

## 第 55 回 総 会 シ ン ポ ジ ウ ム

## 老 化 の メ カ ニ ズ ム と 老 人 結 核

座 長 山 本 和 男

大 阪 府 立 羽 曳 野 病 院

受 付 昭 和 55 年 7 月 8 日

The 55th Annual Meeting Symposium

## ON THE MECHANISM OF SENESCENCE AND TUBERCULOSIS IN THE AGED

Chairman: Kazuo YAMAMOTO\*

(Received for publication July 8, 1980)

In order to discuss tuberculosis in the aged, it is necessary to start by considering the mechanism of senescence and changes occurring with relation to aging. Summaries of the speakers' papers are as follows:

1. SENESCENCE AND IMMUNITY by Susumu KISHIMOTO (Kumamoto University Medical School)

In aged persons, atrophy of the thymus together with alterations of peripheral blood lymphocytes, T cell colony forming unit and T cell subset proportions were observed. In addition, proliferative responses of peripheral blood lymphocytes to T cell mitogens were significantly depressed and incidence of positive PPD skin test and  $^3\text{H}$ -thymidine uptake by peripheral blood lymphocytes in response to TAP in vitro were lower in the aged.

However, TAP-induced proliferation of peripheral blood lymphocytes in aged persons who had recently developed tuberculosis was equal to that of adults and greater than that of aged healthy controls, despite the fact that most of them showed a negative PPD skin test. T cell colony forming units were also significantly greater in aged patients than in age-matched healthy controls.

The depressed immune functions with aging may account in part for development of tuberculosis in the aged. However once an senescent person developed tuberculosis, his depressed immune functions were stimulated and enhanced partially to the levels of immunocompetence seen in adults.

2. A BIOCHEMICAL STUDY OF CONNECTIVE TISSUE OF THE LUNG by Masakichi MOTOMIYA (The Research Institute for Tuberculosis and Cancer, Tohoku University)

Glycosaminoglycans (GAG's=mucopolysaccharides) and scleroproteins (collagen and elastin) were quantitated in the lungs from persons of different ages. The quantity of GAG in terms of uronic acid decreased gradually from a peak value of 1.4 mg/g dry tissue at the 4th decade to 0.6 mg/g at the 8th decade. However, there was no significant alteration with age in the ratio of individual GAG-species. The quantity of collagen in the lung remained almost at the same level irrespective of age, whereas that of elastin decreased gradually with age.

The amount of hyaluronic acid in tuberculous cavity wall exceeded that of the surrounding apparently normal lung tissue both in the young and in the aged groups. There was a significant

\* From the Osaka Prefectural Habikino Hospital, Habikino City, Osaka 583 Japan.

decrease in glycoprotein/GAG ratio in the old-age group as compared with that of the young-age group. This difference may be responsible for the slower healing tendency of tuberculous cavity wall in the aged.

### 3. PATHOLOGY OF THE LUNG AND TUBERCULOSIS IN AGED PEOPLE by Kazuro IWAI (Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-Tuberculosis Association)

When virulent tubercle bacilli were injected intravenously into aged and young mice, the extent of lung lesion and number of bacilli recovered from the lung were obviously larger in aged mice. The results were similar when *M. intracellulare* was used for infection, which allows the assumption of a decrease of resistance to infection in the aged animal. When young mice with artificially induced emphysema were infected with virulent tubercle bacilli, the number of bacilli recovered was larger than that from control mice and histology of the lung showed suppressed infiltration of alveolar macrophages into the emphysematous air space.

Tuberculous lesions in people over 75 years old showed weak formation of granulation tissue, especially a decreased number of lymphocytes with atrophy of epithelioid cells, while plasma cells did not decrease. The death of many active cavitary patients in the aged group within a few months after initiation of intensive chemotherapy is probably due to general emaciation before the appearance of the insufficient effects of drugs. Emaciation was the common finding in these early deaths.

### 4. CLINICAL EPIDEMIOLOGICAL STUDY OF TUBERCULOSIS IN THE AGED by Masanobu FUJIOKA (Dept. of Hygiene, Aichi-Prefecture) and Masahiko Yamamoto (Nagoya City University Medical School)

1) With the current chemotherapy for tuberculosis, especially initial intensive chemotherapy using RFP and INH, it is possible to bring about 100% negative conversion irrespective of patients' age.

2) However factors which influence disadvantageously on chemotherapy for tuberculosis increase in patients over 40 years of age, and increase even further in patients over 60.

3) The rate of discovery of severe cases by chest X-ray is high in aged patients, which could be due to their infrequent attendance for chest X-ray examinations.

4) After negative conversion in aged patients, a high death rate is seen due to cardiac dysfunction, pneumonia, bronchitis and other lung diseases.

### 5. CLINICAL STUDY OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN THE AGED by Kazuhiko KAMEDA (Osaka Prefectural Habikino Hospital)

Tuberculosis in aged patients tends to increase year by year in Japan. Therefore, in order to determine whether there is any difference between old and young patients in the effect of potent chemotherapy with regimens including INH and RFP, 110 cases of original treatment bacilli positive patients over 60 years old were studied in comparison with 104 patients between 30 to 59 years old as the control.

There was no difference in negative conversion of sputum between young and old age groups, though the rate of improvement of cavitary lesions on X-ray was slightly less in the latter.

The rate of cases complicated with other diseases, especially diabetes mellitus was higher in the old age group.

Differential diagnosis and careful clinical observation of general conditions are most important in the case of aged patients, because death by non-tuberculous diseases was frequently found within 3 to 6 months after discovery of their tuberculosis and initiation of treatment.

## はじめに

座長 山本和男

近年、我が国の結核は若年層では著明に減少してきたが、高年層に偏在化しつつあり、今や結核は老人病といつても過言ではなく、老人結核は結核対策上の重要課題である。

本シンポジウムでは、老化のメカニズムないし加齢に伴う変化と老人結核との関係について討議された。

岸本氏は、老人では加齢によりリンパ球が減少しTリンパ球サブセット構成が変化してTリンパ球機能障害が起こり、Tリンパ球系の一種の免疫不全を招来し、このことが老人に増加しつつある結核発症の一因であろうと示唆し、しかし、いつたん結核が発症すると老人の低下した免疫能が刺激され精神的に戦っている姿が、老人結核患者の示す免疫学的病態と考えられると述べられた。

本宮氏は、肺結合織の生化学的検索を行ない、加齢とともにGAG分子種全体としての量が減少し、コラーゲン量は年齢による大きな変動はみられないが、エラスチン量は高年層では低下し、老若いずれにおいても結核空洞壁では周囲肺組織よりもヒアルロン酸量が増加しており、若年群に比し高年群では糖蛋白/GAG比が低下していることを認め、この糖蛋白画分の減少が高年群結核空洞

の治癒遅延の一つの原因と考えられると報告された。

岩井氏は、老齢マウスにおいては、結核菌あるいは非定型抗酸菌に対する感染防御能は減退しており、また老人肺にみられる気腫性病変も病変形成に促進的に働きうることを明らかにし、高齢者の活動性結核患者では、全体に栄養状態の不良が目立ち、化療効果を示すまでに死亡する例がまれではなく、それらの例の空洞壁の類上皮細胞形成やリンパ球浸潤は貧弱であるが、形質細胞浸潤の減退はみられないことを示された。

藤岡、亀田両氏は、老人肺結核患者では病歴の古い型、X線上の重症型が多く、合併症を有するものが多く、結核以外の疾患により死亡するものが多いが、初回治療の場合はINHとRFPを含む強力な化学療法により菌陰性化は若年者のそれに劣らずほぼ100%陰性化することを認め、亀田氏は老人結核の治療は、結核の治療のみであれば、入院期間は短く、9カ月前後の短期治療で充分であると報告された。

老人結核に関する研究が、老化のメカニズムないし加齢に伴う変化に関連して、今後さらに広く進められることが望まれる。

## 1. 老化と免疫

熊本大学医学部第2内科 岸本 進

## はじめに

免疫応答はリンパ球サブポピュレーション、サブセットの複雑にしてかつ巧妙な細胞間相互作用によつて調節されている。したがつてこれらリンパ球に何らかの加齢変化が起きれば免疫応答にも当然、変化が予想される。

他方、最近老人の結核発症が増加し注目されている。したがつて本シンポジウムでは結核免疫に重要な役割を演じているTリンパ球を中心として加齢に伴うヒト免疫能の変化を明らかにし老人結核発症の機序解明の手がかりとしたい。

## 結 果

## 1) 免疫担当臓器およびリンパ球の加齢変化

胸腺は言うまでもなく細胞免疫の中核臓器であり古くから著しい加齢変化を示すことが知られていて Burnet は生物時計と呼んでいる。ヒトの胸腺は生下時11gでその後著しい発達を示し11~12歳ころに最大(35g)に達し、

思春期を過ぎると速やかに退縮し65歳では15gに過ぎない。殊に胸腺皮質の萎縮が著しい。これらの変化に平行して末梢血リンパ球は加齢とともに減少し健康人300名を60歳以上と未満の2群に分けると前者は $1,659/\text{mm}^3$ 、後者は $2,043/\text{mm}^3$ と有意に老齢群では減少した。Tリンパ球サブセットをノイラミニダーゼ処理羊赤血球を用いてEn-RFCとして測定すると老若齢間には有意差は認められなかつたが、T $\gamma$ サブセットや室温5分で羊赤血球とロゼットを形成するTリンパ球サブセットはむしろ老齢群に有意に増加していた。しかし羊赤血球と4Cでロゼットを形成するE-RFCは老齢群で減少した。一方、発症間もない老人結核患者と年齢の一致した健常老人群との間でEn-RFC、E-RFC、early E-RFCを比較するといずれも結核患者では対照に比して増加の傾向が認められたが統計学的には有意ではなかつた(図1)。更に末梢血のTリンパ球コロニー形成細胞を測定すると老齢群では若齢群に比して著しい減少が認められた( $p < 0.01$ )。しかし興味深いことは老人結核患者では対照老

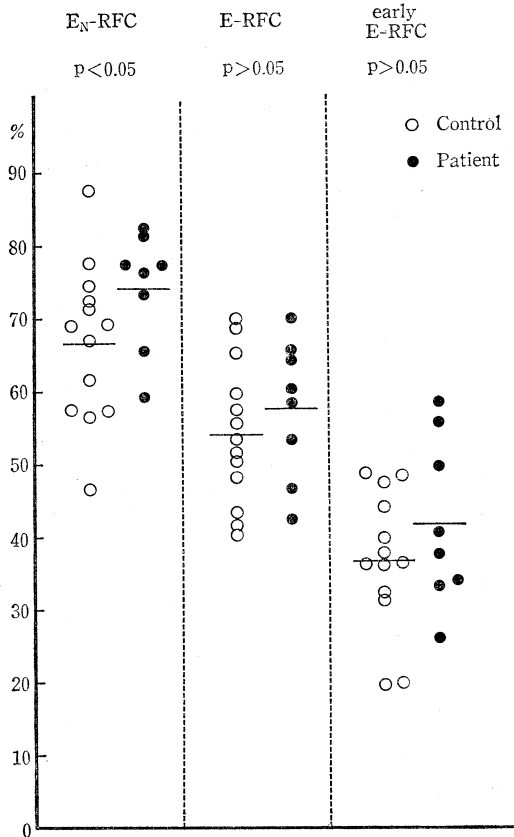


Fig. 1. Human T cell subsets in peripheral blood.

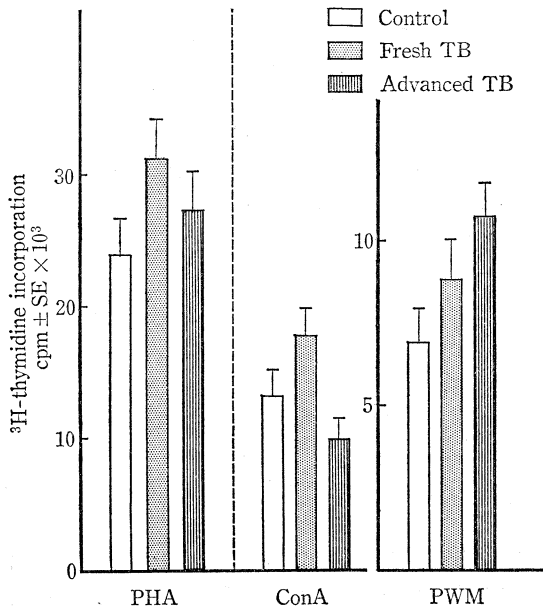


Fig. 2. Mitogen response.

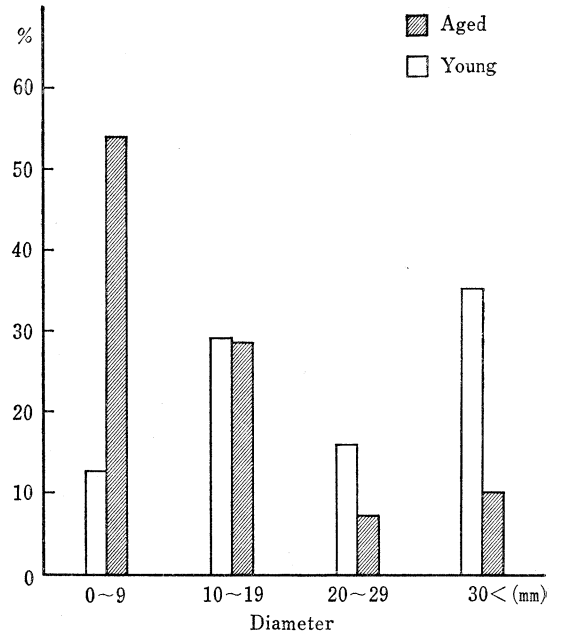


Fig. 3. PPD skin test.

人に比して有意の増加が認められた ( $p < 0.02$ ).

2) mitogen 反応

PHA, ConA の T mitogen に対する末梢血リンパ球の増殖反応は老齢群では若齢群に比して有意の低下がみられた。しかし T, B mitogen である PWM に対する増殖反応は両群間に差異を認めなかつた。また発症間もない老人結核患者の PHA, ConA, PWM に対する反応は対照老人に比してやや上昇していたが統計的には有意でなかつた(図2)。

3) ツベルクリンアレルギー

PPD による遅延型皮膚反応を老若齢間で比較すると、老齢群では(一)ないし(±)が約55%であるに反し若齢群ではわずかに約12%に過ぎなかつた(図3)。また TAP による末梢血リンパ球の  $^3\text{H}$ -サイミジンの取り込みは皮膚反応の強さに平行し老齢群は若齢群に比して著しい減少が認められた ( $p < 0.05$ )。しかし発症間もない結核患者の PPD 皮膚反応は陰性であるにもかかわらず TAP による  $^3\text{H}$ -サイミジンの取り込みは対照老齢群に比して有意に高く若齢群と同一レベルであつた(図4)。

4) キラー T および NK 活性

Burkitt リンパ腫由来の  $\text{AL}_1$  細胞を標的細胞として末梢血リンパ球のキラー T 細胞活性を  $^{51}\text{Cr}$  release assay で測定すると老齢者では若齢者に比して有意の低下が認められた。更に発症間もない老人結核患者と対照老人間で  $\text{AL}_1$  細胞に対するキラー T 細胞活性および K562 に対する NK 活性を比較すると結核患者の方がわずかに

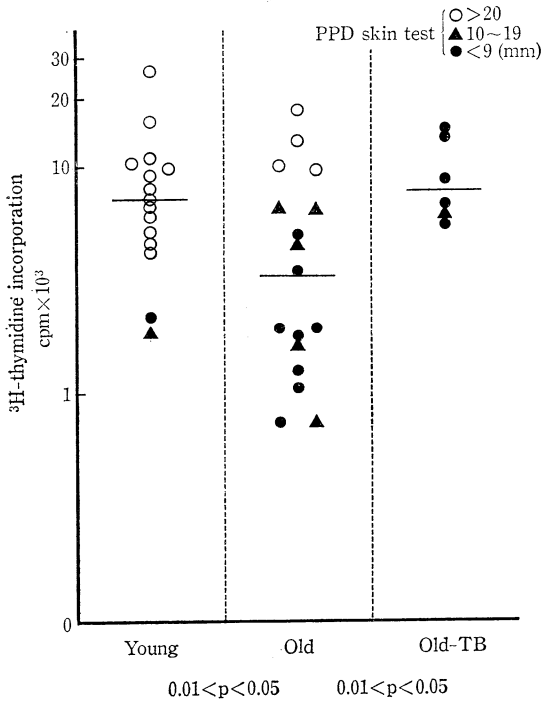


Fig. 4. TAP-induced DNA synthesis by PBL.

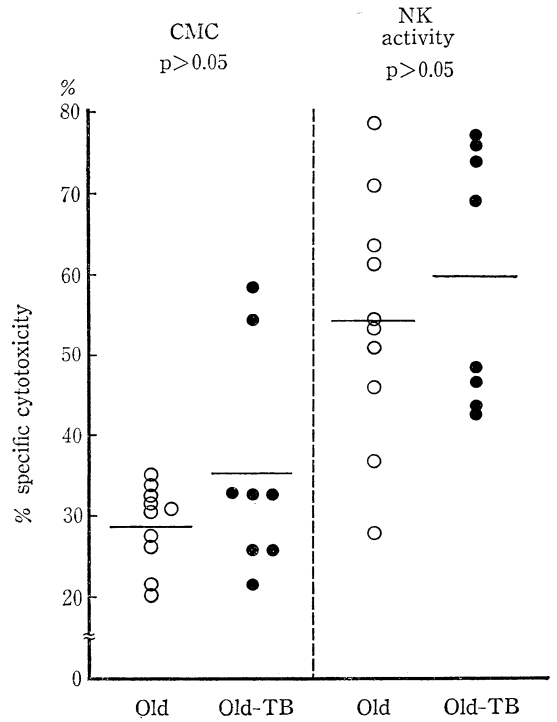


Fig. 5. Killer T and natural killer activity.

強い活性を示した(図5)。

5) テタヌトキソイドに対する液性免疫

テタヌトキソイド (TT と略) 一次免疫6週後に二次免疫を行ない経的に抗 TT 抗体を測定し老若齢間で比較すると IgM+IgG 抗体および IgG 抗体ともに老齢群では有意の低下が認められた。しかも IgG 抗体は老齢群では速やかに減衰した(図6)。

6) 末梢リンパ球による *in vitro* 抗 TT IgG 抗体の産生

二次免疫後2,4週に *in vitro* PWM 刺激末梢血リンパ球による抗 TT IgG 抗体産生量を両群間で比較すると老齢群では若齢群に比して有意の減少がみられた(図7)。

7) 抗 TT 特異的Tヘルパー活性

一定ドナー由来B細胞と老若齢群からそれぞれ分離したT細胞を PWM 存在下で1週間培養し上清中の抗 TT IgG 抗体量を測定することによって抗 TT 特異的Tヘルパー活性を両群間で比較すると老齢群ではTヘルパー活性は著しく低下することが認められた。この低下は二次免疫2,4週後でも同様であった(図8)。

考 案

以上の成績は加齢に伴って胸腺のみならず、末梢血リンパ球、サブポピュレーション、サブセット、Tコロニー形成能に有意の変動がみられることを明らかにした。

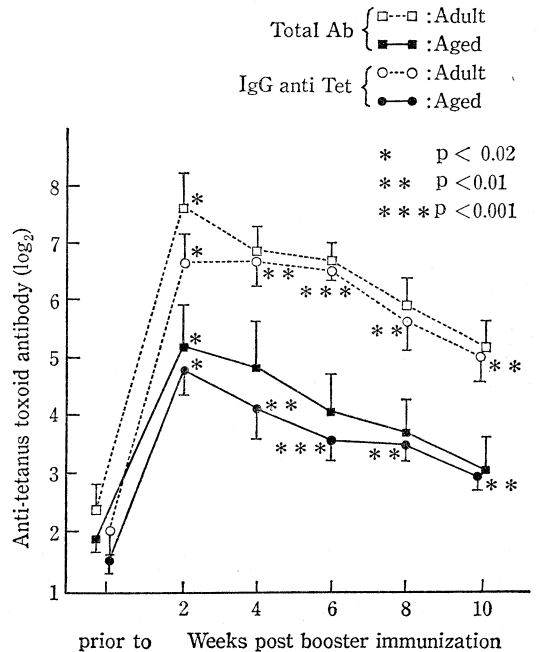


Fig. 6. Serum anti-tetanus toxoid antibody response.

更に T mitogens による増殖反応も老齢群では著しい低下が認められた。これらの加齢変化は免疫応答にも影響し、結核免疫に重要な役割を演じていると考えられる

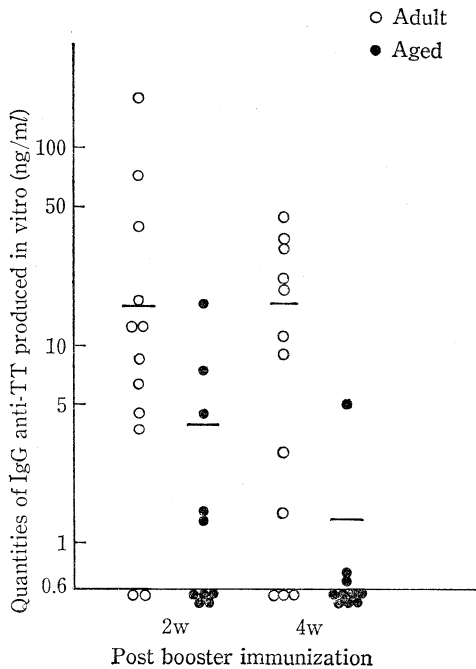


Fig. 7. PWM-stimulated IgG anti-TT response.

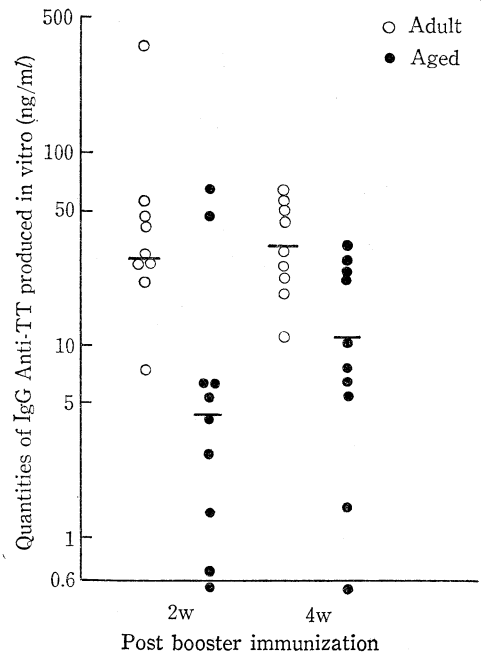


Fig. 8. T helper activity in IgG anti-TT response.

ツベルクリン遅延型アレルギーは PPD 皮膚反応および TAP による末梢血リンパ球の *in vitro* 幼若化反応で測定すると高齢群では著しい低下が認められた。更に異系腫瘍細胞に対するキラー T 活性も低下した。一方破傷風トキシノイドに対する液性抗体産生も高齢群では著しい低下が認められ、この一因は破傷風トキシノイド特異的 T ヘルパー活性の障害によることが明らかにされた。これらの成績は加齢によつて生理的に一種の免疫不全が起こることを示唆する。このことが老人に増加しつつある結核発症の一因であろう。

しかし発症間もない老人結核患者では PPD 反応陰性にかかわらず、TAP による末梢血リンパ球の幼若化反応は対照高齢群よりも有意に高く、T コロニー形成細胞

も若齢群と同じ程度に増加していた。また mitogen 反応やキラー T 活性、NK 活性も対照高齢群よりもやや亢進の傾向が認められた。したがつて、いつたん結核発症が起こると老人の低下した免疫能が刺激され精神的に結核と闘っている姿が、老人結核患者の示す免疫学的病態と考えられた。

## まとめ

T リンパ球を中心として加齢に伴うヒト免疫能の変化を明らかにし、発症間もない老人結核患者の免疫能と対照高齢群のそれと比較し老人結核発症の機序について考察した。

## 2. 老化と結合組織

東北大学抗酸菌病研究所内科 本 宮 雅 吉

結合組織は細胞成分とこれらを取り囲む基質および線維成分で構成されている。基質中にはプロテオグリカン (Proteoglycan) の形の酸性ムコ多糖と中性ムコ多糖が見出されているほか線維成分の前駆物質、例えばトロボコラゲン、プロコラゲンも溶存している。また毛細管と細胞成分との間を中間代謝産物が絶えず往来しているので結合組織中には血漿中の殆んどすべての物質が検出される。

基質や線維成分では、いろいろな外界からの刺激、体

内環境の変化に応じて代謝が変化することが知られており、肺の硬蛋白線維成分 (コラゲン、エラスチン) の老化に伴う変化については、かなり広汎な研究がなされている。この結果、結合組織の変化が肺機能の低下に結びつくことも示唆されてきた。プロテオグリカンの形で存在するムコ多糖=グリコサミノグリカン (GAG) は、量的には、硬蛋白線維成分と比べて極めて少ないが、結合組織の構造、機能の維持に重要な役割を果たしている。一方肺疾患における GAG、糖蛋白の代謝系、組成の変動に

表 1

## 若年群の症例

症例・性別・年齢	空 洞		化学療法剤	期 間 (月)
	大 き さ*	部 位		
■ 〇 21	内径 mm 22×20 外径 mm 26×22	右 S <sub>6</sub>	RFP, EB, INH	38
■ 〇 23	13×13 35×20	左 S <sub>1+2</sub>	SM, PAS, INH, KM	37
■ 〇 22	24×16 36×22	左 S <sub>1+2</sub>	SM, PAS, INH	39
■ 女 17	10×8 14×12	左 S <sub>1+2</sub>	SM, PAS, INH	74
■ 女 23	23×16 33×28	右 S <sub>1, S<sub>2</sub></sub>	SM, PAS, INH, KM, RFP	28
■ 女 18	26×25 31×30	左 S <sub>1+2, S<sub>3</sub></sub>	SM, PAS, INH	18
■ 女 26	22×17 29×27	左 S <sub>1+2, S<sub>3</sub></sub>	SM, INH, TH, VM, CS	120

## 高年群の症例

症例・性別・年齢	空 洞		化学療法剤	期 間 (月)
	大 き さ*	部 位		
■ 〇 61	内径 mm 20×20 外径 mm 24×26	左 S <sub>1+2</sub>	SM, PAS, INH	40
■ 〇 68	12×3 16×6	右 S <sub>1, S<sub>2</sub></sub>	SM, PAS, INH, KM, CS, TH	119
■ 〇 51	12×10 26×24	右 S <sub>1, S<sub>2</sub></sub>	SM, PAS, INH, KM	36
■ 〇 53	18×18 28×25	不 明	SM, PAS, INH, KM, CS	45
■ 女 55	7×6 48×45	右 S <sub>6</sub>	RFP, SM, EB, INH	96
■ 女 55	45×37 48×41	左 S <sub>1+2</sub>	SM, PAS, INH, KM-CS, EB	48
■ 女 63	25×12 27×17	左 S <sub>1+2</sub>	SM, PAS, INH	18
■ 女 53	12×8 48×28	右 S <sub>6</sub>	SM, PAS, INH, KM	35

\* 断層写真上：所見が最もはつきりみられる断面で判定。

関する知見は極めて乏しく、肺結核の治癒機転と GAG、糖蛋白の果たす役割との関連も殆んど不明である。

今回の実験では、肺の老化に伴う結合織の変化、および老化に関連した結核の治癒過程の特徴を把握する目的で、まず正常肺の老化に基づく GAG、硬蛋白成分の変化について検討するとともに、肺結核空洞壁の GAG、糖蛋白について若年群と高年群に分けて検討した。

## 実験材料

(1) 東北大学医学部附属病院剖検肺から正常所見を示す肺標本37例を選び、年齢、性別に区分し、GAG およびコラーゲン、エラスチンの分析を行なった。(2) 東北大学抗酸菌病研究所、仙台厚生病院保存の肺結核遺残空洞切除標本を、20歳代の若年群と50歳代の高年群に分け、空洞壁、空洞を囲む肉眼的に病変のない肺、および乾酪物質とに分け、GAG、糖蛋白画分の分析を行なった(表1に、実験に用いた遺残空洞の大きさ、肺切除術施行前の化学療法剤の種類、期間等を略記した)。

## 実験方法

1. GAG の抽出：剖検肺または切除肺の大血管、大気管支をできるだけ除去した後、末梢肺をできるだけ細

片化し、3倍量のエタノールを加えて、100℃の水浴上で還流冷却下5分間加熱抽出により脱脂、脱水した。冷却後、Büchner 漏斗で濾過し、濾紙上の残渣は更に2回繰り返しエタノールで抽出した。エタノール抽出後の残渣はエタノール、アセトンおよびエーテルで洗い、デンキケター中で乾燥した。乾燥残渣を pH 8.0 の 0.1 M 酢酸カルシウムで懸濁液とし、Maeta (前田)ら<sup>1)</sup>の方法に準じてプロナーゼ消化を繰り返し行ない、三塩化酢酸除蛋白、透析、濃縮を行ない、粗多糖体を調製した。次いでこの粗多糖体画分を、0.04 M NaCl に溶解し、小過剰の CPC(0.01 M NaCl に10%の割合に溶解)を加え、生じた沈渣は40℃で 2 M MgCl<sub>2</sub> 50 ml に溶解し、更に、NaCl 飽和エタノール4倍量を用い沈殿させた(粗酸性 GAG)。

2. 電気泳動：Mathews の方法に従い<sup>2)</sup>、セルロースアセテート膜(セバラックス、常光産業)を用い、蟻酸-ピリジン緩衝液(pH 3.0)中で定電流 1 mA/cm の条件で、40分間泳動を行なった。検出には、いずれも0.05%アルシアンブルー-8GS、70%エタノール溶液、0.05%トリジンブルー-70%エタノール溶液を用いた。

3. 粗酸性 GAG 画分中の GAG 分子種比の決定<sup>3)</sup>：児島・中村らの方法に従って行ない、ヒアルロニダーゼ

“アマノ”, コンドロイチナーゼ A(C), コンドロイチナーゼ ABC 非消化部分として回収された量をウロン酸量で現し, ヒアルロン酸, コンドロイチン硫酸 A (C), デルマタン硫酸(ヘパラン硫酸), 残渣画分の百分率を求めた。

4. GAG 分子種の同定<sup>4)</sup>: GAG 分子種は電気泳動と特異的 GAG 分解酵素を用いた消化試験の結果を組み合わせ同定した。①ヒト臍帯ヒアルロン酸と同じ移動度を示し, ヒアルロニダーゼ “アマノ” で消化される画分はヒアルロン酸と同定した。②サメ皮コンドロイチン硫酸 C と同じ移動度を有し, ヒアルロニダーゼ “アマノ” では消化されず, コンドロイチナーゼ A(C) で消化される画分は, コンドロイチン硫酸 A(C) と同定した。③ヒト臍帯ヒアルロン酸とコンドロイチン硫酸 A(C) の中間の移動度を有し, ヒアルロニダーゼ “アマノ” でも, コンドロイチナーゼ A(C) でも消化されず, コンドロイチナーゼ ABC で消化される画分は, デルマタン硫酸とした。④牛肺ヘパラン硫酸と同じ移動度を示し, ヒアル

ロニダーゼ “アマノ”, コンドロイチナーゼ A(C), コンドロイチナーゼ ABC のいずれでも消化されず, ヘパランで消化される画分は, ヘパラン硫酸とした。

5. カラムクロマトグラフィー<sup>5)</sup>: Dowex-1 Cl 型を用い, NaCl 濃度を変えて溶出し, 0.3 M NaCl 溶出画分は糖蛋白とし, ひき続き 2.0 M NaCl で溶出される画分を GAG として重量法を用いて糖蛋白/GAG比を求めた。

6. コラゲン<sup>6)</sup>: 0.1 N NaOH で 95°C, 50 分加熱し, 可溶化される画分をとり, 塩酸で加水分解した後, ヒドロキシプロリン(HOP)を Bergman らの方法で測定し, 換算によつてコラゲン量を求めた。

7. エラスチン: 0.1 N NaOH 処理後の残渣をエラスターゼで処理し, 可溶化される画分中の HOP をコラゲンの場合と同様にして測定した。

## 結 果

1. 各年齢別の GAG 量の推移は表 2 に示す。ウロン酸量 (Bitter-Muir 法による), 20 歳代では 1.0 mg/g, 30 歳代で 1.4 mg/g となり, その後次第に低下して 70 歳代では 0.6 mg/g と, より低い値を示した。

2. GAG 分子種比 (表 3): 検出されたヒアルロン酸, コンドロイチン硫酸 A(C), デルマタン硫酸, ヘパラン硫酸の量比は, 男女とも, どの年齢層でもほぼ等しく, 特定の成分が大きく変動する傾向はみられなかつた。

3. コラゲン量: 30 歳代から, 70 歳代まで, ほぼ 15 mg/100 mg のレベルにあり, 年齢による大きな変動はみられなかつた。

表 2 GAG 定量値\*

年 齢	GAG 量 mg/g
~19歳	0.98±0.24 (標準誤差)
20~29	1.0 ±0.29
30~39	1.4 ±0.16
40~49	1.1 ±0.16
50~59	1.0 ±0.12
60~69	0.76±0.06
70歳~	0.6 ±0.07

\* ウロン酸として表示 (Bitter-Muir 法)

表 3 年齢別にみた GAG 分子種の定量値

年 齢	ヒアルロン酸	コンドロイチン硫酸 A(C)	デルマタン硫酸	ヘパラン硫酸	
	mg/g 乾燥重量				
男	20~29歳	0.19	0.52	0.07	0.23
	30~39	0.25	0.58	0.10	0.29
	40~49	0.21	0.40	0.08	0.32
	50~59	0.21	0.46	0.07	0.27
	60~69	0.15	0.30	0.04	0.20
	70~79	0.12	0.19	0.04	0.16
	80歳~	0.08	0.16	0.04	0.12
	女	0~9歳	0.22	0.49	0.06
10~19		0.25	0.29	0.05	0.31
20~29		0.30	0.54	0.04	0.32
30~39		0.42	0.74	0.11	0.37
40~49		0.28	0.39	0.09	0.35
50~59		0.24	0.46	0.12	0.29
60~69		0.15	0.36	0.06	0.23
70~79		0.11	0.33	0.06	0.25



表4 エラスチン(エラスターゼ可溶画分)\*

年齢	GAG 量 mg/100 mg
～19歳	7.34±2.24 (標準誤差)
20～29	6.07±2.92
30～39	11.23±2.05
40～49	11.11±2.28
50～59	11.32±1.40
60～69	10.60±1.74
70歳～	6.92±1.89

\* ウロン酸として表示 (Bitter-Muir 法)

表5 空洞壁 GAG 構成比

		ヒアルロン酸	コンドロイチン硫酸	デルマトン硫酸	ヘパリン硫酸
若年群	正常肺	16%	48%	7%	29%
	空洞壁	30	48	3	19
	乾酪質	23	50	5	21
高年群	正常肺	18	47	1	34
	空洞壁	34	31	6	29
	乾酪質	31	46	5	18

表6 糖蛋白(0.3 M 画分)/GAG(2.0 M 画分) 比の比較

		0.3 M 食塩溶出画分	2.0 M 食塩溶出画分
若年群	正常肺	1.0 mg/g	0.6 mg/g
	空洞壁	0.7	0.9
	乾酪質	0.1	0.2
高年群	正常肺	0.5	1.0
	空洞壁	0.2	1.1
	乾酪質	0.2	0.4

4. エラスチン(エラスターゼ可溶画分): 表4のごとく, 30～60歳代ではほぼ一定のレベル約 11 mg/乾燥末梢肺 100 mg にあり, 70歳代ではこれに反し 6.92mg/100 mg と低い値を示した。

5. 空洞壁, 乾酪物質, 正常肺の GAG 分子種比 (表5): 空洞壁と, 周りの正常肺組織の GAG 組成比を比較した結果, 空洞壁でヒアルロン酸の占める割合が大きかったことがわかった。また若年群では空洞壁で 2.7 倍, 高年群では 2.1 倍と単位重量当りのヒアルロン酸量の増加がみられた。デルマトン硫酸量は高年群の空洞壁で周囲の肺組織より高い値を示した。

6. 糖蛋白/GAG 比 (表6): Dowex 1 カラムから 0.3 M NaCl で溶出される画分を糖蛋白画分, 2.0 M NaCl 溶出画分を GAG 画分の総和として糖蛋白/GAG 画分の比を計算すると若年群の空洞壁では 0.77 であるのに反し, 高年群の空洞壁では 0.18 と約 1/4 に低下し

ていた。

## 考 察

今回の実験では, ヒアルロン酸, コンドロイチン硫酸 A(C), デルマトン硫酸, ヘパリン硫酸以外のバンドは検出できなかったため, 児島一中村らの方法で GAG 分子種比を測定する場合の残渣画分は, 理論的にはケラタン硫酸, ヘパリンも含む混合物ではあるが, 電気泳動図の所見に基づいてヘパリン硫酸として表した。ヘパリン硫酸は, 女性では年齢別にみても, 特に50歳代, 60歳代, 70歳代でやや低い傾向を示していた。

本実験でヘパリンが検出されなかつたのは使用した肺標本中に, 肥満細胞が殆んどみられない事実でも説明できる。また動物種間で差のあることも当然考えられる。しかし, ヘパリンの分子量が比較的小さく, ヘパリンが透析の操作中に失われてしまう可能性も否定できない。Nader によると, 人肺でもヘパリンが存在することが確認されている<sup>7)</sup>。

年齢層別に分けて GAG の推移をみると, GAG 分子種 (ヒアルロン酸, コンドロイチン硫酸 A(C), デルマトン硫酸, ヘパリン硫酸) 比には大きな変動はなく, 加齢とともに GAG 分子種全体としての量が減少していることがわかった。これに反し, 肺気腫ではヒアルロン酸量の低下が認められており<sup>8)</sup>, 正常の加齢では総体的に GAG 量が低下するのに反し, 病的な変化では特定の GAG 分子種量が増加することが一つの特徴とも考えられる。これは GAG 代謝と肺の病態生理との関連を知るうえで興味ある事実であろう。

このように考えると高年群の空洞壁で周囲の肺組織よりも, デルマトン硫酸の占める割合が増加していた。このような結果は高年群空洞壁の硬さを反映するものとも解釈される。

結核症治療機転に及ばず加齢の影響を明らかにするためには勿論, 60歳, 70歳以上の高齢層の肺の検索が必要であるが, 肺切除術が盛んに行なわれた時代の最高齢の患者は, せいぜい50～60歳代であつたので, この群を高年群として, 若年群 (平均年齢 21.5 歳) と比較検討した。

空洞壁を生化学的に取り扱う場合, 各症例の化学療法歴, 治療期間, 社会的因子等を考慮する必要があることは勿論であるが, 本実験では, 切除例のうち空洞壁を分離できる例だけを選んだので例数が限られており, 若年群と, 高年群の2群に分けて解析するにとどまつたが, すべての空洞例が長期にわたる化学療法にもかかわらず, 治療に至らなかつた遺残空洞であるという点では共通の因子で統一されていたと言える。

結核の空洞壁では周囲の肺組織よりもヒアルロン酸の占める割合が増加していた。一般に急性炎症のある時期

## 文 献

- 1) Maeta, T., Endo, M. and Yoshizawa, Z.: Clin. Chim. Acta, 57: 255, 1974.
- 2) Mathews, B.: Biochim. Biophys. Acta, 48: 402, 1970.
- 3) Kojima, J. et al.: Cancer Res., 35:542, 1975.
- 4) Motomiya, M. et al.: Z. Erk. Atm., 143: 270, 1975.
- 5) Schiller, S. et al.: J. Biol. Chem., 236: 983, 1961.
- 6) 今野 淳他: 日本医事新報, No. 2663, 43, 1975.
- 7) Nader, H. B. et al.: Biochim. Biophys. Acta, 627: 40, 1980.
- 8) 本宮雅吉他: 日胸疾患誌 15: 484, 1977.
- 9) 吉沢善作・山科郁男編: 糖蛋白質の構造と機能 II, 化学の領域, 増刊, 南江堂, 119号, p. 123. 1978.

にはヒアルロン酸量の増加がみられるが、慢性肉芽腫性疾患である結核症の空洞壁でもヒアルロン酸量の増加がみられることがわかった。

疾患時でみられる糖蛋白質、特に硫酸化糖蛋白については気管支粘膜、胆汁(胆石)<sup>9)</sup>等についての報告がある。前田らは結核空洞壁の糖蛋白/GAG 比<sup>1)</sup>が、組織の病変度に比例して増加すること、そしてこの比の増加がシアル酸含有糖蛋白の増加によることを報告している。前田らの用いた症例はすべて若年例(私信)であり、高年群の症例は含まれていない。一方我々の実験では若年群に比し、高年群で糖蛋白/GAG 比の低下がみられた。このことから、高年群結核空洞では糖蛋白画分の減少が治癒遷延の一つの原因と考えられる。

## 3. 老人肺と結核の病理

結核予防会結核研究所 岩井和郎

老人肺結核とは、老化した肺組織と免疫機構のうえに発症した結核であり、若年者肺結核とは異なりうることは考えられるが、実際に如何に、かつどの程度異なるのかという点になると分析的研究はきわめて乏しい。

そもそも肺の老化とは、病理学的にどのようにとらえることができるのか。肝については臓器重量の減少、実質細胞の数の加齢と比例する減少、残った細胞の代償性

と思われる肥大と、それによる細胞の大小不同の顕著化が観察されている。1年6カ月齢以上の老齢マウス(ddY系)を用いて、その気管支粘膜上皮を走査電顕で観察すると、線毛上皮と共に多くの漿液上皮細胞(人のクララ細胞に相当)がみられる。老若マウスのそれぞれについて、ほぼ同じレベルの気管支粘膜を比較すると、若齢では粘膜のしわがほぼ均等に平行に走り、そのうえに比較

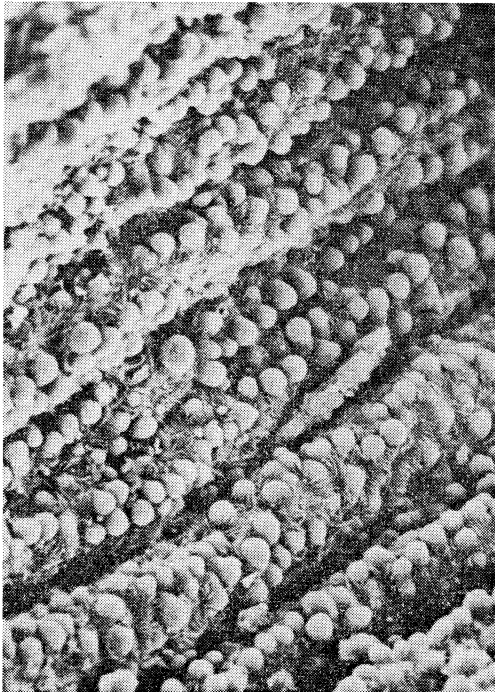


図1 6週齢マウス気管支上皮(原倍率 1000×)  
粘膜のしわは平行に走り幅も一定である。漿液上皮の大小不同は少なく、その間には線毛がすき間なく生えている。



図2 23カ月齢マウス気管支上皮(原倍率 1000×)  
粘膜のしわは不規則に走り、漿液上皮の大小不同が著しくその数も少なく、かつ線毛のない部分が目立つ。

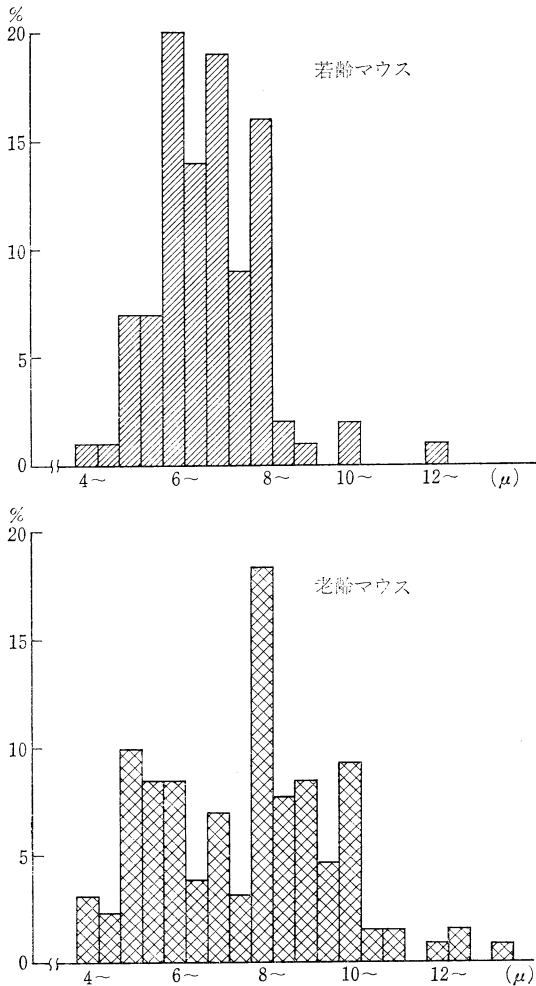


図3 気管支漿液上皮細胞の大きさの分布

的よく揃った大きさの漿液上皮が線毛上皮と共にみられるが(図1)老齢では粘膜のしわは不規則となり、漿液上皮の大小不同が目立つ(図2)。その径を多数の上皮について測定して比較してみると、図3のごとくその分布に明らかな差を認めることができた。

老齢マウスでの細胞分裂がどれだけ活発に行なわれているかについて、<sup>3</sup>H-Thymidineを静注30分後に剖検して、肺の核ペーストのmgあたりのカウント数を測定することで、若齢のそれと比較したが、肝と異なり肺では老若の間に有意の差を認めず、今後オートラジオグラフィを用いて細胞単位で観察することが必要と思われた(矢野)。

気管支肺洗浄により採取される細胞は90%以上がマクロファージであるが、若老マウスで細胞数/肺重量を比較すると明らかに老齢マウスの方に数が多いのがみられたが、これにBCG加熱死菌を異物として吸入したとき

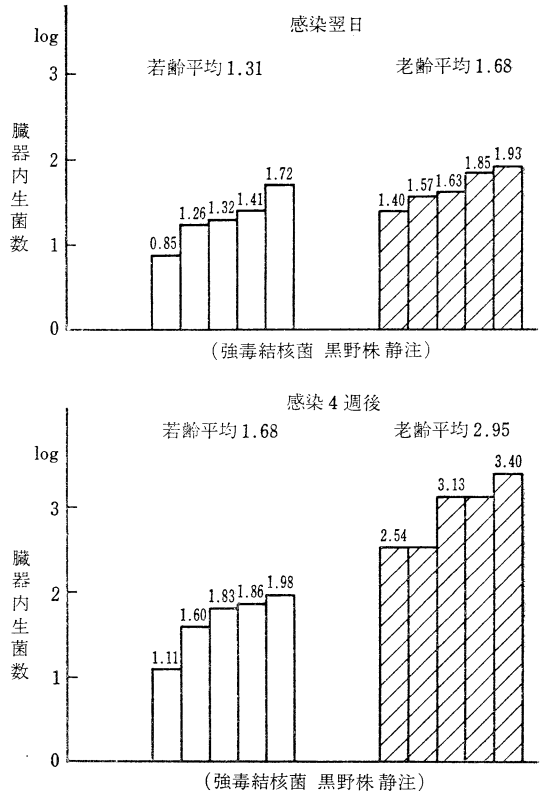


図4 マウス肺内の生菌数

の細胞数の増加の程度は、若齢の方に著しかった(矢野)。

ddY マウスは1年を過ぎたころから肺炎で死亡しやすくなり、1年6カ月あたりから乳癌、肺癌などの腫瘍発生が多く、時にはアミロイドーシスもみられ、免疫機構の異常のあることを示唆しているが、老若マウスに強毒人型結核菌黒野株を静注して、翌日と4週後の組織所見と臓器内生菌数とを比較した。老齢肺においては病変はより広範囲でかつ限局化の傾向に乏しい傾向をみたが、肺内生菌数は感染翌日では老若とも大差ないのに、4週後では老齢に明らかに多く、1オーダー以上の差を示すのがみられた(図4)。脾では若齢では翌日より4週後の方が菌数が減少しているのに、老齢では逆に増加しており、そのため10<sup>2</sup>程度の差を出現していた(図5)。

ついで *M. intracellulare* を老若マウスに感染させたときの差をみても同様の傾向を示し、若齢では肺、脾ともに感染翌日より4週後の方が菌数の減少を来しているが、老齢ではその減少の程度が少なく、若齢との間にことに肺で明らかな差異を示していた。

以上の老齢マウスの成績は、老齢による免疫機構の低下が原因と考えられる。一方、老人肺にみられる肺気腫は、環境因子の経年的蓄積の効果と考えられ、本来の老化とは区別するべきものであるが、実際に老人では、気

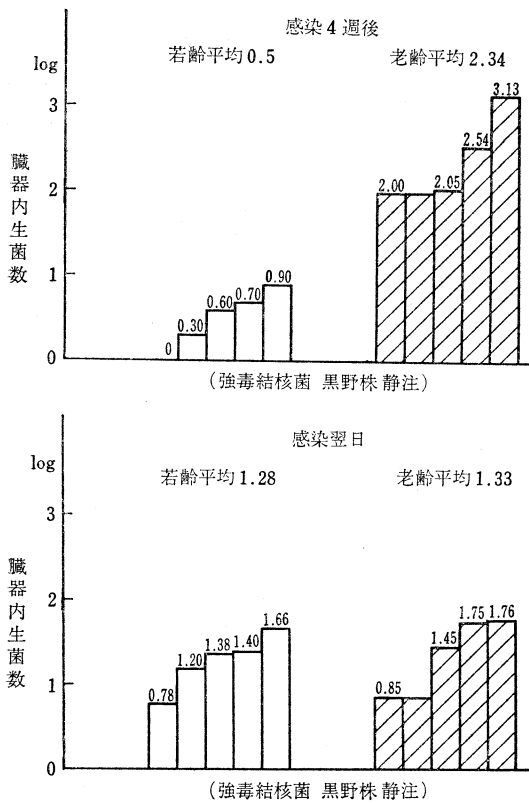


図 5 マウス脾内の生菌数

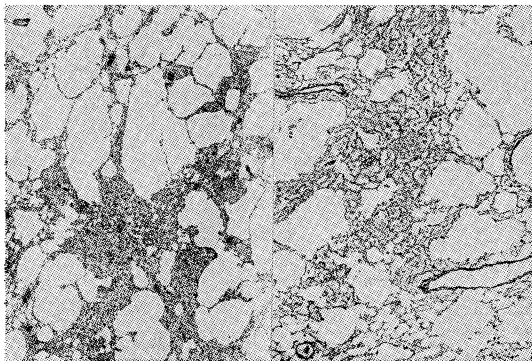


図 6 マウス気腫肺における結核病変 (左 HE 染色, 右鍍銀染色)

気腫腔内には細胞浸潤がほとんどみられず, 気腫病変にはさまれた正常または虚脱した肺胞腔内にマクロファージを主とする細胞の遊出がみられる。

腫肺を基盤にして発症する結核病変も少なくないので, 気腫の存在が結核病変に与える影響も知る必要がある。

そこで若齢マウス気管内にエラストラーゼ 0.2 mg を 1 週間隔で 2 回注入することにより肺気腫を作成して, 4 週後に強毒人型結核菌黒野株を静注して, 経時的に剖検し, 臓器組織所見と生菌数定量培養とを行なった。その

表 1 75歳以上の活動性肺結核屍 (平均屍体重 34.5 kg)

I 群：長期治療例 (9 例)		
死亡時年齢	化療期間	死因
75歳	数年	肺性心
75	再発後10ヵ月	自然気胸
77	9年	結核増悪
77	15年	肺性心
78	13年	急性肺炎
79	1年	急性肺炎
80	16年	肺性心
83	7年	肺性心
84	10年	肺性心
II 群：短期死亡例 (7 例)		
年齢	化療期間	死因
75歳	30日	結核性肺炎
76	6日	結核性肺炎
78	4日	結核性肺炎
78	30日	大動脈破裂
82	20日	結核性肺炎
85	3ヵ月	心不全
88	3ヵ月	RFP 変更後

結果は感染翌日では肺内生菌数の log の平均は, 対照 1.31 に対して気腫 1.22 と後者にやや少なかったが 4 週後では 2.40 に対して 3.01 と気腫肺の方で強い菌数の増加がみられた。その肺組織所見は図 6 にみるごとくに気腫腔へのマクロファージの遊走は抑制されており, 拡張した気腫に挟まれた虚脱した肺胞内のみ, マクロファージの浸潤がみられ, 気腫肺では肺胞毛細血管の伸展減少のために肺胞内滲出が抑制されていることが考えられた。

以上の動物実験の成績を基盤にして, 人体材料, すなわち老人肺結核屍での病理組織学的観察を行なった。老人の範囲は, リンパ球数の減少など免疫学的指標の低下を考慮に入れると, 70 歳以上とするのがよいと思われるが, 今回は老化の影響がより確実に示されると思われる 75 歳に線を引き, それ以上の年齢の活動性肺結核の剖検例を対象とした。活動性とは, 死亡前まで排菌があるか, 剖検肺で空洞があり, その壁に抗酸菌を染め出しえたものとした。

結核予防会結核研究所の例と共に, 国療中野病院および一部は国療東京病院の症例も加えて検討した。総数 16 例の剖検例は, 表 1 のごとく 2 群に分かれ, 1 つは有空洞長期治療群で, 多剤耐性を示すことが多く, 咯血あるいは肺性心などで死亡している 9 例, 他は短期死亡群で発見, 入院後直ちに抗結核剤投与を開始するも, 全身衰弱がひどく, 化学療法の奏効する間もなく死亡した 7

例がこれに属した。後者は若年者では通常みられず、高齢者のもつ社会経済的悪要因も関係しているごとくであるが、いずれの群でも屍体重は軽く、全例の平均 34.5 kg を示し、一般に活動性老人結核患者は栄養状態の悪化のあることがうかがわれた。

病理解剖学的に興味のあつた例としては、二次感染群からの発病と思われる例が見出されたこと、著明な気腫性病変の上に出現した結核病変が、気腫腔壁に乾酪物質を内張りするようにして形成され、気腫腔がそのまま空洞に移行していくごとき所見がみられたことなどである。いずれも老人肺結核に特有ともいえる所見と思われた。

組織学的に空洞壁を観察し、老若のそれを比較することは、洞内菌量とその作用期間、化療の作用の仕方、局所の解剖学的条件などの種々な因子を揃えて行なわねばならず、正確な定量的比較は困難といえる。しかし、一般的にいつて、高齢者の空洞壁は反応が弱く、ことに類上皮細胞形成、リンパ球浸潤の度が貧弱で、結核性肉芽の発達は弱々しい。高齢者結核患者においてはツラ陰性者の率が高く、遅延型過敏反応の低下があると言われていたが、それらの反映と理解しうる。一方、肉芽内への形質細胞浸潤は、長期化療例では老若ともにほぼ同様にみられ、抗体産生系細胞の活性はそれほど低下していないものと思われた。

しかし、これらの洞壁特異性反応の減弱は、若年者でも栄養状態の著しく悪い個体では同様にみられ、老齡特有というよりも、加齢による免疫機構の衰退によるものであると思われた。

#### 4. 老人結核の臨床疫学的研究

愛知県衛生部 藤岡正信  
名古屋市立大学第2内科 山本正彦

##### 1) はじめに

老人結核の治療効果については、永坂、砂原らによつて、菌陰性化は若年者と変わらないが、X線所見の改善が劣ることが明らかにされ、それが問題とされてきた。しかし、RFP・INHを中心とする初期強化治療が導入され、肺結核の治療目標は、X線所見の安定化から菌陰性化に変わり、肺結核の治療における加齢の問題は、理論的には無視しうるようになったと考えられる。

しかしながら、疫学上では、老人の結核は減少が遅く、結核は老人に偏在化し、臨床においても、合併症、薬剤副作用などにより、老人の結核は取扱いが容易ではない。本シンポジウムでは、老人の結核について、臨床疫学的な立場から、患者発見・治療成績・予後の問題について述べた。

##### まとめ

老齡マウスにおける観察では、結核菌あるいは非定型抗酸菌に対する感染防御能は、明らかに減退しており、また老人肺にみられる気腫性病変も病変形成に促進的に働きうる。高齢者の活動性結核患者では、全体に栄養状態の不良が目立ち、化療効果を示すまでもなく死亡する例がまれではない。それらの例の洞壁の類上皮細胞形成やリンパ球浸潤は貧弱であるが、形質細胞浸潤の減退はみられなかつた。

##### 参考文献

- 1) 太田邦夫他編：老年学，朝倉書店，東京，1976。
- 2) 吉川政己他編：老化制御，朝倉書店，東京，1977。
- 3) 田内 久：細胞の老化，細胞，9：106，1977。
- 4) Brain, J. D.: The relation of age to the numbers of lung free cells, lungweight, and body weight in rats, *J. Gerontol*, 23:58, 1968.
- 5) 岸本 進：加齢と免疫異常，代謝，12：771，1975。
- 6) Tyan, M. L.: Age-related decrease in mouse T cell progenitors.
- 7) Krogsrud, R. L. and Perkins, E. H.: Age-related changes in T cell function.
- 8) 河合 忠・松田重三：免疫からみた老化，日本臨床，32：14，1974。
- 9) Cander, L. and Moyer, J. H. (Editor): Aging of the lung. The Tenth Hahnemann Symposium. Grunc & Stratton, New York & London, 1964.
- 10) Haranghy, L. and Szemenyei, C.: Pathology of tuberculosis in old age, *Akadémiiai Kiadó, Budapest*, 1974.

##### 2) 患者発見の問題点

愛知県の保健所に、昭和52年7月から昭和53年6月までに新たに登録された肺結核患者2,214名について、既往の結核治療歴の有無、学会病型、菌成績を調べ、発見時の重症度を調査した。

既往結核治療歴ありの率は、青年群(39歳以下)568名では6.7%、中年群(40～59歳)733名では21.1%、高齢群(60歳以上)913名では18.7%と中年以後で増加した。学会病型I・II<sub>2</sub>型では、青年群2.6%、中年群5.6%、高齢群6.8%と高齢群ほど高率にみられた。学会病型II<sub>2</sub>型以上では、22.5%、27.0%、30.9%、III<sub>2</sub>型以上では、51.2%、62.6%、63.9%と、加齢につれ、X線上重症例がやや高率であつた。菌成績では、塗抹陽性は18.1%、21.0%、16.8%、培養陽性は、26.4%、28.2%、

表1 症状出現から診断までの期間 (Total delay)

Total delay	青年群 ~39歳	中年群 40~59歳	高齢群 60歳~
2週間以内	16(23.5)	18(24.0)	15(16.7)
1カ月以内	17(25.0)	13(17.3)	24(26.7)
2カ月以内	13(19.1)	17(22.7)	16(17.8)
3カ月以内	7(10.3)	12(16.0)	10(11.1)
4カ月以内	6(8.9)	6(8.0)	8(8.9)
6カ月以内	5(7.3)	4(5.3)	6(6.7)
6カ月以上	4(5.9)	5(6.7)	11(12.2)
計	68(100.0)	75(100.0)	90(100.0)

Total delay は症状出現より医師受診までの期間 (Patient's delay) と受診より診断までの期間 (Doctor's delay) を加えたもの。

表2 化学療法の効果 (全例)

年齢	対象数	治療成功	治療失敗 (1年以内に菌陰性化せずまたは再排菌)	死亡		事故退院 (菌陰性化前の退院)
				排菌陽性のまま	菌陰性化後	
~39歳	226	223 (98.7) [100.0]	0 (0) [0]	0 (0)	0 (0)	3 (1.3)
40~59歳	181	167 (92.3) [98.8]	2 (1.1) [1.2]	3 (1.7)	0 (0)	9 (5.0)
60歳~	205	179 (87.3) [97.8]	4 (2.0) [2.2]	10 (4.9)	7 (3.4)	5 (2.4)

(国療東名古屋, 国療中部, 県立愛知, 県立尾張病院に昭和52年53年に入院した初回治療例)

( ) 内の数値は全対象に対する, [ ] 内は1年以上経過観察例に対するパーセント値

27.1%とほぼ一定で, 年齢による差はみられなかった。しかし, 中高年齢群では, 青年群に比して再治療例が高率であつたため, 初回治療例について, 学会病型, 菌成績を調査したが, I・II<sub>3</sub>型では, 2.6%, 4.5%, 6.6%, II<sub>2</sub>型以上では, 22.6%, 24.9%, 29.6%, III<sub>2</sub>型以上では, 51.5%, 58.1%, 62.9%と, やはり, 加齢につれて, X線上重症例が増し, 菌成績では, 塗抹陽性17.9%, 20.1%, 17.7%, 培養陽性25.7%, 27.2%, 27.2%とほぼ一定であつた。

加齢とともに発見時のX線所見が重症化する原因について, 診断・発見に致るまでの問題を, 昭和52年, 53年に愛知県岡崎・知多保健所に登録された初回治療例 380例を対象に調査した。発見方法別では, 検診発見率が, 青年群39.7%, 中年群24.1%, 高齢群19.7%と, 高齢群に低率であり, したがって, 高齢群では有症状受診により発見される患者が高率であつた。しかし, 各群の症状出現より診断までの期間 (Total delay) には差がみられず(表1), 老人がなかなか医師にかからないとか, 医師によつて発見され難いということはないようであつた。すなわち, 高齢者は, 検診発見の機会に乏しく, このためにX線上重症化を来していると考えられた。

### 3) 治療の問題点

化学療法の効果を, 昭和52年, 53年に, 国療東名古屋, 国療中部, 県立愛知, 県立尾張病院に入院した, 初回治療菌陽性肺結核患者を対象とし, 全例612名と RFP・INH を含む強化治療例472名の成績を調査した。

治療開始1年以内の死亡は, 全例では青年群223名中0名, 中年群181名中3名, 高齢群205名中17名, 強化治療例では青年群180名中0名, 中年群137名中1名, 高齢群155名中4名と, 加齢とともに死亡例の増加がみられた。しかし, 1年以上経過を観察できた対象では, 菌陰性化が, 全例では青年群100.0%, 中年群98.8%, 高齢群97.8%, 強化治療例ではそれぞれ100.0%, 98.5%, 98.6%と, 加齢に関係なく良好な成績であつた(表2, 3)。

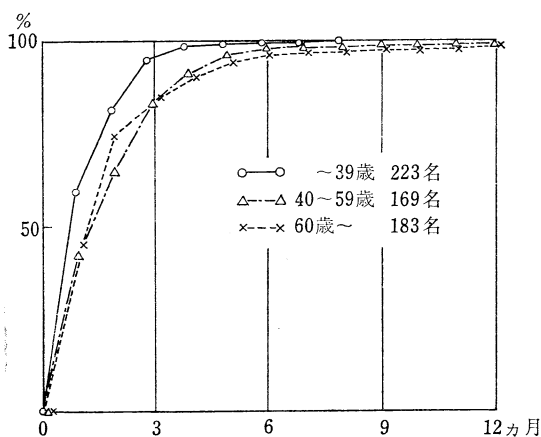
1年以上経過観察のできた対象について, 菌陰性化開始の月を比較したが, 全例, 強化治療例とも, 青年群では, 中・高齢群に比し, 菌陰性がやや速い傾向がみられた(図1, 2)。中・高齢群の菌陰性化が遅い要因として, 合併症の率, 治療開始6カ月以内の副作用による薬剤変更率を検討したが, 合併症の率は, 青年群226名中13.3%, 中年群181名中35.9%, 高齢群205名中37.1%, 副作用

表3 化学療法の効果 (RFP・INHを含む3者)

年 齢	対 象 数	化 療 成 功	化 療 失 敗 (1年以内に菌陰性化せずまたは再排菌)	死 亡		事 故 退 院 (菌陰性化前の退院)
				排 菌 陽 性 の ま ま	菌 陰 性 化 後	
～39歳	180	177 (98.3) [100.0]	0 (0) [0]	0 (0)	0 (0)	3 (1.7)
40～59歳	137	130 (95.0) [98.5]	1 (1.5) [1.5]	1 (0.7)	0 (0)	4 (2.9)
60歳～	155	136 (87.7) [98.6]	2 (1.3) [1.4]	7 (4.5)	7 (4.5)	3 (1.9)

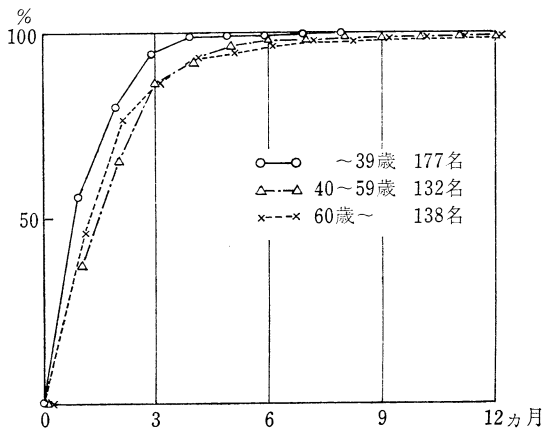
(国療東名古屋, 国療中部, 県立愛知, 県立尾張病院に昭和52年, 昭和53年に入院した初回治療例)

( ) 内の数値は全対象に対する, [ ] 内は1年以上経過観察例に対するパーセント値



(国療東名古屋, 国療中部, 県立愛知, 県立尾張病院に昭和52年, 昭和53年に入院した初回治療例)

図1 年齢別菌陰性化開始の月 (全例)



(国療東名古屋, 国療中部, 県立愛知, 県立尾張病院に昭和52年, 昭和53年に入院した初回治療例)

図2 年齢別菌陰性化開始の月 (RFP, INHを含む3者併用を行なったもの)

用による薬剤変更率は, それぞれ8.0%, 12.2%, 16.1%と, いずれも中・高齢群に高率にみられた。このように, 中・高齢群では, 化学療法を遂行するうえに不利となる要因の増加がみられ, これが原因となつて, 菌陰性化がやや遅れることが推察された。

化学療法により排菌陰性化のみられなかつた例は, 569名中6名1.0%であつたが, 再排菌例の1名を除き, 発見時重症病型, 初回耐性, RFP・INHを含まない治療方式, 合併症ありの要因を複数に有している患者であつた。治療開始1年以内の死亡は20名で, 排菌陽性のまま死亡した13名では, 発見時重症病型, 大量排菌, RFP・INHを含まない治療方式, 合併症のいずれかに該当し, 入院後短期間の死亡が多く, 逆に菌陰性化後死亡した7名では, 全例 RFP・INH による強化治療が行なわれ, 肺性心の1名を除き, 合併症による死亡であつた。

以上のように, 初回治療例では, 十分な化学療法が行なわれれば, 高齢者の結核も, 菌陰性化が高率に得られることが明らかとなつたが, 一方, 過去の治療失敗例

が, 老人に集積している可能性もあるため, 慢性排菌例 chronics の動向を, 定期報告より調査した。

昭和53年の定期報告より計算した chronics, すなわち, 登録1年後もなお菌陽性である患者数は, 全国で11,945名で, 全登録者に対する率は2.1%であつたが, 表4のごとく, 40歳以上に高率にみられた。Chronics の予後は, 愛知県内の結核病院の調査結果では, 1年後の菌陰性化8.2%ないし9.4%, 死亡12.4%ないし11.9%, 排菌持続79.4%ないし78.8%と, 極めて不良であり, 問題ある患者といえる。しかし, 昭和50年より4年間の推移をみると, 表5のごとく, 昭和50年16,757名であつた chronics は, 昭和53年には11,945名と28.7%の減少がみられ, 高齢群においても, 青年群に比して減少速度が遅いとはいえ, 順調に減少している。また, 愛知県の調査で得られた chronics 219名の治療開始時期は, 昭和37年以前55.2%, 38～41年14.2%, 42～45年14.6%, 46～49年7.8%, 50年以後8.2%と, 最近の発生は少なくなつている。すなわち chronics についても, 各年齢とも順調な減少が

みられ、RFP・INHを含む強化治療が普及している今日、chronicsが年々蓄積することはないと考えられた。

#### 4) 予後の問題点

菌陰性化後の入院期間を予後の指標として調査した。菌陰性化後1年以上入院率は、青年群223名中21.1%、

表4 Chronicsの結核登録者に対する率

年 齢	登 録 者 数	Chronics	率 (%)
～29歳	59,026	286	0.5
30～39	65,710	902	1.4
40～49	94,634	2,527	2.7
50～59	112,265	3,264	2.9
60～69	117,839	3,098	2.6
70歳～	107,364	1,868	1.7
合 計	556,838	11,945	2.1

(昭和53年結核登録者に関する定期報告)

Chronicsは登録1年後になお菌陽性のもの。

表5 Chronicsの推移

年 齢	Chronics		減少率 (%)
	昭和50年	昭和53年	
～29歳	513	286	(-44.2)
30～39	1,803	902	(-50.0)
40～49	3,830	2,527	(-34.0)
50～59	4,109	3,264	(-20.6)
60～69	4,061	3,098	(-23.7)
70歳～	2,441	1,868	(-23.5)
合 計	16,757	11,945	(-28.7)

(昭和50年, 昭和53年結核登録者に関する定期報告)

中年群167名中29.9%、高齢群179名中30.7%と、青年群に比して、中・高齢群に長期入院例が高率にみられ、中・高齢群では菌陰性化以外にも、種々の問題があることがうかがわれた。

予後の他の指標として、結核登録者の死因別死亡率を、昭和52年の愛知県結核登録者より調査した。結核登録者の死亡率は各群とも国民に比して高率であったが、表6に示すごとく、年齢が増すにつれて他疾患による過剰死亡が多くみられた。結核死亡が高率となることは当然であるが、悪性新生物、その他の心疾患、肺炎等の死亡率が大きく増加していることが注目される。悪性新生物では、一部に登録時の診断上の問題もあると考えられるが、その他の心疾患、肺炎等による過剰死亡は、菌陰性化後にもなお残された肺構築の変化が要因となつて起こつたものと考えられる。

このように、中・高齢群では菌陰性化が得られた後にも、問題が残されることになり、今後検討すべき重要な問題と考えられた。

#### 5) ま と め

① RFP・INHを含む初期強化治療をはじめとする現在の化学療法は、どの年齢層にも有効であり、ほとんどの例に菌陰性化が可能である。

② 40歳以上の年齢では、結核治療に不利に働く要因が増し、60歳以上ではその傾向が強くなる。

③ 高年齢では、発見時X線病型重症の率が高く、この原因として、高齢者の検診発見の機会が少ないことが考えられる。

④ 菌陰性化が得られた後も、高齢者では、心不全、肺炎、気管支炎等による過剰死亡が高率にみられる。

表6 結核登録者の死因別死亡率

死 因 (簡単分類)	青 年 群 ～39歳	中 年 群 40～59歳	高 齢 群 60歳～
全 死 亡	20(348) [ 91]	157(1,720) [ 403]	770(8,356) [3,659]
肺 結 核 肺 外 結 核(B5, B6)	7(180) [ 1]	54( 601) [ 8]	192(2,100) [ 44]
脳 血 管 疾 患(B30)	0( —) [ 3]	12( 141) [ 69]	85( 912) [1,056]
悪 性 新 生 物 他 の 新 生 物(B19, B20)	4( 47) [ 13]	44( 478) [ 140]	143(1,583) [ 743]
虚 血 性 心 疾 患(B28)	0( —) [ 1]	1( 9) [ 20]	25( 276) [ 279]
そ の 他 の 心 疾 患(B29)	1( 18) [ 4]	11( 126) [ 22]	95(1,018) [ 326]
肺 炎 ・ 気 管 支 炎 肺 気 腫 ・ 喘 息(B32, B33)	1( 10) [ 4]	4( 43) [ 9]	64( 681) [ 237]

注：死亡率は昭和50年国勢調査人口で訂正し、人口10万対で示した。( )内は昭和52年愛知県結核登録者、[ ]内は昭和53年全国民。



### 5. 老人の肺結核の臨床的研究

大阪府立羽曳野病院 亀田和彦

れも当院での9ヵ月治療を原則とした症例である。

#### はじめに

我が国における結核患者は、年々高齢化しつつあることは周知の通りであるが、新登録活動性肺結核患者を、年齢階級別にその比率をみても、60歳以上の患者の占める率は、昭和37年には16.5%であったが、昭和53年には39.6%、70歳以上をとつても19.8%を占めるにいたっている。かかる結核患者の高齢化の原因はともかく、現在の進歩した強化治療が、このような高齢の結核患者に対しても、若年の患者に対するのと同様の効果を示すものかどうか、違いがあるとすればいかなる点か、また高齢の結核患者には何か特徴があるのかどうかについて、臨床的に検討した。

#### 研究対象

昭和52, 53年の当院入院患者のうち、60歳以上の排菌陽性の初回治療例110を対象とし、同期間に入院した30~59歳の排菌陽性の初回治療例104を対照とした。い

表1 治療当初の胸部X線所見よりの分類

A: 新しい型	全くないか、あるいは小葉大以下の硬化巣を認めるのみで長らく元気で生活していたと考えられ、今回急激な増悪(気管支肺炎、粟粒結核、孤立円形空洞)をみたもの。
B: 混合型	広がり1以内の範囲あるいは軽度の胸膜癒着を伴う程度の硬化巣があり、今回病巣の拡大あるいは他肺野に進展をみたもの。
C: 古い型	気管支牽引、縦隔変位、硬化多房空洞、強い胸膜肺脈、胸郭変位などの硬化収縮像のうち、2つ以上の所見があり、かなり以前から病変をもっていたと考えられ、今回新しく増悪したもの。

#### 研究方法と成績

##### 1) 発見時の病型

まず治療当初の胸部X線所見から、病期病巣を推測し、それぞれの症例の結核症としての古い新しいを、表1のごとく大きく3つの型に分類した(表1)。

高齢群と若年群との型別の頻度をみると、高齢群は若年群に比し古い型が多く、B, C群を合わせて82.7%を占めるが、新しい型も17.3%あった。老人の結核は、古い過去の遺産ばかりではなく、古い型と新しい型の2つの型があるといえる(表2)。

##### 2) 合併症

高齢群と若年群との大きな相違は合併症の頻度である。全体として若年群の26.9%に比し、高齢群では57.3%と

表2 発見時の型別の頻度

	高 齢 群			若年群
	~69歳	70~	計	
A	14(20.9)	5(11.6)	19(17.3)	48(46.2)
B	34(50.7)	27(62.8)	61(55.4)	47(45.2)
C	19(28.4)	11(25.6)	30(27.3)	9( 8.6)
計	67( 100)	43( 100)	110( 100)	104( 100)

表3 合併症の頻度

	例数	合 併 症		合併症あり (%)	
		なし	あり(糖尿病)		
若年群	30歳~	43	36	7( 3)	26.9
	40~	33	24	9( 7)	
	50~	28	16	12( 7)	
高齢群	60~	67	28	39(16)	57.3
	70~	43	19	24( 8)	

表4 治療当初の病型と糖尿病合併率

型	高 齢 群			若 年 群		
	例 数	合 併 症		例 数	合 併 症	
		あ り	う ち 糖尿病		あ り	う ち 糖尿病
A	19(100)	11	8(42.1)	48(100)	14	11(22.9)
B	61(100)	35	11(18.0)	47(100)	11	6(12.8)
C	30(100)	17	5(16.7)	9(100)	3	0( 0)
計	110(100)	63	24(21.8)	104(100)	28	17(16.3)

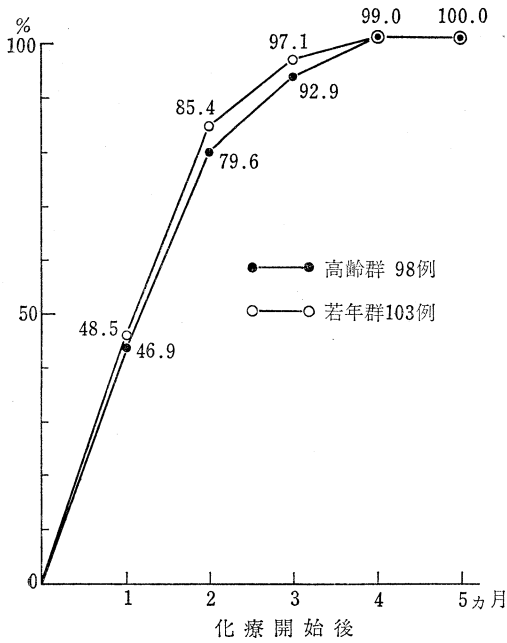


図1 喀痰中結核菌培養陰性化率

表5 病型別にみた治療2ヵ月後の菌陰性化率

		A	B	C	計
高齢群	例数	18	52	28	98
	菌陰性	16	41	21	78
	%	88.9	78.8	75.0	79.6
若年群	例数	48	46	9	103
	菌陰性	42	39	6	87
	%	87.5	84.8	66.7	84.5

高率で、表3のごとく年齢が増すほどに高率となる。特に糖尿病の合併が多く、40歳を越すと18~25%と約4~5人に1人の割合で糖尿病を合併している。高齢者の結核を論ずる場合、合併症としての糖尿病はさけては通れない問題といえる。前述の治療当初の新旧の病型別に糖尿病合併の頻度をみると、表4のごとく、高齢群も若年群も同様の傾向ではあるが、A型に糖尿病合併が多いことが高齢群に著明であつた。

3) 主病巣の位置

結核病巣は、X線上、肺尖野、肺上野にみられるのが一般的であるが、高齢群では25.5%が中、下肺野に主病巣をもち、若年群でのそれが13.5%であるに比して高率であつた。

4) 喀痰中結核菌の培養陰性化率

治療当初、結核菌培養陽性の高齢群98と、若年群103について、治療開始後の菌陰性化率をみると、図1のごとく両群間に差なく、2ヵ月で約80%、4ヵ月で99%、5ヵ月で100%陰性化をみた。この陰性化率を、治療当初

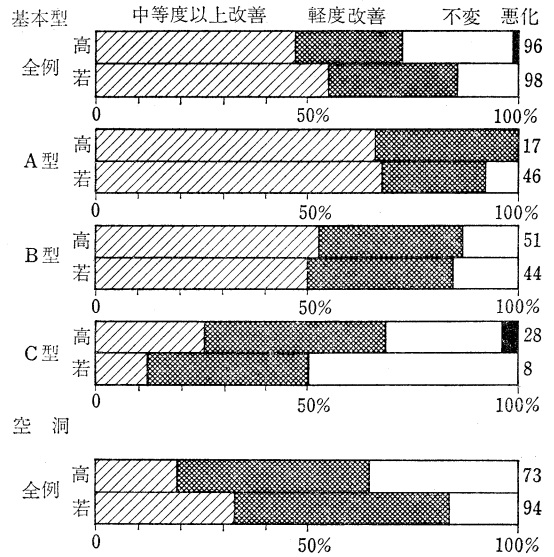


図2 胸部X線像の治療6ヵ月目の改善度

表6 薬剤の副作用

		高齢群	若年群
例数		110	104
副作用	あり	27(24.5)	31(29.8)
	なし	83	73

の病型別に治療2ヵ月目の成績をみると、表5のごとく、新しい型では高い陰性化率を示すが、古い型では劣っている。この事実は高齢群でも若年群でも同じであつた。また糖尿病合併例(高齢群24, 若年群17)も、非合併例と同様に2ヵ月で80%、4ヵ月で100%陰性化した。

5) 胸部X線像の改善度

学研経過判定規準により、治療6ヵ月目の胸部X線像の改善度をみると、基本型では高齢群に悪化1が認められたが中等度以上改善46.9%、軽度改善36.5%、不変15.6%で若年群のそれぞれ55.1%、29.6%、15.3%と差がなかつた。これを治療開始時の病型別にみると、改善度は新しい型に良好で、古い型では劣っていた。この傾向は高齢群も若年群も共通していた。

空洞の改善度は、高齢群73, 若年群94が判定しえたが、高齢群は中等度以上改善19.2%、軽度改善43.8%、不変37.0%で、若年群のそれぞれ31.9%、50.0%、18.1%に比し劣っていた(図2)。

6) 薬剤の副作用

一般には、薬剤の副作用は、若年者よりも高齢者に多いとされているが、我々の成績では若年群29.8%に比し高齢群24.5%とむしろ高齢群に低率であつた(表6)。

これは、当院では高齢の患者にはSMを使用せずに

表7 高齢患者の予後(研究対象110について)

	治療中			治療終了				計	不明
	経過良好	経過良好以外で入院中	死亡	経過良好	経過良好以外で入院中	再発	死亡		
1年目(10~18カ月)	36	3	5	53	1	3	3	104	6
2年目(19~30カ月)	11	0	0	34	0	3	2	50	11

表8 高齢患者の死亡(大阪府下の80について)

a) 年齢階級別の頻度

	例数	死亡	%
65歳~	249	20	8.0
70~	191	25	13.1
75~	219	35	16.0
計	659	80	12.1

b) 登録時病型別頻度

病型	I	II	III	IV	肺外	PI	計
例数	1	281	267	24	29	57	659
死亡	0	28	32	1	2	17	80
%	0	10.0	12.0	4.2	6.9	29.8	12.1

c) 死亡原因

死因	結核	癌	心	老衰	肺炎	脳血管	自殺	不明	計
数	13	28	10	7	5	5	1	11	80
%	16.3	35.0	12.5	8.8	6.3	6.3	1.3	13.8	100

EBを使用することが多く、本研究対象でも110中31がEB・INH・RFPで治療されていること、およびSMを使用する場合でも0.5~0.75gを毎日、あるいは週3回法を実施しているためと思われる。

7) 高齢群の予後

a) 研究対象の110について

治療開始後10~18カ月を1年目、19~30カ月を2年目として110のうち経過の追跡できたものの結果は、表7のごとくである。1年目は、すでに治療終了したもののうち1が再発(再排菌とX線上の悪化)をみたが、治療中のものも含めて89が経過良好である。2年目の経過が判明した50では45が良好である。特筆すべきは、1年目に6、2年目に3、計9が結核以外の疾患で他病院へ入院中であり、それ以外に1年目に8、2年目に2、計10が死亡していることである。死亡例10の治療開始時の病型では、B型6、C型4で、全例非結核性疾患(癌4、心疾患3、肝硬変1、イレウス1、老衰1)によるものであった。

b) 昭和52、53年に大阪府下保健所に新登録された65歳以上の初回治療例659について、経過観察期間は、短いもので3カ月、長いもので26カ月であるが本調査でも目立つことは659中80(12.1%)が死亡していることである。死亡は高齢ほど高率であり(表8a)、登録時PI型が他の型に比し著しく高率であり(表8b)、癌性死亡が多い(表8c)。結核死の13は、全例登録時結核菌を証明されていたが、癌性死の28は1例のみ塗抹ガフキーI号と記載されているのみで、他は結核菌は証明されていなかった。これらを総合すると、高齢のPI型には癌性のものが多く含まれているやに感ぜられる。登録時に喀痰検査の実施を含め、鑑別診断に努力せねばならない。保健所における結核患者管理業務の無駄を省くためにも必要と思われるからである。

まとめ

以上の成績から高齢者の結核は、

- ① 我が国では、年々その比率が増加している。
- ② 全体としては病歴の古い型が多いが、新しい型も約20%にみられる。
- ③ 若年者に比し肺の中、下野に病巣をもつものが多いようである。
- ④ 合併症をもつものも多く、特に糖尿病の合併が20%を越し、糖尿病が結核の新しい発病の引き金となるように思われる。
- ⑤ 強力化療による排菌陰性化は若年者のそれに劣らず、糖尿病を合併していても、治療2カ月で80%、4カ月で99%、5カ月で100%陰性化する。
- ⑥ 胸部X線所見では空洞の改善度が若年者のそれに比し劣るが、基本型では差がない。
- ⑦ 薬剤の副作用に対しては、処方内容(薬剤の種類、量、期間)を考慮することが必要であろう。
- ⑧ 治療開始後1~2年の間に、結核以外の疾患により死亡するものが多い。
- ⑨ 高齢者の胸膜炎には癌性のものが多く含まれていると考えられるので鑑別診断が大切である。
- ⑩ 結核の治療のみであれば、入院期間は短く、9カ月前後の短期治療で充分である。