフォカイン(LK)は様々な生物学的活性を有し、それがマクロファージ(Mφ), リンパ球, 顆粒球等に種々な働きを有する。LKによつて活性化されたMφは細菌などの異物に対して遊走・付着・貪食・殺菌の過程をとるものと考えられる。今回われわれはMN, Mφの一連の機能がLKを*in vivo*で与えた場合、如何なる動態を示すかについて検討を行なつた。[方法] LK作製: incomplete Freund's adjuvantとphenolized BCG加生理食塩水との混合液をモルモット足蹠に0.1ml宛注射し、3週後に脾臓よりメッシュにて単核球を採取し、細胞数 $1 \times 10^6/\text{ml}$ に対しPHA 50mcg/mlを加えたRPMI 1640で24hr 5%CO₂下で培養した後、その上清をLK₂とした。一方健康モルモット脾より同様にPHA加培養液上清をLK₁とした。LK活性はMIFで判定した。動物はハートレー系モルモット♀平均体重400gを用い、LK投与の種類により各LK₁群, LK₂群および対照群とした。LK_{1,2}をおおの1ml心腔内に注入し、6hr後に末梢血MN数を算定し、単核球はヘパリン加心穿刺で10ml採血し、Ficoll-Conray法で分離した。また肺胞Mφは生理食塩水洗浄法で無菌的に採取し細胞数をおおの $1 \times 10^6/\text{ml}$ となるよう調整し、MN(Mφ)酵素活性をlysosome enzymeの一つであるβ-galactosidase(β-gal.)およびNBT還元能で測定した。またMNおよびMφchemotactic reaction (MCR)は林らのchemotaxis測定用chamberを用い、2%caseinに対する遊走能をpore φ5μのnucleopore filter内にmigrateした細胞を算定し実数で表した。一方、LAB-TEK

chamber に細胞浮遊液 1 ml を入れ $1 \times 10^7/ml$ の BCG 菌を 24 hr contact させ、細胞内に貪食された菌数を測定した。〔成績〕 LK の MIF 活性は $LK_{1,2}$ おおの 67%, 51% であった。LK 投与後 6 hr 目の末梢血単球数は $LK_{1,2}$ おおの対照 1,691 (12.9%) に比し、1,215 (12.6%), 379 (3.7%) と減少を認めた。 β -gal. 活性は MN で陽性率は $LK_{1,2}$ おおの 42.0 \pm 5.4, 40.7 \pm 4.1 と対照 80.3 \pm 10.9 に比し低かつた。一方肺胞 M ϕ ではおの 92.6 \pm 2.2, 88.6 \pm 4.6 と対照 92.0 \pm 2.8 と大差は認めなかつた。NBT 還元能は MN で陽性率は $LK_{1,2}$ おおの 14.0 \pm 2.3, 5.4 \pm 1.9 と対照 22.0 \pm 5.9 に比しやや低い傾向であった。肺胞 M ϕ ではおの 50.8 \pm 9.9, 29.8 \pm 6.9 と対照 31.8 \pm 3.1 と LK_1 にやや高い傾向を認めた。MCR の成績は MN で $LK_{1,2}$ に差を認めず、肺胞 M ϕ では LK_2 が LK_1 より低値を認めた。貪食能は MN でその貪食率は $LK_{1,2}$ おおの 71.3 \pm 9.3, 80.0 \pm 8.8 と対照 56.3 \pm 13.9 に比しやや高く、肺胞 M ϕ ではおの 78.6 \pm 6.1, 64.0 \pm 16.7 と対照 76.8 \pm 3.3 と大差を認めなかつた。〔結論〕 LK 投与で単球数の減少を認め、MN に比し酵素活性の低下、MCR に無影響、貪食率はやや上昇の作用を有し、肺胞 M ϕ に対する作用との間に解離が認められた。

C16. 結核病巣内の Mono-nuclear phagocytes の酵素活性、特に β -Galactosidase および Esterase の変動

°津田富康・志摩清・安藤正幸・鬼塚徹・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

〔目的〕 Macrophages には数多くの酵素活性が認められており、これらの酵素は組織内環境の変化に応じて変動している。今回は組織化学法や substrate film 法を使用し半定量的にその活性値を判定、病期 (BCG) との関連において論じた。特に β -galactosidase, esterase の 2 酵素の対照的な変動についても解析した。〔方法〕 実験 I: 家兎の背部皮下に多数の BCG 病巣を作り経時的に 2, 4, 7, 11, 16, 21, 28 病日にその体積を測定、その一部を切除、凍結保存し組織化学法や substrate film 法にてその酵素活性を半定量した。証明しえた酵素は acid phosphatase (Ac-p), alkaline phosphatase (Al-p), succinic dehydrogenase (SD), cytochrom oxidase (CO), esterase (ES), β -galactosidase (β -Gal.), acid proteinase (AC-prot.), chondroitin sulfatase (CSase), hyaluronidase (Hase), DNAase, RNAase である。実験 II: 人 BCG 病巣 7 日目の切除標本および頸部リンパ節結核切除標本についても同様の方法にて一部の酵素について検討した。〔成績〕 実験 I を通して AC-p, Al-p, SD, CO, は各病日を通じ各細胞間にはそれほどの差はなく組織全体としてはその病日に集まる macrophages の数に支配されて変動している。これに対し β -Gal., AC-prot.,

CSase, Hase, DNAase, RNAase 等は個々の細胞間に種々の差を示し、強陽性細胞の数は遅延型過敏反応の出現する 2 週後を境に急速に増加し再び減少していく。そしてこの傾向は β -Gal. に特に著明である。また ES の反応は β -Gal. などと同様の細胞間の差を示しながらも弱陽性群 (+) では病日とともに陰性化していくのに反し、強陽性群 (卅) では遅延型過敏反応の出現を境に後期病巣に急速に増加してくる。またこの細胞は治療病巣内にもかなり存在していた。次に実験 II を通し β -Gal., ES の酵素活性を 7 日目の BCG 病巣と頸部リンパ節結核について調べたところ β -Gal. 値はほとんど陰性に近く少数の陽性細胞を散見した。これに対し ES 値は BCG 病巣で陰性、リンパ節病巣で陽性細胞多数を認めた。〔考案〕 以上各酵素群はおおむね病巣の経過とともに、特に遅延型過敏反応の出現後に急速に活性値の上昇があり、その後再び治療とともに減少した。そして数的増加 (細胞) が活性の増加につながる群と、細胞おのの酵素活性が量的にも数的にも増加する 2 群の酵素群が認められ、後者は組織内の細菌や組織崩壊産物の増減または組織修復と密に関連し動いていると考えられた。〔結論〕 結核病巣中の mononuclear phagocytes の酵素活性は 2 群に分けられ、そのうち数的、量的に変化する群は結核免疫と特に強い関係を示しており、その解析は今後興味ある点と考えられた。

C17. 実験結核症における T リンパ球の動態

°岳中耐夫・志摩清・安藤正幸・藤瀬隆司・池田俊・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

〔目的〕 結核症においては、細胞性免疫が生体防御機構の中心的役割を果たしていると考えられている。われわれは肺結核患者において T・B cell subpopulation の動態を検討した結果、学研分類 A 型で T リンパ球 (TL) の増加を認めたのに反し、B, C, F 型では病巣が active なほど、また広汎な病巣を有するほど TL が減少していることをすでに報告した。今回はこの事実の一端を解明するために実験動物を用いて、結核感染の状態を種々変えて TL の動態について検討を行なった。〔方法〕 ハートレー系モルモット体重 250 g ♀ を使用した。〔実験 1〕 A 群: 背部皮下に BCG 菌を 16 カ所接種 (1 カ所 15×10^7 コの菌数), B 群: 背部皮下に 1 カ所接種, C 群: 無処置。〔実験 2〕 D 群: 背部皮下に BCG 菌を 8 カ所接種, E 群: 背部皮下に 8 カ所接種し 1 週後 BCG 菌 (3×10^7) 静注, F 群: BCG 菌静注, G 群: 無処置。以上の各群につき 2, 3, 4 週にツ反応, PHA 反応, TL の比率, 実数を検討した。〔成績〕 実験 1: ツ反応は 2, 3 週とも A 群が B 群に比し強く, PHA 反応は 2 週では B, C 群間に差は認めなかつたが A 群では強かつた。3 週で A, B, C 群の順にその程度を強く認めた。TL. は

2週でA群 37.8±4.1%, 実数 1,528±491, B群 26.0±2.0%, 588±94, C群 28.0±2.3%, 1,037±261, 3週でA群 33.0±3.4%, 2,194±494, B群 33.6±2.6%, 1,327±113, C群 36.6±4.2%, 1,416±276 であつた。実験2: ツ反応は2週でD群がE群に比し強く, 3週でD, E, F群の順に強かつた。PHA 反応は2週でD, G群に比しE, F群は低下した。TL. は3週でD群に比しE, F群では比率が低下していたが実数では逆に増加を認めた。〔考察・結論〕 肺結核患者においては学研分類B, C, F型ではTL. の減少を認め、これは病巣でTL. が消費されたためと推定される。しかしながら結核感染初期いわゆるA型においては増加の傾向を認めた。そこで上記実験系で解析を試みた結果、背部皮下にBCG病巣を16カ所接種した場合は、2週で比率、実数とも増加し、3週でも実数の増加傾向を認めた。あくまでも1実験系ではあるが肺結核患者の場合におけるA型と類似状態と考えられる。一方静注処置で粟粒結核症の状態においた場合のTL. の動態を観察したところ、ツ反応、PHA 反応の低下を認め、特にBCG接種群に比し未接種群では更にツ反応の著明な低下が認められた。一方末梢白血球数の変動は認められないがTL. の%ではD>E=G>Fの関係にあり、これに反し実数ではE>F>D>Gの関係で静注群で実数の著明な変動が認められた。すなわちTL. の増加が認められたにもかかわらずツ反応の低下が認められた。この解析には更に検討を要するが、目下のところBL. の比率が上昇したためTL. の比率の減少と推定され、著明に増加したTL. は主としてHelper TL. と思われる。またSuppressor TL. の可能性もあり今後の検討を要する。以上結核感染によりD.H が成立し、おそらく骨髄が刺激状態でT cell の増加が起り、一方B, C, F型と進行するとTL. の消費が優先し減少してくるものと思われる。更にB, C, F型について動物実験系で検討するとともにD.H と結核感染との関係を追求したい。

C18. 肺結核患者におけるT, Bリンパ球の動態 °坂本文比古・岳中耐夫・志摩清・福田安嗣・干場博・池田俊・徳臣晴比古(熊本大第1内科) 大場昭男・松本法親・武内玄信(大分県立三重病)

〔目的〕 肺結核において細胞性免疫機能をT, B cell population (cell pop.) の観点から追求し、病型、ツ反応、DNCB test, 空洞および排菌の有無との関係について報告した。今回は更に同一症例での経過について検討を行なつたので報告する。〔方法〕 当内科および関連施設に入院中の肺結核患者147例を対象とした。男76例, 女71例で年齢構成は21~72歳平均54.7歳, 学研分類ではA型1例, B型24例, C型60例, D型18例, F型44例, NTA分類でMin. 29例, Mod. 44例, Far.

74例, 排菌あり12例, なし135例, 空洞あり79例, なし68例である。経過を改善度でみると, 改善14例, 不変31例, 増悪8例であつた。T, B cell 測定法は矢田の方法に準じて行なつた。〔成績〕 ①病型との関係: T cell は対照 59.3±2.2%, 実数 165.3±79 に比し, B, C, D, F型では低下していたが, A型の1例は67%, 1,842と増加を認めた。一方B cell は対照 22.8±1.9%, 実数 627±52 に比し, 比率では差は認めず実数ではB, C, D, F型ともに低下傾向を認めた。A型では26%, 715と増加傾向にあつた。NTA分類では, 各型間に有意の差は認められなかつた。②排菌との関係: 排菌群は非排菌群に比しT cell の減少傾向を認めた。B cell では差は認めなかつた。③空洞との関係: 有空洞群でT cell の減少傾向を認めた。④ツ反応との関係: 陽性例は陰性例に比しT cell の減少傾向を認めた。B cell は有意の差は認めなかつた。⑤RFP との関係: RFP 投与3ヵ月未満例と非投与群とを比較した結果, T cell はRFP 投与群で低下傾向を示した。B cell では有意差を認めなかつた。⑥経過例の検討: T cell は増悪, 不変, 改善の順に従つて低下を認めたが, B cell では有意差を認めなかつた。〔考察・結論〕 T cell は学研分類B, C, D, F型で低下を認め、排菌群, 有空洞群, ツ反応陽性群で減少傾向にあることより, active な病巣を有するほど, T cell の消費が激しいものと推定された。1例ではあるがA型で増加を認めたことは, 結核感染初期では, おそらく骨髄を刺激して一過性に増加するものと考えられる。すでに報告したごとくRFP 投与群ではT cell の減少傾向を認め、RFP による免疫抑制作用のためと思われる。改善例ではT cell の増加が認められ、不変, 増悪では減少傾向を認めたことは, 病巣の治癒にT cell の増加が好影響を及ぼしたものと考えられる。以上の結果より, 肺結核ではT cell の消費が認められ、その増減が宿主の結核菌に対する生体防御機能を左右する重要な因子と思われた。

C19. 肺結核患者における血清リゾチーム値 °東野裕司・志摩清・杉本峯晴・徳永勝正・青木隆幸・西島のり子・徳臣晴比古(熊本大第1内科) 坂本文比古・大場昭男・武内玄信(大分県立三重病) 弘雍正・立石徳隆・渡辺春海・古賀秀男(国療豊福園)

〔目的〕 Lysozyme (Ly) は顆粒球系(PMN) および単球系(MN) から分泌される lysosomal enzyme の一つでその分泌される速度は早く, 活性化と同時に分泌されかつ安定性の酵素である。かかる面からPMN, MN が関与する疾患では病巣へのこれら細胞の集積状態が即座に血清中Ly値の上昇として鋭敏に反映されるものと思われる。かかる観点より, 従来よりこれに関する報告は多いがPMN および特にMN系の関与の深い肺結核患者に

における Ly 値の変動について検討を加えたので報告する。[方法] 対象は当第1内科および関連施設に入院中の肺結核患者 134 例を対象とした。うち男 121 例, 女 13 例で年齢は 16 歳から 87 歳まで平均 52.8 歳である。対照は健康者 19 例で平均年齢 28.5 歳である。血清 Ly 値は *M. lysodeikticus* を基質として菌懸濁法によつて日立光電比色計を用い波長 640 m μ で測定した。基質 20 mg を 100 ml の 1/15 モル pH 6.2 のリン酸緩衝液に溶解し, 2.5 ml の基質液と 5 倍に希釈した患者血清 0.5 ml を混ぜ直ちに O.D を読み 0 時間の O.D とした。37°C, 3 分間, incubate した後再び O.D を読み 0 時間との差を O.D の変化とした。標準酵素としてユーザイの卵白リゾチームを使用し, 標準曲線から血清 Ly の濃度を求めた。[成績] 肺結核患者の血清 Ly 値は学研分類基本型で A 型 1 例 12.0 $\mu\text{g/ml}$, B 型 22 例 9.3 \pm 0.3, C 型 53 例 8.5 \pm 0.2, D 型 11 例 7.8 \pm 0.3, F 型 29 例 8.3 \pm 0.3 の値を示し B 型は他型に比し高値を示し, A 型は 1 例であるが 12.0 $\mu\text{g/ml}$ の高値を示した。拡りに関しては拡り 1 は 19 例で 8.2 \pm 0.3 $\mu\text{g/ml}$, 2 は 55 例 8.5 \pm 0.2, 3 は

31 例 8.5 \pm 0.3 とおのおの拡りととの間に差を認めなかつた。また空洞の有無について検討した結果, 空洞あり 45 例では 8.8 \pm 0.2, なし 35 例では 8.4 \pm 0.3 と差は認めなかつた。なお病状の経過および他の因子との関係は目下検討中である。[考察・結語] MN 系に関してはその活性の如何にかかわらず Ly を直ちに secrete すると報告もありこれに関し追求中であるが, いずれにせよ活性化と同時に Ly が血清中に直ちに放出されることには間違いない。この事実から結核病巣中に集積した M ϕ は直ちに Ly を放出すると考えられる。一方前回肺結核患者において流血中 MN の β -galactosidase 活性が上昇していることを報告した。このことからおそらく流血中の MN もまた Ly 値に影響を与えているものと推定される。なお山本らの報告では拡りと相関すると述べているが, われわれの症例では差を認めなかつた。これは対象症例中拡りは大きくとも MN の集積が少ないため血清 Ly 値への影響が認められなかつたものと考えている。今後は細胞レベルでの Ly secretion の問題について検討していきたい。

免 疫 IV

第 2 日 (4 月 5 日) 9:00~10:00 C 会場 座長 (阪大第 3 内科) 東 市 郎

C20. 結核抗菌免疫における細胞性免疫の関与, 特にアセチル化牛血清アルブミンおよび BCG Cell Wall 感作マウスにおける特異抗原静注によるその解析 山本健一(北大免疫研)

[目的] 結核菌感染防御に大きな役割を演じているのは細胞性免疫の機構である。先に報告した BCG cell wall (CW) ワクチン静注マウスに結核菌 aerosol 感染前日に対応抗原を静注しておくことによつて, 結核感染防御の増強がみられる現象も細胞性免疫に基づく活性化マクロファージが主役と思われる。今回はこの点を更に詳しく知るため, BCG CW 免疫動物に非結核抗原アセチル化牛血清アルブミン (BSA) の感作を追加し, 一定時日後, 対応非結核抗原の静注で誘導されるマクロファージの活性化が結核感染防御にどのような影響をもたらすかについて検討した。[方法] 動物は CF#1 マウス。鉱物油の小滴に associate させた BCG CW ワクチンを 75~300 μg 静注。その一定時日後, アセチル化 BSA (Ac-BSA) 200 μg を Ereund incomplete adjuvant とともに皮下に追加免疫。対照抗原にメチル化 BSA (M-BSA), 牛血清 γ -グロブリン (BGG) も用いた。そして, 10~14 日後に対応抗原による footpad 反応で感作状態をしらべた後, 同じ抗原を 75 μg 静注。その翌日に *Mycobac-*

terium bovis, Ravenel の大量 aerosol 感染。2~3 日目に全肺の生菌数を小川培地での定量培養により測定, *in vivo* の感染防御の程度をしらべた。また *in vitro* の感染防御測定には, プラスチックシャーレ上の免疫マウス肺細胞 monolayer に Ravenel を感染させ, 4 日培養後, 細胞を融解, その中の生菌数を *in vivo* の場合と同様にして求めた。[成績] BCG CW 免疫マウスに BGG で追加免疫し 2 週後に BGG に対する遅延型感作の成立を確かめ, BGG 静注。その翌日 Ravenel 感染を行なつたところ肺内生菌数の減少がみられ, また肺細胞 monolayer での感染防御の増強も示された。一方, BGG の代わりに M-BSA を用いた場合, 遅延型の感作は成立せず, 抗原静注による結核感染防御の増強もなかつた。次に Ac-BSA を用いた実験系では, 強い遅延型感作が成立し, 抗原静注による結核感染防御の増強が *in vivo*, *in vitro* ともに明らかにみられた。また BCG CW + Ac-BSA 感作マウスに Ac-BSA を静注すると, 血流にマクロファージ活性化因子の放出が考えられるので, このような血清で正常腹腔細胞 monolayer を処理後, Ravenel を感染させたところ, 明らかに菌増殖阻止がみられた。[考察] この結核抗菌免疫増強の機序は, 追加免疫に用いた抗原に対する遅延型感作が必要であること, また抗

原静注後の血清にマクロファージ活性化因子の存在が示唆されることから非結核抗原感作リンパ球と対応抗原の接触で出現するマクロファージ活性化因子がマクロファージを活性化したためと考えられる。〔結論〕 Ac-BSA で BCG CW 免疫マウスを追加免疫後、Ac-BSA 静注によつて結核感染防御の増強を誘導し、その機序を検討、そこに細胞性免疫が関与していることを確かめた。

C21. BCG が骨髄細胞および T-リンパ球前駆細胞に及ぼす影響について °村岡静子・今田義郎・姫野国祐・野本亀久雄・武谷健二(九大微生物)

〔目的〕 BCG および他の抗酸菌の一部は、アジュバントとして、あるいは抗腫瘍作用をもつ微生物として多くの研究の対象となつているが、BCG が影響を及ぼしうる細胞としては、T-リンパ球やマクロファージ等の免疫学的に成熟した段階の細胞が主な研究目標となつてきた。私たちは近年 BCG がそのような免疫学的に成熟した細胞だけでなく骨髄中の stem cell レベルでも影響を及ぼし、stem cell の分化と成熟に変化を与えることを明らかにした。今回は特に stem cell から T-リンパ球への分化に着目すると同時に、最近ヌードマウスにも T-リンパ球前駆細胞の存在が報告されてきているので、そのような細胞が BCG により増強されるか否かを検討することを目的とした。〔方法〕 致死量の X 線照射をした C57BL/6 マウスに同系の骨髄細胞を種々の量移入し、4~5 日後、パラフィンに懸濁し 100°C、1.5 hr 加熱した BCG-oil 懸濁液または PBS に懸濁した BCG 生菌を、皮下または静脈内接種した。更に 5 日後 heavily conjugated TNP-SRBC 1×10^8 を静注し、抗 TNP 抗体価を経時的に測定し BCG 非投与群と比較した。また helper T-活性をみるために X 線照射後同様の処置をし、まず少量の SRBC を静注後数日を経て TNP-SRBC を感作し、抗 TNP 抗体価を測定した。次にヌードマウスの骨髄細胞と脾細胞による nu/+ マウスの cortisone resistant thymocyte (CRT) の con A 反応に対する増強作用が、あらかじめヌードマウスに BCG 処置しておくことにより、どのように変動するかを調べるために、nu/+ の CRT に一定量の BCG 処置あるいは非処置のヌードマウス骨髄細胞あるいは脾細胞を加え、CRT の con A 反応を、 H^3 -thymidine の DNA の取り込み量で調べた。〔成績〕 致死量の X 線照射後骨髄細胞を移入し BCG 処置をすると非処置群と比較し、骨髄細胞中のリンパ球数の割合が増加し、また myeloid 系と erythroid 系細胞の比が増大した。TNP-SRBC 感作後の抗 TNP 抗体産生能、および helper T-活性の X 線照射後の回復は、BCG 処置群では非処置群に比し早かつた。nu/+ マウスの CRT の con A 反応に対する、ヌードマウスの骨髄細胞あるいは脾細胞添加による増強効果は、ヌー

ドマウスに BCG 投与後の時間的経過により変動し、一定しなかつたので、現在詳細に検討中である。〔考察〕 BCG は免疫学的に成熟した段階での T-リンパ球、マクロファージに影響を与えるのみならず、stem cell の段階でも影響を与え、stem cell からリンパ球、特に T-リンパ球への分化、また erythroid 系よりも myeloid 系への分化を促すことが示唆された。

C22. BCG 生菌による免疫強化作用の作用様式について 原田泰子・原田進・山田穂積・高本正祇・石橋凡雄・杉山浩太郎(九大駒研)

〔目的〕 BCG 生菌の免疫強化作用の作用様式について、PFC と cell transfer の両面より検討した。〔方法〕 動物は 8~12 週齢の CF₁ および C₃H 雌マウスを使用した。PFC は Jerne のプラーク法で測定し、local passive transfer は Metaxas-Buhler 法に準じ、donor cell と抗原を混ぜ Recipient の foot pad に transfer し 24 時間後に腫脹を測定した。〔成績〕 BCG 生菌前処置後 SRBC に対する免疫強化作用をみると、その DTH は、PPD に対するツ反の増強期に一致し、前処置後 5~7 週にピークに達するが、抗体産生系は、DTH の減弱し始める 7 週以後にピークに達する。そこで以下の実験を行なつた。① BCG 5 週前処置マウスの SRBC に対する DTH と感作側 popliteal, axillar node, spleen の各 PFC を測定した。BCG 処置群では、control に比し明らかに感作部位より遠隔の lymphoid organ である axillar node, spleen においても PFC の増加がみられた。② BCG 4 週前処置マウスの popliteal inguinal axillar node, spleen cell を PPD と混ぜて local passive transfer を行なつた。Recipient の DTH は popliteal のみならず、inguinal axillar node, spleen の cell transfer でも誘起された。③ BCG 3 週前処置後 SRBC で感作したマウスの各 node, spleen cell を SRBC と混ぜて local passive transfer し、実験②と同様の結果を得た。④ BCG 前処置後 5 週と 11 週のマウスの popliteal node と spleen の cell を SRBC と混ぜて静注 transfer を行なつた。Recipient の DTH は BCG 5 週の popliteal node の cell transfer で最もよく誘起されたのに対し、BCG 11 週の spleen cell transfer では抑制気味であつた。⑤ BCG 3 週前処置(頸部皮下)および無処置マウスの 2 群を PPD と SRBC を混ぜて感作後、SRBC に対する DTH を観察した。BCG 処置群では PPD を SRBC と混ぜて感作することにより DTH が更に強く誘起された。〔考察・結論〕 実験①~③より、foot pad に接種された BCG は局所にとどまらず全身のリンパ組織に運ばれながら次第に systemic に免疫反応を賦活すると同時に抗原のリンパ流、血流による拡散も容易になるのではないかと考えた。実験④よ

り、BCG 11週前処置の spleen cell が recipient の DTH の誘起に抑制気味であつたのは、spleen における B cell or suppressor T cell の増加が考えられるが目下検討中である。実験⑤より、PPD+SRBC の感作の場合では PPD により動員された BCG に特異的な感作リンパ球が他のリンパ球を非特異的に多数動員し、その結果、SRBC に対する感作が強く成立するのではないかと考えた。

C23. 放射線照射マウスの免疫能に及ぼす BCG 生菌の影響

原田進・原田泰子・山田穂積・北原義也・高本正祇・石橋凡雄・杉山浩太郎(九大胸研)

[目的] マウスにおいて BCG 生菌による免疫増強効果、R.E. system の活性化についてすでに報告してきた。今回は、sublethal dose irradiation mice の免疫能の回復に対する BCG 生菌の影響について検討した。[方法] CF₁♀ マウス 8週齢を使用し、400 rad の全身照射を行なつた。照射1日後 BCG 生菌 1mg を右足蹠に接種した群(A群)、照射単独群(B群)および無処置群の3群について、照射後6週まで以下の項を経時的に比較検討した。①抗原として SRBC 10⁷ を右足蹠に感作し、4日後遅延型反応は foot pad test によつて測定し、同時に抗原感作部位の draining lymph node である右膝窩リンパ節、脾臓の細胞数、および PFC を Jerne の direct method によつて測定した。②R.E. system の活性化の指標として、腹腔内遊離細胞の数および腹腔 macrophage の spreading を測定し、更に carbone clearance を現在検討している。[成績] ①放射線照射後、脾細胞数は A, B 群ともに2週後低下したが、4週後正常に回復した。一方リンパ節の回復は遅く、6週においても B 群は、control の 1/2 であつた。しかし A 群は4週後 control の 2~3 倍に増加した。②DTH は、1週後では低下したが、2週にはすでに A, B 群ともに回復し、A 群は4週以後強く増強された。③脾臓における PFC は、A, B 群ともに1週後低下したが、2週後は control の3倍となり4週後一過性の低下について6週後増強し、特に A 群においては、control の約32倍となつた。一方右膝窩リンパ節の PFC は A, B 群ともに回復は遅く、6週においても control の 1/5 以下であつた。④腹腔内遊離細胞数は、A, B 群ともに1週より3週まで control の 30~40% に減少していたが、4週以後増加し、6週において70%まで回復した。Spreading ratio (spreading cell/total peritoneal cell) は、A, B 群ともに高い傾向を示した。④Carbone clearance では、A, B 群ともに、2週において control より亢進を示しており、その後の経過について検討中である。[考察] 放射線照射の免疫反応に対する影響は、細胞性免疫よりも抗体産生系に対して強く抑制し、DTH は早期に回復するが、

PFC の回復は遅いように思われる。特に右膝窩リンパ節は4週、6週後、BCG 接種により細胞数が2~3倍に増加したが、PFC は正常の1/5であり、かつ DTH は増強していることから、cell population が T cell dominant になつていると思われる。R.E. system に対する影響は、放射線照射による骨髄抑制により細胞数の減少が認められるが、機能的障害は少なく、むしろ亢進させていると思われる。

C24. MCA 肉腫の抗腫瘍免疫と BCG (特に BCG-CY 併用効果について)

山田穂積・原田進・原田泰子・高本正祇・石橋凡雄・杉山浩太郎(九大胸研)

[実験目的] これまでわれわれは C₃H/He マウスを用い、MCA の腫瘍誘発と MCA 誘発肉腫で BCG が腫瘍に対して抑制効果と促進効果の両効果を発現しうることを明らかにし、一方 BCG の免疫賦活を羊赤血球で検討し、これらの多彩な効果発現の機構には BCG の免疫賦活様式、特にその経時的变化が重要な役を演じていると報告してきた。そこで今回は MCA 肉腫の抗腫瘍免疫を検討し、更にこの抗腫瘍免疫に対する BCG の賦活作用を検討した。[実験方法] ①MCA 肉腫の抗腫瘍免疫：腫瘍細胞(TC)5×10⁴ をマウス足蹠に移植し、10日後に腫瘍を足関節部から切断除去し、immunized mice とした。更に7日後反対側に5×10⁴ TC を再移植し、抗腫瘍免疫の成立を検討した。次に腫瘍移植後10日の draining lymph node(DLN) 細胞について Winn's test を行なつた。②MMC 処置腫瘍細胞(MMC-TC)による抗腫瘍免疫の induction: BCG 1mg を足蹠に接種し、4, 7, 11週で10⁶ の MMC-TC を BCG 接種部に感作し、4日後に反対側に5×10⁴ を再移植し、抗腫瘍免疫を検討した。また CY 4mg を感作2日前に腹腔内に投与し、BCG-CY の併用効果も検討した。③BCG 接種部の腫瘍移植に伴う BCG の効果: BCG を足蹠に接種し、4, 7, 11週で1×10⁵ と100% 生着しうる数の TC を移植し、移植後25日で移植部の腫瘍の大きさと DLN, 肺, 肝, 脾での腫瘍発現を調べた。[成績・考察] Imm. mice では control の100% 生着に対し、20% の生着と強い抗腫瘍免疫が成立し、この免疫は DLN 細胞で transfer されることが Winn's test で証明された。MMC-TC 単独感作では抗腫瘍免疫は成立されず、BCG-CY 併用ではじめて強力な免疫が成立した。Mac-kanness は羊赤血球で BCG-CY 併用は強い DTH を induction しうることを指摘したが MCA 肉腫でも BCG-CY が細胞性免疫の induction を可能とした結果と考えられる。Hawrylko は強い抗腫瘍免疫の成立には BCG 接種部の腫瘍移植がよいと述べている。しかしわれわれが100% 生着できる多量の腫瘍を BCG 接種部に移植したところ control ではみられない DLN 肺での

腫瘍発現が高頻度に認められた。最近腫瘍においても suppressor T-cell が問題になっているがこの腫瘍において Fujimoto らの方法で検討し、その存在が示唆される結果が得られ現在検討中である。〔結論〕 MCA 肉腫では細胞性の抗腫瘍免疫が成立し、MMC-TC を抗原とした感作では BCG-CY 併用で強い抗腫瘍免疫が成立した。また BCG 接種部の腫瘍移植は DLN 肺への腫瘍転移を誘起した。

C25. 脱脂 BCG 由来の熱水抽出物の抗腫瘍性 °佐藤博・横沢厚信・永井宏美・本宮雅吉・今野淳（東北大抗研内科）

〔目的〕 抗細菌由来の水溶性アジュバントの化学組成および生物活性に対する最小単位の組成も明らかにされているが抗腫瘍性についての報告は少ない。われわれは脱脂 BCG 由来の熱水抽出物がモルモット、マウスにおいてアジュバント活性を示すこと、この物質がグルコースとマンノースを主とする多糖体とペプチドおよび核酸からなることを報告し、hot-water soluble adjuvant (HSA) と名づけた。今回は HSA を用いてマウスにおける抗腫瘍性の検討を行なつたのでその結果を報告する。〔方法・結果〕 HSA の作成法は第 51 回本総会で報告した。マウスはすべて ddI マウス(体重 20~23 g)を使用した。サルコーマ 180(S-180) 細胞 3×10^6 コを腹腔内に接種する前 7 日間および後 7 日間 HSA 0.25 mg を生食水に溶かして腹腔内に投与すると、腫瘍細胞接種後に HSA を投与した群では対照群がすべて 3 週目までに死亡したのに対し、9 週目まで生存するものが 30% あり、延命効果ありと判定された。マイトマイシン C(MMC) との併用効果の検討には S-180 細胞 3×10^6 コを腹腔内接種したあと 1, 3, 5, 7 日目に MMC 1 mg を腹腔内に投与した群と MMC に加えて HSA 0.25 mg を連日 7 日間投与した群の生存日数をみた。MMC 単独投与群では延命効果を認め、HSA 単独投与群では延命効果は著明ではなかつたが(10 週生存 20%)併用群では 10 週目に 70% が生存しており併用効果ありと思われる。次に Ehrlich 癌(EC) 1.2×10^7 コを腹腔内に接種したマウスに HSA 0.3 mg を生食水とともに EC 接種前 7 日間、後 7 日間投与したが生存数は対照群と比べて差は認められなかつた。EC 1.0×10^6 コ腹腔内接種の場合、HSA 0.3 mg を前 7 日間、前後各 5 日間、後 7 日間生食水とともに腹腔内投与すると後 7 日間投与群では延命効果ありと考えられた。EC 2.0×10^6 腹腔内接種後 cyclophosphamide 100 mg/kg および 200 mg/kg を 3, 5, 8 日目に腹腔内投与を行なつた群とこれに HSA 0.3 mg を 7 日間投与した群の効果を比較し、併用効果ありと認められた。〔考察〕 近年発表された抗細菌由来の水溶性物質の抗腫瘍性については Hiu の報告した、L1210

に対する成績の他には効果ありとする報告は少ない。われわれの熱水抽出物は S-180 に対しては効果が認められたが EC の場合にみられるように接種細胞数との関連が重要と思われ 10^6 コの場合は効果ありと考えられたが、 10^7 コでは全く効果が認められなかつた。化学療法剤単独投与の場合に比べて併用効果が認められるのはこの物質がアジュバント活性をもつことと関係ありと考えられる。〔結論〕 脱脂 BCG から得られる熱水抽出物は、ddI マウスにおけるサルコーマ 180 腹腔内接種に対して効果ありと考えられ、マイトマイシン C との併用効果ありと考えられた。

C26. 糖尿病マウスにおける免疫機能の低下について (第 2 報) °佐伯修・根来茂・高嶋徹也・奥田恭久(大阪府立羽曳野病内科)

〔目的〕 前回、ストレプトゾトシン誘導による糖尿病マウスが、結核に罹患することにより死亡率が著明に上昇することを発表し、糖尿病において、感染免疫能の低下がみられることがわかつた。そこで今回は、その低下のメカニズムについて、免疫担当細胞、すなわち T 細胞、B 細胞に分け、いずれが低下しているかに的をしぼつて検討を加えた。〔方法〕 実験動物として ICR マウス 6 4 週齢、糖尿病作成にはストレプトゾトシン(STZ) 米 Upjohn 社製造を用いた。T 依存性抗原として SRBC, HRBC を用い、Jerne 変法による一次、二次抗体産生数を調べた。そしてまた、T 細胞が主として関与する delayed type hypersensitivity についても、アッシャーソン、クレーマンらの方法、すなわち 0.5% DNFB をアセトンオリーブ液に溶かし、2 日間腹部に感作し、4 日後に 0.2% DNFB を耳に再感作して、24 時間後に耳の腫脹を測定した。B 依存性抗原としては LPS を用い、リッテンバーグ、ブリトンの方法により一次免疫反応をみた。〔成績〕 SRBC, HRBC に対する一次、二次免疫反応では、糖尿病群において、1 脾臓当たりも、 1×10^6 脾細胞当たりでも、著明な低下がみられた。また DNFB に対する免疫反応でも、糖尿病群において、有意に低下がみられた。LPS に対する反応は、正常群と糖尿病群においても、有意な差はみられなかつた。〔結語・考察〕 免疫担当細胞を T 細胞、B 細胞と分けた場合、糖尿病においては、明らかに T 細胞機能の低下が著明にみられた。したがつて糖尿病において、結核に罹患することにより死亡率が上昇するのは、主として細胞性免疫の低下によることがわかつた。なお、他に免疫担当細胞にはマクロファージがあり、その機能については現在検討中である。また結核治療上問題となる、非定形抗細菌と糖尿病についての関連性も、現在併せて検討中である。

 細菌

第1日(4月4日) 9:05~10:05 B会場 座長(国療神奈川県) 伊藤忠雄

B1. ミコバクテリアの核酸の電子顕微鏡的研究

°佐々木甚一・福土主計(弘前大細菌)

〔目的〕 単分子膜に細胞内核酸を展開する Kleinschmidt 法による電子顕微鏡観察は、ミコバクテリアについて報告をみない。水口・徳永のグリシン・リゾチーム法によりミコバクテリアのスフェロプラスト化が可能となつたので、この方法でミコバクテリア菌体から放出される核酸の電子顕微鏡像の撮影をした。〔方法〕 *M. smegmatis* ATCC 607, BCG, *M. tuberculosis* H₃₇Ra および H₃₇Rv をトリプトソイブイオンまたは Dubos 培地に培養した。菌種により培養時間およびスフェロプラスト化の条件が異なるが、*M. smegmatis* については、2日培養菌にグリシン 1.5% 添加, 2時間培養後遠心集菌し, 生食水懸濁後リゾチーム 200 μ g/ml, グリシン 1.5%, 2M ショ糖 15% 加え, 37°C 2~4 日インキュベートした後, 0.01% チトクロム C を含有する 1M 酢酸アンモニウムで核酸を展開し, 白金パラジウムまたはクロムで回転シャドウイングして, 電子顕微鏡で観察した。核酸展開後 DNase (0.5 μ g/ml) および RNase (0.5 μ g/ml) 処理で核酸消化を試み, 核酸を同定した。〔成績〕 *M. smegmatis* はほぼ完全に ghost 化して二重鎖 DNA が伸展し, シングル DNA を多数例について観察したが, 一菌体から完全な DNA を放出できた例は少なかった。BCG は比較的容易に ghost 化することができ, 5時間インキュベーションではほぼ完全な DNA の放出展開が可能であつた。*M. tuberculosis* H₃₇Ra はスフェロプラスト化が困難で, 遊出した DNA に細胞質および菌膜表層成分と思われるコンタミナントが随伴したが, リパーゼ 300 μ g/ml の添加で DNA の展開に成功した。H₃₇Rv ではグリシン添加が必ずしも必要でないことが数回の実験で確認された。以上4種のミコバクテリアの DNA はほとんど1本の double stranded fiber であつて, 断端のみられるものはアクシデンタルと考えられた。しかしヒト型結核菌ではしばしば replication とみられる像に遭遇した。DNase 処理で, これらの線維がほぼ完全に崩壊したのに対し, RNase 処理では全く変化を受けなかつた事実より, この線維が DNA であることが確認された。〔考察〕 1コのみコバクテリウム菌体の完全な DNA の放出展開を得ることは, かなり困難を伴うが, 得られた電子顕微鏡像から, ミコバクテリアの DNA は大腸菌型の複製様式が基本であると考えられる。〔結論〕 グリ

シン・リゾチームを主とするメジウムでヒト型結核菌を含む各種のミコバクテリアのスフェロプラストを作製し, Kleinschmidt 法で展開した DNA を電子顕微鏡で撮影することに成功した。ミコバクテリアの DNA は double strand で single fiber であつた。

B2. ミコバクテリアおよび近縁菌のリン脂質について(続報)
 °佐々木昭雄・有馬純(北大免疫研細菌感染)

〔目的〕 われわれは結核リン脂質抗原の免疫化学的解析のため, 各種 PIM_x 成分を得る条件をさがしている。今回は各種のミコバクテリアおよび3種の近縁菌のリン脂質が, 類似の TLC パターンを示すことを報告した。今回は下記2株について, リン脂質の化学的および血清学的性質を調べた成績を報告する。〔方法〕 ペプトン・酵母エキス・グルコースを含む液体培地に発育した *Propionibacterium pentosaceum* IFO 12425 株と, 小川培地発育 *M. intracellulare* O-C-14 株より前報と同様にして全リン脂質を抽出画分した。プロピオニのリン脂質は, ケイ酸カラムにより TLC 上移動度の大きい部分(P-3), PIM₂R₁ に相当する主成分(P-2), およびこれと移動度の小さい成分をほぼ等量含む画分(P-1)に分けた。*M. intra.* の場合は, 遠心クロマトにより移動度の順に4画分(I-4~I-1)に分けたが, いずれも数成分を含む混合物である。P-2 と I-4~I-1 をメタノリシスして脂肪酸メチルエステルを, 脱アシル物を硫酸水解トリメチルシリル化してマンノースとイノシトールを, ガスクロ分析した。血清反応はガラス板法による凝集反応で行なつた。〔成績〕 TLC で調べた限りでは, プロピオニのリン脂質組成は培養日数や抽出回数によつてあまり変動しなかつた。P-2 はマンノースを含まず, イノシトールと脂肪酸を 1:2 の割合で含んでいた。P-3 と P-2 には血清学的活性は検出されず, P-1 には弱い活性がみられた。*M. intra.* の場合, 移動度の最も大きい I-4 はイノシトールもマンノースもほとんど含まず, 非常に弱い活性を示した。I-3 は少量の, PIM₂R₁ に相当する主成分を含む I-2 は多量のイノシトールを含むが, 両画分ともマンノース含量は低く, 弱い活性を示した。I-1 はイノシトールとマンノースを約 1:3 の割合に含み, 抗 PIM₆ 血清と強く反応した。〔考察〕 プロピオニバクテリアは PI と PIM₁ のみを含むと報告されているが, TLC 上 PIM₂R₁ に相当する主成分と, これより移動度の小さい成分が検出されること, および Brennan らの

コリネバクテリアの成績から、培養条件によつてはマンノース含量の多い成分が産生されるのではないかと考えた。しかし、今回調べた範囲では、この可能性は否定された。P-2画分はPIであり、もしPIM₂が共存するとしてもごく微量である。移動度の小さい成分はPIM₆R₂に相当するが、血清学的活性が弱いことからPIM₁と思われる。一方、*M. intra.*の主成分スポットには、PIM₂とともにPIが存在し、移動度の小さい画分にはマンノース含量の高い成分が多量含まれることが判明した。

B3. 抗酸菌に対する長鎖脂肪酸の殺菌力 °近藤瑩子・金井興美(国立予研結核・細菌第1)

[目的] 遊離脂肪酸の結核菌に対する殺菌作用については1920年代から知られており、当時は化学療法剤開発の目的として研究され、また寒天あるいは乾熱滅菌された綿栓から流出する発育阻止物質として関心がもたれた。疎水性の炭化水素鎖と親水性のカルボキシル基からなる長鎖脂肪酸は、その非極性基を膜の脂質層にわりこませて膜表面の負の荷電を増加せしめ、その結果として膜は透過性が昂まり崩壊にも至る。しかし生体内では血漿アルブミンと結合し、その細胞毒としての活性はマスクされ、逆にエネルギー源として利用されている。しかし、もし遊離脂肪酸が血清蛋白による干渉をうけないで菌と直接接触し、抗菌活性を発揮しうる機会があるとすれば、例えばそれはマクロファージの膜と菌とが密着するような場合ではないかと考えられる。その際はおそらく膜の磷脂質の酵素による分解によつて遊離する脂肪酸が問題になるであろう。そこで、生体膜に存在する脂質中の脂肪酸を中心に、その抗菌活性について検討した。またリポソームを用いたモデルによつて検討した。[方法] 殺菌作用の検査法としては、0.05 M 酢酸バッファーの中にアセトンに溶かした脂肪酸を加え、加熱してアセトンをとばすと滅菌された均等な乳濁液を得る。これに一定菌量の抗酸菌を加え、一定時間37°Cにインキュベイトしたのち、連続希釈培養法によつて残存菌数を測定した。[成績] 飽和脂肪酸C₂からC₂₀までの偶数酸ではC₁₄が特に強い殺菌力があり、C₁₆にも弱いながら活性が認められた。一方、不飽和脂肪酸C_{18:1}、C_{18:2}、C_{18:3}、C_{20:4}はいずれも短時間接触で強い活性を示し、殊に不飽和度の高いリノレン酸、アラキドン酸において顕著であつた。また、これらの殺菌力はメチルあるいはコレステロールのエステルとなるとその効果は失われた。弱毒あるいは強毒抗酸菌のこれら脂肪酸に対する感受性は同様であつた。また感染マウス肺から分離精製した*in vivo*菌とソートン培養菌を比較したが、やはり感受性は殆んど同じであつた。ソートン培養菌をあらかじめegg-レンチン・コレステロール-リポソームと混合インキュベイト後、ここにホスホリパーゼA₂を作用させると、対照の1/100～

1/1,000に菌数は減少した。マウスのカゼイン誘出腹腔Mφの磷脂質中、特にレンチンとホスファチジルエタノールアミンに殺菌力のつよい脂肪酸が多かつた。[考察] 以上の実験によつて、菌と接触したMφの膜の磷脂質から酵素により脂肪酸が遊離し、殺菌的に作用しうる可能性を検討した。

B4. アスペルギルス症のゲル内拡散法と補体結合反応について °工藤禎・上沼優子(国療東京病)

[目的] 第48, 49, 50回本学会総会でアスペルギルス血清反応について報告したが、今回は4種類の抗原を用いてゲル内拡散法と補体結合反応の比較を行ない、アスペルギルス症の血中抗体の経時的变化を観察し、病状の判定を行なおうとした。[方法] ①抗原の比較: 北海道衛研製抗原(凍結乾燥)、鳥居薬品製抗原(10 mg 凍結乾燥)、自家製抗原(濃縮疎抗原)、鳥居薬品スクラッチエキシ抗原(1:100)の4種類を比較した。②補体結合反応はKolmerの少量法(ウイルス血清反応)によつて行なつた。③アスペルギルス患者血清は経時的に採取し、同一患者について、同時期に、同一抗原でゲル内拡散法と補体結合反応を行ない、その血中抗体の変動を観察し、あわせて臨床との関連もしらべた。[成績] ①4種類の抗原すべてが使用可能であつた。ゲル内拡散法用抗原として、各抗原の沈降線の明瞭に出る最適濃度を検討した。補体結合反応用抗原としては、各抗原ともゲル内拡散法に使用する抗原の1/10濃度のものが適当であつた。②経時的に採血した患者血清で、補体結合反応とゲル内拡散法を同時に行なつた成績から、アスペルギルス症発症後の血中抗体の上昇経過や、外科療法後の消退など症状との関連性が観察され、またアスペルギルス排菌との関係も明瞭になつた。[考察・結論] アスペルギルス症の血清反応用抗原4種類を比較使用したが、4種類とも使用可能であつた。最も簡単に入手できる“スクラッチトリキ”抗原(1:100)を用いれば、日常検査としてアスペルギルスのゲル内拡散法を、どこでも簡単に行なうことができる。②補体結合反応は、ゲル内拡散法に比して操作が複雑であるが、病状の判定が定量的にわかる利点がある。補体結合反応用抗原は、沈降線の明瞭に認められる濃度の抗原を10倍に希釈して使用すればよい。この濃度では沈降線は認められない。③ゲル内拡散法、補体結合反応ともにアスペルギルス症発症後の血中抗体の上昇経過や、外科療法後の消退もみられるので、診断、症状判定に使用できる。

B5. 肺アスペルギローマの臨床的検討 °宮崎信義・樋口和行・原田進・高本正祇・山田穂積・原田泰子・石橋凡雄・杉山浩太郎(九大胸研)

[目的] 広域抗生物質の繁用によつて一般細菌感染症の起炎菌が変遷しつつある現在呼吸器領域においても肺真

菌症は増加の傾向にある。特に肺結核症は RFP の出現以来重症の結核でも open negative または open healing の状態になることがしばしばみられる。今回は肺アスペルギローマの発症要因、血清学的診断法、病理組織所見、治療について検討した。〔方法・成績〕昭和 37 年より現在までの九大胸研入院患者中肺アスペルギローマと診断した症例は 24 例で総入院患者数に対する比率は 0.74% であった。そのうち肺結核症に続発したアスペルギローマは 15 例で総結核性疾患に対する比率は 1.07% であった。年度別発生頻度をみると近年増加の傾向がみられる。肺結核症に続発したアスペルギローマはその発症前に抗結核剤としてアミノグリコシッド系や RFP 等広域抗生物質を使用した例が 80% あり、また肺結核症発症よりアスペルギローマ発見までの平均期間は 8.5 年で、その間不規則治療をした例が多かった。診断では胸部レ線所見で特有の Fungus ball を呈する者が 16 例 66.7% 認められたが、培養検査は喀痰では連続大量検出されるか、気管支洗浄、穿針によつて直接病巣から採取したものから検出されることが重要である。一方アスペルギールスの培養濾液を 50% 硫酸分画で得た蛋

白成分を抗原として Ouchterlony を行なうと沈降線の数に多少の差はあるが 100% に検出された。現在偽陽性の頻度と潜在患者検出のため 1 年以上肺結核症にて入院中の患者約 100 名について Ouchterlony を施行中である。治療では 19 例 79% に外科的療法が施行され全員治癒したが、現在の抗真菌剤は副作用のため全身投与が困難で局所への直接注入が可能な場合のみ有効であった。肺結核に続発した症例の病理組織所見では空洞内壁に菌糸がフィラメント状に散見され、それに続く結合織と連続して硝子化した結核結節が認められた。切除標本より結核菌とアスペルギールスがともに検出された症例が 1 例あり、活動性結核に共存する可能性があるかどうか病理解剖学的に検索中である。〔考察・結論〕①肺結核に続発するアスペルギローマの場合レ線療上治癒傾向の強い線維化や空洞が浄化したと思われる所見を呈してもなお漠然と長期間広域抗生物質による結核治療を継続するのは危険である。②アスペルギールス培養濾液の蛋白成分を抗原として沈降抗体を検出するのは非常に診断的価値が高い。

心 肺 機 能

第 1 日 (4 月 4 日) 9:05~10:05 A 会場 座長 (国療東京病) 芳賀敏彦

A1. 呼吸不全における肋間筋 α 運動細胞の活動。 呼吸不全における肋間筋 NMU の発射異常について *松本昭久・久世彰彦(国療札幌南病)

〔目的〕いわゆる“呼吸不全”の状態においては呼吸調節中枢の神経調節機構そのものにも何らかの活動性変化が生じているものと推定されるが、その詳細な点については明らかでない。一方呼吸中枢よりの神経経路を介しての出力は最終的には“final common pathway”としての呼吸筋 α 運動細胞に対する効果として表される。そこでわれわれは呼吸不全の状態下で肋間筋の脊髄 α 運動細胞がどのような発射パターンを示すのか検索することにより、そのときの呼吸調節中枢の活動性変化を明らかにしようとした。〔方法〕対象としては神経、筋肉疾患を伴わない呼吸不全の症例 12 名を、また対照としては正常人 5 名 (30~64 歳) を選んだ。呼吸筋である肋間筋 α 運動細胞の活動の検索にさいしては、直径 10μ のタングステン微小電極を肋間筋に刺入し、そのとき導出される単一 NMU 発射を α 運動細胞の活動の指標とした。また肋間筋の筋張力は strain gauge を用いて測定した。〔成績〕その結果、対照としての正常人では安静時呼吸の吸気時、肋間筋より振幅 $50\sim 500\mu V$ の normal NMU

が数発導出された。それらの unit は肋間筋張力の増大とともに low amplitude unit より high amplitude unit へと“recruitment order”にそい発射していた。またおのおの unit は $0.3\sim 10$ Hz の比較的規則正しい発射間隔で発現していた。そこで呼吸不全の症例についても同様の検討を加え、両者の成績を比較した。その結果、呼吸不全の症例においては吸気時肋間筋のおのおの NMU は必ずしも recruitment order にそつては発射せず、high amplitude unit が low amplitude unit より先に発現する例が認められた。更にその場合、個々の NMU の interval analysis をすると、それら unit の発射間隔は著明な不規則性を示すようになった。これらの成績は血流ガスの PO_2 の低下というより、むしろ PCO_2 の上昇と密接な関連をもつことが明らかとなった。〔結論〕呼吸不全の症例における呼吸筋 α 運動細胞の興奮性変化についての筋電図学的検索を加えた。その結果、呼吸不全の状態においては脊髄 α 運動細胞(肋間筋)に対する呼吸調節中枢よりの効果そのものに何らかの活動性変化が生じ、肋間筋の個々の NMU の発射順位および発射間隔の不規則性の発現していることが明らかとなった。また、そのような α 運動細胞の NMU 発射異常は肋間筋の筋張

力発生の効率を減弱させているものと考えられた。更にこのような肋間筋 α 運動細胞の興奮性変化をひき起こす中枢機序についても考察を加えた。

A2. 肺活量低下例、特に肺結核症における F-V 曲線の異常とその評価法および臨床的背景について

°河野浩太・高村研二・志村政文・小林宏行・北本治
(杏林大第1内科)

[目的] F-V 曲線による呼吸機能検査法は閉塞性パターンの早期検出という意味から広く用いられている。しかしながら、肺活量低下例においては一般に flow が低いことから、 \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} 等の値を指標としてこれを判定すると、それ自体すでに異常と評価されることが少なくない。本研究は、これら肺活量低下例における F-V 曲線の評価を明確にするとともに、F-V 値に及ぼす肺結核側の背景因子を検索した。[方法] 肺結核症を含めた肺活量低下例を対象に、その F-V 曲線を分析し、 \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} 、およびこれらの比、更に呼出終末時より \dot{V}_{25} までの角度 ($\theta\dot{V}_{25}$)、 \dot{V}_{25} から \dot{V}_{50} までの角度 ($\theta\dot{V}_{50}$) 等を測定した。これら値と肺活量の関連を検索し、次いで胸部 X線所見等の臨床的背景との関係を求めた。[成績・考察] ① \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} 等の値は 80% VC 以上の群でそれぞれ 3.8, 1.4, 79~60% VC の群で 2.8, 1.1, 59% VC 以下の群で 2.0, 0.8 であった。すなわち、これら値は肺活量低下にともない減少する傾向がみられ、59% VC 以下の群の 75% の症例はこれら値の上から異常と判定された。②そこで、いわゆる $\theta\dot{V}_{50}$ 、 $\theta\dot{V}_{25}$ および $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 等の値に関して肺活量との間で検討した。これら値は肺活量低下にかかわらず分布し、肺活量依存性が示されなかった。また $\theta\dot{V}_{25}$ 、 $\theta\dot{V}_{50}$ はいわゆる健常例において、それぞれ 20° 以上の角度を呈したが、1 秒率が低下したいわば明らかに閉塞性障害がみられる例での $\theta\dot{V}_{25}$ は 20° 以下の角度を呈し、両群は比較的確に区別された。すなわち、これら値は肺活量依存性はなくかつ閉塞性パターンの有無での区別が明確であることから、肺活量低下例における F-V 曲線の評価に対して十分有用であろうと考えられた。③これら指標をもつて肺結核症における F-V 曲線の評価すると、対象例の約 40% に異常をみ、これら異常例の背景には、加齢、代償性気腫像、胸膜肺脈および広範に散布した石灰化像等の因子が存在した。[結論] 肺活量低下例における F-V 曲線の評価は $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$ 、 $\theta\dot{V}_{50}$ 、 $\theta\dot{V}_{25}$ 等の値を用いることが適当であり、これら値に影響を与える因子として加齢、気腫像等をあげることができた。

A3. 肺結核治癒例の呼吸不全について °松田美彦・浜野三吾・田島洋(国療中野病)

[目的] 当院における最近 3 年間の呼吸不全は 250 例に達し、その約 40% が肺結核治癒例である。しかもこれ

ら肺結核治癒例の呼吸不全は年々増加の傾向にあり、今後更に重要な対象になると思われる。そこでこれら进行分析し対策を検討したので報告する。[成績・考察] 性別では男性例が多く 85% が男であり、女は少なかった。年齢では 37~78 歳であり、45 歳以上が大部分を占めており、50 歳以上が 70.5% であった。平均寿命の延長による高齢者の増加は各種の呼吸器疾患を増加させているが、肺結核治癒例呼吸不全は、他の非結核呼吸器疾患呼吸不全より年齢的に早くくと思われる。過去における治療として外科療法を施行しているのは約 1/4 を占めており、ほとんどが胸成術施行例であり、しかも右胸成術例が圧倒的に多い。呼吸不全になる型として大きく分けて肺性心型と気道感染型に分けられるが、気道感染型には緊急に適切な対処が必要である。気管切開を行ない長期気管開窓状態になった例を 5 例経験したが、長期気管開窓についていろいろな問題を経験し深く考えさせられた。また自然気胸を発生した例は何れも急性に呼吸不全となり緊急処置を必要とするものであった。最近 1 年間の肺結核治癒例呼吸不全の死亡率は 40% という高い死亡率を示している。入院時動脈血ガス成績でみると PaO₂ 40 mmHg 以下を示したものは 38.5%、PaCO₂ 60 mmHg 以上を示したものは 40% あった。呼吸不全発生の季節をみると 1 月~3 月の冬と、7 月~9 月の夏および 11 月の冬への移行期の三つの山がある。外来通院自宅による管理を行なっている例には PaO₂ 50 mmHg 代、PaCO₂ 50 mmHg 代の例が多数あり、一応の社会生活を行なっている。これらが何らかの原因で呼吸不全急性増悪に陥る場合の救急対策のシステム化が必要であり、一病院のみで解決できることではなくなっている。また、これら呼吸不全死亡例の剖検からの検討を行なつた。[結び] 第二次世界大戦後の肺結核の歴史は一つの疾病が社会の中でどのように変化してくるか興味ある問題を示してくれている。最近われわれの直面している一つの問題は肺結核治癒例の呼吸不全であり、疾病構造の変化に対応することがわれわれの責任であろう。

A4. 化学療法による肺結核改善例と急性呼吸不全

°吉田文香・河本久弥・松宮恒夫・小沢亮爾・西山寛吉・高橋折三・藤岡萬雄(埼玉県立小原療)

[目的] 化学療法の進歩により肺結核はよく改善するようになったが、治療開始時病変進展例の中には改善後に急性呼吸不全の危険にさらされるものがある。どの程度の病変進展例にその危険があると予測すべきかを検討することを目的とした。[方法] 昭和 46 年以来化学療法により肺結核病変が改善して退所した 100 名について軽快退所時または退所後病状安定時に胸部 X 線撮影、換気機能、血液ガス、心電図検査、血圧測定を行ない、その後 1~5 年にわたり経過を観察した。その間 100 名中 11 名が

急性呼吸不全発作を起こしたので、この 11 名を中心として急性呼吸不全と各検査所見との関連性を追求した。〔成績〕まず胸部 X 線上の病変の拡がり(線維化、不透明肺を含む)を、全肺野を 8 分画に分けて分類してみると、急性呼吸不全発作例は 3 分画以上、主として 4 分画以上に病変の残存するものであつた(3 分画 1 名、4 分画 4 名、5 分画 3 名、6 分画以上 3 名)。次に 3 分画以上に病変の残存する 47 名について検討した。肋膜癒着肥厚では中等度 33.3%、高度 60% に、肺気腫化では中等度 16%、高度 70% に急性呼吸不全の発生をみた。胸郭変形は少数にみられたにすぎないが発作発現率は高かつた。換気機能では混合型障害に、心電図では肺性 P、右室肥大に、 Pa_{O_2} では 69 mmHg 以下に、 Pa_{CO_2} では正常または高値に、酸素飽和度では 90% 以下に急性呼吸不全の発生が多かつた。また階段昇段時息切れを訴えるものに発生が多かつた。縦隔変位、CTR、血圧との関係は判然としなかつた。なお急性呼吸不全発作の直接動機は風邪 8 名、喘息性気管炎 2 名、飲酒 1 名であつた。以上より胸部 X 線上の病変の拡がり(8 分画法)、肋膜癒着肥厚、肺気腫化、混合性換気障害、心電図所見、 Pa_{O_2} 、 Pa_{CO_2} 、酸素飽和度、息切れを急性呼吸不全発生と関連ある因子としてそれぞれ点数で表して集計した。急性呼吸不全発作例は 12 点以上、主として 15 点以上、最高 26 点、平均 18 点となつた。呼吸不全を起こさない症例では病変の拡がり 3 分画で平均 6 点、4 分画で平均 9 点、5~6 分画で平均 13 点となつた。〔結論〕治療で肺結核病変の軽快安定した患者では病変の拡がり、肋膜癒着肥厚、肺気腫化、混合性換気障害、心電図所見、 Pa_{O_2} 、 Pa_{CO_2} 、酸素飽和度、息切れをそれぞれ点数で表して、その合計が 12 点以上を要注意、15 点以上を要警戒として急性呼吸不全を予測するのが適当と考えた。

A5. 肺結核症の Flow-volume 曲線および Closing-volume(第 2 報)―特に諸因子との関連性について

° 広井克仁・児島克美・池田種秀・堀江孝至・岡安大仁・萩原忠大(日大第 1 内科) 芳賀敏彦・町田和子(国療東京病)

〔目的〕肺結核症の flow-volume (以下 \dot{V} -V) 曲線、一般換気能、closing-volume の一部を前回総会にて発表したが今回はガス分布の不均等性を示す指標を加え、肺結核症の \dot{V} -V 曲線とこれらとの関係を検討した。〔方法〕対象は国療東京病院および日大第 1 内科に肺結核症ないしその後遺症として入院中の 418 例である。検査方法は坐位で直記式 \dot{V} -V 装置を用いて \dot{V} -V 曲線を記録し、同時に single-breath N_2 washout 曲線、closed circuit 法による肺気量分画を測定し、これらを病巣部位、性状、その他の諸因子について比較検討した。〔成績〕①病巣部位との関係をみると、片側上肺野例では

$\Delta N_2/L$ slope III 2.4(202% pred.) CV/VC % 14.3(115% pred.) であり、両側上肺野例では、 $\Delta N_2/L$ 3.28(251% pred.) CV/VC % 20.4(124% pred.) で、片側、両側上肺野例ともに $\Delta N_2/L$ slope III, CV/VC % の加齢との回帰線は有意($p < 0.01$)に相関した。②胸膜病変をもつ例では、 $\Delta N_2/L$ 10.46(790% pred.) CV/VC % 22.8(137% pred.) で肺内病巣の影響が強く、加齢との回帰線の相関性は明らかでなかつた。③外科的加療変形をもつものでは、 $\Delta N_2/L$ 11.2(820% pred.) CV/VC % 28.6(158% pred.) で、外科的加療の他の合併症が強く影響し、加齢との回帰線に明らかな有意性はなかつた。④ \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} と CC/TLC %, CC/FRC %, CV/VC %, CV/FRC % $\Delta N_2/L$ slope III との関係では、 \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} の低下例に後者の値の大きいものが多い。〔考察・結論〕病巣部位的關係でみると、片側、両側の上肺野例の換気の不均等性は Butst and Ross の正常化に比較して、加齢との回帰線は傾斜が強く、 $\Delta N_2/L$ slope III, CV/VC % ともに有意性をもつて相関する。また胸膜病変、外科的加療変形例では、これら以外の肺内病変の影響のため肺内ガス分布の不均等性が一層強くなる。また \dot{V}_{50} 、 \dot{V}_{25} の低下例に $\Delta N_2/L$ slope III, CC/FRC %, CC/TLC %, CV/VC %, CV/FRC % 等の値が大きいものが多いことは気道閉塞とガス分布の不均等性が病変の進行、加齢とともに増強することを示唆している。以上から肺結核症をもつ病変の多様性、加齢等が呼吸機能に及ぼす影響が少なくないことを知りえた。

A6. 肺性心における右室肥大診断基準の改良 渡辺清(国療東名古屋病)

〔目的〕第 45 回結核病学会東海地方学会で、Roman の右室肥大診断基準の優秀なことを発表したが、それを使用していて、R/S $V_1 > 1$ の項目で、完全右脚ブロックおよび反時計軸回転の除外、R/S $V_6 \leq 1$ の項目が厳しいので、R/S $V_5 < 1$ に変更の 2 点についての改良の必要性を感じた。〔方法〕調査する対象は、当院で死亡または入院中の肺性心患者 27 例と、その他に当院で昭和 50 年 8 月以後とられた心電図約 3,000 枚と、その被検者である。肺性心の可能性の有無については、肺機能、血液ガス、胸部 XP、臨床症状で判定した。まず暫定的に次の基準を検討した(以下暫定基準と略す)。① RAD $> +110^\circ$ 、② R/S $V_1 > 1$ 、ただし完全右脚ブロックまたは反時計軸回転によるものを除く、③ R/S $V_5 < 1$ 。以上のうち、1 項目に該当した場合を可能性あり、2 項目以上該当した場合を右室肥大。〔成績〕① 27 名の肺性心患者の経過中の心電図 174 枚のうち、Roman の基準に合格するものは 99 枚あり、全体の 56% である。暫定基準では 75% と診断範囲は広がっている。② 発病時の診断で、暫定基準は 6 例を Roman の基準より早く診断し

ている。除外診断で、暫定基準は完全右脚ブロック19例、反時計軸回転を7例除外している。④肺性心患者以外で $V_5V_6 \leq 1$ の所見を呈するものは14例で、そのうち $V_5 < 1$ のみの例は9例で、更にその中で左軸偏位のもの、 $-90^\circ \sim 180^\circ$ の右軸偏位のもの5例は右室肥大の可能性が少ない。このことは $V_6 \leq 1$ の所見のあるものも同様である。〔考案・結語〕暫定基準は $V_1 > 1$ についての付加事項で診断がより正確となり、また $V_6 \leq 1$ を $V_5 < 1$ とすることにより診断範囲がひろがった。しかし $V_5 < 1$ としたため、過剰診断が少数ではあるが現れた。こ

れを改良するため、その項に $R/S \text{ III} < 1$ の場合を除く付加事項を加えることにより、電気軸の変化やその他の心疾患の影響によるものが除外される。そこで暫定基準を更に改良し、次のようにした。改良右室肥大診断基準：① $\text{RAD} > +110^\circ$ 、② $R/S V_1 > 1$ 、ただし、完全右脚ブロックまたは反時計軸回転によるものを除く。③ $R/S V_5 < 1$ 、ただし $R/S \text{ III} < 1$ のある場合を除く。以上のうち、1項目に該当した場合可能性あり、2項目以上該当した場合右室肥大。

外科療法

第1日(4月4日) 10:05~10:35 A会場 座長 (結核予防会結研附属病) 安野 博

A7. 膿胸腔縮小術における2,3の工夫 °山本博昭・松谷之義・渡部智・寺松孝(京大胸部研胸部外科)
 [目的] 膿胸根治手術のうち、膿胸腔を縮小せしめる目的で、胸成術あるいは適当な数の肋骨切除に有茎性筋肉弁充填術等を併用する従来からの術式を総括して、われわれは膿胸腔縮小術と呼んでいる。この方法は症例によつては何回も繰り返し行なわねばならないこともあり、その成績も必ずしも満足できるものとはいえない。このような現状に対し、最近われわれの試みている2,3の手技を報告したい。〔方法〕昭和40年以降、主として京大胸部研で取り扱った膿胸例中慢性膿胸119例、術後膿胸91例の手術成績を検討した結果、特に全膿胸(全剝術後膿胸を含む)や胸膜石灰化を認めるものでは、肺剝皮術や膿胸腔縮小術単独では遺残腔が生じ、成績は不良である。遺残腔は中肺野から横隔膜にかけての場合が多く、殊に横隔・胸膜角部の死腔の処理は極めて困難である。われわれは、いわゆる air plombage にヒントを得て肋骨を適当な長さで切除した後、胸郭の径を縮小するように再縫合する新しい型の胸壁成形術と、横隔膜を切離し、これを適当な肋間まで牽引挙上した後、再縮着する横隔膜挙上法を試みることにより、筋肉弁充填術を省略しうる場合のあることを知った。〔成績・考案〕上記手技を実施した症例はいまだ少数例にすぎないが(胸壁成形3例・横隔膜挙上4例)、従来の膿胸腔縮小術に比して美容上の出来上りは優れている。また横隔膜挙上に際し、醸膿膜の一部が腹腔内に位置することから、腹部への感染の波及が憂慮されるが、横隔膜を胸膜外に剝離した肝臓と一塊として用いるなどの工夫を加えれば何ら問題にならない。しかし慢性膿胸例では横隔膜自身の伸展性が欠如し、挙上が必ずしも期待通りにいかないこともある。このような場合、補填材料を用いることも一

法ではあるが、これとわれわれの試みている胸壁成形術を併用することも効果的である。なお、このような膿胸腔縮小に対するわれわれの試みは、単に膿胸腔のみでなく、肺切除術後、特に下葉切除術後の遺残腔が大きいものでは横隔神経を損傷しないことも関連し有効な術式と考えられ、Björk からも推賞しているものである。〔結論〕膿胸腔を縮小させる試みとして、単純に肋骨を切除する胸成術でなく、肋骨を短く切除した後、残存する肋骨を引きよせ、その端々を再固定する新しい型の胸壁成形術と、横隔膜挙上法について紹介し、若干例にすぎないがその臨床成績から、これら工夫が膿胸腔の縮小に有効な方法であることを認めた。

A8. 結核性膿胸に対する現在の外科適応 °浜野三吾・松田美彦・荒井多嘉司・平田正信・井上皓・井植六郎(国療中野病)

[目的] 結核性膿胸は少数例であるが現在でも発生が認められ、症例が高齢化するため手術適応術式選択も改めて考慮されねばならない。最近7年間の結核性膿胸の外科治療成績から現時点における外科的適応の検討を試みた。〔方法〕45年以降51年7月までに国立中野病院にて外科療法を行なった77例の適応成績を検討するとともに同期間における約50例の内科治療例と比較した。〔成績〕対象症例は外科療法後の合併症である膿胸は除外した。症例は結核治療の後遺症に基因して社会復帰後に発病した症例群と肋膜炎後に膨張不全のため早期に外科治療を要した若年者11例(14.3%)に大別される。前者の原因としては人工気胸37例、肋膜炎20例、その他である。気管支瘻の合併は52例(67.5%)である。手術時胸腔内あるいは喀痰中に結核菌の排菌を認めた症例は14例であるが、また27例は胸水中に何らの細菌を証明しえなかつた。また緑膿菌感染は14例である。治療術式

は肋膜肺全切除 33 例, 同肺葉切除 2 例, 剥皮術 15 例, 胸郭縮小手術 27 例である。死亡は 11 例(14.3%)で全切除例では 18% であり呼吸不全による死亡が多い。死亡, 対側悪化排菌例改善に留つた症例を除去すると治癒例は 79% である。これらの成績から膿胸の範囲, 気管支瘻の有無, 術前換気機能, 起因菌等を解析し外科適応, 術式選択について検討した。〔考案〕 自験例の大多数は結核治療の後遺症からの 2, 30 年後の発症であり, 年齢構成の変化から過去の外科療法の経験の蓄積の適用も困難となりつつある。その原因は換気機能の経年低下例に対する外科侵襲と高齢者に対する根治的手術の危険性, および肺実質の器質的変化の固定による剥皮術後の膨脹不全である。内科的治療の限界よりみれば気管支瘻を有し胸腔内感染例に, 呼吸機能低下・手術侵襲の少ない術式を選択せざるをえない傾向にある。〔結論〕 ①結核治療の後遺症による膿胸症例は高齢化の傾向にある。②予後からみると呼吸不全およびそれによる死亡が多い。したがって換気機能維持を考慮して術式を選択しなければならない。③剥皮術は再膨脹の予測が困難であり厳密な適応選択が必要である。

A9. 肺結核外科療法適応の変遷 °岩崎健資・井上志げ子・山田紘・小清水忠夫(国療再春荘)

〔目的〕 肺結核外科療法適応は耐性菌排菌例の手術を第一義とすることは論を待たない。しかしアスペルギルス感染症や内科的難治な混合感染空洞があり, また社会復帰手術を希望したり, 検診の度ごとに入院加療を勧められる open negative cavity など, 概して内科的難治の範疇に入る症例に手術がなされている。EB・RFP の出現により, 適応に変化が起こつたとはいえ, 適応の決定はもつとも重要なことと考え, 今後の反省の資料にし

たい。〔方法〕 昭和 36 年 1 月から 51 年 12 月までの肺結核の手術症例 1, 131 例について, 年度別例数, 術式別頻度の推移, 耐性菌排菌例の頻度や術式別成績を検討する。〔成績〕 耐性菌排菌例に対する胸成はシュープを起こすため行なわれなくなり, 葉切や全摘が主体となつた。Open negative cavity に対する肋膜外剥離・縫縮加屋根型胸成は 12 例に行ない, 全例良好な結果を得ている。肺アスペルギルス症は 4 例あり, 葉切が困難視され, 空切した症例があり, 結核性空洞に感染したアスペルギルス症は空切の適応のあるものがある。過去の経験から, 区切は耐性菌排菌例は勿論, open negative cavity や結節性病巣においても, 合併症が起こりやすいので慎重に切除範囲を決定すべきである。結核腫または癥瘕化した結核病巣を腫瘍と疑つて切除した症例が 5 例ある。結核性膿胸に対する剥皮全摘の場合, 膿胸腔を開放して行なうと, 手術操作が正確で出血も少なく, 術後膿胸発生もなく良い成績が得られている。〔考察〕 適応の決定は最も重要なことであるが, 肺機能温存と術式の成功率が高くなければならない。症例にはそれぞれに適切な適応があり, 術式は多種多様であるので, どの術式にも熟練して, 正しい適応を決定すべきである。〔結論〕 EB・RFP の出現により手術症例は著減し, 殊に耐性菌排菌例の手術は年 1 例にすぎない。胸成の適応が殆んどなくなり, open negative cavity に対してはいわゆる空洞直達術式である屋根型胸成を行なつている。最近アスペルギルス症 4 例を経験し, 葉切 3 例, 空切 1 例を行なつた。また腫瘍の疑いで手術したものの中で, 癥瘕化した肺組織が胸部写真上は腫瘍影として映つた 2 例があつた。適応決定に際しては, 過去の成績に準拠した正しい適応を選ぶべきである。

胸膜疾患

第 1 日(4 月 4 日) 17:20~17:50 A 会場 座長 (東京通信病) 藤田 真之助

A18. 結核性胸水の生化学的研究(第 4 報)一特に脂質代謝面を中心として °森恭裕・皆川忠久・野村良彦・内山照雄・萩原忠文(日大第 1 内科)

〔目的〕 胸水の生化学的研究は種々みられるが, 脂質の変動に関する研究は少ない。われわれは従来から結核性胸膜炎を中心に各種疾患の胸水および血清について生化学的検索を行ない, 数回にわたつて本学会に報告してきたが, 今回は, 更に症例を増加するとともに胸水の全リン脂質中の lecithin 分画についても検討を加えた。〔方法〕 症例は結核性胸膜炎患者 102 例(16~91 歳, 男 65 例, 女 37 例)の胸水について検討し, 併せてこれら

の症例の血清についても同時に検索した。遊離脂肪酸(FFA)は Itaya-Ui 改良法, トリグリセライド(TG)は Acetyl-Acetone 法, リン脂質(PL)は Fiske-Sabarow 法, コレステロール(CH)は Zurkowski 直接呈色法で測定し, 更に胸水のリン脂質の分画は Folch 法により脂質を抽出後, 薄層クロマトグラフにより, クロロホルム:メタノール:水=80:15:3 を溶媒として展開し, Densitometer により測定した。〔成績〕 ① FFA では, 胸水と血清では 0.266 ± 0.023 mEq/L と 0.261 ± 0.102 mEq/L で, ほぼ同値を示した。② TG では胸水で 51.43 ± 21.19 mg/dl 血清では 52.69 ± 20.34

mg/dl で、胸水と血清とでは、ほとんど差異はみられなかつた。③ PL は胸水では 54.31 ± 14.65 mg/dl 血清では 134.1 ± 32.52 mg/dl であり、明らかに胸水で低値を示した。④ Ch では PL と同様に胸水で低値を示し、胸水では 62.3 ± 14.3 mg/dl に対し、血清では 182.4 ± 24.2 mg/dl で著明な差異を示した。⑤ 胸水のリン脂質を薄層クロマトグラフで分画した結果、レンチン分画は、全リン脂質の 42% (5例平均) であつた。〔考察〕今回結核性胸水および血清の脂質の比較を行なつたが、リン脂質は胸水に比較して、血清で著明に高値を示した。肺の脂質代謝では、特にリン脂質の代謝が活発であることは知られているが、病態肺組織における脂質代謝の変化と血清脂質量の変化との関連は明らかでない。この点、今後更にレンチンについて検討を加えてみたい。また血清と胸水との脂質量の差は、胸膜の病変による代謝異常によるものか、透過性の差によるものかは不明である。更に脂質は多くの因子によつて影響をうけるため慎重に検討を要すると思われる。〔結論〕以上、結核性胸膜炎の脂質代謝面を、胸水と血清とで比較検討し、若干の知見を加えたと考える。

A19. 当院における過去5年間の胸水患者の分析 高瀬昭・青木正和・岩井和郎・杉田博宣(結核予防会結核研)

〔目的〕胸水患者の分析。〔方法〕昭和46~50年にかけて入院した胸水患者のカルテよりレトロスペクティブに検討した。〔成績〕昭和46~50年にかけて5年間に84名の胸水患者が入院した。性別、年次別、総患者数に対する年次別割合は表のごとくである。年齢層別に占める割合をみてみると、高年者の占める割合が年次とともに増加しているが、入院患者の老齢化によるものと思われる(図略)。全患者を左右別にみると左側46、右側36、両側2であつた。胸水を指摘されたときの症状をみると次のごとく胸痛がもつとも多く次いで発熱、咳痰、呼吸困難等である。胸痛41例(49%)、発熱32例(38%)、咳痰32例(38%)、呼吸困難12例(14%)、動悸2例(2.4%)、疲れ易さ1例(1.2%)、不明2例(2.4%)、無症状3例(3.6%)。推定診断名と確定診断名との関係をみると84例中54例が確定診断名不明であつた。

	男	女	計	総患者数に 対する %
昭和46年	11	5	16	2.3
47	13	5	18	2.6
48	5	6	11	1.7
49	20	4	24	3.6
50	10	5	15	2.3
計	59	26	84	2.5

A20. 過去20年間における結核性胸膜炎の実態 藤

田真之助・河目鍾治・佐藤信英(東京通信病呼吸器)

〔目的〕過去20年間における結核性胸膜炎患者につき、その臨床像、経過などの変遷につき検討した。〔研究方法〕対象は昭和31年より50年までに東京通信病院呼吸器科に入院した結核性胸膜炎107例で、これを4年ごとの5群に分け、病像、臨床経過などにつき比較検討した。〔成績〕①症例数は、I群(昭31~34)14例、II群(昭35~38)19例、III群(昭39~42)24例、IV群(昭43~46)20例、V群(昭47~50)30例であり、最近結核性胸膜炎が増加の傾向にある。②年齢は全例を通じ30歳以下43例、31~50歳33例、51歳以上31例で、昭和40年頃より30歳以上の例が次第に増加している。③肺内結核病巣を有する例は昭和40年頃までは約35%であるが、それ以後は約60%に増加している。④胸水の最高の貯留量をX線所見より3段階に分けると、昭和40年頃までは約60%が軽度貯留例であるが、それ以後は中等度以上貯留例が増加し、特に最近4年間では約60%が中等度以上貯留例である。⑤副腎皮質ホルモンは昭和34年までは大部分の例に使用されているが、その後次第に減少し、最近8年間では約16%に使用されているのみである。⑥X線所見より判定された胸水消失までの期間は全例では1カ月以内38例、1~3カ月61例、それ以上8例であるが、最近4年間では1カ月以内の例が減少し、3カ月以上の例が増加している。⑦赤沈値正常化までの期間は全例では1カ月以内25例、1~3カ月50例、3~6カ月27例、6カ月以上5例であるが、最近では1カ月以内の例が減少している。⑧一時胸水が消失し、その後2~3カ月以内に再度胸水の貯留をみた例が9例あるが、このうち6例は最近4年間の例であつた。またこの6例中3例は限局性球形の胸水貯留像を示し、更にこの中の1例は3回にわたり再貯留を繰り返した。⑨再貯留例9例のうち他側に貯留したのは5例で、そのうち4例は最近4年間の例である。⑩胸水消失までに3カ月以上を要した8例を年齢別にみると、50歳以上4例、30歳以下3例であつた。また副腎皮質ホルモン使用例は2例であつた。⑪再貯留例9例のうち副腎皮質ホルモンを使用していた例は4例であつた。〔結論〕①過去20年間に東京通信病院呼吸器科に入院した結核性胸膜炎患者の実態について検討した。②最近4年間に結核性胸膜炎の患者が増加の傾向にあり、また肺内結核病巣を有する例が増加している。③年齢別にみると昭和40年以後30歳以上の例が増加している。④最近の例では胸水消失までの期間が長期化する例が増加しており、また再貯留例がみられている。⑤副腎皮質ホルモン使用例は最近減少しているが、胸水消失期間の長短および再貯留と副腎皮質ホルモン使用の有無との関連は不明である。

 そ の 他

第1日(4月4日) 10:05~10:45 B会場 座長(国療札幌南病) 久世彰彦

B6. 最近の肺結核剖検100例の肝臓所見 °鎌田達・
 杵掛文子・西村フジェ・吉岡弘子・望月孝二・佐藤登
 (国療広島病)

肺結核治療中に、食思不振、嘔気、腹部膨満などの、いわゆる胃腸症状を訴える症例がある。そのさい胃腸の異常の有無について精査するが、薬物の肝障害をも考慮すべきであろう。当院では数年前から、抗結核薬服用者は定期的に主訴の有無に関係なく、数種の肝機能検査を施行し、早期肝障害の発見に努めている。一般的に肺結核症と肝臓との結びつきは、薬剤の影響のみでなく、種々の点で強い関連を有する。われわれは多年にわたり、肺結核患者の剖検を実施してきたが、病理形態学的に肝臓を眺めた場合、どのような異常所見を見出しうるかは、極めて興味のあることであり、生前の臨床的諸事項の裏付けを作ることもなり意義ある研究と考える。そこで、最近の症例100例を中心に、主として、組織学的検索を行ない若干の知見を得たので成績の一端を報告する。最多異常所見は、肝小葉の中心性うづつ血で27%であり、肝細胞の主として中心性変性、壊死を来したものは15%である。次に、いわゆる肝炎型組織所見を有するもの6%で、このうち1例は劇症肝炎で死亡している。肝硬変9%、胆汁うづつ滞のみられたものが6%である。脂肪滴の出現は16%に証明され、このうち脂肪肝にまで進展しているものが9%あつた。肝臓に結核性病巣を有したものは2%で、これはいずれも顕微鏡的病巣であつた。またアミロイド沈着2例があり、全く異常所見のないものは19%であつた。病理形態学的所見は、上記のごとくであるが、可能なかぎり生前の状態と形態所見と関連しつつ症例の分析をこころみたい。肺結核症と肝臓は、概念的には、①抗結核薬と肝、②肺機能と肝、③外科手術と肝、④栄養と肝、⑤心臓機能と肝、⑥合併症と肝などが考えられるが、その解析は、各症例ごとになかなか困難な点が多い。

B7. 成人結核性髄膜炎16例の臨床的検討 福田安
 嗣・尾崎輝久・渡辺春海・西川博・岳中耐夫・浜田
 和裕・菅守隆・安藤正幸・志摩清・徳臣晴比古(熊本
 大第1内科)

[目的・方法] 肺外結核症のなかでも、結核性髄膜炎はその臨床症状の激烈さに加えて血脳関門による薬物の中枢神経系への滲透性の低さによりその治療は困難であり、現在でも予後は不良で高い死亡率を呈している。われわ

れは当教室において昭和40年以来16例の成人結核性髄膜炎を経験した。今回はこれらの症例につき臨床的検討を行ない、髄液所見の変化すなわち髄液中の細胞成分、糖量、蛋白量についても検討を行なつた。〔成績〕 症例は昭和40年以来当教室にて入院加療を行なつた16例で、男女各8例である。これらの症例の確診は髄液中抗酸菌の証明、臨床症状および剖検によつた。年齢は17~47歳(平均22.3歳)と比較的若年者が多く、その予後は軽快退院9例、死亡7例(死亡率43.8%)であつた。入院時検査において胸部レ線所見ありは16例中6例37.5%(学研分類E型3例、C₁型1例、CB₃型1例、D型1例)で他の10例は無所見であつた。排菌状況は髄液中に結核菌を認めたもの16例中7例、その他喀痰、尿より4例が証明された。入院時におけるツベルクリン反応は陽性4例陰性12例であり、死亡例では7例中6例がツ反(-)であつた。髄液所見: 外観は多くの例でXanthochromia が認められ、髄液圧は初圧450~150 mmH₂O(平均268.7 mmH₂O)、終圧225~80 mmH₂O(平均124.7 mmH₂O)と頭蓋内高圧を呈していた。髄液中蛋白量は494~70 mg/dl(平均194.2 mg/dl) 細胞数3,770~11/mm³(平均1,097.6/mm³)、糖66~21 mg/dl(平均46.3 mg/dl)と蛋白、細胞増多を呈し糖量減少を示していた。細胞増多の内容は、多くは単核球の増加であつたが、激症時には多核球の占める割合が増加し死亡例においては特にこの傾向が認められた。これは多量の結核菌による炎症の激しさとそれに伴う組織の崩壊、産物を修復するためにmacrophageのみならず多くの多核球の集積が起るものと考えられ、結核性髄膜炎において髄液中に多核球を多く認めるときは炎症の激しい病期であり、この所見が長く続くことは予後不良を意味していた。髄液内糖量については同時に測定した血糖と比較検討した。髄液糖量: 血糖比は急性期においては多くの例において50~30%と低値を示し増悪期にもまた同じ傾向を示した。結核性髄膜炎の治療は、髄液中への移行の比較的良好な抗結核剤の組み合わせとしてRFP+INH+EBの3者併用を主に行なつた。ステロイド剤使用は多くの例において行なわれたが、十分な抗結核剤投与と併用すれば、改善例においてその後遺症の発現をおさえるのに有用であつた。〔小括〕 結核性髄膜炎16例について臨床的検討を行ない、その結果、①ツ反陰性例が多かつた。②死亡率43.8%、③胸部レ線像所見あり37.5%、④髄液

中細胞成分で多核球増多は症状、予後の悪化を示した。
 ⑤髄液中糖量/血糖比の低値は炎症の増悪を示した。⑥
 良好な regimen としては INH・EB・REP の3者併用が
 考えられた。

B8. 肺非定型抗酸菌症のX線学的研究(病変の進展 形式について) [国際非定型抗酸菌症共同研究班]

°下出久雄(東京病) 喜多彦彦(近畿中央病) 東村道雄
 (中部病) 瀬川二郎(福岡東病) 近藤弘子(天龍荘) 田
 村昌敏(新潟療) 吉本五男(高知療) 伊藤忠雄(神奈川
 病) 中島直人(長崎療) 久世彰彦(札幌南病)

[目的] 非定型抗酸菌症(AM症), 特に *M. intracellu-*
*lare*には有効な化学療法剤が乏しく, 次第に進展して死
 亡するものも少なくない。本症の予後の予測, 治療方法
 適応決定のためには, その進展の仕方を明らかにしてお
 くことが重要である。[方法] 現在までの各施設におけ
 る肺 AM 症の全死亡例(67例)について, X線所見の全
 経過を共同読影し, 一定の読影基準に従って悪化病変の
 種類を記載し, 個々の症例の進展の仕方を比較検討し,
 進展形式をいくつかのパターンに分類した。[成績] ①
 死亡例中 X 線所見上悪化のみられた44例の悪化の種類
 は, 非空洞性転移病巣の出現35例(79.5%), 空洞出現
 10(22.7%), 空洞拡大18(40.9%), ブラへの感染12
 (27.2%), 胸水出現5(11.4%), 自然気胸3, 無気肺2,
 びまん性線維化, 肺結節の拡大, 胸郭の縮小各1例で
 あった。既往に気腫性病変を有するものでは高率(50%)
 にブラへの感染がみられた。②死亡時 AM 排菌陰性ま
 たは微量のものでX線上悪化のみられた15例では混合
 感染(真菌, 緑膿菌, クレブシエラ)が約半数に認められ
 た。③発見時より最初の悪化までの期間は1年以内
 45.5%, 2年以内29.5%, 3年以内15.9%, 3年以上
 9.1%であった。④AM症が死亡原因に何らか関与し
 ているもの40例の発見後死亡までの期間は5年以内が
 85%を占めた。⑤肺病変の進展の仕方にはいくつかの
 パターンがあるが, 基本的な型は次のごとくである。①空
 洞→②空洞周辺から次第に下肺野に拡がる散布巣→③対
 側肺尖への進展(ブラ感染, 空洞出現)→④空洞拡大→⑤
 下肺野への広汎な浸潤影出現。この進展過程の途中(例
 えば③の状態)で発見されたと思われるものもあり(9
 例), 初めの病変が空洞でなく気管支瘻膿胸の場合もあ
 る。④の空洞拡大の時期には拡大後に空洞壁の肥厚や病
 変の収縮傾向(下肺野の代償性気腫化)の著明な場合があ
 る(6例)。末期にみられる下肺野への広汎な病変進展は
 多くの場合(17例)はびまん性肺炎様陰影を呈するが,
 比較的細い散布巣の集合の場合もある(塵肺合併例に多
 く, 6例)。多発性ブラへの感染を主として進展するもの
 も多い(7例)。[結論]死亡例のX線所見上の悪化は大部
 分(75%)は発見後2年以内から始まり, AM症に関連し

た死亡は大部分(85%)発見後5年以内にみられる。AM
 症病変はおおよそ一定の形式で進展するが, 既存の肺病
 変や合併症(特に混合感染)によつて修飾されることが少
 なくないので注意する必要がある。

B9. いわゆる「難治型肺結核」の経過 °松宮恒夫・ 西山寛吉・小沢亮爾・高橋折三・河本久弥・吉田文 香・藤岡萬雄(埼玉県立小原療)

[目的] 今日化学療法の発達とともに, 化療期間ならび
 に入院期間の短縮化が叫ばれているが, いわゆる「難治
 型肺結核」症例の場合にも, 斯様なことが通用しうるか
 否かについて若干の検討を加えた。[方法] 現在, 当療
 養所に肺結核として入院中の141名につき, 入院時のレ
 線像から難治型の症例を選び出し, その型別により, 喀痰
 中結核菌(培養)およびX線像の経過を主として検討し
 た。[成績] 上記肺結核患者141名中, 入院時のレ線像
 より難治型肺結核と判定された症例は75例(53.2%)で
 あった。しかし, このうち14例(NⅡ型6例, NⅢ型8
 例)は入院後6カ月未満であり, 判定外とし, 残り61例
 (NⅠ型3例, NⅡ型およびNⅢ型29例ずつ)について
 しらべた結果次の成績を得た。すなわち, 喀痰中結核菌
 が入院後6カ月以内に陰性化し, 同時にレ線像も改善を
 みたものは, NⅡ型7例(24.1%), NⅢ型5例(17.2%),
 計12例(19.6%), 菌は6カ月以内に陰性化したか, レ
 線像は不変のものNⅡ型6例(20.7%), NⅢ型10例
 (34.5%), 計16例(26.2%)。排菌が6カ月以上持続し,
 レ線像も不変のものNⅠ型2例, NⅡ型10例(34.5%),
 NⅢ型7例(24.1%), 計19例(31.1%), レ線像上増悪
 をみたものNⅡ型4例(ただし3例は菌陰性化), NⅢ型
 1例, 計5例(8.2%)であった。また喀痰中結核菌は初
 めから陰性で, かつレ線像の改善をみたものは, NⅡ型,
 NⅢ型とも2例ずつ, 計4例, また菌は初めから陰性で
 あるが, レ線像は不変のものが, NⅠ型1例, NⅢ型4
 例, 計5例あった。結局入院時喀痰中結核菌陽性例は
 52例で, そのうち6カ月以内に陰性化したものは31例
 (59.6%), また, その後陰性化したものまで加えると,
 36例(69.2%)であった。これに反して, レ線像の改善
 をみたものは, 6カ月以上の観察を含めて16例(26.2%)
 にすぎなかつた。[考察] 化療の強化により, 喀痰中結
 核菌の陰性化は著しく, 在院患者のみについてみても,
 難治結核症例の過半数は半年以内に菌の陰性化をみてい
 る。更に退院患者についても検討すれば, 更に高率にな
 ることが期待される。ただし菌陰性化の速度は非難治例
 に比べやや遅い感は免れない。これに反し, レ線像の変
 化はかなり乏しく, 果たして菌の陰性化のみで化療期間
 ならびに入院期間を決めるのには現場の医師として, な
 お若干の躊躇の念を禁じえない。この点更に検討を要し
 よう。[結論] 難治型肺結核例も化療の強化により, 喀

痰中の結核菌の陰性化は高率にみられるが、レ線像の変化はその割に乏しい。化療期間ならびに入院期間を決め

る上に、難治分類がどの位役立つのかについては更に検討を要する。

化学療法 I

第1日(4月4日) 10:45~12:00 B会場 座長(九大胸研) 重松 信 昭

B10. 実験的マウス結核症に及ぼす Cyclophosphamide の影響 °吉田宇角・大沼広明・清水辰典・立野誠吾(札幌医大第3内科) 奥山富三(同病理)

〔目的〕 制癌剤として一般に広く使用されている cyclophosphamide を、結核菌感染マウスに投与した際に及ぼす影響について、生存率、肺・脾・肝臓内の結核菌数、遅延型皮膚反応(ツ反応)、病理所見などについて検討した。〔方法〕 実験は、2通りの方法で行なつた。第1実験: 牛型 Ravenel 菌約 1×10^6 コを、生理食塩液 0.2 ml に均等浮遊液とし、近交系 CBA マウスの尾静脈より接種し感染させた。Cyclophosphamide(以下 CY と略す) 投与は 300 mg/kg 体重を、感染前日、当日、翌日と3回に分け腹腔内投与した。この処置群に更に、CBA 正常マウス脾細胞および BCG 菌感染後4週の CBA マウス脾細胞を、おのおの 1.5×10^8 コ、CY 投与2日後に尾静脈内移入した。第2実験: マウスは ICR 系マウスを用い、前述と同様の方法で Ravenel 菌感染。CY は 300 mg/kg 体重を結核菌感染2週後に腹腔内1回投与。遅延型皮膚反応は、PPD 2.5 μ /0.04 ml を foot pad に接種し、24時間後判定した。〔結果〕 第1実験: 結核菌単独投与群、CY 処置群、CY 処置および正常脾細胞移入群、CY 処置および BCG 菌感染脾細胞移入群の4群において、臓器内結核菌生菌数は、感染後7日目ですでに各群の間に差が認められ、BCG 菌感染脾細胞移入群において、最も菌増殖の抑制が認められた。マウスの死亡例は CY 処置群で最も多く、次いで正常脾細胞移入群であつた。肺病変の程度は CY 処置群において最も強く、BCG 菌感染脾細胞移入群では、病変は最も軽度であつた。第2実験: 結核菌単独投与群に比べて CY 処置群では菌増殖が強く、CY 処置後4週目まで増加する。肺病変の程度は、CY 処置後7日目より、結核菌単独投与群と CY 処置群との間に差が認められ、14日目以降では差異が強くなり、CY 処置群では病変が拡大した。遅延型皮膚反応は CY 投与後3日目に最低となり、以後4週にわたつて抑制された。

B11. EB の耐性 馬場治賢・°吾妻洋(国療中野病)

〔目的〕 われわれは第50回の本学会総会で RFP の耐性についてその特長を報告したが、今回は EB 未使用例における菌発育最低阻止濃度からみた EB 耐性の分布につ

いて検討した。〔方法〕 昭和45年1月~50年6月までに当院に入院、病歴上 EB 未使用の肺結核(非定型抗酸菌は除外した) 2,586例を対象としてその EB の菌発育最低阻止濃度の分布について検討した。耐性検査は1%小川培地、proportion method によつた。検査成績は当院での第1回目の成績をとり、第2回目以後の検査成績は参考とした。耐性濃度段階は 2r, 3r, 5r の3段階とした。〔成績〕 2,586例中 2r 培地で菌(-)または対照培地に比して0.9%以下の菌出現したのは2,254例(87.2%)、1~10%の菌出現167例(6.5%)、11%以上132例(5.1%)。3r 培地で1%以上の菌出現20例(0.7%)。5r 培地に1%以上の菌出現は13例(0.5%)であつた。3r 培地に菌出現の20例中2回以上検査したのは対照培地に比して1~8%の菌出現をみた4例だけであるが、いずれも3r 培地には回を重ねるうちに菌(-)に移行した。5r 培地では13例中2回以上の検査は7例であるが、3例は不変、4例は5r で菌消失しうち2例は順次 2r 培地でさえも菌(-)となつた。EB 以外の抗結核薬にも未使用の症例と他の抗結核薬既使用例に分けると既使用例にやや耐性が高く(2r 1%を境にして)、直接法と間接法に分けると直接法に 2r 1%以上の症例が多かつた。次に検査年度別に分布をみると昭48年以降に 2r 1%以上の症例が多い傾向を認めた(いずれも統計学的に有意差)。〔考察〕 直接法が間接法よりも耐性が高く出ることとは RFP の場合と同じである。近年の耐性検査成績の方が高い傾向であるのも RFP と同じであるが、RFP は昭49年後半以降であり M 型枠使用によるものであつたが、EB の場合は昭和48年からであり、手技上の影響によると思われるがその理由は解明できなかつた。3r 培地、5r 培地に1%以上菌出現した33例中2回以上検査したのは11例にすぎないが、EB を使用しないと徐々に低い阻止濃度になる傾向があるように思われる。〔結論〕 ① EB 未使用の2,586例について菌発育最低阻止濃度の分布について検討した。② 菌発育最低阻止濃度に変動を与える因子として直接法、間接法および何らかの検査手技が関係しているように思われる。③ 3r 以上に菌出現したのは33例(1.3%)であり、このうち2回以上検査した例では順次阻止濃度が低くなる傾向が認められた。

B12. 化学療法下全血の結核菌発育阻止力(第5報)

三輪太郎(国療東名古屋病)

〔目的〕 化学療法中の患者全血を加えた血液寒天培地上で、自家菌に対する発育阻止の有無を観察、臨床的に利用しうることを4回にわたって報告した。本阻止力テストは簡単に表現することができるが、その成績の読みと臨床とのつながりについては薬物の血中移行の程度の差や、病巣滲透性の差など困難な数多くの問題がある。しかし本テストは現行希釈法耐性測定の外にもう一つの情報を得ることができる簡便な方法であり、今回は例数を加えて更に検討を試みた。〔方法〕抗結核剤投与後4時間、テトラート加1.0ml採血、グリセリン加1.5%寒天と混和して25%血液寒天を作り、健康人全血の対照培地とペアとして、自家結核菌ベンジン濃厚浮遊液1滴を接種、2週後判定し、強い阻止「卍」、阻止なし「ー」、その中間「+」とする。〔成績〕700例以上の肺結核患者について検査したが今回は約200余症例について検討報告する。①初回治療例23症例について:「ー」および「+」は4/23でSM耐性2、INH耐性2が判明、これに反し2剤以上の感性剤で治療されている19/23は「卍」を示し全例菌の陰性化をみている。②排菌持続長期在院例142症例について:「ー」および「+」は89/142、感性剤0または1のみの治療が67/89、これに比し「卍」53/142で感性剤2または3のものが41/53と対照的であつたが、「卍」となつた例のほとんどがEBまたはTH感性で「卍」を示したものの菌陰性化していない。③RFP例62症例について:「ー」および「+」42、このうちRFP耐性は35/42、「卍」20、RFP耐性は7/20、「ー」「+」のうち40/42が菌陽性のままに比べ「卍」では15/20が菌陰性化し、RFPについては本法の成績は極めて明快である。〔考察〕間接法耐性検査で知りうる菌の薬剤感受性と本法の結果はよく関連し、併用抗結核薬のうちで感受性剤数が多いほど、強い阻止力が出る。したがって現在使用中の治療有効度が類推できる。しかしRFP、INHなどの有力剤が感受性の場合には他の薬剤が耐性であっても阻止力が出るのに比し、RFP、INHが耐性のときはTH、EBがなお感受性のときでも阻止力は不安定に表現され、TH、EB、CPM、TUMなどが1剤感受性の場合には阻止力は低くなる。これらは抗結核薬の位置づけにも応用しうる。RFP、INHなどによつて「卍」となつたときの予後と、TH、EBなどによつて「卍」となつた場合とは臨床的に差があるようだが、血中濃度 \approx 病巣濃度とみる薬剤と病巣への滲透度に問題のある薬剤との相違か、阻止力の有無が臨床の評価と直結しない。〔結論〕全血阻止力テストはRFP、INHについてはその感受性有無、更には臨床的予後についてまで言及できるが、TH、EB、SMなどについては不安定な成績となり予後との関連予測は困難である。初回例については、阻止

力が落ちている場合未治療耐性の存在を考慮してよい。

B13. 分裂静止菌結核菌感染と化学療法。RFPにつ

いて 近藤瑩子・金井興美(国立予研結核・細菌第1)

〔目的〕結核化学療法が期待できるはずの効果を発揮しえない場合、その理由はいくつか指摘されてきた。耐性菌の発生、組織における薬剤有効濃度維持の問題(投与量、投与方法、薬剤不活化、病巣の性状)がその最も重要な要因であろう。また閉鎖病巣においては菌は分裂静止状態にあり、代謝的に不活性であるため、薬剤の作用に感度のおちている可能性も考慮されてきた。私たちは、この最後の可能性に以前より関心をもち、極めて人為的なマウス実験モデルではあるが、SM要求性の結核菌株を用いて分裂静止菌感染を成立せしめ、これに対してはINHの無効であることを報告した。しかしRFPについては予想的にその有効性に触れたことがあるが、その後の実験成績もこの事実を確認するものであつたので、この機会にその成績を報告したい。〔方法〕SM加ソートン合成培地上で継代されているSM要求性結核菌株(18b)の菌膜を、SMを含まない新鮮培地に移して10日前後残余増殖せしめたのち、これより菌液を調製して静注感染に用いた。KM耐性の*M. bovis*(ラブネル株)を対照の増殖株として用いた。マウスはddYの雄、体重18gのものを使用した。INH、EBは腹腔内注射、RFP、PZAは飲料水に托して経口投与した。治療効果は、ぞうき内の感染菌数消長を比較して観察した。SMあるいはKM含有小川培地を同時に使用して、2種類の菌を鑑別分離した。ぞうき乳剤の調製は苛性ソーダの使用をさげ、蒸留水を用いた。〔成績〕100匹のマウスを、Ravenel R-KM 0.005 mg、18b 0.1 mgの混合菌液で静注感染した。5日後20匹ずつの5群に分け、それぞれ1日量INH 0.25 mg、RFP 0.5 mg、PZA 0.5 mg、INH 0.25 mgとPZA 0.5 mg併用によつて治療を開始し、残り1群は対照群とした。経時的に各群よりサンプリングし、肺・脾の定量培養を感染60日まで実施した。その成績により、RFPはKM耐性の増殖菌にもSM欠乏の分裂静止菌にも著効を示すことが証明され、INHは前者のみに有効であつた。PZAはこの条件ではいずれも無効であつた。EBを用いた別の実験においては、この薬剤も分裂静止菌に効果を示さなかつた。〔考察〕ここに用いた静止菌が、慢性結核の閉鎖病巣内の結核菌をどれほど代表しうるか疑問であるが、RFPがINHやEBにない性質をもつことが示され、RFPのもつ高い評価を支持した。〔結論〕SM要求性株を用いた分裂静止菌感染の実験モデルにおいて、INH、EBは無効であつたがRFPは顕著に感染菌数を減少せしめた。

B14. 抗結核剤投与時のマウス実験結核症における肺内生菌数の消長 °大泉耕太郎・斎藤園子・渡辺彰・

米本行範・今野淳(東北大抗研内科)

[目的] マウス実験結核症に抗結核剤 (INH, EB, SM, RFP) の単独または併用治療を施行した際、治療終了直後、およびその後一定期間放置した場合に肺内生菌数がいかなる変動を示すかを知らうとした。[方法] 体重 20g の dd 系マウス (♀) に尾静脈より結核菌 $H_{37}Rv$ 1 mg を接種し、4 日間無治療のまま放置し実験結核症を作製した。これらを次のごとき群に分け感染 5 日目より治療を開始した。①無処置対照群, ②INH (0.5 mg/マウス/日) 単独治療群, ③EB (2mg/マウス/日), ④SM (2 mg/マウス/日), ⑤RFP (0.5 mg/マウス/日), ⑥INH (0.5 mg) + EB (2 mg) + SM (2 mg) 併用群, ⑦INH (0.5 mg) + EB (2mg) + RFP (0.5 mg), ⑧INH (0.25 mg) + EB (1 mg) + SM (1 mg), ⑨INH (0.25 mg) + EB (0.5 mg) + RFP (0.25 mg)。各群のマウス 2 匹ずつを、上記の術式で 10 週治療した直後およびその後 4 週ならびに 8 週放置した時点で屠殺した。肺湿重量 200 mg を 2 ml の 1% H_2SO_4 で磨砕、これを 10 の倍数希釈したものそれぞれ 0.1 ml を培地に接種し、培養後にコロニー数を算定して、これより肺湿重量 1 mg 当りの生菌数を求めた。[成績] 各術式で 10 週間治療し、治療終了直後およびその後 4 週ならびに 8 週間無治療のまま放置した後に屠殺し肺の定量還元培養を行なった結果、以下に述べる成績を得た。すなわち単独治療の場合、特に EB, SM 単独治療群では治療終了直後にも、肺湿重量 1 mg 当りそれぞれ $1 \times 10^3, 8 \times 10^3$ コとかなりの生菌残存がみられ、またその後無治療のまま放置した場合には治療直後に比べ肺内生菌数が増加する傾向を示した。併用治療群でも 10 週間治療によつてもなお治療終了時および 4, 8 週放置後に肺内生菌の残存をみた。[考察・結論] dd 系マウスに $H_{37}Rv$ 1 mg 静脈接種により作製した実験結核症に対し INH, EB, SM, RFP の単独またはこれらの 3 者併用で治療を行なった場合、10 週間の治療によつても肺内から完全に菌の消失をみることはなく、また治療終了後無治療のまま放置した際には更に生菌数が増加することが知られた。

B15. マウス実験結核症を用いての短期強化化学療法のモデル実験 豊原希一(結核予防会結研)

[目的] 短期強化治療の実験的裏付けを行なうためマウス結核症に対し SM, INH, RFP を中心とした治療を行ない放置後の菌の再増殖をみる。[方法・成績] 第 1 実験: 治療法として次の 8 群をおく。Gr 1 SM 1 mg, 2 INH 0.2 mg, 3 RFP 0.4 mg, 4 SM 1 mg + INH 0.2 mg + RFP 0.4 mg, 5 INH 0.2 mg + SM 1 mg, 6 INH 0.2 mg + RFP 0.4 mg, 7 SM 1 mg + RFP 0.4 mg, 8 無治療対照群, SM は皮下注, INH, RFP は経口とする。感染 4 週後から治療を 4 週行なった後 4 週放

置する。治療開始、終了、4 週放置の時点で肺生菌数、肺肉眼所見等の所見をみる。治療開始時の肺 10 mg 生菌数は 268, 終了時は Gr 1 535, Gr 2 170, Gr 3 10, Gr 4 0, Gr 5 1, Gr 6 12, Gr 7 0, Gr 8 613, 4 週放置時点で Gr 1 650, Gr 2 1340, Gr 3 570, Gr 4 308, Gr 5 480, Gr 6 514, Gr 7 686, Gr 8 1660。肺病変は治療開始時平均 1.2 (青木・工藤法), 治療終了時 Gr 1 3, Gr 2 1, Gr 3 0, Gr 4 0, Gr 5 0, Gr 6 0.5, Gr 7 0.5, Gr 8 3, 4 週放置後 Gr 1 2.3, Gr 2 1.25, Gr 3 0.75, Gr 4 0.25, Gr 5 0.13, Gr 6 1.13, Gr 7 0.38, Gr 8 3.75 となつた。これにみるように 4 週治療により SM を除き菌数は減少ないし激減し種々の所見も改善するが治療終了後 4 週放置すると再増殖する。これを防ぐためには更に長期の治療が必要である。再増殖は SM・INH・RFP 3 者併用群が最も少なく治療終了時点の菌数とほぼ平行した。第 2 実験: 次の 13 群をおく。Gr 1 SM 1 mg + INH 0.3 mg + RFP 0.3 mg 8 週治療後 4 週放置, Gr 2 同上治療 12 週後 6 週放置, Gr 3 同上治療 24 週後 6 週放置, Gr 4 SM 1 mg + INH 0.3 mg + PZA 2 mg 8 週治療後 4 週放置, Gr 5 同上治療 12 週後 6 週放置, Gr 6 SM 1 mg + INH 0.3 mg + RFP 0.3 mg + PZA 2 mg 8 週治療後 4 週放置, Gr 7 同上治療 12 週後 6 週放置, Gr 8 感染後 4 週放置, Gr 9 感染後 12 週放置, Gr 10 感染後 16 週放置, Gr 11 感染後 22 週放置, Gr 12 感染後 28 週放置, Gr 13 感染後 34 週放置, 感染菌は結核菌黒野株 0.05 mg を静脈内に接種し 4 週後より治療開始する。治療開始時の肺 10 mg 中生菌数 1.5×10^4 8 週治療終了時 Gr 9 (対照) 3.5×10^4 , Gr 1 0, Gr 4 0, Gr 6 0.1, 8 週治療後 4 週放置時点で Gr 1 75, Gr 4 43.5, Gr 6 54.8, 12 週治療終了時点で Gr 10 (対照) 3.4×10^4 , Gr 2 0, Gr 5 0, Gr 7 0, 肺病変は治療開始時 1.8, 8 週治療終了時 Gr 9 4, Gr 1 1.2, Gr 4 1, Gr 6 0.6, 8 週治療後 4 週放置時点で Gr 1 0.2, Gr 4 0.8, Gr 6 0.2, 12 週治療終了時点で Gr 10 5.75, Gr 2 0.2, Gr 5 0.4, Gr 7 0.2 であつた。すなわち無治療対照群の肺病変は 4, 12, 16 週と次第に増大する。8 週および 12 週治療により各治療群とも肺の菌数はほとんど 0 となり肺病変も著明に改善する。8 週治療後 4 週放置すると肺内菌数の再増加をみる。しかし第 1 実験の 4 週治療 4 週放置した場合に比べると菌の再増殖ははるかに少なかつた。なお感染後 22, 28, 34 週の実験は現在進行中である。

B16. 急性粟粒結核症の誘発ならびに進展に関する研究 (第 3 報) °中村敏雄・勝呂長・安藤修・細田仁・萩原忠文(日大第 1 内科)

[目的] 近年、粟粒結核症が特に副腎皮質ステロイド剤 (副「ホ」) 使用中に急激な発症を認め、その誘発要因が

検討されてきたが、なお十分に解明されていない。食細胞の結核菌食菌後の消化殺菌にlysosomeが重要な役割を演じており、副「ホ」のlysosomeの安定化によるこれら消化殺菌能の低下が、粟粒結核症の誘発および進展に大きく影響することが推察される。われわれは前回ウサギに実験粟粒結核症を作成し、副「ホ」(hydrocortisone)の影響について病理形態学および生化学的に検討して報告した。今回は1次感作および2次感作ウサギに対して酵素活性、殺菌率、食菌率の検索を行ない、マクロファージの貪食殺菌能およびlysosomeの遊離に及ぼす副「ホ」の影響を検討した。〔方法〕実験には3kg前後のウサギを用い、試供菌としてDubos液体培地3週培養の生菌(BCG)を使用した。1次感作として生菌を2mgずつを皮内接種した。4週後「ツ」反応陽転を確認しBCG単独群では生菌3mg/kgを静注し、副「ホ」前処置群ではhydrocortisone 10mg/kgを7日間静注前処置後、同様にBCG生菌を静注した。病理組織像は生菌静注3週後および7週後に屠殺しH・E染色、抗酸菌染色、鍍銀染色法で検索した。また生体外実験として1次感作ウサギおよび2次感作ウサギに対してそれぞれ0.2% グリコーゲンと0.1% ゲラチンを含む生食水200

mlを腹腔内へ注入し、72時間後にヘパリン添加ハンクス液100mlにて腹腔を洗浄し、腹腔マクロファージを集めて副「ホ」を $10^{-8}M$ になるように添加し37°Cで15分間incubateした副「ホ」前処置群と副「ホ」非処置群とを作成し細胞浮遊液1mlに対してBCG生菌0.1mgを加え37°Cでincubateし、生菌添加前、添加後30分、60分、90分後の酵素活性、殺菌率、食菌率を検討した。〔成績〕①病理組織学的には、副ホ前処置群では滲出性病変が著明で、壊死巣内にBCG菌が高率に検出され、BCG単独群に比較して病巣の拡大傾向がみられた。②血清中のlysosomal enzymeとしてacid-phosphatase活性値、 β -glucuronidase活性値は副「ホ」前処置群で両酵素ともに抑制傾向が認められた。③生体外実験では副「ホ」前処置群の酵素活性、殺菌率、食菌率の抑制傾向がみられた。〔考察・結論〕実験粟粒結核症の誘発および進展を究明する目的で、lysosomeの安定化因子である副「ホ」の影響について検討したが副「ホ」によつてlysosomal enzymesの遊出およびマクロファージの貪食殺菌能も抑制されることが知られ、この事実からある程度副「ホ」の影響とその実態が認知された。

化学療法 II

第1日(4月4日) 16:00~17:20 A会場 座長(東大医科研) 福原徳光

A10. Enviomycin(EVM)治療肺結核患者のEVM耐性について 井上幾之進・山上清(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕再治療肺結核患者にEVM治療を行ない、治療前および経過を追って毎月1回EVMとVMの耐性検査を小川培地間接法で施行し、両剤の耐性出現状況を追究すると同時にKirchner半流動培地でEVM, VM, KM, CPMの交叉耐性についても検討した。〔実験方法〕治療前および治療中毎月1回患者より分離した菌株を1%小川培地を用い間接法でEVM, VMの耐性検査を行なった。培地中の薬剤濃度は両剤とも添加濃度25, 100mcg/mlで、接種菌量は $10^{-2}mg$ である。また同時にアルブミン加Kirchner半流動培地を用いて、EVM, VM, KM, CPMの耐性検査を行なった。各培地中の薬剤濃度は4剤とも2.5, 5, 10mcg/mlで接種菌量は $10^{-2}mg$ である。〔成績〕小川培地におけるEVMとVMの抗菌力を比較すると、両剤とも一致する菌株は104株中55株で半数よりやや多いが、EVM感性でVM25mcg/ml不完全耐性以上の菌株も43株と多く、またKirchner半流動培地でも両剤が一致する菌株は

42株中22株と半数よりやや多いが、他の20株ではすべてEVMの方が抗菌力が優れていた。またEVM, VMの抗菌力を小川培地とKirchner半流動培地で比較すると、両剤とも小川培地25mcg, 100mcgがKirchner半流動培地の2.5mcg, 10mcgに相当するものとする、EVMでは41株中30株は一致し、ばらつきは少ないが、VMでは両培地で抗菌力が一致する菌株は41株中20株と約半数で、ばらつきが相当数認められた。またEVMとVMのKM, CPMとの交叉耐性をKirchner半流動培地でみると、過去にVMを使用した患者が多数含まれてはいるが、KM, CPMともに耐性の患者18例中にはVM感受性6例、EVM感受性例は9例であった。またEVM使用中のEVM耐性上昇状況を小川培地でみると、EVM使用前感受性であった症例では100mcg/ml耐性出現状況は1カ月後5.9%、2カ月後12.5%、3カ月後27.2%、4カ月後60%、5カ月後66.7%、6カ月後100%であるのに反し、使用前25mcg/ml耐性の症例では1カ月後15.5%、2カ月後31.3%、3カ月後55.6%、4カ月後100%と耐性の上昇は急速であった。また過去にVMを使用しEVM使

用前すでに EVM 100mcg/ml の耐性を示した症例では EVM 使用中には耐性の変動を認めなかつた。なお EVM 耐性獲得に伴い程度の差こそあるが VM の耐性も上昇をみた。

A11. 難治肺結核に対する EVM の治療成績および耐性の推移 佐藤俊二・樽松三郎・久世彰彦・近藤角五郎(国療札幌南病) 有馬純(北大免疫研細菌感染) 小原裕光(東洋醸造) 三塚直広(道立北野病) 阿部政次(市立函館病) 植田真三(道立苫小牧病) 桑島核(国療道北病) 清水辰典・立野誠吾(札幌医大第3内科)

[目的] いわゆる難治肺結核患者に EVM を投与し、その治療効果ならびに副作用について検討し、また EVM の未使用耐性および使用後の耐性頻度の推移について検討した。[方法] 治療対象は北海道内 16 施設に入院中の喀痰中菌培養陽性の肺結核患者で、平均治療期間 11 年 1 カ月を有する大部分が有空洞、多剤耐性、再治療の症例 62 例である。治療方法は併用経口抗結核剤の種類、剤数は自由とし、EVM を 1 日 1 回 1g 最初の 3 カ月は毎日、その後は週 2 回筋肉内注射する方式とし、少なくとも 6 カ月以上続けた症例を集計した。治療効果および副作用を判定する諸検査は、喀痰中結核菌の塗抹培養、検尿、BUN、肝機能、聴力検査を治療開始前に 1 回、開始後は月に 1 回行ない、胸部 X 線検査は 3 カ月に 1 回行ないその病型および経過は合同読影により判定した。EVM 耐性検査は治療前および治療開始後毎月菌株を北大免疫研に集め間接法により実施した。1% 小川培地を用い、検査濃度は 25, 50, 100 mcg/ml とし、観察は 6 週と 8 週に行ない 100 mcg/ml に菌発育を認めたものを耐性とした。[成績] ①胸部 X 線像の改善は基本病変で 2%, 空洞で 6.5% の例にみられた。②6 カ月後の菌培養陰性化率は 38%, 3 カ月連続菌培養陰性化の例が 20% にみられた。③副作用は 22.6% の例に認められ、中止例は 11.3% であつた。④ EVM 未使用耐性は 10.9% にみられ、耐性の推移は 3 カ月後に 18.1% と上昇がみられた。[考察] これまでの諸家の報告によれば、EVM 臨床治療成績は 6 カ月後菌陰性化率で 24~30% であるという。われわれは今回 3 カ月連続菌培養陰性化を有効とするより臨床に即した判定基準をとつたが、50 例中 10 例という成績を得たのはいわゆる難治症例という背景を考慮すると、かなりよい評価を与えられる。耐性検査成績で未使用耐性がやや高いが、今回の症例は VM, CPM 未使用を条件としたものの長期間治療を受けた患者ではその確認が不十分であつた点を考慮に入れるべきであろう。副作用については、中止例に耳鳴り 4 例、発疹、聴力低下、食欲不振各 1 例があつた他は、トランスアミナーゼと BUN の軽度上昇等一過性のものであつた。[結論] EVM は連日投与が可能であること、副作

用が比較的軽度であること、特に問題となる聴力低下が少ない点からみていわゆる難治肺結核治療に有効な薬剤であると考えられる。

A12. Enviomycin (EVM) による肺結核治療 山本和男・相沢春海・井上幾之進(大阪府立羽曳野病) 永井春三・山崎正保(国療刀根山病) 小西池譲一・北谷文彦・旭敏子(国療近畿中央病) 別所睦美(島田病) 充藤由己・中田誠一・杉原フサ(国療千石荘病) 辰見宣夫・小林正子(大阪第 2 警察病) 松谷元義・弓場光子・岡本幸子(共済組合長尾病) 辻本兵博・山口防人・岩井謙一(星ヶ丘厚生年金病) 岩田真朔・福井茂(国療西奈良病) 沢井陽・渡辺善正(結核予防会大阪病) 覚野重太郎・西沢夏生(国病泉北)

[目的] 再治療肺結核を対象として EVM の臨床効果ならびに副作用について検討した。[方法] 対象は喀痰中結核菌陽性の再治療肺結核患者で、治療期間を 6 カ月とし、腎機能異常者およびオージオメーターで 2,000 Her 230 db 以上の低下を認めたものは除外した。化学療法は使用期間中の薬剤に、EVM を追加し、EVM は 1 日 1g を最初の 3 カ月間は毎日、その後は週 2 回筋注とした。臨床検査は尿・血液尿素窒素・肝機能・聴力・耐性検査を毎月実施した。[成績] 対象症例は全例 187 例で、男が 79% と多く、年齢は 40 歳以上が 81% であり、既往の治療期間 5 年以上のものが 80%, NTA 分類でも 70% が高度進展例であつた。喀痰中菌は塗抹陽性が 81%, 培養陽性が 93% であつて、4 剤以上の薬剤に耐性を示すものが 46% であつた。EVM 治療による菌培養陰性化率は、治療開始時 EVM 感性で、未使用剤との併用群においては、3 カ月 67%, 6 カ月 60% であつたが、既使用剤との併用群では 3 カ月 16%, 6 カ月 31% の低率であつた。EVM 治療における EVM の耐性の推移をみると、治療開始時 EVM 感性を示した 40 例については、EVM 100 mcg 不完全以上の耐性は、3 カ月までは 30% 以下であつたが、4 カ月以後は 60% をこえて高率に出現した。副作用は 187 例中 27 例 (14%) にみられ、そのための EVM の投薬中止は 12 例、投与量の減量 3 例、間欠投与への変更 4 例で、脱落とみなしうるものは計 19 例 (10.2%) であつた。副作用の種類としては、耳鳴り・難聴と頭痛がそれぞれ 7 例 (4%) にみられ、また手足のけいれんが 2 例にみられた。これらの 2 例はいずれも頭痛、手足のしびれ感を伴い、血清中カリウムの低下とカルシウムの軽度低下がみられた。2 例ともカリウム、カルシウム剤を投与し、EVM を間欠投与に変更して治療を継続しえた。EVM 治療中のオージオメーターによる聴力低下は 10 例 (6%) にみられ、そのための中止は 1 例 (0.6%) であつた。

A13. 抗結核薬の投与期間の実態について [療研]

五味二郎(委員長) °山口智道 他

〔目的〕 近年 RFP の出現によつて結核の化学療法の治療期間を短縮しようとする研究が数多く行なわれている。しかし現状は必ずしも短期ではなく、かなり長期の化療が行なわれているので、その実態を把握し、更に遠隔成績との関連で適正な治療期間を知らんとした。〔対象〕 療研が過去に行なつた化療のうち、昭和43年に行なつた EB を含む多剤併用例 115 例(EB 群)、44年の一次抗結核薬による治療失敗例に対する RFP 治療例 163 例(RFP 群)、および47年度の入院時薬剤耐性調査の対象となつた 133 例(入院時耐性群)、合計 411 例を対象とした。RFP 群は最も重症で高度進展例が 77.3% を占め、硬化壁空洞を有するものが 92.6% で、SM・INH・PAS の 3 剤のいずれかに耐性のあるものが 69.9% であつた。EB 群は初回治療例で 93.9% に空洞があつたが、硬化壁空洞のあるものは 23.5% で耐性のあるものはなかつた。入院時耐性群は初回治療例と再治療例が半数ずつで、耐性のあるものも半数であつた。〔成績〕 ①約 75% の治療期間を明らかにすることができた。中等度進展例では 3 年以内の治療例と 3 年以上の治療例とはほぼ同数であつたが、高度進展例では 61.3% が 3 年以上の治療を受けていた。一次薬失敗例の RFP 群では中等症でも半数が 3 年以上の治療を受けており、比較的軽症の EB 群では治療期間が短い傾向がみられた。②初回治療例で 3 カ月以内に菌が陰性化したもので 3 年以上の治療を受けたものは 31.5% のみであつたが、4 カ月以降に陰性化したものでは 50%、陰性化後再排菌のあつたものでは 54.5% が 3 年以上の治療であつた。再治療例は 3 カ月以内の陰性化例でも 51%、4 カ月以降の陰性化例では 63.5%、再排菌例では 91.3% が 3 年以上の治療を受けていた。③4 年以上追及しえたものは 229 例あつた。初回治療 100 例では入院中 5 例、外来治療中 11 例で、83 例は普通に生活していた。再治療例では入院中 26.4%、外来治療中 25.6%、普通に生活しているもの 48.1% であつた。④治療終了後再発したものは 1 例のみで、1 年以内の治療しか受けなかつたものであつた。結核により死亡したものは初回治療例で 2 例、再治療で 26 例あつた。〔結論〕 治療期間は中等度進展のものでも半数が 3 年以上であつた。高度になるほど、また菌陰性化の時期のおくれたもの、あるいは陰性化後再排菌のあつたもの、および再治療例では治療期間が長くなる。

A14. 未治療肺結核に対する強化療法の検討 °小田敏郎・中富昌夫・原耕平(長崎大第 2 内科) 伊勢宏治・牧山弘考(国病東佐賀) 中島直人(国際長崎) 石川寿(長崎市立長崎病)

〔目的〕 肺結核治療の原則は初回治療時にできるだけ強力な化学療法を行ない、その治療目的を達することが重

要である。RFP の登場はこの条件を極めて満足するものとして注目され、結核の治療法に画期的な変更をもたらした。われわれは初期強化療法を目的として、RFP・EB・INH 3 剤を初回治療例に使用し、従来用いた SM・EB・INH と SM・PAS・INH の治療群と比較した。〔方法〕 初回治療 84 例に RFP 450 mg, EB 1.0 g, INH 0.4 g 毎日投与を原則とした。対象として SM・EB・INH 群 66 例、SM・PAS・INH 群 64 例を用い、それらの治療開始後 6 カ月までの菌と X 線の経過を比較し、また RFP 群は特に副作用を厳重に観察した。〔成績〕 菌の経過: 治療前培養陽性であつた RFP・EB・INH 群 65 例、SM・EB・INH 群 47 例、SM・PAS・INH 群 42 例を比較すると、RFP 群の菌の培養陰性化率は急速であつた。すなわち 1 カ月目には 83%、3 カ月目 98.4%、6 カ月目では 98.4% であつた。しかし 1 例だけ陽性持続例がある。SM・EB・INH 群は 3 カ月目 85%、6 カ月目 100% と培養陰性となつた。この群の成績は諸家の報告よりややよいようであるが、これは症例の構成によるものかもしれない。また SM・PAS・INH 群は 3 カ月目 83%、6 カ月目 92% と培養陰性化した。塗抹の陰性化率は 3 群間に有意差をみないようである。しかし RFP 群には塗抹陰性化が培養陰性化よりおくれる例がみられた。X 線の経過: RFP 群が 3 カ月目の時点では改善度がよかつたが、6 カ月目の時点では 3 群間に有意差はないようであつた。〔考察・結論〕 われわれの成績によれば RFP の結核菌に対する作用は強力なものがあつた。比較的早期に菌の陰性化がみられるようである。肺結核治療の原則が初回に強力な抗結核薬を用い、結核菌の陰性化を早期に期待することにあるならば、RFP を初回に導入することは理を得た治療法と考える。またこのような RFP の強力な効果を考へて、現在われわれは初期強化短期治療を目指して、RFP・EB・INH もしくは RFP・SM・INH 併用にて 9 カ月で治療を打ち切ることを検討している。

A15. RFP により菌陰性化した再治療肺結核症例の再排菌について °望月孝二・村上妙・佐々木ヨリ子(国療広島病)

〔目的〕 再治療における RFP を含む化療により、菌陰性化率、再排菌率はどの程度にあるか、またどのような症例に再排菌があるのかを検討し、再治療における RFP の適切な治療期間を見出す糸口としたい。〔方法〕 ①まず RFP 未使用の再治療例 242 例について、RFP の菌陰性化率(6 カ月以上菌陰性が持続したもの)を他の 2 次薬のそれと比較した。②次に RFP により菌陰性化を果たした時点より、更に 6 カ月以上経過観察しえた 126 例について、再排菌率を他の 2 次薬のそれと比較した。③再排菌はどのような症例に多くみられるかをみる目的で、治療前 X 線所見別、排菌量別、治療による X 線経過

別, RFP 使用期間別など, 再排菌に影響を及ぼすと考えられる臨床事項別に, 再排菌症例について, 再排菌のなかつた症例と比較検討した。〔成績〕①治療方式別菌陰性化率は, RFP では 71.5%, EB では 62.4%, その他の2次薬では 58.9% で, RFP がやや優れていた。②再排菌率の比較では, 持続的に再排菌をみたものの率は, RFP では 8.7%, EB およびその他の2次薬ではいずれも 20% であった。③RFP の再排菌率を年齢別にみると, 年齢別ではあまり差が認められない。④併用薬剤の未使用, 既使用別では, 併用薬剤の未使用例に明らかに再排菌は少ない。⑤RFP の使用期間別では, 6カ月使用例で 18.2%, 7~12カ月使用例で 11.1%, 13カ月以上使用例で 6.3% と, 使用期間が長いほど再排菌は少ない。⑥治療前 NTA 分類別では, 高度進展例に再排菌は多く, 治療前空洞例では硬壁多房空洞例に多かつた。⑦治療前排菌量別では排菌量の多いものに再排菌が多いとは限らない。⑧治療6カ月目のX線経過が不変のものは, 軽快例に比し明らかに再排菌が多い。⑨菌陰転化時, 硬壁空洞が残存している例では再排菌が多く, 空洞消失例では 2.1% の再排菌にとどまつた。⑩培養では菌陰性化したが, 塗抹では陽性が持続しているものに, 明らかに再排菌は多く, 塗抹所見は無視しえない。〔総括〕①RFP の再排菌率は 8.7% で, 他の2次薬のそれに比し低率である。②再治療にあつては, 治療前のX線所見, 治療経過中のX線所見の変化が再排菌に大きく影響するものと考えられ, 再治療にあつてはX線所見を無視できない。③再治療例では, 再排菌は塗抹陽性持続例に多く, 経過中の塗抹所見も無視できない。④再治療例では, RFP は最少限1年の使用が望ましく, 菌陰性化時, 硬壁空洞を残すような症例は, 更に長期の使用が望ましいと考える。

A16. 肺結核初回治療例に対する Rifampicin の治療成績 °樽松三郎・久世彰彦・近藤角五郎(国療札幌南病) 桑島核・上田直紀(国療道北病) 阿部政次(函館市立病) 清水辰典・立野誠吾(札幌医大第3内科)

〔目的〕肺結核に対する Rifampicin の優れた効果についてはすでに数多くの報告があるが, これらは主として再治療に関するものが多かつた。最近, 初期強化治療, 治療期間の短期化を目標とした試みがすすめられているが, われわれも初回治療例に RFP を使用し, 6カ月までの治療成績を得たので, 特にこれまでの菌の推移について報告する。〔方法〕肺結核初回治療の患者で喀痰中結核菌陽性の 60 例を対象とした。胸部X線像では高度進展 14 例, 中等度進展 39 例, 軽度 7 例で有空洞は 52 例であつた。併用剤はそれぞれの主治医の選択にまかせられたが, 大部分の症例では SM・INH に RFP を加えた組み合わせで一部には EB も用いられていた。喀痰中結

核菌の検査は塗抹, 培養ともに最初の2カ月までは週1回, 以後2週に1回実施した。薬剤耐性検査は培養陽性株すべてについて行なわれた。胸部X線写真は3カ月までは毎月, 以後3カ月ごとに, その他肝機能, 血液, 尿, 聴力検査については毎月検査し, 併せて他の臨床症状を観察した。患者はすべて入院例であり RFP 投与は 450 mg 早朝空腹時とし, 6カ月以上観察しえた例である。〔成績〕60 例中 59 例 (98.3%) が 6カ月までに菌陰性化をみた。6カ月の時点で陰性化に至らなかつたこの1例も7カ月目で陰性を示した。菌陰性化の時期についてみると, 34 例 (56.7%) は4週までに陰性化がみられ, このうち 11 例が治療開始後1週目ですでに菌を証明しえなかつた。この成績はわれわれが以前に行なつた再治療例に対する RFP の成績に比べて陰性化の時期がやや早いようであり, また陰性化率も 100% に近かつた。5週目以降で培養陽性であつた症例中 3 例に RFP 10 mcg/ml 耐性がみられた。6カ月目の時点におけるX線経過は著明改善 35 例, 軽度改善 19 例, 不変 6 例で悪化例はなかつた。副作用はトランスアミネース値の一過性上昇例, 併用の SM によると思われる聴力障害 1 例 (SM は中止) のほか認められず, RFP は全例に継続された。〔結論〕初回治療の肺結核患者 60 例に RFP を含む治療を実施し次の成績を得た。①6カ月目までの菌陰性化率は 98.3% で 34 例は4週までに陰性化, そのうち 11 例では1週目ですでに菌を証明しえなかつた。②X線経過は6カ月の時点で 54 例 (90%) に改善がみられた。③副作用はトランスアミネース値の一過性上昇 1 例のほか特に認められなかつた。

A17. Rifampicin 治療成績からみた結核化学療法 の考察 °小西池稜一・旭敏子(国療近畿中央病) 山崎正保(国療刀根山病) 山本好孝・近藤恒二郎(国療愛媛病) 伊藤文雄・大河内寿一(阪大保健管理センター)

〔目的〕昨年に引き続き, Rifampicin (RFP) の適正な治療期間を検討するとともに, 化学療法の中止時期, 目標点などについて, 改めて考察しようとした。〔方法〕RFP 治療を6カ月以上行ない, しかも治療6カ月時に少なくとも3カ月間以上喀痰中結核菌の陰性化を続けた症例で, RFP 投与中止後6カ月以上経過を観察しえた肺結核患者につき, その後の喀痰中結核菌の推移を追跡し, その際の各種臨床的背景につき検討した。〔成績〕①この条件に合致した症例は, 初回治療 90 例, 再治療 375 例であり, 経過観察年数は最長治療開始後 7.5 年であつた。②初回治療例について ④初回治療 90 例中, 学研分類 B 型 82 例, C 型 7 例, E 型 1 例, 有空洞例 84 例で, 拡りは 87 例が 2 以上であつた。⑤以上の 90 例からは, 最長 6.5 年の経過の間に, 再排菌例は 1 例もみられなかつた。⑥有空洞例のうち, 治療6カ月時に透亮影の消失し

たものは28例であつた。RFP投与を6カ月で打ち切つたもので透亮影の消失したものは55例中22例であつたが、これらの症例はなお引き続きEB・INHを中心とした化療を行なつており、その期間は1~1.5年以上であつた。③再治療例について ④再治療例の背景因子などは昨年報告したものと同様の傾向であつた。⑤いつたん喀痰中結核菌が陰性化したものからの再排菌率は、life table法による累積悪化率にして19.3%で、再排菌の大部分は治療開始1.5年以内にみられ、RFP投与期間とは無関係なようであつた。再排菌例のうち塗抹陽性、培養陰性例は数例にすぎなかつた。再排菌例の大部分はRFP 50 mcg/ml完全耐性を示した。⑥菌陰性持続例の中に15例の死亡例があつたが、10例は肺性心、4例は心筋梗塞、1例は咯血によるものであつた。〔考

察〕①初回治療例から1例の再排菌例もみなかつたことから、初回治療にRFPを含む強化治療を行なうことは妥当であろう。またRFPの投与期間も6カ月でよいと思われる。その後引き続き行なわれるEB・INHなどの投与は、今回は1~1.5年は行なつており、しかもそれらの例では治療終了後最長4年を経過して、なお安定しているところから、1年以下に短縮してもよいものと考えられる。またRFP6カ月時になお空洞の残つているものが多いが、target pointについては一考を要すると考えている。②再治療例ではX線上の改善は期待しがたく、喀痰中の菌の成績が判断の中心となるが、再排菌が治療開始1.5年以内に多くみられることから考えれば、1.5年以上菌陰性を持続すれば、臨床的に安定したと考へてもよいのではなからうか。

化学療法 III

第2日(4月5日) 14:20~15:10 A会場 座長(名古屋市大第2内科) 山本正彦

A21. 有空洞肺結核の治療期間の短縮に関する研究(第2報)〔療研〕五味二郎(委員長)°青柳昭雄・福原徳光・大里敏雄・山田幸寛 他

〔目的〕初期強化療により結核の化学療法の治療期間を従来よりも大幅に短縮しうるか否かを検討することが本来の目的であるが、現段階では強化療法とSM・INH・EBとの3者併用療法との治療効果の比較より推測することを目的とする。〔研究方法〕対象症例は療研に關係する各施設に新たに入院した初回治療肺結核患者で封筒法によりA群とB群とを無作為に割り当てた。治療方法はA群は治療開始6カ月間はSM週2日、INH連日、RFP連日、EB連日の4者併用療法を行ない、7カ月以降12カ月まではRFP週2日、INH、EB連日、13カ月以降はINH単独を行ない全期間18カ月にて治療を終了するものである。一方B群は治療開始より12カ月間はSM週2日、INH、EB連日の治療を行ない、13カ月以降の治療術式、治療期間は主治医の任意とした。〔研究成績〕本研究に参加症例数はA群135例、B群132例であつたが、集計より除外、脱落その他によつて今回はそれぞれ79例、66例が集計された。脱落の原因として病状好転せずに治療法変更、死亡などがA群3例、B群5例にみられた。最も多いのは退院後経過不明例でそれぞれ14例、16例であり、副作用による脱落はそれぞれ19例、21例であつた。A群の治療方式をみると18カ月にて規定の治療を終了したものは19例にすぎず、19カ月以降もINH使用10例、13カ月以降INH単独治療を行なわなかつたもの37例であつた。18カ月にて治療を中止す

るよう要望したところ20例は中止できないとの回答があり、その原因として患者の病状不安定が最も高率であつた。これらの症例を含めて治療12、18カ月の喀痰中結核菌の排菌状況、胸部X線改善状況などをB群と比較検討した。12、18カ月の喀痰中結核菌陰転率をみるとA群では培養再陽性化は1例もみられず、B群では12、18カ月にそれぞれ培養陽性が1例ずつみられた。胸部X線の基本型で著明改善を示した症例は12カ月でA群20.5%、B群11.9%であり、18カ月でそれぞれ41.0%、30.4%であつた。空洞型の中程度以上改善率は12カ月でA群60.2%、B群43%、18カ月でそれぞれ65.7%、59.1%であつた。治療12カ月の目的達成度II A以上を示した症例はA群41.6%、B群33.4%であつた。〔考察・結論〕治療12、18カ月の時点における喀痰中結核菌所見、胸部X線の改善状況はA群はB群に比し優れた成績を示す傾向がみられた。しかしながら初期強化療法を含めて1.5年間の治療期間で十分であるか否かは今後の遠隔成績により明らかになるであろう。なお治療開始時4者併用の強力な化療が行なわれたにかかわらず18カ月にて治療を中止しえない症例が多く存することは、すべての症例を同一の治療期間で中止しえないことを示唆するものである。

A22. 短期化学療法(予報) °馬場治賢・新海明彦・吾妻洋(国療中野病)

〔目的〕Foxらの6カ月化療の追試である。初め医局の同意が得られぬまま昭和49年5月よりRFP・INH・EBの3者併用を1年と1年半の2群で開始し約100例ずつ

を得た。6カ月の短期治療にふみきることができたのはやつと昭和50年10月初めからである。〔方法〕初回または準初回で塗抹陽性、最大空洞の内径の平均4cm以下(後5cm以下とした)のものを無作為に次の3方式に割り当てた。ただし膿胸は除外した。①S・H・R 毎日3カ月→S週2回, H・R 毎日3カ月, ②S・H・R・Z 毎日2カ月→H・R・Z 毎日4カ月, ③E・H・R・Z 毎日2カ月→H・R・Z 毎日4カ月(S=SM, H=INH, R=RFP, Z=PZA, E=EB)。6カ月の治療終了後は少数のSF剤使用者以外一切の抗結核剤を用いていない。RFPは体重50kg以下は0.45g, 以上は0.6g, SMは年齢50歳以下は1g, 以上は0.75g, INHは初めは全例0.6g, 3カ月後は0.3g, EBは1g, PZAは1.5gとし内服薬は全例朝食後1回に服用させた。〔成績〕昭和51年11月末日までに6カ月の割当てが終わつたものは148例で、6カ月が経過したものは72例(52年2月末日までには114例)であるが、非定型の2例、副作用のため1カ月以内にRFPを中止した2例、5カ月目に肝障害で中止し菌陰性化が続いていたのに8カ月目よりINH・EBを再開した1例および6カ月完了し経過観察中3カ月目菌陰性にかかわらず他医でRFP・INHが再開された1例計6例を除外すると66例となる。すなわちMin. 8例, Mod. 55例, Far. 3例で、空洞なし16例, 2cm以下21例, 4cm以下28例, 4cm以上1例である。菌培養陰性化は8週内64%, 12週内97%, 4月内100%であつた。中止後3カ月未満29例, 3~6カ月23例, 6カ月以上14例である。中止時の空洞の残存は中止3カ月未満の29例中16例, 3~6カ月の23例中6例, 6カ月以上の14例中6例である。中止後6カ月以上の14例中2例は多忙を理由に検痰に来ないがともに中止時は空洞消失しX線上Min.の影のみであつた。残りの12例は皆菌培養陰性が続いている。また中止6カ月未満のものも全例培養陰性が続いている。〔考察〕われわれは超重症を含むFoxらの例で6カ月治療後の再発が2~3%であることを考慮し比較的軽症例を対象とした。未だ日が浅いので結論は避けるが今日までのところ中止後の再排菌は1例もみられていない。〔結論〕①RFPを含む3者または4者で開始し、続いて3者による6カ月の治療を昭和51年11月までに72例終了した。②上記の6例を除くと8週以内に64%, 12週以内に97%, 4カ月以内に100%菌は培養陰性化した。③中止後の日は浅いが追求不能の2例を除くと中止時の病影如何にかかわらず再排菌は皆無であつた。

A 23. 肺結核の短期療法に関する研究(第3報) 山本和男・相沢春海・笹岡明一・鈴木孝・亀田和彦・山口亘(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕RFPを含む初期強化治療を実施することにより、

肺結核に対する化学療法期間短縮化の可能性について検討した。〔方法〕初回治療菌陽性有空洞例を対象として、SM 1g 毎日2~3カ月・以後週2日, INH 400mg 毎日, RFP 450mg 毎日の3者併用療法を6カ月行ない、以後INH・PASを併用して計12カ月で治療を終了し、これら症例の治療中の経過ならびに治療終了後の遠隔成績を調査した。〔成績〕本研究は昭和47年より開始したが、51年11月現在、治療終了例は137例、終了後脱落例は25例、観察期間が1~2年の症例は65例、2年以上は47例であつた。観察しえた症例はすべて順調に経過しており、これまでのところ再排菌例を全く認めていない。強化治療群の治療中の経過では、SM・INH・PAS併用の対照群に比し速やかな菌培養陰性化とX線所見のより優れた改善が認められた。ここで特に注目すべきは、化療とX線所見との関係である。化療の処方とその継続期間を決定する場合、従来ともするとX線所見が重視され、基本病変の改善の度合あるいは空洞の有無等に左右されがちであつた。しかし本研究では喀痰中結核菌の消長を指標とし、X線所見にこだわらず6カ月の初期強化治療終了後処方を弱めたが、INH・PAS併用あるいはPAS服用困難例でのINH単独による6カ月の治療中においてもX線所見は極めて順調に改善し、更に12カ月の治療終了後においても調査時に基本病変で37%、空洞で42%に軽度以上の改善がみられた。〔考察・結論〕再治療例の多くが初回治療時の処方に問題があつたり、治療開始後早期に治療の不規則化ないしは中断のあつた症例であることはこれまでの経験で明らかである。したがつて初期治療を強化するとともに全治療期間を患者の協力が期待しうる必要最少限に短縮することは早急に実現すべき課題である。羽曳野病院における初期強化・12カ月治療方式は、殺菌的に作用するINHとRFPを含む併用療法を未治療例に実施した場合には、菌陰性化後比較的早期に処方を弱め、更には治療を終了してよいとする考え方に基づくものであるが、かかる方式で治療が確実に実施されるならば、その後の悪化が極めてまれであることを今回の成績は証明したと考える。なお羽曳野方式の12カ月治療は国際的には最早短期治療といいがたく、当院ではこれまでの経験を踏まえ、初回治療例に対する化療期間を6ないし9カ月にまで短縮すべく目下検討中である。

A 24. 肺結核の短期療法に関する研究(第4報)—6, 9カ月治療の試み 山本和男・相沢春海・笹岡明一・鈴木孝・亀田和彦・山口亘(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕過去実施してきた当院におけるSM・INH・RFP 6カ月, INH・PAS 6カ月, 計12カ月治療が、治療目的達成の上で満足される成績であつたことから、今回は更に治療期間を6カ月あるいは9カ月に短縮しうるかど

うかを検討しようとした。〔方法〕対象は15歳以上、未治療肺結核入院患者で、喀痰中結核菌塗抹陽性のもの。計画処方、最初の3カ月はSM(0.75~1.0g), INH(0.4g), RFP(0.45g) 毎日、次の3カ月は、治療開始後1カ月目の喀痰培養成績によりふり分け、培養陽性例ではSMを週2回、INH, RFP 毎日の3者併用を継続し、培養陰性例ではSMを除きINH, RFP 毎日の2者併用を行なう。7カ月目からの3カ月は6カ月目の時点で空洞が残存したか否かによつてふり分け、空洞残存例では、INH・PAS(10.0g)の2者あるいはINH 単独の毎日法も、空洞消失例ではINH 単独か6カ月で治療を終了する。以上の処方変更は主治医の裁量にゆだねることにした。SM 使用期間中は入院を継続、SMが不要になれば退院させて主治医が引き続き外来で治療を行ない観察。治療中は勿論、終了後も月1回の検痰の励行をとり決めた。〔成績〕本研究は、昭和51年6月から実施されたが、1カ月の入院患者のうち約10~15例が対象となり、11月末現在、対象例は86、うち4カ月以上進行中のもの34である。治療1カ月目の喀痰培養で陰性化が判明しているものは63中31(49.2%)であるので今後も約半数の症例がSM 3カ月で打ち切られると考えられる。本研究が開始されて日が浅く、今後症例を重ねて報告する予定であるが、このような治療実験を進めていく上の二つの問題点を述べたい。一つは薬剤の副作用である。INH, RFPの副作用のために継続不可能となつたものは2例であるが、SMでは86中耳鳴り、眩暈が13、湿疹、筋肉痙攣各1、計15(17.4)が2週~2カ月の間に中止されるか、週2~3回法に変更されている。今一つの問題点は、主治医の協力である。当院では、6、9カ月で治療を終了することについては異論のある医師はないが、約束処方が守られないで進められる症例がみられる。4カ月以上全く計画通り進行しているのは21例である。かかる薬剤の副作用による脱落、主治医の判断による不完全実施など、やむをえない症例もあるが短期間でSMを中止された症例をも併せて追跡することによつて、成績如何ではINH, RFPとの併用治療におけるSM投与の必要最小期間がみ出されれば幸いである。

A25. 短期療法の評価(第1報) [第19回国療化研]

°砂原茂一・浦上栄一(国療東京病)

〔目的〕肺結核の短期療法は世界の趨勢になつているが、

わが国ではこの種の臨床試験が行なわれにくくなつている。そこで、短期療法の評価を行なうことにした。〔方法〕あらかじめ、この試験に参加の可否のアンケート調査を行ない、国療25施設の協力で行なつた。治療方式はSM 0.75g, INH 0.3g, RFP 0.45g 毎日投与を3カ月行ない、その後は菌陰性化が通算6カ月続くまでSM 1.0g 週2日、他は引き続き毎日投与した。その後の6カ月は治療なしで菌陰性持続を追究している。〔成績〕集められた症例は昭和51年8月末までに211例あり、このうち、52例は治療継続中であり、159例中62例(39%)が治療開始前培養陰性、初回耐性、3カ月までのうち副作用などの理由で除外され、97例が治療開始後6カ月を経過しており、今回の対象である。症例構成は初回治療例で治療開始前培養陽性で、胸部XPは旧NTA分類で中等度以上の進展例は95%、学研分類の基本型で滲出(A)型、浸潤乾酪(B)型を合わせて93%、有空洞は85%、非硬化壁空洞は有空洞の95%を占める。菌陰性化率は培養で3カ月95%、6カ月で100%と全例陰性化した。塗抹では3カ月77%、6カ月で94%で塗抹陰性化の遅延がかなりはつきりみられた。1例に1カ月から4カ月まで陰性、5カ月で再陽性がみられ、INH 0.1mcgの耐性がみられた。それ以後の陰性化は順調、培養陰性化は第18次の標準3者の陰性化より優れている。胸部XPの経過は、基本型で2b以上の改善が3カ月で73%、6カ月で94%、空洞の経過は2b以上(空洞の消失、薄壁化)は3カ月で28%、6カ月で55%であつた。治療終了時にXPの目的達成度からみた試案を作つた。それによると空洞が残存したもの46例(56%)、空洞壁の厚さが4mm以上のものが22例であつた。また不安定病巣を残すものが20例にみられた。副作用はわずかであつた。〔考察・結語〕この研究はなお継続中であり、中間報告であるが、現在までの経過は順調である。菌の陰性化は6カ月で全例成功したが、引き続き再排菌の有無を追究している。胸部XPの経過も順調であるが、われわれの試案の読影方法で空洞残存、不安定病巣がかなりみられ、引き続き追究が必要である。なお、今回の研究で規定の投薬期間を延長したものが18例あつた。その理由は医師側で病巣が不安定、塗抹陽性が続くためとしたものと、患者側が投薬継続を希望したものとがあるが、前者が多かつた。