

特 別 講 演

コッホ結核菌発見 100 周年記念集会

—記 念 講 演—

特 別 講 演 I

〔4月10日(土) 15:00~15:45 A会場〕

座長 (結核予防会結研) 島 尾 忠 男

世界の結核の現状と WHO の結核対策—日本の果たす役割

WHO 西太平洋地域事務局 遠 藤 昌 一

1. 世界の結核の現状

1981年9月ジュネーブで行なわれた IUAT と WHO の共同の結核対策に関する研究グループの報告によれば、開発途上国には約30億の人口があり、その中から毎年4~5百万の塗抹陽性患者が発生しており、それとほぼ同数の培養陽性または陰性の患者が発生している。そのうえ毎年3万人以上の人々が結核で死亡している。

先進国では年間 risk of infection (未感染者が感染を受ける率) が人口千人対約1~3程度であり、しかも毎年11~13%の割合で減少している。

これに反して大多数の開発途上国では risk of infection がこの数倍の2~5%でしかもほとんど減少していないか、減少していても速度は非常に遅い。

このように開発途上国では結核はまだ重要な問題である。

2. WHO の結核対策

結核を社会において減少させるためには結核の疫学、患者や一般住民に関する社会学、国の医療の普及の状態などを考慮に入れた効果的な対策をたてねばならない。

結核は多くの国で都市農村の差がなく、国中ほぼ均等に分布している。このため国の結核対策は国の全人口に及ばなければならない。開発途上国では医師の数が少なく都市に集中しているので、結核対策を全国的に行なうにはどうしても医師以外の医療従事者にたよらなければならない。

また結核は一度感染を受けたら生涯発病の危険があるので、社会に既感染者が残っている限り、結核問題は残る。このため、結核対策は長期的なものでなければならない。このような全国的なしかも長期にわたる対策を実施するのに専門の医師や医療従事者だけにはとてもたよれない。結核対策は一般の医療サービスの一部に組み入れなければならない (integration)。

integration のためには、結核対策の方法や手段は一般の医療従事者が実施できるような簡単なものでなければ

ならない。

現在 WHO が勧めている結核対策の方法は疫学、臨床学および operational research の基礎によつて 1960年代のはじめにすでに出来上がったもので、BCG 接種、症状のあるものの中からの顕微鏡による喀痰塗抹検査による患者発見と標準化された化学療法による在宅治療がそれである。

結核対策の根本は患者を治すと同時に社会の中での結核の感染をおさえることである。菌検査成績別に家族内小児のツベルクリン陽性率をみると塗抹陽性患者の家族にツベルクリン陽性が高く、培養陰性患者、健康者の間には差がない。塗抹陽性患者のみ感染性である (疫学上または公衆衛生学上) ことから、塗抹陽性患者を患者発見および治療の最優先におかなければならない。

集団検診は経費がかかり、そのうえ開発途上国では検診を行なう人材に乏しく器材もない。先進国での経験でも集団検診は感染性患者発見の 10~20% しか貢献していない。あとの 80~90% は、医療機関を訪れて呼吸器症状を訴えたものの中からの発見である。これらの理由で WHO は呼吸器症状(咳および痰2週間以上) のため医療機関を訪れた患者に対する喀痰の顕微鏡検査を主な患者発見方法と勧めている。

治療は SM・INH・Tb₁ の併用による在宅治療であるが、問題は治療中断・脱落である。結核を治療する医療機関では治療脱落防止の組織を作っておかなければならない。最近導入された rifampicin を含む短期化学療法は患者から歓迎され、治療脱落が減少し、将来 rifampicin の値段が安くなれば開発途上国の治療成績が一段と向上するであろう。

3. 結核対策上の問題点

以上のように結核対策の有効な方法、手段は整っているけれども医療サービスの普及の低い開発途上国では必ずしも期待通りに成果を上げていない。

結核対策は一つの事業である。事業を行なうにはそれを運営する組織が必要である。開発途上国では運営面で

の努力が足りない。例えば一般医療従事者（基礎教育は低い）を一定期間教育して結核対策の方法を教える。そしてそのまま働いていた所に帰して結核の仕事を始めさせる。彼らが実際仕事を始めた場合当然いろいろわからない問題に合う。ところがそれを解決するのを指導してくれる人がいない。programme が一般医療に integrate された場合は supervision すなわち技術面および行政面での支持が必要である。開発途上国の行政担当者には supervision に対する認識が薄い。supervisors が不足している。supervisor が働くに必要な旅費や車が不足している。これらの経費は結核薬やとくに治療失敗例に対する二次薬購入に必要な経費に比べてわずかなものである。開発途上国での結核対策の向上には programme の運営面での向上が不可欠である。

4. 日本の果たす役割

現在、先進国では、結核対策の専門家が極端に少なく

なっている。日本では最近まで結核が重要な問題であったため、かなりの数の専門家が残り、開発途上国の援助には絶好の国である。

JICA が行なっている結核対策の国際コースに 1967 年 WHO が参加してから 34 国から 250 名の研修生が卒業している。卒業生は開発途上国の結核対策指導者であり、このコースがこれらの国に大きく貢献している。

JICA はアフガニスタン、ネパール、タンザニア等に project を持ち、これらの国の結核対策を向上させた。

結核予防会結核研究所は WHO の後援で大韓結核協会と operational research の共同研究を行なっている。また Malaysia では結核研究所が行なっている operational research の方法を採用し研究を行なっている。

日本からの専門家が WHO の consultant として開発途上国との技術協力に貢献している。

日本の結核専門家が開発途上国の結核対策の向上に進んで貢献することを期待する。

特 別 講 演 II

〔4月9日(金) 14:00~14:45 A会場〕

座長 (国療東京病) 長 沢 誠 司

結核化学療法の効果を妨げる要因とその対策

国立療養所札幌南病院 久 世 彰 彦

は じ め に

今からちょうど100年前、1882年にコッホは結核菌を発見した。おそらく人類はじまつて以来、多くのひととを苦しめ、死の隊長と呼ばれた、たちの悪い敵の正体が、はじめて一つの生きている実在物、結核菌として確かめられて以来、結核菌について多くの知見が得られてきた。

しかし、動物の実験結核また臨床において結核菌を直接攻撃する薬剤を手にするまでにはさらに60年以上待たねばならなかつたのである。治療の基本は大気、安静、栄養であり、人工気胸などの虚脱療法が行なわれていた。

1944年、ワックスマンらによつて結核菌に対するSMの効果が確かめられてから、わずか三十数年間での抗結核薬の開発、結核化学療法の進歩はまことに目覚ましいものであり、最近のINHとRFPを主軸とする初期強化治療の成績は極めて優れており、短期化学療法が、今までの標準方式S・P・Hの長期療法にとつてかわろうとしつつあるのであつて、現在ではこれまでの結核化学療法の流れの向きを変えようとする大きな変革の時代である。

たしかに、肺結核初回強化治療での連日検痰成績でも、喀痰中から結核菌が見出されなくなつていく経過は、培養でみると最短6日、最長188日で平均58日、微量排菌に至る期間は最短3日、最長62日で平均25日、菌陰性化率は1カ月以内19%、2カ月以内49%、3カ月以内85%、4カ月以内98%と極めて良い効果が認められている。

こうして化学療法の進歩により、治療に関する考え方は変わりつつあるが、治療の効果を妨げる要因は、大筋においてあまり変わっていないようである。

結核化学療法の効果を妨げる要因

要因としてあげられるのは、1)発見時超重症、2)治療中断、3)不規則な服薬、4)薬剤の副作用、5)初回薬剤耐

性などである。これらについて当院における最近の菌陰性例の調査をもとに考えてみたい。

1) 発見時超重症

結核が減少し、化学療法の効果が高められているにもかかわらず、発見時超重症で早期に死亡する例がある。当院でも282例中4例が入院後数カ月で死亡していた。昭和54年全国国立療養所における結核死亡調査では、発見後1年以内に死亡する例がRFPが広く用いられるようになった現在でも死亡例の16%に認められている。このことは結核の早期発見が如何に重要であるかを再考させるものである。

2) 治療中断

排菌陽性例の2%が、本人ならびに家族とのたびたびの話し合いでも協力を得られず、排菌陽性のまま退院を余儀なくされた。老人、無理解、家庭の事情、飲酒などによるものであつた。服薬の早期中止を防ぐため、保健婦の指導、説得を最も必要とする群である。

3) 不規則な服薬

強化治療の効果が確かめられるにつれて、入院期間が短くなり、それだけ外来治療の意味が大きくなる。短期治療も規則正しい服薬が前提であるから、服薬についての注意、指導はますます重要となつてくる。

4) 薬剤の副作用

最近の副作用発生頻度を薬剤別にみるとINHが最も少なく2.4%、RFPは5.5%、SMは16.6%である。EBは6.9%、PAS 13.4%、CS 5.3%、EVM 11.8%、KM 33.3%、最も多かつたのはPZAの57.1%であつた。INHおよびRFPによるGPT異常値は初回治療例で多くみられたが、一過性で1カ月以内に正常化するものが多かつた。その他INHでは末梢神経障害、RFPでは発熱、血小板減少症など昭和50年以降、前者では20例、後者で39例、それら薬剤の中止例があつたが、黄疸死亡の1例を除いて、EBその他薬剤変更により、初回治療例では菌陰性化に失敗した例はなかつた。

5) 初回薬剤耐性

昭和50年より56年まで当院入院患者のうち喀痰中結核

菌陽性例 425 例についてみると、初回治療 282 例、再治療 143 例。初回薬剤耐性は INH 0.1 $\mu\text{g/ml}$ で 23%, 5 $\mu\text{g/ml}$ で 5%, RFP では 50 $\mu\text{g/ml}$ で 12%, SM では 20 $\mu\text{g/ml}$ で 8%, 200 $\mu\text{g/ml}$ 3% で、INH, RFP 両者に耐性を示したのは 2 例にすぎなかった。このうち 1 例は薬剤変更せずに 1 例は 6 カ月後薬剤変更によつて菌陰性化した。初回治療群では耐性あり群と耐性なし群との間に菌陰性化に差がみられず、初期強化治療の場合、初回薬剤耐性はあまり重要な意味をもっていないようである。

再治療群の場合、例えば RFP 耐性あり群の菌陰性化は 38% にすぎず、耐性なし群では 70% であった。従来の結核化学療法で菌陰性化に失敗した場合、菌の耐性検査に基づいて適切な化学療法によつて菌陰性化をはかることになるが、KM, EVM, EB, TH が用いられることが多く、また PZA, CS なども用いられた。しかし、いずれの薬剤にもすべて耐性を示す症例については INH, RFP のような効果が優れ副作用の少ない抗結核薬が、さらに 2 種類以上あつてほしいものだと願わずにはおられない。

短期化学療法は今や世界の趨勢になりつつある。その基礎となつている見事な実験成績と臨床試験の成果をみると、なるほどと感銘をうける一方、果たしてこんなに割り切つていいのかと考え込まざるをえないのである。つい数年前まで S・H・P の長期療法が標準方式とされ、副作用のない限りできるだけ長く服薬を続けることに慣れてきたのであるから、より強くより短くという 180 度方向転換は、医師にとつても患者にとつても決して容易とはいひ難いのが現状であろう。

また国療化研の研究で化学療法中止後 3 年前後に 3 例の再排菌があり、そのうち 2 例に X 線の悪化を認めたことは重要である。少なくとも、適切な治療を適切な期間うけた患者での再発率は非常に低いから長期にわたる経過観察は不要であるとの意見には、にわかに賛成しかねると考える。それぞれの治療方式はやはり 5 年、10 年の遠隔成績によつて評価されなくてはなるまい。

しかしながら、従来の考え方から抜けきらず、X 線写真上の陰影にのみとられて、際限なく長期にわたる治療が行なわれている現状は反省の必要があるのであつて、INH, RFP を主軸とする化学療法においては結核菌検査のもつ意味が以前よりもさらに一層重要となつてい

対 策

現在なお発見時超重症例、早期死亡例がみられることは、早期発見という最も基本的な対策をゆるめてはいけないことを示している。

治療中断、不規則な服薬については主治医は勿論、看護婦、保健婦、ケースワーカーなどが互いに連絡を密にし、チームを組んで治療からの脱落を防止すべきである。

薬剤の副作用については常に細心の注意をはらい重篤な状態に陥らぬよう、薬剤の中止を含めて早い対応が必要である。

薬剤耐性についてみると、現状では初回薬剤耐性は、いわゆる初期強化治療の妨げになつていないようである。再治療では当然のことながら耐性検査成績に基づいて適切な薬剤の組み合わせによつて菌の陰性化をはかる。さまざまな努力にもかかわらず、菌陰性化に至らぬ場合、やはり手術も考慮しなくてはならない。多くの薬剤に耐性を示し、耐性のない薬剤も副作用のため使用できず、長年の入院を余儀なくされている少なからぬ人びとの場合、できるだけ体力の保持につとめる一方、副作用の少ない有効な新しい抗結核薬の開発が待ち望まれるのである。

お わ り に

結核化学療法は INH・RFP を主軸とする短期化学療法の時代を迎えた。化学療法の効果を妨げる要因をより少なくするため、結核減少のこの時期にこそ、より一層の努力が必要である。

コッホの結核菌発見 100 周年にあつて、結核零への願いを新たにするものである。

特 別 講 演 III

〔4月9日(金) 14:45~15:30 A会場〕

座長 (東大病老人) 原 沢 道 美

最近における胸部疾患の診断と治療の進歩

京都大学結核胸部疾患研究所 佐 川 弥 之 助

は じ め に

胸部疾患のなかで大きな地位を占める肺結核では、種々の臨床治験をふまえて INH, RFP を主軸とした強化化学療法術式が確立され、化学療法期間も9~12カ月という標準見解が出されるまでになり、最近の治療法は大きく進歩している。診断面においても気管・気管支結核の再認識が強調されるなど最近の進歩にはみるべきものが多い。しかし、本学会は日本結核病学会であり、専門家である会員の諸先生にその進歩を述べることは釈迦に説法であるので、本講演では抗酸菌症に関するものは省略することにした。

以下、疾病領域ごとに分けて述べていくことにする。

1. びまん性間質性肺炎および肉芽腫疾患

1) 診 断

まず、特筆すべきはびまん性肺疾患の診断法としての気管支-肺胞洗浄法 (Broncho-alveolar lavage, BAL) の確立であろう。本法は従来、呼吸器疾患の治療法として用いられてきたが、1977年 Reynolds らによつて診断時 BAL として報告されて以来、急速に検査法として普及してきた。本法により回収された気管支-肺胞洗浄液 (Broncho-alveolar lavage fluid, BALF) 中の活性を保持した諸成分の分析によつて過敏性肺臓炎、サルコイドーシス等のびまん性間質性肺疾患の診断が容易になったが、今日ではさらにこれら疾患の活動性の判定や鑑別、治療方針の決定にも利用されつつあり、今後ますますその発展が期待される検査法である。

次に、この方面の進歩としてはサルコイドーシスにおける経気管支肺生検 (TBLB) および血清 ACE (angiotensin converting enzyme) の診断法としての確立があげられる。TBLB によると BHL のみの症例でも100%に肉芽腫が証明されたとの報告がある一方、血清 ACE もまたサルコイドーシスの診断、活動度の判定基準として必須のものとなっている。

したがって、現時点ではサルコイドーシスの従来の診

断基準を「臨床所見→血清 ACE の測定→TBLB による類上皮細胞肉芽腫の証明→必要なら他の部位の生検」を基本とする基準に改訂すべきであろう。

診断基準といえば特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia, IIP) はその病名の統一とともに本邦において診断基準の改定案が出されている。

2) 治 療

本邦において、特発性間質性肺炎の治療指針の作成が制定され、プレドニゾロンパルス療法、プレドニゾロン、アザチオプリン併用療法等が採用され、本症の治療における prospective study が開始されることとなった。今後の成果が期待される。

2. 喘息および慢性閉塞性肺疾患

1) 診 断

喘息を中心とした診断面における最近の進歩は著しいものがあるが、これには呼吸困難を主訴とするいわゆる喘息様疾患に対する鑑別診断技術の進歩がその根拠となっている。

さて、喘息ではまず、滝島らのアストグラフの開発によつて、臨床的に気道過敏性と反応性を分けて測定しうようになったことは大きな進歩であろう。

さらに、運動性喘息 (exercise induced asthma, EIA) では McFadden らは EIA は運動時の呼吸亢進によつて温度、湿度などが不十分な空気が胸腔内気道を冷却し、この冷却によつて気道内の肥満細胞が脱顆粒し chemical mediator が遊離して起こるとし、この仮説に基づく冷却空気の吸入による気道過敏性の臨床的評価法が開発されている。

次に、喘息を初めとするアレルギー性疾患の臨床の場には RAST 法が導入され、PK 反応や誘発テストの必要性が相対的に低下しつつある。

また、木野らによつて、従来から考えられていた昆虫アレルゲンがアトピー性気管支喘息の原因抗原として位置づけされたことも診断面における大きな進歩であろう。さらに、わが国に特有であると思われるが、味噌、醤油、

酒の製造に必要な *Aspergillus oryzae* もアレルギー性疾患の原因真菌として位置づけられた。

2) 治 療

気管支拡張剤の最近における進歩は目覚ましいものがある。以下、これを列挙してみる。

まず、わが国で開発されたガンマ単位の微量で有効な第3世代の気管支拡張剤 procaterol が臨床に用いられ、さらに吸入用抗コリン剤 ipratropium の臨床応用、吸入用ステロイド beclomethasone dipropionate の臨床応用等がある。

また、以前から用いられてきた aminophylline の血中濃度測定が高速液体クロマトグラムを用いることで容易になり、適正な投与量を使用しううようになった。

さらに、SRS-A の構造式が決定されたことにより抗 SRS-A 薬の研究開発が期待される。

3. じん 肺

診断面でわが国において画期的な進歩がみられた。すなわち、千代谷は肺内粉じんの蓄積量と分布とを知ることができる磁界を応用した MPG (magnetopneumogram) を開発し臨床研究にまで進んでいる。じん肺の予防にも大いに期待しうう方法であろう。

4. 肺 腫 瘍

1) 診 断

CT (computed tomography) の改良・進歩に伴って、胸部疾患の診断にも必須の検査法となってきた。望まれるのは、悪性腫瘍と良性腫瘍との鑑別であるが、Siegelman らは胸部レ線像上の孤立性陰影に window level-180 H, window width 1800 H で 2~5 mm の薄層断層を利用して、腫瘍の大きさに応じた voxels 数から代表的 CT-number を計測した結果より 164 Hounsfield unit (H) 以上の腫瘍は良性腫瘍として 3~6 カ月間のレ線的経過観察のみでよいとしている。

また、肺癌の診断面では、本邦で早期発見法として、胸部レ線の double check と high risk group の喀痰細胞診の併用が再確認され、行政レベルにまでうつさつつある。しかし、一方 Taylor らは Mayo lung project の6カ年間にわたる4カ月検診の結果を報告し、現時点では早期発見による死亡率軽減の証拠はないとしている。いずれにせよ、早急の結論が望まれる。

2) 治 療

放射線治療では速中性子線のような新しい線源による治療や hyperthermia などの治療技術が導入された。

化学療法では新抗癌剤 Cis-Platinum が開発され、これを基本にして、例えば ADR, 5FU, MXI, VCR を加えた5剤併用療法が試用されつつある。さらに、小細胞

癌に対する化学療法の進歩は目覚ましく response rate が80%を超えるまでとなった。このため、外科療法は集学的治療法の中の寛解導入治療の一部分として位置づけられるようになった。

外科療法としては、肺機能温存を目的とした気管・気管支形成術の応用が盛んになつていいるが、Laser Surgery の進歩とともに YAG Laser, Argon-Dye Laser の内視鏡下での応用が開始されている。将来が期待される治療法であろう。

5. 肺 感 染 症

1) 診 断

この方面では Legionnaires' disease が中心となる。新しい致死性肺炎が1976年にはじめて報告され、1978年これに関するシンポジウムがもたれ、この原因菌に対し *Legionella pneumophila* の属名が提唱された。本邦でも原によつて初めて *L. pneumophila* が分離された。本症の発症形式は集団発生と院内感染とに分けられ、後者は opportunistic infection として起こるとされている。

さらに、1977年から1979年までの間に第2の Legionnaires' disease として注目された重症肺炎が発見され、この原因菌は *L. micadei* (または *L. pittsburgensis*) と命名された。この他、Legionaire 属には *L. bozemanii*, *L. gormanii* など少なくとも5種が存在するとされている。

確定診断は、①特異抗血清を用いての直接蛍光抗体法 (DFA)、②菌の培養、③間接蛍光抗体法 (IFA) による血清抗体価測定のうちいずれか1つが明らかに陽性であればつくつとされている。

2) 治 療

難治性慢性呼吸器感染症では *H. influenzae* から *Ps. aeruginosa* への菌交代が多いが、これに対し、緑膿菌にのみ特異的に効く Cefsulodin を使用する逆戻り菌交代という化学療法デザインが提唱された。

化学療法剤としては、新しいセフェム系抗生剤の開発が盛んで、Cefoperazone, Ceftizoxime, Cefmenoxime, 6059-S, SM-1652 等いわゆる第3世代の抗生剤として本邦で開発されたものが多い。

6. 呼 吸 不 全

1) 診 断

肺機能検査は非侵襲化への努力が着実にすすめられており、吉良らの経胸郭インピーダンス法、金野らのマグネットメーターによる胸部運動の測定等はそのあらわれである。

2) 治 療

ARDS 等急性呼吸不全に対する大量ステロイド療法、高頻度陽圧呼吸(HFPPV)の導入、慢性呼吸不全に対する持続性あるいは夜間 O_2 療法の導入等がみられる。さらに O_2 enricher の開発が盛んである。

おわりに

最近における呼吸器疾患研究の進歩は日進月歩であり、新しい疾患体系がうちたてられる日も遠いことではないと思われる。

コッホ結核菌発見100周年記念集会

——記念講演——

主催：日本結核病学会・財団法人結核予防会

〔4月9日(金) 17:40～19:00 A会場〕

I. 結核菌発見とその医学史的文脈

千葉大学 川 喜 田 愛 郎

II. 結核との闘いから学んだもの、今後の課題

結核予防会結核研究所 島 尾 忠 男

シ　ン　ポ　ジ　ウ　ム

シンポジウム I

結核菌研究の進歩

〔4月10日(土) 11:00~13:00 A会場〕

座長 (国立予研結核) 徳 永 徹
(結核予防会結研) 戸 井 田 一 郎

はじめに

座長 徳永 徹
戸井田一郎

1882年、ロバート・コッホが結核菌を分離、培養することに成功し、その病原的意義を明確にしてから100年が経過した。この間に、結核菌についての研究は目覚ましい進歩を遂げた。人類の最大の悩みの一つであつた結核症の病原菌としての意義や人体との複雑多様なかかわりについてはまずおくとしても、一個の細菌細胞として、結核菌を初めとする抗酸菌が、他のもろもろの細菌と異なり、実にユニークな性状をもつ細菌であることが明らかにされてきた。このような結核菌研究の進歩には、わが国の研究者の多くの輝かしい貢献があつたことはよく知られている。

結核菌発見100年を記念して企画されたこのシンポジウムでは、わが国の結核菌研究の伝統をうけついで最先端の結核菌研究の成果が紹介されることになる。形態の面から福士博士が電子顕微鏡による抗酸菌の微細構造について、遺伝の面から水口博士が抗酸菌のプラスミド(細胞質因子)とプロトプラスト化について、菌体成分に関連して矢野博士がミコール酸の構造解析と生理について、代謝の面から楠瀬博士が抗酸菌のスーパーオキシド・ジスムターゼについて、それぞれ講演される。

いずれも高度の機器と洗練された技術を駆使した、世界に誇る最先端の研究である。臨床や疫学の領域で活躍されておられる会員の方々には、多少なじみやすい点もあるかとも思われるが、コッホ以来100年という時間のもつ輝かしい意義を、細菌学の面から十分に味わつていただけるものと思う。座長としては会員諸兄姉のよりよい理解のために補助役をつとめることができれば幸いである。

1. 抗酸菌の微細構造

(弘前大細菌) 福士 主計

結核菌を染色して光学顕微鏡で観察し、その生物学的性状を知ろうとする研究は、極めて多数にのぼつたが、結核菌菌体の観察が充分に行なわれるようになったのは、電子顕微鏡応用の時代に入つてからのことである。結核菌をはじめとする抗酸菌の細胞構築について、わが国の研究者の手になる発見は多いが、他の細菌とぎわだつて異なる構造をあげて、抗酸菌の菌体構築を考えてみよう。

1. 細胞壁 (cell wall)

グラム陽性菌に共通な $200\sim 300\mu\text{m}$ の厚さを有するが、その表層に抗酸菌に特有な、対をなす細線維構造 paired fibrous structure が存在する(武谷ら)。分離された cell wall にも同様な構造が観察され、種々の有機溶媒処理の成績から、リピドを主成分とすると考えられている。cell wall に大部分の免疫活性物質が存在することが、最近一層明確となつた。フェリチン抗体法を用いて、抗原局在部位の形態学的確認が行なわれた。

2. 細胞質膜 (cytoplasmic membrane)

cell wall の内側にあつて、菌体細胞質を包む膜であり、極めて生物活性に富み、各種の脱水素酵素、呼吸酵素、透過酵素、細胞壁成分合成酵素などを含んでいる。

3. メゾソーム (mesosome)

細胞質内に存在する膜構造であつて、抗酸菌で初めて発見された構造である(篠原ら, Zapf)。これは細胞質膜と同じ二重膜構造を有し、細胞質膜の嚢入によつて形成されたものであることが明らかにされた。その後多種の細菌、とくにグラム陽性菌に恒常的な構造であることが見出され、Fitz-James の命名でメゾソーム mesosome と呼ばれるようになった。機能的には、細胞質膜の機能を有する物質がとくに濃縮された部位とみなされるが、染色体 DNA 合成と核分裂との関与で、その機能が注目される。メゾソームは高等生物細胞のミトコンドリアと equivalent ではないが、逆にミトコンドリアがメゾソー

ムを含有するのではないかという興味深い問いが、生物進化との関連で投げかけられている。

4. 核 (nucleus)

Kleinschmidtらの方法が抗酸菌にも適用されて、各種抗酸菌の核染色体 DNA の構造観察が可能となつた(福士ら)。グリシンとリゾチームを用いる、抗酸菌のスフェロプラスト作製法が水口・徳永によつて確立され、このスフェロプラストから低滲透圧液内に遊出、展開された *M. smegmatis* の DNA は環状で、1本のつながつた線維で、平均 $1,100 \mu\text{m}$ の長さを有し、推定分子量が 2.2×10^9 dalton であつた。この値は光学的方法で算定した各種抗酸菌の DNA のサイズとはほぼ一致している。*M. smegmatis*, BCG, ヒト型結核菌 $H_{37}\text{Ra}$ および $H_{37}\text{Rv}$, SM 耐性の *M. smegmatis* AC-5, 患者分離の多剤耐性ヒト型結核菌などから、スフェロプラスト化の方法に若干の工夫を加えることによつて、いずれも同様の DNA 線維を観察することができた。

SM 耐性の *M. smegmatis* の細胞からプラスミッド様の小閉鎖環状 DNA が分離できることを報告したが、その後水口らが遺伝学的手法を加味して、ミコバクテリアにもプラスミッドの存在することを証明した。

5. ポリフォスフェイト顆粒

塩基性色素で染まる異染顆粒で、電子顕微鏡では、電子密度の大きい顆粒として観察される。エネルギーおよび磷酸の蓄積形態であると考えられている(武谷ら)。

6. 線毛 (pili)

菌体表面の性的構造物として、大腸菌の雄性特異線毛 (F pili) が知られ、雄染色体はこの中を通つて雌細胞へ移行するとされているが、ミコバクテリアでも *M. smegmatis*, $H_{37}\text{Ra}$, BCG で見出された(徳永ら)。固型培地上に増殖した菌で、細胞当たり 1~2 本から多いものでは密生するものまである。しかし性的接合との関連は不明とされる。

抗酸菌はその化学組成上、とくに脂質含量が多く、形態観察の場合にも種々の困難を伴つたが、抗酸菌に特有ないくつかの微細構造が見出され、それらが他の細菌の構造研究に重要な示唆を与えた功績を見のがすことができない。

2. 抗酸菌の遺伝とその周辺

(産業医大微生物) 水口 康雄

抗酸菌における遺伝学の研究のレベルは、その研究対象である菌そのものが種々な理由から材料として好適でないこともあつて研究人口が少なく、最先端の研究が華々しく繰り広げられている大腸菌などに比べると、病原細菌学的には非常に重要な地位を占めているにもかかわらず、

必ずしも満足すべき状態に達していないのが現状である。

しかしながら抗酸菌のもつ他の細菌にはみられない種々の特異的な性状もすべては遺伝子の発現の結果もたらされた表現形に他ならないことを考えると、病原性、薬剤耐性、さらには各種の生物活性などの特異的な性状を遺伝学的な立場から明らかにしていくことは、抗酸菌を理解するうえで非常に重要であることはいままでもない。我々はこのような観点からこれまで抗酸菌の遺伝学的研究を進めてきた(徳永徹・水口康雄: 結核, 50: 412, 1975) が本シンポジウムにおいてはこの数年間我々の教室で進めてきた抗酸菌のプラスミッドの仕事と、最近新しく開発された遺伝子伝達の方法である細胞融合を抗酸菌にも応用する際に必要なプロセスであるプロトプラストの形成およびプロトプラストから桿状菌体への復帰についての仕事を御紹介したい。

1) 抗酸菌のプラスミッドについて

多くの病原細菌について薬剤耐性、毒素産生性、病原性などの医学的に重要な性状を決定する遺伝子がプラスミッド上に存在することが報告されてきている。我々は抗酸菌にもプラスミッドが存在するか否か、もし存在するとすればそれはいかなる機能を担っているかということに興味をもち、*M. intracellulare* など数種の菌からその分離を試みた。

その結果調べた菌株のほとんど全部に様々な分子量をもつプラスミッドが存在することが明らかとなつた。さらに検討を進めた結果、患者分離株である *M. intracellulare* 103 株においてはプラスミッドの存在の有無が集落の性状の変化(透明—不透明)や薬剤感受性の変化をもたらすことが明らかとなり、抗酸菌においてもプラスミッドの存在は普遍的なものであること、その中には医学的にも重要な役割を演じているものがあること、などが明らかとなつてきた。

2) 抗酸菌のプロトプラスト化とその桿状菌体への復帰

異なる菌株から作成したプロトプラストを融合させた後に細胞壁を有するもとの菌体へ復帰させるという細胞融合法が最近注目を引いている。この方法を用いると自然界では全く起こりえないような細胞間の雑種形成も可能となり、その応用範囲は極めて広いと考えられる。抗酸菌においてもこの方法が応用できるのではないかと考え、そこでまず *M. smegmatis* を用いて、プロトプラスト形成および復帰の条件について検討した。その結果、適当な条件下でグリシン、リゾチーム、lytic enzyme No. 2 等を働かせることにより高率にかつ安定な形でプロトプラストが得られることが知られ、次いで Mg^{++} , Ca^{++} 等を含む培地で培養することによりプロトプラス

トが元の桿状菌体へ復帰することが明らかとなつた。復帰の方法としては出芽→菌糸状発育→菌糸の断裂という形式と、プロトプラスト内に複数の新しい菌体で作られ、これが大きくなる場合の2通りのものが認められている。目下この方法を用いて細胞融合の実験を実施中であるが、今回は主としてこの復帰過程を形態学的に追究した結果について報告する予定である。

3. ミコール酸の構造解析と生理

(新潟大細菌) 矢野 郁也

結核菌研究100年の歴史の中で、とくに後半の数十年は生化学的研究の面で目覚ましい発展がみられた年であつた。その中で細胞膜や細胞壁の構造や機能に関する研究は、分子生物学や免疫学等関連分野の発展と相まつて、ひととき大きく飛躍した。その結果、細胞壁の水溶成分の精密な化学構造が、生理活性の発現に密接に関連していることが明らかにされ、今後も感染病理学的な面における貢献が大いに期待されている。また一方、Mycobacteriaの細菌学的性質の中で最もユニークな性質は、“抗酸性”であるが、その発現には大部分細胞壁構造が関与していることを考えるとこの分野の研究が大きく発展してきたことがよく理解される。このような“抗酸性”に関与する最も特徴的な菌体成分がミコール酸である。

今回そのような立場から、ミコール酸研究の過去から現在までをふり返り、また将来への展望を試みたい。

さてミコール酸は Order Actinomycetales に属する細菌に分布する細胞膜脂質成分で、Mycobacteria を初めとする“抗酸性”細菌やその近縁菌細胞壁の疎水性に寄与している。分類学的にはミコール酸の存在が“属”の定義に必須であり、またその構造が“種”によつて異なることから、菌種の同定には極めて重要な項目となつている。ミコール酸は天然では最も高分子の脂肪酸であり、炭素数も C_{20} から C_{90} 辺りまでの広範囲に及ぶが、その構造は一般の動植物および細菌細胞膜脂質の脂肪酸と異なり、 α 位に長鎖アルキル側鎖をもつ、 β -ヒドロキシ脂肪酸である。このような構造のために高温では不安定で、すでに1938年 Stodola らによつて初めてその存在が報告されて以来、約40年を経たにもかかわらず、最近まで詳しい分子種レベルでの分析や代謝の研究はほとんど行なわれていなかった。そこで我々はミコール酸研究の方法論を確立し、これを用いて化学分類学や生理的研究に役立てようとい図して研究を始めたのであるが、以下にその一端を紹介したい。

① ミコール酸構造の解析法

ミコール酸の構造解析の研究は、すでに長年にわたり多数のグループによつて行なわれ、ケイ酸カラムクロマ

トを中心とした分離法、元素分析や質量分析、赤外吸収や NMR スペクトル等による研究が行なわれてきた。中でも最も有力な解析法は質量分析で、ミコール酸の直鎖部分の炭素数や二重結合数、カルボニル基やシクロプロパン環、メトキシ基等の同定には必須とされている。ただ問題点はミコール酸が構造上高温に不安定なことであり、250~300°C では α - β (C_2 - C_3) 間で容易に炭素-炭素の結合が開裂(熱分解)してしまうことである。したがつて従来は“pyrolysis product” すなわちメロミコール(直鎖部分由来のアルデヒド)と α 側鎖に由来するメチルエステルを分析して構造解析がなされており、その方法を発展させて pyrolysis gas chromatography 等が行なわれてきた。けれどもこの方法では、intact なミコール酸の解析が不可能であり、各分子種の定量は極めて困難である。そこで我々はミコール酸の分子種をできるだけ元の構造のまま、簡便に、しかも定量性よく分析したいと考えて、ミコール酸メチルエステルの trimethylsilyl (TMS) 誘導体を、最近発展してきた新しい分析法であるガスクロマト質量分析(GC/MS) 法によつて解析しようと試みた。この方法は TMS 化が定量的に行なえることと、TMS メチルエステルは高温でも安定で、調製法が簡便なこと等から多数の試料の分析にも適しており、マススペクトル中のフラグメントイオンの情報量や内容も適度であると考えられ、 C_{60-70} 程度のミコール酸までは、極めて再現性よく結果が得られている(方法の詳細は文献参照されたい¹⁾⁻⁴⁾。最近では Silicagel 薄層クロマト、不飽和度を異にする同族体の分離に有用な硝酸銀薄層クロマトおよび GC/MS 法を組み合わせ、単一のミコール酸分子種を分離することが可能となつている。またこれらの他、米国のグループ(Takayama ら、および Gray ら)は、高速液クロ(HPLC)をミコール酸の分析に利用し、分子種の分離を行なっているが、GC/MS 法と異なり、各分子種の質量分析は、直接導入法によらなければならない点で改良の余地があるように思われる。

② ミコール酸分析の化学分類学への応用

ミコール酸は、前述したように Order Actinomycetales の特徴的な成分であり、現在までに Mycobacteria, Rhodococcus, Nocardia, Gordona, Bacterionema, Corynebacteria および Brevibacteria にその存在が知られている。炭素数は一般に Corynebacterium が最も短く、 C_{20-36} で偶数酸からなるのに対して、Bacterionema では偶数奇数多数の分子種からなる。また Nocardia では C_{52} が中心でテトラエンまでの二重結合同族体が含まれるが、Rhodococcus の各菌種は構成幅が大きく、 C_{30-34} (モノエンまで)、 C_{44-46} (ジエンまで)、 C_{58} (テトラエンまで) および C_{64-66} 前後のもの(ペンタおよび

ヘキサエンまで)等極めて多彩である。これらの菌に対して *Mycobacteria* のミコール酸は一般に炭素数が多く、subclass 組成が複雑で、菌種により著しく変化に富み、直鎖モノカルボン酸 (α ミコール酸)をはじめ種々のメチル側鎖やシクロプロパン環をもつもの、メトキン酸およびジカルボン酸等極性の異なる同族体が存在する。これらの結果から、*M. tuberculosis* complex は互いに極めて類似したミコール酸パターンを示し、*M. intracellulare-avium-scrofulaceum* complex とは明確な差が認められること、また迅速発育菌群中でも *M. phlei* のような発色菌群と、*M. smegmatis* のような非発色菌群との間にはジカルボンミコール酸の有無によつて大きく2群に分けられること、さらにこれらの菌種同士も分子種組成に明らかな差があることが見出された。その結果、従来位置づけの不明確であつた菌群 (*M. parafortuitum* と *M. clintohoferi* の差、*M. chelonae* と *M. fortuitum* の差、*Rhodococcus* の不均一性および *Gordona aurantiaca* の位置づけ等)の分類学的グループ分けが可能となつた。

③ ミコール酸組成の変動と細胞壁の温度調節

ミコール酸の構造は一定条件下で培養した場合、上記のごとく種特異的であるが、培養条件殊に温度を変化させた場合にその組成が変動する。この現象は、抗酸菌の温度適応現象の一つと考えられ、*Mycobacteria* の場合には主として炭素鎖長が、また *Nocardia* の場合には不飽和度が変化する。*Mycobacteria* 中最も発育温度領域の広い *M. phlei* の場合は、20°C と 50°C の間で α ミコール酸の炭素鎖長の差は C_4 にも達し、*M. asteroides* では飽和酸からテトラエンの間で変動する。このことは、生理的には明らかに適応性の変化であり、ESR を用いて証明された。すなわち抗酸菌細胞壁では温度変化時にも、その機構を維持するためにミコール酸が変動し適応していることが示された。

④ 安定同位元素を用いたミコール酸生合成研究

前述のごとく、ミコール酸生合成の研究は、従来の方法論的な困難のために、とくに分子種レベルでの検討はほとんど行なわれていなかった。我々は ^{14}C 放射性同位元素のみならず、 ^{18}O や ^{13}C 等安定同位元素ラベル前駆体の取り込み実験を行ない、GC/MS 法を用いて定量する方法について検討した結果、放射性同位元素と同等またはそれ以上の詳細な解析ができることを明らかにした。今後、これらの研究には、このような方法が有用となるものと思われる。

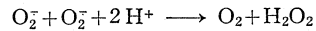
〔文 献〕

- 1) Yano et al.: FEBS Lett, 21: 215~219, 1972.
- 2) Yano et al.: Biomed Mass Spectrom, 5: 14~24, 1978.
- 3) Toriyama et al.: J Biochem, 88: 211~221, 1980.
- 4) 矢野郁也他: 質量分析, 27: 69~82, 1979.

4. 抗酸菌のスーパオキシサイドジスムターゼ

(大阪市大刀根山結研) 楠瀬 正道

Superoxide dismutase (SOD) とは、酸素分子から一電子還元で生じるスーパオキシサイドアニオン (O_2^-) に働き、次の反応を触媒する酵素である。



本酵素はあらゆる好気性生物の他に、多数の嫌気的生物中にも存在し、その生理的意義は有害な O_2^- を除去して細胞を保護するものと考えられている。なお最近の研究によると、過酸化水素 (H_2O_2)、一重項酸素 (1O_2)、ハイドロキシルラジカル ($\cdot OH$) の方が O_2^- よりはるかに生物に有害であることが明らかにされつつあるが、これらの活性酸素は生体内では主として O_2^- 経由でつくられる。一方、白血球やマクロファージが微生物を貪食する際に O_2^- を産生し、これが殺菌作用に重要な役割を演じることが知られている。これらの知見に基づいて、我々は結核菌をはじめとする病原性抗酸菌の宿主細胞内増殖にとつて、活性酸素の代謝が極めて重要であると予想した。抗酸菌のカタラーゼ、ペルオキシダーゼの報告は古くから数多いが、SOD に関する研究は全くみられない。そこで以下に数種の抗酸菌の SOD について行なつた、我々の実験成績について報告する。

(1) 結核菌の SOD

結核菌 H₃₇Ra 株をソートン培地に培養後、菌体をアルミナで破碎し、リン酸緩衝液で抽出、70,000 g 30分間の遠心上清を粗抽出液として用いた。その SOD 活性は 20~35 単位/mg で、他の細菌に比べて相対的に高い。粗抽出液を 65°C、5 分間加熱、除核酸、硫酸分画、DEAE セルロースおよびセファデックス G-150 カラムのクロマトグラフィーにより SOD を 270 倍精製した。本酵素は分子量 88,000、サブユニット分子量 22,000、濃厚溶液は黄色を呈し、電子スピン共鳴スペクトルにより 3 価の鉄シグナルを示し、原子吸光法で測定すると 4 原子の鉄を含むことが示された。また本酵素は培養中に菌体から多量分泌される。さらに H₃₇Rv 株から精製した SOD も H₃₇Ha 株酵素と同様に分子量 80,000 の Fe-SOD である。Fe-SOD は種々の細菌や光合成生物に存在するが、すべて 2 会合体と報告されている。その点、結核菌の Fe-SOD のみは 4 会合体で極めて特徴的である。次に H₃₇Ra 株の培養日数と SOD 含量の関係を調べると、菌体内 SOD 含量は培養第 3 週と第 8 週において最高値を、第 5 週では最低値を示した。一方、カタラーゼ含量は培養第 3 週で最高値を示し、以後急激に減少した。し

たがって培養第3週では、菌にとって O_2 と H_2O_2 の双方の除去が、一方第8週では前者の除去のみ必要であると考えられる。なお乳酸酸化酵素、イソクエン酸脱水素酵素、プロテアーゼ等の他のいくつかの酵素活性は培養時期によつて変動がほとんど認められなかった。

(2) 鼠らい菌の SOD

1%小川卵黄培地に約2ヵ月培養した鼠らい菌、ハワイ株(阪大森竜男博士より分与)を超音波で破砕し、70,000 g 遠心後えられた抽出液の SOD 活性は、100~200 単位/mg で、この価は今までに報告されたいずれの生物の SOD 活性と比べても桁外れに高い。本酵素は抽出液の全タンパク質量の約6%を占めると推定される。同抽出液より出発して SOD を約19倍精製した。本酵素標品は均一であり、分子量は45,000、サブユニット分子量は22,000、濃厚溶液はピンク色を呈し、1.7原子のマンガンの存在が示された。ハワイ株以外の鼠らい菌8株の抽出液についても SOD 活性はいずれも高く、故にこの性質は鼠らい菌に共通した生化学的特徴と考えられる。ハワイ株 SOD 抗体を用いて Ouchterlony 実験を行なうと、鳥型菌または *M. intracellulare* の SOD の場合のみ、鼠らい菌 SOD と完全に融合した沈降線を生じた。一方、結核菌や他の抗酸菌の SOD は、鼠らい菌 SOD とスパーを伴った沈降線を示した。この事実からも、鼠らい菌、鳥型菌、*M. intracellulare* 相互の密接な近縁関係が支持される。さらに鼠らい菌抽出液のペルオキシダーゼ活性も他の抗酸菌に比べて高く、活性酸素代謝の重要性が示唆される。

(3) らい菌の SOD

らい菌の感染増殖したアルマジロの肝臓(WHO の IMMLEP より分与)から Draper 法でらい菌を分離した。菌体を超音波で破砕し、75,000 g 遠心上清を抽出液として用いた。その SOD 活性は16~30 単位/mgで、他の細菌に比べて相当高値である。しかも感染組織よりらい菌の分離には、コラゲナーゼ、DNAse 処理をはじめ長時間かつ複雑な操作を必要とするため、その間にらい菌の SOD が、失活した可能性が考えられる。この点を考慮すれば、本来のらい菌の SOD 活性は極めて高いと推定される。本酵素の活性は KCN で阻害されないで、アルマジロ肝由来の Cu-SOD の混在する可能性は完全に否定できる。また H_2O_2 処理にも安定なので、Fe-SOD でなく、Mn-SOD と予想される。ゲルろ過により分子量は約4万と推定された。次に同抽出液のポリアクリルアミド電気泳動で数種の主要なタンパク質の band が認められ、SOD 活性はその一つと一致し、この band は鼠らい菌 SOD 抗体を加えると免疫沈降物として沈殿した。さらに同じ抽出液には著明なカタラーゼ活性も認められ、らい菌でも活性酸素代謝の重要性が考えられる。

(4) 他の抗酸菌や類縁菌の SOD

M. smegmatis, *M. phlei* や *R. bronchialis* から SOD を精製した。これらの菌の SOD はマンガンと鉄の両者を含む点(Mn, Fe-SOD)で極めてユニークで、他の生物の SOD では未だ報告されていない。なお抗酸菌 SOD の N 末端アミノ酸配列が、他の細菌よりも酵母ミトコンドリアの Mn-SOD に類似することは大変興味深い。

シンポジウム II

結核のサーベイランス

〔4月10日(土) 15:45~17:45 A会場〕

座長 (国鉄中央保健管理所) 栗原 忠雄
(結核予防会結研) 青木 正和

はじめに (1)

座長 栗原 忠雄

結核症の発生も死亡も減少した。結核疫学事情の好転がある。

背景には、発生と進展に対する知識の拡大があり、結核対策の技術面における進歩があつた。

しかし一方において結核問題の大きさと結核知識、技術の対応においてギャップが拡がりつつあり、効率、効果において問題が生じている。

1974年、世界保健機構・結核専門委員会は、いわゆる結核健康診断 (Indiscriminate tuberculosis case-finding by mobile mass radiography—略 MMR) の全面的廃止を強く主張した。日本においては、その前年1973年、結核予防審議会が、小・中学生を対象とした結核検診の間引と、BCG 接種の定期化を厚生大臣に答申し、翌1974年より法制化、実施の段階を経過した。

さらに追い討ちをかけるように1981年、公衆衛生審議会は、高校生レベルまで検診の間引きを答申している。

結核対策の量的側面における名誉ある撤退とも言える。しかし撤退には、規模、段階とともに、方向、方法、そして質的側面における補強、改善の期待を内蔵しているのである。量と質の両面からみて、結核対策全般の見直し、そして再編成の時期とみる。

どこに、どういう問題があるか？ それは何に原因するのか？ それには、どう対応するのか？ そして対応の結果は、どうだつたのか？

それをコミュニティ パービス において、常時、ダイナミックに対応するサーベイランス システム の強化がますます必要になる。

暗夜に鉄砲はうてない。危険であり、無駄である。

結核問題は動いている。対応する技術も動かなければならない。

坦々とした補装道路は今までも、なかつたし、今後もない。

結核症は感染症なのである。コミュニティにおける人

から人への結核菌の伝播をブロックするのが結核管理の目的である。結核管理のおおのの側面における改善とともに包括的な結核管理体系の絶えざる再検討が必要である。

今回のシンポジウムは、明日への、革新的な結核対策を志向しながら、その科学的ベースとしてのサーベイランスによる現状の結核問題全般のレビューである。

はじめに (2)

座長 青木 正和

今後の結核対策の中心となる結核サーベイランスは、現在、解決を迫られている多くの問題を抱えている。試みに主な問題を以下に挙げてみた。これらの問題のすべてを本シンポジウムで討議することは勿論、不可能である。しかし、○印を付したものについては討議を行ない、あるいは簡単にふれてもらつて、現段階でのある程度の結論を得たいと考えている。

I. 結核まん延状況に関連して

- ① 現在のわが国の結核問題の大きさをどう捉えるか
- ② わが国の結核は順調に減少しているといえるか
- ③ 若年層での罹患率の減少速度が鈍化しているように見えるが、心配はないか
- ④ 地域格差は縮まつたか、大きくなつたか、あるいは変わつてきているか
- ⑤ 地域格差が生じた要因は何か、どうすれば縮められるか

○⑥ 5年後、10年後の将来予測

- ⑦ 乳幼児、小児での結核感染状況
- ⑧ 感染危険率の推移の監視

II. BCG 接種に関連して

- ① 乳児の BCG 接種率は十分に高いか
- ② BCG 接種の技術に問題はないか
- ③ BCG 接種の副反応の種類と頻度
- ④ BCG 接種によつて、現在、何人の発病が防がれているか

III. 結核集団感染に関連して

- ① 結核集団感染は、どんなところで、どのくらい発生しているか
- ② 結核集団発生対策としての情報収集と、事後措置に問題はないか

IV. 患者発見に関連して

- ① わが国の結核患者の何%が発見されていると考えられるか
- ② 39歳までは集団検診の間隔をのばしても本当に安全か
- ③ 受動的患者発見は今後の患者発見の中心になると考えるが、問題はないか
- ④ 発見が遅すぎる例は、どこに、どのくらいみられるか
- ⑤ 家族検診、接触者検診は必要な対象に適切に行なわれているか

V. 化学予防に関連して

- ① 化学予防は必要な対象に適切に行なわれているか
- ② 20歳未満の発病例で、化学予防を行なっておくべきだったと考えられる例は多くないか

VI. 結核治療に関連して

- ① 結核治療成績は全体として満足すべきものといえるか
- ② 治療失敗例—結核死亡、慢性排菌者は、どこから、どのくらいでているか
- ③ 治療中断例は、どこに、どのくらい見られるか、中断の理由は何か
- ④ わが国で治療されている患者の80%以上ははじめから菌陰性であるが、結核対策上どう評価されるか
- ⑤ 治療完了者からの再発例はどのくらいあるか
- ⑥ RFP の普及後にも2年以上の長期治療例は非常に多いが、これはどう評価されるべきか
- ⑦ 6カ月を超える長期入院例は、どこに、どのくらいあるか
- ⑧ 肺結核による肺機能障害者は、どのくらい発生するか、その予後はどうか
- ⑨ 初回耐性の頻度

VII. サーベイランスのシステムに関連して

- ① このような問題の答を常に正しく把握するために、どんな情報が必要か。国レベル、県レベル、保健所レベルでのそれぞれの対応
- ② 疫学モデルを用いて、今後のわが国のBCG接種、集団検診、治療などのあり方を数量的に評価すること

サーベイランスは結核対策の中で考えるべきものであり、現行の対策をどう改善すべきかを具体的に明らかにしなければならない。しかし、本シンポジウムでは、具体的改善策を考えるより、現状を正しく分析し、問題点

を明らかにすることに中心を置きたい。幅広い分野で活動している本学会会員には、その方がよいと考えるからである。

1. わが国の結核まん延状況の推移と問題点

(自治医大公衆衛生) 柳川 洋

わが国の結核医療費の総額は1979年度の推計では2,140億円、国民総医療費10兆9,510億円の2.0%に相当する。また1979年7月に行なわれた厚生省患者調査によれば、1日受療患者総数828万人のうち、結核患者は77,000人(0.9%)となっており、入院患者のみについてみると、総数118万人のうち55,000人(4.7%)を占めている。また同じ調査による結核退院患者の平均在院日数は370日であり、全疾患の平均在院日数55日の7倍弱と長く、第1位精神分裂症の571日に次いで第2位となっている。

最近わが国の結核死亡率は順調な低下傾向を示しており、1980年には死因順位も第13位にまで下がった。この事実より、一部に日本の結核はすでに解決済みであるという考えもみられるが、これは間違いである。わが国の平均寿命も順調な伸びを示し、1980年の計算では男73.3歳、女78.8歳とすでに世界最長寿命国の仲間入りをしたといわれているが、結核死亡率に関する限り、現在でもなお欧米先進諸国に比べて20年以上の遅れをとり、オランダ、デンマークの1956年の水準に達したところである。

本シンポジウムでは、まず戦後わが国がたどってきた結核疫学の変遷を概括的に述べ、次いで結核の地域格差の推移と現状に関連した要因についてやや詳しい分析を行なう。

また急速に進む人口の高齢化に伴い、疾病構造が変化する中であつて、将来わが国の結核のまん延がどのように変貌していくかについての予測も行なう予定である。

① 年次推移

結核流行の年次推移を示す指標としては、結核死亡率、結核登録者に関する定期報告による結核新登録患者率(罹患率)と年末現在活動性登録患者率(有病率)、厚生省患者調査、病院報告、国立療養所年報などによる受療患者率などが既存資料として利用できる。これらのいずれの資料をみても、過去20年間の減少傾向は著しく、いずれも対数直線的な下降傾向を示し、死亡率では1/6、有病率では1/5、罹患率では1/7に減少した。しかし、地域、性、年齢、社会階層など、特定集団におけるまん延度の偏在化が進んでおり、これらの集団では必ずしも上述のような減少傾向を示していないことに注目しなければならない。

② 性・年齢分布

結核死亡率、罹患率、有病率のいずれをみても、年齢傾向は以前は青年期に高率を示していたのに対して、最近は年齢とともに上昇する型に変わってきている。とくに70歳以上の高年齢層では、ほとんど減少傾向を示していない。結核患者の高齢化は、入院患者の増加と固定化、病像の複雑化の要因となる。さらに社会福祉、リハビリテーションなどが重要な課題として提起される。

性別には女子は順調な低下傾向を示しているのに対して、男子はとくに高年齢層で低下傾向が鈍い。このような男女差をもたらした要因を考えると、戦前戦後の社会経済環境の変遷を無視することはできない。これらの点についても若干の考察を加える予定である。

③ 地域格差

都道府県別にみた結核まん延度の地域差は、結核まん延の減少にもかかわらず最近開く傾向にある。主な指標を用いて都道府県差をみると、結核死亡率では4倍、有病率、罹患率ともに3倍の開きがある。結核まん延度の強い地域は、戦前の大都会および北陸を中心とした地域から最近の四国、九州へと明らかな移動のみられることは周知の事実である。このような著しい地域差をもたらした要因としては、過去の結核流行の程度、生活水準、都市化の程度、結核対策の浸透度（予防、早期発見、治療、患者管理）など多くの項目が挙げられる。

本シンポジウムでは、最近2年間の結核登録者に関する定期報告の資料と過去10年間の結核死亡率標準化死亡比（SMR）を保健所単位にリンケージして、地域単位の考察を加えたい。また上述のSMRに関しては、全国3,200市町村を対象に主な社会経済指標（所得指標、第1次産業就業人口割合、人口密度など）との関係を統計的に観察し、地域格差をもたらす要因について考えたい。

④ 将来予測

結核化学療法が導入されてから30年、わが国の結核は着実な減少を続けている。とくに若年層では劇的な改善がみられ、これに対応して1974年には結核予防法が改正され、結核健康診断、予防接種の実施方法にも大幅な変更が加えられた。

過去の歴史からも明らかなように、結核のまん延は各時代の集団免疫、社会経済的な変化、生活水準、結核対策の浸透度に敏感に反応しながら現在に至っているため、将来おこりうるこれらの要因の変化を充分考慮しなければ正しい将来像を予測することはできない。

しかし各種の結核まん延度指標の最近の年次推移、性、年齢傾向、地域差などは、いずれも安定した動きを示しており、結核対策の手をぬかない限り、現在の減少傾向は続けていくものと考えられる。

結核撲滅に少しでも近づぐために今後とも強力な、かつ効率的な結核対策の推進が望まれる。

2. 結核集団感染のサーベイランス

（東京都衛生局） 長岡 常雄

東京都では、昭和49年の学童検診の定期化以後、結核集団感染の恐れのある施設で患者発生があつた場合、直ちにその施設から保健所に通報し、一定の様式で情報を集め、適切な対策を行なうよう努力を重ねてきた。現在では多くの都道府県で一定の方式による結核集団感染対策を実施しているが、我々はすでに7年間の経験を重ねているので、その成績を報告し、問題点を述べる。

（1）集めている情報

保育所、幼稚園、学校などで結核患者発生があつた場合、菌所見、病型、症状の種類、症状発現の月日、発症後の通学、勤務状況など、周囲への感染曝露の程度を知るための情報を一定の様式で集める。これによつて定期外検診の必要性の有無、その範囲、時期などの資料とするとともに、関係機関との情報交換に役立てている。

（2）学校などの施設内での患者発生状況

昭和50年に東京都各区は特別区となり、そのうえ、情報が送られてくるか否かには関係者の理解その他が大きく関係するので、頻度などについては必ずしも完全なデータとは言えない。しかし昭和49年度以降、各年度に18, 17, 17, 27, 34, 29 および24件、合計166件の情報が集められており、学校などで集団感染対策を必要とする件数は決して少なくなく、また、最近になつて減少せずむしろ増加の傾向を示していることは注目される。

結核集団感染を疑つて定期外検診を必要とする患者発生の頻度をみるため、比較的確実に情報が得られたと考えられる東京都保健所管内（23特別区を除く。市部、郡・島部で人口約326万人）で昭和53年1月から55年12月までの3年間に把握された施設内結核患者発生件数をみると44名で、人口10万人当り年間0.45件であつた。

年末の結核定期報告の資料から、集団発生管理対象人口での患者発生数を推計すると、全国では塗抹陽性例だけでも400人以上にのぼると考えられ、結核集団感染対策の重要性が痛感される。

（3）発生施設

最近7年間の166件の発生施設をみると、保育所18、幼稚園3、小学校48、中学校32、高校43、その他22件で、小学校および高校での発生が多い。

東京都保健所管内の3年間の44件でみると、幼稚園、保育園など7（職員6、園児1）、小・中学校23（教職員14、児童・生徒9）、高校8（教職員2、生徒6）、大学・専門学校など2（学生2）、成人を扱う施設2（収容者2）となつている。

（4）患者の発見方法

東京都7年間の166件でみると、医療機関発見は54件、32.5%を占めていたが、定期検診発見は70件、42.2%を占めており、学校などの結核管理のうえでは、定期検診がなおかなりの役割を果たしていると考えられた。

東京都保健所管内3年間の成績でみると、定期検診発見13(菌陽性6, 陰性7), 医療機関発見29(菌陽性18, 陰性11), 人間ドック1(菌陽性), 家族検診1(菌陰性)であつた。

(5) 定期外の接触者検診の状況

東京都7年間の166件中、113件では定期外検診が行なわれ、ツ反応検査、X線検査とともに実施数は1万件を超えている。このうち20件では、要医療、要観察、または化学予防対象者が発見された。

東京都保健所管内3年間の成績では、最低5名、最高295名(平均95名)の検診が行なわれ、1名の活動性肺結核患者が発見されたが、この患者と初発患者との因果関係は明らかでなかつた。

以上の経験を通じて明らかとなつた結核集団感染対策の問題点と今後のあり方について、報告を行なう予定である。

3. 患者発見のサーベイランス—受動的患者発見の実態と問題点について

(大阪府衛生部) 山口 亘

若年層を中心とした結核事情の順調な改善により、近時結核集団検診による患者発見効率は著しく低下してきた。昭和30年には定期検診発見率が全体で0.5%、学校検診のみでも0.4%と高率を示していたが、昭和38年にはまず学校検診の発見率が、次いで昭和46年にはすべての定期検診の発見率が0.1%を割り、学校検診に至つては昭和52年より0.01%という低発見率となつた。一方、昭和48年の登録者調査における発見方法別分類では、医療機関での発見率が肺結核活動性総数の73.1%、感染性総数の77.9%に達しており、集団検診に対するこれまでの評価は再検討されるべき時期を迎えた。

そこで厚生省厚生科学研究・千葉班は昭和54年の初年度に(1)若年層の結核の将来の動向と結核患者発見の現状、(2)高校生・大学生における結核集団検診の現状、(3)先進諸国における結核患者発見方策の現状、(4)モデル分析による集検の効果の評価等について調査検討を行なつた。その結果高校生・大学生での罹患率は著しく低下したものの、患者発見を集団検診に依存する比率が今なお高いことから、これら学生・生徒に対する集団検診を直ちに全廃することにはならないとしたが、結核まん延状況の改善予測とそれを踏まえたリスク・ベネフィット分析の結果から、若年層での将来の結核患者発見方式は受動的

患者発見に重点を置くべきだとする考え方を明らかにした。こうしたことから当研究班は、昭和55年度にわが国における受動的患者発見の現状分析と問題点の究明を研究課題とした。以下はその報告の概要である。

〔対象ならびに方法〕 新潟、愛知、奈良3県下の各保健所に昭和55年7月1日より12月31日までの6カ月間に、また大阪府の全保健所に同年9月1日より56年2月28日までの6カ月間に新たに登録された39歳以下の肺結核患者を対象とし、うち発病時に有症状であつた者については、症状の出現から診断が確定するまでの過程を保健婦の問診により詳細に調査した。

〔成績〕 新登録者中発病时有症状肺結核患者は746例であつたが、症状出現から受診までの期間をみると2週以内の早期が59.1%、以後1カ月までが10.1%、3カ月までが11.1%、3カ月以上経過後が12.1%であつた。また受診後診断確定までの期間では2週以内が49.3%、以後1カ月までが14.9%、3カ月までが18.0%、3カ月以上が12.6%であつた。これら症例での patient's delay ならびに doctor's delay に影響する要因は次のごとくであつた。

1. Patient's delay に影響する要因

性別では受診の遅れに差をみなかつたが、年齢別では症状出現後受診までに3カ月以上を要した者の比率が19歳以下で2.0%、20歳代で10.1%、30歳代で17.0%と年齢増に従つて高率を示した。発病時の症状としては咳嗽65.4%、倦怠50.0%、発熱47.7%等が主なもので、これらの症状別に2週以内の早期受診率をみると、発熱が70.8%、血痰・咯血が67.9%、胸痛が63.9%と高く、咳嗽、咯痰、倦怠等では受診の遅れが認められた。初発症状をどう考えたかの設問では「風邪だと思つた」が52.9%を占め、「何となく心配」11.0%、「そのうち治る」7.4%の順であつた。「結核かも知れない」とした者は全体の6.3%に過ぎなかつたが、早期受診が最も高率にみられ、「喘息」、「そのうち治る」と思つた者では受診の遅れが目立つた。職業別に受診までの期間をみると、2週までの比率では無職、農林・漁夫、高校・大学生で高率であり、3カ月を超える者の比率では自由業、商人・職人、常用労務者、家事従事者で高率に認められた。

2. Doctor's delay に影響する要因

最初に受診した医療機関別では開業医が51.5%を占め、私立病院16.6%、国公立病院15.7%の順であつた。これらの医療機関でのX線検査実施率は全体で80.3%、国公立病院で94.9%、保健所で92.3%、私立病院で88.7%、開業医で70.1%であり、また結核菌検査実施率は全体で44.1%、国公立病院で78.6%、保健所で76.9%、私立病院で54.8%、開業医で26.0%であつた。これらの検査実施の有無は当然のことながら早期診断に影響し、2週以

内の診断確定の比率が保健所69.2%, 私立病院59.7%, 国公立病院57.3%であつたのに対し, 開業医では40.9%にとどまつた。

〔考察ならびに結論〕 呼吸器有症状者が肺結核と診断されるまでの過程を調査し, patient's delay には症状の種類, そのときどう考えたか, 職業等が関係しており, doctor's delay には最初の医療機関での検査の実施状況が大きく影響することを明らかにした。一般住民の結核に対する関心が薄らいでいる今日, 地域における受動的患者発見方式の効率化を図るには, 行政を中心に有症状時受診の促進に努めるべきであり, 受診の遅れが組織的な健康管理の行なわれていない階層に偏していることから, とくにこれら階層への具体的な対応策を検討しなければならない。医療側の結核への関心の低下も問題であるが, 医療側に起因する発見の遅れは何としても解消したいものである。

なお当研究班は56年度においても, さらに症例数を増して受動的患者発見の実情を調査しており, その成績をも含めて報告する予定である。

結核集団検診の効率化の対象集約に関する研究班: 班長・千葉保之(国鉄) 分担研究者・青木正和(結核予防会結研) 協同研究者・森亨(結核予防会結研) 吉田哲彦, 遠藤和男(新潟県衛生部) 清水国樹, 藤岡正信, 五十里明(愛知県衛生部) 山口亘(大阪府衛生部) 丸上昌男(奈良県衛生部) 三上理一郎(奈良県立医科大)

4. 結核治療のサーベイランス (1)

(沖縄県環境保健部) 大嶺 経勝

沖縄県では1975年から登録患者の情報を電算機を用いて県中央に集中化してサーベイランスに応用している。演者はこのシステムを用いた結核患者の治療の評価について報告する。

治療の評価で最も基本的なことは患者の経過の追跡である。しかし, 従来登録患者について行なわれたのは多く一時的の断面的な観察であり, これにより経過を間接的に推定していた。電算化システムはこのコホート観察を容易なものとし, 患者の状況の流れに関する詳細な指標を与えてくれる。

〔菌陰性化率〕 1975年から1980年までの新登録患者のうち当初排菌のあつた1,489人の菌所見の追跡により累積菌陰性化率を算出した。この際, 陰性化する前に死亡・転出等で観察が中断された症例の影響も考慮に入れるべく, 生命表法を応用した。全体では累積菌陰性化率は6カ月で83%, 12カ月で90%, 24カ月95%であつた。これはより便宜的な方法で算出されたオランダの最近の成績にほぼ比較しうる結果である。1975~77年と78~80年

との間では最初の1年までは菌陰性化の速さに差はないが, 2年目では後者の方が良くなっている。

〔治療期間〕 全国的には長すぎる治療が問題とされるが, 沖縄県は全国一短いと推定されている。やはり生命表法を用いて累積治療終了曲線を描いた。代表値として半数が治療を指示終了するまでの期間をとると, 全体で20カ月となり, これは専門的医療機関での観察と比べるとかなり長い。この期間は年々短縮されてきており, また県内の保健所間の差も是正されつつある。

〔患者死亡率〕 治療開始後1年以内に肺結核のために死亡した者の割合を治療成績の指標としてみると, 1975年以降では2.5%(排菌例), 0.60%(非排菌例)と計算された。これは1975~77年で1.0%, 78~80年で1.3%であり, RFPの普及(例えば最初の使用薬としてSM・INH・RFPが使われる割合は1975~77年7%, 78~80年30%)にみられる治療内容の向上に関係しないように思える。これら早期の死亡には患者発見の遅れ, それも主として医療側の問題が大きく関係していることが推察される。これについてのより詳細な観察については当日報告する。

治療放置(脱落)と再発については現在のシステムでは正確な観察が困難であるが, とくに問題になるほど大きくはない。

上記のような治療に関する基本的なパラメーター値が具体的に知られるようになったので, これにより我々の結核治療の根本的な方針について経費/便益的分析を試みた。その一つの方針とは排菌のない患者を治療すること, もう一つは排菌がなくなつてしばらく経過した患者になお治療を継続することである。これらの方針による治療の利益と経費を上記の観察により求め, 治療しなかつた場合の不利益(経費増)を他の既存の観察や仮定により求め, 両者を比較する。これらの成績についても当日報告したい。

沖縄県の結核治療のサーベイランスの利点は, 治療が大部分は保健所と少数の専門医療機関に集中されていて, これが情報システムを一体化されているところにある。年数回開かれる研究会には評価成績がこれらの多くの主治医の参加のもとに検討され, その結果は直ちに診療に反映される。今後サーベイランスの成績を患者発見の入口となる一般診療機関に如何にフィードバックするか, がさしあたりの課題である。

5. 治療失敗例の分析

(愛知県衛生部) 五十里 明
藤岡 正信

1. はじめに

近年の結核化学療法はの進歩により, 治療期間の短縮が

なされ、再発例の減少も期待できるようになった。また大部分は早期に菌陰性化が得られ、予後は極めて良好となった。しかし、今なお不規則治療患者、結核菌持続排菌患者に遭遇することもまれではなく、今後の結核対策を推進するうえでも、これらの実態を把握することは重要であると思われる。そこで今回は、治療失敗例、とくに治療中断例および慢性排菌例に焦点を絞り、分析・検討を試みたので報告する。

2. 治療中断例について

① 方法

愛知県では、昭和54年末現在の結核登録者について、県下全保健所よりおのおのに56項目の情報を収集し、電算機処理で情報集積を行ない、この情報をベースにして、昭和55年から結核サーベイランス体制を開始している。その中から、昭和55年末現在登録中で、医師の指示によらず患者自らの判断で治療を終えた者を抽出し、これを自己中止者として、初回治療内容・治療期間・登録時菌成績による以下の条件づけを行ない、本来の治療中断者、治療充分と思われる者、どちらにも属さない者の3群に分類した。

- ① INH+RFP を含む初回治療で菌(+)→中断：9カ月未満、充分：13カ月以上
- ② INH+RFP を含む初回治療で菌(-)→中断：6カ月未満、充分：10カ月以上
- ③ SM+INH+PAS の初回治療で菌(+)→中断：18カ月未満、充分：25カ月以上
- ④ SM+INH+PAS の初回治療で菌(-)→中断：12カ月未満、充分：19カ月以上

おのおのの中間の治療期間は、どちらにも属さない者とした。また調査の母数には、RFP の使用が唱えられ始めた昭和50年から54年の5年間の新登録者とした。

② 成績

自己中止者は、新登録者総数 14,597名中、659名に認められたが、上記の分類から、菌成績の不明確な者 102名、治療内容の異なる者 193名を除いた 365名を今回の調査の対象とし、その内訳は、中断者 125名34.3%、治療充分と思われる者 204名56.0%、どちらにも属さない者 35名9.6%であった。そこで、中断者 125名の登録時の要因を検討したところ、中断者の多く認められたものは、職業では常用（1カ月以上雇用の筋肉労働者）（ $p < 0.005$ ）活動性分類では広汎空洞以外の感染性（ $p < 0.05$ ）年齢では30代（ $p < 0.05$ ）であった。中断後に保健所が入手した情報について検討すると、登録時および治療中に菌(-)で、中断後菌(+)の者は2名であり、いずれも治療を再開していた。また、活動性分類から治療を必要とするにもかかわらず、放置している者は16名12.8%に認められた。なお中断後の状況については、さらに個別

調査が必要であり、中断から次の情報入手までの期間、再治療数等についても検討する予定である。

3. 慢性排菌例について

① 方法

(i) 一次調査：結核病床を有する愛知県内の18病院に調査票を依頼し、昭和52年9月30日現在入院中の結核患者の中で、入院期間1年以上でなお菌(+)のものを慢性排菌例とした。

(ii) 二次調査：昭和53年9月に、上記慢性排菌例の結核菌検査成績および1年後の予後を調査した。

(iii) 三次調査：愛知県内4病院における慢性排菌例の入院までの経過、化学療法歴、入院時の胸部X線所見、入院後の治療経過を調査した。

② 成績

一次調査・二次調査からの慢性排菌例は、全入院患者 2,080名中215名、10.3%に認められた。慢性排菌例の内訳は、性別では全入院患者との比較で、むしろ女性に多く、年齢では60歳以上が47.4%を占めた。初回治療開始時期は、一次薬使用が中心であつた時期(昭和39年以前)のものが3/4近くを占め、RFP 使用が普及した最近の発症例は少数であつた。入院前治療期間では5年以上の既治療が36.5%にみられ、使用薬剤ではすでに二次薬使用が45.3%に認められた。入院期間では大多数が3年以上、排菌回数では大多数が持続排菌であつた。胸部X線所見では広汎空洞を有するものが高率であつた。

慢性排菌例の1年後の予後は、二次調査から得られた慢性排菌例 215名に対し、死亡32名、入院継続 166名、事故退院10名、軽快退院はわずかに7名3.3%と不良であつた。慢性排菌例の予後に関係する要因として、三次調査から得られた 170名について検討した。その結果、影響を与えると考えられる因子には、発症が昭和45年以前、入院期間2年以上、入院前の長期化療歴、抗結核剤の多剤既使用、入院時病型が広汎空洞型であることの5点であつた。なお今回の報告では、昭和55年以後に新しく慢性排菌例となつた者の把握ならびに慢性排菌例の予後について、追跡を行なう予定である。

6. 低まん延時代の結核サーベイランス —県単位での結核サーベイランス

(結核予防会結研) 森 亨

結核のサーベイランスは、扱う情報の内容から大きく疫学的サーベイランスと、対策的サーベイランスとでもいうべきものに分けられると考えられ、またその焦点の地域水準に応じて国レベル、県レベル、保健所レベル等ごとに実施さるべきものであろう。演者は、県レベルでの対策的サーベイランスの方法論について、演者らの研

研究室が1975年以来、将来のモデルとして開発してきた沖縄県の結核登録情報集中化電算システムの内容や問題点について主として報告し、さらに国レベルの疫学、対策サーベイランスについても多少触れることにする。

1. 沖縄県の登録情報集中化システム

〔概要〕 全国的には保健所ごとに通常患者登録票（ビジュアルカード）を媒体として手作業で行なわれている情報の管理を、併せて県中央に集中化し、情報管理の精度向上、迅速化、内容の充実化をすすめる、これによつて登録管理の向上と結核対策の改善を旨とする、というのが目的である。実施の前提条件はシステム化に伴う現場の最小負担、出力情報の県および保健所段階への最大のフィードバック（による業務改善）としている。①入力情報資料：発生届、医療費公費負担申請書、管理検診結果連名簿、病状不明者問い合わせ簿、登録除外者連名簿。これらのいくつかはマークシート化されており、他は中央で手でコーディングして入力する。②出力：主なものは、年末報告全様式、年末現在総登録者一覧、病状不明者名簿、不活動性者名簿、それに年3回開催される県サーベイランス研究会の討議資料（例：年次中途までの新登録患者の速報、慢性排菌患者一覧、要鑑別患者一覧、各種コホート分析成績等）。③使用機器の編成：WANG 2200VP（CPU メモリー 32KB）、カード読取器、光学マークシート読取器、ディスク装置、フロッピーディスク装置、ラインプリンター。

〔運営〕 運営の最高の機関は県サーベイランス委員会であり、これには県環境保健部長、予防課長、全保健所長が加わり、システムの管理・運営にあたっている。同時にこの委員会の開く研究会（年3回）は、システムの出力

の県、あるいは保健所へのフィードバックの窓口でもあり、この点はこのようなシステムの運営上大きな利点となつている。

〔実績・検討〕 1975年以來の種々の試行錯誤の結果79年末頃にシステムが確立した。その後も機械的な面、あるいは実施手順の上でいくつかの改変が加わつてきている。実績のうち、電算化の最大のメリットとしては患者の縦断面観察が容易に行なえるようになったこと、中央への集中化のメリットの大きいものとして治療・管理基準の統一化・保健所間格差の是正、医師・保健婦等関連職員の問題意識の高揚と具体化等がある。これらおよび現場・中央での作業量等についても具体的に報告する予定である（治療評価に関しては本シンポジウムで大嶺が報告する）。今後の問題点としては、システムから得られる情報をいかに患者発見にまでフィードバックするかが最大のものである。一般医療機関の結核への注意の維持・喚起そして、治療終了者のハイリスクグループとしての検診体制への組み込み等。このシステムの他府県への応用可能性については（最近これを参考にして愛知県が独自のシステムを設計して運転を開始した）、充分なフィードバック機構が保証されれば、とくに問題はないと思われる。

2. 全国的にみた結核問題の傾向の分析

最近の結核のまん延状況を罹患率を指標として、年齢階級別あるいは地域別に検討し、それらの間の偏在傾向を観察したので、本シンポジウムの柳川の報告に追加する。また結核まん延を示す指標として本来感染性・菌陽性結核に関するものの現在における信頼性についての検討も報告する。

シンポジウム III

結核の悪化

〔4月9日(金) 11:30~13:00 A会場〕

座長 (名古屋市立大第2内科) 山本 正彦

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えば、以後の悪化は数%にすぎないといわれている。

本シンポジウムでは最近わが国でも定着したと思われ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、実態および真の意味での結核の悪化と鑑別すべきものを明らかにし、それらの実地臨床的な取り扱いを中心にパネルディスカッション風に討論したい。

まず亀田氏よりは結核の悪化の定義および概念が短期強力治療においても、以前のままでよいのかについて話題を提供していただく予定である。次いで吾妻氏からは短期強力治療時代における悪化の実態および悪化を起こしやすい要因を明らかにしうることについて論じていただくことにしたい。さらに真の意味の悪化と鑑別すべきものとして、浦上氏からは強力治療中に起こりやすいとされているいわゆる初期悪化について、下出氏からは非定型抗酸菌の排菌について、最後に泉川氏からは肺感染症および肺癌について述べていただく予定である。

1. 悪化の概念

(大阪府立羽曳野病) 亀田 和彦

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カ月前後の短期治療を終了したあと、1~4年間の follow で0~3%の bacteriological relapse をみるのみという優れた success level である。したがって、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、臨床的には悪化の要因は not clear といわざるをえない。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いえないからである。

結核菌のうち、盛んに分裂増殖しつつある菌は、大部

分空洞内の細胞外に存在しているが、かかる菌に対しては SM をはじめすべての抗結核薬が有効であり、RFP, INH はとくに殺菌的に作用する。一方 macrophage の細胞内、あるいは気管支と交通を絶たれた酸素分圧の低い乾酪巣内にあつて、時には増殖するがおおむね代謝的に不活性となつた dormant の菌(persisters)には、RFP と PZA, やや劣るが INH が有効で(滅菌)あり、短期治療はかかる殺菌剤と滅菌剤との巧みな併用によつて可能であるとされている。しかし RFP・INH・SM・PZA の併用療法も100%完全な sterilization を起こすものではないことは、immunodeficient の mouse での実験の結果からも予想できるとく、全く dormant の状態になつた菌に対しては、もはや RFP も有効でないことを示唆している。かかる状態の生残菌の処理は最終的には生体の免疫力が関与すると考えられるが、このような菌が再増殖を来すときが bacteriological relapse といえよう。

個体における抗菌免疫が成立しているならば、病巣内に包埋された多少の生残菌が存在したとしても、その増殖は抑制されるはずであり、臨床的に治癒した状態とは、かかる個体の防御力と菌との平衡状態が保たれているということであり、悪化(再発)は、この微妙な host-parasite-relationship に変動が起こつた状態と考えられる。このようなことは、初感染を受け、ツ反応陽性となつたあと何年か経過したのちに起こる発病時と、程度の差はあれ同じような現象が起こるものと推測される。しかし relapse (発病も)を起こした例と然らざる例の immunity の状態、変動を究明する方法論も確立されておらず、今後におけるこの方面の免疫学的研究に待たねばならない。

演者は、第51回本学会総会において、RFP 出現以前の時代に治療を受けた症例のなかから悪化と診断された例を検討し、臨床的悪化の基準について報告した。すなわち喀痰中の結核菌が培養で3カ月以上陰性が持続したのちにみられる①塗抹のみ陽性菌の2回までの出現、および1回のみの20 colonie 以下の培養陽性菌の出現、②排菌を伴わないで2カ月以内に著明改善をみる胸部X線上の陰影の出現、および大きさが不変もしくは縮小し

ていく場合の乾酪巣の透亮化はいずれも悪化とする必要はなく、③多量の菌が培養で再び陽性化した場合は、X線上的変化の有無にかかわらず悪化とすることを提案した。またこの基準は、X線上的悪化の有無と組み合わせると、悪化時の患者の自覚症出現の程度とも一致することから、結核患者管理の面からも便益であるとした。このことは、治療中のみならず、治療終了後の悪化の診断にも通用すると思われるが、事実 BMRC, BTA においても、ある3～4カ月間に2回以上の培養陽性菌が証明されたときを bacteriological relapse としている。培養陽性菌が短期間に2回以上証明されるということは実際には多量排菌であることと一致するように思われるし、極めて微量の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。

ともあれ、わが国においては、日常診療を進めていくうえで結核の悪化（再発）と診断する場合、最終的には喀痰中の菌所見でもつて決定されるべきことに異論はないが、胸部X線上の陰影の増大あるいは出現した症例に遭遇した場合、喀痰培養結果が判明するまでの期間は判断に苦むこともしばしばである。とくにX線上陰影の出現とともに喀痰塗抹陽性菌が証明されたときは、治療を再開せざるをえないが、このような場合でも結果的には結核菌は培養陰性で出現した陰影も短期間に著明な吸収をみることをも経験する。RFP, INH 使用例では、悪化を起こす頻度が少なくなつただけなのか、悪化と考えさせられるごとき様相も変化してきているのかも興味ある点である。

今回は RFP, INH を主軸とした初回治療を受けた例について検討したが、とくに感染症に対する防御力が弱く、結核の短期治療の実施にも慎重を要するとされている糖尿病合併肺結核患者の臨床経過および予後について、非合併例と比較しつつ悪化と関連させて検討した。その結果、少なくとも前述の悪化の定義についての考え方は変更する必要は認められなかつた。なお可能ならば糖尿病合併患者の細胞性免疫を細胞レベルで解析し、非合併例健康人のそれと比較検討した研究の一部について紹介できればとの考えである。

2. 悪化の実態

(国療中野病) 吾妻 洋

(1) 結核の悪化を判断するのに排菌とX線の関与因子としての重みを比較し、かつ結核の悪化の実状を解明する目的で、一応治療に成功したと思われる症例のその後の経過を集計して検討資料とした。

(2) 昭和45年1月から昭和54年12月までの10年間に当

院の一つの病棟に在院した症例のうちから、初めに結核菌培養陽性であつて治療開始後連続6カ月以上菌培養で陰性を認められた全症例320例（男257例、女63例）の経過を排菌とX線の両面から検討した。

(3) 320例中再排菌を認めたのは43例であるが、このうち5例は非定型抗酸菌の排出であり（初めの菌は結核菌であつた）、5例中 Runyon のⅢ群が2例、Ⅳ群が3例であるがⅣ群の1例以外の4例はいずれも1回だけの1～10コロニーの微量排菌であるため、この5例は再排菌とはみなさず、実際の結核菌の再排菌は38例(11.9%)であつた。このうち排菌とともにX線でも陰影の増加または出現を認めたのは10例(26.3%)で残りの28例はX線では排菌時には変化を認めなかつた。

(4) 次にX線上陰影の増加または新陰影の出現（以下かりにX線悪化と呼ぶ）を認めたのは37例(11.6%)である。このうちX線悪化とともに再排菌は10例(27.0%)であつて、残りの27例は菌陰性のままであつた。これらの症例のX線悪化の理由は、異型肺炎11例（すべて結核の治療せずに短期間で陰影消退を認めている）、真菌7例（真菌培養または菌球で確認）、肺炎4例（剖検）、悪性腫瘍3例、胸水貯留2例であつた。

(5) 以上の成績から再排菌症例でX線悪化を伴うのは1/4にすぎず、ほとんどはX線では変化を認めていない。一方X線悪化を認めた症例では排菌を伴つた10例と菌(一)で胸水貯留した2例を加えた12例(32.4%)を結核の悪化とみなすとしても、X線悪化の2/3は他疾患の合併であつた。したがつて結核の悪化はX線で判断するのは無理であり、X線は参考にする程度で排菌の有無によつて判断すべきものであると考える。

(6) 次に菌悪化に影響を及ぼす因子として治療時の病型、感性剤の組み合わせ、RFP 使用の有無等について報告する。

3. 鑑別診断—a) 初期悪化

(国療東京病) 浦上 栄一

〔目的〕 RFP を含む強力化学療法によるレ線像のいわゆる初期悪化（一時増悪）には、肺野病変の悪化、胸水貯留、リンパ節腫大のあることを我々は報告している。

今回はすでに報告しているそれぞれの発生頻度とこの際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。

〔方法〕 初期悪化（一時増悪）とは主として初回治療例で、菌陽性、強力化学療法施行1～3カ月以内（まれに6カ月前後）にレ線像の増悪がみられるが、排菌は消失する

か減少しており、同一の化療により陰影の改善がみられる症例で、使用薬に感性であることとした。対象は①第1次調査は昭和49年5月～51年12月に治療開始の152例、②第2次調査は昭和52年1月～54年3月に治療開始の185例と54年4月以降に治療開始の症例についても新たに検討している。これら症例中のいわゆる初期悪化を示した症例の臨床像と、初期悪化を示し、かつ経気管支肺生検を施行しえた5例の組織像を検討した。

〔成績〕 第1次調査：152例中、とくに肺野病変の悪化は11例(7.2%)、第2次調査：185例中6例(3.2%)と第2次調査では半減しているが、両者合計の出現率は5.0%である。この17例と、経気管支肺生検のできた5例の22例の悪化時のレ線像を検討すると、レ線所見上4病型に分類可能で、第1型は個々の病巣の陰影増大を来す型(周局炎型)、第2型は基本病変から離れた部位に陰影の出現する型(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分布を示す型(肺炎型)と、第3型と第4型の混合型(滲出・散布型)で、第1型と第4型が多くみられた。

次に組織像を検討しえた5例では、第2型(散布型)と思われる1例で乾酪化傾向の少ない類上皮肉芽腫でサルコイドと鑑別を必要とする所見がみられたが、他の4例ではいずれも乾酪壊死を伴う結核結節がみられ、これら組織の抗酸菌染色で陽性の症例もあつた。

〔考案〕 RFPを含む強力化療によるいわゆる初期悪化(一時増悪)は治療開始1～3カ月に出現するケースが大部分であるが、なかには6カ月前後にみられる晩期悪化もある。この現象の発生機序についてはまだ不明であるが、化療施行下に大量に産生される死菌、あるいは結核菌による病巣周辺での局所アレルギー反応(ツ反増強、白血球増加)という考え方が有力である。臨床的に真の悪化と鑑別する点はレ線上陰影の増悪がみられても①菌の減少が順調である。②微熱が出現しても7～10日で下熱する。③同一の処方によつて2～3カ月後のレ線像の改善がみられるが、真の悪化では発熱の持続、排菌量の増加、耐性出現、赤沈亢進の持続がみられることが多い。

〔結論〕 強力化療(とくにRFPを含む)下にレ線像に真の悪化と紛わしい陰影増強をみることがある。この発生機序についてはまだ不明であるが、おそらく病巣局所のアレルギー反応と考えたい。今後、免疫学的に究明されることが望まれる。

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

化学療法中であらうと化学療法終了後であらうとX線

写真上の悪化を問題にする場合は、非定型抗酸菌症を他の二次感染症や肺の合併症ととくに異なつた位置づけをすることはできない。非定型抗酸菌(AM)が肺結核の悪化に関して特異な位置を占めるのは細菌学的側面であり、抗酸菌が塗抹検査で検出された場合両者の鑑別は極めて困難な点にある。そこで、如何に速やかに両者を鑑別するかが問題となる。X線所見による鑑別診断は相対的なものでしかないが、早期鑑別の一つの手段となりうる。AM症に極めて特徴的な病型として主として気管支病変を中心とした中葉舌区限局型、気管支拡張型、慢性気管支炎型があるが、この病型は圧倒的に女子に多く、ほとんどが血痰、咯血を主訴としており、抗酸菌塗抹陽性の段階で肺結核症として紹介されてくる場合が多い。最近はこの病型が多く、国療東京病院で最近発見されたAM症48例中24例を占めており、塗抹陽性例25例中12例を占めている。今回新発見の肺結核とされた16例中9例がこの病型であり、過去に結核とされたものの中にかなりAM症が含まれている可能性がある。したがつて結核症の悪化におけるAM症の位置づけを検討するためには、既往の初発病変が真に結核であつたかどうかも再検討されねばならない。国療の共同研究班の症例で初発が結核症とされ、その後AM症が発症した170例中真に既往疾患が結核であつたと思われるものは39例(22.9%)にすぎず、初発時からAM症が疑われるものが78例(45.9%)を占めている。過去の肺疾患で結核菌陽性が確認されたものは14例にすぎない。悪化時に限らず初発時の菌種の確認が重要である。

X線所見からは胸膜直下型の空洞や薄壁の目鏡型の多房空洞、ブラへの感染像などに留意するとともに粉じん吸入職歴にも留意する必要がある。AMと結核菌の早期鑑別のもう一つの方法は小川培地上に発育した菌の形態学的検査である。集落の性状(S型、R型)が判別されない極めてわずかな増殖状態(培地面がかすかに濁つた程度)の時期に培地面を白金耳でぬぐい塗抹標本をつくり菌の形態と水滴への懸濁性を観察することによりAMと人型菌とを鑑別することが多くの場合に可能である。特有な形態から *M. kansasii* を推定することもできる。この方法では培養後約2週で鑑別可能である。真に結核であつたものからのAM症の発症は結核発病後11年以上のことが多い(74.4%)。しかし結核発病時からAMの排菌が混在する場合には結核の化学療法中にAM症に移行しX線所見の悪化や排菌が結核菌(一)化後比較的早期にみられる。日常診療において検出される抗酸菌中のAMの占める率は地域、施設の性格によつても異なるが、入院患者では1.4～15.6%(平均9.5%)であるが、外来では40%を超える。

3. 鑑別診断—c) その他の呼吸器疾患

(長崎大第2内科) 泉川 欣一

最近の肺結核に対する短期化学療法の導入に伴って、臨床的にも極めて優れた効果が得られるようになってきた。しかし一方、強力な抗結核剤、とくにリファンピシンを含む治療では、胸部X線上陰影の一過性の出現をみることが問題になっている。また長期間にわたる治療中には、肺癌や一般細菌ないしはマイコプラズマ、ウイルス、真菌の感染による新たな陰影の出現もみられて、これらを結核の悪化と鑑別することは困難なことも多い。結核に対する予防対策が充実した現在、若年者肺結核は減少しつつあり、高年齢層における肺結核の治療が主体となつてきているが、老齢化に伴う基礎疾患の合併や免疫能の低下などによつて、肺結核治療中においても、易感染性であることは否わない事実である。したがつて、これら感染に対する対策と老齢化による悪性腫瘍の発生に対して、臨床家としても、日常の診療上で十分な観察が必要になつてくる。

私は、教室および関連病院における肺結核患者において、治療中にみられた結核病変の悪化に伴う陰影の出現や増強、さらには炎症や悪性腫瘍による新陰影の出現について検討を加えてみた。

1) 炎症性疾患

肺結核治療時に合併する炎症性疾患としては、細菌性、ウイルス性、マイコプラズマ性肺炎や肺化膿症および真菌症などがある。とくに免疫能の低下があつて、感染防御能が低下していると考えられた症例においては、その合併頻度も高かつた。私達が慢性呼吸器疾患におけるかぜ罹患や肺炎合併の状況を検討した成績では、活動性肺結核患者145例中、かぜの罹患49例(33.8%)で、その後肺炎を併発した症例は3例(6.1%)であつた。このようなことから、肺結核治療中においてもかなり高頻度にウイルスや細菌の感染が起こるものと考えられた。

次に治療中の肺結核患者1,906例の経過中に何らかの病原体による感染で肺炎を惹起した25例について検討を行なつた。結核治療中に、新陰影を呈した症例では、38℃以上の発熱や白血球増多、CRP陽性化、血沈の亢進などが認められ、結核の悪化例に比べて一般炎症所見の増悪が強かつた。胸部X線上ではほとんどの症例が浸潤および結節状の陰影を呈し3~4週以内に改善する傾向を示したが、数例においては1~2カ月持続するものもあつた。また新陰影が出現した症例の病型は80%以上がC型であり、結核の病巣とは異なつた区域に陰影の出現がみられた。

以上のことから、肺結核治療中における炎症性病変の合併では、陰影出現時の炎症性反応の増悪と、胸部X線上結核病巣に関連がない部位に陰影が出現し、これらが比較的早期に改善することが推測された。

2) 肺癌の合併

活動性肺結核患者に肺癌が合併する頻度は1%以下とする報告が多いが、私達の現在までの調査においても1,906例中10例で0.53%であつた。これはとくに51年以後において多く認められた。この際重要なことは肺癌の出現と如何に確実にかつ早期に見出だすかである。胸部X線上では、石灰化散布巣、空洞形成、肺内散布、胸水貯留などがあり、陰影の性状が特徴的な肺癌の所見を示さず、結核病巣に近接している、などの点に注意してX線像の解析を行なうのがよいとされている。

私達が経験した肺癌合併結核症10例について、年齢、性、発見動機、臨床症状、陰影の出現から確診までの期間、X線像の特徴、組織型および診断法について報告する予定である。

肺結核症は臨床像や胸部X線像ともに多彩な形をとることが多いため、またこれに合併して出現する他の呼吸器疾患は特徴的な所見が少ないため、必ずしもこれらの鑑別診断は容易でない。今回は肺結核症に合併した他の呼吸器疾患をどのように鑑別するかに重点をおいて、自験例を中心に報告したい。

パネ ル デ ィ ス カ ッ シ ョ ン

日本胸部疾患学会との合同シンポジウム

パネルディスカッション

医療と健康管理における意志決定の根拠

〔4月9日(金) 15:30~17:30 A会場〕

司 会

行 天 良 雄 (NHK 医療番組担当)

パネリスト

木 野 智 恵 光 (結核予防会結研附属病)

寺 松 孝 (京大胸部研)

佐 藤 智 (白十字診)

中 村 健 一 (高知医大)

島 村 喜 久 治 (国療東京病)

衛生活動中心の地域医療の成果と、抗生物質の発見による救命ドラマの2本立がおわり、これからは指導管理を軸とする、新しい医療観が必要となる。

この重大な転換期に、コッホ結核菌発見100年の歩みを持つ、結核医療を素材にして、これからの医療がかかえる最も厳しい、苦衷への対応を考えてみる。

“かげ”が出た。結核か、がんか？ 年代別にどこまで検査を進めるべきか。さらに手術は？ 入院させるか、それとも治療を外来で行なうか？ また治療の打ち切りの時期、逆に予防投薬の考え方、などすべて、古くて新しいテーマを、各分野の方々に掘り下げていただく予定である。

日本胸部疾患学会との合同シンポジウム

肺疾患による呼吸・循環不全

〔4月8日(木) 14:30~17:00 A会場〕

座長 (順天堂) 本 間 日 臣
(京大胸部研) 寺 松 孝

はじめに (1)

座長 本間 日臣

呼吸・循環不全状態の患者に遭遇する機会は高齢人口の増加、したがって慢性遷延性肺疾患の増加、肺不全救急治療の進歩、したがって低肺機能患者の増加などの理由から漸増しつつある。かかる状況の下で本シンポジウムを持つことは時宜に適しており、本問題についての我々の認識の向上は時代の要請に応えるものといえよう。今回論ぜられる諸疾患ならびにその帰結として生ずる肺性心の病態における酸素運搬機構の動態、酸素解離曲線の偏位、組織における酸素の需給状態を窺う指標としての血液ガス、2・3-DPG 諸値の変動は、背後に存在する呼吸・循環障害の様式と程度および O_2 投与を含めた治療操作に影響されるため極めて複雑でありしばしば判読が難しい。各シンポジストによりもたらされた成果が患者の症状・所見に対する我々の分析能力を高め、吸入法にも新しい工夫が加えられつつある治療の場に反映されることを期待したい。

はじめに (2)

座長 寺松 孝

肺疾患であれば多少とも呼吸循環に悪影響を生ずるが、一部の例外はあるにせよ、外科的療法によつて術後はおおむね肺機能は低下し、それに伴つて循環動態も悪化する。

このような外科のもつ宿命に対抗する道は2つしかない。1つは手術の肺機能に及ぼす侵襲を極力小さくすることで、他の1つは、肺移植が携帯用ないし埋め込み型の人工肺ということになる。

肺結核の外科的療法例においても、肺機能への侵襲を小にする試みがなされたが、肺癌の外科的療法では、対象がより高齢であり、低肺機能例も多いので、より一層肺機能への侵襲を小さくする必要がある。一方、肺移植、人工肺の役割については、これからの問題も多く、本シ

ンポジウムでは充分な討議は期待できない。

したがって、本シンポジウムにおける司会としての私の役割は、手術による呼吸・循環不全の実態を明らかにし、かつその対策を外科的な観点からまとめることにあると考えている。

1. 肺結核—a) 内科より

(国療南福岡病) 長野 準

肺結核が外科療法を含めて充分な治療によつて非活動性になっているにもかかわらず、呼吸不全に陥っている例をみる。これは病巣の拡がりに伴う気腫化・線維化など肺実質の病理形態学的変化、胸膜の病変などを残し、それに基づく著しい呼吸機能障害を反映しているからである。これは肺結核発病から呼吸不全発症に至るまでの期間が10年以上のものが60%前後にみられ、とくに20年以上の長い経過を経ているものがほとんどであることからわかる。しかもこの呼吸不全は、ひとたび発症するといわゆる慢性呼吸不全の経過を迎えることが特色である。

肺結核に起因する呼吸機能障害は、高度の拘束性障害が主役を演じ、これに合併肺気腫を含む気道系の閉塞性障害を混在している。このような混合型換気障害例は、非手術例に多い。

また肺結核に起因する呼吸不全発症ないしは急性増悪時にみられる動脈血ガスの異常値のレベルは、他の呼吸器疾患に起因する呼吸不全例に比してより著しい。

さらに呼吸不全状態が長期間持続するために、循環不全を合併する頻度が高くなる。このために肺結核に起因する呼吸不全の治療対策は、困難を極める。

肺結核による呼吸不全発症時の原因を臨床的に解析すると心不全が肺および気道の感染に次いでいることがみられる。また呼吸不全例の直接死因は、発症原因の心不全がそのまま死因となるものと、呼吸不全の経過中あるいは治療過程で心不全を続発しそれが死因となるものと、ほとんどであることもわかった。そのなかの大部分は、臨床的に心電図上から解析すると右房負荷などから、軸偏位、右脚ブロックを経て、虚血性心疾患を合併し最

最終的には不可逆性の右室肥大に至る経過をとることもわかった。

以上のように長期の管理下にある肺結核起因の呼吸不全患者を解析して、呼吸不全を循環不全との関連から捉えて、その治療対策を含めて2～3の問題点を検討する。

1. 肺結核—b) 外科より

(結核予防会結研附属病) 安野 博

化学療法で肺結核病巣が著明改善しても、肺機能改善のないものが75%に及び、低下するものさえある。これに外科療法を加えると、少数の気管支成形や剥皮以外では肺機能低下を進めることとなる。したがって術前背景別手術術式別の治療効果と肺機能低下度および両者の遠隔成績を検討することは、治療法の選択、呼吸・循環不全の予防および手術後生活設計のため不可欠である。この検討には多くの努力が払われ、一応の結論が出されている。しかし手術中における不測事態の発生や術後合併症の複雑性などから、呼吸・循環不全死は未だ跡を断たない。しかも外科療法の絶対的適応である多剤耐性排菌持続例では、手術前すでに身障者福祉法に該当する、予測肺活量1秒率(指数)40以下例が30%にも認められ、胸腔内結核菌培養陽性慢性膿胸例では65%にも及ぶ。そのうえ指数が20以下例の6年後死亡率は58%、21～30例では35%、31～40例では22%との報告がある。いま PaO_2 60 mmHg 以下または $Paco_2$ 49 mmHg 以上例について、生活状況を検査時現在と、5年前とで比較してみると、普通に仕事をしていたものは5年前の51%に比し、検査時現在では22%に減少し、酸素吸入をしていたものの割合を比較してみると、5年前には6%であつたものが、検査時現在では21%に増加している。これらの呼吸・循環不全は、スパイロでは必ずしも捕捉しえない不均等換気の増大で始まり、低 O_2 血症、高 CO_2 血症を経て、ECG上での右心肥大像となつて現れてくる。しかも右心肥大像が出現すると、その70%は3年以内に死亡している。排菌を続ける肺機能低下例にこのような危険をおかして手術をし、短期間でも家族生活をさせるか、手術をさけて長期～一生入院生活をさせるかは、いまや外科医の大きな命題である。これらの実態をデータで示し、かつその対策を述べ、さらに早期発見と計画的治療の重要性を強調したい。

2. 気管支喘息

(名大第2内科) 佐竹 辰夫

1) 発作の重症化につれ、粘性(気道)抵抗の上昇と

肺コンプライアンスの低下が進む。length-tension 説(Campbell ら)の立場からは $\Delta V/\Delta P$ の減少と息切れ発症の関係が説明されている。

2) 1秒量の減少度と動脈血 O_2 分圧の減少度は相関する($r=0.80$)が、 CO_2 分圧とは関係しない。一方、心電図では前額面P平均電気軸が $+90^\circ$ 以上のものに動脈血血液ガスの異常例が多い。

3) 発作時における動脈血 O_2 不飽和の原因

肺から O_2 摂取量には著変がない。したがって、a)換気不良肺胞群の増加(57%→63%)、b)その換気血流比の低下(0.34→0.25)に加え、予想外にc)混合静脈血 O_2 不飽和の進行(SV_{O_2} 72.4±2.4→60.7±11.7%)、即ち身体の O_2 消費量増加が関与することがわかった。

4) 肺循環では、中等度の発作で心拍数は72±4→102±25と増加し、肺動脈平均圧も17.6±1.7→24.0±5.8 mmHgと上昇する。さらに咳が重積した場合には50 mmHg以上へ急上昇して容易に低下せず、急性右心不全を惹起するとともに、脳脊髄圧亢進による脳虚血も合併し、極めて危険な状態に陥りやすい。

5) 喘息屍にはしばしば mucus plug が認められ、低 O_2 血症の進行のみならず、発作の電解自体を困難にするといわれている。ニワトリを用いた実験では、気道の内腔に分泌物があれば、短時間の気道狭窄でも容易にcost化された。

対策(予防、治療)における2～3の問題

気管支平滑筋攣縮とそのベースをなす気道過敏性への治療がポイントとなる。

1) 原因の除去：早朝のcAMP低下を予防する。またEIAのみならず PV_{O_2} 低下予防のため、症例によっては日中の運動を控える。

2) 重症発作の寛解：theophyllineの10分間静注(高濃度 O_2 吸入下)では、点滴静注の場合に比しcAMPの濃度が急上昇し、呼吸インピーダンスを一段と低下させる。さらに臨床例では多量のステロイドの併用も奏功しやすい。

3) 重症発作の予防： β -刺激剤、theophylline(round the clock therapy)投与の利点、問題点などを可能な限り明らかにする。

4) 去痰：気道内にある分泌物の共振振動数が3～10 Hzであるところから、胸壁外からのほか、経気道的な振動療法も有効な場合がある。

3. 慢性肺気腫

(慶大内科) 横山 哲朗

最近の治療医学の進歩により慢性肺気腫症例の生存率

に健常者のそれに比べて著しい差を認め難くなつたが本症症例にみられる呼吸困難などの自覚症状が患者に苦痛を強制し、かつ身体的活動能力を制約する状況は未だ改善されていない。また慢性肺気腫症例は気道感染、うつ血性心不全などに由来する急性増悪が病態の悪化をもたらし、患者の生命の危機を招来することも周知の事実である。

慢性肺気腫における広汎な気道閉塞ならびに肺・胸郭系の弾性変化を主体とする換気力学的病態あるいは肺血管床の損傷により血液ガス異常を招来する。演者の慢性肺気腫症例についての観察では空気呼吸時動脈血 O_2 分圧が 60 torr 以下のものは対象の 37.1% に及び、そのうち異常な CO_2 蓄積を伴うものはさらにそのうちの 32.6% であった。慢性肺気腫症例では肺泡気・動脈血 O_2 分圧較差ならびに動脈血・肺泡気 N_2 分圧較差が異常に増大し、 CO 拡散能力低下が著しく肺泡レベルでのガス交換障害を示した。演者は慢性肺気腫症例にみられる病態を呼吸・循環機能の不均等分布を中心に検討した。まず O_2 , CO_2 および N_2 を指標とした換気・血流比の並列不均等分布のコンパートメント解析により慢性肺気腫症例では肺泡低換気の有無にかかわらず著しい換気・血流比の不均等分布の存在を定量的に証明しえた。検出された換気・血流比の低いコンパートメントの換気・血流比は 0.12 ないし 0.35 で、そのコンパートメントへの肺血流量は全肺血流量の 60% に達するものすらみられた。さらに酸素の安定同位元素を指標ガスとして慢性肺気腫症例で吸入気の直列分布障害、すなわち層状ガス不均等分布の存在を証明しえた。

これら換気・血流比不均等分布，吸入気不均等分布，CO 拡散障害など肺胞レベルでのガス交換障害の要因との関連の下に肺循環動態を含めて慢性肺気腫の安定期および急性増悪時の病態の解析の成績を論ずる。

4. びまん性間質性肺炎

(東北大第1内科) 滝島 任

本報告においては、間質性肺炎のなかでも主として原因不明のびまん性間質性肺炎・肺線維症(以下 Idiopathic Pulmonary Fibrosis, IPF と略す)をとりあげ、まず臨床の見地から、我々の経験した IPF に見られる呼吸・循環不全 (Respiratory Circulatory Failure, RCF と略す)の実態を把握し、次いで RCF の動物実験モデルを作製し、検討する。

① 症例の検討

過去10年間当科を受診し、精密肺機能を施行した肺線維症例は140例であるが、そのうちIPFは30例（男性20例，女性10例）認められた。まずこれらについて肺機

能上の特徴を把握し、さらに胸部X線、心電図の変化を検討し、そのRCFの実態を、他の原因の明らかな肺線維症（膠原病に伴う肺線維症、過敏性肺臓炎、けい肺症など）と比較し、IPFにおけるRCFの特徴を明らかにする。

また RCF の早期診断に関し、運動負荷試験の結果を提示し検討を加えるとともに、IPF の治療として用いられるステロイド剤投与による RCF の変化についても検討する。

② モデル実験について

閉塞性肺疾患における呼吸器系に対する負荷が Resistive load であるのに対して、IPF においては吸気時に Elastic load が負荷される。Resistive load と Elastic load はその生体に及ぼす反応が異なると考えられるが、今回、麻酔犬に Dynamic Exercise をさせるモデルを作製し、Resistive load および Elastic load を負荷した場合の呼吸、循環系の反応を検討するとともに、健康者に Elastic load を負荷した場合の呼吸筋の反応を調べ、IPF における RCF の病態生理に関し、神経系、呼吸筋、循環系を総合した見地から検討を加える。

③ RCF の呼吸困難について

RCF の呼吸困難の機序を知る目的で、肺線維症例において Vagal block を施行した経験を提出し、考察を加える。

5. 肺性心の早期診断

(大阪府立羽曳野病第3内科) 藤田 一誠

慢性呼吸器疾患に起因する肺循環障害が長期間持続すると肺循環障害を惹起しその多くは終局像として右室肥大すなわち慢性肺性心に移行するが、基礎となる病態の大半が不可逆性であるだけにその予後も極めて不良である。したがって肺性心進展の前段階、いわば前肺性心の時期を早期に把握しその進展を可及的防止することが臨床的に重要である。

大阪府立羽曳野病院において昭和45年～56年の12年間に肺性心と診断した症例(ECG で WHO および笹本の基準を満たしかつ臨床的に確実に肺性心と診断しえたもの)は1,168例にのぼる。これら症例の分析を通じて肺性心患者の早期把握と治療手段確立への手がかりを得ることを目的として検討を行なった。

予後は生存435例、死亡606例、消息不明127例であり、生死を確認しえた前二者1,041例中の死亡率は58.2%になる。生命表分析による50%生存年数は約3.7年、また12年生存率は20%とその予後は極めて不良であり治療手段再検討の必要性を示唆する。基礎疾患の内訳では肺結核症59.1%、慢性肺気腫15.9%の二者が多いがその経年

別発生頻度では前者が漸減傾向、後者が漸増傾向と好対照をなしている。また肺性心患者の臨床背景の大きな特徴として、低蛋白血症、貧血、電解質異常、体重減少などのいわゆる低栄養状態にあることを強調したい。今後その原因の究明とともに栄養状態の改善を積極的に図る必要があろう。これら臨床背景を含めて、肺性心患者の

予後を支配する因子を多変量解析を用いて明確にし、以て肺性心患者早期把握に資する予定である。さらに右室肥大早期把握手段としての ECG 基準の検討、VCG による新しい基準の提唱、肺性心確定手段としてのタリウム心筋シンチグラフィの信頼性などを示し、その有用性を比較論じる予定である。

今村賞受賞記念講演

今村賞受賞記念講演 I

〔4月10日(土) 14:20~14:40 A会場〕

座長 (筑波大基礎医学) 橋 本 達 一 郎

BCGに対する遅延型アレルギーの遺伝支配とサプレッサー T 細胞

国立予防衛生研究所結核部 中 村 玲 子

マウスに弱毒牛型結核菌 BCG を接種すると結核菌に対し免疫が成立し、PPD に対する遅延型アレルギーを足跡反応で検出することができる。この遅延型反応の強さにはマウス系統差があり、SWM/MS, SJL/J は高反応系, C3H/He, A・SW は低反応系, C57BL/10 は中程度であつた¹⁾²⁾。この中で SWM/MS と C3H/He の組み合わせで BCG に対する遅延型アレルギーの成立を足跡反応を指標として遺伝解析したところ、両系統の雑種一代 (F1) は高反応, F1 と低反応系親との戻し交配は高反応と低反応が 1:1 に出現した。また F2 では高反応と低反応がほぼ 3:1 に出現した。したがって、BCG に対する遅延型アレルギーは高反応が優性である一組の対立遺伝子によって支配されていると考えられる。この遺伝子は常染色体的にあり、主要組織適合抗原、毛色、免疫グロブリンのアロタイプ、羊赤血球に対する遅延型反応のいずれともリンクしない。ただし、戻し交配世代や F2 世代の表現型に中間型のものがみられたことから、BCG に対する遅延型反応を足跡で検出する場合の表現型には、この主要遺伝子以外の遺伝子も影響を与えていると考えられる。

低反応系の C3H/He はサイクロフォスファミド(CY)の前投与により高反応性の表現型を示すことから、サプレッサー細胞の存在が考えられた。BCG を静脈内投与した C3H/He の脾臓には、BCG による遅延型アレルギー成立を抑制するサプレッサー T 細胞が存在することが、移入実験により確かめられた。このサプレッサー T 細胞は既に成立した遅延型アレルギーの発現を抑制する力は弱い³⁾。A・SW マウスにおいてもサプレッサーの出現が確かめられたので、これが BCG 低反応性の主要な

機作ではないかと考えている。

低反応系マウスの脾マクロファージ (Mφ) は二次免疫応答において抗原提供能が弱いことが知られた⁴⁾。この事実は、マウス系統差がより基本的に Mφ レベルにあることを示唆すると同時に、一次免疫応答においても Mφ に系統差があることを予想させる。事実、*in vitro* におけるサプレッサー T の誘導において、Mφ の果たす役割が重要なことが知られつつあり、*in vivo* においても高反応系の親の Mφ に抗原をパルスして(高反応×低反応) F1 マウスを免疫するとよく遅延性感作が成立するが、低反応系親の Mφ に抗原をパルスして F1 を免疫しても感作が成立しないことも、Mφ の系統差を支持する結果である。これら実験結果はヒトにおける BCG 難陽転者の問題と関連して興味深い。

謝 辞

この研究を行なうに当たり、徳永部長の御討論、山本三郎、田中弘久両博士の御協力、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) Nakamura, R. M. and Tokunaga, T.: Infect Immun, 22: 657~664, 1978.
- 2) Nakamura, R. M. and Tokunaga, T.: Immunol Letters, 2: 87~89, 1980.
- 3) Nakamura, R. M. and Tokunaga, T.: Infect Immun, 28: 331~335, 1980.
- 4) Nakamura, R. M., Tokunaga, T. and Yamamoto, S.: Infect Immun, 27: 268~270, 1980.

今村賞受賞記念講演 II

〔4月10日(土) 14:40~15:00 A会場〕

座長 (結核予防会結研) 島 尾 忠 男

結核患者発見方策の評価の方法

結核予防会結核研究所 森

亨

結核の発病予防方策としての BCG 接種の効果の評価は、方法論としては比較的単純である。まず一次の効果ないし潜在効果とでもいうべきものは、対照実験によつて「未接種の場合と比べた接種群からの発病者数の減少」という形でほぼ普遍的に計量化できる。これに接種条件(年齢など)と地域の感染に関するパラメーターを設定すると、この地域での接種計画の効果を、「計画が実施されなかつた場合と比べた、接種体制下での患者発生数の減少」という形でモデル計算することができる。また患者発生数の減少を介してそれが地域の結核の疫学的状況に及ぼす影響(二次的効果)を定量することも可能である。同時に、効果と経費・不利益の量的比較もないうる。

患者発見方策としての検診の評価についての事情はかなり異なる。第1に「効果」の定義が単純でない。発見患者数、そのうちの「早期」の患者数、発見され治癒せしめえた患者数、同じく死を免れえた患者数、進展して重症化するのを免れえた患者数等々が効果の指標として想定されるが、対照実験で直接計量化できるものは少ない。第2にそれは常にひき続いて行なわれるべき治療を合わせて考えられなければならない。治療の成績によつて検診の価値が簡単に変わってしまうのである。第3に検診の効果は、もう一方の患者発見方策である医療機関による臨床サービスによつて非常に干渉され、これと競

合することである。そしてこれは地域医療の供給や質と同時に住民の行動パターンによつて複雑に規定されている。

要するに検診の評価の困難さは、BCG の場合とは違って、単に生物学的条件(一次効果)に疫学的条件を重ねて計算を進めるのでは不十分で、内在的に結びついた他の要因(医学的あるいは社会的、心理的)の条件を合わせ考える必要のあるところにあるといえる。

演者がモデル計算で示したのは、仮定的な臨床サービスの質のもとで、検診が救いうる命、重症化への進行、現実の日本の検診の成績からみたそれらの命や患者数にすぎず、BCG について既になされているような評価成績には及びもつかぬ不完全さに留まつている。そこで検診あるいは患者発見一般の効果の評価のために研究すべき点として、次の2点が焦点とされなければならない。

まず臨床サービスの質の計量化。上述のようにこれは供給と質それに患者の行動科学が必要で、最近調べられようになつた patient's delay が一つの糸口となろう。もう一つは結核の進展様式の解明で、いわゆる rapid case などの量的把握、それと上の患者行動学との関連が調べられることになる。これらの点が明らかにされ、患者発見方策の評価方法論がもう少し整理されれば、肺がんはじめ多くの病気の患者発見研究のためにも、結核は再びよいモデルとなりうると思われる。

要 望 課 題

要 望 課 題 I

結 核 免 疫 を め ぐ っ て

〔4月10日(土) 10:00~11:00 A会場〕

座長 (大阪府立羽曳野病) 露 口 泉 夫

は じ め に

座長 露口 泉夫

結核菌の感染をうけた個体にみられる、ツベルクリン皮内反応は、ヒトにおける代表的な遅延型過敏反応の原型として知られてきた。また、山村らによる結核死菌を用いての、ウサギにおける有名な実験的肺空洞形成や Mackaness により唱えられた、抗結核菌免疫の一つに、リンパ球とマクロファージの関与が大きいということなど、結核はその病気の成立ならびにその治療過程において、結核菌と宿主生体との相互作用、すなわち細胞性免疫機構が大きく関係している疾患であることが、次第に明らかにされてきた。

結核は、周知のごとく、その患者数の減少が著しい疾患の一つである。しかしながら、依然として何%かの、薬剤に抵抗性の、いわゆる難治症例が残されていくのも現実である。他の感染症に比較して、その病気の成立に占める寄生体-宿主関係の関与が大きい結核は、その病態および治療機序の解明のためには、その宿主側の反応として作働している、細胞性免疫反応の解析・解明を待たねばならないだろう。

他方、かつてはそのツベルクリン反応が、遅延型過敏症の代名詞でもあつた結核は、観点を変えてみると、ヒトにおける細胞性免疫反応の解析に、非常に適した疾患モデルを提供しているといえよう。そして、それらの解析を通じて期待される知識が、とりもなおさず、結核の治療にまた予防に貢献するものと考えられる。

現時点ではしかし、結核にまつわる免疫反応の解析が、いまだ充分になされているとはいいがたい。例えば、細胞性免疫反応において主役をなしているTリンパ球を考えてみても、ツベルクリン反応の場に登場するTリンパ球と、結核の治療過程に関するTリンパ球との異同とか、また、抗結核免疫の付与のためには、何故生きた結核菌が必要なのかなど、不明な点が多く残されているといえよう。

今回の要望課題には、これらの問題点について、基礎および臨床面からそれぞれ3題ずつ討論をしていただく

予定である。動物を用いての基礎的な研究が、ひき続き遂行されることは勿論のこと、そこから得られる成果の、ヒトの系への応用、さらには実際の臨床の場での、結核の治療・予防へ向かつての研究が、より一層活発になるために、有意義な討論が行なわれることを期待したい。

1. BCG 病巣におけるマクロファージの機能—とくに遊走能について 田中不二穂・菅守隆・安藤正幸・徳臣晴比古 (熊本大第1内科)

〔目的〕 結核感染防御に重要な役割をなすマクロファージ(Mφ)の機能の研究は、その遊走、食殺、殺菌、消化の各プロセスにおいて検討されねばならない。我々はこれまで殺菌能、消化能の面から研究し報告してきたが、今回は BCG 病巣における Mφ の遊走能について、agarplate 法を用いて検討した。また同時に、肺洗浄液(PW)、リンフォカイン(LK)、Serum などの Mφ 活性化物質の存在下における遊走能についても検討したので報告する。〔方法〕 実験動物は家兎を使用した。正常肺胞 Mφ(N-AM)は正常家兎の肺を生理食塩水にて洗浄して、また BCG 誘導肺胞 Mφ(B-AM)は BCG 生菌にて皮内感作後3~4週目に BCG 死菌を静注し、4日後 N-AM と同様に採取した。オイル誘導腹腔 Mφ(O-PEC)は、流動パラフィンを腹腔内に注入し、4日後腹腔をヘパリン添加ハンクス液にて洗浄して採取した。BCG 死菌誘導腹腔 Mφ(B-PEC)は BCG 生菌にて皮内感作後3~4週目に BCG 死菌を腹腔内に注入し、4日後 O-PEC と同様に洗浄し採取した。PW は正常肺洗浄液を遠沈し上清をミリポアフィルターで濾過した後、約20倍に濃縮して使用した。LK は家兎腸間膜リンパ節より得たリンパ球に、PHA-P を添加し培養後洗浄し、さらに培養して得られた培養上清を使用した。おのおのの Mφ の遊走性は、Medium, LK, PW, Serum 添加の各培養液中で1時間培養後、Clausen の改良法による agarplate を使用して、48時間後にその遊走面積を測定し、比較検討した。〔成績〕 Medium 単独では O-PEC の遊走能は顕著であつたが、B-PEC, B-AM, N-AM の遊走能は低かつた。LK 存在下では O-PEC の遊走は抑制されたが、B-PEC, B-AM, N-AM の遊走には変化を与えなかつた。PW は LK と同様に O-PEC の遊

走を抑制したが、他の細胞には変化を与えなかつた。Serum は O-PEC, B-PEC の遊走を促進したが、B-AM, N-AM の遊走にはほとんど変化を与えなかつた。〔考察・結論〕 ① BCG 死菌で誘導した腹腔 Mφ の遊走が、オイル誘導腹腔 Mφ よりも抑制されていたのは、すでに *in vivo* でのリンホカインによる活性化が起こっているためと考えられた。② BCG 誘導肺胞 Mφ の遊走が抑制されていたのは、*in vivo* での活性化とともに、肺胞内環境因子による影響が考えられる。オイル誘導腹腔 Mφ は PW 存在下では遊走能が低下すること、および正常肺胞 Mφ の遊走能が低いことは、これを裏付けるものであろう。Serum による腹腔 Mφ の遊走促進作用の機序については現在検討中である。以上の成績および従来の成績を考慮すると、結核病変、とくに肺病変では、Mφ の遊走能と貪食能、殺菌能は必ずしも平行しておらず、今後さらに検討されなければならない。

2. BCG 感作モルモットにおける MPB 70 皮膚反応と抗結核免疫との関連について °芳賀伸治・木ノ本雅通・三浦馨・徳永徹 (国立予研結核)

〔目的〕 BCG 感作動物における MPB 70 (刀根山結研, 永井定ら) 皮膚反応の抗原特性について、これまでの本学会総会において報告した。今回は BCG 生菌感作期間の異なる動物における MPB 70 皮膚反応と抗結核免疫との関連について検討した。さらに死菌感作動物についても同様の実験を行ない、また MPB 70 の免疫原性についても検討した。〔方法〕 (実験1) BCG (日本株) 0.5 mg をモルモットに皮下接種し、7 週, 20 週, 30 週間放置群と無処置対照群の 4 群を用い、0.2 μg の MPB 70 と PPD に対する皮膚反応を観察後、直ちに BCG Morean 株の生菌数 5×10^4 を静注し、2 週後に皮膚反応を観察後、脾内の生菌数を算定した。(実験2) BCG 生菌 0.5 mg または加熱死菌 10 mg の皮下接種群、無処置対照群の 3 群を用い、5 週後に実験1と同様に観察した。ただしこの際 challenge には BCG Pasteur 株 1.3×10^5 を静注した。(実験3) 以下の5種類の抗原のいずれかを筋注し、4 週後に両抗原で皮膚反応を観察した。1 群: 青B乾燥死菌 0.5 mg + MPB 70 500 μg + FIA, 2 群: 青B乾燥死菌 0.5 mg + FIA, 3 群: BCG 加熱死菌 10 mg + MPB 70 500 μg を 37°C 2 時間震盪したもの、4 群: BCG 加熱死菌 10 mg, 5 群: BCG 生菌 0.5 mg, 6 群: 無処置対照。〔成績〕 (実験1) BCG 免疫後 7 週, 20 週, 30 週および対照群の PPD 皮膚反応の平均値(mm)はそれぞれ 19.2, 19.0, 20.6 および 2.4 であり、MPB 70 は 18.0, 10.4, 8.2 および 2.0 であり、challenge 後では、PPD は 22.6, 21.8, 21.0 および 18.3, MPB 70 は 20.2, 17.8, 20.0 および 3.7 であつた。脾内菌数の平均値はそれぞれ 7, 50, 63, 3470

であつた。(実験2) BCG 生菌感作, 死菌感作および対照群の PPD 皮膚反応の平均値(mm)はそれぞれ 19.6, 17.6, 3.4 であり、MPB 70 皮膚反応は 20.0, 1.6, 0 であつた。challenge 後の PPD 反応は 19.6, 23.8, 6.0, MPB 70 反応は 16.2, 4.0, 3.0。脾内の菌数の平均値は 9, 188, 6233 であつた。(実験3) 方法に記述順の各群の PPD 皮膚反応の平均値(mm)は 17.5, 20.0, 22.4, 21.5, 22.1 および 2.3 であり、MPB 70 は 16.2, 0, 18.5, 4.2, 20.6 および 1.3 であつた。〔考察・結論〕 (実験1) MPB 70 反応の 7 週と PPD 反応の 7 週, 20 週, 30 週は同程度であり、20 週と 30 週の MPB 70 反応が低下し、分離菌数では 7 週が少なく、20 週と 30 週はそれよりも多いことから、BCG 生菌感作生体の結核感染防御力は PPD よりもむしろ MPB 70 の皮膚反応とより相関しているように思われた。(実験2) BCG 死菌感作動物では MPB 70 皮膚反応(-), PPD 皮膚反応(+)であり、BCG 生菌感作動物では MPB 70(+), PPD(+)であつた。この反応と脾内分離菌数との関連をみると MPB 70 反応は感染防御力と明らかに相関していた。生菌の場合は、生体内で分裂増殖しつつ MPB 70 を産生放出し、その蛋白により生体が感作され、その感作の分だけ生菌には死菌より強い免疫力が加わるものと思われる。MPB 70 の感作原性は(実験3)の成績に示す通りであり、現在この結核感染防御実験は進行中である。以上のことから MPB 70 は、BCG 日本株のもつ種々の蛋白抗原中、抗結核免疫の一端を担うものとしてその可能性が示唆された。

3. 空洞形成の機構—リンホカインの役割 °山村好弘・小川弥栄・前田秀夫・富野郁子 (国療刀根山病)

〔目的〕 結核症で肺に形成される空洞は、結核菌と宿主との間の細胞性免疫反応の結果形成される。その機構は次のごとく考えられる。結核菌が宿主の肺に侵入するとマクロファージ(Mφ)によって食菌される。そして抗原の処理が行なわれ、その情報がリンパ球に伝達されて、リンパ球は増殖を開始し、多数の感作リンパ球が形成される。そして感作リンパ球が、結核菌の抗原と接触することによつて、リンホカイン(LK)が放出され、多数の Mφ が病巣部に集合してくる。これらの Mφ が結核菌を食食するが、結核菌は Mycolic acid-arabinogalactan-mucopeptide のような極めて消化されにくい細胞壁をもっているため、食菌した Mφ 自体も障害され、多量のライソゾーム酵素を細胞外に放出する。そのため肺組織も障害を受け、壊死、軟化融解、空洞形成へと発展するのではないかと考える。そこで LK と BCG-cell wall seleton (CWS) とを混じて兎の肺内に注射し、LK で Mφ を急速、大量に局所に集合させ、消化のされにくい CWS を食菌させると肺に壊死が形成されることを前回

の学会で報告した。今回はこのような現象を皮内で観察した。〔方法〕LKは田原の方法により調製した。すなわち結核死菌で感作した兎の気管枝内にTAP 5mgを麻醉下に注入した。そして1日後に兎を殺し、Myrvikの方法で生食水で気管枝を洗浄して、broncho-alveolar lavageを採取した。そして遠沈により上清を分離し、蒸留水で透析したのち、凍結乾燥したものをLKとして使用した。そして①LK: 20mg+BCG-CWS: 3mg, ②BCG-CWS: 3mg, ③LK: 20mgを0.1mlのFICA-saline(3:1)に混じて兎の皮内に注射した。そして3, 6, 8日後に皮膚病巣を切除して、組織学的検索を行なった。〔成績〕①LK+CWSを皮内注射した場合には、3日後に病巣部に多数のMφの集合と組織の壊死を認めた。6日後には中心に組織の欠損である潰瘍を認め、8日後も同様の所見を認めた。②CWS単独注射の場合には、3日後には壊死を認めず、6, 8日後には軽度の壊死を認めたが、潰瘍は形成されなかつた。③LK単独の注射では壊死は全く認められなかつた。〔考察・結論〕LKとCWSを混じて皮内に注射すると、壊死、潰瘍形成が認められる。このことはLKによつて局所に急速にMφを集合させ、同時にCWSのような消化されにくい物質を食菌させるとMφが障害され、大量のライソゾーム酵素が放出されて組織の壊死をもたらすのではないかと考える。そして肺空洞はこのような現象が肺で起こつて形成されるのではないかと推定する。LK単独注射の場合には、Mφは集合するが食菌するものがないため、またCWS単独注射ではMφが徐々に集合して食菌するため、Mφよりのライソゾーム酵素の放出が少なく、そのため、壊死が発生しないか、起こつても弱い壊死しか認められなかつたのではないかと考える。

4. 結核性胸膜炎患者胸水中のTリンパ球の反応性について °藤原寛・大西和子・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕我々は第54回の本学会以来結核性胸膜炎患者のツベルクリンPPDに対する反応性について主に*in vitro*における反応系を用いて検討し報告してきた。これまでの成績では、胸膜炎患者末梢血リンパ球(PBL)のPPD刺激に対する反応性は胸水を伴わない肺結核患者または健康人PBLに比べ有意に低下していたが胸水中のリンパ球の反応は著明に高いことおよび胸膜炎患者PBLの低反応性はT細胞自身の機能低下によるのではなく抑制性マクロファージの影響によることを示した。今回は、PPDに対し高い反応性を示す胸水リンパ球について検討し若干の成績を得たので報告する。〔方法〕対象患者はすべて初回治療で採血と採液は同じ日に行なつた。対照としてはツ反陽性健康人を用いた。リンパ球は型のごとくFicoll-Hypaque比重遠沈で分離した。

PPDおよびPHAに対する反応は*in vitro*におけるリンパ球幼若化反応を指標とした。培養液は10%ヒトAB型血清を含むRPMI 1640を用いた。リンパ球の培養期間はPPD(50 $\mu\text{g}/\text{ml}$)刺激の場合6日間、PHA(5 $\mu\text{g}/\text{ml}$)の場合3日間とし最終18時間における ^3H -チミジンの取り込みを測定した。Tリンパ球はE-ロゼット形成細胞をさらにナイロンウールカラムを通すことにより精製した。付着細胞はプラスチック皿に付着する細胞をラバーで擦過することにより回収した。〔成績〕胸水リンパ球はPPDに対して、健康人PBLに比し有意に高い反応を示したがPHAに対しては健康人PBLと同程度の反応しか示さなかつた。胸水および末梢血を同じ胸膜炎患者から同時に採取し、各リンパ球から精製されたTリンパ球に自己PBLから得られた付着細胞(2,000 rad照射)を添加してPPDに対する幼若化反応をみると、胸水Tリンパ球は末梢血Tリンパ球に比べて高い反応性を示した。また胸水Tリンパ球のPPD反応性は健康人末梢血中のTリンパ球の反応に比べても高い傾向を示した。〔考察〕以前に報告したように胸水リンパ球は約90%がTリンパ球で、Bリンパ球やマクロファージはPBLに比べると非常に少ないので、胸水リンパ球のPPD高反応性は抑制性マクロファージの減少ということで説明可能である。しかしTリンパ球を精製してその一定数に同条件のマクロファージを添加しても胸水Tリンパ球の方が末梢血Tリンパ球より高反応を示すことから、胸水Tリンパ球自身がPPDに対し高い反応性をもつていて考えられる。これは多数のPPD反応性Tリンパ球が胸水中に動員されていることを強く示唆するものである。〔結論〕結核性胸膜炎患者胸水中のTリンパ球は末梢血中のTリンパ球に比べ、PPDに対して高い反応性を示した。これはPPD反応性のTリンパ球が胸水中に多数動員されていることを示唆している。

5. PPD特異的増殖細胞の膜抗原およびT細胞の抗原認識機構の解析 °大久保喜雄・長坂正幸・古川厚・山口文雄・和田茂比古・草間昌三(信州大第1内科)

〔目的〕結核性胸膜炎の末梢血、胸水およびツ反陽性の健康者末梢血の中にはpurified protein derivative(PPD)に対し、特異的に増殖するT細胞が存在する。今回我々はPPD特異的増殖反応におけるT細胞の膜抗原およびT細胞の抗原認識機構を最近開発されたヒトT細胞およびT細胞サブセットに対するモノクローナル抗体(Becton Dickinson)を用いて解析した。〔方法〕結核性胸膜炎の末梢血、胸水およびツ反陽性健康者の末梢血よりlymphoprep(Nyegaard)を用いて単核球を得た。この単核球を $2 \times 10^6/\text{ml}$ に調整し、1mlずつ4分した。それらを①補体のみ、②ヒトT細胞に対するモノクローナル抗体である抗Leu 1抗体と補体、③ヒト

suppressor または cytotoxicity T細胞に対する抗 Leu 2a 抗体と補体, ④ヒト helper または inducer T細胞に対する抗 Leu 3a 抗体と補体で処理した。さらに各群より 0.1 ml ずつ microtissue culture plate (Falcon 3042) に分注し, PPD (2.5 μ g) 添加群と RPMI 1640 添加対照群をそれぞれ triplicate 作成した。一方 PPD 特異的増殖反応における各抗体の blocking 効果を検討するために, 2×10^6 /ml の単核球をそれぞれ 0.1 ml ずつ microtissue culture plate に分注し, 抗 Leu 1 抗体, 抗 Leu 2a 抗体, 抗 Leu 3a 抗体をそれぞれ各抗体の濃度を変えて triplicate 作成し, その後 PPD (2.5 μ g) を添加した。細胞の培養は 37°C, 5% CO₂ 存在下で 120 時間培養し, 培養終了 22 時間前に ³H-TdR (0.5 μ Ci) 添加し, DNA 合成を測定した。〔成績〕 末梢血, 胸水における PPD 特異的増殖反応は抗 Leu 1 抗体と補体処理によつて完全に消失し, 抗 Leu 3a 抗体と補体処理によつて部分的抑制が認められた。しかし抗 Leu 2a 抗体と補体処理では PPD 特異的増殖反応は増幅反応も抑制反応も認められなかつた。一方 PPD 特異的増殖反応における各モノクローナル抗体の blocking 効果は結核性胸膜炎の末梢血および健常者末梢血で抗 Leu 1 抗体および抗 Leu 3a 抗体でより明らかな blocking が認められた。しかし結核性胸水では抗 Leu 1 抗体により blocking が認められなかつたが, 抗 Leu 3a 抗体では明らかな blocking が認められた。PPD 特異的増殖反応における抗 Leu 2a 抗体による blocking は結核性胸膜炎末梢血, 胸水および健常者末梢血では認められなかつた。〔考案・結論〕 結核性胸膜炎の末梢血, 胸水および健常者の末梢血には PPD に対して特異的に増殖する T細胞が存在する。この PPD 特異的増殖 T細胞は Leu 1 陽性, Leu 3a 陽性および Leu 1 陽性, Leu 3a 陰性細胞である。そしてこの PPD 特異的増殖反応には Leu 1 および Leu 3a molecule が関与している。さらに結核性胸膜炎例において抗 Leu 1 抗体の blocking 効果が末梢血と胸水で異なることより, T細胞活性化機構が末梢血と胸水で異なる可能性が示された。

6. PPD 刺激によるヒト Tリンパ球サブセットの変動 °白土裕江・露口泉夫 (大阪府立羽曳野病)

我々はすでに, 特異的な抗原等によりヒト Tリンパ球が活性化されると, 3日をピークに T_H 細胞の増加が, 6日をピークに自己赤血球とロゼットを形成する細胞 (A-RFC) が増加して来, T_H 細胞は免疫反応系におい

て抑制的に働き, A-RFC は活性化された Tリンパ球で effector T として働くことを報告した。Tリンパ球のサブセットには, 近年モノクローナル抗体を用い, helper の phenotype として OKT4, suppressor の phenotype として OKT8 等が報告されている。一方, 活性化をうけた Tリンパ球がその表面に Ia 抗原を顕出してくることはよく知られている。今回我々は, ツ反陽性者末梢血リンパ球を特異抗原 PPD で *in vitro* の刺激を行なつたときのリンパ球サブセットの変動をモノクローナル抗体 OKT4, OKT8 および OKIa1 [anti HLA-DR (Ia)] を用い検討した。〔材料と方法〕 ツ反陽性者末梢血より Ficoll-Hypaque 比重遠心法にて末梢血リンパ球を分離し, PPD 10 μ g/ml とともに *in vitro* 培養を行なつた。モノクローナル抗体によるリンパ球サブセットの検出は, リンパ球を 40 倍希釈した抗体と氷中 30 分反応させ, 2 回洗浄後, FITC 標識抗マウス IgG 抗体を加え, 再び氷中 30 分反応させ, 2 回洗浄し, 細胞表面の蛍光陽性細胞を蛍光顕微鏡下で算定した。Tリンパ球は, ヒツジ赤血球とのロゼット形成にて検出した。自己赤血球とのロゼット形成は, 50 倍濃度の無処理赤血球と FCS 中で混合し, 37°C, 15 分静置後遠心し, 氷中 120 分放置後算定した。〔成績・考察〕 培養 3 日目, 6 日目, 10 日目における OKT4, OKT8 および Ia 陽性細胞数を算定した。PPD を加えずに培養した対照群と比較すると, PPD 刺激をうけた群は, 3 日目では OKT4 細胞の減少, OKT8 細胞の増加がみられ, 6 日目を以降は逆に OKT4 細胞の増加, OKT8 細胞の減少傾向がみられた。Ia 陽性細胞は培養初期から増加の傾向がみられ, Ia 陽性細胞のうち Tリンパ球の割合をみると, PPD 刺激をした群に Ia 陽性 Tリンパ球の増加がみられた。活性化 Tリンパ球のマーカーと考えられる A-RFC と Ia 陽性細胞とは, PPD 刺激による増加の割合との間に, とくに相関は見い出せなかつた。A-RFC は増加のピークが 6 日目に見られるのに対し, Ia 陽性細胞は 10 日目にピークがある例が多いこと, また OKIa1 にて染色後, 自己赤血球とのロゼット形成を行なつた結果では, A-RFC が Ia 陽性とは限らず, 活性化 Tリンパ球の異なるサブセットなのか, または Tリンパ球が活性化される段階によりこれらのマーカーの表れ方が異なってくるのかもしれない, A-RFC と Ia 抗原, さらに OKT4, OKT8 との関連性について検討を加えたい。

要 望 課 題 II

結 核 菌 検 査 の 諸 問 題

〔4月10日(土) 9:00~10:00 A会場〕

座長 (結核予防会結研) 工 藤 祐 是

は じ め に

座長 工藤 祐是

結核菌検査は結核症の臨床ないしは対策に、最も根源的な役割を担う技術でありながら、結核菌発見後100年を経た今日、なお多くの未解決な問題を抱えている。しかも最近の抗酸菌感染症の著しい変貌、例えば強力な化学療法の普及や結核菌以外の抗酸菌の増加、さらに他疾患との鑑別などの問題に関連して、現行の検査法そのものも再検討の必要があるとさえ考えられている。また他方では結核症の減少に伴う極端な関心の低下が、一般の臨床検査機関における検査精度の悪化を招いているともいわれている。

結核菌ないし抗酸菌検査の問題点を掘り下げ、その改善向上に努力することは、結核根絶を目指すこのような時期にこそ一層重要性を増していると思われる。

本課題に応ぜられた6題のうち、3題は検出に、3題は性状試験に関するものであつた。第1席は一つの検査機関における長年にわたる結核菌検出の推移を中心に、いくつかの手技の検討を述べている。第2、第3席はいずれも気管支内採取材料の診断的意義について興味ある成績を示している。このような材料を採取する機会は今後さらに増すであろうが、細胞診と並んで抗酸菌検出も欠くことのできない検査であるといえる。薬剤感受性試験は本質的に不安定な要因の多い検査で、精密さを求めることには限界がある。臨床的におおよその目安がつけられれば、より簡易で迅速な方法の確立が望ましい。第4席の簡易化の提案は傾聴すべきものである。臨床検査として抗酸菌の同定をいかにするかについては、未だ広い合意は得られていないようであるが、第5席のアンケート調査と簡易同定法は極めて示唆に富んだ成績を与えている。第6席の脂肪酸分析による同定は、特異性が高ければ、高次の臨床検査にとり入れる可能性があろう。広い菌種での検討を期待したい。

1. 当検査科における抗酸菌検出成績 °甲斐幸作・杉山千代志 (結核予防会結研附病臨床検査)

〔目的〕 当検査科が抗酸菌検査業務を開始して35年にな

る。この間の抗酸菌検出に関する各種のデータを集計しつつあるが、その一部を参考に供する。〔方法〕 ①入院、外来患者別、喀痰塗抹および培養陽性率の逐年推移。②現在におけるチール・ネルゼン法(Z・N)と蛍光法(FL)の比較成績。③結核菌以外の抗酸菌の分離頻度の傾向。④喀痰の外見性状と結核菌陽性率。〔成績〕 ①喀痰中結核総陽性率は昭和25年入院56.4%、外来30.8%から昭和29年にはそれぞれ9.9%、8.4%に急激に低下したが、その後入院はやや増加し15~20%、外来は2~4%に横這い状に推移している。②昭和56年7月~10月に喀痰1,032件についてZ・N法とFL法を比較した。陽性率ではZ・N 327件(31.7%) FL 355件(34%)で、FLがやや優れていたが有意の差はない。これら塗抹陽性例中の培養陽性率は84.1%と84.5%でほぼ同程度であつた。③昭和35年、45年、55年のおおの7月~12月の結核菌以外の抗酸菌の分離率は2.8%、2.3%、5%で最近やや増加の傾向がみられる。④喀痰の外見から膿性、粘液性、漿液性と大まかに分け25年、35年、45年、55年の7月~12月分について調査、その各群における結核菌陽性率を比較したが、全体では粘液痰が11.7%で最も高く次いで膿痰の5.2%、漿液痰は陽性率が最も低く1.4%であつた。〔考察〕 ①一つの検査機関の結核菌検出率の推移は必ずしも結核まん延状況の変遷を反映するものではなく、その病院に来診する患者の内容や病院の運営などにも左右される。しかし外来における2~4%の陽性率は長く続いていて低下の傾向はみられない。呼吸器外来の日本の実態を示していると考えてよいであろう。また全陽性例における塗抹陽性例の割合はむしろ上昇の傾向にあるようである。塗抹陽性培養陰性例や結核菌以外の抗酸菌の検出率と関連して興味ある問題である。②Z・N法とFL法の比較はすでに多くなされているが、FLにおけるよみ過ぎが問題視されているので、化学療法の普及した現在のデータを知ろうとした。成績はFLとくにエラーが多いとは言えないことを示している。③結核菌以外の抗酸菌の分離は以前に比べ、すでに述べられているように最近増加しているように思われる。④喀痰性状と陽性率の関係では、最近無自覚で採痰を拒む患者が多くなっているが、唾液中の小粘液塊からでもかなりの陽性率を挙

げうることがこの成績から知られる。

2. 経気管支肺生検時採痰による抗酸菌の検出 °草 彌芳明・小松彦太郎・町田和子・渡辺純一・川村光夫 ・奥村和子・海原桂二・工藤禎(国療東京病)

〔目的〕 胸部X写真に異常陰影を認めながら、喀痰で塗抹陰性の場合、早期鑑別診断のため経気管支肺生検を実施する例が最近著しく増加している。この際に採取された気管支内痰あるいは擦過材料について抗酸菌の検出を試みているが、それらの成績から、本法の鑑別診断における有用性を検討した。〔方法〕 4%キシロカインによる局所麻酔の後、オリンパス製気管支ファイバースコープをXTV透視下に入力し、生検用鉗子、擦過用ブラシ、吸引採痰用試験管を用いて、これらの材料を採取した。検体のうち、擦過材料では塗抹して抗酸菌染色のみ、気管支内痰では塗抹と培養による一般細菌、抗酸菌、真菌の検査と細胞診を行なった。抗酸菌の塗抹染色は蛍光法により、分離培養は1% NaOH で前処理後1%小川培地に接種し、4週と8週で成績を判定した。なお麻酔に用いたキシロカインの抗酸菌発育に対する影響も検討中である。〔成績〕 昭和56年1月から同年11月までの11ヵ月間に、これらの材料について抗酸菌検査を実施した例は271件であるが、そのうち最終的に結核と診断されたものは半数に満たない。擦過と気管支内採痰を同時に行なった171例のうち、塗抹陽性は擦過が15例(8.8%)、気管支内痰は11例(6.4%)で、菌数は概して擦過のほうに多かった。気管支内痰の培養成績は271例中抗酸菌陽性は28例で、うち結核菌20例、結核菌以外の抗酸菌8例であつた。これらのうち、後に喀痰にも結核菌を証明したものが15例、結核菌以外の抗酸菌を検出したものが3例あつた。したがって、本法のみに陽性を示したものは、それぞれ5例と5例計10例である。また喀痰で陽性となつた例で本法が陰性を示したものは全くなかつた。〔考察〕 気管支内採痰による抗酸菌培養陽性例は検査総数の10%前後であつたが、この成績は本法を実施する対象の選定により変動するはずである。本例では癌を疑ったり、小病巣で診断困難な例が大部分なので、かなり高い陽性率とみてよいであろう。一般に気管支内採痰による発育コロニー数は微量のことが多く、培養技術の適否が成績に影響を与えるかもしれない。塗抹では気管支内採痰よりも、擦過材料のほうが陽性率が高い。このことから結果を早く知るには、擦過材料も同時に検査することが有用と思われる。喀痰で全く抗酸菌を検出しえなかつた例からも、少数ながら本法のみで陽性成績を得ている。以上から本法による抗酸菌の検出は、胸部疾患の早期鑑別診断にかなり役立つものと考えられる。

3. 肺結核患者における気管内採痰による結核菌の検出 °重野芳輝・福田義昭・渡辺謙一・富田弘志・小

森宗敬・田中光・田代隆良・今村由紀夫・朝長昭光・木谷崇和・伊藤直美・神田哲郎・植田保子・山口恵三・浅井貞宏・泉川欣一・那須勝・斉藤厚・原耕平(長崎大第2内科)

〔目的〕 近年、結核に対する予防対策の充実と、抗結核剤による治療法の進歩に伴つて、結核は減少してきたが、日常の診療において結核患者に遭遇する機会は多い。その際、近年増加傾向にある肺癌とその他の肺炎患との鑑別が重要であり、肺結核が細菌感染症である以上、菌を検出し、治療を行なうことは重要なことである。私達は、原因菌の検出の手段として頻回の検査で Gaffky 陰性例について、直接病巣からの検体を採取し、それによる結核菌検索を実施して良好な成績を得たので、ここに報告する。〔方法〕 誘導マンドリンを内装した内径2mmのポリエチレンチューブを病巣気管支に wedge するまで強く挿入し、50ml の注射器で数回吸引して、検体を採取した。チューブ誘導は肺癌診断用メトラ氏ゾンデカ、flexible bronchofiber scope を用いて、テレビ透視下に行なつた。得られた検体は一般細菌、嫌気性菌、真菌、結核菌の検索と細胞診の検査が行なわれた。結核菌検索に関しては、塗抹標本を作成の後、4%または8%苛性ソーダにて処理し、3%小川培地に接種した。〔成績・考察〕 最終的に肺結核と診断された症例は112症例であつた。全例本法施行前の Gaffky は陰性で、採取部位は結核病巣が S^{1,2,6} に多いことも関連して、B^{1,2,6} の亜区域枝からが多かつた。菌検索の内訳は喀痰または胃液により Smear(S)(-)、Culture(C)(-) の71例中、本法により S(+), C(+) が5例、S(-), C(+) 10例で、S(+), C(-) 2例で、残り54例は S(-), C(-)であつた。また喀痰または胃液により S(-), C(+) の41例中本法により S(+), C(+) のものが10例、S(-), C(+) 17例で、S(-), C(-) のものが14例存在した。すなわち、本法によつて早期診断が可能であつた症例は、本法以外で S(-), C(-) 群71例中7例(9.87%)、S(-), C(+) 群41例中10例(24%)であり、本法によつてのみ病原診断が可能であつた症例は71例中17例(24%)を占めた。しかし本法施行前の成績で S(-)であつても後日 C(+)であつた41症例中本法で培養においても菌を証明できなかったものが14例存在し、これは採痰量、採痰部位、採痰時期および本法がそれほど頻回に行なわれにくいことに原因があると思われた。〔結論〕 上述のごとく本法は早期病原診断法として有用であり、副作用は当初2例に本法施行後陰影の増大を認めたので、肺結核が強く疑われる症例には本法施行後から、化学療法を開始することで防止できると思われ、その他の副作用は認められなかつた。

4. 薬剤感受性テストの簡素化について °高橋宏・

後藤義孝・松矢徳太郎（国立予研結核）

薬剤感受性テストは、治療における化学療法剤の選択に重要な役割を果たしてきたが、最近その成績に期待に反する事例がみられてきた。そこで感受性テストの問題点と精度管理をふまえ、臨床細菌学的な立場から簡素化した方法の検討を行なった。①現行の感受性テストの評価とその原因：昭和54年に結核研究所の青木正和博士は、結核菌検査の実態を明らかにするため、日本結核病学会会員にアンケート調査を行ない、その結果を報告された。そのうち薬剤感受性テストに関する部分についてみると、市販培地に質の悪いことがあり、精度管理に不安がある、感受性テスト結果の信頼性が低い、RFP, CS, TH 感受性の結果は信頼できない、感受性テストに時間がかかりすぎる、などがあげられていた。これは結核症に対する関心の低下から、現行の安易なシステムに変わったことに起因すると考えられる。すなわち全国で使用する培地の約90%が培地製造から使用までの条件が一定しない市販培地に依存するようになったこと、抗結核剤に溶解後力価が低下しやすい薬剤がふえたこと、さらにこの2つの問題を含む薬剤培地の供給と使用についての配慮が充分でなかったことなどである。②簡素化した感受性テスト法：簡素化には次の3点を考慮し、現行法と比較検討した。③現行の感受性テストは、繁雑を避ける目的から培地を小川培地に統一しているが、生の培地であるため培地製造後の薬剤力価が経時的に低下することは避けられない。そこで薬剤培地の調製は菌接種1～2日前に培地に含有する所定の濃度に相当する薬剤量を0.1 mlに含む高濃度の薬液を小川培地に添加し、室温で斜面に放置した培地を使用した。④現行は1薬剤2濃度の培地を用いて、有効な薬剤を詳細に判定しようとしているが、抗結核剤の種類がふえたことから、かなりの培地数が必要となつていく。しかし力価のたしかな培地を使用すれば1薬剤1濃度でも充分目的は達せられると思う。⑤現行の接種菌量が 10^{-3} mg (V. U.: $10^3 \sim 10^4$) には、自然耐性菌の出現を除き、耐性菌の比率を詳細に判定することを目的としている。しかし、その反面培養期間の長期化とそれに伴う薬剤力価の低下から耐性菌の出現が認められる。これを0.1 mg (V. U.: $10^5 \sim 10^6$) に接種菌量を増量して、従来通り4週後に判定すれば耐性菌の出現は多くなる。しかし対照培地に $\square$ の発育が認められるその対照培地の発育を基準にして、おそくとも培養14日後に薬剤培地に陰性のものを感受性、菌発育の疑いものを含むすべてを耐性とすることにより、誤りなく判定し、かつ時間の短縮が可能である。以上、臨床細菌学的立場から精度管理をふまえた結核菌検査の簡素化について報告する。

5. 抗酸菌同定項目に関するアンケート結果と簡易同

定法に関する検討 °久世文幸・前川暢夫(京大胸部研内科1)

〔目的〕 臨床抗酸菌談話会の討議資料として昭和54年4月にまとめた、抗酸菌同定項目に関する13施設から寄せられたアンケート結果と、それに関連し、私共の施設で実施している抗酸菌簡易同定の正確度に関する検討の一部を加え報告する。〔方法〕 アンケート内容としては、諸施設で実施している同定検査項目を①分離培養菌の小川培地上の性状、②主として継代菌による生化学的検査その他、に分けて具体的に計20設問とし、これに加えReference Laboratoryに対する考え方、今後の共同研究の方向について回答を求めた。このアンケート結果に関連し、私共の施設で実施している簡易同定検査項目の正確度と妥当性につき、島根医大斎藤肇教授より菌種名を記載せず送付された49株の抗酸菌株を用いて同定を実施したうへ、同定の誤り、成績の一致性などを考察した。〔成績〕 1) アンケート結果。13施設のうち4施設以上で常にルーチンに実施されている検査項目は、①分離培養菌の小川培地上の性状(発育日数の確認[4W, 8W以外]、S型・R型の判定、集落の着色、分離菌の塗抹、抗酸性染色)、②主として継代菌による生化学的検査(継代による発育日数の確認、光発色性、鑑別培地(PNB, SS etc.)、PAS 分解、ナイアシンテスト、カタラーゼ半定量法、硝酸塩還元試験、Tween 80 水解試験)の諸項目であつた。なお12施設の回答が“今後、Reference Laboratoryの必要性あり”とのことであつた。2) 簡易同定項目について。同定項目(継代菌による)を、①塗抹・抗酸性染色、②S型・R型の判定、③発育速度、④暗所集落着色、⑤光発色、⑥カタラーゼ半定量法、⑦Tween 80 水解試験、⑧硝酸塩還元試験、⑨ナイアシンテストの9項目に限つた私共の検討では、現在本邦で重要な菌種およびcomplexの鑑別・同定はほぼ可能であつたが、(i) *M. bovis* と *M. africanum*, (ii) *M. xenopi* (に加えおそらく *M. sulgai*)、(iii) *M. chitae* の同定には誤りがあつた。〔考察〕 以上の成績を考察し、胸部疾患を専門とする施設では上記の9項目(これにウレアーゼの追加?)前後の同定項目が臨床細菌学的に標準かつ妥当と考えられ、これに加え全国で1～2カ所のReference Laboratoryの設置が必要であろうと考えられた。〔結論〕 今後の抗酸菌の簡易同定の標準項目としては、小川培地上の分離発育菌の綿密な観察(抗酸性染色、S型・R型、発育速度、集落着色)に加え、継代菌による(i)発育速度の確認、(ii)暗所培養による集落着色の確認、(iii)光発色、(iv)カタラーゼ試験、(v)Tween 80 水解試験、(vi)硝酸塩還元試験、(vii)ナイアシンテストが考えられた。

6. 菌体脂肪酸分析による患者非定型抗酸菌 *M. fortuitum* の同定 °上野善照・楠井晴雄・宇杉進(大阪

血清微生物研細菌) 矢野郁也 (新潟大細菌)

〔目的〕 近年、結核患者の減少とともに非定型抗酸菌感染症の増加が注目されているが、人型結核菌の分離同定と比べて非定型抗酸菌の同定は、日常検査室においては必ずしも容易でない。抗酸菌の分類学的指標の中で、現在最も特徴的な性質は、ミコール酸を初めとする細胞壁の疎水性物質 (脂質成分) と考えられているが、今回我々は、患者喀痰から頻回にわたって分離された迅速発育菌群に属する非定型抗酸菌2株について、従来から行なわれている生化学的性状の検索に加え、菌体脂肪酸の薄層クロマトグラフ (TLC) およびガスクロマトグラフ (GLC) 分析を行ない、同定を試みたところ、2種の菌はいずれも *M. fortuitum* であることが明らかになったので報告する。〔材料・方法〕 被検菌は、当研究所で長年 (約10年以上) にわたって、2名の患者より分離した抗酸菌で、比較のために国療中部病院東村道雄博士より分与をうけた *M. fortuitum* (ATCC 6841) を用いた。同定のための生化学的性状の検索は、ナイアシンテスト・硝酸塩還元能・耐熱性カタラーゼ・耐熱性ホスファターゼ・ツィーン80水解能・アリルスルファターゼ・マッコンキー培地での発育・サブロー培地での発育を指標とした。次に菌体脂肪酸の subclass 組成、殊にミコール酸組成を明らかにするために、小川培地斜面上で発育した菌体 (約 0.1 g) を 10% KOH で 100°C 2時間水解し、酸性下で脂肪酸を抽出、メチルエステル化 (ベンゼン: メタノール: 硫酸, 10: 20: 1) したのち、Silicagel G TLC を行ない、ヘキサン・エーテル (4: 1) を溶媒として展開し、ヨード蒸気または 50% H₂SO₄ 噴霧後 160° 20 分間加熱してスポットを発色させた。また抗結

核剤に対する感受性試験はマイクロタイター法および試験管法を用いて、SM・PAS・INH・RFP・TH・Ka・EVM・CPM・EB および CS の10種について行なつた。化学療法剤に対する感受性試験は1濃度ディスク法を用い数種の薬剤について検討した。〔結果〕 生化学的性状: 同定検査の結果、2種の菌はいずれもナイアシンテスト(-)、硝酸塩還元能(+), 耐熱性ホスファターゼ(+), 耐熱性カタラーゼ(+), ツィーン80水解(+)で、標準として用いた *M. fortuitum* と一致し、サブローおよびマッコンキー培地での発育も認められた。また菌体脂肪酸メチルエステルの TLC パターンでは、非極性脂肪酸 (C₁₆₋₅₀) (F および F') の他、 α -ミコール酸 (C₇₂₋₇₈) (M₁) およびさらに極性の高いジヒドロキシミコール酸と思われるスポット (M₄) が検出され、これらの R_f 値は分離菌2株および標準 *M. fortuitum* 株と完全に一致した。以上の結果から、2種の非定型抗酸菌は、*M. fortuitum* と同定した。感受性試験: 以上の菌株の抗結核剤に対する感受性試験の結果は、すべてに耐性を示したが、テトラサイクリン系薬剤に感受性を示し、 β -ラクタム系はすべて耐性であつた。〔考察〕 近年わが国における AM 菌は多種類にわたっており、今回の脂質分析による同定法は簡便で再現性がよく、また各種抗酸菌に特有のパターンが得られることから、従来の生化学的性状の解析と併せ行なうことにより、各種 AM 菌の明確な同定を行なうことができるものと考えられる。また今回分離した菌が抗結核剤以外の化学療法剤に感受性を示すことにより非定型抗酸菌症の治療に応用できるのではないかと思われる。

要 望 課 題 III

結 核 と 糖 尿 病

〔4月9日(金) 10:05~11:25 A会場〕

座長 (国療長崎病) 楠 木 繁 男

は じ め に

座長 楠木 繁男

肺結核 (以下 TB と略す) と糖尿病 (以下 DM と略す) は、TB が減少し DM が増加した今日でも、いぜんとして古くてしかも新しい課題である。本要望課題では、基礎的研究が結核菌と免疫能の2題、他の7題は臨床的研究である。

それらを総括すると、TB と DM の合併の場合、化学療法の進歩もさることながら、DM の治療が優先し、そのことが TB の治療に決定的な影響を与えるということでは、各演者の主張は一致している。しかしこれは、昔から TB 合併 DM 治療の“鉄則”であつて、いまさら新しい結論ではない。このことに関していささか進歩があるとするならば、TB の化学療法であるが、これとても DM のコントロールが良好であつて初めてその効果を発揮できるのである。

問題は DM 先行で TB を合併した場合、そのときの空腹時血糖値が 119 mg/dl 以下の症例が、合併例の 33.7% を占めていることで、この成績は大いに注目せねばならない。

TB の治療、DM の治療、それぞれに進歩はした。しかしその進歩のために、お互いがお互いを昔ほど重要視しないようになったのではないか。古い言葉ではあるが、“DM 患者はなんの訴えがなくとも、年に2回胸部のレ線撮影を”という心くばりは、転ばぬ先の杖、先人の治療指針は大切にしたいものである。

1. 糖尿病ラットにおける結核菌の増殖 °西川明宏・高家久子・岩井和郎 (結核予防会結研)

〔目的〕 糖尿病においては感染が起こりやすく、また治療も遷延することが知られている。私共は糖尿病を起こさせたラットおよび正常ラットに結核菌を感染させ、糖尿病下での結核菌の増殖について正常ラットの場合と比較することで、人の糖尿病合併肺結核のモデルとなりうるか否かの実験を行なつた。〔実験方法〕 170 g 前後のラット(♀)に糖尿病原性を有する Streptozotocin を尾静脈より注入し (50 mg/kg)、4 週後血糖の上昇した糖尿

病ラットならびに正常ラット (対照) に人型結核菌黒野株を尾静脈より感染させた (0.001 mg/0.1 ml)。感染翌日より両群の一部に抗結核剤 SM (20 mg/kg 力価を毎日筋注)、INH (10 mg/kg 毎日経口) を投与し、4 週後に剖検して肺、肝、脾の臓器定量還元培養を行なつて両群の未治療、治療ラットそれぞれの菌の増殖を観察した。〔成績〕 糖尿ラット (糖尿群) では Streptozotocin 注入後軽度ないし著明な血糖上昇 (200~500 mg/dl) がみられ、高度なものでは多飲、多尿、体重減少がみられた。血中 Insulin の定量でも Streptozotocin 注入群では対照群に比し明らかな低値がみられた。菌感染翌日の剖検では肉眼的にも、定量培養の成績でも対照群と同様で菌の捕捉能力は変わらないと思われたが、感染4週後の剖検では、糖尿高度のものでは病巣の肉眼的所見は対照群と変わらなかつたが、病巣中の菌数は糖尿群にかなり多いのがみられた。軽度の糖尿では培養成績は対照との差はなかつた。〔考案〕 糖尿病においては白血球の貪食能の低下、リンパ球機能異常があると言われ、糖尿病患者の易感染性、病巣の治療遅延を説明しようとされている。今回の実験でも病巣の肉眼的な大きさには変わりはないとしても、病巣内菌数の増加が糖尿ラットにみられる傾向にあり、一応人の糖尿病合併結核症のモデルとして用いる実験と考えられた。ただ使用する Streptozotocin の Lot、保存等により引き起こされる糖尿の程度に大きな幅があり、恒常的な成績をうするためには常時新しい薬剤を細心の注意をもつて取り扱い注射する必要があると考えられた。なお高度糖尿ラットにみられた感染抵抗性の低下が糖尿自身によるものなのか、それによる体重減少の結果なのかの問題も残されており、免疫学的の解析は今後引き続いて行なう予定である。〔結論〕 ①正常ラットおよび糖尿病ラットに結核菌を感染させ4週後に剖検して臓器内菌数をしらべた結果、重症糖尿ラットでは菌数は多い傾向を認めた。②SM、INHの抗結核薬使用群では未治療群より菌数は少なかつたが、化療糖尿ラットと化療正常ラットの間では明らかな差はなかつた。

2. 糖尿病を合併した肺結核患者における細胞性免疫能の検討 °大西和子・藤原寛・亀田和彦・露口泉夫 (大阪府立羽曳野病)

〔目的〕 糖尿病患者における免疫能の低下および易感染性についてはすでに多くの研究がなされている。しかし糖尿病を合併した肺結核に関する免疫学的研究は比較的少ない。我々は糖尿病合併肺結核患者の細胞性免疫能を細胞レベルで解析するため、末梢血リンパ球 (PBL) の *in vitro* における反応を、非特異的マイトジェン PHA, ConA かつ特異抗原 PPD によるリンパ球幼若化反応、および BCG 刺激による Mitogenic factor (MF) に対するリンパ球の反応性、さらに PPD 刺激による MF 産生能について検討した。〔方法〕 糖尿病合併肺結核患者、非合併肺結核患者、健常人の PBL は、Ficoll-Conray 比重遠沈法により採取した。 *in vitro* リンパ球幼若化反応は、ConA (20 $\mu\text{g}/\text{ml}$), PHA (5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) は3日間、PPD (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) は6日間マイクロプレート法により培養し、最終18時間の ^3H -チミジンの取り込みで測定した。胸水リンパ球を BCG とともに 1% FCS を含む RPMI 1640 で48時間培養した培養上清を MF として用い、患者または健常人 PBL とともに6日間培養後、 ^3H -チミジンの取り込みを測定することにより、リンパ球の MF に対する反応性をみた。この MF は 70°C, 20分の熱処理により活性が低下した。次に MF 産生には PBL ($5 \times 10^6/\text{ml}$) と PPD (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を 10% AB 型血清を含む RPMI 1640 で24時間培養し (P培養)、対照としては PPD を入れずに培養したリンパ球に培養終了後に PPD を加えた (R培養)。MF 活性測定には、indicator cell として BUdR 処理後光照射を行なうことにより PPD 反応性細胞を除去した健常人 PBL を用いた。ここで培養上清をテストリンパ球とともに6日間培養し、 ^3H -チミジンの取り込みを測定し、P と R のカウント数の差を MF 活性とした。T細胞はE-ロゼット形成法、B細胞はEAC-ロゼット形成法により算定した。〔成績〕 末梢血リンパ球中のT細胞、B細胞の比率および PHA, ConA によるリンパ球幼若化反応は糖尿病合併患者、非合併肺結核患者、健常人の間において有意の差はみられなかった。PPD 刺激によるリンパ球幼若化反応および MF 産生能では糖尿病合併患者で低値を示すものがみられたが、MF に対するリンパ球の反応性は健常人と同程度であつた。〔結語〕 糖尿病を合併する肺結核患者の末梢血リンパ球は、非特異的マイトジェンに対して健常人と同程度の反応性を示したが、特異抗原 PPD に対する反応においては低下しているものが認められた。この場合、afferent phase におけるT細胞機能の低下が示唆された。

3. 肺結核と糖尿病 大平一郎・°荻原正雄 (慈恵医大) 石垣哲男 (聖マリアンナ医大第1内科)

〔目的〕 糖尿病に喀痰中の結核菌陽性の肺結核の合併例について、空腹時血糖、糖負荷試験2時間値、 $\Delta\text{IRI}/$

$\Delta\text{BS } 30'$ 、糖尿病治療薬による血糖のコントロールなどと治療開始より結核菌陰性化までの期間、肺結核の臨床症状の推移との関係について検索する。〔対象・方法〕 対象は喀痰中の結核菌陽性の肺結核で下記の検査にて糖尿病を確認した13例である。年齢は39~68歳の男11例、女2例である。糖尿病確認は空腹時血糖 140 mg/dl 以上、糖負荷試験2時間値 200 mg/dl 以上、一部の症例については $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS } 30'$ が 0.4 以下の成績も加えて対象の基準とした。糖尿病治療にて血糖のコントロールの状態、菌陰性化までの期間、抗結核薬などにつき検討を加えた。〔成績〕 肺結核症例の入院時の胸部線像は日本結核病学会型分類でI型が1例、II型が8例、III型が4例である。喀痰中の結核菌はガフキー2号から9号まで全例陽性である。一度治癒したと思われた肺結核が糖尿病の発症で再燃しガフキー陽性となつた1例がある。入院時の糖尿病状態を検査成績でみると、空腹時血糖は 140~303 mg/dl 、糖負荷試験 (50 g OGTT) 2時間値は 201~469 mg/dl 、 $\Delta\text{IRI}/\Delta\text{BS } 30'$ は 0.34~0.39 (4例) であつた。13例の糖尿病型はインシュリン依存性 (タイプ1) が2例、他はインシュリン非依存性 (タイプ2) であると思われる。タイプ1の2例のうち1例は1カ月半で死亡、他の1例は菌陰性化に1年3カ月を要した。菌陰性化は3カ月より1年3カ月で、4.9カ月以下のものの4例、5カ月以上のもの8例であつた。血糖の非コントロール例は3例あり、そのうち1例は死亡、他の2例はガフキー0の菌陰性化まで6カ月のものと1年3カ月のものであつた。菌陰性化5カ月以上の8例のうち入院時の空腹時血糖 250 mg/dl 以上のものが6例もみられた。ガフキー号数と菌陰性化までの期間との間には相関はみられなかつた。肺結核症状は血糖の非コントロール例は発熱期間も長く、血沈の正常化も遅れた。抗結核薬については RFP の治療例がやや勝つていていると思われる程度で大きな差はみられなかつた。〔考案〕 一般に糖尿病に合併した感染症は治癒し難いことが知られている。糖尿病に肺結核の合併した場合は抗結核薬の治療の適切を図るとともに糖尿病の血糖をコントロールすることが症状と予後に大きな影響を及ぼすものと思われる。〔結論〕 入院時の諸検査にて中等度以上の糖尿病に結核菌陽性の肺結核を合併した13例について検索した結果、糖尿病の程度と菌陰性化までの期間との間に相関がみられた。とくに空腹時血糖 (初回) が 250 mg/dl 以上の高い症例、インシュリンを主とする糖尿病治療薬による治療に対する血糖の非コントロール例は菌陰性化までの期間が長くまた症状改善の遅れがみられた。

4. 肺結核と糖尿病——血中インスリン反応を中心として °松田正尚・沢田八郎 (愛誠病)

〔目的〕 肺結核に糖尿病が合併するとき、両疾患はどの

ように関連し合うかを識るために、血中 IRI を中心として観察した。〔方法〕昭和53年1月より56年10月までの間、愛誠病院に入院した肺結核患者 (TB) 479 名 (男 351, 女128) 中、糖尿病 (DM) 合併は27例で、5.6%の合併率である。肺結核の病型判定は学会分類により、病状の推移はX線像、赤沈、検痰成績で判断した。糖尿病の診断は、日本糖尿病学会の基準に従い、ブドウ糖50g 負荷後2時間まで測定。その測定方法はブドウ糖酸化酵素法である。同時に血中インスリンを RIA 二抗体法で測定した。なお、TB+DM 群の対照として、健康人50名、TB 単独20名を選んだ。〔成績〕発病関係は DM 先行 12/27 (44.4%)、TB 先行 13/27 (48.1%)、同時 2/27 (7.4%)。入院時肺結核病型は I 型 1、II 型 20 (74.0%)、III 型 6 (22.2%) で、II 型が大半を占め、有空洞は 21 例 (77.7%)、結核菌陽性 10 例 (37.0%) であつた。血糖ならびに IRI を、空腹時、負荷後 30 分、60 分、120 分の 4 回測定。それぞれの平均値をプロットすると TB+DM 群の血糖は 275.3 mg/dl を頂点に高い曲線を描き、健康、TB 両群は頂値 150 mg/dl の低い曲線である。IRI は健康群が 48.8 μ U/ml を頂値とする曲線を描き、他の 2 群を瞰下している。また Σ BS(mg/dl) と Σ IRI(μ U/ml) の関係を図示すると、健康群は 500 mg/dl の線上、150 μ U/ml の付近に分布、TB 群は 500 mg/dl、100 μ U を中心に集まり、TB+DM 群は 1,000 mg/dl を中心に 50 μ U/ml 付近に蜷集している。Insulinogenic Index: 3 群の Δ IRI/ Δ BS (30 分) の平均値を算出すると、健康群 0.797 ± 0.053 、TB 単独群 0.444 ± 0.055 、TB+DM 群 0.204 ± 0.042 。これを t 分布を用いて吟味すると、危険率 0.1% で、健康、TB、TB+DM 3 群の間に、それぞれ有意差を認めた。〔考察・結論〕TB・DM の合併率は、従来の報告 1.0~3.5% を上回り、5.6% である。DM 先行発病の報告が多い中で、国療共同研究班は、TB 先行 71.6% と報じている。我々の DM 先行 44.4%、TB 先行 48.1% で近似している。従来、TB と DM が合併すると、治療に難渋したが、RFP、EB 初治療導入で、この困難性は緩和された。しかし 27 例中 9 例には、インスリンを必要とした点から見て TB 治療中、DM の発見には鋭い監視が必要である。DM 診断に有力な情報 Insulinogenic Index が、健康人と肺結核患者の間に有意差のあることを、我々の実験は証明した。この知見から、慢性感染症肺結核は、糖代謝に影響を及ぼしうる因子と考える。

5. 結核と糖尿病 °佐藤博・佐藤研・大泉耕太郎・本宮雅吉・今野淳 (東北大抗研内科)

〔目的〕糖尿病が肺結核の治療に与える影響について検討を試みた。〔対象〕昭和47年以後、東北大学抗酸菌病研究所付属病院に入院し、6 カ月以上抗結核剤投与をう

けた患者のうち、50g ブドウ糖負荷試験の成績が日本糖尿病学会の勧告値を満たす症例を対象とした。〔結果〕抗結核剤投与を 6 カ月以上うけた症例 1,898 例中、糖尿病と判定された症例は 109 例 (5.7%) であつた。性、年齢をみると男性 89 例、女性 20 例であり、40 歳以下が 18 例、41~60 歳が 61 例、61 歳以上が 30 例であつた。また 109 例中、初加療が 64 例、再加療が 45 例であり、入院中に排菌を認めた例は 66 例 (60.5%) で、6 カ月以上結核の治療を行なつた 1,898 例中、排菌陽性者が 837 例 (44.1%) であるのと比較すると糖尿病合併例には排菌例が多いと考えられた。発見時期は結核と同時に発見 42 例、糖尿病先行 61 例、結核先行 6 例であつた。糖尿病治療開始前の空腹時血糖と排菌陽性例の関係をみると 120 mg/dl 以下では 26/57、121~170 では 15/23、171~200 では 10/13、201 mg/dl 以上では 15/16 と血糖値が高いほど排菌陽性例の割合が高かつた。1 日尿糖量は 5g 以下が 62 例であり、6~30g が 17 例、30g 以上が 30 例であつた。結核の治療法については EB を含む組み合わせの治療をうけた者が 82/109 であり、視力障害等のために EB を中止した例は 3 例であつた。排菌を認めた 66 例について菌陰転までの月と治療前血糖値の関係をみると、3 カ月までに陰転した例は 120 mg/dl 以下では 21/26、121~170 では 11/15、171~200 では 7/10、201 mg/dl 以上では 13/15 であり、治療前空腹時血糖と 3 カ月までに陰転する例には関連なしと考えられた。肺結核治療開始前の病型 (学研基本病型) は B 型 59 例、C 型 37 例、F 型 5 例その他 8 例であつた。有空洞例は基本病型が B 型である場合は 40/59、C 型では 29/37 であつた。しかし糖尿病治療前空腹時血糖値と有空洞例の関連をみると、120 mg/dl 以下では 32/57、121~170 で 15/23、171~200 では 12/13、201 mg/dl 以上では 15/16 であり、血糖値が高いほど、空洞を有する割合が高いと考えられた。〔考察〕過去 9 年間に入院した肺結核患者 1,898 例について調査し、5.7% が糖尿病を合併していることが判明したが 55 年については 10.3% であつた。これは入院時に全員の空腹時血糖を検査したため発見例が増加したものと思われる、54 年以前にも同様の検査を施行していれば合併頻度はさらに高まっていたと考えられる。糖尿病を合併した肺結核患者では治療前の血糖値が高いほど排菌を認める割合と空洞を有する例の割合が高いと考えられた。しかし 3 カ月までの菌陰転例と治療前空腹時血糖値の間に関連はなく、コントロールがよければ糖尿病の合併は肺結核の治療には大きな影響を与えないことが示唆された。

6. 糖尿病合併肺結核の臨床的研究 亀田和彦・°川幡誠一・船越正信 (大阪府立羽曳野病)

〔目的〕近年、肺結核症に対する短期化学療法の優れた

成績が発表され、合併症のない初回治療例に対しては、INH と RFP を含む処方による9カ月前後の短期治療が定着しつつある。しかしながら、糖尿病などの合併症をもつ患者に対しても、短期治療が適当であるか否か、充分な臨床的研究も少なく、今日なお、一定の見解が得られていない。今回我々は糖尿病合併肺結核患者に対する短期化学療法の成績をまとめ、本症に対する結核治療のあり方を検討した。〔方法〕 研究対象は昭和52年より55年の間に当院にて入院治療を行なった肺結核初回治療例のうち、糖尿病を合併する者140であり、対照として、同時期に入院した初回治療例で糖尿病などの合併症を有さない93を用いた。これら両群の喀痰中結核菌陰性化率を全体として比較検討するとともに、糖尿病合併群においては、治療開始時の糖尿病重症度別および治療中の糖尿病コントロール良否別に菌陰性化率を検討した。なお本検討に利用した糖尿病合併例は140中、治療前の菌がINH, RFPに感性が確認され、少なくとも当初3カ月以上は両薬剤を主軸としSM またはEBを加えた治療の施行された88である。〔成績〕 治療開始後の菌陰性化率は、糖尿病合併群で1カ月33%、2カ月80.7%、3カ月95.5%、4カ月100%。対照群では1カ月43%、2カ月87.1%、3カ月98.9%、4カ月100%であり、どの時点においても両群に有意差を認めなかつた。治療開始時の糖尿病重症度別菌陰性化率は、当初FBS>250 mg/dl 53 と ≤250 mg/dl 35 の両群に分けて検討したが、2カ月目の菌陰性化率はのおおの88.6%、75.5%であり、両群に有意差は認めなかつた。治療中の糖尿病コントロール良否別にみた菌陰性化率は、良、不良各群の2カ月目で83.8%、78.4%で、両群に有意差を認めず全例4カ月目には陰性化した。〔考察・結論〕 糖尿病合併肺結核症に対するINH, RFPを含む強力化学療法の効果を、喀痰中結核菌陰性化率により検討すると、糖尿病合併群と非合併群との間に有意差を認めなかつた。また糖尿病合併群における治療開始時FBS値別各群、および治療中の糖尿病コントロール良否別各群における菌陰性化率にも有意差を認めなかつた。以上のことより、INH, RFPを含む強力化学療法は、糖尿病合併の有無、コントロール良否の差なく、良好な菌陰性化を達成しうるといえる。なお糖尿病合併肺結核症の胸部X線所見および治療開始後の経過、ならびに治療終了後の遠隔成績についても併せて報告する。

7. 糖尿病コントロール不良例における肺結核症 °柴

田好彦・村上妙・佐々木ヨリ子・杏掛文子・三谷良夫・鎌田達・重藤紀和・吉岡弘子・瀬分典雄・福原典昭・田中邦子・重藤えり子・門沢克俊・黄英博・望月孝二(国療広島病内科)

糖尿病における易感染性に関するメカニズムは未だ明ら

かにされていないが、感染症の併発により重篤な結果が引き起こされる可能性が高く、極めて重要な問題である。当院では糖尿病症例数の急増に伴い、肺結核症を併発した症例数も増加し、とくに重症例が多くなっている現状にある。今回、我々は糖尿病に関する不十分な認識が原因となつてコントロールが不良となり、重症の肺結核症を併発した症例について検討を加え、肺結核症の併発および治療における糖尿病の管理の重要性について報告する。以下、代表的な症例を呈示する。〔症例〕 ①43歳、男。当初初診2カ月前まで約2年間にわたつてインスリンによる糖尿病の治療を受けていたが、以後放置していた。受診10日前ころより咳嗽、喀痰および発熱がみられ受診した。意識状態はほぼ正常であつたが、脱水が認められ、血糖値 651 mg/dl, 尿中ケトン体(++)であつた。胸部レ線像において、右上肺野に巨大な空洞を伴つた浸潤影、また左中肺野にも空洞が認められた。直ちに輸液とともにインスリンの投与を開始し血糖値の正常化を図るとともに、SM, RFP および INH による化学療法を行なった。排菌は3カ月目には停止し、5カ月目には両空洞とも消失した。この間血糖値は変動を示したが、ほぼ良好のコントロール状態であつた。②43歳、男。当院受診1年前まで15年間にわたつて経口血糖降下剤による糖尿病の治療を受けていたが、以後放置していた。受診10日前ころより全身浮腫状態となり、また喀痰検査により結核菌を証明され受診した。意識は軽度混濁し、血糖値 980 mg/dl, 血清ケトン体(+)であり、糖尿病性腎症による典型的なネフローゼ症候群を呈していた。胸部レ線像では、両肺野にわたる広範囲な浸潤影が認められた。直ちにインスリン少量持続注入を開始し、開始後4時間後には血糖値は 230 mg/dl に低下した。SM, INH, RFP による化学療法、利尿剤およびステロイド剤等の投与により以後良好の経過をとり、4カ月目には排菌も停止した。この間、中間型インスリンの投与により血糖値はほぼ良好のコントロール状態であつた。以上のごとく、感染症を併発した糖尿病においては速やかに糖尿病をコントロールすることが重要であり、症例2において用いたインスリン少量持続注入療法は、この点において非常に有用な方法である。

8. 糖尿病合併肺結核症の治療不成功例の検討 °松

宮恒夫・吉田文香・西山寛吉・高橋折三・劉朝漢・馬場憲臣・尾内弘次(埼玉県立小原療)

〔目的〕 かつては血糖調節が良好でなければ糖尿病(以下DM)合併の肺結核は治療効果があがらないとされたが、RFPの出現以後は、かなりの高血糖の場合でもDM非合併例に比べてほとんど遜色のない程度にまで治療効果が上がってきたといえる。しかし反面我々にとつてDM合併例に対しては今日なお治療困難感がぬぐえ

ないのも事実である。そこで1年以上にわたり培養陽性を持続した DM 合併例の治療不成功例がどの位存在するのか、またその原因が DM 合併に基づくものか否かに関して検討を加えた。〔方法〕 対象は昭和52年以降退院、または現在入院している症例30例とした。そのうち初回治療は27例で、再治療例は3例である。〔成績〕 ①昭和56年12月当療養所に入院中の肺結核患者は約150例で、そのうち常時培養陽性者は8例(約5.3%)、またDM合併例は9例(約6%)おり、そのうち常時排菌例は3例(33.3%)、さらにこのうちの2例は再治療例である。②調査対象例30例中、1年以上培養陽性例は4例(13.3%)、うち初回治療例は27例中1例(3.7%)、再治療例は3例中3例で、そのうちの1例は1年半後喀血死した。初回治療の1例は48歳 ♂B₃Kx₂Kz₃、ツ反卅、耐性なし、血中インスリン最高 31 μ U/mL、レンテインインスリンによる調節不良、化療はHREにて開始するも2ヵ月後四肢シビレ感にてH中断。再治療例3例はいずれも多剤耐性例でC型硬化壁空洞を有していた。血糖調節は3例とも良好ではなかったが、いずれも最高値が400 mg/dl以下でさほど重症ではなかった。またツ反もいずれも陽性で、腎や肝の合併もみられなかった。③初回治療例中、調節不良で酒豪であった1例(39歳 ♂、B₃Kb₃Kb₂)は6ヵ月間の入院で著しく病型の改善をみた[2a(2b)(1)]にもかかわらず、不摂生により退院後6ヵ月目に悪化をみた。〔考察〕 初回治療において、血糖調節良好な症例はDM非合併例と比較して、検痰、レ線所見とも、優るとも劣らぬ成績をあげ、また調節不良群でもかなりの成績をあげうることは一昨年の本学会ですでに報告した。しかし血糖調節不良例で化療不足および不摂生により治療不成功例が生まれること、および再治療例の治療の困難さをみると、DM非合併例以上に初回治療の徹底の必要性が痛感される。〔結論〕 DM合併肺結核症に対する化療効果は、非合併例に比べ劣るものではないが、できるだけ強力に、かつ徹底して行なう必要があり、かつその後の再発の予防に一層の努力が必要である。

9. 糖尿病を合併した結核肺切除および結核性膿胸手術例について °片山透・池上武彦・石原尚・古賀良平・小松彦太郎・芳賀敏彦・三田村益雄・村上国男・吉村輝仁永(国療東京外科科)

〔目的〕 糖尿病患者は、結核を含めた各種感染症を併発

しやすく、またしばしば増悪・拡大して治療に抵抗し、難治である。肺結核をはじめとする結核性疾患においても、糖尿病合併患者は、糖尿病のコントロールが行なわれない限り容易には治癒せず、たとえコントロールできても治療にやや手間取ることは、内科療法のみならず、外科療法の場合でも同様である。一方、血糖値測定法は、簡易かつ小型で、比較的信頼性の高い測定装置の開発などにより、逐年進歩している。そこで、最近数年間に当院で行なわれた結核の肺切除例と、結核性膿胸の手術例のうち、糖尿病を合併していた患者の症例を検討して、糖尿病コントロールの重要性を認識することとした。〔方法〕 昭和51年から56年までの6年間の当院の手術例のうち、肺結核および結核性膿胸の糖尿病合併例について、結核の経過・治療ならびに手術と、糖尿病の軽重・治療法とを合わせ検討した。なお、ここで結核性膿胸とは、現在肺結核を合併していたり、膿胸腔から結核菌を証明しうる症例の他に、現在は結核菌陰性であつても、既往に肺結核または(結核性)胸膜炎に罹患し、それが遠因となつて、後に膿胸を発症したと考えられるものを含む。〔成績〕 上記期間内における糖尿病合併の肺切除例は2例で、これに対し3回の肺切除が行なわれたが、いずれもすでに退院した。そのうちの1例は、当院転入院後、糖尿病治療とともに RFP を含む3者併用療法を開始したが、排菌が続き、空洞は次第に拡大したので、入院後2年で上切を行なつた。しかし下葉の遺残病巣が再び活動性となつて再排菌し、遂に全切除のやむなきに至つたものであつて、brittle type の糖尿病で、コントロールが困難を極めた。糖尿病合併の膿胸は8例で、そのうち入院後に結核菌陽性だったのは5例である。食事療法だけですんだのも2例あるが、術前充分にコントロールしてあつた例や、手術に際してきめ細かくコントロールしたものは治癒に漕ぎつけた。しかし2度の手術が3度になつた例も1例ある。また糖尿病発見のおくれた1例は、最近漸く排菌陰性化しつつあるもののなお気管支瘻を有し、心疾患を合併して現在も入院中のものが他に1例ある。〔考察・結語〕 糖尿病のコントロールを充分に行ない、手術に際しても細心の配慮を行なえば外科療法は成功する。しかし糖尿病合併の発見がおくれたり、またコントロールが困難な例では、外科療法も難渋するものである。

要 望 課 題 IV

結 核 の 集 団 感 染 ・ 発 生

〔4月9日(金) 9:05~10:05 A会場〕

座長 (結核予防会千葉県支部健相) 志 村 昭 光

は じ め に

座長 志村 昭光

結核まん延状況の改善されたわが国では、若年の未感染者と中高年の既感染者と一緒に生活しているため、前者の中に結核患者が混入しやすくそれが感染性であれば容易に集団発生や集団感染がひき起こされる。結核に対する関心の低下は、これが有症状者の受診の遅れや診断の遅れを招き、集団発生を助長するし、時には医療に関連した患者の多発をみる。そのほかにも集団発生の起こる素地は多い。未感染者が大部分を占める中学校での集団発生と集団感染、家族内での多発、検診と管理が困難な成人集団での発生、ステロイド剤の関与した肺外結核の多発と、あらゆる問題点を包含した演題が6題提出されている。これらの発表をふまえて、今後このような集団発生・感染を防止するうえで次のようなことがらにつき検討を加えてゆきたい。①感染源となりうる患者について、受診の遅れや診断の遅れをどう防ぎ、どのように情報を収集するか。②集団発生・感染を探知する端緒となるツ反応強陽性率の高値や小児結核・肺外結核の多発を誰がどこでつかむか。③集団発生・感染が起こってしまったとき、接触者検診の手技・対象・期間をどのように設定し予防内服はどの範囲にするか、感染源患者の人権保持と専門委員会の役割。④医療に関連した多発を防ぐうえでステロイド剤使用時の注意と医療器具の消毒などの問題点。⑤集団発生を予防するため、既存の制度の内外で早期発見早期治療・有症状受診の促進・danger groupの検診・BCG接種、などのあり方について。6人の演者のほかフロアの方々にも積極的に参加して頂いて活発な討論と実りある提言を期待したい。

1. 中学校における結核集団発生 小池昌四郎(結核予防会結研附属病) 今村昌耕(同渋谷診) °橋本智恵(練馬区石神井保健所) 松本高治・武田尚・高岡秀郎・村沢裕啓

〔目的〕 症状受診発見による管内某中学3年男子(bⅡ₂両側空洞 GⅧ)を感染源とする結核集団発生あり、高校進学後にも患者発生がみられるので、事実関係を究明し、

今後の対策の参考に供するため調査研究した。〔方法〕 定期外の検診によるツ反、間接撮影を2度にわたり実施し、かつ発病防止の予防内服を実施した。〔成績〕 55年4月第1回検診、ツ反の対象は、すでにすんでいた学校検診でツ反を実施していた84名を除外した全員298名で、ツ反径 30 mm 以上の(Ⅱ)および(Ⅲ)の合計 94 名(31.5%)、(Ⅲ)のみでは35名(11.7%)であつた。強陽性者の率を感染源との相互関係で、4つのグループに分けてみると、友人関係44.4%、2年のときのクラスメート31.4%、2年のときの技術、体育等合同クラス20.8%、その他の者は7.5%で、感染源と接触する機会の多かつた者に強陽性率が高い傾向がみられた。間接撮影は3年生全員を対象にし、2名の男子の患者発見、後日女子1名発見、いずれも感染源と同クラス、かつ友人であつた。2ヵ月後第2回の検診を実施、学校検診でツ反(一)または(±)だつた者、第1回検診で同様のツ反応だつた計47名に実施、ツ反径 30 mm 以上の(Ⅱ)および(Ⅲ)になつた者5名(10.6%)であつた。第2回検診の間接撮影で異常者は発見されなかつた。いずれも別々の高校に進学した1年生3名に、2名は学校検診で、1名は微熱による症状受診で発病を発見された。うち2名は感染源と2年同クラスであつた。予防内服は強陽性者および30mm以上の中等度陽性の97名に実施した。〔考察〕 感染源は昭和51年6月rⅡ, GⅦ号で、国立病院療養所に入院、化学療法指示中止で54年4月以降経過観察中の既登録の父親の患者家族であつた。本人は54年12月から咳嗽が続ぎ近医に受診、風邪の診断で、この状態のまま学校も休まず登校し、55年4月血痰あり発見された。中2のときの間接写真は見直しによるも異常なく、第1回検診時発見の3名も同様で、高校進学後発病発見され3名も中3のときの2回の検診にも同様異常がみられなかつた。後者の3名は、予防内服の対象外で実施していなかつた。〔結論〕 感染源となつた生徒は、既登録ではあるが経過観察中の患者家族であつたため、家族検診の重点対象から外されていたが、対象の選択に問題点がある。また予防内服の対象の選定に疑問を感じ、対策に困難を感じる。なお結核患者であつた家族の一員の、長引く咳嗽の継続に注意がはられなかつた家族の衛生観念に診断

確定までの Patient's delay の問題があると思われる。

2. 2家族全員の感染発病と2次感染による中学校における集団感染 和田歌(埼玉県朝霞保健所) °今村昌耕・橋本愛子(結核予防会渋谷診) 大木豊・神田喜久子

〔目的〕 昭和52年中学校における定期の学校検診の際、異常に多い二重発赤を伴う強陽性より集団感染を疑い、間接撮影から1中學生が感染源と判明した。学校内の集団感染の分析、爾後の対策、および感染源の家族検診の状況を検討し、問題点を明らかにする目的で研究調査した。〔方法〕 学校内は、感染源を中心としたツ反成績の分析、間接撮影による発病者発見、発病の恐れのある者に対する予防内服、爾後のツ反および間接撮影の定期外検診、保健所の家族検診の実施による。なお卒業後5カ年経過後の遠隔調査を実施する。〔成績〕 感染源の病状は、学会病型 b_{II_3} G VII 号であつた。2年生のツ反の分析は、総員243名で、ツ反平均径 30.3 mm、強陽性者70名(28.8%)で、6クラス別に、とくに感染源のいるクラスにもさほどの特異性はなかつた。感染源の1年の時の同クラスの者を再編成してみると、ツ反平均径 40.4 mm、強陽性者39名中25名(64.1%)で、これらを除いた全体の平均ツ反径 23.2 mm、強陽性者 22.0%であつた。感染源と親しかつた友人、通学路一緒のことの多かつた友人計7名のツ反平均径 47.0 mm、1名を除き全員二重発赤を伴う強陽性であつた。間接撮影では、感染源と1年同クラスのツ反強陽性者女生徒1人が r_{III_1} で発病していたが、他に職員、生徒には発見されなかつた。家族検診では、最初の感染源になつた父親は、 b_{I_3} 兼左胸胸 G II 号で、某医に受診を何度かしているが喘息と診断されており、したがって新発見、母親 I_{III_1} 、長男 b_{III_2} 、次男が中學生の本人、結婚している長女 r_{III_1} 、その夫 b_{III_1} 、この家庭の2人の子供の長男(2歳2ヵ月)ツ反強陽性なるも、この子供だけ発病して、次男(3ヵ月)は粟粒結核兼髄膜炎で、この中學生発見1週間前に都立小児病院に入院していることがわかつた。予防内服は、ツ反 30 mm 以上の(+)、および(++)の者82名に、INH 0.3 g 毎日1回服用6ヵ月実施とした。定期の検診半年後に定期外検診実施、ツ反は予防内服者以外全員に実施し、20 mm 以上増強の者に予防内服を追加実施、計99名で、服薬率100%は全体の77.8%、80%以上は92.9%であつた。卒業前にも定期外の間接撮影を実施した。〔考察・結論〕 生徒が感染源で引き起こされた事例であるが、意外に結核発病者がいながつたのは、過去のBCG接種の効果と思われる。感染源の父親が、インデックスケースからの家族検診で発見されているが、すでに症状受診をしているにもかかわらず診断されていず、Doctor's delay として医療の内容に重大な問題があ

る。集団感染、発生には何らかの対策を行政的にとる必要があり、またかくすことなく公開し、対策をすることが好ましいと思う。

3. 特異な集団生活者に見られた肺結核の集中発生

〔大田区雪ヶ谷保健所結核診査協議会〕 °田寺守(東京証券健保) 塚原国雄(東京都結核予防会) 柳沢勝治・柴田一郎(東京都調布医師会) 米田正子・関雅楽子(東京都雪ヶ谷保健所)

〔目的〕 特異な集団生活者に肺結核の集中発生が見られたのでその問題点を検討した。〔集団生活の状況〕 大田区の和裁訓練校で15歳から23歳までの校生(56.4現在女子51名、男子1名)が、在籍の5年間校内および近辺にある寄宿寮3棟7室に、ほぼ入校年次別に分宿し寝食を共にしている。罹患した A, B, C, D, E の5名は53年4月以降1年間は同室であつた。昼間は全校生が同一教室に集まり実習を受けている。なお同校は私立職業訓練校として51年4月付で設置認可となつている。〔発見・指導の経緯〕 56年6月の住民検診で校生中2名の要精検者(B, C)が発見された。両名とも55年5月頃から自覚症状があつて受診、肺結核(r_{III_1})と診断され通院治療を始めたが約2ヵ月で中断しており、この間法規上の届出はされていない。所轄保健所としては事態を重視し、8月に全校生に自覚症等のアンケート調査とツ反反応検査を行なつた結果、最近結核治療を受けていた者がさらに2名(A, D) いることが判明した。A(当時21歳)は53年暮から翌春にかけて咳痰等の症状があり、54年3月肺結核と診断されたが当保健所には届出がなく、千葉県の家へ帰郷し地元保健所管理のもとに命入治療(病型 r_{II_2} 、結核菌塗抹 G 3 号)を行ない、55年11月に帰校し56年2月治療終了した。6月の住検は受けていないが r_{IV_1} であつた。Dは55年6月ころから症状があり9月に左結核性胸膜炎と診断され、12月まで入院し帰校後5月に治療終了した。在校生のツ反反応分布は発赤径の大きいものが多かつた。このうち強陽性で自覚症状のあつた1名(E)を精検したが、 r_{III_1} の肺結核が発見され通院治療を始めた。なおEは56年6月の住検では異常はなかつた。〔問題点・結論〕 ①長期間の合宿を行なう職業訓練校で高率の肺結核発生があつたが、これに類する塾等には結核対策上重点的な配慮が必要である。②結核予防法で定められている患者の届出が不完全であり、対応のおくれる原因となる。③特に初発患者のAについては、帰郷地での届出が居住地の保健所に通報されなかつたが、これは住民登録が居住地から移されていたことにも原因がある。今後このような特殊な集団生活が判明したときなどは、取扱関係者間の連携を密にして対策を講じるべきである。④塗抹陽性例の発生や学校教員や学童の結核発生など、集団発生のおそれのある場合は、当保健所におい

ても随時患者周囲の臨時検診を実施しているが、本例のように初発患者発生後長期間を経た後に、後続患者が発生するケースもあるので、発生時に近接した検診のみでは充分でなく、継続したフォローが必要である。

4. 同一職場における7症例の発症状況の観察 °原宏紀・松島敏春・副島林造(川崎医大)藤井芳郎・原義人(淳風会旭ヶ丘病)

〔目的〕 従業員数25名の職場より7名の結核患者が発見され、発生源と考えられる第1症例は大量排菌者で、その家族内にもさらに2名の結核患者が発見された。第1症例が発見された後の発症状況を検討し、最近の肺結核の感染、発症状況を知ることが目的とした。〔方法〕 ある職場においてガフキー8号の排菌者があつたので、胸部集検を行なつたところ、机一つ隔てて入社後3カ月の第2症例が発見された。以後、年2回の胸部集検を施行し、7症例が発見された。この7症例の発症時期、患者像、ツ反歴、耐性検査などを検討し、さらに職場における状況などについて検討した。〔成績〕 従事員25名の職場より、2年6カ月間に7名の結核患者が発見された。年齢は20歳より38歳までと若く、男4例、女2例であつた。第2症例以後の6例では結核をはじめとする特別の既往症や基礎疾患を有した症例はなく、自覚症状なく胸部集検にて発見されたものが5例、自覚症状、訪医が1例であつた。ツ反応は全例陽性であり、赤沈、白血球数、リンパ球数、血清蛋白などにもほとんど異常をみなかつた。胸部X線像は学会分類Ⅲ型が多く、Ⅱ型(有空洞)2例、肺門リンパ節腫大1例、胸水1例を伴っていた。排菌の認められたものは第1例目と第7例目の2例のみであつた。両菌の耐性検査結果は、INH, EB, RFP, SMは感受性、PZA, TH, CSに耐性と良く一致し、KMにのみ1例目感受性、7例目25 μ g不完全耐性とわずかに差がみられた。発症の状況は第1症例発症後同時期の胸部集検にて第2症例が、9カ月、10カ月目の検診にて第3、4例目が、2年5カ月後自覚症状があつて第5例目が、2年4カ月、2年5カ月目の検診にて第6、7例目が発症していた。〔考案・結論〕 同一職場にて接近して就業していた7名が2年半の間に肺結核に罹患した。第1例目が感染源と考えられ、大量排菌者であり、また、その家族より2名の患者を出していた。年2回のその後の胸部集検にて発見された症例が多く、第7例目は第1症例より2年5カ月後であるが、耐性検査の結果よりみても、第1症例よりの感染、発症と考えられた。このことは、排菌者があつた場合にはその接触者の検索が必要であること、また、かなり長期間にわたり観察していく必要のあることを示している。

5. 和歌山市中心に集団発生した中耳結核 °木下純子・古山量朗(和歌山県衛生部)

昭和54年4月に和歌山市の1耳鼻科医院が源となり、耳から耳への感染で、中耳結核患者44名の集団発生があつた。耳漏、耳痛、発熱、頸部・耳前部リンパ節の腫脹を主症状としツ反応陽性、胸部X線写真は1例を除いて異常はなかつた。直ちに対策協議会が県・市医師会、和医大・和日赤の耳鼻科・小児科、県・市衛生部の8部門16名によつて構成され、東京から島尾先生、厚生省結核成人病課から田中技官の御協力を仰ぎ、患者の発見と受け入れ、治療、患者予備軍のグループの予防対策、感染経路の追求、患者の今後の問題の窓口として協議を重ねた。患者44名中、主として小児の患者であり(31名)、また2例は、転医先からの発生であつた。和歌山市の乳幼児期のBCG接種率の低率も影響があつたと思われ、BCG接種済みの小児の発病は、急ではなく、また経過も軽かつたようである。4例は発生1年後の55年前期に発病してきたものであり、共に成人例であつた。原因の追求は耳鼻科の臨床的・細菌学的な追求と行政側の感染源の割り出しが平行して行なわれた。感染経路はすべて推定でしかないが、ある結核患者の受診日に同時に受診した者が後に患者になつていることから、感染源であろうということになつた。また耳漏中に検出された結核菌はすべて同じタイプであつた。感染方法としては、中耳炎の処置に使われる器具・薬物などの検討をした結果、消毒済みの器具は別として、汚染を避けえなかつたポリツェル球、点耳薬が問題視されることになつた。その点耳薬の一つに、抗炎症作用をもつステロイド溶液があり、これが汚染されて局所に点耳され、とくに免疫能の不完全な小児に感染が多発したものと推定された。最も心配されていた難聴・顔面神経麻痺などの後遺症の問題も耳鼻科の先生方の懸命な治療が繰り返され、また時の経過もあつて軽度になり、現在はそれぞれ市医師会を窓口として補償問題が話し合われている状態である。しかし他地方で起きた中耳結核の集団発生が何年もたちながら今だにその名残りがきかれる状況では、わが対策協議会も未だ解散されずに残されたままである。今回の集団発生は各分野に多大な教訓を残した。とくに耳鼻科医での器具消毒法、ステロイド剤の使用の怖さ、患者の全身疾患の考慮が必要であること、行政的にもBCG接種率の向上、結核患者とその家族検診の充実、結核公費負担申請書類から異常な発生に気付くよう心がけることなど反省も多かつた。集団発生を最小限にくい止められた裏で御協力いただいた方々に深く感謝いたします。

6. 佐原地区における結核の多発について〔千葉県結核対策審議会専門委員会〕渡辺昌平(千葉大肺病研内科)井上駿一(千葉大整形外科)熊谷朗(同第2内科)°小林章男(同中央検査)志村昭光(結核予防会千葉県支部健相)福水正一(千葉県医師会)山本六弥(千

千葉県佐原市郡医師会) 曾田研二 (千葉県衛研) 相磯敬明 (千葉県立佐原病)

〔目的〕 佐原市を中心に関節結核が多発したので原因究明と対策のため調査を行なった。〔関連症例〕 関節結核の罹患部位別症例数(括弧内は肺結核合併)。片側膝関節 15(6), 両側膝関節 6(3), 肩関節 2(0), 四肢末梢関節 7(2), 皮下筋肉結核 2(0) 計 32(11)。肺結核のみ 6, 合計38症例。肺結核例のうち8例は粟粒結核。男16例(平均年齢55.8), 女22例(平均年齢57.0)。〔方法〕 上記症例につき, 細菌学的臨床的検討と提出された病歴に基づく疫学的調査を行なった。〔成績〕 症例はすべてK医院で関節内にステロイド剤の注入をうけていた。同院で使用するステロイド剤から結核菌は検出されなかつた。K医師の申し出では注射部位の消毒は完全であり, 注射器・注射針は注射部位毎に取り替え1バイアルは原則的に1人(まれに2人)の患者に使用していた。同一患者について7~10日の間隔でトリアムシノロン・ジアセテートとして12.5mg あて両側の同名関節に対称的に注入され4~6関節に及ぶことがあつた。ステロイド剤の1カ月間の使用量は225mg以下で内服剤の投与をうけていたものはない。患者より検出された結核菌のファージ型はい

ずれもA型で, 薬剤耐性パターンにも症例による特異性は認められなかつた。同院従業員と患者病歴からは感染源となりうる関節結核または肺結核患者を診断することができなかつた。すべての患者は他のいずれかの患者と同一の日に通院し関節内にステロイド剤の注入を受けており交叉感染の機会はある。感染経路は特定できなかった。K医院でステロイド剤の関節内注入を中止したと推定される時期以後関節結核患者の届出はない。〔考察〕 症例のほとんどは結核既感染と考えられる年齢であり, これらの者がステロイド剤の投与により結核が誘発されたとしたときに膝関節結核が多く脊椎カリエスの症例のないことは奇異であり, また両側の関節が同時に発病した例の多いことも, 通常の骨関節結核の発病としてはまれで血行性散布による発症では説明し難い。感染源ならびに感染経路は特定できないが, 関節内に結核菌の交叉感染が起こり, 同時に注入されたステロイド剤がそれを助長したと推定された。〔結論〕 昭和55年に佐原市を中心に骨関節結核の多発をみた。他の要因を全く否定はできず, 感染源・感染経路なども特定できなかったが, ステロイド剤の関節内注入に際し結核菌が接種されたと考えられた。

一 般 演 題

一 般 演 題

免 疫 I

第1日(4月9日 金) 9:10~9:50 C会場

座長(結核予防会結研) 岩 井 和 郎・予定討論者(熊本大内科) 安 藤 正 幸

IC 1. Acute starvation の免疫反応性、および感染抵抗性に及ぼす影響について °樋口和行・二宮清・原田泰子・小橋修・重松信昭(九大胸部研)石橋凡雄・高本正祇(国療大牟田病)

〔目的〕 Malnutrition (低栄養) が生体防御能、免疫反応性に大きな影響を及ぼすことは、よく知られており、そのメカニズムに対する検討が種々なされている。今回、我々はマウスを用い Acute starvation (急性飢餓状態) の影響を検討し、そのメカニズムの解析を試みたので報告する。〔方法〕 動物は DDD マウスを用いた。Acute starvation として一定期間、えさを与えなかつた。その間、水は自由に摂取させた。まず SRBC に対する免疫反応性として、T cell 機能を見るために足臓反応(FPT)を、B cell 機能を見るために脾臓中のプラーク産生細胞(PFC)を検討した。またマクロファージ、細網内皮系の機能を見るためにカーボンクリアランス、および *Listeria* の感染実験を行なつた。〔成績〕 ①2日間の Starvation により免疫臓器である肝臓、脾臓、胸腺の重量に著明な低下が認められた。②SRBCに対する免疫反応を見ると、FPT、PFC とともに Starvation により低下が認められた。FPTの場合、SRBC 感作前に Starvation を行なつた方が、感作後、およびテスト前に行なうより低下が著明であつた。Starvation の期間としては1日でも低下の傾向があるが、2日間有意に低下し、3日間では2日間と差がなかつた。③マクロファージの機能のうち、貧食能をカーボンクリアランスで見ると、Starvation により低下が認められたが、殺菌能を *Listeria* に対する感染抵抗性で見ると、明らかに殺菌能の増強が認められた。この効果は Starvation 終了後2日間まで認められた。〔考察〕 Acute starvation により抗体産生、遅延型反応ともに低下が認められた。さらに細網内皮系の機能の1つであるカーボンクリアランスも低下していた。しかし *Listeria* に対する感染抵抗性は明らかに増大していた。このことから、マクロファージ、細網内皮系の機能の一部が、Starvation により、非特異的に増強していることが示唆された。今後はマクロファージの各種機能の変化について、検討を加えていく予定である。

IC 2. Myeloperoxidase-Halide-Hydrogen Peroxide システム (MHHS) の *Mycobacteria* 殺菌作用 (第2報) °本田和徳・大島駿作(京大胸部研内科2)小林隆・山名隆太郎・長谷川栄一(ミドリ十字・基礎薬理研)

〔目的〕 動物の白血球中に存在する Myeloperoxidase (MPO) はハロゲン化合物および H_2O_2 と協同してグラム陽性球菌、グラム陰性桿菌および真菌を短時間内に殺菌することが知られている。我々はヒト白血球より分離・精製した MPO を用いて MHHS の *Mycobacteria* に及ぼす殺菌効果について試験した結果、同システムが *Mycobacteria* に対しても、他の病原性微生物に対すると同様、強力な殺菌作用を有することを確認し、前回の学会で報告した。今回はその殺菌作用に関するその後の研究成果について報告する。〔方法〕 ヒト末梢血白血球より分離・精製した MPO 画分に KI, H_2O_2 を加えた混合液中で被検菌を37°C、15分間インキュベートした後、キルヒナー培地内で4~7日間培養して菌の発育程度を判定した。試験菌株としては研究室保存の種々の *Mycobacterium* 菌株および結核患者より直接分離した結核菌を用いた。特に $H_{37}Rv$ 菌については殺菌試験用の培地の組成および培養条件について種々検討を加えた。またモルモットおよびウサギを結核死菌を用いて感作し、感作動物のマクロファージや多核白血球のペルオキシダーゼ活性を Chance 法より測定して、正常動物白血球から得た測定値と比較検討した。〔成績〕 *in vitro* の抗菌実験では MPO (0.065~0.260 ut./ml), KI, H_2O_2 の混合液中で15分間インキュベートすることにより、人型および牛型結核菌、非定型抗酸菌 (I, II, III, IV群菌) を完全に殺菌した。結核患者から直接分離した結核菌もすべて同様に殺菌された。この殺菌作用は pH 酸性側で最も強く、次いで、中性、アルカリ性の順に強かつた。多核球およびマクロファージ中のペルオキシダーゼ活性についてはモルモットおよびウサギを用いて調べた。その結果、正常動物および結核感作動物のいずれについてもペルオキシダーゼ活性は多核球に著明で、マクロファージでは微弱であつた。〔考察・結論〕 MHHS の Myco-

bacteria に対する殺菌作用について *in vitro* の実験を行なった。その結果、同システムは研究室保存の Mycobacteria 菌株ばかりでなく、患者より直接分離した結核菌株についても、薬剤耐性の有無にかかわらず例外なく著明な殺菌作用を示した。多核白血球中に多量含まれている MPO が *in vitro* において他の細菌と同様、結核菌にも殺菌作用を示す MHHS の 1 要素であることは大変興味深い事実と思われた。この実験成績より MHHS が生体の感染防御機構の中で果たす役割について考察を加えた。

IC 3. 結核感染マウス肺において観察されたリンパ球とマクロファージの接触形態 °金井興美・近藤瑩子・保田友義（国立予研細菌 1・結核・技術）

〔目的〕 私たちは感染マウス肺標本において、細胞内結核菌と肺胞上皮細胞の形態変化を電顕的に観察し、結核感染の細胞下レベルの実態について検討してきた。成績の一部はすでに本学会、支部会で報告した。この間、感染に対する主要な反応細胞であるリンパ球やマクロファージについても知見の集積につとめてきたが、今回はこの 2 種の細胞の接触に関する特徴的な電顕像について紹介する。〔方法〕 市販 ddY マウスの雄 50 匹に H₃₇RvR-KM 株 0.05 mg を静注し、1 年間飼育した。飼育中経時的に動物をサンプリングして肺を摘出し、感染菌数の測定と組織の電顕観察に使用した。電顕観察のためには、パラホルムアルデヒドを 2% に、グルタルアルデヒドを 2.5% に含む 0.1 M cacodylate 緩衝液 (pH 7.4) を静注してマウスを殺した。このあと肺を摘出し、常法によつて処理をすすめ、epon 812 に包埋したのち超薄切片を作製した。光顕用切片は 1 ミクロンの厚さとし、2% トルイジン青で染色した。電顕は日立 H-500 を 75 KV で用いた。〔成績〕 感染 3 週後、菌は肺内で 10⁵~10⁶ の菌数レベルを維持して 1 年間 persist し、定型的な慢性像を呈した。この時点の肺標本においては、光顕によつて多数の肉芽腫が正常肺野に散在するのがみられる。滲出液によつて充満した肺胞や間質に細胞浸潤が著明であつて、電顕によればそれらはリンパ球やマクロファージであり、多形核白血球はほとんどみられない。細胞浸潤によつて正常の肺胞形態は乱れている。このような病巣におけるリンパ球とマクロファージの接触形態に焦点をおいて多くの写真を観察したところ、リンパ球が指状の突起を出し、相手のマクロファージの表面膜をあたかも深く押し込むような像をしばしば見出だした。この突起の細胞質からはフリーリボソームが排除され、その結果として電子密度が減少してあかるい。この点でもいわゆる interdigitation と異なる。〔考察〕 上述のリンパ球の指状突起は、Sanderson と Glauret らが *in vitro* において、T リンパ球や K リンパ球と標的腫瘍細胞との接触面

で見出だしたものと極めて近似している。彼らはこの現象と細胞傷害作用とを関連づけているが、私たちの場合、マクロファージに及ぼす影響を示唆するほどの所見はいまだ得られていない。*in vivo* においてはこれまで上述のようなリンパ球の指状突起は報告されていないが、今回の所見は perfusion fixation によつて突起の "retraction" を避けえたためかもしれない。〔結論〕 結核感染マウス肺の超薄切片において、リンパ球の指状突起によるマクロファージとの特徴的な接触形態を観察しえた。その生物学的意義は今後の研究課題である。

IC 4. 完全フロイントアジュバント接種モルモットの局所リンパ節における補体レセプター陽性細胞の組織学的証明 °奥山春枝・小林清一（北大免疫研細胞免疫）

B-リンパ球およびマクロファージの表面には補体第 3 成分に対するレセプター (C3R) があることが知られている。C3R はマクロファージの食能に関与するほかリンパ球による抗体産生、MIF 産生においても重要な働きをしていることが報告されている。今回我々は、完全フロイントアジュバント (CFA) 接種モルモットの局所リンパ節における C3R 陽性細胞の出現と、組織学的局在をみるために、凍結切片を作製し、蛍光抗体法の手技を用いて検索したので報告する。〔方法〕 Strain 13 モルモットの片方の足蹠に CFA を 1 回接種後、および感作成立後に再び他方の足蹠に 2 回目の CFA 接種後の膝窩リンパ節を、1, 2, 3 および 5 週後に摘出し、凍結切片を作製した。なお一部遠隔のリンパ節についても切片を作製した。熱凝集ウサギ IgM と新鮮モルモット血清を 37°C 10 分間インキュベートして IgM-補体複合体を作り、これを切片に室温 30 分作用させ、そのあと FITC-標識ヤギ抗モルモット C3 血清を 30 分作用させた後、蛍光顕微鏡下で補体の存在を検索した。なお種々の対照染色によつて、陽性反応は補体の存在を示すことを証明した。〔成績〕 非感作モルモットのリンパ節では、C3R 陽性細胞は濾胞周囲に少数と、洞内マクロファージが弱く染まるにすぎなかつた。1 回接種後 1, 2 週のリンパ節では、濾胞周囲から濾胞間皮質にかけて、また皮髄境界部から髄索に、多数の C3R 陽性細胞が出現した。これらは 5 週後にはほとんど消失した。さらに C3R 陽性マクロファージが洞内に認められた。局所リンパ節に形成された類上皮細胞肉芽腫内には、細胞周縁が点状に染まる陽性所見が 5 週後でもなお認められた。一方濾胞内および旁皮質部にはごくわずかの陽性細胞の散在がみられるのみであつた。CFA 2 回接種後の局所リンパ節では、多数の C3R 陽性リンパ球が出現し、1 週後はとくに強く、またその局在は 1 回接種リンパ節と全く同様であつた。肉芽腫形成部にも、1 回接種と同様な陽性所見

がみられたが、その消失がやや早く、2週後から減弱がみられた。2回感作1, 2週後の遠隔リンパ節においても、同様な分布を示す多数のC3R陽性リンパ球が証明された。〔考察・結論〕非刺激モルモットリンパ節には、我々の用いた方法で証明されるC3R陽性細胞は少ない

が、アジュバント接種は著明な増加を来した。またこの増加は、局所のみでなく遠隔のリンパ節にも認められた。このようなC3R陽性細胞の増加は、液性および細胞性免疫の増強促進に働くアジュバント活性の、一つの組織学的表現と考えられる。

免 疫 II

第1日(4月9日 金) 9:50~10:20 C会場

座長(北大免疫研) 山本健一・予定討論者(国療大牟田病) 石橋凡雄

IC 5. DNP-BCG 投与による抗 DNP IgE 抗体の誘導 °加藤一之・山本健一(北大免疫研)

〔目的〕2,4-Dinitrobenzen sulfonic acid(DNP)をBCGに結合させ(DNP-BCG), water-in-oil としてマウスの皮下に感作, 4週後に DNP-Ficoll で footpad test を行なつた際に anaphylactic shock を認めた。一般に Freund's complete adjuvant (FCA) は IgE 抗体産生に対して抑制的に働くことが知られているので, DNP-BCG の投与によつて抗 DNP IgE 抗体が誘導されているか否かを検討した。〔方法〕BCG はソートン培地で培養してえたものを 100°C, 30分間, 熱処理した。これをアセトン脱脂後, pH 9.0 で DNP と 12時間反応させ, 蒸留水で5回洗い, 未反応の DNP を除き37°Cで乾燥させた。感作は Drackeol-6VR を用いて water-in-oil, または water-in-oil-in-water として皮下(sc), 腹腔(ip), 静注(iv)にて C3H/Heslc マウスに投与した。抗 DNP IgE 抗体の測定は Wister rat を使い passive cutaneous anaphylaxis (PCA) test で行なつた。すなわち希釈された免疫マウス血清を rat の背部皮内に接種, 12時間後に惹起抗原として TNPa-BSA 1.5 mg を 1% Evans blue 溶液 1 ml とともに静注した。惹起抗原注射 45分後に青色斑が注射部位を中心に 5 mm 以上の直径を示す点を end point とした。〔成績〕① DNP-BCG ip, sc, iv 投与による PCA titer の時間的経過: DNP-BCG 1mg を 1群4匹のマウスに ip, sc, iv にて投与し, 1週ごとに採血し8週目まで調べた。ip 群は3週目に PCA titer が 320× に達し8週目まで持続した。また sc 群でも 2, 3週目に 160× に達し, その後 80× で持続した。iv 群では4週目に 80× に達し持続した。DNP-BCG 0.5 mg ip 投与においても3週目以降 160× で持続したが, 0.1mg 投与では3, 4週目に 20× であつた。② DNP-BCG ip 投与によつて得られた血清の熱処理, および 2-mercaptoethanol (2-ME) 処置による PCA 反応性: DNP-BCG の投与によつて示

された PCA 反応性マウス血清が人の reagin の性質を持つているか否かを調べた。DNP-BCG 1 mg ip して得られた4週目のプール血清を3群に分けた。1群は 56°C, 2時間の熱処置, 2群は 2-ME で還元した後, iodoacetoamide で alkylation を行なつた。3群は対照として iodoacetoamide 処置のみを行なつた。この3群の血清の PCA titer は1群は 10× 以下, 2群は 20×, 3群は 160× を示した。〔考察〕FCA は IgE 産生には抑制的に働くことが, 岸本, 石坂, Katz らによつて報告されている。しかし, 今回我々は大量の DNP-BCG を投与することによつて PCA 反応性をもつ抗 DNP 抗体を認めた。これは熱処理, 2-ME の処置で PCA titer が低下することから, 人の IgE の性質と似ておりマウスの IgE class の抗体と推定された。〔結論〕DNP-BCG をマウスに大量投与することによつて IgE に属する抗 DNP 抗体が認められた。

IC 6. BCG 由来の水溶性物質の抗腫瘍性 °佐藤博・伊藤正幸・本宮雅吉・今野淳(東北大抗研内科)

〔目的〕我々はこれまで BCG 由来の水溶性物質の生物活性の一部として抗腫瘍性の検討結果を報告してきた。マウスの同種および同系腫瘍で接種細胞数が少ない場合はこれらの水溶性物質は弱いながら有意の延命効果を発揮する。今回はその作用機序について検討した。〔方法〕用いた水溶性物質は脱脂 BCG 由来の熱水抽出物(HWE)であり, 作成法はすでに本総会で報告している。マウスは ddY と C3H/He を用い, 抗腫瘍性は Sarcoma 180(S180) 細胞 5×10^5 個を ddY に, 腹水肝癌 MH134 細胞 5×10^3 個を C3H/He にそれぞれ腹腔内に接種し生食水に溶かした HWE 0.25 mg を腫瘍細胞接種後1日目から連日14日間腹腔内に投与して生存日数を比較して検討した。この実験系においてシリカ 25 mg を腫瘍細胞接種9日前と2日後に, カラゲナン 2 mg を腫瘍細胞接種2日前に, 酢酸ヒドロコルチゾン 0.25 mg を腫瘍細胞接種日と7日後にそれぞれ腹腔内に投与

しその際の HWE による延命効果がどう変わるかを検討した。また HWE 0.25 mg を連日 7 日間腹腔内に投与した ddY マウスの腹腔浸出細胞を採取し、その 2×10^6 個と S180 細胞 5×10^5 個をまぜて ddY マウスの皮下に接種し腫瘍の大きさと生存日数を検討した。〔結果〕 S180 細胞、MH134 細胞ともに HWE 10 mg/ml を含む培地中で 37°C, 120 分 incubate しても死細胞は認められず、ddY, C3H/He マウスの腹腔内に接種しても HWE で処理しない腫瘍細胞を接種した場合と比較して生存日数に変化は認められなかつた。シリカを投与した場合とカラゲナンを投与した場合、さらに酢酸ヒドロコルチゾン投与した場合のいずれにおいてもこれらを投与しないマウスの生存日数と比較して変化は認められなかつたが、S180 を接種した ddY マウスでは HWE の効果は著明に減弱し MH134 を接種した C3H/He マウスでは HWE の効果は消失した。また HWE を投与して得た腹腔浸出細胞と S180 細胞をまぜて ddY マウスの皮下に接種すると生食水を投与して得た腹腔浸出細胞とまぜて接種した場合と比べて腫瘍の増殖の抑制が認められ、生存マウスの数にも差が認められた。〔考察〕抗酸菌体または菌体成分を用いての腫瘍の免疫療法においては腫瘍細胞に対する直接効果よりも生体の免疫系、とくにマクロファージを介しての作用が大きな役割をしているといわれている。今回用いた脱脂 BCG 由来の熱水抽出物の場合も直接的な細胞障害性は認められず、シリカ、カラゲナン処理マウスで効果が減弱することからマクロファージを介する機序が考えられたカステロイド投与によつても効果が減弱するのでリンパ球の働きも重要と考えられる。抗体の関与の有無については家兎に MH134 細胞を注射して抗血清を作成し HWE の抗腫瘍効果に与える影響を検討中である。

IC7. アジュバント関節炎発症進展に及ぼす腸内細菌

叢の役割 °小橋修 (九大胸部研) 高橋徳太郎 (ヤクルト本社研) 小沢敦 (東海大微生物)

〔目的〕結核菌アジュバントをラットの皮下に注射すると一定の潜伏期において四肢関節に急性および慢性の炎症反応が起こる。これをアジュバント関節炎という。ラットの系統によつてこの疾患発症感受性が大きく異なることが知られている。無菌化された F344 ラットは高感受性であるのに通常 F344 や SPF-F344 ラットは低感

受性であることを Infection and Immunity に報告したが、この事実はこの疾患の発症進展に常在細菌叢が環境因子の一つとして作用し調節していると解釈できる。このことを確かめるために無菌 F344 ラットにラット由来の腸内常在菌叢を定着(mono-association)させることによつて、どのような菌種がこの疾患の発症進展に大きな作用をしているかを検討した。〔方法〕動物：無菌ラット (GF-F344) はヤクルト本社研究所で維持されているものを使用した。ビニールアイソレーターの中で厳格な無菌操作に基づいてすべての実験を行なった。Specific Pathogen-free (SPF)-F344 ラット由来の常在菌として *E. coli*, *Lactobacilli* (3 種), *Bifidobacterium longum* ss. *animalis*, *Bacteroides* を、ヒトサルコイド-シス患者リンパ節由来の *Propionibacterium acnes* を用い、いずれの菌も 18 時間液体培養菌として、アイソレーターの中へ導入し、各細菌を経口的に各ラットに投与した。各菌に対し 1 つのアイソレーターを用い 1 群 10 頭に mono-association をした。接種 4 週後に各ラットの新鮮糞便を採取し菌数を測定した。その直後にアジュバントを左下肢足うら皮下に注射し、経日的に四肢関節の腫脹を観察した。アジュバント：結核菌として加熱死菌 BCG を用いた。Squalane に所定量の BCG を混ぜ、オートクレーブにて滅菌し、無菌的に各アイソレーターへ導入した。〔成績〕前回の報告のごとく、GF・F344 は高頻度に重症の関節炎を、SPF と Conv・F344 は 0~30% に軽症の関節炎を発症した。この発症抑制は *E. coli* を mono-associate した群に顕著にみられた。Bacteroides も発症抑制的に作用していた。一方グラム陽性菌である *Lactobacillus* (3 種) を定着させた群は GF と同等かそれよりより重症の発症をみた。ヒト由来の *P. acnes* を定着させた群では重症の発症群と軽症の発症群とに分かれた。〔考察〕無菌動物を用いることにより、常在菌叢がアジュバント関節炎の発症進展を調節していることが判明した。特徴的なことはグラム陰性菌は発症抑制的に、グラム陽性菌は発症増強的に作用していることが推測された。グラム陰性菌に特異的なリポ多糖 (LPS) がこの疾患発症を抑制している可能性がある。またこの疾患の発症誘起物質がグラム陽性菌の細胞壁に沢山含まれているペプチドグリカンであることから増強作用はこの物質に帰せられる。

免 疫 III

第1日(4月9日 金) 10:20~10:50 C会場

座長(国立予研結核) 片岡哲朗・予定討論者(京大胸部研) 泉孝英

IC 8. B10およびC₃H マウスにおける免疫応答(第1報) BCG-CW に対する二次反応 °藤田正樹・藤井ひとみ・安水良和・小野江和則・奥山春枝・森川和雄(北大免疫研)

〔目的〕 先に山本, 柿沼らは BCG-CW に対する肉芽腫反応について高反応性の B6 および低反応性の C₃H を用い興味ある成績を報告した。今回我々はあらかじめ結核死菌で免疫しておいた B10 および C₃H マウスにこの CW を静注して免疫応答を調べてみた。〔方法〕 動物は C57BL/10SN と C₃H/He マウスの約 20 週齢のものをを用いた。あらかじめ FCA を 0.2 ml 背部に皮下注し 3 週後, BCG-CW (当研究所の山本教授より提供) 200 µg を w/o の形で静注した。3 日, 7 日, 14 日目にそれぞれの肺, 胸腺, 脾をとり, 重量ならびに脾細胞表面リセプターの変動を調べ, また肺・脾の組織学的検索を行なった。〔結果〕 肺重量は B10 では体重比にして 3 日目から対照に比べ増加を示し, 14 日目までこの状態が続く。C₃H は 3 日目正常対照と差がないが, 7 日, 14 日目に次第に増加を示し 3 日目の約 2 倍になった。脾重量も同様の傾向を示し, B10 は 7 日目でやや増加し 14 日目ではやや減少を示した。C₃H は次第に増加し 14 日目では 3 日目の約 3 倍となった。胸腺重量は B10, C₃H とも 7 日目でやや増加し 14 日目で減少を示した。ただ B10 は C₃H に比ぶどの時期でも大きい傾向を示した。脾細胞数は B10 では 3 日目に比べ 7 日目でやや増加しているが 14 日目ではあまり変動がなかった。しかし C₃H は 3 日, 7 日, 14 日目とも正常に比べ著しい増加を認めた。Thy_{1.2}⁺ 脾細胞数は B10, C₃H とも正常に比べ 3 日, 7 日目で増加を示したが 14 日目ではほぼ正常の値に戻った。脾細胞の Fc リセプターをみると B10 では IgG-EA 陽性細胞は 3 日目で増加し 7 日目で減少を示し, 14 日目も減少の傾向を示した。また EAC 陽性細胞も全く同様の傾向を示した。しかし C₃H ではあまり大きな変動は認めなかった。肺の変化を組織学的にみると, 静注 3 日後 B10 群では小血管を中心とした単核細胞の小結節が多数形成され, 多形核白血球の浸潤もある。また肺細胞腔に大食細胞の出現も認められる。一方 C₃H 群では, 少数の小単核細胞浸潤による肺胞隔肥厚が認められる程度にすぎない。その B10 群病変は治癒に向かい, 1 週後両

群は類似の変化となり, 2 週目になると逆に C₃H 群の方が, 結節および胞隔変化が共に強くなり病変程度の逆転がみられた。一般に B10 群では結節性病変が, C₃H 群では胞隔炎が強く現れる傾向を示した。〔考察・結論〕 以上の所見は既報の山本, 柿沼らの BCG-CW 一次反応とは非常に大きな相違を示した。すなわち肉芽腫反応高反応性の B10 が初期の強い反応を経過した後次第に治癒傾向を示すのに比し, 低反応性の C₃H は初期の弱い反応から次第に強い反応を起こすように変化した結果となった。

IC 9. ステロイドホルモン剤の PPD 刺激リンパ球幼若化反応に及ぼす影響 °寺岡修・白土裕江・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕 ステロイドホルモン剤(ス剤)の長期投与患者に肺結核が併発しやすく, またツベルクリン反応(ツ反)がしばしば陰性化することがよく知られている。一方, PPD による *in vitro* でのリンパ球幼若化反応は, *in vivo* におけるツ反を反映しているといわれる。そこで我々はこの *in vitro* におけるリンパ球幼若化反応に及ぼすス剤の作用の解析を通じて, ス剤の細胞性免疫に及ぼす影響を細胞レベルで解析しようと試みた。〔方法〕 末梢血リンパ球(PBL)は Ficoll-Hypaque 比重遠沈法で採取し, PPD ないし種々の mitogen 刺激による分裂幼若化反応を³H-TdR の取り込みで調べた。また結核性胸膜炎患者の胸水リンパ球を BCG 菌体で刺激し, その上清を mitogenic factor(MF)として用い, この MF 刺激によるリンパ球の分裂反応も同様に測定した。ス剤は Hydrocortisone(HC)を用いた。〔成績〕 ① PHA 刺激による PBL の分裂反応を HC は殆ど抑制しない。② PPD または MF 刺激による PBL の分裂反応はス剤を培養液に加えることにより, dose response 的に抑制がみられたが, その抑制の程度は MF よりも PPD 刺激による反応に強くみられた。③ MF 産生系の培養液に HC を加えて採取した上清は, MF としての活性が抑えられ, PBL を分裂させることができなかった。〔考察〕 これらの結果の示すところは, ス剤は PPD 刺激によるリンパ球の分裂幼若化反応を抑制するが, それは PPD 刺激による MF の産生を抑制することによる二次的な分裂幼若化の抑制であり, 一旦産生された MF

による分裂に対する抑制作用は少ないのだろうということである。このように *in vitro* におけるス剤の影響を解析することは、PPD によるリンパ球活性化のメカニズムの解明に役立ち、ひいてはス剤による結核への易感染状態や免疫不全状態における細胞レベルでの欠陥を解明するための一助になるのではないかと考える。現在ス剤の長期投与を受けている患者のリンパ球についても同様の検討を行なっている。

IC 10. 肺結核患者の補体活性 °橋上裕・山本正彦・高田勝利・杉浦孝彦・森下宗彦・青木一・鳥井義夫・市村貴美子・鈴木雅之（名古屋市立大第2内科）鈴木隆元・佐道理文・千田嘉博（名古屋第二赤病）伊奈康孝・吉川公章（大同病）井上赴夫・榊原正典（国療中部病）

〔目的〕 種々の炎症疾患では、補体価は高値を示すといわれている。そこで我々は、肺結核患者の補体系を解明すべく種々の補体成分を測定し、その病態との関連について検討した。〔方法〕 対象は、肺結核患者61例（男51例、女10例）で、健常成人56名を対照とした。測定した補体成分はClq, C4, C3a, C3c, C5, C9, Clinact, C3act, Properdin であり、測定方法はBehring-Laser-Nephelometer を用いた免疫比濁法によった。標準血清は、C4, C3c ではヘキスト社製を用い、Clq, C3a, C5, C9, Clinact, C3act, Properdin では健常人26名のプール血清を標準血清とし、その値を100%とした。〔成績〕 肺結

核患者での C4, C3c の平均値はそれぞれ 81.9 ± 20.8 mg/dl, 30.1 ± 8.9 mg/dl であり、健常対照での 74.9 ± 11.1 mg/dl, 28.3 ± 7.5 mg/dl と比べ増加傾向を認めた。またその他の補体成分では健常プール血清を100%としたとき、肺結核患者では Clq で $106.0 \pm 25.4\%$, C3a で $79.7 \pm 37.8\%$, C5 で $132.3 \pm 38.5\%$, C9 で $154.3 \pm 63.1\%$, Clinact で $91.8 \pm 21.8\%$, C3 act で $128.7 \pm 46.5\%$, Properdin で $104.5 \pm 73.6\%$ であり、C5, C9, C3act で増加、一方 C3a で減少、その他の成分は健常人と差を認めなかった。学会分類で検討するとⅠ型では測定したすべての補体成分は高値を示し、特に C5, C9, Properdin で著高を示し、Ⅱ型では C4, C3c, C5, C9, C3 act で増加を示し、他の成分は健常人と差を認めない。Ⅲ型では C4, C3c, C5, C9, C3act で増加を示し、Ⅳ, V 型ではすべての補体は、逆に C4, C3a, C3c, Properdin で低値を示し、他の成分は正常範囲であつた。病巣の拡がりとの関係では Clq, C4, C3c, C5, C9, C3act, Properdin は病巣が広いほど高値を示し、一方 C3a, Clinact では病巣の拡がりとの関係を認めなかった。〔考察・結語〕 補体の産生は、肺炎球菌死菌、Lipopolysaccharide, Lymphokine などにより亢進するといわれているが肺結核では病巣が活動性であるほど、また病巣の拡がりや広範であるほど、補体成分は高値を示すものが多く、このことは結核の活動性に関連して補体系産生が賦活化されることが示唆された。

細菌 I

第1日（4月9日 金） 10:50~11:20 C会場

座長（国立予研結核） 高 橋 宏・予定討論者（阪大微研） 山 田 毅

IC 11. Griselimycin 半合成誘導体 27753RP の抗結核作用に関する試験管内実験的検討（第2報）他剤併用時の抗結核作用について °柴田安宅・前川暢夫（京大胸部研内科1）池田宣昭・山鳥英世・藤本憲弘・森一彌（国療南京都病）

〔研究目的〕すでに新抗結核薬 27753RP（以後 RP と略す）の H₃₇Rv 株に対する試験管内抗菌力を薬剤作用方法（間欠か連続か、および1週間、2週間、4週間作用）の面から検討した結果、RP は RFP に似て間欠作用時ならびに短時間作用時ともに静菌力および殺菌力に優れていることを認めた。そこで今回は RP と SM, INH, EB, RFP, KM, TH, CS および PZA との各併用時の H₃₇Rv 株に対する静菌力 (MIC) ならびに殺菌力 (MSC) について検討した。〔実験方法〕被検菌株は教

室保存の H₃₇Rv 株を、培地は10%血清加キルヒナー液体培地を使用した。被検薬剤濃度は第1管を RP 5 μg/ml とし、その併用剤である SM は 10 μg/ml, 同様に INH 1 μg/ml, EB 100 μg/ml, RFP 1 μg/ml, KM 10 μg/ml, CS 100 μg/ml, PZA 1,000 μg/ml とした。以後各薬剤とも倍数希釈法で第9管までとし、併用方法はクロス法を用いた。薬剤作用温度は37℃、作用期間は4週間とした。実験はこれらの条件下でシリコン被覆スライド培養法(SSC法)で行なつた。判定は MIC は薬剤作用3週間後、MSC は薬剤含有培地を洗浄除去後薬剤を含まない培地でさらに4週間培養後、それぞれ肉眼的に行なつた。〔実験成績〕①静菌力について：RP の MIC は 0.313~0.625 μg/ml であつた。またどの併用剤においても相乗作用や拮抗作用の傾向を認めなかった。②殺

菌力について：INH との併用でやや相乗作用の傾向をまた PZA との併用でやや拮抗作用の傾向を認めた。〔考察〕新抗結核薬 RP の H₃₇Rv 株に対する試験管内抗菌力は RFP に似て間欠作用ならびに短時間作用ともに優れていることを、前回報告した。またこの RP の抗菌力については豊原がすでに報告しているが、今回はそこに記載されていない他剤併用時の抗結核作用を検討した。その結果、MIC では他剤との併用で相乗作用も拮抗作用も認めなかつたが、MSC では INH との併用でやや相乗作用の傾向を、PZA との併用でやや拮抗作用の傾向を認めた。〔結論〕新抗結核薬 RP と SM, INH, EB, RFP, KM, TH, CS および PZA との各併用時の H₃₇Rv 株に対する静菌力ならびに殺菌力について SSC 法を用いて検討した。①静菌力について：どの併用剤においても相乗作用や拮抗作用を認めなかつた。②殺菌力について：INH との併用でやや相乗作用の傾向を認め、PZA との併用でやや拮抗作用の傾向を認めた。③本剤は臨床的な副作用がなければぜひ実際に使用したい新しい抗結核薬の一つであると考えた。

IC 12. 放線菌が産生する新抗生物質の抗酸菌に対する試験管内抗菌力 °大泉耕太郎・佐々木昌子・青沼清一・今野淳（東北大抗研内科）

〔目的〕微生物化学研究所から提供を受けた *Streptomyces* および *Actinomyces* 産生の 4 種の新抗生物質の抗酸菌に対する試験管内抗菌力を観察した。〔方法〕試験管内抗菌力を検討した 4 種の新抗生物質は次のとおりである。① compound a (*Streptomyces xanthocidicus*, strain MG 125-CF1 が産生する塩基性水溶性ペプチド)。② compound b (*Streptomyces cirratus*, strain MD 227-A9 が産生する塩基性水溶性物質, Pheganomycin-DR の還元体)。③ compound c (*Streptomyces* sp., strain MG 312-hF19 が産生する塩基性水溶性ペプチド)。④ compound d (*Actinomyces* sp., strain MG 159-BF2 が産生する水溶性塩基性物質)。上記の compound a, b, c, d のうち、a~c は滅菌蒸留水にて溶解し、d のみは 10% メタノールにて溶解した。溶解後、ミリポアフィルターで濾過滅菌し、Dubos 液体培地に 50, 25, 10, 5, 1, 0.1 $\mu\text{g/ml}$ になるように添加した。これらに H₃₇Rv およびその耐性株 (INH 75, SM 1,000, KM 1,000, EB 50, RFP 100 $\mu\text{g/ml}$ 耐性) を Dubos 液体培地で 3 週間培養のものの 0.01mg (湿重量) を接種した。接種後 37°C にて培養し、経時的に 570 nm における吸光度を測定した。〔成績〕接種後 3 週間まで観察した結果、4 種の抗生物質のうち 2 種 (compound a および b) に抗酸菌発育阻止作用を認めた。しかし完全発育阻止には compound a では 50 $\mu\text{g/ml}$ を、compound b では 10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度を必要とした。これより 1 段階

低い濃度、すなわち compound a の 25 $\mu\text{g/ml}$ 、compound b の 5 $\mu\text{g/ml}$ では 2 週目まではほぼ完全に発育を阻止するものの 3 週目からは増殖曲線の立ち上がりが見られ、部分的発育阻止に止まった。試験管内で、順次薬剤濃度を上昇させることによって得られた H₃₇Rv の各種抗結核剤の耐性株に対しても、compound a および b は感性株に対すると同程度の抗菌力を示した。すなわち、これらと INH, EB, SM, KM および RFP との間に交叉耐性を認めなかつた。〔考察・結論〕4 種の新抗生物質のうち compound b (Pheganomy-DR の還元体, Deoxy-PHG-DR) は H₃₇Rv およびその各種抗結核剤耐性株の Dubos 液体培地中での発育を 10 $\mu\text{g/ml}$ の濃度で完全に抑制した。この物質の非定型抗酸菌に対する抗菌力を検討中であるので、併せて報告する。

IC 13. 陽イオン界面活性剤の *M. intracellulare* および諸種抗酸菌に対する効果 °柴田正弘・久世彰彦（国療札幌南病）有馬純（北大免疫研）

〔目的〕市販逆性石鹼タイプ消毒薬（市販名パコマ）は種々のウイルス、細菌、カビなどに対して殺ウイルスあるいは殺菌効果をもつことが報告されている。最近 *M. avium* および *M. intracellulare* complex による豚の抗酸菌症がみられ、本剤による畜舎の消毒により、豚舎、器具からの本菌の検出が認められなくなつたとの報告がある。我々は主として *M. intracellulare* と *M. avium* に対する本剤の殺菌効果を *in vitro* で検討したので報告する。〔方法〕試験株は *M. intracellulare* 9 株, *M. avium* 10 株, *M. tuberculosis* 4 株, *M. bovis* 3 株, *M. kansasii* 4 株, *M. marinum* 4 株, *M. gordonae* 4 株, *M. scrofulaceum* 4 株, rapid grower として *M. smegmatis*, *M. fortuitum*, *M. phlei*, *M. chelonae*, *M. dierhoferi* 各 1 株ずつ計 47 株である。菌液は小川培地上の菌苔からテフロン・ホモジナイザーを用い、およそ 1 mg/ml の生食水浮遊液を作つた。遠沈して生食水で 3 回菌を洗浄し、含まれる有機物を可及的除去し、所定の濃度とした。薬剤と菌の接触は、菌浮遊液と薬剤を混合して薬剤濃度を 100 倍ないし 5,000 倍とし、20°C の水槽で 5 分、10 分あるいは 30 分作用させた。薬剤の効果の判定は、薬剤と菌の混合物を洗浄することなく、そのまま 0.1 ml ずつキルヒナー液体培地および小川培地 2 本ずつに移して培養し、キルヒナーでは 1~2 週後に、小川培地では 3~4 週後に判定した。〔成績〕薬剤濃度 5,000 倍では両培地ともに全く阻止はみられなかつた。薬剤濃度 100 倍で作用時間を 5~30 分にした場合、*M. intracellulare* では 5 株中 3 株で菌増殖の阻止がみられたが、この阻止効果はキルヒナー液体培地でのみ認められ、小川培地では全くみられなかつた。*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. marinum* では全く阻止はみられなかつ

た。*M. gordonae* 4株, *M. scrofulaceum* 4株ではキルヒナー培地でのみ全例阻止がみられた。〔結論〕 今回の実験では薬剤の殺菌効果を液体培地としてキルヒナー培地を, 固型培地として小川培地を用いて判定した。逆性石鹼タイプ消毒薬 (市販名パコマ) はキルヒナー培地を

用いた場合のみ, *M. intracellulare* では9株中3株に, *M. gordonae* と *M. scrofulaceum* では全例に阻止が認められた。小川培地では阻止はほとんど認めることができなかった。

細菌 II

第1日 (4月9日 金) 11:20~11:50 C会場

座長 (京大胸部研内科1) 久世文幸・予定討論者 (島根医大微生物・免疫) 斎藤 肇

IC 14. 非定型抗酸菌の Cefem 系抗生物質, ST 合剤 に対する試験管内感受性 °桜井信男・久世文幸・前川暢夫 (京大胸部研内科1)

〔目的〕 非定型抗酸菌 (AM) 症の中でも *M. avium-intracellulare* 症に対する治療術式は卓効を示す薬剤がないことでいまだ確立されていない。下出の抗結核薬多剤併用 (4~5剤) の他, 東村らの Minocycline を加えた抗結核薬の併用, 吉本らのセファロスポリン系 (または ST 合剤) を含んだ併用などが提唱されている。CER, DMCT についての試験管内感受性についてはすでに数年前報告しているが, 今回は新しく発売された Cefem 系抗生物質を加えた数種の比較と ST 合剤についての成績を報告する。〔方法〕 感受性判定培地は Dubos Tween albumin 液体培地 (培地量 2.0 ml), 接種菌量 は比濁法で約 0.01mg (0.05 ml), 2週間 (rapid grower では1週) 37°C で培養後, MIC で成績を比較した。被検菌としては研究室で保存している本邦分離株と TMC 株計45株を使用した。1%小川培地で-20°C で冷凍保存されている菌株を Dubos Tween albumin 培地に移し 2代継代菌を所定の濃度に希釈して薬剤を含んだ Dubos Tween albumin 培地培地希釈系列に接種した。Cefem 系抗生物質および KM はいずれも vial を蒸留水で, RFP, SIZ, DDS, SMX, TMP は Dimethylsulfoxide で 10 mg/ml に溶解ついで蒸留水で, いずれも 1.0 mg/ml の薬液を作成, 培地希釈系列に使用した。判定培地の初管濃度はいずれも 100 µg/ml である。〔成績〕 検討菌株数の多い *M. avium-intracellulare* 本邦分離株での成績をまとめると, Cefem 系抗生物質では, 発育阻止力の強い順に列記すると, CER>CEZ>CET≡CMZ>CTM>CFX となり, 最も阻止力の強い CER によつて50%の菌株が 0.39~0.78 µg/ml で阻止されており, 同時に検討した RFP の阻止力とはほぼ同一であつた。ST 合剤を含む検討では, SIZ, DDS, SMX, TMP は MIC 31.3 µg/ml 以上で阻止力は弱かつたが, ST 合剤 (SMX:

TMP=5:1) は, SMX にして 31.3 µg/ml で使用した *M. avium-intracellulare* の約70%の菌株が阻止された。ST 合剤を含んだ2剤 (ST・RFP, ST・KM), 3剤 (ST・RFP・KM) の成績では, ST・RFP・KM (1:1:1, ただし ST では SMX として) 3剤併用で 0.2 µg/ml で70%以上の菌株の発育が阻止された。〔考察〕 Dubos Tween albumin 培地を用いた試験管内阻止力の成績では, CER は RFP とほぼ同等の阻止力を示すが, 臨床上で繁用されている CEZ, CET は CER と比較すると阻止力はかなり弱い。今後は ST 合剤とともに併用剤としての意義を検討すべきであろう。〔結論〕 本邦分離の *M. avium-intracellulare* について次の結果を得た。① Cefem 系抗生物質では, 発育阻止力は CER>CEZ>CET≡CMZ>CTM>CFX の順に認められた。CER は RFP とほぼ同等の阻止力を示した。② ST 合剤 (SMX:TMP=5:1) の併用効果は明らかであるが MIC は高値を示した。ST・RFP・KM 3剤併用などの併用薬として今後検討を要する。

IC 15. 非定型抗酸菌症に対する β-lactam 系抗生剤 による化学療法—臨床分離抗酸菌の β-lactamase 産生の測定と Dubos 液体培地における MIC について 吉本録一 (桑名市民病呼吸器)

〔目的〕 最近1~2年の間に我々の提唱してきた化学療法による成績と同じく, 抗結核剤の多剤併用法によつても優れた成績を得るようになってきた。しかし *M. intracellulare* による肺感染症の中には依然として難症を極めるものがあり, 長期にわたり排菌を停止させることができない症例の予後は現在なお悲観的である。ほとんど同様な host で, 同種菌種による感染症でありながら, その臨床経過に著しい差を生ずるのはいかなる耐性機構によるものであろうか。今回は当院で分離された抗酸菌の β-lactamase 産生の有無および測定可能な酵素についての基質特異性を調べ, 前に測定していた Dubos 液体培地上の MIC と比較検討し, 若干の知見を得たので

報告する。〔方法〕 菌株は当院で分離された抗酸菌20株を用い、CER, CXM, CEZ, CFX, ABPC, MCIPC を基質とした。Nitrocefin による β -lactamase の検出には菌体の懸濁液、あるいは粗酵素液に同量の Nitrocefin を加えた。判定はそれぞれ赤変の時間的経過によつた。菌体外 β -lactamase (培養ろ液) と菌体内 β -lactamase は型のごとき方法により収集した。また ABPC あるいは CER の磷酸 Buffer 溶液に培養濾液を加え、ディスクと重層平板を使用してバイオアッセイによる β -lactamase 活性の測定を行なつた。マイクロヨードメトリーによる β -lactamase 活性の測定は常法のように Lowry 法にて測定した。各菌株に対する薬剤の MIC はすべて前回の報告と同じ方式に従つた。〔成績〕 Nitrocefin による β -lactamase の有無を調べた結果、*M. chelonae*, *M. fortuitum* 2株および *M. tuberculosis* に活性がみられ、超音波破壊上清では調べた12菌種のうち、2株を除いては、1晩インキュベートするとすべて赤変したが、中の3株以外はマイクロヨード法で活性値を出すことはできなかった。菌体内および菌体外 β -lactamase 活性についても *M. intracellulare* は90%以上の力価の残存量を示し、反応時間を延ばしても CER, ABPC の分解は認められなかった。〔考察〕 最近、Kasik らは Benzyl Penicillin が non-pigmented, slowly growing mycobacteria に対して $10 \mu\text{g/ml}$ で 100% 発育を阻止し、それらの菌は β -lactamase が not detected と報告している。また水口は昨年 *M. intracellulare* の示す薬剤耐性が Plasmid により支配されている可能性を示す報告を行なつたが、測定した MIC と β -lactamase 産生との関係を見ると、*M. intracellulare* の薬剤不活性化は酵素による耐性ではないように思われた。しかし、さらに induction をかけて β -lactamase の調製を精細にする必要があろう。〔結論〕 おおよそのところ、*M. intracellulare* は β -lactamase 産生菌ではなく、また長期間 β -lactam 系抗生剤に曝露しても β -lactamase は誘導されない菌種のように考えられた。

IC 16. ヒト型結核菌におけるファージによる薬剤耐性導入について 須子田キヨ (東京女子医大微生物)

〔目的〕 ヒト型結核菌の薬剤耐性化の実験の一つとしてバクテリオファージによる耐性導入の実験を行なつた。〔方法〕 先に分離したヒト型結核菌を特異的に溶菌するファージ PH (1970, 1972) により得られた溶原化変異株を用い、薬剤耐性導入を行なつた。結核患者より分離

した親株 (W5) を *in vitro* で得た $SM 2,000 \mu\text{g/ml}$ 耐性株 (W5-SMR) はファージ PH に感受性であつたが、その溶菌野の中央にファージ不感受性の集落が見られた。これは溶原化株であつて、この菌株は $SM 2,000 \mu\text{g}$ 耐性のみならず多剤耐性を示し、これについてはすでに報告した (結核, 1981)。導入実験法としては大腸菌における方法 (1972, 小関) に準じて行なつた。ファージ液の分離、溶原株 (Ly-W5-SMR) を 7H10 (Difco) 平板培地に塗抹し、UV 30 秒照射後、 37°C 1 週間培養、培養面を蒸留水にて洗い集め、 $3,000 \text{ rpm}$ 30 分遠心後、上液をミリポアにて濾過しこれをファージ液 (Lp) とした。また別の方法として、7H10 平板培地に $W5^{PH^+, SM^+}$ を塗抹し、乾燥後、Ly-W5-SMR^{PH⁺, SM⁺} 菌液を滴下、あるいは画線培養し、これに UV 30 秒照射後、 37°C 約 1 週間培養した。溶原菌の周囲に生じた溶菌野の部分を上記のごとく蒸留水にて集めたファージ液 (Lcp) も用いた。薬剤耐性導入実験、 $W5^{PH^+, SM^+} 2 \text{ mg}/0.1 \text{ ml}$ を 7H10 平板に塗布し、ファージ液 (Lp あるいは Lcp) 0.2 ml を重ねて流しコンラージ棒にて軽く広げ、 37°C 1 週間培養後、培地面の菌を集菌し、遠心後沈澱を蒸留水にて再浮遊し、その 0.1 ml (CFU, $10^6/\text{ml}$) ずつを $SM 2,000 \mu\text{g/ml}$ 加小川斜面培地に流し、3~4 週間培養後、発生した単個集落を、それぞれ $SM 2,000 \mu\text{g}$ 加小川斜面培地に継代し、SM 耐性であることを確認した。以降の実験にはこれらの菌株を薬剤を含みぬ培地に継代培養したものを用いた。ファージ Lp 導入によつて得られた菌株、 T^{PH^+, SM^+} は多剤耐性検査 (ニッスイ)、ナイアシントテスト、マウスに対する病原性等について、W5, W5-SMR および Ly-W5-SMR のそれらの性状との比較を行なつた。〔結果〕 T^{PH^+, SM^+} は抗酸性、R 型集落、ナイアシン陽性、マウスに対する結核性の病原性を示した。多剤耐性検査の結果は Lp 導入による T 株は Ly-W5-SMR と同様に、SM のほか KM, VM, EB, INH, PAS, CPM, TH, CS に耐性を示したが、RFP は感受性であつた。薬剤耐性の程度は T 株は Ly-W5-SMR のそれよりやや低下を示した。またファージ Lcp 導入による Tc^{PH^+, SM^+} 株も多剤耐性を示したが、PAS, CPM, TH, CS に耐性の脱落がみられるものがあつた。W5 および W5-SMR では多剤耐性はみられなかった。しかし SF, PZA はすべての菌株に耐性を示したので、比較実験成績から除外した。なお SMR ファージによつても導入試験を行なつたので併せて考案する。

細菌 III

第1日(4月9日 金) 11:50~12:30 C会場

座長(産業医大微生物) 水口 康雄・予定討論者(国療刀根山病) 山村 好弘

IC 17. 速育抗酸菌の産生するバクテリオシンに関する研究(1) 斎藤肇・°米山敏美・富岡治明(島根医大微生物・免疫)

[目的] 先に我々は、速育抗酸菌の産生するバクテリオシン(MB)には、耐熱性・プロテアーゼ感受性のものと易熱性・プロテアーゼ抵抗性のものの2種類があることについて報告した。今回は、前回供試した7菌種について各所属抗酸菌の菌株をふやし、それらよりのMBの部分精製を用いて上記の性状が菌種特異的なものであるのか否かについて検討した。[方法] 供試菌株: *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 株, 同 ATCC 19979 株, *M. phlei* ATCC 19249 株, 同 Wa 289 株, *M. fortuitum* ATCC 6841 株, 同 ATCC 23012 株, *M. chitae* ATCC 19627 株, 同 ATCC 19629 株, *M. chelonae* subsp. *abscessus* ATCC 14472 株, 同山本株, *M. diernhoferi* ATCC 19340 株, 同 SN 1412 株。MB 標本: 各菌株の4%グリセリン0.1% Tween 80 加 HIB 中 37°C, 3日振盪培養菌体の超音波処理上清を DEAE-cellulose column chromatography により分画, 凍結乾燥して得られた粗 MB 標品。MB 活性: *M. diernhoferi* ATCC 19340 株を指示菌とし, spot 法または disc 法で測定。[結果] ①各菌種2株からのMBについて, その acidity を DEAE cellulose より溶出硫安濃度(M)を指標として比較したところ *M. smegmatis* では 0.11 および 0.17 M, *M. phlei* では 0.12 および 0.16 M, *M. chitae* では 0.12 および 0.15 M, また *M. fortuitum* ではともに 0.18 M でこれらの菌株よりのMBはいずれも acidity が高かつたのに対して, *M. chelonae* では 0.07 および 0.12 M, また *M. diernhoferi* では 0.05 および 0.08 M で上記の諸菌株よりのMBの acidity に比べて若干低い傾向があるようにみうけられた。②DEAE-cellulose 画分のMBの耐熱性についてみると *M. smegmatis* および *M. fortuitum* では, 各2菌株よりのMBとも100°C, 10分加熱後の残存活性は15~25%であつたのに対して, *M. chitae*, *M. chelonae* および *M. diernhoferi* では100°C, 10分の加熱処理後の残存活性は5%以下であつた。しかし, *M. phlei* では ATCC 19,249 株よりのMBは100°C, 30分の加熱後もなお50%の残存活性を

示したのに対し, Wa 289 株では100°C, 10分加熱後の残存活性はわずかに2%以下であり菌株によりかなりの差がみられた。[考察] 前回の *M. smegmatis* ATCC 14468 株, *M. phlei* ATCC 19249 株 *M. fortuitum* ATCC 6841 株および *M. chitae* ATCC 19627 株よりのMBはいずれも耐熱性, プロテアーゼ感受性, 高 acidity であつたのに対して *M. chelonae* ATCC 14472 株, *M. parafortuitum* ATCC 19686 株, および *M. diernhoferi* ATCC 19340 株よりのMBは易熱性, プロテアーゼ抵抗性, 低 acidity であつたとの報告, さらに前回供試した菌種ならびに新たに追加した菌株についてそれらよりのMBの acidity と耐熱性についての検討成績より, これらの性状は, なお検討を要する若干の例外を除いては, 菌種特異性であるものように考えられる。なおプロテアーゼ感受性については現在検討中であるのでこれについても併せて報告したい。

IC 18. スメグマトシンの作用機作の解析(第1報)

指示菌の高分子合成能に及ぼす効果 斎藤肇・°富岡治明(島根医大微生物・免疫)

[目的] *Mycobacterium smegmatis* ATCC 14468 株の産生するバクテリオシン(仮称 smegmatocin 14468)が *M. diernhoferi* ATCC 19340 株指示菌の高分子合成系に及ぼす作用について検討する。[方法] smegmatocin 14468: *M. smegmatis* 洗浄菌体の超音波処理上清から DEAE-cellulose, Sephadex G-150, Phenyl Sepharose, QAE-Sephadex column chromatography によつて得られた高度精製標品。smegmatocin の高分子合成系に及ぼす作用: smegmatocin 添加または非添加の4% glycerol 0.1% Tween 80 加ハートインフュージョン(HIGT)中で *M. diernhoferi* ATCC 19340 株を振盪培養し, 蛋白合成は ³H-leucine の TCA 不溶画分への取り込み, RNA 合成は ³H-uridine および ³H-adenine の各 TCA 不溶画分ならびにアルカリ不安定・TCA 不溶画分への取り込み, DNA 合成は, ³H-adenine のアルカリ安定・TCA 不溶画分への取り込みをもつて測定。[結果] ① *M. diernhoferi* (菌液濁度 OD_{540nm}=0.05) の蛋白, RNA ならびに DNA 画分への ³H-leucine, ³H-uridine ならびに ³H-adenine のおのおの取り込みはいずれも smegmatocin (約 10AU/

mI) の添加によつて阻害されたが、添加初期での阻害は核酸合成系に顕著であつた。② ^3H -adenine のアルカリ不安定・TCA 不溶画分 (RNA) およびアルカリ安定・TCA 不溶画分 (DNA) への取り込みの kinetics について比較したところ、RNA 画分への取り込みは DNA 画分へのそれに比べて smegmatocin 添加後より早期に阻害を受けることが分かつた。この成績は、smegmatocin の作用の primary target が RNA 合成系であることを示唆しているものと考えられる。③ *M. diernhoferi* ATCC 19340 株を ^3H -thymidine (TdR) 含有 HIGT 中で培養した場合、その TCA 不溶画分への取り込みは極めて低く、また菌体への取り込みは nalidixic acid による DNA 合成阻害による影響を受けなかつたことから、菌体内に取り込まれた TdR は DNA 合成に利用されないものと考えられる。④ 5-fluoro deoxyuridine (FUDr) の添加で TTP 合成の主経路をブロックした場合、あるいは 2'-deoxyadenosine の添加により菌体内に取り込まれた TdR の分解を抑制したいずれの場合でも ^3H -TdR の DNA 画分への取り込み能の回復はみられなかつた。⑤ *M. phlei*, *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. chitae*, *M. chelonae*, *M. parafortuitum*, および *M. diernhoferi* の 7 種の速育抗酸菌の DNA 画分への ^3H -TdR 取り込み能は *Escherichia coli* のそれに比べて著しく低く、また *E. coli* では、FUDr の添加によつて約 5 倍の増加がみられたが、速育抗酸菌ではこのような現象はみられなかつた。〔考察〕 smegmatocin の *M. diernhoferi* ATCC 19340 株の殺菌作用の primary target は核酸合成、なかんずく RNA 合成系にあるものと考えられる。また速育抗酸菌の thymidine kinase 活性は *E. coli* に比べて著しく弱いものと思われる。現在 cell free 系でこれらの点についてより詳細な検討を進めている。

IC 19. 結核菌種特異抗原 η (eta) の高純化と大量調整法の開発 °平井俊博 (阪大微研抗酸菌生理) 山之内孝尚 (阪大微研結核病理)

〔目的〕 培養、抗原抽出および寒天ゲル内沈降反応を特定条件下で行なうことによつて、結核菌 H_{37}Ra 株の菌体破壊液中に、BCG 株 (ウシミコバクテリア) にすら存在しない結核菌種特異的な沈降蛋白抗原 η (eta) を見出したことは、すでに報告した。この η 抗原は、結核菌の特異的同定法として利用できるが、さらに結核菌感染に対する予防医学的、また臨床医学的診断に利用できる可能性を有している。しかし η 抗原活性の不安定さに加え、試みた多くの精製法から再回収できないという η 抗原の特異な性質は、精製標品を必要とする上記利用法のテストすら不可能としてきた。ここに、高純度 η 標品の大量調整法を得ることを目的として開発しえた方法、および

得た標品による皮内反応テストの結果について報告する。

〔方法〕 η 抗原の検出は、自家精製アガロースを用いて二重拡散寒天ゲル内沈降反応、あるいは line-rocket 免疫電気泳動を行ない、部分精製 η 標品を基準として同定した。皮内反応は、 H_{37}Rv 株および BCG 株の生菌を、静脈内または皮下注射し、1 カ月後のモルモットを用いて行なつた。〔成績〕 ① η 抗原抽出量に関する結核菌菌株間の比較: 結核菌 H_{37}Rv , H_{37}Ra , 青山 B, H_{37}Rv (INAH 耐性) 各株を振盪培養し、得た菌体から調整した抽出液中の抗原構造を調べた結果、 H_{37}Rv (INAH 耐性) の 1 株は、 η 抗原含量が高いのみならず、 η 抗原と分画が困難な抗原の含量が極度に少ないことが分かつた。② 精製方法の開発: η 抗原を回収できるように、さらに精製方法の適用法を試みた結果、④ Sp-Sephadex カラムクロマト法を、低温下で上昇法で行なうことにより、 η 抗原から hydrophilic な抗原群を分画除去することができた。⑤ Phenyl-Sephadex カラムから、極度に高濃度で (40~90%) Ethyleneglycol の gradient 溶出を行なつて、 η を分画溶出させることができた。③ 精製 η 抗原による皮内反応: 48 時間後の判定では、PPd (0.3 μg) は、両群とも 10~12 mm の発赤、硬結を生じたが、 η 抗原 (1.5 μg) は、両群ともわずかな発赤で、とくに H_{37}Rv 感染群に硬結を生じ、BCG 感染群には生じなかつた。〔結論〕 η 粗標品の大量調製および精製の各段階について再検討を行なつた結果、結核菌 H_{37}Rv の 1 変異株を用い、従来より純度が高く、高濃度に η を含む η 抽出液を得、また Sp-Sephadex, Phenyl-Sephadex や DEAE-Sephadex を用いたカラムクロマト法による精製方法を見出した。高純度 η 標品による皮内反応テストを行なつた結果、この η 標品は結核菌感染動物に硬結を形成させる活性を有し、BCG 感染動物から結核菌感染動物を識別できる反応原として利用できる可能性が示唆された。

IC 20. 各国の BCG 菌株の MPB70 含有について二次元電気泳動による比較 °永井定 (大阪市立大刀根山結研) 永管徳子・松本潤二郎 (国療刀根山病)

〔目的〕 BCG 日本株 (Tokyo 172) の培養濾液中に多量に分泌される蛋白質 MPB70 は、死菌-流動パラフィン感作動物に対する遅延型皮膚反応抗原として、ミコバクテリア菌種のうち BCG 感作にのみ反応するという特異な蛋白質である (Infect. Immun., 31: 1152, 1981)。さらにその後、生菌感作モルモットにおける予研木ノ本らの研究によれば、BCG 菌株の中でも、日本株およびブラジル株 (Moreau) による感作動物において MPB70 の抗原性がみられるのに対し、フランス株 (Pasteur), デンマーク株 (Danish), イギリス株 (Glaxo), アメリカ株 (Tice), および中国株などではその活性が認められない

という明瞭な差異があつた(結核, 59:497, 1981)。MPB70 に関するかかる BCG 菌株差を, さらに物理化学的に明らかにするために, 二次元電気泳動による分析を行なつて, 培地内に分泌される主成分蛋白質について, とくに MPB70 に着目しながら比較検討した。〔方法〕各国 BCG 菌株をソートン培地に培養し, 除菌, 透析の後, 凍結乾燥したもの, あるいはさらに硫酸沈澱させたものを試料とした。二次元電気泳動は O'Farrell の方法に従い, 等電点と分子量 (SDS) の2つのパラメーターを組み合わせた。展開後, クマシーブルーで染色した。〔成績〕展開後のスラブには, 培養濾液中の蛋白質は約 150 のスポットとして判別できる。MPB70 のスポットは, 明瞭な約 20 の主成分蛋白質のスポットの中でも最大のものであるが, これが存在するのは日本およびブラジル株のみであつて, フランス, デンマーク, イギリス, アメリカの各株においては全くこれを欠いていた。比較のために行なつたヒト型菌 (*H₃₇Rv* 株, 青山 B 株) や *M. kansasii* の培養濾液中にも, MPB70 に相当する蛋白質のスポットは全くみられなかつた。また PPD のご

とく加熱処理を経たものでは, 明瞭なスポットが極端に減少した。〔考察〕培養濾液中の蛋白質の解析は, 一次元の電気泳動では不十分な判別しかできなかつたが, パラメーターの異なる二次元の泳動により 100 を超えるスポットに展開され, 蛋白質の差による BCG 菌株の比較が極めて容易になつた。今回は MPB70 に注目して検討したが, ある株において圧倒的多量に存在する MPB70 が, 他の株においては全くみられないという明確な差があることは興味深い。BCG が分与された後, 各国における継代方法のちがいによる結果であろうが, ミコバクテリアの菌種間においてのみならず, BCG の菌株間においても MPB70 が特異な存在であることは, その高度にしかも多量に精製できることと相俟つて, 有用な指標として利用しうるものと思われる。〔結論〕6 種の BCG 菌株の培養濾液中の蛋白質について二次元電気泳動を行ない, MPB70 に着目して比較したところ, 日本株, ブラジル株には多量に存在するが, フランス, デンマーク, イギリス, アメリカの各株には全くなく, BCG 菌株間に明瞭な差がみられた。

細

菌 IV

第1日 (4月9日 金) 12:30~13:00 C会場

座長 (大阪市立大) 楠 瀬 正 道・予定討論者 (川崎医大生化学) 日 下 喬 史

IC 21. 非定型抗酸菌 MAIS-complex におけるジカルボンミコール酸の分布と生合成 ($^{18}\text{O}_2$ の取り込み)

°鳥山浄子・今泉貞雄・矢野郁也 (新潟大細菌)

〔目的〕Mycobacteria とその類縁細菌の菌体成分中, ミコール酸は最も特徴的な成分で, 化学分類学的にも重要視されている。我々はすでに *M. phlei* には, α ミコール酸以外に多量のジカルボンミコール酸 (DCMA と略) が存在し, 温度変化や抗結核剤 INH 添加時にその含量や組成が変動することを明らかにした¹⁾。今回 DCMA 生合成やその調節機構を明らかにするため, 各種 Mycobacteria における DCMA の分布を調べ, 休止菌液における ^{14}C や $^{18}\text{O}_2$ 等, 前駆体の取り込みを検討した結果, DCMA は, Runyon IV 群 (rapid grower) 抗酸菌中, chromogenic group に特徴的な成分である他, *M. lepraemurium* や, わが国における代表的な病原性非定型抗酸菌である *M. avium-intracellulare-scrofulaceum* (MAIS) complex の主要成分であること, およびこれらの合成には, 分子状酸素の関与する "oxygenase" が関与している可能性が見出されたので報告する。〔方法〕Mycobacteria の各種迅速発育菌群は, 1%

glucose, 0.5% peptone および 0.2% yeast extract を含む液体培地に 30°C , 48~96 時間振盪培養し, また MAIS-complex 等遅発育菌株は, 1% 小川培地に 37°C , 3 週間静置培養した後, 各菌体を集め, アルカリ水解後脂肪酸を抽出し, これをメチルエステル化後, Silicagel G の薄層クロマトグラフィー (TLC) を用いて各 subclass に分離した。各 subclass ミコール酸を回収後 TMS 化し, GC/MS (日立 M60 型) を用いて各分子種を分離定量した。 $^{18}\text{O}_2$ および $2\text{-}^{14}\text{C}$ -酢酸のミコール酸およびその関連成分への取り込み実験は, *M. phlei* 休止菌液を用いて行ない, 1~4 時間の incubation により取り込まれた放射能を TLC scanner により, また安定同位元素の取り込みは, GC/MS により測定した。〔結果〕Mycobacteria の各菌種は, TLC 上, 一般に α -ミコール酸以外に多数の subclass を含むが, *M. phlei* を初めとする光発色性迅速発育菌群と *M. avium* を初めとする一部の遅発育菌群とは短鎖の極性の高いジカルボンミコール酸を多量に含む。その炭素数は, *M. phlei* を初めとする迅速発育菌では C_{54-64} 前後のものが多く, C_{20} または C_{22} の α 側鎖をもつものに対して, MAIS-complex にお

いては $C_{63,65,69}$ 等奇数酸にとみ、 α 側鎖はすべて C_{22} からなることが明らかとなつた。またこれらの DCMA は人型・牛型結核菌および *M. kansasii* 等には検出されず、MAIS-complex に特異的であつた。次に DCMA 生合成には Baeyer-Villiger 型の酸化反応によるエステルミコール酸の生成が前段階にあると考えられているが、その実験的データは記載がなく、これについて検討したところ、 $2-^{14}C$ -酢酸の DCMA への取り込みは、嫌気的条件下で明らかな阻害をうけ、また $^{18}O_2$ 気流中で incubate して得られた菌体から抽出した二級アルコール (C_{18} , C_{20} および C_{22}) には顕著な $^{18}O_2$ の取り込みが認められた。このことから、これらの抗酸菌では、分子状酸素の取り込みによるエステルミコール酸の生成が行なわれることが証明された。〔考察〕近年、結核の減少に代わつて、非定型抗酸菌感染症の増加が注目されているが、臨床分離株の同定は必ずしも容易でなく、菌体ミコール酸の検索はこれらの菌の迅速同定に極めて有用と考えられる。またその生合成には直接分子状酸素が利用され、抗酸菌の好気的性質をよく反映していると考えられる。〔文献〕1) Toriyama, S. et al.: J Biochem, 88: 211~221, 1980。

IC 22. 安定同位元素を用いたミコール酸生合成の研究. II. *Nocardia* の C_{30-50} 長鎖脂肪酸およびメロミコール酸への $2-^{13}C$ -酢酸およびネルボン酸の取り込み °富安郁子(帝塚山短大・大阪市立大細菌) 矢野郁也(新潟大細菌)

〔目的〕ミコール酸は、Mycobacteria を初めとする Actinomycetales に属する細菌細胞壁の特徴的な成分で、その構造は細胞壁の疎水性に深く関与しているとされている。ミコール酸の構造は、各菌種により異なり、分類学的に重要であるが、各種環境条件によつてもその構造が変動し、とくに培養温度や抗結核剤 Isoniazide (INH) 添加時に直鎖部分の不飽和度や炭素数が顕著に変動する¹⁾。前回我々は、安定同位元素ラベル前駆体($2-^{13}C$ -酢酸および D_2O) を用いて、ミコール酸生合成の検討を行ない、分子イオン(M)のシフトから、GC/MS 法によつてミコール酸分子全体への ^{13}C および 2H の取り込み率を測定することができることを報告した。今回、直鎖および α 側鎖への ^{13}C の取り込みについて検討し、GC 上分離した各炭素数ミコール酸分子の細部構造の生合成機構を明らかにしようと試みた。またメロミコール酸相当の C_{30-50} 長鎖脂肪酸を菌体から分離し、これらの生合成についても検討したので報告する。〔方法〕*N. rubra* を初めとする各種 *Nocardia* を PGY 培地に、 $30^\circ C$, 48~72 時間培養し、対数増殖期中の菌体を集めて、 $0.1 M$ リン酸緩衝液 (pH 7.0) 中に浮遊させ、休止菌液として用い、これに $2-^{13}C$ -酢酸を加えて短時間、 $30^\circ C$ で incu-

bate したのち、菌体をアルカリ水解した。総脂肪酸を抽出後、メチルエステル化し、薄層クロマトでミコール酸エステルを分離し、さらに 10% $AgNO_3$ を含む薄層プレートで不飽和度の異なる subclass を分離したのち、TMS 化を行ない、GC/MS (日立 M-60) 分析に供した。安定同位元素の取り込みは分子イオン (M)⁺、直鎖部分に由来するフラグメントイオン(A)および α 側鎖に由来するフラグメントイオン(B)または(B-29)等それぞれのシフトにより、 ^{13}C の分子全体へ、直鎖部分および α 側鎖への取り込みを定量した。ミコール酸の直鎖部分に相当する長鎖脂肪酸は、菌体から抽出後、Sephadex LH-20 カラムにより分離し、 $AgNO_3$ 薄層クロマトにより各 subclass に分離したのち GC/MS により解析した。〔結果・考察〕*N. rubra* は、 C_{36-52} に至る広範囲のミコール酸を含有し、飽和、モノエン、およびジエンからなる¹⁾。 $2-^{13}C$ 酢酸は、休止菌液との incubation により、これらのミコール酸に活発に取り込まれ、分子イオンの解析から、特に C_{40-44} を中心に、ジエン画分に高い取り込み率が認められた²⁾。これらの取り込みの詳細をフラグメントイオン(A)について検討したところ、直鎖部分を構成するアルキル鎖中、 C_{30} を中心に $C_{24} \sim C_{34}$ の長鎖メロミコール酸が最も活発に合成され、同一炭素数のミコール酸では、短鎖のアルキル鎖ほど速やかな ^{13}C の取り込みが認められた。またメロミコール酸相当の長鎖脂肪酸への取り込みは、二相性を示し、短時間では C_{16} 酸からの elongation により、長時間では de novo 合成に由来する取り込みが認められたことから、ミコール酸直鎖部分の合成には少なくとも二段階以上の長鎖脂肪酸合成系が関与していることが示唆された。 $24-^{14}C$ ・ネルボン酸の C_{30-50} 酸への取り込みも上記の事実と一致し、これらの菌における特徴的な炭素鎖延長反応の存在が明らかとなつた。〔文献〕1) Tomiyasu, I. et al.: Chem Phys Lipids, 28: 41, 1981. 2) 富安郁子他: 日本細菌学雑誌, 36: 159, 1981。

IC 23. *Nocardia rubra* における elongation system によるメロミコール酸の生合成 °前倉亮治・上野裕和・楠瀬恵美・楠瀬正道(国療刀根山病・大阪市立大刀根山結研) 矢野郁也(新潟大細菌)

〔目的〕ミコバクテリアやその類縁菌にのみ特異的に存在する α -ブランチ、 β -ハイドロキシ長鎖脂肪酸(ミコール酸)の生合成機構を明らかにする目的で本実験を始めた。今回ミコバクテリアに比べ、炭素数も40~48と短く構造も簡単なミコール酸を持つ *Nocardia rubra* を材料として選び、硫安分画によつて得られた粗酵素標品を用いて、ミコール酸の先駆体と考えられるメロミコール酸が、炭素数14以上の脂肪酸をプライマーとし malonyl CoA を condensing unit とする elongation system に

より生成されることが明らかになったので報告する。
 [方法・結果] $[1-^{14}\text{C}]$ 酢酸を基質としたメロミコール酸への取り込みは反応時間 60 分まで直線関係が認められた。また反応時間が延びるに従い、鎖長の長い脂肪酸が生成され、60 分間の反応では炭素数 28~34 のメロミコール酸が主な生成物であった。生成物を硝酸銀プレートで飽和、不飽和脂肪酸に分離後、不飽和脂肪酸は酸化白金を触媒とし水素添加を行ない、それぞれにパルミチン酸、またはリグノセリン酸を carrier として加え、アセトン中過マンガン酸カリで chemical degradation を行ないラジオガスクロマトグラフィーで分析した。chemical degradation の結果新しく炭素数 15~11 の mass peak が出現し、炭素数 30・32・34 の radio peak が小さくなり、奇数酸と炭素数 22・20・22 の偶数酸が新しく出現したが、それにもかかわらず炭素数 16 未満の

radio peak は認められなかった。以上よりメロミコール酸は、炭素数 14 以上の脂肪酸を primer とし elongation system により生成されたものと考えられた。次にこの elongation system において、基質を酢酸, acetyl CoA あるいは malonyl CoA として、それぞれに avidin 50 μg を加えその影響をみた。malonyl CoA を基質とした場合、avidin 阻害は全く認められず、酢酸および acetyl CoA ではそれぞれ 90 % および 80 % と著明に阻害を受けた。以上より elongation system の condensing unit は malonyl CoA と考えられた。また $[1-^{14}\text{C}]$ palmitoyl CoA を primer とし、cold の malonyl CoA を condensing unit として反応させると炭素数 18・20・22・24 へと palmitoyl CoA の elongation が認められた。反応系の cofactor として NADPH・NADH の他に ATP, Mg^{2+} の添加が必要であった。

疫 学・管 理 I

第2日(4月10日 土) 9:00~9:40 B会場

座長(結核予防会大阪府支部結研) 岡 田 静 雄・予定討論者(名大予防医学) 青 木 国 雄

IIB1. BCG 経皮接種の改善のための問題点 金森熙隆(斐川生協病)

[目的] BCG 接種の定期化以来、乳幼児の BCG 接種の範囲の問題と、小学校1年生のツ反陽性率の異常な減少が問題になっている。BCG 接種とツ・アの関係について、フィールドでの成績を明らかにし、接種技術の改善の問題を中心に対策を考える。[方法] 鳥根県斐川町に保存されている昭43以降の乳幼児のツ反・BCG の記録に基づき斐川町小・中学校の個人ごと BCG 歴を調査し、小・中学校のツ反の経年的変化との関係を調査し、さらに経皮接種法の技術改善を試みた結果について報告する。[成績] ①斐川町の乳幼児のツ反の分布は 3 mm を頂点とする正規分布図を示した。②斐川町の乳幼児に対する BCG 接種技術を、昭54より方法を改善したが、この技術評価を示す針痕数の調査は実施する機会を持つことができず、当該乳幼児の小1入学時(昭58)に結果が判明しよう。③昭49以降小1のツ反の陽性率は急激に減り(斐川町では 64.8 % より 18.4 % へ)、陰性率は逆に増え(18.6 % より 57.2 % へ)、周辺都市も同じ傾向を示している。④斐川町の一つの典型として選んだ A 小学校小1の乳幼児期の BCG 歴を調査するに、昭51までは2回以上が 70 % 以上であるが、昭52より減り、昭54以降はすべて1回の既接種者群である。⑤昭54より斐川町4小学校の BCG 接種技術を一定の方式に改善し、6ヵ月後の針痕

数を調査し、当該児童の1年後のツ反の結果と比較したが、針痕数のバラツキはひどく、また針痕数の平均値の多いほど陽性率は高かった。⑥中2の陽性率は昭53までは 90 % 前後であるが、昭55よりやや低下の傾向(50~60 % へ)が見られる。定期化以前の小学生に比し、定期化以後の小1年生が中2時には陽性率が下がることを示している。[考察] ①乳幼児のツ反は未感染者集団であるから正規分布図を示すのが当然であり、この集団を 4 mm と 5 mm を境にして2群に分け、一方には BCG 接種し、他方を放置するのは問題であろう。②小1のツ・アの低下は局部的でなく、普遍的である。A 小の例のごとく、頻回接種群が陽性率が高く、1回接種群は陰性率が高いのは、過去の接種技術がバラツキのある不完全なのを、頻回接種によつて補完している結果といえよう。③BCG の技術評価の一つである針痕数の調査結果は、1年後のツ反陽性率と相関し、針痕数の多いほど陽性率が高い。技術評価は法的に義務づけられていないのが問題である。④中2の場合も小学校時頻回接種群が陽性率高く、小学校最終時のツ反の結果がおおむね中2に現れている。今後の陽性率の変化を追う必要がある。[結論] 斐川町の児童のツ反陽性率の低下は BCG 接種技術のバラツキによるもので、今後引き続き接種技術の改善に努力し、技術評価を積極的に行ない、有効な BCG 接種を行なうための改善が必要である。

IIB 2. 小中学校児童生徒におけるツベルクリン反応の実態と問題点 °徳地清六（結核予防会秋宮記念診） 森亨（同結研）

〔はじめに〕 昨年の本学会で演者らは、経皮接種後のツベルクリン（以下ツ）・アレルギーは、接種後2年目頃から徐々に減弱し、6年後には発赤径平均で約7mm低下すること、接種後ツ反応検査を1回でも行なうとこの減弱は防止され、低下してももとの水準までツ反応が回復することを報告した。小中学校児童生徒のツ反応を観察していて最近注目させられるのは、小学1年生の低いツ・アレルギーと、それと対照的な中学2年生の強いアレルギーである。上に述べた接種後アレルギーの性質、あるいは再接種や初接種の技術が、この小中学校児童生徒のツ反応にどのように作用しており、これに対して今後どのように対応すべきかの基礎資料を得るため、この観察を行なった。〔対象・方法〕 東京都近郊のA、B、C3地域の小中学校児童生徒を対象とする。A、B地域では乳幼児期から小中学校までのツ反・BCG接種を結核研究所が担当し、その技術水準はおおむね高いといえる。B地区は学校のみ結核研究所が、他は地元の保健所、医師会が担当している（今回調査した中学生も小学校時代には後者が担当した）。A地区では小学校入学前の既接種のかかなりの部分が接種後ツ反検査をうけており、B、C地区ではほとんどない。いずれの地区でもBCG接種の既往歴を母子手帳と瘢痕により調査し、今回の分析では、BCG歴のある者を主として観察した。〔成績・検討〕 小学校1年生BCG既往ある者のツ反発赤平均径はA(1,002人)16mm、B(474人)9mm、C(428人)8mmであつた。AとBおよびCの差は接種後ツ反検査による回復効果によつて説明可能である。B、CのBCG既往者の瘢痕の比較からいつてこの両者のBCG接種技術にはかなりの差があると考えられ、接種後アレルギーにも著差のあることが予想されたが、おおむね接種後3～6年を経過した時点では僅差であつた点意外であつた。中学2年生ではA(312人)20mm、B(546人)15mm、C(500人)15mmであつた。Bの既往接種者の中には他で接種を受けた後に転入してきた生徒が多いためこれが同様に結核研究所で接種をうけていながら低い平均値となつた可能性はある。一方小学1年生にBCG接種を行ない1年後のツ反をみたところ(B地区)、初接種では平均15mm、再接種では19mmであり、これは中学2年生のレベルにほぼ等しい。とすると中学2年生の高いツ・アレルギーは①小1でのBCG接種およびそれに対する小2時のツ反による回復—維持—効果、および②就学前BCG接種に対する小1時のツ反による回復効果、の2つによるものと考えられそうである。再接種そのものが回復ないしブースター効果を示す可能性もあり、これと

接種技術水準との関連などは今後の研究課題である。同時にA、BとC地区間には小1時の既接種率に差があり、技術とは別に行政努力に関しても注意を払う必要があると感ぜられた。

IIB 3. BCG接種後のツベルクリン反応—学校検診の成績からみた問題点 留高照幸（東京都東大和市医師会）

結核予防ならびに発病阻止対策として、ツベルクリン反応（以下ツ反）検査とともにBCG接種が普及し、殊に就学前の乳幼児に対しては、3ヵ月検診の機会ないし、その後の何らかの機会を利用し、広く行なわれるようになっていっている。しかし学校保健における結核対策としては、昭和49年の法改正以来、ツ反検査は小学校1年生と中学校2年生の全員に行ない、陰性者にはBCG接種、翌年評価ということが行なわれているのであるが、ツ反成績をみると、小学校1年生においても就学前BCG接種が、広く行なわれているものと考えられるにもかかわらず、ツ反は中学生のそれと比較して、平均して著しく弱いのではないかという印象があつた。したがつてこの状況について明らかにすることは学校保健上重要であると考え、調査検討を試みた。〔対象〕 昭和56年春ツ反検査ならびにBCG接種が行なわれた東京都東大和市立小学校（10校）1年生1,294名、中学校（4校）2年生1,235名を対象とした。〔方法〕 対象者全員に学校側の協力により、小学校入学前のツ反検査歴、BCG接種歴を調査する目的でアンケート用紙を配布し、必ず母子手帳をみて実施年月日の記入を行なつてもらつて回収し、56年度ツ反検査成績とともに集計調査を行なった。また現在中学校2年生の小学校1年生のときにおけるツ反成績については、演者が校医として関係する中学校において調査を行なった。〔成績〕 ①56年度における小学校1年生の反応径平均値10.5mm、標準偏差9.2mm（10mm以上の率は51.2%）であつたのに対し、中学校2年生では、反応径平均値25.4mm、標準偏差14.9mm（10mm以上の率89.1%）でツ反応の強さに著しい差がみられた。②小学校1年生における就学前BCG接種率は78%、その後再接種を受けていたものは除外して、初接種後の年齢別にみた発赤平均径をみると、4年末満群では16mmであつたが、4年以上5年末満では12.4mm、5年以上では9.4mmと、初接種以来の時間の経過とともに接種後ツ反応の強さは著減していた。③中学2年生の小学校1年生時におけるツ反応発赤平均値は20.6mm、標準偏差10.8mm、10mm以上の率は87%であり、56年度小学校1年生に比しツ反応は強かつた。彼らの就学前のBCG接種率は66%であつたが、2回ないしそれ以上受けたものがその中の61%を占めており、かなり積極的に再接種が行なわれていたことがわかつた。こ

の生徒達は大部分が昭和42年生れて、皮内接種を受けたものもあり、接種法の違いも多少考慮する必要がある。

〔結論〕 小学校1年生と中学校2年生におけるツ反応の強さの著明な差の要因として、小学校入学前のツ反検査によるブースター効果、BCG接種回数との関与が強く考えられ、さらに中学生においては小学校入学後に行なわれたツ反検査、BCG接種の影響も考えられる。また就学前BCG接種群における接種後年数別陽性率低下の成績から、それ以前の初接種の技術評価と、もれた者への対策として3歳児検診時にツ反検査、BCG接種を加えることも考えられるのではないだろうか。

IIB 4. 肺外結核症—12年間の動向 °渡辺定友（国療晴嵐荘病）大串章（茨城県水戸保健所）

〔目的〕 肺結核症の減少は著しいものがあるが、肺以外の結核症は如何なる傾向にあるかを調査した。〔方法〕 昭和44年1月から昭和55年12月に至る12年間に、茨城県水戸保健所において審査された結核予防法申請17,662件について調査した。〔成績〕 全結核17,662件の中に肺結核以外の病名のあるものが1,883件あり、これは全結核の10.7%にあたる。しかしその逐年推移をみると、44年11.5%、45年10%、46年9.5%、47年9%、48年8.8%と減少していたが、その後は49年9.2%、50年10%、51年12.3%、52年13%、53年11.3%、54年12.4%、55年13.3%と次第に増加している。件数の逐年推移をみると、肺結核は44年の1,937件から55年の855件へ直線的に減少しているのに対して、肺外結核は44年の245件から漸減して47年156件に減少したが、48年以降は130件台で横

ばい状況にある。初回治療（新登録）例は、44年73件、45年52件、46年53件、47年39件と減少してきたが48年以降は30件台で横ばい状況である。肺外結核の内訳は、肋膜炎 657(34.9%)、骨・関節結核 307(16.3%)、頸腺結核 359(19.1%)、腎・膀胱結核 358(19.0%)が多く、その他眼結核 15(0.8%)、腸結核 15(0.8%)、皮膚結核47(2.5%)、腹膜炎 21(1.1%)、副睪丸結核 52(2.8%)、髄膜炎 13(0.7%)、リンパ節結核 22(1.2%)、性器結核 8(0.4%)、喉頭結核4(0.2%)などがあつた。性別にみると、肋膜炎、副睪丸結核および前立腺結核以外はいずれも女性に多い。年齢層別にみると、少年層(～19)に17.5%、青年層(20～39)に16.8%、壮年層(40～59)に13.8%、老年層(60～)に5.4%となつており、年齢低い者に多い。疾患別に件数の逐年推移をみると、肋膜炎は44年50件、45年58件、46年49件、47年44件と減少したが、その後再び増加して52年70件、53年55件、54年57件となつている。骨・関節結核は44年の53件から漸減傾向にあつて、55年17件に減少している。腎・膀胱結核は44年47件、45年41件、46年31件と減少したが、以後は28件前後で横ばいを示している。頸腺結核は44年58件、45年48件、46年42件、47年35件と減少し、以後は25件前後で横ばい状況にある。皮膚結核、副睪丸結核は毎年数件ずつ横ばい状況に出ている。眼結核は49年以降、性器結核は51年以降、甲状腺結核は48年以降申請は出ない。〔結語〕 肺以外の結核症の減少は、肺結核の急速なる減少に比較して緩慢な傾向にあり。今後なお暫くは肺外結核症に対しても注視を要する。

疫 学・管 理 II

第2日（4月10日 土） 9：40～10：20 B会場

座長（東京証券健保） 田 寺 守・予定討論者（自治医大公衆衛生） 柳 川 洋

IIB 5. 国立療養所における初回治療の実態調査とその評価（第1報・中間報告）国療化研第23次研究 °浦上栄一・長沢誠司・島村喜久治（国療東京病）

〔目的〕 現在、日本の結核治療、とくに初回治療においては、強力な化療剤による初期強化短期療法が推奨されているが、一方では短期療法への危惧も根強いものがある。罹患年齢の高齢化とそれに付随する合併症も増加しており、さらに副作用対策も重要視せざるをえない、外科療法は特殊な例を除いて考えなくてよい時代になつたといえよう。このような背景のもとに初回治療患者（未治療耐性、菌陰性、合併症を含めた）のありのままの治

療、在院期間を調査し、昭和45年に実施している調査成績と比較し、初回治療の多角的な評価を得たいと考えた。〔方法〕 国療57施設の協力で昭和55年7月～12月に同施設に入院した初回治療患者は約2,000名であり、うち100名が小児結核、A-M症、非結核で除外され、約1,900名について、性、年齢、職業、入院費区分、発見動機、排菌の有無、化療方式、胸部レ線像、入院期間、化療期間を含む入院約1カ年の経過を追究した。〔成績〕 現在まだ調査は進行しているが、一部集計が進んでいる952例についての成績は、男69%、年齢別では19歳以下3%、20歳代16、30歳代17、40歳代16、50歳代14、60歳代15、

70歳代15%と20~70歳代はほぼ平均していた。職業別では公務員4.3%, 会社員35%, 自営業23%, 無職38%となっている。入院費に自己負担のあるものが6%あつた。発見動機では受診72%, 検診24%, 無記入4%で受診が圧倒的に多い。入院時塗抹陽性45%, 培養陽性63%であり, 6カ月目なお陽性は塗抹2%弱, 培養0.2%であつた。治療方式はSHRが76%, EHRが14%, 他が10%, その選択はほとんどが主治医で, 協同研究によるものはごくわずかであつた。入院時X線像は旧NTA分類で高度25%, 中等度56%, 軽度15%であり, 学研分類基本型でB型75%, BC型17%であり, 拡がりは1が25%, 2が52%, 3が19%であつた。空洞のあるものは56%, その大部分が非硬化壁であつた。合併症のあるもの32%, 治療の副作用はSM 12%, RFP 8.2%, INH 3%, EB 7%に出現した。この研究の最大の目的である入院期間, 治療期間の集計はまだ終わっていないが, 6カ月前後の退院が34%に達している。6カ月以内の在院死亡は2.1%である。6カ月前後で治療を打ち切つたものはわずかである。〔考察・結論〕 この研究の集計はまだ終わっていない。したがって結論はでないが, 少なくとも入院, 治療期間とも前回の調査を大幅に短縮していると思う。今後, 地域別, 施設別に偏りがみられかどうかとも検討したい。

IIB 6. 結核患者の治療のコホート分析による評価 〃比嘉政昭・大嶺経勝(沖縄県環境保健部)・沖縄県結核サーベイランス委員会・結核予防会結研

沖縄県では1975年以来, 電算化システムを用いて結核患者登録情報の県への集中化を行ない, サーベイランス事業に活用している。このシステムでは患者の登録時の病状を出発点にその後の菌陰性化の時期, 治療状況, 登録状況などを個人ごとに記憶させており, 登録者の継続的観察(コホート分析)も容易に行なう。今回はこれにより, 当初菌陽性患者の菌陰性化率を生命表法を用いて観察したので報告する。〔方法〕 1975年から1980年までの間に登録された総数1,489人の肺結核患者(塗抹陽性例1,014人, 培養のみ陽性475人)を1981年6月まで最長6年半, 最短6カ月追跡した。観察は3カ月ごとに行なうものとし, それぞれの期間内に起こつた出来事(陰転, 死亡, 転出, 脱落など)を調べ, 生命表法の考えに基づいて期間内の菌陰性化率から累積菌陰性化率を得た。すなわち, この方法は従来便宜的に行なわれるように菌陽性のまま死亡その他で観察を離脱した者をあたかも初めから存在しなかつたかのように除外することなしに菌陰性化率を計算する点で偏りの少ない成績を与えられ考えられる。次に陰性化の遅れた例, いわゆる長期排菌例については, それにつながらる要因を探るべく背景因子を観察した。〔成績・考察〕 全体の累積菌陰性化率は6カ月で83%, 12カ月で90%であり, 上記の便法でみるよ

り明らかに悲観的な値となる。この率はさらに2年後95%, 3年後97%と上り続ける。年代別にみると1975~77年登録の者では6カ月85%, 12カ月90%, 2年94%, 78~80年登録の者では82%, 91%, 99%となっている。当初有空洞型では6カ月82%, 12カ月89%, 2年95%, 非空洞性では87%, 91%, 97%で概して軽い病型の者の方がわずかによい成績である。この菌陰性化曲線から知られるように, 6カ月はもちろん12カ月でなお陰性化しなかつた事例もその後かなりの者が陰性化しうる。すなわちその後6カ月, 1年, 2年目の菌陰性化率は, 6カ月まで菌陽性だつた者は41%, 64%, 87%, 12カ月までの者は40%, 52%, 71%である。もちろん治療開始したばかりの者に比べれば6カ月後排菌持続例の方が, そしてこれよりは12カ月後排菌持続例の方が, その後の菌陰性化予後は不良である。これら3群の症例の背景因子を比較すると長期排菌例は男, 中高年齢者, 再登録者, 空洞型で発病した者等の割合が高い。経過中観察された死亡例は159(11%)あり, そのうち52例(3.5%)が肺結核死であつた。結核死のうち38人(73%)は治療開始後1年以内に死亡していたが, これらおよび長期持続排菌例については, 当委員会できくに症例検討を行ない結核診療と管理へのフィードバックにつとめた。

IIB 7. 長期入院患者の実態に関する研究〔療研〕五 味二郎(委員長)・青柳昭雄・青木正和也

〔研究目的〕 療研では1975年10月に長期入院患者の実態に関する研究を行なつたが, RFPが普及した今日の現状を明らかにし, 3年以上の長期入院患者などの実態を明らかにするため, 当調査を行なつた。慢性排菌者対策, 肺機能障害者対策の基礎資料を得ることを目的とした研究である。〔研究方法〕 ①1981年6月末現在, 療研所属施設に入院中の結核患者について, 入院期間別の症例数を調査した。②さらに入院期間3年以上の者, および同一施設に3回以上入退院を繰り返した症例について, 入院時所見, 現状, 入院長期化の理由などについて, 調査票によつて詳しい調査を行なつた。〔研究成績〕 ①研究参加施設, 対象患者総数7,255例で, 前回の73施設, 14,503例に比してかなり減少した。②入院期間をみると, 1年未満65.2, 1~2年11.0, 2~3年5.2, 3~4年3.2, 4~5年2.2, 5~10年6.4, 10年以上6.9%で, 前回に比して1年未満が増加, 1~10年が減少, 10年以上はほぼ同率であつた。③3年以上入院または3回以上入院で調査を行なつた症例1,442例のうち, 1,275例, 88.4%は3年以上の長期入院のために調査されたものである。67.5%は男性, 40歳未満2.9, 40~59歳43.8, 60歳以上53.3%で, 中高年齢が大部分を占める。④現在の支払区分は命入56.7, 生保8.4, 老人医療13.1, 健保本人18.0%で, 健保家族, 国保などは認められなかつた。⑤27.7%は持

続排菌例であり、7.8%は時々排菌を認めたが、他は培養は陰性または不明であつた。⑥合併症をみると、アルコール中毒0.8、糖尿病7.0、ねたきり5.8%であつた。呼吸器合併症は以下の順に若番優先で1つのみをとつたが、膿胸10.1、塵肺1.9、気管支喘息8.5、腫瘍0.2、肺気腫8.7、慢性気管支炎5.8%であつた。呼吸器以外の合併症は、心疾患7.9、高血圧6.7%などが高率であつた。⑦息切れの程度をみると、介助を必要とする5.5、少しでも歩くと息切れあり10.4、ゆつくり歩いても息切れあり13.4(小計29.3%)で、ほぼ健康人なみの患者は16.9%のみであつた。⑧入院長期化の理由を挙げた909例でみると、肺性心44.8、病状への不安19.6、呼吸器合併症18.9、その他合併症17.9、家族受入れ不能10.5、本人が退院望まず9.6、社会的に不適応6.8%などが主な理由であつた(ダブルチェック)。⑨排菌陰性化が得られなかつた理由を挙げた506例でみると、発見時重症45.7、発見年代が古い41.9、化療の副作用13.8、患者の非協力12.6、初回耐性6.7、外科を逸した6.5、術後合併症5.3%などが主なものであつた。⑩入退院を繰り返した理由は、肺性心31.9、咯血17.8、呼吸器合併症9.1%などが主な理由であつた。

IIB 8. 1975 年度結核長期入院患者の追跡調査成績

〔療研〕 五味二郎(委員長)・山口智道・青木正和

〔研究目的〕 療研では1975年10月に療研参加各施設に5年以上入院中の長期入院結核患者について実態調査を行なつた。これらの患者について、1981年6月に再び現状調査を行ない、5年8ヵ月後の実態を調査した。長期入院患者の予後を明らかにし、予後に影響する要因を明らかにすることを目的とした研究である。〔研究方法〕 1975年10月の被調査者1,936例の個人番号、患者氏名を記入した調査票を各施設に送付し、1981年6月現在の実情を調査した。この結果はコンピューターで前回の調査成績と結合させて、集計を行なつた。〔研究成績〕 ①調査対

象1,936例中、調査票が記入され返送されてきたものは1,660例85.7%であつた。このうち、86例は前回調査時の個人番号に対応した番号がなく、データの結合が不能だつたので除外し、1,574例が今回の調査客体となつた。調査対象の81.3%について分析されたこととなる。②総数でみると、501例31.8%は現在も入院中、563例35.8%は死亡退院、501例31.8%は退院したが、うち49例はその後死亡が確認されているので、612例38.9%が死亡したこととなる。この他に資料不明などが9例みられた。③現在も入院中の501例中、140例27.9%は現在も常時排菌を続けており、51例10.2%は時々排菌、305例60.9%は最近6ヵ月間排菌を認めず、5例1.0%では非定型抗酸菌の排菌が認められた。④現在も入院中の者の10.8%は肺活量測定不能、40.9%は%VCが40%未満であり、32.7%は40~69%であつた。⑤死亡例で死因が判明しているものでみると、75.3%が結核死であつた。⑥前回調査時に結核菌陽性であつた541例についてみると、183例33.8%は現在も入院中、272例は死亡退院、14例は退院後死亡しており、死亡率は52.9%にのぼつた。現在、経過観察中または社会復帰した者は16例3.0%のみであつた。⑦前回菌陰性であつた1,033例でみると、現在も入院中は318例30.8%、死亡退院291例、退院後死亡35例で死亡率は31.6%であり、経過観察中または社会復帰は169例16.4%であつた。⑧前回調査時に「平地歩行はできるが階段昇降はゆつくりでもできない」程度以上の呼吸困難を訴えていた358例では、入院中94例26.3%、死亡退院200例、退院後死亡17例で、死亡率は60.6%にのぼり、現在経過観察中または社会復帰は16例4.5%のみであつた。⑨呼吸困難度がこれより軽度だつた1,216例でみると、32.5%が死亡しており、13.9%は経過観察または社会復帰していた。〔結論〕 わが国の結核長期入院患者の予後がはじめて明らかにされ、極めて厳しい実情が注目され、対策の必要性が痛感された。

疫 学・管 理 III

第2日(4月10日 土) 10:20~11:00 B会場

座長(電電中央健管) 松谷哲男・予定討論者(結核予防会渋谷診) 今村昌耕

IIB 9. 大阪・愛隣地区における結核の現状と今後の

課題について °山口亘(大阪府立羽曳野病) 橋口信弘・竹谷修太郎(大阪市西成保健所)

〔目的〕 愛隣地区に居住する日雇労働者群における結核まん延の実態を究明するとともに、当地区内での結核対策の効率化について検討した。〔方法〕 大阪市がこれら

労働者を対象に毎月1回実施している結核検診(問診およびX線間接撮影)のうち、昭和55年4月より56年3月までの検診結果を集計し、また本検診により発見された患者のその後6ヵ月までの受療状況を調査した。〔成績〕 昭和55年度の本検診受診者数は1,891人であつたが、重複受診者を除く実人員は1,628人であつた。結果は肺結

核によると思われる所見を有する者が363人(22.3%),うち活動性肺結核と考えられる者が107人(6.6%)にのぼった。要医療者の年齢分布では40歳代49.5%,50歳代26.2%,30歳代21.5%の順であつた。X線所見学会分類ではI型3.7%,II型48.6%,III型43.9%,PI型3.7%であつた。これらのうち西成保健所愛隣分室で面接指導を実施しえた者は47人(43.9%)で,22人に入院,20人に就労治療,5人に施設入所をそれぞれ勧奨したが,これら患者の6ヵ月までの受療状況は中断10人,不明5人で,計31.9%が期待に反することとなつた。〔考察・結論〕本検診の受診者が地区内労働者より無作為に抽出されたわけではなく,また居住者がかなり流動的であることから,16,000人と想定される労働者群の活動性肺結核有病率を推計することには異論もあろう。しかし年間受診実人員が地区内労働者の10%に達したので,あえてこの結果から母集団の有病率(人口10万対率)を算出すると $6,570 \pm 1,200$ となり,昭和55年末の全国平均の30倍前後,当地区を除く大阪市のその約20倍となる。かかる状況下にあつては当地区に限り結核検診事業のより充実を図るべきはいうまでもないが,一方事後措置についても従来の方式を再検討すべきであらう。仮に判定までの技術が100%であつたとしても,今回の集計のごとく後日の指導実施率が43.9%,6ヵ月後の受療率が68.1%であれば,本検診の効率は29.9%ということになる。受診者の大半が住所不定であることから,これまでも検診結果の通知には多大の努力が払われてきたが,検診現場で短時間のうちに判定まで行ない,直ちに指導するという方式の開発が必要と考える。なお要医療者については病状はもとより病識,生活実態をも充分勘案したうえで,民生,労働などの行政機関とも連携を密にすべき細かい指導をすべきであり,外来治療の継続が困難と判断される場合には,病状の如何を問わず6ヵ月間の入院治療を説得すべきであらう。そのためにも入院環境の整備された国公立病院の協力が強く望まれ,何としても発見された患者の6ヵ月以内というような短期間での治療放置だけは皆無を期したいものである。

IIB 10. バングラディッシュの結核事情 石川信克(結核予防会結研・日本キリスト教海外医療協力会)

世界最貧国の一つに数えられ,九千余万の人口を抱えたバングラディッシュの結核は,消化器系および他の呼吸器の感染症と並んで保健対策上最も重要な地位を占めている。ただ法制化された結核予防体系は確立されておらず,信頼性の高い統計情報も少ない。演者は最近3年間,この国に80余あるとされる医療保健のボランティア団体の一つで,結核対策専門家として現地で活動を続けてきたが,この間収集された資料に基づき,この国の結核問題を疫学的に分析してみたので報告する。〔感染〕1965年

の全国ツ反サーベイと1980年演者が小規模に行なつたサーベイの成績からみるとこの国の感染危険率は年間3~5%のレベルにあり,この十数年間は一定ないし微減の傾向と推定される。〔BCG接種〕乳幼児から小学校学童期の直接接種をキャンペーン方式で行なつてきたが現在15歳までの接種率は66%程度である。その技術水準は必ずしも満足すべきものであるという保障はない。ただし今後は拡大予防接種対策の中で他の予防接種と同一の事業として推進してゆくものとされている。〔患者発見〕保健所や診療所における有症状者の喀痰塗抹検査による診断が唯一の患者発見方策であるが,これに関する信頼できる全国的統計はない。下記国立療養所に入院した患者だけに限ると,彼らが発症してから医療機関を訪れるまでの期間は3~5ヵ月,これから結核の診断がつくまでの期間も平均5ヵ月であつた。〔治療〕入院治療は公的にはダッカ市にある500床の国立病院が唯一の施設で結核の治療は保健所による外来治療が中心で,喀痰塗抹陽性の者に対してINHとTb₁(いわゆるユニセフ錠)を1年間投与するやり方が多い。治療を指示どおり1年間継続する者はおおむね10%に満たず,これに対するいわゆる患者把握が最も解決の急がれる問題である。

IIB 11. 結核発病の男女差に関する疫学的検討 °石橋純子・米田三平・三上理一郎(奈良県立医大第2内科)石田一郎(奈良県奈良保健所)森亨・青木正和・島尾忠男(結核予防会結研)

〔目的〕昭和55年1年間における奈良県新登録結核患者について,その発病要因をとくに生活面に重点を置いて,ケース・コントロール研究を行ない,昨年の結核病学会総会で発表した。そのなかで,30歳以上の年代では男性の発病患者が女性の2倍みられることに注目した。この性差については従来から指摘されているが,その理由について明確な結論は得られていない。今回,この結核発病の男女差に関して,生活要因の観点から比較検討を行なつた。〔方法〕対象は前回の客体と同様であるが,再治療結核患者と肺外結核患者および19歳以下を除き,計414例が検討対象となつた。これらの患者群およびその対照群を男女別および年齢別に検討を行なつた。発病要因の11項目(心労,過労,食事不規則,睡眠不足,活動制限,感染源,家系,疾病,大酒,薬物,やせ)については,林の数量化理論第2類を用い,その要因の重みづけを行ない検討した。〔成績〕男女,年齢別に分けて検討した成績でも,前回報告したごとく,患者群は各発病要因において対照群と有意差が認められた。そのうちで最も高い頻度で出現するのは“過労”である。“過労”の患者における出現頻度は男62.2%,女47.0%であり,対照男17.0%,女12.1%と男性に多く出現する。他の要因でも心労を除くと男の出現頻度が高い傾向が認められ

る。〔考察〕結核発病が男性に多いことは全国統計でも以前から指摘され、この差は20歳代まではあまりみられず、30歳以上から顕著となってくる。この発病の差異が、男女の生物学的差異であるのか、あるいは男女の社会的基盤に起因するものであるのか、それらの点について生物学的検討もほとんど報告されていない。結核発病の要因について患者の過労・心労などの生活要因が有意に関与している成績を昨年発表した。今回、その発病要因を性別に検討すると、30歳以上では“過労”の頻度が患者および対照の両群とも男性において有意に高い点を認めた。発病の性差に関する一つの説明と考えられる。〔結論〕結核発病患者とその対照について、ケース・コントロール研究により、男女別に生活要因を比較検討し、“過労”が男性患者に多く出現することを認めた。

IIB 12. 結核患者の受診の遅れに関する要因分析—新潟・沖縄県を例に数量化Ⅱ類を用いて〔昭和55年度厚生省厚生科学研究費特別研究班：班長 千葉保之〕松崎正子(結核予防会結研)

〔目的〕1980年厚生省厚生科学研究費特別研究の結核集団検診の効率的集約化に関する研究班は、passive case-findingの重要性がますます認識されつつあるなかで、症状出現から受診まで患者がどのようにその症状をとらえ、どのように行動したか、詳細な問診によって明らかにした。同時に、極めて多くの要因が複雑に絡みあっていることがうかがわれた。本研究は以上の結果をふまえ、症状出現から受診まで、すなわち patient's delay にかかわっていると考えられる要因をその相互作用の中でとらえ、それらが patient's delay にどのように影響しているかを明らかにしようとしたものである。〔資料・方法〕資料は上述の特別研究の際に作成され、保健婦により問診・記入された調査票で、対象は新潟1980年7月～

1981年3月、沖縄1980年1月～12月に届けられた新登録患者である。なお分析に用いた客体は、肺結核新発患者中発病時に何らかの症状があつた患者で、新潟424例、沖縄387例である。方法は、多変量解析の一手法である数量化Ⅱ類を用いた。数量化Ⅱ類は定性的データで示される要因を用いて、対象者をいくつかのグループによりよく判別する式を求める手法であり、量的データを独立変量として用いる判別分析に呼応する。なお本研究で判別の対象としたグループ(外的基準)は、便宜的に patient's delay の長さによつて、それが短いグループ G_1 (3～11日)と長いグループ G_2 (2ヵ月～1年)の者と定義した。〔結果・考察〕要因によつて G_1 , G_2 に患者を判別する場合の効果を、相関比 η^2 を指標として η^2 を大きくするように、要因数(説明要因)を順次選択していった。要因数7つまで選んだ結果、新潟では $\eta^2=0.5643$ まで判別でき、その中では1.症状出現の季節、2.初診の季節、3.発見方法の順に判別に寄与していた。具体的には、春に症状が出現する者、秋に医療機関を訪れる者、集検発見の者に遅れが多い。これに対し、沖縄では $\eta^2=0.4163$ まで判別でき、1.学会分類、2.症状をどう考えたか、3.支払い区分の順に判別に寄与していた。遅れは学会分類Ⅰ、Ⅱ型の者、症状をすぐ治る・喘息・心配ないなどと思つた者、国保世帯主や日雇い労働者に多い。全般的に、患者の patient's delay が、新潟で短く沖縄で長いことはすでに報告されたが、さらに今回の研究で patient's delay に関わる要因も、この二つの県で非常に異なっていることが明らかになった。〔結論〕上述した要因の違いは、地域の社会生活環境・結核管理状況の違いに、かなり関係していると考えられるので、今後は、その方面の要因を多く取り上げると同時に、府県別の要因分析が望まれよう。

化 学 療 法 Ⅰ

第2日(4月10日 土) 11:10～11:50 B会場

座長(国療大牟田病) 篠 田 厚・予定討論者(埼玉県立小原療) 松 宮 恒 夫

IIB 13. 新しい治療法と期間による短期治療の研究(第2報)治療後半年間の成績〔療研〕五味二郎(委員長)・山口智道他

〔目的〕初回治療の肺結核を対象として、治療期間を1年以内に限定し、治療終了後2年間の follow-up を行なうことを目的として研究中である。前回は治療中の成績について報告したが、今回は治療終了後約半年間の成績について報告する。〔方法〕初回治療、有空洞、菌陽性

の肺結核患者を無作為に2群に分け、それぞれ R_9 群と R_{12} 群とした。 R_{12} 群の治療法は6ヵ月間 SM 週2日、INH・RFP 毎日、その後 INH・RFP 毎日を6ヵ月間行ない、 R_9 群は6ヵ月間の SM 週2日、INH・RFP 毎日の後、3ヵ月間 INH・RFP 毎日を行ない、投薬を中止するか INH 単独を3ヵ月とした。SM の副作用のため治療変更が必要となつたときは EB を使用した。薬剤投与量は治療開始時の体重により区別した。SM は

45 kg 未満では 0.75 g, 45 kg 以上では 1 g, INH はそれぞれ 0.3 g と 0.4 g, RFP はそれぞれ 0.3 g と 0.45 g, EB はそれぞれ 0.5 g と 0.75 g とした。〔成績〕①登録された患者は R₉ 群 136 例, R₁₂ 群 139 例であつた。このうち R₉ 群の 15 例, R₁₂ 群の 14 例が非定型抗酸菌症, 菌陰性, 再治療例などのため除外されたので, 研究対象はそれぞれ 121 例と 125 例であつた。R₉ 群で 21 例, R₁₂ 群で 25 例が治療中に脱落し, 実際の治療数は両群とも 100 例ずつとなつた。脱落の理由は, 副作用のためが両群合わせて 15 例, 規定より強力な治療を行なつたものが 20 例, 転医したもの, 治療中断したもの各 2 例, 肺切除を行なつたもの, 死亡各 1 例, その他 2 例であつた。各群 100 例のうち, 1 年以降の経過をみられたものは両群とも 45 例ずつであつた。②R₉ 群は男 30 例, 女 15 例, R₁₂ 群は男 34 例, 女 11 例であつた。年齢は R₉ 群は 18~85 歳で平均 46.9 歳, R₁₂ 群は 19~78 歳で平均 44.1 歳であつた。両群の X 線所見はよく一致していた。治療開始前の検痰で, 塗抹では両群とも 3 例ずつが陰性であつたが, 培養は全例陽性である。③治療中の塗抹の成績は, 7 カ月目に R₉ 群で 2 例, R₁₂ 群で 3 例が陽性であつた。培養陰性化率は 3 カ月でそれぞれ 84.4% と 93.2% であつた。④治療開始後 1 年以上の経過を観察できた 45 例ずつの観察期間は 13~18 カ月が R₉ 群 25 例, R₁₂ 群 28 例, 19~24 カ月がそれぞれ 19 例と 17 例, 25~30 カ月が R₉ 群に 1 例で, 平均観察期間は R₉ 群 17.8 カ月, R₁₂ 群 17.3 カ月であつた。⑤治療終了後の経過観察中に再排菌, X 線上の悪化を示したものは両群ともなかつた。死亡が両群に 1 例ずつあつた。1 例は 16 カ月目に脳軟化で, 1 例は 13 カ月目に脳血管障害で死亡した。

IIB 14. 4 剤併用 (RFP・EB・INH・SM) 併用による 6 カ月間の短期療法について

原耕平・重野芳輝・泉川欣一(長崎大第 2 内科) 岩崎博円・堤恒雄・石川寿(長崎市立病成人病センター) 中島直人(国療長崎病) 奥野一裕(大村市民病) 籠手田恒敏・石崎驍(佐世保市立総合病) 小江俊行(国立東佐賀病) 須山尚史(国立嬉野病)

〔目的〕肺結核の初期強化療法は, すでに多くの人によつてその評価を得, 次第に定着しつつある。我々もかつて RFP・EB・INH 3 剤併用による 9 カ月短期療法を行ない, 見るべき成果をあげ, 昭和 52 年以来本会においてその結果を報告し, またその詳細については教室の小田が 55, 56 年の「結核」誌上で発表している。それらによると RFP・EB・INH 3 剤 9 カ月使用にて 4 カ月目に菌培養にて全例が陰性化している。治療終了後の再発は 1 例のみであり, この例はじん肺を合併していた。このように RFP・EB・INH 3 剤併用による初期強化療法は臨床的に優れているものと思うが, 今回さらに治療の短期化

を目指して従来の RFP・EB・INH に加うるに SM を使用してその効果を試みた。〔方法〕治療法は原則として RFP 0.45, EB 1.0, INH 0.4, SM は 0.75 g を当初 1 カ月は毎日使用, その後は 2 カ月間 1 g ずつ週 2 回使用するものとした。その後 3 カ月は RFP・EB・INH を使用し, 6 カ月で治療を終了するものである。実施施設は長崎大学第 2 内科と他関連 6 施設である。〔成績〕現在までに 68 例が治療を終了している。うち 38 例が菌陽性であり, 菌陰性化率は培養にて 1 カ月目 65.8%, 2 カ月目 86.8%, 3 カ月目 100% である。RFP・EB・INH 9 カ月使用群では 4 カ月目に菌陰性化率が 100% であつたのに比べて, やや良好な成績となつている。〔考察・結論〕すでに RFP・EB・INH 使用にても良好な成績をあげているので, そのうえに SM を加えることに対しての考え方は種々であろうし, 治療終了後の期間が短いので軽々しく結論は出せないが, 一応は菌陰性化率においてよい結果が出たようである。しかし SM を使用することによりかなりの脱落例が出ていることでもあり, このことも含めて RFP・EB・INH・SM 4 剤 6 カ月併用の臨床成績が結核治療においてどのような評価を得られるのかを検討してみたい。

IIB 15. PZA を加えた初期強化短期療法 (第 2 報)

治療終了後の追跡調査 鈴木孝・嶋田正廣・山口亘・亀田和彦・岡村昌一・相沢春海・山本和男(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕SM, INH, RFP 毎日投与の初期治療をさらに強化する目的で, 治療開始当初 2 カ月間 PZA を加えた治療成績が優れていることはすでに報告しているが, 今回は治療終了後の経過を検討したので報告する。〔治療対象・方法〕本研究は昭和 54 年 10 月より開始した。対象症例は菌陽性の初回治療患者で, 男 62 例, 女 20 例, 計 82 例である。治療方法は 3 カ月間の SM 0.75~1 g・INH 0.4 g・RFP 0.45 g 毎日投与にさらに治療開始 2 カ月間は PZA 1.5 g を加える短期治療を行なつた。4 カ月目からの処方治療 1 カ月目の培養陽性群では SM 週 2 日を 3 カ月間つづけたが, 1 カ月目の培養陰性群では SM をやめ, 両治療群ともに INH・RFP 併用を 6 カ月間つづけて, 計 9 カ月間で治療を終了している。なお SM 使用困難なものには SM の代わりに EB を用いた。〔治療成績〕PZA の副作用による脱落 12 例を除いた対象 70 例について, 治療成績および治療終了後の経過を報告する。①前回報告後の治療中の経過は良好で, 治療中の再排菌は 1 例もなかつた。②昭和 56 年 11 月末現在の調査では規程の 9 カ月治療を終了し, その後の経過を観察しえたものは 51 例 (73%) であり, そのうち治療終了後 6 カ月以上経過を観察しえたものは 36 例であつた。治療終了後 6 カ月未満の 15 例も含めて再排菌は 1 例のみであつ

た。③脱落例は19例であるが、その内訳は遠隔地転居その他消息不明6例、結核外死亡1例、退院直後からの治療中絶3例、治療延長が9例であつた。〔考察・要約〕①治療終了後の経過を観察しえた51例のうち、再排菌は1例のみであつた。②私どもは脱落症例を極力少なくするよう努力しているが、規程の9カ月間以上の治療延長が9例あり、そのうち8例は退院後転医して一般の診療所で治療を受けたものであり、一般医師の短期治療に対する合意がいかに得がたいかを物語るものである。③昭和57年2月に再度呼び出し調査を実施し、その成績を胸部X線所見の経過も含めて報告する。

IIB 16. 短期化学療法における PZA の役割 (第22次全国療化研第2次報告) 島村喜久治・長沢誠司・石黒早苗 (国療東京病)

〔目的〕 演題のごとし。〔方法〕 肺結核初回治療で入院時に塗抹陽性か有空洞の例を無作為に次の3方式群に分けた。第1方式 ①INH・RFP・PZA 2カ月治療後にINH・RFP・EBに切り替える(2HRZ/HRE)。第2方式 ②6HRZ/HRE。第3方式 ③HRE。薬用量はH 0.3g, R 0.45g, Z 1.0 または 1.5g (体重45kg以上), EB 0.75~1.0g (同前)。各群とも塗抹成績にかかわらず培養陰性化後6カ月で治療終了し、終了後1カ年間観察の計画である。〔成績〕 今回の報告は56年10月の調査成績である。(1)対象: 21施設から登録された277例中77例を除外し(培養陰性、非結核、初回耐性、合併症、2カ月未満脱落など)。①61例, ②69例, ③70例を対象とした。症例構成は61歳以上20~23%, NTA 高度進展例21~29%と方式間に偏りはないが、①②③の順に(以下同様)排菌量は4+が23%, 38%, 40%, 有空洞率は89%, 86%, 77%であつた。(2)治療6カ月の成績: 脱落例数は1, 4, 2。培養陰性化率(%)は1カ月57, 54, 37。2カ月

80, 90, 76。3カ月95, 97, 93。4カ月98, 100, 99。5カ月98, 100, 98, 6カ月98, 100, 98で、3カ月以後の陽性者は①2例, ②3例であつた。塗抹陽性培養陰性例が6カ月で2例, 4例, 4例にみられた。6カ月後の空洞閉鎖率(%)は51, 51, 47であつた。③治療終了後の経過: 規約通り治療を終了した例数は28, 30, 26で、残りの32, 35, 42例は治療を延長した。延長例では終了規約時点での空洞残存率が高く(残存例の65%), 菌陰性化の遅い傾向がみられた。延長期間は3カ月未満が多い。規約の治療終了後1カ年以上を経過した症例は15, 16, 10例である。(4)再排菌例: ①1例, ②2例, ③1例に再排菌があつた。①20歳女, 6カ月治療後1年目かぜ症状時に3+, 軽症でXPに動きなし, 耐性不検, 無治療でその後1年間陰性。②34歳男, 6カ月治療後1年目に1コロニー, 軽症でXP不変, 耐性不検, その後菌検査なきも9カ月後のXPに変化なし。③76歳女, 7カ月治療後15カ月目に喀血, 2+, 薄壁空洞は変わらず, H・E・R耐性。④48歳男, 8カ月治療後6カ月目に空洞拡大し4+, 耐性なし, 酒多量。(5)副作用: PZA服用者では血清尿酸値の上昇(10mg/dl以上)59%, 関節痛16%, GOT, GPT 100単位以上9%, その他8%の副作用がみられ, 13%が服薬を中止した。〔考察・結論〕 PZAを含まない③H・R・E方式には多量排菌例が多かつたためか培養陰性化の出だしが遅い。規約以上に治療を続けた例が60%の多数にのぼつた。終了時期をうつかりしたのではないと思われる例もあるが、多くは空洞残存のために延長したと考えられる。再排菌4例のうち2例は治療終了後12カ月, 1例は規約の観察期間後に起こつた。遠隔調査が必要である。PZAは1.5gなら服用に耐える薬剤とみられるが、肝障害に対する厳重な看視が必要である。

化 学 療 法 II

第2日(4月10日 土) 11:50~12:30 B会場

座長(国療晴嵐荘病) 青柳昭雄・予定討論者(国療刀根山病) 山崎正保

IIB 17. RFP 不成功例の検討 〔療研〕五味二郎(委員長)・芳賀敏彦

〔目的〕 RFPの効果は著しいがその使用にもかかわらず排菌ある例の治療効果を検討しその対策を立てること。〔対象〕療研傘下施設でRFPを含む化学療法を最低3カ月以上使用するにもかかわらず排菌陽性のため入院した233例、ただしこの中で25例は対象条件に合わず脱落とし残り198例が研究対象となつた。なお入院期間は昭和

54, 55年の1月~6月の間である。〔方法〕上記対象例の入院前の治療(とくにRFP)、排菌状態、入院時の状態、入院後の治療法とその経過を個人票に記入し分析した。〔成績〕入院前既に受けている治療は長期間に及び5年以上が42.0%もある。RFPの使用が1年以上に及んでいるものが全体の45.5%である。入院前6カ月の排菌は60~70%にあり、それが入院時には全例排菌となる。すなわち塗抹は144例(72.7%)が、培養は195

例(98.5%)が陽性である。入院時の薬剤耐性は SM には45%が 20 μ g 以上に耐性があり, INH には58.0%が 1 μ g 以上に, RFP については75.3%が 10 μ g 以上に(うち 50 μ g 以上が55.1%)耐性があつた。入院時胸部 X線は NTA 分類では中等度56.6%, 高度40.9%, 学会分類では I, II 合計で91.4%と広汎空洞型がほとんどである。さてこれらの症例の治療効果をみると198例中18例は入院後2カ月未満で死亡, 退院などで経過がつかめず残り180例について行なつた。167例に化療が13例に入院後間もなく手術が行なわれた。化療例中3例に手術が追加された。化療の成績を RFP 耐性(50 μ g, 10 μ g)の有無と RFP 再継続使用の有無別にみた。菌陰性化率(培養)は入院前は30数%, 入院時は0であつた。さて入院後化療による菌陰性化率は全例平均では5カ月までは徐々に上昇し50%に達し以後多少の出入りがあるが12カ月までこの値が続く。RFP 感性例で RFP 再継続使用例では70~80%の陰性化率を得ているが, RFP 耐性例では RFP 再継続使用例で陰性化は50%余りであるが, RFP 非使用例では20~30%に止まつている。RFP 耐性 50 μ g, 10 μ g 間では6カ月までは陰性化率に差がなかつた。胸部 X線の改善度(軽快・著効)は RFP 感性例では3, 6カ月後30%であり, RFP 耐性 RFP 再継続使用でも6, 9カ月後は30%前後で RFP 感染例と変わらない。RFP 耐性 RFP 非使用例では X線の改善度は20%前後に止まつた。RFP 耐性 50 μ g, 10 μ g の間では後者に X線の改善度は高い。手術は16例に肺切除が行なわれ, うち14例は RFP 耐性であつたが術後合併症なくまた菌陰性化している。RFP 不成功の原因は広汎, 重症, 合併症(DM)不規則治療, 化療の内容に問題があつた。[考案] RFP 不成功例には RFP 耐性例が多いが, それでも RFP 再継続使用は RFP 非使用より成績がよく, とくに手術は完全陰性化への唯一の方法である。[結論] RFP 耐性例にもさらに RFP 使用を続けてみてもよい。

IIB 18. 初期強化・短期療法の再排菌例について °小林保子・浦上栄一・長沢誠司(国療東京病)

[目的] 初期強化・短期療法の再排菌例について, その悪化要因を検討する。[方法] 本院に入院した初回治療・強化短期症例は, 昭和50年8月以降現在まで600例に達するが, この中で6カ月以上菌陰性化が継続し, その後再排菌が判明した症例は6例である。[症例] ①42歳男。事務員。G III 培皿, 耐性なし。XP/II₂, A₂Kc₃。治療方式: 3S₇H₇R₇/S₂H₇R₇, 2カ月目から菌陰性化。その後6カ月で治療終了。XP 中等度改善。飲酒など療養態度不良。尿糖 0.83 g/dL。6カ月後再排菌。G II 培+, 耐性なし。XP 悪化。S₂H₇R₇E₇ 方式により翌月から菌陰性化。再治療では D.M. に対する治療も併用し XP 改善(日胸, 昭53.3)。②35歳男。喘息合併。呉服商。塗

抹陰性培+, SM にのみ 10 μ g 不完全耐性。XPbII₃, B₃Kc₂。治療方式: 前例と同じ。2カ月目から菌陰性化。その後6カ月で治療終了。XP 中等度改善。3カ月後に再排菌, G II 培+, 耐性前回と同じ。XP 悪化。E₇H₇R₇ 方式で翌月から菌陰性化。XP 改善遅延。③19歳男。大学入試健診で発見。G V 培皿, 耐性なし。XP bII₂, B₂Ka₃。治療方式: 前例と同じ。翌月から菌陰性化。その後6カ月で治療終了退院。XP 著明改善。経過観察は退院後8カ月まででその後来院せず。4年後高熱, 下痢, 瘦削で再入院。G VII, 耐性検査中。XP bII₃, A₃Kc₃。腸結核合併。卒業後は定職なく, ギター奏者などのアルバイトをしていた。④48歳男。工員。G V 培皿, 耐性なし。XP bII₂, A₂Ka₃。治療方式: E₇H₇R₇。3カ月後より菌陰性化。その後6カ月で治療終了。XP 著明改善。無断外泊飲酒など, 療養態度不良。6カ月後血痰, 発熱で再入院。G VIII 培皿, 耐性なし。XP 悪化, 前回と同じ方式で2カ月目から菌陰性化。XP 急速に改善。⑤73歳男。G VII 培皿, 耐性なし。XP bII₂, B₃Kb₂。治療方式: E₇H₇R₇。2カ月目から菌陰性化。その後8カ月で治療終了。XP 中等度改善。5カ月後再排菌, G VIII, 耐性検査中。XP 悪化。⑥21歳男。印刷業。喘息合併。G VI 培皿, 耐性なし。XP bII₂, B₂Ka₂。治療方式: 1S₇H₇R₇/5S₂H₇R₇/5E₇H₇R₇。翌月から菌陰性化, その後10カ月で治療終了。XP 中等度改善。1カ月後再排菌, G VI 培+, 耐性検査中。XP 悪化。[考察・結語] 初期強化・短期療法の成果は, 目覚ましいものがあるが, 少数例ではあつても悪化症例の存在を軽視してはならない。合併症, 初回耐性, 生活環境不良, 若年齢などの因子が, どれほどの影響を及ぼすものか明らかではないが, 治療終了時期の決定は, 症例ごとに慎重に配慮されるべきであり, 終了後の経過追跡は, 従来以上に確実に長期に行なう必要がある。菌陰性化も早く, XP 著明改善をみた初回治療例が4年後に, 腸結核を合併する重症例として再入院してきた第3例のごときは, 初期強化・短期療法に対する警鐘であろう。

IIB 19. RFP を含む化学療法による副作用, とくに肝機能異常について °河目鍾治・甲斐沼明(郵政省医務室)

[目的] 第50回本学会において SM・INH・PAS および SM・INH・EB 使用の75例につき治療開始後3年間の肝機能の経過を観察し, 化療1~3カ月で約30%に肝機能異常例がみられるが, その後は次第に減少することを報告した。今回は RFP を含む化療による副作用, とくに肝機能異常について検討した。[方法] 対象は東京通信病院呼吸器科に入院した化療前肝機能正常の初回治療肺結核130例, AM 症6例, 結核性胸膜炎6例であり, このほかに併発症として胸膜炎16例, 結核性膿胸3例があ

る。年齢は30～50歳が71例で半数を占めるが、50歳以上も42例ある。病型は学会Ⅱ型72例、Ⅲ型59例で、病巣の拡がりは1. 57例、2. 64例であつた。治療方式はSHR 95例、SHBR 43例、HBR 44例などである。肝機能は血清 GOT, GPT 値を治療前および治療後1ヵ月目ごとに測定し、3ヵ月以上の経過を観察した。GOT, GPT のいずれかでも50単位以上のものを異常とした。〔成績〕①全経過を通じ肝機能が正常であつたのは99例70%であり、43例約30%に肝機能異常がみられた。さらにGOT, GPT 100単位以上の例は12例(8.5%)で、このうち2例は200単位以上に達した。②肝機能異常の発現時期は31例が治療後1ヵ月以内であり、6ヵ月以上の例はなかつた。③最終観察時に肝機能異常を認めたのは1例のみであつた。④肝機能異常のために治療を中止したのは6例で、この他に一時中止例が5例ある。一方 GOT, GPT 100～200単位の例10例中5例は治療を中止することなく続行し、肝機能は正常に回復した。⑤年齢、病型、病巣の拡がり、治療方式などと肝機能異常発現率との間にはとくに関連はみられなかつた。⑥肝機能異常以外の副作用として、強い悪心、嘔吐などの胃腸症状を訴えたものが6例あり、このうち3例は GOT, GPT 100単位以上の肝機能異常を同時に認めた。この6例中4例は治療中止によりはじめて症状が消失しており、とくに2例はRFPの再使用により同様の症状の再発がみられた。⑦この他発熱4例、発疹3例、頸部リンパ節結核の腫大、軟化4例の副作用あるいは合併症がみられた。〔結論〕RFPを含む治療を初回治療肺結核、AM症など142例に行ない、約30%に肝機能異常を認めたが、その約75%は治療開始後1ヵ月以内に発現している。さらにこれら肝機能異常はその後1例を除き全例正常に回復した。② GOT, GPT 100単位以上に上昇した例は12例で、そのうち2例は200単位以上に達した。しかし100～200単位の10例中5例は治療を中止することなく肝機能は正常に回復した。③ RFPによる胃腸障害はかなり強い場合があり、悪心、嘔吐などのために RFPの中止を必要としたものが4例あつた。

IIB 20. Rifampicin と副腎皮質ホルモン血中濃度

°草彌芳明・米田良蔵・川津泰仁(国療東京病)

〔目的〕1974年のEdwardsの報告以来、Rifampicin (RFP) と、副腎皮質ステロイドとの相互作用は、次第に知られるようになってきている。私共は高速液体クロマトグラフィー法(H. P. L. C)により、プレドニゾロン

(PSL) 投与時の血中濃度を測定する機会があり、RFP投与下のPSL血中濃度の検討を試みた。〔対象・方法〕対照として成人健康男子7例に、PSL 10mgを当日絶食下に経口投与し、血中PSL濃度および内因性コルチゾルを測定した。次に第1のグループとして、間質性肺炎の6例および悪性リンパ腫の1例の計7例に、PSL 30mgを早朝空腹時に投与して血中濃度を測定した。症例により、1日当りのPSL投与量は30mgから80mgと種々であるが、残量は午後あるいは夕方に投与して比較しやすいようにした。第2のグループは肺結核症例であり、結核性胸膜炎例、粟粒結核に多発性硬化症の合併例および肺結核とRAによる肺臓炎を合併した例の3例であり、胸膜炎例はPSL 20mg、他は30mgを同様な方式で経口投与した。これら3例はいずれもRFPを含む強化化学療法を施行された。血中PSLおよび内因性コルチゾルは高速液体クロマトグラフィー法により測定した。抽出法は巨大細孔珪藻上であるExtrelut®(メルク)を用いて簡素化し、プロキシフィリンを内部標準物質として定量した。〔成績〕健康人7例でのPSL 10mgの経口投与では、最高血中濃度到達時間(T_{max})はすべて1時間ないしそれ以前で、吸収が早く、また最高血中濃度(C_{max})も263～324 ng/mlと近似し、薬剤半減期($T_{1/2}$)も平均2.8時間と排泄も速やかであつた。第1グループのRFP非投与の7症例のPSL血中濃度曲線では T_{max} は1時間であるが、 C_{max} は468～785 ng/mlと個体差が大きい。十二指腸潰瘍の合併例で C_{max} が468 ng/mlと低く、曲線の傾斜も小さく、消化管での吸収障害を反映していると思われる。また肝障害例で $T_{1/2}$ が約4時間と延長しており、肝による代謝への依存度が大きいことを示唆している。次に第2グループのRFP投与例でのPSL血中濃度曲線では、30mg服用群でも C_{max} が362, 370 ng/mlと低く、 $T_{1/2}$ は1.87時間と非常に短く、これはRFPによる肝でのPSL代謝酵素の誘導が起り、代謝が速やかになったと思われる。〔考案〕RFPは肝細胞においてmicrosomal enzymeの酵素誘導作用があり、このためPSLの分解が高まると指摘されている。私共の成績は、実際にPSLの血中濃度を測定することにより、これを裏づけている。したがってRFP投与下にPSLを投与する場合、十分な臨床効果を得るためには、通常のPSL投与量に比し、比較的大量の投与が必要であることが示唆された。

化 学 療 法 III

第2日(4月10日 土) 12 30~13 00 B会場

座長(奈良県立医大内科) 三 上 理 一 郎・予定討論者(国療広島病) 望 月 孝 二

IIB 21. 高齢肺結核患者の化学療法 °劉朝奠・西山寛吉・高橋折三・松宮恒夫・吉田文香(埼玉県立小原療)

〔目的〕 近年高齢層の肺結核患者数の増加傾向があり、高齢肺結核患者の化学療法の効果について検討した。
〔方法〕 当所における最近5年間の75歳以上の高齢入所肺結核患者118症例中、喀痰中結核菌陽性初回治療患者27症例を対象に化療の効果について学研病状経過判定基準に基づき検討した。また副作用と合併症の経過についても調査した。〔成績〕 初回治療27例の年齢は75~79歳20例(男14, 女6), 80~87歳7例(男4, 女3)であった。治療開始時の喀痰中の結核菌は塗抹陽性17例, 陰性10例, 培養陽性25例, 陰性2例であった。またX線所見では基本病変B型23例, C型3例, F型1例でB型が案外多かった。空洞の分類では非硬化壁空洞が10例, 硬化壁空洞が11例であった。化療方式はINH・RFP両者を含む療法は25例, RFPを含まない方式は2例であった。60歳以下の患者26例を対照として比較検討した。喀痰中結核菌の推移は治療開始時塗抹陽性17例(対照15例), 3ヵ月7例(3例), 6ヵ月3例(1例), 12ヵ月1例(1例)であった。培養では開始時陽性25例(対照25例), 3ヵ月5例(4例), 6ヵ月0例(1例)となり6ヵ月以後はともに陰性になった。菌陰性化は対照群に比べて大差なかった。X線胸部所見の推移では6ヵ月目1, 1例(対照1例), 2a, 7例(14例), 2b, 13例(9例), 3, 5例(2例), 12ヵ月目1, 2例(9例), 2a, 16例(15例), 2b, 1例(2例), 3, 1例(0例)であった。対照例では6ヵ月より目立って改善し, 1, 2a, 2b合計が100%に達しているに対し高齢群では70%しか達していない。空洞の所見でも高齢群で改善が劣る傾向がみられた。合併症のうち化療継続に悪影響を及ぼしたものは腎炎と肝障害であった。化療による副作用は高齢群27例中9例(30%), 対照群26例中5例(19%)であった。〔考察・結論〕 ①75歳以上の初回治療排菌陽性高齢肺結核患者では基本病型B型が多かった。②排菌は化療で全例陰性化し, 陰性化の速度も60歳以下の対照例の速度と比べて遜色はなかった。③胸部X線所見の改善は60歳以下の対照群に比較して劣り, とくに治療開始6ヵ月以後, 両者の差が顕著となった。④副作用の出現は高齢群で少し

多い傾向がみられた。⑤合併症のうち化療継続に重大な影響を示したのは肝・腎障害であった。

IIB 22. けい肺結核の治療に関する臨床的検討—初回治療例に対する初期強化療法の追跡成績 °小西也穂

一・喜多舒彦・横山邦彦・瀬良好登(国療近畿中央病)

〔目的〕 難治とされてきたけい肺結核の治療に初期強化療法が従来の治療方式に比較してどの程度の治療効果を発揮しうるかを研究目的とした。〔方法〕 入院中のけい肺結核患者で初回治療27例(排菌陽性)を選び, S・H・RまたはH・E・Rを主軸とした初期強化療法を実施し, 菌陰性を目標とした成績を追跡するとともに, 粉塵職曝, 結核発病までの期間, けい肺結核の病型, 合併症などの背景因子との関連性ならびに化療の継続期間などの今後の化療のあり方について検討を加えた。〔成績〕 初回治療27例(平均年齢51.3歳)を追跡した治療期間は平均2年11ヵ月(10ヵ月~6年6ヵ月)にわたっているが, RFP使用期間は平均11.2ヵ月(6~24ヵ月)であった。このうち初回耐性菌感染と判定した1例を除外した。背景因子として, けい肺病型はI型3例(p), II型17例(p5例, q12例), III型2例(q1例, r1例), IV型4例(A1例, C3例)で, 結核病巣(学研)はB型16例, C型6例, 病巣不明瞭4例, 空洞あり22例(非硬化18, 硬化4)であった。治療効果は3ヵ月で92.3%(26例のうち24例), 6ヵ月で100%全例が菌陰性化した。治療2年ないし, 2年以上の長期治療患者からの再排菌も認めていない。胸部X線像では, 結核病巣の著明改善4例, 中等度改善5例, 軽度改善10例, 不変3例, 判定不能4例であったが, けい肺結核の改善の程度はけい肺病型の重症度と必ずしも一致しなかった。副作用は1例に肝障害を10ヵ月目に認め, RFPの服用を中止した。また現時点における予後は重症けい肺(IV型)2例に治療開始後3年目と2年7ヵ月目にけい肺による呼吸不全で死亡したほかは良好であった。以上の結果はすでに報告した従来からの治療方式を総合した成績で初回治療例の菌陰性化が3ヵ月で65.3%, 6ヵ月で73.5%にすぎず, またこのうち約1/4に再排菌を来したことと比較すると, はるかに優れていると考えられる。〔考察・結論〕 けい肺結核に対する初期強化療法の平均2年11ヵ月の追跡成績では, 全例排菌陰性化し, しかも再排菌は認められな

つた。この成績は過去の治療方式によるものよりはるかに優れた結果であつたが、今後の例数の追加と遠隔成績が必要である。またけい肺結核は一般に罹患年齢が高齢であること、免疫不全などの全身的因子の関与が大きいことを考慮すると、一般肺結核と同じような短期療法の導入には問題があり、初期強化療法に加えて適切な治療期間の検討を要する。

IIB 23. 菌陰性肺結核に対する6カ月治療 °嶋田正廣・亀田和彦・鈴木孝・山口亘・岡村昌一・笹岡明一・相沢春海・山本和男（大阪府立羽曳野病）

〔目的〕 初回菌陰性例に対する INH・RFP を主軸とする6カ月治療を行ない、その成績を第55回の本学会に報告したが、さらに症例を追加し、またその後の追跡調査により判明した遠隔成績を報告する。〔対象・方法〕 定義：菌陰性例の胸部X線陰影から肺結核と診断する場合6つの“とりきめ”を定め、それに従い対象を求めたが、塗抹陰性で培養 50 col 以下の微量排菌例も加えて検討した。処方：菌陰性初回治療肺結核の入院患者に対して SM 0.75 g, RFP・INH 連日併用を3カ月実施し、その後は SM を中止して RFP・INH 連日併用を継続して計6カ月で治療を終了した。SM 使用不能例に対しては SM の代わりに EB を用いた。規定の SM・RFP・INH 併用グループは159例、RFP・EB・INH グループは34例（通院治療12例）であつた。〔成績〕 研究対象は193例で、うち塗抹培養陰性は153例。塗抹陰性培養微量排菌は40例であつた。対象の性別は男：女＝3：1、年齢は39歳以下が61%、60歳以上が10%である。治療開始時のX線所見は、基本病変で学研のA型とB型を合わせて86%を占

め、有空洞は97例（50%）にみられ、そのうち非硬化壁空洞が90%を超えた。①塗抹培養陰性例の経過。治療中の悪化は1例もなかつた。胸部X線の経過は中等度以上の改善を示したものは、基本病変で治療開始3カ月で34%、6カ月で65%、一方空洞では3カ月で35%、6カ月で65%であつた。治療終了後も3カ月以上経過を観察できたのは132例で、そのうち1例に排菌を伴わないX線悪化（pl）がみられた。治療終了後もX線所見は改善傾向をたどり、終了時に比してさらに軽度以上の改善を示したものは、基本病変で6カ月後20%、12カ月後25%、24カ月後37%であつた。②塗抹陰性培養微量排菌例の経過。治療開始後1カ月以内に全例が菌陰性化し、治療中の悪化はなかつた。治療終了後3カ月以上観察しえた37例のうち2例に排菌を伴うX線悪化がみられた。〔考察・結論〕 初回治療の塗抹培養陰性の肺結核153例および塗抹陰性培養 50 col 以下の微量排菌40例に対して SM・RFP・INH/RFP・INH, RFP・EB・INH の6カ月治療を行ない、その治療終了後2.5年までの経過を観察して次のごとき結果を得た。①治療終了後3～30カ月経過を観察しえた塗抹培養陰性132例では、治療中良好な経過をたどつた1例に、治療終了後21カ月目に排菌を伴わないX線悪化をみたが、他の症例には細菌学およびX線学的悪化はなかつた。②経過を観察しえた微量排菌37例では2例に再排菌とX線悪化をみた。以上の成績から初回治療の塗抹培養陰性例には SM・RFP・INH/RFP・INH による6カ月の短期治療で充分であると考ええる。しかし微量でも培養陽性例に対しての6カ月治療は今後症例を重ねて検討したい。

病

態

第2日（4月10日 土） 9：00～9：40 C会場

座長（国療東京病） 芳賀敏彦・予定討論者（名古屋保衛大） 末次 勸

IIC 24. 肺疾患時の脂質代謝 °中川英雄・渋谷敏三・長沢誠司（国療東京病）

〔目的〕 肺を組織化学的にみると、肺胞壁に磷脂質が多量分布するのが注目される。肺の cholesterol 含量も他の主要臓器とともに多い方に属する。肺の組織 lipase ならびに esterase 活性は共に高く、また不飽和脂肪酸の取り込みと利用も大変大きく、円滑な肺機能の維持に脂質代謝の関連を無視することはできない。以上の観点より被酸化性血清 α-リポ蛋白値に焦点をおく肺疾患時の脂質代謝を基礎的かつ臨床的に検索を進めているので報告する。〔方法〕 肺疾患で入院中の患者を対象に血清中

の被酸化性 α-リポ蛋白、総 cholesterol、磷脂質、β-リポ蛋白などの諸定量と、血清リポ蛋白の電気泳動学的分析、また一部に超遠心法によるリポ蛋白比重分画を試み、肺疾患時の脂質代謝異常性の検索に供した。〔成績・考察〕 本研究で得た成績は次のように要約される。①電気泳動で分画される血清の α- および β-リポ蛋白の lecithin 分析では、α-リポ蛋白には lecithin のみ、β-リポ蛋白には lecithin の他に lysolecithin もかなり検出され、両者間に質的差異が認められた。②血清中の被酸化性 α-リポ蛋白濃度は個々でほぼ一定の値を呈示するので、この異常値はある病態診断に役立つ。③肺疾患群でのこの

α -リポ蛋白血清値は高度の低肺機能者で高値を示す傾向にあり、肺の脂酸取り込み促進に基因する変化を窺わせる。④血清総 cholesterol の異常値出現率は月間単位集計で調べた長期観察で、10~30%と幅広いバラツキを示し、肺疾患例での血清 cholesterol 値に及ぼす影響の論議されるゆえんが窺い知れた。⑤肺疾患群で β -リポ蛋白および磷脂質の両血清値は正常域を超える異常出現率がわずか数%で、他の諸検査成績にみる平均約20%の異常出現率に比べ大変低率なものと云えた。⑥ α -リポ蛋白の指標としての HDL-cholesterol の血清値 40 mg/dl 未満の異常出現率は肺疾患群で30%を上回り、やや低値例の多いのが目立った。⑦不飽和脂肪酸を多く含むとみられる被酸化性 α -リポ蛋白の血清値は総 cholesterol, 磷脂質および HDL-cholesterol などの各血清値とそれぞれ有意の相関性を示すことから、これらを有機的に組み合わせるとき、肺の機能と脂質との関わりをより明確に論及しうるものと思えた。〔結論〕被酸化性血清 α -リポ蛋白値が肺機能の低下に伴って増加する事実を照らし、肺疾患群で他の脂質代謝関連の生化学的諸検索を試み、肺機能と血清脂質との関連性を提示した。

IIC 25. 古い肺虚脱療法・胸郭成形術の換気機能へ及ぼす影響

〆鶴沢毅・田島玄・田村静夫（関東通信病）
〔目的〕肺結核症のため人工気胸や胸郭成形術を受けた患者が術後20~30年を経て、気管支喘息の症状で病院を訪れ、機能検査でも閉塞性障害を示すものがある。また近年普及したフローボリューム曲線で下方に凸の曲線、いわゆる細気管支の気道閉塞を示すものがある。演者らはこれらの気道閉塞が昔受けた治療術式に関係したものか、単なる後天的な合併症かを検討した。〔方法〕昭和51年以降に当科に受診した患者で、既往歴に人工気胸か胸郭成形術を有するもの50名。患者の年齢は平均54歳で、最初の人工気胸か胸郭成形術から20~30年を経過している。全例にスパイロメトリー、フローボリューム曲線、一部の例には残気量、クローピングボリューム、 ^{133}Xe 吸入による換気スキャンを行なった。〔成績〕①対象は全例%肺活量の減少（平均50）を示した。さらに15例の症例は閉塞性障害を示し、うち5例が臨床的に気管支喘息と診断されていた。②閉塞性障害と既往歴の人工気胸、胸郭成形術との関係をみた。胸部X線写真の胸膜肺脈の拡がりやが広範囲か横隔膜面を含むとき高度肺脈とし、胸郭成形術で肋骨が6本以上切除されたものを高度成形とした。閉塞性障害の出現頻度は高度肺脈で57%、高度成形の29%、両側に後遺所見をもつもので24%だった。胸膜肺脈、胸郭成形とも軽いものでは12%に閉塞性障害がみられた。③フローボリューム曲線の下行脚が下方に凸の曲線を示したものは9例で、うち8例は胸郭成形術後で、1例が胸膜肺脈例だった。閉塞性障害を伴うものが

3名、伴わぬもの6例だった。 ^{133}Xe 吸入による換気スキャンでは、フローボリューム曲線下行脚が曲線を示すものでは、吸気分布や洗い出し時間の局所的な不均等性がみられた。〔考察〕古い人工気胸や胸郭成形術の既往をもつものの30%に閉塞性障害がみられ、閉塞性障害を示したものの1/3に喘息様の症状がみられた。とくに人工気胸後の高度胸膜肺脈例が多かった。気管支喘息合併というよりは、術後の変形が関与する気管支炎の合併と考えられる。これらの例の閉塞性障害は必ずしも気道抵抗の上昇を意味せず、肺・胸郭系の弾性低下や換気分布の不均等性が関与すると考えられる。〔結論〕古い肺虚脱療法、胸郭成形術後—とくに高度胸膜肺脈例—の30%に閉塞性障害がみられた。これらの例の閉塞性障害を換気分布の不均等性の見地から考察した。

IIC 26. 結核に基づく呼吸不全に阻りやすい要因の分析

〆杉田博宣・和田雅子・片桐史郎・寺内秀夫・片山道夫・阿部真弓・穴戸真司・高瀬昭（結核予防会結核研究附属病）

〔目的〕昨年の本学会で呼吸不全群71名の臨床的推移を考察したが漸次増悪しておりその予後は極めて悪い。今回診療の一助となるように呼吸不全に陥りやすい要因の分析を試みた。〔方法〕本院において昭和52年3月より54年12月までの2年10ヵ月間に動脈血ガス分析上、Campbell, Bates などの呼吸不全の定義($\text{PaO}_2 \leq 60$, $\text{PaCO}_2 \geq 49$)に合致する患者群と年齢、性、発病時期がほぼ一致しており呼吸不全に陥っていない昭和54年より55年にかけての入院患者群それぞれ42名を対象として比較検討した。

〔成績〕

手術歴		非呼吸不全群	呼吸不全群
		有	有
	有	11名	20名
	無	31	22
人工気胸歴	有	7名	13名
	無	33	27
	不詳	2	2
XP 上の拡がり	I	27%	0
	II	46	18
	III	27	82
ECG の異常	有	7名	32名
	無	35	10
合併症	有	3名	31名

〔考察〕手術歴、気胸歴、初診時の胸部XP上の病変の拡がり、心電図上の異常、合併症などが呼吸不全に陥りやすい要因としてかわりあつていように思える。
〔結論〕結核に基づく呼吸不全の予後は極めて悪く呼吸不全に陥つてからの管理よりもその予防に重点をおくべきで、①発見時重症結核患者の要因の除去、②適切な治療を施し手術をさけ、感染症などの合併症の出現をおさ

えるなどの配慮が必要である。

IIC 27. 最近の肺結核・後遺症による呼吸不全 °町田和子・長山直弘・渡辺純一・芳賀敏彦(国療東京病)

[目的] 肺結核・後遺症による呼吸不全例の呼吸管理の現状を把握し、加えて長期慢性呼吸不全例の検討を行いたい。[方法] まず国立療養所東京病院における1980年1月より1981年11月までの約2年間の酸素吸入の如何を問わず $PaO_2 < 60$ torr でかつ $Paco_2 \geq 50$ torr を示した呼吸不全例のうち、肺結核・後遺症に基因した167例の呼吸不全の程度、治療、予後について検討した。次に3年以上経過をみた肺結核・後遺症による慢性呼吸不全例70例の背景、肺機能、治療、経過と予後についても調べた。[結果] 年度別にみると(1980年, 1981年の順)、全体の呼吸不全例の中で肺結核・後遺症の占める割合は177例中116例(男84例, 女32例), 177例中117例(男83例, 女34例)と、ともに66%である。このうち酸素療法への適応となる $PaO_2 < 50$ torr の例は76例(66%), 91例(78%)である。さらに $PaO_2 < 40$ torr, $Paco_2 \geq 90$ torr または $pH \leq 7.25$ を示す重症呼吸不全例は38例(33%), 55例(47%)であり、1981年は重症化の傾向を示す。呼吸不全の急性増悪時の治療は1980年の呼吸刺激剤 Dioxapram 5例, 器械呼吸4例に対し、1981年では

Dioxapram 9例, 器械呼吸14例と、より積極的となるが、呼吸不全死は前年17例に対し25例と多い。さて3年以上経過をみた慢性呼吸不全例は肺結核症13例, 後遺症57例で(以下この順)、呼吸不全初発年齢は54.8歳, 50.9歳, 経過観察期間は64カ月, 80カ月で、手術例は8例, 40例と、ともに多い。呼吸不全初発時の肺活量は972 ml, 1,094 ml であったが、最近では868 ml, 862 ml と低下している。EKG 上の肺性心は肺結核で5例, 後遺症で41例, 多血症は29例と後遺症に高く、持続酸素療法も8例, 37例に施行されている。重症呼吸不全は肺結核で16回, 9例で、後遺症では205回, 50例にみられ、急性増悪時の治療は肺結核ではすべて保存的だが、後遺症では Dioxapram 20回, 12例に使用, 4例で失敗し、器械呼吸は20回, 14例に施行, 5例死亡した。死亡28例中呼吸不全死は23例であった。[考案] 当院では肺結核・後遺症による呼吸不全は依然として重要な位置を占め、しかも最近重症化してきている。急性増悪時に Dioxapram は有用と思われるがさらに細かく検討してみたい。末期呼吸不全の器械呼吸の適応には議論があり、今後の課題であろう。[結論] 肺結核・後遺症による呼吸不全例の当院での呼吸管理の実態を明らかにし、とくに長期慢性呼吸不全例の検討を行なった。

播 種 性 結 核

第2日(4月10日 土) 9:40~10:10 C会場

座長(日大内科) 岡 安 大 仁・予定討論者(東北大抗研内科) 本 宮 雅 吉

IIC 28. びまん性肉芽腫性肺病変の臨床的検討 °三間孝雄・山本保・荻間勇(新潟市民病内科) 桜井金三(新潟県立吉田病内科)

[目的] びまん性肉芽腫性肺病変を臨床的に検討する。[方法] 胸部X線像上、びまん性陰影を示し、病理組織学的に肉芽腫性病変を示した15例[経気管支肺生検(TBLB)10例, 剖検5例]を対象とした。これらを、I群—血行播種性肺結核症6例(男性1例, 女性5例, 平均54歳), II群—肺サルコイドーシス6例(男性2例, 女性4例, 平均29歳), III群—過敏性肺炎1例(女性, 29歳), IV群—塵肺症2例(男性, 平均56歳)に分類し、臨床的に診断、胸部X線像、病因などを検討した。[成績] A)各疾患群間の比較。①症状。I, III群に発熱, 呼吸困難が強くみられた。②検査所見。赤沈はI, III群に亢進がみられ、末梢血中の単球・リンパ球比も比較的高かった。I群にはGOT, GPT, LDH, ALPの上昇も多く認めた。ツ反はII群に陰性化を示した。低酸素血症はI,

III群に強く認めた。③胸部X線所見。I群は細顆粒状影で融合傾向もあるが、石灰化巣や胸膜病変を認める例が多い。II群は小粒状影の散布で両側肺門リンパ節腫脹を認める例が多い。III群は細顆粒状影で、中下肺野に分布が強い。IV群は粒状影がやや大きく、上中肺野に分布が強い。④経過・予後。I群の5例は死亡している。II群の2例は、増悪・軽快を繰り返している。III群は入院により自然軽快した。他は不変ないし軽快している。B)各疾患群の検討。①I群には血液疾患、膠原病などの基礎疾患を有する例もあり、診断が困難で、死亡例が多い。生存例ではTBLB, 肝生検が有力な診断法であった。②II群には姉妹発生例やマイコプラズマ補体結合価の上昇を認めた例がみられ、環境・感染因子の関与を考えさせる例がある。③III群は2年間にわたり、6~10月に増悪を繰り返しており、季節的な環境要因の関与が推測される。④IV群のペントナイト肺では、肉芽腫の微小部X線分析で、アルミニウムとケイ素を同一部位

に認め、単なる珪肺でなく、Alumino-silicosisであることを示した。〔結論〕①血行性播種性肺結核症は診断が困難で予後不良例が多い。他のびまん性肉芽腫性肺病変は臨床所見（他臓器病変、胸部X線所見など）、職歴を考慮すれば、診断は比較的容易である。肉芽腫性肺病変の診断には、TBLBが有力な方法であり、結核症にも積極的に応用し、早期診断をする必要がある。②原因不明の肉芽腫性肺病変には、感染・環境因子の検索、肉芽腫の元素分析など精密な検討を加えることで、病因解明にあたる必要がある。

II C 29. 血行播種性結核症の肝病変について °山本保・三間孝雄・荻間勇（新潟市民病内科） 桜井金三（新潟県立吉田病内科）

〔目的〕 血行播種性結核症の診断は、現在でもむづかしく、抗結核剤が与えられる前に死亡することが多く、予後は極めて不良である。本症の病像は多彩であるが、早期診断上肝所見は重要であると考え、臨床病理学的に検討した。〔症例・方法〕 検討した症例は、最近約10年間に観察した血行播種性結核症14例である。これらを臨床的に検討し、最近の6剖検例、1生検例については、肺と肝を中心に臨床病理学的に対比検討した。〔成績〕 ①年齢は30～78歳、男5例、女9例である。高年者に多く、50歳以下は3例で、いずれも30歳代であり、うち2例は急性白血病とPSSに伴ったものである。②基礎疾患を有したものが6例あり、それらは白血病2例、PSS2例、RA1例、慢性呼吸不全1例である。白血病、PSS、RAの計4例にはステロイド剤が用いられていた。③診断は剖検（ネクロプシー）9例、肺生検、胸膜生検、骨生検各1例、喀痰中菌陽性2例である。④検査成績はツ反陰性12例/14例（87.5%）、白血球増多5/14（35.7%）、核左方移動9/13（69.2%）、40～359のGOTの上昇9/14（64.2%）、44～104のGPTの上昇8/14（57.1%）、12.7～80.9のALPの上昇9/14（64.2%）、602～2,500のLDHの上昇12/14（85.7%）などである。⑤黄疸を初発症状とし、消化器科に入院した1例があつた。⑥予後は不良であり、14例中9例（64.3%）が死亡している。9例中5例には基礎疾患はなく、また6例は剖検時まで確診されていない。⑦最近の6剖検例、1生検例について、肺、肝の所見を臨床病理学的に対比検討した。基礎疾患は3例にみられ、白血病、PSS、慢性呼吸不全各1例で、白血病、PSSにはステロイド剤が用いられていた。病理学的に肺、肝の病変がともに増殖性病変を主とするもの（Ⅰ群）と滲出性病変を主とするもの（Ⅱ群）とに分けられる。Ⅰ群4例、Ⅱ群3例である。Ⅰ群4例の血中酵素はGOT全例上昇、GPT3例で上昇、ALP3例で上昇、LDH全例で上昇していた。1生検例を除くとALPは39.1～80.9と著明に上昇していた。Ⅱ群3例中

2例は白血病、PSSである。血中酵素はGOT、GPTともに正常範囲内にあり、ALPは白血病の1例で48.3と上昇していたが他は正常であり、LDHは白血病、PSSでそれぞれ2,500、1,087と上昇していたが、他の1例は正常であつた。肺、肝以外の結核性病変の分布はⅠ群の3剖検例に著明であり、Ⅱ群のステロイド使用例には軽度であつた。〔結論〕 ①早期診断上、肝所見に注目することが重要である。②ALPの著明上昇例は増殖性病変を示し、予後不良である。③ステロイド使用例は滲出性病変を示し、肝所見も軽度である。④増殖性病変を示す例に多臓器病変がみられた。

II C 30. 粟粒結核症30例の検討 °近内良信・鶴田正司・河原正明・李龍植・古瀬清行・北谷文彦・小西池稜一（国療近畿中央病内科）山本暁（同病理）

〔目的・方法〕 粟粒結核症は早期に診断し抗結核剤を投与すれば予後は良好であるが、早期診断を逸すると不良の転帰をとることがある。本症は胸部X線像でびまん性粟粒陰影を認め、結核菌の証明があれば臨床的診断はなされるが鏡検での証明は少なく、早期診断の困難な場合がある。我々は今回、本症の早期診断について考察することを目的として、昭和36年から56年までに当院に入院した粟粒結核症30例について、臨床症状、検査成績、発症誘因などを検討した。診断方法は、全例が胸部X線像でびまん性粟粒影があり、結核菌や組織学的検査での結核結節の証明によるものが27例で、3例は臨床経過によつた。〔成績〕 ①症例数は30例で男18例、女12例であつた。年齢は18歳より78歳に及び、平均年齢は42.8±18.7歳で、最近3年間の9例の平均年齢は61.0±17.4歳で高齢化が見られた。②喀痰結核菌検査で培養陽性は24例でそのうち8例が塗抹陽性であつた。残りの6例のうち胃液培養陽性が1例、TBLBあるいは肝生検で結核結節の証明されたものがそれぞれ1例で、他の3例は証明されなかつた。また喀痰結核菌塗抹陰性の4例にTBLBを施行し、培養結果を待つまでもなく、全例が早期診断を得た。③臨床症状は38℃以上の発熱が27例、労作時呼吸困難が18例で、この2つが特徴的であつた。この2つを発症時期と考え、その時期より、当院に紹介される3剤あるいは4剤の抗結核剤の投与がなされるまでの期間の明確な20例のうち、1ヵ月以内が12例で、1ヵ月以上が8例であり、そのうち5ヵ月以上が4例であつた。④検査成績では軽度の肝機能異常を呈する症例が多く、異常上昇を示したものは、Alp.が63.2%、GOTが42.1%、GPTが15.8%、LDHが85.7%であつた。ツ反応陽性は58.3%で、そのうち強陽性は1例であつた。⑤肺結核あるいは肺外結核の既往を有するものは8例で、合併症では脊椎カリエスが5例、結核性胸膜炎が4例、喉頭結核が2例にみられた。⑥発症誘因として、副腎皮

質ホルモンの使用例は5例であつたが、最近5年間では見られない。⑦死亡したのは1例で残りの29例はすべて軽快退院した。〔考察・結論〕当院の粟粒結核症30例はすべて classical type と考えられ、その臨床像は特徴的なものがあり、早期診断は比較的容易で予後は非常に

いことがわかつた。また強力な化学療法を早期に行なうために、喀痰結核菌塗抹陰性例に対しては、TBLB が安全でかつ確率率の高いことが確認された。また当院の粟粒結核症では、高齢者や、発症誘因の不明確なものが最近増加傾向を示していた。

気 管 支 結 核

第2日(4月10日 土) 10:10~10:40 C会場

座長(名大第1内科) 下 方 薫・予定討論者(東大内科) 北 村 諭

IIC 31. 気管支結核症の2症例—その早期診断 松本 慶蔵・°穴戸春美・野口行雄・田口幹雄・永武毅(長崎大熱帯医学研内科)

〔目的〕気管・気管支結核症は、抗結核剤の開発以前にはしばしばみられたが、近年著明に減少しており、最近ではまれであるといわれている。しかし気管支鏡検査を注意深く施行すれば、成人の慢性結核症の数%から約10%に発見されるともいわれている。また倉沢らは、最近6年間の27症例を報告し、他の呼吸器疾患との鑑別、本症の確定診断の重要性を強調した。私共は1980年と1981年にかけて、相次いで2例の気管支結核症を診断(気管支鏡検査にて確認)し、比較的早期に抗結核化学療法を施行しえたので、考察を加え報告する。〔症例〕①E.F., 32歳, 主婦。主訴: 激しい咳嗽と微熱。現病歴: 1980年4月より咳嗽, 喘鳴, 膿性喀痰, 微熱, 胸痛, 次いで呼吸困難が出現し, 5月某医受診, 気管支拡張症, 肋間神経痛の診断にて, 気管支拡張剤, 抗生剤の投与を受けたが, 症状改善せず, 当科紹介された。検査成績および臨床経過: 胸部XPで右第5, 6, 7肋骨, 左第6, 7肋骨に骨折があり, 右下肺野内側に胸膜癒着像, 左下肺野S⁸相当部に長円形の淡い浸潤影を認めた。経過観察中にGaffky 5号, 初診時の喀痰培養陽性であつた。RFP・INH・EBにて治療開始後, 気管支ファイバースコープ検査にて左主気管支の結節性病変を確認し, その後の同検査にて軽快を認めた。②H.S., 55歳, 農夫。主訴: 胸部異常陰影の精査。現病歴: 1979年秋より, 咳嗽, 呼吸困難, 左背部痛が出現したため, 近医受診, 気管支喘息の診断にて入院, 軽快した, 1981年9月, 同様の症状にて再入院, 胸部XPにて左肺全体の無気肺が認められた。血痰出現し, Gaffky 3号と判明し, RFP・INH・EBが開始された。11月, 精査のため当科へ紹介され, 入院した。検査成績および臨床経過: 入院後は呼吸困難, 咳嗽, 喀痰はほとんど認められなかつた。気管支ファイバースコープ検査にて, 左下葉気管支基部に結節性病変が

あり, 約75%の閉塞がみられたが, 同部の塗抹標本から抗酸菌は検出されなかつた。〔考察〕多彩な自覚症状を呈する本症は, 診断困難な場合が多く, 種々の診断名にて対症療法を受けていることがあるといわれるが, 私共の症例でも典型的な肺結核に比し診断の時期は遅いと思われた。しかし2例とも, 本症としては比較的早期に疑診がおかれたため, 治療開始, 確定診断は速やかであつた。〔結論〕激しい咳嗽のため肋骨骨折の著明な1例と無気肺を呈した1例, 計2例の最近まれといわれる気管支結核症の症例について, 早期診断を中心に考察を加え報告した。

IIC 32. 気管支結核および肺結核の気管支鏡による検索 °荻原正雄・井田徹也・伊吹重雄・堀口正晴(慈恵医大第3分院内科)

〔目的〕①気管支結核および肺結核の気管支病変の気管支鏡像, ②血痰を訴える疑肺結核患者について肺癌, 肺膿瘍などの鑑別のため細菌・細胞同時採取用ブラシを用いた検索。〔対象・方法〕気管支結核症例16例と血痰を主訴とし, 胸部レ線に肺結核の疑いのあるもので喀痰中の結核菌の陰性の14例を対象とした。方法は①気管支ファイバースコープを用いて気管支鏡像を検索した。②独自考案の滅菌消毒された細菌・細胞同時採取用ブラシ(7mmのスポンジブラシと7mmの堅いブラシの両方を備えたブラシでポリエチレンカテーテル中におさめられ, その先端はキャップ様に閉じてある)を消毒された2チャンネル気管支ファイバースコープの大チャンネルを通して病巣部まで挿入し, 次いでブラシをカテーテルより押し出してブラッシングを施行した後, ブラシをカテーテルに戻してから大チャンネルより外に出し, 細菌培養(結核菌と一般病原菌)と細胞診を行なつた。〔成績〕A) 気管支鏡像。①気管支結核: 部位的には上部気管支, とくに左主気管支に多くみられた。②乳首状に白苔で被われ孤立突出したもの3例。③丘状に大きく盛り上がつて白苔に被われたもの2例。④腫瘍様変化(粒状より小

豆大まで) 4例で、以上の例は結核菌陽性率が高い。④斑状に限局した黄白色調を示したものの3例。⑤狭窄変形と浮腫、発赤を示したものの4例。⑥血痰を主訴とした肺結核: ①胸部レ線上空洞を有したものではその誘導気管支は縦じわ著明、粘膜は荒れて色調汚なく、濃い分泌物に被われたものの9例。②軽度の狭窄と発赤、浮腫のみられたものの5例であつた。B)細菌・細胞同時採取用ブラシを用いた成績: 結核菌の培養陽性6例。結核菌の培養陰性8例。そのうち非定型抗酸菌1例、インフルエンザ菌1例、肺炎桿菌1例、緑膿菌1例が証明された。細胞診では結核菌陽性例はリンパ球、好中球、食細胞、弾力線維などがみられた。グラム陰性桿菌検出例は好中球が多数みられた。菌陰性例は細胞数が少なく気管支上皮細胞が少数みられた程度である。緑膿菌のみられた例は細胞診クラスVで肺癌であつた。〔考案〕最近の肺結核は抗結核剤による不十分治療、一般抗生剤の乱用などによりいろいろな病像を示す症例が多くなっている。一方結核に対する関心が薄れてきたためか、新鮮な気管支結核などもまれにみられる。このようなときに他疾患との鑑別も含めて気管支鏡などを用いた、より精密な検索をすすめる必要がある。〔結論〕気管支ファイバースコープと細菌・細胞同時採取用ブラシを用いて気管支結核と血痰を主訴とした肺結核の疑いの症例30例について、気管支鏡像と細菌および細胞診の検索を行なつた結果、診断上有意義の成績を得た。

IIC 33. 気管・気管支結核症症例の検討 °久場睦夫・大宜辰展雄・大城盛夫(国療沖縄病内科) 源河圭一郎・宮里恵三郎・石川清司(同外科) 外間政哲(琉球大中央検査) 金城毅(沖縄県那覇保健所)

〔目的〕気管・気管支結核症は、早期においては看過されやすく、高度の狭窄や閉塞を来して初めて診断されることが多く、結核診療の進歩した現在でも問題となる疾患の一つである。我々は過去6年間に経験した本症13例について、病像の特徴および問題点などを把握する目的

で臨床的検討を行なつた。〔方法〕対象は昭和50年から56年までの6年間に、国療沖縄病院および琉球大学附属病院にて経験した気管・気管支結核症13例で、初発症状、胸部レ線所見、気管支鏡検査所見、気管支造影、病状経過などについて検討した。〔成績〕性別では13例中12例が女性であつた。平均年齢は34.8歳(22~75歳)で40歳以上は2例のみで、大部分青中年層にみられた。初発症状としては全例に咳嗽がみられたが、この症状は長期に及び、結核化療中においても持続する傾向にあつた。喘息と労作時呼吸困難が初期症状として4例にみられたが、これはさらに他6例においても経過中発現した。その他胸痛、血痰が1例ずつみられた。初発症状より診断確定までの期間は平均約7カ月の長期にわたつていた。初診時、喀痰中結核菌は13例中11例に陽性で、胸部レ線所見は高度進展2例、中等度進展6例、軽症5例であつた。空洞を有する例は1例のみで、肺野病変は比較的重症度の低い傾向にあつた。喀痰中菌陽性の11例は化療後1~3カ月後に全例菌陰性化した。経過中9例に1葉ないし1側全肺の無気肺が発現した。初発症状より無気肺を呈するまでの期間は1カ月~1年6カ月であつた。罹患部位は主気管支が10例と大部分を占め、うち7例が左側であつた。その他気管、右中間幹、右上幹、各1例ずつみられた。気管支鏡所見は大部分瘢痕性の狭窄であつた。〔考察・結語〕性別、年齢でみると自験例13例中男性は1例のみで、比較的若年の女性が大多数であつた。罹患部位は主気管支が10例であつたが、とくに左側が7例と主気管支が最多であつた。初発症状としては咳嗽が必発であつたが症状発現より診断の確定までほとんどの例で3カ月以上を経ており、とくに長期に及ぶ咳嗽例では本症を念頭においた早期の検索の重要性が示唆された。初診時の胸部レ線所見は有空洞例は1例のみで、とくに肺野結核病変の重症度との関連性は少ないように思われた。

非定型抗酸菌症・その他

第2日(4月10日 土) 10:50~11:30 C会場

座長(川崎医大内科) 副 島 林 造・予定討論者(新潟市民病) 山 本 保

IIC 34. 岡山県における *M. kansasii* 肺感染症. 3症例発症の相互関係の推察 °松島敏春・原宏紀・副島林造(川崎医大) 田中義郎・藤井芳郎・原義人(淳風会旭ヶ丘病)

〔目的〕本邦における非定型抗酸菌肺感染症の多くは

*M. intracellulare*によるものであり、それに *M. kansasii* によるものが次ぐといわれているが、*M. kansasii* 肺感染症は関東地方における発表例が多く、中国地方には極めてまれで、数例の報告をみるのみである。私共は岡山県における *M. kansasii* 肺感染症の3例を経験し(こ

のうちの2例は田中が結核病学会中・四国地方会にてすでに発表)したので、これら3症例の発症の相互関係について検討した結果を報告する。〔方法〕昭和51年以降、岡山市旭ヶ丘病院に入院、治療を受けた *M. kansasii* 肺感染症の3例を対象とした。〔成績〕3例は25歳、35歳、37歳のいずれも男子で、肺結核やその他の既往症、基礎疾患はなく、3例ともに胸部集検にて発見されているが、発見時には咳、痰、微熱などを認めていた。また3例とも胸部X線写真にて塵肺を思わせる陰影はなかつたものの、6年から11年の粉塵作業歴があつた。全例ツ反陽性で、胸部X線写真では周囲の浸潤巣の少ない壁の薄い空洞を有しており、抗酸菌は塗抹で陽性は1例のみで、培養陽性が4回、3回、1回であつた。培養された菌は3株ともに光発色性あり、37度で発育し、ナイアンテスト陰性、硝酸塩還元試験陽性、ツイン80水解テスト陽性などの成績より *M. kansasii* と同定された。3症例のうち、第1症例は横浜市へ1年間技術訓練のため出張しており、第2症例は第1症例と同一職場で、しかも極めて近接して作業をしていた。第3症例は岡山県外生活はなく、現在は岡山県山村の市に居住しているが、症例1,2と同じ地区で仕事をしていたことがある。〔考案・成績〕中国地方においては *M. kansasii* 肺感染症は極めてまれであり、私共の症例の他には2例の報告を知るのみである。このようにまれな感染症がどのような感染ルートを持つているかを考えることは極めて興味深く、私共の第1例には関東地方に1年間出張した既往があつた。第2症例は第1症例と約5mの間隔の作業場にて勤務していた。第3症例は明らかな接触を証明できないが、同一地区にて勤務していた。*M. kansasii* 肺感染症が岡山において3例のみであるとするならば、これら3例がいずれも何らかの関係を有している点、今後の症例発症検討の参考になるものと考えている。

IIC 35. 軽快せしめえた小児の限局性非定型抗酸菌症の2症例 °雄本忠市・初鹿野浩・小原洋・深島丘也・竹内しづこ・黒川博(東京都立清瀬小児病)

小児の非定型性抗酸菌症はまれであるが、中でも限局性病巣を示す症例は非常に珍しい。我々はこのような限局性の非定型性抗酸菌症の小児例を2例経験し、加療によつて軽快せしめえたので、文献考察を加えて報告する。症例1: 1歳6カ月、女児。1歳5カ月まで全く健康、発育も正常、特記すべき既往症もなし。54年5月(1歳6カ月)に発熱が持続、胸部XPにて左肺門陰影腫大を指摘さる。MR 自然陽転、10×11/25×20。初期変化群肺結核として当院へ来院(54年6月)。来院時、胸部XP所見は左肺門リンパ腺腫大とS⁶陰影。胃液より抗酸菌25~27コロニー培養。INH・RFPを投与開始する。治療開始の1カ月後(54年7月)の胃液培養も陽性、3カ月

後(54年9月)に *M. intracellulare* と同定さる。しかしXP所見がやや改善傾向を示したため、INH・RFPを続行、KMとCEXを併用。DNCB、NBTテスト、免疫グロブリンなどの諸検査はすべて正常。胃液培養は54年8月より陰性化。入院5カ月目(54年11月)よりXP所見は明らかに改善し、7カ月目(55年1月)には単純XPではほとんど所見消失。CEXは6カ月間、KMは1年間で中止するも著変なく、55年10月退院し1年経過するも現在のところ所見を認めない。症例2: 6歳8カ月、女児。5歳2カ月まで全く健康、発育も正常。特記すべき既往症なし。55年8月(5歳3カ月)右頸部、続いて左胸部に皮下膿瘍出現。近医に加療を受けるも難治。膿より抗酸菌を証明され56年1月当院へ来院。MR 55年8月陰性、BCG 49年9月接種。来院時、背部に12×8cmの皮下膿瘍あり、穿刺膿より非定型性抗酸菌培養。胸部その他のXP所見なし。RFP・EB・CEXを投与開始。56年4月 *M. chelonae* と同定さるも、TCは小児のため発育への影響を考え使用せず、RFP・EB・EM・SMにて経過観察。膿瘍は56年5月ころより左右に2分、自然穿孔し難治性の創面を作る。局所のSM散布を併用し、入院後7カ月(56年8月)ころより創面乾燥傾向を示し、56年9月より創面擦過物からの菌培養陰性化。10月には創面完全乾燥。6カ月間でSM中止するも著変なく、現在のところ新しい膿瘍出現は認められていない。

IIC 36. 胸部に陰影を有するパラインフルエンザタイプ3抗体上昇例について(肺結核再燃との関連における) °佐々木昌子・大泉耕太郎・渡辺彰・青沼清一・今野淳(東北大抗研内科)

〔緒言〕肺結核の発症あるいは再発に先立つて、ウイルスによる風邪様症状があり、その後免疫力の低下した状態、あるいは気道の粘膜が壊され、機械的要因の欠落した場所に細菌による二次感染が生じるとされている。パラインフルエンザウイルスは上下気道感染の主要な原因として知られており、3つのタイプがあり、そのうちのタイプ3は、とくに下気道感染の症状を伴い、しかも最も伝染力が強く、通常は小児の感染症として重要視されている。今回、昭和56年6月から12月までの6カ月間に、我々の施設に肺炎あるいは肺結核として新入院した患者および入院中の患者でパラインフルエンザタイプ3の抗体上昇を認めた12例における臨床経過を観察し、肺結核発症の要因として2, 3の知見を得たので報告する。〔成績〕症例は8例、♀4例の計12例で、平均年齢53.9歳であつた。新入院の9例、入院中発症3例。初発症状としてはXP悪化7例、血痰2例、発熱、呼吸困難、息切れ各1例であつた。全例パラインフルエンザ3抗体(HI)は64倍以上上昇しており、256倍までが11例、2,048倍が1例であつた。血沈は平均38mm(1st)、

最高例で86 mmであつた。白血球数は平均6,100, 最高例で8,900であつた。XPは全例で胸部異常陰影を有し、新しい陰影を認めたもの9例であつた。痰中の病原性細菌は *M. influenzae* 2例, *E. coli* 1例, β 溶連菌1例, 結核菌6例であつた。この結核菌陽性例のうち5例では新しく菌が陽性となつたものである。以上のごとく、本ウイルス感染の症状は比較的軽く経過する。しかし高い胸部陰影の出現率および高い結核菌の排出率を認めた。発症後の陰影の消退は遅く、結核菌排菌例は当然のこととしても、結核菌陰性例であり初期には肺炎として治療しても、結局は抗結核剤の投与を行なうこととなつた。〔結論〕 パラインフルエンザタイプ3抗体上昇例においては、ウイルス肺炎も否定できないが、肺結核の再燃に留意すべきものと考ええる。

IIC 37. 夫婦間に同時期に発症した肺結核。感染源の推定 °川根博司・松島敏春・原宏紀・加藤収・副島林造(川崎医大呼吸器内科)

〔目的〕 密接な生活をする夫婦にほぼ同時期に発症した結核症があり、感染源となつたのは発症、発見がむしろ遅かつた夫の方であつたと考えられる症例を報告する。〔方法〕 昭和53年7月に当科に入院した夫婦の結核症例を対象とし、臨床的に検討した。〔成績〕 夫婦は岡山市在住で、結核をはじめ特別の既往症、家族歴はない。妻は30歳の女性で、6月8日微熱、全身倦怠感をもつて発症、その後咳嗽、鼠径リンパ節腫大出現。入院後、頸部、

腋窩、縦隔リンパ節の腫大も認められ、7月15日腋窩リンパ節生検にて結核と診断され、7月20日に本科に入院。ツ反は強陽性、赤沈1時間値20、喀痰培養は1回のみ(+)、胸部X線写真では肺門、縦隔のリンパ節腫大はあるが明らかな肺内病巣を認めなかつた。ツ反歴、BCG歴は残念ながらはつきりしなかつたが、陽転しなかつたのではないかとのことであつた。夫は32歳の飲食業で、6月28、29日の2日間血痰があり、6月30日より鼻汁、咳嗽などが出現。家族のすすめで7月5日に本科を訪れる。胸部X線写真にて右上肺野に空洞を伴う病巣あり、ガフキー4号、培養(卅)であり、入院、治療した。ツ反歴は小学生の頃に自然陽転したとのことであつた。夫はINH・RFP・SM、その後INH・RFP・EBにて治療、妻はINH・RFP・SM、その後INH・EB・SM(夫はSM、妻はRFPによる副作用のため)にて治療、その後の経過は順調であつた。なお8歳になるただ1人の子供もツ反が自然陽転していたという。〔考案・結論〕 発症としては妻がまず微熱、全身倦怠感、全身リンパ節腫大などをもつて発病し、その約3週間後に夫が血痰、咳嗽をもつて発病している。しかし、この2症例の間では夫より妻へ感染したものと考ええる。その理由は、①夫の排菌は多く、妻の排菌は微量を1回のみであつたこと。②妻の結核が全身リンパ節結核という、初感染結核に多い型をとつたこと。③ツ反歴などによる。ツ反歴が確実であつたならば、より明らかなものとなつたであろう。

外 科 療 法

第2日(4月10日 土) 11:30~12:00 C会場

座長(国療近畿中央病) 沢 村 猷 児・予定討論者(国療東京病) 片 山 透

IIC 38. 当院における肺結核外科の現況 °瀧俊彦・田村康一・金城明・寺松孝(京大胸部研胸部外科)

肺結核の外科療法の対象と適応範囲が徐々に限定されてきた今日、当研究所においても外科療法の対象が大幅に変化してきた。我々は最近、当研究所病院で行なわれた外科療法症例の動向と問題点について、一連の検討を加えた。昭和51年以降の6年間に肺結核症45例、膿胸35例、気管支結核その他6例に外科療法を施行した。絶対数の減少のなかで、膿胸症例の増加が一つの特徴であるが、この6年間にしても年々膿胸症例が相対的に増加してきている。50歳以上の群では肺結核発症からの期間が25年以上のものが60%あり、過去に人工気胸術または手術の既往者が70%を占める。また1秒量予測肺活量比25%以下のものが30%に及ぶ。肺癌との鑑別ができずに切除した結核病巣が10例存在するが、現時点の診断技術の限

界領域のものであり、今後に残された問題である。低肺機能の高年者の肺結核においては、肺機能低下を防ぐために、可及的に胸郭成形を避けたいし、またできるだけ胸郭成形の程度を少なくする必要がある。我々は著明な低肺機能で上葉に巨大な空洞をもつ2症例に空洞切開術を施行し、全身および局所の化学療法により長期間管理したが、空洞は徐々に清浄化し、縮小してきた。当初根治性が望めないものとして開放療法のみを行なつたが、最近、わずかな胸成および筋肉充填によつて創を完全に閉鎖できた。膿胸においては、剥皮術が主体であるが、肺の再膨張が不十分で、一部に死腔を残すことがしばしば認められる。高年者の場合は、瘻が残存しないよう極力留意すれば、若干の死腔遺残はほとんど問題にならない。適切な化学療法と外科療法との併用によつて、低肺機能の高年者においても肺機能をほとんど低下させずに

完治させうる症例が少なからず存在すると思われる。

IIC 39. 結核性膿胸の発生機序と手術術式の検討 °

良田光男・大畑正昭・飯田守・新野晃敏・中岡康・大森一光・高橋薫・秋山謙次・瀬在幸安(日大第2外科)

[目的] 昭和44年から56年の12年間に当第2外科に結核性膿胸および胸膜膿瘍と診断され、外科治療の目的で入院した症例に対し、その発生機序の分析、外科治療につき検討した。[方法] 発生機序によつて、人工気胸術によるものA群。結核性胸膜炎もしくは肺結核によるものB群。結核性胸膜炎の治療中に移行したものC群。病歴の不明のものD群。術後(肺切・胸成・充填)のものE群。胸膜膿瘍をF群とした。AからE群に対し膿胸の形態との関係、手術術式の検討。F群と診断された症例の分析を行なつた。[成績] 全症例数53例、男38例、女15例。年齢8歳から76歳平均48歳。うち膿胸41例、肺癌1例、胸膜膿瘍11例。発生機序の分析はA群11、平均年齢57歳。B群13、平均年齢57歳。C群7、平均年齢32歳。D群4、平均年齢60歳。E群6、平均年齢51歳。F群11、平均年齢34歳。膿胸の形態はA群：全膿胸10、部分2、有胸膜瘻7、菌陽性6、肺癌1、B群：全膿胸4、部分9、有胸膜瘻5、有胸壁瘻6、胸壁膿瘍7、菌陽性6、C群：全膿胸2、部分5、有胸膜瘻1、菌陽性4、D群：全膿胸1、部分3、有胸膜瘻1、胸壁膿瘍3、菌陽性1。E群：全膿胸3、部分3、有胸膜瘻5、菌陽性5、F群：菌陽性5、病理確定1。手術術式についてA群：胸成+壁側胸膜剝離6、胸成3、肺剝皮+胸成1、有瘻性はすべて入院時ドレナージ施行、B群：胸成+壁側胸膜剝離9、胸成2、肺剝皮1、ドレナージ1、C群：肺剝皮7、D群：胸成+壁側胸膜剝離2、胸成1、ドレナージ1、E群：胸成6、F群：膿瘍腔搔爪3、肋骨切除8。[考察・結論] 膿胸の発生機序でその30%を占めるA群は、肺結核外科の歴史的遺産として今後治療の対象となることは少ない。これに対しB群は外科治療の主な対象といえる。膿胸の外科治療は有瘻性全膿胸につき各施設でその難治性に苦慮している。我々の症例も、A群の入院平均253日、B群229日。発症までの期間A群27年、B群29年であり、非可逆性の肺機能低下例が過半数を占めることから、手術術式の選択が検討される。したがつて、手術侵襲を少なくするため、胸成による肋骨切除を少なくし、壁側胸膜剝離を併用することにより瘻孔、膿胸腔閉鎖を行ないよい結果を得た。これに対しC群は全症例とも肺剝皮によつて死腔閉鎖が行なわれた。以上、結核性胸膜炎の内科的治療にあつては死腔遺残のないような慎重な治療が望まれ、また死腔が遺残したと思われる症例には、積極的に外科的治療を行なうべきである。

IIC 40. 気管支結核に対する気管支成形術 [療研外科療法] °

安野博・関口一雄・宮下脩・武田清一・石原

恒夫・上村等・奥井津二・松山智治・片山透・平田正信・柳内登

[目的] 気管支結核では化学療法により排菌を止めることができて、気管支の狭窄や閉塞を起し、末梢に無気肺や肺炎を繰り返す、頑固な咳、発熱、喘鳴、呼吸困難、チアノーゼなどの重篤な症状を来し、著しい肺機能障害を招くものがある。療研外科療法研究科会では昭和55年、56年の研究課題として本症に対する外科療法をとりあげ、その治療成績について検討したが、今回はそのうち気管支成形術例について報告する。[方法] 療研傘下の11施設で昭和55年末までに手術した本症81例のうち気管支成形術を行なつた22例を対象とし、症例数の年次別推移、術前背景、適応術式、治療成績などを分析した。[成績] 各5年ごとの手術例数は1施設平均1~3.3例で、最近やや増加傾向にある。男性：女性は1：2である。年齢は30歳代が32%で最も多く、右：左は1：3で、左主気管支病変が64%を占める。罹病期間は2年以上のものが約半数を占め、最長24年に及ぶ。病変の長さは2.1~3cm、4.1cm以上が各6例(27.3%)で最も多く、最長7cmである。完全閉塞と狭窄は各11例で、完全閉塞は男性で28.6%、女性で60.0%にみられ、女性に多い。気管支鏡所見では癥瘕性閉塞や狭窄が70%を占めていた。肺炎や無気肺の合併症が60%にみられ、閉塞例では無気肺が多く、狭窄例では肺炎例が高率を占めていた。手術直前結核菌培養陽性は18.2%である。適応術式は右では全例 sleeve lobectomy、左では気管支成形のみが25%、sleeve lobectomy が75%を占め、全例では気管支成形のみが18.2%、sleeve lobectomy が81.8%である。治療成績は全例成功し、術後膿胸や気管支瘻などの重症合併症はなく、死亡もない。術後一時無気肺3例、残存肺膨張不全2例などの合併症があつたが、その後の治療で治癒した。術後1秒率は閉塞例で7.5%、狭窄例で10.8%、平均9.2%増加したが、予測肺活量1秒率はやや低下した。PaO₂は閉塞例で11.5%、狭窄例で10.1%、平均11.0%減少したがPaCO₂は不変であつた。[考案] 本症に対する気管支成形術の主目的は中枢部の閉塞や狭窄を除去し、症状を改善し、肺病巣を切除し、かつ肺機能を温存するにある。症状はこれらの手術によつて著しく改善する。肺機能のうち1秒率は改善するが、肺切除を併せ行なつたもの、術前末梢肺に肺炎や無気肺などを伴つたものなどが高率を占めていたためか、指数およびPaO₂は低下した。[結論] 昭和55年末までに療研傘下の11施設で気管支結核に対して気管支成形術を行なつた22例について検討した。その治療成績は成功率100%で、死亡例はない。術後合併症が若干あつたが、その後の治療で全例治癒した。従来肺全切除を行なつていた多くの例の肺機能を、本法で温存できるものと考え