

## 第54回総会シンポジウム

## 類上皮細胞肉芽腫

座長 岩井 和郎

結核予防会結核研究所

受付 昭和54年8月10日

The 54th Annual Meeting Symposium

EPITHELIOID CELL GRANULOMAS

Chairman: Kazuro IWAI\*

(Received for publication August 10, 1979)

Various studies have been carried out on the epithelioid cells regarding their morphologic characteristics, origin cells, inducing factors and the role in tuberculous lesion. Recent advances in biochemical technique made it possible to isolate the purified cell wall fraction of tubercle bacilli, using which many studies to form epithelioid cell granulomas in experimental animal were conducted. In this symposium, histogenesis of epithelioid cell granulomas were discussed by 5 reporters, not only from the standpoint of cell wall fraction of tubercle bacilli but also of the non-tuberculous granulomas; berylliosis, sarcoidosis and sarcoid-like reaction in malignancy.

The minimal unit of adjuvant activity of tubercle bacilli was known to locate in muramyl dipeptide of cell wall skeleton of the mycobacteria. Dr. Tanaka reported that the muramyl dipeptide may directly, not through specific immune mechanism, induce epithelioid cell granulomas in the regional lymph nodes of guinea pigs when injected into the footpads in oil/water condition.

The granulomas appear 10~14 days after the injection without sensitization by cell wall fraction. These results suggest the possibility of clarifying the mechanism of epithelioid cell transformation at the level of molecular biology. The following problems such as cell membrane receptor for muramyl dipeptide, direct evidence to form epithelioid cell from macrophages *in vitro*, and the species difference on epithelioid cell formation might be the subjects remained to be clarified.

From the viewpoint of tuberculous inflammation, however muramyl-dipeptide in the mycobacterial cell wall, might not be a sole factor of the formation of epithelioid cell granulomas. As it has been pointed out by many authors, epithelioid cell granulomas are formed under hyperimmune state, being contrast to the exudative caseous change in vigorous infection. Dr. Morikawa reported muramyl dipeptide conjugated with mycolic acid (mycolyl MDP) provokes typical epithelioid cell granulomas in guinea pig, especially in the animals sensitized with tubercle bacilli, showing that both of allergy and MDP may concern to the *in vivo* epithelioid cell granuloma formation. He further demonstrated that lymphokine obtained from culture media of sensitized lymphocytes with cell wall antigen of tubercle bacilli, produced low differentiated granulomas, while typical epithelioid cell granuloma when injected with mycolyl-MDP. Experiments using thymectomized guinea pig revealed some depression of granuloma formation by MDP injection, while it was recovered by the injection of normal T cell.

\* From the Research Institute of Tuberculosis, 3-1-24, Matsuyama, Kiyose-shi, Tokyo 180-4 Japan.

Besides tuberculous granulomas, epithelioid cells are well formed by beryllium, which is a light metal, in the sensitized individuals. Dr. Kasahara reported the formation of epithelioid cell granulomas using immune complex which was made *in vitro* by mixture of beryllium sulfate with serum of sensitized animals. Maturity and extent of the produced epithelioid cells, and the mechanism of granuloma formation using immune complex should further be studied.

In sarcoidosis, the etiology of which is still unknown, the Kveim antigen specific for the disease could be the only clue for approaching the pathogenesis. Dr. Kawabata reported the positive results of passive transfer of Kveim reaction to the skin of healthy person by injecting sarcoidosis lymphocytes with Kveim antigen in 5 of 6 persons, though none reacted either to healthy lymphocytes or to the antigen alone. Meanwhile, the passive transfer to the guinea pig skin was not successful. The sarcoid lymphocytes, cultured with Kveim antigen, showed some different attitude in viability and aggregation from healthy lymphocytes plus the antigen, thus suggesting lymphocytes concern to the development of sarcoid granulomas.

Sarcoid-like reaction, found sometimes in the regional lymph nodes of malignant tumor, are mysterious phenomena. From the nation-wide collection of the cases, Drs. Murata & Tachibana reported that sarcoid-like reaction may be associated with any type of malignancies, and the frequency was estimated about 1~2% of stomach or lung cancer, and the 5 year survival rate after operation was very high in cases showing this reaction. They further showed that the adjuvant granulomas experimentally produced in rats were accelerated by simultaneous tumor transplantation, suggesting the presence of immune mechanism in the formation of sarcoid-like granulomas in malignant tumor.

Finally it could be concluded that much should be studied further, in spite of marked progress in the biochemical studies of the tuberculous epithelioid cell granulomas, as there are many other epithelioid cell granulomas, similar in shape but different in etiological agents.

## 1. はじめに

座長 岩井和郎

結核性炎症における類上皮細胞については、古くからその形態学的特徴と、特異的肉芽における役割とがことに病理組織学の立場から興味をもたれ、その前駆細胞や、類上皮細胞への転化を誘導する刺激について、論議が積み重ねられてきた。結核菌体成分の生化学的研究が進歩するとともに、より精製され、細分化された菌体成分の各分画についての作用が知られるようになり、それらを用いての類上皮細胞形成の実験も新たな課題になつてきた。

結核菌体のもつ最小のアジュバント活性単位が muramyl dipeptide にあることは己によく知られるところとなつているが、田中氏の研究はこれが類上皮細胞形成の直接の inducer であり、アレルギーという機序を介さない mediator でありうることを報告し、類上皮細胞への転化の機序を、分子生物学的レベルで解明することへの期待を抱かせてくれる点で、極めて興味深い。細胞膜の receptor の有無、マクロファージを用いての *in vitro* で

の類上皮細胞形成、動物種間の類上皮細胞形成能の差についての *in vitro* 分析など、今後の多くの課題を与えてくれる報告である。

しかし結核性炎症の立場からみると、上記の muramyl dipeptide による、アレルギーを介さない類上皮細胞形成が確かに存在するとしても、それがすべてであるとは必ずしも考えられない。古くから類上皮細胞肉芽腫は渗出性乾酪性病変と異なり hyperimmune の状態で出現すると考えられ、類上皮細胞形成にアレルギーの関与が重視され、多くの実験的研究もこれを支持する成績を示してきた。muramyl dipeptide という菌体成分を得た今日、その考えがなお通用するものか否かについて、積極的なアプローチをしたのが森川氏の研究である。感作、非感作の動物の対比という古典的方法のみならず、lymphokine を用いての類上皮細胞肉芽腫形成という、アレルギー説の直接証拠ともなるべき実験を試み、ある程度

の成功を得、更に胸腺摘出その他の最近の免疫学的手法を用いた、この方面では数少ない報告の一つといえる。

類上皮細胞肉芽腫は、しかし結核以外のいくつかの疾患においても出現し、それらにおける類上皮細胞形成機序は、結核におけるそれと共通のものもあれば、全く異なつたものもありうると考えられる。それらの一つ一つについて、結核におけるものと比較検討することは、類上皮細胞形成をめぐる問題の全ぼうを明らかにすることができよう。

ベリリウムは原子番号4、分子量9.013という軽金属であり、その酸化物ないし硫酸あるいは弗素などの化合物は、急性および慢性の病変を肺に引き起こし、慢性例では見事な類上皮細胞肉芽腫が形成される。起炎物が極めて単純な無機化合物であるだけに、それが生体内で如何に変化し、どのように働くのかは、解析しやすいという面をもち、その作用機序の研究は、多くの成果をもたらすことが想定される。笠原氏の研究は、これまで遅延型過敏反応が問題であるとされていたものに、免疫複合体による類上皮細胞肉芽腫形成の試みという、型やぶりのな挑戦を試みている。類上皮細胞肉芽腫の成熟度と数、この実験条件での形成機序の解釈など、多くの論議を呼ぶことを充分承知した上で報告された研究成績である。

サルコイドーシスは、類上皮細胞肉芽腫を主徴とする疾患であるが、原因不明であり、その肉芽腫形成の機序について手がかりをつかむのが難しい。わずかに足がかりになる Kveim 反応の解析は、抗原液の入手困難のた

め動物実験の行手を阻んでいる。この貴重な反応液を用いて、患者リンパ球とともに健康人皮内に注射した河端氏の passive transfer の実験は、人では成功したが、モルモットでは難しく、また *in vitro* で患者リンパ球と Kveim 抗原液を培養すると、健康リンパ球とは異なつた態度を示すごとき所見が得られた。すなわちリンパ球による細胞性免疫の介在が、肉芽腫形成にあずかっていることを示唆する所見であつた。抗原物質は一体何かという基本問題が未解決のままでは、サルコイド肉芽腫形成機序へのアプローチは決して容易ではないと感じさせる。

同じく悪性腫瘍におけるサルコイド様反応においても、現象の整理をまず行なわねばならない段階にあるが、村田氏らはサルコイド様反応があるゆる型の悪性腫瘍に合併しうるものであり、胃では粘膜損傷が要因になつており、サルコイド様反応を伴つた例は術後生存期間が長く、またアジュバント肉芽腫形成に癌移植が促進的に働くことを示し、本反応にも免疫学的機序が関与していることを示される。

全体を通して結核菌からみた類上皮細胞肉芽腫形成の研究は一段と進んでいるが、しかしそれは事の一面を深くほりさげた成果であり、この問題を多角的に眺めるとき、未だ残された部分が多すぎて、その全ぼうを浮上らせるには程遠い状態といえる。今後多方面からの分析が行なわれるとき初めて、結核における類上皮細胞形成機序の解明も一段と進歩するものと思われる。

## 2. Muramyl dipeptide による類上皮細胞肉芽腫の形成

島根医科大学学生化学 田 中 渥, 江 森 浩 三  
永 尾 重 喜

類上皮細胞肉芽腫形成のメカニズムは、謎であると Epstein は書いた。しかし、その Epstein をはじめ多くの人々は、少なくともアレルギーが類上皮細胞肉芽腫形成の基礎であると考えている。結核性の類上皮細胞肉芽腫形成にも、アレルギーが関与している証拠が多数あげられ、アレルギー説の有力な根拠となつている。

一方、類上皮細胞肉芽腫形成にあずかる結核菌体中の物質を求めて、多くの研究がなされ、化学説は精力的に主張された。最も有名なのは、フチオン酸（炭素類27前後の分枝脂肪酸）説であろう。しかし、結局フチオン酸をはじめ、最も強い合成フチオン酸類似脂肪酸であつても、肉芽腫形成に数ミリグラムを要し、しかもできたものは異物肉芽腫であると結論され、化学説は次第に立ち消えになつた感がある。

われわれは偶然の機会に、細菌細胞壁中の muramyl dipeptide (MDP) が、油中水型エマルジョンの形でモル

モット足裏に注射されると、広範で典型的な類上皮細胞肉芽腫をつくることを見出した。MDP は本来結核菌の wax D のアジュバント活性を荷う最小有効構造として、Lederer らおよび、小谷、芝らにより独立に見出されたもので、合成可能、分子数 500 の水溶性物質である。われわれは① MDP は結核菌による肉芽腫と光顕および電顕的に区別できない類上皮細胞肉芽腫をつくる。

② MDP の肉芽腫形成能は結核菌よりつよく、その最小有効量は 0.1 $\mu$ g である。③ MDP の構造をほんの少し変えた類似体は、アジュバント活性とともに、肉芽腫形成能をも完全に失う、等の結果を得た。MDP および類似体は完全な合成品であることを考えあわせると、過去の化学説で、しばしば誤つた推定の原因になつたと思われる菌体不純物の混入の問題は、われわれの実験系ではほぼ除外できるので、MDPこそ長い間求められてきた結核菌体中の類上皮細胞肉芽腫形成因子を構成する重要

不可欠の構造であると考えられた。

MDP は、油中水型エマルジョンの形ではじめて肉芽腫をつくり、水溶液では、全く肉芽腫形成能を示さない。しかし、炭素数30の分枝脂肪酸をMDPに結合すれば、水にとけなくなるが、水浮溶液の形でも（油中水型エマルジョンにしなくても）、強い肉芽腫形成能を示した。炭素数が30であつても、直鎖脂肪酸を結合されたMDPは、全く肉芽腫形成能を示さず、炭素数46の分枝脂肪酸を結合すると、肉芽腫形成能が発現した。また一般細菌細胞壁のペプチドグリカン（MDPを含む）の酵素分解産物も、油中水型エマルジョンの形で注射されると、肉芽腫を形成した。これらのことは、MDPの肉芽腫形成能の発現には、ある特殊なリポド因子の存在が必要であることを示している。

結核菌は、フチオン酸を初めとして、多くの分枝脂肪酸を多量に含むことがその特徴の一つである。したがつて、このことが、MDPはすべての細菌の細胞壁に含まれているにもかかわらず、なぜ結核菌が特につよい類上皮細胞肉芽腫形成能をもっているかを説明していると思われる。

MDPによる類上皮細胞肉芽腫形成に、アレルギーは関与していないと思われる。理由は、①MDPに抗原性は認められない、②MDPは新生時胸腺摘出ラットでも全く、同様に広範な肉芽腫をつくる、③MDPは*in vitro*の系において、リンパ球の関与なしに、直接マクロファージを活性化する、等である。

類上皮細胞肉芽腫は、*in vivo*におけるマクロファージの活性化と分化のモデルであるといわれる。したがつて、MDPの類上皮細胞肉芽腫形成能は、そのマクロファージ活性化能と関連していると考えられる。われわれはMDPが*in vitro*の系でリンパ球の関与なしに、マクロファージのブドウ糖酸化、グルコサミンのとりこみ、プラスチック面での付着、伸展等の増強、マクロファージ遊走阻止等、*in vivo*の系で網内系貪食能、リステリア感染に対する防御能の増強をひき起こすことを見出し、MDPがマクロファージを直接活性化することを明らかにした。このことは、MDPが肉芽腫形成において、その抗原性あるいはmitogenicityを介するリンパ球活性化を必要と

しないことを意味している。最近、われわれはICRマウスおよびBALB/Cヌード・マウスにおいて、MDPがListeria monocytogenesに対する感染防御能を高めることを観察した。類上皮細胞肉芽腫は、結核菌を初めとする通性細胞内寄生性細菌に対する防御免疫の細胞組織学的表現とされているので、MDPによる類上皮細胞肉芽腫形成にTリンパ球は関与しないという上記のデータを考えあわせると、これらのことは、Mackerness以来明らかにされたような、Tリンパ球を介するマクロファージの活性化経路以外に、細菌細胞壁、つまりMDPおよびそれを含むその分解産物による直接の活性化経路もあることを示唆している。

以上をまとめると、結核菌体中の類上皮細胞肉芽腫形成因子は、高級分枝脂肪酸が結合したMDPあるいはMDPを含む細胞壁分解産物であろうとわれわれは考える。MDPは、直接マクロファージを活性化して非アレルギー的に類上皮細胞肉芽腫をつくるが、そのみならず、それ自身つよい免疫アジュバントであるので、結核菌体中の抗原に対する遅延型過敏症をひき起こし、Tリンパ球リンフォカインを介してもマクロファージを活性化し、アレルギー的にも類上皮細胞肉芽腫を形成すると思われる。したがつて、結核菌によりひき起こされた類上皮細胞肉芽腫は、この2つの型が混在したものと思われるが、非アレルギー性肉芽腫が一次的、アレルギー性肉芽腫は二次的であろう。MDPによる類上皮細胞肉芽腫形成が、MDPのアジュバント活性発現と密接に関連していることを示す種々のデータおよび、MDPによる*in vitro*の系におけるマクロファージの活性化は、すでに2日目ぐらいで充分におきていることを示す種々のデータも、これを裏づけている。結局、このように、化学説とアレルギー説は、MDPによつて一元化したように感ぜられる。

最後に、貴重な試料を供給して下さつた大阪大学の小谷、芝両教授、電頭および光頭に関し、お教えいただいた九州大学の田中教授、森教授、結核予防会結研の岩井先生、北九州厚生年金病院の杉山先生、岩田先生に心からお礼を申し上げます。

### 3. 類上皮細胞性肉芽腫形成の病理——結核菌体成分の立場から

北海道大学免疫科学研究所 森 川 和 雄, 奥 山 春 枝  
岡 部 実 裕, 安 水 良 知  
東 市 郎

結核症に見られる類上皮細胞結節の組織発生については、古くから単なる異物反応の一種にすぎないとか、あるいはアレルギー反応の介入が認められると2種の意見

が出されてきた。更に類上皮細胞そのものの出現についても、古くはSabinのphthioic acidなど多くのものがその産生刺激の本体として報告されてきた。今回は結核

菌体成分の側から類上皮細胞の出現およびその分化を通じて、肉芽腫形成について実験成績を述べる。

すでにアジュバント作用のある Muramyl dipeptide (MDP) が類上皮細胞形成能があることが報告<sup>1)</sup>されている。一方この MDP にミコール酸を結合させると、遅延型、細胞依存型アジュバント作用が付与されるという<sup>2)</sup>ので、その Mycoloyl-MDP (M-MDP) を用いて類上皮細胞結節形成実験を行なった。

### 実験と成績

実験1 MDP と M-MDP との病巣形成における差異 Hartley 系および Strain 13 系モルモットの足蹠に MDP か M-MDP を 0.1 $\mu$ g から 100 $\mu$ g までの階段量を W/O の形で注射し、2週まで日を追つて所属リンパ節である膝窩、鼠径、側腹リンパ節のすべてを採取し、その重量測定とリンパ節内病巣の組織学的検索を行なった。

どちらも 0.1 $\mu$ g で病巣形成が認められたが、MDP は一般に強い反応を起こし、壊死傾向が強く、びまん性の病巣を作り、類上皮細胞の出現はむしろ弱い。これに対し、M-MDP は弱い反応ながら、結節性で分散性病巣を作り、類上皮細胞の分化成熟度が進んでいた。

#### 実験2 M-MDP の抗原性

BCG-CW (細胞壁全成分) 100 $\mu$ g、あるいは BCG-CWS (細胞壁骨髄) 50 $\mu$ g のいずれも O/W の形で感作したモルモットに、6日～2週間後 M-MDP 1 $\mu$ g を W/O の形で実験1同様に注射したが、リンパ節病変において非感作注射群との間に差異を認めず、M-MDP にアレルギー反応原性はないことを知つた。

実験3 遅延型アレルギー反応に及ぼす M-MDP の作用

a) BGG 反応: BGG 15 $\mu$ g を CWS 50 $\mu$ g とともに O/W の形で前肢に感作し、6日目まだ血清抗体価の上らぬ時期に BGG 5 $\mu$ g か、これに M-MDP 1 $\mu$ g を加えたものを W/O の形で後足蹠に注射し、リンパ節病巣を調べると、BGG 単独でも比較的強い類上皮細胞の出現を認めたが、M-MDP の添加で病巣はより広範に、しかも類上皮細胞への分化が明らかに進展していることが分かつた。

b) ABA-T (Azobenzene arsonate-N-acetyl-L-tyrosine) 反応: 抗体産生能のない ABA-T 100 $\mu$ g を CW 100 $\mu$ g と混合感作し、2週間後 ABA-T に対する遅延型皮内反応性陽転後、ABA-T 抗原を M-MDP と一緒に W/O の形で注射すると、リンパ節に著しく分化の進んだ類上皮細胞結節の形成を認めた。その像は a) の BGG 反応より顕著であつた。

c) PPD 反応: CW 100 $\mu$ g 感作で PPD 陽性モルモットに、PPD を M-MDP と一緒に W/O の形で注射すると、a)、b) と全く同じような病変の出現をリンパ節に

認めえた。

このように所属リンパ節における遅延型抗原抗体反応の場に、M-MDP を W/O の形で添加してやると典型的な類上皮細胞結節の形成を認めうる事が分かつた。

実験4 Lymphokine による組織反応とそれに及ぼす M-MDP の添加作用

CW 感作モルモットに再び CW 静注後の脾細胞を PPD で刺激して得た Lymphokine (MIF 活性陽性) を正常モルモットの足蹠に W/O の形で注射すると、リンパ節に幼弱な分化の低い異物結節の形成を見た。しかしこれに M-MDP を混合して注射すると、明らかに強い反応があり類上皮細胞結節も著明に発現した。

このように実験3で得た成績はこのような Lymphokine による反応が M-MDP で修飾されて現われた結果であると考えられる。

実験5 T細胞抑制モルモットにおける MDP 反応 Strain 13モルモットの胸腺を切除し放射線 730 r をかけ、同系骨髓細胞  $1 \times 10^8$  を移入した T細胞抑制動物に1週間後、MDP W/O を足蹠注射すると7日目、所属リンパ節は非常に小さいままで、小リンパ球はほとんどみられず、油滴の存在から MDP の存在を示すにかかわらず反応は殆んど認めえない。対照として CW を注射してみたが病変はやはり認めえない。しかし注射後2週目になると、回復現象としての小リンパ球の出現、増量と並行して、少量ながら類上皮細胞結節の形成が認められた。

#### 実験6 T細胞抑制動物に T細胞移入実験

前実験と同じく T細胞抑制動物を作り、これに正常同系モルモットのリンパ節および脾から Nylon wool column を通過させて得た T細胞に富む画分  $1 \times 10^8$  を移入した後、前実験同様に MDP および Lymphokine + MDP W/O 注射を行なった。7日目、移入しない対照の無反応とは確然と異なる病変形成が起こり、幼弱ながら類上皮細胞性反応の出現を認めえた。

先に田中<sup>3)</sup> や山本<sup>4)</sup> は MDP による肉芽腫反応は T細胞非依存性と述べているが、実験5、6の成績は、類上皮細胞結節形成についてはある程度 T細胞の関与の可能性を示唆する結果ではないかと考えられる。

### まとめ

結核症で類上皮細胞結節ができる原因として、菌体の MDP 成分が重要な因子であることは当然考えられるが、更に菌体のもつ種々の抗原成分による遅延型アレルギー反応、特に Lymphokine 自身も類上皮細胞結節を作り上げる力を持つており、このようなアレルギー反応と MDP 成分のもつ病巣修飾刺激との協力が結核結節という類上皮細胞性肉芽腫を形成するものであると結論したい。

## 引用文献

- 1) Emori, K. and Tanaka, A.: *Infect. & Immun.*, 19: 613, 1978.
- 2) 上宮正直・東市郎他: 日免総会記録, 8: 333, 1978.
- 3) 江森浩三・田中渥他: 日免総会記録, 8: 388, 1978.
- 4) 山本健一他: 日免総会記録, 8: 388, 1978

#### 4. 実験的肺肉芽腫形成について—ベリリウム化合物投与による肺肉芽腫形成について

名古屋保健衛生大学医学部病理 笠原正男

幾多の原因によつて発症する炎症は、循環障害と滲出が先行し、次いで細胞増殖の局面に移行するとき、肉芽腫としての形態学的特徴が現れる。すなわち肉芽腫は何らかの原因によつて発症する炎症に基づく一つの組織表現と理解される。また肉芽腫は類上皮細胞が集簇し、その周りにリンパ球、形質細胞等が存在し、時に巨細胞を認め、結節を形成することが共通の構成像である。

近年、免疫学の発展に伴い肉芽腫にまつわる多くの問題が検討されてきている。例えば肉芽腫形成能を有する抗原の性状として、antigenicity, persistency, adjuvanticityなどが重視されている。

われわれは数年来「慢性ベリリウム症の成因ならびに

予防、治療に関する研究」の一環としてベリリウム(Be)肺肉芽腫形成機序について検討している。Berylliosisは急性と慢性があり後者は肺や皮下に肉芽腫が形成されるが、その遅延型反応に基づくパッチテスト、リンパ芽球化、migration inhibition test 抗原性および adjuvanticityの存在などからベリリウム症の成り立ちに関し免疫現象の関与が重要であることが分かつてきた。しかし実験的には人体類似の肺肉芽腫形成の報告はみられない。そこ

##### Preparation of beryllium sulfate antigen antibody complexes

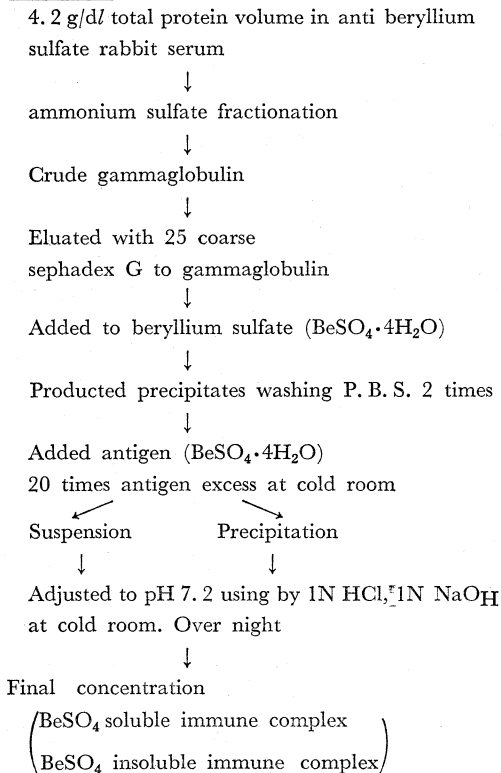


図 1

##### Sensitization to beryllium compounds and others

- (a) BeO (5 mg/ml, 10 mg/ml, 20 mg/ml)
- (b) Na<sub>2</sub>BeF<sub>4</sub> (6 mg/ml, 10 mg/ml)
- (c) BeSO<sub>4</sub>·4H<sub>2</sub>O (5 mg/ml, 20 mg/ml)
- (d) BeSO<sub>4</sub> soluble immune complex (2 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml)
- (e) BeSO<sub>4</sub> insoluble immune complex (2 mg/ml, 10 mg/ml)
- (f) Bovine gammaglobulin (5 mg/ml)
- (g) Bovine gammaglobulin soluble immune complex (2 mg/ml, 10 mg/ml)
- (h) Pure agar (3%)

図 2

##### Histopathological methods

- 1 Light microscopy:
  - a Hematoxylin-Eosin staining
  - b PAM staining
  - c Azan-Mallory staining
  - d Elastica Van-Gieson staining
- 2 Histochemical methods:
 

Esterase enzyme

  - a Acid phosphatase
  - b β-glucuronidase
  - c Alkaline phosphatase

Azo-dye method

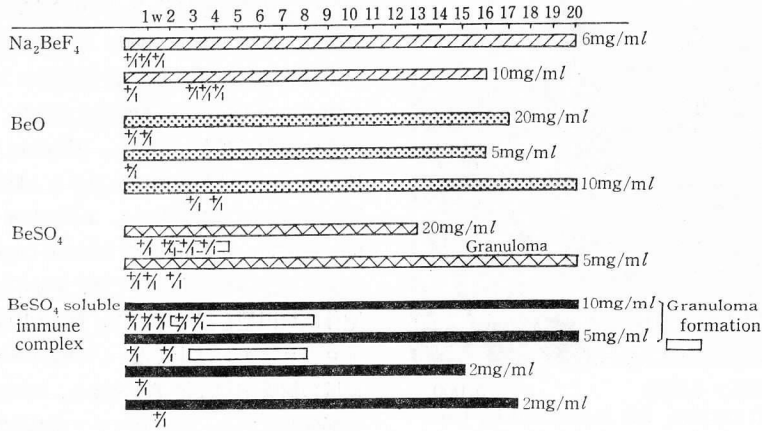
  - d α-Naphthyl acetate esterase
  - e α-Naphthol AS-D chloroacetate esterase
- 3 Electron microscopy
 

T. E. M.

S. E. M.

図 3

Procedure of stimulation to beryllium compounds and others



Procedures of stimulation to beryllium compounds and others

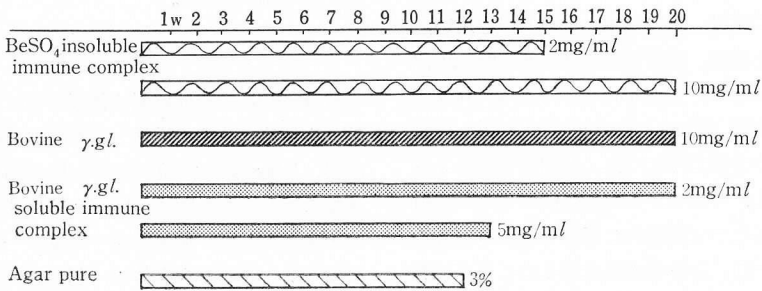


図 4

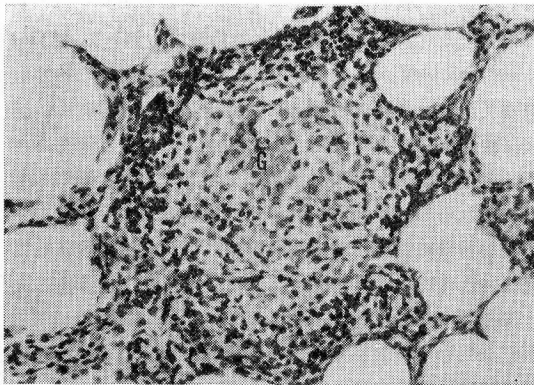


Fig. 1. 中心部に巨細胞があり類上皮細胞が同心円状に配列し外側にリンパ球の層がみられる肉芽腫。

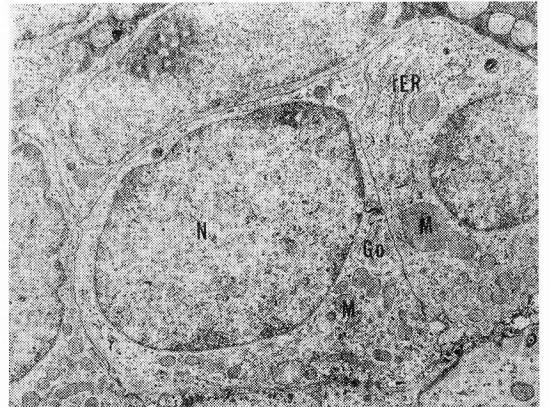


Fig. 2. 中心領域を構成する肉芽腫細胞 (類上皮細胞)。 ×5,300

で今回は、肺に類上皮性肉芽腫を形成せしめ、その成り立ちについて解析することを実験目的とした。

実験方法

(A) 材料。1) ベリリウム (Be) 化合物 BeO (Calcined at 800~1000°C), Na<sub>2</sub>BeF<sub>4</sub>, BeSO<sub>4</sub>·4H<sub>2</sub>O (名古屋保健衛生大・医・公衆衛生学教室, 島正吾教授提供), 2)

寒天 (Special agar-noble, DIFCO, control, No. 589983), 3) Incomplete Freund Adjuvant (Iatron Reagent RM 106-2), 4) Bovine  $\gamma$ -globulin (Fraction II. N.B.C. No. 8912), 5) 動物 モルモット, 両性, 体重300~400 g, 中部科学資材)。

(B) 方法。1) 抗硫酸 Be 血清の作製, 抗原, BeSO<sub>4</sub>·

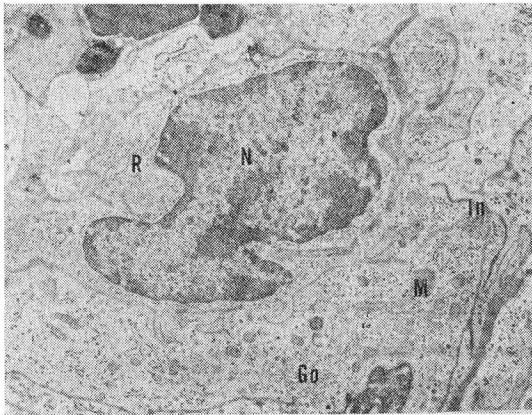


Fig. 3. 外側を構成する細胞 ×5,000  
G: giant cell, N: nucleus, M: mitochondria, Go: Golgi apparatus, In: interdigitation, rER: rough endoplasmic reticulum, R: ribosome

4H<sub>2</sub>O 25 mg/ml を incomplete adjuvant 用い 2 ml を家兎足蹠、膝膈部に注射、3~4 週後、booster を用い、その1 週後に血清を採取。試験管内沈降反応 (2<sup>5</sup>~2<sup>7</sup> 沈降反応陽性) Ouchterlony 方法を行なった。2) BeSO<sub>4</sub> 抗原抗体複合物の作製 (図1)。bovine  $\gamma$ -globulin 抗原抗体複合物も同様の方法で行なった。3) 刺激方法は3% 寒天に刺激物を加え、モルモット右胸腔内に 2 ml 注射し、2 日~20週にわたつて経時的に屠殺した。4) 刺激物の種類と投与量(図2)。5) 検索方法は図3のごとくである。

## 結 果

肉芽腫形成群と投与量、発生時期との関係は図4に示した。類上皮細胞性肉芽腫形成は抗硫酸ベリリウム可溶性抗原抗体複合物群の60%と少数の BeSO<sub>4</sub> 群にみられた。両者の差として後者は、発生時期に約1 週間遅れて出現し、肉芽腫の直径は小さく、また未熟性である。他は間質性肺炎像が主体である。BeSO<sub>4</sub> 可溶性抗原抗体複合物投与群の組織学的所見は、投与後5~7 日ごろに、血管周囲に著明な単核細胞が浸潤し、多数の肺胞貪食細胞の出現と肺胞上皮の腫大、肺胞隔壁の肥厚等が生じる。10~15日後になると紡錘型細胞が同心円状に密に配列し、その中に2~3 個の巨細胞が観察される。外側にリンパ

球層の浸潤も形成され小結節を呈する。紡錘型細胞は淡好酸性胞体で、核は楕円型で中心部にある (Fig. 1)。壊死巣や、Schaumann body 等は観察されなかつた。酵素組織化学的には、肺胞貪食細胞の acid phosphatase,  $\beta$ -glucuronidase は強陽性反応を呈し、肉芽腫にも少数の陽性細胞が混在していた。Alkaline phosphatase は陰性であるが、投与後10日を過ぎると肺胞中隔細胞に陽性反応を呈してくる。しかし  $\alpha$ -Naphthol ASD chloroacetate esterase,  $\alpha$ -Naphthyl acetate esterase はともに陰性である。電顕的に中心部では、細胞膜は平滑で、密接し胞体は類円型を呈している。核の切れ込みは軽度で、ヘテロクロマチンは少くない。Organelle は乏しい。外側領域の構成細胞は相互に密接し、interdigitation 様構造を形成している。核クロマチンは増加傾向を示している。Golgi と rough ER は少数存在し、free ribosome が目立つ。しかし desmosome や tonofilament は観察されなかつた (Figs. 2, 3)。

## 考 察

抗 BeSO<sub>4</sub> 可溶性抗原抗体複合物によつて形成された肺の小結節は病理組織学・電顕的酵素組織化学的検索の結果、人体類似の特徴を有する Be 肉芽腫と結論した。肉芽腫の成り立ちに関する明確な解析は大変難しいが、一つの考えとして、刺激物が一定量、一定期間、組織内に貯留することが必要条件で、刺激物の性状としては antigenicity, adjuvanticity, chemical mediator の誘発作用があり、また receptor に基づく macrophage の活性化等の生物学的特異性を有することが充分条件となるであろうと考えられる。このような物質の1 例として immune complex があげられる。この場合抗原性の特性も重要で、われわれの実験として使用した抗原 BeSO<sub>4</sub> が肉芽腫形成に重要な要因として関与していると推察される。組織学的に肉芽腫形成過程をみると、貪食細胞の誘導とそれらの活性化、リンパ球の活動等が肉芽腫を作る場を背景に複雑な反応状態を呈しながら肉芽腫として完成されていくことが想像される。また類上皮細胞の発生起源については貪食細胞域はリンパ球系等の説があるが、今回の本実験系ではこの問題の結論は不可能で現状では間葉系細胞由来とするにとどめておきたい。

## 5. サルコイドーシスにおける類上皮細胞肉芽腫

結核予防会結核研究所 病理 河 端 美 則  
" 生化学 真 田 仁

## 目 的

原因不明の疾患であるサルコイドーシス(以下『サ症』

と略す) においては病原物質ならびに類上皮細胞肉芽腫の成立機序については十分に解明されていない。今回 Kveim 反応部皮膚ならびに前斜角筋リンパ節を利用し、



光顕・電顕による検索と Kveim 抗原を使用しての以下の検索とを行ない、類上皮細胞肉芽腫を形成する前駆細胞の検討と、肉芽腫形成に及ぼす因子の検討をした。

## 方法・結果

### 1. 類上皮細胞の電顕的検討

4週で生検した Kveim 反応部皮膚2例、2ブロックと BHL 例の生検リンパ節2例、7ブロックを使用し、透過電顕標本を作製。類上皮細胞の成熟度と前駆細胞の判断を中心に観察。肉芽腫内部の細胞はマクロファージと類上皮細胞の中間に位置すると考えられる細胞から成熟した類上皮細胞に至る一連の移行がみられた。一方リンパ球は腫大したT細胞と考えられる細胞や変性した細胞がみられた。また別の材料を使用し、走査電顕で類上皮細胞の表面構造を観察し、それらは相互に偽足状突起でからみ合う像を見出した。

なお抗Tリンパ球血清ならびに抗Bリンパ球血清を用いて酵素抗体間接法で染めた、札幌鉄道病院平賀らの研究では、類上皮細胞肉芽腫で、Tリンパ球は主に肉芽腫内に、Bリンパ球は主に肉芽腫周辺にみられている。

### 2. Kveim 抗原中の特異的な抗原の有無

スイス製 Kveim 抗原、エジンバラ抗原、サ症協議会 No. 40 抗原のそれぞれを FCA と油中水の乳剤とし、2～3回兎に免疫し、抗 Kveim 反応液兎抗血清を作製し、この抗血清を用い、Kveim 反応液とのオクタロニー法、免疫電気泳動を実施した。当初沈降線が形成されたが、この抗血清を人血清ならびに人正常リンパ節ホモジネートで吸収すると沈降線は消失した。

### 3. サ症患者血清と Kveim 抗原との反応

上記3種抗原と、9症例12検体のサ症患者血清とのオクタロニー法による沈降反応。1検体のみスイス抗原と沈降線を形成するも、他すべて陰性。

### 4. Kveim 反応の細胞性受身伝達

胸部X線上異常なく、ツ反応陽性の健康な voluntier 8名を対象に、a. Kveim 抗原 0.1 ml + サ症患者末梢血単核細胞  $10^6$ , b. Kveim 抗原 + 健康人末梢血単核細胞, c. Kveim 抗原のみの1～3種を皮内接種し、4週後生検、a群のみに6/8と高率に類上皮細胞肉芽腫形成をみるも、b群 0/3, c群 0/2と陰性であった。

### 5. 動物での Kveim 反応受身伝達と Kveim 抗原の遠沈分画での活性局在

5匹のモルモットを対象に、a. Kveim 抗原 0.15 ml,

b. Kveim 抗原 + サ症患者末梢血単核細胞  $1.5 \times 10^6$ , C. Kveim 抗原の遠沈分画 75 G 沈渣 + 単核細胞, d. 10000 G 沈渣 + 単核細胞, e. 10000 G 上澄 + 単核細胞を部位をかえて接種、4週後生検。b. 1/5, c. 2/5, d. 1/5 と肉芽腫形成されるも、非特異的リンパ組織球性肉芽腫のみで、類上皮細胞肉芽腫は形成されなかつた。

また別に Kveim 抗原 + サ症患者末梢血単核細胞を  $37^\circ\text{C}$ , 24時間 incubate 後、モルモットに接種するも類上皮細胞肉芽腫は形成されなかつた。

### 6. *In vitro* での Kveim 抗原と患者リンパ球の培養

2例のサ症患者ならびに2例の健康人より採取した末梢血単核細胞を使用、10% FCS 加 RPM 1 培地 1 ml に  $10^6$  の末梢血単核細胞と Kveim 抗原 0.1 ml を加え、4週まで培養し、1週ごとに回収。カバーガラス上の細胞を固定後 HE 染色で鏡検。別に調べた培養細胞の生存率は4日を境に10%を切り、そのせいもあつて、4週培養では肉芽腫は形成されなかつた。1週の時点ではサ症群と健康人群を比較すると、レイトンチューブ中のカバーガラス上に、サ症群に有意の差で、多数のリンパ球、粒子を貪食した単球、スイス抗原中の凝集物の粒子沈殿が多くみられ、細胞相互の集合傾向がみられた。

## まとめ

これまでの結果をまとめると、

1. 類上皮細胞の前駆細胞は  $M\phi$  と考えられる。
2. Kveim 反応液内に特異的な可溶性抗原物質は検出しえなかつた。
3. Kveim 反応の人への細胞性受身伝達は可能だが、動物へは不成功であつた。
4. *In vitro* ではサ症患者末梢血単核細胞は Kveim 抗原と活発に反応する。

以上より、今回の方法では検出しえない抗原物質が、Kveim 反応液中に存在し、それによりサ症患者は感作されていると思われる。具体的には、感作されたリンパ球 (T細胞であろう) を介して、 $M\phi$  が類上皮細胞に転化し、肉芽腫が形成されると考えられる。

Kveim 抗原の提供をいただいた、スイス・G. Favez 教授、イギリス・A. Douglas 教授ならびに予研の片岡先生に感謝します。

また資料作製などに多大の協力をいただいた松波一恵、猪又宏治両氏に感謝します。

## 6. 悪性腫瘍におけるサルコイド様反応

奈良県立医科大学病理  
大阪府立病院内科

村田吉郎  
立花暉夫

悪性腫瘍局所リンパ節(時に原発腫瘍組織)にサルコイドーシス組織像類似の壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認める場合があり、サルコイド様反応(以下サ反応)といわれ、われわれはすでに1972年国際サルコイドーシス会議においてこれについて報告した。今回は、全国の研究協力者の協力により検討しえたサ反応を認める悪性腫瘍46例(文献例、学会発表例、未発表例、自験例を含む)について報告する。

年齢は10歳代1, 20歳代1, 30歳代6, 40歳代5, 50歳代9, 60歳代21, 70歳代3。男26, 女20。腫瘍の種類、組織型は胃癌(腺癌)18, 肺腫瘍15(扁平上皮癌10, 腺癌2, 未分化癌2, 気管支腺腫1), 胃癌肺転移(腺癌)1, 縦隔腫瘍(dysgerminoma)1, 舌癌(腺癌)1, 食道腫瘍(横紋筋肉腫)1, 眼窩腫瘍(腺癌)1, 上顎癌(扁平上皮癌)1, 甲状腺癌(乳頭状・濾胞状腺癌)1, 乳腺腫瘍4(Paget病1, 髓様癌1, 腺癌2), 卵巣腫瘍(dysgerminoma)1, 睪丸腫瘍(seminoma)1で、胃癌、肺癌が多く、肺癌で扁平上皮癌が多い他は、一定の傾向を示さない。サ反応の局在は、40例では腫瘍局所リンパ節に、転移とともに、あるいは転移なしに認め、6例(胃癌、縦隔腫瘍、上顎癌、乳癌、卵巣腫瘍、睪丸腫瘍各1例)では原発腫瘍組織に、腫瘍と接して認めた。全例手術時あるいは生検時にサ反応を認め食道横紋筋肉腫(九大一病)、肺扁平上皮癌(阪大一外、一病)剖検例各1例では剖検時での臓器組織にもサ反応を認めなかつた。

最近、サ症例の血清 angiotensin converting enzyme (ACE) 高値が目ざされ、肉芽腫類上皮細胞が ACE を産生するともいわれ、日本でも1976年上田、立花他の報告以来 ACE の研究が盛んである。上記症例中肺癌1例、胃癌4例の血清 ACE 値は正常範囲であつた(愛媛大二内上田協力)。

ツ反は10/10陽性、そのうち2例はPHA皮内反応あるいは末梢血リンパ球の *in vitro* PHA 反応性、T cell, B cell の subpopulation も正常範囲。

サ反応症例の予後について、胃癌サ反応症例(同一施設)の術後5年生存率は3/3であつた。

以上の研究協力施設(剖検例以外)は、東大分院病理、国療東京病院、国療中野病院、国立金沢病院、京大胸部研、京都桂病院、関西西大胸部外科、阪大二外、大阪府立成人病センター、大阪府立病院、大阪回生病院、湯川病院、北野病院、国療近畿中央病院、大阪労災病院、関

西労災病院、久留米大一病。

次に演者は実際に悪性腫瘍患者におけるサ反応の発生を統計的に調べるため、胃癌および肺癌の外科的摘出材料を選んだ。まず胃癌に関しては、胃癌症例129例につき原発巣の組織型と腫瘍周辺およびリンパ節内のサ反応の出現の有無を組織学的に検索した。なお対照として胃潰瘍・胃炎など非癌症例155例についても同様にサ反応の有無を検索した。その結果、乳頭状腺癌と粘液癌各1例の、また非癌例の胃潰瘍の1例のそれぞれのリンパ節内にサ反応病巣を認めた。一方肺癌については、102症例(国療近畿中央病院例)について同様の検索を行ない、扁平上皮癌と腺癌の各1例の所属リンパ節内にサ反応の発生を見出すことができた。以上の成績から胃癌および肺癌症例におけるサ反応の合併率はそれぞれ1.6%, 2.0%である。しかし対照とした胃潰瘍例にも認められたことから、サ反応の発生は悪性腫瘍に特異的なものではないことが分かる。

上述のサ反応陽性例の大部分においては、病変を認めたリンパ節の数も、またリンパ節内のサ反応結節の数も共に少数にすぎなかつたので、次に典型例として上記症例以外で著明なサ反応の出現をみた胃癌(低分化腺癌)および非癌例である胃炎症例各1例を提示した。両症例に共通した特徴ある組織所見は、サ反応結節が粘膜固有層内に多発している点であるが、それらの周辺では粘膜自体の急性炎の像が強く、腺上皮の部分的剝離を伴った被覆上皮内または腺腔内への多核白血球の浸潤が著明であつた。以上の症例から少なくとも消化管におけるサ反応の出現には癌例であれ非癌例であれ粘膜の損傷が重要な要因になるのではないかと考えられる。

次にラット肝に生ぜしめたフロイド完全アジュバント肉芽腫に対する移植癌の影響についてみる目的で実験的検討を行なつた。2週前より週1回アジュバントを皮下注射し、肝肉芽腫形成を示すラットにAH130(10<sup>7</sup>個)を皮下移植し、3週後に屠殺して肝内肉芽腫をマイクロメーターを用いて、非移植群のものと計測比較した。その結果、移植群における肝内肉芽腫は非移植群のものに比べ増大しており、この所見から既存の肉芽腫は悪性腫瘍の存在により明らかに影響をうけることを知つた。

以上の研究結果から演者は悪性腫瘍特に消化器癌においては、粘膜の損傷(から類推される局所免疫の異常)が、腫瘍周辺あるいは所属リンパ節内におけるサ反応の

発現に重要な要因であり、加えて悪性腫瘍の存在が更にそれらサ反応結節の発育に促進的影響を与えることを知った。同じような機序は肺癌においても考えられる。

#### 文 献

- 1) Murata, Y. and Tachibana, T. et al.: Proceeding of VI Int'l. Conf. on Sarcoidosis, Univ. Tokyo Press, 146, 1974.
- 2) 磨伊正義・門馬良吉他：癌の臨床, 15:1007, 1969.
- 3) Sumiyoshi, A., Sanno, Y. and Tanaka, K.: Acta Path. Jap., 22: 581, 1972.
- 4) 姜臣国・谷靖彦他：肺癌, 13:333, 1973.
- 5) 鈴木俊光・清川忠男他：日胸, 35:604, 1976.
- 6) Lennert, K.: Handbuch d. speziellen pathologischen Anatomie u. Histologie I/3-A, 308, 1961.
- 7) Gregorie, H.B., Othersen, H.B. and Moore, M.P.: Amer. J. Surg., 104: 573, 1962.
- 8) Jepsen, O and Lauerberg, P.: Bronchopneumologie, 26: 255, 1976.

## 第54回総会特別報告

## 結核登録者調査

田中明夫

厚生省公衆衛生局

受付 昭和54年8月16日

The 54th Annual Meeting Special Report

A SURVEY ON PERSONS REGISTERED AS TUBERCULOSIS, 1978

Akio TANAKA

(Received for publication August 16, 1979)

戦後の結核行政は衆知のとおり、昭和28年から48年の間5年ごとに5回実施された結核実態調査によつて様々な資料、指針を得て推進されてきた。今回(53年)は、結核有病率の低下の他、調査の協力体制等の点も考慮にいれ、全国の保健所に登録されている患者について調査をするという方式をとつた。

調査の目的は、患者の発見の過程、管理状況、治療の実態という3点を中心に把握しようとしたものである。詳細は「昭和53年結核登録者調査」報告を参照されたい。

## I. 方 法

昭和53年6月30日現在、全国の保健所に登録されている結核登録者全員、及び調査時点より過去1年以内に登録され、かつ削除されたものを対象とし、その10分の1を抽出した。調査項目は、原則として結核登録票より転記するものとした。

## II. 結 果

調査客体は57,726人で、登録者は57,243人、新登録者は8,368人(削除者483人を含む)であつた。昭和48年の同様の調査より、それぞれ28%、37%の減となつている。

新潟、長野、静岡以東を東、それ以外を西と区分すると西は東の1.59倍で、前回調査時1.50倍より高くなつている。年齢別には0~14歳は3.2%と少なく50歳以上は59.4%となつている。これも前回調査では4.8%、47.6%であつたので、若年者の割合は更に少なく、高齢者の割合は更に多くなる傾向を示している。男女別にも同様で、前回の比1.61倍が1.78倍と大きくなつている。

本調査は年末の定期報告と調査時点を異にしているが、定期報告の数値を本調査数で割るとその比は10.9であり、

年齢別にみて9歳以下が8.4、活動性分類別にみて広汎空洞型が8.7とその比がやや少なくなつている他はほぼ一定で、抽出に大きな偏りはないと考えた。

登録者の病状は、活動性肺結核が46.8%、感染性のもの8.9%、活動性肺外結核3.2%である。感染性の占める割合は0~14歳では0.4%、15~59歳で8.9%、60歳以上では9.6%であり、東西別にみると、西の方が高くなつている。

菌陽性者数は1,989人で、活動性分類別にみた菌陽性者の率は、総数で3.5%、活動性で7.3%、感染性で35.8%であつた。感染性のものについて東西別にみると、東で39.7%、西で33.7%と東に高く、年齢階級別にみると14歳以下の若年者では非常に少ない。また菌陽性者のうち70.3%が入院して治療をうけている。

## 患者発見

結核の有病率、あるいは罹患率が下がるにつれ、国民あるいは医師の側にも結核に関する関心が薄れ、患者発見に遅れが生ずる懸念があるが、新登録患者のうち自覚症状のあつたものの、症状出現から受診までの期間、受診から登録までの期間は、それぞれ1カ月以内が74.6%、81.8%で欧米の同様の調査と比較し、むしろ良い成績である。

しかし、これを細かくみると、症状出現から受診までの期間は、菌の陽性のものがいずれもやや遅れ気味で、受診から登録までの期間については菌陽性で空洞なしのものがやや遅れ気味となつている。

症状出現から登録までの期間が1カ月、あるいは2カ月以内の早期登録者の割合は、県市ごとにかんがひのばらつきがあり、最大と最小の比は2倍にもなつている。東西別には西の方が、年齢別には14歳以下が、既往歴別に

は化学療法を行ったことのある者が症状出現後早く登録されている。

患者発見の方法について、病状別にみると、全体には医療機関で受診し発見されたものが70.7%、残りは集団検診16.0%、家族検診2.7%等である。昭和48年調査(㊦を含まず)では75.2%、15.0%、1.6%で大きな変化はない。

また症状の有無別に発見方法をみると、発見時に何らかの症状があつた74.5%のものについては医療機関で92.1%が、症状がなかつた25.5%のものについては、集団検診、家族検診等を含む検診で76.0%が発見されている。

また発見方法と職業との関連をみると、小・中学校の児童生徒、高校以上の生徒・学生で検診により発見された者の割合が高く、家事従事者、自由業、無職、自営業者、日雇労働者等で医療機関で発見された者の割合が高くなっている。

#### 患者管理

登録者の情報入手の状況は、6カ月以内の情報が得られているものが60.9%、1年以内の情報が得られているものが84.3%である。2年以内に情報が得られていないものも5.3%いる。

その情報の入手方法は、結核予防法の申請によるものが42.6%、訪問によるもの18.2%、主治医連絡16.6%、管理検診によるもの13.5%となつている。活動性分類別にこれをみると、活動性の肺結核については、結核予防法申請によるものが最も多く74.7%、次いで訪問14.3%、主治医連絡4.1%という順になつている。㊦については、比較的訪問の占める割合が高く28.3%、また、不活動性については、管理検診によるもの32.8%、主治医連絡によるもの30.8%となつている。

次に登録期間の分布をみると、9年を越え14年以内のものが11.3%、14年を越えるものが10.7%である。9年を越える期間登録されているもの12,619人のうち活動性分類別にみると、現在もなお活動性とされているのは48.0%である。その受療状況をみると、21.4%が入院中、在宅医療のものが71.1%となつており、このうち要医療者について県別にみると、非常に変動が大きく、最大と最小の比は2倍以上となつている。

総登録者について最終排菌陽性の時期についてみると、51.5%は常に陰性であり、最終排菌陽性が1年以内のものは6.0%のみで、3年以内でも13.8%である。

化学療法による治療期間については、10年を越えるものが11.6%、5年を越えるものは26.4%、3年を越えるものは41.0%である。

学会分類別にみると、重症のものほど長期間治療を受けているものが多く、10年を越える期間治療を受けているものの割合は、学会分類のI型では34.5%、II型広

り3の場合29.2%、III型広がり1の場合は8.3%などとなつている。

患者管理の最も大きな目的の1つである患者家族検診の実状をみると、新登録患者の家族の乳幼児の家族検診は70.7%に行われており、塗抹陽性患者の家族の検診については85.2%と高い実施率となつている。家族検診により患者あるいは㊦とされたものは12.5%で、特に菌陽性者では16.5%であり、菌陰性の5.6%に比べ高くなつている。

#### 治療

現在要医療とされている者28,607人のうち、抗結核薬を服用しているものは26,819人で、その種類はINHが91.5%に使用され最も多く、次いでEB 32.4%、RFP 30.8%がほぼ同率で、以下SM 18.6%、PAS 17.3%となつている。新登録者に限つてみると、INHが92.9%、SM 45.6%、RFP 40.8%、EB 30.8%、PAS 28.1%となつている。都道府県別にその使用率をみると、かなりバラツキがある。県別の抗結核薬の使用率の相関をみると、PASとSMは強い正の相関をもつて使用されており、PASとRFP、PASとEBの使用については負の相関が認められる。

化学療法の処方についてみると、要医療者で処方の判明しているもののうち、INH単独は26.8%、RFPを含む処方が31.3%、INHとEBの組み合わせが13.3%、INH+RFPが9.1%、INH+RFP+EBが8.6%、INH、SM、PASの3者療法が7.6%となつている。

RFPの使用状況についてみると(6カ月を1回とし、それに満たないものは切り上げ)、要医療者のうち52.0%と半数を越えるものがRFPを服用したことがあり、4回以上の服用は16.0%となつている。その服用状況を学会分類別、更に菌所見別にみると、重症のものほど多く服用しているという現状である。

### III. 結 論

以上、この調査による結果は、結核有病率の低下した時代に即応して、高年齢者、まん延地域、患者家族、あるいは既往歴を有する等、ハイリスクグループに対する重点的な患者発見を行うこと、登録制度を中心とするサーベイランス体制を強化し、患者管理の充実を図ること、短期化学療法等新しい治療に関する考え方を普及することなど、様々の結核対策上の問題を示唆しているものと考えられる。

この調査は、厚生省公衆衛生局結核成人病課が中心となり全国の保健所で結核患者管理に従事する各位、都道府県の担当者の協力を得て行つたものであり、集計については厚生省統計情報部、解析については財団法人結核予防会結核研究所の協力を得たものである。