

特 別 講 演

今 村 賞 受 賞 記 念 講 演

特 別 講 演

[4月7日 13:00~14:00 A会場]

座長 (阪大第3内科) 山 村 雄 一

結核研究の今昔—1. 基礎面

国立公衆衛生院 染 谷 四 郎

結核研究の発展過程については、すでに本学会の第50回総会記念事業としてまとめられた「結核研究50年」において、各専門分野にわたって詳細に述べられているので、今更これを繰り返す必要はないと思う。したがって、私が今までで実施してきた結核に関する研究のうち、マウスによる結核の感染、免疫およびアレルギーの実験的研究の概略を述べることにする。

1. 近交系マウスによる実験的結核症の研究

1950年以来実施した結核の動物実験において使用する実験動物の種類、系統、飼育における栄養、動物実験室の環境など各種の条件によつて実験成績が大きく変動し、結果の判断に苦慮したことを度々経験した。当時、わが国においても近交系動物 (Inbred strain: 近親交配を20代以上続けた動物) として市販されていたものは主としてマウスであつたので、各種系統のマウスによる結核感受性に関する研究を1953年より開始した。

各種系統マウスの結核菌感染後の生存日数および主要臓器内の生菌数を比較すると、まず生存日数と臓器内生菌数との成績は大体においてよく並行するが、各系統間には著しい結核感受性の差異があることが知られた。各種の近交系マウスの遅延型アレルギーを足蹠反応とマクロファージ遊走阻止試験によつて比較した成績によると、高反応性の系統から低反応性の系統のものへと広く分布し、結核感受性とアレルギー反応性との間に一定の関連を認めることはできなかった。

2. SPFおよびGnotobiotマウスによる実験的結核症の研究

わが国において近交系動物が各方面で使用されると同時に、病原体を保有していないSPF動物 (Specific pathogen free) が作出され、更に無菌動物も一部の研究者によつて実験に使用されるようになった。

無菌マウスの結核実験で特徴的事実は、無菌マウスの結核感染に対する感受性が対応するSPFマウスに比較して著しく高く、内臓の組織学的所見ではYersin型に

傾いた結核病変を示し、また結核死菌感作後の遅延型アレルギーの惹起が極めて弱いということである。その理由として考えられることは無菌マウスがフローラを欠くという点である。また、無菌マウスでは遅延型アレルギー産生が弱いことが知られたが、これらの機序について論じてみたい。

3. ヌードマウスによる実験的結核症の研究

結核感染に対する宿主の抵抗性、すなわち細胞性免疫、遅延型アレルギーの成立には胸腺 (Tリンパ球) が重要な役割を果たすことが明らかにされて、Tリンパ球の機能の解析の手段として先天的胸腺欠損ヌードマウスが広く使用されるようになった。

ヌードマウス (nu/nu) の牛型結核菌 (Ravenel株) 感染実験によればヌードマウスはヘテロマウス (nu/+, nu遺伝子がheterozygousな同腹のマウス) より結核感受性が高く、また感染マウスの主要臓器の組織学的所見ではヌードマウスは滲出性、壊死性病変を多発し、病巣に集合したマクロファージ内での菌増殖が抑えられていないことがみられた。

ヌードマウスのBCG (日本株) 感染実験成績によると、BCG感染ヌードマウスは全観察期間中最後まで菌の排除が起ころず、致命的感染となつて遂には死亡することが認められた。結核感染における宿主の抵抗性の成立および肉芽腫形成にTリンパ球の関与が必須の要因であることを示す成績が得られた。

ヌードマウスにヘテロマウスの胸腺の移植または胸腺細胞の移入を行なうと、対照の無処置ヌードマウスより結核菌感染後の生存日数は延長し、臓器内生菌数も少ないことなどからT細胞がマウスの結核感染抵抗性および類上皮細胞肉芽腫の成立に重要な役割を果たしていることが知られる。

また、無菌ヌードマウスにフローラを定着させると、結核菌感染に対する抵抗性がやや高まることが知られたが、その機序についても検討した。

更に、T細胞移入による感染肉芽腫成立の実験では、

ヌードマウスに BCG 感染後、H-2 Complex のハプロタイプが適合したマウスの脾細胞を移入すると、典型的肉芽腫が形成され、菌の増殖が抑制されるのに対し、H-2 Complex 不適合細胞の移入では肉芽腫形成が少なく、菌増殖も抑制されないことがわかった。また、この H-2 Complex の適合性は KI 領域に含まれることが示

唆された。

以上で今日まで実施してきたマウスによる実験的結核症の研究の概略を紹介した次第であるが、更に結核の感染、免疫、アレルギーに関するその他の研究成績をも加えて、その問題点について私見を述べてみたいと思う。

結核研究の今昔——2. 臨床面

国立療養所東京病院 島村喜久治

I. 治療の長いまわり道

結核症の病原菌が発見されてから *Therapia sterilisans magna* が日の目をみるまで、それは1世紀にわたるまわり道であつた。結核菌を発見した R. Koch 自身が、抗結核菌剤よりも抗結核症剤の探究に意欲を燃やしたことで、結核治療の第1ボタンをかけちがえたといえるかもしれない。それは「結核に効く薬はない」という神話を生み、やがて「結核症不治の原因は空洞である」という神話を経て、遂には「結核は治療よりも予防」という第3の神話に発展した。治療医学の give up した姿であつた。

II. 臨床の科学化

Koch 以来の特異的・非特異的的刺激療法は、定量化しえぬ限り科学というよりもむしろ芸術であつた。(M.v. Babarczy, 1938)。

第二次大戦と歩調を合わせるかのように、penicillin に次いで streptomycin が開発された。感染症としての結核に対する治療が漸く本道に出た。そこで、その評価のために、臨床医学の客観化——科学化が必要となつた。胸部 X 線像の客観的な分類法、治療効果の判定基準、治療効果比較のための対照試験法などである。臨床症状の改善のみに頼つた直観主義や素朴な経験主義からの脱出が可能となつた。

抗菌剤の開発によつて、肺結核症は形態学と細菌学という2つの座標で秤量することが必要となつた。「空洞学」ともいえた肺結核の病理形態学から、結核研究の振子は細菌学の領域へ引き戻されたが、もう1つの振子は予防から治療へ引き戻された。

III. 臨床医学の人間志向性

臨床医学は本来人間志向性をもつ。それを妨げていたものは、治療医学の未熟性であつた。荒唐無稽な特效薬は別として、1世紀にわたつて支配した大気・安静・栄養を大原則とする療養所療法にしても、年を単位に病人

を安静のベッドにしばりつけた。病原菌そのものではなく、病原菌の作った空洞に挑戦した虚脱療法も、長い年月にわたつて病人の社会生活を規制し、しかも20年、30年たつて、呼吸不全による「おくれた死」を呼びよせた。肺切除術にしても、感染症に対する治療法としては大げさすぎて及第点はつけ難い。征圧しなければならぬものは、空洞ではなくて結核菌そのもののはずであつた。

化学療法も、その初期から長期併用時代までは、人間性志向度が未だ高いとはいへなかつた。結核は、やはり特殊な感染症であつて、抗結核剤を用いても、時間は依然として宿命的な治療因子かと思われた。「結核菌は薬では殺せない」という神話が生き残つた。病人は、年余にわたつて「ヒビの入つた茶わんを扱うような」人生を強いられた。

短期化学療法が漸くこの障害を突破した。いま新発見の結核患者は、初めて時間から解放されて、のびのびと人間性を展開して治療できる見通しがついた。ここまで来るのに人類は2,000年を必要とした。長い道のりであつた。

IV. これからの課題

かつて結核症は、古くは C. v. Pirquet や E. Ranke のように哲学的思弁の対象であり、下つては F. Redeker や A. R. Rich のように理論医学の対象であつた。未知項が多すぎて解けない、それだけに魅力のある方程式であつた。それが今、優れた抗結核剤の出現によつて、一切が押し流されている。化学療法がブルドーザーのように、未解決の課題を未解決のまま、押しつぶし押し流している。感染の機序、発病の機序、感染しても発病しない機序、発病しても自然治癒する機序、再発する機序、何もかもが解決の必要もないかのように押し流されている。これでいいのであろうか。

短期化学療法にしても、それは未だ完成品ではない。多くの解明を要する課題がある。そのうえ、研究と実地診療の間の落差はどうであろう。短期化学療法の普及度は、全国的にみれば50%にも達していない。しかも、結

核に対する関心の減退は、かつての呼吸器診断学において first choice であつたこの疾患を、今や、時に last choice に追い落として、病人とその家族の悲劇を増幅していないか。

V. おわりに

日本にとって二十世紀は結核と戦争の世紀かと思われたが、日清戦争で始まつた日本の結核流行は幸い第二次

大戦と共に終息に向かいつつある。結核病学会は対象疾患克服のめどをつけえた数少ない勝利の学会と言えるだろう。その57年にわたる歴史の中で、反省すべき点は多々あるが、他の学会に誇るべき業績も少なくない。これらの多数の先輩の苦渋と栄光にみちた歴史をふりかえるとき、この歴史の重みに耐えて終りを全うすることが、これからの我々の責務となる。殊に、これからの医療を担う若い会員諸氏の研鑽を期待したい。

今村 賞 受 賞 記 念 講 演

[4 月 8 日 13 : 20 ~ 13 : 40 A 会 場]

座 長 (阪 大 第 3 内 科) 山 村 雄 一

ヒトの結核免疫に関する細胞生物学的研究

大阪府立羽曳野病院 露 口 泉 夫

ツベルクリン遅延型反応に代表される結核、特にヒトの結核症における細胞性免疫に関する細胞レベルでの解析は、いまだ充分にはなされていない。著者は、モルモットを実験動物として、ツベルクリン皮内反応が、胸腺由来の、いわゆるTリンパ球により正常動物に受身伝達が可能なること、骨髄由来のBリンパ球はその際、抑制的に作用することを報告してきた。また、Tリンパ球による抗原認識において、マクロファージ-Tリンパ球間には2つのシグナル、すなわち、おそらく Ia 抗原と複合体を形成した形での抗原決定基と、もう一つはマクロファージと、おそらくはBリンパ球からも産生されるところと考えられる可溶性因子との、2つのシグナルが共存して、はじめてTリンパ球の活性化がみられることをすでに報告した。

最近の免疫学の流れは、ヒトにおける種々の免疫反応の解析にむけられ、急速な展開がなされつつある。著者はそこで、実際の結核患者について免疫学的な解析を試みた。その結果、結核患者末梢リンパ球中には、PPDに反応性の2種類のTリンパ球が存在すること、すなわち、一つは免疫グロブリンGのFcにむけられた受容体を持ち、反応に抑制的に作用するTリンパ球(T_H)であり、いま一つはPPD刺激により、自己赤血球とロゼットを形成する細胞で、PPDに反応性のeffector-Tリンパ球に属すると考えられる細胞である。そして、これら2種類のTリンパ球が結核症の病態、経過のちがいによって出現の消長が異なることを示唆する結果を得た。

1) PPD 刺激で増加する T_H 細胞

T_H 細胞の検出にはすでに報告した塩化クロミウム法により、熱変性ヒトIgGを結合したニワトリ赤血球、およびヒツジ赤血球とによる二重ロゼット形成細胞を算定して行なつた。患者末梢リンパ球を *in vitro* で PPD とともに3日間培養刺激すると、結核患者のうち、難治性の重症患者からの末梢リンパ球中には、PPD 刺激により T_H の増加をみた。しかし、新鮮結核症例ではこのような T_H の増加傾向はみられなかつた。ロゼット形成

後、比重遠心法でこの T_H を分離し、機能的な検索を行なつたところ、PPD による末梢リンパ球の分裂幼若化反応や、Bリンパ球による非特異的な抗体産生系に加えたところ、いずれに対しても抑制的な効果をもつていた。すなわち、難治症例群にみられる PPD 刺激により増加する T_H は免疫反応に抑制的な作用をもつていた。

2) PPD 刺激で増加する自己赤血球とロゼットを形成するリンパ球 (auto-RFC)

ヒトの末梢血中に、自己の赤血球に親和性を持ち、ロゼットを形成してくるリンパ球の存在に関しては、2、3報告がなされてきたが、その性質、機能に関しての検討はなされていない。コンカナバリンA等のマイトゲン刺激により、これら auto-RFC が著増することから、著者は、特異抗原刺激の場合でも同様な現象がみられないかと考えた。そこで、アレルギー反応がその病因に強く関与していると考えられている結核性胸膜炎患者の胸水リンパ球を用い、*in vitro* で PPD とともに培養したところ、培養6日目に最高20%に及ぶ auto-RFC の検出をみた。この auto-RFC はいずれもヒツジ赤血球によるE-ロゼットを形成し、Tリンパ球に属すると考えられる。そこで、この PPD 刺激で増加してきた auto-RFC を比重遠心法で分離し、その性状をみたところ、(1) PPD で再刺激すると、ロゼットを含む分画に、より多くの auto-RFC の増加をみたが、ロゼットを除いた分画には、もはや PPD 刺激による auto-RFC の出現はみられなかつた。(2) PPD 刺激による分裂幼若化反応は、auto-RFC を多く含む分画につよくみられた。(3) PPD 刺激によるリンパ球幼若化因子の産生も主として auto-RFC を含む細胞分画にみられた。すなわち、PPD 刺激により増加してくる auto-RFC は、PPD に特異的に反応するTリンパ球と考えられる。また、これらの細胞には上記のFc受容体は検出されなかつた。肺結核患者末梢血中にも PPD 刺激による auto-RFC の増加をみた。

おそらく、細胞表面の抗原受容体の親和性の低いことから、特異抗原に反応するTリンパ球の検出、分離等は

従来困難とされてきた。著者は、ヒトの結核症においては、抗原 PPD に反応性の2種類のTリンパ球、一つは反応に negative に、一つは positive に作用するTリンパ球が存在すること、そして、それらが結核病変のちが

いにより出現が異なることをみた。したがって、これら2種類のTリンパ球の動きを、結核の臨床症状との関連においてみていくなれば、結核免疫の細胞レベルでの解析に大いに示唆に富む結果が期待されると考えられる。

シ ン ポ ジ ウ ム

シンポジウム I

老化のメカニズムと老人結核

〔4月7日 10:00~12:00 A会場〕

座長 (大阪府立羽曳野病) 山本和男

はじめに

座長 山本和男

近年、わ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。

さて、老人結核について論じるのには、老化のメカニズムないし加齢に伴う変化との関係を検討することから始める必要がある。

老化のメカニズムに関しては諸説があるが、最近老化の免疫学説が注目されているので、まず免疫の問題を取り上げた。岸本氏によつてヒトTリンパ球の加齢変化を中心とした研究が述べられる。

一方、肺組織の老年性変化については、結合織の変化との関係が次第に明らかにされてきている。この問題については本宮氏から報告される。

次に、老人肺結核の病理像は、老化肺との関連において検討される必要がある。この観点から、老人肺と結核の病理についての研究成果が岩井氏によつて示される。

老人肺結核の臨床の諸問題に関しては、INHとRFPを含む強力な処方による短期化学療法の研究成績を中心として、山本正彦、亀田両氏によつて報告される。

本シンポジウムでは、老化と老人肺結核の問題について考えてみたい。

1. 老化と免疫

(熊本大第2内科) 岸本進

老化がどのような機序で起こるかについては幾つかの作業仮説が提出されている。そのうち代表的作業仮説は遺伝子レベル上にあらかじめ老化が組み込まれているというプログラム説と遺伝子以外の機序、殊に遺伝子情報の読み取りや写しのエラーによつて変異酵素がつくられエラーの集積によつて老化が起こるというエラー・カタストロフ (Orgel 説) である。また Walford は老化の真の原因は不明にしてもその pathogenesis に自己免疫過程が関与するという興味深い老化の自己免疫説を提唱している。一方、Burnet によると DNA の複製や修復に関

与する酵素異常による体細胞突然変異の集積によつて老化が起こるといふ。

免疫応答はリンパ球サブセット、サブポピュレーションの複雑にしてかつ巧妙な細胞間相互作用によつて営まれている。このリンパ球に老化に伴つて突然変異が集積するとすれば当然、免疫能の変化が予測される。他方、結核に対する感染防御免疫は主として Tリンパ球-マクロファージによる細胞性免疫によつて担われていることがよく知られている。したがつて本シンポジウムではヒト Tリンパ球の加齢変化を中心にして述べる。

〔方法〕 健康人、結核患者から Ficoll-Conray 法で末梢血リンパ球を分離した。T, Bリンパ球は E-RFC 形成後遠沈により分離した。Tリンパ球サブセットの測定はノイラミダーゼ処理および無処理羊赤血球、ならびに家兎 IgG 抗鶏赤血球感作鶏赤血球を用いた。PHA, Con A, TAP, マイトマイシン処理 AL₁ 細胞によるリンパ球増殖反応は Microplate の well 中でリンパ球とそれぞれの至適量を加え ³H-サイミジンの DNA への摂取量で測定した。末梢血リンパ球による in vitro Ig 合成は PWM 存在下で7日間培養し、その上清中の IgG, IgA, IgM を放射免疫測定によつて行なつた。細胞障害能は ⁵¹Cr 標識 AL₁ 細胞と感作リンパ球を 37°C, 4時間作用させた後、上清中の放射能から測定した。

〔結果〕 細胞性免疫中枢である胸腺は著しい加齢変化を示し生下時 11g, その後著しい増殖を示し12歳で最大 (35g) に達し思春期を過ぎると速やかに退縮し65歳では 15g にすぎない。殊に Tリンパ球産生の場合である皮質の萎縮が著しい。また末梢血リンパ球数も14~59歳群の平均値は 2,043±69 に対し、60~89歳群では 1,659±80 と有意の減少を示す。Tリンパ球サブセットでは E-RFC が減少し T₇, 早期 E-RFC 比率は逆に老齡群で増加している (表1)。更に末梢血 Tリンパ球コロニー形成能も老齡群では著しい減少を示し、Tマイトゲンである PHA, Con A による増殖反応も著明に障害されている。このことは加齢に伴つて免疫応答に関与するリンパ球が減少し、サブセット構成が変化し、増殖能も著しく低下することを示唆する。このような変化は当然、免疫機能にも反映されるものと考えられる。

表 1 末梢血リンパ球の mitogen 反応性

Group	³ H thymidine incorporation (cpm) ^{c)}				Con A
	Medium	PHA	Con A	PWM	PHA
Young ^{a)}	620 ± 73	68,424 ± 5,512 ^{d)}	60,212 ± 4,339 ^{d)}	36,956 ± 5,369	1.12 ± 0.20
No. of donors examined	(30)	(29)	(30)	(28)	(29)
Aged ^{b)}	779 ± 116	48,551 ± 4,302	43,285 ± 4,321	37,453 ± 4,437	1.25 ± 0.24
No. of donors examined	(30)	(30)	(30)	(30)	(29)

a) 20~40歳代の年齢層

b) 70~83歳代の年齢層

c) 10⁵末梢血リンパ球に PHA, ConA, PWN をそれぞれ非添加, 添加し, microtest plate 内で3日間培養, その後, 0.5 μCi の ³H サイミジンを添加, 16時間後の DNA への ³H サイミジンの取り込みを測定。d) 有意差あり ($p < 0.01$)

特異的免疫能としての PPD 遅延型アレルギー反応の陽性率は加齢によつて低下し, TAP による末梢血リンパ球増殖反応も老齢群では有意に低い。また混合リンパ球培養反応やキラー T リンパ球による細胞障害能も老齢群では障害されている。他方, 調節性 T リンパ球としての naturally occurring suppressor や Con A 誘導サブプレッサー活性も加齢に伴つて有意の低下を示した。

〔結論〕 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が招来する。また結核免疫と密接に関連している PPD 遅延型アレルギーおよび TAP によるリンパ球増殖反応は老齢群では低下している。このことは老人結核増加の一つの機序を示すものかもしれない。

2. 老化と結合組織

(東北大抗研内科) 本宮 雅吉

〔目的〕 病態肺の生理的变化を知る目的で肺結合織の生化学的検索を行なつた。特に加齢と密接な関係を有する肺気腫については本症の成因と結合織の変化との関連を知る目的で, 犬を用いて実験的肺気腫を作製し, 経時的に観察し, 特にグリコサミノグリカン (GAG) と硬蛋白線維成分の相互関係について検討した。更に, 結核症における肺結合織の変化を知る目的で, 結合織成分が治癒過程に特に密接に関与すると思われる結核腫被囊について検討した。また GAG の物理的な性質のみならず, 生物学的な影響も考慮し, GAG の肺胞大食細胞に及ぼす効果についても検討した。

〔方法〕 ①剖検保存肺は, 年齢別, 性別群に分けて分類し, GAG, および硬蛋白線維成分の検索に使用した。②体重 10~15 kg の雑犬をネンブタールで麻酔し, 改造カーレンスチューブを用い, 一側肺にのみ, パパインを吸入させ肺気腫を作り, 対側は対照として使用した。屠殺後, 一肺葉を Heard の装置で固定し, 作製した組織標本を鏡検し, 組織計測を行ない, 肺気腫の程度を定量

的に示した。保存剖検肺および上記の実験動物肺には, 蛋白分解酵素処理, 除蛋白, エタノール, 沈殿, 塩化セチルピリジニウム (CPC) 分画処理等を行ない GAG 画分を得た。GAG 総量の変動を測定するとともに, 特異的 GAG 分解酵素, ヒアルロニダーゼ (アマノ), コンドロイチナーゼ AC, コンドロイチナーゼ ABC を段階的に作用させ GAG 分子種の比を求めた。各 GAG 分子種の同定は, ④カラムクロマトグラフィー溶出パターン, ⑤特異的分解酵素による消化試験, ⑥電気泳動の結果に基づいて行なつた。電気泳動では, 主として蟻酸ピリジン緩衝液を用い, 特異的ムコ多糖分解酵素処理後の電気泳動図を参照した。また硬蛋白線維成分の定量の目的で, 熱アルカリで, コラーゲンを可溶化し, この画分中のハイドロキシプロリン量を測定し, コラーゲン量を求めた。また熱アルカリ処理後の残渣をエラスターゼで処理し, 可溶化される画分のハイドロキシプロリン量を測り, エラスチン量を得た。次に生体内に存在する形の蛋白結合型 GAG の生物学的な役割を知るため, 抽出は Swann 法に準じて行ない, 得られた各画分中の GAG の肺胞大食細胞に及ぼす影響について検討を加えた。実験に用いた肺胞大食細胞は, Myrvik 法により採取した。

〔結果〕 ①人肺, 犬肺, いずれの場合にも, ヒアルロン酸, コンドロイチン硫酸 A (C), デルマタン硫酸, ヘパラン硫酸が検出された。また肺気腫の完成した時点では, ヒアルロン酸量の低下が認められた。②エラスチン/コラーゲン比は, 対照肺に比し気腫肺で, わずかに低下していた。犬ではパパイン処理後の経時的変化は明らかでなかつた。③正常肺組織, 被囊部分, 乾酪腫病巣の GAG および糖蛋白の組成を検討した結果, 老年肺および病変の高度な肺で糖蛋白および GAG 画分が増加する傾向がみられた。④温和な方法で抽出した犬肺 GAG 画分を肺胞大食細胞に加えると, 水抽出画分では, formazan 陽性細胞が増加した。

〔総括〕 ①肺のグリコサミノグリカン (GAG) および硬蛋白線維成分には加齢と共に量的, 質的変動がみられ,

②エラスチン/コラーゲン比は、気腫肺でわずかに低下する傾向がみられた。③病変の程度および加齢と共に乾酪巣を囲む被囊画分中の GAG および糠蛋白含量が増加する傾向がみられた。④気腫の完成した時点では、ヒアルロン酸量の低下がみられた。肺由来の GAG 画分は、肺胞大食細胞活性を亢進させる効果を示した。ヘパリンが検出されなかつたことは、肥満細胞がほとんど検出できなかつたことでも説明できる。肺 GAG の生理的意義の解釈にあたっては、GAG の理学的特性のみならず、生物学的作用も考慮する必要がある。

3. 老人肺と結核の病理

(結核予防会結研) 岩井和郎

老人肺結核の病理形態像とその解析に関するまとまつた研究は、これまで意外に少なく、むしろ臨床的観察が「化学療法による菌陰性化率は年齢に関係ないが、X線上の空洞改善は高齢者では若年者よりもおくれる傾向がある」ことを指摘し(第42回本学会総会特別講演「老人結核」より)、興味ある示唆を与えてくれている。

一方最近の免疫学は「高齢者では遅延型皮膚過敏反応の低下のみならず、末梢血 T リンパ球数の減少、その subset 比率の変化、T リンパ球の機能低下がみられるが、血清免疫グロブリンは加齢によつてむしろ増加し、B リンパ球による免疫グロブリン産生能も亢進している」と報告し、高齢者での免疫異常の存在を指摘しているが、その内容は複雑であり、不明の点も多く残されている。

老人肺結核の病理像を考えるにあたり、第一に問題となるのは「肺の老化とは何か」という点で、それも老化個有の変化と、長年の環境因子の影響による変化を分けて考える必要があり、更に器質の変化と共に機能的変化も考慮する必要がある。この老化肺に発現する結核症は、更に免疫機構の老化による変化によつても大きく左右される。そして老人肺結核の人材材料をみるに際しては、諸種の条件を考慮せねばならず、その所見の解釈には、むしろ多方面からの動物実験による解析の力を借りねばならず、今回の報告においても老齢マウス(1年6カ月以上)の実験に、かなりの比重をおかざるをえなかつた。

肺の老化の形態的变化として、気管支軟骨の骨化、粘膜の萎縮、肺動脈の粥状硬化、細動脈壁の膠原線維増加、肺組織弾力性の変化などがあげられているが、老齢マウスの気管支では線毛上皮がクララ細胞へと化生する所見も認められた。肺や脳のごとき実質性臓器についての老化の影響をみた研究では、加齢と共に単位体積あたりの肝あるいは脳神経細胞数の減少がみられ、それと共に残存細胞の核の大小不同、2核・巨核細胞の出現などが示されている。肺においても細胞分裂能が加齢と共に変化するか否かをみるため、 ^3H Thymidine を注射したマウ

スの肺のホモジネートについて、DNA に取り込まれたカウント数を測定したが、対照臓器の肝では ^3H Thymidine の取り込みは若齢より老齢マウスにかなり低いのがみられたが、肺ではカウント数が全体に低く、かつ年齢による差異は認められなかつた。肝細胞が大部分を占める肝と、気管支肺胞上皮の占める割合の少ない肺との差によるものとも思われ、今後オートラジオグラフを用いての細胞レベルでの観察が必要と思われた。

老化肺に起こる炎症には、全身の免疫機構と共に、局所の免疫担当細胞動員能力も影響を与えるものと思われる。マウスの肺洗淨液中に採取される細胞数と種類を、若齢と老齢マウスについて比較し、更に BCG 死菌吸入3日後の細胞数の動きについても比較検討した。手技や動物の健康状態による変動も大きいですが、老齢マウスで肺細胞数は多く、刺激による増加は乏しいごとくに思われた。

なお使用 ddY 系雌マウスは、一般に1年6カ月齢前後より乳癌を主とする悪性腫瘍の発生が高率となり、また冬期には呼吸器感染症で弊死するものも少なくなくアイソレーター使用を必要とし、更に餌料が関係しうるアミロイドーシスの発生もみられた。免疫機構の異常も考えられて興味深い。

これら老齢マウスに人型結核菌または非定型抗酸菌を静脈感染し、その各臓器内の生菌数の推移を若齢マウスと比較したが、一方若齢マウスの気管内にエラストーゼを注入して気腫を発生せしめた後に結核菌を静注して、非気腫マウスとの比較も行なつた。後者の実験においては、気腫マウスで明らかに肺内生菌数の増加がみられ、組織学的には滲出反応の抑制がみられ、肺結核が老化肺の諸条件で修飾されることを示唆した。

人材材料についての観察は、75歳以上の活動性肺結核屍を対象として、背景因子の似た若年者の材料の所見と対比した。高齢者活動性結核屍は、大別して2群に分けられ、一つは耐性菌排出重症空洞性肺結核例で治療無効例、もう一つは入院時已に進行した結核があり、治療開始するも間もなく死亡した例で、通常栄養状態不良の1人暮らしの老人などにみられる。後者の中には粟粒結核や、再感染発病と思われる二次変化群例もみられ、高齢者結核の発症・病像は、若年者のそれと同一に扱つては不可ないことを示唆していた。

組織学的所見で目立つのは、結核性肉芽の形成が極めて貧弱で、類上皮細胞が極めて乏しく、あつても貧弱である点で、更に充血のつよい非特異性肉芽には、リンパ球が少なく、代つてプラズマ細胞が目立ち、リンパ球/プラズマ細胞の比が若年者のそれよりもかなり低いと思われる点である。

しかしこれが高齢のためか、栄養不良が関与している

のか、局所における炎症反応の疲弊の表現であるのか、対照若齢例との比較ではいずれの条件でも起こりうることを示され、個々の例で老化が結核病変にどのように働いているかを知るのには困難である。むしろ高齢者結核といわれる中には、若年者では少ないいくつかの悪条件が、複雑に影響を与えると考えるに止めておくのがよいと思われる。

4. 老人結核の臨床疫学的研究

(愛知県衛生部) °藤岡正信

(名古屋市大第2内科) 山本正彦

肺結核における排菌の陰性化は年齢因子と関係はないが、病理学的な修復機転は老化とともに起こることはすでに明らかにされている。近年の RFP・INH を中心とした強力な化学療法の導入により、肺結核の治療目標は排菌陰性化に重点がおかれるようになり、したがって、肺結核の臨床における加齢の問題は理論的には無視しうろようになった。しかしながら、疫学上では結核患者は老年者に蓄積し、臨床でも老人結核の取扱いは必ずしも容易ではない。本シンポジウムでは老人結核をめぐる実際の2,3の問題について提示したい。

① 患者発見の問題点

愛知県の新登録肺結核患者約2,000名についてみると、登録時の状況は菌陽性率は60歳以上では27%に対して、40歳未満25%と老人にやや高率であった。一方、X線所見では学会病型I・II₃型という高度進展例が、60歳以上では6.4%で、40歳未満の2.5%に比して極めて大きな差がみられた。このことは、再発例が、60歳以上約20%に比し、40歳未満約5%であることにもよるが、初回例のみで比べても同様の結果がみられ、その原因の追究が重要と思われる。

その原因の一つとして、老人が症状出現から受診まで、および受診から治療開始までの期間が長いのでないかと考えられるが、我々の調査では老人にやや長い傾向がみられたが、それほど重要とは思われなかつた。

急速進展例が、老人に多いか否かも一つの問題と考えられるが、それほどの差はみられなかつた。

② 治療上の問題

結核化学療法の原則は、初期の強力で規則正しい治療方式であり、この方式が充分に実施されれば、年齢にかかわらず治療成績は一定となるはずである。しかし、実際の成績では、老人結核の菌陰性化率は必ずしも若年層に比較して良好とはいえない。

この原因としては、老人には明らかに合併症が多いこと、薬剤の副作用が高率にみられることがあげられるが、それ以外にも、老人には治療の自己中断が多いのではないと思われるので、調査中である。

③ 予後の問題

排菌陰性化が行なわれ、結核の治療目標に達したもので、老人の結核患者の予後は良好とはいえない。結核登録者における非結核性の死亡率は高く、高齢者ほど余剰死亡が高率となるが、その原因には、肺炎、気管支炎、心不全など、肺の既往病変と密接に関連するものが多くみられ、老人結核を取り扱うときの一つの重要な問題と考えられる。

5. 老人肺結核の臨床

(大阪府立羽曳野病) 亀田和彦

[研究目的] わが国における結核患者は、年々高齢化してきたことは周知の通りで、新登録活動性肺結核患者を年齢階級別に年次的にみると、60歳以上の患者の占める割合は、昭和37年に16.5% (70歳以上 5.5%) であつたのが、53年には39.6% (同19.8%) にも及んでいる。

一方、結核の化学療法は近年驚異的な進歩をとげ、短期入院、短期治療でもつて従来の長期治療にも勝る治療成績が得られるようになった。果たして進歩した化学療法が高齢(老人)の結核患者に対しても満足すべき効果を示すものか、あるいは老人は若年者に比して治療効果が劣るものかを検討しようとした。

[研究 I] 昭和52, 53年の当院入院患者のうち、60歳以上の初回治療例110 (SHR 79, EHR 31) をえらび、対照として同期間に入院した30~59歳の初回治療例 104 (SHR) をえらび、以下の項目について比較検討した。

(成績) ①菌陰性化率: 結核菌培養陽性の高齢群98, 若年群 103 の菌陰性化率は、それぞれ1カ月で46.9%, 48.5%, 2カ月79.6%, 85.4%, 3カ月92.9%, 97.1%, 4カ月両群99%, 5カ月両群100%と大差なかつた。②治療前 SM, INH, RFP, EB のいずれかに耐性あり率は3.6%と5.8%。③副作用による薬剤変更を余儀なくされたものは24.5%と29.8%。④胸部X線病型では、新しい型43.6%と53.8%, 混合型32.7%と33.7%, 硬化に傾いた型23.6%と12.5%と高齢群に病歴の古いものがやや多かつた。⑤治療後6カ月目のX線改善度は、基本型では著明改善7.3%と9.2%, 中等度改善39.6%と32.7%, 軽度改善35.4%と40.8%, 不変は16.7%と17.3%, 悪化は高齢群に1%あつた。空洞型では、著明改善4.1%と12.7%, 中等度改善6.8%と13.8%, 軽度改善41.1%と43.6%, 不変47.9%と29.8%で、空洞の改善が高齢群では劣る成績であつた。⑥合併症ありの率は57.3%と26.9%で高齢群に多く、両群とも糖尿病の合併が一番多くそれぞれ21.8%, 16.3%を占めた。しかし糖尿病合併例でも、またそのコントロールの良否にかかわらず、菌陰性化の速度は、非合併例に劣るものではなかつた。⑦遠隔成績については治療開始後1年目、2年目の状況について

調査し、その成績を報告の予定である。

〔研究II〕大阪府下保健所において、昭和52、53年に新登録された65歳以上の初回治療例659についての実態を調査した。

(成績) ①登録時病型：I型1(0.2)、II型281(42.6)、III型267(40.5)、IV型24(3.6)、PI型57(8.6)、肺外型29(4.4)であった。②合併症ありは163(24.7)で、糖尿病、高血圧、心、肝障害が多かった。③登録時菌検査結果は、塗抹あるいは培養いずれかで陽性のものは165(25.0)、塗抹、培養とも陰性147(22.3)、塗抹陰性・培養不明237(36.0)、全く菌検査など165(25.0)であった。登録後2年以内に登録削除となったもの、および病状不明計139を除く520のうち、排菌陽性を続けているものは18(3.5)で、登録時菌陽性165中8(4.8)であった。④登録後2年以内に、すでに218(33.1)が結核治療が終了されており、他に80(12.1)が死亡していた。死亡の内訳は、結核死13(16.3)、癌28(35.0)、心疾患10(12.5)、老衰7(8.8)、肺炎、脳血管障害がそれぞれ5(6.3)、自殺1(1.3)、死因不明10(12.5)であった。死亡80を登録時病型別にみると、II型280中28(10.0)、III型267中32(12.0)、IV型24中1(4.2)、肺外型29中2(6.9)、PI型

57中17(29.8)とPI型の死亡が著明であった。結核死13中9は登録時菌陽性であるに対し、癌性死28中1がガフキーI号のみで、他は陰性、あるいは不明であった。PI型の多くは癌性でなかったかと思われた。

以上、菌陽性、初回治療の入院例の研究Iより、免疫力が低下しているといわれる高齢(老人)の結核患者でも、現在の強化治療によつて排菌は容易に陰性化しうる。特に糖尿病などの合併症があつても、若年層と差なく静止性にしうる事が明らかであった。X線像の改善は、基本型では若年層のそれとは大差ないが、空洞型は改善の度合が低かつた。高齢者は、糖尿病以外に難聴、心、肝障害などの合併症を有するものが多いので、治療開始の処方選択には留意が必要と考えられた。

一方、研究IIより、結核として登録される高齢の患者の中には、非結核性疾患、殊に癌性疾患がかなり含まれている可能性があつた。したがつて診断当初、喀痰検査を実施し、結核菌の証明に努力すべきである。このことは、非結核性疾患を結核として登録することによる保健所における結核対策業務の無駄をなくすうえにも大切なことであると思われた。

シ ン ポ ジ ウ ム Ⅱ

免 疫 か ら み た 結 核 菌

〔4月7日 15:40~17:40 A会場〕

座長 (北大免疫研) 東 市 郎

は じ め に

座長 東 市 郎

結核症に対する化学療法の進歩による結核患者の減少と共に「結核病学」に対する若い研究者の認識も低下しつつあるように思われる。しかし近年、結核菌に関する生化学的、免疫学的研究は多大な進歩をとげ、新たな生物活性が見出されると共に結核菌の重要性も再認識されようとしている。本シンポジウムにおいて結核菌が現代免疫学の進歩に果たした役割を中心に、結核菌の有する研究材料としての多面性を明らかにしたい。

結核感染および防御に関する研究は単に細菌感染モデルとしての基本的問題のみならず、*in vivo*における細胞性免疫の実験モデルとして極めて重要な意義を有している。山本健一博士はマウスにおける毒力結核菌の経気道感染モデルと種々の菌体成分を用いて結核菌の感染防御機構に非特異的および特異的免疫が関与していること、更にマクロファージおよびT細胞がエフェクター細胞として重要な役割を果たしていることを明らかにした。

結核性空洞形成の機構も細胞性免疫を基盤としていることが、山村雄一教授ら刀根山病院グループによつてウサギにおける実験的結核空洞のモデルで明らかにされ、いまや結核病学の古典的研究として有名であるが、その後刀根山グループによつて更に詳細な免疫化学的研究が継続された。前田秀夫博士によつて述べられる空洞形成に関する最近の成績は細胞性免疫を基盤とする疾患モデルの一種として現代免疫学から改めて説明されるであろう。

結核菌が極めて強い免疫増強作用(アジュバント活性)を有することは「Freund'の完全アジュバント」をはじめとしてあまりにも有名であるが、結核菌菌体成分のアジュバント活性因子としてロウD、細胞壁骨格が明らかにされ、特にムコペプチド部分が重要な役割を果たしていることが報告された。1974年、Adamらは細胞壁骨格の構成成分のうち、N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (MDP) がアジュバント活性構造最小単位であることを明らかにした。結核菌のもつ興味ある生物活性の一つとして「アジュバント関節炎誘起能」がある。アジ

ュバント関節炎の発症機序はまだ十分に明らかにされていないが、結核菌のもつ免疫アジュバント活性が何らかの関与をなすものと考えられ、結核菌-宿主の相互関係を考えるうえで興味ある材料であり、これらの問題点が田中渥博士によつて述べられる。

結核菌の免疫アジュバント活性を利用したアレルギー疾患の治療に関する基礎的研究が岸本忠三博士らによつて報告される。生体における免疫応答は種々のT細胞のサブセットによつて制御されているが、岸本博士らは結核菌に抗原を共有結合させ、マウスに前処置することにより、IgG抗体産生に影響を与えずIgE抗体産生のみを制御する抗原特異的抑制性T細胞を誘導することに成功した。更に結核菌細胞壁、6-*o*-mycoloyl-MDPをアジュバントとして用いた同様の結果を得ている。以上の成績は結核菌の免疫アジュバント活性を巧みに利用した「免疫応答の制御」に関する一例である。

結核菌の生物活性のうちで最近注目されているものに抗腫瘍活性がある。現在癌の免疫療法剤としてBCG生菌が広く用いられているが、私共はBCG生菌より精製した細胞壁骨格が極めて安定で副作用の少なく、かつ優れた抗腫瘍活性を有することを見出した。BCG細胞壁骨格は種々の実験腫瘍系およびヒト癌に対し癌免疫療法剤として明らかな抗腫瘍活性を示した。その後BCGと分類上類縁の *Nocardia rubra* から精製した細胞壁骨格がBCG細胞壁骨格と同等以上の生物活性を有することが見出された。これらの成績は小倉剛博士によつて要約される。

以上述べたように、結核菌は結核病の病因菌としてのみならず、現在免疫学の分野にその研究材料として広く応用され、多くの問題を提示している。更に岸本、小倉両博士によつて述べられるように、アレルギー疾患や癌の治療に貢献する可能性もあり、これらは新しい結核病学の発展応用といえるのであろう。

結核菌および結核病学は真に多くの可能性を秘めた夢多き研究分野といえる。

1. 感染論からみた結核菌

(北大免疫研) 山本 健一

結核菌が宿主に寄生するための諸条件が満たされて、いわゆる感染が成立すると、その後引き続き宿主と結核菌の間にそれまでになかった新しい環境を互いに持つことになり、動的で多彩な出来事が次々に起こる。それは結核菌のもつ生物学的活性によつて展開される免疫アジュバント活性、肉芽腫形成を含む感染防御活性、ツベルクリン反応惹起、血中抗体産生、結核空洞形成、抗腫瘍活性といった特徴のある諸現象として広く知られている。これらは結核菌の感染と同時に必然的に始まる免疫のメカニズムの動き、すなわち、結核菌の特異的な抗原刺激に対する宿主の応答とその情報の記憶を獲得することによつて成立するのである。このように感染論は免疫を離れて論ずることはできないし、両者の接点は再感染において鮮やかに浮上してくる。ところで、実験結核症においては、使用される *in vitro* 培養菌、およびその菌体画分の活性物質が必ずしも実際に感染に際して宿主で作用している物質の姿を忠実に反映しているか否かは疑問であるし、感染に引き続く免疫を解析するのは困難であるからあらかじめ BCG あるいは結核死菌で免疫後、感染を行なう再感染論になるが、その結果に基づいて感染論にできるだけアプローチせざるをえないと考える。

I. 感染の *in vitro* での解析の試み

感染が宿主体内での寄生体の増殖であると一応規定して、*in vitro* で解析を試みた。細胞内寄生を特徴とする結核菌を静注感染させたモルモットの脾細胞培養を行ない、その間の感染菌増殖率から *in vivo* の増殖を推定しようとした。種々の毒力の結核菌および BCG 株の Dubos 培地10日培養の菌液を動物に静注、直後から14日まで日を追つて肺、肝、脾およびリンパ腺の生菌数の推移を小川培地還元培養でしらべた。他方、脾について、別に細胞培養をカバーガラス上で行ない、24~72時間の菌増殖率を菌染色によつてしらべた。その結果、臓器内での増殖と脾細胞共存下 *in vitro* の増殖傾向はおおよそ一致し、BCG, H₃₇Ra, INH 耐性菌など弱毒菌は両者での増殖の低いことが示された。この結果は静注感染の際、宿主と菌との相互作用が著しい場の脾における菌増殖の動態を *in vitro* に反映させていると思われる。

II. 結核感染防御における免疫と感染経路

感染に継起する免疫応答が、その後感染菌の増殖にどのような影響を与えているかを明確にすることは困難である。そこであらかじめ oil-treated BCG 細胞壁 (CW) をマウスの静脈あるいは皮下に接種、それぞれに経気道および静脈に *M. bovis* Ravenel の感染を行ない肺内生菌数の推移と生存日数をしらべ感染における免疫の影響

を推定した。aerosol 感染では大量の BCG CW が肺に到達する静注群においてのみ肺の生菌数および生存日数からみて防御が示された。また静注感染に対しては皮下免疫群は14日以降に生菌数の増加傾向の低下がみられ、生存日数では静注群と大差はなかつた。これは静注感染で大量の菌が肺および脾に散布されるため、初期では弱い防御がマスクされ、後期に免疫効果が出現した結果であろう。他方、aerosol 感染に対して、皮下免疫群の防御が低いのは感染門戸である肺細胞の MI 活性のないことで推測されるように細胞性免疫の防御機構を欠いているためと解される。このことは逆に静注免疫群の抗リンパ球血清処置で肺細胞の MI 活性低下を惹起すると感染防御が低下する。また、BCG CW 静注免疫マウスに特異抗原静注によつて肺のマクロファージ活性を増強させると、感染防御の増強がみられることから示唆される。

III. 感染防御における肉芽腫の意義

BCG CW ワクチン静注で活性化マクロファージの集積とみなされる肺の肉芽腫形成が aerosol 感染防御に重要な役割を演ずることは明らかである。肺肉芽腫形成には細胞性免疫の機序が関与しており、感染菌に対し活性化マクロファージが対応し、更に菌の有する特異抗原による二次反応で活性化が増強されたマクロファージの働きで感染防御がもたらされる。他方、免疫学的処置によつて肺肉芽腫形成を阻止すると感染防御の低下を惹起することが知られている。ところで、この肺肉芽腫形成は結核菌のもつ抗原と adjuvant 物質によつて形成されることは BCG CW から蛋白を除去した BCG 細胞壁骨格では PPD 添加によつて肉芽腫形成能の回復がみられることから明らかである。また adjuvant 物質の cord factor と非結核抗原を油滴に associate させても、細菌細胞壁の adjuvant 活性の最小単位の N-acetyl-L-alanyl-D-isoglutamine (MDP) に mycolic acid を導入した mycoloyl-MDP の W/O/W emulsion によつても肺肉芽腫が形成され、いずれの肉芽腫でも特異抗原の関与如何によつて差はあるが、そのピーク時の結核菌 aerosol 感染に対し防御がみられた。

結核菌感染に際しては必然的に伴う免疫応答によつて結核菌の増殖に影響が及ぼされ、感染の帰結を左右していることが充分に理解される。

2. 空洞形成と細胞性免疫

(国療刀根山病) 前田 秀夫

(1) 実験的結核性肺空洞の作成は、山村らによつて確実に作る方法が見い出され、それによると、結核菌生菌を流動パラフィン・ラノリン混合油液中に浮遊懸濁し、これを家兎の肺内に注射しておくことツベルクリン皮内反応は陽性化し、肺内注射後5ないし6週間で肺に典型的

な空洞ができる。またあらかじめ結核菌を筋肉内注射をしてツベルクリン皮内反応を陽性化しておく、肺内注射後3ないし4週間で空洞が形成される。肺内に注射する結核菌は生菌では勿論のこと、死菌でも同様に形成される。

(2) 免疫抑制と空洞形成

また肺内注射後免疫抑制剤や抗リンパ球抗血清を連日投与したり、ツベルクリンを頻回静注するとツベルクリン反応は陽性化しないうえに肺空洞も形成されず、肺胞マクロファージの遊走阻止反応もみられなくなっている。

これらのことから空洞形成には細胞性免疫が、重要な働きを持つものと考えられる。更に結核菌肺注後、家兎血清中に現れてくる血中抗体の一つである抗アラビノガラクトタン抗体の抗体価は空洞形成の有無と相関がみられない。アラビノガラクトタン(結核菌の菌体多糖体)を頻回静注しても空洞形成には無影響である。

(3) 空洞抗原の解析

肺内注射用抗原に結核菌死菌体を用いても空洞が形成されることから、菌体成分から空洞抗原物質を分離できないかとの発想から種々の物質について検討された結果、Folch らの方法に従つて、菌体のクロロホルム・メタノール抽出液から得たりポ蛋白質が、強力な空洞形成能を持つことが明らかにされた。その後更にこのりポ蛋白質の精製を試みたところ、Sephadex LH-20 の Column chromatography により脂質画分(以下 I 画分と略記)と蛋白質画分(以下 II 画分と略記)とに分画しえた。しかし I 画分も II 画分もいずれも空洞形成能は消失しているが、両画分を等量混合すると、空洞形成能が、再現することが明らかになった。また I 画分は結核菌の細胞壁のような強力なアジュバントで置換することができることも明らかになり、このことから真の抗原物質は II 画分であり I 画分は強力なアジュバントとして働いているものと考えられる。

II 画分を更に精製すると分子量約 10,000 の糖蛋白質(以下 IIa)と、より低分子量の画分(IIb)とに分画できるが、抗原成分は前者にのみ集中的に存在しており、後者には活性は存在しない。

一方 I 画分は多種類の脂質の混合物であり中性脂肪、ミコール酸、Cord factor、Trehalose monomycolate、Cardiolipin、phosphatidyl-ethanolamine、phosphatidyl-inositol-oligomannosides、phosphatidyl-glycerol、lyso-phosphatidyl-glycerol、Wax D 等々を含有しているが、そのうち Cord factor は IIa 画分との共存で空洞形成能を発揮する。Acetyl-Wax D や phosphatidyl-inositol-oligomannosides は単独では勿論 II 画分と混合して用いても空洞形成能はない。

細胞壁のアジュバント活性の基本構造と考えられ、化

学合成された低分子量の水溶性アジュバントである Muramyl-N-acetyl-dipeptide や Muramyl-N-acetyl-tetra-peptide を II 画分と共に用いても空洞形成は認められない。

更に興味あることは、上記のごとく精製された抗原を用いてすなわち IIa+Cord factor 肺注による家兎では、空洞が形成されるにもかかわらず PPD によつても IIa によつても皮内反応も、角膜反応も陽性にならないことである。

菌体を用いた実験では空洞形成と皮内反応とは平行して発現していた点を考え合わせると、細胞性免疫の有無の指標としての皮内反応の遅延型反応や角膜反応、マクロファージ遊走阻止反応が、抗原の精製が進むにつれて、それぞれ分離する可能性を示唆しており、細胞性免疫の今後の研究に、興味ある話題を提供しえたと考える。

3. 免疫アジュバント活性とアジュバント関節炎誘起活性

(高根医大生化学) 田 中 渥

今日の免疫学の隆盛に、フロイント完全アジュバントが果たした役割は大きい。フロイント完全アジュバントを抗原に添加して動物に注射する方法は、免疫反応の増強、特に遅延型過敏症の誘起に常用される実験手段である。フロイント完全アジュバントの最も重要な成分は結核菌である。結核菌体中のアジュバント活性因子としては、細胞壁ペプチドグリカン中のムラミル・ジペプチド(MDP)、コード因子、RNA 等が知られている。このうち、MDP については、5年前それが結核菌のロウ D あるいは細胞壁のアジュバント活性の最小構造であることが初めて報告されて以来、多くの研究がなされた。MDP を用いた研究が研究成果をあげてきた理由の中には、それがアジュバント活性をはじめ、多彩な生物活性を発揮する一方、構造は N-acetylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine で、分子量 500 にみえない、合成可能の、水溶性物質であつた点にあると思われる。

Lederer ら、小谷、芝らは MDP がモルモット、マウスでアジュバント活性の最小有効構造であることを見出した。我々はこのことをラット、ウサギで追試確認した。東らも確認し、このことは確立したといえる。我々は、更に MDP がマクロファージを、リンパ球の関与なしに、活性化することを種々の in vivo および in vitro の指標を用いて明らかにしてきた。活性化は MDP の立体構造に依存し、また用量依存的におこつた。したがつて、マクロファージは MDP の標的細胞の少なくとも一つであると考えられる。

この MDP によるマクロファージの刺激がそのアジュバント活性の発現に必要なかどうかという問題に関

する各研究者の報告は、まだ必ずしも一致していない。MDPによるマクロファージの刺激は、そのアジュバント活性発現に必要であるという報告、必要でないという報告、マクロファージ以外の他の細胞(T, B細胞)の刺激が重要であるという報告等がある。実験系が違うので、まだ一致しないと思われる。また標的細胞はいくつかある可能性もある。この問題に関して、我々は、まだ証拠を得るまでにいたっていないが、MDPによるマクロファージの刺激は、そのアジュバント活性発現に必要であろうと推定している。その理由は、MDPの合成類似体のうち、アジュバント活性を有するもののみが、マクロファージを活性化するからである。

Pearsonは、1956年、抗原なしでフロイント完全アジュバントがラットに注射されたとき、アジュバント関節炎と彼が名づけた関節炎が発症することを見出した。これは人の慢性関節リウマチの疾患モデルとして、その後多くの研究の対象となつてきた。発症のメカニズムはまだ充分わからないが、発症に関与する結核菌中の化学構造については、主に日本人学者の努力で着実な成果があげられてきた。すなわち、小谷らが分離した細菌細胞壁の酵素活性物と芝らが合成したMDPを用いた古賀、小橋らの一連の仕事は、peptidoglycan中のMDPより少し大きい構造が発症に必要であることを示してきた。最近我々はMDPも発症させる能力があることを見出した。まだ確認していないが、おそらくMDPがアジュバント関節炎誘起活性の最小有効構造であろうと感ぜられる。

発症のメカニズムについては、以前から、遅延型過敏症つまり感作リンパ球の関与があることが指摘されてきた。更に、最近、古賀らは発症を抑制するTリンパ球も存在することを明らかにした。我々も、新生時胸腺摘出ラットは発症しないことを観察した。一方、MDPによる類上皮細胞肉芽腫形成は新生時胸腺摘出によつて全く影響を受けなかつた。したがつて、MDPによる関節炎発症にはTリンパ球の関与が必要であるが、肉芽腫形成には不必要と考えられる。

ずつと問題になつておりながら解決できないでいる重要な点は、感作リンパ球の関与が指摘されておりながら、抗原がはつきりしないことである。自己成分の抗原化、ビールス説等があるがまだ充分の証拠は得られていない。

4. 結核菌およびムラミルペプチドを利用したIgE抗体産生の制御

(阪大第3内科) 岸本忠三

免疫応答は種々の機能を異にするTリンパ球サブセットにより調節されている。即時型アレルギーの原因となるIgE抗体の産生もこの例外ではなく、Tリンパ球によ

り調節されている。特にIgE抗体の産生においては我々は以前にIgEクラスに特異的なヘルパーT細胞が存在し、この免疫グロブリンのIsotypeに特異的なTリンパ球がIgE抗体産生に大きな役割を果たしている可能性を示唆した。IgEクラスに特異的なヘルパーT細胞が存在するならば当然IgEクラスに特異的なサプレッサーT細胞も存在することが予想され、IgE抗体の産生はこれらIgEクラスに特異的なヘルパーとサプレッサーのバランスによつて調節されていると考えられる。

IgG抗体の産生に効果を示す結核菌アジュバントは、IgE産生を増強せずむしろ抑制的に働く場合が多い。そこで我々は結核菌がT細胞の機能を介してIgE抗体産生を選択的に抑制するのではないかと考え、これを実験的に検討した。はつきりとわかつた抗原決定基としてDNP基を結核菌に導入し(DNP-Tbc)、これをマウスに前投与しておき2週間後にDNP-卵白アルブミン(DNP-OA)でこのマウスを免疫し、抗DNP IgG、IgE抗体の産生を誘導することを試みるとDNP-Tbcを前投与しておくことにより抗DNP IgE抗体の産生誘導が完全に抑制されることが明らかとなつた。しかるに抗DNP IgG抗体の産生は全く抑制されなかつた。DNP-Tbcを投与されたマウスの脾細胞からT細胞を精製しこれを正常マウスに投与し、DNP-OAで免疫すると抗DNP IgE抗体の産生が抑制されることから、DNP-Tbc投与による抗DNP IgE抗体産生の選択的抑制はIgEクラスに特異的なサプレッサーT細胞が誘導された結果であることが明らかとなつた。

引き続き行なわれた一連の研究によつてこのIgEクラスに特異的なサプレッサーT細胞の機能は、このサプレッサーT細胞がDNP抗原によつて刺激されることによつて遊離するサプレッサーファクターによつて媒体されることがわかつた。更に、このIgEクラスに特異的なサプレッサーファクターは抗原特異性をもたず、H-Zの抗原決定基を有し、その標的細胞はIgE B細胞であることが明らかとなつた。このことはIgE産生Bハイブリドーマによつて、このファクターの活性が吸収されることから確認された。

以上述べたようにDNP基を結核菌に導入し、これでマウスを免疫することによつてDNP基に特異的にIgE抗体産生を選択的に抑制するサプレッサーT細胞が誘導される。したがつて当然考えられることは、あるアレルゲンを結核菌に導入してこれを投与すると、このアレルゲンに対するIgE抗体の産生が抑えられ、アレルギーの有効な治療法となるのではないかということである。しかし結核菌そのものをヒトに投与することには問題がある。そこで我々は結核菌のアジュバント効果を示しうる最少単位であるとされているムラミルペプチドを用いて

その効果を検討した。すなわちムラミルペプチドに DNP-lysine を導入し、この DNP-ムラミルペプチドを前投与したマウスを DNP-OA で免疫し、抗 DNP IgE 抗体の産生を追跡した。DNP-ムラミルペプチドの前投与により有意に抗 DNP IgE 抗体の産生は抑制された。しかしその抑制効果は DNP-Tbc 投与によるほど完全なものではなかった。

そこで我々はこのムラミルペプチドの IgE 産生に対する抑制効果を更に増強するため、結核菌に特有の脂肪酸であるミコール酸をムラミルペプチドに導入し、このミコイル・ムラミルペプチドに DNP-lysine を導入し、これをマウスに投与し抗 DNP IgE 抗体産生に対する影響を検討した。DNP-ミコイル・ムラミルペプチドの前投与により抗 DNP IgE 抗体産生の誘導は完全に抑えられることが明らかとなった。更に細胞移入の実験より、DNP-ミコイル・ムラミルペプチドの投与により IgE クラスに特異的なサブレッサー T 細胞が誘導され、それによつて抗 DNP IgE 抗体の産生が抑制されることがわかった。

アレルゲンに対する IgE 抗体産生制御のモデルとしてムラミルペプチドに卵白アルブミンを結合し、これをマウスに投与することによつて抗卵白アルブミン IgE 抗体産生が抑制されるかどうかを検討したところ、この化合物の前投与により抗卵白アルブミン IgE 抗体の産生が有意に抑制されること、この抑制もサブレッサー T 細胞の誘導によることが明らかとなった。

このように結核菌、またはそのアジュバント活性をになう合成化合物はアレルギーの有効な治療法開発への道を開くと共に T リンパ球を介しての IgE 抗体産生の制御機構を解析するうえにおいてよいモデルを提供する。

5. BCG 細胞壁骨格の抗腫瘍活性

(阪大第3内科) 小倉 剛

癌に対する抗腫瘍効果誘導を目的とした、BCG 生菌を用いた免疫療法は、現在もなお広く行なわれており、米国 NCI 発行の国際免疫登録簿掲載のプロトコルを分類すると、約 1/2 に BCG が用いられている。これまで、生化学的、物理学的に分画された種々の BCG 菌体成分の解析結果からみると、BCG 菌体の免疫賦活効果、抗腫瘍効果は主として菌体細胞壁に存在すると考えられていたが、東らは、細胞壁画分から更にミコール酸-アラビノガラクトサン-ムコペプチド複合体を精製し、その構造と免疫学的諸活性を明らかにしたうへ、これを cell wall skeleton (CWS) と名付けた。本シンポジウムでは、この CWS 画分の免疫療法効果について、動物実験腫瘍

での成績と臨床応用の成績について報告したい。

実験腫瘍としては、ACI/N ラットと同系線維肉腫 AMC-60 腹水細胞を用いた。BCG-CWS を正常ラット腹腔内に注入した後採取した腹腔浸出細胞 (PEC) およびそれらから調製した Mφ 画分の抗腫瘍活性を in vitro growth inhibition test, および cytotoxicity test で検定したところ、BCG-CWS で活性化された Mφ 画分に強い抗腫瘍活性が認められた。更に、これら活性化マクロファージと腫瘍細胞を混合し、正常動物皮内に注入すると、いわゆる Winn test でも BCG-CWS 活性化マクロファージが強い抗腫瘍性を示した。次いでラット腹腔内に腫瘍細胞を移植し、その後 BCG-CWS を 5~6 日間隔で注入すると、対照群に比較して治療群で有意の生存期間の延長がみられ、腹水貯留阻止、腫瘍の退縮像が認められた。腫瘍細胞をラット下肢筋肉内に移植し、移植 5 日後から 100 μg の BCG-CWS を反復注入すると移植部腫瘍の退縮がみられた。移植する腫瘍細胞数を増やし、移植部腫瘍が CWS の注入で退縮しない状態で各臓器への転移をみると、リンパ節への転移が有意に抑制されていた。これらの実験結果から、BCG-CWS が示す癌の増殖に対する治療効果の発現には、macrophage activation が深く関与していると考えられる。

一方、臨床的には教室で、まずメラノームを対象に BCG-CWS の局所注入と維持療法としての皮内投与の治療効果が確認された後、山村教授主宰の元に肺癌とその胸膜炎を対象に全国の諸施設と協同で臨床研究が行なわれた。治療方針として、まず第一次療法としてその施設で従来行なわれてきた治療方針に沿つて、化学療法、放射線療法、手術療法などの既存の治療法が行なわれた後、BCG-CWS の免疫療法が併用された。1974年から1977年までに治療された患者455例を各病期、各組織型別にその生存率を生命分析表を用いて算出し、1971年から1974年に同一諸施設で治療された患者の生存率と推計学的に比較検討した。その結果、全症例間および各病期、各組織型間で追加免疫療法群でより優れた生命延長効果が認められた。特に癌性胸膜炎症例に対する局所化学療法後の CWS 胸腔内注入療法の臨床効果にはみるべきものがあつた。

これら BCG-CWS を用いた臨床研究に併行して、東らは広く mycobacteria 類縁菌の CWS についても検討し、Nocardia rubra の CWS に、より優れた抗腫瘍性を見出した。続いて、Nocardia CWS を用いるプロトコルが新しく作られ、肺癌と癌性胸膜炎で randomized trial による臨床研究がスタートしている。

シンポジウム III

マクロファージと結核感染

〔4月8日 14:50~16:50 A会場〕

座長 (慶大微生物) 齋藤和久

はじめに

座長 齋藤和久

ご承知のように、結核とマクロファージの密接な関係は古くから知られており、例えば結核病巣における肉芽腫形成、類上皮細胞が組織球・マクロファージに由来することが知られていた。そして更に、結核においては、マクロファージに取り込まれた感染菌が細胞内でも増殖することが実験的に明らかにされ、細胞内寄生細菌感染症の概念が生まれ、またそのような感染症に対する防御免疫には、細胞性免疫の成立により生じたエフェクターTリンパ球の影響下にあるマクロファージが細胞内に取り込んだ感染菌の増殖を阻止することが主役を果たすことが明らかにされたのである。このようなマクロファージと結核感染の問題を、本シンポジウムにおいてはマクロファージに焦点をおいて討議していきたい。

マクロファージの結核感染における役割を機能の面からみると、①感染初期の防御機構としての役割、②細胞性免疫応答の誘導、および誘導により生じたエフェクターTリンパ球の免疫発現に際し必須とされる抗原提供細胞としての役割、③エフェクターTリンパ球の免疫発現により活性化されたマクロファージの感染防御免疫における役割に大別されるが、免疫応答の面からみると、マクロファージは②を含め免疫応答の調節に働き結核感染にかかわる。

①、③の感染防御におけるマクロファージの役割の追究は、結核菌に対するマクロファージの細胞内殺菌あるいは静菌機構の解明であり、それはマクロファージの代謝との関連で追究されている。

②に関しては、近年、以下のことから、Tリンパ球の抗原認識機構と関連して重要な問題を提起している。それはTリンパ球が抗原を認識して分化・分裂しエフェクターTリンパ球となるためには、外来抗原とともに抗原提供細胞(マクロファージ)の細胞膜に major histocompatibility gene complex (MHC) によりコードされて表現されているプロダクト(感染防御細胞性免疫や遅延型アレルギーの場合は MHC の I 領域によりコードされるおそらくは Ia 抗原)をも認識しなければならないと

いうことである。そしてこのようにして誘導されたエフェクターTリンパ球は、再び、誘導される際に認識したと同じMHCプロダクトを外来抗原とともに認識しないと免疫機能を発現できないのである。

③におけるマクロファージの活性化の問題は、またマクロファージがどのようにしてエフェクターTリンパ球の影響を受けるかという面から追究されなければならない。一方、結核感染においては結核菌の菌体成分がマクロファージに対し大きな影響を与えるという事実がある。この2つの問題を比較検討することも興味深いであろう。

ところで、マクロファージと総称されている細胞集団は、種々のマーカー、例えば細胞膜に表現される免疫グロブリンのFcに対するリセプターの有無、MHCによりコードされ細胞膜に表現されるIa抗原の有無などにより亜集団に分けられ、各亜集団の機能が異なることが明らかにされつつある。そしてまた、これら種々のマーカーの表現と、マクロファージの分化の過程との関連も考えられてきている。これらの問題を解析していくためには、異なつたマーカーをそれぞれがもつ、種々な培養株化された cell line を用いてマクロファージの機能を追究することが、一つの有用な研究手段となつており、その成果が期待されているのである。

以上、本シンポジウムで取り上げられる問題のうちいくつかに関し述べたが、活発な討論により、この分野の研究、ひいては結核研究全般の将来の発展に寄与できることを期待する。

1. 顆粒球やマクロファージの殺菌と関係する活性酸素生成の機構

(九大生化学) 水上茂樹

食細胞が食作用によつて取り込んだ細菌を殺す機構は長い間消化作用によるものと考えられてきたが、近年の研究によるといわゆる「活性化酸素」が主として殺菌に関連していると考えられるようになった。活性酸素と呼ばれているのは、超酸化イオン (O_2^-)、過酸化水素 (O_2H_2)、ヒドロキシルフリーラジカル ($HO\cdot$)、一重項酸素 (1O_2) である。

細菌の取り込みとともに食細胞の酸素消費は上昇する。この変化は細菌取り込みのためのエネルギー供給反応ではなく、殺菌と関連するものである。ミトコンドリアの酸化的リン酸化と関係していないことは、青酸やオリゴマイシンなどで阻害されないことによつて明らかである。この酸素消費の増加は NADPH-酸化酵素の活性化によるものであり、この酵素は NADPH によつて酸素分子 (O_2) を還元して O_2^- とする。 H_2O_2 は O_2^- のディスムテーションによつて作られ、 $HO\cdot$ や 1O_2 も引き続き作られる。食細胞中に取り込まれた細菌は活性酸素によつて直接に殺されたり、ミエロペルオキシダーゼ- H_2O_2 系の触媒するハロゲン化によつて殺菌される。ミエロペルオキシダーゼによつて作られるアルデヒドも殺菌作用を示す。

NADPH-酸化酵素の活性化は細菌が細胞膜と接触することによつて起きるもので、取り込みの過程を必要とはしない。例えば細胞の運動を阻害し細菌の取り込みを阻害するサイトカラシン E (または D) は顆粒球やマクロファージの O_2^- 生成反応を活性化する。サイトカラシンで刺激した細胞の外液に大量の O_2^- や H_2O_2 が出現する。このうちで O_2^- は食細胞より放出されたもので、 H_2O_2 は二次的に O_2^- から作られたものである。 O_2^- を産生する NADPH-酸化酵素は細胞膜の表面にあると考えられており、細菌の取り込みを伴うばあいに細胞膜が陥没して食胞 (ファゴソーム) を形成するとそれに伴つて食胞内面に移り、 O_2^- を食胞内に放出して殺菌の役割を果たす。サイトカラシン処理によつて食胞形成が阻害されると、 O_2^- は細胞外に直接に放出される。サイトカラシン処理のときにみられる H_2O_2 出現は SOD (超酸化化物ディスムターゼ) によつて阻害されるのにたいし、細菌取り込みのさいの反応は阻害されず、後者のばあいが H_2O_2 食胞から放出されたものであることを示している。

食作用によつて活性化される NADPH-酸化酵素は顆粒成分 (細胞膜断片?) に見出される。細菌取り込みに伴う H_2O_2 放出が p-ヒドロキシマーキュリ安息香酸 (PCMB) のような膜透過性薬品によつてのみ阻害されるのにたいし、サイトカラシン処理による H_2O_2 出現が p-マーキュリベンゼンスルホン酸のように不透過性の薬品によつても阻害されることは、上記の機構を支持する。

サイトカラシンによつて誘発される O_2^- 放出はコンカナバリン A, D_2O などで促進され、環状 AMP によつて阻害される。このことは NADPH-酸化酵素の活性化に微細管 (マイクロチュービュル) が関連していることを示している。活性の直接の引き金が細胞内 Ca^{2+} イオンである可能性を示す実験として、 Ca_2^+ の細胞内拮抗剤である TMB-8 (ジエチルアミノ・オクチル・トリメトキ

シ安息香酸) によつて活性化が阻害され、これは Ca^{2+} (イオノフォア A 23187 存在下) によつて解除される。

サイトカラシン E による O_2^- 放出反応は顆粒球の機能検査、例えば慢性肉芽腫瘍の診断に用いられ、またマクロファージの機能検査への応用も試みられている。

これまで述べてきた活性化酸素生成に関しての顆粒球とマクロファージの性質の大きな違いはエネルギー代謝の型式にあり、顆粒球の食作用および O_2^- 放出反応には酸化物リン酸化が不必要であり青酸などで阻害されないのにたいし、マクロファージはより好氣的な細胞である。例えば腹腔マクロファージの食作用またはサイトカラシンによる O_2^- 放出の誘発は酸化物リン酸化の阻害によつて一部低下し、肺胞マクロファージが食作用に用いるエネルギーの大部分は酸化物リン酸化に依存している。

2. Stimulation of hematopoiesis and activation of cytotoxicity by microbial products in tumor cell lines and normal mouse macrophages

(スローンケタリング癌研) Peter Ralph

1. Activity of macrophage cell lines in spontaneous, lymphokine- and antibody-dependent killing of tumor targets

Nine cell lines derived from 6 strains or F_1 hybrids of mice were studied for radioactivity release from tumor targets usually at a 10:1 effector to target ratio (E:R). Spontaneous cytotoxicity was mediated by J774 and RAW 264 macrophage lines against murine M1 myeloblastic leukemia line in a 16 hr assay, and by the non-macrophage line M9 against two NK (natural killer)-sensitive human targets, erythroleukemic K562 from a CML patient and monoblast U937 from diffuse histiocytic lymphoma. There was little spontaneous killing of SV-3T3 fibroblasts in a 40 hr assay by cell lines, but J774, PU5-1.8 and RAW264 showed 50~80% lysis in the presence of 10% lymphokine (LK) (from PPD stimulation of BCG primed spleen cells). RAW264 exhibited significant cytotoxicity at E:T \leq 1, at which peritoneal cells were inactive. LK-activated toxicity was also observed with these lines against M1, murine pre-B lymphoma 18-8, and K562. In antibody-dependent toxicity, PU5-1.8 and RAW264 were effective with murine T lymphoma EL4, and human K562 and T leukemia CEM. There is a general correlation between anti-tumor toxicity and other markers of macrophage maturation (lysozyme, C receptor, antibody-

dependent phagocytosis and lysis of RBC, J. Immunol. 119: 950, 1977). However, the differences among effector cell lines in the method of killing and in the spectrum of sensitive targets suggests that several mechanisms of toxicity and perhaps several sublineages of macrophages are involved.

2. Role of immunoglobulin class and mechanisms of antibody-dependent phagocytosis and lysis of red blood cells (RBC) by macrophages

Several reports suggest that subclasses of IgG antibody differ in ability to collaborate with effector cytotoxic cells, although the preparations were usually not pure and nor of similar binding activity. We tested a number of mouse hybridoma antibodies to RBC (B. Diamond, J. Immunol. 121: 1329, 1978) with similar avidities. When normalized by a binding assay (using ^{125}I -rabbit anti-mouse k chain) or by hemagglutination titer, 3 different IgG₁, 3 IgG_{2a} and 3 IgG_{2b} monoclonal antibodies all directed lysis and phagocytosis of RBC by oil-induced peritoneal exudate cells and by RAW264 cell line. One IgG₃ preparation was only active at high concentrations, confirming the relative lack of receptors for this class on macrophages. Two IgM antibodies were inactive, even at 1000 times optimal hemagglutination units for IgG-mediated macrophage effect. One IgG_{2a} antibody did not hemagglutinate nor cooperate with macrophages despite good binding activity. One IgG_{2b} antibody directed normal macrophage functions but was unable to agglutinate RBC. Possible defects in the structure of these two hybridomas is being investigated. These results show essentially no difference in the three major IgG classes in directing macrophage functions.

Physical and chemical conditions affect peritoneal and RAW264 macrophage ingestion and cytotoxicity. Assay in tissue culture dishes showed mostly lysis of targets, while tubes promoted phagocytosis. At concentrations inhibiting ingestion, sulfhydryl-blocking agents iodoacetate, NEM and PCMB, and esterase inhibitors TLCK, PMSF and DFP stimulated lysis of RBC. Pretreatment of effector cells but not targets also augmented the lytic reaction. Three other macrophage cell lines with very weak killing activity were stimulated by iodoacetate, but two lymphoid cell lines showed no cytotoxicity with or without the drug. In contrast to these enzyme inhibitors, trypan blue blocked peritoneal exudate and cell line lysis with no effect on

phagocytosis. Trypsin pretreatment also inhibited RAW264 but not peritoneal cell cytotoxicity. There was little effect of these agents on macrophage Fc receptors as measured by EA rosettes, or on cell viability or production of lysozyme and β -glucuronidase. We conclude that the two macrophage effector mechanisms are independent, can be inversely modulated by environmental conditions (assay vessel), and are regulated by enzymes or proteins specific for each process,

In other studies of macrophage toxicity, antibody dependent killing of tumor as well as RBC targets was inhibited by trypan blue, suggesting a common lytic mechanism. A variant clone of J774 cell line deficient in superoxide anion production (B. Bloom, Einstein College of Medicine) killed RBC as well as the proficient parent and other clones, suggesting that oxygen radicals are not involved. Lysis of both tumor and RBC targets could be enhanced by preincubation of macrophage cell lines with LPS (lipopolysaccharide) or PPD (tuberculin purified protein derivative) (J. Immunol. 119: 950, 1977).

3. Induction of myeloid and megakaryocyte stimulating factors in macrophages by microbial substances

Macrophage cell lines can be induced to produce neutral proteases, prostaglandins, granulocyte-macrophage colony stimulating factors (GM-CSF) and B and T lymphocyte stimulating factors, similarly to normal macrophages (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 76: 2326, 1979; J. Immunol. 122: 497, 1979; J. Exp. Med., 148: 811, 1978; Cancer Res., 38: 1414, 1978). Inducing agents include LPS, PPD, *Mycobacterium* BCG, yeast zymosan, pIpC, dextran sulfate, and tumor promoter phorbol myristate.

Murine megakaryopoiesis is stimulated *in vitro* by megakaryocyte colony-stimulating factor (MK-CSF) and megakaryocyte-potentiating factor (MK-PF). Alone MK-PF does not promote megakaryopoiesis directly *in vitro* but shares properties with thrombopoietin by increasing the incidence of clonable megakaryocyte progenitor cells (Blood Cells 5: 35, 1979). MK-PF is found in culture supernatants of murine bone marrow and adherent peritoneal cells. Abnormal thrombopoiesis is observed in some patients with tuberculosis and changes in the level of megakaryocyte stimuli produced by macrophages induced by microbial

adjuvants including BCG and N-acetyl muramyl dipeptide (MDP) have been investigated. Serum and three-day lung conditioned medium from mice injected with MDP (4 or 40 μ g) contained high levels of MK-PF. Maximum levels could be obtained at a 1:50 dilution of the lung-conditioned medium. Exceedingly large colonies (>200 cells) were obtained. Small quantities of MK-CSF were also detected, but only at low dilutions of the conditioned medium. By contrast injection of LPS did not induce MK-PF despite high GM-CSF concentrations. *Mycobacterium* BCG and zymosan were also especially active in producing MK-CSF and ML-PF by culturing with mouse peritoneal cells *in vitro*. Some macrophage cell lines produce MK-CSF and can be induced for MK-PF production (Table 1). Thus stimulation of host macrophages by mycobacteria or their cell components may stimulate the production of factors influencing megakaryocyte maturation and platelet turnover in tuberculosis patients with platelet disorders.

Table 1. Induction of Granulocyte-macrophage (GM) and megakaryocyte (MK) stimulatory factors

Source	Colonies per 10 ⁵ marrow cells		
	Gran-M ϕ (GM-CSF)	Megakaryocyte Stimulator* (MK-CSF)	Potentiator** (MK-PF)
Macrophage line#			
WEHI-3	160	10.9 \pm 2.6	0
J774	0	0	5.9 \pm 0.8
J774+LPS 1 μ g/ml	104	0	
P388D ₁	0	0	0
P388D ₁ +LPS 1 μ g/ml	98	2.8 \pm 0.9	15.7 \pm 1.4
RAW264	0	0	0
RAW264+LPS 0.01 μ g/ml	77	0	0
T lymphoma line#			
EL4	0	0	0
EL4+Con A 25 μ g/ml	88	2.6 \pm 0.6	3.2 \pm 0.6
Lung conditioned medium \odot			
MDP 40 μ g iv (or 4 μ g)		3.3 \pm 0.7	34 \pm 2
LPS 10 μ g iv (or 1 μ g)		0	0

* MK-CSF (megakaryocyte colony stimulating factor) assayed in the presence of potentiator (peritoneal macrophage conditioned medium).

** MK-PF (potentiation factor) assayed in the presence of MK-CSF (WEHI-3 conditioned medium).

0.1ml conditioned medium assayed in 1ml agar colony assays.

\odot MDP (N-acetyl muramyl dipeptide) or LPS inducted iv, lungs collected 5 hr later and incubated 3 days serum free; 0.1 ml of 1:50 dilution assayed.

3. 肺胞マクロファージの抗結核菌作用機構

(熊本大第1内科) 安藤 正 幸

[目的] 肺胞マクロファージ(AM)は下部気道におけ

る生体防御機構の主役をなしており、結核感染の初期防御にも重要な役割を担っていると考えられる。しかしながら、正常動物のAMは、*in vitro*においては、結核菌のなかでも弱毒菌に属するBCG菌の細胞内増殖を抑制し得ない。このことは、*in vivo*と*in vitro*におけるAMの機能に discrepancyがあるものと推測される。すなわち*in vivo*においては、肺胞内環境因子、とりわけAMが存在する肺胞被覆層にAMの機能を活性化させる物質があつて、AMの抗結核菌作用を高めている可能性である。我々は、この仮説を検討する目的で、肺胞被覆層成分の存在下におけるAMの抗結核菌作用機構について検討した。

[方法] 動物は家兎を、結核菌はBCG菌を用いた。AMはMyrvikらの方法で採取し、培養液はRPMI 1640+10% FCSを用いた。肺胞被覆層成分としては、剔出肺を生食水で経気道的に洗浄して得た液を、遠沈にて細胞成分を除去後、更に millipore filter にて粘液、塵埃、細菌を除去した。この液をDiaflo膜で濃縮後、millipore filter にて無菌化したものを用いた(以下PWと略す)。AMの機能は、BCG菌の細胞内増殖抑制効果、ガラス面への粘着能、NBT還元能、スーパーオキシド(O₂⁻)産生能で検討し、形態学的には走査型電顕(SEM)による観察とspreading率で検討した。試験管内でのO₂⁻産生はxanthine oxidase-purine systemを用いた。PW中のAM活性化物質の精製にはsepharose 4B column chromatography, affinity chromatography, 免疫電気泳動法などを用いた。

[成績] A. 正常家兎について

1. PWの存在下におけるAMの形態と機能

正常成熟家兎から得たPWを正常AMの単層培養に添加すると、AMはガラス面への粘着能が亢進し、spreadし、NBT還元能、O₂⁻産生能が亢進した。SEMでは細胞膜のmicrovilli, filopodiaの増大と数の増加、rufflesの消失がみられた。これらの変化はPWの蛋白量、作用時間に相関した。対照としたlymphokineでは変化を認めなかつた。以上の結果は、正常AMは正常PWの存在下で活性化AMとなることを示している。

2. PW活性化AMの抗BCG菌作用

正常AMにBCG菌を感染させ培養すると、BCG菌はAM内で増殖し、AMのO₂⁻産生は明らかに低下した。一方、BCG感染AMにPWを添加すると、AMはBCGの細胞内増殖を抑制し、O₂⁻産生は亢進していた。このことは、PW活性化AMは抗結核菌作用を示し、その機序にO₂⁻が関与していることを示唆している。

3. O₂⁻-generating-catalase systemによる試験管内BCG殺菌作用

試験管内で産生された O_2^- は steady-state に O_2^- が産生される pH 4.0~5.0 の条件下で BCG に殺菌的に作用するがその力は弱い。しかし、この系に catalase が存在すると殺菌効果が増強した。AM の phagosome 内は acid pH であること、また AM は多量の catalase を有し、その一部は phagosome 内に移行しうることから、この殺菌系は AM で起こり得る機序と思われる。

4. 活性化 AM の NAD(P)H oxidase の検討

PW 活性化 AM の O_2^- 産生は KCN 耐性であった。そこで PW 活性化 AM の postnuclear fraction における NAD(P)H oxidase 活性について検討したが、正常 AM との間に差はなかつた。AM の O_2^- 産生機構は PMN と異なる可能性がある。

5. PW 中の AM 活性化物質の検討

正常 PW を Sepharose 4B でゲル濾過すると、5 画分に分けられた。活性化物質は第 4 画分のみ存在し、この画分を更に affinity chromatography, 免疫電気泳動法などで検討した結果、肺内 IgG であることがわかつた。

6. Neonates の AM と PW の検討

感染抵抗力の低い neonatal rabbits の AM の O_2^- 産生能は弱く、またその PW の IgG 含有量は極めて少なく、AM 活性化作用は認められなかつた。このことは上述の正常成熟家兎における AM と PW に関する知見を支持するものである。

B. BCG 肺肉芽腫病変家兎について

正常家兎と同様の検索を行ない、肺肉芽腫病変の AM の O_2^- 産生能は亢進していること、この病変からの PW は正常 PW 以上に強く AM の O_2^- 産生を亢進させること、そして AM 活性化物質として、正常 PW や血清中に存在しない肺局所由来と思われる別の物質 (m. w. 200,000~700,000) があることがわかつた。このことは、AM の O_2^- 産生を誘導する機序は単一でないことも示唆している。

〔結論〕 以上の結果から、我々は正常ならびに炎症肺における AM の活性化とその抗結核菌作用機構を次のように考えている。正常肺では、肺胞被覆層中の肺内 IgG が AM の細胞膜に結合すると、細胞二重膜外層で O_2^- 産生が高まる。この O_2^- は phagosome 内に放出され、 O_2^- -generating system 単独、あるいは catalase の共存下に、抗菌作用を示す。肺に炎症が起こると、肺局所で産生される IgG や血清由来の IgG で、この機序が更に増強されると共に、炎症肺局所で新たに産生される別の AM 活性化物質により、 O_2^- -generating system は更に亢進し、その結果炎症肺の AM はより強い抗結核菌作用を示すようになるのであろう。

4. マクロファージの活性化と分化

(国立予研結核) 徳 永 徹

(1) 結核免疫の成立とマクロファージ

結核感染におけるマクロファージの役割は、いくつかに分けて考えられる。結核初感染の場合には、結核菌に対する生体の初期反応の一環として、マクロファージは菌を捕食するが、この段階のマクロファージの殺菌能力ははなはだ弱いと考えられている。しかしこれらのマクロファージのあるものは、結核菌のもつ抗原を処理し、マクロファージの細胞表面の Ia 抗原と associate した形で、その抗原情報を T リンパ球へ提示し、それに対するレセプターをもつ T リンパ球は増殖して、クローンの増大がおこる。これが結核免疫の成立過程であり、このリンパ球が感作リンパ球である。再感染の場合にも、抗原情報は同様な形でマクロファージによつて感作 T リンパ球へ提示される。私どもはまずこのような結核菌抗原の情報をリンパ球へ提示するマクロファージに関し、以下の点について私どもの実験成績を示したい。

a) モルモットの BCG 感作リンパ球を PPD で刺激する場合、マクロファージが必要であるが、そのマクロファージの組織適合抗原とリンパ球のそれとが一致していなくてはならない。ただし、数種の近交系モルモット間の血清を用いてしらべたところでは、いわゆる I 領域遺伝子産物のすべての一致が必要というわけではない。

b) 先天的に結核抵抗力が弱いと考えられるマウスにおいて、結核感作の成立がみられず、代りにサブレッサー T リンパ球が誘導されること、またこのようなマウスのマクロファージは結核菌抗原のリンパ球への提示能力が低いことが見出された。

c) 抗原情報を提示しうる細胞はマクロファージに限らないが、Ia 陽性マクロファージを濃縮することにより、それが食作用をもち、Fc レセプター陽性であることを見出した。

(2) 結核免疫の発現とマクロファージ

感作 T リンパ球がマクロファージを介して抗原と結合し、リンフォカインを産生放出することにより、局所にマクロファージを集積せしめこれを強く活性化することが、結核免疫の発現過程と考えられている。

私どもは、リンフォカインがマクロファージを活性化する機構の研究を行なつてきたが、それらの中から、以下のような問題につき実験の結果を述べてみたい。

a) リンフォカインとマクロファージの相互作用の最初のステップは、リンフォカインの細胞表面レセプターへの結合である。マウスの場合、D-マンノースがこのレセプターの主要構成糖であることが、多くの実験事実から強く示唆された。LPS のマクロファージへの吸着も

D-マンノースにより阻止されるが、しかしマクロファージの LPS レセプターとリンフォカインレセプターは、別個のものであることを示す成績が得られた。

b) リンフォカインによるマクロファージの活性化には、細胞内のマイクロフィラメントが必要であり、微小管の関与は少ない。また蛋白合成は不可欠であるが、DNA合成を必要としない。

c) リンフォカインにより活性化されるマクロファージには、heterogeneityがある。腹腔常在マクロファージは活性化されにくく、腹腔滲出性マクロファージはされやすい。この差は、リンフォカインレセプターの差による可能性があり、また前者は後者の分化が進み、一種の退行型である可能性がある。

d) マクロファージの活性化は、分化と密接に関連していると思われる。私どもは、リンフォカインを含むマウス血清自体が、マクロファージの分化を促すことを見出した。また合成 MDP には、マクロファージの前駆細胞の分化を促進する作用はないが、ある段階まで分化が進んでいると考えられるマクロファージのクローン (J 774-1 細胞) を刺激して、マクロファージ分化因子を産出せしめることを見出した。マクロファージの活性化は、マクロファージの分化の段階と関連があり、またマクロファージ活性化因子と分化促進因子との間にも関連がある可能性があり、これらについて、私どもの考えを述べてみたいと思う。

(共同研究者：赤川清子、山本三郎、片岡哲朗、中村玲子、田中弘久、米田尚弘、三浦馨、高橋宏)

5. 菌体成分 cell-wall skeleton (CWS) によるマクロファージの活性化

(富山医薬大第1内科) 伊藤正己

〔目的〕 感染や腫瘍に対する生体の防御機構において、マクロファージは重要な役割を果たすと考えられている。マクロファージは BCG などの免疫賦活物質によつて活性化されるが、その活性化機序は必ずしも明確ではない。

山村、東らは BCG, *Nocardia rubra* の各細胞壁からミコール酸・アラビノガラクトサン・ムコペプチド複合体を組成とする骨格成分 cell-wall skeleton (CWS) を抽出、精製して CWS のもつ強いアジュバント活性、細胞性免疫の誘導と増強、抗腫瘍効果などの免疫学的活性を明らかにした。したがつて CWS がマクロファージに及ぼす影響およびその作用機序に関する検討は極めて興味深い課題であると思われる。

本研究では CWS によるマクロファージの活性化について、特にマクロファージの腫瘍細胞傷害能に焦点をおいて解析することを目的とした。

〔材料と方法〕 BCG, *Nocardia rubra* からの各 CWS (各々 BCG-CWS, N-CWS と略す) を腹腔内投与 (50~100 μg) したマウス (C3H/He, C57BL/6, CBA) から腹腔マクロファージを、BCG-CWS (400 μg) または BCG (400 μg) を気管内投与したラット (呑竜系) からは肺泡マクロファージを採取して、以下の各指標についてマクロファージの活性化を検討した。

① 遊出数。BCG-CWS, N-CWS, BCG 各処置後、4~28日の期間について経時的に遊出される腹腔マクロファージ、肺泡マクロファージの細胞数を算定して、CWS がマクロファージ遊出能に及ぼす影響を観察した。

② 2-デオキシ-D-グルコース (2-DG) 摂取率。BCG-CWS, N-CWS, BCG 各処置後経時的に得た腹腔マクロファージ、肺泡マクロファージについて代謝活性の指標である 2-DG の摂取率を Siddigi らの方法を用いて測定した。

③ 食作用。BCG-CWS, N-CWS 各腹腔内投与マウスから得た腹腔マクロファージの zymosan に対する食作用を測定した。

④ 腫瘍細胞傷害能。N-CWS (通常、50 μg) 腹腔内投与マウス (C 57 BL/6, CBA) の腹腔滲出細胞をエフェクター細胞として、¹²⁵I-デオキシウリジン標識下 BL-3 細胞 (C 57 BL/6 マウス由来リンパ腫細胞) に対する腫瘍細胞傷害能を24時間の ¹²⁵I release assay で測定した。次に、腹腔滲出細胞について、④粘着細胞と非粘着細胞に分画、⑤抗マクロファージ抗血清と補体で処理、⑥抗 Thy 1.2 抗血清と補体で処理、⑦マクロファージ機能抑制物質カラゲナンで処理して、腫瘍細胞傷害性腹腔滲出細胞中のエフェクター細胞がマクロファージであることを同定した。また腫瘍細胞傷害性マクロファージの産生に最適な N-CWS の量、投与ルート、timing についても観察した。

更に CWS によるマクロファージの活性化機序を解明するために、無処置マウス腹腔細胞、培養マクロファージ細胞株を CWS で *in vitro* 処理して腫瘍細胞傷害能を種々検討した。

〔結果と結論〕

① 遊出数。CWS 投与により BCG と同等の著明なマクロファージの遊出、増加がみられた。腹腔マクロファージ数のピークは CWS 処置後 5~7 日であるが、肺泡マクロファージ数のピークは 14~21 日であり両者の間に差異がみられた。

② 2-DG 摂取率。腹腔、肺泡いずれのマクロファージも CWS により 2-DG 摂取率が有意に増強され、その程度は BCG による活性化と同等ないし以上で処置後 4~14 日間にわたつて維持された。

③ 食作用。zymosan に対するマクロファージの食作

用能も CWS 処置により著しく活性化された。

④ 腫瘍細胞傷害能。マウス腹腔内 CWS 投与5日後の腹腔滲出細胞は標的腫瘍細胞に対して著しく高い細胞傷害能を示した。この腹腔滲出細胞中の細胞傷害性エフェクター細胞は粘着性で、抗マクロファージ抗血清と補体で処理、あるいはカラゲナン処理によつて細胞傷害能を失うが、抗 Thy 1.2 抗血清と補体で処理しても影響をうけないことからマクロファージであることが同定された。また腫瘍細胞傷害性マクロファージの産生に最適な CWS 量は 50 μg /マウスであり、CWS 投与ルートは腹腔内投与が最適で、皮下、静脈内各投与では腹腔マクロファージの活性化がほとんど得られなかつた。マクロファージの腫瘍細胞傷害能は CWS 処置後5日前後が最も強く、以後漸次下降して約2週間以内に無処置のレベルに復帰するパターンを示した。

更に *in vitro* での無処置マウス腹腔細胞、培養マクロファージ細胞株の CWS 処理実験から、CWS が直接的にマクロファージを活性化するのではなく、リンパ球を刺激して放出される液性因子によりマクロファージが活性化される機序が示唆された。

以上の知見は CWS がマクロファージの免疫生物学的諸機能を著明に活性化する免疫賦活物質であることを示している。

6. BCG で誘導される細胞の結核感作および感染防御への関与

(北大免疫細菌感染)	加藤 一之
(北大免疫血清)	山本 健一
(北大免疫化学)	谷尾 吉郎
	済木 育夫
	東 市郎

oil-treated BCG 細胞壁 (CW) の静注によつて、活性化マクロファージの集団で形成される肺肉芽腫は細胞性免疫の機序によつて誘導されること、およびこの肺肉芽腫が、その毒力結核菌の aerosol 感染に強力な防御を与えることを、我々は明らかにしている。

最近、このような肺肉芽腫が予め静注された BCG 生菌によつて抑制されることを見出した。そこで、この現象解明のアプローチとして、おそらく類似の細胞性免疫の機構の関与によつて成立すると思われるマウスの足蹠における delayed hypersensitivity の発現に及ぼす BCG 生菌静注の抑制について、delayed hypersensitivity の *in vitro* の指標とされる、MIF test を用いて解析し、この抑制因子がマクロファージ様の細胞であることを明らかにした。

〔方法〕 マウスは主に C3H/HeMS (C3H) を使い、一部の実験には C57BL/6 (B6) を用いた。感作抗原に

は BCG-CW 300 μg を o/w として用い、マウスの皮下に感作、4週後に PPD による足蹠反応で確かめた。BCG は 7H 9 培地で 8~10 日間培養して得た菌を 50 mg/ml の suspension として -70°C に保存し、使用時に融解した。死菌作製にはこれを 100°C 30分間、加熱した。MIF 活性は 12% casein sodium-saline で刺激して得た腹腔浸出細胞 (PEC) を毛細管につめ、Skyles-Moore 型 chamber を用いて PPD 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を含む培養液で 24 時間、遊走させ、対照培養液のものとの面積比を MIF 活性とした。

〔結果〕 BCG 生菌 (10^8) を BCG-CW 感作 3 週前に腹腔、あるいは静脈に投与しておくで足蹠反応は抑制され、この動物の PEC の MIF 活性も抑制された。BCG 死菌前処理の場合は腹腔投与では足蹠反応は抑制されず、静注のみで抑制された。しかし、この際、MIF 活性は抑制されず、*in vivo* の現象と一致しなかつた。この現象を解析するために BCG-CW 感作 4 週の PEC と BCG 生菌静注 3 週のそれを等量混合して、MIF 活性を調べると明らかに低下していた。一方、BCG 死菌を静注して得た PEC との混合では MIF 活性の低下は認められなかつた。この実験事実には BCG 生菌静注マウス PEC の中に MIF 活性を低下させる細胞の存在を推定させた。そこで、この細胞を adherent 細胞と non-adherent 細胞に分けて調べてみると、adherent 細胞にこの作用が見出され、抗 BA θ 、および抗マウス Ig と補体の処理にも影響を受けない細胞であつた。

この抑制細胞は BCG 生菌静注何日後に出現してくるかを調べるため、BCG 生菌静注後 3, 12, 21 日の各 PEC を調べてみると 12 日以降に出現することが示された。また、この細胞は H-2 を異にする BCG-CW 感作 B6 マウス PEC の MIF 活性も抑制する能力を有することも示された。

次に薬剤に対する効果を調べた。Indomethacin 存在下で MIF を行なつたところ、 10^{-2} , 10^{-3} $\mu\text{g}/\text{ml}$ の存在で抑制は解除された。一方、BCG 生菌静注マウスに Methotrexate を 500 $\mu\text{g}/\text{匹}$ 腹腔に投与して得られた PEC は MIF 活性を抑制する能力を欠いていた。

〔まとめ〕

1) BCG 生菌、および死菌を静注にて前処置しておくで遅延型反応が抑制される。この現象を *in vitro* の系で解析したところ、BCG 生菌静注によつて腹腔に T, B 細胞に属さない adherent 細胞——おそらくマクロファージ様細胞——が抑制細胞として働いていると考えられる結果を得た。また BCG 死菌前処置による抑制は腹腔に抑制細胞が見出せぬことから、両者の前処置による抑制機序は異なつていると推定される。

2) この adherent な抑制細胞は H-2 barrier を越え

て働くと思なされる。

3) Indomethacin の存在で MIF 活性の抑制が解除されたことから、この抑制には Prostaglandin が関与し

ている可能性が考えられる。

4) BCG 生菌静注によつて誘導された抑制細胞は Methotrexate に感受性があると推定される。

要 望 課 題

要 望 課 題 I

結 核 性 空 洞

〔4月7日 14:05~15:40 B会場〕

座長 (国際刀根山病) 山 村 好 弘

は じ め に

座長 山村 好弘

化学療法の発達が充分でなかつた時代には、空洞は肺結核の治療において極めて厄介な存在であつた。そして空洞内の菌陰性化を達成できないこともしばしばあり、そのため排菌や耐性菌の出現や喀血の原因ともなり、管内性転移によるシェーブや他人への感染をひき起こした。しかしINH, RFPにSMまたはEBを併用する強力な化学療法によつて少なくとも初回治療に関しては、治療中断や免疫不全を来すような原因のないかぎり、100%に近い排菌の陰性化が認められ、菌陰性空洞の増加が報告されている。さて空洞の治療形式としては、開放性治療、癒痕性治療、閉鎖性治療の3つが考えられる。そして強力な化学療法によつて達成された菌陰性化空洞が、病理学的に定義された開放性治療空洞を必ずしも意味するものでないが、とにかく大きな進歩であることに変わりはない。しかしながら、かつての化学療法が成功せず、排菌を持続するものに対して再治療を行なう場合には、INH, RFPを中心とする強力な化学療法を行なつても、初回治療ほど鮮やかな効果は認められず、今なお排菌を持続するものが多数認められ、しかもほとんどの薬剤に耐性を有している。そしてその原因の大部分は肺空洞からの排菌が原因と考えられる。このことから、現在でも肺空洞は結核治療の癌として存在していることも事実である。

もとより肺空洞は他の細菌の感染でも形成される。例えば肺炎や肺膿瘍の場合にも時には空洞が形成されることもある。しかしこれらの空洞は結核菌の感染によつて形成される空洞に比べれば、はるかに少なく、空洞壁も薄く、抗生物質の投与により容易に治療する。なぜ結核菌のみが他の細菌に比べて簡単に空洞を形成し、治療しにくいのであろうか。かつて山村会長は、実験的に動物に結核性肺空洞を形成することに成功され、そしてそれらの形成には、結核菌とそれに対する遅延型のアレルギー反応が重要な役割を演ずることを明らかにされた。このような背景をもとにして、山村会長より「結核性空洞」が要望課題として取り上げられたのは誠に當を得たもの

と考えられる。そして応募された9人の演者にそれぞれ、最近の知見を述べていただくことになつた。

まず前田氏は、このようにアレルギー反応の結果形成される肺空洞について、治療のみで形成が阻止できるかどうかについて動物実験をモデルにして述べられる。次に3人の演者によつて空洞形成の過程で、組織にどのような反応が起こっているのであろうかという点が述べられる。まず富野氏は肺病巣内のプロテアーゼについて生化学的な立場から、田中(不)氏は、BCG皮膚病巣をモデルとしてliquefactionにあずかるマクロファージのライゾゾーム酵素ならびにミトコンドリア酵素について組織化学的な立場から、また仁士氏は肺病巣について電子顕微鏡を用いて、細胞学および細胞化学的な立場から述べられる予定である。これらはいずれも動物実験の成績であるが、実際に人間の場合についてはどうかという点で、小原氏は、灌注気管枝の閉塞によつて生じる充実空洞について、その発生の機序、組織学的、細菌学的特色について、また山下氏は、治療が行なわれた切除肺空洞の菌培養成績とX線像との対比について、田中(一)氏は、RFP使用による菌陰性化空洞の病理組織学的特徴について述べられるが、これらは結核の治療にたずさわっているもののみならず、基礎的研究を行なっている者にとつても興味ある発表と考える。次に東村氏は、非定型抗酸菌の感染によつて形成される肺空洞について、その特色を述べられる。最後に山本氏が空洞の外科的療法としての空洞形成術について、その特色、適用範囲、問題点について発表される。

おわりにこれらの演題に対し、基礎的、臨床的な面から、活発な討論や発言を期待したい。

1. 実験的結核性肺空洞形成に及ぼす化学療法の効果と遅延型反応との関係 °前田秀夫・山村好弘・小川弥栄 (国際刀根山病)

〔目的〕 人が肺結核に罹患した場合、空洞がしばしば形成される。そこでこの空洞形成を化学療法によつて阻止できないかどうかを、動物実験によつて検討した。またこのさい、空洞形成とPPDを抗原とする遅延型反応や液性免疫との関係についても観察した。〔方法〕 ①兎を3群に分け、各群の兎に市販のBCG生菌1.25mg(乾

燥量)を0.1 mlの流動パラフィンに懸濁して両側の肺内に注射した。そして第1群は対照としてそのまま放置し、第2群は化療群としてSM 20 mg/kg, INH 10 mg/kg, RFP 10 mg/kgを毎日投与した。第3群は化療・減感作併用群として、SM, INH, RFPを投与するとともに、人型H37Rv菌のPPD 1 mg/kgを週3回静注した。そしてBCGの肺内注射後5～6週後に屠殺剖見して肺病巣を観察し、同時に病巣部の菌培養を行なった。またPPDを抗原として皮内反応および角膜反応を行なった。

②2群の兔の肺内に、人型H37Rvの加熱死菌(乾燥量1.25 mg)を0.1 mlの流動パラフィンに懸濁して注射した。そして第1群の兔には、正常兔の血清を、第2群の兔には結核加熱死菌で感作した兔の免疫血清を1回10 ml 週2回静注した。そして4週後に屠殺剖見して、肺の病巣を観察した。〔成績〕①BCG生菌を肺内注射した場合、無処置群では肺に空洞と壊死を有する病巣を認めた。また化療を行なった群でも肺に空洞と壊死を認めた。これに対して、化療とPPDの注射を併用した群では、空洞や壊死は認められず、病巣は小さく、肉芽腫様病巣を示した。PPDを抗原とする皮内反応、角膜反応は無処置群が最も強く、化療群がこれに次いで陽性を示したが、化療とPPD注射併用群では陰性であった。

②結核加熱死菌を肺内注射し、それ以後正常兔血清および結核菌感作兔血清を移行した群では、両群の肺病巣には全く差を認めなかつた。またPPDによる皮内反応の強さも両群とも全く差を認めなかつた。〔考察・結論〕BCG生菌を兔の肺内に注射して、5～6週を経過すると、たとえBCGであつても一定量以上の菌量があれば空洞は形成される。また化療を行なつても、空洞形成は阻止できない。これは死菌を注射しても一定量以上の菌量があればアレルギー反応によつて空洞が形成される今までの実験結果とよく一致する。ただし一定量以下の菌量では空洞は形成されない。次に正常動物および結核死菌感作動物血清を移行しても肺病巣には差の認められないこと、およびPPDによる遅延型反応の強さと空洞形成がよく平行することから、肺空洞形成には、遅延型の細胞性免疫が関与しているものと考えられる。

2. 結核空洞形成と病巣組織の蛋白分解酵素 °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)

結核における空洞形成と病巣部におけるプロテアーゼ作用との関連について研究し、これまで報告してきた。その主なるものは以下の通りである。①病巣部におけるプロテアーゼ活性の上昇。②肺胞マクロファージのプロテアーゼ活性の上昇。③これらのプロテアーゼの中に、新しいチオールプロテアーゼ、カテプシンTを発見し精製した。④病巣部の蛋白の中の血清アルブミンによく似

た蛋白、Sp(A)が同じ病巣組織のプロテアーゼによつて速やかに分解されることを発見した。今回は、④の項目を中心に研究を進め、いくつかの知見を得たので報告する。〔方法〕病巣組織の粗抽出液をpH4.0, クエン酸緩衝液中にて、DTT, EDTA存在下に37°Cで1～4時間反応させたものおよび未反応のものをアクリルアミドゲル、ディスク電気泳動にかけクマジーブルまたはアミドブラック10Bにて染色し、蛋白パターンを比較して、そのバンドの消失を検討して、酵素活性を測定した。〔結果・考察〕未反応の病巣部粗抽出液はディスクパターン上、数本の蛋白バンドが観察されるが、その中で電気泳動度約0.7(BPB*の移動度1.0に対して)の蛋白は最も多く濃いバンドを示す。この蛋白は37°Cで反応させると消失してしまう。このことは、同じ病巣部組織中のプロテアーゼで分解されたと考えられる。この蛋白は牛血清または家兔血清アルブミンと同じような泳動度を持ち、細胞の可溶分画に存在し硫安分画50%以上に濃縮される。また後に示すような方法で部分精製したプロテアーゼは、牛血清アルブミンを組織蛋白同様に分解した。これらのことからこの病巣部蛋白はアルブミン様蛋白と考えられSp(A)と名づけることにした。一方Sp(A)を分解するプロテアーゼはチオールプロテアーゼ阻害剤(E-64)によつて阻害をうけることからチオールプロテアーゼと考えられ、また、このプロテアーゼ反応は高濃度のイオン強度を必要とする(NaCl, 0.2N)ことが明らかになつた。この酵素は硫安分画40～75%に存在し、酸性処理(pH4.0), Sephadex G-75カラムクロマトグラフィーにより、カテプシンT活性の分画を集めSp(A)を基質として反応させるとSp(A)は消失した。現在はDE-52カラムを使つて更に精製したカテプシンTを使つてSp(A)分解反応を調べることにより、カテプシンTとSp(A)分解酵素が同一であるかどうかを追求している>(*BPB=brom phenol blue)

3. 結核病巣の酵素学的変化とliquefaction °田中 不二穂・安藤正幸・杉本峯晴・西川博・徳臣晴比古(熊本大第1内科)津田富康(大分医大内科)

〔目的〕末梢血から結核病巣に浸潤したマクロファージ(Mφ)は、結核病変に特異的な、あるいは非特異的な機序により活性化され、ライソゾームおよびミトコンドリア酵素活性が著しく高くなる。これらの活性化されたMφ由来の各種水解酵素が乾酪巣の軟化融解に重要な役割を演じているとの考えに基づいて、家兔皮内BCG病巣を実験モデルとして、BCG病巣内Mφの各種水解酵素活性を組織化学的に検討し、更に病巣内細胞外液中の水解酵素活性を測定した。〔方法〕動物は2～3kgのNew Zealand白色家兔(♀)を用い、背部皮内にBCGを接種し、経時的に病巣の生検を行ない、同時に病巣の大

きさ、壊死巣の大きさおよびツ反応を測定した。生検した BCG 病巣はアセトンとドライアイスを用いて凍結した後、凍結切片を作成し、 β -galactosidase, acid phosphatase, β -glucuronidase, cytochrome oxidase, succinic dehydrogenase を酵素組織化学的に染色した。proteinase, hyaluronidase, chondroitinase 活性は substrate film technique を用いて測定した。病巣内細胞外液中の酵素活性は、病巣の表皮を切除し露出した BCG 病巣の上に plastic chamber を取り付け、48時間後に chamber 内液を採取し、DNase RNase リゾチーム活性を Schill & Schumacher の agar-substrate plate method にて測定した。[成績] BCG 接種2~3週後、病巣および壊死巣の大きさは最高に達し、病巣内 M ϕ は β -galactosidase をはじめとして高いライソゾームおよびミトコンドリア酵素活性を示した。これらの酵素活性は乾酪巣周辺に最も高く、すでに軟化融解した組織には酵素活性はほとんど認められなかった。病巣内細胞外液中の DNase, RNase リゾチーム活性は病巣が最も大きく、また M ϕ が最も高いライソゾーム酵素活性を示す時期、すなわち2~3週目に高い活性を示した。コントロールとしての正常皮膚ではこれらの酵素活性は極めて低かった。[考案] 活性化された M ϕ は、ライソゾーム酵素をはじめ多くの生物学的活性物質を細胞外に分泌することが知られている。また M ϕ の死後、そのライソゾーム酵素は細胞外に遊離される。BCG 病巣において、乾酪巣周辺部に存在する、活性化され、多くのライソゾーム酵素を持った生きた M ϕ 、あるいは死んだ M ϕ から、proteinase をはじめ多くの水解酵素が細胞外に遊離されることが、乾酪化物質の軟化、融解に関与しているものと考えられる。[結論] 結核性空洞の機序を BCG 皮内病巣をモデルとして検討した結果、乾酪化物質の軟化融解機序に活性化マクロファージのもつライソゾーム酵素ならびにミトコンドリア酵素が関与していることを知りえた。

4. 実験的空洞および肉芽腫病巣内類上皮細胞系細胞の細胞病理学的研究 仁士賢一(国療刀根山病・国立武蔵療養センター)

[目的] 実験的空洞および肉芽腫の病理組織学的研究はすでに確立しているが、これらの病巣で共通してみられることは、両者ともにマクロファージ(M ϕ)から出発した類上皮細胞系細胞が存在することと、線維芽細胞を含む結合織が存在していることである。空洞化への組織反応を制御するのは、結核菌菌体成分によることを山村らにより明らかにしており、またこの空洞形成に M ϕ 内プロテアーゼが関与することを富野は示唆している。彼らの実験系にみられる組織反応の主役を演じているのは肺胞 M ϕ を出発して形成していく類上皮細胞系細胞であることが明らかとなつている。演者はこの類上皮細胞系細胞

胞について透過型ならびに走査型電子顕微鏡を用いて検討を行なつた。[方法] 結核菌および、その菌体成分を用いてウサギ肺に作製した空洞および肉芽腫病巣の光顕標本および電顕標本を作製し、細胞学的、細胞化学的研究を行なつた。[成績] 結核菌および実験的空洞および肉芽腫病巣を形成しうる菌体成分をウサギ肺内に注入したときにみられるのは、まず細胞 M ϕ が集積することである。この M ϕ の細胞学的特徴は、細胞質内に豊富なライソゾームが存在することと、細胞膜表面に細胞突起を有することである。空洞壁の肉芽層および肉芽腫病巣には細い線維束によつて取り囲まれた類上皮細胞の小集団が集まっているのがみられるが、この組織反応は肺注初期にみられる M ϕ の集団形成によると考えられる。この M ϕ の産生は結核菌および菌体成分によつて強くなることはすでに知られているが、この M ϕ の集団形成は、結核菌および菌体成分によつてまた増強することが明らかとなつた。M ϕ の集団形成には細胞表面間の接合が関係しているが、M ϕ の表面より突起が突出して不規則な構造を示すと共に、細胞膜内粒子の分布も非常に不規則で、細胞膜の動的活動の存在が示唆される。細胞内ライソゾームには、種々のライソゾーム酵素の存在が証明されているが、細胞内に存在するカタレプシン B あるいはリゾチームが、肉芽腫の形成経過と密接な関係がみられることから、空洞形成および肉芽腫病巣の形成には M ϕ 内蛋白酶の機能と重大なかわりがあると考えられる。[結論] 結核性空洞および肉芽腫の形成は、結核免疫あるいは、アレルギーを基盤としていることは周知のところであるが、細胞学的見地からは、これを基盤として誘起された M ϕ が主役を占めており、更に M ϕ 内ライソゾームの機能が重要な位置を占めると考える。今後細胞学的には、疾病状態におけるライソゾームの機能を制御する機構が、重大な問題として発展していくものと考えられる。

5. 充実空洞について 小原幸信(京大結胸研)

充実空洞とは純病理学的に命名したものであつて、物質欠損を伴ういわゆる空洞ではなく、かつて結核空洞であつたものの灌注気管支が何らかの原因で閉塞し、空洞内に滲出物が貯留し、後に液性成分が消失し、滲出細胞が乾酪壊死を起こし、一見乾酪巣の外観を呈するに至つたものである。従来、乾酪巣と呼ばれているものには、結核病巣が乾酪化したもので空洞化する前のものと、充実空洞が含まれていたのであるが、この両者は成立機序が異なるほかに、組織学的にも細菌学的にもかなり異なつた所見を有するので、両者を区別して検討した。ここでは便宜上空洞化前のものを乾酪巣と呼び、空洞化した後に充実、乾酪化したものを充実空洞と呼ぶことにする。組織学的には、乾酪巣には乾酪壊死を起こす前に存在していた線維構造、特に格子線維の構造をよく残している

が、充実空洞では、その成立過程からも理解できるように、既存の線維性構造物は破壊消失し、残っているとしても破壊された断片が不規則に存在するにすぎない。もし充実前の空洞が浄化空洞、もしくはそれに近い状態であった場合は、病巣内には線維構造を認めない。この2つの病巣の乾酪化する前の浸潤細胞は、それらの成立過程からみて乾酪巣は類上皮細胞であり、他方充実空洞のそれは多核白血球である。古い結核病巣にはしばしば石灰沈着を認め、このことは時間が経てば起こるものと考えられてきた。勿論時間的因子は重要であるが、病巣を上記の2つに分けて検討してみると、石灰沈着が起こっているのは充実空洞であり、乾酪巣では認められない。特に空洞化が起こったが、乾酪物質が十分に融解排除されない時期に灌注気管支に閉塞が生じた場合の病巣について検討すると、かつて空洞化が起こり、充実した部分にだけ石灰沈着が起こっており、残存していた乾酪巣の部分には石灰沈着は起こっていない。一部の病巣で行なった細菌学的検討では、菌染色によつて発見される率は乾酪巣と充実空洞でほぼ同一であるが、充実空洞では培養陽性例はほとんどなかつた。このことは充実空洞では治癒が起こりやすいことを示している。治癒傾向判別の別の指標として、病巣被膜および周焦炎の状態を検討した。活動形と安定形の2つに大別すると、乾酪巣では活動性が大多数を占める(35/46)が、充実空洞では逆に安定性が多い(32/40)。このことから充実空洞は乾酪巣に比して治癒傾向が強いと言つてよい。なぜ充実空洞では菌が死滅するかについては不明であるが、充実空洞と発生機序を同じくする寒性膿瘍では菌を証明しないことが多いことから、好中球壊死巣中には類上皮細胞壊死巣に比べて殺菌物質あるいは菌発育抑制物質が多量に存在するのかもしれない。

6. 化療下のX線の結核性空洞の種類別からみた改善度と病巣内菌との関係 °山下英秋・松井昇一(静岡県立富士見病)

強化療は空洞内の結核菌を殺す力が著しいので、これまでの概念による空洞病巣の形態、ひいてはX線像の判読を変える必要があるとまでいわれている。しかしながら、出来上がった空洞の治癒機転は、以前の一次薬3者で豊富に経験した改善度、濃縮、ヒハク(浄化)、縮小および不変の4つに大別されて支障はないと思われる。ただ菌量の多い巨大空洞が改善しやすくなったことや通常の大サイズの空洞の改善度の速度が少し早くなったことは事実である。上述のように化療下のX線診断を軽視する傾向があるが、喀痰検査を組合せて、より良い情報を得る見方はないかと検討したのが上記テーマである。これを裏付ける資料としては菌培養を行なった切除肺病巣とX線像とを対比して調べる必要がある。残念ながら

RFP・INHを組合せた初期療法の切除肺症例は、極めて少ないので、以前のINH・SM・PAS(またはEB)による療法を主軸として検討してみた。資料は初期一次薬3者の切除肺149例、強化療法の同9例で、これらは排菌陰性期間2カ月から12カ月の例を選んであり、各主病巣の結核菌の培養と耐性検査を行なつてある。〔成績〕 化療開始時の空洞の種類を簡易化し、①厚壁型(Kd)、②非厚壁型(Ka, Kx)、③胸壁型(Ky, Ky+x)の3種類に分け、これらの改善度は上述の4種類とした。はじめに改善度について一言しておく、ヒハクでは病巣内菌は22例中わずか1例でしかも菌量も少なく感性であつたことから、治癒傾向は最もよかつた。濃縮と縮小は空洞の種類別によつて異なるので後述するとして、不変は空洞の種類に限らず最も悪い成績を示した。Kd 52例の改善仕方として濃縮が最もなりやすく(32例)、病巣内菌陽性菌は5例あつたが菌量も少なく感性であり、かつ5カ月以内の陰性期間に集中していたのでKdでは濃縮はポピュラーな治り方であり、一方15例に縮小を認め、病巣内菌は3例の感性菌があり、この中に陰性期間10カ月の例を認めたので濃縮より化療期間を少し長く行なえば、濃縮の場合と同様の好結果になると思われた。Ka 78例は濃縮31例(うち陽性菌9例)、縮小27例(陽性菌12例)およびヒハク20例(陽性菌1例)に分散していたのが特徴的であつた。濃縮の病巣内菌陽性9例の中で6例が使用薬剤に耐性となつており、これらは濃縮よりもむしろ充実に近い形を示し、悪い傾向を示した。縮小の方の病巣内菌陽性例はすべて感性で菌量も少なくなつたし、陰性期間が8カ月以内であつたので、更に化療継続により、病巣はほとんど好転するものと思われた。Ky 26例はヒハク10例で病巣内菌陽性は1例で感性であつたのに、縮小15例では同菌陽性4例のうち2例に耐性菌を認めたので、Kyの治癒の主軸はヒハク化であつた。またKyの濃縮は1例にすぎなかつた。

7. リファンピシン使用による菌陰性空洞の病理組織学的特徴について °田中一成・岩井和郎(結核予防会結研)

〔目的〕 結核性空洞に対してRFPを含む化学療法が強力な効果を示すことは、臨床的に喀痰中結核菌培養陰性化率が他の薬剤と比べて高いことによつて知られ、結核の短期治療を可能ならしめるに至っている。切除肺の病巣における成績でもSM・INH・PASの時代には長期に排菌陰性を続けている例からも20%前後に病巣内結核菌培養の所見を呈し、化療の限界を示していると考えられていたのに対し、RFPを含む化療を行なつた例では6カ月以上排菌陰性が続いていればほぼ全例が病巣内容培養陰性を示し、3カ月以上排菌陰性例においてもほぼ同様の成績を示している。このような所見はRFP投与

例においては治療期間と排菌の推移を見るだけで充分であるとの考えを生んでいる。しかしX線の経過を示標にしてみても RFP の治療効果はよく示される。例えば初回治療の単空洞例について RFP を含む化療群とそれ以外の治療群とでX線上の安定点に達するまでの期間をしらべてみると、RFP 群では8割の症例が目標点に達するまでの期間は8カ月、全例が到達するまでの期間は12カ月を必要とするが、非 RFP 群ではそれぞれ15.5カ月および20カ月であつた。この成績は空洞内容に対する化療の直接的な効果がX線所見という形態の変化においても現れうるということを示していると思われる。そこでX線所見のもとである病理学的所見に RFP がどのような影響を与えているかをみるために次のような研究を行なつた。〔方法〕 RFP 投与初回治療例の切除肺を集め、その空洞型、治療期間のほぼ一致する非 RFP 治療例を matched pair 法で選びだしその空洞壁の組織所見を比較した。〔結果〕 非 RFP 群では治療開始とともに結核性肉芽への毛細血管新生、リンパ球、プラズマ細胞浸潤、類上皮細胞間の巨細胞の分離萎縮などの所見がみられ、殊に耐性菌排出例ではこの所見が著しくかつ壊死は進行性である。それに比して RFP 群では上記の反応が比較的少なく、化療前の形を比較的よく残しながら浄化が進んでいるように思われた。〔考察・結論〕 これらの所見の意義について検討を加えたい。

8. *M. avium* complex による肺感染症の空洞 東村道雄 (国療中部病)

〔目的〕 肺非定型抗酸菌症のX線像の特徴として、Chapman は、①薄壁空洞、②気管支性散布が少ない、③肺門影拳上がない、④肋膜反応が少ないことをあげている。また東村は、肺非定型抗酸菌症特に *M. avium* complex 症のX線像を、一次感染型と二次感染型に分け、前者の特徴として、①著明な乾酪化傾向の存在と②線維化傾向の欠如を特徴としてあげた。一方、二次感染型については、肺結核の病変と区別しがたいとした。上述の一次感染型のX線像の特徴は、本症の長期にわたる観察の結果から、本症のX線像の経過の特徴として把握したものであつて、ある phase のみを見て、特徴を見出すことは困難である。本報では、*M. avium* complex 症のX線学的な経過を供覧して、肺結核と比較したい。〔成績〕 有空洞、有排菌の *M. avium* complex 症46例の入院時のX線像をみると、Ka型13例(28%)、Kb型8例(17%)、Kx型13例(28%)、Ky型12例(26%)で、Ka+Kbの%は45%である。また有空洞、有排菌の *M. chelonae* 症8例の入院時のX線像をみると、Ka型7例、Kb型1例で、Ka+Kb型が100%を占める。一方、肺結核で、有空洞、有排菌の278例の入院時のX線像をみると、Ka型7例(3%)、Kb型33例(12%)、Kx型64例(23%)、

Ky型174例(63%)で、Ka+Kb型合わせて15%にすぎない。以上の比較でも、肺結核に硬化の傾向が強くなり、*M. avium* complex 症および *M. chelonae* 症では、これが少ないことがわかつた。更に経過を観察すれば、非定型抗酸菌症では、乾酪化傾向が著明で、線維化傾向が少ないという特徴が頻々みられた。このような特徴の原因として、菌側の要素と宿主側の要素とが考えられる。宿主側としては、弱毒菌の感染を可能にする宿主側の条件が、上記の特徴の現出に関係しているように思われる。非定型抗酸菌症の患者に、粉塵職歴を有するものが多いことは、わが国では、まず喜多によつて指摘され、また下出もこれを認めているが、ここに示した *M. avium* complex 症46例中7例(15%)が次の職業にたずさわつていたことが注目された。溶接工4例、義歯製造工1例、七宝焼工1例、陶工1例。〔結論〕 *M. avium* complex 症および *M. chelonae* 症では空洞が非硬化型のものが多く、この点、肺結核症との差異がみられる。個々の例で、ある phase のX線像をみて、本症と肺結核症とを区別することは不可能である。しかし経過を追つてX線像を観察すれば、*M. avium* complex 症の一次感染型のものでは、乾酪化傾向が強くなり、線維化傾向が少ないことがみられる。

9. 結核性空洞の外科的療法一特に空洞形成術について 山本博昭・松谷之義・松本守海 (国家公務員共済組合連合会長尾病)

今日、肺結核に対する外科的療法の適応の1つとして、化学療法の効果が期待しえないものというのがあげられる。このような症例の多くは有空洞、持続排菌例であると同時に術前の肺機能も低下しており、外科的にも難治例といえる。それであるから、一般的には肺切除術を主とした術式では侵襲が大きく、いきおい、外科的療法としては局所療法を考慮せざるをえない。我々はこのような症例に対して空洞形成術が有効であるとの考えから、実地臨床の場において応用してきたが、その成績を報告すると共に、本法の問題点、適応の限界について検討したので報告する。〔症例・方法〕 昭和40年1月以降、京大胸部研ならびに長尾病院において実施した肺結核症例80例中、特に療研外科的難治度分類で中等度難治以上の27例について検討を加えた。〔成績〕 このような難治例では、局所療法といえども術後呼吸不全による合併症は多く、死亡4例のほか空洞再開、膿胸などをみるものが多い。一方、良好な経過をたどるものでは、術後 %VC × FEV_{1.0}% の値は、術前に比してわずかながら改善をみるようである。〔考察〕 空洞形成術は、空洞を一時期体表に開放し、空洞の浄化をみた後にこれを閉鎖する空洞切開術に比し、1期的に手術を終わることができる点、患者の負担はより少ないものではあるが、一次的に

閉鎖する空洞が、線維癆痕化するためには、周囲の肺組織、あるいは必要に応じて追加する肋骨切除によつて施術病変部が圧排されねばならない。このような状況は、孤立性の空洞例では比較的容易であるが（難治度の低い症例では術後合併症は少ない）、術前低肺機能を示す症例では、肺コンプライアンスの低下に伴い本法のもつ特異性が乏しくなる。特に胸膜肥厚の強いものや、肺葉全

体が無気肺を呈する症例では、場合によつては空洞切開術を優先させるべきであろう。しかしながら今日の肺結核に対する化療の効果が信頼するに足るものであることを考えると、外科的療法としては、より侵襲の少ない術式を志向すべきであり、このような目的に沿つて空洞形成術は考慮されてよい術式の一つと考える。

要 望 課 題 II

遅 延 型 ア レ ル ギ ー

〔4月7日 9:50~10:55 B会場〕

座長 (京大結胸研) 大 島 駿 作

はじめに

座長 大島 駿作

遅延型アレルギーは、ツ・アレルギーや種々の感染アレルギー、接触アレルギーを含み、移植免疫や癌免疫にも密接な関連性を有する重要な免疫反応であるが、その反応機構については現在なお不明の点が少ない。

1890年 Robert Koch は、ツベルクリンを皮下注射した結核患者の注射局所に硬結と腫脹が見られたと報告したが、1910年 Mantoux によつてツ皮内反応が結核症の診断に役立つことが明らかにされた。この頃、ツ反応は Arthus 反応に類似した anaphylaxis の一型と考えられていたが、その後ツ反応についての研究が進むにつれて、ツ反応は多くの点で Arthus 反応とは異なるタイプの免疫反応であることが明らかとなり、いわゆる遅延型アレルギーの概念が確立された。Gell and Coombs の免疫反応の分類では IV 型に属する。遅延型アレルギーの反応機序としては、感作 T リンパ球が特異的抗原と結合してリンフォカインを放出し、マクロファージを活性化することによつて反応が発現するものと考えられている。その反応機構は通常「誘導」と「発現」の2段階に分けられる。例えば、ツ反応を例にとると、結核菌で感作した動物では、感作リンパ球が成熟、増殖する段階が「誘導」の段階であり、「ツ」を注射して注射部位に発赤および硬結が現れる段階が「発現」の段階である。

今回の課題は遅延型アレルギーの発現機序に関連した演題が多いが、各演者が種々の角度から研究を行なっているため内容的に多彩であり、示唆に富んでいる。

片岡らは動物実験において麻疹ウイルス感染がツ反応の成立と発現の両者を抑制することを実験的に証明した。また奥山らは類上皮細胞肉芽腫の形成および成熟に遅延型アレルギーの存在が著明な促進効果を有することを実験動物を用いて明らかにした。高橋らはマウスの DNFB 接触過敏症における virus-plaque 法と抗原特異的核酸合成反応の成績から、virus-plaque forming cell と抗原特異的 DNA 合成細胞の大部分が suppression に関与する T 細胞であつたことを報告している。

ヒトについての研究では、白土らは PPD による末梢血リンパ球刺激試験を臍帯血リンパ球について行なつた成績について報告し、藤原らは結核性胸膜炎患者のツ反応減弱化の原因について行なつた研究成績について述べている。また猪らは人工透析患者で結核症に罹患するものが多いことから、透析患者のツ反応について調査し、その減弱が著明であつたことより、これらの患者における免疫力の低下を示唆する成績を示した。

以上の研究成績は実験と臨床の両面から遅延型アレルギーに関連した多くの新しい事実を示したものとして今後の遅延型アレルギー反応機構の研究に有益な示唆を与えるものと思われる。

1. 遅延型アレルギー皮膚反応に及ぼす麻疹ウイルス感染の影響

片岡哲朗・徳永徹 (国立予研結核) 大田博昭・山内一也 (同麻疹ウイルス)

〔目的〕 麻疹ウイルス感染によつてツベルクリン皮内反応が抑制されるという現象は、古くから知られているが、適切な実験動物による研究モデルがないために、その抑制機構についてはなお不明の点が少ない。我々は、この機序の解明を企図し、遅延型皮膚反応の研究に適しているモルモットを選び、麻疹ウイルス感染実験系の開発を試み、接種経路、ウイルス株などの基礎条件を検討した。その結果モルモットに感染を成立させる条件を確立した。また、この実験系を用いて、ツベルクリン皮膚反応をはじめとする2、3の遅延型過敏反応に対する麻疹ウイルス感染の影響について調べ、機構解明のためのいとぐちを得たので報告したい。〔方法〕 ①麻疹ウイルス豊島株 1.6×10^6 PFU/ml の 0.1 ml を経鼻接種することにより、モルモットに感染が成立し、リンパ組織内でウイルス増殖が起こることを確かめた。②結核死菌流パラ浮遊液で感作6週のモルモット (PPD 0.05 μ g による皮内反応が 16 mm 前後を呈する) にウイルスを感染し、経時的にツ反応を調べた。③同時に PHA 1 μ g による皮膚反応も調べた。④この動物の脾細胞を用いて、PPD あるいは PHA 刺激による試験管内幼若化反応を調べた。⑤牛血清アルブミン (BSA) 100 μ g を CFA と共に注射した感作動物にウイルスを感染し、BSA による遅延型皮膚反応を経時的に調べた。⑥結核菌感作3日前あるいは同

時にウイルスを感染し、3週後にツ反応を調べ感作成立への影響をみた。⑦結核菌感動物に BCG 生菌を静注10日後の脾腫細胞を、PPD 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で刺激し粗 SRF を調整した。ウイルス感染モルモットに経時的に SRF を皮内注射して、皮膚反応を調べた。〔成績〕 ①結核菌感作あるいは BSA 感動物で、ウイルス接種後7~11日に遅延型皮膚反応の有意な抑制がみられた。この抑制は接種4週後で消失し正常にもどつた。PHA による皮膚反応は抑制されなかつた。ウイルス腹腔内接種では感染が成立せず、ツ反応の抑制もなかつた。②結核菌感作3日前にウイルス接種を行なうことにより、テストした動物の半数に感作成立の抑制がみられた。③皮膚反応が抑制された動物の脾細胞の試験管内幼若化反応の抑制は認められなかつた。④SRF による反応は、ウイルス感染3~10日の時期の動物で抑制される傾向がみられた。〔考察・結論〕 以上の結果から、モルモットにおける麻疹ウイルス感染が、遅延型過敏反応の成立と発現の両者を抑制し、この抑制がウイルスのリンパ組織内増殖に関連して起こることが明らかにされた。抑制機構については、T細胞レベル以外での抑制が主体と推測されるが、更に詳細な検討を続行中である。

2. 遅延型アレルギーの組織表現—肉芽腫形成とその細胞所見

°奥山春枝・岡部実裕・安水良知・森川和雄（北大免疫研病理）

〔目的〕 遅延型アレルギー反応の組織表現として大食細胞から類上皮細胞に至る種々の形態を持つ肉芽腫形成がみられる。我々は一連の細胞の機能を知る目的で、今回はまず組織学的見地から、遅延型アレルギーの関与する場合と、それを抑制した場合における肉芽腫形成細胞を各種染色法を用いて検索した。〔方法〕 動物：ハートレイ系および Strain 13 のモルモット。抗原：Azobenzene arsonate-tyrosine (ABA-T)。実験群：①ABA-T+Freund complete adjuvant (FCA) 群と ABA-T+Freund incomplete adjuvant (FIA) 群の比較（後者は ABA-T に対する免疫寛容を誘導する）。②ABA-T+Muramyl dipeptide (MDP) w/o 群と ABA-T+MDP-glycine w/o 群の比較。後者は MDP の alanine を glycine に置換したもので、ABA-T に対するアジュバント活性（「A」活性）はない。③MDP 単独 w/o 群と、MDP+Lymphokine (LK) 群の比較。LK は BCG-cell wall 感作モルモットの PPD 処理脾細胞培養上清。上記の各エマルジョンを後肢足蹠に接種し、2週間後局所リンパ節を組織学的に検索した。検索：パラフィン切片、JB-4 メタクリレート包埋切片および電顕標本を作り、一般染色法および電顕写真により肉芽腫形成の程度および類上皮細胞の成熟度を判定し、酵素染色法により細胞形態と酵素活性の関連をしらべた。更に蛍光抗体法で IgG, IgM 産生細胞、B-

および T-細胞と肉芽腫形成との関連を追及した。なお ABA-T 使用群では ABA-BSA を用いて皮内反応を行なつて遅延型反応の成立をたしかめた。〔成績〕 肉芽腫形成の程度を、リンパ節重量および肉芽腫病巣がリンパ節を占める割合からみると、ABA-T+FCA, ABA-T+MDP w/o 群が最も強く、MDP-LK 群はこれに次ぐ反応を示した。しかし MDP 単独群は更に弱い反応であつた。これらの肉芽腫を形成する細胞は ABA-T+FCA 群は類上皮細胞に成熟した細胞が主である。MDP 単独または FCA の結核死菌の代りに MDP を用いた群ではその成熟度は弱く、MDP+LK 群ではこれらより成熟が促進されていた。更に ABA-T+FIA w/o の免疫寛容群および「A」活性のない MDP-glycine 使用群では肉芽腫形成は軽度で、類上皮細胞への分化もほとんどみられなかつた。酵素活性は一般に高まっているが、類上皮細胞まで分化した細胞ではやや低下する傾向を示した。また蛍光抗体法染色では ABA-T+FCA, ABA-T+MDP w/o あるいは MDP+LK 群では多数の形質細胞が肉芽腫周辺にみられるが、その他の群では少数にみられるのみであつた。〔考察・結論〕 近年 MDP が類上皮細胞肉芽腫形成の基本構造であるとされているが、その形成および成熟には遅延型アレルギーの存在が強い促進効果を示している。肉芽腫形成細胞の酵素活性は生体の遅延型アレルギーの成立よりも、構成細胞自体の成熟度と関連しているが、肉芽腫周辺の Ig 保有細胞数はアレルギーの成立と関連している。

3. ウィールスプラーク法を用いての DNFB 接触過敏症の検討

°高橋千恵（京大皮膚）桂義元（京大結胸研）

〔目的〕 DNFB に対するマウスの接触過敏症の系に Bloom らの開発したウィールスプラーク法を応用し、一方抗原刺激による核酸合成反応も並行して行なうことにより、接触過敏症に関与する細胞間相互の関係を明らかにしようとした。〔方法〕 C3H/He マウスの DNFB に対する接触過敏症の系にウィールスプラーク法と抗原特異的核酸合成反応を施行し比較検討した。〔成績〕 ①4日前に DNFB を塗布感作したマウスのリンパ節細胞は、DNBS（ジニトロベンゼンスルホン酸）を添加して2日間培養すると、VSV (vesicular stomatitis virus, 牛の水疱性口内炎ウィールス) に感受性となり V-PFC (virus-plaque forming cell) を作る。抗原特異的核酸合成反応もほぼ並行して、2日間培養時に最高に達する。②V-PFC 核酸合成反応はともに DNP 基と TNP 基と識別しうるほどの抗原特異性を有する。③抗原刺激により特異的に産生される V-PFC (Ag-V-PFC とする) はほとんどが T 細胞であり、抗原特異的核酸合成を行なう細胞も多くは T 細胞と考えられる。④Ag-V-PFC の前駆細胞 (Tv

とする)および抗原特異的核酸合成細胞の前駆細胞(Tprとする)はともにナイロンウールカラムに付着性である。⑤DNFB感作の2日前にCY(サイクロフォスファミド)の静脈内投与を行なうと、接触過敏感症反応は増強するがAg-V-PFC、抗原特異的核酸合成反応は共にほとんど消失する。⑥DNBSの静脈内投与により suppressor T-cellが生ずる条件においてAg-V-PFC、抗原特異的核酸合成は全くみられなかつた。また感作前にDNBSを静注すると、Ag-V-PFC、核酸合成は完全に抑制された。⑦マウスをDNFBにて塗布感作し、同日に 10^7 PFUのVSVを腹腔内注射すると、DNFBに対する接触過敏感症は著しく増強された。[考察] TvとTprは共にナイロンウール付着性でCYに感受性が高いT細胞であると考えられた。一方接触過敏感症のeffector T-cellはナイロンウール非付着性でCY抵抗性であり、またDNBS静注によつて生ずる suppressor T-cellはCYに感受性であるがナイロンウール非付着性である。これらのことよりTv、Tprは接触過敏感症の何らかの抑制メカニズムに關与する補助細胞ではないかとも考えられ、最近Clamanらのグループが提唱しているTs-auxiliaryに近いものと考えられる。[結論] Ag-V-PFCと抗原特異的DNA合成細胞の大部分はかなり抗原特異性の高いT細胞で、接触過敏感症のeffectorやhelper T-cellではなく、ある種のsuppressionに關与する補助細胞である可能性が強く示唆された。

4. 臍帯血リンパ球のツベルクリン反応性 °白土裕江・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

ツベルクリン反応に代表される遅延型過敏反応はTリンパ球により mediate されることはよく知られている。一方、結核患者末梢血中の感作Tリンパ球は、ツベルクリン PPD の刺激により *in vitro* で幼若化反応を起こし、*in vivo* のツベルクリン皮内反応(ツ皮内反応と略)との関連性が指摘されている。しかし一方では、ツ反応陰性者末梢リンパ球においても PPD 刺激により幼若化反応がみられるとの報告もあり、PPDによる幼若化反応が必ずしもツ皮内反応を反映しているとはいえない。我々は今回、ツベルクリンに反応しうる感作Tリンパ球が存在しないと考えられる臍帯血リンパ球(CBL)においても、*in vitro* で PPD 刺激による幼若化反応を観察し、その機作に關して免疫学的な検討を加えた。[方法] 臍帯血は当院産婦人科にて健康な婦人より出産した新生児のものをヘパリン加にて採血し、Ficoll-Hypaque 比重遠心法にてCBLを分離した。T cellはヒツジ赤血球にてE-rosette形成細胞を比重遠心法で分けた後、Nylon wool columnを通して精製した。B cellはnon-E-rosette細胞を用いた。PPDによる*in vitro*の刺激はマイクロプレート法にて行ない、最終18時間の ^3H -thymidineの取り込みで測定した。[成績] ①PPDによる幼若化反応は培養

5~7日に反応のピークをみ、dose responseではPPD 10~100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ が最適であつた。しかし反応の強さはツ反応陽性成人末梢リンパ球に比べ約1/10であつた。KLH、BSA等の他の蛋白抗原では明らかな反応はみられなかつた。②PPDによる反応はT、B cell単独ではみられず、T、B cellの共存が必要であつた。マイトマイシン処理の結果、この際分裂反応を実際に起こしているのはT-cellであつた。[考察]以上の成績は、臍帯血リンパ球はPPD刺激で幼若化反応を起こすこと、実際に分裂しているのはT cellであるが、B cellの共存が必要であることを示している。個々の新生児のツ反応は未施行であるが、感作リンパ球の母体からの移入の可能性は考えがたい。*in vitro*の培養期間中におけるPPDによるprimingの可能性も、他の蛋白抗原では反応がみられないことより考え難い。ヒトにおいては、PPDはB cell mitogenとしての作用はないとされるが、他方Ig産生を刺激するとか、またモルモットではB cellに作用してMIFの産生をもたらすとかの報告がなされている。感作抗原としてではなく、これらのPPDのもつB cellに対する非特異的な作用がCBLのPPD刺激による幼若化反応にも關与しているのかもしれない。リンパ球相互間の反応の解析とともに、他方ツ皮内反応のより定量化をすすめるならば、これら*in vivo*、*in vitro*での2つの反応の関連性の理解が一層容易になるものと期待しうる。

5. 結核性胸膜炎患者のツベルクリン反応性 °藤原寛・奥田恭久・上中明子・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

[目的] ツベルクリン皮膚反応(ツ反)は代表的な遅延型アレルギー反応として知られ、また末梢リンパ球のツベルクリン PPD による幼若化反応は通常この反応の*in vitro*における表現型であるとされている。我々は胸水貯留を伴う結核性胸膜炎患者においてツ反が減弱することを観察し、その細胞レベルでの解析を*in vitro*における反応系で検討した。[方法] 対象患者はすべて初回治療で、肺結核患者は有空洞・菌陽性の者、胸膜炎患者は胸膜生検で結核結節を認めた者あるいは喀痰中の菌陽性で抗結核剤の投与により胸水の消失した者とし、原則として治療開始前の患者を対象とした。ツ反には市販の一般診断用ツベルクリンを用い、48時間後に発赤の長径を測定した。末梢血リンパ球(PBL)の分離は、ヘパリン加末梢血からFicoll-Conray比重遠心法(比重1.077)により行ない、胸水リンパ球も同様の方法で分離した。PPDに対する反応は幼若化反応とlymphocyte mitogenic factor(LMF)産生能とを指標とした。培養液は10%ヒトAB型血清を含むRPMI 1640を用いた。幼若化反応はリンパ球をPPDと共に6日間培養後、最終18時間に

における³H-thymidineの取り込みで表した。LMFはPPD刺激によるリンパ球の24時間培養上清を用い、この上清でindicator cell(健康人B細胞)を6日間培養後³H-thymidineの取り込みを測定することによりLMFの活性をみた。Adherent細胞(Ad細胞)とNonadherent細胞(NA細胞)はプラスチックディッシュへの付着性の有無で分離採取した。〔成績〕①ツ反は、肺結核患者(23例)では 31 ± 13.8 mm(平均値 \pm SD)であるのに対し、胸膜炎患者(17例)では 14.3 ± 8.0 mmと減弱をみた。②PPD刺激による幼若化反応およびLMF産生能とも胸膜炎患者PBLは健康人および肺結核患者PBLに比べ有意に低下していたが、胸膜炎患者の胸水リンパ球の反応は健康人PBLより高かった。③健康人および肺結核患者のPBLからAd細胞を除くと幼若化反応は低下傾向を示したが、胸膜炎患者のPBLではAd細胞を除くことにより反応性はむしろ増強された。④この胸膜炎患者PBL中のAd細胞を自己の胸水リンパ球に加えると、その反応は抑制されるのに対し、胸水中のAd細胞は自己のPBLの反応に増強効果を示した。〔考察・結論〕以上の成績は、胸水貯留を伴う結核性胸膜炎患者において、PPD刺激による*in vitro*の反応系に抑制的に作用するAd細胞が末梢血中に存在することを示している。これらの患者の胸水リンパ球は*in vitro*においてPPDに対し高反応性を示すことから、同患者群にみられたツ反の減弱は、少なくともPPDに反応するリンパ球(主にTリンパ球)自身の機能低下によるものではなく、むしろ患者循環血中に存在する抑制性Ad細胞が一因と考えられる。

6. 透析患者におけるツベルクリン反応の低下 °猪芳亮・稲本元(慶大内科) 稲本伸子(北里研附属病皮膚)

〔目的〕透析患者では一般感染症が主要な死因であり、既報のごとく、結核症の罹患率、有病率は一般住民のそれぞれ16倍、11倍と著しく高い。当然このような患者では結核症に対する免疫能低下の可能性が考えられる。そこで透析患者のツ反について検討した。〔方法〕慢性透析患者男子100名女子68名に延べ325回のツ反を経年的に

施行し、厚生省調査による一般住民のツ反データを患者群の年齢、性構成をマッチさせたうえ比較した。〔結果〕透析患者のツ反発赤径度数分布曲線は一般住民に比べ全般に反応の弱い方に寄っており、10 mm以下の発赤を呈する群は一般住民と比べ頻度が高く、殊に女子で著しかった。ツ反陽性率は男子66.9%、女子59.6%であった。ツ反の既往歴を聴取しえた121例では、その陽性率が男子88.3%、女子90.0%であった。年齢別の平均発赤径をみると、60歳以上で患者において低下が特に顕著であった。透析期間別でみると、女子では透析直前から低下しており、男子では透析4~6カ月で最も低下し、男女ともその後はある程度回復するが3年を過ぎると再び低下の傾向がみられた。透析の指標となるBUN、クレアチニンあるいは赤血球数、リンパ球数、血清ガンマグロブリンと発赤径の間に相関関係はみられなかった。硬結径は発赤径によく相関したが、発赤のみみられ硬結のみみられない群が存在した。〔考察〕透析患者においてツ反の低下が明らかとなった。透析患者のツ反既往歴は一般住民とほぼ同じであり、患者で陰性者が多いのは未感染者が多いのではなく免疫能低下によるものである。感染の指標としての一般住民の発赤径10 mm以上は患者の発赤径2 mm以上に相当し、通常とは逆にツ反の弱い者でも発病の危険性が高いと考えられる。このような症例群への対策としてのBCG接種は全身BCGitisを惹起する恐れがあり、むしろ抗結核剤の予防的投与の意義を検討すべきであろう。また発赤のみで硬結のみみられない患者群が存在したが、抗原の侵入部位に血管系の反応が存在するにもかかわらず、リンパ球、マクロファージ等の集積が起らず免疫機構の作働し難い症例群と思われる。皮内反応で腎不全患者に受働免疫が可能であるとのKirkpatrickらの報告を考慮すると、患者におけるツ反の陰転化は免疫の記憶喪失にも由来すると考えられる。以上のような諸現象は患者における結核症の高頻度発生の重要な要因と考えられる。〔結論〕透析患者では結核に対する特異的免疫能の指標であるツ反が著しく低下しており、患者における結核症の高頻度発生に重要な意義を持つものと考えられる。

要 望 課 題 III

短 期 結 核 化 学 療 法

〔4月8日 9:00~10:05 A会場〕

座長 (結核予防会結研) 木 野 智 慧 光

は じ め に

座長 木野智慧光

日本における肺結核短期化学療法の研究も昭和47年に大阪府立羽曳野病院で「1年治療」が、48年結核予防会結研附属病院で「1~1.5年治療」が開始されてからすでに7年を経過した。その後昭和50~51年より国療化研、国療中野病院、羽曳野病院、結核予防会・沖縄県、長崎大学などで「9~6ヵ月治療」が、また新潟県では全県レベルでの研究(治療期間は1年半前後)が進められており、今回また上記各施設から6演題が提出された。

結核予防会・沖縄県の共同研究は主として軽症の非空洞例を、羽曳野病院の第三次研究は菌陰性例もしくは微量排菌例を対象としており、他は中~重症の排菌例を対象としているので、対象としては一応学会病型 III~I型まで、要医療患者のすべてが網羅されている。治療期間は新潟県の研究以外はすべて1年未満で、治療終了後の観察期間も今回更に延長されて2~3年までの遠隔成績がみられるようになった。用いられた処方方はほとんどがINH・RFPにSMまたはEBを加えた3剤併用で、非空洞例を対象とする結核予防会・沖縄県の研究のみがINH・RFPの2剤併用方式である。短期治療を可能とする処方方は「INH・RFP」が中核と考えて誤りあるまい。

ところで日本の結核医療の実態として、初回治療では93%にINHが、またSMは46%に、RFPは41%、EBは31%の例に使用されていることが、一昨年厚生省の実施した「昭和53年結核登録者調査」で明らかにされている。このような結核医療の現状に鑑み、司会者としては今回報告される6演題の成績をふまえて、一応現時点で妥当と考えられる短期治療の方式と期間についての見解をまとめてみたいと考えている。

1. 短期化学療法の実績—国療化研第19次・20次

研究 °浦上栄一・長沢誠司・島村喜久治(国療東京病)
〔目的・方法〕 $3S_7H_7R_7/S_2H_7R_7$ の初期強化治療を加えた治療で、培養陰性化後6ヵ月治療を続ける個別化方式による初回治療培養陽性肺結核患者の遠隔成績調査(昭和54年10月末)の報告である。培養検査は全期間を通じ

月2回を原則とした。〔成績〕 国療28施設の参加で昭和51年12月までに治療を始めた309例中、研究の条件(培養陰性化後6ヵ月で治療を終了し、終了後少なくとも6ヵ月は無治療)を満たした151例が対象である。治療期間は最長11ヵ月で7ヵ月以内が75.5%を占める。治療終了後の観察期間は最短で25ヵ月、最長例はすでに36ヵ月に達している。この間死亡4例(肺癌、胃癌、肺炎、肝硬変)。治療終了6ヵ月経過後に化療を再開した9例および受診なし、転居などで追跡不能となった23例の計36例(23.8%)が脱落した。再排菌は2例が培養陽性、1例が塗抹陽性培養中である。このうち、第1例は治療終了後5,6,7ヵ月目に連続排菌し、すでに報告している。X線像は悪化したが、耐性出現はなく、化療を再開して菌陰性化は順調であるが、X線像の改善はおそい(他に1例5ヵ月目に1回のみ微量排菌のみた例があるが、これは再排菌の定義に当てはまらない)。第2例は治療終了後39ヵ月目に胃液培養で卍である。1回のみであり、X線像の悪化はない。第3例は治療終了後36ヵ月目にX線上空洞出現し、塗抹陽性培養中である。治療終了3年後の再排菌例は再感染ではなく、やはりシェーブと考えるべきだろう。このほかに、排菌を伴わない陰影増加が6例あつた。〔考察・結語〕 再排菌は治療終了後ほとんどが12ヵ月以内とされているが、我々の追跡ではそれ以降に2例(ただし1例は塗抹陽性培養中)がみつかつていゝる。再排菌は12ヵ月以内に限らずそれ以降の追跡も必要である。再排菌症例は悪化の因子の検討が必要と考えていゝる。

2. 6~9ヵ月短期療法の実績(第3報) 山本和男・相沢春海・°井上幾之進・鈴木孝・岡村昌一・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た第一次研究の12ヵ月短期治療に引き続き第二次研究として6~9ヵ月短期治療を行ない、その遠隔成績を第53回および第54回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毎日・INH・RFP併用を3ヵ月間行ない次の3ヵ月間は病状によりSM間欠・INH・RFP併用またはINH・RFP併用を行ない、

その後は処方ゆめ INH を主軸とした治療を3カ月行なうか、一部は治療6カ月の時点で治療を終了することとした。SM の副作用が出現したもの、または高齢者で SM の副作用出現の恐れあるものには SM の代りに EB を用いた。治療中の脱落としては未治療耐性、副作用のため規定外の薬剤に変更、退院後不明を除外した。また治療終了後の脱落としては治療期間が9カ月を超過したもの、および追跡不能のものを除外した。〔成績〕遠隔成績を追跡しえた症例数は129例で、治療終了後の経過観察期間は最長3年で、1年以上は86例と半数以上を占めている。治療終了後の基本病変の推移では、治療終了後も改善が認められたものは32例(24.8%)で悪化は2例(1.6%)に認められた。悪化2例はともに治療終了後8カ月目に再排菌、X線悪化が認められた。第1例は菌再陽転 G VIII 号、培養(卍)、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カ月後には再び塗抹・培養共に陰性化し、入院3カ月で退院、X線所見も再び改善、その後は外来にて INH・RFP 併用中である。第2例も再排菌 G V 号、培養(卍)、胸部X線所見では陰影増悪、菲薄化空洞の厚壁化が認められたが、既使用の SM, INH, RFP には耐性を認めず、再入院のうえ、KM・INH・RFP・EB 併用を行ない1カ月後より菌は再び塗抹・培養共に陰性化し、陰影は再悪化時に比し中等度改善、空洞も菲薄化傾向を示し、現在は外来にて INH・RFP・EB 併用中である。〔結論〕①治療終了後の経過を観察しえた129例中、再排菌、X線悪化は治療終了後8カ月目に2例(1.6%)に認められたのみであった。②治療終了後もX線基本病変の改善は32例(24.8%)にみられ、INH と RFP を含む短期化学療法終了の時期の決定にはX線所見よりも菌所見に重点をおいて行なうべきである。③初回治療、有空洞、菌陽性の肺結核患者の治療は INH と RFP を含む強力な治療により治療期間を9カ月程度にまで短縮しうることを立証した。

3. 肺結核における短期化学療法(9カ月)の試みについて

°小田敏郎・重野芳輝・中富昌夫・斎藤厚・那須勝・原耕平(長崎大第2内科) 山口恵三・石川寿(市立長崎病成人病センター)

〔目的〕未治療肺結核患者の治療期間短縮を目的として、RFP・INH・EB 併用の9カ月療法を行なつた。〔方法〕昭和51年3月より長崎大学第2内科および長崎病院成人病センターに入院した初回肺結核患者(菌陰性例も含む)を対象にした。原則として RFP 450 mg, INH 0.4 g, EB 1.0 g を毎日投与し、治療期間は9カ月とした。〔成績〕昭和54年8月末現在で、予定通り治療を終了した症例は93例である。このほか脱落例が14例あつた。14

例のうち8例は治療期間延長によるものであつた。(9カ月までの臨床経過)菌陰性化率は、培養で1カ月目に64.6%、3カ月目に98.5%、4カ月目に100%を示し、塗抹では、6カ月目に100%陰性化を示した。対照とした SM・INH・EB 群, SM・INH・PAS 群に比べて、有意に優れていた。胸部X線は、9カ月目の治療終了時、基本病変で中等度改善以上を示したものは81.7%で、空洞の中等度以上の改善を示したものは79.0%であつた。なお3カ月目のX線で、基本病変の悪化が2例にみられたが、処方を変えることなく改善をみた。脱落例14例を含めた107例についての副作用は26例にみられたが、GOT, GPT の上昇が16例にみられ最も多かつた。このうち15例は処方を変更することなく正常化した。(治療終了後の経過)6カ月以上経過観察した72例につき検討した。菌の経過では、6カ月目にじん肺結核の1例が、咳嗽、喀痰の出現とともに、Gaffky 7号、培養(卍)と大量の再排菌をみ(同時に胸部X線も悪化)、再排菌時の菌は RFP・INH・EB に感受性で、RFP・INH・EB の再投与により翌月より塗抹と培養ともに陰性化した。胸部X線の経過は、治療終了後も基本病変や空洞ともに順調に改善を続けたが、治療終了後6カ月目のX線で3例の悪化を認めた(1例はじん肺結核の例)。しかし RFP・INH・EB の再投与で改善をみた。〔考察・結論〕①RFP・INH・EB 毎日併用にて9カ月間短期療法を施行し、昭和54年8月末現在で93例が予定通り治療を終了した。そのうち6カ月以上経過観察した症例は72例(治療前菌陽性54例)であつた。②RFP・INH・EB 群, SM・INH・PAS 群に比べて有意に優れていた。③治療終了後6カ月目にじん肺結核の1例に再排菌をみたが、RFP・INH・EB に感受性で、同一処方により翌月より菌陰性化した。④以上のごとく、RFP・INH・EB 併用による9カ月療法は、初回肺結核患者に対する治療法として推奨できるが、基礎疾患を有する症例には慎重であらねばならないと考えられた。

4. 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(第3報)

岩崎龍郎・青木正和・木原和郎・森亨(結核予防会結研) 木野智慧光・佐藤瑞枝・高瀬昭・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(沖縄県環境保健部子防課) 原実(沖縄県那覇保健所) °平田久夫・久場勲(同中央保健所) 砂川恵憲(同コザ保健所)

〔目的・方法〕空洞のない肺結核患者に適した短期治療方式を検討する目的で、昭和51年5月以降標記6施設において年齢15歳以上、学会病型 III₁₋₂ の未治療例に「INH・RFP 6カ月→INH 単独3カ月(計9カ月)」を実施し、その後の遠隔成績を追求しているが、今回は昭和53年12月までに登録された327例のうち病状不適(学

会病型 II, IV), 転症例を除いた 269 例について報告する。269 例中, 治療中断・処方変更(耐性・副作用等による)・治療期間延長等の 48 例(18%)を除いて, 規定通りの治療を終了した 221 例について治療中の効果を, 更に治療終了後 6 カ月以上(最長 2 年半)経過を観察した 182 例について遠隔成績を分析した。221 例の性別は男:女=3:2, 年齢は 15~72 歳で 40 歳未満が 62%。大部分(87%)が外来治療。入院は 28 例で入院期間は 3 週~7 カ月(平均 3 カ月)。病状は学会病型 III₁ 88%, III₂ 12%。学研病型は B 66%, CB 31%, T 3%。治療前排菌(+)は 46 例(21%)。〔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。なお治療中塗抹(+・培養(-)の排菌が 4 例に各 1 回みられた。X 線所見の改善は学研 B 型(145 例)では極めて顕著で, 中等度以上の改善が治療 3 カ月で 33%, 6 カ月 64%, 9 カ月で 81%にみられたが, CB 型では 9 カ月目で中等度以上の改善 8%, 軽度改善 48%, 不変 44%であった。なお治療中, 排菌を伴わぬ陰影の拡大が B 型例で 8 例(6%), CB 型に 1 例(1.4%)認められた(発現時期は全期間に均等に分布)。〔治療終了後の成績〕ほぼ 3 カ月ごとに菌検査と X 線検査を実施。治療終了後 6 カ月以上観察 182 例, うち 1 年以上観察 132 例, そのうち 2 年以上観察が 41 例。この間に排菌を伴わぬ陰影の拡大もしくは散布 6 例(治療終了後 2~8 カ月の間。うち治療なしで 3 カ月後元に戻ったもの 2, 治療なしで改善 2, 治療なしで改善後再悪化 1, 同一処方ではば元に戻ったもの 1), 排菌のない洞化(2 年目) 1 例, 非定型抗酸菌(疑)の喀出 2 例(治療なしで 1 例は X 線所見著明改善, 1 例は陰影の増減を繰り返す), 再排菌と同時に X 線上の悪化または洞化を示すもの 2 例, を認めた。結局 182 例を平均 1.5 年観察して確実な再発 2 例(1.1%), 再発疑 2 例がみられたことになる。なお治療終了後も引き続き X 線所見の改善を示すものが B 型群で 35 例(24%), CB 型群で 6 例(9%)みられた。RFP を含む処方での治療中および治療終了後の排菌を伴わぬ陰影増大の原因解明が今後の重要課題と考えられる。

5. 菌陰性肺結核に対する短期化学療法 °嶋田正廣・鈴木孝・亀田和彦・山口亘・井上幾之進・相沢春海・山本和男(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕菌陽性例に対する 9 カ月治療が良好であったことから, 今回は菌陰性例に対して 6 カ月治療でよいかどうかの可否を検討した。〔対象・方法〕①定義:胸部 X 線の陰影から肺結核と診断する場合次の点を考慮した。②主たる陰影が肺尖部, 肺上野, 肺中野にある場合は原則として肺結核とする。③主たる陰影が肺下野に存在しても, 他に石灰沈着, 硬化巣, 胸膜肺腫など古い結核病

巣と思われるものを伴う場合は肺結核と考える。④基本型は 0 であり, わずかな散布もなく孤立した円形または類円形の病巣のみのものは除外する。⑤心臓陰影と重なる陰影は結核としない。⑥陰影が淡い均等性のもの, あるいは無気肺様陰影で, 治療開始 1~2 カ月以内に完全に消失するものは除外する。⑦60 歳以上で両側性のびまん性小結節性の陰影は, 慢性気管炎, 気管支喘息などの鑑別を要する。⑧処方:初回治療例で治療前菌陰性の入院患者に SM 1g, RFP・INH 連日併用を 3 カ月実施し, その後は RFP・INH 連日併用を継続して計 6 カ月で治療を終了する。SM 治療が困難な症例, あるいは副作用による SM 中止例, および通院治療例には SM の代わりに EB を用いることにした。一方菌塗抹陰性, 培養 50 col 以下の微量排菌患者に対しても同じ治療を行なった。〔成績〕本研究は昭和 53 年 5 月より実施したが, 対象例は 117 例であった。うち規定の治療期間を終了し, その後の経過を観察中の 99 例について報告する。性別は男:女=4:1, 年齢は 19 歳以下が 7 例, 20~59 歳が 80 例, 60 歳以上が 12 例である。基本病変は学研の B 型が 80%以上を占め, 有空洞は 54 例(54.5%)で, うち非硬化壁空洞が 90%をこえる。喀痰検査で菌陰性が 83 例(83.8%), 培養が 50 col 以下の排菌が 16 例(16.2%)であり, 菌陰性のうち, RFP・EB・INH 治療が 16 例, SM・RFP・INH 治療が 67 例である。治療終了時の X 線所見では, 全例の 65%において中等度以上の改善がみられた。菌陽性群は全例が治療開始 1 カ月以内に陰性化し, 治療中は 1 例も再排菌はみられなかった。治療終了後の観察では, 各群とも X 線所見は改善傾向をたどり, 治療終了後 3 カ月間に 15%, その後 3 カ月間に更に 10%の改善がみられた。菌悪化を伴う X 線悪化は菌陰性例にはみられなかった。菌陽性例において, 空洞が菲薄化 a まで改善した 1 例に治療終了後 3 カ月に再排菌を伴う空洞拡大がみられた。〔考察・結論〕治療終了後も X 線所見の改善が認められた。菌悪化を伴う X 線悪化は菌陰性例にはみられなかった。このことより菌陰性例あるいは培養微量排菌例では, SM・RFP・INH の 6 カ月治療は今後も推進しうる処方と考える。

6. 新潟県における初期強化治療法の追跡成績 島尾忠男・青木正和(結核予防会結研)橋本正(国療西新潟病)°三沢博人(信楽園病)

〔目的〕全県のレベルで初期強化治療法がどのように受け入れられるか, またそれによつて治療期間の短縮が可能かを明らかにするため WHO, 結研, 新潟県の共同研究として昭和 51 年 1 月から研究を開始した。〔方法〕結核菌塗抹陽性の初回治療患者を対象とし, 新潟県下の 4 結核専門病院の入院患者および 9 保健所の在宅治療患者を強化治療群とし, その他を対照群とした。強化群の治

療方法は INH・RFP+SM(3カ月間は毎日)または EB で菌陰性化後9カ月継続し、その後 INH・PAS または INH 単独6カ月で治療を終了する。対照群は薬剤の組合せや治療期間はすべて主治医の自由裁量とした。治療中は月1回の検痰、3カ月ごとの XP、治療終了後は3カ月ごとの検痰と6カ月ごとの XP で3年間経過を観察する。〔成績〕 対象患者数は強化群 277 例うち除外(培養陰性、死亡、転出等) 51 例、追跡中 226 例、対照群 162 例うち除外13例、追跡中 149 例である。治療終了した者は強化群 107 例、対照群 HR 使用17例、SHP 5 例である。副作用のため HR のいずれかまたは両者とも6カ月以内に中止したものは強化群16例(8.7%)、対照群 HR 6 例(10.7%)にみられた。①治療期間：強化群の RS 打ち切りまでの平均月数は I・II₃ 11.7カ月、II_{2,1} 10.2カ月、III 9.2カ月、全治療期間はそれぞれ19.7カ月、18.4カ月、15.9カ月となっている。対照群 HR 使用例は RS 打ち切りまで16.7カ月、全治療期間は21.9カ月となつて

いる。②菌陰性化：強化群では1カ月以内62%、2カ月82%、3カ月88%、4カ月99%であり、対照群 HR ではそれぞれ49%、75%、93%、98%で両者とも6カ月までに全例が陰性化した。SHP 群では、36%、49%、64%、80%、84%、87%であつた。治療6カ月以降に塗抹陽性培養陰性であつたものが、強化群に6%、対照群 HR で10%にみられた。空洞有無別と治療前の排菌量別では3カ月までの陰性化に差がみられたが4カ月ではいずれもほぼ100%陰性化した。③X線所見：学会病型別の基本病変および空洞病変の種類別の改善度1および2aのものは、1.5年で前者は72~83%、後者は79~100%であり、空洞の残存は1年36%、1.5年22%、2年14%となっている。〔考察〕 初回治療患者の強化治療法の菌陰性化に及ぼす影響は際立っているが、X線所見の改善はゆつくりしており、治療中に時に塗抹陽性となること、副作用のため早期に中止する者がみられることなど、主治医や患者を不安がらせることも見受けられる。

要 望 課 題 IV

B C G の 生 物 活 性

〔4月7日 10:55~12:00 B会場〕

座長 (国立予研結核) 徳 永 徹

は じ め に

座長 徳永 徹

BCG の研究の歴史は、Calmette の最初の報告以来すでに半世紀を越え、主として結核予防の生ワクチンとしての観点から多くの研究が積み重ねられてきたことは、周知の通りである。先進諸国における結核の減少にもかかわらず、BCG に関する研究は近年装いを新たに、以前に増して活発に行なわれるようになった観がある。その理由の一つは BCG が、際立つて多彩な生物活性をもち、またそうした活性を担う特色ある菌体成分を数多く含んでいるために、結核の予防ワクチンとしてだけでなく、多方面の領域の研究者の強い関心を集めたためであろう。この要望課題も、BCG のもつそのように多彩な生物活性に種々の面から光を当てようという趣旨で設定されたものと思われる。

本総会には別に「免疫からみた結核菌」というシンポジウムがあり、それと本課題とはかなり重なる部分がある。それにもかかわらず、ここにそれぞれ特色のある6演題を集めることができた。それらは菌体成分の面からみると、3題が蛋白質、3題が Wax D あるいは CWS である。また活性の面からみると、遅延型皮内反応の惹起抗原活性と、遅延型アレルギーのアジュバント活性、および網内系ないしマクロファージの活性化作用が取り上げられている。

PPD 皮内反応は、結核感染者だけでなく BCG 接種者に対しても陽性にあらわれるために、この両者を識別しうる皮内反応抗原の研究は古くから数多く行なわれている。永井博士のグループは前回の本総会で、BCG 感作動物に高い特異性を示す抗原 MPB 70 について報告したが、本課題のはじめの3演題は期せずしてこの関連のものとなった。臨床応用の面からも、また結核免疫における免疫とアレルギーといった基礎研究の面からも、興味ある話題の提供が期待される。

後半の3演題は、類似の物質を用い、マウスないしその細胞に対する作用をみている点で共通している。しかしそれらは、サブレッサーの誘導、感染抵抗、マクロフ

ァージの腫瘍細胞傷害性、などを指標としており、まさに BCG 活性の多彩さを反映していると言えよう。もつともこれら多彩な事象の背景にはかなり共通した免疫学的機構が存在する可能性もあると考えられ、尽きせぬ興味をそそられる。

BCG にはこのほかにもさまざまな生物活性があるが、時間が許せば、それらについても簡単に触れたいと思う。

1. BCG 培養濾液から分離した蛋白質の遅延型皮膚反応抗原性比較 °永井定 (大阪市大刀根山結研) 松本潤二郎・永管徳子 (国療刀根山病)

〔目的〕 BCG 培養濾液中に多量に存在する蛋白質(MPB 70)を精製単離し、その皮膚反応抗原性を検討したところ、純化されていない標品によりなされた従来の多くの報告とは異なり、BCG 感作モルモットに対してのみ活性を示す蛋白質であることを先に報告した(結核 54: 101, 102, 1979)。今回は更に、培地中に排出された他の蛋白質について精製を試み、高度に純化した数種について、皮膚反応における抗原性を比較検討した。〔方法〕 BCG (Strain 172, 市販ワクチン)をソートン培地に4週培養後、菌体を濾別し、濾液から硫酸80%飽和沈殿を得、これについて DEAE セファデックス、同セファローズ 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)の分析における易動度を指標として、Rm 0.70 (MPB70)以外の、主な蛋白質6種を高度に精製した。皮膚反応にはモルモットを用いた。その感作は、BCG または *M. tuberculosis* H₃₇Rv の加熱死菌乾燥菌体の、流動パラフィン懸濁液の筋肉内注射(0.1 mg/0.1 ml)によつた。感作後4週以降に、その側腹で皮膚反応をしらべ、注射後24時間における硬結径を測定した。蛋白質は Kjeldahl 法により測定した N 量から算出した。〔成績〕今回精製分離した6種の蛋白質(MPB 83, 80, 64, 63, 59, 54)は、皮膚反応抗原性に大きな差を示し、PPD (日本ビーシー製造(株), *M. tuberculosis* 青山 B 培養濾液よりの製品)および、先に報告した MPB 70 と比較すると、BCG 感作モルモットに対しては、83 ≥ PPD > 64 > 59 = 80 > 70 > 63 > 54 の順に活性が低下する。一方、同時に

行なつた $H_{37}Rv$ 感作モルモットにおける反応は $64 \gg PPD > 83 = 59 \gg 80 = 63 > 54 \geq 70$ となり、MPB 70 が強度の特異性をもつ特種な蛋白質であることが再確認され、また MPB 64 のように PPD に匹敵する活性をもつが菌種特異性の少ないもの、MPB 80 のように70同様、中等度の活性と共に明瞭な特異性を示すもの、MPB 63, 54 のように活性弱く、特異性もないものの3者に分類された。[考察・結論] *M. phlei* から単離した数種の蛋白質の皮膚反応抗原性には大きな差があり、それが菌体内での含量に関係するものではないことをすでに報告した (Am. Rev. Respir. Dis., 120: 619, 1979)。今回の結果でも、成分蛋白質の間に抗原性の明瞭な差がみられ、更に $H_{37}Rv$ 感作モルモットにおける反応を比較すると、MPB 70 同様 BCG 感作モルモットに対して特に強い抗原性を示すものがある一方、かかる特異性の乏しいものもあることを知つた。MPB 63, 54 は極端に活性が低いが、MPB 64, 83 は PPD に匹敵する活性を有し、また $H_{37}Rv$ 感作モルモットに対しても強く反応するので、MPB 70 とは様相の異なつた活性蛋白質である。しかし収量については MPB 64, 83 に MPB 70 のような高収量 (8%) は期待できず、その約 1/50 程度である。

2. BCG 由来ツベルクリン様蛋白質精製物 (MPB 70) の臨床応用可能性に関する検討 °森亨・豊原希一(結核予防会結研)

永管らは、BCG 培養濾液に含まれる蛋白分画について、加熱処理を行なうことなく精製を施して得たものが、BCG 感作動物に特異的に反応することを見出し、これを MPB 70 と名づけた (永管・松本・永井, 結核, 54 (3): 101, 1979)。演者は、このものの生物学的特性、殊に人間における BCG 接種後のツベルクリン・アレルギーと人型菌感染後のそれとの鑑別にこれを応用しうる可能性について検討した。[方法] ①動物実験: 上記研究の追試として $H_{37}Rv$ および BCG の加熱死菌によつて感作したモルモット各群 23頭を用い、PPD (以後 P) の 0.1 μg , 0.02 μg および MPB 70 (以後 M) の 1.0 μg , 0.2 μg をすべての動物に注射して反応をみた。②BCG 既接種人間集団での観察: 都内某小学校の児童 255 人 (ほとんどが最近 1~5 年以内に既接種) に対して片方の腕に P (0.05 μg あるいは 0.005 μg)、他方に M (0.5 μg あるいは 0.05 μg) を注射して反応をみた。③人型菌既感染人間集団での観察: 数十人の結核患者に対して種々の濃度の M と P を左右の腕に注射した。患者中 BCG 既接種の者については、区別して分析した。[成績] ①動物: 感作条件, M・P の投与量別にみた硬結平均径は次の通り。 $H_{37}Rv$ 死菌感作: P 0.02 μg ……9.0 mm, P 0.1……12.3, M 0.2……3.2, M 1.0……3.2, BCG 死菌感作: P 0.02 μg ……9.6 mm, P 0.1

……13.0, M 0.2……6.6, M 1.0……10.0。すなわち BCG 感作では P, M いずれにも量-反応関係がみられ、両者の関係直線は並行しており、これから P と M の力価比は 1:40 となる (永管らの成績と同じ)。 $H_{37}Rv$ 感作では P では BCG 感作系と並行する量-反応関係がみられるのに対し、M では全くそれがみられない。②BCG 既接種学童: 同様に発赤 (カッパ内硬結) をみると、P 0.005 μg ……4.1 mm (2.2 mm), P 0.05……14.2 (8.2), M 0.05 μg ……2.8 mm (0.4 mm), M 0.5……2.6 (0.8) となり、P では量-反応関係がみられるのに M では全くない。③結核患者: 現在被検者数および使用量の範囲を広げつつあるが、概況としては、P での反応は既知の通りであるが、M では、0.5 μg までの投与量では②と全く同様の成績で量-反応関係は認めない。[考察] 動物においては、「今回の実験と同程度の感作が行なわれている」という条件下なら、M と P を用いて、人型菌と BCG による感作を弁別することは可能といえよう。しかし人間集団では、M の 0.5 μg 以下の投与量では BCG 感作に対する特異的反応が認められないので、その限りでの鑑別への応用は不可能である。ただより高濃度を用いることにより M の特異的反応をひきだす可能性は残されており、現在追求中である。動物と人間での成績の差異にも感作の程度差がある程度寄与しているのではないか。(MPB 70 の提供をされた永井定博士(刀根山結研)に感謝する。)

3. BCG 精製蛋白質 (MPB 70) の抗原特性 °三浦馨・芳賀伸治・前橋宏・徳永徹(国立予研)

[目的] 精製ツベルクリンは細胞性免疫の研究の進歩発展に貴重な材料として多用されている。前回の本総会で永管らは BCG 非加熱培養濾液から得た極めて精製度の高い MPB 70 が皮膚反応抗原として、BCG 死菌流パラ感作モルモットに対してのみ明瞭な特異性反応を示したと報告した。我々はその点に注目し、大阪市大刀根山結研の永井博士より MPB 70 の恵与をうけ、細胞性免疫におけるその特性について知見の拡大を試み、種々の型の結核菌抗原で動物を感作し、主に皮膚反応の観点から追究した。[方法] 動物はモルモットを用い、結核感作には BCG 生菌 (0.5 mg), BCG 死菌 (10 mg), BCG 死菌流パラ (0.1 mg), 青山 B 死菌流パラ (0.1 mg), $H_{37}Rv$ 生菌 (10^{-2} mg と 10^{-3} mg) および Ravenel 生菌 (10^{-2} mg と 10^{-4} mg) を、生菌および死菌は右下腹部皮下に、死菌流パラは後肢筋肉内に、それぞれ括弧内の菌量を 1 匹当りに接種して感作した。感作後 4 週以後に MPB 70 の各試料と標準 PPD の各試料を同一感作動物に皮内注射して、4 時間および 24 時間後に皮膚反応の大きさを計測した。また反応部位における病理組織像についてもしらべた。[成績] MPB 70 の各感作群にお

る皮膚反応はBCG生菌感作群が最も強く、BCG生菌感作群よりも高濃度のMPB 70で皮膚テストを行なったBCG死菌流パラ感作群および有毒結核生菌感作群の皮膚反応は、それよりも明らかに弱く、BCG死菌感作群および青山B死菌流パラ感作群では皮膚反応の発現は全く認められなかった。これに対して、対照のPPDでは全感作群に顕著な陽性反応の発現が認められた。BCG生菌感作群については、MPB 70の感作後の各時期における皮膚反応も観察した。MPB 70による皮膚反応は4～9週目で最高値に達し、同一濃度のPPDと同程度の反応を発現したが、それよりも更に遅を経るとMPB 70による皮膚反応はPPDとは異なり、急速に低下してゆくことを見出した。この時期においては、MIテストの成績も、PPDでは陽性であったがMPB 70では陰性であった。MPBによる皮膚反応の発現はPPD同様に24時間をピークとする遅延型の経過をとり、反応部位の組織像でも単核細胞の遊出が圧倒的に強いことを観察した。[考察・結論] 至適濃度のMPB 70を使用すれば、BCG生菌感作群に著明な特異性反応を惹起せしめることがわかった。したがってMPB 70はPPDとは別の角度から結核免疫の追究に役立つものと思われる。またBCG生菌感作後かなり経過した時期においてPPDに比べMPB 70による皮膚反応が顕著に低下する事実については、感染抵抗性との関連などの観点から今後の重要な研究課題として、結核感作細胞による遅延型アレルギーの受身伝達、マクロファージ遊走阻止テストなどの面からも検討を進めている。

4. BCGとWax Dの免疫賦活作用の比較(遅延型過敏症誘起能の比較検討)

原田泰子・原田進・北原義也・石橋凡雄・高本正祇・田中健蔵(九大胸部研)

[目的] マウスにおいて羊赤血球を抗原として使用した際、BCG生菌の前処置により遅延型反応(DTH)の増強がみられ、また羊赤血球とWax Dを Freund complete adjuvant (FCA) typeで感作した場合はDTHが誘起され難かつた。今回は、一般にマウスにおいてDTHを誘起し難いといわれる水溶性抗原卵白アルブミン(EA)を抗原として使用し、羊赤血球の場合と同様に比較対照を試みると共に、FCA typeの感作ではDTHが誘起されにくい機構に suppressor cellの関与があるかどうかについて検討した。[方法] マウスは生後8週齢のCF₁およびC₃H/He雌マウスを使用し、EAに対するDTHはfoot pad test (FPT)で観察した。Wax DはDrakeolに溶解して使用した。[成績] BCG生菌を右足蹠に前処置4週後、同一部位にEA感作しFPTを行なうと感作4日後DTHの誘起が観察された。感作2日前にcyclophosphamide (CY)の前処置を行なうことによりDTHは更に増強された。同様の実験をWax D前処置

で行なつたがDTHは誘起されず、CYの前処置を加えた場合のみDTHが誘起された。次にWax DをEAと共にFCA typeで右足蹠に感作しFPTを行なつたがDTHは誘起されず、更に腹腔内および頸部皮下感作の場合もDTHは誘起されず、FPTの時間経過を観察すると3時間後がピークとなりArthus反応のみが強く誘起されていることがわかつた。このようなFCA typeの感作でDTHが誘起され難いことに suppressor cellの関与があるかどうかについて cell transferの実験を行なつた。EAを隔日3回静注した hyperimmune マウスの脾、胸腺細胞を、BCG、CY前処置しEAで感作したRecipientマウスに移入しFPTを行なうと、脾、胸腺細胞移入群ではDTHの発現が抑えられた。次にEAをFCA typeで腹腔内感作したマウスの脾、胸腺細胞をRecipientマウスのEA感作前とFPT前の2時期に移入した。その結果、FPT前に脾細胞の移入を受けた群にのみDTHの誘起がやや抑制された。この脾細胞中に suppressor cellの存在が示唆されるが、その詳細については脾細胞のナイロンウールカラム処置およびAnti- θ 血清処理等を使用して現在検討中である。[考察・結論] BCG前処置によりEAに対するDTHは誘起されたが、Wax D前処置では誘起されず、CY処置を加えた場合のみ、DTHが誘起された。Wax DとEAをFCA typeで感作すると、予想に反して強いArthus反応のみが誘起され、DTHは誘起されなかつた。cell transferの実験で、このFCA typeでの感作動物の脾細胞中に suppressor cellの存在が示唆されたが、その詳細については、目下検討中である。

5. BCGとWax Dの免疫賦活作用の比較(網内系に及ぼす影響の比較検討)

原田進・原田泰子・北原義也・石橋凡雄・高本正祇・田中健蔵(九大胸部研)

[目的] これまでBCG生菌と結核菌菌体成分Wax Dの免疫賦活作用を、主に遅延型反応(DTH)の面から比較検討してきた。今回はBCG生菌とWax Dの網内系に対する賦活作用を腹腔マクロファージ(m ϕ)のspreading, carbon clearance法を用いて比較すると共に細菌感染に対する非特異的抵抗性に及ぼす影響を検討した。感染菌はその抵抗性が抗体による緑膿菌と細胞性免疫によるリステリア菌を用いた。[方法] マウスは生後8週齢のCF₁雌マウスを使用した。腹腔m ϕ の採取は、胎仔牛血清を含むHanks液をマウス腹腔内に注入して採取し、細胞数とspreadingの計測を行なつた。Carbon clearanceはHalpernの方法によつた。緑膿菌はNC-5株、リステリア菌はEGD株を使用し、静注感染後mortality studyと共に、経時的に緑膿菌は肝、脾、腎、リステリア菌は肝、脾の臓器内生菌数を比較した。BCG生菌およびWax D (Drakeolに溶解)は右足蹠に前処

置した。〔成績〕 BCG 生菌を前処置し、羊赤血球を抗原とした際の経時的な DTH の推移は、5～7週をピークとし次第に漸減し、11週後には逆に抗体産生能の増強がみられるので、今回はすべて BCG, Wax D 共に4週と11週前処置の2群を用いた。網内系に対する賦活作用においては BCG 群では腹腔 $m\phi$ の spreading および carbon clearance 共 control に比べ亢進し、特に4週群が強い亢進を示した。Wax D 群では腹腔 $m\phi$ の spreading で4週群がやや亢進を示し、carbon clearance では4週、11週群共 control に比べやや亢進を示すが、その差はあまり明らかではなかつた。緑膿菌感染に及ぼす影響は、生菌数 4×10^6 静注感染10日後までの臓器内菌数の比較で検討した。BCG 群では肝臓において感染の早期である3日までは、4週群の臓器内菌数の減少がみられた。しかし脾臓、腎臓においては BCG 群と control の間にあまり差はみられなかつた。Wax D 群では肝、脾、腎のいずれにおいても control との差はなかつた。リステリア菌の場合は 4×10^4 静注感染後5日までの臓器内菌数の比較を行なつた。control は肝、脾共に3日までに菌数は急上昇しほとんど死亡したのに対し、BCG 群は4週、11週群共に5日まで菌数の上昇はみられず、強い防御能を示した。Wax D 群も BCG 群ほどではないが、臓器内菌数の上昇は少なく control に比べ防御能を有することがわかつた。BCG 静注および Wax D 腹腔内投与のリステリア菌感染に及ぼす影響については目下検討中である。〔考察・結論〕 腹腔 $m\phi$ の spreading, carbon clearance において、BCG は Wax D に比べ強い亢進を示したが、リステリア菌の感染では両者の間の差はあまりなく、腹腔 $m\phi$ の機能を通してみた網内系の賦活作用と、リステリア菌の感染でみた網内系の賦活作用との間に差がみられた。

6. BCG-CWS および Nocardia rubra-CWS によるマクロファージの活性化機構に関する検討

梶野 富弥・小倉剛・平尾文男・山村雄一（阪大第3内科）
伊藤正己（富山医薬大第1内科）

BCG-CWS あるいは Nocardia-rubra-CWS の抗腫瘍効果発現に、マクロファージ ($M\phi$) がエフェクター細胞として機能していることが示唆されている。しかしこれら

CWS による $M\phi$ の活性化メカニズムに関しては未だ充分な解析がなされていない。今回我々は *in vivo* および *in vitro* で $M\phi$ の活性化を試み、その機構を検討したので報告する。〔方法・材料〕 *in vivo* での $M\phi$ 活性化：雄 C3H/He マウス（7～9週齢）の腹腔内に BCG-CWS あるいは Nocardia rubra-CWS 100 μg を投与し、経時的に屠殺、腹腔洗浄にて得た腹腔細胞を2時間培養し、Adherent cell monolayer を作製した。得られた Adherent cell monolayer を用いて phagocytosis, 2-deoxy-D-glucose (2-DG), syngeneic tumor に対する腫瘍増殖抑制能を検討した。*in vitro* での $M\phi$ 活性化：雄 BALB/c マウスの腹腔細胞 (WPC) あるいは WPC を2時間培養により作製した $M\phi$ モノレヤーに、Nocardia rubra-CWS を加え、72時間の培養を行なつた。non adherent cell を除去した後 $M\phi$ の Meth A fibrosarcoma 細胞に対する増殖抑制能を測定した。また活性化リンパ球あるいはその培養上清を正常 $M\phi$ に加え72時間培養の後 $M\phi$ の抗腫瘍活性を検討した。更に WPC を抗 θ 抗血清 および 補体による処理をした後、Nocardia rubra-CWS を加え $M\phi$ の活性化を試みた。〔結果〕 Nocardia rubra-CWS あるいは BCG-CWS の腹腔内投与により腹腔 $M\phi$ の増加が認められた。また 2-DG の取り込み率、貪食能および同系腫瘍に対する増殖抑制能などの上昇をもみた。*in vitro* において Nocardia rubra-CWS を WPC に加えることにより $M\phi$ の活性化が惹起されたが、 $M\phi$ モノレヤーに CWS を加えても $M\phi$ は活性化されなかつた。また *in vivo* あるいは *in vitro* で活性化されたリンパ球を $M\phi$ モノレヤーに加えることにより、 $M\phi$ が活性化された。また活性化リンパ球の培養上清によつても $M\phi$ は活性化された。一方、WPC を抗 θ 抗血清および補体によつて処理することにより、 $M\phi$ は活性化されなかつた。〔結語〕 BCG-CWS あるいは Nocardia rubra-CWS の腹腔内投与により $M\phi$ は活性化された。また *in vitro* における $M\phi$ 活性化実験により、Nocardia rubra-CWS の $M\phi$ 活性化機構は、T cell が分泌する液性因子により行なわれることが示唆された。

要 望 課 題 V

結 核 の 再 発

〔4月8日 10:05~11:10 A会場〕

座長 (国療愛媛病) 山 本 好 孝

はじめに

座長 山本 好孝

RFP の特異な作用機序により、これを含む処方ごとに INH との併用方式が結核化学療法の期間を大幅に短縮しうるとはすでに内外の研究で明らかにされている。わが国でもようやく RFP・INH を主軸とする方式が定着し、今や短期療法時代の時代を迎えたようである。しかもその遠隔成績についても、やや不十分な嫌いはあるにせよ、RFP を含まない方式に比し明らかに優れているという報告がかなりみられるようになった。しかし一方において、再発頻度は減少したとはいえないお少なからず存在することも事実である。

そこで本要望課題では再発の実態を明らかにし、殊に再発を左右する因子として特に治療前後の形態学的所見、菌陰性化に要した期間、化療方式、化療期間、合併症および個体の免疫能などとの関係について、可能な範囲内でその要因分析を試みたいと考えた。

なお、この場合再発の定義を統一する必要がある。勿論再発とは治療終了後の悪化ということになるが、悪化の判定基準が問題であろう。この点に関してはすでに51回本学会シンポジウムで取り上げられたが、その際には治療中および治療終了後も含めての見解が示された。今回は治療終了後の悪化という立場からとらえてみたいと思う。したがって次のことが考えられる。

1. 再排菌を伴う X 線上の悪化
2. 再排菌のみ (再排菌の回数と排菌量)
3. 再排菌を伴わない X 線上の悪化 (病巣の洞化、陰影の拡大と新出現)

1, 2 について悪化と判定するに異存はない。ただし 2 の場合 1 回だけの微量排菌はどうであろうか。また 3 についても悪化と判定するには極めて疑問があるように思われる。化療の強化につれて肺結核の経過判定は、そのよりどころを病理解剖学的判定から細菌学的判定へ切り替えるべきだという意見が高まっているが、これらについてできる限り治療終了後の悪化の様相を分析し結核の再発の定義を少しでも明らかにしたいと考えた。

1. 初回治療肺結核に対する化学療法効果と悪化例に対する検討^o山崎正保(国療刀根山病)山本好孝・近藤恒次郎(国療愛媛病)小西池穂一・旭敏子(国療近畿中央病)伊藤文雄・大河内寿一(阪大保健管理センター)

〔目的〕 RFP を含む化学療法と RFP 以外の化療の効果およびその後の経過を観察するとともに、悪化例につき喀痰中結核菌の状況と胸部 X 線像との関連を追及し、悪化に対する考え方を再検討する目的で行なつた。〔方法〕昭和50年および51年における菌陽性初回治療肺結核患者555例中、2年以上経過を観察しえた416例を対象とした。このうち治療開始時 RFP を含む化療を行なつたものは171例、RFP 以外の治療を行なつたものは246例であつた。これら症例の治療効果およびその後の経過を観察し、更に細菌学的悪化と胸部 X 線像上の悪化についての考察を試みた。〔成績〕①治療期間では、1年以内に化療を終了したもの、RFP 群14例、非 RFP 群2例、同じく1.5~2年のもの、それぞれ46例、43例で、依然として長期にわたる化療が行なわれている。②喀痰中結核菌の陰性化は RFP 群が6カ月で97%、非 RFP 群91%で、2クール目から RFP を加えたりして、RFP 群の陰性化率に近づいている。39歳まで、40~59歳、60歳以上の年齢別では、両群とも陰性化率に大差をみなかつた。③これに対し、胸部 X 線像の改善率は年齢により大きな差がみられた。12カ月の 2a 以上の改善率は、基本病変は RFP 群では39歳までは62.7%、40~59歳は45.3%、60歳以上37.9%、非 RFP 群では同じく48.3%、40.7%、40.0%で、空洞では RFP 群ではそれぞれ48.3%、40.8%、34.6%、非 RFP 群では67.5%、31.7%、32.6%で、基本病変、空洞の改善率ともに40歳以上では、それ以下に比べて低率であつた。④最後まで菌が陰性化しなかつた症例が7例あつたが、3例はじん肺、1例は糖尿病の基礎疾患があり、1例は SM, INH に初回耐性、1例は副作用のため RFP を中止したなどの理由があつた。⑤喀痰中結核菌が経過中陽転したもの(1回だけのものから、2年間にわたつて再陽転を続けたものを含む)の陽転時の X 線像は、基本病変の悪化が1例、空洞の悪化が3例あつたが、他の11例は X 線像では改善したままか、不変であつた。一方 X 線像で悪化を示

した9例では、その時期に1回だけ菌陽性となつたもの1例、2回陽性を示したもの3例で、他の5例は菌陰性を持続していた。菌陽性を示した例も1～2回陽性のもものでは、同じ治療の継続によりその後は陰性となつた。これらの症例をもとに悪化の意義を考察したい。

2. 肺結核再治療における RFP 療法の遠隔成績—特に再排菌症例の要因分析について °鈴木孝・嶋田正廣(大阪府立羽曳野病)

[目的] 肺結核再治療症例において、RFP 治療6カ月までに菌陰性化した症例のその後の排菌状況を追跡調査し、再排菌の頻度および再排菌をもたらず諸要因について検討する。[方法] 観察対象は当院で RFP を含む化学療法を6カ月以上実施した再治療症例のうち、治療開始後6カ月の時点で少なくとも3カ月以上菌陰性を継続していた症例について、その後6カ月以上経過を追求しえたものを選んだ。[成績] 対象症例は昭和54年11月現在440例で、年齢別では40歳以上が317例(72%)、高度進展例が238例(54.1%)を占めていた。RFP 治療期間別にみると6カ月治療群195例(44.3%)、12カ月治療群154例(35%)、13カ月以上治療群は91例(20.7%)であつた。なお再排菌の判定は2回以上連続培養で菌陽性になつたものとした。対象440例中、再排菌例は46例であつた。RFP 治療期間別に再排菌例の頻度をみると6カ月治療群では195例中24例(12.3%)、12カ月治療群で154例中11例(7.1%)、13カ月以上治療群で91例中11例(12.1%)となつている。また再排菌はその全例が3年以内に起こり、その大半は治療開始後1年～1年半以内に起こつている。RFP を含む治療においては、再治療症例においても初回治療におけると同様に早期に菌陰性化する傾向がみられたが、治療開始後1～2カ月以内の早期に菌陰性化した症例351例中、再排菌26例(7.4%)であるのに比べ、3～4カ月目に菌陰性化した症例89例においては、再排菌は20例(22.4%)となつており、明らかに有意差が認められた。[考察・要約] 肺結核再治療例における RFP 治療後の再排菌について調査し、以下のごとき結果を得た。①性、年齢、発病から治療開始までの期間、および治療開始前の胸部 X 線所見と排菌量等の再排菌因子について、再排菌症例と対象の母集団と比較検討したが両群間に有意差は認められなかつた。②RFP 治療開始後1～2カ月以内の早期に菌陰性化した症例では、その後の再排菌は低率であつた。③再排菌はその大部分が RFP 治療開始後1年～1年半以内に起こつている。④肺結核再治療に対する RFP 治療は12カ月間ぐらいが適当ではないかと考える。それ以上 RFP を含む治療を継続しても再排菌率は低くならなかつた。

3. SM・PAS・INH で治療した症例の再発について

°吾妻洋・田島洋・馬場治賢(国療中野病)

[目的] 我々は昭和50年以来 RFP を中心とした短期化学療法を行なつてきたが、今回と短期治療と対比する意味で一次薬3者を使用した症例について、その再発(再排菌)の出現率、再排菌の様相等を検討した。[方法] 昭和45年1月から53年12月までに当院の一病棟に在院した全患者521例を対象に治療成績について調査した。[成績] 9年間に在院した521例のうち結核菌培養陽性は323例(62%) (非定型抗酸菌は除外した)である。このうち一次薬3者で治療されて菌培養陰性化(連続3カ月間以上培養陰性を陰性化した)したものをA群とし、一次薬で治療したが菌陰性化せずに二次薬治療に移行したものをB群とし、はじめから二次薬で治療したものをC群とした。今回は主としてA群149例、B群62例を対象としたが、このうち経過観察期間が1年未満のものはA群で14例、B群で3例あつたため、この17例も除外してA群135例(初回治療85例、再治療50例)、B群59例(初回10例、再治療49例)とした。この経過を観察できた期間は1～37年で平均5年6カ月である。以上194例中A群で再排菌を認められたのは17例(8.7%)である。このうち初回治療例の再発は9例であるが、3例は治療中の再排菌であつて不規則内服を認められたが、治療開始から1年5カ月以内の排菌が6例で、残りの3例は共に2年、2年、8年間一次薬を使用し治療終了後19年、6年、11年後に再排菌した症例である。再治療例についても耐性出現によるものであることが認められほとんどが1年半以内の再排菌であつた。[結論] 昭和45年1月から9年間に在院した521例を検討し、一次薬を使つて治療された194例の治療経過を報告する。194例の観察期間は1～37年、平均5.6年である。初回治療の95例では再排菌は9例であるが治療無効例が他に10例あるため計19例20%が不成功例であつた。再治療例では99例中同様にそれぞれ8例、49例で57%が一次薬で不成功であつた。

4. 菌陰性空洞の遠隔成績—再排菌を中心に °望月孝二・村上妙・佐々木ヨリ子(国療広島病)

[目的] 肺結核の再発について考察を加えるため、菌陰性空洞の遠隔予後を調査検討した。[方法] 昭和45年1月から50年12月までに当院に入院したもののうち、6カ月以上治療を実施し、培養で菌陰性が4カ月以上持続し、しかも胸部 X 線所見上、透亮像を残したまま退院したものは283例あつた。これら症例のうち、外来経過観察、アンケートなどにより遠隔予後の判明したものは273例(96.1%)で、これを本調査の対象とした。その内訳は、初回治療例96例、再治療例84例、継続治療例92例であり、これら症例を RFP 使用の有無により、2群に分けて、成績を分析した。主として再排菌について検討し、その他死亡例、再入院を余儀なくされた症例についても検討した。[成績] 再排菌率をみると、初回治療では、96例

中4例(4.2%)に再排菌があり、RFP使用群では54例中2例(3.7%)に、RFPを使用しなかつた群では42例中2例(4.8%)の再排菌率であつた。再治療例では84例中4例(4.8%)、RFP使用群では53例中2例(3.8%)にRFP非使用群では31例中2例(6.5%)に再排菌があつた。継続治療例では92例中5例(5.4%)、RFP使用群62例中2例(3.2%)、RFP非使用群では、29例中3例(10.3%)に再排菌があつた。初回治療ではRFP使用の有無により再排菌率に差はなかつたが、再、継続治療では、RFP使用群の方が低率であつた。次に退院時X線所見の空洞壁の厚さと、入院時排菌状況を組み合わせて、再排菌を分析してみると、3カ月以内に塗抹、培養ともに排菌が停止し、しかも退院時空洞がヒハク化した症例からは、初回、再、継続治療を問わず、全く再排菌は認められなかつた。排菌は3カ月以内に停止したが、厚壁空洞の残存したものからは108例中4例(3.7%)の再排菌をみた。これに反し、培養陰性塗抹陽性持続例、あるいは排菌陰性化の遷延例で、しかも厚壁空洞を残したものからは112例中7例(6.2%)に再排菌をみた。空洞はヒハク化した、排菌停止が遷延したものからは51例中2例(3.9%)の再排菌がみられた。その他死亡例を検討したところ、初回治療では、ほとんどが非呼吸器系の疾患で死亡したが、再、継続治療では咯血、呼吸不全など、肺結核の続発症により死亡したものが40.7%に認められた。再入院例は23例にあつたが、8例の再排菌例を除くと、そのほとんどが咯血、呼吸不全、感染のための入院であつた。空洞ヒハク化例から3例の自然気胸が発生したことは興味深い。

5. けい肺結核の治療に関する臨床的研究—初回、再治療例からの再排菌を中心にして

°小西池稔一・旭敏子・喜多彦彦・横山邦彦・瀬良好澄(国薬近畿中央病)

[目的] けい肺結核の排菌症例に対する化療の概要については前回の本学会で報告したが、今回は菌陰性化した初回ならびに再治療例からの再排菌例について、その実態と背景因子について検討を試みた。[方法] 過去25年間に当院へ入院したけい肺結核の排菌陽性初回治療72例と同じく再治療54例のうち化療により1年以内に菌陰性化後再排菌した症例の再排菌の時期、頻度、予後、抗結核剤の種類、X線像の推移(結核病型、じん肺法によるI~IV型、p、q、r分類)、および耐性菌を検討し、再排菌の要因について考察を加えた。[成績] 初回治療群では、RFP初回強化療実施中の22例については現在まで全例菌陰性化し再排菌をみないが、過去長年月に実施したRFP(-)化療群49例からの再排菌は菌陰性化した36例中9例(25.0%)に認められた。菌陰性化後再排菌までの時期は7~8カ月3例、2~3年4例、5年1例、

10年1例であつた。けい肺分類では、II型4例、III型1例、IV型4例(塊状巢B2、C2)、再排菌率はIV型、II型に高く、粒状影p、q、r間には有意差がなかつた。X線像では、けい肺結核病巢の空洞化2例、塊状巢の空洞化2例を含めて悪化は9例中4例に認められた。再排菌例の予後は死亡2例、増悪4例、菌再陰性化3例(1例肺化膿症化)であつた。次に再治療群では、多剤耐性患者がほとんど排菌持続例が高率を占めるが、RFP(-)化療群19例については、菌陰性化した13例中再排菌1例(7.7%)であり、RFP(+)化療群35例では、菌陰性化した21例中再排菌6例(28.6%)であつた。再排菌の時期は菌陰性化後6~12カ月4例、1年6カ月1例、2年8カ月1例、5年3カ月1例であり、けい肺病巢では、II型3例、III型3例、IV型1例で再排菌率はIII型、II型に高かつた。また再排菌例の予後は増悪1例(X線像も増悪)、不変3例、菌再陰性化3例であつた。[考察・結論] けい肺結核の化療による菌陰性化後の再排菌の時期は一定しない。また出現頻度は菌陰性化例の20~25%であつてけい肺病巢の進展度(病巢の拡り、性状)とは必ずしも併行しない。また予後についても一定しないが、薬剤耐性菌と関連性が大きく、感受性薬剤併用によるRFP強化療は予後を大きく左右する因子となりうる。再排菌例の背景因子としてはけい肺病巢中の遊離けい酸粉じんの直接、間接作用、硬化壁空洞の存在、けい肺塊状巢の空洞化、多剤耐性菌の存在または獲得などがあげられる。

6. β -1,3グルカンによる感染防御力の増強、殊に化学療法後の再発防止の試み

°金井興美・近藤瑩子(国立研細菌第1・結核)

[目的] リファンピシンを含めた併用療法の効果は、すでに臨床的評価が定着した。このことは実験的マウス結核症においても裏づけられているが、しかし、マウスにおいては、治療終了後全く再発をみない細菌学的治療に到着するには、なお困難がある。私たちはこの再発(感染菌再増殖)が宿主抵抗力の問題と密接に関係していると考え、免疫増強剤の使用による再発防止の可能性を実験的に検討した。免疫増強剤としては、*Saccharomyces cervisiae*の細胞内膜より得られる β -1,3グルカンを用いた。[方法] 動物はddY系市販マウスを使用した。感染はH₃₇R_yR-KMあるいは*M.bovis*(Ravenel R-KM)の静注によつた。 β -1,3グルカンはベルギーのCIRMAPのDr. Jacquesより送付されたもので、0.5mgないし0.25mgを5日ないし7日間隔で静注投与した。予備実験においては対照物質として免疫抑制的に働くコーチゾン5mgを2日おきに腹腔投与した。化学療法剤投与実験では、SM-INH-RFP、EB-INH-RFP、PZA-INH-SMの3剤併用群を用意し、SM1mg皮下、INH1mg皮下、

EB 1 mg 皮下, RFP 0.5 mg 経口, PZA 5 mg 経口で週 6 日投与で 6 カ月続けた。この時点で各群を 2 小群とし、その一方に β -1,3 グルカンの 0.5 mg/0.1 ml 生食水を週 1 回の割で 4 回、1 カ月おいてから更に 2 回投与した。治療中止後 3 カ月目から 5 カ月目にわたって再発の状況を肺と脾の定量培養において観察した。〔結果〕 予備観察実験においてグルカン投与が脾腫を惹起することが認められ、更にこの臓器での菌の増殖が顕著に抑制されることがわかった。しかし肺ではこの効果はほとんど発現されず、一方コーチゾンは逆に脾を萎縮せしめ、ここでの感染菌数を増加せしめたが肺の菌数にはほとんど影響しなかつた。このことはグルカンとコーチゾンに感受性のある脾細胞が同一である可能性を示唆している。治療実験においては 6 カ月後、SM-INH-RFP, EB-INH-RFP

投与群から菌の検出は全くなく、PZA-INH-SM 群からは散発的な小数集落発生がみられたがいずれにせよ極めて顕著な治療効果が得られた。治療中止 3 カ月後では PZA-INH-SM 群では全例肺、脾において再発がみられたが、グルカン投与によつて脾における菌数は 1/10 程度に抑制される動物が多かつた。しかし肺の菌数は変わりなかつた。治療効果のよかつた SM-INH-RFP, EB-INH-RFP 両群においては再発例は少なく、しかもグルカン投与によつて脾における菌再増殖例は更にまれであつた。〔結論〕 一般にマウスにおいては、結核免疫効果は脾で強く表現され、肺で弱い、 β -1,3 グルカンは脾での防御効果発現を増強した。また、このことは治療中止後の再発予防効果においても一致していた。

要 望 課 題 VI

肺 癌 と 肺 結 核

〔4月7日 14:05~15:40 A会場〕

座長 (國療近畿中央病) 沢 村 献 児

は じ め に

座長 沢村 献児

肺癌と肺結核とのかかわりあい、古くて、また新しく脚光を浴びている興味ある課題の一つである。肺癌と肺結核に関しては、Rokitanskyの拮抗説、Grahamの共存説と相反した学説が古くからあり、またFriedländerの瘢痕癌説、Friedのその反対説等、各種の学説が交錯していたところへ、平均寿命の著明な延長、肺癌患者の急増と相まって、これらの諸説の再検討の必要性が感じられ出していた。そこへMathéがBCGが白血病に対して抗癌作用があることを発表して以来、BCGや結核菌体の一部が肺癌に対しても免疫療法として用いられるにいたり、肺癌と肺結核とのかかわりあいに関連した問題を提起するに至った。一方、肺結核に肺癌が合併した場合の診断の困難性や診断のおくれについては、つとによく知られているところであるが、中高年層における肺結核の罹患率の高い本邦においては、殊のほか、日常診療上の重要問題であり、肺野にcoin lesionを示す場合の両者の鑑別診断と共に、臨床医すべての重大関心事である。これらのことを反映してか、この要望課題に応募された演題数は9題の多きに上った。

肺癌と肺結核との合併頻度は、肺癌中の肺結核の合併からみた場合と、肺結核中の肺癌の合併としてみた場合とでは大きく異なり、それも対象が臨床例と剖検例とでは当然ながら著明な差がある。また、その報告年代、報告者によっても大きな差がある。提出された演題中では、肺結核中の肺癌合併として調べられたもの3題、肺癌中の肺結核合併としてのも3題(両者にわたるもの1題を含む)である。

演題の内容は、診断の困難性に関するものが4題、確定診断に関するもの1題、喀痰細胞診に関するもの1題と、診断に関するものが圧倒的に多く、その関心の強さをうかがわせている。そして免疫学的検討よりみた両者の関係に関するものが2題、瘢痕癌に関するものが1題である。

臨床例について両者の関係、殊に最も興味のもたれる

免疫学的なかかわりあいを解明することは至難なことと思われるが、各演題はそれぞれ特色をもっており、また、各方面にわたっており、要望課題に含まれる多様な問題点の中の幾ばくかでも解明される糸口が明らかになれば成功であろう。

1. 肺癌を疑い肺葉切除を施行した肺結核の5例 °玉田二郎・和田洋己・伊藤元彦・寺松孝(京大結胸研)

〔目的〕 小型肺癌の確定診断は、細胞診や組織診が陰性の場合には困難である。逆に結核菌が証明されても、癌でないとは断定できない症例もある。レ線像からこれらが鑑別できないかを検討した。〔方法〕 過去1年間に当施設で術前に肺癌と診断し、切除肺では結核病巣のみ認められた5例の臨床像とレ線像の検討を行なった。〔成績〕 5症例の年齢は53~74歳で、男4人女1人、ツ反陽性3人、陰性2人であった。喀痰細胞診でPap IV度とされたもの2例、結核菌が証明されかつ気管支鏡下鉗子生検組織で腺癌とされたものが1例、透視下病巣擦過細胞診にて陰性のもの1例、生検未施行のもの1例である。レ線正面像での大きさは、1.2×0.8cmから5×3cmであり、1例は空洞影がみられたが結核菌陰性で、他の4例は空洞・散布巣とも認めなかつた。立体的には扁平なもの3例、球状のもの2例で、いずれも軽度の凹凸がみられた。胸膜のまき込み像とスピクラも程度の差はあるが全例認められた。しかし、胸膜まき込み像は、分化型腺癌と異なり、腫瘤形から涙滴型に先細りの形で出ているか、腫瘤影への陥凹を伴わずに直接出ているようにみられた。細かいスピクラは癌と区別できなかつた。周囲の血管影のまき込みは、いずれもほとんどみられなかつた。特に5×3cmの腫瘤影に著しい癌放射線陰影を伴っていた症例は、術中所見でも胸膜のまき込みが著しかったが、レ線像では周囲血管影はまき込まれておらず分化型腺癌とは異なっていた。5例とも肺葉切除を施行した。1例は術中迅速標本で悪性変化が否定されたが、肉眼所見から腺癌を強く疑い葉切となった。他4例は、開胸時の肉眼的所見、触診にて肺癌と判定し最初から葉切を施行した。〔考案〕 レ線像からは肺癌と断定できない場合は、無用な開胸を避ける意味で、術前確定診断の努力が必要であるが、結核菌や結核性変化が証明されても

肺癌を否定しえない場合もある。これらの症例に対しては、開胸生検によつて診断し、切除範囲を決定すべきであるが、その際、肉眼所見に頼つてはならない。逆に、細胞診、組織診の過剰診断によつて結核が癌と診断され、過剰切除となることもある。レ線像の詳細な分析によつて鑑別可能な症例もあるので、病理、細菌検査の結果を盲信してはならないと考える。〔結論〕 5例において肺結核を肺癌と診断した理由は、細胞診、組織診の過剰診断3例、レ線像より強く疑つた2例であつた。しかしレ線像を再検討してみると、結核の小病巣は分化型腺癌とは区別可能と考えられた。

2. 肺結核合併肺癌例における診断の困難性とその対策

°安野博・小山明・田中一成・中島由規(結核予防会結研附属病)

〔目的〕 胸部 X 線写真で肺癌を診断する場合、肺結核の合併はしばしば読影の障害となる。そこで今回我々は肺結核合併肺癌例の X 線読影上の困難性を明らかにし、その対策について検討した。〔方法〕 昭和33~54年の肺癌手術 328 例中、肺結核合併肺癌と確認しえた50例を対象とし、各症例の直近時期に手術した肺癌単独50例を対照とし、まず患者病歴から、各主治医が肺癌を疑つた時期をしらべ、それからさかのぼつて、X線写真上に初めて腫瘍影を見出しうるまでの期間を疑診所要期間とし、各種要因別に、この疑診所要期間を中心に検討し、次いで疑診所要期間短縮の対策について考察した。〔成績〕 肺結核合併肺癌例の肺結核学会病型は II 型 5 例, III 型 4 例, IV 型 22 例, V 型 17 例, H 2 例である。その疑診所要期間は平均 11.4 カ月で、対照例の 7.4 カ月よりも長い。肺癌が結核と同側にある場合、疑診所要期間は 12.6 カ月、反対側にある場合 8.8 カ月で前者が後者よりも長い。両疾患が同一肺葉にあると更に長く 13.6 カ月となる。疑診時肺癌の長径別疑診所要期間をみると、対照例では長径に反比例するが、肺結核合併肺癌例では一定の傾向を示さない。肺癌組織型別の疑診所要期間は、対照例の扁平上皮癌 2.5 カ月, 未分化癌 4.2 カ月, 腺癌 10.2 カ月となる。肺結核合併肺癌例の腺癌では 12.2 カ月となり対照例と大差ないが、扁平上皮癌で 7.7 カ月, 未分化癌で 21.6 カ月となり対照例より長い。疑診時の主な腫瘍影の特徴を比較してみると、辺縁の凹凸不整、辺縁の不鮮明、陰影内部の不均等性などは対照例、肺結核合併肺癌例ともに 68~76% 読影可能でかつほぼ同率を示した。そこで肺癌陰影出現年代を 5 年間隔に分け、各年代区分別に疑診所要期間を比較したところ、対照群では近年になるにつれて短縮し、昭和 50 年以降で 3.5 カ月となるが、肺結核合併肺癌例では 6.9 カ月を示していた。疑診遅れの理由を比較すると、対照例では他疾患として治療したもの 28%、見落とし 14% などもあるが、48% は 3 カ月以内に疑診して

いる。肺結核合併肺癌例では結核陰影による妨害や見落としによるもの 48%、その他疾患と誤読したもの 7% などがあり、3 カ月以内に疑診したものは 34% にすぎない。〔考案・結論〕 肺結核合併肺癌例では結核陰影に妨げられたり、とらわれたりして疑診の遅れるもの、見落としをするものが多かつた。見落としを防ぐには古い写真と比較する必要がある。また学会病型 IV~V 型から結核が再発したり悪化をすることは極めて少ないので、このような病型に新陰影が発現した場合には、陰影の性状を細かく検討し、肺結核以外の疾患、特に肺癌を早く疑い、喀痰細胞診、気管支鏡検査をはじめとする各種精密検査を行なうべきである。

3. 肺結核に合併した肺癌症例についての検討

°朝倉裕美・平田正信・松田美彦・田島洋(國療中野病)

近年肺癌症例の増加に伴い、活動性肺結核に肺癌の合併する機会がみられるようになった。1968年1月から1978年12月までの10年間において、國療中野病院における肺結核、肺癌合併例を検討し報告する。〔検索対象〕 上記期間における、肺結核入院患者数は 9,447 名であり、そのうち肺癌の発症をみたものは 9 例である。これら 9 例について、年齢、性別、臨床病期、組織型、確認方法、確認に至る過程、予後等について検討した。なお、これらの症例はいずれも肺癌確認の 6 カ月前以内に喀痰中に結核菌が証明されており、かつ抗結核剤が使われているものである。〔結果〕 年齢分布は 31 歳から 81 歳であり、平均年齢は 64 歳である。性別は 8 例が男性で、女性は 1 例のみであつた。結核病側と癌病側が同側であるもの 2、反対側に癌発生をみたもの 5、結核病巣が両側に存在しているもの 2 であり、結核病側に癌発生をみた例が多い傾向がみられた。確認時の臨床病期は、I 期 1、II 期 5、III 期 3 であり、発生部位は肺野型 6、肺門型 3 である。確認方法は喀痰細胞診 7、擦過細胞診 1、気管支鏡生検 1 であり、大部分は喀痰細胞診で発見されている。組織型は扁平上皮癌 4、腺癌 3、分類不能 2 である。結核の発症から癌発生(陰影出現)の期間をみると、同時期のものは 3 例であり他は 2 カ月から 21 カ月の間に分布し、平均 8.5 カ月である。癌陰影の出現から確認に至る期間を、同時期および不明の 1 例を除く 5 例についてみると、3 カ月から 10 カ月、平均 6 カ月を要しており、この間は結核の悪化として見過ごされていたといえる。癌に対する治療法は化療のみ 1、放治のみ 1、放治+化療 1、手術+化療 1 であり、5 例は対症療法のみである。癌確認後の予後は、生存 1 ($T_2N_2M_0$ 、放治、30 カ月生存)の他、全例死亡しており、平均生存月数は、5.1 カ月である。〔考案・結論〕 過去 10 年間の肺結核入院症例からの肺癌発生頻度は、0.09% である。これら症例の結核発症から癌発生までの期間は平均 8.5 カ

月、癌発生から確診までの期間は平均6ヵ月を要している。結核の経過中に発生する癌は、結核病巣の悪化として見過ごされる危険があり、その診断が遅れる傾向がみられた。これら症例の多くは喀痰細胞診で診断されているが、疑わしい陰影が出現した場合は経気管支鏡生検等の積極的診断を行ない、治療の時期を失しないようにすることが重要である。

4. 臨床からみた肺結核と肺癌の実態 °福島純・八塚陽一(国際肺癌研究会)〔参加施設名(31施設)〕札幌南病・道北病・盛岡病・晴嵐荘病・大日向荘・松戸病・東京病・中野病・神奈川病・南横浜病・西新潟病・岐阜病・天竜病・富士病・中部病・静澄病・宇多野病・近畿中央病・刀根山病・松江病・広島病・山陽荘病・愛媛病・福岡東病・南福岡病・大牟田病・再春荘・熊本南病・宮崎病・南九州病・沖縄病

〔目的〕肺結核と肺癌との関係についてはこれまで多くの業績が発表されており、しかも最近では肺癌の治療に結核菌体成分を用いた免疫療法が導入されるなど、新たな関心もはらわれている。今回我々は両者の関係を臨床例を対象に統計的観察を試み、若干の知見を得たので報告する。〔方法〕昭和47年から52年までに国際肺癌研究会に登録された肺癌症例4,122例を対象として、肺結核との合併頻度、合併例の年齢分布・性差・TNM分類・病期・組織型分類・発生部位・治療内容・切除率・生存率等につき検討した。〔成績〕登録された全肺癌症例4,122例のうち肺結核合併率は639例(15.5%)であった。このうち肺結核の既往歴のある例は293例(7.1%)、肺結核の経過観察中に合併した例は213例(5.2%)、肺結核の治療中に合併した例は133例(3.2%)であった。また結核菌の排菌陽性例は39例(0.9%)であった。肺結核合併例の年齢構成では非合併症よりも高齢者への偏りがみられた。同様に性別では男性に多く、病期別ではII・III期が多く、組織型別では扁平上皮癌が多くみられた。発生部位については同側肺に圧倒的に多くみられたが、胸成例については明らかに対側肺に認められ興味を持たれた。切除率については非合併例が31.9%であるのに比べ合併例では20%と明らかに低値を示した。生存率では、非切除例では、合併例と非合併例との間で有意の差を認めなかつたが、切除例では、合併例の方が非合併例よりも明らかに低値を示した。〔考察・結論〕肺結核と肺癌の合併頻度は肺癌症例4,122例のうち639例(15.5%)であった。そのうち活動性肺結核の合併例が133例(3.2%)で、排菌陽性例が39例(0.9%)も認められ、注目された。合併例では、非合併例よりも早期診断が難しく、しかも切除率や生存率も低値を示し、治療の困難性が判明し、今後問題を残した。その他若干の考察を加えた。

5. 肺癌と肺結核—確定診断の立場から °福岡正博・

玉井精維・高田実・酒井直道・森野英男・菊井正紀
(大阪府立羽良野病)

〔目的〕胸部X線像から肺癌と肺結核の鑑別は、必ずしも容易ではなく、また両者の合併例もまれでないことから、生検等による確定診断が必要となることが多い。そこで我々は、胸部X線上鑑別が必要となる症例を中心に、その確定診断方法の成績をまとめ、若干の考察を加えた。〔方法〕対象は、過去2年間に当院で検査を行なった患者で、胸部X線上、無気肺ないし閉塞性肺炎像を呈した肺癌63例と気管支結核10例、肺野孤立性陰影を呈した肺癌150例と結核腫と考えられた26例、びまん性陰影を呈した肺癌12例と結核6例(粟粒結核2例を含む)、胸水型肺癌65例と結核性胸膜炎58例であった。確定診断方法は、喀痰および胸水の検査、気管支鏡下生検(TBB)、気管支鏡的擦過診、経気管支鏡的肺生検(TBLB)、経皮的肺穿刺生検、そして体壁胸膜針生検で、組織診、細胞診に加えて細菌学的検査を行なった。〔成績〕①無気肺ないし閉塞性肺炎像を呈した症例：肺門部肺癌と気管支結核が含まれるが、全例TBBで組織学的確定を得た。②肺野孤立性陰影を呈した症例：肺野型肺癌の確定率は、喀痰細胞診で38.0%(57/150)、擦過細胞診で88.6%(124/140)、肺穿刺生検で95.8%(23/24)であった。結核腫の結核菌陽性率は、喀痰塗抹で陽性例はなく、喀痰培養で15%(4/26)、擦過診で4%(1/26)、肺穿刺生検で14%(2/14)と低率であった。③びまん性陰影を呈した症例：全例にTBLBが施行され、肺癌83.3%(10/12)に、結核100%(6/6)に組織学的確定が得られた。④胸水貯留例：がん性胸膜炎の胸水細胞診陽性率は75.9%、胸膜生検陽性率は65.8%で、結核性胸膜炎の胸水中結核菌陽性率は13.6%、胸膜生検陽性率は62.1%であった。⑤結核菌陽性の肺癌は5例あり、いずれも60歳以上の男性で、喀痰細胞診は全例陰性、TBBによつて初めて肺癌の確定が得られた。組織型は扁平上皮癌4例、腺癌1例であった。〔考察・結論〕①肺門部肺癌と気管支結核はTBBで、びまん性陰影を呈する肺癌、肺結核および粟粒結核はTBLBではば全例に確定診断が可能であった。②肺野孤立性陰影を呈する症例では、結核腫の確定率は低いが、肺癌の擦過細胞診および肺穿刺生検の確定率は極めて高いので、確定の得られない場合にも、厳重な経過観察でよいと考えた。③胸水貯留例に対しては、胸膜生検が有効な確定方法であった。④結核菌が陽性であっても、高齢者の男性では肺癌の合併も考慮に入れて、積極的な検索が必要と考えた。

6. 結核病棟における肺癌 °中村憲二・前田元・飯岡壯吾・森隆・長岡豊・沢村献児(国際近畿中央病)

〔目的〕肺結核と肺癌が合併した場合、肺癌の診断の遅れがいわれており、また拮抗説や共存説もいわれている

が、肺結核がある場合、肺癌の発生率が高いともいわれている。これらの点を明らかにするために結核病棟入院患者について検討を加えた。〔方法〕 当院の老人結核病棟（60歳以上）に新入院してきた男性患者に対し、昭和50年以降、全例に喀痰細胞診を3回以上施行し、陽性者には気管支ファイバースコープにより精査した。〔成績〕 昭和50年113例中5例（対10万比4,424）。51年66例中2例（対10万3,030）。52年129例中3例（対10万2,325）。53年89例中1例（対10万比1,123）の肺癌を発見した。年齢では60歳代2例、70歳代9例。1例の小細胞癌を除き全例扁平上皮癌で、全例喫煙歴があり、1例がB. I. 350であつた以外は全例400以上の重喫煙歴を有していた。早期癌は2例発見した。結核菌排菌陰性例は2例のみであり、他の9例はいずれも排菌陽性例であつた。〔考案〕 Lazo (1974) は肺結核病棟入院の男性患者800人に対し喀痰細胞診を施行し、48例（対10万6,000）の肺癌を発見したと報告している。我々の成績もこれに近い成績であり、肺結核症の存在によりmaskされた肺癌例を発見するために、喀痰細胞診が有用であつたと考えられる。しかし11例中6例は進行癌であり、手術の対象となつたものは3例にすぎず、治療切除が可能であつたのは肺門部早期癌の1例のみであり、治療の面で見ると診断の遅れは否定できない。〔結語〕 肺結核病棟入院の60歳以上の高齢男性患者397名中、喀痰細胞診により11名（対10万比2,770）の高頻度に肺癌患者を発見した。このうち2例は肺門部早期癌であり、うち1例は治療切除を施行しえた。これらの発見肺癌例は、扁平上皮癌の割合が高く、いずれも重喫煙歴を有していた。一方、これらの症例について肺結核と肺癌の明らかな関係は認められなかつた。

7. 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・米田良蔵（国療東京病）石塚葉子（東京女子医大第1内科）

〔目的〕 肺癌と活動性肺結核症の合併例について、臨床および免疫の相互関係を検討することを目的とした。〔方法〕 ①昭和50年1月から54年8月までに当院で扱つた肺癌患者のうち活動性肺結核を合併していた17名を対象に以下の点について検討した。④両者の合併頻度、⑤年齢構成、性別、肺癌の組織型、⑥手術例、剖検例における肺癌と結核病巣についての検討。②当院入院中の肺癌患者および肺結核患者につき以下の免疫学的検査を行なつた。④PPD 皮内テスト、⑤PHA 皮内テスト、③PHA および Con A 幼若化率、④末梢リンパ球数、⑤末梢血T細胞、B細胞、IgG-FcR陽性T細胞、⑥免疫グロブリン。〔成績〕 ①肺癌と肺結核合併例の検討。②昭和50年1月から54年8月まで当院で扱つた肺癌患者は401名であり、一方活動性肺結核患者は1,897名で、

両者を合併した者は17名である。⑤年齢構成では59歳以下5例、60歳代3例、70歳以上9例、性別では男性16例女性1例、肺癌の組織型では扁平上皮癌12例、腺癌4例、大細胞癌1例である。⑥手術例および剖検例で見ると、両者が同側葉内にみられたもの6例、両者が同一側他肺葉のもの3例で組織型は腺癌の1例を除き他は扁平上皮癌である。②肺癌および結核患者の免疫能の検討。③肺癌患者では結核患者に比較し、PPD および PHA 皮内テストの低下傾向があり特に III, IV 期例で PHA 陰性のものがみられる。また同一患者で経過をおつて調べると予後の悪い例で低下傾向がみられる。その他の免疫パラメーターについても同様の傾向がみられる。④肺結核患者を RFP を含む抗結核剤使用後3カ月以内、4から6カ月まで、6カ月以上の3群に分けて免疫能をみると、6カ月以上使用群で、PPD および PHA 皮内テスト、T細胞数の低下傾向が、また IgG-FcR 陽性T細胞の上昇傾向がみられる。〔まとめ〕 ①肺癌に対する活動性結核の合併頻度は4.2%、活動性結核に対する肺癌の合併頻度は0.9%。②両者の合併例は、高齢者に多く男性が圧倒的に多い。組織型では扁平上皮癌が多い。③両者が同一葉内にみられるものが多く両者のかかわりあい示唆される。④肺癌患者特に予後不良例で免疫能の低下傾向がみられる。⑤肺結核患者で RFP を含む抗結核剤6カ月以上使用例で免疫能の低下傾向がみられる。

8. 肺結核を合併した肺癌症例の検討

°本田和徳・松井祐佐公・門政男・小原幸信・大島駿作（京大結胸研内科第2）佐藤篤彦（浜松医大第2内科）

〔目的〕 肺結核と肺癌の関係について、特に肺結核が肺癌発生に及ぼす影響を、肺癌症例の側から調査することを目的とした。〔方法〕 昭和43年4月から54年3月までに入院した組織型の明らかな肺癌患者795例のうち、肺癌発生時に病巣の明らかな肺結核を合併した症例を対象に、年齢、性、喫煙歴、ツ反応、肺癌組織型、肺癌発生部位について、全肺癌症例との比較検討を行なつた。〔結果〕 肺癌発生が、肺結核発症後5年以上経過していた症例（第I群）は34例で、平均経過年数は21.8年、肺結核発症後肺癌発生までの経過が5年に満たない症例（第II群）は13例、肺癌発生時に活動性肺結核を合併していた症例（第III群）は10例であり、総数は57例になり、全肺癌症例795例に対する比率は、7.2%であつた。性別は57例中56例（98.2%）が男性であり、以下の全肺癌症例との比較は男性例633例を対照とした。平均年齢は、I群63.1歳、II群61.1歳、III群67.4歳、全合併例63.4歳で、全肺癌例の61.9歳に比べ、III群の高齢化が目立つた。組織型は、I群（類表皮癌15例、小細胞癌7例、大細胞癌7例、腺癌5例）、II群（類7、小1、大1、腺4）、III群（類6、小2、大0、腺2）であり、

全合併例の組織型別頻度は、類49.1%、小17.5%、大19.3%、腺14.1%であった。すなわち全肺癌の類51.2%、小13.1%、大11.8%、腺23.9%に比べ、腺癌の頻度が下がり、小細胞癌、大細胞癌がやや増加し、類表皮癌は不変であった。喫煙率は、全合併例中 B. I. 800 以上の症例は、48例中24例(50%)であるのに対し、全肺癌例のそれは53.9%と変わりなかつた。ツ反陰性率(陰性、疑陽性例)のI群45%(22例中10例)、II群0%(6例中0例)、III群42%(7例中3例)、全合併例37%(35例中13例)の成績は、未施行例が存在するため、単純には評価できないが、我々の教室の藤村らの肺癌症例のツ反陰性率32%との報告と比較して、全合併例ではほぼ変わりなく、I群、III群でむしろやや高率であった。肺癌の発生部位は、肺結核病巣と同一肺葉内に肺癌が発生した例は、I群で34例中6例、II群で13例中1例、III群で10例中1例と、発生部位についての肺癌と肺結核との相関性はないものと考えられた。[結論] 以上の結果より、肺癌発生に肺結核病巣が影響を及ぼしたと思われる事実は認められなかつた。特に同時合併例において、平均年齢が高く、ツ反陰性率が高かつたことにより、肺結核が肺癌を抑制したと思われる傾向はなく、肺癌の発生に対しては、結核を合併しない肺癌症例と同様、喫煙などの外因子の影響が大きいことを示唆する成績であった。

9. 肺結核との病理形態学的相関を示す肺癌症例の検討

°山本恵一(富山医薬大外科)岩喬・渡辺洋宇(金沢大第1外科)

[目的] 肺結核に由来する瘢痕内、あるいは空洞壁に遺残する気管支肺胞上皮を基盤とする肺癌発生の可能性については、すでに古くから論議されているが、肺結核治療後患者の高齢化に伴い、本問題を更に吟味解明する必要があると考え、両病巣が共存する特徴ある症例を対象に、組織学的解析を試みた。[方法] 金沢大学第1外科(および病理)における切除、剖検肺癌300余例の10%中性フォルマリン注入標本の全割、額面断切片について、各種染色を施し、再構築を加えて観察した。[成績] 検

索対象中、狭義および広義の肺瘢痕癌とみなされるもの16例(5.3%)を得、その中瘢痕の成因として結核が類推され、両者が同一部位に共存して認められる7例をあげることができた。これらを形態学的特徴に基づいて分類してみると、①結核性肉芽の特徴を一部にとどめる瘢痕組織を中心に、肺癌(末梢型腺癌)の増殖を示すもの4例。②空洞形成型3例のごとくなる。①は影山、北川らのいう狭義の肺瘢痕癌の定義に合致する症例群で、病巣部では、肥厚陥凹する胸膜下に形成された末梢瘢痕組織内に、気管支肺胞上皮系細胞の化生、異型増殖から癌形成への過程を、形態学的に追跡、確認しうる症例である。②の空洞形成癌については、私共は結核性肉芽を含む陳旧性空洞壁において、所属(誘導)気管支の一部より、再生(化生)異型上皮、更に癌性上皮巣へと移行が認められる2症例が得られた。他の1例は、その空洞の形態が極めて特徴的で、X線上壁のはなはだ菲薄な緊張性空洞の形状を呈した。かかる病巣の成因について解析を試みると、結核性瘢痕組織が、その中に生じた癌組織によつて一部破壊侵蝕され、裂開を誘起した結果、緊張性空洞を形成するに至つたと考えるのが最も妥当と思われた。[考察・結論] 肺結核、肺癌合併例は、本来さほど多くはなかつたと思われ、それらの相関性についても、相反する議論が拮抗して存在してきた。しかし、すでに示すように、病理形態学的相関の明瞭を症例が実際に存在し、今後、治療後結核患者の高齢化が進むに従い、本問題に関する診療上の問題点が一層現実化するであろう。すなわち、これら諸症例の形態が一樣ではなく、末梢性の瘢痕を中心とする充実性病巣の形を示すものから、空洞型病巣を呈するものまで存在し、それも陳旧性壁肥厚型空洞ばかりでなく、一見緊張性空洞を思わせる形のものまで種々の variety に富んでいる。したがつて、これら肺結核、癌合併症例の診断に際しては、一方を診定してこと足れりとすることはできず、充分な細胞診断学的手技の適用と追跡を行なつて、肺癌診断の確定と、その根治とをはかる心構えが必要であろう。

一 般 演 題

一 般 演 題

結核菌の化学・生化学 I

第 1 日 (4 月 7 日) 9:00~9:30 A 会場 座長 (結核予防会結研) 戸井田 一郎

A1. ミコバクテリアにおけるミコール酸および細胞壁、細胞膜脂質の温度適応 °鳥山浄子・富安郁子・矢野郁也・増井正幹(大阪市大細菌) 楠瀬恵美・楠瀬正道(大阪市大刀根山結研)

[目的] 細菌は環境に適應するため、脂質組成を変動して膜機能を一定に保持することが知られている。我々はミコバクテリアにおける環境適應を明らかにする目的で、*M. phlei* を選び、各種ミコール酸および代謝上関連の深い二級長鎖アルコールと C₃₀₋₄₀ 脂肪酸ならびに膜リン脂質脂肪酸について、温度適応時の変動をガスクロマトグラフィー・マススペクトロメトリー (GC-MS) 法を用いて検討した。その結果、*M. phlei* ではミコール酸をはじめとするすべての脂質成分中のアルキル鎖が一斉に変動し、温度変化に適應することが見出されたので報告する。[方法] *M. phlei* を 20°, 30°, 40° および 50°C の各温度で振とう培養し、定常期に集菌した。菌体から脂質をクロロホルムメタノール (2:1) で抽出し extractable lipid, また抽出残渣を bound lipid とし、両者をケン化、メチルエステル化後、薄層クロマトで脂肪酸およびミコール酸エステル各画分に分け、GC-MS 分析を行なった。[結果・考察] ① *M. phlei* 菌体ミコール酸には C₇₀₋₈₀ ジエンモノカルボン酸 (M₁, α-ミコール酸) および C₅₂₋₆₄ モノエンジカルボン酸 (M₃) が存在するが、これら分子種組成は培養温度により著しい変動を示し、高温では長鎖の分子種 (M₁ では C_{78,80}; M₃, C_{62,63,64}) が増加し、短鎖の分子種 (M₁, C_{72,74,76}; M₃, C_{58,59,60}) が相対的に減少する。これらの変動は温度を 23°C から 51°C へ shift させた後、数時間以内に認められ、またこれらの炭素数の変動はミコール酸の α-側鎖ではなく、直鎖部分の炭素数の変動に由来することが、マスフラグメントグラフィーの結果より明らかになった。② *M. phlei* 菌体内にはエステルミコール酸が存在し、水解操作中に M₃ と二級長鎖アルコールに分解するのではないかと考えられているが、これらのアルコールは GC-MS 分析で C₁₈₋₀₁₋₂, C₂₀₋₀₁₋₂ と同定した。これらも培養温度により著しい変動を示し、20°C から 50°C の間に C₁₈ と C₂₀ が相補的に入れ替わった。③ ミコール酸生合成の中間体と予想される長鎖脂肪酸を GC-MS 分析したところ、C₃₀₋₆₀ モノエン、ジエン酸と判明した。20°C 培養では C₃₀ 以上

はほとんど認められないが、50°C 培養では C₄₀₋₆₀ 脂肪酸が明らかに認められた。④ 膜リン脂質の脂肪酸は温度が高いと不飽和酸が減少し、直鎖飽和酸、10-メチル分枝酸の著明な増加が認められた。⑤ 各培養温度での膜の流動性を知るため、モデルシステムとして extractable lipid でリポゾームを調製し、電子スピン共鳴スペクトル測定を行ない、order parameter を求めた。その結果、20°C と 50°C いずれの培養でも、培養温度近辺では同じ流動性をもつことが示唆され、温度により膜の脂質組成が変動し、膜の流動性が一定に保たれているのではないかと考えられる。

A2. *Nocardia rubra* のミコール酸分子種の温度適応 °富安郁子・鳥山浄子・矢野郁也・増井正幹(大阪市大細菌) 楠瀬恵美・楠瀬正道(大阪市大刀根山結研)

[目的] ミコール酸は、Mycobacteria や Nocardia をはじめとする Actinomycetales 属細菌細胞壁の最も特徴的な成分で、近年その精密な分子種組成が分類学的にもまた生理的にも極めて重要視されつつあり、著者らはこれらミコール酸の GC-MS 法による分子種定量法を検討してきた。Nocardia は Mycobacteria と比べて発育温度領域が低く、はるかに短い炭素数のミコール酸を有し、不飽和度も高く (dienoic から pentaenoic までを含む)、その細胞壁の疎水の性質は明らかに Mycobacteria と異なると考えられるが、これまで Nocardia におけるミコール酸組成が各種環境条件によつて変動するか否かについては全く知られていなかった。今回我々は *N. rubra* のミコール酸組成を各種クロマトグラフィーを用いて詳細に検討したところ、これらは培養温度によつて著しく変動すること、また Mycobacteria と異なり主として不飽和度が顕著に変化することを見出したので報告する。[方法] 菌体より抽出した脂質をケン化メチルエステル化後、薄層クロマトで non polar 酸とミコール酸に分画し、回収したミコール酸はそのまま、または更に 10% AgNO₃ 処理 Silica gel プレートを用いて不飽和度の異なる subclasses (飽和, monoenoic, dienoic 等) に分離してから、BSTFA により trimethylsilyl (TMS) 化を行ない、GC-MS に供した。GC peak top で各成分の質量分析を行なうと共に、M-15 ion その他特定の fragment

ions をモニターして“mass fragmentography”を行なうことにより、混合物のまま二重結合数の異なる同族体を定量した。更に各ミコール酸の主要 fragment ions をすべてデータ処理装置によつて処理し、“mass chromatography”により定量した。〔成績・考察〕 *N. rubra* のミコール酸は、総炭素数 C_{36-48} に及び C_{44-46} が主要成分であるが、 $AgNO_3$ プレートでは飽和、monoenoic 及び dienoic subclasses に分離する。これらの各 subclass ミコール酸を GC-MS により分離すると約20種以上の単一分子種が得られ、不飽和度の高い画分ほど鎖長が長く、不飽和度の低い画分ほど鎖長が短くなつていくことが明らかになつた (dienoic では C_{46} 、飽和画分では C_{42} が中心となる)。またこれらの結果は、総ミコール酸の mass fragmentography によつても確認された。次に *N. rubra* を $10\sim 40^\circ C$ の範囲で温度をかえて培養したところ、これらのミコール酸分子種組成は著明に変動し、高温菌では飽和酸が、低温菌では不飽和度の高い分子種が著明に増加した。また同一不飽和度を有する画分中では、高温菌ほど炭素鎖が長くなり、低温菌で短くなる傾向が認められた。Nocardia においては培養温度によるミコール酸分子種の変動が主として不飽和度の変化として現れる点、Mycobacteria とは明らかに異なる調節機構が存在することが予想される。

A 3. Ethambutol による *Mycobacterium smegmatis* R-15 株表層構造の変化 °谷田泰枝・田村俊秀・矢野郁也・増井正幹 (大阪市大) 小野泰子 (阪大微研)

〔目的〕 Ethambutol (EB) は Isoniazid (INH) と同じく抗酸菌細胞壁中のミコール酸を標的とするが、INH がミコール酸生成そのものを阻害する一方で、EB はミコール酸の転位を抑制するという (Takayama 等)。私達は前回までに INH によつてミコール酸合成が低下すると同時に *M. smeg.* R-15 株表層に特徴ある変化が起こることを報告した。今回は、EB と INH の作用機転の相違が形態の上にとどのように反映されるかを検討した。

〔方法〕 *M. smeg.* R-15 (水口博士より) を Dubos の培地で振盪培養し、対数期に EB, その他の抗菌剤を添加し、経時的に集菌して用いた。抗菌剤として EB, INH のほかセルレニン, streptomycin (SM), Rifampicin (RFP) を対照に使用した。ミコール酸の生成は [^{14}C] acetate の puls label によつた。走査電子顕微鏡用には、細胞をグルタルアルデヒドで固定し、金パラジウムで蒸着、乾燥後 JEM 100 C 型走査電子顕微鏡で観察した。超薄切片標本は、オスミウム酸で前固定後、グルタルアルデヒドを含む 2% タンニン酸溶液中で処理し、酢酸ウラニウム等で電子染色を行ない、Epon 812 中に包埋した。切片は LKB Ultratome III 型マイクロトームで作製し、日立 11-DS 型電子顕微鏡で観察した。〔結果〕 ① EB は INH と全く同様の増殖阻止曲線を示し、薬剤添加後、約 4~6 時間たつてから増殖は停止した。EB 添加後の増殖は濁度の上で無添加対照よりも促進の傾向があつた。② EB による total ^{14}C -mycolate の生成阻害はわずかであつたが、 ^{14}C -bound/ ^{14}C -free-mycolate の値は低下した。INH の場合、total ^{14}C -mycolate の低下は著明であるが ^{14}C -bound/ ^{14}C -free-mycolate の変化は一定しなかつた。SM, RFP では、 ^{14}C mycolate の変動は認められなかつた。③ 走査電顕および超薄切片所見では、EB と INH とは全く同じ変化 (表面の皺の消失、表層の剝離) を認めた。SM, REF では対照と比べて差異はなかつた。〔考察〕 EB と INH とは Takayama 等の示唆したようにミコール酸に対する作用機転を違えるにもかかわらず、増殖阻止曲線や形態上の変化を等しくしている。この事実は、ミコール酸の生成阻害もさることながら、その細胞壁中の存在様式が菌にとつて重要であることを示している。また EB と INH とが一致した形態上の変化をもたらすことは、形態上の変化とミコール酸の代謝阻害が対応していることの傍証になるであろう。(文献: 1) Asai, T.: J. Elect. Microscopy, 28: 219, 1979)

結核菌の化学・生化学 II

第1日(4月7日) 9:30~10:00 A会場 座長 (大阪市大) 大根山結研) 楠瀬正道

A 4. 抗酸菌表層構造と細胞壁組成成分の関係 °小野泰子・山之内孝尚 (阪大微研) 田村俊秀・矢野郁也・増井正幹 (大阪市大) 加藤慶二郎・小谷尚三 (阪大歯)

〔目的〕 先に私達は抗酸菌超薄切片標本作製に際し、タンニン酸処理を行なうことにより、細胞壁外層部が electron-dense な層 (最外層と略称) とその内側に接す

る electron-transparent な層 (透明層) とに識別されることを報告した。今回はこの所見を抗酸菌およびその類縁菌の間で確認する一方、この各層が抗酸菌細胞壁の化学組成とどのように対応するか検討した。〔方法〕 ①② *Mycobacterium smegmatis* R-15 株 (Rabinowitch, 水口博士提供) および Runyon の各グループを代表する抗酸菌。

⑤溶血性連鎖球菌：*Streptococcus pyogenes* ATCC 21059 type 3, Sv 株 (virulent), 同じく Su 株 (avirulent) (中外製薬総合研究所提供)。以上のうち抗酸菌は Dubos の培地, 溶連菌は Todd-Hewitt の培地を用い, いずれも液体培養で対数期の細胞を使用した。②超薄切片標品の作製, 次の3通りの方法を試みた。④ Ryter-Kellenberger の方法。⑤ルテニウムレッド処理法 (有路等の方法による)。⑥タンニン酸処理法 (浅井の方法による)。
 [結果] すべての抗酸菌は *Nocardia* も含めて, タンニン酸処理により最外層と透明層の2層が識別されたが, 非抗酸菌では細胞壁周縁部が electron-dense に染まるものがあつても透明層を欠き, 両者は形態上基本的に異なるものと思われた。②最外層はクロロホルム:メタノール (2:1) 抽出によつて完全に消失する。しかし以下のようなさまざまな処理によつて多少の損傷を蒙るものの, 完全な消失には至らなかつた。④表面活性剤 (Triton ×100, SDS), ⑤尿素, 塩酸グアニジン, ⑥アルカリ (室温), ⑦煮沸, ⑧酵素処置 (トリプシン, パパイン, ペプシン, ヒアルウロニダーゼ, リパーゼ, ⑨グリシン-リゾチームまたはペニシリン, サイクロセリンによるスフェロプラスチ化, ⑩抗菌剤 (イソニアジド², エタンプトール, セルソニン)。③溶連菌の有毒株は細胞壁外周にタンニン酸処理によつて electron-dense な capsul 様の構造が認められるが, 有毒株をトリプシン処理したもの, および無毒株には認められなかつた。[考察] タンニン酸はタンパク質に親和性があるとされているのでタンニン酸によつて濃染する部分はタンパク質もしくはペプチドと推定される。事実溶連菌においては M タンパクの有無とタンニン酸処理の効果は平行する。しかし抗酸菌の場合, プロテアーゼ処理を含むさまざまな処理によつても最外層は損傷をうけなかつた。クロロホルム:メタノール抽出はタンパクをも変性除去するので解釈に慎重を要する。(文献:1) Asai, T.: J. Elect. Microscopy, 28: 219, 1979, 2) Hori, M. et al.: Proc. US-Japan Microbiol. Cong., 174, 1979)

A 5. Muramyl dipeptide による肉芽腫形成について °田中渥・永尾重喜・久島絃司・江森浩三(島根医大生化学)

[目的] 我々は細菌細胞壁ペプチドグリカン中の Muramyl dipeptide (MDP) が, 類上皮細胞肉芽腫を形成する強い能力を有していることを報告してきた。今回は, リピドが MDP に強く “associate” していることが MDP の肉芽腫形成能の発現に重要であることおよび MDP による肉芽腫形成は非アレルギー性であることを更に検討することを目的とした。[方法] MDP は油中水型エマルジョンの形で, Acyl-MDP は水浮遊液の形で, モルモットの足らに注射し, 局所リンパ節の重量を測り,

組織学的検索を行なつた。[成績] 分枝脂肪酸を B と表現し, その炭素数を数字で表し, 例えば B 30 が MDP のムラミン酸にエステル結合したものを B 30-MDP のように表現すると, B 30-MDP, B 46-MDP, BH 48-MDP (H: 水酸基), *Nocardomycoloyl*-MDP はすべて, 水浮遊液の形で, 強い肉芽腫形成能を示した。これに対し, L 30-MDP (L: 直鎖脂肪酸), L 18-MDP は水浮遊液の状態では全く肉芽腫形成能を示さなかつた。B 30 と MDP との単なる混合物, あるいは長鎖分枝脂肪酸が MDP に結合していても, MDP の D-isoglutamine が L 型または D-isoasparagine に置換したものは, 全く肉芽腫能を示さなかつた。これらのことは, 分枝脂肪酸-MDP 複合体の肉芽腫形成能は MDP の立体構造に高度に依存していることを示すのみならず, その肉芽腫能発現に必要なリピドは分枝脂肪酸でなければならないことを示している。一方, 新生時胸腺摘出および無菌飼育はラットにおける「MDP-肉芽腫」形成に全く影響を及ぼさなかつたので「MDP-肉芽腫」は非アレルギー性肉芽腫と思われる。[考察] 結核菌体中にはフチオン酸, ミコール酸のような長鎖分枝脂肪酸が多量に含まれている。したがつて上記の結果は, 結核菌体中の肉芽腫形成因子は, 長鎖分枝脂肪酸が結合した MDP 構造であることを示唆している。これは非アレルギー的に肉芽腫をつくる。一方, Acyl-MDP は強いアジュバント作用を有しているので, 抗原を多く含んでいる結核菌体中で作用する時には, アレルギー性肉芽腫形成にも大きな役割を果たしていると思われる。つまり, 結核菌体中の分枝脂肪酸-MDP 複合体は非アレルギー的およびアレルギー的に肉芽腫形成を行なう最小有効構造と考えられる。[結論] 長鎖分枝脂肪酸-MDP 複合体は, 結核菌体中の肉芽腫形成因子であると思われる。それは, 単独では非アレルギー的に肉芽腫を作るが, 結核菌体中で作用するときは, 多量の抗原と共働して, 非アレルギー的に作用する以外にアレルギー的にも肉芽腫を作ると考えられる。

A 6. 合成細胞壁成分 Muramyl dipeptide (MDP) のマクロファージ活性化について 永尾重喜・今井勝行・富岡美智子・久島絃司・田中渥 (島根医大生化学)

[目的] 我々は MDP がリンパ球の介在なしにマクロファージを活性化することを報告してきた。今回は, 他の指標でこのことを確認することを目的とした。[方法] モルモット腹腔浸出細胞 (無機油で浸出させたもの) 由来のマクロファージを, MDP およびその類似体と培養し, 器壁に対するマクロファージの付着, 伸展, およびグルコース酸化能をマクロファージ活性化の指標とした。[成績] MDP およびアジュバント活性を有する MDP 類似体は, マクロファージのプラスチック表面における

付着、伸展およびグルコース酸化を増強させた。これらの現象はマクロファージ活性化のよい指標となることがわかった。卵白アルブミンおよび結核菌に遅延型過敏症を示しているモルモット由来の細胞を使い次のことがわかった。MDP はマクロファージを活性化したが、この活性化は感作リンパ球の存在を必要とせず、また感作リンパ球の存在によつて影響をうけなかつた。これに反し、抗原によるマクロファージの活性化は感作リンパ球の存在を必要とし、また活性化が起こるまでに数時間の反応誘導期 (lag time) を必要とした。MDP、高濃度リンホカイン、LPS はマクロファージ DNA の ^3H -チミジ

ンの取り込みを阻害した。[考察・結論] MDP はリンパ球の関与なしにマクロファージを活性化することを確認した。これは、マクロファージが非アレルギー的に肉芽腫を作ることを支持する。またヌード・マウスにおいて、MDP はリステリアに対する感染抵抗性を高めることを、我々は観察した。このことは、上記の我々の考えを支持する。MDP が ^3H -チミジンのマクロファージ DNA への取り込みを抑制したことは、MDP が DNA 合成の抑制をしている可能性を示唆し、MDP がマクロファージを分化させることと関連しているかもしれない。

肺 外 結 核・特 殊

第2日(4月8日) 11:10~12:00 A会場 座長 (東京通信病呼吸器) 田中元一

A 7. 過去10年間のリンパ節結核の臨床的観察 °山口百子・吉岡一郎・河目鍾治・田中元一 (東京通信病呼吸器)

[目的] 結核の減少した現在においても、リンパ節結核はリンパ節腫脹の原因の一つとして重要であり、時として治療に困難を感じる疾患である。我々は過去10年間の当科におけるリンパ節結核の臨床的観察を行ない、その治療効果の検討も試みた。[方法] 対象は昭和45年から54年までの10年間に当科を受診したリンパ節結核患者27例で、昭和50年以降の例が18例(61%)である。男10例、女17例で、年齢は19歳まで3例、20~39歳12例、40~59歳12例、平均年齢36.3歳である。これら27例につき、局所所見、胸部X線、ツ反応、喀痰中結核菌、リンパ節内容の結核菌検査および病理学的所見、治療方法とその効果などについて検討した。なお治療効果の判定基準はリンパ節の消失をもつて治癒、米粒大縮小をもつて著明改善とした。[成績] リンパ節の腫脹部位は頸部が19例で最も多く、次いで鎖骨上窩7例、顎下部7例であった。罹患リンパ節数は1個のみが5例で、5個以上は11例であった。またその大きさを各例における最大のものとみると、母指頭大が9例で最も多く、鶏卵大のものも2例にみられた。胸部X線像にて活動性肺結核の認められたのは11例で喀痰中結核菌陽性は9例である。リンパ節内容について被験者16例中、結核菌陽性6例、病理組織学的に結核と判定されたものが9例であった。治療法別にその効果をみると、化療のみにて治療を開始したものは21例であるが、このうち10例は化療のみでは効果が期待できないとして外科療法が加えられた。一方最初から外科療法と化療を併用したものは6例であった。最後まで化療のみにて治療した10例中治癒は3例、著明改善3例であ

つた。化療後外科療法を加えた10例のうち、摘出術を施行した5例では著明改善ないし治癒が4例にみられたが、排膿あるいは掻爬の5例では著明改善2例のみであった。最初より外科療法を行なつた6例では1例のみがなおリンパ節腫脹を残している。化療にはSMおよびINHを含む3者ないし4者の併用例が最も多く、SMを含まない2者ないし3者併用例が6例、INH単独は1例である。なおRFP併用例は6例に止まつたが、これら化療方式別による効果の差については結論を出しえなかつた。[結論] 過去10年間に当科を受診したリンパ節結核患者は27例で、その2/3は最近5年間の例であり、やや中高年齢者に多い。全症例の最終的観察では治癒および著明改善が78%となつた。化療と外科療法の併用、特に摘出術の成績がよかつたが、化療のみの成績も必ずしも不良でなく、化療と外科療法の選択は今後検討すべき問題である。

A 8. 結核性頸部リンパ節炎の手術成績 °中島由槻・安野博・小山明・守純一・田中一成 (結核予防会結核研附属病)

[目的] 結核性頸部リンパ節炎(以下頸腺結核)の治療は、現在化療が主体であり外科療法はその補助的手段にすぎないと言われている。しかし外科療法に関する最近の報告は意外に少ない。我々は過去10年間の当院外科手術症例をもとに、化療時代下での頸腺結核に対する外科療法の意義を検討した。[方法] 対象は昭和44年から53年までに当院外科にて手術され、細菌学的・病理学的・臨床的に頸腺結核と診断された67症例71病変である。71病変に関し、一般的臨床事項・菌所見・病理所見・術式・化療との関係・遠隔成績等を検討した。[成績] 年齢分布は17~84歳であるが、20代、30代の占める割合が多

くそれぞれ 38.0%, 29.6% である。男女比は 5.4 : 4.6 で男がやや多い。左右比は 6 : 4 で右がやや多く両側は 1 例のみ、また病変リンパ節の位置は、上深頸 42%, 下深頸 21%, 鎖骨上 30%, 顎下 7% で必ずしも上頸部が多いとは言えない。症状発現頻度は、腫脹は全体に見られ、腫脹のみ 58.2%, 腫脹 + 疼痛 17.9%, 更に発赤の見られたのは 13.4% である。リンパ節の性状では、腺塊形成が 47.0% に、膿瘍形成が 40.9% に認められた。手術までの罹病期間は 68.2% が 6 カ月以内であった。少なくとも 6 カ月以上の抗結核化療中にリンパ節所見の悪化をみて外科治療を行なったのが 26 病変あり、全外科治療回数 71 回中 36.6% を占める。また 61.2% に手術時肺 XP 上に学会 III 型を含む活動性肺結核病変を認めた。リンパ節病巣部より結核菌の証明されたのは 38.2%, 病理所見で乾酪壊死を含む結核性肉芽腫が認められたのは検索しえた標本の 83.3% である。ただし病理所見で結核と診断された病巣部からの菌の陽性率は 41.7%, また膿瘍内の菌陽性率は 33.3% であつた。71 回の外科治療の年度別頻度に減少傾向はない。初回治療は 54 回 76.1% で再発治療は 17 回。初回治療の術式は膿瘍切開のみ 16.7%, リンパ節剔出 55.6%, 根治郭清 27.8% であるが、再発治療では後 2 者の割合が逆転する。71 回のうち術後 6 カ月以上追跡し再発の有無を確認しえたのは 58 回、1 年以上のそれは 55 回 2 年以上 40 回である。再発は術後 6 カ月以内に 2, 1 年 ~ 2 年に 2, 2 年以後に 2 の計 6 例である。そのうち 5 例は初回治療例であり、2 年までの再発 4 例はすべて剔出術が行なわれていた。術後 1 年経過例の再発率は 3.6%, 術後 2 年までのそれは 7.5% である。術後化療は 6 カ月以上追跡例中 87.9% が最短 6 カ月以上の化療を受けていた。再発と化療期間、薬剤との間には、症例が少なく一定の傾向を見出しえなかつた。〔結論〕 当院での頸腺結核手術例の検討にて、①抗結核化療下においても悪化する頸腺結核が意外に多いこと、②化療併用を原則とした外科治療の成績は満足すべきものであること、③剔出術のみでは再発の可能性が大きく（剔出術後 2 年追跡例中の再発率 21.4%）、周囲リンパ節の郭清も含めた根治術を目標とすべきことが判明した。

A 9. 気管支結核症の症例について °大泉耕太郎・永井宏美・麻生昇・青沼清一・本宮雅吉・今野淳（東北大抗研内科）佐藤博俊（同外科）林泉（いわき市立磐城共立病呼吸器）吉田守（秋田市立病内科）

〔目的〕 気管支結核症は気管支壁の結核性病変を主とし、肺実質の病変を欠くかまたは軽微なものである。したがって、胸部レ線所見に異常を認めず、喀痰中結核菌検索の結果から初めて診断しうる例や、無気肺像出現のため肺腫瘍との鑑別をせまられる例などがある。気管支結核症の病像を把握する目的で、私共が経験した症例の解析

を行なった成績を報告する。〔方法〕 東北大抗研内科および関連施設で経験した気管支結核症 10 例の初発症状、気管支造影および気管支鏡検査所見、更に胸部レ線所見および喀痰中結核菌推移などを検討した。〔成績〕 性・年齢別頻度では 10 例中女性が 9 例を占め、このうち 5 例は 29 歳以下であつた。初発症状としては頑固な咳が最も多くみられ、次いで喀痰であり、気管狭窄の高度な例では喘鳴を伴う場合もある。無気肺像は 10 例中 6 例にみられ、初発症状の発見から無気肺像の出現に至る期間は 1 ~ 3 カ月であつた。罹患気管支としては左、右いずれかの主気管支に病変を認めた例が半数を占め、上または下葉支が侵されている例が 2 例および 3 例ずつであつた。喀痰中結核菌は 10 例中 8 例で陽性であり、陰性であつた 2 例は過去に化療を受けた既往を有するものであつた。菌陽性の 8 例では化療により、1 ~ 2 カ月後に全例で菌陰転をみた。初診時のレ線所見は、無所見 3 例、罹患側の軽度肺野縮小 1 例で、これら 4 例はいずれも結核菌陽性であることから確定診断を下しえた。残る 6 例では、部分的または一葉の無気肺像がみられた。これら 6 例のうち無気肺に変化なし 2 例、小無気肺像から 1 例肺全体の無気肺に進展 1 例、気管支鏡下に擦過後の改善 2 例（うち 1 例は再閉塞）、化療による改善 1 例であつた。〔考察・結論〕 気管支結核症の自験 10 例では、女性の若年層に集中して発生する傾向を認めた。胸部レ線所見異常なしかまたは極めて軽微なもので、喀痰中結核菌陽性により気管支結核を疑い、造影または気管支鏡検査により確定診断を下しえた症例が 10 例中 4 例であつた。この事実は単に気管支炎様症状を呈する患者であつても症状が長期にわたり消失しない場合の、菌検索の重要性を示唆するものと考えられた。すでに気管支閉塞により無気肺像を呈している症状においては、気管支壁の結核性病変が沈静しても癒痕性狭窄ないし閉塞が進行するため、無気肺像が消失する頻度は低かつた。

A 10. 結核性髄膜炎における髄液細胞の検討 °福田安嗣・今西康二・徳永勝正・安藤正幸・徳日晴比古（熊本大第 1 内科）

〔目的〕 結核性髄膜炎の診断・治療には、まず起炎菌である結核菌を証明することが大切であるが、しばしば困難な場合が多い。そこで髄液の詳細な分析が必要であるが、いまだ充分解明されていない。我々は独自に考案した細胞収集法にて詳細な細胞分類を行ない、同時に髄液細胞のライソゾーム酵素活性、NBT 還元能の測定を行ない、これらの知見が結核性髄膜炎とその他の中枢神経感染症の鑑別診断や予後判定に役立つか否かを検討した。〔方法〕 対象は結核性髄膜炎 6 例 (10) - カッ = 内は検体数、化膿性髄膜炎 2 (2)、無菌性髄膜炎 4 (5)、日本脳炎 9 (9)、その他の脳炎 5 (6)、その他の神経疾患 13 (13)、

正常対照7(7),計46例,52髄液である。方法は3~4mlの髄液を寒天処理したTomy社の浮遊細胞収集器を用い、800rpm,5分遠心して標本を作製。ギムザ染色,酵素染色(acid phosphatase, β -galactosidase)を行なった。また髄液細胞の定性的,定量的NBT還元能も測定した。〔成績〕①髄液細胞の形態は小リンパ球(S-Ly),大リンパ球(L-Ly),マクロファージ(M ϕ),多核球(PMN),髄膜剥離細胞(LM)の5種類に分類した。正常ではS-Ly 60%, L-Ly 26%, M ϕ 12%でありPMN, LMは全く認めなかつた。結核性髄膜炎ではPMN 21.4 \pm 21.4%の出現がみられ,50~60%のPMNの持続する症例では予後が悪かつた。また結核性髄膜炎では他の髄膜炎に比しLMのclusterの出現頻度が高かつた。無菌性髄膜炎,脳炎ではS-Lyの出現が正常より多く,その他の神経疾患では正常よりM ϕ が多い比率を示した。②ライソゾーム酵素活性は正常では全くみられなかつた。各種神経疾患では種々の程度に陽性で,細胞種類別ではM ϕ , LMにのみみられ,全般的に β -galactosidase活性よりもacid phosphatase活性が高かつた。髄膜炎では活性が高く,特に結核性髄膜炎のM ϕ は70~80%の高頻度かつ強陽性にみられ,補助診断価値があると考えられた。その他の神経疾患では活性は認めるが低値であつた。③NBT還元能は結核性髄膜炎で最も高く,次いで日本脳炎,無菌性髄膜炎,その他の神経疾患の順であつた。〔考察〕我々は人ならびに動物における結核病巣について検討し,結核病巣においてはM ϕ が優位であること,このM ϕ のライソゾーム酵素活性,NBT還元能は著しく高いことを報告してきたが,今回の髄液細胞における検討でも,同様の成績が得られた。この所見は,単に髄膜における炎症の強さのみでなく,結核病変特有のM ϕ 活性化の機序によるのであろう。〔結論〕結核性髄膜炎では,①多核球の出現があり,それが持続する場合は予後が悪かつた。②髄膜剥離細胞の集塊がみられた。③M ϕ のライソゾーム酵素活性,NBT還元能はいずれも他の疾患に比し高値を示した。

A11. 慢性透析患者における結核の症例検討—肺外結核症の多発

猪芳亮・稲本元(慶大内科)

〔目的〕結核症の頻度は慢性アルコール中毒,悪性腫瘍,栄養失調などの免疫不全状態の患者で高いことが知られている。慢性透析患者では我々も報告してきたごとく免疫能が低下しており,前記 high risk グループと同じ基

盤を持つと考えられる。そこで我々の腎臓センターで経験した結核症患者につきその病像をも含め検討を加えた。〔対象〕昭和42年慶大腎臓センター開設以来54年10月末日までに治療した慢性透析患者のうち菌検索,生検あるいは剖検にて結核症と判明した症例を対象とし調査した。〔成績〕上記期間の累積透析患者数は男子121名,女子59名であり,結核症は男子6例,女子2例であつた。透析患者の結核発病率は8例/246人・年であり一般住民と比べおよそ20倍高かつた($p < 0.01$)。結核の既往歴を有するものは半数の4例であつた。病巣部位別ではリンパ節結核4例,全身粟粒結核2例,尿路結核1例,肺結核1例であり,肺外結核が8例中7例あつた。発病時期は透析治療開始直前のもの2例,開始後1年未満3例,1年以上3例であり,開始前後に多く発生する傾向がみられた。患者の年齢は30歳代3名,40歳代2名,50歳代2名,60歳代1名であつた。発熱は37.6°Cから39.9°Cで,発熱のみられなかつた例は2例であつた。血沈1時間値は30~177mmと亢進していた。白血球増多は8,200~18,800/mm³で,好中球増多症の形をとっていた。血清尿素窒素の上昇したものは3例でいずれも軽度であつた。胸部レ線写真上,活動性の陰影の出現したものは肺結核の例のみであつた。抗結核剤の投与でリンパ節結核ではリンパ節が縮小し,肺結核,尿路結核では排菌陰性となつた。死亡は粟粒結核の2例で生前診断の困難であつた例である。病理組織学的には症状出現の時期に比し被包化の進行など結核結節の進展は遅延していた。〔考察〕透析患者の結核は一般住民のそれと比べ,発病率が著しく高く,肺外結核が極めて多く,全身粟粒結核の多いことが示唆された。発病時期が透析治療開始前後の比較的短期間内であり,発病に透析患者の病態ことに免疫不全状態が強く影響しているものと思われる。すなわち透析患者の免疫不全状態が結核の発病頻度を増加させるのみならず,その病像をも変化させ肺外結核の多発をみたものと思われる。また透析患者における遅延型過敏反応の低下が結核結節の進展の遅延をもたらしたものと考えられる。〔結論〕透析患者では結核症の発病率が高くかつ肺外結核の頻度が著しく高い。その機序として,患者の免疫不全状態の関与が考えられる。なお高度の腎不全は結核症発生の risk factor として考慮されるべきであろう。

 病 態

第1日(4月7日) 9:00~9:50 B会場 座長 (川崎医大内科) 副 島 林 造

B 1. 肺結核に基づく在宅慢性呼吸不全患者に対する指導と管理(第2報) °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] 前回我々は以下の問題を指摘した。すなわち、保健所に登録されている肺結核患者に20%近い高率で低肺機能、呼吸不全患者が存在すること、しかもその大部分は排菌(-)、活動性病変(-)のため、保健所での結核管理対象からはずされておられ、危険な急性増悪防止も含めて、日常生活の指導もほとんどなされていないこと、したがって、今後保健所の結核対策として、これら結核後遺症の存在にどう対処するかが重大な課題とならねばならぬことなどであった。今回は、その後引き続きて病院および保健所での診療と指導管理の実態、更に再度行なつた登録患者などの調査結果を検討し、いよいよ本問題の重要性を痛感するに至つたので報告する。[方法] ①前回同様の方法で登録結核患者から、肺機能低下、慢性呼吸不全のおそれある症例を見直す。②治癒としての登録除外者も、住民検診事後管理者も同様に再検討する。③東名古屋病院結核外来者からも同様リストアップする。④これら症例の臨床所見、換気機能測定、血液ガス測定。⑤急性増悪またはその恐れありとして入院した症例の検討。[成績・考察] ①3年前の呼吸不全要注意者群から24例12%の死亡脱落があり、予想通り生命に関しての危険率が大きいことを示した。②今回の再調査での呼吸不全要注意者は100例15%で前回より低いが、現在入院中の21例を加えると18%に達し、前回調査と全く同率となる。③治癒のための登録除外者268中34、13%、住民検診事後管理者138中29、21%に同様の要注意者を抄出し、呼吸不全が肺結核後遺症として大きい分野を占めることを明らかにしている。④東名古屋病院結核外来約700中136、19%が呼吸不全要注意者となつた。⑤これら症例は%VC低下が著明であるが、血液ガスは比較的安定している。しかし容易に悪化し、急性増悪の像を示した。⑥呼吸不全の急性増悪またはその恐れありとして、東名古屋病院に入院したもののうち、直接緊急入院の16中死亡6、外来での管理中からは30中死亡5(うち早期死2)と差をみせ急性増悪の早期発見と早期治療が予後の明暗を分けている。[結論] ①再度の調査によつても、在宅呼吸不全患者は登録結核患者の15%に存在し、治癒とされた登録除外者でも13%を占める。②外来で管理中の症例では急性増悪を早期に発見し、短期間入院で

良い結果を得ており平素の管理、指導が有効なことを知つた。③今後、呼吸管理可能なベッドが相当数確保されねばならない。④大方の結核離れの中で地域での結核対策の中心は保健所である。上記の現実を直視すれば、在来の排菌、空洞の有無を軸としての感染対策から、生命に直結した低肺機能、呼吸不全対策への切り替えが保健所を中核として早急に確立されねばならない。

B 2. Lower Lung Field Tuberculosis [について

°松井祐佐公・満安清孝・北市正則・本田和徳・藤村直樹・平田健夫・西川伸一・大山口握・門政男・木野稔也・泉孝英・小原幸信・大島駿作(京大結胸研内科Ⅱ)

[目的] 肺結核病巣の好発部位はS₁、S₂およびS₆であることはよく知られている。胸部レ線像上、結核病巣がS₆を除く下葉、中葉および舌区に限定されることがある。我々はこのような肺結核症を、Lower Lung Field Tuberculosisと呼び、そのIncidence, Sex, Age, 陰影の分布およびAssociated Conditionの検討を行ない、若干の考察を加え報告する。[対象] 昭和43年から51年までの9年間に京大結胸研に入院し、結核菌が喀痰および胃液中から証明されたもの、また手術が施行され、病理的に肺結核症と診断された389例(男271例、女118例)のActive Tuberculosisを対象とした。なお粟粒結核、気管支結核および非定型抗酸菌症は調査対象から除外した。[結果・結論] Incidence: 389例中、Active Lower Lung field tuberculosisは14例(3.6%)であつた。Sex: 14例中女9例(64%)、男5例(36%)で女性に多くみられた。結核入院男女総数でみると、女7.6%、男2%と女性は男性の約4倍を占めた。Age: 文献的には40歳以下に多いと報告しているが、我々の施設では、5例(36%)が21~30歳代で、残り9例(64%)は40歳以上であり、特に51~70歳までに7例みられたことは、肺癌の好発年齢分布と一致していた。このことは、肺癌との鑑別診断が必要であることが強く示唆された。Distribution of shadow: 右肺に12例(86%)、左肺に2例(14%)みられ、陰影の大部分は右肺に存在した。その内訳は、右中葉に3例、右S₈に3例、右S₁₀に6例、左S₈に1例、左S₁₀に1例であり、特にS₁₀には症例の半数である7例(50%)にみられた。Associated Condition: 我々の患者の1例は糖尿病、1例は肺外結核(Lumbar Caries, Lymphocolli Adenitis)を伴い、1例は82歳というAdvanced Ageであつた。ツ反応が施行された8例中2例

はツベルクリン陰性であった。以上は、いずれも年齢40歳以上であり、40歳以下にはいかなる Associated Condition も見出しえなかつた。以上より、Lower Lung Field Tuberculosis の Pathogenesis を考慮する場合、40歳以上と40歳以下、特に20歳代に分けなければならない。若い人の場合、初感染巣に引き続き、ほぼ連続的に発症した可能性があり、40歳以上の場合、Host の Associated Condition および年齢に伴う換気の低下が発症に関与している可能性がある。また胸部レ線上、Lower Lung Field に陰影が存在する場合、肺癌と肺炎との鑑別のため、喀痰および胃液中の結核菌検査のみならず、Bronchoscopic Washings および Post Bronchoscopy Sputa による菌の検査を Routine にすることが大切である。

B 3. 当療養所における糖尿病合併肺結核症の実態 °松宮恒夫・河本久弥・小沢亮爾・西山寛吉・高橋折三・吉田文香（埼玉県立小原療養所）

[目的] 結核療法の発達と共に治療期間は漸次短縮化の傾向にあるが、糖尿病や免疫不全病などとの合併症に対しては、短期治療は一概に摘要できないとされている。最近では糖尿病の急増と共に結核との合併例が増えつつある。これらの症例の治療法や経過を省みることが、今後の治療方針を立てるうえに参考となると考え、集計を行なつたので報告する。[方法] 現在入院中および昭和52年6月以降退院した糖尿病合併肺結核症19例（うち初回治療15例、再治療4例）を対象とした。検査項目は喀痰中結核菌、胸部X線写真、ツ反応、血糖、血中インスリン、PSP 排泄試験、尿素窒素、尿検査などであった。また初回治療例を血糖調節良好群（空腹時 120 mg/dl 以下でかつ最高 250 mg/dl 以下、8例）と不良群（7例）とに分類した。[成績] 初回治療：年齢30歳代1例、40歳代2例、50歳代3例、60歳代8例、70歳代1例。学研基本型B型5例、C型9例およびF型1例。空洞型Ka~c 7個、Kx 4個、Ky 1個、Kz 4個。抗結核薬 RIE 5例、RIS 4例、RIZ 1例、RSE 1例、RIK 1例、RISE 3例。血糖調節法、調節良好群、食事療法のみ1例、SU 剤2例、インスリン4例。不良群、インスリン5例、インスリン・SU 剤2例。喀痰中結核菌陰性化の推移、鏡検、調節良好群（初めより陰性の2例を除く）治療開始後1ヵ月3例/6例（50%）、2ヵ月2例/6例（33.3%）、3ヵ月4例/6例（66.7%）、4ヵ月5例/6例（83.3%）、5、6ヵ月は全例陰性化。不良群1ヵ月2例/7例（28.6%）、2ヵ月2例/6例（33.3%）、3ヵ月3例/5例（60%）、4ヵ月4例/5例（80%）、5ヵ月1例/4例、6ヵ月2例/4例。培養、良好群、1ヵ月2例/8例（25%）、2ヵ月7例/8例（85.7%）、3ヵ月以降全例陰性化。不良群1ヵ月1例/6例（16.7%）、2ヵ月1例/5例（20%）、3ヵ月3例/5例（60%）、4ヵ月以降全例陰性化。胸部

X線写真の6ヵ月後の成績、B型中等度改善1例、軽度改善2例、悪化1例。C型中等度改善2例、軽度改善4例、不変3例。F型死亡（2ヵ月未）。非硬化壁空洞（Ka~c）中等度改善1個、軽度改善1個、不変4個、悪化1個。Kx型軽度改善2個、不変1個、悪化1個。Ky・Kz型不変5個。全X線、血糖調節良好群、軽度改善3例、不変3例、悪化2例。不良群、軽度改善2例、不変3例、死亡1例、6ヵ月未満のため判定不能1例。再治療：4例中2例は常に排菌陰性、2例は常に鏡検・培養共陽性で、X線像の改善もなかつた。[考察・結論] 強力な治療下では血糖調節の良否の影響は少ないのではないかと期待がもたれたが、上記成績、特に喀痰中結核菌の推移には依然として大きな影響をもたらした。しかし血糖調節良好例も糖尿病非合併例に比べて若干成績が劣つていような印象をうけた。一般に血糖調節不良群は糖尿病が重症でかつインスリンの投与が不足だつた。

B 4. 気腫マウス肺内の結核菌増殖 °西川明宏・岩井和郎（結核予防会結研）

[目的] 気腫肺における結核病変の修飾の有無を知るために、マウスの気管内にエラストーゼを注入することにより作成した気腫肺に感染を行なつて無処置群との比較を行なつた。[方法] ddY 系マウスの気管内に、1週間隔で 0.25 mg/0.1 ml のエラストーゼを2回注入し、2回目注入1週後に人型結核菌黒野株 0.025~0.05 mg/0.05 ml を尾静脈より注入し、1, 7, 28日後に剖検し、組織学的検査と共に、肺、肝、脾の定量還元培養を行ない、両群間の比較を行なつた。[成績] ①実験は2回繰り返して行なつたが、エラストーゼ注入による気腫は、注入手技により変動はあるも、全例に種々な程度に形成されていた。2回の注入にマウスはよく耐えて菌静注までには一般状態の回復は良好であつた。②静注による結核菌感染翌日および7日後の剖検では気腫肺も対照肺もほぼ同数の菌数が培養され、気腫肺における菌捕捉は対照と変わらない程度にあるのが示された。肝、脾においても、両群とも同様の菌数がみられた。③しかし感染4週目の剖検では、肝、脾では両群とも同様に菌数の減少を来しているが、肺では菌数の増加があり、更に2実験ともに気腫群の方が明らかに対照群よりも菌数の多いのがみられた。④組織学的にも気腫群は胞隔内マクロファージ内で結核菌が多数増殖している傾向がみられ、一方対照肺に比べて拡張した肺胞腔内への滲出、マクロファージ遊出が乏しく、炎症病巣の形成にも質的差異があるように思われた。⑤なお気腫肺における結核菌増殖と免疫との関係を見るため FCA で、感作したマウスに同様の気腫を形成して、FCA 感作のみのマウスを対照として菌感染を行なつた群、更に結核菌の代りに非定型抗酸菌（III 群菌）を用いて、気腫、非気腫マウスに静注ま

たは吸入感作を行なつた実験の成績も合せて報告する。
〔結論〕 気腫肺は結核病変の形成に質的影響を与え、かつ菌増殖に促進的に働くことが示された。

B 5. 結核性胸膜炎における凝固線溶系に関する研究 —血中 Fibrinogen 値と胸膜肥厚との関連について

藤木新治・米田三平・石橋純子・加藤滋介・成田直啓・三上理一郎（奈良県医大第2内科）喜多悦子（同病態検査）

〔目的〕 最近胸膜炎患者における胸水の凝固線溶系に関する研究が注目されてきた。私共は、強い胸膜肥厚を残した結核性胸膜炎患者において血中および胸水中の凝固線溶系について検討を行なつた。〔方法〕 胸膜生検および治療の診断等で診断のついた結核性胸膜炎患者18名を対象とした。18例中6例では胸水の検索ができた。胸膜肥厚（癒着を含む）の有無および程度は、経時的X線写真に基づいて判定した。〔成績〕 ①血中 Fibrinogen 値より次の3群に分け、胸膜肥厚との関係を調べた。血中 Fibrinogen 値が 800 mg/dl 以上を A 群、450~800 mg/dl を B 群、450 mg/dl 以下を C 群とした。A 群では2例中2例に強い胸膜肥厚を残し、B 群では6例中2例に胸膜肥厚がみられた。更に C 群では胸膜肥厚は、10例中1例

に認められたにすぎなかつた。②胸水中 Fibrinogen 値は 50 mg/dl 以上を a 群、50 mg/dl 以下を b 群とした。a 群4例中1例に、b 群5例中2例に胸膜肥厚を認めた。③血中 Fibrinogen 値と胸水中 Fibrinogen 値との間には相関関係は認めなかつた。④FDP および Plasmin 活性は血中および胸水中ともすべての症例で正常範囲内であつた。⑤血中 α_1 AT, α_2 MG, ATIII, Plg と胸膜肥厚の間には相関関係は認めなかつた。〔考察〕 従来から結核性胸膜炎患者で強い胸膜肥厚を残す例が知られており、結核性胸膜炎患者の胸水についての凝固線溶系の検討が行なわれてきたが、有意な知見は認められていない。私共は結核性胸膜炎患者の血中 Fibrinogen 値に注目し、胸膜炎治療過程における胸膜肥厚との関連性を検討したところ、800 mg/dl 以上の患者は強い胸膜肥厚を残し、450 mg/dl 以下の群では、ほとんどの症例で胸膜肥厚を残さずに治癒した。しかし胸水中の Fibrinogen 値と胸膜肥厚との関連は特に認められなかつた。〔結論〕 結核性胸膜炎患者において、血中 Fibrinogen 値の上昇と胸膜肥厚の出現とは関連が認められ、特に 800 mg/dl 以上の高値を示す例では強い胸膜肥厚を残した。

結核の化学療法 I

第1日(4月7日) 15:40~16:20 B会場 座長 (阪大保健管理センター) 伊藤文雄

B 6. Rifampicin の代謝と副作用に関する研究 °中

川英雄・高栄・間瀬美知子（国療東京病内科）
〔目的〕 Rifampicin (RFP) の代謝はやや複雑である。またこの薬剤には酵素誘導性があり、この継続投与により RFP の代謝は著明に促進される。RFP 投与例での副作用はすでに多くの報告があり、かなり多彩である。しかしその発症機構は未だ不明な点が多い。その副作用の一つに発熱があるが、それが RFP の代謝異常と無関係でないことを明らかにしたので報告する。〔方法〕 RFP 投与後の時間尿を正確に採尿し、その尿中に検出される RFP および代謝物を定量化し、とりわけ RFP 投与初期に多量に検出される Desacetyl-RFP の量の多寡と発熱との関連について検索を行なつた。また肺結核入院患者で、RFP を投与されている群と、されていない群とで、それぞれ入院治療開始の初期1週以内における発熱頻度を調査分析した。更にまた RFP 長期継続投与中、明らかに RFP による発熱と推定される症例につき、その時点における RFP の代謝を検索した。〔成績〕 RFP 投与初期における Desacetyl-RFP の尿中排泄量は観察の全例で最も多く、RFP の継続投与により、その排泄量は

日ごとに減じ、約10日ほどの継続でその減少の限界に達する。RFP 初投与時で、尿中に排泄される Desacetyl-RFP が RFP 投与量の30%を越す例では、そのほとんどにおいて微熱または中等度熱の発熱をみ、一方30%以下の例では発熱を全く認めなかつた。また RFP 連日投与中、この薬物によつて発熱したと考えられた症例ではいづれも Desacetyl-RFP の尿中排泄が異常に増加していることが観察された。更に肺結核治療患者で、抗結核薬に RFP を含む群と含まない群とに分け、治療開始1週以内に発熱した症例数の割合を調べたところ、非 RFP 群の6.4%に対し RFP 群では22.1%と著しい増加となつていゝことを見出しえた。〔考察〕 RFP はその化学構造からみてグルクロン酸抱合を受けて処理される薬物と考えられる。RFP は難溶性であるが、脱酢化により水溶性となり、現に尿および尿便中に検出される。このことから RFP の投与初期には脱酢化による処理が、生理的なグルクロン酸抱合による処理をやや上回る傾向にあり、その結果 Desacetyl-RFP による副作用の起こりうる可能性がある。〔結論〕 RFP 投与開始1週以内においてよくみられる発熱症例では、尿中に Desacetyl-

RFPのみ増量している場合が多い。この種の発熱はRFPの継続投与で多くは消退する。一方RFP継続投与中発熱してくる症例ではDesacetyl-RFPが尿中に増量している場合があり、この例ではRFP投与は中止を余儀なくされるであろう。

B 7. 抗結核剤の代謝に及ぼす影響(第4報)(RFPの血糖に及ぼす影響、その2) 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、中性脂肪並びに血糖に及ぼす影響について報告してきたが、そのうち、血糖について6カ月間の結果を報告したにとどまった。その後、同症例について追求を続けていつたところ、人体がそれに順応する傾向もみられたので、その後の成績について追求し、1年後、どのような臨床像を呈するかを報告する。〔方法〕昭和52年7月から53年8月1日までの間に、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カ月ごとに6カ月間、それ以後は約3カ月間ごとに、ブドウ糖50gを負荷して検査した。入院時と6カ月、9カ月、12カ月は、負荷前と負荷後1, 2, 3時間の4回測定し、その他の月は負荷前と負荷後2時間のみを測定した。他の重大な疾患を合併するものや死亡者、および外来に來なくなつた人を除くと、最後まで観察できたものは26例にとどまった。以上の症例について、血糖値の変動ならびに喀痰中結核菌の推移、XPの推移が、12カ月までどのようになっているかを検討した。〔成績・総括〕RFPにより血糖上昇を来した8例中、5例は6~9カ月で血糖は正常に復したが、1例は9カ月より血糖の上昇下降を繰り返し、1例はRFP中止後5カ月で正常に復帰し、他の1例は糖尿病に移行した。なお上記の正常に復帰した5例は、RFPを使用中にもかかわらず正常に復帰したもので、生体がRFPの上昇作用に順応した感を与える。なお喀痰中結核菌について、正常者と上昇者とを比較すると、塗抹では両群とも7~8カ月で全例陰性化し、培養では上昇群の立上りがやや遅れる感があるが、正常群は3カ月で、上昇群は4カ月で全例陰転し、結核菌の陰転率には著明な差はみられなかつたが、XPの推移では、基本病型では正常群で著明改善および中等改善はそれぞれ66.7%, 22.2%で、上昇群では12.5%, 37.5%と、上昇群の改善が悪く、また空洞型でも、正常群は44.4%, 22.2%に反し、上昇群では37.5%および0と、やはり上昇群が悪かつた。以上のことより、RFP併用治療に際しては、喀痰中結核菌については問題はないが、血糖上昇者の病巣吸収が悪いことより、肺機能面では問題があるように思われる。なお、上昇群では治療中に2例の陰影増強を見たが、これは他の感染症によるものと思われたが、そのような感染も多いように思われるので、上昇者の治療にはある程度の注意を要する。

B 8. RFPを含む抗結核剤治療の副作用調査 °中富昌夫・泉川欣一・斎藤厚・原耕平(長崎大第2内科) 堤恒雄・岩崎博円・石崎駿(佐世保市立総合病) 山口恵三・鈴山洋司・奥野一裕・石川寿(長崎市立成人病センター)

〔目的〕RFPの出現以来、結核に対する治療法には長足の進歩が認められている。現在では初回例から短期強化療法と称し、初めからRFPを含めた治療を行なう機会が多くなり、またその効果が高く評価されるにつれて、益々その使用頻度が高まりつつある。その結果、当然のことながらRFPの副作用に関する報告も幾つかなされてきているが、今回我々も、昭和50年から54年までの過去5年間にわたつて長崎県下の3病院の資料をもとに集計を行なつたので、その成績について報告する。〔方法〕長崎大学医学部第2内科、佐世保市立総合病院および長崎市立病院成人病センターにおいて、昭和50年から54年間に治療が施された結核患者のうち、RFPが使用された症例について、主治医がRFPによる副作用を考え記載してあつたものについて集計を行なつた。なお長崎市立病院成人病センターの症例は、昭和51年から54年までのものである。〔成績〕表に示すごとく、総数719例

	長崎大学 第2内科	佐世保 総合病院	長崎成人病 センター	総数
症例数	175	284	260	719
肝障害	11(6.3)	20(7.0)	13(5.0)	44(6.1)
消化器障害	5(2.9)	10(3.5)	7(2.7)	22(3.1)
発疹	2(1.1)	8(2.8)	3(1.2)	13(1.8)
白血球減少	4(2.3)	6(2.1)	2(0.8)	12(1.7)
血小板減少	1(0.6)	1(0.4)	1(0.4)	3(0.4)
腎不全			1(0.4)	1(0.4)

()は%

中最も多く認められた副作用は肝障害であつた。障害発現の時期は、投薬開始後数週間から数カ月とまちまちで一定の傾向はみられなかつた。これらの症例のうち肝生検により、薬剤性肝炎と確認されたものも数例含まれている。次いで多かつたものは消化器障害で、食欲不振、嘔気、嘔吐等がそのほとんどであつた。その他発疹、白血球減少、血小板減少等も従来の報告通り認められた。なお注目すべきこととして最下段に記載した腎不全があり、この症例では腎透析を行なわねばならないほどの障害を認めた。〔結論〕今回の調査は長崎県下の3病院における結核患者の中でRFPが使用された719例について行なわれたが、その結果明らかとなつたことは、従来より言われてきたように、肝障害、消化器障害が依然として最も多く、次いで発疹、白血球減少、血小板減少等が認められた。また腎不全を来して腎透析を行なわねばならなかつた1症例も経験したことから、今後は腎に及ぼす影響も注意深く観察していく必要があると思わ

れた。

B 9. 再発難治性肺結核患者の IPPB 療法 °三浦淳太郎・嶋瀬順二・金山正明 (横須賀共済病内科)

[目的] 難治性肺結核患者の菌陰性化を目的とした。
[対象・方法] 通常の抗結核薬投与方法では排菌が持続していた3名の再発患者に間欠的陽圧呼吸 (IPPB) を行ない、吸入液中に、SM または KM を混じて投与。1回の吸入薬液は SM または KM 1g を 6ml に溶解したもの 0.5ml (83.3mg)、アレベール 2ml、生食 2.5ml の合計 5ml (SM または KM の濃度は 8.3mg/ml)。IPPB はバード MARK 8、またはモナハンを使用し毎日、朝夕2回行なつた。各個人ごとにデスポーザブルの呼吸回路を使用し、汚染を防止した。検査は月2回行ない、前日夕方の IPPB を中止、起床時に採痰した。[症例・成績] 症例1: 44歳男。1965年肺結核発病、SM, INH, PAS で軽快。1969年再発、1972年右上葉切除術を受け軽快。1976年再び菌陽性化し、化療を受けるが SM, INH, RFP, EB, PAS, TH に完全耐性あり。KM 筋注、PZA を投与するも排菌持続。KM の IPPB 開始後 2.5カ月で菌陰性化。症例2: 60歳男。1957年発病、SM, INH, PAS により低肺機能を残して治癒。1978年

再発。SM, INH, RFP, EB, PZA を使用するが、INH, RFP, PAS, TH に完全耐性あり。EB による視力障害出現。排菌は持続。SM の IPPB 開始後2カ月で菌陰性化 (関節痛が強く PZA は中止)。症例3: 41歳女。1956年肺結核発病。種々の化療を受け1965年低肺機能を残し治癒。1978年2月再発。SM, INH, RFP, EB を使用するが、INH, RFP, EB に完全耐性出現。SM (IPPB), PAS, INH に変更 2.5カ月で菌陰性化。症例2は SM の IPPB 開始前にすでにめまいが出現していたが、IPPB 後は、むしろ改善。また他の2例も副作用の出現はない。[考察・結論] 菌陽性の陳旧性肺結核患者3名に SM または KM の IPPB 吸入療法を試み、速やかな排菌停止をみた。これらの患者は IPPB 前の“筋注”では効果がなかつたので、排菌停止は薬剤の IPPB 吸入療法の効果と考えられる。IPPB による病巣の洗浄効果と薬剤の直接浸透によるものであろう。気管支ファイバースコープ下の洗浄、薬剤注入に比し、簡便で、毎日行なえる利点を有する。しかし、自然気胸を併発する恐れもあるので十分な観察と適応症例の選択が必要と思われる。薬剤の血中濃度は測定していないが、SM または KM による副作用は認められていない。

結核の化学療法 II

第1日(4月7日) 16:20~16:50 B会場 座長 (大牟田病) 篠田厚

B 10. 当院で経験した抗結核薬の副作用 °神谷けい子・浦田淳夫・千田嘉博 (名古屋第2日赤病呼吸器)

[目的] 優れた作用を有する抗結核剤が出現した今日、結核の治癒率は向上してきた。しかし、一方では副作用も種類、頻度で増加しているおそれがある。そこで私共は抗結核剤の副作用について調査した。[方法] 昭和53年1月から12月まで当院呼吸器科にて入院加療した138例について抗結核剤の副作用について調査した。[成績] 副作用の発現頻度は50歳を境界として、高齢者に多くみられた。副作用の種類と数は、好酸球増多38例、肝障害19例、前庭機能障害8例、聴力障害7例、発疹6例、腎障害4例、視力障害3例、末梢神経炎2例、顆粒球減少1例、血小板減少1例、口内炎1例であつた。各薬剤については全ての薬剤で副作用がみられたが SM では主として前庭機能障害、KM では聴力低下、INH, RFP で肝障害、EB は視力低下であつた。PZA では、使用例は7例だが、1例 (14%) に肝障害、2例 (28%) に関節痛が出現し、他の薬剤に比較し高率であつた。しかし PZA 使用例は、罹患年数が長く、種々の薬剤に耐性を持つ難治性結核患者であり、その57%に菌陰性化がみ

られた。これは満足できる成績と考えられる。RFP, INH を長期にわたり使用した症例では血小板数が 2,000/mm³ にも減少し、服薬中止のみでは軽快せず副腎皮質ホルモンを使用した例がみられた。[結論] この度の私共の調査では、どの薬剤でも、またどの組合せでも、ほぼ同じように副作用がみられた。また今回の調査では重篤な障害が残つた例や致死的な副作用はみられなかつた。しかし可能性は充分あると考えられるので、定期的に患者の副作用をチェックすると同時に、患者の訴えにも注意して治療の安全性を確保することが肝要と思われる。

B 11. 排菌陰性化後6カ月と12カ月化学療法の対照試験 (国療化研第21次研究) °浦上栄一・長沢誠司・島村喜久治 (国療東京病)

[目的] 国療化研の菌陰性化後6カ月の短期化療の成績はすでに報告 (結核, 54巻1号) している。我々はこの成績に満足しているが、わが国では依然として短期療法への危機感が強い。そこで、今回はこの方式 (I 群) と菌陰性化後12カ月前後と比較的長期の化療群 (II 群) の成績を比較検討した。[方法] I 群は前報告以後の応募症例。II 群は昭和53年5月から症例募集を行なつてい

るが、規定は途中から化療を延長するのではなく、開始前からあらかじめ12カ月前後行なうこととして始められた。〔成績〕 応募症例は I, II 群併せて231例であつたが、治療前菌陰性、初回耐性、合併症、早期退院などの理由で48例(21%)が除外され、対象例は I 群97, II 群86の計183例である。症例は17歳から83歳にまたがり、男女比は2:1。症例構成で II 群に高度進展がわずかに多いほかにかたよりはなし。菌陰性化率は培養で2カ月目 I 群78.4%, II 群65.1%。3カ月目はともに93%と差がないが、13カ月目に I 群に1例再排菌がある。塗抹では II 群が4カ月目までわずかに劣るが、5カ月目から差がない。胸部 X 線像の改善は基本型で中等度以上の改善は6カ月目で I 群50%, II 群48%, 12カ月目 I 群83%, II 群80%と差はない。空洞閉鎖は6カ月目で I 群68%, II 群39%, 12カ月目 I 群84%, II 群67%と II 群の改善がおそい。副作用は両群とも19%で全く差がない。〔考察・結論〕 この研究はなお継続中である。菌陰性化に両群間に差がないが、I 群で1例再排菌(1%)がある。X 線像の改善が空洞において II 群の立上りが悪い。この研究は途中で化療を延長するのではなく、最初から設定されていたので、偶然と考えられるが、空洞の改善のおそい症例が多かつた。このことは少なくとも、菌陰性化6カ月以降は化療を行なつても行なわなくても X 線像改善度は影響を受けないといえようである。この点は、なお研究を続けていきたい。

B 12. 塗抹陽性、培養陰性抗酸菌に関する臨床的研究 青柳昭雄・柳内登・渡辺定友・小泉雄一・高浪巖(国療晴嵐荘病)

〔研究目的〕 塗抹陽性、培養陰性抗酸菌(MPCN)の排出頻度が RFP の登場前後の時代別に異なるか否かを調査すると共に MPCN の排出の型ならびにその臨床的意義を検討することを目的とする。〔研究方法〕 昭和40年1月1日から12月31日までの期間に本院に入院した患者より証明された抗酸菌の MPCN の頻度を53年1月1日から54年8月31日までに検査されたそれと比較検討した。また昭和53年1月1日から54年4月30日までに MPCN の証明された症例について臨床的意義を検討した。〔研

究結果・考察・結論〕 抗酸菌の塗抹と培養の陽性の組み合わせ別に排出状況を検体の種類別にみると、喀痰では塗抹陽性、培養陽性が最も高率であつたが病巣では塗抹陽性、培養陰性が最も高率であつた。喀痰の塗抹陽性のうちで培養陰性が占める比率は昭和53年1月1日から54年8月31日までの期間では25.1%であり、40年代では6.1%で RFP の登場前後の期間の間で明らかに差が存在することが認められた。昭和53年1月1日から54年4月30日までに MPCN を喀痰あるいは膿より証明された症例は99例である。これら症例よりの MPCN の排出の型はおよそ6つの型よりなることが判明した。すなわち①塗抹、培養ともに完全に陰性化する前段階として塗抹のみ陽性を示すがその後再排菌なし、②塗抹、培養とも陰性化後3カ月以上を経て塗抹のみ再排菌するが一過性で培養陽性を伴わない、③塗抹、培養ともに陰性化後塗抹のみ陽性を示しその後培養陽性を伴う。これは治療法変更により④菌陰性化する、⑤菌陰性化に成功しない、の2群に細分しうる。④ほとんどすべての薬剤に耐性で長期排菌陽性症例であるがときに塗抹陰性、培養陽性の成績を示す、⑤治療開始時塗抹のみ陽性で培養では1回も陽性成績を示さない。などの型であるが今回集計では①58例(58.6%)で最も高率であり、②8例(8.1%)、③④5(5.1%)、③⑤3(3.1%)、④11(11.1%)、⑤14(14.1%)であつた。これらの症例を種々項目別に検討すると、塗抹、培養陰性化後3カ月以上を経て塗抹陽性を示した症例は初回治療では10例、再治療では6例であり、このうち③型を示したものはそれぞれ2、6例でいずれも治療時耐性を有していた。したがって塗抹のみの再排菌をみた際には薬剤耐性を有する症例特に再治療例ではその後培養陽性を伴う真の悪化に直結する確率が極めて高率であると言いうる。2カ月以上 MPCN を排出した症例は35例(35.4%)であつたが、臨床的経過は全症例の場合とほぼ同様傾向を示した。MPCN の排菌持続期間別に X 線病型をみると排菌持続が長期の症例に基本型の拡りの大きいもの、硬化壁空洞を有する症例が高率であつた。また⑤型を示すものが存することは非結核との鑑別診断上重要であると考えられた。

免 疫 I

第2日(4月8日) 9:00~9:40 B会場 座長(国立予研) 金井興美

B 13. 結核菌リン脂質の抗原決定基に関する知見 佐々木昭雄(北大免疫研細菌感染)

〔目的〕 結核菌リン脂質には少なくとも2種の抗原、ホスファチジルイノシトールジおよびヘキサマンノシド

(PIM₂ と PIM₆) が含まれている。抗原決定基の構造を知る目的で、これらを脱アシルして得られる水溶性成分や、マンノースを含むオリゴ糖、多糖による凝集反応の阻止を試みた。〔方法〕 抗血清は、ウサギに結核死菌

(H₃₇Rv 株) または MBSA と混合した PIMx を FIA と共に筋注して作製した。PIMx を 0.1 N NaOH 室温 5 分水解してグリセロホスホリノシトールマンノシド (GPIMx) を得た。GPIMx を 12 N NH₄OH 170° 40 時間水解してイノシトールマンノシド (IMx) を得た。各画分は DEAE セファデックスカラムを通して精製した。血清希釈液と各種の糖画分を混合し、37° 1 時間、その後氷庫一夜放置した後、コレステロール・レシチン・PIMx の混合ミセルによるガラス板法凝集反応を行なった。〔成績〕 PIM₂ 系の凝集は、わずか 0.05 mg/ml の PIM₂ 浮遊液で充分阻止されたが、GPIM₂ では 20 mg/ml まで濃度を上げて阻止がみられなかった。他方、PIM₆ 系の凝集は、0.05 mg/ml の PIM₆ 浮遊液、0.5 mg/ml の GPIM₆ および IM₆ で明らかに阻止されたが、GPIM₂、IM₂、酵母マンナン、メチルマンノシド、マンノースなどでは 20 mg/ml にしても阻止がみられなかった。また東市郎教授より分与された結核菌のマンナンおよびアラビノマンナンは、1 mg/ml で全く阻止がみられなかった。〔考察・結論〕 PIM₆ 系の凝集反応には、IM₆ から IM₂ を除いた残りの末端マンノース構造が関与していると考えられる。阻止に必要な最少構造について、更に検討中である。一方、IM₆ は PIM₆ 浮遊液と比べて凝集阻止に必要な濃度がかかなり高いこと、PIM₂ 系の凝集は脱アシル物で阻止されないことなどから、PIMx ミセル上で近接している特定な立体配置の糖の繰返し構造が決定基となつている可能性も考えられ、この方向からも検討中である。

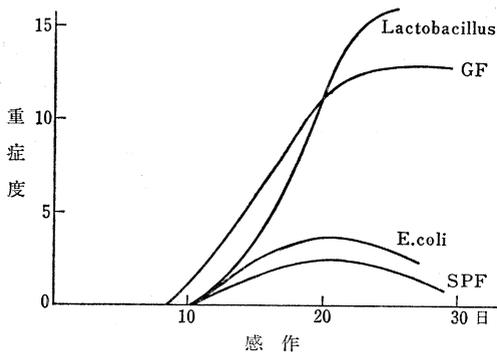
B 14. モルモット、ラットにおける結核死菌を用いた完全アジュバントの副反応 °高橋宏・長江晴男・芳賀伸治・三浦馨・徳永徹 (国立予研結核)

〔目的〕 BCG ワクチンが結核の発病阻止に大きな役割を果たし、動物実験でも著明な感染防御効果を示すことが認められてきた。一方生菌であることの危惧から死菌ワクチンの開発が進められたが、見るべき防御効果が得られず、鉱物油を含むいくつかのタイプのアジュバントを併用することにより、免疫効果の増進というメリットの面だけが強調報告されている。ところが、アルミニウム化合物を除いて安全性の問題から人体用への実用化には種々問題がある。そこで、モルモットおよびラットの前肢筋肉内あるいは foot pad に硫パラまたはスクワランを用いた完全アジュバントを注射して副反応の出現を追求したので、その知見を報告する。〔方法〕 硫パラまたはスクワラン (和光純薬) で結核加熱死菌 (青山 B) の 1~2 mg/ml を含有するアジュバントを作り、モルモット (Hartley/F および JY-2) およびラット (Wister) の前肢筋肉内あるいは foot pad に 0.1 ml 注射し、5~8 週後に一部の動物に再注射して 5~6 週後に屠殺剖検し、

肉眼的変化の著明な肺については組織学的検査をした。〔成績〕 前肢筋肉内あるいは foot pad に 1~2 度注射したこれらの動物は、注射局所の膿瘍だけにとどまらず、肺に著明な結核性病変が認められた。そして、肺重量が正常重量の 2 倍に増加するもの、肺重量がそれほど著明でないものでも Granuloma の形成が著明で、肺機能の著しい低下を示唆する組織所見であつた。なお、この条件でアジュバント関節炎の誘発は認められなかった。〔考察・結論〕 遅延型アレルギーの誘導を主目的とした従来の結核死菌完全アジュバントによる感作は、後肢筋肉内に注射し注射局所に著明な膿瘍を認めることがあつても、その他の部位の病変は軽度で見過ごされてきた。また一方、静脈内注射法は直接肺に散布されるので速やかな肺 Granuloma の形成は当然のことであるが、本実験の前肢筋肉内あるいは foot pad 注射は静脈内注射と異なり、注射時あるいは注射局所の膿瘍形成の過程で血行性に肺に散布されたものと考えられる。この結核死菌アジュバント (菌量 0.2~0.4 mg, 硫パラまたはスクワラン量 0.1~0.2 ml) が生体内で消化吸収されることなく、体内を循環して肺全面に著明な Granuloma を形成し、肺重量の増加を示している。この肺の状態は結核に対する感染防御効果をもつとしても、肺機能は当然低下しており、異常な状態であることは明確であり、人体への実用化は程遠いと考えられる。

B 15. アジュバント関節炎発症に及ぼす腸内細菌叢の影響 (Gnotobiotic rats を用いて) °小橋修・小沢敦 (東海大微生物) 高橋徳太郎・上村文雄・青木由美子 (ヤクルト研)

〔目的〕 アジュバント関節炎 (AA) は外来性の細菌細胞壁ペプチドグリカンによつて誘発された慢性の肉芽腫性病変で自己免疫病の一つと考えられている。我々はこの関節炎の発症が腸内の常在細菌によつて著明な影響を受けることを見出したので報告する。〔方法〕 無菌ラット (GF-F344) はヤクルト研にて飼育され系統維持されているものを使用した。4 週齢において E. coli (10⁷/ml) または Lactobacillus (3 種 L. fermentum, L. murini, L. acidophilus 各 10⁷/ml) をそれぞれ経口的に菌接種を行なった。菌接種後 4 週目に各ラットの新鮮糞便をとり菌数計算を行なった。糞便採取後直ちに加熱死菌 BCG を squalane によく suspend し 0.1 mg/0.05 ml の濃度にしその 0.05 ml を各ラットの左 foot pad に皮内注射した。注射後経日的に関節炎の臨床所見を観察しその重症度を記録した。各群のラットは 10 匹ずつ別個の vinyl isolator の中で無菌動物飼育の条件に準じて飼育管理した。加熱死菌 BCG/squalane は 121°C 30 分のオートクレーブを 3 回繰り返すことによつて滅菌した。〔成績〕 GF ラットおよび SPF ラットは図にみられるような、関節



炎症重症曲線を示した。GF ラットに3種の *Lactobacillus* を接種した Gnotobiotic rats では発症開始日は GF ラットより2~3日遅れたが、より重症度の AA を発症した。E. coli を monoassociate した群では逆に AA 発症の強い抑制がみられ SPF のそれに近い関節炎を発症した。〔考察〕無菌ラットに常在菌を接種すると2~3日後には腸管全域に定着するが、免疫機能、代謝機能等が安定するのには約1カ月の期間が必要とされている。我々はこの点から BCG 感作を菌接種後4週目に行なった。この時点での各ラットの糞便中の各菌数はそれぞれほぼ 10^{9-8} のオーダーであり各菌が定着していることを示していた。無菌ラットで AA が100%に発症することは AA の発症に flora の存在は不要であることを示している。Gnotobiotic rats の成績から flora の菌の種類によつて AA の発症および病状の増悪または抑制がみられたで、AA の発症には環境因子として flora が大きな影響をもっていることが示唆された。AA 発症物質はペプチドグリカンで、これを沢山含むグラム陽性菌が AA 発症増悪、また AA 発症抑制物質としての LPS を含む E. coli が発症抑制的に作用したことは大変興味深い。我々は更にこの点を明確にするため、*Bacteroides*, *Bifidobacterium*, *Str. faecalis* 等をそれぞれ monoassociate させたラットでの AA 発症の実験を続行中である。

B 16. 各種アジュバント物質のインターフェロン誘起活性とアジュバント関節炎誘起活性との関係について
 小橋修・桑田順治・小沢敦(東海大微生物) 小谷尚三(阪大歯細菌) 楠本正一・芝哲夫(阪大理・化学) 横川哉恵・河田茂雄(大日本製薬総合研)

〔目的〕従来アジュバント関節炎(AA)の発症はインターフェロン(IF)またはIF誘起物質の前処置によつてその発症が有意に抑制されると報告されてきた。最もIF誘起活性の強いとされる合成ポリI:C (poly I:C) を

用いているにもかかわらず我々の実験系では100%に非常に重症度のAAを誘発する。この事実からAA誘起物質およびその関連物質のIF誘起活性とラット血中IFの変動を調べ、アジュバント物質のIF誘起活性とAA誘起活性との関係を検討した。〔方法〕AA誘発は8~10週齢のLewisラットを用い、各種アジュバント物質をw/oの型でラットのfoot pad皮内に注射することによつて行なつた。IF活性は、マウスについてはL cellとVSV、ラットの系では医科研松村博士より供与されたラット株化細胞(JTC-19)とVSVを用い50% plaque reduction assayによつて行なつた。〔成績〕各種アジュバント物質のIF活性:マウスL-cellに対するIF誘起活性はpoly I:C (P-L社), poly I:C (ヤマサ2IS), poly I:C (12S)のみに1000~2000 unitのIF活性が証明されたが、各種細菌細胞壁ペプチドグリカン,各種合成ムラミルペプチド, LPSおよびpoly I:C (5S, 8S)にはその活性が認められなかつた。マウス・ラット血清中のIF活性:上記諸物質を1 μ g~100 μ g/0.1 ml (PBS)の量を尾静脈より注射し経時的に心採血し血清を集めIF活性を調べた。前記活性のあつたpoly I:CおよびLPS以外はすべて陰性であつた。加熱死菌BCG免疫後、各種アジュバント注射後の血中IF活性:上記IF活性陰性であつた物質はBCG免疫後2週目にチャレンジ後も依然としてIF誘起活性は認められなかつた。AA発症と血清IF活性:poly I:C群, poly I:C+MDP群, MDP群における注射後の血清IF値の変動を調べた。poly I:C群は3~6hrをpeak (2000~3000 units)にした血清IF値が得られたが24hr後は陰性であつた。MDP群は全例陰性であつたがpoly I:C+MDP群はpoly I:C単独群と全く同様のkineticsを示した。AA発症は100%にpoly I:C+MDP群のみに起こり他は全く陰性であつた。〔考察・結論〕各種細菌細胞壁ペプチドグリカンおよび合成ムラミルペプチドにはIF誘起活性はマウス・ラット両方の系で認められなかつた。poly I:Cは強力なIF誘起物質だがこれにMDPを混ぜてもその活性には何ら変化が認められなかつたにもかかわらず強いAAが発症し、AA発症抑制は全く観察されなかつた。このことはIF誘起物質が直ちにAA発症を抑制するのではなく、また血中のIFが直ちにAAの発症を抑制するのでもないことを示している。現在poly I:Cを静注しMDPをfoot padに注射する方法を用いて血中IFとAA発症との関係を更に詳細に調べている。

免 疫 II

第2日(4月8日) 9:40~10:20 B会場 座長 (大阪府立羽曳野病) 露 口 泉 夫

B 17. C3H マウスにおける同種可溶性肺抗原投与による肺肉芽腫形成に関する研究 °高田伸介・岡安大仁(日大第1内科)川生明(同第1病理)

[目的] Dixon らの可溶性肺抗原についての報告以来、異種肺抗原液を免疫して得た抗体に関する報告は多くみられる。しかし、同種可溶性肺抗原投与に関しては、ほとんど報告をみない。そこで我々はマウスに同種可溶性肺抗原を経静脈的に投与し、顕微鏡および電顕的にその経時的変化を追求した。[方法] ddy マウスの可溶性肺抗原を、Sulitzeanu および Willoughby らの方法で作製し、最終蛋白量が 0.2 mg/ml となるように調整する。可溶性肺抗原液と Freund's Complete Adjuvant を体積比 1:1 でホモジナイザーにかけエマルジョンを作る。得られたエマルジョン 1 ml を、週齢 2 週 of C3H マウスの背部に皮下注射する。2 週間後に、可溶性肺抗原液のみを尾静脈より 0.15 ml 注射する。静注後 1 日, 4 日, 7 日, 10 日, 14 日, 21 日目に屠殺し、病理組織学的に検討した。なお対照群としては、可溶性肺抗原と Freund's Complete Adjuvant のエマルジョン皮下注射後 2 週間目に PBS 0.15 ml を静注する群 (C-1 群), PBS と Freund's Complete Adjuvant のエマルジョン皮下注射後 2 週間目に PBS 0.15 ml を静注する群 (C-2 群), 皮下注射なしに可溶性肺抗原液 0.15 ml を静注する群 (C-3 群) の 3 群をつくつた。またおのおののマウスの血清アンギオテンシン変換酵素活性を測定し、病理組織と比較検討した。[成績] 実験群のマウスでは、静脈注射後 7 日から肺胞壁の肥厚が始まり 14 日, 21 日目には、顕微鏡的に気腔を認め難いほどの変化を来した。この時期に出現している細胞は、電顕的には形質細胞および II 型肺胞上皮が主体であつた。対照群のうち、C-1 群では、やはり静注後 14 日, 21 日目には、肺胞壁の肥厚を認めたが、顕微鏡的にはその変化は弱く、電顕的には、形質細胞は多数認めたが、II 型肺胞上皮の増生はみられなかつた。C-2 群では肺胞壁の軽度の肥厚を認めたが、C-3 群では著変を認めなかつた。アンギオテンシン変換酵素については、実験群、C-1 群、C-2 群で上昇傾向を認めた。[考案] 実験群では気腔を認めるのが困難なほどの変化を来し、その主体は形質細胞と II 型肺胞上皮の出現であつた。C-1 群でも多数の形質細胞を認めたところから、可溶性肺抗原の booster に対して反応したものは、主として II 型肺胞上皮である。これは II 型肺胞上皮が単

なるリン脂質の産生場ではなく、immunological response に関与している可能性を示唆している。[結論] 同種肺抗原液の投与によりマウス肺に肉芽腫様変化を認めた。可溶性肺抗原液皮下注射後 2 週間目の経静脈的な booster に対しては、II 型肺胞上皮の著しい増生がみられた。

B 18. BCG 肺肉芽腫病変における肺胞マクロファージの機能とその活性化因子の検討 °堀尾直・安藤正幸・杉本峯晴・千場博・徳臣晴比古(熊本大第1内科)

[目的] 我々は正常肺胞マクロファージ (Resident AM) の抗結核菌作用に superoxide (O_2^-)-generating system が関与していることを報告してきた。もしこの知見が事実とすれば、結核病巣内における肺胞マクロファージ (AM) の O_2^- 産生能は著しく亢進し、またその炎症局所には AM の O_2^- 産生能を亢進させる物質 (AM 活性化物質) が存在するはずである。今回はこのことを実証する目的で、BCG 肺肉芽腫病変における AM の機能を調べるとともに、この病変から得た肺洗浄液中に AM 活性化物質が存在するか否かを検討した。[方法] 動物は New Zealand 家兎を用い、以下の 4 群に分けた。A 群: BCG で免疫したのち BCG 生菌を静注, B 群: BCG で免疫したのち BCG 死菌を静注, C 群: 正常家兎に BCG 生菌を静注, D 群: 正常家兎に生食水静注, AM の採取法は Myrvik らの方法で行なつた。肺洗浄液の作製は既報のごとく Ando らの方法で行なつた。AM の機能は NBT 還元能, O_2^- 産生能の他に走化能, 貪食能についても検討した。肺洗浄液中の AM 活性化物質の検討は AM の O_2^- 産生能と相関する NBT 還元能を指標として行なつた。[成績] ①肺肉芽腫の形成と肺洗浄液の細胞組成。肺に肉芽腫病変が形成されたのは A 群と B 群のみで、C 群, D 群には肉眼的に病変を認めなかつた。各群の肺洗浄液中の AM 数は A 群, B 群で著増, C 群で軽度の増加を示した。②肉芽腫病変から得た AM の機能。A 群, B 群からの AM は NBT 還元能, 走化能, 貪食能のいずれの機能検査においても、有意に機能亢進が認められた。C 群では機能亢進の傾向は認めたが、D 群との間に有意差はなかつた。③炎症肺洗浄液の正常 AM の機能に及ぼす影響。A 群から得た肺洗浄液, D 群から得た肺洗浄液を、それぞれ正常 AM (Resident AM) の単層培養に添加すると、A 群から得た肺洗浄液は有意に Resident AM の NBT 還元能, O_2^- 産生能を亢進せ

しめた。④炎症肺洗浄液中のAM活性化物質の検討。炎症肺洗浄液、正常肺洗浄液、ならびに血清を Sepharose 4B column chromatography 法にて5画分に分け、各画分のAM活性化作用をみると、炎症肺洗浄液では第3画分 (m.w. 200,000~700,000)、第4画分 (m.w. 50,000~200,000) に活性があり、正常肺洗浄液、血清ではIgGを含有する第4画分 (m.w. 50,000~200,000) にのみ活性を認めた。[考案・結語] BCG 肺肉芽腫病変のAMは活性化状態にあり、NBT還元能、 O_2 産生能が著しく亢進していた。このAM活性化は肺肉芽腫病変から得た肺洗浄液で正常AMに賦与できた。この肺洗浄液に特有なAM活性化物質はFr-III (m.w. 200,000~700,000) に認められた。

B 19. 非定型抗酸菌ならびに OK-432 投与マウスにおけるマクロファージ機能と感染抵抗性 斎藤肇・富岡治明・渡辺隆司 (島根医大微生物・免疫)

[目的] 非定型抗酸菌ならびに OK-432 投与マウスにおけるマクロファージ ($M\phi$) の H_2O_2 遊離能と殺菌能、ならびに諸種 $M\phi$ 活性化剤の $M\phi$ 機能および宿主感染抵抗性に及ぼす影響について検討する。[方法] 供試菌株: *Mycobacterium chelonae* 481 株の Dubos 培液中 3~4 日培養菌ならびに *M. intracellulare* ATCC 15895 株, *M. kansasii* ATCC 12478 株, *M. smegmatis* ATCC 14468 株および BCG の 1% 小川培地上 1~2 週培養菌。 $M\phi$ の H_2O_2 遊離能: 諸種 $M\phi$ 活性化剤あるいは上記の諸種抗酸菌の生菌または加熱死菌を腹腔内接種した ddY 系雌マウス (8~14 週齢) から腹腔浸出細胞を採取し、これより Simon の方法に準じて単層培養 $M\phi$ を得た。 $M\phi$ よりの H_2O_2 遊離量の測定は、scopoletin の酸化を指標とする Nathan の方法に準じて行なつた。 $M\phi$ の殺菌能: *M. chelonae* または OK-432 接種マウスならびに正常マウス由来の単層培養 $M\phi$ に *M. chelonae* を 10% FBS 加 MEM 中で 2 時間貪食 (Moi; 5:1) させた後、リン酸緩衝生理食塩水で洗浄し、更に FBS 加 MEM 中で 1~3 日間培養し、 $M\phi$ 細胞内の生残菌数を算定した。OK-432 の *M. chelonae* 感染発症阻止効果: ddY 系雌マウス (20 g) に OK-432 を感染前 1 週間筋肉内または腹腔内に連続投与後、*M. chelonae* の 2.5×10^6 生菌単位を尾静脈に接種し、更に 1 週 6 回ずつ 2 週にわたつて同種薬剤を連続投与し、感染後 4 週にわたつて spinning disease 発現の有無を観察後、臓器の還元培養を行なつた。[結果・考察] ① 諸種 $M\phi$ 活性化剤ならびに抗酸菌による誘導 $M\phi$ の H_2O_2 遊離能についてみると、thioglycollate, zymosan A などの化学物質および溶連菌製剤 OK-432 の 1 回投与によつて得られた $M\phi$ では、小麦胚レクチン (WGA) で著しく賦活されたが、抗酸菌の生菌および死菌投与 (各-15 日および-3 日) によつて得ら

れた $M\phi$ では WGA に対する応答性はみられないものの、phorbol myristate acetate (PMA) に対しては高い応答性を示し、 H_2O_2 遊離能の著しい上昇がみられた。② *M. chelonae* の加熱死菌の 1 回投与 (-4 日)、同 2 回投与 (-14, -4 日) ならびに生菌と死菌の投与 (各-14 日および-4 日) によつて誘導された各 $M\phi$ の WGA 応答性は、加熱死菌の 1 回投与によつて得られた $M\phi$ のみにみられたが、このことはリンフォカインで活性化された $M\phi$ の WGA に対する応答性の欠如を示唆した成績かとも思われる。③ 上記 3 種の $M\phi$ の *M. chelonae* に対する殺菌能についてみたところ、*M. chelonae* の生菌・死菌投与または死菌 2 回投与により誘導された $M\phi$ ではいずれも resident $M\phi$ に比べ有意に高い殺菌能を示したが、死菌 1 回投与により得られた $M\phi$ では軽微な殺菌能を示すとどまつた。④ OK-432 は殊に筋肉内投与によつて *M. chelonae* 感染症の発症を著しく阻止した。またこのようなスケジュールで OK-432 を連続投与したマウスよりの $M\phi$ の *M. chelonae* 殺菌能は、対照群のそれよりも高まつていることがわかつた。

B 20. キノニルムラミルジペプチド類のアジュバント活性と抗腫瘍活性 東市郎・済木育夫 (北大免疫研) 谷尾吉郎・山村雄一 (阪大第 3 内科)

[目的] すでに我々は N-acetylmuramyldipeptide に種々の分子量をもつ脂溶性置換基 (ミコール酸) を導入することにより、アジュバント活性に質的变化がみられることを報告した。今回は、それ自身アジュバント活性が認められる UQ-10 関連化合物である QS-10 をムラミン酸の 6 位の水酸基に結合させたキノニルムラミルジペプチド類および D-isoGln 部分をエステル化した化合物のマウスおよびモルモットにおけるアジュバント活性と抗腫瘍活性を検討した。[方法] ① 体液性抗体産生に対するアジュバント効果: Marbrook の方法に準じ、in vitro にて羊赤血球 (SRBC) に対する免疫応答への影響を検討した。② Cell-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共に、C57BL/6 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共に FIA にて足臑に免疫した。2 週間後に ABA-BaA で皮内テストを行ない、24 時間、48 時間の皮内反応を測定した。④ 抗腫瘍効果: BALB/c マウスに同系移植腫瘍である Meth-A 細胞を合成ペプチドと共に側腹部皮内に移植し、腫瘍の増殖抑制活性を調べた。[成績・結論] ① MurNAc-L-Val-D-isoGln, QS-10-MurNAc-L-Val-D-isoGln および MurNAc-L-Val-D-

isoGln-OCH₃ はモルモットにおける ABA-Tyr に対する遅延型過敏症の誘導にのみアジュバント活性を示し、マウスのキラー T 細胞の誘導に対するアジュバント活性や、Meth-A 細胞に対する抗腫瘍活性は認められなかった。しかし QS-10-MurNAc-L-Val-D-isoGln の D-isoGln の部分をメチルエステル化した化合物 (Quinonyl-MDP-66 と略す) は、これらの実験系において強いアジュバント活性と抗腫瘍活性が認められた。② Quinonyl-MDP-66 の L-Valine を L-Serine および L-Threonine で置換したキノニウムラミルジペプチドメチルエステルも Quinonyl-MDP-66 と同様に強いアジュバント活性と抗

腫瘍活性が認められた。③ Quinonyl-MDP-66 の QS-10 を QS-3 に置換した場合、その抗腫瘍活性はこの実験系では認められなかった。④ QS-10 を MurNAc-L-Val-D-isoGln-OCH₃ に結合させる際に、Glycine および L-Leucine を介して結合させた場合も、Quinonyl-MDP-66 と同様に強いアジュバント活性と抗腫瘍活性が認められた。⑤ Quinonyl-MDP-66 の D-isoGln 部分のメチルエステルの代わりに、種々のアルコールでエステル化した化合物はいずれも著明な抗腫瘍活性が認められた。⑥ Quinonyl-MDP-66 は in vitro の PFC 産生に対して著明なアジュバント活性が認められた。

免 疫 III

第 2 日 (4 月 8 日) 10:20~11:00 B 会場 座長 (京大結胸研) 泉 孝 英

B 21. 脱脂 BCG 由来の熱水抽出物について °伊藤正幸・佐藤研・佐藤博・本宮雅吉・今野淳 (東北大抗研内科)

〔目的〕我々は有機溶媒で脱脂した BCG 由来の熱水抽出物の化学的組成、生物活性を検討しこの物質を HSA (Hot-water Soluble Adjuvant) と名づけ抗腫瘍性についても報告してきた。今回は HSA のエタノール沈でんによって得た画分の分析と同系腫瘍に対する効果を報告する。〔方法〕HSA を蒸留水に溶かしこれにエタノールを 20% になるように加え遠心後、沈でん (Fr 20) を除いたあと上清にエタノールを更に加えて 35%, 50%, 65% および 80% としそれぞれの遠心後に得た沈でんを Fr 35, Fr 50, Fr 65 および Fr 80 とし、Fr 80 を得た際の上清を Fr 80-S とした。各画分は透析後凍結乾燥を行なった。これらの画分と HSA について中性糖の定性と定量、アミノ糖、ニヒドリン陽性物質、核酸の定量を行なった。アジュバント活性の検討にはモルモットを用い、各画分 0.15 mg を卵白アルブミン 1.5 mg を含む Freund 不完全アジュバント (FIA) と共に油中水型 emulsion として両足臍に注射し 3 週後に定量沈降反応、4 週後に皮膚反応を行なった。抗腫瘍性の検討には 3×10^5 個の S 180 細胞を腹腔内に接種した ddY マウスに各画分 0.25 mg を生食水に溶かして腫瘍細胞接種後 1 日目から連日 15 日間腹腔内に投与し生存日数を比較した。同系腫瘍に対する効果の検討には腹水肝癌細胞 MH 134 を腹腔内に接種した C3H/He マウスを用い接種後 1 日目から種々の量の HSA を生食水に溶かして 7~14 日間投与し生存日数を比較した。〔結果〕低濃度のエタノールで沈でんする画分 Fr 20, Fr 35 は水に溶けにくく中性糖はグルコースが主であり Fr 20 は中性糖含量が低かつた。

Fr 50 には核酸が多く 20~30% を占め、中性糖は Fr 65 と同様でグルコースとマンノースが主であつた。Fr 80 は核酸含量が低く、Fr 80-S はグルコースとマンノースの他に微量のガラクトースとアラビノースを含み、核酸は約 1% であつた。モルモットでの卵白アルブミンに対する抗体上昇は Fr 20, Fr 35 投与群では認められなかった。皮膚反応は Fr 80-S 投与群では弱かつたが、FIA 投与コントロール群を除き各画分投与群はすべて 10 mm 以上の硬結を示した。ddY—S 180 による抗腫瘍性の検討結果は生食水投与群が 20 日目までに全例死亡したが、50 日目の生存マウスは、Fr 20, Fr 35, Fr 50 投与群でそれぞれ 50%, 50%, 40% であり、Fr 65, Fr 80 群では各 10% であつた。Fr 80-S 投与群は 40 日目までに全例死亡した。同系腫瘍に対しては接種細胞数が 8×10^4 個の場合は延命効果はなく 5×10^3 個の場合は対照群の生存日数が 20.82 ± 0.92 日であるのに対し HSA 0.4 mg 10 日間投与群では 24.00 ± 2.05 日で延命効果ありと判定された ($p < 0.001$)。〔考察〕HSA はエタノール沈でんによって得た画分の分析結果から化学的組成、生物活性の異なる画分から成り立っている物質であると考えられる。また同系腫瘍に対しても接種細胞数が少ない場合は抗腫瘍性を有すると考えられる。

B 22. 結核病巣における Naphthol AS-D acetate esterase (ASD) の意義—遅延型アレルギーと NaF の AS-D に及ぼす影響について °津田富康・青木隆幸 (大分医大内科)

〔目的〕我々は今までに結核病巣 (皮膚 BCG 病巣) に集まるマクロファージの種々の nonspecific esterase と病巣の経過との関係を検討報告してきた。中でも AS-D は病巣の治癒と密接な関係にあることが明らかとなつた。

そこで今回は AS-D が遅延型アレルギーの影響をうけるかどうかの問題と NaF (inhibitor) の in vivo での投与が病巣治癒にどのように影響するかについて検討した。[方法] 実験 I: BCG 感作家兎に 8 個の BCG 再感染病巣を作り 1 週より 6 週まで各週ごとに病巣の大きさを測定、同時にその一部を切除急速冷凍し保存実験に使用した。対照としては初感染病巣を 8 個/兎に作り比較した。BCG 病巣は 4 mg/ml の 0.1 ml/lesion で作った。実験 II: BCG 初感染病巣の 3 週目より 130 ppm の NaF 液を 400 ml ± 60 ml/day の割合に経口投与を始め 6 週まで観察した。この間病巣の大きさと治癒の経過を調べ、35 病日および 42 病日に病巣の一部を切除凍結保存実験に使用した。以上 2 実験で得た凍結組織は 8 μ の凍結切片とし 4 種の nonspecific esterase と β-galactosidase 染色され組織化学的に酵素活性を判定した。[成績] 実験 I: 遅延型アレルギーの影響。BCG 初感染巣および再感染巣に集まるマクロファージの AS-D 活性は陽性細胞の出現率%でみる限りほとんど差を認めず、1 週 0 ± 0(初), 0 ± 0(再), 2 週 2.0 ± 2.0, 1.3 ± 1.3, 3 週 3.0 ± 3.1, 6.8 ± 6.3, 4 週 7.5 ± 6.6, 7.5 ± 12.9, 5 週 32.8 ± 28.5, 21.6 ± 19.8 であつた。実験 II: NaF の in vivo での影響。NaF 投与開始後、投与群では 4 週 111.8 ± 12.5, 5 週 116.7 ± 4.3, 6 週 67.5 ± 11.4 mm³ と大きさの変化を示すのに比し、非投与群では 4 週 132.1 ± 8.9, 5 週 56.2 ± 5.1, 6 週 21.5 ± 1.2 mm³ と急速に大きさの減少が認められた。そこで 5 週、6 週の病巣について、AS-D 酵素活性をマクロファージの強陽性細胞の出現率で調べたところ 5 週では、投与群 16.6 ± 3.3%, 非投与群 49.0 ± 4.3 と著明に減少していた。しかし 6 週目では投与群 49.8 ± 21.2%, 非投与群 38.9 ± 7.2 と差を示さなかつた。ただし投与群では個々の差は大きく非常に低いものも認められた。また AS-D 以外の nonspecific esterase や β-Galactosidase は殆んど NaF の影響は認められなかつた。[考案・結論] ① AS-D 活性の増加は遅延型アレルギーによつて誘導されない。② NaF は in vivo で強く AS-D 活性の増加を抑制する。そしてその結果 BCG 病巣の治癒が遅延する。このことは AS-D がマクロファージ酵素として BCG 病巣の治癒に際し何らかの機能を演じていることが強く推測される結果である。③ NaF は β-Galactosidase や AS-D 以外の nonspecific esterase に対しては in vivo で影響は認められなかつた。

B 23. 結核患者における単球機能に関する研究 ° 相沢好治・河合健 (慶大内科)

[目的] 結核症においては、リンパ球と単球の相互作用が重要な生体防御機能を果たしていると考えられる。本研究では、結核症における単球機能を、単球表面の Fc リセプターの動態と、その食菌能の面から研究したので

報告する。[方法] 肺およびその他諸臓器結核患者の末梢血より比重遠沈法で単核球を採取し、 $1 \times 10^6/\text{ml}$ の細胞浮遊液を Lab-Tek chamber slide 上で 37°C, 1 時間培養後洗浄し、附着細胞を得た。これに、抗ウシ赤血球抗体 (家兎 IgG 分画) をコートしたウシ赤血球 (OxEA) 浮遊液を加え、37°C あるいは 20°C, 1 時間放置した。洗浄後、37°C で培養したスライドには、Tris-NH₄Cl を加えて、ロゼット形式 OxEA を溶血せしめ、20°C 培養したスライドは、そのまま固定し、nonspecific esterase (ES) 染色を行なつた。ES 染色強陽性単核細胞を、単球とみなし、37°C 培養スライドで、貪食細胞数を測定し、20°C 培養スライドで、ロゼット形成細胞数を測定した。また 20°C および 37°C 培養の一部に Concanavalin A (Con A) および Lipopolysaccharide (LPS) を加え、その影響を調べた。[成績] ① 活動性肺結核の一部症例では、正常対照に比し、OxEA ロゼット形成単球の増加傾向が認められた。② 食菌能については明らかな差はみられなかつた。③ Con A 添加により、OxEA ロゼット形成細胞の増加傾向がみられたが、結核患者と正常対照の間で、その差は明らかでなかつた。④ LPS 添加による影響は明らかでなかつた。[考察] 活動性結核では、酵素活性測定により、活性化マクロファージの増加が指摘されているが、本研究でも Fc リセプター保有単球の増加傾向が認められた。本現象と結核免疫との関係を今後検討してゆきたい。

B 24. 糖尿病合併肺結核患者の末梢血白血球による BCG 食菌作用 ° 原敏彦・岩沢要・新海明彦 (国療中野病) 三浦馨 (国立予研結核)

[目的] 糖尿病による易感染性の原因として、一般細菌の場合には多核白血球の食菌能低下が重要な要素をなしていると考えられているが、結核菌に対しては生体の防御機能が大きく異なることもあり、十分に解明されていない。今日では結核も糖尿病も治療法の進歩により重症のまま放置されることは少ないから、この合併の問題を臨床的に解析することは困難になつたが、古くは糖尿病は結核病巣の急速な壊死、融解を惹き起こすものと考えられていた。本研究では糖尿病合併肺結核に関する免疫学的アプローチの第一歩として、糖尿病合併肺結核患者の末梢血白血球の BCG 菌に対する食菌作用の様相を調べ、それと種々の糖尿病性体液因子との関連を検討した。[方法] 菌は ³H-ウラシルで標識した BCG 単核生菌を用い、患者血球と血清の混液中で食菌を行なわせた。食菌は約 10 分で完了し、多核球、単球ともにほぼ等しい食菌能を示したが、血球全体としての反応を測定したので、得られた結果は主として多核球の性質を示した。[成績] ① 糖尿病合併患者 (血糖値 > 250 mg/dl) でも食細胞は非合併結核患者におけると同程度の食菌能を示したが、糖

尿病合併群では食菌後の菌再放出 (exocytosis) の傾向が大きかった。②血清中遊離脂肪酸が高値 ($>0.25 \text{ mM}$) であるときには食菌速度が低下していた。③すべての結核患者は糖尿病合併の有無にかかわらず菌オプソニン化に不可欠な抗結核菌抗体を十分に保持しており, Middlebrook-Dubos 反応の成績とよく対応した。更に健康者血液を使つて, 人為的に糖尿病性血清因子を付加しその影響を調べたところ, 次のことが観察された。①高血糖は食菌後の菌再放出を促し, 同時にこれは食細胞の損傷を促した (トリパンブルー染色性を増大させた)。②飽

和脂肪酸は食菌を阻害した。③ケトン体, アンドーシスは食菌に影響を与えなかつた。④白血球から附着インスリンを剝脱し, またこれにインスリンを再添加し, インスリンの食作用に与える影響を調べたところ, インスリンの直接作用は認められなかつた。〔結論〕以上の観察から推量して, 糖尿病患者では抗結核体液性免疫は障害されず, 糖尿病固有の代謝異常に基づく体液性要因すなわち高血糖, 高遊離脂肪酸が, 食細胞の働きを損つているであろうと考えられた。細胞性免疫, マクロファージとの関係は今後の課題である。

疫学・管理 I

第2日(4月8日) 11:00~11:30 B会場 座長 (大阪府立羽曳野病) 山口 亘

B25. 結核医療の地域差 °渡辺定友・小泉雄一・青柳昭雄(国療晴嵐荘病)

【目的】 結核医療の進歩が著しく、初期強化療法、短期化療等が研究されつつあるが、最近の結核登録者調査によると、医療内容等に都道府県別にかなりバラツキがあることが報告されている。結核患者の減少と共に、結核を扱う医療機関も減少傾向にあり、また結核診療に当たる医師の世代も交代しつつある昨今の結核医療の状況を地域別に調査した。【方法】 茨城県下の①水戸保健所(都市域)、②那珂湊保健所(漁業・工業地域)、③鉾田保健所(農業地域)の3保健所において、昭和49~53年の5カ年間に審査された結核予防法公費負担申請書について調査した。【成績】 結核予防法申請件数をみると、昭和49年に、①1,486, ②860, ③550 あつたものが、昭和53年には①1,139, ②605, ③461 といずれの地域も減少傾向を示している。その減少率は、①, ②はほぼ同様の減少傾向を示しているが③は減少傾向が緩慢であつた。初回治療申請件数においても、①, ②は減少傾向を示していたが③は減少傾向緩慢でほぼ横這い状況にあり、①, ③では最近若干増加を示した。入院治療の状況をみると、①では男25%, 女24%とほぼ同率であるが、②では男31%, 女22%と男患の入院率高く、②では男18%, 女22%と女患の入院率が高い。斯様の傾向は各地域共に5年間ほぼ横這いであつた。抗結核薬の使用状況をみると、各地域にINHは95%以上の大多数に使用されていることは共通している。SMは①, ②ではそれぞれ20%, ③では15%程度でほぼ横這い状況にあり。EBは①で23%, ②で22%とほぼ同程度であるが、③では38%と多い。EBの使用率は各地域共に逐年増加の傾向にある。RFPの使用頻度は、①で14.7%, ②で12.4%, ③で20.6%程度であつたが、いずれの地域も共に昭和50年以降に急増加傾向を示している。RFPの初回治療への導入状況を見ると、①14.3%, ②11.2%, ③14.8%と各地域に大差はないが、①, ②では51年以来急増加しているに対して③では増加が緩慢である。RFPを組合せた初回治療の方式には諸種の差異が認められる。検痰状況をみると、①75%, ②73%, ③64%に施行されているが、検痰方法の中で、特に重要視される培養検査は、①58%, ②62%, ③38%と低率である。抗結核薬に対する耐性検査の実施は極めて僅微である。【考察・結論】 結核予防法申請件数の減少はすなわち結核医療患者の減少であるが、その

減少度に地域差がある。また初回治療件数の減少は必ずしも順調でなく、近年若干増加の地域もあつた。全般的な抗結核薬剤の使用率は全国平均とほぼ同率と思われるが、初回治療へのRFP導入は全国平均より低率であり、また結核観察上最重要である喀痰培養検査の低率は、向後向上指導を要する点である。

B26. BCG 再接種の検討 [九州結核予防研究会議]

°城戸春分生(結核予防会福岡県支部) 元村昭典(福岡県予防課) 川村輝男(佐賀県保健予防課) 牧文夫(長崎県予防課) 本郷尚史(熊本県保健予防課) 末次恭平(結核予防会熊本県支部) 滝隆(大分県予防課) 加藤敏也(結核予防会大分県支部) 梅村享信(宮崎県保健予防課) 小山国治(鹿児島県予防課) 本田京子(結核予防会鹿児島県支部) 小渡有明(沖縄県予防課) 当山堅一(結核予防会沖縄県支部)

【目的】 最近では結核の年間感染率は低くなり中学生のツ反陽性率は5%以下と推定されている。現在の日本でのBCG接種はツ反応陰性者のみに実施している。BCGによる発病抑制効果は逐年減少するのに現在の再接種のやり方は適当なものであろうか。その検討を目的とした。【方法】 九州各県(沖縄を含む)の小学1年生と中学2年生のツ反の長径にて判定調査、対象は各県小中学それぞれ約1,000名ずつとした。【結果】 ①小学1年生のツ反は0mmを中心とした分布を示した。沖縄のそれは0mmの数が他県よりやや高率である。②中学2年生のツ反は14mmを中心とした正規分布型である。ただし沖縄県のそれは0mmを中心とした分布である。【考察】 九州各県の小学生のツ反発赤の分布は0mmを中心とした陰性型の分布であり、BCG歴のない沖縄のそれは0mmの率がやや高い。4歳までのBCG接種率は高率であるが、幼年期には陰転化が早い。この理由の研究が必要であらう。中学2年生のそれは正規分布を示している。しかし沖縄県のそれは陰性型を示している。すなわちツ反のいわゆる陽性はほとんどBCG接種によるものである。BCG効果の漸減より考えてみて、現在のツ反陰性者のみに再接種するやり方は意味がない。BCG再接種の対象者また何mmまでの人に接種をするのか再検討されるべきである。【結語】 BCG定期接種になつて数年たつた現時点での小中学生のツ反発赤分布を調査し、沖縄県のそれと比較検討した。BCG再接種の今後のあり方について再考すべきことを述べた。結核の感染の最も

多い時点、生後と社会生活への出発を考えると、中学時代よりも高校時代の方が適当であろう。

B27. 奈良県における結核新規登録患者の発病調査

三上理一郎・米田三平・石橋純子・加藤滋介・米田尚弘(奈良県立医大第2内科)石田一郎(奈良保健所)

[目的] 昨年度本学会で私共は、既感染発病肺結核患者の発病背景因子の検討成績を報告した。今回は、昭和54年1月から6月に登録された奈良県下の各保健所の結核新登録患者について retrospective に発病因子の検討を行なった。[方法] 対象患者は、男230例、女129例の359例で、年齢は2歳から84歳で、平均男50歳、女45歳。これらの患者に、保健所から保健婦を派遣し、調査表について患者面接を行ない、その成績を集計した。調査項目：活動性分類、学会分類、排菌状況、ツ反歴、BCG歴、発病要因としての心労、過労、食事不規則、睡眠不足、運動不足など。[成績] ①発見方法：医療機関受診82%、検診18%、②発見または発病時症状：咳嗽48.2%、全身倦怠感34.6%、発熱30.0%、体重減少15.8%など、③学会分類：肺結核(I₂例、II₃19例、II₂120例、III_{3.2}70例、III₁79例)肺門リンパ節結核16例、結核性胸膜炎22例、

肺外結核31例であった。④ツ反歴：初感染と思われるものは12例みられた。⑤排菌状況：塗抹または培養陽性105例、培養陰性60例であった。⑥合併疾患：なし244例68.0%、あり115例中糖尿病20例、高血圧14例、消化性潰瘍13例など、⑦発病要因では、なし25.6%上記の要因あり74.4%、その内容では過労66.7%、心労46.1%、睡眠不足38.2%、運動不足31.8%、食事不規則31.8%、⑧治療状況：入院治療51%、外来治療49%。[考察] 本県においても新規登録患者数は年々減少傾向にあるが、新規登録患者中の、感染性患者頻度は、昭和45年26.8%、53年40%と逆に増加している。このような傾向を是正するための発病予防対策を立てる目的で、今回は特に患者側の生活状況を主眼とした実態調査を行なった。その結果、初感染結核を除いた多くの患者において、過労、心労などの発病因子が指摘された。[結語] 今回の調査で、本県における結核患者の発病は、環境因子の他に、個体の生活因子が高頻度に関与していることが知られたが、この成績をもとにして、今後更に前向きな調査を行なう予定である。

疫学・管理 II

第2日(4月8日) 11:30~12:00 B会場 座長(名古屋大予防医学) 青木国雄

B28. 沖縄県における結核サーベイランス研究。(I) 結核患者発見のサーベイランス 青木正和・森亨・松崎正子(結核予防会結研)伊波茂雄・山内昌和・小渡有明・大嶺経勝・平田久夫・原実・砂川恵徹・伊波恒雄・下地恵俊・青山俊雄・金城毅・比嘉政昭(沖縄県環境保健部)大城盛夫(国療沖縄病)

[研究目的] 今後の結核サーベイランスの実施方法を明らかにし、現在の結核患者発見、治療の問題点とその解決策を知ることが目的として、当研究を行なった。第I報では、サーベイランス・システムの概要を述べ、患者発見の問題点を報告する。[研究方法] 1974年末から、沖縄県の結核登録者全員の情報を県中央に集中化し、常に最新の情報まで入力し、必要な分析を行なつて結核サーベイランスを実施してきた。当報告はその分析の一部である。当抄録は1979年6月までの成績を分析したものであるが、総会当日には1979年12月までの情報に基づいて報告を行なう予定である。[研究成績・考察・結論]

①沖縄県の1973年結核実態調査成績によると、結核既感染率は全人口の34%、1年間に結核の感染を受ける者は1,405人と推定された。また同調査で当時723人の排菌陽性者がいると推定されたので、菌陽性者1人は1年間

に平均1.94人に結核を感染させると考えられる。一方、1978年の年齢階級別既感染率、感染危険率から推定すると、沖縄県全体では1年間に893人が感染を受けると考えられた。1人の菌陽性者が1973年と同じ割合で感染を起こすとすれば、1978年には沖縄県には460人の菌陽性者がいるはずである。1年以内に結核菌陽性だった者は全県で356人登録されているので、菌陽性者の77.4%が発見されていると結論される。②沖縄県では集団検診発見の比率が高く、③を除いた新登録患者でみると、集検発見の比率は1975年から78年まで、それぞれ34.3、31.0、27.0、29.3%を占めた。集検発見の比率は、那覇市、沖縄市を除くと更に高く、33.4%となる。③症状出現から受診までの期間(patient's delay)は2週まで43.9%、1カ月以内66.7%、3カ月をこえる者16.0%で、全国に比してやや遅い。特に女ではpatient's delayが3カ月をこえる者が21.0%を占めた。受診から登録までの期間(doctor's delay)は1カ月以内67.0%で全国よりやや遅い。doctor's delay 67.0%も女性でやや長い。このため、受診から登録までの期間(total delay)も長く、2週間以内は21.4%で、25.2%は3月以上を要していた。total delayは自由業、無職、常用労務者、家事従事者などで

長く、乳幼児、小・中学生高校大学生などでは短い。④1979年1～6月の新登録患者507人中26人5.1%は本土で症状が出現し、沖縄県に帰って診断されていた。

B29. 沖縄県における結核サーベイランス研究. (II)

結核治療のサーベイランス 青木正和・森亨・松崎正子(結核予防会結研)伊波茂雄・山内昌和・小渡有明・大嶺経勝・平田久夫・原実・砂川恵徹・伊波恒雄・下地恵俊・青山俊雄・金城毅・比嘉政昭(沖縄県環境保健部)大城盛夫(国際沖縄病)

[研究目的] 結核治療が進歩した現在における治療の実態を明らかにし、これに対する対策を探ることを目的として当研究を行なった。[研究方法] 前報と同じく、沖縄県の全登録者を対象として検討したが、特に1975, 76, 77, 78年の新登録者のコホートの分析を中心とした。[研究成績] ①結核治療の全体的評価は、新登録者の排菌陰性化曲線をみることによつて明らかとなる。登録時菌陽性者の95%は1年以内に菌陰性化をみているので、沖縄県の成績はほぼ満足できる成績と考えられた。しかし、②結核死亡例、③1年以後も排菌陽性の者、④持続排菌例、⑤排菌陰性化を確認できないままに脱落した者などの治療失敗例もみられるので、これらにつき検討を加えた。②1975～79年6月の4年半に登録された5,422人中26人、1.88%は平均2.2年の追求期間中に結核のために死亡した。結核死は男は1.88%、女は0.77%で男で高率である。登録時塗抹陽性例の結核死亡率は4.69%にのぼり、これ以外の0.88%に比しはるかに高率である。③1975～78年に登録時菌陽性だった者で、登録後1年を経てもなお排菌を認めた者は43人4.6%認められた。このうち現在も菌陰性は16人、2人は結核で死亡した。④現在、登録後1年以上を経て、なお排菌を続けている chronics は、沖縄県全体で41人(人口10万対3.9)認められた。これらのうち17人は入院治療を行なっているが、残りは自宅で治療を行なっている。1975年以後に登録された者は16人のみで、他はすべてそれ以前に登録された者である。⑤治療終了の情報がないため、現在も治療継続中とみなされる者で、1年半以上情報が得られず、化療から脱落したと考えられる者は全県で52人認められた。現在治療中の者の2.3%にあたる。[考察] サーベイランスは調査を目的とするものではなく、対策の実際の改善を目的としている。1979年12月現在のこれらの成績は、12月中旬に委員会で検討されることとなっている。総会では、これによつてとられた措置、その結果についても一部ふれる予定である。[結論] 今後の結核対策では、きめの細かいサーベイランス体制の確立が強く望まれよう。当報告は、わが国の現在の結核サーベイランスのあり方の実例を示すものと考え、報告する。

B30. 沖縄県における結核サーベイランス研究. (III)

結核治療の経過、特に化療期間に関する観察 青木正和・森亨・松崎正子(結核予防会結研)伊波茂雄・山内昌和・小渡有明・大嶺経勝・平田久夫・原実・砂川恵徹・伊波恒雄・下地恵俊・青山俊雄・金城毅・比嘉政昭(沖縄県環境保健部)大城盛夫(国際沖縄病)

[研究目的] 第I, II報で述べた登録情報集中化システムを利用して、沖縄県下の結核治療の評価を特に患者の経過のコホート分析・治療期間の観察という点から行なう。本県では外来患者の大部分が県下7保健所の結核クリニックで、入院患者の大部分が県下2つの公立療養所で治療を受けており、標準的な治療方式が均質的に全患者に施されやすい状況にあるが、その実態を確認することを本研究の目的とする。[研究方法] 1976年および77年に登録された肺結核患者1,827人を対象とし、これらについて登録後の状態の推移を、電算化された患者ファイルのうで、おおむね1979年4月の時点まで追求した。患者群の治療期間の代表的な指標としては、全患者の50%が指示により化療を終了する時期をとつて、これを「平均化療期間」として用いることとし、指示以前に脱落・死亡・転出等によつて観察から除外される者等の影響を取り除くべく生命表法によつてこの平均化療期間を推定することとした。[成績] 対象例の背景因子は次の通りであつた。登録の既往: 初回例89.4%, 他10.6%, 当初排菌状況: 陽性25.6%, 陰性その他74.4%, 当初治療方式: SHR 9.8%, SHを含む他の3者34.2%, 残りの大半はRFPを含む2者ないし3者である。全体の経過を治療開始後1年目の時点でみると、治療期間が満1年に達した者は1,749名おり、このうち治療中の者は1,330人(76.0%), 治療を指示で終了した者は263人(15.0%), 治療途中で観察から除外された者は156人(8.9%)であつた。後者のうち、治療失敗と考えるべき脱落・結核死例についてはII報で触れた。大半は県外転出である。平均化療期間は、全体では約23カ月、これを要因別に求めると次の通りになる。当初排菌状況: 陽性例29カ月、その他21カ月、当初活動性分類: 感染性27カ月、非感染性20カ月、登録の既往: 初回例22カ月、その他26カ月(両者の排菌状況は差なし)、保健所: 22カ月が3保健所、23カ月が3保健所、31カ月が1保健所。[考察] 県下の治療期間は、観察の対象とされたコホートが1976～77年と、必ずしもRFPの初回からの使用が充分普及していないためもあり、例えば同時期の結研附属病院菌陽性例での期間(18.7カ月)等に比べてかなり長い。ただし非専門医療機関が化療の大半を担っている茨城県保健所管内の成績(25.9カ月)よりは短く、全国的には、まずまずの水準にあると考えられる。保健所間格差も小さく、全県的にほぼ均質の化療サービスが行なわれているといえる。

外科療法・予後・病理解剖・診断

第1日(4月7日) 9:00~10:00 C会場 座長(阪大第1外科) 正岡 昭

C1. 肺全切除術後17年, 22年目に発症した気管支瘻
膿胸の2治験例 °柳内登・高浪巖・菊池功次・羽金
和彦・青柳昭雄(国療晴嵐荘病)奥井津二(国病霞ヶ
浦病)

〔目的〕 超晩期気管支瘻膿胸の2症例に対し手術的治療を行ない, 治癒せしめたので報告する。〔方法・成績〕
症例1: 56歳女子, 咳嗽, 血痰を主訴に来院。昭和20年右胸膜炎, 33年多量の膿痰あるため入院。G II号, 培養(卍), 約1年化療後34年10月右胸膜肺全切除術施行, 続いて2回の胸成術によりII~VII肋骨切除をうけた。術後11ヵ月退院, 3ヵ月以来投薬をうけている。昭和51年11月疲労感と動作時の咳嗽に気づいた。52年1月血痰を認め, 持続するため入院した。断層写真で右胸腔内に膿胸が疑われ, 気管支鏡, 気管支造影により右主気管支断端瘻が確認された。ドレイン挿入, 排膿量, 赤沈値の安定を得た後53年6月気管支瘻閉鎖, 筋弁充填, 補正胸成術を施行した。術後経過は順調で, 6ヵ月で退院, 現在再発の徴候は全くない。症例2: 53歳女子, 昭和17年右胸膜炎, 24年左肺に空洞を認め人工気胸施行, 化療続けるも排菌続くとため本院に転院, 30年11月左胸膜肺全切除術施行, 3回の胸成術によりI~VIIIの肋骨切除をうけた。術後7ヵ月胸水穿刺液からG III, 培養(卍)の菌を認めた。その後一般状態改善, 菌陰性化したため経過観察を条件に32年3月退院, 以降約2年間投薬をうけている。52年11月膿痰を認め, 53年3月咳嗽, 喀痰, 発熱を主訴に入院した。G II~VI号, 培養(卍), 気管支鏡, 造影により左主気管支断端瘻膿胸を確認した。抗結核剤投与後一般状態の改善をみたが54年1月血痰, 痰量の増加をみたためドレイン挿入, 54年5月気管支瘻閉鎖, 筋弁充填, 補正胸成術施行, 膿胸腔よりG II号を得た。術後6ヵ月現在順調に経過している。第1例, 2例ともに%VC 36と高度の梗塞性障害を認めたが, 手術による肺機能の減少はなかつた。〔考察・結語〕 肺切除術後の気管支瘻の発生率は1~11%といわれ, 早期瘻, 晩期瘻に分類される。この2例は術後17年, 22年目に発症した超晩期気管支瘻といえるもので極めてまれな症例といえる。発生機序として6本, 8本の胸成術後になお残存した死腔が Silent Empyema として残り, 何らかの機序で活動を始めたとき, Locus Minoris となつた気管支断端に穿通したものと考えられる。肺結核外科療法がほぼ完成したと考えられる今日においても, 術後に膨張不全, 遺残死腔, 石灰

化等を生じた例については抗結核剤の服用期間はともかく長期間の経過観察をする必要があると思われる。なお最近3年間に私共が経験した膿胸症例についても検討を加え報告する。

C2. 結核性胸膜炎の治療—長期蓄水例に対する胸腔内ヒトフィブリノーゲン, トロンビンならびにトランサミン注入法の試み °大熊達義・幡手雄幸・成田弘達・山辺英彰・小野寺庚午(弘前大第2内科)松井哲郎(弘前大保健管理センター)木村要(国立岩木療)及川光雄(秀峰園小野病)

〔目的〕 結核性胸膜炎の治療は現在まで種々の方法が報告されている。しかし, 各種抗結核剤, 副腎皮質ホルモン剤などの治療に抗して, 胸水貯留が長期化し, そのために胸膜肥厚が著しい例であつて, しかも外科的治療を承諾しない例に対する治療法に関する報告は少ない。我々は種々の抗結核剤やその他の薬物治療に抵抗して, 1年以上胸水が貯留し, 胸膜の肥厚が著しい例で外科的治療を希望しなかつたり, または不可能であつた結核性胸膜炎患者と思われる3例について次のような治療法を考案し, 臨床的に検討した。〔方法〕 各症例ごとに胸腔穿刺をして胸水をできるだけ排除したのちに, トランサミン 2ml を入れてプラスミン活性を抑制し, 次いでヒトフィブリノーゲン 1g を注射用蒸留水 30ml に溶解して注入し, その後にトロンビン 3ml を注入した。操作はすべて無菌的に行なつた。その後はおのおのについて1週間に1度胸腔穿刺を行ない, 胸水の消長ならびに胸水中の FDP の変化, 肺活量の変化, 胸部 X 線写真上の変化などについて観察した。〔成績〕 3例の年齢は44歳, 49歳, 71歳であり, いずれも男性である。3例のうち, 44歳の例には抗結核剤, ステロイド剤などを使用した。胸水の貯留が約3年間持続し, 本法を実施する前までは毎週約 50ml の胸水が採取されていた。胸水中の FDP 値は 2,048 $\mu\text{g/ml}$ と著しく高値であつた。しかし, 上記注入療法2回施行後は胸水が採取されなくなつた。血中ならびに尿中の FDP 値は注入療法前も後もいずれも 10 $\mu\text{g/ml}$ 以下であり, 変動はなかつた。肺活量, 血液ガス分析にもほとんど変化はなく, 胸部 X 線写真上にも変化はなかつた。赤沈値は胸水消失後も中等度亢進が持続していたが徐々に改善の傾向にある。ただ, 第1回目の注入後 37.5°C 程度の発熱がみられた。他の2症例についても, おのおの胸水貯留期間, 量など

は若干異なっていたが、注入療法後の胸水消失に要した期間はいずれも約2週間であった。2例共肺活量の変化はみられず、赤沈値は改善し、発熱はみられなかつた。

〔考察・結論〕 現在までは、蓄水期間が長くなり、そのために胸膜が著しく肥厚しているような例では、内科的治療効果は期待できなかつた。我々は1年以上薬物治療などに抗して胸水貯留が認められた、結核性胸膜炎と思われる患者3例の胸腔内にヒトフィブリノーゲン、トロンビンならびにトランサミンを注入した結果、3例共胸水貯留がみられなくなつた。しかも1例に軽い発熱がみられたほかには副作用と思われる症状はみられず、注入療法前後の肺活量などでも差は認められなかつた。長期蓄水例で外科的治療のできない症例に対する我々の方法は、安全かつ確実な方法であつた。

C3. 肺アスペルギルス症の外科治療経験 °岩崎健資・松浦憲司・山田紘・小清水忠夫(国療再春荘)

〔目的〕 これまで肺ア症に対しては有効な治療剤がなかつたが、最近5FCやアンホテリシンB錠が市販されるようになり、かなりの効果が期待されるのではなからうか。そこで、これまでの外科治療経験に反省を加え、所信を述べたい。〔方法〕 昭和41年から54年まで12例の肺ア症の外科治療を行なつた。原発性5例、肺結核空洞に合併したものの5例および気管支瘻胸に合併したものの2例であつた。年齢は23歳から69歳までで、男11例と女1例であつた。肺ア症の診断は胸部X線写真上菌球を証明したもの8例、切除肺空洞内に菌球を認めたもの4例であり、菌球からの培養はすべて陽性であつた。それらのうち、喀痰培養陽性7例、陰性5例であつた。〔治療成績〕 手術術式は肺切が8例、瘻閉胸成が2例、開放療法中が1例およびドレナージが1例である。外科治療成功率は84%、治療途上1例および手術不能1例となつている。しかし術前喀痰培養陽性例では術後の胸部X線写真上は治癒像が得られているのに、依然として喀痰のアスペルギルス培養は陽性を持続している。〔考察〕 肺ア症は臨床的に原発性と続発性に分けられる。松島はわかりやすいように、一次性、二次性と腐生性に分けて理解を一層容易にしている。しかし原発性と腐生性の区別を欧米的に厳正にする学者と臨床的範囲内で決める学者とに分かれている。私は沢崎やその他の人々の提唱するように、原発性とは既往に肺炎患なく、気管支造影像で菌球部の変化だけで、切除肺で他病変なく、空洞上皮が繊毛上皮でないこと位で原発性と定義して良いと考えている。肺ア症の皮内反応はまだ行なつていないが、簡便で適中率の高い方法の出現を希望している。肺ア症の外科治療は5FCやアンホテリシンB錠の併用により、今までよりも容易に行なえるであろう。しかし腐生性肺ア症では巨大空洞例や膿胸例で空切や開放療法を行なつて、一

般状態を改善して多次的に治療を完遂すべきであろう。〔結論〕 肺ア症の外科適応も肺結核のそれと非常によく似ていて、5FCやアンホテリシンB錠などの化療を併用して治療すべきである。腐生性巨大空洞や有瘻膿胸に対しては空切や解放療法を行なつて、患者側の免疫力を高め、全身状態の改善を待つて、外科治療を完遂することが大切である。

C4. 副腎皮質ホルモンによつて誘発されたとと思われる肺結核3剖検例の検討 °田島洋・松田美彦・稲垣敬三・山内則子(国療中野病)

〔目的〕 副腎皮質ホルモン(以下副ホと略)の使用が結核発病の誘因となつたり、悪化進展させたりすることはかなり古くから知られている。現在日常診療に副ホを使用する機会は非常に多く、結核その他感染症の誘発に充分配慮する必要があるが、近年一般に結核への関心が低下しており、ややもすると重大な結果を招くことがある。我々は最近副ホ誘発と思われる7例の肺結核をみ、うち4例は不幸にも死の転帰をとつたが、うち3例を剖検することができたのでそれらについてのべ、副ホと結核の関連について考察してみたい。〔材料・成績〕 症例1: 62歳女。50年9月右下肺に肺癌が発生し、51年3月右下葉切除が行なわれたが、薬剤アレルギーと思われる発熱と皮膚紅斑に対して副ホが使用され、肺野に陰影が発現増強し、51年8月死亡した。広範な肺炎と崩壊空洞化がみられ、病変内に極めて多数の抗酸菌をみる。類上皮細胞反応の極めて弱い壊死の強い滲出性病変である。肺門リンパ節には乾酪化を伴う病巣形成が高度で血行散布もある。症例2: 67歳男。39年に肺結核で1年治療している。52年2月右肺上に肺癌発生し、6,000radのリニアック照射を受けた。52年6月に照射野に淡い陰影出現により放射線肺炎を考え副ホを1カ年使用した所陰影はかなり消退した。再び発熱と共に陰影増強し、52年9月呼吸不全死した。両肺の広範な肺炎で各所で軟化崩壊を示している。類上皮細胞反応のない膿瘍状病変で、肺門リンパ節にも高度の乾酪化がみられ、血行病巣もみられる。症例3: 72歳女。37年腸結核といわれたことがある。52年4月黄疸出現し肝硬変の疑いで副ホが使用された。5月の胸部XPは正常であつたが10月に左下に新陰影が出現し、12月に急激な増悪を示し、ガフキー9号を検した。2カ月化療したが53年2月死亡した。両肺の広範な肺炎と膿瘍状軟化巣を形成している。類上皮細胞反応は弱い。肺門リンパ節病変は軽度で血行散布もない。〔考察〕 3例共に高齢者であり、それぞれに重大な基礎疾患や合併症を有し、抵抗力減弱の状態が考えられるが、副ホの使用が結核を誘発した可能性は高い。病変は滲出性で壊死傾向が極めて強く、類上皮細胞反応をほとんど欠除しているが、このことは宿主の細胞性免疫力の低下を意味し

ているものと考えられる。副ホの使用は、特に高齢者や重大疾患がある場合、極めて慎重な配慮のもとに行なわれるべきであろう。〔結論〕副ホの誘発したと思われる結核症の剖検例の所見をのべ、副ホの使用には慎重な配慮の必要であることを強調したい。

C5. 肺性心における心電図 ST 異常 °渡辺清・水口一徳・三輪太郎・吉田守宏(国療東名古屋病)

〔目的〕肺性心の診断の向上をはかるため、心電図 ST 異常について検討した。〔方法〕対象は、過去数年間、東名古屋病院の肺性心患者47名で、それら症例の経過中にとられた心電図は453枚である。STの降下所見は、ミネソタ・コードに従った。また右室肥大基準はRomanを使用した。〔成績〕合計453枚の心電図の中Romanの基準に該当するもの232枚(51.2%)。右室の領域すなわちII, aVF, V₁から移行帯までの間でST降下がみられたもの275枚(60.7%)でやや多くみられた。各症例の経過中にとられた全心電図について、Roman該当がST降下より多かつたものは18例、逆にST降下がRoman該当より多かつたもの18例、同数のもの11例で双方は同じ割合である。RomanにST降下所見を加えて診断すれば74.6%となる。R/S V₁>1の所見の出現頻度の少ない例にはST降下の所見が少ない。〔考案〕肺性心の心電図所見は、強大な左室の電位のため、明確な診断ができない場合が少なくない。また寛解期には一層診断が困難になる。そこで電位すなわちQRSの変化によらない、心肥大所見のST降下は注目すべき所見である。事実、肺性心患者については、よく出現し、診断に有用なことは、上記成績がよく示している。〔結語〕右室領域のST降下は、右室肥大診断基準の補助又は裏付けとして、肺性心の診断向上に重要な所見である。

C6. 粟粒結核の胸部 X 線像に関する検討 °松島敏春・副島林造(川崎医大呼吸器内科)藤井芳郎・原義人(淳風会旭ヶ丘病一岡山)野津手晴男(宮崎県立延岡病内科)

〔目的〕粟粒結核の典型的な胸部 X 線像は、径1~2

mmの小粒状影の散布であるとされる。しかし、私共が最近経験した粟粒結核では、比較的大きい粒状影や、大小不同の著しい粒状影や、密度が低く、辺縁のボケた粒状影などの像を認めた。したがって、最近の粟粒結核のX線像を検討し、今後の診断に役立てたいと考えた。〔方法〕川崎医科大学、淳風会旭ヶ丘病院、宮崎県立延岡病院で、最近の6年間に経験した粟粒結核10症例を対象とし、粟粒結核診断時(剖検による診断の1例は、死亡前1週間)の胸部正面像を主に検討した。〔成績〕10症例は23歳から79歳まで、男9例、女1例であつた。症状は発熱が主で、発症より診断までの時期は16日~6ヵ月で、平均24ヵ月を要し、その間不明熱などとして治療をうけていた。基礎疾患のあるものが5例、ないものが5例であつた。ツ反は弱いものが多く、血沈は亢進、末梢血白血球数は全例正常範囲内であつた。結核菌は10例中9例において喀痰、胃液、尿、髄液より証明された。しかし、肺生検が結核菌証明より先行し、有用であつたものが3例あり、剖検により初めて粟粒結核と診断されたものが1例あつた。胸部 X 線像に関しては、粒状影の大きさは1mm大より11mm大までと差があり、同一症例の中でも、大小不同の粒状影を持つものと、ほぼ均等な粒状影とを持つものがあつた。粒状影の密度(Density)も高い症例と、低い症例があつた。粒状影以外の陰影としては、胸水貯留4例、空洞1例、広範な浸潤影4例、小結節影2例で伴っていた。〔考察・結語〕径2mm大の粒状影を主体とし、密度が高く、散布が密な症例は、胸部 X 線による診断が容易であり、基礎疾患のない患者に多かつた。他方、径1mmと小さい、あるいは径4mmと大きい粒状影を主体とするもの、大小不同の著しい粒状影を主体とするもの、密度の低い粒状影のものなどの診断は容易でない場合があり、基礎疾患やステロイド剤使用のある患者に多かつた。また陰影密度が低く、辺縁がボケたような粒状影を呈した症例の組織像では、結節の形成が不十分であつた。粒状影以外でも、胸水貯留をはじめ、その他の陰影の出現も参考となる。

細 菌 I

第1日(4月7日) 10:00~10:30 C会場 座長(弘前大細菌) 福士主計

C7. BCGの試験管内同定について 工藤祐是(結核予防会結研)

〔目的〕臨床材料から分離された抗酸菌株をBCGと判定するのは、BCG日本株がナイアシン陽性であることなどから必ずしも容易ではない。この2年間にBCGと関連して同定を求められたものが6例あつた。試験管内

の簡単な方法でこれらを鑑別同定できれば、今後益するところが大きであろうと考え、いくつかの検討を試みた。〔方法〕鑑定を求められた菌株は次の通りである。A株:年齢不詳女児、BCG接種部位の進行性潰瘍より分離。B株:2歳男児、BCG接種部のびらん、6ヵ月後に腰部にもびらん、腋窩、そけいリンパ節腫脹、腰部び

らん面より分離。C株：5歳男児，肺内陰影あり胃内容より分離，繰り返し検査によりナイアシン常に弱陽性。D株：1歳男児，Ⅶ肋骨骨髓炎の穿刺膿より分離。E株：79歳女性，右下孤立円形病巣に対し BCG 80 mg を月1回10回内服後胸水貯留，胸水より分離。F株：3歳男児，右股関節穿刺膿より分離。以上の各菌株について当室で従来行なっている13項目を検査したが，いずれも同じようなパターンを示し判別できないので，T2H, F2H のそれぞれ 1, 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 含有培地で感受性をみた。更にこれらの菌株，現在使用中の BCG，保存牛型菌株について 1%変法小川培地を用い，T2H, F2H, PAS の最小発育阻止濃度を比較した。〔成績〕 日常検査の範囲では被検菌株はいずれも硝酸塩還元，ウレアーゼ，ナイアシンが陽性で，他はすべて陰性であった。このうちで，硝酸塩還元は A, B, D 株が他の 3 株に比べ弱く，ナイアシンは A, B, C, D 株が E, F 株よりも弱かつた。ウレアーゼは 6 株とも同程度の発色を示した。次いで TCH, F2H 感受性を調べたが，A, B, D 株は両薬剤共 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にも発育せず，C, E, F 株は 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に対照と同程度の発育を示した。これらの差は極めて明確であった。更にこの 2 剤と，結核菌と BCG の間に感受性の差がある PAS を加え，現行 BCG，牛型菌株についての MIC を検討した。その結果は BCG は結核菌との間には感受性に大差があつたが，牛型菌とはほぼ同程度の感受性を示した。6 菌株のうち ABD 株の全検査パターンは現在使用中の BCG と一致した。BCG 日本株と牛型菌は発育速度とナイアシンテストで判別できると思われる。〔考察・結論〕 臨床材料よりの分離抗酸菌のうちでも BCG の判定は，それが接種されたものであるだけに充分慎重でなければならない。しかも BCG 日本株の試験管内検査成績は結核菌と似ているので，より確実な根拠を求めて小実験を試みた。その結果，現行の簡単な同定検査項目に T2H, F2H, PAS 感受性試験を追加することにより，かなり明確に BCG を識別しうることが知られた。

C8. Mycobacteriocin による *M. avium-intracellulare* の型別について °萩原義郷・浜田多美子・長環 (福岡歯大口腔細菌)

〔目的〕 bacteriocin を細菌の型別に利用しようとする試みは多いが，抗酸菌においても rapid grower および *M. tuberculosis* var. *hominis* についてはすでに武谷らによつて報告された。抗酸菌のうち *M. avium-intracellulare* group については生物学的あるいは免疫学的性状による型別が多く研究者によつてなされてはいるが未だに確立されていない。我々は抗酸菌分類の一環として mycobacteriocin 産生性を利用した *M. avium-intracellulare* group の型別を試み若干の知見を得たので報告する。〔方法〕 *M. avium-intracellulare* は教室保存株，

齊藤博士(島根大) および Dr. Meissner (独) より分与された菌を，また indicator としては教室保存の *M. flavescens* ATCC 14474 (No.1), *M. vaccae* ATCC 15483 (No.2), *M. aurum* ATCC 19627 (No.3), *M. vaccae* ATCC 23027 (No.4), *M. thermoresistibile* ATCC 25814 (No.5) の 5 株を使用した。これらの菌の保存には小川培地を用いた。実験方法は武谷らの方法によつた。すなわち小川平板培地に test 菌を streak し，37°C で 3~4 週間培養後，平板を chloroform 蒸気で 1 時間処理し，室温放置により chloroform を揮発させた後，4% glycerin 寒天を重層した。産生された mycobacteriocin の浸透をはかるため平板は 1 夜室温に放置した。この平板に indicator 菌液を test 菌と直角に streak し，37°C で 1 週間培養後，indicator 株の発育阻止の有無により mycobacteriocin 産生性を判定した。〔結果〕 今回の実験では 5 株の indicator に対する mycobacteriocin 産生性により 135 株の *M. avium-intracellulare* をほぼ 7 group に型別することができた。indicator 5 株すべてに対する bacteriocin を産生しない第 1 group (14 株)，indicator No.5 に対する bacteriocin を産生する第 2 group (24 株)，indicator No.5 および No.1 の発育を阻止する第 3 group (29 株)，indicator No.5, No.1 および No.3 の発育を阻止する第 4 group (23 株)，indicator No.5, No.1, No.3 および No.2 の発育を阻止する第 5 group (12 株)，また使用したすべての indicator に対する bacteriocin 作用を示すものを第 6 group (17 株) とした。なお indicator 株に対してこれらと異なつたパターンを示した株が 16 株あり，これを第 7 group とした。その内訳は 1~4 株の indicator を阻止するものがそれぞれ 2, 7, 3 および 4 株であつた。〔考察〕 上記の結果でみると従来 *M. avium* としてよく知られた株の多くは第 2 group に入り，第 5, 第 6 group に属するものはほとんどない。一方，他の研究者によつて *M. intracellulare* group として報告された菌は第 1~6 の group に分散して含まれていた。しかし，この成績は予報的なもので，更に適当な indicator を見出すことによつて今後検討を進める必要があると思われる。

C9. 抗酸菌に対する NaOH の影響について。(第 2 報) 喀痰中の IV 群菌について °丸茂健治・青木良雄 (昭和大藤が丘病臨床病理)

〔目的〕 我々は種々の抗酸菌の培養菌を用い，NaOH の影響を調べ，非定型抗酸菌 (AM と略) 中では，IV 群菌が他群菌よりも強く障害されることを報告した (第 25 回日本臨床病理学会総会，倉敷，1978)。今回 AM の reference strain を用い，更に詳細に NaOH の影響を調べると共に，IV 群菌では臨床上に意義があるとされている，*M. fortuitum*, *M. chelonae* subsp. *chelonae*, *M.*

chelonei subsp. abscessus を喀痰に混入させて NaOH の影響を検討した。〔方法〕 ①菌種。M. tuberculosis (Clinical Isolate), M. kansasii (P 1), M. scrofulaceum (ATCC 19881), M. intracellulare (ATCC 15984), M. fortuitum (ATCC 6841), M. chelonei subsp. chelonei (ATCC 9237), M. chelonei subsp. abscessus (ATCC 23003)。②材料, 前処理および培養。被検菌の1 mg/ml 生理食塩水浮遊液をつくり, 更に 10^{-2} ~ 10^{-5} 希釈する。この希釈液を喀痰の 1/10 量加え, よく混和し, 人工的 AM 含有喀痰をつくつた。この人工喀痰を一定量ずつとり, 4% または 1% NaOH を 5 倍量加える。均等化直後, 5分, 10分, 30分後に常法通り, それぞれ 3% または 1% 小川培地に接種し, 培養した。対照としては同一菌数の生理食塩水浮遊液をおいた。〔成績〕 ①培養菌に対する NaOH の影響。生理食塩水中の抗酸菌を NaOH で経時的に処理した結果, IV群菌である M. fortuitum の発育は対照と比較して, 4% NaOH 処理直後で 0~0.3% となり, M. tuberculosis が 58~97% であるのに比較して強く NaOH の影響を受けていた。②人工喀痰に対する

NaOH の影響。③4% NaOH の影響: M. fortuitum の 1 例では, 生理食塩水対照が 166.5 コロニーであつたものが, NaOH 処理直後 0.5, 喀痰中の菌も 0 となつた。菌の生存数ははじめの菌数に大きく左右されるが, 100~200 CFU/0.1 ml では 0~1 になることが多い。M. chelonei subsp. chelonei, M. chelonei subsp. abscessus でも, ほぼ同様の成績であつた。④1% NaOH の影響: 喀痰中の IV群菌は 1% NaOH 処理直後では対照に対しほとんど差がなく, 30分接触では室温で 0~25% に減少, 37°C, 30分では 0~14% に減少していた。〔考察・結論〕 AM 中 IV群菌は NaOH に対する抵抗力が弱く, 4% NaOH では生理食塩水中の菌は勿論, 喀痰中の菌も接触直後で多大の影響を受け, 約 1% が生存するのみである。このことは塗抹陽性培養陰性の一因とも考えられる。また, 1% NaOH では喀痰中の菌は影響をそれほど受けないが, 逆に雑菌汚染が多くなる。以上のことから, IV群菌の分離培養には現行法に対し再検討の必要がある。

細 菌 II

第 1 日 (4 月 7 日) 10:30~11:00 C 会場 座長 (兵庫医大細菌) 庄 司 宏

C10. ガスリキッドクロマトグラフィーによる抗酸菌同定の試み °渡辺隆・桑原正雄・田坂博信・松尾吉恭 (広島大細菌)

〔目的〕 発育が遅く, 同定に日時を要する抗酸菌について, ガスリキッドクロマトグラフィー (以下 GLC) を用いて, 培養濾液中の微量代謝産物を検出し, そのパターンによる菌種同定の可能性を検討した。〔方法〕 供試菌として, *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇R_v 株と *M. intracellulare*, *M. chelonei* subsp. *chelonei*, *M. chelonei* subsp. *abscessus*, *M. fortuitum* のそれぞれの type strain ならびに各菌種に属する 3~7 株, 計 30 株を使用し, Dubos 液体培地に 2~4 週培養後, membrane filter で除菌した濾液を検体とした。Brooks らの方法に従い, 検体を ethanol-chloroform で抽出後, trichloroethanol 誘導体を作製し, ether に溶解したものを GLC 分析に供した。GLC 分析は ECD を装着した島津 GC-6A を使い, 3% OV-1 on 80-100 mesh chromosorb W. AW-DMCS を充填した長さ 2 m, 内径 2.6 mm のガラスカラムを使用した。得られたクロマトグラムの検出ピークにその流出時間に従つて a, b, c... の符号をつけ, 各クロマトグラムを比較した。〔成績〕 Dubos 液体培地には認められず, 培養濾液において検出できたピークは e, f, h,

j, k, q の 6 個で, Dubos 液体培地に比し増大を示したピークは g, i, l, m, o, p の 6 個であつた。このうち, 供試菌のすべてに認められた f, o を除いた 10 個のピークについて各菌種の type strain (H₃₇R_v 株を含む) における出現状況を見ると, *M. tub.* H₃₇R_v 株では e, g, l, p, *M. intra.* では e, g, k, m, *M. chel.* subsp. *chel.* では e, g, h, j, k, l, m, p, *M. chel.* subsp. *abs.* では g, h, i, k, l, p, *M. fort.* では i, e, p, q のピークがそれぞれ認められた。次に各菌種に属する菌株について, type strain の示すパターンとの異同性を検討したところ, *M. tub.* では 7 株中 3 株, *M. intra.* では 5 株中 2 株, *M. chel.* subsp. *chel.* では 3 株中 2 株, *M. fort.* では 5 株中 1 株が type strain のパターンと一致したが, その他の菌株および *M. chel.* subsp. *abs.* では type strain と若干異なるパターンを示した。〔考察〕 各菌種の type strain 間で GLC パターンが相互に異なっていることは, それぞれが液体培地中に産生する代謝産物の組成にわずかではあるが差のあることを意味しており, 培養濾液の GLC 分析により, 菌種同定の可能性が示唆された。しかし, 同一菌種に属する菌株の中に, type strain の示すパターンと若干異なるものがみられたことから, 菌種同定のためには, 培養条件, 分析条件などに変動を与える可能

性のある因子の検討を行なつて、より特徴的な GLC 分析パターンを得る必要があると考えられた。〔結論〕 抗酸菌の Dubos 液体培地培養濾液の GLC 分析により、菌種同定の可能性が示唆されたが、今後更に分析方法の検討を加える必要がある。

CI1. 食細胞膜ホスホリパーゼ A の結核菌による活性化 金井興美・近藤瑩子 (国立予研細菌第1・結核)

〔目的〕 これまで私たちは人工膜あるいは食細胞膜分画を使用し、これに市販のホスホリパーゼ A₂ を加えたモデルの系において、膜りん脂質より遊離された脂肪酸が抗菌活性を発揮しうることを示してきた。その後モルモット食細胞膜に内在するホスホリパーゼ A が結核菌によつて活性化されることが認められたので、この活性と膜の抗菌力についての関連を追求した。〔方法〕 モルモット (ハートレイ) に BCG 0.5 mg を iv し、1~4 週後に 9% カゼインの 20 ml を ip して 1 日もしくは 3 日後に腹腔滲出細胞を冷 Hanks 液で収獲した。洗浄後約 10⁹ 個の細胞を 0.2 MKCl に浮遊させ、音波処理し、分別遠沈によつて膜分画を得た。この膜の水浮遊液を E. coli 由来の [¹⁴C]-りん脂質と音波処理し、均等な懸濁液として基質に用いた。基質 100 μ l に 1 mM クエン酸-りん酸バッファ 100 μ l, 10 mM CaCl₂ 100 μ l 更に M. bovis (Ravenel R-KM) 2 mg を添加してインキュベートした。反応はクロロホルム-メタノール (2:1) を加えて stop させ、この下層抽出液に含まれる脂質を TLC で分画し、スキャンして、[¹⁴C]-りん脂質より遊離した [¹⁴C] オレイン酸の量をホスホリパーゼ活性とみなした。菌添加なしの系を対照として比較した。〔結果〕 反応混液をインキュベートし、経時的に観察すると食細胞膜分画中のホスホリパーゼにより [¹⁴C]-りん脂質は分解をうけ、[¹⁴C] オレイン酸が遊離された。分解率はラブレ株の添加によつてたかまることが示された。このホスホリパーゼ活性化は pH 5.6 においても 7.2 においても発揮された。また加熱膜 (100°C, 20分) ではほとんど失活した。この加熱膜に菌を添加すると菌自体のホスホリパーゼとみられる活性を認めたが、非加熱の膜と菌との混合系の活性上昇には及ばなかつた。BCG を音波処理して添加すると著しい活性の増加がみられた。反応系に 2 mM 遊離脂肪酸 100 μ l または 2 mM リゾレシチン 100 μ l を添加すると活性は阻害をうけた。また菌をあらかじめインキュベートしたあと菌を添加し、その抗菌活性を preincubation なしの対照と比べると、効果のたかくなることを認めた。膜を加熱処理した場合には全く抗菌活性は失われていた。〔考察〕 私たちはすでに in vivo 菌の性状および形態から、疎水性物質の多い結核菌が宿主膜脂質と親和性を持ち、かつ相互作用のあることを認めた。このように膜と菌との密着した箇所にお

いて食細胞膜由来のホスホリパーゼが菌によつて活性化されたものとする。なお長期の接触によっては、この活性化に菌自体の酵素も作用の一端をになつている可能性がある。

CI2. 結核菌感染培養マクロファージにおけるライソゾーム酵素の動態 °加藤雅史・清谷克寛・田坂博信・松尾吉恭 (広島大細菌)

〔目的〕 細胞内寄生性微生物である結核菌の感染において細胞内の生化学的変化を解明する目的で結核菌を感染させた培養マクロファージを用い、細胞内殺菌能の一つであるライソゾーム酵素の動態を観察した。〔方法〕 マクロファージの培養: 4~8 週齢 CF₁ マウスの腹腔細胞をカバーガラスに付着させたものをマクロファージとして実験に供試した。菌液の作製: 用いた抗酸菌はヒト型結核菌 H₃₇R_v 株, ウシ型結核菌 BCG 株, そらい菌クルメ42号株の 3 株で、そらい菌についてはマウス継代による in vivo 菌を使用した。おのおのの菌をホモジナイザーでけん濁した後遠心した上清を菌液として用いた。抗酸菌のマクロファージへの感染: 培養開始後 24 時間経たマクロファージに菌液を 30 分間感染させた後十分に細胞を洗い培養を続行した。一定時間後 0.1% Triton X-100 で cell lysate を作製し酵素活性を測定した。酵素活性の測定法: acid phosphatase, β -glucuronidase 活性はいずれも MU-基質を用いた Mead らの方法により測定した。DNA 量の測定法: 細胞数のばらつきを補正する目的で Hinegardner の方法を用いた。〔成績〕 細胞内平均菌数 2 個前後のヒト型結核菌感染において acid phosphatase 活性は培養期間 1, 2, 3, 6 日目のいずれにおいても正常に比べ高値であつたが、 β -glucuronidase 活性には変化がみられなかつた。また死菌では acid phosphatase 活性は 1, 2 日目には生菌同様の活性値であつたが、3 日目には正常に復帰した。感染菌液の濃度の差を 3 日目の acid phosphatase 活性により測定したところ細胞内平均菌数が 2 個以上より急速に活性値の上昇を示した。次にウシ型結核菌の感染時における acid phosphatase 活性は 3, 6 日目いずれも正常に比し高値であつた。そらい菌感染においては acid phosphatase 活性は 6, 11 日目のいずれも正常と同程度ないしは低下の傾向を示した。〔考察〕 ヒト型結核菌生菌感染群において acid phosphatase 活性の高値の持続がみられた。このパターンは BCG 感染群においても同様であつたが、そらい菌感染群では逆に低下の傾向を示した。このそらい菌感染の場合、細胞の Vitality の低下, in vitro 菌と in vivo 菌の相違, 細胞内寄生機構の差異などの可能性を反映していると思われるが、細胞の Vitality の低下の可能性については形態学的に正常細胞との間に大きな相違はなく否定的である。〔結語〕 マクロファージ内の

acid phosphatase 活性についてヒト型結核菌, ウン型結核菌感染群では上昇, そらい菌感染群では低下の傾向を

示した。今後 *in vivo* 菌, *in vitro* 菌の相違について検討していくつもりである。

非定型抗酸菌 I

第1日(4月7日) 11:00~11:30 C会場 座長 (国立公衆衛生院) 川村 達

C13. 非定型抗酸菌に対する Minocycline の効果— 試験管内実験および *M. intracellulare* 感染症 2 例 についての臨床的応用 東村道雄 (国療中部病)

[目的] *M. avium-M. intracellulare* complex による肺感染症は、日本における非定型抗酸症の約90%を占め、国療共同研究班の研究成績によれば、年間新規発生患者は、約2,000と推定される。本感染症は *M. kansasii* 症と並んで、世界的にも重要な疾患である。ところが *M. kansasii* 症の治療は、抗結核剤 RFP などの奏功のため比較的容易であるのに対して、*M. intracellulare* 症に対しては、現在、適確な治療法がなく、極めて難治の疾患となっている。演者は種々の薬剤の *M. intracellulare* に対する試験管内効果を検討してきたが、今回 Minocycline (Minomycin, Lederle, 以下 MC) が試験管内で *M. intracellulare* に対して、かなり強い発育阻止作用を有することを見出した。本剤はすでに市販の薬剤であり、その副作用の程度についても知られているので、直ちに *M. intracellulare* 感染症 2 例について試用したところ、2 例とも菌が陰性化したので報告する。[方法] MC は滅菌前の 1% 小川培地に添加した。被検株は 1 mg/ml の菌液とし、これを渦巻白金耳 (0.02 ml) で 1 白金耳ずつ接種し、37°C 14 日 (Group IV は 7 日) 培養した後、発育の有無を判定した。試験的治療の対象としたのは、*M. intracellulare* 肺感染症の患者 2 名である。共に女で、体重は 45 kg と 36 kg、年齢は 37 歳と 65 歳である。過去に 9 カ月以上および 1 年以上 *M. intracellulare* を排菌している。X 線像は、1 例は「一次感染型」、他は「二次感染型」で、ともに左上葉に空洞を示した。MC は 1 日 100 mg 1 回毎日投与で、併用薬としては EVM および INH を使用した。[成績] MC は *M. intracellulare* 20 株の発育を、1.25~5 µg/ml で阻止した。5 µg/ml 以上で発育を阻止されなかつたのは、*M. avium*, *M. malmoense*, *M. nonchromogenicum*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* であつた。したがって、MC は *M. intracellulare* と *M. avium* の区別、*M. intracellulare* と *M. malmoense* の区別にも使える。Group IV の scotochromogenic mycobact. は 1 µg/ml 以下で阻止された。*M. intracellulare* 以外の遅発性抗酸菌 (*M. tuberculosis* を含む) もおおよそ 5 µg/ml で阻止される。MC の臨床使用を行なつた 2 例

の患者では、1 カ月後には菌が陰転した。副作用としては、1 例で一過性の口内炎があつた。MC 投与は、一応 4 カ月で中止し、排菌の経過を観察中である。[結論] 従来、奏功する治療がなかつた *M. intracellulare* に対して、MC がかなり強い試験管内阻止作用を有することを見出した。MC と EVM を *M. intracellulare* 症患者に試用したところ、2 例とも菌の陰性化が起つた。

C14. 非定型抗酸菌症に対するセファロスポリン系化学療法を試みについて 吉本謙一 (桑名市民呼吸器)

[目的] 最近では非定型抗酸菌 (AM) 症についても nu/nu マウスなどの動物を使用しての実験的研究も始められ、その成果が期待される時代になつてきた。一方、しかしながら臨床的治療に関しては、特に大多数を占める *M. avium & intracellulare* complex による AM 症では、いまだ有効適切な治療が少なく依然として難症例が多いのが現状であろう。そこで当院の難症臨床例にも約 2 カ年前より演題の試みを実施してきた結果、比較的良好な臨床効果を得たので、その成績を抗菌力試験と臨床の両面より報告する。[方法] 対象者は男 9 例、女 7 例 16 計例で 39 歳より 79 歳で高齢者が多い。AM 症の診断基準は種々の基準案を勘案し最近の東村案も考慮に入れて診断した。1% 小川培地の培養株は抗結核剤の耐性検査を行なうと共に、温度、発育速度、集落性状その他について分類委員会試案による簡易同定法に基づいて菌群同定を行なつた。一方被検菌株を Dubos の液体培地にうつし、各種 Cefalosporine 系薬剤を中心として 9 種類の MIC 値の測定を行なつた。[成績] 菌群および菌群同定の結果では *M. kansasii* 1 例、*M. fortuitum* 1 例、その他 14 例はすべて *M. avium-intracellulare* complex であつた。そのうち数例において $CEX \leq 0.39 \sim 0.78$ µg/ml 程度の強い抗菌力を示しており、特に熱発、血痰が長期に続き極めて難症化した 1 症例では $CEX 1.0$ g p.o./day のみで臨床上の素早い改善と優れた陰転効果を示し、*in vitro* の成績と臨床成績が実によく一致していた。各種の Cefalosporine 抗生剤が、特に CER, CET で $\leq 0.39 \sim 1.56$ µg/ml の高い阻止力を示しており、症例の程度、合併症、host の抵抗力などにより CER, CET, CEX, CEC, CTZ, 時に RFP などを 1 日量 1.0 g~2.0 g~5.0 g を毎日 2 ないし 5 カ月連続投与し、その

後12カ月ないし最短6カ月間、排菌、X線像その他諸検査を調査することができた。これら化療を試みた16例のAM症の中、出血性大腸症、腎障害、中毒性薬物疹などにより、現在のところ計3例排菌の陰性化などの改善を得ることができない。したがって、Runyon 第Ⅲ群に限つていえば菌陰転率は平均約8カ月観察で80~70%位といえよう。〔考案・結論〕本薬剤に関するAM症のin vitroの成績は久世、福原らの報告と比較的よく一致しているが、しかし久世はこれらは長期投与の可能な薬剤でないで、臨床上使用は不可能であると述べているが、我々の経験では比較的副作用も少なく、長期大量療法としてはアミノ配糖体系抗生剤より使用しやすい印象を抱いている。しかし未だ治療例、期間ともに乏しいので今後の慎重な臨床治療と共に Salfa 剤および Trimethoprim 合剤の使用をすでに併用しており、その方面の検討も必要であろう。

C15. *M. intracellulare* 症の抗結核薬多剤(4~5剤)併用療法について 下出久雄(国療東京病)

〔目的〕*M. intracellulare* はほとんどの抗結核剤に耐性があり、個々の薬剤による発育阻止は困難であるが、いくつかの薬剤を併用した場合にはある程度の発育阻止効果が認められており、米国では4剤以上の多剤併用が臨床に应用されている。わが国では併用効果について試験管内実験や動物実験の報告があるのみなので、多剤併用の臨床効果について観察を行なつた。〔方法〕国療東京病院に受診している肺 *M. intracellulare* 症で抗結核剤を4剤以上併用した22症例中6カ月以上(平均12.6カ月)観察しえた20例(男11, 女9)について主として排菌経過を観察した。症例の多剤併用開始時の X 線学会病型は *bI*₃6, *bII*₃5, *bII*₂7, *bIII*₂1, *bIII*₁1 であり、排菌量は培養(卍)10, (卅)2, (+)5, (<+)3 で重症例が

多い。併用方式は比較的服用しやすいことと試験管内実験での併用効果を考慮して KM, RFP, EB, INH, CS の4~5剤併用とし、投与量は KM 1g 週2回, RFP 150~450 mg, EB 0.375~1.0 g, CS 0.25~0.5 g, INH 0.2~0.3 g とし KM の代りに EVM を使用したものが2例ある。〔成績〕排菌経過をみると菌陰性化(菌陰性が6カ月以上持続しているもの)6(30%), 排菌減少(培養(卍)~(+))から約50コロニー以下に減少したものの、および微量排菌の場合は排菌頻度が1/4以下に減少したものの10(50%), 再排菌(6カ月以上菌陰性持続後の再陽性化)3(15%), 不変1(5%)であつた。再排菌中2例は数コロニー以下の微量排菌で1例は(+)であつた。治療開始時大量排菌例(10例)についてみると菌陰性化3(30%), 排菌減少5(50%), 再排菌1(10%), 不変1(10%)であり、X線病型 *bI*₃, *bII*₃, *bII*₂型の重症例18例についてみると菌陰性化5(27.8%), 排菌減少9(50%), 再排菌3(16.7%), 不変1(5.6%)であつた。副作用によつて一部薬剤の使用を中止したものは9/22(40.9%)であつたが、5/22(22.7%)は1剤のみの中止であつた。隔日投与に変更したものは5/22(22.7%)であるが3剤以上の隔日化は3/22(13.6%)であつた。薬剤別にみると中止は CS 6, EB 4, RFP 3, INH 1, KM 2 で、隔日化は CS 4, RFP, EB, INH が各々3例であつた。〔結論〕①重症例を多数含んだ *M. intracellulare* 症に対して KM, RFP, EB, INH, CS の4~5剤併用は30%の症例に菌陰性化を、50%の症例に著明な排菌減少効果をもたらした。②副作用のため4剤以上の併用が不能となつたものは4/22(18.2%)であつた。長期間大量排菌を続ける *M. intracellulare* 症には4~5剤以上の多剤併用が試みらるべき方法と考えられる。

非定型抗酸菌 II

第1日(4月7日) 11:30~12:00 C会場 座長(京大結胸研) 久世文幸

C16. *Mycobacterium fortuitum* の screening のための MacConkey's Agar と NH₂OH 培地の比較 東村道雄(国療中部病)

〔目的〕1964年に Jones and Kubica は、*M. fortuitum* を他の抗酸菌から区別するのに、MacConkey's agar が有用で、この培地に発育するのは *M. fortuitum* のみであるとされた。一方1965年に、東村は NH₂OH·HCl を 0.5 mg/ml 含有する小川培地または Löwenstein-Jensen 培地には *M. fortuitum* のみが発育すると報告した。この当時の *M. fortuitum* は、今日の *M. chelonae* を含むもので

あるが、*M. fortuitum* の screening のための、この2つの培地を比較してみた。〔方法〕①被検株を Tween albumin broth に7日間培養し、この1白金耳(3-mm loopful)を MacConkey's agar 平板に塗抹し、37°C 5日間培養した後、発育を判定した。MacConkey's agar は、径13 cmの平板に15 ml ずつ分注した。以上の方法は、“Manual of Clinical Microbiology, 2nd edition, American Society for Microbiology, 1974”に従つたものである。MacConkey's agar は Difco 製を使用した。②MacConkey's agar を 165×16.5 mm 試験管に7 ml

ずつ分注し、斜面とした。これに被検株を1白金耳ずつ塗抹し、37°Cに培養し、5日、7日、14日後に発育を観察した。③NH₂OH·HClを0.5 µg/mlの割合に含む1%小川培地に、被検株を1白金耳ずつ接種した。接種は、菌にかかるくふれて、培地にすりこむ。37°C5日後に発育を判定した。対照として、1%小川培地を用いた。培地量は、165×16.5 mm試験管に7 ml分注である。〔結果〕①MacConkey's agar平板。M. fortuitum株の33%、M. chelonae subsp. abscessusの60%が発育した。一方、M. chelonae subsp. chelonaeは発育しなかつた。またM. smegmatisの70%が発育した。②MacConkey's agar斜面培地。M. fortuitumの40% (2週判定とすれば54%)、M. chelonae subsp. abscessusの50%が発育した。またM. smegmatisの55%が発育した。一方、他の菌種は、M. chelonae subsp. chelonaeを含めて発育するものはなかつた。③NH₂OH培地。M. fortuitum、M. chelonae subsp. chelonae、M. chelonae subsp. abscessusおよびM. chitaeの全株が発育した。またM. smegmatisの50%が発育し、他にも部分発育を示す菌種が少数あつた (いずれも迅速発育性暗発色菌)。NH₂OH培地 (0.75 mg/ml)には、M. fortuitumの80%、M. chelonae subsp. abscessusの92%、M. chelonae subsp. chelonaeの50%が発育し、他は発育しなかつた。〔結論〕M. fortuitum complex (M. chelonaeおよびM. fortuitum)のscreeningのためには、NH₂OH培地の方がMacConkey's agarより優れていると思われた。M. fortuitumで後者に発育する株は約50%にすぎない。

C17. マウスを対象としたM. intracellulare吸入感染の試み °李英徹・久世文幸・前川暢夫(京大結胸研内科I)

〔目的〕in vivoでの薬剤効果の判定に耐えうる実験的非定型抗酸菌症作成を目標にM. intracellulareのマウス尾静脈感染の成績をさきに報告した。今回はその一環としてM. intracellulare吸入感染マウスでの肺還元生菌数及び病理組織を経時的に検討した。〔方法〕使用菌株は前回の尾静脈感染と同じく1975年NIHより供与を受けたTrudeau Mycobacterial Collectionに含まれるTMC 1469株で、Dubos Tween Albumin液体培地で培養したものを用いた。吸入感染装置はAirborne Infection Apparatus, Model A42, TRI-R Instrument, INC (New York)で、standard operationに従って操作した。対象は均一系 dd 雄白色マウス、体重30g前後である。まず102匹を同時に1回のみ吸入感染させた(A群)。次に47匹を週2回の頻度で計5回吸入感染させ(B群)、このうち16匹は5週放置後に同頻度で9回の吸入感染を追加し、計14回を13週間にわたり吸入感染させた(C群)。それぞれ所定の回数を終了後、経時的に屠殺し、肺は1

%小川培地上に定量培養し生菌数を算定した。更にA群18、B群16、C群9匹の肺、脾、肝、腎臓を病理組織学的に検索した。〔成績〕肺生菌数(肺10mg中)は、A群では吸入感染終了直後で 3.0×10^2 (使用菌液は 1.4×10^7 v.v/ml)、1週後 2.1×10^2 、4週後 7.1×10 、8週後 2.3×10 (以上9匹平均)、14週後は 2.0 (3匹平均)であつた。B群では吸入感染終了後3週では 6.3×10^2 、8週 3.5×10^2 、13週 1.4×10 (以上3匹平均)で、C群では同じく吸入感染終了後6週で 5.2×10^3 (2匹平均)、13週で 1.6×10^3 (3匹平均)であつた。3群を通して顕著な肉眼的病変は認めなかつた。A群では肺を含む各臓器に特記すべき病理組織学的所見はなく、またB、C群では肺にのみ所見がみられた。すなわち気管支周囲や間質でのmononuclear cell aggregateが最も頻回に認められた所見であり、B群11匹、C群7匹にみられた。epithelioid granuloma様の変化はB群の1匹(吸入感染終了後5週)にのみ認められた。〔考察〕頻回吸入感染では肺生菌数は比較的長期にわたり $10 \sim 10^3$ 台を持続したが、経時的な増加はみられなかつた。更に肺病理組織でB群1匹にepithelioid granuloma様変化がみられたがびまん性繁殖性や壊死性病変はみられなかつた。今後は頻回吸入感染もある程度有効とは考えられるが、宿主側のM. intracellulare感染に対する抵抗力を減弱化させる工夫が必要と考えられる。最近M. intracellulareの病原性とcolony formの関係が注目されている。この観点からより強力な病原性を持つ菌株を選択使用することも今後の課題であろう。〔結論〕M. intracellulareを吸入感染装置を使用しマウスに吸入感染させ、感染モデルの作成を試みた。肺生菌数の経時的増加および繁殖性肺病変はみられなかつた。今後は実験動物側の条件およびcolony formを中心とした菌株の病原性についてさらに検討を重ねる必要がある。

C18. 非定型抗酸菌症の疫学的・細菌学的研究 [国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班] °東村道雄(国療中部病) 下出久雄(国療東京病) 喜多舒彦(国療近畿中央病) 川上景司(国療福岡東病) 伊藤忠雄(国療神奈川病) 山本好孝(国療愛媛病) 久世彰彦(国療札幌南病) 代田伯光(国療栃木病) 田村昌敏(国療新潟病) 近藤弘子(国療天竜病) 吉本五勇(国療高知病) 中島直人(国療長崎病) 松田徳(国療宮城病)

〔目的〕日本における非定型抗酸菌症の地理的分布、感染症を起こした菌種(M. avium-intracellulareが90%以上)についての実態は本研究班がはじめて、これを明らかにした。今回は、日本における本症の発生率およびその年次の傾向を明らかにする目的で本研究を行なつた。〔方法〕1971年から1978年の8年間に、研究班所属13施設に、新たに入院した患者について、非定型抗酸菌症の発

生率を観察した。非定型抗酸菌の screening には、PNB 培地を使用し、これに発育した抗酸菌は、国療中部病院で同定した。感染症の診断基準は、協議会案によつた。〔成績・考察〕新規入院患者（肺結核）中に占める非定型抗酸菌症の比率は1～3%であるが、1975年以降、1.2%、1.7%、2.5%、3.1%と毎年増加している。しかし人口10万当りの肺結核の発生率に上記の率をかけて、人口10万当りの非定型抗酸菌症発生率を計算すると、1.0～1.9%で微増の傾向はみられるが、はつきりした増加ではない。要するに、非定型抗酸菌症の発生率は、横這いか微増傾向であるが、肺結核の減少のために、結核中の非定型抗酸菌症の比率が増えてきたものと思われる。1977年度の成績から、この年の日本における患者発生数

は約2,000と推定され、現存する患者数は、約5,000と推定された（新発生と既存を併せて）。発生率の地理的差異をみると、最高は、大阪と高知で（人口10万当り2.1以上）、次は東京と愛知（人口10万当り1.1～2.0）であつた。8年間の新規入院患者29,580名に見出された非定型抗酸菌症患者は462名（1.6%）で、その内わけは、*M. intracellulare* 症91.1%、*M. kansasii* 症6.7%、*M. fortuitum* 症1.3%、その他0.8%である。1971～1975年に入院していた患者25,443名の中から20名の感染症患者（全例 *M. intracellulare*）が出た。平均在院日数306日から、人口10万当りの発生率をみると18.7となつた。肺結核患者が、*M. intracellulare* の二次感染をうける riskは、一般の率の約10倍であると考えられる。