

第54回総会シンポジウム

RFP の 作用 動態

座長 青 柳 昭 雄

国立療養所晴嵐荘病院

受付 昭和54年9月21日

The 54th Annual Meeting Symposium

IMMUNOLOGICAL, PHARMACOLOGICAL AND
DYNAMIC ACTION OF RIFAMPICIN

Chairman: Teruo AOYAGI* (National Sanatorium Seiranso Hospital)

Reporters: Takeeru IZUMI (Chest Disease Research Institute, Kyoto University)

Mareichi TOYOHARA (Research Institute of Tuberculosis JATA)

Takeshi KAWAI (Department of Internal Medicine, School of Medicine, Keio University)

Kiyoshi SHIMA (1st Department of Internal Medicine, Kumamoto University, Medical School)

Hiromichi UMEDA (1st Department of Internal Medicine, Nagoya Hoken Eisei University, Medical School)

(Received for publication September 21, 1979)

It is thirteen years since rifampicin (RFP) was adopted in the treatment for tuberculosis. Although it has been definitely shown that the duration of chemotherapy for pulmonary tuberculosis could be shortened significantly by the use of this drug, it was also reported that RFP had immunosuppressive activity and many side effects which were not encountered in other antituberculous drugs.

The purpose of this symposium was to review basically and clinically the merit and demerit of this drug.

As for the merit of this drug, superior effect against intracellular and persistent tubercle bacilli both in vitro and in vivo were shown (TOYOHARA).

As for the immunosuppressive effect which was the burning point of this symposium, the inhibits of antibody formation for SRBC (IZUMI, KAWAI), tuberculin reactivity (SHIMA), Koch's phenomenon (TOYOHARA) in mice, and the suppression of β -galactosidase activity, NBT reduction rate, migration inhibition factor and phagocytic activity of peritoneal macrophage in rat (SHIMA) were experimentally reported.

Although the diminution in the number of lymphocyte, monocyte and T-lymphocyte were clinically recognized (SHIMA), the effect on the reactivity of tuberculous patients to interdermal injection of PPD was not clearly noted (KAWAI, SHIMA).

It has been concerned that the increase of opportunistic infection or malignant tumor might be seen in patients treated with RFP if RFP has immunosuppressive effects, however, RFP did not influence the immunity for bacterial infection (TOYOHARA) and not only promoted the growth but also had the inhibitory effect for methylcholanthrene induced sarcoma in mice (IZUMI).

As for the specific side effects of this drug, it was shown that IgE antibody did not relate to RFP

* From the National Sanatorium Seiranso Hospital, 825, Terunuma, Tokaimura, Ibaragiken 319-11 Japan.

allergy. It was also found that the average number of leucocyte and platelet, and the number of cases showing elevated GOT or GPT were almost same between cases treated with and without RFP. A case manifested pancytopenia and another case inactivated the effect of steroid were reported (KAWAI), and a case of RFP asthma was reported and the mechanism of this asthma was discussed (UMEDA).

座長の要約

座長 青柳 昭雄

RFP が登場してすでに13年になり、この間本剤により結核の治療期間が大幅に短縮しうることが明らかになったが、一方本剤には他の抗結核薬ではみられなかつた免疫抑制作用やその他の特異な副作用が存している。

そこでこの際 RFP の長所、短所を振り返つて基礎的、臨床的に本剤を評価することが本シンポジウムの目的である。

長所について他の抗結核薬と異なる点は細胞内の結核菌の増殖を低濃度(0.5 μ g/ml)にて完全に阻止すること、分裂休止菌に対しても *in vitro*, *in vivo* ともに有効であることなどが示された(豊原)。

短所のうちで本シンポジウムの最大の焦点である免疫抑制作用については動物実験では SRBC に対する抗体産生の抑制(泉, 河合), ツ反応の抑制(志摩), Koch 現象の抑制, リンパ球幼若化現象の抑制(豊原)などが, モルモットの M ϕ に及ぼす影響としては β -galactosidase 活性, NBT reduction rate, 遊走能, 食食能などの低下など(志摩)が示され, 臨床的にも RFP 投与2~3ヵ月後に血中リンパ球数, 単球数, T-cell 数の低下(志摩)などが報告されたが, 結核患者に対するツ反応には明ら

かな抑制は認められなかつた(河合, 志摩)。

RFP に免疫抑制作用が存するとすれば本剤投与症例に日和見感染や悪性腫瘍の発生が多くなることが懸念されるが, マウスの生菌感染免疫に対して影響のないこと(豊原), methylcholanthrene induced sarcoma の発育に対して腫瘍発育促進効果はなく増殖抑制作用が存すること(泉)などが報告された。

本剤の特異な副作用については RFP アレルギーにおける IgE 抗体の関与は否定的であること, 汎血球減少症を発現した症例, ネフローゼ症例でステロイドの作用を減少せしめたなどの症例が呈示(河合)され, RFP 喘息の症例報告ならびにその成因についての考察(梅田)が行なわれた。

また多数例の平均では白血球数, 血小板の低下は RFP なし群に比し有意差はなく, GOT, GPT の上昇例もかえつて少数であることが示された(河合)。

本シンポジウムの焦点である免疫抑制作用については臨床的には現在のところ問題はないが, この可能性をなお配慮のなかに含めておくべきであろうとの泉の報告が適切な結論であると思われる。

1. RFP の作用動態—免疫抑制作用の面から

京都大学結核胸部疾患研究所内科第2 泉 孝 英

RFP の免疫抑制作用については, ヒトあるいは動物のレベルにおいて多くの報告が行なわれている^{1)~4)}。その概要は, Table 1 に示すようであるが, これらの報告の多くでは *in vivo*, *in vitro* いずれのレベルでも, 現在のヒト投与量から考えると, 極めて大量の RFP 投与が行なわれており, この成績をそのままヒトに適用して考えることはできない量である。また, RFP の免疫抑制作用についての否定的な報告も少なくはない^{5)~7)}。

しかし, もし RFP がヒトにおいても, 現在の投与量レベルで有効な免疫抑制作用を発揮しているとすれば, RFP による薬剤アレルギーの発現阻止などの面では,

好ましい効果であると言えよう⁸⁾⁹⁾。一方, 結核症の進展機序に免疫反応が大きく関与していることを考えると, RFP による抗菌作用が発揮されても, 病理組織学的治療は抑制されることもありうるわけである。更に免疫抑制剤には, 宿主の免疫反応を抑制して間接的に発癌を促進する可能性が含まれていることも考慮せねばならない問題である。RFP は RNA polymerase の inhibitor であるところから, RFP の抗ウイルス作用, 特に Onco-genic virus に対する作用, あるいは関連しての抗腫瘍効果に関しても, Table 2 に記したように少なからざる報告が行なわれている。しかし, 癌に対する免疫機構に

Table 1. Immunosuppressive Effects of RFP

Human	1. Lymphocyte proliferative response to PHA ↓ 2. E-rosette forming cell ↓↓ 3. Tuberculin sensitivity ↓ 4. DNCB sensitization ↓ 5. Antibody productions to KHL, salmonella ↓ 6. Antibody productions to T2 phage, φ×174 ↑
Rabbit	1. Skin allograft survival ↑ 2. Antibody production to BSA →
Guinea Pig	1. Tuberculin sensitivity ↓↓↓ 2. DNCB sensitization ↓ 3. Skin allograft survival ↑ 4. Antibody production to BSA ↓ 5. Antibody production to SRBC →
Mouse	1. Induction of delayed hypersensitivity (PPD, contact allergy) ↓ 2. Skin allograft survival ↑ 3. Antibody production to SRBC ↓~↑

Table 2. Anti-Viral and Anti-Tumor Activities of RFP

- RFP derivatives were more effective than RFP.
- Effects of RFP to viral actions to cells in *in vitro*
 - Inhibitions of cell transformation
 - Selective cytotoxic effects on transformed cells
 - Loss of viral infectivity
- Sensitivity of human tumor cells to RFP in *in vitro*
Sensitive: sarcoma, melanoma and leukemia
Less sensitive: bladder carcinoma and cervical carcinoma
Insensitive: normal cells
- Enhancements of tumor growth by loss of cytotoxicity of cytotoxic macrophages
- Effect on tumor growth by immunosuppressive activities of RFP (?)

及ぼす影響を通じての RFP の効果についての検討成績の報告には乏しいようである。

RFP は、他の薬剤と異なり抗結核剤として比較的長期間にわたって投与される薬剤であることをも考えると、RFP の免疫抑制作用の有無とその機序の検討は、臨床に軽視することのできない問題である。

このような立場から、RFP の免疫抑制作用の有無について、マウスを用いての基礎的再検討を試みたので、その成績の概要について報告した。

実験動物としては、8~10週齢の C₅₇BL/6 雌マウスを使用し、RFP 10~20 mg/kg/day をヒト投与量相当量と

考え経口投与を行なった。

1. 胸腺、脾臓に対する影響

RFP 20 および 200 mg/kg/day を7日間連続投与したが、胸腺、脾臓の重量あるいは細胞数に対する影響は認められなかった。

2. SRBC に対する抗体産生に及ぼす影響

SRBC 10⁶, 10⁷, 10⁸, 10⁹ を用いて I.V. 感作し、脾臓中に出現する anti SRBC・PFC を免疫反応の指標とした。

(1) IgM・PFC: RFP 10, 20 mg/kg/day の抗原投与3日前より投与後3日後までの連続投与あるいは20, 40 mg/kg/day の1回投与によつて、最も明らかな有意の PFC 産生抑制効果が認められたのは 10⁸ 投与の場合であつた。少量あるいは大量投与では、抑制効果は軽度であつた。

(2) IgG・PFC: 上述の同様処置を行なった場合には、抑制効果は認められなかった。

3. SRBC に対する遅延型反応に及ぼす影響

SRBC 10⁶ を I.V. 感作し、4日目に SRBC 10⁸ を footpad 皮下に注射し、24, 48時間目の腫脹径を測定する方法を用い、この反応の誘導、発現に及ぼす RFP の影響について検討した。

(1) RFP 5~160 mg/kg の各量を、SRBC 抗原投与3時間前、あるいは FP テスト3時間前に投与したが、抑制効果は全く認められなかった。

(2) SRBC 抗原投与2日前よりテスト日まで、RFP 10~40 mg/kg/day を連続投与しても、抑制効果は認められなかった。

4. BCG-induced granuloma に及ぼす影響

BCG 生菌 1 mg を I.P. 投与し、5週目に BCG 死菌 0.1 mg を I.V. 投与することによつて肺に形成される肉芽腫の形成に対する RFP の影響について検討したが、明らかな結論は得られなかった。

5. Methylcholanthrene induced sarcoma の発育に及ぼす影響

Sarcoma cell 10⁵ 移植7日前より、RFP 20, 40 mg/kg/day を連続投与し、RFP の免疫抑制作用によつて、移植腫瘍に対する免疫力の低下による腫瘍発育促進効果が認められか否かについて検討した。

(1) 移植後14日目の腫瘍径は、対照群平均 18 mm に対し、20 mg 群は 12 mm, 40 mg 群は 9 mm と有意の増殖抑制が認められ、発育促進効果は認められなかった。

(2) 腫瘍による死亡状況においても、Fig. 1 に示すようであり、RFP による延命効果が認められた。

上述の実験成績のみで限る限りでは、ヒトの投与量のレベルでは、RFP が著明な免疫抑制作用、特に問題とされる細胞性免疫反応に対する抑制効果を発揮している可能性は少ないものと考えられる。しかし、マウスを用いた

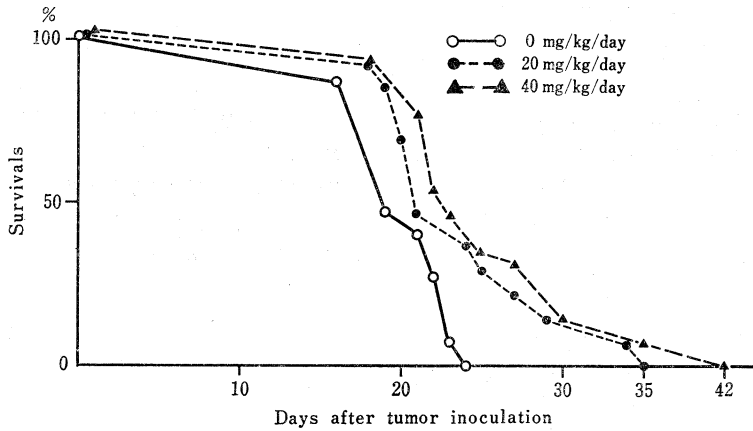


Fig. 1. Effects of RFP on the survivals of C57 BL/6 mice inoculated with methylcholanthrene induced sarcoma.

実験において、他の免疫抑制剤に比較して、実験の再現性の困難さ、個体差の大きい成績が得られていること、またヒトの RFP 投与症例において、一過性あるいは軽度の変化であるとはいえ、E-rosette 形成リンパ球の減少、リンパ球の PHA 反応性の低下などが認められている¹²⁾¹⁰⁾ことは、RFP の投与に当たっては、免疫抑制作用の“可能性”を配慮のなかに含めておくべきことを示すものであろう。

文 献

- 1) Proceeding of the Workshop on Intermittent Drug Therapy and Immunological Implication in Antituberculosis Treatment with Rifampicin: Scand. J. Resp. Dis., Suppl. 82, 1973.
- 2) 長井苑子・泉孝英: 結核, 49: 375, 1974.
- 3) 志摩清・安藤正幸・樋口定信・福田安嗣・徳臣晴比古: 結核, 49: 371, 1974.
- 4) 藤原寛・根来茂・露口泉夫・岸本進: 結核, 51: 47, 1976.
- 5) Litwin, A., Brook, S. M. and Claes, F.: Chest, 65: 548, 1974.
- 6) Goldstein, R. A., Ang, O. H., Foellmer, J. W. and Janicki, B. W.: Amer. Rev. Resp. Dis., 113: 197, 1976.
- 7) Al-Tawil, N. G. and Thewaini, A. J.: Scand. J. Immunol., 8: 333, 1978.
- 8) 泉孝英: 医学のあゆみ, 79: 526, 1971.
- 9) Di Berardino, L., Perna, G. and Silverstri, L. G.: Amer. Rev. Resp. Dis., 114: 1189, 1976.
- 10) Gupta, S., Grieco, M. H. and Siegel, I.: Ann. Intern. Med., 82: 484, 1975.

2. RFP の作用動態—細菌、薬理面から

結核予防会結核研究所 豊原希一

1. 細胞内結核菌に対する RFP の作用

正常モルモットの肺胞 Mφ を MEM 培地に培養し結核菌を感染させた後、培地 1 ml 当り 0.1 μg より 10 μg に至る各濃度の RFP を加え培養 5 日後の Mφ 内結核菌の増殖をみた。0 日の食菌数は 1 感染 Mφ 当り 2.4, 5 日後の RFP 非添加の食菌数は 7.9, 0.1 μg/ml 添加 5.8, 0.25 μg/ml 添加 4.9, 0.5 μg/ml 2, 1 μg/ml 1.5, 2.5 μg/ml 1.5, 5 μg/ml 1.4, 10 μg/ml 1.2 となつた。RFP の培地濃度 0.1 μg/ml でも対照に比べ Mφ 内菌の増殖は抑制されたが 0.5 μg/ml 以上で完全に阻止された。したがって in vitro より菌の阻止力は落ちるが、人に RFP の常用量を与えたときの血中濃度は数時間にわた

り 0.5 μg/ml 以上であるから、RFP は細胞内結核菌に対しても極めて有効な薬剤といえる。

2. 分裂休止菌に対する RFP の作用

分裂休止菌に作用し著しく生菌数を減少させるとき減菌効果とよぶ。

2-1. in vitro

滅菌生食水中に Dubos 培地培養 H₃₇Rv を接種し同時に生食水 1 ml 当り RFP, INH は 1 μg, SM 10 μg, EB 5 μg, INH 1 μg + RFP 1 μg を加え 4, 8, 14 日後に菌液を充分希釈し、1% 小川培地に培養し生菌数の変動をみた。薬剤添加時点では 10⁶ の菌数であつたが 14 日後には対照 5 × 10⁵, EB 添加 2.5 × 10⁵, INH 10⁵, SM 4.5

$\times 10^3$, RFP 10, INH+RFP 0 となり, RFP は分裂休止菌に対する滅菌効果が極めて大で SM がこれに次ぎ INH, EB は極めて弱かつた。なお分裂増殖菌に対する殺菌効果をみたが RFP と SM は同程度の強い殺菌効果を示した。次いで INH で EB は殺菌効果も弱かつた。

2-2. in vivo

BCG はマウス体内で長期間持続生残しているので persister として RFP, INH に感性的 BCG を用い RFP と INH の作用を比較した。マウスに BCG を感染し 5 週間より 3 週間 RFP, INH を投与し 1 週, 3 週間の肺, 脾内の生菌数の変動をみた。無処置対照群の BCG は 3 週間ほとんど変動をみせていないが RFP は生菌数を著しく減少させ滅菌効果を示した。一方, INH 群はほとんど生菌数が減少せず persister に対しては無効であつた。

3. RFP の免疫抑制作用

3-1. 動物実験

モルモットを用い Koch 現象に及ぼす RFP の影響をみた。モルモットを 1 群 5 匹ずつ 4 群に分け Gr. 2 と Gr. 4 は足蹠に FCA を注射し Gr. 4 には FCA 注射後 4 週間 RFP 10 mg 毎日経口投与する。4 週後に BCG 菌 0.1 mg を各群の腹壁皮下に接種するが、その前に Gr. 2 と Gr. 4 についてはツ反応をみた。FCA 注射後 RFP を投与しなかつた Gr. 2 のツ反応は硬結 7 mm でツ・アレルギーは抑制されていた。BCG 死菌注射後 8 日までは毎日、その後 11 日, 14 日, 21 日に局所の硬結をみた。BCG 死菌のみの Gr. 1, Gr. 3 の硬結は小さく反応は弱かつたが、FCA 前処置後 BCG 死菌を接種した Gr. 2 は死菌注射翌日より 14 mm の硬結を示し強い Koch 現象を示した。ところが FCA 前処置後 RFP を 4 週投与した Gr. 4 では局所の硬結は小さく 7 日後にようやく 16 mm をこえ Koch 現象は抑制されていた。

次に生菌感染免疫に及ぼす RFP の影響をみた。方法、成績については結核 Vol. 54, No. 3, p. 51 にすでに掲載済みなので本稿では省略するが、生菌感染免疫に対し RFP が免疫抑制的に働くということを肯定する結果にはならなかつた。

3-2. リンパ球幼若化反応に及ぼす REP の影響

BCG 感作モルモット脾細胞に PPD (2 μ g/ml) と RFP 2.5, 5, 10, 20 μ g/ml を加えたときのリンパ球幼若化を 3 H-Thymidine (TdR) uptake と stimulation index (S.I.) からみた。 3 H-TdR のとりこみ (cpm) は ①感作リンパ球 (SL) のみ 2300, ② SL+PPD 7330, ③ SL+PPD+RFP 2.5, 6009, ④ SL+PPD+RFP 5, 5108, ⑤ SL+PPD+RFP 10, 3366, ⑥ SL+PPD+RFP 20, 1860。S.I. は ② 3.19, ③ 2.61, ④ 2.22, ⑤ 1.46, ⑥ 0.81, log

S.I. は ② 0.50, ③ 0.42, ④ 0.35, ⑤ 0.16, ⑥ -0.09 となつた。PPD 添加により uptake は増加するが RFP を加えると uptake は減少し RFP の濃度が高くなるほど S.I. は低下した。

次に非感作リンパ球に PHA を加えたときのリンパ球幼若化反応に及ぼす RFP の影響をみた。PHA により 3 H-TdR のとりこみは大きく増加したが、添加 RFP 濃度が 5 μ g/ml 以上になると濃度が高くなるにつれ uptake および S.I. は低下した。

次に結核患者 10 人のリンパ球に及ぼす RFP 内服の影響をみた。RFP 服用開始前, RFP 450 mg 内服開始後 2 週, 4 週, 6 週後に PHA によるリンパ球幼若化反応をみた。S.I. の平均値は前 2.05 \pm 0.31, 2 週 2.06 \pm 0.25, 4 週 1.99 \pm 0.34, 6 週 2.10 \pm 0.15 で、服用 4 週後にわずかに S.I. が低下したが有意の差ではなかつた。高濃度の RFP はリンパ球の幼若化反応を阻害するが通常の服用条件では RFP は人のリンパ球の幼若化反応には有意の抑制作用は示さないと考えられた。

4. 薬理面からの観察

RFP を投与したときの RFP の全身および主要臓器への吸収, 分布, 残留排泄状況を INH と比較した。RFP および INH はいずれも 14 C で label したものをを用いた。マウス 1 匹当たり 14 C-RFP 10 μ ci を経口投与し 2, 5, 24 時間後にアセトン・ドライアイス中で凍結し, cryostat 中で大型マイクロトームにより whole body section をつくり ARG を行なつた。全身および各臓器の RFP の分布は 2 時間と 5 時間でほとんど差がなく 24 時間後も肝, 腸には相当量が残留していた。脳にはほとんど分布せず brain barrier の存在をうかがわせた。経口投与後 2, 5 時間時の肝, 腎, 肺をクロロホルム・メタノールで抽出し抽出液を薄層クロマトグラフにかけ ARG を行なつた。5 時間で肝に Desacetyl RFP と思われる spot が認められた。

次に INH の吸収, 分布, 排泄状況を ARG でみた。INH の濃度は注射 1 時間後が最高で 6 時間後には肺, 肝, 腸各臓器とも急速に減少した。INH は脳にも分布した。INH は RFP に比べ体外排泄が急速であつた。

次に胎児内への RFP の浸透性を妊娠マウスの whole body section の ARG から観察した。INH は 1 時間で高濃度に胎児内に浸透した。RFP は 1 時間では浸透しないが 3 時間では血中濃度と同じ程度に胎児内に浸透し placenta barrier は存在しないと考えられた。

5. まとめ

(1) RFP は分裂菌に対しても分裂休止菌に対しても殺菌性に作用し, 細胞内結核菌に対しても低濃度で阻止する。

(2) RFP は生体に対し免疫抑制的に働くが結核症に RFP を含む治療を行なつても感染免疫に認むべき影響を与えない。

(3) RFP は *in vitro* でリンパ球幼若化反応を抑制するが RFP 服用中の結核患者のリンパ球幼若化反応に有

意の抑制作用を示さない。

(4) RFP は経口投与後5時間までは高濃度に身体各臓器に吸収、分布しており滞留時間が INH に比しかなり長い。

3. RFP の作用動態—副作用の面から

慶応義塾大学医学部内科 河合 健

はじめに

Rifampicin (RFP) の抗結核薬としての優れた有用性は明らかであるが、ここでは臨床の立場からその副作用をとりあげる。RFP の主要な副作用は、1. 血液成分への影響、とくに血小板減少作用、2. flu 症候群、3. 肝障害、4. 免疫抑制作用、5. 薬剤との interaction、とくに副腎ステロイド剤への影響、6. 胃腸障害その他、をあげることができる。

対象・方法・成績

1. 血液成分への影響

RFP の血液成分への影響を検討するために、療研の短期治療に関する研究の症例のうち、RFP の投与を受けた群すなわち SM, INH, RFP₇, ひき続き INH, EB, RFP₂ の RFP あり群 108 例と、SM, INH, EB で治療された RFP なし群 101 例について 12 カ月にわたって検討した。これら 2 群の年齢、性、病型、排菌のありなしなどには差がみられなかつた。これらの 2 群の白血球数の平均値は、治療開始後両群とも減少の傾向を示し、治療開始後 6 カ月ではほぼプラトーに達し、両群の間には差がみられなかつた。この観察期間に血小板が 10 万以下に減少した症例は、RFP あり群では 14 例 (13.0%)、RFP なし群では 6 例 (5.9%) にすぎず、また延べ検査数に対

する比でも、RFP あり群 2.60% に対し RFP なし群 1.54% と低く、RFP 投与例では血小板の減少する症例が多いことがわかつた。SM, INH, RFP で治療中に、血小板に限らず汎血球減少症の 26 歳、男子の症例を経験した。この症例では RFP の中止により、赤血球数、白血球数、血小板数は急速に正常範囲に復した。

2. flu 症候群を含むアレルギー

RFP の投与中に発熱、関節痛、頭痛などを示す flu 症候群は有名で、今回の RFP あり群では 0.9% に認め

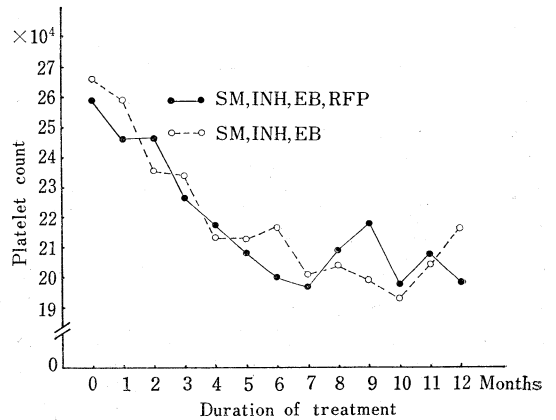


Fig. 1. RFP and platelet count.

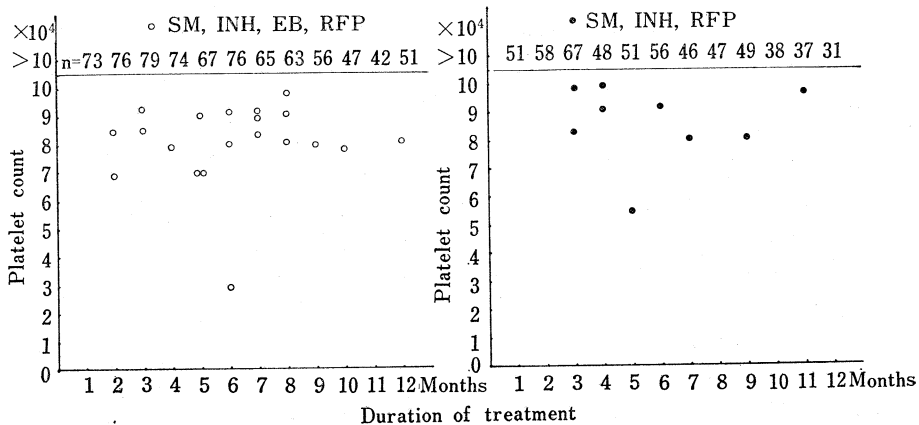


Fig. 2. RFP and platelet count.

た。RFP の投与量、投与回数と flu 症候群の発現頻度について従来の報告をみると、その発現頻度は RFP の投与の間隔が長いほど、そして1回当りの投与量の多いほど高くなる傾向がみられている。

flu 症候群では、RFP に対する Coombs 抗体が陽性で週1回 25 mg/kg の投与では、その出現率が 40.9% に及ぶことが報告されているが²⁾、一方では即時型アレルギーの関与が指摘され、Bassi らは RFP による白血球ヒスタミン遊離反応が陽性の症例のあることを報告し、IgE の関与を想定している³⁾。そこで RFP アレルギーの5症例 (RFP による発熱3例と発疹2例) について、radio-allergo-sorbent 試験を試みた。3-Formylrifamycin SV をヒト血清アルブミン1分子に対し約12分子の比率で結合させ⁴⁾、CNBr で活性化したペーパーディスクに附着させ、被検血清と反応させた後に ¹²⁵I 標識抗 IgE 血清と結合した RFP に対する特異的 IgE 抗体の検出を試みたが、いずれも正常と差がなく、RFP アレルギーにおける IgE 抗体の関与は否定的な成績であった。

3. 肝障害

RFP によると考えられる肝障害はまれならず経験されるところで、すでに肝機能障害が存在する際には重大な結果に至ることもある。治療に伴う GOT, GPT の推

移を RFP あり群と RFP なし群について比較検討した。表1に示すように、GOT 値の上昇例は、RFP あり群では検査数に対して 2.5% であったのに、RFP なし群では 6.0% と高く、GPT 値上昇例についても RFP あり群の 3.1% に対して、RFP なし群は 11.0% といずれも RFP あり群では、GOT, GPT 値の上昇をみることに少ない成績を得た。RFP には、GOT, GPT 値を低下させる作用のあることが疑われたので、GOT, GPT 値が治療前の値より低下する症例で、GOT 12単位以下、GPT 2単位以下を示すものについて検討したところ、RFP 投与のあり、なしで GPT 値については差がみられなかったが、GOT 値は、RFP あり群は 14.0% であったのに、RFP なし群では 6.2% にすぎず、RFP の投与が GOT 値を低下させることを支持する成績であった。この RFP による GOT, GPT 値の低下は、一般に RFP が蛋白合成に対して阻害的に働くことによるものである可能性もあるが、今後の検討を要する。

4. 免疫現象への影響

RFP が免疫現象へ及ぼす影響の指標の一つとしてツベルクリン反応をとりあげた。対象は結核111例で、同一症例には同一ロットの一般診断用ツベルクリン (日本 BCG 製造) を経時的に場所をかえて試みた。RFP の投

表1 RFP の肝機能に及ぼす影響

		症例数	肝機能障害例数	%	p	検査数	肝機能障害検査数	%	p
GOT	RFP あり	108	16	14.8	> 0.1	939	23	2.5	<0.05
	RFP なし	101	21	20.8		796	48	6.0	
GPT	RFP あり	108	20	18.5	<0.05	987	31	3.1	<0.05
	RFP なし	101	30	30.7		862	95	11.0	

- 1. GOT, GPT が治療前の値の2倍以上、かつ
- 2. GOT, GPT が35単位以上を満足するものを肝障害ありとする。

表2 ツベルクリン反応に及ぼす RFP の影響

	RFP	症例数	判定			
			投与前値が大	不変	測定値が大	p
2 W	(+)	50	16 (32.0%)	7 (14.0%)	27 (54.0%)	p>0.1
	(-)	18	5 (27.8%)	9 (16.7%)	10 (55.6%)	
4 W	(+)	48	14 (29.2%)	2 (18.8%)	25 (52.1%)	p>0.1
	(-)	22	4 (18.2%)	1 (18.2%)	14 (63.6%)	
8 W	(+)	41	10 (24.4%)	3 (4.9%)	29 (70.7%)	p>0.1
	(-)	24	6 (30.0%)	4 (20.0%)	10 (50.0%)	
12 W	(+)	19	6 (31.6%)	4 (5.3%)	12 (41.4%)	0.1>p>0.05
	(-)	12	1 (8.3%)	2 (16.7%)	9 (75.0%)	

投与前値に比較して 2.5 mm 以上の差による検討。

表3 ツベルクリン反応に及ぼす RFP の影響

	RFP あり	RFP なし	P
投 与 前	24.7±14.4*	29.6±17.5	p>0.1
2 週	29.8±14.2	37.8±17.2	0.1>p>0.05
4 週	28.9±15.2	37.2±24.1	p>0.1
8 週	34.4±18.8	33.9±18.1	p>0.1
12 週	28.9±14.9	37.4±18.7	p>0.1

* 平均値±標準偏差, mm

与あり78例, RFP 投与なし39例の2群の背景因子は, 年齢・性は差がなかったが, RFP あり群では空洞を有し, 略痰結核菌陽性例が多かった。ツベルクリン反応の経時的推移は(表2), RFP の投与のあり, なしによる治療開始2, 4, 8, 12週後の両群の間に差がみられなかった。治療に伴うツベルクリン反応の変動を RFP 投与前と比較し, 治療後にその反応径が2.5mm 以上の変動を示した症例を検討したが(表3), RFP 投与のあり, なしで2群間に差がなく, RFP の投与がツベルクリン反応の推移には影響を与えない成績を得た。治療中の結核症例の細胞性免疫の指標としてツベルクリン反応を用いることには問題があるので, DNCB による感作と誘発を, RFP あり群23例, RFP なし群16例について試みたが, 2群間で差がみられなかった。以上より RFP が *in vivo* での細胞性免疫に及ぼす影響は否定的であった。

RFP の抗体産生への影響について, あらかじめマウスに RFP を投与したうえで羊赤血球による感作を試みたところ, 羊赤血球に対する IgM 抗体産生細胞の数は, RFP の投与量に比例して抑制を受けることが明らかであった。

5. 薬剤との interaction

肺結核症で INH, RFP による治療を受けていた48歳の主婦が先駆する感冒様症状にひき続いて, 顔面および下肢に浮腫を認めて, 尿蛋白陽性となり, 腎生検で増殖性糸球体腎炎と診断され, 腎症状に対して PSL が投与されたが尿蛋白は持続し, 高コレステロール血症, 低蛋白血症が持続した。RFP の投与を中止したところ, 浮腫が消失し, 血清コレステロール値の低下, 血清蛋白の

増加, 尿蛋白の減少など症状の改善がみられ, PSL の減量にもかかわらず, その副作用と考えられる白血球増多も明らかとなった。従来 RFP が副腎ステロイド剤の作用を阻害した症例報告もあり⁵⁾⁶⁾, RFP は肝細胞のミクロソーム活性を高めて副腎ステロイドの代謝を亢進させ, PSL の効果を減弱させるものと考えられている。

結 語

RFP はその投与により副作用をひき起こすが, その投与方法を連日とすることでアレルギー反応の頻度を減ずることが可能である。またその投与が GOT, GPT 値を低下させる成績を得た。RFP の投与が免疫現象に及ぼす影響は, 細胞性免疫については否定的であるが, 抗体産生についての実験成績では, 抑制的に働くことが明らかであった。

文 献

- 1) Pujet, J.-C., Homberg, J.-C. and Decroix, G.: Br. Med. J., 2: 415, 1974.
- 2) Fox, W.: 結核, 53: 503, 1978.
- 3) Bassi, L., DiBerardino, L. and Silverstri, L. G.: Int. Archs Allergy Appl. Immun., 51: 390, 1976.
- 4) Joniau, M., Steavens, E., DeSmet, A. and Verbist, L.: Immunochemistry, 13: 715, 1976.
- 5) Edwards, O. M., Courtenay-Evans, R. J. and Galley, J. M.: Lancet, 2: 549, 1974.
- 6) Buffington, G. A., Dominguez, J. H., Piering, W. F., Hebert, L. A., Kauffman, H. M., Jr. and Leman, J., Jr.: JAMA, 236: 1958, 1976.
- 7) Hendrickse, W., McKiernan, J., Pickup, M. and Lowe, J.: Br. Med. J., 1: 306, 1979.

4. RFP の作用動態—マクロファージ機能の面から

熊本大学第1内科 志 摩 清

はじめに

結核化学療法における近來の進歩は, 短期強化療法であることはいうまでもなく, その一助としての Rifam-

picin (RFP) の役割は大きい。また一方, 以前, 初回治療患者を通院治療することは, その危険性から考えられなかったが, RFP 出現以来今日では軽症に関しては何ら抵抗なく外来で治療することが可能になり, 患者にと

つて社会性を維持しつつ治療が受けられるようになった。

およそ10年前より、RFPには液性および細胞性免疫に対して抑制作用が存在するとの報告がある。しかしながら実際診療するわれわれにとつて、その免疫抑制作用に基づくと考えられる副作用の経験はまずないといつてよいと思われる。だが一抹の不安を抱きつつRFPを使用していることもまた事実と思われる。このことをclear cutにすべく本シンポジウムがもたれたものと解釈し、われわれは免疫に関りをもち、また結核菌に対し直接的関係を有するmonocyte-macrophage系(Mφ)に対して、RFPがいかなる影響を及ぼしているかの検討を行なうとともに、肺結核患者におけるRFPの影響についても検討を試みた。

実験方法ならびに成績

a) 実験動物におけるRFPのMφ機能に与える影響：Mφ機能は、その独自の機能と、他細胞との相互作用の2つに大別され、Macrophageologyの進歩とともに多岐にわたつてきている。したがつてそのすべての機能をチェックすることはできず、今回は以下に述べる項目につき検討を行なつた。その成績の概略は表に示してある。

ハートレー系モルモット♀、体重400gを用い、phenolized BCGを不完全アジュバントで乳化し、足底部4カ所にBCG総計10mgで注射免疫を行なうと同時に、propylenglycol(prop)に溶解させたRFP100mg/kgおよび10mg/kgを連日大腿筋肉内に注射を行ない、16日目に下記の項目につき測定を行なつた(方法の詳細は結核49:371,1974に記載)。

①ツ反応：10倍希釈旧ツベルクリンを0.1ml背部皮下に注射し、体積(mm³)で測定したところ、RFP100mg群402.3,10mg群1024.0,prop群1843.2,生食群1411.4mm³でRFPによるツ反応の抑制が認められた。

②血中単球の動態：心穿刺血液をFicoll-Conreyで分離し、

LAB-TEK chamber slide 付着Mφをnaphthol-AS-D chloroacetate および naphthol-AS-acetate を基質としたエステラーゼ活性を酵素化学的に染色し、百分率で測定したところ、100mg群それぞれ37.1,25.8%,10mg群41.8,30.4%,prop群54.3,32.1%であり、100mg群で明らかにprop群に比し低率で(p<0.01)、このことは骨髓よりの単球流出の抑制を示すものと考えられる。

③Tリンパ球との相互作用：SRBC-Rosetting法でpure T細胞を、またLAB-TEK chamber slideで単球を分離し、単球1に対し、neuroaminidase-galactoxidase 処理Tリンパ球10の割合で4時間37°C,CO₂下でincubateし、単球200コに対してTリンパ球とrosette形成した単球を百分率で表した。その結果100mg群17.8%,10mg群23.6%,prop群22.2%と100mg群で低下傾向が認められた。

④Mφ遊走能：腹腔にグリコーゲンを注入して得た腹腔Mφを用い、カゼインに対する遊走能(MCR)をBoyden chamberの変法で、対照との比をもつて測定した結果、100mg群では41%,10mg群72%,prop群105%で、100mg群においてprop群に比し低下が認められた(p<0.05)。

⑤MφのBCG食食能：前述のごとく腹腔Mφを採取し、LAB-TEK chamber slideに付着させ、BCGの食食率を測定したところ、100mg群では53.9%,10mg群71.2%,prop群86.5%,生食群80.9%であり、100mg群で食食能の低下傾向が認められた。

⑥Mφのβ-galactosidase(β-gal)活性に与える影響：腹腔Mφのβ-gal活性を酵素化学的に染色し百分率で測定した結果、100mgでは17.5%,10mg群31.2%,prop群38.4%,生食群40.5%であり、100mg群(p<0.01),10mg群(p<0.02)ともprop群より低下が認められた。

⑦MφのNBT reductionに与える影響：Mφの殺菌に関与するH₂O₂ generationをNBT reduction rateで測定したところ、100mg群16.5%,10mg群22.7%,prop群23.0%であり、100mg群で明らかにprop群に比し低下が認められた(p<0.01)。

b) 肺結核患者におけるRFP投与、非投与症例に関する検討：当内科および関係施設に入院した肺結核患者123例を対象とし、うちRFP投与群は53例、SM,KMを除くINH·EB·PAS投与群70例につき、以下に述べる項目を1カ月,2~3カ月,4カ月目の3時点で検討を行なつた。詳細は本学会で発表し、日胸臨床(30:13,1977)に報告しているので結果だけを記す。

①血中リンパ球数：RFP投与2~3カ月で減少傾向を示し、非投与群ではむしろ増加を示した(p<0.05)。

②血中単球数：2~3カ月後に減少を示した(p<0.02)。

③血清Igには変動を認めていない。

④T細胞,B細胞：T細胞は1カ月,2~3カ月の時点でそれぞれパーセント、実数とも低下を認めた(p<0.02,p<0.01),(p<0.01,p<

表 Rifampicinの単球・マクロファージ系に与える影響

実験項目	投与量	
	10mg/kg	100mg/kg
1. ツベルクリン反応	↓	↓
2. 血中単球の幼若率	—	↓
3. Mφ・Tリンパ球相互作用	—	—
4. 遊走能	—	↓
5. 食食能	—	↓
6. β-galactosidase 活性	↓	↓
7. NBT還元能	↓	↓

(対照と比較し ↓ p<0.02, ↓↓ p<0.05)

0.01)。一方 B 細胞には変動を認めていない。⑤ツ反応: RFP 投与, 非投与群とも 2~3 カ月目に低下を示しており, これが RFP による影響か否か判定しがたい。以上の結果から感じられたことは, 砂原の報告によると人における RFP (450 mg, oral, 2 時間後) の血中濃度は 1~16 $\mu\text{g/ml}$ とその幅が大きいので, 今後, 血中濃度の観点から上記の項目を検討せねばならないと考えている。

結 語

RFP の結核化学療法における位置づけは, INH とともに重要な薬剤であることは論を待たない。ゆえにその免疫抑制作用の問題は解決せずには通りえない。われわ

れは実験動物における RFP の M ϕ 系に及ぼす影響を検討した結果, おおむね RFP 100 mg/kg の量では抑制的効果のあることが認められたが, 10 mg/kg の量では, ないか, あるいはあつてもわずかであると判断しており, dose response のあることが伺われた。臨床的検討において, リンパ球, T 細胞, 単球数に影響が認められたが, この事実が直接 RFP に原因を求めがたいと考えている。最後に RFP 100 mg/kg を実験動物に投与した場合, M ϕ 機能に対して, 抑制的に働いていることは事実であるが, 一方結核病巣における hyperallergic な面を抑制しているというプラスの面もあることも評価したい。

特別発言: RFP の作用動態—RFP といわゆるアスピリン喘息

名古屋保健衛生大学医学部内科教室 梅 田 博 道

RFP によるアレルギー反応については, 東京病院の島村喜久治先生が日結研 (昭和46年) ですでに報告されているが, 演者は RFP カプセルの着色剤 (タートラジン) によつて誘発された気管支喘息を示し, 大方の注意を喚起致したい。まず症例をあげることにする。

49歳男子, 医師。従来アレルギー性疾患の既往はなく, 小児喘息もない。かつて20歳代に肺結核に罹患し, 化学療法の治療をうけた。現在の胸部X線写真像で右肺尖に硬化性小病巣を認める。また, 当時より副鼻腔炎があるという。2年くらい前から胸部重圧感, 咳, 痰を認めるようになり, 最近症状がひどくなつたように思うという。息ぎれがあり, 数カ月前もゴルフの途中で息苦しくなり, ハーフであがつてしまつたという。また, それ以来タバコも止めているというのである。

ところが, いろいろ話をしているうちに, 歯槽膿漏の治療の目的で RFP 2 カプセル服用後30分で, 激しい咳発作, 呼吸困難が出現したというエピソードをきき出した。

中年発症, 副鼻腔炎の合併などを考慮し, アスピリン喘息ではないかと考えた。さつそくスルピリン吸入誘発試験を行なつた結果反応陽性で, いわゆるアスピリン喘息 (解熱鎮痛剤過敏性喘息) と診断した。

解熱鎮痛剤過敏性喘息は, 従来わが国ではまれだとされてきたが, 教室の調査によると成人喘息で検査を行な

いえた症例の16%に存在する。それで, 各種の非ステロイド解熱鎮痛剤に反応するだけでなく, 医薬品・食品の人工着色料, 例えばタートラジン, 防腐剤, 例えばパラベン, 還元漂白剤, 例えば亜硫酸水素ナトリウムなどにも交叉反応性を持ち, これらが誘発物質となることが明らかになつてきた。タートラジン・チャレンジを行なうと, 明らかな1秒量の低下を示す。

かつて RFP によるアレルギー反応とされていた症例のなかには, 実は RFP そのものではなくて着色剤タートラジンによるものがかなりあつたのではないかと考える。RFP 服用後, かぜ様症状とともに発熱, 呼吸促進, チアノーゼ, ショック症状を呈した症例も報告されているが, アスピリン喘息の発作によく似ている。この場合は RFP とともにアスピリンを含むかぜ薬も服用しているのではないかと考えられる。

RFP そのものに交叉反応性があるか否か, まだ判然としませんが, メーカーによつて反応に差があるといわれるし, カプセルを外して投与したら反応が出なかつたということもきいているので, やはりタートラジンを問題にしたいと思う。

本シンポジウムの本筋からはげれた発言で申しわけないが, 臨床的に大切なことなので座長の許可を得て注意を喚起した次第である。

第54回総会シンポジウム

今日の難治結核患者

座長 長 沢 誠 司

国立療養所東京病院

受付 昭和54年10月26日

The 54th Annual Meeting Symposium

PRESENT SITUATION OF INTRACTABLE TUBERCULOSIS PATIENTS

Chairman: Seiji NAGASAWA* (National Tokyo Hospital)

(Received for publication October 26, 1979)

The number of patients with pulmonary tuberculosis has been consistently decreasing in Japan, and intractable tuberculosis patients were found more among those with physiological, economical or character defects.

The aim of this symposium was to analyze several factors making patients into bacteriologically refractory stage and to find out counter measures to overcome them.

Among several reasons of treatment failure, the interruption of chemotherapy due to its long term use was most common. Interruption could be prevented by explaining patients on recent short-course chemotherapy before starting the treatment and by giving more intensive medical and social assistance.

Undoubtedly complications such as Diabetes mellitus, hepatic diseases, and silicosis, were unfavourable factors against cure of pulmonary tuberculosis, though recent chemotherapy was intensive enough to overcome nearly all handicaps. As the complications among tuberculosis patients, Diabetes mellitus was found most commonly. As far as D.M. is well-controlled, the rate of negative conversion of tubercle bacilli in sputum was the same as in non-diabetic patients.

From immunological point of view, it was clinically important not to decrease the grade of non-specific immunity due to malnutrition.

は じ め に

座長 長 沢 誠 司

最近の化学療法の成果をみると、今後は新発見の患者からは菌陰性になりきれない難治患者は生まれなくて済ませるはずだと思える。本シンポジウムは細菌学的な難治結核になりやすい人を主題として、その要因を分析し、対策について論じた。各演者の発表後に討議された事柄を要約すれば、

(1) 治療の中断が難治化の最大の原因である。現在の結核治療は短期間で済むことを充分患者に納得させ、その間、より積極的な援助を与えれば、6カ月間の治療に耐えうる患者の数は増えるであろう。まだまだ医療従事者の努力の余地はある。

(2) 合併症があつても大体は克服できる。最多合併症

* From the National Tokyo Hospital, Kiyose City, Tokyo 180-04 Japan.

の糖尿病では依然として良コントロールが必要条件である。

良による非特異的な抵抗力の低下を来さないことが大切である。

(3) 免疫学的立場からみると、一般臨床的には栄養不

1. 特別な地域にみられる結核患者の難治性

結核予防会渋谷診療所 今村 昌 耕

1. Intractability of TB Patients in a Special Area

Shōkō IMAMURA (Shibuya Dispensary, Japan Anti-Tuberculosis Association)

In the center of Tokyo there is an area so called "Sanya" where the prevalence of TB is extraordinary high.

The aim of study is to analyze the epidemiological situation and to find out reasons of intractability of TB patients in this area.

The prevalence of TB patients in this area is about 10 times higher than that in other general area in Tokyo, and more than half of patients were found in the age-group 40~49. Many cases showed aggravation mainly due to difficulty in continuing treatment. Generally speaking, the duration of hospitalization is too short to hold patients on regular chemotherapy, and this is caused by their special social circumstances. The prevalence of drug resistance is almost the same as of data obtained by the Research Committee on TB, Ryōken, and 75.6% of patients are sensitive both to INH and RFP.

In conclusion, the intractability of TB patients in "Sanya" is caused mainly by their special social circumstances and not by medical factors.

I. 目 的

東京の山谷地区は結核患者が多いが、この現状を分析し、社会的な条件で結核治療が困難な状況を把握するため検討した。

II. 方 法

都の公の施設として城北福祉センターがあり、その中に一般疾病対策、救護対策として、健康相談室がある。呼吸器疾患を疑わしめるものは通常の外来で胸部 X 線検査が実施されるが、週 2 回の結核の専門外来が設けられており、受診者はなるべくこの日に集中して診断、指導され、一部の外来治療を担当している。なおこれらの日以外の受診者の X 線診断も行なつてきた。第 1 の資料は、健康相談室での診療より得られたもので、第 2 の

資料は、昭和51年に都の山谷対策室より依頼を受け、「山谷地域における結核患者の実態調査」を報告したが、その一部のこの地域からの福祉による結核の入院患者を、医学的に、社会的に分析したものの一部を利用させてもらつた。

III. 成 績

表 1 によれば、学会病型 I, II, III 型、浸出性胸膜炎を活動性として要医療の患者と考えると、昭和53年は 236 名で、I 型 6.4%、II 型 57.2%、III 型 30.5%で、空洞型は 63.6% で占める割合が多い。昭和50年を 100 とすると、52年は例外に低いが直線的に減少し、昭和53年は 70% になり 30% 減少している。表 2 は年齢階級別に結核性病変の X 線有所見と、その中の要医療を再掲したもので、昭和53年は 40 歳代が要医療者では半数以上の 52

表 1 年次別病型別胸部 X 線有所見者

	病 型					型			
	I	II	III	Pl	小 計	IV	V	NTB	計
昭和50年	30	159	140	8	337	126	250	59	772
51年	21	149	114	8	292	141	194	48	675
52年	17	123	85	5	230	183	175	40	628
53年	15 (6.4)	135 (57.2)	72 (30.5)	14 (5.9)	236 (100)	203	194	29	662

%を占め最も多く、30、50代が20%弱で合わせれば30~50代が90%を占めている。表3は新患、旧患の区別で、浸出性胸膜炎を除いた肺結核症のみの区分で、新患とは新発生の意味ではなく、新発生を含め健相室の外来にはじめて来た外来患者の意味で、少なくとも57%、多い年は67%がこれらの患者である。旧患では、多い年で43%、少なくとも34%は50年からはじまつた専門外来でX線診断の区分がつけられている患者の再来である。表4は前の表で旧患とした者で、再来時にX線所見上悪化している者の悪化率である。年により経過年数に違いがあるが、I型では53年には50%で最も少なく、52年が最も多く60%、II型は少ない年で29%、多い年は57%、III型は少なくとも6%、多い年は22%、再来の中に悪化がみられた。表5は第2部の方の資料によるもので、調査対象237例中退院している者143例あり、この中で112例

78%が1年未満の入院期間で、更にこの中を月別に調べると、40%が1カ月未満の入院で、3カ月未満では66%で病状は比較的重いにもかかわらず短い入院期間である。表6はその退院理由で、軽快退院が22%あり、これは入院治療の成功例であるが、不明20%あるにしる事故退院が全体の半数以上54%を占めている。表7は健康相談室外来での喀痰の耐性検査で、86菌株のうち、既往医療ありは59例で、1剤耐性14、2剤6、3剤4、4剤3、計27例47.7%が何らかの耐性をもっている。表8は各薬剤別の耐性で、既往医療なしでは27例中SMのみに3例11.1%であり、既往医療あり、なしを問わず86例中有効な感性剤の組合せ処方では、SM、INH、RFPの組合せは65.1%、INH、RFPの組合せでも75.6%の例で治療

表2 年齢階層別結核有所見者、要医療者(再掲)
(昭和53年)

	有 所 見	要 医 療
25~29歳	12 (1.8)	8 (3.4)
30~39	109 (17.2)	45 (19.1)
40~49	298 (47.1)	123 (52.1)
50~59	171 (27.0)	46 (19.5)
60~69	33 (5.2)	11 (4.6)
70歳~	10 (1.6)	3 (1.3)
計	633 (100)	236 (100)

表3 各年次別要医療中新患、旧患

	要医療者	新 患	旧 患
昭和51年	284 (100)	189 (66.5)	95 (33.5)
52年	235 (100)	134 (57.0)	101 (43.0)
53年	222 (100)	145 (63.3)	77 (34.7)

表4 経過年次別旧患中悪化率(%)

	病 型		
	I	II	III
昭和50~51年	55.6	28.8	5.9
50 } 52年	60.0	32.7	22.2
51 }			
50 } 53年	50.0	57.1	18.2
51 }			
52 }			

表5 入退院別在院期間

	入 院 中	退 院
1年未満	39 (41.5)	112 (78.3)
2年未満	26 (27.7)	18 (12.6)
3年未満	12 (12.8)	5 (3.5)
4年未満	5 (5.3)	5 (3.5)
5年以上	12 (12.7)	3 (2.1)
計	94 (100)	143 (100)

表6 退院状況およびその理由

計	軽 快 転 院	事 故 退 院				死 亡	不 明	
		自己判断	強 制	蒸 発	小 計			
143 (100)	32 (22.3)	5 (3.5)	12 (8.4)	36 (25.2)	29 (20.3)	77 (53.9)	1 (0.7)	28 (19.6)

表7 既往医療あり耐性(59例)

耐性薬剤	1 剤 耐 性			2 剤 耐 性					3 剤 耐 性			4 剤 耐 性		
	SM	INH	小計	SM INH	SM KM	KM INH	INH EB	小計	SM INH RFP	SM KM EB	小計	SM INH KM RFP	SM INH KM EB	小計
例数	4	10	14	2	1	1	2	6	3	1	4	2	1	3

表8 既往医療あり・なし別, 薬剤別耐性 (86例)

	例数	SM	INH	RFP	KM	EB
医療 { あり	59	14	21	6	5	4
{ なし	27	3	0	0	0	0
感性薬剤処方 (86例中)						
SM・INH・RFP						56 (65.1)
KM・INH・RFP						63 (73.2)
INH・EB・RFP						64 (74.4)
INH・RFP						65 (75.6)

可能で, RFP だけでも93%が感性である。

IV. ま と め

山谷の結核まん延状況は, 表1に示すように, ここ4年間に減少傾向にあるが, 空洞型が多い。有病率の推計は一般より約10倍高く, かつ有病者の年齢構成は, この

地区の人口構成の割合を越えて40歳代に多く, 60歳以上では逆に少ない。表3によれば治りきれない状態の持続の患者が多く, 表4によれば, その中にX線的に明らかに悪化を起している者が多い。山谷の結核患者治療は, 福祉行政は管理下における治療, すなわち入院治療を中心としているが, 表5に示すように入院治療は不完全に終わるものが多く, その理由は表6に示したように事故退院が多いことがわかった。このような患者の実態ではあるが, 喀痰の菌検索による耐性検査の成績は, 表7, 8によれば有効な感性剤の組合せで治療可能の者が多く, これは療研の全国的規模での調査と大差ないことがわかった。この実状から判断すれば, 医学的に難治ではなく, 社会的な理由により難治の傾向をとることがわかった。関係者のより一層の協力で, 少しでも改善していく道を選び, この地区での結核対策の前進を望みたい。関係者の御協力を感謝します。

追加発言: 社会的要因による難治化について

大阪府立羽曳野病院 山 口 亘

An Additional Comment: Development of Tuberculosis to Intractable Stages due to Social Factors

Wataru YAMAGUCHI (Prefectural Habikino Hospital, Osaka)

The high incidence of interruption of treatment for pulmonary tuberculosis among unmarried male daiworkers is attributable to the following factors:

1. As far as treatment at outpatient clinics is concerned, these patients tend to move from one dwelling place or job to another in a relatively shorter period of time or they are unable to return to the dwelling place before clinics are closed.

2. In the case of hospitalized patients, irregular discharge because of rather minor troubles due to their habitual drinking or poor adaptation to a group life.

The possible counter-measures for the prevention of the above situation are presented in Table 3. As the incidence of tuberculosis is higher at present among socially handicapped, it is probable that the development of tuberculosis to intractable stages cannot be prevented unless special efforts are made to the above patients by those engaging in medical care.

I. 日雇労働者集結地域における結核の現況

大阪市西成区の一角を占める愛隣地区はわが国有数の日雇労働者の集結地域で, 地区の推定人口4万2千のうち日雇労働者数は1万7千~8千といわれている。これらの労働者はその99%以上が男性であり, 年齢では40歳以上が6割強を占め, しかも健康管理上全くといえるほど未組織の状態におかれていることから, 当地区の結核事情の未改善は無理からぬことと思われる。1978年の定期報告をみても当該保健所管内の他の地域に比し罹患率,

有病率ともに際立つて悪く, 特に表1に示すごとく, 新登録患者中の広汎空洞型の占める率が6%にもぼつている。また全例の半数を占める非広汎空洞型のうち1/3が拡り3であることは, いうまでもなく重症化してからの発見を物語るものであろう。更に当地区での特徴的なことは, 治療開始後早期の脱落例が高率にみられることで, 昨年1月から6月までの新登録患者中登録後6か月以内に放置となつた者は, 保健所が把握するだけでも30%に達している。かかる実態から地域では入院治療の促進が図られ, 表2のごとく昨年の新登録患者547例中391例,

Table 1. Current Status of Tuberculosis in Airin Area (Source: The Annual Report for 1978)

Area	Number of newly registered patients	X-ray findings of newly registered patients		Percentage of newly registered patients* left uncared for up to 6 months
		I	II	
Airin area	547	34 (6.2)	278** (50.8)	30.4%
Other areas within the jurisdiction of Nishinari Public Health Center	334	4 (1.2)	94 (28.1)	6.5%

* A survey of patients newly registered during January 1-June 30, 1978.

** Out of 278 cases, 93 cases (33.5%) showed far advanced lesions.

Table 2. Newly Registered Patients from Airin Area in the Year 1978, by Hospital

National (37.3)*	Public (14.6)	Quasipublic (7.3)	Others (40.9)	Total
3 (0.8)	28 (7.2)	7 (1.8)	353 (90.3)	391**

* Figures in brackets denote the percentage to the total number of tuberculosis beds in Osaka Prefecture.

** 71.5% of newly registered patients.

71%は一応入院しているが、国公立、公的病院の受け入れ状況はあまり芳しくなく、その90%は私立の医療機関への入院であった。もつとも入院したからといって正しく治療が継続されるとは限らず、ちよつとしたトラブルがもとで簡単に退院させられて来る患者が当地区では目立つて多い。

II. 難治化の主な要因

結核化学療法の著しく進歩した今日にあつても、一定期間の受療の継続が治療を成功させる前提条件であることには変わりない。ところが単身の日雇労働者にとつて就労治療の継続が極めて困難な場合がある。仕事の都合上同居や職場を短期間に転々とする者、あるいは早朝に出勤診療時間内に帰宿しえない者等が往々にしてみられるが、こうした生活実態が治療の継続に大きな支障となつて、自覚症状の緩解後早期に治療中断となることがある。住所が一定しない患者に至つては保健婦の訪問指導もできず、放置となつても医療側は全く対応しえない有様である。一方入院した患者はというと、これまでの自由奔放な生活によるものか他の患者や医療従事者との協調性に欠けたり、慢性アルコール中毒あるいはそれに近い状態の合併により、入院の継続に困難を来すことがしばしばある。

III. 難治化への対応策

以上のごとく当地区内では、通常の結核対策では律しえない背景を持つ患者が少なからず存在し、これらの多くで治療医学の進歩とは無関係に難治化が進行している

Table 3. Possible Counter-measures for the Prevention of the Development of Tuberculosis to Intractable Stages

1. Prevention of delay in starting treatment which may be caused by factors on the side of those concerned with medical care.
2. Promotion of treatment while continuing patient's job, which is a package of occupational placement service and medical care.
3. Welfare measures to encourage patients to visit a hospital for treatment.
4. Continued hospitalization of patients who cannot be successfully treated as outpatients until the completion of treatment.
5. Active admission of patients to the national or public hospitals capable of providing adequate hospital care.
6. Provision of hospital beds for patients complicated with chronic alcoholisms.

というのが現状である。これには単に医療施策のみで対応しきれぬものではなく、労働ならびに福祉行政等と連携した総合的な地区対策の展開の中で、初めて画期的な手段を講じるものと考え。ただし医療供給側がこの現実を理解し忍耐と努力を重ねるならば、相当数の患者の救済が今直ちに可能であることもまた事実であろう。表3はその具体的な方策であるが、まず医療側にも原因のある治療開始の遅れは何とか解消すべきである。当地区では日雇労働者を対象として毎月結核検診が実施されているものの、間接撮影の結果要精検となるものが平均10%にのぼりながら、精検受診率は30%に満たない状況である。検診結果を日を置いて通知することが困難なため、その日のうちに判定し、しかも要治療者を直ちに医療のルートに乗せることが肝要である。現状では前述のごとく就労治療の困難なことが多いので、少なくとも治療開始後6カ月間の就労について職業安定所は保健所と連携し、労働と医療とが両立するよう充分配慮すべきである。民生行政もまた伝染病対策に協力するという観点から、たとえば受療日の宿泊や食事を保障するなど、通院治療の奨励に何らかの手を打つことが必要であろう。

監視下治療が必要と考えられる患者については、本人の了解を得て病状とは関係なく治療終了時まで入院させるべきである。演者のこれまでの経験では確かに病棟内でのトラブルの増加は避けられないことではあるが、終了時までとはいかないまでも大部分の患者で3～6カ月の入院は可能であつた。このように長期間入院を継続させるためにも、入院環境の整備された国公立病院がかかる患者を積極的に収容すべきであろう。たとえ如何なる背景を持った患者であつても、特に菌陽性例については無条件に入院させるべきで、よしまた問題の生じた場合も、

引き続き入院させる方策をこそ検討すべきであろう。アルコールにかかわる事故退院は病院側の自衛上の落着はみても、感染源対策上および難治化防止の点ではすべて未解決である。専門病床の確保が緊急の課題ではあるが、粘り強い説得と地域の断酒会との連携でかなりの成果は期待できるものである。

いずれにせよ社会的弱者に結核患者が偏在しつつある今日、医療側の努力なくして難治化の克服は不可能と考える。

2. 保健所からみた難治結核患者—長期間排菌患者について

神戸市北保健所 鹿子木 忠 義

2. Intractable Patients as Examined by a Health Center —On persistently sputum positive patients—

Tadayoshi KANOKOGI (Kita Health Center, Kobe)

Out of newly registered 6,061 cases of pulmonary tuberculosis during the period from 1975 to 1977, 1,155 cases were infectious at discovery. The rate of sputum conversion by chemotherapy with rifampicin was 80% within a year and 98.5% within three years. Extremely far advanced cases at discovery and persistently sputum positive cases were largest in number in old age groups and low-income groups.

I. 目的・方法

神戸市における結核患者を、社会的、経済的な面からみて、殊に難治結核患者の状態を把握し、今後の発生防止の方策を得んとした。

主として結核患者登録カードを資料として、①3年以上治療を続け、なお排菌のある患者、②3年以内の新登録者で一度でも排菌した患者を対象とした。

神戸市の患者の推移は、表1のようである。

この昭和52年の患者を、排菌の有無により表2に示した。

表2の菌陽性、3年以上の治療継続者388名を対象とした(3名は非定型抗酸菌のため除く)。

昭和39年までの登録者を a 群 (91名)

昭和46年までの登録者を b 群 (169名)

昭和52年までの登録者を c 群 (125名)

年齢的には表3に示した

すなわち、中高年齢者が多く残つてきている。次に保険種別推移は、表4のように生保、命入の増加がみられるのは当然ではあるが、なお相当数の患者が、登録時の保険で受療中であることがわかる。

病型からみれば表5にみられるように、広汎空洞型での登録が過半数を占め、更に保険種別との組合せからみると、相当に差のあることがわかる。

表 1

	総 登 録	新 登 録	活 動 性 感 染 性	新 活 動 性 感 染 性
昭和39年	31,281	8,286	5,828	1,442
46年	21,668	3,919	2,410	927
52年	11,439	1,742	1,298	578

表 2

喀痰中結核菌	病 型	患 者 数				
陰 性	I~IV	7,845				
	陽 性	治 療	0~3年	3~5年	5~10年	10年以上
		I	28	6	10	8
		II	493	51	71	83
III		217	34	55	64	
	IV	8	2	5	1	
不 明	I~IV	1,087				

表 3

	総 数	年 齢 人 数		年 齢 人 数	
a 群	91	31~40歳	30	41~50歳	23
b 群	169	61歳以上	42	31~40歳	41
c 群	125	61歳以上	34	41~50歳	32

表 4

	a 群		b 群		c 群	
	登録時	現在	登録時	現在	登録時	現在
被用者保険	28	21	67	46	44	42
国民保険	39	36	55	56	43	36
生保・命入	21	33	38	65	34	47

表 5

	広汎空洞型	被用者 保 險	国民保険	生保・命入
a 群	53/91	14/28	25/39	14/21
b 群	91/169	29/67	33/55	29/38
c 群	75/125	26/44	20/43	29/34

表 6

総 数	世 帯 主	配 偶 者	扶 養 家 族	単 身 者
99	55	14	11	19

表 7

	新 登 録 数	排 菌 患 者 数
a 群	2,349	394
b 群	1,970	345
c 群	1,742	416

表 8

	~30歳	31~40	41~50	51~60	61歳以上
昭和50年	76	57	97	74	90
51年	51	45	84	58	107
52年	74	59	103	66	114

広汎空洞型をもつて登録される患者の高齢化と、社会、経済的な背景が、回復の遅いことの要因かと思われる。

また、全く入院したことのない者が99名に及び、これを世帯構成から見ると、表6のごとくで、世帯主と、単身勤労者で74%を占めている。

最近3年間の新登録者のうち、排菌したことのある者を、昭和50、51、52年をそれぞれ a 群、b 群、c 群として対象とした。表7である。

年齢別にみると、表8のごとくやはり高年齢層にその山がみられる。

これら患者の喀痰中結核菌の推移は、RFPの使用とともに陰性化が早く、1年未満で80%に及び、3年未満で90%が陰性化を示している。

表 9

	昭和50年	51年	52年	計
1年未満	301	278	357	936
2年未満	41	27	14	82
3年未満	9	6	2	17
継 続	43	34	43	120

表 10

		世 帯 主		配 偶 者		扶 養 家 族		単 身 者	
		登 録 時	現 在	登 録 時	現 在	登 録 時	現 在	登 録 時	現 在
昭和50年	I	2	0	0	0	2	0	2	1
	II	117	58	33	8	45	19	59	44
	III	54	86	33	35	33	35	13	21
51年	I	7	7	3	1	0	0	3	9
	II	111	58	38	19	35	13	67	43
	III	32	69	19	28	16	32	11	22
52年	I	6	4	2	1	2	2	4	1
	II	140	102	40	16	53	29	60	50
	III	50	71	16	35	31	49	10	17

表 11

総 数	世帯主	家 族	官公庁	大企業	中企業	小企業	無 職
544	352	192	30	27	58	220	209

しかし、10%もの患者が喀痰中菌陽性を示している点に注意を要する。菌の推移は未入院者についても、殆んど同様の経過をたどった。

この結果、保険種別からみた改善傾向には全く差は認められなかった。

次に世帯構成別の改善傾向は表10であるが、世帯主、単身者の改善が低位である。

そして昭和52年のみではあるが、新登録で被用者保険に属する患者を更に表11のごとくにみた。

以上から推論を許されるならば、①、②を通して、(a) 中高年齢層からの発病が多く、(b) 保険ならびに企業群および無職の方から、(c) 多くの広汎空洞型の登録がなされていることがわかる。

これらが、難治結核患者を生み出している一因ではないかと思われる。

一方 BCG の効果、結核治療の進歩と栄養の改善が、発生の減少と急速な治癒への道を歩んでいるものと思われる。

3. 難治結核患者と合併症

国立療養所熊本南病院(旧豊福園) 弘 雍 正

3. Intractable Tuberculosis Patients and Their Complications

Yasumasa HIRO (The National Kumamoto-minami Hospital)

9,484 cases of pulmonary tuberculosis, including 5,330 initial cases, were admitted to 23 national sanatoria from 1975 to 1977. Of the total, 417 cases or 4.4% became intractable, and of the initial treatment cases, 98 cases or 1.8% became intractable. Complications were investigated, and of 1,326 initial cases in 6 sanatoria, 191 cases (14.4%) had complications, and among 27 intractable cases, 10 cases (37.0%) had some complications. The proportion of cases with complications in intractable group was higher than that of ordinary cases. The most commonly found complication was Diabetes mellitus (DM.), and in patients who were under well-control of DM., the rate of sputum conversion was similar to that of non-diabetic patients.

新しい抗結核剤の開発および初回強化療法により、かつて難治肺結核とされた症例が減少し、排菌を中心として難治度を考えるようになった。この難治肺結核の中で、合併症による難治化の状況について、国立療養所に最近3年間に入院した患者中、排菌持続例および再排菌例を難治患者として集計し、合併症を有するものについて疾患別に統計分類を行なったので報告する。

I. 成 績

最近3年間の国療入院患者(38施設)は調査暦年と施設数によって異なるが、総数(再入院、再治療を含む)12,508例で、このうちの難治患者は634例(5.07%)であった。①3年間の経過をみる事ができた23施設の状況は、表1のように、昭和50年 164/3,353 (4.89%) 昭

和51年 123/3,112 (3.95%)、昭和52年 130/3,019 (4.31%) であつた。②3年間の初回治療例は(39施設) 7,158例で、このうちで難治肺結核に移行した例は159例(2.22%) であつた。前記の23施設の推移では(表1) 昭和50年 36/1,871 (1.92%)、昭和51年 29/1,783 (1.67%)、昭和52年 33/1,676 (1.97%) であり、2%弱が難治結核になつていると推定される。③難治肺結核患者中合併症を有する例は 210/634 (33.1%) で、約1/3にあたる。合併症の主な疾病は、糖尿病74、肝障害29、膿胸27、じん肺25、慢性アルコール中毒16、喘息16、リウマチ6、精神病5、その他12であつたが、この他に、がんの合併が16例あり、うち消化器がんが9例であつた(表2)。④初回治療中に難治結核に移行した合併症を有する例は51/159 (32.1%) で、疾病は糖尿病28、肝障害9、じん肺2、喘息6、慢性アルコール中毒5、リウマチ1であり、全例に対しては 51/7,158 (0.71%) となり、この他にがんの合併が10例(うち消化器がん8例) であつた。

以上の結果から合併症として、肺結核の予後に影響が大なのは糖尿病が1位である。

したがって、国療共同研究の「肺結核と糖尿病」の10年間の成績をみると、発見時排菌例は、男子 945、女子 249、計 1,194 となるが、糖尿病の程度を、O.T. (Ortho-

表1 最近3年間の難治患者の推移(23施設)

	全入院例			初回治療例		
	症例	難治例	比率	症例	難治例	比率
昭和50年	3,353	164	4.89%	1,871	36	1.92%
51年	3,112	123	3.95%	1,789	29	1.67%
52年	3,019	130	4.31%	1,676	33	1.97%

表2 難治患者中合併症を有する例

合併症	糖尿病	肝障害	膿胸	じん肺	アル中	喘息	ロイマ	精神病	その他*	計
全例	74	29	27	25	16	16	6	5	12	210
比率	35.4	13.8	12.6	11.9	7.6	7.6	2.9	2.4	5.7	100%
初回	28	9	0	2	5	6	1	0	0	51
比率	54.9	17.6	0	3.9	9.8	11.8	2.0	0	0	100%

* この他にがんの合併例は全例で16例(肺7、胃5、脾2、結腸2)。初回例で10例(肺2、胃5、脾2、結腸1)。

表3 肺結核と糖尿病10年間の各期ごとの比較

DMの程度		I+II		III+IV		計		I+II	III+IV	計
排菌状況		-	+	-	+	-	+	菌陰転率 %		
DM先行+同時	第1期	108	24	8	15	116	39	81.8	34.8	74.8
	2	97	15	7	7	104	22	86.6	50.0	82.5
	3	141	9	12	10	153	19	94.0	54.5	89.0
TB先行	第1期	350	237	9	18	367	255	60.2	33.3	59.0
	2	155	26	9	10	164	36	85.6	47.4	82.0
	3	37	2	2	4	39	6	94.9	33.3	86.7

表4 肺結核に悪影響を及ぼす合併症(6施設)

合併症	糖尿病	肝障害	喘息	アル中	じん肺	精神病	混合感染	ロイマ	膿胸	その他
全例	112	56	35	23	27	16	12	15	5	50
難治例	12	7	2	2	1	2	2	2	2	△6
比率	10.7	12.5	5.7	13.0	3.7	12.5	16.6	13.3	40.0	12.0
初回例	63	28	22	16	19	12	1	10	0	20
難治例	4	2	0	2	0	0	0	0	0	⊗2
比率	6.4	7.1	—	12.5	—	—	—	—	—	10.0

△ その他の菌⊕6例は胃がん2, 膵がん2, 肺炎腫1, 肺真菌症1。
 ⊗ その他の2例は肺真菌症1, 膵がん1。

Toluidine) 法に、血糖値を統一して、空腹時血糖値により、I群 119 mg/dl 以下, II群 149 mg/dl 以下, III群 179 mg/dl 以下, IV群 180 mg/dl 以上の4群に分けて、このII群以下で、最高血糖値 250 mg/dl 以下、1日尿糖量 10 g 以下の条件を満たすものを糖尿病 (DM) Control 良好例として、菌の陰転率を検討した。また10年間の経過を、第1期 (SM, PAS, INH 使用時期 KM, TH, CS を含む)、第2期 (EB, CPM, VM を加えての使用時期)、第3期 (RFP を加えての使用時期) の3期に分けて比較すると、第1期では菌陰転率は、④DM先行群 59/82 (72.0%)、⑤DM, TB 同時発見群 57/73 (78.1%)、⑥TB 先行群 367/622 (59.0%) であつた。第2期では、④群 51/63 (81.0%)、⑤群 53/63 (84.1%)、⑥群 60/74 (81.1%) となり、TB 先行群では1期と2期の間に、 χ^2 検定により $p < 0.001$ で有意差を認めた。第3期では④群 90/99 (90.9%)、⑤群 63/73 (86.3%)、⑥群 39/45 (86.7%) となり、DM 先行および同時発見群では、1期と3期の間に、同じく $p < 0.001$ の危険率で有意差を認めた。なお表3のように、DM 先行および同時群では、DM の Control 良好群 (I+II群) は、1期81.8%、2期86.6%、3期94.0%と優れた効果を示しているが、これに比して、Control 不良群 (III+IV群) では、1期34.8%、2期50.0%、3期54.5%と低率となり Control 不良ならば難治化を来すことは明らかである。また耐性出現率も1次剤についてみると6カ月内に15.4%が何らかの耐性を獲得しており、非合併群

より $p < 0.05$ の危険率で有意差を示した。なお、免疫学的にも食能の低下、酵素活性の低下を認めた。

次に、最近3年間の入院患者を対象に、肺結核の子後に悪影響を及ぼすと考える合併症について、6施設より調査したが、全症例2,293例中合併症は351例(15.3%)であり、全症例のうちの難治例は121例(5.28%)を示し、この中で合併症を有する難治例は、38例(10.8%)であつた。したがつて38/121 31.4%が合併症による難治例と考えるが、疾患別にみると糖尿病、肝障害、喘息、慢性アルコール中毒、じん肺、精神病、混合感染、リウマチ、膿胸、胃がん、膵がん、肺炎腫、肺真菌症があげられる(表4)。更に初回治療では1,326例中難治例は27例(2.04%)であり、また初回治療例のうちで191例(14.4%)が合併症を有していた(難治化を来す因子として考えられる合併症のみ)。しかし、実際に合併症のために難治例となつたのは10例で10/191(5.23%)であり、難治患者中の比率は10/27(37.0%)で、やはり約1/3が合併症により難治化を来していることが判明した。

II. 考察および結論

最近3年間の難治患者(国療入院例)は4.4%、初回治療での難治例は1.8%であつた。

このうち、糖尿病をはじめとする各種の合併症が、肺結核には負の因子となり、難治患者の1/3に認めたが、特に糖尿病の場合は、更に合併症の1/3を占めるほどに高率であつた。しかし臨床的には、control 良好であれ

ば、菌陰転率は非合併例と統計上有意差を認めない。これに対し control 不良の場合は、菌陰転率は低く、糖尿病の十分な治療が必要である。他の合併症も、抗結核剤を有効に使用すれば菌の陰転率は非合併例と有意差がない。しかし、結核患者を治療あるいは管理する上からは、合併症による再排菌や難治結核への移行についての懸念も否定できない。

したがって、今後の難治結核対策としては初回治療の

時点で合併症に留意して初回強化療法を行なうとともに、その他の社会的因子も考慮して、難治結核を作り出さないように注意すべきであると考えられる。(参考文献省略)

最後に今回の調査ならびに「肺結核と糖尿病」の永年の共同研究に御協力いただいた国療各施設に深謝致します。

4. 難治肺結核患者の背景因子—免疫学的アプローチ

熊本大学第1内科 志 摩 清

4. Background Factors of Intractable Pulmonary Tuberculosis Patients —Immunological approach—

Kiyoshi SHIMA (Kumamoto University)

Immunological studies were carried on pulmonary tuberculosis patients with F type and BC type (GAKKEN classification). On the comparison between F type and BC type, F type showed the following characteristics:

(1) Decrease in the number of monocyte and lymphocyte. (2) Depression in interaction between monocyte and lymphocyte. (3) Depression in the migration ability of mononuclear cell. (4) Decrease in the number of early T-lymphocyte. (5) Increase in the number of IgG-FcR(+)T-lymphocyte. (6) Depression in tuberculin reaction and DNCB reaction.

In conclusion, it was suspected in cases with F type that the function of monocyte was almost the same as BC type, but the function of cellular immunity was depressed.

I. 緒 言

II. 対 象

結核症は、化学療法の進歩によつて治癒、しかも短期間に治るようになった。もちろん抗結核剤が開発される以前においても、いわゆる大気・安静・栄養療法によつて治つてはいた。結核症はいうまでもなく感染症であり、そこには host-parasite-drug の関係が存在し、宿主側の結核菌に対する抵抗力いかにこの疾患の予後を左右することは今日でも同じである。これに関する過去の報告は多い。Rich は宿主の抵抗力に影響する因子として、栄養・精神的・肉体的過労・併発感染・外傷・職業・内分泌の問題等をあげている。

以上のように結核症は短期間に治癒しうる疾患となつたが、いまだ「難治結核」という問題が残されているのも事実である。そこでこの問題を宿主の抵抗力という面から解析を試みた。難治結核に至つた過程およびその原因は複雑であり、個々の症例にわたつて、しかも多くのパラメーターについて検討してこそ初めて結論が出るものと考えられる。今回の検討は一時点での一断面をみたにすぎないと思つている。

当第1内科および関係施設に入院中の肺結核患者70例を対象とした。男50, 女20例で平均年齢50.7歳である。学研分類で F 型21例(男14, 女7, 平均年齢57.0歳), BC₃型6例(男5, 女1, 51.2歳), B 型および BC₁₋₂型27例(BC と略す)(男20, 女7, 48.4歳), D 型10例(男8, 女2, 53.7歳), E 型6例(男3, 女3, 43.4歳)である。

難治結核の定義づけには種々問題があるが、今回は F 型を呈するものか排菌持続を難治結核としその対照を BC 型を呈する症例とした。

対象の多くは高齢者であるため E 型を除いては45歳以上を選び70歳以上は対象から除外した。なお基礎疾患を有する症例も本対象より除いた。

III. 方法および成績

検討は主として単球 (MN)-macrophage (Mφ) 系とリンパ球 (Ly) 系について行なつた。以下に示す数値は mean±SD であり P value の算出にあつては student t テストを用いた。これらを総括した結果は表1に示す。

表1 難治肺結核患者の免疫機能

A. 単球系	病型(学研分類)
① 単球数	F<BC (傾向)
② 単球の幼若性	F>BC (有意)
3. 食食能	—
4. NBT 還元能	—
5. β -galactosidase 活性	—
6. 単球・Tリンパ球相互作用	F<BC (傾向)
⑦ 単核球の遊走能	F<BC (有意)
B. リンパ球系	
① リンパ球:パーセント	F<BC (傾向)
実数	—
② Tリンパ球:パーセント	—
実数	F<BC (有意)
3. Bリンパ球:パーセント	—
実数	—
④ Early Tリンパ球	F<BC (傾向)
⑤ IgG-FcR(+)/Tly.	F>BC (有意)
IgM-FcR(+)/Tly.	—
C. 血清免疫グロブリン	—
D. ① ツベルクリン反応	F<BC
② DNCB 反応	F<BC

注:—有意差なし, 有意 $p<0.05$, 傾向 $0.05<p<0.1$.

(A) $M\phi$ 系についての検討: ①単球・Tリンパ系の相互作用: F型では $14.3\pm 4.9\%$ と対照 BC型 $21.4\pm 4.3\%$ より低値を示した ($0.02<p<0.05$). このことは MNの機能のうち他細胞との相互作用機能ともいべきもので, この意義づけは今後の問題であるが, その1つはおそらく免疫反応の初期の段階での抗原情報の伝達に関与するものと考えている。②MN Kinetics: Naphthol-AS-D chloro acetate esterase 活性から幼若な MNの割合をみたところ, F型 $36.6\pm 6.2\%$, BC型 $25.8\pm 13.5\%$ と F型の比率が高値を示しており ($p<0.01$), 意外に骨髓より MNの流出の多いことが推測された。③単核球遊走能 (MCR): Ficoll-Conrey 法で分離した細胞を用いて単核球を採取した。MNの比率は10~30%で, リンパ球, 単球の総和におけるカゼインに対する MCRを示している。F型では, $158.5\pm 42.1\%$, BC3型 $177.7\pm 38.5\%$, BC型 $237.4\pm 78.6\%$ と F, BC3型で低下を認めた ($p<0.01$)。④食食能: Ficoll-Conrey で分離後, chamber slide に付着させた MNに polystyrene を食食させた結果, F型 $81.4\pm 12.2\%$, BC型 $86.5\pm 15.1\%$ であり両型間に差を認めていない。⑤NBT還元能: 上記と同様に chamber slide に付着させた MNについて測定した結果, F型では $24.7\pm 5.1\%$ で BC型 $21.9\pm 7.5\%$ と差は認めていない。⑥ β -galactosidase (β -gal) 活性: MNを chamber slide に付着させ酵素化学的に染色した結果, F型では $36.1\pm 6.8\%$, BC型 $31.8\pm 8.3\%$ で両者間に差は認めていない。⑦血中 MNの絶対数: F型 256 ± 143 , BC₃型 194 ± 105 , BC型 346 ± 177 であり F: BCは $0.05<p<0.1$, BC₃: BCは $p<0.01$ であった。

(B) リンパ球系についての検討: ①T細胞 (T-Ly):

比率では F型 $54.6\pm 14.0\%$, BC型 $58.4\pm 10.3\%$ であり, 実数では F型 773 ± 437 , BC型 $1,189\pm 556$ と比率においては F型で減少の傾向を示したが実数においては差を認めなかつた。②B細胞: 比率では F型 $35.5\pm 12.1\%$, BC型 $30.6\pm 9.6\%$ と F型で増加, 実数では F型 458 ± 249 , BC型 613 ± 234 と差を認めなかつた。③T γ 細胞: ウサギ抗ニワトリ赤血球 IgG 抗体感作ニワトリ赤血球とロゼットを形成した T-Ly は, F型 $8.6\pm 1.2\%$, BC型 $5.6\pm 2.3\%$, D型 $5.8\pm 1.0\%$ であり, F型で増加を認めた (F: BC, $p<0.01$)。④T μ 細胞: ウサギ抗ニワトリ赤血球 IgM 抗体感作ニワトリ赤血球とロゼットを形成した T-Ly は, F型 $34.7\pm 6.7\%$, BC型 $38.3\pm 6.6\%$, D型 $42.0\pm 3.8\%$ で, F, BC型間で差は認めなかつた。⑤Early T細胞: F型では $30.3\pm 7.5\%$, BC型で $39.0\pm 16.8\%$ と, F型で減少の傾向を示した ($0.05<p<0.1$)。

(C) 免疫グロブリン: IgG, A, Mとも, F型では BC型に比して高値を示したが有意差は認めていない⁷⁾。

(D) DNCB反応・ツベルクリン反応 (ツ反応): ツ反応では, F型の多くは (+)陽性であるに反し, BC型では (++)が多く次いで (+)が多かつた。DNCB 反応では F型は BC型に比し反応の弱い症例が多かつた。なお BC型において, 胸部 X線の経過とツ反応・DNCB 反応との関係は, DNCB 反応では改善例で +, ++, 卍陽性とも症例の比率がほぼ同じであるのに反し, 悪化例では ++, 卍陽性の症例が多かつた。これに反しツ反応では一定の傾向は認められなかつた。

以上の結果から MN- $M\phi$ 系において, 難治結核患者では, 血中 MNの数の減少は認められたが, 幼若 MNの比率は高く, H₂O₂ generation の指標としての NBT還元能および β -gal 活性とも充分保たれていた。食食能も対照と変わらなかつた。すなわち遊走能の低下の可能性はあるにしても, $M\phi$ 機能は比較的よく保たれている一方, MN実数の減少が推測された。リンパ球系においては, T細胞の比率, 実数および Early T細胞の減少を認め, かつ T γ 細胞が増加しており, DNCB 反応減弱化の傾向を認めることから, 細胞性免疫機能の低下が推測された。

IV. 考 察

肺結核において宿主の結核菌に対する抵抗性の主役を演ずるのは, 主として Tリンパ球および $M\phi$ 系であることはいうまでもない¹²⁾。

今回難治結核患者について, その両者の機能の一面についての検討を試みた。表2に示すように, F型では対照である BC型と比較して a) MN および T-Ly の数の減少が認められ, b) 単核球遊走能の低下が存在したが, c) 食食能・O₂依存系の殺菌能の一部には異常が認

表2 肺結核患者においてF型はBC型に比して

- 1) 単球・リンパ球の数の減少
 - 2) 単球・リンパ球相互作用の低下
 - 3) 単核球遊走能の低下
 - 4) Early T リンパ球の減少
 - 5) IgG-FCR^(*) リンパ球の増加
 - 6) ツ反応, DNCB 反応の低下
- したがって単球系の機能は一部を除いては正常であり, 細胞性免疫機能の低下が推測された。

められていない。一方 T-Ly・MN 相互作用能の低下ならびに Early T-Ly の減少, Tr の増加, 皮膚反応の低下が認められた。

MN および T-Ly の数の減少は, F 型の平均年齢 57 歳, その対照である BC 型の 48.4 歳と 9 歳の開きが認められることから, かなり aging の要素が加味されているものと推測される。一方 T-Ly の減少は, 結核病巣への消費が一因ともなっている⁹⁾。また本学会でも報告したごとく⁴⁾, 肺結核患者血清の E-rosette 抑制作用による, みかけ上の T-Ly の減少も考えられる。しかしながら F 型では骨髄からの MN の供給は盛んに行なわれているようであり, したがって流血中の MN の減少は広範囲な病巣局所へ充分消費されていないことが考えられる。もはや化学療法剤という新兵器を持たずに結核菌に立ち向かっている難治結核患者にとつて, この現象は重大事であり, MN の食食・殺菌能は正常でも, effector cell として働く MN の数の供給を最前戦である結核病巣では必要である。

このことは表2の項目 3) 4) 6) に述べた問題も関与しており, これらが更に宿主の条件を悪いものにしていく。詳細な MCR の成績は紙面の関係で省略したが, カゼインは MN, T-Ly に対して強力な chemoattractant であり, MCR の基礎実験の際, MN は食食能, T-Ly は E-rosetting で filter に付着した細胞を調べた結果 MN, T-Ly とほぼ同様の比で集まってきたり, 先にも述べたごとく MCR は MN, T-Ly の総和の結果とみてよいと思われる。F 型ではこの MCR の低下もまた病巣局所へ MN, T-Ly の集積性を悪くしている一因になつているといえよう。

病期の初期以外の結核病巣とツ反応は平行関係にないといわれている。しかしながら, ツ反応ではなく, 未知の抗原である DNCB に対する反応の低下が F 型で認められることは, 抗原は異なつていても遅延型アレルギー (DTH) の低下が伺い知ることはまず間違いないものと思われる。このことは DTH と関係を有する Early T-Ly の減少と相まつて F 型では病巣局所の specific cellular immunity¹⁰⁾すなわち DTH が低下しているものと推定される。この面からも病巣局所への MN の集積性低下

を惹起されることになる。単球・リンパ球相互作用は DTH と関係を有している結果を得ており, 表2において 1) 2) 3) 4) 6) の項目すべて結核病巣へ MN, T-Ly の集積性の低下を示している。

難治結核に至つた原因は不明だが, 現在置かれた難治結核患者においては, 以上述べてきたごとく, MN, T-Ly の数の減少, 病巣局所への集積性の低下, 更には病巣での主として MN の集積性を表現している DTH の低下等により, 結核菌に対する抵抗性の減弱が推定された。これが難治たる所以と考えられる。

かかる状況下にある難治肺結核患者に如何に対処するかが問題であろう。全薬剤に耐性のため化学療法はまず期待し難い。Transfer factor の移入が有効との報告もあり大いに期待しうる療法と思われる。我々は病巣での effector cell である MN ならびに T-Ly の数の減少が主たる抵抗性の減弱との考えに立ち, これらを増加させる方法も一療法と考えている。6 例の F 型 (持続排菌) の肺結核患者に OK-432 を 0.5 KE 週 2 回の投与を試みた。排菌の持続性をパラメーターとしてその効果を検討したところ, 排菌の消失 3 カ月以上 2 例, 不変 2 例, 悪化 2 例と結果が分かれた。この悪化例の成績は本総会でも発表したごとく⁹⁾, 胸部 X 線上悪化する症例では DNCB Ⅲ, Ⅲ 陽性のものが多い, すなわち病巣局所へ MN が集積し過ぎ, hyper allergic の状態になつて, 却つて宿主に不利であるとの説の一証明になつたものと考えている。今後 OK-432 の投与量, 方法について慎重な検討を行ない, normo allergic の状態にもつていけば, 有力な難治結核の治療法となるものと期待している。

今後初回治療肺結核患者の経過を多くのパラメーターを用いて follow up し, 難治化に至る原因の一端でもつかんでいきたいと考えている。

V. 結 語

学研分類 F 型排菌ありを難治結核とし, BC 型との比較において MN 系, T-Ly 系の機能を検討した結果, 数の減少が特徴的であり, これが難治化たる所以と考えられた。これに対する治療法についても言及した。

文 献

- 1) Hobart, M. J. and McConnell, L.: The immune system, p. 324 Blackwell Scientific pub., osney mead, Oxford, 1975.
- 2) 志摩清: 臨床と研究, 53: 2689, 1976.
- 3) 志摩清他: 結核, 51: 363, 1976.
- 4) 池田俊・藤瀬隆司・志摩清他: 結核, 54: 109, 1979.
- 5) 志摩清: 結核, 48: 521, 1973.
- 6) 志摩清: 結核病巣成立とマクロファージ. マクロファージでの機能と動態—第 1 回阿蘇シンポジウム記録 1977, 武谷健二・林秀男編, 南山堂, p. 75~87, 1977.
- 7) 志摩清・池田俊他: 結核, 51: 337, 1976.