

第57回総会シンポジウム

結核の悪化

座長 山本正彦

名古屋市立大学医学部第2内科

受付 昭和57年7月7日

The 57th Annual Meeting Symposium

RELAPSE OF TUBERCULOSIS

Moderator: Masahiko YAMAMOTO*

(Received for publication July 7, 1982)

Recent advance in tuberculosis-chemotherapy with combination of isoniazid and rifampicin for 9 months reduced the rate of relapse to less than 6 per cent. In this symposium, the concept and the rate of the relapse in the era of short-period chemotherapy, and the problems of the differential diagnosis were discussed.

Dr. Kameda reported that relapse could be defined as the case that 2 or more positive culture each have 20 or more colonies of tubercle bacilli, and he suspected that the relapse occurred in relation to the status of immunity of patients. He divided the relapse into two types, one was early relapse, which occurred within 6 months after completing treatment, and the other was late relapse, which occurred 2-3 or more years late after completing treatment, and he wondered whether late relapse should also be considered in relation to duration of treatment or not.

Dr. Azuma reported the rate of new appearance or expansion of the tuberculous lesions with positive culture in 320 cases including already treated patients was 6.3%, and he concluded that the factors related to this deterioration were the presence of huge cavity and the persistence of bacilli in sputum. In the case of short-period chemotherapy, Dr. Azuma reported that the rate of bacteriological relapse was 1.8% among the patients with pyrazinamide (PZA) and 10.4% among the patients without PZA, and he emphasized the advantageous effect of PZA on the prevention of relapse.

Dr. Urakami analysed 65 patients with transient worsening during the initial phase (1-3 months) of intensive chemotherapy in 637 cases as follows: increase in extent of pulmonary lesions in 42 cases (6.3%), appearance of pleural effusion in 22 cases (3.5%) and appearance or enlargement of lymph-nodes in the neck or in the mediastinum in 12 cases (1.9%). He also reported the most of these cases discharged large amount of bacilli before chemotherapy and also discharged smear positive and culture negative bacilli during drug therapy. He noticed that many cases accompanied slight fever and increase of ESR. He presumed that this phenomenon was not true worsening but reaction to sudden destruction of the bacilli.

Dr. Shimode reported that the ratio of the number of atypical mycobacteria to the number of all species of mycobacteria isolated from the in-patients was about 10% and 40% from the out-patients. He also reported that the majority (64%) of mycobacteria fewer than 5 colonies were atypical mycobacteria and the majority (70%) of mycobacteria not less than 5 colonies were tubercle bacilli. He

* From the Nagoya City University Medical School, Kawasumi-cho, Showa-ku, Nagoya 467, Japan.

emphasized morphological finding of the organism and characteristics of roentgenological features were useful for the differential diagnosis of atypical mycobacteriosis from tuberculosis.

Dr. Izumikawa discussed the problems of differential diagnosis between other pulmonary diseases and relapse of tuberculosis. He summarized the clinical features of these conditions as follows: In pneumonia, all cases had clinical symptoms including fever and cough, in one fourth of cases, the intensities of tuberculin reaction was reduced, in most cases, infiltrative shadows in roentgenogram disappeared within 2-3 weeks. In pulmonary cancer, abnormal nodular shadows appeared in the old patients receiving long-term chemotherapy in most cases. In tuberculous relapse, half of cases were found with fever and the other half by periodic health check, in most cases, abnormal shadows were infiltrative type with cavities and a large amount of bacilli was found in sputum.

はじめに

座長 山本正彦

近年の INH と RFP を主軸とする化学療法の普及により、結核は治療しやすい疾患となり、9カ月の強力治療を行なえば、以後の悪化は数%にすぎないと言われるまでになった。

本シンポジウムは最近わが国でも定着しつつある短期強力治療中または治療後の悪化について、その概念と実態を明らかにし、結核の真の意味の悪化と鑑別すべき問題点を議論することとした。

悪化の定義について、亀田氏は RFP を中心とした化学療法下でも2回以上、20コロニー以上の培養陽性菌の排菌と定義し、それには個人の免疫力が関与していると報告した。また悪化には治療中止後6カ月以内におこる早期悪化と2年以上後におこる晩期悪化があり、晩期悪化の率を下げるために化学療法の長期化が必要か否かの検討が必要かが今後の問題であるとした。

吾妻氏は悪化を結核菌の排菌を伴った結核病巣の拡大・新出現とした場合、既治療例を含む320例中23例(6.3%)で、これらは広範空洞例および菌の陰性化が1年未満のものに多くみられたとしている。一方、RFP を中心とした強力化学療法の場合の再排菌は6.1%であったがこれには PZA の使用の有無が大きな要因であると報告した。

実際の臨床上 RFP を含む強力化学療法により治療開始後、主に1～3カ月にX線上の陰影出現、胸水などを認めるいわゆる“初期悪化”と真の悪化の鑑別が問題となるが、浦上氏はこれらの率は6%で、治療前大量の排

菌、途中の塗抹陽性・培養陰性菌の排出例に多いとしており、菌が培養陰性を続ければ“初期悪化”として以前の治療を続けてよいと報告した。“初期悪化”の本態は一種のアレルギーではないかと考察している。

非定型抗酸菌排菌の問題について、下出氏は金抗酸菌排菌中の非定型抗酸菌の率は入院例で10%、外来例で40%と報告しており、コロニー数5以上は結核菌の可能性が高く、1～2コロニーは非定型抗酸菌の可能性が高いと報告している。非定型抗酸菌と結核菌を早く鑑別するためには菌の形態の観察が大切であること、また非定型抗酸菌症と結核症の鑑別には胸部X線所見が手掛りとなることを報告した。

結核の悪化とその他の呼吸器疾患との鑑別について泉川氏は、肺炎は全例に発熱、咳を中心とした臨床症状があり、著明な炎症所見を呈し、25%はツ反応は陰性が疑陽性で、X線所見は浸潤影で2～3週以内に消失した、肺癌は高齢の長期治療症例に腫瘤状、結節状の陰影として出現することが多く、これに対して結核の悪化は発熱と定期的X線検査の両方で発見され、X線所見は空洞を伴った浸潤像が多く、その90%は多量の結核菌を排菌していると報告した。

討論では結核患者の経過観察中に胸部X線所見の悪化、または抗酸菌の排菌をみた場合、真の結核の悪化か否かを慎重に鑑別し、適切に対処することが必要であることが議論された。

1. 悪化の概念

大阪府立羽曳野病院 亀田和彦

結核化学療法剤には、盛んに分裂増殖しつつある結核菌の発育速度を抑制する発育阻止的薬剤、分裂増殖菌を殺す殺菌的薬剤、それには分裂するが、概ね代謝的に静止の状態にあるいわゆる“persisters”をも殺す滅菌的薬剤がある。これら働く仕組み、役割の違った薬剤を併用し、病巣内にいるいろいろ代謝を異にした結核菌を一斉にすべての菌を殺してしまおうとするのが化学療法の基本的な狙いである。発育阻止的、殺菌的、滅菌的治療のなかで、滅菌的治療が行なえるようになったことが現在の短期治療を可能ならしめたわけで、RFPがその主役を演じていることは周知のとおりである。とくに治療の初期に強力処方でもつてできるかぎり早く、菌量を減少させることが、将来の再発防止への鍵とされている。

しかしながら、RFPを含んだ適正治療を実施した場合でも100% sterilization が果たせるとは言い難く、治療当初から全く休眠状態であった菌、あるいは治療中にそのような状態になった dormant の菌は、薬剤の影響を受けることなく、わずかではあつても潜在性に生き残るようであり、これら dormant の菌が再発の原因となると考えられる。

このことは、治療終了後に steroid を投与することにより菌の再増殖をみるという Dr. Grosset の動物実験、

ヌードマウスを用いて類似の事実を観察した豊原博士の実験結核症の結果からも伺えるところであり、強力治療を行なった後に潜在性に生き残る菌の最終的処理は、個体の免疫力が関与することを示唆するところである。個体に免疫力が具備しておれば、多少の潜在する生残菌があつてもその増殖は制御されると考えられ、少なくとも臨床的治癒とは、かかる菌と宿主の防御力とのバランスが維持されている状態であろう。治療終了後に bacteriological relapse が起こるとすればこのバランスがくずれたものと思われる。このようなことは、初感染をうけ、ツ反応が陽転した後何年も経過した後発病してくるときと程度の差はあれ、同じようなことが免疫学的に起こっているのではないかと考えられる(図2)。

悪化とは発育阻止的、殺菌的、滅菌的治療が充分達成されていない段階で治療が終了、あるいは副作用のために中断されたために菌の再増殖がみられた現象、あるいは稀に適正治療が継続されながら、個体の何らかの抗菌免疫の不足が関与して菌の発育を制御し切れないで起こる場合もあろうかと思われる(図3)。

臨床的な悪化(再発)の取り決めについて演者は、以前に表1に示したごとき提案を行なった。当時この定義は治療中の考え方として述べたものであつたが、現在の強力治療後にも適用して差し支えないと思われる。

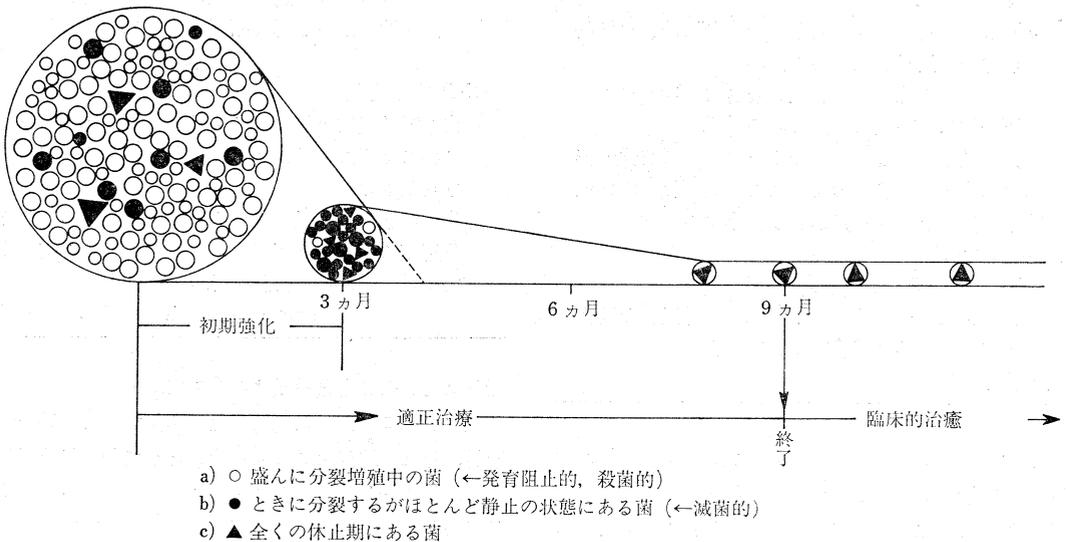


図1 結核化学療法の考え方

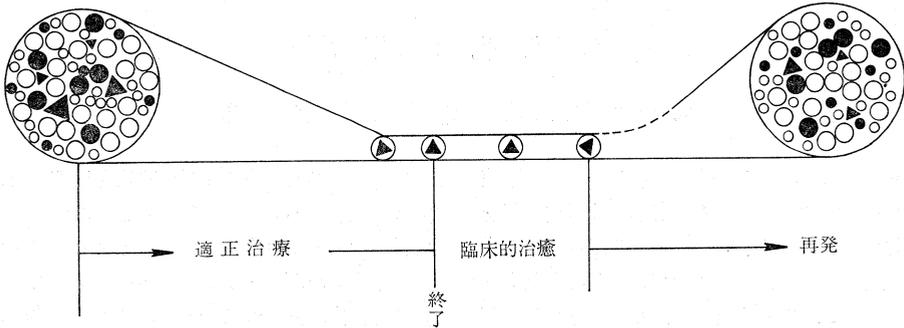
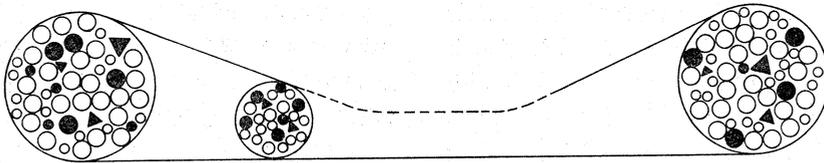
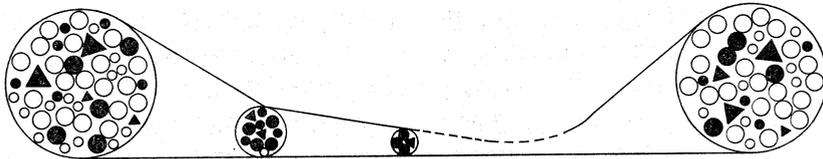


図 2 再 発



殺菌的治療の失敗



滅菌的治療の失敗

図 3 悪 化

表 1 臨床的悪化の取り決め

喀痰中結核菌が塗抹・培養とも 3 カ月以上陰性が持続したのちにみられる

- a) X線上悪化のみられない場合の塗抹(+)培養(-)菌の連続 2 回までの出現
- b) X線上悪化のみられない場合の 20 colonic 以下の培養(+)菌の 1 回のみ出現
- c) 排菌を伴わない場合の 2 カ月以内に著明改善する X線上の陰影の増加および結核腫(塊状乾酪巣)の大きさ不変および縮小する洞化

は悪化とせず

- a) 多量の培養陽性菌の再出現
- e) 排菌は伴わなくても改善に 3 カ月以上を要する X線上の陰影出現あるいは増大

を悪化とする

表 2 bacteriological relapse

BTA の定義

ある 4 カ月間に 2 週間以上の間隔で実施した検査で、2 回以上培養陽性菌が証明されたもの
(Lancet 1-8179, 1980)

BMRC の定義

治療開始後 30 カ月までは毎月 1 回の検査で 3 カ月の間に 2 回以上 10 col. 以上の培養陽性菌が証明されたもの
治療開始 30 カ月以後は 3 カ月に 1 回あるいは 2 カ月連続の検査で 2 回以上培養陽性でうち 1 回は少なくとも 20 col. 以上の菌が証明されたもの
(Am Rev Respir Dis, 116-1, 1977)

BTA, BMRC において用いられている bacteriological relapse の定義も表 2 に示すごとくであり、実際には多量の再排菌を問題にしていると考えられ、極めて微量の排菌が偶発的にみられるものについては、isolated positive culture として悪化とは異なつた観点から取り

扱われていることと一致するからである。

注目すべきは、外国では悪化、再発を論じる場合、菌所見、それも培養所見のみを問題として胸部 X線所見の質的、量的変化は全く問題としていない点である。治療効果の判定は勿論、悪化、再発の確定診断には喀痰中の結核菌所見でもつてなされるべきであることは充分理解しながらも、患者の診療にあたり胸部 X線検査を実施す

ることが習慣づいているわが国では、X線上的変化を全く無視することは極めて難しい問題でもある。事実X線上的変化から結核の悪化としか考えられないケースにも遭遇する場合があるし、結果的には培養陰性であつても塗抹陽性菌が発見されることがあつたり、X線上的変化とともに培養微量菌陽性の場合もあり、1回きりの陽性を確認するためにはその段階で再び培養検査を実施して結果を待たねばならない。したがつて日常の臨床では、そのような場合治療を再開することは止むをえないことであろう。過去の経験から総括的に菌所見とX線所見とを組み合わせての考え方をまとめると表3のごとくである。

ともあれ、現在の RFP, INH を主軸とした強力処方による肺結核の治療成績は、諸外国、わが国ともに排菌陽性例に対する9カ月前後の治療を終了したあと1~5年間の follow で0~3%程度の bacteriological relapse をみるのみという優れた success level である。したがつて、これらの数少ない relapse-case について悪化を起こす factor の分析がなされてはきたが臨床的にはその点は not clear と言わざるをえない。治療当初の排菌量、治療中の菌の消失状況、ならびに治療終了時の胸部X線上にみられる残存空洞の所見などの点も、直接悪化とは必ずしも明確に関連しているとは言い難いからである。理論的には治療により病巣内に dormant の状態になつて生き残る菌をどれだけ少なくしえたかにかかっているだろうとは想像されるが、この点は臨床的な分析では察知することは不可能であるので免疫学的研究の成果に期待したい。

最後に内外の短期治療の遠隔成績の報告で明らかなように、治療後再排菌を来す例には、治療終了後6カ月前後までに起こる例と2~3年以上も経過して起こる例と2つの型があるような印象を受ける。仮に前者を早期再発、後者を晩期再発と呼ぶとして、一体治療終了後どれくらい経つて起こってくる再発までを、治療期間と関連させて論ずべきか、今後短期治療を評価する場合に究明すべき大切な事柄と思われる。早期再発例と晩期再発例とを合わせて治療後の再発率を論ずることが、定着しつ

表3 菌所見とX線所見との組み合わせによる診断

		X 線 像			
		持続的悪化	一時的悪化	悪化なし	
培 養 (+)	++~	悪 化	悪 化	悪 化	
	+ ~20 のみのみ	2回 ~	悪 化	悪 化	悪 化
		1回 のみ	悪 化	H・Rを含む適正初回治療例では悪化と考えなくてもよいが過去に複雑な治療歴のある経過の長い例、あるいは再、再三治療例では重大な悪化の前兆である可能性が高い	
塗(+)	培(-)	当初悪化と考えるをえない場合であつても、結果的には悪化でない場合が多い		悪化でない	
菌(-)				血痰などがあつても悪化でない	

つある結核治療の短期化の普及に逆行するとき結果を招かねばと思うからである。治療が短すぎたために起こつたと思われる再発と、健康なものからの発病と同じように考えてよい再発とを分けて考えるなど、少し異なつた検討も必要のように思われる。

いま一つ、わが国においては排菌がないまま、あるいは菌検査も実施せずに、ただX線に陰影があるという理由のみで再治療が始められている場合が多いことは、結核対策のうえで反省すべき重要な問題と思われる。

参考文献

- 1) 亀田和彦: 肺結核の悪化について, 結核, 49: 253, 1974.
- 2) 亀田和彦: 第51回総会シンポジウム. 結核の悪化と再発, 結核, 51: 510, 1976.
- 3) 金井興美: 結核感染における persisters (持続生残菌) と化学療法, 結核, 53: 557, 1978.
- 4) Grosset, J.: The sterilizing value of rifampicin and pyrazinamide in experimental short-course chemotherapy, Bull IUAT, 53: 5 1978.
- 5) 豊原希一: マウス実験結核症を用いての短期化学療法モデル実験, 第53回総会シンポジウム. 肺結核の短期化学療法, 結核, 53: 592, 1978.

2. 悪化の実態

国立療養所中野病院 吾 妻 洋

I. 悪化の定義

悪化の定義は必ずしも明確とは言えない。したがつてまず悪化の定義の示す範囲を臨床症例で検討した。

1) 日常臨床における「悪化」の認識

症例1 (図1) は初めは病巣も小さく排菌も陰性であ

つたが、結核菌陽性となり病巣も拡大増加または新出現を繰り返してついに死に至つている。このような症例は確かに「結核の悪化」と言わざるをえないが、一方、症例2 (図2) では前例同様全薬剤に耐性で、常時排菌を認めるが、X線上病巣は5年間変化を示さなかつた。このような症例は難治結核ではあるが悪化という概念には

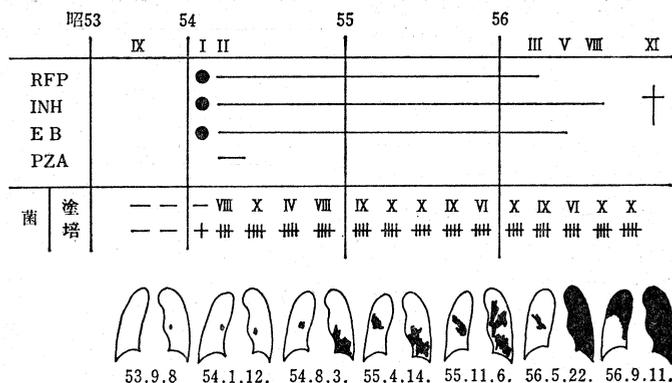


図1 昭53歳 △感性 ●耐性

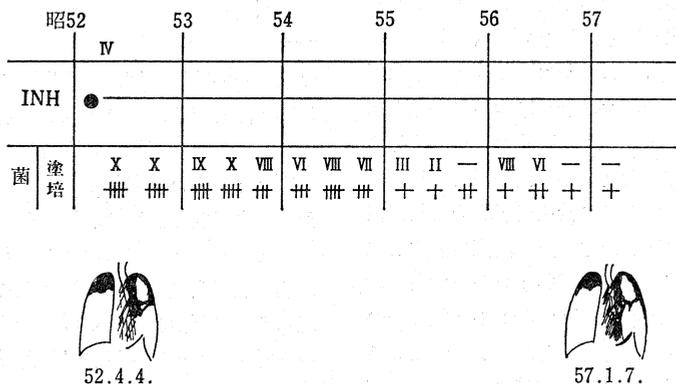


図2 昭62歳 △感性 ●耐性

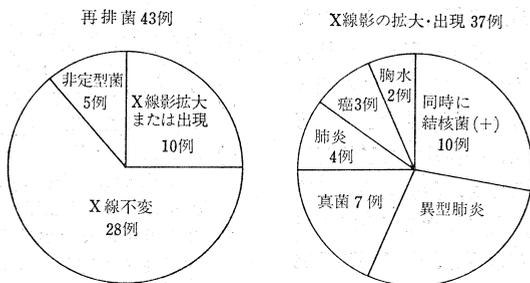


図3 連続6ヵ月以上菌培養(-)化した320例の経過(平均4年3月観察)

当てはまらない。即ち、「悪化」とは病巣あるいは菌の一方または両方の出現あるいは拡大増加のような変化のあつた時点を指していると考える。

2) 菌(-)化例の経過よりの検討

昭和45年1月から54年12月までの10年間に当院の1病棟に在院した結核菌陽性の患者は364例であるが、このうち連続6ヵ月以上菌培養(-)化に成功した320例(男257, 女63)の菌(-)化後の経過を観察した(観察期間平均4年3月)(図3)。再排菌を認めたのは43例であるが、再

排菌と同時にX線陰影も拡大または出現を認めたのは10例(再排菌例の約1/4)だけで、残りはX線上病巣に変化を認めなかつた。また再排菌のうち5例は非定型抗酸菌であつた。次にX線影の拡大増加または出現を認めたのは320例中37例である(以下仮にX線悪化と呼ぶ)。X線悪化と同時に再排菌のあつたのは10例だけで、他は胸水2例、肺癌3例、肺炎4例、真菌7例、異型肺炎11例であつた。

以上、再排菌があつても同時にX線悪化を認めるのは

1/4にすぎず、大部分はX線不変である。一方、X線悪化があつても3/4は他の疾患であるから、X線悪化を認めたとしてもすぐには結核の悪化と判断はできない。また再排菌があつても結核菌でなく非定型抗酸菌である場合もある。

3) 悪化の定義

上記臨床例の検討から「結核の悪化」を次のように定義した。

- ①結核性と確認された病巣の拡大増加または新出現
- ②結核菌陰性から陽性への転化(再排菌)

即ち①は結核性と証明され、かつX線悪化のあるものを狭義の悪化とした。②は結核菌の再出現だけで広義の悪化とし、X線の変化は考慮しなかつた。

II. 悪化の実態

1) 悪化の出現率およびその関与因子

前記10年間に在院した結核菌(+)の364例の狭義の結核の悪化は菌(-)化した320例で10例、菌(-)化に至らなかつた44例で13例の計23例6.3%であつた。

その関与因子を表1に示した。学会分類でI型36例中悪化8例22.2%で、その他の病型では328例中15例4.6%である。さらに菌(-)化〔連続6ヵ月以上菌培養(-)〕に成功した320例では悪化10例3.1%に対して菌(-)化に達しなかつた44例では10倍に近い29.5%である(いずれも統計的に有意差)。この成績は巨大空洞を有する症例・菌(-)化に成功しなかつた症例に悪化が多いという当然とも言うべき因子であつて、菌(-)化を左右する治療法等との関連については対照症例が一定の治療方式・治療期間で治療した症例でなかつたため更に詳細に悪化に関与する因子を求めることはできなかつた。

2) 短期化学療法例の再排菌

広義の悪化の実態として当院における短期化学療法例の再排菌の状況を図4に示した。

われわれの症例¹²⁾は初回または準初回(化療14日以内)例で菌塗抹陽性例のうち空洞5cm以下の症例を対照と

表1 悪化(狭義)関与因子(364例)

		総数	悪化(%)
病型*	I型	36	8 (22.2)
	その他	328	15 (4.6)
菌(-)化(培養)*	連続6ヵ月以上	320	10 (3.1)
	6ヵ月以下	44	13 (29.5)

* 0.001>p

初回, 菌塗抹(+), 空洞5cm以下, 観察期間終了後30-69ヵ月

処方	化療期間(月)	総数	再排菌		
			0	5	10%
2HRZE→4HRZ	6	114	1 (0.9)		
2HRZS→4HRZ	6	108	3 (2.7)		
2HRES→4HRE	6	110	12 (10.9)		
3HRS →3HRS ₂	6	111	11 (9.9)		

注: H:INH R:RFP Z:PZA E:EB S:SM毎日法
S₂:SM週2回法
2HRZE:2ヵ月間IHN,RFP,PZA,EB

図4 6ヵ月化療群の再排菌(国療中野病院)

して無作為に4方式に割り当てた。2HRZE・4HRZ(初め2ヵ月はINH・RFP・PZA・EB 後の4ヵ月をINH・RFP・PZA 併用の略), 2HRZS・4HRZ, 2HRES・4HRE, 3HRS・3HRS₂の4方式である。治療期間は正確に6ヵ月で治療を終了した。観察期間は化療終了後30~69ヵ月(昭和57年1月現在)である。443例全例の治療終了後の再排菌は27例6.1%である。治療方式別の再排菌率は図のとおりであるが、PZAを併用した222例では再排菌4例1.8%に対してPZAを含まない221例では再排菌23例10.4%で統計的にも危険率0.1%以下で有意差を示した。PZA併用群の4例はともに治療終了後12ヵ月以内に再排菌を認め、PZA不使用群は再排菌例の60%は治療終了後12ヵ月以内に排菌を認めているが残りは終了後3年以上にわたつて菌の出現が認められた。

研究	処方	化療期間(月)	開始時よりの観察期間(月)	総数	再排菌	
					0	5%
第1次研究	または 空洞(-) または 2cm>	2HRS(E)→4HR	6	54	182	9 (5)
		2HRS(E)→10HR	12	54	181	2 (1)
	空洞 2cm<	2HRS(E)→7HR	9	69	153	2*(1)
		2HRS(E)→16HR	18	54	149	0
第2次研究	2HRZS(E)→4HR	6	18<	287	4 (1)	

* 54ヵ月観察の時点では再排菌0であったが、62ヵ月、69ヵ月に各1例再排菌。

図5 英国胸部疾患協会(BTA)の短期化療

処 方	化療期間 (月)	終了後の 観察期間 (月)	総数	再 排 菌		
				0	10	% 20
6HRS	6	6	148	6 (4)		
2HRSZ → 4H ₂ S ₂ Z ₂	6	6	90	3 (3)		
2HRSZ → 6H ₂ S ₂ Z ₂	8	6	88	2 (2)		
2HRSE → 4H ₂ S ₂ E ₂	6	6	86	16 (19)		
2HRSE → 6H ₂ S ₂ E ₂	8	6	87	7 (8)		

図 6 ホンコン/BMRC の PZA と EB の比較

再排菌全例ともに再排菌後の菌は使用薬剤は感性のままであつた。以上のわれわれの症例は化療剤の組み合わせ、殊に PZA の併用が再排菌に関与する重要な因子の 1 つであることを示した。

RFP を含む 6 カ月治療で治療後の再排菌はわずか 2 ~ 3 % で従来の 1 年半以上の治療に匹敵すると発表した Fox らによる東アフリカの第 1 次研究³⁾ 以来結核の治療は短期化学療法時代の時代に入ったが、ここでは多くの研究のうち PZA に関係する 2 つの研究を引用したい。

まず英国胸部疾患協会の研究⁴⁾ を図 5 に示した。初め第 1 次研究では化療開始より 54 カ月の時点では 9 カ月治療群に再排菌 0 であつたため 9 カ月治療法がよいと推奨されていたが、その後 62 カ月、69 カ月に各 1 例の再排菌があつた。その後第 2 次研究として PZA を含む組み合わせで 6 カ月治療を行ない、開始から 18 カ月以上で再排菌は 1.4 % で、第 1 次研究の 9 カ月法と同様の成績を示

した。

次にホンコンの研究⁵⁾ を図 6 に示した。治療期間は 8 カ月と 6 カ月の 2 方式におのおの PZA 併用群と EB 併用群に更に分けてその再排菌を比較しているが、PZA 併用群が約 3 % の再排菌に対して EB 群は約 10 % 以上でわれわれの症例同様に PZA の重要性を示している。

文 献

- 1) 馬場治賢他：結核，53：287，1978；結核，54：29，1979。
- 2) 馬場治賢：第 20 回日本医学会総会誌，1918，1979。
- 3) Fox, W. and Mitchison, D.A.: Am Rev Respir Dis, 111: 325, 1975。
- 4) Angel, J.H.: Chest, 80: 722, 1981。
- 5) Hong Kong Chest Service/BMRC: Am Rev Respir Dis, 118: 219, 1978。

3. 鑑別診断——a) 初期悪化

国療東京病 浦 上 栄 一

はじめに

RFP を含む強力化学療法による X 線像のいわゆる初期悪化（一時増悪）には、肺野病変の悪化（増大）、胸水貯留、リンパ節腫大のあることを我々は報告¹⁾ しているが、今回はその後に調査した発生頻度と、初期悪化にみられる臨床症状と、経気管支肺生検による組織像を検索したので、その所見を検討し、初期悪化と真の悪化との鑑別について報告する。

初期悪化の概念

初期悪化とは、化学療法開始 1 ~ 3 カ月（時に 6 カ月）後の胸部 X 線像のいわゆる悪化（増大）をいい、RFP を含む初回強化療法施行例で、治療前菌陽性で、使用薬に感性で、結核治療に悪影響を及ぼす合併症（糖尿病、じん肺など）がなく、同じ化療剤の使用で菌は順調に減

少するか、消失をみ、X 線像もその 3 ~ 6 カ月後に改善をみるものとした。RFP を含まなくとも、再治療例でも、排菌陰性例でもこの変化がみられることはあるが、今回は以上の条件を満たすものとした。

発生頻度

表 1 は国療東京病院に昭和 49 年 5 月から昭和 56 年 12 月末に入院した初回治療例で上記の条件を満たした 637 例中、3 つの変化、すなわち、肺病変の悪化、胸水貯留、リンパ節腫大の合計では 14 % から 8 % 台、平均 10 %、肺病変の悪化だけをみると 6 % から 7 %、平均 6.3 % である。なお、3 つの変化、2 つの変化を合併する症例が少数ながらみられた。調査期間が年ごとに一定しないのは共同研究の指定期間によつたためである。

表1 初期悪化

調査期間	対象	X P 悪化		胸水貯留		リンパ節腫大		計	%
		例数	%	例数	%	例数	%		
昭49.5~51.12	152	11	7.2	6(1)*	3.9	6(1)*	3.9	21(2)	13.8
52.1~54.3	185	11	5.9	9(4)	4.9	3	1.6	19(4)	10.3
54.4~55.12	179	13	7.3	4(3)	2.2	2(1)	1.1	15(4)	8.4
56.1~56.12	121	7	5.8	3(1)	2.5	1	0.8	10(1)	8.3
計	637	42	6.3	22(9)	3.5	12(2)	1.9	65(11)	10.2

() は X P 悪化を伴う

* は同一症例

胸部X線像の分類

肺病変の悪化を示した42例についてX線像を検討すると図1のごとく4型に分類可能である。

- 第1型は個々の病変の陰影増大を示す局局炎症型。
- 第2型は基本病変から離れた部位に新陰影が出現する散布型。
- 第3型は大葉性肺炎ないし気管支肺炎を思わせる肺炎型
- 第4型は第2, 第3の混合型の滲出・散布型である。

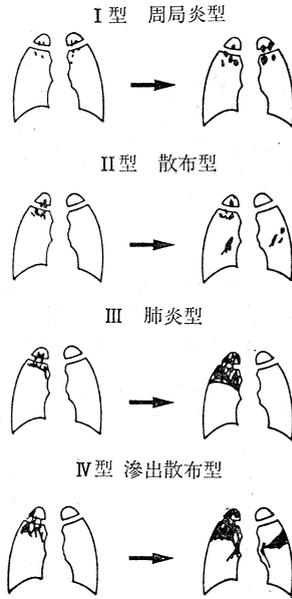
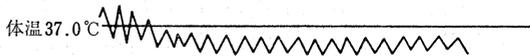


図1 初期悪化X線像

つぎに、それぞれの型を示す症例を提示する。
 第1型: 47歳男。図2に示すように治療開始1カ月後に左鎖骨部の陰影増大をみた。排菌は塗抹、培養同時陰性化。臨床所見で特記すべきものはない。陰影増大後6カ月で陰影は縮小、著明に改善している。
 第2型: 46歳男。図3に示すように治療開始40日後に左下野に散布がみられる。臨床所見は塗抹陽性、培養陰性で、免疫グロブリンの検査で IgG の軽度上昇がみら

47y ♂

月	0	1	2	3	4	5	6
化学療法							
塗抹	5	2	0	0	0	0	0
培養	冊	+19	-	-	-	-	-



赤沈	70	47	20	16	5	4	7
白血球数	93		77	64		67	68
好酸球	%1		5	2		6	5
ツ反	11・11		15・15				



図2

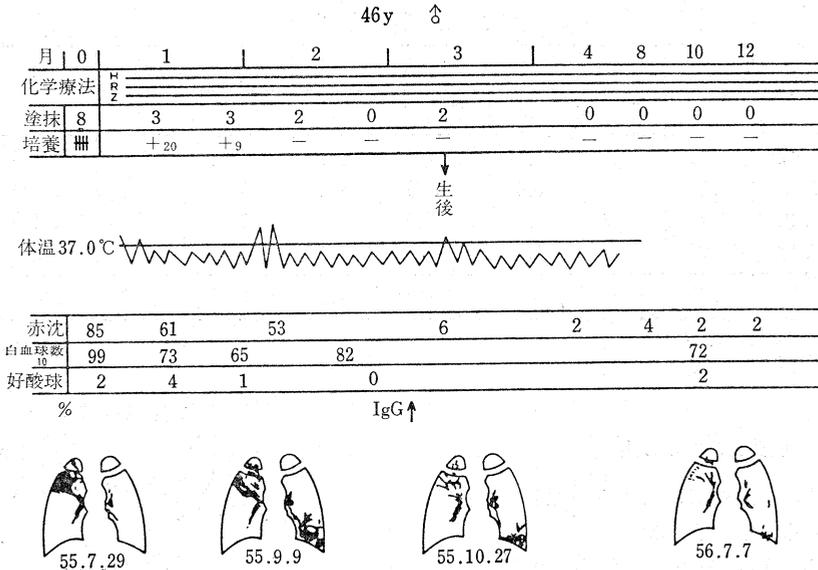


図 3

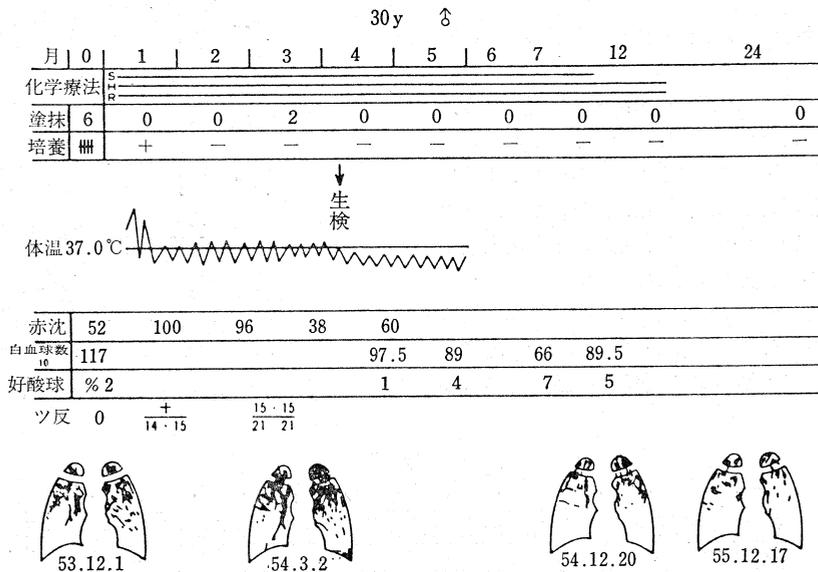


図 4

れた。この時期の経気管支肺生検の組織像は乾酪物質巢と、ラ氏型巨細胞をもつた壊死を伴わない結核結節がみられた。組織の蛍光染色で抗酸菌が確認された。経過は順調で、治療開始1年後のX線像は著明に改善している。

第3型: 30歳男。経過は図4に示す。X線像は治療開始3ヵ月後に大葉性肺炎様変化と左側に胸水貯留がみられた。ツ反応は治療開始前は陰性。1ヵ月後、3ヵ月後は陽性。発熱は治療開始時から続いていた。赤沈は高度亢進から中等度亢進に好転した。塗抹陽性、培養陰性。白血球増加を示し、好酸球は陰影増大を示した後に増加した。陰影増大時に経気管支肺生検が行なわれ、左S₂

からの採取物の組織像は呼吸細気管支から肺胞付近は壊死に陥っており、乾酪化はみられず、組織の蛍光染色は陰性であった。経過は順調で、治療開始1年後のX線像は著明に改善している。

第4型: 41歳男。経過は図5に示す。X線像は治療開始1ヵ月後に右側に大葉性肺炎様、左側に散布型の変化を呈した。高熱が続き、塗抹陽性、培養陰性。赤沈亢進、白血球・好酸球増加を示し、免疫グロブリンの検査でIgGは軽度上昇。この症例も同じ治療方式を続け、その後の経過は順調で、X線像も治療開始1年後には著明に改善している。

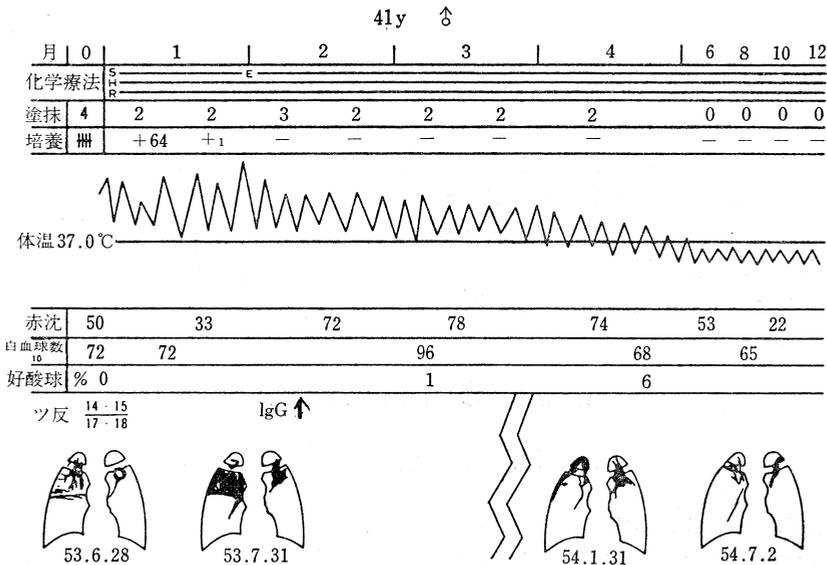


図 5

上記の4型の間臨床所見の特徴がみられるかどうかだが、発熱、白血球増多は第3、第4型に多い傾向がみられたが、赤沈亢進、好酸球増加はそれぞれの型にみられ、最近の症例で実施した免疫グロブリンの検査でもIgGの軽度の上昇が各型に少数例にみられたに過ぎない。

この4型の間には移行型もあるが、その比率をみると第1型10例(24%)、第2型4例(10%)、第3型16例(38%)、第4型12例(28%)であった。

背景因子と臨床所見

図6は背景因子を対照と比較したものを上段に、臨床所見のまとめを下段に示した。

初期悪化をみたものは男に多く、年齢は39歳以下が70%を占めていた。すなわち、若、壮年層に出現しやすいといえる。治療開始前の大量排菌と、治療進行中の塗抹陽性、培養陰性が対照を大きく引き離していることは注目すべきことであり、この変化(現象)は活動性病変が強く、治療中は急激に菌陰性化を来す症例に出現しやすいといえそうである。

臨床所見は発熱、赤沈亢進は約半数にみられた。発熱は治療開始前から続いているもの、この変化の出現する時期にみられるものの2通りのものがある。前者は高熱、後者は微熱、しかも一過性のことが多い。白血球、好酸球増加は2割前後にみられたに過ぎない。

真の悪化との鑑別

結核の真の悪化との鑑別は、背景因子と臨床所見の検討が参考になる。好発年齢、性別、治療開始前の排菌量

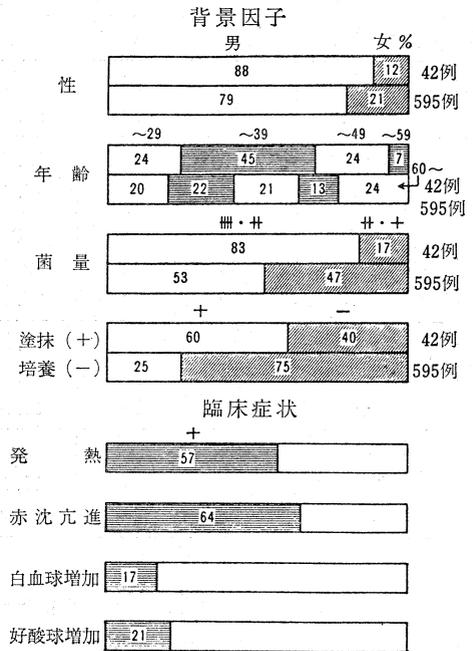


図 6

などである。発熱は多くは微熱で一過性、赤沈の亢進も短期間のことが多い。排菌量の消長は培養結果を待たなければならない。治療開始前の耐性検査で感性剤の使用が確認されておれば、そのままの化療を続けておればX線像の改善はみられると考える。RFPを含む強化療法中に、このような変化が出現することを念頭におき、治療初期には平面写真を1ヵ月ごとに撮ることが望ましい

と考える。

む す び

初期悪化の概念はまだ固定されたものではないと考える。真の悪化ではないから悪化という表現は適当でないとの意見もある。このことは発生機序について決定的なことがいえぬことに起因している。局所のアレルギー反応の可能性が考えられるが、一部経気管支肺生検の所見は結核菌が吸引されたことを示す所見もあり、一元的

に解釈できないことかも知れない。今後、この現象の機序が解明されることが望まれる。

付記：この研究は当院の長沢誠司、米田良蔵、草薨芳明、所沢医療センターの下出久雄、京大胸部研の大井元晴の諸先生方との共同研究である。感謝の意を捧げる。

引用文献

- 1) 浦上栄一他：肺結核強化化学療法中にみられる興味ある所見について、日胸，37：882，1978。

〔追加発言〕 初期悪化の検討

大阪府立羽曳野病院 亀 田 和 彦

当院入院肺結核初回治療例247について治療中にみられる胸部X線上の一時的な陰影の出現について検討し

表1 一時悪化の出現頻度

		例数	一時悪化あり	%
全対象		247	35	14.2
性	男	208	25	12.0
	女	39	10	25.6
年齢	～39	128	17	13.3
	40～	119	18	15.1
治療当	病広影がのり	1	31	0
		2	156	20
		3	60	15
初	排菌量	—	10	10.0
		+～200	71	1
		廿～	166	33
初	空洞	なし	35	3
		径～4cm	60	7
		4cm～	118	25

た。

成績は、表1、表2に示すごとくであつた。本検討から、化学療法開始後にみられる胸部X線上の一時悪化は①治療当初、排菌量の多いもの、②病巣の広がりやの広範なもの、③大きい空洞を有するものに高い頻度に見られ、陰影の出現は治療開始後3カ月以内にみるものが大部分であり、既存病巣と同側肺あるいは同側胸膜に出現することが多いようであつた。

表2 出現陰影の検討

出現陰影の性状		
滲出型浸潤陰影		26 (74.3)
胸水貯留		9 (25.7)
出現陰影の病側		
主病巣と同側		28 (80.0)
主病巣と反対側		7 (20.0)
陰影出現の時期		
治療開始後3カ月以内		30 (85.8)
治療開始後4カ月以上		5 (14.2)

3. 鑑別診断——b) 非定型抗酸菌の排菌

所沢市市民医療センター

下 出 久 雄

- 1) 抗酸菌培養陽性者中の非定型抗酸菌の比率(施設別、年度別、入院・外来別)

結核として入院した患者の経過観察中に検出される抗酸菌中の非定型抗酸菌(AM)の比率は国立療養所AM症共同研究班の成績では図1のごとく、札幌の1.4%から東京の15.6%まで著しい地域差がみられる²⁾。年次別にみると表1のごとく1971年から1977年までの間に全国平均では6%から9.5%へと僅かながら増加しているが、

その主要な原因はAMの増加より結核菌の減少によるものである³⁾。

国立療養所東京病院の場合には結核菌が減りながらもAMの比率は殆んど不変であり、1976年から1980年までの平均では入院で13.2%、外来ではAMの占める率が著しく高率で40.3%であつた。一般開業医などの委託検査を行なっている病体生理研究所の成績でもAMの比率は46.6%の高率を示している。このように高率なのは

国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班
施設別 (1977年 6月9日12月 78年3月)



図1 全抗酸菌中に占める非定型抗酸菌の比率

表1 抗酸菌培養陽性者中の非定型抗酸菌排出者の比率 (施設別・年度別・入院・外来別)

施設	年度	AM/抗酸菌 (%)	
		入院	外来
国療共同研究班	1971	251/4161 (6.0)	
	1974	225/3887 (5.8)	
	1975	243/3106 (7.8)	
	1977	247/2597 (9.5)	
	計	966/13751 (7.0)	
国療東京病院	1976	84/728 (11.5)	71/170 (41.8)
	1977	103/625 (16.5)	70/191 (36.6)
	1979	45/379 (11.9)	50/124 (40.3)
	1980	72/566 (12.9)	74/173 (42.8)
	計	304/2298 (13.2)	265/658 (40.3)
病生理体研	1980.10		310/665 (46.6)
	1981.8		

国療共同研究班と東京病院の検査人員数は1979年の東京病院は3カ月分, 他は各年度4カ月分(3, 6, 9, 12月)。

AM 排菌患者が容易に陰性化せず, 次第に患者数が累積して増加しているためでもある。

2) 外来における抗酸菌の微量排菌状況—その中のAMの比率

新発見や初診の結核患者や AM 感染症患者の排菌を除外した外来での偶発的な1回のみ微量 (100コロニー未満) 排菌についてみると図2と表2のごとくAMは55.7%の高率を示している。このうち5コロニー未満の場合はAMが64.2%を占め結核菌より多いが, 5コロニー以上の場合は結核菌が70.6%を占めAMよりかな

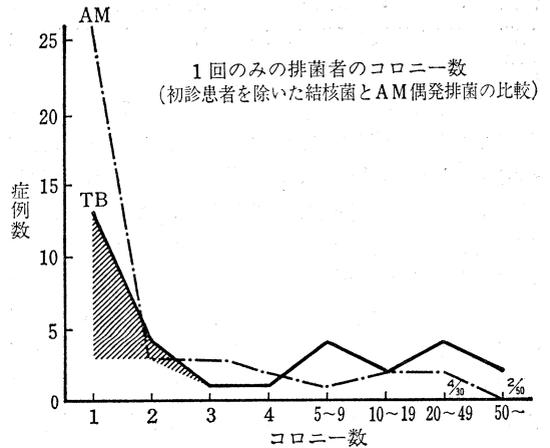


図2 外来での微量 (100コロニー未満) 排菌状況 (1979~80年)

表2 外来での微量 (100コロニー未満) 排菌状況 (1979~80年)

1回のみ排菌者のコロニー数 (初診患者を除いた結核菌とAM偶発排菌の比較)

菌種	分離コロニー数		計
	< 5	≥ 5	
TB	19 (35.8)	12 (70.6)	31 (44.3)
AM	34 (64.2)	5 (29.4)	39 (55.7)
計	53 (100)	17 (100)	70 (100)

() 内は%

り高率である。

5コロニー未満の結核菌偶発排菌例の病歴を詳しく調査すると, 1~2コロニー排菌例 (17例) はその排菌の前後長期間にわたって排菌がみられず結核の悪化とは関連していないと思われるものが11例 (64.7%) を占めていた (図2の斜線部がそれらの症例を示しており, false positive が含まれている可能性もあり, 1回の微量排菌を悪化と断定しない悪化の規定の妥当性を裏付けている)。3コロニー以上の排菌は多くは結核菌であり, 14例すべて結核の悪化 (断続排菌例の再排菌を含む) と関連したものであった。即ち, 1~2コロニーの偶発的排菌はAMであるか, あるいは悪化と関係のない結核菌の可能性が極めて大 (37/46, 80.4%) である。しかし, 5コロニー以上の排菌は勿論, 1~2コロニー, 1回のみ排菌も悪化の前兆を示している場合もあることを忘れてはならない。繰り返し菌検索を行ない経過をみるのが大切である。

3) 菌の形態によるAMと結核菌の鑑別

喀痰検査で抗酸菌が塗抹陽性であつた場合, 可及的速やかに結核菌かAMかを鑑別する必要がある。われわ

れは *M. kansasii* 検出の一助として小川培地上に発育した菌の形態の特徴を利用してきたが、わが国の AM の大部分を占める *M. intracellulare* は短桿状または球菌様のものが多く²⁾、この性状を人型菌との鑑別に利用することができる。内藤ら³⁾の成績では球菌様のものは86株すべて *M. intracellulare* で、結核菌は0であつた。ただし、桿状の場合は結核菌34株、AM 30株ではほぼ同数であり、AM を否定しえず、鑑別が困難である。Gangadharam ら⁴⁾は菌の形態と cord 形成などの所見から結核菌と AM の鑑別を試み、結核菌と判定したものの93%が niacin test 陽性であり、AM と判定したものの92%が niacin test 陰性で、この成績は異なつた観察者間に殆んど差を認めなかつたと報告している。今回われわれは鑑別の迅速化のため塗抹陽性の検体(喀痰)の分離培養2週後に培地面を白金耳で擦過して塗抹標本を作成し

観察した。表 3 a のごとく AM の大多数(77.8%)が球菌様(c)ないし短桿状(sb)で cord 形成は94.4%が(-)~(±)であり、一方、結核菌の大多数(77.0%)は桿状(b)ないし長桿状(lb)で、94.6%が cord(+)-~(卍)であつた。表 3 b のように cord(+)-~(卍)の98.2%は結核であり、cord(-)~(±)の81%は AM であるから、この性状から両者のおおよその鑑別は可能である。なお、喀痰の塗抹染色所見から両者を鑑別する試みが Dawson ら⁵⁾によつて行なわれており、われわれも目下追試中である。

4) X線所見による AM 症と結核症の鑑別

患者から得られる最も早期の情報である X 線所見から両者を鑑別することがどの程度可能か検討してきた成績⁶⁾⁷⁾⁸⁾の一部について述べる。AM 症の X 線所見は他の二次感染症や慢性感染症との鑑別が困難であるが、抗酸菌が塗抹陽性となつた段階では結核と AM 症との鑑別が中心となる。AM 症には結核症では殆んどみられない病型があり、今回はその一つとして気管支病変を主とした病型についてだけ述べる。この病型には中葉と舌区に局限した病型とびまん性の気管支病変を有するもの、おおよび局限した気管支拡張を主とした病型があり⁹⁾、これらはいずれも大部分に血痰がみられ、殆んどが女性に

表 3 分離培養2週後に発育した菌の形態, cord 形成からみた培養菌と非定型抗酸菌の差異(蛍光陽性例)

a)

菌種	cord 形成	形 態				計
		c	sb	b	lb	
AM	卍					
	卍					
	+			1◎		1
	±	2	1			3
	-	9	2◎	2	1	14
	計	11	3	3	1	18
TB	卍		4	10	16*	30
	卍		3	5	11	19
	+	1	5△	10△*	5	21
	±		2*			2
	-	2△				2
	計	3	14	25	32	74

c: 球菌様 sb: 短桿状 b: 桿状 lb: 長桿菌
◎, △, *: 同一患者から分離されたもの

b)

菌種	cord (-)~(±)	cord (+)~(卍)
AM	17 (81.0)	1◎ (1.4)
TB	4* (19.0)	70 (98.5)
計	21 (100)	71 (100)

* 他の日に同一患者から分離された菌ではすべて cord (+)~(卍)

◎ 他の日に同一患者から分離された菌では cord (-) () 内は%

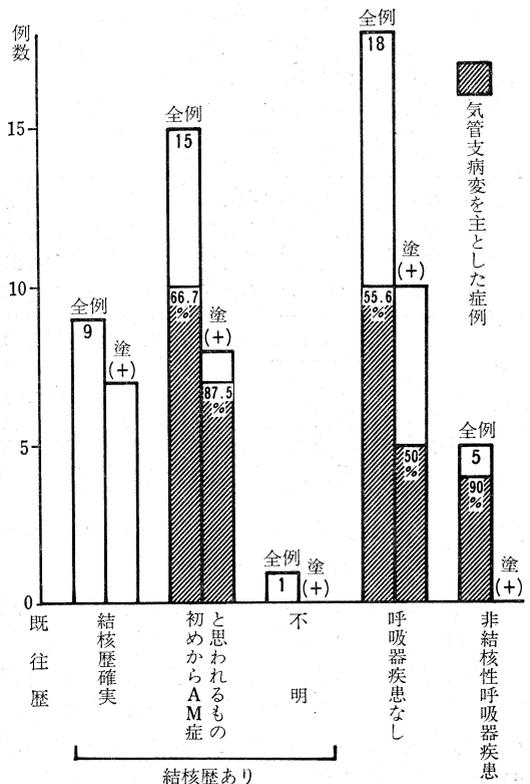


図 3 非定型抗酸菌症の X 線所見中気管支病変を主とした所見の占める比率

みられた最近の AM 症中に占める比率は著しく増加し図3のごとく24/48(50%)に達している。この病型は過去の結核歴が確かなものにはみられないが、結核の既往歴に疑いがもたれ、初めから AM 症であつたと思われる例では66.7%、そのうち塗抹陽性のもものでは87.5%の高率を占めており、このようなX線所見で抗酸菌が検出されれば結核の再発ではなく、AM 症を強く疑うことができる。また、このような症例の菌検索には気管支ファイバースコープによる気管内採痰も有意義である。

5) 結核の悪化か、結核治癒後の AM の発症か、AM 症の再排菌か (抗酸菌症初発時の AM 症と結核の鑑別の重要性)

結核の悪化と AM 症の発病との鑑別に際して問題となるのは、はたして過去の結核歴が確かかどうかである。国立療養所共同研究班の症例やこれに含まれていない国立療養所東京病院の AM 症で過去に結核と診断されたことのあるもの303例について、結核歴の確実性について検討してみると、3つの群に分けられる。第1群は結核歴の確かと思われるもので、既往に結核菌の排菌が確かなもの(20例, 6.6%)、人型菌の確認はないが排菌があり、人工気胸や肺切除(中葉のみの切除を除く)、化学療法によつて菌陰性化が持続した後 AM が検出されたもの(50例, 17.2%)をこの群に含めた。第2群は既往の結核歴は不確実で初めから AM 症であつたと思われるもので、150例(49.8%)である。この群には結核発病以来排菌が持続しており経過中に AM であることが判明したものや、結核発病以来化学療法の効果がなくX線所見が不変または次第に増悪したもの、過去に人型菌の排菌がなかつたことが確かなものからの AM 排菌例(このなかには菌陰性の結核が含まれているかもしれない)、過去に人型菌とされたが多剤耐性から AM が疑われるもの、無治療のまま菌陰性化したものからの AM の排菌例などを含めた。第3群は第1群、2群のいずれにも含まれないものである(80例, 26.4%)。第3群の不明例をすべて結核歴ありとしても約50%は過去の結核歴に疑いがもたれる。山本⁹⁾の成績でも AM 症の初診時

の診断名は159/188(84%)が肺結核であり、結核の悪化時のみならず初発時においても両者の鑑別が大切である。結核歴の確実な症例は結核発病後1年未満にはみられず、57/72(79.2%)は結核発病後11年以上、25/72(34.7%)は21年以上を経て AM 症が発病している。この群には人工気胸や手術後のものが多いので結核発病が古いために経過が長いものが多くなる可能性があるが、化学療法のみのも例でも同様な傾向がみられた。したがつて、結核発病後極めて晩期の排菌時には AM 症を充分考慮しなければならない。初めから AM 症であつたと思われる症例についてみると、結核発病後1年未満の81/151(53.6%)は結核の既往歴というより初診時診断が結核であり、菌検査により結核でなく AM 症と判明したものが殆んどであろう。

しかし、この第2群にも発病後6年以上のものが35/151(23.2%)を占めており、非常に長期間 AM 症が結核と誤られているものが少なくない。第3群の既往疾患が AM 症か結核か不明な症例は第1群と類似しており、結核発病後長期間(11年以上)を経て AM 症が発病しているものが多い(41.3%)。

6) 結核菌と AM の混合排菌例について¹⁰⁾

結核症の菌陰性化後の再排菌の特殊な例として結核菌と AM の混合排菌例が稀にみられる。第1に結核発病時に結核菌と AM とが同時に大量に繰り返し検出される場合があり、この場合は結核菌が陰性化後 AM 症発病までの期間が短いものがある(両者がともに陰性化し、そのまま両者ともに再排菌がみられないものも少なくない)。第2に AM 症の治療中に結核の発病または悪化のみられる場合で、極めて稀ではあるが、結核菌の同定がおけると治療可能なものを死亡せしめる危険がある。これらの場合大切なことは抗酸菌が検出されたときにたえず結核菌と AM とを鑑別すること及び両者の混在に留意することであり、図4のごとく種々の検査成績で両菌種の性状が組み合わさつた場合(図中の○印の部分)に混在を疑つて精査する必要がある。R型とS型のコロニーが混在する場合(この中には例えば *M. intracellulare*

AM が疑われる性状

人型菌が疑われる性状			コロニー性状		PNB 又は SS 培地 発育(+)	22°C 又は 42°C 発育(+)	薬剤多剤耐性 (+)
			S 型	着色(+)			
	コロニー性状	R 型	○				
着色(-)			○				
ナイアンテスト(+)				○	○	○	

図4 結核菌と AM との混在を疑われる場合

のみでR型とS型が混在している場合もある), 着色コロニーと灰白色コロニーの混在する場合(この中には *M. kansasii* で一部のコロニーのみが着色したが含まれている), および AM のスクリーニング培地 (PNB 培地: パラニトロ安息香酸 500 µg/ml 含有小川培地, SS 培地: サリチル酸ソーダ 500 µg/ml 含有小川培地) に発育しうる分離菌が niacin test 陽性を示す場合などには結核菌と AM とを純粋に分離して両者の菌種, 性状を確かめねばならない。

7) 結語

難治の結核(持続排菌, 多剤耐性例)や, 度々悪化(再排菌)を繰り返す結核に対しては AM 症を疑ってみること, および偶発的微量排菌の場合にも AM を疑うことが必要である。結核症と AM 症の鑑別には胸部X線所見も一助となり, 迅速な菌種の鑑別には菌の形態学的特徴を利用することができる。

文 献

1) 東村道雄他: 肺非定型抗酸菌症に関する研究—国立

療養所非定型抗酸菌症共同研究班1977~1978年度報告, 結核, 54: 393, 1979.
 2) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の臨床的研究(第5報) 日本における *M. kansasii* 症, 日胸, 31: 924, 1972.
 3) 内藤祐子他: 抗酸菌の臨床細菌学的同定に関する一考察, 結核, 54: 481, 1979.
 4) Gangadharam, P.R. et al.: Identification of Mycobacteria by Smear Examination of the Culture, Tubercle, 62: 123, 1981.
 5) Dawson, D.J. et al.: Differential Identification of Mycobacteria in Smears of Sputum, Tubercle, 62: 257, 1981.
 6) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の諸問題, 日胸, 32: 711, 1973.
 7) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の臨床的研究(第7報) X線所見とその初期変化, 日胸, 33: 649, 1974.
 8) 下出久雄: 非定型抗酸菌症の臨床的研究(第11報) 中葉舌区型, 慢性気管支炎型, 気管支拡張型について, 日胸, 39: 866, 1980.
 9) 山本正彦他: 日本における非定型抗酸菌症200例の分析, 第1回非定型抗酸菌症研究協議会報告, 1969.
 10) 下出久雄: 結核症と非定型抗酸菌症の相互関係について, 医療, 31(増刊号): 101, 1977.

3. 鑑別診断——c) その他の呼吸器疾患との鑑別

長崎大学第2内科 泉 川 欣 一

近年, 肺結核はその予防対策の強化によつて, その発生数は減少し, また Rifampicin(RFP) の登場によつて臨床的には極めてすぐれた治療成績が得られるようになった。しかし, 一方では, 強力な抗結核剤の使用によつて, 胸部X線上新陰影の出現をみるようになったり長期の化学療法中には肺癌や他の炎症性疾患が合併して新陰影の出現をみることも経験される。特に, 最近では結核患者の高齢化に伴つて, 悪性腫瘍を初めとする何らかの合併症を伴つたり, 感染防御能の低下を来す病態になる頻度も増えて細菌やウイルス, 真菌などによる炎症性疾患も増加していることが考えられる。したがつて, 肺結核の治療中に出現した新たな陰影に対しては, その病因の鑑別とそれに対する早期の治療が問題となる。

今回, 私達は教室および関連病院の8施設において, 結核治療中に新たな陰影の出現をみた症例について詳細な検討を加えたので, その成績について報告した。

研究成績

私達が今回対象とした症例は昭和53年1月より昭和56年12月まで, 長崎大学第2内科およびその関連施設で経験した肺結核患者1,906例について検討した。これらの症例のうち, 肺結核治療中に新たな陰影を認めた症例は, 表1に示したごとく, 肺炎22例(1.15%), 肺癌10例(0.52%), 肺真菌症5例(0.26%), 初期悪化14例(0.73%),

悪化43例(2.26%)の合計94例(4.93%)であつた。

これらの症例の背景因子を検討した結果, 年齢では肺炎群平均年齢58.5歳, 肺癌67.3歳と比較的高年齢層に分布していたのに対し, 初期悪化群では38.3歳と低年齢層に多く, 結核の悪化群は各層に幅広い分布を認めた。

次に新陰影発見の動機についてみると, 肺炎群では発熱(68.2%), 咳嗽などの臨床症状をもつて発見されることが多く, 肺癌例においては定期的なX線の撮影と咳嗽の増強にて発見される場合が多いようであつた。また, 結核の悪化は定期的な胸部X線の撮影時に発見されることが多く, これに発熱などの臨床症状も重要な所見であつた。

新陰影出現時の基本病型は初期悪化群は全例B型で,

表1 肺結核治療中における新陰影出現頻度 対象症例1906例

	症例数	新陰影に対する頻度	全症例に対する頻度
肺 炎	22例	23.4%	1.15%
肺 癌	10	10.6	0.52
肺 真 菌 症	5	5.3	0.26
肺結核	初期悪化	14	0.73
	悪 化	43	2.26
合 計	94		4.93

表2 新陰影出現時の化学療法 (抗結核剤)

	肺 炎	肺 癌	結 核	
			初期悪化	悪 化
INH	11例 (50%)	3例 (30%)		8例 (18.6%)
INH, EB	1例 (4.5)	1例 (10)		1例 (2.3)
INH, RFP	2例 (9.0)	1例 (10)	1例 (7.1%)	3例 (6.9)
INH, EB, RFP	3例 (13.5)	3例 (30)	7例 (50)	1例 (2.3)
INH, EB RFP, SM			6例 (42.9)	2例 (4.6)
なし又は不明	5例 (22.7)	2例 (20)		28例 (65.1)

また悪化群も76.7%がB型であつたのに対し、肺炎や肺癌などでは、その多くがC型のものに認められた。

新陰影出現時の治療歴をみると、当然のことながら初期悪化群で最も短く、2週目より5カ月くらいの間に陰影の出現を認め、平均2カ月くらいであつた。これに対し、他の疾患における陰影はいずれも治療後6カ月を過ぎて出現する傾向にあつた。

次に化学療法についてみると(表2)、肺炎の発症はINH単独投与の際に多くみられ、さらに無治療例に多く、抗結核剤併用療法後のINH単独による経過観察中に肺炎が併発することが多いことを示すようであつた。またRFP投与にかかわらず、その20%強に何らかの原因による肺炎の発生をみたことは注目される成績であつた。肺癌発生例では治療内容に差はみられなかつた。初期悪化群はいずれもRFPを含んだ組み合わせの治療の際に出現しており、その関連を強く示唆させたが、悪化

群ではINH単独か、経過観察中に陰影の出現を認めた。

新陰影の胸部X線像を検討した結果、表3に示すように肺癌を除く他の疾患群ではいずれも浸潤影、次いで結節影を呈するものがそのほとんどを占めており、肺癌例では腫瘍状陰影で発見されたものが70%と大部分を占め、その他結節影が20%に認められた。空洞形成を伴つたものは、ほとんどが結核の悪化で、肺癌と肺炎にも各1例ずつ認められたが、初期悪化群では認めなかつた。

新陰影の出現部位と結核の病巣部位との関連をみると(表4)、肺癌群では関連性がなく、結核悪化例では基本病巣部に陰影の増大や出現を認めたものが83.7%であつた。肺炎例では結核病巣部に出現したものが40.9%、病巣部以外に出現したものが59.1%で、初期悪化群では57.1%が病巣と全く無関係なsegmentに陰影の出現を認めた。

ツ反応は不明例を除くと肺炎群では67%に陽性、肺癌

表3 胸部X線所見

	肺 炎	肺 癌	結 核	
			初期悪化	悪 化
結 節 型	3例 (13.0%)	2例 (20%)	4例 (28.6%)	10例 (20.8%)
浸 潤 型	15例 (65.2)		6例 (42.6)	31例 (64.6)
腫 瘍 型		7例 (70)	1例 (7.1)	2例 (4.2)
索 状・網 状 粟 粒	5例 (21.7)		1例 (7.1)	5例 (10.4)
胸 水 型	1例 (4.3)		2例 (14.3)	2例 (4.2)
空 洞 形 成	1例 (4.3)	1例 (10)		24例 (50)
無 気 肺		1例 (10)		

表4 新陰影の出現部とTb病巣との関連性

	肺 炎	肺 癌	結 核	
			初期悪化	悪 化
あ り	9 (40.9)	1 (10)	6 (42.9)	36 (83.7)
な し	13 (59.1)	9 (90)	8 (57.1)	7 (16.3)

(全肺野1例)

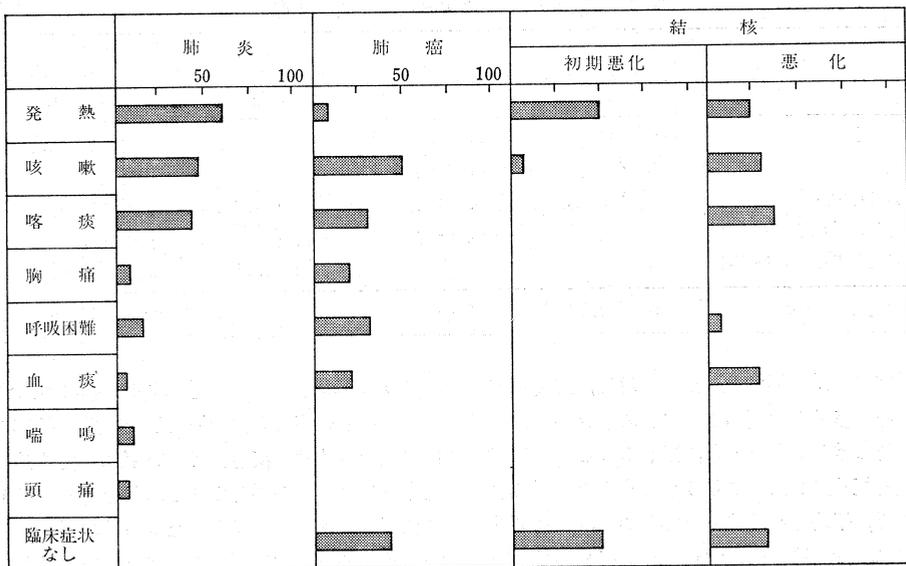


図1 新陰影出現時の臨床症状

群では88%に陽性で、これに対し結核の悪化は全例が陽性か疑陽性であった。

次に陰影出現時の臨床症状は、肺炎群では発熱を主症状として、咳嗽、咯痰が約半数にみられ、肺癌群においては咳嗽が55%に認められ、これに血痰、胸痛が出現する症例が他の疾患群に比較し多くみられた。初期悪化群においては発熱が大部分にみられ、悪化群においては発熱、咯痰など肺炎群に類似した臨床像を呈した(図1)。これらの臨床像の中で発熱について検討を加えた結果、肺炎は全例 37.5℃ 以上で、平均 38.3℃ と高熱を来し、結核の悪化群は 36℃ 台から 39℃ 台と幅広い分布を示し、37.5℃ 以下のものが 50% 以上に認められた。肺癌群では一般に平熱か 37℃ 台に留まっております、高熱は呈しなかつた。

次に臨床検査所見について検討した成績では、白血球数は肺炎例で平均 12,700 に増多を認め、他の疾患群の平均 7,000~8,000 に対し著しく異なつた成績であつた。

血沈は全群とも 1 時間値平均 40 mm 以上であつた。CRP は肺炎群で亢進を示すものが多く、α₂-グロブリンは肺炎とともに初期悪化群で増加の傾向にあつた。

咯痰の一般細菌検出状況を見ると(表5)、肺炎群で菌を検出したものが最も多く黄色ブドウ菌、ヘモフィルス、クレブシエラ、緑膿菌、エンテロバクターや大腸菌が検出された。結核悪化群においてもグラム陰性桿菌が一部に検出されたが、初期悪化や肺癌例では殆んど認められなかつた。

一方、結核菌の検出状況は、結核病巣の病態にもよるが、悪化や初期悪化群で検出率が高くなつており、特に悪化群においては培養陽性38例中22例、57.8%に500個以上のコロニーを検出した(表6)。

次に新陰影に対する治療後の陰影の消失および改善日数を検討した結果、肺炎群の陰影は大部分が20日以内に消失したのに対し、初期悪化群では20日から6カ月間、悪化群ではいずれも2カ月以上を要した。

表5 新陰影発見時の咯痰細菌検査

	肺炎	肺癌	結核	
			初期悪化	悪化
黄色ブドウ球菌	2例			
エンテロバクター	2	1例		3例
ヘモフィリスインフルエンザ	2		1例	3
クレブシエラ	2			2
緑膿菌	2			1
大腸菌	1			
常在菌	5	3	7	19
nt	6	6	6	14

表6 結核菌検出率

	肺 炎	肺 癌	結 核	
			初期悪化	悪 化
塗 抹	2/22 (9.1%)	1/10 (10%)	7/14 (50%)	32/43 (74.4%)
培 養	2/22 (9.1)	2/10 (20)	8/14 (57.1)	*38/43 (88.4)

* コロニー (卅) 23例 (60.5%)
 (卅) 5例 (13.2%)
 (+) 10例 (26.3%)

結 論

1) 対象1,906例の肺結核患者中新陰影の出現した症例は94例(4.93%)で、その内訳は肺炎22例(1.15%)、肺癌10例(0.52%)、肺真菌症5例(0.26%)、初期悪化14例(0.73%)および結核悪化43例(2.26%)であった。

2) 肺炎群は、主に結核症型C型でINH単独にて治療中臨床症状(発熱、咳嗽)の出現あり、全例とも臨床症状を呈した。ツ反応は陰性～疑陽性が25%と占め、著明な炎症所見を呈し、X線上浸潤影中心の陰影で2～3週にて消失した。喀痰細菌検査ではグラム陰性桿菌が多く検出され、結核菌培養陽性率は9.1%であった。

3) 肺癌群は、高年齢層の長期治療症例で、定期的X線検査にて腫瘤状、結節状の陰影を結核病巣に関係ない部位にて見出だされる症例が多く、組織型は扁平上皮癌

3例、腺癌3例、大細胞性未分化癌3例および転移性肺癌1例であった。結核菌培養陽性率は20%であった。

4) 初期悪化群は若年者に多く、B型に対するRFP使用例で、治療後1～2カ月目に陰影の出現をみることも多く、既存の治療にて約2カ月後に陰影の消失をみた。結核菌培養陽性率は57.1%であった。

5) 結核の悪化例は、発熱と定期的X線検査にて発見される場合が多く、X線上、基本病巣の増悪を呈し、INH単独治療群に多く認められたが、数例にRFP治療例がみられた。陰影は空洞を伴った浸潤影が多く、治療に反応し難く、喀痰培養にて88.4%に結核菌が証明され、特に500個以上のコロニーを認めたものが57.8%を占めた。

6) 以上、結核治療中に経験した新陰影出現の際の鑑別点について報告した。

今村賞受賞記念講演

BCG に対する遅延型アレルギーの遺伝と
サプレッサー T 細胞

中 村 玲 子

国立予防衛生研究所結核部

受付 昭和 57 年 4 月 8 日

GENETIC CONTROL OF DELAYED-TYPE HYPERSENSITIVITY
TO BCG IN MICE AND THE SUPPRESSOR T CELLS

Reiko M. NAKAMURA*

(Received for publication April 8, 1982)

Strain differences in delayed-type hypersensitivity to BCG was found in mice when measured by footpad reaction 2 weeks after the subcutaneous injection of live BCG. SWM/Ms and SJL/J were high responders, while C3H/He, BALB/c, and A.SW were low responders. High responsiveness was shown dominant over low responsiveness and controlled genetically by a gene which does not link to either H-2 or Igh-1. The mechanism of low responsiveness appeared to be the induction of BCG-specific suppressor T cells which suppress the establishment of delayed-type hypersensitivity. The induction of suppressor T cells was performed *in vitro* in C3H/He and A.SW mice. It was shown that I-J positive adherent cells seemed to play an important role in the induction of suppressor T cells.

1. 緒 言

弱毒牛型結核菌 BCG は結核免疫を賦与するワクチンであり、また宿主の免疫機能を非特異的に増強させる immunopotentiator として知られている。私達は BCG による癌の免疫療法および発癌予防の実験を行なつたとき、マウスの系統によつて BCG の効果が異なることを見出し¹⁾²⁾、これが宿主の BCG に対する応答性の差によるものではないかと考えた。BCG に対する遅延型アレルギーの強さを各系統のマウスで比較したところ、この応答性に系統差があり、またそれが遺伝支配を受けていることを見出した³⁾⁴⁾。この系統差はマクロファージのうえにも表現されていることが知られた⁵⁾。さらに、BCG に対する低反応性の機作は、BCG 特異的なサプレッサー T 細胞が出現して遅延型アレルギーの成立を抑制するためであることを明らかにした⁶⁾⁷⁾。本稿では、遅

延型アレルギーの遺伝と、サプレッサー T 細胞の出現の機作についてまとめることにしたい。

2. BCG に対する遅延型アレルギーの
マウス系統差とその遺伝

種々の近交系マウスで BCG (日本株) 生菌 10^7 による皮下感作を行ない、2週後に $10 \mu\text{g}$ の PPD によつて後足蹠で遅延型足蹠反応を測定した。表 1 にみられるように、SWM/Ms と SJL/J は高反応系であり、C3H/He, BALB/c, A. SW は低反応系であつた。C57BL/10 は中程度の値を示した。この応答性の遺伝を、SWM/Ms と C3H/He の間で F1, F2, BC 世代を作り検討した。両者の F1 はすべて高反応性であつた。F1 同志の交配による F2, F1 と低反応性の親 C3H/He との交配による BC では高反応性の個体と低反応性の個体が出現した。それらの実測値を図 1 に示す。SWM/Ms の足蹠反

* From the Department of Tuberculosis, National Institute of Health, Kamiosaki, Shinagawa-ku, Tokyo 141 Japan.

表1 BCG 皮下感作2週後のマウスの PPD に対する足蹠反応

マウス系統	足蹠反応 (0.1 mm ±SD)
SWM/MS	10.1 ± 2.5
C3H/He	1.9 ± 1.0
BALB/C	2.4 ± 1.3
SJL/J	11.6 ± 1.1
A. SW	2.6 ± 1.1

表2 SWM と C3H の交配による F2 と BC の BCG 反応性 — 高反応と低反応の分離と χ^2 検定

マウス	高反応個体数		低反応個体数		χ^2	P
	実測値	期待値	実測値	期待値		
BC	29	26.5	24	26.5	0.4716	0.3 <
F2	38	36.75	11	12.25	0.1700	0.5 <

表3 B10 congenic マウスの BCG 反応性

マウス系統	H-2 (KI-SD)	足蹠反応 (0.1 mm ±SD)
C57BL/10	b b b b	5.5 ± 2.6
B10.BR	k k k k	6.1 ± 2.7
B10.A (2R)	k k d b	4.4 ± 2.1
C3H/He	k k k k	1.2 ± 0.7

表4 SJL/J と A.SW の交配による BC における BCG 反応性と Ig アロタイプ

マウス	BCG 反応性	Ig アロタイプ	出現率 (%)
SJL/J	H	b	100
A.SW	L	a	100
(A.SW × SJL) F1	H	a/b	100
(A.SW × F1) BC	H	a	30
	H	a/b	20
	L	a	20
	L	a/b	30

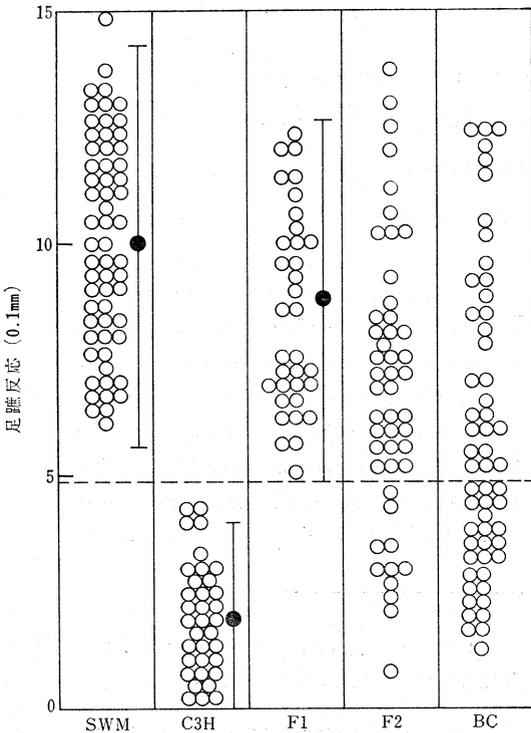


図1

応の平均値-2SD を高反応性の下限値として、F2 と BC での反応値を検討すると、表2にみられるように χ^2 検定の結果、BCG 反応性は1組の対立遺伝子によって支配されていることが示唆された。しかし、F2 や BC での値が連続的であることから、複数の遺伝子が BCG 遺伝子の発現を修飾していると考えられる。

また、SJL/J と A.SW の交配により F1 と BC 世代を作り、BCG 反応性を検討した結果、F1 はすべて高反応性であり、BC では高反応性と低反応性が 1:1 に出現することを見出した。以上の結果から、BCG 反応性に関しては高反応性が優性であると結論した。

BCG 反応性を支配する遺伝子のマッピングを試みたが、C3H/He(H-2^k) と SWM/Ms(H-2^{K^d}) の系にお

いて H-2 と 連関しないことが知られた。表3にみられるように B10 の congenic strains の BCG 反応性も、H-2 と 無関係であった。さらに、SJL/J と A.SW は同じ H-2^s ハプロタイプでありながら、極めて異なる反応性を示した。これら一連の結果は、この反応性を支配する遺伝子が17番目の染色体の上くないことを示す。SJL/J と A.SW の系において血清中の Ig のアロタイプとの連関を検討したが、連関は認められなかった(表4)。また、羊赤血球に対する遅延型反応、毛色との連関も認められなかった。性による差はない。以上のように、現在まで連関するマーカーは見出だされていない。

3. BCG に対する遅延型アレルギーの制御と細胞レベルでの解析

BCG 低反応性 マウス C3H/He または A.SW では、BCG 免疫の2日前にサイクロフォスファミド(CY) 200 mg/kg を腹腔内投与すると遅延型アレルギーの増強がみられる(表5)。また、C3H/He において、等量の BCG 生菌を異なる経路で投与すると、2週後の遅延型アレルギーの強さが異なることを見出した(表6)。

表5 サイクロフォスファミド前処理マウスの BCG に対する遅延型反応

マウス	CY 処理	足蹠反応 (0.1 mm ± SD)
C3H/He	-	2.5 ± 1.1
	+	8.8 ± 1.2
A.SW	-	2.4 ± 0.8
	+	13.4 ± 3.5

表6 BCG 投与経路と遅延型反応

経路	足蹠反応 (0.1 mm ± SD)
SC	2.6 ± 0.1
ip	3.4 ± 1.2
iv	1.2 ± 0.3
footpad	6.7 ± 0.6

これらの結果から、BCG 低反応性マウスでは、何らかの抑制機構が働いて遅延型アレルギーが弱いのではないかと考えた。

これを証明するために細胞移入実験を行なった。C3H/He に BCG 10⁷ を静脈内投与し、6日後の脾臓細胞を CY 前処理 C3H/He に移入し、直ちに BCG 感作を行なった。表7にみられるように、この細胞を移入したマウスでは遅延型アレルギーの成立が抑えられた。同じ donor の血清では抑制がみられなかつた。また、

正常 C3H/He の脾細胞の移入でも抑制はみられなかつた。実験 II でみられるように、脾細胞の Sephadex G-10 非付着画分に抑制活性があり、これを抗 Thy 1 抗血清と補体で処理すると活性が失われることから、サプレッサー T 細胞が出現することが明らかとなつた。この抑制は抗原特異的である。BCG を皮下に接種した C3H/He でもサプレッサーの存在を確認した。A.SW マウスでも BCG 特異的サプレッサー T が誘導される。したがって低反応性マウスでサプレッサーが出現することは、一般的な現象と考えられる。

サプレッサー T 細胞の誘導を細胞レベルで解析するには、*in vitro* の系が有利である。私達は、BCG 特異的サプレッサー T 細胞を *in vitro* で誘導することに成功した。C3H/He の脾細胞を PPD 50 µg/ml とともにプラスチックの組織培養フラスコで4日間培養し、非付着性細胞を回収する。これを CY 前処理した C3H/He に移入し BCG 感作を行なうと、遅延型アレルギーの抑制がみられた。この培養細胞を移入する前に抗 Thy-1 抗血清と補体で処理すると抑制活性は失われた (表8)。

A.SW の脾細胞でも同様の処理でサプレッサーを誘導することができたが、SJL/J ではサプレッサーは誘導されなかつた (表9)。C3H/He この系において、脾細胞をプラスチック粘着性と非粘着性細胞に分け、粘着性細胞を種々の抗血清と補体で処理したのち、ナイロン非付着性の細胞 (T細胞) と再構築して PPD とともに培養

表7 サプレッサー T 移入による BCG 遅延型反応の抑制

実験	移入細胞	細胞数	足蹠反応 (0.1 mm ± SD)	
			PPD	SRBC
I	-	-	7.5 ± 0.8	7.9 ± 1.1
	BCG iv C3H 全脾細胞	1 × 10 ⁸	3.8 ± 1.4	6.0 ± 1.7
	抗 Thy 1 処理全脾細胞	1 × 10 ⁸ 相当量	6.3 ± 0.9	N.D.
	血清	0.5 ml	7.5 ± 2.1	N.D.
	正常脾細胞	1 × 10 ⁸	7.1 ± 1.3	7.8 ± 1.0
II	-	-	9.5 ± 2.5	12.7 ± 1.8
	BCG iv C3H 全脾細胞	1 × 10 ⁸	5.6 ± 0.9	7.3 ± 2.1
	Sephadex G 10 通過細胞	2 × 10 ⁷	5.8 ± 1.4	12.4 ± 1.9
	G 10 通過細胞 + 抗 Thy 1 処理	2 × 10 ⁷ 相当量	8.5 ± 2.0	11.4 ± 1.1

表8 *In vitro* におけるサプレッサー T の誘導 (C3H/He の場合)

培養細胞	培養中の PPD	移入細胞の処理	足蹠反応 (0.1 mm ± SD)	
			PPD	SRBC
-	-	-	9.3 ± 2.3	10.2 ± 1.0
C3H 脾細胞	-	-	9.7 ± 1.1	10.7 ± 1.3
C3H 脾細胞	+	-	3.8 ± 2.3	10.3 ± 1.2
C3H 脾細胞	+	抗 Thy 1 + C'	10.9 ± 2.1	9.9 ± 1.5

表 9 *In vitro* におけるサブレッサー T の誘導
(A. SW と SJL/J の場合)

培 養 細 胞	培養中の PPD	移入細胞の処理	足臍反応 PPD
—	—	—	11.6±0.3
A. SW 脾細胞	—	—	8.1±1.6
A. SW 脾細胞	+	—	2.2±1.3
A. SW 脾細胞	+	抗 Thy 1+C'	9.6±0.2
SJL/J 脾細胞	+	—	8.8±2.3

表 10 *In vitro* でのサブレッサー誘導における
脾付着性細胞の役割 (C3H/He の場合)

付着細胞の処理	培養細胞の移入	足臍反応 (0.1 mm±SD) PPD
—	—	10.5±1.0
—	+	5.6±0.4
抗 Thy 1+C	+	5.0±0.3
抗 I-J ^k +C	+	9.6±1.4
抗 I-A ^k +C	+	5.1±0.2
抗 I-J ^b +C	+	5.2±1.4

した。粘着性細胞を抗 I-J 抗体で処理した場合のみ、サブレッサー T の出現がみられなかつた (表 10)。この結果は、BCG の遅延型アレルギーに対するサブレッサー T の誘導には、I-J 陽性の粘着性細胞 (恐らくマクロファージ) が重要な役を果たしていることを示唆する。

4. 結 語

マウスにおける BCG の遅延型アレルギーの系統差が、H-2 とリンクしない 1 組の対立遺伝子により支配されていること、高反応性が優性であること、また低反応性の機作は遅延型アレルギーの成立を抑えるサブレッサー T 細胞の誘導によることを明らかにした。さらに興味あ

ることは、サブレッサー T の誘導に I-J 陽性マクロファージが関与しているらしいという事実である。今後、サブレッサー誘導に関与する他の細胞についても性格づけを行ない、誘導の機作を明らかにしたい。

謝 辞

本研究を行なうに当たり、徳永 徹結核部長、山本三郎博士、田中弘久博士、竹川真理子技官の御協力を頂きましたことを感謝いたします。

文 献

- 1) Tokunaga, T. et al.: Immunotherapeutic and immunoprophylactic effects of BCG on 3-methylcholanthrene-induced autochthonous tumors in Swiss mice, *J Natl Cancer Inst*, 53: 459, 1974.
- 2) Tokunaga, T. et al.: Mouse-strain difference in immunoprophylactic and immunotherapeutic effects of BCG on carcinogen-induced autochthonous tumors, *Jap J Med Sci Biol*, 31: 143, 1978.
- 3) Nakamura, R.M. and Tokunaga, T.: Strain difference of delayed-type hypersensitivity to BCG and its genetic control in mice, *Infect Immun*, 22: 657, 1978.
- 4) Nakamura, R.M. and Tokunaga, T.: Non-H-2-linked difference in delayed-type hypersensitivity in mice, *Immunol Letters*, 2: 87, 1980.
- 5) Nakamura, R.M. et al.: Difference in antigen-presenting ability of macrophages between high- and low-responder mice in delayed-type hypersensitivity to *Mycobacterium bovis* BCG, *Infect Immun*, 27: 268, 1980.
- 6) Nakamura, R.M. and Tokunaga, T.: Induction of suppressor T cells in delayed-type hypersensitivity to *Mycobacterium bovis* BCG in low-responder mice, *Infect Immun*, 28: 331, 1980.
- 7) Nakamura, R.M. et al.: *In vitro* induction of suppressor T cells in delayed-type hypersensitivity to BCG and an essential role of I-J positive accessory cells, *Immunol Letters*, 4: 295, 1982.