

招 請 講 演

特 別 講 演

今 村 賞 受 賞 記 念 講 演

招 請 講 演

[4月4日 13:45~15:05 A会場]

座長 (結核予防会結研) 島 尾 忠 男

THE CURRENT STATUS OF SHORT COURSE CHEMOTHERAPY WITH PARTICULAR REFERENCE TO REGIMENS AND MECHANISMS

MRC Tuberculosis and Chest Diseases Unit, Brompton Hospital Wallace FOX

There is increasing evidence that drugs for use in short course chemotherapy should be selected for their bactericidal and sterilising activities. There is good evidence that bacteriostatic drugs make little, if any, contribution to the therapy of patients with initially drug-sensitive organisms and the evidence that the bacteriostatic drugs, thiacetazone, ethambutol and PAS, have a limited role will be reviewed. There is much clinical evidence, which will be summarised, that rifampicin, pyrazinamide, isoniazid and streptomycin are not only bactericidal but also have sterilising roles in short course chemotherapy. As in standard chemotherapy, the role of an initial intensive phase has now been established. The current evidence on the influence of the duration of the short course regimen will be considered and the latest evidence on how short short-course regimens can be, will also be discussed. The influence of initial drug resistance on the outcome of therapy in the individual patient and on the results of programmes will be considered. Finally the implications of short course chemotherapy on national programmes will be discussed.

特別講演 I

[4月4日 15:10~16:10 A会場]

座長 (大阪大学名誉教授) 澤 瀉 久 敬

結核の研究と診療における倫理

国立療養所東京病院 砂 原 茂 一

1. 臨床医学の構造

臨床医学の構造を次のように整理することが可能であろう。

	認 識 論	制 御 論
現象論	症 状 的 診 断	対 症 療 法
実態論	病 理 ・ 病 態 生 理 的 診 断	補 助 的 療 法
本質論	病 因 的 診 断	病 因 的 療 法

現代医学は進歩したとはいえ多くの場合現象論ないし実態論の範囲を出ない。例えば糖尿病の場合の血液中の糖や insulin 量の測定, 血糖降下剤の使用はどれほど有用であつても, 病因が充分明らかにされていない現状では本質論に程遠い。結核は認識においては比較的早く本質論に到達したけれども制御の面では長い間現象論, 実態論の域を脱することができなかつた。X線診断は典型的な実態論的認識であり, したがつて虚脱療法は実態論的制御であつたし, 肺切除はいわば本質論的制御を回避するための一つの工夫であつたとみなすこともできよう。

近年抗結核剤の出現によつて結核についてもはじめて本質論的制御への道が開かれ, 安静も, 住居も, 栄養も, 看護も, 気候も心理的要因も松の木とともに無用の長物視されるに至つた。しかし病気の本質をこのように単純化することが果たして正当化されるであろうか。結核は結核菌が人間と出会うところに成立するのだから宿主の側の抵抗力, 社会的, 精神的要因も病気の本質の一部を形づくっているはずである。心理や栄養に比べて抗結核剤の圧倒的な比重を否定することはできないにしても。結核の医療は結核菌と Rifampicin の間に成り立つのではなく人間としての医師とひとしく人間としての結核患者との間に成り立つものであることは明らかである。したがつて“人間この未知なるもの”(Dubos)にあえて目をとぎすのは真の意味において科学的でもなければ倫理的でもないであろう。

2. Physician Scientist

結核は長い間“Captain of all these men of death”(Bunyan)であつた。われわれはまさにこの病気によつて人の命のはかなさ, 人の世の悲惨, そして人智のむなしさを思い知らされてきたのである。

呪術に出発した医療がようやく科学的医学に到達したのは19世紀であつた。宗教的医師, 慈善家的医師の時代をへて科学者としての医師 physician scientist が登場したのである。結核の場合も結核菌の発見, X線の発見, 人工気胸の発明, 外科療法の萌芽などが十九世紀末に集積した。しかしながら Trudeau の患者たちが彼にささげたオマージュの中で

Guérir quelquefois
Soulager souvent
Consoler toujours

とうたつたのは1918年のことであつた。結核菌, X線が発見され実態論的, 本質論的認識が確立しても, 結核はまれにしか治らず, 医師が常にできることといえはひたすら慰めることでしかなかつたのである。大気・安静・栄養の時代が終わらなかつたのである。本質論的治療に近づくには更に半世紀を必要としたが, その段階に達してもなお, 結核は一般感染症とは別だから極めて長期の化学療法が必要であるとされ, 更に再悪化に結びつく, 生物的, 精神的, 社会的要因に対して一生警戒を怠るべきでないとされていたのである。Physician scientistらしく歯切れのいい化学療法万能論が台頭したのは Rifampicin と INH との併用の偉力が承認された近々数年来のことにすぎない。

それだけに結核医は他の分野の専門家に比べて古い殻を捨て切れないのではないかという反省も必要であろうが, 一方では病気の本質の不透明さ, 患者の不可思議さをいまだに忘れていないという自負をもつことも許されよう。医学は進歩したとはいえ今日でもなお医学は不完全情報系であり, 医療は患者と医師その他の医療関係職種との人間関係を前提とすることなしには成り立ちえない

いのである。今日のところ結核は高々“普通の病氣”に近づいたにすぎず、病氣一般、医療一般、人間一般の複雑さ、困難さを決して乗り越えたわけではないことを忘れてはならないであろう。

3. 科学と倫理

科学と倫理とは必ずしも二律相反ではない。むしろ倫理的であるための第1条件は科学的であることであるといつていい。

Streptomycin 以前にはおびただしい民間療法が横行したがいわゆる新薬も次から次へと出現した。例えば Sanocrysin は1/4世紀の命脈を保つたのち少なからぬ副作用報告を残して消え去った。わが国でも大学や研究所から結核薬と称するものが数多く発表されたがそれらは必ずしも科学の発達のその段階ではやむをえなかつたものとして許容されるようなものではなかつた。Cephalantin のごときも実験動物の結核結節形成抑制に目をうばわれ組織内結核菌培養を怠つたためと臨床効果評価の困難さに対する洞察を欠いたためであつたと思われる。当時一介の回復者にすぎなかつた田辺らが民間療法とともにこれらの新薬を強く排撃し、大気・安静・栄養の原則をひたすら堅持すべきことを説き続けたのは当時のアカデミーの研究者の一部よりも、より科学的であり、したがつてより倫理的であつたというべきであろう。

Streptomycin 出現に先立ち、Promin などの段階で Hinshaw らが結核新薬の臨床効果判定のための方法論確立の必要性を指摘したのは、根拠薄弱な新薬によつて結核患者を迷わせ、あざむき続けたことへの痛切な自己反省に出たものであつたらうし、Streptomycin 登場にさいし実験計画法を導入してはじめて対照試験をデザインした B.Hill の功績は Penicillin の発見者 Flemming のそれとならんでイギリス医学の誇りとされるのも理由のないことではない。結核の場合ほど、その難治性のゆえに非意図的あるいは意図的に非科学的したがつて非倫理的な診療が広範に行なわれた分野は他には少なかつたのではないか。

医学の進歩が人類社会の真の幸福に結びつくためには Streptomycin を発見する天才、INH や Rifampicin を開発する企業能力だけでは充分でないのである。それらもちろん重要ではあるがそれらと冷厳な臨床医学的批判能力、客観的な評価機能との間に正しいバランスが保たれていることが不可欠な前提である。研究者の創造的頭脳、資本のエネルギー的な生産性だけが独走すればかえつて患者の悲惨、人類の不幸を招来しかねないことは幾多の薬害事件が繰り返しこれを証明したところであり、外科療法にも例がないわけではない。

臨床医学方法論への忠誠こそが医学研究と社会の福祉

との調和、人権の擁護したがつて医学倫理のための第1前提なのである。

4. 研究の倫理

医学の危機にさいしてはいつも Hippocrates への回帰が叫ばれる。医学がどれほど進歩しても結局は人間としての医師の営みであるからこれは当然のことであろう。しかし Hippocrates においては医学はほぼ伝承的の技能としてとらえられ、経験の集積には期待がかけられても実験科学としての把握には至っていない。有名な“人生は長く……”の中の *experimentia* という言葉はむしろ経験と訳すべきであろうという。

しかし今日の医学の基盤は実験的研究である。偶然的、非実証的な情報だけに基つた認識と制御によつては患者の福祉も医療の倫理も保証されない。しかしながら動物実験からの情報をそのまま臨床に外挿することが許されないところに医学研究の最大の困難が存在する。動物実験では思いのままの、そして厳格な実験条件の設定が可能であるから臨床の現場では到底望みえない精密な情報が得られ、切れ味のいい法則を引出すことが可能であるが、動物とヒトとの間は連続であるとともに断絶であつて、動物実験の成果はいわば臨床への仮説の呈示に止まり、それがヒトの真実であることを結論するためには更にヒト自身における確かめの手続きを省くわけにはいかない。人命のかけがえなきのゆえに小異をすてて大同につくというような戦略は許されないのである。人間の医学の倫理性を守るためにはヒト自身における実証を必要とするが、そのためには本来医療の対象であるべきヒトを研究の手段として便宜的に利用せざるをえないというジレンマに逢着するのである。この困難を克服するためには

1. 可能なかぎり広範厳密な前臨床試験を行なうこと
 2. 人間としては医師は患者と全く同等の権利しかもつていないことの認識
 3. 科学と社会のためという名目で特定の個人を研究対象として選ぶ権利は研究者にはないという認識
 4. 個々の研究者ではなく医学全体、あるいは Profession 全体が社会に対して責任をもたねばならないという認識
- などが必要である。したがつて Helsinki 宣言東京版にのつとり、わが国の学界に *peer review committee* と *informed consent* を定着させなくてはならないであろう。要するに人権が研究に優先しなくてはならないのである。

5. 診療の倫理

二十世紀半までの結核診療のパラダイムは自然治癒論

——人間主義であつたが今日のそれは殺菌論——物質(薬剤)主義であるかにみえる。それは進歩には違いないが結核患者は結核菌と“人間”のモザイクではなく結核になつた“人間”であることは今日といえども変わらない。

世界的規模でみれば結核は今日では主として開発途上国の問題であり、したがつて cost-benefit の観点, operational な考え方が支配的となるのは当然だが, 医療は窮極において個人の痛み, 悩みへの全人間的アプローチであるべきだから, 研究の場合とひとしく多数のために少数を犠牲にすることを是認するわけにはいかない。例

えば短期化学療法は経済的, 技術的後進国のための operational な発想に出たものだが今や結核治療の一般原則として定着しようとしている。しかし臨床医学の倫理は単に科学的法則をふりまわすだけでなく, それを踏まえたうえで人間はすべて例外的な, einmalig な存在であるという認識に立つて, 可能なかぎり個別化につとめ, 1人1人の患者のレベルにおいて最善をつくすことを求めるはずである。この場面では cost-benefit 論は“悪い数学”(Bobrowitz)であるというべきかもしれないし, 倫理と数学とでは次元を異にするというべきかもしれない。

特別講演 II

[4月3日 13:00~14:00 A会場]

座長 (国立公衆衛生院) 染谷 四郎

ミコバクテリアと細胞性免疫

大阪大学医学部第3内科 山村 雄一

結核菌をはじめとするミコバクテリアが近年の免疫学、特に細胞性免疫の機構の解明に果たした役割はまことに大きいものがある。古く Freund がミコバクテリアの加熱死菌を鉱物油に浮遊させたいわゆる Freund の完全アジュバントが実験的に細胞性免疫の誘導に最も強力なアジュバントであることを見出したことや結核感染の実験モデルが未だに細菌感染における細胞性免疫の機構を知るうえで重要視されていることなど、ミコバクテリアおよびその菌体成分が免疫学の材料として常に興味ある問題を提出してきた。

私はここに私どもが過去30年にわたり研究テーマとして来た結核菌を中心とするミコバクテリアの菌体成分の生化学的免疫学的研究について、特にこれらの菌体成分が細胞性免疫応答において果たしている役割について私どもの成績を中心に述べる。

1. ウサギにおける結核性空洞形成

私どもは1953年、ウサギ肺内に鉱物油に浮遊させた結核死菌を投与することにより容易に実験的空洞が形成されることを見出した。この実験的空洞はあらかじめ宿主を死菌で感作しておくことにより空洞の形成時期は著しく早くなり、かつ生成率もほぼ100%になることを見出された。その後の研究により、あらかじめ死菌感作した動物の肺内に結核菌蛋白を私どもの方法で注入しても空洞形成がみられること、リポ蛋白のみでも空洞形成はみられるが、多糖体、脂質ではこのような活性は認められないことから、空洞形成の機構として蛋白が抗原となつて作用する遅延型アレルギー(細胞性免疫)が主役を演ずるものであることを見出した。

その後ツベルクリン活性を有する蛋白、ペプチドを繰り返し動物に静注することにより遅延型アレルギーを抑制すると空洞形成が阻止され、肉芽腫形成に止まることが認められた。更に蛋白成分と細胞壁などの強力なアジュバント活性を有する菌体成分を混合して与えても空洞形成が容易にみられた。以上の事実から結核性空洞形成の機構は結核菌蛋白に対する *in vivo* の細胞性免疫応答

が基盤となつていることが明らかにされたのである。

2. ツベルクリン活性因子(TAP)

周知のように結核菌培養溶液中のツベルクリン活性因子は蛋白であり、Seibert らによつて精製された PPD および PPDs はその代表的なものである。しかし最近の蛋白質化学の手法を用いて結核菌培養溶液中には60種以上の抗原性蛋白の存在が確認されている。

私どもはツベルクリン活性因子が耐熱性で酸やアルカリ処理に対して比較的抵抗性があることから蛋白が活性因子であつても高次構造を必要とするものでなく、比較的簡単な一次構造を持つペプチドであると考え、結核菌の脱脂菌体より0.1N塩酸によりツベルクリン活性ペプチド(TAP)の抽出を行ない、その後その精製、構造研究を行なつてきている。

このペプチド(TAP)の特徴は分子量が比較的小さく安定で、免疫原性をほとんど示さず、反応性のみを示すことである。またかなりの特異性を示し、ヒト型、ウシ型結核菌を皮内反応を用いて区別することは困難であるが、非定型抗酸菌や *M. smegmatis*, *M. phlei* など他のミコバクテリア、ノカルジアなどと結核菌との区別は明確に行なうことができる。

私どもは更にミコバクテリア培養溶液、菌体から多糖体抗原(アラビノガラクトサンおよびアラビノマンナン)を精製し、その化学構造についても明らかにした。これらミコバクテリアの多糖体抗原はツベルクリン活性を示さず、アルサス型皮内反応のみを示し、感作モルモットに静注するとアナフィラキシーショックを引き起こすことを見出した。

3. 細胞壁の構造と生物活性

結核菌をはじめとして類縁のミコバクテリア、ノカルジアの菌体は種々の強い免疫学的活性を有している。特に先に述べた「 Freund の完全アジュバント」で知られるアジュバント活性(免疫増強活性)や、ラットに対するアジュバント関節炎の誘起活性、非特異的な細菌感染

に対する防御活性などがある。このような種々のミコバクテリアの特徴的な免疫活性の大半がミコバクテリアの菌体の細胞壁画分に局在していることが私どもによつて明らかにされた。

ミコバクテリアの細胞壁の精製とその生化学的性状の解明は私どものグループも含めて、多くの研究者の長年にわたる地道な研究によつて行なわれ、その基本構造は“ミコール酸-アラビノガラクトナン-ムコペプチド”複合体であり、かつ各部分の化学構造の詳細も明らかにされている。

ミコバクテリア細胞壁の免疫活性のうちでも特に、(1) アジュバント活性、特にT細胞を強く刺激することによる細胞性免疫の成立、(2) アジュバント関節炎誘起活性、(3) 非特異感染防御活性および結核菌に対する特異的感染防御活性などが認められている。

これらの種々の免疫活性の発現にミコバクテリア細胞壁の構成成分のうちムコペプチドが活性因子であることが私どもによつて明らかにされ、他の構成成分のミコール酸およびアラビノガラクトナンそれ自身はこれらの免疫活性を有しないがムコペプチドの活性発現に対して補助的な役割を果たしているものと推察されている。

4. BCG 細胞壁による癌の免疫療法

近年癌の免疫療法が世界的に注目され、種々の試みがなされてきたが、なかでもBCG生菌を用いる試みが実験的にも臨床的にも大きな比重を占めている。しかしBCG生菌には副作用、品質管理のうえで大きな問題点が未解決のまま残されており、私どもはBCG生菌に代わるものとしてBCG細胞壁を用いる癌の免疫療法に関する研究を行なつた。BCG細胞壁を少量の鉱物油で処理後生食水に水中油の形で浮遊させたアジュバントは同系、自家癌の実験腫瘍系に対し、強い抗腫瘍活性を示した。また担癌宿主における低下した免疫機能、特に細胞性免疫機能を正常レベルに回復させる。更にBCG細胞壁の投与により、ウサギ、ラット、マウスなどにおける化学発癌を阻止することも示された。以上の実験腫瘍系におけるBCG細胞壁の抗腫瘍活性の免疫学的活性としてBCG細胞壁のT細胞に対する強いアジュバント活性が考えられている。BCG細胞壁は安定で副作用も低くかつ品質管理も容易である。

BCG細胞壁は1974年より肺癌、白血病、悪性黒色腫、消化器癌、子宮頸癌などの免疫療法に用いられ、特に肺癌では500例近い癌例があり、統計的に有意な生存期間の延長が認められている。肺癌については癌性胸膜炎に対する胸腔内投与、気管支鏡を用いる腫瘍内投与などによつて好成績が得られている。

BCGと分類学上類縁菌である他のミコバクテリア、

ノカルジア、コリネバクテリアの細菌細胞壁もBCG細胞壁と基本的に同様の化学構造を有し、かつ抗腫瘍活性を有することが明らかにされた。現在 *Nocardia rubra* の細胞壁がヒト癌の免疫療法に用いられつつある。

5. 合成細胞壁サブユニット

先に述べたようにミコバクテリアの細胞壁のアジュバント活性の活性因子がムコペプチドであることは私どもによつて明らかにされたが、1974年 Ellouz らによつて細菌細胞壁のムコペプチドのアジュバント活性量小単位が *N*-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine であることが明らかにされた。上記 *N*-acetylmuramyl dipeptide および関連物質が化学的に合成され、そのアジュバントの詳細について検討され、これら水溶性の合成ムラミルアジュバントは油中水型として用いられた場合、Freund 完全アジュバントと同様の強いアジュバント活性を示すが、いかなる実験腫瘍系においても抗腫瘍活性を示さなかつた。私どもは *N*-acetylmuramyl dipeptides に脂溶性を投与するため結核菌から精製したミコール酸をエステル結合した 6-O-mycoloyl-*N*-acetylmuramyl dipeptides を化学合成し、そのアジュバント活性および抗腫瘍活性を検討した。上記ミコール酸誘導体は出発物質の *N*-acetyl-muramyl dipeptides に比し、細胞性免疫反応に対するアジュバント活性は強く認められたが血中抗体産生に対するアジュバント活性は減弱していることが見出された。このようなアジュバント活性の質的变化は用いられたミコール酸の炭素数の大きさによつても異なる。これら 6-O-mycoloyl-*N*-acetylmuramyl dipeptides は実験腫瘍系において抗腫瘍活性を示し、合成化合物による癌免疫療法の可能性が示唆された。

合成ムラミルペプチドのアジュバント活性に関する研究は別の方向からも試みられている。私どもは先に結核菌をDNP化し動物に免疫し、その後DNP-卵白アルブミンのような抗原に対するIgE産生を調べると、前処置を行なつた動物においてIgG産生は影響されずに、IgE産生は阻止されること、その際サブレッサーT細胞が出現することを見出した。前処置に用いられたDNP-結核菌の代りにDNP-ムラミルペプチドを用いる試みもなされた。

以上述べたように *N*-acetylmuramyl dipeptide の投与方法、誘導体により免疫反応に対するアジュバント活性を質的に変化させることが可能であり、私どもはこれを「アジュバント工学」と名づけている。

むすび

結核症の感染論は免疫学的背景を抜きにしては成立しない。また免疫学特に細胞性免疫の研究の材料としてミ

コブakteriaは最もユニークで興味深い微生物である。
結核症の患者は減少しても、ミコブakteriaの免疫学に

おける重要性はいささかも変化しないことであろう。

今村賞受賞記念講演

[4月4日 13:20~13:40 A会場]

座長 (国立名古屋病院) 日比野 進

非定型抗酸菌症, 特に *M. kansasii* 症に関する研究

国立療養所東京病院 下 出 久 雄

1. 非定型抗酸菌の検出頻度および非定型抗酸菌症の発生頻度

過去19年間の国立療養所東京病院における一貫した観察により次のことが明らかにされた。

a) 年次の推移: 非定型抗酸菌(AM)の検出頻度(培養件数に対するAMの陽性率)は、年次的にわずかし増加していない(75年に入院1.4%, 外来2.3%)。しかし、*M. intracellulare* 症は次第に増加しており過去10年間に年間症例数は約4倍となつた(年間24例)。新入院結核患者中に占める割合も0.1~0.2%から2.5~3.1%に増加した。

M. kansasii 症は年間症例数にほとんど変動はみられない(全国調査では年間症例数が増加しているが、これは個々の施設の症例の増加によるものでなく、本症の発見施設が次第に増加したためであることが明らかにされた)。

b) 菌種別にAM症の比率をみると*M. intracellulare* 症が大部分(約90%)を占めていること、*M. scrofulaceum* 症は極めてまれであること、*M. kansasii* 症は東京地区でAM症の約10%を占め、全国調査によつて、大部分東京地区に集中しており、発生率に地域差の著しいことが証明された。

1. 各菌種別のAM症の特徴の明確化

a) *M. kansasii* 症

M. kansasii は集落の性状などからもつとも人型菌と見誤られていることが多いこと、日常の菌検索のうえで菌の形態や耐性のパターンが本菌のスクリーニングに有用であること、また光発色テストに際しての培地の通気性、キャップの性状の影響を明らかにした。これらの点に留意して多数の本菌を検出し、わが国でも*M. kansasii* 症が決してまれでないこと、ならびに本症の特徴を明らかにした。すなわち、他のAM症に比し基礎疾患が少なく、健康な若年者にも多く発生すること、性別には圧倒

的に男性に多いこと、胸膜直下ではなく肺野の薄壁円形空洞が多いこと、菌株による薬剤感受性のパターンの差異は極めて少なく、RFP, TH, CSに感性、EBに低耐性であること、したがつて、これらの感性剤を含んだ化学療法方式が、他の方式より優れており、ほとんどすべての症例が化学療法によつて菌陰性化し、外科療法の適応はほとんどないことを明らかにした。

また本菌の排菌は排菌回数、集落数が少なくともほとんど病態の動きの関連したものであり、診断基準として、当面、菌量をとわず2回以上の排菌があれば起炎菌と認めてよいことを明らかにした。

b) *M. intracellulare* 症

本症の発生は基礎疾患として呼吸器疾患のあるものに多いこと、閉塞性疾患よりも拘束性疾患が多く、特に胸膜癒着が重要な役割を果たしていることを明らかにした。これら種々の呼吸器病変を基盤としてどのようにAM症病変が発症してくるかを明らかにし、胸膜直下の空洞の多いことが明らかにされた。

更に限局した病変からどのような速さで、どのような形式で病変が高度に進展するかが観察され、進展の仕方には一定の型があることが明らかにされた。病変の型には空洞の性状のほかに散布型など種々の型のあることを明らかにし、病型の分類を試み、菌種別のXP所見の特徴を明らかにした。

本症にはほとんど有効な化学療法剤が存在せず(ただしCSに感性のある菌株が多い)外科療法の役割が大きいこと、肺切除に際しては、多量の排菌がある症例で、有効な化学療法剤を使用していなくても術後合併症はほとんどないこと、対側の健康肺野への部分的な散布巣は、手術適応の妨げにならないことが明らかにされた。

排菌の経過についてもいくつかのパターンのあることを明らかにし、1年以内の菌所見から、将来の菌陰性化の有無を予測することができることを明らかにした。

シ ン ポ ジ ウ ム

シンポジウム I

細胞性免疫をめぐって

〔4月3日 10:00~12:00 A会場〕

座長 (国立予防衛生研究所結核部) 徳 永 徹

はじめに

座長 徳永 徹

結核はかつてのように怖るべき疾患ではなくなつたが、人口が高齢化し、種々の理由で免疫系の変調者がふえ、また薬剤耐性菌が増加したことなどにより、結核の発病や難治患者があとを絶たない。結核の免疫学は、往時と異なる様相において、その重要性を増しつつある。

細胞性免疫に関する学問は、明らかに結核の免疫学として誕生し、発展したものである。近年免疫学が独自に著しい発達を遂げ、医学生物学の全般にまたがる膨大な体系を形成するに至り、免疫応答の研究は分子レベルにまで及びつつあるが、しかし免疫学は本来「生体防御の学」であり、「疾病の予防や治療のための免疫学」であつた。結核の免疫学も、その社会的必要性や学問の進歩をふまえて、生体防御の学問体系の中に自らを位置づけてゆくべきであろう。

本学会においても、前回総会や各地の地方会で、そのための種々の試みが企てられてきた。本総会ではそのような試みの一環として、細胞性免疫のシンポジウムを行なうこととなつた。それは山村雄一教授の特別講演「ミコバクテリアと細胞性免疫」にもつながるものである。

生体の特異的免疫機構を、免疫グロブリンを主力とする体液性免疫とともに分担する細胞性免疫は、種々の感染免疫において重要な役割を演じるだけでなく、移植免疫や腫瘍免疫においても、防御の主力となる。本シンポジウムはこの細胞性免疫を、各論的にではなく、むしろ総論的に展開してみることにした。しかしその包含する問題は膨大であり、短時間でそれらを網羅することは望みえないので、演者の方々には一応テーマを分担していただいたが、内容については各自の最新のご研究を中心に、若干の平易な解説を付け加えて、比較的自由にお話しいただくこととした。総主題を「細胞性免疫」ではなく、「細胞性免疫をめぐって」としたのは、そのためである。

細胞性免疫は、ご承知のように、Tリンパ球が抗原を認識して、抗原特異的な感作Tリンパ球が誘導される成

立段階と、感作Tリンパ球が抗原と結合して産生放出する化学的メジエーターによつて、マクロファージが活性化し集積する発現段階とに大別される。BCG接種後、所属リンパ節でBCG感作リンパ球が成熟増殖し、循環中に流入する段階は成立段階であり、PPDを注射して発赤硬結が認められる段階は発現段階である。前者を露口博士に、後者を橋本教授にお願いした。

またこのような免疫応答は細胞性の制御を受け、更に遺伝子の支配下にある。この部分は中村博士に担当していただいた。この問題は将来、難治性結核の一部や人類の問題との関連においても考慮を要する問題であろう。

以上の3題をはさんで、野本教授と泉博士にご登壇いただく。野本教授には、生体防御機構全般の中での細胞性免疫の役割と位置づけを、種々の感染症に関する膨大なデータを中心にお話しいただき、泉博士には臨床の立場から細胞性免疫機能について、最近のご成績を含めて話題を提供していただく。

そしてこのあとの山村教授の特別講演へとつなげ、細胞性免疫に日頃なじみの薄い方々にも、最新の細胞性免疫学のアウトラインをご理解いただく、というのが主催者側の心積りでである。

討議の時間もなるべくとりたいと思うので、多数の方々のご参加を願つてやまない。

1. 細胞性免疫と生体防御

(九州大学医学部付属癌研究施設免疫) 野本亀久雄

1. 目的

細胞性免疫に依存する免疫現象として、①遅延型過敏症、②キラーT細胞による標的細胞破壊を基盤とする反応、③感染防御免疫、などがあげられるが、それぞれ単一な反応ではなく、細胞性免疫の位置づけはなお不完全なものといわざるをえない。キラーT細胞は標的細胞と抗原特異的に結合し、細胞破壊を起こすものであり、腫瘍細胞や同種移植細胞などの異物的細胞の排除に働くものである。異物排除のもつとも重要な対象である細菌や真菌の排除については、遅延型過敏症が関与すること、活性化マクロファージが出現することなど断片的な知識

は得られているが、その全体像の把握は全く不十分である。細胞性免疫のからむ感染防御の最終的担い手がマクロファージであることは確定的であるので、マクロファージの機能の側から細胞性免疫と生体防御の関連性を考えてみたい。

2. 非免疫食細胞と細胞性免疫の比重

多核白血球や非免疫マクロファージが免疫とかかわりなく感染防御に働く作用（非免疫食細胞）と感作リンパ球の関与によつて活性化されたマクロファージの作用（細胞性免疫）の感染防御における比重を代表的な細菌および真菌について比較した。細胞性免疫の成立しない宿主としてヌードマウスが用いられた。正常マウスでは増殖しないが、ヌードマウスでは増殖し病変をひき起こすものとしてBCG フランス株があげられる。一方、BCG 日本株はいずれのマウスでもほとんど増殖しなかつた。緑膿菌の生体内増殖には、両マウスでほとんど差がみられなかつた。リステリアに対しては、72時間以内の抵抗性には細胞性免疫は関与しないが、4日以後の菌の完全排除には細胞性免疫が要求される。カンジダの肝における排除は正常マウスとヌードマウスでまったく同じであるが、腎での増殖はヌードで著しく、定着しているマクロファージの少ない臓器では細胞性免疫の関与が要求されることが示された。ブドウ球菌による皮膚膿瘍は、ヌードマウスでより長期にわたつて持続した。このように抵抗性のほとんどを非免疫食細胞に依存しているものと細胞性免疫に依存しているものの両極端があるが、多くの微生物に対する抵抗性は両者の中間にあり、両タイプの排除機構がそれぞれ異なる比重で関与していることが示された。

3. リステリア感染をモデルとしたマクロファージ機能の解析

リステリアで静注感染させると、その経過はマクロファージの関与の方式によつて3つの相に分けられる。第1相は肝内固定マクロファージによる菌の血中からの除去と菌の処理であり、静注された菌の約90%が10分以内に肝にとり込まれ、6時間で1/10に減少する。この第1相はX線抵抗性であるが、カラギーナンの投与によつて除かれる。一旦減少した菌は10時間以後徐々に増加しはじめ、72時間まで緩やかに増殖する。X線照射やカラギーナン投与を行なうと爆発的増殖がみられるようになる。この第2相の爆発的増殖をおさえているものは、血中の単球の肝への集合である。第3相は5～10日にかけて菌が完全に排除される時期であり、細胞性免疫の関与によつて血中の単球が肝へ選択的に集められ、更に抗菌作用をもつように活性化されるものと考えられる。

4. 感染防御に働く感作リンパ球のタイプ

ツベルクリン型過敏反応の結果としてマクロファージ

が感染部位に選択的に集められることは疑いのないところである。しかし局所へ集合したマクロファージがどのようにして質的活性化をうけるか、それを担当する感作リンパ球はどのような分化をした集団かなどについてはまったく不明といわざるをえない。

5. 考察

細胞性免疫に属する各現象を分離しつつ、それぞれを担当する感作リンパ球の性格づけを行なうことが、生体防御全体における細胞性免疫の位置づけを明確にするために必要と考えられる。

2. 細胞性免疫の成立

(大阪府立羽曳野病院) 露口 泉夫

ツベルクリン反応に代表される遅延型過敏反応は、細胞性免疫のプロトタイプとして、よく知られている。そして、そこに関与する細胞は主としてT-リンパ球であり、またマクロファージである。これらの細胞のもつ機能およびその反応のメカニズムを明らかにすることが、結核の病態の細胞レベルにおける解析、更には生体のもつ抗結核感染防御機構の解明に結びつくものと考えられる。

そこでわれわれは、この細胞性免疫の細胞レベルでの解析を容易ならしめるために、可溶性蛋白抗原に対する細胞性免疫を、*in vitro* で成立させうる実験系を考案した。動物はモルモットを、抗原としてはKLH(Keyhole Limpet Hemocyanin)を用いた。あらかじめフロインドの完全アジュバントを注射後、その局所リンパ節細胞および腹腔浸出細胞を主に実験に供した。必要に応じて、リンパ節細胞はナイロン・ウール・カラムを通し、精製T-リンパ球として使用した。*in vitro* での培養はMarbrookの原法に準じて行ない、5日ないし7日間培養した。細胞性免疫に関与するeffector-T cellがこの*in vitro*の培養で誘導しえたかどうかのassayは、1) 抗原刺激による特異的DNA合成、2) 正常腹腔浸出細胞の遊走阻止の系、および3) 正常動物皮膚へのlocal passive transferのそれぞれの系を用いて検討した。

その結果、T-cellへの有効な抗原の伝達には、マクロファージ様の細胞、しかも生きたマクロファージが必要なこと、液性抗体やB-cellの関与なしに、T-cellとマクロファージのみでeffector-T cellが誘導しうること、またそのpassive transferはT-cellによりなしうること、等の結果を得た。更にまた、この*in vitro*でのprimingの系を用いて、抗原KLHを塩化クロミウム法でマクロファージ除去脾細胞に結合させた形でも、やはりT-cellへの有効な抗原の伝達がなしうることを示唆する結果を得ている。

外来性の抗原を認識する場合、T-cellは抗原そのものではなく、マクロファージ表面で、組織適合抗原の1つである Ia 抗原と complex を作った形での抗原を認識している可能性に肯定的な事実が、マウス等を用いた、主に液性抗体産生系で報告されている。一方、Ia 抗原はマクロファージ以外に、B-cell 表面にもその存在が確認されており、KLH を passive に結合させた生きた脾細胞を用いても、T-cell への抗原情報がうけわたされることを示唆するわれわれの成績は、これらの観点から興味ある問題を提示しているものと考えられる。

免疫反応におけるリンパ球、すなわち T-cell, B-cell の関与、それらの役割、相互作用等に関しては、主として液性抗体産生系においてよく解析がなされてきた。しかしながら、T-cell への抗原情報の伝達に必要とされるマクロファージ、特に細胞性免疫の成立および発現におけるマクロファージの働き、性質等に関しては、いまだ不明な点が多い。マクロファージは単に抗原を効率よく T-cell と接触させるための機能にとどまるのか、これとともに何かもう1つ別個のシグナルを T-cell に伝えているのか、等に関する検索は、抗原特異的な effector-T cell を *in vitro* で誘導しうる系を用いて、はじめて可能となろう。われわれの実験系は、effector-T cell の induction からその assay までをすべて同一個体のモルモットからの細胞を用いても行ないうる系であり、細胞間 interaction における、いわゆる組織適合性の問題を考慮する必要がない。

細胞性免疫反応におけるマクロファージの機能・性質を、この *in vitro* での実験系を通じて明確にすることが、細胞性免疫の本態の解明に直結するものであり、ひいては結核症における生体側の反応、更には抗結核感染防御機構を明らかにすることに結びつくものと考えられる。

3. 細胞性免疫の発現と化学的メジエーター

(筑波大学基礎医学系) 橋本達一郎

細胞性免疫の成立している個体から得られたリンパ球が特異的抗原によつて試験管内で刺激されると“リンフォカイン”と総称される種々の生物学的活性を示す可溶性の因子が産生、放出されることが知られている。それらはその活性によつて現在までに20種以上も命名されているが、精製されたものは1つもなく、化学的性質もほとんど不明である。

しかし細胞性免疫反応のあるもの、例えば遅延型アレルギー反応や結核感染防御免疫などでは、その発現にこれらの化学的メジエーターが働いていると推定されている。ここではそれらのうち、細胞性免疫反応の表現に大

きな役割を演じているマクロファージに対して作用するリンフォカインを特に対象として選び、それらが細胞性免疫反応の発現に關与する機序を考察し、その精製の現状について述べることにする。

1. 細胞性免疫反応(特にツベルクリン反応および結核感染防御免疫)の発現におけるマクロファージの役割およびリンフォカイン関与の証明について

ツベルクリン反応の発現に骨髓の単球前駆細胞が血流を介して動員され、反応の単核細胞(マクロファージ)浸潤として働くことが示されている。この反応のメジエーターとして SRF が注目され、それによるツベルクリン反応のモデルが提示される。

a) リンフォカインが細胞内寄生性細菌の感染防御に対しマクロファージの活性化を通じて寄与していることが証明されている。

2. MIF, MCF, MAF および SRF などのリンフォカインのマクロファージに対する *in vitro* 活性とその意義について

これらのリンフォカインは特にマクロファージに対し *in vitro* で migration inhibition, chemotaxis, activation などの作用を示すが、各因子の精製によつて、生体反応との関連が明確にされねばならない。

3. 細胞免疫メジエーターの精製の現状について

メジエーターの中で最も精製が進められているのは、Lymphotoxin (LT) と MIF である。したがつてここでは、MIF 精製の現段階について最近の進歩として MIF に対するマクロファージレセプターの化学的分析に基づく Affinity column chromatography の進展について述べ、最後にわれわれの到達したマクロファージ・アフィニティ・カラムクロマトによる MIF の精製についてふれることにしたい。

4. 細胞性免疫の遺伝と制御

(国立予防衛生研究所結核部) 中村 玲子

近年、免疫遺伝学の進歩は著しく、種々の抗原に対する抗体産生反応が主要組織適合性遺伝子にリンクした Ir-gene によつて制御されていることがマウスやモルモットを用いた多くの実験で報告されている。また、ヒトにおいても、ある特定の免疫不全疾患が特定の HLA 型に多くみられることが報告されており、Ir-gene との関連が重要視されている。しかしながら、細胞性免疫の遺伝に関しては、すでに 1941 年 Chase がモルモットの 2,4-ジニトロベンゼン感受性に系統差があることを報告しているにもかかわらず、免疫遺伝学が主に抗体産生系を用いる実験の分野で進んできたため、その後の進展が遅れた感があるが、最近になつて、マウスの合成ポリペ

ブチドに対する遅延型足蹠反応の系統差, モルモットおよびマウスの接触皮膚炎における系統差と遺伝に関する研究などが報告され, また感染免疫の遺伝的研究として, ニワトリのツベルクリン反応の系統差や, マウスにおけるBCGによる肺肉芽腫形成の系統差の研究が報告されている。

われわれはマウスのBCG免疫に対する遅延型アレルギーの系統差とその遺伝を研究してきた。その結果, BCG免疫応答性はメンデル遺伝をする体染色体遺伝子の支配をうけており, 高反応性は低反応性に対し優性であることが強く示唆された。また, 低反応性の機構について細胞レベルでの検討を行なつたのでその結果を報告したい。

BCG生菌を1回皮下接種後2週目のPPDに対する足蹠反応を測定すると, C3H/Heマウスでは低値でありSWM/MSマウスでは高値である。このBCG免疫応答の系統差は, BCG静注による脾肉芽腫形成においても, BCG免疫後のPPDによる腹腔マクロファージ消失反応においても確認された。

また, BCG生菌を静注後経時的に脾の生菌数を測定すると, 14日後まではC3HもSWMも全く同じ経過を示し, 21日目にはSWMにおいては生菌数は急激に減少したが, C3Hではそのようなことはなかつた。

足蹠反応を指標として両系統の交雑個体のBCG免疫応答性をしらべると, F1はすべてhigh responderであり, F2ではhigh responderとlow responderがほぼ3:1に出現した。F1とC3HとのBCではhigh responderとlow responderがほぼ同数出現した。したがつて, この反応性はメンデル遺伝をして高反応性が優性であると推測される。雌雄差が認められないので, この遺伝子は体染色体上にあるものと考えられる。

F2世代のマウスにつき検討したところ, BCG反応性と毛色, H-2との間の連関は認められなかつた。B10系のcongenic strainについてBCG応答性を検討した結果でも, B10とB10BRやB10A(2R)の間に有意の差がなかつたことから, この反応性とH-2の連関はないものと思われる。更に他のマーカーとの連関を検討中である。

C3HのBCG免疫応答が低い理由は, BCG感作のinductionの段階でサプレッサーが出現し, 感作T cellの成立を抑えるためであることが, 細胞移入の実験により示された。このサプレッサー細胞は抗 θ 血清と補体により失活するところからT cellと考えられる。この性質の遺伝解析は今後の問題である。

BCGに対する遅延型アレルギーが遺伝支配を受けていること, またその機構にはサプレッサー細胞が関与しているらしいことは, ヒトの結核免疫における難陽転者

の問題を考へるとき極めて興味深いものがある。ヒトのHLA抗原と細胞性免疫能の関係は今後研究されるべき重要な問題であり, われわれのシステムはその1つのモデルを提供するものと思う。

5. 細胞性免疫機能(臨床の立場から)

(京都大学結核胸部疾患研究所内科第2) 泉 孝英

ヒトにおける免疫機能測定法の進歩により*in vivo*, *in vitro*のtechniquesを用いて多くの疾患において免疫機能不全, 特に細胞性免疫機能不全状態にあることが指摘されてきている。呼吸器肺疾患領域においても, サルコイドーシス, 肺癌あるいは慢性気管支肺感染症における細胞性免疫機能不全が, ツベルクリン反応陰性化, DNCB被感作能の低下, 末梢血Tリンパ球数の減少, リンパ球のPHA反応性の低下などの事実から報告されている。

しかし, 免疫機能テストと個体レベルで示される免疫機能とは必ずしも一致するものではない。サルコイドーシスは細胞性免疫機能不全がテストレベルで指摘されている代表的な疾患であるが, 本症において免疫不全の主徴である重篤な感染症の合併を来すようなことは皆無である。テストレベルでの免疫機能と個体レベルでの免疫機能の差異, *in vivo*と*in vitro*でのテストにおける差異を説明する一つの要因としてhumoralレベルでのimmunoregulatory factorsの存在とその作用についての検討が必要であらう。

このような立場から, 各種呼吸器・肺疾患血清のimmunoregulatory作用についてマウスのヒツジ赤血球(SRBC)に対する反応を免疫反応の指標として検討を試みた。結果としてヒト患者血清は遅延型反応foot pad reactionを抑制する(FP suppressive)作用, 脾臓における抗体産生細胞の産生を抑制する(PFC suppressive)作用を有することを確認したので報告する。

1. FP suppressive factors

ツベルクリン反応陰性化を示す疾患であるサルコイドーシス, 肺癌血清はcyclophosphamide 200 mg/kg腹腔内投与によつてenhanceされたSRBC $10^9, 10^8$ 静注投与によるFP反応の誘導を抑制した。しかしこの抑制作用は通常SRBC $10^5, 10^6$ 投与によるFP反応の誘導には作用しなかつた。

2. PFC suppressive factors

サルコイドーシス, 肺癌血清のみならず肺結核, じん肺, 慢性気管支肺感染症血清は, SRBC $10^9, 10^8$ 静注投与後のPFC産生を抑制した。作用機序に関する検討成績から, これら血清中のPFC suppressive factorsはmacrophage, B-cellレベルではなくT-cellレベルで

作用していることが示されている。

3. FP suppressive factors と PFC suppressive factors

これらの suppressive factors はいずれも T-cell レベルで作用する物質であるが、FP suppressive factors を有する血清と PFC suppressive factors を有する血清が一致しないことがあることは、両者が異なつた物質である可能性を示している。また PFC suppressive factors については、その性状に関する検討成績から単一物質でないことも明らかにされている。

このように、血清中には多数の immunoregulatory

factors の存在が予想され、ヒトの免疫反応の解析、各種疾病の免疫病理学的検討に当たつては、macrophage、リンパ球を用いた *in vitro* テストあるいは皮膚反応などを用いた *in vivo* での解析に併せて

1. 血清中の immunoregulatory factors の性状の確認と作用機序

2. lymphokines のような免疫反応による products の他に non immunological products を含めての immunoregulatory factors の産生機序

に関する幅広い検討をすすめることの必要性が強調されよう。

シンポジウム II

肺結核の短期化学療法

〔4月4日 10:00~12:00 A会場〕

座長 (国立療養所東京病院) 島村喜久治

はじめに

座長 島村喜久治

近年、英国と東アフリカ諸国の共同研究によつて開発された肺結核の短期化学療法は、主として、発展途上国の経済的制約からの発想ではあつたが、先進国にとつても、それは結核治療における人間性指向の確立という未来につながるものであつた。すなわち、長期にわたる社会生活の中断や生涯つづく呼吸機能障害という犠牲の上でなければ治療の得難かつた肺結核症を、短期療法は、再発の憂い少なく短期間で社会復帰できる疾患に変貌させる可能性をもつからである。

当然、短期療法は世界を風靡した。しかし、長期化学療法が最もよく定着していたわが国で、短期療法が取り上げられるようになったのはごく最近である。

このシンポジウムでは、わが国で早くから短期療法を試みた大阪府立羽曳野病院、結核予防会結研附属病院および国立療養所化学療法共同研究班から、それぞれの短期療法方式の臨床成績が報告される。また、地域ぐるみで化学療法期間の短縮を試行中の新潟県の成績も追加発表される。開始後の日が浅く、治療終了後の遠隔成績はまだ充分とはいえないので、これを実験結核について、国立予研の近藤博士に検討をお願いし、また結核予防会結研の豊原博士からも追加発表をして頂く。

これらの成績を総合的に判定して、短期療法が、従来の長期療法に劣らないとなれば、上記の経済性や治療期間の短縮という利点の他に、それは抗結核剤耐性出現の回避、副作用や治療中途の脱落の防止にも貢献するに違いない。そうなると、これは結核治療の革命と呼んで誇張ではない。

しかし、短期療法終了後の再排菌率はゼロではない。再排菌させる因子は何か。新方式の開発を含めて、これに打ち勝つ方法はないか。また、副作用による脱落を克服する方法はないか。また、より短期化する方式は可能か。更にいえば、再治療は短期化できないか。これらの問題が解決するとき、結核治療の革命が完了する。

1. 基礎から—短期強化化学療法に関する実験的検討

(国立予防衛生研究所結核部) 近藤 瑩子

〔目的〕 SM, PAS, INH を主力とするこれまでの抗結核剤に加えて、更に EB と RFP が登場して以来、結核化学療法は新たな発展段階を迎え、ことに最近では、これらの薬剤の併用による短期強化化学療法の提案が目目されてきた。この目的に沿つたいくつかのレジメンが、すでに多くの臨床家によつて試みられ、RFP を加えた組合せは極めて高い評価を得ている。このような状況下においては後追いの形ではあるが、私たちは各種レジメンの効果を動物実験と試験管内実験とで比較し、臨床成績に対して何らかの裏づけを提供したいと考えている。

〔方法〕 動物実験：ddY系マウスの雄を使用した。感染菌は *M. bovis* (Ravenel), *M. tuberculosis* (H₃₇Rv) のいずれも KM 耐性株を用いた。感染は尾静脈接種によつた。感染後、非治療対照群と各レジメンの治療群とに分け、薬剤投与効果を次の方法で観察した。経時的に動物を殺し、肺・脾を取り出して10倍の精製水ホモジネイトとし、その希釈系列を KM 含有小川培地に接種して組織内菌数を定量的に測定し、各群における菌数消長を比較した。薬剤投与は、INH, EB は腹腔内注射、SM は皮下注射、RFP はプロピレングリコールで溶解せしめてから飲料水に加え、水の平均消費量から投与量を概算した。

試験管内実験：Tween 80-アルブミン培地(栄研)に菌を均等発育せしめ、適当な濃度に達したとき、これに上記の4つの薬剤を単独、または2剤あるいは3剤の組合せで加え、その後経時的に培養液を汲み出し、その希釈系列を小川培地に接種することによつて生菌数の変化を追求した。

〔成績〕 5種類の動物実験の成績から得た結論のみを述べる。まず予備実験として INH 0.5 mg と RFP 0.75 mg をそれぞれ単独連日投与すると、むしろ RFP が優れており、ことに感染が慢性期に入り菌が“persist”を開始すると RFP の有用性が目立つた。2剤併用をそ

れぞれ 0.5mg の連日投与で比較すると、その効果は INH+RFP, EB+RFP, EB+INH の順で、INH+RFP は他のレジメンに比べて圧倒的に優れ、3カ月の投与で菌数は非治療群の1/10万に減少し検出限界ぎりぎりの線にまで至った。次に短期強化をめざした3剤併用を、まず SM(1mg, 2/W)+INH(0.5mg, 6/W)+RFP(0.75mg, 7/W) で開始したところ、4週にして肺・脾の菌数を検出限界以下にした。ここで SM を EB(1.5mg, 2/W) に変えた。更に3剤をすべて週2回の間欠に切り替えたが、投与を継続するかぎり、菌の再検出をみる事がなかつた。しかし、投与を中止したところ、極めて低いレベルではあるが、不規則的に菌が分離されるようになった。この際の分離菌は薬剤感受性菌であつたが、その後の INH の週2回単独間欠投与はこの菌の消長にあまり効果を示さなかつた。しかし、この間動物の体重は40~50gを保ち、全身的にも極めて健康であり、臨床的な再発に相当するか否かは判定しがたかつた。ここで、各種3剤併用の6ヵ月連日投与を含めた本実験を実施し、肺・脾から菌を検出限界にまで消失せしめた。投与中止後の菌の再出現については観察を続けつつある。

試験管内実験においては、SM(5 μ g/ml), INH(0.5 μ g/ml), EB(5 μ g/ml), RFP(0.5 μ g/ml) の単独あるいは2剤、3剤の併用を比較した。RFP+INH+SM がもつとも優れ、それに次いで EB+INH+RFP, RFP+INH, EB+INH が顕著に菌数を減少せしめた。

[考察] 短期強化化学療法を実験的立場から評価するにあつて、感染菌のより速やかな消失と、投与中止後に菌の再検出の少ないことが指標となろう。これまでの薬剤では菌の根絶を期しがたかつたマウスにおいて、上述のような RFP を含めた3剤併用の優れた効果は、短期強化療法の可能性を支持するものと考えられる。

2. 臨床から

(大阪府立羽曳野病院) 相沢 春海

未治療菌陽性の肺結核症例において、INH と RFP を含む初期強化化学療法を実施し、全治療期間の短縮化の可能性について検討した。

1. 12カ月の短期化学療法

治療方式：昭和47年以来、未治療の菌陽性有空洞肺結核175例を対象として、SM・INH・RFP 併用を6ヵ月間行ない、その後 INH・PAS 併用を6ヵ月間計1カ年で治療を終了することとした。対照としては SM・INH・PAS 併用で18ヵ月以上治療した症例のうち、6ヵ月以内に菌陰性化したものを選び、両治療群の治療中、および治療後36ヵ月までの経過を比較した。

成績：1) 157例の SM・INH・RFP 群では、全例が治療

4ヵ月までに菌陰性化し、105例の SM・INH・PAS 群に比べてより早期に菌が陰性化した。

2) SM・INH・RFP 群では治療12ヵ月で空洞の中等度以上改善したものは72%程度であり、この時点で治療を終了したが、治療終了後更に治療終了時に比べて空洞の改善が42%にみられ悪化は1例もなかつた。この成績は、INH と RFP を含む短期療法では、化学療法は必ずしも target point 到達まで行なう必要がないことを示している。

3) 治療終了後9ヵ月以上の経過を観察できた95例の SM・INH・RFP 群では、治療終了後36ヵ月までに再排菌は1例もなかつたのに対し、105例の SM・INH・PAS 群中3例に再排菌がみられた。

2. 6~9カ月の短期化学療法

以上のごとく1カ年の短期化療の成績が良好であつたので、昭和51年6月から6~9ヵ月の短期療法を実施した。

治療方式：未治療の菌陽性例 253 例を対象として、SM・INH・RFP 3ヵ月間毎日、次の3ヵ月は、治療開始後1ヵ月目の検痰成績により振り分け、培養陽性例では SM 週2回、INH・RFP 毎日の3剤併用を3ヵ月間継続し、その後は INH・PAS 併用を3ヵ月間行ない9ヵ月で治療を終了することとした。培養陰性例では SM を除き INH・RFP 併用を3ヵ月間行ない、6ヵ月の時点での空洞残存の有無により、空洞残存例では INH・PAS 併用あるいは INH 単独で治療を続け9ヵ月で終了、空洞閉鎖例では INH 単独で更に3ヵ月治療を続けるか、あるいは6ヵ月の時点で治療を終了することとした。また SM の副作用が出現し、あるいは高年者で SM の副作用出現のおそれあるものでは、SM の注射を 0.5~0.75g に減量あるいは SM を EB に切り替え、または SM の代わりに EB を併用することとした。

成績：1) 脱落症例：①治療期間中の脱落症例のうち、未治療耐性による脱落は、SM では6例(2.6%)、INH では7例(2.8%)、RFP では2例(0.8%)みられた。薬剤の副作用による中止は、SM 44例(18.7%)、INH 2例(0.8%)、RFP 17例(6.7%)であつた。ただし SM を中止して EB に変更した症例および SM を3ヵ月以後に中止した症例は今回の短期療法の症例に入れて集計した。②9ヵ月の治療期間を経過したもののうち、菌陰性が持続しているにもかかわらず、指示された9ヵ月治療終了の規定を守れず、引続き治療をうけているものが20例(19.9%)みられた。このことは治療終了の時期の決定に当たつて、菌所見よりも依然としてX線所見が重視されていることを物語っている。

2) 治療中の喀痰検査では、5ヵ月以内に全例が菌陰性化をみた。

3) 治療終了後、経過を観察しえた83例では、1例の再排菌も認められず良好な経過を示した。

以上の成績よりみて、INH・RFPにSMあるいはEBを加える初期強化化学療法によつて、治療期間を9カ月程度にまで短縮しうることが認められた。

3. 臨床から

(結核予防会結核研究所附属病院) 木野智慧光

1. 非空洞例に対する短期化学療法

〔目的〕 現在日本では新登録患者の70~80%は比較的軽症の非空洞例で占められているが、このような症例に適した短期治療方式を検討する目的で、「INH・RFP 6カ月→INH 単独3カ月(計9カ月)」方式の治療効果と治療終了後の近接成績を追求した。

〔方法および対象〕 昭和51年5月以降、予防会3施設(結研附属病院、第一健康相談所、渋谷診療所)と沖縄県の3保健所(那覇、中央、コザ)に来所した未治療非空洞例約130例に上記方式による治療を実施した。大部分(90%)が外来治療で、他は治療当初1~5カ月入院。治療終了後は3カ月ごとに菌検査とX線検査で経過を追求した。病状は90%が軽症で中等症は10%、大部分(70%)が学研B型。治療前排菌例(ほとんどが培養陽性)は約2割である。

〔成績〕 排菌例は全例治療開始後2カ月以内に培養陰性化した。X線所見の推移を学研B型例についてみると、中等度以上の改善を示すものの割合は3カ月目30%、6カ月目60%、9カ月目70%で、これを年代は古い(昭和30年代)、予防会外来諸施設における学研B型の非空洞例に対する一次薬3剤併用療法の成績(中等度以上のX線改善率は3カ月10%、6カ月30~40%、9カ月50~60%)に比べると、本方式の方が全般的に改善率が高く、かつ改善の速度も著しく早い。なお治療中または治療終了時陰影の拡大を示したものが7例あつたが、いずれも排菌を証明せず、また処方変更の有無、治療継続の有無にかかわらず、短期間のうちに元に戻るか順調に改善を続けている。

治療終了後6カ月以上(最長1年まで)経過を観察しえた症例はまだ60例に過ぎないが、培養1コロニー1回排菌を示した1例(結核菌か否か検索中)以外、再燃を認めていない。

2. 有空洞排菌例に対する短期化学療法

結研附属病院では昭和48年5月以来、有空洞排菌例で主治医の合意したものに短期治療(1~1.5年)を実施している。方式は最初の6カ月間「SM(初め1~3カ月毎日)・INH・RFP」の強化療法を行ない、治療開始後6カ月目における空洞残存の有無により、更に6カ月または

1年一次薬治療を継続する、というものである。主治医に1~1.5年で治療を打切ることによる不安があれば、更にINH 単独6カ月を追加することもやむをえないとの条件で本実験を開始したため、登録例中計画通り1年半以内に治療を終了し、かつ治療終了後1年以上経過を観察しえたものはわずか17例にすぎなかつた。17例の治療開始時の病状は高度進展5、中等度12、治療前塗抹陽性14、培養陽性3。空洞はすべて非硬化壁空洞である。7カ月以降の処方方はINH 単独4、INH・PAS→INH 単独9、INH・RFP 3、INH・EB 1。治療期間は1年4、1年3カ月4、1年半9例である。排菌は全例3カ月以内に培養陰性化し、治療終了時空洞の残存するもの3例。治療終了後1~3年の観察で再燃は1例もない。

3. 短期治療を妨げる因子の検討

INHの未治療耐性とSMおよびRFPの副作用が短期治療を進める上での2大障害であり、その対策が今後の重要課題である。

またX線所見の不安定なことが治療を早期に打切る上での大きな障害になつているが、この点に関し演者は、6カ月未満で治療を終了した昭和30年以前の一次薬治療例を用いて、病状に相応した充分強力な処方を用いれば、X線所見が不安定な時期に治療を終了しても、引続き治療継続例と同様なX線所見の改善がみられることを示す予定である。

4. 臨床から

(国立療養所東京病院) 浦上 栄一

〔目的〕 第19次国療化研はRFPを含む初期強化治療により肺結核の初回治療に対する化学療法期間の短縮化の可能性について検討した。

〔方法〕 わが国では長期療法が習慣になつているため、実施に当たつて国療135施設に参加の有無のアンケート調査を行ない、26施設の協力で臨床試験が行なわれた。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、その後は培養の陰性化が6カ月続くまでSM 1.0g 週2日、他は引続き毎日投与した。化学療法期間中、および終了後も月2回の菌検索を行なつた。

〔成績〕 応募症例は昭和52年5月までに291例で治療開始前菌陰性、初回耐性、合併症をもつなどの理由で92例(31.6%)を除外し、199例が対象である。199例の背景因子は男が多く、年齢は17~75歳、39歳以下が60%を占めるが60歳以上も10%を占める。胸部レ線像は旧NTA分類で33%が高度進展例、有空洞の96%は非硬化壁である。

菌陰性化率は塗抹で3カ月目83%、6カ月目97%、9

カ月目98%, 10カ月目に100%になつたが, 11, 12カ月目は98%である。培養で3カ月目97%, 6カ月目に100%に達したが, 1例に11, 12カ月目(治療終了後5, 6カ月目)に再排菌をみたが耐性はなかつた。

今回の成績と標準3者を使用した18次国際化研の成績を比較すると今回の方式の菌陰性化は立上りが早く, 急速で3カ月目では1%の危険率で有意差があり, 初期強化の目的を果たしている。

塗抹陽性培養陰性例は約1/3にみられた。

胸部レ線像の経過は順調であるが, 基本型で6カ月目に不変のものはその後の改善はない。空洞型の2b以上の改善は6カ月目55%, その後, すなわち, 治療中止後も順調な経過で12カ月目には72%に達している。

副作用は240例に調査可能で31例(13%)に出現した。

次に, 集計時(52年5月)で観察終了, これは治療中止後投薬なし, 偽薬で6カ月以上経過を追究している症例79例, 治療を中止したが引続き6カ月間の観察期間中の症例は78例である。投薬延長は34症例, 追跡不能は8例である。

投薬延長の理由は塗抹陰性化の遅延, 胸部レ線像で空洞残存, 病巣不安定およびリンパ節結核の治療遅延など医師が投薬中止にふみ切れなかつたものが26例, 患者が希望したもの8例である。

観察終了の79例の投薬期間は菌陰性化後6カ月間の規定により, 6カ月が32%, 7カ月が44%, 8カ月19%, 9カ月3%, 10カ月0.7%, 最長の11カ月1.3%である。

この群の胸部レ線像で治療終了時か, それに近い時点と, それから6カ月経過した観察終了時を比較すると, 空洞閉鎖が55%から77%と上昇していることは注目してよいと思う。また, 治療終了時に空洞残存33例(42%), 4mm以上の厚壁空洞16例(20%), Kc, Kzを含む難治化病巣の残存が13例(16%)みられた。この分析は将来の再排菌と形態的な関連をみるための試みである。

〔考察および結論〕以上が現在までの成績であるが, この研究はなお継続中であり, 症例数も増加している。集計時に最長のものは治療開始後18カ月に達している。1例の再排菌のほかは順調に経過しているが長期の観察が必要である。

短期療法の評価は症例の選択, 再排菌は何%まで許容されるか, 培養成績のみを指標として形態的な変化を無視してよいかを検討されねばならない。

この研究の成否は長期の追跡にかかっている。すでに8例の追跡不能例があるが, 追跡可能の工夫が必要である。喀痰郵送培養など行なっているが, 患者の定期的受診の徹底と, 保健所と密な連絡が必要である。

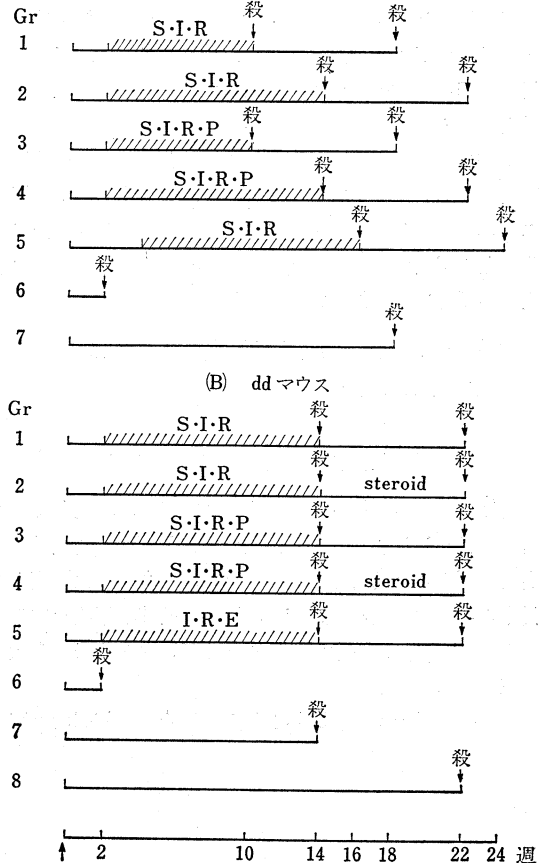
特別発言—(基礎から)マウス実験結核症を用いての短期治療のモデル実験—特に治療終了後の菌の再増殖と感染免疫との関係

(結核予防会結核研究所) 豊原 希一

〔目的〕マウス(dd)実験結核症を用い SM・INH・RFP・PZAによる6カ月の治療を行ない6週放置したあとの菌の再増殖を観察し PZAの効果について考察する。また菌の再増殖には感染生体の免疫状態が関与していると思われるので本席では特に dd マウスとともに胸腺を欠除し細胞性免疫を生じない nude (nu/nu) マウスを用い同じ条件で感染治療し, その効果と治療終了後の relapse を観察し治療と免疫との関係を検討したい。

実験計画

(A) nu/nu マウス



S: SM 1mg, I: INH 0.3mg, R: RFP 0.3mg, P: PZA 2mg, E: EB 1mg, steroid: プレドニン 0.2mg
いずれも1日量
SM, INH, EB, steroidは皮下注, RFP, PZA は経口。

〔方法〕 実験計画を前頁に図示した。

〔結果〕 ① nu/nu マウスを用いての実験

治療を感染4週後から開始する予定であつた Gr 5 および Gr 1, 3 の対照群としての Gr 7 は感染24日より28日までの間に全部死亡した。この間 dd マウスで死亡したものはなかつた。感染2週目では肉眼病変はまだみられないが肺、脾は腫大し菌の増殖は著しい。8週治療により肺、脾の菌数は激減した。SM+INH+RFPにPZAを加えた群が加えない群よりやや強力であつた。更に8週治療後8週放置したときはGr 1(SM+INH+RFP)では肺病変の relapse を5匹中2匹に認めたが Gr 3(SM+INH+RFP+PZA) では肉眼的肺病変は認められなかつた。しかし両群とも肺、脾の菌数は著しく再増殖した。

② dd マウスを用いての実験

感染2週後から12週治療を行ない8週放置した。治療群は Gr 5 (INH+RFP+EB) の5匹中1匹にわずかな病変を認めたのみで Gr 1~4 では病変を認めず菌数も検出限界以下であつた。Gr 2, 4 で治療後の steroid 使用の影響を nude マウスの治療後放置群と比較検討する予定である。

〔まとめ〕 nude マウスの結核菌に対する感染抵抗性は弱い。しかし治療により菌数は激減し SM, INH, RFP に PZA を加えた方が更に強力である。しかし放置後悪化の危険が大で短期化療後の relapse には個体の感染免疫の影響を無視できないと思われる。

特別発言—(臨床から)新潟県の結核初期強化治療について

(国立療養所西新潟病院) 橋本 正

〔目的〕 結核の初期強化治療については、現在多くの研究が行なわれている。新潟県でも、WHO、結核予防会研究所との共同研究として、RFP を含む強化治療と従来の治療法の成績を比較し、適正な結核治療法を知ろうとしている。なお中間成績であるが、現在までの成績を報告する。

〔方法〕 対象：昭和51年1月1日以降の、初回治療肺

結核患者で結核菌塗抹陽性者のうち、県内の指定された4病院に入院したもの、および定められた9保健所管内の在宅患者を強化治療群とし、それ以外の入院および在宅患者は対照とした。

治療および観察：強化治療は INH・RFP と SM(最初3カ月連日、以後週2日) または EB で、菌培養陰性化後9カ月治療し、その後 INH 単独または PAS・INH で6カ月治療して終える。治療中は毎月1回の検痰、3カ月ごとの XP、治療後は3カ月ごとの検痰と6カ月ごとの XP で3年間経過を観察する。培養陽性のときは耐性検査を行なう。

背景因子として、性、年齢、学会病型、発見動機、症状、発見前の XP、職業などについても調べた。

〔成績〕 52年10月までの強化治療群は115例、対照群は68例で、抄録では52年10月までの強化治療群の成績について述べる。

男72名、女43名の115例で、年齢は16歳より79歳、40歳以下41例(36%)で60歳以上は36例(31%)であり、77%が空洞を有する。70%は症状があつて医療機関で発見され、69%は1年以内にX線検査をうけたことがある。

SM・INH・RFP 治療が89例、EB・INH・RFP は26例であつた。副作用では SM 19, RFP 5, EB 3, INH 1例である。

培養陰性化は1カ月以内47%、2カ月まで33%、3カ月14%、4カ月4%で、それまでに98%が陰性化した。5カ月で1例、1度陰性化して6カ月に1回だけ排菌したもの、および15カ月後に再排菌したものが1例ずつある。培養陰性、塗抹陽性は22例(19%)にみられた。

〔考察と結論〕 私どもの治療法は少なくとも16カ月を要し、他の短期強化治療に比しやや長期であるが、従来の結核治療の概念からすれば短い。どれ位の治療期間が適当かは今後の成績によるが、RFP を含む治療法が SM・INH・PAS 治療より優れていることは明らかである。

以上は中間成績なので、53年4月にはこの数字はかなり変わるはずである。

新潟県で実施している初回強化治療の共同研究とその成績について述べた。

要 望 課 題 I

抗 酸 菌 検 査 を め ぐ る 諸 問 題

[4月3日 9:05~10:35 C会場]

座長 (国立公衆衛生院) 川 村 達

は じ め に

座長 川村 達

結核化学療法の強化に基づく短期化への世界的な動きが結核菌検査の重要性を一段と高めてきたことに関連して、学理面・応用面の諸問題の究明を促進する契機を作るために、昨年の総会はこれを要望課題としてとりあげた。

その際の討議は「分離培養法の改善」と「感受性試験の精度管理」を中心として行なわれたのであるが、前者については、小川培地の製造条件の適正化、より優秀な培地の開発、相補性の高い数種の培地の併用などになお多くの未解決な問題があり、2~3の工夫の有用性を示す成績が報告され、また、後者については、多角的客観的な精度管理の未成熟が、現在における該検査がしばしば極めて憂慮すべき低水準で行なわれていることの主要な原因であることが、早くからこの点に注目してきた研究者たちの成績によつて明らかにされ、薬剤によつては耐性検査として従来実施されてきたものよりかなり低い M.I.C. に近い濃度による検査が併用療法の基礎である感受性確認のために必要であり、そのためには高い水準の検査が行なわれなければならないことが提示されるなど、それなりの成果を取めたものといえる。

前総会の五味会長に引き続き今総会の山本会長が再び要望課題に設定されたのは、なお一層の進歩に期待されたことであろう。今回は鑑別同定を含むことを特に明示された。結核菌自身の変化といわれる非定型抗酸菌症例についての経験の増加にもかかわらず日常検査業務での停滞からみて時宜を得たものといえる。

応募演題数7は、座長の当初の期待よりはやや少なく、また、報告内容の普遍的な拡りにもやや欠けるうらみはあるようにもみうけられるが、各報告はそれぞれに独自の分野を開拓しておられるものである。参加会員各位からも多数の未提出の Data や豊富な経験などが随時追補され、活発な討議を通じて昨年よりの懸案のみならず新しい視点からする問題にも、臨床検査の実験の向上に寄与する成果が導かれるものと考えられる。

しかし、総会の中では、時間その他のやむをえぬ制約

が少なくない。そのために卒直な討議や緊密な情報交換または協力の進展に意にまかせないもどかしさが残りがちである。幸い、臨床抗酸菌談話会が発足し、その第1回会合が4月3日午後7時30分~9時の間に行なわれる。この分野に直接的な責任と意欲をお持ちの各位が参集され、総会の成果を実りあるものに育てることに協力されることを深く期待するものである。

1. 小川原法と変法培地の培養成績の比較 °小川政敏・福井一郎・奥村和子 (国療東京病)

[目的] 昭和30年30回国病国療総合医学会で著者は結核菌分離培地として、①小川原法、②可溶性殿粉加小川培地、③焦性ブドウ酸加小川培地、④可溶性殿粉、焦性ブドウ酸加小川培地の比較研究を行なつた結果①<②≒③<④の順位で原法培地よりも変法培地の方が優れていることを報告した。その後日常の分離培地として可溶性殿粉、焦性ブドウ酸加小川培地を用いている。しかし患者より分離する Wild strain の発育条件が、必ずしも分離保存株を用いた比較研究がそのままあてはまるかどうか疑問があつた。

私たちは昭和49~51年の3カ年の日常検査の成績から、原法および変法培地の培養成績を比較検討したので報告する。[方法] 新入院患者から採取した痰の塗抹蛍光陽性の材料を7~4% NaOH で前処理し、①まず3%変法小川培地(0.2%焦性ブドウ酸、3%可溶殿粉加小川培地)に接種し、その後直ちに4% HCl 水で中和後、②0.017% STC 加1%小川培地に接種し、37°Cに培養4週後両培地の集落数を比較した。[成績] 蛍光陽性検査材料858例であり、集落数が、原法>変法101、原法<変法272、変法≒原法485であり、そのうち、一方の培地にのみ陽性は30例であつた。この内訳は次に示すごとくである。

(I) 集落数の比較

検査年月	昭和49年		50年		51年	
	1~6月	7~12	1~6	7~12	1~6	7~12
集落数						
原法>変法	9	8	13	27	24	23
原法<変法	76	46	41	25	41	43
原法≒変法	86	73	86	70	85	85
χ^2	51.24*		25.35*		13.5* 0.02	
(McNemar 検定法による)	* Sign		p(0.05)		3.93* 7.68*	

50年7～12月のみは原法，変法の両者に有意差がないが，その他はすべて変法培地が原法培地よりも優れている。

(II) 変法，原法のいずれか一方のみが培養陽性例の検討

検査年月 培地	昭和49年		50年		51年		計
	1～6	7～12	1～6	7～12	1～6	7～12	
変法のみ(一)	0	0	1	3	0	5	9
原法のみ(一)	6	2	3	2	1	7	21

$\chi^2=4.03 > p0.05$ (McNemar 法による)

[結果] 日常検査において蛍光陽性の痰から分離した Wild strain の培養成績を昭和49～51年にわたって検討した結果，①分離集落数，②培養陽性率のいずれも，小川変法培地が原法培地よりも勝っている。

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] 近年結核菌の分離培養において，著しく発育の遅い結核菌がしばしばみられる。昨年の本総会において，このような結核菌の頻度や性状について報告したが，更にそれらの菌株の発育促進を試み，7H9培地に添加するADCが有効であると述べた。今回はその後得られた幾つかの知見を追加する。[方法] 当所附属病院検査科の喀痰分離培養の材料について，塗抹陽性8週培養陰性例の培養期間を24週まで延引する試みを前報に引続き実施し例数を増した。またこのような例の2本の培地の1本へ，8週判定の時点でADC 0.2 ml を注加し，添加しない対照と比較した。一方，結核病棟入院と外来患者の結核菌塗抹陰性培養陰性例にも同様の培養期間延長とADC添加を試みた。更にADCによる発育回復のモデルとして，H₃₇Rvを接種した卵培地を室温と5℃に放置し，6ヵ月まで1ヵ月ごとに37℃に移し培養した。また，ADCの効果の主たるものは，これに含まれるアルブミンによると考えられるので，H₃₇Rv接種の卵培地へADC，OADC，アルブミン，血清，ツィーン80を加えて，発育の程度を比較した。[成績] 1.5年間にみられた塗抹陽性培養陰性234例の培養期間を延長して，10週以後に39例(16.6%)の陽性成績を得た。更に他の塗抹陽性培養陰性163例について，ADC添加の効果と比較したものでは，10週以後にADC添加で19例，対照で9例の陽性がみられた。ADC群の集落は一般に対照より大きかった。塗抹陰性培養陰性の466例では10週以降に発育したものは1例もなかった。発育しない条件下に放置した後，37℃に移すモデル実験では，ADC添加の効果は集落数では明らかでなかったが，集落の大きさには著しい差が認められた。ADC関連の幾つかの物質の添

加では，結核菌発育促進効果は菌株により異なり，一様ではないが，これらのうちではADCが平均して最も効果があり，アルブミンがこれに次いだ。血清，OADCはこれよりやや劣り，ツィーン添加培地では菌株による差が大きかった。[結論] ①塗抹陽性培養陰性例では，培養期間の延長は臨床検査として大きな意義がある。期間は少なくとも更に4週間が必要である。②塗抹陰性培養陰性例でも遅れて発育するものがないとはいえないが，極めてまれなので培養期間を延長する意義は少ない。③発育の遅い結核菌の発育促進の目的でADCを添加することは，塗抹陽性培養陰性を繰り返す例には試みる価値がある。しかし発育のよい菌株の培養期間を短縮する効果は期待できない。ADCを添加すると集落は一般に大きくなる。④発育促進添加物としては，ADCでなくともアルブミン(Difco)のみで，かなりの効果がある。本法は普通の卵培地に後から流入するので，特別な培地を用いる必要のないのが利点である。

3. 肺結核症の化学療法下における喀痰中結核菌塗抹陽性培養陰性例の検討 田村昌敏(国立新潟療)

[目的・対象] 肺結核症の化学療法が強力になるにつれ，その治療過程において喀痰中の結核菌が塗(+)培(-)となる症例が，しばしば観察される。このような自験9例の中から化療開始前培(+)の8例について，細菌学的，X線学的および臨床症状を検討した。[方法] 対象例について月例検査のほか毎月3日間連続検査を行なった。検査の都度鏡検後喀痰を2分し，4%と8%の苛性ソーダで前処置を行なった上で培養し，両者間における集落の発育状況を観察した。胸部X線写真は原則として3ヵ月ごとに撮影したが，必要に応じて臨時に撮影して，その推移を観察した。赤沈は毎月1回行なった。体温，喀痰(血痰，咯血)，咳等の臨床症状も併せて観察して検討した。[成績] 化療下における塗(+)培(-)の8例中6例は，空洞壁の浄化ないし浸潤巣の消退していく過程に，このような現象が認められた。また，化療開始後塗抹も培養も(-)化すると同時に透亮が充塞したが，再びくずれてKdとなつた時点で塗(+)培(-)となり，更に再び充塞縮小するとともに塗抹も培養も(-)となつた1例があつた。次に，再治療の1例においてRFP+EB+INH(開始前感性)併用により，翌月塗(+)培(-)，3ヵ月目より塗(-)培(-)となつたが，8ヵ月目血痰の咯出，赤沈の速進を見，X線上対側にSchubを起こし，9ヵ月目より塗(+)培(-)となつた。この例にはSchub以降15回連続検査を行なったが，そのうち塗(-)培(-)は4回，塗(+)培(-)は8回，塗(-)培(+)は1回，塗(+)培(+)は2回であつた。この培養(+)はいずれも4%苛性ソーダで前処置して培養した培地のみ集落の発育が認められた。K

半流動培地における耐性検査で PAS 10 μg , INH 1 μg , RFP 0.5 μg の耐性が認められたが、他の抗結核剤は感性であった。〔考案・結語〕 化療の強力化とともにX線検査がややもすると軽視されるような傾向にある。しかし、Schubとともに再び塗 (+) 培 (-) となつた症例に、喀痰の前処置を4%と8%の苛性ソーダで行なうことによつて、4%前処置培養の培地で培 (+) となつた1例を経験した。強力な化療により塗 (+) 培 (-) となつた菌体は、一般に鏡検で弱々しく観察され、生活力〜繁殖力の著しい低下が推測されるので、临床上では多くの場合塗 (+) 培 (-) という成績となるのではないだろうか。培養前処置法、培地、培養期間等を工夫改良することによつて集落の発育率を高め、予後の判定、治療方針に過誤のないよう努めるべきではなからうか。

4. 偶発的に微量に検出された結核菌の意義 (偽陽性について) 下出久雄 (国療東京病)

〔目的〕 結核症の確定診断には結核菌の検出がもつとも重要であり、人体材料から結核菌が検出されれば、微量であっても治療の対象とされる。しかし、菌が検出されながら排菌源の病変がみつからないこともあり、この場合には臨床検査法の限界によつて病変が見出されない場合と本当に病変がなく何らかの原因で菌が検体の中に混入した場合、検体のとり間違いなどが考えられる。本報告では検体への菌の混入の可能性の有無、その頻度などについて調査した成績を報告する。〔方法〕 国療東京病院の外来患者で長期間菌陰性を持続しており、かつ XP 所見も安定していたもので偶然同一日に排菌が1回のみみられた3症例の検討、および某民間病院で一定期間 (44カ月) に培養された2,783検体について、10コロニー以下の菌の分離が経過観察中に1回のみ偶発的に経験される頻度を塗抹陽性または培養 (卍) の検体が取り扱われた日と扱われなかつた日とに分けて比較した。また、偶発的微量排菌の検出日の経時的分布を調査した。〔成績〕 ①塗抹陽性、または培養 (卍) の検体が扱われた日の培養検体数は329 (A群) で、そのうち10コロニー以下、1回のみ排菌例は5例 (1.5%) であつたが、A群以外 (B群) の検体 (2,454件) では微量1回排菌例はわずか2例 (0.08%) にすぎなかつた。排菌が2回以上、または11コロニー以上の排菌もみられた症例の10コロニー以下の排菌の頻度はA群で5/329 (1.5%)、B群で15/2,454 (0.6%) であつた。②A群の微量1回排菌は調査対象期間44カ月の間で2つの時期 (72年12月18日〜25日, 76年7月29日〜8月2日) に集中して見出された。③同時期に検出された菌株の薬剤耐性のパターンは過去の化学療法歴がかなり異なつているにもかかわらず極めて類似している場合があつた。〔考察・結論〕

①微量1回排菌で、XP上異常所見がないが、安定しているときは偽陽性 (false positive) の場合がありうる。
②偽陽性は多量の菌を含んだ検体と同時に検査された他の検体に多く、検体間の汚染が原因の一つと考えられる。
③偶発的な排菌に際しては直ちに化療を行なうことなく、繰返し菌検索を行ない真の排菌かどうかを確かめる必要がある。

5. 患者より分離した INH 耐性菌, EB 耐性菌の耐性度に関する研究—特に INH 0.1 μg , EB 2.5 μg 耐性菌について— 大里敏雄 (東京都職員共済組合清瀬病) 高家久子 (結核予防会結研)

〔目的〕 INH, EB の耐性基準は研究者の意見が一致していない。結核病学会治療専門委員会の見解では、現行の INH 1 μg , EB 5 μg の基準の他に INH 0.1 μg , EB 2.5 μg とする意見が注記されている。そこで現行の基準では感性であるが、上記委員会の注記の基準では耐性となるものがどの程度に認められるかを知る目的で検討を行なつた。〔方法〕 結研附属病院の耐性検査成績を調べ、INH 耐性については昭和30年, 40年, 50年の検査のうち0.1 μg 以上に菌の発育を認めたもの、EB 耐性については昭和45年, 50年の検査のうち2.5 μg 以上に菌発育を認めたものを選び、両剤の耐性度の分布について検討した。また非定型抗酸菌を除外してこれら耐性度の検討も行なつた。〔成績〕 INH 0.1 μg , EB 2.5 μg の菌発育が数コロニー以下で接種菌量が過大であつたものを除外し、不完全耐性であってもこれらの濃度にかんがりの菌発育が認められたものは耐性株として検討すると、INH 0.1 μg 不完全〜完全耐性で1 μg に菌発育を認めなかつた例は、昭和30年は336株中50.6%、40年786株中30.3%、50年は594株中28.1%であつた。0.1 μg 完全耐性以上を耐性とした場合はそれぞれ36.4%、23.6%、20.8%であつた。非定型抗酸菌を除外すると、0.1 μg 不完全〜完全耐性のみを示したものは昭和30年51.1%、40年31.1%、50年は30.5%であり、0.1 μg 完全耐性以上を耐性とした場合はそれぞれ36.7%、19.0%、23.0%であつた。EB 耐性については2.5 μg 不完全〜完全耐性のみを示したものは、昭和45年599株中53.1%、50年は369株中51.8%であり、2.5 μg 完全耐性のみのは、それぞれ23.2%、19.5%であつた。非定型抗酸菌を除外すると、2.5 μg 不完全〜完全耐性は昭和45年54.2%、50年は58.0%で、2.5 μg 完全耐性のみのはそれぞれ24.0%、22.5%であつた。〔考案・結論〕 従来の耐性基準に従つた場合、INH 0.1 μg , EB 2.5 μg 耐性例が感性と判定されるものがどの程度にみられるかについて検討した結果、INH では約30%が、EB では50%以上が感性 (あるいは非耐性) 株とされ、非定型抗酸菌を除外すると INH では30%以上、EB では54〜58%が感性 (ある

いは非耐性)株とされていることが判明した。

6. 抗結核剤耐性による抗酸菌の鑑別 正井秀雄 (関東中央病臨床検査)

〔目的〕 抗酸菌の耐性検査は抗結核剤の効果を予測するものとして重要であるのみならず、抗酸菌鑑別の一つの情報となりうる。すなわち菌種によつて抗結核剤に対する耐性の差異が認められるが、いずれの薬剤に対する耐性態度の観察が重要か、またそれらのいかなる組合せが抗酸菌鑑別に有用かなどの点について検討を加えた。

〔方法〕 耐性検査に使用した各抗結核剤は1%小川耐性培地で、SM, PAS, INH, KM, CS, EB, TH および RFP の8薬剤であり、測定方法は通常の耐性検査法で実施した。用いた菌株は生物学的、生化学的性状により同定した結核菌55株、*M. kansasii* 7株、*M. scrofulaceum* 14株、*M. intracellulare* 24株および*M. fortuitum* 7株の計107株である。なお菌の接種量の差による各菌種の薬剤耐性の変動を検討するために、菌量を培地面に数えられる程度の集落数に減少したり、あるいは無程度に増量して試みたが、菌量の増減によつて耐性成績は変動を示さなかつた。

〔成績・考察〕 各抗酸菌種間で耐性に差異の認められた薬剤をみると、PAS, INH, SM, CS および EB である。はじめに PAS に対する感性和耐性に分けて観察すると、感性的46株全株が結核菌であり、結核菌の83.6%に当たる。耐性は結核菌の16.4%と非定型抗酸菌の全株である。この成績から PAS 感性をみることで、結核菌の大多数を非定型抗酸菌と鑑別しうる。次いで PAS 耐性株を INH の感性和0.1 μ g, 1 μ g, 5 μ g までの各段階の完全耐性の4群に分けると、INH 感性1株は結核菌である。また0.1 μ g のみが完全耐性のは結核菌(5.4%)、*M. scrofulaceum* (7.1%)、*M. intracellulare* (4.1%) および *M. kansasii* (100.0%) があり、このパターンから *M. kansasii* が選び出せる。また1 μ g まで完全耐性には結核菌(5.4%)、*M. scrofulaceum* (78.6%)、*M. intracellulare* (79.3%) があり、この耐性からは *M. scrofulaceum* および *M. intracellulare* が高い比率で選べる。5 μ g 完全耐性では結核菌(3.6%)、*M. scrofulaceum* (14.3%)、*M. intracellulare* (16.6%)、*M. fortuitum* (100.0%) があるが、このパターンから *M. fortuitum* が選び出せる。PAS および INH の耐性パターンのみからは *M. scrofulaceum* と *M. intracellulare* 間の区別は不可能であるが、SM 感性を参照すると、*M. scrofulaceum* は71.5%が感性を示すに対し、*M. intracellulare* は8.3%に止まり、両者の区別は相当程度可能である。この他にも CS, EB に対する感性から *M. kansasii* を、あるいは CS の完全耐性から *M. fortuitum* をより一層推定することができた。〔結論〕 各抗酸菌種の抗結核剤に対する耐性の差異を検討し、

PAS, INH, SM, CS および EB などに対する耐性の有無によつて、各抗酸菌鑑別の糸口を求めることが相当度可能であることがわかつた。

7. 臨床細菌学的見地からみた抗酸菌の鑑別、同定の試案 内藤祐子・久世文幸・前川暢夫(京大結胸研内科1)

〔目的〕 抗酸菌の分類が進歩し、非定型抗酸菌症の臨床知見が増加した現在、簡易な手技でできるだけ誤りの少ない臨床細菌学的な同定、鑑別方法の確立が要請されている。臨床の立場より私どもの経験を総括し報告する。

〔方法〕 非定型抗酸菌(AM)の疑いをもたれて送付された臨床分離株約200株と諸施設より供与をうけた既同定の抗酸菌100株について、諸家の報告に基づいて同定、鑑別を実施し、検査方法の簡易さと判定の難易を目安にして適当な検査項目を考察した。〔成績〕 ①形態学的観察：発育日数；分離培地および継代培地発育菌の肉眼的観察(着色、R型とS型)；スライドグラス上への塗抹、染色、鏡検；平板培地(Kirchner, Dubos, Corn Meal Agar)上での集落の鏡検等を検討したが、分離培地発育菌の白金耳によるスライドグラス上への塗抹、染色、鏡検は菌形態(*M. kansasii*の太い長桿状、*M. intracellulare*の球菌状)および配列の特徴を認めうるのみならず、S型、R型の確認に資すると考えられた。集落の着色に関しては観察者の主観が入る。発育日数に関しては分離時には不正確なことが多く、継代培養で正確に再確認すべきである。平板培地上では種々興味ある集落形態が観察されたが、これのみで菌種の同定はできない。②生化学的検査：継代培養菌で光発色性、ナイアシンテスト、半定量カタラーゼ反応、Tween 80 水解反応、硝酸塩還元酵素反応、アミダーゼ反応の他種々の同定培地による鑑別を試みたが、この中で光発色性、ナイアシンテスト、半定量カタラーゼ反応、Tween 80 水解反応の他同定培地として PAS 培地、Nutrient Agar 等が比較的簡便で有用であつた。③抗結核薬に対する感受性：PAS 10 μ g, EB 5 μ g, RFP 50 μ g (1%小川耐性培地)への同時耐性は AM を示唆する。〔考察〕 分離時の観察に重点を置き、継代培養菌で更に数種の生化学的検査で抗酸菌種を臨床に最低限必要な大まかなグループに大別し、菌株を保存することによつて必要時詳細な同定検査に当てる方針が妥当であろう。これには Central Laboratory の設置が望ましい。〔結論〕 分離時の菌集落の綿密な観察(色、集落の性状)に加え、白金耳によるスライドグラス上への塗抹、染色、鏡検を必ず実施すればかなりの頻度で AM の疑いをもつことができ、更に継代培養による発育日数(Rapid grower では3日以内を指標とする)、光発色性、ナイアシンテスト、半定量カタラーゼ反応、Tween 80 水解反応、硝酸塩還元酵素反応、PAS 培地

要 望 課 題 II

結核患者管理の評価とその改善

[4月3日 14:05~15:30 B会場]

座長 (新潟県巻保健所) 三 沢 博 人

はじめに

座長 三沢 博人

わが国における結核防圧に対する取り組みは、すでに戦前からレントゲン間接撮影による患者の早期発見、BCGによる発病防止が取りあげられ、更に戦後化学療法の有効性が立証されるや外科療法とともに、昭和26年から医療費公費負担制度が発足し早期治療の徹底をめざすに至った。

その後これら発病防止、早期発見、早期治療の成果を基盤として、昭和30年国民保健の最重要課題として結核対策が取りあげられ、国民が毎年1回の集団健康診断を受診することによる患者の早期発見と発病防止の徹底、更に昭和34年からそれまでの届出登録制度を全面的に改正した現行の患者登録管理制度が発足し、翌35年公費による命令入所制度が実施されるに及んで、発病防止、患者の早期発見、早期治療、社会復帰に至る一連の結核管理の諸活動が、組織的、有機的に推進される体制が確立するに至った。爾来20年を経過し今日に及んでいるが、その間関係者の努力による結核予防の輝かしい成果は、今更申すまでもない。

しかしながら、わが国の結核の現状は、欧米結核先進諸国に比し、なお相当の距離があることが指摘されており、また昭和43年、48年の結核実態調査の成績や、結核登録者に関する年末報告その他多くの報告でも、国内の地域間格差が大きいことの問題が提示されている。結核対策は行政的、実践的な性格のより強い分野であるが、効果的な対策は学問的研究に支えられてこそ進展するものであり、この意味から本学会の要望課題として「結核患者管理の評価とその改善」が取りあげられた所以であると考える。

結核患者管理の目的は、患者をできる限り早期に発見し、的確な医療により速やかに感染源でなくし、回復を早め、家族周囲への感染を防ぎ、再発を防ぎ、これらの実践を通して、集団、地域社会の結核を防圧することにある。この目的を達成するためには、医療、看護、研究、公衆衛生等の関係者の協力と連携による組織的な推進

が絶対必要であり、更に管理の全過程について静的、動的に評価し、改善へのステップを進める必要がある。研究発表とそれに基づく討議を通じて、きめ細かな患者管理の方途を見出す手がかりが得られることを期待したい。

1. 保健所別にみた結核患者管理の評価とその問題点 °青木正和・松崎正子(結核予防会結研)

[目的] 結核患者管理は、現在保健所単位で行なわれている。このため、患者管理の改善には保健所ごとに問題点を明らかにし、改善の具体策を示すことがよいと考えられる。当研究は、保健所別に患者管理の評価を行なう方法を検討し、その問題点を明らかにするために行なわれた。[方法] 1976年末の年末報告の成績を用い、罹患率、有病率、有病期間、病状不明率など、合計37指標について、全国859保健所(支所を含む)の成績を分析し、検討を行なった。[成績] ①保健所別にみると、登録率、有病率、罹患率などいずれにも著しい保健所別の格差があり、最高と最低では、罹患率では31倍、有病率では21倍、登録率では13倍の開きがみられた。②全国を東西日本に2分し、更にそれぞれを2分して全国を4ブロックに分けて地域格差を検討した。ほとんどすべての指標で、西南日本、近畿、東北、関東の順に各指標の評価は良くなっている。③859保健所の各指標の度数分布の形をみると、罹患率、有病率、菌陽性罹患率など多くの指標が対数正規分布を示す。全国平均値より 2σ 以上高い罹患率、有病率などを示す保健所は、管内に愛隣地区を含む大阪市西成保健所など特別の保健所に多かつたが、特に理由を明らかにしえない保健所もあるので、個々に検討が必要であると考えられた。④④感染性新登録患者中の排菌陽性者の%、⑤感染性患者中の菌陽性者の%、⑥菌陽性者中の塗抹陽性の%、⑦小児の新登録者中の%、⑧新登録者中の0~4歳の%、⑨同じく5~14歳の%、⑩感染性にとどまる期間の7指標の分布には、規則性を見出しえなかつた。これらの指標には、診断や登録の取扱い上、人為的要素が入り込んだ可能性が高いと考えられた。⑪⑪の率は有病率、罹患率とは相関せず、分布型はPolya-Eggenberger分布を示すので⑪の対象者を選ぶ基準は保健所により非常に異なっている可能性が

示唆された。⑥最も重要な指標の一つである排菌陽性患者罹患率は、菌検査率によって影響されると考えられたが、検討の結果、菌検査率の影響はあまり大きくなかった。現在、菌検査率その他を考慮して、排菌陽性患者罹患率を理論的に推定する方法を考案することを試みている。〔考察・結語〕わが国の結核まん延状況の地域格差はますます大きくなりつつあり、患者管理の質も保健所によつて格差を生じつつある。このため、極めて重要な情報が得られる年末報告を分析し、保健所単位での結核サーベイランス体制の確立をはかることは極めて重要であると考えられた。

2. 某企業における結核管理の実態 [○]伊藤慶夫・平野徹・木下康民(新潟大第2内科)

〔目的〕結核の実態調査では、有病率の減少、高年男子に多いなどが指摘されているが、健康管理を励行している職場での実態を明らかにし、反省と今後の参考にすべく、昭和21年より52年までの実態を調査したので報告する。〔方法〕対象は昭和21年9月末1,217名、52年3月末3,086名を有する某企業で昭和20年～25年(I群)、26年～30年(II群)、31年～35年(III群)、36年～40年(IV群)、41年～45年(V群)、46年～50年(VI群)、51年以降(VII群)に区分し、性別、年齢、発見動機、欠勤者数、欠勤期間、病型などの推移を延べ185名について検討した。〔成績〕性別では男性144名、女性41名3.51:1で男性に多く、平均年齢ではI群よりVII群まで29.07、32.23、32.08、34.82、32.08、33.67、36.80と若干高年層への移行がうかがわれる。発見動機では、自覚症を訴え受診した群と健診発見群に大別し、I群からVII群についてみると自覚症群/健診発見群の比率はI群8/29(28%)、以下35/64(55%)、20/49(41%)、10/22(45%)、12/13(92%)、3/3(100%)、3/5(60%)で最近の例では健診発見例が増加しているが、51年以降では様相を異にしている。欠勤者の推移は欠勤者/全職員数の比率では1.9%(II群)、1.06%(III群)、0.4%(IV群)、0.26%(V群)、0.06%(VI群)、0.09%(VII群)の順であつた。欠勤期間ではI群10.33カ月以下14.06カ月、12.16カ月、15.87カ月、13.00カ月、13.33カ月、7.25カ月でVII群では著しい短縮がみられた。病型別では、学会分類に従い分類するとI群ではI型0、II型9、III型12、PI 7、II群ではI型1、II型17、III型34、IV型6、V型1、PI 8、III群ではII型4、III型35、IV型1、PI 6、IV群ではII型5、III型14、IV型1、PI 3、V群ではII型2、III型6、IV型1、PI 3、VI群ではII型1、III型2、PI 1、VII群ではII型、IV型、PI 各1、III型3であつた。〔考察・結論〕職場における結核の実態は国民全体のそれと異なつた点がみられる。罹病年齢は30歳代が中心で一家の中心である時期であることは変わらない。健診により発見される場合が

ほとんどであつたが、健診を年1回としたVII群では、自覚症による発見例が増加しているが、欠勤期間は約1/2に短縮されている。欠勤者の推移でも50年以降やや増加している。病型別ではかつてはPI例が目立つたが、最近ではIII型が多く、全般を通じて観察すると、昭和20年～30年には再発例が目立ち、かつ、ツ反陽転時期と発病が密接な関係にあつたが、最近、著しく様相を異にしている。発病の誘因、動機は最近の例では単身赴任による生活様式の変化、過労が目される。

3. 新潟県における結核患者管理について [○]高橋透(新潟県衛生部) 三沢博人(新潟県巻保健所)

〔目的〕現行の登録票を中心とした患者管理について、新潟県下の実態を分析検討し、患者管理上の問題点を明らかにする。〔方法〕昭和45年と51年の新登録患者について、性・年齢・発見方法・登録前の健診受診・初再発別・初回治療の菌陰性化状況、保健婦の初回訪問などを比較観察。また45年末と51年末の全登録者について、特に登録期間および菌検査状況を比較検討した。〔成績〕(I)新登録について、昭和45年2,193名、51年1,378名(-37%)内訳は活動性①747名が571名(-24%)、活動性②1,189名が677名(-43%)、肺外257名が130名(-49%)であつた。性別では男-33%、女-44%で女の減少が高率。年齢別では40歳以上の占める割合は、活動性①男75%が81%、女58%が70%、活動性②では男66%が78%、女55%が72%となり、いずれも中高年齢化の傾向がみられる。発見方法別では健診発見は活動性①では39%が33%、活動性②では42%が34%といずれも減少。登録前の健診受診は、1年以内に受診した者の割合は、活動性①61%が62%、活動性②69%が66%と大差はない。3年以上前または受診なしは活動性①16%が17%、活動性②9%が13%となつている。初回治療の菌陰性化は昭和45年SM・INH・PASでは3カ月目までに58%、昭和51年強化治療法のINH・RFPとSMまたはEBでは3カ月目までに94%が陰性化した。保健婦の初回訪問が2週間以内に行なわれた割合は活動性①73%が76%、活動性②65%が66%、肺外59%が53%で差はみられなかつた。(II)全登録者について、昭和45年末16,219名が51年末10,434名(-36%)となり、病状の割合は、活動性①17%が9%、活動性②35%が37%、肺外3%が3%、活動性③43%が49%、不明3%が3%であつた。要医療患者で登録期間が10年以上のものは、活動性①29%が20%、活動性②15%が20%、肺外4%が7%となり、要観察となつてから3年以上経過したものの割合は22%が30%で、長期登録傾向に著しい変化はみられなかつた。菌検査は月1回が36%から51%に、3カ月1回は23%が18%、3カ月以上1回は32%が24%、せず・不明9%が7%で検査はよく行なわれており、年間1回でも陽性であつたものは、

活動性①では32%が60%、活動性②3%が2%、また入院患者の菌陽性は40%が41%、在宅患者ではいずれも2%であった。〔考察〕患者の早期発見の方策、登録期間を短縮する方途特に菌陰性化を早めて治療の短期化をはかるなど登録初期の患者管理の徹底について検討する必要がある。

4. 大阪府における結核患者管理制度の改善について 〔大阪府結核病学研究会〕[○]大塚順子・久池井暢・堀井富士子・矢野周子・亀田和彦・山口亘

〔目的〕長期治療、長期管理を建前とした現行の結核患者管理制度は、結核治療の進歩と社会的背景の変遷に伴い実情に合わない面が生じていると考えられるので、その改善策を検討し新しい考え方に立脚し、府下において統一し、合理的に患者管理を推進することに役立てようとした。〔改善を試みた点〕①新しい考え方に基づいた患者登録票の作製、②新しい考え方に基づいた登録患者削除基準の設定。〔改善にあつての考え方〕①登録票の改善にあつては、④患者の初期指導の徹底、⑤排菌状況の把握、⑥治療6～12カ月までの脱落防止、④治療当初にRFPが併用されたかどうか。などに重点をおき、管理上必要な情報が把握できたか否かがチェックされるようなパンチカード形式とし、初回指導の重要性に的を絞つたものとした。②削除基準の改正については、満足された治療が確実に1年前後実施されたことが把握された患者に対しては、その後はレ線所見には余りこだわらず、喀痰検査を頻に行ない、菌の陰性が確認されれば従来不活動性となつて3年間（硬壁空洞例では5年）とされている観察期間を2年に短縮した（削除基準の模式図を紹介する）。また治療中、治療後の塗抹のみ陽性および20コロニー以下の1回きりの排菌は悪化としないことにしたが、いかなる場合も菌検査を実施せずに削除できないこととした。以上の考え方について保健所医師、保健婦の意志統一を計るために2年間にわたる検討の結果、新登録初回例について、昭和52年8月より改正された登録票によつて管理が進められている。

5. 胸部間接写真の読影評価について一誤読要因の分析 [○]高瀬昭（結核予防会結研）徳地清六（電電公社東京健管）

〔目的〕患者発見方策として、年間2,500万人以上が現在も胸部の集団検診を受診、間接写真が撮影されている。検診の精度向上のためには、良質の写真と正確な読影が

要求される。読影上の問題として、読み落としと読み過ぎの誤読があるが、70mmミラー間接写真での誤読の要因について調査した。〔方法〕昭和46、50年に実施した全国地区別講習会の間接写真読影実習に参加した医師396名（昭和52年実施分も追加予定）を対象とし、リプリントの写真を読影してもらい、その読影所見について分析し評価を行なつた。読影者の背景因子としては、読影経験年数は10年以上43.9%、10年以下17.7%、5年以下15.7%、年間読影枚数は、2万枚以下24.4%、5千枚以下19.7%、2万枚以上15.7%であつた。〔成績・考察〕有所見例と無所見例を等分にして作成した50コマの間接写真の読影成績を読影した医師別にみると、個人の読み落としコマ数では、4～6枚34%が一番多く、次いで1～3枚30.6%であり、読み落としなしは僅かに2.3%であつた。一方読み過ぎコマ数は4～6枚30.8%が一番多く、7～9枚20.4%、1～3枚16.2%、読み過ぎなしは2.8%であり、読み落としと読み過ぎの関係を誤読率（読み落とし、読み過ぎともに2枚までを10%以下、7枚までを30%以下、11枚までを50%以下、12枚以上を50%以上とした）でみると、誤読の少ない誤読率10%以下では読み落とし18.7%、読み過ぎ13.2%、誤読の多い30%以上では、読み落とし23.5%、読み過ぎ43.1%で逆に読み過ぎの方が多く、誤読率50%では読み落とし4.1%、読み過ぎ18.4%と読み過ぎが4倍以上多くなつていた。読み過ぎをするものはそのフィルム枚数も多い傾向を示した。間接写真のコマ別にみた有所見例の読影評価では、読み落としが10%以下の誤読率の症例は20.7%、30%以上19.6%となり、誤読の少なかつた10%以下の症例と誤読の多かつた30%以上の症例について、異常所見から誤読の要因を分析した。誤読の多かつた症例は、掘りが学会病型I以下で、異常影の大きさは後の肋骨のはばを1とした場合、症例の87%が大きさ1以下の軽症例であり、異常影の境界も80%が不鮮明、かつ全例が心臓や横隔膜または肺門影と重なつていた。読み落としを少なくするためには慎重に読影することが必要である。一方読み過ぎの要因は、肺野別では、肺門影の読み過ぎが42.2%、上肺野22.2%、陰影別では血管影の読み過ぎ86.6%、筋肉影8.7%となり、肺門部で血管影の読み過ぎが多かつた。〔結論〕誤読のうちでも読み落としは重要な問題であり、読影者の日頃の訓練と読影能力の評価が必要であり、また2人読みの方法や、読影センターの設置が必要。

要 望 課 題 III

結核治療終了の時期の決定をめくつて

〔4月4日 16:15~17:45 A会場〕

座長 (大阪府立羽曳野病) 亀 田 和 彦

はじめに

座長 亀田 和彦

冒頭に青木氏が紹介されるごとく、わが国の結核治療期間は極めて長期間にわたっているものが多く、国際的な現在の常識とは大変異なっている。化学療剤の出現以来、長期治療の優秀性が唱えられたという理由があつたにせよ、胸部レ線所見を診断の唯一の尺度にしつつ、どの時点で治療を打ち切つてよいかの判断を明確に理解せぬままに再発をおそれ漫然と治療を継続してきた過去の姿を浮き彫りにしている。

一方、国外では1970年来の東アフリカ、イギリス等の短期治療の研究があり、わが国でも RFP の出現以来、治療の短期化の研究が進められるようになった。馬場、石川、山口氏の今回の発表は、初回治療を6~9カ月で終了しようとする prospective の研究であるし、鈴木氏の発表は retrospective ではあるが再治療においても従来より大幅に短期化するかの点に近づこうとする検討である。また、塩沢氏は肺切除例という bias を認めながらも、切除肺病巣内の結核菌の動静を、術前の処方と排菌状況を考慮して詳細な検討を加え、その結果を臨床的な治療期間の決定の拠り所としたいとの報告である。

これらの報告を眺めると結核専門病院では次第に治療の短期化が進められ、しかも今のところ良好な成績が得られており、1年前後の結核治療が定着するものも時間の問題とさえ思われる。しかしわが国において大部分の結核患者を治療する役割を荷負つている general practitioner の多くは、不必要とさえ思われる長期間の治療がなかなか改められずにいるのが実情であり、結核の治療という一つの土俵の上に両極端が混在している感がある。この gap を今後どう是正していくかは本病学会としても大きな問題であろう。短期治療例の遠隔成績もまだ充分といえない現在ではあるが、排菌陰性がどれだけ続けばよいのか、本当にレ線所見はそれほど参考にしないでよいのか、再発率はどれ位まで容認しうるのか、フロアからもご意見を賜わることができればと考えている。

なお、本学会総会に招請講演のために来日する Dr.

Fox から「短期治療終了時にみられる遺残病巣に対してそれ以上の長い期間の化療が必要かどうか」について本討論に参加して発言される予定である。

1. 結核治療期間の現状と長期治療者の実態 °青木正和・松崎正子(結核予防会結研)

〔目的〕 わが国の結核患者の治療期間の実態の分析を行ない、長期治療者の実情を明らかにし、これに対する対策を探ることを目的として当研究を行なつた。〔方法〕 大阪府および秋田、群馬、栃木、三重の5府県の昭和50年末の登録者の登録期間、治療期間を分析し、同時に10年以上の長期登録者13,322人の実態を調査した。また山形県の2保健所で、5年ないし7年以上の長期治療者について協同判定会を行ない、長期治療者の実情の検討を行なつた。〔成績〕 ①結核登録者は、はじめ2年までは削除例は少ないが、2年を越えると毎年約25%の割合でほぼ対数直線的に削除され、12年以後は再び削除率が低くなる。早期削除例は死亡、転症、転出によるものと考えられ、2.1~11年の間に削除されるものが平均的な削除例、12年を越える例は長期登録例と考えられた。②短期登録例、平均的登録例、長期登録例の3群を分ける時点、それぞれの構成比率は府県によつて異なり、保健所によつては更に大きな差を示す。③これら5府県での登録期間などの算術平均値を、登録率/新登録率、有病率/新登録率などの方法で推定した登録期間、治療期間などと比較検討した。この結果、推定期間は、登録期間では算術平均の値と変わらないが、感染性の期間は著しく異なり、推定期間は実際の算術平均より著明に短く推定されていることが明らかとなつた。④しかし、推定値と実測平均値の相関はよいので、都道府県別、あるいは保健所別の比較を行なう場合には、推定値を使つて差支えないと考えられた。⑤治療期間は、農村型の県で長く、都市型の府県で短い傾向であつた。⑥10年以上長期登録例の55%は現在も治療中であり、これらの平均治療期間は11.5年に及ぶ。⑦長期登録者で現在も治療中の者のうち、3年以内に排菌陽性のものは16.9%のみで、46.2%は10年以上にわたる登録期間中、1度も排菌を認めなかつた。⑧山形県の1保健所で、5年以上の長期登録例を見直し、協同判定会を行なつたところ、現在治療中のも

の約64%は治療を終了してもよいと考えられた。また他の1保健所で、7年以上登録例を見直したところ、約74%は治療を終了してもよいと判定された。〔考察〕わが国の結核治療は、多剤併用、長期治療によつて100%完全に治し、再発を0にしようという方向で努力が重ねられてきた。またX線診断が重視され、空洞や、大きい病巣が残存すると、再発を恐れて治療を終了できない傾向があつた。このような実態が、当研究の結果、明らかに示されたと考えられる。〔結語〕上述の実態から、わが国の今後の結核治療の問題点、長期治療者対策などを論じたい。

2. 肺結核における短期化学療法(9カ月)の試みにつ

いて 小田敏郎・岡田弘行・籠手田恒敏・中富昌夫・斉藤厚・原耕平(長崎大第2内科)°石川寿(長崎市立長崎病)村岡文雄・中島直人(国療長崎病)伊勢宏治・牧山弘考(国療東佐賀病)

〔目的〕われわれは以前より RFP・EB を初回治療例に使用し、その治療効果が従来の SM・PAS・INH 3 剤併用よりも優れていることを知り、昨年の本学会にその結果を発表し、RFP・EB を初回治療に積極的に導入すべきと報告した。今回は RFP・EB を初回治療に使用し、なおかつ期間を9カ月に限定しその治療効果と、治療中止後の経過を観察したので報告する。〔方法〕初回治療例に原則として ① RFP 450mg, EB 1.0, INH 0.4 毎日, ② SM (初め3カ月は1g毎日, その後は週2回), RFP 450mg, INH 0.4 を毎日使用し、期間は9カ月とした。〔成績〕52年12月1日現在治療終了した23例(①群20例, ②群3例)についての臨床経過を調査した結果は以下の通りである(なお53年3月末までに38例が終了予定となつている)。菌の経過について: 治療前細菌者は18例で塗(+)培(+)は9例, 塗(-)培(+)も9例であつた。経過は塗(+)培(+)群は治療開始後4カ月以内に全例が陰性となり, 塗(-)培(+)群は2カ月以内に全例が陰性となつている。なお治療終了後6カ月以上12カ月まで観察しえた例は11例であるが、現在までのところ再排菌例はない。胸部X線の経過について: 基本病変については治療終了時に23例中22例(95.7%)が軽度改善以上を示し、重症混合型の1例は不変であつた。治療前B型のものは20例で、著明改善2例, 中等度改善17例, 軽度改善1例であり、中等度改善以上が90%であつた。C型であつたものは2例で軽度改善しか示していない。なお重症混合型の1例は不変であり、治療終了後半年目に陰影の増悪をみている。有空洞例は13例で治療終了時空洞消失8例(61.5%), 菲薄化4例(30.7%)で治療終了後の経過は1例は2カ月目に空洞消失し、2例は6カ月以内に充塞し、1例はそのままであつた。空洞の改善率は消失、菲薄化合せて(92.3%)であつた。

空洞残存例は重症混合型の1例であつた。〔考察・結論〕①初回治療23例に RFP・EB・INH か SM・RFP・INH 併用9カ月間治療は菌の陰性化については全例が早急に陰性化し、なおかつ再排菌例は今のところない。しかしこれは治療終了後12カ月が最高であるので、今後の経過について注目したい。また胸部X線の経過については基本病変、空洞の改善ともによく、また治療終了後においても空洞の改善がみられるのが興味深い。②まだ例数も少なく、観察期間も短いので早急な結論は差し控えたいが、この短期治療はかなり有効であるように思える。③重症混合型の1例は菌は陰性化したが、胸部X線は若干の改善があつたものの、判定基準によれば不変で、更に治療終了後半年目に陰影の増悪をみているが、このことは今後の症例の選び方に示唆を与えるものかもしれない。

3. RFP を含む3方式による肺結核6カ月化療の対照試験(第2報)化療中止後1年目の成績 °馬場治賢・新海明彦・吾妻洋(国療中野病)

われわれは RFP を含む3者または4者の3方式を無作為に割当て6カ月で完了する方法を昭和50年10月以来現在(52.12.7)までに350例行なつているが、今回は昨年度発表した113例の化療中止後1年目の成績を報告する。113例中非定型抗酸菌症3例, RFP を副作用のため16日しか使用できなかった3例, および胃潰瘍手術のため化療50日目に手術死した1例の計7例を除外する。残り106例中現在まで化療完了後1年以上経過したものは83例で残り23例は53年2月末日で1年になる。このうち中止後1回も来院しないもの2例, 3カ月しか来院しないもの1例である。いずれも元気で働いているが再三の電話連絡、保健所よりの訪問にかかわらず朝早くから夜遅くまで自宅にいず、また検痰容器を渡してもこれに応じない症例である。中止後再治療されたものは3例である。いずれも1cm 前後の薄壁空洞とごくわずかな浸潤が残りX線上なお不安定であつた。1例は職場の保健医が職場復帰を認めず、たまたま感冒にかかつたときよりまた治療が再開された。その直前の菌は当所で塗抹培養ともに(-)であつた。1例は副作用のため実質4カ月6日しか治療していない例で菌(-)が続いていたが中止2カ月半で治療を再開された。他の1例も6カ月の治療終了後3カ月目より菌(-)なのに治療が再開された。なお中止時と中止6カ月後のX線所見を全体としてみるといずれも大部分は影は更に改善し空洞も閉鎖または消失した。再発は2例にみられた。第1例はA群すなわち RFP・INH・SM 群で58歳男, X線では B₂Kb₂ で化療6カ月目には軽度改善で B₁Kb₁ (1.4cm の薄壁空洞)が残つた。菌は初め培養(卍), 3週目より(-)化し中止後も毎月(-)が続いた。中止6カ月目大量の菌が培養さ

れ、今までなかつた所に空洞が出現した。出現した菌は全部感性であつた。第2例は28歳男、B群すなわちRFP・INH・PZA・SM群である。初めX線はB₂Kb₁治療6カ月目は軽度改善B₁Kb₁であつた。菌は治療前(卅)12週目より(-)化した。中止後も毎月(-)、中止9カ月目菌300/2出現、X線では中止6カ月目は中止時より改善していたが、再排菌時それよりわずかに悪化した。菌の耐性は治療前SM 4 µgに8%の耐性があるほかRFP, INHは感性であつたが、再発時はSMが10 µgに43%, 20 µgに0%でRFP, INHは感性であつた。以上でわかるように再発は菌の陰性化の遅いものから起こるとは限らず、また初めの病巣の重さとも必ずしも関係していない。

4. 初期強化治療例の化療終了の時期について 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] 未治療肺結核患者に初期強化治療を実施した場合の適正化療期間を検討すべく、本研究を行なつた。[方法] 当院では昭和47年より初期強化12カ月治療を菌陽性有空洞例に実施してきたが、昭和51年からはそれまでの成果を踏まえ、同様の症例を対象として6~9カ月治療を試みた。すなわちINH・RFP・SM 3カ月→INH・RFP 3カ月の計6カ月治療、INH・RFP・SM 3カ月→INH・RFP 3カ月→INH・PAS 3カ月またはINH・RFP・SM 6カ月→INH・PAS 3カ月の計9カ月治療を排菌状況を指標に実施し、治療終了後の経過を観察することとした。[成績] 昭和52年11月末現在、6~9カ月治療終了例は83例を数え、うち22例は終了後6~12カ月を経過しているが、これまでのところ再排菌例は皆無である。また対象例の多くに処方減弱後、更には治療終了後においてもX線像の順調な改善が認められた。[考察] 過去における経験では、X線所見より想定された病巣の形態学的経過と病巣内の細菌学的状況とは相関し、ために喀痰中の菌陰性化後はX線所見を指標として治療が継続された。学研治療目的達成度基準もそうしたことから意義を持つものであつた。ところがINH・RFPを含む初期強化治療に、従来の化学療法ではみられなかつた殺菌的ないしはそれに匹敵する細菌学的効果を早期に期待できるとなれば、つまり細菌学的治癒がX線所見の改善より速やかに望めるとすれば、X線像に何らこだわることなく治療を終了しうるはずである。当院で実施した12カ月ならびに6~9カ月治療例の追跡調査で、治療終了後にもX線所見の改善をみたことは、強化治療により細菌学的治癒の状態に達した場合、病巣の形態学的治癒が化療と無関係に生体の修復機転により進行することを証明したと考える。一方短期間に治療を終了するためには、初期強化とともに患者の服薬の励行が前提となる。そこ

で当院外来患者の受療状況を6カ月にわたり調査したところ、短期治療例の受療率は他の外来患者群に比し良好であつた。菌所見を指標に初期の段階からあらかじめ治療計画が明らかにされ、しかもその期間が1年以内であることから、本治療方式では患者の協力が高率に得られるものと思われる。[結論] 中等症以上の未治療例に対してINH・RFP・SM併用の初期強化治療を実施し、治療開始3カ月以内に菌培養陰性化をみた場合は、全治療期間を9カ月程度にまで短縮してよいことを示唆する成績が得られた。なお今後とも症例数を増し、追跡調査を継続する予定である。

5. Are residual radiographic lesions in tuberculous patients an indication for prolonging chemotherapy? Wallace FOX(MRC Tuberculosis and Chest Diseases Unit)

I would like to show some X-ray series of patients with severe residual disease treated with short course chemotherapy and with substantial residual lesions at the end of the course and yet permanently quiescent disease.

6. 肺結核再治療例の化療期間の検討 °鈴木孝・嶋田正広(大阪府立羽曳野病)

[目的] RFPの導入により肺結核再治療例においても、その全治療期間短縮化の可能性を検討するために、RFP治療6カ月までに菌陰性化した症例のその後の排菌状況を追跡調査した。[方法] 観察対象は当院でRFPを含む化学療法を6カ月以上実施した再治療肺結核症例のうち、治療開始後6カ月の時点で少なくとも3カ月以上菌陰性を持続していた症例について、その後6カ月以上経過を追求しえたものを選んだ。[成績] 対象症例は341例で、年齢別では40歳以上が248例(72.7%)、高度進展例が189例(55.4%)を占めていた。また発病から治療開始までの期間別にみても5年以上のもの208例(61%)、再治療開始前のRFP以外の薬剤耐性は、検査を実施しえた症例303例のうち、3剤までの耐性167例(55.1%)、4剤以上の耐性あるもの97例(32%)、耐性なしは39例(13%)にすぎなかつた。RFPの治療期間別に再排菌の状態を検討したが、6カ月治療群で153例中19例(12.4%)、12カ月治療群で122例中9例(7.4%)、13カ月以上治療群で66例中8例(12.1%)であつた。RFPを含む化療においては、再治療症例においても初回治療におけると同様に早期に菌陰性化する傾向がみられたが、RFP治療による菌陰性化の時期別に再排菌率をみると、1カ月以内に菌陰性化した症例195例中、再排菌は15例(7.7%)、2カ月以内のもの77例中5例(6.5%)であるのに比べ、3~4カ月で菌陰性化した69例においては、その再排菌率は20%以上となつており、明らかに有意差

が認められた。また再排菌はその全例が治療開始後3年以内に起こり、再排菌例36例中31例(86%)が治療開始後2年以内に再排菌している。〔要約〕①再治療例においては、13カ月以上RFP治療を続けても再排菌率は低下しないことよりみて、RFPを含む治療は12カ月ぐらいが適当であり、②1～2カ月以内の早期に菌陰性化した症例ではその後の再排菌は低率であることから、菌陰性化の時期がその後の治療期間を決める一指標になり、③再排菌はほとんど治療開始後1年半～2年以内におこっている点よりみて、この期間経過を観察し、治療を打ち切つてもよいものと考えられる。

7. 切除肺病巣内の結核菌生態からみた結核治療終了時期の予測 [療研外科療法研究科会] 塩沢正俊・関口一雄・宮下脩・佐藤孝次・安野博・石原恒夫・上村等

〔目的〕 切除肺病巣内の結核菌塗抹・培養成績と肺切除前の処方、肺切除前の菌陰性期間との関連性を追及し、その成績から間接的に化学療法を終了時期を予測しようと試みた。〔研究方法〕 療研傘下の45施設から集めた1,118例のうち、肺切除前6カ月以上菌陰性を持続し、かつ検討に耐えうる423例を研究対象とした。これらの症例を①SM・INH・RFP群(15例)、②RFP加薬剤変更群(39例)、③SM・INH・EB群(24例)、④EB加薬剤変更群(55例)、⑤SM・INH・PAS群(166例)、⑥RFP、EB除薬剤変更群(55例)に分けた。各群における切除肺病巣内の結核菌培養陽性率、培養陰性例のなかで占める塗抹陽性・培養陰性例の割合などを検討し、その成績から化療の終了時期を予測してみた。〔成績〕 切除肺病巣内の結核菌培養陽性率は全例(423例)でみた場合8.5%にすぎず、肺切除直前有空洞例の10.6%に対して無空洞例では4.3%である。これを処方別にみると、処方の

強化につれて低くなる傾向が伺える。SM・INH・RFP例では0、RFP加薬剤変更例では僅か1.4%、SM・INH・EB例では7.7%、SM・INH・PAS例では9.3%、EB加薬剤変更例では13.1%、EB、RFP除薬剤変更例では12.7%である。背景因子をやや揃えて、肺切除直前の有空洞例のみでみると、切除肺病巣内の結核菌培養陽性率は、それぞれ0、1.6%、10.5%、12.1%、14.6%、19.5%となる。切除肺病巣内の結核菌培養陰性例のなかで占める塗抹陽性・培養陰性例の割合は、全例(354例)でみた場合42.9%であり、肺切除直前有空洞例では40.1%、無空洞例では48.0%を示す。これを処方別にみると、処方の強化につれて高率になる傾向がみられる。SM・INH・RFP例では60.0%、RFP加薬剤変更例では51.3%、SM・INH・EB例では54.2%、SM・INH・PAS例では45.2%、EB加薬剤変更例では36.4%、EB、RFP除薬剤変更例では27.3%になる。〔考察〕 本研究は肺切除例を対象としている関係上、偏つた検討成績といわねばならないが、その反面空洞内、乾酪巣内の結核菌検索という直接的評価を期待しうる。ある安全係数をかけるならば、本研究の成績を肺結核全般の治療の場へ広げうるであろう。本検索の成績からみれば、SM・INH・PAS、SM・INH・EB、RFP除薬剤変更などによつて成立した菌陰性空洞例・乾酪巣例にRFPことにRFP、EBを加えた処方を6カ月ぐらい与えるならば、空洞内、乾酪巣内の結核菌を培養陰性にもちこみうるものと推測される。〔結論〕 SM・INH・RFP、RFP加薬剤変更例では菌陰性化後6～8カ月ぐらいで化療を中止してよい。その他の化療で成立した菌陰性空洞例・乾酪巣例では、RFPことにRFP、EB加処方をも更に6カ月ぐらい加えれば、化療を中止してよい。

要 望 課 題 IV

肺 結 核 の 呼 吸 不 全

〔4月3日 14:05~15:50 A会場〕

座長 (京大結胸研) 加 藤 幹 夫

は じ め に

座長 加藤 幹夫

肺結核症例における呼吸不全合併の実態に関しては、1974年に行なわれた全国国立療養所における結核死亡調査において1959年以降の肺結核死の48.5~62.4%が慢性心肺機能不全に基づくものであり、かつ肺結核死亡例の88.7%において%肺活量が測定不能または40未満でありFEV_{1.0}%についてもその84.9%が測定不能または40以下であったことが示されており、このことから肺結核治療の重点が感染制御から呼吸管理へと変貌せざるをえない現状をうかがい知ることができる。

このような肺結核呼吸不全症例の多くが罹病期間が長期にわたる高齢者であることからその治療対策のためには機能保持のための経年的な評価と管理を必要とするとともに急性悪化時の重点治療の観点からも検討されなければならない。

肺結核における呼吸機能低下の要因としては、発見時すでに修復不可能な進展病巣を有する場合の他に高齢化に伴う肺内外の各種疾患の合併、例えば閉塞性肺疾患や各種循環器疾患の合併をあげることができる。

特に後者の場合呼吸不全症例に左心系の障害が加わったような場合についての病態の検討がすすめられなければならない。

また、他の要因として加療に基づく合併症、特に虚脱療法に伴う胸膜病変や胸郭変形に起因する呼吸不全においては、閉塞性肺疾患や他のびまん性肺疾患とは異なつた特徴的な病像を示すことが知られている。胸郭因子に基づく拘束性換気障害による慢性高CO₂血症は、時として症状の固定した症例においては高CO₂血症そのものが見落とされている場合があり、閉塞性肺疾患に合併した呼吸不全の場合と同じように扱えない面があることは注意を要する。

またその治療についても保存的治療と器械呼吸などの積極治療との使い分けについても若干異なつた考え方があるように思われる。

急性悪化の要因は肺結核自体の再燃再発の場合、他の

一般細菌に起因する気道感染および他臓器疾患合併を契機とした悪化などが考えられるが、これらの対策ことに一般病院のRCUにおける感染防止対策に関連して実地に則した検討が加えられる必要がある。

結核性病変に基づく呼吸不全の中にはFibrothoraxや囊胞性病変を残して治癒した症例に機能修復の可能性をもつた症例も存在することが考えられるので、これらの症例における残存機能の評価やその治療についてもふれて頂ければ幸いである。

1. 肺結核における呼吸不全〔厚生省国立療養所課呼吸不全研究会〕 長野準・芳賀敏彦・久世彰彦・奈良幸雄・柳内登・小野寺忠純・村上慶郎・松田美彦・橋本正・三輪太郎・浅田高明・越山健二郎・新田俊男・熊沢信夫・横山邦彦・玉井充・望月孝二・中野正・田中幸博・大和庸次・松尾宗祐・武藤真・菱田節夫・川井田浩

〔目的〕 肺結核は感染症としての治療は化学療法剤の発達でおおむね完成されたかにみえる。しかし病巣および加療変形による変化は修復されず、そのために起こる呼吸不全は治療上大きな問題である。広範な国療のネットワークを利用し本問題を調査・研究し、その解決への参考とするを目的とした。〔方法〕 参加24施設に昭和47年以降呼吸不全を起こした症例につき調査個人票を記入してもらい分析した。呼吸不全の定義は安定期 PaO₂ 70 mmHg以下かまたは Paco₂ 50 mmHg以上で息切れのある例とした。〔成績〕 呼吸不全例は全例で863例であるが、うち肺結核に起因するものは489例(56.6%)である。男354、女135でこれを手術例(170例)と非手術例(319例)に分け前者は側(両片)切除成形に後者は胸膜の変化を中心に分類しそれぞれの群について呼吸不全の程度、症状、機能検査値を比較した。Hugh Jonesで4.5を示す例は手術例で62.8%、非手術例で59.0%で差はないが両側手術は80%、非手術で胸膜変化なしは71.6%で高い。チアノーゼは手術例に54.9%、非手術例に48.2%と前者に多く特に両側手術、片成形、胸膜変化なしに特に多い。心電図で肺性PⅡ2.5 mm以上は手術例で28.1%、非手術例で21%であり、特に両側手術、両側胸膜病変例に多い。%VC 39%以下は手術例の73.9%に、非手術例の37.6%

にみられ、特に両側手術例に高率である。1秒率55%以下は手術例で28.9%に非手術例で43.4%と後者に多く特に胸膜病変なしに多い。PaO₂が40 mmHg以下の高度な低酸素血症は手術例で21.5%、非手術例で9.8%にみられ片成形、両側胸膜例に多い。PaCO₂ 61 mmHg以上の例は手術例で24.8%、非手術例で17.4%にみられ特に両側手術例に多い。挿管、気管切開は手術、非手術間で前者に多いが Ventilator 使用率は変わらない。その他の症例、治療法も2,3比較検討する。[考察]上に述べた各項目と病変の関係をみると呼吸不全に伴う症状の程度は手術例の方が悪い値を示す。しかし非手術例でも程度が悪いのは両側胸膜と閉塞を示す例である。[結語]肺結核における呼吸不全は手術例特に両側手術、片側成形に著しい。非手術例では両側胸膜病変例が胸膜に変化のない例に多い。

2. 肺性心増悪時の治療の組合せとその効果 渡辺清 (国療東名古屋病)

[目的] 肺性心の増悪時は、多くの場合、低肺機能および喘息による低酸素血症と心不全の両方が出現するので、治療は、比較的多くの組合せで行なわなければ、効果をあげることができない。そこで、その各組合せについて、治療効果を検討した。対象は、過去数年間に、東名古屋病院で入院治療を受けた肺性心患者34名である。[方法] 治療効果の判定は、心電図所見と臨床症状が両方とも改善された場合のみを、効果ありとした。心電図所見は、RAD>110°, R/SV₁>1, R/SV₅<1, R/SV₆<1の4所見、臨床症状は頻脈、浮腫、チアノーゼ、呼吸困難の4所見である。[成績] ①軽快件数は21件で、行なわれた治療は、延べで多いものからフロセミド20、O₂吸入15、冠動脈用剤(乳酸プレニラミン、ジピリダモール、バルマニル等)13、ジギタリス剤7、アルダクトンA6、ステロイドホルモン6、気管支拡張剤6であり、フルセミド、O₂吸入、アルダクトンA、冠動脈剤やジギタリス剤の5種を含む組合せが多くみられた。②心電図の4所見が全部揃い、しかも臨床症状の著明な重病の増悪20件について検討した。軽快件数は11件で、その治療組合せはO₂吸入、フロセミドを含み、それにアルダクトンA、冠動脈剤およびジギタリス剤が加わったものが多いのは、前述のものと同様である。無効件数は9件で、治療効果を減殺した原因は輸液3、肺炎1、肺病変の悪化1、喘息の悪化1、アジマリンの使用1、その他2で、特に輸液の悪影響が目立つた。③入院経過中で、新しく追加された治療の効果について調査した。有効な追加治療は、O₂吸入とフルセミドの組合せ3、フルセミドと冠動脈剤2、アルダクトンA2、その他4であり、ジギタリス剤は含まれておらず、肺性心増悪時の治療において、ジギタリス剤の切れ味の悪さが感じられた。④増悪当時

まで使用していた、無効または効果の少なかつた治療について調査してみた。輸液、胸部疾患の悪化の影響のあるものを除くと、その治療は、ジギタリス剤と冠動脈用剤の組合せが、比較的多くみられた。[考案・結語] 肺性心増悪時の組合せは、O₂吸入、フロセミド、アルダクトンA、冠動脈用剤、ジギタリス剤、ステロイドホルモン、気管支拡張剤の中から、前3者すなわちO₂吸入、フロセミド、アルダクトンAを含む4~5種の組合せが有効である。また肺性心増悪時には、気管支喘息をよく合併するので、ステロイドホルモンと気管支拡張剤がよく使用され、効果が大きい。また輸液は治療効果を減殺するので、極力避けるべきである。

3. Digitalis 使用中の心電図所見と呼吸機能ならびに動脈血ガス分析との関係について 村田彰・渡辺康・本橋清 (国療東京病)

[目的] Digitalis が、古来左心室不全には最も有効な薬剤の一つであることは周知の事実であるが、われわれが日常取扱っている呼吸不全者に対してはどのような効果をもたらすであろうか。殊に Digitalis 中毒が、どのような条件下においておこりやすいかを追求し、その結果から、呼吸不全患者に最も適切な Digitalis の使用法を知りたいと企図した。[方法] 当院入院中の患者で、Digitalis 使用中の呼吸不全患者45名につき、血中濃度を測定し(Radio-Immuno-Assayによる)、同時に心電図、%VC、指数、動脈血O₂分圧(Po₂)、CO₂分圧(Pco₂)を測定した。なお Digitalis 血中濃度については、服用前、服用後1時間、2時間の3回測定し、服用前にも Digitalis が検出されるものを持続型、服用前は Digitalis 濃度が0のものを0型とした。3回測定のうちで最も高い濃度をその人の血中濃度として次の4群に分類した。すなわち、4 ng/mg ≤ を1群、2 ng ≤ < 4 ng/ml を2群、1 ng ≤ < 2 ng/ml を3群、0.5 ng ≤ < 1 ng/ml を4群とし、これら4群の各組について、%VC は~20、~40、~60、61%~、指数は~20、~40、41%~、Po₂ は~30、~50、51%~、Pco₂ は~50、~70、71%~の例数を求め、これと中毒を疑わせる心電図所見との関係を検討した。なお中毒を疑わせる心電図所見としては、一応、VeS、異所性搏動、房室ブロック、心房細動(af)、発作性心房性頻搏(PAT)、発作性心室性頻搏(PVT)などの出現を考慮に入れた。なお低O₂分圧、高CO₂分圧下で1度障害をうけた心電図所見は、たとえガス状態が改善されても、その改善には、時に数カ月を要するようと思われるので、動脈血ガス分析の結果と心電図との関連は、その決定がなかなか困難であるが、このことに関しては別に報告することとして、今回はある断面の関係をみるにとどまった。[成績・結論] 45名の Digitalis 血中濃度が服用前0を示したもの5名(11%)、持続型

を示したものの40名(89%)で、この持続型のうち1群は2名(5%)、2群5名(12.5%)、3群20名(50%)、4群は13名(32.5%)であつた。この持続型40名についてみるに、心電図上、中毒所見を呈したものは、①%VCが低いほどかつまた Digitalis 血中濃度が高いほど多くなる。②指数が低いほどかつ血中濃度(Digitalis)が高いほど多くなる。③ P_{CO_2} が上昇するほどまた Digitalis 血中濃度が上昇するほど多くなる。特に P_{CO_2} 71%以上は血中 Digitalis が低くても注意を要する。④ P_{O_2} の低下とは相関を示さなかつたが、例数を増して再検を要する。

4. 肺結核症を Base とした重症呼吸不全の急性期管理の諸問題—主として人工呼吸管理の適応と予後について

°田中信之・福川隆・鳥羽宏和・西本正紀・山本直人・川幡誠一・川合清毅・丸山公子・沢田雅光・木村謙太郎(大阪府立羽曳野病 IRCU)

[目的] 肺結核症を Base として発症する呼吸不全には、慢性呼吸不全の急性増悪や、肺結核症そのものによりもたらされる急性呼吸不全も存在する。このような肺結核症を Base とした重症呼吸不全の急性期管理のうち、主として人工呼吸管理の適応と予後について検討した。
[対象・方法] 昭和48年8月より昭和52年12月までに当院 IRCU に入室した肺結核症を Base とした重症呼吸不全のうち、入室時の血液ガスが $Pa_{O_2} < 50$ torr and/or $Pa_{CO_2} > 50$ torr (room air) を満たす108例である。このうち、24時間以上の人工呼吸施行例(MVA⊕)と人工呼吸非施行例(MVA⊖)の2群に分け、また血液ガスデータより Ventilatory failure ($Pa_{CO_2} > 50$ torr), Hypoxemic failure ($Pa_{CO_2} < 50$ torr) の2群に更に分類し、排菌の有無、胸部レ線像、肺機能、心電図など症例の Basic state と、急性増悪の誘因、予後等について比較検討した。
[成績・考察] 対象とした症例の Basic state として、胸部レ線所見では NTA 分類で Moderately ~ Far advanced が大部分を占め、排菌陽性例も約30%認めた。多くは肺結核症発症後5年~30年を経過しており、心電図上の右室肥大も多くの症例に認め、FVC もほぼ全例が 1,500 ml を下まわつていた。急性呼吸不全発症の誘因は感染と心不全が大部分であつたが、咯血、気胸、喘息発作、肺結核そのもの等の誘因も認められた。症例108例中、conservative therapy では改善しない63例(58.3%)に人工呼吸を施工した。予後は MVA⊖ 45例中、Ventilatory failure 29例の IRCU 内死亡は1例に対し Hypoxemic failure 16例では4例死亡している。全体として MVA⊖ 45例中死亡は5例(11.1%)であるに反し、MVA⊕ 63例中 Ventilatory failure 45例の IRCU 内死亡は11例(24.4%)に対して、Hypoxemic failure 7例では死亡4例(57.1%)で、いわゆる CPR

後群10例では全例死亡した。[結語] ①多くの症例は慢性呼吸不全の急性増悪として発症しているが、肺結核症急性悪化そのものによる急性呼吸不全例も5例認めた。②肺結核症を Base として発症する急性呼吸不全のうち、約69%は Ventilatory failure で21%は Hypoxemic failure であつた。③MVA⊖ 群の予後は生存88.9%に対し、MVA⊕ 群の予後は生存60.3%であり、なかでも Ventilatory failure の生存率は75.6%、次いで Hypoxemic failure 42.9%、CPR 後群は全例死亡した。④急性増悪の多くは感染、心不全が誘因であるが、菌陽性例でも感受性のある抗結核剤が存在する場合、人工呼吸の適応と考えられる。

5. 肺結核の呼吸不全—特に中高年齢者肺結核における呼吸不全顕性化に関する研究

小林宏行・°河野浩太・志村政文・高村研二・北本治(杏林大第1内科)

[目的] 特に中高年齢者において、肺結核が関与する呼吸不全について、その顕性化因子を分析し、発生・進展への過程における機能的パターンを明確にするとともに、本症の予防に資すべく本研究を行なつた。[方法] 40歳以上の肺結核による換気機能障害例のうち、臨床所見が経時的に充分把握できうる症例を対象とし、呼吸不全(血液ガス異常)を呈した例を中心に、その背景、顕性化の機序等を分析するとともに、2,3の実験的観察を行なつた。[成績・考察] ①約70例の呼吸不全例のうち、肺結核の進展のみがその原因となつた例は比較的少なく(5%)、大部分は陳旧性あるいは硬化性肺結核が既存し、他の呼吸器感染症が契機となり呼吸不全が顕性化された例であつた。これら併発感染症のうち、特に肺炎の場合は Pa_{O_2} 低下が著明で、またその経過が比較的長期間持続した症例では5~10日後より Pa_{CO_2} の上昇傾向がみられた。すなわち、これら併発感染症の遷延化は呼吸不全による症例の予後を左右するうえで重要な因子と考えられた。②閉塞性障害の関与：一般に肺活量低下例における閉塞性障害の的確な評価は困難なことが少なくない。私どもは F-V 曲線上 $\theta\dot{V}_{50}$, $\theta\dot{V}_{25}$ 値を検出し肺活量低下に依存性がないことを確認のうえ、閉塞性障害の検討に供した。その結果、中等度進展以上の肺結核例中45%に閉塞性障害が示された。かかる例においては呼吸不全発症の頻度が高く、また上気道感染によつてすら呼吸不全へ移行する例もみられた。一方、 Pa_{CO_2} 上昇例の多くは閉塞性障害が既存する例であり、すなわち肺結核から重症呼吸不全への進展に際し閉塞性障害の存在は極めて重要な因子であると考えられた。③呼吸不全進展の機能的パターンについて家兎実験的肺結核を用いて更に検索中であるが、併発感染症としての実験的肺炎においては肺内シャント率増加による高度な低酸素血症がみられ、呼吸不全顕性化因子としての肺炎の危険性が十分

示唆された。〔結論〕 中高年齢者肺結核を対象とし、呼吸不全顕性化の背景として閉塞性障害の意義、併発感染症との関連等を検索した。また呼吸不全進展への機能的パターンについて、更に詳しく実験的に検討中である。

6. 呼吸不全に陥つた重症肺結核の臨床的経過と予後について (高 CO₂ 血症からみて) °井上畑夫・鶴谷秀人・横田剛男・長野準 (国療南福岡病)

〔目的〕 長期難治性重症肺結核患者の多くは呼吸不全によつて死亡する現状をみている。これを防ぐためには、残された呼吸機能をなるべく活用して永く温存しなければいけない。われわれはその手がかりを見出す目的で、呼吸不全が肺結核症に起因するものについて、その過去の実態を解析して、特に高 CO₂ 血症, hypercapnia の観点から考察した。〔方法〕 昭和46年1月から昭和52年10月現在までに経験した高 CO₂ 血症例190 (肺結核 70, 肺気腫37, 気管支喘息32, 気管支拡張症 9, 肺線維症 8, その他36例) を対象にして、高 CO₂ 血症 (PaCO₂ > 47 torr) の増悪誘因疾患を分類し、まずその死亡率との関係を検討した。次に臨床的に CO₂ ナルコーシスを認めた症例について、その可逆性因子が肺結核においては他の疾患とどのように異なるかについて解析した。〔成績〕 高 CO₂ 血症に陥つて死亡する率は、全疾患 180 例中80 (44%) であるが、肺結核では70 例中40例 (57%) であり、慢性閉塞性肺疾患の75例中20例 (27%) に比して著しく高く、予後の不良が判明する。その CO₂ ナルコーシスよりの回復率は、全疾患で 27/47 (57%) であるのに比して、肺結核のそれは8/20 (40%) である。また高 CO₂ 血症を伴つた死亡の直接死因は、心不全 (42%) が最も多かつた。〔考察〕 先の第49回本会総会シンポジウムで長野が述べたごとく、肺結核はいつたん罹病することによつて、それが癒痕治癒に至つても %VC の減少はほとんど回復されず、その重症化は拘束性換気障害型の呼吸不全を来す。同時に肺血管床の減少は右心系の循環不全と相まつて、生体の予備力を減少させると考える。〔結論〕 肺結核症による高 CO₂ 血症の危険性が認められた。また肺結核に基づく呼吸不全では全身的な予備力の乏しい背景にあることがうかがわれた。これらの因子を中心にして、これに関与する他の因子を解析して、それらの絡み合いについて考察を加える。

7. 呼吸不全患者の長期予後調査—その予後支配因子の分析 °藤田一誠・山本英樹・川合清毅・西本正紀・田中信之・沢田雅光 (大阪府立羽曳野病内科)

〔目的〕 IRCU の普及や人工呼吸器の進歩にもかかわらず肺結核症に基因する高度換気機能障害患者の予後は概して不良であり、その主要死因である呼吸不全や右心不全を臨床的に早期に把握する必要がある。心肺機能検査を主とする5年間の長期追跡調査の解析よりその予後

に重大な影響を及ぼす要因を分析し、予後改善の一助とすることを目的とした。〔方法〕 昭和45年9月現在当院入院中の肺結核症患者 907 例全員に換気機能検査を施行。%VC ≤ 50% and/or FEV_{1.0} % ≤ 55% の患者208例を高度換気機能障害群として選出し、以後毎年定期的に心肺機能検査を施行。5年後の予後は生存 114 例、死亡70例、脱落24例であり、前2者の計184例を分析の対象とした。〔成績〕 ①5年後死亡率: 184例中死亡70例 (死亡率38.0%) と予後は極めて不良、②死因の約 77% は呼吸不全 and/or 右心不全、③5年以内死亡群の初年度成績の平均値より、FVC ≤ 1.2L, %VC ≤ 40%, FEV_{1.0} ≤ 0.76 L, PaO₂ ≤ 64 mmHg, PaCO₂ ≥ 39 mmHg, SaO₂ ≤ 90%, A-aDO₂ ≥ 36 mmHg を換気機能障害患者における critical range と提唱する、④初年度 ECG で右心負荷例の予後は極めて不良、右心負荷早期把握の重要性が強調される。II, III, aVF の ST 低下および T 逆転、不完全右脚ブロック、V₁₋₃ の T 逆転、V₅₋₆ の ST 低下および T 逆転等のほか HR ≥ 90, P_{II} ≥ 1.7 mm, P および QRS 電気軸 ≥ 80°, R/SV₁ ≥ 0.7, SV₅ ≥ 5 mm, RaVR ≥ 1.3 mm, R/Q aVR ≥ 0.3等を呈する患者は嚴重な管理が必要。また生存例の経年変化の分析より SV₁ 上行脚のスラーまたはノッチは右心負荷早期を表現するものとして重要、⑤VCG は右心負荷早期把握手段として ECG より有用、⑥予後を左右する要因は単一因子では説明できないので多変量解析を用い複雑な要因を全体としてとらえ、その中で既知の要因で説明しうる寄与の程度および各要因の有意性について検討した。定性判別分析で偏相関係数が最も高く有意を示したのは Hugh-Jones の分類であり、問診による患者の自覚症状の確認が予後判定上最も有用であつた。以下予後判定に有用な要因としてレ線上の病巣の拡りの程度、ECG 所見、血液ガス所見があげられる。また得られた判別式による判別効果は正解率89%と満足できた。〔考察・結論〕 肺結核症に基因する高度換気機能障害患者の主要死因である呼吸不全 and/or 右心不全の立場からその予後支配因子を分析した。成績③の critical range 該当例、Hugh-Jones 3度以上の症例あるいは ECG, VCG 上右心負荷の存在が示唆される症例を早期に把握し適切な生活指導と治療を行ない、更にその急性悪化要因である感染症や心不全の合併を可及的防止することが、予後改善の意味からもまた医療上の経済的な意味からも、最も効率的であることを強調したい。

8. 肺機能検査による予知とその対策 °瀧沢毅・堀江和夫 (関東通信病)

〔目的〕 化学療法導入される以前に罹患した肺結核患者は重症の肺機能障害を残している場合がある。これらが30年余を経た今日肺不全を主訴として再び医療の対象になつている。こうした症例での呼吸不全の予防策をた

るために以下の検討を行なった。〔方法〕対象は昭和44年から52年8月に当院検査室で肺機能検査を行なった肺結核後遺症をもつ患者約70例で、肺結核罹患の後遺症として、運動時呼吸困難、呼吸不全、右心不全などを呈するもの、膿胸や血胸の再発で肺機能低下の予想されるもの、胸部X線写真で荒唐肺、胸膜肝腫、または肺切除術後、胸郭成形術後で肺機能低下の予想されるものである。肺機能検査はスパイロメトリー、オキシレーション法呼吸抵抗、He 希釈法による残気量、恒常状態法 CO 肺拡散能力の測定をした。一部の例に血液ガス分析、運動負荷試験を追加した。換気障害は拘束性障害と閉塞性障害に分け、おのおのを重症度から4つに分け、その組合せで16の区分に分けた。更に各区分を残気量増加、肺拡散能力低下の組合せで4つに細区分し、全部で64の区画に細分した。対象例の測定値を64の区画に当てはめ、各区画に属する症例について病歴を検討した。そして肺機能障害の型と肺結核症の治療法、呼吸不全の出現頻度との関係を求めた。〔成績〕拘束性障害は軽いものから重症のものまでみられ、肺活量が1,000 ml 以下のものも少なくない。しかし拘束性障害のみでは呼吸不全は起こり難く、閉塞性障害が重くなるほど、また残気量の増加するほど呼吸不全が起こりやすくなる。呼吸不全の予知には%肺活量よりも予測肺活量1秒率指数が24以下の方がよい指標となる。恒常状態法 CO 肺拡散能力については、絶対値が5 ml/min/mmHg 以下では呼吸不全が起こりやすい。酸素消費量を肺拡散能力値×1.23で除して求めた平均肺胞気毛細血管血 O₂ 分圧較差は心肺機能の酸素運搬能の大小を示すと考えられ、この値は正常者では安静時および軽い運動でも30 mmHg 以下であるのに、疾患群では安静時から30 mmHg 以上か、軽い運動で40~60 mmHg に拡大する。肺結核症の治療内容としては、人工気胸後の胸膜肝腫、胸郭成形術後で重症肺機能障害例が多く、肺切除術はたとえ肺全摘除術でもむしろ肺機能障害は軽かった。〔考察〕肺結核症は元来拘束性障害を起こす疾患であるが、閉塞性障害が加わると呼吸不全になりやすい。日常臨床では閉塞性障害の管理治療が必要と思われる。また心肺機能の酸素運搬能の小さい症例では運動許容量をきめてやり、日常生活での運動制限の指導が必要と思われる。〔結論〕化療導入以前の肺結核症の後遺症としての肺機能障害を検討し、低肺機能者での呼吸不全防止策を論じた。

9. 外科療法をうけた肺結核症例における拘束性換気障害と呼吸不全 °三嶋理晃・島田一恵・加藤幹夫・佐川弥之助(京大結胸研臨床肺生理)

〔目的〕肺結核における拘束性換気障害とこれに基づく呼吸不全の要因として、肺実質の損傷に加えて、滲出性胸膜炎、膿胸や手術療法および人工気胸術などの治療操

作による胸膜肥厚、胸郭変形および縦隔変位などの諸因子を考慮する必要がある。われわれは特にこのような治療的侵襲の加わった陳旧性肺結核症例における慢性呼吸不全に着目してその肺機能の経年的な変動について観察を行なってきたが、今回はそれらの成績に基づいて肺結核手術療法による機能障害の長期予後についての検討を行なった。〔方法〕昭和20年以降当施設において肺結核外科療法の対象となつた症例について外来検査を主体とした追跡調査を、6年の間隔をおいて2回にわたつて行なった。検査項目は胸部レ線写真、心電図、肺気量分画を含む換気機能検査、DL_{CO} 測定および血液ガス測定などである。対象はいずれも肺結核に関しては治癒ないし停止状態にあると判断された症例である。〔成績〕被検者の約半数は、日常生活上何らかの呼吸障害を自覚しており(Hugh Jones II度以上)、単純な肺切除症例群と胸成形を合併した手術症例とを比較すると、後者の方に労作時呼吸困難を訴える症例が多かった。ECG 所見では右心負荷または肥大の所見のみに限つてみると術後長年月を経た症例ほど有所見の発現率が高く、1側肺全摘術症例に有所見者の占める比率が高かった。1秒率からみると閉塞性換気障害を示す症例は比較的少なく、胸郭に対する侵襲の加わった症例群においては%VCの低下と残気率の上昇がより著明で、その程度は呼吸困難の程度と相関が認められた。DL_{CO} は%肺活量との間に正の相関関係が認められた。胸部レ線写真から判定した脊椎彎曲度を胸郭変形の指標として換気機能との相関を求めた結果では両者の間に若干の相関が認められた。〔考察〕肺結核に対する手術療法は各年代によつてその手術術式の選択に若干の変動があり、かつ本調査においては、その対象が来院可能な症例のみに限られている関係上、症例の均一化に問題はあるが、肺結核手術症例における慢性呼吸不全の要因として胸郭因子を重要視する必要があると考えられる。〔結論〕肺結核に対する手術症例の呼吸不全の予後を決定する因子として胸郭、胸膜の異常が重要視されなければならない。

10. 肺結核に併発した自然気胸による呼吸不全 °松田美彦・手塚毅・飯尾正明・中野昭・稲垣敬三・井植六郎(国療中野病) 浜野三吾(国療南横浜病)

自然気胸は年々増加しており、特発性気胸を除いた続発性気胸は種々の問題を有している。今回最近4年間に当院で経験した肺結核に併発した自然気胸について検討したので報告する。症例は33例、男25例、女8例で男性が多く、年齢は19~75歳に及んでいる。これら肺結核に併発した自然気胸を分類すると3群になる。①肺結核治癒群22例、②肺結核治療中群7例、③肺結核発見時群4例である。第1群はすでに肺結核は治癒安定状態で化学療法は終了しているか、予防的に投与している群であり、

既往に肺手術を実施しているのは5例(全切1例, 胸成4例)であつた。22例中14例が呼吸不全状態となり10例が死亡しており, この群の死亡率は45.5%であつた。年齢は31~75歳(平均55.7歳)であつた。治療として4例に開胸手術を行なつている。第2群は肺結核治療中に発生したもので軽度のものが多く7例中4例が安静のみで治癒し, 1例がドレーン挿入後に膿胸となり左肺全切除を行なつた。この群の年齢は30~62歳(平均51.1歳)であつた。呼吸不全になつた例はない。第3群は肺結核発見時または治療開始時に自然気胸を合併している群で4例とも呼吸不全状態となり, 2例が死亡, 1例は膿胸に移行した左肋膜肺全切除を行ない, 1例のみ肺結核治療が終了し社会復帰した。この群の年齢は19~34歳(平均

28歳)であり第1群および第2群に比較して若く, 死亡した2例はともに東北の某県から若くして上京し, 健康管理の行なわれない職業に従事しており, 当院入院時は重症肺結核で入院4日目および33日目にそれぞれ死亡している。〔結び〕肺結核に続発または併発した自然気胸について検討したが, 呼吸不全を呈し死亡率の高いのはすでに肺結核治療が終了している高齢者に発生する群がある。これらは元来肺機能障害例が多く, 心電図上でも右心負荷所見を認めるのが多い。もう1つの群は肺結核発見時に自然気胸を併発している場合で, これらは若年重症肺結核で呼吸不全を呈し死亡率が高い。これらには有効にして強力な化学療法を行なうとともに, 自然気胸に対する適切な処置が必要である。

要 望 課 題 V

結 核 性 膿 胸 の 治 療

〔4月3日 15:55~17:45 A会場〕

座長 (国療近畿中央病) 沢 村 献 児

はじめに

座長 沢村 献児

結核性膿胸は今や最後に残された外科的結核症である。この膿胸に関するシンポジウムは、過去に何度か取り上げられ、また例年、何題かの演題が出されている。

膿胸症例は何処の施設においても必ず経験されるありふれた疾患であり、致命的ではないが難治性の疾患の一つである。最近、術後性膿胸は減少してきたが、原発性のものの症例数は余り減少していない。その治療法となると、各施設により多種多様な方法がとられているのが現状で、確立された術式はまだ見当たらない。

肺結核に対する治療法が、RFP等の強力な抗結核剤の登場によつて大きく変貌し、今や外科の介入する余地はほとんどなくなつてきたのに対し、膿胸のみは内科的治療だけでは治療は困難で、殊に有瘻例や混合感染性のもの、特にグラム陰性桿菌性のもの等、外科の対象となるが、その適応決定には困難を覚えることも少なくない。また最近、高年齢者、石灰化を伴う陳旧例や低肺機能例が増加し、厄介なグラム陰性桿菌等の難治性の混合感染例の増加も目立ち、従来の適応では律し難いと考えられる症例も少なくないと思われる。

化学療法が発達した現今の膿胸治療法の条件として、

- ① 安全であること
- ② 死腔の閉鎖
- ③ 自覚症状の消失
- ④ 治療期間の短縮
- ⑤ 一期手術が望ましい
- ⑥ 肺機能の温存~改善
- ⑦ 合併症のないこと
- ⑧ 術後成績の安定性

等が考えられる。

今回寄せられた演題は9題に及び、内科的治療、RFPの局所療法、開放療法、胸郭縮小術、剝皮術、骨膜外“Air Plombage”法および療研の成績等、ほとんどの術式が包含され、また術後残存死腔の問題、各術式による肺機能への影響等にもわたっている。

前述の現今の膿胸治療法の条件を考慮に入れて、現時点における膿胸治療について討論をお願いし、何らかの指標が得られれば望外の幸である。

1. 結核性膿胸の内科的治療 永田彰 (県立愛知病)

〔目的〕 結核性膿胸は難治であり、外科療法の対象となる例が多いが、内科的治療の可能性と、結核性膿胸の予防について検討した。〔方法〕 当院で扱つた膿胸のうち胸水が膿性で結核菌を検出した例。過去に結核性胸膜炎に罹患したと判断される例、および結核治療の目的で人工気胸を施行した例で胸水が膿性を呈した例を対象とした。膿胸の由来は胸膜炎13例、人工気胸15例、空洞穿孔自発気胸2例の計30例である。空洞穿孔を除き原病より数年~50年を経て膿胸と診断され、いずれも陳旧性であり胸膜肥厚が強い。治療として全身的化療と局所療法として膿胸腔の穿刺排膿、洗浄、化剤の注入、酵素剤の局所使用等を行なつた。原因として胸膜炎由来が重要なので、現在の胸膜炎治療について種々試みた。膿胸の予後を左右するのは気管支瘻(以下瘻)であるので、瘻の有無と膿中結核菌の有無により4群に分けて検討した。結核菌(-)例では膿中、好気性嫌気性の細菌を検出した例もあつたが、いかなる菌も検出しえなかつた例もある。〔成績〕 瘻(+)-結核菌(+)の13例では結核死5例で予後不良が多い。しかし結核菌陰性化の7例は、初回1次剤3者併用2例、RFP併用4例、その他2次剤1例である。瘻の閉鎖、膿胸腔の消失は各1例のみである。予後は化剤の全身的投与の効果により左右される。瘻(-)-結核菌(+)は1例のみで、菌陰性化した膿胸腔は消失せず。瘻(+)-結核菌(-)は7例で、混合感染死亡1例を除き経過良好で、瘻の閉鎖は5例あるが、膿胸腔の消失は1例のみである。瘻(-)-結核菌(-)は9例で、いずれも予後良好であるが、膿胸腔の消失は2例のみである。結核菌(-)例は局所療法の効果が大きい。将来の陳旧性膿胸への移行を防ぐ目的で、17例の初期の結核性胸膜炎に対し局所療法を重視し、化剤・ステロイド剤の胸腔内注入、酵素剤の注入により線維素塊の溶解洗浄吸引等も行なつた結果、肺の再膨張は良好で高度の胸膜肥厚を残した例はなかつた。〔結論〕 ①現在の結核性膿胸はほとんど人工気胸、胸膜炎の既往を有

し高度の胸膜肥厚があり、長年月を経て再燃発病した例が多い。②気管支瘻形成、結核菌陽性例の予後は不良であつたが、RFPを含む強力な化療を行なえば必ずしも予後は不良とは限らない。化剤の全身の投与の効果に左右される。③胸膜炎、人工気胸後長年月を経て遺残腔に非結核性の感染等を起こし膿胸を生ずることがあり、気管支瘻を形成する例も多い。したがつかかる例は経過を観察し、疑いあれば試験穿刺を行ない膿胸腔の存在を確かめる。殊に気管支瘻発生前に発見処置する必要がある。結核菌(-)例は局所療法の効果が大きい。④初期の胸膜炎も早く肺の再膨張を計り、酵素剤も含めた局所療法も行ない、胸膜肥厚を最小限にする努力が必要である。

2. RFP 局所療法を併用した結核性膿胸の治療

°古賀良平・吉村輝仁永(国療東京病)

[研究目的] 結核外科で残された最大の難題は膿胸の治療である。結核性膿胸は成因的にも病態的(気管支・胸壁瘻の有無など)にも種々の像があり治療法も異なる。しかし何といても膿胸腔の虚脱縮小が外科療法のコツであり、混合感染を含めた炎症の鎮圧が手術成功の秘訣でもある。そこで当然考えられることは抗生剤の全身の投与とともに、局所的応用に大きな期待がかけられる所以がある。われわれは1970年ハンガリーのP. Czanićらが報告したRFPとEBの混合溶液による膿胸治療を追試すべく、原著に従い溶液の作製に取りかかったが、製造・保存の過程で欠点があるので、いささか工夫と改良を重ね、ほぼ満足すべき製剤を作ることができるようになったので、これを臨床的に使用し、みるべき効果を得ることができたので報告する。[研究方法] 原著の方法では溶液にRFPが再析出するのでわれわれは15%のエチルアルコールの代りに2% Tween 80液を用い、マグネチックスターラーで攪拌することで容易に0.3% RFP溶液を調製することができた。なお大抵水溶性であるEBを同じく0.3%溶液としてRFP・EB混合溶液として使用している。使用法は膿胸腔の大きさにより1~10mlを胸壁瘻より、または膿胸腔に挿入してあるドレーンから毎日直接注入する。また膿胸・気管支瘻閉鎖術に際して5ml位を局所創部に散布し、一次的に閉鎖縫合することもある。この溶液によると思われる副作用は胸壁瘻孔部周囲の薬物性接触性皮膚炎をみるものがあつたがRFPによるものかTween 80によるものか明らかでない。[治療成績] 膿胸の起炎菌は結核菌のほかにはブドウ球菌、緑膿菌、グラム陰性桿菌など多彩にわたつていた。治療期間は数回の注入から、連日で数カ月に及ぶものまでであるが、最終的には膿量が減少し、菌陰性化し、膿膜の浄化、膿胸腔の縮小、気管支瘻・胸壁瘻の閉鎖などがみられ、以後外科療法を必要としなくなつたものもある。また手術と併用したものでは、そのまま一次的に創

傷治癒を営み閉鎖したものもみられる。膿胸治療にはいろいろな因子が多く治療効果を判定することは難しいが、経口的に抗結核剤が投与されていたにもかかわらず難治性で治癒遷延していたものが、局所療法を加えることによつて顕著に好転したところからみてその効果の一端をうかがうことができると思う。[結論] 陳旧性膿胸などでは、二次感染を起こしていることが多く、まして耐性獲得しているものでは難治性で手こずることが多い。まして局所への有効薬剤濃度の到達が悪いと思われるので、どうしても局所療法に期待を持ちたい。幸いRFPという広スペクトラムの抗結核剤が登場したので、これを局所療法として用いたところほぼ満足すべき効果を得つつあるので報告した。

3. 日本における結核性膿胸の外科療法〔療研〕五味二郎(委員長)・塩沢正俊(外科療法研究科会長)・°安野博・関口一雄・宮下脩・武田清一・佐藤孝次・石原恒夫・上村等・奥井津二・浜野三吾・片山透・松山智治

[目的] 日本における結核性膿胸の外科療法の成績を明らかにし、今後の治療対策に資する目的でこの研究を行なつた。[方法] 昭和43~50年の8年間に療研傘下の50施設で外科療法を行なつた1,550例を対象とし、術前背景、適応術式、治療成績などについて検討した。[成績] 年次別の推移をみると、年間約200例の外科療法が施行され、この8年間に減少傾向は認められなかつた。術前背景は原発性57%、続発性43%、有瘻性70%、無瘻性30%、全膿胸45%、部分膿胸55%、予測肺活量1秒率(指数)40以下、41以上はともに50%である。手術直前の膿胸腔内菌陽性42%、陰性35%、菌不明23%である。適応術式は胸膜肺切除26%、剝皮16%、腔縮小43%、排膿11%、その他4%である。背景因子別適応術式をみると胸膜肺切除は原発例、全膿胸例、指数41以上例などで30%以上に行なわれ、剝皮は原発例、無瘻例、指数41以上例、菌陰性例などで20%以上に行なわれ、腔縮小は続発例、有瘻例、部分膿胸例、指数40以下例、菌陽性例などで40%以上に行なわれ、排膿は原発例、有瘻例、全膿胸例、指数40以下例、菌陽性例などで10%以上に行なわれている。全例の治療成績は成功81%、不成功14%、死亡6%である。術式別治療成績は剝皮で最もよく成功94%、不成功3%、死亡3%、胸膜肺切除で成功87%、不成功6%、死亡7%、その他術式で成功84%、不成功11%、死亡5%、腔縮小で成功79%、不成功16%、死亡4%、排膿で成功49%、不成功38%、死亡12%である。全膿胸と部分膿胸との間では治療成績に大差はないが、続発例は原発例よりも、有瘻例は無瘻例よりも、指数40以下例は41以上例よりも、膿胸腔内菌陽性例は陰性例よりも治療成績は不良である。[考案] 昭和33~42年の10年間に全国26施設

で外科療法を施行した1,276例を対象とした塩沢の報告では、年ごとに手術例数の減少傾向を示したが、今回の対象例では減少傾向を認めなかった。術前背景別では原発例、有瘻例、菌陰性例がやや増加している。治療成績は塩沢例の成功79.5%と大差はないが、不成功率がやや増加し、死亡率はやや減少している。特に菌陽性例の死亡率は塩沢例の19.7%に比し、今回例では6.7%と著明に低下している。〔結論〕昭和43～50年の8年間に外科療法を行なった1,500例の結核性膿胸について検討した。菌陰性例は前回の塩沢例に比しやや増加しているが、有瘻例は今回例の方が多いためその成功率は不変で、不成功率は今回例の方が高率であつた。死亡率は減少しているとはいえ6%を占め、まだ満足すべきものではない。治療法に対する今後の対策を再検討する必要がある。

4. 結核性膿胸の治療、特に開放療法に適応 °生嶋宏彦・安倍隆二(国療宇多野病)

〔目的〕結核性膿胸は、化学療法のみでは未だ治癒困難な疾患である。われわれは外科療法のうち、準備手術としての開放療法をなお必要とする症例のあることを認め、その適応位置について自験例に基づき考察した。〔方法〕昭和46年10月から昭和52年9月までの6年間、本院に入院治療した結核性膿胸31例中、外科療法を施行した25例を対象とし、病型、手術術式の分類、その成績を集計した。なお結核性膿胸とは、胸腔間の膿より結核菌を証明したもの、および基礎疾患に肺結核を有し膿胸を併発したものとし、肺結核外科療法後の合併症としての膿胸は除外した。〔成績〕病型は、手術術式および成績を左右すると考えられる、膿胸の範囲、瘻孔の有無および薬剤耐性の有無について分類した。すなわち、全膿胸10例(成功8,不成功2)、部分膿胸15例(成功15)。有瘻性膿胸18例(成功16,不成功2)、無瘻性膿胸7例(成功7)および抗結核剤に耐性を有するもの7例(成功6,不成功1)、耐性を認めないもの2例(成功2)、不明16例(成功15,不成功1)である。手術術式は剝皮術のみ6例(成功6)、剝皮術、筋肉弁充填術、郭清術、胸成術、肺切除術等を組合せ行なったもの9例(成功7,不成功2)、開放療法を準備手術とし二次的に根治手術を行なったもの10例40%(成功10)であり、何らかの形で剝皮術を行なっているものは全例中17例68%(成功16,不成功1)である。〔考察〕結核性膿胸は、RFPの出現後発症数は減少しているし、明らかに治療においても効果を発揮している。しかし未だ急性膿胸の一部を除いてそのほとんどが外科療法に依存しているのが現状である。特に結核性肺空洞あるいは乾酪巣と交通をもつ有瘻性膿胸は著しく治癒困難である。剝皮術は健康肺を温存し、肺機能を回復し、根治が得られることから最善の方法と考える。われわれは昭和36年来、空洞切開術の

経験に鑑み、膿胸腔を一時期開放創として処置し、菌の可及的陰性化、膿胸内壁の浄化、急性炎症の消退、全身状態の改善をまつて二次的に剝皮術あるいは筋肉弁充填術等を根治手術として行なう術式により、好成绩を得てきた。このことは一次的に根治手術を行なう場合に経験する出血、再感染を防ぐことに重要な意味があると考えている。近時、膿胸の病像に変化はあるとしても、なお準備手術としての開放療法が、安全確実有用な術式としてその適応は存在するものと考えられる。〔結論〕適応：①薬剤耐性を有する多量の結核菌を認めるもの、②混合感染が明らかで抗生物質の効果期待しにくいもの、③有瘻性で健康肺への吸引シュューブの恐れあるもの。禁忌：①低肺機能、②低蛋白血症。利点：①咳嗽、咯痰、発熱等症状の改善、②直接高濃度薬剤の使用可能、③ガーゼ交換による直視下の郭清。欠点：精神的肉体的苦痛。

5. 結核性膿胸の治療 °岩崎健資・山田紘・松浦憲司・小清水忠夫(国療再春荘)

〔目的〕機能を温存して結核性膿胸を治癒に導くためには、菌の陰転化を計つて死腔を閉鎖する方法が行なわれている。旧い時代の経験と現在の方法とを比較検討する。〔方法〕昭和36年から52年まで国療再春荘で手術を受けた年度別の結核性膿胸の症例194例について、臨床的検討を加えた。原因別では術後膿胸148例76.3%、特発性膿胸45例23.2%および人工気胸1例0.5%である。術式別では主として Drainage 11例、胸成124例、剝皮肺切16例、剝皮21例などが行なわれ、後期には前方開放療法一大胸筋充填10例や Grow 手術の変法5例が行なわれ、胸成も屋根型胸成や Grow 手術の変法に変わりつつある。最近では Drainage して、トリビュール洗浄による浄化法が用いられ、剝皮術も膿胸腔を開放して、安全に手術が行なわれ、しかも術後膿胸の発生はほとんどみられない。排菌例は41例21.1%で、排菌例の治療の基本はやはり菌の陰転化または排菌量の減少を計つて根治術に導くことにある。例えば Drainage、トリビュール洗浄、剝皮全摘や開放療法によつて菌陰転化を計つた後、筋弁充填により死腔を閉鎖している。〔成績〕194例中191例98.5%が菌陰転化しており、排菌者は3例で1.5%を占め、ほとんど肺結核死を遂げている。外科治療成功率は180例92.8%、失敗例8例4.1%、死亡6例3.1%であり、死因の最たるものは呼吸不全死である。前方開放一大胸筋充填術は10例に行ない全例菌陰転化したが、2例に胸壁瘻が閉鎖しないままである。しかし、術後肺機能の減少は僅微である。Grow 手術の変法5例もほぼ満足すべき結果を得ている。〔考察〕①肺機能を温存して、結核性膿胸を治癒に導くため、胸成では屋根型胸成や Grow 手術の変法、あるいは開放療法により菌陰転化を計つた後、筋弁充填が行なわれるようになった。殊にわれわれ

は前方開放—大胸筋充填10例があり、全例菌陰転化し、80%に外科的治癒を得ており、耐性菌排菌例に有用であると思つている。Grow 手術の変法もほぼ同様の成績である。②剥皮全摘の前の Drainage・トリビュール洗浄および開胸後直ちに膿胸腔を開いて清拭する方法は気道内散布を防ぐのに有用である。〔結論〕 ①194例の治療成績は成功92.8%，不成功4.1%および死亡3.1%であった。②前方開放—大胸筋充填術および開放療法—Grow 手術の変法は菌陰転化が得やすく、約80%の外科的成功率が得られた。

6. 結核性膿胸における剥皮術の検討 °平田正信・松田美彦・飯尾正明・井上皓・荒井他嘉司・井樋六郎(国療中野病) 浜野三吾(国療南横浜病)

国療中野病院における過去10年間の結核性膿胸例(術後合併症としての膿胸例は除く)は173例であり、そのうち87例(50.3%)に外科療法が行なわれた。その内訳は胸膜肺全切33, 膿胸腔縮小術30, 剥皮術17, その他7である。今回剥皮術施行例について検討し、その治療成績および問題点について報告する。剥皮術の対象となつた症例の性別は男性14, 女性3であり、年齢分布は10~67歳で、平均年齢は37歳である。膿胸発症より手術までの月数は1~28カ月、平均10.4カ月であるが、3カ月以内に手術が行なわれたものは4例にすぎず、大部分は慢性膿胸といわれる範疇に入るものである。膿胸の範囲としては全膿胸7, 部分膿胸10であり、術前胸腔内貯留液の結核菌陽性は5例で、その他4例に混合感染を認めた。膿胸の直接原因としては胸膜炎より移行11, 人工気胸後3, 肺穿孔によるもの3であり、8例は有膿性であった。手術術式および治療成績についてみると、剥皮術単独で治癒せしめたもの13, 再膨張不良で胸成術を併用ないし追加したもの3, 瘻閉鎖のため葉切, 胸成追加1であるが、全例社会復帰した。剥皮術の目的は膿胸嚢の除去とともに、機能改善を期待することにある。このような意味から肺の再膨張の程度と、術前後の換気機能の推移について検討した。胸成術を行なわなかつた13例についてみると、術後膨張良好群10例の%VCの変動は+51~-21, 平均+7.7, 膨張不良群では+8~-12で術前と変化なく、また1秒率では+23~-6, 平均+4.9の変動であった。肺血流スキャンにおいても膨張良好群の術側肺血流の増加は平均+5%程度であり、みかけ上の肺膨張は必ずしも換気, 血流の改善を伴うものではない。〔結論〕 膿胸に対する剥皮術は、膿胸嚢の除去という意味では根治的術式であり、膿胸腔縮小術等と比べて治療期間の短縮, 美容上の観点から優れた術式であるが、胸膜, 肺の機質的变化等による膨張不全に対する予測の困難性, 術後の肺膨張は必ずしも機能改善を意味しないなど、適応症例の選択には今後なお解明すべき問題が残さ

れている。

7. 原発性慢性膿胸に対する骨膜外“Air-Plombage”—結核性膿胸のグラム陰性桿菌性混合感染例への応用 °飯岡壮吾・中村憲二・南城悟・森隆・近森淳二・長岡豊・沢村猷児(国療近畿中央病外科) 喜多舒彦(同内科)

〔目的〕 原発性慢性膿胸に対する新しい手術術式として骨膜外 Air-Plombage を応用し、その方法と成績を報告してきた。本術式は膿胸腔に接して骨膜外剝離腔を作製し、ここに血液滲出液を長期に貯留さす方法であるため、局所感染を予防することが最も重要であり特に難治性のグラム陰性桿菌感染性膿胸への適用には問題があると思われた。今回はグラム陰性桿菌感染の膿胸症例2例に対してわれわれが行なつた。①術前の処置, ②術中の術野汚染防止策, ③術後管理, などについて検討を加え報告する。〔対象・方法〕 2例のグラム陰性桿菌感染性の原発性膿胸はともに有膿性全膿胸で、1例は膿胸腔より結核菌とクレブジエラを証明し、他の1例は経過中に結核菌が消退し、緑膿菌と黄色ブドウ球菌を証明した。これらに対し、術前膿胸腔にドレーンを2本挿入し、おのおの2カ月および3カ月間、生食水にて連日膿胸腔を洗浄した。抗生物質の使用は抗結核剤以外は術前の10日前までは行なわなかつた。ドレーンは膿胸腔と骨膜外剝離腔を完全に遮断できるように、術前の1週間前には抜去し、以後は経皮的穿刺により排液と感受性抗生物質の注入を行なう。手術はこれまでわれわれが報告してきた方法に従つて行ない、骨膜外剝離腔の洗浄はブラシを使用し5l以上の生食水を用いた。この洗浄中の洗浄液を1lごとに細菌培養を行ない洗浄効果を検討した。術後は術創部の皮下血腫防止のため、弾性包帯を使用した。また3日目と7日目に骨膜外腔の血性滲出液の細菌検査を行なつた。〔成績〕 2例ともに術前の胸腔内ドレーン洗浄により、膿胸腔内の壊死物質の消失が得られた。術中の洗浄液の培養では1~2lの生食水での洗浄では細菌が証明されたが、3l以上では認められなかつた。術後の創部の弾性包帯による圧迫により創部の皮下気腫の予防ができた。また骨膜外腔貯留の血性滲出液にはいずれも細菌を証明しえなかつた。〔考案・結論〕 過去4年間に原発性慢性膿胸の21例(22側)に対して骨膜外 Air-Plombage を適用し全例所期の目的を達成し、本術式は手術侵襲が少なく、一期的手術であり、胸郭変形が少なく肺機能の損失も他の術式に劣らないという長所を有していることを報告してきた。今回の2例の経験からグラム陰性桿菌感染性膿胸でもわれわれの施行した術前術中の処置により本術式を適応しうることを知つた。ただし手術には有効薬剤が確保されていることが当然必要である。

8. 膿胸治療における治療目標点に関する再検討 °和田洋己・山本博昭・松延政一・寺松孝（京大結胸研胸部外科）

〔目的〕 急性膿胸における治療目標点は、手術あるいはドレナージにより、早期に肺の再膨張を生ぜしめ、膿胸腔を消滅することであるという意見は一般に了承されている。一方慢性膿胸においては、外科的治療により膿胸腔が完全に消失する場合は必ずしも多くなく、しばしば多少なりとも死腔の残存のまま症状の消失をもつて臨床的治癒とせざるをえないようである。そこで、慢性膿胸の治療目標点をどこにおくかについて、再検討を加える必要があると考えるに至つた。〔成績・考察〕 ①手術所見ならびに XP 所見からみて、有症状例では肺野に重篤な結核性病変を示すものが多い。またその肺野病変が膿胸腔に近いほど有症状性であつた。②膿胸腔の性状を検討した場合、石灰化像は有症状例に極めて特徴的である。自験例では石灰化像をもつ例は32%であり、そのうち有症状例は84%をも占めていた。③有症状例と無症状例の比率は、全膿胸例において66%が有症状を示し、部分膿胸例では51%であつた。症状の有無についてみた場合全膿胸に有症状例が必ずしも多いとはいいがたい。一般的にみて、潜在性膿胸 (latent empyema) が活動化する場合、肺野病巣の程度が密接な関係があると思われた。膿胸に外科的処置を行なう場合、病巣が完全に切除しえたときは、多少の残存死腔があつても手術成績は良好であつた。一方肺内病巣が完全に切除しえず残したままで、死腔を残存させるときは予後が悪かつた。このようにわれわれは潜在性膿胸がどのような場合に無症状性であり続け、どのような場合に活動化するかということ进行分析することにより、術後残存する無症状性死腔に対する評価を加えたいと考えている。

9. 肺機能からみた膿胸に対する各種術式の検討 °伊東裕・高尾哲人・安光勉・古武弥宏・橋本創（大阪府立羽曳野病外科）

〔目的〕 膿胸に対する手術術式は、根治的な方法であるとともに、他面術後肺機能の温存が得られる術式が望ましい。この観点から術前後の検討を行ない各術式を比較した。〔方法〕 当院で手術を行なつた過去10年間の原発性結核性膿胸69例について術前後の肺機能と手術成績を併せ検討した。術式は①ドレナージ・開窓等の排膿術、②胸成その他膿胸腔縮小術、③剝皮術、④胸膜肺切除術、に大別した。〔成績〕 ①手術成績。69例の全体の手術成功率は83.8%である。術式別では排膿術57.1%(8/14)、膿胸腔縮小術88.1%(8/9)、剝皮術87.5%(21/24)、胸膜肺切除術90.9%(20/22)の成功率となる。②術後肺機能の推移。%VC: 一般に排膿術・膿胸腔縮小術で増加、剝皮術はほぼ不変、胸膜肺切で減少する。FEV_{1.0}/VC_{pred}: 排膿術で増加するものが多い。他術式では変動が少ない。血液ガス: PaO₂ は排膿術・剝皮術で改善し、膿胸腔縮小術では不変、胸膜肺切で悪化の傾向にある。PaCO₂ はいずれも余り変わらない。〔結語〕 以上から各術式を評価すると、排膿術: 一部の急性例や部分膿胸例に成功例があり、機能改善をみるものがある。残りは多く低肺機能による根治術不施行例である。膿胸腔縮小術: 胸成はほとんど部分膿胸を対象としたが肺機能の温存が認められる。また、最近試みている壁肺両側胸膜の縫合による膿胸腔縮小術も肺機能温存の点から低肺機能例に適応となろう。剝皮術: 肺機能温存の点からまず考慮すべき術式である。胸膜肺切除術: 根治性は高いが、術後肺機能の低下は避け難い。特に全切は難治の有膿全膿胸例等へのみ適応となろう。

一 般 演 題

一 般 演 題

疫 学 ・ 管 理

第 1 日 (4 月 3 日) 9:00~9:55 A 会場 座長 (結核予防会結研) 青 木 正 和

A1. PPD ツベルクリンに対する非特異・交叉反応
森亨 (茨城県水海道保健所)

ツベルクリン反応が弱陽性・疑陽性の乳幼児 (BCG は未接種) について次の 2 種類の組合せで同時検査を左右の腕で行なつた。① 0.05 μg (標準診断用): 緩衝溶解液 (PPD は含まない), ② 0.05 μg : 0.5 μg (確認診断用), 被検児数は, ①群 179 人, ②群 43 人で, 大部分が 1 歳から 3 歳までの間の年齢である。注射と測定は演者 1 名が行ない, 計測に際しては, 注射の種類や組合せに対して盲目的に行なわれるように配慮をした。各群の反応は, ①群では発赤は 0.05 μg で 3.9 mm, 溶解液で 2.7 mm 硬結はそれぞれ 1.7 mm: 0.8 mm であり, ②群では 0.05 μg : 0.5 μg の比較は, 発赤 4.6 mm: 8.0 mm, 硬結 2.2 mm: 4.7 mm であつた。それぞれの群について反応の大きさの分布をみると, PPD 量が大きくなるにつれて単峰性から双峰性に変化していくことがうかがわれる。仮に 9~10 mm を境として, これを越える発赤径を示す児の率をみると, ①では 5.0% (0.05 μg): 0.6% (溶解液), ②では 11.6% (0.05 μg): 32.6% (0.5 μg) であつた。これらの所見と, 性, あるいは被検児集団内での年齢との間には, 一定の関係はみられなかつた。以上の観点から次のことが示唆される。①緩衝溶解液に対してもある程度の皮膚反応が示されることがある。②結核感染が考えにくいものでも, PPD に対して弱い特異的な反応を呈するものがある。

A2. 小児結核性髄膜炎発生状況調査成績 松島正視
(群馬大小児)

[目的] 小児の結核性髄膜炎の現状を知り, その予防に資そうとして調査した。[方法] (I) 全国の大学の小児科にアンケートを送り, 昭和 49, 50 年に大学病院あるいは関連病院で 14 歳以下の結核性髄膜炎患児を診察したか否かをたずねた (大学のない県では中心的な病院)。診察したと答えた施設に調査用紙を送り, 下記の項目の記入を求めた。(II) 昭和 50 年については, 結核予防会島尾忠男氏の好意により, 同氏が保健所を通じて結核発生届から得た症例を加え, 重複する者を除き, 年間発生数により近い数を求めた。[成績] (I) 大学病院その他 55 施設から, 49 年 44 例, 50 年 35 例, 合計 79 例の小児結核性髄膜炎症例を得た。①予後。死亡 21 例 26.6%, 後遺症 41 例 51.9%

% (重症心身障害児 15 例, 精神発達遅滞 7 例, 麻痺 11 例, 痙攣 4 例, その他 4 例), 治癒 17 例 21.5%。②年齢。0 歳 23 例, 1 歳 29 例, 2 歳 11 例, 3 歳 3 例, 4 歳 3 例, 5 歳 2 例, 6 歳 3 例, 7 歳 3 例, 12 歳 1 例, 13 歳 1 例。③ BCG 接種歴。なし 67 例 84.8%, あり 6 例 7.6%, 記載なし 6 例 7.6%。④感染源。患児の周囲に感染源と考えられる結核患者が見つかった者 53 例 67.1%, 見つからなかつた者 25 例 31.6%, 記載なし 1 例 1.3%。⑤父 24 例, 母 9 例, 祖父 9 例, 祖母 5 例, 叔父・叔母 5 例, その他 6 例。⑥感染源発見と患児発病の前後関係。患児発病前に見つかつていた者 26 例, 患児発病後に見つかった者 22 例, 記載なし 5 例。患児の発病前に周囲に結核患者のいることがわかつていた者 26 例 32.9%, わかつていなかった者 47 例 59.4% (感染源が見つからなかつた者 25 例 + 患児発病後に見つかった者 22 例), 記載不充分 1 例。(II) 昭和 50 年の, アンケートと発生届とから得られた小児結核性髄膜炎症例は 52 例。東日本 16 例, 西日本 36 例。[考察・結論] 小児の結核性髄膜炎は今日も無視できない数発生しており, その予後は悪い。年齢は 0 歳, 1 歳に集中している。BCG 接種は大多数が受けていない。感染源については, 約 1/3 の例では患児発病前に周囲に結核患者のいることがわかつていたが, 約 60% の例ではわかつていなかった。前者に対しては, 成人の結核患者発見時に直ちにその周囲の小児に適切な予防措置をとることが要請される。しかし, より多数例である後者に対しては, この成人患者から出発する予防法では予防不可能であり, あらかじめ結核未感染の乳幼児に BCG を接種して免疫を与えておく以外に予防法がない。乳幼児の BCG 接種は現在も必要である。しかも早期に行なう必要があると考える。

A3. 最近の東京地区郵政職員における新発見肺結核
について 藤田真之助 (東京通信病) 河目鍾治 (郵政省医務室)

[目的] 東京地区郵政職員で, 過去 2 年間に新たに要注意, 要療養と判定された肺結核 (胸膜炎も含む) 患者の実態について調査した。[研究方法] 東京地区郵政職員 40,529 名 (昭和 51 年) のうち定期健康診断あるいは自覚症状による医療機関の受診の結果, 要注意あるいは要療養と判定された肺結核患者を, ①新発見例—前年度まで

全く健康と判定されていた者よりの発見例, ②再発見例—今回の発見まで治癒型肺結核と診断され, 生活区分上準健康者あるいは健康者と判定されていた者よりの発見例の2群に分け, この両群について発病率, 発見の機会, 病型などについて検討した。〔研究成績〕 ①昭和51年の東京地区郵政職員数は40,529名で, その年齢構成は19歳以下4.6%, 20~29歳38.6%, 30~39歳25.7%, 40~49歳20.0%, 50~59歳9.0%, 60歳以上1.9%である。②昭和51および52年に発見された肺結核はそれぞれ20例, 34例で, 全職員に対する発病率は0.05%, 0.08%であるが, 新発見例のみについてみると16名(0.04%), 20例(0.05%)となる。なお昭和52年には再発見例が多く14例(0.03%)であった。また年齢別に発病率を比較すると, 新発見例では39歳までは0.03%であるが, 40歳以上になると発病率が上昇し0.06~0.08%となる。ただし昭和52年には30歳代の発病率が0.09%であった。再発見例では39歳以下は0.009%と低率であるが, 40歳以上になると0.02~0.09%と高くなる。③発見の機会についてみると, 定期健診により発見された例は昭和51年の20例中14例, 昭和52年34例中20例であり, 特に新発見例ではその約33%が定期健診以外の機会に発見されている。④病型を学研分類によつて分類すると, 全54例中B型40例, C型10例で, 有空洞は15例であった。胸膜炎は8例であるが, 肺内病変を認めなかつた例は4例であった。また重症度別にみると軽症28例, 中等症21例, 重症1例であるが, 再発見例に中等症が多かつた。⑤喀痰中結核菌は陽性16例, 陰性31例, 不明7例であった。〔結論〕 ①東京地区郵政職員40,529名における昭和51年, 52年の肺結核の発病率はそれぞれ0.05%, 0.08%であるが, このうち全く新発病と考えられるのはそれぞれ0.04%, 0.05%であった。発見の機会は定期健診時34例, 定健時以外が20例で, 特に新発見例では定健時以外の発見例が多かつた。②発病時の年齢についてみると, 特に40歳以上の者に発病率が高く, これは新発見, 再発見のいずれも同様であった。③病型, 病巣の拡りについては, 軽症の浸潤乾酪型が多かつたが, 再発見例では中等症が多かつた。

A4. 家族肺結核 °渡辺定友・照沼毅陽・小泉雄一・渡辺皎平・柳内登・青柳昭雄(国療晴嵐荘病)

〔目的〕 結核患者の家庭環境は一般社会より汚染の危険が大なることは推測に難くなく, 厚生省結核統計によると, 肺結核患者家族に対する健診における患者発見率は, 各種健診における発見率の10~40倍の高率を示す。よつて, 家族肺結核の実情調査を行なつた。〔方法・成績〕 昭和52年10月現在, 国療晴嵐荘病院に入院中の肺結核患者250名について, その家族内に結核患者の有無を調査したところ, 42例(17%)に患者のあることを認めた。最近3年間に入院した肺結核患者の中に同一家族が24組あ

つた。その内訳は, 親子が16組, 夫婦が3組, 兄弟姉妹が5組であり, 親子の組が多い。親子16組の内訳は, 父と子が11組, 母と子が5組で父親の結核が多い。患者の発見動機をみると, 家族の両者ともに自覚症発見が9組, 1人が発見されて家族健診を受けて他が発見されたものが6組, 1人は自覚症発見され, 他は職場健診・学校健診・住民健診等の一般健診で発見されたものが8組, 家族両者ともに職場健診で発見されたもの1組であつた。個々の発見動機は, 自覚症発見67%, 健診発見33%となり, 一般肺結核患者発見動機より健診発見の割合が多い。このうち家族健診発見は13%を示していた。家族内患者の発見順序をみると, 親子16組の中で親が先に発見されたもの11組, 親子ほぼ同時発見が1組, 子が先に発見されたもの4組であつた。夫婦3組ではいずれも夫が先に発見されていた。兄弟姉妹5組では, 年長者が先のもの3組, 年下の者が先が2組であつた。家族間の病状の程度を比較すると, 先に発見された者が重い例が17組(71%), 両者がほぼ同程度が4組(17%), 後に発見された者が重いのが3組(12%)であつた。また家族関係からみると, 親子16組中親が重いもの13組(81%), 親子ほぼ等しきもの3組(19%)で, 子が親より重い例はなかつた。夫婦3組では全例夫が妻より重症であつた。以上のことは家庭内で親, 特に父親が感染源となることが極めて多いことを推測される。兄弟姉妹5組では, 年長者の重症が3組, 上下ほぼ等しきもの1組, 年下の者の重症が1組であつた。家族内患者の発見時差をみると, ~6月54%, 7~12月21%, 12月~25%であつた。〔考案・結語〕 親の肺結核が発見されて家族健診により子の有病が発見されること, 逆に子の肺結核が指摘されて家族健診により親の有病が発見されること, 夫が肺結核に斃れて健診により妻の異常が発見される等々は家族感染が明かであり, 更には家族患者両人が自覚症発見, あるいは両者ともに健康診断にて指摘されるまで家族内有病に気づかなかつた等はそのまま経過すれば更に家族内に進展まん延の危険を含むものであり, 伝染病である肺結核の検診, 特に家族検診の必要性, 重要性を強く認識し, 積極的検診を徹底すべきである。

A5. 学童集団発生でみられた初期結核症の臨床的観察 °大城盛夫(国療金武保養院) 大嶺経勝(沖縄県立糸満療) 伊波恒雄(沖縄県石川保健所) 小渡有明(沖縄県環境保健部予防課) 高瀬昭(結核予防会結研) 木野智慧光(同結研附属病)

〔研究目的〕 BCG接種なしの地域の小学校で学童の結核集団発生を経験した。同一の条件下で同時に発病した初期結核症の治癒経過を臨床的に観察し検討した。〔発見動機〕 昭和45年5月沖縄県中部のT小学校で実施された学校検診で異常に高いツ反応陽性率と要精検率が注

目された。調査の結果3年生のツ反陽転率が98%と最も高率であり、これを前年度の学級に戻してみると旧2年3組からの患者発生が高率であった。また同校教職員の前年ツ反陰性、疑陽性者が全員陽転していることが判明した。〔感染源〕以上の状況から結核感染源は旧2年3組の担任教師が最も疑われたがすでに転動していた。追跡調査の結果1カ月前に自覚症を訴えて結核療養所入院療養中であり、有空洞の両側肺結核症で入院時G4号の排菌を認めた。前年T小学校在職中に肛門膿瘍と痔瘻を患い、同時に頑固な咳を訴え某医院で痔瘻根治手術を受けた後胸部X線検査も受けたが結核の診断はなかつた。自覚症増強し医院を転々と受診後昭和45年4月21日保健所に紹介されて肺結核症を発見され要入院とされた。〔調査成績〕T小学校全体のツ反陽転率は前年まで1%以下であるが昭和45年は7.8%に急上昇している。特に3年在籍者141名のうちツ反陽性は前年は1名であるが昭和45年には48名34%に増え、その中の47名98%が陽転者であった。全校の精査の結果32名の初期結核症が発見され、そのうち22名が3年生であった。発見時の学会病型はⅢ₁+H(肺野の初感染巣と肺門リンパ節腫脹)が32例中18例56.2%で半数を占め、Hは14例43.8%であり、両側例2例、PL合併症2例がみられた。排菌例はない。治療は入院20例、在宅12例、(予防内服55例)で、治療はSM・INH・PAS 3者併用6例、INH・PAS 2者併用23例、INH単独3例であり、治療開始後2年目の時点で全例が陰影消失ないし石灰沈着を来して治癒した。初期結核症の治癒状況について昭和52年5月に追跡調査を実施し胸部X線検査できた27例について発見時、2年後、7年後のX線所見を分析し、主として石灰沈着像の出現と、その有無の状態について調査を行なった。発見時病型Ⅲ₁+Hの15例のうちいずれかの部位に石灰沈着像が認められたものは、2年後73.3%、7年後93.3%であった。発見時の双極性初期変化群と同一部位に石灰沈着がみられたものは60%であった。石灰沈着率はⅢ₁+Hの方がHより高率であり、初感染巣と肺門リンパ節腫脹の石灰沈着率では肺野の初感染巣の方が高率であった。〔結論〕学童の集団発生でみられた初期結核症32例の臨床的経過を胸部X線写真で観察し、初感染巣と肺門リンパ節腫脹の石灰沈着率が年月の経過とともに増加する傾向が認められた。この調査結果は昭和25年長野県で発生した集団結核35例の報告と類似し、7年後の石灰沈着率はほぼ一致していた。

A6. 奄美大島笠利町佐仁保育所における結核集団発生に関する疫学調査(第1報) °川元孝久(鹿児島県名瀬保健所) 高井鎌二(鹿児島県徳之島保健所) 小山国

治・柚木角正(鹿児島県衛生部)

〔目的〕昭和52年4月園児13名の定期ツ反陽検査を行なった結果9名が陽性と判定され、これが集団結核発見の端緒となつた。引続き行なわれた検査から50名の園児中19名が結核発病者と報告されたので県衛生部では当面の緊急対策を実施するとともに対策の適正を期し、集団結核発生の原因を明らかとし、同様な事故の再度の発生を防ぐための資料をうることを目的として名瀬保健所内に疫学調査班を設けた。この報告はその活動の一部である。〔方法〕調査班は上記の目的を果たすために、昭和48年以降の園児の在籍期間、ツ反陽検査BCG接種歴、出欠状況、町立診療所への受診状況、母子手帳・身体検査票記載内容、家庭における同居者の健康状態および保育所職員の在職期間と健康状態の調査を行ない、あわせて園児および転出者のうち必要なものの経時的チェックを行なった。調査の実際にあつたのは主として名瀬保健所。笠利町立診療所であつたが県立大島病院、転出先の保健所、病院等の協力もうけた。〔成績〕X線上の発病児：19名が有所見者と報告されたが、調査班の再読影により確実な発病者は3名で他に若干名の疑ありと訂正された。しかし52年10月までの資料を追加しての再読影では確実な発病者は6名となり、他に石灰化初感染巣のみを認めた1名および疑いあり3名がみられた。多くは軽症の肺門リンパ節腫脹であつたが若干名に肺野病巣を伴うもの、肋膜炎・無気肺の併発を認めた。感染をうけた園児：BCG接種との関連を考慮して被感染児とされたのは検査を終つた107名中24名22.4%で、年齢は3~7歳にわたつたが、51.4~52.3に保育所に在籍していたことはすべての被感染児に共通していた。本事例では感染源からの隔離をまたないで陰性者にBCG接種が行なわれたので実際上の被感染者数は観察数を上まわるかもしれない。また確実な発病例はすべて既往BCGのない者であつた。家族内感染源：被感染児と接触のあつた97名の家族のうち79名の調査を終了したが感染源は発見されず、また同居した0~4歳児はすべてツ反応が(-)であつた。職員の健康診断：51.4~52.3の在職者は8名で、その5名は51.9または52.1のRPで著見なく、52.5に全員のXPを行ない、bⅡ₂・G4号(59歳男)が発見された。本症例は50、51年RPをうけず、51.11に風邪のため13日間の欠勤があるので、48、49年のRPにみられたわずかな病変が悪化し感染源となつた公算が大きい。〔考察・結論〕本集団発生はBCG未接種児を多数収容していた保育所でおきたものである。このような事故の防止には感染源を出さないことにつとめるとともにBCG接種に弾力性をもたせるべきである。

細	菌
---	---

第2日(4月4日) 9:00~10:00 B会場 座長 (島根医大微生物免疫) 齋藤 肇

B28. *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 株の産生するバクテリオシンの培養細胞の増殖に及ぼす効果 齋藤肇・渡辺隆司(島根医大微生物免疫)

〔目的〕 *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 株の産生するバクテリオシンの部分精製標本の培養細胞増殖に及ぼす効果について検討する。〔方法〕 供試細胞-10%胎児牛血清加 Eagle's MEM で培養した BHK 21 細胞と SV 40 トランスフォームハムスター腎細胞 (TSV-5), BALB/3 T3 マウス腎細胞と SV 40 トランスフォーム BALB/C 腎細胞(mKS-A)ならびに HeLa-S3 細胞。供試バクテリオシン -*M. smegmatis* ATCC 14468 株の菌体の超音波処理上清の DEAE-cellulose column chromatography, 硫酸塩析, Sephadex G-200 ゲル濾過, DEAE-Sephadex A-50 column chromatography によつて得られた部分精製標本。検討事項 -プラスチックあるいはガラスシャーレ面上培養細胞のバクテリオシン曝露後の残存付着細胞数の算定とその際の細胞の形態学的変化の観察。〔結果〕 バクテリオシン64単位を24時間培養細胞 10^5 コ/ml に3時間作用させたのち, 細胞表層を洗い, 新鮮培養液を加えて培養し, シャーレ面付着細胞数を経時的に算定したところ, HeLa-S3 細胞ならびに mKS-A 細胞では細胞増殖は24時間までは緩徐ながらみられたが, 48時間後になると停止し, その後は細胞数の著しい減少がみられた。しかし増殖の著しく速い TSV-5 細胞ではこれらの細胞におけると様相を異にし, 72時間後までは 100°C , 5分加熱バクテリオシン液に曝露した対照細胞におけるとほぼ同様の増殖推移を示し, 96時間後になるとややその低下がみられたにすぎなかつた。 10^4 コ/ml の細胞を用いた場合には細胞数の減少は48時間後にみられるようになり, 96時間後になるとその程度はより著明となつた。上述した諸細胞に対して, 正常培養細胞である BALB/3 T3 ならびに BHK 21 の場合, 120時間までの観察では, 対照におけるとほぼ同様の対数的増殖推移を示した。次にバクテリオシン64単位を48時間作用させたのちのシャーレ面付着細胞数と対照におけるそれとの比率を求めたところ, BALB/3 T3 細胞では92%, BHK 21 細胞80%, TSV-5 細胞29%, mKS-A 細胞0.06%および HeLa-S3 細胞0.02%であつた。バクテリオシンを作用させた細胞の形態学的変化としては, HeLa-S3 細胞では細胞質の萎縮と無数の空胞の出現, mKS-A 細胞では細胞質の網状化と裸核細胞像が, また

TSV-5 細胞では細胞質の円形化, 核の膨化と核小体の消失がみられた。〔考察・結論〕 *M. smegmatis* ATCC 14468 株の産生するバクテリオシンに対する感受性は HeLa-S3 細胞ならびに SV 40 トランスフォーム細胞において正常細胞におけるよりも高いことが明らかにされた。この違いが何によるものであるかについては今後解明さるべき興味ある課題であるが, あるいは本物質の細胞膜への親和性の差によるものかもしれない。

B29. レシチン・コレステロールリポソームの結核菌発育支持効果 金井興美・近藤瑩子(国立予研細菌1・結核)

〔目的〕 結核菌が宿主細胞内で何を栄養素として成育するかは, 結核感染にかかわる根元的な問題であるにもかかわらず, 現在ほとんどわかつていない。これまでわれわれはマウス肺内で生育した抗酸菌が, 宿主細胞の膜脂質(レシチン・コレステロールとそのエステル等)と強く結合している事実を観察し, そしてまた, マウス腹腔マクロファージの主要燐脂質の1つが, レシチンであることも見出した。ところで病的材料からの菌分離用としての鶏卵培地の主要栄養素は卵黄であり, そこにはレシチンが多量含まれ, その化学構造は燐酸, グリセロール, 脂肪酸, コリンなど, 菌の栄養源として好適な分子から成る事実も注目される。以上の観点からわれわれは, *in vivo* における菌の栄養素としてレシチンを想定し, このものを生体膜モデルとしてのリポソームの形で, 極めて組成の限定された合成培地に加え, 結核菌の発育に与える影響を検討した。殊に構成脂肪酸を異にする各種レシチンの効果の比較に焦点をあてた。〔方法〕 使用したレシチンは合成のジラウロイル, ジミリストイル, ジパルミトイル, ジステアロイル, ジオレオイルレシチン, また卵黄, 大豆, 牛肝由来(これらはパルミチン酸, オレイン酸, リノール酸, アラキドン酸を含む)のものである。リポソームは, レシチン・コレステロール・ジセチルホスフェイト(1:0.75:0.1モル比)を pH 7.2 のトリリス buffer 中で音波処理して調製した。基礎培地は燐酸2ナトリウム 0.25 g, 燐酸1カリウム 0.1 g, 硫酸マグネシウム 0.06 g, アスパラギン 0.03 g, (グリセロール 0.25 ml), 水 100 ml の組成とし, この 5 ml に上記リポソームをレシチン量として 800 あるいは 400 μg 相当添加した。ここに H₃₇RvR-KM 株を 10^{-4}mg 接種し, 37°C において2~3週後の発育を, 肉眼的にあるい

は総窒素量で測定比較した。〔結果〕基礎培地においてほとんど発育をみない時期において、リボソーム添加培地では菌の深部発育が促進され、肉眼的にも明瞭な菌塊を形成した。菌体総窒素量測定によつて効果は定量的に比較できたが、ジラウロイル、ジミリストイル、卵黄レシチンが特に効果が顕著で、ジステアロイルは常に劣っていた。脂質分析によつて、リボソームレシチンは菌によつて分解を受け、同時にコレステロールは脂肪酸によつてエステル化されることが見出された。〔考察〕本実験は人工培地開発を目的とするものではなく、終局的には感染現象の一部の解明を目指している。〔結論〕レシチン・コレステロールリボソームは結核菌と親和性を示し、菌に対して増殖しやすい物理的環境を提供し、またレシチンは菌によつて分解を受けてその発育を支持する。

B30. ホスホリパーゼ A₂ 存在下におけるレシチン・コレステロールリボソームの静菌効果 °近藤肇子・金井興美(国立予研結核・細菌1)

〔目的〕マクロファージを80%に含むマウス腹腔滲出細胞の磷脂質は、レシチンおよびホスファチジルエタノールアミンがその50%を占め、これらの構成脂肪酸は遊離の形では結核菌に対し強い抗菌活性をもつものが多い。われわれはホスホリパーゼ A₂ の存在下に、細胞の膜分画と菌とをインキュベイトすると、生菌数の減少することを経験した。これは、この酵素によつて分解を受け、膜磷脂質から遊離型となつた脂肪酸が菌に直接作用したと解釈できる。今回は脂肪酸組成を異にする数種のレシチンによつてコレステロールとのリボソームを調製し、菌に対する静菌力を比較した。これは結核感染における宿主膜磷脂質および水解酵素活性と菌との間の相互関係に焦点をおいた実験モデルである。〔方法〕スクリュウキャップ付小試験管に 3 ml のキルヒナー半流動寒天培地 (pH 6.5) を分注し、ここに 0.1 ml 当り絶対量 20 μg から 0.625 μg まで倍数希釈した蛇毒ホスホリパーゼ A₂ を添加した。H₃₇Rv 株のソートン培養菌は、水晶球コルベンをつかつた手振り法で 1 mg/ml とし、これと Trisbuffer (pH 7.2) 中のリボソーム(レシチン・コレステロール・ジセチルホスフェイト, 1:0.75:0.1) とを等量に混ぜて30分インキュベイトした。リボソーム中のレシチンの量は 8 mg/ml である。このインキュベーション混液を 10 倍あるいは 100 倍に希釈し、その 0.1 ml を上記培地に接種して 37°C で培養し、1 週から 2 週後の菌の発育状態を観察した。レシチンの種類はジパルミトイル、ジミリストイル、ジステアロイル等の合成品あるいは卵黄、大豆、牛肝臓由来のものである。〔成績〕抗菌活性のつよい脂肪酸(ミリスチン酸、リノール酸、アラキドン酸)をβ位にもつジミリストイル、卵黄、大豆、牛肝臓由来レシチンの使用では、添加酵素量に比例して

静菌効果が示され、酵素量 1.25 μg の低濃度でもその活性は発揮された。一方、遊離型脂肪酸のなかで抗菌力の弱いステアリン酸やパルミチン酸により構成されるレシチンの存在では、酵素量の多いところでさえ、静菌活性は全くみられず、菌の増殖は盛んであつた。〔考察・結論〕生体膜モデルとしてのリボソームとすでに接触した結核菌が、血清をも含むキルヒナー半流動寒天培地という発育可能な環境において、ホスホリパーゼ A₂ の添加を受けると、顕著な静菌作用を受けた。このことは *in vivo* においても磷脂質の分解によつて遊離する脂肪酸が抗菌活性を発揮しうる可能性に一步近づいたと考える。蛇毒由来酵素にかえて、宿主由来ホスホリパーゼを用いてこの現象の再現をはかること、また感染に伴つて、感染組織あるいはマクロファージに、この酵素活性の上昇を証明することが今後の課題である。

B31. 抗酸菌の走査電子顕微鏡的観察—低酸素状態における菌の変形 °岩井和郎・塚越兼吉・工藤祐是(結核予防会結研)

〔目的〕乾酪巢内結核菌の動態研究のモデルとして、流動パラフィン重層ソートン培地培養結核菌の形態的变化を、主として走査電子顕微鏡的に観察し、小川培地上の各種抗酸菌、液体培地上の人型菌と比較検討した。〔方法〕人型結核菌黒野株、野生株、牛型結核菌 Raveln 株、非定型抗酸菌 I 群菌 Brownell 株、鳥型菌 E 38686 株、Vole 菌の、1%小川培地 2~4 週培養のコロニーを培地とともに切出し、グルタルアルデヒド・オスミウム酸二重固定、アルコール系脱水、臨界点乾燥、金蒸着により、走査電顕的観察を行なつた。またソートンまたはキルヒナー液体培地上に発育した人型結核菌黒野株の菌膜は、濾紙上に固着させて同様の操作を行なつた。また人型結核菌黒野株をソートン培地で 6 週培養し、厚い菌膜を形成させた後、そのうえに流動パラフィンを約 1 cm の厚さに重層し、37°C で約 1 年間放置した。この間菌膜は次第に雲絮状となり、底に沈下し、培養液中に懸濁してくるが、培養液をふつて 5 ml 採取し、蒸留水を加えて 50 ml としたものを 2700 G 15 分遠沈し、その底においた濾紙上に集めた菌を同様に観察した。〔成績〕小川培地上の R 型コロニーの人型結核菌は、いずれも平行に並んで互いに接着し、それらが集まつて太い菌の束となり、蛇行して定型的コード形成の像を示す。菌は 3~5 μm × 0.6~0.7 μm、時に伸長して横分裂の像を示す。それとともに多数の 0.3~5 μm、時に数+μm にも及ぶ大小種々の球状物が菌に付着し、あるいは菌と離れて存在する。また菌体の間を橋わたしするように細い糸状物があり、時に網膜状に多数みられる。S 型コロニーを示す牛型、光発色菌、鳥型菌では、菌はバラバラの方向に配列しながら集塊を作り、菌長、形は人型菌とほぼ同じで、球状物と糸状物

はときどきみられるも大きさと数ともに人型菌よりはるかに少ない。Vole 菌では長くかつ弯曲した桿菌が不規則に配列するのみで、上記球・糸状物をみながつた。液体培地菌膜上でも、人型結核菌は互いに接着してコード形成の傾向を示し、菌体間糸状物は認めるも、大小球状物はみられなかつた。一方パラフィン重層培地内では菌は $1.5 \times 0.5 \mu\text{m}$ 程度まで短く細くなり、互いに接着する性質を失っており、更に菌体自体が変化したと思われる、径 $0.4 \sim 1.0 \mu\text{m}$ 程度の小球状物体が多数みられ、集塊を形成して存在し、それらと短桿菌との間に移行形もみられる。特に小球状物の中央に裂目が入り、2つに分かれるとき像もみられた。[考案・結論] 小川培地上の各種抗酸菌は、糸状物や大小球状物を附着させていることがあり、人型結核菌でもつとも著しく、菌の代謝との関連での分析が特に必要とされる。低酸素状態におかれた菌では、コード形成の喪失、菌長短縮、幅の減少とともに小球状のおそらく菌体自体の変形したものと思われる物体が多数集塊を形成して出現しており、更に多角度からの検討を続けたい。

B32. ミコバクテリアの走査電顕による観察 °水口康雄・武谷健二(九大細菌)

[目的] 試料に電子線を照射して走査を行ない、それに伴って表面から発生する二次電子線を検出し、その強弱をブラウン管上に結像させる走査電子顕微鏡は、近年その分解能の上昇によつて細菌学やウイルス学の領域においても応用可能となつてきた。そこで各種ミコバクテリアの表面の構造を観察することを目的として、以下の菌について検討を行なつた。[方法] 用いた菌は *M. tuberculosis*, *M. bovis* (BCG), *M. kansasii*, *M. intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. diernhoferi*, *M. vaccae* 等である。これらの菌は固型培地または液体培地で培養後、菌液とし、1%グルタルアルデヒド固定後、アルコール脱水、イソアミルアセテート処理を行なつた。次に液化 CO_2 を用いて臨界点乾燥法により乾燥、金・パラジウムを蒸着し、日本電子製 JEM 100C ASID-4D 装置を用い観察した。[成績] 菌種によつて異なるが、ミコバクテリアの菌体表面は全体として比較的 smooth であり、菌の長さは菌株によつてまた菌の年齢によつても異なる。菌の太さは必ずしも全体に一様ではなく、しばしば膨大した部分また逆に細い部分が存在する場合があつた。ある場合にはリング状の境界のはつきりした膨隆部が認められる。菌の両端の部分(分裂面)は膨れて円味を帯びているのが普通であるが、場合によつては、おそらく分裂直後の菌と考えられるが、長径と直交する面で切断したように、膨隆が全くみられない菌が認められた。多くの菌種において線毛様の構造物が認められたが、その数は菌の生理的条件や株によつても異な

るように思われた。例えば *M. vaccae* は S 型集落を作るがこのものとこれから分離された R 型集落を作る variant を比較すると野性型の S 型菌には線毛様構造物は少なく R 型菌の方に多かつた。したがつて菌同志が集まつて菌塊を作りやすいというミコバクテリアに特徴的な性質とこの線毛様物質との間に何らかの関連性があるように思われる。[考察] 以上述べてきたような菌体表面に観察される形態がどのような生理的な意識をもっているかについては不明であり、今後の検討を必要とするところである。種々の生理的条件によつて表面構造にどのような変化が生じるかについても検討したい。[結論] 走査電顕によつて種々のミコバクテリアの表面構造の観察を行ない、線毛様構造を含むいくつかの構造を見出した。

B33. ミコバクテリア細胞壁と溶出成分の超微形態 °佐々木甚一・福土主計(弘前大細菌)

[目的] ミコバクテリアの細胞壁には rope-like-structure (以下 RLS) が観察される。また菌体を有機溶剤で処理、溶出成分を電顕的に観察するとヒモ状構造のものが観察される。本研究では細胞壁に観察される RLS と溶剤により溶出されてくるヒモ状構造のものとの相互関係、ならびに溶出成分そのものの超微形態について研究することを主目的とする。[方法] *M. smegmatis*, H₃₇Rv, BCG, K 株(患者分離株, 7 剤耐性)を使用し、RLS の観察はこれらの培養菌を物理的に破碎、遠心洗浄(または DNase, trypsin 処理)、細胞壁を電子染色して観察に供した。また各培養菌を有機溶剤(pyridine, ethanol, methanol, acetone)で一晩処理、遠心上清に溶出した成分を Grid にのせ電子染色にて溶出成分の超微形態を観察した。同時に溶剤処理後の菌体についても観察した。[成績] ① *M. smegmatis*, BCG, K 株等の細胞壁に観察された RLS は各菌株間において差異はみられず、その幅はいずれも 110 \AA 前後であつた。その他細胞壁には幅 40 \AA 前後の細いヒモ状構造物も観察された。②溶剤により菌体より溶出された成分はヒモ状構造物でありその幅の差により 110 \AA , 60 \AA , 30 \AA のものに分けることができた。③溶剤処理後の菌観察において菌体または表層より剝離したと思われる膜状のものに幅 40 \AA 位のヒモ状構造物が観察される場合があつた。[考察] ミコバクテリア細胞壁に RLS が存在することは知られていたが pyridine 等の溶剤で溶出されてくるヒモ状成分との関係、また溶出成分の超微形態についての報告はほとんどない。本研究において溶出成分はその幅の差異により 110 \AA , 60 \AA , 30 \AA の3種に分けられることが明らかになつた。溶出成分のうち main のものは 60 \AA のものであつた。幅の異なる3種の成分について 110 \AA のものが解離したものとすれば極めて簡明であるが、全くオ

リジンを異にする成分であることも考えられ今後の課題である。また細胞壁の RLS と溶出成分の関係であるが、① RLS は 110 Å の幅であり溶出成分にも 110 Å のものが存在すること。②溶剤処理後の細胞 debris には 110 Å の RLS は観察されず、時に 40 Å 前後のヒモ状構造物がわずかに残っている像が観察される場合がある等の結果より、溶出成分はミコバクテリア細胞壁より溶出し

てきたものと考えられるが、更に精製細胞壁を使用してその点を確認する必要がある。〔結論〕①各種結核菌の細胞壁の RLS の観察を行なったが菌株間に差異はみられなかった。②溶出成分はヒモ状構造を呈し、その幅は 110 Å, 60 Å, 30 Å の 3 種類に分けることができた。③これらの溶出成分は菌体内ではなく細胞壁由来のものと考えられた。

結核菌の化学・生化学 I

第2日(4月4日) 10:00~10:30 B会場 座長 (兵庫医大細菌) 庄 司 宏

B34. ミコバクテリアおよび類縁細菌の Superoxide dismutase の性状 °楠瀬恵美・楠瀬正道(大阪市大刀根山結研) 野田庸二郎(国療刀根山病) 市原宏介(川崎医大生化学) 森竜男(阪大微研・癩)

〔目的〕 Superoxide dismutase (SOD) は $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow O_2 + H_2O_2$ を触媒する酵素で、その生理的意義は有害な O_2^- ラジカルから生体を保護するものと考えられている。われわれは結核菌等が宿主細胞内で長期間増殖を続けることから、ミコバクテリアの酸素代謝に本酵素が重要な役割を演じるものと予想した。結核菌 H₃₇Ra 株の SOD についてはすでに報告したが(本誌 51 巻, p. 229), 今回は種々のミコバクテリアおよび類縁細菌より単離した本酵素の性状を比較する。〔方法〕結核菌, *M. kansasii* はソートン培地に、鼠らい菌はヘミン含有 1% 小川卵黄培地に、他のミコバクテリアはグリセリン 5%, 肉エキス 3%, ペプトン 2% を含む培地に、類縁細菌はグルコース 1%, 酵母エキス 0.5%, ペプトン 1% を含む培地に培養した。これらの菌体をアルミナと磨砕、抽出後、7 万 g 遠心上清を 65°C, 5 分間加熱、ストレプトマイシン処理、硫酸分画, DEAE-セルロース およびセファデックス G-100 カラムクロマトグラフィー等で酵素を精製した。〔成績・考察〕①結核菌 H₃₇Ra 株 および H₃₇Rv 株, *M. phlei*, *M. smegmatis*, 鼠らい菌, *Gordona bronchialis*, *Nocardia asteroides* から SOD を均一に精製した。②今まで他の細菌から分離された SOD は、分子量がいずれも約 4 万で 2 量体と報告されている。ところが前述①の菌の SOD の分子量は、沈降平衡法によると、それぞれ 88,000, 80,000, 88,000, 61,500, 45,000, 80,000 および 88,000 で、サブユニットの分子量はいずれも約 21,000, したがって大部分の酵素は 4 量体である。③他の生物では SOD には金属成分を異にする 3 種類の酵素(Cu, Zn-SOD, Mn-SOD および Fe-SOD) が知られている。結核菌および *M. kansasii* の酵素は黄色で鉄のみを含み, Fe-SOD に属する。一方,

他のミコバクテリアおよび類縁細菌の酵素はピンク色を呈し、約 2 原子のマンガンを含むので最初 Mn-SOD と考えられたが、更に検討の結果、少量の鉄(0.3~1 原子)の存在も認められた。酵素を KCN, EDTA またはフェナンスロリンに透析しても鉄含量も酵素活性も不変であるが、高濃度の尿素の共存下で透析すると酵素活性は減少し、両金属イオンの添加で著明に回復した。したがってこれらの菌の酵素はマンガンと鉄の双方を含む、全く新しい型の SOD と考えられる。④以上のようにミコバクテリアには 2 種類の SOD が存在するが、そのアミノ酸組成はいずれも非常に類似している。⑤酵素でウサギを免疫して得られた抗体と種々のミコバクテリアおよび類縁細菌の SOD とを組み合わせ、交叉反応の程度から菌種間の近縁関係を推定しようと試みた。

B35. Mycobacteria および類縁細菌ミコール酸のガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー °矢野郁也・鳥山浄子・増井正幹(大阪市大細菌) 楠瀬恵美・楠瀬正道(大阪市大刀根山結研)

〔目的〕ミコール酸は、Mycobacteria およびその類縁細菌に特異的に存在する超高級分枝脂肪酸で、その構造は菌種により異なるのみならずこれを含む脂質の生理活性とも密接な関連があることや細胞壁の生理的特徴にも反映することが予想されている。しかるにミコール酸は極めて長鎖のアルキル鎖を有する高分子量の脂肪酸であるために従来ガスクロマトグラフィー(GC)による分析が不可能とされてきた。われわれはミコール酸代謝の研究を行なうに先立つて GC による各単一分子種分離定量法が必要であると考えて GC-MS 法による検索を行なった結果、*Nocardia* および *Mycobacteria* の C₃₀₋₆₈ ミコール酸について良好な結果が得られたので報告する。〔方法〕Mycobacteria および *Nocardia* の各菌は、1% glucose を含む液体培地に振盪培養し、得られた菌体から各脂質を抽出して酸またはアルカリ水解後、メチル化して得た脂肪酸メチルエステルを薄層クロマトグラ

フィー(TLC)により分離した。ゲルより回収したミコール酸メチルエステルをトリメチルシリル(TMS)化して後、GC-MS(日立 RMU-6MG)に注入し、ミコール酸の各成分を質量分析により同定した。[結果・考察] *Nocardia* および *Corynebacteria* のミコール酸は、TLC 上ほぼ単一の spot として検出され、これらの TMS 誘導体は GC 上各炭素数により明瞭に分離し各成分の炭素数、二重結合数、直鎖および分枝構造は GC-MS により容易に同定することができた。一方 *Mycobacteria* のミコール酸は *Nocardia* と比べて更に複雑で菌種により変化にとみ、直鎖モノカルボン酸を初めとして種々の極性酸、ジカルボン酸等を含んでいる。そこで今回比較的炭素数の短い *Nocardia* のミコール酸(C₂₈₋₆₈)、*M. smegmatis* の C₆₀₋₆₆ ミコール酸、*M. phlei* およびその類縁菌の C₅₀₋₆₉ ジカルボン酸ミコール酸について検討したところ、いずれも明瞭な分離を示し、各菌種に特徴的なパターンが得られた。すなわち、① *Nocardia* の α -ミコール酸：*Nocardia* のミコール酸はその構造から少なくとも 4 群に大別され、④ *N. erythropolis* を初めとする C₂₈₋₄₆ ミコール酸群、④ *N. rubra* を初めとする C₃₄₋₅₀ の群、③ *N. asteroides* を含む“true nocardia”(C₄₄₋₅₈)、⑥ *N. polychromogenes* および *G. bronchialis* の C₅₈₋₆₈ 多不飽和酸群等に分かれる。② *M. smegmatis* の C₆₀₋₆₆ ミコール酸：*M. smegmatis* の α -ミコール酸は、他の菌種と異なり TLC 上 2 つのスポットに分かれ、R_f 値の低い成分は GC-MS による解析の結果、 α 位に C₂₂ 側鎖を有する C₆₀₋₆₂₋₆₄₋₆₆ モノ不飽和ミコール酸であることが示された。③ *M. phlei* その他のジカルボン酸ミコール酸：*Mycobacteria* のミコール酸中、最も短鎖の群に属し、極性の最も高い成分で、C₅₂₋₅₉ (*M. vaccae* 他)、C₅₆₋₆₃ (*M. phlei* 他)、C₆₀₋₆₈ (*M. lepraemurium*) および C₆₂₋₆₉ (*M. avium* 他) の炭素鎖を有する。このような精密な分子種組成の分析は、代謝面における研究に有用であるのみならず、分類の重要な指標になるものと考えられる。

B36. *Mycobacterium smegmatis* の 50 S および 30 S リボソームの再構成 °山田毅(阪大微研) 水口康

雄(九大細菌) K. NIERHAUS, H.G. WITTMANN (Berlin, Max-Planck Institut für Molekulare Genetik)

[目的] われわれは以下に述べるような実験成績を発表してきた。*M. smegmatis* から試験管内で得られるバイオマイシン(VM)耐性株には 50 S リボソームに変異がみられる株と 30 S リボソームに変異がみられる株とがある(J. Bacteriol. 1972, 112: 1)、遺伝学的研究でも VM 耐性に相当する 2 つの遺伝子 (*vica*, *vicB*) が決定された(Jap. J. Microbiol. 1974, 18: 139 および 457; Antimicrob. Agents. Chemother. 1976, 9: 817)。おそらく透過性の変異を決定すると考えられる遺伝子 (*vic C*) も決定された。VM 耐性リボソームは SM, KM その他の抗生物質にも交叉耐性を示す (Antimicrob. Agents Chemother. 1974, 6: 46)、この事実は臨床由来結核菌の疫学的研究結果と一致することを指摘した。生化学的、遺伝学的研究結果は、リボソームの上で VM と SM の結合部位の間に相互作用があること (Biochim. Biophys. Acta 1976, 435: 333)、VM, SM, KM 耐性因子が相互に作用し合い、VM 耐性を決定することを示唆した。以上の研究を更に発展させるためにリボソームの再構成系を確立することが必要であつた。この系を利用すれば VM 耐性が 50 S および 30 S リボソームの蛋白にあるのか、RNA に局在するのか決定することができる。[方法] 50 S リボソームより、蛋白は酢酸法、RNA は phenol 法により分離した。30 S の蛋白および RNA は LiCl-urea 法および phenol 法で抽出した。50 S リボソームの再構成は 20 mM Tris buffer, 400 mM NH₄Cl, 4 mM Mg-acetate, 2 mM mercaptoethanol 溶液中で 44°C, 20 分間 incubate した後 Mg⁺⁺ を 20 mM になるように加え 50°C において 90 分 incubate した。30 S リボソームは上記と同様の溶液中で 40°C 40 分 incubate した。[結果・考察] 上記の実験条件において *M. smegmatis* の 50 S および 30 S particle を再構成することができる。今後親株および耐性株から RNA および蛋白を分離し、おのおの間で各画分を交換して hybrids を作った後 VM 感受性を調べ耐性の局在を決定したい。

結核菌の化学・生化学 II

第 2 日 (4 月 4 日) 10:30~11:10 B会場 座長 (東北大抗研) 大泉 耕太郎

B37. ミコール酸生合成に及ぼすイソニコチン酸ヒドラジド(INH)の影響—分子種組成の変動 °鳥山浄子・矢野郁也・増井正幹(大阪市大細菌) 楠瀬恵美・前倉亮治・楠瀬正道(大阪市大刀根山結研)

[目的] INH は長年抗結核剤として広く使用されてきた化学療法剤であり、その抗菌作用が結核菌に対して高い特異性を示すことや、極めて低い濃度で抗菌作用を有すること等で作用機構に興味もたれている。従来 INH

の抗菌作用機構として、その構造面から pyridoxal や nicotinic acid analogue として種々の酵素反応に対する阻害作用が検討されてきたが、その阻害濃度や特異性の面から、なおその主作用点に関しては疑問の点が多かった。最近 Winder ら、Takayama らが INH が低濃度でミコール酸合成を阻害することを報告し、その作用機構に関心がもたれてきたが、INH がミコール酸の各分子種合成をどのように阻害するかについては明らかにされていない。われわれは GC-MS 法を用いて、INH により発育を抑制された *Mycobacteria* や *Nocardia* においては菌体ミコール酸含量が著明に減少するのみならず、各ミコール酸の分子種組成が著しく変動することを見出したので報告する。〔方法〕 *Mycobacterium phlei*, *Nocardia rubra*, *M. rhodochrous* complex IFO 13161, *Corynebacterium xerosis* 等の各菌は、1% glucose, 0.5% polypepton および 0.2% yeast extract を含む液体培地に INH 0~100 $\mu\text{g/ml}$ 存在下で振盪培養し、得られた菌体からミコール酸を抽出定量した。またこれらのミコール酸メチルエステルを TMS 化して GC-MS により各成分を同定した。〔結果・考察〕 *M. phlei*, *N. rubra* および *M. rhodochrous* complex の各菌は、INH 2~50 $\mu\text{g/ml}$ 添加によりその発育が著明に抑制され、抗酸性のそう失が認められた。これらの菌では、菌体当りのミコール酸含量が INH 添加により著明に減少し、*M. phlei* の Bound lipid では、INH 10 $\mu\text{g/ml}$ 添加により対照の約 1/10 にまで減少した。一般に INH 添加によりこれらのミコール酸のすべての subclass 成分が減少するが、*M. phlei* においては M_3 成分 (ジカルボキシミコール酸) が特に著明な減少を示した。*M. phlei* の M_3 -TMS 誘導体を GC-MS により分析すると $C_{56-58-59-60-61-62}$ モノ不飽和ミコール酸を含み、いずれも α 位に C_{22} の側鎖を有することが見出されたが、INH 添加によりこれらの分子種組成は著明に変動し、長鎖分子種ほどその含量が低下した。このような INH による発育抑制とこれに並行する(または先行する)ミコール酸含量の低下および分子種組成の変動は、*N. rubra* および *M. rhodochrous* に属する類縁細菌においても認められたが、*C. xerosis* においては認められなかった。以上の結果から、INH は *Mycobacteria* や *Nocardia* のミコール酸合成を著明に阻害し、抗酸性の喪失を来すとともに、ミコール酸分子種組成にも大きな変動 (短鎖側へのシフト) を与えることが判明した。ミコール酸パターンの異なる各種 *Mycobacteria* および類縁菌における INH 阻害の機構に興味もたれる。

B38. *Mycobacterium smegmatis* の成育に及ぼす Isoniazid の影響—ミコール酸分子種の変動との関連 堀三津夫・小野泰子・田村俊秀・山之内孝尚(阪

大徹研) 鳥山浄子・矢野郁也(大阪市大細菌) 庄司宏(兵庫医大細菌)

〔目的〕 抗酸菌に対する Isoniazid (INH) の特異的作用を細菌細胞のダイナミックな成育状態で観察するため、特に取扱いの容易な rapid grower を用い、INH 添加後のいろいろなパラメーターの変化を経時的に追うことにより、INH の一次的作用部位を推定しようと試みた。同時に in vitro で INH の低度および高度耐性菌を分離し感受性菌と比較検討した。〔方法〕 *M. smegmatis* R₋₁₅ (meth⁻, arg⁻, Rabinowitch, 水口博士より分与する) を主として用いた。水口らの処方によるミネラル最少培地を基にカザミノ酸 (0.2%), Tween 80 (0.06%) を加えて 37°C で振盪培養した。濁度測定に際し必要に応じてテフロンホモジナイザー処理を行なった。生菌数は同上ホモジナイズ後静置または低速遠沈上清を平板に播いた。MIC は前述の組成の寒天平板に 10⁵/ml 以下に希釈した菌液を spot して 2~3 日後判定した。one step 自然耐性株は INH 200 $\mu\text{g/ml}$ 含ミネラル最少培地寒天平板上に生育したもの、高度耐性株は NG 処理後 INH 1 mg/ml の BHI broth 中で生育したものをマーカーチェックの後採取した。³H-TdR, ³H-UdR, ¹⁴C-Valine 等の取込みは 10% 冷 TCA でミリポア上で洗浄固定し、¹⁴C, ³H-INH の取込みは菌を冷食塩水で遠沈洗浄後グラスフィルター上に集めてカウントした。リビド、特にミコール酸に関する各種定性定量は、前出の矢野らの方法に従った。抗酸性染色法は室橋らの方法によった。〔成績〕 振盪培養で対数増殖中の本菌に最少阻止濃度 (5~10 $\mu\text{g/ml}$) 以上の INH を添加すると約 4~6 時間の lag time を経て後、生育が停止する。lag time の長さは菌の成育速度に比例し、ほぼ一分裂時間に近い。INH の濃度をあげても、lag time の短縮または消失はみられない。濁度でみるかぎり lag time 中の菌の成育は INH 無添加の対照と等しいが時に多少の促進さえみられる。本菌においては、¹⁴C INH の取込み、前駆物質の取込み阻害からみた高分子物質の合成阻害、コロニー形成能の低下、抗酸性の喪失等は、すべて lag time の終了以降 (4~6 時間後) に起こる。一方、アルカリに対する抵抗性の低下、菌の凝集性の喪失等は INH 添加後 2~3 時間の短い間の lag time 中にすでに起こっている。後者に対応するように、菌体の全リビドは、INH 100 μg 添加 3 時間後すでに対照の 50% 以下になつた。non polar lipid, ミコール酸のいずれもそれぞれ減少するが、ミコール酸の減少度の方が著しく、ミコール酸の分子種中では C ナンバーの高いものほどより減少する傾向がみられた。また長時間 INH 接触後ミコール酸の質的变化がみられた。〔考察・結論〕 INH 接触開始から発育停止に至る lag time の存在は INH と抗酸菌の組合せに特異的であり、

lag time 後の菌の状態の変化に対し、log time 中にリピドの変化が先行することは、INH の一次的作用点の推定に極めて示唆的である。

B39. *Mycobacterium smegmatis* の細胞質膜画分に及ぼす INH の影響

福井良雄(広島大歯・細菌)

小野泰子・田村俊秀・堀三津夫(阪大微研)

[目的] INH の結核菌に対する作用機序を明らかにする目的で、まず *M. smegmatis* の細胞質膜画分への INH の特異的結合、および細胞質画分への INH の移行を対数増殖期の菌を用いて調べた。対照として *M. smegmatis* INH 耐性株についても同様のことを調べ両者比較検討した。[方法] 菌は *M. smegmatis* INH 感受性株および同耐性株を用いた。培地は Dubos の合成培地を用い、振盪培養を行なった。この対数増殖期の菌に ^3H -INH を 10 分間パルスラベルし、次いで 20 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のコールド INH を加え(ゼロタイム)、順次 1 時間ごとにこの培養をサンプリングした。各サンプル中の菌は遠心洗浄、超音波処理により菌体を破壊した。次に不連続ショ糖密度勾配法により細胞質膜画分および細胞質画分に分離した。各画分中の放射活性は液体シンチレーションカウンターで計測した。また膜画分および細胞質画分の各成分中の ^3H -INH の量はポリアクリルアミド電気泳動により分離し、ゲルを 1 mm 幅に切断、各画分の放射活性を測定した。[成績・考察] ① ^3H -INH でラベルされた各時間ごとの菌から膜画分を調製し、各膜画分中の ^3H -INH 量を測定した。その結果 INH 感受性株の膜画分中の ^3H -INH 量は約 1 時間でプラトーに達した。その量は 1 mg 膜画分タンパク当り約 600 cpm であつた。他方耐性株のそれは約 200 cpm であつた。② これら膜画分中の ^3H -INH が、膜画分中の特定の成分に結合しているかどうかをポリアクリルアミド電気泳動を用いて調べた。その結果、耐性菌の膜画分の各成分中には放射活性のあるものを見出しえなかつた。しかし感受性菌の膜画分中には放射活性のある一つのピークが認められ、その量は約 1, 2 時間でプラトーに達した。したがって各膜画分中には比較的弱く結合している ^3H -INH と、強固に結合している ^3H -INH の存在することが明らかとなつた。③ 同様にして感受性および耐性菌の細胞質画分中の ^3H -INH 量も調べた。その結果細胞質膜画分中の ^3H -INH 量は、膜画分のそれより約 1~2 時間遅れてプラトーに達した。また感受性および耐性両者の ^3H -INH 量の差は 1 mg 蛋白当り 200 cpm であつた。またポリアクリルアミド電気泳動による分析では、感受性菌の細胞質成分中には ^3H -INH を強固に結合しているものが存在する、しかし耐性菌にはそれが存在しないことが明らかとなつた。[結論] ① *M. smegmatis* の感受性菌の細

胞質膜には INH を特異的に結合する特定の成分が存在すると思われる。しかし耐性菌には INH を結合する成分が存在しない。② 膜に結合した INH は細胞質に移行するものと思われる。③ その後 INH は細胞質の特定の成分と結合する、しかし耐性菌の細胞質には INH を結合する成分が存在しないと思われる。現在これらの結果起こる細胞質膜の変化等を検討中である。

B40. Isoniazid による *Mycobacterium smegmatis* の表面構造の変化

堀三津夫・小野泰子・浅井利勝・田村俊秀(阪大微研) 佐々木甚一(弘前大細菌) 矢野郁也・鳥山浄子(大阪市大細菌) 水口康雄・武谷健二(九大細菌)

[目的] 先に発表したように、対数増殖期にある *M. smegmatis* は MIC の 10 倍以上の Isoniazid (INH) に接触しても直ちに効果は現れず、約一分裂時間相当の lag time をおいてから発育がとまる。これに続いて高分子合成の阻害や生菌数の低下が始まる。しかし INH 接触直後の lag time 中すでにある種の変化、例えば菌の凝集性の低下、アルカリ抵抗性の低下、ミコール酸等のリピドの著明な減少などが先行していることがわかつた。これらの INH による初期変化はいずれも細胞膜壁系の外層部の変化と想定される。そこでこれらに対応する形態上の変化を予想して電子顕微鏡による観察を試みた。[方法] 既述したように *M. smegmatis* R-15 株(水口博士より分与さる)の対数増殖中に MIC の約 10 倍量の INH, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を加え、lag time の終わる前後を中心として経時的にサンプリングして電子顕微鏡標品を調整した。対照として INH 無添加のもの、SM, RFP 等の INH と作用機作が異なると思われる抗菌剤を作用させたものなどを平行して調べた。negative 染色用標本は菌を 0.45~0.50 mm ϕ の Glassperlem で乳鉢中で破砕後洗浄し、2% 燐タングステン酸で染色し、日立 HU-12S 型電子顕微鏡で観察した。超薄切片標本は 1% オスミウム酸、2% パラホルムアルデヒド+2.5% グルタルアルデヒドで固定、脱水包埋後、LKB ULTRATOME III 型ミクロトームで切片を作製、染色後、日立 11-DS 型電子顕微鏡で観察した。また走査電顕用標本は、菌を採取後直ちに 1% グルタルアルデヒドで固定し、金パラジウム蒸着し乾燥後、JEM 100C 型走査電子顕微鏡で観察した。[考察・結論] INH 添加後、間もない菌がいまだに活発な増殖能を保っているとき、すでに索状構造物の消失、表面の平滑化等の変化がみられる。これは lipid の減少と対応するものと思われる。標品調製時の artifact を考慮に入れてもある程度 INH による初期変化を反映しているものと考えたいが超薄切片法等まだ検討中である。

免 疫 I

第1日(4月3日) 14・05~14 45 C会場 座長 (北大免疫研) 山本健一

C1. 合成ミコイルムラミルペプチド類の抗腫瘍活性 °東市郎・山脇幹夫・済木育夫・山村雄一(阪大第3内科) E RIBI(ロッキーマン山研 NIH)

[目的] 細菌細胞壁ペプチドクリカンのアヌバント活性の最小単位である N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine は強いアヌバント活性を示すにもかかわらず、実験腫瘍系において抗腫瘍活性を示さない。本研究において、われわれは先に合成した種々の 6-O-mycoloyl-N-acetylmuramyl dipeptide 類の抗腫瘍活性を検討し、癌免疫療法剤としての基礎的研究を行なった。
[方法] 実験腫瘍系として、マウス(C57BL/6J, SWM/MS, BALB/C)由来の同系腫瘍線維肉腫およびモルモット(strain 2)由来の line 10 ヘパトーマを用いて、①腫瘍生着阻止活性、②腫瘍退縮活性を検討した。合成ミコイルムラミルペプチド類は少量の鉱物油(Drakeol 6VR)で処理後、0.2% Tween 80 含有燐酸緩衝液に水中油型の浮遊液として使用した。
[結果] 6-O-mycoloyl-MurNAc-L-Ala-D-isoGln (I), 6-O-nocardomycoloyl-MurNAc-L-Ala-D-isoGln (II), 6-O-corynomycoloyl-MurNAc-L-Ala-D-isoGln (III), 6-O-mycoloyl-MurNAc-L-Ser-D-isoGln (IV), 6-O-nocardomycoloyl-MurNAc-L-Ser-D-isoGln (V), 6-O-corynomycoloyl-MurNAc-L-Ser-D-isoGln (VI), 6-O-mycoloyl-MurNAc-Gly-D-isoGln (VII) を検討し、いずれもマウスの線維肉腫を用いる同系腫瘍系において生着阻止活性を示したが strain 2-line 10 ヘパトーマの系においてIV, V, VIは強い腫瘍退縮活性を示したがVIIは全く退縮活性を示さなかつた。
[考察] N-acetylmuramyl dipeptide 類にミコイル酸をエステル結合することにより脂溶性を附加した合成ミコイルムラミルペプチドのうち6-O-"mycoloyl"-MurNAc-L-Ser-D-isoGln 類にマウスおよびモルモットの同系腫瘍系に抗腫瘍活性がみられたことは、合成医薬品による癌の免疫療法の可能性を示唆するものである。

C2. *Nocardia rubra* 細胞壁の抗腫瘍性の発現に有効な Oil の検討 °山脇幹夫・済木育夫・東市郎・山村雄一(阪大第3内科)

[目的] われわれはすでに鉱物油で処理し、0.2% Tween 80 含有生食水に水中油の状態に浮遊させた BCG や *N rubra* の細胞壁成分(CWS)が強い抗腫瘍性を示すことを報告したが、ヒト癌の治療を目的とする場合、非代謝性の鉱物油を用いることは望ましくない。本研究では

鉱物油に代りうる代謝性の動植物油について検討した。
[方法] ①同種細胞傷害試験。C57BL/6 マウスを DBA/2 マウス由来の Mastocytoma P815-X で免疫し、脾細胞に誘導される細胞傷害活性に対するアヌバント効果を ⁵¹Cr 遊離試験により測定した。②腫瘍生着抑制試験。同系の腫瘍細胞と水中油浮遊液とした *N rubra* CWS を混合してマウスの皮内に注射し、腫瘍の生着抑制の程度を検討した。各サンプルの調製は、*N rubra* CWS 4 mg に 27G 注射針で oil を 2 滴滴下し、磨砕後、0.2% Tween 80 含有生食水、あるいは 5.6% マンニトールを 1 ml 加えて懸濁液とした。凍結乾燥剤は使用時 1 ml の蒸留水で再浮遊させて用いた。
[成績] ①用時調製剤の同種細胞傷害試験により、スクアレンを従来の鉱物油(トラキオール)の代りに用いても同等の活性を示すことが明らかとなつた。②スクアレンの凍結乾燥剤は腫瘍細胞に対して、直接毒性を有するため、生食の代りに 5.6% マンニトールを用いた。凍結乾燥剤でも、用時調製の場合と同等の同種細胞傷害活性を認め、スクアレンの他にミクリオールも有効であるという結果を得た。③Balb/c, C57BL/6 マウスのメチルコランスレン誘発線維肉腫、C57BL/6 マウスの EL-4 白血病細胞に対し、用時調製のトラキオール製剤とはほぼ同等の抗腫瘍活性が、スクアレンあるいはミクリオールの凍結乾燥剤において認められた。
[考察] スクアレン、ミクリオールのような代謝性の動植物油が、*N rubra* CWS の抗腫瘍性の発現に有効であれば、ヒトに鉱物油を投与するという望ましくない状態を避けることができる。凍結乾燥剤は蒸留水に再浮遊させるだけで使用できるの、保存に便利で安定した効果を期待できる。
[結論] ヒト癌の治療に *N rubra* CWS を水中油浮遊液として用いるとき、従来のトラキオールの代りにスクアレン、あるいはミクリオールを用いても、同等の効果のあることが期待される。

C3. BCG 接種部への腫瘍移植でみられる腫瘍転移の誘発とその発現機序に関する検討 °山田穂積・原田進・原田泰子・宮崎信義・高本正祇・石橋元雄・杉山浩太郎(九大胸研)

[目的] 当教室使用の MCA 誘発肉腫はマウス足蹠に high dose の移植を行なつても他臓器への転移はみることができない。しかし、この MCA 肉腫を BCG 前処置した足蹠に移植することで膝窩リンパ節、肺への腫瘍

転移が誘起される。前回は BCG 接種の 4, 7, 11 週後に 1×10^5 の腫瘍を移植し、高頻度に膝窩リンパ節、肺への腫瘍転移がみられたと報告した。そこで今回は移植する腫瘍細胞数と転移誘発について検討し、更にこの転移誘発の機序解明を試みた。〔実験方法と結果〕 ① C_3H/He マウスの足蹠に BCG (1 mg) を接種し、7 週後に BCG 接種足蹠に 2×10^5 , 2×10^4 の MCA 肉腫を移植した。腫瘍移植後 6 週でみると、 2×10^5 移植では足蹠の瘍瘤形成は 80%, 膝窩リンパ節転移は 60%, 肺転移は 50% にみられた。 2×10^4 移植では 50%, 10%, 10% であつた。② C_3H/He マウスの足蹠に BCG (1 mg) を接種し、7 週後に 5×10^4 の MCA 肉腫を移植した。腫瘍移植後 14 日で腫瘍を切除し、その 7 日後に 2×10^5 の腫瘍を背部皮下に rechallenge した。この方法によつて BCG 未処置群では rechallenge した腫瘍の 13% が reject され、BCG 接種部の腫瘍移植群では 50% に reject がみられた。③ CF_1 マウス足蹠に BCG (1mg) を接種し、接種後 2, 4, 6, 8, 10, 12 週で膝窩リンパ節、脾について BCG 菌の還元培養を行なつた。臓器生菌数を \log_{10} で表すと、膝窩リンパ節では 2 週後に 4.6, 12 週後では 3.0 の菌数が見られ、脾では 2 週後に 2.6, 12 週後で 3.2 の菌数が見られた。④ マウス足蹠に BCG (1mg) を接種し、5, 10 週後に BCG 接種部に sRBC (10^8) を注射し、リンパ節、脾の direct PFC を検討した。BCG 処置マウスでは遠隔のリンパ節、脾においても PFC は顕著に増加した。〔考察〕 BCG の接種部に腫瘍を移植した場合、low dose の移植では腫瘍の reject が高頻度にみられ、high dose 移植では Control 群に見られない他臓器への転移が誘起された。BCG 菌の還元培養より BCG の足蹠接種の場合でも BCG 菌は全身に播種されることが示され、また、sRBC, carbon 等を BCG 接種部に注射したとき、これらの物質が速やかに全身へ移動することが示された。この結果から BCG 接種部に移植された腫瘍細胞も同様に速やかに全身に移動するものと思われ、BCG による腫瘍転移誘発の発現機序の一つと考えられる。一方、BCG 接種部に腫瘍移植した場合では BCG によつて specific な抗腫瘍免疫の成立が強化されることが示された。このように抗腫瘍免疫の成立したマウスにおいて、なぜ転移巣が形成されてくるかについては更に検討を要するものとする。

C4. 脱脂 BCG 由来の熱水抽出物の抗腫瘍性(続報)

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〕 われわれは脱脂 BCG 由来の熱水抽出物(HSA)がアジュバント活性をもち、腹腔内に接種したサルコマ 180(S-180)とエールリッヒ癌(EC)に対して 7 日間腹

腔内投与すると延命効果を認め、制癌剤との併用効果も認めることをすでに報告した。今回は HSA の毒性と除核酸を行なつた HSA の抗腫瘍性および投与期間の延長による効果について検討した。〔方法・結果〕 有機溶媒で脱脂した BCG から熱水によつて抽出しアセトン沈殿の後透析して得られる物質を HSA とした(第 51 回本総会)。この物質は約 10% の核酸を含むので活性が核酸によるとも考えられたので除核酸の 1 方法として硫酸 streptomycin 処理により核酸を含まない HSA を得、これを SM-HSA とした。抗腫瘍性の検討には ddI マウスを用い S-180 細胞 3×10^5 個を腹腔内に接種後 24 時間目から HSA, SM-HSA 各 0.25mg および 0.5mg を生食水に溶かして、0.25mg の場合は連日 20 日間、0.5mg の場合は 1 日おきに 10 回腹腔内に接種した。0.25mg 20 日間投与の場合は SM-HSA 投与群が HSA 投与群より優れた成績を示した。0.5mg 10 回投与の場合は明らかな延命効果は認められはしたが 0.25mg 20 日間投与群より成績は劣ると判定された。この実験では腫瘍細胞接種後 1 日目に治療を開始したが次の実験では同様に S-180 を接種した後 7 日目に治療を開始した。すなわち HSA と SM-HSA 各 0.25mg を 7 日目から 20 日間腹腔内投与を行なつたが両群において延命効果が認められた。この際 SM-HSA 投与群の方が成績が優れていた。前回からの一連の実験で HSA は S-180 に対して効果があることを認めたがどの実験でも 1 回投与量を 0.25mg としていたのでこれより少ない量での効果を検討する目的で 3×10^6 個の S-180 細胞を腹腔内に接種後 24 時間目から 0.005mg, 0.01mg, 0.1mg および 0.25mg の HSA を 20 日間腹腔内に投与すると 0.25mg 投与群の成績が優れており 0.25mg 投与が適当であると判定された。毒性の検討のため正常 ddI マウスを用い、HSA, SM-HSA 0.25mg および 0.5mg を 7 日間隔で 2 回静注、および HSA, SM-HSA 0.25mg を連日 10 日および 20 日腹腔内投与した群の体重、下痢、死亡例の有無を検討したが、体重減少はなく下痢も認められず死亡例はなかつた。〔考察〕 HSA は多糖体を主としてペプチドと核酸を含むことをすでに報告したが、生物活性が核酸に由来することも考えられたので SM による除核酸を行なつたが、S-180 に対しては抗腫瘍性の低下は認められなかつた。抗腫瘍性の検討の際に用いる量を 2 回静注あるいは 20 日間腹腔内投与を行なつても毒性と考えられる所見は認められず、生食投与群と比べて肝脾腫大はごく軽度であつた。〔結論〕 HSA を SM で処理して核酸を除いても S-180 に対する抗腫瘍性の低下は認められなかつた。HSA, SM-HSA を 0.25mg 20 日間連続して腹腔内に投与しても毒性は認められなかつた。

免 疫 II

第1日(4月3日) 14:45~15:25 C会場 座長 (阪大第3内科) 東 市 郎

C5. ミコロイルムラミルペプチド類のアジュバント

°上宮正直・杉村和久・東市郎・山村雄一(阪大第3内科)

[目的] われわれは Ellouz らによつて細菌細胞壁のアジュバント活性最小構造単位であることが示された MurNAc-L-Ala-D-isoGln (MDP) を基本とし、種々の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 BCG 細胞壁 (BCG-CWS) に代わりうる有用なペプチド化合物を合成するため、本実験を行なつた。MDP は血中抗体産生および遅延型過敏症の誘導に対し著明なアジュバント活性を示すが、キラー T 細胞の誘導に関しては、*in vivo* の系においてアジュバント活性を示さず抗腫瘍効果も認められなかつた。すでにわれわれは MDP に脂溶性置換基(ミコール酸)を導入することにより、アジュバント活性に質的变化がみられることを報告したが、今回は脂溶性基として種々の分子量をもつミコール酸を用いて合成した "Mycoloyl"-muramyl dipeptide についてその免疫学的性質を検討した。[方法] ①体液性抗体産生に対するアジュバント効果: Marbrook の方法に準じ、*in vitro* にて羊赤血球 (SRBC) に対する免疫応答への合成ペプチドの影響を検討した。②Cell-mediated cytotoxicity (CMC) に対するアジュバント効果: mastocytoma 細胞を合成ペプチドとともに C₅₇BL/6 マウスの腹腔内に免疫し、11日後に脾細胞をエフェクター細胞として、CMC 活性を Brunner らの方法に準じて測定した。③遅延型過敏症およびヘルパー T 細胞の誘導に及ぼす効果: ハートレイ系モルモットに ABA-Tyr を抗原とし種々の合成ペプチドとともに FIA にて免疫し、2週間後に ABA-BaA で皮内テストを行ない、更にこれらのモルモットに DNP-εAcP-(ABA)-Tyr を FCA にて免疫し2週および3週の血中抗 DNP 抗体量を測定した。[結果] ①MDP に種々の分子量のミコール酸(コリノミコール酸、ノカルドミコール酸、ミコール酸)を結合させた場合、ABA-Tyr に対する遅延型過敏症の誘導能には差はなく、すべて著しいアジュバント活性を示した。②ABA-Tyr 特異的ヘルパー T 細胞の誘導能はミコール酸の分子量に反比例して減弱し、コリノミコール酸では MDP と同程度の活性を示すが、炭素数 80 のミコール酸ではむしろ抑制的に働く。また同様の傾向が SRBC に対する PFC 反応においてもみられた。③キラー T 細胞の誘導能は、ノカルドミコール酸 > ミコール酸 > コリ

ノミコール酸の順であつた。

C6. ムラミル・ジペプチド (MDP) によるマウス網内系の活性化について °田中渥・永尾重喜(島根医大臨床生化学) 永尾玲子(九大胸研) 小谷尚三(阪大歯・細菌) 楠本正一・芝哲夫(阪大理・化学)

[目的] 従来細菌菌体およびそれから抽出されるアジュバント物質は複雑な物質であるので、アジュバント活性(「A」活性)とマクロファージの活性化との関係あるいはそれら生物活性の発現にあずかる化学構造について、明確なことはわからなかつた。最近、結核菌の Wax D の「A」活性を荷う構造が、N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (Muramyl dipeptide: MDP) であることが明らかにされた。そこでわれわれは合成 MDP およびその類似体を使い、網内系の賦活化と「A」活性との関係についてしらべた。[方法] 「A」活性: 6系統のマウスを牛血清アルブミン、卵白アルブミンで感作し、抗体を測ることによつてしらべた。網内系機能: B系統のマウスを使い、Biozzi らのカーボン・クリアランス法でしらべた。[結果] MDP はしらべられたすべての系統において、A活性を示した。C3H マウスを用い以下のことがわかつた。MDP の種々の類似体の「A」活性をしらべたところ、MDP 中の D-isoGln が L-体にかわつたり、D-isoAsn にかわると、「A」活性は雄雌いずれを使つても検出できなかつた。また L-Ala が L-Ser や Gly にかわつても同様の結果が得られた。ところが、L-Ala が L-Ser にかわる場合と、D-isoGln が D-Gln にかわる場合では、雌においては「A」活性がみられたが、雄においては活性はみられなかつた。一方、MDP はしらべられた3系統すべてのマウスの網内系の食食能を高めた。C3H マウスを使つてしらべたところ、MDP は 10 μg 以上で網内系食食能を高めた。また時間を追つてしらべたところ、MDP 注射後3時間ですでに網内系機能は充進し、24時間後にピークとなり、3日後にはほぼ正常値に戻つていた。種々の類似体を使つてしらべた結果、網内系食食能の充進と「A」活性の発現とは平行した。つまり「A」活性の発現がみられるような類似体とマウスの雌雄の組合せでは、網内系の機能充進がみられ、「A」活性がみられない組合せでは、機能充進はみられなかつた。[考察・結論] MDP の「A」活性の発現と網内系の食食能の充進の間にはきれいな平行関係があることがわかつた。このことは MDP の「A」活性発

現に、マクロファージの活性化が重要であることを示唆していると思われる。

C7. ムラミル・ジペプチド (MDP) によるマクロファージ遊走阻止について 永尾重喜・飛石美智子・今井勝行・田中渥(鳥根医大臨床生化学) 山本雄正・古賀敏正・尾上薫(九大歯・生化学) 楠本正一・芝哲夫(阪大理・化学) 小谷尚三(阪大歯・細菌)

[目的] われわれは結核菌 Wax D 中のアジュバント活性(「A」活性) 因子である合成 N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine がマウス網内系の機能を高め、この機能亢進と「A」活性発現との間に密接な平行関係があることを見出した。この muramyldeptide (MDP) とマクロファージ活性化との関係をよりよく解析するために *in vitro test* をさがし、それによつて MDP の作用点、作用機作をさぐるのが本研究の目的である。[方法] 非感作ハートレイ系モルモットの腹腔に流動パラフィン注入後、4日目にとり出された浸出細胞あるいはそれから得られたマクロファージを通常の MIF test と同じ条件下でキャピラリーにつめ、1夜遊走させ、そのとき種々のテスト物質を培養液に加えた。[結果・考察] 腹腔浸出細胞が遊走するとき、培養液中に MDP を溶かしておく、遊走の阻止が起こつた。この阻止現象は MDP の濃度に依存して起こり、0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下の低濃度で確実に阻止現象はみられた。MDP (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) は腹腔浸出細胞に対し、細胞毒性を示さなかつたし、またこれら細胞を凝集させることもなかつた。したがつて阻止現象は MDP の毒性や凝集性に基づいてのではないと思われる。浸出細胞をガラスシャーレに粘着させて得られたマクロファージを用いても同様な阻止現象がみられた。このマクロファージ中のリンパ球は1%以下であり、リンパ球除去操作は遊走阻止現象に全く影響を及ぼさなかつた。一方、非感作モルモットが MDP に感作されている可能性を知るために、MDP による角膜反応と皮内反応を行なつたが、結果は全く陰性であつた。これらの事実はこの遊走阻止現象はリンパ球(リンフォカイン)を介した現象でないことを強く示唆している。MDP の標的細胞はマクロファージであろうとわれわれは推測している。しかし、これらの点は更に検討される必要がある。マクロファージと種々の MDP 類似体を使つてしらべた結果、モルモットで「A」活性を示す類似体は遊走阻止活性を示し、「A」活性を示さない類似体は阻止活性を示さなかつた。つまり、この遊走阻止現象は「A」活性の発現と密接な平行関係をもつてることが示された。このことは、マクロファージの遊走阻止が、マクロファージの活性化である可能性が大きいこと、マウスの網内系の賦活化でも同様の平行関係がみられたことを考え合わせると、MDP の「A」活性発現にマクロファージの

活性化が役割を演じている可能性が大きいと思われる。[結論] MDP は正常モルモットのマクロファージの遊走をリンパ球の関与なしに特異的に阻止した。MDP の「A」活性の発現にマクロファージが重要な役割を演じているように思われる。

C8. 合成細菌細胞壁(ムラミルペプチド)による類上皮細胞肉芽腫の形成について 江森浩三・重松信昭(九大胸研) 田中渥・永尾重喜(鳥根医大臨床生化学)

[目的] 結核結節形成に与かる結核菌体中の物質あるいは化学構造は何であるかということは長い間追究されてきた問題であるが、まだ結論は出ていない。一方結核菌体中の主要アジュバント物質はWax D と cord factor であるが Wax D に肉芽腫形成能があることは White が報告して以来現在一般に認められている。Cord factor の肉芽腫形成能については Wax D 分画の混入が問題となり異論がある。最近 Wax D 中のアジュバント活性発現のための最小有効構造が muramylNAc-L-Ala-D-isogln(MDP)であることが明らかにされた。われわれは全合成された MDP の肉芽腫形成能を検討した。[方法] 動物はモルモット、WKA 系ラットを用いた。MDP は PBS に溶かし W/O エマルジョンの形で foot pad に注射した。実験群は MDP 群、MDP+卵白アルブミン群、結核菌群、FIA 群とし各群3~4匹ずつ注射後1日、3日、1, 2, 3, 5, 8 週の各時期に屠殺し所属リンパ節の重量を測定した。組織標本はリンパ節と注射局所の foot pad の H-E, PAS, 銀染色標本を作成した。[結果] ①MDP の抗原性について。MDP 100 μg 、結核菌 100 μg で感作を行ない、モルモットでは3週後に角膜反応、皮内反応、ラットでは2週後に皮内反応により、MDP に対する反応を試みたが全く陰性であつた。②肉芽腫形成能の検討。FIA 群: oil droplet の周りに1~2層の macrophage の集りを認めたが、肉芽腫形成には至らなかつた。MDP 群: 注射2~3週後、モルモットの所属リンパ節の重量は FIA 群の8~10倍に腫大し、その組織像は類上皮肉芽腫の形態を示していた。電顕的にも類上皮細胞肉芽腫であつた。この時点で MDP+抗原群、および結核菌群と比べて、所属リンパ節の重量に有意の差は認められず、その組織所見にも大きな違いは認められなかつた。また MDP は0.1 μg の微量でも類上皮細胞肉芽腫を形成した。一方ラットでは MDP は肉芽腫を形成したが、類上皮細胞肉芽腫は結核菌群、MDP 群ともにモルモットより未熟であると考えられた。[考察・結論] MDP は強い類上皮細胞肉芽腫形成能を示したので、これが結核菌体の中で結核結節形成に与かる主要物質であると考えられた。従来より類上皮細胞肉芽腫形成には遅延型アレルギーの関与が必要であると考えられてきた。MDP は角膜反応、皮内反応では抗原性を示さなかつたが、こ

の類上皮細胞肉芽腫にアレルギーが関与していないかど

うかは大きな問題で、今後詳しい検討が必要である。

免 疫 III

第1日(4月3日) 15・25~16・05 C会場 座長 (島根医大臨床生化学) 田 中 渥

C9. Acetyl Wax D, Cord factor および Muramyl dipeptide の類似体の肉芽腫形成能 江森浩三(九大胸研) 田中渥・永尾重喜(島根医大臨床生化学) 小谷尚三(阪大歯・細菌) 楠本正一・芝哲夫(阪大理・化学)

〔目的〕 われわれは結核菌体中のアヌヘント活性因子である Wax D の中の Muramyl NAc-L-Ala-D-iso Gln (MDP) が強い類上皮細胞肉芽腫形成能を有することを見出した。MDP 自身はアヌヘント活性(「A」活性)を荷う最小有効構造である。したかつてA活性あるいはアレルギー反応と肉芽腫形成能との関係をしらべるとは興味があると思われた。この問題を解析するため、MDP の類似体でA活性を有するもの、有さないもの、MDP の長鎖脂肪酸(C₃₀)誘導体、Acetyl Wax D の亜分画でA活性を有する分画 AD₆、マウス、ラットではA活性を示す cord factor 等の肉芽腫形成能をしらべた。〔方法〕 MDP の長鎖脂肪酸誘導体の場合を除き、すべてのサンプル W/O エマルジョンの形で足うらに注射された。Cord factor はラットに、他のサンプルはモルモットに注射された。注射後2~3週目に局所リンパ節を摘出し、重さをはかり、組織学的検索を行なった。〔結果〕 MDP 類似体 A活性を有する MDP はリンパ節の重量を対照の8~10倍にし、強い類上皮細胞肉芽腫を形成したか、A活性を有さない Muramyl NAc-L-Ala-L-iso Gln (MDP の D-iso glutamine がL体にかわつた異性体)はリンパ節の重さをかえず、また全く肉芽腫形成能を示さなかつた。他の種々の MDP 類似体および長鎖脂肪酸誘導体については現在検討中である。AD₆ これはA活性を有するが抗原性をもたない。AD₆ 単独注射では肉芽腫の形成は認められなかつたか、AD₆ +卵白アルブミン注射群では類上皮細胞肉芽腫形成がみられた。このことは以前安平ら兔の肺で行なつた実験を再確認した。Cord factor これはSD, WKA 系ラットでA活性を示すが、これら動物の局所リンパ節に明らかな肉芽腫形成は認められなかつた。〔結論〕 ①MDP は強い類上皮細胞肉芽腫形成能を示したが、A活性のないその異性体は全く肉芽腫を作らなかつた。②AD₆ 単独で肉芽腫形成は認められなかつたが、抗原添加により類上皮細胞肉芽腫が形成された。③Cord factor 単独注射群および抗原添加群とも明らかな肉芽腫を作らなかつた。

C10. アジュバント物質と抗酸性菌の菌体蛋白による実験的肺空洞形成 山村好弘・前田秀夫・小川弥栄(国療刀根山病)

〔目的〕 結核のさいの肺空洞形成にあずかる結核菌体の抗原物質とその役割を明らかにするのがこの研究の目的である。空洞形成を行なう最も強力な抗原物質は、現在のところ結核菌体より Folch の方法で抽出したいわゆるリポ蛋白である。そして現在までの成績から、空洞形成の抗原は菌体の蛋白であり、その上にリビントのアヌヘント効果によつて蛋白の抗原性が高められて空洞が形成されるのではないかと考えられる。そこでこれを確かめるため菌体蛋白と、種々のアヌヘント物質を混合して、それらの空洞形成活性を観察してどのようなアヌヘント物質が有効かを比較検討し、その化学的性状と空洞形成との関係を観察した。〔方法〕 実験動物としては兎を用いた。空洞形成物質としては、①蛋白としては、M phlei から Folch の方法で抽出したリポ蛋白の蛋白部(IIp)を用いた。②アヌヘント物質としては、BCG-cell wall, Nocardia-cell wall, 結核菌体から得られた acetyl-wax D, phosphatide, cord factor (人型菌および M phlei 由来), lactobacillus plantarum から得られた dissaccharide-tetrapeptide-tripeptide-dissaccharide (polymer を含む。LP3Y と命名), staphylococcus epidermidis, Nocardia corynebacterioides, streptomyces gardneri の各 cell wall を M-1 酵素処理することによつて得られた水溶性クリコペプチド(各 SECS, NCCM, SGCM と略記)および化学的に合成された Mur NAc-dipeptide(M2P), Mur NAc-tetrapeptide(M4P)を用いた。そして M phlei-蛋白(IIp)と各アジュバント物質とをフロイントの不完全アヌヘントに混じて1群7匹の兎の左右の肺内に注射して6週後に屠殺剖見し、肺の病巣を観察した。また PPD, IIp を抗原として屠殺前の兎の皮内反応、角膜反応を観察した。〔成績〕 ① IIp と BCG-cell wall, Nocardia-cell wall, 人型結核菌-cord factor, M phlei-cord factor, LP3Y, SGCM とをそれぞれ混じて注射した場合には空洞形成を認めた。②人型結核菌からの acetyl-wax D, phosphatide や SECS, NCCM のような水溶性クリコペプチド, M2p, M4p のような合成アヌヘントと IIp を混じて注射した場合には空洞形成は認められなかつた。③アヌヘント

物質単独または IIp 単独の注射では空洞形成は認められなかつた。④ PPD に対する皮内反応は、BCG-cell wall を用いた場合にのみ陽性で、他のアジュバントを用いた場合には皮内、角膜反応とも陰性であつた。〔結論・考察〕 ① 抗酸性菌の菌体蛋白 (IIp) とある種のアジュバント物質を混じて兎の肺内に注射することにより空洞形成が認められた。② そのさいのアジュバント物質としては EAE や卵白アルブミンのような異種蛋白に対する血中抗体、遅延型皮膚反応を増強するアジュバント物質が必ずしも全部効果をもつものでないことを認めた。現在、アジュバント物質の化学的性状と空洞形成との関係について追究中である。

C11. ツベルクリンペプチド — *M. tuberculosis*

H₃₇Rv 加熱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(大阪市大 刀根山結研)

〔目的〕 *M. tuberculosis* H₃₇Rv の加熱培養濾液から、ツベルクリン活性蛋白質を分離精製するにあたり、分析および精製を高濃度の尿素存在下で行なうことにより、その精度および収量に格段の上昇をみたことを先に報告した(結核 52:137, 1977)。今回は更にこの手法をすすめて、分子量が5,800のペプチドを分離することができたので、このものの諸性質について述べる。〔方法〕 H₃₇Rv をソートン培地に4~5週培養後、加熱滅菌し、菌体を濾別した濾液から硫酸80%飽和の沈殿を得、これを6M尿素共存下でDEAEセファデックスおよびセファデックスG-75による処理を行ない、ディスクゲル電気泳動(泳動pH9.4, 6%ゲル, 8M尿素含有)の分析においてRm 0.74のバンド(ペプチド74)を追跡した。このものを、更に調製用ゲル電気泳動装置(Toyo CD 50)により、8M尿素の存在下、泳動pH9.4およびpH7~8の条件で泳動をくり返して精製した。ツ皮膚反応は、4種のmycobacteria乾燥菌体の流動パラフィン懸濁液筋肉内注射により感作されたモルモットにつき、感作後4週以後にその側腹で行なつた。標準として市販PPD(日本ビーシー製造, *M. tuberculosis* 青山B培養濾液よりの製品)を使用した。蛋白質量はLowry法により測定するか、または凍結乾燥品の秤量によつた。N末端アミノ酸はGrayのダンシル化法によつた。全アミノ酸の分析は、酸水解放後、自動分析計により行なつた。分子量はSwankらのSDS-尿素ゲル電気泳動法により測定した。〔成績〕 培養濾液45lからペプチド74の凍結乾燥品6.6mgを得た。このものは、泳動pH9.4, pH7~8, およびSDS, SDS-尿素の4つの条件の電気泳動で単一のバンドを示した。分子量は5,800であつた。その全アミノ酸を分析した結果を示す。N末端アミノ酸はα-アラニンであつた。また、このペプチド74は、

H₃₇Rv 青山B, およびBCG死菌感作モルモットに対して、明瞭な硬結を伴つた遅延型皮膚反応を示すが、力価はPPDの約1/30であつた。*M. phlei* 死菌感作モルモットにおいては、ほとんど反応が起こらなかつた。〔考察・結論〕 PPD相当の硫酸分画の段階では、主たる成分蛋白質の分析におけるRmは、0.44, 0.49, 0.55, 0.59の4つである。これらのものはいずれも分子量1万をこえ、PPDとほぼ等力価をもつ。本報告におけるペプチド74は、主成分でもなく、またツ活性も強くはないが、他の混在する成分から、特にセファデックスG-75で明瞭に分けられ、更にゲル電気泳動で容易に高度に精製できた。このものの分子量が比較的小さいことは、その構造の追求には有利である。

C12. 結核病巣の New thiol protease に対する Epox 化合物の阻害について °富野郁子・鈴木末広・山村好弘・前田秀夫・小川弥栄(国療刀根山病)

前年度の本学会において、われわれは結核菌(H₃₇Rv)加熱死菌を家兎に肺注して作成した結核病巣を使用して蛋白分解酵素活性を測定した結果、病巣部は非病巣部および正常肺に比して数倍その活性が上昇していること、また、病巣部にのみ存在する新しい protease を発見したことを報告した。この new protease は分子量数万の小さな蛋白であり、elastase の人工基質 acetyl-tri-alanyl-metnyl ester (AA₃ME) を特異的に分解する酵素で至適pH 4.0, PCMB で阻害をうける thiol protease である。この酵素は、正常肺にはほとんど見出されないが、肺胞マクロファージ(AMφ)に高い活性をもち、病巣部の本酵素は、死菌注射によつて動員されたAMφに由来するのではないかと考えることができる。一方、沢田らにより酵母からとり出された新物質 leucyl-arginine-epox-succinate(E-64)は thiol 型 protease の阻害剤であり、papain を 0.104 μg で 50%阻害する能力がある。この阻害剤 E-64 (A) と類似誘導体=[DL-monoethyl-trans-epoxsuccinate(B), DL-monobenzyl-trans-epoxsuccinate(C)]の3種類を使つて肺および結核病巣の protease 活性に及ぼす影響を調べた。その結果、pH 4.0 で AA₃ME を基質とする、結核病巣にのみ存在する new protease に対して非常に強い阻害を示した。すなわち、(A)0.1 μg/ml, (B)8.0 μg/ml, (C)2.0 μg/ml で 100%の阻害であつた。この阻害濃度は、酵素標品としてAMφを使つた場合と病巣部 homogenate を使用した場合で全く差がなかつた。しかし同じ AA₃ME を基質としても pH 8.5 に至適をもつ酵素[正常肺および非病巣部分に存在する酵素]には、かなり高濃度に阻害剤を使用しても影響をうけなかつた。また benzyl arginine ethyl ester (BAEE) を基質とする cathepsin B 活性にも何ら影響を示さなかつた。その他の thiol protease も肺

には存在しているが、以上の事実より、結核病巣にのみ存在する new thiol protease を特異的に阻害することから、この物質を *in vivo* に投与して空洞形成が阻止

されるのではないかと考え、現在、実験を進めている。本研究に際し、Epoxy 化合物を分与下さり研究にご協力賜りました大正製薬沢田二郎博士に感謝いたします。

免 疫 IV

第1日(4月3日) 16:05~16:45 C会場 座長(国療刀根山病) 山村好弘

C13. 近交系モルモット JYI と strain 13 における BCG cell wall に対する免疫応答 °山本健一・奥山春枝(北大免疫研)

〔目的〕 近交系モルモットの結核菌免疫応答を知るために予研で開発された結核感受性の高いといわれる JYI と strain 13 の2つの strain について BCG cell wall (CW) 接種後のツベルクリン遅延型反応、液性抗体の発現および肺 granuloma 形成をしらべた。〔方法〕 近交系モルモット JYI と strain 13 の主として雄の体重 500~700g のものに、感作原として BCG CW を少量の鉱物油の小滴に associate させ 2% Tween-saline に浮遊、600 μg を 0.2 ml に含ませて、静脈あるいは皮下に接種。その後 3, 6 および 9 週目に各群 3 匹ずつ PPD 5 μg によるツ反応をしらべた。またツ反応直前に採血、この血清の結核多糖体および蛋白抗体をそれぞれ M. D 反応と Boyden 反応の術式で受身赤血球凝集反応によって測定した。次いで、*in vitro* の delayed hypersensitivity をしらべるため、静脈および皮下群で、それぞれ肺胞細胞、腹腔細胞を集め、毛細管法でこれら細胞の PPD 存在下における遊走阻止を測定、macrophage migration inhibition (MI) 活性を判定した。更に肺 granuloma 形成の指標として肺重量を用い、体重で割り 100 倍した数値を肺重量 index として示した。最後に肺と脾の病理組織像をヘマトキシリン・エオジン染色標本について観察した。〔成績〕 ① *in vivo* と *in vitro* の delayed hypersensitivity の発現 a) ツ反応：静脈および皮下群ともにいずれの観察期日においても JYI が strain 13 に比して反応が明らかに強かつた。特に著しい点は静注 3 週目で JYI が強い反応を示したのに反して strain 13 ではほとんど陰性であつたことである。b) MI 活性：肺胞細胞では 3 週で両 strain ともに大差のない活性を示した。腹腔細胞では JYI が strain 13 より明らかに強い活性を全期間呈した。② 血中抗体：抗多糖体抗体は接種経路を問わず両 strain ともに極めて低値にとどまつた。他方、蛋白抗体は静脈群の JYI でかなりの高値がみられた。③ 肺重量 index：静脈群 JYI で 3 週をピークとして、かなりの高値がみられた。④ 肺の病理組織学的所見：静注群 JYI が strain 13 に比して増殖炎お

よび滲出炎ともに高度であつた。〔考察〕 以上の成績で明らかのように JYI は strain 13 に比して高度の response を示した。他方、strain 13 のみならず strain 2 あるいは Hartley 系では、本実験で検討された BCG CW に対する諸反応は、これまで高度にみられなかつた。これらのことから JYI は BCG CW に対し high responder といつてよいように思われる。〔結論〕 BCG CW を oil に associate させて近交系モルモット JYI および strain 13 の静脈あるいは皮下に接種して、ツベルクリンに対する遅延型反応、血中抗体の出現および肺における granuloma 形成による病理組織学的変化をしらべた。その結果、JYI が strain 13 に比べて、BCG CW に対する反応の明らかに強いことが示された。

C14. 肺洗浄液で活性化された肺胞マクロファージの抗結核菌作用 °菅守隆・安藤正幸・杉本峯晴・志摩清・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

〔目的〕 肺洗浄液(PW)で活性化された肺胞マクロファージ(AM ϕ)の抗結核菌作用について検討し、その機序に関する 2, 3 の知見を得たので報告する。〔方法〕 実験動物は家兎を使用した。AM ϕ は正常家兎より経気管的に 25 ml の生食水で 5 回洗浄して採取した。PW は同様にして得た肺洗浄液を遠心し、上清を millipore filter を通した後濃縮して培地 1 ml あたり蛋白量 300 μg となるように調整して使用した。BCG 菌は 80mg を 10 ml の生食水に浮遊させ、吸光度 570 m μ , O. D. 1.52 (1×10^8 viablunit/ml) に調整した。この菌浮遊液 1 ml を 1×10^7 AM ϕ /10 ml に添加し、Falcon tube で 1 時間培養して BCG 菌感染 AM ϕ とした。この細胞を Lab-Tek chamber に 1 ml ずつ入れて monolayer を作製した。これに PW および対照として同量の生食水を添加し、経時的に細胞内生菌数を算定した。更に NBT 還元能を定量的に測定した。〔成績〕 BCG 菌感染 AM ϕ に PW を添加し、経時的に細胞内生菌数を算定すると、PW 添加群では 72 時間目で対照の生食水添加群に比し、細胞内生菌の増殖を抑制しているのが認められた(感染細胞 1 個あたりの平均菌数：対照群 5.0 ± 0.4 , PW 添加群 3.2 ± 0.2 , AM ϕ 100 個あたりの総菌数：対照群 256 ± 21 , PW 添加群 143 ± 13)。次に PW 添加による細胞内の菌

増殖抑制の機序を調べるために AM ϕ の NBT 還元能を定量的に測定した。正常 AM ϕ の NBT 還元能は BCG 菌感染により著しく低下する。一方正常 AM ϕ に PW を添加すると NBT 還元能が亢進し、この効果は BCG 菌を感染させても何ら影響を受けなかつた(対照群 0.086 ± 0.012 , 対照+BCG 群 0.041 ± 0.007 , PW 添加群 0.220 ± 0.040 , PW+BCG 群 0.235 ± 0.037)。なお PW 自体には抗 BCG 菌作用も NBT 還元作用も認められなかつた。[考察] PW 中に存在する NBT 還元能を亢進させる物質は肺内 IgG であり、その作用は dose-dependent であることはすでに報告した。これらの結果より、AM ϕ による抗結核菌作用の機序は、肺内 IgG と AM ϕ の interaction により AM ϕ が活性化され、その結果生じる NBT 還元物質が結核菌に直接あるいは間接的に作用していることが考えられる。NBT 還元物質としては細胞膜で産生される superoxide anion と NBT reductase が考えられている。この点については更に検討中である。[結語] PW で活性化された AM ϕ は BCG 菌の細胞内増殖を抑制した。この抑制効果は、AM ϕ の NBT 還元能の亢進と相関していた。AM ϕ の抗結核菌作用には、活性化された AM ϕ が産生する NBT 還元物質、例えば superoxide anion などが関与しているものと考えられた。

C15. 結核病巣の治癒機構の解析 (第2報) 病巣内 Esterases 活性細胞の動態 津田富康・安藤正幸・志摩清・杉本峯晴・鬼塚徹・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

[目的] 実験的 BCG 病巣の esterases 活性 M ϕ を経時的に調べていくとおおの substrate に伴い活性細胞の推移が異なつていくことが明らかとなつた。今回は substrate として naphthol-AS-D-acetate を使用した際の M ϕ の動態を中心に比較検討し、その酵素学的変動と光顕および電顕学的レベルの形態学的変化について解析し、naphthol-AS-D-acetate esterase の macrophage 内での働きについて考察したい。[方法] 19匹の家兎を2群に分けその背部皮下に8個の BCG 病巣を作成。第1群14匹では経時的に2, 3, 4, 7, 11, 14, 16, 21, 28, 35, 42病日にその病巣の生検病巣の中心部より半切し、一方をホルマリン固定、パラフィン切片とし HE にて染色、光顕標本とした。また他方を急速冷凍し、8 μ の cryostat 切片に作り乾燥固定、 β -galactosidase (β -Gal), acid phosphatase (Acid. P) naphthol-As-D-acetate esterase 染色を施した。また、他の1群5匹は7, 14, 21, 28, 35, 42に生検、同様に半切し、一部は電顕標本に作成、他の1片は急速冷凍し8 μ の凍結切片とし α -naphthyl acetate esterase, naphthol AS-acetate esterase, naphthol AS-D-acetate esterase,

naphthol AS-D-chloroacetate esterase, β -Gal, acid P 染色を施した。[以上の標本より種々の esterase 活性細胞の推移、また各病期での光顕、電顕レベルでの M ϕ の形態学的変化を平衡して検討した。[成績] 4種の esterase 活性細胞の経時的変化より推測すると病巣内の macrophage には少なくとも lysosome 酵素 (Acid. P, β -Gal) と同じように変動するものと、全く異なつた経過で増減する2種類が認められた。Naphthol AS-D-acetate esterase は後者にあたり BCG 病期の後期(28~35 day 以後)に強陽性活性化細胞が急速に増加($49.0 \pm 4.2\%$)し前期および中期(7日 0.8 ± 0.2 , 14日 11.7 ± 2.5)に比べ著しい。この期の病巣の macrophage (epithelioid cells) は著しく肥満し細胞質に富み核は片側に圧排され中期にみられた細胞間の interdigitation は多くは再び解離し、一見 balloon cell 様となつている。また、この細胞の電顕学的変化を中期(14日)の典型的 epithelioid cell と比較しても lysosome の増加は認められず、この esterase は extra lysosomal な enzyme と推測された。[考察] 以上 esterases には lysosomal enzyme と非-lysosomal enzyme があり naphthol AS-D acetate esterase は後者で病巣の治癒期(後期)に増加してくる。このことは BCG 後期が M ϕ の entry の低下する時期であり、かつ病巣内 M ϕ はもはや本来の機能維持が必要でなくなつた時期に一致することを考えると、一種の機能抑制酵素として働いているものとも考えることもできる。[結語] BCG 病巣治癒期に M ϕ 内に増加してくる naphthol AS-D-acetate esterase は macrophage の機能抑制酵素と考えたい。

C16. 実験結核症における流血中単球およびマクロファージの動態について 田宮二郎・志摩清・津田富康・福田安嗣・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

[目的] 前回、実験結核症における単核球および肺マクロファージ (AM ϕ) の経時的動態について報告した。今回はマクロファージの遊走、食食、殺菌および消化の一連の機能が実験結核症にていかなる状態にあるかについて検討を試みた。[方法] ①BCG 接種: ハートレー系♀平均体重490gのモルモット背部皮下に4mg BCG 生菌を注射し、接種後1週から5週目まで以下の項目について観察した。細胞培養液は TC 用 Medium 199 に10%FCS, 100 μ g/ml CET および 30 mg L-Glutamine を加え、pH 7.3 に調節して使用した。対照として無処置群モルモットをおいた。②細胞の採取: モルモットをエーテル麻酔下で心穿刺にてヘパリン加採血後、Ficoll-Conray 法により単核球を採取した。その分類はギムザ染色により形態学的にリンパ球が大部分で単球(MN)は20~30%および好中球4~5%であつた。また4日前に腹腔内に0.4%グリコーゲン生食水を注入しておき、開

腹後腹腔浸出細胞を採取し、その大部分は腹腔マクロファージ(PM ϕ)であつた。更に経気管肺洗浄法にて AM ϕ を採取し、いずれも Medium 199 で2回洗い細胞数を $1 \times 10^6/ml$ となるよう調整した。③単球遊走能(MCR)の測定: 前回と同様に、Boyden's chamber を用いて、MN, AM ϕ , PM ϕ の2% casein に対する遊走活性を観察した。④酵素活性の測定: 採取した細胞を LAB-TEK chamber slide に 0.5 ml 注入し、37°C, 5% CO₂ 下で2時間培養後、 β -galactosidase(β -gal.), esterase を指標として酵素活性を検討した。更に NBT 還元試験にて細胞の殺菌能を観察した。〔成績〕①ツ反応は BCG 接種後4週目に最高値となつたが、BCG lesion の大きさは各週変化が少なかつた。②MCR は、MN は

各週変化が少なく、AM ϕ は3~4週目では対照より低下を認めたが、5週目は対照と差がみられなかつた。PM ϕ は2~3週目に高値を示したが、1, 5週は対照と差が認められなかつた。③酵素活性: β -gal 活性は AM ϕ は全般に他の細胞より高かつたが、4週までは対照と差がなかつたが、PM ϕ と同様に5週目に活性が上昇した。MN は4週目に軽度上昇を認めた。esterase は AM ϕ , PM ϕ ともに3週目でピークになつたが MN は5週目に上昇し、両者間に解離がみられた。NBT 還元能は AM ϕ , PM ϕ ともに対照と差がなく、変化はみられなかつた。〔考案・結論〕実験結核症において流血中 MN, AM ϕ および PM ϕ の経時的動態を観察したところ、M ϕ の活性の状態が必ずしも平行関係にないことが認められた。

免 疫 V

第2日(4月4日) 9:00~9:40 C会場 座長 (熊本大第1内科) 志 摩 清

C17. PPD および TAP に対するヒト末梢リンパ球の反応 °藤原寛・奥田恭久・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕 PPD に対するヒト末梢リンパ球の反応を *in vitro* で研究したものはいくつか報告されているが、これらの間には矛盾した結果も時にみられる。この原因の一つの可能性として、PPD は蛋白質だけでなく、多糖体、核酸なども含んでいることが考えられるため、われわれは PPD の他に、結核菌体から抽出精製されたツベルクリン活性ペプチド(TAP)を用いて、これらに対するヒト末梢リンパ球の反応を検討した。〔方法〕 TAP は阪大山村内科から、PPD は阪大微研藤井博士から分与された。末梢血リンパ球はツ反陽性健康人静脈血から型のごとく Ficoll-Hypaque 比重遠沈法により採取した。培養液は10%ヒト AB 型血清を含む RPM I1640 を用いた。1培養あたり 2×10^5 個のリンパ球を Falcon の micro culture plate に入れ、37°C, 5% CO₂ の条件下で培養した。培養終了18時間前に 0.2 μ Ci の ³H-thymidine を各 well に入れ、そのとり込みを液体シンチレーションカウンターで測定した。T細胞は羊赤血球ロゼット形成細胞(E-RFC)を Ficoll-Hypaque 比重遠沈法で分離したものや、nylon wool column を通過させて分離したものをを用いた。B細胞は、E-RFC を2回除くことによつて分離した。〔成績〕 分離しないリンパ球の kinetics は、培養6日目で、PPD および TAP に対して peak を示した。dose-response では、PPD 50 μ g/ml, TAP 200 μ g/ml において peak がみられた。分離したT細胞(ロゼット形成細胞または nylon wool co-

lumn 通過細胞あるいはロゼット形成分離後 nylon wool column を通過させた細胞) および B細胞は、すべて PPD, TAP の両者に対してほとんど反応しないか、分離しない細胞に比べ有意に反応が低下した。次にこのT細胞とB細胞を適当な割合で混合して培養することによつて反応性は回復した。〔考察〕 PPD に対するヒト末梢リンパ球の反応を研究した報告のなかで、Schlossman らはT細胞が PPD によつて分裂増殖するとしており、逆に Blomgren はT細胞の助によつてB細胞が分裂すると報告している。われわれの成績は、T, B 各細胞だけでは PPD に対して分裂増殖せず後者の場合に近いと思われる。これらの相違は、PPD の lot の違いによる可能性が考えられる。PPD は chemical には比較的 crude なものであるが、TAP は少なくとも多糖体、核酸を含まないペプチドとして知られている。この TAP に対しても、T, B 各細胞単独では反応せず、この反応にも T, B 両細胞が必要なことを示した。一般に Mitogenic factor はT細胞から遊離されるといわれているので、この system を利用して結核患者の特異抗原に対するT細胞の機能を check できるかどうか検討中である。

C18. 非特異的 Mitogen および特異的抗原に対する肺結核症患者末梢リンパ球の反応 °奥田恭久・藤原寛・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕 肺結核症患者の免疫学的検討は、現在までツベルクリン(ツ反応)や血清学的検査が主で、細胞レベルでの検討をまとまつて行なつた報告は少ない。われわれは肺結核症患者末梢血リンパ球を用い、T・B細胞分画、非特異的 mitogen (PHA, LPS) および特異的抗原 [PPD,

ツベルクリン活性ペプチド(TAP)]に対する反応を検討して若干の成績を得たので報告する。[方法] 肺結核症患者は、初回治療で有空洞菌陽性群(P群)と、10年以上排菌持続し9種以上の薬剤耐性を示す難治性群(R群)に分けた。両群とも結核以外に糖尿病その他の合併症を有せず、また抗結核薬以外にはステロイドなど免疫反応に影響する薬剤を使用していない。コントロールはツ反応陽性正常健康人(N群)である。リンパ球は、ヘパリン加静脈血から比重遠沈法を用いて分離した。T・B細胞分画の測定は、矢田らのロゼット法を用いた。培養は10%ヒトAB型血清を含むRPMI-1640(ただしLPS刺激のときは血清を入れずに 10^{-4} M2MEを加えた)を用い、培養はFalconのmicro culture plateを用いて37°C、5%CO₂の条件下で、mitogenは3日間、抗原は6日間行ない、おのおの最終18時間の³H-thymidineの取り込みを液体シンチレーションカウンターで測定した。MitogenはpHA-P(Difco 0.01 u/ml), LPS(E.coli 0111:B4 Difco 200 µg/ml), 抗原はPPD(阪大微研藤井博士 50 µg/ml), TAP(阪大3内 200 µg/ml)を用いた。[成績] ①T・B細胞分画は各群で差異がなかった。②非特異的 mitogen に対する反応も統計的に有意の差はなかった。③TAP・PPDに対する反応でも、R群P群とも平均値でN群に比べ高い傾向はみられたが統計学的に有意でなかった。しかしP群の一部は、TAP・PPD両者に対し非常に高い反応を示し、またR群の中にもPPDに対してN群より高く反応するものがみられた。④P群のうち非常に反応の高い例では、治療経過中に反応が低下する傾向がみられた。⑤PPDに対する反応とTAPに対する反応の間にはよい相関がみられ、おのおのの反応抗原は同様なものと考えられる。[考察] 結核患者の特異的免疫学的検査としてのツ反応は、皮膚反応であり定量的といいたいがたい一面がある。末梢血リンパ球のPPDに対する反応は、客観性があり、皮膚反応と相関することはいわれているが、肺結核症患者におけるまとまつた報告は少ない。P群、R群ではN群に比し、PPD・TAPに非常に高い反応を示すものが多くみられ、またP群のうち反応の高い例では、治療経過中に低下する傾向があるなど、反応の強さと体内の結核菌量とは相関があると考えられるので、このリンパ球の反応も、結核の診断および経過をみる方法の一つであると思われる。

C19. PPD 刺激による Fc-結合性T-リンパ球の検出

°白土裕江・寺岡修・露口泉夫(大阪府立羽曳野病) 結核感染防御機構に細胞性免疫反応の関与していることは推察されるところであるが、その細胞レベルでの詳細な解析は充分にはなされていない。われわれは活性化T-リンパ球がFc-受容体をその表面に顕出してくるという、D.L. Rosenstreichらの報告に基づき、結核患者末

梢リンパ球のPPD刺激によるFc-receptor bearing T-cell (Fc-T)の検出を試み、この変動が感染防御能の1つの指標となりえないかどうかを最終目標とした。今回は、その方法論の確立にある。[方法] 末梢リンパ球の精製は、Ficoll-Hypaque比重遠心法によつた。T-リンパ球はヒツジ赤血球とによるロゼット形成(E-RFC), Fc-結合性リンパ球の検出は、aggregated ヒトガンマグロブリン(agg-HGG)感作ニワトリ赤血球(agg-HGG-CRBC)を用いてのロゼット形成(agg-HGG-Rfc)によつた。したがってFc-Tはヒツジ赤血球および上記のHGG感作ニワトリ赤血球とによる二重ロゼット形成リンパ球を算定することにより検出した。PPDによる刺激は、精製リンパ球と一緒に3日間、37°C、5%CO₂中で*in vitro*培養することによつた。[成績] agg-HGG感作CRBCの作成は、ピペラジン緩衝液の存在下で塩化クロミウム法を用いて行なつた。この感作血球はRA陽性関節リウマチ患者血清で強い凝集を示し、この凝集はagg-HGGの存在下では完全な阻止がみられた。また、この感作血球を用いてのロゼット形成は、agg-HGGにより特異的にその形成の阻止がみられた。ニワトリ赤血球単独ではロゼット形成はほとんどみられなかつた。ツ反応陽性の健常者および結核患者の末梢リンパ球を用いてPPDとともに、*in vitro*培養を行なつたところ、3日ないし5日目にFc-Tが最も多く検出され、抗原PPDなしでの培養に比べ2ないし3倍多くの出現をみた。そのときのPPDの最適濃度は10 µg/mlであつた。[考察・結語] Fc受容体の検出に、EAの代りにわれわれはagg-HGG結合赤血球を用いたが、EAに比べ常に一定条件下で高濃度の感作血球が作成でき、かつそれら血球間の凝集がほとんどみられなかつた。agg-ガンマグロブリンはB-リンパ球、およびT-リンパ球のうち抗原等により活性化されたT-リンパ球のそれぞれの表面に結合することが一般に知られている。このFc-Tがあるいはsuppressor-Tに属するのかもしれない。抗原PPDとともに培養することにより、その増加がみられることから、effector-T, suppressor-Tのいずれにせよ何らかの形で結核免疫に関連する細胞に属するものと考えられる。臨床像との関係をみていくとともに他方動物実験でこれらFc-Tの機能についても今後種々検討を加えていきたい。

C20. 肺結核患者におけるT・Bリンパ球の動態(第2報)

°坂本文比古・志摩清・岳中耐夫・安藤正幸・福田安嗣・徳臣晴比古(熊本大第1内科) 大場昭男・武内玄信(大分県立三重病)

[目的] 前回、肺結核患者におけるT・Bリンパ球の動態を経時的にツ反応、胸部X線改善、不変、悪化例につき検討を試み、改善例においてはツ反応陽性群に多く、

またTリンパ球の増加傾向を認めたことを報告した。今回は更に経時的に観察を進め、ツ反応、病巣の拡り空洞および排菌の有無とT・Bリンパ球との関係について検討を試みた。〔方法〕当科および関連施設に入院中の65例(男39例,女26例,平均年齢51.7歳)を対象とした。この内訳は学研分類でA型0, B型14, C型27, D型9, E型0, F型15, NTA分類でMin 13, Mod 22, Far 32例であつた。排菌あり4例, なし61例, 空洞あり26例, なし39例, ツ反応(-)10例, (+)32例, (++)32例であつた。経過は改善9例, 不変50例, 増悪6例であつた。〔成績〕①病型との関係: B, C, D, F型間においてT cellは対照に比し低下傾向を示し, B cellは対照に比し増加傾向を認めた。②経過との関係: 改善例は各病型においてT cellの増加傾向を認め, B cellは有意の相関を示さなかつた。不変例はT・B cellともに

有意の相関を示さなかつた。増悪例は比率においてT cellの減少傾向を示し, B cellの増加傾向を認めた。③病巣の拡りとの関係: 病巣の拡りとT・B cell sub. pop.には一定の傾向を認めなかつた。④ツ反応との関係: ツ反応(+)群は(-)群に比しT・B cellともに増加傾向を認めた。⑤排菌との関係: 排菌の有無とT・B cell sub. pop.の間には有意の相関を認めなかつた。⑥空洞との関係: 空洞の有無とT・B cell sub. pop.の間には有意の相関を認めなかつた。〔結論・考案〕胸部X線上改善例においてTリンパ球の増加傾向が認められたことは, 病巣の治癒にTリンパ球の増加が好影響を及ぼしたものと考えられた。今後はVirgin Tbcの追求とともに多方面から肺結核患者における免疫機能を経時的に追求していきたい。

免 疫 VI

第2日(4月4日) 9:40~10:20 C会場 座長(京大結胸研) 大島 駿 作

C21. 結核患者血清の免疫抑制作用に関する研究 °長井苑子(京都府立医大) 泉孝英(京大結胸研内科第2)

活動性肺結核患者血清は, マウス脾臓のヒツジ赤血球(SRBC)に対する抗体産生細胞(PFC)産生抑制効果を有することを認め, この結核患者血清中に含まれる免疫抑制作用因子の性状および作用機序について若干の検討を加えたので報告する。1. 実験方法。生後8~10週齢のC₃H/He雌マウスを使用した。原則としては血清あるいは血清画分0.4ml相当分を投与後24時間目にSRBC 10⁸を静注感作し, 4日目の脾臓を摘出, IgM anti SRBC-PFC数を測定し, 実験群, 対照群各5匹のPFC平均値およびSEを算定し有意の抑制の有無を判定した。2. 結核患者血清の抑制活性。血清0.4mlの投与では, 活動性結核血清31例中28例(90%)に抑制活性が認められた。一方, 治癒期症例では有意の抑制を示したのは10例中3例のみであり, この血清中の免疫抑制作用物質の出現と病期の間には何らかの関連性のあることが示された。以下の実験においては有意の抑制活性を示した血清のプール血清を使用した。3. 免疫抑制作用物質の性状。①56°C, 30分の処理には安定である。②通常のセロファン膜では透析されない比較的高分子の物質である。③硫酸分画法で検討した限りでは, 抑制作用物質は血清γ-グロブリン分画には含まれてはいない。4. 血清の免疫抑制における作用機序。①血清は胸腺, 脾臓細胞に直接cytotoxicには作用していない。②SRBC抗原投与後2~6日目のいずれの時期にも抑制効果が認められた。③血清

がSRBC抗原投与と同時にあるいは2日前までに投与されたときのみ抑制活性が認められ, 抗原投与後の血清投与には抑制効果は認められなかつた。④LPSのB-cell polyclonal activationに対する抑制効果は認められなかつた。②, ③, ④の成績から, 血清の抑制作用は抗体産生のinduction期にT-cellレベルで作用しているものと考えられた。⑤SRBC抗原量を10⁶, 10⁷, 10⁸, 10⁹と増加した場合, 抗原量が多いほど抑制効果は著明に認められた。この成績は抑制作用因子がhelper cellをsuppressする方向に作用しているというより suppressor cellをenhanceする方向に作用している可能性を示すものと考えられる。今後, この結核患者血清中の免疫抑制作用物質の性状, 作用機序に関して更に詳細な検討を加えるとともに, 結核症における病像進展との関連性について検討を加える予定である。

C22. ヒト血清の抗ホスファチジルイノシトールマンノシド抗体について °佐々木昭雄・有馬純(北大免疫研細菌感染) 酒井一郎(岩見沢労災病) 丸谷竜司(小樽市保健所)

〔目的〕結核リン脂質抗原の主要構成成分であるホスファチジルイノシトールマンノシドには, マンノースと脂肪酸の分子数が違う幾つもの成分があり, 少なくとも6成分に抗原活性が認められ, それらの間には複雑な交差反応性がある。この交差反応性を調べるためガラス板凝集反応をこの系に適用し, 2種の精製リン脂質の混合物を抗原として結核血清と反応させると, カオリン反応と同

等か少し高い抗体価が得られることはすでに報告した。このリン脂質抗体の意義を更に解析するため、今回は主に労災病院の患者について混合抗原および3種の精製リン脂質それぞれを単独で抗原としたときの抗体価を比較検討した。〔方法〕結核菌 H₃₇Rv 株より単離精製したリン脂質成分 H-7 (マンノース 2, 脂肪酸 4 分子を含む), H-6 (2 と 3), H-3 (6 と 4) および混合物 (H-7 と H-3, 1:1) を抗原とし、既報のガラス板凝集反応を行なった。〔成績〕まず混合抗原による抗体価をみると、けい肺患者で結核を合併している者、疑わしい者、合併していない者、一般患者の順で平均抗体価は明らかに低下したが、一般患者 54 例中完全陰性は 4 例しかなく、7 例が 32 倍以上の陽性であった。そこで一般患者 47 例を含む 133 例について、混合および 3 種の精製抗原に対する抗体価を比較検討した。H-7 と H-6 に対する反応は両抗体価が 2 倍以下のもの 121 例であり、残り 12 例中 10 例は肺結核とけい肺結核で、1 例が結核を伴わないけい肺、1 例は高脂血症であった。陰性を含めて両抗体価が等しいもの 114 例、H-7 抗体価が 1 希釈単位高いもの 4 例、H-6 抗体価が 1~6 単位高いもの 15 例であった。これらと比べて H-3 に対する抗体価は一般に高く、34 例が 32 倍以上を示した。H-3 抗体価を混合抗原に対する抗体価と比較すると、等しいもの 58 例、1~3 単位高いもの 74 例で、けい肺結核の 1 例のみが逆に 2 単位低かった。非結核患者 47 例中 12 例が 32 倍以上陽性で、これらには高脂血症、胃潰瘍、胃癌、肝炎、たんのう炎、すい炎などの患者が含まれていた。〔考察・結論〕以前 H-3 抗原によるガラス板凝集反応とカオリン反応の不一致例を検討して H-3 より H-7 と強く反応する血清もあることを見出し、混合抗原を用いることとしたが、今回の成績は H-3 抗体価が混合抗原に対する抗体価より低かったのは 133 例中 1 例であること、少数例ながら H-7 や H-6 と強く反応する血清があることを示した。リン脂質抗体の意義を調べるためには、少なくとも 3 種の精製抗原を平行して使うことが必要と考えられる。

C23. 結核症における液性免疫の関与 (第 2 報) °池田俊・志摩清・安藤正幸・岳中耐夫・成松秀人・徳臣晴比古(熊本大第 1 内科)

〔目的〕前回われわれは本学会において実験動物系で BCG 生菌を接種した場合ツ反応である遅延型反応 (DTH) が上昇するが、抗体価の上昇は認めず、一方死菌処置により液性免疫の増強効果を認め、DTH の低下が生じると報告した。肺結核患者で T リンパ球の減少、B リンパ球の増加、血清 Ig 値の上昇を示す異常経過をとつた症例を経験したので実験動物における現象との関連について報告する。〔方法〕Single radial immunodiffusion (SRID) によるハートレー系 guinea pig (g・p) の

immunoglobuline (IgG) の測定法: IgG の精製は g・p 血清を 38 パーセント飽和硫酸で塩析し、沈殿を Sephadex A-50 で溶出し、pure IgG 作成。anti IgG の作成はウサギ 1 匹に pure IgG 10mg を Freund's complete adjuvant とともに皮内 16 カ所に 1 週間間隔で 4 回注射し 10 日後耳静脈より採血。IgG. L-chain の精製は pure IgG を 0.28M メルカプトエタノールで還元アルキル化する。これをプロピオン酸に透析し、Sephadex G-75 で瀧過溶出して精製。精製した L-chain により Anti-g・p-IgG の吸収操作を施行し、anti g・p-IgG の SRID-plate 作成。IgG 測定方法: g・p 血清 10 倍希釈し、SRID plate hole 中に 4 ml 添加し、48 時間反応後沈降帯の直径を測定した。〔成績〕異常経過をとつた肺結核患者は、23 歳女性、既往歴として 3 歳のとき胸部異常陰影を指摘され結核の疑いで治療。現病歴は昭和 50 年 3 月下旬高熱出現。4 月より腹痛、腰痛出現し、血尿を認める。5 月中旬胸部異常陰影精査のため当内科入院。T リンパ球 (T-Ly) 数およびパーセントは患者および対照それぞれ 735, 51%: 1,300±49, 61±23% で、B リンパ球 (B-Ly) 数はそれぞれ 588, 40%: 483±75, 22.6±3.5% で対照と比較し、T-Ly の低下と B-Ly の上昇を認めた。PPD, DNCB 等の遅延型アレルギー反応はいずれも陰性。免疫グロブリン値は患者、対照それぞれ IgG 2,180, 1,530±479 mg/dl, IgA 160, 282±10 mg/dl, IgM 220, 162±10 mg/dl と IgG, IgM の上昇を認めた。一方実験動物系で g・p 血清 IgG 値は P-L 群 (死菌、生菌処置群) で 1,150 mg/dl, P 群 (死菌処置群) 1,950 mg/dl, L 群 (生菌処置群) 985 mg/dl, 対照は 1,190 mg/dl で P 群の増加が認められた。〔考察・結論〕実験動物で BCG の生菌および死菌を接種した場合、DTH と Ig の関連を追求した結果、BCG 生菌で DTH の上昇、Ig 値不変、BCG 死菌では DTH の低下、Ig 値の上昇という結果を得た。異常経過をとつた症例においてもツ反応陰性を示す一方 IgG の増加が認められており、これは実験動物での死菌処置の反応と一致している。この実験動物の結果をもつて本症例の現象を充分解析しえないが、Lepromatous Leprosy の状態あるいは immune deviation の現象を示している可能性がある。これは肺結核患者の予後の上で不利な現象を示していると思われる。この現象を人および実験動物系で更に解析していきたい。

C24. 中高年齢層の肺結核患者における RFP 投与群の免疫学的検討 °久場睦夫・外間政哲 (琉球大附属病) 大嶺経勝・中山貞三・金城毅・宮良長和・上原安一郎 (沖縄県立糸満療)

〔目的〕Rifampicin は強力な抗結核剤であるが、その免疫抑制作用について、ここ 6~7 年前から基礎的および臨床的報告がなされてきている。今回、われわれは生

理的にも免疫力の低下を来す、中高年齢層について比較的長期間、RFPを投与した群におけるRFPの免疫抑制作用に関する臨床的検討を行なった。〔対象・方法〕肺結核患者50人を対象とし、そのうちRFP投与群41例で投与内容はRFP+INH 25例、RFP+INH+EB 13例、RFP+INH+SM 2例、他剤投与群はINH+EB+(SMまたはKM)の併用方式であった。投与期間は3ヵ月以上で大半が6ヵ月前後であった。性別では、RFP投与群男31例、女10例、非投与群男8例、女1例で、年齢分布は40歳以上で平均年齢は52歳であった。〔検査項目〕①ツベルクリン反応。一般診断用0.05 μ gを用いた。②DNCB反応。2%DNCBアセトン溶液にて感作、2週間後に0.1%DNCBアセトン溶液にて局所反応をみた。③リンパ球数、白血球数および白血球分画から、リンパ球数を算定した。④血清Ig値。ヘキスト社のtriparfigenを用いてsingle radial immunodiffusion法で測定した。各測定結果の増加減少についてはRFP

投与前値の25%以上の値をもつて増減とした。〔結果〕①ツ反応。RFP投与群では、投与開始前に比し、約50%の症例に反応の低下がみられた。一方、非投与群では大多数が増強ないし不変を示した。②DNCB反応。RFP投与群の16例中、10例において陰性であった。③リンパ球数、投与群、非投与群において、差はみられなかつた。④血清Ig値については、大部分不変であった。〔考察・結論〕われわれの症例における検索成績では、リンパ球数に関しては、両群間に明らかな差異はみられなかつたが、ツ反応、DNCB反応はRFP投与群において抑制効果がみられた。Ig値は大部分が不変で、非使用群と差がみられなかつた。以上、われわれの成績から、RFP投与後3ヵ月以上の時点で、ツ反応、DNCB反応から、細胞性免疫にやや抑制作用を示唆する所見がみられ、中高年齢層の患者にRFPを長期投与する場合は、この点に留意する必要があると思われる。

 診 断

第1日 (4月3日) 10:15~11:25 B会場 座長 (川崎医大呼吸器内科) 副島林造

B8. 比較的まれな臨床所見を呈した肺結核の数例

北本治・小林宏行・新井光子・井上明夫・渡辺康久・宮田省三・高村研二・河野浩太・志村政文 (杏林大第1内科)

〔目的〕 いわゆる肺結核症において、胸部X線所見が非定型な場合をはじめ臨床所見に多彩な異常値がみられた場合、その診断が困難な場合が少なくない。われわれはかかる症例を分析し、今後の診療に資すべく本検索を行なった。〔方法〕 過去5年間、当院で扱った肺結核例のうち、胸部X線所見が非定型であった症例、診断が比較的困難であった症例、剖検後をはじめ確定診断がなされた症例を選び、その臨床所見、経過、診断法等を検討した。〔成績・考察〕 症例1: 6カ月にわたる不定の発熱を主訴とし、右下肺野に出没する浸潤性陰影および全肺野の小粒状・網状陰影を認め、過敏性肺臓炎、胸膜炎等を疑ったが気管支ファイバー下の洗浄液より結核菌陽性、抗結核剤にて陰影好転した。症例2: 6カ月間におよぶ微熱、上中肺野の網状陰影と散在する斑状陰影があり、関節痛、筋肉痛等あり膠原病を疑ったが気管支ファイバーにより慢性炎症像著明、抗結核剤使用2週後平熱化、3カ月後陰影は消失した。症例3: 1週間前より発熱、頻尿、残尿感あり、GOT、GPT、ALPの上昇、肺野に異常所見なく、腎盂腎炎による敗血症が疑われた。入院8日後肺炎様陰影出現、更に2日後死亡した。剖検にて肝を中心とした粟粒結核と診断された。症例4: 4カ月にわたる咳嗽を主訴とし、右上葉の部分的無気肺とLDH上昇が示された。気管支ファイバーにて結核菌陽性、抗結核剤により軽快した。症例5: 1カ月来の不定の発熱、両側肺門部陰影の軽度腫脹と右下肺に粒状陰影を認め、慢性気管支炎、肺癌を疑いファイバー施行、右中葉より結核菌陽性、抗結核剤を使用中、臨床症状の改善がみられている。症例6: 2年来からの右下肺野の異常陰影、経過観察を行なったが陰影不変、更に6カ月後陰影増強し喀痰中より結核菌陽性、抗結核剤にて陰影は好転した。症例7: 6カ月前自然流産、散布性結節性陰影が発現、妊娠反応陽性、ツ反陰性、その後6カ月間経過観察を行なったが悪化所見なく開胸生検を施行、肺結核と診断され抗結核剤使用し陰影は好転した。〔結論〕 比較的的非定型なX線所見、臨床諸所見を呈したいわゆる肺結核の数例を呈示し、向後の結核診断面に資すべく検討を加えた。

B9. 過去8年間における結核性胸膜炎の実態

小西池穂一・北谷文彦・旭敏子・古瀬清行・藤本四郎・河原正明 (国療近畿中央病内科)

〔目的・方法〕 結核性湿性胸膜炎の最近の実態は過去のそれと比較してかなりの変遷が推測される。われわれは昭和45年より52年までの過去8年間に国療近畿中央病院へ入院した結核性胸膜炎患者217例 (男165, 女52) に対して年度別推移、臨床所見、胸水の病態、鑑別診断などについて検討するとともに、同時に集録した非結核性胸膜炎患者81例との比較分析を加えた。〔成績〕 ①年度別肺結核新入院患者に対する胸膜炎患者の比率は次第に増加し、昭和52年度は7.8%に達しているが、非結核性胸膜炎患者の比率はほぼ一定し、増加は認められなかつた。②50歳以上の高年齢層が胸膜炎患者の30.5%のかなり高い比率を占めたが、30歳以下の若年齢層では漸次その比率は減少傾向を示した。③随伴性135例 (62.2%)、特発性82例 (37.8%) の比率は年度別では大差がなかつたが、随伴性の方が高年齢層への分布がやや高かつた。④発病時臨床症状は熱発69.4%、胸痛62.6%、咳嗽50.7%、呼吸困難28.5%、その他の順であつた。⑤入院時145例の胸水所見で血性は9例 (6.2%) であつたが、対照とした癌性胸水は39例中16例 (41.2%) が血性であつた。胸水貯留の程度は重16例 (7.3%)、中116例 (53.7%)、軽76例 (36.3%) であつたが、胸水消失までの期間は1~2カ月が62.0%を占め、貯留液量の多少と吸収期間とは関係が認められなかつた。⑥副腎皮質ホルモン内服例は217例中42例 (19.4%) で、年度別では漸減傾向を示した。本剤の併用はより早い解熱効果をもたらしたが、胸水の吸収に対してはその効果が明らかでなかつた。また副作用として本剤の減量途中に再熱発6例 (14.3%) および胸水再増加3例 (7.1%) が注目された。⑦胸水中の酵素活性はLDHを除き特記すべきものはなかつた。胸水中のLDHは平均値623.4W-u(1558-79)であつたが、癌性胸水では平均値1021.5W-u(2500-293)とより高値を示した。胸水のLDHは結核の化学療法により低下傾向を認めた。⑧鑑別診断では癌性胸膜炎との区別が必要である。胸水中の結核菌を検出したのは122例中5例 (3.6%) にすぎなかつたが、胸膜炎生検は25例に実施し14例に確定が得られた。その他一般臨床所見、喀痰、胸水の細菌検査、細胞診、X線上肺内病変など総合的な判定が必要である。〔結論〕 過去8年間

における結核性胸膜炎の実態を検討した結果、患者数は年度別に漸増傾向にあるとともに高齢層への傾きが認められた。また副腎皮質ホルモン使用症例数が漸減していることと、その効果、副作用について検討を加えた。胸水所見ではLDHは発病時高値を示すものもあるが、結核治療により低下を示すことが注目された。また鑑別診断には胸膜生検がかなり有効であることが確認された。

B10. 肺結核症と誤診されたマイコプラズマ肺炎例のレントゲン学的検討

池辺章・岩崎博円・泉川欣一・太田迪祐・小田敏郎・中富昌夫・原耕平（長崎大第2内科）

昭和40年4月より51年12月までの12年間に、*M. pneumoniae* に対する補体結合反応で確診しえたマイコプラズマ肺炎177症例について検討を行なつた。胸部X線の分析にあつては、初診時に撮影されたもののみを用いた。まず肺野別の検討は、両側に陰影が認められた17症例を除き、160症例について行なつた。肺結核症の好発部位と考えられる上肺野に陰影が分布していたものは、右上肺野に93症例中18例、左上肺野には67例中11例で、合計160例中29例（18.1%）であつた。次に正面像と側面像とを参考にして、区域別による陰影の出現部位を112症例について検討を行なつてみたところ、 S_{1+2} に陰影がみられたものは、右側に64例中16例、左側に48例中8例、合計112例中24例（21.4%）で、 S_6 に位置したものは右に6例、左に5例、合計11例であつた。すなわち、112例中35例（31.3%）は、肺結核症の好発部位に認められた。これら35例の胸部X線は、肺結核症と誤診されやすいマイコプラズマ肺炎と考えられた。何らかの肺門腫脹を来したものは177症例中23例にみられたが、随伴の陰影を伴っているものが多かつた。初期のレントゲン像において、主治医の判定で肺結核とされ、SM、PAS、INHなどの抗結核剤のみによる治療を行なつていたものが6症例あつた。このうち1症例のみは、1週間後に抗生物質への投薬変更が行なわれていたが、他の5症例は次の胸部X線が撮影された1～3カ月後までや、更にその後まで抗結核剤のみの投与がなされていた。これらマイコプラズマ肺炎の胸部X線陰影に検討を加え、肺結核と誤診されやすい陰影の性状について報告する。

B11. 肺癌を疑つて切除された未治療孤立性肺結核の検討

山下英秋・平沢亥佐吉・岩間定夫・松井晃一（静岡県立富士見病）

〔目的〕 肺の孤立性陰影は肺癌と他疾患、殊に肺結核との鑑別にはX線の読影や擦過細胞の正確な採取に限界があるため、開胸切除を行なう場合がある。両者の鑑別点としてX線読影上に反省点があるはずである。一方誤つて摘出された結核病巣中未治療例が含まれることもあり、

これら病変の結核菌の検索は最近の結核病巣の自然経過を知る上に役立つものと思われる。この2つの事項について検討してみた。〔方法〕 昭和44年から51年の8年間に当院での切除肺のうち上記症例にかなう17例を用いた。結核菌培養は小川培地ときにはキルヒナ半流動寒天培地を併用して、8週間で判定した。〔成績〕 結核病巣の大半は末梢肺野にあり、大きさは径1.5cmまで4例、2.5cmまで7例、3.5cmまで4例および3.6cm以上が3例であり、有空洞例は2.5cm以上の6例に認められた。病巣内結核菌は、1.5cm大以下では塗抹では陽性であつたが、培養ではすべて陰性であつた。一方2.5cm大以上の病巣内結核菌は、大きさ別ではほとんど差がなく、培養陽性は7例、陰性は6例であり、しかし塗抹は13例のすべてに陽性であつた。ところで1.5cm以下の病巣では組織的にもやや古くなつた被包乾酪巣の様相を呈していた。X線の陰影は小さい割に輪郭が鮮明で比較的濃度が高く全く孤立性陰性の像を示し巣門結合などはみられなかつた。肺癌例では、1.5cm大以下の例では少なくとも輪郭が不鮮明の部分が認められるのが一般的である。肺結核例でもこのような時点の病巣では肺癌との鑑別は全く困難である。病巣が2.5cm大以上の例では、培養陽性と陰性の間に組織的特徴はあまりみられなかつた。このように結核主病巣の自然経過途上で結核菌が培養陽性と陰性とに分かれることは臨床経験するが、この理由を今回の症例から把握するに至らなかつた。培地ではキルヒナの方が小川よりわずかに菌集落が多くみられた。2.5cm大以上の例のX線陰影の特徴は特に3.5cm大以上では何らかの形で巣門結合が全例に認められた。この場合病巣の位置によつて巣門結合が現れにくいので、断層によつて肺門に近い病巣の周辺部の血管影に更に注意すべきことがわかつた。〔結論〕 X線読影上肺結核と肺癌との鑑別で1.5cm大以下の病巣では輪郭鮮明で濃い陰影を呈さないかぎり困難である。2.5cm大以上では結核の場合、断層で巣門結合が全例にみられたことが特徴的である。病巣内結核菌は塗抹では全例に陽性であつたが、培養では1.5cm以下ではすべて陰性であつた。2.5cm大以上の例では培養陽性と陰性とは大きさにあまり関係なく頻度は半々近くであり、この理由を組織的に求めえなかつた。

B12. 類似した臨床経過をとつた家族4人の肺結核、その遺伝的要因について

前川暢夫・中西通泰・川合満・久世文幸・小田芳郎・江部康二・西山秀樹・望月吉郎・細川昌則・坂東憲司・戸川真一（京大結胸研内科1）

〔目的〕 ほぼ時を同じくして家族4人が肺結核で入院したので、その肺結核の発病、経過に遺伝的要因がどのように関与するかを検討した。〔方法〕 各患者の発病、発

見の状況、体型、X線所見、治療開始後の臨床経過を比較した。〔成績〕 症例1: 54歳男、5年前から心肥大といわれ治療を受けていたが、49年3月胸部X線検査で異常陰影を初めて発見され、入院した。呼吸器からの症状なし。身長170cm、体重64kg、赤沈1時間106mm、喀痰中結核菌塗抹、培養とも陽性、病型 B₂Kb₂。耐性検査ではすべて感受性。SM・INH・EB の治療を行ない、経過は「著明軽快」で、11カ月で退院した。症例2: 26歳男、症例1の長男、身長176.5cm、体重60kg。48年12月のX線写真異常なし。49年11月感冒にかかり、咳があつたがX線検査を受けず。50年2月疲労感あり、X線写真に異常を発見され入院した。赤沈1時間86mm、喀痰の塗抹、培養とも結核菌陽性。耐性なし。病型 B₂Kb₂。SM・INH・EB の治療で経過は「著明軽快」7カ月半で退院した。症例3: 21歳男、症例1の次男、身長173cm、体重58kg。48, 49年春の定期検診では注意されず、父と兄が入院したときも自覚症状がないままX線検査を受けず。50年8月体重減少に気づき、ここでX線写真に異常を発見され入院した。赤沈1時間72mm、喀痰中結核菌塗抹、培養とも陽性、この菌に耐性なし。病型 B₂Kb₂。SM・INH・RFP の治療で、経過は「著明軽快」10カ月で退院した。症例4: 23歳女、症例1の長女、身長160cm、体重45kg。自覚症状はなかつたが、家族に肺結核が多発したので、50年9月精検を受けたところやはり異常陰影があり、直ちに入院した。赤沈1時間65mm、喀痰中結核菌陽性、その菌に耐性なし。病型 B₂Kb₁。INH・EB・SM の治療で、「著明軽快」の経過をとり8カ月で退院した。〔考察・結論〕 結核にかかりやすい素質が遺伝するという事実は、一般に経験的に知られており、発病のみならず、その病型、経過も類似することが、双生児の研究などからも知られている。われわれは最近家族ぐるみの入院を数例経験したが、本症例では、患者の体型、発病のしかた、病型、臨床経過などが極めて類似していることから、遺伝的な素質の存在が充分に考えられた。

B13. 肺結核症確診のための経気管支肺生検法に関する検討

中野昭・田島洋・松本泰祐・木村莊一・荒井他嘉司・稲垣敬三・松田美彦 (国療中野病)

〔目的〕 呼吸器系に直接関係する臨床諸症状とX線所見は胸部疾患診断のきつかけになるが、喀痰細胞や結核菌検査が陰性の場合はその鑑別確診が必ずしも容易でない例は少なくない。われわれは胸部疾患鑑別診断の時点で日常行なわれている経気管支肺生検法の肺結核診断における有意性について検討した。〔方法〕 診断的気管支鏡検査はフレキシブル気管支ファイバースコープ (FBS-6TL) で局麻下に全体的に可視範囲を精査の上、区域～亜区域気管枝を選択して生検鉗子を挿入し、X線 TV 下

に目的とする病変領域の末梢気管枝に誘導して生検局所を確認しながら肺実質、病巣部を気管枝成分を含めて数個所数個宛採取して組織診査材料とし、洗浄吸引液の細菌的、細胞的検査を行なつた。同時に気管枝擦過細胞診、結核菌検査や直視下病変のある例には生検組織診と菌検索も行なわれる。〔成績〕 最近の診断的気管支鏡検査428回のうちX線上びまん性散布性陰影の54例(62回)、限局性孤立性陰影の41例(45回)計95例(107回)に対して細菌検査を含むX線 TV 下経気管支肺一病巣生検組織診を行なつた。臨床像と生検所見から有意な診断根拠となつたものは45.3%で、肺癌20、肉腫1、肺線維症一間質性肺炎8(含疑2)、肺炎6、肺炎後線維化2、じん肺1、サルコイドーシス(BHL)1などで結核と診断されたものはびまん性の2、孤立性の3の計5例(5.3%)、他に肺炎と診断されたが後に手術により結核と判明した1例がある。菌検索と生検所見からは著変を認められなかつた結核症例は、びまん性で4、孤立性で2の計6例であつた。なお全体としての組織採取率は90.5%で重大な副作用合併症は経験していない。これらの症例に以後の検査例を加えて再検討したい。〔考察〕 肺結核患者の減少と肺癌増加傾向がすすんでいるが、高齢化時代の肺疾患に対して経気管支肺生検法は肺線維症、肺気腫、肺炎その他を含む鑑別診断上の意義は少なくないと考えられる。〔結論〕 経気管支鏡的肺一病巣生検法は負担侵襲の少ない安全で反復実施可能な検査法の一つであり、肺結核診断のためにも有意な症例を経験した。

B14. 非定型的胸部異常陰影を呈した活動型肺結核12症例についての臨床的検討

松島敏春・直江弘昭・副島林造 (川崎医大呼吸器内科) 藤井芳郎・原義人 (岡山旭ヶ丘病)

〔目的〕 慢性炎症性疾患の代表である結核は、臨床症状を欠く場合も多く、胸部X線診断が重要である。しかるに最近、宿主・病原体の関係によつてか、特異なX線像を呈する症例をときに経験する。そのような症例を retrospective に、臨床的に検討し、今後の肺結核診断の糧としようと考えた。〔対象・方法〕 最近の5年間にわれわれの病院に入院して来た肺結核の患者の中で、肺結核としては非定型的と思われる異常陰影を呈した12症例を対象とし、それらの症例の胸部X線像を中心に、臨床症状、細菌学的検査成績、組織所見などを検討した。〔成績〕 非定型的とも思える陰影を呈した症例は12例であり、女3例、男9例であつた。年齢は22歳より80歳までの平均54.2歳であつた。胸部X線像は両側全肺野の粒状影、肺門周囲の雲状影を呈した急性結核性肺炎1例、腫瘤状陰影を呈した肺癌と重なつて結核病巣が認められたもの2例、中葉症候群を呈した気管支結核2例、閉塞性肺炎像を呈した気管支結核2例、亜区域性的閉塞性肺炎像を

呈した症例1例,そして最も注目したいのは,径2~3mmの粒状形を基本型とし,それが限局した型で外側に密な円形に拡がり,融合傾向のない陰影を呈したものの4例であつた。しかもこの型は極めて慢性に経過し,臨床症状もなく,排菌も少なく,抗結核薬に対する反応も極めて悪かつた。最初肺癌を考えられたものが5例で最も多く,原因不明で精査中であつたもの4例,肺結核疑いであつたもの3例であつた。喀痰抗酸菌陽性であつたものは3例のみで,うち1例は喀痰培養よりも肺生検による診断が早かつた。気管支洗浄液,経気管支肺生検による診断

が7例で最も多かつた。切除肺の培養陽性のもの1例があり,2例が臨床的な診断であつた。12例中2例は腫瘍死し,1例は急性結核性肺炎による呼吸不全で死亡したが,他の9例は軽快した。[考察・結論]結核罹患年齢の高齢化や薬物使用などにより,今後非定型的な陰影を呈する結核の増加が考えられる。原因不明の疾患,殊に慢性疾患においては,肺結核の可能性を考えての検索が必要と思われる。気管支鏡による検索が最も重要であるという結果であつた。

化学療法 I

第1日 (4月3日) 15:30~16:30 B会場 座長 (名古屋市大第2内科) 山本正彦

B15. 肺結核初回強化療法での連日検痰成績 °樽松三郎・柴田正弘・久世彰彦・近藤角五郎(国療札幌南病)

[目的] 第52回総会で,われわれは喀痰中結核菌陽性の肺結核患者60例の初回治療にRFPを含む治療を実施した成績を発表したが,治療開始後2カ月までは毎週1回,以後2週ごとに検査した結核菌の推移を培養についてみると,その陰性率は1週目30%,2週目45%,3週目60%であつた。このように治療1週目,2週目の極めて早期に陰性化するようにみうけられる例がかなりあつたので,今回は同様の治療方式による初回治療例14例について連日検痰を実施し,喀痰中から結核菌が見出されなくなつていく動態を検討した。[方法] 喀痰中結核菌陽性の肺結核初回治療の14例について連日採痰し,蛍光法による塗抹検査と小川培地を用いた培養検査を実施した。治療はそのほとんどの例がRFP,INHを主軸として,それにSMあるいはEBを組合せた,いわゆる強化治療であり,また治療開始前の菌については勿論,できるだけ最終排菌時点での菌についても耐性検査を実施した。その他,胸部レ線経過についても観察した。[成績] 培養成績からみると治療開始時菌数のごく少なかつた1例では8日目以後菌陰性化したが,培養(+)以上の菌数の例では,治療開始後2週目,3週目から菌数は著明に減少するものの,その後断続的な排菌が続いた後,全例陰性化した。陰性化の時期をみると6週までに3例,10週までに5例,14週までに3例,16週1例,19週1例であつた。一方塗抹での成績をみると11例では培養陰性化後も断続的な排菌がみられており,うち2例は6カ月,1例は7カ月で漸く陰性化し,他の1例では10カ月を超えて現在なお陽性を続けている。耐性検査成績では治療開始前は全例感受性あり,最終排菌株での検査では1例

がINH耐性,1例がINH,RFP耐性を示したほかは耐性が認められなかつた。[考察・結論] 肺結核初回強化療法に関する前回の報告で,週1回の検痰成績では,治療開始後1週目,2週目で菌陰性化するようにみうけられる例がかなり多かつたが,今回同様の症例について連日検痰を実施してみると,2週目,3週目あたりから菌数が著明に減少する傾向がみられたが,その後も排菌は断続的に続き,実際の陰性化は6週以後にみられる例が多かつた。陰性化までの期間についてみると,初めから菌数のごく少なかつた1例を除いては,病状の軽重,排菌量の多寡とは必ずしも平行していなかつた。塗抹成績と培養成績を比べてみると,塗抹培養同時あるいは塗抹(-)培養(+)から陰性化する例よりも,いわゆる塗抹(+)培養(-)の状態を経て陰性化する例の方が,はるかに多くみられた。また比較的早い菌陰性化にもかかわらず,胸部レ線像は必ずしも改善に至つていない例もみうけられた。

B16. 菌陰性化の速さについて 馬場治賢・吾妻洋(国療中野病)

RFPで治療した初回治療例393例(A群),一次薬で治療した初回例398例(B群),RFPを使つた再治療例360例(C群)を対象に菌(-)化の速さについて検討を行なつた。連続3カ月間菌培養(-)を菌(-)化とした。いずれも6カ月以上同一治療を行なつて菌(-)化に成功した症例だけを集めたものであるから菌(-)化率とは区別して菌(-)化の速さだけを検討したものである。開始時の菌量は化学療法開始前1カ月以内に行なつた培養のうちの最大菌量をその菌量とした。初回治療例のA群およびB群はすべて開始前塗抹陽性例であるが菌(-)化の判定は培養成績だけで判定した。病巣の範囲は学会分類に従つて1,2,3で表した。空洞は最大空洞1個の大

きさで表し、内径〔(縦径+横径)÷2〕1.5cm未満を小、4cm以上を大とし、その中間を中とした。A群で開始時の菌量別の菌(-)化は治療開始4週で菌(+)
21例70%、菌(+)16例43.2%、菌(++)20例41.7%、菌(+++)35例12.6%であり、8週ではそれぞれ90%、86.5%、75.0%、44.6%で開始時菌量が多いほど菌(-)化の速さは遅いことを示していた。次に空洞では4週で菌(-)化は空洞なし52.4%、小42.6%、中21.1%、大3.7%で8週ではそれぞれ92.9%、68.1%、56.5%、27.2%であつた。病巣では1,2,3の順に4週で53.1%、20.1%、11.1%、8週で85.9%、56.5%、32.2%で明らかに開始時の菌量、最大空洞の大きさ、病巣の範囲は菌(-)化の速さに影響を与えているのが認められた。これはB群、C群でも同様であつた。またこれらの症例では空洞が大きいほど、病巣が大きいほど開始時の菌量も多いことが初回治療例でも再治療例でも統計学的に有意差として認められたので以下菌(+++)例だけについて比較を行なつた。再治療例(C群)は初回治療例(A, B群)よりも明らかに菌(-)化は速い。すなわち4週でA群、B群、C群の順に12.6%、10.1%、33.0%であり、8週では44.6%、23.7%、61.7%を示した。C群とA群、B群とでは4週も8週も統計学的に明らかな有意差であり、A, B間すなわちRFP使用の初回例と一次薬使用初回例の間にも8週でRFP例の方が菌(-)化が速いことが認められた。更に同じ群のなかで薬剤の組合せによる菌(-)化の速さは差を認めなかつたが、これは症例数が少数となるため更に検討を要すると思われるので結論を得られなかつた。

B17. 有空洞肺結核の治療期間短縮に関する研究(第3報) [療研] 五味二郎(委員長) °青柳昭雄・川村達・福原徳光・大里敏雄・山田幸寛他

[目的] RFP・INH・SM・EBの4剤併用を6カ月間行ない全期間1.5年間にて化学療法を終了する処方(A群)による治療成績ならびに再発率を、SM・INH・EBの3剤併用を1年間行ない、その後の治療期間、治療法を任意とする処方(B群)のそれと比較することを目的とした。
[方法] 対象症例は入院時有空洞、排菌陽性の初回治療肺結核患者で、A, B両群の割り当てならびに治療方式は前回の本学会に報告されている。[成績] 本研究は昭和49年7月中旬より行なわれ、治療開始12,24カ月の成績を第51回、第52回本学会にすでに報告した。すなわちA群の培養陰性化率はB群に比して中等度進展症例では1,2カ月に、高度進展症例では4カ月の時点にて有意に優れており、胸部X線改善率、12カ月の時点での目的達成度もA群に優れた傾向を有することが認められた。今回集計した症例数はA群90例、B群114例で両群とも約85%が24カ月以上の追求が可能であつた。A群のうち

規定通り治療を終了した症例は27例で、13カ月以降もINH以外の薬剤が使用されたもの45例、19カ月以降もINHのみ使用されたもの12例で、規定通り治療が行なわれた症例は早期脱落例を除いた症例の30%にすぎなかつた。またB群では13カ月以降約40%がRFPを含む治療が行なわれていた。A群の悪化例は胸部X線の悪化2例(治療後18,36カ月いずれも再排菌なし)、再排菌1例(胸部X線の悪化なし)であつたが再排菌の1例は治療開始前SM,INHに耐性を有していた。一方B群では12カ月までに菌陰性化しなかつた症例が1例、12カ月より再排菌あり(胸部X線の悪化あり)24カ月に死亡1例、25カ月より再排菌あり手術が行なわれた症例1例、14カ月より再排菌あり治療法変更により菌陰性化した症例が1例みられた。また再排菌を伴わない胸部X線の悪化が2例みられている。すなわち再排菌例はA群1例、B群3例でそれぞれ1例ずつが初回耐性を有していた。胸部X線の経過をA, B両群にて比較すると著明改善例は、12,18,24,30,36カ月のいずれの時点においてもまた基本型、空洞型ともにA群に高率であつた。またA群のうちで1.5年で規定の治療を終了した群の18カ月以降の胸部X線の経過をみると他の群とほぼ同様の改善率を示していた。[考察・結論] SM・INH・EB・RFPの4者併用を6カ月行なつた群の再排菌例は1例のみで、この症例はSM,INHに初回耐性を有していた。SM・INH・EB群では再排菌例は3例のうち1例は初回耐性を有していた。A群のうち13カ月以降INH単独治療を半年間行なつて治療を規定通り終了した群は13カ月以降も強力な治療が行なわれた群、あるいは19カ月以降もINHを投与された群に比して18カ月以降の胸部X線改善率に差がみられなかつた。

B18. 昭和45年以降当院に入院した肺結核初回治療例の検討 °桜井宏・沢井陽・渡辺善正・新免靖久・山中正彰・小林武彦(結核予防会大阪府支部大阪病)

[目的・方法] 昭和45年1月より52年6月までに当院に入院した肺結核初回治療例のうち、早期退院、強制退院、死亡例を除いた894例について、背景因子、治療法の変遷、未使用薬剤に対する耐性、各治療法の菌陰性化率を検討した。[成績] 全症例の背景因子は、約1/4が女性であり、最近やや高齢者の増加がみられる。合併症は10%にみられれ消化器潰瘍、糖尿病が高率である。入院時菌陽性例の発見動機は、自覚症64.7%、集検27.2%、健康診断、家族検診2.2%で検診による発見例がかなり多い。入院時菌培養陽性例は400例であつたが、退院時には2例を除き陰性化している。有空洞例は入院時543例(60.7%)であつたが退院時には193例(22.0%)となり、最近有空洞残存のまま退院する例が増加している。平均入院期間は49年までは7~8カ月、50年にはやや短くなり

51年では6カ月、52年度には4カ月余と著しく短縮している。初回治療は49年まではSM・INH・PAS併用が80%以上を占めていたが、50年、51年にはSM・INH・EB併用が約半数となり、また51年からRFP使用例が急激に増し52年度には80%以上がRFPを含む併用療法をうけている。入院時耐性検査を実施した377例の成績よりみた未使用薬剤耐性例は、不完全耐性を含めて、SM 10 μ g以上12.1%、PAS 1 μ g以上12.8%、INH 0.1 μ g 4.2%、1 μ g以上3.6%、KM 10 μ g以上1.2%、EB 5 μ g以上0.9%にみられRFPでは50 μ g耐性例はみられなかつた。年次別には耐性例の増減は認められない。SM・INH・PAS、SM・INH・EB、SM・INH・RFP各初回治療例の6カ月間の培養陰性化率を比較すると、各月の陰性化率はSM・INH・PAS群では52.0、68.1、80.4、89.9、93.8、96.9であり、EB群では40.4、57.4、68.8、86.0、95.3、95.3、RFP群では50.0、68.0、84.4、92.3、100、100である。治療前の耐性との関係を見ると、RFP群では1剤耐性例も陰性化率は変わらず、SM・PAS・INH群ではSMまたはINH耐性例の陰性化率はかなり低下し、感受性例ではRFP群と同程度の成績が得られた。[考察] 当院における初回治療は初期強化治療に伴う短期入院の方向に進んでいるが、退院後の治療法、経過等との関連において検討すべき問題が残されている。また治療前の耐性成績は、SM・INH・PAS併用例では考慮する必要があるが、EB・RFPでは未使用耐性例は極めて少なく、SM・INH・RFP併用例では菌陰性化にはあまり影響を与えないものと考えられる。

B19. 初回治療患者で入院時耐性を示した症例について
 °大泉耕太郎・斉藤園子・渡辺彰・富樫秀生・青沼清一・今野淳(東北大抗研内科) 岡捨己(微化研)

[目的] 昭和47年から51年に至る5年間に当施設において未治療肺結核患者から分離された結核菌の薬剤感受性を観察し、初回耐性の頻度を知らうとした。更に当施設における初回耐性の年次推移を明らかにする目的で、昭和30年から46年までの11年間にわたる抗研附属病院における岡らの調査成績との比較を行なつた。[方法] 昭和47年からの5年間に当施設に入院した未治療肺結核患者の中で、入院時培養陽性のもの285名の入院時耐性検査成績を検討した。耐性検査は厚生省衛生検査指針に準じた。耐性の基準はSM 10 μ g、PAS 1 μ g、INH 0.1 μ g完全耐性以上を示すものを耐性とした。[成績] 調査期間に当施設に入院した肺結核患者の総数は999名であり、うち未治療患者は527名であつた。後者の中で入院時培養陽性を示した患者は285名で、これらの中で前記の基準でSM、PAS、INHの1剤以上に耐性を示す菌が17例(6%)から得られた。薬剤別にみると、SMに対し10~100 μ g完全耐性9株(3.2%)、PAS 1~100 μ g完全耐

性11株(3.9%)、INH 0.1~10 μ g完全耐性10株(3.5%)株のごとき頻度であつた。薬剤の組み合わせ別にみると、SM、PASおよびINHのいずれか1剤にのみ耐性の株はそれぞれ3株、1株および3株であり、SM・PASおよびPAS・INHの2剤耐性の株がそれぞれ3株および4株で、残る3株はSM・PAS・INHの3者に耐性を示すものであつた。これら17症例の家族歴をみると、6例で家族内に結核患者を有した(ただし1例で家族内患者に化療歴なし)。しかしこれら家族内患者の耐性パターンが不明のため家族内感染を推定しえなかつた。入院前に感冒ないし肺炎として前医により治療を受けていた症例が6例あり、うち3例では当施設入院前の抗結核剤投与を否定しえたが、残る3例では入院前の短期抗結核剤投与の可能性を完全には否定しえなかつた。これら17症例のうち14例がINH・EB・RFP3者で、3例がSM・INH・EB3者で治療され、いずれも1~3カ月で菌陰転、軽快退院し、耐性のない患者との間に治療に対する反応性、予後に差異を認めなかつた。[考察] 耐性検査の相違により厳密な比較は困難であるが、初回耐性の頻度は本邦で若干高頻度である。一方、本邦内でも地域差のあることが知られている。東北地方1地域での今回の集計では約6%に初回耐性をみた。また当地域での年次推移を昭和30年から46年にわたる岡の成績と比較すると、ほぼ増減なしの傾向を示した。[結論] 昭和47年から51年に至る5年間の当施設におけるSM、PAS、INHのいずれか1剤以上に対する初回耐性の頻度は6%であつた。それ以前の11年間の頻度と比較し増減なしの傾向を示した。いずれもINH・EB・RFPまたはINH・EB・SM3者併用により菌陰転し予後は良好であつた。

B20. 入院時薬剤耐性に関する研究 [療研] 五味二郎
 ・川村達他

[目的] 療研は昭和32年から47年の間、隔年または2年おきに標記の研究を実施し、わが国における入院前化療の有無別の薬剤耐性の実態あるいは推移に多面的な検討を加えた報告を行なつてきた。特に昭和41年および47年には分離結核菌株を収集していわゆるreference laboratoryによる再検査をも実施し日常検査成績との異同を明らかにした。昭和52年にも7月1日から12月31日までの間の入院患者についての研究を行ない、その前半9月30日までの入院患者からの分離菌株は収集再検査を加えることとし、前回から5年を経過した現在の実態を検討することとした。[方法] 今次の研究に参加した入院施設は全国に分布する80施設で、これに上記3カ月間に入院した患者から分離された抗酸菌株はすべて収集してMicrotiter法による再検査を実施することとした。検査薬剤と検査濃度(μ g/ml)は次のとおりである。SM(5・20・200)・PAS(0.2・1・10)・INH(0.1・1・5)・EB

(1.25・2.5・5)・RFP(10・50)・KM(25・100)・VM(25)・CPM(25)・TH(25) および CS(20)。[成績] 現在までに、入院前治療なし患者分離菌株 288, 治療あり患者分離菌株 153 についての検査成績が得られている。そのうちで上記の各薬剤に明らかに感受性が低下していると認められる菌株の率をその順に列記すると、治療なし群では 3.5%・0.7%・9.0%・1.4%・0%・0.7%・0.7%・1.4%・0.3% および 0% で、治療あり群では 11.1%・9.2%・49.0%・13.1%・19.6%・6.5%・0%・3.9%・4.6% および 0.6% となっている。これを昭和47年の同様な実験の成績と比較すると、1次薬 3 剤に対する率は両群ともに低くなつており、RFP を除く 2 次薬に対

する率は両群ともに著差は示さなかつたが、RFP に対する治療あり群の耐性は約 2 倍に上昇していた。ただし治療なし群には RFP 耐性菌株は 1 例も見出されていない。[考察・結論] 本研究の最終的な菌株数は上記の約 3 倍に達するものとなるであろう。したがつて、性、年齢、病型、治療歴、地区をはじめとする諸背景因子との関連は、全研究の終了をまつて検討し、過去の成績との比較を行なつたところを報告したい。また SM・PAS・INH・RFP・EB および KM の 6 剤については、各施設の日常検査成績との耐性度別相互関係を明らかにし、結核治療の大きな変革に伴う感受性試験の意義や精度管理の向上に資したいと考える。

化学療法 II

第 1 日 (4 月 3 日) 16:30~17:40 B 会場 座長 (阪大保健管理センター) 伊藤文雄

B21. 再治療例の RFP 治療による菌陰性化および再排菌症例の遠隔成績—特に再排菌症例の要因分析の検討 °山崎正保(国療刀根山病)山本好孝(国療愛媛病)小西池稜一(国療近畿中央病)伊藤文雄(阪大保健管理センター)

[目的] 本学会においてすでに数回にわたつて、初回治療および再治療例に、RFP を含む治療を加えて、排菌陰性化に成功した症例および再排菌症例の検討を試みてきた。初回治療例では RFP 治療によつて 100% に陰性化を得、遠隔成績においても再排菌を認めた症例はなかつた。一方再治療例では再陰性化を認めた症例をも含めて、20% 前後の再排菌をみることを報告してきた。今回は再治療について再排菌症例の病像の変化から、再排菌の要因の検討を試み、再排菌症例の特異な像の有無、再排菌時の宿主例の変化の有無を検討することを目的とした。
[研究資料] すでに報告してきた症例のうち、現在においても排菌の有無、X 線像の変化等を追求しえた症例 [昭和48年3月までに RFP 治療によつて陰性化(6 カ月持続)した症例で昭和52年10月現在] のみにしぼつて、現在なお陰性の持続をみる症例 73 例、再排菌症例で今日も排菌の有無を追求しえた症例 73 例を対象とした。[成績] 再排菌症例の RFP 使用までの治療期間と RFP 使用時の病型を排菌 (-) 性化症例のそれと対比すると、前者では 10 年以上の治療歴を経て RFP を使用したものは 73 例中 30 例、後者では 73 例中 31 例で、3 年以内の治療歴のものは前者で 19 例、後者で 11 例であつた。かつ病型別では振り 2 の症例は前者で 47 例、後者で 31 例、振り 3 の症例は前者で 13 例、後者で 35 例で、病型進展の高度のものはむしろ排菌 (-) 性化群に多かつた。排菌の多寡およ

び年齢別に両者を比較すると特に相違はなかつた。合併症の有無と再排菌時の合併症の病像の動きとの関係をみると、両者とも糖尿病 10 例、高血圧症 4~5 例、喘息 2 例、他に肝炎等々の合併をみ、ほぼ同数の合併症例を認めたが、再排菌時に特にこれらの合併症が一時的にも増悪したという症例は認めなかつた。なお現時点での X 線像の改善度をみると、高度進展例が多かつた陰性化症例群において、逆に 2b 以上の改善をみたものが多く、73 例中 32 例、しかも 2a の改善例は 9 例に及んでいる。一方再排菌例では再排菌前後において一時的に増悪をみたもの 9 例を認め、その後現時点での改善度をみても (-) 性化症例との間に有意の差で改善は遅れることを知つた。これらの諸点を更に詳細に検討し報告する。

B22. 肺結核退院患者の外來経過観察 °萱場圭一・今野淳・高世幸弘 (東北大抗研内科)

[目的] 肺結核で当院に入院加療した後ひき続き当院外来にて化学療法を施行中の患者、および治療を終了しその後経過観察中の患者について、退院後の経過を知ることが目的とした。[方法] 昭和52年5月より7月までの3カ月間に来院した肺結核退院患者について病歴をしらべて、外來経過中の悪化例を中心に種々の要因を分析した。なお入院中 RFP を使用した悪化例については特に分けて検討した。対象患者を A 群とし、退院後治療を施行中に悪化した症例を B 群とした。また治療終了後の悪化例を C 群として、それぞれの入院中 RFP を使用した群を B_R 群、C_R 群とした。[成績] ① A 群 250 名に対し B 群 31 名 12.4%, B_R 群 20 名 8.0%, C 群 7 名 2.8%, C_R 群 1 名 0.4% であつた。② A 群は男 63.2% で年齢に偏りはほとんどない。また B、C 群とも悪化率は年齢と関

係はない。③A群の初化療者は59.2%であつたが、悪化率はいずれも初化療群に比べ再化療群は2倍程度多い。④入院期間はA群で6~12カ月が最も多かつたが、B群の割合は18カ月以上の入院者に多い。B_R群も同じである。C群は逆に12カ月以内の短期入院者(比較的軽症者)に多かつた。⑤B群では入院時の病型の高度になるほど悪化が多く、有空洞者、排菌者の悪化率も2倍多い。また3カ月以上の排菌月数の長い者に多かつた。しかしC群では逆の結果がでていいる。⑥入院中の使用薬剤別の悪化率に著差はなかつたが、B群ではKM使用者にやや多かつた。RFP使用者では21/150、14%である。⑦B群で退院時の有空洞者からの悪化は5割ほど多い。B、C群について：⑧職業に差はなく自宅静養中の者も多い。⑨合併症として糖尿病がB群に2例、B_R群に1例あつた。⑩悪化と認めた要因としてB群中排菌者は4名(12.9%)であるが、B_R群は1名(5%)で比較的少ない。C群は0であつた。大部分がレ線上の空洞化と陰影増強である。⑪退院後再燃までの期間はB群で6カ月までは38.7%、6~12カ月では32.3%でRFP使用者もあまり変りはない。⑫C群で化療終了後再発までの期間は症例は少ないが5年以上にわたりほぼ平均に広がっている。⑬B群の再燃時の使用薬剤はEB,INHが多かつた。RFP使用中も9例あつた。⑭B群の悪化による薬剤追加は9例で、B_R群では4例であり、RFPの追加がほとんどである。⑮その後のレ線上の原状回復までの期間はおおよそ40%は4カ月以内、また55%は6カ月以内であつた。〔結論〕退院後外来化療中の悪化が12.4%で、経過観察中の悪化は2.8%であつた。前者は比較的重症者に多く、後者は軽症者に多かつた。またいずれも再化療者に多かつた。入院中RFPを使用した者も、非使用者と比べ著差はなかつたが、ただ排菌による悪化はRFP使用者に少なかつた。

B23. EVMによる肺結核の治療成績 °佐藤俊二・樽松三郎・佐藤登・久世彰彦・近藤角五郎(国療札幌南病) 平賀洋明(札幌鉄道病) 田中瑞穂(留萌市立病) 桑島核(国療道北病) 植田真三(道立苫小牧病) 相川啓子(国療小樽病) 清水辰典・立野誠吾(札幌医大第3内科) 高木浩(幌南病)

〔目的〕第52回本学会総会に報告した難治肺結核に対するEVMの治療成績に引き続き、今回は対象をいわゆる難治例に限らず肺結核一般に対するEVMの治療効果ならびに副作用について検討した。〔方法〕治療対象は北海道内8施設に入院中の肺結核患者で、平均年齢54.4歳、平均化療期間7.9年、その大部分が胸部X線像所見でNTA分類の中等度進展以上の病変を有する43例である。治療方法は、併用経口抗結核剤は自由選択とし、EVMを1日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をとり、3カ月経過例、6カ月経過例、9カ月経過例につきそれぞれ集計した。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、肝機能、血中尿素窒素、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主治医の判定によつた。〔成績〕胸部X線像の改善は、基本病変では3カ月後25%、6カ月後21.2%、9カ月後18.2%、空洞では3カ月後17.5%、6カ月後21.2%、9カ月後18.2%の例に認められた。菌経過は月別培養陰性化率で3カ月後40.0%、6カ月後43.5%、9カ月後50.0%の成績を得た。また3カ月連続培養陰性化例が35例中11例(31.4%)にみられた。副作用は耳鳴り、注射部位の灼熱感、嘔気、発疹、動悸等が15.9%の例にみられたが大部分は一過性で、中止例は4.5%であつた。〔考察・結論〕前回報告した難治肺結核に対するEVMの治療成績では、6カ月後のX線像改善率は基本病変で2%、空洞で6.5%にすぎず、6カ月後菌培養陰性化率は38%、3カ月連続培養陰性化例は20%であつた。今回は一部軽症例も対象としたため、前回よりよい成績を示している。ただし6カ月以内の軽快退院例を脱落とせず3カ月後集計例に含めたので、X線像改善率が3カ月後より6カ月後、9カ月後で低下している。初回治療をも含む軽症例にEVMを使用するのは、KMと一方の交叉耐性を有する点から疑問視される向きもあるが、その副作用発現頻度の低いところから3カ月間連日投与が可能である利点もあり、SM, KMに強い副作用を示す例には、初回治療への適応も考慮されるべきであろう。

B24. 気道内吸引法による結核菌の検索 °植田真三・高山和保・畑山雍夫(道立苫小牧病)

〔目的〕肺結核の対策は結核菌の対策であると言つても過言ではない。従来、肺結核に対するX線形態学的検索か、結核菌の検索に先行したことも否定しえない。これは多くは、患者側の主として痰が出ないという理由と、診療側もつい指示に従わぬ患者の説得を面倒くさがるという事実とあいまつて、おなざりにされる傾向となつたのであろう。われわれは結核菌の検索がすべてであるとの、この最も常識的な原点に立ち、これら痰の出ない患者と痰を出すのが下手である患者を対象としてブロンコファイバースコープにより気道内分泌物を採取して、積極的に結核菌の検索を行なつた。〔方法〕キシロカイン噴霧麻酔により、ブロンコファイバースコープを直接気管内に挿入し、気道内分泌物を直接に、および病変支配気管支内に滅菌生理食塩水を注入して吸引した。採取した分泌物は遠心沈殿を行ない、この沈殿物について結核菌の検索を行なつた。化学療法剤は検査実施前のみ中止とした。〔成績〕52年11月30日現在、49症例に対し延べ61

回実施した。①診断を目的とした実施症例は18例である。結核菌陽性7例に確定診断が得られた。鑑別上有意義であつた症例は肺結核の既往を有し、硬化性陰影に新しい淡い区域性の陰影が重なり合つた症例および対側肺に同様な陰影の出現した4症例などであつた。②治療の効果判定と予後の推定を目的とした実施症例は26例である。これらの症例は発病時結核菌は塗抹、培養ともに陽性であつた。治療により6カ月間以上結核菌が持続陰性化し、かつ胸部レ線所見上安定した症例に検索を行なつた。陰性例はわずかに12例にすぎず、14例もが陽性であつた。しかしこの14例全例とも培養陰性を示した。陽性例では治療剤の変更、追加を行ない、更に3カ月、6カ月の再検を繰り返し、それぞれ3例ずつの陰性化例を得た。他の2例に外科治療が行なわれた。③再治療の要否決定を目的として実施した症例は5例である。有空洞の3例に結核菌を証明したが、うち1例は培養陰性であつた。〔考察・結論〕肺結核の対策は結核菌の対策であるとの原点に立ち、いわゆる痰が出ない患者、痰を出すのが下手な患者を対象として、積極的にブロンコファイバースコープを行ない、気管内分泌物を吸引して結核菌の検索を行ない、有意な知見を得たので報告した。かかる積極的な結核菌検索が診断と治療面に有力な指針を与えるのみならず、適切な患者管理が可能となり、ひいては再発の悲哀を激減せしむる、最も有力な手段であることを再認識した。

B25. RFP 血中濃度の動態 °三井美澄・渡辺康・浦上栄一・佐野倫男・本橋清 (国療東京病)

〔目的〕 Pharmacokinetics の立場から、RFP の生体内動態を少しでも明らかにして、RFP のもつとも有効な使用方法を探ることは臨床に重要なことと思われる。〔方法〕 われわれは実際の臨床の場合において、RFP 服用中の患者について、早朝空腹時に RFP 0.45 g を1回に服用させ、2時間後に採血し、血清中の RFP 濃度を化学定量法 (中川法) により測定した。また一部の患者および健康者について経時的に血中濃度を測定し、それらの測定値について検討を加えた。〔成績〕 ①第1回目329名、第2回目317名について、RFP 服用2時間目に採血、その血清中の RFP 濃度の度数分布を調べてみた。第1回目は平均値 $6.69\mu\text{g/ml}$ 、S.D. $3.42\mu\text{g/ml}$ で、正規分布に近い分布を示した。第2回目もほぼ第1回目と同様の分布が得られた。②健康者18名と RFP 服用中の患者について、2時間値を比較してみると、RFP 服用中の患者は第1回目も第2回目もともに健康者より低値を示した。③RFP を毎日服用していると RFP の代謝が促進され、血中濃度が漸減し、1カ月ほどで一定値に保持されるようになることはすでに明らかにされているが、今回も日別の変化を追及できた。④第1回測定で

RFP 血中濃度が低く、2時間値が0に近い患者19名について、RFP 服用後1, 2, 4, 6, 12時間目の血中濃度を測定した。2時間値が再び0に近い値を示したものは19名中4名、 $2\mu\text{g/ml}$ 以下のもの6名であつた。また $7\mu\text{g/ml}$ 以上の値を示したのも19名中6名あつた。個人別にみるとかなりの変動があることがわかる。⑤第1回、第2回の測定でともに低値を示した6名について、臨床経過を検討してみた。やや治療効果が充分でない印象をうけるが、引き続き検討を要する。⑥ Pharmacokinetics の立場から、RFP 血中濃度 (2時間値) 測定の有用性を調べた。RFP 2時間値と、④血中濃度半減期、⑥腎クリアランス、⑦AUC、との相関を検討したところ、⑦との間に殊に高い相関がみられた。〔結論〕実際の臨床の場合で RFP 服用2時間後の血中濃度を測定し、その分布の型、経時的変動を調べ、殊に AUC との間に高い相関がみられたことから、RFP 服用後2時間目の血中濃度測定が臨床に有用であることを示した。また RFP 血中濃度のことに低いグループについて、その臨床効果を検討することが重要であるが、これに関しては更に症例を増して検討する必要がある、今回は結論を述べる段階でない。

B26. INH と血清蛋白との結合性について °中川英一・砂原茂一 (国療東京病)

〔目的〕 INH と血清蛋白との結合については従来ほとんど論じられていない。人における INH 代謝は結核薬の中では最もよくなされているが、その研究の主体は血清 INH の定量的研究にあり、INH のアセチル化は、その裏面を論ずる懸念があつた。INH は水溶性薬剤ではあるが、その化学式からみて蛋白との結合は否定できない。一方、最近 INH のアセチル化能の高い個体に肝障害の発現が高いという説が現れ、話題を呼んでいる。このような最近の情報を踏まえ、INH と血清蛋白との係り合いについての問題を基礎的に明確にしておく必要を感じた。〔方法〕 ①人血清、人および動物血清の画分蛋白、またはベプトン溶液に $11.1\mu\text{g/ml}$ の割合で INH を投じ、 -20°C 、 5°C および 20°C と設定された温度でそれぞれ約1カ月間放置し、その過程で INH の定量を日を追つて行ない、その値の変化を観察した。なお INH の定量は化学的な方法で求めた。②人血清、または人、牛の血清アルブミンおよび卵アルブミン溶液に INH を投じ、これを塩酸酸性、塩酸酸性ペプシン、またはペパーン等で充分処理した後と前における INH 回収率を比較し、INH の結合様式、強度等の考察を行なつた。〔成績・考察〕 まとめてみると、①血清中 INH の定量値は、水溶液中のそれに比し明らかに低く、また血清中の INH 値は日を追つて低下し、保存中の蛋白の痛みとの関連が示唆された。②血清保存中にみる INH 回収値の

低下は室温のみならず冷蔵保管の際にも観察され、更にまた冷凍保管の場合でも氷解操作で痛むかのようにやはり低下がみられた。③試料保管中における INH 定量値の低下はアルブミン溶液で最も顕著で、 γ -グロブリンやペプトン溶液よりの INH 定量値には全くそのような変化はみられなかつた。④ INH とアルブミンとの結合は pH 1.5 の塩酸性、塩酸性ペプシン、またはパペインの各処理で完全に解離し、INH はともに100%回収された。⑤人または牛血清アルブミン溶液と人血清に投じた INH の回収率はともにアルブミン含有量と定量的に反比例し、アルブミン 1g 当りに結合する INH は約 $1\mu\text{g}$ で、その結合モル比は 0.08 となつた。かくして、INH とアルブミンとの結合性は明らかとなつたが、これが INH の作用または代謝とどう関連するか、いずれも大変興味ある問題ではあるが、今は何も明言できず今後の発展すべき課題としたい。〔結論〕 INH と血清アルブミンとの結合は定量的で、その結合モル比は 0.08 である。②血清アルブミン以外の蛋白との結合はほとんどないか、あつても極めて弱い。③ INH とアルブミンとの結合は、蛋白水解酵素の作用のみならず、単に pH 1.5 程度の塩酸性下でも完全に解離するので、そう強度のものとは考え難い。④血清 INH の定量は直ちに行なわないと、その値は日ごとに低下する。これは蛋白変性による変化と考えられる。

B27. 肺結核化学療法中に発生した湿性肋膜炎 °村上妙・佐々木より子(国療広島病)

〔目的〕最近化学療法を開始して間もなく湿性肋膜炎を発生した症例に遭遇し、意外に思つて、当院の退院患者のカルテと胸部レ線写真をレトロスペクティブに調査し 12 症例を発見した。本日はこれらのうち 2 症例のレ線写真を供覧するとともに、湿性肋膜炎を併発して入院した 75 例と比較したい。〔方法〕治療中に発生した湿性肋膜炎患者 12 例(A群)中 7 例は初回治療例で、そのうち 6 例は昭和 48 年 1 月から 51 年 12 月までに入院したもので、この期間の全初回治療例 618 例の 1% である。この 618 例中、原発性肋膜炎と思えるもの(B群) 33 例、続発性肋

膜炎と思えるもの(C群) 42 例計 75 例 12.1% と比較検討した。〔成績〕症例 1: 24 歳の女性、昭和 50 年 5 月 7 日肺結核で当院へ入院した。入院時の胸部レ線所見は左上中野に非硬化多房空洞を含む両側性浸潤乾酪巣で、喀痰中結核菌を大量証明。50 年 5 月 9 日から SM・PAS・INH で治療を開始した。開始後 20 日目に右側湿性肋膜炎を併発した。症例 2: 22 歳の女性、昭和 51 年 10 月 9 日左側湿性肋膜炎兼肺結核で入院した。10 月 14 日から SM・PAS・INH で治療を開始した。開始後 40 日目の胸部レ線写真で左側肋膜炎は消退し反対側の右側湿性肋膜炎を併発した。次に A 群を B, C 群と比較すると、①年齢別では、A 群は 20 歳代が 7 例で最も多く全例 45 歳以下の若年群で平均年齢は 29 歳、B, C 群は過半数が 45 歳以下の若年群である。②A 群の肋膜炎発生時の治療は SM・PAS・INH が 9 例で、他の 3 例は EB を組み合わせたもの。③肋膜炎発生時の症状は、A 群は発熱と胸痛 4 例、発熱と胸苦しさ 1 例、発熱のみ 4 例、微熱 1 例、入院時から下熱しないもの 1 例、ならん症状なく定期のレ線写真で発見したもの 1 例で、熱型異常で発見したものが大部分 (83.3%) で胸痛を伴つて発見したものが 33.3% である。B, C 群は熱型異常で発見したものが 44.0%、胸痛で発見したものが 41.0% である。④胸腔穿刺液の結核菌の陽性率は、A 群は 10 例中 0%、B, C 群はそれぞれ 21.4%、22.2% である。⑤肺野の病巣と肋膜炎発生側との関係は、主病巣側に発生したものは A 群は 66.7%、C 群は 71.4% で大差はない。〔考察〕以上より治療中の肋膜炎発生理由を考察すると、湿性肋膜炎を発生して入院したものが初回治療例 618 例中 75 例 12.1% もあり、治療中に発生したものが 6 例 1% である。したがつてまず偶然性が考えられる。他に抗結核剤の副作用等が考えられる。しかし症例 2 のごとく左肋膜炎の治療に化療を開始し、40 日余りで消失と同時に対側肺の肋膜炎を発生していることとか、肋膜炎発生時と同一薬剤の継続で消失していること等疑問点が多い。〔結論〕肺野の病像は順調に軽快しており、胸水中の結核菌は 1 例も証明せず、したがつて全経過からみて必ずしも悪化症状とはいえない。

その他の療法・肺外結核

第 2 日 (4 月 4 日) 9:00~9:50 A 会場 座長 (国療南九州病) 乗松克政

A7. 肺結核患者に対する Schizophyllan (S. P. G.) の使用経験 °松宮恒夫・小沢亮爾・西山寛吉・高橋折三・河本久弥・吉田文香(埼玉県立小原療)

〔研究目的〕マウス実験的結核症に対する Schizophyllan (S. P. G.) の抗結核効果ならびに抗結核薬との併用

効果に関しては、すでに数回にわたり本学会に報告した。その概略は、*in vitro* では抗結核菌作用は全くないが、非経口的に 2.5~5.0 mg/kg を毎日ないし週 3 回投与すれば、わずかながら延命効果および併用効果が認められ、したがつて本剤は抗結核薬の補助薬として使用しうる可

能性が示唆されたということであつた。今回われわれは科研化学の提供により S.P.G. を入手しえたので、果たして臨床的に使用しうるか、また従来の化療薬と併用して、その成績を凌駕しうるか否か、更に長期使用により副作用はないか等を明らかにする目的で、肺結核患者に対し使用を試みた。〔研究方法〕 年齢 18~68 歳の 13 例 (男 9 例, 女 4 例) の肺結核患者に対し、従来の化療に加えて、S.P.G. を 1 日 10 mg, 週 3 回の割りでできるだけ長期間筋注した。成績の判定は喀痰中結核菌および X 線写真にて行ない、また副作用に関しては自覚症状のほか、血算、肝機能および検尿等の成績によつた。また数回にわたりツ反応も行なつた。〔研究成績〕 対象例 13 例の X 線像は学研 B 型 2 例, C 型ないし F 型 11 例, 拡り「2」4 例, 「3」9%, 空洞なし 2 例, 非硬化壁空洞 1 例, 硬化壁空洞 (Ky~Kz) 10 例であつた。このうち両側空洞例は 5 例, また膿胸が 1 例あつた。再治療例は 4 例である。3~6 カ月の観察で X 線上改善をみたものは 3 例, 不変 6 例, 途中悪化を含む悪化 2 例, 死亡 2 例であつた。また喀痰中結核菌は S.P.G. 投与直前に化療のみで陰性化したものが多く, 明瞭な効果を示した例は少なかったが, 菌が再陽性を示したものは現在までのところない。いずれにせよ S.P.G. の追加により治療効果が増進されたと結論づけられる成績はまだ得られない。その理由は動物実験での投与量より遙かに少量 (およそ 0.2 mg/kg) であつたためと考えられる。副作用に関しては血算, 肝機能および検尿で異常を示した症例はなかつた。しかし自覚症状による中止例は 3 例あり, その内訳は注射後の灼熱感, 上腹部痛および発疹 1 例, 悪寒と発熱 1 例および咯血傾向 1 例であつた。ただし S.P.G. 自身のためか否かは明らかではない。注射部位の疼痛や「しこり」は現在までのところ認められない。〔結論〕 今回の研究目的の主眼は S.P.G. が臨床的に使用しうるか, また長期の投与に耐えうるかにあり, 現在慎重に投与を続行中である。抗結核効果の有無に関しては現在の少量投与では明瞭でないので, 副作用に留意しつつ投与量を増加する必要があると思われる。

A8. 腎移植後の肺結核 °大森耕一郎・紅谷明・蜂巢忠・柏原英彦・中島伸之・横山健郎・穴戸英雄・遠藤保利・橋爪藤光(国立佐倉療) 雨宮浩・落合武徳・宮島哲也・渡辺一男(千葉大第 2 外科) 岩崎洋治(筑波大) [目的] 腎移植では, 拒絶反応防止のため大量の免疫抑制剤を投与しなければならず, 生体の防御反応が低下し, 感染症の合併率が高い。移植後の肺結核は発症から短期間で播種型になる例が多い。そこで, 肺結核合併例の臨床経過と移植患者の免疫能をみ, 特殊状態にある肺結核の病態について検討を行なつた。〔方法・成績〕 国立佐倉および千葉大第 2 外科で行なつた死体腎移植 47, 生体

腎移植 37, 計 84 例を対象とした。また免疫能を評価するための parameter として, 移植患者の末梢リンパ球における PHA, Con A 反応およびリンパ球混合培養 (MLR) を行なつた。84 例の腎移植のうち, 3 症例に肺結核の発症をみた。第 1 例は死体腎移植後 3 カ月に粟粒性肺結核で発症したが PAS・INH で治癒し, 現在移植後 9 年を経ている。第 2 例は生体腎移植後, 拒絶反応のため死体腎の再移植を行なつた。移植後ステロイド糖尿病を合併, 更に 4 カ月後に粟粒結核を発症し, 結核性眼炎をも併発したため眼球摘出を行なつたが, 2 年 4 カ月の現在正常腎機能を有している。第 3 例は生体腎移植後 2 カ月に粟粒結核を合併したが治癒し, 1 年後の現在社会復帰している。腎移植患者の末梢リンパ球に対する PHA, Con A 反応では, 移植後早期には低下の傾向にあるが, 正常人との間には有意差は認められない。一方 random panel cell に対する MLR では, 正常人の 9.3 に比して, 4.3 と著明な低下を示した。〔考察〕 腎移植における免疫抑制剤として, イムラン, 副腎皮質ホルモンおよび抗リンパ球血清グロブリンが投与される。このため, 移植患者の末梢血中の T リンパ球分画, および MLR の著明なる低下からも推察されるごとく, 免疫能の低下が明瞭であり, したがつて, いわゆる opportunistic infection の頻度が高くなると考えられる。結核感染においても同様, 免疫能の低下から直ちに粟粒結核の型で発症するものと思われる。しかし早期発見, 治療により, 長期に抗結核剤投与を受けて発症する粟粒結核と比べ, 薬剤耐性がないうえに早期治癒が可能であると考えられる。〔結論〕 腎移植後の肺結核は, 免疫抑制剤の投与により免疫能の低下が著明であるため, 短期間で粟粒型へ移行し, 重篤である。しかし適切な治療により, 薬剤によく反応して予後は良好である。

A9. BCG 接種後に発症した皮膚および多発性骨結核の 1 症例 °水谷宣美・鈴木清允(社保中京呼吸器) 岩倉盈(同総合内科) 青木正人・前田博司・小西陽一(同整形外科)

BCG 接種による異常副反応の本邦報告例は骨病変 2 例, 全身播種による死亡 1 例のみである。今回 BCG 接種後に発症した皮膚および骨結核の症例を経験したので報告する。〔症例〕 15 歳女, 主訴: 頸部痛。病歴: 5 歳時 BCG 接種後左上腕に潰瘍形成, 更に腋下リンパ節の腫脹を伴い次第にまん延し左上腕~左肩にかけてケロイド形成。小学校入学時, ツ反陽性。10 歳時, 左踵部腫脹疼痛を伴い潰瘍形成。11 歳時, 左前腕遠位部腫脹疼痛出現, 13 歳時, 急性増悪し骨髄炎の診断のもとに搔爬したが, 組織は慢性炎症の所見のみで化膿菌および抗酸菌ともに陰性。昭和 52 年 3 月頸部痛, 頸部後屈障害, 発熱 37.5~38°C 出現のため, 52 年 4 月当院整外入院。入院時現症:

身長148 cm, 体重33 kg と体格ややるいそう, 胸部ラ音なし, 肝・脾は不触, 頸部・腋下・鼠蹊部リンパ節不触。左肩～左上腕に癩痕性狼瘡形成, 左前腕遠位部と右踵部に腫脹・癩痕性狼瘡形成。検査所見では胸部レ線像異常なく, 全身骨のレ線像は第4頸椎, 左肩峰, 両第11肋骨, 両座骨, 左脛骨, 左踵骨, 左橈骨, 左第2中手骨の計8カ所に円形ないしは卵円形の透明打抜像, のう腫像, 骨肥厚像を認めた。腐骨形成は認めなかつた。血液検査ではヘモグロビン値の低下, 赤沈, CRP の亢進, γ -gl. の上昇, Ca の低下, P の上昇がみられた。ツ反応は 12×13 と陽性であつた。左橈骨部生検により, 巨細胞を混じた浮腫性肉芽組織所見で, 培養にて抗酸菌を2コロニー検出した。抗酸菌の性状は発育速度3W, 集落性状S型, 淡黄色, 発育温度は 30°C では発育せず, 37°C で発育, ナイアシン(-), カタラーゼ(+), 耐熱カタラーゼ(-), 硝酸塩還元(-), ツィーン水解(-)とウン型菌と同じ性状であつた。耐性検査では各種抗結核剤に対して感受性を示した。以上の結果から, BCG 接種による皮膚および多発性骨結核と診断し, INH・EB・RFP 投与により, 発熱消失, 体重増加がみられ, また骨所見, 赤沈値の改善をみ, 現在経過観察中である。

A10. 最近経験した粟粒結核について 堀内信宏・小田敏郎・朝長昭光・林敏明・中富昌夫・広田正毅・那須勝・森信典・斉藤厚・原耕平 (長崎大第2内科)

[目的] 最近の粟粒結核に関しては若年者の発症の減少と高齢者における高率の発症が問題となり, 副腎皮質ホルモンや抗癌剤などの細胞性免疫抑制剤投与時の発症が注目されている。われわれは今回過去5年間に当教室で経験した7例の粟粒結核を検討し, 胸部X線所見, 肝, リンパ節あるいは腎生検, 骨髄穿刺検査などの有用性と臨床検査の所見などについて, 2, 3の知見を得たので報告する。[方法] 1973年1月より1977年12月までの当教室外来または入院の粟粒結核について, X線学的, 臨床検査的に検討を行なつた。[成績] ①性・年齢分布: 年齢は27～72歳, 平均50.1歳で, 男対女は4:3であつた。②基礎疾患はSLEとPolycythemia veraの各1例のみであつた。③副腎皮質ホルモンは1例のみに使用されていた。④初発症状は全例 38°C 前後の高熱があり, 咳痰を伴うものもあつた。⑤胸部X線上, 全例に散布性の陰影があり, SLE例では個々の陰影が大き目であつた。⑥粟粒結核の診断は, 何らかの結核性変化が, 2つ以上の器官にわたつていたもののみとしたが, 喀痰からは全例(7例)結核菌が証明された。組織学的には, 骨髄は5例中2例陽性, リンパ節生検では2例中1例, 経気管支肺生検では2例中1例, 肝生検では3例中3例, 腎生検では1例中1例であつた。⑦肝機能検査では, GOTの上昇は7例中5例, GPTは4例, Al-phos.は5例,

LDHは5例, LAPは5例であつた。⑧ツ反応は5例中4例で, PHA skin testは3例中2例が陽性であつた。⑨液性免疫には特別の異常はみられなかつた。⑩眼底検査では6例中2例で所見が存在した。[考察] われわれが経験した7例の粟粒結核においても, その年齢は27歳の1例を除いては40歳以上であつた。基礎疾患は2例にみられ, またステロイド剤も1例のみが投与されていて, 基礎疾患のあるものと一致していた。結核病変の高頻度にみられた器官は, 肺(100%), 肝(60%), 骨髄(40%), 眼底(33%)などであつた。粟粒結核の診断のためには喀痰細菌検査, 肝・骨髄検査などが有用であり, また肝機能も大いに参考になると思われる。

A11. 肺門リンパ節結核の気管支侵襲例の検討 岡安大仁・内村実・児島克美・早川喜弘・田近毅・上田真太郎・児玉充雄・中島重徳 (日大第1内科) 高山乙彦 (日大板橋病気食科)

[目的] 気管支結核は抗結核剤の開発・普及により, 最近では軽視されてはいるが, 肺門リンパ節結核の気管支侵襲例は必ずしもまれではなく, 日常の臨床においても注意すべきものと思われる。かかる観点から当教室で経験した症例を中心に, 若干の検討を加えた。[方法] 最近当教室で経験した5症例(女4, 男1)の自・他覚症, 胸部X線像, 排菌, 気管支鏡所見, 治療経過などを検討し, 更に2, 3の施設の同様症例についても検討した。[成績] 症例1: 36歳女。肺結核症の既往がある。乾性咳を主訴として発病。胸部XPで右肺門部腫大があり, その後, 右・中葉の無気肺となる。気管支鏡で右下葉支入口部は白苔を伴う完全閉塞を示し, 易出血性で, その部の分泌物は結核菌培養(卍)であつた。INH・EBの内服と, SMの局所注入で軽快した。症例2: 26歳女。咳・発熱で発病し, 胸部XPで左肺門部腫大があり, 検痰培養(+). 気管支鏡で左上葉入口部に白苔を伴う腫瘤を認める。SM・INH・PAS使用中に陰影の増大, 血沈の促進があり, EB・RFPに変更中に, 右傍気管リンパ節腫大と思われる陰影の出現とその増大を認めたが, その後軽快した。症例3: 30歳女。咳を主訴とし, 右中葉無気肺を呈し, 排菌G3号で, 気管支鏡で右中葉入口部に肉芽腫による狭窄を認めた。抗結核使用により軽快した。症例4: 31歳女。咳・痰を主訴とし, 胸部XP上右葉の無気肺を呈した。G6号で, 気管支鏡で右上幹部はほぼ完全に閉塞している。一時無気肺はとれたが, その後再発し残存した。症例5: 28歳男。かぜ症状で発病し, 左肺門部腫大と周囲の散布巣を認める。気管支鏡で左一次分岐部に白苔を伴う肉芽が認められた。排菌なく, 生検所見も結核性肉芽腫は認められなかつたが, 抗結核剤で軽快した。[考察・結論] ①肺門リンパ節結核の気管支侵襲例は現在でも必ずしもまれで

はない。②20～30代の女性に多い印象を得た。③抗結核剤は有効であるが、経気管支鏡の分泌物の排除と抗結核剤の局所注入はより効果的と思われる。④抗結核剤

使用中に一時的に胸部XP上陰影増大を認める例がある。

非定型抗酸菌症

第1日 (4月3日) 9:05～9:45 B会場 座長 (結核予防会大阪病) 桜井 宏

B1. 非定型抗酸菌症とじん肺との関係について 下久雄 (国療東京病)

[目的] 非定型抗酸菌(AM)症の発症は肺の局所的抵抗性の低下によって起こることが多く、粉塵の吸入も発症の一因となることが多くの研究者によつて強調されている。しかしAM症患者にとつて粉塵の吸入は発病にどれほどの役割を果たしているのか、また粉塵吸入歴のあるAM症は他のAM症とどのような差異がみられるのかは明らかにされていないので、この点を検討した成績を報告する。[方法] 国療東京病院に受診したAM症212例(Gr. I 菌21, Gr. II 菌6, Gr. III 菌184, 不明1), 国療共同研究班の発見時XP所見の研究対象例281例, 演者が調査した *M. kansasii* 症の全国症例68例, およびAM症研究協議会に昭和36～49年に登録された672例について粉塵職歴のあるもの, およびXP所見上塵肺所見の認められるものの頻度, 粉塵職歴, または塵肺の種類, 年齢分布やXP所見の特徴などについて検討した。[成績] ①AM症患者中粉塵職歴のあるものの比率は対象群によつて異なるが, 6.8～9.1%を占めており, XPにてじん肺所見のないものは2.49～6.6%を占めている。XPじん肺有所見率は施設別に著差があり東京病院0.8%に対し近畿中央病院では11.1%であつた。菌種別に粉塵歴の比率をみると, Gr. I 菌では7.4～23%, Gr. II 菌29.4～66.7%, Gr. III 菌4.35～6.93%, Gr. IV 菌0%であつた。②粉塵職歴を有するAM症(Gr. III 菌)の空洞の特徴についてみると, 粉塵職歴例では胸膜直下型が10.3%, 肺野型が72.4%であるのに対し, 一般の症例では前者が39.1%, 後者が40.3%であつた。③年齢分布についてみるとGr. I 菌では粉塵職歴例と一般例と著差はないが, Gr. III 菌では一般の例では30～39歳が11.3%, 60歳以上が42.1%であるのに対し, 粉塵職歴例では30～39歳が25%, 60歳以上が20%であつた。④各種呼吸器疾患患者における粉塵職歴の率をみると, 肺嚢胞や肺線維症, 自然気胸などじん肺の結果生じたと思われる疾患で高率であることは当然であるが, 粉塵吸入の影響によつて発病が誘発されたと思われる疾患では感染症が多く, 粉塵職歴の率はAM症で4.0%, アスペルギルス症1.5%, 肺炎0.96%, 肺結核0.57%, 慢性気管支炎3.8%, 肺癌

1.25%であつた。⑤粉塵作業の種類では溶接がもつとも多く43.2%を占めており, 菌種別にみるとGr. I 菌とGr. II 菌ではともに50%, Gr. III 菌では36%であつた。珪肺関係の職歴は36.4%であつた。[結論] AM症患者で粉塵職歴を有するものの比率は調査対象によつてかなり異なるが, 感染症の中ではもつとも高率であり, XP上じん肺所見の認められない時期にすでにAM感染を起こしやすくしていると思われる。粉塵職歴のあるAM症と一般のAM症の間には年齢分布や空洞の性状に明らかな差が見出され, 粉塵(特に酸化鉄, 珪酸)吸入がAM症発病の1因子であることが示唆された。

B2. 非定型抗酸菌症の長期観察例について °外間政哲・久場陸夫(琉球大附属病) 原実(沖縄県那覇保健所) 大嶺経勝・中山貞三・金城毅(沖縄県立糸満療)

[目的] 非定型抗酸菌の菌種分布には地域間にかなり差があることが知られている。本邦の最南端で, しかも亜熱帯に位置する沖縄県内において, 本土と比較する意味で疫学上興味をもっている。今回は, 昭和46年より51年までの間に, われわれのところできり扱つた非定型抗酸菌症の6例につき, 1年以上の長期観察を行なつたので, 主として胸部レ線の上の経過につき検討を行なつたので報告する。[対象患者] 昭和46年より51年の5年間, 沖縄本島南部を所管する沖縄県那覇保健所, 同中央保健所, 同糸満療養所と琉球大学附属病院内科で発見された非定型抗酸菌症例のうち1年以上の臨床的観察を行なつた6例である。性別は全部男性で, 年齢は27歳より62歳であつた。[成績] 6例中, *M. intracellulare* による感染が3例で, *M. scrofulaceum* によるものが3例であつた。発見時の胸部レ線所見では, 有空洞例が5例と大半を占めた。全例に対して, RFPを中心とした化学療法を約1年間施行した。有空洞例5例中, 空洞の消失をみたものが*M. scrofulaceum* による感染の1例, *M. intracellulare* による感染の1例にみられた。有空洞例中悪化を認めたのが*M. intracellulare* による感染の2例にみられた。有空洞例中軽度改善を示したものが*M. scrofulaceum* による感染の1例にみられた。非有空洞の1例は*M. scrofulaceum* による感染例で, BC₁→BC₁Ple と途中で悪化を示したが, RFP+KM の併用方式で, 中等度改善がみら

れた。〔考察・結論〕 今回のわれわれの調査地域は沖縄本島の南部地域に限られたものであり、沖縄全県下では、はるかにこれら症例数を上まわるものと推測される。これら症例の菌の同定では、*M. intracellulare*による感染が3例、*M. scrofulaceum*による感染が3例であつた。1年以上の臨床的観察で、著明改善が2例(*M. intracellulare*症1例、*M. scrofulaceum*症1例)で、軽度改善を示したものが1例(*M. scrofulaceum*症1例)、悪化を示したものが2例(*M. intracellulare*症2例)で、途中悪化し、化学療法の変更により後改善がみられたもの1例(*M. scrofulaceum*症1例)であつた。

B3. *Mycobacterium intracellulare*に対するセファロスポリン系薬剤およびサルファ剤の阻止作用

°福原徳光・斉藤健利・松嶋慎吾(東大医科研)

〔目的〕 *M. intracellulare* に対する Cephalosporine 系薬剤 (以下 CE と略) および Sulfonamide 誘導体 (以下 SF と略) の抗菌作用の検討を企図した。〔方法〕 菌株は、当院入院患者から分離された中村株、吉田株の2株、更に予研から分与された ATCC 15984, ATCC 15985, P-40(Runyon's), P-41(Runyon's), P-42(Runyon's), P-55(Runyon's) の6株を使用した。また各実験に対照として H₃₇Rv 株をおいた。培地は1%小川培地または Youmans 半流動寒天培地を使用し、培地内薬剤濃度は CE も SF も 0, 1, 2.5, 5, 10, 20, 40 μg/ml とした。〔成績〕 ①中村株および吉田株に対する CE と SF の抗菌力 (1%小川培地)。②CE 含有培地での成績: 2週判定では中村株は 1 μg/ml で完全阻止が、吉田株は 1~10 μg/ml で顕著な抑制がみられた。3週判定では両株とも 40 μg/ml ではじめて完全阻止がみられた。③SF 含有培地での成績: 2週判定では中村株は 1 μg/ml で完全阻止が、吉田株も 1~2.5 μg/ml で顕著な抑制がみられた。3週判定では両株とも 40 μg/ml でも菌発育がみられた。④予研より分与された菌株に対する CE と SF の抗菌力 (1%小川培地)。⑤CE 含有培地での成績: ATCC 15985, P-41, P-40, P-42 では 1~2.5~5 μg/ml で顕著な阻止ないし抑制がみられたが、P-55, ATCC 15984 では 40 μg/ml でも菌発育がみられた。⑥SF 含有培地での成績: ATCC 15985, P-41 はかなり強く阻止されたが、P-40は 5 μg/ml まで、ATCC 15984 は 10 μg/ml まで、P-42, P-55 は 20 μg/ml まで菌発育がみられた。⑦ Youmans 半流動寒天培地における CE と SF の抗菌力。⑧ CE 含有培地での成績: 実験 ②⑤ とよく似た成績であつた。⑨ SF 含有培地での成績: 実験 ②⑥ とよく似た成績であつたが、全般的に SF による抑制が弱く現れた。⑩ CE と SF の併用実験: 1%小川培地上では、顕著ではないが、併用により菌発育が更に抑制されている菌株がみられた。〔考察・結論〕 今回実

験された *M. intracellulare* 菌株中には、CE, SF により極めて強く阻止されるものと然らざるものとがあつた。CE は、殊に i.v. 投与可能なものは、症例によつては、臨床上使用しうるのではないかと考えられた。CE と SF の併用も今後なお検討に値する。

B4. *Mycobacterium intracellulare* 感染マウスに対する抗結核薬の併用効果 °久世文幸・内藤祐子・前川暢夫(京大結胸研内科1)

〔目的〕 現在 *M. intracellulare* 症に対する内科的治療の主流を占めるものは抗結核薬の多剤併用であるが、上記治療法の有効性を認めている研究者も、結核症に対する治療効果と比較したときは、格段に効果が劣るという点では一致しているようである。現今の課題は *M. intracellulare* 症に対する抗結核薬の多剤併用の有効性の有無を確認することと、有効であればその有効性の限界をより明らかにすることであろう。以上の観点より経尾静脈感染を行なつたマウスを用いて *in vivo* における治療効果の判定を試みた。〔方法〕 dd 系 conventional mouse を対象として、*M. intracellulare* (TMC 1469 [米国株]) の濃厚菌液 0.2ml (接種生菌単位 ca. 3×10^9) ずつ尾静脈より接種し、1週間放置した後次の4群 (各群16匹) を作成し以下の治療を8週間継続した。第1群: Control, 治療なし、第2群: SM 400 μg/mouse (注)・PAS 4 mg/mouse・INH 20 μg/mouse, 第3群: KM 800 μg/mouse (注)・EB 400 μg/mouse・INH 20 μg/mouse, 第4群: KM 800 μg/mouse (注)・RFP 200 μg/mouse・CS 200 μg/mouse・EB 400 μg/mouse・TH 200 μg/mouse。SM と KM は 0.2ml を背部皮下に、経口剤は投与量が全体として 0.2ml になるごとく混合懸濁液を作成し経口ゾンデにて投与した。いずれの治療群も週に6日投与している。その間治療開始後2週, 5週, 8週と経時的に各群より3匹ずつのマウスを屠殺剖検し、臓器の肉眼的観察を行ない、肺(右), 脾(1/2)の定量培養を実施し臓器内生菌単位を算定するとともに、肺(左), 脾(1/2), 肝, 腎の病理組織学的検索を行なつた。なお治療終了後全群をそのまま6週間放置し同様の検索を行ない全実験を15週で終了した。〔成績〕 第1群(Control) では、全経過中脾内生菌数は一定に保たれたが、肺内生菌数は漸次減少の傾向がみられた。治療群ではいずれの術式でも臓器内生菌数は治療開始後次第に減少し、肺においても Control に比較すると減少の度合は明らかに大きかつた。肺, 脾ともに第4群(KM・RFP・CS・TH・EB)が最も良好な成績を示したが、肺における各治療群間の差異は治療終了時は顕著ではなかつた。第2群(SM・PAS・INH)でも生菌数の減少は認められた。病理組織学的検討では各群間の所見に著明な差異はないが、治療群においてもことに肝において Granuloma 形成がかなり多く認められた。

〔考察〕 強力な治療術式でかなり長期間治療しても治療終了時かなりの生菌数が残存〔第4群 (KM-RFP-CS·TH·EB) で脾に約 7.0×10^3 , 肺に約 2.5×10^2 〕していることは *M. intracellulare* の抗結核薬に対する抵抗性を

示していると思われる。〔結論〕 経尾静脈感染を用いたマウスの *M. intracellulare* 感染症に対しては、抗結核薬の多剤併用は明らかに効果があるが、生菌を根絶するには不十分であり、治療には至らなかつた。

サルコイドーシス・肺肉芽腫症

第1日 (4月3日) 9:45~10:15 B会場 座長 (結核予防会結研) 岩井和郎

B5. サルコイドーシスの病因に関する検討一特に *Yersinia* 菌について (続報) °金沢裕 (豊栄病内科) ·伊藤慶夫·森川聡·中俣正美·平野徹·平沢喜久雄·木下康民 (新潟大第2内科)

〔目的〕 サルコイドーシスの病因として一部に感染因子の関与を示唆する成績が得られている。われわれは細菌として、リンパ節に親和性を有し、組織学的に結核結節類似所見がみられ、結節性紅斑の一部病因であり、自己免疫疾患への関与も認められ、また北方地区に発生報告の多いことなどサ病と共通所見のある感染症病因としての *Yersinia enterocolitica* および *Y. pseudotuberculosis* をとり上げて検討を行ない、一部は先に報告したがその後の成績をも加えて発表する。〔方法〕 サ症患者の糞便、経気管支肺生検時の洗浄液、生検リンパ節から菌の分離を試み、また患者血清について *Y. ent* O1~O34 の各 reference 35株, *Y. pstb.* 1-VI の各亜型を含む reference 10株についてO抗原凝集素価を測定し、40倍以上を暫定的に抗体価上昇とした。また分離例については自家菌に対する血清凝集価をも測定した。〔成績〕 以下陽性例数/被検例数で示す。①菌分離成績：糞便からは5/41, 経気管支肺生検洗浄液1/16, リンパ節からは0/12, 計5/41例に *Yersinia* を検出した。検出菌は *Y. ent.* O5A(1)1株, O6(1)1株, O7,8(1)1株, O15(1)1株, UT(O15とO12と一部共通抗原)1株と同定され, *Y. pstb.* は検出されなかつた。②患者血清抗体価：*Y. ent.* の凝集素価は16/32, reference株9/35の23検体に上昇が疑われO4, 32およびO8, 9に複数以上の上昇がみられたが、凝集価はいずれも高値を示さなかつた。*Y. pstb.* の凝集素価は8/32, reference株3/10の9検体に上昇がうたがわれ subtype II B に複数以上の上昇がみられたがいずれも高価を示したものはなかつた。③分離株に対する血清抗体価の上昇は *Y. ent.* O3(4), O15(1)分離の2例について検したが上昇はみられなかつた。④マウス foot pad の接種実験：経気管支肺生検洗浄液より分離した *Y. ent.* O15(1)を菌数 1×10^4 , 1×10^6 , 1×10^9 で接種し、3~9週にかけて局所の組織反応を検して、類肉芽腫形成は明らかにしえなかつたが、生菌回収試験で一

部に数週間にわたり菌の組織内生存が確認された。〔考察・結論〕 *Yersinia* 感染症の臨床像および組織所見の一部がサ症に類似することからサ症患者について *Yersinia* 菌を目的として細菌学的血清学的検討を行なつた。41症例中5例から *Y. ent.* を分離したが分離菌に対する抗体価の上昇は検しえた2例では証しえなかつた。患者血清のO抗原凝集素価を reference 株について検討し、人起病性の明らかでない菌型を含めて一部に上昇が推定された。今後も更に検討の予定である。

B6. 結核およびサルコイドーシス剖検例の肝における類上皮細胞肉芽腫について [日本サルコイドーシス研究協議会] °立花暉夫(大阪府立病) 岩井和郎(結核予防会結研) 鎌田達(国療広島病)

〔目的・方法〕 肝病変を有する肺結核剖検例20例および肝病変を有するサルコイドーシス剖検例42例について、肝の類上皮細胞肉芽腫の病理組織像を比較検討した。またサルコイドーシス肝生検陽性例111例についても検討した。〔成績〕 ①剖検例の肝における結核結節。Ⓐ大きさ。主として孤立性小結節より成り、ステロイド投与粟粒結核症例では融合大結節を認める。Ⓑ数。小結節のみ散在する場合が多く、時に多数の小結節のみあるいは多数の融合結節、少数の小結節の混在を認める。Ⓒ形。円形~不整形を示す。Ⓓ局在。一定せず、小葉内、グ翰域、中心静脈周辺部各部位にみる。Ⓔ乾酪壊死。典型的中心性乾酪壊死はステロイド投与の粟粒結核症例における融合結節および小結節においても認める。一方、壊死を認めない小結節が乾酪壊死を認める小結節と混在してあるいは時にそれのみで認められる。①病巣内結核菌。染色されない例が目立つ。Ⓔ巨細胞。少数例の結核結節においてラングハンス型あるいは異物型巨細胞を認め、殊に巨細胞が多数の場合は前者が目立つ。①asteroid body, Schaumann body。典型的なものは1例も認めず。①結節。周辺部のリンパ球浸潤。一部症例で目立つ。①線維化、硝子化。一般にサルコイドーシスに比してより目立つ。②剖検例の肝におけるサルコイドーシス結節。Ⓐ大きさ、数。多くの症例で小結節の散在、時に密在を認めまれに少数ないしやや多数の融合結節を示す。Ⓒ形。多

く円形ないし楕円形。④局在。グ鞘域にやや多いが小葉内にも認める。⑤壊死。結核にみる典型的乾酪壊死は認めない。⑥巨細胞。異物型あるいはラングハンス型巨細胞、殊に巨細胞が多数の場合は前者が目立つ。⑦結節周辺部のリンパ球浸潤。著明な場合は少ない。⑧asteroid bodyは少数例に認めるが Schaumann body は認めず。⑨線維化、硝子化。時に著明で、異物型巨細胞多数出現し中には asteroid body を認める。⑩肝生検陽性例の肝サルコイドーシス結節。上記と大体同様、時に融合傾向あるも著明融合結節はみず、asteroid body は2例、Schaumann body は1例に認め、まれに線維化、硝子化著明。〔結論〕結核剖検例の肝における類上皮細胞肉芽腫は、一般に孤立性小結節が目立ち、結節の局在は一定せず、小結節でも乾酪壊死を認める症例がある一方、壊死を認めない小結節の散在を認める症例もある。asteroid body, Schaumann body は認めない。サルコイドーシス剖検例では壊死を認めない小結節の散在が目立ち、融合結節が密在し、巨細胞も多数出現する症例は少なく、asteroid body は2例のみ、Schaumann body は認めず。サルコイドーシス生検例でも孤立性円形小結節が目立ち、融合傾向少なく、グ鞘域、小葉内にも認め、まれに線維化、硝子化著明、2例で asteroid body, 1例で Schaumann body を認めた。

B7. 類上皮細胞系細胞の細胞病理学的研究 仁土賢一(国療刀根山病)

〔目的〕結核菌、および結核菌菌体成分を用いて作製した類上皮細胞肉芽腫にみられる類上皮細胞系細胞について透過型電子顕微鏡による細胞病理学的研究を行なってきた。類上皮細胞系細胞の細胞質内にみられるlysosomeについて macrophage の時期には異物貪食に主として関係し、類上皮細胞の時期には自己貪食に主として関係しており、細胞の分化に伴い lysosome の機能が異なることが明らかとなった。今回は類上皮細胞肉芽腫の lysosomal enzyme 活性とその局在性について検討し、

更に lysosomal enzyme の細胞外分泌の機構について報告する。〔方法〕実験動物はウサギを用い、結核菌あるいは同菌菌体成分を Bayol F に懸濁して直接肺内に注射し、形成した肉芽腫について組織所見と菌体成分との関係を検討し、lysosomal enzyme 活性について生化学的ならびに電顕による細胞化学的検討を行なった。〔成績〕結核菌および同菌菌体成分による類上皮細胞肉芽腫の形成能をみると、BCG 生菌、同死菌、細胞壁成分(CWS) および *Mycobacterium smegmatis* の毒性糖脂質(cord factor)を用いた場合に強くみられ、ミコール酸を用いた場合は弱い吸収反応のみをみる事ができた。BCG 生菌、および毒性糖脂質で形成した肉芽腫病巣を homogenize した組織内 lysosomal enzyme 活性、および lysosome 画分の酵素活性の推移をみると、acid phosphatase, β -glucuronidase 活性は、肺注後の経時的測定で特異的な関係はみられず、cathepsin B および lysozyme 活性は経時的に著明な上昇を示し病巣反応との間に強い特異性を示した。電顕的細胞化学による lipase, esterase 活性は、lysosome, 貪食顆粒等に局在しており、一部細胞外分泌をみる事ができた。BCG 生菌による肉芽腫内の類上皮細胞系細胞の細胞質内には、貪食された結核菌菌体による貪食顆粒がみられ、その貪食顆粒の周辺部は acid phosphatase 活性の局在がみられており、貪食された結核菌菌体の分解に lysosomal enzyme の関与が考えられる。類上皮細胞系細胞の lysosomal enzyme の細胞外分泌を示す構造体は2種類あり、2種類の細胞外分泌機構が存在することが明らかとなった。〔考察〕結核菌および同菌菌体成分による macrophage の集積、類上皮細胞肉芽腫の形成に伴って出現する免疫学的生物活性の出現に、類上皮細胞系細胞内 lysosome が重要な役割を演じていると考えられる。〔結論〕類上皮細胞系細胞の lysosome は、異物貪食、自己貪食、および細胞外分泌の機構が存在することが明らかとなった。