

特 別 講 演

特 別 講 演 I

〔4月8日(日) 13:00~14:00 A会場〕

座長 (国療近畿中央病) 瀬 良 好 澄

塵肺の現状と合併結核の化学療法

珪肺労災病 千代谷 慶 三

1. は じ め に

与えられたテーマは、我国のじん肺問題の現状認識とじん肺結核の治療に関する見解を求めているが、そのうち後段のテーマは、RFPが出現して以来優れた治療成績をおさめている近年の強力な化学療法が、かねて治療成績が極めて劣っていたじん肺結核症の治療にどのような変化をもたらしたかについて見解を求めているものと理解している。

多くのじん肺に合併した肺結核症のうちでも、頑固に治療に抵抗してその成績が劣悪な状態に維持してきたのは珪肺結核症に限られ、その他のじん肺に合併した肺結核症の治療成績が特段に劣るという事実は知られていないので、ここでは珪肺結核症の治療成績に限って私見を述べることにする。

2. 我国のじん肺問題の現状

我国のじん肺問題の現状をどの視点から捉えるかによって、多くの現状認識と将来の展望が可能であるが、ここでは後述する珪肺結核の治療成績に関連する1, 2の問題に視点をあててみることにすると、近年じん肺症患者が一般に軽症化してきた事実を、まず挙げねばならない。公表されるじん肺健康診断結果によってじん肺の有所見者率および要療養者の“数”の年次推移をみる限り、今日もなお減少を示さず、むしろ増加の傾向を示しているが、“質”的な変化に着目すると、そこには注目に値するほどの軽症化をみることができ

る。このことは、昭和30年にいわゆる珪肺法が制定されて以来、じん肺法、労働安全衛生法、作業環境測定法、粉じん障害防止規則等の一連のじん肺予防関連法規の整備を熱心に進めてきた行政努力の効果と、これを受けて環境管理、作業管理および健康管理の向上に努力してきた事業者団体、労働者団体の協力の効果とが、ようやくじん肺対策の本来的な目標である「予防」を現実のものとして手に入れつつあると捉えることがで

きるのである。一方、近年の粉じん環境改善にかかわる労働衛生工学の進歩が、じん肺患者の質的变化に大きな寄与を果したことは申すまでもないし、更に珪肺についていえば、最大の患者発生源であった我国の金属鉱山、石炭鉱山の大部分が、産業構造の変化につれて閉鎖を余儀なくされたことも、副次的にその変化を助長したといえる。

これらの一連のじん肺対策の結果、労働者が暴露する粉じん環境は著しく改善され、保護具による個人防護の普及と相俟って、かつてしばしば経験された急進珪肺症例を経験することが、今日殆んど全くなかったし、間接的には珪肺結核症の治療成績を論ずる場合の背景因子を一変させるほどの影響をもたらしたと推定している。

その結果、かつては珪肺症患者の死因の半ばを越えていた合併結核の増悪死亡が、今日ではむしろ極めて稀な死因に変わり、患者の著しい延命とともに代って肺がん発生の超過危険が新たな深刻な問題として浮かびあがってきている。

3. 珪肺結核症という疾患の認識

珪肺結核症が化学療法に抵抗し、良い治療成績を挙げにくい疾患であることは、早くからよく知られた事実であり、その臨床像および病理組織像については、既にやや古典的になったが、Gardnerら、Pendergrassらによって詳しく記載されているところである。特に、Gardnerが珪肺結核症は珪肺症、肺結核症あるいはそれらの単なる共存と異なる新たな clinical entityに属するものであると記載した病像の認識は、今日までの臨床経験に照らしても極めてよく同意できるところである。

本症の病像の特異性の理解を助けたのは、本症の病理組織所見を結合型と分離型に分けた Husten の分類であったし、それぞれの型の成立の機構を明らかにした梶田の見解であった。臨床的に強調されてきた珪肺結核症の特異性および難治性は、専らこの結合型組織変

化に由来したものであり、したがって、予後を推定する上に極めて重要なことであったが、肺内の組織像が分離型、結合型のいずれに属するかを生前に臨床的に知るための確かな方法がなく、臨床経過から推定する以外には分別しえないまま今日に至っている。僅かに、Gardner, Pendergrass, 中村らがその重要性を強調した、いわゆる soft nodulation は X 線写真に infective nodule を表現したもので、臨床医に結合型珪肺結節の可能性を示唆する所見であったが、これも識別できる症例は限られていたのである。

一次抗結核剤の併用療法が肺結核の治療に優れた成績を示す時代に入っても、珪肺結核症の治療成績は極めて劣っていた。このため初回からより多剤の併用を試みたり、あるいは積極的な外科治療を試みる等、その治療成績向上に多くの苦心を重ねる必要があったし、同時にいずれの試みもついには挫折感を残す結果に終わっていたのである。

4. 強力化学療法の治療成績とその評価

肺結核に比較して著しく劣る治療成績を示していたとはいえ、排菌陽性を持続しながら増悪死亡に至った症例が全死亡例に占める割合の推移をみると、抗結核剤の出現以来僅かずつ小さくなってきていた。これは、背景因子の変化とともに、一定の影響を及ぼしてきていたと評価できる。

増殖菌はもちろん、分裂静止菌にも効果を示す RFP の出現は、肺結核の治療に思想革命ともいべき変化をもたらした。今日では短期治療が普及して、しかも成功裡に定着しているが、この優れた治療成績を珪肺結核症の治療にも期待できるかどうかは、今日もおお

に論及しがたい問題である。

ここでは RFP 出現以後の珪肺労災病院および長門記念病院における治療成績の一部を呈示するが、排菌陰性化に着目する限り、一次抗結核剤併用の時代の成績に比較して格段に優れた成績を得ていて、我国の珪肺結核症の治療に関する限り、極めて明るい見通しを述べたいと考えている。しかし、かつて経てきた本症の難治性を思い起こすとき、これで本症の難治性を克服できるという推論は、なおしばらくは留保したいと考えている。

5. おわりに

強力な化学療法の普及により、我国の珪肺結核治療もようやく明るい見通しがたつことを述べた。しかし、珪肺結核症と抗結核剤による治療という一般論に話題を拡大すると、同様の見通しを述べることには躊躇せざるをえない。先述したように我国は、長年にわたるじん肺対策の成果によって、既に珪肺症をめぐる事情が軽症化を中心に大きくその背景因子を変えてしまっており、今日この問題の結論を導き出すための研究のフィールドには適さないことに留意せねばならない。

今日の強力化学療法が結合型の珪肺結核症の難治性まで克服できるか否かという一般論の結論は、いまだ労働環境の整備が不十分で、しかも肺結核症予防の成果も充分でない。例えば一次産業に依存する発展途上にある諸外国における本症の治療成績が、やがてその結論を示してくれるものと期待され、それまでは、この結論に論及することは差し控えねばなるまいと考えている。

特 別 講 演 II

〔4月9日(月) 15:00~16:00 A会場〕

座長 (国療東埼玉病) 青 柳 昭 雄

結核化学療法の現状と展望

国療東京病 長 沢 誠 司

I. は じ め に

“結核研究五十年”のなかで砂原先生は日本の結核化学療法の歩みを、夜明け(昭和20年代)、安定と停滞の時代(昭和30年代)、第2の飛躍の時代(昭和40年代)として記述しているが、これに続く昭和50年代は転換期とも呼ぶのが相応しいであろうか。

本講演ではまず最初に、会長から要望をうけた国療化研の歩みを中心にして化学療法の辿った道を振り返り、次に現在の化学療法の実状と問題点を探り、そこから将来を展望してみたい。

II. 国療化研の歩み

略号: 2 S₂HRE/HRPは最初2ヵ月間SM週2日・INH毎日・RFP毎日・EB毎日の4者併用に続き、H・R・PAS毎日の3者併用を示す。

国療化研(国立療養所化学療法共同研究会)は1957年に砂原によって組織づくられ、今日まで主として治療方式の比較試験を行なってきた。初期はS・H・Pの1次薬による2者、3者併用の種々な組み合わせ方式を比較し、S₂HP ≫ HP ≫ SPが確立され、殊に重症例での3者併用の優位は明らかで、結核予防法に示された初回治療における標準方式S₂H₂PあるいはS₂HPを不動のものとし、且つSM信奉の抜けきらない当時であって、INH ≫ SMを明確にした。しかし、重症例における3者併用の菌(−)化率は6ヵ月85%、12ヵ月95%程度であり、INHの増量、副皮ホルモンの併用なども標準方式を超えるに至らなかった。6 HP/6 S₂P > 6 S₂P/6 HP、即ち強いHP方式を先に使う方が有利であるという結果は、今日の初期強化療法に通ずるものである。

2次薬が次々と登場するに及んで(RFP以前)初・再治療について併用方式の様々な比較が試みられた。初回治療では2次薬を加えた3者、4者併用、またS₃PとH・PZAの2週間交替やS₂HPとK₂・CS・THの3ヵ月交替のくるくる療法など試みられたが、やはり標準方式を凌ぐに至らず、僅かにS₂HPで4・5ヵ月目の菌(+)例を7ヵ月目からKM・TH・CS・EBに切

り替えた治療のみが100%の陰性化に成功した。使用中の薬剤の耐性の有無にかかわらず全く異なった薬剤に切り替えるというこの実験は貴重であった。2次薬による再治療でも3者 ≫ 2者であり、各薬剤の効果としてはEB > TH ≫ CS, PAS = PZA ≫ SF, Tb₁, Isox-yl, KM = CPMなどの成績が得られ、1次薬を含めて効果の序列がほぼ明らかになり、この序列は現在日本で一般に認められているものである。

RFPの比較試験は1969年から始められた。初回治療においては6ヵ月目の培(−)化率がS₂HR99% = HRP100% ≫ S₂HP91%で、特に(−)化の速度に格段の差があり、RFP群での塗抹(+)培養(−)が注目をひいた。1974年の2SHR/4H₂R₂とS₂HPの比較でも同様の結果で、HRを含む方式は待望の100%陰性化に近づいた。一方、再治におけるRFP, EB, THの比較ではRE > RT ≧ ETで、重症例における6ヵ月目の培(−)化率はRE85%、RT81%であったが、その後の7~12ヵ月の治療中に再(+)化がそれぞれ3%、12%にみられた。また、H耐性重症例の6ヵ月目の培(−)化率はRH・TUM-N76% > RH・VM59%で、6ヵ月までに早くも再(+)例が出ており、多剤特にINH耐性例におけるPFPの限界を示した。

短期治療の研究は1975年から始められ、3SHR/S₂HR(培(−)化後6ヵ月まで)、3SHP/S₂HRで治療期間が培(−)化後6ヵ月と12ヵ月の比較、HR・PZとHREの比較(培(−)化後6ヵ月)、そして現在4回目の2SHR・PZA/HRE(培(−)化後6ヵ月)が進行中である。国療化研では治療期間を一律にせず、菌の経過による個別化の方法をとっているが、培(−)化後6ヵ月としたのは切除肺における病巣の菌検査成績に基づいており、再(+)率は2~3%であった。PZAの評価は未解決である。

III. 化学療法の実状

現在の化学療法の基準は、日本結核病学会が医療基準に代るものとして公表した2回の「見解」に示されている。即ち、初回治療では塗抹陽性か有空洞例では6HRSまたは6 HRE/3~6 HR(Sは最初3ヵ月は毎

日、その後は週2日)、塗抹陰性の非空洞例では6～9 HRを標準治療としている。使用薬剤については異存はなく、現在殆んどすべての例がこの組み合わせで治療されているが、化療期間短縮への危惧には根強いものがある。

1980年の国療化研調査では有空洞856例(83例)のうち12ヵ月後までにHRを含む治療を終了した例は22%(77%)であり、無空洞397例(26例)のうち9ヵ月までの終了者は18%(81%)であって、「見解」とおりの治療が行なわれたのは20%(78%)にすぎなかった。カッコ内は同調査中の国療東京病院の成績である。

「見解」は糖尿病、珪肺などは短期化療の実施は慎重にすべきであるとしている。糖尿病を合併した初回治療の最近の自験67例の化療期間は、菌(－)化後8ヵ月～4年8ヵ月、平均2年、糖尿のコントロールは大體良好で化療終了後の経過も順調である。文献によれば、珪肺結核は糖尿病合併例より扱いやすいものになってきている。

再治療では有効な併用薬の残っているRFP未使用例では、初回治療に匹敵する期待をRFPに寄せることができるが、化療期間は長期におよび、RFP準単独治療(重症例が多い)では、安定した菌(－)化も難しいのがこれまでの成績である。再治療に対して「見解」では「全くといっていいほど検討がされていないので、原則としてRFPを含まぬ方式を用いた場合の長期の治療基準に従うのが無難である」としている。1980～1982年入院の自験再治療例の調査では、INH・RFP感性75例のうちHR・ α 治療で菌(－)化した74例の平均化療期間は14ヵ月、同じくINH耐性35例中の31例では13ヵ月であった。

III. 化学療法雑感

化療の失敗・再悪化の原因については多くの発表がある。ある学者は、A：患者の不協力、B：不適切な処方、C：副作用、D：初回耐性、E：宿主の免疫低下、F：薬の吸収不良、G：病巣への薬剤の浸透不良、をあげている。B、CおよびGに関して症例を供覧し、反省と私見を述べてみたい。

1. 不適切な処方：薬の初期効果に欺されること(薬効への過信)、耐性検査成績を鵜呑みにすることなどが時として失敗の原因をつくっている。HR・ α の化療開始後2ヵ月目にINH耐性が判明したが、1ヵ月後から

菌(－)化しているの、そのまま治療を続け、6ヵ月目の再(+)時にはRFPも耐性になっていた。また、ABC3剤で経過が芳しくない時DEF治療に変更せず、既に2～3ヵ月前の成績となってしまった耐性検査の感性剤ABを残してABD治療にし、化療に失敗した例もある。

2. 副作用：副作用のために投与を簡単に断念してしまうことがありはしないか。アレルギー性の副作用は多くの場合脱感作が可能である。INHとRFPは何としても投与しようという基本的な姿勢が必要であろう。

3. 病巣への薬剤の浸透：被包乾酪巣内へは薬剤が浸透しにくいことは想像に難くないし、浸透しても静止・休止菌を殺すのは容易ではなかろう。そうであるとすれば今日では空洞より被包乾酪巣の方が手強いと言えそうである。HR化療をうけた被包乾酪巣が透亮化した自験22例のうち、化療中の透亮化17例(そのうち再排菌3例)、化療終了後の透亮化5例(2例)、また化療開始時期との関係では、開始時に被包乾酪巣であったもの12例(4例)、開始時の空洞が充塞・濃縮したもの10例(1例)で、再悪化の3例はすべて前者の再排菌4例中に含まれている。化療開始時の被包乾酪巣の透亮化例に注目したい。現在の化学療法は、殺菌、滅菌が狙いであり、その基盤の上に短期治療が成立しているのであるから、空洞がない、排菌がないというだけで容易に化療の手綱を緩めてはならないし、だからといって標準化療後のINH単独治療も容易には認めがたい。

IV. 展 望

展望というより願望であり課題になるが、

(1) 強力な新薬の開発：RFP登場後15年を経過したが新薬の声を聞かない。永続排菌者のなかには今までの新薬登場時に有効な併用薬を持たず、新薬の単独使用の形で次々に耐性をつくってしまった患者が少なくない。この轍をふまないための心掛けが必要であろう。

(2) 短期治療の普及：危惧をなくすには、まず1例の経験をすることが最良の方法であろう。短期の2文字を削る時期にきている。

(3) PZAの評価：再評価の必要があろう。

(4) 外来治療：少なくとも塗抹陰性なら外来治療が許されよう。現状では患者の損失は小さくない。

特 別 講 演 III

〔4月8日(日) 11:00~12:00 A会場〕

座長 (京都大名誉教授) 安 平 公 夫

肉芽腫, 肺炎の臨床病理

結核予防会結研 岩 井 和 郎

肉芽腫炎と肺炎の臨床病理という, 多くの間質性肺疾患の, 多岐にわたる病像をまとめ, その中から共通の何かを引き出すという課題は極めて困難であり, 演者の能力をはるかに越えるものである。そこで本稿では該当するいくつかの疾患に焦点をしばり, オムニバスのそれらがもつ問題点を拾って並べ, 今後の呼吸器病学の研究の方向の一端を探ることを試みた。

1. 抗酸菌症での無反応性病変

結核性炎には, 滲出乾酪性肺炎から, 中心壊死を伴う類上皮細胞性肉芽腫性病変まで, 幅広い病像がみられ, 古くから特異性炎の代表として, その成立機序の解明に多くの努力がなされてきた。そして, 乾酪壊死については, アレルギーを基盤とした病巣内血流障害と血栓形成なども関与し, 類上皮細胞形成には菌体細胞壁成分の一つである muramyl dipeptide が関与するとともに, 免疫学的プロセスも深く関連していると考えられ, 結核個体では T リンパ球とマクロファージがともに活性化していることも示されている。

一部の結核症において, 病巣内で菌が無数に増殖し, 広範な組織壊死が起こっているが, 類上皮細胞増生やリンパ球浸潤に乏しい変化をみることもあり, Typhobacillosis と呼ばれて免疫の極度に低下した個体に起こる変化と考えられてきた。非定型抗酸菌 (AM) は通常結核症とほぼ同じ組織学的所見を呈し, 病理材料のうえから両者の区別は困難とされているが, 最近一部の例で, 無数の AM が組織内で増殖しているが, 組織に全く壊死がなく, 類上皮細胞形成もなく, 組織球のびまん性浸潤と, その生きた細胞の胞体内で菌が増殖し, リンパ球浸潤も多くないという, 一見 lepromatous leprosy に似た所見をみることがある。同様の所見が BCG と思われる菌によっても起こったという報告もある。

細胞内菌には, 各種ライソゾーム酵素 H_2O_2 , O_2^- などが殺菌静菌的に働くと考えられるが, 最近近藤らは表面活性剤であり, それ自体は抗菌作用のない Triton WR1339 を動物に投与してから結核菌感染を行なうと, 肺内菌増殖は一時抑制されるが, 電顕的に phagosome 内に菌

が浮遊した状態にあり, 菌と膜との密着性を欠き, 両者の間の反応が阻害されていると報告している。無反応性 AM 症においては, 菌の抗原物質の細胞への伝達がブロックされているのか, 伝達されても反応が起こらないのか, 両面からの解析が必要である。これまでの免疫学検査では, 顕著な異常はつかまっていない。

2. サルコイドーシス, ベリリウム症
附. アレルギー性肺炎

殆んど壊死のない, ほぼ大きさの揃った類上皮細胞肉芽腫が, 肺や肺門リンパ節に形成される点で, サ症とベリリウム症は共通しているが, 時に肺炎の所見も呈する点でも類似性をもつ。

サルコイドーシスは類上皮細胞肉芽腫が特徴とされてきたが, それに先行して血管 (時にリンパ管) 周囲にリンパ球浸潤があり, 形成された類上皮肉芽腫内には T リンパ球が混在し, また肉芽腫形成とは直接関連なく, 毛細血管の拡張・蛇行, 内皮細胞活性化, 白血球付着, 血小板凝集, 基底膜層状肥厚などの微小血管レベルでの動きが観察されている。また, アジュバント活性をもつ *Propionibacterium acnes* が病巣内から高率に培養され, 本症の免疫学的活性を高めている可能性もある。更に, 気管支肺洗浄液中には活性化した T リンパ球も多く, 本症は免疫学的疾患の一つとされる。

サ症にみる肺炎は, 一般に軽微であるが, これが臨床的に問題となるのは cotton-like shadow においてである。かかる変化では多くの肉芽腫とともに, 周辺肺胞壁のリンパ球浸潤もつよく, 肺胞腔は虚脱し, 時に軽微な滲出もあり, あるいは肺肉芽腫形成もありうる。BHL を伴う比較的新しい時期の例にみられるのが普通である。最近では Ga シンチにより, 肺野へのとり込みの多少で肺炎の有無と活動性の指標にしようとする試みがなされている。

ベリリウム症は, 原子番号 4 の金属元素が体蛋白と結合して抗原性をもち, それに対する免疫学的反応により, 惹起される疾患である。ばくろ 3 ヶ月以内に発熱, 咳とともに発症し隔離により数週で消失するびま

ん性間質性陰影を呈する急性型と、吸入後数年を経て徐々に発症して肺線維化に移行する慢性型とがある。前者では組織学的証明に乏しいが、臨床像やX線所見から、肺炎が主体の病変と推察される。後者では類上皮細胞肉芽腫を主とし、組織内に微量ながら正常値を上回るベリリウムを検出する。

患者はいずれの型においても、ベリリウムに対する遅延型過敏反応を呈し、慢性例のBALでは活性化Tリンパ球が増えていることが報告されている。患者が特定企業内に限られ、動物で本症のモデルを作ることも難しく、この方面の研究は少ないが、急性皮膚・粘膜・呼吸器障害は可溶性ベリリウム塩を、慢性型は難溶性Beを扱う人に多いとされる。

なお、外因性アレルギー性肺炎には、多種の抗原吸入が原因となりうるが、肺炎を主体として、数十%の例で僅かな類上皮細胞肉芽腫が形成され、細気管支壁に炎症をみることも稀でない。前記ベリリウム肺の急性例は、外因性アレルギー性肺炎の一種とも考えられる。

3. Histiocytosis-X

Letterer-Siwe病(LS)、Hand-Schüller-Christian病(HSC)およびEosinophilic granuloma(EG)の三疾患を合わせて、Histiocytosis-X(HX)と呼称することがLichtersteinらにより提唱されて論議を起こした。これらの疾患にみられる深い切れ込みのある特有な核形を示す細胞には、その後表皮Langerhans細胞内にみられ、Birbeck顆粒と同じものが見出され、それがLS、HSC、EGの三疾患に共通してみられることも明らかとなり、HXの呼称に大きな支持が与えられた。

しかし、我国の症例を集めて検討すると、HXの病理組織像にはかなりの差が見られる。LSでは主として肺胞壁にびまん性にやや異型性のあるHX cellが浸潤増殖しているが、線維化を殆んど伴わず、HSCでは胸膜、小葉間隔壁、肺細小動脈周囲の結合組織のびまん性の強い増殖とその中に散在する脂質にとむ泡沫細胞が特徴的で、EGでは細気管支壁から肺胞壁にかけて形成された肉芽腫性変化で、好酸液浸潤を伴い、萎縮と軽度の線維化とを招来して消退していくのがみられる。肺外病変もLSではリンパ節、胸腺、脾などの免疫臓器の実質内にびまん性に病変が形成され、HSCでは種々な臓器の被膜や間質結合組織あるいは漿膜内につよい線維化を伴いながら形成され、骨髄の病変も多い。EGでは骨髄を除いて、あまり肺外病変をみない。即ち、LS・HSC・EGの三病変を、単純にHXというカテゴリーに入れて同一疾患と割り切ることに、問題があるごとく思われる。

しかし、免疫学的立場から興味あるのは、HX cellと同系と思われるLangerhans細胞の働きと役割であ

る。この細胞はどん食能は乏しいが、Ia抗原陽性、FcおよびC3 receptor陽性で、マクロファージ系の細胞であり、またOKT6に陽性で、更に神経細胞に多量に含まれるS100蛋白を細胞質内に保有していることが明らかにされている。非粒子状の抗原の取り込み、処理、リンパ球への伝達に、何らかの働きをしているのではないとも言われ、正常表皮内に散在し、接触性皮膚炎の時には真皮から表在リンパ節内にも多数に出現するのが知られている。正常でもよく探すと諸臓器に見出され、肺癌でもその腫瘍間質内に数十%の例で見出されたとの報告もある。免疫学上のブラックホールとして、各疾患における動態が今後問題となろう。

4. 特発性びまん性間質性肺炎(IIP)

本症はcryptogenic fibrosing alveolitisという呼称もあり、肺炎の代表的疾患と言えるが、LiebowはこれをUIP、BIP、DIP、GIP、LIPの5つに分類した。その後LIPはシェーグレン症候群や高マクログロブリン血症などでも同様の変化がみられ、lymphoproliferative disordersの一つとして、むしろ腫瘍との関連での位置づけが問題とされている。GIPは最近重金属、殊にCo吸入に関連した病変ではないかと疑われ、我々の経験した超硬合金(タングステン・カーバイド・コバルト)粉塵吸入者にみられた肺線維症が、これに一致する所見を呈した。BIPは不明瞭な部分が多くLiebow門下のCarringtonは既にBIPという術語を捨て、代わりにBronchiolitis obliterans with patchy organizing pneumoniaという診断名を用いている。

胸部X線上肺に広範な非特異性線維化がみられ、剖検に至った23症例について、病理所見を詳細に検討すると3群に大別できた。A群はあくまでもびまん性に肺胞壁に変化の主座のある例で、これまで定型例とされていたもの、B群は上記びまん性肺炎とともに肺胞内器質化像を軽度に伴う例(薬丸らの中間型、山中らのB群が該当すると思われる)、Cは胞隔炎の所見は乏しく、単に器質化肺炎の像が多発している例であった。Cはびまん性間質性肺炎の範ちゅうからは除外すべき例であるが、BとCの器質化肺炎は通常の細菌性肺炎の器質化とは異なり、肺胞内器質化の量は少なく、肺胞は虚脱し、胞隔にはelastosisを伴う線維性肥厚がある。また、B群の4例で発病前の経過が長期に迫えたが、全例初期にはCのX線所見を呈し、後にB型例のX線所見に推移していた。

最終的病像としては、A群とB群とがびまん性間質性肺線維症に含まれてよいが、実際の症例数は半数近くがB群であり、いずれもびまん性進行性致死性であることから、臨床的意義は両群とも大きく、両群合せてその病因・予防・治療に研究を進めるべきであろう。

肺胞壁のびまん性線維化の機序については多くの基

礎的研究がなされているが noxe が肺胞上皮側より働こうと血管内皮にまず作用しようと毛細血管透過性亢進と胞隔浮腫が起こり、それが出発になって線維化が進むごとく思われる。IIP においては、補体の活性化と好中球刺激とが血管内で起こること、喰細胞系からのコラゲナーゼ、エラスターゼの放出などが問題視されている。間質浮腫や各種分解酵素の放出は、胞隔でのコラーゲン分解合成のバランスをくずし、結果としてその過剰蓄積が起こった状態が線維化ではないかとも考えられている。また、肥満細胞が線維化巣に多いことから、その放出する mediator の役割も見過すことができない。なお、最近上皮と間葉系細胞との連携を考える人達から、肺胞上皮あるいは血管内皮の障害・剝離と潰瘍化という現象が、線維芽細胞の刺激につながっているのではないかという考えも提出されている。

5. 肉芽腫炎と肺炎・むすび

以上壊死性血管炎に伴う肉芽腫症を除いていくつかの代表的疾患についての問題点を展望してみたが、全体を通していかなる機序が働いた時に肺炎になり、

あるいは肉芽腫性炎の形をとるかという疑問である。

遅延型過敏反応の代表ともされるツベルクリン反応で、ツベルクリンを油とともに注射すると類上皮細胞肉芽腫が形成され、muramyl dipeptide も油とともに、あるいは分枝低級ミコール酸とともに注射した時のみ、肉芽腫形成に至ることが知られている。ベリリウムの感作には、可溶性の硫酸ベリリウムや弗化ベリリウムソーダーを用いるが、難溶性の酸化ベリリウムを寒天とともに胸腔内に注入して、肉芽腫性病変を作るのに成功したという報告もある。かつて安平は結核などにおける類上皮細胞肉芽腫を、超遅延型過敏反応と呼んだが、組織内に抗原が長期に停留すること、それにアジュバント作用をもつ油などが共存することが、これまでに知られた肉芽腫形成のための条件である。そのような条件下で生体の各免疫担当細胞がどのようにどの程度に動いているのかを探索することが、この問題の理解に必要であるが、これまで結核研究で蓄えられた知識とノウハウが今後この領域の研究にも役立つのではないかと感じられる。

シ ン ポ ジ ウ ム

シンポジウム I

現時点における慢性排菌患者の要因と治療

〔4月9日(月) 16:00~18:00 A会場〕

座長 (埼玉県立小原療養所) 松 宮 恒 夫
(結核研究所附属病院) 安 野 博

は じ め に

座長 松宮恒夫
安野 博

EB および RFP 出現以前には持続排菌を示す、いわゆる慢性排菌患者が数多く存在したが、今日では初回療法で RFP・INH を根幹とする 3 者ないし 4 者併用療法が日常的に行なわれるようになり、当初生命すら保障しかねるような広汎重症例においても、数ヵ月中に排菌が陰性化する場合が珍しくなくなってきた。したがって、今日長期にわたり持続排菌する症例は極めて少数となった感がある。しかし反面、初回療法に失敗し、多剤耐性菌が発現した症例においては、新抗結核薬の出現が俄かに期待できない現在、その将来は暗たんたるものがある。かかる症例の発生防止および治療に少しでも役立つことができれば本シンポジウムの意義があろう。

今回このシンポジウムを行なうに当たり、演者により、多少の相違はあるが、原則として慢性排菌例の対象をおおよそ以下のごとく申し合わせた。即ち、昭和 50 年以降治療を受けた肺結核患者で、連続して 1 年以上排菌したもの、およびこの間に間欠でも治療開始後 1 年以降大量排菌 (培養 $\pm$ 以上) が 1 年間に 2 回以上あったものとした。このような症例はもはや、初回療法のような画一的な治療法では改善は望みがたく、1 例 1 例きめ細く過去の成績を見極め、その経路を縫うごとき治療法を行なわねばならず、またそこに我々結核専門医としてのやり甲斐もあるように思われる。今回はかかる症例を対象として公衆衛生学的立場 (斎藤みどり博士)、内科的立場 (成立要因: 山口智道博士、症例の社会的背景、経過および転帰: 平沢玄佐吉博士、総合抗菌力を参考とした薬剤投与法の工夫: 山田幸寛博士) および外科的立場 (外科的治療法の成績: 柳内登博士、肺機能面よりの検討: 井村价雄博士) から各演者に討論していただき、これにより今後 1 例でも多くこの治療困難な症例の解決に役立つものが出ることを期待したい。

なお、討論に当たっては会場出席の方々からの活発な御発言を望みたい。

1. 慢性排菌者の感染性に関する疫学的研究

(東久留米保健所) 斎藤みどり

〔目的〕 登録後長年にわたり、排菌を持続している慢性排菌者は、既往に多薬剤を長期間使用しており、殆んど多剤に耐性を有し、排菌をとめることは、今後も極めて難しく、そのうえ経済的、家庭的、精神的にも複雑な問題をかかえている。このような慢性排菌者の有病率、その病状、社会的背景などを明らかにし、家族内での感染、発病状況を調査して、慢性排菌者の疫学的意義を検討することを目的として当研究を行なった。

〔研究方法および研究対象〕 (1) 東京都保健所 (島しょを含む多摩地区の 17 保健所) の協力により、全登録者から慢性排菌者を洩れなく探し、これらについて調査を行なった。全慢性排菌者は 94 例で、そのうち家族ありの 56 例については、家族の感染、発病状況の調査を行なった。これには性、年齢を揃えたコントロールを設け、比較検討した。

(2) 東京都内にある結核予防会の病院、診療所に、受診中の全慢性排菌者 22 例の病状を調査し、うち家族あり 15 例については、家族の状況などを患者の住所地の保健所に依頼して調査した。以下主として、これら 71 例 (56+15) の状況について報告する。

〔研究成績〕 (1) 慢性排菌者の頻度: 東京都保健所管内 (人口は 3,340,161) の登録者数は、5,341 (10 万対 159.9)、慢性排菌者数は 94 (10 万対 2.8)、登録者数の 1.8% で、現在治療中の患者の 4.5% (感染性患者の 15.7%) を占める。また、家族ありの慢性排菌者 56 は 10 万対 1.7 である。

(2) 慢性排菌者の登録年次: 登録年次は、昭和 39 年以前のものが 19、古いものは 31 年より治療している。

(3) 性・年齢構成: 男 55 例、女 16 例である。現在の年齢は男女とも 50~59 歳が多く、26 (36.6%)、60~69 歳 13 (18.3%)、40~49 歳 12 (16.9%)、70~79 歳 8

(11.3%), 30~39歳 6 (8.5%), 80~89歳 5 (7.0%), 90歳以上 1 (1.4%)の順で, 最高は92歳の男性である。

(4)職業分類:登録時職業は, 無職23, 商人・職人17, 家事従事者 9, 民間職員13, 常用労務者 5, 官公庁職員 3, 不明 1で, 現在は無職40, 商人・職人10, 家事従事者 9, 民間職員 7, 官公庁職員 3, 常用労務者 2の順で, 商人・職人 6, 民間職員 6, 常用労務者 3, 官公庁職員 1, 不明 1計17名が失職している。

(5)医療費:登録時の医療費は国保世帯主29, 健保本人16, 健保家族12, 生保 8, 国保家族 4, 自費および予防法のみそれぞれ 1で, 現在は国保世帯主33, 健保本人12, 健保家族10, 国保家族 8, 生保 7, ⑤ 1である。健保本人16のうち国保世帯主に 4名, 健保家族と生保に各々 1名になっている。生保からは健保家族, 国保世帯主, 国保家族に各々 1名になっている。

(6)学会病型:登録時病型は, II₂36が半数を占め, 次いでII₃11, III₂ 9, II₁ 6, I 5, III₁ 3, PL 1であり, 現在の病型はII₂33, II₃10, I, III₂それぞれ 5, III₁, IV₂それぞれ 4, II₁, IV₁, Opそれぞれ 3, III₃ 1で病型上はややよくなっている。しかし, II₃ 2, II₂, III₁ 1がI型になっている。

(7)排菌状況:登録時塗抹・培養陽性のもの21, 塗抹のみ陽性のもの16, 培養のみ陽性のもの 7, 陰性13, 不明14であった。登録時検査で44が菌陽性であったが, 現在53となっている。

(8)治療状況:登録時入院していたものは41 (男30, 女11)であり, 在宅治療者は30 (男25, 女 5)である。現在は入院治療者は23 (男16, 女 7)で, 在宅治療者は48 (男39, 女 9)である。58年の死亡者は 4例であった。

(9)耐性検査:耐性検査成績はビジブルカード, または主治医への連絡により得たもので, 70例では抗結核薬に何らかの耐性を示している。特に SM, INH, EB, RFPについてみると, 耐性の頻度はSM19.7%, INH62.0%, EB28.2%, RFP46.5%である。全剤に感性のものは 1例で, どの抗結核薬にも副作用強く, 抗結核薬が服用できず, 再生不良性貧血があり, 現在脳溢血で入院中のものである。

(10)登録後⑦および要医療患者の発生状況:慢性排菌者は発病してから26年になるものもあり, 登録時の家族数は211で, 現在は157となっている。家検率は平均 42.0%で, 感染して保健所に届出られ, 治療したものは, ⑦ 6, 発病者10計16で, 発病率は100人年につき0.68であった。感染の状況を年ごとにみると, 1年目, ⑦ 3, 発病者 4 (Ⅲ₁ 2, 胸膜炎 1, 肺浸潤 1), 2年目 2 (Ⅲ₁ 1, 肺浸潤 1), 4年目 3 (Ⅲ₁ 1, ⅠH 1, 肺結核), 5年目⑦ 1, 7年目⑦ 1, 肺浸潤 1, 11年目⑦ 1である。

予防会受診者15名を除いた, 東京都保健所管内の慢

性排菌者56例でみると, 登録時の家族数は156で, 現在120である。家検率は平均41.9%で, 感染は⑦ 4, 発病者 5 となっており, 発病率は100人年につき0.47である。コントロール群は登録時の家族数160, 現在155, 家検率は44.6%ではほぼ同じである。感染による⑦および発病者はそれぞれ 6, 10で, 発病率は100人年につき, 1.14でやや高い。登録されてからの家族の発病の時期を比較してみると, 1年目, 慢性排菌者では 4, コントロールでは11, 2年目 1, 1, 4年目 2, 1, 5年目 0, 2, 7年目 1, 0, 11年目 1, 0となっている。コントロールでは 5年目で患者発生は終わっているが, 慢性排菌者では11年目に⑦が出ている。以上により, 慢性排菌者の家族の発病率が対照より高いとはいえないという成績であった。

2. 肺結核の慢性排菌化要因について

(結核予防会渋谷診療所) 山口智道

〔目的〕 長期入院患者の約 1/3は慢性排菌例である。その大部分は古い時代に発生したものであるが, RFPを含む治療法が行なわれるようになってからも少数ながら治療失敗例の発生をみている。かかる症例の発生防止に役立てるために慢性排菌化の要因について検討した。

〔対象および方法〕 昭和50年以降に治療を受けていた肺結核患者で, 連続して 1年以上排菌しているもの, およびこの間に間欠排菌でも, 治療開始後 1年以降になお 1以上の排菌が 1年間に少なくとも 2回以上あったものを対象とし, 東京近県の10施設に依頼して患者を集め, 発病年月日, 病型, 発病時の空洞・排菌の有無, 初回治療時の薬剤, 入院回数, 外来治療時における治療中断の有無, 合併症・副作用の有無, 持続排菌となった理由等について調査した。

〔成績〕 ①集められた持続排菌例は102例で, 男77例, 女25例であった。年齢別には50歳代が37例で最も多く, 50歳以上の総数は77例であった。②肺結核の発見時期別には昭和30年代の28例が最も多く, 次いで昭和50年代, 昭和20年代で, 昭和10年代の発病例も 7例あったが, 49歳以下のものでは昭和50年代の発病者が約半数であった。③現在の病型は I 型32例, II 型49例, III 型 1例, Op 型15例, 膿胸 5例であった。④発病時に空洞のあったものは56例, 空洞なし 4例, 不明42例で, 排菌陽性者は53例, 陰性 2例, 不明47例で, いずれも不明が多かった。不明例は発病の古いものほど多く, 昭和50年代の発病者では, 空洞ありが75%であった。⑤入院回数は 6回入院例が最高で, 3回以上入院したことのあるのは39例であった。特に Op 型では73%までが 3回以上の入院歴があった。また, 昭和10年代, 20年代の発病者の半数は 3回以上入院していた。⑥外来治

療中に2ヵ月以上治療を中断したことのあつたのは40例で、発病時期の古いものほど治療中断が多く、新しい患者になるに従って減少していた。⑦初回に行なわれた化学療法は、SM・INH・PASの3者併用が最も多く、49例であつた。次いでSM・INH・PASのうちの2者併用17例、RFPを含む治療が16例であつた。昭和50年代に発病した24例でも、RFPを含む治療法で治療を開始したものは58%のみであつた。⑧合併症のあつたのは40例であつた。糖尿病14例、肺性心6例、呼吸不全4例、冠不全3例、高血圧症3例、胃潰瘍3例、慢性肝炎2例のほか、塵肺、喘息、関節リウマチ、てんかん、胃癌等が各1例みられた。⑨化学療法中に副作用のあつたのは29例で、そのうち8例は肝機能障害であつた。副作用の発生率は発病時期の新しいものほど高率であつた。⑩発病当初から菌が持続陽性であつたのは15例、治療の途中から持続陽性となつたのは47例、再発時から陽性が持続するようになったのが36例であつた。初回の治療がSM・INH・PASの3者併用であつた49例では治療の途中から再発時からの持続排菌となつた例が多かつたが、RFPを含む方式で治療を始めた16例では44%が発病当初より持続陽性で重症例が多かつた。⑪主治医にRFPを使用しても排菌が持続した理由について回答を求めたところ、重症、多剤耐性のうちの1つまたは両方をあげたものが80%に及んだ。主治医の回答の他、上記の検討より考えられる持続排菌化の要因として次の10項目を選んだ。1) 昭和10年代、20年代の発病、2) 治療法の不適(主治医記載のほか、昭和50年代の発病でRFPを含まない初回治療を行なつたもの)、3) 不規則治療、4) 副作用のため適切な治療の行なえなかつたもの、5) 手術の不成功、6) 手術の拒否、7) RFP初回耐性、8) 膿胸、9) 糖尿病合併、10) 発病当初より菌陽性持続、これらの因子をもっていないものは18例だけであり、昭和50年代の発病者を除いて、発病の古いものほどこれらの因子を多数もっているものが多かつた。

〔結論〕 現在持続排菌を続けている患者のうち、発病時期の古いものは、不適切な治療、不規則治療、合併症、副作用、手術の不成功等により次第に重症化、多剤耐性化したものが多いが、最近の発病例では、はじめからの重症例が多く、RFPを含む治療でも少数ながら失敗するものがあるので、かかる症例では厳重な管理と強力な治療が必要である。

3. 慢性排菌例の死亡症例についての検討

(静岡県立総合病) 平沢玄佐吉

化学療法が確立された現在でも何らかの要因により、菌陰性化が達せられない症例が少数とはいえ、みられ、このような症例が患者管理において問題となり、また

病状の進展等により死亡してゆく。結核患者の死亡については、既に国立療養所結核死亡調査(1979)の詳細な報告があるが、私達は過去6年間にわたって静岡県立富士見病院に入院中死亡した肺結核患者75名中、死亡直前の6ヵ月間引き続き菌陽性であつた42例について、過去の治療歴、合併症、死亡原因、患者の性格や社会的背景等について検討を加えた。

対象は52年2月1日より58年1月31日までの6年間に、少なくとも6ヵ月間引き続いて喀痰中結核菌陽性のまま死亡していった42症例(男38例、女4例)。

①年齢は70歳以上が17例(40%)と高齢者が多いが、40~50歳の者が8例(20%)みられた。平均死亡年齢は男63.8歳、女71歳で、男女平均64.5歳。

②発病から死亡までの期間は、最長61年と20年以上のものが14例(33%)と長い者が多いが、5年未満の者も14例(33%)みられ、化学療法が確立した現在でも重症で入院してきて死亡してゆく者があることを示している。

③死亡原因は、結核死36例(86%)、非結核死6例であつた。結核死では心肺不全と衰弱が各11例(31%)、病巣の進展による者10例(28%)、咯血死4例(11%)であつた。非結核死では悪性腫瘍による者5例と自殺1例がみられた。

④死亡直前の学会病型分類ではI型—10例、II型—30例(広がり3—14例、2—16例)、III型—2例(粟粒結核1例を含む)。

なお、II₂14例のうち、5例が悪性腫瘍による死亡であつた。

⑤合併症は前記した悪性腫瘍5例のほか、膿胸2例、じん肺症2例、糖尿病4例、肺気腫3例、覚醒剤中毒1例等多彩であつた。なお、薬剤アレルギーのためRFP使用不能例が2例みられた。

⑥症状発現から受診・化学療法開始期間は、判明している28例中5例に3ヵ月以上のおくれがみられた。

⑦入院回数別では、1回—8例、2回—19例、3回—7例、4回以上8例であり、再発による悪化が、死亡へとつながっていった症例もみられ、外科手術の施行によって再発防止の必要性を思わせる症例もみられた。

⑧既往に外科手術を受けたものは4例で、空洞切開・筋肉弁充填術2例、合成樹脂球充填術1例、成形術1例であつた。

次に社会的背景について検討を行なつた。発病時の職業、本人の性格、治療に対する態度、知的理解力、経済的状态(医療費支払区分)、家族の協力関係等について検討した。

(1)職業に関しては大企業の勤務者はなく、中小企業勤務者8例、農業・商業等の自営業10例、残りは演歌師、遊び人、無職等がみられたのが特徴的であつた。

(2)性格に関しては比較のおとなしく温厚な人が多かったが、療養期間が長びくにつれて問題患者となるケースが多かった。

(3)治療態度については消極的であり、患者自身の工夫がみられない者が多かった。

(4)理解力については知的レベルの高い者が8例で比較的低い者が目立つ。

(5)経済的背景については、ゆとりのある者は少なく、入院費の支払いについても支障のある者が多かった。本人自身が保険をもっている者は1例もなく、国保加入者であり、その殆んどが、結核予防法35条の適用あるいは生活保護法の適用についての援助を、ケースワーカーが行なった。

(6)家族の協力関係は、男38例のうち30例が家族持ちであるが、そのうちの大半は世帯主の長期入院により、他の家族員が生計を維持している為か、消極的なかわり合いしか示さず、残りは単身者であり、親兄弟も消極的であった。死期に際しても家族があらわれず、病院職員でみとったケースが多かったことは、それまでの生活歴のなかで家族間のつながりについて考えさせるものがあった。

4. 血清総合抗菌力からみた薬剤投与法の検討

(慶応義塾大学保健管理センター) 山田幸寛

すぐれた抗結核剤の存在にもかかわらず、長期にわたり排菌を続ける患者の存在は、今日の結核医療に残された大きな問題の一つである。演者は、たまたま RFP による肝障害のため、RFP を 300mg しか投与できなかった症例に遭遇した。本症例は、このため菌陰性化がおくれ、長期排菌例となった。そこで、薬剤の投与方法を変更し、RFP300mg を午前7時に、INH0.3g、EB0.75g を午前9時に、SM 1g を午前10時に投与した。即ち全ての抗結核剤の血中濃度のピークを午前11時頃にもって来ることを試みた。この結果本症例は、間もなく菌陰性化をみた。このように長期排菌例は、一症例ごとにその背景因子、耐性パターンが異なるため、各症例ごとに、きめの細かい対策が必要と思われる。演者は、慶応病院、国立晴嵐荘病院。埼玉県立小原療養所に入院中の肺結核患者より、順調に菌陰性化をみた症例15例、長期排菌例16例につき以下の検討を行なったので報告する。

(1) RFP 血中濃度：早朝空腹時に RFP450mg を内服せしめ、2時間後、4時間後の血中濃度を、APCC-6633を検定菌とするカップ法で測定、菌陰性化群と、長期排菌群との間に差があるか否かを検討した。

結果は、菌陰性化群は、2時間値平均13.1mcg/ml、4時間値平均9.1mcg/ml、排菌群で、2時間値平均14.4mcg/ml、4時間値平均10.9mcg/ml で、むしろ排

菌群に血中濃度の高い傾向がみられたが、この差は有意ではなかった。

(2) 血清総合抗菌力：先に述べた症例を参考として、すべての抗結核剤の血中濃度のピークを一定の時間に合わせた場合と、従来通りの薬剤の投与方法との間で、血清総合抗菌力に、差があるや否やについての検討を行なった。即ち、RFP450mg を4時間前に、INH0.3g および EB0.75g を2時間前に、SM 1g を1時間前に投与して得られた血清と、従来通りの薬剤投与を行ない、SM 1g 投与後1時間で得られた血清の抗菌力を、それぞれの菌株を検定菌として、血清何倍稀釈まで抗菌力が認められるかについて検討し、若干の知見が得られたので報告する。

5. 慢性排菌例の外科的治療

(国療晴嵐荘病) 柳内 登

優れた抗結核剤の出現により、肺結核剤の手術例は減少している。しかし、化学療法の効果が少なく排菌が持続する、いわゆる慢性排菌者や膿胸例などは手術治療を必要とする。しかし、これらの症例は病巣の広がり、薬剤耐性、また、呼吸機能の低下、糖尿病の合併などにより、施行手術にも制限が加えられ、治療に難渋することが多い。今日における排菌例の外科的治療につき、検討を加え報告する。

1) 昭和50年から57年の8年間に国療晴嵐荘病院で施行された結核手術例は108例(膿瘍疑い例を除く)である。このうち、手術前3ヵ月以内に排菌が認められた27例につき、検討した。

菌陽性肺結核21例、男性15例、女性6例、17歳から57歳で、40歳代が8例と最も多い。施行術式、全切除3例、葉切除14例(2葉切除、葉切+区切あるいは部切6例)、空洞切開術4例(空洞吸引術施行後2例)である。RFPを含む3剤以上の薬剤耐性例は12例と半数以上を占めた。手術死亡0、気管支瘻、肺瘻3例で2例は糖尿病を合併している。術後も排菌の続いた例が4例ある。社会復帰15例、入院中5例、遠隔死亡1例がある。合併症の頻度、社会復帰者の割合は菌陰性例に比較して悪いものであった。

菌陽性膿胸6例、男性4例、女性2例、手術は胸膜肺全切除1例、葉切+剥皮術1例、剥皮術1例、気管支瘻閉鎖術3例が主なもので、開窓術、補正胸成術など数回の手術を行なった例が4例ある。社会復帰4例、入院治療中2例で死亡例はない。

2) 全国的な傾向を知るために療研(結核療法研究協議会)外科部会に集められた肺結核手術例の中から手術前に結核菌が陽性であった症例に検討を加えた。昭和52年から56年の5年間で248例である。52年66例、53年52例、54年42例、55年40例、56年48例で、男性204

例(82%), 女性44例(18%)である。年齢構成は、20歳代10%, 30歳代20%, 40歳代25%, 50歳代30%, 60歳代15%であるが、女性に若年者が若干多いようである。有空洞例は204例(82%)で殆どどの症例が空洞を持ち、且つ3 cm以上の空洞が68%を占めていた。全例排菌例であるが、培養(+)48%, (±)19%, (≡)31%で、塗抹、培養ともに陽性例は72%である。薬剤耐性についてみると、耐性なしは僅かに28例(11%)のみで209例(84%)は1剤以上の耐性を有していた。RFP耐性例は148例(71%)であり、SM・INH・RFPの3剤を含む多剤耐性例は82例(39%)を占めている。RFPは優れた強力な抗結核剤であるが、排菌陽性手術例の60%に耐性であることはRFP使用が結核治療の切り札でないことをよく表わしていると思われる。

248例に施行された手術は、全切除例14%, 葉切除術59%, 区域切除術4%, 空洞切開または形成術6%, 胸成術14%, その他3%となっている。なお、248例中27例は既に何らかの手術が施行されている再手術例である。合併症の頻度は50例、20%と高いものであった。内訳についてみると、排菌18例、瘻および瘻・膿胸24例、出血3例などが主なものであった。術後長期間排菌の続く例は23例、9.4%に認められている。退院不能例は13例、5.2%であり、93%の症例は社会復帰を行なっている。遠隔死亡、事故死を含め、死亡例は4例であった。

菌陽性膿胸例については現在検討中であり、報告に加えたいと考えている。

(3)切除標本につき、病理学的検討を加え報告する。

6. 慢性排菌例の肺機能

(東京都立府中病) 井村价雄

〔目的〕 肺結核症の慢性排菌例は、外科療法を適応すべき主要な疾患の1つであるが、今日もなお治療に難渋する例がある。治療の長びく原因はいくつかあげられてきているが、本報告は治療長期化にかかわる肺機能の状況についての調査結果である。

〔方法〕 対象は当院で1983年11月までに過去5年以上の治療歴のある慢性排菌者26例で、年齢は24歳から80歳、平均56歳で男子15名、女子11名である。その内訳は、手術施行8例(左上葉切除後再排菌例、左胸成術後右側排菌例、慢性穿孔性膿胸合併例および右上葉切除後左胸成術の再側手術施行例、各々1例を含む)と非手術例18例(3例の慢性穿孔性膿胸合併を含む)よりなる。また、手術適応の肝機能の下限を考案するため、当院で手術した慢性排菌例8例のうち術後2ヵ月、社会復帰したものの術後11ヵ月および7年6ヵ月に心肺不全で死亡した3例と、別に昭和40年代に手術を受け、直接もしくは社会復帰後に心肺不全で死亡した22

例、計25例の換気能力を主に分析した。

〔成績と考察〕

I. 慢性排菌例の肺機能

26例のスパイロメトリーは、正常0、拘束性12例、閉塞性5例、混合性7例、測定不能2例で、術後心肺不全頻度の高くなる%VC<50, FEV_{1.0}%<55の例は測定不能の2例(常時O₂吸入1例、高度難聴と原因不明の低カルシウム血症、子宮癌を伴う高度呼吸困難の1例)を含む4例(15%)にすぎない。

換気能力は、手術安全度の高いFEV_{1.0}ml/BSA700ml/M²以上のものが12例、予測肺活量1秒量比40%以上が同じく12例と各々約半数を占める。

動脈血ガス所見は、常時O₂吸入1名を含む低肺泡換気呼吸不全2例、PaO₂が70mmHg以下の低O₂血症6例、計8例を除く18例が手術安全域に入り、80mmHg以上は12例もあり、約半数を占める。

しかし、病型と広がりを見ると、I₂、I₃が計5例、II₁が1例、II₂、II₃が計15例(慢性穿孔性膿胸4例を含む)、II₂rP/pem 1例、II₁lop 1例、eII₁2例、eIII₂lop 1例よりなる。即ち、I型II型で両側性、広がり2ないし3が20例(77%)で全体の約8割をも占め、換気機能と血液ガスの所見からみて、手術安全域に入るものが主であっても、病巣の広範な状態が手術の適応を著しく限定している。

予測肺活量・1秒量比(%)を病側と広がりで見ると、40%以上の例は広がり3が1例、広がり2が8例(両側性7例、一側性1例)広がり1は3例(両側性1例、一側性2例)計12例あり、このうち6例に手術を施行した。手術例のうち1例は両側手術で最終手術後7年6ヵ月で死亡した例を含む。非手術例は6例あり、手術回避の理由と例数は不安2例、II₃1例、高齢(69歳)1例、慢性肝炎2例であった。40%以下の機能障害例は、測定不能2名を含め14例で、このうち25%以上の例7例のうち3例に手術を行なったが全切の2例は術後2ヵ月、11ヵ月に死亡し、胸成術1例は社会復帰している。

II. 死亡例の換気機能

25例の内訳は、手術死3例、術後1ヵ月以上6ヵ月10例、1年以上10年以内12例で、手術時年齢は25歳から65歳、平均42歳で、男子17名、女子8名よりなる。

術式は全切15例、葉切除成形または空切後葉切が3例、空切1例、膿胸腔開放1例、成形後空切1例、胸成3例、葉切+対側成形の両側手術1例よりなり、単純な葉切除例は1例もなかった。

後前FEV測定不成功の1例を除く24例のスパイロメトリーは、正常0、拘束性6例、閉塞性1例、混合性17例で混合性換気障害が7割以上を示している。このうち%VC<50, FEV_{1.0}%<55のものは3例あり、FEV_{1.0}ml/BSA700ml/M²以下のものは18例(75%)、予測肺

活量・1秒量比40%以下のものが21例(88%)を占め、換気障害の著しい例が主体となっている。安野らの提唱した20歳予測肺活量・1秒量比に、更に閉塞性所見を強く反映させる目的で両者の積(20歳予測肺活量・1秒量率 $\times$ FEV_{1.0}/FEV)(%)を指標にみると(正常は53%から70%の範囲)、死亡例の値は7.8%から30.6%の範囲、平均15.5%であった。手術死3例の値は全切例が19.8%, 7.6%, 空切例が15%を各々示した。41歳で全切を受け、51歳で死亡した10年生存の例は7.8%の値を示し、この指標値の低下と生存期間に一定の関係を認めない。非手術例は全員生存中で、この値は4.2%から35.2%の範囲、平均20.5%で、肺機能状態は手術

例とはほぼ同じ程度であるが、全例が慢性排菌歴を5年以上持続している。これに対し、手術例では、手術死および6ヵ月以内の死亡例は25例中13例(52%)で全体の過半数を占める。また、この指標値が31%以上の非手術例は bII_3 , bII_2 , bI_3 の両側病巣をもつもので、以上の所見はいずれも手術適の厳しさを示唆している。

〔結論〕

慢性排菌例の肺機能は中等度障害、高度障害が約半数ずつを占める。中等度障害例も病巣の広がりや両側にわたるものが主体で、手術適応が著しく限定されると思われた。

シンポジウムⅡ

最近の肺外結核について

〔4月8日(日) 15:20~17:50 A会場〕

座長 (川崎医大内) 副 島 林 造
(慶応大病理) 三 方 淳 男

は じ め に

座長 副島林造
三方淳男

優れた抗結核薬の開発・普及により、全結核死亡が激減していることは衆目の認めるところであり、結核は、過去の疾患と錯覚されがちである。例えば昭和54年の診断と治療の特集「忘れられた病気」の中には、粟粒結核、結核性髄膜炎、結核性頸部リンパ節炎、腸結核、腎結核、脊椎カリエスなど結核性疾患が多く取りあげられている。しかし、これら結核性疾患は決してまだなくなったわけではなく、むしろ結核患者の高齢化に伴い新たな鑑別診断上の問題点も多く、生前結核と診断されず剖検によりはじめて結核と診断される誤診例が、20年前に比し2倍以上高くなっている事実もある。

今回のシンポジウムでは、肺外結核の現状分析ならびに病像の変化とそれに伴う診断上の問題点を、まず取り上げていただくことにした。更に、治療に関して、肺結核の初回治療例では、INH・RFPの2剤併用を主軸にしてSMまたはEBを加えた治療方式で、順調に菌陰性化すれば、胸部X線の残存陰影のいかにかわらず、化学療法開始後9~12ヵ月で治療を終了することが一応の基準とされているが、肺外結核の場合はどうなっているのか。特に外科療法の適応と化学療法の期間について明らかにしていただくことをお願いした。

伊東裕博士には結核性頸部リンパ節炎について、松島敏春博士には結核性髄膜炎について述べていただき、森本忠昭博士に頭蓋内結核腫について追加発現していただくことにした。消化器系の結核については、八尾恒良博士に腸結核について述べていただき、立花暉夫博士に肝結核、田中義人博士に結核性腹膜炎の追加発言をお願いした。大井好忠博士には泌尿生殖器結核を、河上征治博士には性器結核と不妊について追加していただき、最後に大谷清博士に骨・関節結核について述べていただくことにした。

以上、肺外結核の現状と、診断、治療上の問題点な

らびに、現在の卒前、卒後の結核教育の問題も含めて討議していただく予定である。

1. 頸部リンパ節結核

(大阪府立羽曳野病外科) 伊東 裕

〔目的〕 近年、結核化学療法の進歩は結核症の著しい減少をもたらしつつあり、結核性頸部リンパ節炎においても例外ではない。しかし、日常の診療時に頸部リンパ節腫の鑑別診断を求められる機会はむしろ増加しており、そのうち結核の占める割合はなお低率とはいいがたい。その現状と推移を最近10年間の症例から検討する。

〔対象〕 大阪府立羽曳野病院および関連施設の外科で、昭和48年から57年までに取り扱った頸部リンパ節腫脹例のうち、病理組織学的または細菌学的診断を得たものの他に、他疾患が否定されて臨床的に結核症と診断された161例を対象とした。

〔成績〕

- (1) 161の性別は、男55、女106で女性が65.8%を占めた。年齢は15~81歳にわたり平均40.6歳であり、30歳代にピークがあり、19歳以下は僅少で、近年60歳以上の比率が増加する傾向であった。
- (2) 部位および病型：右97、左78と右側発症例がやや多く、両側例は7例であった。頸部を上中下に分けてみると、中頸部にやや多い傾向がみられた。島田による病型分類がなされたのは113例で、初期腫脹型41、浸潤型27、硬化型15、膿瘍型27、潰瘍瘻孔型3である。
- (3) 初診までの期間は発症後1~3ヵ月が最も多いが、半年を超える例も32.7%あった。
- (4) 肺結核の合併頻度：不明33を除く128例中、肺結核合併例は25例(15%)で、病型はI型1、II型6、III型4、IV・V型5、不明9である。
- (5) 症状：リンパ節腫脹のみで他に症状のないもの61(37.9%)、腫脹部の疼痛を有するもの57(35.4%)で、発赤排膿潰瘍等の局所症状を伴うものは少数であった。発熱を認めたものは9例である。

- (6) 手術：何らかの手術的侵襲が加えられたものは155あり、そのうち鑑別診断を目的としたものが107(69%)と大半を占めた。他は症状(経過)により、手術を余儀なくされたもの34、化療不充分のため3で、他の11は実施理由は不明であった。術式は、切開掻爬術25、摘出術130で、手術回数は1回131、2回12、3回以上4、不明8であった。
- (7) 病理所見：155の手術例のうち病理学的検索がなされたものは141で、その組織所見では結核結節41、乾酪化57、膿瘍20、腺維化3、混合性2、不明13(うち結核性7)で、結核性所見なし5であった。病理学的に結核と診断したものは上述の130であり、これは同時期に頸部リンパ節の生検を実施した602中21.6%に相当した。(8) 細菌学的所見：47のリンパ節材料について菌検索がなされていたが、結核菌陽性は7で47中14.3%であった。
- (9) 治療後の再発の有無の判明している例は76で、うち再発例は13で、再発率は17.2%である。
- (10) 化療期間：調査時治療終了しているもの54について、治療期間をみると、1クール20、2クール7、3クール4、4クール以上2、不明21で1～2クール化療例が多かった。
- 〔結語〕 結核性頸部リンパ節炎は①女性に多く、高齢化の傾向にあり、右側、中頸部に発生するものが多く、肺結核の合併を有するものは全体の約1/4であった。②外科的侵襲は鑑別診断を目的としたものが治療を目的としたものより多かった。③頸部リンパ節腫の確定診断のために実施された生検例のうち21.6%が結核性であった。④結核性頸部リンパ節炎と診断されたもののうち、リンパ節からの結核菌陽性率は14.3%であった。⑤化療期間は通常1～2クールが必要と考えられるが、再発もあり、また治癒遷延例が認められることから、積極的な外科療法を実施する余地があると思われる。

2. 結核性髄膜炎

(川崎医大呼吸器内) 松島敏春

〔目的〕 最近の肺外結核、殊に結核性髄膜炎の実態、病像を知りたく、全国的なアンケート調査を行なった。その調査結果を、結核性髄膜炎の過去の報告と比較し、報告する。

〔方法〕 全国の大学医学部または医科大学の内科学教室332、国立療養所126病院に、肺結核患者数、肺外結核患者数のアンケート方式による調査を依頼した。その結果、合計153例の「髄膜および中枢神経系の結核」の症例ありとの返事であったので、それらの施設に結核性髄膜炎に関する二次調査をお願いした。極めて煩雑な二次調査票であったにもかかわらず、68症例の回

答を集計することができた。なお、調査の対象としたのは昭和53年より57年までの最近の5年間の症例である。

〔結果〕 一次調査による髄膜および中枢神経系の結核の頻度は、要医療結核患者数に対し、大学では1.5%、療養所では0.1%、肺外結核に対しては大学では8%、療養所では3.5%であり、両者合わせると結核患者の約0.4%、肺外結核の約6.5%にみられていた。結核性髄膜炎68例の性別では、男38例、女30例であり、年齢は1歳より76歳まで、平均37.5歳で年齢分布でも30歳代にピークがあった。髄液より結核菌が証明された症例のみの平均年齢も35.2歳と大差がなかった。68例の背景因子として、結核の既往歴のある者11名、家族歴のある者16名、基礎疾患を有する者21名、免疫抑制剤を使用していた者6名であった。主な基礎疾患は、血液疾患、膠原病、肺炎、糖尿病、腎不全、出産、その他であり、血液疾患、膠原病、皮膚疾患でステロイド剤を主とする免疫抑制剤が使用されていた。ツ反歴に関しては、陽転23例、陰性1例で、44例は不明であった。結核性髄膜炎患者68例中、肺結核の合併を認めた症例は36例で、うち6例で粟粒結核の合併が認められていた。68例中、髄膜炎以外の肺外結核の合併が認められていたのは12例であった。症状としては、発熱57例、頭痛52例、嘔吐28例、嘔気27例、神経症状12例、不安8例、やせ4例、盗汗3例、その他の全身症状6例であり、発熱、頭痛の頻度が高かった。臨床所見としては、項部強直46例、意識障害42例、眼症状・所見20例、腱反射異常14例、痙攣8例、その他10例で、記載なしが4例であった。検査成績の主なものとして、PPD皮膚テストは陽性19例、陰性21例と相半ばし、未施行あるいは記載なしが28例にも達していた。末梢白血球数は、減少1例、正常45例、増多16例であったが、増多の程度は軽度であった。赤沈値は、正常21例、軽度ないし中等度亢進27例、高度亢進14例で、血清電解質について記載のあった59例中、19例で異常が認められていた。結核性髄膜炎68例のうち、結核菌が証明されたものは36例で、髄液より25例、喀痰より8例、胃液より7例、尿より3例、便より1例、生検・剖検材料より3例で分離されていた。髄液所見では、水様透明なもの24例、各種混濁25例、圧の亢進あるもの49例、正常のもの10例であった。髄液細胞数は15以下4例、16以上63例で、56例は100以上であった。蛋白量は65例中52例が100mg/dl以上の増加、糖は50mg/dl以上21例、49mg/dl以下の低下を示したものが43例であった。クロールに関しては、記載のあった53例中39例で120mEq/l以下であった。診断に関しては、やさしかったと記載されたもの34例、難しいと記載されたもの29例、記載なし5例で、やさしかった理由としては菌の証明28例、粟粒結核の合併5例、典型的症例4例、難しか

った理由としては菌陰性17例、非典型的症例12、髄液所見4、などがあげられていた。治療薬としてはINH, SM, RFP, EBの使用が殆んどで、これらのうちの3者の組み合わせが54例にみられた。ステロイドの併用も31例であった。転帰としては、死亡18例、治癒30例、後遺症16例、転院4例であり、死亡例では12例が抗結核剤使用期間2ヵ月以内の死亡であり、後遺症例では逆に使用期間が長く、治癒例の平均治療期間は6.5ヵ月であった。また、ステロイド剤併用例では死亡例や後遺症例の頻度が非使用例よりも高く、重症例に併用されていることが考えられた。

〔まとめ〕最近5年間に経験された結核性髄膜炎に関するアンケート調査により、前述したごとき結果を得た。これらの結果を、過去の報告と比較しながら、診断上の問題点、治療上の問題点を中心に報告する。

特別発言：頭蓋内結核腫

(国療刀根山病院内) 森本忠昭

近年頭蓋内に発生した結核腫を経験することは極めて稀となり、報告も少なく散見されるにすぎない。最近頭部CTで膿瘍又は腫瘍様陰影を示した結核を経験したので症例を報告し検討を加えた。

第1例目は、25歳の女性で、ネフローゼ症候群のため、長期にわたり少量のステロイド剤を服用していたところ、肺結核・左仙腸関節結核が発症し、内科的・整形外科的治療で改善したが、突然てんかん様発作(全身痙攣・意識消失・記憶なし)を起こし、頭部CTにより脳腫瘍の疑いがもたれ、手術をしたところ、大脳結核腫と判明した。第2例目は、既往に肺結核・頸部リンパ節結核がある39歳の男性で、肺結核が再発し、治療により改善していたが、外泊中に発熱・血痰があり、胸部レントゲン上陰影の増悪を認めた。その後、頭痛・嘔吐出現し、項部硬直疑陽性・髄液検査所見等より、結核性髄膜炎の疑いがもたれた。症状は悪化し、頭部CTで、小脳に膿瘍または腫瘍様陰影を認め、抗生物質は全く無効のため、手術をしたところ、小脳結核腫と判明した。第3例目は、手術による確認はできていないが、頭蓋内結核腫と考えた症例である。52歳の女性で、既往歴に肋骨結核(手術)・股関節結核があり、発熱・胸痛・頭痛・嘔吐が出現し、諸種の検査結果より、粟粒肺結核・結核性髄膜炎・左大転子および左仙腸関節結核と診断された。その後の頭部CTで、膿瘍様の陰影を認めた。内科的治療・整形外科的治療により改善した。総合的に判断して結核腫と診断した。

今日のような化学療法がなく、CT検査法がなかった頃には、剖検・手術により頭蓋内結核腫が報告されており、現在も世界の一部の地域では多く認められてい

る。しかし、日本を含む先進国では、稀にしか確認されていない。紹介した三つの症例は、いずれも肺外結核を有し、頭部症状を示した点で共通しており、同様の症状を呈した21症例の頭部CTを調べたが、上記の3例のみである。文献では、結核の既往のない者や、肺結核を認めない者にも頭蓋内結核腫があることが報告されているので、今後さらに広い範囲の検索が必要と思われる。

頭部CTが最も有力な診断手段であるが、膿瘍・腫瘍・サルコイドーシスのような他の肉芽腫等との鑑別診断が問題となる。いくつかの点が指摘されているが、困難な例もあり、今後の課題である。治療は、発生部位・症状程度等により外科的治療が必要とされることもあるが、一般に内科的治療で治癒すると報告されているので、この意味からも鑑別診断が重要である。

3. 腸結核

(福岡大学第1内) 八尾恒良

消化器疾患の中に占める腸結核の地位、診断および治療上の問題点を明らかにすることを目的として、以下の検討を行なった。

〔対象および方法〕九大二内科、福大一内科およびその関連施設(150床以上、6施設)にて、過去6年間に経験された症例を対象として検討を加えた。

〔成績〕1. 腸結核の頻度：上記6施設にて腸結核と診断された症例は63例であった。同期間に診断された他の炎症性腸疾患は、クローン病91例、腸ペーチェット病、単純性潰瘍など25例で腸結核はクローン病に次いで高い頻度を占めた。2. 診断された腸結核の内訳：上記63例中、結果的に抗結核剤による治療が必要と考えられた活動性腸結核は23例(36%)であった。残り40例は肺結核に対する抗結核療法、または自然治癒にて、結核は治った状態にある、いわゆる非活動性腸結核と考えられた。この40例では、狭窄症状、消化管出血を主症状とし、血沈亢進、CRP、陽性などの炎症所見は認められなかった。活動肺結核を合併していたものは、7例(11%)にすぎず、この7例では腸病変もすべて活動性であった。3. 診断の問題点：1) 病理学的に検索された症例の検討：切除され、病理学的に検討された症例は25例であった。うち11例では腸壁またはリンパ節に定型的結核結節または結核菌が証明され、腸結核と診断されたが、残り14例では腸結核疑診または非特異性炎と診断されたにとどまった。この中には、術前に結核菌が証明され、内科的治療後に切除された症例も含まれていた。一方、クローン病で切除された腸管の検索にて、病理学的に腸結核疑診とされた症例があった。しかし、切除標本肉眼所見では、腸結核では全例に輪状、帯状潰瘍やいわゆる“萎縮瘻

痕帯”が証明され、クローン病とは明らかにその様相を異にした。

2) 臨床診断の問題点：(i) 結核の証明方法：糞便の結核菌培養は活動性腸結核23例中、9例で陽性であったが、うち活動性肺結核の合併がない症例は2例のみであった。大腸ファイバースコープによる直視下生検標本の培養では、施行された9例中8例で結核菌が証明された。術前診断が困難で、開腹手術によって結核と診断されたものが2例、結核の証明がないまま抗結核療法が施行され、臨床経過から腸結核と確診されたものは4例を数えた。(ii) クローン病との鑑別について：腸結核の中にクローン病の誤診されたものはなかった。しかし、逆に、クローン病で腸結核と診断され、抗結核剤の投与を受けていたものが91例中5例あった。この5例では抗結核剤は無効であった。(iii) 消化管X線診断の問題点：X線検査上、結核の診断根拠となった所見は、回盲部変形、上行結腸の短縮、萎縮癭痕帯、小腸の両側性変形、輪状または帯状潰瘍などであった。しかし、輪状または帯状潰瘍は、クローン病でもみられることがあり、クローン病で腸結核と誤診された症例は、すべて輪状、帯状潰瘍を有した症例であった。4. 治療上の問題点：活動性腸結核と診断された23例中、肺結核を合併したものでは6～7ヵ月に互る強力な抗結核療法を行なったあとでも、なお活動性腸結核であったものが存在した。しかし、肺結核のない16例では、すべて入院のうえ、2ヵ月前後のSMを含む抗結核剤が投与され、退院後はINHを中心とした内服薬が2～6ヵ月間投与されていた。入院中の抗結核剤の投与にて、全例1～2週後には自覚症状、一般状態の著明な改善がみられたが、治癒過程に伴って腸管の狭窄が増強し、手術されたものがあった。その他の症例では投薬中止後、腸結核の再燃を来したものはなかった。

〔結論〕 1. 腸結核は小腸、大腸を侵す炎症性腸疾患の中で、クローン病に次ぐ頻度を占め、鑑別診断の問題も含めて、現在もなお、重要な疾患であると考えられた。2. 腸結核が肺結核と合併する頻度は少なく、肺結核のない活動性腸結核では糞便中より結核菌を証明できる頻度は少ない。3. 非活動性腸結核または治療過程期の腸結核では、顕微鏡的検索が行なわれても、腸結核と確診することは困難である。したがって、臨床経過、X線所見、切除標本肉眼所見を合わせて診断することが必要である。4. 肺結核の合併がない限り、腸結核は治療傾向の強い疾患で、強力な2ヵ月間の抗結核療法が施行されれば再発の危険はないと考えられた。なお、福岡県内主要施設と全国9施設についてアンケート調査中で、講演にはその成績についても併せ発表する予定である。

特別発言：肝結核

(大阪府立病内) 立花暉夫

1. 剖検例における肝結核病変

粟粒結核肺結核剖検例における肝結核病変、非定型抗酸菌症(以下AM症)剖検例肝病変の病理組織像をサルコイドーシス(以下サ症)全国剖検例の肝サルコイドーシス病変のそれと比較検討した結果、下記のごとし。a) 大きさ：主として孤立性小結節よりなり(AM症でも同様)、粟粒結核症例では融合大結節を認める。サ症でも同様で融合大結節は稀。b) 数：主として小結節のみ散在、時に多数の小結節のみ(AM症、サ症でも同様)あるいは多数の融合結節、少数の小結節混在(粟粒結核)を認める。c) 形：円形ないし不整形(AM症でも同様)、サ症では円形ないし楕円形。d) 局在：一定せず、小葉内、グ鞆域、中心静脈周辺部、各部位にみられ(AM症でも同様)サ症ではグ鞆域にやや多いが小葉内にもみられる。e) 乾酪壊死：典型的中心性乾酪壊死は粟粒結核症例の融合結節や孤立性小結節(AM症の多発性孤立性小結節)においても認める。しかし(粟粒結核、AM症でも)壊死を認めない小結節の混在あるいはそのみを認める。f) 病巣内結核菌。結核でも染色されない症例がある。g) 巨細胞：主として少数の結節内にラングハンス型あるいは異物型巨細胞を認める(AM症サ症でも同様)。巨細胞多数の場合、前者が目立ち、サ症では後者が目立つ。h) asteroid body, Schaumann body：結核、AM症検討例では認めず、サ症では時に認める。i) 結節内、結節周辺部のリンパ球浸潤：一部症例では目立つが、サ症でも時に周辺部に目立つ。j) 硝子化。一般にサ症に比して目立つ。〔以上国療刀根山病院、国療近畿中央病院、国療広島病院、大阪府立羽曳野病院(結核)および国療中野病院(AM症)各病理協力〕稀に、重症肝結核病変剖検例(鳥大周防協力)がみられる。マウス実験の抗酸菌症(*M. kansasii*, *M. intracellulare*——京大久世, *M. avium*——公衆衛生院上田協力)の肝病変においては主として孤立性円形の壊死を伴わない小結節散在(時々密在)を認める。

2. 臨床例における肝結核病変

a) 重症例でも結核化療により著明改善を認める(弘大千葉協力)、また腹腔鏡、肝生検を繰り返して結核化療後の肝結核病変の良好な経過を追求し確認しうる(阪大南、関協力)。時に腹腔鏡で腹膜結核病変とともに、肝結核病変を認め、生検とともに確認される。b) いわゆる原発性肝結核症 primary tuberculosis of the liver (Terry and Gunner, 1957)。日本報告例について40歳以上の年数、若年者もみられ、発熱、全身倦怠、上腹部異和感などを主訴として約年数はtransaminase

高値、一部症例でAP値のみ高値、ツ反は強陽性、陽性、減弱いずれも1/3。腹腔鏡で肝表面に小結節、小斑点を認め、肝生検で結核結節を認める。c) サ症肝生検例との比較。全国サ症肝生検陽性例においては多くが胸部X線像でサ病変を有するが、肝機能正常でも腹腔鏡で肝表面に主として粟粒大の小結節、肝生検で剖検例同様のサ小結節を認め、腹腔鏡、肝生検で肝サ病変の経過を追うことができる。時に、transaminase高値、一部ではAP高値を示し、腹腔鏡で肝表面に直径1 cmの大結節を、肝生検で多数の融合結節を認める。結核およびサ症臨床例の肝病変の病理組織像比較は剖検例におけると同様である。

3. その他

a) 肝肉芽腫。日本で肝に類上皮細胞肉芽腫を認める疾患は上記のほか原発性胆汁性肝硬変、ウイルス性肝炎などがある。b) 酵素活性。サ症肝病変の鑑別診断上は胸部X線像その他の全身性病変、遅発性アレルギー減弱その他の免疫異常の把握とともに血清ACE活性高値(自験例)が重要である。一般に血清Lysozyme活性は、結核、サ症とともに高値を示し(名市大2内)サ症が否定されるときは診断上有意義である。c) 治療。結核化療が有効な場合は発熱、その他の自覚症状の改善をみる。抗結核剤投与による病状改善は治療的診断ともなる。

特別発言：結核性腹膜炎

(長崎大第2内) 田中義人

〔目的〕 結核に対する化学療法の進歩により、結核性腹膜炎は著しく減少したが、なお稀には経験され、腹水や腹痛を来すほか疾患との鑑別が臨床問題となることがある。そこで、最近の結核性腹膜炎の臨床像を明らかにし、過去の症例と対比するとともに鑑別診断上の要点を知り、治療法についても改めて検討してみることを目的として集計した。

〔対象および方法〕 現在までに集計しえた教室の昭和48年以降の結核性腹膜炎症例は11例であり、対照とした教室の昭和34年から昭和47年までの結核性腹膜炎症例は10例であった。鑑別上問題となる腹水を来す疾患としては、教室の肝硬変15例、肝硬変合併肝癌13例、各種悪性腫瘍26例を検討対象とした。

〔結果〕 11例の平均年齢は 53 ± 10.5 歳で、男性4例、女性7例であり、対照の10例は 42 ± 12.4 歳と若く、男性4例、女性6例であった。最近の症例はすべて40歳以上で、対照例では20歳代1人、30歳代3人であった。これに対して、腹水を来す他疾患例は 61 ± 11 歳となお一層高年齢層に多かった。入院時の主訴は腹部膨満4例、発熱3例、腹痛3例、体重減少が1例で、対照例では腹部膨満5例、発熱2例、腹痛1例、腹部腫瘍2

例であった。腹水は9例と6例に理学的に認められた。既往歴では両群に差は認められなかったが、家族歴を有するものは2例と4例で、対照群に家族内結核患者が多い傾向がうかがわれた。胸部に所見がみられたものは7例と7例で差はみられなかった。腹水の性状は両群とも全例滲出液であり、比重は1.017以上で、蛋白量は4.1g/dl以上を示していた。結核菌が証明されたものは1例のみであった。肝疾患群の腹水は全例漏出液であり、その鑑別は容易と考えられたが、悪性腫瘍による癌性腹膜炎症例中には蛋白量が4g/dl以上を超えるものが3例にみられ、細胞診や腹水沈渣中のリンパ球の検索が必要と考えられた。血清CEAと腹水CEAの測定では結核性腹膜炎の2例はいずれも正常値内で血清CEAが高値を示し、腹水中蛋白量が4.0g/dl以上を示した癌性腹膜炎の3例はいずれも腹水中CEAが異常高値を示し、両疾患を鑑別する示標の一つになりうるのではないかと考えられた。他には炎症所見がみられる点、白血球増多は目立たないが、時に好中球増多と核の左方移動がみられる点は両群に差はないようであった。腹水は治療開始後1～2ヵ月で消退し、治療法による差異や治療期間などについてはなお症例を増すとともに、詳細な分析を要すると考えられた。

〔結論〕 最近の結核性腹膜炎は、発症がやや高齢層にみられるようで、微熱とともに腹水を来した患者では、従来の知見に加えて、腹水CEA測定も有用ではないかと考えられる。

4. 尿路性器結核

(鹿児島大泌尿器) 大井好忠

肺結核の激減につれ、尿路性器結核も減少の一途をたどっているのは明白な事実であり、他の臨床科の現状と大差ないと思われる。

鹿児島大学泌尿器科に受診した尿路結核の新患者数は昭和26年から36年の11年間では年平均51.6名、対外来患者数比6.3%であったが昭和37年から50年の14年間では19.6名、1.4%に減少した。昭和39年から新患者数の減少が目立ちはじめ、新患者数は年間平均20名代となり、対外来患者数比も2%となった。昭和49年以降は年間10名未満の患者数となり、対外未患者数比も0.3%以下に激減しているが、決して皆無にはなっていない。

初期の尿路結核患者は20歳代にピークがみられ、44%に達していたが、昭和40年代には30、40歳代へ移行し、昭和50年代には更に高齢移行している。

尿路結核も初期病変の時には無自覚に経過することが多く、病変が膀胱に波及してはじめて結核性膀胱炎として、一般細菌による膀胱炎の三主徴と同じく排尿痛・頻尿・尿混濁を主訴として来院するのが定期的発

症である。

抗結核化学療法普及以前には90%にこれらの膀胱症状が発現していた。結核性膿腎としての腎症状、発熱、全身倦怠なども認められた。しかし、一般化学療法が普及した以後は尿路結核の臨床症状は著しく変貌したといえる。昭和37年以降14年間の教室の統計では排尿痛31%、血尿20.8%、頻尿20.3%、尿混濁7%であり、昭和51年以降では排尿痛22.5%、血尿15%、頻尿12.5%と減少し、腰・背部痛、発熱がこれに次ぐが、副辜丸炎の症状を主訴として来院し、尿路結核が発見される例や尿瘻を主訴として来院する例もあり、臨床症状の変貌が診断をかなり困難にしている。

尿中結核菌の証明は重要な診断根拠であるが、昭和26年以降11年間では塗抹・培養合わせて69.4%であったが、昭和37年以降の14年間では塗抹52.4%、培養54.9%の陽性率であった。昭和51年以降もそれぞれ35.9%、39.4%と陽性率が減少している。尿路結核診断の他の根拠は膀胱病変であり、内視鏡的主要病変は結核性潰瘍と結核性結節である。昭和37年以降14年間の新患者数275例中僅か22名(8%)にのみ定型的病変がみられ、非特異的病変が増加していた。昭和51年以降は症例は少ないがむしろ定型的病変は増加している。

尿路結核の重要な診断根拠となるべき臨床症状、尿中結核菌、膀胱病変に変改がもたらされた原因として、SM, KM, その他のアミノ酸糖体、サルファ剤、CP, TC, EM が一般化学療法剤として用いられ、これらの薬剤が人型結核菌に作用することを無視されたことと、尿路結核を想定されなかったことが考えられる。現在多用されているβ-ラクタム剤は結核菌に対する抗菌作用がないので、今後むしろ定型的病変で発見される症例が増す可能性がある。現況では無菌性膿尿を認めたら尿路結核を疑い、ST 合剤、MINO, DOXY, 新しいピリドンカルボン酸など抗結核菌作用のある薬剤を安易に使用しないという常識が望まれる。

昭和37年以降14年間に男子患者の21%に副性器結核がみられたが、昭和51年以降の男子患者27例中副辜丸

結核11例、前立腺結核6例であり、両者合併もあり、副性器結核合併例が16名(59.3%)に及んでいるので、副性器結核が疑われた場合には尿路結核の検索を怠ることはできない。

腎盂撮影による腎病変度分類では、昭和26年以降11年間では直径1.5cm 以上の大病変は62%、昭和37年以降14年間では70%、昭和51年以降では53%を占め、これらの大部分の症例が社会的適応を加味して腎摘除術が行われてきた。

尿路ではSM, KM 投与により大量の薬剤尿中移行が得られるために、急激な治療効果の結果、尿路狭窄または閉塞あるいは萎縮膀胱が招来され、いずれも腎機能不全をもたらすことが問題となる。そのため初回治療にはSM, KM を用いない方針がとられ、使用時に副腎皮質ホルモンが併用されたこともある。RFP は尿中排泄が少ないために尿管狭窄、萎縮膀胱を惹起しがたいため、尿路結核の治療には合目的である。

すべての腎病変度の尿路結核を化学療法のみで治療する試みは本邦ではなされていない。少数側の経験であるが、治療期間は0度で1年以内で治癒、1度：1年半で治癒期待大、2度：2年で治癒期待大と考えられるが、3度では3年、4度では4年以上の化学療法で治癒の期待がもてるが、閉鎖性空洞形成の傾向が大となる。その場合には空洞切開術を要する。

偏腎性尿路結核で腎摘除術後1年間化療、2年間重労働禁止の条件で4年間の定期検診が守られた症例では再発はみられていない。

特別発言：性器結核と不妊

(慶応大産婦人) 河上征治

感染症が女性生殖器に発症した場合、子宮内腔癒着、卵管閉塞を示し、結果として不妊症をまねく症例が高率である。不妊因子の中で感染症、特に結核に起因する子宮内腔異常、卵管通過障害の実態につき、その年次の推移と現況の調査資料とその対応について解説す

	1950～60年 (75例)		1974～80年 (164例)	
○ 炎症像 (うち淋疾の既往⊕)	(29)	38.6%	(45)	27.4%
	(7)	9.3%	(1)	2.4%
○ 結核	(14)	18.7%	(5)	3.1%
○ 子宮内腔症	(7)	9.3%	(42)	25.6%
○ 腫瘍による 卵管延長像	(13)	17.4%	(30)	18.3%
○ 術後の癒着	(9)	12.0%	(33)	20.1%
○ その他	(3)	4.0%	(9)	5.5%

る。

〔性器結核の現況とその推移〕 慶応義塾大学病院、不妊外来の患者につき、1957～58年と1980～81年に分け、子宮卵管結核と診断した症例は、前者3,120例中67例2.15%、後者6,071例中7例0.12%とこの20年間に激減している。診断法は、外来患者例では月経血培養、子宮内膜組織診により、入院手術例では組織診断によった。特に、卵管通過障害による不妊症の手術例の原因分類は、1950～60年代の75例、1974～80年代の164例につき、以下のごとくである。即ち、従来、卵管閉塞の三大原因は、性器結核、淋疾、非特異性卵管炎と言われ、1950年代はそれを示すようにそれらの感染症が卵管不妊の2分の1以上を占めていたが、現在では、感染症は3分の1以下に減少、特に淋疾、結核が激減し、それに代わって内膜症が大幅に増加してきた。

〔性器結核による不妊の対策〕 性器結核は、20年前の20分の1と減少しているが、外来検査では発見困難で、ラパロスコプ等を用いた組織診等、発見率の向上に新しい検査法が必要である。性器結核についても早期発見、早期治療が、不妊症への移行を防止する意味で重要である。卵管のみの結核病変で子宮への移行がない時期に治療可能であれば、体外受精(in vitro fertilization)が可能である。しかし、子宮と卵管の両者に結核病変が及んだ場合、保存すべき卵管内膜の絨毛細胞、分泌細胞とも萎縮、変形し、その機能が回復しえない状態となっており、子宮内腔も癒着面積が増大し、妊孕性については、絶望(ギブアップ)である。

5. 骨・関節結核

(国療村山病整形外科) 大谷 清

骨・関節結核も着実に減少の一途を辿ってきた。今日、新鮮例に遭遇する機会は稀である。しかし、整形外科領域で、骨・関節感染症の中、依然として最も頻度の高い疾患であることには変りない。患者数の減少とともに患者年齢層が高齢化し、成人病、老人病との合併が目立ってきていること、必ずしも教科書的病像を呈するとは限らず、病像に変化がみられていることなどから、特に診断に難渋するものが少くないことが今日の骨関節結核の特徴といえる。

開設以来、骨・関節結核専門施設であった当院における骨・関節結核の現状を紹介する。昭和53年より同58年末までに入院治療を受けた骨・関節結核患者は298例中304罹患部である。罹患部位別では脊椎カリエス243例79.9%、股関節結核20例6.6%、膝関節11例3.6%等であり、脊椎カリエスが骨・関節結核を代表する。患者年齢では50歳代が84例28.2%と最も多く、40歳以上が236例77.9%である。性別では明らかな差はない。肺結核の既往ないし現症のあったものは46例15.4%と比

較的低率である。脊椎カリエス243例の罹患部位では腰椎90例37.1%、胸椎82例33.7%、胸腰椎68例28.0%、頸椎3例1.2%であり、頸椎は少ない。脊椎カリエス合併症で最も注目しなければならない脊髄麻痺合併例は63例26.0%である。以上のように脊椎カリエスは骨・関節結核を代表するものであり、診断治療上の問題も脊椎カリエスに限定されるとみてよい。

かつての結核患者は栄養に乏しく、貧弱体格であったといわれてきた。今日では外観は全く正常人と変わらず、栄養も良好な患者が多い。発病急性期でも発熱をみることは珍らしく、一般に全身症状に乏しい。局所症状は疼痛のみで、激痛は稀で、むしろ鈍痛で経過し、安静で緩解し、運動で増強する。脊椎カリエス罹患椎の叩打痛は特徴である。罹患椎を中心とした後彎形成は必発で、初期では罹患椎棘突起の並びが乱れ、階段形成をみる。骨・関節結核は多量の膿を形成する。膿は脊椎カリエスでは病巣周囲の傍脊柱膿瘍として留まる他に流注膿瘍として遠くへ遊走する。流注膿瘍が皮下に出現し、はじめて脊椎カリエスと診断されることがある。

X線所見は診断を確定する。椎間腔狭小は初期像として重要である。病期の経過とともに椎体骨破壊像が著明となり、腐骨像、空洞形成がみられてくる。即ち、骨破壊像は膿淡不同像となり、慢性期には骨硬化像もみられてくる。骨破壊とともに後彎は著明となる。膿瘍像も大切な所見で、病巣を中心に著明に腫大した軟部陰影をみる。以上の所見は断層写真でより明瞭に出現する。

血液検査では特徴的なものはなく、血沈値の亢進をみるのみである。血沈値は病勢と関係し、急性期では亢進するが、慢性期では正常となる。血沈亢進は中等度で、著明な亢進をみるとときには化膿性炎症を疑う。

鑑別診断で問題となる疾患は化膿性脊椎炎、脊椎転移癌である。化膿性脊椎炎との鑑別は難しく、強いて鑑別すれば化膿性は炎症症状が強く、発熱、血沈値、著明亢進、白血球増多、激痛をみる。X線像は骨硬化像が著明である。脊椎転移癌との鑑別も注意しなければならない。両者の罹患年齢が一致してきたことで、老人の骨破壊像をみたら、まず脊椎転移癌を考慮したい。X線像のみで鑑別することは難しいが転移癌はびまん性骨破壊像で、椎間狭小はなく、後彎形成もなく、椎弓根像の消失は重要所見である。X線以外の臨床像で、特に疼痛は重要で、転移癌の疼痛は強く、体動、安静に関係ない持続性激痛である。

合併症として従来から重要視されてきたものが脊椎カリエスの脊髄麻痺である。この原因は主として椎体の病的産物による脊髄前方圧迫による。脊髄麻痺合併例には早期治療が絶対適応であり、我々の経験から麻痺発生後6ヵ月以内に手術すれば麻痺は完全に緩解す

る。

優れた抗結核剤の台頭と手術的治療法の飛躍をみた今日においては、骨・関節結核の治癒は容易である。脊椎外科の進歩のもとではいかなる部位の脊椎カリエスに対しても直達直視下病巣郭清、一次的自家骨移植を行なう根治手術が行なわれている。おかげで他の整形外科疾患と同様に何ヵ月で治癒するようになった。脊髄麻痺に対しても根治手術により、麻痺は回腹する。既述のように脊椎カリエスは後彎を伴ってくる。今日

では根治手術とともに後彎矯正術も行なわれるようになってきた。骨・関節結核も全身感染症の一分症であるからには、抗結核剤投与の重要性は否めない。しかし、我々は根治手術のもとで、術後は6ヵ月以内の投与としている。手術療法の適応であるが、内科的合併症、肺機能低下といった問題がない限り、適応となり、手術は可能である。骨・関節結核に対しては特に問題となる点は少なく、早期治癒、早期社会復帰が可能となった疾病である。

シンポジウム III

結核症の免疫学

〔4月9日(月) 10:30~12:30 A会場〕

座長 (国立予研結核) 徳 永 徹
(筑波大基礎医学系) 橋 本 達 一 郎

はじめに

座長 徳永 徹
橋本達一郎

結核免疫の研究が、結核症のよりよい理解、更に結核の治療と予防に大きな貢献をしてきたこと、更に将来一層貢献ができるであろうし、またしなければならないことは言うまでもないが、それに加えて Koch によるコッホ現象の観察 (1890) や、Chase による感作リンパ球の受身移入の実験 (1945) など多くの事例にみるように、結核の研究がその古い時代から免疫学全般に新しい息吹きを注入してきた事実も見落とすわけにはゆかない。そして、私たちが強調したいことは、現代免疫学が目ざましく発展し、漸く成熟の時代に入った今日、結核の免疫学的研究は、「生体防御の学としての免疫学」の領域で、今後中心的な寄与をするであろうということである。

結核の免疫、つまり細胞性免疫については一つのドグマがある。それは、抗原→Tリンパ球→リンフォカイン→マクロファージの活性化、という図式で示しうのようなドグマである。しかし、一見明快にみえるこの生体応答の流れには、極めて多くの不明の部分が累々と横たわっている。はじめにそのいくつかを指摘するつもりであるが、それらの解明こそは、現代免疫学の最も現代的な研究課題でもある。

一方、このような生体の流れは、結核症の場合、無数の因子によって修飾され、複雑化している。複雑な現象から明快な理論を抽象することによって科学は進歩するが、病気の治療や予防には、この複雑な因子一つ一つの解明も重要な意味をもつ。結核菌発見100年の結核対策の歴史は、他の疾病への対策に多くの秀れたモデルを提供したが、結核免疫研究の歴史が、他疾患の免疫学的アプローチに、一つのモデルとなりうるか否かは、これからが正念場であると言えよう。

1. 結核免疫に関与する T リンパ球——クローン化 T リンパ球を用いた研究——

(慶応大学微生物学教室) 斎藤和久

結核免疫に中心的な役割を果たすのは細胞性免疫であり、それがTリンパ球(T細胞)に担われていることは周知のことである。しかしながら、結核免疫のパラメータとされるツベルクリン(PPD)反応や *in vitro* における PPD に対する T 細胞の proliferative response などと、感染防御免疫との関係、ひいては結核に対する感染防御細胞性免疫を担う T 細胞と、遅延型過敏症であるツベルクリン反応を担う T 細胞が同一であるか否かに関しては議論のあるところである。一方、最近の免疫学の研究、ことにその手技の発展は、一つの抗原に対応する T 細胞の単一クローンを選択し、このクローン化 T 細胞を増殖させ、継代培養することを可能にした。

我々は、PPD に特異的に対応するクローン化マウス T 細胞を用いて、上記の結核免疫に関する問題や、結核免疫に関与する T 細胞・マクロファージの細胞ネットワークを追及しているので、以下にその成績を述べる。

PPD 特異的クローン化 T 細胞は主として soft agar 法を用いて得た。PPD に対し、感作した純系マウスの T 細胞を同系マウスのマイトマイシン C 処理した抗原提示細胞 (APC) 存在下に PPD で *in vitro* で二次刺激後、この T 細胞集団を APC と PPD とともに soft agar 培地中で 5~6 日培養すると、PPD 特異的 T 細胞のコロニーが生じる。このコロニーを取り出し、APC、PPD、それに T cell growth factor (TCGF) を含む培地中で 6~8 日培養、クローンを expand させた後、このクローン化 T 細胞を APC と PPD を加えた培地 (TCGF は含まない) 中で継代培養、PPD 特異的クローン化 T 細胞株を得た。

得られた PPD 特異的クローン化 T 細胞株の細胞表面マーカー抗原を FACS で検討した結果、いずれも Thy-1⁺、Lyt 1⁺2⁻の T 細胞であった。なお、surface Ig

はいずれも完全に陰性であった。

BALB/c マウス (H-2^d) 由来 BP-3 クローンおよび B10. BR マウス (H-2^k) 由来の3つのクローンについて、*in vitro* の PPD に対する proliferative response を検討した結果、APC として同系マウス由来のものをを用いないと PPD を加えても³H-チミジン取り込みの上昇がみられず、H-2 restriction が認められた。なお、BP-3 クローンは H-2^k ハプロタイプの細胞に対し、交差反応性を示したが、B10. BR 由来の3クローンは異系細胞に対する交差反応性を全く示さなかった。B10. BR 由来クローンについて B10 recombinant strains の APC を用いて H-2 restriction の mapping を行なった結果、I-A^k の APC であれば PPD に対し、proliferative response が起こることが示され、I-A restricted であることが明らかにされた。

PPD に対し、このように *in vitro* で proliferative response を起こすクローン化 T 細胞が *in vivo* で遅延型過敏症の effector T cell として働くか否かを検討した。その結果、BP-3 クローン T 細胞に PPD を加え、BALB/c マウスの足趾に注射すると24~48時間をピークとする明らかな footpad reaction がみられ、また、その組織切片標本は単核細胞の著明な浸潤を示し、BP-3 クローン T 細胞が遅延型過敏症の effector T cell として *in vivo* で機能を発揮することが示された。

次に、PPD 特異的クローン T 細胞が感染防御免疫の effector T cell として働くか否かを *in vitro* で検討した。まず、マクロファージ内における強毒腸炎菌 (*Salmonella enteritidis* 116-54株) の増殖を、PPD と反応したクローン化 T 細胞が抑制するか否かについて次の実験を行なった。BALB/c マウスのマクロファージ単層培養に116-54株を感染、24時間後に、BP-3 クローン T 細胞 (BALB/c 由来) あるいは B10. BR 由来クローン T 細胞と PPD を加えて更に2~4日培養、マクロファージ内の116-54の生菌数を算定した。その結果、BP-3 クローン T 細胞と PPD を加えた場合には116-54の増殖を明らかに抑制するが、B10. BR 由来クローン T 細胞と PPD を加えたのでは BALB/c 由来マクロファージ内の感染菌の増殖は抑制しないことが示された。即ち、BALB/c マクロファージは BALB/c 由来クローン T 細胞に対しては PPD の APC として働き、BP-3 クローン T 細胞が PPD と反応した結果、マクロファージ内の感染菌の増殖を抑制すること、BALB/c マクロファージは B10. BR 由来クローン T 細胞には APC として働かないことが示され、PPD と反応したクローン化 T 細胞が感染防御の effector T 細胞として働きうる可能性とともに、この場合にも PPD に対する T 細胞の反応に H-2 restriction があることが示された。現在、PPD と反応した PPD 特異的クローン T 細胞がマクロファージ内の結核菌増殖を抑制するか否かを追跡中で、抑制

するという結果を得つつある。

以上、クローン化した PPD 特異的 T 細胞株を用いることにより、*in vitro* において PPD に対し、proliferative response を起こす T 細胞が、結核免疫における、感染防御の effector T cell、あるいは PPD に対する遅延型過敏症の effector T cell として働くことが明らかにされた。今後さらに、これらクローン化 T 細胞により *in vivo* の結核感染に対する防御免疫が達成できるか否かを研究する計画である。

2. 結核菌感染によるマクロファージの活性化と分化

(島根医大生化学) 田中 渥

先に私達は細菌細胞壁中に一般に含まれるムラミル・ジペプチド (MDP) が、リピド特に分枝脂肪酸 (ミコール酸) と結合している構造が、結核菌の結核結節に重要な構造であるという仮説を提唱した。また、MDP はマクロファージを活性化することを報告した。今回私達は、MDP がマクロファージを活性化すると、DNA 合成が抑制され、DNA ポリメラーゼ α 活性が抑制されるが、DNA ポリメラーゼ β 活性は抑制されないことを見出した。

モルモットの無機油により浸出してくる腹腔マクロファージは、試験管内で TCA-不溶部に³H-チミジンを活発に取り込むことが見出された。通常マクロファージはある種の組織液がなければ、試験管内で DNA 合成をしないといわれている。また、³H-チミジンは DNA でない膜の巨大分子に取り込まれうるという報告あるいはマクロファージは核以外にも DNA をもっているの、マクロファージへの³H-チミジン取り込みは直ちにマクロファージの核の DNA の複製であるとはいえない。したがって、この点について、詳細に検討した。アフィニコリンで³H-チミジン取り込みが95%も阻止された。これは、³H-チミジン取り込みが DNA ポリメラーゼ α 活性を反映していることを示している。また、オートラジオグラフィの結果、マクロファージの約10%の核が³H-チミジンにより強くラベルされた。これらのことから、³H-チミジン取り込みは核の DNA の複製であることが強く示唆された。DNA 修復の可能性が全く否定されたわけではないので、この点を現在更に調べられている。

次に、マクロファージ TCA 不溶部への³H-チミジンの取り込みが、MDP により強く抑制された。これが、真の DNA 合成の阻止によるのかどうかを検討した。MDP は³H-チミジンのマクロファージ膜の透過を低下させなかった。また、MDP はマクロファージ内におけるチミジンの *de novo* 生合成を高めなかった。したがって、チミジンの膜の透過性の低下、あるいは、新し

く合成される‘cold’チミジンによる“稀釈”によって、MDP によるチミジン取り込みの低下を説明することはできず、MDP は真に DNA 合成を阻止することが強く示唆された。オートラジオグラフィの結果、 ^3H -チミジンを核に取り込むマクロファージは、MDP の使用により全体の 1% に低下することがわかった。また、MLP によるマクロファージ DNA 合成阻止は *in vivo* においても起こった。

MDP は、マクロファージを刺激してプロスタグランジン E_2 を遊離させ、後者はマクロファージの DNA 合成を強く抑制することがわかっている。また、マクロファージが遊離するチミジンは強い DNA 合成阻止力を持っている。しかし、少なくとも MDP によるマクロファージ刺激の初期においては、MDP は直接マクロファージを刺激することにより DNA 合成を抑制するのであって、MDP により刺激されたマクロファージから出されるメディエーターによる二次的効果によるのではないことがわかった。一方、刺激の後期にはそのようなメディエーターが関与してくると考えられる。更に、MDP はマクロファージの DNA ポリメラーゼ α 活性を著明に抑制し、DNA ポリメラーゼ β 活性を抑制しなかった。 α は主に DNA 複製を、 β は DNA 修復を行なっている。

一般に細胞が分化するときには DNA 合成が抑制され、DNA ポリメラーゼ α 活性が抑制されるが、 β 活性は抑制されない。種々の MDP 類似体について調べると、MDP のマクロファージ活性化能、類上皮細胞肉芽腫形成能、DNA 合成阻止能の間には密接な平行関係がみられた。類上皮細胞は単球あるいはマクロファージから分化すると考えられている。したがって、MDP によるマクロファージの活性化の一部分現象として DNA 合成抑制現象がみられることは、マクロファージ活性化がマクロファージから類上皮細胞への分化の初期段階であることを示唆している。

このように考えると、リンパ球が抗原、レクチンで刺激されると DNA 合成が増強されるが、マクロファージが活性化されると反対に DNA 合成が阻止されることの意味が理解できる。

3. ツベルクリン反応の抑制性 T 細胞

(国立予研結核部) 中村玲子

結核菌で免疫したマウスの足蹠に PPD を注射すると、24～48 時間をピークとする腫脹が出現する。この足蹠反応は、単核球の浸潤を特徴とするツベルクリン反応に類似の組織像を示すことから、マウスを用いての遅延型アレルギーのモデルによく用いられる。私達は BCG に対する遅延型アレルギーの成立しにくい C3H/He マウスでは、抗原特異的な抑制性 T 細胞が出現すること

を報告した。このマウスにあらかじめサイクロフォスファミド (CY) 200mg/kg を腹腔内注射してから 2 日後に BCG で感作すると、2 週後の PPD に対する遅延型足蹠反応が増強される。この処置をしたマウスを recipient として、細胞移入実験により、抑制性 T 細胞の活性を測定することができる。そこで私達は、*in vitro* で抑制性 T 細胞を誘導することを試み、更にその実験系を使って抑制性 T 細胞の誘導に関与する細胞の性格づけを行なった。また、得られた抑制性 T 細胞の性格づけを行なった。

(1) 抑制性 T 細胞の試験管内誘導

C3H/He マウスの脾細胞を RPMI 1640 培地 (5% FCS 添加) に $5 \times 10^6/\text{ml}$ の濃度に懸濁し、PPD $50\mu\text{g}/\text{ml}$ の存在下で 4 日間培養し、プラスチック非付着性の細胞を集めてその抑制活性を移入実験により検討した。この培養細胞は BCG に対する遅延型アレルギーの成立を抑制し、その作用は抗原特異的であった。また、PPD が存在しなければ、抑制細胞は出現しなかった。移入する細胞を抗 Thy 1 と補体で処理すると抑制作用が失われるので、これは抑制性 T 細胞による活性であることが知られた。

(2) 抑制性 T 細胞誘導におけるマクロファージの役割

培養脾細胞をプラスチック粘着性と非粘着性細胞に分け、粘着性細胞を抗 Thy 1 と補体で処理してマクロファージ画分とし、非粘着性細胞から抗 Ig プレートで B 細胞を除き、T 細胞画分を得た。マクロファージと T 細胞を混合して PPD と共に培養すると、抑制性 T 細胞が出現したが、T 細胞のみを PPD と共に培養しても抑制細胞は出現しなかった。マクロファージを抗 I-A 抗体と補体で処理しても抑制性 T 細胞は誘導されたが、抗 I-J 抗血清と補体で処理すると抑制性 T 細胞は出現しなかった。この事実から、抑制性 T 細胞の誘導には、I-J 陽性マクロファージの存在が必要であると考えられた (表 1)。

(3) マクロファージ系株化細胞を用いての抑制細胞の誘導

前述の C3H 脾マクロファージの代りに、株化されたマクロファージを用いて、C3H の T 細胞とともに PPD の存在下で培養し、抑制性 T 細胞の出現を検討した。マクロファージ系株化細胞は、I-A⁺I-J⁺ の SL-1 と Ia⁻ の SL-4 を用いた。SL-1 と C3H の T 細胞を PPD とともに培養して得た細胞は、BCG に対する遅延型アレルギーの成立を抑制したが、SL-4 と C3H の T 細胞の培養ではそのようなことはなかった。SL-1 のサプレッサー誘導能は抗 I-J と補体処理で失われた。

(4) 抑制性 T 細胞の前駆細胞は I-J 陽性である。

C3H 脾マクロファージと C3H の T 細胞を PPD とともに培養すると抑制性 T 細胞が出現するが、このとき

T細胞を抗 I-J と補体で処理すると抑制性T細胞は出現しない。T細胞を抗 I-A と補体で処理しても何の影響もなかった。したがって、抑制性T細胞の前駆細胞は I-J⁺である (表2)。

(5)抑制細胞の誘導にはマクロファージとT細胞の I-J の一致が必要である。

マクロファージ源として B10. A (3R), B10. A (4R), B10. A (5R) を使い、それぞれ C3H の T 細胞と混合して PPD とともに培養して抑制細胞の出現を検討した。表3にみられるように、I-J の一致した B10. A (5 R) のマクロファージと C3H の T 細胞の組み合わせだけに抑制細胞の出現が認められた。

(6)抑制性T細胞の表面抗原

試験管内で誘導した抑制性T細胞を抗 Lyt-1, または抗 Lyt-2,3 と補体で処理してから移入実験を行ない、表面抗原を検索した。この T 細胞は Lyt1⁺ 23⁺であり、I-J は陰性であった (表4)。

マウスを用いた実験系で明らかになった、BCG 感作の成立の制御の機作が、一般的に他の動物にも当てはめられるものかどうかは極めて興味ある問題である。遅延型アレルギーの成立を抑える抑制性T細胞 (Ts-aff) と既に成立した遅延型アレルギーの発現を抑えるもの (Ts-eff) とは異なったサブセットで、その表面抗原も異なっていると思われる。BCG の系で Ts-aff と Ts-eff を検討することは今後の問題である。

表1 マクロファージの抗 Ia 処理と抑制性T細胞の誘導

細胞移入	マクロファージの処理	移入細胞の処理	PPDに対する足蹠反応(0.1mm)
—	—	—	10.6±1.2
+	—	—	5.5±0.7
+	抗 I-A ^k +C'	—	6.1±0.5
+	抗 I-A ^k +C'	抗 Thy 1+C'	9.2±0.6
+	抗 I-J ^k +C'	—	9.7±1.1

表2 T細胞の抗 Ia 処理と抑制性T細胞の誘導

細胞移入	マクロファージの存在	T細胞の処理	PPDに対する足蹠反応(0.1mm)
—	—	—	7.6±1.0
+	—	—	6.8±1.1
+	+	—	2.2±1.2
+	+	抗 I-A ^k +C'	3.0±1.6
+	+	抗 I-J ^k +C'	8.0±2.6

表3 抑制性T細胞誘導におけるマクロファージとT細胞の I-J の一致

マウス系統		I-J領域の一致	PPDに対する足蹠反応(0.1mm)
マクロファージ	T細胞		
C3H	C3H	A, J, E	5.5±0.6
B10.A (3R)	C3H	E	8.5±1.3
B10.A (4R)	C3H	A	8.6±1.2
B10.A (5R)	C3H	J, E	3.2±1.1

表4 *In vitro*で誘導した抑制細胞の表面抗原

細胞移入	移入細胞の処理	PPDに対する足蹠反応 (0.1mm)
—		11.7±1.3
+	—	4.6±0.9
+	抗Lyt 1+C'	11.6±1.5
+	抗Lyt 2+C'	10.9±1.0
+	抗I-J ^k +C'	3.6±0.2

4. 結核における肉芽腫形成機序の考察

(コネチカット大病理, 日本メルク万有研) 吉田 彪

典型的な肉芽腫性炎症 (Granulomatous Inflammation) が結核症病巣変化の主体であることは古くから知られている。しかしながら, この型の慢性炎症の発現の機序或はこの炎症と全身免疫状態との相互関係についての情報は極めて限られている。我々は結核菌あるいはそれを含むアジュヴァント, 更に単純蛋白抗原を用いてモルモットやマウスに実験的肉芽腫炎症を惹起し, この型の炎症の機構の解明をするための実験を続けてきた。ここでは, それらの結果をまとめて発表するとともに結核症における肉芽腫炎症の機序を考察してみたい。

結核性肉芽腫を含めたいわゆる「過敏性型肉芽腫 (Hypersensitivity Granuloma)」の惹起には, 液性免疫ではなく, 細胞性免疫の機構が強く関与していると考えられてきた。そこで我々は, 細胞性免疫の可溶性メディエーターである炎症性リンホカインが実際に肉芽腫形成に関与しているかどうかをみる目的で, モルモットに結核菌 (人型青山B株) 含有アジュヴァントや卵白アルブミン等の精製蛋白をアガロース粒子に吸着したものなどの抗原系を用いて肉芽腫を肺内に惹起した。これらの肉芽腫炎症部位からは MIF (マクロファージ遊走阻止因子), MCF (マクロファージ趨化性因子) や MFF (マクロファージ融合因子) などを含む各種のリンホカインが抽出された。これらのリンホカインは肉芽腫形成の初期に主として検出され, 1 週後以降は検出が困難である。リンホカインの肉芽腫形成期における積極的役割を検討するために, アガロース粒子に一部精製リンホカインを吸着し, 正常モルモットに静注したところ, コントロールに比べて早期に強い肉芽腫炎症を起こした。これらの結果から, 過敏性型肉芽腫の惹起には, マクロファージに働くリンホカインが重要な役割を果たすという結論が得られた。

全身の免疫状態と肉芽腫性炎症の関係のもう一つの面として, 肉芽腫炎症時にみられるアネルギー状態 (結

核患者やサルコイドーシスにおける遅延型皮内反応性の低下) をモルモットの実験モデルで検討した。肉芽腫形成直後から流血中に MIF をはじめとするリンホカインが検出され, それと符合するように遅延型皮内反応性の低下が認められる。この低下は抗原非特異的 (アネルギー) で, もし結核抗原で免疫され惹起された肉芽腫炎症をもつ動物が他の抗原でも免疫されていると (例えば卵白アルブミン), PPD に対する反応低下とともに卵白アルブミンに対する反応も弱化している。一方, 免疫動物の血中に *in vitro* で産生したリンホカインを注入するとその皮内反応性が著しく低下する。このような事実を考えて, 肉芽腫炎症部位からリンホカインを含む各種物質が流血中に入り, 遅延型皮内反応部位との MCF の濃度勾配を消失させたり, マクロファージ運動性を阻害し, 血管透過性を低下し, 次いで活性化マクロファージからの抑制物質の作用で免疫リンパ球によるリンホカイン産生が抑制されると考えられ, それを支持する直接的証拠が多く得られた。したがって, 細胞性免疫状態の存在が過敏性肉芽腫炎症惹起に必要であること, 肉芽腫炎症時にアネルギーが出現することは一見矛盾するかにみえるが, 明らかな因果関係が存在することがわかる。

最近我々は, 更に肉芽腫症の発生, 維持, 消退の機構の解明について, 遺伝的因子の影響も考慮に入れるため, マウスを使ったモデル実験を開始した。結核菌含有アジュヴァントで免疫後, BCG による肺内感染 (気管内注入) マウス (BALB/c および C57BL/6) では, 肉芽腫病巣が急速に成長する。この時期, 足蹠反応は 1 週間以上にわたって抑制されている。その肺病巣の抽出物中には MIF の他に多量の IL-1 を検出できる。MIF が長期にわたって (1 週間以上) 存在するのに対して, IL-1 は BALB/c では BCG 注入後 1~3 日に peak に達し, 5 日~7 日では消失する。一方, C57BL/6 では極めて早い時間 (BCG 注射後 1 時間以内) に殆んど peak に近い IL-1 が放出され, 3 日ほどやや低下しつつ持続する。更に, 興味深いことに, IL-2 は全く検出できない。肉芽腫病巣の成長の仕方も BALB/c と C57BL/6 では大きな差がある。前者でははじめから小

さい局所的肉芽腫が多く出現し、それぞれ次第に発育するのに対して、後者では極めて広汎に反応が起こって肉芽腫として局所化してくるのはかなり遅れてからである。これら病理学的変化と IL-1 を含む各種サイトカインの相互関係について、更に他の BCG レジスタンス系マウスとの比較など今後の検討を要する。殊に IL-1 を含むマクロファージ由来の伝達物質がこれら肉芽腫性炎症の維持から消退更にアネルギーの出現消失に、リンホカインとともに重要な役割をもっていることが示唆される。

本発表と直接関連する既発表論文

- 1) Masih, N., Majeska, J. and Yoshida, T.: Studies on experimental pulmonary granulomas. I. Detection of lymphokines in granulomatous lesions. *Am J Pathol*, 95: 391, 1979.
- 2) Yoshida, T.: Role of lymphokines in the induction and maintenance of the granuloma. In "Basic and Clinical Aspects of Granulomatous Diseases", Elsevier, New York, P.81, 1980.
- 3) Yoshida, T. and Cohen, S.: Biologic control of lymphokine function, *Fed Proc*, 41: 2480, 1982.
- 4) Castriotta, R.J. and Yoshida, T.: Giant all formation from alveolar macrophages treated with granulomatous lung extracts, *Am Thor Soc*, 1981.
- 5) Castriotta, R.J. and Yoshida, T.: Mechanisms of anergy associated with hypersensitivity granulomas in guinea pigs. *Fed Proc*, 40: 1050, 1981.
- 6) Hasson, M. and Yoshida, T.: Suppression of lymphokine production in animals bearing granulomatous inflammation induced by MDP, *Fed Proc*, 41: 964, 1982.

5. ヒトの結核と免疫

(大阪府立羽曳野病) 露口泉夫

ツベルクリン反応は、結核菌感染の証左として知られる遅延型アレルギー反応である。その結核は、発病より治癒過程に至るまで、結核菌と、これを抗原とする宿主の免疫反応、即ち、リンパ球が主体の、いわゆる細胞性免疫反応が大きく関与する疾患である。したがって、臨床上みられる結核の多彩な病像は、結核菌体を抗原とする宿主の免疫反応の違いによるところが大きい。演者らは、入院中のこれら結核患者の、主として末梢血リンパ球について、その表面マーカーを検索し、併せて *in vitro* におけるツベルクリン PPD 刺激に対する反応の解析を行なった。化学療法により、

比較的順調な経過をたどり治癒する結核、少数ではあるが難治化する結核、肺病変は小さいにもかかわらず胸水貯留を伴う胸膜炎の形をとる結核、これら多彩な病態を呈する結核症について、その宿主の免疫機能の、細胞レベルでの解析を試みた。

〔方法〕 リンパ球は、末梢血リンパ球および胸膜炎胸水リンパ球を分離して用いた。IgG Fc 受容体をもつ T リンパ球 (T γ) は、aggregated ヒト IgG を結合させたニワトリ赤血球と、ヒツジ赤血球とによる二重ロゼット形成細胞として検出した。自己赤血球とによるロゼット形成細胞 (auto-RFC) は、患者自身の赤血球を用いて行なった。OKT3, T4, T8 および Tac 抗原の検出は、それぞれのモノクローン抗体を用い、間接蛍光抗体法で行なった。

in vitro での PPD 刺激による幼若化反応は、³H-チミジンの細胞への取り込みで測定した。

〔成績〕 リンパ球、特に T リンパ球の動態、機能について、結核症のいくつかの病型別に解析した。

1) 肺結核

その臨床像から、発病してすぐの新鮮症例と、数年間にわたり入院をし、排菌を続け、病状の好転しない難治症例の2つに分けて検討した。

OKT シリーズのモノクローン抗体で、末梢血リンパ球のサブセットをみると、難治症例群では健常人および新鮮症例群に比べ、T8 陽性細胞 (サプレッサー) が増加しているのをみた。*in vitro* で PPD とともに培養すると、新鮮症例群では T4 陽性細胞 (ヘルパー/インデューサー) の増加を、難治症例群では T8 陽性細胞の増加をみた。サプレッサー機能をもつ T γ 細胞が、やはり、これら難治症例群のリンパ球を、PPD で刺激した場合に増加した。auto-RFC, IaT, および Tac 抗原で検出する活性化 T リンパ球が、いずれの症例群においても、PPD 刺激で増加した。

2) 結核性胸膜炎

この胸水中には多数のリンパ球が存在し、また、その大部分は T リンパ球であった。限界稀釈法で調べると、PPD に反応性の T リンパ球が高頻度に存在していた。事実、これら胸水リンパ球を、*in vitro* で PPD で刺激することにより、³H-チミジンの取り込みでみられる強い幼若化反応がみられた。また、上述の種々の方法で検出する活性化 T リンパ球の著増が、やはり PPD 刺激で培養することにより観察された。興味あることは、胸水リンパ球とは逆に、胸膜炎患者の末梢血中のリンパ球は、むしろ、PPD 刺激で低反応性を示すこと、PPD 刺激で T8 陽性細胞 (サプレッサー) が増加することである。PPD 感作 T リンパ球の胸膜炎局所への積極的な動員 recruitment とともに、その循環血中ではむしろ結核菌に対する免疫反応を抑えるような機作が働いているものと考えられる。

3) リンパ腺結核

解析しうるに足る症例数が得られていないが、表面マーカーやPPD刺激に対する反応等より、結核菌感染作Tリンパ球が多数、活性化され存在していることが考えられる。

〔考察および結語〕レントゲン像上でみられる典型的な結核の病像、即ち、結節、空洞、胸水貯留等は、殆んどすべて、結核菌を抗原とする宿主個体の細胞性免疫反応の産物である。結核症はまた、その治癒過程においても、Tリンパ球、マクロファージを主体とする、やはり細胞性免疫反応が大きく関与している。したがって、宿主の免疫能の違いが、その病像の変化、治癒機転の違いとして反映されよう。難治症例で常に結核菌に曝露されているにもかかわらず、ツベルクリン反応が陰性のケースは、臨床上経験するところである。これら難治症例患者では、そのリンパ球は、PPD刺激に対し反応が低いこと、サプレッサーTリンパ球が増加していることを観察した。ツベルクリン反応陰性の結核症例で、サプレッサーマクロファージの存在が報告されているが、これらサプレッサーTリンパ球により誘導されるのかもしれない。

結核性胸膜炎は免疫学的に、極めて興味ある所見を呈する疾患である。胸水中には、結核菌感染Tリンパ球がenrichされている反面、その流血中には、サプレッサーTリンパ球が増加している。結核性胸膜炎患者においてしばしばみられるツベルクリン・アネルギー状態が、これらサプレッサー細胞の関与でもたらされるのかもしれない。

結核は、その臨床像におけるごとく、免疫学的にも多彩な像を呈する。結核という病気を通して、その宿主個体の免疫学的研究が、将来のよりよい抗結核菌免疫法の開発に結びつくだろうし、一方では、ヒトの細胞性免疫機構の解明に役立つであろう。

6. 気管支肺胞洗浄液中のマクロファージについて

(京都大胸部研内2) 大島駿作

気管支肺胞洗浄(BAL)は、最近になって呼吸器疾患の診断に有用な手技として次第に広く実施されるようになった。更に、BALによって採取される細胞は、生体の臓器内から直接採取できる細胞としての数少ない例であり、疾患の経過を追って細胞の形態や機能について調べることが可能であるため、BAL細胞について研究することは種々の肺疾患の成立機序を解明するうえで重要と考えられている。

我々は、肺結核症、サルコイドーシス、慢性ペリリウム肺、過敏性肺臓炎など、肺に肉芽腫を形成する疾

患からBALによって得られたマクロファージを中心にBAL細胞の形態と機能について研究を行なった。対照としては、肉芽腫形成を伴わないびまん性肺疾患である特発性間質性肺炎(膠原病性間質性肺炎を含む)を有する患者および健常者から得たBALマクロファージを用いた。

形態学的研究は、光学顕微鏡および透過型電子顕微鏡を用い、“マクロファージの活性化”について調べた。一方、機能についての研究は、IgG・Fcレセプターを介するロゼット形成能および貪食能、NBT還元能、酸素消費、抗原提示能、免疫反応抑制能などについて検査し、この成績から各種肺疾患におけるマクロファージ活性化の程度や内容について研究することにより、肉芽腫病変の成立に関与するマクロファージの役割について検討を行なった。

研究成績としては、光顕レベルでは、肉芽腫性肺疾患では対照に比し、大型の泡沫細胞が高率に認められ、また電顕レベルでは肉芽腫性肺疾患でも特発性間質性肺炎でも対照(健常者)に比し、マクロファージが著明に活性化されていたが、両者の細胞はそれぞれ異なる方向への活性化されていた。即ち、両者の活性化には質的な相違が認められた。

IgG・Fcレセプターを介するロゼット形成能および貪食能、NBT還元能、酸素消費についてはいずれも肉芽腫性肺疾患患者から得たマクロファージの方が特発性間質性肺炎患者および健常者から得たマクロファージに比して高値であった。抗原提示能については疾患差は認められず、各個体のツベルクリン感受性との間に相関が認められた。また、免疫反応抑制能については、Tリンパ球のマイトゲン刺激による幼若化反応に対するマクロファージの抑制作用について試験した結果、健常者および肉芽腫性肺疾患患者のマクロファージには著明な抑制作用が認められたが、一方、特発性間質性肺炎患者のマクロファージでは抑制作用の減弱が認められた。

以上の成績を要約すると、肉芽腫性肺疾患患者においても、特発性間質性肺炎患者においても、肺胞マクロファージは健常者に比し、形態学的に活性化されている所見が認められたが、前者と後者の間には質的相違が認められ、この相違がIgG・Fcレセプターを介するロゼット形成能および貪食能など機能上の相違として表れているものと推定された。また、この相違が上述した各疾患の病変成立機序における肺胞マクロファージの役割の相違、特にリンパ球やBリンパ球とのかわり合い方の相違を示唆するものとして注目に値する所見と思われた。

特 別 報 告
今 村 賞 受 賞 記 念 講 演
会 長 講 演

特 別 報 告

〔4月9日(月) 14:20~15:00 A会場〕

座長 (結核予防会結研) 島 尾 忠 男

昭和58年結核登録者調査結果の概要

厚生省公衆衛生局長 大 池 真 澄

結核の実態調査については、昭和28年から5年ごとに実施してきたところであるが、昭和58年度においても、「結核登録者調査」として下記の要領で実施した。

1. 調査の目的

本調査は、結核登録者の実態を詳細に把握するとともに、2年前に登録された患者の経過、治療状況を明らかにすることにより、結核患者管理の実情と問題点を探り、今後の結核予防行政の中での患者管理業務についての基礎資料を得ることを目的とする。

2. 調査対象および客体

1) 断面調査

昭和58年6月30日現在の結核登録者全員を調査の対象とし、出生日の末尾が3の者を抽出する方法により抽出された結核登録者を調査客体とする。

2) 追跡調査

昭和56年4月1日より同年6月30日までの3ヵ月間に登録された者全員を対象とする。登録後転出して他保健所管内に登録票を送付した者は対象から除き、上記期間内に他保健所に登録され、その後転入してきた者は対象に含める。登録後、死亡、転症、治癒その他の理由により登録から除外された者もすべて調査対象に

含め、すべての調査対象を調査客体とする。

3. 主な調査項目

結核登録票に記載されている結核登録者の病状・治療状況等。

4. 調査の方法

原則として結核登録票の記載に基づいて、調査票に転記して行なうものとする。

5. 調査の組織

保 健 所

- ①客体の抽出
- ②登録票より調査票へ転記
- ③調査票審査
- ④調査票送付票作成
- ⑤都道府県・政令市主管課へ送付

都道府県・政令市

- ①調査票の枚数、記入状況調査
- ②調査票総括送付票作成
- ③厚生省公衆衛生局結核難病課へ7月31日迄に送付

厚 生 省

集計・解析・公表

今村賞受賞記念講演

〔4月9日(月) 13:50~14:20 A会場〕

座長 (国立予研細菌) 金 井 興 美

モルモットにおける細胞性免疫に関する基礎的研究

国立予研結核 片 岡 哲 朗

モルモットは、結核感染に対する応答、例えばツベルクリン皮膚反応、コッホ現象、肺肉芽腫形成などにおいて、マウスよりはるかにヒトに近似しているため、結核の実験用動物として古くから重用されてきた。しかし、モルモットの近交系が確立されたのは比較的最近のことであり、目ざましい進展を遂げた現代免疫学の手法のモルモットへの応用は、マウスなどに比べ、著しく遅れることとなった。近年予研獣疫部において永年の努力が実り、欧米で作られた strain 2 と 13 の 2 系統のほかに、10 系統近くの近交系モルモットが作出された。この近交系動物を利用して、BCG 感作動物の PPD 反応を中心に細胞性免疫機構に関する一連の研究を以下のごとく行なった。

(1) 混合リンパ球反応によるモルモットの主要組織適合性抗原遺伝子複合体 (MHC) 抗原の解析: strain 2 と 13 とは、MHC の I 領域と B 領域の遺伝子が種々異なるモルモット系の存在を明らかにした。(2) PPD パルスマクロファージによる T リンパ球刺激と組織適合性: BCG 感作 T 細胞を、PPD パルスマクロファージとともに培養すると、抗原特異的幼若化反応が起こる。その際に、マクロファージと T 細胞間に MHC の I 領域の一致が必須であり、B 領域が同一である必要はないことを明らかにし、ツベルクリン反応の細胞間相互作用が、Ir 遺伝子による制御を受けることを示した。(3) ツベルクリン皮膚反応関与細胞と抗原特異幼若化細胞の異同: BCG 感作 T 細胞集団から幼若化反応を呈した細胞を消去しても、皮膚反応の移入能、MIF 産生能が失われなかったことから、この二者の反応と幼若化反応が異なる T 細胞に担われている可能性が示唆された。(4) 麻疹感染によるツベルクリン皮膚反応の抑制: モルモットの麻疹ウイルスの感染条件を検討し、モデル系を作った。結核死菌感作モルモットに麻疹感染を成立させると、PPD 皮膚反応が抑制された。この動物の T 細胞の MIF 産生能、幼若化反応などは正常であり、PPD 皮膚反応の消失が T 細胞に対する直接的影響ではない

ことが示された。(5) 各種リンパ球のマーカーなど: ウサギをモルモット胸腺細胞、脳ホモジネートあるいは B 細胞白血病 L₂C など免疫し、抗 T、抗 B 血清、抗 Ia 血清などを調製した。これらと、各種レクチン等を用いて、免疫担当細胞の検索を行なった。マウスと異なりモルモット B 細胞は LPS に低応答性であり、殆どどのマクロファージが Ia 抗原陽性であった。(6) NK 細胞活性: NK 活性については系統差がみられ、抗脳抗体と補体処理で活性減弱が起こることを見出した。(7) マクロファージ様培養細胞系の確立: ウイルスによる形質転換で、継代可能なマクロファージ培養株を確立できた。(8) 腫瘍特異抗原: モルモット同系肝癌に特異的な単クローン抗体の作出に成功し、抗原の性質を明らかにした。主としてこの系を用いて BCG をはじめとする免疫アジュバントによる、腫瘍特異免疫誘導の諸条件を検討した。免疫が成立した動物では、腫瘍抗原に特異的な遅延型アレルギーが検出された。(9) 検出困難なキラー T 細胞: 同種のリンパ球で過免疫した動物で細胞障害性 T リンパ球 (CTL) が検出されず、マクロファージ系の細胞に活性が認められた。モルモットの細胞性免疫応答が、CTL でなく遅延型アレルギーに大きく傾斜していることを示すものであり、マウスと異なる最大の免疫学的特徴といえる。(10) 遅延型皮膚反応の場が有するアジュバント効果: 遅延型皮膚反応の場がアジュバント効果を有することを証明した。即ち、BCG 感作モルモットに、単独では遅延型アレルギーを誘導できないウシ・アルブミンなどの蛋白抗原を PPD と混じて皮内注射すると、その抗原に特異的な感作が成立した。(11) 単クローン抗体・PPD 結合物による腫瘍の治療実験: 最近、この原理を応用して BCG 感作動物に腫瘍接種後、上記単クローン抗体と PPD を化学的に結合して投与し、腫瘍部位で遅延型アレルギー反応を介してマクロファージを活性化させることにより、治療効果を高める試みを行なっている。

会 長 講 演

〔4月8日(日) 9:05~9:25 A会場〕

座長 (日本BCG研, 結核予防会結研) 工 藤 祐 是

塗抹陽性, 培養陰性結核菌

国療東埼玉病 青 柳 昭 雄

結核菌の検出方法としての培養検査は塗抹検査に比し、鋭敏であるから標本中の結核菌量が少数の場合には塗抹陰性、培養陽性を示すが、すぐれた抗結核薬の登場以来、塗抹陽性、培養陰性結核菌(Smear positive and culture negative, SPCN) がしばしばみられるようになった。

この発現の可能性は工藤によれば、1) 鏡検の誤り、2) 培養手技の不備、3) 低活性菌、4) 死菌であるとされている。

本報告では SPCN の頻度が RFP の登場以来増加しているか、SPCN がみられた際に臨床的にいかに解釈するか、低活性菌であるか死菌であるかなどの問題について検討した成績を報告する。

1) SPCN の頻度：(1)昭和53年1月1日より54年8月31日までに国療晴嵐荘病院にて喀痰の結核菌検査が行なわれた件数は12,696でそのうち塗抹陽性は1,310 (10.8%) であり、そのうち培養陰性は329 (25.1%) であった。喀痰以外の検体では切除病巣55.6%、膿30.8%であった。一方、RFP の登場していない昭和40年1月1日より12月31日までの SPCN の頻度は塗抹陽性1,205検体中76 (6.1%) であった。(2) HRS₂E と HS₂E の術式別の頻度：療研では昭和49年より HRS₂E 半年、HR₂E 半年、INH 半年で治療を中止する術式と HS₂E 1年間その後の治療期間、術式は任意とする術式の比較試験を行なった。半年以上規定の治療が行なわれた HRS₂E 群96例、HS₂E 群84例の SPCN を排出した症例数はそれぞれ22例 (22.9%)、9例 (10.7%) であった。

(1)、(2)の成績から RFP 登場後 SPCN の頻度が高率となったと言いうる。

2) SPCN の持続月数：2ヵ月以上 SPCN が連続してみられた症例数は療研の成績では31例中11例 (35.5%)、晴嵐荘の成績では99例中35例 (35.4%) であり、これらの症例は病巣の拡がり大きいもの、硬化壁空洞を有するものに高率であった。

3) SPCN の臨床的意義：晴嵐荘病院において

SPCN を排出した99例についてそのパターンを見ると概ね4つに分けられた。即ち(1)塗抹、培養ともに完全に陰性化する際に塗抹陰性化が培養陰性化より遅れる、(2)塗抹、培養ともに完全に陰性化した後ある期間を経て SPCN が出現する、(3)多剤耐性持続排菌例で塗抹のみ陽性を示す、(4)治療開始時のみ塗抹のみ陽性を示すである。この割合はそれぞれ58.6%、16.2%、11.1%、14.1%であった。

それぞれの型について背景因子、その後の経過を検討すると、(1)ではいずれも順調な経過を取り、(2)ではその後培養陽性を示したものが16例中8例みられ、殊に再治療例では高率であった。(3)は低活性菌で薬剤を中止せずに検査が行なわれたことが考えられる。(4)では14例中4例 (28.6%) がその後の経過より非結核であることが判明し、いずれもガフキー1号、1回のみの陽性成績であった。

4) 通常の培養法以外の成績：(1)長期培養成績：9週以降に初めて陽性を示したものが2.8%みられ、これら症例の臨床的意義は SPCN と同様傾向を示した。(2) Löwensaein-Jensen (L-J) 培地の成績：小川培地で集落を生じなかった12菌株のうち、2菌株が9週以降 L-J 培地に集落を生じた。(3)0.5% NaOH による前処理：昭和55年5月より20ヵ月間 SPCN (ガフキー3~8号) を排出し続けた症例よりの喀痰および切除病巣を0.5% NaOH で前処理して種々培地に培養したところ喀痰よりは1%小川培地、病巣からも1%小川培地と Dubos 寒天培地に集落を生じた。病巣の破碎混濁液 (ガフキー5~6号) を PSL 処理モルモットに接種したが臓器の還元培養ではいずれの培地にも陽性成績を示さなかった。しかしながら、本症例は主病巣切除後に膿胸を併発して SPCN を排出し続け、本菌は活性菌であることが臨床的にも推測された。

SPCN 排出症例のうち再治療例、長期排菌例では結核の真の悪化を伴うことが多いことを留意すべきである。

要 望 課 題

要 望 課 題 I

一船病院における肺結核症の対応

〔4月9日(月) 9:00~10:30 A会場〕

座長 (名古屋市大2内) 山 本 正 彦

は じ め に

座長 山本正彦

国民の老齢化と疾患の多様化に伴って、当初肺結核とは考えられなかった肺結核症や多彩な合併症を有する肺結核症が増加している。一方、結核病床を有しない一般病院が増加しており、上記のような肺結核患者がそれらに受診する機会が増加しつつある。本要望課題では、①これらの患者の背景はどのようなものか、②早く診断するためにはどのような努力が必要か、③結核病床のない病院では、それらの患者にどう対応しているか、④他疾患との混合収容が可能か、⑤外来治療がどこまで可能か、を討論し、減少し多様化する肺結核患者をどこで治療すべきかについて検討したい。

1. 一般病院における肺結核症の対応 °カレッド・レシャード・竹内吉喜・高橋豊・岡野昌彦・乾健二 (島田市民病呼吸器科) 和田洋己・寺松孝 (京大胸部研胸部外科)

〔目的〕 抗結核剤の進歩によって肺結核患者が順調に減少しているが、種々な条件や環境によって大きく左右されることは言うまでもない。今回、我々は島田市を中心とした地区(人口11万人)における最近の肺結核の動向について検討したので報告する。〔対象〕 対象となったのは過去4年間に当院において治療を受けた1,054例で、その年齢分布は0~86歳、男女比は1.75:1であった。〔成績〕 当地域における肺結核の罹患率は56年度115、57年度68と全国の平均値の56、54より高い発生率となり、また有病率もそれぞれ434、314と高値を示した。なお、これらの症例で登録時排菌率は56年12.9%、57年22.4%であった。一方、社会の高齢化に従って肺結核患者の年齢も高まる傾向がみられた(50歳以上の患者の割合は56年79.3%、57年71.3%)。過去4年間に、当院において抗結核療法を受けた患者は1,054例で、その治療内容はH-R421例、H-R-E-S288、H-R-E192、H-E30、H-P18、Hのみ59、R-E9、Rのみ4、そして他の使用薬剤は33例であった。これらの症例中221例(21%)が種々な抗結核療法による4クール(24カ月間)以上の長期化療を要した。こ

の長期化療例はRFP投与例の22.75%、それ以外の薬剤投与例の9.3%に行なわれた。なお、1,054例のうち27例に34回(3.3%)の再発が認められた。なかでもH-P療法の22.2%、R-E-Sの11.7%、他の薬剤投与例の15.2%が再発した。我々は、これら再発例の18例および初回感染例7例に対して外科療法を行なった。外科療法の手術適応となったものは、菌陽性空洞15例、胸囲結核菌陽性2例、早期社会復帰目的5例、そして診断不能な症例3例であった。術前の排菌者は17例で、術中や摘出組織中の菌陽性例は21例であった。術式は、一側肺全摘術3例、肺葉切15例、区切3例、部切および縦隔リンパ節切除各1例で、胸囲結核に対する胸郭形成術が2例に行なわれた。術中や術後に重篤な合併症はなく、再排菌は1例にみられたが、短期療法のみで陰性化した。〔考察および結論〕 肺結核が減少している現在でも、地域によって高い発生率を示し、臨床的には呼吸疾患の最も重要な部分を占めている。一方、高齢化した結核患者は種々な合併症を有するため再発を繰り返すことが多い。自験例のうち21%が4クール以上の長期化療を要し、また症例によって外科療法に頼らざるを得なかった。よって、今後もこのような症例に対しては慎重に対応し、長期化療や外科療法の適応を考慮すべきである。

2. 北京鉄路総院の結核症発病と診断現状

°刘玉潤 (北京鉄路総院)

北京地区の鉄道職員とその家族は、1983年人口実態調査で362,892人であった。1983年胸部RPを利用する5,000人の集検結果は新患(活動性)1例のみであった。1983年1月3日~1983年11月15日の11カ月間に、当院外来で、有症状受診で発見された活動性結核患者(新患、未治療者)は81例であった。人口10万対22(全結核)であった。性別は男が39例(48.3%)、女が42例(51.8%)。年齢は15~20歳で15例(18.5%)、21~30歳で31例(38.2%)、31~40歳で11例(13.5%)、41~50歳で3例(3.7%)、51~60歳で5例(6.1%)、61歳以上で16例(19.7%)である。これからわかるように、若年層21~30歳で最も多く、次いで老人層61歳以上であった。81例のうち感染性活動性肺結核は44例(54.3%)、非感染性活動性肺結核は33例(40.7%)。肺外

結核：結核性胸膜炎2例(2.4%)、結核性髄膜炎1例(1.2%)、結核性腹膜炎1例(1.2%)であった。ツ反応：20 mm以上15例(18.5%)、15~19 mm 31例(38.7%)、5~10 mm 8例(9.8%)。「旧ツベルクリンによる。」発病部位：肺上部66例(81.4%)、中下部15例(18.5%)。発病時診断：肺結核6例(7.4%)、肺炎35例(43.2%)、気管支炎19例(23.4%)、感冒3例(3.7%)、気管支拡張症1例(1.2%)、喀血8例(9.8%)、その他9例(10.9%)。誤診(錯誤)時間：1ヵ月以上19例(23.4%)、2ヵ月以上16例(19.7%)、3ヵ月以上18例(22.2%)、4ヵ月以上3例(3.7%)、5ヵ月以上3例(3.7%)、6ヵ月以上3例(3.7%)、7ヵ月1例(1.2%)、8ヵ月0、9ヵ月1例(1.2%)、1年以上5例(6.1%)計69例。81例のうち感染性活動性肺結核44例(54.3%)。菌検査：塗抹陽性42例(51.8%)、培養陽性を含む。44例 Gaffky I号：2例(2.4%)、G II：3例(6.8%)、G III：13例(29.5%)、G IV：4例(4.9%)、G V：3例(6.8%)、G VI：5例(11.3%)、G VII：8例(18.1%)、G VIII：3例(6.8%)、G IX：0、G X：1例(2.3%)。培養：(+)5例(11.3%)、(+)7例(15.9%)、(++)3例(6.8%)。以上をまとめると1)女>男=42>39、2)感染性肺結核>非感染性肺結核、3)誤診：第1位は肺炎35例、第2位は気管支炎で19例である。4)誤診時間：1年以上5例、3ヵ月以上29例、3ヵ月以下35例であった。5)感染性肺結核塗抹陽性42例、塗抹陽性のうちG III号13例、その他はG VII号8例。〔考案〕青年層と老年層では抵抗力の低下により発病しやすい。ツ反応5 TU 16 mm以上で36例(57.2%)、ツ反応が強い者ほどその後の発病率が高い。また、有症状時の早期診断が極めて重要であることを考えれば、それだけ医療費の節減にもつながる。一般医院の内科医師は結核の問題について、再教育の強化が必要と思われる。〔おわりに〕北京鉄道職員とその家族における1983年の活動性肺結核は81例であった。感染性のものは44例である。発病時診断は肺炎と気管支炎を多く含む。診断の遅れは患者が内科に受診してから結核と診断されるまでの期間が非常に長くかかることであり、そのため有症状者の早期受診と早期診断は極めて重要である。発見の遅れは病状の悪化、空洞形成、排菌、周囲への感染・発病をもたらし、また、医療費が嵩むおそれもあるからである。

3. 大学病院における結核病棟の実態、特に他科との関連について °下方薫・河地英昭・岸本広次・丹羽義置・恒川博(名古屋大1内)

〔目的〕大学病院において結核病棟の現場に勤務していると、合併症の多いこと、更には転科転棟してくる結核症患者の多いことに気づく。これらは結核症の高齢化、あるいは入院患者に重症例が多く抗腫瘍剤や副

腎皮質ホルモン製剤等の使用により、付随する結核症の出現、更には結核症に関心の薄い医師の増加などの関与が考えられる。そこで、これらの実態の一部を明らかにすべく検討を試みた。〔対象〕1976年から1982年までの名大病院結核病棟入院患者を対象とした。〔結果〕各年の結核患者入院数は53, 52, 47, 55, 65, 70, 84計426名であった。このうち結核病棟へ転科転棟してきた患者数は、12(22.6%)、8(15.4%)、3(6.4%)、7(12.7%)、6(9.2%)、11(15.7%)、13(15.5%)計60名(14.1%)であった。転棟以前の科としては、内科33名、次いで外科8名が多く、その他に整形外科、耳鼻科、眼科、脳外科、麻酔科、放射線科、口腔外科と多彩で臨床の各専門分野にまたがっていた。原疾患としては、糖尿病が8名と多く、その他に悪性腫瘍6名、膠原病5名などがあげられる。また、特殊な例として腸結核が6例あった。更に1976年から1980年に入院した結核患者272名のうち、合併症として特に注目されるのは糖尿病38名(14.0%)、膠原病10名(3.7%)、悪性腫瘍7名(2.6%)であった。〔考察ならびに結論〕これらの成績から大学病院という特殊な場での解析ではあるが、糖尿病の症例については常に結核の合併に注意を払うとともに、悪性腫瘍、膠原病の症例においては、抗腫瘍剤、副腎皮質ホルモン製剤の使用に当たり、結核発症のチェックが肝要と考えられる。最近の入院患者の重症化、更には多くの合併症の存在から、各科の専門医が充分に連絡をとり、診断、治療に当たることの重要性が痛感された。

4. 当大学病院における結核病棟の意義——10年間の経過から—— °細川芳文・橋本修・河村宏一・萩原照久・山口道也・長尾光修・堀江孝至・上田真太郎・内山照雄・岡安大仁(日本大1内)

〔目的〕当大学病院では診療上および教育上の必要性を考慮し、昭和48年に少数床の結核病棟を再び新設し、10年が経過した。この間の内科入院患者の集計を行ない、大学病院における結核病棟の意義について検討した。〔方法〕昭和48年10月から昭和58年9月までの10年間に当病院結核病棟に入院した内科系患者349名を対象とした。各年度ごとの男女別、年齢別患者数、在院日数、結核・非結核患者数、治療薬剤、合併症、転帰につき集計した。〔成績〕349名のうち、排菌は証明されなかったが、治療経過から肺結核と診断された者も含めると309名であった。男女比は1.84:1で男性が多かった。在院日数の平均は前5年は171.1日、後5年は153.8日であった。非結核性疾患では非定型抗酸菌症12例(男10, 女2)、肺癌15例、腫瘍2例、特発性喀血2例、肺感染症2例、喀血と誤認された吐血(上部消化管疾患)2例、その他であった。使用薬剤の推移では、PASは昭和48~49年には12例に使用されたが、昭和57~58年には全く使用されていない。一方、RFPは

昭和48～49年には2例にしか使用されていないが、昭和57～58年には26例に使用され、好対照を示した。しかし、SM、INHはこの10年間はほぼ有意差なく使用されていた。合併症では糖尿病、膠原病などの全身疾患との合併が62例、肺結核に合併した肺外結核51例、非結核性肺感染症の合併は10例であった。院内の他科に入院中に排菌が認められ、結核病棟に移室してきたのは27例(8.7%)で、外科9、泌尿器科5、整形外科および耳鼻科4の順であった。一方、結核病棟に入院中他科と兼科した例は19で、外科9、整形外科4、眼科3の順であった。転帰では軽快例が291例で最も多く、不変36例が次いで多く(うち3例は手術により治癒)、増悪は1例のみで、これも手術により結局治癒となっている。死亡は21例で、肺癌またはその合併によるものが7例、心筋梗塞など心疾患によるもの4例、その他4例(敗血症、腎不全、胃穿孔、ホジキン氏病)で肺結核のみで死亡したのは6例であった。6例はすべて男性(平均63.2歳)で、うち5例は両側広範病巣例であった。しかし、最近3年間では肺結核のみで死亡した例はなかった。〔結論〕大学病院における結核病棟併設は管理上若干の問題はあるが、一般病棟での結核患者発生の場合、結核病棟を持たない施設では転院が必要となり、特に重篤な合併症を有する例で他科との協力が望まれる例では不都合となる。更に学生および研修医の教育上の意義も大きいことなどが指摘される。

5. 結核病棟を有しない大学病院で入院後、結核菌陰性と判明した症例の取り扱いの実態

水谷樹美雄・吉川公章・橋上裕・森下宗彦・高田勝利・山本正彦(名古屋大2内)

〔目的〕現在本邦では結核病棟を有しない病院内で入院後結核菌の排菌が認められた患者は結核病棟を持つ施設への転院を強制されている。今回、当大学病院で入院後発見された結核症例の合併症を含めた背景、およびその取り扱いの実態を調査した。〔対象〕昭和53年より昭和57年までの5カ年間で本院入院患者より結核菌が本院中央検査部で同定された27例につき検討した。〔成績〕27例の内訳は男13例、女14例、平均年齢56(16～81歳)、内科系21例、外科系6例。検査材料:痰17例、気管支鏡で得られた材料5例、胸水2例、便、胃液、摘出肺、病巣擦過材料、関節穿刺液各1例。27例中塗抹陽性は12例、培養のみ陽性は15例であった。入院時主たる病名は肺癌4例を含む癌9例、膠原病5例、肺炎3例、膠原病+肺炎、糖尿病+肺炎、胸膜炎、糖尿病、関節炎、閉塞性黄疸各1例、不詳3例であった。塗抹陽性12例中11例は速やかに入院後喀痰等の検索が行なわれ、同定に供された喀痰等の採取は平均4.7日であった。このうち、主に呼吸器疾患として入院した症例は6例で平均3.3日で採取されている。塗抹陽性

症例は不詳1例と肺切除後の1例を除き、全例転院しており、結核菌同定後転院までの平均日数は2.3日で本院より直接転院した。入院より転院までの平均日数は7.1日間であった。一方、培養陽性のみの15例では同定された材料の採取まで平均15日を要し、非呼吸器疾患では平均25日を要した。転院したのは15例中5例で全員入院中に培養陽性と判明し、本院より直接転院した。原疾患改善後退院し、後日結核と判明した症例が6例あった。入院中培養陽性と判明するもそのまま入院継続した症例は4例で食道癌、膀胱癌、関節結核、詳細不明の各1例であった。その他非定型抗酸菌症の症例が2例あり、1例は呼吸不全で入院中死亡し、他の1例は転院した。全入院患者に占める結核患者の比は0.135%であった。〔考案〕入院後塗抹陽性症例は不詳、肺切除後の各1例を除き、全例入院後平均1週間で退院した。培養のみ陽性の例もおのおの処置されたが、培養結果判明までの間に、化学療法をうけなかった症例が多かった。この期間内の明らかな2次感染症例は認めなかった。入院後結核菌に対する検索が全く行なわれていない症例もあり、同定材料採取まで88日間を要した症例があった。診断前の期間をできうる限り短縮する必要があると思われる。

6. 当病院における結核症の現況とその対応

志摩清・岳中耐夫・樋口定信(熊本市市民病内)

〔目的〕近來、結核の減少は常識化され、一般診療に際してむしろ見過ごされやすい疾患とさえなり、反省させられる。そこで当病院において、結核菌の証明された症例について検討を試みた。〔方法〕昭和54年9月より昭和58年11月までの約4年間に当院へ受診した結核菌陽性例の患者40例を対象とした。その内訳は肺結核36例(男21、女15)、肺外結核4例(男2、女2)で平均年齢は56±115(26～82)と高齢層に多い傾向にあった。〔成績〕肺外結核は、骨膜炎1例、肋骨カリエス1例、腎結核2例である。肺結核の病型分類では学会分類II型30.6%、III型69.4%とII型が意外に多く、学研分類でB～BC型69.4%と殆んどを占め、A型1例、C型4例、E型1例、F型1例、T型2例である。有空洞例は13例で、Ka 6、Kb 2、Kx 1、Ky 3、Kz 1例であった。なお、振りでは1が55.6%、2が22.2%と1が多かった。病巣部位では右側30.6%、左側22.2%、両側19.4%、胸部正面像で上肺野は58.3%、上中肺野25.0%、下肺野8.3%、全肺野8.3%であった。初回例が29例と多く、再発例は7例である。発見動機では咳嗽20例、喀痰13例とやはり多く、次いで無症状が10例と多く、発熱7、体重減少4、全身倦怠感3、血痰1例で集検発見例は2例である。無自覚で発見された内訳は糖尿病、眼科術前検査、バージャー氏病、癌の放射線治療中、肺結核経過観察中がそれぞれ1例、消化器疾患、心疾患の治療中が2例であった。基礎疾

患としては上記疾患に加え、出産後1例が加わっている。排菌状況は、喀痰塗抹陽性例は31例でG1号-2例、2号-7、3号-9、4号-1、5号-6、6号-5、7号-1例で培養陽性が33例であり、塗抹陰性培養陽性例は5例で、TBLBで陽性例2例を認めた。来院状況については直接当科受診が21例、他医より紹介6例、他科より紹介が5例であった。肺結核症のうち、排菌陽性後の処置としては、当院が結核指定病院でないために直ちに他施設へ転院したのが33例で、残りは諸種の理由で当科外来で通院治療を行なった。その3例の内訳は第1例38歳女性病型 $rIII_1$, rB_1 , G1号、第2例は72歳男性病型 II_1/Kz で2年前より当科外来で気管支拡張症として加療中のめずらしい症例であり、第3例は65歳女性、病型 $rIII_1$, rCB_1 , G2号を認めた。3症例ともINH, RFP, EBの連日SM週3回でそれぞれ1,2カ月後に菌陰性化し、治癒または治癒化に向かっていく。〔考察・結論〕当地方には結核専門病院が2カ所あるが、当院へは、勿論結核を疑って紹介される医師もなく、また受診もないにもかかわらず、月に1例の割合で排菌者に遭遇していることになる。我々はルチーンに喀痰は結核菌を必ず塗抹、疑わしい症例には培養を行なっているの、発見しえたものと考えられる。当初より結核を疑わなかっためずらしい症例4症例を経験し、以上をもとに注意喚起すべき点は、基礎疾患のあるもの、下肺野の陰影等一般に言われている点であった。なお、外来治療を行なった3症例とも2カ月以内に菌陰転化し、且つ治癒している点、今後の結核治療のあり方に考慮の点が残されている。

7. 一般病院の外来における結核症の治療管理の経験 下出久雄(北病院)

〔目的〕肺結核の感染性は化学療法によって急速に失われることが明らかにされ、諸外国では肺結核の多くは外来で治療され、一般病院への入院も行なわれている。これに対し、我国では結核の入院率も高く、入院期間も長い傾向がある。演者は一般病院において感染性患者も含めた外来治療(家族管理)を試み、一般病院における治療管理の可能性を検討した。〔方法〕15カ月間に2病院で発見された肺結核症25例を主として外来で治療した成績を報告する。2病院はともに結核病床をもたず、耐性検査は依頼外注で、分離培養は1施設のみ院内で行なっている。耐性検査は同時に国療東京病院でも行ない、成績を比較した。〔成績〕1) 外来治療例の選別: 25例(男18, 女7)中10例(男8, 女2)が入院したが、これらは髄膜炎1, 糖尿病合併2, 全身衰弱2, 職業的に不規則な生活2, 再治療2, 初回治療中排菌持続例1などである。即ち、症状的に入院を要するものや服薬管理が困難なもの、薬剤耐性の可能性のあるものなどである。年齢は19歳から70歳以上まで各層にわたっているが40歳以上が21(84%)

であった。2) 外来治療例の背景因子: 外来で治療されたものは化療歴別では初回治療で13/20(65%), 再治療2/5(40%)で、X線学会病型別ではI~II₃は0/3, II₁~II₂ 9/15(60%), III(大葉性肺炎2, 粟粒結核1を含む)6/7(85.7%)であり、発見時菌所見では塗抹陽性では10/18(55.6%), 培養陽性では12/21(57.1%) (うち(卅)6/14, (卅)3/3)であった。3) 化療方式と成績: 外来治療の化療方式はREHが6, REHZが5, REKが1例で、全例菌陰性化(1例を除き2カ月目には陰性化)した。化療後10~20日目に培養を行ないえた7例では(-)4, 2~10コロニー2, (+)1例で約2週後に著明な減少を示した。副作用は過敏症、肝障害、胃障害のためRFP, EBを中止したものが3例あったが、指示された薬剤は極めて正確(殆んど100%)に服用されたと思われる。4) 薬剤耐性: 初回例でINH耐性が2例あり、耐性成績は依頼検査でINH, TH, EB耐性が多くみられた(東京病院の成績では感性)。5) 同居家族の状況: 菌陽性外来例の12世帯計35人(20歳以下10人)の検診でX線所見異常者は0であったが、同居していない兄弟の発病が1人あり、菌陽性入院例の同居者は9世帯計10人で、感染性患者が1人発見された(入院例の5/9は中高年の独居者であった)。〔結論〕患者居住地に近い病院では通院時間も短く(平均11分)、患者との連絡もとりやすく、外来での治療管理が確実に行ないやすい。したがって、有空洞大量排菌者も速やかに菌陰性化し、感染性を失うので一般病院での外来治療も可能な例が多い。その際強力な化療が前提なので菌の耐性検査が重要で、特に初回耐性と成績の正確性に留意する必要がある。

8. 欧米における結核病床 泉孝英(京都大胸部研内2)

現在我国では、入院を要する結核患者は結核病床に収容されることが原則である。しかし、近年、①合併症(白血病症例などにおける opportunistic infection としての結核症例をも含めて)を有し、従来の結核病床では物的、人的に対応の困難な結核症例が増加してきている。②呼吸器科診療において結核の占める比率が低下するとともに、一般病棟と結核病棟を区別して運営することに多大の支障が生じている。③結核病床の性格上有する制約のために結核病床を有しない医育機関、研修病院が増加してきており、教育修練上の支障が生じている。などのため、「結核病床」「一般病院における結核症への対応」に関して問題が少なくない状況になっている。昭和56年における我国の結核病床数77,406(人口10万対65.7)の利用率が54.0%であることも考慮のなかに含まれねばならないことである。この問題を討論するに当たっての一つの資料とするため、先進諸国(米, カナダ, 英, 仏, ベルギー, イタリア, スウェーデン, フィンランド, アイスランド, オース

トラリア)の呼吸器科医を対象に「結核症における入院治療」,「結核病床」についてのアンケート調査を行った。回答の概要は以下のようであった。1) 回答者の呼吸器診療において結核患者の占める比率は10~15%以下であった。2) 入院の対象となるのが「結核菌喀痰塗抹陽性」患者のみであることは一致した見解である。3) 米, カナダは「結核治療に入院は原則として不要」とする見解が多い。「結核患者が入院が必要か否かは, 肺炎患者で入院の要否を考えるのと同じ問題である(カナダ)」との回答もあった。しかし, 欧州では, ①有症状者, ②合併症を有する者, ③化学療法剤の副作用のチェック, ④社会的状況(独居老人, 服薬

の継続困難なパーソナリティー)などを対象としての入院が必要であるとの見解が多い。4) 結核菌喀痰塗抹陽性患者では, 化学療法開始時2~3週間だけの入院が望ましいとする見解が多い(ベルギー, 英, アイスランド)。フィンランド, オーストラリアのように原則として入院させるとの見解もある。5) 結核菌喀痰塗抹陽性患者は隔離されるべきであるとの見解は一致しているが, 病棟(ward)でなく病室(room)レベルの隔離でよい(スウェーデン, アイスランド)との見解である。また, 病室(room)内での適当な処置だけで隔離は充分であり, 化学療法中の他患者の同室には支障はないとの見解(スウェーデン)もある。

要 望 課 題 II

胸水貯留疾患の鑑別診断

〔4月8日(日) 9:25~11:00 A会場〕

座長 (慶応大内) 河 合 健

は じ め に

座長 河 合 健

漿膜で囲まれた体腔は、胸膜腔、腹膜腔、関節腔があるが、胸膜腔に出現する水性成分つまり胸水は、ある量を超えれば病的と考えられている。この胸水には、漏出液と滲出液のあることはよく知られている。一般に、漏出液の病因は、原因疾患あるいは基礎疾患が存在することを比較的容易に診断しうることが多いが、滲出液をみるものでは、その鑑別は必ずしも容易ではない。滲出液胸膜炎のうち、最も頻度の高いものは、結核性胸膜炎と悪性腫瘍性胸膜炎(癌性胸膜炎)であるが、両者の鑑別は臨床的に大切な問題と考えられる。これらの鑑別には、従来胸水の色調、比重、蛋白質、リバルタ反応などがあげられていたが、近年 carcinoembryonic antigen, adenosine deaminase, tissue polypeptide antigen などの定量が試みられるようになった。加えて診断のために、胸水や胸膜生検材料の病理組織学的検査のほか、細胞の免疫学的解析や化学的分析が試みられて、診断や病態の解明に役立っている。胸水はこのほか頻度は少ないけれども、マクログロブリン血症、肺吸虫症、アスベスト症、大動脈炎症候群などでもみられることが報告されている。胸水貯溜という症候は、種々の原因によって惹起されることが本セッションでは明らかにされるはずであり、胸水の解析からその鑑別診断の現況と進歩がうかがわれるものとする。

1. 胸水貯留性疾患の臨床的研究 °河合健・尾仲章男・味沢篤・加茂隆(慶応大内)

〔目的〕 胸水貯留性疾患の現況を明らかにし、原因疾患としてとりわけ頻度の高い結核性胸膜炎と悪性腫瘍性胸膜炎(白血病を含む)の鑑別点を知ることを目ざした。〔方法・対象〕 慶応大学病院内科へ昭和39年から58年までの20年間に入院し、胸水がX線写真、CT像、超音波などで認められた症例を、年齢、主訴、症状、胸水貯留例、臨床検査成績、なかでも末梢血、血液および胸水臨床化学、胸水結核菌および細胞診、胸

膜生検所見などの項目について集計した。〔成績〕 胸水貯留性疾患576例のうち、結核性胸膜炎は172例(29.9%)と最も多く、次いで悪性腫瘍性胸膜炎135例(23.4%)、心性胸水91例(15.8%)、化膿性胸膜炎(一般細菌による膿胸および肺炎に合併するもの)50例(8.7%)、自然気胸に合併する胸水49例(8.5%)、膠原病32例(5.6%)、腎性胸水21例(3.6%)、肝性胸水9例(1.6%)、その他17例(3.0%)であった。観察した20年間の前半と後半に分けると、いずれも結核性は1位で、悪性腫瘍性は2位であったが、後半つまり最近10年間では心性胸水の増加がみられ、例数としても約2倍になっていた。症例の年齢は、結核性は20歳代にピークがあるが高齢者にもみられた。悪性腫瘍性は60歳代にピークがあり、心性および化膿性も同様に60歳代にピークがみられた。胸水貯留例は、結核性および悪性腫瘍性1側性で右側にやや多いが、心性、腎性、肝性の漏出液性胸水は、右側または両側性であることが多かった。検査成績では、ツベルクリン反応の陽性率は、結核性では81.0%、悪性腫瘍性で51.3%と明らかに差がみられた。心性では80.0%、化膿性では66.7%であった。胸水の性状を結核性と悪性腫瘍性についてみると、比重はその平均が結核性が1.022に対し、悪性腫瘍性で1.019、蛋白量は4.98に対し、4.28g/dlといずれも前者が大であったが、グルコース差は差がみられなかった。リバルタ反応の陽性率は結核性で60.0%、悪性腫瘍性で33.8%であった。CEA値は結核性では1.4、悪性腫瘍性では405.5ng/mlと後者で著しい高値を示し、10ng/ml以上を示したものは結核性では1例もみられなかったのに、悪性腫瘍性では16例中12例であった。結核性胸膜炎の診断根拠は、結核菌を塗抹あるいは培養により胸水より証明したもの13.4%、喀痰23.3%、胃液4.7%、これらいずれからかのもの39.5%、胸部X線写真で結核病巣をみたもの33.7%、胸膜生検5.8%、治療的診断18.0%であった。悪性腫瘍の原発巣は、肺53.3%、胃11.9%、白血病6.7%、悪性リンパ腫、乳癌それぞれ3.7%、卵巣腫瘍、肝癌それぞれ2.2%などであり、組織型では腺癌48.2%、扁平上皮癌12.8%、未分化癌6.7%、白血病4.4%、悪性リンパ腫3.7%であった。

2. 胸水貯留患者の臨床的検討 °矢木晋・安達倫文・吉田直之・荘田恭聖・加藤収・川根博司・松島敏春・副島林造（川崎医大呼吸器内）

〔目的ならびに方法〕 胸水貯留患者の鑑別を目的として、昭和49年1月より昭和58年6月までの9年6カ月間に、川崎医大呼吸器内科にて精査した胸水貯留例について retrospective に検討した。〔成績〕 症例は216例あり、年齢分布は17歳～85歳（平均58.5歳）であり、性別では男性154例、女性62例であった。原因疾患の内訳は、結核性59例、悪性腫瘍性109例、その他の感染性27例、その他21例であった。結核性と診断された症例は年齢20歳～78歳（平均54.5歳）、男性42例、女性17例で、喀痰より17例（28.8%）に、胸水より13例（22.0%）に結核菌を、また胸膜生検を施行した43例中27例（62.8%）に結核性病変を証明した。しかし、13例（22.0%）は細菌学的・組織学的に確定できず治療的に診断した。悪性腫瘍性と診断された症例は、全例最終的に悪性腫瘍の存在を証明されており、年齢17歳～81歳（平均62.2歳）、男性74例、女性35例。肺原発77例、転移性28例、不明4例で、胸水細胞診より62例（56.9%）、胸膜生検を施行した39例中17例（43.6%）に悪性細胞を認めた。しかし、39例（35.8%）は胸水細胞診・胸膜生検から悪性細胞を証明できなかった。ツ反応は、結核性群の76.3%が中等度陽性以上で悪性腫瘍群（22.4%）と比べ、有意の差があり、補助的な鑑別手段となりえた。胸水性状・生化学的検査からみると、血性胸水は結核性8例（13.8%）に、悪性腫瘍性53例（48.6%）に認め、血性胸水の場合悪性腫瘍性の可能性が高いことが示唆された。しかし、pH、比重、リバルタ、蛋白、LDH、糖、Amylase 値からは、蛋白に有意差を認めるものの個々の症例について両者を鑑別する手段とはなりえなかった。次に胸水中 CEA 値は悪性腫瘍群、特に腺癌由来の胸水例にて血清 CEA 値に比較し、有意に高く、また結核性胸水例は膿胸合併例を除き血清 CEA 値に比べ、むしろ低値を示した。胸水中 ADA 値は、結核性 108.3 ± 41.7 U/L、悪性腫瘍性 24.6 ± 15.8 U/L と有意の差があった。特に結核性胸水において著しい高値を示し、結核性群以外では犬糸状虫症、マクログロブリン血症の2症例を除き、胸水中 ADA 値は60 U/L 以下であった。〔考察ならびに結論〕 50歳以上の高齢層の胸水貯留例は、結核性ならびに癌性胸膜炎の鑑別が重要となる。結核性・悪性腫瘍性とも胸腔内より採取した検体による細菌学的・病理学的検索では22～36%が診断困難であった。補助的な鑑別診断法とし、ツ反応、CEA 値、ADA 値が鑑別手段になりうると考えられ、特に胸水中 CEA 値は腺癌に由来する胸水貯留例に、また胸水中 ADA 値は結核性例において、より有効な鑑別手段となりえた。

3. 胸水の免疫生化学的検査 °中村雅博・広松雄

治・高本正祇・石橋凡雄・篠田厚（国療大牟田病）

〔目的〕 今回我々は、胸水貯留疾患患者における血清と胸水の免疫生化学的検査を行ない、その診断的意義並びに血清成分が胸水へ移行するメカニズムについて検討した。〔対象および方法〕 最近当院に入院した結核性胸膜炎、癌性胸膜炎およびその他胸水貯留疾患患者を対象とした。ほぼ同時に採取された血清および胸水を測定した。GOT, GPT, LDH, AL-P, γ -GTP, LAP, ChE, TP, Alb, TB, BUN, UA の測定には、自動分析器日立716を使用し、IgG, IgA, IGM, C_{3c}, C₄, α_1 -Acid glycoprotein (AG), α_1 -Antitrypsin (AT), Haptoglobin (HP), α_2 -Macroglobulin (MG) は、Behring Laser-Nephelometer で測定した。また、Adenosin deaminase (ADA) の測定には、G. Ginsti の方法を用いた。これら各項目について疾患による異同および血清より胸水への移行率等を検討した。〔成績〕 結核と癌で異なった値を示した物質は血清では IgA, AG, ADA で、胸水では IgA, GOT, LAP, Glucose, ADA であり、これらは鑑別診断に有用と思われた。次いで各項目について血清と胸水の比較を行なった。殆んど物質で結核と癌は同じ傾向を示し、それは3型に分かれた。両疾患で異なった傾向を示した物質は GOT, Glucose, ADA であった。GOT は結核で胸水値が高く癌で血清値が高かった。Glucose は結核で胸水値が低かったが、癌では両方に差がなかった。ADA は結核で血清より胸水が極めて高値を示し、癌では血清、胸水に差を認めなかった。〔考察〕 両疾患で同じ傾向を呈した物質は、LDH を除くと、分子量と血清より胸水への移行率との間に有意な負の相関が認められ、これより血清成分の胸水への移行がその物質の分子量に規定される傾向にあるものと考えた。LDH は両疾患で、胸水が高値を示し、炎症局所での産生を示唆する結果が得られた。各疾患における LDH のアイソザイムパターンについて現在検討中である。両疾患で移行率に異なった傾向を示したのは GOT, Glucose, ADA であり、GOT は結核で高値を示したがこれは局所産生や吸収障害などの存在が考えられ、Glucose は従来より言われている結核における炎症局所での細胞や細菌による解糖作用の存在を示唆する所見であった。ADA は結核性胸水で特異的に高値を示したことより、特に鑑別診断上有用と思われた。胸水中 ADA の値と胸水中の有核細胞数、リンパ球数との間に有意の相関はみられなかった。〔結語〕 ①胸水中の Glucose, ADA の測定は結核と癌の鑑別に有用であった。②血清より胸水への移行のタイプの率でみた場合、GOT, Glucose, ADA の測定は結核と癌の鑑別診断に有意義と考えられた。③血清より胸水への移行は、その物質の分子量により規定される傾向にあった。

4. 胸水貯留疾患の鑑別診断——抗原特異的増殖反

応および adenosine deaminase 活性の検討—— °大久保喜雄・和田茂比古・北沢邦彦・横山長幸・草間昌三（信州大1内）

〔目的〕 胸水貯留を来す疾患は、結核性胸膜炎をはじめとする細菌感染、悪性腫瘍、膠原病、心臓血管障害等種々の疾患がある。我々はこれら胸水貯留疾患において、免疫学的手段を用いた抗原特異的増殖反応、adenosine deaminase 活性 (ADA) の検討を行ない、これらの手段が胸水貯留疾患の鑑別に有用であることを認めたので報告する。〔対象〕 結核性胸膜炎12例、癌性胸膜炎33例 SLE 1例、腎不全1例、宮崎肺吸虫症1例、骨髄腫1例である。〔方法〕 抗原特異的増殖反応：ヘパリン添加胸水より Lymphoprep を用いて単核球を分離して、10%非働化ウシ胎児血清、streptomycin, penicillin 添加 RPMI1640 に浮遊して、単核細胞 $2 \times 10^5 \sim 1 \times 10^6$ に mitogen として phytohemagglutinin-P (PHA-P) ($15 \mu\text{g}$)、抗原として purified protein derivative (PPD) ($15 \mu\text{g}$) を非添加群、添加群に分け、それぞれ72時間、72または120時間培養して 3H-Thymidine 取り込みを測定し、stimulation index (S.I.) (mitogen または抗原添加の 3H-Thymidine 取り込み/mitogen または抗原非添加の 3H-Thymidine 取り込み) を算出した。一部症例は宮崎肺吸虫、ウェステルマン肺吸虫を抗原として使用した。adenosine deaminase 活性：各種胸水を400G、15分遠心し、上清を分離した。測定は終濃度が $48 \mu\text{M}$ になる adenosine を含むリン酸緩衝液 (0.1M , pH7.0) 3.05 ml に胸水 0.05 ml を加え、その吸光度 (A_{265}) を1.61%の胸水を含む緩衝液を盲検液にした分光光度計で光路長 10 mm のセルを用いて測定し、一定時間 37°C に加温後 A_{265} を再測定して A_{265} の減少量を求めた。活性値は60分間あたりの A_{265} の減少量 0.001 を1単位とした。〔結果〕 健常者、結核性および癌性胸水中単核球の PHA-P による S.I. はそれぞれ 22.0 ± 16.0 , 9.4 ± 7.1 および 7.1 ± 9.7 であった。結核性および癌性胸水単核球の PPD による S.I. は夫々 24.9 ± 29.0 , 1.2 ± 0.6 であった。SLE, 腎不全、宮崎肺吸虫症、骨髄腫の末梢血単核球の PPD による S.I. は1.0, 4.0, 4.0, 3.4であり、胸水単核球の S.I. は0.5, 1.0, 1.6, 0.2であった。なお、宮崎肺吸虫症例の宮崎肺吸虫抗原およびウェステルマン肺吸虫抗原に対する末梢血単核球の S.I. はそれぞれ1.0, 1.0であり、胸水単核球の S.I. はそれぞれ11.5, 1.0であった。胸水 ADA：結核性胸膜炎 68 ± 26 , 癌性胸膜炎 26 ± 18 , SLE 10, 腎不全9, 骨髄腫6であり、健常者93例の血清 ADA 値は 20 ± 4 であった。〔結論〕 結核性胸膜炎および宮崎肺吸虫症における胸水単核球の PPD および宮崎肺吸虫抗原特異的増殖反応の S.I. は高値を示した。結核性胸水の ADA は癌性胸水の ADA 値に比較して高値を示した。これらの成績は抗原特異的増殖反応および ADA

施行は胸水疾患の鑑別に有用であることを示唆している。

5. 胸水中 Adenosine deaminase 活性値の意義と溶血の影響について °西川博・菅守隆・杉本峯晴・安藤正幸・荒木淑郎（熊本大1内）

〔目的〕 日常臨床において、胸膜炎の診断に苦慮することは多く、胸膜生検など駆使しても、その確定診断率は70%前後であり、有効な補助診断が望まれている。我々は、補助診断法のひとつとして胸水中 Adenosine deaminase (以下 ADA と略) 活性値を測定し、更に胸水中の ADA 値に影響を及ぼすと考えられる溶血との関係を検討したので報告する。〔方法〕 1982年10月より、1983年10月までの胸水貯留患者58名を対象とした。内訳は癌性胸膜炎30例、結核性胸膜炎15例、(確診例7例、臨床的診断例8例)、その他の胸膜炎13例であった。また、血液を凍結、溶解を繰り返して溶血を起こし、その影響を検討した。ADA の測定は Giusti の方法で行なった。〔成績〕 結核性胸膜炎症例の胸水中 ADA 活性値は 108.4 ± 36.6 (確診例 104.6 ± 34.5 , 臨床的診断例 111.7 ± 40.4) に対し、癌性胸膜炎症例の ADA 活性値は 20.6 ± 15.6 , その他の症例の ADA 活性値は、 35.3 ± 25.8 であり、結核性胸膜炎の ADA 値は著明に高値を示した。ADA 活性値 50 U/l 以上を示す個々の症例を検討すると、結核性胸膜炎症例は全例が 50 U/l 以上を示し、癌性胸膜炎症例で2例が認められ、そのいずれも胸水上清は溶血していた。その他の症例では、肺吸虫症 107.5 U/l , 嫌気性菌による膿胸 106.0 U/l , 外傷性胸膜炎 63.4 U/l の3例であり、外傷性胸膜炎の胸水上清は溶血していた。ADA 活性値に溶血の関与が示唆されたため、健常者末梢血を溶血させて ADA 活性値を測定した。11例の健常者の血清は 17.8 ± 1.3 であるのに対し、溶血させた血液上清は 53.4 ± 6.2 と上昇した。〔考案〕 以上の成績より結核性胸膜炎の胸水中 ADA 活性値は高値を示し、他の疾患、特に癌性胸膜炎との鑑別診断に非常に有効と考えられる。しかし、溶血している胸水上清では、その鑑別に注意を要する。この溶血による ADA の活性値の上昇は、赤血球に含まれている ADA の影響のためと考えられる。溶血の指標としての Hb 量と ADA 活性値との相関は、現在検討中である。〔結論〕 1. 胸水中 ADA 活性値は、結核性胸膜炎症例では全例 50 U/l 以上の高値を示した。2. 癌性胸膜炎症例では、 50 U/l 以上の高値を示したのは、30例のうち、溶血の加わった2例のみであった。3. 嫌気性菌による膿胸と肺吸虫症、外傷性胸膜炎で高い ADA 値を示した。4. 胸水中 ADA 活性値は、結核性胸膜炎、癌性胸膜炎の鑑別には、極めて有用と考えられるが、その判断には、溶血の有無を考慮する必要がある。

6. 胸水鑑別診断の1方法 °真田仁・藤田まゆみ・杉田博宣・西川明広（結核予防会結研附病）

〔目的〕 近年胸水の Adenosine deaminase 活性測定は、結核性胸膜炎と非結核性の原因による胸水貯留疾患との鑑別に有効であると報告されている。我々はこの方法を追試するとともに、既に報告した胸水の電気泳動像による鑑別法を組み合わせる方法の有効性を検討した。〔方法〕 ①検査対象。約150症例よりえた胸水を採取後 15,000 rpm, 10分遠沈し、その上清を検体とした。② Adenosine deaminase (ADA) 活性測定。Pirasの方法に従い、基質 Adenosine 溶液に胸水を加え、遊離する NH_3 を Phenol と OCl^- を加えアルカリ性下、Nitroprusside 存在下で、Indophenol の生成量を 630 nm の吸光度測定にて定量し、ADA の活性を測定した。③電気泳動法。支持体に separax (2×5 cm) を用い、(－) 極端より 1.5 cm のところを原点とし、0.5mA/1cm90分、Veronal Buffer (pH8.6) で泳動し Ponsoau で染色し、泳動像を「血清型」(－) と「間質液型」(＋) に分けることができる (PG-test)。〔成績〕 ① ADA 活性 $< 40 \text{ U/L}$ と $\geq 40 \text{ U/L}$ に分けると、結核性滲出性胸膜炎 46 例中 45 例が $\geq 40 \text{ U/L}$ で、 $< 40 \text{ U/L}$ の 1 例は高度の血性胸水であった。結核性膿胸 13 例全例 $\geq 40 \text{ U/L}$ である。非結核性で $\geq 40 \text{ U/L}$ を示した症例は、宮崎肺吸虫症 Sarcoidosis, Macroglobulinemia, 免疫芽球性リンパ節症等であった。癌性胸水 54 例中 50 例が $< 40 \text{ U/L}$ で、4 例が $\geq 40 \text{ U/L}$ を示した。この 4 例は過去に胸腔内薬物注入を受けた例と非定型抗酸菌症の合併例であった。ADA 活性 $< 40 \text{ U/L}$ に入る他の疾患は悪性中皮腫、肺炎随伴性胸膜炎、自然気胸、心不全、肝硬変、非結核性膿胸等がある。② PG-test の (－) と (＋) により ADA 活性 $< 40 \text{ U/L}$ を分けると、(－) 群に癌性胸水、心不全、肝硬変、悪性リンパ腫が入り、(＋) 群には悪性中皮腫、肺炎随伴性胸膜炎、自然気胸、ウイルス性胸膜炎、癌性胸水の長期貯留例、高度血性例、胸腔内薬物 (TC, ADM 等) 注入例、tube 挿入持続ドレナージ例等が入った。ADA 活性 $\geq 40 \text{ U/L}$ 群では高齢者 (70 歳以上例) と慢性結核性膿胸例の一部のものが (－) に入り、他は全部 (＋) であった。〔結論〕 胸水貯留疾患の頻度より ADA 活性測定は、結核性か非結核性かの鑑別の first step として極めて有効である。しかし、ADA 活性 $\geq 40 \text{ U/L}$ を示す非結核性疾患があり、今まで 5 種疾患を数えた。PG-test を ADA 活性と組み合わせ、ADA 活性 < 40 の疾患を二分することにより、鑑別対象疾患を更に絞ることができ、臨床上役立つと思われる。

7. 癌性および結核性胸膜炎患者の胸水中の腫瘍マーカーによる鑑別診断 ° 丹羽義置・岸本広次・下方薫 (名古屋大 1 内)

〔目的〕 癌性および結核性胸膜炎の鑑別のため、両胸膜炎患者の胸水中の糖鎖抗原 CA 19-9, carcinoembryonic antigen (CEA), tissue polypeptide antigen

(TPA), adenosine deaminase (ADA), 免疫抑制酸性蛋白 (IAP), α_2 酸性糖蛋白 (AG) を測定し比較検討した。〔対象・方法〕 胸膜生検や胸水の細胞診などにより確定診断された癌性胸膜炎患者 36 例、結核性胸膜炎患者 35 例の胸水を測定まで -20°C で保存した。CA 19-9 は RIA 前方サンドイッチ法 (セントコル), CEA は RIA サンドイッチ法 (ダイナボット), TPA は RIA 2 抗体法 (AB サングテックメディカル), ADA はアンモニア定量法, IAP は免疫拡散法 (細菌化学研究所), AG は免疫拡散法 (ヘキスト) により測定した。〔結果〕 癌性胸水の CA 19-9 値は $1333 \pm 3234 \text{ U/ml}$ (mean $\pm$ SD), CEA 値は $19.9 \pm 21.0 \text{ ng/ml}$, TPA 値は $1088 \pm 497 \text{ U/l}$, ADA 値は $15.5 \pm 10.5 \text{ U/l}$, IAP 値は $603 \pm 258 \mu\text{g/ml}$, AG 値は $98 \pm 42 \text{ mg/dl}$ であった。結核性胸水の CA 19-9 値は $4.5 \pm 2.6 \text{ U/ml}$, CEA 値は $1.5 \pm 0.7 \text{ ng/ml}$, TPA 値は $940 \pm 557 \text{ U/l}$, ADA 値は $43.0 \pm 19.7 \text{ U/l}$, IAP 値は $831 \pm 203 \mu\text{g/ml}$, AG 値は $140 \pm 43 \text{ mg/dl}$ であった。胸水の CA 19-9 値, CEA 値は癌が結核よりも高く ($P < 0.05$), ADA 値, IAP 値, AG 値は結核が癌よりも高かった ($P < 0.005$), TPA 値は両者間で有意差を認めなかった。IAP 値と AG 値は癌性、結核性胸水のおのおのについて正の相関を示した。胸水の cut-off 値を CA 19-9 値で 15 U/ml , CEA 値で 10 ng/ml , ADA 値で 50 U/l , IAP 値で $600 \mu\text{g/ml}$ とすると、癌性胸水の陽性率はおのおの 51.7%, 57.6%, 0%, 0%, 52.8% であった。結核性胸水での陽性率は 0%, 0%, 53.6%, 94.3% であった。両群間の 4 マーカーの陽性率はともに有意差を認めた ($P < 0.05$)。癌性胸水の中で CA 19-9, CEA のどちらかまたは両者が陽性であったものは 78.6% であり、単独での陽性率より向上した。〔結論〕 癌性胸水の CA 19-9 値, CEA 値は結核性胸水のそれより高く、結核性胸水の ADA 値, IAP 値, AG 値は癌性胸水より高かった。TPA 値は両者間で有意差を認めなかった。

8. 胸膜疾患の鑑別診断におけるグリコサミノグリカン (GAG) の意義 ° 荒井秀夫・永井宏美・伊藤正幸・佐藤研・佐藤博・本宮雅吉・今野淳 (東北大抗研内)

〔目的〕 鑑別診断のため、胸膜生検組織および胸水を用い、グリコサミノグリカン (GAG) 分子腫の同定、定量を行なった。〔方法〕 結核性胸膜炎 (結核菌培養陽性、抗結核剤により胸水消失)、癌性胸膜炎 (細胞診および胸膜生検で診断) および胸膜中皮腫 (生検および剖検材料を用いた組織化学により診断) 症例の胸水および胸膜組織を用い、GAG 画分を調製した。即ち、胸水、または胸膜組織を蛋白分解酵素で消化し、除蛋白、透析、エタノール沈澱分画、塩化セチルピリジニウム沈澱法 (CPC 沈澱) により、粗 GAG 画分を得、カルバゾール反応により定量を行なった。GAG 分子種の同定には、放線菌由来のヒアルロニダーゼのほ

か、コンドロイチナーゼ AC, コンドロイチナーゼ ABC などの GAG 特異的分解酵素も用いた。更に、上記の GAG 分解酵素をそれぞれ等量の試料に作用させた後の未消化画分の差から、ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸 A (C), デルマトン硫酸およびその他の画分 (主としてヘパラン硫酸) に分けて定量した。胸膜生検には、Cope 針, Abram 針を使用した。胸膜中皮腫の診断には、放線菌由来のヒアルロニダーゼを用いた組織化学的検索を行なった。〔成績〕 (1) 胸水中の GAG 総量の測定では、結核性胸膜炎と癌性胸膜炎の間に有意差は認められなかった。(2) 胸水中にはプロテオグリカンが検出された。(3) 胸膜中皮腫の場合でも、胸水中のヒアルロン酸含量が必ずしも高くはないことがわかった。(4) 胸膜中皮腫組織中のヒアルロン酸の存在は、特異性の高い放線菌由来のヒアルロニダーゼを用いた消化試験により確認できた。(5) 胸膜中皮腫組織中に高濃度のヒアルロン酸を認めた。〔考察〕 (1) 結核性、癌性胸膜炎胸水中にプロテオグリカンが検出されたので、胸水中の GAG は胸膜組織内で合成され、胸水中に遊離されるものと考えられる。(2) 診断の目的でヒアルロン酸を同定するためには、牛睾丸ヒアルロニダーゼより、特異性の高い放線菌由来のヒアルロニダーゼを用いる方法の方がすぐれている。(3) 我々の成績では、胸膜中皮腫症例全例の組織片中に、高濃度のヒアルロン酸を認めたが、このほか Iozzo 等の報告しているコンドロイチン硫酸の増量するタイプの胸膜中皮腫の存在にも留意する必要がある。(4) 胸水中の GAG 定量では、癌性胸膜炎、結核性胸膜炎の鑑別診断は不可能である。〔結論〕 (1) 末梢肺腺癌と胸膜中皮腫の鑑別診断には、放線菌由来のヒアルロニダーゼを用いた組織化学が有用である。(2) 胸膜生検はすぐれた診断法であり、これを中心とし、細胞診、生化学検査、細菌培養成績、臨床経過を総合して、診断することが望ましい。

9. 石綿曝露者にみられた胸水貯留症例 ° 田村 猛 夏・春日 宏友・三笠 桂一・宮崎 隆治・成田 亘啓・三上 理一郎 (奈良医大 2 内)

〔目的〕 石綿曝露者にみられる滲出性胸水は benign asbestos pleurisy といわれ、他の原因による胸膜炎とは区別されるべきものである。今回石綿工場従業員にみられた滲出性胸膜炎について報告する。 症例 1 : 45 歳。男性。石綿吹き付け作業 (amosite) に 13 年

間従事。喫煙歴 : BI 320, 現病歴 : 34 歳頃から乾性咳, 40 歳頃から動悸, 労作時呼吸困難を認め, 42 歳時体重減少増悪, 某医受診。胸部 X 線で左胸水貯留指摘, 精査のため当科入院。臨床経過 : 血沈亢進, CRP 陽性, %VC 64%, PPD (+), 胸部 X 線で胸膜肥厚, 左胸水貯留, 右下肺野縮小を伴う不整形陰影を認む。左胸腔穿刺, 胸水はキサントクロミー, 蛋白 4.0g/dl, 結核菌陰性, 細胞診 PC II°。胸膜生検にて硝子化した胸膜と含鉄小体を認める。左胸膜内副腎皮質ホルモン注入, 退院後外来にて経過観察中, 45 歳時胸部 X 線にて右胸水貯留を認め再入院。%VC 28% と著明な拘束性障害を認めた以外, 検査所見, 胸水, 胸膜生検所見も前回とはほぼ同様の所見で, 右胸腔内に副腎皮質ホルモン注入して軽快退院した。 症例 2 : 60 歳。男性。35 年間石綿工場で chrysotile を取り扱う紡績, 摩擦材部門に勤務。喫煙歴 : BI 500。現病歴 : 40 歳頃より咳, 痰, 50 歳より DOE (H-J II°), 57~58 歳より DOE 増強 (H-J III°)。昭和 56 年 6 月 (60 歳) 定期検診で蛋白尿指摘されるも放置。7 月中旬全身倦怠感, 発熱, 左胸痛出現。近医より当科紹介入院。臨床経過 : 血沈亢進, CRP 陽性, 尿蛋白 (+), 沈渣赤血球多数, 腎機能正常, PPD (-), 胸部 X 線で両下肺野を中心とする不整形陰影と左胸水貯留を認める。胸腔穿刺, 胸膜生検では, いずれも非特異的所見のみである。その後, 腎機能急速悪化, 腎生検の上, 副腎皮質ホルモン投与にて, 胸水の消失, 腎機能正常化したので退院。〔考察〕 石綿曝露に関連した原因不明の胸水は Eisenstadt によりはじめて報告された。その後外国では度々報告され, Epler は石綿曝露者 1,135 例中 34 例 (3%) に胸水貯留を認めているが, 我国ではまだ報告は少ない。benign asbestos pleurisy の診断は石綿曝露歴の確認, 胸部 X 線での胸水確認, 他疾患の否定, 3 年間に悪性腫瘍に罹患していないこととされ, 無症状のもの胸痛を伴うものもあり, 胸水は滲出液で性状は漿液性あるいは血性を呈し, 反復性両側性の中等度の胸水貯留を認めるといわれる。原因は不明であるが, 免疫学的機序の関与することも考えられる。〔結語〕 石綿曝露では pleural plaque のほかに, benign asbestos pleurisy の場合があるので, 胸水検査, 胸膜生検, CT などにより, 結核性, 悪性腫瘍, 特に中皮腫などとの鑑別が必要である。

要 望 課 題 III

結核と肺癌との鑑別の諸問題

〔4月9日(月) 9:00~10:40 B会場〕

座長 (結核予防会結研附属病) 小 山 明

は じ め に

座長 小山 明

結核と肺癌との鑑別は今日のように肺癌の早期診断が重要視される以前から大きな問題の一つであり、その解決のために多くの努力が重ねられてきた。その結果、切除肺の病理学的所見とX線所見との対比などによるX線診断学が発展し、それに加えて気管支鏡検査その他の診断技術の進歩により鑑別診断の精度は著しく高まってきた。しかし、末梢肺の微小腫瘍影や浸潤性病巣の診断は今なお困難な場合があり、診断のおくれが治療成績に影響を及ぼしていることも事実である。この度の演題でも肺結核として治療されていた肺癌症例や手術によってはじめて肺癌と診断された症例についての検討が多数を占めているが、これらの背景因子からX線学的な鑑別診断の問題点を取り上げるとともに、その診断限界について検討してみたい。同時に経気管支鏡下生検や経皮的針生検の鑑別診断上の意義と診断限界、その理由などについても討議することになろう。そして、そのような鑑別診断困難な症例をどう扱うべきか、新たな鑑別診断の方法がないかなど、将来の方向を提示しあうことができればより一層有意義な討議となると考える。演者のみならずフロアの方々の活発な発言を期待したい。

1. 結核住民検診で発見された肺癌症例の検討——とくに読影所見について—— °内山寛子・長尾啓一・加藤文・渡辺昌平(千葉大肺癌研内) 志村昭光・米満道子(結核予防会千葉県支部)

〔目的〕 結核住民検診(以下、住検)で発見されうる肺癌症例はかなり多いが、発見される機会がありながら見落とされる例も少なくない。発見可能な肺癌症例については、確実に発見、診断し、速やかに治療軌道にのせられるべく住検の活用が望まれる。診断の精度管理の現状を知るため、過去5年間に住検のシステムの中で発見された肺癌症例について特に読影所見に関する検討を加えた。〔対象〕 昭和53~57年の千葉県下住検受診者は249万人であり、我々が読影した例は177

万人であった。肺癌が強く疑われた例は352例(10万対19.8)で、うち我々が把握しえた肺癌確診例181例(10万対10.2)を検討の対象とした。〔方法〕 double check方式による読影を行なった。即ち、間接フィルムを結核専門医または医師会医による判定後、“胸部X線読影センター”(肺癌専門医および結核検診医により構成)の医師が責任読影するのを原則とする方式である。肺癌の疑いでチェックされた例は可能な限り基幹検診機関へ直接来診させ、精密X線検査の結果、専門病院へ紹介した。読影の傾向を知るため、結核専門医を更に結核療養所医、保健所医に分け、計5つの医師群に分類し、逆行的に読影所見を検討した。〔結果〕 1) 間接フィルムから結核が疑われ、精検の結果、肺癌であった比率は0.5%であり、肺癌が疑われ精検で肺癌と確認された率は11.7%であった。一方、肺癌を疑われた中から発見された要治療肺結核は0.8%であった。2) 区分した医師群別に有所見率(異常陰影すべて)をみると個々の読影者によってかなりばらつきが認められたが、保健所医に高く、医師会医に低い傾向がみられた。更に所見中肺癌を疑った率は医師会医に低い傾向がみられた。3) 肺癌確診例に対しては362回の読影回数があつたが、そのうち肺癌としての読影所見が151(41.7%)、転移性肺腫瘍との所見が6(1.7%)、I~IV型の肺結核が98(27.1%)、V型の肺結核が4(1.1%)、異常なしが56(22.3%)であった。4) 更に医師群別に読影所見をみると肺癌の所見は肺癌専門医、結核検診医で多く、I~IV型の肺結核は保健所医に多く、異常なしは医師会医、保健所医で多かった。5) 過年度のフィルムを検索すると発見機会が145回あつた。内訳は異常なしとされた例が多く、次いでI~IV型肺結核と誤読された例が多かった。〔結論〕 住検のdouble check方式で肺癌発見に十分有用であるが、個々の読影医師の肺癌に対する認識の向上が必要であると考えられた。このことは、検診の精度向上のほか、費用効果の向上と診断・治療までのdelayを減らすことにも役立った。

2. 確定診断の前に肺結核の治療をうけていた肺癌症例について °佐藤博・佐々木昌子・大泉耕太郎・本

宮雅吉・今野淳（東北大抗研内）

〔目的〕 肺癌と肺結核の鑑別は時に困難なことがあり、肺癌症例の中には確定診断の前に抗結核剤投与をうけている例がある。このような症例を選び、検討を試みた。〔対象〕 東北大学抗酸菌病研究所附属病院と仙台厚生病院に昭和50年以後に入院し、細胞型の判明した原発性肺癌1,498例のうち、確定診断のつく前に2剤以上の抗結核剤を投与されていた症例98例を対象とした。〔成績〕 上記1,498例中男性1,150、女性348例であり、男女とも61~70歳が多く、合計で38.6%であった。細胞型では扁平上皮癌542、腺癌531例で、小細胞癌は203例であった。女性のみについてみると348例中、腺癌が225例（64.7%）であった。発見の動機は集団検診が413例（27.6%）、呼吸器症状を主訴として受診した例が942例（62.9%）であった。抗結核剤投与例98例のうち男性は72例、女性26例で年齢はともに61~70歳が多く、細胞型は扁平上皮癌34例、腺癌48例、小細胞癌5例であった。女性26例中に扁平上皮癌はなく、腺癌は20例であった。発見の動機は56例（57.1%）が集団検診であった。抗結核剤投与期間は98例の平均が7.1ヵ月であったが、3ヵ月以内の例が49（50.0%）であり、1年以上の例が14（14.3%）であった。胸部レ線像上、肺門型が40例、肺野型が58例であったが、女性26例中、肺野型19例（73.1%）でこのうち腺癌が14例（73.7%）であった。次に集検で発見された56例（男37、女19）についてみると小細胞癌はなく、扁平上皮癌17、腺癌32例であった。この56例の胸部レ線像では肺門型17、肺野型39であり、女性19例のうち16例が腺癌でそのうち11例が肺野型であった。次に集検で発見され、胸部レ線像上、肺野型と考えられた39例の抗結核剤投与期間について検討すると、全体では7.1ヵ月となり、抗結核剤投与例98例の平均と同じであるが、3ヵ月以内の例が13例（33.3%）、1年以上が9例（23.1%）であり、長期間肺結核の治療をうけている例が多いと考えられた。〔考察と結論〕 肺癌1,498例中98例（6.5%）が肺結核の加療をうけていた。これらの症例は集団検診で発見された例が多く、胸部レ線像上肺野型の占める割合が高かった。この98例中結核としての加療歴は12例にあり、胸部レ線像上、他の部位も含めて肺結核と考えてもよい所見を呈する例が35例、更に抗結核剤投与開始後、一時的にレ線像が改善したと判定された例が13例あり、喀痰細胞診などの検査をしていた例が16例あった。これらのことも肺癌を肺結核として加療を続けた原因の一つと考えられる。しかし、初期には肺癌と肺結核の鑑別が困難なことがあるので肺結核の加療を行なうのはやむを得ないと考えられるが、常に肺癌を念頭において治療をすることが重要であろうと思われる。

3. 肺結核として治療された肺癌患者の背景因子

°松島敏春・荘田恭聖・原宏紀・矢木晋・加藤収・川根博司・副島林造（川崎医大呼吸器内）

〔目的〕 私どもは過去9年間に315例の肺癌を経験したが、実にその中の32例（10.2%）は、肺癌確定前に肺結核の疑にて抗結核剤の投与がなされていた。今回はこれらの32症例の背景因子を検討することにより、肺癌と肺結核の鑑別に有用であるものは何であるかを知することを目的とした。〔対象ならびに方法〕 肺癌の確定以前に結核の疑にて抗結核剤が投与されていた32症例を今回の検討の対象とした。それらの症例のchartならびに胸部X線像をretrospectiveに検討した。〔結果〕 年齢は40歳より80歳まで、平均66.8歳で、男26、女6例であった。結核の既往症のあるもの12例、ないもの20例、胸部X線像は腫瘍型16、浸潤型6、胸水貯留3、閉塞性肺炎3、無気肺1、その他3であり、陈旧性結核病変の混在するもの11例、ないもの21例であった。肺癌の組織型は腺癌14、類表皮癌11、大細胞癌4、小細胞癌2、腺扁平上皮癌1例であった。発見の動機は集検発見13、他疾患治療中3、自覚症状16で、初発症状としては、咳、痰、血痰、胸痛、嚔声、全身倦怠、食欲低下、発熱などがあった。結核として治療された期間は2ヵ月より60ヵ月まで、平均13.3ヵ月で、INH、RFP、EB、SMのうちの3者使用が10例、INH、SM、PASが7例、その他9例、不明6例で、うち1剤のみの予防的投与は3例のみにすぎなかった。喀痰、胸水細胞診が行なわれていたものは5例で、うち2例が陽性であったが、確定時の喀痰、胸水の細胞診は32例中17例（53%）に陽性であった。入院時のPPDは陽性17、陰性12、不明5であった。胸部X線像より肺癌の診断が容易と考えられたものは15例で、腫瘍陰影11、気管支閉塞2、リンパ腫大1であり、一方、X線像よりの診断は困難と思われた症例は17例で、合併例1、混在例4、胸水3、他疾患との合併2、浸潤影4、その他3で肺癌が疑われ気管支鏡、気管支造影が繰り返されていて確定のついてないものが2例であった。〔考察ならびに結論〕 性、年齢、結核の既往歴、ツ反応は鑑別に有用ではなかった。胸部X線像では約半数は直ちに肺癌を疑わせる症例であり、半数は両病変の混在などによりX線像のみの鑑別は困難と思われた。確定は前医にて喀痰細胞診の行なわれていたものは僅かに16%にすぎず、確定時には53%で陽性であった。抗結核剤の3者併用を主体に平均13.3ヵ月の治療が行なわれていた。〔結論〕 肺癌の認識により少なくとも半数は診断は容易と考えられ、更に多くの症例も精査により鑑別可能と考える。しかし、中には精査の繰り返しによっても確定の難しい症例も存在しうる。

4. 手術により初めて確定された肺癌と肺結核症例についての検討 °岡三喜男・河野謙治・船津龍・荒木潤・峯豊・植田保子・重野芳輝・神田哲郎・鈴山洋

二・山口恵三・斉藤厚・原耕平（長崎大2内）綾部公懿・富田正雄（長崎大1外）

〔目的〕 各種検査法の発達した今日においても時に肺癌と肺結核の鑑別に苦慮する場合がある。今回、手術により初めて確診された肺癌と肺結核症例を中心に両者の鑑別の問題点について検討した。〔方法〕 昭和50年から昭和58年10月までに当科で経験した症例のうち、経気管支の肺生検、擦過細胞診、経皮的肺生検にて確診がつかず臨床的に肺癌と肺結核の鑑別ができず手術で初めて確診した肺癌20例、肺結核8例を対象とした。以上の28例はいずれも銭型陰影を呈し、内科的には1) 肺癌疑い、2) 肺結核疑いとされていた。おのおのについて疑診根拠とした臨床検査とその所見からみた問題点について検討した。〔成績〕 銭型陰影は $0.7 \times 0.8 \text{ cm}$ から $3.5 \times 3.3 \text{ cm}$ までの大きさであった。20例の肺癌疑いは15例（75%）が肺癌、5例（25%）が肺結核であった。肺結核5例中2例は組織診、細胞診の誤りであり、残りの3例は胸部X線、気管支造影所見を診断根拠としており、いずれの所見も一般にいわゆる分化型腺癌の像を呈していた。8例の肺結核疑いは、4例（50%）が肺結核、4例（50%）が肺癌であった。肺癌4例中1例は組織診で肉芽性病変を認め、1例は吸引生検で壊死物質を認めた。残り2例は胸部X線、臨床所見より肺結核を疑われていた。〔考察・結論〕 肺癌疑い15/20（75%）が肺癌、5/20（25%）が肺結核であった。5例の肺結核では、いずれも胸部X線ないし気管支造影所見では肺癌、特に分化型腺癌の像を有していた。内科的に確診がつかない場合、胸部X線、気管支造影などでの鑑別には限界があり、積極的に外科的手段をとるのが良いと思われる。また、肺結核疑い4/8（50%）が肺結核、4/8（50%）が肺癌であった。肺癌であった4例中2例には組織診や細胞診で結核を示唆する所見が得られていた。このような症例もあり、注意深い臨床的検討が必要である。

5. 肺腫瘍を疑い開胸した肺結核症例の検討 °奈良田光男・大畑正昭・大森一光・中岡康・伊良子光止・北村一雄・島田亮・並木義夫・瀬在幸安（日本大2外）

昭和51年より58年の8年間に肺腫瘍を疑い開胸した結果、肺結核症と診断され、外科的処置がされた10症例について検討した。年齢分布は34～70歳平均52歳、男性8人、女性2人。10例中9例は悪性腫瘍として、1例は良性腫瘍として開胸された。肺腫瘍と疑われた因子は、10例中3例（A群）は健診で胸部レ線上異常陰影を指摘され、呼吸器症状はなく、すべて孤立性腫瘍状陰影を示していた。うち1例は右S²にあったが腫瘍状陰影の辺縁は鮮明であり、年齢的にも良性腫瘍を疑った。他の2例は右S³、左S³にあった。10例中4例（B群）は呼吸器症状を示し、胸部レ線で異常陰影を

指摘された。1例は右S¹S²に無気肺様所見を示し、内視鏡で上葉気管支の狭窄があり、喀痰細胞診で腺癌を疑われた。1例はS⁶に孤立性腫瘍状陰影を示し、内視鏡ではClass IIであったが、症状のonset、年齢などから肺腫瘍が疑われた。他の2例は発熱などの感染症状があり、胸部レ線で右上葉に浸潤陰影を示し、肺炎と診断され治療されたが、経過とレ線所見は肺門部腫瘍による二次的所見と診断し肺腫瘍が疑われた。10例中3例（C群）は既に結核症として治療されている症例である。1例は腋窩リンパ腺結核で治療を約1年受けた後に、胸部レ線で左S¹⁺²に新たに腫瘍状陰影が出現したため肺腫瘍と疑われた。1例は胸膜炎で入院加療中に胸壁冷膿瘍を併発、外科治療を受けた約1年後に左S⁶に胸壁に接して小鶏卵大の腫瘍状陰影の出現あり、内視鏡でClass Vと診断された。1例は2年にわたって血痰、咯血が時々あり、胸部レ線で右上葉肺門部から肺野にかけて浸潤陰影があり、肺結核症としてSM、PAS、INHの三者併用療法を受けていたにもかかわらず、同肺門部に腫瘍状陰影の出現、腫瘍の拡大あり、頻回の結核菌検査で陰性であったことから肺腫瘍が疑われた。以上、10例について開胸術が施行され、開胸時に病理組織学的、肉眼的に結核と診断されたが、すべてに外科治療が行なわれた。術式は肺葉切除5例、区域切除1例、部分切除3例、核出1例であった。このうち、肺葉切除5例のすべての病型は浸潤乾酪型であった。他の5例は結核腫であった。入院期間は32～83日平均54日であり、術後はSMもしくはKMにINH、RFPが投与された。以上、過去8年間で肺腫瘍として、または肺腫瘍を疑い開胸された肺結核は僅か10例であり、開胸と同時に施行された外科治療の結果、結核そのものの治療が短期間であったことから、鑑別診断の目的で行なわれた諸検査で診断しえない場合、病型、病巣の位置、病歴、年齢などから診査開胸を行なうことは妥当であると思われる。

6. 臨床的に肺癌と鑑別が困難であった肺結核症の検討——切除肺所見からみた診断の可能性—— °片桐史郎・矢戸真司・和田雅子・尾形英雄・山村淳平・渡辺敏恵・松本紫朗・杉田博宣・高瀬昭（結核予防会結研附病内）小山明・安野博（同外科）河端美則・岩井和郎（同結研病理）

〔目的〕 肺野腫瘍状陰影で、生検等を施行するも確診得られず、肺癌が疑われ切除された肺結核症について、その切除肺所見よりみて臨床的に鑑別が困難と思われた症例を検討した。〔対象〕 当院にて昭和53年より昭和58年までに切除された4症例である。それらの術前のX線所見と生検方法は以下のごとくである。症例1：病巣径2cm。病巣の中に肺静脈影が入っていて、区域性の拡りを示していない。且つ、一方の病巣に入る気管支壁は軽度肥厚し、その所見は癌の粘膜下結

合組織浸潤と考えた。生検は経気管支生検と針生検。症例2：病巣径2.5cm。症例1と同様に病巣の中に肺静脈影が入り、病巣気管支壁の肥厚はない。生検は経気管支生検と針生検。症例3：病巣径2.5cm。病巣はIII次～IV次気管支に存在し、その気管支と肺動脈影が病巣に入り、病巣気管支壁の肥厚はない。経気管支生検のみ施行。症例4：病巣径2cm。病巣に肺動脈影が入り、病巣気管支壁の肥厚はない。経気管支生検のみ施行。〔成績〕 切除肺所見で検討すると、病巣は症例3を除き、V次気管支より末梢に存在した。症例1と症例2は、静脈をはさみ複数の病巣があり、それらが癒合してX線像で一つの病巣のようにみえたものであった。症例1の病巣気管支壁の肥厚は誘導気管支であった。両者とも病巣内容物からの結核菌は陽性であった。症例3と症例4は、通常の誘導気管支は存在せず、病巣はそれらの気管支に接するような娘枝領域に存在し、X線像で関与していたと思われた肺動脈影との関与はなかった。両者とも病巣内容物からの結核菌は陰性であった。〔考察ならびに結論〕 症例1と症例2は、X線所見からみて区域内の拡りではなく、2つの区域に拡りを持ち、肺癌のなかでも腺癌に特有な所見であり、種々の生検結果が陰性であっても、臨床的には肺癌が疑われた。症例3と症例4は、X線所見からは肺癌を示唆する所見ではあるが断定はできない。しかし、両者とも経気管支生検から確定をうえるということは、病巣の位置からしてまず期待できない。針生検にしても両者とも病巣内容物からの結核菌陰性であり、ある程度の組織片の採取が必要で、手技的にも困難かと思われた。以上4症例を検討したが、いずれも本症としては病巣の形態、拡りおよびその存在部位からして稀な症例ではあるが、一面では現状のX線診断、生検方法の限界を示唆するものと思われた。

7. 結核と肺癌との鑑別の諸問題 °萩原正雄(慈恵医大第3分院内)

〔目的〕 現在、肺結核と肺癌との鑑別診断は病歴、喀痰検査、ツ反応、胸部レ線像、CT、肺シンチグラム、気管支鏡的検索、肺穿刺細胞診などを駆使して検索すれば、殆んど診断が可能である。しかし、ごく少数例に確定診断に至るまでに相当の期間を要した診断困難例に遭遇することがある。これら症例を中心に問題点などを究明する。〔方法〕 喀痰検査、ツ反応、胸部レ線、気管支鏡的検索などを行ない検討したが、肺結核と肺癌との鑑別が困難であった7症例を対象に鑑別診断上の問題点、確定診断までの期間、確定しえた要因などについて分析した。〔成績〕 代表例。第1症例。男、55歳、発熱、血痰を訴え、ツ反応陰性、喀痰検査で細胞診、クラス3、結核菌陰性、胸部レ線上右上肺野の浸潤影、断層レ線にて上葉の無気肺で肺癌を疑ったが、気管支鏡での上葉枝の閉塞と狭窄の所見は

肺結核を強く疑った。ブラッシング、肺洗浄では結核菌塗抹陰性、細胞診クラス2であり確定が得られず、その後4週目に結核菌培養が陽性となり、初診より2カ月半後に確定診断された。第2症例。39歳、男、高熱持続、喀痰量多く、ツ反応弱陽性、喀痰検査で β streptococcus 陽性、結核菌陰性、細胞診クラス3、肝機能検査正常なるも血清LDH 500~600 μ /Lと高値持続、胸部レ線上右上葉の無気肺と両肺野に散在する結節影より肺化膿症合併肺癌を疑う。気管支鏡所見は右上葉支異常なく、ブラッシング、TBLBでは悪性腫瘍細胞陰性、結核菌塗抹陰性、 β streptococcus が陽性であることより肺化膿症と診断したが、抗生剤で治療したのにもかかわらず解熱せず、第5週目の結核菌培養陽性となり、2カ月半後に結核との合併と診断した。第3症例。男、52歳、微熱、盗汗、左胸膜炎の既往あり、胸部レ線上中下肺野の胸膜の癒着と肥厚像、中上肺野の浸潤影、ツ反応強陽性、気管支鏡所見は左B³の狭窄あり、そのブラッシングにより結核菌陽性のため肺結核の再発として治療していたが左中上野の陰影拡大し、肺穿刺診で小細胞癌と診断した。初診より4カ月を要した。他の4症例では古い胸膜炎による肥厚と肺結核病巣内の癒着癌が確定まで3カ月を要し、ツ反応強陽性、微熱の続いた大細胞性未分化癌は確定まで2カ月かかり、塵肺合併の小細胞癌は2カ月、気管支結核と気管支癌との鑑別に2カ月を要した症例である。〔結論〕 結核と肺癌との鑑別が困難であった7症例につき問題点を検討した。その結果、持続する発熱、ツ反応の陰性または強陽性、喀痰細胞診でクラス3、喀痰結核菌の検出の遅れ、血清LDHの高値、胸部レ線上無気肺または浸潤影、気管支鏡検索での不確定結果などによって初診時から確定診断まで2カ月以上を要し、病像の増悪を来した。

8. 結核と肺癌との鑑別の諸問題 °小松彦太郎・川村光夫・村上国男・片山透・米田良蔵(国療東京病)

〔目的〕 肺癌を肺結核と誤診したり、両者が合併していたために肺癌の診断が遅れたりする場合がみられる。そこで、肺癌と活動性結核の合併、誤診例を中心に、結核と肺癌との鑑別の諸問題に触れ、更に、結核病棟での喀痰細胞診による肺癌発見の試みについて報告する。〔方法および成績〕 1. 肺癌と活動性結核の合併：昭和50年1月より57年12月までに当院を退院した肺癌患者642例中活動性結核合併例は25例(3.9%)である。合併例の特徴として、男性(22例)、70歳以上(12例)、扁平上皮癌(17例)が多い。両者が同一肺葉内にみられることが多いが同一区域内のものは1例と少ない。結核診断後に肺癌が発見された例では、肺癌の陰影出現から診断までの期間が4カ月以上かかっている例が多い。2. 誤診例について：昭和57年に初回入院した肺癌患者73例について結核とのかわりをみると、

当院または他の医療機関で肺結核と診断され抗結核剤の投与をうけたもの8例、活動性結核合併症2例、結核の既往歴のあるもの10例である。誤診例は、腺癌(6例)で肺野型(T_1 3例, T_2 3例)が多く、3~6カ月間結核の治療をうけているものが多い。そこで、当院での肺癌切除例242例のうち T_1 切除例37例についてみると、癌死した肺野型腺癌6例では5例が、また5年以上生存の7例では5例が結核と誤診され、抗結核剤の投与をうけている。3. 結核病棟での肺癌診断における細胞診の役割: 肺癌の一般住民および会社検診が非能率であったことから、その対策の一つとして有症検診が行なわれ、また結核病棟での喀痰細胞診による肺癌発見の試みがなされている。昭和56年より現在まで、結核病棟に入院した60歳以上の患者に喀痰細胞診を行ない、29例の肺癌患者を発見した。しかし、これらの患者は、入院後の精査結果からむしろ肺癌が疑われており、肺門部早期癌1例、両者の合併例2例で、occult cancerはなく、喀痰細胞診が本当に有効であった症例は少ない。〔結論〕1. 両者の合併例で肺癌診断のおくれる例が多い。2. 腫瘍径が3 cm以下の肺野型肺癌は結核と誤診され治療されている例が多い。経皮針生検、開胸生検など積極的対応が望まれる。3. 結核病棟での喀痰細胞診による肺癌発見の試みは限定されたものではあるが、肺癌診断までの期間短縮に有効であった。

9. 肺癌、肺結核患者におけるTリンパ球の動態

°白土裕江・露口泉夫・福岡正博(大阪府立羽曳野病) 結核症は、その成立にTリンパ球を主体とする細胞性免疫反応が大きく関与している疾患である。癌免疫もまた一般に、細胞性免疫機構が関与していると考えられている。我々は、モノクローン抗体を用いて、結核患者リンパ球のサブセットについて解析を進めてきた。今回、担癌生体における細胞性免疫能を見ることを目的として、肺癌患者末梢血中のリンパ球サブセットおよび活性化Tリンパ球の検出を、モノクローン抗体を用いて試み、また肺結核患者についても同様に行ない、比較検討を加えた。〔材料と方法〕肺癌および肺結

核患者より末梢血リンパ球を分離し用いた。リンパ球サブセットは、モノクローン抗体を用い間接蛍光抗体法で検出した。活性化Tリンパ球は、Tリンパ球表面の、おそらくIL2受容体にむけられたモノクローン抗体、抗Tac抗体によりTac陽性細胞、 I_a 陽性リンパ球(I_a -T)の検出を行なった。抗Tac抗体は京大内山卓博士より恵与された。リンパ球幼若化反応は、マイクロプレート法にて行ない、最終18時間の 3H -Thymidineの細胞への取り込みで測定した。*in vitro*のPPD刺激は、PPD $10 \mu g/ml$ とともに6日間培養することにより行なった。〔成績と考察〕新鮮末梢血リンパ球におけるリンパ球サブセットは、OKT3, OKT4, OKT8陽性細胞いずれも、健康人、肺結核、肺癌患者の3群の間で有意の差はみられなかった。一方、活性化リンパ球に関しては、Tac陽性細胞、 I_a -Tの割合は、健康人($n=25$)では4.3%, 4.4%, 肺結核患者($n=22$)では4.6%, 6.4%, 肺癌患者($n=55$)では12.2%, 8.8%で、肺癌患者においてTac陽性細胞の明らかな増加がみられた。このTac陽性細胞の増加は、癌のタイプによる差はみられなかった。ConA, PPD刺激による分裂幼若化反応は、健康人と肺結核患者群とは特に差は認められなかったが、肺癌患者群において、反応の弱い症例がみられた。PPD刺激によるリンパ球サブセットの変化をみると、肺結核患者では新鮮症例において、PPD刺激によりT4/T8の比の上昇がみられたが、肺癌患者では、PPD刺激によりT4/T8の比に特に変化はみられなかった。活性化Tリンパ球は、PPD刺激によりTac陽性細胞および I_a -Tいずれもこれら3群で増加を認めた。以上の成績より、肺癌患者末梢血リンパ球には、抗Tac抗体で検出される活性化Tリンパ球が、いずれの肺癌タイプにおいても明らかに増加しているのを観察した。患者の年齢とTac陽性細胞の割合との間には相関はみられなかった。肺癌患者においてなぜTリンパ球が活性化されているのか、またその生体内における意義については、現在のところまだ不明である。

要 望 課 題 IV

随伴感染症としての結核症

〔4月8日(日) 14:00~15:20 A会場〕

座長 (日本大1内) 岡 安 大 仁

は じ め に

座長 岡安大仁

抗結核剤の進歩・普及、更に生活環境条件の改善などによって、我国の結核症は著しく減少してきているが、易感染性宿主 (Compromised host) における発症は、むしろ今日的重要課題といえる。即ち、糖尿病患者の増加、高齢化、副腎ステロイド療法の普及、透析患者の増加などとあいまって随伴感染症としての結核症が注目されつつある。本命題は、過去にもいく度か取り上げられてはきたが、今回また、更に現状を認識し、今後の対策をも考究することは、極めて意義の高いものと思う。各施設から、それぞれの立場での実態ならびに対策の一端が報告されることになっているが、それらの問題点を列挙してみれば次のようであろう。1. 発症ないし増悪因子の分析 2. 早期診断のための対策 3. 鑑別診断上の留意事項 4. 抗結核剤の使用法ならびにその効果 5. 病棟管理上の留意事項 6. 経過観察上の留意点 7. 予後判断上の要点 8. 予防対策ならびに予防化療。これらは、基礎疾患によって異なるとはいえ、共通する多くの点を有していると思われる。

1. 随伴感染症としての肺結核症 町田和子・川辺芳子・長山直弘・小林保子・石原啓男・芳賀敏彦 (国療東京病) 下出久雄 (北病呼吸器)

〔目的〕 結核症は、一見健康な若い世代にも多いが、他疾患のため抵抗力の減弱した人にもときどき発生する。今回私達は、最近6年間の、先行した疾患のために肺結核を併発した例の背景、治療、予後等について検討を行なった。〔方法〕 昭和53年~58年の随伴性肺結核症44例 (男31例, 女13例) を対象として、その基礎疾患、ステロイドや放射線療法、抗癌剤使用の有無、結核既往、ツ反、入院時学会病型、排菌の有無、薬剤耐性、菌陰性化までの期間、転帰、死因について検討した。〔結果〕 基礎疾患は関節リウマチ14例、悪性腫瘍8例 (肺癌3例)、血液疾患5例、気管支喘息4例、SLE 3例、サルコイドーシス2例、胃潰瘍および脳卒中による片麻痺各2例、他4例だった。ステロ

イドは24例に使用され、5例に放射線療法が、2例に抗癌剤治療がなされ、結核発症の誘因と思われた。年齢は20代2例、30代4例、40代8例、5、60代各11例、70歳以上8例であった。入院時病型は、II型23例、III型19例、胸膜炎2例、うち粟粒結核は2例であった。結核の既往は8例にみられ、入院時菌所見は、陰性が7例で、28例に薬剤耐性はなく、6例が何らかの耐性を有していた。ツ反は施行した23例中、強陽性3例、中等度陽性5例、弱陽性7例、陰性8例であり、陰性例中6例が死亡した。化療は、SHR ないし HRE 方式例が大半で、排菌例37例中3カ月以内に陰性化するのが22例、菌陽性のまま死亡した例は7例であった。11例が死亡し、8例が結核死、3例が他病死で、全身衰弱、混合感染がしばしば見られた。興味深い症例としては、バンチ症候群増悪時のステロイド使用後、多剤耐性の排菌が持続し死亡した例、関節リウマチのシオゾールによる間質性肺炎例にステロイドを使用したため、ツ反が陰性から強陽性となり、BHL+r III₁ を発症した例、肺カルチノイドによる右上切後リニアック照射により放射性肺炎を併発し、ステロイド使用後 bIII₂ の肺結核を発症し、腎不全および心不全で死亡した例等があった。〔考案および結論〕 肺結核症の誘因としては、ステロイド使用が最も有力であり、ステロイド使用中は常に結核発症に留意すべきである。入院時ツ反陰性の例も少なくはなく、また陰性例は予後不良な例が多いので、栄養管理、他の混合感染の治療、抗結核剤の投与方法の工夫等が必要であろう。今後は糖尿病合併例についても検討すべきであろう。

2. ステロイド療法に続発した肺結核症の臨床的検討 武藤真・桜井信男・山本孝吉・西山秀樹・倉沢卓也・久世文幸・川合満・中西通泰・前川暢夫 (京都大胸部研内1) 片上信之・中井準 (神戸市立中央市民病呼吸器内) 李英徹 (神戸市立玉津療) 内平文章・小田芳郎 (大阪赤十字病呼吸器内) 種田和清・岩田猛邦 (天理よろず相談所病呼吸器内)

〔目的〕 ステロイド療法に続発した肺結核症につき、その臨床的検討を試みた。〔方法〕 昭和53年10月以降に京大胸部研内科1および関連施設にて診断・治療

された肺結核症例のうち、発症前に何らかの基礎疾患によりステロイド剤の投与を受けたことが明らかな症例で、悪性腫瘍を合併する症例を除外した計17例につき検討した。〔成績〕 17例中男性11例、女性6例で年齢は22歳から85歳、平均53.1歳であった。ステロイド剤の投与対象となった基礎疾患は、気管支喘息5例、ILPおよび肺線維症3例、SLE、ベーチェット病各2例、RA、再生不良性貧血、多発性筋炎、Evans症候群、後天性IgA欠損症各1例であった。結核症の既往は4例に認められた。排菌は13例で確認され、1例は組織学的に、3例は臨床的に肺結核症と診断した。ツ反は8例で陽性、6例で陰性、3例は不明であった。発症までのステロイド剤の投与期間は6カ月以内が7例、1年までが2例、5年までが5例、6年以上が2例、不明1例で、使用量はprednisolone換算1,000mg未満が2例、2,000mgまでが3例、5,000mgまでが1例、5,000mg以上が9例、不明2例であった。初発症状は、重複も含め咳嗽・喀痰が7例、熱発が6例、呼吸困難が3例、体重減少、全身倦怠感が各2例、血痰1例で無症状のものも3例あった。初診または発症時に他疾患を疑われたものは3例で、肺炎、肺線維症、肺膿瘍もしくは肺腫瘍と考えられた。レントゲン像は有空洞5例、無空洞11例、胸膜炎1例で、扱りは学会分類1が5例、2が7例、3が4例であった。治療は全例SM、INH、RFP、EBの3者ないし4者の組み合わせの化学療法を施行し、ステロイド剤は不明の1例を除き、14例が併用、2例は中止された。排菌は不明またはまだ治療早期の例を除く9例中、3カ月以上陽性を認めたものは1例のみであった。予後は基礎疾患により左右されていた。〔考察・結論〕 基礎疾患やステロイド剤投与期間、投与量はまちまちであった。初発症状は咳嗽・喀痰、熱発が多かったが無症状で発見されたものもあった。レントゲン所見は病巣の扱りの大きな例は、ステロイド大量投与例に多くみられた。菌の陰性化はステロイド剤が併用されても良好であったが、予後は基礎疾患に左右された。ステロイド剤投与中は定期的胸部X線撮影、喀痰検査を行なうことが必要である。

3. 当大学病院入院患者における随伴感染症としての肺結核症の検討 橋本 修・河村宏一・萩原照久・山口道也・長尾光修・堀江孝至・上田真太郎・内山照雄・岡安大仁（日本大1内）

〔目的〕 結核の発症要因の1つとして個体抵抗力、免疫能低下が指摘されているが、当院結核病棟内科系入院患者を対象として、随伴感染症としての肺結核の意義を検討した。〔方法・対象〕 昭和48年10月から昭和58年9月までの10年間に当院結核病棟内科系に入院した結核患者309名について、原疾患ないしその治療経過が肺結核の発症に関連したと思われる症例を抽出し、発症時の状況について検討した。〔成績〕 全入院症

例309名のうち62例（20%）に全身疾患、薬物療法の影響が推測された。疾患別では、糖尿病32例、膠原病6例（SLE 2例、RA 2例、ベーチェット病2例、全例ステロイド剤あるいは免疫抑制剤治療中）、脳血管障害2例、慢性腎炎3例、肝硬変2例、巨赤芽球形貧血1例、大動脈炎症候群1例、クッシング症候群1例であった。癌については、結核発症時に癌が存在していたものは14例で、明らかに癌が先行していたものはこの中で6例であった。ステロイド剤治療中は上記疾患を除外して5例（自己免疫性溶血性貧血1例、潰瘍性大腸炎1例、気管支喘息3例）であった。その他、妊娠2例、外科手術1例を認めた。代表的症例を記述すると、症例1：40歳の女性。36歳時にベーチェット病発症し、ステロイド剤、エンドキサンで治療中38歳時に肺結核（bII₁）発症し、抗結核剤で治療開始。病巣は安定化を示したが、約8カ月後に頸部リンパ節結核発症し入院。その後軽快した。症例2：73歳の男性。63歳時から痛風腎の加療中であったが、全身播種性肺結核発症。抗結核剤とステロイド剤の併用で軽快した。症例4：52歳の男性。40歳時から高血圧症、糖尿病の加療中であったが、浮腫、腰痛出現し、約1カ月後に肺結核、結核性膿瘍（bII₂pI）発症し入院。低K血症、高血圧、糖尿病、浮腫などのクッシング症候群の症状を認め精査の結果左副腎癌と判明し、左副腎切除術施行。結核は抗結核剤と胸郭形成術により軽快した。症例5：65歳の男性。ホジキン氏病で化学療法施行中肺結核（rII₂pI）発症。抗結核剤投与したがホジキン氏病のために死亡した。症例6：24歳の女性。妊娠2カ月目に肺結核（rII₁）。抗結核剤で軽快した。症例7：28歳の男性。潰瘍性大腸炎のためサラソピリン、ステロイド剤で治療中肺結核（rIII₂pI）発症。抗結核剤で軽快した。〔結論〕 随伴感染症としての肺結核症例を検討した結果、全身性疾患、ステロイド剤などの薬物療法中の患者においては、常に結核発生に留意して管理すべきこと、また原疾患の状態にもよるが抗結核剤療法はかなり有効であると思われた。

4. 診断に苦慮した随伴感染症としての結核症6例の検討 生山敏彦・望月一郎・大久保喜雄・川口哲男・草間昌三（信州大1内）

〔目的〕 最近高齢者の増加、同年代における悪性腫瘍の増加に伴い、加齢および基礎疾患またはその治療による免疫力の低下に基づく結核症が随伴して、臨床的に診断に苦慮する場合がみられる。これらの症例の主なものを中心に解析を試みた。〔方法〕 病理解剖または臨床的にほぼ確診された随伴性結核症の症例について臨床経過、病理所見を検討した。〔成績〕 症例1：45歳男で肺癌＋上大静脈症候群、FAMT、METT療法を施行するも右肺の陰影と頸部リンパ節腫大は改善せず、漸次肺の陰影は増大し断層にて空洞形成を認

めた。発熱を伴い肺膿瘍合併と考え種々の抗生物質を投与するも改善がみられず死亡。剖検にて右肺門の小細胞癌の他に右肺の乾酪性肺炎、左肺、脾、右腎等の粟粒結核症を認めた。症例2：74歳女、肺癌、FAMT療法施行後退院し、間もなく38°Cの発熱出現。呼吸困難も増強し、緊急入院。胸部X線写真より肺癌＋気管支肺炎の診断のもとに種々の抗生物質投与するも全く反応せず、ステロイド治療を試みるも効果なく1ヵ月後死亡。剖検で右上葉の空洞形成性肺癌の他に右肺上葉の慢性結核症、左肺上葉の乾酪性肺炎、各臓器の粟粒結核症を認めた。症例3：70歳男、悪性リンパ腫、糖尿病、慢性気管支炎で入院。発熱と黄色喀痰を認め各種抗生物質を投与するも効果なく、喀痰より結核菌を証明し、抗結核剤治療により一旦は解熱したが悪性リンパ腫が悪性化し、死亡。剖検で悪性リンパ腫＋肺癌の他に巨細胞を含む結核病変を認めた。症例4：68歳女、Smouldering型白血病を疑いステロイドを投与。一時期解熱したが、その後39°Cの弛張熱となり、尿中より結核菌を証明し、肺野の陰影より粟粒結核症と診断。その後 pancytopenia を示し、入院3年後死亡。剖検にて原発性骨髄線維症と粟粒結核症が認められた。症例5：73歳男、再生不良性貧血でステロイド治療中発熱を認め、尿中結核菌陽性、胸部X線写真で粟粒結核症と診断、抗結核剤治療にて改善。症例6：60歳男、ステロイド依存性の気管支喘息罹患中左胸水出現、抗生物質使用にても効果がみられず、胸水中 PPD 反応の高傾から結核を考え、抗結核剤治療にて胸水の消失を認めた。〔考察・結論〕 腫瘍性疾患あるいは血液疾患に随伴する結核症は基礎疾患にかくされて診断困難のことが少なくない。また、肺結核と一般の感染が混在することも多く、高齢化という因子の他に基礎疾患治療またはステロイドを投与することが結核症を随伴させる大きな原因と考えられる。特に、末期感染としての随伴性結核の場合、滲出性で広汎に分布する全身の結核症を示すことが認められ、基礎疾患の治療とともに随伴性結核に対する配慮が必要である。

5. 最近経験した粟粒結核の基礎疾患ならびに発症要因の検討

原宏紀・松島敏春・矢木晋・加藤収・川根博司・副島林造（川崎医科大学呼吸器内）

〔目的〕 結核、殊に粟粒結核は、何らかの基礎疾患に随伴して発症する場合が最近では多いと思われる。今回は私どもが経験した粟粒結核11症例の基礎疾患、あるいは発症要因について検討した。〔対象ならびに方法〕 対象とした症例は、昭和49年より58年までの10年間に川崎医科大学に入院し、粟粒結核と診断された11例である。診断根拠は、剖検6例、菌の証明9例、TBLB3例（重複あり）である。これらの症例の基礎疾患、発症要因、その他を retrospective に検討した。〔結果〕 症例は27歳より79歳まで、平均60.3歳で、男9例、

女2例であった。ツ反歴は4例で陽性、7例は不明、結核の既往のある者2名、家族歴のある者3名、5名ではともになかった。ステロイド剤使用中の者4名で、入院時 PPD 皮膚テストは8例で陰性、2名で弱陽性、1名は施行してなかった。白血球数は1例で増多、1例で減少、9名で正常、赤沈は全例亢進、血清総蛋白は5例で低下が認められていた。11例中1例を除き、すべて何らかの材料より結核菌が証明されているが、塗抹陽性はガフキー2号が2例であるにすぎなかった。HRSによる治療が8例で、Hの予防投与が1例で、治療なし（剖検発見）が2例であったが、3例が治癒、1例が後遺症、2名が他病死、3名が粟粒結核による死亡であった。粟粒結核を来した基礎疾患あるいは発症要因としては、第1例は特になかったが、鉄工所勤務であった。第2例目は結核病巣、出産、ステロイド、第3例目は結核病巣、膀胱癌凝固手術、第4例目は軽症の糖尿病、第5例目は高齢、ステロイド、第6例目は糖尿病、白血球減少、ステロイド、第7例目は肺、リンパ節結核の放置による全身消耗、第8例目は心、腎、脳に強い病変を有するコントロールできない糖尿病、長期入院、第9例目は白血病、ステロイドによる糖尿病、大量の抗癌剤の使用、第10例目は腎不全の透析、第12例目は大動脈弁狭窄、閉鎖不全症で弁置換術後と、いずれも発症と関係あると考えられる病態が存在した。また、これら11症例のうち、7例は粟粒結核を来した状態で入院してきていたが、4例は入院中に粟粒結核を来したと考えられる。〔考案ならびに結論〕 一般病院における粟粒結核は、何らかの基礎疾患に随伴するものが多いと考えられ、私どもの11症例のうち10例で発症要因が存在した。また、私どもの病院に入院中に発症したものが4例、紹介医の病院内にて発症したと考えられるもの5例であった。当然のことながら、基礎疾患を有する患者の粟粒結核は予後不良例が多かった。

6. 結核症と胃切除既往

今泉忠芳・堀口正晴（慈恵医大第3分院内）

〔目的〕 結核症の入院患者の中で、胃切除既往を有する例が、しばしばみられたので、これについて集計し、その意義を考察することを目的とした。〔方法〕 昭和54年から58年まで、慈恵医大第三分院結核病棟に入院した患者の既往歴のなかで、特に胃切除既往を調べた。〔成績〕 入院患者総数198例のうち、胃切除既往を有するもの21例（10.6%）であった。特に56年から58年まででみると、126例中18例（14.3%）となった。この中で胃切除既往を有するものは全例50歳以上で、男性に多い（81%）ことがみられた。昭和56年から58年まででみると、50歳以上の男性では28.6%に胃切除既往がみられた。胃切除時の疾患は、胃または十二指腸潰瘍17例（81%）、胃癌4例（19%）であった。胃切

除後、今回の結核罹患までの期間は短いものでは6カ月、長いものでは35年であった。入院時検査で、血清総蛋白(T.P) 6.0 g/dl以下のものは2例(9.5%)、血清アルブミン 3.0 g/dl以下のもの2例(9.5%)、Hb 11.0 g/dl以下のもの5例(24%)であった。〔考察〕以上の結果を要約すると、1. 結核症で入院した50歳以上の症例では、胃切除既往を有する例が21%みられた。2. 男性の方が女性に比して多かった。昭和56年~58年の間でみると、50歳以上の男性でみると28.6%に胃切除既往がみられた。3. 胃切除後数年以内に結核に罹患したものもあるが、20年以上を経て罹患する例もある。4. 入院時検査で、低蛋白、低アルブミン、または貧血を呈する例は比較的少ない。上記の結果から、胃切除が、目にみえる栄養不良を来すことはないが、結核の発症に対して、何らかの一因(栄養不良、生体の結核に対する抵抗性の減退)を有していることが推測される。〔結論〕結核症患者の胃切除既往でみると、50歳以上の男性に多いことが示された。

7. 透析患者に発症した結核症 原耕平・原田孝司・大園恵幸・村谷良昭・平井義修・朝長昭光・重野芳輝・鈴山洋司・山口恵三・広田正毅・斎藤厚(長崎大2内)堤恒雄・岩崎博円(長崎市立病成人病センター)石崎驥・籠手田恒敏(佐世保市立総合病)

〔目的〕近年慢性腎不全による透析患者において、細胞性免疫を主とする感染防御能の低下に伴って、種々の感染症の併発が問題となっている。そこで今回我々は、これら発症の背景因子を追求する目的で、透析患者の防御能についての検索を行なった。〔方法〕長崎大学腎不全センター、長崎市立病院成人病センター、佐世保市立総合病院、桜町クリニックの4施設において、1967年より1983年10月までに、腹膜灌流および血液透析を行なった慢性腎不全患者643例を対象とした。男性336例、女性307例でやや男性に多く、各年齢層にほぼ均等に分布していた。結核菌の検索とともに、組織学的にも検索を進めて、その確診に努めたが、一部の症例では治療的診断に頼らざるを得なかった。これら患者の感染防御能の検索は、細胞性免疫、体液性免疫、食細胞機能の3点より行なった。〔成績および考察〕1) 併発の頻度：643例中142例(22.3%)に何らかの感染の併発がみられたが、そのうち結核症が34例(5.3%)を占めた。確診例は16例で、治療的に結核と診断されたものが18例あった。リンパ節結核が最も多く7例で、次いで粟粒結核の5例であった。その他胸膜炎や不明熱が、抗結核剤の投与で解熱や諸症状の改善をみた。結核の発症と透析期間との関連をみると、その3カ月以内での導入期と1年以内の移行期とでの発症が、併せて54.3%を占めた。2) 背景因子の検索：透析患者における免疫グロブリン値は、IgG, IgA, IgMともに、経時的に測定しても著明な変動はみられな

かった。細胞性免疫では、リンパ球実数は低下し、ツベルクリン反応、PHA 幼若化とT-cellのヘルパー活性は低下し、T-cellのサブセットにも透析によって影響を与えている可能性が示唆された。これらの反応は、特に透析早期の導入期に低下を示すことが推測された。なお、同時に測定を行なった好中球ポラリゼーションとスーパーオキシド産生能も、いずれも有意に低下の傾向を示した。〔結論〕過去17年間における透析患者643例のうち34例(5.3%)に結核症の併発がみられた。これら透析患者では、特にその導入期に細胞性免疫をはじめとする防御能の低下の傾向がみられ、結核発症に生体防御能の低下が重要な要因を占めていることが示唆された。

8. 結核症を合併した透析例の臨床的検討 石渡弘一・倉田隆・小林紘一・鶴養恭介・上村等・伊藤忠雄(国療神奈川病)

〔目的〕慢性腎不全例に対する血液透析患者の結核感染は死亡率も高く、治療上充分留意すべき点である。また、一度結核が発症すると、結核病棟を持った透析施設は少なく、治療が困難となる。当院では昭和47年6月透析センターを開設すると同時に、結核合併症例の治療にも努力してきたが、なお未解決の問題も多いので、自験例を臨床的に検討したので報告する。〔対象および方法〕開設以来、昭和58年11月末までの間に、当院で血液透析をうけた271例のうち、結核症の合併は26例である。このうち治療経過、予後などの不明な6例(死亡5例)を除く18例を対象とした。これを死亡群6例、結核菌が証明された結核確診群10例、臨床経過より抗結核剤の投与により軽快した不確診群2例の3群に分けて検討した。男女比は5対4、年齢では50歳以下11例、51歳以上7例と若年に多い。結核症の治療はINH, EB, RFDの3者併用療法を行ない、透析日は透析終了後に投与した。まず、結核病棟での透析を行ない、菌陰性化など病状の安定を待って、透析センターでの隔離室透析を原則とした。〔成績および考察〕結核の合併例は271例中26例9.6%と高率であった。これはすべて他施設からの転入院である。死亡例を年齢からみると、51歳以上の7例中4例57%が死亡しており、高齢者は厳重な管理を要する。死亡群6例を検討すると、結核発症から死亡までは最短3週、最長13カ月と短く、2例は腎結核が原因の腎不全で、肺結核も活動性で早期に死亡している。他は透析開始後1年前後で肺結核が発症しているが、循環器系の合併症があり、多くは脳血管障害が主因で死亡している。結核確診群は10例で、43歳以下が7例と若年者が多く、腎不全の原因となる腎結核は2例のみで、肺結核6例、頸腺結核2例が確診された。透析導入から2年以上で結核が発症しており、内視鏡的菌検索にて2例が早期に確診されており、積極的な診断が必要である。不確

診群は原因不明の熱が主訴で透析開始5年以上で発症しており、ツ反応を確実にチェックして、積極的に診断的治療を行なう必要がある。〔まとめ〕 1) SM による副作用を防ぐため INH, EB, PFP を使用した。 2) 活動性の腎および肺結核症をもった例は死亡率が高い。 3) 50歳以上では死亡率57%と高く、脳血管障害など他

の合併症が主因となる。 4) 血液透析例は結核発症を念頭において、ツ反応の厳重なチェックと、異常があれば肺洗浄などによる積極的な菌の検索が必要である。 5) 化学療法など薬剤の投与法、量などは血中濃度を含めてなお検討を要する問題である。

要 望 課 題 V

結 核 菌 検 査 の 諸 問 題

〔4月8日(日) 13:30~14:30 C会場〕

座長 (日本BCG研・結核予防会結研) 工 藤 祐 是

は じ め に

座長 工藤祐是

この課題が本総会に取り上げられて、既に数年を経ている。その間に結核症をめぐる状況は大きく変わり、抗酸菌検査にも早急に解決すべき問題が増えつつある。例えば、現行の分離培養法が現在の複雑化した抗酸菌の検出に充分対応しきれているか、薬剤感受性試験や同定試験が臨床検査として適切であるかなどの根本的な疑問すら抱かざるを得ない状態である。しかるに、この分野に関心をもつ研究者や技術者は急速に減少しているのが実情で、問題の解決どころか、現状を維持することすら難しいのではないと思われる。結核を中心とする抗酸菌感染症は、少なくとも我国では今後ともなお無視しえない疾病であろう。その病原菌検索の精度が、このような危機的な状態にあることを深く憂うものである。今回も課題への応募は少なく、一般演題からも繰り入れてもらった。第1席は抗酸菌分離用培地の性能向上に関するものである。卵培地という枠の中では飛躍的な改良は望めぬとしても、地道な積み上げは今後も必要である。第2、3席は昨年行なわれた療研共同研究の成績の一部で、薬剤感受性試験の技術的安定性を全国規模で検討したものと、異なった術式間で比較したものである。変動因子の多い手技だけに、臨床検査としては更に簡易化して大まかな目安を得るだけでよいように思われる。第4席は感受性試験術式の改善、特に判定期間の短縮を求めて、液培地などを比較したものである。第5席は前回に引き続きミコール酸分析による抗酸菌種同定の成績である。変異や培養条件の差により性状の変動することが細菌分類の障害となるが、このように菌体成分に安定した特異性があるとすれば、むしろ分類のキーとして採用できるのではあるまいか。今後の一層の発展を期待したい。

1. 抗酸菌分離用卵培地の再検討 °工藤祐是・細島澄子(結核予防会結研) 甲斐幸作・杉山千代志・西沢皓美・与儀清(同附属病臨床検査)

〔目的〕 我国の小川培地およびその培養法は世界に誇るべき優れた方法であるが、本法の開発は結核化学療

法出現以前であり、近年の抗酸菌性状の著しい変貌、たとえば劣勢発育結核菌株や結核菌以外の抗酸菌種の分離頻度の増大に、充分対応しきれていないおそれがある。現行の培地を改めて検討し、培地成分の質や量にいく分かの変更を加えることにより、更に性能の向上を期待するものと考えられる。その検討の一部を報告する。〔方法〕 本学会第47、48同総会で、小川培地のグリセリンとマラカイトグリーン濃度を下げ、クエン酸塩を加えることにより、分離培養における集落数がやや増し(培養菌液では大差ない)、菌株保存の際、集落中結核菌の生残性が、かなり延長されることを述べた。今回はこの培地に、*M. bovis*の分離などに古くから用いられているピルビン酸と可溶性澱粉を加えて、これらを加えない変法培地(工藤)と比較した。H37Rv菌浮遊液と喀痰分離培養におけるピルビン酸の最適濃度、分離培養時の添加、無添加の差、更に劣勢発育菌株についての効果などについて検討した。使用卵培地は培養菌液には原液中の KH_2PO_4 量を1gとしたもの、分離培養には同じく2gとしたものを用いた。

〔成績〕 卵培地原液100mlに対するピルビン酸添加量は菌液では0.06~0.12g、分離培養では0.12~0.25gで集落数がやや多く、且つ集落も大きくなる例が多くみられる。アルカリ処理喀痰による分離培養でもピルビン酸0.2g、澱粉3gを加えたものの方に結核菌集落の大きいものがやや多い。また、特に発育の極めて劣勢な菌株についての比較では、*M. tuberculosis*ではピルビン酸添加の効果が殆んどみられないものもあったが、*M. intracellulare*ではその大部分で、無添加培地に比べて集落が大きくなった。最終的に日常検査の喀痰分離培養で2本の培地の1本をピルビン酸添加、他を無添加として10ヵ月間12471検体について成績を比較した。その結果、両培地の間に陽性率では結核菌(添加11.52、無添加11.19%)、結核菌以外の抗酸菌(添加3.22、無添加3.08%)とも有意の差は示さなかったが、いずれも添加培地に集落数の多い傾向がみられた。また、集落の大きさは添加培地に大きいものが多く、その逆は殆んどない。部分的な変色も含む汚染率は添加7.4%、無添加5.9%でやや添加培地に多い傾向がみら

れるが、有意差はない。これは、穀粉添加によるものと思われ、添加の必要性和ともに今後の検討を要する。

〔結論〕 ピルビン酸の変法卵培地への添加は、陽性率を著明に向上させるほどの効果はないが、劣勢発育菌株特に *M. intracellulare* の発育を促進しうるので、日常検査用卵培地にピルビン酸を添加することは意味があるものと考えられる。

2. 入院時薬剤耐性に関する研究〔II〕現地での薬剤耐性と中央判定との一致率 °青柳昭雄・工藤祐是・青木正和（療研）

〔研究目的〕 療研では1982年度研究「入院時薬剤耐性に関する研究」に際し、一部の菌株を結核研究所に集め、ここで感受性試験の再判定を行ない、現地判定成績との一致、不一致の状況を検討した。薬剤耐性検査の精度の向上に資する情報を得ることと、正確な耐性頻度を明らかにするために行なったものである。〔研究方法〕 対象例のうち、1982年7月1日から10月末日までに入院したものについて、分離菌株を結核研究所に集め、ここで標準法に従って感受性試験を行ない、現地での判定成績と比較検討した。結核研究所で再検査を完了し、且つ現地から送付された個人調査票とデータを結合することができた例は918例で、これらについて分析を行なった。現地から送付された菌株はデュボス培地に2代継代し、一定濃度の菌液を作成してS, K, H, E, Rの5剤について検査を行なった。〔研究成績〕 ①中央判定と現地判定との一致率は85.2%でかなり高かった。現地での耐性検査成績は中央より高く判定されていたものが15.8%で、低く判定されていたもの4.6%より多かった。②薬剤別、濃度別に一致率をみると、一致率は有意に異なっており、高い順にS 200 mcg, K 50, H 1, S 20, H 5, R 50, E 5, H 0.1, K 25, E 2.5, R 10 mcgの順で、一致率はそれぞれ89.3%, 86.1, 85.4, 85.2, 85.0, 85.0, 83.1, 77.7, 71.1, 69.0, 59.1%であった。③当研究に参加した34施設で施設別にみると、一致率が85%以上だった施設が11施設あり、14施設は70~84%の一致率を示したが、9施設は69%以下であり、最も低い施設では35.0%であった。④施設別の差を反映し、地域別にみると一致率には有意の差があり、北海道で最も高く、東京、関東がこれに次いだ。これに対し、中・四国、近畿などでやや低かった。⑤現地での耐性検査の際の対照培地の菌量別に一致率をみると、対照培地の菌量が(Ⅱ), (Ⅲ)の時に一致率が高く83.1%および82.5%であったが、+のときは80.6%とやや低く、(Ⅳ)の場合には76.0%で最も低かった。⑥現行の耐性基準に従って耐性の有無の判定を行なうと、中央でE耐性とされたもののうち現地の検査でも耐性とされるのは44.2%のみであり、Kは66.7, R 69.4, H 75.3, S 76.0%が耐性と判定されていた。⑦一方、現地で耐性とされたもののうち、

中央でも耐性とされたものの比率もEが最も低く36.5%であり、K 40.0, H 55.0, R 56.1, S 68.5%の順であった。〔結論〕 現在の各施設の耐性検査成績を中央判定のそれと比較すると、全体ではよく一致しているといえるが、一部施設では一致率が低かった。対照培地の菌量が多すぎるとき、または少なすぎるときに不一致は高くなる。その他、薬剤別の成績を更に精しく報告する予定である。

3. 抗酸菌薬剤感受性試験における直立拡散法と稀釈法の比較 °工藤禎・奥村和子・福井一夫（国療東京病）

〔目的〕 我国で薬剤感受性試験の標準法とされている稀釈法は、多数の培地を必要とし、操作も煩雑で、大量の検体を扱う機関では大きな負担となっている。その解決に当院では古くから首曲り試験管による直立拡散法を採用している。今回療研の入院時薬剤耐性結核菌の調査に際し、稀釈法による中央再検査が行なわれたのを機会に、この基本原理の異なる両方法の間に、現在もお互に充分な平行関係が維持されているか否かを検討することにした。〔方法〕 当院における直立拡散法は、首曲り試験管に凝固したSTC添加卵培地に生じた菌発育阻止帯の長さを、底部液面から一定のスケールに合わせて測定するものである。その測定値は標準稀釈法のそれに合致するよう設定され、今回の療研に提出した成績も、この判定値によるものである。これと中央再検査の判定値を個々に比較し、その一致度を治療の有無、薬剤別（中央判定はSM, INH, KM, EB, RFPについてのみに）に検討した。〔成績〕 総数102例（うち未治療64, 既知療38）について希釈法(A)と拡散法(B)を比較すると、SM 20ではA = B 93, A > B 3, A < B 6である。以下SM 200では93, 5, 3, INH 0.1は86, 3, 13, INH 1.0, 88, 1, 11, INH 5.0, 95, 2, 3, KM 25, 88, 6, 6, KM 100, 91, 3, 7, EB 2.5, 76, 14, 11, EB 5.0, 89, 4, 7, RFP 10, 80, 13, 7, RFP 50, 93, 6, 2となっている。一般に感性菌の多い未治療例では既治療例よりも、薬剤濃度の高い方が低い方よりも一致例が多い傾向がある。薬剤別ではSM, INH, KMは比較的良好な一致をみせているが、EBとRFPには不一致が目立つ。特に学会の見解による耐性規準で判定した場合、一方が感性で他方が耐性とされる例はSMで7/101（耐性例A 4, B 3）INH 7/100（1, 6）KM 6/101（2, 4）EB 7/100（2, 5）RFP 7/101（5, 2）で、強いて言えば、拡散法では希釈法に比べ、INHとEBの耐性例はやや多く、RFP耐性例は少な目に出る可能性があろう。また、感性和不完全耐性、不完全耐性と完全耐性の差を許容すべき変動をみさせば、この両法は極めてよく一致し、全薬剤濃度を通じ、最低はEB 2.5の93%、最高はSM 20とINH 5.0の98%の一致率であった。〔結論〕

薬剤感受性試験は多くの不安定な要因を抱える検査で、精密さを求めることには限度があり、臨床的には治療の大まかな目安がたてられれば充分であると思われる。簡易法として考案された拡散法も今回の比較検討の結果、充分な実用性のあることが裏付けられた。しかし、なお僅かながら根本的な不一致例のみられることが問題である。この点の解明と一層の簡便化が今後の課題であらう。

4. ミクロブイヨン希釈法による抗酸菌の薬剤感受性試験の試み

°草野展周・賀来満夫・松瀬真寿美・能田一夫・菅原和行・山口恵三（長崎大附属病検査）
重野芳輝・鈴山洋司・泉川欣一・斎藤厚・原耕平（同2内）藤村勝行（小林製薬㈱中央研）

〔目的〕 現在行なわれている小川培地による結核菌の薬剤感受性試験は、菌分離後1～2カ月を必要とし、その精度も低く、操作も煩雑である。今回、私達は薬剤感受性試験の迅速化、簡便化、精度の向上を目的として、ミクロブイヨン希釈法に検討を加え、従来の小川培地によるものと比較検討したので報告する。〔材料と方法〕 菌株は臨床分離株108株（結核菌83株、非定型抗酸菌25株）を対象として、RFP, KM, SM, INH, EB, PAS, PZAの7抗結核剤とDL-8280の計8種の薬剤に対する感受性を検討した。また、培地としては小川培地、Middlebrook 7H9 liquid mediumおよび7H10 agar, Dubos培地の4種を使用した。小川培地は2あるいは3濃度の斜面培地とリング拡散法、Middlebrook 7H10は寒天平板希釈法で、また、Middlebrook 7H9とDubos培地はミクロブイヨン希釈法による12濃度法で施行した。接種菌量はMcF 0.2に調整した菌液を用いた。〔結果と成績〕 寒天平板希釈法の成績を標準として、各培地におけるMIC値と比較してみたところ、小川培地では、KM, SM, EBにおいて数株に解離を示すものが認められたが、全体的には高い相関がみられた。次に、ミクロブイヨン希釈法では、EB, PAS, PZAにおいて相関がやや低かったものの、MIC値の変動は1～2管以内であった。また、Dubos培地より7H9 brothの方が菌の発育もよく、7H10 agarとのMIC値の差も少なかった。しかし、PZAについては、薬剤の至適pH 5.5では菌の発育が不良で、数株に発育のみられなかったものが存在した。また、結核菌群と非定型抗酸菌群と比較した場合、結核菌群の方が各培地間の相関がよかった。全株のMICの判定が可能になるまでの培養期間は小川培地で5～8週間、寒天平板希釈法で3週間、ミクロブイヨン希釈法では10日間であった。〔結論〕 今回の検討ではMiddlebrook 7H10 agarによる寒天平板希釈法のMIC値を標準として、他の各種培地での成績と比較した。ミクロブイヨン希釈法は標準法と極めて高い相関性を示し、しかも、10日以内でのMICの判定が可能となり、より高い精度が得

られることが判明した。しかし、PZA, PASのようにやや相関の低いものがあつたり、PZAのpHの問題など今後更に検討すべきいくつかの問題点が残された。

5. ミコール酸 subclass 分析による患者分離非定型抗酸菌 MAIS complex の同定

°上野善照・江本正志・宇杉進・楠井晴雄（大阪血清微生物研）矢野郁也（新潟大細菌）

〔目的〕 近年、結核症の減少傾向が著明であるのに反して、非定型抗酸菌症の割合が増加し、その分離頻度が高まりつつある。非定型抗酸菌の同定は、発育速度および色素産生能をはじめ各種生化学的性状試験により行なわれているが、各試験判定結果が出るまでに長時間を要することや、その判定が必ずしも容易でないことから、日常検査として菌種の同定までは行なわれていないのが現状である。抗酸菌の最も大きな特徴は、細胞壁脂質成分であるミコール酸に基づく抗酸性であり、我々は、非定型抗酸菌の簡易・迅速・確かな同定を目的としてミコール酸の subclass パターンによる同定法を検討してきた。前回(1982年、本会) *M. fortuitum* について報告したのに引き続いて、今回我国において非定型抗酸菌分離株のうち、最も頻度の高い *M. avium-intracellulare-scrofulaceum* (MAIS) complex の同定を試みたので報告する。〔材料および方法〕 当研究所で26名の患者より分離した非定型抗酸菌および標準菌株として、*M. avium* (TM11016), *M. intracellulare* (TM13022) および *M. scrofulaceum* (TM12321)（国立中部病院、東村道雄博士供与）を用いた。従来法による同定検査はナイアシンテスト、耐熱カタラーゼ、耐熱ホスファターゼ、硝酸塩還元、Tween 水解能、光発色性およびテルル酸塩還元能等について行なった。また、ミコール酸の分析は、湿菌量約100 mg（小川培地斜面培養）を10% KOH 2 ml に懸濁し、121°C 20分間加水分解を行ない、酸性としたのち n-ヘキサンで脂肪酸を抽出し、ベンゼン・メタノール・H₂SO₄（10:20:1, v/v）により60°C 2時間メチルエステル化を行なった後、反応液に水、ヘキサンを加えて二層分配し、ヘキサン層を分離濃縮してTLCの試料とした。〔結果と考察〕 従来法による同定の結果、26名の患者から由来の菌株は、標準株の *M. intracellulare* の性状とほぼ一致した。標準株および患者分離株とも、MAIS complex に属する菌種のミコール酸は、三つの subclass に分かれ、最も極性の低い(Rf 値の高い)ものから M₁, M₂ および M₃ のスポットが検出された。質量分析（日立-M-60）の結果から、M₁ は α ミコール酸、M₂ はケトミコール酸、また M₃ はジカルボンミコール酸であることが同定され、このパターンは、被検株および標準株のいずれも極めてよく一致した。また、これらのパターンは人型菌や他の非定型抗酸菌 (*M. kansasii*, *M. fortuitum*, および *M. chelonae* 等) と異なり、MAIS

complex に極めて特徴的であった。以上の結果から、ミコール酸の TLC subclass による同定は、少量の菌量で、迅速に、且つ正確に種レベルまでの位置づけが

可能であり、従来法に加えて非定型抗酸菌の同定に有用な方法であることが明らかとなった。