

特 別 講 演

今 村 賞 受 賞 記 念 講 演

特 別 報 告

特別講演 I

[4月6日 13:45~14:25 A会場]

座長 (九大細菌) 武谷 健二

抗酸菌の微細構造

—核と細胞壁を中心に—

弘前大学医学部細菌 福士 主 計

結核菌をはじめとする抗酸菌の形態は、電子顕微鏡を中心とする研究によつてほぼ明らかにされ、とりわけわが国の研究者によつて明確に意味づけられた菌体構築物も多い。その中であつて、未だに微細構造が充分明らかにされていないのは、核を構成する染色体である。染色体の構造は、抗酸菌の遺伝を研究するうえで解明しておかなければならないので、ここでは特に染色体の微細構造の観察に主力を置いた。

また近年、抗酸菌の特徴的な免疫活性の大部分が菌体の細胞壁画分に局在することが明らかにされ、その微細構造との関連に興味を持たれてきた。そこで免疫電子顕微鏡法によつて抗酸菌の抗原局在部位の観察を行ない、抗酸菌の抗原の細胞壁内における存在様式を確認した。

1. 染色体の微細構造

細菌の染色体を菌体の外に取り出して展開する方法は Kleinschmidt によつて考案され、微生物だけでなく広く各種の細胞に応用されているが、抗酸菌ではまだ報告をみない。これは抗酸菌のスフェロプラストを作る技術が難しいためであつた。ところが水口・徳永によるグリシンを用いる方法の開発によつて、染色体直接観察の道が開けた。

私どもは *M. smegmatis*, BCG, ヒト型結核菌 H₃₇Ra および H₃₇Rv, SM 耐性の *M. smegmatis* AC-5, 患者分離の多剤耐性ヒト型結核菌などから染色体を遊出させ、その微細構造を電子顕微鏡で観察した。これらの菌の Dubos 培地对数増殖期の菌体にグリシンを1.5%添加して培養を続けてから集菌し、生食水に懸濁後、リゾチーム 200 μg/ml, グリシン 1.5%, 2 M ショ糖15%を加え、37°C でインキュベート後、0.01%チトクローム c を含有する 1 M 酢酸アンモニウムと単分子膜を作るようにして染色体を展開した。

M. smegmatis はほぼ完全にゴースト化して二重鎖 DNA が伸展し、環状で1本につながつた DNA が観察された。BCG の染色体も比較的容易に展開できたが、ヒト型結核菌はスフェロプラスト化が困難で、時にリパー

ゼの添加が奏効した。*M. smegmatis* の1コの菌体からほぼ完全に遊出して展開した DNA を印画紙上に引き伸ばして、その長さを測定してみると、1,100 μm から1,148 μm の間にあつた。推定分子量は2.15~2.25 × 10⁹ dalton である。この値は Bradley が光学的方法で算定した各種ミコプラズマの DNA のサイズとほぼ一致している。

多くの抗酸菌の DNA の複製様式はサイクリックで、大腸菌型であつたが、ヒト型結核菌では Y 型、四岐型または八岐型の fork が多数観察されたことは興味深かつた。豆やトウモロコシなど、ある種の植物細胞のクロロプラスト DNA は大腸菌型とローリングサークルの複製中間産物の両方を含有していると報告されているので、ヒト型結核菌の DNA は植物タイプの複製様式を有することも考えられる。

ポリペプチドの一次構造を直接決定している構造遺伝子の遺伝子座を、直接電子顕微鏡でとらえることは、大腸菌ですでに Miller ちによつて報告されているが、私どもの観察で *M. smegmatis* でも活性 DNA の線維にそつてポリリボゾームが附着した像がみられた。それぞれのポリリボゾームは数個ないし十数個のリボゾームと mRNA から成つていた。

抗酸菌にプラスミド DNA が存在するかどうか、薬剤耐性研究の面から興味を持たれる問題である。私どもはストレプトマイシン耐性の *M. smegmatis* AC-5 の細胞から、フェノール・ラウリル硫酸ナトリウムと高濃度の塩化ナトリウムを用いる方法によつて、プラスミドの分離を試みた。この方法で、菌体由来の小閉鎖環状の DNA を多数観察できたけれども、プラスミドと断定するには至っていない。今後遺伝学的な検討が必要であらう。

ここに観察したダブルストランドの線維が DNA であることを同定するために、DNase と RNase で処理する実験を行なつた。

DNase I では短時間ではほぼ完全に崩壊したが、RNase ではほとんど変化を受けなかつた。このことから、私どもの撮影した線維構造は DNA であることを確認した。

2. フェリチン抗体法による抗原局在部位の観察

抗酸菌に特徴的な免疫活性の大部分が菌体の細胞壁画分に局在していることは、多くの研究者の研究の積み重ねによつて明らかにされ、その生化学的基本構造が“ミコール酸・アラビノガラクトタン・ムコペプチド”複合体であることが判明している。そのうち免疫活性の発現にエッセンシャルな因子は、ムコペプチドであることが山村らによつて明らかにされた。

私どもは抗酸菌の抗原の局在部位を形態学的に把握することを旨として、フェリチン抗体法を応用し、特に細胞壁画分における抗原活性部位を観察した。

対数増殖期の *M. smegmatis* ATCC⁶⁰⁷ を音波処理し、70°C30分加熱後、ウサギに静注を繰り返して採血し、DEAE セルロースカラムによつて IgG を分離精製し、凍結乾燥した。この IgG は Ouchterlony 寒天ゲル内沈降反応により、充分活性のあることを確認した。この IgG とフェリチンとを *p,p'*-difluoro-*m,m'*-dinitro-diphenylsulfone またはグルタルアルデヒドで結合し、透析、遠心を経て、精製フェリチン抗体を得た。このフェリチン抗体は Ouchterlony テストで充分な活性を保持していた。

別に培養した *M. smegmatis* の whole cell および音波破碎によつて得た細胞壁画分にフェリチン抗体を反応させ、凝集反応の起こつたことを確認したのち超薄切片

を作成して電子顕微鏡で観察した。

Whole cell の超薄切片像ではフェリチン抗体が菌体表層に付着した。自己融解その他の原因で細胞壁が開裂した部分においても菌体内部へのフェリチン抗体の侵入付着像は認められず、抗原は細胞表層に局在すると解釈された。一方、分離した細胞壁とフェリチン抗体との反応をみると、三層構造として認められる細胞壁の最外層にフェリチン粒子の付着をみた。このことから、*M. smegmatis* の抗原は細胞壁外膜に存在すると考えられるが、whole cell に対する抗体を用いているので、ここでフェリチン抗体と反応した抗原の化学的性状は未だ明らかでない。

む す び

抗酸菌の菌体構造の中でこれまで報告されていなかった染色体の微細構造を明らかにすることによつて、核の実体をとらえ、タンパク合成過程と思われる染色体上の遺伝子の付着像を撮影、報告したが、抗酸菌の遺伝学と結びつくためには、多くの共同作業が必要である。

また抗酸菌における抗原抗体反応の場を、免疫電子顕微鏡法でとらえたが、細胞壁の抗原の解析にはより精細な手段を必要とするであろう。これまでの研究によつて抗酸菌の細胞構築物の個々の像は十分に解明されたと思われるので、今後はこれら構築物の相互関係を、より有機的にとらえる研究が望まれると思う。

特 別 講 演 II

[4月5日 13:25~14:05 A会場]

座長 (国療東京病) 島 村 喜久治

わが国における結核の感染・進展の最近の様相

結核予防会結核研究所 青 木 正 和

わが国では1920年代以来、結核の感染、発病、進展について広範な研究が各方面から行なわれてきた。この結果は、わが国独自の初感染発病学説となつて結実し、その基盤のうえに1935年には岡治道らにより結核の予防対策が体系化された。その後も多くの研究が行なわれてきたことはいうまでもない。発病についての考え方は今日も基本的にはいささかも変わらないが、最近の結核感染率の低下、発病あるいは進展の実際の様相の変化には著しいものがある。また、感染危険率など新しい概念の導入もみられる。そこで結核の感染、進展の最近の様相の一端を明らかにし、今後への展望を得ることを目的として当研究を行なつた。

1. 結核感染状況把握の困難性

ツベルクリン反応によつて結核感染の有無を知ること、最近では極めて困難になつてきた。これは①小児のBCG接種率が高いこと、②2%程度みられる偽陰性の存在、③小児のツ陽性者に再ツ反を行なうと十数%に陰性・疑陽性への転化がみられること、および④発赤10mm以上の陽性者の中にはわずかの偽陽性者が存在することなどによる。特に偽陽性者の存在は、陽性率が低い現在ではツ反応の predictive value を著しく低くすることとなる。

このため、3歳児、沖縄県の小・中学生などのBCG未接種者数万人、BCG既接種者数万人のツ反応成績を分析し、ツ反応の predictive value を検討した。これによつて、ツ反応成績から結核感染率をある程度まで理論的に推定することとした。

2. わが国の結核感染危険率

1930年、40年代の「結核」には、多数のツ反応成績が報告されている。これらから当時の感染危険率を計算すると、年間感染危険率は農村では1.5~2.5%、都市では3~5%と推定され、現在の開発途上国の感染危険率よりやや高かつた。そのうえ、1930年からの20年間には、感染危険率の暦年による減少はみられない。このような

状態のため、陽転発病が目立ち、若年者の発病が多数を占めるのは当然だつたといえよう。

最近のわが国の感染危険率は、直接的には1968年の沖縄県結核実態調査報告、あるいは3歳児検診でのツ反応成績の分析から推定できる。また、小児の結核性髄膜炎死亡率の推移、青年期の肺結核患者罹患率の推移などから間接的に推定することができる。更に、戦後繰り返し行なわれた結核実態調査成績から、X線像上に痕を残すような強い感染の頻度を知りうるので、この値から間接的に推定することもできる。

地域格差、患者の偏在化などのため、わが国の感染危険率を一律に論ずることはできない。しかし、現在の感染危険率は①およそ0.2%前後であり、②年間約10%の早さで感染危険率が減少しているという2点は、いずれの方法で推定しても共通して得られる成績である。

現在、このような研究は世界中で広く行なわれている。多くの成績と比較することにより、わが国の結核まん延状況の過去、現在、未来を、世界各国のそれと対比させながら、極めて明らかに把握することができる。

3. 感染危険率と他の諸指標との関係

Stybloらは戦前のオランダでは、感染危険率：結核死亡率：塗抹陽性患者罹患率は、1:19:38で一定だつたという。もしこの値が普遍的なものなら、1,000人が感染を受けると38人が塗抹陽性患者として発病し、有効な化学療法がなければ、このうち半数が死亡することとなる。わが国の戦前の死亡率で同様の検討を行なうと、感染危険率と結核死亡率の比は1:40以上に推定される。感染者のうち死亡する者の割合はオランダの約2倍である。結核の発病、進展が、社会経済的要因の影響を大きく受けることを示す一つの証拠といえよう。

戦後のわが国の値をみると、感染者のうち4人に1人がX線で影を残すような強い感染を受けている。発病者の割合は、診断基準、性、年齢によつてさまざまである。例えば、1969年に60歳代の人の発病率の推移をみると、既陽性発病率の推移を知ることができる。この年代の85

～90%は、当時も現在も既感染と考えられ、BCG接種を受けた者はほとんどないからである。したがって、ずっと以前に感染を受けた人の既陽性発病率を知りうるが、この値は一定ではなく、現在も年間8～9%ずつ低くなっている。再感染発病を除外して考えれば、初感染からの時間の経過か、社会経済的な一般状態のいずれかの影響で、既陽性発病率は低くなりつつあるといえよう。

感染危険率と疫学諸指標との関係を検討することによって、発病、進展についての巨視的な観察を行なうことが可能となるので、諸外国の値と比較しながらわが国の実情を述べたい。

4. 発病に関連して

「結核症ほど多くの因子に発病が影響されていることが明らかでない」という Rich の言葉は、慢性肺結核症の発病の問題の研究の難しさと面白さをよく表現している。ここではこの問題に深く入ることはできないが、肥満その他の要因について検討した成績を報告したい。

慢性肺結核症の一部が、いわゆる rapid case と呼ばれ、1年以内の短時日のうちに急速に発病してくることが最近知られている。新潟県の新登録例について過去の写真を見直し、rapid case の頻度を検討したところ、40歳未満の者では38.2%にのぼり、40～59歳の12.9%、60歳以上の13.1%に比して高率であつた。結核対策のうえからも、発病機転との関連からも興味ある成績であると考えている。

5. 結核症の進展

感染危険率の低下とともに、最近の結核の様相を変化させた大きな要因はいうまでもなく化学療法の進歩である。化学療法の成績については多くの研究成績があるが、わが国の現実の結核患者の治療の実態、治療成績などについてはなお充分には明らかにされていない。特に診断後、1年、2年と経過を追って追求した Cohort 分析は極めて少ないといわねばならない。

われわれは1975年以来、沖繩県の結核登録者の情報を集中的に入力し、結核のサーベイランス体制の確立を旨として努力を重ねてきた。すでに4年間のデータが積み重ねられ、この間の結核患者の動態について、その実態を明らかにすることができる。

例えば1975年に新たに登録された結核患者1,222名の経過をみると、0.5年、1年、2年後までに2.8%、15.2%、28.1%が治癒とされており、治療を終了している者はそれぞれ6.1%、47.0%、80.7%にのぼっている。一方、この間に結核で死亡した者が0.8%、非結核死が4.4%、転症が2.5%認められた。同様の経過を登録時に結

核菌陽性の例に限つてみると、治癒率はそれぞれ0%、0%および3.3%であり、治療を終了した者は2.3%、12.5%および53.6%であつた。

また、排菌陰性化率とその早さをみると、1975年、1976年のいずれの年に新たに登録された者でも、SM、INH、RFP の3者併用で治療された者は9カ月未満でそれぞれ1例を除いて菌陰性化が得られている。1975年の新登録例では、登録後1年を経てもなお排菌陽性のものは6.2%認められたが、1976年の新登録例では1.7%のみであつた。

なお、その後のデータも入力が続いているので、更に1年間の経過を追加して報告する予定である。この他に県内外での患者の移動状況も明らかになっているので、現在の結核患者全体の動態を述べる予定である。

6. 結核患者の死亡

1959年から5年ごとに4回実施された国立療養所死亡調査によつて、化学療法下における結核死亡の実態は明らかにされている。しかし、入院患者は結核患者全体からみれば偏つた対象といわねばならない。そこで、新潟県の登録者全員について、1年間の死亡の実態の調査を行なつた。また、過去の国立療養所死亡調査の成績も含めて、「過剰死亡」を計算し、観察値と比較する方法を用いて、現在の結核患者の死亡の実態を検討した。

1964年までは結核死亡と過剰死亡はほとんど等しく、結核死亡率はそのまま結核患者の死亡の実態を反映していたと考えられたが、1969年以後には過剰死亡と観察値との比は次第に大きくなり、新潟県の1976年の成績では、この値は2倍を越えていた。現在、化学療法によつてほとんどすべての結核患者の菌陰性化は達成され、病変は安定する。しかし、その後、肺炎や心不全などで死亡する患者の中には、実際には結核に罹患し、肺結核の治癒痕を残すがゆえに死亡したといわねばならない者がかなり含まれていることをこの成績は示している。化学療法時代の結核患者の死亡は、①発見後1年以内に死亡する超重症患者、②治療に失敗し、耐性菌を排菌しながら死亡する重症患者、③菌は陰性化し、X線像も安定化するが、心肺機能不全などを直接死因として死亡する者、および④肺炎、心不全などの非結核死とされているが、実際には結核に罹患したために死亡したと判断される者の4群に分けられ、各群の比はおよそ1:1:2:4になっていると考えられた。

この他、非結核死の死因についても分析を行なつた。結核患者は高血圧、脳血管障害で死亡することは期待値より少なく、肝疾患、肺炎、心不全などで死亡することが多かつた。これらの成績から、肺結核患者の素因についての示唆が得られると考えられた。

今村 賞 受 賞 記 念 講 演

〔4月6日 13:20~13:40 A会場〕

座長 (国立予研結核部) 室 橋 豊 穂

組織脂質の動態よりみた結核感染

国立予防衛生研究所結核部 近 藤 瑩 子

一般に細菌感染成立の第一歩は宿主細胞膜と菌表層との相互作用に始まるが、細胞内感染症である結核感染においては、宿主食細胞の食胞限界膜と菌体表層の関係が注目される。私たちがこれまで行なってきた感染組織の脂質の研究も、基本的にはこの細胞膜構成脂質が感染によつてどのような修飾をうけるかという問題に帰着する。

宿主膜脂質としては磷脂質とコレステロールが研究対象となるが、私たちの研究アプローチもこの二つの脂質の動態を通して、結核感染の実態を把握しようとするものである。すべてマウスあるいはモルモットを実験材料とした生化学的、形態学的観察であり、更に人工膜としてのリボソームを用いた *in vitro* のモデルを加えて、知見の拡大を試みた。

しかし上述の基本概念は、この研究の当初にすでに成立していたものではなく、過去十数年におたる多角的な仕事からの一つの帰結というべきものである。

私たちはまずはじめに、*in vivo* で生育した結核菌の菌体脂質を研究対象としたが、副次的な観察結果として、こうした菌が宿主細胞の膜脂質であるレンチン等の磷脂質とコレステロール、殊にエステル型コレステロールと極めて密な結合をもつことに気がついた。更に感染の進展に伴つて、肉芽病巣にエステル型コレステロールの増量することも認められた。そしてこの二つの事実の背景に菌を取り込んだ食細胞内での生化学的現象があることを推定した。その実験モデルとして、腹腔マクロファージと菌とを混合インキュベイトすると、実際、エステル型コレステロールの蓄積が観察できた。

この際、エステル化にあずかる遊離脂肪酸の由来に関しては、膜磷脂質の構成脂肪酸に注目し、また疎水性の抗菌菌表層が生体膜脂質層と強い親和性をもつ可能性にも関心をもつた。そこで上述の現象が、食細胞の膜構造と菌体表層との相互作用によるものと考え、人工膜であるリボソームを用いる研究がここに導入された。

ここで二つの問題が設定された。一つは食胞内での菌の増殖に、宿主細胞のレンチンが利用されているのでは

ないかという可能性であつて、この想定は分離用培地に、レンチンを多量に含む卵黄が極めて有効な組成をなすことと無縁でない。実験結果は結核菌が制限培地に加えられたリボソームと親和性を示し、その成分であるレンチンを分解し、レンチンの分子種によつてさまざまな程度に発育を支持された。またコレステロールの一部はエステル化された。

もう一つの問題は宿主細胞膜との接触によつて、菌が逆に抗菌作用をうける可能性である。機序としては、接触によつて膜のホスホリパーゼAが活性化され、一時に遊離する多量の不飽和脂肪酸が菌に作用する状況が仮定された。このため菌とリボソームの混合系に *exogenous* にホスホリパーゼA₂を加えてモデル実験とした。その結果、実験条件に応じて静菌効果、あるいは殺菌効果が示された。そして遊離の形で抗菌力を示す脂肪酸をその構造にもつレンチンのみが有効であつた。

この抗菌現象はリボソームにかえて腹腔滲出細胞の膜分画を使用すると一層顕著で、ホスホリパーゼにコレステロールエステラーゼを加えることによつて、効果は更に促進された。この場合膜分画に含まれる酵素もまた脂肪酸の動向にあずかつて一役を演じている証拠も得られている。

最後に、食細胞内における菌と細胞膜との相互作用を電子顕微鏡を用いて観察した。感染進行中の肺病巣内多形核白血球においては、食胞膜が破壊されて菌が細胞質中に遊離する状況が多い。その際、菌体表層に食胞膜がかなり強く結合している像が病巣より分離した *in vivo* 生育菌標本においてしばしばであつた。他方、マクロファージにおいては食胞膜から発展したとみられる多重層の膜様構造とからまつて、変性菌体像が著明であつた。このマクロファージでの所見は感染5カ月の慢性病巣においてもみられ、しかも培養成績と対比すると、多重層膜で包被された菌も生存している可能性が示唆される。以上の生化学的成績と形態学的観察を結びつけ、感染の成立過程の説明に役立てる資料は、今後の研究に待つと

ころである。いずれにせよ私たちは宿主細胞と感染菌とのかかわり合いが、それぞれの細胞表層の脂質の問題と

して捉えることが可能であり、その際現象の中心にあるものが、脂肪酸の動態であると考えている。

特 別 報 告

[4月5日 13:00~13:20 A会場]

座長 (結核予防会結研) 島 尾 忠 男

結 核 登 録 者 調 査

厚生省公衆衛生局

結核登録者の実態を詳細に把握し、今後の結核予防行政の基礎資料を得る目的で、昭和53年6月30日現在保健所に結核として登録されている者の1/10を無作為に抽出し、調査を行なった。なお52年7月1日以降登録された者で死亡、転症、転出先不明のため登録から除外された者も対象に加えた。

調査項目は性、年齢、職業等の背景因子、登録時および現在の病状、発見方法、治療の状況等であり、原則として登録票の情報を転記した。

今回の調査の成績から、患者の発見方法と発見の遅れの有無、治療期間、用いられている化学療法の処方等について、興味ある知見が得られたので報告する。

シ ン ポ ジ ウ ム

シンポジウム I

類上皮細胞肉芽腫

〔4月5日 10:20~12:00 A会場〕

座長 (結核予防会結研) 岩井和郎

はじめに

〔座長 岩井和郎〕

類上皮細胞とは、光学顕微鏡的には微細なクロマチン網としばしば明瞭な核小体とをもつ、類円形で明るい水泡状の核と、好酸性に染まる境界不明瞭の広い細胞質とをもつ細胞で、それらが互いに接着して一見合胞細胞のごとくみえるのを特徴とする。電子顕微鏡的観察では、合胞細胞と思われたものが実は多数の複雑な形を示す細胞突起が互いに絡まり合つて、interdigitationにより接着している細胞で、広い細胞質内には豊富な小器官を有し、極めて活性化された細胞であることが認められている。

この類上皮細胞から成る肉芽腫は、多少ともリンパ球浸潤を伴っており、しばしば肉芽腫周辺にリンパ球のhofを形成するが、結核性病巣にはほぼ常時みられ、乾酪変性ととも結核性炎の特徴的所見と考えられてきた。

しかし一歩立入つて考えてみると、いろいろな問題がなお残されている。そもそも類上皮細胞は正常のどんな細胞から transform してできてきたものか、その precursor cell は何かという疑問について、古くからマクロファージが考えられてきた。しかし *in vivo* や *in vitro* の観察では、類上皮細胞は食菌能をもつておらず、ライソゾームもあまりないのを常とし、マクロファージを特徴づける所見をもっていない。ライソゾームはリンパ球にも少数ながらあるため、刺激されたリンパ球からの transform を疑う人もいる。

最も興味をもたれる問題は、どんな刺激が precursor cell を類上皮細胞に transform させるかという点である。本学会総会においても、この問題をめぐるシンポジウムや特別講演が何度かもたれ、その形成には免疫学的機序が関与していることが、繰り返して示されてきた。しかし特異的抗原抗体反応の結果として感作リンパ球から放出される lymphokine を分離し、*in vitro* ないし *in vivo* で類上皮細胞肉芽腫を作らせる試みは未だ聞かれない。またそれが可溶性物質であればそのみで類上皮細胞形成には至らず、持続性が必要と考えられているが刺激の作用条件の分析も欠かすことができない。更に免疫学的刺激として、通常は細胞性免疫が考えられ、それ

が重要な要因であることは疑いないとしても、細胞性免疫と複雑に絡み合う体液性抗体の側からみて、後者が類上皮細胞肉芽腫に何の役割も演じていないと決めるのは、尚早と思われる。

更には類上皮細胞肉芽腫が、免疫学的機序を介さないで起こることもあるかどうかも残された点であり、また結核症以外のいくつかの疾患で類上皮細胞肉芽腫形成をみるものについて、その機序を探ることは、この問題に新しい展望をもたらしてくれる可能性をもつ。

その他、類上皮細胞は分裂増殖するのか終末細胞なのか、その細胞質内に多くみられる小胞体は何物かの分泌を意味しているのだろうか、その成熟の後に萎縮、退行変性を来す細胞のプログラミングは何によつて支配されているのかなど、その全貌を知るのには遠い先のことも思われる。

今回のシンポジウムは、以上のような問題の一部でも明らかにすることを目的に、まずもつとも研究の進んでいる結核性類上皮細胞肉芽腫についての話をも2人の方から伺い、次いで原子番号4、原子量9,013という軽い原素の Be がひき起こす肉芽腫についての実験的研究を、更に原因不明の類上皮細胞肉芽腫性疾患であるサルコイドーシス、および悪性腫瘍に伴つて時にみられる類サルコイド反応について、それぞれの立場からの研究の成果をお話し頂くこととした。興味ある知見を教えて頂くことを期待したい。

1. 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

(北大免疫研) °森川 和雄

(阪大第3内科) 東 市郎

かつて結核菌磷脂質に含まれるフチオン酸と呼んだ脂肪酸を正常動物の腹腔内に入れると類上皮細胞性結節が形成されるといわれた。しかしその報告をみると常識を越える大量が使われ、また写真をみても類上皮細胞とは程遠い細胞群しか出現していない。

最近アジュバントの研究から結核菌体 Wax D に相当するものとして細胞壁成分 CW および CWS が取り出され、次にその化学構造からアジュバント物質の最小単

位として N-acetylmuramyl dipeptide (MDP) が見出され、更に進んでその合成にまで成功している。またこの合成 MDP にミコール酸を結合させた mycoloyl-MDP (以下 Myc-MDP) は MDP の有しない cell-mediated cytotoxicity を誘発させる作用があることも分かつてきた。

一方、田中渥らはこの合成 MDP が類上皮細胞性肉芽腫を作り出す作用のあることを初めて発表し、更に化学構造と結節形成の相関についても詳細な研究を行なつてゐる。

〔目的〕 われわれは結核結節の形成におけるアレルギー反応の役割を再検討し、特に類上皮細胞性反応の成立を Myc-MDP という一化学物質の面から検索を加えてみた。

〔方法〕 すべてモルモット (Hartley, Strain 13) を用い、Myc-MDP は W/O の形で足蹠皮下に接種し、所属リンパ節に当たる膝膈、側腹、鼠径節を取り、重量測定と組織学的検索を行なつた。また一部のものはあらかじめウンガンマグロブリン (BGG) とか、遅延型アレルギー免疫原である azobenzenearsonate-N-acetyl-L-tyrosine (以下 ABA-tyr.) などによる感作処置を行ない、二次免疫応答に対する Myc-MDP の作用を検討した。

〔結果と考察〕

1. MDP と Myc-MDP の比較

それぞれ 100, 10, 1, 0.1 μg を接種し 14 日目のリンパ節を比べてみると、重量においても、類結核巣の形成の程度も、類上皮細胞性分化も Myc-MDP 群が進展していた。なお 100 μg では壊死傾向が強くなり、また 0.1 μg によつても立派に類結核巣の形成をみた。以下接種量は 1 μg と決めた。

2. アレルギー反応における Myc-MDP 添加の影響

① Myc-MDP およびミコール酸の抗原性

CWS または CW 接種モルモットに Myc-MDP またはミコール酸 1 μg を注射し、非感作群と比較したが、両群のリンパ節には大きな差異は認めえなかつた。つまり Myc-MDP には抗原性がなく、Myc-MDP 注射による類結核巣形成にはアレルギー反応が参与している可能性は薄いことが分かつた。

② BGG アレルギー反応に対する Myc-MDP の作用

BGG 15 μg に CWS 50 μg を混じり O/W の形で感作し、6 日後 BGG 5 μg またはこれに 1 μg の Myc-MDP を混じたものを注射した。重量においても病変においても感作群のリンパ節は強い反応態度を示した。混合注射群では特に 3, 7, 14 日と段階的に重量の著しい増加がみられ、広い類結核巣の形成、類上皮細胞性分化も著しく進んで認められた。しかし BGG 単独接種でも感作群では 3 日目から典型的類結核巣の形成が認められ、14 日ま

で若干の増強作用と類上皮細胞化の前進が認められた。

③ ABA-tyr. アレルギーに及ぼす Myc-MDP の作用

あらかじめ ABA-tyr. 100 μg に CW 100 μg を加え O/W の形で感作し、2 週後 ABA-tyr. 遅延型感作の成立をみたくて、ABA-tyr. 20 μg またはこれに Myc-MDP 1 μg を混合し、それぞれ W/O の形で注射しリンパ節をみた。対照の非感作群においては ABA-tyr. 単独による反応はごく弱く、W/O のみの異物反応の程度にすぎないが、感作群では 3 日目から強い反応が惹起され、比較的分化の進んだ類上皮細胞が出現し、7, 14 日と病変は少量ずつながら増強した。更に混合注射群では、単独群よりすべて一段階強い反応を呈し、類上皮細胞性分化もより進展していた。

④ ツ・アレルギーに及ぼす Myc-MDP の作用

あらかじめ CW 100 μg , O/W 感作動物に PPD 10 μg 単独またはこれに Myc-MDP 1 μg を混合し注射すると、ABA-tyr. の場合と同様に強い類結核性リンパ節反応が惹起され、単独群と混合群とは明らかな差異を示した。なお対照として感作動物に CWS 10 μg を注射したが、その反応は混合群に劣り、Myc-MDP の病原性の強さを知りえた。

〔まとめ〕 これまで多くの研究者によつて結核菌またはその菌体成分による肉芽腫性病巣の発生にアレルギー現象の介入が認知され、ヌードマウスや T-depleted 動物における結節形成特に類上皮細胞性反応の不全、逆に結核感作動物における結節の早期形成と類上皮細胞化の促進などが確認されている。これらの場合を含め MDP という異物が類上皮細胞性結節形成にいかに関与しているかの説明は難しいが、本来未熟な類上皮細胞化への異物反応しか惹起しえない MDP が lymphokine のような補助物質の援助によつて、より進んだ分化と形態を確保していくものではなからうか。今回のわれわれの遅延型アレルギーに乗せ MDP 反応がいくらかの解答にならないかと考えるのである。

特別発言—類上皮肉芽腫形成にあずかる結核菌体中の化学構造および肉芽腫形成のメカニズムについて

(島根医大生化学) 田中 渥

Koch による結核菌の発見以来、結核結節の形成にあずかる物質、あるいは化学構造は何であるかという問題は、多くの研究者によつて追究されたにもかかわらず、まだ解決していない。この問題は sarcoidosis, Crohn 氏病のような他の肉芽腫疾患の病因の解明にも関する重要な問題と思われる。1955年、White らは、結核菌体成分の中で、アジュバント活性を荷なう因子である Wax D

が、モルモットにおいて類上皮肉芽腫をつくることを報告した。安平は、われわれとの共同実験により、兎肺を用いて、このことを確認した。しかし Wax D は、高級脂肪酸、多糖体、ペプチドグリカンから成る複合体を主成分とする複雑な物質の混合物であるので、いかなる化学構造が肉芽腫形成に本質的にあずかるのかは、はつきりしなかつた。そこでわれわれは Wax D をアセチル化することにより、これをいくつかの画分に分けた。それらの画分の中で、アジュバント活性を保持しているが抗原性を失ってしまった画分 (AD 6) は、単独では肉芽腫形成能をほとんど示さなかつたが、Wax D 中の抗原部分と一緒に注射されれば、類上皮肉芽腫形成能を示した。このことから、われわれは類上皮肉芽腫形成に、アレルギーが関与することを結論した。

最近、Wax D 中のアジュバント活性を荷なり部分は、N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine の構造を有する Muramyl dipeptide (MDP) であることが明らかにされた。われわれは、この MDP 単独を W/O エマルジョンの形で、モルモットとラットの足うらに注射すると、領域リンパ節に広範な類上皮肉芽腫が形成されることを見出した (Infect. Immun., 19 : 613, 1978)。この肉芽腫は組織反応の質と拡りの点で、結核結節と区別できなかった。類上皮細胞は電顕的にも確認された。0.1 μg の少量で、リンパ節全域にわたる広範な肉芽腫が形成された。MDP 中の D-isoglutamine が L- 体あるいは炭素数が1つ少なくなつた D-isoasparagine に置換された立体異性体等は、100 μg 用いられても、肉芽腫を全く作らなかつた。これらの結果は、類上皮肉芽腫形成に本質的にかかわる Wax D 中の化学構造が、MDP であることを示している。

ではなぜ結核菌以外の多くの細菌は、MDP を含むにもかかわらず、類上皮肉芽腫を形成しないのであろうか。その理由の一つとして、結核菌が多くの脂質を含んでいることがあげられると思われる。なぜなら、MDP は水溶液のままでは類上皮肉芽腫をつくらないし、MDP に炭素数30の分枝脂肪酸を結合させてやると、エマルジョンの形にしなくても肉芽腫をつくるようになるからである。結局、MDP は類上皮肉芽腫形成に必須の構造であるが、その発現には脂質性の因子が補助ないし増幅因子として必要と思われる。

一方、われわれは MDP にはつきりした抗原性を認めることができない。このことは Chedid にも報告している。また MDP に抗原を添加しても、類上皮肉芽腫形成に質的、量的な変化はみられない。更に類上皮肉芽腫形成のために、抗原性が認められない MDP は 0.1 μg で充分であつたのに対し、抗原性の強い結核菌は 1 ないし 10 μg を必要とした。これらは MDP による類上皮肉芽

腫形成にアレルギーが関与していないことを強く示唆している。現在、このことを免疫能が抑制されたモルモットおよびラットについて更に確認中である。

類上皮肉芽腫は活性化され、分化したマクロファージの集積像と思われ、通常アレルギーが成立した場合は、感作リンパ球を介して、マクロファージの活性化が容易に起こるものと考えられる。では MDP はマクロファージをリンパ球の介在なしに活性化しうるであろうか。種々の *in vivo* および *in vitro* のテストの結果、われわれは MDP がマクロファージを活性化する証拠をいくつか得た (Biochem. Biophys. Res. Commun., 77 : 621, 1977; 80 : 923, 1978)。この際、リンパ球の関与の必要性は認められなかつた。これらの結果は、アレルギーが関与しなくても、MDP は肉芽腫を形成しようという考えを支持するものである。MDP によりひき起こされる類上皮肉芽腫はマクロファージが示す非免疫的防衛機構の組織表現と考えられる。

以上のことから、われわれは結核結節形成には二つのメカニズムが働いていると考える。一つはアレルギー性であり、他は非アレルギー性である。しかし両者ともマクロファージを活性化する点では似ている。マクロファージが類上皮肉芽腫という組織像をとるためには、マクロファージを活性化する刺激が①かなり強いこと、②持続的であること、③局所的であること、が少なくとも要求されると考えられる。これらの要求が満足されれば、リンホカインであれ、MDP であれ、その他の異物であれ類上皮肉芽腫をつくりうるのであろうとわれわれは考えるにいたつた。類上皮肉芽腫をつくるマクロファージの活性化に何らかの特異性があるのか、MDP とリンホカインによる活性化に差があるのか等の問題について今後調べる予定である。

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

(名古屋保健衛生大病理) 笠原 正男

幾多の原因によつて発症する炎症巣は、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に肉芽腫としての形態学的特徴が現れるものである。すなわち肉芽腫は何ん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と巨細胞との集簇からなり、その周りにリンパ球、形質細胞等が存在し、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、この領域にても検討されている。例えば肉芽腫形成能を有する抗原の性状として、antigenicity, persis-

tency, adjuvantcity などが重視されている。一方、実験的肉芽腫形成は Coomb and Gell の分類による2種の免疫反応によつて惹起されることが示唆されている。すなわち第1はIV型で、BCGを用いた Moore らの実験、Schistoma Mansoni egg の Boros, Warren らの実験、そして第2はIII型反応の経気管抗原暴露実験、antigen-antibody complex 投与による Germuth らの報告などがある。

しかし現状では、肉芽腫性疾患のうちで、sarcoidosis, Wegener's granulomatosis, Crohn's disease, eosinophilic granuloma 等に関してもまだその明確なる病因論の確証もなく、梅毒、化学物質としての asbest, beryllium など、更に真菌類などによつて形成される肉芽腫についてもその機序については解決されていない。

さて、近代産業の発展に伴い、beryllium は、その金属および化合物として、その物性的特異性から広く、産業分野に繁用されつつある。

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肺肉芽腫形成機序について検討している。

ベリリウム症の病型は急性障害として肺炎、接触性皮膚炎、眼結膜炎などが代表で、慢性障害として肺肉芽腫、皮下肉芽腫形成として報告されている。その組織像はサルコイドーシス肉芽腫との鑑別が必要とされている。最近、Curtis, 鳥らの遅延型皮膚反応に基づくパッチ・テスト、Deodhar のリンパ球芽化の実験、Jones, Williams らによる migration inhibition test の産生実験などがあり、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ってきた。一方ベリリウムは抗原性として、adjuvantcity があると Unanne, Hamaoka らによつて報告された。

以上のことから今回は、実験的に現在まで人体類似の肺肉芽腫形成の報告がみられない点に着眼し、肺肉芽腫を形成せしめ、その成り立ちに関し解析することを目的に実験を行なつた。

〔実験方法〕動物は体重300~450 g, 両性モルモットを用い、2日から約24週間にわたつて経時的に屠殺し、肺臓について観察した。各実験群を①酸化ベリリウム(BeO, 不可溶性), ②フッ化ベリリウムソーダー(Na_2BeF_4), ③硫酸ベリリウム(BeSO_4 , 可溶性), ④可溶性硫酸ベリリウム抗原抗体複合物, 等の4群に分け、対照群として、Bovein γ globulin, Anti-Bovein γ globulin soluble immcomplex を用い、各群3%寒天加にて、モルモット右胸腔内に1回投与した。

〔観察方法〕①光顕的観察法 (hematoxylin-eosin, Azan-Mallory, Elastica Van Gieson, methenamin silver, PAS 等の各染色), ②酵素組織化学法 (加水分

解酵素系, lysosomal enzyme, acid phosphatase, β glucuronidase, alkaline phosphatase, succinic dehydrogenase), ③電顕的観察(透過型, 走査型), ④蛍光抗体法(予定)。

結果として、酸化ベリリウム, 硫酸ベリリウム投与群では肺胞貪食細胞の出現を前提に、間質性肺炎, 肺胞隔壁の肥厚, 間葉系細胞の増生, 集簇化がみられた。フッ化ソーダ群では、肺胞内滲出, 出血・壊死を混在する急性肺炎で、急性中毒性の所見が著しかった。可溶性硫酸ベリリウム抗原抗体複合物投与群には、類上皮細胞, 巨細胞, そしてリンパ球の集簇層より構成される人体類似の肉芽腫が形成された。

以上、光顕的, 酵素組織化学的, 電顕的に検索を加え、病理組織学的検討を中心にその成り立ちについても若干の考察を加えた。

なおベリリウム抗原として、抗原抗体複合物の作製についても、2, 3加える予定である。これら一連の実験は、いまだ原因不明の肉芽腫性疾患に対し、若干の要因を与えるものと考えられる。

3. サルコイドーシスにおける類上皮細胞肉芽腫

(結核予防会結研病理) 河端 美則

サルコイドーシス(以下サ症と略す)は原因不明の全身性類上皮細胞肉芽腫症である。これまでその病因の解明をめざして様々な試みが行なわれてきているにもかかわらず、病原物質は不明で、肉芽腫の成立機序も充分解明されていない。今回類上皮細胞肉芽腫形成における免疫の関与を検討する目的でクバウム抗原を使用し以下の検討を行なつた。

〔方法と成績〕

1. サルコイド罹患リンパ節およびクバウム反応組織の電顕的観察では、肉芽腫は類上皮細胞とリンパ球との混合から成り、類上皮細胞は macrophage との間に移行がみられ、リンパ球との間の段階的移行像はつかめなかつた。

2. スイス抗原ならびにロット40のクバウム抗原をおのおの兎に注射し、抗クバウム抗体を作製した。この抗体を人血清ならびに人正常リンパ節ホモジネートで吸着すると、クバウム抗原中に含まれると考えられた、サ症に特異的な抗原に対する抗体は残らなかつた。すなわち人体組織に対する抗体のみが産生された。

3. スイス抗原とサ症患者6人の血清につきオクタービー法を用いて沈降反応の有無を検討した。1例を除いて沈降線の形成はみられなかつた。

4. クバウム反応の受身伝達を行なう目的で、クバウム抗原のみ、クバウム抗原+サ症患者リンパ球 10^{5-6} コ、

ならびにクバウム抗原+健康人リンパ球 10^5 - 6 コをおのおの健康人被検者の皮内に接種し4週後に生検を行なった。クバウム反応陽性率は0/3, 7/8, 0/3であつた。なお対照としてのクバウム抗原群ならびにクバウム抗原+健康人リンパ球群の被検者はクバウム抗原+サ症患者リンパ球接種で、クバウム反応陽性者であり、リンパ球を使用したサ症患者はおのおのスイス抗原にて反応陽性であつた。

5. 実験的に肉芽腫を形成することを目的にスイス抗原とサ症患者リンパ球の培養を試みた。まず抗原とリンパ球の至適比を決めるため10% FCS 加 RPMI 培養液 1ml に患者ならびに健康人リンパ球を 10^6 コ浮遊させ、その中にスイス抗原をおのおの 1ml, 0.3ml, 0.1ml ならびに 0.03ml 加え3日間培養し、 H^3 チミジン添加24時間後にその取り込みを測定した。患者ならびに健康人リンパ球+抗原 1ml 群で最大の取り込みがみられ両者間には有意の差はみられなかつた。0.1ml 群と比較すると約10倍の取り込みであつた。また H^3 チミジンとスイス抗原のみでもリンパ球を加えた群と同程度の取り込みがみられた。それゆえ文献に従い上記培養液に 10^6 コの患者ならびに健康人のリンパ球を浮遊させ、スイス抗原 0.1ml を加え、ファルコンチューブで培養した。4週まで1週ごとにカバーガラスに付着した細胞を HE 染色を行ない観察したが、培養中死滅する細胞が大部分で肉芽腫の形成には至らなかつた。1週の時点ではファルコンチューブに入れたカバーガラス上に患者群ではスイス抗原が粒子として多数付着し、それと入り組む形でリンパ球が集まっているのがみられた。対照群ではその傾向はみられない。またスイス抗原を75G沈渣, 10,000G沈渣, 10,000G上澄と分画し培養したが3者間に有意な差はみられなかつた。

[考察] Behrendらは、リンパ球を用いてクバウム反応の受身伝達が成立することを報告しているが同様な結果が得られた。この点よりサ症の類上皮細胞肉芽腫の形成には感作状態にあると考えられるリンパ球の存在が必要といえる。一方、特異的な抗体の有無に関して Favezらがタンニン酸処理人O型赤血球に吸着させたクバウム抗原を使用し血清との凝集反応を行なつている。サ症患者血清では対照に比し有意に高い価であつたとしているが、特異的な抗体が否かについての検討が必要であろう。またサ症患者の生検材料に対する蛍光抗体法で肉芽腫内の細胞内または細胞外に各種免疫グロブリンや補体の沈着を証明する報告は多いが、必ずしも特異的な抗体といえる証拠はない。

今回の検索では特異的な抗原や抗体は検出しえなかつた。一方、培養1週の時点でスイス抗原の顆粒状物質に対しリンパ球が集まる現象は感作されたリンパ球の存在

を示唆する所見かもしれない。今後検討が必要である。

[結論] 今回の検索ではサ症の原因と考えられる病原物質や特異的な抗体を見出すことができなかったが、細胞性受身伝達が可能であるとの報告の追認が得られたので、細胞性免疫反応が類上皮細胞肉芽腫の成立に重要な役割を演じていると考えられる。

4. 悪性腫瘍におけるサルコイド反応

(奈良医大病理) 村田 吉郎
(大阪府立病内科) 立花 暉夫

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、悪性腫瘍局所リンパ節におけるサルコイド反応(以下サ反応)について報告した。

今回は、まず自験例7例を含み、全国の研究協力者の協力により検討しえたサ反応を示す悪性腫瘍全国症例32例(文献例, 学会報告例, 未発表例)についての成績を述べる。

年齢は20歳代1, 30歳代2, 40歳代3, 50歳代8, 60歳代17, 70歳代2。男19, 女14。腫瘍の種類は胃癌(腺癌)13, 原発性肺癌(扁平上皮癌8, 腺癌2, 未分化癌1, 気管支腺腫1)計12, 転移性肺癌(腺癌)1, 縦隔腫瘍(dysgerminoma)1, 食道腫瘍(横紋筋肉腫)1, 舌癌(腺癌)1, 眼窩腫瘍(腺癌)1, 甲状腺癌(乳頭状および濾胞状腺癌)1, 乳腺腫瘍(Paget病, 髄様癌各1)2。

サ反応の認められた組織は腫瘍の局所リンパ節31, 腫瘍に接して2。局所リンパ節では、転移とともに、あるいは転移なしに、サ反応を認めた。

全例、手術時あるいは生検時にサ反応を認め、2例では剖検時、どの臓器にもサ反応を認めなかつた。

次に演者らは、悪性腫瘍に合併するサ反応のおよその頻度をみるため、比較的多数の症例を入手しやすい悪性腫瘍として胃癌および肺癌(各約100例)を選び、それぞれについて検索を行なつた。まず胃癌については、外科的切除胃で胃癌研究会の胃癌取扱い規約に従い作成された組織標本について原発巣とその周辺および摘出リンパ節内におけるサ反応の有無を詳細に検討した。また同時に、対照として同じく切除胃のうちほぼ同数の非悪性腫瘍例についても同様な検索を行なつた。その結果、2例の胃癌例において、原発巣周辺あるいは所属リンパ節内に、サ反応の発現を認め、また1例において結核病巣の合併を認めることができた。なお非悪性腫瘍例中1例(胃潰瘍)においても潰瘍辺縁部にサ反応を思わせる小肉芽腫巣を見出すことができた。次に原発性肺癌においても外科的摘出材料を用い同様の検索を行なつたが、それらのうち2例において、それぞれ所属リンパ節内にサ反応の出現を認めた。肺癌摘除材料のうち興味ある症例

として、胃癌肺転移の肺切除時、摘出した所属リンパ節内にサ反応を認めた症例をあげることができる。以上の成績から、胃癌および肺癌に関する限りサ反応の出現頻度は、ほぼ同じで約2%であつた。

次に、演者らが検討する機会を得た興味ある2症例をあげる。第1例は60歳女性、胃癌例（低分化腺癌）で粘膜固有層、粘膜下層および筋層内に、また多数の摘出リンパ節内に無数のサ反応の合併を見出しえた。第2例は、57歳男性で、胸部レ線写真で肺癌を疑い開胸術を行なつた際、肺門および縦隔洞リンパ節が累々と腫大していたので根治性はないとしリンパ節1コを摘出して閉胸した。この組織像は、壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を示したが、その後の経過で肺癌に伴つた局所リンパ節のサ反応であると結論された。

次に、悪性腫瘍に合併するサ反応の成立機序について

実験的研究を行なつた。実験的肉芽腫形成の材料としてフロイドアジュバントを用いた。まず呑龍系雄ラットを3群に分け、第1・第2群のみに完全フロイドアジュバント1ml週1回を左殿部に皮下注射し、2週後第2群およびアジュバント注を受けていない第3群にAH 130の腫瘍細胞 10^7 コを右殿部皮下注を行ない、以後引き続き第1・第2群にアジュバント注を続け実験開始より4週後に屠殺、肝内における肉芽腫形成の程度を組織学的に比較検討した。その結果肉芽腫形成は第2群において最も高度で、第1群がそれに次ぎ、第3群ではほとんど認めることができなかつた。以上の成績は悪性腫瘍の存在が肉芽腫形成に密接な関係のあること示すものであつて、人体例における悪性腫瘍原発巣およびその所属リンパ節に認められるサ反応の出現の事実とを併せ考えると極めて興味ある課題である。

シンポジウム II

RFP の作用動態

〔4月5日 16:10~17:40 A会場〕

座長 (国療晴嵐荘病) 青柳 昭雄

はじめに

座長 青柳 昭雄

RFP は結核菌の DNA-dependent-RNA-polymerase を阻害することにより抗菌力を発揮するという他の抗結核薬と異なる作用機序を有している。

本剤の登場により結核の治療期間は大幅に短縮しうる事が数多く報告されており、これは従来の抗結核薬の組み合わせでは不能であり本剤の優れた長所である。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を有することや特異な副作用が報告されている。

RFP が臨床に使用されてからすでに10年になるがこの際本剤の長所、短所を今一度振り返ってみようということが本シンポジウムの目的である。

免疫抑制作用については4人の演者が述べられるが特に泉氏にはご自身の動物実験成績以外に現在までの内外の文献の紹介とともに抗腫瘍免疫にも触れて頂き、河合氏には本剤の副作用の総説と RFP dependent antibody の成績ならびに特異な副作用の紹介を、豊原氏は本剤が短期治療を可能にした理由として結核菌に対する試験管内実験成績、体内分布などを、志摩氏は主として臨床的な面より本剤の免疫抑制作用を検討した成績と実験的に macrophage に及ぼす影響などについて述べられる予定である。

また特別発言として梅田氏に RFP 喘息の解説をお願いした。

優れた薬剤は両刃の剣でありその長所のみならず短所をも熟知して使用することが必要であることはいうまでもない。本剤の短所が臨床的にどの程度その価値に影響するであろうかを明らかにしたい。

1. 免疫抑制作用の面から

(京大結胸研) 泉 孝英

1. Rifampicin (RFP) と免疫抑制作用

RFP の免疫抑制作用に関する研究の端緒は、RFP による発熱、血小板減少症などのアレルギー性副作用が連続投与症例では認められず間欠投与の症例にのみ出現したこと、間欠投与症例では抗 RFP 抗体が出現するとの

報告であつた。この間欠投与時のみ抗 RFP 抗体が出現し、アレルギー性の副作用を呈することの説明として、二つの可能性が考えられた。

(1) 連続投与の場合、頻回に投与された RFP 抗原によつて脱感作が行なわれ抗体が証明されない可能性である。しかし、この場合脱感作による immune complex の形成とその副作用が予想されるが、このような症状を示した症例の報告例には乏しい。

(2) RFP に免疫抑制作用があり、連続投与の場合には、この作用のため抗 RFP 抗体が産生されない可能性がある。

2. RFP の免疫抑制作用の臨床的意義

RFP が免疫抑制作用を有するとすれば、副作用出現の阻止という意味では、ヒトにとつて好ましい効果であると言える。

しかし、結核症の治療機転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が抑制される可能性は否定できない。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は発癌を促進する可能性が含められていることなども考慮されねばならない。

RFP が比較的長期間にわたつて投与される薬剤であることと、上述の可能性を併せ考えると RFP の免疫抑制作用の有無とその機序の検討は、临床上軽視することのできない問題であることが指摘される。

3. RFP の免疫抑制作用に関する基礎的検討

in vivo あるいは *in vitro* での RFP の免疫抑制作用に関する多数の報告が行なわれているが、否定的な報告も少なくない。

この点を明らかにすべく RFP の免疫抑制作用の有無についてマウスを用いて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する。

実験動物としては、生後8~10週齢の C57BL/6 雌マウスを使用し、

- (1) 胸腺および脾臓
- (2) 羊赤血球 (SRBC) に対する抗体産生反応
- (3) SRBC に対する細胞性免疫反応としての Foot Pad 反応

(4) BCG 菌の感作および challenge による肉芽腫形成反応

(5) Methylcholanthrene によつて誘発された肉腫の移植成績

に及ぼす RFP の経口投与効果について検討した。

RFP 投与量は、ヒト投与量 450 mg/day を考えると、マウスにおいては 10 mg/kg/day がヒト投与量相当量と考えられた。

(1) RFP 連続投与の胸腺、脾臓に及ぼす影響

20, 200 mg/kg/day の量を 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つた。

(2) SRBC に対する抗体産生細胞数 (PFC) に及ぼす影響

SRBC 投与 4 日目の脾臓における anti SRBC-IgM-PFC 産生に及ぼす RFP の効果について検討した。

①SRBC $10^6 \sim 10^9$ で感作した場合、RFP 20 mg/kg/day の抗原投与 3 日前より投与 3 日後までの連続投与によつて、抑制効果の認められたのは 10^7 , 10^8 であり、SRBC の少量あるいは大量投与では抑制効果は認められなかつた。

②RFP の 1 回投与の場合、SFP 20~40 mg/kg 以上の量を、SRBC 投与 1~2 日前より投与 3 日目までのいずれの時期に投与しても抑制効果が認められた。

③同一量を連続投与しても 1 回投与のみでも、PFC 産生抑制状況に差異は認められなかつた。

(3) SRBC に対する FP 反応に及ぼす影響

RFP 5~160 mg/kg を SRBC 10^6 抗原刺激 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つた。

また SRBC 10^6 投与 3 日前より FP テスト日まで RFP 40~80 mg/kg/day を連続投与しても FP 反応に対する抑制効果は認められなかつた。

上記の実験成績でみる限りでは、ヒトの投与量のレベルでは、RFP が著明な免疫抑制効果、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た。しかし、マウスを用いた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たことを考えると、ある種のヒトでは免疫抑制作用が発揮される可能性は充分考慮しておかねばならないであろう。

文 献

泉孝英：医学のあゆみ。79：526，昭46。
Poole et al.：Brit. M. J., 7：343, 1971。
Proceeding of the Workshop on Intermittent Drug Therapy and Immunological Implication in Anti-

tuberculous Treatment with Rifampicin. Scand. J. Resp. Dis. Suppl., 82, 1973.

長井苑子・泉孝英：結核，49：375, 1974.

(共同研究者 藤村直樹)

2. 副作用の面から

(慶大内科) 河合 健

Rifampicin (RFP) の抗結核剤としての優れた効果は広く認められるところで、短期化学療法を可能とするにいたつている事実からも明らかである。ここでは、RFP 治療のもたらす不利益な面について、主として臨床の立場から検討する。RFP の副作用は、大別すると、(1) 血液成分への影響とくに血小板減少作用、(2) flu syndrome、(3) 肝機能障害、(4) 免疫抑制作用、(5) その他をあげることができる。

(1) 血液成分への影響。RFP の投与が血小板減少性紫斑病をひき起こすことが知られているが、RFP の血液成分とくに血小板および白血球に及ぼす影響を臨床的に観察した。対象は SM, INH, EB および RFP により治療された108例 (RFP 投与あり群) と、SM, INH, EB によつて治療された101例 (RFP 投与なし群) を12カ月にわたつて比較検討した。これらの2群は、年齢、性、病型、排菌のありなしなどの背景因子には、ほとんど差がみられなかつた。RFP の血小板に及ぼす影響をみると、治療開始前には RFP 投与あり群では、その平均は $25.96 \pm 9.74 \times 10^4$ (標準偏差)、RFP 投与なし群が $26.52 \pm 9.5^8 \times 10^4$ 、3カ月では $23.35 \pm 9.31 \times 10^4$ と $22.55 \pm 7.7 \times 10^4$ 、12カ月で $19.75 \pm 6.34 \times 10^4$ と $21.96 \pm 6.30 \times 10^4$ と差がみられなかつたけれども、血小板が 10×10^4 以下となつた比率をみると、RFP 投与あり群では 2.69%、RFP 投与なし群では 1.54% と、RFP 投与あり群では血小板減少を示す例が多かつた ($p < 0.05$)。しかし RFP 投与あり群でも、血小板減少は 2.8×10^4 にとどまり、臨床的に RFP の投与が可能であつた。また RFP によると考えられる pancytopenia の症例を経験したので、白血球についても検討したが、RFP の影響はこの症例を除いてはみられなかつた。

(2) flu syndrome。RFP によると考えられる発熱、発疹が 1 例 (0.9%) みられた。flu syndrome の頻度は、香港における成績では、RFP 毎日で 0.4%、週 3 日で 1.1%、週 2 日で 22.5%、週 1 日で 53.8% と間欠投与で高率で、その際には補体結合性抗体が出現することが報告されている (Fox W.: 結核, 53: 503, 1978)。RFP によると考えられる好酸球増多を示す症例について、即時型アレルギー反応の関与を明らかにするために、RAST (radio-allergo-sorbent-test) を試みた。すなわち Rifamycin SV とヒト血清アルブミンを結合させた

後にペーパーディスクに付着させ、次いで患者血清と反応させ、¹²⁵I 標識抗ヒト IgE 抗体による IgE 抗体の検出を試みたが、全例陰性で、即時型アレルギー反応の関与を否定する成績であった。

(3) 肝機能障害。血清 GOT, GPT 値の推移を、前述の RFP 投与あり群と RFP 投与なし群について検討した。GOT, GPT 値は、治療開始後 35 単位をこえ、かつ治療前の値の 2 倍以上を示すものを異常とした。GOT の上昇がみられたのは、RFP 投与あり群では 2.45% にすぎなかつたのに、RFP 投与なし群では 6.03% と高く、GPT も同様に RFP 投与あり群 3.14% に対し RFP 投与なし群 11.02% といずれも RFP 投与あり群が低く ($p < 0.01$) RFP 投与によつてかえつて肝機能障害が減少する成績であった。RFP には、GOT, GPT 値を低下させる作用が考えられたので、GOT < 12, GPT < 2 単位を示す低下症例をみると、RFP 投与あり群では、GOT の低下例が有意に多いことが明らかで、これらの成績から、RFP による肝機能障害はまれで、RFP にはかえつて GOT, GPT 値を低下させる作用があることが考えられた。

(4) 免疫抑制作用。ツベルクリン反応の推移を、RFP 投与あり群 73 例、RFP 投与なし群 38 例について、治療開始前、2, 4, 8, 12 週に、同一症例には同一 Lot の製品を用いて試みた。RFP 投与あり群では、治療前 24.7 ± 14.4, 2 週 29.8 ± 14.2, 4 週 28.9 ± 15.2, 8 週 34.4 ± 18.8, 12 週 28.9 ± 14.9 mm であり、RFP 投与なし群では、治療前 29.6 ± 17.5, 2 週 37.8 ± 17.2, 4 週 37.2 ± 24.1, 8 週 33.9 ± 18.1, 12 週 37.4 ± 18.7 mm と、RFP の投与のありなしにかかわらず、治療開始後ツ反応の大きさはましているが、これら 2 群間の差は明らかではなかつた。RFP の投与が DNCB 感作に与える影響についても検討したが、RFP 投与のありなしで差はみられず、RFP 投与が細胞性免疫に与える影響は明らかでなかつた。RFP の抗体産生抑制が報告されているが、マウスにあらかじめ RFP を投与しておく、羊赤血球に対する抗体の産生が RFP の量に比例して抑制されることが明らかであった。

(5) 副腎ステロイド阻害作用。肺結核症例が RFP の治療中にネフローゼ症候群を合併したので副腎ステロイド剤を併用したが、効果が極めて不十分であった。RFP の投与を中止したところ、副腎ステロイド剤の所期の効果が得られた症例を経験した。

3. 細菌・薬理の面から

(結核子防会結研) 豊原 希一

RFP の作用動態を細菌・薬理面から検討するが本予稿では RFP の免疫抑制作用をマウス実験結核症に対する治療実験からみた成績と RFP の体内吸収、蓄積、排

泄の状況をオートラジオグラフィ (ARG) を用いて観察した成績についてのべる。

(1) マウス実験結核症に対する治療実験からの RFP の免疫抑制作用の検討

実験結核症に対し RFP を含むいくつかの方式で治療を行ない治療終了後の菌の再増殖から RFP の免疫に及ぼす影響を検討した。

1. 方法：実験群を 12 群に分け各群 5 匹とする。Gr. 1 より Gr. 9 までは感染 4 週後より SM・INH・RFP 併用 8 週その後 Gr. 1, 2, 3 は INH・RFP 4 週、Gr. 4, 5, 6 は INH 4 週、Gr. 7, 8, 9 は RFP 4 週投与し、Gr. 1, 4, 7 は治療終了時点 (感染 16 週) で殺す。Gr. 2, 5, 8 は 12 週放置する。Gr. 3, 6, 9, 11 は SM・INH 二重耐性菌シャハト株 0.05 mg (2×10^6 /mg) を重感染し 12 週放置する。Gr. 10 は黒野株感染後 28 週放置。Gr. 12 はシャハト株感染後 12 週放置する。

2. 結果：感染 16 週後治療終了時点の Gr. 1, 4, 7 の剖検所見および肺、脾の生菌数についてみると、Gr. 1 は肺病変を認めず肺、脾に菌を検出しなかつた。Gr. 4, 7 はわずかながら肺に病変を認め少数の菌が生残し、Gr. 7 が Gr. 4 よりやや菌数が多かつた。しかし各治療群とも放置または重感染後、肺、脾に菌が再増殖した。特に Gr. 5, 6 すなわち SM・INH・RFP → INH 群の肺に著しかつた。Gr. 8, 9 すなわち SM・INH・RFP → RFP 群の再増殖は INH 群より少なかつた。重感染したシャハト株の増殖は強く抑制されていた。重感染した耐性菌を含め菌の再増殖が RFP 使用群において特に促進されているという所見はなかつた。

3. まとめ：マウス実験結核症に対する治療実験から RFP 使用により治療終了後菌の再増殖が促進されるということではなく、RFP の免疫抑制作用を肯定する結果は得られなかつた。

(2) RFP の体内分布の経時的変化の ARG による観察

¹⁴C-RFP 20 μ Ci を経口的にマウスに投与し 2, 6, 24 時間後にエーテル麻酔し -78°C のアセトン・ドライアイス中で急速凍結し Leitz 大型マイクロトームで 20 μ 厚の全身切片をつくり乾燥後工業用 X 線フィルムによりマクロ ARG を行なつた。¹⁴C-INH, ¹⁴C-EB を用い同様の操作を行ない RFP と対比した。INH・EB の場合は 20 μ Ci を尾静脈内に注射し 1, 5, 24 時間後に標本をつくつた。RFP は 2 時間ですでに腸より吸収され肝、腎、肺等の各臓器に分布し殊に肝への分布濃度が高い。6 時間では 2 時間より黒化度はむしろ増加している臓器が多く腸、肝に特に多い。腸、肝循環のためと考えられる。24 時間になると各臓器の黒化度は低下するが、まだかなり残存している。RFP の臓器内濃度は立ちあがり遅く

持続すると思われる。

これに対し INH の体内分布は注射1時間後には全身に分布し腸、胃が最高、次いで肝、脳に多い。注射5時間後、心にはすでに放射能を認めないことから血中からは INH は消失していると考えられる。

EB の体内分布の変動は注射1時間で腸、肝に集積し肺にもかなりの濃度に分布する。RFP と同様、脳に分布しない。また眼に高濃度に集積していた。その後、INH と同様急速に排泄がすすむ。

4. マクロファージ機能の面から

(熊本大第1内科) 志摩 清

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ままでもなく、その一助としての Rifampicin (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つたが、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、患者にとっ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。しかしながら実際治療するわれわれにとって、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持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。

(1) 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二つに大別され、M-ology の進歩とともに多岐にわたっている。そこで今回は以下に述べる項目につき検討を行なつた。

ハートレー系モルモット♀、体重 400 g 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 RFP 100 mg/kg および 10 mg/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。① ツ反応：10倍希釈旧ツベルクリンを 0.1 ml 背部皮下に注射し、体積 (mm³) で測定したところ、RFP 100mg 群402.3、10mg 群1024.0、prop 群1843.2、生食群1411.4 mm³ 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 ($p < 0.01$)、このことは骨髄よりの単球流出の抑制を示すものと考えられる。③ Tリンパ球との相互作用：SRBC-Rosetting 法で pure T細胞を、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。④ Mφ 遊走能：腹腔にグリー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 ($p < 0.05$)。⑤ Mφ の BCG 貪食能：前述のごとく腹腔 Mφ を採取し、LAB-TEK chamber slide に付着させ、BCG の貪食能を測定したところ、100mg 群では53.9%、10mg 群 71.2%、prop 群86.5%、生食群 80.9%であり、100mg 群で貪食能の低下傾向が認められた。⑥ Mφ 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。⑦ Mφ の NBT reduction に与える影響：Mφ の殺菌に関与する O₂ 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 ($p < 0.01$)。

(2) 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、2~3、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。④ T、B 細胞：T細胞は 1、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 ($p < 0.02, p < 0.01, p < 0.01, p < 0.01$)。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難い。以上の結果から感じられたことは、砂原先生の御報告によると人における RFP (450mg, oral, 2 時間後) の血中濃度は 1~16 μ 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 に原因を求め難いと考えている。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 hyperallergic な面を抑制しているというプラスの面のあることも評価したい。

特別発言--RFP といわゆるアスピリンぜんそく

(名古屋保健衛生大) 梅田 博道

RFP によるアレルギーも存在すると思うが、ここで強調したいのは RFP カプセルの着色剤 (多分タートラジン) に誘発されたぜんそくである。

まず症例をあげる。49歳男子、職業は医師(病院長)。歯槽膿漏の治療の目的で、RFP 2錠内服、30分後に突然激しいせき発作、呼吸困難が出現した。以来、毎日呼吸困難発作が続いたため、鎮咳剤、安定剤などを常用したが改善せず保健衛生大学病院に受診した。

RFP カプセルの着色剤、タートラジンによる発作誘発を想定し、スルピリン吸入テストを行なった結果、いわゆるアスピリンぜんそく(解熱鎮痛剤過敏性ぜんそく)と診断した。本症は従来、まれとされてきたが、教室の末次の調査によると成人ぜんそくの13.5%に存在する。そして、各種の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(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。

RFP 自体に本症と交叉反応性があるか否かは未だ判然としないが、メーカーによつて反応の差があるといわれるので、やはりカプセルの着色料が問題なのだと思う。

シンポジウム III

今日の難治結核患者

〔4月6日 15:55~17:25 A会場〕

座長 (国療東京病) 長 沢 誠 司

はじめに

座長 長沢 誠司

難治結核の課題をめぐっては本学会においても古くから、疫学、行政・管理、病態、細菌、内科的・外科的治療、続発症など、あらゆる角度から繰り返し討議されてきたが、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感染症としての難治結核患者は生まれなくてすむはずだとさえ思える。本シンポジウムは、なかなか菌陰性になりきれない細菌学的に難治な患者について、その病型、菌の性質、肺の機能などの病状に関してではなく、難治な病状をもっている人を主題として、2、3の問題を取り上げた。

数年前から私どもは近ごろの新入院患者は、わがまま、偏屈、頭が弱い、アル中など、まともでない人が多くなったという印象を強くしている。日本の結核患者も欧米諸国のように、患者層がだんだん絞られてきたのであろうし、難治結核患者もまたこの層に多いと思われる。今村先生は東京の特殊地区の住人の結核の実態を報告され、山口先生が大阪地区のそれについて追加される。また鹿子木先生は保健所で捉えている難治患者の背景について発表される。

数多い患者のなかには合併症や薬の副作用のために結核の治療を妨げられていると考えられる人がいる。弘先生は長年にわたり合併症と難治結核について調査を続けてこられたが、それが RFP 後どう変わってきたかなどについて報告される。

最近多くなった高齢での発病は免疫低下のためだといわれている。十分な治療を受けながら排菌を止めきれない患者のいることは誰しも経験するところであろうが、免疫低下が考えられなくもない。志摩先生に免疫学的アプローチをお願いした。

現在なお薬剤や外科的治療に期待のもてない多数の難治患者のいることが当面の課題ではあるが、今後新しくは難治患者をつくらないこともまた重要なテーマであろう。

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) 今村 昌耕

〔目的〕 表題の地区の患者の実態を明らかにして、社会的な条件で結核治療の困難な状況を把握するために検討した。

〔方法〕 表題地域の一般疾病対策として、公の健康相談室があり、無料の診断、投薬、X線検査を含む一般検査、外傷の治療等が2人の医師により毎日午前と午後行なわれている。特別の処置、検査、入院治療を要する者には、病状報告を書いて福祉に回すと、内容に応じ対応してくれる。この中で呼吸器疾患を疑わしめるものは通常の外来で胸部X線検査が実施されているが、週2日結核専門外来があり診断、指導と一部の外来治療を担当している。専門外来の設けられた50年3月より外来担当日に来た患者のうち排菌の可能性があり、協力してくれた149例の喀痰の菌検査を実施した。

〔成績〕 昭和53年1年間の胸部X線所見上の有所見者は662例で、I型15(2.2%)、II型135(20.4%)、III型72(10.9%)、IV型203(30.7%)、V型194(29.3%)、PI14(2.1%)、非結核性胸部疾患29(4.4%)であつた。

また前記喀痰検査はI型29、II型99、III型21、計149の結核菌検査を実施、そのうち1例は非定型抗酸菌で、他に結核菌陽性例84例があり、2例塗抹陽性・培養陰性で、結局82例につき SM, INH, KM, EB, RFP について耐性検査を結研に依頼し、次の成績を得た。既往医療あり57例中、1剤耐性14、2剤耐性6、3剤耐性4、4剤耐性2、既往医療なし25例中、1剤耐性3例であつた。全症例82例中、INH, RFP とも感性である症例は61(74.4%)で、この中で SM も感性で強力3者に感性は52(63.4%)であつた。あるいは INH, RFP, EB の3者に感性60(73.2%)、INH, RFP, KM に感性は59(72.0%)であつた。この耐性検査は全体の一部であるが、無作為に集められたものであり、健相室に来院する肺結核患者のうち一部には多剤耐性がある者があり治療困難であるが、大部分は細菌学的には治療困難な症例ではないと考えられる。

しかし、この特別な地域の患者の治療は、福祉行政の考え方にに基づき、入院治療が主体をなしている。その入

院状況は、去る51年に公の依頼を受けて研究調査をした一部で、ある時期の入院患者を36施設の入院先の協力を得て237症例につき調査した。このうち退院者143例の分析で、77(53.9%)の半数以上が事故退院で、内訳は強制退所36、蒸発29、自己判断12であった。入院期間をみると、143例中1年未満が112(78.3%)で、そのうち1カ月未満が44(39.3%)、1~2カ月19(17.0%)、2~3カ月11(9.8%)であった。この傾向は現在も外来相談でみられる変わらない現象である。かつ53年の有所見者中、最初の所見が50年からの者、51年から、52年からと経過の分かっている者のうち悪化を起こした者を合計すると、I型50.7%、II型57.1%、III型18.2%であった。

〔考察と結論〕この地域の結核患者の治療困難は、前記のように実態の一部ではあるが、医学的なものでなく、社会的条件で難治結核になっている。

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) 山口 亘

大阪市西成区の一部を占める愛隣地区はわが国有数の日雇労働者集結地域であるとともに、市当局の努力にもかかわらず全国一の結核事情未改善地域でもある。すなわち1977年の年末報告では、全国集計に比し罹患率で20倍、活動性有病率で15倍に達している。結核患者の偏在する階層、つまり40歳以上の男性が6割を占め、しかも健康管理上全く未組織の低所得者が集中する地域であれば、こうした実態もやむをえないことであろうが、感染性患者中の医療なし率が保健所の把握するだけでも25%にのぼるところに、一般の地域ではみられない特殊性がうかがわれる。

今日の結核治療失敗の最たる理由は、いうまでもなく化学療法の早期の不規則化あるいは中断である。ところで当地区の単身労働者には住居や職場を短期間に転々とする者、あるいは早朝に出勤し診療時間内に帰宿しえない者等が往々にしてみられ、こうした生活実態が外来治療の継続に大きな支障となつている。このような患者に対しては、発見時の病状の如何を問わず化学療法の終了時まで入院させることが望ましいが、国公立ならびに公的病院の当地区患者に対する受け入れ態勢は芳しくなく、またたとえ入院できたとしても、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目立つて多い。

今一つ治療の継続をほとんど不可能とするものに、慢性アルコール中毒あるいはそれに近い状態の合併がある。かかる併発患者を収容する専門施設は現在皆無に等しく、感染源対策上問題となる患者ですら放置されていることがしばしばある。

このように当地区内には、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、民生ならびに労働行政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うるものと考ええる。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る。演者の経験を通じ、その具体的な方策についても言及したい。

2. 保健所からみた難治結核患者 —長期間排菌持続患者について

(神戸市北保健所) 鹿子木 忠 義

〔目的および方法〕神戸市内の昭和39、46年および52年の結核患者の登録数(うち新登録数)は、それぞれ31,281(8,286)、21,668(3,919)および11,439(1,742)であり、活動性肺結核患者数は同じく5,828(1,448)、2,410(927)および1,298(578)と格段の減少を示しているが、今なお非入院者も含めて長期排菌例が少なからずみられるので、主として登録者の記録カードを資料にしてその背景を調査した。

〔成績〕発病当初より菌陽性のもの、治療中に陰性・陽性を繰り返すもの、および治療途中から排菌しだした患者を長期排菌者とし、52年は385名を数えた。これを発病年別に分けると次のごとくである。

- a 群：昭和32~39年 91名 1次薬3者の時代
- b 群：昭和40~46年 169名 2次薬も加わつた時代
- c 群：昭和47~52年 125名 RFP 以後の時代

登録時の年齢別にみるとa群では31~40歳の30名、次いで41~50歳の23名が高く、b群では61歳以上の42名、次いで31~40歳の41名と続き、41~50歳の35名、51~60歳でも29名を数えた。c群では61歳以上の34名、41~50歳の32名、51~60歳の29名と、漸次高齢層へと移つてきていることが分かる。

保険種別では健康保険、国民保険および生活保護・命令入所に分けると、発病当初はa群では健保、国保、生保・命入の順に、28名、39名、21名、b群では同様に67名、55名、38名、c群では44名、43名、34名であった。しかしこれらの登録時の保険は昭和52年現在では、健保、国保の数が減少して、生保・命入が増加しているのは当然のことだが、なお相当数が健保、国保で受療中である。

登録時の病型からみると、a群では91名中53名がI、II型を示し、b群では169名中91名が、またc群では125名中75名がI、II型と、いずれの時期にもI、II型が大半を占めていることが分かる。

また入院治療経験の有無と期間からみると、99名の患者は入院経験がなく、反対に10年以上の入院経験者は34名を示した。やはり6カ月から3年間の入院経験者が最

大の137名に及んだ。

化学療法の期間と種類別では、治療期間を3年未満、5年未満、10年未満および10年以上の4つに分けて調査したところ、a群では各治療期間内にSM, INH, PAS, その他の抗結核薬の併用、RFPを主とした3者併用の治療をすべて使用し尽くしており、b群では上記同様の期間と治療内容では、SM, INH, PASの使用が、後2者より使用例が少なかった。c群ではやはりRFPが多く、SM, INH, PASも使用されているが、順位としては最下位となっていた。治療の変遷といえると思われる。

現在までいわれ続けてきたように、患者の高年齢層からの発生と、I型、II型の病型での新登録、そして国保>生保>健保の発生率(加入母体数に対する発生率)、これらが因となり果となつて、治療も困難を極めている様相を示していた。

以上の385名の他に昭和50年、51年および52年に発生した患者のうち、一度でも結核菌の喀出をみたものについても同様の調査を行なつたが、やはり年齢的には高齢層からの発病、病型ではI型、II型の病像での新登録など、ほとんど同様の傾向を示した。結核菌の陰性化は、1クールを終えた時点で80%に認められ、4~5クールにいたる頃は約90%が陰性化した。昭和53年末に10%の患者が陽性を持続している事実も、今後の長期排菌の始まりと思える。

〔結語〕 今後も家族内感染の防止、医療ルートからの脱落防止、強陽性を示す学童の家族検診、国保・生保世帯の検診の推進とともに、小零細企業従事者の検診もまた忘れることはできないと思われる。

3. 難治結核患者と合併症

(国療豊福園) 弘 雍正

〔目的〕 抗結核剤の開発および初回強化療法により難治肺結核は減少しているのは衆知のことであるが、なお合併症のために排菌が持続している患者も多いと考えられるので、その推移と現状について調査し検討した。

〔方法〕 全国の国療に最近3年間に入院した患者で排菌持続例および再排菌例を難治患者として集計し、この中で合併症を有するものについて疾患別に統計分類を行なつた。特に糖尿病合併例については国療10年間の共同研究成績があるので、2, 3の検討を加えた。

〔成績〕 最近3年間の国療入院患者(38施設)は患者総数12,508で難治例は634(5.07%)である。このうち①3年間(23施設)の難治結核患者は(再入院、再治療を含む)、昭和50年164/3,354(4.89%)、昭和51年123/3,112(3.95%)、昭和52年130/3,019(4.31%)である。②3年間の初回治療中の難治患者(23施設)の推移をみると昭和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%)である。④難治患者中合併症を有する例は210/634(33.1%)で、合併症は糖尿病74、肝障害29、膿胸27、じん肺25、アルコール中毒16、喘息16、リュウマチ6、精神病5、その他12であるが、この他に、がんの合併が16である。⑤初回治療例中の難治患者で合併症を有する例は51/159(32.1%)で、糖尿病28、肝障害9、じん肺2、喘息6、アルコール中毒5、リュウマチ1であるが、この他に、がんの合併が10例である。

以上の成績から合併症として肺結核の予後に影響を及ぼすのは糖尿病が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年間の成績をふり返えつてみると、男子945、女子249、計1,194となるが、第1期(SM, PAS, INH 使用時期)、第2期(EB, CPM, VMを加えた時期)、第3期(RFPを加えた時期)の3期に分けて比較すると、糖尿病先行および同時発見例で、糖尿病 control 良好群での菌陰転率は1期で81.8%、2期で86.6%、3期で94.0%となりRFPの出現により有意差を認める。しかし肺結核先行例では1期60.2%、2期85.6%、3期94.9%で、2期以後に有意差を認める。

〔考察〕 糖尿病合併は肺結核に負の因子となろうが control 良好であれば、あまり心配はない。

しかし control 不良例では菌陰転率54.5%と低く注意を要する。その他の合併症としては肝障害が多く注意すべきであるが、がんの合併にも留意する必要がある。かつて、喘息やリュウマチに副腎皮質ホルモンを使用して難治結核となつた例が報告されたが、今回の調査ではほとんどなくなつている。

〔結語〕 最近3年間の難治患者は(国療入院例)4.4%、初回治療での難治例は1.8%である。そのうちに合併症を有するものは1/3である。また合併症のうち1/3は糖尿病であるが control 良好ならば統計上有意差はない。合併症として今後は肝障害やがんに注意する必要がある。

4. 難治肺結核患者の背景因子—免疫学的アプローチ

(熊本大第1内科) 志摩 清

結核症は化学療法の進歩によつて治療、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。結核症はいままでもなく感染症であり、そこに host-parasite の関係が存在し、宿主側の抵抗力如何が、この疾患の予後を左右することは、今日においても同じである。このこと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・精神的肉体的過勞・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。この問題を宿主の抵抗性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、6カ月間の観察であり、また一面をみただけにすぎないと思つている。

難治結核の定義を、学研分類F型およびBC₃型で6カ月以上の排菌を認める肺結核患者とした。F型の多くは45歳以上であり、対照に用いた他型も同様45歳以上に限つた。対象は当内科、国療豊福園、国療再春荘に入院中の肺結核患者、F型21例、BC₃型6例、BおよびBCで振り2以下(BCと略す)のBC型27例、D型10例で、年齢は45歳から81歳まで、平均57.4歳である。検討事項は主として単球(MN)→マクロファージ(Mφ)系とリンパ球(Ly.)系についてである。以下に表す数値は平均値で表している。

(1) Mφ系についての検討。①単球・Tリンパ球の相互作用：F型では14.3%と対照BC型18.0%より低値を示した。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ふべきもので、この意義づけは今後の問題であるが、その一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 chloroacetate esterase 活性から幼若なMNの割合をみたところ、F型36.6%、BC型25.6%とF型の比率が高値を示しており、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おり、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%、BC₃型177.7%、BC型237.4%とF、BC₃型で低下を認めた。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%、BC型86.5%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%でBC型21.9%よりやや高値を示した。⑥β-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%とBC型31.8%よりやや高値を示した。⑦血中MNの絶対数: F型265、BC₃型194、BC型346であつた。

(2) リンパ球系についての検討。①T細胞: 比率ではF型54.6%、BC型58.4%であり、実数でもF型773、

BC型1189と比率、実数ともF型で減少を認めた。②B細胞: 比率ではF型35.5%、BC型30.6%とF型で増加、実数ではF型458、BC型613と大きな差は認めていない。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%、BC型5.6%、D型5.8%であり、F型で増加を認めた。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%、BC型38.3%、D型42.0%で、F・BC型間で差は認めなかつた。⑤Early T細胞: F型では30.3%、BC型で39.0%と、F型で減少の傾向を示した。

(3) 免疫グロブリン: IgG, IgA, IgMとも、F型ではBC型に比して高値を示した。

(4) 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、胸部レ線の経過とツ反応・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-Mφ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、O₂ 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、Mφ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。

すなわち難治肺結核患者では、MφおよびLy.系とも数の減少が主たる所見であるといえよう。この所見は種々の過程を経てきた結果であり、難治結核のよつてきた原因を論ずることは難しい。6カ月目における所見ならびにT細胞機能の面について検討の予定だが、同様であろう。当初にも述べたように、結核発症より経時的な検討がなされてこそ、難治結核へと進展する像をとらえうるものと思われる。しかしながら、今回行なつた検討の結果から、難治肺結核の今後の治療の面に何らかの示唆が得られたものと考えている。

シンポジウムIV

非定型抗酸菌症の諸問題

〔4月6日 9:55~11:45 A会場〕

座長 (国療東京病) 下出久雄

はじめに

座長 下出久雄

結核症に比べると非定型抗酸菌症の研究の歴史は極めて浅く、また研究者の数も研究領域も限られており、未解決の問題がほとんどであるといつてよい。それだけに今後の研究の一層の発展が望まれるわけである。国内外の過去数十年の研究をふり返り、その成果を総括してみることが今後の研究方向を定めるうえで有意義なことと思われる。この課題を、わが国で本症研究の先駆的役割を果たしてこられた山本正彦博士に引き受けていただいた。本症の今後の研究にとって基本的に理解を深めておく必要があると思われるもう一つの問題は人類ともろもろの微生物、あるいは種々の抗酸菌とのかかわりあいの歴史の中で非定型抗酸菌(症)はどのように位置づけられるのかということである。いささか問題が大きすぎる感はあるが、いまだに感染経路も発症機構も不明確であり、治療法も完成していない本症については、このような広い視野からの考察が今後の研究に有意義な指針を与えると思う。この課題については青木国雄博士から報告される。

以上のような報告によつて非定型抗酸菌症の包括的な理解を深めたいので、次に現在わが国の第一線医療機関で直接本症の診療にたずさわりながら研究を進めておられる方々に日常診療と直結した診断、治療についての研究成果を報告していただく予定である。

第1に本症診断の中心となる細菌学的検索に関しては比較的多数の研究者によつて多方面の研究が行なわれてきたが、今回は抗酸菌の同定を中心に東村道雄博士に報告していただく。この課題の中ではより多くの検査室で実施可能な必要最小限の簡易同定法の検討とともに、より詳細な検索をも可能とするためのシステム(同定センター)についての検討も行ないたい。また菌検査成績の臨床的評価(非定型抗酸菌の排菌と本症の診断基準との関係)についても討論したい。

第2に病理学の立場からは田島洋博士が報告される。この領域は従来結核との差異がわずかしか認められないということで充分な関心が払われてこなかつたが、本症

の発症が局所的抵抗力の低下(既存の呼吸器病変)を基盤とすることが多いことから、発症機構を明らかにするうえで免疫学的研究とともに重要な領域と思われる。検索材料の制約もあり大変難しい課題ではあるが、一步一步の知見の集積が望まれる。臨床と関連した討論を行ないたい。

第3に治療法については化学療法を喜多舒彦博士、外科療法を古賀良平博士から報告をうけるが、今回は本邦の本症の大部分を占め、かつ治療のもつとも困難な *M. intracellulare* 症を中心に検討をしていただく。したがつて特に化学療法に関しては大変な難題であるが、本症の化学療法がほとんど無方針に行なわれているといつてよい現状から一歩でも系統的追求にふみ出すことができればと考えている。化学療法の効果判定基準など治療研究の基礎的検討と現状での最善の方法の検討を行ないたい。外科療法に関しては手術成績とともに適応についての討論を行ないたい。

以上のように大きな難問を数多く取り上げて短い時間にどれだけ討論を深めることができるかはなほ疑問であるが、みりあるシンポジウムとなるよう、シンポジウムの諸先生と会員の皆様のご協力をお願いしたい。

1. 非定型抗酸菌症の研究の歴史と残された問題点

(名古屋市大第2内科) 山本 正彦

1. 非定型抗酸菌症研究の歴史

非定型抗酸菌症研究の歴史の第1期は症例報告のときで1910年代から1950年までと考えてよい。すなわちヒト型菌以外の抗酸菌がヒトから分離され、まれにはヒトの疾患の原因となることが知られ、症例報告がよせられた時代で、わが国でも1941年占部は横隔膜下膿瘍よりヒト型以外の抗酸菌を分離している。

第2期は1950年代から1970年までであり、本症についての組織的研究が行なわれた時代である。本症が世界的に注目を集めるようになったのは主として米国において本症による致死的な肺疾患が次々と報告されて以来であり、Runyonの4分類は1959年の発表である。わが国においても1957年には国立療養所黄色結核類似菌共同研究

班が組織され、1960年よりは日比野・山本らによつて非定型抗酸菌症の診断基準が設定され、それに基づいてわが国における肺 Nonphotochromogens 症および肺 Scothromogens 症の病像の概要が明らかにされた。

第3期は細菌学の進歩により菌種への分類と同定が可能になった1970年以後である。従来はヒトより分離されたヒトに疾患を起こす抗酸菌と定義された非定型抗酸菌を菌の由来によらず菌の性質で定義・分類することが、国際協力研究の結果可能となり、わが国でも1972年に日本結核病学会抗酸菌分類委員会により、「臨床材料に見出されるミコバクテリアの分類とその鑑別・同定」が設立され、以来菌種別の考慮を加えたわが国における非定型抗酸菌症の臨床疫学的研究が国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班・非定型抗酸菌症研究協議会などにより推進されている。また *M. intracellulare* 症および *M. scrofulaceum* 症とは若干ニュアンスを異にし、わが国では比較的少ない *M. kansasii* 症の病態およびその治療法については下出の精力的な研究により解明されつつある。

2. 今後の問題点

非定型抗酸菌症の研究は上述のごとくここ15年間に大きな進展がみられたがなお残された多くの問題がある。

非定型抗酸菌の起原の問題：非定型抗酸菌の起原は自然界に求められ、ヒトが分離培地の役割をするといわれている。しかし *M. kansasii* や *M. intracellulare* を自然界より分離した報告はほとんどなく、ヒトからヒトへの感染の可能性の再検討を含めこの問題の解決が望まれる。

非定型抗酸菌症の発症に関する問題： *M. intracellulare* が肋膜直下の気管支拡張部に定着し、その結果肋膜直下に空洞が生ずることが明らかにされ、本症には続発型の発症が多いことが知られているが、この他に原発型の *M. intracellulare* 症が存在することも以前より知られており、この二つの型の発症および進展の様式および両者の関係について研究がなお必要であろう。

診断基準の問題：非定型抗酸菌症の診断基準は病態と関連する4回以上うち1回100コロニー以上を骨子とする日比野・山本の基準および非定型抗酸菌症研究協議会による改訂版が長年使用されているが、この診断基準は軽症例には必ずしも適正でないと思われる点があり、軽症例の分析を通じての分析が望まれている。

軽症例の問題：軽症例の分析は、本症の発症の問題、診断基準の問題にからんで重要であり、微量・間欠排菌、発症時の少量排菌の問題をどのように考えるべきかについての解明が望まれている。

治療の問題：*M. kansasii* 症の治療は RFP, TH, CS の併用により、ほぼ解決を見たといつてもよい現況であるが、*M. intracellulare* 症についてはなお有効な薬剤は開発されず、外科療法も進展例には適用し難い場合が

あり、外科手術例は減少しつつある現況であり、その有効な治療法の開発が望まれる。

2. 非定型抗酸菌症の疫学的考察

(名大予防医学) 青木 国雄

非定型抗酸菌症について疫学的立場から2, 3の知見について考察する。

(1) 非定型抗酸菌症は増加しているか

わが国の非定型抗酸菌症の正確な発生頻度を示す資料はない。山本らは1960年以来全国1,300に及ぶ医療施設に毎年同じ形式で調査を実施しているので年次推移の比較や相対的頻度をみるに有用である。山本らの報告のうち昭和42~52年の年次別罹患率(人口構成で訂正した発生率)をみると、本症は昭和42~44年の間で急増し、その後ゆつくりと増加、昭和49~50年で人口100万対男1.4、女0.55となり以降横這いである。性比は約3で男に多く、年次別に著差はない。

国療共同研究班は1968年以降全国12~13施設で3期にわたり本症患者調査をしている。全施設の1日平均入院患者数は1968~69年6,517例、1971~72年5,525例、1974~75年4,704例で年平均4%の減少である。一方、非定型抗酸菌症はそれぞれ45, 51, 80例で倍加している。国療入院患者がわが国の結核患者母集団のどのような標本であるか不明であり、またその年間減少率が一般地域より低いと考えられるので、この資料から直ちに患者数の増減は論じえない。しかし本症が6年間に倍加したことは増加傾向にあることを示唆するものであろう。

非定型抗酸菌は自然界に広く分布しているが人からの分離率をみると、1957年の河合の発表以来、最近の東村の報告まで入院結核患者では0.5~1.0%で著差はない。外来患者では数倍高い。健康人でも0.5~0.9%でどの調査も著差はない。したがって患者の増加は菌排出者からの発病率の上昇が考えられる。

本症の年齢別分布は10歳未満で散発するが、全年齢をとおしてみると20歳ごろから加齢とともに急増する。山本らの資料でみると1969~71年と1974~76年の比較では前者は60歳代に後者は70歳にピークがあり、この5年間で60歳以上で著しい増加がみられる。59歳以下の頻度は変わりはない。

これらの成績を勘案すると、近年の非定型抗酸菌症の増加は、医師の関心の高まり、検査技術の向上・普及の影響とともに真の増加があつたことが伺われる。しかし増加は高齢者層が主体であるので、今後の増加傾向は全年齢でみればそれほど著しいものとは考えられないが、更に資料を蓄積し予測する必要がある。

(2) *Kansasii* 菌症の分布について

下出の発表のごとく *Kansasii* 菌症は東京に最も多く

発見され、その周辺地域にも報告がある。それ以外は宮城、愛知、兵庫、広島、沖縄に散発するのみである。国療共同研究班で分離された *Kansasii* 菌も東京周辺と愛知のみである。この分布は緯度、気候、土壌、川、海流、病院分布、産業構造などと相関は乏しいようである。この分布を説明する仮説として

- 1) 菌検出技術の地域差
- 2) *Kansasii* 菌に特異的自然・生活環境
- 3) 外国から人(患者)により輸入

などが考えられる。

現在までの知見から 1), 2) のみでこの分布を説明することは難しい。著者は 3) の外来性伝播の蓋然性も高いと考えている。この仮説では、米国などから本菌に感染した人が来日、居住し、人から人への感染があり、時に発症するとの考えである。自然界からの感染よりも人から人への感染を重視するわけである。ただ、この仮説では大阪、京都に発見例がないという事実を説明できない。結核の罹病率の高い時期に本症の発見率が低いことも関連があるかもしれないが、別の要因の介在も考えねばならない。

(3) 抗酸菌症の感染・発症について

結核の惨禍についてはここで述べるまでもないが、らいについては聖書に記載があり、古くから人間集団の中で見逃しえないほどの頻度で存在していたわけである。中世後半とくに十一世紀以降のらいのまん延は著しく、十三世紀末にはフランス一国で 2,000 の *Leprosarium* (らい病舎) があり、キリスト教国では 19,000 例の患者がいたといわれている。これらは顕性患者のみと思われるので軽症を加えれば、結核に匹敵するほどのまん延ぶりではなかつたかと想像される。らい患者はペスト大流行のくり返しで激減したと伝えられる。それに代わって結核症が増加し産業革命を機とする都市化により激増してきたことは周知である。一方、結核症の激減につれて非定型抗酸菌症が低率ながら世の関心を集めるようになり、抗酸菌症流行の交代がうかがわれるわけである。

ここで室橋の発表した抗酸菌地図上に、らい、結核、非定型抗酸各菌の相対的位置とその生物学的特性を再確認しながら抗酸菌症のまん延とその交代現象を考えると、抗酸菌症はその菌の性状と人間の社会生活形態の変化に伴い密接に関連しつつ推移していることがうかがわれる。こうした知見をふまえて今後増加するかもしれない非定型抗酸菌症の疫学的特性について若干の考察を加えたい。

3. 非定型抗酸菌症の細菌学

(国療中部病) 東村 道雄

1. 抗酸菌分類の現況

現在、病原性抗酸菌と考えられている菌種は次のごと

くである。

TB complex. *M. tuberculosis* Lehmann & Neumann 1896

M. bovis Karlson & Lessel 1970

M. africanum Castets, Rist & Boisvert 1969

M. microti Reed 1957

(*M. ulcerans* MacCallum, Tolhurst & Buckle 1950)

Group I. *M. kansasii* Hauduroy 1955

M. marinum Aronson 1926

M. simiae Karassova, Weiszfeiler & Krasznay 1965

Group II. *M. scrofulaceum* Prissik & Masson 1956

M. szulgai Marks, Jenkins & Tsukamura 1972

Group III. *M. avium* Chester 1901

M. intracellulare (Cuttino & McCabe) Runyon 1967

M. xenopi Schwabacher 1959 (Group II?)

M. malmoense Schröder & Juhlin 1977

M. shimoidei Tsukamura, Shimoide & Schaefer 1975

Group IV. *M. fortuitum* da Costa Cruz 1938

M. chelonae subsp. *chelonae* Bergey *et al.* 1923

M. chelonae subsp. *abscessus* Moore & Frerichs 1953

一般に非病原性菌とされているが、まれに感染症を起こしたという報告のあつた抗酸菌。

Group II. *M. gordonae* Bajalil *et al.* 1962

M. nonchromogenicum Tsukamura 1965

M. terrae Wayne 1966

M. triviale Kubica *et al.* 1970

上記の中で、*M. shimoidei* はまだ一般的に承認されていない。まれに感染症を起こした 4 菌種の中で、*M. gordonae* は肺に感染したという報告があり、*M. nonchromogenicum* complex の 3 菌種は、いずれも膝または足関節に感染したという点で共通点があり、興味深い。

最近、東村などは、*Mycobacterium*, *Rhodococcus*, *Nocardia* に属する 369 株を用いて、これまでで最大の規模の numerical classification (NC) を行なつた (使用性状数: 88)。その結果、次の注目すべき結果が得られた。

M. bovis, *M. africanum* および *M. microti* は, NC では同一 cluster に属し, 区別できない。また *M. avium*, *M. intracellulare* および *M. scrofulaceum* も同一 cluster に入り, 同一菌種とすべきことが示唆された。最終的な結論を出すには, 免疫学的研究の結果を待たねばならないが, 以上の所見は, これらの菌種の分類学的地位について重要な所見を提出しているものと思われる。

M. malmoense は, 最近, Schröder & Juhlin によつて Group III の病原菌種として報告されたが, この菌は Tween 水解 (-), EB 耐性 (+) の点で, *M. avium-intracellulare* complex と区別しがたい。しかし Jenkins & Tsukamura によれば, *M. malmoense* は β -esterase (-), acid phosphatase (-), NH_3 -N 源の存在で acetate および pyruvate を利用しない点で区別が可能である。

以上の他に, 非病原性菌で独立菌種として承認されたものに次の菌がある。*M. asiaticum*, *M. flavescens*, *M. parafortuitum*, *M. vaccae*, *M. thermoresistibile*, *M. chitae*, *M. phlei*, *M. smegmatis* など。

2. 非定型抗酸菌の screening

非定型抗酸菌を結核菌から区別することは, 抗酸菌同定の第1段階であり, 細菌学的にも臨床的にも重要な step である。このためには, 今野の niacin test が広く知られている。niacin test を実施するに際し, 留意しなければならないのが, niacin (-) の結核菌の存在である。niacin test は培養がふるくなるにつれて陽性率が高くなる。したがつて, screening を完全にするには, 8週培養の菌を材料にした方がよい。niacin test に代わりうる方法としては, PNB 培地がある。この培地は, *p*-nitrobenzoic acid を 0.5 mg/ml に含む小川培地で, 結核菌の発育を阻止するが, 他の抗酸菌の発育は阻止しない。*p*-nitrobenzoic acid は, はじめ propylene glycol に溶かして滅菌前に小川培地に添加する。PNB 培地と対照の小川培地に被検株を1白金耳ずつ塗抹し, 37°C 3週後に発育を判定する。どの方法にも例外があるが, *M. kansasii* と *M. marinum* の一部の菌は, PNB 培地に発育しないことがある。したがつて例外をなくすためには, 光発色の試験を併用するとよい。しかし演者の経験によれば, 日本で分離される *M. kansasii* および *M. marinum* は PNB 培地に発育するので, screening の目的は, ほとんどこの培地だけで達成できる。

3. 非定型抗酸菌症の診断

非定型抗酸菌症の診断には, 細菌学的検査が必須不可欠であるのは勿論である。非定型抗酸菌症の診断基準としては, 周知のごとく, 日比野・山本案, 非定型抗酸菌症協議会案がある。演者は最近その改良案を提出したので, ここにふれておく。改良案のポイントは, 前2案で検査

回数と菌陽性回数との関係が不明確であつたが, これを明らかにした点および診断には集落数を考慮しなくてよいとした点である。また改良案は全菌種を通じて適用できる。

基礎となつた観察は, 中部病院入院患者における「結核菌以外の抗酸菌」排菌状況の5年間にわたる観察と全菌株の同定に基づく。すなわち分離頻度から非定型抗酸菌症患者の排菌頻度を差引いて, 「背景頻度」を計算した。その結果, 1回の検査当りの偶発性排菌が起こる頻度(背景頻度)は約0.01であることが分かつた。これに基づいて, 背景頻度から χ^2 -test で有意差 ($p < 0.05$) を示して高い頻度を求めると 2/3~2/12 となる。したがつて連日検痰の場合でも, 毎月検痰の場合でも 3~12回の検査で2回以上排菌があれば異常排菌といえる。この場合, 排菌の集落数は問題としなくてよい。「異常排菌」と「病態の異常」とが同時に, 同一個体に重複すれば, 両者を結びつけて感染症の存在を推定してよからうということになる。なお, 上述の2回以上の排菌は同一菌種に限られるべきで, このためには菌種の同定が必要となる。以上の場合, 「健康肺」に空洞が出現した場合, 3日間連続して2回 *M. intracellulare* を証明したような例に適用できる。

しかし元もと肺結核症が存在して, すでに空洞があり, 咳, 痰があるという場合には, 診断はもつぱら細菌学的な所見だけに頼らねばならない。このような場合のために, *M. intracellulare* 感染症と思われた症例の排菌様式を観察してみると, 全例28例で「6カ月以内に毎月検痰で3回以上排菌が証明されている」ことが分かつた。一方, 「偶発排菌(全菌種について)」を示した255例の排菌状況を見ると, 6カ月以内に3回排菌があつた例が4例, 1年以内に3回以上排菌があつた例が7例あつた。しかし, これらの11症例の排菌は, いずれも異なる菌種の排菌で, *M. intracellulare* だけを3回排菌した例はなかつた。したがつて6カ月以内に *M. intracellulare* を3回以上排菌する症例は, *M. intracellulare* 感染症の可能性が大であると考えてよいと思われる。

4. 非定型抗酸菌症の病理

(国療中野病) 田島 洋

非定型抗酸菌症(以下 AM 症と略)は, 細菌学的, 疫学的および臨床的研究の分野では進歩が著しいが, 非定型抗酸菌(以下 AM 菌)の毒力が弱いため死亡例, 解剖例が少なく, 病理学的研究はまだ乏しい。AM 症は, 今までの報告例からみると, その大部分は肺疾患で, 他の皮膚, リンパ節, 髄膜などに比較的限局したものと, 全身播種型のものがある。この事実から AM 症を病理学的に整理する場合, 次の3つに分類しておくのが便利

と考える。1)肺型 AM 症, 2)肺外型 AM 症, 3)全身播種型 AM 症。以上について自験例による観察所見を述べ、文献的考察を加えたい。

1)肺型 AM 症: 肺結核に類似しているが、結核に比べ症状は穏和であるとされている。その86%がⅢ群菌の *M. intracellulare* によるもので、次いでⅡ群菌の *M. scrofulaceum* そしてⅠ群菌の *M. kansasii* によるものなどがある。自験例はⅢ群菌剖検例17, 同切除肺10, Ⅰ群菌切除肺2例である。剖検例は病歴が長く、15~20年にわたるものがある。また死亡時まで排菌が持続していたものが多く17例中12例である。病変は高度破壊性かつ進行性のものが多い。年齢は高く60歳以上の例が14例ある。AM 症そのものが主死因となつたと考えてよいものが10例あつた。合併症も多く、胃癌、肺炎、脳血栓、脳出血、自然気胸、肺性心、肺癌そして肺線維症などがあつた。喀血死が1例あつた。

空洞は多房の複雑な形のものも多く、乾酪層は厚く膿様軟の傾向があり、また膿瘍状病巣の目立つ例がある。被包乾酪巣は少なく、特に乾固した緻密な乾酪巣はほとんどなく、結核腫といえるような形のはみられなかつた。結核症、特に化学療法以前の例にしばしば認められた、管内散布性の細葉性病巣はまれにしかみられなかつた。肺炎は軽いものを含めて8例にみられた。肺門リンパ節の石灰化あるいは陳旧性乾酪病巣は14例に見出されたが、新しい乾酪巣は1例もみられなかつた。AM 症が結核症と同様の初感染リンパ節病巣を作るかどうかについては解明できなかつた。しかしリンパ節の肉芽腫性病変はかなり認められ、軽度のもの3例、やや高度のもの3例があつた。

切除肺の病巣は主として空洞であるが、Ⅰ群菌例もⅢ群菌例も大差なく、結核症に類似しているが、全般的に散布病巣が少ないという印象をうけた。

X線写真上はほとんど陰影がなく、気管支ファイバーなどによつて辛うじて少数の AM 菌が確認されるような軽微症例が目されているが、切除肺において、気管支拡張症などに伴つて軽微な病変が見出されている。

肺型 AM 症は、組織学的にも、肺結核症とは多少異なつた点が指摘される。第1には、病変が増殖性(productive)よりも滲出性(exsudative)に傾いていることである。第2に空洞壁の肉芽層は特異肉芽の性格がやや弱く、非特異性に傾いていることである。壊死層中に多数の菌を有していることからみて奇異に感じられる所見である。

2)肺外型 AM 症: 演者の自験例はない。皮膚を侵入門戸とする皮膚疾患は特異的で、その場合、菌も *M. marinum* などにはほぼ限られているようである。表在リンパ節、骨髄、副鼻腔などに限局した病変を作るものが報告されているが、考え方によつては、それらを、次の

全身播種型に入れてもよいであろう。

3)全身播種型 AM 症: 結核症における粟粒結核症や Typhobazillose に相当すると考えてよいような激症型といつてもよいものと、比較的慢性に経過して症状の穏やかな、一部は2)の型に入れてもよいような形のものがある。自験例の1例は、肺に初発病巣を形成し、漸次全身の骨に膿瘍を作り、最後に肺その他全身臓器に粟粒病変を作つたものである。内外の報告では、全身リンパ節が侵されたもの、髄膜炎を起こしたものなど種々の形のものがある。

この型と2)の型の症例は、小児から若年層に多いのが特徴である。またもう一つの特徴はその組織所見が、結核症とはかなり異なつていことである。自験例の肺初発病巣も含めて、Histiocytoma 癩腫、サルコイド、ホジキン、Letterer-Siwe 症、ゴーシェ症などの肉芽腫との類似を記載するものが多い。

5. 非定型抗酸菌症の化学療法—特に *M. intracellulare* 症を中心として

(国療近畿中央病) 喜多 舒彦

非定型抗酸菌症(以下 AM 症)の治療については非定型抗酸菌(以下 AM)に特に有効な治療薬が開発されていないため、現在では既存の抗結核剤が使用されている。しかし AM の抗結核剤に対する感受性が低いため AM 症の化学療法による治療成績は一般に良好ではないと考えられている。

各グループ菌群あるいは各菌種について AM 症を分類別し、それぞれについて検討された結果は以下のごとくである。

M. kansasii 症は RFP, TH などに感受性があり抗結核剤による適切な治療を行なえば X線所見の改善も菌陰性化率も全般に良好である。

M. scrofulaceum 症はその菌力(毒力)が病原性 AM の中では最も弱いとみられまた菌株によつては薬剤感受性も高く、排菌の陰性化率や X線所見の改善率が高く化学療法的方式などにあまり関係なく経過は良好である。

M. chelonae 症や *M. fortuitum* 症は報告症例が少なく化学療法の成績を論ずるには資料が不十分である。

M. intracellulare 症は抗結核剤に対する感受性はほとんどなく化学療法の効果についても菌陰性化率は低く X線所見の改善率も悪くその治療は最も困難とされている。

M. intracellulare 症(以下 *M. i.* 症)は日本における AM 症の大部分(90%以上)を占め臨床的には最も重要な AM 症であるがその病像は極めて複雑多彩である。治療成績を論ずる場合その成績は対象症例の複雑多彩な病像によつて大きく左右されるので各症例の病歴、病期、

病型、排菌量や肺および肺外の合併症などを十分に検討しなければならぬ。多数の症例について背景因子の検討を加えた *M. i.* 症の治療成績については1968年の山本および日比野の報告以後わが国では発表されていない。

M. i. 症に対する化学療法について症例の背景因子を十分に吟味し、また RFP, EB などを使用した症例の長期観察例なども加えて検討したのでその成績を報告する。

対象は非定型抗酸菌症研究協議会、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班および大阪結核病学会などで集められた *M. i.* 症約700例である。

(1) 化学療法の効果判定について現在 AM 症における特別な効果判定基準はない。X線所見の一部や臨床症状については肺結核の場合に準じて判定できるが、排菌経過については AM 症独自の基準が必要と考えたので、特に *M. i.* 症について特定の判定基準を設定した。

(2) 化学療法と病状経過との関係をみるについて次の4型に分類した。

- 1) 自然寛解型：化学療法に無関係に改善する。
 - 2) 改善型：化学療法により改善するもの。
 - 3) 不変型：化学療法は充分に有効ではないが病状安定し変化の少ないもの。
 - 4) 進展型：化学療法が無効で悪化するもの。
- (3) 発病の状況から一次感染型(原発性)と二次感染型(続発性)に区分して検討すると、化学療法の効果において明らかに差異を認めた。

(4) 既往あるいは同時合併の肺疾患(肺結核、じん肺、慢性(細)気管支炎、肺線維症、肺のう胞症、気管支拡張症、気管支喘息、肺がん、膿胸など)を有するものは化学療法に対する反応においてそれぞれ特色ある経過を示した。

(5) 上記の症例検討から化学療法が有効であったものについてみると化学療法の方式としては EB, KM 次いで RFP を含む組合せが最も有効であると考えられる。一方, INH 単独の長期継続は必ずしもよい方法とはいえない。

(6) 症状経過に適応した有効な化学療法と対症療法および長期間の経過観察が治療の基本であり、便乗感染(日和見感染)の性格をもつ *M. i.* 症に対しては全身のおよび局所的な一般治療のもつ意義は大きく、症状安定期に漫然と化学療法を続行するのは疑問である。

(7) 設定した効果判定基準は更に検討し改善しより適切な判定基準の設定が望ましい。

6. 非定型抗酸菌症の外科療法とその適応

(国療東京病) 古賀 良平

肺結核として入院してくる患者の約1~2%ぐらいが肺非定型抗酸菌症(以下肺 AM 症と略す)であるといわれ、この頻度は今後熟練した菌検索者が増えれば更に一層高まることは間違いない。AM は一般に弱毒菌であるといわれているが、現実には多くの肺 AM 症患者で排菌が止まらず、しかも病巣が拡大悪化し、重症化し、ついには死の転帰をとるものもあることをみると決して楽観視できない。AM は *M. Kansasii* を除けば有効化学療法剤に乏しく、内科的治療による菌陰性化は極めて低率で、本邦に最も多い *M. intracellulare* の治療による菌陰性化率を例にとつてみても1年でわずか22.4%と極めて悪く、また感性剤である CS の投与によつても菌陰性化率は一向に高められない。すなわち内科的治療は期待が薄いということができよう。また肺 AM 症の発症因子としては全身抵抗性の低下より、既往の肺病変、手術加療変型など局所的因子の役割が大きいように思われる。以上のような肺 AM 症治療の困難さに対応して、当院では昭和40年から手術適応を選択して、積極的に肺 AM 症の外科療法に取り組んできたが、その症例も全肺 AM 症例272例中47例(17.2%)、50回の手術を経験したことになる(昭和53年10月末現在)。右側31例、左側13例、両側3例で、AM を Runyon 分類別にみると *M. kansasii*(Gr. I) 1例、*M. scrofulaceum*(Gr. II) 2例、*M. intracellulare*(Gr. III) 43例、Gr. II と Gr. III の合併例1例で、外科症例も Gr. III が最も多く91.4%を占めている。選ばれた手術の種類は、肺全切除9回、肺葉切除23回、区域切除6回、複合切除2回の計40回(37症例)で、他の術式では成形3例、成形膿胸閉鎖5例、空切・成形2例などである。治療成績は肺切除例では特に良好で、合併症も少なく、懸念される術後残存巣・対側病巣の悪化も少ない。そして菌陰性化も1例を除いて成功している。これに対して他の術式は手術成績もやや落ちる。発症因子としての肺組織の変化部位も一緒に除去することに大きな意味があるのかもしれない。また死亡例が3例認められたが術後の脳塞栓、劇症肝炎、腎不全で直接AM症と関係のあるものではなかつた。すなわち肺 AM 症の手術適応として、まず肺切除が考慮されねばならないということである。そして現時点で肺 AM 症の外科療法の適応となるものは以下のごときものが挙げられる。1) 多量排菌が持続するもの(1年以上排菌の陰性化しないもの)、2) Group II では感性剤があつても、副作用などで化学療法に期待のかけ難いもの、3) X線写真上しばしば増悪進行などのみられるもの、4) 病巣が限局性のもの、5) 比較的若年者で、肺機能的にも手術に堪えられるもの。

要 望 課 題

要 望 課 題 I

ツベルクリン反応——最近の課題

〔4月5日 9:00~10:15 A会場〕

座長 (結核予防会結研) 森 亨

はじめに

座長 森 亨

実用的にみて、ツベルクリン反応の応用目的は、大きく二つに分類できる。一つは、結核感染の有無の判別であり、他はツ・アレルギーの強さの測定である。前者を目的とするものとしては、臨床応用(特に結核の除外診断など)やBCG接種対象の選抜、更に集団の既感染率の算定等がある。後者をもつばら、BCG接種後のアレルギーの評価、すなわちBCG接種技術の評価のために応用される。

結核流行が下火になり、それに伴って非結核性疾患や類似の病気が相対的に浮上してきている現在、第1の面でのツ反応応用の価値はますます大きくなってきた。また昭和49年以來、BCG接種の機会が少なくなつて、接種対象の選定・接種の技術評価に対しても以前よりも更に注意が払われるようになってきている。更に、結核の疫学的サーベイランスの指標としての感染危険率の意義が全世界的に認識されるようになり、その精確な推定が要請されている。このように最近では、ツ反応検査の多くの応用面でその信頼性に対する注目が高まつてきており、これが本総会で、「最近の課題」としてツ反応の問題を島村会長の取り上げるところになつたゆえんと思われる。誠にタイムリーな企画というべきである。

全国の諸先生方より寄せられた八つの演題も、上に掲げた問題点のほぼ全域をカバーしており、要望の意図はまず満たされているといえよう。座長としては、これらの演題を、1~3(自然感染把握のためのツ反応の応用)、4~5(BCG接種技術評価としての応用)、6~8(臨床応用、または免疫学的観察)のように群分けして、口演・質疑を進めるのが便利と考えている。活発な口演と熱心な議論が期待される。

1. Bなし陽性の再検 北見篤四郎(茨城県日立保健所)

〔目的〕 BCG接種歴がなくてツ反陽性を示すものをわれわれは「Bなし陽性」と呼んでいる。保健所を通じてみるBなし陽性は、必ずしも自然転移とは考えられず、

Bなし陽性の確認は重要な意味をもつものと考えられる。

〔方法〕 一般住民検診として日立市が医師会に依託して実施したツ反陽性者のうち、母子手帳、保護者の記憶、BCG接種部位の点検などによつてBCG接種歴のないものに対し、市の検診終了後できるだけ早い時期に一斉に保健所に集め、保健所および市保健婦等関係者全員立会のうゑで再検査を実施してきた。昭和48年は末就学児を、49年以降は4歳未満児で、この6年間にツ反判定者33,792名中陽性7,960名で、Bなし陽性者630名を対象としたが、再検できたものは442名であつた。再検査までの期間は住民検診終了後、最短は8日、最長は37日後であつた。〔成績〕 昭和48年は末就学児が対象であるが、ツ反判定14,213名中陽性7,254名でBなし陽性は81名、このうち再検できた者は39名で陽性は18名、陽性以外は21名53.8%であつた。昭和49年から4歳未満児が対象でツ反判定5,026名中陽性409名でBなし陽性は269名、このうち再検は184名で陽性は61名、陽性以外は123名66.8%であつた。昭和50年のツ反判定は3,908名中陽性は104名、全員がBなし陽性で再検は81名で陽性は9名、陽性以外は72名88.9%であつた。昭和51年ツ反判定は3,581名中陽性は80名、全員Bなし陽性で再検は58名で陽性は40名、陽性以外は18名31.0%であつた。昭和52年ツ反判定は3,679名中陽性は80名、このうちBなし陽性は63名で再検53名中陽性は15名、陽性以外は38名71.7%であつた。昭和53年ツ反判定は3,385名中陽性は33名、全員Bなし陽性で再検27名中陽性は13名、陽性以外は14名51.9%であつた。以上6カ年を合計すると陰性218名、疑陽性68名計286名64.7%が陽性から訂正判定され、また再検でも同様陽性と判定された者は156名35.3%であつた。〔考察〕 昭和48年のツ反成績においては積年の実績で51.0%が陽性であつたが、規則改正により49年以降の4歳未満児の陽性率は順次8.0、2.7、2.2、2.2、1.0%と逐次低下するに従い、Bなし陽性も48年の0.6%は別として、49年以降5.4、2.7、2.2、1.7、1.0%と低下はしたが、これらを再検してみると実に65%は陽性でないと判定された。なお4歳未満児に限つて推計するとBなし陽性の発現率は0.88%となる。〔結論〕 今回は初感染結核患者の発見、あるいはこれに伴う家族検診につい

では触れないが、個々にみると陽性度のランク替も認められた。ツ反の実施要領もツベルクリン液も基準化されている現況下において、なぜこのような大きな判定の差が認められるものであろうか。

2. 最近のツ反応判定成績解釈上の問題点 徳地清六・中村利彦(電電東京中央健管) 塩沢活(結核予防会結研附属病)

[目的] BCG 未接種乳幼児集団(以下B未接種群)にみられるツ反応弱陽性の検討、および既往 BCG 接種率の高い成人集団の発赤度数分布から結核感染の有無を知る可能性について検討を行なった。[方法] BCG 未接種の確認できた0~4歳の乳幼児3,600人に、一般診断用(PPD 0.05 μ g)ツベルクリンを型どうり注射し、2人の熟練者によつて判定を行ない、その度数分布を統計的に解析するとともに、疑陽性以上の反応を示した96人にツ反応再検を行ない、同時にツベルクリン溶解液による非特異反応の有無を検討するため、反対側前腕にツベルクリンを含みぬ溶解液を注射しその発赤を比較した。成人集団では、排菌者に暴露された平均年齢21歳、既往 BCG 接種率95%の男の集団118人と、同じ条件の対照集団246人にツ反応を行ない、両群のツ反応発赤値の度数分布を画き、その分布の相違から暴露群での結核感染の存在を推定し、更に暴露群のX線検査による追及を行なった。[成績] B未接種群のツ反応成績は、陰性96%で、その発赤値の度数分布を片対数紙に画くと、0~8mmまでは直線状に降下し、指数分布が推定されるので、実際に得られた0~5mmの分布から非特異反応分布を推定し、観察された分布の10mm以上の各発赤値において、算定した非特異反応を差し引いたものを予測特異反応分布とした。これと実際に得られた分布とを比較すると、20mm以上において両者はよく一致した。また疑陽性以上のツ反応再検においてツベルクリンの発赤分布は0~17mmの範囲に認めたが、溶解用緩衝液による発赤分布は2~4mmに68%の高い山を示し、5mm以上の発赤は認めず、溶解液による非特異反応は5mm以上の反応には介入しないと考えられる。既往 B 接種率の高い成人集団のうち、排菌源に暴露した集団と対照集団のツ反応発赤値の分布は、両群とも15mmで高い山を認め、対照群は漸減する曲線を描く単峰性であるのに反し、暴露群は40~49mmに9%の山を画く2峰性を示すことから、この山が結核感染によるものと推測された。これを裏書きするよう、その後のX線検査による追及によつて6ヵ月後に、ツ反応発赤値40mm以上、二重発赤、水泡を伴う強陽性者から1名の2次感染者(学会病型Ⅲ型)が発見された。[考案・むすび] 以上の成績から BCG 未接種乳幼児の10~15mmの弱陽性は、溶解液による非特異反応ではなく、他の抗原(非定型抗酸菌な

ど)とツベルクリン成分と特異的反応を示すものと考えられ、真の結核菌との特異反応を示す発赤値は20mm以上と考えられる。既往 B 接種率の高い群で、結核感染の有無を知るには、年齢群別の標準的ツ反応度数分布を常に把握しておき、感染が疑われる集団のツ反応発赤度数分布を比較検討すれば、結核感染を推定することが可能である。

3. 未接種の大集団におけるツ反応の観察 当山堅一・仲村良子(結核予防会沖繩県支部) 青木正和(結核予防会結研)

1972年の本土復帰、74年の予防法改正に伴い、沖繩県においては、それまで中学校2年生(以下中2)のみに行なっていた集団 BCG 接種が、幼児・小学生にも行なわれることになつた。ただ幼児期の BCG 接種の普及は当初は充分でなく、また小2の既接種群は未だ中2に到達していない。これにより、本県の小1、中2の生徒の大部分は BCG 未接種であり、しかも彼らは本県の学童小児を偏りなく代表しているものと考えてよい。これらの集団のツ反応検査から本県の結核感染の状況を推定し、併せてその推定方法の問題点について検討を加えた。

[成績] 小2の1977年、78年における未接種被検者数はそれぞれ17,534人、16,721人、うち発赤長径10mm以上の者は1,094人、1,169人で陽性率は6.24%、6.99%と計算される。中2では被検者15,371人、16,097人、陽性者(率)は2,024人(13.17%)、2,098人(13.03%)であつた。一方沖繩県の1968年、73年の県結核実態調査によれば、ツ反陽性率は5~9歳4.3%、2.2%、10~14歳10.6%、7.7%とされている。われわれの1977、78年の成績は、これらの傾向から予想されるよりもはるかに高い率となつていることが知られた。[討論] 他の疫学的指標からみても県内で結核流行が増悪しているとは考えられないことで、上の成績は奇異である。ツ反の測定技術については、担当者間、担当者内の読み合せを数次にわたつて行なつて基準の統一と誤差の管理を心がけているので、このみかけ上のツ反陽性率過大評価の原因とは考え難い。次に BCG 既接種者が未接種集団に紛れ込んだ、ということは完全には否定しえない。ちなみに BCG 既接種の率は小1で4.1%、11.0%(それぞれ1977、78年)、中2で0.5%、1.9%(同)であつた。既往歴の確認を更に入念にすることも考えている。また判定の基準については、実態調査時の発赤平均径と今回の発赤長径をもつて測るといふ差異があり、今回の方が過大評価に傾く。更に未感染者の割合が今回のように圧倒的に高い状況では、発赤10mmが既感染-未感染をふるいわけする最も有効な基準か否かも検討の余地がある。低まん延状況下では、理論的な計算上15~16mmがこの基準としてより有効という考え方もあるが、これを適用すると、1978年の場

合「陽性率」は小1で2.6%、中2で6.9%ということになる。

4. ツ反陽性率の最近の変化について 金森熙隆(斐川生協病)

[目的] 昭和49年、ツ反・BCGの定期化が実施されて以来、小学校でのツ反の陽性率は異常に減少し陰性の%が増加してきている。小学校でのツ反の結果の実状を調査し、その対策について考える。[方法] 昭和49年から53年までの小学校1年生と2年生のツ反の経年的変化ならびに中学2年生と幼児のツ反について鳥根県斐川町(農村部)、出雲市、松江市の小学生、中学生、乳児について調査した。[成績] ①小学校1年生のツ反陰性者の%はいずれの集団でも著明にふえ、斐川町(約300名)18.6%より59.4%、出雲市(約600名)15.2%より53.8%、松江市(約1,200名)32.4%より62.7%と増加している。陽性率は逆に斐川町64.8%より18.3%、出雲市58.5%より18.8%、松江市53.8%より18.8%と減少している。これらの集団はBCG既接種群と未接種群の混合であるが昭和49年以来、同じ傾向をもつて変化し、ツ・アレルギーの水準は著しく低下している。②小学校2年生(1年生時ツ反陰性でBCG接種1年後)のツ反は陰性は20%前後となり陽性率は40~50%となっている。③斐川町の幼児のBCGは1歳児で行なわれ対象児童の約95%はBCG接種者である。斐川町の二小学校(約160名)の幼児期のBCG接種回数を昭和49年度・53年度1年生で比較すると49年度は2回以上が75%を占め、53年度は2回以上は7%である。④中学2年生のツ反陽性率は殆んど90%前後で、大部分が有効な免疫力をもっていることを示している。⑤幼児の陽性率はおおむね10%以下であり、大部分が未感染者であることを示している。[考察] ①小学校1年生のツ・アレルギーの著しい低下という現象は局部的でなく、かなり普遍的であると考えられる。幼児、小学生のBCG接種による免疫の不十分さのため結核予防の柱がくずれるおそれがある。②中学2年生と昭和49年度1年生の陽性率の高いのはBCG頻回接種によるものである。③BCG定期化により幼児期1回のBCG接種によるツ・アレルギーは長期間つづくという研究者の実績と、学校現場の実績とは著しく違い現場でのツ・アレルギーの持続は長く続いていない。[結論] ツ反陽性率の激減の実情について速やかに全国的なフィールドで広範な対象につき調査を行ない、その原因を追求する必要がある。定期化に伴い、ツ反・BCG軽視の風潮もあり、ツ反・BCGの技術改善も含め結核予防対策の検討改善が急がれる。

5. BCG接種技術評価におけるツ反応成績について

伊藤雅夫(愛知県瀬戸保健所)

[調査目的・方法] 1974年結核予防法の一部改正により

接種機会の減少したBCG(以下Bと略す)は正確に実施されなければならない。このためB接種技術評価としてのツ反が行なわれるようになったので、その成績を検討するため、保健所運営報告により1975~77年の全国のツ陽性状況を検討するとともに、愛知県下A保健所(A・HCと略す)管内の乳幼児(主に3歳)に対し1975年および76年にツ陰性者のB接種を行ない1年後にそれぞれツ反検査を行ない、また対照として1975年および76年にA市においてB接種を行なつた乳幼児(主に3歳)に1年後にそれぞれツ反検査をA・HCで行ないB接種効果判定検討の資料とした。[調査成績・考察] 1975~77年の全国のツ陽性率をみると乳幼児では75年10.6%、76年7.9%、77年5.8%、小1ではそれぞれ54.5%、44.3%、36.3%、小2では50.9%、46.5%、45.3%、中2は85.0%、82.1%、78.1%、中3は65.9%、63.1%、61.0%と年々陽性率は低下の傾向を示している。この理由の一つとして1976年、77年となるにつれ既往のB接種の影響が薄くなつてきたことも考えられるが、小2、中3は若干の例外はあつても前年B接種を行なつたと思われるので、B接種効果の有無についての検討も必要であろう。ところでA・HCで実施したB接種1年後のツ成績をみると、HC・B接種群のツ陽性率は1976年78.9%、77年81.5%、ツの強さは76年(+)24.6%、(+)54.4%、77年は(+)5.1%、(+)73.7%、(+)2.9%、ツ発赤径平均は76年12.9mm、77年14.7mm、ツ発赤径分布をみると76年は10~14mmに、77年は15~19mmに山を持つ1峰性の分布を示し、またB針痕数平均は76年7.3コ、77年12.9コ、B針痕数分布をみると77年は76年より針痕数の多い方に傾いた分布を示していた。また対照のA市B接種群では、ツ陽性率は76年39.4%、77年45.7%、ツの強さは76年(+)15.2%、(+)24.2%、77年(+)2.6%、(+)42.2%、(+)0.9%、ツ発赤径平均は76年7.7mm、77年9.4mm、ツ発赤径分布は両年度とも0~4mmに山のある分布を示し、またB針痕数平均は76年1.0コ、77年3.9コ、針痕数分布をみると77年は76年より針痕数の多いものがやや増加してはいたが0コのものが最も多かつた。したがつてB接種効果はHC・B接種群の方がA市B接種群より高かつ77年の方が76年よりも高かつた。両年度ともB既往接種歴のあつた者は除外し、ツ液およびBは日本BCG会社のものを用いるなどしているので、B接種手技の差が、これらツ成績の差となつたものと考えられる。[結論] A・HCのB接種技術評価成績より推察するとB接種1年後のツ陽性率は70~80%には達すると思われるので、全国の小2、中3のツ成績はB接種効果が充分あつたとはいいいがたいといえよう。

6. ツベルクリン反応とサルコイドーシス 伊藤慶夫・森川聡・平沢喜久雄・木下康民(新潟大第2内科)

〔目的〕 ツベルクリン反応(ツ反)の陽性率は BCG 接種の励行されている本邦では、10歳代で最高率となり、成人では80%以上が陽性と考えられている。一方、近年ツ反はサルコイドーシス(サ症)を初めとして免疫異常がみられる疾患では、この異常の検出の手段としても施行されている。サ症におけるツ反の減弱が病型、病期、各種検査値、他臓器病変などどのように関連しているか仔細に検討された報告は少ない。昭和37年から53年までに経験された本症例について上述の諸点に留意し検討を試みたので報告する。〔方法〕 164例中、ツ反接種の行なわれた148例について、ツ反と DNCB 反応の一致率、ツ反歴、BCG 歴、末梢リンパ球数、免疫グロブリン、血清 γ -globulin 値、レ線像による病型、眼所見の有無などとの相関について検討を加えた。〔成績〕 ツ反陽性は50/148(33.8%)、偽陽性25/148(16.9%)、陰性63/148(42.6%)、DNCB 反応、強陽性2/55(3.6%)、陽性28/55(50.9%)、陰性25/55(45.5%)であつた。両者の一致率は32/46(69.9%)であつた。病型別では、A型(肺門型)：陽性37/105(35.2%)、偽陽性19/105(18.1%)、陰性49/105(46.7%)。B型(肺門、肺野型)：陽性6/18(33.3%)、偽陽性2/18(11.1%)、陰性10/18(55.5%)。C型(肺野型)：陽性1/9(11.1%)、偽陽性1/11(11.1%)、陰性7/9(77.7%)。胸部レ線像無所見の15例では、陽性6/15(40%)、偽陽性3/15(20%)、陰性6/15(40%)であつた。ツ反がかつて陽性になつたことなしとした者は87例中11例(11.5%)であつた。眼病変とツ反の関連では、眼所見有群86例では、ツ反陽性27/86(31.4%)、偽陽性13/86(15.1%)、陰性46/86(53.4%)。眼所見なし群53例では、陽性16/53(30.1%)、偽陽性11/53(20.8%)、陰性26/53(49.1%)であつた。 γ -gl. 1.49 g/dl 以上の41例では、陽性14/41(34.1%)、偽陽性3/41(7.3%)、陰性24/41(58.5%)であつたが、 γ -gl. 値の正常であつた群とに差はなかつた。リンパ球数1,000以下の32例では、陽性8/32(25%)、5/32(15.6%)、19/32(59.4%)でリンパ球数正常群と比し、特に差はなかつた。〔考察・結論〕胸部レ線病型では、A, B, Cの順に陰性率が高くなり、本症の進展と対応するように思われたが、眼病変の有無とは明らかな相関はみられなかつた。また DNCB との一致率は70%で、罹患時の DNCB の陰性は54.5%と感作の成立しがたいことが示される。ツ反の場合には単には陽性、陰性という結果から免疫応答は評価しえず、ツ反歴の聴取がより大切である。148例中6例(4.0%)が20 mm 以上の陽性を示したにすぎない。またツ反が常に陰性と答えたものは11.5%で、全国統計と比較しても特に高率とはいえず、BCG に感作されにくい個体と本症の因果関係は明瞭でない。ツ反は免疫異常を知るに有力な手段といえる。

7. 各種肺疾患におけるツベルクリン反応—特にツベルクリン反応陰性率に関する検討

藤村直樹・泉孝英・小原幸信・大島駿作(京大結胸研内科第2)

〔目的〕 結核菌感染に対する特異的な細胞性免疫反応であるツベルクリン反応(以下 TR)は、結核菌感染の有無の判定法として広く用いられてきたが、呼吸器疾患領域において結核症が減少し、非結核性の疾患が多くを占めるようになった現状では、TR は鑑別診断方法として、あるいはヒトの細胞性免疫反応の指標として広く用いられるようになってきている。われわれは各種肺疾患における TR の陰性率についての検討を試みたので報告する。〔方法〕 昭和43年来、京大胸部研の外來・入院患者のうち TR が実施された約1,200例について、疾患別、病期別、性別、年齢別についての集計を試みた。原則として TR は初診時の所見であつて、薬剤あるいは放射線等の影響のない未治療の時期の反応を用いた。また組織学的診断が必須とされている疾患では、組織診の明らかでない症例は除外した。〔結果〕 ①肺結核症例では、陰性例は445例中29例(7%)のみであつた。粟粒結核では、9例中4例陰性であり、非定型抗酸菌では陰性例が多い傾向が認められた。②類上皮細胞肉芽腫形成疾患は、いずれも陰性例が多く、サルコイドーシスでは、249例中185例(74%)、慢性ベリリウム肺は10例中10例(100%)、外因性アレルギー性肺炎では、8例中6例(75%)が陰性症例であつた。③慢性閉塞性肺疾患症例では、肺気腫35例中14例(40%)、慢性気管支炎では65例中23例(35%)、気管支喘息26例中6例(23%)、びまん性汎気管支炎6例中4例(67%)が TR 陰性であつた。④気管支拡張症では49例中19例(39%)が陰性を示した。⑤間質性肺炎症例では、Cryptogenic fibrosing alveolitis 16例中6例(38%)、膠原病に伴う間質性肺炎症例では8例中6例(75%)が陰性所見を示した。⑥肺癌症例224例中、陰性例は79例(35%)であり、組織型間の差異は認められなかつたが、病期の進行とともに陰性例が増加する傾向が認められた。また転移性肺癌症例では、46例中17例(37%)が陰性所見を示した。〔総括〕 各種肺疾患における TR の陰性度について検討した。結核症例では TR 陰性を示すことはまれであるが、サルコイドーシス、慢性ベリリウム肺、外因性アレルギー性肺炎などの類上皮細胞肉芽腫形成疾患では、陰性率は極めて高頻度であつた。肺癌では病期の進展とともに陰性例の増加を示した。また気管支細気管支領域疾患などにおいても、1/3 以上の症例において TR 陰性化傾向が認められた。

8. ツ反に及ぼす Rifampicin の影響についての臨床的研究

青柳昭雄・渡辺定友・高浪巖・小林紘一・菊地功次・柳内登(国療晴嵐荘病)

〔目的〕 RFP に免疫抑制作用が存することは動物実験

では明らかではあるが人のツ反応に対しては影響なしあるいは早期に影響ありなど異なる報告がみられる。そこで RFP がツ反応に影響を及ぼすか否かを検討するとともにツ反応に及ぼすその他の因子を知ることを目的で臨床的研究を行なった。〔方法〕 新入院で主として初回治療結核患者を対象として入院時、2週、4週、8週に一般診断用の PPD を用い、この間は同一ロットの PPD を同一個人に使用し左右の前膊屈側部の上下の異なる部位を選んでツ反応を行なった。また経時的な比較には発赤の長・短径の平均値を用いた。DNCB 皮膚反応は感作2週後に0.1%、0.02%液を用いて誘起を行なった。〔成績〕 RFP を含む治療を行なった症例(⊕群)は78例で RFP なし群(⊖群)は39例であった。両群の背景因子は性、年齢、病型ではほぼ同率であったが、喀痰中結核菌塗抹陽性例は⊕群36.2%、⊖群17.5%で培養陽性例はそれぞれ35.9%、28.2%で⊕群に結核菌陽性例がやや高率であった。治療開始前のツ反応は⊕群 24.69 ± 14.43 mm、⊖群 29.57 ± 17.52 mm であり、2週後はそれぞれ 29.57 ± 14.17 、 37.75 ± 17.22 、4週では 28.86 ± 15.15 、 37.18 ± 14.05 、8週では 34.44 ± 18.83 、 33.85 ± 18.10 であった。ツ反応は両群とも経時的に前値に比して増強する値を示したが、2週、4週においてその増強率は⊖

群は⊕群に比して高率であった。そこで2、4、8、12週に施行したツ反応の大きさをそれぞれの治療開始時のツ反応の値で除した値は⊕群ではそれぞれ1.2、1.2、1.328、1.378で⊖群では1.194、1.32、1.065、1.387であり、⊕群に経時的にツ反が増強する傾向がみられたが両群には明らかな差がみられなかった。しかしながら前値に比し10mm以上の低値を示した症例は2週で⊕群18%、⊖群5.0%であり、4週ではそれぞれ12.5%、9%、8週では7.3%、12.5%であり、⊕群に2週において明らかに低下する症例が高率である傾向がみられた。DNCB テストを行なった症例は⊕群23例、⊖群16例であったが DNCB 誘起反応陰性の症例は⊕群30.4%、⊖群31.3%で両群に差がみられずまた DNCB テストと最も近い時期に施行したツ反応成績と DNCB 誘起反応の成績とも有意の相関はみられなかった。また病型別に治療開始前のツ反応値をみると I、II、III型の順にツ反が増強する傾向がみられた。〔結論〕 RFP 投与群にツ反応が減弱する症例が2週でやや高率である傾向がみられたが、大多数は経時的に前値に復した。したがって通常肺結核症の場合には RFP はツ反応に影響を与えないであろうと推察される。

要 望 課 題 II

結核化学療法における X 線検査の新しい位置づけ

〔4月6日 9:00~9:50 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

結核症の細菌学的治癒を果たしうるまでに進歩した強力な化学療法は、従来の病理解剖学的治癒過程の情報を提供していた X 線検査による診断方法に再検討を加えねばならぬ事態をもたらした。

過去における日本の結核治療学の発展が、基礎的な病理解剖学的研究に負うところが大きであったため、結核の診断、治療を進めていく場合に胸部 X 線所見に重点がおかれ、病理解剖学的治癒を治療目的達成の尺度とされがちであったが、現在のごとき殺菌の処方による治療では、X 線上の陰影が何%消失したとか、どのような型の空洞が残つているとかいうことよりも、病巣内の結核菌の動静を反映する喀痰中の菌の推移を観察し、菌の陰性化を確認するという細菌学的治癒を治療目的達成の尺度とすべきであるとされるようになってきたからである。しかし、現実には頻りに X 線検査が行なわれ、しかも遺残病巣との葛藤が続けられて治療がなかなか止められずにいることが多いこと、また治療当初から排菌陰性の症例が多く、これらの症例では X 線所見のみが指標とならざるをえないという問題もある。このような複雑な問題を背景にしながら 5 人の演者から、おのおの研究成績をもとに新しい X 線診断の評価についてご発言を願う。

山下氏は、切除肺病巣と X 線検査についての検討を、盛本氏は、強力化療中に X 線陰影の増加した例の詳しい検討と肺結核と肺癌の合併例について言及される。馬場、浦上、山口氏は、いわゆる短期治療の症例の観察からその成績をもとに独自の考え方を述べられる予定である。

本課題は極めて難しいものであるが、胸部 X 線検査はいかなるときに必要なのか、また実施した場合に写真そのものから一体何をみている(診断している)のか、みなくてはならないのか、実際に治療を進めていくうえで X 線検査がどのようなことに役立つているのかの点などについて、フロアの先生方にも参加していただき、“現在の化学療法下における X 線検査の新しい位置づけ”をご討論願えればと考えている。

1. 化療切除肺結核病巣の形態と菌成績からみた X 線検査の意義 °山下英秋・松井晃一(静岡県立富士見病) 肺結核の予後を判定するには、非化療時代には X 線検査が排菌検査以上に重要であった。殺菌性の化剤により、排菌検査が主軸で X 線検査は従となつて大きく後退してきた。これは化療を受けた結核病巣内菌が培養で生えず次第に治癒していくと判断しているからである。それでは化療中排菌陰性になつた場合の X 線検査はどのように役立つのか、私たちは昭和 44 年の本総会シンポジウム「結核化学療法強力の可能性とその限界」で切除肺、剖検肺の成績を発表した。今回症例を追加して切除肺病巣と X 線検査について再び検討してみたので報告する。〔資料〕肺癌と誤つて切除した未治療 24 例。化療により 2~3 カ月以上排菌陰性が続いた切除肺例のうち一次薬(一部 EB を含む) 184 例、二次薬 51 例および排菌陰性化切除肺約 50 例を用いた。〔成績・結論〕排菌陰性の未治療の病巣培養陽性菌(以下菌陽性と略)例は、浸潤像 4/4, Kd 4/6, T 3/8 および硬い乾酪巣(C) 0/6 であり、これらの例の場合化療の必要の有無を決める手段は X 線検査が握つている。次に化療当初から排菌陰性で(そのため耐性不明)化療が 4 カ月から 18 カ月行なわれた病巣(主に Kd, T)内の菌陽性は 7/32(21.8%)であり、これらは 7 カ月以内に多く認められたが、中には 13 カ月と 17 カ月間陰性が続いた数例に認められた。これは排菌陰性のため INH 耐性を発見できなかったものと思われ、X 線検査によつて陰影の動きを重要視して化療期間を決めなければならない。化療当初に排菌があり、耐性の確認された例の化療期間は排菌陰性化するまでの期間や陰性化後の主な持続期間が大切となつてくる。私たちの資料では一次薬 3 者(一部 PAS の代りに EB 例を含む)使用例は排菌が 1~4 カ月(3 カ月以上は微量菌)以内で止まつた例の化療期間別による病巣内陽性菌例をみると、4~7 カ月ごろまでは菌量の 10²以下を加えれば、約 30% くらいみられたが 8 カ月をこすとわずか数%に著減していた。これらは化療当初の排菌陽性期間がより短く菌量の著減する方が病巣内菌も早く陰性になる傾向がある。これらのことは一次薬再治療(INH 非耐性)、二次薬例でもおおむね当てはまるのである(ただ INH, RFP, EB の初回例は数

が少なく不正確)。これらの例を X 線陰影の改善でみると、空洞壁がヒハク化した例の病巣内菌の大半は陰性であったことから、化療期間はその時点まで中止していたと思われ、4~9カ月くらいであった。空洞が濃縮や充実した例では10~12カ月くらい化療でやはり大半病巣内菌は陰性であった。空洞が縮小だけ例では化療10カ月くらいでも病巣内に微量菌が残っていた例があつたが、12カ月行なつた例は濃縮例と同様菌陰性になつていた。空洞の形が化療によつてあまり変わらなかつた例の大半の病巣は菌陽性であり、化療の効果が極めて少なかつた。結論として X 線検査は化療中の排菌検査と平行して経過を追う重要な手段である。

2. 化療下における X 線検査の新しい位置づけ—特に化療中陰影増加例の検討

盛本正男・小形清子・吉田たみ子・大島耕史・高橋直人・吉川浩一・久留幸男
(結核予防会保生園病)

[目的] 化療下の X 線検査の役割が改めて問題にされる理由としては、① RFP・INH を含む強化処方による優れた治療成績の集積、② 活動性結核の著しい減少と非結核性胸部疾患、特に肺癌の著しい増加による鑑別診断の必要性、③ 放射線障害に対する関心の高まり等をあげることができる。演者らは化療下の X 線検査の役割を再評価する目的で、RFP・INH 初回治療の陰影増加例とこれまでに経験された肺結核・肺癌合併例について検討した。

[対象] RFP・INH を含む初回治療は135例で治療前排菌(+)100例、排菌(-)35例である。肺結核に肺癌の合併したものは5例で肺結核治療中4例、治療終了経過中1例である。[成績] ① 結核菌検査成績：排菌(-)化は3カ月以内培養94%、塗抹80%で7カ月まで排菌をみた1例以外はすべて5カ月までに陰性化した。再排菌は菌(+)群では培養(+)6例であるがすべて1回だけの陽性で5例は非定型抗酸菌であつた。塗抹(+)は10例にみられたがこれもすべて1回限りの陽性であり、明らかに細菌学的悪化と考えられる再排菌例はなかつた。② X 線検査成績：RFP・INH 初回治療中陰影増加例は排菌(+)群では100例中14%で、すべて菌陰性化に前後する1~2カ月にみられた。主病巣が改善する一方で他肺野に軽度の陰影増加をみるものが9例で最も多く、特に上肺野の大空洞が縮小し対側中・下肺野に気管支散布型の小浸潤の出現するものが6例にみられたことは、この型の陰影増加は大空洞の早期縮小で菌を含む分泌物が中・下肺野に吸引されて起こる可能性を考えさせる。主病巣の悪化は2例で少なく胸膜炎の合併は3例にみられた。排菌(-)群では35例中14.2%に陰影の増加がみられ2~4カ月に出現した。主病巣の拡大3例、胸膜炎例で肺野浸潤影の出現2例であるが、空洞縮小気管支散布型はなかつた。増加陰影の経過をみると大部分のものは同じ処方の

まま1~3カ月で改善あるいは改善傾向をみたが、陰影消退の遷延するものは2例にみられ、排菌(-)群の2例は非結核の疑いで肺切除を行なつた。③ 肺結核と肺癌の合併：肺癌の合併はすべて肺結核治療中あるいは経過中の X 線検査ではじめて発見されたものであり、X 線検査が鑑別診断に果たす役割を示す好例である。[むすび] 以上の成績からみると RFP・INH 初回治療における治療効果の判定には、X 線所見の適正な評価はもちろん必要であるが、これまでの X 線所見偏重の傾向を改め、菌陰性化を主な指標として確実な菌検査の励行が必要である。一方菌(-)例では非結核との鑑別、特に高齢者では菌(+)でも常に肺癌の合併に注意をはらい、鑑別に必要な X 線検査の活用は積極的に行ないたい。

3. 最近の化学療法下における X 線検査の意義

馬場治賢・吾妻洋(国療中野病)

[目的] 近年の化療下における X 線検査の意義を検討する。[方法] 発病時、治療開始時、治療経過、終了時、終了後の経過等と X 線所見の関係を追求した。[成績] ① 発見時、肺野に影があつた場合結核菌が証明されなければ結核以外の肺疾患との鑑別を充分行なう。肺野に影がなく結核菌が証明されたらまず気管支結核である。造影法によらなくても X 線の強さを加減することにより冒された気管支の部分を書し出すことができる。気管支鏡によれば潰瘍を明確に知ることができる。ただし末梢気管支の結核はどの方法も不可能である。② 治療開始時の X 線所見は予後判定にある程度有用である。われわれの6カ月治療例の治療終了後の再発をみるに Min. からは0%、Mod. からは2%、Far からは10%であつた。最大空洞の内径の大きさからは、明確な関係は得られなかつた。③ 治療の経過に従つて X 線の追求はしばしば病変の経過を反映しているが、時に強力なしかも感性的な治療剤の併用で治療されているのに殊に初めの2,3カ月以内に病影の増強や肋膜液の出現をみることがある。国療中野病院で過去8年間に吾妻が受持つた例中、結核菌が証明され1年以上経過を追求しえた例のみでみると結核菌が常に陽性であつた例での X 線悪化はすべて結核の悪化であつたが、陰性化後悪化したものでは全例の5%が非結核性で4%が結核性であつた。また9%は再排菌時 X 線の変化を伴わなかつた。④ 6カ月治療終了時の不安定陰影は必ずしも病巣の活動状態を示さない。われわれの例では6カ月で治療をやめた群も1年および1年半でやめた群でも陰影の改善速度、空洞の推移に差がなかつた。また6カ月終了時初めから空洞なし7%、空洞消失から2%、縮小から3%、不変から13%、拡大から7%再発、空洞出現からは0%であつた。④ 培養陰性化後6カ月以上して塗抹陽性で培養陰性例では X 線不変4例、改善8例であつたが、培養も陽性であつた例では改善例

は1例もなく、不変6例(うち断層で空洞拡大3例)、ごく軽度悪化7例、高度悪化4例であった。〔考察〕 X線検査は非特異性の検査であるが拡り、密度、位置その他からある程度実体に近づくことができる。判読が興味あるゆえんである。しかし本態的のものでない限り誤りも避けられない。より確実なしかも簡単な検査を重視すべきである。〔結論〕 X線は解剖学的肉眼的変化を示すもので、顕微鏡的結核菌の活動状態を示すものではなく、したがって治療継続の可否をきめるバロメーターとしては適当でない。しかし中止後の再発の有無を知るうえには参考となる。ただしX線のみの悪化で結核菌が培養陰性なら非結核性の病変であることが少なくない。

4. 短期化学療法における胸部X線像の経過—国療化研の成績から— 浦上栄一・島村喜久治・砂原茂一(国療東京病)

〔目的〕 強力な化学療法は菌陰性化とX線所見の乖離をはつきりさせてきた。治療の終了の目安をX線所見の安定する時期に求めるのであれば短期化は困難であろう。私たちは短期治療を行なった症例のX線所見の経過について種々検討したのでその成績について報告する。〔方法〕 研究対象は初回治療例でSHRの初期強化治療を導入し、菌陰性化後6ヵ月治療を行ない、その後6ヵ月以上観察しえた151例(規定群)のX線所見の経過を分析した。このほかに、上記の治療期間を延長した46例(延長群)についても比較検討した。〔成績〕 規定群の学研分類の経過判定は基本型で2a以上の改善、すなわち50%以上の陰影消失が3ヵ月16%、6ヵ月54%、9ヵ月71%、12ヵ月78%であり、延長群は3ヵ月7%、6ヵ月46%、9ヵ月69%、12ヵ月82%に達した。空洞型は規定群122例、延長群39例であるが、2b以上の改善、すなわち空洞壁が2mm以下の菲薄化または透亮像の消失が規定群で3ヵ月29%、6ヵ月51%、9ヵ月66%、12ヵ月75%であり、延長群で3ヵ月21%、6ヵ月46%、9ヵ月63%、12ヵ月74%であった。延長群で基本型、空洞型ともに6ヵ月までの成績は劣るが、9ヵ月以後は規定群とほぼ等しくなる。このことは規定群の95%は8ヵ月以内に治療を打ち切っているのに対して、後者は治療の継続により、このような成績になったと考えるが、差はわずかであった。次に規定群の治療終了以後の経過判定は基本型で治療終了時2a以上の改善が62%、その6ヵ月後には76%に、空洞型で2b以上の改善が58%から78%に上昇している。これは自然の経過の改善であり、注目し値するが、この現象はおそらく個体の免疫力によるものであろう。しかし逆の見方をすれば、治療終了時に42%に、その6ヵ月後でもなお22%に空洞の残存をみている。〔考察・結論〕 われわれの短期治療例のX線所見を従来の学研分類により経過の判定を行ない、治療終了時42%の空洞残

存例をみた。これらの症例は既存の考え方からすれば治療継続してよいものであろう。現在までのところ、短期治療151例のうち明らかな再排菌は1例、52年12月現在塗抹陽性(培養未定)1例、この2例とも治療終了時に空洞は残存していた。空洞残存例は治療終了に慎重であるべきと考えるが、ほかの残存例からの再排菌はない。今後、短期治療の症例を増し、遠隔成績を積み重ねて再排菌を追究し、同時にX線像の分析を行なつていけば治療における新しい位置づけも可能になると考えるが、それまではやはり従来通りの経過判定を行なつていくべきだと考える。

5. 初期強化・短期治療時におけるX線検査の評価について 山口亘(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕 初期強化・短期化学療法の実施に際し、X線検査がいかなる役割を果たすかを検討するため本研究を行なった。〔方法〕 未治療菌陽性有空洞例にRFPとINHを含む初期強化・9ヵ月療法を行ない、治療中ならびに治療終了後の経過を観察して得た資料をもとに、処方を選択あるいは治療終了時期の決定等に対するX線検査の意義について考察した。〔成績〕 9ヵ月療法終了例は160例で、これら症例の治療終了時におけるX線所見の中等度以上改善率は、基本病変で79%、空洞では51%にのぼった。昭和53年11月末現在、治療終了後7ヵ月以上追跡しえた症例は107例を数えるが、観察時のX線所見では、終了時に比し基本病変で22%、空洞で35%の症例に改善が認められた。なお悪化例はこれまでのところ1例(7ヵ月以上経過例中の0.9%)で、治療終了後8ヵ月目に呼吸器症状を訴え受診した結果、再排菌と空洞の新生が認められた。本症例では治療開始3ヵ月後に菌培養陰性化がみられ、またX線所見も順調に改善しており、終了時点でこの事態を予測しうる資料は全くなかった。〔考察〕 RFPを含む初期強化治療によつて、これまでにない早期の菌培養陰性化とX線所見の改善が期待できることとなつた。しかし中等症以上の症例を対象に9ヵ月あるいはそれ以内で治療を終了するとすると、治療期間内の形態学的治癒を全例に望むことは到底不可能であろう。したがってX線所見を治療の指標とする従来の考え方は、短期療法を行なう場合は当然払拭されねばならないわけだが、事実、細菌学的治癒に達したと思われる症例での遺残陰影は、治療終了後も順調に修復の方向に進み、形態学的改善が治療の長期継続によつて得られるかのような考え方は、明らかに錯覚であることが証明された。このことはまた、治療中におけるX線検査の評価に変化をもたらしたばかりか、結核を病理形態学的のみとらえるのではなく、結核菌による感染症とする本来の姿に立ち戻らせる契機ともなつた。〔結論〕 初期に殺菌の効果の期待できる処方が用いられた場合は、X線検査に関す

るこれまでの考え方に以下の修正が必要であろう。①併用薬剤のすべてが感性である限り、X線所見の経過の如何を問わず一般に9カ月で治療は終了しうる。したがって急性悪化あるいは他疾病の発生を疑う場合を除き、治療終了時までX線検査は不要である。②治療中あるいは

終了時の空洞の性状は、処方の変更や予後を判断する指標とはならない。それゆえ空洞の確認を目的とするような断層撮影は治療上意味を持たない。なお治療終了時と終了後12カ月のX線所見は、その後の回復者管理に参考資料となろう。

要 望 課 題 III

抗 結 核 剤 の 副 作 用

〔4月5日 14:10~14:50 A会場〕

座長 (埼玉県立小原療) 吉田文香

はじめに

座長 吉田 文香

抗結核剤の副作用というテーマは古くて新しい課題である。この課題は抗結核剤の出現の度に、また抗結核剤の新しい併用方式の出現の度に、繰り返して総会でシンポジウム、要望課題、主題の形で取り上げられ論ぜられてきた。その意味では今日すでに論議し尽くされたような印象も否めない。

しかし次のような観点からみるとまた新しく重要な課題でもある。①抗結核剤はすべての薬と同じく有効性と副作用との両面を兼ね備えている。いかに有効であつても副作用が多かつたり強かつたりすれば、安全性の点で不適格なものとなる。今日のように多くの優れた抗結核剤を有する時代となつては、副作用が軽微で使いやすい、しかも有効性の非常に高い薬剤ないしはその併用方式が求められる。現在、初回治療では100%の排菌陰性化を期待しうるほどに抗結核剤の有効性は高まつており、有効性の観点だけからみれば結核の化学療法はほぼ完成したかのような印象を与える。反面この場合どの程度の副作用があるか、またどの程度までは副作用として許容せざるをえないかなどの点については未だ十分に論議し尽くされたとはいえない。副作用ひいては安全性の面から更に優れた抗結核剤の併用方式が求められるべきである。②時代の流れとともに抗結核剤に対する世人の価値観も変化した。かつては聾になつても生命をとりとめられればと抗結核剤の副作用はあまり法律問題、補償問題に発展することはなかつた。今日ではSM聾、EB盲は重大な社会問題となつており、薬害は交通災害、公害とともに現在の3害の一つと考えられてきた。薬の安全性をめぐる論議は昔の比ではない。③抗結核剤は長期間規則的継続的な服用と併用方式とが不可欠の条件である。したがつて個々の薬剤の副作用や併用に伴う副作用のすべてを限られた一定期間の臨床実験成績から明らかにすることは極めて困難である。日常臨床でいろいろの方法でいろいろのひとに広く長く使われているうちに初めて明らかになつてくるものも少なくない。

以上のような意味から今回島村会長が抗結核剤の副作用を要望課題の一つとして採用されたことは誠に有意義なことであり改めて敬意を表する次第である。

今回多くの副作用の中から問題点として特に取り上げたいのは、短期強化化学療法方式の際の副作用(①)、日常診療上明らかにされてきたSM、INH、RFP、EVMなどの副作用、肝障害、老人に多い副作用(③)などである。4題の演題発表を通じてこれらの問題点の討議をお願いするとともに、フロアからも日頃の日常臨床経験から得られた多数の活発な意見を拝聴できて、抗結核剤の更に優れた使用方法への道の開拓されることを期待したい。

1. 最近2カ年の抗結核剤副作用の臨床的観察 °上
芝幸雄・田村奈保美(国療中野病)

〔目的〕 抗結核剤の組合せによる化療を原則とする結核治療について、組合せ方式を一つの投薬単位として考え、その副作用を観察することは臨床上有意義と考える。これについては相沢氏らの報告があるが、私どもも最近2カ年の症例についてその副作用を比較した。〔方法〕 昭和51年、52年の1月から12月までに退院した肺結核患者例から、入院時に結核菌の陽性の症例1,053例を対象とした。年齢は15歳から88歳であつた。男717例、女336例であつた。症例はカルテの記載事項により、一部は問診によつて、化療別にみた副作用について調査した。〔成績〕 対象1,053例のうち、初回治療は566例(53.8%)、再治療は333例(31.6%)、入院前からの継続治療は154例(14.6%)であつた。初回治療はSM・INH・PASが188例(33.3%)、INH・EB・RFPが97例(17.2%)、SM・INH・RFPが67例(11.9%)、INH・EB・RFP・PZAが58例(10.3%)、SM・INH・RFP・PZAが58例(10.3%)、SM・INH・EB・RFPが46例(8.2%)、その他52例(9.2%)であつた。再治療はSM・INH・PASが167例(50.2%)、SM・INH・EBが24例(7.2%)、INH・EB・RFPが16例(4.8%)、KM・EB・RFPが11例(3.3%)、その他115例(34.6%)であつた。継続治療については今回除外した。副作用の発現によつて中止に至つた症例は初回治療でSM・INH・PASが17.0%、SM・INH・RFP・PZAが18.9%、SM・INH・RFPが22.4%、SM・INH・RFP・EBが19.5%、INH・

EB・RFP が 10.3%, INH・EB・RFP・PZA が 17.2%, その他が 19.6% であった。再治療で SM・INH・PAS が 18.6%, KM・EB・RFP が 36.4%, SM・INH・EB が 16.7%, INH・EB・RFP が 12.5%, その他 20.9% であった。そのうち副作用として DIC とと思われる症状を初回治療の SM・INH・RFP・EB に 1 例, 再治療 KM・EB に 1 例を認めた。〔考案〕 副作用として中止に至つた症例を, 初回治療群として 17.1%, 再治療群として 19.2% に認めたが, 相沢氏の報告に比べて低率であった。INH・EB・RFP の中止率が初回・再治療ともに低率の傾向を示した。相沢氏の報告もその中止率が最低であつたと述べている。副作用のうち DIC とと思われる症状を初回・再治療にそれぞれ 1 例を認めた。〔結語〕 最近 2 カ年の肺結核患者 1,053 例についての副作用の発現によつて中止に至つた症例は, そのうち INH・EB・RFP が初回・再治療ともにその率が最低であつた。また副作用のうち, DIC とと思われる症状を初回・再治療にそれぞれ 1 例認めたことは注目する必要がある。

2. 抗結核剤の副作用について °相沢春海・井上幾之進・鈴木孝(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕 ①初期強化治療方式における副作用について調査し, そのための脱落防止について検討した。②Envio-mycin(以下 EVM) 投与中の痙攣症例について報告し, その後の EVM 投与例について EVM 投与と電解質, 痙攣などとの関連性の有無を調査した。〔方法〕 ①昭和 51 年 6 月から 52 年 7 月までに SM・INH・RFP による初期強化治療を受けた 235 例の副作用について, 問診, カルテ記載事項により種類, 発現頻度などを調査した。②昭和 51 年 11 月以降に EVM を投与した 135 例中副作用の判定が困難なものを除いた 109 例について EVM の副作用調査を行ない, うち EVM の投与前および投与中の血清電解質 (Na, K, Cl, Ca, P) を経月的に測定しえた 57 例について, 電解質の変動と副作用出現の関係を検討した。〔成績〕 ①SM・INH・RFP による初期強化治療 235 例の副作用総数は 97 例 (41%) で, そのための中止は SM 44 (19%), RFP 16 (7%), INH (1%) と SM に高率であつた。しかし SM を中止しても代りに EB を用いることで強化療法からの脱落を防ぎえた。②昭和 51 年私どもは EVM 投与中四肢の間代性痙攣を 2 例に認めた。1 例は EVM 1g 毎日法で治療開始, 1 カ月半過ぎより四肢のしびれを訴え, その数日後に四肢硬直, 痙攣発作が出現, その折の血清 K 値 2.5 mEq/l, Ca 値 4.3 mEq/l, 血液 pH 7.48 と代謝性アルカローシスの所見がみられた。EVM 投与中止と K, Ca 剤の投与で発作は治まつたため, 中止 4 日後より EVM 0.75g 毎日で再開するも, 四肢のしびれ, 頭痛などでその 2 カ月後に EVM 投与を中止した。他の 1 例は高血圧合併でフルイ

トランを併用していたが, EVM 1g 毎日投与 1 カ月過ぎより四肢のしびれ感出現, 間欠投与とするも 2 週後に痙攣発作が出現した。同様 K 値の低下と代謝性アルカローシスの所見がみられた。EVM はそのまま継続, フリトランの中止と Ca, ビタミン剤の投与で発作は治まつたが, 結局その後 1 カ月で EVM 投与を中止した。③昭和 51 年 6 月以降に EVM を投与した症例中 109 例について EVM の副作用調査を行ない, うち 57 例について EVM 投与前および投与中の血清電解質の変動と副作用出現の関連性を検討したところ, 投与前正常値であつた K 値が投与開始後に 3.2 mEq/l, 3.1 mEq/l とそれぞれ低下した 2 例を認めた。いずれも合併症のため前者はインシュリンを, 後者は利尿剤を投与していた症例であつたが, 両例ともにしつこい腰部痛, 頭痛, 下肢のこわばる感じなどの訴えが特に K 値低下の月にみられた。〔結論〕 ①SM・INH・RFP による初期強化治療における SM の副作用による中止は 19% と高かつた。②EVM 投与中に出現した痙攣発作の 2 例を報告し, その後の EVM 投与例で血清 K 値の軽度低下した 2 例にしつこい腰部痛, 頭痛, 下肢のこわばる感じなどの訴えを認めた。

3. 最近当療養所に入院した肺結核患者の肝機能の動向について °松宮恒夫・河本久弥・高橋折三・西山寛吉・小沢亮爾・吉田文香(埼玉県立小原療)

〔目的〕 肝障害を有する結核患者は抗結核剤の使用により, 時として著しい肝機能の悪化を起し, このため抗結核剤の使用は極端に制限され, 治療不十分となり, 難治化する例も多い。肝障害を起こす抗結核剤として, 最近は特に INH と RFP およびその併用が頻度が多いとして注目されている。われわれの施設では約 2 年前よりこの点に注目し, 治療中のすべての結核患者に対し, 毎月定期的に肝機能の測定を行なつてきた。今回はその集計を行ない, 治療下の肝機能の動向について検討し, 将来の肝障害出現の防止ならびに肝障害例にいかなる治療方式がよいかの資料に供しようとして試みた。〔方法〕 昭和 51 年初めから, 53 年 8 月までに入院した抗結核剤使用の患者を調査対象とした。今回の調査は主に GOT, GPT とし, うち, 少なくとも一つが 41 単位以上を示したとき高値とした。〔成績〕 調査対象は総数 296 例で, 次の 5 群に分類した。すなわち I 群, 入院中 1 度も異常値を示さなかつたもの 194 例 (65.5%), II-A 群入院時のみ高値 19 例 (6.4%), II-B 群入院時および入院後も高値 14 例 (4.7%), II-C 群入院後高値となつたもの 61 例 (20.6%), II-D 群肝疾患の存在が示されたもの 8 例で, II 群の合計は 102 例 (34.5%) であつた。性別では男 195 例中 II 群 78 例 (40.0%), 女 101 例中 II 群 24 例 (23.8%) で, 男の方が II 群の占める率が高かつた。また年齢別では,

20歳以下12例中Ⅱ群1例, 20歳代32例中7例(21.9%), 30歳代25例中11例(44%), 40歳代51例中25例(49.0%), 50歳代57例中16例(28.1%), 60歳代70例中28例(40%), 71歳以上49例中14例(28.6%)となり, 50歳代が落ち込んだが, Ⅱ-C群についてみると, 30歳代40%, 40歳代25.5%, 50歳代21.1%, 60歳代22.8%となり, 50歳代はⅡ-A, B群が少なかったためである。また入院時および入院後の月別成績(Ⅱ群/総数)は, 入院時 39/296(13.2%), 入院後1ヵ月 35/296(11.8%), 2ヵ月 21/295(7.1%), 3ヵ月 18/275(6.5%), 4ヵ月 10/250(4.0%), 5ヵ月 11/237(4.6%), 6ヵ月 9/218(4.1%), 7ヵ月 9/198(4.5%), 8ヵ月 12/176(6.8%), 9ヵ月 7/155(4.5%), 10ヵ月 6/139(4.3%), 11ヵ月 8/123(6.5%), 12ヵ月 4/101(4.0%)とⅡ群は入院時と入院後1ヵ月が最も多く以下漸減した。また治療別では最も組合せの多いSM・INH・RFP方式とINH・RFP・EB方式でのⅡ-B, C, D群の出現率は後者の方より前者の方に少ない傾向(約19%対30%)がうかがえた。なお慢性肝炎ないし肝硬変を合併する症例を除き, GOT, GPTの上昇はほとんどが一過性であり, 薬剤の中止例は少ない。〔結論〕結核患者の入院中の肝機能の動向を集計で示し, かつ症例を呈示する。

4. 抗結核剤の代謝に及ぼす影響(第3報)—RFPの血糖に及ぼす影響 村田彰(国療東京病)

抗結核剤が, 血中の尿酸値, コレステロール, 中性脂肪に及ぼす影響についてはすでに報告した。この度は, 抗結核剤特にRFPを含む化学療法が, 血糖にどのような影響を及ぼすかについて検討し, 併せて臨床経過などを追求したので報告する。このことに関しては, すでに岡田氏らの報告があるが, 同氏はRFPに血糖上昇作用のあることを第29回国立病院療養所学会において報告したが, もし血糖上昇作用があれば, 肺結核の治療にも何らかの影響があるものと思われるので, われわれの病院に

入院した患者について, 血糖値の推移とその背景について報告する。〔方法〕昭和52年7月1日から53年8月1日までに, 当院の私の病床へ入院した30名の初回治療について, 入院時から1ヵ月ごとに6ヵ月間, ブドウ糖50gを負荷して検査した。入院時と6ヵ月目は負荷前と負荷後1, 2, 3時間の4回測定した。その他の月は負荷前と負荷後2時間のみを測定した。なお入院後急性骨髄性白血病と判明したものは除外し, また1名は重症で呼吸不全と心不全のため2ヵ月で死亡し, 1名は副作用のため治療を変更したので, 検討を続けられたものは27名となった。以上の症例について, 全症例の血糖値の平均値の変動, 血糖上昇傾向群についての血糖平均値の変動, 病型との関係, 血沈, 体重, 年齢, 喀痰中結核菌の推移, XPの経過, 尿糖などについて検討した。〔成績・総括〕全症例の平均血糖値については, 入院時と6ヵ月後とに大きな変化はなかつた。3ヵ月以上血糖値上昇のあつた8例(29.6%)についての平均血糖値は, 治療開始前に実施した糖負荷試験では, 前, 1, 2, 3時間値はそれぞれ93, 135, 90, 86 mg/dlであつたものが, 6ヵ月後では, 100, 187, 111, 87 mg/dlと上昇していた。また27例を正常者と血糖上昇群とに分けてその体重推移をみると, 体重増加率にはほとんど差がなく, 年齢では正常者が平均41歳, 上昇群が51歳であつた。また血沈は正常者は上昇群に比し早く正常化した。病型では正常者に比し血糖上昇群に重症が多かつた。結核菌の推移は, 塗抹では正常者中に6ヵ月まで排菌したものがあつたが, 上昇群は5ヵ月で全例陰性化し, 培養では, 正常者は2ヵ月で全例陰性化したが, 上昇群では全例陰性化するのに4ヵ月かかつた。レントゲンの推移は正常者に比し上昇者群は改善度が明らかに遅かつた。すなわち両群とも臨床的には治癒すると思われたが, 上昇群の治癒が遅れたことより, その予後の追求が必要と思われた。

要 望 課 題 IV

短期化学療法 の 遠隔成績

〔4月5日 14:55~16:05 A会場〕

座長 (国療刀根山病) 山崎 正保

はじめに

座長 山崎 正保

肺結核症の化学療法が確立されてから、すでに30年に近い。この間わが国における結核療法は、長期治療が一般の趨勢であつて、排菌の陰性化後もなお長期の化療剤の服用が行なわれてきていた。しかし RFP の出現を契機に、世界的に結核治療は短期化の方向に大きくその流れを変えてきた。Fox ら欧州学派の仕事がその刺激となつたとはいえ、わが国においても短期化への動きは、すでに数年以上前から胎動しつつあつたことは否めない事実である。

その基礎には日結研、療研、国療化研等々の息の長い地道な研究の歴史が今日の治療法の胎動の基盤となつてきたことは事実で、わが国の結核治療史上世界に誇るべき業績の数々であつた。現在においては Fox らの開発途上国での仕事と、その国情、医療水準ともに大きくその性格を異にしているわが国の短期治療の仕事との間には、ニュアンスの異なつた短期化への道が育まれてきたことは当然のなりゆきであろう。

しかし今日短期治療の概念が定着しつつあるとはいえ、私どもは一方では積極的な短期治療を推進しながら、他方ではいまだに長い治療の継続を行なつているという矛盾のなかにある。

この意味から今鳥村会長が「短期治療の遠隔成績」とあえて題され、要望課題を組まれたことは、時宜をえた企画といわねばならない。すでに昨年の本学会で、鳥村先生が「短期治療」のシンポジウムを司会され、大いに論議されたことも、なお耳新たなことであるが、今回は更にその追うちとして、遠隔成績によつて短期療法の妥当性とその意義を再確認し、かつわが国における短期治療の在り方の再検討と、その概念の定着を試みられたものと考えられる。

そこでこの要望課題は、強化療法、短期治療法を実際に手がけかつ推進されてすでに幾多の業績をあげられている斯界の権威の7人の先生に御登場をお願いし、その御見解を披露して頂く機会を得たことを非常に喜びとし

ている。もとより7人の先生方の短期治療の方式と期間はそれぞれ別であり、幾多の trial のうちに今日の成果をあげられたものであつて、各地域における共同作業はもちろん、この短期治療を試みられるに当たつての多くの困難をのりこえられてきた成果であるので、私どもの今後の結核治療の座標となり、参考となるものと信じている。しかしここでこの治療法が定着し、決論づけられるものではなく、わが国に短期治療が浸透するにはなお多くの材料と、長い期間を必要とすることは論を待たない。

ここに治療法別に、治療期間別に順次お話を願ひ時間の許す限り討論をいただき、明日への適正な結核治療の在り方の道標としたいと考える。

1. 新潟県の結核初期強化治療のその後の成績について

橋本正(国療西新潟病)・結核予防会結研・新潟県衛生部および全保健所・国立新潟療・信楽園病・三条結核病・その他県内各病院、診療所

〔目的〕結核の初回強化治療について、その治療法と適当な治療期間を知るために、新潟県内で行なわれた共同研究の中間報告である。〔方法〕昭和51年1月から定められた施設に入院するか、定められた保健所管内の在宅患者で、初回治療で排菌のある患者を強化治療群とし、INH・RFP・SM または EB の3者併用を、培養陰性化後9カ月、その後 INH または INH・PAS を6カ月用いて治療を終了した。それ以外の入院、在宅患者は対照群とし、治療は主治医の判断によつた。両群の検たん成績、X線所見などについて比較し、治療終了後も3年間は追求する予定である。〔成績〕53年10月までに強化治療群としてスタートした症例は192例であるが、副作用や主治医か患者の希望で計画を変更したものもあり、規定通りかそれに近い治療が行なわれているものは155例で、治療開始後6カ月未満の43例を除く112例について検討した。対照群は強化治療群の脱落例も含めて196例あるが、そのうち最初から RFP を含まぬ治療を行なつたものが55例ある。6カ月以上培養陽性の続いたものが7例あり、いずれも PAS・INH・SM 治療群であつた。これは対照群の3.6%、SM・INH・PAS 使用群の13%にあたる。6カ月以上陰性の期間があつて、その後に培養

陽性のものが15例あり、強化治療群5例(4.5%)、対照群に10例(5%)であった。後者のうちRFPを含む群(141例)では4例(3%)、RFPを含まない群(55例)では6例(11%)であった。〔考察〕私どもの治療法は現在の短期治療の中では、少なくとも1年4カ月を要し比較的長い。排菌は3者併用中に2例、INH使用中に3例陽性となった。治療期間によつてどのような差が出るのかは今後の成績を待たねばならない。RFPを使用しない排菌例の治療成績はよくなかった。〔結論〕新潟県で行なっている結核初期強化治療のその後の成績について述べた。この治療法の評価は、なお今後の追求を要する。排菌の多い初回治療例にはRFPを含む治療が好ましい。以上の成績は53年10月までのもので、その数字は今後いくらか変更の予定である。

2. 非空洞性肺結核に対する短期化学療法(9カ月)の遠隔成績 岩崎龍郎・青木正和(結核予防会結研) °木野智慧光・木原和郎・佐藤瑞枝・塩沢正俊・西川明宏(同結研附属病) 山口智道(同第一健康相談所) 木下次子(同渋谷診) 小渡有明(沖縄県環境保健部予防課) 原実(沖縄県那覇保健所) 平田久夫・久場勲(沖縄県中央保健所) 砂川恵徹(沖縄県コザ保健所)

〔目的〕外来治療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)」の治療効果と治療終了後の遠隔成績を追求した。〔対象・方法〕昭和51年5月以降、結核予防会の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3保健所(那覇・中央・コザ)に來所した未治療非空洞肺結核患者に上記方式による短期化学療法を実施した。このうち今回は治療終了後6カ月以上(最長2年まで)経過を観察しえた110例についての成績を報告する。性別は男:女=2:1、年齢は15~70歳で40歳未満が60%占める。大部分(90%)が外来治療で、一部治療開始当初3週~5カ月入院している。病状は90%が旧NTA分類の軽症で、中等症は10%、学研病型はB型60%、CB型40%。治療前排菌を証明したもの22例(20%)、うち塗抹陽性4例。〔治療中の成績〕菌検査は治療前1~3回、治療中は毎月1~2回実施しているが、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線所見の改善を学研B型についてみると、中等度以上の改善を示すものの割合は3カ月目40%、6カ月目70%、9カ月目85%で、従来的一次薬3剤併用の場合に比べて改善率も高いが、改善の速度の早いのが目立つ。学研CB型では当然ながら中等度以上の改善を示すものは極めて少なく(10%)、軽度以上の改善率は3カ月33%、6カ月50%、9カ月で60%であった。なお治療中のX線陰影の拡大はB型例で6例(9%)、CB型で1例(3%)に認められたが、その前後に排菌を証明したものは1例もなく、同じ処方順調に改

善した。〔治療終了後の経過〕治療終了後はおおむね3カ月ごとに菌検査とX線検査を実施して経過を観察した。治療終了後1年以上観察しえたものはまだ90例にすぎないが、再排菌を認めたものは1例もない(治療終了後3カ月目に培養1コロニーの排菌を示したものの1例があつたが、これは非定型抗酸菌であつた)。X線上の陰影拡大は2例に認められたが(治療終了後3カ月目と7カ月目)、いずれも3回以上の検痰で排菌を証明せず、1例はINH・RFPを再開して軽度改善を示し、1例は治療なしで6カ月間X線所見はほぼ不変であつた。なお治療開始時B型例の20%に治療終了後も引き続きX線所見の改善(ただし軽度)を認めた。

3. 肺結核における短期化学療法(9カ月)の試みについて °原耕平・小田敏郎・中富昌夫・斎藤厚(長崎大第2内科) 石川寿(長崎市立長崎病)

〔目的〕未治療肺結核患者に治療短縮の目的をもつて、RFP・EB・INH併用の9カ月強化療法を行ない、その後の臨床経過を観察した。〔方法〕初回治療例に原則としてRFP 450mg, EB 1.0g, INH 0.4g毎日使用し、治療期間を9カ月とした。〔成績〕53年12月1日現在65例が治療を終了しており、終了後半年以上経過を観察しえた症例は55例あつて(一年以上26例、最高2年半)、その臨床経過は次の通りであつた。菌の経過について:55例のうち治療前排菌陽性例は40例(72.7%)で、4カ月以内に全例陰性となつた。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48例(87.3%)が中等度以上改善を示したが、終了時なお空洞を有する例が10例あつた。1例を除き他の例は治療終了後も改善の傾向を示した。9カ月治療終了後再治療を要した例は3例で、1例は治療終了後6カ月目に空洞の拡大とともに再排菌した。悪化時の詳細な問診の結果粉じん歴を有していることが判明し、じん肺結核に短期療法を適用することには再考慮すべきことを反省させられた。他の2例は治療終了後胸部X線上陰影の増強を認め、再度RFP・EB・INH併用にて陰影の消失をみたが、結核の再発であつたかどうかは明確でなかつた。結局55例中3例に再治療が行なわれたわけで、他の52例の経過は順調であつた。治療を終了した65例のほかに脱落例が10例あつて、そのうちの7例は9カ月にて治療を終了できると思へたにかかわらず、主治医が短期療法に不安をもち治療を継続したため脱落したものであつた。〔考察・結論〕①RFP・EB・INH3剤併用にて9カ月間の短期強化治療を終了した例は、昭和53年12月1日現在65例で、そのうちの55例が半年以上の観察をなしえた。②排菌は治療開始4カ月で全例陰性化し、じん肺結核の1例を除き、治療終了後も全例陰性を保っている。③治療終了後胸部X線の増強をみた例は3例で、1例はじん肺結核で、他の2例は再度の

RFP・EB・INH 使用にて陰影の消失をみた。④脱落例は10例で、主治医の本治療に対する不安が主な原因であった。現在では、本法の有効性に自信をもつたため、このような脱落例は認められていない。⑤以上のごとく、RFP・EB・INH 3剤併用の9ヵ月短期強化療法は、臨床的に有効であると思われた。医師、患者ともに負担が軽く、今後ますます本法を推進すべく考えているが、更に症例によってはもつと短期間の治療にならないかも、検討中である。

4. 短期化学療法の実績—国療化研第20次A 砂原茂一・浦上栄一・島村喜久治(国療東京病)

[目的] 国療化研第19次、第20次A研究は INH・RFP を主軸にした初期強化治療による肺結核初回治療の短期療法を行ない、その成績については昨年の本学会で発表した。今回は、その後の遠隔成績について報告する。[方法・対象] 治療方式は $S_7H_7R_7$ の初期強化を3ヵ月、その後は菌陰性化6ヵ月まで $S_2H_7R_7$ を行ない、その後の再排菌の有無を追究している。規定の治療期間を守り、その後6ヵ月以上追究しえた症例は151例である。[成績] 観察対象151例中、1例は治療終了後5, 6, 7ヵ月目に連続して再排菌がみられたが耐性はなく、治療を再開したあとは順調な経過である。1例は治療終了後5ヵ月目に3コロニーの微量排菌がみられたが再排菌の定義から、はずれるものと考えた。53年12月10日現在塗抹陽性 G3 の1例が現れた。培養の結果をみないと結核菌かどうかの判定はできないが、臨床像はシェーブである。この症例は治療終了後27ヵ月目のできごとである。他疾患による死亡は肺癌2例、肝硬変1例の計3例である。規定通り菌陰性化後6ヵ月で治療を中止し、6ヵ月間は観察したが、その後治療を再開したものが6例ある。観察期間になつて受診しなくなったもの、保健所と連絡がとれなくなつたものが約2割であるが、残りの症例は最長のもは治療終了後32ヵ月(治療開始後38ヵ月)になり、最短のものでも治療終了後23ヵ月(53年12月現在)になるが再排菌はなく順調な経過である。仮に、先に述べた塗抹陽性のものが再排菌と決まれば、その時期は治療終了後6ヵ月以内とは限らないようである。この症例を加えた2例の再排菌例は治療開始2ヵ月以内に菌陰性化した症例である。いいかえれば治療6ヵ月と7ヵ月で終了している。胸部X線像は治療開始前の旧 NTA 分類は中等度進展であつたが、治療終了時に空洞は残存していた。[考察・結語] この2例から再排菌の要因を探ることは困難であり、短期療法の症例を増して検討していきたいと考える。

5. INH・RFP・SM または EB 併用初回強化療法後再排菌した3症例 田村昌敏(国立新潟療)

[目的] 今日初回強化療法として行なわれている INH・

RFP・SM または EB 併用例の多くは菌陰性化6ヵ月で治療中止後も修復機転の関係から XP 所見の変化が認められる。強化療法により塗抹・培養ともに陰性が11ヵ月以上継続した後、再排菌した3例を経験したので、かかる症例の診療に資すべく報告する。[症例] 第I例: 51歳の男。住民検診により発見発病。入院時、菌; 塗抹陰性培養 Ⅲ/2。Niacin +。PAS $1\mu\text{g}$, SM $10\mu\text{g}$ および EB $2.5\mu\text{g}$ にそれぞれ不完全耐性の他は感性。XP; 旧 NTA では M. A.。学研では $rB_2Ka(27\times 30)$ 。治療: INH 0.3 毎日・RFP 0.45 毎日・SM 3ヵ月 0.75 毎日その後1.0週2回併用し、培養陰性化6ヵ月で Placebo に変更して6ヵ月間観察する第19次国療化研対象例。治療開始の翌月より培養陰性化し、12ヵ月後空洞は縮小することなく充塞、一たん退院。2ヵ月後退院時の検痰で再排菌培養 Ⅲ/2。再入院同一方式で治療を再開したら再洞化した。耐性を獲得していなかつたので翌月より陰性化し、洞は縮小充塞した。第II例: 48歳の男。発熱、咳嗽、咯痰をもつて発病。入院時、菌; 塗抹陰性、胃液培養 21/2。Niacin +。CS $20\mu\text{g}$ および EB $2.5\mu\text{g}$ にそれぞれ不完全耐性の他は感性。XP; 旧 NTA では F. A. 学研では $rB_2Kb(47\times 18)$ 。治療: 第20次国療化研対象例で INH・RFP・EB 各毎日併用方式。治療の翌月より塗抹培養ともに陰性化し、6ヵ月後には洞は縮小(17×10) 薄壁化した。引き続き Placebo を6ヵ月間使用した。治療12ヵ月後には洞は不明化したので、菌陰性化12ヵ月後一たん退院した。退院の月より再排菌(培養 92/2)しはじめ洞は再開→拡大($35\times 7\rightarrow 48\times 19$)。再入院、G II 培養 500/2。同一方式で治療再開観察中。第III例: 24歳の男。咳嗽をもつて発病。菌; G IV。INH 毎日・RFP 毎日・SM 週2回法を培養陰性化後9ヵ月、引き続き INH 単独6ヵ月法の WHO 共研対象例で、治療開始2ヵ月目に転入院して来た。入院時、菌; G II 培養 120/2。Niacin +。EB に $2.5\sim 5\mu\text{g}$ 不完全耐性の他は感性。XP; 旧 NTA では F. A.。学研では $rB_2Kc(70\times 60)$ 。治療開始3ヵ月目より9ヵ月目まで塗抹陽性培養陰性となり、その間血痰咯出し、不安を訴えるので前記3者継続。治療10ヵ月目より塗抹も陰性化し、血痰も止まつた。19ヵ月目退院 INH 単独にした。ところが同月の4% NaOH 前処置培養で1/2検出され、再入院、再治療観察中。[むすび] 現行の初回強化療法では培養陰性が6ヵ月継続した場合98%が永続菌陰性化するといわれている。このことは治療中止時期決定の一大指標となる。しかし一律に菌陰性化6ヵ月で治療を中止してよいただろうか。再排菌が当該患者に及ぼす心理的影響は大きく、ゆるがせにできない。再排菌例を謙虚に受けとめ、注意深く検討することにより再排菌防止のよすがとしたい。

6. 6～9カ月短期療法の遠隔成績(第2報) 山本和男・相沢春海・井上幾之進・鈴木孝・亀田和彦・山口亘・嶋田正廣(大阪府立羽曳野病)

[目的] 過去当院において実施してきた12カ月短期治療に引き続いて6～9カ月の短期治療を計画、その成績を昨年の本学会において報告したが、更にその後の追跡調査により判明した遠隔成績について述べる。[方法] 初回治療、有空洞、菌陽性の入院肺結核患者に SM 1g 毎日・INH・RFP 併用を3カ月間行ない、次の3カ月間は治療開始後1カ月目の検痰成績によつてふり分け、培養陽性例では SM 1g 週2日・INH・RFP 併用を更に3カ月間継続し、その後は INH・PAS 併用3カ月、計9カ月で治療を終了する。培養陰性例では SM を除き INH・RFP 併用を3カ月間行ない、6カ月の時点で空洞残存の有無によりふり分け、空洞残存例では INH・PAS 併用で3カ月、計9カ月で治療終了、空洞消失例では更に3カ月間 INH 継続かあるいは6カ月目の時点で治療を終了することにした。SM の副作用が出現したものまたは高年者で SM の副作用の恐れあるものは SM を EB に切り替え、または SM の代りに EB を用いることにした。[成績] 総対象例中未治療耐性、副作用、入院中死亡のほか、退院後不明や9カ月を越えて治療を続けたものなどを除いたいわゆる規定の治療期間を守つて治療を終了したものは160例である。以後この160例について分析検討した。まず菌培養陰性化は全例4カ月以内に認められたが、治療終了時の胸部X線基本病変の改善度は、1カ月以内に菌陰性化した79例中68例(86.1%)に、3カ月以降に菌陰性化した29例中19例(65.5%)に中等度以上の改善が認められ、早期に菌陰性化した症例の方が有意の差をもつてX線改善度は優れていた。また治療終了時の空洞の改善度も1カ月以内に菌培養陰性化した症例では89例中52例(58.5%)に、3カ月以降に菌陰性化をみた症例では34例中7例(35.4%)に中等度以上の改善が認められ、同様の結果を得た。治療終了後の経過不明は33例で、残りの127例は経過が判明しており、観察期間6カ月以内が20例、7～12カ月91例、13カ月以上16例で悪化は1例にみられたにすぎなかつた。本悪化例は治療終了8カ月後に菌再陽転GⅣ号、培養(冊)、胸部X線所見でも陰影増悪、空洞も新生したが、既使用の SM, INH, RFP, PAS には耐性を認めず、再入院のうえ SM・INH・RFP 併用を行ない2カ月後に再び塗抹、培養ともに菌陰性化した。[結論] ①6～9カ月治療終了時の基本病変、空洞の改善度は、菌陰性化が早期であるほど良好である。②治療終了後の悪化は1例にみられたにすぎなかつた。以上により初期強化化学療法による6～9カ月の短期治療は充分評価にたえるものと認められる。

7. 再発(再排菌)について 新海明彦・吾妻洋・馬

場治賢(国療中野病)

[目的] 化療終了後の再排菌とその関連事項。[方法] 国療中野病に1975年10月以降入院し、初回または14日以内の治療例中、菌塗抹陽性者を下記4群に無作為に割り当てた。A群 6RHS, B群 2RHZS/4RHZ, C群 2RHZE/4RHZ, D群 2RHES/4RHE (6=6カ月, R=RFP, H=INH, S=SM, Z=PZA, E=EB), 1978年8月までに、各群計385例が6カ月の治療を終了した。そのうち塗抹陽性、培養陰性の1例、非定型抗酸菌症8例、治療終了前死亡8例、Rを副作用のため1カ月以内に中止した13例、治療を5カ月半以内に中止した11例、6カ月の時点で切除した1例、治療終了後何らかの理由で化療再開した8例、以上合計50例を除外した335例について検討した。1978年11月末で終了後6カ月以上を経過した症例は304例であつた。[成績] 現在までの再排菌者は14例(4.2%)である。A群85例中4例(4.7%), B群81例中4例(4.9%), C群85例中1例(1.2%), D群84例中5例(6.5%), 男232例中12例(5.2%), 女103例中2例(2%), 20歳以下16例中0, 50歳以下236例中8例(3.4%), 51歳以上83例中6例(7.2%), 軽症26例中0, 中等症220例中5例(2.3%), 重症89例中9例(10%), 空洞なしおよび大きさ別には差はない。化療開始前の菌量+41例中0, +43例中1例(2.3%), 卍39例中2例(5.1%), 卍212例中11例(5.2%), 合併症あり35例中4例(11.4%), なし300例中10例(3.3%)。治療中の菌陰性期間別にみると、1～2カ月9例中0, 3カ月80例中7例(8.7%), 4カ月141例中6例(4.3%), 5カ月75例中1例(1.3%), 6カ月31例中0。治療群別副作用のあり、なしによつてみると、A群副あり19例中0, 副なし66例中4例, B群副あり22例中1例, 副なし60例中3例, C群副あり20例中0, 副なし65例中1例, D群副あり21例中0, 副なし63例中5例, 各群合計副あり82例中再排菌1例(1.2%), 副なし254例中再排菌13例(5.1%)である。化療終了時(6カ月)X線所見(特に空洞)と再排菌の関係をみると、初めから空洞なし65例中3例(4.6%), 消失115例中2例(1.7%), 縮小92例中3例(3.2%), 不変39例中5例(13%), 拡大14例中1例(7.1%), 出現7例中0。化療終了から再排菌までの期間を月数でみると、A群の4例は1, 3, 5, 6カ月であり、B群の4例は4, 8, 9, 10カ月、C群の1例は7カ月目であり、D群の5例は3カ月1例, 4カ月3例, 5カ月1例であつた。また菌陰性化の速度(治療開始より13週までは毎週培養している)と中止後再発までの期間との関係はみられなかつた。[考察・結論] 再排菌者は335例中14例(4%)である。PZAを含む群は再排菌が少ない。6カ月菌陰性が続いた例からの再排菌はない。再排菌者は性別では男に多い。高年齢者、重症者、初めに排菌の多い者、合併症のある者に再排菌が多い。しか

し空洞の有無、その大きさによつては、再排菌に差がない。また治療中の薬剤副作用あり群の方がなし群に比べ

て再排菌者が少ないという現象がみられた。再排菌は治療終了後6カ月以内に多い。

要 望 課 題 V

肺 結 核 に お け る 循 環 不 全

〔4月6日 14:30~15:50 A会場〕

座長 (国療東京病) 芳 賀 敏 彦

は じ め に

座長 芳賀 敏彦

感染症としての肺結核は減少し、また治療方法も強化化学療法により期間の短縮が行なわれ次第に解決への道が開かれてきた。一方昭和30年前後に300万近くいた肺結核の要医療患者はどうかつたかである。外科療法と次々出現した抗結核剤で感染症としては多くは治癒に傾いたのであろう。しかし問題は破壊、変形を受けた肺、胸郭は元の機能を充分はたすように回復はしていない。すなわちこれに二次的に起こる感染とそれによる呼吸不全がその人びとの大きな問題として日常臨床の場に現れている。国立療養所における呼吸不全の約半数はこれら肺結核に起因するものである。さて、このような呼吸不全については本学会でも何度か取り上げられた。

そして現場でこのような症例を取り扱っていると単なる呼吸不全に関しては低酸素血症には酸素吸入を、高炭酸ガス血症には化学的または機械的な換気——補助・調節呼吸——で対応できる。しかし現実には急性増悪の原因をみてもかなりの割合で心不全がその一次的原因となり、このことは単なる呼吸の管理だけで対処しようとしてもうまくいかない。かえって高炭酸ガス血症があるというのでこのような心不全を伴った症例に機械呼吸を与えることは効果がないばかりか症状が悪化するときがある。一方強心、利尿だけを行なうことで低酸素、高炭酸ガスという呼吸不全が改善される。このようなことから肺結核およびその後遺症から二次的に起こった呼吸不全は心不全を考慮しないわけにはいかない。そこで今回は、この循環不全(肺循環不全)を表に出して、肺結核によつてどうなつているのか、またどう対処すべきかを検討するのが今回の要望課題として取り上げた理由である。

さて、各方面よりこの問題に対し演題が集まつたのでまず基礎実験として動物実験における肺結核と循環動態について述べていただき、次いで結核患者自身における右心カテーテルを中心とした循環動態について急性増悪時の病態と変化を、その背景別——手術と閉塞性合併——について述べていただき、次いで日常ルチーンに用

いる心電図上からこの問題についての見解を述べていただく。次は臨床的に呼吸不全(循環不全を伴った)を比較的多く持っている施設からその実態と特に死亡例についての剖検所見からの考察をお願いする。そして最後に実態とともに循環管理の立場から利尿剤の使用、強心剤の使用特にジギタリスのかかる症例に対する効果と副作用の問題を血中濃度を介して検討していただきたいと思う。

呼吸管理とともに循環管理の必要はかかる肺結核による循環不全に対し、その循環の実態と治療方針は本学会が扱う肺結核患者治療の一つの面から今後ますます大切な分野となろう。

1. 肺結核症における肺循環障害に関する実験的研究

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

〔目的〕肺結核症における肺循環障害の発生から進展過程を系統的に把握し、臨床的にみられる病態をより深く理解するとともにその対策を樹立すべく本研究を行なつた。〔方法〕家兎両肺に牛型菌 2mg/kg を経皮接種し以後経時的観点から化療効果を含めて、血液ガス、右室圧、右室 dp/dt 、 V_{max} 等の生理学的諸量と肺病変、肺血管系、右室筋線維および冠血管系の形態学的変化を対比観察した。また一部家兎にジギタリス剤、塩酸ジラゼップの投与を行ないその影響を検討した。〔成績・考察〕①肺胞ガス交換障害：肺病変の進展とともに PaO_2 は低下し、その主因として本値が 80~60 mmHg 程度で不均等換気増加、59 mmHg 以下で肺右左シャント率増大が、また化療後正常値化した例の一部に拡散障害が考えられた。②右室の変化：右室心筋線維はまず細長化、次いで増幅的に変化し、多くの例で右室収縮期圧、 dp/dt 、 V_{max} 等の増加がみられた。しかしながら、筋線維細長化例の一部に収縮期圧に比し dp/dt 値低下例もみられ、右心不全へ移行する可能性が大きいことが推された。冠血管にマイクロフィルシリコン液を注入しその走行を観察した結果、右室肥大例で可視血管の密度が増加し、冠血管の発達が推せられた。ジギタリス使用例では組織学的に横紋消失等の所見がみられる傾向があつた。③肺血管系の変化：肺動脈系にマイクロフィルシリコン液を注入した結果、病巣部位の血管密度は一般に減少する傾向に

あり、肺血管床減少が示唆された。肺動脈系の組織計測の結果、直径 300~1,000 μ 程度の血管系で中膜が肥厚する傾向にあり、それ以上の領域では健常例に比し壁厚に対する内径の増加傾向がみられた。〔結論〕 実験的家兎結核症において肺病変の進展とともに PaO₂ 低下、右室圧上昇がみられた。その初期に右室は拡張性変化をもつて受動的に、中期以後肥大性変化が発現し冠血管密度増加を伴い能動的に負荷に対応する所見が得られた。一方、肺動脈系は血管床減少と“小動脈領域”でのれん縮性変化により毛細管圧上昇を防止すべく作動し、これより中枢側動脈では、これらにより生じた負荷を緩衝すべく拡張性変化をもつて対応していることが推せられた。

2. 肺結核由来の慢性呼吸不全の急性増悪時における循環動態

°田中信之・沢田雅光・藤本繁夫・川合清毅・藤田一誠・木村謙太郎(大阪府立羽曳野病) 塩田憲三(大阪市大第1内科)

〔目的〕 慢性呼吸不全患者における心不全の合併は感染とともに主要な増悪因子の一つである。そこで肺結核由来の慢性呼吸不全患者の急性増悪、急性期の循環動態を検討しその病態生理を解明することを目的とした。〔方法〕 対象は肺結核を主たる基礎疾患とする慢性呼吸不全の急性増悪例、30例で年齢は平均57歳(29~72歳)である。うち26例に人工呼吸を施行した。入室後2日以内に Swan-Ganz カテーテル検査を行ない、0点では中腋窩線上とした。心拍出量は熱希釈法を用いた。Enson, Harvey らの予測式より肺動脈拡張期圧(Calculated PAd), 肺動脈収縮期圧(Calculated PAs)を求め実測値と比較検討した。〔成績〕 急性呼吸不全時の肺動脈平均圧は28例において 20 mmHg 以上の肺高血圧を示し、その平均値は 32.3 mmHg と中等度ないし高度の肺高血圧を呈した。肺血管抵抗も平均 4.7 resistant unit と中等度の上昇を認めた。心係数はほぼ正常(ただし3例は低心拍出, 6例は高心拍出状態)であった。心拍数は66%が 100/min 以上で、1回拍出量は55%が正常以下であった。肺動脈楔入圧が 13 mmHg 以上の症例は10例認めた。observed PAd と calculated PAd との相関は $R=0.54$ と有意の相関を認めたが、observed PAd が calculated PAd より高かった。observed PAs と calculated PAs は $R=0.87$ と高度の相関を認めた。〔考察〕 肺結核由来の慢性呼吸不全の急性増悪時には酸素療法や人工呼吸により低酸素血症が改善してもなお高度の肺高血圧や肺血管抵抗の上昇が持続することを認めた。右室拡張末期圧の上昇を示す例が68%あり、1回拍出量の低下を示す例を55%にも認め、心拍出量は心拍数の増加により保たれていると考えられる。肺動脈楔入圧の上昇例もあり、左心不全の合併例もかなり存在することが推測される。肺高血圧や肺血管抵抗の上昇の原因として、低

酸素血症、アンドーシス、肺動脈楔入圧上昇だけでなく、肺血管床の減少や間質性浮腫などの関与も推測される。

〔結語〕 ①慢性呼吸不全の急性増悪時には低酸素血症が改善しても肺高血圧と肺血管抵抗の上昇がなお高度に持続する。②1回拍出量の低下を示す例がかなり多く、心拍出量はほとんど心拍数増加により保たれている。③右心不全のみならず、左心不全の合併例も多い。④肺高血圧の原因として低酸素血症やアンドーシスなどの因子の他に、肺血管床の減少や間質性浮腫などのメカニズムも考えられた。

3. 外科療法後および閉塞性換気障害を合併した肺結核の肺循環障害について

°奈良田光男・瀬在幸安(日大第2外科)

〔目的〕 肺結核外科療法後、比肺活量40%以下の症例について術後遠隔時に肺循環障害を招来する原因につき、閉塞性換気障害の合併の有無および外科療法の種類、死亡した症例につき検討した。〔方法〕 昭和32年から52年の20年間に日大第2外科および他の施設で何らかの外科療法を受け、術後当科にて治療もしくは経過観察された肺結核患者で、比肺活量40%以下の症例につき術後心肺機能、外科療法の種類による心肺機能への影響、閉塞性換気障害を合併していたことがどのように影響しているか、また肺循環障害にて死亡したと考えられる症例を対象とした。〔成績〕 比肺活量40~30%の症例で軽度・中等度の自覚症状があつても、肺動脈平均圧 20 mmHg 以下で心電図などにて右室の圧負荷を呈する所見のないものは閉塞性換気障害を合併してなく、外科療法でも肺切除例および胸成でも胸郭変形の少ない症例であつた。それに反し、自覚症状著明で肺動脈平均圧 20 mmHg 以上で右室の圧負荷を呈する症例では、閉塞性換気障害(1秒率55%以下)を合併し、外科療法でも胸成で胸郭変形高度、胸膜癒着の著明のものであり、死亡例も含まれた。比肺活量30%以下の症例では閉塞性換気障害の有無、外科療法の種類に関係なく右室は圧負荷の所見を呈し死の転帰をとつている。〔考察〕 肺結核は比肺活量の減少、肺胞拡散面積の減少による肺胞拡散能力の低下に代表される拘束性換気障害であり、比肺活量が60~40%(中等症)になると肺動脈の vasodilatation による換気/血流のバランスをとることによつて、右室は量負荷の状態になつてくるが、比肺活量が40%以下(重症)になると肺動脈圧は上昇してきて右室は圧負荷の状態となり、肺高血圧症に移行する。慢性肺気腫、気管支喘息に代表される閉塞性換気障害では、肺静脈側血管抵抗の増加による肺動脈楔入圧の上昇から肺動脈拡張期圧の上昇となり、肺静脈高血圧症から肺高血圧症となる。したがつて、肺結核に加えて閉塞性換気障害があれば気道の閉塞を来し、肺内のガス交換が充分に行なわれないなら低酸素血症、

高 CO₂ 血症を生じ肺高血圧症の招来を助長する。また胸郭変形や胸膜癒着は胸郭コンプライアンスの増加を来し肺循環障害に拍車をかける。〔結論〕 肺結核においては比肺活量が40%以上ならば、著明な閉塞性換気障害を伴わない限り肺循環障害を招来することはない。比肺活量が40%以下においては、右室は量負荷から圧負荷に移行し肺高血圧症に向かうが、比肺活量30%以上で閉塞性換気障害を合併しなければ右心不全に陥ることはない。これらの条件を逸脱すれば右心不全に陥り、次いで低拍出性心不全となり死の転帰をとる。

4. 肺結核における肺性心と呼吸不全について °渡辺清・三輪太郎(国療東名古屋病)

〔目的〕 肺結核の合併症または後遺症として出現した慢性肺性心について、右室肥大所見と呼吸不全の軽重との関係や予後についての検討を目的とした。〔方法・対象〕 東名古屋病院に入院中、または入院中死亡した46名の肺性心患者である。検討した心電図右室肥大所見は、 $RAD > +110^\circ$, $R/SV_1 > 1$, $R/SV_5 < 1$, $R/SV_6 < 1$ の4所見で、以下それぞれ RAD , V_1 , V_5 , V_6 の所見と略すことにする。呼吸不全は下記の3段階に分け、それぞれの所見が一つ以上あれば該当とした。それぞれを重症

	pH	Pco ₂ (mmHg)	PO ₂ (mmHg)
重症	≥ 7.55 , ≤ 7.30	≥ 65	≤ 40
中等症	$7.55 > pH \geq 7.47$ $7.30 < pH \leq 7.35$	$65 > Pco_2 \geq 50$	$40 < PO_2 \leq 50$
軽症	$7.36 < pH \leq 7.46$	$50 >$	< 50

(呼), 中等症(呼)等と略す。〔成績〕 ①心電図所見の組合せと呼吸不全の軽重の関係。重症(呼)が発現する組合せは、 $RAD \cdot V_1 V_5 V_6$ の4所見が38件で最も多く、次いで $RAD \cdot V_5 V_6$ が18件、 V_5 単独が11件で3番目に多い。重症と中等症(呼)を加えた場合、その発現率の高い順番は、 $RAD \cdot V_1 V_5$, $V_1 V_5 V_6$, $RAD \cdot V_1 V_5 V_6$, V_5 , $V_5 V_6$ となり、発現率の低い組合せは、 V_1 , $RAD \cdot V_1$, RAD 単独の順となつている。 V_1 と V_5 の所見のあるものに重症(呼)が多い。②10例の軽快例について。軽快したときの血液ガス所見が、軽症(呼)となつたものは4例であり、残りは中等症(呼)に止まつた。また治療には、全例に O₂ 吸入、ラシックス、アルダクトンAが使用されている。③予後について。重症(呼)が発現した肺性心は例は25例で、そのうち16例が死亡した。発病から死亡までの期間は、1カ月以内6例、1年未満3例、4年未満7例である。組合せでは、 $RAD \cdot V_1 V_5 V_6$ の死亡が最も多い。〔考案・結論〕 肺性心における呼吸不全は、血管床の減少によるものと、換気、拡散障害によるものが加わっており、その関与する割合は区々であるはずである。しかし右室肥大の組合せと呼吸不全の重症度の比較を数多く調

べれば、平均化されることにより、大体の関係が判明する。前記成績から、 V_5 と V_6 の所見は呼吸不全と極めて関係が深い。次に肺性心の軽快はすべて O₂ 吸入、ラシックス、アルダクトンAの投与によるものであるが、血液ガス所見が正常化しなくても軽快している。重症(呼)が発現した例は、当然ながら予後が悪く、その死亡は1カ月以内が最も多い。肺性心の予後は呼吸不全の軽重に関係する。

5. 呼吸不全患者の経過と心電図P波の推移 °宮本茂充(京都桂病呼吸器センター) 浅井信明・加藤幹夫・佐川弥之助(京大結胸研肺生理)

〔目的〕 呼吸不全患者では、肺血管れん縮、肺血管床の減少に伴つて肺動脈圧が上昇し、右心に負荷がかかり、肺性心を合併する症例が少なからず認められる。われわれは呼吸不全患者の経過中、動脈血酸素分圧と心電図上のP波の高さとが、どのように相関するかを検討したので報告する。〔方法〕 昭和50年5月から53年11月まで、京都桂病院呼吸器センターに入院した18例の呼吸不全患者(動脈血酸素分圧 50 mmHg 以下、動脈血二酸化炭素分圧 50 mmHg 以上)を対象とした。肺結核に呼吸不全が合併したのは6例、肺囊胞症に呼吸不全が合併したのは3例、肺線維症に呼吸不全が合併したのは2例、COPDに呼吸不全が合併したのは7例であつた。心電図のP波は、ヒューレットパッカード社の 5600 C ECG Management-System を用いて第II誘導のP波の高さを求めた。動脈血ガス分析は、Corning 175 automatic pH/blood gas system を用いて測定した。〔成績〕 動脈血酸素分圧と心電図第II誘導のP波の高さとが逆の相関関係を示したのは18例中15例であり、肺結核患者では6例中5例、肺囊胞症患者では3例中2例、肺線維症の2例、COPD では7例中6例が動脈血酸素分圧と心電図第II誘導のP波の高さとが逆の相関関係を示した。相関関係を示さなかつたのは18例中3例であつた。〔考察〕 呼吸不全患者では低酸素血症、血管れん縮、肺血管床の減少、肺動脈圧の上昇を来し、右心に負荷がかかり肺性心を来すものと考えられる。われわれが検討した呼吸不全患者18例中15例において、動脈血酸素分圧の推移と心電図第II誘導のP波の高さの推移とが逆の相関関係を示したことより、動脈血酸素分圧と心電図上のP波とは密接な関係にあると考えられる。今後は動脈血酸素分圧とP波との関係とともに、肺動脈圧との関係を検討したいと考えている。〔結論〕 呼吸不全患者18例中15例において動脈血酸素分圧と心電図第II誘導のP波の高さととは逆の相関関係を示した。

6. 肺結核と心不全 °鶴谷秀人・井上巖夫・横田剛男・小山田正孝・大塚和生・栗原豊一・山口啓輔・長野準(国療南福岡病)

〔目的〕 肺結核が進行し、あるいは肺切ないし胸郭成形などの外科的処置を受けた場合には呼吸機能障害を来して、これに何らかの原因が加わると呼吸不全に陥る。呼吸不全がある期間継続すると、しばしば循環不全状態となる。当院の肺結核患者で呼吸不全を発症したのについて、心不全症状を示したものの、心電図に異常を来したものの頻度、更にその死亡例からの死因を検討し、肺結核における循環不全の特徴を考察した。〔対象・方法〕 最近5年間の入院患者の呼吸不全500例のうち肺結核患者150例のプロトコールから、心不全を来したものの、心電図に異常を認めたものなどについて検討する。〔成績・考察〕 呼吸不全増悪因子としての心不全の頻度は10%前後である。しかし死亡70例を検討すると、心不全が直接死因であったものは50%に達する。これは慢性閉塞性肺疾患 COLD などの他の疾患に比して著しく高い。その心電図変化をみると、洞頻脈、右心負荷の頻度が高く40%に及んでおり、左心負荷も20%に近い。両室負荷は10%である。この変化は COLD における場合より高頻度で、右心負荷で著しいことを物語る。一時的な低酸素状態を来す喘息の場合に比すると、低酸素血症に起因すると思われる洞頻脈はほぼ同率であるが、右室負荷は喘息の4倍に近い。逆に左室負荷は、喘息に比して少ない。心電図のいずれの異常所見についても、死亡率は50%から70%に及んでおり正常心電例の15%に比して高い。これは心電図の異常がみられる場合予後がよくないことを示す。また長期にわたり血液ガスの異常を示したもの、息切れの訴えが長期にわたるものに心不全の発症、心電図の異常所見が多くみられることをみると、呼吸機能障害の長期間の持続が心負荷をもたらすものと推定される。死亡例では右室壁の肥厚(5mm以上)を示したものが70%であった。また心不全を示したものの肺機能障害パターンは拘束性障害が圧倒的に多いことは勿論であるが、hypercapnia を伴う呼吸不全で心不全が多くみられたことも肺結核例で特徴的であった。〔結語〕 肺結核の循環不全は、心電図所見から右室負荷が多いこと、心電図所見の変化は危険状態を示すこと、また長期にわたる呼吸不全状態が心不全に至らしめることが分かった。したがって、低酸素血症に対する対策が重要であると思われる。

7. 肺結核症と慢性肺性心—呼吸不全例および剖検例の検討

町田和子・芳賀敏彦・上平知子・大井元晴・石黒早苗・石原尚・米田良蔵・浦上栄一(国療東京病)

〔目的〕 肺結核症は低酸素血症、高 CO_2 血症、肺血管床の減少を機転として慢性肺性心を生ずるとされている。私たちは肺結核症での慢性肺性心の実態を調べるためまず呼吸不全例について心不全合併例の背景因子を、次に剖検例について右室肥大例(右室壁 $\geq 5\text{mm}$)の背景因

子を検討した。〔方法〕 ①昭和47~52年に入院の肺結核を基礎とした呼吸不全82例(男57,女25,全例排菌一)を心不全合併例(42例)、非合併例(40例)に分け、年齢、発病~入院までの期間、胸部XP所見、外科治療の有無、呼吸不全の誘因、臨床症状、EKG、血液生化学所見、血液ガス、スパイロメトリーの比較検討を行なった。②次に昭和50~53年の肺結核を基礎とした剖検例(49例)を右室肥大あり群(35例)、なし群(14例)に分け同様な検討を行なった。また予後(Prognosis)を評価する因子として発病後の生存期間(P_1)血液ガス異常($\text{PaO}_2 < 60\text{mmHg}$, $\text{PaCO}_2 > 347\text{mmHg}$)発生後のそれ(P_2)、心不全発生後のそれ(P_3)、EKGの肺性心(WHOあるいは笹木による)発生後のそれ(P_4)を合わせ検討した。〔成績〕 ①心不全合併群では50歳代が、非合併群では40歳代が多く、発病から入院までの期間、病型、外科治療、呼吸不全の誘因に有意差なく、発病後20年以上の陣旧性病変例や外科治療例が大半だった。前者で、後者に比し有意に高率だったのは、両側胸膜肥厚べんち、 $\text{Hct} \geq 50\%$, $\text{PaO}_2 < 50\text{mmHg}$, $\% \text{VC} < 40\%$, EKGで $\text{Rv}_1 > \text{Sv}_1$, 肺性P; 挿管、気管切開、レスピレーター等の集中治療の諸因子であった。②次に右室肥大あり群(A群)となし群(B群)で年齢、排菌、咯血死(A<B)以外の死因には有意差がなかったがB群で活動性病変がA群で手術例が有意に高かった。A群では低酸素血症、高 CO_2 血症がより重症であるが、B群で代謝性アルカローシス例が多かった。予後をみると P_1 5年以内がB群で7割なのに、A群は20年以上が8割でA群中5年以内死亡例はほとんど他の慢性肺感染症を伴っていた。 P_2, P_3 もみなA群がB群より長かった。また菌陽性群は菌陰性群に比し P_1, P_2, P_3, P_4 みな短く、心不全発生後6カ月以上の生存例はほとんどなかった。〔考案〕 呼吸不全例については心不全合併例では高度の低 O_2 血症、多血症のため右心負荷が強くなり集中的な治療が必要と思われた。剖検例では右室肥大なし群で予後不良なのは活動性病変が高率のためと思われるが、全身衰弱、電解質失調等の因子も考慮する必要がある。また肺結核症で右室肥大を生ずるには長期の罹病期間、低酸素血症、高炭酸ガス血症の存続、広範な病巣の存在、胸膜肥厚、合併肺気腫、他の慢性肺感染症の合併が重要と思われた。〔結論〕 以上呼吸不全例および剖検例について、右心不全、慢性肺性心の背景因子を検討し、その成立機転に若干の考察を加えた。

8. 慢性肺性心の循環不全に対する管理・対策に関する臨床的研究

岩崎栄(国立長崎中央病)

〔目的〕 肺結核を含む慢性肺疾患は、肺の機能または構造の障害により終局像としての肺性心がもたらされるが、合併する右心不全によって循環不全を来す。右心不全を合併した肺性心は、呼吸不全と循環不全の両病態から成

り、その対策上も呼吸管理と循環管理の両方を必要とする。今回は、主としてわれわれが日常臨床で取り扱っている循環管理の方法と対策について、自験例の成績を中心に述べるが、特に心電図と動脈血液ガスとの関連、強心剤の使用などの具体的問題について明らかにすることを目的とした。〔方法・成績〕肺性心で循環不全に陥つた自験例を中心に、これらの循環管理の方法として、心電図(心拍数を含む)、脈拍、体血圧、尿量、胸部X線を用い、これらの所見と動脈血液ガス所見との対比、ならびに臨床像との関連性を検討した。その結果、心電図所見は動脈血液ガス、特に P_{O_2} の変化とよく関連し、臨床像とも一致した。また右心不全の程度に応じて、心電図とくに電位差、P波、軸偏位が変動した。すなわち右心不全の合併によりP波の減高、低電位差、より右軸へ偏位する傾向がみられた。一方、循環管理対策としての利尿剤、ジギタリスの使用において、利尿剤はジギタリスに比し、より有用性があり、より安全であつた。ジギタリスによる不整脈発生について、ジギタリスの血中濃度

測定を行なつた結果、血中濃度と不整脈発生とは必ずしも平行しないこと、ジギトキシンでは $20\sim 24\text{ ng/ml}$ 、ジゴシン $1.1\sim 1.7\text{ ng/ml}$ の血中レベルが適当であることが明らかとなつた。〔考察・結論〕循環管理の方法としては、日常臨床でのベッドサイドで可能な、しかも非観血的方法が望まれるわけで、そのためには心電図が有用でモニターにも便利である。その場合、読影上注意すべきは、II, III, aVF のP波(いわゆる肺性P判定の誘導)の波高に重点をおくことよりも尖鋭化のパターン認識が重要である。胸郭誘導は、正しく同じ位置での誘導電極で撮られたものでのフォローが必要である。利尿剤の使用の場合、尿量のチェックが重要で特に水・電解質バランスを考慮する。ジギタリス使用では腎機能(尿排泄状況)や全身状態との関連のうえに投与すべきで、不用意な使用はさけるべきである。しかし何より大切なことは、呼吸管理、特に気道の清浄化、酸素療法により動脈血液ガスが適正に保持されていることが、循環不全状態をよくすることである。

一 般 演 題

一 般 演 題

化 学 療 法 I

第1日(4月5日) 9:05~9:40 B会場 座長(国療札幌南病) 久世彰彦

B1. INH, RFP が果たして殺菌的であるかどうかについての日常臨床的な考察 [国療化研第20次B] 砂原茂一・石黒早苗・長沢誠司(国療東京病)

[目的] 初回治療短期療法は今や世界の趨勢で、FoxらはINH(H), RFP(R) 併用例の再陽性化について楽観的である。しかし日本ではそこまで楽観的ではない。それで日常診療の中から再陽性化例を集め何らかのヒントを得る一助としたい。[方法] 二つの面から調査した。甲調査: 昭和50年以後入院の培養陽性例でH, R またはH・R を含んだ治療により, 3カ月以上菌陰性が続いた例を分母とし, 陰性化後1カ年観察した前向き調査。乙調査: 50年前後3カ年の入院患者の中から甲調査と同じ条件で再陽性化例のみを選んだ後向き調査。これには分母がない。両調査とも初回, 再治療を問わず, ただし再治療の場合H・Rが未使用か, 感性(H<1 μ g完, R<50 μ g完)とした。参加は20施設。[成績] 甲調査: 全例341例。治療方式別はH149例(うち初回128例), R37例(9例), H・R 155例(108例)。全例が治療開始後6カ月以内に陰性化。再陽性化は6例(うち4例は6カ月以内)で, H群1例, R群1例およびH・R群4例中の2例は(2例は不検)耐性であった。乙調査: 全例44例。治療方式別はH20例, R17例, H・R 7例。陰性化までの期間は平均してH3.2カ月, R3.1カ月, H・R1.7カ月であった。再陽性化までの期間は平均してH37.5カ月, R15.9カ月, H・R 14.6カ月であった。耐性は10例, うち1例が再陽性化時のレ線悪化を示し, レ線悪化と耐性出現との間に関係はなかつた。また, はつきりした再排菌は33例うち耐性は6例で, 菌量の多寡および排菌回数と耐性の有無との間にも関係はなかつた。[結論] 甲調査によると初回治療は, 日本ではまだまだHだけを含む3者併用例が多くみられ, H・R初回再陽性は108例中1例で, Foxの細菌学的再発の定義に当てはまらない症例であった。乙調査ではH・R併用は7例うち初回は1例で, Foxの細菌学的再発の定義を満たしかつ感性, 同じ薬剤再使用により再陰性化した。いずれにしる本調査ではH・R初回再陽性例は極めて少なく, この点ではFoxのように再悪化を考えないでもよいように思える。しかし本調査は陰性化後1カ年の観察であり, 更に長期間の追跡が必要なはいうまでもない。そのうえ, 治療中止後5カ

月目に4カ月連続して相当量の排菌を示した例があつたことは, 病巣内結核菌の増殖を示したものとして意味深い。この点においてH・R併用でも100%殺菌を期待できない場合もありうる可能性が考えられる。したがって日常臨床の場における個々の症例については, なお慎重な態度が必要と思われる。

B2. 初回治療におけるINH・RFP・EB併用とINH・RFP・PZA併用の比較に関する研究 [療研] 五味二郎(委員長)・青柳昭雄・石原啓男・大里敏雄・河目鍾治・栗原忠雄・島尾忠男・芳賀敏彦・福原徳光・村田彰・山口智道・山田幸寛

[目的] PZAは古くから抗結核薬として用いられてきたが, ほとんど再治療に用いられてきた。しかし近年一部では初回治療に用いられて高い評価をうけているので, 今回初回治療例を対象として, 初期強化治療方式を構成する抗結核薬の一つのパートナーとしてのPZAの有用性を検討した。[方法] 対象患者は初回治療, 有空洞, 菌陽性の肺結核患者とした。治療方式はA群INH・RFP・EB併用, B群INH・RFP・PZA併用で, いずれも毎日併用である。治療方式は封筒法により無作為に割り当てた。治療期間は6カ月間は上記の方式とし, それ以後は主治医の判断によつた。[成績] ①研究対象患者は, 集められた症例から培養陰性例, 耐性菌感染例, 非定型抗酸菌症, 副作用以外の理由による治療変更例, 1週間以内の死亡例を除外したA群71例, B群65例で, 両群の背景因子にはほとんど差はなかつた。②塗抹陰性化率は, A群1カ月57.7%, 3カ月81.2%, 6カ月96.8%, B群はそれぞれ53.2%, 87.3%, 91.5%で両群間に差はなかつた。③培養陰性化率は, A群1カ月35.2%, 3カ月92.1%, 5カ月100%, B群はそれぞれ38.3%, 90.2%, 100%で両群間に全く差はなかつた。④X線改善度, 基本型の中等度以上の改善率は, 6カ月, 9カ月でA群よりB群がやや劣つた。⑤6カ月間の治療中に何らかの副作用のあつたものはA群35.2%, B群76.9%で有意差でB群に多かつた。血清尿酸値の上昇(10mg/dl以上)したものはA群2.8%, B群36.9%, 関節痛を訴えたものは, それぞれ2.8%と23.1%で, これらの副作用は有意差をもつてB群に多かつた。副作用のため薬剤を中止したものはA群6例8.5%, B群19例29.2%であつた。こ

れを薬剤別にみるとINHは両群を通じて1例0.7%と最も少なく、次いでRFP 2.2%, EB 2.8%であつたが、PZA を使用した65例では29.2%が副作用のためその使用を中止した。〔結論〕初回治療、有空洞、菌陽性の肺結核患者にINH・RFP・EB 併用(A群)、INH・RFP・PZA(B群)の治療を6カ月間行なつた。塗抹・培養陰性化率とも両群の間に差はなかつた。X線改善度はB群の方がやや劣る傾向がみられた。副作用はB群に高率で、血清尿酸値の上昇、関節痛を訴えるものはB群に有意差をもつて多かつた。副作用のため薬剤を中止したものは、INH・RFP・EB に比べ、PZA は極めて高率であつた。

B3. 初回治療菌陽性肺結核の現状 伊藤文雄・大内寿一(阪大保健管理センター) 山崎正保(国療刀根山病) 小西池稜一・旭敏子(国療近畿中央病) 山本好孝・近藤恒二郎(国療愛媛病)

〔目的〕本研究は現在の菌陽性初回治療肺結核患者の背景因子、化学療法の種類による治療効果、治療効果に及ぼす背景因子、化学療法効果の遠隔成績を追及しようとして開始した研究の第1報である。今回はまだ遠隔成績をとるほどの期間を経していないので、遠隔成績については来年以後のこととする。〔方法〕昭和50年および51年中にわれわれの施設を訪れた菌陽性初回治療肺結核患者634名について、背景因子の分析を行なうとともにその後の経過を追及した。〔成績〕治療前の背景因子では、男483例、女151例、20歳以下32例、21~30歳171例、31~40歳117例、41~50歳120例、51~60歳80例、61~70歳61例、71歳以上53例である。病型ではABE型570例、CF型64例で、有空洞530例、無空洞104例であつた。排菌はS(+)C(+)394例、S(-)C(+)231例、S(+)C(-)9例で、耐性例(治療指針の基準による)は培養(-)例および不検例の計40例を除く594例中SM16例、INH20例、RFP8例、EB2例であつた。

634例中6カ月以上経過を追及しえたものは545例で、このうち最初の治療でRFPを含む治療を行なつたものは217例、RFPを含まないものは328例であつた。6カ月時までの菌陰性化率(塗抹、培養とも)は、RFP群では2カ月49.8%、4カ月86.2%、6カ月94.9%、非RFP群では2カ月54.6%、4カ月82.3%、6カ月97.9%で、両群の間に有意の差を認めなかつた。RFP群のうち、6~8カ月時菌陽性例15例中、8例はS(+)C(-)でその後は陰性化を持続した。5例はS(+)C(-)で4例はSMまたはSM、RFPに耐性を示した。2例はS(+)C(+)で、1例は全薬剤に耐性を示した。これらのうち2例はじん肺合併例で、以後も陽性を持続した。非RFPのうち、6~8カ月の菌陽性例中RFPに変更して陰性化したもの13例、RFPに変えてS(+)C(-)を持続したもの1例、その他にS(+)C(-)5例、S

(-)C(+)7例、S(+)C(+)2例はその後陰性化した。持続陽性6例中、3例はRFPまたはRFP・EBの副作用のため服用できず、2例は治療の不規則、1例はじん肺合併例であつた。〔考案・結論〕①入院期間の短縮とともに、最近では追跡困難な例が多くなつた。②菌陽性初回治療例では20歳代が最も多いが、50歳以後の高齢者の占める率は非常に高くなつてゐる。③RFPを含む治療であると否にかかわらず、菌陰性化の速度にはあまり変わりはない。④じん肺の合併例では菌陰性化が極めて困難であつた。

B4. RFP 使用症例の検討(第3報) 磯部喜博・岡本博史・直木由太郎・吉田敏郎・合田博・陶棟土・池田宣昭・小沢晃・山内立夫・馬淵尚克・井上昇(国療南京都病) 前川暢夫(京大結胸研内科1)

〔目的〕われわれはRFPが市販直後、主として難治結核に対しどの程度の治療効果を示すか、耐性上昇はどうか、また副作用はどの程度かについて検討してきた。その後症例を追加して369例に達したので第3報を昭和49年の第1報と比較検討しながら報告したい。〔成績〕①症例構成。昭和48年1月1日以後国療南京都病院でRFPを含む入院化学療法をうけた症例で過去にRFPを使用していない者。②RFP使用開始時の排菌陽性者201例、陰性者168例、③体重、④年齢構成は第1報と大差なく、⑤性別もほぼ男7:女3で差を認めない。⑥胸部X線写真の学会分類では、今回はIおよびII型で81%を占めるがIII型は17%と第1報よりやや増加している。⑦発病よりの期間は1年未満が今回43%、第1報19%、10年以上が第1報41%、今回24%となつた。⑧RFPとの併用薬は初回薬を含む症例が第1報27%、今回47%となつた。⑨使用方法(連続か間欠か)、⑩使用量、⑪投与方法(1回か分割か)に第1報と差を認めなかつた。⑫排菌状態の経過。経過追求可能な治療開始時の排菌者は199例あつたが、その後毎月の排菌数を調べると1カ月目61%、2カ月目35%、3カ月目19%となりその後は12カ月まで15~20%、13~18カ月は17~26%の間にあつた。更に症例をRFPとの併用薬が初回の薬剤を含むものに限ると、症例は114例で排菌者は1カ月目54%、2カ月目29%、3カ月目10%となりその後18カ月まで4~10%であつた。第1報と有意の差を認めなかつた。⑬耐性上昇について。50 μ g/ml耐性は1カ月目64例中1例(2%)、2カ月目40例中6例(15%)、3カ月目22例中8例(36%)、4カ月目19例中11例(58%)となり4カ月以後は50%以上となつた。6カ月以後18カ月までは70~80%台にあり19カ月以後は100%となつた。RFPとの併用薬に初回薬を含む場合はそうでない場合に比し3カ月目まで耐性上昇はやや遅かつた。⑭副作用。多いのは食欲障害で11%、次いでGOT上昇7%であつたが他にそれ

ほど多いものは認めなかつた。中止例は17例(5%)であつた。全体的に第1報と大差を認めなかつた。[結論] RFPの使用症例は次第に初回治療患者にも増加している。治療成績は良好であるが一つの指標を示せば、初回

治療、再治療に関係なく、併用薬に初回薬を含み、6カ月以内に排菌が陰性化し3カ月持続すれば、その後の再陽性率は6%であり、しかも持続的再陽性者は3%と非常に低かつた。

化 学 療 法 II

第1日(4月5日) 9:40~10:25 B会場 座長 (東北大抗研内科) 大 泉 耕太郎

B5. 肺結核治療における RFP 併用例と RFP 非併用例の治療開始より5年間の経過の比較 [埼玉県 RFP 共同研究班] °松宮恒夫・吉田文香(埼玉県立小原療) 井上満・吉村正也(国療東埼玉病) 小川辰次(浦和市立病) 吉田六郎(埼玉県立寄居保養所) 石井晃(積仁会旭丘病)

[目的] 昭和50年の総会において本研究班は「肺結核治療における RFP 併用例と RFP 非併用例との排菌陰性化後の経過の比較」と題して、治療開始後2年までの RFP 使用例と非使用例の治療成績を比較して報告した。結果は両治療群間に治療効果の目立つた差異はみられなかつたということであつた。今回は観察期間を5年間に延長し、両治療群間に成績の差異が生じうるか否かにつき検討した。[方法] 当初は前回発表時に用いられた症例を引き続き観察する予定であつたが、その後追究不能となつた症例や治療方式が変更された症例が多く、新しく症例を加え5年間観察しえた例数は以下のごとくなつた。すなわち A. 初回治療群 ① RFP 併用例群19例, ② RFP 非併用例群21例, ③ RFP 追加群13例, B. 再治療群 ④ RFP 併用例群17例, ⑤ RFP 非併用例群15例。成績の判定は喀痰中結核菌の推移と胸部X線写真の経過によつた。なお背景因子は前回に比べて若干不揃となつた。[成績・考察] 1. 喀痰中結核菌。a. 鏡検①群1年後陽性1例, ④群2年後陽性1例, ⑤群3年後陽性2例, 5年後陽性1例。b. 培養 ③群1・2年後陽性1例, 3年後陽転1例, ④群2年以降陽性1例, 5年後陽転1例(ただし Niasin(-))。この結果両群間に著差はないが、RFP 併用例群の方に再排菌の可能性がわずかに低いのではないかとの印象を得た。2. 胸部X線写真。a. 学研基本型 ②群3年後および5年後空洞新生各1例, ③群3・4年後新陰影1例, ④群4・5年後空洞新生1例, 5年後新陰影1例, ⑤群4・5年後新陰影1例。b. 学研空洞型 ②群3年後と5年後に空洞新生各1例, ③群3年後に空洞拡大1例, ④1年後と2年後に空洞拡大各1例, 4・5年後に空洞新生1例, 以上のごとく①群を除き各群に少数の悪化例がみられた。学研基本型では RFP 併用例群の改善度が非併用例群を若干上回つた。[結論] 前回の

報告同様、RFP 併用例群と非併用例群との間に顕著な成績の差は出なかつたが、③群の存在およびその成績を考慮すれば、RFP 併用例の価値はかなりあるといえよう。

B6. 肺結核再治療例における RFP 治療の効果—特に薬剤耐性との関係について °桜井宏・渡辺善正・山中正彰・新免靖久・森口敏勝・溝口大輔・上ノ山利雄(結核予防会大阪府)

[目的] 肺結核再治療例における RFP を含む治療の効果を、薬剤耐性との関係を中心に検討した。[方法] 当院入院中の再治療、菌培養陽性例に RFP 治療を行なつた症例のうち、4カ月以上培養成績が判明している115例について、背景因子特に治療前に耐性の有無と培養成績の経過との関係をしらべた。[成績] 併用薬剤のすべてが感受性であつた症例、すなわち SHR 36例, KHR 7例, EHR 6例, HR 2例, SER 1例, KER 12例, SEHR 3例の計67例では、EHR 併用で陽性持続1例, KER 併用で陽性持続1例, 再陽転1例がみられたが、その他はすべて6カ月以内に菌陰性化し、菌陰性化の時期は初回治療の場合とほとんど変わらず、特に SHR 併用の菌陰転率は初回、再治療の間に差が認められなかつた。RFP が感受性で、SM または KM に耐性のあつた13例では全例菌陰性化したが、うち6例では SM 耐性が判明した時点で KM に変更されていた。INH に耐性の14例では、4例に菌陰性化に失敗しているが、INH 耐性が判明して EB に変更した3例では菌陰性化がみられている。菌陰性化に失敗した7例では、6カ月以内に5例に新たに RFP 耐性が出現し、4例には併用薬剤の耐性が出現している。RFP に耐性のあつた21例では、RFP 以外の薬剤にも多剤耐性を示すものが多く、全例菌陰性化はみられなかつた。RFP 感受性例で、菌陰性化に成功した87例と、失敗した7例および治療前 RFP 耐性例で菌陽性持続した21例について、それぞれの背景因子を比較検討した結果、X線像では、失敗例に重症例が多かつたが、成功例にも硬化型の重症例がかなり含まれており、また年齢、発病よりの期間、既往の化療状況、合併症の有無等については、成功例、失敗例の間にははっきりした差は認められなかつた。[考察・結論] 肺結

核再治療例における RFP を含む治療の効果は、感受性薬剤の併用が行なわれた場合には菌培養陰性化は極めて高率であつて、初回治療例とほとんど差が認められない。併用薬剤中の SM または KM 耐性は菌陰性化への影響は少ないが、INH 耐性の場合には菌陰性化に失敗した例が少なくない。また菌陰性化に失敗した例では薬剤耐性の出現は高率である。菌陰性化とその他の背景因子との関係はなお検討を要するが、使用薬剤の耐性の有無が治療効果を決定する最大の因子と考えられる。

B7. RFP を併用して菌陰性化しなかつた症例の検討 望月孝二・村上妙(国療広島病)

[目的] RFP の偉効は誰しも認めるところであるが、当院では RFP を含む化学療法を行なつても菌陰性化しない患者がかなりいる。そこでなぜこれら患者が菌陰性化しないかをみるため調査した。[方法] 昭和53年5月1日現在当院の在院結核患者は315例で、そのうち6カ月以上在院し、その間排菌のあつたものが131例であり、このうち菌陰性化しないものが48例いる。この48例中非定型抗酸菌6例、入院時すでに RFP に耐性を有するもの17例、肝機能低下で RFP 併用困難なもの1例があり、これらを除いた24例を RFP によつても菌陰性化しなかつた症例 A 群とした。また RFP を併用した時点で菌陰性化したものが44例で、これを対照例とし、このうち再継治療22例を B 群、初回治療22例を C 群とした。これら A, B, C 群の胸部レ線写真およびカルテをもとに臨床症状、薬剤耐性、菌成育日数等を比較検討した。[成績] A 群は①全例、再継治療例で初回治療例は1例もない。②性別では男の方が多く、胸部レ線所見は学会分類 I 型あるいは膿胸合併例等、重症型が多い。③発病年度、年齢、糖尿病合併等は RFP による菌陰性化にはほとんど関係ない。なお主要抗結核剤と思う SM, KM, INH, EB の耐性状況と菌陰性化の関係をみた。まず ④ RFP 開始時の耐性薬剤別分布は、これら4剤のいずれにも耐性なしが A 群はわずか4.2%, B 群は31.8%, C 群は全然ない。⑤ A 群の「RFP 開始時」と「現在」の耐性薬剤別分布は、耐性薬剤なし、および1剤耐性のものが「RFP 開始時」は12.5%で「現在」は1例もない。3,4 剤耐性のものが「RFP 開始時」は45.8%, 「現在」は RFP を加えて3剤以上耐性のものが91.7%で大部分を占める。⑥なおこれらの薬剤別耐性をみると、「RFP 開始時」は INH と EB が高率であり、「現在」は INH と EB と同様に RFP が24例中22例91.7%と高率に耐性がついている。すなわち RFP 感性が持続しながら菌陰性化しないものが2例ある。この2症例の経過を示す。⑦ RFP 開始時の菌成育日数は、30日以内に成育したものが A 群37.5%, B 群50%, C 群72.7%で A 群が最も低率である。⑧ A 群の「RFP 開始時」、「6カ月後」および「現在」

の菌成育日数は10週以後の遅いものが「RFP 開始時」は12.5%で「6カ月後」は20.9%に増加し「現在」は8.4%に減少している。[考案] RFP 併用にもかかわらず菌陰性化を果たしえなかつた A 群は以上のような成績である。すなわち RFP 耐性は菌陰性化しない場合高率に発現するように思う。また RFP 開始時の併用薬剤の耐性が菌陰性化に大きく関与するように思う。RFP 開始時の菌成育日数の早いものほど菌陰性化しやすく、耐性の程度が高くなると、それにつれて発育速度も早くなるように推察する。[結論] 併用薬剤に耐性がないにもかかわらず菌陰性化しない症例もあり、また菌陽性が持続するにもかかわらず RFP に耐性がつかない2症例等、これら症例の菌陰性化を果たしえない理由は薬剤耐性のみからは説明がつかず、他の何らかの因子が複雑にかみあつているように思える。

B8. 珪肺結核の治療経験について 三上理一郎・加藤滋介・石橋純子・北村曠・米田三平・成田巨啓・上田義夫(奈良県立医大第2内科) 谷口純一(吉野町立病内科) 久米道雄(済生会奈良病内科)

[目的] 難治結核として従来より糖尿病、珪肺が知られている。ここに珪肺結核の診断・治療について検討を行なつた。[対象・方法] 最近10年間、当内科および奈良県内関連病院に入院した珪肺結核患者11例について、胸部 X 線病型、排菌状況、化学療法の種類と期間、転帰について retrospective に検討を行なつた。11例はいずれも男であり、肺結核発病年齢は、45歳から76歳に分布している。[結果] 排菌の有無により A・B の2群に分けたが、A 群は5例、B 群6例であつた。A 群(排菌陽性例): じん肺の X 線病型はいずれも IV 型で、大陰影(塊状影)がみられ、明らかな空洞が認められた。化療は SM・PAS・INH から SM・INH・RFP の組合せまで種々で、治療期間は多くは3年以上である。転帰をみると、5例中3例は軽快し、2例は死亡している。軽快例の3例はいずれも排菌は陰性化しており、2例は縮小した空洞を残している。死亡の2例は、長期化療にもかかわらず、多剤耐性菌を持続排出しており、肺結核の増悪により死亡した。B 群(排菌陰性例): X 線病型はいずれも IV 型で空洞は1例に認められた。抗結核剤の組合せは種々で、期間は1年以上が多い。治療後の X 線所見をみると、塊状影の軽度縮小は3例みられ、残り3例では X 線所見の改善はみられなかつた。[考案] 珪肺結核の X 線病型はほとんど IV 型で大陰影(塊状影)を呈することが知られている。今日の成績で、排菌陰性の6例中3例では、治療による X 線所見の変化は認められなかつた。排菌陽性の5例ではいずれも特異な空洞を呈し、5例中2例は結核病変の増悪により死亡しており、菌は全薬剤に耐性で難治性肺結核であつた。[結論] 珪肺結核の化療では、

難治例が認められた。珪肺結核の診断には排菌状況の把握が重要と考えられる。

B9. じん肺結核の治療に関する臨床的研究—初回、再治療群の排菌症例に対する検討 °小西池稜一・旭敏子・喜多舒彦・横山邦彦・瀬良好澄(国療近畿中央病)

[目的] じん肺結核の治療方法の過去からの変遷と治療成績を追跡調査し、各種要因により難治に傾きやすいじん肺結核(主としてけい肺結核)の特殊性を考慮したうえで適切な化療のあり方について考察を加えた。
[方法] 過去25年間(昭和28年~53年)に国療近畿中央病院へ入院したじん肺結核患者で治療対象となつた352例(けい肺302例,他のじん肺50例,平均年齢55.1歳)のうち排菌陽性を示した初回治療77例,再治療60例について抗結核剤の種類,組合せ方式,治療期間,治療効果, X線上じん肺病巣の化療に及ぼす影響などについて検討を加えた。[成績] 抗結核剤の種類,組合せは過去25年間に大きく変貌し, SM・INH・PAS併用から初回治療では昭和50年より,再治療では46年より, RFP併用療法が全化療症例のおおの88.5%および81.5%の率に強化使用されてきた。初回治療77例(けい肺結核67例,じん肺結核10例)の治療開始1年以内の菌陰性化例は77例中74例(96.1%)で,このうち再排菌したものは74例中15例(20.3%)であり,またこのほか1年以上菌持続陽性は3

例(3.9%)にみられた。抗結核剤別にみると, EB群, RFP群からの再排菌はおおの7.1%および5.9%であつたが, SM・INH・PAS群からの再排菌は30.2%の高率であつた。次に再治療群については, 1年以内に菌陰性化したものは60例(けい肺結核55例,他のじん肺結核5例)中36例(60.0%)で,このうち再排菌したものは36例中7例(19.4%)に認められた。また1年以上菌持続陽性例が24例(40.0%)にも達していることが注目された。抗結核剤別では再排菌および菌持続陽性率はSM・INH・PAS群では52.6%,二次抗結核剤(EB, RFPを除く)で77.8%, EB群62.8%, RFP群34.8%で, RFP群からの悪化が最も低率であつた。また化療期間は初回治療群で3年以内62.4%, 10年以上10.2%, 再治療群でおおの36.7%および11.7%であつた。じん肺病巣との関係では再排菌, 菌持続例は初回治療群でX像PR₂以上に, 再治療群ではPR₃, PR₄に多く認められ, また菌持続例ではKx₃, Kz型の広汎な空洞を有するものがほとんどを占めていた。[考案・結論] じん肺結核は最近RFPを含む強化療法により治療成績の向上が認められたが, 初回治療, 再治療群とも再排菌, 排菌持続例が依然として高い。したがつて排菌例に対する初回強化療法の必要性は論を待たないが, 本質的制御の困難な要因に対してその解析と治療対策のきめ細かな検討が今後更に必要であらう。

化学療法 III

第1日(4月5日) 10:25~11:10 B会場 座長(国療晴嵐荘病) 渡辺定友

B10. 喀痰中結核菌長期塗抹陽性, 培養陰性例の臨床的検討 °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] 肺結核治療中, 比較的長期に喀痰中に結核菌塗抹陽性, 培養陰性例が散見され, このような菌を如何に考えるべきか, 臨床的に問題となる。われわれは沖縄県立糸満療養所の入院患者にみられた長期結核菌塗抹陽性, 培養陰性例7例について臨床的検討を行なつた。[方法] 5カ月以上の療養者において, 塗抹陽性, G-IV号以上の症例を対象とした。これら症例について, 性別, 年齢, 病型, 治療方式, 治療効果との関係等をみた。[成績] 年齢分布は36~63歳, 性別では全例男であつた。病型別では, 学会分類I型2例II型3例, 拡りは3が6例, 2が1例であつた。6カ月前後の胸部写真上の改善度をみると, 基本病型の改善度1は1例, 2a 2例, 2b 2例,

3が1例であつた。空洞は2a 1例, 2b 2例, 3が2例であつた。血沈についてみると, 改善度1が2例, 2が1例, 3が4例であつた。体重は改善度2が2例, 3が2例, 4が1例, 5が1例であつた。治療方式はRFP・INH・SMが5例, RFP・EB・SM, RFP・EB・INHが各1例であつた。治療前培養陽性での耐性検査では, RFP, EB, SMのいずれも感受性が認められた。[考察] 塗抹陽性, 培養陰性という状態は, 従来, 菌陰性化の前段階, あるいは死菌の排出と解釈されているが, しかし, このような状態が6カ月以上の長期に持続するという事は単にかような観点で解釈してよいものだろうか。われわれの経験した7症例の共通点として, RFP・INH・SMという強力な治療を受けているのがほとんどで, また病型からみても有空洞で, 拡りも2以上が多かつた点から併用薬剤と病型との因果関係に興味もたれる。一方, 病状の他の改善度をみると, 胸部写真では, 基本病型, 空

洞とも軽度から中等度改善が多く、少なくとも悪化はみられず、また血沈、体重についてもほぼ同様な結果で、他諸家のいう、菌陰性化の前段階、もしくは死菌の排出との印象ももたれる。〔結語〕 ①長期塗抹陽性者7例について観察した。性別では全例男で、年齢は36~63歳で年代別に偏りはなかつた。②病型は有空洞で、振り3がほとんどで他の型は1例のみであつた。③治療方式はRFP・INH・SMが大部分で、全例RFP使用例であつた。④胸部写真、血沈、体重の改善度は中等度から軽度改善が多く、悪化例は体重での1例のみであつた。

B11. 肺結核初回強化療法での連日検痰成績(続報)

°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53回総会で21例の肺結核初回強化療法例について連日検痰成績を報告した。今回はその後の症例を含む35例について、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、あわせて病状、経過との関連について検討した。〔方法〕 喀痰中結核菌陽性の肺結核初回治療の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2例では8日目以後菌陰性化した。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4カ月までに陰性化した。培養での菌消失のパターンを次の5型に分けた。すなわち急速型(2週以内)、漸減型(2カ月以内)、間欠型(間欠的に4カ月以内)、せん延型(持続的に4カ月以内)、特殊型(塗抹陽性培養陰性)でそれぞれ4例、13例、10例、5例、3例であつた。急速型および漸減型の計17例と間欠型およびせん延型の計15例についてその病状比較をするとこの両群の間には基本病変の振り、空洞の数、空洞の経過については相関がみられたが、空洞の大きさ、基本病変の経過、治療開始時排菌量については相関がみられなかつた。症例の大部分は培養検査成績が先に陰性化し、塗抹検査成績が先に陰性化した例はわずか4例のみであつた。〔考察・結論〕 肺結核初回強化療法に関するわれわれの治療経験で、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週目当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、病状の軽重、排菌量の多寡、胸部レ線経過とは必ずしも平行していなかつた。また塗抹(+)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。

B12. 切除肺病巣内の結核菌検索成績からみた処方別の化学療法効果の検討—菌陰性期間6カ月未満例を対象にして—

〔療研外科療法〕 °塩沢正俊・関口一雄・宮下脩・安野博・武田清一・松山智治・佐藤孝次・石原恒夫・上村等・奥井津二・浜野三吾・片山透

〔目的〕 昨年の本学会で菌陰性期間6カ月以上例における処方別の化学療法効果を切除肺病巣内の結核菌検索成績から検討した成績を発表した。そこで今回は菌陰性期間6カ月未満例を対象にして処方別の治療効果を全く同一の方法で検討してみた。〔方法〕 療研傘下の24施設から集めえた菌陰性期間6カ月未満の肺切除599例を対象にして、切除肺病巣内の結核菌を塗抹検鏡、培養によつて検索し、処方別の治療効果を追及してみた。RFP, EBの導入例では、これら薬剤の導入期間6カ月未満のものを対象とした。対象例をSM・INH・RFP例、②RFPを含む薬剤変更例、③SM・INH・EB例、④SM・INH・PAS例(SM・INH例、SM・PAS例、INH・PAS例を含めた)、⑤RFPを含まない薬剤変更例に分けた。菌陰性期間を0(菌陽性)、1~2カ月、3~5カ月に分類した。〔成績〕 菌陰性期間別にみた切除肺病巣内の結核菌培養陽性率(以下培養陽性率)は菌陽性例で80.6%、菌陰性期間1~2カ月例で32.9%、3~5カ月例で16.2%となり、この陽性率は切除時の非空洞例よりも空洞例で高く、治療開始時の菌陰性例よりも菌陽性例で高い。術前菌陰性期間3~5カ月例における培養陽性率を処方別にみると、SM・INH・RFP例では7.1%、RFPを含む薬剤変更例では6.5%にとどまるのに、SM・INH・EB例では20.0%、SM・INH・PAS例では18.3%、RFPを含まない薬剤変更例では24.6%と高率である。切除肺病巣内における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比率は全例で47.0%である。この比率は菌陰性期間0例で56.3%、1~2カ月例で47.0%、3~5カ月例で41.0%、空洞例で42.7%、非空洞例で47.0%、治療開始時の菌陰性例で46.0%、菌陰性例で41.7%となる。すなわち、この比率は菌陰性期間、手術時のX線病型、治療開始時の排菌状態と相関しない。〔結論〕 ①培養陽性率は菌陰性期間が長くなるにつれて低下する。②培養陽性率は手術時の非空洞例よりも空洞例で高く、治療開始時の菌陰性例よりも菌陽性例で高い。③菌陰性期間3~5カ月のSM・INH・RFP例あるいはRFPを含む薬剤変更例の培養陽性率は7%程度にとどまり、他の処方の場合(20~25%)よりも著しく低い。この事実はRFPを含む処方の治療期間を推測するのに役立つ。④培養陰性例のなか

で占める塗抹陽性培養陰性例の比率は50%程度であり、菌陰性期間、手術時のX線所見、治療開始時の排菌状態と相関しない。

B13. 結核菌 $H_{37}Rv$ の増殖曲線に及ぼす影響の差異からみた抗結核剤の作用機序

大泉耕太郎・佐々木昌子・今野淳(東北大抗研内科) 岡捨己(微生物化学研)

[目的] 各種抗結核剤の作用機序に関する知見を得る目的で、各薬剤存在下での結核菌 $H_{37}Rv$ の生長曲線の変化を観察した。[方法] Sauton 液体培地に表面培養した $H_{37}Rv$ を手振りコルベンを用い Dubos 液体培地で均等浮遊液を調製し、時折、振盪しながら培養を続けた。570m μ における吸光度が0.18~0.19になつた時点で試験管に分注し、対照を除き、各種抗結核剤を以下に記す終濃度になるように1群5本宛の試験管に添加した。すなわち SM 0.5 および 5 $\mu\text{g/ml}$, INH 0.1 および 1 $\mu\text{g/ml}$, EB 4 および 40 $\mu\text{g/ml}$, RFP 0.1 および 1 $\mu\text{g/ml}$, CS 5 および 50 $\mu\text{g/ml}$ になるよう添加した。以後、薬剤添加後2週目まで経時的に吸光度を測定し記録した。また SM, RFP については *Bacillus subtilis* ATCC 6633 を用いた微生物定量法により培地中の残存活性を測定した。[成績] SM を 5 $\mu\text{g/ml}$, または RFP を 1 $\mu\text{l/ml}$ の終濃度に添加した場合、添加後3日目以降、吸光度は漸時減少し溶菌が示唆された。CS 50 $\mu\text{g/ml}$ 添加では添加後10日目までは吸光度の増減がみられず、発育抑制がみられたが、10日目以降再増殖の傾向を示した。これら3剤の低濃度では、 $H_{37}Rv$ の増殖曲線は薬剤無添加の対照群のもと差異がなかった。また INH および EB ではそれぞれ 0.1 および 4 $\mu\text{g/ml}$ の終濃度の場合のもとより、それぞれ 1 $\mu\text{g/ml}$ および 40 $\mu\text{g/ml}$ の添加の場合にも増殖曲線は対照と差異がなかった。SM, RFP の培地中の残存活性を微生物定量した場合、比較的早期に活性の減衰がみられることを知つた。[考察] 増殖曲線に与える抗結核剤の影響を比濁法により観察する場合、各薬剤添加時点での菌量は通常の最少発育阻止濃度測定の場合に比べ遙かに大きい。また薬剤無添加対照の増殖曲線の推移から窺われるようにすでに対数増殖期にはない。このような状態の菌に各種の薬剤を添加した場合、添加後の増殖曲線は三つの異なるタイプを示した。すなわち SM, RFP のごとく吸光度が減少し溶菌を推測させるもの、CS のごとく吸光度の増減がなく制菌作用を示すもの、更に INH, EB のごとく、薬剤無添加対照と差がない場合とである。SM, RFP の作用機序はすでに知られているごとく、蛋白合成および RNA 合成阻害である。この2剤は今回の実験に用いた対数増殖期にない結核菌にも作用し溶菌を起し、また細胞壁合成阻害剤として知られる CS は抑制的に作用した。これら

の薬剤に対し、INH, EB の作用機序は未だ明らかにされていない。今回の実験から INH, EB の分裂増殖期を過ぎた菌への作用は弱く、SM, RFP とは異なる態度を示すことが知られた。以上の事実から INH, EB はともに DNA 複製の段階に作用することが想像された。

B14. 結核の短期化療化とそのモデルとしてのマウス結核症の意義

高橋宏(国立予研)

[目的] RFP の出現以後、早期に細菌学的治癒が確認されながら、現実には再発の危惧から治療終了時期の問題が残されている。一方、そのモデルとしてマウスを用いた実験結核症の治療実験では、治療終了時に臓器内結核菌が検出限界以下に菌が消滅しても、治療終了後数週間放置すれば、再増殖が起こり完全治癒が困難であることが報告されている。強毒、弱毒菌を感染したマウスについて、長期間にわたり体内生菌数を追求した成績から、抗結核剤の治療効果を遠隔成績で判定する場合には、マウスを用いることは適当でないものと考えその成績を報告する。[方法] Ravenel, $H_{37}Rv$, $H_{37}Ra$, BCG-F, BCG-M, BCG-J の強毒、弱毒結核菌を近交系、雑系マウスとモルモットに接種したのち、10カ月にわたり肺、肝、脾の各臓器内生菌数を還元培養により経時的に追求した。[成績・考察] 使用した強毒、弱毒結核菌のモルモット体内の菌の消長は、著明な増殖を示す強毒菌、10倍程度の増殖ののち早期に消失する $H_{37}Ra$, BCG-F, BCG-M の弱毒菌、そして増殖しないが生菌数がやや長く認められる BCG-J の3群に分けられる。ところがマウスでは長期間にわたり数多くの菌が認められる。特にモルモットでは肉眼的病変が認められない $H_{37}Ra$ でも、接種6週後には約100倍に増殖し、肺10mg中の菌数が 10^4 以上の高いorderに達し、その後肉眼的に認められる結核結節が少数形成するようになる。肝、脾内菌数は、接種後次第に減少するもの全く消失することはない。肺、肝、脾の全臓器中の総菌数が $10^5\sim 10^6$ に達し、10カ月にわたって減少する傾向もなく保持している。この生菌数の多いことは、強毒菌接種の場合と大差がない。また BCG 菌株のうち、脾内で増殖を認めた BCG-F, BCG-M と増殖が認められなかつた BCG-J のいずれの菌株も少数菌であるが、10カ月の長期間にわたりマウス体内に保持されている。マウスとモルモットが強毒結核菌に対する抵抗性が違うことが知られているが、接種後短期間にモルモット体内から消失する $H_{37}Ra$, BCG のような弱毒菌についても、長期間にわたってマウス体内に保持されている事実は、短期化療の治療効果を遠隔成績で判定するモデル実験として、マウスを用いることが適当でないものと考え。[結論] 強毒、弱毒結核菌をモルモット、マウスに接種し、接種後長期間にわたり経時的に体内生菌数の消長をみた。その結果、マ

ウスでは $H_{37}Ra$ の弱毒菌でも著明に増殖し、 $10^5 \sim 10^6$ という多数の菌が10カ月にわたり体内に保持されている。この事実は、マウス結核症における化療効果を遠隔成

績で判定した成績は、弱毒菌感染で進行性結核病変を示す特異な症例のモデルにいかされるものと考える。

化学療法 IV

第1日(4月5日) 11:10~11:45 B会場 座長 (国療大牟田病) 篠田 厚

B15. *Mycobacterium intracellulare* および人型結核菌に対するセファロスポリン系薬剤の阻止作用

°福原徳光・斉藤健利・深谷一太(東大医科研)

〔目的〕 前回は *M. intracellulare* に対する Cefmetazole(CMZ) および Sulfonamide 剤の試験管内抗菌作用について報告した。今回は *M. intracellulare* と人型結核菌に対する試験管内抗菌作用を、CMZ を含む11種類のセファロスポリン系薬剤について比較検討した。これらは、いずれも I. V. 投与可能なもので比較的高い血中濃度が期待できる。〔方法〕 セファロスポリン系薬剤としては CMZ のほかに、Cefazolin(CEZ), Cefalothin(CET), Cefacetrile(CEC), Cefoxitin(CFX), Cefamandole(CMD), Cefotiam(CTM), Cefsulodin(CFS), Cefuroxime(CXM), Cephapirin(CEPR), Cephaloridine(CER) を使用した。培地は 1% 小川培地または Youmans 半流動寒天培地を使用し、培地内抗生物質濃度はいずれも 0, 1, 2.5, 5, 10, 20, (40) $\mu\text{g/ml}$ とした。*M. intracellulare* 菌株は前回と同じく予研から分与された ATCC 15984, ATCC 15985, P-40(Runyon's), P-41("), P-42(")P-55(") の 6 株, 更に当院入院患者から分離した中村株, 吉田株の 2 株, 計 8 株を使用, 人型結核菌としては $H_{37}Rv$ 株, Schacht 株のほかに, 最近の患者分離株 5 株をも用意した。〔成績〕 ① *M. intracellulare* 各菌株に対し, 小川培地では多くの抗生物質が MIC 20 $\mu\text{g/ml}$ 以上であった。これらのうちでは CER が各菌株に対しかなり強い阻止を示し, 殊に中村株, 吉田株に対しては MIC が 2.5, P-40 に対しては 5, その他 3 株に対しては 10 $\mu\text{g/ml}$ であった。半流動寒天培地でも, 特に強い抗菌力を示したものはなかったが, CEPR と CER がいくつかの菌株に比較的強い阻止を示した。② 同時に行なつた $H_{37}Rv$ 株と Schacht 株に対する感受性試験では, 殊に Schacht 株に対し CEPR がかなり強い阻止を示した。③ ②で示された CEPR と ①で示された CER の人型結核菌 6 株(新患者分離株 5 株 + $H_{37}Rv$ 株)に対する抗菌力を検した。前 2 者はほとんどすべての結核菌株に対し, 小川培地でも半流動寒天培地でも, 1 $\mu\text{g/ml}$ においてすでに強い抑制を示した。CER は, 3 株には CEPR と同等のかなり強い抗菌力を

示したが, 他の 3 株に対しては弱い抗菌力であった。〔考察・結論〕 被検 *M. intracellulare* 菌株はセファロスポリン系薬剤に対して感受性の低いものが多かった(多くは 20 $\mu\text{g/ml}$ でも阻止されなかった)が, 菌株の一部に 2.5 ないし 5 ないし 10 $\mu\text{g/ml}$ で完全阻止されるものがあつた。被検人型結核菌の多くは, CEPR, CER の 1~10 $\mu\text{g/ml}$ でかなり強く発育が抑制された。今回の実験では, 人型結核菌に対し 2~3 のセファロスポリン系薬剤がかなり強い抗菌作用を示したことが印象的であつた。更に多くの人型結核菌株を用いて検討したい。

B16. 非定型抗酸菌に対する抗真菌剤 BAY b 5097, Amphotericin B と RFP との併用効果に関する *In vitro* の実験的研究

°外間政哲・久場睦夫(琉球大附属病中検)

〔目的〕 われわれは非定型抗酸菌に対する諸種薬剤の抗菌作用についてスクリーニングを行なつているが, 今回は抗真菌剤である BAYb 5097(以下 BAYb) と Amphotericin B(以下 AMT) について RFP との併用で *in vitro* の実験を行なつたので報告する。〔方法〕 培地は 1% 小川培地を作成して用いた。使用菌株は $H_{37}Rv$, *M. kansasii*, *M. marinum*(IPH) KAGAWA, *M. scroflaceum* ATCC 19981, *M. intracellulare* ATCC 15984 の 5 株を用いた。BAYb・RFP では薬剤の濃度を BAYb, RFP とも 0, 1, 10, 25, 50 $\mu\text{g/ml}$ とし, AMT・RFP の場合は AMT は 0, 12.5, 25, 50, 100 $\mu\text{g/ml}$ とし, RFP を 0, 0.5, 1, 10, 25 $\mu\text{g/ml}$ とした。培養温度は *M. marinum* のみは 22°C の低温で他の菌株は 37°C とした。〔成績〕 BAYb・RFP については, 5 株とも BAYb 単独の 50 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度でも発育がみられ, 抗菌力がほとんどないことを示したが, しかし RFP との併用において, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scroflaceum* に対して, 軽度ながら併用効果が観察され, 殊に *M. marinum* の場合その傾向が強かつた。AMT・RFP については, やはり 5 株とも AMT 単独の 100 $\mu\text{g/ml}$ の高濃度でも発育し, 抗菌力がほとんどないことを示したが, しかし, RFP との併用において, $H_{37}Rv$, *M. kansasii* に対して軽度ながら併用効果が観察された。〔考察〕 非定型抗酸菌に対する有効な薬剤の出現が待た

れているが、われわれは諸種薬剤の抗菌作用についてスクリーニングを行なつていところである。新しい抗真菌剤である BAYb についても関心を持ち、AMT とともに検討したが、これら薬剤の単独ではほとんど抗菌力を示さなかつたが、ある種の非定型抗酸菌に対しては RFP との併用で併用効果が認められたことは興味のもたれるところである。〔結論〕非定型抗酸菌に対する抗真菌剤、BAYb、AMT と RFP との併用効果について、*in vitro* の実験を行なつた。①BAYb、AMT とともに単独では高濃度においてもほとんど抗菌作用が認められなかつた。②BAYb・RFP の場合、*M. kansasii*、*M. marinum*、*M. scrofulaceum* に対して軽度ながら併用効果が観察され、殊に *M. marinum* の場合その傾向が強かつた。③AMT・RFP の場合、H₃₇Rv、*M. kansasii* に対して軽度ながら併用効果が観察された。

B17. 結核化学療法施行前の喀痰中結核菌の耐性検査成績

前川暢夫・中西通泰・川合満・久世文幸・武田貞夫・倉澤卓也・西山秀樹・坂東憲司・戸川真一（京大結胸研内科1）賀戸重允・長谷光雄（福井日赤呼吸器）

〔目的〕耐性菌感染の実態を正確に把握するためと、初回化学療法を強化する目的で、著者らは結核化学療法施行前の肺結核患者喀痰から分離された結核菌について、諸種抗結核薬に対する耐性検査を行ない、その成績を年次別に検討してきているが、今回は昭和48年以後の最近の5年間の成績について報告する。〔方法〕1%小川培地による間接法で耐性検査を行なつた。接種菌量は 10^{-1} mg/med と 10^{-3} mg/med の2段階としているが、今回は「結核菌検査指針」に定められている 10^{-3} mg/med の成績を報告する。検討した薬剤は SM、INH、PAS のほか、いわゆる二次薬をも含んでいる。耐性基準は原則として「結核医療の基準」に示されたものによつた。検査にはすべての分離菌株を京大胸部研に集めて自家製培地を使用し、同一の手技で行なつているので、得られた菌株に限り、かなり正確に実態が把握できたと考えている。〔成績〕得られた成績の年次的推移を比較する便利のために、5年ごとに表示するが、検査株数は昭和37年に99、42年に117、47年に71で、52年は前年のものと合わせて139となつてい。成績をみると、耐性を示した菌株の率が SM では、昭和37年5.1%、42年4.3%、47年4.2%であつたが、52年は6.5%となつてい。PAS では同じく3.0%、0%、1.4%、4.3%で、INH では1.0%、4.3%、1.4%、7.2%となつてい。二次薬に関する成績のうちで、RFP についてみると、10 μ g 完全耐性を示したものは昭和47年0%であつたが、52年では30.9%となつており、50 μ g 不完全耐性以上を示したものは、52年でも0.7%であるが今後引き続き検討したい。EB では昭和

47年に0.5%であつたが、52年では0%であつた。〔考察・結論〕諸種抗結核薬に対する化学療法施行前の喀痰中結核菌の耐性検査を行なつた成績では、結核化学療法の初期強化において重要な地位を占めると考えられる SM、INH および RFP に対して耐性を示す株の頻度が、従来よりはやや高率にみられたので、これらの症例についての精細な病歴調査や治療成績の経過を追いながら、今後も観察を続けたいと考える。

B18. 入院時薬剤耐性に関する研究〔療研〕

五味二郎・砂原茂一・千葉保之・柳沢謙・室橋豊穂・青木正和・青柳昭雄・川村達・福原徳光・大里敏雄・島尾忠男・山口智道他

〔目的〕療研は昭和41年および47年の標記の研究においては、分離結核菌株を収集し、reference laboratory による再検査の意義を明らかにした。昭和52年に実施された本研究においても同様な収集再検査を実施し、日常検査成績による誤差をできるだけ排除した実態を知り、検討を加えることとした。〔方法〕昭和52年7月1日から9月30日にいたる3カ月間に協同研究参加56施設に入院した患者からの分離結核菌株をすべて収集、Microtiter 法による検査を実施した。一方、患者調査個人票を各施設に配布し、昭和32年以後の疫学調査とほぼ同様の項目についての記入を得た。ただし、前回までの施設の検査成績は SM・PAS・INH の3剤であつたが、今回はこれに EB・RFP・KM の3剤を加えた。〔成績〕①各薬剤についての施設の成績と reference laboratory の成績との相互関係は昨年の本学会に報告したとおり、約半数の施設はよく一致するが、相違わず大きな食い違いを示す施設も少なくないので、以下の検討はすべて reference laboratory の成績によることとした。②一次薬3剤についての総合成績を前2回のそれと比較すると、入院前化学療法なし群は41年(1320菌株)の耐性率は8.5%、47年(724)8.8%、52年(725)7.3%であり、化学療法あり群は47年(244)38.5%、52年(487)35.3%であつて、化学療法なし群あり群とも、ほとんど同水準の率を示した。耐性基準は在来の医療基準によつた。③一次薬3剤の耐性は、性差は両群とも著明ではない。年齢差は、従来の調査ではなし群では若年に高い傾向が認められていたが今回はなく、あり群で高年に高い傾向は今回も持続している。また、あり群は空洞なし・軽症に低率で、空洞あり・高度進展に高率であるが、なし群ではそのような差がみられない。④ EB・RFP・KM の耐性は、なし群では今回の調査でもいずれも1%未満の低率であつたが、あり群では、それぞれ10.7%、21.2%および8.7%と高く、特に RFP は昭和47年のほぼ2倍の高率を示した。〔考察・結論〕新入院患者の薬剤耐性は、一次薬については、なし群あり群とも上昇の傾向は認められない。二次薬では RFP の普

及がそのままあり群の上昇に連なつたが、なし群では3剤とも低率にとどまつている。これらの関係を明らかにするにあつて、療研参加施設でも半数弱が、極めて信

頼度の低い日常検査成績を示したのは遺憾であつた。精度管理の励行が要望される。

診 断

第1日(4月5日) 14:10~14:55 B会場 座長(京大結胸研) 中西通泰

B19. 粟粒結核12例の検討 °中富昌夫・小田敏郎・斎藤厚・原耕平(長崎大第2内科) 石川寿(長崎市立長崎病)

[目的] 近年、抗結核剤の進歩とともに、肺結核は著しい減少を示し、それとともに粟粒結核も減少してきているが、高齢者における粟粒結核の比率が増加し、その病型も異なつてきていることから、再び注目を浴びてきている。今回われわれは12経験例について、臨床症状、診断の面より検討を加えた。[方法] 1973年1月から1978年12月までの6年間に当教室および関連病院に入院した粟粒結核について検討を行なつた。[成績] ①症例数は12例で、男6例、女6例で、年齢分布は27~78歳で、平均53.4歳であつた。②結核の既往を有するものが4例あり、そのうち3例は肺外結核の既往を有していた。③基礎疾患の存在したものが4例で、SLE, Polycythemia vera, ホジキン病、糖尿病の各疾患を有していた。④ステロイドが3例、免疫抑制剤が2例に使用されていた。ホジキン病の1例は、ステロイドと免疫抑制剤の両方が使用されていた。⑤ツ反応は9例中8例に陽性で、PHA skin test は4例中3例に陽性であつた。⑥免疫グロブリン値はホジキン病を有する1例を除いて正常であつた。⑦臨床症状は発熱が100%と必発で、腹痛等の腹部症状を有するものが66.7%であつた。⑧肝機能に異常を呈する症例が多かつた。GOT, GPT の異常が8/12, Al-Phos. の異常が6/12, LDH の異常が8/12にみられた。⑨胸部レ線では9/12が粟粒影を呈した。1例は正常のレ線像であつた。⑩多くの臓器よりの結核菌、もしくは結核結節の証明を行なうことが大切と思われた。喀痰よりの結核菌陽性は、塗抹4/12, 培養10/12で、これに対し、骨髄穿刺での結核結節の証明は4/8, リンパ節生検陽性1/2, 肺生検陽性1/3, 腎生検陽性1/1 および眼底所見陽性2/7で、尿結核菌培養3/6, 脊髄液培養陽性1/5, 肝生検陽性4/4であつた。すなわちわれわれの今回の検討では、2つ以上の臓器より結核菌もしくは結核結節を証明しえたものが12例中10例(83.3%)であつた。[考察] 高齢者粟粒結核の増加に伴い、粟粒結核を早期に診断することは、その予後を左右するうえでも大切である。胸部レントゲンのみにても大部分の症例は粟粒結核の疑い

を抱くことはできたが、非定型的な陰影を呈する場合もあつて必ずしも診断は容易とはいえない。粟粒結核の疑いがあるときは、喀痰や尿よりの菌検索はもちろん、肺、肝、骨髄その他の臓器よりの生検を選択的に行なつて、その確診に努めることが大切と思われた。

B20. 最近の気管支結核の気管支ファイバースコープ所見に関する検索 荻原正雄(慈恵医大第3分院内科)

[目的] 過去3年間の気管支結核症例につき、気管支ファイバースコープ(以後BF)を用いて気管、気管支内病変の所見を詳細に観察するとともに抗結核薬の治療に対する影響をみるのを目的とする。[対象・方法] 対象は喀痰より結核菌が証明され、BFで気管または気管支内壁に明らかに結核性と思われる所見を認めた12例である。そのうち4例は治療後の所見も検索した。方法は滅菌消毒したBFを用いて気管、両気管支を詳細に観察撮影し、ナンバーを付して病巣あり場所を確実にした。また側管より消毒したビニールチューブを挿入し、病巣部と非病巣部より分泌物を吸入して結核菌の染色と培養を行なつた。また一部は病巣部の擦過を行ない検索した。BF所見は粘膜の変化、腫瘍、変形など16項目につき検討した。その他胸部レ線所見および臨床像を参考とした。[成績・考察] ①未治療例。病巣は全症例に局限してみられ、病巣部位別にみると気管中下部(2例)、カーリーナ(3例)、左主気管支(5例)、右中間気管支幹(3例)、右上葉支(2例)、左上葉支(2例)、左舌支、右中下葉分岐部、両肺下葉支分岐部にみられた。すなわち左主気管支の病巣が多く、総合的には上部気管支に多くみられた。粘膜の変化は全例に発赤、浮腫、腫脹がみられたが病巣の周辺が特に強かつた。血管の怒張は3例にみられたのみであつた。腫瘍様変化は小さな粒状のものより小豆大のものまであつたが小粒状のものは一部に多発してみられるものが多かつた。その頭部が乳首状に白苔で被われているものは結核菌の検出が容易であつた。また丘状に大きく盛り上がり白苔に被われたものは結核菌が多数検出された。その他斑状に局限した黄白色の色調変化がみられたものが3例あつた。変形は気管支外より内側へ圧迫した結果と思われる気管支壁の盛り上がり、気管支口のゆがみ、分岐部の開大および偏位などがみられた。②

治療例。RFPなどで治療した4例とも喀痰および採取分泌物中の結核菌はみられなかった。BF所見は左主気管支の狭窄(2例),左上葉支口軽度狭窄(1例),舌支狭窄1例が主たる変化であった。その他瘢痕治癒像として皺壁の集中像,気管支口のゆがみと偏位などがみられた。そのうち左主気管支の高度狭窄の1例は気管支形成術を行ない,組織の検索も行なつたが,結核病変はほとんどみられなかった。またSMネブライザー使用の1例は狭窄なく皺壁の集中像として治癒した。斯様に従来治療困難とされた本疾患に対し治癒の可能性を見出した。〔結論〕本疾患13例のBF所見を検索した。病巣部は左主気管支などに多く,未治療例では乳首状の白苔をもつものに結核菌が多い。RFP使用例は結核菌が消失し瘢痕治癒と狭窄がみられ,SMネブライザー治療併用例は狭窄なく治つた。

B21. 胸部X線上で中葉症候群を呈した肺結核症例の検討

°小沢克良・野口修・和田龍蔵・小林俊夫・望月一郎・草間昌三(信州大第1内科)

〔目的〕胸部X線写真において中葉症候群を呈する疾患は多数あり,その確定診断が困難な症例も少なくない。また中葉無気肺の成立機序に関しても,従来よりいくつかの説があるが未解決な点が多い。われわれは胸部X線上で中葉症候群を呈した症例を気管支鏡的に検索して,特に肺結核症例を中心に臨床的に検討した。〔方法〕最近の約9年間に胸部X線写真において中葉症候群を呈した129例(右89例,左24例,左右16例)に気管支鏡検査を施行し,今回の検討対象とした。気管支鏡下に中(舌)葉枝を観察し,同時に擦過細胞診と採取した気管支分泌物の結核菌,一般細菌検査等を行なつた。気管支造影所見もあわせて検討した。〔成績・考案〕①129例の原因疾患は肺結核症16例,肺癌31例(原発性28例,転移性3例),慢性気管支炎30例,肺炎・肺化膿症19例,気管支拡張症12例,気管支喘息3例,気管支結石1例,PIE症候群1例,気管支食道瘻1例,原因不明15例であつた。②性別では男67例,女62例とほぼ同数であるが,肺結核症では男3例,女13例,気管支拡張症では男2例,女10例であり肺癌では男23例,女8例と性差が認められた。③左右別にはいずれの疾患でも右側病変が多く(肺結核症14/16,肺癌20/31,慢性気管支炎17/30,肺炎・肺化膿症14/19),左右両側病変を呈した例は慢性気管支炎の12例,気管支拡張症の3例,PIE症候群の1例の計16例であつた。④気管支鏡と気管支造影により中葉・舌区枝の変化を検討すると,肺結核症では著明な炎症性変化および狭窄あるいは閉塞所見を多く認めた(13/16)のに対し,慢性気管支炎と肺炎・肺化膿症では中葉・舌区枝の変化は軽度であり,後者における中葉・舌区無気肺の成立機序の複雑さが示唆され興味深い。⑤肺結核症例の

うち2例は中葉枝が瘢痕性に完全閉塞していた。他の14例のうち気管支鏡的に中葉・舌区枝に高度な変化を認めた11例では擦過材料より塗抹・培養ともに陽性の8例と,塗抹陰性・培養陽性の1例の計9例において結核菌を証明しえたが,中葉枝の変化が軽度か,ほとんど認めない3例においては擦過材料の培養にて2例に結核菌を証明したが,塗抹にてはいずれも陰性であり診断上注意を要する。なお臨床経過を観察すると後者の方がX線上の治療効果がよいという印象を受けた。〔結論〕胸部X線写真において中葉症候群を呈した肺結核症例は女に多く,気管支鏡検査にてその内視鏡所見と擦過材料の結核菌検査等により高率に診断できた。肺結核症例と他の非特異的炎症性病変とを比較検討することにより,両者における中葉症候群成立機序の相違が示唆された。

B22. 結核性胸水細胞の基礎的ならびに臨床的研究

°西川博(自衛隊熊本地区病) 安藤正幸・杉本峯晴・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

〔目的〕最近,中高年者の胸水の症例が増加しているが,その原因として肺癌の増加,結核患者の老人層への移行が考えられる。したがって癌性と結核性胸水の鑑別診断はますます重要になつてきている。一方胸水の確定診断は胸膜生検を駆使しても70%前後であり,残り30%には有効な補助診断が望まれる。われわれは今回,実験的胸膜炎を作製し,その細胞成分を解析することより結核性胸水の特徴を知り,ひいては癌性胸水との鑑別点を知ることを目的に研究した。〔方法〕①実験的胸膜炎の作製:正常ならびにBCG免疫家兎の胸腔にBCG生菌80 μ gを注入し,実験的結核性胸膜炎を作製した。病変作製後5日目に胸腔を洗浄し,滲出細胞を採取し,細胞組成ならびに貪食細胞,特にマクロファージ(M ϕ)のライソゾーム酵素活性,NBT還元能について検討した。②臨床例の解析:胸水発現早期の胸水(結核5,肺癌4,白血病1,非特異的炎症1例)計12例を対象に,性状,液性成分,細胞成分につき検討を加えた。〔成績〕①実験的結核性胸膜炎について。BCG感作家兎では非感作家兎の結核性胸膜炎よりも,胸水中の細胞成分は有意に増加しており,M ϕ の比率も大であつた。両者のM ϕ のライソゾーム酵素活性は上昇していた。②臨床例について。③細胞成分について。細胞数は結核性のものが癌性の場合より多かつたが,M ϕ の比率の差はなかつた。NBT還元能はM ϕ の50%以上が還元能を示した場合を陽性とする,結核性のものは全例陽性,膠原病性,白血病性では陰性であつた。しかし癌性の場合も陽性例が多かつた。④液性成分について。色調,血性のものは2例で,すべて結核性であつた。LDHは癌性,結核性ともに高低があり差はなかつたが,白血病性,膠原病性のもは著明な高値を示した。糖は結核性のもは82

mg/dl 以下で癌性のもはすべて 100mg/dl 以上であつた。〔考案〕 実験的結核性胸膜炎の解析から結核性胸水の特徴は Mφ の数的増加と、その活性化にあることが分かつた。これを指標として臨床例を解析したが、結核性の場合にはほぼ相関した結果が得られた。しかしながら癌性胸水との間に有意と思われる所見に乏しい。これは今回検索した肺癌はいずれも扁平上皮癌であり、大きな気管支の狭窄、閉塞を起こしやすい特性をもつていて、炎症が持続していることも否定できないためであろう。〔結論〕 結核性胸水は Mφ 系細胞の機能的活性化に特徴があると考えられた。今後癌性胸水との鑑別点を主体に、症例を積み重ねて更に検討を加えてゆきたい。

B23. 70例の結核性胸膜炎の胸膜生検成績 °小田敏郎・奥野一裕・中富昌夫・斉藤厚・原耕平(長崎大第2内科) 籠牛田恒敏・石川寿(長崎市立長崎病) 中野正心(長崎市民病)

〔目的〕 近年、肺結核患者の高齢化に伴い、結核性胸膜炎の患者も高年齢層への移行がみられ、癌性胸膜炎との鑑別が問題になってきている。その診断には生検が有用とされてきているが、われわれも現在までに実施した結核性胸膜炎の生検例について、総括的な検討を行なつた。〔方法〕 胸水貯留患者70例について、コーブ針を用いて生検を行なつた。〔成績〕 性別は男50, 女20で60歳以上の者が28例(40.0%)と比較的高率を占めた。肺内に結核病巣を有する続発性胸膜炎がその35.7%を占めた。臨床症状では、発病時発熱が77.5%, 胸痛が62.1%にみられた。

血沈は高値(1時間値 60mm 以上)を示した例が47.6%で、CRP は 94.1%が陽性を示した。しかし白血球数は大多数が正常範囲内にあつた。胸水の外観は、59例が黄色、11例が血性を示し、当然のことながら全例が滲出液であつた。63例に胸水中の結核菌検査がなされたが、塗抹は全例陰性で、培養では10例(15.9%)が陽性であつた。胸膜生検の結果は、結核所見陽性が48例、非特異的炎症所見が16例、胸膜が充分取れずに診断できなかつたものが6例で、生検陽性率は68.6%であつた。更に診断不適例を除くと陽性率は75.0%となつた。肺内に結核病巣を有する25例での生検陽性は80.0%であつたのに対し、肺内病巣を有しない胸膜炎のそれは64.1%であつた。〔考案〕 高齢者胸膜炎患者に遭遇した場合、癌性か結核性かの鑑別が問題になる。結核性胸膜炎の場合、発熱、胸痛等の臨床症状が癌性胸膜炎に比し高率にみられたが、もちろん診断の確定とはならず、その場合には細菌、細胞診、組織の顕微鏡学的検索に頼らざるをえない。このうち胸膜生検は手軽に行なえて、迅速に診断できる点から、結核性胸膜炎の診断に最も有用な方法と考えられた。〔結論〕 最終的に結核性胸膜炎と診断された70例の検討で次の結果を得た。①70例中11例(15.7%)が血性胸水を示した。②胸水の結核菌陽性率は15.9%であつた。③生検陽性率は68.6%を示した。④肺内病巣を有する胸膜炎の生検陽性率は80.0%で、肺内病巣を有しない胸膜炎の生検陽性率は64.1%であつた。⑤生検による副作用は1例も認められなかつた。

非定型抗酸菌症・肺真菌症

第1日(4月5日) 14:55~15:50 B会場 座長(名古屋市大第2内科) 山本正彦

B24. 非定型抗酸菌症の臨床的研究—慢性気管支炎型、気管支拡張型、中葉舌区限局型について 下出久雄(国療東京病)

〔目的〕 非定型抗酸菌(AM)症の肺病変(XP 所見)には肺結核と異なつたいくつかの特徴があることはすでに報告したが、その中でも慢性気管支炎型(CB型)、気管支拡張型(気拡型)、中葉舌区限局型(中舌型)ともいふべき病変を示すものは臨床的に種々な点で他のAM症とも異なつていたので診断、治療、予後について検討した。〔方法〕 1978年10月までに国療東京病院に受診したAM症(272例)のうちXP所見でびまん性の微~小結節影、線状、索状影を示すもの(CB型)18例、気管支拡張を主病変とするもの(気拡型)5例、中葉舌区に主病変を有するもの(中舌型)16例について性、年齢、臨床症状、排菌状況、XP所見の特徴とその推移を検討し、一部症例で気

管支造影所見、切除肺ならびに生検材料の病理学的所見について検討した。〔成績〕 ①性比: 男女比はCB型で1:17, 気拡型で2:3, 中舌型で3:13であり、いずれの型でも女が大多数を占めている点で他のAM症と異なつていいる。②年齢分布: 中舌型では49歳以下(62.5%)が多く、50歳以上(37.5%)が少ないが、CB型では49歳以下(22.2%)が少なく、50歳以上(77.8%)が大多数を占めている。気拡型で50歳以上はもつとも少ない(20%)。③臨床症状: 発熱、咳、痰がみられるが、特に血痰、咯血が多くCB型で66.7%, 気拡型で100%, 中舌型で68.8%にみられた。④排菌状況: 微量排菌や断続的に菌陰性の月が多い排菌例が特に発見初期に多く、CB型で94.4%, 気拡型で100%, 中舌型で75%を占めている。またAM症の診断基準を満たさないいわゆる probable case が少なくない(CB型で33.3%, 気拡型40%, 中舌

型 31.3%)。したがって経気管支肺生検や剖検肺、切除肺からの菌の分離によつてはじめて診断を確定しえたものが4例あつた。⑤中葉舌区病変は気管支周囲の炎症が強いものはあるが気管支拡張は著明でなく、微小な乾酪巣、肉芽巣の集合(ラム型巨細胞が多い)で、この部位から多数のAMが分離される。〔考案・総括〕CB型の大部分(88.9%)には中葉舌区病変を伴つており、中舌型の中には中葉舌区以外に右上葉病変が加わつた症例(すべて女)が5例あり、年齢は中舌型、中舌+右上葉病巣例、CB型の順に高齢者が多いので、中舌型からCB型への病変の進展も考えられる。いずれの型も血痰・咯血が多いこと、断続的排菌例が多いこと、XP所見、切除肺所見の特徴などから、これらは気管支病変を主とした病型で、大多数が女に発症する特異なAM症と考えられる。臨床症状、XP所見、排菌状況(断続排菌)が特異なためにこれらのAM症は他の疾患に誤られたり、見落とされたりする可能性があり、充分長期の経過観察や経気管支生検などが診断上必要である。

B25. 中国・四国地区国立療養所における非定型抗酸菌の分離と肺非定型抗酸菌症 °斎藤肇・渡辺隆司(島根医大微生物・免疫) 赤松松鶴・山本好孝(国療愛媛病) 入倉敏雄(国療高松病) 久保西健司・合田忠(国療加茂病) 三島四郎(国療鳥取病) 宮内光男(国療徳島病) 中西洋二(国立津山療) 中島敏夫・加藤典子・榎野長蔵(国療松江病) 佐藤登・望月孝二(国療広島病) 辻田源伍(国立岡山療) 植野芳樹(国療柳井病) 山腰茂昭(国立板西療) 山本樵男(国立三豊療) 八塚陽一(国療山陽荘病) 吉本五勇(国立高知療)

〔目的〕中国・四国の国立療養所結核病棟に入院中の患者咯痰よりの結核菌以外の抗酸菌(非定型抗酸菌)の分離および菌種別頻度ならびにそれによる肺炎患の実態を明らかにしようとする。〔方法〕中国・四国地区の国療14施設の結核病棟へ1978年4～6月に肺抗酸菌症として入院中の患者計2,460名の咯痰を、NaOH前処理後小川培地に接種し、37℃、8週間培養して分離された抗酸菌の菌種を結核病学会抗酸菌分類委員会の同定方式(結核, 51:247, 1976)に従つて決定する。その結果、非定型抗酸菌菌種であつた場合には7～10日間に3回、その後1および2週目に各1回の計5回にわたつて菌の分離を試み、それによる感染症か否かの判定を非定型抗酸菌研究協議会の非定型抗酸菌症診断規準(結核, 51:61, 1976)に則つて行なつた。〔成績〕①非定型抗酸菌の分離頻度: 入院患者2,460名中抗酸菌培養陽性例は409例(16.6%)であつたが、このうち51株(12.5%)が非定型抗酸菌であつた。②非定型抗酸菌の菌種別頻度: 非定型抗酸菌分離菌株51株中 *Mycobacterium avium-M. intracellulare* complex 40株(78.4%), *M. gordonae* 4株(7.8%),

M. fortuitum および *M. chelonae* 各2株(3.9%), *M. scrofulaceum*, *M. parafortuitum* complex および同定不能Ⅲ群菌各1株(2.0%)であつた。③肺非定型抗酸菌症: 肺抗酸菌症患者2,460名中非定型抗酸菌症と診断された者は34名(1.4%)で、その菌種別症例数は *M. avium-M. intracellulare* complex 30例(88.2%), *M. scrofulaceum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* および同定不能Ⅲ群菌各1例(2.9%)であつた。〔考察・結論〕①1978年4～6月に中国・四国地区国療14施設に肺抗酸菌症として入院中の患者より分離された非定型抗酸菌の全抗酸菌に対する比率は12.5%で、これは国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班報告(東村ら: 結核, 53:65, 1978)の7.8%よりも高かつたが、菌種別比率では大差なく、*M. avium-M. intracellulare* complex が約80%の高率を占めた。②肺抗酸菌症患者2,460名中非定型抗酸菌症と診断されたものは34名で、その菌種別症例数は *M. avium-M. intracellulare* complex によるものが約90%を占め、*M. kansasii* 症が皆無であつた点を除いては、上記の東村博士らの報告と大差ないものといつてよいようであつた。

B26. *M. fortuitum* による肺感染症 °小須田達夫・久富龍夫・宮地純樹・伊藤不二雄(公立学校共済関東中央病第2内科) 正井秀雄(同臨床検査)

〔目的〕非定型抗酸菌(AM)症のうち極めてまれな *M. fortuitum* 症例を報告検討する。〔方法〕臨床的および細菌学的検討。〔成績〕当院における最近10年間の「AM症」は、I群5, II群4, III群25, IV群1である。症例報告: *M. fortuitum* 肺感性症と思われる1例。50歳主婦。江東区砂町の精糖業の家に生まれ、延べ20年間粉塵に接触した。12歳肺門リンパ節炎。37～44歳のXPでは左上野の石灰化巣と右上中野のわずかな線状影を認めた。39歳のXPで右中野に小浸潤影が出現したが、1カ月以内に消失した。48年3月(45歳)右乳房手術、5月から8月にかけて100回近い⁶⁰Co照射をうけたが、放射線皮膚炎とともに、右上肺野に浸潤影が出現した。この影は次第に増加、線維化が著明となり放射線肺線維症と考えられた。52年7月には honey comb 化した線維化巣内に再び小浸潤影が現れ、血沈は正常値から49mm/hに促進、けんたい、筋痛、息切れなどを伴つた。52年12月浸潤影広汎化、53年4月38度発熱、咳、息切れの増強とともに右上葉の大半を占める大透亮像が発見され入院した。5月1日入院時所見はるいそう著明(159cm, 33kg)、血沈112mm/h、白血球数5,900、 γ -グロブリン28.9%、IgG 2,400、ツ反応(++)、RA(++)、PaO₂ 78.8、PaCO₂ 41.8。咯痰中抗酸菌塗抹1号培養(++)で、その性状は、継代3日培養(+), 28度発育(+), 白色S型コロニー、光発色性(-), ナイアシン(-), ニトレート

(+), ウレアーゼ(+), カタラーゼ(+), トゥーイン水
 解能(-), Mac Conkey 培地発育(+)で, *M. fortuitum*
 の性状に一致したが, 耐熱フォスファターゼは(-)であ
 った。とりあえず INH, EB 治療を開始し一時下熱した
 が, 1カ月後38度の発熱とともに喀痰増加, 6月3日 XP
 では対側の左肺上野に手掌大陰影が出現した。白血球数
 6,600, 喀痰中病原菌(-), 血清マイコプラズマ, ウィ
 ールス諸反応陰性で他の疾患を考え難く, *M. fortuitum*
 感染のシュープが最も考えられた。鑑別診断不充分のま
 ま, とりあえずピクシリン 1g/日を開始し, 更に *M.*
fortuitum 症に対する文献上の示唆に従つて, ビブラマ
 イシン 0.2g/日を追加したところ, 左肺の新陰影は急速
 に消退し, 8月には拇指頭大の淡い陰影となつた。右肺
 の巨大透亮と浸潤影は53年11月現在ほとんど不変である。
 喀痰中の *M. fortuitum* は6月3日から7月11日まで5
 回連続陰性化した但其の後再陽性化し, 5月から11月ま
 で通算22検査中3塗抹15培養が陽性結果を得た。一般状
 態は著しく改善した。〔考察・結論〕本邦第2例の *M.*
fortuitum 肺感染症を報告した。⁶⁰Co 照射による肺線維
 症がその発症に関与したと思われる。経過中の新病変に
 ピクシリン, ビブラマイシンのいずれかが有効であつた
 かにみえるが明らかでない。

B27. 非定型抗酸菌症ことに III 群菌症の外科療法

〔療研外科療法〕塩沢正俊・関口一雄・宮下脩・安野
 博・武田清一・松山智治・佐藤孝次・石原恒夫・上村
 等・奥井津二・浜野三吾・片山透

〔目的〕非定型抗酸菌症ことに III 群菌症に対する化学療
 法には多くを期待しえない。では外科療法の効果にどの
 程度頼りうるかを検討してみようとした。〔方法〕療
 研傘下の9施設で昭和51年末までに手術した100例を研
 究対象とし, 背景因子, 適応術式, 手術成績を分析した
 のち, 術前菌陽性の III 群菌症74例について追及した。
 〔成績〕菌群別では I 2%, II 5%, III 83%, II + III 1%,
 不明 9% となり, 術前の菌陽性例は90%, 菌陰性例は10
 % である。適応術式は全切30%, 葉切38%, 他切10%,
 胸成19%, 他手術 3% に分けられる。合併症は10% にみ
 られ, 最終成績は関連死 5.2%, 菌陰性 88.5%, 菌陽性
 6.3% である。術前菌陽性の III 群菌症74例の排菌量をみ
 ると, + は33.8%, ++ は29.7%, +++ は36.5% となり, 病
 型別にみると, 洞あり例は75.7%, 洞なし例は12.2%,
 膿胸例は12.2% であり, 膿胸例が存外多い。適応術式は
 全切39.2%, 葉切29.7%, 他切 5.4%, 胸成 23.0%, 他
 手術 2.7% に区分される。死亡例は8例であり, うち3
 例は非関連死亡である。合併症は8例(8.0%) でみられ
 た。手術の最終成績を非関連死亡の3例を除いた71例で
 検討してみると, 関連死亡 7.0%, 菌陰性化 87.3%, 菌
 陽性持続 5.6% である。菌陰性 III 群菌症 9 例の成績は極

めて良好であり, 全例菌陰性である。これら症例の多く
 は切除肺の検索によつて III 群菌症と診断されたものであ
 る。〔考案〕術前菌陽性の肺結核症に対する外科療法の
 成績すなわち菌陰性化 87.0%, 菌陽性持続 9.1%, 関連
 死 3.9%, 合併症 4.9% と比較して, 非定型抗酸菌症に対
 する外科療法の成績は劣るものでない。〔結論〕①外科
 療法の対象になつた非定型抗酸菌症でも III 群菌症が最も
 多く 83% を占める。②菌群の如何を問わず, 術前菌陰性
 非定型抗酸菌症例の手術成績は極めて良好である。③術
 前菌陽性の III 群菌症例に対する手術術式では全切が39%
 を占め, 肺結核症の場合よりも高次の切除が多い。治療
 成績は良好であり, 菌陰性化 87.3%, 菌陽性持続 5.6%,
 関連死亡 7.0%, 合併症 8.0% である。④したがつて非定
 型抗酸菌症にはできうる限り積極的に外科療法を適応す
 ることが望ましい。

B28. 肺真菌症発症要因としての肺結核の関与 °松 島敏春・副島林造(川崎医大呼吸器内科) 藤井芳郎・ 原義人(岡山・旭ヶ丘病院)

〔目的〕肺結核の遺残空洞がアスペルギローマの発生母
 地となる場合の多いことはよく知られているが, 肺真菌
 症全体をみた場合に, 肺結核がその発症要因としていか
 なる役割を果たしているかという点を, 臨床例について
 検討した。〔方法〕川崎医科大学ならびに旭ヶ丘病院
 (岡山)にて, 昭和49年1月以降の最近の約5年間に私ど
 もが経験した肺真菌症24例を対象とした。肺真菌症をそ
 の発症のしかたから, 1次性, 2次性, 腐生性の三つに
 分けて検討した。1次性とは基礎疾患も既存の肺疾患も
 ない人に発症した肺真菌症で, 腫瘍状陰影を胸部集検に
 て発見され, 切除標本により肺真菌症と診断されたもの
 である。2次性とは白血病などの重篤な基礎疾患があり,
 更にステロイド剤, 抗癌剤, 抗細菌性抗生物質が使用さ
 れて, 免疫不全状態になつた場合に発症してきた肺真菌
 症である。2次性肺真菌症は全例, 生前には確診がつい
 ておらず, 剖検肺の病理組織学的検索により診断された
 症例である。腐生性とは, 肺に空洞や気管支拡張病変な
 どの病的空間があり, そこへ真菌が付着し増殖したと考
 えられるもので, 11例中10例が胸部X線写真上での菌球
 形成により発見され, 1例のみが切除により確認された
 症例である。これらの症例で, 肺結核との関係を病歴,
 X線像, 組織像などから検討した。〔成績〕症例は22歳
 から70歳までの成人で, 男16名, 女8名であつた。1次
 性の3例はいずれも男で, 自覚症状なく, 胸部集検にて
 発見され, 切除された。2例がアスペルギローマで, 1
 例がムコール症であつた。2次性の10例は重篤な基礎疾
 患があり, 免疫抑制剤が使用されており, 発熱を来して
 いた。X線像は浸潤影が多く, 剖検肺の真菌は5種類に
 及んでいた。病理学的にも結核の病変はなかつたが,

INH の予防内服を受けていたものが多かつた。腐生性の11例では9例で明らかな結核の既往、治療歴があり、2例で結核はなかつたが肺には嚢胞があつた。11例中10例は菌球形成があつた。真菌の検出は5例で確認されたのみであるが、9例はアスペルギローマ、2例はムコールによるものと思われる。〔考察・結論〕肺結核がその発症に関与する肺真菌症の型は腐生性のものであり、遺残空洞や萎縮過程でできた病的空間の存在が発症と関係しており、結核の治療とは特別の関係はないように思われた。肺結核と関係なく発症した腐生性真菌症が2例あつたが、いずれの症例も嚢胞を有していた。1次性、2次性の肺真菌症は、肺結核とは何らの関係もないように思われた。

B29. 肺アスペルギルス症の血清反応と臨床(第5報)

°工藤 禎・上田 陽子・米田 良蔵(国療東京病)

〔目的〕肺結核の後遺症としてのアスペルギルス症が最近よくみられるようになり、その早期診断を行なうために、血清反応(D.D. 法, C.F. 法, CIE 法, および赤血球凝集反応)の4方法を行ない、より感度のよい、より簡単な方法を確立し、更にアスペルギルス症の免疫状態の解明を行ないたい。〔方法〕肺結核の後遺症としての肺アスペルギルス症152例について、上記の血清反応4種類を行ない、比較し、臨床との関係もしらべた。また免疫グロブリンの定量を行ない、D.D. 法の強さとの関係およびツツ反応、アスペルギルス皮内反応を行ない、D.D. 法との関係もしらべた。更に当病院における最近10年間のアスペルギルス症の発症状態を、入院患者の断面調査および退院時調査によりしらべたので報告する。〔成績〕①D.D. 法は操作は簡単であるが、感度が低い

ため種々改良した。②C.F. 法は活動性をみるにはよい方法であるが、操作が煩雑であり、簡易なマイクロタイター法を確立した。③CIE 法は短時間で結果がみられるが、抗原により沈降線の出かたが異なることはD.D. 法と同じであつた。④免疫グロブリンの定量は、D.D. 法の強さⅢ, Ⅱ, Ⅰと比較的によく一致していた。⑤「ツ」Rは症例が少ないが、D.D. 法の弱い、Ⅰの症例で「ツ」Rが低下していた症例が比較的に多いように思われた。⑥臨床との関係は、症状としては無症状のものもあり、血たん、アスペルギルス排菌、アスペルギルス菌球等が多く、菌球の1/3に「ア」排菌が認められなかつた。しかし、血清反応であるD.D. 法では90%以上陽性であつた。⑦「ア」症の治療は、約1/3の症例に点滴、吸入、内服が行なわれていたが、2/3は放置されていた。⑧当院の最近10年間における「ア」症の発症は2~3%であり、血清反応を行なうようになった昭和47年ごろより次第に高くなつてきた。〔結論〕肺結核の後遺症としての肺「ア」症の早期診断のために、血清反応(D.D. 法, C.F. 法, CIE 法, 赤血球凝集反応)を行なつた。それぞれに利点があるが、感度が低いD.D. 法が最も簡単であつた。「ア」症を疑うような症状のある場合には1度行なつてみるべきである。D.D. 法の強さと、免疫グロブリンの定量とは比較的に一致していた。症例は少ないが、血中抗体の弱いD.D. 法Ⅰの場合に、「ツ」Rの弱いものが多い傾向があつた。当病院で、最近10年間における入院患者の断面調査および退院患者の肺「ア」症の占める割合は約2%であり、血清反応を行なうようになった昭和47年ごろより更に上昇の傾向があつた。

免 疫 I

第2日(4月6日) 9:00~9:45 B会場 座長(阪大第3内科) 東 市 郎

B30. BCG 培養濾液中の主成分蛋白質 I. 分離精製と性質

°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 の加熱滅菌後の培養濾液から、ツベルクリン活性蛋白質を分離することについてはすでに報告した(結核52:137, 1977および53:218, 1978)。H₃₇Rv のような毒力菌の場合、多量の試料を扱うにはまず滅菌処理を要するが、この段階を加熱によつたときには、その後、特定の蛋白質の精製操作が複雑になり、したがつて好収量は期待できなかつた。今回は加熱処理を経ないBCGの培養濾液について検討を加えた。種々の製品を用いた従来の報告によれば、人型菌とBCG

菌との間には、遅延型皮膚反応の抗原性に差異がみられなかつたからである。ここにBCGソートン培養濾液中の主成分蛋白質を収量よく分離精製することができたので、まずその精製法と、物理および化学的な諸性質を述べる。〔方法〕BCG(市販ワクチン)をソートン培地に4週培養後、加熱滅菌することなく菌体を濾別し、濾液から硫酸80%飽和の沈殿を得た。このものにつきDEAEセファデックス, DEAEセファローズCL6B, セファデックスG-50による処理を行ない、ディスクゲル電気泳動(泳動pH 9.4, 7.5%ゲル)の分析においてRm 0.70のバンドを示す蛋白質(MPB 70)を追跡した。精製操作中の蛋白質量はLowryらの方法により測定した。

電気泳動による単一性の分析には、上記 Davis の条件の他、Orr らの条件(泳動 pH 7~8)、Weber らの条件(pH 7, 含 SDS)も使用した。構成アミノ酸の分析は、酸水解後、自動分析計により行ない、トリプトファンについては光学的方法によつた。分子量は SDS 電気泳動、ゲル濾過によるほか、沈降平衡法による測定から算出した。また超遠心法により沈降速度を測定した。中性糖の含量は硫酸フェノール法により定量した。またフロイドの不完全アジュバントを使用して MPB70 に対する抗体を兎につくらせ、Ouchterlony 法に従つて沈降線をしらべた。〔成績〕 MPB70 は BCG のソートン培養濾液中の主成分蛋白質であり、他の成分蛋白質の含量に比して圧倒的に多い。したがつて精製に有利であり、最終製品においてもその収量は最初の80%飽和硫酸沈殿中の蛋白質の8%をこえる量に達した。MPB70 は比較的粗製の段階においても容易に結晶化され、精製がすすむにつれて球状となるが、結晶化のみによる完全な精製はできなかった。最終製品の MPB70 は、各種条件の電気泳動、および抗血清によるゲル内沈降反応で単一のバンドを示した。分子量は、SDS ゲル電気泳動法では 18,000、ゲル濾過法では 13,500、沈降平衡法では 15,100 であつた。また超遠心法による沈降速度は $S_{20,w}=1.9S$ であつた。構成アミノ酸にはシスチン、トリプトファンは含まれない。中性糖の含量は0.03%以下であり、全く含まれないと考えられる。〔考察・結論〕 BCG の培養濾液の 80% 飽和硫酸沈殿中に含まれる蛋白質の分子量は、大部分のものが3万~1万の範囲内にある。MPB70 (分子量 15,100) の含量は、その中でも圧倒的に多く、濾液中の蛋白質の1割にも達し、この含量の多いことが他の成分蛋白質に比して、精製については最も有利な点である。比較的簡単な精製操作のくり返しにより、各種分析において単一性を示す結晶性蛋白質 MPB70 の充分量を単離でき、これについて種々の分析を充分に行なうことができた。

B31. BCG 培養濾液中の主成分蛋白質 II. 遅延型皮膚反応抗原性

永管徳子・松本潤二郎(国療刀根山病) 永井定(大阪市大刀根山結核)

〔目的〕 前報 I に報告した、BCG 非加熱培養濾液から得た精製蛋白質 (MPB70) の、数種の mycobacteria 菌体により感作されたモルモットにおける遅延型皮膚反応抗原性について検討した結果を述べる。〔方法〕 皮膚反応は感作モルモットにおいて行なつた。感作には mycobacteria の乾燥菌体をそれぞれ流動パラフィンに懸濁し、筋肉内に注射 (100 μ g/0.1ml) する方法を用いた。感作後4週以後にその側腹で皮膚反応をしらべ、注射後24時間の値を測定した。標準として市販 PPD (日本ビーシー製、*M. tuberculosis* 青山B培養濾液よりの製品) を

使用した。蛋白質は、MPB70 については、Kjeldahl 法により測定したN量から算出した。〔成績〕 MPB70 は BCG 感作モルモットに対し明瞭な硬結を伴つた遅延型皮膚反応を示した。しかし市販 PPD (青山B) と比較すると力価はその約1/40であり、硬結 10mm に達するに要する MPB70 の含量は 2 μ g/0.1ml であつた。一方 *M. tuberculosis* H₃₇Rv および青山B、*M. kansasii* 感作モルモットに対しては、極めて反応は弱く、16 μ g/0.1ml においてもほとんど反応は起こらなかつた。すなわち MPB70 は遅延型皮膚反応において、BCG に対する明瞭な特異性を示した。〔考察・結論〕 MPB70 は、BCG 培養濾液に含量多く存在し、比較的簡単な操作により精製され、しかもその収量がよいことは、遅延型過敏症を研究するに当たつて、その抗原として非常に有利な蛋白質である。その皮膚反応抗原としての力価は、BCG 感作モルモットにおいて市販 PPD の約1/40ではあるが、その単一性が充分保証された製品であることは、その構造と生物学的活性との関連について、更に研究を進めることを可能にする。また MPB70 が、BCG 感作モルモットに対してのみ特異的に皮膚反応抗原となり、人型菌および非定型抗酸菌感作モルモットにおいてほとんど反応しないことは、不純な製品によりしらべられた、交叉反応についての従来の多くの知見とは異なつて

B32. 脱脂 BCG 由来の熱水抽出物について

佐藤博・永井宏美・本宮雅吉・今野淳(東北大抗研内科)

〔目的〕 われわれはソートン培地に生育した BCG を有機溶媒により脱脂後、熱水抽出によつて得られる物質について第51回本総会から報告を行なつており、この物質がアジュバント活性をもつことから Hot-water Soluble Adjuvant (HSA) と名づけ抗腫瘍効果についても検討している。前回までにサルコーマ 180 (S-180) とエールリッヒ癌 (EC) を腹腔内に接種した ddI マウスに HSA の腹腔内投与を行なうと有効であること、制癌剤との併用効果もあることを報告してきた。今回は S-180 に対する投与期間の検討と EC に対する効果の検討を行なつた。〔方法・結果〕 各群20匹からなる ddI マウスに 4×10^5 コの S-180 細胞を腹腔内に接種し、24時間後から HSA 0.25mg を 0.25ml の生食水にとかし連日7日、14日および21日間腹腔内に投与し延命効果を比較した。対照群は24日目までに全部死亡したが、HSA 投与群では延命効果が認められ50日目には7日間投与群で20%、14日群では35%、21日群では45%が生存しており21日間連続投与が適当と考えられた。前回の報告と合わせると S-180 腹腔内接種マウスの治療には HSA 0.25mg を21日間腹腔内投与するのがよいと判定された。この方法を応用して EC を腹腔内に接種した ddI マウスの治

療を行なった。EC 2×10^6 を接種した場合は対照群の平均生存日数が17.8日、HSA 投与群が19.7日で有意差はなく、ストレプトマイシン処理により核酸を除いたSM・HSA 投与群でも22.1日であり延命効果は認められなかった。接種細胞数を 2×10^4 コとした場合は対照群が平均21.7日で死亡したのに対しHSA 投与群では31.5日、SM・HSA 投与群では29.8日で死亡し延命効果ありと判定された。Syngeneic な系として 2×10^4 コの P815 mastocytoma を腹腔内に接種した DBA/2 マウスにHSA, SM・HSA を同様な方法で投与しても効果は認められず、 5×10^4 コの MH134 細胞を腹腔内に接種した C3H マウスに同様の処置を行なうと対照群に比しわずかな延命効果ありと判定された。〔考察〕 HSA の抗腫瘍性は腫瘍細胞を腹腔内に接種したマウスの場合には allogeneic な系で効果が認められ ddI-S-180 の系ではこれまでの成績から0.25mg を連日20日間腹腔内投与するのがよいと考えられる。しかし EC の場合は S-180 の場合に比べて接種細胞数と治療効果の間に大きな差があり 10^6 コ接種では効果は認められなかった。Syngeneic な系では C3H-MH134 の系でわずかに効果が認められたが EC の場合と同様、用いた治療法は S-180 の場合に適当と判定された方法であり各種瘍系についての治療法の比較検討はまだ行なっていない。腫瘍細胞を皮下に接種した場合の治療効果の比較と合わせて今後検討すべき問題と考えられる。

B33. ミコロイルムラミルペプチドのマウスにおける肺肉芽腫形成および結核感染防御のアジュバント効果

°山本健一・加藤一之・柿沼光明・奥山春枝(北大免疫研) 東市郎(阪大第3内科)

〔目的〕 結核菌の adjuvant 作用の最小有効単位であるムラミルペプチド (MDP) にミコール酸をつけた合成 6-O-mycoloyl-MDP を adjuvant として用い、結核抗原 PPD あるいは tuberculin active peptide (TAP) のマウスにおける肺肉芽腫形成および結核感染防御を BCG cell wall (CW) によるものと比較した。〔方法〕 マウスは outbred CF #1, 近交系の C57BL/6 および C3H/He を用いた。100~300 μ g の mycoloyl-MDP と 300 μ g の結核抗原を鉱物油 Drackeol に associate し、0.2% Tween-saline に浮遊させた O/W 型 emulsion あるいは両者を Freund incomplete adjuvant に懸濁後さらに oil の最終濃度が 2~3.25% となるよう 0.2% Tween-saline に浮遊させた W/O/W 型 emulsion として静注した。肺肉芽腫形成の示標には肺重量あるいは (肺重量÷体重)×100 の lung index を用いた。また肺の病理組織像もしらべた。BCG CW 300 μ g 接種群を対照とした。マウスは静注後1~4週で各群の半数を剖検、肺肉芽腫の程度をしらべ、残りの動物には *Mycobact.*

bovis, Ravenel の約100~200 viable unit が肺に定着する条件下で aerosol 感染した。3週後に剖検、肺内生菌数を小川培地での定量培養で求め結核感染防御の程度をしらべた。〔成績〕 ① TAP と mycoloyl-MDP を O/W 型および W/O/W 型 emulsion として静注した4週後の CF #1 マウスにおける肺肉芽腫形成と結核感染防御をみると、O/W 型の投与では肺肉芽腫形成も感染防御効果のいずれもみられなかった。一方、W/O/W 型では明らかに両者が示された。しかし、その程度は BCG CW によるものに比しかなり低かった。また 6-O-mycoloyl-MDP 単独でも低いが有意な肉芽腫形成がみられた。② Mycoloyl-MDP の効果は従来の結核菌分画の adjuvant 作用からすると、持続は短いと考えられるので、静注後2週目の肺肉芽腫形成および Ravenel 感染防御を C57BL/6 でしらべると、mycoloyl-MDP の PPD による両反応における adjuvant 効果がより明らかに示された。③ BCG CW による肺肉芽腫形成の high および low responder である C57BL/6 および C3H/He マウスで mycoloyl-MDP の PPD による肺肉芽腫形成と結核感染防御の adjuvant 効果を比較したところ、C3H/He でも明らかに上記の adjuvant 効果がみられた。〔考察〕 Mycoloyl-MDP が肺肉芽腫形成の adjuvant 効果を発揮するためには投与される emulsion の形態が重要で W/O/W として肺により長く保持されることが必要と思われる。また、この adjuvant 効果が BCG CW の肺肉芽腫反応に low responder の C3H/He でみられたことは両者の肉芽腫形成の機序の差異を思わせる。〔結論〕 Mycoloyl-MDP は結核抗原とともに W/O/W の形でマウスに静注されると adjuvant 効果で肺肉芽腫を作り、同時に Ravenel の aerosol 感染にも防御を賦与し、BCG CW にみられると同様な活性を示した。

B34. ノカルドミコロイルムラミルペプチド類のアジュバントおよび抗腫瘍活性

° 濟木育夫・上宮正直・山脇幹夫・東市郎・山村雄一(阪大第3内科)

〔目的〕 われわれは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 N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine を基本とし、その構造中の L-Alanine 部分を L-Serine および Glycine で置換することにより、また更にこれらのムラミルペプチド類のムラミン酸の6位の水酸基に脂溶性置換基(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変化がみられることを報告した。今回は L-Alanine 部分を種々のアミノ酸で置換した場合、強い遅延型過敏症の誘導能がみられた L-Valine 同族体とそのノカルドミコロイル誘導体のアジュバントおよび抗腫瘍活性についてそれらの L-Serine 同族体と比較検討した。〔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* にて羊赤血球に対する免疫応答への影響を検討した。②Cell-mediated cytotoxicity(CMC)に対するアジュバント効果: 同種抗原として mastocytoma 細胞を PBS に浮遊させた合成ペプチドとともに, C 57 BL/6J マウスの腹腔内に免疫した。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 を抗原として種々の合成ペプチドとともに FIA にて足蹠に免疫した。2週間後に, ABA-BaA で皮内テストを行ない, 24時間後の皮内反応を測定した。④腫瘍生着抑制試験: BALB/C 由来のメテルコランスレン誘発肉腫(Meth A)を PBS に浮遊した合成ペプチドを混合してマウスの側腹部皮内に注射し腫瘍の生着抑制の程度を測定した。

[結果] ノカルドミコール酸を結合させたムラミルジペプチド類は ABA-Tyr に対する遅延型過敏症の誘導能およびマウスのキラー T 細胞誘導能に対して著明なアジュバント活性を示した。Meth A-BALB/c マウス系において Nocardomycoloyl N-acetylmuramyl-L-Seryl-D-isoglutamine が著明な腫瘍の生着阻止活性を示した。[考察] ムラミルジペプチド類に脂溶性置換基(ノカルドミコール酸)をエステル結合して脂溶性を附加することにより, 代謝の速いムラミルペプチド類に対して生体内で持続的に貯留すること, T 細胞領域への取り込みが容易になることなどが考えられ, 更にはミコール酸に代わりうる合成の脂溶性置換基を用いてもミコイルムラミルジペプチド類と同様の結果が得られつつあることから, より強い免疫アジュバントの化学合成の可能性が示唆される。

免 疫 II

第2日(4月6日) 9:45~10:20 B会場 座長(北大免疫研) 山本健一

B35. 結核菌菌体成分による肺マクロファージ内ライソゾーム系への影響に関する電子顕微鏡観察 仁土賢一(国療刀根山病)

[目的] 結核菌および同菌菌体成分を動物肺内に注入し, 肉芽腫様病巣を形成して, その肉芽腫様病巣の成立過程および同病巣の主たる構成細胞である類上皮細胞の形成と微細構造について研究を行なってきた。特にマクロファージから類上皮細胞に変遷していく過程に肺内注射物質由来の異物貪食顆粒と, 細胞質内ライソゾームの動態との関係について報告してきた。今回は結核菌菌体成分中ミコール酸を肺内注射した場合の組織反応を透過型電子顕微鏡で観察し, 特にマクロファージ内の貪食顆粒とライソゾーム系について形態学的に検討を行なった。[方法] 動物はウサギを用い *M. smegmatis* より分離したミコール酸を Bayol F に懸濁して直接胸壁を通じて肺内に注入し, 経時的に動物を屠殺して, 組織を採取し, 光顕的ならびに電顕的試料を作製した。また同時に結核菌(生菌および死菌), 菌体成分(CWS および trehalose-6,6'-dimycolate) および卵白アルブミンを肺注した場合の組織反応と比較検討した。[成績] ミコール酸を肺注した局所の組織反応は主として間質炎の像を示し, 電顕的には I 型肺上皮細胞および II 型肺上皮細胞とも, 細胞質は腫大し細胞質内小器官は豊富になるが, 特にライソゾーム系については特記すべき所見が得られなかつた。マクロファージ内には, かなり数多くの異物貪食顆粒を観察できるが, ライソゾームの増加, 融合, 消化等

の所見は, 結核菌菌体の場合に比べて乏しく, またマクロファージから類上皮細胞への変遷過程をとらえることは困難であつた。一方, コードファクター(trehalose-6,6'-dimycolate)を肺注した場合には, マクロファージ内には無構造な異物貪食顆粒を観察し, ライソゾームの関与を観察し, 類上皮細胞化の変遷を観察できた。また結核菌菌体を肺注した場合には, 貪食顆粒中にこれを見ることができ, 更にライソゾーム酵素処理を受けたと考えられる残余小体もみられること等マクロファージ内の貪食顆粒とライソゾームの関係に大きな相異点を見出すことができた。卵白アルブミンを肺注した場合は, 形質細胞が出現してくるのが特徴的である他は, ミコール酸の場合と同様な間質炎の像を示した。[考察] マクロファージから類上皮細胞に変遷する要因として化学的には結核菌菌体成分の分子構造に関係していることが明らかであるが, これを貪食して形成した異物貪食顆粒に関係するライソゾームの動態も形態学的立場から重要な所見として取り上げられる。[結論] 結核菌菌体成分中ミコール酸を肺注し, その組織反応を電顕的に観察し, マクロファージから類上皮細胞への変遷に乏しい所見を確認した。

B36. ムラミルペプチドによるマクロファージの活性化について °田中渥・今井勝行・永尾重喜・飛石美智子(鳥根医大生化学)

[目的] われわれは細菌細胞壁中に含まれる Muramyl dipeptide(MDP, N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglu-

tamine) がマクロファージを活性化し、類上皮肉芽腫を形成することを見出し、MDP による活性化のメカニズムと他の活性化因子、主にリンホカインによる活性化との異同について解析をすすめている。今回更に他の指標により MDP がどのようにマクロファージを活性化するかを調べ、リンホカイン等による活性化と比較することを目的とした。〔方法〕マクロファージの活性化をみる指標として、マクロファージのグルコース酸化、グルコサミンの取り込み、ガラスあるいはプラスチック面での付着 (attachment) および伸展 (spreading) を取り上げた。マクロファージはハートレイ系モルモットから流パラ 20 ml 腹腔注射 4 日後に採取され、ガラス面付着法により通常リンパ球の混在が 0.1% 以下となるように調整されたものを用いた。培養は $1 \times 10^4 \sim 5 \times 10^6 / \text{ml}$ マクロファージの密度でプラスチック ペトリ シャーレ (35 mm) 中で行なつた。〔成績〕①MDP はマクロファージのガラスあるいはプラスチック面上での付着および伸展を濃度に依存して、著しく促進した。最小有効濃度は $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$ であつた。MDP はマクロファージの生存率をも著しく高めた。これらの現象は培養 5 日目まで調べたが、24 時間目に最も著しくみられた。アジュバント活性を有する MDP の類似体は付着、伸展を促進し、アジュバント活性を有さない類似体は促進しなかつた。②MDP はマクロファージへのグルコサミンの取り込みを濃度に依存して促進した。促進は培養 2 日目からみられた。最小有効濃度は $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$ であつた。アジュバント活性を有している MDP 類似体は取り込みを促進し、活性を有していない類似体は、取り込みを促進しなかつた。③MDP はマクロファージによるグルコース- 1^{14}C の酸化を著しく促進したが、グルコース- 6^{14}C の酸化には全く影響を与えなかつた。この hexose monophosphate shunt の促進は MDP の濃度に依存しており、最小有効濃度は $0.01 \mu\text{g}/\text{ml}$ であつた。酸化の促進は培養 2 日目からみられた。このことは培養 3 日目で初めて促進がみられるリンホカインの場合と異なる点のようである。この場合もアジュバント活性を有する類似体は酸化を促進し、アジュバント活性を有さない類似体は全く促進しなかつた。〔考察・結論〕マクロファージのガラス面上での付着、伸展、グルコサミンの取り込み、グルコースの酸化促進などはマクロファージの活性化の指標とされている。MDP は、このような指標を用いても、マクロファージを活性化することが分かり従来われわれの主張は確認された。

B37. 肺胞マクロファージの抗結核菌作用機序

1. Superoxide 産生とその誘導 °杉本峯晴・安藤正幸・千場博・徳臣晴比古(熊本大第 1 内科)

〔目的〕既報のごとく、肺洗浄液 (pw) で活性化された

肺胞マクロファージ (AM) は抗 BCG 菌作用を有し、その抗菌作用は AM の NBT 還元能と相関する。一方、NBT は superoxide (O_2^-) により還元されることから、今回は pw で活性化された AM の O_2^- を測定するとともに、 O_2^- 産生誘導の機序を知る目的で、pw 添加時の幼若家兎 AM と成熟家兎 AM の O_2^- 産生についても検討した。〔方法〕実験動物は成熟家兎ならびに幼若家兎 (生後 1, 3, 7 日目) を使用した。AM は Myrvik らの方法で採取した。pw は肺の洗浄液を遠心、濾過後、濃縮し、培地 1 ml 当り蛋白量 $300 \mu\text{g}$ となるように調整して使用した。BCG 感染 AM は BCG と AM 比が 15:1 となるようにして 1 時間培養後、3 回洗浄して用いた。 O_2^- の測定は superoxide dismutase (SOD)-inhibitable NBT reduction 法で測定し、また NBT reduction は定量的に測定し、両者ともに O. D. (波長 515 nm) で表示した。〔成績〕①BCG 感染 AM の O_2^- 産生に及ぼす pw の効果: 正常 AM の培養 24 時間目の O_2^- 産生量は 0.030 ± 0.004 であつたが、pw で活性化された AM では 0.100 ± 0.012 と約 3 倍に増加していた。BCG 感染 AM の場合は 0.013 ± 0.003 と低下したが、BCG 感染 AM を pw で活性化した場合は 0.098 ± 0.013 と低下を認めなかつた。② O_2^- 産生誘導の機序: O_2^- 産生が増加する AM 側の因子を解析する目的で、幼若家兎 AM と成熟家兎 AM に pw を添加し、12 時間目の NBT 還元能をみた結果、前者では 0.022 ± 0.004 、後者では 0.074 ± 0.007 であつた。AM の NBT 還元能と O_2^- 産生量は相関することから、幼若家兎 AM は pw に対し、反応性が悪いことが明らかとなつた。〔考察・結論〕AM を pw とともに培養すると、AM の機能は亢進し、ガラス面への粘着能、伸展性、貪食能が高まる。このような活性化 AM は抗結核菌作用を有するようになるが、今回のわれわれの成績は、活性化 AM が産生する O_2^- が抗結核菌作用機序の主体をなすものであることを示している。一方、成熟家兎 AM が pw に極めてよく反応し、幼若家兎 AM は反応性が低いことは、AM の O_2^- 産生誘導に必要な AM 側の条件として、AM の膜リセプターと酸化的代謝機構の発達が重要であることを示唆している。

B38. 肺胞マクロファージの抗結核菌作用機序 2. Superoxide generating system の BCG 殺菌効果について °安藤正幸・杉本峯晴・菅守隆・徳臣晴比古(熊本大第 1 内科)

〔目的〕肺胞マクロファージ (AM) の抗結核菌作用は活性化した AM が産生する superoxide 量と相関する。そこで今回は superoxide generating system (superoxide とその by-products) が結核菌殺菌作用を有するかを検討した。〔方法〕Xanthine oxidase-purine system

により superoxide(O_2^-)が産生されることを superoxide dismutase (SOD)-inhibitable NBT reduction 法で測定したうえで、この系に BCG(10⁴) を添加し、37°C、30分反応させたのち、小川培地に定量培養した。なお O_2^- とその by-products [Hydrogen peroxide(H_2O_2), Hydroxyl radical ($\cdot OH$), singlet oxygen (1O_2)] の scavenger としては SOD, catalase, mannitol, α -tocopherol をおのおのを使用した。〔成績〕 ① Superoxide generating system による BCG 殺菌効果: 用いた xanthine oxidase-purine system での O_2^- 産生量は O. D. $0.156 \pm 0.007/30min$ であった。このときの BCG 殺菌効果は 30% であったが、この効果は SOD, mannitol 添加により阻止されたことから、 O_2^- とその by-products によるものと考えられた。興味あることは、 H_2O_2 の scavenger である catalase 添加では 80% の殺菌効果を示したことである。すなわち superoxide generating system に catalase が存在することにより強い殺菌効果を示すことが明らかとなつたので、更に次の実験を行なつた。② Superoxide generating-catalase

system について: この系による殺菌効果は catalase の量に dependent であり、また catalase の至適 pH である pH 4~5 の間で効果を示した。この系に superoxide generating system が必須であり、この場合 O_2^- とその by-products が steady-state に産生されていることが重要であることなどが分かつた。〔考案〕 Superoxide とその by-products は活性酸素あるいはフリーラジカルと呼ばれ、生体膜の脂肪酸を過酸化し、膜破壊を起こすことが知られている。これらの物質は多核白血球の有力な殺菌機構の一つとして知られているが、今回のわれわれの成績は、AM でも catalase の存在下において、有力な抗菌作用物質であることを示している。Catalase は peroxidase の作用を有し AM には多く存在することから、この試験管内殺菌効果の機序は AM の phagosome 内で作動しているものと考えられる。〔結論〕 Superoxide とその by-products は BCG 殺菌効果を示したが、それ自体の力は弱い。しかしながら、catalase の共存下では強い殺菌効果を示した。

免 疫 III

第2日(4月6日) 10:20~10:55 B会場 座長(京大結胸研) 大島 駿 作

B39. 肺結核におけるリンパ球内の Acid-Phosphatase および β -Glucuronidase 活性 °青木一・高田勝利・杉浦孝彦・鈴木隆元・鳥井義夫・山本正彦(名古屋市中大第2内科) 井上赴夫(国療中部病)

〔目的〕 肺結核においては細胞性免疫が重要な意義を持ち同時に液性免疫の関与も推測される。本研究ではリンパ球の免疫機能とリンパ球細胞質内の Lysosomal enzyme との間に密接な関連があると考え、肺結核患者のリンパ球内の Acid-Phosphatase(A-Ph)・ β -Glucuronidase (β -Gl) 活性が肺結核の病勢や免疫機能とどのような関連があるかを検討した。〔方法〕 対象は肺結核患者26例で学研分類B型5例、C型16例、F型5例、NTA分類 min. 3例、M. A. 17例、F. A. 6例であり、空洞あり20例、なし6例、排菌あり10例、なし16例であった。ヘパリン加末梢血を矢田らの方法に準じ、T細胞は羊赤血球とB細胞は羊赤血球・抗体・補体結合物と rosette を形成させ算定した。またそれぞれの浮遊液より塗抹標本作製し、A-Ph 染色は江頭法 β -Gl 染色は朝長法に準じ施行した。両酵素とも陽性顆粒の大きさと数より 0~IV 型に分類し陽性指数を算出した。〔成績〕 肺結核の T 細胞は 59.3% (実数 1,038/mm³) で正常者 60.3% (1,417) に比し実数で減少、更に学会分類では B

型 62.2% (1,213), C型 56.7% (1,050), F型 64.6% (827) といずれも実数が減少しており、特にF型で著明であった。また空洞のあるもの、排菌を認めるものほど実数の減少がみられた。NTA 分類では Min. 61% (1,775) で実数の増加、M. A. 57.4% (960), F. A. 63.8% (891) では実数の減少が認められた。B細胞は 37.1% (669) であり正常者 28.2% (663) に比し百分率で増加したが実数の変動は認めなかつた。B型 35.2% (771), C型 37.8% (697) で実数の増加する傾向があつたが、F型 36.6% (476) では実数の著明な減少が認められた。また空洞のあるもの、排菌のあるものは実数が減少する傾向にあり、おのおのないものではむしろ増加していた。T細胞の A-Ph および β -Gl 陽性指数はおのおの231, 237と正常者 184, 197に比し高値を示した。B型 231, 248, C型 226, 233, F型248, 238であり各病型間の明らかな差はなかつた。また Min. 215, 233 M. A. 229, 239 F. A. 245, 231であり、A-Ph は病巣の広いものほど高値を示す傾向にあつたが、 β -Gl では一定の傾向が認められなかつた。B細胞でも両酵素陽性指数はおのおの193, 222と正常者 153, 164に比し高値を示した。B型208, 235, C型180, 211, F型221, 236とB・F型でより高値を示す傾向であつた。また Min. 157, 181 M. A. 191, 224

F. A. 219, 230と病巣の広いものほど高値を示した。
 [考察・結論] 肺結核のT細胞数は減少し更に病巣が広く活動性のものほど著明であつたが、B細胞数では病巣の広いもののみ減少傾向を示した。TおよびB細胞内のA-Ph-β-Gl 活性はともに正常者に比し高値を示し、結核病変が広範で活動性のものほどリンパ球が activate されリンパ球内の Lysosomal enzyme 活性が上昇するものと推測される。

B40. PPD 刺激により現れてくる Fc-受容体をもつ T-リンパ球とその機能

白土裕江・露口泉夫・平野俊夫・寺岡修(大阪府立羽曳野病)

IgG の Fc 部分に対する受容体をもつた T-リンパ球 (T_F) は、一般にT細胞が抗原特異的あるいは非特異的に活性化された場合、出現、増加することが知られている。われわれは昨年の本学会総会において、結核患者末梢リンパ球を、*in vitro* で PPD とともに培養することにより、次のような成績を得ている。すなわち新鮮かつ未治療症例では、PPD 刺激にても T_F の増加はみられない。薬剤耐性で排菌のとまらないいわゆる難治症例では、PPD 刺激により T_F の増加が有意にみられる。結核以外の疾患(ツ反応陽性)では軽度の増加をみる。われわれは今回、この難治症例にみられる PPD 刺激により増加してくる T_F が免疫反応においてどのような機能をもっているかを検討した。[方法・材料] 当院入院肺結核患者および健康人末梢血より Ficoll-Conray 比重遠心法によりリンパ球を分離した。Tリンパ球はヒツジ赤血球とによるロゼット形成(E-RFC)で、また Fc-受容体の検出は、正常ヒト IgG を熱変性させたのをクロミウム法により結合させたニワトリ赤血球とによるロゼット形成(agg-HGG-RFC)で行ない、したがって T_F は、これら2種の血球による二重ロゼット形成細胞を算定して行なつた。また T_F の分離は、E-ロゼットを形成後、比重遠心法で分離し、溶血後 agg-HGG-RFC を形成し、同様に分離して行なつた。PPD 刺激による特異的なリンパ球幼若化反応は、6日間培養し最終18時間の $^3\text{H-TdR}$ の取り込みで測定した。Bリンパ球マイトゲンである PWM 刺激による *in vitro* における Ig の産生は、7日間培養することにより行ない、 $^{125}\text{I-Ig}$ の抗 Ig 抗体への結合の阻止により培養上清中の産生 Ig 量を測定した。[成績・考察] PPD 特異的なリンパ球幼若化反応に、ツ反応陽性者末梢血より分離した T_F 分画を加えたところ、約1/10に $^3\text{H-TdR}$ の取り込みの抑制を観察した。非 T_F 分画には何ら抑制的効果はみられなかつた。PWM による非特異的な Ig 産生系においてもこれらの T_F の作用は興味あるところであり、現在詳細に検討中である。以上の成績は、すべて autologous の系であり、現在 allogenic な系においても検討を加えて

いる。また PPD による活性化に際しては特異性がみられるが、その機能はおそらく非特異的に発揮されるものと考えられる。一般に免疫反応において suppressor-T は、その表面に Fc-受容体(IgG)をもつという報告が多く、われわれの成績もこの説を支持している。難治症例群に T_F の割合が多いというわれわれの今までの成績と考えあわせ、抗結核免疫機構を明らかにするうえで興味ある点である。

B41. PPD に対するヒト末梢リンパ球の反応一分裂増殖反応と Mitogenic Factor の産生

藤原寛・奥田恭久・福川隆・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

[目的] 結核菌の代表的抗原である PPD に対する細胞性免疫反応を臨床的にみる方法として従来からツベルクリン皮内反応や末梢リンパ球からの MIF や LIF の産生が使用されている。しかしこれらは客観性、定量性の面からみて難点があるので、われわれはこの点に優れた反応として末梢リンパ球の分裂増殖反応とリンパ球からの lymphocyte mitogenic factor(LMF) の産生とをとりあげ両者の比較検討を行なつた。[方法] リンパ球は末梢血から、Ficoll-Conray 比重遠心法により採取した。培養液は10%ヒト AB 型血清を含む RPMI 1640 を用いた。分裂増殖反応はリンパ球を micro culture plate で PPD(50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) とともに6日間培養し最終18時間における $^3\text{H-Thymidine}$ の取り込みによつて測定した。LMF の産生にはリンパ球(5 $\times 10^6/\text{ml}$)と PPD(50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)とを24時間 plastic tube で培養し(P培養)、対照としては PPD を入れずに培養したリンパ球に培養終了直後 PPD を加えた(R培養)。この培養上清でテストリンパ球(健康人B細胞)を6日間培養し $^3\text{H-Thymidine}$ の取り込みを測定した。PとR培養上清におけるカウント数の差を LMF 活性とした。T細胞は羊赤血球ロゼット形成細胞を比重遠心で分離し、T細胞を除いた分画をB細胞とした。Adherent 細胞(Ad細胞)は plastic dish に附着させて採取した。Nonadherent 細胞(NA細胞)は Ad細胞を2回除くことにより得た。T細胞を更に非附着化して T \cdot NA細胞と称した。X線照射(1,000 R)された T, B, Ad 各細胞を Tx, Bx, Adx と表した。[成績] ①T細胞単独では分裂増殖反応は低下するがB細胞を加えると反応が回復した。この場合 Bx 細胞を加えても同程度まで反応が回復した。また T \cdot NA細胞に Adx 細胞を加えると分画していない細胞(NS細胞)と同程度の反応がみられた。②NA細胞は NS細胞に比べ、T \cdot NA細胞はT細胞に比べ低下ないし同程度の分裂増殖反応を示した。③B細胞に Tx 細胞を加えたとき、Tx 細胞数の増加につれて分裂反応が高くなつた。④LMF はT細胞から産生されるがB細胞や Ad細胞からは産生されなかつた。⑤T \cdot NA細胞はT細胞より LMF

産生は低いが NA 細胞は NS 細胞より高い LMF 産生を示した。⑥正常健康人および結核患者から採取した末梢血リンパ球を用いて分裂増殖反応と産生された LMF の活性を比較したが、両者の反応の間には有意の相関はなかつた。〔考察・結論〕最近 Shlossmann らは抗原に対して分裂増殖する T 細胞と LMF を産生する T 細胞とは特殊な分化抗原の有無により異なつた subpopulation に属することを報告した。われわれの成績はそれを支持するとともに、両 T 細胞の機能発現に關係する他の細胞群が質的あるいは量的に異なる可能性のあることを示唆している。

B42. ヒト末梢リンパ球を用いた *in vitro* における抗原特異的 T 細胞機能の検討 福川隆・奥田恭久・藤原寛・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕われわれは昨年の本学会で、肺結核患者末梢リンパ球の PPD に対する分裂増殖反応を検討し報告した。この場合、抗原に対して分裂増殖する細胞は主に T 細胞であるが、他の細胞も分裂増殖しており、この反応が正確に T 細胞の機能を表しているとはいえない。今回われわれは抗原特異的に T 細胞のみから産生される lymphocyte mitogenic factor (LMF) について検討し、臨床的応用を試みたので報告する。〔方法〕リンパ球は末梢血から型のごとく Ficoll-Conray 比重遠沈法にて採取した。Stage I の P culture では、リンパ球と PPD (50 μ g/ml) とを共に plastic tube で培養し、R culture ではリンパ球の培養終了直後に同量の PPD を加えた。Stage II では stage I の培養上清(-20 $^{\circ}$ C で凍結保存)を用い、同一人あるいは他の健康人から採取したテストリンパ球を micro culture plate で培養し、最終18時間における 3 H-thymidine の取り込みを測定した。LMF

活性は P culture と R culture におけるカウント数の比ないし差によつて表した。培養液は 10% ヒト AB 型血清を含む RPMI 1640 を用いた。T 細胞は羊赤血球ロゼット形成細胞 (T-RFC) を比重遠沈法で分離し、B 細胞は T-RFC を除いたものを用いた。〔結果〕① Stage I の至適培養条件として、培養期間は24時間、リンパ球数は 5×10^6 /ml であつた。Stage II では培養日数は6日間であつた。② T 細胞が T・B 両細胞を分裂させる factor を産生しているが、一般に stage II で T 細胞を用いたときは、B 細胞を用いたときより R culture のカウント数が一定しないため LMF の活性を定量的に測定する場合不適當と思われたので、stage II のリンパ球は B 細胞を用いた。B 細胞からは LMF の産生は認められなかつた。ツ反陰性の人では LMF の産生は認められなかつた。またツ反陽性健康人において、非感作抗原 KLH に対する LMF の産生はみられなかつたので、LMF の産生は抗原特異的と思われる。④ Stage I と II のリンパ球が allogenic な場合でも autologous などと同様に LMF 活性はみられたので、組織適合抗原の関与は少ないものと思われる。⑤ Stage I 培養上清中の LMF 活性は凍結期間に關係なく一定であつた。⑥ 難治性肺結核患者群、初回治療肺結核患者群、正常健康人群について、LMF 活性を調べた。難治群と初回群は健常群に比べ LMF の産生はやや低い傾向を認めたが、現在のところ症例数が少なく今後更に検討する予定である。〔結語〕PPD に対するヒト末梢リンパ球の反応を検討し、T 細胞から抗原特異的に LMF が産生されることを示した。臨床的応用も可能なことより、LMF は肺結核患者の特異抗原に対する T 細胞の機能を *in vitro* で定量的・客観的に評価するよい指標になるものと思われる。

免 疫 IV

第2日(4月6日) 10:55~11:40 B会場 座長(九大胸研) 石橋凡雄

B43. 肺結核症患者における単球と T リンパ球の相互作用 岳中耐夫・田宮二郎・坂本文比古・志摩清・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

〔目的〕われわれはこれまで肺結核患者のリンパ球、単球(MNと略す)系機能について検討してきた。今回は T リンパ球(TLと略す)と MN の相互作用について検討を試みたので報告する。〔方法〕対象は主に学研分類 F 型の肺結核症患者を用いた。患者および対照健康人より 50u/ml ヘパリン加採血し、比重 1,083 の Ficoll-Conray を用いて単核球を分離し、以下の実験に供した。① TL の採取: E-Rosetting 法によつた。すなわち採取

した単核球をあらかじめ neuraminidase で処理した SRBC と結合させ、その rosett forming cells を比重 1,100 の Ficoll-Conray で比重遠心し、TL を purify し、NH₄Cl₂ にて SRBC を除去した。② MN の採取: 比重 1,083 Ficoll-Conray で分離した単核球には約 20~30% の MN が含まれているが、これを LAB-TEK chamber slide に注入し、5% CO₂, 37 $^{\circ}$ C で2時間培養し、上清を捨て、0.02% EDTA を添加して 4 $^{\circ}$ C 下で付着した MN を再遊離させ、90% の MN を得た。以上の①、②で採取した TL, MN を細胞数比 10~20: 1 となるよう調整し、FCS に再浮遊させ、5% CO₂, 37 $^{\circ}$ C 下

で4時間培養し、MNのTLによるrosette形成を観察し、MN 200コを数えそのTL-MN-rosetting cellsを百分比で表した。なお培地にはTC Medium 199に10% FCS, 100 μ g/ml CETを添加しpH 7.3に調整した。TL, MNのpurify後のviabilityはtrypan blue染色にて99~100%であった。〔成績〕肺結核患者12例の平均値は15.8%, 対照健康人13例の平均値は22.1%で、肺結核患者MNのTLロゼット形成率は低値を示した。F型、排菌陽性例、有空洞例はそれぞれ14.3, 13.4, 13.3%でこれらの間に有意差は認められなかった。〔考察・結論〕われわれはこれまで肺結核症においてMNの機能は遊走能が亢進し、その酵素活性(β -galactosidase)も上昇し更に食能も亢進していることを報告してきた。そこで更に肺結核症患者MNと健康人TLとの相互作用を*in vitro*で観察し、F型の肺結核患者では低下していることが認められた。事実、人の肺洗浄液中で、MN-TL rosetteが認められており、かつ末処置のTLとMNとのrosetteも低率(2~7%)ながら認めている。この意義については今後なお検討すべき問題であるが、おそらくTLの機能に何らかの形で関与しているものと推測される。

B44. 肺結核患者血清のE. rosette抑制作用の検討

池田俊・藤瀬隆司・志摩清・安藤正幸・福田安嗣・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

〔目的〕結核病巣の形成過程におけるT細胞の役割の重要性については、論を待たない。そこでわれわれは主として肺結核患者におけるT細胞の動態について検討を行なうとともに、B細胞の動態についても検討し、本会において報告してきた。すなわち活動期における学研分類B, F型の症例では対照よりT細胞の比率の減少傾向を示し、実数でもほぼ同様の傾向が認められ、シェーブを起こした症例ではT細胞の著明な減少を認めた。一方B細胞系では対照よりむしろ増加の傾向が認められた。われわれは、このT細胞の減少の一つには、病巣でのT細胞の消費が原因であることを報告してきた。このほかに更に患者血清中の抑制因子が関与している可能性も推測されるため、T細胞検出に用いてきたE. rosette形成を指標として、肺結核患者の学研分類F型とC型とを選び、血清中のE. rosette形成に対する抑制効果を検討した。〔方法〕対象は当内科、国療豊福園、国療再春荘に入院している肺結核患者14例(男6例、女8例)、年齢24歳から80歳、平均59歳で、学研分類でF型7例、C型7例であった。血清は肺結核患者、正常者の末梢静脈血より採取した。血清は遠沈(100G, 20分)した後、-20°Cで凍結した血清を測定前に56°C, 30分間で非働化し、使用した。T細胞の分離方法: 正常人よりヘパリン加末梢血を採取し、Ficoll-Conray重層遠沈法により、リンパ

球を分離し、このリンパ球にノイラミダーゼで処理した羊赤血球を加えてE. rosetteを形成させE. rosetteをFicoll-Conrayで再遠沈し、管底に落ちた細胞をT細胞とした。E. rosetteの抑制効果の判定: 分離したT細胞は、サ症または正常人血清とともに4°C, 1昼夜培養し、PBSで3回洗浄した後、羊赤血球とRosetteを形成させた。E. rosetteの抑制効果の判定は% inhibition rate(% I.R.)によつた。〔成績〕結核患者14例の% I.R.は 5 ± 1 であり学研分類のC型では 2 ± 1 , F型 8 ± 2 であった。結核患者血清のE. rosette抑制効果はF型で軽度に認められ、C型ではほとんど認められなかった。〔考察〕われわれはT細胞系の機能低下が認められるサルコイドーシス患者血清において、血清中のE. rosette抑制効果について検討を行なつた結果、活動期のサルコイドーシス血清で% I.R. 20 ± 4 と著明な抑制効果を認めた。この抑制物質は血清IgGと同一抗原性を有していた。肺結核患者のF型にわずかに認められる血清中の抑制物質がサ症における同一の物質か否かについて検討を試みている。〔結論〕肺結核患者におけるT細胞の減少の一つには病巣における消費にあることを報告してきたが、他にその原因があるものと推測し、今回は結核患者血清中の正常人T細胞に対するE. rosette形成抑制効果について検討した。その結果学研分類のF型で軽度の抑制効果が認められ、C型ではほとんど抑制効果は認められなかった。

B45. 結核性胸膜炎の免疫学的検討

奥田恭久・藤原寛・福川隆・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕肺結核症は細胞性免疫が大きな役割を果たす慢性炎症であるが、肺結核症に合併した湿性胸膜炎は、急性滲出炎の性格をもっている。われわれは結核性胸膜炎の患者について、末梢血リンパ球と胸水中リンパ球を用いて、PPDに対する幼若化反応、lymphocyte mitogenic factor(LMF)産生などについて比較検討した。〔方法〕対象とした患者は、初回治療・菌陽性で胸水貯留を来している者、または排菌は不明であるが胸膜生検にて結核結節を認めた者を対象とした。いずれもステロイド治療を行なわない段階で、同時にヘパリン化して採血・採液した。Ficoll-Conray比重遠沈法を用いてリンパ球を分離し、T-B細胞分画の測定は、矢田らのロゼット法でT細胞を、sIgでB細胞を算定した。またPeroxidase陽性細胞を算定した。PPDに対する幼若化反応は、10%ヒトAB型血清を含むRPMI 1640中で、PPD(50 μ g/ml)とともに6日間培養し、最終18時間の ^3H -thymidineの取り込みを測定した。LMFは 5×10^6 /ml被験リンパ球を同medium中でPPD(50 μ g/ml)とともに24時間培養し、その上清をmillipore濾過して得た(P上清)。コントロールとしてはPPDを入れずに

培養し、培養終了直後に同量の PPD を添加した上清を用いた(R上清)。Assay はツ反陽性健康人B細胞 $10^6/\text{ml}$ 培養液中に factor を添加し、6日間培養し、同様に ^3H -thymidine の取り込みを測定した。LMF 活性はPとR上清におけるカウント数の差で表した。〔結果〕①対象とした患者の末梢血リンパ球数はほぼ正常であり、Monocyte 数は正常、また T-B 細胞分画も正常であった。②胸水から得られたリンパ球において、T細胞数の相対的増加は著明であった。Peroxidase 陽性細胞の混入は極めて少なかった。③末梢血リンパ球の PPD に対する反応は正常コントロール・胸水を伴わない初回治療患者と比べて差がなく、LMF 産生は両者よりやや低下の傾向を示した。④胸水リンパ球の PPD に対する反応は、同一患者の末梢血リンパ球に比べて一定の傾向はないが、LMF 産生能は著明に増強していた。〔考察・結論〕肺結核症発症期には、生体は大量の抗原で感作された状態にあるが、その遅延型アレルギーは、局所では全身的にみた場合とは違った修飾因子がある。結核性湿性胸膜炎は急性炎症の滲出期の stage と考えられるが、同時に結核症として細胞増殖も盛んに行なわれている。そしてこれはT細胞レベルでは抗原特異的と考えられる。感作T細胞から産生される lymphokine は、炎症反応に重要な役割を果たすことが知られており、胸膜炎において関与していることが予想される。以上の実験で、抗原特異的に lymphokine 産生能を有するT細胞の、炎症局所への集積あるいは局所における活性化を示唆する成績を示した。このT細胞と他の細胞との相互作用も検討中である。

B46. ツベルクリン・アレルギー受身伝達機構に関する研究—脾細胞活性化因子 °大島駿作・大山口渥・松井祐佐公・本田和徳(京大結胸研)

〔目的〕 モルモットにおけるツ・アレルギー伝達実験を通じて、遅延型アレルギー伝達機構を解明することを研究目的とする。今回は、BCG 死菌を用いて感作およびチャレンジ(静注)を行なつたモルモット(VC モルモット)の脾細胞抽出液中に、正常モルモットの脾細胞を活性化する因子が存在することを見出したので報告する。〔方法〕 ハートレー系モルモットを BCG 死菌を用いて感作した後、4週目に同死菌を静注(チャレンジ)した。著明に肥大した脾臓より細胞浮遊液を作製、冷凍融解操作により細胞を破壊、抽出液とした後、セロファン膜で透析し、その透析内液を実験材料とした。また別の実験では Sephadex G75 ゲル濾過によつて得た一定分画を実験材料とした。実験材料を正常モルモット脾細胞、リンパ節細胞、胸腺細胞などと混合して CO_2 インキュベーター内で 37°C 、24時間培養した。培養後、3種類の細胞をそれぞれ正常モルモットの静脈内に注射し、Reci-

pient のツ反応を経時的に観察して、実験材料のツ・アレルギー伝達活性を試験した。対照としては正常脾細胞および胸腺細胞から作製した抽出液透析内液分画とともに培養した正常脾細胞および胸腺細胞を注射した動物を用いた。〔成績〕 VC モルモットの脾細胞抽出液透析内液分画が著明な伝達活性を有することはすでに報告した通りである。正常脾細胞をこの活性分画とともに24時間培養した後、洗浄した細胞 10^8 個を投与された正常モルモットは、投与後1日目にツ反応陽性となつた。すなわち本活性分画は正常脾細胞にツ感受性を伝達する活性を有する。同様の *in vitro* の伝達実験を、胸腺細胞やリンパ節細胞についても行なつた。その結果、胸腺細胞では弱陽性、リンパ節細胞では陰性の成績を得た。更に VC 脾細胞抽出液から Sephadex G75 カラムを用いて、FC1, FC2, FC3 の3分画を得た。各分画を直接、正常動物に投与して、各分画のツ・アレルギー伝達活性を試験した結果、比較的低分子の蛋白を含む FC3 分画に活性を認めた。次に、これら各分画と正常細胞を前述したと同様の方法で24時間培養した後、各 10^8 個の細胞を正常動物に投与した結果、FC3 とともに培養した細胞はツ・アレルギー伝達活性を獲得したが、他の分画についてはすべて陰性の成績であった。〔考察・結論〕 VC モルモットの脾細胞抽出液の一定分画(分子量40,000前後と推定される)は *in vivo* の実験においてツ・アレルギー伝達活性を有するとともに *in vitro* の実験においても脾細胞にツ・アレルギー伝達活性を賦与する活性を有することを証明した。

B47. 肺結核患者の免疫不全に関する研究—特に PPD 反応と DNCB 反応について 三上理一郎・石橋純子・加藤滋介・米田三平・成田亘啓・上田義夫(奈良県立医大第2内科)

〔目的〕 続発性免疫不全症に、肺結核症が発病することはよく知られており、PPD 反応の陰性化が多い。DNCB 反応は細胞性免疫機能検査の一指標として繁用されている。われわれは活動性肺結核患者において、遅延型過敏反応の指標として、PPD 反応、DNCB 反応、PHA 皮内反応、カンジダ皮内反応について検査し、興味ある知見を得たので報告する。〔対象・方法〕 対象は昭和52年6月以降に当科結核病棟へ入院してきた肺結核患者で、喀痰検査で結核菌を同定しえた主に有空洞性活動性肺結核患者50例である。年齢分布は19歳から75歳であつた。各患者に入院時治療開始前に、DNCB 反応、PPD 反応、PHA 皮内反応、カンジダ皮内反応を行なつた。DNCB 反応は、溝口の方法に従つた。卅以上が正常とされており、+, ±, -を低下と判定した。PPD 反応は、一般診断用 $0.05\mu\text{g}$ を使用し、48時間後に、紅斑、硬結などを計測して判定した。PHA 皮内反応は、Wellcome 社

製の purified PHA 0.5 μ g/0.1 ml を用い、24時間後の、主に紅斑を計測した。カンジダの皮内反応は、菌体エキス 1,000 倍 0.1 ml を用い、24時間、48時間で計測した。〔結果〕対象患者について PPD 反応は、+、+ が42例(84%)、±、- が8例(16%)、DNCB 反応は+以上14例(28%)、+、±、- が36例(72%)であつた。両反応の関係をみると、PPD 反応陽性で、DNCB 反応正常は14例(28%)、PPD 反応陽性で DNCB 反応低下は28例(56%)、PPD 反応・DNCB 反応ともに低下は8例(16%)、PPD 反応低下・DNCB 反応正常は0例(0%)であつた。PHA 皮内反応と PPD 反応の関係について

は、2例を除いては DNCB 反応と類似した傾向がみられた。カンジダ皮内反応は、24時間、48時間後ともに陰性例が多く、有意な結果は得られなかつた。〔考察・結論〕結核患者の DNCB 反応の成績については、従来から反応低下の報告があるが、その意味づけについては明らかにされていない。今回の成績で、排菌陽性の活動性肺結核患者で、PPD 反応陽性にかかわらず、DNCB 反応低下例が、PPD 陽性患者の 66.7%と高頻度に認められた点は、肺結核患者における免疫不全の検討に際して多くの示唆を与えるものと考えられる。

細菌 I

第1日(4月5日) 9:05~9:35 C会場 座長 (大阪市大刀根山結研) 楠瀬正道

C1. 宿主細胞膜脂質における脂肪酸の動態と結核感染 °近藤瑩子・金井興美(国立予研結核・細菌第1)

[目的] 結核感染における菌の細胞内寄生の実態についてはあまり知られていない。最近 Leak らは、マクロファージ食胞膜と、そこに取り込まれた菌体表層との密な接触を見出した。私たちが感染マウス肺ならびにそれより分離した *in vivo* 生育菌について電顕観察し、その事実を認めた。このことは、私たちがこれまで得てきた *in vivo* 生育菌の生化学的研究の結果ともよく一致している。この宿主寄生体間の表層接触は、ひき続いて2者間の相互作用を誘発して感染過程を支配していくものと考えられる。その際に宿主細胞膜脂質における脂肪酸の動態が重要な決定要因と考え、試験管モデルをつくって検討している。[方法] BCG 生菌感作モルモットから、9% カゼイン誘出腹腔細胞を収獲し、これを 0.2M KCl 中で音波処理した。1,000 rpm, 3,000 rpm の沈渣は分別して除き、15,000 rpm の沈渣を洗浄して粗膜分画とした。その一部は脂質分析に供した。この膜分画を菌と混合インキュベイトし、ここに蛇毒ホスホリパーゼ A₂ (更にコレステロールエステラーゼ(CEase)添加)を加えて pH 5.6 の 0.05M 醋酸 buffer 中で incubate し、混合液の10倍希釈系列をキルヒナー寒天培地に接種して殺菌効果を観察した。また膜および菌の混合物をホスホリパーゼあるいは CEase を含むキルヒナー半流動寒天培地に接種し、静菌効果についても検討した。[成績] 腹腔滲出細胞膜分画を蛇毒ホスホリパーゼ A₂ の存在下で菌と混合インキュベイトすると、生菌数が減少した。混合液に更に CEase を加えるとこの効果は増強された。この効果は静菌テスト系においても観察され、酵素および膜分画の dose response が現れた。脂質分析の結果、膜磷脂質中のレンチンならびにホスファチジルエタノールアミンは、ホスホリパーゼ A₂ によりほとんど分解し、かわつてリゾ体の量が増加していた。これら磷脂質中の脂肪酸組成は、パルミチン酸、オレイン酸、リノール酸を主成分としていた。[考察] 以上の結果は、菌が宿主膜磷脂質から酵素的に遊離した脂肪酸とくに不飽和脂肪酸によつて殺菌または静菌作用をうけたものとする。反応が膜脂質量あるいは添加酵素量に依存する点、また CEase をかさねて加えると効果の増強される点からも脂肪酸が主体となつて起こる現象と考える。[結論] モルモット腹腔滲出細胞膜分画を蛇毒ホスホリパーゼ A₂

そして CEase の存在下で菌と incubate せしめると殺菌あるいは静菌の効果があつた。この実験は、exogenous 酵素を使用した生体膜抗菌作用のモデル実験であつて、今後は生体膜に存在する酵素に検討の重点を移して発展させる予定である。

C2. 結核感染における細胞内寄生性の形態学 °金井興美・近藤瑩子・保田友義(国立予研細菌第1・結核・技術)

[目的] 感染組織より機械的に分離収獲した *in vivo* 生育結核菌について、その生化学的、生物学的性状を検討してきた。その成績は、感染菌の菌体表層が、宿主食胞膜内においてその phagolysosomal membran と強い接触をもつことを示唆した。この点を形態学的に確認するために、感染マウス肺組織、ならびにそれより分離した *in vivo* 生育菌について、電顕の観察を試みた。[方法] ddY マウスを強毒 *M. bovis* 0.5mg で静注感染し、3週後の肺ならびにそのホモジネイトから分別遠沈とトリプシン消化によつて分離収獲した菌体 (*in vivo* 菌) とを観察に供した。肺組織の固定にはパラホルムアルデヒド・グルタルアルデヒド混合液を用いた。次に1% オスミック酸固定ののち0.5% ウラニルアセタイトでブロック染色し、アルコール脱水、Epon 812 による包埋は常法に従つた。*In vivo* 菌標本はグルタルアルデヒド・オスミック酸固定し、1.5% 寒天に包埋し、これを上述と同様脱水、包埋を行なつて標本を作成した。観察は日立 H-500で行なつた。[結果] 多形核白血球の多くは細胞質が空胞化し、ミトコンドリアの崩壊が顕著で、ここには形態的に intact な菌が多数みられた。菌を取り込んだ食胞限界膜もしばしば破壊されている。菌体最外層は宿主由来の electrondense の物質を付着している場合が多く、そのすぐ内層には菌細胞壁の透明層が明瞭に認められる。更に内側に細胞壁の各層、細胞質膜が区別され、メソゾームのみられる場合もあつた。この時期マクロファージは健全な形のものも多く、その食胞内の菌はしばしば変性過程にあり、それらは食胞限界膜に由来するようにみられる electrondense のミエリン様構造で層状につつまれ、Merckx らの X-body に相当している。感染組織から分離した *in vivo* 菌の切片像は、これが主として多形核白血球由来の intact の菌であることを示し、その表層には食胞限界膜が密着し、それは時として不定形な膜となつて菌体を包被していた。細胞壁の各層は明

瞭に区別できた。〔考察〕一般の培養抗酸菌の電顕観察は、標本の固定に困難さがあるといわれるが、*in vivo* 生育菌を比較的容易に観察に供したものは、この菌には hard wax の量が少ないことと関係があるかもしれない。取り込まれた菌体表層と、食胞限界膜との密な接触は、最近 Leak ら(1977)によつても指摘されたが、接触の結果が細胞の崩壊に帰着するか、あるいは菌への傷害に傾斜するかは、その微小環境における条件によるものと考えられる。

C3. 抗酸菌に対するリゾチームの効果 金綱史至 (国療刀根山病)

〔目的〕抗酸菌感染の初期における宿主と寄生体の関係のモデルとして、種々の抗酸菌のリゾチームに対する感受性を調べる。〔方法〕*M. smegmatis*(3株), *M. phlei*(2株), *M. bovis* BCG, *M. tuberculosis* (H₃₇Ra および H₃₇Rv) を使用した。種々の濃度のリゾチーム(10~2,000 μ g/ml) を含み、pH 4.5 ないし pH 7.0 に調整された Dubos 培地内において、抗酸菌を 37°C で一定時間処理した後の生菌数を測定した。〔成績〕*M. smegmatis* ATCC 607 を用いて検討したリゾチームの効果は pH によつて非常に異なり、至適 pH は 6 ないし 7 の間にある。pH 5.0 においては、1,000 μ g/ml のリゾチームの濃度で、48 時間後に生菌数は約 7% に減少し、それ以上の濃度でも効果は増強されない。pH 6.2 においては、100 μ g/ml の濃度で、48 時間後に約 0.1% に減少し、それ以上の濃度でも効果はほぼ同程度である。ヨードで不活化したリゾチームの効果は非常に弱く、電子顕微鏡による観察で、リゾチーム処理され

た菌には変性像がみられるから、生菌数の減少は凝集等の物理的な原因によるものではない。他の株の *M. smegmatis* および *M. phlei* に対するリゾチームの効果は pH 5.0(1,000 μ g/ml), pH 6.0(100 μ g/ml), pH 7.0(100 μ g/ml) において測定した結果は、菌株によつて多少異なるが、*M. smegmatis* 607 とほぼ似た結果が得られた。一方、BCG, H₃₇Ra および H₃₇Rv に対するリゾチーム(1,000 μ g/ml) の効果は、pH 5.0 においては対照とあまり差がなく、pH 6.0 または pH 7.0 においては 48 時間後も生存率は 50% 以上であり、1 週間後に BCG では約 5%, H₃₇Ra および H₃₇Rv では約 30% に減少する。〔考察〕食細胞内には種々の殺菌物質が含まれているが、リゾチーム以外は、抗酸菌に対して有効濃度以上に存在しているのかどうか不明である。本実験では、食細胞に含まれるリゾチーム量よりも低いか、あるいは同程度の濃度で実験しているから、いわゆる雑菌性抗酸菌の大部分は、感染初期の数日以内に、食細胞内でリゾチームにより傷害を受ける可能性が大きい。リゾチームの作用する場所としては、細胞壁の新しく合成されつつある部分が考えられ、その一つとして分裂直後の隔壁が挙げられる。また種々の抗酸菌細胞壁の poly-L-glutamic acid の量が Lederer 一派によつて報告されているが、負に荷電したこのポリマーは塩基性蛋白であるリゾチームの作用を阻止する可能性があり、リゾチームに対する感受性との関係で興味深い。〔結論〕雑菌性抗酸菌と病原性抗酸菌の間には、リゾチームに対する感受性の点で大きな差があり、前者は比較的低濃度のリゾチームにより短時間内に大部分が傷害をうける。

細菌 II

第 1 日(4 月 5 日) 9:35~10:05 C 会場 座長 (結核予防会結研) 工藤 祐 是

C4. 結核菌に対するアミノ配糖体およびポリペプタイトの相互交叉耐性について 前川暢夫・山鳥英世 (京大結胸研内科 1) °池田宣昭・馬淵尚克・井上昇・稲掛英男(国療南京都病)

〔目的〕われわれは現在までに TUM および LVM の試験管内実験的研究において、それぞれの耐性度により他のアミノ配糖体およびポリペプタイトとの交叉耐性に差のあることを報告した。今回は SM, KM, VM, CPM および TUM 相互間の交叉耐性を、各薬剤の低度耐性菌から高度耐性菌まで連続的に追求したので報告する。〔方法〕菌株は H₃₇Rv, 培地は 7H9 を使用し増量継代法により各薬剤の耐性菌を作製した。1 代は 3 週間とし、各代ごとにそれぞれの耐性菌について交叉耐性を検

討した。耐性検査はシリコンスライド法を用いた。〔成績〕耐性上昇速度は SM・KM>TUM>CPM>VM の順であった。耐性上昇の最も遅い VM も 14 代目すなわち 42 週後には 1,000 μ g/ml 耐性菌を得た。成績は 15 代目すなわち 45 週間まで報告する。①SM に対する交叉耐性。VM-R は 10~13 代目に SM 3.9~15.6 μ g/ml に耐性となり、14 代目以後は 1,000 μ g/ml 耐性となつた。CPM-R, KM-R, TUM-R に SM 耐性上昇は認めなかつた。②KM に対する交叉耐性。CPM-R は KM-R の耐性上昇と同じ速度で、また VM-R は 6 代目で 1,000 μ g/ml 耐性となつた。TUM-R は 2 代目より 15 代目まで低度交叉耐性を示した。③VM に対する交叉耐性。CPM-R および TUM-R が 1 代目~15 代目まで 15.6~125

$\mu\text{g/ml}$ の交叉耐性を示した。KM-R, SM-R は15代目まで全く交叉耐性を認めなかつた。④CPM に対する交叉耐性。VM-R はむしろ CPM-R より早く $1,000\mu\text{g/ml}$ の交叉耐性を示し、TUM-R は11代目で $1,000\mu\text{g/ml}$ の交叉耐性を示した。KM-R は3代目～15代目まで $7.8\sim 15.6\mu\text{g/ml}$ の交叉耐性を示した。SM-R は全く交叉耐性を示さなかつた。⑤TUM に対する交叉耐性。CPM-R は6代目で、VM-R は10代目で $1,000\mu\text{g/ml}$ の交叉耐性を示した。KM-R, SM-R は耐性上昇を認めなかつた。⑥CPM-R ($15.6\mu\text{g/ml}$) の KM 交叉耐性。CPM-R ($15.6\mu\text{g/ml}$) の KM に対する交叉耐性は、その中に含まれる KM $1,000\mu\text{g/ml}$ 以上の交叉耐性菌と KM 感受性菌との比率により KM $1,000\mu\text{g/ml}$ 完全交叉耐性または不完全交叉耐性に分かれた。KM の多種類濃度に対応する交叉耐性菌は存在せず $1,000\mu\text{g/ml}$ 以上交叉耐性菌のみであつた。⑦VM-R ($31.3\mu\text{g/ml}$) の KM および CPM 交叉耐性。CPM-R ($15.6\mu\text{g/ml}$) の KM 交叉耐性の場合と全く同様で、VM-R ($31.3\mu\text{g/ml}$) 中には KM $1,000\mu\text{g/ml}$ 以上交叉耐性菌と、CPM $1,000\mu\text{g/ml}$ 以上交叉耐性菌のみが存在した。〔結論〕各薬剤耐性菌の他剤への交叉耐性の有無は耐性度によつて異なる場合がある。また、一部の交叉耐性は1種類の高度耐性菌の含有量のみにより決定されることが判明した。

C5. スライドカルチャー法による「塗抹陽性培養陰性菌」の生死に関する研究 °酒井一郎・有馬純(北大免疫研)

〔目的〕最近、化学療法の強化につれて、結核患者の喀痰中の菌が短期間で姿を消す、いわゆる菌陰性化の短縮がみられるようになり、それとともに「塗抹陽性、培養陰性菌」が注目されるようになった。われわれはこのような菌の生死の点を確かめるべく、スライドカルチャー法(以下 SC 法と略)を用いて実験を行ない、ある程度の成績を得たので報告したい。〔方法〕国立療養所札幌南病院に入院、化療開始後毎週届けられる喀痰を材料とし、一方で塗抹染色試験を、他方で苛性ソーダ処理後の材料について、SC 法と小川培地による培養を行なつた。SC 法は縦に半裁した滅菌スライドグラスに苛性ソーダ処理後の喀痰を塗抹し、仔牛血清加キルヒナー培地を含む試験管に挿入し、 37°C で1～2週間静置培養した。培養後スライドグラスを取り出し、1枚は Z-N 染色、他の1枚は蛍光染色を行ない、それぞれ鏡検した。〔成績〕この方法によつて、小川培地上では、極めて発育の遅い菌でも、また増殖力の弱い多剤耐性菌でも、菌の増殖像(コード形成)を認めることができた。またこの方法により、いわゆる「塗抹陽性、培養陰性菌」が生き続けている像を捉えることができた。報告する症例は化療開始時

(INH, RFP, PZA)G10号で、小川法、SC 法ともに陽性であつたが、化療とともに菌数は減少し、約3カ月で小川法では陰性となり、他方塗抹ではG3号～2号の所見が約5カ月続いている。われわれは化療開始後5カ月、小川法で陰性化して、2カ月の材料で、SC 法により明らかに生きていられる菌集積像を捉えた。次いでわれわれは、この症例の連日喀出痰を約1カ月半にわたつて集め、 -20°C に保ち、苛性ソーダ処理後遠沈して得られた沈渣を用いて、SC 法による培養を行なつた。この結果、著しい菌増殖像を観察することに成功した。〔考察・結論〕強化療法によつて多くの肺結核患者は短期間に治癒するが、同時に数パーセントのものは、いわゆる「塗抹陽性、培養陰性菌」を数カ月、あるいはそれ以上排出し続ける。このことをわれわれは、今回の実験から次のように考える。①化療を行ない小川法では容易にコロニーを生じえない喀痰の中に、なお菌は生き続け、それはおそらく血清加キルヒナー培地のような液体培地によつて、はじめて証明できるものであろう。②しかし、このような生存菌の喀痰内菌集団に占める割合は、化療継続につれて低下していくものであろう。したがつて SC 法による菌生存の証明は、その都度の喀出痰では量的に困難で、今回のように材料を集め、菌集積を多量含むもので、はじめて可能になるものと思ふ。

C6. 塗抹陽性、培養陰性菌に対する培養期間延長と ADC 添加による影響について °柴田正弘・久世彰彦(国療札幌南病)

〔目的〕臨床抗酸菌談話会共同研究の課題「結核菌塗抹陽性、培養陰性例の培養期間の延長と発育促進の試み」(世話役工藤祐是博士)に参加し、塗抹陽性の喀痰を型のごとく培養し、8週間観察で培養陰性のものを更に8週間培養継続、遅れて発育する菌株がどの程度にあるか、8週間観察で陰性の培地に ADC を添加して、非添加の場合よりも陽性数が増加するか否かを検討した。〔方法〕当病院の外來および入院中の結核患者の喀痰を塗抹検査を実施した後、通常通り2本の小川培地に培養し、8週目に観察、塗抹陽性、培養陰性例について小川培地の1本に ADC (Middlebrook 7H 培地の Enrichment-Albumin, Dextrose, Catalase を含む Dibco 製) を 0.1ml 添加し、他の1本の培地とともに更に8週間観察を続けた。〔成績〕実験は昭和53年4月から53年6月までの3カ月間の総検体数は2,803件で、このうち実験の対象となつた塗抹陽性、培養陰性数は191件(6.8%)であつた。毎日検察によつて同一患者が重複しており、実際の患者数でみると613例中18例(3%)が塗抹陽性、培養陰性例であつた。この18例についてみると培養回数831回に対して8週判定、塗抹陽性、培養陰性の回数は191回(22%)であり、16週判定ではそのうち42回(22%)が陽性と

なつた。患者数では18例中10例(56%)が陽性となつた。これら10例を個別にみると、8週判定塗抹陽性、培養陰性14回すべてが16週までに培養陽性となる例から、33回中1回だけ16週までに陽性となる例までいろいろであつた。また ADC を添加した培地と非添加との比較では、ADC を添加した培地での発育が明らかに良好な例が多かつたが、逆に ADC 添加培地に発育が認められず、16

週目に非添加培地にわずかなコロニーを認める例もあつた。〔結論〕 8週判定では塗抹陽性、培養陰性の例について、その期間を延長することにより陽性となる例が症例数では18例中10例(56%)、件数では191件中42件(23%)に認められた。また ADC を添加することにより、若干陽性率が高まり、ADC 非添加培地比べて菌の発育が明らかによいたことが確かめられた。

結核菌の化学・生化学

第1日(4月5日) 10:05~10:40 C会場 座長(川崎医大生化学) 日下喬史

C7. *Nocardia rubra* の成育に及ぼす抗結核剤 INH の影響—ミコール酸分子種変動と形態学的変化 矢野郁也・前倉亮治・田村俊秀・楠瀬正道・楠瀬恵美(大阪市大細菌・中検・刀根山結研)小野泰子・山之内考尚(阪大微研)

〔目的〕 抗結核剤 Isoniazide(INH) は、Mycobacteria に対して高い抗菌作用を有する薬剤で、近年その作用機構が、従来古くより知られてきた pyridoxal や nicotinic acid analogue としての作用以外に、ミコール酸生合成の阻害にあるとする報告が相次いでいる。昨年われわれは *M. phlei* および *M. smegmatis* のミコール酸生合成の INH による阻害について検討し、特にミコール酸分子種中、長鎖のものほど著明に合成が阻害され、またミコール酸の各 subclass 成分についてその変動が異なることを報告した。*Nocardia* は Mycobacteria と類縁性の高い菌であるが INH による成育阻害機構については全く未知であるところから、今回ミコール酸含有脂質の変動と併せて形態学的変化についても検討したので報告する。〔方法〕 *N. rubra* その他の *Nocardia* の各菌株は、1% glucose, 0.5% peptone および 0.1% yeast extract を含む液体培地に INH 0~100 μ g/ml 存在下でしんとう培養し、得られた菌体から Extractable lipid および Bound lipid を抽出してミコール酸を GC-MS 法により分析し、各分子種成分を定量した。また前述のごとく 2% 隣タングステン酸による染色法により透過型電子顕微鏡(日立 HU-12S 型)で観察したほか、一部は走査電子顕微鏡による観察も試みた。〔結果・考察〕 *N. rubra* とその類縁菌“Rhodochrous complex”の各菌は、INH 2~50 μ g/ml 添加によりその成育が著明に抑制され、抗酸性のそう失が認められるとともに、これらの菌では菌体当りのミコール酸含量が著明に減少した。また *N. rubra* のミコール酸は、GC-MS で分析すると C₄₄ を中心に C₃₄~48 までの monoene および diene が主成分であり、 α 位に C₁₂ または C₁₄ の側鎖を有する

が、INH 添加によりこれらの分子種組成は著明に変動し、長鎖の成分ほどその含量が低下した。また対数期の菌体に INH 100 μ g/ml 添加後経時的にミコール酸含量を定量すると添加後 2~3 時間で菌体当りのミコール酸含量の低下が認められたが、その変化は Bound lipid と比べて Extractable lipid の方が明らかに、より顕著であつた。このような INH による発育抑制とこれに並行(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、*M. phlei* や *M. smegmatis* の場合と極めてよく類似するが、Mycobacteria と比べて、*Nocardia* のミコール酸の構造ははるかに短鎖のものであるにもかかわらず、明らかな阻害が認められることから、INH によるミコール酸生合成の阻害については、*Nocardia* と Mycobacteria に共通の step が存在することが強く示唆される。これと併行して形態学的に cell wall の形状がいかに変化するかについても報告する。

C8. 迅速発育菌群に属する Mycobacteria の α -ミコール酸分子種について 楠瀬正道・楠瀬恵美(大阪市大刀根山結研) 矢野郁也・鳥山浄子(大阪市大細菌) 斎藤肇(鳥根医大微生物免疫) 東村道雄(国療中部病) 〔目的〕 Mycobacteria のミコール酸は、抗酸菌の分類学的指標のなかで最も重要な項目の一つであり、すでにわれわれは *Nocardia*, *Corynebacteria* および *Mycobacteria* の C₃₀~60 ミコール酸の GC-MS 法による分析と taxonomy への貢献を報告してきたが C₇₀ 以上の長鎖のミコール酸については高温での安定性の面で難点があつた。今回われわれは Runyon IV 群(Rapid growers)に属する種々の Mycobacteria の C₇₀~80 α -ミコール酸を GC-MS を用いて分析し、特にこれと関連して従来生物学的性状からは鑑別が困難とされてきた菌種(例えば *M. diernhoferi* と *M. parafortuitum*) が、 α -ミコール酸分子種組成から明らかに鑑別しうる知見が得られたので報告する。〔方法〕 *M. phlei*, *M. smegmatis*, *M. vaccae*, *M. fortuitum*, *M. parafortuitum*, *M.*

diernhoferi その他の Rapid grower に属する Mycobacteria は、1% glucose, 0.5% peptone および 0.2% yeast extract を含む液体培地に 30°C で振とう培養し、定常期初期に菌体を集めて水解後、脂肪酸を抽出した。ミコール酸の各 subclass は、メチルエステルとして TLC で分離したのち回収し、Trimethylsilyl(TMS) 化後、GC-MS(日立 M-60 型) 分析に供した。〔結果・考察〕 Rapid-grower に属する Mycobacteria の各菌種は、TLC 上多数のミコール酸 subclass を含むが、 α -ミコール酸 (またはこれに類する短鎖の同族体 M_1 および M_1') は、いずれの菌種にも共通してみられる subclass 成分である。これらの成分の TLC 上の R_f 値は、菌種により若干異なり、炭素鎖長に差があることが予想された。GC-MS による分析の結果から、① *M. phlei* を初めとする subgroup の α -ミコール酸は、TLC 上 one spot を示すが、分子種として $C_{76:2}$ を中心として C_{72-80} の diene 偶数および奇数酸からなり、 α 位に C_{22} 側鎖を含むこと。② *M. smegmatis* の各菌株は共通して α -ミコール酸に相当する spot が二つに分かれ ($M_1 + M_1'$)、upper spot (M_1) は *M. phlei* と同じく $C_{76:2}$ を中心として C_{72-80} の diene 酸からなるが lower spot (M_1') は C_{60-66} の monoene 酸からなること。③ *M. vaccae* の各菌株も *M. smegmatis* に類似して α -ミコール酸に相当する spot が二つ ($M_1 + M_1'$) に分かれるが M_1' は C_{54-60} の monoene 酸で、*M. smegmatis* と異なり α 側鎖が C_{20} であること。④ *M. diernhoferi* の各株は、 M_1 が単一 spot を与えるが、*M. phlei* 等と比べてやや分子種組成が短く $C_{72:2}$ を中心に C_{68-76} の偶数および奇数 diene 酸を含むこと。⑤ *M. parafortuitum* の各株は、 C_{70} 以上の α -ミコール酸をほとんど含まず、 $C_{58:1}$ を中心として C_{54-60} が主であり、この菌のミコール酸は Mycobacteria のミコール酸中最も短鎖のものと考えられることが明らかになった。このことから従来鑑別が困難であった *M. diernhoferi* と *M. parafortuitum* は、ミコール酸の分子種組成の点では明らかに異なることが見出された。

C9. 結核菌由来物質のマクロファージに対する生物学的活性. 1. nitroblue tetrazolium 還元能を修飾する因子について 田坂博信・清谷克寛・加藤雅史・松尾吉恭(広島大細菌)

〔目的〕 Macrophage の機能を修飾する種々の因子を結核菌の培養液より分離することを企図し、すでに lysosome 酵素活性を阻害する因子、Tuberculo-inhibitory factor を分離し、本学会で報告した。今回は Macrophage の nitroblue tetrazolium(NBT) 還元能を修飾する因子の分離を試みた。〔方法〕 培養濾液の分画: 結核菌の培養濾液を Sephadex G-50 で分画して、四つの

ピーク(S-1, S-2, S-3 および S-4) に分けることができた。S-1 は更に Con A-sepharose による吸着クロマトグラフィーを行ない、0.1M borate buffer および methylglucoside で溶出し、おのおの三つずつのピーク(B-1, B-2, B-3 および MG-1, MG-2, MG-3) を得た。S-4 は Ultrogel AcA 54 で分画し、更に二つのピーク(U-1 および U-2) を得た。NBT 還元能の測定: モルモットの腹腔好中球を用い Baehner らの定量法に改良を加えた天野の方法(小児科紀要, 22(5・6), 99, 1976) に従った。上述の分画液と好中球とを 37°C, 10 分間作用させた後に NBT 試薬と Latex を加える(前処置), および NBT 試薬, Latex および分画液とを同時に作用させる(同時添加)とについて、NBT 還元能に与える影響を測定した。〔成績〕 MG-1 および MG-2 は、同時添加群では対照と比較して 35~60% の NBT 還元能の抑制がみられたのに対し、前処置群では逆に 35~70% の増強が認められた。B-2 および MG-3 では、前処置群、同時添加群ともに NBT 還元能の抑制が認められたが、抑制の程度は、前処置群では 15~35% であったのに対して同時添加群では 30~70% であった。一方、U-2 では両群とも NBT 還元能を増強したが、その程度は前処置群では 38%, 同時添加群では 26% であった。〔考察〕 好中球の NBT 還元能を修飾する因子として、①還元能を増強する因子(U-2)は、同時添加よりも前処置の方が増強作用が強いことから細胞膜に作用点をもつのではないかと考えられる。②前処置よりも同時添加の方が効果的な抑制を示す因子(B-2, MG-3)は、phagolysosome 内での作用が考えられる。③前処置では増強を、同時添加では抑制を示す因子(MG-1, MG-2)は、phagosome の形成を促進すると同時に lysosome との融合の阻害が想定される。〔結語〕 NBT 還元能への修飾の仕方の異なる 3 群の因子が結核菌の培養液中に存在することを明らかにできた。今後、これらの因子の作用のメカニズムを解明し、更に細胞内増殖性とのかかわりをも検討してゆきたい。

C10. 結核菌由来物質のマクロファージに対する生物学的活性. 2. 細胞変性効果について 田坂博信・加藤雅史・清谷克寛・松尾吉恭(広島大細菌)

〔目的〕 結核菌の培養液から培養 Macrophage に対し細胞変性効果を有する物質の分離を試みた。〔方法〕 Macrophage($M\phi$) の培養: 4 週齢から 8 週齢 CF1 マウス(自家繁殖)の腹腔由来 resident $M\phi$ を、5 u/ml ヘパリン加 PBS(-) 約 3 ml で腹腔を洗浄して得た腹腔細胞をよく洗い培養液 TC-199-20% Fetal Calf Serum(Penicillin 100u/ml) で 1.5×10^6 個/ml に調製した。培養には Lab Tek chamber-slide(8 chamber) を用い、それぞれの chamber に細胞を 0.4 ml (0.6 ×

10⁶ コ) ずつ分注し数時間後、浮遊細胞の除去を目的に細胞を洗い、更に24時間後にも培養液の交換を行なった。培養開始後48時間以降のものを実験に供試した。変性効果の観察: 培養細胞に分画液を加え、2時間培養を続け、細胞変性の有無ないし程度を位相差顕微鏡で観察した。培養濾液の分画: 前演題と同様。〔成績〕 上記各分画液について検討した結果、B-3 および MG-3 画分添加細胞に round が観察された。添加した B-3 および MG-3 画分のタンパク量 (Lowry 法) はそれぞれ 1.1 mg/ml および 1.2 mg/ml のものを培養液で10倍に希釈したものをを用いた。20倍に希釈すると MG-3 画分添加の細胞には round がみられたが、B-3 画分添加ではほとんどの細胞に変化がみられなかつた。時間経過で追つてみると、10倍希釈 MG-3 および B-3 画分添加で、いづれ

も15分以内に不完全ではあるがほとんどの細胞が round し、30分では完全に round を呈していた。〔考察〕 B-3 および MG-3 画分は、いずれも TIF 活性画分であるが、lysosomal enzyme inhibition activity は B-3 の方が約 1.7 倍強いにもかかわらず、細胞変性効果は、MG-3 は 20 倍希釈でも観察されたが、B-3 では観察されなかつたので、TIF 活性と round をひき起こす作用には相関がみられないといつてよいだろう。したがつて round をひき起こす物質は TIF 画分中の TIF 以外の糖タンパク質と考えられる。〔結語〕 Borate buffer および methylglucoside により溶出した TIF 画分中に、TIF 活性の相関のみられない細胞変性効果がみられた。今後、細胞変性の詳細について検討する予定である。

疫学・管理 I

第2日(4月6日) 9:00~9:30 C会場 座長 (電電公社東京健管) 徳地清六

C11. 1 保健所における結核医療公費負担申請10年間の変遷 大串章(茨城県水戸保健所) 渡辺定友(国療晴嵐荘病)

〔目的〕 SM・INH・PAS の組合せが結核症の初回治療標準方式とされてはぼ固定化しつつあるところへ、近年 RFP の初期強化組合せの導入が考慮されつつあり、最近の結核医療の動向を知らんとして、本調査を行なった。〔方法〕 昭和44年1月から53年12月に至る10年間に、茨城県水戸保健所に提出された結核医療公費負担申請書について、10年間の逐年推移を調査した。〔成績〕 申請件数の推移をみると、昭和44年に2,141件あつたものが逐年減少して52年には1,273件になつた。この傾向は男女ともに同様である。その中の初回治療、継続治療、再治療の割合をみると、継続治療例の割合が増加傾向にあり、初回例の割合が減少傾向を示しており、再治療例の割合は横這い状態にある。すなわち初回治療例の減少が著明であり、継続治療例の減少が緩慢であることを示す。初回治療法の変遷をみると、SM・INH・PAS 3者併用が昭和46年80%を示したものが逐年減少して52年には57%程度になつた。SM・INH・RFP 初期強化3者併用が昭和48年1%以来増加して52年には14%になつた。SM・INH・EB 3者併用は昭和47年1%以来あまり増加はなくて52年3%程度であつた。これら3者併用以外に諸種組合せによる初回治療が約25%程度にあり、その中に RFP を組入れるものも漸増しつつある。総じて初回治療に RFP を組入れる申請が増加しており、昭和47年1.5%であつたものが52年には22%に認められた。し

かした SM・INH・PAS の標準組合せ、あるいは学会見解に基づく SM・INH・RFP の強化組合せ以外の種々多様の組合せに漸増の傾向が認められた。申請薬剤の変遷をみると、最も多用されているのは INH で、95%程度の割合に横這いである。SM は昭和44年31%程度から漸減して52年に19%程度になつた。PAS も昭和44年42%程度あつたものが52年28%と減少した。EB は昭和44年10%程度から漸増して52年23%となり、RFP は昭和46年の2%から次第に増加し52年13%以上の申請をみる。KM, CS は約5%程度で横這い状況にあつた。検査については、検査が75%程度、赤沈は95%程度に行なわれて横這い状態にある。申請医療機関数が漸減し、昭和44年の75が52年55程度となり、個々の医療機関の申請件数をみると、私設医院では減少し、公立機関特に従来結核を専門としてきた医療機関の取扱件数が増加している。〔考察・結論〕 結核医療患者は順調に減少している。他面 RFP の導入に伴い諸種多様の初回治療組合せが増加傾向にあり、その中にはあるいは過重のものあり、あるいは強力ならざるものが認められる。RFP を加えた標準およびその応用に関する理解が望まれる。

C12. 愛知県における入院結核患者調査—1年以上入院し最近3カ月以内に排菌あり例の分析 藤岡正信・梅村典裕・五十里明(愛知県衛生部) 山本正彦・杉浦孝彦・鈴木隆元・鳥井義夫・青木一(名古屋市大第2内科) 高木良雄(国療東名古屋病) 泉清弥(国療中部病) 大井薫(県立愛知病) 市川寿男(県立尾張病)

〔目的〕 愛知県における入院中の結核患者のうち長期排

菌例の分析を行なった。〔方法〕①愛知県内の18病院に昭和52年9月30日現在結核として入院中の患者の現状について調査を依頼し、主治医による調査票の記入をお願いした。②入院期間1年以上で最近3カ月以内排菌あり例について、排菌状況・予後について主治医に調査を依頼した。③国療東名古屋・国療中部・県立愛知・県立尾張の4病院については三次調査を行なった。〔結果〕①一次調査票を回収しえたものは2,080名であり、1年以上入院期間があり最近3カ月以内に排菌のあつたものは250名^{*}(12%)であつた。②再調査による排菌状況は排菌なし12, 不明25, S(+)^{*}のみ5, 6カ月のうち1度のみC(+)^{*}18, 2度C(+)^{*}17, 3度以上C(+)^{*}171であり、菌陽性211名中171名(81%)が持続排菌であつた。③250名の1年後の状態は死亡30, 入院中180, 軽快退院15, その他の退院10, 不明15であり、軽快退院は6%にすぎなかつた。④三次調査を行なった172名についての1年後の状態は、菌陰性化17名(軽快退院6, 入院中10, 他病死1), 微量または間欠排菌17名, 排菌持続130名(入院中120, 死亡16, その他の退院4), 「排菌が非定型抗酸菌であつたもの8名であつた。⑤菌陰性化例17名について陰性化の動機は、化学療法によるもの5名, 手術によるもの3名, 初めから微量またはS(+)^{*}のみの排菌であつたもの4名, 特別の動機の認められなかつたもの5名であつた。⑥微量排菌を含めた菌陽性例157名についての菌の陰性化を妨げたと思われる要因は、初回治療が外来で行なわれたもの118名(75%), 入院時重症71名(45%), 合併症18名(11%), RFPが効果的に使用できなかつたもの145名(92%)(準単独使用136, 副作用による早期中止5, 初回耐性として使用せず4), EBが効果的に使用できなかつたもの130名(83%)(準単独使用120, 副作用による早期中止10), 発病が45年以前でRFPが初回治療に使用できなかつたもの137名(87%)であつた。〔考案・結論〕①入院患者中の長期排菌例として報告されたものは12%であつたが、人型菌持続排菌例は約9%であつた。②人型菌持続排菌例の予後は不良で菌陰性化は10%, 死亡10%, 残りは排菌入院中であつた。③菌陰性化を妨げた要因のうち最も重要なものは、RFPおよびEBの準単独使用であつた。

C13. 大学生の結核新発生と2,3の問題点—某大学の成績より 城戸春分生(結核予防会福岡県支部)

〔目的〕この年代における結核発病の減少について20年以上にわたり調査しているので、その傾向と2,3の問題

点を把握すること。〔方法〕型のごとくミラー方式間接を年2回行ない、昭和49年よりは年1回行なつている。個人カードを作成し集検以外の発病も把握している。特に対象者は全員90%以上の検診を常に実施した。〔結果〕①学生総数が7,000より最近では8,000になつているが、その90%ないし94%は定期検診を受診している。学年別にみると1年次には高受診を得るが、高学年ほど受診率が低下する。前年度未受診は常にマークしているが、全員受診は難しい。②新発病数は昭和35年ごろは1万対50もあつたが、38年ごろからは1万対15位になつて41年ごろよりは1万対10位になつた。その後更に減少し最近では1万対5になつている。③継続している要医療者については、新発病の2ないし3倍あるが同傾向で減少した。④未受診者群よりの発病は、浪人入学者に多く、在学者にもかなりみられ、その合計は全発病者の半数に及ぶ年もあつた。⑤学年別にみると、1年次にやや多く、他学年に大差はなかつた。⑥自覚症による新発見は少数しかない。⑦病型はⅢ型が最も多い、Ⅱ型もかなりあり、PIやH型も少数みられる。範囲2に及ぶものもときどきみられる。⑧排菌については、病型の軽い場合でも意外に陽性例の多いものである。⑨間接レ線像からの初感染石灰化巣を経年的にみると、1%以上の時代から0.5%以下に最近特に減少している。〔考察〕この年代層で高率受診を続けた結核管理の報告は少ないので報告し、2,3の問題点を考慮する。自覚症による発見は少なく集検による発見が大部分である。そして発見患者のレ線所見は軽症でも、かなり排菌者がみつかつた点今後更に追求する要がある。結核の減少は感染の減少であることは当然である。その方法はツ反応による方法は最も優れているが、BCGを実施している現在では不能であり、一方法として肺初感染石灰化巣率からの推察を考へてきたが、この年齢層でも明らかに減少を示してきた。効率的な集検方法を考へているが、未受診者問題は、この年代でも大きな目標である。〔結語〕①高率受診を得た某大学における結核新発病について報告した。②過去に比べて新発病の減少は著明であり、一方感染者の率も漸次減少している。③発病者の病型は一般には軽症だが、排菌例はかなり数あると考へなくてはならない。④自覚症による発見は少なく、前年度未受診者よりの発見例の多いことが目立つた。⑤この年齢層の結核対策をゆるめてよい状況とはいえない。

疫学・管理 II

第2日(4月6日) 9:30~10:05 C会場 座長 (自治医大公衆衛生) 柳川 洋

C14. 沖縄県の結核サーベイランス (1) 登録情報の集中化システムについて 伊波茂雄・山内昌和・小渡有明・原実・平田久夫・砂川恵徹・伊波恒雄・比嘉政昭・上地恵俊・青山俊雄・大嶺経勝・金城毅・大城盛夫(沖縄県結核サーベイランス委員会) 青木正和・森亨・松崎正子(結核予防会結研)

沖縄県は、1975年に「沖縄県結核サーベイランス委員会」を設け、県の結核対策の強化につとめてきた。この委員会は、県環境保健部予防課を事務局とし、全保健所長、県内結核療養所長、結核予防会結核研究所の専門家等から構成されている。委員会は県内の結核登録者の動向を全県のレベルで常時把握するために、保健所の登録情報の集中化を行なうことを決定した。そして1975年以来結核研究所の協力のもとに、そのシステムの確立のための研究を行なってきた。その概要、問題点は、すでに発表されている(伊波・大嶺ら: 県レベルでの結核サーベイランス体制強化に関する研究(1), (2), 日公衛誌 23 (特別号), 1976 および青木ら: 結核のサーベイランス第4報, 結核 53 (9), 1978)。その後、経験と検討により、システムにいくつかの手直しが加えられ、ほぼルチン業務化するに至ったので、今回重ねてシステムの概要、成果および今後の課題について報告し、批判を請いたい。〔概要〕1974年県で実施した登録者調査の成績を初めの基本台帳とし、これをその後の入力資料によつて加除訂正を行ない、随時必要な出力を行なう。入力資料は①発生届、②公費負担申請書、③転入者連名簿、④不活動性者連名簿、⑤除外者連名簿、⑥治療終了者連名簿、⑦病状不明者連名簿である。その頻度は④が年1回、他は毎月を原則とする。出力としては①年末報告(保健所別、全県分)、②その他の必要な集計表、③総登録者連名簿および入力資料④と⑦の問い合わせ、その他その年次分の総登録・新登録者の台帳等である。登録業務の中心である保健所の任務は、入力資料を整えて県に送ることであり、従来の登録に関する業務は変わらない。入出力の中心となる作業は県の調整作業のもとで、結核研究所においてミニコン WANG 2200 を用いて行なわれる。〔成果〕システム確立のための技術上の検討と並行して、サーベイランス委員会は、毎年2~3回の会合を開き、その時点で明らかにされた県内の結核疫学および対策上の問題点を議論し、その結果は直ちに行政に反映されている。その主なものに①慢性排菌患者 good chronics の問題点の解

明と対策、殊に菌の薬剤耐性検査の精度向上、②㊟の扱いの統一基準の設定、③小児、若年患者の対策向上等である。〔課題〕①より直接的な形で現場(保健所)への出力のフィードバックが不十分(現在は年1度の年末報告と委員会で討議される資料のみであり、個々の保健所の要求に随時迅速に回答できる体制になっていない)。②登録者の移動に伴う入出力のエラーの克服。②情報処理作業の県への引き渡しの検討。

C15. 沖縄県の結核サーベイランス (2) コホート分析からみた新登録患者の経過 伊波茂雄・山内昌和・小渡有明・原実・平田久夫・砂川恵徹・伊波恒雄・比嘉政昭・上地恵俊・青山俊雄・大嶺経勝・金城毅・大城盛夫(沖縄県結核サーベイランス委員会) 青木正和・森亨・松崎正子(結核予防会結研)

第1報で報告したように、沖縄県で行なわれている登録情報の集中化と電算化によるサーベイランス情報の質的向上の1例として、1975年、1976年に登録された患者コホートの1977年末までの経過の分析結果について報告する。このシステムでは、各コホートの個人情報として、登録時の病状をはじめ、その後の各年ごとの病状が逐次記録されていくようになっているので、登録後の推移の追求は容易である。〔成績〕①登録状況の推移: 1975年新登録者は計1,408人であるが、これを100として1975年、76年、77年末現在登録に留つた者の数をみると、100→94→79→64となる。同様に1976年新登録者1,351人についてみると、100→93→75となる。1975年のコホートで、77年末までに登録除外になつた者は計546人である。その理由は、死亡(全除外例の15%)、県外転出(11%)、治癒(68%)、転症(6%)等である。②患者の経過: 1975年コホートのうち再登録者、および登録後県外に転出した者を除いた1,222人を母数として、活動性分類別の患者の消長をみた。登録時を100として、1975年、76年、77年末の当該病型の者の数を示すと、広汎空洞型(100→87→27→7)、その他の感染性(100→73→16→2)、非感染性(100→90→83→31)、肺外活動性(100→95→53→25)、㊟(100→89→2→0)、更に活動性肺結核総数(100→85→62→22)となる。これは1976年コホートについてもほぼ同様である。また登録時の病状別に、この平均2.5年後に要医療に留まるものの率は、広汎空洞型60%、その他の感染性35%、非感染性15%、肺外活動性26%である。なお総会当日までには1978年末の状況が明らかに

なるので、これを加えたより長期間の詳細な経過の分析結果を、当日には発表する予定である。

C16. “既感染発病” 肺結核患者における発病背景因子の検討 三上理一郎・米田三平・石橋純子・加藤滋介・北村曠・好井正明・坂口泰弘・田島治郎・上田義夫・成田亘啓(奈良県立医大第2内科)

〔目的〕 今日、肺結核の中・高年発病が少なくない。いわゆる既感染者からの発病と考えられる。わが国の結核において、この既感染発病の防止が大きな研究課題である。ここに既感染発病肺結核患者について、発病背景因子の検討を行なった。〔対象・方法〕 昭和52年6月以降入院の肺結核患者で、喀痰検査で排菌陽性例50例を対象とした。検討項目：発病年齢、発見動機、胸部X線病型、PPB 反応と DNCB 反応、発病誘因。〔成績〕 ①発病年齢：40歳以上38例(76%)、39歳以下12例(24%)、②発見動機：全例自覚症状あり、咳・痰60%、発熱56%、体重減少42%、血痰28%、胸痛28%、③胸部X線所見(学会分類)：I 広汎空洞型20%、II 非広汎空洞型72%、III 不安定非空洞型4%、粟粒結核症4%、④PPD 反応：陽性84%、疑陽性・陰性16%、DNCB 反応：正常28%、低下72%、⑤発病誘因：生活不規則(過労、睡眠不足、飲酒)56%、基礎疾患(糖尿病、悪性腫瘍、分娩など)48%、遺伝負荷30%。〔考察〕 ここに集められた肺結核患者は、いずれも陽転後かなりの期間を経て発病したものであり、発病誘因として、従来からいわれる生活不規則、基礎疾患、遺伝負荷が明らかにできた。PPD 反応減弱、DNCB 反応の低下例が認められたことは、既感染発病の発生機序を考えるうえに、興味ある知見である。〔結論〕 肺結核における既感染発病の背景因子として、発病誘因とともに遅延型過敏反応の低下が認められた。

C17. 肺結核に基づく在宅慢性呼吸不全患者に対する指導 三輪太郎(国療東名古屋病) 小栗史朗(名古屋千種保健所)

〔目的〕 排菌結核患者のほとんどが数カ月以内に菌陰性化し、治療の短期化が原則となつた反面、肺結核後遺症としての慢性呼吸不全の存在が大となつてきている。手術により、硬化により安定化し退院しえたこれら在宅患者に対する地域での対応は非常に不十分であつた。すな

わち排菌、有空洞を中心とするかつての管理方式では、今や慢性呼吸不全者の存在も、生命にかかわる急性増悪の予防も不可能である。われわれは肺機能を中心にこれらの患者を把握し直し、更に登録外に存在する対象者にも指導を行なうなど一連の試みを行なつてきたので報告する。〔方法〕 ①保健所に登録されている結核患者のX線所見を見直し、呼吸機能低下、慢性呼吸不全のおそれありとするものを拾い出す。②住民検診の中から同様傾向の症例を選び出し、事後管理として抄出する。③これらの換気機能を測定し%VC、FEV_{1.0}% 更に必要あれば動脈血ガス分析を行なう。④保健所で呼吸不全クリニックを週1回開設するとともに、保健婦が家庭訪問して家族を含めて状況説明と急性増悪時の早期発見対策を説明。⑤増悪時入院用のベッド確保と集中治療。〔成績〕 登録結核患者928例中161、17.3%を呼吸機能低下者[Ⓐ]としたが、住検事後管理138例中31、22.4%も[Ⓑ]として管理することとした。高齢者が多く、換気面では主に拘束性障害を示したが、血液ガス値では正常範囲に止まつていた。当該地区からの呼吸不全急性増悪型入院は8例、および感染により危険となつた入院4例を数えたが、いずれも上記リストの中から発症しており、4例が死亡している。これらの12例中%VC40以下は9例、PO₂60mmHg以下7例、PCO₂50mmHgをこすもの5例であつた。〔考察〕 呼吸機能低下要注意[Ⓐ]リストの症例は少数の例外を除き結核菌は長期陰性化、病歴も長く、安定化した結核とみなされていたものが多く、医療機関受診も、保健婦訪問もない。呼吸不全クリニックなくしては有効措置がとれなかつたと推定される。しかし患者および家族の老齢化も加わり、われわれの指導も不十分であつた。傾眠、昏睡に入つた後の入院例が4例あり、うち2例の死亡をみ、地域での呼吸不全患者把握と指導の重大性を痛感した。〔結論〕 ①在来の結核管理ではとらえられない呼吸不全者数は予測より多く、約20%に及ぶ。②したがつて保健所が中心となつて肺機能測定を行ない、それに基づく生活指導と急性増悪時の注意を頻回に行なうことが必要である。③リハビリを含め保健婦の活動が更に必要。

病 態

第2日(4月6日) 10:05~10:40 C会場 座長(阪大保健管理センター) 伊藤文雄

C18. 高齢者結核の発病要因について 安藤喜八・松井紀・浜野三吾・松村浜雄・三木哲・伊藤典夫・倉光一郎(国療南横浜病)

〔目的〕 結核患者の著明な減少と同時に患者の高齢化傾向が進んでいることがいわれてから久しい。その原因についての詳細な報告は少ないので、われわれはその要因

について退所患者を検討して若干の知見を得たのでここに報告する。〔方法〕国立南横浜病院を昭和51年、52年の2年間に退院した結核患者765例中60歳以上の患者は187例である。すなわち男141例、女46例、60歳代126例、70歳代47例、80歳代11例、90歳代3例を詳細に検討した。〔成績〕①発見動機。自覚症状が出現してから発見されたものは150例(80%)で他は集団検診、および結核以外の疾患の診療に際して発見されたものである。すなわち高齢者結核の場合は青壮年年齢に比して発見時期は遅れていることが多く、しかも入院時菌陽性も187例中125例(67%)と青壮年年齢の53%に比して高率である。②治療方法。治療方法では初回治療例84例(45%)、継続治療49例(26%)、再治療54例(29%)であるが準初回例も加えると51%が初回治療例であり、この初回治療例の入院時排菌陽性率は85%と高率である。③その他死因。レ線写真の分析、入院時ツ反応、A/G等を検討したが、高齢者結核患者では初回治療例でしかも菌陽性例の多いことに注目し分析した。④成人病の合併。187例中69例(37%)は結核発病以前に成人病に罹患して長期間経過していることである。すなわち糖尿病14例をはじめ肝障害、アル中中毒等飲酒癖に関する疾患16例、脳卒中、脳梗塞、ロイマチス等歩行障害のある疾患17例、慢性閉塞性肺疾患12例、過去に胃切除を受けてあるもの18例(9.6%)等成人病による栄養低下があると思われる症例が多い。⑤配偶者の有無。配偶者の有無を検討してみるに配偶者のない方が発病率が高く、ある方に比して約2倍となっている。〔考察・結語〕今日結核療養所においては患者の高齢化、成人病の増加がいわれている。当院における2年間の退院患者765例中60歳以上は187例(24.7%)であった。①187例中80%が自覚症状が出現してから発見され入院している。②187例中51%が初回治療例である。③初回治療例の85%が入院時菌陽性である。④高齢者結核の発病は老人問題の3悪である“貧、病、孤”が最大の要因と思われ、成人病「男やもめ」は栄養低下更には非特異的抵抗力の低下となり、高齢者発病の要因となっている。今日AM症の増加と同様に外因性の再感染が高齢者の場合推定しうる症例さえある。

C19. 実験的結核病巣のチオールプロテアーゼとその分解基質蛋白について °富野郁子・鈴木末広・山村好弘・小川弥栄・前田秀夫(国療刀根山病)

われわれは結核病巣における空洞形成が同病巣のプロテアーゼの上昇と関連づけられるのではないかという目的で研究を続け、これまでに、結核病巣および肺胞マクロファージ(Mφ)には正常肺や非病巣部に比べて非常に多くのチオールプロテアーゼが存在すること、およびそのうちの一つにエラスターゼの基質アセチルトリアニンメチルエステル(AA₃ME)をpH 4.0で分解する新チ

オールプロテアーゼを発見し、その精製を進めるとともに諸性質について報告してきた。この酵素は肺胞Mφに由来して病巣部分に増大していると考えられ、非病巣部や正常肺にはほとんどその活性をとらえることができない。今回は、このチオールプロテアーゼが結核病巣をいかなる形で分解(融解)するかを明らかにする目的で病巣部分のホモジェネートを超音波破碎、硫酸分画(40~75%)、Sephadex G-75にて部分精製したものを酵素標品とし、一方同ホモジェネートを0~40%、40~75%(新チオールプロテアーゼを除いたもの)、75~90%に硫酸分画し、脱塩したものをその基質蛋白とし、前記の部分精製酵素とともに、EDTA、DTT存在下に、pH 4.0のクエン酸緩衝液でインキューベートしたものをアクリルアミドゲル電気泳動した。その結果、基質のみを同条件でインキューベートすると、泳動度約0.6(BPB泳動度1.0に対して)の部分に濃い蛋白バンドが得られるが、酵素と一緒にインキューベートすると、このバンドがほとんど消失してしまつた。このことは酵素によつて分解されたと考えられる。この基質となる蛋白(泳動度約0.6)は、上記のどの硫酸分画にも存在しているが、75~90%部分に特に多く含まれているようである。この酵素は部分精製であり、新チオールプロテアーゼ以外のチオールプロテアーゼも含んでいるが、同じ結核病巣の蛋白を分解することから、空洞形成に関与するプロテアーゼ研究の糸口になるのではないかと考え、この基質側蛋白の精製を進めるとともに、非病巣部や正常肺に、この蛋白が存在しているかどうかについても現在検討中である。(EDTA: エチレンジアミンテトラアセテート, DTT: ディチオスレイトール, BPB: ブロムフェノールブルー)。

C20. 肺結核症における血清 acid phosphatase および β-glucuronidase の意義に関する実験的研究 °新井光子・渡辺康久・高村研二・小林宏行(杏林大第1内科)

〔目的〕肺結核症における acid phosphatase (ACP) と β-glucuronidase (β-gl) の意義を明確にすべく、実験的肺結核症においてその進展に伴う血清中本酵素の変動を抗結核剤投与の影響を含めて経時的に検討した。〔方法〕成熟家兎肺に牛型菌 2 mg/kg を経皮接種し、血液ガス、胸部X線像の所見から肺結核進展度を推定し、全経過にわたり ACP を中心に検討した。採血は1~2週間ごとにヘパリン加動脈血を 3 ml 採取し、3,000 rpm で10分間遠沈後、血清を分離した。これを -20°C に凍結保存し、5日以内に測定した。ACP はフェニールリン酸基質・4-アミノアンチピリン呈色法を用い、β-gl は p-ニトロフェニールグルクロン酸基質・比色法を用いている。また同時に体重測定、胸部X線撮影、白血球数、血液ガ

スも測定し、結核病巣の進展や混合感染の有無についての参考とした。〔成績・考察〕 ①牛型菌肺内接種後病変は進展し、ACP は漸増する傾向がみられた。また結核死直前の家兎で本値は急激に増加し、一方、剖検肺の結核病巣進展度（肺重量）と本値の間には有意な関連はみられなかつた。また結核化学療法施行により、2週間後に ACP は低下する傾向がみられた。これらのことより ACP 活性値上昇は、結核病変の拡がりよりも、むしろ病変の活動性より関連があるように考えられた。② β -gl 活性値は、結核病変の拡がり、血液ガスの変動、肺重量、経過等と有意な関連がみられなかつた。一般に β -gl は、肺および炎症細胞中で ACP と同程度の活性があるといわれている一方、肉芽腫構成細胞中の活性は弱いともいわれており、ACP 値との間に相関性がないこと、また結核病巣活動性とも有意な関連がみられなかつたことから本成績は興味深いものと考えられ、その意義につき検索中である。〔結論〕 実験的家兎肺結核症における ACP 値の変動は、結核病変の活動性および化療効果との間に関連がみられ、抗結核剤の有用性判定の一助にもなりうると考えられた。また β -gl の意義については不明確な点が多く、現在検討中である。

C21. 肺結核症の呼吸不全に関する実験的研究 °渡辺康久・河野浩太・志村政文・小林宏行(杏林大第1内科)

〔目的〕 前回私どもは臨床例における肺結核呼吸不全の成因と顕性化因子について検討したが、今回は肺結核進展各段階における呼吸不全発生の機序をより深く理解する目的で本研究を行なつた。〔方法〕 家兎両肺に牛型菌 2 mg/kg を経皮的に接種し、以後肺病変進展に伴い発生する呼吸不全の様式について、化療効果の影響を加え、血液ガス、調節器械呼吸による所見等と肺の形態学的変

化について対比した。〔成績・考察〕 ①牛型菌接種 3～4日ごろより PaO_2 は低下し、抗結核剤により多くの例に改善傾向が示された。これら PaO_2 低下と、肺重量増加の間に正の相関がみられた。②Room air の経気管的調節器械呼吸による PaO_2 の変動は正常側ではみられなかつたが、 PaO_2 が低下した例の多くで、10～30 mmHg 程度の増加がみられ低酸素血症の一因として不均等性増大が示唆された。③100% O_2 調節器械呼吸において正常例あるいは恒状時 PaO_2 60 mmHg 程度までの軽度低下例では、30分後 PaO_2 値は 400～550 mmHg 程度と充分な上昇がみられたが、恒状時 PaO_2 60 mmHg 以下の多くの例では、充分な上昇が得られなかつた (350 mmHg 以下)。これら症例での肺右左シャント率は増加しており、低酸素血症の一因に本因子を挙げることができた。④ PaO_2 上昇は、死亡直前、急激に出現する例が多く、信頼すべき生理学的成績が得られなかつた。⑤肺の形態学的変化：シャント率上昇を示した例はびまん性に広汎な病変が示され、肺胞の破壊と残存肺胞間質の肥厚が著明であり、これらによる死腔効果が考えられた。また組織計測的に肺胞表面積の高度減少がみられた。一方換気不均等性増大のみがみられた例でのそれは散在性病変が呈され、かつ近接肺胞の気腫化が著明な例が多く、局部の不均等コンプライアンスによる換気不均等性増大が示唆された。〔結論〕 以上、肺結核症における低酸素血症発生の機序として、 PaO_2 60 mmHg までの低下例では換気不均等性増大が、また 60 mmHg 以下の高度進展例においては、これに加えて、右左シャント率増大、および呼吸面積の高度減少等が主因であると考えられた。またこれら成績は肺の形態学的所見からも理解しやすことが示された。

結核と癌・その他

第2日(4月6日) 10:40~11:25 C会場 座長 (川崎医大呼吸器内科) 副 島 林 造

C22. モルモットの実験的肺腫瘍に対する BCG 経口頻回接種の影響 °室橋豊穂・三浦馨・高橋宏・木ノ本雅通・芳賀伸治(国立予研結核) 藤沢重樹・宇佐美善政(日大皮膚)

〔目的〕 BCG ワクチンを反復して確実に経口接種すると、成熟モルモットは全身感作されてツ反応は陽転し、有毒結核菌の皮下感染に対する著明な防御力を示すことをすでに報告した。これは腸管壁から吸収された BCG で呼吸器関連リンパ系の感作、肺胞マクロファージの活性化などが起こり、肺の防御力が高まつて結核菌感染に

対する抵抗力が示されたものと推察される。活性化肺胞マクロファージの機能は、結核菌のみならず他の細菌、異物、腫瘍細胞などにも当然向けられるから、人の肺癌に対する BCG 経口接種の効果もこの立場から理解される。この点を更に検討すべく、モルモットの実験的肺腫瘍に対する BCG 頻回経口接種の影響をしらべた。〔方法〕 近交系モルモット Hartley/F にメチルコランズレン皮下注射で誘発した U_1 sarcoma の腫瘍を均等化して U_1 細胞浮遊液を作り、体重 400～500 g の同系モルモットに静注して、肺腫瘍を作らせた。実験 1 では、 U_1 細胞

10⁷ を静注し、24時間後から隔週4回 BCG 80mg 宛経口接種し、8週目に屠殺、剖検した。実験2では、U₁ 細胞10⁵ を静注し、5日後に BCG 80mg を1回経口接種、以後毎週1回10mg ずつを7回(計70mg) 経口接種して、8週目に屠殺、剖検した。〔成績〕 実験1: BCG を接種しない対照群では、肺は重く、そのほぼ全域が腫瘤で満たされて、健康肺をほとんど認めず(病変度 Ⅲ)、4匹中3匹には大網膜、卵巣などに肉眼的に腫瘤を認めた。これに対して BCG 経口接種群では、肺重量は少なく、肺の病変度も軽く、他臓器には腫瘤を全く認めなかつた。U₁ 細胞静注5週前の BCG foot pad 注射の影響は明らかではなかつた。実験2: 対照群の罹患度を軽くするために U₁ 細胞を10⁵ に減じたので、対照群でも一般状態はよく、体重増加も順調で、肺の罹患度は実験1の対照群ほど著しくはなかつた。しかし腫瘤は肺の約2/3を占め(病変度 Ⅲ)、重量も BCG 群の約3倍に及んだ。BCG 群では、接種 BCG 総量を実験1よりも減らしたが、肺の病変度は明らかに軽かつた。〔考察〕 近交系モルモット Hartley/F に、MCA 誘発 U₁ ascoma からの細胞浮遊液を静注して作った実験的肺腫瘍が、BCG 経口接種により明らかにその進展を抑制された。その機作としては、経口接種された BCG が腸管壁のパイエル板から吸収され、腸管関連ならびに呼吸器関連リンパ系を感作し、その結果、肺胞マクロファージが活性化されて、その異物処理能力が増強され、肺に移植されて定着した U₁ 細胞からの増殖が抑制されたものと推察される。〔結論〕 BCG 経口接種によりモルモットの実験的肺腫瘍は、その進展を著明に抑制された。このことから、人の肺癌に対する BCG 経口接種による免疫療法の有望性が示唆された。

C23. 結核と癌 °岩崎健資・山田紘・松浦憲司・深水真吾・小清水忠夫(国療再春荘病)

〔目的〕 肺結核と肺癌のかかわり合いは、肺結核の癆瘵の問題や BCG による肺癌の免疫療法の問題などから、大きな興味をもたれている。そこで、①肺結核と肺癌の合併頻度、②肺結核患者は肺癌になりやすいか、③肺癌または消化器癌合併の肺結核に及ぼす影響、④肺結核共存が肺癌または消化器癌の予後に好影響を与えうるかなどの点について、入院患者について調査し、興味ある所見を得たので報告する。〔方法〕 昭和31年から53年まで再春荘に入院し、肺結核に肺癌を合併した症例10例および消化器癌合併例4例について、肺結核罹患から肺癌発症までの期間、発症発見の困難性、手術成績、ツ反応、血沈、肺癌病理組織分類との関係および予後などを調査した。〔成績〕 ①肺結核に肺癌を合併した症例は10例で、そのうち昭和51年1名、52年3名および52年4名/614人=0.61%と年々急増している。消化器癌合併例は4例で、

昭和52年に3例を経験し、1例は排菌例である。②昭和53年に入院した肺癌4名に肺結核がみられ、うち3名は肺結核治療中であり、肺結核患者は肺癌にかかりやすいのではなからうか。③肺癌10例中3例にとどき排菌がみられたが、いずれも抗結核剤で治癒している。消化器癌合併例にも排菌例2例があり、肺結核は抗結核剤によく反応して略治の状態にある。④肺結核共存が肺癌または消化器癌に好結果をもたらすかどうか明らかではない。〔考察・結論〕 肺結核患者には肺癌が少ないとか、BCG による肺癌の免疫療法が問題になっている。しかし、最近の文献では肺結核患者には肺癌が合併しやすいとされている。肺結核患者の高齢化がその一因かもしれない。われわれの10例は全例肺結核のなかつた場所に発癌し、扁平上皮癌5例、腺癌4例および大細胞癌1例である点から、必ずしも癆瘵病説を信ずる訳にはいかない。更に肺結核療養中に発癌した症例が6例もあり、肺癌では腫瘤の直径が2cm になるまでに、扁平上皮癌では9年、腺癌では24年を要すると推定する学者もあることから、肺癌が先行して肺結核増悪の引金となつたかもしれないことを念頭に入れておく必要があろう。消化器癌では肺結核悪化が2例にみられた。喫煙歴は7例にあり、3例は禁煙者であつた。癌に合併した肺結核にも抗結核薬は著効を奏し、全例に改善がみられ、癌死するまで結核の悪化はみられなかつた。共存する肺結核が肺癌に抑制的に働くほどの免疫力があるとは少ない症例から信ずることは困難であつた。

C24. 肺癌と活動性肺結核症の合併例についての検討

°小松彦太郎・小林保子・浦上栄一・米田良蔵(国療東京病)

〔目的〕 肺癌と活動性肺結核症の合併例について、その背景因子および予後について検討することを目的とした。〔方法〕 昭和50年から53年8月までに、当院を退院した肺癌患者284名中、入院時または入院中に排菌のみられた13名を対象に以下の点について検討した。①年齢構成および性別、②肺癌発見時期と排菌の時期との関係、③肺癌と結核病巣との部位的関係、④肺癌の診断方法および組織型、⑤結核に対する治療、⑥肺癌に対する治療、⑦予後。〔成績〕 ①年齢構成および性別: 30代1, 50代3, 60代2, 70代6, 80代1; 男12, 女1。②肺癌発見時期と排菌の時期との関係: 活動性肺結核症の治療中肺癌を合併したもの5, 同時期に発見されたもの5, 肺癌の治療中に排菌のみられたもの3。③肺癌と結核病巣との部位的関係: 結核病巣が両肺野にあり肺癌が片側肺にあるもの3, 両者が同側肺にあるもの9, これらのうち両者が同一葉内にあるもの6, 結核病巣不明のもの1。④肺癌の診断方法および組織型: 喀痰細胞診11, 手術1, リンパ節生検1; 扁平上皮癌8, 腺癌5。⑤結核に

対する治療：無治療 4, INHのみ 1, RFPを含む強力な化学療法 8。⑥肺癌に対する治療：手術+化 1, 手+化+放 1, 化 2, 化+放 2, 放 6, 無治療 1。⑦予後：入院時から死亡までの期間：1年以内 4, 2年以内 2, 3年以内 2, 5年以内 3, 5年以上生存 1, 不明 1。肺癌発見より死亡までの期間：1年以内 5, 2年以内 4, 3年以内 1, 5年以内 1, 4年以上生存 1, 不明 1。[考察・結論] ①年齢構成では高齢者に多く、性別では男が圧倒的に多い、②両者の発見時期についてみると活動性肺結核症に肺癌を合併してくる例では、全例 RFP を含む強力な化学療法が6カ月以上なされている。しかし RFP と発癌との関係は不明である。肺癌の治療中に排菌のみられた3例のうち、結核の既往がはつきりしているのは1例のみで、他の2例ははつきりしない。これら3例はすべて ^{60}Co 照射中および照射後に排菌がみられている。肺癌の治療特に放射線療法を行なうときは、結核菌についても経時的に調べる必要がある。③両者が同側肺、中でも同一肺葉内にみられたものが6例もあることから、結核の治療中陰影の増大または新陰影が出現したときは、肺癌の合併も考慮する必要がある。④扁平上皮癌が腺癌よりやや多く、この傾向は同一肺葉内に両者がみられた例に著明である。⑤肺癌患者の予後に活動性肺結核の合併がどの程度影響を及ぼすかについては不明である。

C25. 肉芽腫症の研究(I) °伊藤慶夫・中俣正美・森川聡・平沢喜久雄(新潟大第2内科)

[目的] 従来より行なっている肉芽腫症の研究を行なっており、昨年の本学会ではエルシニア菌による肉芽腫病変の形成を報告した。肉芽腫は古くより結核菌、各種真菌類で形成されることがよく知られているが、今回は常在菌プロピオニバクテリウム(P菌)によっても作製しうることを報告する。またP菌による皮内テストにより個体の肉芽腫形成能を予知しえないかという点について、サルコイドーシス(サ症)患者のクペイム反応成績と対比し、また本菌による皮内テスト陽性で、クペイム反応陰性の診断困難な肉芽腫症の1例を報告する。[方法] P菌を家兎では経気管的に注入し、モルモットでは吸入により、それぞれ肺組織に肉芽腫を形成させた。一方、P菌浮遊液(2mg/2ml)の0.1mlをヒト皮膚に接種し、4週後に生検し同時にクペイム反応も施行した。P菌については更に脂質および脱脂脂質成分に分け、そのいずれに肉芽腫形成能が強いのかについて検討した。[成績] 組織所見の得られているサ症13例にクペイム反応とP菌皮内テストを行ない、前者では5/13、後者では4/13に肉芽腫形成が認められた。しかし両反応ともに陽性であった例は2例にすぎなかった。P菌を脱脂および脂質成分に分け、どの部に肉芽腫形成能がより強いかを検討中で

あるが、現在までには結論を得ていない。一方、肉芽腫症の成因を探るうえにも興味ある症例を経験しているので報告する。症例：山〇六〇、24歳。主訴、咳嗽、呼吸困難。特別な職歴はない。既往歴、昭和47年、50年、51年、52年と何回か肺感染症で入院。現病歴、53年8月上記疾患で某院を受診し、両側びまん性小粒状影がみられ、精査のため当院転院。ツ反陽性、高 γ -グロブリン血症がみられたが、診断の手懸りが得られないので開胸肺生検を施行した。類上皮細胞肉芽腫が肺胞、細気管支周囲に多くみられ、リンパ球集簇や間質性肺炎像が認められた。Angiotensin converting enzyme 19.5単位(正常)、クペイム反応陰性、P菌の脂質、脱脂質成分ともに陽性であった。眼所見はなく、脾腫や高度の腹膜癒着が認められた。[考察・結論] ①P菌でも肉芽腫形成が認められることが *in vitro*, *in vivo* で確認された。②P菌の肉芽腫形成能はサ症を対象にした場合、クペイム反応と同程度であった。③P菌皮内テスト陽性、クペイム反応陰性であり、胸部レ線像で両側小粒状影を示した診断困難な肉芽腫症を報告する。

C26. 難治性慢性膿胸の治療計画について °和田洋巳・寺松孝(京大結胸研外科) 外村聖一(健保滋賀病胸外科)

[目的] 結核治療が著しい進歩をとげた現在、結核外科における最大の課題は難治性慢性膿胸の根治であるといつても過言ではない。われわれは過去15年間に経験した結核性慢性膿胸例を、その臨床症状、膿胸病巣の広がりとその性状、患側肺内病巣の程度、一般検査所見、肺機能状態の評価等を総合し治療計画からみた型分類を試み第53回結核病学会総会に報告した。今回はその中で、外科的治療が第1選択となる慢性難治性膿胸の治療経過を再検討し、その合理的治療計画について検索した。[方法] われわれの施設および健保滋賀病院で昭和40年以降経験した難治性慢性膿胸78例に対し、その診断学的特徴、治療過程の問題点等について整理しその中から、最適治療計画について検討した。[結果] ①昭和40年以降の慢性膿胸症例は78例で、その中で明らかな瘻孔症状(肺瘻、気管支瘻、外瘻)を呈したものは29例であった。その他有症状例では血痰、咳、痰、結核病巣の悪化等であり、無症状は27例であった。②入院時X線写真では、有症状性膿胸例のほとんどが全膿胸であり、壁の石灰化は無症状例に比し2.5倍と有意の差で認められた。③原因は病歴等からその75%が結核性と推定され、個々には、結核性胸膜炎後、人工気胸後等が多い。この中で喀痰結核菌陽性率は22%であるが胸腔よりの検出は2例にみられたにすぎなかった。④膿胸側の肺病変の程度は多様であるが、治療過程で繰り返し外科的治療を必要とする症例は、その基本病変が高度で硬化性(空洞を含む場合も多い)

のものが多く、一義的な肺の再膨張を期待しにくい場合が多いと推定された。⑤難治性慢性膿胸の外科療法として、切除、剝皮、成形、開放等が行なわれているが、その基本方針として ①膿胸病巣の完全な除去後、肺の再膨張またはそれに加えて、横隔膜挙上、胸郭成形等による一義的死腔消失を期待するのか、②病巣除去後無菌的

死腔形成を目的するかにより、充分な患側肺の評価、一時的開放または balanced drainage 法による死腔の浄化等補助療法の合目的計画が根治を期待するうえで重要と思われる。これらの意義について最近の症例を供覧し検討する。