

特別講演 I

[4月12日(火) 10:00~11:00 A会場]

座長 (京大胸部研) 前 川 暢 夫

先進諸国における結核対策の現状

結核予防会結核研究所 島 尾 忠 男

結核のまん延状況

欧米先進諸国においては、結核のまん延は19世紀から20世紀の初頭に峠を越え、その後は順調に減少してきている。これは住宅事情の改善と患者の療養所への隔離によつて感染の機会が減少し、栄養の向上によつて発病が少なくなつたことによるものである。1918年を境に減少傾向が加速されているが、これはインフルエンザ大流行による淘汰の影響と考えられる。

このように生活水準の向上と隔離によつて結核がかなり減少したところで化学療法時代を迎えたのが欧米先進諸国の結核の特色であり、化療時代を高まん延のまま迎えたわが国とは際立つた対比をみせている。化療時代に入つて先進諸国の結核減少速度は加速され、結核まん延を示す疫学指標は、毎年の減少率10~15%で減少し続けている。この結果、過去の結核まん延の影響を受けて既感染者の多い世代は60歳以上となり、それより若い世代は大半が結核未感染者で占められるようになった。

最近の統計数字をみると、結核死亡率が10万対2を割っている国が欧米30カ国中12カ国、2~5の国が13カ国みられ、罹患率が10万対10を下回っている国が6カ国、11~25の国が8カ国、26~50の国が8カ国みられている。

日本の結核は第二次大戦直後までまん延が著しく強い状態が続いていたが、その後展開された強力な結核対策と国民生活の向上によつて、欧米先進諸国と同じ速さで結核を減少させるのに成功した世界唯一の国となつた。しかし結核が減り始めたのが第二次大戦後であつたため、既感染者の多い世代が40~45歳から上となつており、これが欧米先進諸国と日本の20年の開きとなつて現れている。

現在の欧米先進国の結核のまん延状況は、10年から20年先の日本の状況を示している。結核対策は当然まん延状況に応じて変えられてゆくので、現在欧米諸国で行なわれている結核対策は、日本の今後の結核対策について

検討するうえでよい参考資料になるものと考えられる。

結核対策の組織

保健衛生施策について、地方自治を尊重して各州独自の対策を認めているのが米国、カナダ、スイス、西独等であり、結核対策も全国一律ではない。他の国は全国一律の対策を行なっている。

結核対策が一般の保健医療制度の中に組み込まれているのはノルウェー、ポーランド等で、他の国々では結核対策のための専門組織が残されている。この専門組織は結核以外の呼吸器疾患も含めて取り扱つており、オランダのように胸部クリニックとして心疾患まで取り扱っている国もある。ノルウェーでも国のレベルでの胸部検診と登録センターは残されている。しかし結核のよく分かる専門医の減少は、各国共通の大きな悩みとなつている。

BCG 接種

新生児に対する BCG 接種は東欧諸国では法律により行なわれており、フィンランドも新生児に対する接種を続けている。東欧諸国はこのほかに、小学校入学時や義務教育終了前に再接種をしている国が多い。

西欧諸国のなかで BCG 接種を続けているのは、英国、ノルウェーと西独、スイスの一部の地区であるが、接種時期は中学校卒業前である。接種はツ反陰性者にもみ実施している。

フィンランドとスウェーデンでは BCG 接種後の骨病変が接種10万に対し1を超える頻度で発生し、スウェーデンでは1975年以降接種を中止し、フィンランドは Glaxo ワクチンに変えて再開した。

化学予防

小児では接触者中の感染者を中心に、成人では硬化性病巣の認められる者、抵抗力を低下させる要因のある者(糖尿病、ステロイドの使用等)等に対して、ほとんどの国で化学予防が行なわれている。

患者の発見

いずれの国においても、患者発見方策の重点は、有症状時の受診の促進におかれている。発見の遅れの有無について、オランダ、西独、英国等ではサーベイランスが行なわれているが、日本の成績とあまり変わらない結果が得られている。ただし診断の遅れ (doctor's delay) が、移民に対してはみられないが、自国民に対して時にみられており、結核に対する関心の低下の影響を示している。

小・中学生に対するX線検査は原則として実施されおらず、チェコスロバキア、ノルウェー、スイス等では中学生のツ反陽性者にのみ1回だけ実施している。高校、大学生も東欧諸国の一部、スイスの一部、フィンランド等で2～3年に1回実施している程度である。成人では学校教職員、小児施設の職員等に対しては年1回の検診を義務づけている国が多いが、英国、スウェーデン等は実施しておらず、オランダも1982年で廃止した。成人に対する年1回の検診は東欧諸国で行なわれており、ノルウェーやフィンランドでは個人別にリスクに応じて検診を行なっている。

新患のなかで排菌が確認されている患者の割合は、50～60%の国が多いが、ユーゴスラビアは96%と著しく高く、デンマーク、スウェーデン、カナダも80%を超え、西独は30%と低くなっている。

治療

化学療法の処方、当初2～3カ月はINH・RFPにSMかEB、時にPZAを併用し、その後はINHとRFPで全体の治療期間は9～12カ月という国が多い。菌陰性例ではINHとRFPで6～9カ月とやや短くなっている。

入院期間は1～2週から長くても2カ月以内という国が多いが、ソ連は6カ月を超えている。

命令入所制度

感染性患者に対する命令入所制度は、東欧諸国のほかにノルウェー、イギリス、スウェーデン、フィンランド、カナダ等でも法律の規定としては存在しているが、実際にはアルコール中毒等で治療に非協力的な患者に対して、例外的に発動されている程度である。その際の経費は、100%公費で負担されている。

結核病床

東欧諸国とフィンランド、スイス、ベルギー等は、胸部疾患と結核を専門とする胸部病院をなお保有している。それ以外の欧米諸国では、総合病院の中の特別な病室または病棟に結核患者を収容するようになっている。

治療の経費

入院に必要な医療費は国、州等の公費、または健康保険で負担され、自己負担はない。外来治療の経費も大半は公費または健康保険で賄われているが、オランダ、ベルギーは10～20%自己負担部分がある。

問題点

先進諸国、ことに西欧と北米では自国民の結核は極めて少なくなり、低成長経済の制約のもとに、結核対策は漸次縮小されつつある。しかし一方では、外国人労働者や移民による結核の持ち込み、中での発生がみられている。サーベイランス体制の強化によつて、これらの事態に対応しているのが西側諸国の現状である。東欧諸国の対策は日本の対策に類似している。

特別講演 II

[4月12日(火) 11:00~12:00 A会場]

座長 (京大胸部研) 大 島 駿 作

臨床免疫学的に見た結核発病の要因

奈良県立医科大学 三 上 理 一 郎

緒 言

近年、免疫学の進歩発展はめざましく、結核においてはTリンパ球、マクロファージなどの役割が解明されつつある。一方、結核症の発病様式は数十年前の過去と今日では著しく異なり、既感染発病が大部分であることが厚生省結核実態調査(1973年)により明らかにされている。結核既感染者における結核発病様式は不明であるが、結核菌が古い病巣内で再び増殖し始め、結核が臨床的に発病してくると推測される。結核発病に影響する宿主側の危険因子として、糖尿病などの疾患、アルコール中毒、薬剤などが知られているが、青木は結核発病要因としてそれらのものが約10%を占めているにすぎないとしている(1979年)。

現代の免疫学によつて今日の結核発病機序を明らかにすることが、臨床家の私に与えられた過大な課題である。

I. 結核発病要因の検討

結核患者を日常診療していると、日常生活様式などに発病要因をうかがえる症例が少なくないことに気づく。これらの生活要因の関与を裏づけるために、奈良県の新登録結核患者の発病要因調査を行なった。

昭和55年度1年間における奈良県新登録結核発病患者721例中664例を対照に、患者対照研究を行ない、発病要因について検討した。その結果、就労年齢では心労、過労が対照群に比し患者群にかなり高率に認められ、心労、過労等で起こるストレスが発病を誘発する要因になっていることが示唆された。また60歳以上の高年齢者では、患者群にやせている者が著しく多く、また寝たきり等身体の動きが制限されている者が多くみられた。

II. 免疫学的検査法

1. PPD 反応・DNCB 反応その他の免疫皮膚反応

入院患者について PPD 反応だけでなく、DNCB 反応、PHA 反応、Candida 反応を行なった。DNCB 反

応は肺癌患者の細胞性免疫能の指標として最近よく使われている遅延型皮膚反応の一つである。方法は北郷らの方法に準じ、1% DNCB アセトン溶液 0.025 ml で感作し、2 週後、0.1% DNCB アセトン液 0.05 ml を判定用に用い、起こってくる皮膚反応を判定した。その結果、活動性肺結核患者 50 例においては 74% に低下を認めた。PPD 反応低下は 18% にみられた。患者群 PHA 反応低下は 20%、Candida 反応低下は 74% であつた。DNCB 反応、PHA 反応、Candida 反応からみた遅延型皮膚反応は、患者群で有意に低下していた。逆に液性抗体の IgG、IgM、IgA は患者群で高い傾向であつた。

2. KLH 反応

KLH(Keyhole Limpit Henocyanin) は深海貝の呼吸色素であるが、ヒト皮膚に感作すると遅延型皮膚反応を起こすだけでなく、血清抗体も産生され、液性および細胞性免疫能を同時に把握することができる。患者に 100 $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$ にて皮下感作を行ない、7 日後に 20 $\mu\text{g}/0.1 \text{ ml}$ にて皮内反応を行ない、次いで感作14日後に末梢血リンパ球を分離し、リンパ球芽球化反応を行なつた。感作前と感作14日後に血清・KLH 抗体価を測定した。その結果、肺結核患者38例では、コントロールに比し有意に皮膚反応が低下しており、芽球化反応も低下していた。血中抗体価については、特に患者、コントロール間に差を認めず、皮膚反応と、芽球化反応の間には正の相関を認めた。このことから、肺結核患者の多くで細胞性免疫が低下していることが推察できる。

3. NK 活性

最近、広義の細胞性免疫のエフェクター細胞として、T細胞、マクロファージのほかに、ナチュラルキラー(NK)細胞の存在が報告されている。肺結核患者のNK活性の動態を検討した。NK活性の測定は、末梢血リンパ球をエフェクター細胞とし、CML由来の培養株K562をターゲット細胞とし、 ^{51}Cr でラベルして、4時間混合培養し、上清中の遊離 ^{51}Cr を測定し、percent specific ^{51}Cr release を算出し、NK活性とした。活動性肺結核

患者では、年齢、性をマッチさせた健康人に比べて、著明に NK 活性が上昇していることが見出された。排菌状況により NK 活性を比較すると、初回治療例と慢性難治症例では有意差を認めなかつたが、治療による排菌陰性化例では上昇傾向を示した。

4. リンパ球サブセット解析

肺結核患者の細胞性免疫能について最近用いられ出した FACS (fluorescence activator cell sorter) により、リンパ球特異的モノクローナル抗体を用いて、初回肺結核発病患者の末梢リンパ球サブセットの解析を試みた。ヘパリン加末梢血により Ficoll-Hypaque 比重遠沈法により分離した 1×10^6 コの単核球を、FITC 標識モノクローナル抗 Leu-2 a (suppressor/cytotoxic), 抗 Leu-3 a (helper/inducer), 抗 Leu 4 (Pan T), 抗 Leu 7 (HNK-1), 抗体 $1 \mu\text{g}$ と反応させ、FACS を用いて、それぞれの陽性%, ならびに Leu-3 a (T_H)/Leu 2 a (T_S) 細胞比を求めた。その結果、肺結核発病患者では、Leu 2 a 細胞%の減少、Leu 7%の減少、 T_H/T_S 比の増加の方向が示唆された。

III. 発病要因に関する免疫学的検討

1. 活動性肺結核

長期入院例、持続耐性菌例を除く排菌陽性肺結核患者 150 例について、臨床的、免疫学的検討を行なつた。合併疾患として糖尿病、じん肺、膠原病、悪性腫瘍などが認められた。DNCB 反応の低下率は全体で約 60%, PPD 反応の低下は約 10%であつた。この中で免疫グロブリン

の上昇傾向、および IgE 上昇例が認められた。合併疾患の中で、悪性腫瘍、膠原病の合併例は DNCB 反応低下が多く、糖尿病、気管支喘息の合併例では DNCB 反応低下は少なかつた。

2. 慢性難治性肺結核

今日、肺結核患者の治療において、短期化学療法による輝かしき成果の中で、慢性難治性患者が残されている。しかし耐性結核菌を持続排菌しながらも、ほとんどシェーブを起こさない例がある。これらの患者の免疫能を解析する目的で、患者の X線病型と NK 活性、DNCB 反応との関係を検討した。今回、耐性菌を 1 年以上排菌している難治症例 28 例を対象とした。難治症例の NK 活性は健康人に比し有意に高値を示したが、初回治療例と有意差を認めなかつた。難治症例を NK 活性により高値群、中間群、低値群の 3 群に分けた。NK 活性高値群では全例が DNCB 反応陽性で胸部 X線上半広汎型であつたが、他方低値群では大部分が DNCB 反応低下し、X線所見も広汎型であつた。

結 語

結核の既感染発病の最終の機序は、細胞性免疫の低下であると考えられる。臨床例における種々の発病要因と患者の細胞性免疫の低下とを直接結びつけることは容易ではないが、宿主の生体防御機構の破たんが結核発病につながるものであることを強調し、このような観点からの今後の発病予防対策の推進を望む。

特 別 講 演 III

〔4月11日(月) 11:30~12:30 B会場〕

座長 (島根医大微生物・免疫) 齋 藤 肇

実験的非定型抗酸菌症

京都大学結核胸部疾患研究所 久 世 文 幸

はじめに

結核菌以外の抗酸菌 (非定型抗酸菌, AM) が人体に感染症を起こす (非定型抗酸菌症, AM 症) ことが確認されてから30年以上経過しているが, この間抗酸菌分類学のみざましい発展とともにその疫学, 臨床像の解明は着実に進んでいる。本邦 AM 症例の90%近くを占める *Mycobacterium intracellulare* 症は言うまでもなく, 最近罹患率の上昇が報告されている *M. kansasii* 症とともに, これら感染症に関する研究の重要性は日々増している。特に *M. intracellulare* が種々の抗菌物質に抵抗性を示すことから, *M. intracellulare* 症の治療は困難を極めており, 本症の治療術式の開発が AM 症研究の中で現在最重要課題であると考えられる。私どもは十数年来, AM に対する諸種薬剤の *in vitro* 制菌力ならびに治療術式開発に有用な感染モデルの作成に努力して来た。今回は *M. intracellulare* 感染モデルを中心に *in vivo* における実験的 AM 症の種々相について, 現在までに私どもが得た成績について述べ, 問題点をできるだけ明らかにしたいと考える。

I. AM に対する諸種薬剤の *in vitro* 制菌力

治療術式の開発は, 薬剤の *in vitro* 制菌力の検討から始まる。抗結核薬に関する成績によると, *M. kansasii* は RFP と TH に良好な感受性を有しており, CS, EB, SM, KM, INH にもかなり感受性がある。したがってこれらの薬剤を含む治療術式で治療効果が期待でき, 事実臨床成績もこれを裏付けている。しかしながら *M. intracellulare* に関しては時に CS, TH, または高濃度の SM, KM などに感受性が認められるのみで, また感受性の認められる頻度は低い。したがって適当な抗結核薬の組合せ, あるいは抗結核薬以外の抗菌薬の効果を期待して検索が行なわれている現状である。臨床成績では抗結核薬の少なくとも4剤以上の併用とか, ミノサイクリン, セファロsporin系薬剤, ST 合剤などを試みた

報告があり, ある程度の成績があげられている。私どもの *in vitro* 制菌力検討の結果でも, これを裏付ける傾向は認められるが, *M. intracellulare* の薬剤感受性が, 特に保存株を使用した場合不均一であり, この現象が *in vitro* 感受性, ことに併用効果の正確な評価を妨げる原因の一つになつていると考えられる。

II. *M. intracellulare* の集落形態と *in vitro* 感受性ならびにマウスに対する virulence

従来, oleic acid-albumin agar, 7H10 agar, cornmeal glycerol agar 上で数種の異なつた集落形態が観察されている。私どもの cornmeal glycerol agar 上での観察では, 透明な薄い集落 (smooth transparent, T), ドーム状の不透明な円形集落 (smooth domeshaped opaque, D), その中間型 (intermediate, IM), 粗な集落 (rough, R) の主として4形態が認められた。患者株でできるだけ分離後早期のものを観察すると, ほとんどの株がTまたはIMを示しており, 低頻度でDとRの混在が認められ, 時にRのみを示す株が散見される。DはTから 10^{-5} ~ 10^{-4} per cell generationの頻度で生じる mutantと考えられており, 私どもの印象でも, この変異はかなり高頻度にかかるようである。またRはIMから高頻度で生じると考えられた。私どもは患者分離株4株(2株はTとDとの混在, 2株はIMとRとの混在)からそれぞれの集落形成菌を可及的純粋に分離し, おおのの抗結核薬ならびに一般抗生物質 Tobramycin, Gentamicin, Cephalothin に対する感染性を比較検討するとともに, 同時に同じ菌を用いて各集落形成菌のマウスに対する virulence を観察した。

現在までの結論として, (1) D形成菌は他に比べ多くの薬剤に感受性が高く, RFP に特に顕著な差が認められる, (2) T形成菌とR形成菌はマウスに対してD, IM形成菌より強い virulence を示す, の2点が得られた。(1)の事実は, 保存株を用いた薬剤感受性の成績に影響することが十分考えられ, 新鮮分離株の使用の必要性を

示唆し、(2)の事實は、感染モデル作成時に留意すべき点であろう。

III. AM のマウス感染モデル

M. avium 感染モデルに家兎が使用された初期の報告をはじめとし、種々の実験動物を用いた成績を文献にみるが、私どもの目的である *in vivo* における薬剤効果の検討には多くの匹数の処理を要し、また現実的に場所、実験動物の価格などの面から小動物を用いた感染モデル作成が望ましく、私どもはマウスを対象として検討を開始した。(i) 実験的 *M. kansasii* 症。10⁶~10⁷ 生菌単位の ddY 普通マウス尾静脈接種により、5~6 週で脾の顕著な腫大とともに肺に播種性の肉眼的病変を生じ、腎病変も高率に出現することがあり、本症感染モデルにマウスの使用は可能である。肺、脾からの経時的な生菌数の推移とともに観察すれば、種々の治療術式の詳細な比較もできると考える。単独薬剤では TH, RFP, SM, EB などが治療初期に効果があり、併用術式では TH・SM・RFP, EB・SM・RFP が効果がある印象を受けた。今後より強い virulence を持つ菌株の検索が残された課題である。(ii) 実験的 *M. intracellulare* 症。従来報告が *M. kansasii* 症を対象としたものがほとんどであるのをもみても、実験動物に *M. intracellulare* 症を作成するのが困難であることは容易に推察できる。私どもは数年前、米国株 TMC 1469 を用いて ddY 普通マウスの静注感染モデルによる治療実験を試み、本学会に報告している。経時的な臓器内生菌数の観察で2~3の抗結核薬併用術式の効果を推測できたが、(1) 非治療マウスで得られた肺病変は病理組織学的所見を含め軽微である、(2) 非治療マウスの臓器内生菌数の推移からみて、実験期間中にマウスが進行性病変を起こしたとは断定できない、の2点が明らかになり、あらためて [1] virulence のより強い菌株の選択、[2] 静注以外の感染ルートを検討、[3] ddY 普通マウス以外のより感受性の高いマウス系統の検索、[4] マウス感染防御力修飾の可能性、[5] 実験期間の再検討などの課題に直面した。あらためて米国分離

株5株と私どもの患者分離株5株を用い、臓器内生菌数の推移、臓器病変の肉眼的所見、臓器重量の推移、肺、脾、肝、腎の病理組織学的所見などの指標を用い、さらに被検菌の小川培地での性状、conmeal glycerol agar 上での集落形態をも関連づけて観察した結果、小川培地で dysgonic な発育を示し、conmeal glycerol agar 培地上で T 集落形成菌である本部分離株1株が ddY 普通マウスに対して極めて virulence の強いことを見出だした。本菌は肺に強い病変を起こし、マウス通過を数回繰り返しているが、病変発現は安定しており、10⁷~10⁸ 生菌数の接種で、肺内生菌数は菌接種後6週で約100倍、12週で10,000倍近くに増加し、6週で肺の肉眼的病変(粟粒型)が明らかになり、肺、脾重量はそれぞれ約2倍、5倍となる。感染後12週では全マウスに腎病変が出現し、約80%に肝病変が認められる。本感染モデルを用いて抗結核薬とミノサイクリン、セフェレキシンを含んだ数種の多剤併用術式の効果を検討したが、本モデルの有用性は実証された。検討した術式はいずれも3剤以上の多剤併用であるが、上述のすべての指標で治療効果がみられたが、マウス実験の結核症にみられるように一時的な臓器内生菌の消失がみられず、治療中止とともに再び菌の増加がみられ、本感染症の治療の困難さが示唆された。本菌を用いたマウス系統別感受性の成績では、BALB/c, C57BL/6 で脾、肝の病変は顕著なものがあり、ddY とともに有用である。感染ルートとしては、腹腔内感染、吸入感染ともに良好な感染モデルが得られた。種々の宿主防御力修飾の実験結果についても述べた。

ま と め

以上、*Mycobacterium intracellulare* の1菌株によつてマウスに慢性進行性病変を起こすことができ、感染モデル作成の目的は一応達成された。今後種々の治療術式の検討、病変の病理組織学的検討、AM 症発症要因と発症機転の検索に本感染モデルが有用性を発揮することを期待している。

シ ン ポ ジ ウ ム

シンポジウム I

これからの結核患者管理のあり方

—臨床と公衆衛生の接点から—

〔4月11日(月) 13:30~15:30 B会場〕

座長 (結核予防会結研) 森 亨

「患者管理」ということばの意味は、使う人や状況に応じてずいぶん変わりうるが、さしあたり「患者に対する治療の効果を最大限のものとし、また患者やその周囲にいる人々の不利益を最小限にするために行なわれる措置」というようなところが、このことばの一般的な用法といえよう。措置の内容を項目で羅列すれば、服薬管理、脱落防止、接触者指導、管理検診等々となり、さらにはこれらの措置が円滑にとられるための体制作りも、やはり患者管理事業に含めることも多い。したがって患者管理はすぐれて行政的なものであり、同時に医学的、とくに治療学・疫学に基礎をおくものである。

日本の結核対策の中で、患者管理は法制化され、制度化されている点で重要な位置づけを与えられているとはいえる。しかし、現在その内容が果して上に述べたような治療学・疫学等の進歩に充分見合ったものになっているだろうか。患者管理のための「活動性分類」が作られたのが1959年、「指導区分」が今の形に整えられたのが1955年、その他関連する大部分の手順が作られたのは1970年よりはるかに以前である。この10数年間の結核研究の進歩や認識の変化、また疫学的状況の変化——たとえば治療・診断における細菌学的所見の重視、RFPを中心とする治療の革命的進歩、患者数の激減と特定リスク層への偏在化、医師・国民双方の結核軽視傾向等々に現在の患者管理体系が充分即応しているとはいえない。本学会で患者管理が正面からシンポジウムの演題としてとり上げられるのは、第36回総会(1961年)の「結核管理の再検討」(座長:重松逸造)以来20余年ぶりのことである。おりから1982年の公衆衛生審議会結核予防部会の答申でもこの問題へのとり組みがうたわれており、この学会の企画はそのような点からみてまことに時宜を得た、意義深いものといえる。

このような重大な意味をもつた本シンポジウムの座長の役を、経験・力量ともに乏しいにかかわらず引き受けしたのは、前川学会長から、シンポジストとして第一線で活躍する若手の専門家を依頼すること、その他に助言者としてより広い視野から問題に関して発言する演者

を依頼することを、助言し承諾していただいたからである。

シンポジストとしては公衆衛生・産業衛生・臨床と広い専門分野から集まっていたことができた。それぞれ結核管理については深い造詣をお持ちの方で、どの問題についても経験や見識を聞かせていただけるものとおもわれる。一応プログラムのようなかたちに発言内容の分担を設定したが、あくまでも便宜上のことである。中には「生活・就労の制限の実情」のように、本シンポジウムのために全員共同で行なつた調査もある。シンポジストおよび助言者、座長全員の参加により以下のような問題に対する最善の回答を作り上げたいと願つて準備を進めてきた。

近年の結核化学療法への進歩は、治療の短期化を可能にしたが、その効果の重要な指標にいわゆる「再発」の頻度がある。治療実験ではこの指標値は知られているが、日常診療の成績としてはどうか。それが発生する時期に関する分析の結果によつては、治療終了後のいわゆる経過観察(不活動性)のあり方についても従来のものとはちがつた考え方が生れてくるのではないか。

強力な治療により極めて急速に排菌を止めることが可能になつた現在、いわゆる「感染性患者」にこれまでのような物理的隔離を始めとする強い措置がどの程度必要か。あるいはそのような措置が比較的必要な患者がいるとすればどのような人々か(排菌がなくてもX線上空洞があれば「感染性」か?)。発病のリスクの高い子供に行なわれている予防投薬の適応はどのくらい妥当なものか、この子供たちの投薬終了後のあつかいはどうすればよいか。結核の治療上安静は不必要であることはすでに立証され、またその考え方は広く実践されているが、その実情はどうか。地域により、職場により、そして何よりもたまたま患者を受け持った医師により、生活や就労の規制の指示内容が違ひはしないだろうか。新しい指示体系を表示するものとして現在の「指導区分」は妥当なものだろうか。(とくに断つておくが、この発想は、結核患者である勤労者のいわゆる療養に関する権利の保

障とは別次元のものである。患者が人間らしく生活しながら治療を受けるという結核治療学の一つの目標への到達度を現実の条件下で見ようとするものである。良くも悪くも治療の結果として作られた一群の呼吸機能障害を持つ人々については、現在その全国的な人数の推定値すら知られていない。医療・福祉両面でまさに結核問題として大きな残された課題である。これらの人々に対する生活面での指導はどうあるべきか、予後は、発生の防止は一。

本シンポジウムでカバーしきれない患者管理の問題も少なくない。また問題の検討をするのに医師以外の職種参加が必要な点も多い。本学会の性格を考慮して概ね以上のような点に焦点をあてて討論を行なうこととしたが、その成果をもとに、より広範な討議がなされ、新しい患者管理体系が早急に確立されることを望みたい。

これからの結核患者管理のあり方

助言（結核予防会結研） 青木 正和

わが国の結核患者管理制度は1961年に確立し、結核対策の重要な方策の一つとして実施されてきた。一方、患者管理の方法や重点は、結核医学の進歩に応じて常に改善されていくはずのものである。制度は固定を望み、学問は進歩を求める。患者管理の実施上、しばしば矛盾が生ずることとなる。今回、当シンポジウムがとりあげられるにあたり、患者管理のあゆみをふりかえり、学問と現実の矛盾点を明らかにし、先進諸外国の患者管理の実態も考えながら、わが国の今後の結核患者管理のあり方について考察したい。

1. 最近の日常診療における再発

(大阪府布施保健所) 上田 博三

[はじめに]

専門施設が行なつた肺結核治療に関する対照研究はこれまでに多数報告されており、病状、処方、治療期間等からみた再発率は概ね明らかにされている。しかし地域における日常診療での再発については不明の点が多く、ために保健所が実施する回復者管理は、すべての事例に対し一律というのが現状である。RFPを含む初期強化療法の普及した今日、個々の事例に見合った効率的な管理方式の確立は当面の課題と考えられるが、こうした観点から保健所が管理する回復者のその後の経過を調査し、再発の実態を検討した。

[対象ならびに方法]

昭和50年から昭和53年の4年間に大阪府4保健所、大阪市2保健所に登録された初回治療例を本研究の対象と

した。

調査方法は登録時の背景因子、病型、菌所見、発病要因、治療期間、受療した医療機関、治療内容、終了後の経過等の項目からなる調査票を用い、登録票から転記し集計することとした。

[成績]

1. 前記の条件を満たすものは3,286名で、このうち肺結核初回治療終了者すなわち肺結核として登録され治療削除となつたものおよびなお管理中のものは2,584名であり男1,650名(63.9%)、女934名(36.1%)であつた。これら初回治療終了者から治療再開となつたものは102名(3.9%)で、うち菌陽性による再治療例は44例(1.7%)、X線所見の悪化によるものは15例(0.6%)であり、他は治療再開理由が明らかでなかつた。

2. これら再治療例102名とそのうちの菌悪化例44名について、初回治療終了者2,584名を母集団として、その要因を分析した。以下有意差を認めたものをあげると、再治療となつた102名については、①性別では男性、②年齢別では60歳以上のもの、③職業別では商人・自営業、日雇労働者、農林漁夫、④不規則治療例および治療中断例、⑤糖尿病合併でかつ飲酒癖のあるもの、⑥胃切除後のもの、および⑦菌陰性化時期の遅延であつた。菌悪化による再治療例では、①性別で男性、②年齢別では60歳以上のもの、③不規則治療例および治療中断例、④糖尿病合併でかつ飲酒癖のあるもの、⑤菌陰性化時期の遅延するものであつた。一方、有意差を認めなかつた要因は、①登録時病型、②登録時菌所見、③登録年度、④受療機関の種別、等であつた。

3. 治療終了後から再開までの期間は102名中93名(91%)が36か月以内であつた。

4. RFP・INHの併用処方では重症例に多く用いられる傾向があり、3,286名中の登録時菌陽性例では53%、陰性または不明例では26%、空洞を有する症例では47%、無空洞例では25%の割合であつた。また昭和50年から53年の4年間でRFP・INH併用処方は全症例の15.3%、23.9%、43.7%、53.6%と年々増加していた。

5. 初回処方内容についてみると、RFP・INH併用群では、治療再開となつたものの率は3.2%で、その他の処方群の4.3%と比べて低率であつたが有意差は認めるには至らなかつた。

6. 再治療例のうち12か月以上の規則的受療をしたものは48名(47%)で、菌悪化による再治療例だけでみても20名(46%)であり、治療再開となつたものの半数以上は治療期間が12か月未満であるか、不規則治療例であるという患者管理上の問題点があつた。

7. 前記の初回治療例3,286名の他、化学予防を受けた小児が522例あり、これについても調査したところ、

このなかから4名の化学予防終了者からの発病例をみたが、うち3名は家族検診により予防内服となつたものであり、その他の検診等により予防内服となつたものからでは、412例中1名の発病者を目に過ぎず、その1名の発病者もH型として発病したということであつた。

[考察ならびに結論]

肺結核の再発についての定義は、菌所見による悪化とX線所見の悪化の一部のものと考えられるが、日常診療においては治療再開が真の再発なのかどうか判断に苦しむことが少なくない。今回の調査では治療再開となつた102名のうち、菌悪化にX線所見の悪化例をすべて加えても59名であり、他の43名については明確な治療再開理由は認められず、医療機関の公費負担申請のまま再治療となつているケースが大部分であつた。再治療例はすべて再発としたならば、その要因としては、男性、高齢者、健康管理上未組織であること、糖尿病やアルコール依存症の合併、胃切除歴および菌陰性化時期が治療開始後4カ月以上にわたるもの等であつた。

特に菌陰性化時期が遅延するものに再治療率が高いことおよび再治療例の半数以上が治療開始後の最初の1年間に患者管理上の問題があつたことをあわせて考えると、治療開始後1年間の患者管理を充分に行なうとともに、適切な情報把握を行なつてその後の回復者管理に役立てて、特に前記のような要因を持つものについての重点的な回復者管理を行なうことが望ましいと考えられる。一方、それ以外のものについては再治療率は比較的low率であるので、従来の一律的な回復者管理のあり方を見直すことができるものと思われる。

今回、RFP・INH併用群での再治療率は他群に比して、低率ではあつたものの有意差は認められなかつたが、この処方重症例に多く用いられたことに関係があるとも考えられるので、今後更に検討を加えたい。

初感染結核として化学予防を実施するに当つては、発病率が極めて低率であつたことから化学予防の対象者を確認する明確な基準を設けるべきであろう。

(沖縄県名護保健所) 比嘉 政昭

(1-1) 管理検診よりの悪化(肺結核症)

沖縄県では昭和50年より、結核予防会結核研究所の協力のもとにコンピュータによる結核サーベイランスシステムを導入していることは皆さん御存知のことと思いますが、更に沖縄県の結核患者の入院患者は、大多数が国立療養所沖縄病院と今春閉鎖された県立糸満療養所で治療され、在宅患者も集中的に県内の7つの保健所で治療されており、他の公的、あるいは民間の病院や医院で治療されている患者は、極少数で、入力されるデータの精度管理やデータのフィードバックが容易であるという特徴

があります。今回使用したデータは昭和51年から56年までの管理検診を受診した患者のデータを基に分析したものである。登録時新登録であつた患者の性別、年齢階級別、排菌の有無別、RFPの使用有無別の化学終了時点からの12カ月まで、13カ月から24カ月まで、25カ月から36カ月まで、および37カ月以降の悪化率を検討してみた。悪化とは、再排菌例だけでなく、レントゲン上の悪化も含まれている。シンポジウムまでには排菌者のみの悪化も検討してみたい。悪化率は受診件数に対する割合であり、同一人が1年に2回受診すれば2件となる。人年法による悪化率は目下検討中である。

[結果] この期間の総受診件数は13,318件で、99名(0.74%)の悪化例が発見されている。登録時菌陰性者からの悪化は男女とも差がなく、男は4,535件の中から23名(0.51%)、女は2,974件中18名(0.61%)の悪化であつた。経年的にみても全く同様な傾向を示している。登録時菌陽性者からの悪化は、男は3,978件中44名(1.11%)の悪化であるのに対し、女は1,831件中14名(0.76%)の悪化で、女が低くなつている。しかし、男女とも治療終了後25~36カ月で最も悪化率が高く、男1.60%、女1.23%となつている。次にRFP使用者と無使用者の悪化率について検討してみる。RFP使用者の受診件数は4,102件あり、その中から29名(0.71%)の悪化をみていて、初回登録時排菌者群からの再発は0.95%であり、排菌なし群からの悪化は0.55%である。RFP無使用者の受診件数は9,216件で、その中から70名(0.76%)の悪化をみており、そのうち、登録時排菌のあつた群からの悪化は1.01%であり、排菌なし群からの悪化は0.54%である。RFPの使用の有無にかかわらず、同様な傾向を示し、登録時排菌者は、非排菌者の約2倍の悪化率である。肺結核症の治療成績に、年齢階級の因子が大きく影響することは前回の学会でも既に発表したことであるが、RFPの使用の有無にかかわらず、60歳以上の群では悪化率が高く、しかも、男でそれが著明にあらわれてくる。RFP使用なしで、登録時排菌ありの60歳以上の男の悪化率が一番高く、2.69%(297件の受診者中8名の悪化)にものぼつている。

(1-2) 初回治療者と再治療者の菌陰転化率の検討(肺結核症)

昭和50年から55年までに新発または再発で登録された肺結核症の患者で排菌のあつた1,453例を検討した。そのうち初回治療例は1,290例、再治療例は163名であり、再治療例は全体の11.2%を占めている。初回治療例の塗抹陽性例は886名で、68.7%であるのに対し、再治療例に占める塗抹陽性例は100名で、61.3%であり、排菌の面からみた重症度には差はない。空洞の有無別も総数でみる限り、初回治療の方の空洞有りが41.0%で、再治療

例の方の空洞有りが40.5%で、差がないと言える。年齢は、再発例の方が50歳以上の構成比が高いが、それは約11~12%である。

〔結果〕 初回治療例の6カ月目菌陰転化率は84.9%であり、12カ月目の陰転化率は91.3%であった。再発例の6カ月目菌陰転化率は74.6%であり、12カ月目の陰転化率は83.0%であった。詳細についてはシンポジウムで報告したい。

(1-3) 予防投薬後の発病

昭和51年から56年までに予防内服をうけた子供の中からの肺結核症の例が1例と肺外結核の例が1例あるが、詳細な検討は今後も期待できない。

(1-4) 患者の就労・生活規制の現状

沖縄県の状況について報告したいが、現在データ集計中なので、シンポジウムで発表予定である。今回の抄録では細かいデータのバックグラウンドについては説明を省略してあり、シンポジウムで報告したい。

2. 感染性患者の管理

(愛知県美浜保健所) 藤岡 正信

〔調査目的〕

昭和36年の結核患者の登録制度開始以来、結核患者の分類として活動性分類が使用され、長い間保健所における患者管理や定期報告等に用いられ効果をあげてきている。しかし、近年の RFP・INH を含む強化治療の普及により、早期の菌陰性化や治療期間の短縮化が得られるようになり、現行の活動性分類に基づく管理では、現実に適さなくなっていることも事実である。本シンポジウムでは、RFP・INH を主軸とする短期化療時代における結核患者管理について、患者の重症度(レ線病型、菌成績)と関連して、その予後(結核死、慢性排菌)および接触者の感染・発病の実態について調査し、現行の活動性分類について再考したい。

〔調査対象・調査内容〕

1) 愛知県の結核サーベイランス情報から、昭和55年に登録され、登録時の活動性分類が明らかであった2,333名を対象とした。この対象について、昭和57年11月までに入力された情報より、結核死、慢性排菌(登録1年以降に排菌のみられた者)を選び、登録時の重症度と比較した。

2) 昭和51~55年に愛知県知多保健所に登録された結核患者733名の家族約2,200名について、登録から2~7年間の経過を登録票より調査し、二次発病、小児の②の発生率、ツ反成績等について検討した。

〔調査結果〕

1) 昭和55年の登録患者2,333名の内訳は、有空洞・

塗抹(+)³⁰⁰名、同培養(+)⁷²名、同菌(-)⁴⁴⁰名、空洞なし・塗(+)¹⁰²名、同培(+)⁹²名、同菌(-)^{1,140}名、肺外183名であった。昭和57年11月までの情報では、結核死56名2.4%、慢性排菌52名2.2%がみられている。結核死でみると、菌成績別では塗(+)^{3.8}、培(+)^{3.4}、菌(-)^{1.9}、肺外0.5と菌陽性では陰性に比して約2倍の高率な死亡がみられた。また空洞の有無別では、有り4.3、なし1.5で空洞有りは約3倍の死亡率であった。しかし、結核死56名中43名は1年以内の死亡で、登録時の菌成績不明のものも多く、現在調査中である。一方、慢性排菌では塗(+)^{5.7}、培(+)^{6.0}、菌(-)^{1.0}、肺外1.2と排菌例からの発生が著しく高率であり、空洞有無別では4.2、1.2と3.5倍の発生率の差がみられた。このように登録時の排菌の有無および空洞の有無はともに結核患者の予後に強く関係するが、菌陰性化後の空洞についても同様に予後に影響があるか否かも検討したい。

2) 結核患者家族の2~7年間の経過観察で、23名の二次発病と38名の②が登録された。二次発病の年齢は20歳未満8名、20~49歳10名、50歳以上5名、②は2/3が乳幼児・児童であった。結核、②とも登録直後の家族検診または6カ月以内に診断された者が8割以上を占め、6カ月以降の発病例は少数であった。また、②の大部分はBCG既接種児でツ反強陽性に対するものであった。二次発病、②の発生率は、菌成績別にみると、塗(+)^{1.5}、4.2、培(+)^{0.9}、5.5、菌(-)^{0.3}、0.8、肺外では0.0という結果であった。また、空洞の有無別による発生率は、ありでは0.9、2.5、なしでは0.4、1.3となり、家族内の二次発病、あの発生は排菌の有無により強く影響することが推察された。治療開始6カ月以降の空洞の有無と家族からのその後の発病についても、現在検討中である。

〔まとめ〕

①登録時の空洞の有無は、結核死に影響することが強いが、慢性排菌では排菌の有無による影響が強い。②家族への感染発病の危険度は、空洞の有無との関係は低く、排菌の有無に強く関係する。③二次発病患者は初発患者診断直後に発見されることが多い。

3. 予防投薬後の発病

(沖縄県名護保健所) 比嘉 政昭

1. (1-3) 参照

4. 患者の生活・就労規制の現状

(国鉄中央保健管理所) 信友 浩一

〔従来の生活・就労規制の考え方〕

同一症状・所見（呼吸器症状の有無、排菌の有無、病型）で治療方式も同じであるにもかかわらず、管理医ごとに特徴ある規制区分が患者に課せられている。この現状が合理的であるとするなら、各管理医ごとに集計された治療成績（排菌の一定期間後の陰性化率、あるいは再発率など）はある一定範囲に分布していなければいけない。今回の調査（鉄道管理局ごとの最近2年間に発生した結核患者を対象とした「結核患者の生活・就労状況調査票」での集計）からは、スライドに示すとおりである。また、治療成績の間接示標である、「抗結核剤内服率」での同様の比較を試みようとしたが、このような情報はルーチンにはとられていないようなので、できなかつた。いずれにしても、日常の患者管理が規制・治療内容と治療結果とを関連させて、効果を自己評価できる体制にはなっていないことがわかつた。

〔新しい考え方の視点〕

1) 入院という規制が、患者にとって有効に作用する（抵抗力の回復・維持、治療の徹底）のは勿論だが、同時に患者を社会から隔離するという、ある意味で非人間的なものでもあつた。治療の中に、合理的な有効さのみが期待される時代ではなくなり、人間性の尊重・個別性への理解も要求され始めている背景がある。短期化学療法の発想の源には、この人間性への理解があり、その現われであるといえよう。

2) 患者にとつても、未感染者にとつても、規制・治療の共通の目標は、「非感染性化」にあるといえよう。治療が、発病の原因となつた条件（持続する過労・心労、ストレス、アル中など）を取り除くことから始まるということに異論はなかりう。問題は、次に続く化学療法の達成度である。達成度の短期的示標を、排菌の陰性化と定義し、長期的示標として「再排菌なし」と明確にして、そうすることで各患者の治療プログラムが明快となり、患者自身の病識も自ずから高くなつて、治療が中断されることなく達成されることになる。そのことで未感染者も所期の目標である感染から免れるということが達成できる。

このような流れの中で、「規制」の応用が合理的に行なわれることが期待される。

3) 以上のように新しい患者管理は、合理的、かつ非合理的（人間性の尊重）なものが期待されているわけだから、管理効果が常に治療の最終責任者（主治医？保健婦？）単位で評価を受けなければならないシステムを必要とすることになる。すなわち、短期的示標（排菌の陰性化率）のみで治療を正当化したり、患者の人間性を無視した、また合理的な根拠のない規制を加えるといつたことを排し、誰でもが納得できる（すなわち public な）患者管理を目指しているが故に、微視的ではなく巨視的

・連続的な患者管理責任者単位で評価しなければならないのである。これがプライマリーケアである。

5. 肺機能障害者の管理

結核予防会結研附属病 杉田 博宣

〔目的〕

近年本邦における結核は、集検による早期発見と化学療法の進歩普及、その他の要因が相俟つて青壮年のそれは激減してきたが、発見の遅れや、あるいは術後の拘束性障害、不適切な治療による耐性菌の出現、グラム陰性菌感染等の併発症のために、心肺機能が悪化し、呼吸不全に陥る例が少なくないが、これに対する認識は、一般にまだ充分とはいえず、したがつてその実態の把握およびその対策は、不十分なのが現状である。今回結核研究所附属病院における結核に基づく呼吸不全患者の病態およびその推移について検討し、診療上の問題点およびその対策について若干の知見を得たので報告する。

〔方法〕

i) 昭和52年3月より昭和54年12月までの2年10カ月に当院で1,492例の患者に対して施行された動脈血ガス分析4,666検体のうちCampbell, Bates等の呼吸不全の定義($Pa_{O_2} \leq 60$, $Paco_2 \geq 49$)に合致した382例中、既往または現在結核に罹患しており、かつ手術後の一過性の変化等を除く結核に基づく呼吸不全患者、男性49例、女性22例、合計71例を対象とし、既に死亡（昭和55年10月17日現在）している31例については、カルテより情報を拾集し、生存例に対しては、下記のアンケート調査により情報を追加した。

ii) 呼吸不全にお陥りやすい要因を分析するために、呼吸不全群71例中42例と年金、性、結核の発病時期がほぼ合致する昭和54年から昭和55年にかけての入院患者から非呼吸不全群42例を無作為的に抽出し、カルテより情報を得て比較検討した。

iii) リファンピシンが、広く使われるようになった昭和54年から昭和56年にかけて本院に入院した病型I型、または拡がり3の初回治療、重症結核症患者59名を、短期間後に呼吸不全に陥っているかどうか、カルテおよびアンケート調査から情報を得て検討した。

〔アンケート調査項目〕

1. 5年前と現在（死亡群においては死亡1カ月前）の生活状況。
2. 5年前と現在の酸素の使用。
3. 5年前と現在の呼吸困難。
4. 咳嗽。
5. 喘鳴。
6. 喀痰の有無。

7. 喀痰有りとの回答者に喀痰の性状と量。
8. 医療機関への受診状況。
9. 5年以内の入院経験とその期間。
10. 結核と初めて診断された時期。
11. 最後に抗結核薬を服用した時期。
12. 気胸歴。
13. 手術歴とその種類と時期。
14. 医療機関への希望。

〔成績〕

1) 呼吸不全群の5年前と現在の生活状況、呼吸困難の程度、酸素の使用状況等が、経時的な増悪傾向を示した。

2) 呼吸不全群のほぼ全例が、呼吸困難、咳嗽、喀痰、喘鳴等の何らかの自覚症状を訴えている。

3) 呼吸不全群の受診状況、入院状況を見ると、71例中27例(38%)の患者が入院中で、5例を除いては、何らかの感染症が入院理由となつている。また1カ月毎に外来を受診しているものが、24例(34%)を占め、外来受診中の患者の中では、もつとも多く、適切な受診間隔であろう。

4) 71例中28例(39%)の患者が、手術を受けており、胸郭成形術、全肺切除等、大きく肺機能を減少させるような術式が、大半をしめている。

5) 呼吸不全群の胸部 X-P 上の肺病変の拡がりを、みてみると、肺実質の荒廃と思える異常陰影が主体で、呼吸不全に陥つた症例が、71例中40例あり、そのうち36例が、初診時学会病型の拡がりが、3であつた。

6) 呼吸不全群の合併症(増悪因子)を、生存群と死亡群に分けてみると、前者では、40例中合併症として、感染症が19例に関与しており、一方後者では、31例のうち感染症が23例(74%)に関与しており、とくに緑膿菌を始めとするグラム陰性菌による感染、耐性結核菌、非定型抗酸菌症が、問題となつている。

7) 呼吸不全群と非呼吸不全群を対比してみると、呼吸不全群に術後の経時的悪化が示唆され、肺病変の拡がりが大きく、また心電図上の異常が、有意に多く、肺のみでなく心肺機能不全への移項が示されている。

〔考案、結論〕

結核に基づく呼吸不全の予後は極めて悪くその対策として

- 1) 発見時重症結核患者の要因の除去。
- 2) 適切な治療をほどこし、またなぜ感染症を、合併しやすいのかを検索し、耐性結核菌、緑膿菌の出現等の合併症を防ぐ。
- 3) 呼吸不全に陥つた患者を登録し、日頃の病態を把握し、緊急時にそなえる。
- 4) 労作の程度の具体的基準をもうけ、動きすぎないように、指示できるようにする。
- 5) 補助呼吸器の使用を、最小限度ですませられるように患者を管理する。
- 6) Performance status を確保するための家庭内酸素の公費負担制と、効率の良い携帯用酸素ポンプの開発等、予防を含めた呼吸管理体制の確立が望まれる。

シンポジウム II

ツベルクリン反応の臨床的意義

〔4月12日(火) 13:20~15:20 A会場〕

座長 (京大胸部研) 泉 孝 英

はじめに

座長 泉 孝英

1907年, Pirquet によつて始められたツベルクリン反応は, 76年の長い歴史をもつ世界で最も広く行なわれている皮膚反応である。しかしながら, 成立機序の詳細に関しては, 今日なお幾多の問題点を残していることも事実である。今日, わが国において行なわれているツベルクリン反応は,

1. 結核菌感染の有無の検出
2. 細胞性免疫機能の判定
3. 結核と他疾患との鑑別

のいずれかをその目的としているが, 結核症の減少してきた現在では, 1. よりも 2. あるいは 3. を目的として行なわれることが多くなつてきている。個人史を記させて頂きたい。昭和35年に卒業した私が, 最初に選んだ課題は, “ツベルクリン反応, 特にその伝達因子に関する研究”であつた。諸般の事情から, 研究に挫折を來した39年頃, 関東労災病院牛尾耕一氏が医学のあゆみ39巻1号(昭36)に寄稿された“Sarcoidosisの病因と結核菌”なる総説に巡りあつたのが一つの転向点であつた。ツベルクリン反応陰性化の機序の解明から, 逆にツベルクリン反応の成立機序をさぐることを目的としてサルコイドーシス症の研究に着手した。以来, 過敏性肺臓炎, 慢性ベリリウム肺, 特発性間質性肺炎, 膠原病性間質性肺炎, びまん性汎細気管支炎, さらに肺癌と臨床研究の枠を拡げてきたが, 研究の原点となつたのは, 常にこれらの疾患群に共通して認められる“ツベルクリン反応の陰性化現象”であつたと言える。また, 陰性化の機序解明を通じて, 病因解明, 発症機序の解明への足がかりを得るべく, いくばくかの実験, 研究を進めてきたことも事実である。第58回日本結核病学会総会シンポジウムの課題として, 前川暢夫会長からツベルクリン反応を与えて頂いたことに感謝したい。

シンポジウム「ツベルクリン反応の臨床的意義」においては, このシンポジウムを結核病学会会員のためだけ

のシンポジウムとはしないために, あえて本学会に馴染みのうすい先生方にも分担, 演者をお願いすることとした。したがつて, 結核の専門家の先生方からは当然いくつかの異義, 異論の出ようことが予想されるわけである。逆に, 私としては, これを期待してのことであり, フロアからの活発な討論をお願いしたい。

最後に, シンポジウムの内容だけでなく, このようなシンポジウムの試みに対する批判をも含めての特別発言を, 基礎の立場から桂義元氏に, 臨床の立場からは岡田静雄氏をお願いした。

1. ツベルクリン反応の成立機序

(大阪府立羽曳野病) 露口 泉夫

ツベルクリン皮膚反応は, 結核菌感染の, また, その結果としての抗結核免疫が成立していることの証左としてよく知られ, 他方, ヒトにおける遅延型過敏反応の原型として, ひろく知られてきた反応である。反応における血清抗体の直接的な関与はなく, 細胞成分により, その反応が未感作正常個体に受身移入しうることは, 既に1945年に Chase により報告されている。他方, *in vitro* における抗原刺激によるリンパ球の分裂幼若化反応が, *in vivo* でのこの遅延型皮膚反応をよく反映しているといわれる。そこで, これら *in vitro* での反応の解析も含めて, どの様な細胞が反応に関与し, ツベルクリン反応を成立させているのか, したがつてまた陰性反応, アレルギーはどの様な場合にもたらされるのかといった点に関して, われわれの得た成績を中心に考察を行なつた。

1) Tリンパ球の関与

ツベルクリン遅延型皮膚反応がリンパ球様細胞により正常動物に受身移入しうることは, Chase により報告されて久しい。我々は, この細胞が感作個体のTリンパ球に属することを, モルモットを用いた実験で明らかにした。即ち, Metaxas らが報告している local passive transfer の系を用いて, 結核菌感作モルモットの局所リンパ節細胞と抗原 PPD を, 正常動物の皮内に注射することにより, ツベルクリン反応が受身感作しうることを

観察した。ヒトのTリンパ球がヒツジ赤血球を結合しロゼットを形成する性質があるが、同様にモルモットのTリンパ球はウサギ赤血球とロゼットを形成する性質をもっている。上述の受身感作は、このウサギ赤血球とロゼット形成性のTリンパ球によつてのみ移入可能であり、non-Tリンパ球には受身感作能はなく、non-Tリンパ球を加えることにより、むしろTリンパ球による受身感作に対して抑制効果がみられた。

2) マクロファージの関与

マクロファージは遅延型反応における最終的なエフェクター細胞であるが、他方、抗原による特異的なTリンパ球の感作時において、その抗原情報をTリンパ球に提供する段階でマクロファージが必要とされる。このことは、*in vitro*における抗原刺激による分裂幼若化反応において、いわゆる付着細胞を除去すると反応のみられないこと、そこへ付着細胞を追加することにより反応が回復すること等より確かめられた。この際、免疫応答遺伝子産物である Ia 抗原を表面にもつマクロファージが重要な役割をしている。

3) 非特異的細胞動員による反応の増強

ツベルクリン皮膚反応の場においては、多数の細胞の浸潤像が組織学的に観察される。これらは PPD に特異的に感作されたTリンパ球以外に、多数の非特異的なリンパ球の動員によることは、*in vivo*での細胞移入実験等によつて報告されている。われわれは *in vitro* の系において解析を行なつた結果、抗原 PPD による特異的Tリンパ球の活性化に引き続くところの、多数の非特異的なリンパ球が活性化され、反応によつていること、そして、これら非特異的なリンパ球の活性化は、特異的な感作Tリンパ球から分泌される可溶性因子によりもたらされることを観察した。また、かくして動員され、活性化をうけて多数の無関係なリンパ球からも、最終的なエフェクター細胞であるマクロファージを活性化させうる物質が放出されることをみた。

4) 反応に調節的に働く細胞

免疫反応系において反応に調節的に作用する細胞の存在が知られている。ツベルクリン反応においても同様であり、代表的なのがサプレッサーマクロファージであり、サプレッサー T 細胞であろう。Ellner らはツベルクリン反応陰性の結核患者の末梢血リンパ球は PPD 刺激による分裂幼若化反応は弱く、これより付着細胞を除去することにより反応が増強されることを報告している。われわれもまた、しばしばツベルクリン反応の減弱を来す結核性胸膜炎患者の末梢血リンパ球中には、反応に抑制的に働くマクロファージおよびTリンパ球が存在することを、その機能的考察から、またモノクローン抗体を用いたTリンパ球のサブタイプの解析から明らかにしてき

た。これら抑制的に作用するTリンパ球およびマクロファージは相互に作用しあつているものと考えられる。また難治性結核で常に多量の排菌のみられる患者において、IgG の Fc レセプターをもつTリンパ球が、PPD 刺激で増加し、分裂幼若化反応に抑制的に作用していることも観察した。以上、われわれの得た成績等から、ツベルクリン反応の場での細胞レベルでの反応を考えてみると、結核菌で感作された個体に PPD を皮内注射した場合、まず PPD 特異的感作Tリンパ球の活性化がマクロファージ系の細胞の介在でなされる。その結果、生物学的活性をもつた可溶性因子が放出され、多数の非特異的な細胞が動員、活性化をうけ、これらの細胞から更にマクロファージを活性化さす物質の放出と、それによるマクロファージの動員と活性化がもたらされる。活性化マクロファージからは種々の生物学的活性をもつメジエーターが放出され、組織学的にはリンパ球、単球および多核白血球等の細胞浸潤、うつ血などとなつてあらわれる。細胞レベルでみると、特異的反應相とそれに引き続く非特異的反應相の2段階に分けて考えられる。

以上の考察にも基づいて、ツベルクリン反応の無反応、アネルギー状態がいかなる場合にもたらされるかを考えてみると、1) Tリンパ球、マクロファージの機能障害、2) 抗原の過剰状態 (antigenic "overload"), 3) サプレッサー細胞の存在および増加、4) 血清因子の関与、5) 皮膚反応局所の感受性の低下、などが考えられよう。

2. ツベルクリン反応陰性結核. 非定型抗酸菌症のツベルクリン反応

(京大胸部研内科1) 倉沢 卓也

〔目的〕

ツベルクリン反応(「ツ反」)陰性結核患者の病態を、その背景因子、臨床所見や臨床経過より検討した。また、非定型抗酸菌症の「ツ反」についても同様に検討した。

〈ツベルクリン反応陰性結核〉

〔対象〕 昭和52年4月より同53年3月までの5年間に当科および関連病院に入院した肺結核患者のうち、一般診断用 PPDs (0.05 μg) 皮内反応陰性の32例および疑陽性29例の計61例(男45例, 女16例, 24歳~90歳)を対象とした。なお本症の診断は、結核菌培養陽性37例, 臨床診断21例, 剖検診断3例である。

〔結果〕 結核の既往を有する患者は14例で、47例は初回治療例である。入院時、合併症のない症例は28例(A群)、種々の合併症を伴う症例は33例(B群)で、合併症は、糖尿病17例, 悪性腫瘍8例, 副腎皮質ホルモン剤投与5例(気管支喘息2例, 自己免疫疾患3例), 肝硬変2例, 腎不全1例である。入院時胸部レ線の学会分類

は、肺結核、胸膜炎併発6例を重複して、I型1例、II型28例、III型21例(粟粒結核3例)、胸膜炎17例であったが、A群では、胸膜炎単独10例(35.7%)、胸膜炎併発2例(7.1%)と胸膜炎例が多く、胸膜炎単独例を除き、有空洞率50.0%、拡がり「2」以上77.8%(拡がり「3」22.2%)であり、B群では、胸膜炎単独例は1例、併発例は4例(12.1%)で、有空洞率は62.5%、拡がり「2」以上は93.7%(拡がり「3」31.3%)と重症例はB群に多く排菌もA群12例(42.9%)、B群25例(75.8%)とB群に高率であったが、合併症による悪影響と思われる、胸膜炎例に疑陽性例の多い点を除くとA・B群とも病型とツ反陰性との関連は明らかではない。入院時検査のうち、末梢血白血球数は、3例が4,000以下、25例が8,000以上(10,000以上は14例)を示し、33例は正常であり、A・B群間に差を認めなかつたが、末梢血リンパ球数は、A群では1,500以下が、不明1例を除き13例(48.1%)に対し、B群では不明2例を除き21例(67.7%)と高率にリンパ球減少を認めた。一方、血清蛋白量はA群は、不明5例を除き7例(30.4%)が6.5g/dl以下の低蛋白血症を示したが、B群は不明5例を除き15例(53.6%)が6.5g/dl以下であった。血清アルブミン値で比較するとA群は23例中10例(43.5%)が、また、B群は、28例中、17例(60.7%)が3.0g/dl以下で、3.5g/dl以上はおのおの、3例(10.7%)、6例(21.4%)とA群、B群共に低栄養状態が一つの背景として推測される。また血清ch.E値もA群50.0%、B群42.4%が低値を示していた。抗結核化学療法は、剖検診断の3例や一部軽症例を除き大部分がSM, INH, RFP, EB, KMの3~4者併用で施行され有排菌例37例のうち、早期死亡の1例を除き、排菌持続期間は、入院時のみ13例、1カ月後まで陽性9例、2カ月後まで陽性7例、3カ月後まで陽性6例、6カ月後まで陽性1例で化学療法は、A群・B群ともに有効であり、治療面における「ツ反」陰性の悪影響は認められない。死亡例は悪性腫瘍合併の5例と肝硬変合併の1例のみであった。化学療法中の「ツ反」の経過は、入院時確認診断用 PPDs (0.5 µg) 陽性の15例を除く46例中、経過観察例は、1カ月後18例(陽転8例、陰性10例)、2カ月後1例(陰性)、5カ月後1例(陰性)と、追跡が不十分であったが、1カ月後陽性例はA群8例中5例、B群10例中3例とB群の陽転率は低い傾向にあるように思われる。

<非定型抗酸菌症のツベルクリン反応>

喀痰培養持続や手術時標本より、非定型抗酸菌を培養しえた症例で、一般診断用「ツ液」を施行した症例を対象とした。原因菌は、大部分 *M. intracellulare* で、一部 *M. kansasii* である。多くは、既往に肺結核症を有し、一部は結核症の既往のない、また、結核治療中、中途より非定型抗酸菌の排菌を認めた症例である。これらの症

例の「ツ反」は、約3/4が陽性で、疑陽性、陰性例のうち確認診断用 PPDs (0.5 µg/dl) 施行例では、ほぼ全例が陽例であった。臨床所見では肺結核症例に比べ、白血球数増多、CRP 陽性や低蛋白、低アルブミン血症例は少なく、血沈亢進も軽度であり、臨床所見に乏しい傾向にある。

〔結論〕

「ツ反」陰性結核患者は約2%とされているが、近年、いわゆる“compromised host”の免疫能低下による opportunistic infection としての本症に対する注意が喚起され、免疫学の進歩とともに「ツ反」アレルギーが再び注目されている。私どもの症例の約半数は、種々の合併症を有し、また全体の約1/4症例は胸膜炎症例であった。臨床所見では、多くがリンパ球減少や血清アルブミン低値を示したが、病型や拡がりとの関連は認められなかつた。予後は合併症とも関連するが、多くは良好で、有効な化学療法により病状も改善し、排菌症例ではほとんど3カ月以内に菌陰性化が得られ、化学療法の効果は著明である。化学療法の開始後の「ツ反」の経過は、追跡例が少なく不十分ではあるが、一部、病変の改善にもかかわらず陰性の持続する症例も認められた。

非定型抗酸菌症の「ツ反」は、症例の多くが、*M. intracellulare* 症であるが、約3/4で一般診断用 PPDs に陽性で、やや陰性率が高いが、確認診断用 PPDs 施行例では、ほぼ全例陽性であった。本症の多くは結核症例に比べ臨床所見に乏しく、結核菌 PPDs 陽性が過去の結核感染によるか、交叉反応によるものかは不明である。

3. 細菌性肺炎、ウイルス・マイコプラズマ肺炎における細胞性免疫能とツベルクリン反応

(長崎大学第2内科) 鈴山 洋司

ウイルス感染に伴つて、細胞性免疫が一過性に低下することは、最初急性麻疹感染中にツベルクリン感受性が失われることから推測されている。その後、風疹、水痘、帯状疱疹、インフルエンザ、サイトメガロウイルス感染症等のウイルス感染症の病初期や、麻疹、ムンプス、ポリオ等のワクチン接種後に遅延型皮膚反応の陰性化や、試験管内リンパ球反応性の低下することが明らかにされている。

マイコプラズマ感染症は、全年齢層にみられるが、5~11歳に最も多く、次いで15~30歳の若年成人に多く、60歳以上の高齢者には少ない。その流行は、インフルエンザのように爆発的 (pandemic) なものではなく、周期的に地方病的に小流行 (sporadic, endemic) の型で発生するとされている。流行を引き起こす条件は、抗体の保

有率が左右されるとされていて、前回の流行によつて獲得された抗体価が漸次下がってきた時点での保有率によつて次の流行が規制されることが考えられており、その周期は3～5年である。マイコプラズマ感染症においても細胞性免疫が成立していることは、遅延型皮膚反応、試験管内リンパ球幼若化反応やマクロファージ遊走阻止能などによつて証明されている。細菌性肺炎の病像は、近年の老齢人口の増加や抗生物質の発達とともに著しく変貌してきている。その第1は、老人性肺炎の増加により基礎疾患のある肺炎が多いこと、第2に、各種基礎疾患の制癌剤、ステロイドホルモン剤、放射線や人工透析などによる治療下での併発症としての肺炎が多いこと、第3に、起炎菌不明の肺炎が増加していることなどである。免疫学的には、細菌感染は一般に2つに大別され、結核菌などの細胞内寄生性細菌は細胞性免疫を誘導し、それ以外の菌は体液性免疫を誘導しやすいものとされているが、高齢者や特殊条件下に発症する肺炎に際しては、単に起炎菌の問題のみならず、宿主側要因との関連が重要であり、細胞性免疫と体液性免疫の両者が同時に関与するものと考えられる。今回、教室の過去8年におけるマイコプラズマ肺炎患者のツベルクリン反応について検討し、さらに昭和57年4月から11月までに教室および関連病院に入院した各種肺炎患者について、T細胞、PPDやPHAによる皮内反応と試験管内リンパ球幼若化反応などの細胞性免疫能を病初期と回復期において施行したので報告する。

(1) ツベルクリン反応の陰性化率

マイコプラズマ肺炎47例、クラミジア肺炎3例、細菌性肺炎48例の計98例の肺炎患者のツベルクリン反応について検討した。病初期にツベルクリン反応が施行されたマイコプラズマ肺炎47例では、15例(31.9%)が陰性、5例(10.6%)が疑陽性で、陽性は27例(57.4%)であり、陰性と疑陽性を合わせると42.6%と高率に陰性化がみられた。クラミジア肺炎3例では、2例が疑陽性、1例が陽性であった。一方、細菌性肺炎48例中、ウイルス抗体価の上昇を伴った細菌性肺炎21例では、5例(23%)が陰性、6例(28.6%)が疑陽性で、10例(47.6%)が陽性であった。陰性であった5例中3例はPHAによる皮内反応も陰性を示した。ウイルス抗体価の上昇を伴わない細菌性肺炎27例では、4例(14.8%)が陰性、3例(11.1%)が疑陽性、20例(74.1%)が陽性で、陰性の4例中2例はPHA皮内反応も陰性であった。細菌性肺炎全体では、48例中18例(37.5%)が陰性もしくは疑陽性を示したが、この18例中15例は61歳以上であった。

(2) ツベルクリン反応陰性化と末梢血リンパ球数

細菌性肺炎48例、クラミジア肺炎3例、マイコプラズマ肺炎1例の計52例を対象とし、末梢血リンパ球数とツ

ベルクリン反応陰性化との関係を検討した。リンパ球数が1,000未満の10例におけるツベルクリン反応では、3例が陰性、4例が疑陽性と高率に陰性化を示した。しかし、リンパ球数2,000以上3,000未満の17例におけるツベルクリン反応でも5例が陰性、3例が疑陽性であった。

(3) ツベルクリン反応陰性化と試験管内リンパ球幼若化

細菌性肺炎48例、クラミジア肺炎3例、マイコプラズマ肺炎1例の計52例を対象とし、病初期と回復期におけるPPDとPHAによる試験管内リンパ球幼若化反応を施行し、ツベルクリン皮内反応との相関について検討した。ツベルクリン反応陰性の10例中、PPDによるリンパ球幼若化の低下は6例に、PHAによるリンパ球幼若化の低下は4例に認められた。

今日、肺炎の背景因子は多様化しており、特に老人やCompromised hostにおける肺炎では、宿主免疫機能が肺炎発症の要因となつている。各種肺炎にみられるツベルクリン反応陰性化現象について、その免疫動態を文献的に検討し、考察を加えたい。

4. サルコイドーシスにおける類上皮細胞肉芽腫病変形成とツベルクリン反応陰性化現象

(京大胸部研内2) 長井 苑子

サルコイドーシスは、類上皮細胞肉芽腫病変形成を主徴とする原因不明の全身性疾患である。臨床的には、免疫不全の徴候、易感染性などは示さないが、臨床検査所見上は種々の免疫異常を伴っている疾患である。なかでも、本症の活動度と並行して、ツベルクリン反応を始めとする各種の遅延型皮膚反応の低下あるいは陰性化現象がみられることは、旧くから注目されてきた事実である。

サルコイドーシスの活動期症例では、60～70%の症例は、ツベルクリン反応陰性を示す。しかし、治癒後は、大部分の症例は陽性反応を示している。本シンポジウムでは、サルコイドーシスにおけるツベルクリン反応陰性化現象とその機序について自験成績を中心に、若干の考察を試みることにする。

ツベルクリン反応の成立機序としては、ヒトではPPDに対するmemory cellに対して、絶えざる抗原刺激があり、effector T cellが産生され、用意されているとみなされている。effector T cellは、PPD抗原と反応して、LCF, MCF, MAF, MIFなどの種々のリンフォカインを産生する。このリンフォカインの作用によつて、monocyte/macrophageを主とする細胞の集積“ツベルクリン反応”が成立するものと説明されている。したがつて、この過程のいずれのレベルでの異常によつてツベ

ルクリン反応陰性化がもたらされるかが検討課題となるわけである。

(1) 細胞レベルでの検討

1) 活動期ツベルクリン反応陰性のサルコイドーシス症例が、治療後は再陽転する成績から memory cell のレベルでの異常は考えがたいものである。

2) memory cell から effector cell への step の障害が予想されるが、memory cell, effector cell の算定技術のない以上、種々の成績からの推定の域を脱しえないものである。

3) 遅延型反応の effector cell は、helper cell と同一の cell population であろうとの動物レベルでの報告を前提として PPD による *in vitro* での免疫グロブリン産生反応を用いて、サルコイドーシス症例における helper 活性についての検討を行なった。サルコイドーシス症例の T cell の helper 活性は、cellogenic system でみる限り、健常人よりも低下していた。しかし、ツベルクリン反応の陽性・陰性とは直接関連のない成績であり、helper 活性のレベルからのみ陰性化を説明することは困難であった。

4) サルコイドーシス症例のリンパ球に、PPD (100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を加え培養し、cell proliferation を検討した。サルコイドーシス症例のリンパ球は健常人に比較して低い反応性を示した。しかしながら、cell proliferation のレベルでもツベルクリン反応の陽性陰性との間には、直接の関連性は認められなかつた。

この所見は、cell proliferation が、リンフォカインの産生とは関連しない事実であることを示す成績であるのかもしれないし、サルコイドーシスでは、何らかの抑制物質によつて、cell proliferation のみが抑制されることがあることを示す成績であるとも理解される。

サルコイドーシス症例のリンパ球を PPD とともに培養し、その培養上清の MIF 活性をみた成績では、一定の傾向は認められなかつた。また、遊走亢進因子の産生を示す成績すら得られていることは、リンフォカインのレベルだけで、サルコイドーシスにおけるツベルクリン反応陰性化現象を説明することはできないことを示すものである。

5) 遅延型皮膚反応は、末梢血 hot rosette T cell 数と相関するとの報告 (Edelman et al., 1976) から、サルコイドーシス患者の末梢血リンパ球に *in vitro* で、low dose (not mitogenic, not antigenic) PPD を加え、37°C 4時間反応させ、PPD の T cell の hot rosette 形成におよぼす影響についての検討を行なった。

サルコイドーシスのツベルクリン反応陽性例では、PPD 刺激を加えると無添加群に比べて hot rosette cell が不変または増加するが、ツベルクリン反応陰性例では、

有意に hot rosette cell が減少するという、ツベルクリン反応との関連性を示す成績が得られた。この hot rosette cell の増加は、OKT 4⁺ cell (helper/inducer) の増加と関連した現象であつた。ツベルクリン反応陰性例での hot rosette 形成減少の機序としては、lymphotoxin 様物質の産生による cell killing によるものではなく、B cell あるいは monocyte 系の細胞が、inhibitory に作用している可能性のあることを示唆する成績が得られている。

6) suppressor monocyte/macrophage, suppressor T cell が、ツベルクリン反応の陰性化に関与しているのではないかという点に関しても、若干の検討を試みた。

ツベルクリン反応における effector cell の産生あるいはリンフォカインの産生レベルとの直接の関連性は不明であるが、免疫グロブリン産生反応あるいは hot rosette 形成反応でみる限り、一部の症例では、macrophage が抑制的に作用している成績が得られた。

Suppressor T cell に関しては、ツベルクリン反応の陽性、陰性と末梢血中の OKT 8⁺ cell (suppressor/cytolytic) の増減とは関連しないとの成績が得られた。また免疫グロブリン産生反応のレベルでも、OKT 8⁺ cell が必ずしも抑制的に作用しない成績も得られている。

(2) 血清レベルでの検討

サルコイドーシス患者の血清は、マウスにおける遅延型反応の誘導を抑制するとの成績が得られたが、この場合もツベルクリン反応の陽性、陰性との直接の関連性は認められなかつた。その他、サルコイドーシス患者血清は、SRBC との rosette 形成を抑制するあるいは白血球の遊走を抑制するとの報告が行なわれているが、ツベルクリン反応との直接の関連性を示す成績ではない。

(3) まとめ

現在までの検討成績では、サルコイドーシスにおけるツベルクリン反応陰性化現象を単一の機序によつて説明することは困難であつた。陰性化を引き起こす多様な要因が同時に、サルコイドーシスの病像の多彩性、予後の多様性をもたらしているものとも考えられる。

5. 悪性リンパ腫における細胞性免疫機能とツベルクリンアネルギー

(名古屋市大) 高田 勝利

ツベルクリン反応(ツ反)は遅延型過敏反応の1つであり、細胞性免疫機能の指標として担癌患者の病状、予後判定に古くから用いられた検査法である。遅延型反応の成立には抗原特異的反応性T細胞のみならずマクロファージを始めとする反応局所での細胞およびT細胞やそ

の他の細胞の出す因子で集結する浸潤細胞が関与している。今回は免疫反応臓器のリンパ節そのものが侵される悪性リンパ腫のツベルクリンアレルギーについて遅延型反応成立における各反応相の関与を最近の免疫機能検査法を用いて検討した。

〔対象〕

悪性リンパ腫29例でその内訳はホジキン氏病は4例、非ホジキン性リンパ腫25例であり、放射線、化学療法例も含めた。Stage 分類ではI期1例、II期8例、III期12例、IV期8例である。非ホジキン例での組織型では大別して口胞性5例、びまん性20である。

〔方法〕

T細胞の非特異的免疫機能検査として、T細胞実数、PHA, ConA, PWM による幼若化能および分裂、分化能の指標としてTリンパ球コロニー形成能、また単球の関与も併せて検討した。さらに PPD 添加による *in vitro* 幼若化能、コロニー形成について調べた。また液性因子として免疫複合体 (IC) も Clq を用いて検討した。

〔成績〕

悪性リンパ腫29例でのツ反は平均直径 5 mm 以下例(65.5%)、5~10 mm は4例(13.8%)、10 mm 以上の陽性は6例(20.7%)であった。また陰性アレルギー率はホジキン氏病では100%、非ホジキンでは56%、組織型別では口胞性で80%、びまん性で72%、stage 分類ではI期0%、II期40%、III期70%、IV期66.7%であった。リンパ球機能との関係は表に示すごとくツ反平均直径より3群に分類した。末梢リンパ球および単球数と3群間には有意な関係は認められず、また細胞性免疫能の指標としての芽球化率、また PPD による特異的抗原においても関係は認められなかつた。抗体依存性細胞障害能においてはわずかに陽性群で高値を示した。Tリンパ球コ

ロニー形成能でも3群間で関係は認めなかつたが陽性群では T-Cell Growth Factor (TCGF) 添加前後ともに高い傾向を示した。また IC では29例中28例は正常値を示し、陽性率は低値であつた(表参照)。

〔考察〕

ツ反が免疫機能全体を表わし、特に細胞性免疫能の指標といわれている。今回取りあつた悪性リンパ腫ではツ反アレルギーが高率に認め細胞性免疫能低下を示したが、ツ反平均直径とTリンパ球比率、芽球化とは相関を認めず、陰性アレルギーの原因としてリンパ球の量的、質的異常以外にも他の要因の関与が示唆された。また経過の長い症例や、化学療法、放射線療法例も含まれており、種々修飾をうけているものと考えられ、今後はリンパ球マクロファージ interaction および液性因子で集結する浸潤細胞の関与についても検討する予定である。

6. 癌患者における細胞性免疫能パラメーターとしてのツベルクリン反応

(徳島大第3内科) 曾根 三郎

癌患者の予後および治療に対する反応性を知る指標として、生体の免疫能とりわけ細胞性免疫能の測定が重視され、臨床の場で現在広く行なわれている。それには2つの理由がある。一つは宿主細胞性免疫能の低下が癌の進展につながり、予後と密接に関係すること。他の一つは過去10年余りにわたり、急速に普及した癌免疫療法を試みは、その臨床効果の判定および作用機序の解明に種々の細胞性免疫能パラメーターが必要とされたことがあげられる。細胞性免疫能パラメーターの中で最も古く、かつ広汎に使われている代表的反応としてツベルクリン皮膚反応(ツ反)があげられる。ツ反は手技の簡便さだけでなく、判定方法が容易なことも臨床的に用いられや

表 ツベルクリン反応とリンパ球機能検査

	平均直径 5 mm >	5~10 mm	> 10 mm
リンパ球数 (/mm ³)	632±445	1,116±868	759±253
単球数 "	345±300	290±176	381±90
T細胞比率 (%)	90.9±3.9	85.8±8.4	80.7±8.3
PHA (△CPM)	30,494±20,671	29,165±19,375	19,746±13,310
ConA "	29,614±13,474	17,746±13,890	23,763
PWM "	24,686±10,039	15,067±9,801	...
PPD "	8,961±6,905	9,427±8,583	2,966
ADCC (%)	50.4±13.0	50.3±14.5	61.0±9.0
Tリンパ球コロニー (対照 1,710±562/5×10 ⁵)	974±672	679±574	1,030±966
TCGF 加 Tリンパ球コロニー (対照 1823±652/5×10 ⁵)	1,642±718	902±623	2,305±1,206

すい根拠となつている。ツ反は組織学的にTリンパ球およびマクロファージを中心とした単核球系細胞浸潤を主体とした像を呈し、遅延型過敏症反応の代表的反応とされ、本邦では結核感染の多いこと、また BCG 接種の普及などにより、健常人の多くは結核菌に感作されていることが想定されることから、ツ反を癌患者の細胞性免疫能の指標として広く用いている。しかし、ツ反の強さは本来、個体の結核菌に対する前感作の強さに依存しており、反応の程度がそのまま生体の免疫能状態を反映するものではない。同時に、癌発生頻度の多い高齢者を対象とした場合、加齢による影響も考慮する必要がある。1950年 Logan が癌の進展に伴うツ反の変化を報告したのに始まり、ツ反すなわち遅延型過敏症皮膚反応の低下は種々の進行癌あるいは転移癌をもつ患者に多くみられることが知られるようになった。例えば Hughes らは122例の癌患者について、対照群は81%のツ反陽性率に比し、癌患者群では52%の陽性率低下を報告している。しかし、癌免疫という立場からのツ反の検討は1970年代に入り、腫瘍免疫学の著しい進歩の結果、活発になされるようになった。癌に対する生体防御機構を担う中心的な細胞として、癌特異抗原を認識し、反応する胸腺由来の細胞傷害性Tリンパ球、癌特異抗原とは無関係に殺腫瘍活性を発揮するリンパ球の亜集団である natural killer (NK) 細胞、および非特異的抗腫瘍活性を示す食食系細胞の単球-マクロファージの役割が明らかにされ、それら細胞性免疫能の測定および把握は癌患者の予後、あるいは治療に対する反応性を知る上で重要視されるようになった。同様に、遅延型過敏症皮膚反応もTリンパ球およびマクロファージ系細胞を主体とした *in vivo* での細胞性免疫反応として位置づけられることから、癌に対する非特異的な細胞性免疫能パラメーターとして用いられている。遅延型過敏症反応用に種々の抗原が使われている。例えば、ほとんどの健常人が自然感作しているものとして、ツベルクリンの他に、candida, mumps, streptokinase-streptodornase あるいは dermatophytin などがあげられ、いわゆる recall antigen と呼ばれ、数種類を組み合わせて実施し総合判定している。一方、健常人では全く接触感作を受けることのない化学物質を抗原として用い、感作抗原の認識から始まり、その記憶ならびに反応出現までの全過程の反応をみる方法がある。その抗原として、DNFB (dinitrofluorobenzene)、あるいは DNCB (dinitrochlorobenzene) が使われ、現在のと

ころ、最も定量性に富む反応とされている。しかし、ツ反に比し、判定に10~14日間を要し、手技的にも多少熟練を要することなどからルーチン化されにくい難点がある。一方、前感作を要せず、Tリンパ球の幼若化物質として知られる phytohemagglutinin (PHA) を用いての皮膚反応が細胞性免疫能の簡便な指標として臨床的に使われている。ツ反は DNCB 皮膚反応、および PHA 皮膚反応とかなり関連した動きを示すことが知られている。しかし、ツ反陰性例でも DNCB 皮膚反応あるいは PHA 皮膚反応にて陽性を示す場合もかなり認められることより、ツ反陰性例については細胞性免疫能パラメーターとして用いる場合、慎重に判定すべきと思われる。次に、癌の進展度あるいは予後を推定する上でどの程度ツ反は役立つのか、演者らは治療前の肺癌患者250例(肺癌98例、小細胞癌93例、扁平上皮癌59例)について検討した。ツ反陽性例は250例中162例(65%)であつた。細胞型別にツ反陽性率をみると、腺癌72%、小細胞癌65%、扁平上皮癌53%であり、扁平上皮癌患者が最もツ反陽性率が低かつた。さらに、performance status (PS) との比較でみると PS-3 および4を示す腺癌47例中18例(38%)はツ反陰性を示したが、小細胞癌でみると27例中15例(56%)がツ反陰性であつた。以上のごとく、ツ反の陰性化率は細胞型により、かなり変動しているも、癌進展の早い小細胞癌患者、あるいは扁平上皮癌患者の末期にはツ反の陰性化率が特に高いこと、さらにツ反は予後の推測にも役立つことが判明した。Israel らも451例の肺癌患者例で同様な成績を得ており、予後との関係についても、ツ反陽性者の50%生存期間は16カ月なのに比し陰性例では8.6カ月と短いことを報告している。しかし、留意すべき点として、ツ反は癌に対する細胞性免疫能をみる特異的パラメーターではなく、いわゆる生体の抵抗力の一部を反映した非特異的なパラメーターとして考えた方がよく、ツ反単独にて細胞性免疫能パラメーターとするには無理があり、できれば他のパラメーターを併用することが望ましい。さらにツ反の判定には被検者の年齢構成(例えば老化に伴いツ反は陰性化)を考慮に入れる必要がある。しかし一般に、ツ反陽性を示す時期の癌患者は生体の抵抗力が良いといえる。さらに、癌患者の予後および治療に対する反応性を適確にみるためには、経時的にツ反を繰り返し実施し、反応性の変化を検討することにより、診断的価値が高まるものと思われる。

シンポジウム III

結核化学療法強化をめぐる

〔4月12日(火) 15:20~17:20 A会場〕

座長 (国療刀根山病) 伊藤文雄
(京大胸部研) 中西通泰

結核は治癒せしめうる病気になつたとはいいいながら、なお持続排菌が止らないため、長期にわたる入院を余儀なくされている人たちが相当数みられる。その多くは現在の強化療法以前の治療による不成功例ともいえる人たちであるが、なお最近においても菌陰性化に失敗する例がみられる。最近発表されている多くの論文では、ほとんどの場合治療6カ月以内に、100%菌陰性化することが報告されている。多くの場合、そこでは各種条件をもつ患者が除外例として省かれており、全症例を拾いあげてみると、初回治療例といえども、うまくいかない症例が少数ながらみられるのが普通であろう。現在の治療薬剤による失敗例の中で最も多いのは、治療の不規則なことや副作用のため十分な治療が行なえなかつたものであろうと思えるが、なお発見の遅れや、個体の免疫不全、各種の合併症などの要因もみられる。このような現状をみると、結核治療の上でなおいくばくかのつめの余地が残されているのを感じる。今回結核化学療法強化をめぐるというシンポジウムを取り上げるに際し、以下のべるような各方面からの検討を行なつていただき、残された余地を少しでもつめることができれば幸であると考えている。検討していただく課題としては、まず第一に、われわれが現在手にしている抗結核剤の使い方について、試験管内実験および臨床成績からみた薬剤の組み合わせ方に関する問題をそれぞれ大泉、原両博士に、さらにわが国での評価は低い、諸外国では高く評価されているPZAについての再検討を池田博士にお願いする。また原博士には必要にして十分な治療期間についても併せて検討していただく。山崎博士には現在の強化療法でもなお不成功に終わった症例の検討から、うつべき手があれば模索していただきたいと考えている。一方少し問題は異なるが、最近の化学療法の評価は喀痰中結核菌の推移を中心になされるようになってきていることから、効果や悪化の判定にあつて胸部X線像をどう位置づければよいのか。今まで胸部X線像を重要視してきた大部分の医師にとっては、X線像を脱しきれない面があると思うので、その点池田博士から臨床成績に基づく見解をうか

がいたいと考えている。最後にリファンピシン以来とだえている新しい抗結核剤への期待を豊原博士に Griselmycin を中心に論じていただく。

以上の議論を通じ、結核化学療法が一段と充実されることを期待したい。

1. 試験管内抗菌作用からみた併用療法の強化

(東北大抗酸研内科) 大泉耕太郎

EB, RFP が開発され、これらを加えた強化療法が施行されたことにより、治療期間の大幅な短縮が可能となり短期化学療法 (short course) が指向された。現在、短期治療の長期予後観察成績が漸く集積しつつあり、その妥当性が明らかにされようとしている。このような短期治療を可能にし、かつ初回治療失敗例をほとんど皆無にしえたのは、EB, RFP、とりわけ RFP のすぐれた抗結核菌作用に負うところが大きい。現在10種を超える抗結核剤が臨床的に使用されている。これらの各種抗結核剤を作用機序、および抗菌作用の上から整理し、優劣を比較することにより臨床応用の際の参考に資したい。

抗結核剤は化学合成剤か抗生物質かに二大別される。INH, PAS, EB, TH, PZA は低分子の化学合成剤であり、これらは結核菌にのみ特異的に作用し、一般細菌には抗菌作用を示さない。

これに対し、RFP, CS および SM, KM などのアミノ糖類などの抗生物質は結核菌のみならず一般細菌に対する抗菌作用をも有する。

化学合成剤のなかで、すぐれた抗結核菌作用を有するのは INH であり、EB がこれに次ぐ。INH, EB の作用機序は現在までのところ正確には判っていない。しかし、この両者はともに対数増殖期にある菌にのみ作用し、かつ抗菌作用の発現のためには1~2回の細胞分裂を必要とする。INH または EB を作用させた結核菌の微細構造を電顕的に観察すると、核質とくに DNA のフィラメント構造の欠損とこれに伴う膜系の異常が認められる。細胞質および細胞壁固有の変化はみられない。放射

活性前駆体を用いた実験からも INH による DNA 合成障害を示す結果が得られていた。一方、PAS は構造上、パラアミノ安息香酸 (PABA) に類似し、かつ PABA は PAS の抗結核菌作用と拮抗する。この事実から、PAS の抗結核菌作用はサルファ剤の一般細菌に対する作用と同様に、葉酸合成阻害と考えられている。

抗生物質群のなかで、RFP は一般細菌に対すると同様に、結核菌の RNA 合成酵素 (RNA ポリメラーゼ) と結合し、メッセンジャー RNA の合成を阻害することにより、終局的に蛋白合成障害をもたらすことが、結核菌から部分精製した RNA ポリメラーゼを用いた生化学的実験結果から確認された。他方、SM, KM などのアミノ糖系抗生物質は細胞質内のリボソームに直接作用し、蛋白合成を阻害する。電顕学的観察結果によると、RFP 作用菌ではリボソームの基本構造は残存していることが多く、細胞質の凝集像は認められない。比較的早期に細胞質の空胞様変化と核の集中化が起こる傾向を示すものの、これらの超微形態学的変化は、RFP による RNA 合成阻害に引き続く二次的蛋白合成阻害を示唆する所見と考えられる。これに対し、SM, KM を作用させた結核菌の超微形態上の変化は細胞質の変性崩壊像を主とするものである。すなわち、リボソーム構造そのものの消失と細胞質における凝集塊の蓄積を主所見とする。これらの変化は SM, KM のリボソームへの直接作用と、これに続く蛋白合成阻害を示しているものと推測される。

標識化合物を用いたトレーサー実験の成績からも以上の超微形態学的観察結果に一致する結論が得られた。すなわち、結核菌に対する KM の作用機序はポリペプチド生成阻害と、これに引き続くリボソームの崩壊と m-RNA の離脱にあるとの結論を得た。以上のようなそれぞれ異なった作用機序に立脚した抗結核剤の試験管内抗菌力を最小発育阻止濃度で評価すると以下のごとくなる。すなわち、INH 0.025~0.05 $\mu\text{g/ml}$, RFP 0.05~0.2 $\mu\text{g/ml}$, SM 0.5~1.0 $\mu\text{g/ml}$, KM 1~5 $\mu\text{g/ml}$, EB 1~5 $\mu\text{g/ml}$, PAS 1 $\mu\text{g/ml}$ であるのが多くの報告の一致した成績である。ただし PAS は最小発育阻止濃度は 1 $\mu\text{g/ml}$ と比較的低値を示すものの、血清蛋白と結合するため生体内では著しく抗菌力が減ずるのは周知の事実である。

化学療法目的が宿主体内からの結核菌の根絶にあるとすれば、抗結核剤の評価には、最小発育阻止濃度よりは最小殺菌濃度がより重要な指標であるのは当然といえる。しかし、発育の遅い結核菌の場合、最小殺菌濃度の正確な測定は技術的に困難である。

そこで、INH, SM, PAS, EB, RFP を個別に、あるいは INH, SM, PAS および INH, EB, RFP の組み合わせ

せて、種々の濃度で間欠的あるいは持続的に作用させた結核菌を、薬剤非含有培地に移植し、①再増殖の有無、②再増殖開始までの lag time、③その後の増殖曲線、を観察した。これらの成績をもとに RFP, EB の臨床応用が短期療法を可能にし、かつ初回化学療法を可能にし、かつ初回化学療法失敗例をほとんど皆無にしたいゆえんを考察する。

2. 初回治療における薬剤の組み合わせと治療期間

(長崎大第2内科) 原 耕平

肺結核の短期強化療法については、すでに多くの施設においてその効果が認められている。我々は、抗結核剤を服用しやすく、かつ容易に外来治療に切り換えることができる RFP・EB・INH の3剤による組み合わせで9カ月治療を行なう方法をとってきた。それらの成績によると、4カ月目に全例菌陰性化がみられ、9カ月終了の時点で、基本病変の中等度以上の改善をみたものは81.7%、空洞の中等度以上の改善をみたものは79.0%の成績であつた。

今回は、早期の菌陰性化と治療への短期化を目指して、これら RFP・EB・INH にさらに早期にのみ SM を使用する4剤併用療法を試みたので、その成績をすでに我々が行なつた SM・PAS・INH および SM・EB・INH 3者の併用療法の成績とも比較しながら述べてみたい。

【投与方式】

RFP 450mg 毎日, INH 0.4g 毎日, EB 1.0g 毎日の組み合わせを9カ月行なつたが、SM は最初の1カ月を0.75g 毎日、それ以後は1.0g を週2回として2カ月間行なつて、3カ月で中止する方法をとつた。

【対象患者】

現在の段階で、9カ月の治療を終了したものが95例、6カ月の終了例が31例、6カ月未満のものが26例あつたが、脱落例が18例にみられた。対象患者の背景因子は、10~20歳代が28名(18.4%)、30~40歳代が56名(36.8%)、50歳以上が68名(44.7%)で、男性がその71.7%を占めた。基本病変では、乾酪性の因子を有する病変が大部分でその84.9%を占め、線維性因子のものが11.1%を占めた。空洞を有するものは85例(55.9%)、空洞のないものが67例(44.1%)であつた。対象患者の排菌状況は、培養陽性が71.0%であつたが、退院は排菌が止まつた後、可及的早期に行なつた。その結果、対象患者の平均入院期間はほぼ4カ月であつた。

【治療成績】

菌の陰性化は、1カ月後に55.9%、3カ月後95.1%で、以後持続的に排菌がみられたものがあつたため、陰性化

率は100%とならなかつた。当然のことながら、有空洞者の3ヵ月陰性化率は92.6%であつたのに対し、無空洞者では97.1%となつて、有空洞者の陰性化率が悪かつた。X線改善度については、目下検討中である。副作用については、26例にその発現がみられ、その主なものは発疹や発熱などのRFPによると思われる症状のほか、耳鳴、めまい、しびれ感などのSMによると思われる副作用も高率に認められた。

すでに我々が行なつたRFP・EB・INHでの9ヵ月治療を行なつた93例の成績と比べ、SMを加えた今回の4者併用の成績は、3ヵ月、6ヵ月の培養成績においてかなり劣り、また副作用の面においてもその発現率がやや大であつた。

3. PZA の評価

(国際南京都病) 池田 宣昭

結核化学療法の最終の目的は生体内結核菌の根絶である。このいわゆる *eradictive chemotherapy* が叫ばれて久しいが、RFP の出現までははるかに遠い目標でもあつた。当然のこととして細菌学的見地からみて、試験管内実験的には発育阻止力 (MIC) を、動物実験的には生残菌数を、また臨床的には菌陰性化率をもつて化学療法の強弱を判定するのが常であつた。しかし最近、特にRFP 出現後は、試験管内実験的には殺菌力 (MSC) を、動物実験並びに臨床的には菌再陽性率で化学療法の強弱を比較しうる時代となつた。また、更にすすんで短期化学療法の検討が数多く見られるようにもなつた。一般に結核菌は発育が盛んときほど薬の作用をうけやすいことは大方の認めるところである。逆に生体の免疫機構も含めて、何らかの原因で菌の発育が遅くなり、または止まつた場合薬剤の影響はうけにくくなる。即ちいつたん薬剤を作用させるときは殺菌効果を狙うべきであり、単に発育阻止効果を狙うべきではない。いつたん発育速度が落ち、いわゆる *dormant* の状態になればその殺菌(または滅菌)は厄介なものになる。また逆にこの *dormant* の菌をいかにして殺すかが今日の結核化学療法に残された大きな問題の一つでもある。さて、PZA はこの結核化学療法にいかなる役割を演ずるであろうか。少なくとも我国においては、その副作用の多い点も関係して臨床上用されなかつた抗結核剤の一つであつたことに異論はないであろう。1954年 McCune らの動物実験成績にもかかわらずあまり使用されなかつたのはいかなる理由からであろうか。INH, KM, EB, RFP と他に優秀な薬剤の出現も見過ごすわけにはいかないが、一方 *in vitro* で pH 6.5 の場合 MIC が $100 \gamma/ml$ 程度であること、したがつて殺菌効果などはとても考えられなかつたのも1

つの理由ではなからうか。また、動物実験的に検討された成績からもマウスの体重 kg 当り 1g 単位で投薬された場合を除き、あまり良い成績ではなかつた。ところが Fox らを始めとする短期化学療法の臨床実験成績は PZA を含む化学療法が菌陽転率という点で極めて優れていることを示した。その副作用率の低いことはともかくとして、はたしてそのような効果を *in vitro* で期待できるかどうか検討した。

試験管内実験的に薬剤の性能を比較検討する場合 A) 薬剤作用時間 (長短), B) 薬剤作用方法 (連続・間欠), C) 薬剤作用環境 (発育に不適当な条件等) が問題であり、更に判定時期として D) 発育阻止効果, E) 殺菌効果などがある。今回は主として B), C), D), E) の相互関係から PZA の性能を他剤と比較しながら考えてみたい。今回の実験では PZA を含む培地 pH は 5.5 とした。培地は 10% 血清加 キルヒナー液体培地、菌株は H₃₇Rv 株である。実験はシリコンスライド培養法により行なつた。薬剤作用温度が 37°C の場合、4 週間連続作用時の MIC は $15.6 \gamma/ml$ であり、MSC は $62.5 \gamma/ml$ であつた。週 2 回 24 時間作用時は同様に $125 \gamma/ml$, $\geq 1000 \gamma/ml$, 週 1 回 24 時間作用時は同様に $\geq 1000 \gamma/ml$, $\geq 1000 \gamma/ml$ であつた。連続作用時の MIC と MSC との差は 4 倍であり、INH 2 倍, RFP 2 倍に次いで少ないものであつた。殺菌効果を期待するには、発育は阻止するが殺菌はしない薬剤濃度の幅は狭いほどよいと考える。間欠作用時の場合は MIC, MSC とともに高値であり比較してもあまり意味はないであろう。以上の成績から PZA の間欠作用時は問題にならないにしても、連続作用時は、文献に見られるように *phagosome* 内 pH 5.0 前後と仮定すれば、そこに存在する結核菌にある程度効果を期待しえるかもしれない。しかし薬剤作用温度を 4°C とした場合は、他の抗結核剤と同様全く殺菌効果を示さなかつた。したがつて PZA の効果も、他剤と同様に、やはり結核菌の代謝が行なわれていることが前提のようである。また 4°C および 37°C での INH, EB および RFP それぞれとの併用効果も試験されたが MIC, MSC 共に併用効果を認めなかつた。しかし pH 6.5 で同様の実験を行なつた際に認めた EB-PZA, INH-PZA 間の一定濃度における殺菌効果の拮抗作用現象は認めなかつた。次いで発育に不適当な条件の一つである CO₂ 分圧の高い環境のもとでは PZA はいかに作用するであろうか。普通、培地上の空気を CO₂ で置換すると 4 週間では菌の発育をみない。したがつてその環境では菌の発育はあつても極めて遅いものと思われる。PZA $1 \gamma/ml$, $10 \gamma/ml$, $100 \gamma/ml$ および $1000 \gamma/ml$ において検討された。いずれも完全な殺菌効果は示さなかつたが生菌量の減少を認めた。この場合培地 pH はガス流入前 6.5 で

あるが、5日後には5.5に低下していた。この成績は pH が下がれば菌の発育が一定の速度まで落ちて PZA がその効果を発揮することを示している。pH 5.5, 4°C で作用させても全く効果を示さなかつた成績と比較して興味深い。以上わずかな成績からではあるが PZA の性能を評価すれば次のごとくであろう。

- 1) pH 7.4 と推定される体液中では殺菌効果は期待しがたい。
- 2) 食胞内 pH を 5.5 以下と仮定すれば、その環境ではある程度効果を期待できる。
- 3) pH 5.5 以下であれば、ある程度発育速度の落ちた菌にも一定の効果を期待できる。
- 4) pH 5.5 以下でも間欠作用では効果は期待しがたい。
- 5) pH 5.5 では INH, EB および RFP それぞれとの併用効果を認めなかつた。逆に pH 6.5 の場合、INH および EB と一定濃度で殺菌効果に拮抗作用を認めた。
- 6) 他剤と同様 4°C では作用効果を認めなかつた。

4. 化学療法不成功例の検討とその対策

(国療刀根山病) 山崎 正保

[目的]

肺結核症の治療の進歩は非常にめざましく、INH・RFP を主軸とした強化治療の開発は初回治療例では100%に近く、再治療例でも60~70%におよぶ菌(-)性化率をもたらすことに成功、また従来の長期治療から短期治療への著しい変革の引き金になったことは周知の通りである。しかし今日の初回強化治療例においてさえ、その大部分が再陰性化するとはいえ、再排菌、再悪化例が2~3%に、また強化治療の失敗、いわゆる永続排菌の可能性のある症例が1%近くに存在すること、さらに再治療例で永続排菌化する症例が20%近くに存在することは多くの研究者によつて明らかにされている。そこで再排菌例、陰性化失敗例をとりあげ、これらを一応化学療法不成功例として、その要因あるいは条件を、病気の経過中の病型病像の変化、合併症、出来事および耐性の推移等々の点から分析し、一方これらのいわゆる「おちこぼれ」症例をいかにして拾いあげるかを、治療の方法を通じて検討することを目的とした。

[対象と方法]

①当刀根山病院における初回治療例について。未治療、排菌培養陽性、中等度進展以上の症例で、6ヵ月以上の強化治療を行ない、2年以上にわたつて、排菌、X線像を確実に追求しえた症例を対象として、(a) 49, 50, 51年度の初回治療例で、強化治療(R)群、非強化治療(非R)群の両者間の再排菌・陰性化不成功例の比較。(b) 52,

53, 54年度の初回強化治療例による再排菌・菌陰性不成功例の要因の分析と陰性化への治療の検討。

②国療化研参加35施設から寄せられた52年以降の初回強化治療例および52年以降に初めて RFP を使用した再治療例のうちの再排菌・菌陰性不成功例の要因検討(一定のプロトコールで主治医自身の判断による因子分析の成績の集計)。

③再排菌とは菌陰性化が6ヵ月以上持続したのちに、1回でも培養(+)以上に再排菌を認めた症例とし、不成功例とは強化治療を行なつて、6ヵ月あるいはそれを越してなお排菌を認めたものとした。X線像の悪化は明らかに陰影の拡大・増悪を認めたものとし、その判定は主治医によつた。

[成績]

①刀根山病院の成績:(a) R群と非R群との再排菌・不成功例について、陰性化率、再排菌率および陰性化不成功率を以下に示すと、R群では176/185(95.1%), 5/185(2.7%), 4/185(2.1%)で、非R群は285/311(91.7%), 15/311(4.8%), 11/311(3.5%)であつた。R群の再排菌5例のうち4例、不成功例4例のうち3例は継続治療によつて陰性化に成功、非R群では前者が15例中の13例、後者が11例中の10例がそれぞれ継続治療とくに RFP の添加によつて、陰性化に成功している。したがつて永続排菌率はR群で2/185(1.07%), 非R群で3/311(0.96%)であつた。(b)(a)の成績を踏まえて、初回治療例838例の調査を行なつた。再排菌例は26/838(3.1%), 初回菌陰性化不成功例は12/838(1.9%), 両者はそれぞれ継続治療によつて大半は菌陰性化に成功したが、前者の4例、後者の5例にいわゆる永続排菌例を認めた。9/838(1.07%)。再排菌時の耐性をみるとH, H・Rともに耐性を有するものが多く、かつその大部分がX線像にも増悪の傾向を認めたことは注目せねばならない。したがつて永続排菌の防止あるいは陰性化への治療剤の選択を試みても容易に陰性化に至らない症例が今日の治療においても約1%に存在する。しかもその不成功の因子は耐性の出現、塵肺、糖尿病の合併あるいは咯血等があげられる。

②国療化研の集計成績について:(1)初回強化治療再排菌例53例は強化治療終了後あるいは継続治療中に再排菌をみたもので、このうちの17例が永続排菌例となつている。とくに目立つことは咯血とともに再排菌をみた7例中の4例、また糖尿病合併でその調節の不良、酒客等の症例で6例中5例が永続排菌例の傾向がみられた。しかもこれらの症例はいずれもX線像上増悪を認めている。(2)初回菌陰性化失敗例42例を集計、このうち継続治療によつて、陰性化に成功した症例は9例(21.4%)に過ぎず、33例は永続排菌例となる可能性があつた。42例の

初回耐性をみると、H, R ともに感受性の症例は23例もあつたが、これらに EB, PZA, KM, TH 等の追加、変更治療を行なつたが、大半の症例は陰性化に至らなかつた。とくに感受性症例で菌陰性化失敗例に焦点を当て検討したが、特種な要因を見出すことはできなかった。

(3) 再治療例 (95例) について

(4) H・R 耐性菌略出患者の分離菌の毒性について

〔結語〕

初回強化治療による排菌陰性化率は初回非強化治療に比べて高い。強化治療による場合、その病型、年齢、排菌の多寡にかかわらず、ほとんどの症例は陰性化に成功している。菌陰性化不成功例いわゆる永続排菌例は現在においてもなお1%程度存在している。しかも再排菌・陰性化失敗の要因は体力的にも、生活環境的にも比較的恵まれた症例においても屢々みられるところから、その要因分析は困難であるといえる。しかし塵肺、糖尿病等の合併はこれらを助長する因子となし、酒客、生活の乱れ等の生活態度の不良はその誘因の最たる因子であるともいえる。また突然の咯血あるいは繰り返す咯血が屢々不成功の結果を招くことがあり、これらの症例については充分考慮する必要がある。したがつて不成功例への対策は患者の自己管理を徹底させることがその第一で、この他継続治療剤の選定、合併症、不慮の出来事等への配慮が大きいポイントとなるであろう。

5. 胸部X線検査の位置づけ

(大阪府立羽曳野病) 亀田 和彦

RFP, INH を主軸とした殺菌的、滅菌的処方でもつて細菌学的治癒を目標に進めていく現在の結核治療において、胸部X線検査による診断をどう位置づけるかは非常に難しい、しかし重要な問題である。胸部X線検査は、まず患者発見時つまり治療開始時は、病気の進展度すなわちその患者の結核症としての病期病相を形態学的に眺めうる唯一の状態診断法としての意義がある。学会分類、学研分類を利用した判定は、疫学的位置づけ、および今後の治療効果の予測にも大きな役割を果たすものである。治療開始後は、治療により病巣が期待される病理組織学的治癒課程を辿っているかどうかを知るうえで有用である。少なくとも新しい初回治療例では治療開始後3か月以上も全くX線所見が微動だにもしないで排菌のみが停止してくる例、あるいは逆に病影の改善が期待通り進んでいるにもかかわらず排菌の全く停止をみない場合は、稀有と思われる。ただ治療開始1~3か月のあいだに、排菌は陰性化の傾向にありながらX線上の陰影が悪化することが10%内外の症例にみられるが、これは当初の病巣の広がりやの広範な空洞を有する排菌量の多い症例に多く

みられるようである。いわゆる初期悪化(一時悪化)といわれる現象であり、このようなことが起こつてもその後処方の変更もなく改善するので、結果的には患者の予後には無関係であるが、強力処方と菌と生体の反応という立場から究明するに値する興味ある現象である。問題は治療終了時のX線所見である。第53, 54回本学会総会においてとりあげられた要望課題「結核治療終了の時期の決定をめぐる」、 「結核化学療法における胸部X線検査の新しい位置づけ」において、強力治療下においては喀痰中の結核菌の陰性持続が確認されさえすれば、X線上にみられる病巣の形態的所見の推移は問題でないとする考えがかなり支配的であつた。このことは世界的な結核治療の指導者である Dr. Fox が、短期治療の推進にあつて強く主張している考え方でもあることは周知の通りである。爾來わが国においても初回治療で9カ月前後の短期治療が普及し、その遠隔成績もかなり明らかにされつつあるが果たして上述の考え方が妥当なものか否かは重大な関心事といわねばならない。特に結核治療の最大の目標とされてきた空洞は、短期治療終了時にはなお残存することが多いが、果たして本当に遺残空洞はその後の経過と関連して問題はないのかどうか、あるとすればどういふ事柄かを検討し整理することが必要と思われる。このことは現在の強力治療下における胸部X線検査の位置づけをみ出すうえに役立つと同時に、一般臨床医の短期治療に対する理解を深めるためにも役立つ結果が得られるかも知れないからである。

演者は今回、この点に重点をおいて羽曳野病院における一連の短期治療実施例の治療終了時に遺残空洞をもついわゆる菌陰性空洞症例のうち、治療終了後も当院外来に通院し経過の判明している約120例について、その治療終了時の空洞を、壁の性状別に分類された空洞の岩崎分類(第41回総会における「菌陰性空洞」のシンポジウムに使用されたもの)にしたがつて経過を観察し、同じく治療により空洞の消失(充塞・濃縮・線状化)した約100例の経過との比較を行なつた。第41回総会シンポジウムで示された成績は一次抗結核薬が主体であつた時代であつたためか菌陰性空洞例の予後は良好とはいえず、5年余りの追跡で、累積約35%の悪化がみられ、なかでも壁が2mm以下に菲薄化した空洞以外の壁の厚い空洞では病理組織学的治癒にはほど遠い状態であり悪化が高率にみられたことから菌陰性空洞成立後も3~4年の治療継続が必要とされた。かかる当時の研究結果を基盤とし、自然治癒像が得られるまで断層撮影を含めたX線検査が繰り返されつつ長期治療が進められてきた。今回の演者の研究は現在進行中であり、その対象例数は前記シンポジウムに寄せられた例とは比較するには余りにも不十分な少数例ではあるが、目下のところ次のように考えられ

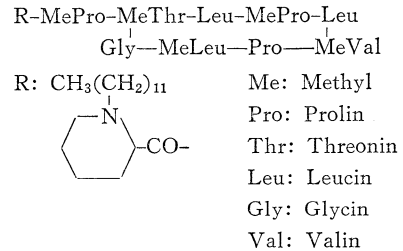
る。すなわち現行の RFP, INH を含む強効化療では、12 ヶ月以内の治療であつてもその後の真の結核の再発 Bacteriological Relapse は全体として極めて低率化しており、治療終了時の空洞残存の有無、とくにその壁の厚さは再発とは必ずしも以前のように明らかな関係はなさそうである。しかし空洞が残存することはその後の非結核性の多様な episode (感染・アスペルギルム感染・非定型抗酸菌症の発生など) を生じやすくする因子となつていふように思われる。われわれ日常の診療においてまず X 線検査を実施することが習慣となつていふが、X 線上にみられる陰影の悪化は、従来は即結核の悪化・再発と決めてしまつていたが現在では結核の再発が起こつていふかも知れないという一つの signal を与えてくれるものと受け止めたい。そしてそのような場合は喀痰検査を繰り返して実施して、真の結核の再発か非結核性の episode かを決定せねばならないと思われる。結核診療における確定診断は喀痰中の菌所見でなされるべきであるが、まず X 線写真をみて変化があれば菌検査で確認する方法が一般的である現状では、胸部 X 線検査は確定診断への脇役として大きい役割を果たしているといふよう。ただ治療終了の時期の決定には大きな参考にはならないと思われるので、菌陰性でありながら、あるいは菌検査も実施しないで、ただ X 線上陰影が残つていふという理由のみで治療を継続することは反省せねばならないと思われる。

6. 新抗結核剤への期待-27753 R. P. の抗結核作用

(結核予防会結研) 豊原 希一

1) 最初の抗結核剤 SM が実用化されて既に30年を過ぎ、その間に新しく発見された抗結核剤と認められたものは INH, RFP をはじめ12に及んでいる。結核化学療法も強力な抗菌作用をもつ INH, RFP を中心とした短期治療が世界的主流となり、新抗結核剤の開発より既存薬剤による治療方式の研究がより重要であるという考え方になつていふ。しかし RFP の発明後、新抗結核剤の開発はなく、一方 RFP を含めた多剤薬剤に耐性になつて社会復帰できないでいふ患者はなお、相当数にのぼる。このような見地からすれば強力にして副作用の少ない新抗結核剤の開発は今なお必要であると考えられる。期待されるべき新抗結核剤の条件としては、既存の抗結核剤に交叉耐性がなく、結核菌に対し殺菌的に作用し、副作用が少ないということがあげられよう。更に RFP のように persister に対しても滅菌的に働けば期待性は極めて高くなる。たまたまフランスの Rhône-Poulenc 社研究所で2種の streptomycetes (*S. coelicus* & *S. griseus*)

から分離した抗菌剤 Griselimycine の半合成誘導体 27753 R. P. (以下 RP と略) を入手することができたのでその抗結核作用を検討した。化学構造式は次のように考えられており、ペプチド系抗菌剤といえる。



2) R. P. の結核菌に対する *in vitro* 抗菌力

使用菌株は H₃₇Rv, H₃₇RvSMR, H₃₇Rv INHR, H₃₇Rv KMR, H₃₇Rv RFPR, H₃₇Rv EvMR. 耐性菌はいずれも各薬剤に液体培地で 50 μg/ml 以上の高度耐性菌である。各菌株に対する M. I. C. は血清加 Kirchner 液体培地で 0.5 μg/ml, Dubos 液体培地では H₃₇Rv KMR に対しては 1 μg/ml, それ以外の菌株に対しては 0.5 μg/ml であつた。1% 小川培地では力価が低下し 50~100 μg/ml であつた。

3) マウス実験結核症に対する抗結核作用

3-1) 静菌効果をみるための実験

RFP と RP を比較した。各群 10 匹ずつ 5 群をおき、1 群をコントロールとし RP 40 mg/kg, RP 20 mg/kg, RFP 20 mg/kg, RFP 10 mg/kg 投与の 4 群をおき、黒野株 0.01 mg 感染後、直ちに治療を開始し、4 週間継続し終了後 1 週目に殺した。その結果、RFP, RP とともにすぐれた抗菌作用を示し RFP 20 mg/kg > RP 40 mg/kg > RP 20 mg/kg > RFP 10 mg/kg >> 対照群の順であつた。

3-2) 殺菌効果をみるための実験

感染結核菌のマウス体内での分裂増殖の盛んな攻撃 3 週目より 3-1 と同じ regimen で 4 週間治療し、終了 1 週間に殺した。その結果、RFP, RP とともに殺菌効果を認めたが RP は RFP の 1/2~1/4 程度の効力とみえた。

4) モルモット実験結核症に対する抗結核作用

Hartley 系白色モルモット 40 匹を 4 群に分け、各群 10 匹とする。全モルモットの腹壁皮下に黒野株 0.005 mg を接種し、3 週後より RP 40 mg/kg 毎日 (Gr 1), 20 mg/kg 毎日 (Gr 2), 120 mg/kg 1 週 2 回 (Gr 3) の治療群をおく。Gr 4 は無処置対照群とする。治療終了 1 週後に全動物を殺し肉眼所見、肺、脾の生菌数、脾重等をみた。その結果、RP 投与群は対照に比し明らかに治療効果を示した。

5) 小括

i) 27753 R. P. の結核菌に対する *in vitro* 抗菌作用

は培地によつて異なり、液体培地での M. I. C. は 0.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$, 1% 小川培地ではほぼ 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であつた。

ii) RP は既知の抗結核剤に対し交叉耐性を示さなかつた。

iii) RP はマウスおよびモルモットを用いた実験結核症に対し有効であつた。

非定型抗酸菌症に対する抗菌力および副作用等に関し、実験中であり報告予定である。

日本胸部疾患学会との合同シンポジウム

日本胸部疾患学会との合同シンポジウム

びまん性細気管支炎

〔4月13日(水) 9:30~12:00 A会場〕

座長 (順天堂大) 本 間 日 臣

座長 本間 日臣

1975年4月、第15回日本胸部疾患学会総会においてびまん性汎細気管支炎の特別講演の機会を辻周介会長から与えられたことは、忘れえない光栄ある経験である。8年後の本日、第58回日本結核病学会総会、第23回日本胸部疾患学会総会の合同シンポジウムのテーマにとりあげられ、再び京都の地で座長およびシンポジストの一人としての役割を担当させていただくことは誠に感慨に堪えない。前記特別講演以後、本疾患はわが国呼吸器専門医の注目するところとなり、最近では海外でも *Diseases of the Chest* に掲載されるなど、ようやく話題になりつつある。1980年からは厚生省特定疾患調査研究の対象疾患となり、まず全国の実態調査が行なわれ、全国的な規模で100名を超える班員および協同研究者による精力的な研究が行なわれており、診断、病態、治療についての認識は飛躍的に広くかつ深く急進展を遂げた。本日のシンポジウムでは、これまでに得られた各領域の成果を中心に各分担者から本症を多角的に検討していただき今後の問題点を浮き彫りにしたいと願っている。泉助教授を始め実態調査に御協力下さった多数の協同研究者の労苦を多とし、多くの領域にわたる研究を推進された班員および協力者の方々に敬意を表する。また本シンポジウムの機会を与えられた前川、佐川両学会長に感謝する。

I. びまん性汎細気管支炎の歴史

(順天堂大) 本間 日臣

びまん性汎細気管支炎(以下DPBと略す)という疾患概念に到達するまでの経緯をふり返ると、1960年代に普及した慢性閉塞性肺疾患(COLDまたはCOPD)という異なる疾患を一括したあまりに漠然とした名称が臨床場において安易に使用されることに対する疑義を抱いたことが発端といえる。つまり気管支喘息、慢性気管支炎、慢性肺気腫を相互に鑑別し、一つ一つ診断しようと努めた経過の途中にこの3疾患からはみ出すものが出てきたのである。この研究を推進したのは呼吸器病理の

山中晃博士である。なぜなら臨床場から剖検を依頼するときCOPDでは病名にならないからである。病理診断にCOPDという病名はない。臨床は病理からの反問に答えなければならない。さて、前述の3疾患からはみ出したものの剖検肺は、肺胞に変化がない。つまり、肺気腫はなく、胞隔炎もない。慢性気管支炎も目立たず気管支喘息はない。呼吸細気管支に慢性炎症の主座があり、呼吸細気管支周囲炎を伴っている。今世紀初頭にLangeが報告したbronchiolitis obliteransとも異なる。臨床経過は、一弛一張する肺感染症の反復の後に頑固な緑膿菌肺感染症に移行し、呼吸機能障害がこれと平行して進行性に増悪し、呼吸不全で不良の転帰をとる。予後は極めて不良である。この剖検例10例を集めて山中の命名の下に「びまん性汎細気管支炎10剖検例の臨床所見の検討」と題して、山中、谷本、望月らとともに7名の連名で第20回肺気腫研究会(中村、笹本両教授の創設による)で報告したのは、1970年であった。1975年京都で開催された第15回日本胸部疾患学会総会では、辻周介会長から特別講演の機会を与えられた。

1980年からは厚生省特定疾患調査研究班の対象疾患となり、早速泉孝英助教授を幹事として全国の実態調査が行なわれ、北は北海道から南は沖縄まで全国にわたって1,200余例の症例が集められた。全国的な規模で100名を超える班員および協同研究者が2年にわたり、5回の検討会を持ち、1例1例慎重な検討が行なわれた。これに伴って、診断基準、X線像分類ができあがり、病態、治療についての精力的な研究が進展し、本症に関する認識は、飛躍的に深くかつ広く急進展を遂げた。1982年10月Trontoでの第14回世界胸部疾患会議で筆者は約15分間本症の概要についての解説を行なったが、欧州においても北米においても細気管支炎という疾患単位で鑑別を行ない診断しようという機運が高まっている。例えば、1981年にTurtonらはcryptogenic obliterative bronchiolitis in adults(Thorax, 36: 805, 1981)なる題名の、同年HawleyらはBronchiolitis fibrosa obliterans in adults(Arch Int Med, 141: 1324, 1981)なる題名の論文を発表している。これらの症例の中にはDPBと

推定されるものもあるが、多くは臨床像の詳細の記述がないので比較できない。また関節リウマチにみられる Bronchiolitis (これは気道系細気管支の狭窄を来すもので DPB とは異なる) についても、1977年の Geddes らの報告以来、カナダの Gooney ら (1980)、同じくカナダの Bégin ら (1982) の報告が続いてみられる。いずれにしても位置を同定せずに漠然と small air way disease と呼称した時期から構造上の病変部を確認する時期に移行しつつある。1982年の Aspen Symposium で Turner-Warwick が「chronic obstructive air way disease なる語は今や死語であり何の意味もない。成人の閉塞性細気管支炎は、リウマチの合併の有無に関わらず従来誤診または詳述をされずにきたが、今後は診断がつけられるようになるだろう」と述べている。DPB も Chest に掲載されることになり、reprint の請求を既に受けているので、今後討議のテーマとしてとりあげられる機会が増すであろうと予想している。

II. びまん性細気管支炎全国症例調査報告

厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班(班長 本間日臣)が、昭和55~57年度の3年計画で行なつた“びまん性細気管支炎全国症例調査”の概況について報告する。

1. 全国症例調査概況

(京大胸部研二内) 泉 孝英

55年度の一次調査においては、全国1,249の医療機関に対して“びまん性細気管支炎該当例の有無”についてのアンケート調査を実施した。アンケート調査に当たつては“びまん性細気管支炎診断の手引き”を作成し、暫

表1 びまん性細気管支炎の診断基準
(昭和55年度暫定案)

臨床的に以下の主要臨床所見の全項目を満たすもので、組織診断を必ずしも必要としない。鑑別診断上注意を要する疾患は、慢性気管支炎、気管支喘息、慢性肺気腫である。

[主要臨床所見]

- 1) 臨床症状: 咳, 痰, 労作時息切れ
- 2) 胸部理学的所見: 湿性(多くは捻髪音)および乾性ラ音
- 3) 胸部X線所見: 両肺野びまん性散布性粒状陰影, 肺の過膨張所見
- 4) 肺機能検査および血液ガス所見: 1秒率低下(70%以下), 肺活量低下(予測値の80%以下), 残気量増加(予測値の150%以上), 低酸素血症(80 mmHg 以下)の4項目中3項目以上を満たすもの

定的な診断基準(表1)を含む資料をも配布した。一次調査の結果、44都道府県302施設より1,237例の“症例あり”との回答を得た。

56, 57年度において実施した二次調査では、一次調査によつて“症例あり”との回答を得た医療機関に、各症例について“調査個人票”への記入提出と“胸部X線写真”の提供を依頼した。“びまん性細気管支炎症例検討会”を5回にわたつて開催し、“びまん性細気管支炎調査個人票”と“胸部X線写真所見”を併せて、各症例が診断基準に合致する症例であるか否かの立場からの検討を行なつた。43都道府県207施設より提供された905症例について検討を行ない、診断基準と合致する症例(以下“臨床診断群”)と判定されたのは、35.2%の319(男187, 女132)症例であつた。また、併せて病理組織標本の提出をも依頼し、山中晃班員を中心とした検討の結果、原則として左右両肺にびまん性に分布し、病理組織学的に呼吸細気管支に発現する慢性呼吸細気管支炎と診断された症例を、“病理診断群”とした。なお、病理診断群82(男54, 女28)例の集計は、56年度において行なつた。

本合同集会では、臨床診断群319例を病理診断群82例と対比しつつ、全国症例調査によつて得られた本症の臨床像について報告するとともに、分担報告者の各施設における経験、見解を加味しつつ、現在の時点における本症に対する総括を試みることにしたい。

臨床所見

(1) 発症年齢

“咳, 痰出現”あるいは“呼吸困難出現”のいずれの時期を発症年齢とするべきかは、まず問題となる点である。“咳, 痰出現”は40歳代、“呼吸困難出現”は50歳代をピークとしていた。

呼吸困難が、咳, 痰より先に出現していた症例は1~3%の少数であり、また、咳, 痰出現と呼吸困難出現が、ほぼ同時期、1年以内の症例は20~30%前後であつた。70~80%の症例は、咳, 痰出現の平均7~8年後に呼吸困難が出現してきていた。

これらの成績は、臨床診断群、病理診断群ともに共通していた。

(2) 発病時居住地、有害ガス吸入、粉塵吸入の職業歴特記すべき所見は認められなかつた。

(3) 慢性副鼻腔炎との関連性

家族歴、既往歴のなかで最も重要な所見は慢性副鼻腔炎であつた。家族歴で“慢性副鼻腔炎あり”は臨床診断群では42.5%、病理診断群では11.0%であつたが、既往歴として“慢性副鼻腔炎あり”は、臨床診断群の84.8%、病理診断群の80.5%と極めて高率であつた。しかしながら、慢性副鼻腔炎の発症時期、あるいは手術を受けた時期とびまん性細気管支炎の呼吸器症状出現までの期間の

間には有意の所見は認められなかつた。

(4) 喫煙歴

臨床診断群では、喫煙歴“なし”が68.7%であり、“あり”の31.3%もブリンクマン指数は極めて低値であつた。

2. 胸部X線所見

(聖路加国際病放射線科) 土井 修

(1) 検討方法

病理診断群80例、臨床診断群311例についての症例検討会での読影結果をおのおの集計し比較検討した。また、病理診断群のうち特に病理組織所見の確実な(defined)群41例については、あらためての検討を行なつた。

本症の胸部X線読影項目は、表2のごとくである。初診時、最終観察時(1年以上経過を観察した症例のみ)の胸部X線写真についての所見を集計した。一方、谷本

表2 びまん性細気管支炎症例検討会胸部X線読影項目

A. 含気量増加 (側面像のあるものは1を○で囲んで下さい)	0	なし
	1	透過性増大
	2	横隔膜低位、扁平化
	3	胸郭前後径増大
B. 粒状影 (分布部位は左右肺野の六分画の相当する所にチェックをして下さい)	0	なし
	1	ほぼ粟粒大のボケた粒状影
	2	ほぼ米粒大のボケた粒状影
C. 肺紋理の異常	0	なし
	1	太さの異常と走行の不整
	2	肺野周辺の網状影 あるいは短い線状影
	3	気管支壁がよくみえる (いわゆる tramline および peribronchial thickening)
	4	その他(所見を記載すること)
D. その他の所見	0	なし
	1	境界不鮮明な大きな陰影 (巣状肺炎など)
	2	嚢胞を思わせる陰影
	3	その他(所見を記載すること)

表3 胸部X線所見分類(谷本)

I型	含気量増加
II型	含気量増加 + 一側肺野を超えない粒状影
III型	含気量増加 + 全肺野に粒状影
IV型	含気量増加 + 全肺野に粒状影 + tramline あるいは輪状影
V型	含気量増加 + 全肺野に粒状影 + 大小不規則の輪状影

による本症の胸部X線所見分類(表3)を用いた検討も併せ行なつた。

(2) 検討成績

病理診断群では、含気量増加は初診時69%、最終時88%であつた。粒状影は初診時76%、最終時81%に認められた。肺紋理の異常は初診時67%(C-3は45%)、最終時78%(C-3は59%)に認められた。一方、臨床診断群では、含気量増加は初診時87.5%、最終時96.2%、粒状影は初診時94.2%、最終時95.8%、肺紋理異常は初診時75.6%(C-3は63%)、最終時85.4%(C-3は73.3%)であつた。その他の所見で注目すべきは中葉または舌区、特に中葉の容積減少で、臨床診断群の初診時4.8%、最終時7%に認められたが、病理確定群では34%の高率であつた。一方、谷本分類で初診時と最終時の型分類が“不変”だつたのは臨床診断群の70.5%、“悪化”は20.7%、“改善”は8.7%であつた。病理診断群では、それぞれ48.6%、40.5%、10.8%であつた。なお、V型の輪状、嚢胞状陰影は、病理確定群の41例中17%に認められた。

(3) まとめ、考案

1) 含気量増加の判定については正面像のみでは問題も多く、側面像を加えることが望まれる。正面像では胸郭心横径比の減少を項目に加えるとよいと思われる。

2) 粒状影については、今後、分布密度および広がりを含み込むことを検討する必要がある。

3) 肺紋理の異常では気管支壁がよく見える所見の頻度が極めて高い。tramlineばかりでなく、区域、亜区域気管支の正切像に注目することが大切である。

4) 中葉や舌区の無気肺、特に前者のそれはかなり多い。臨床診断群では10%以下であつたが、病理確定群の再検討では30%を超えており、注目に値する。側面像があればこの所見は見つけやすい。

5) 谷本分類V型の輪状、嚢胞状影も注目すべき所見と思われる。

追加発言: CT所見

(浜松医大二内) 本田 和徳

臨床診断群21例(谷本分類II型2、III型5、IV型13、V型1)、疑診例5例、計26例のびまん性細気管支炎症例のCT所見について検討した。本症におけるCT所見の特徴として以下の成績が得られた。

(1) 辺縁不鮮明な粒状影の均一な分布が全例に認められ、細気管支より末梢にmmパターンを呈して分布していた。

(2) 末梢気管支壁肥厚像は、II期2/2、IV期5/13、疑診例3/5に認められ、主にhigh resolution法併用例に認められた(9/10)。他の症例もhigh resolution法を併

用すれば、肥厚像が検出される可能性がある。

(3) 中枢側気管支壁肥厚像は、IV型症例に多く認められた(7/13)。また、II型、IV型、疑診例の中枢側気管支肥厚像の中には、粒状影の分布が疎な症例も認められた。これらの症例においては、末梢気管支変化も他の症例に比し強い傾向が認められた。これらの所見は、いわゆる“びまん性細気管支炎”は、末梢気道より中枢側へと進展していく症例と、気管支病変が強く、粒状影の分布は、相対的に疎である症例の2つに大きく分類される可能性のあることを示唆するものと思われる。

3. 呼吸機能所見

(北大第一内) 本間 行彦

びまん性細気管支炎の呼吸機能の特徴については、肺活量(%VC)の低下、1秒率(FEV_{1.0}%)の低下、RV/TLCの増加、P₀₂の低下などが既に指摘されている。しかし、これらの成績は比較的少数例についてのものであり、今回の調査では、本症の呼吸機能の特徴をより明らかにするとともに、臨床病期(表4)の推移による変化、X線所見分類別の呼吸機能の差異を中心に検討した。

対象とした病理診断群82例を臨床病期別にみると、初診時、I期9、II期55、III期17、不明1例である。胸部X線所見分類でみると、初診時、0型8、I型12、II型6、III型22、IV型30、不明4例であった。臨床診断群319例のX線分類別内訳は、初診時、0型4、I型14、II型12、III型91、IV型186、不明12例であった。なお、319例中病理診断群は48例(15.0%)である。初診時の呼吸機能についてみると、%VCの低下、FEV_{1.0}%の低下、RV/TLCの上昇、P₀₂の低下が明らかに認められた。 \dot{V}_{50} および \dot{V}_{25} の低下、全肺抵抗(Pres)および気道抵抗(RA)の上昇もみられた。肺拡散能力(DL_{CO})の低下や静肺コンプライアンス(Cst)の低下のみられる症例があつたが、変化は軽度であつた。初診時と最終時の成績を比較すると、後者ではP_{CO2}およびRV/TLCの上昇が著明となる傾向がみられたが、他の指標では差は明らかでなかつた。呼吸機能を病期別に検討すると、病期が進むにつれてP₀₂が低下およびP_{CO2}が上昇、FEV_{1.0}%が低下する傾向がみられた。

X線分類別にみると、胸部X線上異常所見のないO型ですでに%VCの低下、FEV_{1.0}%の低下、RV/TLC

表4 臨床病期分類(谷本)

I期	呼吸細気管支の浮腫と細胞浸潤、肉芽形成の時期
II期	<i>Hemophilus influenzae</i> 感染時期
III期	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 感染時期

の上昇、P₀₂の低下がみられた。粒状影の拡がりの差で区別されるII型とIII型の間で比較した結果では、有意の差を示す指標はみあたらなかつた。心電図所見との関係についてみると、右心負荷所見のあるもので、%VCの低下、FEV_{1.0}%の低下、RV/TLCの上昇、P₀₂の低下が強い傾向がみられた。

病理診断群82例と臨床診断群319例の間の比較では、両者は基本的に同一の傾向を示した。

びまん性細気管支炎の本態は、末梢気管支領域、特に呼吸細気管支レベルの炎症であり、病期が進むにつれて比較的太い気管支にも病変が波及すると考えられている。したがって、病初期の病態は呼吸細気管支の炎症に基づく呼吸細気管支領域の気道閉塞現象、およびそれに起因する肺の過膨張現象として反映され、それらの結果として低酸素血症や息切れが生ずると予想されている。今回得られた成績は、総体的にはそれらを裏付けるものといえよう。また、これらの成績は、これまでの成績を確認したものと言える。びまん性細気管支炎の診断基準に呼吸機能検査をどのように組み入れるかを考えるうえで、貴重な成績と考えられる。

本症にみられる低酸素血症の原因を詳細に検討するうえで、本資料は不十分であろう。特に換気/血流比の問題はまったく不問であり、今後の検討課題として残された。

4. 臨床検査所見、病態生理

(京大胸部研二内) 木野 稔也

病理診断群81例、臨床診断群319例について臨床検査所見の集計を行ない、本症の病態生理への推論を試みた。

臨床診断群と病理診断群の成績は、ほぼ同じ傾向があり、また各臨床病期間で一定の傾向は認められなかつたので、臨床診断群の初診時所見と最終時所見について述べる(表5)。

CRP: 治療によつてCRP陽性率が低下すること、すなわち検査成績の改善することがうかがわれた。

RA: 40%強の陽性率が終始続くことが示唆された。

ツベルクリン反応: 日本人のツベルクリン反応陽性率は一般に80%前後であるので、明らかに陽性率の低下が認められた。

赤沈: 治療により赤沈が改善する傾向が認められた。

白血球数: やや増加、しかし肺実質細菌感染時に認めるような著増ではない。

好中球: やや増加の傾向にあつた。

好酸球: 正常範囲であつた。

リンパ球: やや低下傾向にあつた。

血清総蛋白: ほぼ正常範囲であつた。

γ -globulin: やや増加傾向にあつた。
 IgM: 増加傾向にあつた。
 IgA: 増加を認めた。
 IgG: 正常範囲か、やや増加傾向にあつた。
 IgE: 増加の傾向は認められなかつた。

表5 臨床検査所見

	初診	最終
CRP(+)	217/272 (80%)	149/240 (62%)
RA(+)	91/222 (41%)	60/142 (42%)
ツベルクリン反応(+)	58/166 (35%)	34/76 (45%)
赤沈 (mm/hr)	46 \pm 32* (279)**	36 \pm 29 (246)
白血球数 (/mm ³)	9,600 \pm 3,800 (283)	9,200 \pm 3,900 (245)
好中球 (%)	67.4 \pm 12.8 (257)	66.6 \pm 15.4 (226)
好酸球 (%)	1.9 \pm 2.5 (264)	2.4 \pm 3.2 (229)
リンパ球 (%)	25.6 \pm 11.7 (268)	25.7 \pm 13.3 (228)
血清総蛋白 (g/dl)	7.5 \pm 1.1 (218)	7.0 \pm 0.7 (221)
γ -グロブリン (%)	20.2 \pm 5.4 (240)	18.4 \pm 5.4 (188)
IgM (mg/dl)	154 \pm 74 (147)	135 \pm 67 (110)
IgA (mg/dl)	437 \pm 183 (144)	393 \pm 177 (109)
IgG (mg/dl)	1,638 \pm 475 (145)	1,426 \pm 527 (111)
IgE (U/ml)	324 \pm 477 (85)	151 \pm 138 (41)
寒冷凝集素価 ($\times 2^*$)	7.84 \pm 2.26 (116)	8.13 \pm 2.20 (89)
喀痰量 (ml/day)	73 \pm 52 (230)	83 \pm 80 (204)
喀痰細菌叢		
非病原性常在菌	155/169 (92%)	112/131 (85%)
<i>H. influenzae</i>	137/184 (74%)	63/110 (57%)
<i>S. pneumoniae</i>	27/94 (29%)	12/72 (17%)
<i>K. pneumoniae</i>	36/97 (37%)	33/90 (37%)
<i>P. aeruginosa</i>	77/141 (55%)	143/174 (82%)

* 平均 \pm S.D

** 症例数

寒冷凝集素: 平均値は上昇していた。しかし、 $\times 32$ ($\times 2^5$) 以下の例数は、初診時13例(11.3%)、最終時10例(11.2%)存在した。また、寒冷凝集素価の平均は、喀痰からの非病原性常在菌の検出頻度と比例して高くなる傾向にあつた。

喀痰量は増加していた。しかし、約半数の症例は、1日喀痰量 50 ml 以上であつた。

喀痰細菌叢: 非病原性常在菌, *H. influenzae*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* について調査し、調査表に-, + など明確に記載されているものについて検出率を集計した。初診時には、非病原性常在菌と *H. influenzae* の検出率が高く、最終時には非病原性常在菌の他、*P. aeruginosa* が優位になつていた。

【結果のまとめと病態生理のメカニズム】

CRP および RA の陽性化、赤沈亢進、白血球数やや増加、好中球%やや増加、好酸球%およびリンパ球%正常、 γ -globulin やや増加、免疫グロブリン IgM, IgA, IgG の増加、IgE 正常、寒冷凝集素増加、喀痰量増加(ただし大部分は 50 ml/day 以下)、喀痰細菌叢では非病原性常在菌, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* の検出率増加がみられた。

これらの所見は1年以上経過をみた最終観察時においても同様の傾向がうかがわれ、かなり接続的な特徴であつた。また、非病原性常在菌の検出程度と寒冷凝集素価の平均とは相関するような傾向にあり、*H. influenzae* や *P. aeruginosa* だけでなく非病原性常在菌の増加も本症の発症と無関係ではないことがうかがわれた。

本症の特徴は、これらの細菌が持続的に気管内に生育する点にある。しかも、invasive な経過をとるのは稀であることを考えると、非病原性常在菌を含めてこれら細菌が抗原となつて生ずるアレルギー性疾患、あるいは免疫学的疾患と考えることができる。かなり太い気管支に真菌の持続的な感染を来すアレルギー性気管支肺真菌症に対して、細菌は小さいがゆえに細い気管支を中心にアレルギー性病変(ただしI型アレルギーは関与しない)を起こす disease entity と考えても矛盾はない。現に cystic fibrosis において *P. aeruginosa* に対する IgG₄ 抗体の上昇が報告されている。本症に慢性副鼻腔炎の合併が多いことから、sinobronchial syndrome として何らかの抗原排除機構の障害が、抗原としての細菌の気管内持続感染を助けているとも考えられる。このような仮のメカニズムの妥当性は、種々の臨床検査所見の異常が説明できること、invasive な経過をとらず病状が消張反復することを説明できること、ステロイド剤の有効性と抗原排除を助ける体位ドレナージ、種々の薬剤の吸入療法の有効性を説明できる点にある。細菌に対する抗原抗体反応の証明とウイルスの関与の有無については今後の

課題である。

5. 治療

(虎の門病呼吸器科) 中田紘一郎

(1) 全国集計例の治療の実態

対象および方法

臨床診断群 319 例を対象として、初診時と最終時の抗生物質、ステロイド薬、気管支拡張薬、吸入療法、体位ドレナージ、酸素吸入の状況を調査し、治療の実態を検討した。次に、息切れ出現の時期を発症と規定して発症から3年以内に死亡した予後不良例20例と、10年以上生存した長期生存例33例を対象とし、初診時の背景因子、治療法、発症から初診までの期間、発症から最終観察時までの期間を比較し、治療の予後に及ぼす影響を検討した。

成績

初診時の治療では、抗生物質が88%、ステロイド薬が33%、気管支拡張薬が74%、粘液溶解薬が81%、吸入療法が57%、体位ドレナージが37%、酸素吸入が20%に行なわれていた。抗生物質の内訳はペニシリン系66%、アミノグリコシド系40%、セファロスポリン系38%、テトラサイクリン系21%、その他の抗生物質20%であった。最終時の治療は抗生物質82%、ステロイド薬42%、気管支拡張薬74%、粘液溶解薬79%、吸入療法55%、体位ドレナージ39%、酸素吸入40%であった。

初診時と最終時の比較検討では、大きな差は認められないが、ステロイド薬と酸素吸入の頻度が最終時に増加していた。治療を病期別にみると、初診時の抗生物質、ステロイド薬、気管支拡張薬の使用はほぼ同頻度である。吸入療法と体位ドレナージ、酸素吸入の頻度がⅠ期Ⅱ期に比しⅢ期に多い。ステロイド薬は最終時に各病期ともに頻度が増加し、特にⅢ期に多い。

予後不良例と長期生存例の初診時治療を比較すると、予後不良例にステロイド薬、吸入療法、体位ドレナージ、酸素吸入の使用頻度が高かった。

考察

治療の内訳をみると抗生物質、気管支拡張薬、粘液溶解薬が初診時、最終観察時とも長おのおの70%以上の高頻度で使用され、吸入療法、体位ドレナージが37~57%に行なわれ、ステロイド薬は初診時に23%、最終時に42%に投与されており、本症の感染症状、呼吸不全に対する幅広い治療が一般的に行なわれている。治療を病期別にみると、Ⅲ期症例ではⅠ期、Ⅱ期に比し吸入療法、体位ドレナージ、酸素吸入の頻度が増加し、ステロイド薬も最終時には64%に投与されており、Ⅲ期における緑膿菌感染に基づく痰量の増加と呼吸不全の増悪に関連した治療

法の選択の結果と考えられる。次に、予後不良例と長期生存例を比較すると予後不良例は初診時年齢が高く、病期別ではⅢ期の占める率が高く、 Pa_{O_2} が低い。各治療法の使用頻度もすべての項目が予後不良例に多い。また、発症から初診、発症から最終観察までの期間も短い。つまり、急速に発症進展する型と、徐々に進行する慢性型があることが考慮され、初診時の治療が予後に及ぼす影響は明らかではなかつた。

(2) 治療対策——自験例を対象とした治療対策のまとめ

びまん性汎細気管支炎は難治であるが、病態に応じた治療努力により改善がみられる。

感染対策は *H. influenzae* にみる限り、ABPC を中心とする抗生物質療法で充分対処可能である。一方、*P. aeruginosa* は病変の進展と抗生物質耐性の面から、なお抗生物質療法に限界があり、ワクチンを含め今後の検討が必要である。ステロイド療法は、治療効果に関して今後最も検討を要する問題であるが、進展例においては痰量を減少させ、 Pa_{O_2} の改善に有用である。初期例での検討は、まだ少数の治癒例が証明されているのみであり、今後の診断技術の進歩による初期例の治療の増加が期待される。また、呼吸管理は急性増悪の緊急時をのりきるために必須の治療法であり、リハビリテーションは本症の長い経過のいずれの時期にも有用な治療法である。

6. 予後

(順天堂大呼吸器内科) 稲富 恵子

(1) 対象および調査方法

臨床診断群 319 例、病理診断群80例を対象として予後を検討した。臨床診断群は、57年10月現在、生存197例、死亡103例、追跡不能19例として実測生存率を求めた。なお、病理診断群は56年度調査にもとづく成績では生存34例、死亡46例であった。

(2) 成績

1) 息切れ出現からの実測生存率

臨床診断群では5年生存率80.0%、10年生存率53.8%であった。病理診断群では5年生存率75.2%、10年生存率41.8%であった。

2) 初診時からの実測生存率

臨床診断群では5年生存率61.6%、10年生存率は33.4%であった。病理診断群では5年生存率42.0%、10年生存率25.4%であった。

3) 緑膿菌感染症合併および非合併例の息切れ発症からの実測生存率

臨床診断群では5年生存率は緑膿菌感染症合併例(189

例)は74.2%,非合併例(85例)は94.1%と前者が有意に低かつた($p < 0.001$)。10年生存率は合併例46.5%,非合併例71%と前者が低かつた($p < 0.001$)。

病理診断群では5年生存率は緑膿菌感染症合併例(45例)は70%,非合併例(35例)は88%と前者が低かつた($p < 0.05$)。10年生存率は合併例30%,非感染例71%と前者が低かつた($p < 0.05$)。

4) 緑膿菌感染症合併および非合併例の初診時からの実測生存率

臨床診断群では5年生存率は緑膿菌感染症合併例(197例)は52.7%,非合併例(90例)は91.3%で前者が有意に低かつた($p < 0.001$)。10年生存率は合併例27.0%,非合併例79.9%と前者が有意に低かつた($p < 0.001$)。

5) 緑膿菌感染症合併時からの実測生存率

臨床診断群(195例)では,1年生存率85.8%,5年生存率37.6%,10年生存率16.9%で,緑膿菌感染症合併による予後短縮が認められた。

病理診断群(45例)では,1年生存率70%,5年生存率8%,10年生存率0%と緑膿菌感染症合併により予後不良は明らかであつた。

6) 初診時右心負荷所見による初診時からの実測生存率

臨床診断群では右心負荷例(108例)の5年生存率は37.8%,正常例(163例)は76.9%と前者が有意に低かつた($p < 0.001$)。10年生存率は右心負荷例12.9%,正常例48.2%で,右心負荷出現による予後短縮が認められた($p < 0.01$)。

7) 初診時 P_{CO_2} による初診時からの実測生存率

臨床診断群で $P_{CO_2} \geq 45$ mmHg 例(73例)の5年生存率は45.2%, $P_{CO_2} < 45$ mmHg 例(210例)では65.0%で前者が低かつた($p < 0.05$)。

8) 初診時 %VC による初診時からの実測生存率

臨床診断群で %VC $\leq 65\%$ 例(191例)の5年生存率は53.0%, $> 65\%$ 例(107例)では84.5%であつた($p < 0.001$)。

9) 初診時1秒率による初診時からの実測生存率

臨床診断群で1秒率 $\leq 55\%$ 例(162例)の5年生存率は57.4%,1秒率 $> 55\%$ 例(138例)で69.1%であつたが有意差は認められず,7年生存率で前者が低かつた($p < 0.05$)。

10) ツベルクリン反応による息切れ発症からの実測生存率

臨床診断群でツベルクリン反応陽性例(81例)の5年生存率は79.4%,陰性例(105例)では73.6%と有意差なく,10年生存率で前者68.9%,後者45.0%と前者が高かつた($p < 0.05$)。

11) RA 反応による息切れ発症からの実測生存率

RA 陽性例(113例)および陰性例(126例)の5年および10年生存率に有意差を認めなかつた。

(3) まとめ

息切れ発症からの5年生存率は,臨床診断群80.0%,病理診断群75.2%,10年生存率はそれぞれ53.8%,41.8%であつた。初診時からの5年生存率は,それぞれ61.6%,42%,10年生存率はそれぞれ33.4%,25.4%であつた。

びまん性汎細気管支炎の予後は,1秒率,RA反応によつては有意差は認められず,緑膿菌感染症合併例,右心負荷例, P_{CO_2} 高値例,%VC低下例,ツベルクリン反応陰性例において生存率低下の傾向が認められた。

7. 調査成績の総括と今後の課題

(京大胸部研二内) 泉 孝英

(1) びまん性細気管支炎全国症例調査によつて,1969年以来,本間,山中,谷本らによつて提唱されてきた“びまん性汎細気管支炎”は,予後不良の慢性閉塞性肺疾患として,我が国では重要な位置付けを要する疾患であることが明らかになつた。

(2) 病理診断群と臨床診断群との間には,臨床像,胸部X線所見,臨床検査所見,予後において基本的な差異は認められなかつた。

病理診断群の30%は現行診断基準には合致しない症例であつた。このような症例は,未だ病像の完成していない比較的早期例とも思われる。早期例をも包含される診断基準を作成すべきか否かは議論の多いところであるが,診断基準の目的そのものがまず設定されねばならないであろう。

(3) 本症の20~30%の症例は,咳,痰出現とともに呼吸困難が出現しているが,70~80%の症例では,咳,痰が長期間継続したのちに呼吸困難が出現している。この2つの群が同一の疾患であるか否かは,本症の成立,進展機序を考えるうえで極めて興味ある問題である。

本症症例の20~30%が発病時“慢性気管支炎”と診断されていることと併せて,“びまん性汎細気管支炎”と“慢性気管支炎”との鑑別,関連性に関する検討は,今後行なわれねばならない第一の課題であると考えられる。

びまん性細気管支炎全国症例調査は,下記の地区委員,班員,研究協力者多数によつて行なわれた。

本間行彦(北海道),田村昌士,大久保隆男(東北),谷本普一,吉良枝郎(関東),近藤有好,草間昌三(北陸,信越),山本正彦(東海),泉 孝英,北谷文彦,成田亘啓,中井 準(近畿),西本幸男(中国),螺良英郎(四国),長野 準,宮城征四郎(九州)

集計に当たつては,名古屋大学予防医学教室青木国雄

教授、佐々木隆一郎氏の協力を得た。

III. びまん性汎細気管支炎の鑑別診断

(虎の門病呼吸器) 谷本 普一

びまん性汎細気管支炎(以下 DPB)は咳、痰、呼吸困難などを呈する他の多くの疾患の鑑別診断と、剖検による形態学的裏付けのつき重ねにより、その実態が明らかにされ、現在の厚生省特定疾患研究班の DPB 診断の手引きに集約されている。なお、より確実な診断基準の設定は今後の問題であるが、現時点では、この診断の手引きが DPB 診断のひとつの手掛りとなるものと考えられる。

厚生省特定疾患研究班では、この診断の手引きによる症例の全国集計の結果、905例中325例35.9%が確実(A, A'群), 328例36.2%が疑い(B群), 109例12.0%が問題例(C群), 143例15.8%が他疾患(D群)に分類された。

上記の DPB 確実A群のうち276例について、発病時の各施設の診断名を検討すると、慢性気管支炎78例23%、気管支拡張症68例20%、気管支喘息43例19%、肺気腫症6例2%で、最初から DPB と診断されたのは26例15%にすぎず、これらの4疾患が DPB と紛らわしいことが明らかにされた。しかし厚生省班研究を中心とした DPB の診断技術の進歩により、これらの診断率は大幅に改善されてきているが、この診断率向上のポイントになっているのは、胸部X線上粒状陰影の読影力の向上である。しかし、3年にわたる調査研究の過程で問題になったのは、X線陰影の認められない DPB の診断および他疾患との鑑別診断である。したがって、DPB の鑑別診断には、びまん性粒状陰影を呈する場合と、X線サイレントの場合とのふたつが存在する。粒状陰影を呈する DPB では、びまん性粒状陰影を示す他疾患との鑑別上、DPB の特徴あるやや不整で辺縁のぼけた 2~5 mm 大の粒状影の把握が必要で、さらにその背景となる肺野の含氧量増加が重要である。また、診断の裏付けとなるものは、聴診所見と、混合性換気障害である。

粒状陰影を呈しないX線サイレントの DPB の鑑別診断には、呼吸機能検査と聴診所見が重要であるが、なお限界がある。選択的肺胞気管支造影 SAB、経気管支肺生検 TBLB を含め、他のパラメーターについて検討し報告する。

総括討論

(東北大一内) 滝島 任

本間教授らが提唱してこられた、いわゆる“びまん性

汎細気管支炎”は、臨床的には慢性化膿性、閉塞性気管支炎であり、特に細気管支レベルでの細気管支周囲における巣状の肺炎が顕著にみられるに至つたもの、と私は考えている。その主体は気道系の難治性の炎症を基盤とした hypersecretion であり、多量の膿性痰を喀出し、その感染症の難治化への原因、誘因の探求が今日における最も重要な研究課題である。したがって、本間教授らが考えておられる呼吸細気管支の病変を出発点とする考え方には同意できない。細気管支を含む気管支全領域にわたる粘膜組織、気管支分泌腺を中心とした炎症性変化が重要であり、主体と考えている。又もう一つ本症に特徴的と考えられる閉塞性障害について、その生理学的発生機序、炎症との関係も興味のもたれるところである。これらの諸点についてのシンポジスト各氏の考え方を知り私の見解を述べたい。

(慶応大内科) 横山 哲朗

「びまん性汎細気管支炎」の命名にあつては山中晃・本間日臣両博士が慎重に検討され、その特殊な剖検所見に基づいて、かかる名称を提唱されたものと理解しているが、今日これが Lange(1902) の命名した閉塞性細気管支炎 Bronchiolitis obliterans あるいはこれと同一範疇に属する疾病との関連においてわが国で混乱を招いている実状にある。とくに本症の臨床診断基準が「びまん性汎細気管支炎」として記載された疾病の実体とどのような対応関係にあるかを病理学的、病態生理学的、臨床的に十二分の検討がなされ、周知される必要が痛感される。末梢肺領域の疾病の呼吸器病変の中での重要性は今後ますます増大することと予想されるが、数少なくない類縁疾患の中での特異性・特殊性を充分反映し、しかも疾患概念に忠実な臨床診断の基準を確立する努力を必要とするように考える。この点に関して意見を開陳し、関係各位の御意見を伺いたい。

(奈良医大) 三上理一郎

我が国の結核死亡率が最高に高かつたころ咳、痰の長く持続する患者が鼻疾患に気付かないで肺結核を恐れて戦々恐々として内科医を訪れ、その後耳鼻科に回される例が少なくなつたと、我が国で初めて副鼻腔気管支症候群を記載した慶大耳鼻科の中村が昭和14年に述べている。私どもは副鼻腔気管支症候群の下気道病変を従来記載されている慢性気管支炎・気管支拡張症のほかびまん性汎細気管支炎のみられることを新しく昭和49年に発表した。今日我が国で全国的に認識され始めたびまん性汎細気管支炎は約80%に慢性副鼻腔炎を合併している成績が明らかにされている。

本症の発生機序は極めて複雑である。今回私どもは本

症の病態に関して下記の諸検査を行なつて検討を試みた。
①聴診所見, ②経気管吸引法による起炎菌の証明, ③エロソール吸入肺シンチグラフィー, ④経気管支気管支生検, 経気管支肺生検, ⑤副鼻腔X線所見, ⑥HLA 抗原。

それらの成績より, 気道の粘液線毛輸送機構, 免疫学的防御機構および遺伝素因など呼吸器系の防御機構の障害という観点から, 本症の発生機序を広く考察する重要性を強調したい。

要 望 課 題

要 望 課 題 I

結 核 菌 検 査 の 諸 問 題

〔4月11日(月) 9:30~9:50 B会場〕

座長 (結核予防会結研) 工 藤 祐 是

1. 薬剤感受性テストの簡易化について (第2報)

高橋宏 (国立予研)

〔目的〕 昨年のこの要望課題で、“薬剤感受性テストの簡易化について”という表題で、テスト前に小川培地に薬液を添加する、いわゆる流し込み法で適正な薬剤力価の含有培地が得られることから、この方法による簡易化を提案した。今回、栄研化学KKの協力によつて、薬剤添加を容易にするために、少量の薬剤を小試験管に分注したものを試作した。これについての検討と、精度管理上の問題点について報告する。〔方法および成績〕 (A) この流し込みによる薬剤培地は、薬剤の秤量、溶解そして希釈して、小川培地に添加する過程は手間がかかり、間違いを起ししやすい。この過程を容易にするために、小試験管に薬剤を少量分注したものを試作した。この小試験管に所定の水溶液を加えて、振盪、溶解して小川培地に 0.1 ml 添加し、斜面の状態では 1~2 日室温に放置後使用する。(B) テストの所要時間を短縮するために、接種菌量を 10^{-1} mg に増量する。(C) 治療に有効な薬剤の選択のための本テストでは、高濃度の耐性よりも、低濃度の薬剤培地に高率の耐性の有無を示すかどうか、治療効果との関連性に意義があると考えられる。したがつて現行の 2 濃度のうちの低濃度の 1 濃度で、一応その目的が達せられると考える。そのため接種菌量 10^{-1} mg にした場合の適正な薬剤濃度を検討した。(D) また単一濃度の設定にあつて、従来から小川培地を使用するわが国と、L-J 培地を使用する諸外国との間に耐性規準に差がみられ、国際的視野にたつた統一した検査法がまたれてきた。この点を考慮して、小川、L-J の両培地に各薬剤の 2 倍段階希釈系列の薬剤培地を作つて、感受性を比較した。その結果、SM, KM, EB では L-J 培地は小川培地の約 4 倍の高い感受性を示し、PAS は小川培地の方がやや高い感受性を示すが、PAS を含めて INH, RFP, TH, CS に有意差が認められない。このことから、小川培地には一部の薬剤に力価の低下を生じやすいが、発育支持力、集落の見やすさなどの点で L-J 培地より優つている。(E) 薬剤濃度が最少発育阻止濃度あたりの低濃度になると、殺菌的あるいは静菌的な薬剤の差異も

りも、力価の安定度によつて、阻止濃度は流動的に認められる。したがつて培養 2 週と 4 週の阻止濃度が 2~4 倍の差がみられることがあるので、接種菌量を 10^{-1} mg の大量である場合は早期に判定した方がよい。(F) 昭和 56 年度における市販の薬剤培地は、INH, PAS, RFP, KM, EB, SM, CS, TH, CPM, EVM の順位に生産され、上位 6 位までの薬剤培地が対照培地の 10% 以上の生産状況であつた。〔結論〕 感受性テストの精度を高めるためには、適正な力価を保有する培地を使用することが前提である。また臨床的に意義の高い薬剤、例えば RFP, INH, SM, EB, KM を第一検査に、その他を第二次検査に分けると便利である。

2. 疑肺結核の診断確定のために細菌・細胞同時採取用ブラシ法の応用 荻原正雄 (慈恵医大第 3 分院内科)

〔目的〕 胸部 X 線写真上、肺結核が疑える患者で、喀痰の咯出がなく検査の行なえない例、繰り返しの喀痰検査で結核菌陰性、他の起炎菌も確定しえない例、なお胸部 X 線写真上炎症に隠された肺癌も否定できず、喀痰細胞診で陰性の例などに対し、細菌・細胞同時採取用ブラシ法を施行し、診断を確認し、早期診断、早期治療に寄与する。〔方法〕 胸部 X 線写真上肺結核が疑えるが、喀痰がなく検査が行なえないか、頻回の喀痰検査で、結核菌が検出されず、かつ結核菌以外の原因をも否定できない 17 症例を対象に検索した。検査方法は、X 線透視下に滅菌した 2 チャンネルの気管支ファイバースコープの L チャンネルを用いて、滅菌ディスポーザブルの細菌・細胞同時採取用ブラシを目的の病巣まで誘導し、ブラッシングを行なう。細菌用ブラシは結核菌および一般細菌の培養を行なう。また細胞用ブラシはスマエを作成し、パバニコロウ染色にて細胞診を行なうほか、抗結核菌染色を行ない、結核菌の検出を行なう。〔成績〕 胸部 X 線写真上 coin lesion を示し、結核腫または悪性腫瘍の鑑別のつかない 5 例中、2 例に結核菌を検出、1 例に細胞診で腺癌と診断、1 例は多核白血球とセラチアを検出、残りの 1 例は菌検出されず、炎症細胞のみであつた。胸部 X 線写真上結核病巣が疑えるが、喀痰の咯出がない例で、結核菌以外の菌による炎症または悪性腫瘍も否定しえない

7症例中、4例に結核菌検出、緑膿菌と肺炎桿菌が検出された各1例、悪性腫瘍細胞（小細胞癌）の検出1例であった。次に発熱があり、咳嗽、喀痰も著明であるが喀痰検査で結核菌陰性、しかし胸部X線写真上肺結核を疑える症例5例についてみると、結核菌の検出は1例のみで、緑膿菌を検出した細気管支炎1例、インフルエンザ菌と緑膿菌、肺炎桿菌、黄色ブドウ球菌の検出された肺化膿症と診断した3例であった。〔考案〕胸部X線写真上肺結核を疑い、結核治療を1年以上も続けても軽快せず、結局他の原因が発見され、治療の遅れをみる例があ

る。一方、小児に重症結核が発生、家族健診で喀痰中結核菌が陰性であり、胸部X線写真上安定病巣と思われた例に本法を施行し、多数の結核菌を検出したことがある。かように胸部X線写真、喀痰検査で確診が得られない症例の早期診断、早期治療の必要性からも本法は良い方法である。〔結論〕胸部X線写真上肺結核の疑いが濃厚であるが、喀痰による結核菌の証明がない17症例について、細菌・細胞同時採取用ブラシ法を用いて検索した。7例に結核菌を検出し、早期に結核の治療をすることができた。他の10例もそれぞれ確実な診断を下しえた。

要 望 課 題 II

難 治 結 核 の 治 療

〔4月11日(月) 9:50~10:30 B会場〕

座長 (国療東京病) 長 沢 誠 司

1. 難治結核の治療—持続排菌例の要因分析—[○]浦上栄一・石原啓男・長沢誠司(国療東京病)

〔目的〕 難治結核を細菌学的に1年以上の化療で菌が陰性化しない症例と限定してその要因を分析する。〔方法〕 国療東京病院に昭和57年11月末に入院中の肺結核患者296例について、a) 1年以上持続排菌例、b) 3ヵ月以上の陰性化がみられない断続的排菌例について調査した。〔成績〕 持続排菌例29, 断続的排菌例14の計43例(14.5%)が調査対象である。男28例(65%), 女15例(35%), 年齢は38~80歳で50歳代が最も多かつた。発病からの経過は最短の2年10ヵ月から最長は37年に及んでおり、10年以上が9割を占めている。入院期間も1年以上、最長は18年に及ぶ。胸部X線像は学研分類でI, II型が40例、III型の3例は膿胸を合併している。手術既往15例(35%), 膿胸(手術例を含む)11例(26%)であつた。耐性は1剤は1例のみ、2剤2例で他は3剤以上獲得している。INHは全例がRFPは41例が獲得している。副作用で使用を早期に断念したものは、RFP4例あつた。呼吸機能を指数でみると、50%以上は4例のみで、呼吸不全を合併している4例はO₂療法を行なつている。化療剤を使用しているもの41例、使用していないもの2例で、1例はRFPを使用せずに強力な新薬を待ちのぞんでいる。他の1例は主治医が無効と判断している。発病後3年で持続排菌例が3例ある。1例はII₂でHRZで肝障害、尿酸値上昇、栓球減少でSHに、さらにKHTで再び肝障害で8ヵ月化療を中断、いつたん陰性化した菌も再陽性となり、KHRZで栓球が5万→1万台に、INHは耐性となり、RFPは中止、菌陽性持続している。1例はrII₂でSHRで陽性持続、4ヵ月後RFP耐性、化療はKETZ→CPHE、右胸成術を行なつたが菌は陽性、他の1例は膿胸である。〔考案〕 初回治療でHR使用にもかかわらず少数ながら持続排菌がみられるのは、結核治療の困難さを物語っている。1例は副作用により薬剤使用の不充分にもよるが、1例の原因は不明である。膿胸例の治療の困難さは以前と変りない。〔結語〕 当院の入院患者中持続排菌の占める比率は約15%であり、その大部分はRFP登場前に発病し、他の薬剤

既使用者であるが、最近の発病者で持続排菌になつたものの3例あり、このことは注目される。

2. 我々の施設における長期排菌例の分析[○]松宮恒夫・劉朝漢・馬場憲臣・尾内弘次・西山寛吉・高橋折三・吉田文香(埼玉県立小原療)

〔目的〕 化学療法の発達した今日、大多数の患者は順調な改善をみせているが、中には長期にわたつて排菌を続け、治癒の傾向すらみせない症例も少数ながら存在する。かかる症例に対する治療の試みは従来から種々工夫されてきたが、依然として甚だ困難である。われわれはこのような症例をできるだけ造らないよう、またこれらの症例を1例でも改善するよう努力する責務を有するが、今回は今後の対策の試料とする目的で、われわれの施設における長期排菌例に関して若干の分析を試みた。〔方法〕 現在入院中または最近退院ないし死亡した症例で、長期(最短7ヵ月以上)にわたり排菌を持続した症例13例を選び、年齢、排菌状況、耐性、病型、合併症および経過などについて分析した。〔成績〕 13例中男8例、女5例。年齢は31~80歳、平均60.8歳で60歳代が7名と最も多かつた。発病は最古昭和11年1例、30年代5例、40年代2例、残り5例は50年代である。入院時初回治療例は2例のみで、他は再治療例であつた。入院時の塗抹成績は陰性2例、G1~3号2例、4~6号5例、7~8号4例。また培養成績は陰性2例、+3例、卍5例および卍3例で、塗抹・培養とも陰性は1例であつた。入院時耐性は初回治療例を除いた11例中INH1γ不完全耐性以上9例(81.8%), SM20γ不完全以上8例(72.7%), RFP10γ完全または50γ不完全以上6例(54.5%), EB5γ不完全以上6例(54.5%), KM25γ完全または100γ不完全以上3例(27.3%)で、以上5剤にすべて感受性例は初回治療例を含めて3例(うち再治療例1例)、1者のみ耐性2例、2者耐性1例、3者耐性3例および4~5者耐性は4例であつた。次に病型のうち、基本型はB₁型1例、C₂型8例、C₃型2例およびF型2例。空洞型ではK_c型1個、K_x型2個、K_y型3個、K_z型10例で、膿胸合併例が1例みられた。難治分類では非難治と思われたもの2例、N₂型6例、N₃型4例、N₃'型1

例であつた。合併症は IGT 1 例, 糖尿病 1 例, 舌癌 1 例(後発), および副鼻腔・気管支拡張症 1 例で, この例は当初結核病巣と疑わせる所見なく, 排菌陰性であつたが, 以後右肺下野に多数空洞発生, 排菌はなかつたが INH, EB, RFP などが逐次単独された後, 多剤耐性菌が排出された症例である。排菌の経過は 3 例が入院後 21 カ月, 26 カ月および 9 年後に排菌陰性となつたが, 化療との因果関係は明らかではなかつた。また X 線像は 1 例がわずかに改善, 1 例は改善と悪化の繰り返し悪化 3 例で, このうち 2 例が死亡した。その他の症例は不変のままである。〔結論〕 長期排菌の主たる原因は当初の病巣の重さのほか, 妥協した治療にある。

3. 最近 5 年間における術前結核菌培養陽性例の外科療法

°安野博(外科科会長)・加納保之・関口一雄・宮下脩・佐藤孝次・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・井村价雄(療研)

〔目的〕 肺結核症に対する外科療法適応の変化により, 最近の外科対象例は難治化しているものと思われる。その実態を明らかにする目的で, 術前の結核菌培養所見を中心に検討した。〔方法〕 1976~80年の 5 年間に療研所属の 53 施設で外科療法を行ない, 術前の結核菌培養所見が明らかな 855 例を対象とし, 結核菌培養陽性例と陰性例とに分けて比較検討した。〔成績〕 術前結核菌培養陽性例は 855 例中 275 例, 32.2% であるが, 経年的にみると 1976 年には 29.1% であつたものが, その後漸増し, 1980 年には 44.6% に増加している。これに比し培養陰性例は 1976 例の 70.9% から漸減し, 1980 年には 55.4% となつている。RFP, SM, INH のすべてまたは RFP 耐性でかつ SM か INH にも耐性があり, かつ KM か EB のいずれかに耐性のある, いわゆる多剤耐性例は, 培養陽性例の 41.1% を占めていた。培養陽性有空洞例は 1976 年の 27.1% から 1980 年には 38.8% へと増加し, 逆に培養陰性有空洞例は 1976 年の 47.0% から漸減し, 1980 年には 22.4% となつている。術前結核菌培養所見と術前 %VC との関係を見ると, 培養陽性例では %VC 50 以下が 9.1%, 51~70 が 21.9% を占め, 培養陰性例ではそれぞれ 3.9%, 11.9% で, 培養陽性例に肺機能低下例が高率であつた。術前結核菌培養所見と適応術式との関係を見ると, 培養陽性例では全切が 13.5%, 葉切 56.8%, その他切除 4.7%, 胸成 14.5%, その他手術 10.5% であつた。これに比し培養陰性例では全切 6.5%, 葉切 55.8%, その他切除 26.0%, 胸成 8.1%, その他手術 3.6% で, 培養陽性例では陰性例に比し全切, 胸成, その他手術などが多く, 区・部切などのその他切除が少なかつた。治療成績をみると, 培養陽性例では成功 85.4%, 菌陰性 89.1%, 菌陽性 8.4%, 死亡 2.5%, 術後合併症 11.3% であり, 培

養陰性例では成功 96.9%, 菌陰性 98.7%, 菌陽性 1.1%, 死亡 0.2%, 合併症 1.4% で, 術前結核菌培養陽性例の治療成績は明らかに不良であつた。〔考案・結論〕 最近 5 年間に外科療法を行なつた術前結核菌培養陽性例を陰性例と比較しつつ検討した。培養陽性例の治療成績は陰性例のそれに比し明らかに不良であつた。その原因として, 術前の肺機能が低いため, より根治的な術式を選べないこと, 多剤耐性例が多いため, 手術中手術後に使用できる有効薬剤が少ないか, 全くないこと, したがつて術後排菌や合併症の原因となり, 社会復帰を遅らせるかまたは不能にしていることなどが考えられる。また罹病期間の長いものが多く, 年齢的要素も無視できない。

4. 外科の立場からみた今日の難治結核

°片山透・池上武彦・石原尚・大西雅彦・古賀良平・小松彦太郎・相馬信行・三田村益雄・村上国男(国療東京病)

〔目的〕 RFP を含む短期化学療法が軌道に乗つた現在, 外科で扱う肺結核はすべて難治結核であるかもしれない。その対象となるのは, まず肺切除に至るものとして, RFP を含む内科治療に抵抗して持続排菌したり再排菌する例, 気管支瘻・膿胸合併例, 合併症として糖尿病・じん肺・精神疾患等を有するため内科治療遂行に支障を来たす危惧のある例, 肺癌との鑑別が決定しかねる例等がある。また真に難治といえる例として, 肺切除後の続発症を避ける目的で胸郭成形術にとどめざるをえない例もある。次に気管支結核の合併やそのため菌陰性化後も気管支狭窄を招いた例に対する気管支形成術や肺切除があげられる。治療後の荒蕪肺や咯血, 遺残空洞内の真菌症, 非定型抗酸菌症, また結核性頸部リンパ節炎に対する外科療法は対象から外すこととし, 当院外科で最近扱つた症例の内訳を示す。〔方法〕 昭和 54~57 年の本抄録提出までの間に国療東京病院で行なわれた結核の肺切除は 39 例, 胸郭成形術は 3 例である。これらを手術決定の理由で分類してみた。〔成績〕 肺切除 39 例のうち, RFP 不成功例は 18 で, 再排菌 12 例(けい肺合併再排菌 1), 服用中に RFP 耐性となつた例 5, 治療中絶による再排菌例 1 である。気管支瘻・膿胸を合併して膿胸治療の手段として肺切除を行なつた例は 10 で, 上切 1 例を除いた 9 例が全切除である。この 2 つの群で 28 例, 72% を占める。気管支結核合併による肺切除例は 4 で, 左全切, 右全切, 右上切, 右中下切各 1 例であり, 気管支形成術はなかつた。肺癌との鑑別も兼ねて切除したのは 5 例で, 結核患者の高齢化とも関係がある。精神疾患合併のため肺切除を行なつたのが 1 例あり, この例では排菌陰性化が遅れたうゑに長径 3 cm を超す乾酪巣を遺したことも手術決定の理由となつたが, 乾酪巣中に結核菌は証明されなかつた。残る 1 例は, RFP 感性ながら区切後 11 年排菌が続いていたため再切除を行なつた。以上のうち, 再切除

は5例、糖尿病合併は3例で、糖尿病コントロール後の手術なので、特に問題となるような点はなかつた。アスペルギルス共存が1例あつた。肺切除後の経過は、すでに退院した者36名、退院予定1、出血による手術直接死1(膿胸全切)、上切後に気管支瘻となり再入院した者1で、この再入院例はRFP耐性獲得後の切除例であり、多剤耐性でもあつた。薬剤耐性の点から胸郭成形術にと

どめたのは3例で、いずれもまだ在院中である。〔考察並びに結論〕 外科からみた難治結核の1つは、手術直接死があつた点からも膿胸合併例である。RFP後再排菌例や耐性獲得例は、他に感性剤があれば手術成績は良好であつた。コントロール下の糖尿病合併も成績はよい。

要 望 課 題 III

結 核 と 肺 癌

〔4月11日(月) 10:30~11:30 B会場〕

座長 (1~3) (川崎医大内科) 副 島 林 造

座長 (4~6) (日大内科) 岡 安 大 仁

1. 活動性結核と肺癌の合併例の検討 °小松彦太郎・小林保子・浦上栄一・米田良蔵・石原尚(国療東京病)

〔目的〕 活動性結核(入院時または入院中に排菌のみられた例)と肺癌の合併例において、肺癌全体と比較し、臨床所見および予後にいかなる特徴があるかを検討することを目的とした。〔対象〕 昭和50年1月~56年12月に当院を退院した肺癌患者569例中、活動性結核を合併した23例を対象に、臨床所見および予後を、肺癌全体と比較検討した。〔成績および考察〕 ①性別:男20例,女2例と男性が多い。しかし肺癌における男女比3:1と結核における男女比3:1を考慮に入れると、必ずしも男性が多いと言えない。②年齢別:70歳未満11例,70歳以上12例と、高齢者が多い傾向がみられる。③組織型:扁平上皮癌16例,腺癌6例,大細胞癌1例と扁平上皮癌の占める割合が大き。しかし合併例で男性,高齢者が多いことを考慮に入れると、肺癌例とあまり差はみられない。④病巣部位:肺癌と結核の両者が同側にあるもの22例で、さらに同一葉内が13例と、両者が同一肺葉内にみられるものが多い。しかし両者が同一区域内に混在してみられたものは切除例の1例のみであり、両者の関りあるいは推測されるが、結核の瘢痕部に発癌するなど直接的関係は少ないものと思われる。⑤発見時期:両者の発見時期により、結核先行例(9例),同時発見例(11例),肺癌先行例(3例)の3群に分けた。結核先行例で肺癌の診断が遅れる傾向がみられる。また肺癌治療中に結核を合併する例もみられることから、結核の既往歴のみられる症例では、とくに注意する必要がある。⑥肺癌の臨床病期:Ⅰ期7例,Ⅱ期1例,Ⅲ期9例,Ⅳ期3例と、やや進行例の多い傾向がみられる。⑦治療および予後:結核に対する治療は大部分がRFPを含む強力な化学療法が行なわれており、菌の陰性化、胸部写真の改善が3ヵ月以内にみられており、肺癌の合併が必ずしも結核の治療に悪影響を及ぼしているとは思われない。しかし予後は悪く、切除例の3年生存率33%,非切除例5.9%である。これは、切除例に肺摘例が多く、高齢者および進行例が多いためと思われる。〔結論〕 合併例の特徴として、

高齢者および男性が多く、同一肺葉内で扁平上皮癌が多い。結核先行例で肺癌の診断時期の遅れがめだつ。予後が、肺癌全体に比較しさらに悪いことから、早期発見、早期治療が望まれる。

2. 多彩な病像を伴った肺結核症兼副腎癌の合併例

°前田吉昭・平野仁志・吉信尚・稲沢知二・橋本修・細川芳文・長尾光修・上田真太郎・岡安大仁(日大第1内科)石井郁雄・富永幹洋(日大第1外科)中岡康・大森一光・奈良田光男(日大第2外科)

〔目的〕 結核と悪性腫瘍の合併は知られているが、副腎腫瘍の合併による多彩な増悪像は少ない。10数年來の糖尿病と高血圧症の持続例が、最近肺結核症と結核性膿気胸、脊椎圧迫骨折、中心性肥満および低K血症などを急性発症した。精査で左副腎癌と肝転移、さらに肝日本住血吸虫症をも合併する多病像を示し、結核治療下で左副腎全摘術と右胸郭成形術を施行しえた例を報告する。〔症例〕 52歳男,山梨県出身主。訴:呼吸困難,腰痛。既往歴:小児喘息。現病歴:昭和45年ころより糖尿病,高血圧症にて加療してきた。昭和57年4月下旬より全身倦怠感,顔面下肢の浮腫が増強。5月23日より腰痛と呼吸困難(気胸)のため5月25日当科に入院した。入院時現症:満月様顔貌,中心性肥満,右胸部の打診上鼓音と呼吸音の減弱,下肢浮腫などの異常所見を認めた。入院時検査所見:胸部X線上,右上葉の有空洞影と右膿気胸(約60%),脊椎(L₅,L₁)圧迫骨折像,白血球数16300/mm³,CRP(±),Na 151,K 1.7,Cl 90 mEq,尿蛋白(+),尿糖(卅),空腹時血糖195 mg/dlの異常値を示した。入院後経過:膿気胸に対してトラカール挿入,胸水からG-8号検出し,SM・INH・RFP・EB(2.5ヵ月後に視力障害出現で中止)で治療開始した。また高血圧,肥満,糖尿病,顔面と下肢浮腫,低K血症などのため17KS,1700 HCSの検索結果はともに高値で,さらに負荷試験でACTH軽度低下,コルチゾール過剰分泌(+),Liddle法の血中コルチゾール,尿中1700 HCS抑制は認めなかつた。副腎シンチと腹部CTでは左副腎に腫瘤影を認め,血管造影でも静脈相に腫瘤影を認めた。副腎癌を疑

い、膿気胸はなお残存していたがトラカール挿入状態のまま、8月26日左副腎全摘術を施行した。右副腎は異常なかつたが、術中の肝生検で副腎癌転移と同時に日本住血吸虫卵を認めた。胸部所見では右膿気胸の経過が不良であつたため、9月22日右胸郭成形術を施行した。両手術の術後経過は良好で、糖尿病、低K血症、高血圧も内服薬投与でほぼ調節可能になつたため、11月12日退院した。〔考察・結論〕10数年来の糖尿病、高血圧症と副腎癌との直接的因果関係は不明確ながら、最近の管理不良な高血圧、急速な肺結核症の出現増悪、脊椎骨粗鬆症と圧迫骨折などは、副腎癌に伴う増悪促進現象とも解される。また出身県から、日本住血吸虫感染の機会を充分予測されるが無症状であつた。以上、結核性膿気胸とCushing症候群(副腎癌)を合併し、肝生検で転移と日本住血吸虫卵を認めるなど多病像を示し、診断・治療の困難であつた症例を報告するとともに、結核発病に及ぼす内因子の重要性を強調した。

3. 肺結核合併肺癌手術例の検討 °小林弘明・山田哲司・佐藤日出夫・渡辺洋宇・岩喬(金沢大第1外科) 北川正信(富山医薬大病理)

〔目的〕肺癌患者の著しい増加に伴い、肺結核患者における肺癌の発生が、その診断および治療の面から重要な問題となつている。われわれは肺結核合併肺癌手術症例において、その合併頻度、予後に与える影響等について検討を加えたので報告する。〔方法〕1973~82年9月に当科へ入院した原発性肺癌症例は434例であり、うち303例に切除手術を施行し、術後には免疫化学療法を併用した。切除標本を病理学的に検索し、PTNM分類に従い病期分類を行なつた。また遅延型皮膚反応を用いて、免疫能を評価した。〔結果〕切除例303例のうち、切除肺およびリンパ節に結核病巣をみとめたものは25例あり、その合併率は8.3%であつた。このうちリンパ節結核ないし初期変化群と考えられるものは10例であり、これを除いた結核合併率は5.0%となる。組織型は腺癌11例、扁平上皮癌8例、腺扁平上皮癌5例、巨細胞癌1例であり、病期はI期9例、III期13例、IV期3例であつた。累積生存率をみると、1年生存率57.3%、2年生存率42.5%であり、比較的短期間の予後については全肺癌切除例のそれと大差なかつたが、2年以降の死亡例はなく、長期予後については有意差をもつて良好であつた。とくに治癒切除8例、またI期9例については10カ月から最長6年5カ月、全例生存している。活動性結核合併肺癌症例は4例あり、うち2例は術後の病理学的検索で初めて肺癌と診断されたもので非治癒切除となつたが、III期例は2年で死亡、I期例は3年6カ月生存している。他の2例は3年6カ月、4年8カ月生存中であり、予後は良好であつた。また手術あるいは術後の免疫化学療法によ

り肺結核が増悪したものは1例もなかつた。PHA, SU-PS, PPD 皮膚反応はおのおの比較的高値を示していた。〔結論〕①肺癌切除例における肺結核の合併率は8.3%(リンパ節結核および初期変化群を除くと5.0%)あり、常に両者の合併の可能性を念頭におく必要がある。②肺結核の合併、とくに活動性結核の合併は肺癌の予後により影響を与えると考えられ、これには免疫学的関与が推定される。③肺癌の治療期間中、肺結核の増悪を認めたものはなかつた。

4. 結核と肺癌 °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〕肺結核を合併した肺癌の症例を集め、肺結核の治療との関連について検討しようと試みた。〔方法〕昭和47年以後東北大学抗酸菌病研究所附属病院、仙台厚生病院に入院し胸部X線像上、または手術時(剖検時)に結核性病変が明らかであり、細胞診または組織診で肺癌と診断された症例を対象とした。〔結果〕肺癌症例は2,244例であり、このうち49例(男43,女6)が結核性病変を有していた。この中には排菌陽性で肺結核として入院治療中であつた1,223例中の3例が含まれている。肺癌発見時に結核菌が陽性だつた例は14例であつた。年齢は59歳以下15例、60歳代19例、70歳以上が15例で高齢者が多かつた。肺結核治療開始から肺癌確定までの期間は1年以内15例、1~5年9例であり、20年以上の例が9例であつた。結核性病変が左、右、両側肺にあつた例がそれぞれ13, 21, 15例であり、肺癌発生部位は右肺30例、左肺19例であつた。肺結核と肺癌が同一病巣内にあつたと判定された例は8例であり、肺癌の病理分類では扁平上皮癌22例、腺癌15例、小細胞癌3例、大細胞癌9例であつた。次にこの49例を肺癌発見時まで肺結核の治療を継続中であつた25例(A群)、6カ月以上中断していた19例(B群)、治療経験のない5例(C群)に分けて検討した。肺癌発見時の肺結核病型(学会分類)はA群ではII, III, IV型が5, 12, 8例、B群ではII, III, IV, V型が8, 4, 1, 6例、C群ではII, III, V型が3, 1, 1例であつた。肺癌発生から確定までの期間はA群で平均4.0カ月、B群2.1カ月、C群2.0カ月であつた。肺癌確定時の病期はA群ではI, II, III, IV期がそれぞれ8, 11, 5, 1例、B群では潜伏期I, II, III期が2, 10, 5, 2例、C群ではI, II期が1, 4例であつた。癌の治療として手術を施行しえた例はA群6例、B群8例、C群1例であつた。ツベルクリン反応は癌発見時A群25例中3例が陰性であつたが、B, C群では全例陽性であつた。末梢血リンパ球数と血中ガンマグロブリン値は3群の間に差を認めなかつた。〔考察〕肺結核と肺癌の合併例49例について検討した。当院で肺結核(排菌陽性)の入院治療中に肺癌の発生をみた例は1,223例中3例(0.25%)であり、肺癌2,244例中

49例(2.18%)が肺結核を合併しており、このうち14例が活動性病変を有していた。肺癌発見時まで肺結核の治療を受けていた例が25例あり、これらを肺結核の治療を中断していたか、未治療であった症例と比較すると、癌発生から確診までの期間が長く、確診時には肺癌が進行している例が多く、切除不能例も多いと考えられた。肺結核治療中には胸部X線像上の変化を肺結核と結びつけて考えがちであるが、肺癌も念頭におくべきことを示唆するものかも知れない。

5. 活動性肺結核に合併した肺癌例の臨床的問題

°荒井他嘉司・平田正信・木村荘一・稲垣敬三(国療中野病外科) 松田美彦・大谷直史・中野昭・手塚毅(同内科) 田島洋(同病理)

[目的] 活動性肺結核に肺癌が合併した場合の診断および治療上の問題点を検討した。[対象と方法] 1966～82年までの当院入院活動性結核すなわち菌陽性患者の中から、入院中に肺癌の合併が判明した14例を対象とし、発症、診断過程、病型、治療法について現状分析を行ない、問題点を検討した。[成績] 14例の男女比は12対2。年齢は49歳以下3例、50～59歳2例、60～69歳5例、70歳以上6例であった。発症は血痰によるものが9例で最も多く、検診発見は3例、その他2例であった。入院時に喀痰細胞診は14例中13例に施行されており、うち7例が陽性であった。陰性例のうち2例は、入院時に気管支鏡で癌の診断がされている。すなわち14例中9例が入院当初から癌の合併が判明していた。入院当初に癌が証明されなかつた4例は2～8カ月(平均5.8カ月)後に病巣の悪化で再精査を行ない、癌と診断された。入院時当初には細胞診が施行されなかつた1例も、2カ月後に病巣の悪化のために気管支鏡がなされて癌の合併が判明した。病型をみると、入院時細胞診陽性例のみならず陰性例においても中心型肺癌が多く、気管支鏡による早期発見の可能性があつたと思われる。肺癌の組織型は扁平上皮癌9例、腺癌4例、大細胞癌1例であった。結核と癌の位置的關係をみると、同側肺が10例、対側肺が4例と、同側が多く、結核の陰影と癌の陰影とを区別することの困難な例が多かつた。治療上の特徴としては、抗結核剤投与を癌の治療にやや先行しているものが多く、癌の治療を開始したために結核の悪化を来たした例はなく、ほとんど全例で排菌は平均2カ月で消失している。死亡例9例のうち他病死2例を除く7例は癌死であつた。5例は生存中であり、いずれも排菌はなく、抗癌治療中である。[考案ならびに結論] 活動性肺結核に肺癌が合併するとX線病型も複雑となり、一般に診断は困難であるが、対象例の多くは癌が疑われ入院当初に喀痰細胞診が施行されている。しかし結核菌が陽性で細胞診が陰性であつた例では、癌の診断が遅れがちであり、平均5.8カ月を要

している。これらは気管支鏡検査の併用により診断を早めることが可能と思われたが、結核病巣にまどわされて検索部位を誤り癌を発見できなかつた例や、気管支結核のために癌が発見できなかつた例もあり、確定診断が必ずしも容易でない例も多い。抗結核療法を併用すれば抗癌治療上の問題は少ない。

6. 癌とマイコバクテリア感染症合併症例の臨床的検討 °松島敏春・原宏紀・川根博司・副島林造(川崎医大呼吸器内科)

[目的] 結核と肺癌との関係については古くより種々論じられており、結核患者よりみた場合の興味を中心は、結核患者に癌の発生は多いのか、合併した場合の予後はどうか、という結核免疫が腫瘍抑制的に働くか否かという点にある。一方、癌患者を背景にした場合の結核の合併は、担癌ならびにその治療による免疫抑制状態と結核の発症、ならびに治療の困難性が興味深い点となつてくる。ところで私どもは、昭和52年に中国・四国地方における肺結核と肺癌との合併症例の実態をアンケート調査し発表した。今回は私どもが経験した癌と抗酸菌感染症の合併例を臨床的に検討し、上記の点について検討した。[方法] 昭和48年12月～57年11月の9年間に川崎医大呼吸器内科に入院した肺癌7例、喉頭癌1例、胃癌1例、子宮頸癌1例の計10名の患者より抗酸菌が喀痰または組織で証明されるか、増殖性肺結核病巣が組織学的に証明された。これらの症例を対象とし、癌と抗酸菌感染症との関係を retrospective に検討した。[結果] 患者は55～80歳、女2名、男8例で、6例で喀痰より抗酸菌(人型結核菌4例、非定型抗酸菌2例)が証明され、2例では組織の抗酸菌染色が陽性であり、2例では剖検肺にて増殖性結核病巣が発見された。PPD 皮膚テストは全例陽性であり、胸部X線像では病巣あり7例、明らかな病巣を指摘できないものが3例であつた。癌と抗酸菌の発見が同時であつたものが5例で、癌の発見が早かつたものは2カ月より33カ月までの間に5例あり、抗酸菌の発見が早かつたものはなかつた。しかし結核の既往のあつたものは5例であつた。剖検で発見された以外の8症例では抗結核薬にて治療をされ、6例で陰性化をしたが、2例では死亡まで陽性であつた。しかし直接死因はいずれも癌に基づくものであつた。抗酸菌感染症を伴つた肺癌患者の平均生存期間は16.4カ月であつた。[考察ならびに結論] 肺癌患者の5例に入院時に活動性の抗酸菌感染症が認められたが、結核病巣は概して小さく、菌の陰性化も速やかであつた。剖検で肺癌病巣とともに増殖性結核病巣の発見された2例でも、結核病巣は限局性であり、排菌はなかつたものと思われる。肺癌以外の癌に合併した抗酸菌感染症の3例のうち、癌のコントロールができず、進行性であつた2例では、菌の陰性化は得られ

なかつた。また抗酸菌感染症を伴つた肺癌症例7例の平均生存期間は16.4カ月で、本科における肺癌患者のそれよりも8カ月の延命がみられた。このほか、結核性なら

びに癌性胸膜炎の合併した症例など、興味深い症例を2, 3呈示する。

要 望 課 題 IV

慢 性 膿 胸

〔4月11日(月) 15:30~17:10 B会場〕

座長 (1~3) (関西医大胸部外科) 香 川 輝 正
 座長 (4~6) (国療近畿中央病) 沢 村 猷 児
 座長 (7~10) (京大胸部研) 寺 松 孝

1. 肺穿孔, 胸壁穿通を併発した慢性膿胸の病態について

°奈良田光男・大畑正昭・飯田守・新野晃敏・大森一光・中岡康・岡本育生・進藤正二・今村好幸・瀬在幸安(日大第2外科)

〔目的〕 血痰, 膿性痰の喀出, 発熱などの肺胸膜瘻の出現。胸壁穿通による胸壁腫瘍の出現により, 初めて治療の対象として認識された, いわゆる潜在性膿胸 silent empyema の病態について検討した。〔方法〕 当第2外科結核病棟に昭和48~57年の10年間に外科治療の目的で入院した結核性膿胸49例のうち silent empyema 42例を対象として, その成因, 治療対象として認識された発生機序, 外科治療について分析した。〔成績〕 silent empyema 42例の成因としての既往をみると, 人工気胸術9例, 肺切・胸成・充填術5例, 陳旧性胸膜炎18例, 肺結核4例, 胸膜炎に引き続き起こった膿胸5例, 不明1例であった。silent empyema が外科治療の対象として認識された機序は, 肺穿孔15例, 胸壁穿通16例, 肺穿孔胸壁穿通1例, その他, 自覚症状, 胸腔穿刺で認識されたもの10例であった。膿胸の形態では, 全膿胸を呈したものは, 肺穿孔11例, 胸壁穿通3例, 肺穿孔胸壁穿通1例, その他, 自覚症状で認識されたもの3例であり, 全膿胸の成因は, 人工気胸術8例, 陳旧性胸膜炎7例, 肺結核1例, 充填術1例, 不明1例であった。外科治療は, 胸成または胸成+壁側胸膜剝離術32例, 肺剝皮術8例, 胸腔ドレナージ1例, 術前1例である。胸成における肋骨切除数は1~9本で平均3.5本, 全膿胸に関しては3~9本で平均6本であった。結核菌陽性は肺穿孔7例, 胸壁穿通10例, 肺穿孔胸壁穿通1例, その他3例であった。〔考察・結論〕 慢性膿胸例の中には原因疾患罹患後いつとは確認できない時期に, 胸腔内貯留液が膿性となり, 自覚症状のほとんどないままに長年月を経過しているものがある。これを silent empyema としているが, この半数以上が自覚症状を有するようになる。また血沈値促進例を加えるとかかなり多いと報告されている。われわれの症例は, 肺穿孔, 胸壁穿通を併発して入院してき

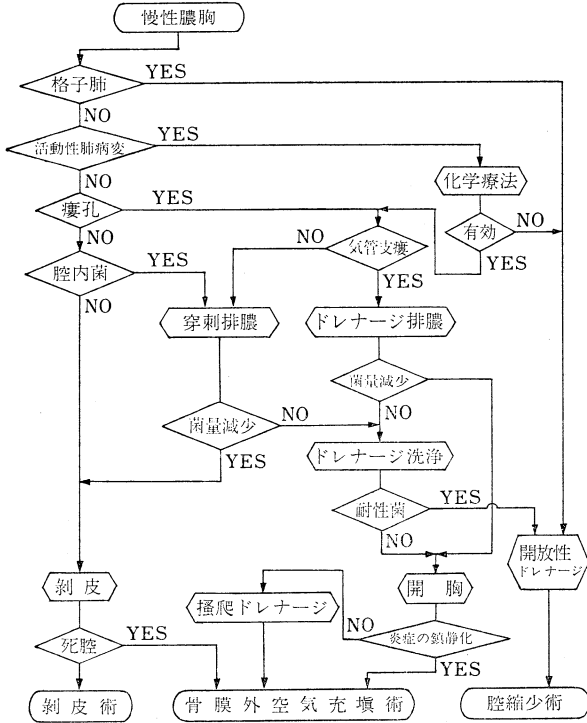
たものを主として対象としているので, その発生頻度については比較にならないが, 肺穿孔, 胸壁穿通を併発しない自覚症状を有した症例, 胸膜炎に引き続き膿胸の形態を有した症例をみると, いわゆる silent empyema といわれる慢性膿胸は, いずれは肺穿孔もしくは胸壁穿通を併発, または自覚症状を有してくるものと考えられる。osteophrenic angle の胸膜肥厚と片づけられている症例の大部分が膿胸腔を有しているとの報告から, silent empyema で自覚症状, 血沈値促進を有する症例は, 肺穿孔膿胸の外科治療が困難である事実から, 積極的に外科的治療を行なうべきである。

2. 慢性膿胸の治療方針の検討(治療法選択のための flow chart の作製)

°中村憲二・沢村猷児・李龍彦・中元賢武・井内敬二・橋本聡一・森隆・長岡豊(国療近畿中央病外科) 飯岡壮吾(兵庫医大胸部外科)

〔目的〕 慢性膿胸の外科的治療法については, その成績もいまだ満足できるものとは言えないが, 当院で開発した骨膜外空気充填術(近中法)は従来の術式の欠点を補うことが大であると報告してきており, その成績もほぼ満足できるものである。今回, この術式を中心にした当院の術式の選択法について評価を加え, flow chart を作製し, 本術式の適応についての検討を行なった。〔対象および方法〕 昭和52~56年の期間に当院において外科的処置を行なった慢性膿胸例は67例で, 男女別は56:11, 年齢は平均52.0±10.3歳, 全膿胸25例, 部分膿胸42例, 有瘻例39例(内瘻34, 外瘻5)である。これらに対し, 後に示す flow chart にのつとり手術法を決定した。成績の判定は結核性膿胸の取り扱いに関する見解に準拠した。〔成績〕 選択された術式別に症例数, 一期手術治療率, および成功率を示すと, 近中法39例, 92.3%, 97.4%, 剝皮術11例, 90.9%, 100%, 開窓→腔縮小(2回で一期手術とする)7例, 57.4%, 71.4%, その他外科的排膿術が4例, チューブドレナージが6例に適用されていた。外科的排膿術, チューブドレナージを除いた3者の手術の一期的手術治療率, 成功率はおのおの87.7%,

原発性慢性膿胸の治療方針



94.7%であり、この術式の選択が不当でないことが明らかとなった。〔結語〕 当院における慢性膿胸症例の治療法選択のための flow chart は、その成績から考えて不当でないことが明らかとなった。

3. 当院で25年間にみた慢性膿胸 ° 続木信明・鶴沢毅・田島玄・田村静夫 (関東通信病)

〔目的〕 慢性膿胸の臨床所見を分析し、その原因、病態、治療の時代的変遷を調べ、今後本症の予防および診断治療にいかに対処すべきかを検討した。〔方法〕 当科で治療した慢性膿胸を最近10年間 (Ⅱ群29例) とそれ以前の15年間 (Ⅰ群57例) の2群に分け、その臨床像を比較検討した。また特殊例として心膜炎を合併した症例を呈示し、発症機序などについて考察した。〔成績〕 Ⅱ群はⅠ群より患者数は年平均で約1例減少しているが、いまだ年次的な漸減傾向はみられない。原因別では、原発性がⅠ群18例 (年平均1.2) とⅡ群13例 (1.3)、術後性が39例 (2.6) と16例 (1.6) であり、術後性が減少しているのに対し、原発性はほとんど変化はみられない。原発性は大部分が胸膜炎後発症である。患者数の多い年齢が20~30歳代から40~50歳代に移つていて、術後性がそれに伴つて減少しているの、15~20年後には慢性膿胸が急激に減少することが予想される。喀痰中結核菌陽性例は、Ⅰ群18例 (32%)、Ⅱ群3例 (10%)、膿中ではⅠ群28例 (50%)、Ⅱ群3例 (10%) であり、結核菌陽性率は低下している。膿中結核菌陰性、グラム陰性菌陽性例が数例あつた。ま

た膿中陽性菌種と白血球数および CRP との間には有意な関係は認められなかつた。治療成績は2群間で特に差はみられず、剥皮術の予後が良いことが分かつた。心膜炎合併例：胸膜肺摘出術の既往があり、心膜炎の脆弱部から炎症が波及したと考えた。膿中結核菌は陰性で、グラム陰性桿菌が検出された。ドレナージと抗結核剤および抗生物質により心膜炎は軽快した。本例の診断治療にはCT、エコーが役立つ。〔考察〕 慢性膿胸は術後性膿胸の減少に伴つて今後さらにその発症率は低下し、約20年後には著減することが予想される。さらに胸膜炎の治療を適確に行なうことによつて、結核に由来する膿胸を激減させることができる。肺膿瘍など結核の陈旧性病巣に発症した膿胸は、一般に結核性と診断し治療されることが多いが、Ⅱ群で膿中結核菌陽性例は3例と少ない。また膿胸壁の組織学的な検索にでも全く結核性を思わせる所見のない症例も多いので、結核性でない続発例も少なくないことが推測される。しかし今回の検索では、その鑑別は明らかにできなかった。〔結論〕 術後性膿胸は減少しているが、胸膜炎後膿胸は減少していない。今後も胸膜炎の的確な治療が望まれる。診断上結核菌が関与しない慢性膿胸の鑑別が今後の課題である。CT やエコーを駆使して、より細かい治療を行なうことがすすめられる。

4. 最近経験した膿胸手術7例についての考察 ° 中岡和哉・土肥英樹・橋本純平・桑原修 (国療刀根山病外科)

慢性膿胸の手術目的は、膿膜と死腔の除去にある。死腔の除去には、肺の再膨張による方法 (剥皮術)、胸壁を肺に落とす方法 (充填術、胸成術)、両方より近づく方法 (air-plombage) が考えられる。ところで術式の選択は、まず膿胸の治療を目的とするが、同時に肺機能の温存の計れることが望まれる。この点よりわれわれは過去1年半、剥皮術を第一選択とし、これのみで不十分な場合は air-plombage を追加するのを方針として、7例の経験を得たので、若干の考察を加えて報告する。剥皮術症例は3例である。症例Ⅰは29歳女で術前7カ月に発症し、混合性無膿性部分膿胸で、肺野に病変なく、VCは59%であつた。手術は6時間15分を要し、出血量は1,400mlであつた。術後症状死腔なく、VCは51%となつた。症例Ⅱは36歳男で、術前6カ月に発症し、混合性無膿性全膿胸で、VCは57%であつた。腔内洗浄を繰り返して、VCは76%となつた。手術は9時間20分を要し、出血量は1,500mlであつた。術後症状はないが、死腔の残存をみた。VCは72%となつた。症例Ⅲは46歳男で、術前8カ月に発症し、混合性有膿性部分膿胸で、VCは74%であつた。手術に4時間35分を要し、出血量は1,200mlであつた。術後症状死腔なく、VCは83%である。air-plombage 施行例は3例である。症例Ⅳは36

年前人工気胸を受けた68歳男で、混合性無癭性部分膿胸で VC は82%であつた。手術に10時間20分を要し、出血量は 3,300 ml であつた。術後症状死腔なく、VC は110%となつた。症例Vは57歳男で、30年前人工気胸を受けている。混合性有癭性部分膿胸で、VC は42%である。術後症状死腔なく、VC は34%となつた。症例VIは53歳男で、20年前に人工気胸を受けている。混合性無癭性全膿胸で、VC は62%であつた。手術に13時間を要し、出血量は 2,750 ml であつた。術後症状死腔なく、VC は51%となつた。症例VIIは66歳男で、混合性無癭性全膿胸で36年前人工気胸を受けている。骨膜外剝離中多数の肋骨骨折を起こし、充填効果が期待できないとして胸膜肺全摘を施行した。術後症状として微熱があり、VC は67%より51%になつた。〔考察〕 わずかの経験であるが、air-plombage 術は長時間の手術を要し、出血量が多いという欠点を有するが、治療効果はよく、また肺機能もよく温存されており、十分に試みるに値する術式であるとの印象を得た。

5. 膿胸の外科療法とその予後 °片山透・池上武彦・石原尚・大西雅彦・古賀良平・小松彦太郎・相馬信行・三田村益雄・村上国男(国療東京病)

〔目的〕 膿胸はその罹患範囲が一側胸腔の全域または一部とさまざまであり、発症後の年月の長短等によつて膿膜に変化があり、内蔵する細菌は感性剤に乏しいなどの理由から、今日でもなお難治の疾病であつて、内科治療には限界があり、外科に委ねられることが多い。その外科療法も、単なるドレナージュや洗浄から、剝皮術、胸郭成形術を併せ行なうもの、さらには肺切除を合併するもの、また新しい手術法として air plombage 法などもあつて、患者の肺機能に与える影響もさまざまである。手術法が肺機能に及ぼす影響については、過去に数多くの報告があるが、最近の膿胸の成因は二昔前とはいささか異なるとともに、患者の年齢構成も変わつてきているので、ここに再び検討を試みることにした。〔方法〕 昭和54~57年に当院外科で扱つた膿胸は111例である。この症例を既往の疾患による膿胸の発生原因について分類し、治療効果を調べ、次に行なわれた外科術式により、剝皮だけの群、胸郭成形術を行なつた群、肺切除を合併施行した群に分け、%VC、FEV_{1.0}/VC、FEV_{1.0}/pred、VC 等により肺機能の低下を比較検討する。〔成績〕 成人の慢性膿胸は、既往に結核性疾患を有する結核性膿胸が大多数であつて、非結核性膿胸は約1割にすぎない。ただし現在も活動性結核を有するものは、その約半数しかない。結核性膿胸のうち、既往に胸膜炎あるいは人工気胸療法を行なつてあるのはそれぞれ約3分の1を占め、残りの3分の1に含まれるのは、胸膜炎に続発するもの、肺切除や空洞切開に続発するもの、その他である。30年

以上前に行なわれた合成樹脂球充填術が今日に至つて膿胸化するものも、今なお年に2例くらいの割合で来院する。これらのうち治療未了10例、退院不能5例(呼吸不全2、結核菌培養持続3)、死亡6例(呼吸不全2、肺炎2、手術直接死1、全身衰弱1)で、残る90名はすでに退院した。膿胸剝皮術は当然ながら VC、したがつて %VC を減らすことは少ない。術前よりも増える例の方がやや多く、かつ増える方が減る場合より量が多い。胸郭成形を加えてある例では、例外なく VC は減るし、時にその減少は60%にも及ぶ。このことは肺切除合併の場合にも同様である。結核菌の喀痰中あるいは膿胸腔内陽性例は、肺結核の再発や肺切除後膿胸で3分の2に達するのは当然として、他は4分の1くらいであつた。有癭性膿胸が全体の半数である。糖尿病合併例もこれをコントロールしてあれば手術成績は劣らない。〔考察ならびに結語〕 膿胸手術においては、なんといつても肺機能を温存したいが、術式によつてはその損失は避けられない。なお詳しく検討して、具体的な数値をあげて報告する。

6. 現状からみた慢性膿胸の手術適応 °和田洋己・田村康一・滝俊彦・住友伸一・寺松孝(京大胸部研外科)

〔目的〕 慢性膿胸の手術適応を経験例から明らかにする。〔方法〕 昭和47~56年の10年間の当研究所での手術例95例について、臨床所見および手術成績等について検討した。〔成績〕 手術死亡例は1例もなく、全例手術目的は達成しえている。しかし症例の最高年齢79歳、最低23歳、平均51.3歳ということからも分かるように、大部分戦中、戦後の肺結核の猖獗を極めた時代に発病しており、化学療法や外科療法により、一応臨床的治癒と判定され、社会復帰してきている。人工気胸による膿胸もかなりみられた。したがつていずれも繰り返してのシューブや既往の外科療法による肺機能の低下が著明で、かつ老人病である心、肝、腎等の機能低下もみられる。〔考按〕 これらの症例は、長い例では数10年間、いわゆる無症候性膿胸あるいは潜在性膿胸として経過してきており、老齢化に伴う抵抗性の低下により、有症状、すなわち有癭性となつものである。したがつて根治手術の手術侵襲を考えると、その手術適応は、可能な手術術式を考慮しつつ決定さるべきである。基本的術式は肺剝皮術であるが、対象例の条件から、肋骨切除を併用せざるをえないことが多い。胸膜肺全摘除術の適応も少なくない。とくに勘案すべきは、老後の生活で、肺機能の温存のためには、癭のみをとりあえず閉鎖し、再度無症候性膿胸の形で経過をみるのもやむをえないと考えている。〔結論〕 今日の慢性膿胸は中、高年以上の例がほとんどすべてであり、したがつて有癭性で、手術が必要となつたもののうち、

手術に耐えられるものに、やむをえず手術することになる。その際、老後の生活を考え、肋骨切除量を可及的少にし、肺機能の温存をはかる。症例によつては、瘻の閉鎖、消失を主目的とし、若干の遺残腔が生じて、無症候性とするように努める場合もある。

7. 最近5年間の慢性膿胸の治療経験 °岩崎健資・立神高明・坂本泰雄・安武敏明(国療再春荘)

[目的] 慢性膿胸の外科治療は適応の拡大、新抗生剤および新治療法の出現により、新しい展開がみられる。これらについて臨床経験をともに報告する。[方法] 最近5年間に慢性膿胸で外科に入院した症例は42例で、年齢は17~73歳で、50歳代は19例45.2%で最も多い。発病原因としては胸膜炎16例38%、術後膿胸28.5%、人工気胸8例19%などが多く、30年以上経過して発症している症例が目立つ。有瘻17例40.5%、無瘻25例59.5%である。これらにいろいろの手術術式を行ない、その治療成績、細菌学的検索および肺機能の変化などについても検討する。[成績] 外科的治癒34例80.9%、治療中5例11.9%、化療中1例2.4%および死亡2例4.7%である。術式別治療成績のI期治癒率は剥皮16例、瘻閉鎖胸成5例、玉抜胸成2例および筋弁充填2例などは100%であり、開放療法では0%およびCTDは50%であった。OTのII期・III期治癒率は54.5%であった。治療中の6例では酸素吸入中の呼吸不全2例、排菌耐性結核菌+低肺機能1例、CTDの2例および入院化療中1例である。死亡の2例は汎気管支炎1例および肝癌死1例であった。[考察] 今年になつて膿胸の外科治療に際し、3つのオヤオヤに出喚した。①岩波洋らが全摘術後膿胸の死腔をCTDからpovidone iodineを注入して閉鎖する方法。②有瘻膿胸に対し、高齢だから一応肋間筋充填による瘻閉一次胸成をしたところ、CTDからの吸引液量がほとんど出なくなつた。これらの2例は*E. coli*と*Pseudomonas aeruginosa*をもつていた。新抗生剤の威力も加味されている。抜管後外科的治癒の状態にある。③今までなかつたことであるが、術前予定した手術が、出血や高度癒着のために変更しなければならぬことが多かつたことである。[結論] ①全摘後緑膿菌性膿胸にCTD+50%ヨーチンで処理して治癒した1症例がある。②有瘻全膿胸にCTD+瘻閉・1次胸成を行なつたのみで2例が治癒した。③石灰化有瘻膿胸では開放して石灰化物を除去してから根治手術を行なう。④耐性菌排菌結核性膿胸とアスペルギルス性有瘻膿胸には開放して菌を減らしてから治療を行なつた。⑤治療中の6例はO₂吸入中とか低肺機能の耐性菌排菌例とかである。⑥外科的治癒80.9%、治療中11.9%、死亡4.7%、化療中2.4%で、術式別治癒率は剥皮、玉抜胸成などは100%、CTDは50%で、OTはIII期治癒率54.5%であった。

8. 過去13年間に経験した慢性膿胸例とその治療成績 °田中一穂・辰巳明利・斎藤幸人・福中道男・大迫努・増田与・野々山明・香川輝正(関西医大胸部外科)

[目的] 昭和45年より最近までの13年間に私たちが経験した慢性膿胸例を対象として、病態の変遷を解析するとともに、肺剥皮術を主とする外科治療成績を報告する。[方法] 昭和45年1月~57年12月の13年間に教室で治療された慢性膿胸例は、49例である。そのうち肺切後膿胸(肺癌5、肺結核4および肺膿瘍1、計10例)を除く39例について報告する。13年間に昭和45~49年までの5年間(前半期)と昭和50年代の8年間(後半期)の2期に分けると、前半期22例、後半期17例である。39例の年齢は1歳7カ月より71歳であるが、前半期では、小児4例を除く成人例18例は22歳~57歳、平均42.1歳であり、後半期では、小児1例を除く成人例16例は34~71歳、平均54.7歳であった。施行された手術は、肺剥皮術が23例、59%(前半期10例、45.5%、後半期13例、76.5%)、肺剥皮術に肺切などを併用した例が11例、28.2%(前半期8例、36.4%、後半期3例、17.6%)、その他の術式5例、12.8%(前半期4例、18.2%、後半期1例、5.9%)であった。[成績および考察] 昭和45年以前にみられた小児の肺炎性膿胸の慢性化例ことに手術を要するような症例は減少し、昭和45年に1歳7カ月、1歳9カ月の2例に左肺剥皮に肺切を行なつた以後は遭遇していない。それ以後の3例の小児(3歳、10歳、14歳)に肺剥皮を行なつたが、いずれも結核性膿胸であり、このうちの1例(14歳)は両側の手術を行なつている。一方、成人例では、前半期18例中13例、72.2%、後半期16例中9例、56.3%が結核性膿胸であり、後半期には*Klebsiella*、*pseudomonas* などによるものもみられたが、なお人工気胸後数10年経過して発症した例や10年以上も潜在したと思われる例がみられた。手術としては、肺剥皮術が単独施行23例、肺切などとの合併施行11例の計34例で、手術の87.2%と大部分を占めており、ことに後半期の昭和50年代では肺剥皮術単独が76.5%と多くなつているが、その成績は良好であった。昭和48年に左肺全切+剥皮を行なつた石灰化膿胸の59歳男の1例を術後出血が関与した急性腎不全で早期死亡させた以外は、他の38例では、術後合併症も再発もなく、満足すべき肺膨張をみ、肺機能面での改善もみられて社会復帰を果たしている。[結論] 過去13年間に経験した慢性膿胸手術例39例を対象として、小児例5例、成人例34例のそれぞれの病態を述べ、その手術成績を報告する。

9. 近年における慢性膿胸手術例の検討 °平田正信・荒井他嘉司・木村荘一・稲垣敬三・久保秋夫・平井三郎(国療中野病外科)

[目的] 昭和50~56年の7年間に慢性膿胸患者手

術例について、その発生原因、胸水中細菌、治療成績を検討した。〔対象〕 上記期間内における手術症例は84例で、性別では男69例、女15例、年齢分布は5歳より79歳、平均49歳であり、年齢構成別では50歳以上が55例、65.5%を占めている。病側は右44例、左39例、両側1例で、性状は全膿胸37例、部分膿胸47例、有瘻性62例、無瘻性22例である。〔成績〕 ①発生原因。胸膜炎34例(40.5%)、人工気胸後28例(33.3%)、外科療法後16例(19.0%)、自然気胸後4例(4.8%)、不明2例であり、このうち64例(76.1%)は既往の肺結核症となんらかの関連が認められた。②胸水中細菌。細菌陽性42例、いわゆる無菌性38例、不明4例であり、細菌陽性例中結核菌陽性25例、化膿菌19例、真菌11例であり、このうち14例は混合感染例である。化膿菌の内訳はグラム陰性桿菌13例(54.2%)、グラム陰性球菌2例、グラム陽性球菌9例である。③治療成績。手術適応は、有瘻性、外科療法後、菌陽性あるいは増大傾向を示す無瘻性、剥皮により機能改善が期待できる症例を原則とした。手術術式は胸膜肺全切30例、剥皮術単独26例、剥皮+葉切6例、腔縮小術22例である。合併症としては術後再膿胸、創感染、肝炎、低肺機能等の20件があげられる。手術死亡は2例(出血死1、喘息重積発作1)である。術式別にみた成功率(結核病学会膿胸取扱い基準による)は、膿胸肺全切96.2%、剥皮術(葉切合併例を含む)100%、腔縮小術81.8%であり、術後6カ月の時点での社会復帰可能例は71例(86.5%)である。不能例は11例で、その理由についてみると、低肺機能4例、開放創2例、他病併発5例となつている。〔結論〕 近年における外科療法の対象となつた慢性膿胸例について検討した。対象例は50歳以上の高齢層が66%を占めており、発生原因は陳旧化した胸膜炎によるものが41%で最も多い。胸水中細菌の中でグラム陰性桿菌の占める比率は化膿菌中54%であり、その対策は治療上重要な課題である。手術術式としては胸膜肺全切ないし剥皮術等いわゆる根治術式可能例は74%であり、開放、胸成、筋弁充填等の術式が選ばれたものは26%である。治療成績は成功率94%、社会復帰率87%である。

10. 高齢者膿胸の2手術例 °柳内登・武上昭彦・西村嘉裕・山本裕(国療晴嵐荘病外科)奥井津二(国病霞ヶ浦外科)

優れた抗結核剤の出現により、肺結核に対する外科治療の適応症例は著しく減少した。一方、術前、術後管理の

進歩は高齢者に対する手術適応の範囲を広げ、肺癌患者の場合、70歳以上の高齢者であつても積極的に手術治療が行なわれている。肺結核患者の場合、病巣が両側肺に存在することが多く、また肺機能面では高齢者に多い閉塞性換気障害に加えて梗塞性障害をも有することが多い等、肺癌症例に比較して種々の制約も多い。しかし結核患者が高齢化しつつあることも事実であり、積極的に手術治療を行なうべき症例もあると思われる。われわれは高齢者でかつ肺機能の高度低下のみられた膿胸の2症例の手術を経験したので報告する。〔症例1〕 69歳男、昭和23年人工気胸術施行。55年血痰を認めた。某医にて陳旧性膿胸の増悪と診断され、右上葉切除+肺剥皮術を施行された。術後肺瘻膿胸を合併し、残存肺膨張不全、胸腔ドレーン挿入のまま本院に転院した。漸く歩行可能と全身衰弱を認めた。赤沈値 143/1h、約8ヵ月洗浄を行ない、多少の体力の回復を得た後、手術施行した。VC 1,000 cc、%VC 42%、%FEV_{1.0} 80%、指数32、P_o 81 mmHg、P_{co} 43 mmHg、P. S 3、H-J IV度である。手術は air-prombage (I~IX 肋骨)を施行、術時肺瘻はなく、結核菌も陰性であつた。術後胸部圧迫感、息苦しさを訴え、回復には長期間を必要とした。術後1年5カ月の現在退院可能な状態にある。〔症例2〕 75歳男、発熱、血痰を主訴に来院。右胸腔に有瘻例膿胸を認める。結核の治療歴はないが、胸膜には高度の石灰沈着が存在した。胸腔ドレーン挿入したが、胸腔洗浄は不可能であつた。喀痰、胸水ともに結核菌陰性、赤沈値 40/1h、VC 1,000 cc、%VC 35%、%FEV_{1.0} 50、指数17、P_o 81 mmHg、P_{co} 38 mmHg、P. S 3、H-J IV度である。術は肺瘻閉鎖、筋弁充填、air-prombage を施行したが術後肺瘻の再開通を来し、肩胛骨下にニボーが出現したため、1週後肺瘻閉鎖補正胸成術を行なつた。本例は術後長期間息苦しさを訴え、酸素投与は約1ヵ月必要とした。また老人特有の食思不振を続けるため I. V. H を施行、効果を認めた。術後4カ月の現在、病棟内を自由に歩行している。〔結語〕 高齢者でかつ肺機能に高度低下のある膿胸2例に手術治療を行なつた。高齢肺癌患者の術後経過に比較して回復にはさらに長時間を要し、綿密な術後管理を必要とした。われわれの周囲には高齢であるが故に手術治療を躊躇している症例もあると思われるが、適応症例については積極的に取り組むべきと考える。

一 般 演 題

一 般 演 題

細 菌 I

第 1 日 (4 月 11 日 月) 9:30~10:00 C 会場

座長 (島根医大微生物・免疫) 齋 藤 肇

IC 1. 経気管感染によるマウス *M. intracellulare* 症実験モデル作製の試み °英李徹 (神戸中央市民病)

久世文幸・前川暢夫 (京大胸部研内科 1)

[目的] *M. intracellulare* 症に対するより良い治療術式の検討のために治療効果の評価を可能にするような実験的 *M. intracellulare* 症作成を目標に、マウスでの尾静脈感染および吸入感染の成績を先に報告した。今回は *M. intracellulare* 濃厚菌液をマウス気管内に注入し感染させ、臓器内生菌数および病理組織を経時的に検討した。[方法] 使用菌株は先の尾静脈および吸入感染と同一の, Trudeau Mycobacterial Collection (TMC) に含まれる TMC 1469 株で, Dubos Tween albumin 液体培地で培養したものを用いた。対象は均一系 dd 雄白色マウス, 体重 30 g 前後である。マウスをクロロホルムで麻酔した後, 前頸部で無菌的に気管を露出し, 上記菌液 0.01 ml を気管内に注入した (A 群)。対照として Dubos Tween albumin 液体培地で培養した結核菌 (*H₃₇Rv* 株) (B 群), 菌を含まない Dubos Tween albumin 液体培地 (C 群) および生理的食塩水 (D 群) をそれぞれ同様の方法で気管内に注入した。注入後 2 日より 20 週まで経時的に 4 群よりそれぞれ 2~6 匹を屠殺し, 肺・脾・肝・腎臓の定量培養を 1% 小川培地上で行なつた。さらに各臓器を病理組織学的に検索した。[成績] 実験経過中に死亡したマウスは A 群 52 匹中 7 匹, B 群 57 匹中 18 匹, C 群 45 匹中 9 匹および D 群 39 匹中 7 匹であつた。肺 10 mg 中の生菌数は A 群では注入感染後 2 日に最高値 2.9×10^6 V. U. でそれ以後は 2 日目より低値で, 20 週目では 2.7×10^2 V. U. であつた。B 群では 2 日目に 5.0×10^3 V. U., 3 週目では 8.4×10^6 V. U. と増加し, 20 週目でも 2.4×10^5 V. U. であつた。A 群・B 群のそれぞれで 3~9 週目より脾・肝臓での定量培養を行なつたが, 両群とも肺生菌数より低値であり, かつ肝生菌数は脾生菌数よりも少なかつた。肺病理組織所見では A 群の 3 週以後の約半数のマウスで単核球を主体とした細胞浸潤, 4 匹で類上皮細胞性肉芽腫が認められた。B 群では 6 週目以後の全例で単核球・肺胞マクロファージの混在したびまん性繁殖性病変がみられた。肝での類上皮細胞性肉

芽腫は A 群では認められなかつたが, B 群では 6 週以後の全例でみられた。[考察] 今回の実験では, 肺生菌数は比較的長期間 $10^2 \sim 10^3$ 代を持続し, 経静脈感染の場合と比較し脾生菌数より高値であつた。しかし結核菌にみられたような経時的な増加はなかつた。肺病理組織では単核球の浸潤や類上皮細胞性肉芽腫の形成がみられたが, 結核菌にみられた強い繁殖性病変はみられず, *M. intracellulare* の病原性の弱さが改めて認識された。[結論] *M. intracellulare* を経気管的にマウスに感染させ, 感染モデルの作成を試みた。肺生菌数の経時的増加や肺での繁殖性病変は得られなかつた。今後は実験動物および病原体の両者の条件に関してさらに検討が必要である。

IC 2. 非定型抗酸菌の血清学的同定に関する研究—*M. intracellulare* および *M. kansasii* の α 抗原の特異性について— °田坂博信・清谷克寛・松尾吉恭 (広大細菌)

[目的] 非定型抗酸菌, とくに遅育抗酸菌の血清学的同定を, cross-reacting material である α 抗原 (米田・福井, 阪大微研, 1961) の特異性に基づいて, *M. intracellulare* および *M. kansasii* の血清学的同定の可能性を追求する。[方法] *M. tuberculosis* の α 抗原は, 米田らの方法に準拠し, 一部追加改変し, 故米田教授より分与を受けた抗 α 抗体で各分画液中の α 抗原を検出しながら精製を行なつた。ウサギを免疫して得た抗 α (*M. tuberculosis*) 抗体を sephalose に結合し, 吸着クロマトグラフィー法により, *M. intracellulare* ATCC 13950 株および *M. kansasii* ATCC 12478 株の培養液より, それぞれの α 抗原を精製し, ウサギを免疫して抗 α 抗体 (抗 α -(*M. intracellulare*, I) 抗体および抗 α -(*M. kansasii*, K) 抗体) を作製した。吸収抗血清はそれぞれの抗 α 抗体を *M. tuberculosis* の部分精製 α 抗原で吸収した。沈降反応は micro agar gel diffusion 法で, 抗酸菌の菌体抽出液を抗原液として行なつた。[成績] 吸収抗 α -I 抗体は, *M. intracellulare* 69 株中 67 株および *M. avium* 20 株中 18 株と fuse する沈降線を形成したが, *M. tuberculosis* (2 株), *M. bovis* (2 株), *M.*

microti (2株), *M. kansasii* (10株), *M. marinum* (12株), *M. scrofulaceum* (10株), *M. gordonae* (3株), *M. gastri* (3株) および *M. xenopi* (1株) との間には沈降線の形成は認められなかつた。吸収抗 α -K 抗体は, *M. kansasii* 10株中10株と fuse する沈降線を形成したが, *M. marinum* (12株) を始め *M. tuberculosis* (2株), *M. bovis* (2株), *M. microti* (2株), *M. scrofulaceum* (10株), *M. gordonae* (3株), *M. intracellulare* (69株), *M. avium* (20株), *M. gastri* (3株) および *M. xenopi* (1株) との間には沈降線の形成は認められなかつた。*M. nonchromogenicum* (5株), *M. terrae* (4株) および *M. triviale* (4株) では, いずれにも α 抗原は認められなかつた。[考案] 非吸収抗 α 抗体を用いての寒天ゲル内沈降反応では, 沈降線が fuse しているのか spur を形成しているのか判定に困難な場合があつたが, 吸収抗 α 抗体を用いると共通抗原決定基群に由来する沈降線が消失し, 特異抗原決定基群に由来する沈降線のみが形成され判定は容易となつた。[結論] *M. intracellulare* の α 抗原は *M. intracellulare-avium* complex 特有の, *M. kansasii* の α 抗原は species specific な抗原決定基群を有しており, species 内のバラツキも少なく, 血清学的同定の有用なマーカーになりうるものと思われる。

IC 3. 抗酸菌同定用キットの開発 (第2報) 臨床分離株を用いてのキットの有用性の評価 斎藤肇 (島根医大微生物・免疫) °高倉鉄也・浅野健治 (小林製薬中央研) 久世文幸 (京大胸部研)

[目的] 簡便にして実用的な抗酸菌同定用キットを考案する。①同定用キット: 培地ならびに媒液はすべて小林製薬で調製されたものを用い, 発育速度, 集落の色調と性状, ナイアシン試験, PAS 分解試験, ピクリン酸培地上での発育, アリルスルファターゼ試験(3日法), ツィーン80水解試験, 硝酸塩還元試験の8項目について検討した(臨床検査, 26:1539~1544, 1982)。②供試菌: 演者の1人久世により菌種名をふせ, コードナンバーのみ

の付された1%小川培地上継代の臨床分離抗酸菌計52株。③同定法: 上記の8検査性状についての検査成績により同定された菌種名と既命名菌種名とを菌のコードを解いて照合し, 同定が正しくなされたかどうかを判定した。[成績] 供試菌52株中 *Mycobacterium tuberculosis* 5菌株が含まれていたが, これらはすべて正しく同定された。次に光発色性を有する菌株は2株とも *M. kansasii* と同定され, 本菌に定型的な諸性状を示した。II群菌としては *M. scrofulaceum* 10株ならびに *M. gordonae* 1株とが含まれていたが, いずれも正しく同定された。III群菌としては定型的諸性状を示した *M. avium* (*M. avium-intracellulare*) complex 21株ならびに *M. nonchromogenicum* complex 5株が含まれていた。*M. nonchromogenicum* complex の5株はいずれも希釈菌液の1白金耳量を1%小川培地上に移植し, 37°C, 7日培養後においていずれも微弱ながら発育がみられた。IV群菌としては計8株が含まれていたが, それらは *M. fortuitum* 6株と雑菌性のそれ以外のIV群菌2株でいずれも正しく同定された。したがつて, 本キットを用いて同定した場合, 供試52株の全株が既命名菌種名と一致した。[考察] 8検査項目にわたる再現性があり, 手技が簡単で, 同定に役立つと考えられた抗酸菌同定用キットを用いて臨床分離抗酸菌52株を盲検試験によつて検討した結果, *M. tuberculosis* (5株), *M. kansasii* (2株), *M. scrofulaceum* (10株), *M. gordonae* (1株), *M. avium* complex (21株), *M. nonchromogenicum* complex (5株), *M. fortuitum* (6株), ならびに Other group IV (2株) 所属の菌株を100%正しく同定した。*M. nonchromogenicum* complex と同定した菌種は微量菌接種にもかかわらず全株において微弱ながら発育が見られたが, ピクリン酸培地上での発育はすべて陰性であり, 本培地の slow growers と rapid growers の鑑別の有用性が実証された。[結論] 先に報告した抗酸菌の簡易同定キットは, 臨床分離抗酸菌を用いた場合においても盲検試験でその有用性が認められた。

細菌 II

第1日 (4月11日 月) 10:00~10:40 C会場

座長 (国立予研) 金井興美

IC 4. *Mycobacterium fortuitum* complex のセファロスポリン系薬剤に対する *in vitro* 並びに *in vivo* 感受性について 斎藤肇・°佐藤勝昌・吉田仁一・岸健治・北川俊之 (島根医大微生物・免疫)

[目的] 先にわれわれは諸種セファロスポリン系薬剤が *Mycobacterium intracellurae* に対して強い管内抗菌作用を有することについて報告した。今回は, IV群抗酸菌中ヒトに対する起病性の明らかな *M. fortuitum* なら

びに *M. chelonae* の本諸種薬剤に対する管内抗菌作用を検討し、併せて *M. fortuitum* 感染マウスに対する治療実験をも試みた。〔方法〕①管内抗菌作用: Dubos 培液中 32°C, 5~7日培養菌 (*M. fortuitum* 30株, *M. chelonae* 60株) の 0.1% Tween 80 含有生食水で $OD_{540nm}=0.1$ に調製したものを、セファロsporin系薬剤 (15種) の各所定濃度含有 10% 牛血清清 Kirchner 寒天培地上に画線し、32°C, 7日培養後菌の発育の有無を読みとつた。②治療実験: *M. fortuitum* 18367株の 10^7 コを ddY 系雌マウス (5週齢) の静脈内へ投与後 Cefotetan (CTT) を 0.5, 1.5 および 3.0mg あて 4週間連続皮下投与し、体重測定、Spinning disease 発現の有無の観察、剖検時内臓の肉眼所見の観察ならびにそれよりの還元培養を行なつた。〔成績と考察〕①各薬剤の *M. fortuitum* に対する MIC は、Cefoxitin (CFX) ならびに CTT で 25~100 $\mu\text{g/ml}$ であつたが、他の薬剤では 90% 以上の株において >100 $\mu\text{g/ml}$ であつた。同様に CFX は *M. chelonae* subsp. *abscessus* に対しても他の薬剤よりも多少なりとも強い抗菌力を示したが、*M. chelonae* subsp. *chelonae* では 90% 以上の菌株がすべての薬剤に対して >100 $\mu\text{g/ml}$ の耐性を示した。② $CTT \geq 100 \mu\text{g/ml}$ 耐性株は *M. fortuitum* では 16% にみられたのに対し、*M. chelonae* の両 subsp. では全株であつたことより、本剤による *M. fortuitum* と *M. chelonae* との鑑別を試みたところ、薬剤の 80 ならびに 90 $\mu\text{g/ml}$ において両菌種の鑑別が可能ではあつたが、実用性には乏しいものように思われた。③CTT による *M. fortuitum* 感染マウスの治療実験では、体重の減少ならびに Spinning disease の発現は CTT 投与群において非投与対照群よりも少なかつた。また腎の肉眼的病変所見は、対照群では全例において多少にかかわらず膿瘍様病変がみられたのに対し、CTT 3.0mg 投与群では皆無であり、またそれよりの還元生菌単位も薬剤投与群において有意に少なかつた。〔結論〕*M. fortuitum* は CTT に対して、管内抗菌力はさして強くはなかつたが、マウスにおける感染治療実験ではその効果が期待できるようであり、現在さらに検討中である。

IC 5. *Mycobacterium avium-intracellulare* の集落形態と *in vitro* 薬剤感受性並びにマウスに対する菌力 °内平文章・桜井信男・久世文幸・前川暢夫 (京大胸部研内科 1)

〔目的〕*M. avium-intracellulare* (保存株) を cornmeal glycerol agar (CMGA) に接種すると、顕微鏡下で諸種の集落形態 (多くは 2 形態の混合) を観察することができる。従来これら集落形態の差が諸種薬剤に対する *in vitro* 感受性ならびに実験動物に対する病原性と関連しているという指摘があるので、患者分離株 4 株を

用い、Smooth Transparent (T), Smooth dome-shaped opaque (D), Intermediate (IM), Rough (R) の集落形態を示す菌を可及的に分離することを試み、それぞれの集落形態形成菌 (以下 T, D, IM, R と略) について *in vitro* 薬剤感受性とマウスに対する菌力を比較検討した。〔方法〕1972~1974年に京大胸部研入院患者 (*M. avium-intracellulare* 症) 喀痰より分離し、1% 小川培地上、-20°C で保存された 4 株 (31 F 049, 31 F 059, 31 F 122, 31 F 135) を Dubos Tween albumin 液体培地に移し、培養 10 日後の菌液を CMGA 上に接種したところ、3 週後の観察で 31 F 049 と 31 F 059 の 2 株では T と D, 31 F 122 と 31 F 135 の 2 株には IM と R の混在が認められた。それぞれの単一集落を白金線を用い上記培地に分離することを数回実施したところ、均一な集落形態を示す 8 菌株を得ることができた。これらの菌株の 2 週培養菌液を用い、Cephalothin (CET), Rifampicin (RFP), Ethambutol (EB), Kanamycin (KM), Gentamicin (GM), Tobramycin (TOB) に対する MIC を上記培地を用いて測定するとともに、1% 小川培地で感受性検査を実施した。さらに同一菌液を用い、ddY 雌マウスにその 0.2 ml をそれぞれ尾静脈に接種、3 週後、6 週後の肺、脾からの還元菌数、肉眼的病変、臓器重量を観察することにより菌力を比較した。〔成績〕① 31 F 049 と 31 F 059 2 株における T と D の比較。D は T に比して CET, RFP, GM, TOB, KM に対してより良好な感受性を示した。EB に関してはその差はなかつた。1% 小川培地での感受性検査でも RFP については顕著な差が認められ、D は完全感受性を示し、T は完全耐性を示した。その他 2, 3 の薬剤に対しても D は T に比較し感受性の高い傾向が認められた。また ddY マウスに対して T は D より菌力が強い。② 31 F 122 と 31 F 135 2 株における IM と R の比較。IM と R は薬剤感受性は低く、T と同様な成績であつた。ddY マウスに対する菌力は R が IM に比して強い。〔考察〕*M. avium-intracellulare* 保存株は形態学的にも、また薬剤感受性、実験動物に対する菌力においても不均一な菌の混合である可能性があり、保存株を用いた成績の評価は慎重を要する。〔結論〕今後の *M. avium-intracellulare* の薬剤感受性、菌力の検討には集落形態の観察があらかじめ必要と考えられる。加えて新鮮分離株の集落観察は今後の研究の基礎とならう。

IC 6. 諸種 IV 群抗酸菌の長鎖脂肪酸感受性 斎藤肇・°米山敏美・富岡治明 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕先にわれわれは、IV 群抗酸菌の産生するバクテリオンシン、いわゆるマイコバクテリオシンの *Mycobacterium diernhoferi*, *M. chitae* などの感受性菌に対する抗菌活性は、検定用培地中に含有された Tween 80 の

加水分解産物であるオレイン酸によつて主として mediate されたものであろうことについて報告した。今回は、諸種IV群抗酸菌の長鎖脂肪酸に対する感受性について検討し、マイコバクテリオシン感受性との関連について考察した。〔方法〕①供試菌株: nonphotochromogenic な *M. fortuitum*, *M. chelonae* (subsp. *abscessus* および subsp. *chelonae*), *M. smegmatis*, *M. diernhoferi* および *M. chitae* の5菌種30株, scotochromogenic な *M. phlei*, *M. rhodesiae*, *M. parafortuitum*, *M. neoaurum*, *M. aurum*, *M. duvalii*, *M. thermoresistibile*, *M. gilvum* および *M. fluorescens* の9菌種41株, ならびに photochromogenic な *M. vaccae* 5株の計15菌種76株。②脂肪酸感受性: 1%小川培地上5日培養菌の蒸留水による均等菌浮遊液 (R型集落のものは3秒間超音波処理) を OD₅₄₀=0.1 に調製し, これを 400 µg/ml~0.1 µg/ml の脂肪酸を含む4%グリセロール加ハートインフュージョン寒天平板上に画線し, 37°C, 7日培養後の接種菌の発育の有無を判定した。〔成績〕①諸種IV群抗酸菌のオレイン酸に対する感受性は *M. fortuitum*, *M. chelonae* の病原性2菌種で最も低く (MIC=>400 µg/ml), 次いで *M. smegmatis*, *M. phlei* (MIC=400 µg/ml), *M. rhodesiae* (MIC=100 µg/ml) の順であつたが, これらを除いた他の菌株ではいずれも MIC=<25 µg/ml で, 比較的高い感受性を示した。②集落の着色性とオレイン酸感受性との関連についてみたところ, MIC=<25 µg/ml の感受性菌株は scotochromogenic な菌種では78%であつたのに対して, nonphotochromogenic な菌種では33%にすぎなかつた。③オレイン酸耐性な菌種ほど Tween 80 加水分解能陽性菌株の出現率が低くなる傾向がみられた。④いずれの抗酸菌種もパルミチン酸ならびにステアリン酸に対しては高度耐性を示した (MIC=200 µg/ml~≧400 µg/ml)。〔考察〕IV群抗酸菌はオレイン酸に対する感受性の程度により MIC=25 µg/ml を境として2群に大別された。このうち病原性菌種である *M. fortuitum* ならびに *M. chelonae* がオレイン酸に対して最も高い耐性を示したが, このことは, 抗酸菌に対する宿主のマクロファージ内の殺菌メカニズムには活性酸素代謝系のほかにファゴリソソーム内に産生遊離される脂肪酸が重要な役割を演じているとされている知見とよく符合した現象といえよう。またマイコバクテリオシンに対して感受性の *M. diernhoferi* および *M. chitae* はいずれもオレイン酸に感受性であつたのに対して, マイコバクテリオシン耐性の *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. smegmatis*, *M. phlei* などではいずれもオレイン酸に耐性であり, 両者間に密接な相関がみられた。〔結論〕IV群抗酸菌のうち *M. fortuitum*, *M. chelonae* の病原性菌種ならびに *M. phlei*, *M. smeg-*

matis および *M. rhodesiae* はオレイン酸耐性であつたが, これらを除いたすべての菌種がオレイン酸感受性であつた。

IC 7. マイコバクテリアの β-ラクタム抗生物質感受性と形態学的変化について 水口康雄 (産業医大微生物)

〔目的〕これまでマイコバクテリアは β-ラクタム抗生物質に感受性を示さないと考えられてきたが, 最近多くの新しい β-ラクタム抗生物質が開発され, *M. intracellulare* のようにこれらの薬剤に比較的高い感受性を示すものがあることが知られるようになってきた。われわれはマイコバクテリアから細胞壁欠損型を誘導することをこの数年来試みてきたが, この目的に β-ラクタム抗生物質が使用可能であるかも知れないと考え, いろいろな菌種について感受性を測定するのと同時に, その際にみられる菌の形態学的変化について検討した。〔方法〕用いた菌は *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. scrofulaceum*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. fortuitum*, *M. smegmatis*, *M. phlei* 等で, AMP, SBPC, PIPC, CER, CEZ, CTX, LMOX の MIC を Dubos 寒天平板 (Tween 80 を含まない) を用いて測定し, また MIC の 1/2~1/5 濃度の薬剤を含む Dubos 寒天平板に発育した菌を位相差顕微鏡および電子顕微鏡を用いて観察した。〔成績〕マイコバクテリアの多くの菌株は用いた薬剤に対し感受性を示さなかつたが, 特定の薬剤とある菌株の組み合わせ (例えば CTX と *M. kansasii* では MIC 2.5 µg/ml) では感受性を示す場合があつた。*M. tuberculosis*, *M. bovis* はいずれの薬剤に対しても非感受性で, *M. kansasii*, *M. gordonae*, *M. scrofulaceum*, *M. avium*, *M. intracellulare* は菌株によつては AMP, CEZ, CTX 等に対し比較的高い感受性を示した。*M. avium-intracellulare-scrofulaceum* complex の菌は β-ラクタム抗生物質の処理によりノカルディアに認められるような分岐を伴つた菌糸状発育を行なうことが明らかになつたが, 興味あることには, このような菌糸状発育をしている菌は形態学的には正常とは言えないものの多数の隔壁を有しており, グラム陰性菌にみられるような隔壁形成の阻害が菌糸形成の原因ではないと考えられる。結核菌やスメグマ菌等ではこのような菌の伸長化はみられず, また *M. kansasii* や *M. gordonae* などは菌糸状発育はそれほど著明ではなかつた。〔考察〕マイコバクテリアの β-ラクタム抗生物質に対する感受性やそれにより誘導される形態学的変化は上記のように様々であるが, この差は恐らく細胞壁の構造の違いやペニシリン結合蛋白の違い, さらには β-ラクタマーゼ産生の有無等によつて生じたものであろう。これまでマイコバクテリアにおいてはそのような研究が

ほとんどなされていなかったため、今後はそれらの研究が必要になるであろう。〔結論〕 マイコバクテリアの

β -ラクタム抗生物質に対する感受性は様々であり、一部の菌は菌糸状に発育するのが認められた。

結核菌の生化学

第1日 (4月11日 日) 10:40~11:20 C会場

座長 (結核予防会結研) 戸井田 一郎

IC 8. 新しい抗酸菌 *Gordona aurantiaca* の高度不飽和ミコール酸と糖脂質 °富安郁子(阪市大細菌・帝塚山短大) 矢野郁也(新大細菌)

〔目的〕 *Gordona aurantiaca* はヒト喀痰から分離される日和見病原細菌で、Mycobacteria に匹敵する強い抗酸性を有するが、その分類学的位置づけは明らかでない。東村ら¹⁾ および Minnikin ら²⁾ は本菌の分類学的検索を行ない、各種生物学的性状ならびに細胞壁成分、キノンおよび脂肪酸組成の分析結果から、本菌が *Nocardia* または *Rhodococcus* と Mycobacteria の中間に位置づけられることを報告した。ミコール酸は Mycobacteria を初めとする抗酸性細菌の最も特徴的な成分であるが、演者らは本菌の化学分類学的位置づけならびに細胞壁の生理的特徴を明らかにするために、GC/MS を用いて本菌ミコール酸の分子種組成を詳細に解析した結果、本菌には Mycobacteria や *Nocardia* に存在しない、新しいタイプの高度不飽和ミコール酸が存在することが明らかとなった。〔方法〕 *G. aurantiaca* は PGY 液体培地 (pH 7.2) に振盪培養し、8~37°C の範囲で発育した菌体を定常期初期に集菌して脂質を抽出した。菌体からのミコール酸の抽出、薄層クロマトグラフィーによる分離、硝酸銀薄層クロマトグラフィーによる不飽和度の異なる subclass の分離、および各 subclass ミコール酸の GC/MS による分離は前報³⁾ に従って行なつた。またトレハロースのミコール酸エステルは、薄層クロマトにより分離した後、FD/MS を用いて解析した。〔結果〕 *G. aurantiaca* のミコール酸は、TLC 上2つの spot (M_1 および M_1') からなり、その Rf 値は、*M. smegmatis* または *M. chelonae* の α および α' ミコール酸と近似する。それぞれの spot を回収し、硝酸銀薄層クロマトにより、不飽和度の異なる subclass に分けると、これらはモノエンからヘキサエン (またはヘプタエン) に至る高度不飽和ミコール酸からなることが明らかとなった。さらにこれら各 subclass の GC/MS 分析の結果から、lower spot (M_1') は、 C_{60} - C_{74} までのモノエン酸からテトラエン酸までを含み、 α 位に $C_{18:0}$ の側鎖を有すること、これに対して upper spot (M_1) は、 C_{64} から C_{78}

までのジエン酸からヘキサエン (またはヘプタエン) 酸までを含み、 α 位に $C_{20:0}$ または $C_{20:1}$ の側鎖を有することが明らかとなった。一方、本菌のクロロホルム・メタノール抽出液中には、TLC 上 Mycobacteria の cord factor に近似する糖脂質が存在し、FD/MS による解析の結果から、 C_{60-80} ミコール酸を構成成分とするトレハロースエステルであることが明らかとなった。〔文献〕 1) Tsukamura, M. and S. Mizuno: *Kekkaku*, 46: 93, 1971. 2) Goodfellow, M. et al.: *J. Gen. Microbiol.*, 109: 57, 1978. 3) Tomiyasu, L.: *J. Bacteriol.*, 151: 828, 1982.

IC 9. Mycobacteria におけるエステルミコール酸生合成とその温度による調節 °水野(鳥山)浄子(阪市大細菌) 矢野郁也(新大細菌)

Mycobacteria の菌体成分中、ミコール酸は最も特徴的な成分であり、細胞壁の主要な構成成分として、菌の生理的機能や抗酸性と密接に関連していると考えられる。これらのミコール酸には多数の subclass が存在し、各菌種に共通して存在する α -ミコール酸以外に、Rapid grower 中 *M. phlei* を初めとする chromogenic group および Slow grower 中 *M. avium-intracellulare-scrofulaceum*, *M. non-chromogenicum* complex および *M. shimoidei* 等にはジカルボンミコール酸(DCMA)が存在する。われわれは Mycobacteria のミコール酸の生合成、環境への適応について研究し、 α -ミコール酸、DCMA とも温度によつて鎖長が変動すること¹⁾、また DCMA の生合成については、安定同位元素 $^{18}O_2$ を用い、エステルミコール酸の合成が前段階にあることを見出だした²⁾。今回 *M. phlei* を用い、 $^{18}O_2$ および $2-^{14}C$ -酢酸の extractable lipid (EL) および cell wall bound lipid (BL) の各ミコール酸への取り込みについて検討し、incubation 温度による変化を調べたところ、エステルミコール酸の生合成は低温で阻害され、高温になるほど活発に行なわれ、特に cell wall のミコール酸生合成が活発になることを見出だしたので報告する。〔方法〕 *M. phlei* は 3% glucose, 0.5% peptone および 0.2% yeast extract を含む液体培地で振盪培養し、前報に従

い¹²⁾ 対数増殖期菌体を用いて 2-¹⁴C-酢酸および ¹⁸O₂ の取り込み実験を行なった。¹⁸O の取り込みは、大気中の ¹⁶O₂ を ¹⁸O₂ に置換し、¹⁸O₂-N₂ 気流を調製し、incubate した。〔結果〕すでに報告したように²⁾ エステルミコール酸は、ケトミコール酸の Baeyer-Villiger 型酸化反応により分子状酸素の直接導入により合成され、これらが水解されて2級アルコールと DCMA として検出される。¹⁸O は C₁₈, C₂₀, C₂₂ 2級アルコールに取り込まれるが、まずエステルミコール酸合成と脂質画分の関連性を明らかにするため、¹⁸O₂ 中で incubate 後、EL および BL に分画し、取り込み率を比較したところ、いずれの画分でも C₁₈ に最も速やかに取り込まれ、またどの炭素数のアルコールにも、まず EL に速やかに取り込まれ、その後 BL へ移行する傾向が認められた。次に培養温度による変動を検討したところ、高温では、EL, BL とも ¹⁸O の取り込みは高く、20°C の低温ではほとんど取り込みが認められなくなつた。このような傾向は 2-¹⁴C-酢酸の取り込みでも認められ、低温では cell wall のすべてのミコール酸合成が極度に低下することが明らかとなつた。〔考察〕以上の結果から、Mycobacteria では、培養温度の変化により、すべてのミコール酸合成において炭素数が変動し、また cell wall ミコール酸組成が変化して環境に適應していることが明らかとなつた。〔文献〕1) Toriyama, S. et al.: J. Biochem., 88: 211, 1980. 2) Toriyama, S. et al.: Biochim. Biophys. Acta, 712: 427, 1982.

IC 10. 結核病巣のリソゾームプロテアーゼについて 富野郁子・山村好弘・前田秀夫・小川弥栄 (国療刀根山病)

〔目的〕肺結核における空洞形成には、病巣を形成する肺胞マクロファージのリソゾーム水解酵素特にカテプシン群の関与が考えられる。われわれは今までもリソゾームプロテアーゼについて報告してきているが、今回は結核病巣の蛋白で血清アルブミンと電気泳動度を同じくする蛋白 (Tissue Substrate Protein=TSP) が、結核病巣のリソゾームプロテアーゼで分解されることを明らかにしており、この酵素がいかなるプロテアーゼであり、結核病巣の空洞形成にいかに関与するかを明らかにすることを目的とする。〔実験方法〕結核加熱死菌を肺注して作つた家兎結核肺より粗抽出液を作り、リソゾームミトコンドリア分画 (LM) を酵素標品とし可溶分画の硫酸 50~95%飽和分画を基質蛋白とし、pH 4.0 のクエン酸バッファー中で反応させ、アクリルアミドゲル電気泳動にかけて、基質蛋白の消失をもつて酵素活性を測定した。〔実験結果および考察〕結核病巣の LM 分画および肺胞マクロファージには、電気泳動上、血清アルブミンと同じ泳動度をもつ基質蛋白 (TSP) を分解するプ

ロテアーゼが存在する。この酵素は pH 4.0 以下と酸性側に至適 pH をもち、0.1~0.2 N NaCl 存在下に活性を発現する。またカテプシン D の阻害剤ペプスタチン A でよく阻害されるが、チオールプロテアーゼ阻害剤 (E-64) ではほとんど阻害されない。このことから本酵素はカテプシン D によく似た酵素と考えられる。一方、この酵素は家兎血清アルブミン (RSA) および牛血清アルブミン (BSA) を基質として用いても、同様な分解を受けるが、TSP を基質としたときと比べてペプスタチン A による阻害はほとんど観察されなかつた。このことは、2種の酵素が存在するのか1つの酵素の働きで、基質の異なつたための現象であるのかは明らかにはされていない。今後はこの酵素を精製してカテプシン D と同一であるかどうかを明らかにしたいと考えている。

IC 11. Substrate film 法を使用してのアンギオテンシン変換酵素と蛋白分解酵素の肺肉芽腫における局在 吉松哲之・鬼塚徹・水城まさみ・青木隆幸・津田富康・岡嶋透 (大分医大内科第3)

〔目的〕アンギオテンシン変換酵素 (ACE) はサ症や他の 2~3 の疾病で血清中に増加していることが知られている。そしてこの ACE は上記の疾病の肉芽腫性病変からも分泌されているものと考えられている。これに対し典型的肉芽腫性病変を作る結核症ではほとんど血清中の ACE の増加は認められていない。今回はこれらのことを念頭におき、実験的に作つた肺肉芽腫 (BCG 肉芽腫とアジュバント肉芽腫) の組織中における ACE の局在について Substrate film 法を用い検討したので、蛋白分解酵素の局在とともに報告する。〔方法〕肉芽腫形成: 家兎に BCG の 40mg か Freund's complete adjuvant の 1 ml を耳静脈より注射、肺に肉芽腫を作つた。Adjuvant 肉芽腫の場合は2週目に、また BCG 肉芽腫の場合は3週目に兎を屠殺し肺を採集、凍結保存した。Substrate film の作製: ACE film は Hippuryl-L-histidyl-L-leucine と Gelatin を最終濃度でそれぞれ 0.025% と 2.5% の割合に蒸留水に混合しガラス板に塗布したのち乾燥させ、われわれが考えた方法にて作つた。また蛋白分解酵素のための Substrate film は Cunningham の方法で作つた。方法: まず 8μ に切つた肉芽腫の凍結切片はおのおの film にのせ、急速冷風乾燥固定を行なつたのち ACE film のためには 30% の Sucrose を含む Potassium phosphate-Sodium chloride buffer pH 8.3 に、蛋白分解酵素のためには 30% の Sucrose と 0.005 M の EDTA を含む 0.1 M acetate buffer pH 5.0 につけ、37°C の環境下で 2 時間反応させた。その後 3 回蒸留水で水洗後それぞれの film の固定法に従い固定、その後染色を施した。染色後は水洗、脱水、透徹、包埋を行ない鏡検した。〔成績〕Adjuvant

肉芽腫ではその類上皮細胞結節に強い ACE 活性の局在が証明され、多数の空胞や消化域が認められた。これに反し蛋白分解酵素は非常に弱く、ほとんど証明されなかつた。次に BCG 肉芽腫では ACE 活性はほとんど陰性に近く、あつても軽度の染色性の低下を認めるのみであつた。ところが蛋白分解酵素の活性は類上皮細胞に強い活性が認められた。〔考察〕以上の結果を総合すると、アジュバント肉芽腫も BCG 肉芽腫も形態的には非常に

類似した類上皮細胞節を肺に作るが、ACE と蛋白分解酵素の立場より考えると、まったく逆に近い反応をもつ肉芽腫であることが理解できる。そしてこのことは類上皮細胞の起源の違いか刺激物質による差を反映したものか興味深い。〔結論〕ACE の局在は Aduvant 肉芽腫の類上皮細胞に証明されるが、BCG 肉芽腫には証明されない。蛋白分解酵素の局在は ACE のその逆の関係にあつた。

そ の 他

第 1 日 (4月11日 月) 11:20~12:10 C会場

座長 (結核予防会結研) 岩井和郎

IC 12. 表面活性剤 Triton WR-1339 を用いた結核感染の修飾、ことに細胞内寄生性の解析 °近藤登子・鈴木健之・金井興美(国立予研結核・技術・細菌 1)

〔目的〕非イオン性の表面活性剤である Triton WR-1339 (polyoxyethylene ethers) が試験管内では抗菌力がないにもかかわらず、動物に投与すると感染防御効果を発揮することが報告され、その作用機序がマクロファージレベルにあることが示唆されてから30年を超えた。その後、この Triton はライソゾーム内に蓄積され、また他の細胞内感染症 (*Leishmania donovani*) にも有効であることが報告されたが、感染防御機構に関する説明はいまだ得られていない。一方、私たちは結核感染の成立機構の初段階として、マクロファージに取り込まれた結核菌と食胞膜との物理的な接触ならびにそれに引き続く膜脂質の動態に注目して、形態学的、生化学的研究を続けてきたが、その過程の中で Triton のもつ意味について再度関心をもち、以下の実験を行なつた。〔方法〕dd 系マウス雄に感染2日前より Triton の2%溶液を0.2 ml ずつ腹腔内に注射し、1日おきに継続投与した。感染は H₃₇RvR-KM の0.005mg あるいは Ravenel R-KM 株の0.5mg 菌液を静脈接種した。前者の場合は経時的にマウスの肺および脾内生菌数の消長を観察し、後者では延命効果をみた。電顕材料の調製はマウス腹腔に5%に Triton を含む生食水で BCG (10mg/ml) を懸濁したもの2 ml を注射し、15時間目あるいは4日目の腹腔滲出細胞を集めた。固定は1%オスミック酸と2.5% (v/v) グルタルアルデヒド (0.1%カコジレートバッファ, pH 7.4) との2:1 (v/v) 混液¹⁾、脱水は常法により、包埋は低粘性の樹脂を串田の法²⁾に従つて使用した。〔成績〕Triton 投与により、Ravenel 感染マウ

スの生存日数は明らかに延長されたが、最終的には全例肺に結節が充満し結核死した。また少量菌感染においては肺内で菌増殖が抑制された。腹腔内に投与された Triton は主としてマクロファージ内に取り込まれ、多形核白血球内での存在は観察されなかつた。また BCG はいずれの細胞にも認められ、マクロファージ内の菌体は Triton を取り込んだ食胞、いわゆるトリトソーム中に浮かんでいるように見え、これまで感染組織中で認められたように食胞と菌との密着像はなかつた。〔考察〕Triton WR-1339 の作用機序は菌と食胞膜との接触障害であり、これによつて宿主細胞を一時的に保護するものと想定した。その実証のためにさらに膜レベルの解析実験で検討中である。〔結論〕Triton WR-1339 の結核感染に対する防御効果をマウス感染実験で確認し、電顕観察によつてその作用機序を検討した。〔文献〕1) Hirsch, J.G.・Fedorko, M.E.: J. Cell Biol., 38: 615, 1968. 2) Kushida, H.: J. Electron Microsc., 29: 193, 1980.

IC 13. 活動型気管支結核症17例の治療成績 °近内良信・橋本明榮・児玉長久・鶴田正司・荒井六郎・河原正明・李龍植・古瀬清行・横山邦彦・喜多舒彦・小西池穰一(国療近畿中央病内科)山本暁(同病理)

〔目的〕気管支結核症は抗結核剤投与によつて排菌が陰性化しても、胸部X線像での無気肺や気管支狭窄像の改善が得られず、強い咳嗽等の呼吸器症状や肺機能障害の残存することがある。今回、活動性の気管支結核症における抗結核剤投与後の臨床経過と治療成績を中心に調査検討した。〔方法〕対象は昭和50年4月~57年6月に気管支鏡検査によつて葉気管支以上の太い気管支に活動性の結核性病変を有すると確認された症例で、癒着性狭窄は除外し、また抗結核剤投与開始後6カ月以上経過観察

しえた症例に限った。〔成績〕 症例は17例で、性別は男1例、女16例であつた。年齢は24~78歳と幅広く、平均年齢は50.4±17.2歳であつた。初発症状は咳嗽が17例、喀痰量の増加が14例、発熱が6例、労作時呼吸困難が3例であつた。結核の既往を有するものは8例で、合併症としては結核性胸膜炎が2例、縦隔リンパ節結核が1例であつた。喀痰結核菌陽性で抗結核剤投与開始から1~5ヵ月後に、気管支病変の観察のため気管支鏡施行したものが8例で、喀痰結核菌陰性で肺癌等との鑑別のため気管支鏡施行したものが9例であつた。この9例全例に気管支鏡下生検を施行し、結核性肉芽腫や類上皮細胞の得られたものが8例で、生検組織塗抹陽性のものが7例であつた。狭窄・閉塞や、白苔・肉芽のみられた部位は、気管1、右上幹4、右中幹2、右中葉支4、右下幹1、左主気管支2、左上幹3であつた。抗結核剤投与により全例が3ヵ月以内に排菌陰性化し、気管結核の1例を除いた16例が3ヵ月以内に症状軽快した。胸部X線像を診断確定時と治療後約6ヵ月とで比較すると、無気肺像のみられた14例のうち、13例は不変で1例は改善がみられた。無気肺像のなかつた3例のうち1例は、経過中無気肺出現し悪化した。浸潤影像のみられた15例のうち13例は改善~消失し、2例は不変であつた。気管支造影や断層像での気管支狭窄・閉塞像は16例にみられ、12例は不変で、4例は改善がみられた。1回目の気管支鏡検査後4~12ヵ月に、再び気管支鏡検査で病変観察しえた8例中7例は白苔等が消失するも癒痕性狭窄がみられ、1例は狭窄等の所見なく完全治癒と考えられた。〔考察および結論〕 気管支結核症は強化治療によつて排菌陰性化となるが、胸部X線像や気管支鏡での肉眼的観察では、無気肺像や癒痕性狭窄が残存することの多いことが分かつた。

IC 14. 気管支結核の症例の病理学的検討 °河村宏一・岡安大仁(日大1内)河端美則・青木俊明・岩井和郎(結核予防会結研)

〔目的〕 肺門部気管支の狭窄、閉塞を来すような結核性気管支炎の発生機序を明らかにすることを目的とした。〔方法〕 結研における昭和45年以降の中枢部(主・葉・区域)気管支に活動性または非活動性結核性病変を認められた20例について再検討を加えた。肺病巣を含む病変部の再構成図を作製するとともに気管支を各レベルで標本作製しその病変の性状と拡がりについて検討を加えた。〔結果〕 ①気管支結核症例の男女比は7:13と女性に多かつた。②病変の部位としては主気管支3例、主+葉気管支4例、葉気管支5例、葉+区域気管支4例、区域気管支4例であつた。葉気管支では上葉枝6例、上大区枝3例、中葉枝3例、下葉枝1例であつた。区域枝では右B¹+B²、右B²、右B⁸であつた。③肉眼的には病変部

の性状は19例に狭窄、閉塞を認めたが、1例では狭窄は認められなかつた。④病変部より末梢の気管支の変化は肺葉気管支までに病変のある17例中12例が気管支拡張症と粘液貯留で、2例が気管支拡張症と活動性小空洞であつた。区域気管支に病変のある3例中2例に末梢の気管支拡張症があり、1例に閉塞性乾酪性気管支炎の像が見られた。⑤肺野病変では空洞が6例、乾酪巣(石灰化あるいは小さな線維乾酪性のものが多かつた)が13例みられた。⑥組織学的には体内に狭窄部を残して切断されたため病変部の検索のできなかつた1例を除いた19例の中で、病変部に活動性結核性変化のみられたものは6例みられた。すなわち気管支結核として切除された症例の約7割は陳旧性癒痕性病変のみであつたことが注目される。⑦病変部より末梢の気管支に結核性病変のみられたものは20例中7例で、そのうち肺野の病変と連続性のあるものは活動性空洞のある4例であつた。換言すれば20例中13例において孤立性に結核性病変が中枢部気管支にみられた。⑧肺内リンパ節に結核性病変を認め、それが気管支結核の発症に関与したと思われるものは今回の検索の範囲では1例もみられなかつた。⑨気管支結核における線維化は軟骨輪外にも及び全層性にみられ、平滑筋、気管支腺を萎縮消失せしめ、これを置き換えるような著しい膠原線維の増生とその収縮がみられた。〔考察・結論〕 ①気管支結核20例では女性にやや多く、主から区域までの気管支に好発していた。②切除時すでに線維化し活動性の結核性病変をみない症例が大部分であつた。また末梢肺野についても非活動性の小乾酪巣のみのものが多く、活動性の空洞のあるようなものは少数例にしかみられなかつた。

IC 15. 気胸を併発した肺結核症例の検討 °松田美彦・吾妻洋・山内則子・手塚毅・中野昭・大谷直史・井樋六郎(国療中野病呼吸器科)平田正信・木村荘一(同外科)浜野三吾(国療南横浜病外科)

〔目的ならびに方法〕 肺結核症と気胸の合併にはいろいろな型があり、呼吸不全に陥る例も多く厳しい管理を必要とする。そこで昭和50年~56年の7年間に気胸を併発した肺結核症例について検討した。〔成績ならびに考按〕 この7年間に入院した結核菌陽性の活動性肺結核は3,417例で、これら菌陽性例中の気胸合併は25例(0.73%)であつた。さらに非定型抗酸菌症に3例の気胸合併があり、陳旧性非活動性肺結核に合併した気胸は42例であつた。活動性肺結核で気胸を合併した25例についてみると、男20例、女5例であり、年齢は19~70歳(平均46歳)であり、30歳以上の中高年層が20例(80%)を占めている。気胸発生病況をみると、突然の呼吸苦で胸部X線撮影を施行したところ、気胸発生と同時に肺結核を発見した初回同時発見例が7例(28%)にみられた。呼吸

不全例が多く緊急な処置を必要としている。肺結核治療中に発生したものでドレーン挿入のみでは呼吸不全の改善がみられず、人工呼吸器による呼吸管理を必要としたものは3例あり、全例救命しえて菌も陰性化し、現在社会復帰している。肺結核治療経過中の気胸合併も突然の呼吸苦で発生することが多く、気胸合併を念頭において適切な処置が必要である。最近 RFP を含む強力化療初回治療の2例に治療開始後9日目および14日目に気胸発生をみた。両例とも胸部X線所見でブラ、ブレーブが読影される。これらブラ、ブレーブは結核のために形成されたものとは考えられず、ブラおよびブレーブを所有する症例が肺結核となり、治療開始後気胸を併発したと考えられ、強力化療による修復過程に末梢気道のチェックバルブ作用が発生したものと推察している。2例に気胸後膿胸化をみている。1例は剥皮手術施行し現在社会復帰し、他の1例は死亡している。25例中7例(28%)に死亡をみている。非定型抗酸菌症プラス気胸例はすべて65歳以上であつた。〔結び〕7年間にみられた肺結核(活動性および不活動性)プラス気胸の80例についてみた。

IC 16. 空洞性肺疾患の臨床的検討 °三間孝雄・山本保・萩間勇(新潟市民病内科)

〔目的〕胸部X線像上空洞影を呈する疾患は多いが、これらの疾患の臨床上の問題点を明らかにする。〔方法〕胸部X線像上空洞性陰影を示した自験61例を対象とし、これらを疾患群に分類し、臨床的に検討した。〔成績〕A) 各疾患群間の比較。①症例は4群に分類される。I群: 肺結核症24例, II群: 肺膿瘍26例, III群: 肺癌9例, IV群: 肺血管性疾患2例(Wegener肉芽腫症, 肺血栓症)である。I~III群は中高年齢の男が多い。②臨床所見。II群には高熱, 悪臭痰, 飲酒歴が多く, III群には体重減少, ばち指, 喫煙歴が多くみられた。③検査所

見。I群はツ反陽性例が多く, II群は赤沈高度亢進, 白血球増多例が多い。喀痰検査はI群の結核菌塗抹陽性38%, 培養陽性71%, II群の有意病原菌陽性12%, III群の細胞診陽性22%であつた。④胸部X線所見。I群の空洞影は上葉に多く, 壁は薄く平滑で周囲に撒布巣がみられる。II群は内腔平滑で鏡面像もみられる。III群は大形の不整厚壁空洞が多い。IV群のWegener肉芽腫症は多発性空洞を示した。⑤気管支鏡。III群では83%に細胞診, 組織診が陽性であつた。IV群のWegener肉芽腫症も経気管支肺生検で診断された。⑥吸引性肺生検。施行例の75%に陽性所見が得られた。B) 各疾患群の検討。①I群肺結核症。喀痰検査が陰性で, 経気管支肺生検で診断された例もある。②II群肺膿瘍。起炎菌を推定できた例は8例で, 黄色ブドウ球菌3例, 連鎖球菌1例, 嫌気性菌1例, 真菌3例である。その検出方法は, 喀痰3例, 肺穿刺液1例, 血液培養2例, 皮下膿瘍1例, 剖検2例である。耐性菌血症も2例にみられた。真菌性肺膿瘍は全例白血病治療中の発症であり, ムコール症, アスペルギルス症であり, 抗真菌剤治療例は軽快している。③III群肺癌。腺癌4例, 扁平上皮癌2例, 小細胞癌2例, 大細胞癌1例と各組織型がみられた。大部分の例は1年以内に死亡している。④IV群。Wegener肉芽腫症(限局型)はステロイドとcyclophosphamideで軽快している。慢性肺血栓症は, 約5年の経過で死亡した。〔結論〕①空洞性肺病変は壊死性感染症, 血管閉塞性病変, 腫瘍にみられる。診断が困難な例には吸引性肺生検, 経気管支肺生検を積極的に行なう必要がある。②肺膿瘍の中には白血病治療中にみられる真菌性膿瘍があり, 抗真菌剤治療法が有効なこともある。③肺血管炎や肺血栓症なども少数ではあるが空洞影を示すことがある。④肺癌の空洞形成は, 扁平上皮癌のみでなく腺癌にも多く, 未分化癌にもみられる。

非定型抗酸菌症 I

第1日(4月11日)月) 13:30~14:00 C会場

座長(国療近畿中央病) 喜多 舒彦

IC 17. 国療東京病院における *M. kansasii* 症の経験, とくに経過, 予後, 治療期間について °下出久雄(北病)長沢誠司(国療東京病)

〔目的〕*M. kansasii* 症は全国各地で増加の傾向にあり, 国療東京病院ではかなりの長期観察例も増加してきたので, 経験を総括するとともに, とくに本症の治療期間について検討した。〔方法〕1982年10月までに東京病院で

M. kansasii が検出された患者61名のうち偶発排菌1, 人型菌との同時頻回排菌1例を除いた本菌による感染症と思われる59例について観察した。〔成績〕①本症は全非定型抗酸菌(AM)症426例中の13.8%を占める。②年次別症例数は1966~76年では毎年1~3例(年平均1.6)であつたが, 1977~82年では毎年4~10例(年平均6.8)に増加した。③年齢別では30歳代, 40歳代ともに

25.4%で最も多く、20歳代(11.9%)、70歳代(10.2%)など各年齢にみられ、男が大多数(54例, 91.5%)を占める。④既往の呼吸器疾患ないし粉じん吸入歴の有無によつて一次感染型と二次感染型に分けると、前者が34(57.6%)、後者が25(42.4%)であつたが、一次感染型は高齢者では低率(70歳代で16.7%)で若年者ほど高率(20~30歳代86%)である。二次感染型の発症因子としては粉じん吸入が最多(12/25, 48%)で、結核6、閉塞性肺炎5であつた。⑤X線所見の学会分類ではⅡ₁₋₂型が47(79.7%)でⅡ₃~Ⅰ型の重症は5(8.5%)、Ⅲ型は7(11.9%)で1側のみの例(33)では右側が25(75.8%)を占めた。⑥6カ月以上の観察例(47)について排菌経過をみると、RFPまたはTHを含む治療では39/40(95.1%)が菌陰性化し、他の治療方式では5/7(71.5%)の陰性化率であつた。十分な治療にもかかわらず菌陽性持続しているものは1例のみである。RFP, THを含む治療開始後菌陰性化までの期間は大部分(34/41, 82.9%)は1カ月以内であつた。RFP, THを含む治療を6カ月以上使用した場合には再排菌例はみられない。⑦入院期間は年次的に次第に短縮する傾向にあり、1976年以後では6カ月以内が25/38(65.8%)であつた。⑧死亡例は7/59(11.9%)で、うち4/7(57.1%)は癌を合併していた(3例は肺癌で1例は肺癌末期の感染、2例は本症経過中の肺癌発生例でいずれも粉じん吸入転歴があつた。他の2例はアスペルギルスや緑膿菌、クレブシエラの混合感染による呼吸不全、全身衰弱死で、1例は脳軟化症による死亡である。⑨菌陰性化空洞やブラが残つた23例中1年以上観察例は16例であるが、このうち3例(18.8%)にアスペルギルスの二次感染がみられた。[考案・結論] ①本症は1977年ころから増加しつつある。②一次感染例が多く、とくに若年者に高率である。③男が大部分を占め、有空洞例の中等症が大部分で、病変は右側に多い。④RFP, THを含む治療では大部分が1カ月以内に菌陰性化し、6カ月以上使用例に再排菌はないので、治療期間は12カ月以内でよからう。

IC 18. 当院における非定型抗酸菌症の検討 °李英徹・片上信之・坂本廣子・石原享介・岩崎博信・梅田文一・中井準(中央市民病) 阪井宏・森上千波・影浦正輝・角田沖介(神戸市立玉津病) 嶋志田正五(結核予防会兵庫支部)

[目的] 昭和46年1月~57年11月に入院した非定型抗酸菌症(AM症)を総括し、本院でのAM症の実態を明らかにした。[方法] AM症の診断は国療共研基準暫定案(結核55:513, 1980)に準じた。[成績] ①*M. intracellulare*症(Mi症)37例、*M. kansasii*症(Mk症)13例であつた。②年次別ではMi症は46~51年は計11例、52~57年は計26例で、55年以後は毎年5例であつた。

Mk症は46~56年は52年の2例を除き毎年0~1例であつたが、57年は4例と増加した。③年齢・性別はMi症では平均年齢57.6歳で50歳代が13例と最も多く、50歳代・60歳代が62.2%を占めた。男25例、女12例であつた。Mk症では平均年齢45.5歳で40歳代が4例と最も多く、20~40歳代が61.5%を占めた。男12例、女1例であつた。④既往症および合併症はMi症で86.5%、Mk症で53.8%にみられた。肺結核、胸膜炎の既往はMi症で25例(67.6%)に、Mk症では3例(23.1%)にみられた。このうち肺切または胸郭成形の既往はMi症では10例、Mk症では1例にみられた。結核以外の呼吸器疾患はMi症では16.2%、Mk症では7.7%にみられた。Mi症の4例(10.8%)に胃切の既往があつた。⑤なんらかの自覚症状を伴つたものはMi症では62.2%、Mk症では53.8%であつた。Mi症では血痰が最も多く、自覚症状の約半数を占めた。⑥胸部X線所見はMi症では基本型A1, B10, C26例であつた。Mk症ではB9, C3, F1例であつた。空洞性病変はMi症で78.4%に、Mk症では84.6%にみられた。両症ともに空洞性病変は右側が左側よりも約2倍多かつた。Mi症で肺切または胸郭成形の既往のある10例の術後より入院までの期間は平均18.2年で、右全摘を受けた1例を除く9例で手術側に空洞性病変がみられた。Mi症での気管支型病変は6例でみられ全例女性であつた。⑦治療法ではMi症の2例で手術が行なわれた。治療のみを行ない1年以上経過を観察しえたMi症28例のうち6カ月以内に培養陰性となりその後も排菌のみられないものは3例のみであつた。Mk症で1年以上経過観察しえた7例は治療開始後3カ月以内に全例で培養陰性となつた。[考案・結論] 本院での46年よりのAM症はMi症74%、Mk症26%でMk症の占める割合が比較的高かつた。44年にMk症の第1例を報告して以来、53年よりは毎年1例を経験していたが57年は4例と多く、今後の増減に注目したい。Mi症は52年より毎年3~5例であるが54年より結核病棟入院患者の減少がみられるため、入院患者数との比率では増加傾向にある。

IC 19. *Mycobacterium intracellulare* によるブタの抗酸菌症—発生状況と分離菌株の性状 °佐藤明正・中院邦彦(神戸市環境保健研究所) 穴田勝進・松尾秀輝・武部秀・佐藤良平・松田守弘(神戸市食肉衛生検査所)

[目的] 日本の非定型抗酸菌症の約90%は、*M. avium-M. intracellulare* complexによつて引き起こされているが、この菌種はヒト喀痰以外に、土壌や家畜からもしばしば分離され、その感染経路が論議されている。このような中で、神戸市食肉センターに搬入されたブタの1群に、非定型抗酸菌症の集団発生のあることをみたので、

その発生状況と感染源を調査した。〔材料と方法〕1978年1月～80年12月の3カ年間に、神戸市食肉センターに搬入されたブタ107,144頭の解体検査で、804頭に結核様病巣がみられた。その一部に対してチール・ネルゼン染色法を施し抗酸菌を確認し、病理組織検査および抗酸菌の分離・同定検査を実施して抗酸菌症を確かめた。この過程で集団発生が明らかになったN養豚場の飼育環境を調査した。ブタ由来分離株と飼育環境由来分離株について、Schaeferの血清のうち4, 8, 9型の3種血清を用いて予備的に血清型別を検討した。〔結果〕①結核様病巣が認められた804頭のうち、579頭はN養豚場出荷のものだった。3カ年の平均陽性率は11.59%であつた。病巣の病理組織学的所見は、壊死巣を中心として類上皮細胞の増殖がその周囲を取り囲み、さらに線維化層を有する結核様結節の特徴を具備するものが多かつた。41頭の病巣中その全部が類似な肉芽腫の特徴を示していた。菌の分離培養は57頭の病巣に対して実施し、56病巣からRunyonのⅢ群抗酸菌を検出した。そのうち18株につい

て菌の性状を精査した。いずれも *M. avium-M. intracellulare* complex の性状を示すものであつた。②N養豚場で使用している5種類の配合飼料と飲水からは、抗酸菌は陰性であつた。豚舎に使用している敷料のオガクズと未使用のオガクズおよび豚舎入口付近の土壌から、それぞれ *M. avium-M. intracellulare* complex を分離した。③ブタ由来の分離株と飼育環境由来分離株について、Schaefer血清中4, 8, 9型の血清を用いて凝集試験を予備的に実施した。この結果、ブタ株および敷料オガクズ由来株と未使用オガクズ由来株には、ともに8型か9型血清と反応した。豚舎付近の土壌由来株には4, 8, 9型血清に反応するものはなかつた。〔結論〕神戸市食肉センターに搬入されたブタの一群に、集団発生の抗酸菌症が認められた。そのN養豚場の環境調査より、豚舎敷料用のオガクズにその感染経路を見出だした。分離菌の生化学的性状と血清型別試験により、当ブタ抗酸菌症は *M. intracellulare* の血清型8型および9型の同時感染と推定される。

非定型抗酸菌症 II

第1日 (4月11日 月) 14:00～14:20 C会場

座長 (京大胸部研内科1) 久世文幸

IC 20. *Mycobacterium nonchromogenicum*

Complex による慢性肺感染症の1例 光岡明夫・千葉渉・清水慶彦・伊藤元彦・寺松孝・久世文幸・鈴木康弘・前川暢夫 (京大胸部研)

〔目的〕Runyon のいわゆる Group III に含まれる菌種の中には肺非定型抗酸菌症の原因として本邦で最も頻度の高い *M. avium-intracellulare* Complex 以外に *M. nonchromogenicum*, *M. terrae*, *M. triviale* などの現在一応非病原性と考えられている菌種が含まれ、臨床細菌学的にはこれら菌種は *M. nonchromogenicum* Complex と一括されて鑑別、同定されているが、まれにこれらの菌種が肺外感染症の原因菌になつたという報告があり、肺感染症の分野においても疾患との関連を示唆する報告がある。私どもは職場の検診で右肺下野に透亮像を含む病変を発見され、喀痰中から *M. nonchromogenicum* Complex の頻回排出を認め、数カ月の治療の後右下葉切除を実施した症例を経験したので報告する。〔症例〕52歳男。粉じん職歴なく既往に著患はない。自覚症状はほとんどなく問診で少量の喀痰が持続していたことを認めたのみである。56年6月職場の定期検診で胸部X線上下肺野に径30×35mmの透亮像を認められ、肺結核の

診断でINH・RFPを開始されたが、服用は短期間で喀痰検査も充分実施されず、56年12月まで放置に近い状態であつた。12月16日の喀痰培養で抗酸菌陽性となり、外科療法をすすめられ、57年1月26日当院に入院した。入院後INH・RFP・EBを開始したが、4月に至るまで毎月喀痰培養で抗酸菌を検出し、4月の胸部X線所見で病巣は全体として縮小傾向を認めるものお径25×20mmの厚壁空洞の残存を示し、外科治療の適応と考え、5月25日右下葉切除を実施した。入院前1カ月に分離された菌株を含め、入院後5カ月に分離された抗酸菌は同一性状で、発育速度7～10日、R型、暗発色(-)、光発色(-)、硝酸還元(+)、Tween 80 水解(5日)(+)、カタラーゼ半定量法20～47mm、PAS 培地黒変(-)、アリルスルファターゼ(3日)(-)、ピクリン酸培地発育(-)、ウレアーゼ(3日)(-)、ナイアシンテスト(-)を示し *M. nonchromogenicum* Complex に属する菌と推定した。抗結核薬に対する感受性検査ではTH、EBの2剤に完全感受性が認められたのが特徴であつた。なお切除肺の空洞内容物および空洞壁より同様な性状をもつ無数の抗酸菌を分離している。病巣の病理組織学的所見では結核病巣と類似の所見が得られた。現在治療を継続し外

来治療中であるが経過は良好で、術後喀痰中から抗酸菌は検出されていない。〔考察と結論〕本症例は *M. non-chromogenicum* Complex が原因菌となつたと考えられる極めてまれな例である。患者は肺疾患の既往歴なく、入手しえた発病前の胸部X線写真でも著変を認めなかつた。かかる宿主に非病原性と考えられている菌種が感染症を惹起したという事実は興味深い。

IC 21. 非定型抗酸菌症 (III 群菌) の手術成績からみた外科療法の適応 °小山明・安野博・守純一・徳田均・和久宗明 (結核予防会結研附病外科) 佐藤瑞枝・青木正和 (同内科)

〔目的〕非定型抗酸菌特に III 群菌は抗結核薬に対する感受性が低いため内科的治療には多くの期待をかけえないが、一方外科療法にも種々の背景因子、病巣の拡がり、肺機能などによる適応限界がある。そこで当院において手術を行なつた III 群菌症の術後成績を検討し、外科療法の適応について考察を試みた。〔方法〕対象は当院における手術例35例で、男31例、女4例、年齢は18~65歳、平均43.1歳である。手術成績は病巣の拡がりにより次の4群に分けて検討した。すなわちA群：単発ないし数個の小空洞と散布巣が1葉内に局限している局限型。B群：1葉のほぼ全体から同側他葉にも散布巣を有する中等度進展型。C群：対側にも散布巣を認める両側型。D群：両側空洞、排菌を示す広範進展型である。〔成績および考察〕A群の12例には葉切が10例、区切が2例に行な

われ、全例で術後排菌が止まり、手術適応としては全く問題がない。B群の7例中3例の初回手術例はいずれも葉切 (+胸成) により菌は陰性化した。再切除の4例中、区切後悪化の3例に対して葉切が2例、肺剥が1例に行なわれ、他の1例は葉切後の悪化に区切が追加されたが、全例で菌陰性化に成功した。術後悪化例であつても病巣がなお局限していれば積極的に再切除を行なうべきである。C群は14例で、初回手術9例のうち2例 (上中切1、胸成1) が術側に悪化を来し、再排菌がみられた。再手術の5例中、左上切後右上葉に空洞形成を生じた症例に右上切を行なつたが、残存病巣が悪化進展し、術後5年8カ月で死亡した。機能的に肺切除が不能であり、手術適応外であつたと思われる。D群：2例のみで、1例には両側葉切が行なわれ、他の1例も対側手術を考慮中である。この群の症例のほとんどは手術適応外であるが、機能的に許されるならば検討する価値があろう。〔結論〕III 群菌症の手術例35例の術後成績から手術適応を検討した。病巣が1葉内に局限するか、他葉に小散布巣を認める程度の中等度進展例の手術成績は良好で、再切除例でもよい適応となる。両側進展例では残存病巣の悪化の危険があり、特に背景因子にプラヤ気管支拡張症を伴う例が多いことから手術適応決定は慎重でなければならない。しかし両側例でも両側手術により菌陰性化を得られた症例もあり、病巣の拡がり機能的切除限界を考慮して手術の可能性を検討する価値はあると考える。

免 疫 I

第1日 (4月11日 月) 14:20~15:00 C会場

座長 (京大胸部研) 桂 義 元

IC 22. 肺結核患者におけるモノクローナル抗体を用いた免疫担当細胞の検討 °北沢邦彦・大久保喜雄・

和田茂比古・長坂正幸・古川厚・草間昌三 (信大1内)

〔目的〕最近の基礎免疫学の著しい進歩によつて得られた新知見が臨床に応用されつつある。われわれは今回肺結核患者において、末梢血中の免疫担当細胞 (T細胞, suppressor/cytotoxic T細胞, helper/inducer T細胞, natural killer細胞) の膜抗原およびその免疫生物学的活性を最近開発されたモノクローナル抗体を用いて検討した。〔方法〕肺結核 (38~77歳) 22名、および健常者 (22~64歳) 16名よりヘパリン添加末梢血を採取し、Lymphoprep により単核細胞を採取した。これらの細胞を各種モノクローナル抗体と反応させ、4種類の細胞すなわち、①ヒトT細胞である Leu 1⁺細胞、②ヒト

suppressor/cytotoxic T細胞である Leu 2a⁺細胞、③ヒト helper/inducer T細胞である Leu 3a⁺細胞、④ヒト natural killer(NK)細胞である Leu 7⁺細胞の割合を蛍光顕微鏡にて算出した。また一方NK活性はK562を標的細胞とした⁵¹Cr release assayにて測定した。さらに精製ツベルクリン (PPD) に対する抗原特異的増殖反応におけるNK細胞の関与を検討するため、細胞をNK細胞に対する抗体である抗Leu 7抗体と補体、または補体のみで処理して5日間培養し、そのDNA合成を測定した。〔成績〕肺結核の末梢血におけるLeu 1, Leu 2a, Leu 3a, Leu 7陽性細胞率はそれぞれ50.3%±8.6, 24.5%±5.0, 24.0%±2.1, 24.6%±6.7で対照としての健常者のそれはそれぞれ63.7%±8.0, 27.0%±6.1, 33.9%±8.1, 20.7%±11.5であつた。肺結核で

は健常者に比較して Leu 1 陽性細胞率と Leu 3a 陽性細胞率はともに低下していた(それぞれ $P < 0.005$, $P < 0.01$)。Leu 2a 陽性細胞率は両者間に差はみられなかつた。また Leu 7 陽性細胞率は健常者および肺結核ではともに高齢者に高い傾向を認めた。 ^{51}Cr による cytotoxicity assay は健常者、肺結核とも高齢者で高値を示した。PPD 特異的増殖反応においては anti Leu 7 と補体処理によりその反応は抑制されなかつた。[考察・結論] 肺結核は健常者に比較して Leu 2a⁺ 細胞の phenotype は肺結核と健常者において差を認めない。しかし特異的免疫生物学的機能においては両者では差が認められる可能性がある。一方 Leu 1⁺, Leu 3a⁺ 細胞はともに明らかに減少していた。この結果は主に Leu 3a⁺ 細胞の減少によることを示している。Leu 3a⁺ は免疫反応において本質的に重要な働きをする可能性を示すとも考えられる。一方、健常者、肺結核患者とも NK 活性が高値を示したが、この結果は年齢による変化の可能性が考えられる。われわれは昨年 PPD 特異的増殖細胞は Leu 1⁺ Leu 2a⁻ Leu 3a⁺, Leu 1⁺ Leu 2a⁻ Leu 3a⁻ の2種類の細胞であることを報告した。最近末梢血中には phenotype としては Leu 1⁺ Leu 7⁺ 細胞, Leu 1⁻ Leu 7⁺ 細胞が存在するという報告があるが、PPD 特異的増殖細胞は Leu 7⁻ の細胞であり、その生物学的機能としては Leu 1⁺ 細胞と Leu 7⁺ 細胞で重複がないことが示された。

IC 23. PPD 刺激によるヒトTリンパ球サブセットの変動(第2報) 白土裕江・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

昨年本学会において、ツ反陽性末梢血リンパ球を *in vitro* においてツベルクリン PPD で刺激を行なうと、Ia 抗原陽性Tリンパ球(Ia-T)が増加することを報告した。一方 mitogen 等の刺激により活性化されたTリンパ球と特異的に反応する単クローン抗体抗 Tac 抗体が報告され、Ia とは異なる抗原を認識するといわれている。今回われわれは結核患者、結核性胸膜炎患者において、PPD 刺激によるリンパ球サブセットおよび活性化Tリンパ球の変動を、単クローン抗体 OKT シリーズ、抗 Tac 抗体を用い検討を加えた。[材料と方法] ツ反陽性健常人、結核患者および結核性胸膜炎患者の末梢リンパ球(PBL)ならびに胸水リンパ球(PFL)を用い、*in vitro* で PPD または Con A とともに培養を行なつた。リンパ球サブセットおよび活性化Tリンパ球の検出は、単クローン抗体 OKT 4, OKT 8, OK Ia1(Ia) および抗 Tac 抗体を用い、間接蛍光抗体法にて行なつた。[成績と考察] 培養前における PBL のリンパ球サブセットは、結核患者では OKT 4, OKT 8 陽性細胞の割合は健常人と比べて差はみられなかつた。しかし胸

膜炎患者では、健常人 PBL に比べ OKT 4 陽性細胞の割合が PFL において増加しており、OKT 8 陽性細胞の割合が PBL において増加がみられた。PPD 刺激6日目におけるリンパ球サブセットの変動は、結核患者、健常人いずれにおいても個体差が大ききはつきりした傾向はみられなかつた。一方胸膜炎患者では、PFL において helper の phenotype である OKT 4 陽性細胞の割合が PPD 刺激により明らかな増加を示したのに対し、その PBL ではむしろ減少の傾向がみられた。Suppressor phenotype のといわれている OKT 8 陽性細胞の割合は、胸膜炎患者 PBL において増加がみられた。胸膜炎患者 PBL では PPD 刺激により suppressor T リンパ球が活性化を受けると考えられ、PPD 刺激による分裂幼若化反応が弱いこととの関連が示唆された。次に PPD 刺激による活性化Tリンパ球の変動を抗 Ia, 抗 Tac およびわれわれが活性化Tリンパ球の一つのマーカーになりうることを報告した自己赤血球とロゼットを形成する細胞(auto-RFC)をマーカーとして調べた。PPD 刺激により強い分裂幼若化反応を示す胸水細胞を用いて行なつたところ、これらいずれのマーカーで調べても著しい活性化Tリンパ球の増加をみた。Con A 刺激では Tac 陽性細胞, auto-RFC の増加はみられたが、Ia-T の増加はみられなかつた。われわれは現在これら活性化Tリンパ球相互間の異同について検討中である。

IC 24. FACS による肺結核発病患者の末梢T細胞サブセットの解析 西川潔・坂口泰弘・米田尚弘・石橋純子・三上理一郎(奈良医大内)・白井史郎(国療西奈良病)

[目的] 肺結核発病の生物学的要因の一つとして、免疫異常が推測される。今回われわれはT細胞特異的モノクローナル抗体を用いて、末梢T細胞サブセットの解析を行ない検討を加えた。[対象と方法] 症例は排菌陽性の初回肺結核発病未治療患者23例(年齢 46 ± 13 歳)と、年齢をほぼ一致させた健常対照20例(年齢 43 ± 12 歳)である。ヘパリン加末梢血より、Ficoll-Hypaque 比重遠心法により分離した 1×10^6 個の単核球を、FITC 標識モノクローナル抗 Leu-2a (Suppressor/cytotoxic), 抗 Leu-3a(helper/inducer), 抗 Leu-4(total T) 抗体 $1 \mu\text{g}$ と反応させ、FACS(fluorescence activated cell sorter)を用いて10,000個の細胞について解析し、それぞれの陽性%ならびに Leu-3a(T_H)/Leu-2a(T_S) 細胞比を求めた。[成績] ①健常対照の Leu-2a 細胞%は 24 ± 4.7 , Leu-3a 細胞%は 41.2 ± 8.2 , Leu-4 細胞%は 64.0 ± 10.4 , T_H/T_S 比は 1.73 ± 0.6 であつた。肺結核患者のそれらはそれぞれ 20.75 ± 9.9 , 41.2 ± 9.5 , 61.7 ± 9.1 , であつた。肺結核患者において Leu-2a 細胞%の低下と、T_H/T_S 比の増加傾向がみられた。② T_H/T_S 比が 3.0 以

上の例は、肺結核患者23例中8例にみられた。 T_H/T_S 比が3.0以上の患者群と3.0未満の患者群に分けて、臨床的検討を行なった。〔結論〕肺結核発病患者のT細胞サブセットスペクトラムは、健康人と広い重なりをもつてはいるものの、Leu-2a細胞(Suppressor/cytotoxic)の減少、 T_H/T_S 比の増加の方向に広がっていることが示唆された。

IC 25. 遅延型過敏症媒介能およびヘルパー活性を持つ株化T細胞の機能変化 °喜納辰夫・矢野勝喜・高沖悠子・桂義元(京大胸部研)

〔目的〕ツベルクリン型の遅延型過敏症(DTH)はT細胞によつて媒介される反応であるが、このT細胞は抗体産生におけるヘルパーT細胞と類似していることは以前から知られていた。最近 Bianchi ら(1981)は、ヒツジ赤血球(SRBC)に特異的なヘルパーT細胞クローンを作り、この細胞がDTH活性をもつことを示した。すなわちDTHとヘルパー活性は1つの細胞の異なる機能であることを明確な方法で示した。しかしながら多くの研究者が経験しているように、DTHと抗体産生は平行して出現しない場合が多く、Bianchi らの結果をそのまま受け入れるには無理がある。われわれはDTHとヘルパー活性を矛盾なく説明できる証拠を得ることを目的として、以下の研究を行なった。〔方法〕動物と免疫法: BALB/cマウスに trinitrophenyl(TNP) 化同系脾細胞を皮下注射した。長期培養とクローン化: リンパ節細胞にX線照射したTNP化脾細胞を加えて、RPMI 1640-5%ウシ胎児血清中で培養した。3週間目以後はT細胞増殖因子(TCGF)を加えて培養した。クローン化

は0.3 cell/wellの濃度でマイクロプレート中で培養した。DTHテスト: 培養細胞とTNP化脾細胞をfootpadに注射し、20~24時間後の肥厚を測定した。ヘルパー活性: TNP特異的なヘルパー活性を測定した。〔成績と考察〕(1)多数の培養株のDTH活性とヘルパー活性を調べた結果、その多くは両活性を示したが、DTH活性が非常に強くヘルパー活性が弱いもの、あるいはその逆のものがみられた。一部の株はDTH活性を示しながらヘルパー活性は全く示さなかつた。長期培養株のDTH、ヘルパー活性はいずれもLyt¹⁺²⁺細胞によつて担われていた。以上の結果は、ヘルパーT細胞とDTH媒介T細胞は、①別々の細胞である、②同じ細胞であるにしても条件によつて一方の活性のみが発現する、のいずれかであることを示している。(2)より詳しく解析するためにクローン化を行なった。ヘルパー活性をもついくつかのクローンを得たが、これらは増殖能、マイトージェン反応性、ヘルパー活性においてそれぞれ少しずつ異なつていた。クローンの1つ(HET-2)はよく増殖するので、DTHとヘルパー活性の関係を検討することができた。HET-2は最初両活性をもつていたが、培養を続けるうちにヘルパー活性のみをもつもの、DTH活性のみをもつものに変化した。現在、Bianchi らと同じSRBC特異的なヘルパー/DTHクローンも得ているので、このクローンも含めて活性発現の変化をもたらす要因を追求中である。〔結論〕DTHとヘルパー活性は同一の細胞によつて担われているが、条件によつては一方の活性のみが発現すると考えられる。

免 疫 II

第1日(4月11日) 月 15:00~15:40 C会場

座長(国立予研) 徳永 徹

IC 26. BCG に対する遅延型アレルギーの抑制機構: 抑制性T細胞の誘導におけるマクロファージの役割 °中村玲子・徳永徹(国立予防結核部)

〔目的〕BCGに対する遅延型アレルギーの低反応性マウスC3H/Heでは、免疫の成立を抑制する抑制性T細胞が出現する。われわれは*In vitro*において抑制性T細胞を誘導する実験系を確立した。この系を用いて抑制性T細胞の誘導における細胞間相互作用を解析し、特にマクロファージの役割を明らかにする。〔方法〕正常C3H/Heマウスの脾細胞をプラスチック粘着性細胞と非粘着性細胞に分け、粘着性細胞をさらに抗Thy1抗

血清と補体で処理してマクロファージ画方とした。非粘着性細胞はナイロンウール・カラムを通してT細胞画方とした。マクロファージ画方はさらに抗Ia抗血清(抗I-A^k, 抗I-J^k, 抗I-J^b)で処理をしたのち、T細胞と再構築し、抗原としてPPD 50 µg/mlを添加しRPMI 1640培地(5% FCS, 5×10⁻⁸ME加)中で4日間培養した。ある実験ではT細胞を抗Ia抗血清で処理した。培養細胞をサイクロフォスファミド前処理C3H/Heに静脈内移入し、直ちにBCG生菌10⁷で皮下感作した。2週後10 µgのPPDで遅延型足蹠反応を測定し、細胞移入を行なわない対照に比し抑制があるかどうかを

検討した。抗血清の特異性は、吸収実験により検討した。マクロファージとT細胞の H-2 特異性は、C 57 BL/6 のマクロファージと C 3 H/He の T細胞の組み合わせで検討した。〔成績〕 PPD とともに培養した C 3 H/He の脾細胞中には、BCG に対する遅延型アレルギーの成立を抑制する抑制性 T細胞が誘導される。この際マクロファージを抗 I-A^k、または抗 I-J^b 抗血清と補体で処理しても、抑制性 T細胞の誘導には影響がみられないが、抗 I-J^k 抗血清と補体で処理すると抑制性 T細胞は出現しなかつた。このことは、抑制性 T細胞の誘導には I-J 陽性マクロファージが必要であるが、I-A 陽性マクロファージは必要でないことを示す。また C 3 H/He と H-2 の異なる抗 I-J^b は無効であることから、抗血清の特異性、H-2 restriction が示された。このことはさらに抗 Ia^k 抗血清の吸収実験によつても明らかとなつた。H-2 の異なる C 57 BL/6 のマクロファージは、C 3 H の抑制性 T細胞を誘導できなかつた。T細胞画方を抗 I-A^k で処理しても抑制性 T細胞が誘導されたが、抗 I-J^k で処理すると抑制性 T細胞は出現しなかつた。したがつて抑制性 T細胞の前駆細胞もまた I-J 陽性であることが知られた。〔結論〕 BCG に対する遅延型アレルギーの抑制性 T細胞誘導には、I-J 陽性マクロファージと I-J 陽性の T細胞が必要である。

IC 27. 肺結核症における末梢リンパ球 ADCC Killer および Natural Killer 活性 °浅井学・伊奈康孝・野田正治・野村靖郎・加藤万之輔・血井進（大同病内科）山本正彦・高田勝利・杉浦孝彦・森下宗彦・鳥井義夫・市村貴美子・橋上裕・吉川公章・鈴木雅之（名古屋大2内）鈴木隆元・千田嘉博（名古屋第2赤十字病呼吸器科）

〔目的〕 肺結核症の病態の成立には、細胞性免疫の関与が重要視されている。Natural Killer (NK) 細胞および ADCC (antibody dependent cell mediated cytotoxicity) Killer (K) 細胞は、細胞性免疫に関与する細胞の中の1つであり、肺結核症の免疫状態に関して、KおよびNK活性に関する報告は少ない。今回われわれは肺結核症においてKおよびNK活性を測定し、その病態との関連を詳細に検討したので報告する。〔対象および方法〕 K活性は肺結核患者27例を対象とし、健康成人31例を対照に、NK活性は肺結核患者57例を対象とし、健康成人45例を対照にした。末梢血より型通り Ficoll Conray 法によりリンパ球を分離し effector cell とし、K活性はマイクロプレート法で、NK活性は ⁵¹Cr release 法により測定した。〔成績〕 肺結核患者の K活性は、 7.1 ± 2.8 (mean \pm SD) % であり正常者 (4.5 ± 1.8) に比べて有意 ($p < 0.001$) に高値であり、そのうち56%が正常者より高値を示した。しかし K細胞実数では $121 \pm 79/\text{mm}^3$

であり正常者 (99 ± 44) と不変であつた。病型別、有病期間の長短、排菌の有無ではK活性に有意差は認められなかつた。空洞の有無では、無空洞例においてK活性は%、実数とも高値傾向を示した。また有空洞例でK活性は、%では35%、実数では12%が、無空洞例でK活性は%では86%、実数では71%が正常者より高値を示した。末梢血リンパ球数では相関関係は認められなかつた。肺結核患者の NK活性は $34.3 \pm 14.9\%$ であり、正常者 26.9 ± 12.3 に比べて有意 ($p < 0.01$) に高値を示した。そのうち39%が正常者より高値を示した。病型別では病変の拡がりにつれて高値になる傾向を示した。有病期間の長短、排菌の有無、空洞の有無、末梢血リンパ球数では相関関係は認められなかつた。〔結論〕 肺結核患者27例につきK活性を、57例につきNK活性を測定し、以下の結果を得た。①肺結核患者のK活性は、正常者に比べて有意に高値を示した。K細胞実数では正常者と不変であつた。②肺結核患者のNK活性は正常者に比べて有意に高値を示した。③K活性は肺結核患者において、病型別、排菌の有無、有病期間の長短、末梢血リンパ球数では相関関係はなかつた。④肺結核患者のNK活性は、有病期間の長短、排菌の有無、空洞の有無、末梢血リンパ球数とでは相関関係はなかつた。

IC 28. 大量化学療法を行なつた癌患者の免疫反応性の指標としてのツベルクリン反応 °森重福美・行徳淳一郎・坂井淑子・有馬智子（太刀洗病）桂義元（京大胸部研）

癌の治療として最も有効な方法は、大量の抗癌剤を投与することであるが、この方法を活用するには、投与前に骨髓細胞を採取、保存し、抗癌剤投与後に移入する手続きが不可欠である。このような治療法は、その有効性が知られているにもかかわらず、現実にはほとんど行なわれておらず、したがつて抗癌剤の大量投与の及ぼす免疫反応力への影響については不明の点が多い。太刀洗病院では進行末期癌患者（第3～4期）約100人について、大量療法を行ない、良好な治療成績を得ている。これらの患者の治療前後における免疫反応力のテストとして、ナチュラルキラー(NK)活性、ポークウィードマイトージョン(PWM)反応性、ツベルクリン反応(ツ反応)、フィトヘマグルチニン(PHA)による皮内反応を調べている。ここではツ反を主体に報告する。〔材料と方法〕 抗癌剤：主としてアドリアマイシン 100～200 mg とマイトマイシンC 20～30 mg を同時に1回投与。病状に応じて同剤または、別の抗癌剤を用いて2回目、3回目の治療を行なつた。骨髓細胞：両腸骨より採取し、凍結保存する。抗癌剤投与後4、5日目に静注により移入する。ツ反応：PPD 0.05 μg を皮内注射。PHA 反応：PHA 2.5 μg を皮内注射。PWM 反応：リンパ球に 1/100

PWM を加え、7日目に IgG 産生細胞を検出。NK 活性: K-562 細胞を標的として調べた。〔成績〕 ①大量化学療法を行なう以前のツ反応のデータをみると、癌が進行し、死期が近づくにつれてツ反応が陰性化する傾向がみられ、ツ反応は病状の重要な指標であることが明らかであった。②大量化療を行なった患者のうち、治療前からツ反応が陰性の患者には良好な治療効果が得られない傾向がみられた。③大量化療を行ない、治癒しつつある患者のツ反応、その他の免疫能力テストで以下のような結果を得た。(i)末梢の白血球数は骨髓細胞移入後、2~4週目にはほぼ正常値に回復する。(ii)NK 活性は抗癌剤の大量投与によつてそれほど強い影響を受けない。(iii)PWM 反応性は大量投与の直後は非常に低下するが、その後回復する傾向にある。(iv)PHA 反応性は正常人と患者で大差はないが、抗癌剤投与後低下する。(v)ツ反応は患者では正常人より低い。抗癌剤投与後明らかに低下する。しかし投与後1~2カ月目には反応が回復する場合が多い。これらの結果は、ツ反応が癌患者の病状のみならず、抗癌剤大量投与からの回復の最も良い指標となることを示している。

IC 29. 胸腺内 BCG 死菌注射によるツベルクリン遅延型反応の抑制 加藤一之・山本健一(北大免疫研)
〔目的〕 大量の BCG 死菌静注をあらかじめ受けたマウスは、BCG 細胞壁(CW)感作によるツベルクリン遅延型足躰反応(DTH)が抑制される。私どもはこの現象の機序を明らかにした。今回はこの抑制が BCG 死菌の胸腺内注射によつても量的に効率よく起こるか、また、その機序を調べた。〔方法〕 C₃H/HeMs マウス4~8週齢の雌を用いた。BCG 死菌は日本株ソートン培養10日のものを100℃ 30分加熱調製し、50 μg を 2 μl に含ませ、胸骨を切つて胸腺の可視下に右葉に注射した。抗原特異性を調べるため *Listeria* 菌を用いたが、EGD 株を *Trypticase soybroth* で培養後 -70℃ に保存、生菌免疫には 10³ を静注した。死菌としては加熱後水洗乾燥し、50 μg を BCG 死菌と同様に胸腺に注射した。DTH は BCG CW 300 μg 皮下接種4週後、*Listeria* 生菌免疫7日後に

それぞれ PPD 10 μg, *Listeria protoplasm* 10 μg を足蹠皮内に注射、24時間後の腫脹で調べた。脾プラスチック非附着(Non-ad)細胞は赤血球を除去した脾細胞の10%仔牛血清加 RPMI 1640 浮遊液を Sephadex G-10 カラムで分離した。Macrophage Migration Inhibition(MI) test は Sykes-Moore 型 chamber を用い、毛細管より遊走する細胞面積を対応抗原の PPD あるいは *Listeria protoplasm* 50 μg/ml を含む培地のものと、非含有のものとを比較する方法によつた。BCG CW 免疫腹腔滲出細胞(Effector PEC)と脾 Non-ad 細胞を9:1に混合し MI test を行ない、前者の MI 活性を後者が阻止する否かをみた。また Non-ad 細胞の性質を明らかにするため、抗マウス Ig 血清と補体、抗マウス brain-associated O (BAO) 血清と補体で処理後、Effector PEC の MI 活性に対する抑制効果を調べた。〔成績〕 ①BCG あるいは *Listeria* 死菌をあらかじめ胸腺に注射しておく、BCG CW あるいは *Listeria* 生菌で誘導される DTH はともに抑制された。②DTH 抑制細胞は脾に存在していると思われるので、BCG あるいは *Listeria* 死菌胸腺注射マウス脾の Non-ad 細胞の BCG CW と *Listeria* 感作 Effector PEC への影響を MI test でみると、明らかに抑制があり、この抑制は Non-ad 細胞の抗 BAO 血清処理で失われた。③BCG 死菌胸腺注射後7日目にサイクロフوسفアミド(CY)200 mg/kg 腹腔注射、その5日後に BCG CW で感作すると、DTH の抑制はみられなくなった。〔考察と結論〕 少量の BCG 死菌注射でみられる BCG CW あるいは *Listeria* 生菌感作による DTH 発現の抑制は *Listeria* 死菌の胸腺注射でもみられることから、この DTH 抑制は抗原非特異的である。また MI test による解析は BCG あるいは *Listeria* 死菌胸腺注射マウス脾 Non-ad 細胞により Effector PEC の MI 活性が抗原非特異的に抑制され、また抗 BAO 血清処理で抑制がなくなることを明らかにした。また *in vivo* の CY 投与の結果、DTH 抑制がみられなくなることから、この抑制に関与する細胞は CY 感受性 T 細胞である。

免 疫 III

第1日 (4月11日 月) 15:40~16:20 C会場

座長(北大免疫研) 山本健一

IC 30. ヒト肺胞マクロファージの抗結核菌作用—感染初期防御における抗菌抗体の意義— 菅守隆・安藤正幸・西川博・杉本峯晴・荒木淑郎(熊大1内)

〔目的〕 肺胞マクロファージ(AM)は肺生体防御の first cell line として機能しており、結核菌の侵入に際しても感染初期の防御の主体をなすものと考えられる。

今回は、この AM の抗菌作用に抗結核菌抗体がいかなる役割をなしているかを検討する目的で研究を行なった。[方法] 対象は健康成人志願者10名(喫煙者6名、非喫煙者4名)とした。AM は、右 B^a を生食水 100 ml (25 ml×4回) にて洗浄し、RPMI 1640 (含10% FCS) 培地にて 4×10^5 /ml となるように浮遊した。BCG 菌液は、乾燥 BCG ワクチンを使用し、生食水にて O. D. = 1.000 (吸光度 570 nm) になるように調整して 1 ml ずつ試験管に分注した。これを 3,000 rpm 20分間遠心し、上清を除去したのち、結核患者血清 (PS), 正常人(ツ反陽性)血清 (HS), あるいは生食水 (Saline) の 1 ml を入れ、よく混和後 37°C 30分間培養した。培養終了後、生食水にて3回洗浄したのち、生食水 1 ml を添加し、おのおの患者血清処理菌 (PS-BCG), 正常人血清処理菌 (HS-BCG) および生食水処理菌 (Saline-BCG) とした。NBT テストは AM 液 0.2 ml, 0.3% NBT 液 0.2 ml および各前処置菌液 0.2 ml を混和し、4°C にて 600 rpm 3分間遠心したのち、次いで 37°C, 30分間恒温器にて培養した。培養終了後 4°C にて、1,500 rpm 10分間遠心し、沈渣にて塗抹標本作製したのち、石炭酸フクシン液にて抗酸菌染色を行なった。[成績] ① BCG 感染30分後のヒト AM の Saline-BCG 食食率は 40%, PS-, HS-BCG 食食率は 60% で血清処理 BCG 菌の食食率は増加していた。② Saline-BCG 感染30分後のヒト AM の NBT 還元能は、非感染 AM に比し亢進していた ($p < 0.025$)。③ あらかじめ血清で前処理した BCG 菌をヒト AM に感染させると、AM の NBT 還元能は著明に亢進した。(Saline-BCG vs HS-BCG: $p < 0.005$, Saline-BCG vs PS-BCG: $p < 0.001$)。④ AM に食食された患者血清処理 BCG 菌には多量の NBT 還元ホルモザンが付着していた。この現象は細胞内 BCG 菌のみに認められ、細胞外の菌には認められなかった。[考察ならびに結語] ヒト AM に BCG 菌を感染させると NBT 還元能が亢進したが、この時 BCG を患者血清で前処置しておく、AM の NBT 還元能はさらに著明に亢進した。その機序としては、BCG と結合した抗菌抗体の Fc-portion が AM の Fc-receptor と結合すると、これが刺激となり、AM のスーパーオキシド産生機構が作働するものと思われ、この点に関してはさらに動物実験にて検討中である。AM は他のマクロファージに比べて酸化的代謝機構が亢進していること、また肺胞被覆層内には IgG が比較的多量に存在することから、この系は肺の感染初期防御機構に重要なものと考えられる。

IC 31. Acute starvation における免疫反応性、感染抵抗性の変化について——第2報 °樋口和行・二宮清・小橋修・重松信昭(九大胸部研)原田泰子・石

橋凡雄(国療大牟田病)

[目的] われわれは昨年の本学会において acute starvation がマウスに及ぼす影響として、次のような報告を行なった。①体重および肝臓、脾臓、胸腺重量の著明な低下。②SRBC に対する免疫反応性は遅延型反応(DTH), 抗体産生能ともに低下。③細網内皮系の貪食能の低下。④disteria の primary infection に対する抵抗性の増強。今回はさらにいくつかの新知見を加え、これらの変化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2日間飼料を与えず、その間水は自由に摂取させた。SRBC に対する免疫反応性として、遅延型反応をみるために足蹠反応(FPT)を、抗体産生能をみるために脾臓中のプラーク産生細胞(PFC)について検討を行なった。感染抵抗性の変化をみるために disteria の感染実験を行なった。[成績] ①DTH の低下の機序を解明するために SRBC で感作した所属リンパ節細胞による DTH の passive local transfer を行なったが、この実験で Donor に starvation を行なうと FPT の低下がみられるが、Recipient に starvation を行なっても FPT の低下はみられなかった。②脾臓中の PFC の secondary response をみると、SRBC 初回感作(priming)の前に starvation を行なうと抑制がみられた。しかし、初回感作が正常に成立した場合には Booster injection の前に starvation を行なっても secondary PFC response は影響を受けなかった。③starvation 施行マウスでは disteria の primary infection に対する感染抵抗性は明らかに増強が認められた。しかし、少量の disteria 生菌免疫の前に starvation を行なうと、disteria 抗原に対する遅延型反応は低下を示し、secondary infection に対しては抵抗性の減弱が認められた。[考察] 2日間の starvation により SRBC に対する免疫反応性は、DTH, 抗体産生系、ともにその免疫の成立は著明な抑制を受ける。しかし、一度成立した免疫の発現には starvation はなんら影響を与えない。disteria 感染においても免疫の成立は抑制されている。しかし、primary infection においては逆に感染抵抗性の増強が認められた。このメカニズムとして、免疫反応性が全般に低下した状態において macrophage の nonspecific activation が存在することが示唆された。

IC 32. マウスの *M. intracellulare* 感染に対する抵抗性の遺伝支配 °後藤義孝・中村玲子・高橋宏・徳永徹(国立予研結核)

[目的] *M. intracellulare* を実験的にマウスに感染し非定型抗酸菌症のモデルとする場合、*M. intracellulare* の毒力がさほど強くないためマウスの系統によつては強い抵抗性を示す。この抵抗性の機序を探る手掛りとして、

種々のマウスを用いて感染後比較的早期に認められる抵抗性の遺伝支配を部分的に調べた。〔方法〕 実験には非定型抗酸菌症患者由来の *M. intracellulare* (Tanabe株) をマウスで継代し、1% Tween 80 加小川培地で培養したものを用いた。*M. intracellulare* に感受性の C 57 BL/6 (B6) マウスと抵抗性を示す C 3 H/He(C 3) およびその F₁, F₂, F₁ と両系統の親マウスとの戻し交配による F₁×B6, F₁×C3 マウスを用いて segregation analysis を行なつた。B6, C3, F₁ マウスに 5×10^6 CFU の菌を静脈内接種し、1, 4, 9, 20日目に脾内生菌数を測定した。F₁ 7匹, F₂ 15匹, F₁×B6 31匹, F₁×C3 15匹には 7×10^6 CFU を静脈内に接種し20日目の脾内生菌数を測定した。前もつて調べておいた接種直後の脾内定着菌数と比較し、菌が増加した個体を感受性型 (S型)、そうでないものを抵抗性型 (R型) とした。また抵抗性と主要組織適合抗原 (H-2) との関係を探る目的で、C 57 BL/10 (B10, H-2^b) とその congenic strain である B10·A (H-2^a), B10·D2 (H-2^d), B10·BR (H-2^k), 近交系マウス A/J (H-2^a), DBA/2 (H-2^d), CBA (H-2^k) に 7×10^6 CFU の菌を静脈内接種し、1, 7, 14日目に脾内生菌数を測定、菌の増減を調べS型とR型に分けた。〔成績〕 B6, C3, F₁ マウスで継時的に脾内生菌数を調べた結果、1日目はいずれも脾あたり 5.4~5.5 (log 10) であつた。B6 マウスでは4日5.85, 9日6.3, 20日6.85と増殖傾向がみられた。一方 C3, F₁ マウスはともに増殖がみられず、ほぼ横ばいで推移した。segregation analysis の結果、F₁ 7匹, F₁×C3 15匹はすべてR型を示した。F₁×B6 は31匹中15匹 (48.3%) がR型を示し、SとRの比率はほぼ1:1であつた。F₂ は15匹中11匹 (73.3%) がR型を示し、SとRの比率はほぼ1:3であつた。S, R型はマウスの性および毛色にはリンクしていなかつた。また B10 とその congenic strain, 近交系マウスを用いた実験から B10, B10·A, B10·D2, B10·BR はいずれも B6 同様の菌増殖がみられたことからS型と判定、他方 A/J, DBA/2, CBA は C3 同様の菌増殖がみられなかつたことから R型と判定した。〔考察・結論〕 以上の成績より、マウスの *M. intracellulare* に対する感染初期の抵抗性の発現は H-2 や毛色とはリンクせず、常染色体上にある一組の対立遺伝子によりコントロールされている可能性が示唆された。

IC 33. 結核患者血清抗体の酵素抗体法による検出

柴田正弘・久世彰彦 (国療札幌南病) 加藤一之・山

本健一 (北大免疫研)

〔目的〕 酵素抗体法を用いて結核菌糖蛋白抗原に対する血清中の IgG 抗体を測定し、結核患者、非結核患者、健康人血清中の抗体価に差があるか否かを調べた。〔方法〕 試験に用いた抗原は H₃₇Rv 培養濾液、硫酸飽和沈澱の糖蛋白 1mg を 0.5 M 重曹炭酸緩衝液 10 ml に溶解したものである。96穴の平底プレートに抗原を 100 μ l 添加、37°C, 3時間インキュベートした後、0.5 M 重曹炭酸緩衝液で2回洗浄、これに牛血清アルブミンの重曹炭酸緩衝液 2% 溶液 300 μ l を添加して 37°C, 3時間インキュベートしてウェルをうめ、0.2% ツィーン 20食塩水で4回洗浄。ゼラチン、ペロナール緩衝液で1万倍希釈の被検血清を 100 μ l 添加して、4°C に12時間放置後、0.2% ツィーン 20食塩水で4回洗浄。ついでゼラチン、ペロナール緩衝液で2万倍希釈のペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG 血清 100 μ l 添加、4°C に一夜放置後洗浄。マックイルバン緩衝液に0.02%に過酸化水素および0.3% オルトフェニールジアミンを加えた溶液 100 μ l 添加、正確に10分後 1 N 塩酸 100 μ l を添加して反応を止め、OD 490 で測定した。〔成績〕 反応の特異性を確認するため、H₃₇Rv 結核死菌 5 mg を生食で洗浄後、等量の結核患者血清を加え、37°C 1時間インキュベートし、4,000回転10分間遠沈、上清を5,000倍に希釈、ミリポアフィルターで濾過し、さらに2万倍まで希釈して吸収後血清とした。対照として同一患者血清を2倍に希釈して同様の操作を行ない非吸収血清とした。吸収後血清では2万倍希釈で反応がみられず、非吸収血清では25万倍でかなり高い値を示し、以下10万倍まで希釈倍数に比例した成績が得られ反応の特異性が確かめられた。ついで結核患者90例、非結核入院患者45例、非結核外来患者45例、看護学生45例、健康者45例について血清抗体を測定した。その結果、健康者での平均値は 0.21 ± 0.10 、看護学生では 0.20 ± 0.09 、非結核外来患者で 0.26 ± 0.13 、非結核入院患者では 0.40 ± 0.20 であつた。一方結核患者では平均 1.09 ± 0.72 と明らかに高い値を示していた。〔結論〕 抗体測定の高感度な方法の一つである酵素抗体法を用いて結核患者血清中の結核菌糖蛋白抗原に対する IgG 抗体を調べた。その結果、平底マイクロプレート中の結核抗原、患者血清抗体結合物にペルオキシダーゼ標識ヒト IgG 抗血清を結合させる方法は特異的で、また健康人と患者血清の抗体価の差を顕著に示すものであることが明らかとなつた。

 免 疫 IV

第1日 (4月11日 月) 16:20~16:50 C会場

座長 (東北大抗酸菌研) 今野 淳

IC 34. 糖尿病合併肺結核症及び全薬剤耐性を伴った肺結核症における免疫機能の検討 久保千春・木原廣美・林俊行・長野準 (国療南福岡病内科)

〔目的〕 最近当院では、肺結核に糖尿病を合併している例が多く、とりわけ control 不良糖尿病合併例では、治療の遷延化および他の感染症の合併を認め、治療上苦慮することが多い。一方、薬剤耐性を伴った肺結核症では、薬剤の選択が難しく、いずれも難治化の要因となりやすく、近年、抗結核薬以外に免疫賦活剤の導入も考えられている。そこで今回、肺結核のうち糖尿病合併群および全薬剤耐性群において、肺結核単独群に比較し、免疫機能がどのように変化しているかを検索した。また糖尿病合併例のうち、control 良好群と control 不良群との間で、同様の比較検討を行なった。これらの検索で、難治化の原因および治療指針に関して、若干の知見が得られたので報告する。〔対象・方法〕 対象は当院入院中の肺結核症の患者で、結核単独群9例、糖尿病合併群9例(うち control 良好例5例、不良例4例)、全薬剤耐性群5例で計23例である。糖尿病合併群を2群に分け、計4群における各種マイトーゲンによるリンパ球幼若化能、および末血中のリンパ球数、 γ -グロブリン量、 Δ 反応性との関連について検索した。リンパ球幼若化は、T細胞マイトーゲンとして ConA $2\mu\text{g}/\text{ml}$ 、B細胞マイトーゲンとして LPS $50\mu\text{g}/\text{ml}$ 、および特異的マイトーゲンとして PPD $10\mu\text{g}/\text{ml}$ を使用した。ヒト末梢血より Ficoll 法にてリンパ球を分離し、microplate 法により3日間培養し、回収する8時間前に ^3H -チミジンの取り込みを観察し、stimulation index にてリンパ球の幼若化能を算出した。〔成績〕 ①4群の間では、PPD に対する反応は特に差を認めなかつた。②糖尿病合併例では、control 良好群では、ConA、LPS に対する反応は、結核単独群と差を認めなかつた。control 不良群では、ConA および LPS に対する反応が著明に低下した。③全薬剤耐性群でも、ConA および LPS に対する反応の低下を認めた。④各群における末梢リンパ球数、 γ -グロブリン量、 Δ 反応性に関しては、特に相関を認めなかつた。〔考察・結論〕 糖尿病合併肺結核では、control 良好な状態では、細胞性免疫機能およびB細胞機能に関して肺結核単独とほぼ同様であるが、control 不良な状

態では、両機能ともに低下する。したがって糖尿病合併肺結核では、糖尿病の control が治療上極めて重要な意味をもつ。一方、全薬剤耐性を伴った肺結核でも、細胞性免疫機能およびB細胞機能ともに低下しており、宿主側の免疫機能の低下が薬剤耐性を形成する一因となつている可能性がある。したがってコントロールしにくい糖尿病および薬剤耐性を伴った肺結核では、免疫賦活剤の投与の必要性も示唆され、今後検討を重ねていきたい。

IC 35. 慢性難治性肺結核症患者の免疫学的検討

＊米田尚弘・北村暎・坂口康弘・西川潔・石橋純子・三上理一郎 (奈良医大2内)

〔目的〕 近年、肺結核症は強力な化学療法により比較的短期間で治癒可能となつたが、抗結核剤の投与にかかわらず、耐性菌を持続的に排菌し続ける慢性難治症例が存在することも事実である。われわれはすでに活動性肺結核症患者の多くにおいて、NK 活性が著明に上昇していることを報告した。今回、慢性難治症例の免疫能を検討する目的で、NK 活性を中心として、他の免疫学的パラメーターとの関連を検討し、興味ある知見を得たので報告する。〔対象および方法〕 薬剤耐性菌を1年以上排菌している慢性難治症例28例(男18名、女10名、平均年齢66歳)を対象とした。症例はすべて胸部X線空洞を有し、学会分類ではI型12例、II型16例である。健常人54例、初回診断症例15例、治療による排菌陰性化例11例と比較検討した。方法は、末梢血リンパ球をエフェクター細胞とし、 ^{51}Cr で標識した K 562 を標的細胞として4時間混合培養し、遊離 ^{51}Cr 量よりNK 活性を算出した。他の細胞性免疫のパラメーターとして、PPD、DNCEB 皮膚反応、T、B細胞% IgG-FcR⁺ T細胞等を測定した。液性免疫のパラメーターとしては、免疫グロブリン値、CH₅₀ 等を測定した。〔成績〕 ①慢性難治症例のNK 活性の平均値は、 $45.6 \pm 22.2\%$ で健常人のそれ ($17.4 \pm 12.2\%$) に比べて著明に高値を示した。初回診断例のそれは $43.2 \pm 20.7\%$ で有意差を認めなかつたが、排菌陰性化例のNK 活性は $71.9 \pm 25.9\%$ で、難治例に比べて有意に高値を示した。②慢性難治例をNK 活性により3群に分類した。すなわちI群: NK 活性70%以上の高値例7例。II群: NK 活性30~70%の中間例12例。III群: NK 活性30%以下で健常人と同じレベルのNK 非上昇

例9例である。I群では7例中5例が学会分類II型（非広汎空洞型）であり、7例全例が DNCB 陽性であった。III群9例中7例がI型（広汎空洞型）で9例中8例で DNCB 反応が低下を示した。③PPD 反応は（+）19例、（++）9例であった。④T細胞%は $83 \pm 8\%$ 、B細胞%は $8 \pm 4\%$ 、IgG-FcR⁺ T細胞%は $12.7 \pm 7.6\%$ であった。⑤免疫グロブリン値は、IgG $1,659 \pm 560$ mg/dl, IgM 97 ± 34 , IgA 339 ± 163 , IgE 141 ± 148 IU であった。⑥CH₅₀ は 46.2 ± 7.9 で高値を示した。〔考察〕慢性難治性肺結核症患者はNK活性、DNCB反応により、免疫学的に高反応群と、低反応群の両極およびその中間群に分かれるという免疫学的スペクトルを示すと考えられる。〔結論〕慢性難治性肺結核症患者のNK活性は、健常人に比べ高値を示したが排菌陰性化例に比べ低値を示した。NK活性は難治症例において、胸部X線像、DNCB反応と関連性を示した。

IC 36. 結核患者の末梢血リンパ球インターフェロン産生に及ぼすリファンピシを含む化学療法の影響について

平野篤雄・河村宏一・橋本修・萩原照久・児島克美・岡安大仁（日大1内）

〔目的〕リファンピシン（RFP）が免疫能に影響することが知られているが、われわれはRFPを含む化学療法が、結核患者の末梢血リンパ球インターフェロン（INF）産生能に及ぼす影響を及ぼすかを、リンパ球幼若化反応、PHAおよびPPD皮内反応などを指標として検討した。〔方法〕対象は当院および関係施設に入院した肺結核患者28例である。年齢分布は15歳より78歳で平均44歳、性別は男22例、女6例である。病型別では学研分類でB型24例、C型3例、E型1例で、有空洞12例である。実験方法は化学療法施行前と、1カ月および3カ月後の各時点で、対象者のPHAおよびPPD皮内反応を測定し、同時に末梢血よりリンパ球をConray-Ficoll法で

分離し、洗浄後に10%FCS加RPMI中に $1 \times 10^6/ml$ になるように浮遊させ、5%CO₂、37℃で培養した。培養開始時に、リンパ球を刺激するために、PHA-P 3 μg/0.1 ml および PPD 0.1 μg/0.1 ml を加え、それぞれ4日および6日後に培養液上清を、遠沈後採取し、INF測定の試料とした。INF測定はFL細胞-Sindbis virus系のCPE抑制効果によりマイクロプレート法で行ない、標準INFにより国際INF単位で表示した。リンパ球幼若化反応は³H-thymidineの取り込みを液体シンチレーションカウンターで測定し、Stimulation indexを算出した。なお対照としたツ反応陽性の健常者8例についても、末梢血リンパ球の幼若化反応とINFの産生を測定した。〔結果〕治療前にはINF力価は、PPDおよびPHAのいずれも健常者と結核患者とに差は認めないが、治療1カ月後には低下傾向を示し、3カ月後には治療前と同様の力価を示す傾向を認めた。なお産生されたINFはpH 2.0で不安定でINF-γであることが推定された。リンパ球幼若化反応は、PPDについてはINF産生と同様の傾向を示したが、PHAでは1カ月後に低下傾向を示さず、3カ月後にやや高値を示す傾向が認められた。PHAおよびPPD皮内反応には治療前後に有意差は認められなかった。〔考察〕RFPを含む化学療法により、PPDで刺激した末梢血リンパ球のINF産生およびリンパ球幼若化反応は、一過性に低下傾向を示し、一過性の免疫抑制作用が示唆された。しかし、PHA刺激ではINF産生能は低下したが、幼若化反応は抑制されなかった。以上のことは、特異的免疫反応と非特異的免疫反応との違い、さらにINF産生とリンパ球幼若化反応とにあずかる細胞の相違により、このような結果を得たものと推定される。〔結論〕RFPを含む化学療法により、一過性であるが、末梢血リンパ球のINF産生能は抑制された。

免 疫 V

第1日（4月11日 月）16:50~17:30 C会場

座長（国療刀根山病）山村好弘

IC37. Forphenicolの免疫賦活作用に関する研究

原田泰子・北原義也・高本正祇・石橋凡雄・篠田厚（国療大牟田病）樋口和行（九大胸研）

〔目的〕forphenicolはactinomycetesの1菌種の培養濾液中に見出された低分子物質であり、細胞膜酵素であるalkaline phosphataseの阻害物質であるforphenicineの誘導体である。forphenicol自体はalkaline

phosphataseと結合するが、その酵素活性は阻害しない。われわれはマウスを用い羊赤血球に対する遅延型反応、抗体産生能に及ぼす影響を観察するとともに、細菌感染に対する非特異的抵抗性に及ぼす影響を緑膿菌を用いて観察することでforphenicolの免疫賦活作用の様式の解析を試みた。〔方法〕マウスはspecific pathogen freeのDDD、C₃H、ICRの8週齢以上を用いた。羊

赤血球に対する遅延型反応は足蹠反応で、抗体産生は Gerne の plaque 法で行なつた。緑膿菌は NC-5 株を用い、静注感染後 mortality study とともに腎臓の臓器内生菌数を比較した forphenicinol は、静注、腹腔内投与、内服を行なつた。〔成績〕 ①羊赤血球を抗原とした際の遅延型反応に及ぼす影響: forphenicinol 100 r 静注前投与した際には、抗原感作の2日前に投与した場合が最も遅延型反応が増強された。forphenicinol を抗原感作の2日前に投与し dose response をみた実験では、100~200 r 投与で遅延型反応が増強された。②羊赤血球を抗原とした際の抗体産生能に及ぼす影響: forphenicinol を10~1,000 r まで抗原感作の直前に腹腔内投与し、4日後に Gerne の plaque 法を行なつた。その結果1,000 r 投与で著明な抗体産生の増強がみられた。③緑膿菌に対する感染抵抗性に及ぼす影響: forphenicinol を10~1,000 r まで5日間連続内服後、緑膿菌を感染させ生存率をみた実験では、control と比較し forphenicinol 10 r 投与で最も生存率が良かった。forphenicinol 10 r 3日間内服では生存率においては差がみられなかつたが、腎臓の臓器内生菌数には強い抑制が認められた。forphenicinol を50 r 1回投与とし、その内服の時期を変えて緑膿菌感染後の生存率をみた実験では、緑膿菌感染の2日前投与までが有効であつた。〔考察・結論〕 forphenicinol の抗原感作前投与は、羊赤血球に対する遅延型反応、抗体産生能の両者とも増強させたが、その際の至適濃度には差がみられ、遅延型反応は低濃度、抗体産生能は高濃度で増強がみられた。緑膿菌に対しては、forphenicinol の低濃度連続投与で感染抵抗性の明らかな増強がみられた。これに対しては、forphenicinol 投与後の腹腔細胞の analysis, NBT 還元能等の実験系にて目下検討中である。

IC 38. アシル化 MDP¹ による コラーゲン に対する 自己免疫応答 小橋修・小橋悠紀子・豊島静枝・垣本毅・古賀敏生・重松信昭(九大胸疾研・九大歯生化学) 結核菌の示すアジュバント活性の本体である N-アセチルムラミルジペプチド (MDP) のアシル化誘導体である 6-o-アシル MDP の連続注射によつて急性関節炎が誘発されることを前回報告した。6-o-アシル MDP (2 mg/kg) の連続注射の過程で関節炎発症ラットにコラーゲンに対する自己免疫応答が出現したので報告する。〔方法〕日本チャールスリパーより6週齢の雌雄 SD ラットを購入し、SPF 環境下で実験を行なつた。6-o-アシル MDP およびアシル化 MDP は第一製薬より供与を受けた。リン酸緩衝液 (PBS) に溶解し、2 mg/ml の濃度のもを 2 mg/kg の割合でラット尾静脈より毎日同一時間に計14回注射した。エーテル麻酔下に 0, 7, 14, 21, 28 日目尾静脈より 1 ml 採血し、血清を分離後 -20°C に

保存した。抗ラットタイプ II コラーゲン抗体の測定は、ELISA 法によつて測定した。〔結果〕 MDP, MDP-O-nBu, アシル MDP (L 体) はいずれも 2 mg/kg の連続注射では多発性関節炎は誘発しなかつた。〔B-30〕 MDP と 6-o-stearoyl MDP または MDP-Lys-L₁₈ はいずれも 2 mg/kg の連続投与によつて遅くとも3~5 日目には全例急性多発性関節炎を誘発し、注射期間中徐々に重症化した。注射中止後は各部位の炎症は徐々に軽減した。炎症は注射開始日より第2週頃がピークであつた。一方血清中の抗コラーゲン抗体は2週ころより増加し、第3週目をピークに急速に血中より消失した。〔考察〕 フロイド完全アジュバントの注射によつて発症するラットの多発性関節炎は慢性増殖性炎を特徴とする。私どもの実験系は急性多発性関節炎を特徴としているが、アジュバントの連続注射によつて急性炎症は慢性化する。この慢性化の過程でコラーゲンに対する自己抗体が出現することを見出した。病変の極期には抗体価は低く、むしろそのあとに抗コラーゲン抗体が増加する傾向を示した。このことは、自己のコラーゲンに対する自己免疫応答の結果急性関節病変が慢性化したとも解釈できるし、全く別の説明として、抗コラーゲン抗体産生は関節炎の慢性化とは全く関係のないたまたま出現した現象かもしれない。いずれにしても関節軟骨部位に豊富に存在するタイプ II コラーゲンに対して自己免疫応答が出現したことは、他の自己免疫病を理解するうえに重要な示唆を与えるものと考えられる。アジュバントによつて惹起された急性炎症の場で、phagocyte より collagenase が遊離し、周囲のコラーゲンを破壊し、そこに存在するアジュバントの作用によりコラーゲンに対する免疫応答が刺激されたという作業仮説は大変魅力的である。今後さらに追求してゆきたい。

IC 39. 細菌性免疫強化剤 LC 9018 並びに OK-432 の実験的 *Mycobacterium intracellulare* 感染に対する防御並びに治療効果とその免疫学的考察 齋藤肇・富岡治明・長島清文(島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 乳酸菌製剤 LC 9018 ならびに溶連菌製剤 OK-432 の *Mycobacterium intracellulare* 感染に対する防御ならびに治療効果について検討する。〔方法〕 *M. intracellulare* 感染: 新鮮分離中谷株の 5×10^7 をマウスの iv 感染後3ヵ月にわたつて脾および肺内生菌単位の推移を追跡した。細菌製剤の投与: LC 9018 あるいは OK-432 の 0.1 mg を生食水に浮遊し、ip または sc 投与した。マウス脾細胞の ConA 応答性: 細菌製剤投与 CBA マウスよりの脾細胞を10%牛胎児血清加 RPMI-1640 培地中で37°C, 3日間培養し、その harvest 20時間前に $^3\text{H-TdR}$ (0.5~1.0 μCi) を添加して、DNA への $^3\text{H-TdR}$ 取り込みを測定した。〔成績〕 ①両細菌

製剤とも感染後連日、あるいは週1回 ip または sc 投与ならびに感染前2週にわたる ip 前投与(週2~3回)のいずれのプロトコールにおいても *M. intracellulare* 感染に対して有意な防御あるいは治療効果を認めることはできなかつたが、LC 9018 の週1回の ip 投与あるいは感染2週前よりの連日 ip 投与により脾内よりの感染菌の排除が多少とも促進される傾向がみられた。②両製剤の連日投与や多量投与(0.5 mg/1回)ではむしろ感染の進行が助長される傾向がみられた。③LC 9018 を ip, im, iv 各投与3日後に脾細胞を採取して、その ConA 応答性をみたところ、非投与対照群に比べて特に LC 9018 im 投与群において低濃度の ConA (1 μ g/ml) に対する脾細胞の増殖性反応が著しく高まることが分かつた。④OK-432 を2~3週にわたって連日投与したマウスよりの脾細胞の低濃度の ConA に対する応答性は、非投与対照群のものに比べて有意に低下しており、この現象には OK-432 によつて誘導されたサブレッサー細胞が関与している可能性が示唆された。[考察] 以上の成績より、LC 9018 ならびに OK-432 の ip 投与では、*M. intracellulare* 感染に対して著しい効果を及ぼさないことが分かつた。先にわれわれは OK-432 の im 投与が *M. chelonae* 感染に対して著しい予防効果を示すことをみており、現在、特に両製剤の投与経路について検討中である。両製剤の多量あるいは頻回投与による感染の進行の助長は、特にサブレッサー細胞の誘導に依存したT細胞機能の抑制に起因したものと考えられる。

IC 40. 合成アジバントを用いての実験的肺空洞形成

山村好弘・前田秀夫・小川弥栄(国療刀根山病)

[目的] 肺結核空洞の形成には、結核菌と宿主との細胞性免疫反応が重要な役割を演ずる。その際抗原となるのは菌体蛋白であるが、菌体中に大量に含まれるリピッドや、マイコバクテリア特有の細胞壁構造が強いアジバント作用を発揮して菌体蛋白の抗原性をたかめ、細胞性免疫反応を誘発して空洞を形成すると考える今までの成績では、アジバント物質として結核菌細胞壁骨格(CWS)や Cord Factor と、*M. phlei* の菌体蛋白(IIp)を鉱物油に懸濁して W/O の形でウサギの肺内に注射すると空

洞は形成されるが、アジバント物質である MDP や、アジバント作用をもたない菌体磷脂質では IIp と混しても空洞は形成されない。今回は、アジバント物質である Quinonyl-MDP や B₃₀-MDP と IIp を混じて注射することによつて、空洞が形成されるかどうかについて検討した。[方法] Quinonyl-MDP: 1.5 mg または B₃₀-MDP: 1.5 mg と、IIp: 1.5 mg を W/O の形で鉱物油 0.1 ml に懸濁し、ウサギの肺内に胸壁を通して直接注射した。対照として B₃₀-MDP 3 mg を同様に注射した。そして6週後にウサギを屠殺剖見した。別に田原の方法により、結核死菌感作ウサギの肺内に TAP を気管枝より注入し、1日後に肺胞洗滌液を採取し、これよりリンホカイン(LK)を調製した。そして LK と B₃₀-MDP を鉱物油に W/O の形で混じり、ウサギの皮肉に注射し、皮膚反応を経時的に観察した。[成績] Quinonyl-MDP+IIp を注射した群では、ウサギの肺内に空洞は形成されず、全例病巣は肉芽腫であつた。これに対して B₃₀-MDP+IIp を注射した群では20%の病巣に空洞を、20%に壊死を、そして残りの60%に肉芽腫を認めた。対照の B₃₀-MDP 単独を注射した群では、全例肉芽腫の病巣を示した。また LK と B₃₀-MDP を混じてウサギの皮肉に注射すると、注射部位に壊死を認めた。しかし B₃₀-MDP や LK 単独では壊死を認めなかつた。これは LK によつて集合してきた M ϕ が B₃₀-MDP を活発に食菌することによつて障害され、ライゾーム酵素を放出して皮膚が障害され、壊死に陥つたものとする。[結論・考察] B₃₀-MDP とミコバクテリア蛋白を混じてウサギの肺内に注射すると空洞が形成される。この場合には B₃₀-MDP のアジバント作用によつて菌体蛋白の抗原性がたかめられ、細胞性免疫反応が誘発されたためと考えられる。そして B₃₀-MDP の代りに CWS や cord factor を用いても空洞は形成されるが、MDP や Quinonyl-MDP、菌体 phosphatide と菌体蛋白を混じて注射しても空洞は形成されない。このことから空洞形成には、ある一定の構造をもつたアジバント物質が必要であり、このことが食食後の M ϕ の障害と関係があるものとする。

予後・後遺症・病理解剖

第2日 (4月12日 火) 9:40~10:30 B会場

座長 (国療東京病) 芳賀敏彦

IIB 1. 結核初回短期入院例の追跡結果 °川村光夫

・浦上栄一・石原啓男・長澤誠司(国療東京病内科)

[目的] RFP を含む初期強化療法の出現により、肺結核の入院期間は以前に比べかなり短縮されてきたが、他疾患に比べると依然として著しく長期である。今回、われわれは当院における4カ月未満の結核初回短期入院例について、退院後の経過を追跡し、その予後を検討してみた。[方法] 1980年7月~1981年12月に当院に入院した初回菌陽性肺結核患者の中で、4カ月未満で退院した54例の退院後の治療期間、排菌状況、予後について検討した。[成績] 54例のうち、他院にて外来治療を受けた例が8例、当院外来で治療中に中断脱落した例が4例あり、経過、退院治療経過を観察しえた42例について、予後を検討した。42例の内容は、男31例、女11例、年齢18~83歳、平均41歳で、39歳以下が23例(55%)と若年層の割合が多かった。入院日数は平均91.3日で、3カ月未満23例(55%)、3カ月以上4カ月未満19例(45%)であった。入院時の喀痰検査では、塗抹陰性培養陽性例が15例(36%)、塗抹培養とも陽性が27例(64%)で、未治療耐性が3例(7%)あった。胸部X線像では、学会分類I型が2例(4%)、II型20例(48%)、III型20例(48%)であり、合併症は15例(36%)にみられ、その内容は、高血圧3、糖尿病3、肝障害2、胸膜炎2、他5であった。化学療法はSHRが23例(55%)、HREが18例(43%)、KHRが1例(2%)に行なわれた。治療後の菌陰性化率は1カ月80%、2カ月96%、3カ月98%で、5カ月で全例菌陰性化した。治療期間は現在継続中のものもあるが、最短7カ月から最長19カ月に亘り、平均9.9カ月に、10カ月までが28例(66%)と2/3の割合を占めた。退院後から、1982年12月までの追跡結果は、死亡1例(2%)、治療継続中2例(悪化再入院例1例を含む)、治療終了経過観察中39例(94%)である。経過観察中39例のうち8例(19%)は、菌陰性化後2年を経過した。死亡例の1例は、79歳女で、HREの化療により1カ月で菌陰性化し、入院3カ月で退院。近医で外来管理受けるも、服薬嫌がり治療より脱落し、退院4カ月後当院再入院し、低Na血症による意識障害が急激に出現し死亡した。しかし再排菌は認めなかつた(剖検無)。悪化再入院の1例は、47歳男で、SHRで1カ月後菌陰性化

し、入院3カ月で退院後、胸部X線像の悪化を認め再入院した例であるが、INH, SMの初回耐性を有しており、短期入院による悪化とは考えられなかつた。[考察・結論] 42例の短期入院例の退院後の経過を追跡した結果は、1例死亡(他病死)、1例悪化再入院(INH, SM初回耐性)の例があるもののほかは、すべて経過順調で、観察期間がまだ不十分ではあるが、短期入院でも十分な治療効果をあげうと思われた。

IIB 2. けい肺結核の治療に関する臨床的研究—予後ならびに死因分析について— °小西池稜一・喜多舒彦・横山邦彦・瀬良好澄(国療近畿中央病)

[目的] けい肺結核の治療成績については、すでに4回にわたり本総会で報告してきたが、今回は治療効果による予後の変動と死因について分析、検討を加えた。[方法] 過去28年間に化療を受けた336例のけい肺結核患者の治療効果と長年月にわたる予後ならびに死因について、排菌の有無別、けい肺病型、結核病型の分類との関係、年代別に死因とくに結核死、非結核死の比率および疾患内容、平均年齢の変遷などについて検討を加えた。[成績] けい肺結核336例中排菌陽性症例146例は平均4年間の治療を受けているが、その結果、排菌陰性化し、再排菌のない97例の予後は改善56(57.8%)、不変17(17.5%)、増悪3(3.1%)、結核死0、非結核死30(21.6%)であったが、再排菌一過性例、再排菌持続例では、後者に結核死が13例中3例にみられ、非結核死は両者ほぼ同数であった。また、排菌持続例からの結核死は高率で、27例中23例(85.2%)に及んでいる。排菌陰性けい肺結核190例では、初回、再治療を含めて、結核死はわずか3例(1.6%)で、非結核死は17例(8.9%)に認められた。また、じん肺病型と結核死とは関連性がないが、心肺不全や末期肺炎では、高度進展したIII, IV型が大部分を占めていた。結核病型では結核死はC型で硬化壁空洞を伴うものが大部分であり、呼吸器疾患以外の死因では、直接病型と関係を認めなかつた。次に年代別に死因を分類するため、昭和30~39年(A)、昭和40~49年(B)、昭和50~57年(C)に大別すると、結核死はAでは15例中9例(60%)、Bでは29例中12例(41.4%)、Cでは32例中8例(25%)であつて、A, B, Cの順に結核死の著明な減少を認め、これに代つて一般疾患死の増加が目立つ

た。また平均死亡年齢でも、A 56.4歳、B 58.7歳、C 66.5歳と昭和50年以降の年齢延長がかなり顕著であるが、一般住民の平均寿命には到達していない。死因別分類でみると、76例中結核死29例(38.2%)、その他の死因は47例(61.8%)で各年代とも呼吸不全、末期肺炎などが23例(48.9%)で最も多く、その他の疾患は悪性腫瘍7例、脳血管障害5例、その他12例で、一般高齢者の死因とはほぼ同じ傾向を示していた。〔結論〕 けい肺結核の治療の予後ならびに死因は排菌の有無と密接な関連を有し、再排菌持続例、排菌持続例に悪化例、結核死が明らかに多かつた。年代別では結核死は昭和50年以降は著明に減少し、これに代つてけい肺の心肺不全、末期肺炎その他の疾患による死亡の増加が認められた。

IIB 3. 肺性心の胸部 XP 所見 °渡辺清・三輪太郎 (国療東名古屋病)

〔目的〕 肺性心患者の胸部 XP は、肺病変のため、心血管陰影が不明瞭となり、また一方、心形態異常が出現しがたいため、現在までその診断は困難とされてきた。今回は、その XP の所見の特徴をとらえるため、検討を加えた。〔方法〕 東名古屋病院における肺性心患者38名の XP について、下記の点検討した。①右肺動脈径(上葉枝分岐後から中葉枝を分岐するまでの間のもの)。②第3分枝以下の肺動脈の太さ。③CT ratio。④心形態異常。⑤経過。〔成績〕 ①右肺動脈径は、健康成人67例の計測では0.7cm から1.5cm の間で平均1.08cm であつたが、肺性心患者では平均1.9cm と太かつた(1.0~3.2cm)。②第3分枝以下の肺動脈の太いもの11例、普通20例、細いもの3例、不明4例。③CT ratio, 50% 以上のもの9例。④心形態異常、左第2弓の突出3例、心尖部挙上1例、他は正常または不明。⑤経過により、肺動脈径の増大するものは判定可能な23例中17例と多い。またCT ratio の増大するものは、同様22例中9例でやや多い。〔考案〕 肺性心の XP 像は、肺病変のために不明瞭になるが、前記成績から、右肺動脈の上葉枝分岐後から中葉枝分岐までの径の増大が著明であり、経過とともに増大するものが多いことが特徴である。またCT ratio の増大も多いが、心形態の異常は以外と少ない。〔結論〕 肺性心の胸部 XP 所見では、右肺動脈径が計測しやすく、その増大が著明であるので診断の指標となる。またCT ratio の増大も参考となるが、心形態異常は少ない。

IIB 4. 肺結核後遺症例における家庭酸素療法について °町田和子・長山直彦・川辺芳子・吉田昭夫・芳賀敏彦(国療東京病)

〔目的〕 今後結核後遺症による呼吸不全の増加が予測され、酸素療法の対象例を増えると思われる。そこで当院における家庭酸素療法(以下HOTと略)例の現状と問題点を検討することにした。〔方法〕 HOTの内訳は男

15例、女3例、計18例で、平均年齢は57歳だつた。検討項目は、HOT 開始時の動脈血ガス成績、肺機能、肺性心や急性増悪の有無、HOT 以後の経過、HOT の流量、時間、期間、種類、家庭環境である。また欧米で繁用、本邦でも発売された酸素濃縮器の使用例について、膜型、分子吸着型の2種類に分けて検討した。〔結果〕 HOT 開始時の Pa_{O_2} は60 torr 以下が大部分で、 Pa_{O_2} 55 torr、 Pa_{CO_2} 53 torr が平均であつた。著明な拘束性障害を示し、%VC 31%、 FEV_1 71% で、肺性心は13例にみられた。HOT の流量は0.3~0.5 l/分が大部分で1日吸入時間は比較的少なく、12時間以上は3例にすぎない。ほとんどの例が夜間吸入例だが、1日6~8時間吸入で安定して、空気下での Pa_{O_2} 50~60 torr を維持している例もある。期間は1カ月から44カ月に及ぶ。単身世帯3例、主婦3例、就労者3例(2例在宅)であつた。器具はほとんど1,500 l のポンプを使用しており、設置場所はベッドサイドに1個のみがほとんどだつた。膜型濃縮器では35~42%の吸入酸素濃度が得られるが、1例では1年間使用し、急性増悪をみず、富化器3~4 l/分吸入下で Pa_{O_2} 57~73 torr が得られた。分子吸着型は現在試用中であるが、その成績も紹介したい。なお膜型濃縮器使用例は2例であつた。また呼吸不全の急性増悪の原因は、気道感染によることが多いので、感染の予防と早期治療が大切で、これにより入院せずにすむ例も多かつた。〔考察〕 1981年の当院の慢性呼吸不全例156例中、12時間以上の持続酸素療法例は88例だが、このほぼ9割が6カ月以上の入院例である。HOT が普及するには、酸素代の自己負担の軽減、家庭でのよいケアが受けられること、異常があつた時の病院側の速やかな受入れ体制等の問題点があろう。それと同時に軽くて丈夫な歩行用の酸素運搬車が望まれ、シルバーカーを改良して院内で使用している例もある。〔結論〕 当院におけるHOTの現状と問題点を検討した。今後HOTは増えると思われるが、まだ種々の問題がある。しかし quality of life という点から、経済的な問題、地域医療の問題、患者教育等、患者を積極的、経済的、社会的、精神的に支えることがますます重要となろう。

IIB 5. 肺結核症に対する長期酸素療法 芳賀敏彦(国療東京病)

〔目的〕 わが国の肺結核の治療は感染症としての治療と平行して、本疾患そのものおよび治療過程に発生した後遺症の治療特に呼吸不全対策が行なわれねばならない。一方COPDを中心とする呼吸不全に長期酸素療法の有効(生存率の向上)なことは、米国NIH、英国BMRCの対照試験で明白である。そこでわが国における肺結核(含後遺症)に対する長期酸素療法の実態を知るのを目的とした。〔方法〕 かつてまたは現在も数多くの肺結核

を取り扱って来た国立療養所およびその他の呼吸器病学に関心深い大学、国公私立病院にアンケートおよび一連患者ケースカードの提出をお願いして分析した。〔成績〕国立療養所120カ所、他病院70カ所、計190カ所に問い合わせ、145カ所(76.3%)より返答を得た。返答を得た145カ所中入院中患者で長期酸素療法を行なっているのは98カ所(67.6%)であつたが、在宅酸素療法の例は34カ所(23.5%)にすぎない。なおここで言う長期酸素療法とは毎日連続してしかも6カ月以上酸素吸入をしている例とした。こうして集められた症例は930例(入院717例、在宅213例)であつた。この中で基礎疾患が肺結核であつたものは活動性144例(15.5%)、後遺症311例(33.4%)計455例(48.9%)とほぼ半数であつた。また症例の中ですでに肺性心(臨床診断)を伴っているのは活動性91例(63.2%)であるが、後遺症では251例(80.7%)と高率であつた。空気吸入下の Pa_{O_2} は活動性で 54.0 ± 12.7 torr、後遺症で 50.7 ± 11.4 torr と後者で低い。また $Paco_2$ は活動性で 51.3 ± 12.6 torr 後遺症で 52.8 ± 9.2 torr と、これも後者で若干高い。酸素吸入下で Pa_{O_2} の上昇するのは当然であり、活動性で 70.9 ± 18.2 torr 後遺症で 66.8 ± 17.2 torr となり、 $Paco_2$ は

それぞれ 53.8 ± 12.8 torr, 56.4 ± 10.8 torr であつた。同一症例で空気吸入時、酸素吸入時とも血液ガス測定例は活動性56例、後遺症163例であるが、その Pa_{O_2} 上昇はそれぞれ 19.8 torr, 19.2 torr で到達点も 72.4 torr, 68.3 torr と満足すべき値であり、また $Paco_2$ の上昇も 1.0 torr, 2.2 torr と無視できる範囲であつた。症例の %VC は活動性で 32.4%、後遺症で 33.0% と甚しく低く、 $FEV_{1.0}$ % は 59.8%、65.8% と中等度であるが低下している。呼吸困難度は H. J で 4.5 度は 81.9%、67.5% であつた。今までの酸素吸入期間は3年以上が 36.1%、38.9% であり、1日の吸入時間は12時間以上が 70.8%、61.5%、特に24時間吸入例が活動性で 47.2% に認められた。Flow rate は 1 l/分 以下が 52.8%、69.5% と後遺症に多い。〔考察〕わが国の長期酸素吸入例の約半数が肺結核で占められていることは、今後の結核治療上本治療法の大切なことを示している。そしていわゆる低流量投与で生理学的には満足すべき成績を得ているので、今後も本方式が続けられる。〔結論〕肺結核特に後遺症としての呼吸不全管理には長期(長時間)酸素療法はかかせない。

化 学 療 法 I

第2日 (4月12日 火) 10:30~11:00 B会場

座長 (結核予防会結研附属病) 木野 智慧光

IIB 6. 新しい治療法と期間による短期治療の研究 (第3報) [療研] 青柳昭雄(委員長) 山口智道・°松宮恒夫他

〔目的〕初回治療の肺結核患者を対象として RFP・INH・SM (または EB) 3者併用で始まる治療を9カ月または12カ月の短期間行ない、その後2年間にわたって追跡調査を行ない、両者の治療効果の判定を行なうことを目的としたものである。第2報には治療終了後半年間の成績が報告されたが、今回はさらに1年後まとめた成績を報告する。〔方法〕初回療法でかつ排菌陽性の肺結核患者を対象として、無作為に R_9 (9カ月治療) 群と R_{12} (12カ月治療) 群の2群に分けた。治療方法は既報のごとくである。〔成績〕脱落例および除外例を除き、今回集計された症例数は R_9 群73例、 R_{12} 群71例であつた。①背景因子: 性別、年齢ともに両群に大差はなかつたが、あえて言えば、20歳代は R_9 群12例に対し、 R_{12} 群22例と R_{12} 群に若干若い傾向がみられた。治療開始前の塗抹陰性は R_9 群7例、 R_{12} 群3例で、培養は全例陽性であ

つた。基本型では R_9 群はA型2例、B型63例(86.3%)、C型7例(9.6%)、E型1例、また R_{12} 群はB型62例(87.3%)、およびC型9例(12.7%)であつた。また「ひろがり」の3は R_9 群、 R_{12} 群とも11例であつた。また空洞型では空洞なし例は R_9 群9例、 R_{12} 群6例、非硬化壁空洞は R_9 群76個、 R_{12} 群65個、硬化壁空洞 R_9 群12個、 R_{12} 群16個であつた。また治療開始前の耐性検査施行例は R_9 群66例および R_{12} 群63例で、うち SM 20 γ 不完全耐性以上は R_9 群2例、 R_{12} 群6例、INH 1 γ 不完全以上は R_9 群5例、 R_{12} 群3例、RFP 50 γ 不完全以上は R_9 群、 R_{12} 群ともに4例ずつであつた。②経過成績: ③塗抹: 6カ月以内陰性化は R_9 群68例(94.4%)、 R_{12} 群65例(91.5%)、7~12カ月の陰性化は R_9 群1例、 R_{12} 群4例であつた。また12カ月以降の再陽性例は R_9 群に1例、 R_{12} 群に4例みられたがいずれも1~2回程度であつた。④培養: 6カ月までの陰性化は R_9 群70例(95.9%)、 R_{12} 群71例(100%)、またその後の陰性化例はなかつた。12カ月以降の再陽性

例は R₉ 群 0, R₁₂ 群は 2 例で, うち 1 例は X 線像も悪化した。◎基本型: 12 カ月後 2a 以上の改善例は R₉ 群 64 例中 49 例 (76.6%), R₁₂ 群 64 例中 48 例 (75%), 24 カ月後 R₉ 群 31 例中 25 例 (80.6%), R₁₂ 群 38 例中 34 例 (89.5%) であった。治療終了後の悪化は R₉ 群, R₁₂ 群とも 30 カ月後に 1 例ずつ証明された。④空洞型: 12 カ月後の 2a 以上の改善は R₉ 群 72 個中 40 個 (55.6%), R₁₂ 群 74 個中 50 個 (67.6%), 24 カ月後 R₉ 群 46 個中 31 個 (75.6%), R₁₂ 群 46 個中 36 個 (78.3%) であった。治療終了後の悪化は R₉ 群に 1 個みられた。〔結論〕 R₁₂ 群の X 線所見は R₉ 群よりもわずかに重かつたが, 成績は優るとき成績を示した。ただし再排菌を伴う悪化例が 1 例あった。

IIB 7. 短期化学療法における PZA の役割 (第22次 国療化研最終報告) °長澤誠司・島村喜久治 (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。①INH・RFP・PZA 2 カ月治療後に INH・RFP・EB に切り替える (2HRZ/HRE)。②6HRZ/HRE。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 カ月で治療を終了し, 終了後 1 カ年間観察した。〔成績〕 (1)対象: 21 施設から登録された 277 例中 78 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), ① 61 例, ② 68 例, ③ 70 例を対象とした。症例構成は 61 歳以上 (20~23%), NTA 高度進展例 (21~27%) では方式間に偏りはないが, ①②③の順に (以下同順) 排菌量は 3+ 以上が 43%, 57%, 60%, 有空洞率は 89%, 85%, 77% であった。(2)治療 6 カ月の成績: 脱落例数は 1, 3, 1 例。培養陰性化率 (%) は 1 カ月 56, 53, 37。2 カ月 80, 90, 74。3 カ月 95, 97, 93。6 カ月 98, 100, 99 で, ①②方式の方が陰性化の速度が速く, 4 カ月以後の陽性者は 2, 0, 3 例であり, 塗抹陽性培養陰性例が 6 に月で 2, 4, 4 例であった。(3)治療終了後の経過: 規約どおり治療を終了した例数は 26, 27, 22 例で 34, 38, 47 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, 菌陰性化が遅かつた。規約終了後 1 年間観察しえた 24, 26, 20 例から 3 方式とも 1 例の再排菌があり, 他に①に膿胸併発 1 例, ②に頸部リンパ節穿孔 1 例, ③に頸部リンパ節腫脹 1 例があり治療を再開した。(4)再排菌例: ① 20 歳女, 6 カ月治療後 12 カ月目, かぜ症状時に 3+, 軽症で XP 不変, 耐性不検, 無治療で翌月から少なくとも 1 年間陰性。② 34 歳男, 6 カ月治療後 12 カ月目に 1 コロニー, 軽症で XP 不変, 耐性不検, その後菌検査なきも XP に変化なし。③ 48 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, HRE の再治療で 2 カ月後陰性化。(5)副作用: PZA については服用者 160 例中血尿酸値の上昇 59%, 関節痛 16%, GOT・GPT 100 単位以上 9%, その他 8% に副作用がみられ, 13% が服薬を中止した。〔考察・結論〕 PZA を含まない HRE 方式群は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 61% の多数にのぼり, 終了時期をうっかりした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。加えて規約どおり観察できた例数が 24, 26, 20 例と少数になつたため, 各方式から 1 例の再排菌者があつたという事実にとまり, 3 方式の効果の比較は, 結論を得られなかつた。PZA は副作用が多いが, 1.5g なら服用に耐える薬剤といえるであろう。

IIB 8. 新潟県における短期化療の遠隔成績 °橋本正 (国療西新潟病) 青池卓・三沢博人 (信楽園病) 塩沢精一 (県立三条病) 高沢直之 (国療新潟病) 島尾忠男・青木正和 (結核予防会結研)

〔目的〕 フィールドの条件下で実施された INH と RFP を主軸とする強化処方による短期化療の治療終了後の遠隔成績を, 対照群のそれと比較することが本研究の目的である。〔方法〕 1976・I・1~78・XII・31 に新潟県内の保健所に新登録された塗抹陽性肺結核患者を, 強化群 (H・R を含む処方を培養陰性化後 9 カ月, その後 H・P か H を 6 カ月して終了) と対照群 (処方と治療期間は主治医に一任) に分け, 治療終了後の遠隔成績を観察した。〔成績〕 ①患者の 50% が治療を終了するまでの期間は, 強化群で菌陰性化後の H・R が 8~10 カ月群 16.0 月, H・R 11 カ月以上群 22.1 月, 対照群の処方 H・R が 29.2 月, その他の処方が 37.6 月で, 対照群に比し強化群, ことに規定どおりの群の治療期間はかなり短い。②強化群 131 例 (菌陰性化後の H・R 8~10 月 91 例, 11 月以上 40 例), 対照群 77 例 (処方 H・R 28 例, 他の処方 49 例) について, 最低 6 月から 4 年まで治療終了後の経過を追求しえた。③排菌が培養で 2 回以上陽性となる例は, 両群とも 1 例もみられていない。④培養で 1 回のみ陽性の例 (b) が 1 例, X 線所見が持続的に増悪し, 排菌はないが結核性と思われる例 (X) が 7 例みられた。強化群では 618 person half year 当り b1, X6 で, 1.13%, 対照群では 265 person half year 当り X1 で, 0.38% で, 両群間に有意差はみられない。⑤ b, X の頻度を治療期間別にみると, 12 月以下 0/35 phy, 13~18 月で 3/429 (0.70), 19~24 月 2/161 (1.16), 25 月以上 3/258 (1.16) で有意差はみられない。⑥治療終了時の空洞有無別に X の頻度をみると, なし群 3/753 (0.40), 薄壁空洞群 1/75 (1.33), あり群 3/55 (5.45) で, 空洞あり群に X の起こる率が高い (p<0.01)。⑦治療開始から 1 年後の状況で

は早期の結核死亡が両群に1例ずつみられている。2年後に化療終了例の割合は強化群75%、対照群13%であり、強化群で菌陰性化後のH・R 8月以上群では結核死、菌陽性例はなく、対照群では4%みられる。3年後に化療終了例は強化群81%、対照群46%であり、結核死、菌陽性例は強化群0、対照群3%である。5年後には結核死、菌陽性例は強化群0、対照群10%で、対照群に失敗例が

多い。⑧初回耐性例の遠隔成績は、感性例との間に有意差はなく、良好である。⑨糖尿病合併例が11例みられた。強化群7例の治療成績は良好で、糖尿病なし例と同様である。化療期間は糖尿病合併例の方がやや長い。対照群4例中H・Rを含む処方を用いた2例は菌が陰性化し、経過良好であるが、他の処方では悪化し結核で死亡しており、予後が悪い。

化 学 療 法 II

第2日 (4月12日 火) 11:00~11:30 B会場

座長 (国療大牟田病) 篠田 厚

IIB 9. 喀痰中の抗酸菌塗抹陽性培養陰性例の予後について °和田雅子・片桐史郎・杉田博宣・佐藤瑞枝・木野智慧光 (結核予防会結研附属病内科) 工藤祐是 (結核予防会結研)

[目的] 喀痰中にみられた抗酸菌塗抹陽性培養陰性症例について、その臨床的意義を検討した。[方法] 1975年4月~77年3月に本施設検査科でみられた抗酸菌中、塗抹陽性で培養8週目には陰性であった例 (以下S(+)C(-)と略) を最長6ヵ月まで培養を延長した。上記2年間に得られたS(+)C(-)例は122例であったが、今回はそのうち化療終了後1年以上の経過を観察しえた症例56例についてののみ考察する。当院における治療前他施設で数年にわたる化療を行なってきた4例については、特殊な例として今回は除外した。[成績] 初回治療例では42例中、延長培養陰性37例、陽性5例(11.9%)、再治療例では14例中、延長培養陰性10例、陽性4例(28.6%)であった。延長培養陰性例47例中、その後の悪化は全くみられなかった。ただ再治療例の1例に、菌は陰性化したのが呼吸不全のため死亡した例が含まれている。延長培養陽性例のうち、初回治療5例中1例に再排菌が認められた。[考案] S(+)C(-)症例の延長培養の結果、初回・再治療とも陰性例には悪化は認められなかった。延長培養陽性例中、初回治療の1例が悪化しているが、この例はS(+)C(-)となるまでの化療期間が3年10ヵ月と長く、かつS(+)C(-)の出現期間も1年7ヵ月と長期にわたっていた。これに対し経過良好例では治療開始後3~4ヵ月でS(+)C(-)となり、塗抹成績も数ヵ月のうちに陰性化している。したがってS(+)C(-)となるまでの期間が長く、しかも長期間続いている例については、治療上注意を要する。今後さらに症例をかさねて検討したい。

IIB 10. RFP を中心とした抗結核剤治療の副作用—

4剤療法 (RFP・EB・INH・SM) とそれ以外の抗結核剤による副作用調査— °重野秀明・中里博子・荒木潤・古賀宏延・富田弘志・渡辺講一・田中光・重野芳輝・神田哲郎・鈴山洋司・山口恵三・浅井貞宏・斉藤厚・原耕平 (長崎大2内) 金城勇徳・中富昌夫・小張一峰 (琉球大1内) 籠手田恒敏・石崎驍 (佐世保市立総合病) 岩崎博圓・堤恒雄 (長崎市立成人病センター) 奥野一裕・岡六四 (大村市民病) 小森宗敬・伊藤直美・中島直人 (国療長崎病) 蔡正夫・大曲春次 (国立嬉野病) 小江俊行 (国療東佐賀病) 植田保子 (伊万里市民病) 長沢正夫 (北松中央病) 岡三喜夫 (五島中央病)

[目的] RFP の開発を契機として治療期間の短縮への研究が各施設においてなされ、現在では短期強化療法と称して、初めから RFP を含めた治療が行なわれるようになってきている。われわれはさらに治療の短期化を目的として、従来の RFP・EB・INH に加えて、初期のみに SM を使用する4剤併用療法を昭和55年より試みてきた。今回この4剤併用療法と、RFP を中心としたそれ以外の従来の抗結核剤療法との間の副作用について比較検討を行なったので、その成績について報告する。[方法] 長崎大学第2内科・佐世保市立総合病院・長崎市立成人病センター・大村市民病院・国立療養所東佐賀病院・国立嬉野病院・五島中央病院・伊万里市民病院・北松中央病院・国立療養所長崎病院・琉球大学医学部第1内科の11施設において、昭和55年~57年に治療が施された結核患者のうち、RFP を中心とした2剤、3剤または4剤での抗結核療法における副作用について集計を行なった。[成績] 副作用発現率は、4剤併用では24%、4剤以外で15%と若干4剤併用時に多い傾向がみられた。両者を通じて最も頻度の多かつたのは肝障害で、GOT・GPT は同一症例で同時に動くものがほとんどであった。SM による聴力・平衡障害が4剤併用で約8%、

4剤以外では0.7%と有意の差を認めしたが、これは4剤以外の抗結核療法が RFP・EB・INH の3剤を中心としたものであることを考えれば、当然の結果と思われた。その他、発疹・発熱・視野視力障害・末梢神経炎・血液障害等の副作用もみられたが、両者に有意の差は認められなかった。現在、副作用発現時期、程度、臨床検査値の変動および中止例の詳細な解析などを進めており、併せて報告する予定である。

IIB 11. 結核薬の副作用発症機序解明に関する研究 (1報)—RFPの代謝と唾液酸化— 中川英雄(国療東京病)

[目的] 結核薬の副作用に関する数多くの報告で、その各発症の機序についてなお不明な点が多い。RFPもまた副作用の報告の多い薬である。人の唾液に RFP を酸化する酵素の存在すること、そしてこの唾液活性に個人差のあること等も明らかにしてきたが、本研究では、この唾液酸化活性と RFP 代謝との関連性を追求し、この薬物の内服で起こりうる副作用発生の機序解明に関わる知見について報告する。[方法] 早朝空腹時の唾液を採取し、RFP および RM-SV を基質とする酸化活性を測定、この唾液活性に著しい個人差のあることをまず明確にし、次いでこの活性の高い群と低い群とに分け、この両群間で RFP 代謝の差異を多角的に調べ、この唾液酵素による RFP の酸化が、この薬物代謝にどう関わるかを追求し、RFP の内服で起こりうる問題点を考慮した。RFP 代謝の調べで、RFP および代謝産物の定量はすべて代学的測定法で求めた。[成績] ①人における RFP 代謝にはかなりの個人差がみられ、代謝異常に由来する副作用発現の可能性を示唆する。②RFP はいくつかの

代謝経路で処理され、胆路および尿路に排泄される。代謝の主路はグルクロン酸抱合→胆路排泄で、脱酢酸→胆路および尿路排泄系は副路と考えられる。③RFP は 3-formyl 体を形成しやすく、蛋白結合性を強め、生体膜を傷害し、あるいはアレルギー反応の誘因となりうる。④人の唾液には RFP 酸化の oxidase が存在し、唾液中のこの酸化活性は空腹時より食後において著しく活性を増す。空腹時の唾液酸化活性には低活性と高活性とに2分極する再現性の高い個人差がみられ、RFP の空腹時投与方法の是非が問われる。⑤この酸化酵素は 3-formyl-rifamycin SV の formyl 基にもある作用を示し、rifamycin S 様物質に変化するかのようである。⑥唾液の酸化活性の高い群と低い群との間には RFP 代謝に有意の差異がみられる。すなわち尿中より回収される isoamylalcohol 抽出性のいわゆる total RFP と、benzene-hexane (1/1) 抽出法で求める free RFP の量は、唾液中の酸化活性の低い人たちにおいてより多く、total RFP-free RFP=desacetyl RFP の量は、したがって逆に低くなるという成績を得た。⑦RFP の唾液酸化の程度が、RFP の代謝をかく左右することから、RFP→RFP quinone へと酸化されることで、グルクロン酸抱合を介する。RFP 代謝に及ぼす影響の大きさを多分に示唆する。[結論] 生体内で RFP はやや複雑な処理経路で代謝され、その代謝にみる顕著な個人差は、副作用発現の問題を踏まえて注目される。RFP を酸化する唾液中の oxidase 活性に明確な2分極性の個人差のあること、そしてまた RFP の腸管吸収前における本酵素酸化でこの薬物代謝がかなり修飾されること等を明らかにし、RFP の副作用発症機序に関わる点を提示した。

化 学 療 法 III

第2日 (4月12日 火) 11:30~12:00 B会場

座長 (名古屋市立大) 山本正彦

IIB 12. 同一症例による Rifampicin の朝食前および朝食後服用の血中濃度の比較 松宮恒夫(埼玉県立小原療) 津田潔・丹羽昭治・津田起一(科研製薬)

[目的] RFP の服用は胃腸障害を避けるため、朝食後の服用が多用されているが、RFP の血中濃度は食前投与に比べて、食後投与が一般に低いと言われている。しかし一方では、血中濃度の最高は両者ほぼ等しく、ただ最高値が若干後にずれるのみという報告もある。また実際の臨床効果は食前・食後投与による著差はあまりみられていない。今回はどちらの成績が正しいかを確認する

目的で HPLC を使用し、RFP の血中濃度を測定したので報告する。[方法] ①装置: ALC/GPC 204 コンパクト型 HPLC (Water 社製)。②検量線の作成: 既知量の RFP の溶液を乾固後、血漿を加えメタノールと混和除蛋白した後、上澄を HPLC にて測定し検量線を作成。③検体: 入院中の11名(男8名、女3名、20~76歳平均59.6歳)を6名と5名に分け、RFP 0.45g (平均9.6mg/dl) を与えた。前者は第1日目に RFP を朝食前30分に投与、第2日は朝食後30分に投与、後者はその逆とした。採血は RFP 服用前と服用後1, 2, 3, 4, 6 およ

び8時間目に行ない、血清分離して凍結保存。④測定：血清を検量線測定時と同様に除蛋白した後、HPLCにて測定し、検量線よりRFPの量を求めた。なおRFPは科研のアプテチンを用い、また測定は科研製薬の研究所で行なつた。〔成績〕RFP内服による血中濃度は他の報告同様、個人差が至つて大きかつたが、11名の朝食前服用の場合のRFPの平均血中濃度は、服用前0.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ (0~0.5)、服用後1時間4.4(0.3~9.0)、2時間4.5(0.3~6.8)、3時間4.5(0.3~6.6)、4時間3.9(0.8~6.4)、6時間3.7(1.5~7.3)、8時間2.2(0.6~5.3)。また朝食後服用の場合は服用前および内服後1時間とも0、2時間0.7(0~2.7)、3時間2.4(0~8.9)、4時間4.4(0~15.4)、6時間4.8(1.0~11.5)、8時間4.3(0.4~9.5)であつた。朝食前服用後最高値に達するまでの時間は、1時間3例(7.3~9.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$)、2時間2例(5.6~6.7)、3時間3例(5.7~6.6)、4時間0例、6時間2例(1.5~7.3)、8時間1例(5.3)、また朝食後服用の場合は3時間2例(4.2~4.4)、4時間4例(1.8~15.4)、6時間2例(2.8~7.8)、8時間3例(3.1~9.5)であつた。朝食前服用よりも朝食後服用の方が早く最高値に達した症例は3例、また朝食後の最高値が朝食前服用よりも上回つた症例は5例あつた。なお臨床効果との関係は、現在までのところ明らかではない。〔結論〕11名の入院患者につきRFPの朝食前投与と朝食後投与をクロスオーバー法で行ない、血中濃度を測定した。成績は個人差が大きかつたが、平均値は両者ほぼ等しく、朝食後服用の場合の濃度曲線は、朝食前服用に比べて約3時間の差をもつて後方にずれたにすぎなかつた。

IIB 13. 排菌陽性患者の臨床的検討—化学療法と治療経過を中心に— °村山尚子・桜井信男・西山秀樹・倉澤卓也・川合満・久世文幸・中西通泰・前川暢夫(京大胸部研内1)望月吉郎・種田和清・岩田猛邦(天理病)内平文章・小田芳郎(大阪日赤)坂東憲司・長谷光雄(福井日赤)森上千浪・李英徹・角田冲介(神戸市立玉津療)武藤真・池田宣昭(国療南京都病)黒田直明・辻野博之(済生会中津病)内藤祐子(明石通信病)

〔目的〕対象は昭和54年1月~56年12月に京大胸部研内1および関連施設に入院した排菌陽性の初回治療患者250例(男184例、女66例、13~88歳)とし、化学療法および排菌の動向を中心に、その臨床経過につき検討した成績を報告する。〔結果〕初回排菌量別に化療開始後の排菌持続期間をみると、(+)群は96.5%で入院2ヵ月までに排菌が陰性化するが、(++)以上排菌群でも大部分が3ヵ月までに陰性化し、4ヵ月以上排菌持続例は、不明6例を除き6例(2.5%)にすぎなかつた。化学療法別では、不明14例を除き、184例でSM, INH, EB, RFPの

うちの3者以上併用治療が行なわれ、排菌の経過が不明の2例を除き、約7割は入院時のみ排菌を認め、化療開始1ヵ月以後は陰性化した。SM・INH・RFP併用に比べINH・RFP・EB・SM・INH・EB併用では、若干陰性化が遅延した。その他の併用例や早期変更例でも、陰性化の遅延がみられた。SM・INH・RFP・EBの3者以上併用化療6ヵ月以上の治療群のうち、胸部X線の経過の明らかでない108例の入院時と6ヵ月後の胸部X線を比較すると、有空洞率(67.6%→37.0%)、拡がり2以上(85.1%→45.4%)と著しい改善が認められたが、1年後は不明例が多く検討しえなかつた。強化術式による短期化療の有効性が広く認められつつあるが、1年以上の入院例は、不明、中途死亡を除く223例中28例(12.6%)で、約半数は7ヵ月未満で退院しており、排菌の早期陰性化に伴い入院期間も大幅に短縮された。なお、主な副作用は、SM 23例、RFP 4例、EB 5例、INH 4例で副作用による薬剤変更は計38例であつた。〔考按・結論〕初回治療・排菌陽性250例の治療経過を検討した。①少量排菌例では2ヵ月以内に95.8%が排菌陰性となり、大量排菌例でも4ヵ月以上排菌持続は6例(2.5%)にすぎない。②SM, INH, RFP, EBの3者以上併用化療は約78%で、1ヵ月排菌陽性は3割と減少したが、中途変更や他の併用治療では陰性化が若干遅延した。③SM, INH, RFP, EBの3者以上併用例では、6ヵ月後の有空洞率37.0%(←67.6%)、拡がり(2)以上45.4%(←85.1%)と著しい改善が認められた。

IIB 14. Griselmycine 半合成誘導体 27753 RP の抗結核作用に関する試験管内実験的検討—第3報 交叉耐性について— °柴田安宅・前川暢夫(京大胸部研内科1)池田宣昭・山鳥英世・武藤真(国療南京都病)〔研究目的〕すでに私たちは新抗結核薬 27753 RP (以後 RP と略)のH₃₇Rv株に対する試験管内抗菌力を薬剤作用方法の面から検討を行ない、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報告した。またRPと既知の抗結核薬との各併用時の抗菌力を検討した結果、殺菌力がINHとの併用で相乗作用の傾向を認め、PZAとの併用で拮抗作用の傾向を認めたことを報告した。今回、試験管内で作製したTH, RFP, PAS, INH, EB, CS, SM, VM, CPM, KM, EVMの各薬剤の耐性H₃₇Rv株および患者分離株に対するRPの交叉耐性を検討した。〔実験方法〕試験管内で作製したTH 125 γ/ml , RFP 125, PAS 125, INH 100, EB 500, CS 62, SM 1000, VM 1000, CPM 1000, KM 1000, EVM 1000の各耐性株に対するRPの感受性を検討した。培地は10%血清加キルヒナー液体培地を用いた。RPの濃度は第1管を10 γ/ml として以後倍数希釈を行ない第9管までとした。

薬剤作用温度は 37°C とし、シリコン被覆スライド培養法 (SSC 法) で行なった。判定は 3 週間後に肉眼的に行なつた。また患者分離株については、SM, PAS, INH, KM, CS, TH, EB, TUM, RFP および RP の各薬剤に対する耐性を、1% 小川培地を用いて検討した。RP の添加濃度は 10 γ/ml , 50 γ/ml , 100 γ/ml とした。薬剤作用温度は 37°C とし、判定は 4 週間後に肉眼的に行なつた。〔実験成績〕 RP の MIC は 10% 血清加キルヒナーの場合、0.156~0.313 γ/ml であり、いずれの薬剤とも交叉耐性を認めなかつた。また患者分離株については、1% 小川培地における MIC は全薬剤感受性株ならびに他剤耐性株も含めてすべて 50~100 γ/ml と低下した。〔考察〕 新抗結核薬 RP が、試験管内で作製さ

れた各種薬剤耐性株や患者分離株に対して交叉耐性を示さなかつたことは、RFP 以後新抗結核薬の出現をみない今日、興味ある新薬といえよう。〔結論〕 試験管内で作製した TH, RFP, PAS, INH, EB, CS, SM, VM, CPM, KM, EVM の各耐性 H₃₇Rv 株および患者分離株に対する交叉耐性を検討した成績は次のごとくである。①RP の MIC は 10% 血清加キルヒナー液体培地では 0.156~0.313 γ/ml であるのに対して、1% 小川培地では 50~100 γ/ml と低下した。②試験管内で作製した各薬剤耐性株に対して交叉耐性を認めず、患者分離株では他剤耐性株を含めて 50~100 γ/ml でその発育を阻止し、教室保存の H₃₇Rv 株と同じであつた。

肺 外 結 核

第 2 日 (4 月 12 日 火) 13:20~14:00 B 会場

座長 (京大胸部研) 中西通泰

IIB 15. 肺外結核の臨床 °中嶋博徳・直江弘昭・平岡武典・高野卓二・和田正勝・木村孝文・弘雅正 (国療熊本南病)

〔目的〕 最近肺結核は減少傾向にあるが、難治性結核や結核後遺症の呼吸不全は依然として残っている。またこのほかに、いろいろ多彩な臨床像を呈する結核が時にみられることがある。そこで今回は、非典型的な肺結核症としての肺外結核に焦点をしばり検討した。〔方法〕 昭和 54 年 4 月~57 年 11 月に当院に来院して肺外結核と診断された 13 例を選出した。診断根拠は、結核性髄膜炎は髄液からの結核菌の証明、皮膚結核は皮膚生検により、腎結核の 3 例は尿沈渣からの結核菌の証明、関節結核は関節の穿刺液からの結核菌の証明、リンパ節結核はリンパ節の生検により診断した。〔成績〕 内訳は頸部リンパ節結核 6 例、尿路結核 3 例のうち 1 例は関節結核合併、結核性髄膜炎 3 例のうち 1 例は皮膚結核合併、子宮内膜結核 1 例であつた。年齢は 10~84 歳であつた。このうち肺野に明瞭な病変を認めたものは、皮膚結核 1 例、腎結核の 1 例およびリンパ節結核の 1 例のみであつた。ツベルクリン反応は、リンパ節結核 4 例強陽性、他 2 例も陽性であつたが、髄膜炎の 1 例および髄膜炎と皮膚結核の合併の 1 例、腎結核の 1 例は陰性を示した。腎および関節結核を同時に有した 1 例は、糖尿病を基礎疾患として有していた。治療としては、強力 3 者併用または 4 者併用を行なつた。反応は良いと思われる。しかし髄膜炎と皮膚結核の合併例と子宮内膜結核が改善が遅く、現在も加療繼

続している。〔考察および結論〕 肺外結核の場合、症状が多彩であることや、胸部 X 線写真に全く異常を認めないために、診断されるまでに時間がかかり、治療が遅れる傾向にある。また髄膜炎や腎および関節結核の例のように、合併症や全身状態が悪いために、ツベルクリン反応(-)のことがある。最近、肺結核の著減という事実はあるが、難治性例や結核後の呼吸不全例とともに、非典型的な結核の存在に注目すべきと思われる。今回の例は、胸部に異常がない例が大多数であり、まず他臓器の病変が初発の場合は、結核を念頭において、他臓器病変であつても、結核菌の検索に努めることが肝要であることを痛感した。

IIB 16. 結核性胸膜炎の臨床的検討 °河地英昭・恒川博・丹羽義置・岸本広次・前田富実雄・森瀬雅典・下方薫 (名大 1 内)

〔目的〕 結核性胸膜炎患者を対象として、その臨床経過、特に熱経過と胸水経過に影響を与える臨床因子につき検討した。〔方法〕 昭和 51~56 年の間に入院し、結核性胸膜炎と診断された 52 例につき、retrospective に検討した。解熱日の決定は、任意の 1 週間のうち 4 日以上平熱日となつた週の最初の平熱日をもつてした。胸水陰影安定までの期間は、X 線的に胸水陰影の改善がゆるやかになる時点をもつてした。また胸水陰影消退のタイプを以下の 3 型に分類した。すなわち I 型とは、化学療法開始後 2 カ月以内にほぼ完全に胸水陰影が消退し胸膜炎に関連した陰影をほとんど残さないもの、II 型とは、化療

開始後2カ月以内に急速に胸水陰影の消退をみるが、その後ゆるやかに消退する phase に移行し、胸膜炎に関連する明らかな陰影が2カ月以上残存するもの、Ⅲ型とは、化療開始当初より胸水陰影はゆるやかに改善し、かなり長期に胸膜炎に関連する陰影が残存するもの、この胸水消退のタイプと臨床因子の関連についても検討した。〔成績〕 対象52例の内訳は、男39例、女13例、年齢分布は17~97歳(平均47.8歳)、診断方法は、細菌学的または組織学的に診断されたものが29例、臨床経過から結核と診断されたものが23例であった。胸膜生検施行症例は34例、うち陽性例は22例(陽性率64.7%)であった。胸水消退タイプと年齢との関係では、Ⅰ型またはⅡ型の平均年齢は41.5歳、Ⅲ型のそれは58.3歳で、若年者に胸水の消退は速やかであった($p < 0.005$)。胸水消退タイプと症状発現から化療開始までの期間との関係では、Ⅰ型またはⅡ型の同期間の平均は24.1日、Ⅲ型のそれは42.1日であり、症状発現から化療開始までの期間が短いほど胸水の消退が速やかであった($p < 0.025$)。化療開始後解熱までの期間と入院時 \uparrow 反応との関係では、 \uparrow 反応性または疑陽性者の解熱までの期間の平均は41.5日、 \uparrow 反応性者のそれは14.9日であり、 \uparrow 反応性群の方が解熱までの期間が短かった($p < 0.05$)。解熱までの期間と胸水消退タイプとの関係では、Ⅰ型またはⅡ型の平均解熱期間は12.5日、Ⅲ型のそれは42.8日であり、胸水消退の速いものほど解熱までの期間も短かった($p < 0.005$)。RFPの有無と解熱までの期間の関係、RFPの有無と胸水陰影消退の期間、タイプとの関係では、今回の検討では明らかなる差は認められなかった。〔結論〕 ①若年者では、高齢者に比べ胸水陰影の消退は速やかであった。②症状発現から化療までの期間が短いほど、胸水陰影の消退は速やかであった。③化療開始から解熱までの期間は、 \uparrow 反応性群の方が、陰性または疑陽性に比べ短かった。④胸水陰影消退の速いものほど、解熱も速やかであった。

IIB 17. 頸部結核性リンパ節炎と鑑別を要する特殊リンパ節炎について 白日高歩(福岡大2外)

〔目的〕 肺外結核の1つとして今日でも遭遇する機会の多い結核性リンパ節炎(特に頸部結核性リンパ節炎)はその初期病変に接した際、他のリンパ節腫脹を来す疾患群との鑑別に迷うことが多い。サルコイドーシス、悪性リンパ腫、癌のリンパ節転移等との鑑別は比較的容易であるが、それでも最終的に生検結果で診断を確定する場合が多い。今回、結核性リンパ節炎の初期病変との鑑別上熟知しておくべき特殊なリンパ節炎について、最近の経験例を集計し臨床病理学的な考察を加えてみた。〔方法〕 対象とした症例はこの10年間に生検を行なった200症例であり、およそ80%が外来患者、20%が入院患者である。生検リンパ節群の多くは頸部に発生した病変である。〔成績〕 200例の生検で10%に頸部リンパ節結核症

の診断を得た。これらの症例の半数は肺内病変を有していなかった。性別、年齢別では女に多く、また男女とも20歳代が多数を占めていた。パケット形成例は必ずしも多数ではなかった。上記の結核性炎とは別に、7例のいわゆる壊死性リンパ節炎を経験した。10代から30代前半の若年女性に多く、生検前に結核性リンパ節炎の診断を受けていたものが3例ほどあった。また特殊なリンパ節病変として、トキソプラズマ症の1例を経験した。この例も結核性リンパ節炎と診断されていたものである。以上のほかに、生検前に結核性リンパ節炎の診断を受けていて、生検後の確定診断で別疾患と判明した例はサルコイドーシス、悪性リンパ腫でおのおの若干例存在した。また伝染性単核症、abscess-forming lymphadenitisで各1例存在した。〔考察・結論〕 200例の約1/4は非特異性リンパ節炎であり、これらも若年男女にしばしばみられる病変である。 \uparrow 反応は多くの場合陽性であることから、これら非特異性リンパ節炎と結核性リンパ節炎との鑑別も困難な場合がある。先に述べた壊死性リンパ節炎、非特異性リンパ節炎は孤在性のことが多く、腫脹の程度が柔らかい点が特徴的である。集簇する傾向の強い結核性炎とやや異なつた臨床像が存在する。壊死性リンパ節炎の病理像はリンパ節皮質下に散在性に観察される小壊死巣であり、このものの原因はビールスによると考えられているが、現在のところ決定的ではない。特別な治療を要せず自然退縮することがあるが、腫脹の際には時に痛み、発熱を伴うことがある。結核性炎との鑑別は、やはり最終的には生検によらざるをえない。

IIB 18. 粟粒結核症における血液学的異常について 赤川志のぶ・室田直樹・田ノ上雅彦・大玉信一・橋本憲一・桃井宏直(東京医歯大1内)千田守・宮里逸・谷合哲(同2内)田中健彦(都立墨東病内科)光永慶吉(九段坂病内科)

〔目的〕 粟粒結核症では血液学的異常を伴いやすく、時に血液疾患の存在が疑われることもあり、临床上重要と考え検討した。〔方法〕 最近10年間に経験した粟粒結核症は23例(うち1例は全身播種性非定型抗酸菌症)で、基礎疾患のない例をA群、なんらかの基礎疾患を有する例をB群に分け、血液学的異常と臨床像とを比較検討した。〔成績〕 ①症例: A群は男7例、女4例の計11例で、年齢26~89歳、平均56.6歳。B群は男2例、女10例の計12例で、21~56歳、平均43.7歳であり、SLE 3例、多発性筋炎、強皮症、ベーチェット病各1例(いずれもステロイド治療中)、肝硬変2例、慢性腎不全2例(1例は血液透析中)、真性多血症、骨髄線維症各1例である。②血液学的異常: 抗結核療法開始前に全例に異常がみられた。汎血球減少は肝硬変、SLE、多血症の3例、B群のみにみられ、2系統の血球減少はA群のみ5例に認め

た。A群では貧血を10例に認め、うち5例は中等度以上だった。血小板数は増加、減少各1例に認め、白血球数増加は3例、減少4例、核左方推移は6例にみられ、うち2例は類白血病反応を呈し、当初は骨髄線維症が疑われた。リンパ球減少は9例にみられた。B群では貧血は10例にみられ、うち7例は中等度以上だった。血小板数は増加、減少各3例、白血球数では増加6例、減少3例、核左方推移は8例（うち類白血病反応2例）にみられ、リンパ球減少を12例全例に認めた。骨髄穿刺生検は13例に施行し、5例に結核結節を認めた。③肝腫、脾腫：肝腫のみはA群4例、B群4例、肝脾腫はA群3例、B群5例にみられた。特に高度の貧血、血小板減少、白血球減少例では全例に肝脾腫を認めた。④死亡例：A群は高齢者2例を含む3例、B群はSLE、肝硬変、骨髄線維

症の3例で、いずれも1~47病日と短期に死亡している。B群では死因に基礎疾患の関与が強く、血液異常も高度であつた。⑤経過：治療開始後3カ月以上経過を追えたA群8例、B群7例はいずれも菌陰性化および臨床症状等の改善をみているが、両群ともに貧血の改善した例はがずかであり、一部進行例もあつた。血小板および白血球の異常についても約半数に改善がみられたのみであつた。〔考察・結論〕貧血、白血球数の増加または低下、核左方推移、リンパ球減少等の血液学的異常が全例にみられ、特に肝脾腫を有す例や基礎疾患のある例に著しい傾向があつた。血液疾患合併との鑑別には既往歴のほか、治療による血液学的異常の改善が重要視されているが、実際には改善が明瞭でない場合が多く、鑑別に苦慮する症例もありうると考えられた。

診 断 I

第2日（4月12日 火） 14:00~14:40 B会場

座長（長崎大） 齋藤 厚

IIB 19. 当大学病院における過去5年間の肺結核症124例の検討

村木憲子・陳瑞明・菊池典雄・長尾啓一・渡辺昌平（千葉大肺癌研内科）山口豊（同外科）菅野治重（同中検細菌）有賀光（国病習志野）

〔目的〕当施設は胸部異常陰影の精査を目的として他院より紹介される症例が多い。このような背景で肺結核症の診断に至るまでの過程を把握することを目的とした。〔方法〕昭和53~57年の当施設における結核菌陽性者につき retrospective に来院より診断までの過程を分析した。〔結果〕結核菌陽性者は124例で、平均年齢 48±16歳、男女比は約 2:1 であつた。年齢別にみると、30, 50, 60歳代が多く、そのうち初感染とみられる症例は20, 30歳代に多い傾向がみられた。受診動機は、自覚症状によるもの90例、検診によるもの27例、その他7例であつた。胸部X線像を結核病学会分類により分析すると、病巣の性状は、II, III型の例が多くみられ、I型に関しては全例が自覚症状にて受診していることが特徴的であつた。拡がりは、1, 2の例が多く、特に検診にて受診した例は1が多い傾向がみられた。初診時X線学的診断は、肺結核としたもの68例、肺癌30例、肺炎3例、陳旧性肺結核2例、その他10例であつた。初診時診断を肺癌とした症例のX線所見は、貨幣陰影8例、限局性浸潤影6例、肺門リンパ節腫脹を伴うもの4例、中葉症候群1例、その他6例であり、実際に肺結核と肺癌を合併した症例も4例含まれていた。喀痰結核菌検査の結果は、有空洞例

47例に対し、109回施行し、塗抹陽性率29%、培養陽性率68%であつた。非空洞例は46例で、137回施行し、塗抹陽性率15%、培養陽性率63%であつた。胃液培養は有空洞例13例に32回施行し、陽性率78%、非空洞例10例に15回施行し、陽性率60%であつた。気管支鏡施行例は38例で、原則として擦過および気管支鏡後の喀痰検査を行ない、一部症例で TBLB を行なつた。38例中28例は本法で結核と診断され、残り10例中7例は喀痰（胃液）培養で、2例は経皮的針生検で、1例は手術標本で診断された。気管支鏡検査前に喀痰あるいは胃液検査を3回以上行なつた症例は15例であり、これらの菌陰出状況は、術前の喀痰（胃液）が塗抹（-）培養（-）である5例中、擦過で塗抹（+）培養（+）は0例、塗抹（-）培養（+）は3例、生検で（+）は1例であつた。術前の喀痰（胃液）が塗抹（-）培養（+）である10例中、擦過で塗抹（+）培養（+）は1例、生検で（+）は1例であつた。気管支鏡後の喀痰で塗抹（+）は1例であつた。すなわち気管支鏡が早期診断の補助となつた症例は計4例であつた。気管支鏡により肺癌の合併が証明されたものは4例であつた。〔総括〕結核菌陽性者の受診動機が検診によるものは、病巣の拡がり小さい傾向にあつた。気管支鏡検査は、肺結核の早期診断、肺癌との合併例に有用であると考えられた。

IIB 20. 肺結核発見時における自覚症状について

河目鍾治（郵政省医務室）

〔目的〕 過去10年間東京地区郵政職員より毎年新しく発生する肺結核のうちその約67%は定期健診のX線診断により発見されており、33%は健診以外の機会すなわち主として自覚症状による医療機関の受診により発見されている。一方定期健診により発見された患者の中にも問診に対し、自覚症状を訴えるものが少なからずあり、今回は肺結核発見時の自覚症状について調査した。〔方法〕 研究対象は昭和53～57年に東京通信病院に入院した肺結核134例で、このうち新たに肺結核と診断されたもの(新発見例)は99例、治癒型肺結核の再発と診断されたもの(再発例)35例である。男97例、女37例で、年齢は30歳代が27%で最も多く、ついで50歳代および20歳代が21%となつている。肺結核発見の機会、定期健診のX線診断によるもの72例、健診以外のもの62例であつた。郵政職員は98例であるが、このうち70例(71%)は健診による発見例であつた。また新発見99例のうち59例(59%)が、再発例35例中13例(31%)がそれぞれ健診発見例である。発見時病型(学会)はⅡ₁33例、Ⅱ₂32例、Ⅲ₁45例、Ⅲ₂15例であり、Ⅰ₁、Ⅱ₂、Ⅲ₃は少数であつた。〔成績〕 ①肺結核発見時に自覚症状をもつものは93例(69%)で、新発見例99例では67例(67%)、再発例35例では26例(74%)が自覚症状をもつていた。②発見の機会別にみると、健診時発見の72例中33例(45%)、健診以外発見例62例中60例(96%)に自覚症状の訴えがあつた。③自覚症状の種類としては発熱38℃以上16例、38℃以下29例、咳64例、痰58例などが多くみられた症状で、このほかに倦怠感15例、疲れやすい10例、やせ9例、胸痛9例、血痰7例、ねあせ1例などが挙げられる。38℃以上の発熱例はすべて健診外発見例であつたが、38℃以下の例は健診時発見例にも10例みられた。④発熱・咳・痰の3症状についてその組合せをみると、咳・痰22例が最も多く、ついで38℃以下発熱・咳・痰15例、38℃以上発熱・咳・痰11例、痰のみ10例などであるが、発熱のみの例も9例あつた。発熱、咳、痰の三者を同時に訴えるものは健診外発見のしかも新発見例に多くみられたが、咳、痰の三者同時の訴えは健診時発見例でも10例にみられる。⑤X線病型との関連をみると、発熱例45例ではⅡ型は23例、Ⅲ型22例であり、咳64例中Ⅱ型37例、Ⅲ型27例、痰58例中35例がⅡ型、23例がⅢ型で、いずれの症状もⅡ型に多くみられたが、Ⅲ₁型でも咳、痰を訴えるものがみられた。〔結論〕 ①肺結核134例のうち発見時に自覚症状をもつものは93例(69%)であり、新発見例に比べ再発例に自覚症状の訴えが多かつた。②健診時のX線診断により発見された例でも約45%はなんらかの自覚症状をもつていた。③発熱、咳、痰の3症状が多くみられた症状であるが、発熱例は健診外発見例に多く、一方、健診時発見例でも咳、痰の症状が少

なくなつた。

IIB 21. 排菌陽性患者の臨床的検討—治療前臨床所見を中心に— °桜井信男・村山尚子・西山秀樹・倉澤卓也・川合満・久世文幸・中西通泰・前川暢夫(京大胸部研内1) 望月吉郎・種田和清・岩田猛邦(天理病) 内平文章・小田芳郎(大阪日赤) 坂東憲司・長谷光雄(福井日赤) 森上千浪・李英徹・角田冲介(神戸市立玉津療) 武藤真・池田宣昭(国療南京京都病) 黒田直明・辻野博之(済生会中津病) 内藤祐子(明石通信病)

〔目的・対象〕 肺結核患者は近年急速に減少したが、まだ重要な呼吸器疾患の1つである。昭和54年1月～56年12月の3年間に入院した初回治療排菌陽性患者250例(男184例、女16例、13～88歳)を対象に、主に治療前の臨床所見を中心に検討した成績を報告する。〔結果〕 発見動機では、自覚症状175例、集検45例、他疾患治療中23例(不明7例)で、若年者では集検発見例が、高齢者では自覚症状例が比較的多く、治療前排菌量も、若年者では少量排菌例が多いが、高齢者では大量排菌例(+)以上)が約7割と多い。既往、合併症では、糖尿病合併例(17例)で大量排菌例が多いほかは症例も少なく比較できなかった。入院時排菌量を塗抹と培養の関連でみると、(+)群はほぼGaffky 2号以下であるが、G(0)～G(2)群でも41%は(+)以上であつた。入院時胸部X線の学会分類では、Ⅰ型12、Ⅱ型150、Ⅲ型80、不明8、拡がり(3)38例、同(2)151例、同(1)53例で比較的進展した症例が多い。当然のことながら高度進展例に塗抹・培養とも大量排菌例が多いが、時に気管・気管支結核で胸部X線上異常を認めない大量排菌例も認めた。初回耐性検査では不明46例を除き、全剤感受性のもの140例、一部に耐性のみみられるもの64例であるが、多くは1～3割に(+)程度の耐性を示すのみで、(+)以上耐性は、SM 20γ11例、200γ6例、INH 1γ10例、5γ4例、EB 5γ7例、10γ1例、RFP 10γ12例、25γ7例、50γ6例で多剤高度耐性は3例であつた。入院時ツ反応は61例(24.4%)しか施行されず、陰性は7例(糖尿病合併2、悪性腫瘍合併1、ステロイド投与1、原因不明3)で、施行率の低いことは、深く反省させられる。〔考按・結論〕 排菌陽性250例の治療前臨床所見を検討：①集検発見例は全体の約2割であるが、比較的若年者に多く、排菌量も少数例が多いことより、本症に対する集検の重要性が再認識された。②病型では、Ⅰ、Ⅱ型、拡がり2以上)が2/3を占め、進展例に大量排菌を認めたが、胸部X線陰性例も1例認めた(気管支結核)。③抗結核薬耐性検査では大部分が感受性を示したが、3例で多剤高度耐性を示した。

IIB 22. ステロイド剤投与患者に発症したいわゆる粟粒結核のX線像について °加藤文・長尾啓一・瀧

澤弘隆・渡辺昌平(千葉大肺癌研内科) 林豊(同病理)
志村昭光(結核予防会千葉県支部)

[目的] 近年各種難治性疾患に対しステロイド剤(以下ス剤)・免疫抑制剤がしばしば使用されている。一方、結核に対する一般的認識はその死亡率の低下に伴い薄れつつあり、特に粟粒結核は非常にまれとなつた。今回、ス剤投与患者に発症したいわゆる粟粒結核の胸部X線像において、その特徴を検討した。[対象] 対象はス剤投与中粟粒結核を発症した8例で全例発熱を初発症状としている。その内訳は男3例女5例、年齢は34~76歳、平均56歳である。ス剤投与の適応となつた疾患は、変形性関節症5例、SLE 2例、気管支喘息1例である。ス剤は経口、関節内注入、あるいは両者併用の経路で投与された。同剤の投与開始より粟粒結核発症までの期間は数カ月のものが多かつた。8例中1例は抗結核剤投与にもかかわらず死亡した。喀痰の結核菌検索にて確診を得たのは7例であつた。肺外結核病巣に関しては、剖検にて多臓器に確認されたもの1例、膝関節4例、膝関節および髄膜1例、舌1例であつた。さらに基礎疾患をもたない粟粒結核2例を選び対照群とした。[方法] 胸部X線写真は本症発見時のものを用い、読影は複数の医師により施行した。まずX線写真の概観を表現し、次に粒状影の詳細な観察を試みた。剖検例に関しては肺の肉眼的お

よび組織学的所見を検索した。[結果] ス剤投与群の胸部X線写真でまず気付かれた特徴は、肺野の陰影が粗く、かつ顕著であることであつた。さらに一定の windowを設定し、その陰影を詳細に検討すると、おのおのの陰影は径1~5mmと大小不同が目立ち辺縁は明瞭なものから不明瞭なものまで様々であつた。一方、ス剤非投与群の陰影は、径1~2mmの粒状影を呈し、辺縁は比較的明瞭であつた。ス剤投与例の剖検肺断面の肉眼的所見としては、結核結節は径1~3mmのものが多いが、病巣が拡大しているものもみられた。組織学的には、断裂した弾力線維が乾酪壊死巣に埋没している一方、好銀線維は比較的少なかつた。[考按] 粟粒結核の粒状影の成因としては諸説あるが、一般的には重積効果説が支持されている。ス剤投与群にて陰影の辺縁が不明瞭であること、および大きいことの原因として、基本結核病巣の融合、病巣の大小不同性、病変の多寡、病巣周囲の炎症性変化の影響等が考えられた。剖検例における肺の組織学的所見からは発症当初は強い滲出性変化があつたと推測され、この所見も陰影を修飾する1つの因子と考えられた。[結論] ス剤投与患者に発症したいわゆる粟粒結核の胸部X線像は、個々の陰影が大小不同であり、辺縁が不明瞭であるなど、非定型のであり、診断上注意を要すると考えられた。

診 断 II

第2日 (4月12日 火) 14:40~15:10 B会場

座長 (国療南九州病) 乗松 克政

IIB 23. 胸水の生化学的パラメーターによる鑑別診断
吉川公章・森下宗彦・杉浦孝彦・高田勝利・鳥井義夫・市村貴美子・橋上裕・鈴木雅之・山本正彦(名市大2内) 伊奈康孝・野村靖郎(大同病内科) 村松元江・西脇敬祐・岩倉盈(中京病呼吸器内科) 鈴木隆元・千田嘉博(名古屋第2日赤呼吸器内科)

[目的] 日常診療において、胸水の鑑別は常に問題となるところである。近年胸膜生検が広く行なわれるようになったが、生検を行なつても陽性所見の得られないことも少なくない。比較的迅速に結果が得られる生化学的パラメーターを指標として診断可能であれば、日常診療におおいに役立つものと考えられる。しかしこれまで報告されている生化学的パラメーターの個々についての診断率は満足すべきものでない。そこで今回われわれは種々の生化学的パラメーターを組み合わせることで診断の向上を試みた。[方法] 胸水穿刺およびコップ針による胸

膜生検を併せて行ない、採出した胸水について細胞診、抗酸菌培養と共に種々の生化学的パラメーターを測定した。対象は昭和56年1月~57年11月に、本院、大同病院内科、中京病院呼吸器内科、名古屋第2日赤呼吸器内科に受診した胸水貯留患者26名である。結核性胸膜炎11名、癌性胸膜炎13名、RA、SLE 各1例であつた。全例組織診または細胞診等にて確定されたものを対象とした。生化学的パラメーターとしては、CEA、C_{3c}、C₄、オロソムコイド、ADAを測定し一部ではTPAの測定も行なつた。CEAはZ-gel法、C_{3c}、C₄はレーザーネフェロメトリーで、オロソムコイドは免疫拡散法、ADAは比色法、TPAはR12抗体法をおのおの用いた。[成績] CEAは肺癌では13例中11例85%に高値を認めたが、結核性胸膜炎では2例に認めた。C_{3c}/C₄はカットオフレベルを15とすると、肺癌では高値を示したものはなく、結核では10例中6例に高値を示した。オロソムコイドではカッ

トオフレベルを 110 mg/dl とすると、肺癌では13例中2例に高値を認め、結核では11例中7例に高値をみた。ADA はカットオフレベルを 80 u/l とすると、結核では全例が高値であり、肺癌では全例低値を示したが、RA, SLE による胸膜炎でも低値を示した。CEA 高値, C_{3c}/C₄, オロソムコイド, ADA おのおの低値の4因子の組み合わせのうち3つ以上を満たすものは肺癌では13例中11例であり、結核では10例全例が満足しなかつた。したがって4つのパラメーターの組み合わせのうち、3つ以上異常を示すものに肺癌の可能性が高いと言える。〔考察・結論〕 個々のパラメーターについては診断率は満足すべきものとは言えないが、組み合わせにより診断率の向上が得られた。したがってこれらのパラメーターの組み合わせを測定することは、補助診断として有用であると考える。

IIB 24. 肉芽腫性疾患の鑑別診断および disease activity 評価における ACE, Lysozyme, β -Glucuronidase 同時測定の意義 °臺丸尚子・松葉健一・重松信昭(九大胸疾研)

〔目的〕 肉芽腫性疾患の中でもサルコイドーシス(サ症)においては、その発生メカニズムは不明だが、血清アンギオテンシン変換酵素(ACE)が disease activity の指標として現在広く用いられている。一方、結核については今のところ胸穿・血沈以外に血清学的に病勢を反映すると考えられるようなパラメーターは得られていない。われわれは両疾患において血清 ACE の他血清 Lysozyme (LZM)・ β -Glucuronidase (β -GI) を同時測定し、その鑑別診断における有用性と、治療によるこれら3酵素の変動観察の病勢診断における有意性につき検討を加えた。〔方法〕 対象は当科外来または入院の結核患者35名(男17名, 女18名, 年齢7~82歳), うち眼病変を有するもの29名, 有しないもの6名である。サ症患者は132名(男50名, 女82名, 年齢7~72歳)。血清 ACE・LZM・ β -GI を各患者について測定し、他に β_2 -microglobulin, creatinine, GOT, GPT, Glu, etc. の血清学的検査も併せ行なつた。抗結核剤は主として RFP・INH・SM を用い、他に EB・KM を使用した。〔成績〕 初診時または初回測定時の血清 ACE・LZM・ β -GI の値を検討したところ、サ症においては ACE・LZM とともに高値で、 β -GI は正常上限であつたが、結核では ACE 正常, LZM・ β -GI は高値の傾向にあつた。抗結核剤投与によるこれら3酵素の変動を検討したが、ACE はほぼ不変, LZM は眼病変のない4例ではすべて低下していたが、眼病変のある14例では治療初期に上昇しその後低下するものと、6カ月の経過を通じて低下の傾向を示すものがみられた。 β -GI は少数例を除き著明な上昇傾向を認めた。さらに抗結核薬のうち RFP にも注目す

ると、ACE は全例に上昇傾向をみたが、LZM については上記所見とはほぼ同様であり、 β -GI はほぼ全例に著明な上昇をみた。その他の血清学的データとの関連についても検討を加えた。〔考察〕 結核において治療前後の血清 ACE および lysosomal enzyme としての LZM・ β -GI の同時測定は、薬剤による全身の組織あるいは細胞レベルでの影響を加重した結核の病勢を反映することが示唆された。〔結論〕 ①サ症においては血清 ACE・LZM は高値で β -GI は正常上限であつた。結核では ACE 正常, LZM・ β -GI が高値の傾向にあつた。②結核患者に抗結核薬を投与すると、ことに RFP によつて血清 ACE が上昇し、 β -GI は著しく上昇した。LZM は初期に上昇をみる例があるが、6カ月の観察を通してほぼ低下の傾向を示し、病勢の示標の1つとなりうることが考えられた。

IIB 25. 経気管支肺生検により診断し得た肺結核症例およびその有用性について °田口善夫・伊賀幹二・藤本憲弘・望月吉郎・網谷良一・種田和清・岩田猛邦(天理よろづ相談所病呼吸器内科)小橋陽一郎・市島国雄(同病理)

〔目的〕 喀痰塗抹陰性例における肺結核症例の診断は、非結核性疾患の増加に伴い、典型例を除き胸部X線像のみでは診断困難である。われわれは今回、喀痰塗抹陰性症例に対して、経気管支肺生検(T, B, L, B)を施行し、その有用性について検討した。〔症例および方法〕 過去2年間に胸部X線上肺結核が疑われながら、臨床経過および検査結果より他疾患との鑑別および確定診断が必要であつた24~73歳の症例で、男6例, 女4例, 計10症例である。選択的気管支造影カテーテル(FBC-6)を局所麻酔下で挿入し、胸部X線を参考にして病変の存在すると思われる領域に、TV 透視下で穴あき鉗子を誘導した。1回の生検で、1側肺の2~3カ所からおのおの肺組織を採取し、ホルマリン固定した。胸部X線上では7例が粟粒影, 2例が浸潤影, 1例が斑状影で、全例とも空洞性病変は認めず、喀痰塗抹検査は陰性であつた。10症例中4例で8週培養陽性であつた。〔結果〕 全症例において肉芽腫性病変を確認し、7例において中心性壊死, 4例で結核菌染色陽性であつた。術中、術後を通して合併症なく、病巣の悪化、進展は認めなかつた。〔考察〕 経気管支肺生検(T, B, L, B)の特異末梢肺病変に対しての有用性は、本邦では1970年柴山らの報告以来数多くなされている。本院でも年間100例以上の T, B, L, B を施行し、各種疾患の診断を行なつている。今回、過去2年間の喀痰塗抹陰性肺結核症例に対する T, B, L, B の診断について検討し、全例に有意な所見を得た。T, B, L, B はこのような末梢特異病変に対しては極めて有用でかつ安全な検査方法であり、今後とも活用すべき手段と考える。

診 断 Ⅲ

第2日 (4月12日 火) 15:10~15:40 B会場

座長 (天理よろづ相談所病) 岩田 猛 邦

IIB 26. びまん性散布性陰影を呈した肺結核症14例の検討

°林田来介・福永秀智・宮田義彦・乗松克政 (国療南九州病内科)

[目的] 近年、様々な要因による結核症の変貌が指摘されているが、肺結核症に特徴的な胸部X線像を示さず診断の困難な症例も増加している。われわれは昭和50年以降経験したびまん性散布性陰影を呈した肺結核症14例について、とりわけ他疾患との鑑別が困難であった症例を中心に検討を行なったので報告する。[方法] 昭和50年以降当院退院の肺結核症患者総数は626名であり、そのうちびまん性散布性陰影を呈した14例について以下の3群に分類した。すなわち、I群: 特徴的な胸部X線像および臨床経過等より粟粒結核と診断したもの(6例)、II群: I群を除く症例で空洞を有するもの(4例)、III群: I群を除く症例で空洞を有しないもの(4例)である。

[成績] (I群) (II群) (III群) (退院患者総数)

昭和50年	0	0	0	41
昭和51年	0	0	0	52
昭和52年	1	0	0	62
昭和53年	0	0	0	62
昭和54年	2	1	0	104
昭和55年	1	1	1	104
昭和56年	0	2	0	104
昭和57年	2	0	3 (11月まで)	97

各群における喀痰中結核菌陽性率および診断方法を比較すると、I群は6例中結核菌陽性例5例、結核菌が検出されなかつた1例については、経気管支肺生検(以下TBLB)にて診断している。II群は4例とも結核菌陽性であった。III群4例については、結核菌陽性例1例、他3例中2例は塗抹、培養とも陰性でいずれもTBLBを施行しているが所見が得られず、抗結核剤によく反応したことより診断している。また残る1例は、びまん性汎細気管支炎(DPB)の診断のもとに副腎皮質ステロイド剤を投与され症状が悪化した時点で結核菌を検出し肺結核症と診断された。臨床症状についても、III群は結核菌検出の1例のみ発熱があつたほかは発熱はほとんどなく軽症であり、胸部X線像も粒状~斑状影で粟粒結核にみられる像とは異なつていた。[考察] ①当院ではびまん性散布性陰影を呈する肺結核症は増加している。②粟粒

結核とは異なる臨床症状の軽微な、粒状影~斑状影を示す肺結核症を経験した。これらの症例は喀痰結核菌陽性率も低く、またTBLBによつても診断が困難であつた。

③DPBと診断され副腎皮質ステロイド使用による症状増悪によつて肺結核症と診断された1例があつた。[結論] びまん性散布性陰影を呈する肺結核症が増加しており、粟粒結核とは明らかに異なる臨床経過をとる症例を中心に、診断上の問題について述べた。

IIB 27. 非定型的で重篤な経過を示した肺結核症3例について

°町田和子・石原啓男・米田良藏 (国療東京病)

[目的] 左下野の浸潤影で発症、抗結核剤が有効なのに呼吸困難が増強し、ARDSを呈して死亡した例、抗結核剤による汎血球減少症が疑われ、アスペルギールスによる敗血症で死亡した例、初回治療なのに早期に多剤耐性を獲得し、急速進展により重症の呼吸不全を呈した例の3例について報告する。[症例] 第1例: 66歳男。昭和26年胸成。昭和56年3月25日血痰、咳、発熱。同31日肺炎疑で入院。抗生剤無効のため転院。入院時III₁rOp, GIII₁冊。耐性無。ツ反+。%VC 53%, FEV₁ 64%。SHRで開始、4月27日呼吸困難出現し、左肺陰影増大し、PaO₂ 44 torr, Paco₂ 31 torrと著明な低酸素血症を示した。強力な抗生剤併用、ステロイド大量投与、O₂療法にもかかわらず呼吸困難は増強し、全肺野にスリガラス様陰影を呈した。同5月6日機械呼吸を開始するも、70% O₂下で、PaO₂ 53 torr, Paco₂ 40 torrでPEEPも無効で同10日死亡。5月TB菌陰性。各種血清ウイルス反応陰性。剖検診断は左肺結核+器質性肺炎。第2例: 60歳男。昭和48年1月~49年2月の間SPI化療。家族検診発見で入院。rII₂, 塗抹陰性, +22コロニー。一般血液検査正常。昭和56年3月11日よりSHR開始したが、4月17日より外泊後下唇腫脹、内出血、咽頭痛、発熱あり。同24日Hb 7.5 g/dl, WBC 800 (E 4, L 96), RBC 226万, 栓球1万, 骨髓穿刺にて有核細胞5,500, 巨核細胞0。各種抗生剤、血小板や新鮮血輸血等でも改善傾向なく高熱持続し、5月19日全肺野にスリガラス様陰影出現し、呼吸困難増強し、同26日死亡。剖検で全身性アスペルギールス症。第3例: 44歳男。初発見、初回治療。昭和55年3月咳痰、発熱で入院。抗生剤無効で転院。rII₂,

GⅢ, Ⅲ. 耐性無。ツ反 Ⅱ. SHR で開始するも同9月まで菌陰性化せず, PZA, EB, TH, CPM 等に変更するも無効なため, 昭56年2月右胸成。一時やや菌量へるも, 同11月喀血後両肺に進展, 57年7月再喀血後は下熱傾向なく, 右下野に肺炎を併発し重症呼吸不全となる。持続排菌。〔考按〕 第1例は明らかな肺結核があり, 抗結核剤有効なのに電撃的な経過で死亡した例で, 細菌性肺炎の合併の可能性が高いが, 抗生剤無効であつた。第2例は最も RFP による副作用が疑われるが, 汎血球減少症の報告はまれで, また治療早期の副作用チェックが重要なことを示唆している。第3例は初回, 感性で免疫学的な問題もないのに治療無効で苦慮している症例である。〔結論〕 比較的良好な経過をたどつた重篤な肺結核症3例について述べた。

IIB 28. 胸膜炎の臨床的検討—結核と癌の鑑別診断について— °荒木潤・中里博子・重野秀明・古賀宏延・富田弘志・渡辺講一・木谷崇知・神田哲郎・鈴山洋司・山口恵三・浅井貞宏・斉藤厚・原耕平(長崎大2内) 籠手田恒敏・石崎驍(佐世保市立総合病) 寺尾英夫・岩崎博圓(長崎市立成人病センター) 奥野一裕(大村市民病) 池辺璋・中野正心(長崎市民病) 小森宗敬(国療長崎病) 小江俊行(国療東佐賀) 植田保子(伊万里市民病)

〔目的〕 胸水貯留は臨床上しばしば経験する疾患である。近年その原因として, 肺癌の著しい増加に伴い, 癌性胸膜炎の割合が増えてきているが, 結核性胸膜炎も決してまれではなく, しばしば臨床で, 両者の鑑別が困難な症例に遭遇することがある。今回, 胸膜生検, 胸水の生化学所見および胸水からの細胞診, 結核菌検出について, 結核と癌の鑑別診断という立場から, 自験例を中心に検

討した成績につき報告する。〔対象〕 被検対象は, 昭和44年~57年に長崎大学医学部第2内科および当科の関連病院に入院した結核性胸膜炎116例, 癌性胸膜炎182例, 計298例を集計した。結核性胸膜炎の診断は, 胸水または喀痰より結核菌が証明されたもの, X線上結核性病巣が認められ, または認められなくとも, 臨床経過から他疾患が除外できたものとした。癌性胸膜炎では, 細胞診または胸膜組織診にて証明されたもの, あるいは臨床的に胸水を証明し, 生検または剖検で癌と診断されたものとした。〔成績・考察〕 胸膜生検: 結核性胸膜炎では, 組織学的診断で, 結核性炎症像は107例中67例, 62.6%, 非特異的慢性炎症像は34例, 31.7%, 胸膜が採取されず診断不適例は6例, 5.7%であつた。癌性胸膜炎では, 癌を認めたもの161例中100例, 62.1%, 非特異的慢性炎症像は55例, 34.1%, 胸膜が採取されず診断不適当例が6例, 3.7%であつた。以上より胸膜生検は診断的意義が大きいと考えられる。胸水検査: 結核性胸膜炎では胸水の結核菌の陽性率は116例中12例, 10.3%で, これらは塗抹陽性は1例もなく, すべて培養で陽性で検出率は低率であつた。癌性胸膜炎では胸水細胞診における癌の陽性率は177例中114例, 64.4%で, 胸水細胞診による癌の診断には極めて有用な検査法と判断された。生化学的検索では, 癌性胸膜炎では結核性胸膜炎に比し血性胸水の場合が多く, 糖, pH, CEA 値も高値をとる傾向がみられ, LDH 値は逆に, 結核の場合の方が癌の場合より高値を示す傾向がみられ, 胸水の外観が血性かどうか, pH, 糖, LDH, CEA などが, 鑑別の上で参考となつた。さらに胸水中の LDH アイソザイム・パターンや PPD による胸水リンパ球幼若化反応についても現在検討中である。

疫 学・管 理 I

第2日 (4月12日 火) 15:40~16:20 B会場

座長 (結核予防会秩父宮診) 徳地 清 六

IIB 29. 風疹のツベルクリン反応に及ぼす影響 °森亨(結核予防会結研) 塩沢活(同附属病)

1982年の春季学童・幼児に風疹の相当規模の流行がみられたが, たまたまこの頃, 流行地域の小学校でツベルクリン検査を行なう機会があり, これらの学校の BCG 既接種学童について, 風疹罹患状況別のツ反応の強さを比較し, 風疹が接種後ツベルクリン過敏性にどの程度の影響を与えるかを, 大集団で観察しえたので報告する。〔対象と方法〕 都下および隣接県の2市39小学校1年生で

BCG 既接種, かつ風疹罹患歴の知られた者4,407人。これらの大半は幼児期の BCG 接種も演者らの施設で行なつており, 技術的には均一である。風疹罹患状況は, 入学前は家庭からの申告により, 入学後は出校停止の日を確認して決定した。ツ反検査は各学校内では同一の医師が計測を行なつている。〔成績〕 総数4,407人の成績が得られたが, 罹患状況は入学後罹患233人, 入学前6歳時罹患660人, それ以前820人, 罹患歴なし2,694人; 入学後罹患のうち発病からツ反施行まで10日以内45人, 20

日以内64人, 30日以内47人, 31日以上77人であつた。これらの状況別にツ反の大きさの平均値をみると, 発赤では, 入学後罹患 11.5 mm (標準偏差 8.2 mm), 6歳時 11.9 mm (9.9 mm), それ以前 12.6 mm (9.2 mm), 罹患なし 12.3 mm (8.8 mm) で入学後罹患した者は他より, とくに「それ以前」群より小さい(非有意)。硬結ではそれぞれ 5.9 mm (6.5 mm), 6.9 mm (7.6 mm), 7.0 mm (7.2 mm), 6.9 mm (7.3 mm) で, 入学後罹患群は他のいずれよりも有意に小さい。罹患後の日数別にみると, 発赤・硬結はそれぞれ10日以内 9.6 mm, 4.1 mm, 20日以内 9.5 mm, 4.9 mm, 30日以内 12.0 mm, 6.8 mm, 31日以上 13.9 mm, 7.1 mm となり, 罹患後日数とともに大きな反応となる。[考察・結論] 風疹感染のツ反への効果を, 従来よく行なわれているように, 同一被検者の繰り返し検査による追跡という方法を用いずに観察しえた。これによれば従来の方法で避けえない繰り返し検査の影響を免れることができる。その結果, 風疹はわずかではあるがツ反を減弱させ, 罹患後30日後には減弱された過敏性は旧に復することが知られた。

IIB 30. ツベルクリン・アレルギーの減弱についての調査 °金森熙隆(斐川生協病)

[目的] 定期化後小学校1年生(以下小1年)のツベルクリン・アレルギー(以下ツ・ア)の減弱が指摘され, 私はこの原因として BCG(以下B)接種技術の問題を指摘して来た。今回はツ・アの状態を正確につかみ技術問題との関係を明らかにするため調査を行なつた。[対象・方法] 高根県斐川町A小学校1, 2年生を対象とする。一般診断用ツベルクリン(以下一般ツ)と同時に確認用ツベルクリン(以下確ツ)の検査を行ない, その比較から正確なツ・アの観察を行なつた。小2年99名には一般ツを検査し判定後陰性, 疑陽性者には確ツを行ない判定し, 小1年93名には一般ツと反対側に確ツを型のごとく行ない, いずれも48時間後に判定した。[成績・検討] ①小2年のうち小1年B接種を行なつた94名について, 一般ツでは陰性12名(13%, 3.3 mm)(以下()内%の次のmmは平均径), 疑陽性者29名(31%, 7.1 mm), 陽性53名(56%, 13.3 mm)であつた。一般ツの陰性, 疑陽性41名に行なつた確ツの結果は3名を除き38名(平均径 25.3 mm)が陽性で, 一般ツ陽性53名と合わせ91名(98%)が陽性であつた。②一般ツ陰性, 疑陽性で確ツ陽性となつた38名の一般ツと確ツの長径の差は最低7 mm, 平均19 mmでその分布図は15~19 mmを頂点とする正規分布図を示した。③この小2年の小1年時B接種6カ月の針痕数は平均13.1個で針痕数が多いにもかかわらず, 一般ツの陽性率が低く, BCG液取扱いに問題があつたと考えられる。接種技術水準に問題がある

にもかかわらず接種後1年ではツ・アが保たれ, 免疫も得ていると考えてよい。④小1年93名のうち乳幼児期B接種者は80名で, 接種後ツ反は行なつていない。一般ツの結果は陰性39名(48%, 2.3 mm), 疑陽性28名(35%, 6.1 mm), 陽性13名(16%, 11.0 mm)であつた。全員に同時に行なつた確ツの結果は陰性9名(11%, 2.6 mm), 疑陽性30名(38%, 6.6 mm), 陽性41名(51%, 15.0 mm)であつた。確ツ陽性41名は一般ツ陽性13名の他陰性10名, 疑陽性18名が加わつており, 80名のうち51%に弱くてもツ・アが認められた。⑤確ツ陰性9名は初めよりツ・アも免疫も成立しなかつたと考えられる。確ツ疑陽性30名は一般ツでは陰性, 疑陽性の者で, この群の確ツと一般ツの長径の差をみると, 平均3.2 mmである。仮に確ツと一般ツの測定誤差範囲を3 mmとすれば, 21名が3 mm以内にあり, この21名もツ・アが初めから成立しなかつたか, または弱く成立して早く減弱した可能性が考えられる。⑥この9名と21名合わせて30名(37%)のツ・アの減弱の原因として, 技術的水準の低下を考えるべきであろう。[結論] ツ・アの減弱の共通の原因の一つとして, B接種技術水準の問題と乳幼児期のB接種に対する技術評価の欠如を考えるべきではなからうか。

IIB 31. 最近のツ反陽性率と陽転率 北見篤四郎(茨城県水戸保健所)

[目的] BCG接種歴がなくツ反陽性を示すものを「Bなし陽性」と呼んでいる。この「Bなし陽性」を再検してみると, 約60%は陰性または疑陽性と判定される。一方疑陽性についても再検してみると, その80%以上は陰性を示す。今回は最近3カ年のツ反成績を上記によつて補正してツ反陽性率と陽転率を算出した。[方法と成績] 昭和55, 56, 57年の日立市のツ反成績の合計判定数は9,177名で, うち(-)8,806, (±)234, (+)132, (++)4, (###)1であつた。この疑陽性234名のうち再検できたのは174名で, その結果は(-)145, (±)15, (+)13, (##)1であつた。また最初の陽性者137名のうちBCG接種歴のあるものは4名で, 「Bなし陽性」に該当するものは133名であつたが, (##)の1名は例によつて再検から除外した。このうち再検できたのは(++)4名を含む115名で, その成績は(-)32, (±)12, (+)51, (++)17, (##)3であつた。また先の疑陽性者再検で陽性と判定された14名のうちさらに「Bなし陽性」によつて再検された重複者は8名あつて, その内訳は(±)2, (+)4, (++)1, (##)1であつた。以上から, BCG接種者4名, 重複者8名を除き3カ年のツ反実績は(-)8,983, (±85), (+)77, (++)16, (##)4, 計9,165名となり, この結果4歳未満児の陽性率は1.06%となつた。次にこの4歳未満児の年齢構成については, 昭和55年度分を除いてはまだできていないので, 便宜上「Bなし陽性」と(±)再検の対象者

をもつて按分してみると、9,615名は20,173人年と計算され、年間陽転率は0.48%と推計された。〔考察〕この3年間の「Bなし陽性」再検では陰性または疑陽性と判定されたものは40%以下と従来より低下した。また疑陽性者の再検では80%以上が陰性を示す反面、10%以下に陽性を示したが、この中に強陽性1名が含まれていることは注目に値する。すなわち疑陽性者再検は1年後に行なわれるので、この間の自然感染によるものと考えられる。この2つの再検成績で共通と思われることは、中等度および強陽性については比較的安定的で変化が少なく、これを陽性と考えると、年間自然陽転率は0.1%となる。また再検によつて(+)から(卍)に1、(卍)に12名が訂正判定され、(卍)からは(卍)に2名が判定されたが、最初の発赤径が15mm以上の者に訂正判定の傾向が強かった。〔結論〕疑陽性および「Bなし陽性」再検によつて判定ランクが上下に移動するが、これは発赤径が12~3mm以下のものに多くみられる。弱陽性でも発赤径が15mm以上になると、再検ではしばしば(卍)あるいは(卍)と判定される。したがつて陽性あるいは疑陽性と判定された場合、それだけの成績で予防内服あるいは放置と決定することなく、再度検査することによつて適確な対応が特に必要であると思う。判定の比較的安定な(卍)(卍)を陽性と考えると、年間自然陽転率は0.1%となる。

IIB 32. 乳幼児ツベルクリン反応・自然陽性・疑陽性児への対応 °五十里明・藤岡正信・伊藤桂子（愛知県衛生部）

〔目的〕愛知県（名古屋市を除く）における昭和50年の乳幼児ツベルクリン反応（以下ツ反応）では、BCG未接種自然陽性児の割合が全判定児に対し約5%に認められた。これは、昭和48年に実施された沖縄県結核実態調査から推計された昭和50年の年間感染危険率約0.2%と

比較し著明に高く、ツ反応偽陽性の存在が強く示唆された。そこで、自然陽性・疑陽性児のツ反応の再検を繰り返しその推移を追跡した。〔方法〕愛知県知多保健所管内(3市)における昭和53年度~56年度の4年間の乳幼児住民検診で、BCG接種既往のないツ反応陽性・疑陽性児（疑陽性児は市において再検後）に保健所への受診を勧奨した。保健所でのツ反応の結果、陽性・疑陽性が確認された児に対し、問診による接触者状況を把握した後、ツ反応経過観察児とした。〔成績〕①市実施初回ツ反応陽性児：保健所における第1回目ツ反応結果では、(-)65.8%、(±)12.0%、(+)9.8%、(卍)12.0%、(卍)0.4%であり、(-)にはBCG接種を行ない、化学予防2人を除いた(±)以上92名をツ反応経過観察児とした。この対象児の保健所における第2回目ツ反応結果では、(-)32.6%となり、2回の保健所におけるツ反応の再検で、初回ツ反応陽性児の陰性化(ツ反応3回目までの陰性化)は76.7%に認められた。②市実施初回ツ反応疑陽性児：市におけるツ反応再検結果では、(-)76.3%、(±)20.5%、(+)3.2%、さらに保健所における(±)以上の第1回目ツ反応結果では、(-)77.3%、(±)13.6%、(+)6.8%、(卍)2.3%、2回のツ反応再検の結果、初回疑陽性児の陰性化(ツ反応3回目までの陰性化)は94.6%に認められた。〔考察〕乳幼児住民検診における初回ツ反応陽性・疑陽性児の大部分は陰性化、いわゆる回帰現象を示した。一方、陽性・疑陽性の継続する児には、接触者の中に、化学予防対象の1名を除いて感染源を認めず、またツ反応の増強もみられないことから、結核感染とは考えにくく、むしろ非定型抗酸菌の感染、あるいはツ反応溶解液による陽性・疑陽性が含まれていると推測された。〔結論〕BCG未接種自然陽性・疑陽性児に対するツ反応の再検は、BCG接種が義務づけられている現状では、必須であると考えられた。

疫 学・管 理 II

第2日（4月12日 火）16:20~16:50 B会場

座長（国療晴嵐荘病）青柳 昭雄

IIB 33. 学校検診の成績からみたBCG接種後のツベルクリンアレルギーの変化 留高照幸（東京都東大和市医師会）

昭和57年4月の本学会において、小学校1年生と中学校2年生のツベルクリン反応（以下ツ反）発赤径分布の比較を行ない、その成績について検討し報告した。その際中学生のツベルクリンアレルギー（以下ツ・アレルギー）

が強かつたのは、彼らの乳幼時期では、繰り返しツ反検査、BCG接種が行なわれたことによる影響であろうということが考えられた。今回はBCG接種後のツ反検査の影響として、ツ・アレルギーの回復ないし増強がみられるという意見もあるため、学校検診の成績からこれらの事実がみられるか否かについて調査を行なった。〔対象〕昭和57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1年生1,098名,同中学校1年生1,274名を対象とした。〔研究方法〕 本年春のツ反成績,BCG接種記録,ならびに小学校入学前のツ反検査,BCG接種歴については,アンケートにより母子手帳をみて実施年月日を記入してもらつて回収し調査した。〔成績〕 1) ツ反発赤径分布:小1,平均値10.7mm,標準偏差8.2mm。中1,平均値26.7mm,標準偏差13.3mm。2) 小学校入学前BCG接種状況:小1,接種あり862,なし117,不明119。あり群中1回のみ859。現中1生の乳幼時期BCG接種あり974,なし153,不明147。2~4回繰り返し接種を受けていたものが386名含まれていた。3) 初回BCG接種後のツ反検査実施有無と小1時ツ反発赤径分布との関係:現中1生について調査した。この際小1ツ反検査までの間再接種を受けていたものは除外した。ツ反検査実施あり群では平均値18.5mm,標準偏差14.0mmであつたのに対し,なし群では平均値10.2mm,標準偏差10.0mmであつた。4) BCG接種回数との関係:1回群平均値13.7mm,2~4回群平均値19.0mmで後者にアレルギーの強い傾向がうかがわれた。5) 現中1生につき,乳幼児期BCG接種ありのうち,小1時ツ反陽性の同一対象例で小学校入学後BCG接種のなかつた512名を対象とした小1時と中1時のツ反発赤径分布の比較:小1平均値22.6mm,標準偏差10.5mmであつたのに対し,中1では平均値29.0mm,標準偏差13.5mmであつた。〔結論〕 以上の成績から,初回BCG接種後のツ反検査の影響をみた成績では,従来いわれているようにツ反検査によるツ・アレルギー回復現象,あるいは増強効果があつたと考えてもよいのではなからうか。小1と中1生との間にみられたツ・アレルギーの差の原因としては,現中1生が小1時に受けたツ反検査によるブスター効果のみとみてよいか否か,さらに今後の検討を要するものとする。

IIB 34. 優性排菌者の感染性についての考察 青木正和(結核予防会結研)

〔目的〕 慢性排菌者が周囲の未感染者にどのくらい感染させるか,耐性菌感染を受けた人の発病率ほどのくらいかを明らかにすることは,理論的な興味のみならず,慢性排菌患者の実際上の取扱いの上でも重要な問題である。この間に答えることは実際には極めて難しいので,簡単な数式を用いて,間接的に推定を試みた。〔方法〕 1年間の薬剤感性菌および耐性菌の排菌患者数を P_S または P_R , これらの患者が周囲の人々に感染させる期間をそれぞれ D_S または D_R , それぞれの感染性(単位時間に感染させる人数)を I_S または I_R , 感染者からの一定期間の発病率を B_S または B_R とし,新発病者のうち感性菌排菌例と耐性菌排菌例の比率を S/R とすれば,

$(P_S \times D_S \times I_S \times B_S) \div (P_R \times D_R \times I_R \times B_R) = S/R$ となる。ただし感性菌と耐性菌で,感染から発病までの期間が異なる可能性もあるので,厳密には上式は成立しないが,幸い未治療患者での耐性菌の頻度は20年以上はほぼ一定しているのので,時間的要因を無視してもよいと考えられる。上記のそれぞれの値を,定期報告,登録者調査,療研の研究成績など,わが国の各方面で行なわれた広汎な調査成績から推定し, $(I_S \times B_S) \div (I_R \times B_R)$ の値を推定した。〔成績〕 1974~78年の5年間の平均の値でそれぞれの値を推定した。 P_S : 排菌陽性患者で耐性のない者は毎年平均17,053人発生した。 P_R : 登録者調査によれば,1年以内に菌陽性だつた者のうち持続排菌例の占める比率は42.9%とされている。年末の定期報告で1年以内に菌陽性の者の数にこの%を掛けると,平均6,422人の慢性排菌者がいたこととなる。この他に初回耐性例もあるので, P_R は7,857人と推定された。 D_S : 新登録例の total delay に相当するので,平均3.2ないし3.6月とみられる。 D_R : 慢性排菌者の予後は極めて不良であり,年間死亡率は10%を超えると報告されている。そこで D_R は一応11カ月と推定した。 S/R : R を SM または INH,あるいは両者に耐性のものとすれば,療研の成績によれば $S/R = 523/44$ となる。以上の推定値から, $(I_S \times B_S) \div (I_R \times B_R)$ を計算すると,14.6ないし16.5となる。したがつて慢性排菌者から感染を受け,発病してくる危険は,感性未治療患者のおよそ15分の1と考えられた。〔考察〕 わが国には極めて豊富な調査成績,研究成績があるので,これらからさらに上述の値を精しく検討し,できれば推定値の上限と下限を明らかにして検討したい。また慢性排菌者の多くが入院していること,年齢構成の差など,なお多くの問題の検討が必要と考えるが,重要な問題なので,一つの推定の方法として検討を試みたわけである。

IIB 35. 家族内感染と院内感染をおこした1事例

佐野康子・小田良彦(新潟市民病小児科)山本保三・三間孝雄(同呼吸器科)

〔目的〕 結核性髄膜炎の児が入院し,その感染源である父親が1晩付き添つたために同室者3名に感染が波及した事例を報告する。〔成績〕 昭和57年7月10日,発熱,痙攣を主訴に7カ月男児が当科に入院した。入院時髄液検査にて細胞数699/3(リンパ球357,好中球134,その他208),糖19mg/dl, Tryptophan 陽性,塗抹陰性であつた。化膿性髄膜炎の診断のもとに cefotaxime にて治療を開始したが効果なく,また7月13日の髄液が黄色調となつてきたために,同日より抗酸菌培養を髄液,胃液にて開始した。塗抹はいずれも陰性であつたが,13日の培養検査にて髄液・胃液ともに抗酸菌を検出した。同日施行した胸部X線にて右肺門リンパ節腫脹,右中葉浸

潤影を認め、ツ反も陽性であつたため3月15日結核性髄膜炎としてINH, RFP, EB, SMにて治療を開始した。診断がつくまで3日間児は大部屋に収容されており、1泊(7月13日)は父親が付き添い、その際周囲が気にするほどのひどい咳をしていた。結核性髄膜炎の可能性が強くなつた7月14日家族全員の胸部X線検査を行ない、父親が感染源であることが判明した(Gaffky 9号)。家族内では、祖父母、母、叔父に異常なく、5歳の兄、2歳の姉にツ反応強陽性・肺門リンパ節腫脹を認め、初感染結核の診断のもとにINH, RFP, EB投与を開始した。初め異常を認めなかつた母親は、9月に入って胸痛が出現し、胸部X線にて右上葉浸潤影、胸水蓄留を認めるに至つた。同室者5名については、接触後2カ月、3カ月の時点でチェックする予定であつたが、約1カ月後の8月20日ころほぼ一致して1歳4カ月女児(MCLS)、1歳8カ月男児(MCLS)、4カ月男児(尿路感染症)の3名

が発熱し、ツ反応陽性、胸部X線にて肺門リンパ節腫脹を認め、さらに4カ月男児では右上葉に浸潤影を認めた。他の2児(4歳と6歳、いずれもBCG既施行)と付き添つた成人は、4カ月を経て異常を認めていない。〔考察・結論〕①現在ツ反応の第1回目施行は生後3歳までの間となつており、乳幼児における結核感染の危険性は大である。その多くは家族内感染であり、本事例の結核性髄膜炎児においても感染源は父親であつた。②感染源との接触により、同室者5名のうちツ反応未施行の乳幼児3名が発症し、潜伏期はそれぞれ35, 36, 39日であつた。③Gaffky 9号の成人が普通生活を行なつていたことから、成人の職場等での健康管理、特に乳幼児をもつ家族の健康管理には絶えざる注意が必要である。④院内感染予防のためには医療従事者だけでなく、患者ならびにその付き添ひの建業にも細心の注意を払うべきである。

疫 学 ・ 管 理 III

第2日(4月12日 火) 16:50~17:20 B会場

座長(結核予防会結研) 青木正和

IIB 36. 療養所に入院した若年肺結核患者 °渡辺定友・小泉雄一・柳内登・青柳昭雄(国療晴嵐荘病)

〔目的〕肺結核患者の中で中高年層が増加し、若年層の減少が傾向的であることが報告されている。近年、肺結核患者を扱う医療機関が減少し、国立療養所は周辺から結核患者が送り込まれてくる傾向が強い。この受け入れの場から、最近の若年肺結核患者を調査した。〔方法〕調査の対象は、昭和51年1月~56年12月の6年間に国立療養所晴嵐荘病院に入院した肺結核患者1,204のうち、30歳以下の258例(男174, 女84)について調査し、10年前(昭和35~44年の10年間)の状況と比較を行なつた。〔成績〕若年肺結核患者の年次別入院数をみると、51年38, 52年41, 53年41, 54年43, 55年48, 56年47, とほぼ横ばい状況を示している。10年前の状況を見ると、昭和35年195から昭和44年58と次第に減少傾向を示していたのに比較し、最近は減少傾向でなく、横ばい状況である。そして、その82%は入院時未治療であり、残りも初回治療1~2カ月の継続のまま入院して来ており、大部分が新発見例といえる。発見動機をみると、59%は自覚症で受診して発見され、39%はなんらかの健康診断で発見され、残り2%がその他の機会に発見されている。これは10年前の自覚症発見67%, 健康診断発見28%, その他5%と比較すると、最近健康診断発見例が多くなつている。

健診の種類は、職場健診が一番多く、次いで学校健診、住民健診の順になつている。病態については、入院時排菌陽性が54%, 陰性46%は10年前と全く同様である。病型では、空洞型43%, 非空洞型47%, 胸膜炎9%となつており、10年前の空洞型43%, 非空洞型52%, 胸膜炎5%と比較すると、胸膜炎が多くなつていた。また旧NTA分類の高度進展例が15%の割合にあり、10年前の17%に比較してあまり減少していない。〔考察〕以上の所見から、最近の若年者肺結核患者は10年前に比較して数の上では若干減少しているが、頻度は減少傾向が鈍化し、むしろ若干増加傾向さえ窺われる。さらにその病態は、排菌、病型、進展度等が10年前とほとんど変わっていない。若年者肺結核は高齢者に比較すると治療により治癒に導きやすいことは確かであるが、高度進展、空洞に到らぬ先に発見治療し、早期回復、結核減少を計りたいものである。〔結語〕若年層の結核の早期発見、早期治療、早期回復に関する努力を緩和されてはならない。

IIB 37. 長期入院患者の実態に関する研究(特に入院前治療なし菌陽性例について) °青柳昭雄・青木正和・山口智道他(療研)

〔目的〕療研では昭和56年6月30日現在入院中の結核患者について、入院期間別の症例数ならびに入院長期化の理由などについて調査を行ない、3年以上の長期入院患

者は1,275例で全症例の18.7%であり、結核菌陰性化しないために長期入院を余儀なくしている症例は467例(36.6%)であること、排菌陰性化が得られなかつた理由を経年的にみると発見年代が古い減少し、発見時すでに重症が増加していることなどを認め、本学会で報告した。現在初回治療患者の予後は極めて良好で、結核菌が陰性化しないために長期入院する症例は極めてまれであるが、長期入院の観点よりみれば、入院前治療なしで菌陰性化せず長期入院している症例が存している。今回はかかる症例の長期入院症例に占める頻度ならびにかかる症例(治療なし)の背景あるいは菌陰性化しえぬ理由が、3年以上長期入院排菌者総数(対照)と異なるか否かを解明することを目的とした。〔方法〕療研所属の施設より送付された昭和56年6月30日現在3年以上長期入院患者の個人調査票に基づいて集計が行なわれた。〔成績〕慢性排菌者総数(対照)は467例で、入院までの治療期間別にみると、治療なし50例(10.7%)、6カ月未満12(2.5%)、0.5~1年33(7.1%)、1~3年87(18.6%)、3~5年58(12.4)、5~10年87(18.6%)、10年以上106(22.7%)、不明34(7.3%)であり、菌陰性群ではそれぞれ21.6、2.2、5.8、6.1、16.2、10.1、11.9、18.0%で菌陽性例では治療なし例が低率で1年以上治療ありが高率であることが認められた。この50例の治療なし例の入院年は21例(42%)が昭和50年以降の入院で、この値は対照とほぼ同率で、現在の年齢も49歳以下が治療なし24%、対照20.6%とほぼ同率であつた。入院時病型I、II₃型は治療なし56.0%、対象39.6%と治療なしに高率であつた。%VC 49以下例はそれぞれ48%、49.3%、入院時塗抹陽性は76%と77.7%とほぼ同率で、外科療法のないものは86%と78.6%、呼吸器合併症のないもの66%と57.2%で治療なしにやや高率であつた。排菌陰性化が得られなかつた一番目の理由は、発見時すでに重症が治療なし42%、対照31.5%でほぼ同率であるが、逆に発見年代が古い10%、27.6%と治療なしに低率で、初回耐性は14%、5.6%、化学療法の副作用は8%、4.9%と治療なしに高率であつた。排菌陰性化が得られなかつた二番目の理由は、化学療法の副作用が33.3%と18.5%で治療なしに高率であつた。〔考察・結論〕入院前治療なしで慢性排菌者となつた症例の背景は、対照陽性例に比すれば入院時病型の重篤なものが多く、菌陰性化が得られ

ぬ理由は、発見時すでに重症、初回耐性、化学療法の副作用などが高率であつた。

IIB 38. 最近6年間の県別、保健所別結核患者治療期間の傾向と地域特性 °松崎正子・森亨・青木正和(結核予防会結研)

〔はじめに〕筆者らは1982年日本公衆衛生学会にて、最近5年間の結核患者の治療期間について、県別・保健所別にその傾向を観察し、RFPの服用割合と治療期間の相関は概して弱いこと、治療期間の地域格差が最近の5年間に広がりつつあることを報告した。また保健所単位で治療期間の傾向を観察した場合、都道府県などの行政区の境界を越えて、同じ傾向をもつた保健所が連続して分布していることも観察された。特に治療期間が増加の傾向にあつた保健所は、東北の一部、中部地方、九州東部に多く分布していることが認められた。今回の研究は、県別・保健所別の治療期間の傾向を、地域特性を代表すると考えられる諸指標と関連させて、治療期間の短縮、増加に及ぼす社会的、地理的要因を明らかにしようとするものである。〔資料と方法〕資料は、毎年12月末現在付で、厚生省に提出される結核に関する定期報告である。ここで用いた治療期間は、有病率を罹患率で割つて得られる推定治療期間である。また1976~1981年の6年間の治療期間の傾向は、直線回帰式に当てはめて観察した。なお管轄人口3万以下の保健所と、回帰式の当てはめの悪い保健所は、あらかじめ除外した。〔結果と考察〕都道府県別の治療期間の傾向と、産業別人口構成比との関係を見ると、第一次産業人口の割合が大きい県で治療期間が長く、かつ治療期間の減少傾向も鈍いことが観察された。保健所別には、都市型、農村型、および人口を考慮して決められている保健所型と、治療期間の傾向をみると、一般にU型(都市型)では治療期間の減少傾向が大きく、L型(人口希薄な地域型)では平均治療期間が長く、減少傾向も遅いことが観察された。ただしこの特徴は、東日本ではあまり明瞭とは言えない。UR型(中間型)はU型に近い傾向にあるが、R型(農山漁村型)はほとんど治療期間の傾向との関連性は認められなかつた。なお当日は、患者の年齢構成比、患者管理の特徴など、その他の指標との関係もあわせて報告する予定である。