

特 別 講 演 I

〔4月7日(日) 11:40~12:20 A会場〕

座長 (愛知医大) 岡 田 博

肺結核と肺癌の疫学的考察

(名古屋大予防医学) 青 木 国 雄

結核と肺癌の合併については1810年 Bayle が記載しているが、その後 Rokitansky は結核と癌の合併は稀として antagonist 説をとっていた。近年結核患者や結核死が高齢化するにつれて両者の合併が世界各地で報告され、論議はその合併が偶然か否かにかかっている。

演者は米国の一都市で結核登録患者で肺癌が多発することを観察したことや、以下に述べる仮説に関心をもち、結核と癌、特に肺癌との関連について疫学的研究をすすめてきた。その学説とは Coghlan が1902年に提出し、その後 Cherry, Cruikshank, Campbell らにより検討されてきたものである。それは「England-Wales では全死亡中に占める結核と癌死亡合計の割合が長期間ほぼ一定である。1841年から1881年の各出生コホートでは、15~75歳の間の結核と癌死亡の割合が全死亡の22~23%である。職業と生活水準が同じような人々のグループでは、かつての結核死亡率の高率なグループは、後に高い癌死亡を示し、その逆もまた真である。つまり若い年齢で結核で死亡しなければ高年で癌死亡を示す一定の割合の人々がいる。癌は結核の特異の後継者である。」というのである。Haybittle は England-Wales の各年の出生人口で訂正して検討しているが、癌と結核死の全死亡に対する割合は18%となったこと、また結核と癌以外のいかなる病の組合せもこうした関係を示さないで、特異的な疾病素因をもつ人々の存在を考えている。演者らは我国の1940年から1975年の35年間の死亡統計を利用して同様の検討を試みた。同年出生コホートのうち5歳で生存していた者について84歳までの累積死亡率を計算してみると、結核と癌死亡の合計は全死亡の男20%、女16%となり、この35年間ほぼ同じであった。この間結核死は減少し、癌死は増加した。最近20年間の癌死亡の増加は、大部分肺癌であった。この推計計算は、2~3の仮定をおいており、また基礎資料にも時代と地域で若干不均質な点もあるが、極めて安定した傾向は確かなものと考えられる。

最近 Mercer は England-Wales のほか、Wales,

Scotland, Ireland および米国 New Jersey 州で1841年から1891年の出生コホートについて同様な検討を行い、結核と癌死亡の合計は同一地域で殆んど変りがなく、その割合は16~20%で地域で多少差があることを確認している。

結核と肺癌との関連についての疫学的アプローチ

A. もし結核と癌に共通する疾病素因をもつグループが一定の割合で存在するとすれば、以下の関連が認められてもよい。

- 1) 結核患者集団に癌、特に肺癌のリスクが高い。
- 2) 肺癌患者に既往の結核罹病歴が高い。
- 3) 結核が減少し、癌(肺癌)が増加するが、いつかの時期には上昇が止まる上限がある。
- 4) 疫学モデルにより、両者の関連をある程度数量化してとらえうる。

B. 両者が密接に関連するとして共通の原因があるかどうかを検証する必要がある。

例えば外因として、タバコ、職業性曝露、放射線、医療、食生活、また内在する要因として、内分泌系、代謝系あるいは免疫系の乱れ、変化などである。

(1) 結核登録患者中の癌発生状況

最近の研究は1962年7月1日、米国フィラデルフィア市の結核全登録患者を2年間観察したもので、3,138例の男子患者では、肺癌の相対危険度は白人6.7倍、非白人は8.6倍、活動性結核はそれぞれ10.5と20.6、不活動性結核では4.5と2.3であった。相対危険度の低いのは脳血管疾患であった。

次いで1955年の同市の25歳以上の新登録患者2,171例について8年間追跡調査した。男1,445例中最初の4年間の死亡を一般市民と比較すると、肺癌は白人3.04、非白人2.73でともに有意に高かった。非白人は胃癌も1.85で高かった。結核死は全死亡の半数を占める。癌以外の死因で特に高率なものはなく、心疾患はやや低率であった。

この2つの研究で確認された結核と肺癌合併69例が

詳細に検討された。1例を除き結核が先行していたが、2/3は異なる肺葉に、33.9%が同葉であった。同葉同部位は17.3%であったが病理学的検索でも結核病巣から癌が発生したということは確認できなかった。

合併例の喫煙歴は80%に認められ、うち1日20本以上は、白人41.3、%非白人48.4%である。一般市民の対照はないが、別の調査で喫煙率は70~75%といわれているので、合併例が少し高いようである。組織型はKreyberg分類でI型67.5%、II型15%、その他17.5%で類上皮型が多い。肺癌は肺野に多いが、初期発見のみでないで、正確な検討ではない。

同様な研究はCopenhagenの結核登録患者で行なわれ、やはり肺癌の相対危険度は3倍前後で高く、Steinitzもイスラエルの結核登録患者で同様の結果を得ている。

同様な調査が日本の愛知県、名古屋市で1962~64年の間に3研究が行なわれ、いずれも肺癌のリスクが高かった。1979~81年の3年間名古屋市の新登録患者4,892例について4年間追跡した結果は、以下のようである。登録時の所見で結核菌(+), 菌(-)でXP上有空洞、および菌(-)で無空洞の3群に区分すると、結核死亡は一般住民の40倍以上高かった。しかし全癌死亡の相対危険度も男で菌(+)1.9、菌(-)洞あり2.8、洞なし3.0、女はそれぞれ3.7、4.4、4.6ですべて有意に高く、肺癌は男5倍、女10~29倍と高く、その他女で結腸癌が有意に高かった。心不全死は有意に高いが、虚血性心疾患は低く、脳血管疾患死亡のリスクは0.6~0.8で低かった。肺炎、気管支炎死のリスクも高いが、特に菌(-)群で4~10倍と高く、肝疾患も菌(-)群に高かった。

同様なpopulation-basedの調査は、大阪、新潟、九州で実施されており、どの地区も肺癌が3.5~8倍高く、その他の臓器は大阪で大腸と喉頭、九州で肝疾患が高かった。脳血管疾患死亡の低いのは共通している。

日本全国的な研究としては、1953、1958、1963年に実施された全国結核実態調査で新発見された結核患者4,808例の5年間の追跡調査がある。この結果は、男は有空洞患者では肺癌のリスクは3.5倍、胃癌1.5倍、無空洞型は1.4倍と0.8倍であった。女は死亡数が少ないが、肺癌は有空洞型で高かった。

日本での病理解剖肺癌5,037例(1964~1968年)についての結核病巣合併頻度は、男9.9%、女5.0%で対照の胃癌、脳血管疾患に比べ男は有意に高かった。組織型は合併群に類上皮型の割合が肺癌のみに比べ多かった。また、結核合併ありでは遠隔臓器転移が低率であった。癌病巣は上中葉に多いが、合併例では肺癌例に比べ下葉に存在する割合が高かった。

以上を要約すると、population-based studyに該当する結核登録患者の研究で肺癌の発生率が高いこと、結核が先行するが、癌病巣は結核病巣とは離れた部位に発生することが多く、直接の因果関係に乏しいこと、肺癌以外には結腸癌が高率であり、その他胃癌の高い

グループもあった。一方、脳血管疾患や虚血性心疾患のリスクは低かった。

(2) 肺癌死亡の増加はどこまで続くか

世界先進各国の肺癌死亡率の動向をみると、England-Wales, Scotland, Finlandは10万対60~90で横這いになっており、Austriaは50前後で横這いを示すが、日本を含め大部分の国はなお上昇中である。我国の将来動向は濱島らの推計によれば、2020年頃には10万対40~45辺りで横這いと計算されており、ハワイの日系人の傾向に似ている。死亡率の上限は存在するようであるが、各国で若干差がある。もっともタバコ消費量と関連が深いので、この現象の意義は慎重に考えねばならない。疾病素因集団の存在の一証拠にしかすぎない。

(3) 疫学モデルによる検証

Ipsenは米国過去100年の死亡統計を利用し、いくつかのパラメータを用いて計算したが、結核と肺癌の素因者を同年出生者の6%、2つの病で死ぬ危険性を25倍とすると非常に現実のデータにfitするとしている。この場合の環境要因による死亡の増加は50年間で2倍、素因者が結核を免かれ癌死する可能性の人口は約6倍になったとしている。このモデルが素因集団を立証したことにはならないが、一つの参考になろう。

(4) 結核、肺癌に共通する発生要因

(a) タバコ、INHと職業性曝露

INH服用患者についての追跡調査は名古屋の登録患者で実施されたが、リスクは高くなかった。米国のHammondの研究も同様である。島村は国立療養所で肺癌と診断された967例について検討しているが、直接の関連を認めていない。

Smokingはこれに反し強い相関がどの研究にもみられた。結核患者の喫煙歴は日本の調査では一般とそれほど差はないが、英国では結核患者に喫煙率が高い。しかし結核患者中の肺癌のリスクは喫煙歴のみでは説明がつかない。特に日本の女性肺癌は喫煙率が高くないのにリスクが高い。職業性曝露は対照と差のない場合が多かったが、特別に職業性曝露と結核と肺癌に重点をおいた研究はなかった。

(5) その他の関連要因

米国の調査では、低い社会階層に結核と癌がともに高い。これは戸外労働者が多いこととも関連するが、呼吸器疾患罹病頻度、喫煙、職業性曝露との関係の検討が必要である。

免疫不全を示す疾患に両疾患の合併が高いことが報告されており、その他の宿主要因、家族集積も無視できない要因である。結核の再発や進展は多要因によると思われるが、もしそうした要因と発癌が関連がある

とすれば、両者の予防にも役立つ道を開く可能性がある。結核は思春期から20歳頃までの初感染が大部分であり、発育期に結核に対する免疫といわゆるアレルギーが成立する。肺癌も30歳以下、特に10歳代の癌原性

物質の曝露と強く関連している。発育期での強い結核菌の感作が癌原物質などに対する反応性に変化を与えたとすれば、新しい対応が必要となる。こうした問題についても若干論議したい。

特 別 講 演 II

〔4月7日(日) 13:20~14:00 A会場〕

座長 (国立予研) 徳 永 徹

結核免疫と遺伝

(国立予研細胞免疫) 中 村 玲 子

1. はじめに

第二次大戦後、日本では化学療法と BCG 予防接種により結核が激減した。BCG ワクチンが結核に対する免疫を誘導し、その結果発症を抑える効果を示したことは、結核実態調査の報告にみられるとおりである。BCG の効果はツベルクリン反応 (以下ツ反応) の陽転により判定されるが、陽転率と結核感染に対する抵抗性の獲得 (抗菌免疫) とは密接に関係していることが、ヒトにおける疫学的研究においても、また動物実験系においても明らかとなった。この免疫は T 細胞によって受身伝達され、血清とは無関係であることが示されてから、結核免疫は細胞性免疫応答の代表的なものとして研究者の注目を集め、細胞性免疫の研究が結核の研究を基盤として発展した。ツ反応は遅延型アレルギーの典型的な例として、その機作の研究に良い材料を提供してきた。このように結核免疫の成立がツ反応の陽転を指標として測定されてきたために、免疫の表現型としての遅延型アレルギーと抗菌免疫が一体のように認識されがちであったが、両者は必ずしも常に相伴って出現するとは限らない。どちらも感作 T 細胞に依存しているが、それが同一のクローンかどうかは議論のあるところである。結核免疫の担当細胞の解析は T 細胞クローンの樹立とその性格づけから進められつつある。一方、ヒトにおいて、BCG を頻回接種しても陽転しない「難陽転者」が少数あることはよく知られている。これは、マウスの系統で BCG に対し免疫の成立しにくい「低反応系マウス」と同様に、遺伝的要因が関係していると思われる。日本では、すべての人が BCG ワクチンの接種を受けているのに結核は絶滅せず、現在でも40万人の患者を抱え、年間6万人の新登録患者があるという現実、結核の免疫が一筋縄ではいかないことを感じさせる。さらに、東南アジアではいまだに結核がまん延しており、インドでは BCG 接種が無効であったという報告などを考えあわせると、結核免疫成立の機作をさらに詳細に研究し、抗菌免疫の有効な誘導に必要な条件を解明していくことが必要であろう

と思われる。

我々はマウスを用いて BCG 接種による遅延型アレルギーの成立が遺伝支配を受けていることを見出し、低反応系のマウスでは抗原特異的サプレッサー T 細胞が出現して遅延型アレルギーの成立が抑制されることを明らかにした。サプレッサー T 細胞の誘導には I-J 抗原陽性のマクロファージが必要であることが、BCG-PPD の実験系ではじめて明らかにされた。抗菌免疫の誘導も遅延型アレルギーの成立と同様マウス系統差がある。非定型抗酸菌の感染に対する抵抗性も遺伝支配を受けているが、BCG 免疫を支配する遺伝子とは異なる遺伝子によるものと思われる。これらの実験結果にもとづき、結核免疫の機作とその遺伝の一端を討論してみたい。

2. BCG に対する遅延型アレルギーのマウス系統差

BCG 生菌 10^7 をマウスの皮下に注射し、2 週後に後足趾に $10\mu\text{g}$ の PPD を注射すると、24~48 時間をピークとする抗原特異的な足趾の腫脹 (足趾反応) がみられる。この反応にはマウス系統差があり、SWM/MS, SJL/J, SJA/9, C57BL/10 などは高反応系、C3H/He, BALB/C, A/J などは低反応系である。この傾向は、腹腔マクロファージの抗原特異的な消失試験においても同様であった。ただアッセイ法としては腹腔マクロファージ消失試験の方が鋭敏で、早い時期から高反応系と低反応系の差が認められた。高反応系のマウスでは遅延型アレルギーは30週ぐらい持続することが認められた。遅延型アレルギーの成立しているマウス脾リンパ球を *in vitro* で PPD で刺激すると、DNA 合成が促進される。低反応系のマウスでは、抗原によるリンパ球の DNA 合成の促進は弱いことから、低反応系マウスでは BCG 感作 T 細胞が少ないことが示唆された。

遅延型アレルギーの成立の機作は、抗原としての BCG がマクロファージに取り込まれ、processing を受けてマクロファージ表面に表現され、抗原決定基が I-A 抗原とともに T 細胞に認識された結果、感作 T 細胞が誘導されると考えられる。感作 T 細胞は記憶細胞として

組織中に存在し、次に抗原が体内に入るとこれと反応してリンフォカイン (LK) を放出する。足蹠の硬結は MIF によるマクロファージの局所への集積、発赤は血管透過性の促進による赤血球の浸出、腹腔マクロファージ消失は MIF によるマクロファージの腹壁への粘着と説明される。PPD 特異的 T 細胞クローンが樹立され、同一のクローンがいろいろの機能を持つことが証明されているが、このような研究が細胞性免疫の機作の解析に役立つことが期待される。

3. BCG 反応性の遺伝

遅延型アレルギーの強さを指標として、高反応系と低反応系のマウスの交雑を行ない、反応性の遺伝を解析した。SWM/MS と C3H/He の F_1 雑種はすべて高反応性を示した。この F_1 と低反応性の親 C3H/He の間で戻し交配をすると、高反応性と低反応性がほぼ 1:1 に出現した。 F_2 では高と低がほぼ 3:1 に分離した。このことは、BCG に対する遅延型アレルギーは、一対の対立遺伝子により支配され、高反応性が優性であることを示している。リンケージ・テストの結果、この遺伝子は主要組織適合抗原 (H-2)、毛色、Igh アロタイプいずれとも連関しなかった。BCG に対する遅延型アレルギーの表現型はこの主たる遺伝子の他に複数の遺伝子によって修飾されていることが示唆された。BALB/C と SJL/J の間のリコンビナント・マウス 15 系統を用いた解析の結果、BCG に対する遅延型反応を支配する遺伝子は染色体 #1, #2, #7, #12, #17 の上にはないらしいことがわかった。

一方、BCG に対する自然抵抗性遺伝子は染色体 #1 にあることが報告されている。しかし、この遺伝子は BCG に対する遅延型アレルギーを支配する遺伝子とは異なっている。BCG フランス株を用いての増殖実験では、遅延型アレルギーの系統差と抗菌力の系統差は一致したが、非定型抗酸菌 *M. intracellulare* の増殖に対する抵抗性は自然抵抗性の系統差に一致した。これらの事実、菌の増殖に対する抵抗性は、宿主側の遺伝的因子と菌側のそれとの相対的なバランスで決定されるので、どの遺伝子が決定的な制御をしているかを定める方法はまだないことを示唆している。したがって、抗菌力の遺伝を解析する場合には、菌を一定にして宿主の比較を行ない、次に宿主を一定にして菌を比較しなければ、全体像を把握することは困難であろう。我々は現在 CXJ リコンビナント・マウスでの BCG 免疫応答遺伝子のマッピングを目指している。

4. BCG 特異的サプレッサー T 細胞誘導の機作

C3H/He マウスの BCG 低反応性は、抗原特異的なサ

プレッサー T 細胞が誘導されるためであることが明らかになった。我々は、*in vitro* でサプレッサー T 細胞を誘導する実験系を開発し、細胞間相互作用を解析した結果、サプレッサー T の誘導には I-J 陽性のマクロファージが必要であることを見出した。サプレッサー T 細胞の前駆細胞も I-J 陽性であった。I-J 陽性マクロファージと I-J 陽性 T 細胞のどちらかを除去あるいは不活化するとサプレッサー T は誘導されず、エフェクターが誘導される。もし、ヒトの BCG 難陽転者、あるいはライ患者でサプレッサーが重大な役を果しているとするれば、何らかの方法でこれを除き、免疫応答をエフェクター誘導の方向に向かわせることが可能かもしれない。マウスでは、サイクロフォスファミド前投与により低反応系を高反応系に変えることができるが、我々は抗 I-J 抗血清の投与が同様の効果を示すことを明らかにした。マウスの I-J 分子の分離同定を行ない、サプレッサー T 誘導の過程を物質レベルで解析することを期待している。C3H/HeN 由来の I-J 陽性マクロファージ系株化細胞は、その目的に適した材料で、これを樹立された佐賀医大の永山教授との間で共同研究がすすんでいる。

5. おわりに

結核免疫の遺伝という大きな課題のほんの一部の知見を示したにすぎないが、動物モデルでの基礎的な免疫学の研究がいずれヒトのレベルに応用される基本的な事実の解明につながるものと考えて、研究を行っている。結核は病気としては死因の第15位と下降しても、最初に述べたように、依然として日本でも最大の感染症であり、完璧な免疫の賦与は困難である。遺伝的要因がこの感染症の免疫誘導にどのように影響を与えるのかは、まだよくわかっていない。抗菌免疫と遅延型アレルギーの関係の細胞レベルでの理解、菌の毒力と宿主の抵抗性の相対的な変動など、結核免疫の研究はあまりにも広汎であるが、それだけに、今後も細胞性免疫の研究は結核免疫の研究を基盤として発展していくように思う。

謝 辞

共同研究者の徳永徹部長、山本三郎博士、後藤義孝博士、田中弘久博士、中村裕子博士、永山在明教授、浅野敏彦博士、竹川真理子技官に感謝いたします。この研究は一部文部省科研費、厚生省特別研究費の援助によりました。

特 別 講 演 III

〔4月8日(月) 11:20~12:00 A会場〕

座長 (京都大名誉教授) 辻 周 介

類上皮細胞肉芽腫形成性肺疾患の病態生理

京都大胸部研 泉 孝 英

肉芽腫性肺疾患に関する研究は、1930年代より開始された結核性肉芽腫についての研究以来の長い歴史を有するものである。結核の滲出期病変に次ぐ増殖期病変を特徴づける所見としての類上皮細胞肉芽腫をめぐって、発症機序、発症に関与する菌体成分に関する研究など多くの成果が集積されてきている。したがって、結核症の激減とともに、サルコイドーシス、慢性ペリリウム肺、過敏性肺臓炎など結核以外の類上皮細胞肉芽腫形成性肺疾患が注目されるようになった60年代以降の時点において、これら疾患の病態生理を考えるに当たって常に引用され続けてきたのは結核症の病態生理であったのは、当然のことであると言えよう。70年代に至って、CT、TBLB、あるいはBALといった呼吸器病学の研究にとって画期的な技術の開発、導入が行なわれたが、なかでも1974年 Reynoldsによって開発されたBAL (Bronchoalveolar lavage, 気管支肺胞洗浄)は、肺の病変部位から直接、細胞成分、液性成分なりの検討資料を得ることを可能にした点、特にin vitroのレベルで従来血液学の領域において行なわれていたのと同様の研究を可能にした点において、呼吸器疾患の研究領域におけるrevolutionary advanceであったと言える。サルコイドーシスは特発性間質性肺炎とともにBALを用いての広汎な研究が行なわれてきたびまん性肺疾患の一つであり、サルコイドーシスへのBALの応用によって類上皮細胞肉芽腫病変の形成機序、病態生理の研究は急速な進展をみている。

本講演においては、健康人、サルコイドーシス、慢性ペリリウム肺、過敏性肺臓炎、肺結核における自験BAL成績、特にBALF(液)細胞所見を中心に、第一に健康人におけるBALF細胞と末梢血白血球所見の比較検討成績について述べる。第二には、サルコイドーシスにみられるBALF細胞所見とBALF細胞所見からみたサルコイドーシスにおける類上皮細胞肉芽腫病変の形成機序、病態生理について述べ、第三には、肺結核症例における病変部と対側健康肺のBALF細胞所見の比較成績から、結核病変部においてもサルコイドーシスと同様の所見が認められるか否かについて述べる

こととしたい。

I. BALF細胞と末梢血白血球の対比所見

BALF細胞とBALF部位の生検肺の対比検討成績から、BALによって回収される細胞は、まず肺腔内、次いで肺胞間質内の細胞であることが知られている。

BALFの細胞構成を、健康人20例の所見からみると、マクロファージが90%以上を占め、リンパ球は10%以下、好中球、好酸球、好塩基球はいずれも1%以下であり、末梢血白血球の構成とは著しく異なっている。T、Bリンパ球をみると、BALFでは、末梢血に比較してBリンパ球の比率ははるかに低い。活性化Tリンパ球の指標とされているhot rosette cell (E 37°C)の比率も、BALFでは末梢血より低い。

最近、monocyte、リンパ球に対する多数のモノクローナル抗体が開発され、マーカー・スタディの極めて有効な手段として用いられている。monocyteに対するマーカーをみると、OKM1⁺細胞、OKM5⁺は末梢血に比べてBALFでははるかに少なく、特にBALF中のM5⁺は極めて少ない。一方、OKIa1⁺はBALFの方が末梢血より多く、OKT9⁺はBALFでは認められるが、末梢血には殆んど認められない。リンパ球サブセットをみると、OKT3 (Tリンパ球)⁺、OKT 4 (インデュサー/ヘルパーTリンパ球)⁺、OKT8 (サプレッサー/細胞傷害性Tリンパ球)⁺においては、BALF、末梢血に大差はないが、Leu-7 (LGL, NK/K細胞)⁺は、BALFでは末梢血より少なく、Leu-11 (NK細胞)⁺は、末梢血に認められてもBALFでは殆んど認められない。活性化Tリンパ球のマーカーとされているTac (early activation antigen)⁺、OKIa1 (late activation antigen)⁺についてみると、Tac⁺はBALF、末梢血ともに殆んど認められないが、Ia1⁺はBALFの方が末梢血より多く認められている。

BALF細胞は、血管より移行 (recruitment) した細胞と肺実質あるいは間質において増殖 (replication) した細胞より構成されているとみられるが、recruitmentに関しては、上述の成績によって示されているように

血管壁、血管内皮細胞のレベルにおいて選択性が示されているわけであり、この選択性と選択性に影響を及ぼす諸因子の検討が、すべての肺疾患において重要な意味を有することは明らかである。

II. サルコイドーシスにおける BALF 細胞所見

サルコイドーシス105例において BAL を行なったが、本症では、BALF 細胞数、特にリンパ球の増加と末梢血リンパ球の減少が主徴であった。

Monocyte/マクロファージ・サブセットをみると、BALF・M1⁺、末梢血 Ia1⁺ の増加が認められた。M5⁺、Ia1⁺、T9⁺ の BALF における所見は健常人と同様であった。リンパ球サブセットをみると、BALF では、E37⁺ C の増加、T4⁺/T8⁺ 比の増加 (T4⁺ の増加、T8⁺ の相対的減少) が認められた。Ia1⁺ の増加も認められたが、Tac⁺ の活動期症例での増加は認められず、治癒期症例においてのみ若干の増加が認められた。末梢血リンパ球サブセットのレベルでは、サルコイドーシスに特異的な所見は認められなかった。

サルコイドーシスにおける類上皮細胞肉芽腫病変形成の機序としては、

1. Sarcoid agent (unknown?) のマクロファージへの刺激
2. 抗原情報とマクロファージによって産生された IL-1 による T リンパ球の活性化
3. T リンパ球による IL-2 の産生
4. IL-2 による T リンパ球の活性化と replication (T4⁺ > T8⁺)
5. 活性化 T リンパ球による各種リンホカイン (MCF, MAF, MIF, 類上皮細胞分化促進因子など) の産生
6. リンホカインによって末梢血中の monocyte が局所に捕捉され、活性化され、活性化マクロファージを経て類上皮細胞に分化する
7. 類上皮細胞肉芽腫病変の形成

の過程が想定されている。上述の BALF 細胞サブセットの変動所見は、この過程を裏付けるものであるが、いくつかの問題点がある。

第一には、マクロファージによる IL-1、T リンパ球による IL-2 の産生、spontaneous production に関してすら否定的な報告が少なくないことである。また、上述のように、自験成績において IL-2 レセプターである Tac⁺ 増加所見が活動期症例において認められていない。また、IL-2 を用いた刺激テスト (³H-thymidine uptake, Tac⁺ 出現) において活動期症例の T リンパ球が高い反応性を示さないとの成績も得られている。このように予想に反して IL-2 に対する高い反応性を活動期の BALF・T リンパ球が示さないことは、サルコイドーシスという疾患の有する self-limiting な性格を反映した制御機構が発現されていることを示す所見である可能性が少なくない。

第二に、T4⁺ > T8⁺ の所見を、そのまま T リンパ球の活性化、replication と理解してよいかどうかの問題がある。サルコイドーシス、慢性ペリリウム肺 (6 例) では、確かに T4⁺/T8⁺ 比は病勢を反映している所見であったが、同じく類上皮細胞肉芽腫形成性肺疾患である過敏性肺臓炎 (9 例) では、全例 T8⁺ > T4⁺ であった。T4⁺、T8⁺ の機能、産生するリンホカインについては個々の疾患レベルでの検討が必要と考えられる。

第三に、特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎においても BALF・M1⁺ マクロファージの著増が認められており、サルコイドーシスの BALF における M1⁺ マクロファージの増加をそのまま類上皮細胞の precursor cell の増加と説明することには問題のあることである。また、類上皮細胞形成に関連して最も問題となるのは、リンパ球の産生する MCF, MAF, MIF についてはある程度は把握されているのに対して、類上皮細胞分化促進因子に関しては、全く観念上のレベルにとどまっている物質であることである。

III. 肺結核症例における BALF 細胞所見

病変部が片側性で肺結核の疑われるものの喀痰塗抹陰性例において、病変部からの結核菌検出を目的として病変部の BAL を行なうとともに、一部の症例 (20 例) においては反対側健常肺の BAL をも行ない、病変部、健側肺の BALF 細胞所見を末梢血白血球所見とともに比較検討した。

病変部は健常肺に比較して、BALF 細胞数/ml が多く、リンパ球% も高い傾向が認められた。

Monocyte/マクロファージ・サブセットをみると、病変部において M1⁺ の増加がみられた。一方、末梢血では M1⁺ の減少が認められたが、BALF における増加と直接の関連性は認められなかった。リンパ球サブセットをみると、病変部の BALF では T4⁺ の増加、Ia1⁺ の増加が認められたが、Tac⁺ の増加所見は認められなかった。末梢血のレベルでは特異的な所見は認められなかった。

肺結核症例の病変部 BALF にみられる上述の所見は、T4⁺/T8⁺ 比高値症例の少ないことを除けばサルコイドーシスにおいて得られた所見と同様であり、肺結核の病変部においてもサルコイドーシスと類似の機序によって類上皮細胞肉芽腫病変の形成されていることを示すものと理解されよう。

サルコイドーシス、慢性ペリリウム肺、過敏性肺臓炎、肺結核における BALF 細胞に関する自験成績を中心に、類上皮細胞肉芽腫形成性肺疾患の病態生理、病変の成立機序についての考察を試みた。類上皮細胞肉芽腫病変の病態生理学は、BALF 細胞を用いての検索によって近年急速な進展を遂げた研究領域である。細部においては多くの問題点が残されていることは前述

のとおりであるが、類上皮細胞肉芽腫病変の病態生理に関して基本的な二つの課題が未着手のまま残されていることを指摘しておきたい。

第一は、類上皮細胞が単なる形態上の呼称であり、明確なマーカーが未だ示されていないことである。類上皮細胞には、①単球系由来の細胞である、②一群の同様な特徴を持つ隣接細胞と関連し、かつ密接に接触している、③他の単核性貪食細胞に比較して有意に大きく、原形質膜が複雑になっている、④他の単核性貪食細胞に比較して細胞質／核比が上昇し、粗面小胞体の発達が見られる、⑤既往の貪食所見が存在することはあっても、現在貪食機能が進行中であるとの証拠を欠いている、との定義(Workshop on Basic and Clinical Aspects of Granulomatous Diseases, Bethesda, 1980)が与えられてはいるが、明確なマーカーを欠くことは *in vitro* での研究のみならず、*in vivo* のレベル

においても研究の決め手を欠く最大の要因になっていることである。

第二に、線維化病変への進展 (postgranulomatous fibrosis) 機序の問題がある。線維化病変の形成は臨床上最も重要な課題である。線維化の機序については、肺泡マクロファージによって産生される fibronectin (competence factor), AMDGF (progression factor) によって線維芽細胞の増殖がもたらされると説明されているが、問題点の一つは、上述の疾患において類上皮細胞肉芽腫病変の形成部位と線維化病変の形成部位が必ずしも一致しない、異なっていることである。例えば、サルコイドーシスにおいて肉芽腫は肺胞間質に形成されても線維化病変は細気管支領域に形成されてしまう事実に対する明確な解答を目指しての検索は今後の大きな検討課題の一つである。

シ ン ポ ジ ウ ム

シンポジウム I

結核医療の将来

〔4月8日(月) 15:20~17:20 A会場〕

座長 (結核予防会結研) 青 木 正 和
(日本放送協会) 行 天 良 雄

司会のことば(1)

座長 青木正和

1973年に東京で国際結核会議が開かれた時、「結核対策の曲り角——日本」という言葉が使われ、伝統的・古典的結核対策から、近代的な対策への脱皮が強調された。以後今日まで、結核対策にはさまざまな変革が重ねられたが、①なお一部には変革の積み残しがあり、②RFPの出現によって結核医療は予想以上に大きな変貌を遂げ、③結核まん延の様相も大きく変わり、その上、④対策に当たる医師の老齢化・数の減少、あるいは、⑤医療・保健問題に対する考え方の進歩という事態も加わって、再び対策の見直しが求められている。特に「結核医療の将来」はどうあるべきか、強く検討が求められている。

当シンポジウムでは、結核医療の将来を考える時に最大の問題の一つとなる「結核病床の今後のあり方」を中心にして討議を行なうが、この範囲の中だけでも、

- ①結核患者の伝染性の問題
- ②入院の適応と入院期間
- ③重症者あるいは慢性排菌者対策
- ④肺機能障害者対策
- ⑤結核患者の老齢化に対する対策

など、さまざまな難しい問題が解決を待っている。解決方策として、

- ①現在の病棟単位の結核病床の充実化の方向、と
 - ②一般総合病院(充実した呼吸器科を持つ)での病室単位での結核患者収容への変換、
- の2つの方策があらう。

この問題を考えるには、①患者・家族側の意見、②医療機関の人員・器機の実情、③医療従事者の健康管理対策など、さらに多くの検討が必要である。

幸い、行天NHK解説委員を共同司会者に迎えており、また、国際的な立場、あるいは、国内の実情をふまえた立場で、最高の助言者2人をお願いすることができたので、それぞれの分野で優れた業績を発表される演者とともに、できるだけ広い視野に立ち、学問的立場からはずれずに、この難しいテーマについて討議

できれば幸いと考えている。

司会のことば(2)

座長 行天良雄

どんな世界でもそうではあるが、医療くらい、文化そのものとも言える、経済、社会情勢、教育レベル、価値観、その他、もろもろの影響を受けているものはない。

そして日本は今、未曾有とも言える社会環境の大変化の渦の中にある。

それは、第一に情報化と言われる新しい人類の世紀への移行であり、コンピューターを先頭に、何万年の歴史を何十年かに凝縮する激しさで進む技術革新の波である。

そして第二は、これまで人類史上例をみない速さで進む高齢化現象である。

そしてこの高齢化と直結して動いたものは、疾病構造の大変換である。

大仰に前置きを述べるようであるが、この結核問題をとりまく状況は、人類の世紀を変えるくらいの大転換なのである。

したがって、対応への考え方は、大マクロの見方と、個々の対応、模索という二極化を考えざるをえない。

大マクロにみれば、感染症……在来的見方でつながってきた感染症は、多少の抵抗を示してはくるが、究極的には人類と細菌の戦いは終結に向かっている。

免疫的考え方があっても、新しく起こる問題は、新しい対応の感染問題でしかない。

したがって、こと結核については、終戦処理であり、——グローバルにみれば、発展途上国への経済援助と、医療対応であり——、日本ではしらみ潰しとも言えるローラー作戦ともぐら叩きである。

そして、ミクロというより、学問的アプローチとしては、ローラー作戦ともぐら叩きの方法を、きめこまかく考案し、具体的な武器を手にすることが極めて重要である。

ふりかえるまでもなく、抗結核剤の出現以前の結核対策が、現在のがん対策に生き、開胸手術が心臓外科

に花を開かせたわけで、今地道に続けられている結核学は、いつかまた、次の疾病構造対応へのすばらしい成果につながる。

では今、抱えている問題点とは……一言に言って、すべて、はざまの混乱であり、苦悩である。

そこで、極めてドライな見方をすれば、すべてはなるように必ずなる。問題は、その間の時間をどう考えるかである。

国の財政赤字の中で、激減した患者への施設対応は、医療的な意味では当然減少させるべきで、低肺機能といつか「リハ」への施策に重点をおき、終えんの道を講ずるべきである。

その場合、関係要員の意味づけは、全く次元の違う労働問題であり、学問ではない。

医療としての結核対策は、個別対応に移っており、高齢対策と、感染症対応とは分けてゆくべきであろう。

そして学問的なポイントは、結核菌と、感染、免疫の研究であり、臨床対策としては、肺気腫とか、老化を含めた合併症対策、そして医療政策としては、多少の感染性をもつ患者を分離することの本人の心理、周辺対応の得失を広い視点でとらえるべきであろう。

結論的に、問題点を並べると、老人病が主力となっている患者対策は、精神や癪と同じ問題を抱えている。主客転倒しないような冷静な判断が大切である。

結核については、リファンピシン以上に、完治期が必要である。

予防対応では、現在の日本の異常とも言える豊かな経済環境を、疫学的に考慮しなくてはならない。また、予防対策は、肺がんとの関連を強め、一括化すべきである。

そして総合的にみて、国家が総力をあげて対応した時代は幕をひきつつある事実を十分に関係者は納得し、そのことは学問の萎縮では決してなく、政策の転換である事実を確認すべきである。

1. 国療から

(国療札幌南病) 久世彰彦

昭和51年シンポジウム“結核病床のあり方”で、演者は5年後、即ち昭和56年には北海道での登録患者数22,000、死亡率6～7、死亡数420と推定、必要病床数を3,000床から4,200床の間とした。また北海道保健医療基本計画案でも昭和52年、結核病床6,362、床人口10万対117床の現状から、目標年次(昭和62年)3,000床、人口10万対48床とし、結核患者の減少に伴い、病床利用率が低下していることから、広域的な利用と最低限必要な病床数の確保に留意しながら逐次その減少を図るとしていたのである。ところが実際昭和56年には、登録者数は18,394、死亡率は4.6、死亡数255、入院数は2,172であった。このように北海道では、推定を上ま

わる順調な結核の減少を示しており、昭和47年(A)活動性結核患者数28,399人、昭和57年(B)は7,685人で対47年比(B/A)は27.1%である。これに対して結核病床は(A)9,381床、(B)3,924床で(B/A)は41.8%である。昭和51年から57年までの実数から改めて推定すると、昭和62年全登録者数8,500、活動性結核患者数3,200、登録患者入院数は1,100となり、道ではそれぞれ9,468、3,769、1,111と推定し、病床利用率を80%として計算すると、必要病床数は1,389床となり、これを北海道21地域についてみると、7床の地域が3ヵ所、13床の地域が2ヵ所、最も人口の多い札幌が364床となる。必要病床の規模の小さい地域では、当然近接の医療圏との連携が必要となる。しかし北海道の面積は四国、九州の各県と山口、広島、島根県の14県の合計面積よりも広く、主要都市間の距離が離れており、それぞれの地点までの所要時間も長時間であり、加えて寒冷、積雪といった悪条件が重なるため、結核病床の集約化はそう簡単ではない。道では広域圏域として12の地域を設定し、それぞれ必要病床数の推定を行なっている。将来さらに集約化を進めるとしても、道南、道央、道北、道東、道東北の5地域に必要結核病床を確保せねばならず、その場合やはり国あるいは道の医療機関がその責務を果たさなくてはなるまいと思われる。

さて、重篤な疾患を有する、あるいは特殊な治療を要する患者に結核が合併し、排菌陽性となると、結核の治療の場について困惑することが少なくない。国立療養所がそうした患者をいつでも引き受けられるように、その能力を高めることが必要に違いないが、精神病合併例、アルコール中毒合併例など入院後しばしば困難な問題を生ずる。また癌患者が喀痰中抗酸菌塗抹陽性がわかったその日に直ちに療養所への転院を強くすすめられて自殺をはかった例などに出会うと、患者は重篤であればあるほど、その病院でそれまでの主治医によって結核治療を受けるのが最も望ましいのではないかと考えさせられる。結核が少なくなればなるほど、大学病院をはじめとして大きな規模の病院は病室単位での結核患者の収容を積極的に考慮すべきであろうし、実際、結核病床6床が適切に運営されている大学病院もあるのである。

初回治療の場合、化学療法を開始してから菌が減少、消失するまでどれくらいかかるのか。83例の連日検痰成績(培養)でみると、菌陰性化までの日数は最短6日、最長188日で平均58日、累積でみると、10日以内5%、20日以内8%、30日以内19%、40日以内33%、50日以内39%、60日以内49%、70日以内69%、80日以内80%、90日以内85%、100日以内92%、110日以内94%、120日以内98%であったが、1例のみ陰性化までに188日を要した。50コロニー以下の微量排菌に至るまでの期間は最短3日、最長62日で平均25日。これを累積でみると、10日以内21%、20日以内43%、30日以内61%、

40日以内67%, 50日以内84%, 60日以内96%, 62日が最長であった。この成績から、最も厳しい見方をすると、化療開始後2ヵ月で感染源としての危険は著しく弱まり、4ヵ月でほぼ危険はなく、6ヵ月で完全に危険はないとみてよかろう。

しかし、入院2ヵ月で退院、その後の服薬が不規則になり、極度の過労を続けて再び多量の排菌を来した例もあるので、今のところ初回排菌例では4ないし6ヵ月の入院化療が望ましいと考える。

現在なお少なからぬ長期慢性排菌者、慢性呼吸不全患者の治療の場は、やはり療養所が適しているようである。

結核が順調に減少しつつある時だけに、一層、結核根絶への対策を促進すること、それぞれの患者には最も適した治療の場と方法を整え、失敗のない早期の社会復帰を考えるのが、結核医療の将来においても、我々が果すべき務めであろう。

1. 国療から一特に合併症の管理、運営の立場から

(国療西新潟病) 近藤有好

近年、結核患者は減少の一途を辿り、その管理運営が問題になっている一方、高齢者患者が増加し、それに伴う合併症増加の対策が結核医療の将来を左右する一因となりつつある。そこで、私どもはこの問題を検討するため、過去3年間に当院へ入院した結核患者377例、ならびに全国療養所82施設に59年12月現在入院中の結核患者約2,500例を対象として、合併症の頻度、種類などを調査するとともに、同上施設に勤務し、結核医療に従事する内科医(呼吸器科、循環器科など)、小児科医、胸部外科医、その他の医師330名にアンケート調査し、これら合併症の対策や結核医療の将来のあり方などを検討した。

1) 合併症の頻度

当院に入院した結核患者の年齢構成は高齢者ほど多く、10歳以下1.3%, 10代2.4%, 20代11.4%, 30代10.1%, 40代14.6%, 50代21.0%, 60代19.4%, 70歳以上19.9%であったが、合併症の頻度も同様で、男65.3%, 女51.4%, 合計61.3%, 10歳以下20%, 10代55.6%, 20代37.2%, 30代47.4%, 40代60%, 50代60.8%, 60代69.9%, 70歳以上78.7%と高齢者ほど増加していた。また、同一個人に合併する疾患数も高齢者ほど多かった。全国療養所における合併症の頻度もほぼ同様で、62.6%にはなんらかの合併症がみられ、2つ以上の合併症を有する患者も38.1%に及んだ。

2) 合併症の種類

多岐にわたっているが、肺疾患、循環器疾患、皮膚疾患、代謝性疾患、耳鼻咽喉科疾患、整形外科の疾患などが多くみられた。肺疾患としては混合感染、呼吸不全、じん肺、喘息などが多く、注目すべき疾患とし

ては肺癌の合併があげられた。高齢者患者の増加を反映してか、循環器疾患、特に高血圧、心疾患、脳血管障害が多く合併し、同様に関節炎や関節周囲炎、その他の整形外科の疾患も多くみられた。また、湿疹や薬疹をはじめとする皮膚疾患、白内障、その他高齢者特有の合併症が多かった。特殊な合併症としては、糖尿病、腎不全、アルコール中毒、精神病、神経疾患などがあり、対策に苦慮が窺われた。

3) 合併症に対する対策

合併症の診断、治療に当たった医師を主治医、病院内医師、非常勤医師、病院外医師に分け検討し、併せて各主治医が必要と考えられた専門科を調査したところ、合併症の約70%は主治医が処理し、20~30%が病院外の専門医によって対処されていた。このような事情を反映して、各主治医が必要と考えられた専門科は、眼科が最も多く、次いで整形外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、精神神経科などであった。

4) 結核患者の管理のあり方

結核患者の減少と、それに反比例する合併症の増加から、将来の結核患者の管理の仕方を、地域的に集中して管理する集中管理方式と、一般病院の病床単位で管理する分散管理方式に分け、アンケート調査したところ、約80%は集中管理方式に賛成し、残り20%は分散管理方式を妥当とした。

集中管理方式の73%は国立療養所での管理を、約20%は呼吸器科のある大学病院や総合病院での集中管理を支持した。前者の理由は、呼吸器の専門医が療養所では多いので専門的な管理治療が可能であり、結核も含めた呼吸器疾患全般に対する設備が比較的整っていること、したがって、既存の設備が効率的に運用できる。また、耐性菌が増加しつつある現状では、感染源としても無視しえない、などが理由としてあげられ、合併症に対する対策としては近隣の医療施設との連係が重視されている。一方、病室単位とする分散管理には約20%が賛成し、感染源として結核は恐ろしくない、患者や家族の生活権を守るためにも近隣の病院が望ましく、総合病院であれば合併症の対策も容易である、などが理由としてあげられた。ただし、分散管理を是とするものでも、呼吸器科を有する一般病院、総合病院、大学病院での管理が主で、呼吸器科のない一般病院での管理を可とする意見は僅少であった。

2. 管理の立場から一医療従事者からの結核発病一

(愛知県衛生部) 五十里 明

〔目的〕 近年の結核のまん延状況の改善に伴い、結核未感染者は増加の一途を辿っている。したがって、未感染の多い集団における結核発病は、集団感染・集団発病のより高いリスクを抱えることになる。また、結核患者と接する機会が多い集団では、とりわけ若年層

に対して、感染防止や健康管理が、従来に比し一層重要なものになると思われる。愛知県(名古屋市を除く)では以上に鑑み、集団生活を営む乳幼児、就学児童・生徒・学生、教職員、医療従事者、職場内等での患者発生の場合、結核予防法第五条に基づく定期外検診(まん延地域)を重視し、県様式を定め県下各保健所より、該当患者に関わる詳細な情報を早急に収集するよう努めている。今回は、結核医療に関わる諸問題の一つとして、医療従事者からの発病の実態、問題点等を検討したので報告する。

〔対象および方法〕 本県では、昭和55年から電算化による結核サーベイランス事業を開始しているが、昭和55～59年の5年間に新登録された患者で、登録時、または登録前に医療に関わりのあった者を抽出、対象とし、その登録票に記載された事柄を基に、登録時の状況、勤務歴、家族歴、ならびに治療状況等について検討した。

〔結果および考察〕 ①医療従事者からの結核発病は、昭和55年13名、56年15名、57年9名、58年13名、59年19名の計69名であった。②職種別では、医師・歯科医師14名、看護婦(士)等34名、はり・きゅう・マッサージ師5名、医療事務職4名、薬剤師3名、歯科衛生士2名、家政婦2名、臨床放射線技師、理学療法士、作業指導員、歯科技工士、病院調理師各1名と、看護婦(士)等が約半数を占めた。③年齢階級別では、19歳以下2名、20～29歳25名、30～39歳8名、40～49歳11名、50～59歳11名、60歳以上12名と、30歳未満の若年層からの発病が27名認められたことは注目に値すると思われる。④職種別・年齢階級別では、看護婦(士)等34名のうち、30歳未満が20名と若年層に多く、また、2名が妊娠・出産時に発病したものであった。これに対し、医師・歯科医師14名では、50歳以上が12名と、中高年齢層からの発病が大部分で特徴的であった。⑤登録時学会病型別では、I・II₂型6名、II₂₋₁型20名、III₂₋₂型7名、III₁型22名、胸膜炎9名、肺外5名であった。⑥登録時菌成績別では、塗抹陽性18名、培養陽性3名、菌陰性41名、未検4名、不明3名であった。⑦症状別では、症状なし16名、咳を含む症状31名、咳以外の呼吸器症状3名、呼吸器症状以外19名であった。⑧Pt's delay(症状出現から受診までの期間)別では、2週間以内30名、2ヵ月以内16名、6ヵ月以内5名、6ヵ月を超える者が2名認められた。⑨登録時学会病型III₁型で、かつ菌陰性の軽症例20名について、治療内容と治療期間を調べたところ、INH単独1クール1名、INH単独2クール1名、INH+RFP 1クール1名、INH+EB 2クール1名、INH+EB+RFP 1クール2名、他はすべて初期強化療法が行なわれ、治療期間は2クール以上で、結核診断を支持するものであった。⑩昭和57年末に実施された就業調査から看護婦(士)・准看護婦(士)数を把握し、昭和55～59年の5年間の

平均年間罹患率(人口10万対)を算出すると、20～29歳16名47.5となり、県下新登録全体の20～29歳4年間(昭和55～58年)における平均年間罹患率26.3の約2倍であった。⑪過去の勤務歴から、結核病棟勤務の明確な者3名(21歳2名、40歳1名)、結核病床を有する病院勤務の明確な者17名、結核病床を有しない病院勤務の明確な者12名、他は過去の勤務歴の詳細な情報を把握しえなかった。⑫家族内患者の明確な者は6名のみであった。⑬定期外検診発動は、5年間で6件あり、いずれも集団発生は認められていない。

〔まとめ〕 今回の結果から、若年層からの発病、とりわけ30歳未満の看護婦(士)等からの発病が高率に認められたことは、医療従事における感染リスクが高いことを示唆している。したがって、結核病床の有無にかかわらず、一般病院においても、就業前のツベルクリン反応検査の実施、感染防止対策の一層の徹底、ならびに医療従事者の健康管理に力を注ぐべきと考える。

なお、今回のシンポジウムでは、本県において、昭和59年12月に「呼吸不全及び結核病床に関する調査」を、内科・呼吸器科を標榜する病院を対象に実施したので、その内容についても追加報告する予定である。

3. 臨床から

(結核予防会結研附属病) 佐藤瑞枝

結核患者の新発生数は年々減少の傾向をとってきたとはいえ、ここ数年はその減少速度が鈍化しており、年間なお6万を越える新発生(58年)をみている。一方、結核を専門に扱う病院・医師の減少も著しく、結核症への正しい認識にたった対応の遅れをみることも多くなった。こうした中で、従来の結核医療の総括を試み、今後全体の医療の中でどのように位置づけてゆけばよいのか、施設・行政の対応、治療方針の選択等について方向づけをする必要がでてきた。中でも「結核病床のあり方(どこで誰がみるか)」は合併症の問題も含めて重要な課題となろう。今回私たちはその基礎資料の一つとして、有効な抗結核菌を用いた際の結核菌排菌量減少の経過を観察しようと考え、以下の研究を行なった。

対象および研究方法：昭和59年5月以降、結研附属病院の結核病棟に入院した肺結核症例を対象とし、化学療法開始後約2ヵ月間の連日検痰(入院当初以外の土曜、および日曜は除く)を施行した。検査方法はチール・ネルゼンによる塗抹検査と小川培地変法を用いた培養検査を行ない、200コロニー以下はそのコロニー数を数えた。症例は11月末までの約6ヵ月間に65例であったが、当初より菌陰性のもの、非定型抗酸菌症と判明したもの、途中、より重篤な合併症が判明して対象として不適と判断されたもの等を除外し、現在48例につき経過観察中である。男女比は41:7、うち50歳

以上の男が61%を占めている。平均年齢は49.2歳（男51歳，女32.7歳）であるが，30歳未満の発症も約1/5あり，殊に女では7例中5例が30歳未満の若年層である。化学療法開始前の排菌状況は，塗抹，培養とも陽性が40例，培養のみ陽性が8例で，圧倒的に多量排菌例が多い。病型からみると，両側，広がり2～3の症例が66%を占め有空洞例は64%であった。

成績：現在までに2ヵ月観察の終了している39例についてのまとめは，次のとおりである。

1) 当初の多量排菌例の多さにも拘わらず，2ヵ月目には約90%が陰性化または微量化しており，当初と変わらぬ菌量を持続している例は5例中3例が学会病型I型であり，広がりはいずれも3である。

2) 20コロニー以下の微量排菌に至るまでの日数は，初回治療では10日以内に26%が，20日以内に39.1%が，30日以内に52.2%がこの域に達している（治療前排菌量+のもの2例を含む）。再治療でも10日以内に44.4%が20コロニー以下となっているのは，有効菌剤使用のためと思われる。

3) 完全に培養陰性化するまでの期間はまちまちで，かなり長期にわたり微量排菌の消長を繰り返すものもある。殊に例数は少ないが糖尿病合併例の中には，かなりの間隔をおいて1～2コロニー程度の排菌をみることもあり，増菌によって確認すると耐性獲得の傾向をみせるものもあった。

4) 現在までに菌陰性化を確認しえたものは17例（10日以内4例 20日以内8例を含む）。

5) 10日以内に菌陰性化した4例中2例は治療前から微量排菌の例であるが，他の2例は塗抹陽性・培養++以上の排菌例である。この2例の共通点としては，①若年であること，②発症後かなり早い時期の治療開始であることがあげられる。

〔考案〕 研究の当初考えにあった咳・痰の量の推移については，治療開始後急速に減少して計量困難の場合が多かったため，毎日の聞きとりにとどめた。採痰も困難になってゆくことは予想されたとおりであったが，それにも拘わらず培養陽性は確認しえている。治療前の排菌量が+，殊に50コロニー以下の例の陰性化が早いのは当然として，塗抹陽性・培養++のものでも発症後早期に治療開始した例の陰性化も10日以内であった。初回治療，再治療をとわず有効薬剤の選択がきめられる。また一方，治療前菌数が塗抹陰性・培養++程度のもので微量化が遅れ，間隔をおいて++～+++の排菌を認めるものもあった。病型との関係の解明が必要である。合併症殊に糖尿病においては微量排菌から陰性化への期間の遷延がみられた。耐性獲得の危険性を含んでいることが想像されるので，更に検討してゆきたい。喘息の合併も悪化要因となりうる。当初推測していた“2週間で菌量は激減するか”との期待には反した結果となったが，治療前菌量・病型等により差がでてくるものと思われる。ガフキー6号以上の多量排菌例が，どのような経過をとって陰性化してゆくのかは，病型の経過とも対比して更に検討してゆきたい。

シンポジウム II

肺結核と肺癌の鑑別

〔4月8日（月） 13:20~15:20 A会場〕

座長（札幌医大）鈴木 明

（東北大抗研）大泉耕太郎

はじめに

座長 鈴木 明
大泉耕太郎

肺癌の急増と肺結核の高齢化に伴って、この両者を如何に鑑別するかは重要な課題となっていて、本学会においても第58回および第59回総会の要望課題としてとりあげられ、さらに第60回総会ではシンポジウムとして企画された。

肺癌ならびに肺結核は、肺内における病変の場と進展様式ならびに進展度によって多彩な病像を呈しうる疾患で、鑑別を要する病態も多いが、今回は肺野末梢病変と胸水貯留とに焦点をしばることにした。

肺野末梢の細気管支肺泡領域を発生進展の場とする肺癌の大部分を占める腺癌は、現在なお早期癌の概念、したがって早期像が明確にされているとはいいがたく、胸部X線像の上で肺野の限局性小陰影を如何に検出し、他の疾患、特に結核病変とどのように鑑別するかが重要な課題である。

そこで、この問題に精力的に取り組んでおられる方々の中から、肺癌診断の立場から国立ガンセンター江口研二氏に、肺結核診断の立場から国立療養所近畿中央病院荒井六郎氏にお願いして、まずX線画像を中心にそれぞれの病像の解析とその胸部単純X線像への還元について論じていただくこととした。

次にそのような病像を集団検診の場で如何に検出するかを山形県成人病センター山本二三子氏に、また実地医家の立場でどのように対処されるかを鎌倉市医師会演名正太郎氏に発言していただく予定である。

日常臨床の場において、胸水貯留を主たる病像とする場合に鑑別診断上苦慮することが少なくない。今回は名古屋市立大学医学部オニ内科森下宗彦氏には、胸水の生化学的性状の解析から、北海道協医協中央病院本田哲史氏には胸腔鏡による検索の面から、この問題を論じていただくこととした。

本シンポジウムが、肺結核と肺癌の鑑別に一步を進めようよう、会員のお力添えを願う次第である。

1. 肺野型孤立性陰影の鑑別診断—主として肺癌診断の立場から—

（国立がんセンター内）江口研二

〔目的〕 肺野型肺癌は肺癌の過半数を占めるが、初回治療例の殆んどは進行癌である。この現状を改善しなければ、肺癌の治療成績を向上させることは極めて難しい。肺野型早期肺癌発見のためには、

- 1) 肺門部肺癌に比べてハイリスクグループが明確にされていない、
- 2) Screening 方法がX線写真のみである、
- 3) 写真上、小さな異常影を発見しても精査か否かの鑑別診断の手懸りが少ない、
- 4) 肺癌（腺癌）の特異な腫瘍性格、即ち原発巣が小さくともすでに縦隔リンパ節転移遠隔転移を起こしている例が稀でないこと、

などが現在の問題点となっている。

今回我々は、当院切除例で、肺癌から考えた、肺野異常影の鑑別診断と術前確診方法などにつき、陰影の大きさを2 cm以下とそれ以上との例に分けて考察した。

〔対象および方法〕 対象は昭和55年1月から同59年9月までに当院で切除された肺野型肺癌402例である。このうち腺癌は55%（220例）、末梢型扁平上皮癌は21%（84例）であり、その他、大細胞癌、小細胞癌などが含まれている。

肺野型早期肺癌の定義は、厚生省がん助成金研究班（池田班）に準じ、切除病理で1) 3次以下（亜区域支以下）の気管支に発生したと考えられ、2) 腫瘍径2 cm以下で、3) リンパ節転移、遠隔転移がなく、4) 胸膜浸潤の殆んどないものとしている。

対象症例の術前X線写真でのprospectiveな診断および術前確診法の診断率につき検討した。更に、径2 cm以下の症例については、ゼロトモグラム（edge enhancement 効果により、末梢肺の小陰影の性状、周囲肺の気管支壁のトラムライン、血管影などの描出能が良い）を5 mm間隔で撮影し術前評価について検討した。

〔結果および考察〕 原発巣の大きさをみると、径2 cm以下の症例は15%（64例）であり、そのうち腺癌は89

% (55例), 扁平上皮癌は11% (7例) に認められた。即ち肺野型腺癌の25%が径2 cm以下の小型腫瘍であるのに対し, 末梢型扁平上皮癌はわずか8%のみが径2 cm以下で発見されている。

単純写真上の肺癌を疑う所見として, 1) 部位では上葉S²S³の領域やS⁶S⁸葉間面近くに腺癌が多いこと, 2) retrospectiveに同一人の以前の写真との比較読影が精査可否かの極めて重要なヒントを与えること, 3) 比較読影では, 陰影の濃度, 大きさだけでなく, 胸膜陥凹や周囲血管影などの偏位による集束像の増強をみることなどが重要であった。retrospectiveに同一例の以前の写真と比較読影可能であった群では, 過半数の例で陰影が以前より認められたが, 陳旧性炎症巣などとして放置または抗結核治療をされていた。

確診方法として, 径2 cmより大きい例ではX線透視下に, 経気管支鏡的末梢擦過や, 経皮的肺針生検による細胞診が行なわれ, 前者で92%, 後者で73%の術前診断率が得られ, 擦過陰性, 針生検陽性が3例にみられた。また肺野型肺癌であっても, 喀痰細胞診で腺癌のうち18%に, 扁平上皮癌のうち57%に陽性例が認められた。

一方, 径2 cm以下の小型陰影では, ゼロトモグラムで38例の肺癌の術前診断を行ない, 70%の診断率を得た。小型すぎて正切像の得られない例, 胸膜直下の末梢肺病巣で, 周囲肺の気管支血管影との関係の描出されない例などは質的診断不能であった。ゼロトモグラムでは, 病理肉眼所見と酷似した像を得られ, 原発巣の性状については辺縁明瞭, 分葉状, 血管気管支を巻き込む所でのノッチングを示す充実性腫瘍の例と, 辺縁不明瞭で, 病巣内に細気管支透亮像を有する比較的淡い集束像の例とに大別され, 前者は組織学的に扁平上皮癌, 低分化腺癌, 大細胞癌, 粘液産生分化型腺癌が含まれ, 後者は分化型腺癌が大部分であった。径2 cm以下の例では, 術前診断率は末梢擦過法で75%, 肺針生検で74%で, 擦過陰性, 針生検陽性が3例にみられた。喀痰細胞診は全例陰性であった。また切除病理にて, 径2 cm以下の小型癌の20%は縦隔リンパ節転移陽性であった。

〔結語〕 当院切除例の肺野型肺癌の術前X線像, 術前確診方法等につき考察を加えた。今後は径2 cm以下の小型陰影をより多く発見し, 放置することなく確診をつけることが最も重要な早期肺野型肺癌診断の方策と考えられる。このため, 集検, 一般診療をとわず, 同一人の写真につき, retrospectiveな比較読影を常に心がけ, 疑わしきは精査という態度が必要である。また, このような読影システムの完備には, 近年普及しつつあるDigital Radiographyなどの新しいME機器も積極的に利用されたいと思われる。

2. 肺野孤立性陰影の鑑別診断—主として肺結核診断の立場から—

(国療近畿中央病) 荒井六郎・山本益也・児玉長久・鶴田正司・古瀬清行・沢村猷児

〔目的〕 国立療養所近畿中央病院は, 呼吸器疾患および循環器疾患の胸部疾患地方基幹施設である。当院の昭和57年1月から昭和59年10月までの2年10ヵ月間の外来初診患者数は7,107名で, うち肺結核は1,845例, 肺癌は781例, 転移性肺腫瘍は83例, 肺良性腫瘍5例, 肺炎340例, 他の呼吸器疾患1,962例, 循環器はじめ呼吸器以外の疾患2,090例であった。呼吸器疾患5,017例の中で, 胸部X線写真上肺野孤立性陰影を呈した症例について, 昭和57年1月から昭和59年4月まではretrospectiveに, 昭和59年5月以降はprospectiveに最終診断に至るまでの検査成績を検討した。特に“肺野孤立性陰影を呈する肺結核の診断”の立場からの検討を中心とした。

〔対象と方法〕 今回の検討にあたって, 肺野孤立性陰影を次の6条件を満たすものと定義した。①単発性, ②長径6 cm以下, ③辺縁が判読可能, その性状は不問, ④石灰化, 空洞, 衛星病巣は不問, ⑤肺門・縦隔リンパ節腫大を伴わない, ⑥気管支鏡所見正常。これら6条件を満たす症例は, 肺結核1,845例中102例(6%), 肺癌781例中174例(22%), 転移性肺腫瘍83例中10例(12%), 肺良性腫瘍5例中5例(100%), 肺炎340例中36例(11%), 確定診断不明を含むその他41例, 計345例でこれらを検討対象とした。最終診断に至るまでの過程は, 胸部単純・断層X線像の解析, 過去の胸部X線写真との対比, 喀痰検査, CT検査(CT値測定), 気管支鏡下擦過検査, 気管支鏡下肺生検, 経皮的穿刺肺生検の順である。昭和59年5月以降はこれら検査を標準化し, prospective studyを行なった。肺結核と肺癌の鑑別法を中心に, これら検査の有用性の評価を試みた。

〔結果〕 肺結核と肺癌を対比しながら述べる。

肺結核102例中男78例, 女24例, 平均年齢は50.8±14.5歳であった。肺癌174例中男121例, 女53例, 平均年齢は63.4±10.7歳であった。

X線像の解析では, 肺野孤立性陰影の占拠部位は, 左右両上葉に多く, 両上葉合計は肺結核68例(67%), 肺癌105例(60%)であった。病巣分布は両者間に差は認められず, わずかに肺底区を占める肺結核例が癌に比し少ないように思われた。腫瘍径の比較では, 肺結核では3 cm以下のものが77例(75%)と多く, 肺癌では3 cm以下は68例(39%)と少なかった。石灰化像は肺結核で18例(18%)に見られたが, 肺癌で石灰化像を認めるものはなかった。衛星病巣は肺結核で45例(44%)と高頻度に認められたが, 肺癌では見られなかった。空洞は肺結核で33例(32%), 肺癌18例(11%)と

肺結核に多かったが、空洞の性状は両者の鑑別に有用ではなかった。胸膜嵌入は肺結核51例(50%)、肺癌137例(79%)と肺癌に多く認められた。CT値測定は86例に施行され、CT値140以上を示す肺癌は46例中0例であり、肺結核では40例中15例(38%)であった。高いCT値を示す症例の中に肺結核以外の疾患が含まれる可能性もあるが、少なくとも肺癌を否定する根拠の一つとなりうるように思われた。

喀痰および生検の成績は、肺癌174例中172例(99%)に癌細胞が検出されたが、肺結核102例中結核菌の証明された症例は37例(36%)にすぎず、低い検出率であり、気管支鏡下肺生検による組織診で肺結核と診断されたのは27例中2例(7%)にすぎなかった。

〔まとめ〕肺野孤立性陰影を呈する疾患のうち、肺癌に対する確定診断法の進歩は目を見張るばかりである。しかし、非癌疾患、特に肺結核の確定診断は、結核菌検出率は低く、組織診断も困難であり、まだ未解決な課題である。無用な試験開胸をすることなく、より信頼性の高い肺結核確定診断法の確立が求められていると言えよう。

3. 生化学的パラメーターによる胸水の診断

(名古屋市立大2内) 森下宗彦

結核と肺癌は胸水を呈する二大疾患である。近年の診断技術の進歩により胸水の原因の診断率は向上したものの、鑑別診断に困難を感じる場合は少なくない。それで、比較的容易に採取できる胸水について得られているいくつかの生化学的パラメーターを組み合わせることにより、より正確に胸水の原因を診断しようと試みた。

〔対象〕対象は胸膜生検、胸水細胞診、胸水培養あるいは剖検により確定診断のついた胸水貯留例104例である。このうち、前半の53例を診断基準設定のための群とし、後半の51例を診断基準の検定のための群とした。

〔方法〕測定した生化学的パラメーターは、carcinoembryonic antigen (CEA), Adenosine deaminase (ADA), immunosuppressive acidic protein (IAP), Tissue polypeptide antigen (TPA), Ferritin, α -2-HS glycoprotein (AHSG), Lysozyme (LZM) である。

各パラメーターごとに cut off level を設定し、それ以上あるいは、それ以下のものを悪性胸水に対して陽性として、パラメーターの陽性数と診断との関係を検討した。

更に、重回帰分析を行なった。即ち、基準設定群の各パラメーターの値と疾患との間で重回帰分析を行ない、得られた回帰式を基準検定群に適用し、score を求め、この score と診断との関係を検討した。score が正のものは癌性と、score が負のものは結核性と判断される。

これらの知見をコンピュータ診断支援システムで

ある SHELP のプログラムに設定してコンピュータ診断支援を試みた。

〔成績〕それぞれのパラメーターの悪性胸水診断のための cut off level は、次のように設定した。ADA は 40U/l 以下を、CEA は 5 ng/ml 以上を、IAP は 600 μ g/ml 以下を、TPA は 900u/l 以上を、AHSG は 30mg/dl 以下を、LZM は 5 μ g/ml 以下を、Ferritin は 1,000ng/ml 以上を悪性胸水に対して陽性とした。

以上の各パラメーターの単独での悪性胸水あるいは肺癌性胸水に対する感受性と特異性は充分なものではなかった。それで、各パラメーターを組み合わせることにより、鑑別の精度をあげることができるかどうかを検討した。7項目の組合せで、3項目以上陽性を悪性と判定すれば結核性胸水と悪性胸水とは鑑別可能と考えられた。臨床では ADA, CEA, IAP, TPA の4項目の組合せが最も実用的と考えられたが、ADA, CEA, (IAP) の2項目あるいは3項目の組合せでも補助診断として有用と考えられる。しかし、いずれの組合せでも悪性胸水と結核以外の良性胸水とは鑑別は困難であった。

重回帰分析により肺癌性胸水と結核性胸水との鑑別を試みた。7項目での鑑別の精度は充分ではないので、寄与度を表していると考えられる T-value の小さい項目を順に省いて検討したところ、4項目以下の組合せで鑑別の精度が良くなった。実用上は ADA, IAP の2項目でも充分と考えられるが、鑑別精度の上からは ADA, IAP, CEA の3項目、またはこれに AHSG を加えた4項目が望ましい。次に、悪性胸水と良性胸水との鑑別を同様にして試みた。しかし、症例数の少ないこともあり、鑑別の精度は満足できるものではなかった。

上述した結果をコンピュータ診断支援システムである SHELP に適用し、実地臨床での有用性を検討した。上述したパラメーターと胸水の総蛋白量を入力し、その他の臨床情報はまったく省いて、肺癌性胸水および結核性胸水の症例で鑑別診断の能力について検討した。肺癌では誤診例は38例中3例7.9%であり、結核の誤診例は26例中1例3.8%であった。これらの生化学的パラメーターを SHELP に組み込むことは有用であると考えられる。

〔結語〕胸水の鑑別診断の補助として生化学的パラメーターが有用と考えられた。

発言 1. 集検の立場から

(山形県立成人病センター) 山本二三子

演者は日常診療のほかに、関係者とともに昭和51年来、山形県下住民約30万名を対象として肺結核検診に組み込んだ形で肺癌検診を行ってきた。読影体制はダブルチェック方式である。

肺癌の早期発見は日常診療と集検とを問わず、最初に胸部X線写真をみた者が異常所見をチェックするかもしれないかできることが多い。

まず、X線写真は比較的高電圧(12kvp前後)とし、胸郭が全部入るように撮る。次に肺門部二次変化像発見のためには肺門部肺血管影の分析に慣れること、肺野の小さい病変はよく注意して読むことが大切である。

これまで、約1,000例近い肺癌の胸部X線写真を観察すると、発見しにくいものや他疾患と誤りやすいものにはいくつかのパターンがあった。まず、病巣の大きさが小さいもの、X線透過度の少ないもの(淡いもの)は、異常なしと判断されることがある。次に病巣の辺縁が比較的是っきりしているもの、丸いもの、逆にボケ像に近く周辺が不整形なもの、それぞれ結核腫や良性腫瘍、あるいは炎症や限局性の胸水などと読まれることがある。一方、病巣の位置が心臓、肺血管、肋骨、横隔膜等に重なってしまうもの、あるいは胸郭の辺縁に位置するものは見落とされることがある。また、慢性呼吸器疾患に癌が合併すると、もとの疾患が再発・増悪したと考えがちである。

以上から、肺癌発見のために肺癌のX線学的分類とは別に、肺癌発見のための分類、つまりチェックポイントを落とさないようにするための分類や読み方を考えてみた。

さて、肺野癌は直径何cmからチェックできるであろうか。現在のX線写真では直径1cm以上を見落としてはならないと考えている。そして、異常所見をチェックしても確診が得られない時、集検や臨床の場でどうするか、上記に関して自験例を示しながら考察を加えて述べてゆきたい。

発言2. 実地医家の立場から

(富士見診療所) 濱名正太郎

人口約170,000人の鎌倉市内にある医師1人の無床診療所において、昭和37年3月開設以来昭和59年12月までの22年9ヵ月間に外来受診の新患は約22,000人であって、この中に悪性新生物の患者が255例あり、原発性肺癌は56例、治療を行なった肺結核は170例であった。

肺結核と誤診して治療を行ない肺癌を進行させた症例はないが、経過をみたため病巣を増大させた症例がある。肺結核の既往を有する肺癌は多く、陳旧結核巣の肺野に出現してくる肺癌や、活動性肺結核に合併している肺癌の鑑別は困難なことが多い。また初発してくる肺癌でも肺結核でも比較的小さい孤立巣の診断は困難なことが多い。非活動性肺結核巣を有する症例は、日常診療の場において極めて頻度が高く、肺癌との鑑別に常に意を用いる必要がある。

X線読影にあたってすべての症例に長時間をかけて

分析を行なっているわけにはいかないので、短時間の間に見落としのない読影が必要である。このため肺区域読影を加味した迅速読影を行なっている。

比較読影は極めて重要で、開設以来の全胸部X線写真を別室に保管し、これを用に応じて診療所職員が誰でも2~3分の短時間に抽出できるようにしてある。比較読影法は天文学的観測手法を用いて正確な解剖学的分析が必要である。両疾患におけるX線学的所見の多くはオーバーラップし、例えば肺結核の広範空洞型や石灰巣を有する治癒型などを除外すれば、多くが鑑別の対象となる。この中でも最も鑑別困難な症例を提示し、その対策の実際について述べる。

診療所レベルでの鑑別に断層写真の駆使は極めて有用で、鑑別の手がかりを得ることが多く、比較読影上その保存も重要な意味がある。

実地医家における孤独の診断は、誤診上極めて不利である。鎌倉市医師会では昭和49年3月より10年9ヵ月にわたって月例早期肺癌研究会を続け、日常診療の場における自験症例を提示し討論し合っている。集団検診の5~10倍の肺癌症例が発見されている市内の診療所や病院の症例を重視し、昭和59年度より合同読影会に提出した肺癌リスク症例に市の予算を投入して一般診療の場にグループ・プラクティスの手法を導入している。また集団検診も同じ読影会で併行して行なっている。

鑑別困難な肺野癌に喀痰細胞診は多くは無力であると考えられているが、成功した症例もある。昭和53年7月より59年12月までの6年5ヵ月間に行なった被検者約400例の成績を述べる。

また鑑別困難な肺門癌に対し、主として内腔観察のみを行なう一次診断としての気管支ファイバースコープは、昭和56年4月より59年12月までの3年9ヵ月間にわたって行なった約130例についても言及する。

発言3. 胸腔鏡検査

(札幌医大3内・北海道勤医協中央病) 本田哲史

胸水疾患の診断方法としては、胸水穿刺による細菌学的検査、細胞診検査、生化学的検査が多用されており、盲目的な胸膜生検を実施している施設もあるが、その診断率は未だ満足すべき結果を得ていない。

胸腔鏡検査は1910年 Jacobaeusにより始められ、肺結核の胸膜癒着焼灼術として発達してきた。武野はフレキシブル胸腔鏡を開始し、自然気胸の治療に応用している。

当院では1980年に町田製の硬性胸腔鏡を導入し、独自に開発した扁平型フレキシブル胸腔鏡、生検用胸腔鏡を用い、1984年11月までに173例の胸腔鏡検査を施行した。

胸水疾患は40例、全例に結核菌検査、細胞診検査を施行した。結核菌陽性は1例、細胞診陽性は13例である。胸腔鏡下生検は36例に施行した。病理学的、臨床的に診断された癌性胸膜炎12例、結核性胸膜炎10例、非癌性非結核性胸膜炎18例について報告する。

癌性胸膜炎12例中、胸水細胞診陽性10例、陰性2例である。胸水細胞診陽性10例を含めて胸腔鏡下生検で全例癌性胸膜炎と診断されたが、胸水細胞診と胸腔鏡下生検で組織型の一致したのは8例、胸水細胞診で腺癌と判定された2例は、胸腔鏡下生検で扁平上皮癌、大細胞癌であった。

結核性胸膜炎10例中、胸水結核菌陽性は1例のみである。胸腔鏡下生検では胸水結核菌陽性1例を含め8例が病理学的に結核性胸膜炎と診断された。2例は胸水検査、胸腔鏡検査でも結核性胸膜炎と診断できず、臨床的に結核性胸膜炎と診断した。

非癌性非結核性胸膜炎と診断されたものは18例、胸水結核菌検査は全例陰性であった。

胸水細胞診陽性であったのは3例であるがいずれも胸腔鏡下生検にて病理学的に癌性胸膜炎は否定され、剖検および臨床経過で確認された。

悪性腫瘍に合併した胸水貯留は17例、胸水細胞診、胸腔鏡下生検とも癌性胸膜炎と診断されたのは10例、2例は胸水細胞診陰性、胸腔鏡下生検陽性である。胸水細胞診、胸腔鏡下生検とも陰性であった5例は、剖検および手術時に癌性胸膜炎は否定された。

胸腔鏡下生検が胸水検査に比較し有効であった症例は、胸水細胞診陰性であった癌性胸膜炎2例、胸水細胞診で悪性細胞を証明し癌性胸膜炎を疑われ、胸腔鏡下生検で非癌性非結核性胸膜炎と診断された3例、胸水結核菌陰性で結核病変を生検できた結核性胸膜炎7例である。

胸腔鏡検査は手技的にも簡単であり、侵襲も少なく、合併症もほとんどない。胸水除去による症状の改善も得られ、胸水疾患の診断方法として有用であるばかりでなく、胸膜病変の把握ができ治療方針の決定に役立つ。胸水細胞診断は他に比較して難しく、悪性細胞が証明されても原発巣の組織診断がついていない例では積極的に実施すべき検査法であり、びまん性肺疾患、末梢発生肺癌、縦隔腫瘍の診断にも有効な検査法である。

シンポジウム III

ピラジナマイドをめぐる最近の話題

[4月7日(日) 14:00~16:00 A会場]

座長 (国療東京病)長 澤 誠 司
(国療大牟田病)篠 田 厚

ピラジナマイドの再検討

座長 長澤誠司
篠田 厚

ピラジナマイド(PZA)は1952年に合成された抗結核薬で、当初INHとの併用は、動物実験ではeradictiveであり、臨床的にも優れた薬剤であるとの報告もあって、注目を浴びた。試験管内では酸性培地ではじめて抗菌力を発揮(pH5.5で最強)することが確かめられ、単球中や炎症性壊死巣のpHが低いことから、これらの環境中の菌に有効とみなされた。その後の内外のあまたの研究もINHとPZAの併用はeradictiveではないが優れていることを証明したが、PZAは胃腸障害、肝障害、関節痛などの副作用があり、殊に肝毒性は無視しえず、既存のSM、INH、PAS、TB₁の組合せ治療が長期使用に耐えて十分の効果をあげることが判明する一方、後続の抗結核剤の出現も手伝って、PZAはその副作用のために一時期忘れ去られた感があった。

RFPが登場して再び短期治療に取り組んだイギリスの医学評議会は第一次東アフリカの研究(1972年)を皮切りに、PZAを含んだ化療方式では再排菌が低率で化療期間を一層短縮できる臨床成績を次々に発表し、基礎実験の結果と併せて、細胞内菌を殺すPZAを、分裂静止菌にも殺菌作用の強いRFPと並んで滅菌的薬剤として高く評価している。1950年代の使用量(40~50mg/kg)より少量使用(25~35mg/kg)の今日では副作用も少なく、治療初期にPZAを加える化療方式が肺結核治療の主流になりつつある。

我が国では、PZAは抗菌力がさほど強くない上に副作用が多いという昔の評価から抜けきれず、今日でも殆んど使用されていない。諸外国の現状に鑑み、PZAを再検討しようという本シンポジウムは、誠に時宜を得たものである。基礎、臨床の分野でご活躍の5人の先生方お願いした。

1. 試験管内抗菌力に影響する諸因子の検討

(国療南京都病) 池田宣昭
(京都大胸部研内I) 李 啓充

今日の結核化学療法におけるPZAの役割はいかにあるべきかについて、最近議論が活発となってきた。諸外国の短期化学療法ではその滅菌の効果が重要視されているが、一方我が国の臨床では必ずしも多用されている抗結核薬とはいいがたい現状である。数多くの抗結核薬を手中にした今日、我が国における最善の結核化学療法はいかにあるべきかの観点から、PZAの存在価値を試験管内抗菌力の面から検討したので報告する。

試験管内実験的に薬剤の性能を比較する場合、私どもは次のような要素を考えている。即ち実験条件としてはA)薬剤作用時間(長短)、B)薬剤作用方法(連続、間欠等)、C)薬剤作用環境(pH、発育に不適当な条件等)、更に成績判定時期として、D)発育阻止効果、E)殺菌効果などである。

PZAはpHが低くないと十分な抗菌力を発揮しないということは、多くの研究者の一致して認めるところである。私どもの成績でも、10%血清加キルヒナー液体培地の場合、pH6.5ではMIC500 γ /ml、MSC>1000 γ /mlであるが、pH5.5ではMIC15.6 γ /ml、MSC62.5 γ /mlである。この事実は、pHが低い環境と考えられる細胞内においてのみ有効であろうとの説に連なるものである。

一方、酸素分圧が低く、炭酸ガス分圧の高い環境では、抗菌力はどう変化するであろうか。液体培地上の空気を炭酸ガスで置換した実験成績がある。その際、偶然ではあるが、炭酸ガス流入開始3時間後から薬剤作用実験終了までpHは5.5であった。この環境では1、10、100および1,000 γ /mlのPZAは不完全ながら一定の殺菌効果を示した。

更に、結核菌に薬剤を作用させる場合の発育に不適当な環境の一つとして、私どもは25 $^{\circ}$ C、4 $^{\circ}$ Cという低温を設定した。この場合、抗結核薬はRFPを除いて殆んど抗菌力を示さなくなる。PZAもその例外ではなかった。即ち発育の極めて遅い、または止まった菌には

効かなかったことになる。この成績に比し、炭酸ガス流入下での成績は、菌発育が遅くなるにもかかわらず一定の抗菌力を発揮する点で興味深いものがある。

INH, RFP および EB との 2 者併用時の抗菌力では、37℃ および低温下ともに併用効果は殆んどみられず、逆に pH6.5 で作用温度 37℃ の場合、PZA—INH, PZA—EB の組合せで、殺菌効果に限り、一部拮抗作用を認めた。しかし pH5.5 ではこの拮抗現象は消失した。この成績は、殺菌効果を発揮せず、しかも発育になんらかの障害をもたらす薬剤は、併用した他剤の殺菌効果を弱める可能性があることを示唆するものと考ええる。同様の現象は PAS—INH の成績にもみられるものである。

INH・RFP との 3 者併用時でも、成績は基本的には INH, RFP との 2 者併用時と同様であった。即ち 37℃ でも低温下でも、PZA の併用効果を認めなかった。

さて、PZA は細胞内結核菌に抗菌力をもつのであろうか。この問題に対する一つの検討を試みた。即ち、マウスの腹腔マクロファージに H37Rv 株を貪食させ、細胞の培養を続けながら PZA の抗菌力を検討した。PZA の濃度は 20, 50, 100 γ /ml としたが、いずれの場合も菌の発育を阻止できなかった。

in vitro の成績からの臨床的な推測は慎重に行なわれべきであるが、前述の成績から考える場合、PZA の存在価値があるとすればどのような場合であろうか。それは、結核菌が pH5.5 以下の環境に存在し、しかもいわゆる完全な persister ではなく、ある程度以上の代謝が行なわれている時ではなかろうか。この推測から一つのモデル実験として、マウス腹腔マクロファージ中の結核菌に PZA を作用させてみたが、今回の実験系では無効であった。今後、更に検討を要する問題であろうと考える。

2. 試験管内での PZA による結核菌の超微形態変化

(東北大抗研内) 有路文雄

演者らは、先きに各種抗結核剤による結核菌の超微形態変化について報告しているが、PZA についてはまだその検索を行なっていなかった。今回 PZA による結核菌の超微形態変化について観察を行なったので、他の抗結核剤と比較しながらその結果を報告する。

〔材料および方法〕 用いた菌株は人型結核菌 H37Ra である。PZA は中性では作用しがたく、pH5.0～5.5 の酸性条件で作用する。pH7.0 の Dubos 培地内でこの菌に十分な殺菌効果を期待するには PZA 1,000 μ g/ml 以上を要し、また pH5.5 ではおよそ 100 μ g/ml 以上を要した。Dubos 培地に 7 日間培養した菌を遠心集菌し、① PZA 1,000 μ g/ml および 3,000 μ g/ml を含む pH7.0 の Dubos 培地、② 100 μ g/ml および 300 μ g/ml を含む pH5.5 の Dubos 培地に菌を植え変え（菌量約 0.3mg/

ml）、37℃ で 24 時間および 60 時間菌を浸漬し、それぞれの時点で集菌、洗浄後 1% OsO₄ で固定、0.5% 酢酸ウランで 2 時間処理後エタノール系列で脱水、エポンド包埋し、超薄切片の電顕観察を行なった。

〔結果〕 pH7.0 の Dubos 培地で 1,000 μ g/ml および 3000 μ g/ml の PZA を作用させた菌では、両者間に若干程度の差はあるにせよ本質的な差はなく、即ち 24 時間作用菌で目立ったことは、細胞質内に一層の膜に包まれ、内部に less dense な物を含む vesicle が多数観察されたことで、更に 60 時間後に観察したものでは、この vesicle の部が空胞様に変化し、細胞質内に一層の膜に包まれた多数の空胞が際立って観察された。なお、メソゾームは未熟で小さな構造を示し、あるいは破壊像を示す場合がみられたが、細胞質膜、細胞壁には認むべき変化は観察されなかった。核質も 24 時間作用菌ではこれと言って際立った変化はみられなかった。60 時間作用菌ではやや核質の減少があるように思えたが、超薄切片像での観察であり、核質の減少があったかどうか定量的なことは確かなものではない。今後の検討が必要である。

また、pH5.5 の Dubos 培地で 100 μ g/ml、300 μ g/ml の PZA を作用させた菌でも、中性の Dubos 培地で高濃度の PZA を作用させた前者の場合と基本的な変化は全く同じで、24 時間作用菌では細胞質内に多数の vesicle が生じ、やがて 60 時間作用菌ではこの部位が空胞化し、細胞質内に多数の空胞が観察された。メソゾームの変化も前者同様であった。

なお、対照として PZA を含まぬ酸性培地での菌は発育が悪く、形態上隔壁形式やメソゾームの形成は不良であるが、PZA 作用菌でみられたような細胞質内の空胞形成はみられなかった。

〔考察〕 SM, KM 等アミノ配糖体では、細胞質が coarse になり、やがて細胞質内に dense body が生じ、これが細胞膜に包まれて空胞化してゆく過程がみられている。また RFP では、細胞質が loose になり、細胞質全体が大きく空胞化してゆく。CS では勿論、細胞壁、特にペプチドグリカン層の断裂破壊が特徴的である。また INH, EB では核内に vesicle の出現、更には空胞化が生じ、核質の減少が著明であった。PZA ではアミノ配糖体や RFP と同様細胞質内に顕著な変化を来すが、その様式は全く異なるもので、従来観察してきた各種抗結核剤とは明らかに異なる特異な超微形態変化を示すことが明らかとなった。

なお、菌膜や核質にもなんらかの変化が起こっているかもしれないが、超薄切片像上この点必ずしも明らかではなかった。また、菌体表層の粘液層についても観察する必要があるが、このためには特殊染色法も必要で、今後の課題と言えよう。

3. 実験的マウス結核症における PZA の投与効果

(国立予研細胞免疫) 近藤瑩子

PZA の効果の再検討ということで、基礎研究者の立場で本シンポジウムに参加した。1956年、McCune らはマウス実験結核症における PZA と INH との併用効果について顕著な成績を発表したが、これは PZA を飼料に 2% の割に混じて連日与えており、1 匹 1 日当り 4,000mg/kg の量に達する。RFP による治療が確立する以前のことであった。肝障害を副作用とする PZA が我が国でも再度関心を呼び起こしたのは、主として開発途上国において得られた成績が Fox らによって紹介され、一次抗結核剤との併用によって殺菌効果を増強することがその説明とされたためである。しかし、先進国においては PZA はかならずしも積極的に使用されることなく、我が国ではそうした臨床効果を支持するほどの動物実験成績は、豊原によって示されたのみで殆んど得られていない。このシンポジウムにおいて私は、RFP との併用効果の検討を中心として、その中であらためて PZA の意義を再考慮した。

動物は ddY マウスで、生残日数の比較のためにはマウス体内での分裂増殖力の強い牛型 Ravenel 株を、また臓器内の菌数の消長を追求するためには H37Rv-R-KM 株のそれぞれソートン培養菌を用いた。1 日当り RFP は 0.5mg, PZA は朝夕 2 mg ずつを経口的に、INH は 0.2mg を皮下に投与した。また、特に PZA の持続生残菌に対する効果の観察を目的とするため、BCG 感作マウスに H37Rv-R-KM を接種し、肺と脾において一定菌数の維持される場合を検討した。

肺において、対数増殖期、あるいは持続生残の感染のいずれにおいても PZA は RFP との併用効果を発揮した。しかし RFP—INH 併用の効果には及ばない。また獲得免疫によって菌の増殖阻止を殊に受けやすい脾においては、INH 単独あるいは INH—PZA は殆んど菌に作用しないが、RFP 単独、更に RFP—PZA の効果は顕著であった。

ところで、私どもの数回の実験において、特に気懸りな点として、投与の時期、投与量によって逆に感染の増悪がしばしば観察されたことである。また、個体差が大きい。つまり、PZA は INH—RFP を中心とした治療の感染菌根絶のための附加薬であって、その効果を RFP と同列にあげることはできない。Grosset らは PZA の細胞内における効果を強調しているが、これは細胞内というよりむしろ食胞内というべきであろう。Myrvik らの形態学的な研究では、正常家兎の肺胞マクロファージに取り込まれた有毒菌は食胞膜を壊して細胞質内に存在し、免疫動物に由来した細胞内では殆んど菌は食胞内にみられるという。試験管内の実験で Dickinson と Mitchison は中性で増殖の速い環境では

PZA は作用せず、酸性環境で分裂増殖の遅い菌に対しては活性のあることを指摘しているが、今回の私どもの実験成績からみても、PZA はおそらく pH の酸性の食胞内の菌に対して作用するが、分裂増殖の盛んな環境に存在する菌に対しては効果はあげにくいものと思われる。

4. Pyrazinamide の臨床効果—国療化研の成績を中心に

(国療大牟田病) 石橋凡雄

PZA は、1950年代、結核菌に対して乾酪質内やマクロファージ内のような酸性環境において殺菌性抗菌力を示すことから、特に米国において注目された薬剤である。しかし日本においては、臨床における副作用の高頻度と、その臨床効果が PAS と同程度であることから、あまり使用されていなかった。1970年代後半より、Fox らは PZA の滅菌作用を強調し、PZA は再び注目されて、短期化療における PZA の意義が評価されている。

国療化研においても、1979年以降、PZA を含む初期強化短期化療の比較対照試験を検討してきた。国療化研は、国立療養所という比較的均質な病院群の共同研究班であるので、各種 regimen の臨床効果の historical な比較もある程度可能と思われる。

この演題では、昭和58年度より始まった PZA を加えた療法（第26次研究）の解析を主とし、過去の研究とも比較して述べたい。この26次研究においては、初回入院患者数の減少のため比較試験ではなく、EB（または SM）・INH・RFP・PZA 毎日 2 ヶ月→EB・INH・RFP の単独療法のみであり、主たる目的は副作用の解析と短期化療の推進である。治療期間は培養陰性化後 6 ヶ月の治療で終了する個別化方式をとっている。対象患者は初回入院時塗抹 G III 号以上か、明らかな空洞を認めるものとした。本研究の登録患者数は 228 例であり、そのうち臨床評価例 148 例、脱落除外例 80 例であった。PZA の副作用検討は 217 例で行なった。臨床評価例 148 例中、短期治療終了者は 104 例（70%）であり、治療延長例は 44 例であった。脱落除外例の内訳をみると、糖尿病 8 例、INH・RFP どちらかに耐性例 5 例、非定型抗酸菌症 10 例（登録総数の 4.4%）、入院時培養陰性例 16 例、早期死亡 5 例、副作用による中断・変更例 36 例（登録総数の 15.8%）であった。治療効果を塗抹陰性化率でみると、治療開始 2 ヶ月で 64.5%、6 ヶ月 97.6%、7 ヶ月 100% である。培養陰性化率は 2 ヶ月 80.4%、6 ヶ月 100% と期待に沿うものであった。また短期化療終了者 104 例中、36 例が 6 ヶ月以上経過観察されているが、再排菌例は治療終了後 4 ヶ月目に 1 例に認められている。また治療延長例 44 例中に、治療中にもかかわらず 1 例が 10 ヶ月目に再排菌、1 例において縦隔肋膜に結核性肉芽腫（手術、組織検査）が新しく発生して

いる。副作用検討例217例中、副作用、検査値異常を認めた症例は55例(25.3%)である。原因がPZAによるか極めて疑しい副作用項目をあげると、肝障害(GOT、GPT異常)24例(11.1%)、関節痛(痛風1例を含む)9例(4.1%)、皮疹9例、発熱5例、胃腸障害4例、BUN上昇、好酸球増加各1例であった。尿酸値は測定された症例では大部分が一過性の高値を示した。一方、PZA以外の薬剤による副作用は、肝障害5例、皮疹5例、発熱4例、聴力異常2例、視力異常1例、好酸球増多1例であった。この研究においては、PZA使用期間が初期2ヵ月間と短かったためか、副作用発現率は全般的に低い結果であった。

5. PZAを加えた初期強化短期療法

(大阪府立羽曳野病) 鈴木 孝

SM・INH・RFP毎日投与の初期治療を更に強化する目的で、治療開始当初2ヵ月間PZAを加えた短期化学療法を行なった。その治療中の経過ならびに治療終了後4年までの遠隔成績を報告する。

〔研究対象および方法〕 本研究は昭和54年10月より開始した。対象症例は菌陽性の初回治療患者で、男127例、女37例、計164例である。治療方法は、3ヵ月間のSM0.75g～1.0g・INH0.4g・RFP0.45g毎日投与に更に治療開始当初の2ヵ月間はPZA1.5gを加えた。4ヵ月目からの処方治療1ヵ月目の成績により決定し、培養陽性例はSM週2回・INH・RFP毎日を3ヵ月間続け、その後はINH・RFP毎日を3ヵ月間行ない、培養陰性例はSMをやめINH・RFPを6ヵ月間続け、両治療群とも9ヵ月間で治療を終了した。なお、SM使用困難な症例はSMの代わりにEBを用いることとした。総治療対象164例中、治療開始当初2ヵ月以内にPZAの副作用による脱落23例を除いた141例について、治療中の経過を検討した。その背景因子は、男116例(82.3%)であり、年齢別では39歳以下のもの66例(47%)であった。病巣の拡がり3のもの31例(22%)、有空洞125例(89%)であり、治療開始前の喀痰中結核菌は培養+++以上のものが、109例(77.3%)を占めていた。

〔治療成績〕 ①SM・INH・RFPにPZAを加えた対象141例では、全例が治療3ヵ月までに喀痰中の結核菌は培養陰性化し、治療2ヵ月目の培養陰性化率は95%であって、SM・INH・RFPの第1次研究の87.3%、第2次研究の82.1%に比して優れていた。治療2ヵ月目の培養陰性化率の差は、治療前培養++以下のものよりも、培養+++以上の排菌量の多いものにおいてより明らかであり、培養+++以上のものではSM・INH・RFPの第1次研究の78.6%、第2次研究の74.5%に比して、今回のPZAを加えた治療例では93.6%となっており、PZAを加えた処方と加えない処方との間には有意差がみられている。

②PZAの副作用による脱落23例を除いた141例のうち、治療開始7ヵ月目以降の脱落は30例であるが、その内訳は規定の9ヵ月以上の治療延長が12例であり、そのほか治療中絶5例、退院後の消息不明8例、遠隔地転居4例、結核外死亡1例であった。

〔治療終了後の経過〕 昭和59年11月現在で、規定の9ヵ月治療を終了し、その後の経過を観察しているものは105例である(現在治療中のもの6例を除く)。そのうち、再排菌が認められたものは治療終了後4ヵ月目にみられた1例のみであった。そのほか再排菌は認められなかったが、25歳の女性で治療終了3年6ヵ月後にX線所見の悪化を認め、現在再入院の上、治療を続けている。

〔PZAの副作用〕 PZAの副作用によるPZAの中止例は23例(14%)であった。その内訳は関節痛6例、悪心・嘔吐5例、肝機能障害4例、発疹3例、その他5例であった。PZA使用中のPZAによる副作用については、今回の対象症例のほか、再治療例をも含めて報告する。

なお、治療中および治療終了後のX線所見の推移、特に治療終了時の空洞残存例のその後の経過については検討中である。

〔結論〕 以上の臨床成績よりみて、初回治療菌陽性例に治療当初2ヵ月間PZAを加える処方是有用なものと考ええる。

会 長 講 演

日本胸部疾患学会との合同招請講演

会 長 講 演

〔4月7日(日) 11:20~11:40 A会場〕

座長 (名古屋大名誉教授) 日 比 野 進

我が国における非定型抗酸菌症の現状

名古屋市大 山 本 正 彦

我が国における非定型抗酸菌症の臨床像は、本症の最初の組織的研究であった恩師日比野進先生の第37回(昭和37年)本学会総会における特別講演「日本における非定型抗酸菌排出患者について」によってその大要が明らかにされ、以後第47回および第54回の本学会総会におけるシンポジウム、更には国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の昭和43年以来的組織的、且つ精力的研究、非定型抗酸菌症研究協議会の活動により多くの成果が加えられ、国際的にも最高のレベルに至っている。

本講演では上記の研究の成果を踏まえて、我が国における本症の現状を昭和37年当時と比較してその問題点を明らかにしたい。

1. 結核の減少による本症の相対的増加

昭和37年当時稀な疾患とされた本症は、結核の減少により相対的に増加し、その結核病床を占める率は昭和40年頃の0.5%から昭和57年には8.6%(国療共同研究班)となり、慢性排菌例中に占める本症の率は更に高く、本症は今後の結核行政の大きな問題となると思われる。

2. 管理検診における本菌排菌の問題

結核管理検診において発見される抗酸菌中の本菌の率は60%を超えており、結核悪化との鑑別あるいは二次的な本症発症との関連で問題を投げ掛けている。

3. 患者の老齢化

昭和37年当時も高年者の多かった本症患者は近年益々高齢化し、昭和58年には平均64歳に達している。

4. 菌種の多様化と経年的変化

昭和37年までに日比野・山本により集められた本症33例の内訳は、肺疾患29例〔後日 *M. kansasii* 1, *M. scrofulaceum* 8, *M. avium* - *intracellulare* (*M. intra.*) 19, *M. chelonae* 1 と同定) 肺外疾患4例で比較的 *M. scrofulaceum* が多いとされた。その後、*M. scrofulaceum* は減少し、*M. intra.* が90%以上を占め、残りは *M. kansasii* の時代が続いたが、数年前からは *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. nonchromogenicum* など多彩な菌種による症例が次々と報

告され、本症は多様化しつつある(国療共同研究班)。また、以前は東京付近に集中していた *M. kansasii* も全国各地で見られ、国療近畿中央病院では最も多い菌種となっており(喜多)、この経年的変化の原因の究明が急がれる。

5. 菌種別肺疾患の病像

M. intra. 症、*M. scrofulaceum* 症の病像は日比野・山本により、*M. kansasii* 症の病像は下出により明らかにされた。*M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. szulgai*, *M. nonchromogenicum* による症例の病像は一部は東村によって明らかにされたが、その解明も急務と思われる。

6. 肺外疾患

肺外疾患も昭和37年当時より注目されていたが、近年リンパ節疾患、皮膚および皮下膿瘍、髄膜炎を含む血行蔓延型が次々と報告されており、米国ではAIDSにおける重要な日和見感染菌と位置付けられており、この問題も重要である。

7. *M. avium*-*intracellulare* 症の治療

その頻度および難治性から最も重要な *M. intra.* 症の治療は依然として困難を極め、KM, EB, RFPを中心とした治療(久世、喜多)が行なわれているが、最近免疫賦活剤も試みられており、その成果が目される。

8. 慢性閉塞性肺疾患、慢性気道感染症における本菌の感染

最近我々は、それぞれ気管支拡張症、肺気腫、瀰漫性汎細気管支炎として来院した患者に本菌による感染を経験している。以前より本症には気管支拡張型、中葉舌状部型、肺線維症型の存在が知られていたが、これらは慢性閉塞性肺疾患、慢性気道感染症を基盤とした本菌の続発感染症と考えられ、本菌は一般呼吸器疾患の分野でも極めて重要な起炎菌となりつつあると思われる。

9. 診断基準

本症の診断基準には日比野・山本の基準、その手直しをした非定型抗酸菌症研究協議会の基準があるが、これらは本症の存在が確かでなかった時代に確実な症

例を見出すためのものであり、本症の範囲が拡大された今日では厳格過ぎるきらいがある。この点軽症例の診断のためには慢性閉塞性肺疾患、慢性気道感染症を

考慮して最近改訂された国療共同研究班の基準がより実際的と思われる。

招 請 講 演 I

「呼吸器疾患診療、最近の進歩」

〔4月9日(火) 9:00~9:30 日本胸部疾患学会A会場〕

座長 (名古屋市大) 山 本 正 彦

結核短期化学療法の現況と問題点

結核予防会結研附属病 木 野 智慧光

はじめに

RFPの開発は、四半世紀にわたって続いた「SM・INH」を主軸とする結核化学療法の分野に、革命的といつてよいほどの変革をもたらした。

長年結核初回治療の標準方式とされてきた「INH・SM・PAS」の3剤併用でも高度進展の重症結核に対しては100%の菌陰性化は果たせず、またたとえ喀痰中への排菌は抑えることができて病巣内の結核菌まで根絶することは難しく、乾酪巣の被包化、空洞の閉鎖ないし乾酪物質の完全排除という病巣の形態学的な修復機転の援けを借りなければ安定した治癒を100%に期待することは不可能であった。結局、化学療法の効果を高め再発を減らすには、病巣の修復が完了するまで化学療法を続けることが要求され、化学療法は長期化の一途を辿り、無空洞例、空洞閉鎖例で平均2年、空洞残存例では菌陰性化後最短3年というのが結核化学療法の適正期間とされるに至ったのである。

ところが、RFPの登場(日本では1971年8月医療基準収載)により、どんな重症の結核でも初回治療に関する限り100%の菌陰性化が可能となっただけでなく、分裂期の菌はもちろん、分裂休止期の菌にも作用し続けるというRFPの特異な作用機序によって、病巣の形態学的な修復とは無関係に結核菌を根絶しようということで、RFPをINHに併用すれば従来適正とされていた治療期間を一挙に1/2~1/3に短縮することが可能となったのである。

短期化学療法の成績

以下、INHをH、RFPをR、SMをS(週2回法はS₂)、EBをE、PZAをZ、PASをP、Tb₁をTと略記する。

化学療法の期間を短縮する世界で最初の試みは1970年、東アフリカで開始された「新発見・塗抹陽性の肺結核患者に対する6ヵ月治療」の臨床実験で、検討された処方方はHSR、HSZ、HST、HSの4方式である。

4方式とも治療終了時点ではほぼ100%(HS群のみ99%、他はすべて100%)の菌陰性化率を示したが、治療終了後の再排菌には著明な差があり、HSR群のみが治療終了後2年間の観察で再排菌2.6%という好成績を示したが、他の3群では8~29%という高率であった。HSR群のみは更に治療終了後4年半まで観察されたが、再排菌は1例増えて計5例(3.4%)となったにすぎない。

この研究の第1報がLancet(1972年)に発表されて以来、化学療法短期化の研究が世界各国で開始され、塗抹陽性例を対象としたものでは最短3ヵ月(フランス)までの短期化療が、また塗抹5回連続陰性の軽症肺結核に対してはHRSZ 4剤併用による2ヵ月と3ヵ月の短縮化療(ホンコン)が比較検討されている。

また、治療期間だけでなく全体の投薬回数を減らす方向での研究(間欠短期化学療法)も、主として開発途上国で進められており、最初の2ヵ月間HRSZなどの4剤毎日の強化療法後、間欠法に移行する方式が多い。

日本での研究は1972年に開始され、既に治療終了後5年を超える遠隔成績も判明している。処方の方多くは最初の6ヵ月間はHRS(SMのみは始めの2~3ヵ月毎日、以後週2日)またはHREで、7ヵ月以降の処方方はHRS₂、HR、HPまたはH単独で、治療期間は6~12ヵ月である。これらの研究はいずれも中等症以上の排菌例を対象としているが、軽症の非空洞例に対してはHR 6ヵ月→H単独3ヵ月の計9ヵ月方式が検討されており、今のところいずれも再排菌率は0~3%という好成績を示している。

以上、内外の研究成績を要約すると、短期化学療法の中核となる抗結核薬はINHとRFPであり、これにSMやEBなどを初期の一定期間加えた方式を用いて約6ヵ月治療すれば、治療終了後の再排菌率は5~6%となり、9ヵ月実施すれば0~3%に抑えることができるといえよう。ただし、治療期間6ヵ月未満や、間欠法あるいはRFPを含まぬ処方方を用いた場合は再排菌

率は8～30%の高率で、先進国では到底容認できる方式とはいえない。

短期化学療法の標準方式

上述の成績を踏まえて、欧米では当面の標準的な初回治療方式として、HR 9ヵ月に当初2ヵ月Eを加える方式(イギリス)、HRに初め2ヵ月間SまたはEを加え(軽症ではHR 2剤のみ)、治療期間を9～12ヵ月とする方式(スウェーデン)、あるいは病状の軽重を問わずHR 9ヵ月でよいが、Hの初回耐性の頻度の高い地区では耐性検査成績の判明するまでEを加える方式(アメリカ)などが勧告されている。

日本では1980年4月、結核病学会治療専門委員会より「肺結核化学療法の期間に関する見解」が発表され、今後の初回治療の標準方式が呈示された。その骨子は、今後の初回治療はHRの2剤を主軸とし、これに病状の重いもの(塗抹陽性例、有空洞例、病巣広汎例など)には初めの6ヵ月間SまたはEを加えた方式を標準とする。この方式で順調に菌陰性化(概ね3ヵ月以内に培養陰性化)すれば、X線上の残存陰影の性状如何にかかわらず、化学療法開始後9～12ヵ月で治療を終了する。塗抹陰性の非空洞例にはHRの2剤併用を6～9ヵ月実施すればよい、というものである。

短期化学療法の普及状況

短期化学療法が日常診療の場でどの程度に普及しているかを知ることは容易でない。幸い我国では1961年以降、保健所における結核登録業務並びに患者管理体制が全国的に整備され、結核患者登録票から患者の受療状況に関する大まかな情報が入手できる仕組みになっている。この登録票に基づいて、毎年12月末日現在の「結核登録者に関する定期報告」が厚生省に提出されている。また、厚生省は1978年と83年に、従来5年ごとに実施してきた「結核実態調査」に代わるものとして、それぞれ6月30日現在で結核登録者(10分の1抽出)についての断面調査を実施しており、更に1981年4月～6月の3ヵ月間に新たに登録された結核患者全員について2年間の追跡調査を行なっている。

これらの報告、調査成績からみると、肺結核患者の登録時の化療方式のうちRFPを含む処方での治療されたものが、78年調査時の41%から81年には80%と著明に増加しているが、治療期間の短縮はそれほど顕著でなく、治療開始後15ヵ月前後でようやく半数が治療を終了しているにすぎない。

一方、登録者全体の平均治療期間は「有病率/罹患率」の比によって大まかに推定できるが、この値は1961年の2.27年から年々延長して73年には4.1年と最高値を示した。その後は年々短縮して82年には2.98年となっており、この9年間に全国平均で治療期間は1年あまり短縮したことになる。

以上の成績からみると、短期化学療法は極めて徐々にではあるが、次第に普及しつつあるとみてよいであろう。

短期化学療法の問題点

(1) 短期化学療法の適応について

上述のごとく短期化学療法は素晴らしい成績を示しているが、現実に見えされる患者のすべてにこの方式を適用してよいというわけにはいかない。上述の初回診療の標準期間は、使用薬剤に耐性の菌を証明せず、また副作用もなく初期の化学療法が確実に実施された場合に適用されるのであって、特にINHまたはRFPのいずれかが使用できない場合は原則として従来の治療期間に準拠せざるをえない(開発途上国での研究で、INHの初回耐性例にHRを含む処方での短期治療を行なった場合、感性例に比べて再排菌率の高いことが明らかにされている)。

初回耐性の頻度に関しては、療研が1957年以来、隔年ないし5年ごとに調査を行なっているが、この10年間著明な増減はなく、1982年の調査でもINHで4.2%、SMには8.8%に認められたが、幸いRFPの初回耐性は0.9%、EBでは0.8%に止まっている。

次に短期化学療法の適用を慎重にすべき症例として糖尿病や珪肺合併例、副腎皮質ホルモン剤の長期使用例が挙げられる。

最近、糖尿病合併例でも、そのコントロールの良否に関係なく、短期化療(9～12ヵ月)が非合併例と同等の成績を示すとの報告もみられるが、例数が少なく、更に検討を重ねる必要がある。

副腎皮質ホルモン剤の長期使用例については、HR方式による短期化療終了後引き続き結核菌の検出されない動物に、副腎皮質ホルモンを投与すると再び菌が検出されるようになるという動物実験成績もあるので、やはり慎重にすべきであろう。

なお、再治療例における短期化療の研究は殆ど手がつけられていないが、短期化療終了後の再排菌菌株の多くが既使用剤に感性であり、このような例を含めて、再治療においてもH・Rに感性的場合は短期化学療法は可能であると予測している。

(2) どこまで短期化できるか—PZAの意義について

欧米ではPZAはRFPやINHについて短期化療に有用な抗結核薬と評価されており、PZAを含む各種の方式による短期化療の研究が進められている。

1982年12月、アルゼンチンで開催された第25回国際会議(IUAT)では、HRSまたはHRE方式でやはり9ヵ月の治療が必要であり、これにZを加えたHRSZまたはHREZ方式では6ヵ月までの短縮が可能だと総括されている。

(3) 始めからSM週日でも短期化療は可能か—HRS₂方式の検討

従来の短期化療の研究では SM はすべて initial phase では毎日使用されている。最近療研が行なった始めから HRS₂方式による 9 ヲ月治療と 12 ヲ月治療の遠隔成績

がまとめられたが、いずれも SM 毎日の場合と同等の成績を示すことが明らかにされた。

招 請 講 演 II

〔4月9日(火) 9:30~10:00 日本胸部疾患学会A会場〕

座長 (国療兵庫中央病) 寺 松 孝

最近における肺結核外科療法の意義

国療近畿中央病外 沢 村 献 児

かつての亡国病として恐れられた肺結核症も抗結核化学療法の長足の進歩によって「死なない病気」となり、殊に RFP を加えた化学療法の登場によって、外科療法の例外的な症例のみの治療法となつてすでに久しい。また、かつて華々しい活躍をした数多くの肺結核の胸部外科医も、専門分野の転向や退職なども加わり、学会でのその方面の発表も殆どなくなり、人によってはその消息も詳らかではなくなり、肺結核外科には最早や昔日の面影はない。

現在、肺結核外科はどうなっているのか、肺結核治療には外科療法は全く不要なのかという単純な疑問をもたれるのも無理はない。このような時期に最近における肺結核外科療法の「意義」について考えることは、時宜にかなったことと思われるが、仲々難しい課題ではある。

幸いにして過去40年近く戦後の肺結核外科に直接携わり、その推移とともに歩んで今日に至ったので、その経験に基づいて私見を交えて、肺結核外科療法の現状と意義について述べてみることにする。

A) 肺結核外科の現状分析

1) 結核性胸部外科の現状

当院における最近7年間(昭52~58年)の肺結核に対する外科療法施行例は40例にすぎず、その内訳は直達療法が33例(区域切除12例、肺葉切除17例、全摘除術4例)、虚脱療法7例(全例骨膜外パラフィン充填術)であった。これらの中14例(35%)が肺癌の疑で手術されたもので、これを術式別にみると区域切除術の12例中9例(75%)、肺葉切除術の17例中5例(29%)を占めている。また、全摘除術4例は気管支結核2例、喀血例が2例であった。

同時期の慢性膿胸に対する外科療法は80例と肺結核手術の2倍あり、その術式をみると開放療法8例、剥皮術18例、我々が開発した一期的根治手術である骨膜外 Air plombage 法が54例(67.5%)で、その主流を占めている。

これらの結核性胸部疾患の外科対象の中、術前菌陽

性例の手術予後が最も重要であり、外科療法の主目的でもあるが、我々の過去10年間の該当例は肺結核34例、慢性膿胸39例で、術後の菌陰転化率をみると、肺結核では肺切除95.8%、骨膜外パラフィン充填術72.7%。一方、慢性膿胸の骨膜外 Air plombage 法施行例では全例100%と満足すべき結果を得ており、適応選択が最も重要であったと考えている。

2) 肺結核患者中の外科対象の現状

肺結核死亡が国民死亡の第15位と著明に減少し、肺結核患者数も減少したといわれるが、当院での過去20年間の推移をみると、年間の新入院患者数は昭和39~43年は500例であったものが、最近では600例以上と却って増加しているが、平均在院日数が著明に短縮化して1日平均の患者数としては、20年前の半減以下となっている。

現在、当院に入院している結核患者を分析してみると、男性が68%を占め、60歳以上の高齢者が34%、有空洞例59%、排菌陽性例44%、合併症あり43%、低肺機能43%、膿胸3%等で、1年以上の入院が20%である。これらの中で手術適応があると考えられる排菌陽性例は僅かに4.4%。その中すでに手術のすんだものが2%で残っている手術適応は2.4%にすぎない。

これを全国の国立療養所の入院結核患者についてみると、男性70%、60歳以上50.3%、空洞あり57%、排菌陽性例29%、合併症あり59%、低肺機能33%で、1年以上の入院患者が40%となっており、当院の場合よりも高齢者や合併症併発率の頻度が高く、1年以上の入院患者も2倍以上となっており、手術適応は我々の場合よりも更に少ないと考えられる。

3) 結核胸部外科医

殆どの大学病院から結核病床が消滅して久しく、結核性疾患を全くみることのない医師が大多数を占めるようになった。従って、胸部X線像をみても結核を考えず、誤診されるケースが増えており、また頸部リンパ節結核なども悪性腫瘍として試験切除が行なわれて初めて結核と診断される場合も決して少なくない。

胸部外科の立場からみると、最近の胸部外科医は主として肺癌の手術手技をベースとして養成されており、その手技の向上は著しいが、肺癌手術は縦隔側の処理が主であるのに対して、肺結核手術は肋膜剝離などの胸壁側の処理が主である。また、結核は炎症性疾患であるために肺癌のごとく切除が唯一の手術々式ではなく、虚脱療法という方法もあり、術式の選択や化学療法も含めて総合的に治療方針を決定する必要性がより強い。そのためには長期予後も知った長年の経験が必要となろう。一度合併症を起こした場合の対応も、肺癌手術のみの知識では困難な場合もあり得ると考えられる。換言すれば肺結核の外科療法が胸部外科の基本と言ってよいであろう。

一方、膿胸の手術となると、適応、術前処置、手術手技、術後管理なども含めて、更にその対応に困惑する場合も少なくないと思われる。

B) 外科療法の意義

1) 結核性胸部疾患治療上の意義

殺菌的な RFP を主とした化学療法により、排菌が陰性化した結核空洞内は無菌化し、最早や外科療法の適応ではなくなった。しかしながら、患者側、医療側の各種の要因により初回治療として RFP を使用した例にも化療失敗例が少数ながらあることも事実であるし、化療の無効な非定型菌——最近増加傾向が指摘されている——もある。また、新発生例ばかりでなく陳旧例の慢性排菌例の中に、切除は困難であっても虚脱療法で十分に治療しうる症例もまだかなり残っている筈であり、これらの症例の多くはいずれも外科療法の適応であるといえよう。

慢性膿胸は最後に残された外科的対象となる難治性の結核性胸部疾患で、その殆どは肋膜炎、人工気胸などの結核既往に基因しているため、将来は症例数も漸減すると予想されるが、最近では症例数も肺結核手術件数を上回っている。

最近の症例の多くは高齢化や合併症併発例などの poor risk 例が多く、これも積極的治療がなされぬまま長期間病棟に“沈殿”している傾向が強いと思われる。

2) 結核胸部外科医の存在意義

症例数がそれ程多くなく、将来は次第に減少する傾向は否めないとはいえ、これらの手術適応のある患者に対して、的確な適応決定と手術手技により所期の手術成績を収めるためには、それ相応の経験を積んだ結

核胸部外科医が必要であろうと考えられる。

肺結核の外科療法で孤立性空洞の切除には特に問題はないが、肋膜癒着のひどい混合性病巣の症例——肺癌の場合にもこのような肺結核の合併はありうるが——特に、葉間を超えて浸潤性病変の拡がっているような場合の手術適応などが最も問題となろう。切除しか知らない胸部外科医による強引な切除は、術後合併症発生の好箇のものであり、手術したために却って慢性排菌化要因となりうる。事実、慢性排菌患者中、OP 型では73%までが3回以上の入院歴があったと指摘されている。

慢性膿胸に対する手術々式は、各種の抗生物質が進歩した現在も尚、従来の方が踏襲され、各施設で各種各様の手術がなされている。国療膿胸研での有癰例に対する剝皮術の治療率は78.4%、一期手術成功率81.1%、死亡率0%であるが、胸膜肺全摘術では57.7%、53.8%、13.5%と予想外に悪かった。

我々の開発した骨膜外 Air plombage 法は、肋骨を残したまま膿胸腔内の醗膿膜を徹底的に搔爬除去し、肺側の Peel のみの剝皮を可能な範囲で施行。瘻は完全に閉鎖した上で膿胸死腔に見合った骨膜外剝離を行なって、膿胸腔の長期の持続吸引と、骨膜外剝離によって生じる胸壁の沈下によって膿胸腔の癒着閉鎖を計ろうとするものである。有効薬剤さえあれば poor risk 例にも適応でき、術後の肺機能の改善も期待できる安全な術式で、一期の手術成功率も93%を占め、長所の多い術式として追試も増加してきたが、本術式は骨膜外剝離腔に長期間血性滲出液が貯留するため、一歩あやまると術前より増悪させることにもなりかねない。膿胸手術の経験のある胸部外科医でないと対応しがたい一寸した「コツ」があるのである。当院では若い胸部外科医が自信をもって積極的に手術しており、実地教育の必要性を痛感している。

C) むすび

会長の要請により与えられたテーマについて、治療法としての意義と、胸部外科医の存在意義の両面から私見を述べた。

肺結核外科療法の意義は現在も尚、大いにあるものと考えているが、それにしても今更ながら「教育」の重要性を色々な意味を含めて痛感させられる次第である。

招 請 講 演 III

〔4月9日(火) 10:00~10:30 日本胸部疾患学会A会場〕

座長 (長崎大) 原 耕 平

気象の変化とかぜ症候群

久留米大1内 加 地 正 郎

かぜ症候群は種々の病因によって起こる呼吸器粘膜の急性炎症性疾患を総称したものであるが、病因の中で最も重要なのは「呼吸器ウイルス」としてまとめられる一群のウイルスであり、かぜ症候群の80~90%はこれらウイルスによって起こっているとされている。

かぜ症候群の病原となりうるウイルスとして、現在までに明らかとなっているものは、表1のようにまとめられている。

表1 かぜ症候群の病原ウイルス

インフルエンザウイルス	
A(H ₁ N ₁ *, H ₂ N ₂ , H ₃ N ₂), B, C	
パラインフルエンザウイルス	4型
RSウイルス	1型
アデノウイルス	40型
ライノウイルス	100型以上
コクサッキーウイルス	
A群 1~24型**, B群 1~6型	
エコーウイルス	1~34型***
コロナウイルス	3型
レオウイルス	3型

注) *Hsw₁, HO, H₁はH₁にまとめられた。

**A23型(→エコー9型)を除く

***エコー8型(→エコー1型), 10型(→レオウイルス1型), 28型(→ライノウイルス28型)を除く。尚, エンテロウイルス68—72型あり。

尚, これらウイルスの他に, マイコプラズマ, クラミジア, 各種細菌もかぜ症候群を起こしてくるが, 最も重要な病原は, すでに述べたように, ウイルスであり, 以下主としてウイルスによるかぜ症候群について述べる。

気象病, 季節病としてのかぜ症候群

気象の諸条件から悪影響を受ける疾病, 即ち, 気象

の変化あるいは一定の気象条件によって, 発病したり症状が悪化したり, または発作が誘発されたりする疾病を気象病と呼ぶ。リウマチ疾患, 神経痛などを含めて, 天気痛(Wetterschmerzen)と呼ばれる一連の疾患はその典型的なものであるが, かぜ症候群もこの気象病の1つにとりあげられている。

その中でも, 気象条件に急激な変化を起こしやすい前線の通過という現象は, 多くの気象病に大きな影響を及ぼすが, かぜ症候群については, 前線通過時に比べて, 前線通過前および通過後に増加するとされている。

一方, 毎日毎日の気象の変化に影響をうける気象病とならんで, 季節の移り変りに際して, 症状が増悪する疾患や, 一定の季節に多発あるいは流行を起こす疾患の存在も知られており, 寒い季節に多発, 流行をみることの多いかぜ症候群は, 正にこの季節病の代表的なものの1つといえる。

このように, かぜ症候群は, 気象病, 季節病の両者の性格を兼ねそなえており, 気象, 季節の影響を強く受けていることは周知のところである。

日常の診療の場において, 受診するかぜ症候群の患者数の消長を観察した報告は多い。我国においては10月ころから患者数は増加し始め, 冬にピークに達し, 春まではかなりの数の発生がみられるが, 暖かくなるとその数は急速に減少する。しかし, 夏にもかぜ症候群は全くみられなくなるというわけではない。いわゆる夏かぜである。

このようなかぜ症候群全体としても, 季節的な消長が著明に認められるが, 既に述べたように, このかぜ症候群は種々のウイルスによって起こるものであるから, 病原となるウイルス別にその季節的消長をみる必要がある。

例えば, ライノウイルスによる普通感冒は, 秋および春にその発生のピークがみられるようであり, アデノウイルス感染は, 寒い季節とともに, 夏にもよく起こる。コクサッキーウイルス, エコーウイルスといっ

たエンテロウイルスによるかぜ症候群は、夏および秋に多発する傾向がみられる。

これに対して、かぜ症候群の中で最も重要なインフルエンザでは、その流行は専ら秋から冬をはさんで春までの期間に起こるのを常とする。

かぜ症候群をウイルスによる急性呼吸器感染としてとらえると、その発生、流行の要因としては、言うまでもなく病原のウイルスと、その侵襲をうける側の宿主の相互関係、即ち、感染ウイルス量、病原性などのウイルス側の条件、それに対する宿主の免疫の有無あるいはその程度、感染の場となる呼吸器の感染防御機構などが重要であることは言うまでもないが、病原と宿主に次いで第3の要因として、環境条件がありその中では、気象、季節が重要な役割を演じているといえよう。

マウスインフルエンザに関する 2, 3 の実験

インフルエンザウイルスを感染させたマウスを、低温、室温、高温で飼育した場合、平均生存期間は、低温の場合が有意に短かった(表2)。

表2 インフルエンザ感染マウスに及ぼす温度の影響(湿度60%, A/PR8/34 (H₁N₁), 10LD₅₀接種)

温 度	平均生存日数
14℃	3.27±0.88
24℃	4.40±1.22*
34℃	3.90±0.92**

14℃に比べ*P<0.001, **P<0.01

また、インフルエンザウイルスを用いたマウスの同居感染実験の1例を示すと、表3のようで、低温の場合が感染率が高い結果が得られた。

表3 マウスにおけるインフルエンザウイルス伝播に及ぼす温度の影響(湿度60%)

温 度	伝播率
14℃	44/50(88%)*
24℃	27/50(54%)**
34℃	11/50(22%)

*24℃, 34℃に比べP<0.01

**34℃に比べP<0.01

このように、温度を例にとりあげてみても、インフルエンザウイルス対マウスの実験で、かなりの影響を及ぼすことが推測される。

しかし、その影響の解析は、必ずしも容易ではない。この場合、温度の及ぼす影響は、病原であるウイルスに対

するもの、宿主であるマウスに対するもの、そして最後に、感染経路に対するものと3つに分けて考えることが必要となり、これらの点について述べてみたい。

気象、季節とかぜ症候群

気象あるいは季節によってつくり出される生体をめぐる環境は、複雑な条件によって規定されている。たとえば、気温、気湿、気圧、風速、風向、雨量、日照、紫外線その他の諸因子があげられ、自然の環境ではこれらの因子が複雑にからみあって、1つの環境をつくり出しているわけである。しかし、これらの諸因子の中で、かぜ症候群に関して最も重要なものは、温度および湿度の2つと考えられている。

この2つの因子について、前に述べた3つの観点、即ち、病原となるウイルス、感染経路、宿主といったそれぞれの項目をとりあげてみる。

1. ウイルス

ウイルスの感染性は、温度によって強く影響をうけることは、ある程度高温によって速やかに不活化されるウイルスが多いことから容易に推測しうる。ヒトが生活している環境での温度の範囲内でも、ウイルスによっては、かなりの影響をうける。

更に最近、注目されてきているのは、湿度の影響であり、一定温度(21~24℃)の下で、インフルエンザウイルスは湿度50%以上では急速に不活化されるが、35%, 20%といった低湿度の下では、その不活化の速度はさほど速くない。これに対してアデノウイルス、コクサッキーウイルス、エコーウイルスでは、高湿度の方がより安定である。インフルエンザが冬(低湿)に流行し、アデノウイルスを始めコクサッキーウイルス、エコーウイルスなど高湿度に強いウイルスが夏かぜの病原となることの説明に好都合な事実である。

2. 感染経路

かぜ症候群の病原となるウイルスの感染経路は、主として、飛沫感染、飛沫核感染と考えられるが、一部では、経口感染(コクサッキーウイルス、エコーウイルスなど)、また最近では普通感冒におけるライノウイルスのように、鼻汁中に含まれるウイルスの直接、間接接触も指摘されている。このような感染経路に対しても、それぞれに、気象季節による直接、間接の影響が多少ともみられる筈である。

3. 宿主

ウイルスが侵入する呼吸器における特異的なならびに非特異的な感染防御機構が、気象、季節による自然環境の変化によって、何らかの影響をうけるであろうことは、種々の条件下での肺機能検査成績からも推測できるが、まだ明らかでない点が多い。

ここでは、以上のような問題に関連して、平賀洋明博士らと共同で行なった低湿度環境におけるかぜ症候群の調査研究の成績について述べてみたい。

招 請 講 演 IV

〔4月9日(火) 10:00~11:00 日本胸部疾患学会A会場〕

座長 (群馬大) 小 林 節 雄

過敏性肺臓炎

東京大物療内 °宮本昭正・秋山一男・須甲松伸・大田 健

過敏性肺臓炎とは

過敏性肺臓炎は有機塵埃の吸入によって起こる免疫学的な間質性肺炎とされている。しかし、演者は、有機塵埃に限らず外因性の抗原が原因で発症する間質性肺炎を広く指すのが妥当ではないかと考えている。過敏性肺臓炎は急性型、亜急性型、慢性型の三つのタイプに分けられる。後二者の診断は、因果関係が必ずしも明瞭ではないので必ずしも容易ではないが、急性型の場合には診断はそれほど困難でないことが少なくない。しかし、時に原因が不明であり、病因的抗原を同定しえないこともある。

病因的な抗原が何であるにせよ共通にみられる臨床所見は急性型では咳、発熱、筋肉痛、聴診でのラ音、血沈亢進、胸部 XP 上でのびまん性小粒状陰影、肺機能検査での拘束性の変化、拡散能の低下、コンプライアンスの低下、低酸素血症などである。しかし、時に過敏性肺臓炎なのか、別の疾患なのかの鑑別に困難を伴うことがあるが、この際には TBLB などによる肺の組織像の検査、気管洗浄液中の細胞分画の検査、推定抗原の吸入誘発試験などが必要になる。

病因的抗原の決定は因果関係からかなり判然とするが、その他皮内反応によるアルサス型、ないし遅延型反応、ゲル内沈降反応による沈降抗体の証明、時に MIF やリンパ球の幼若化反応、吸入誘発試験などによる。

過敏性肺臓炎は病因的抗原の種類により種々のものが指摘されているが、我国では、農夫肺症、加湿器肺、サウナ病、鳥飼病、夏型過敏性肺臓炎、砂糖キビ肺症などが報告されている。その他薬物によって発症する肺炎もあるが、これを過敏性肺臓炎に包含してよい可否かについては、現在ではむしろ否定的な見解が多い。しかし、免疫学的機序が働いている場合もあり、この場合にはこれも過敏性肺臓炎と考えてよいと思う。

本講演では我々の経験した過敏性肺臓炎並びに動物実験中心にして述べる。

臨床例

十数年前、我々は牛舎の掃除後に発症した急性の農

夫肺症、および長年養豚業と農業を営み徐々に拘束性の肺病変を発症させた亜急性ないし慢性型と思われる農夫肺症を経験した。急性例では胸部 XP 上びまん性の肺陰影がみられた。尚、両症例とも *Thermoactinomyces vulgaris* と *Micropolyspora faeni* に対して沈降抗体を有し、また、*Thermoactinomyces vulgaris* の抗原液の吸入により数時間後に熱発、肺活量の低下、低酸素血症を発症し、農夫肺症と診断した。その後、北海道、東北を中心に農夫肺症の症例が相次いで報告されている。我々も北は北海道から南は熊本にわたる各地の農夫の血清を用いて種々のカビに対するゲル内沈降反応を施行してみたが、かなりの症例に沈降抗体が証明され、我国でも広範囲にわたって農夫肺症の患者が存在しうる可能性がうかがわれた。

何年にもわたって小鳥と接触していた主婦が咳・呼吸困難などの呼吸器症状を発症した。胸部 XP 上ではびまん性の小粒状陰影がみられた。本例は小鳥の10倍稀釈の血清0.5ccの吸入による誘発試験で数時間後にショック状態に陥り、鳥飼病と診断された。その後、無症状の小鳥飼育者の血清を用いて種々検討してみたが小鳥に対する沈降抗体や IgG 抗体は飼育数と飼育年数に応じて上昇する傾向がみられた。しかし、抗体価の高値と発症とは必ずしも相関しないことも明らかにされた。しかし、我国におけるベットの飼育が次第に普及するに伴い鳥飼病の症例は今後増加する可能性があることが示唆された。

加湿器の使用によって発症した印刷工の症例も経験した。本例は作業場での加湿器の使用と感冒様の症状とが、かなり平行して変動することが明らかであり、加湿に用いていた水および *Pullularia pulluans*, *Trichoderma viride*, *ephalosporium acremonium* に対してゲル内沈降反応が陽性であった。また、この水の吸入後数時間後に免疫複合体の上昇、補体の低下、 Pao_2 の低下などを認めた。冷房、暖房、加湿などが一般家庭にまでも普及してくるに従い、また水を同じ容器に追加して加湿に使用しているとその水の中にカビや細

菌が繁殖し、これを用いているうちにこれらに感作され、やがて過敏性肺臓炎を発症しうると考えられ本症やいわゆるサウナ病などは今後増加する可能性がある。

クリプトコッカスに対する抗体を有し、夏期3年にわたって発症した夏型過敏性肺臓炎の例も経験した。本例は次第に慢性化してきて3年目はほぼ一年中を通じて咳や呼吸困難を訴え、呼吸不全の状態でありステロイドでも十分にはコントロールされなかった。

夏型過敏性肺臓炎は、我国で初めて報告された夏期に発症する過敏性肺臓炎である。クリプトコッカスが病因的抗原と考えられているが、尚、将来の検索の余地があるようである。

動物実験

III型アレルギーでもIV型アレルギー反応でも抗原の吸入曝露により間質性肺炎を実験動物に作ることが可能である。これは過敏性肺臓炎に合致する。たとえば結核菌で感作したモルモットにPPDを吸入させると24~48時間後に著明な間質性肺炎が発症する。しかも、この反応は感作モルモットのリンパ球を正常モルモットに移入してPPDを吸入させると程度はactiveに感作

したモルモットの病変程強くはないが明らかに間質性肺炎が発症する。DNP-EA (DNP-egg albumin) でモルモットを感作し、EAに対するIV型アレルギーの成立を確かめて、EAの溶液を吸入させる場合よりも、EAをSephroseに吸着させて気道内に入れてやった方が変病が惹起しやすいことから抗原が肺内にしばらく停留している必要があると考えられる。また、気道洗浄液の中にはMIF (migration inhibition factor) 活性が認められ、また洗浄液中の細胞の培養上清中にもMIFが認められている。更に気道洗浄中には貪食細胞を融合させるMFF (macroplarge fusion factor) が正常モルモットに比べて高力価に認められていてこれらのfactorが人の場合でも過敏性肺臓炎発症に関与しているのではなかろうかと推察される。尚、最近カビから純化されたcyclosporin Aを投与すると、過敏性肺炎の発症を或る程度抑制することが明らかにされた。

おわりに

過敏性肺臓炎は、今後益々増加すると考えられる疾患であり、その存在の可能性を常に脳裡に入れて診療する必要がある。

招 請 講 演 V

〔4月9日(火) 11:00~11:30 日本胸部疾患学会A会場〕

座長 (結核予防会結研) 島 尾 忠 男

肺癌，とくに末梢発生肺癌の検出

札幌医大3内 鈴木 明

肺癌は、衆知のようにいくつかの組織型からなり、それぞれが好発部位と特徴的な進展様式を持つために、早期癌の概念と早期診断のための方法論を異にする。

肺癌の中で、肺門部の太い気管支に好発する扁平上皮癌に関しては早期癌の定義が確立され、早期から発現する気管支刺激症状を手掛りに喀痰細胞診並びに気管支ファイバースコープによって、きわめて早期の上皮内癌も発見可能となっている。

これに対して、気管支肺胞系の末梢に好発する癌、特に腺癌に関しては、基本的にはX線像を用いて腫瘍径の小さな時期に発見するべく努力が傾けられているが、小さな異常影ほど発見し難く、しかも腫瘍径と進展度とが必ずしも平行しない場合があって、早期診断上きわめて困難な問題点がある。

その原因の1つとして、腺癌の進展様式の特異性と、その反映であるX線学的な被写体としての性格をあげることができる。

即ち、腺癌の肺野領域における表層進展様式として肺野被覆型と肺野充填型とがみられるが、特に前者では腫瘍細胞の丈が低いほど、また粘液産生性が少ないものほどX線減弱能が低く異常影を呈しがたいと考えられることである。

更に細胞領域における深達進展様式として、既存の肺野壁に種々な程度の間質の増生とその線維化がみられ、それらの集積と思われる中心部の瘢痕様組織の形成を伴う場合があって、X線減弱能自体は高まるが、進行しても収縮性の機転が加わるために腫瘍径の単純な増大を示さない場合が多い。

このような事実からみると、現在使用されているX

線の空間分解能と人間の眼による観察に頼る限り、腺癌は極めて早期には検出不能であり、可視可能域に達した場合にも見落とされる危険性が高く、あるいはその時点では既に進行癌であるおそれがある。

米山・江口らは、発見時より1年以内のretrospectiveなX線像に異常を指摘しえないincidence caseの予後が意外に不良であることを指摘しており、我々が行なってきた肺癌集検の成績でもincidence case 21例中の14例(67%)はIb期以上の進行例で、全例の5年生存率は22%に過ぎなかったことなどは上述した問題のあらわれであると考えられる。

一方、1年以上前のX線像に明らかな異常を指摘し得るprevalence caseの中に、比較的良好な予後を示す場合があることも知られているが、これらについてもより早い時点で摘発されていれば、より良い予後を期待すると同時に早期像の解明のために重要である。

以上のような観点から、最近、日本IBMに所属する東京サイエンティフィックセンターの協力を得て、コンピューターによる画像解析を行ない、可視範囲以下あるいは可視範囲内にあっても見落とされやすい病変を検出するためのalgorithmsを開発しようと試みている。

今回は、術直後のX線像をmechanical scannerで走査し、濃度を量子化して得られた入力情報について、数種類の候補検出アルゴリズムによって対比検討している現状を報告し末梢発生肺癌の早期検出の可能性と、X-CT像のカラー表示による微小病変と既存構造との関連性の分析方法について述べる。

招 請 講 演 VI

〔4月9日(火) 11:30~12:00 日本胸部疾患学会A会場〕

座長 (国療南福岡病) 長 野 準

酸素(在宅・屋外)吸入療法とその問題点

国療東京病呼吸器 芳 賀 敏 彦

酸素は1774年 Priestly により発見されたが、系統的に治療の一環として用いられたのはこれから約140年後の1917年 Halden によるとされている。ほぼ時を同じくして米国の Barach は今まで死前期の一種のセレモニーとして投与されていた酸素を、特に大葉性肺炎の治療に用い、更に慢性閉塞性肺疾患で慢性の低酸素血症の例に低流量、然も在宅で使用させていた。これが現在我国のみならず各国において行なわれている長期酸素療法、在宅酸素療法の創始といえる。ひるがえって我国の酸素療法の歴史を振り返ってみると、先ず化学物質として渡来したようでオランダ語の Zuurstof を宇多川榕庵が化学の本の中で“酸素”と訳している。現物が何時から輸入されたかは不明であるが医療というより近代工業化の流れとして1906年には輸入され1908年には我国で製造されているが、いずれも工業用である。医療用に用いられたのは Halden, Barach とそんなに遅れることなく三井記念病院、沼津駿東病院、東大病院への納入が記録に残っている。1918~19年のスペイン風邪の流行によりその医療的需要は爆発的に増し、1921年には医療用酸素販売所が設立されている。それ以後も主として急性例、手術等に用いられていた。また、在宅使用も臨終時枕元で行なわれる Barach のいう一種儀礼的なものもあった。さて、長期使用特に在宅酸素療法は我国においてはかつて猖獗を極めた肺結核症の後遺症としての低酸素血症の対応からはじまり、在宅もこれらの症例から行なわれ、まとまった報告としては演者が1978年日本リハビリテーション医学会で在宅者の O_2 使用プログラムについてが初めてのものと思われる。こうして呼吸不全が厚生省の難病対策で取り上げられ、その一環として長期酸素療法特に在宅酸素療法が注目され普及してきた。

長期酸素療法の効果については直接的なものと間接的なものに分けられる。直接的なものとしては肺循環系に対するものである。我々は12例の慢性呼吸不全患者に右心カテーテルを行ない途中100%酸素を吸入させ、その時の肺動脈中間圧、右房圧等を測定したが前者は

$25.0 \pm 12.19 \text{ mmHg}$ から $24.0 \pm 12.32 \text{ mmHg}$ と後者は $14.5 \pm 6.82 \text{ mmHg}$ から $12.75 \pm 7.27 \text{ mmHg}$ と有意に減少した。長期使用後の変化は私どもは持たないが T. Petty によると1ヵ月間の連続酸素吸入により6例中3例に著しい肺動脈圧中間値の、また4例に明らかな肺動脈抵抗の低下を認めている。

一方、運動後の低酸素血症のリカバリーに対し酸素を投与したが、当然ながら回復に至る時間は大幅に短縮された、即ち運動直後に起こる低酸素血症の予防になる。歩行については12分歩行(12MD)を慢性呼吸不全患者に負荷し、空気吸入下と酸素吸入下(1.5l/1分)を比較し、歩行距離の延長、バイタルサイン変化の改善を認めた。

一方、最近では慢性呼吸不全例の精神、知能障害に対する酸素吸入の効果が問題とされている。我国においては報告例に乏しいが米国ではその症状の頻度の高いこと、酸素吸入によりIQの改善が報告され、今後の長期・在宅酸素療法の効果のねらいとなろう。

現実的には長期酸素吸入は患者の日常生活動作の向上ひいては患者の Quality of Life の改善につながる。このためには医療サイドも特別の工夫が必要で洗面・入浴・排泄等一時的に酸素消費の高まる状態の時は尚更酸素吸入を必要とするのでその装置を持たねばならない。

さて、長期・在宅酸素療法のもう一つの効果は生存率にかかわるものである。これについては英国と米国の統計的に処置されたデータがあり、一般にこれが信用されている。即ち、英国においては Pao_2 50Torr 前後、 $Paco_2$ 53Torr 前後の症例を2群に分け、5年にわたり生存率を比べているが、500日以降(男性)では明らかに酸素吸入者(1日平均15時間)の方が高い。米国においてはやはり Pao_2 50Torr 前後、 $Paco_2$ 43Torr 前後(英国より $Paco_2$ は低い)の例を2群に分け、一群は夜間中心に12時間投与し、他群は連続(平均19時間)投与したところ3ヵ年の経過で明らかに連続使用群の方が生存率が高かった。私どもも呼吸不全例で長期連

続酸素吸入を受けた94例と酸素吸入を受けない51例の生存率を見たが、2年までは変わらずそれ以降は酸素投与群の方が生存率が低下する傾向にあったが、全体として両群間に有意差はなかった。これは米英のごとき対照試験でなく層別すると Pao_2 55Torr 以下例の割合、急性増悪回数、1年以上の外来受診が酸素投与群に高かった。

さて、我国における在宅酸素療法の現状について述べる。1982年私は長期酸素療法の実態を調査したが、全例930例中在宅酸素療法は213例で僅か22.9%であった。基礎疾患としては、37.6%が肺結核の後遺症によるもの、次が慢性肺気腫29.1%、慢性気管支炎14.1%、肺線維症5.2%等であった。また、臨床的に認められた肺性心は69.5%であった。 Pao_2 は 51.1 ± 10.9 Torrであり $Paco_2$ は 48.4 ± 9.4 Torrであり、酸素吸入時は Pao_2 65.4 ± 13.3 Torr, $Paco_2$ は 49.7 ± 9.4 Torrであった。

在宅酸素療法の適応に関しては、単に患者の生理学的状態を参考にするだけでなく医療のシステムの中で慎重に一つは厚生省の特定疾患調査研究班のワークショップでもう一つはこれを受けて日本胸部疾患学会肺生理専門委員会で検討し一応の結論を出した。要約すると、1) 臨床的に安定した病態で酸素投与が必要な者、2) 在宅で酸素投与を受ければ入院を必要としない者、3) 動脈血酸素分圧 50Torr 以下の者、但し 60Torr 以下でも肺性心を伴う者、4) 入院して酸素療法を受け、危険のないことが確認できた者、5) 定期的受診により病態が把握出来必要に応じ適切な対策を取りうる者、6) 患者、家族が酸素療法の意味、危険、機器の取り扱い、治療中の兆候、医師との連絡方法が説明でき、十分な理解、協力を得られる者、となっている。私が全国調査した例も概ねこの適応にそっていた。ただ症例は、一例一例基礎疾患の種類、呼吸不全の程度と種類、家族条件が異なるのでそれに適した処方を医師が下すべきである。

在宅酸素療法の方法。1982年の調査では、85.9%がボンベを使用しており、その内容は1,500l、6,000lがそれぞれ43%で残り14%は500lであった。酸素濃縮器は同年厚生省より製造、発売許可が下りたので当時の調査では膜型1.4%、吸着型6.1%に過ぎなかったが、それから約3年数百例が使用されている現状であるのでその実態に付き調査したので問題点を踏まえ発表する。また、機器もいちおう安定してきたので膜型、分子吸着型の特徴、適応、管理上の問題点についても実態を明らかにしたい。

吸入附属具は98.1%が鼻カヌラを通しての使用である。

最近ボンベからの酸素吸入の吸入量(吸入流量)を減少し、しかし同じ効果を得るリザーバー付の附属具

が開発された。我国においても一部その成績が発表されたが私どもも鼻カヌラの部分にリザーバーの付いたもの、また、少し離れたペンダント型について吸入流量とそれによる動脈血ガスの変化を調べ、大体初期の目的を達したので報告する。

さて、現時点における在宅酸素療法の問題点、即ちこれをはばむものは何かについて言及する。即ち、第一点は経済的問題で今のところ社会保険の支持対象となっていないので原則的には自費であり、初期の投資額は別にしても月数万円の支出になる。次が自宅近くにおける医療管理の困難性で遠距離を専門病院の外来で通院せねばならない。訪問看護、近医の関わりが問題となる。米国における在宅酸素療法受療者への訪問看護の実例を示す。

もう一つの問題点は、急性増悪時の緊急入院対策である。これが確立していないと患者は不安のため、在宅治療を受け入れない。特に結核後遺症例は結核の既往症があるというので一般病院では受入れに問題がなくなはない。

さて、在宅酸素療法を受けている患者は自宅に閉じ籠もっていただけでは日常、社会生活は制限される。例えば受診に行くための外出ができなくては意味がないし、更に社会生活(含レクリエーション)の為の各種交通機関の利用も考慮せねばならない。米国では既にこの為の小冊子も出版されている。

私どもは先ず歩行中に酸素吸入を行なうことにより歩行距離の延長(12MD)を認めている。そこでこれをより有効にするための酸素ボンベの小型運搬車を患者とともに開発した。小型で自家用車への積込みも可能となるので長距離の移動によい。また一方、軽量ボンベの使用もかつては再充填が国内で不可能であったので普及しなかったが最近この問題も解決し、200~300lで肩より掛け携帯可能なものがあるので0.5~1l/分使用であれば1日の外出(数時間)には充分である。

自動車については特別の規制はないが、高温時酸素ボンベの車中放置は危険である。尚、米国では小型酸素濃縮器を自動車のバッテリーより作動させ使用している。

列車については、国鉄では高压ガス持込みの除外規定として酸素ボンベ使用可能である。

問題は航空機である。高度上昇後約7,000m 迄は平圧であるがそれ以降は外気圧に一定の圧(460.2mmHg)を加えたものになるので高度約10,000m では640mmHg、13,000m では580mmHgと低下し PIO_2 は150mmHgよりそれぞれ26mmHg、40mmHg 低下するので低酸素血症者では問題になろう。航空機会社別に対策を述べる。

以上、在宅酸素療法を屋外使用を含め目的、効果、実態、問題点につき述べる。

要 望 課 題

要 望 課 題 II

誤診された結核症例

〔4月7日(日) 16:30~18:10 A会場〕

座長 (日本大) 岡 安 大 仁

は じ め に

座長 岡安大仁

肺結核症をめぐる近年の疫学的変貌は、顕著なものがあ、最近では特に高齢者においては結核と肺癌の鑑別診断が日常臨床の重要な課題とされている。また、compromised host における肺結核症の急性発症あるいは急性再燃は非結核感染症ないし原病随伴肺病変との鑑別診断が重要であるとともに、早期診断・早期治療が患者の予後に大きくかわることも注目されている。一方、集団検診における肺陰影の取り扱いは従来よりも困難性を増してきたといえる。今回ここに各施設からの、誤診された結核症例についての資料ならびに見解をご提供いただくことは、今後の結核診療の向上のため不可欠であるばかりでなく、肺癌その他非結核肺疾患の診療上でも極めて有意義なことである。活発な交見を切に期待する次第である。以下にあえて問題点を列記し、交見のご参考に供したい。 1. 誤診された症例の背景因子 1) 患者側の因子 2) 医師側の因子 2. 誤診された肺陰影の性状 3. 誤診をなくすための留意事項 4. 結核の予後に及ぼした影響 5. 肺癌その他疾患の予後に及ぼした影響

1. 誤診された結核症例

平田世雄(富山町国保病)

〔目的〕 近年結核患者の高齢化、癌その他の免疫能低下者に随伴した結核症例の増加など、結核の様変りで誤診する例も多くなっている。その実態を把握する目的で自験例について検討を加えた。〔方法〕 過去10年間当院外来、または入院した結核患者117例を調査の対象とした。このうち誤診例を、肺野に結核を疑う陰影のあるものをA群、肺野に陰影がないか、あっても微小なものをB群に大別し、更に各群を誤診の判明した時期について、1 来院直後に判明したもの、2 経過途中で判明したもの、3 最後まで不明で剖検後判明したもの、の3種に区分した。〔結果〕 A₁: 2, A₂: 4, A₃: 1, B₁: 1, B₃: 1の計9例(7.6%)に誤診の事実があり、うち剖検判明は2例(1.7%)であった。誤診の内容について検討すると、イ. 肺癌との合併3例(A₁, A₂, A₃):ともに結核と癌と同一部位

に混在、ともに結核の既往または肺野石灰巣があった。A₂例は癌の侵蝕による石灰化巣の急速悪化で腫瘤影の急速増大の原因となり、手術で判明。A₁例は長い癌経過中に随伴した結核で、発病は急で経気管採痰で菌を証明した。A₃例は terminal infection としての結核で、剖検で初めて判明した。ロ. 肺以外の癌治療による結核の悪化2例(A₁, A₂): A₁例は乳癌術後ステロイド加制癌剤投与に続発した粟粒結核で、肺炎と誤診され骨髄生検で判明。A₂例は扁桃腺癌剔除+照射後の陰影出現を癌の肺転移と誤認、更に肺照射により病巣拡大、来院1年後に菌を証明し最終的に結核と判明した。ハ. レ線上T₁N₁を思わしめた濃縮空洞と散布巣の配置2例(ともにA₂): いずれも集検発見、無症状、うち1例は擦過細胞診で腺癌を疑った。ともに開胸手術で判明した。二. 胸部レ線上B群に属し、広範な気道結核(B₁)と診断困難な肺外結核(B₃)の2例: B₁例はレ線像から到底想像できない微小左肺病巣から連続的に発生した全周性気管支気管結核で、喉頭をも含み頑固な咳と喘鳴から喘息と誤診され、B₃例は腰椎カリエス穿破による腹膜炎から肝脾、更にリンパ節に及んだ62歳の主婦で、従来からあった kyp hose と重なり、浮腫で心不全のみと診断、入院後短期間で死亡した非定型的症例であった。〔考按と結語〕 117例の結核患者から誤診9(7.6%), 但し、来院後誤診は6(5.1%), 剖検判明3(2%)があった。誤診例の過半数は、癌の発生または治療による compromised host としての結核の随伴である。T₁N₁を思わしめた2例は、結核より癌が重視される現今の風潮の一端であろう。最後の2例は、肺野の微小病巣に接続した高度な気管支気管結核と、kyphose に併発した腹膜、腹腔臓器結核で、ともに稀且つ非定型な症例が原因であった。今後増加する悪性腫瘍との随伴や悪性腫瘍重視の風潮の中で、結核の誤診率が増加しないよう様変わりゆく結核に対応する必要がある。

2. 結核症“誤診”症例の臨床的検討 °倉澤卓也・

丸井康子・村山尚子・網谷良一・山本孝吉・西山秀樹・川合 満・久世文幸(京都大胸部研内I) 牛田伸一・満石 照(国立姫路病内) 長谷光雄(福井赤十字病呼吸器) 内平文章・小田芳郎(大阪赤十字病呼吸器) 種田和清・岩田猛邦(天理病呼吸器) 李 英

徹・中井 準(神戸市立中央市民病呼吸器) 池田宣昭(国療南京都病)

〔目的〕 近年の急速な結核症の疫学の変貌を背景に、最近、結核症の病態も変化している事が報告されてきている。今回、私どもの定義に従って、“誤診”と判断した結核症例の誤診となった要因を中心に検討し、診断上の留意点について考察した。〔方法と対象〕 誤診症例とは、患者が医療機関受診後、治療を受けながら、結核菌検査が行なわれず、最終診断まで2ヵ月以上を要した症例とし、昭和56年4月から59年3月までの3年間に京大胸部研内科Iおよび関連病院に入院した症例で、22歳から80歳までの男子8例、女子7例の計15症例を対象とした。〔結果〕 既往歴では、結核症と胃切除を各々2例に、また合併症では、副腎皮質ステロイド剤投与3例、口腔底腫瘍1例、軽症糖尿病3例などを認め、既往歴、合併症のない症例は7例であった。初診時の胸部X線像では、不明の4例を除く11例中、略正常3例、浸潤影4例の他、浸潤影+空洞影、浸潤影+無気肺、肺門腫大+小浸潤影、多発性結節影各1例で、当初、肺炎4例、気管支炎3例、肺腫瘍3例、不明熱2例、中葉症候群、気管支喘息、肺線維症各1例と診断されており、胸部X線像のみでは他疾患と鑑別困難な例が多くみられた。初診から確定診断までの期間は、3ヵ月以内の例が8例と半数以上を占めたが、6ヵ月の気管支結核症例も1例みられた。一方、確定に至ったきっかけは、喀痰塗抹7例、培養陽性3例で、気管支鏡検査下の吸引で塗抹陽性3例、また開胸肺生検診断2例であった。排菌は、陽性13例のうち、5ヵ月まで陽性の1例を除き、治療開始3ヵ月以内に陰性化し、胸部X線も1例を除き軽快した。予後では、気管支結核症例で、気管支狭窄5例、無気肺3例を認めているが、合併症による死亡2例を除き、全例臨床的に安定している。死亡の2例共、結核症の経過は良好であった、と考えられた。〔考察〕 結核菌の検索が結核症診断の出発点であることは、近年の呼吸器疾患の疫学的背景の顕著な変貌の中で忘れられがちである。一方、副腎ステロイド薬の使用や基礎疾患の存在などの所謂“compromised host”と本症との関連や本症の臨床像の変化自体も多く報告されてきている。私共の検討例でも、当初の胸部X線像では、肺炎、気管支炎、肺腫瘍などと誤診された例が多く、また、一般抗生剤による治療例が多くみられた。確定時に喀痰の塗抹陽性例が多くみられたことから、喀痰の結核菌検査の重要性が再認識された。

3. 住民検診にて肺腫瘍と誤診された肺結核症例について

°林 あや・内山寛子・長尾啓一・渡辺昌平(千葉大肺癌研内) 志村昭光(結核予防会千葉県支部)
〔目的〕 住民検診での間接フィルムにおいて肺腫瘍と誤読された肺結核症例数と、そのうち結核と確定された例の陰影の特徴につき、検討を加えた。〔対象

と方法〕 昭和54~58年の5年間に、我々が読影した184万例の間接フィルムを対象とした。これらの読影所見を集計し、肺結核確定例についてX線像を検討した。

〔結果と考察〕 間接フィルムの段階で「肺腫瘍の疑い」とされたものの総数は2,147例であり、この中で、精密X線検査の結果「I~IV型の結核」とされたものが116例あった。これらのうち17例に結核の確定診断が得られており、その内訳は、菌の証明9例、手術の結果1例、治療の診断またはX線所見経過4例、その他3例である。これら17例のX線所見につき、誤られた陰影の部位と性状とを更に検討した。陰影の部位では、上肺野4例、中肺野8例、下肺野2例、全肺野2例、上肺野+下肺野1例であった。また、肺門部か肺野かで見ると、それぞれ1例、15例であり、両方に陰影のあるもの1例であった。次に陰影の性状では、結節性陰影が16例と多く、肺炎様陰影が2例、胸水が1例にみられた。結節性陰影の数は、1個が13例と多く、2個、数個、多数それぞれ1例ずつみられた。また、結節の径(長径と短径の平均)は、70mmフィルム上実測値にて3mm以上10例、3mm以下4例と、比較的大きい傾向であった。しかし、詳細に観察すると娘結節、巢門結合が認められ結核も十分に疑いえる例が4例あった。一方、見直しても肺癌をより考えやすい例としては、結節+胸水の例、結節が胸膜に接する例、結節とその末梢に肺炎様陰影を伴う例、肺門部塊状影および多数の小結節陰影の例などがあった。また、径3mm以上の孤立性結節影を呈するものは17例中10例と過半数を占めていた。この所見は、前回報告しているように、間接フィルム上最も的確に肺癌と読影しうる因子であったという知見と一致するため、今後も読影上鑑別診断の問題となろう。

4. 誤診された肺結核症例の検討 °岳中耐夫・福田浩一郎・樋口定信・志摩 清(熊本市市民病呼吸器)

〔目的〕 結核患者の減少につれ、本疾患に対する認識も低くなり、他疾患として診断されている症例も少なくない。最近我々も他疾患として診断し結核症であった3例を経験したので報告する。〔方法・成績〕 症例1は19歳男。主訴は咳嗽、胸部写真にて右上葉内部に腫瘤状陰影を認めた。CTでは肺瘤陰影と縦隔リンパ腺の腫大認め肺癌の可能性大と診断し手術を施行した。結果は結核腫であった。症例2は73歳、男。主訴は咳嗽、胸部写真にて主に左上葉に異常陰影認めた。気管支鏡にて左B₁₊₂にポリープ様の腫瘤認め生検にて扁平上皮癌と診断した。肺炎様陰影に対して一般抗生剤投与するも症状、陰影とも軽減せず。TBLB時の集痰にて抗酸菌を認め肺結核の合併と診断した。抗結核剤投与し(INH, EB, RFP)陰影は著明に軽快した。その後肺癌に対して化学療法(METT-F)を行なったが腫瘍は変化なく効果はNCであった。症例3は27歳、女。主訴は霧視、眼科を受診し、ぶどう膜炎など指摘され

サルコイドーシスの可能性大と診断し、約6ヵ月間経過観察した後に精査目的のため当科に紹介された。胸部写真にてBHL₂と両肺野に一部石灰化像を含む陳旧性肺結核を認め、気管支鏡を施行した。その際の集痰から抗酸菌を認め、活動性肺結核と診断し、抗結核剤投与した(INH, EB, RFP, SM)。約2ヵ月後に排菌陰性となったが、胸部異常陰影は殆んど変化認めなかった。現在外来にて抗結核剤投与し、経過観察中である。〔考案〕 症例1は胸部写真その他検査にて結核腫の診断は全く予想できず手術後の組織所見により初めて確診がついた症例であった。症例2は気管支鏡下生検にて肺癌の診断がつき、そのため肺炎様陰影も肺癌の影響によるものと診断された。喀痰より抗酸菌が発見され、初めて結核の合併が確認され、治療により炎症性変化は著明に軽快した症例であった。症例3は眼症状が先行し、サルコイドーシスとして観察され抗酸菌が確認されるまで長期に診断がつかなかった症例であった。以上のように肺結核の診断が困難であった3症例を報告した。症例2、3のように喀痰から抗酸菌が証明され確診がついた症例であり、従って結核を疑い頻回に内視鏡下の集痰検査を行なうことが重要と考えられる。近年、肺結核症は減少しているが、鑑別診断に際しては充分な考慮を払う必要があるものと思われる。

5. 当初他疾患と診断された結核症 °萩原照久・上田真太郎・島田 一・山本雅則・山口善文・山口道也・堀江孝至・岡安大仁 (日本大1内)

〔目的〕 結核症は着実に減少傾向にあるが、呼吸器専門外来では未だに少なからず肺結核の初発例を経験するのが実情である。しかし、非特異的症状で一般内科等を受診した場合は、結核性疾患は看過される可能性のあることも否定できない。そこで、最近当院結核病棟に転棟した、当初他疾患として加療された症例の背景因子について検索しようとした。〔方法〕 昭和57年4月から昭和59年10月末までに結核病棟に入院した男性73例女性39例のうち、他疾患として加療開始された後、結核症として転棟した2例の臨床経過を検討した。

〔成績〕 症例1. 59歳、女性。昭和44年からSLEの診断でステロイド継続投与中であつたが、昭和59年5月に心窩部痛および背部痛が出現したため精査目的で5月17日内科入院となった。微熱、血沈亢進、補体低下、抗核抗体および抗DNA抗体の悪化を認めたため、SLEの増悪と判断され、プレドニゾロン45mg/日に増量された。同年7月中旬、全身倦怠、発熱が出現、胸部XPで下肺野を主とする微細な小粒状影のびまん性散布を認めるとともに喀痰および尿で結核菌を検出し、粟粒結核と診断された。結核病棟へ転出すると同時に加療開始し、現在経過良好である。症例2. 23歳、男性。昭和59年1月下旬から38.5℃の発熱、動悸が出現、近医で感冒として投薬を受けたが軽快せず、2月16日当

院内科初診、胸部XP上心拡大があり、心嚢液貯留を認めたため入院、翌日からプレドニゾロン40mg/日が開始された。心嚢穿刺は施行されていないが、血清学的検索等では原因は不明であつた。加療により著明な改善を認めたため外来経過観察となったが、退院10日後、胸部XPで右胸水貯留、両上肺野の異常影を認めたため再入院し、喀痰で結核菌が検出されたため結核病棟へ転室となり、加療を開始した。尚、頸部等のリンパ節結核も認められたが肺病変とともに軽快し、退院となった。〔考案〕 1例は基礎疾患として膠原病を有している患者に粟粒結核が発症してきたもので、少量ながらもステロイドを長期間使用していたものであり、1例は原因不明の心嚢炎に対してステロイドを使用開始し、一時軽快した例である。いずれもステロイドの増量やステロイド開始前から既に結核が発症していたことが推測される例であり、病状の進展に拍車をかけたものと思われる。ステロイドを第一選択とする疾患が増加してきている現在、本剤で隠蔽されたり増悪する可能性のある疾患としての結核症の存在を充分考慮する必要があることが痛感される。〔結論〕 ステロイドをはじめとする各種免疫抑制剤の使用頻度は更に増加するものと思われるが、全身性感染症となりうる結核症の発症にも充分注意していく必要がある。

6. 興味ある肺結核の誤診例について °町田和子・

川辺芳子・小松彦太郎・小林保子・石原啓男・工藤 禎・芳賀敏彦 (国療東京病) 下出久雄 (立川相互病)

〔目的〕 肺結核は、診断および治療法の確立した疾患であるが、時として診断が困難であつたり、診断が遅れたために予後に重篤な影響を及ぼすことがある。私たちは最近興味ある肺結核の誤診例を経験したので報告する。〔方法〕 昭和50年以降の肺結核による入院例の検索を行ない、結核の誤診例をいくつかの代表的な症例としてあげる。症例1) 他疾患の経過中に、その疾患の治療が誘因となって進展した肺結核となり不幸な転帰をとったもの。症例2) 剖検により初めて肺結核と判明したが、生前はWegener肉芽腫として治療をうけていたもの。症例3) 消化器症状のため他疾患と誤診され、予後に影響を与えたと思われるもの。症例4) ツ反陰性、塗抹陰性のため、重篤な症状ではあるが、診断に苦慮した例。症例5) (複数) 肺癌と診断されたが、鑑別診断が困難なため開胸術を行なったもの。

〔成績〕 症例1) 47歳、男。カルチノイドで右上切後、リニアック52Gy照射。右S⁶に浸潤影出現したため放射性肺炎疑いでステロイド投与。高熱が持続するため気管支鏡rS⁶の肉芽腫と検痰でGIV号でため当院転院。右肺全体の浸潤影に左中野の浸潤影あり。SHREで化療開始するも腎障害、消化器症状を来し、入院7ヵ月後死亡。 症例2) 46歳、女。ツ反土、入院時3回ともTB菌(-)。多発性の出沒傾向のある空洞性陰影があり、Wegener肉芽腫を疑い、抗癌剤、ステロイド使

用。一時消退傾向あるも、次第に病巣は広汎に進展し、死亡。剖検にて肺結核および腸結核合併。 症例3) 高熱と下痢の持続のためステロイド投与するも軽快せず。他院で肺結核合併と判明し、当院に転院したが、化療1ヵ月後腸結核穿孔のため緊急手術を行ないその後は順調に回復した。 症例4) 56歳、男。肺結核による右上切の既往あり。ツ反陰性で悪臭ある多量の黄色痰を喀出し、高熱持続し、胸部XPも進行性に悪化し、去痰不全で気管切開を行なった。各種の抗生剤の効なし。入院4週で結核菌培養陽性のため、KM, RFP, EB, INHで化療を行ない下熱。 5) 孤立性陰影で発見され、開胸生検により結核と判明した7例(男5, 女2) 21~87歳。手術は、S¹, IS⁹, S¹⁺² (2例) 部切。右上葉、左上葉切除。細胞診で偽陽性3例。〔考案および結論〕 悪性腫瘍による手術後、放射線療法後、ステロイド使用中に胸部XPで新陰影の出現をみた場合は必ず結核も念頭におくこと。ツ反陰性の結核もあるので、よく検索を進めること。診断困難な例では、入院時のみならず、経過中も頻回に検痰を行なうこと。時には気管支鏡による積極的な採取も行なうこと。以上のような点を考えつつ診断を行なうべきであろう。

7. 肺腫瘍の疑いで開胸生検を受けた肺結核症例の検討

°荒井他嘉司・平田正信・木村莊一・稲垣敬三(国療中野病外) 松田美彦・中野 昭(同内) 田島 洋(同病理)

〔目的〕 各種診断法の進歩により、肺癌をはじめ各種肺疾患の診断率が急速に向上したとはいえ、確診が得られず開胸生検にもちこまれる例も未だ少なくないのが現状である。肺腫瘍との鑑別が困難で、開胸生検に至った肺結核腫について、その臨床的特徴および切除材料の細菌学的、病理学的所見の検討を行なった。〔方法〕 昭和51年より59年までの9年間に当院において肺腫瘍の疑いで開胸され、病理学的に結核であった32例を対象とし、検討した。〔成績〕 男女比は2.56対1。年齢は平均53.5歳で大部分が癌年齢であった。病巣のX線学的大きさは0.9~4.0cm, 平均2.2cmであり全例が孤立性腫瘤状陰影を呈し、周囲の撒布巣は4例に認めたにすぎず、88%は撒布巣を欠いていた。4例に石灰化、3例にKd型空洞を認めた。陰影の辺縁は境界鮮明のものが多く(88%), ノッチは6例(19%)に明らかだったほかは、ほぼ類円形のものが多かった。辺縁の放射状陰影は3例(9%)に認めた。結核菌検索では、喀痰または胃液培養で1例が陽性、気管支鏡下擦過または洗滌では24例中2例が培養陽性であったが一般に癌との鑑別においては、8週間の培養成績を待てない場合が多い。針生検を行なった5例はすべて菌陰性であった。切除肺病巣の結核菌検索を行なった18例中、塗抹のみ陽性6例と培養のみ陽性3例の計9例(50%)に菌を証明しえた。開胸の理由を分析すると、喀痰、気管支鏡、針生検等の細胞診でclass3の異型細

胞を認めたものが3例、class5が3例あり、その他に前医でclass5の1例を加えた7例と、腫瘍シンチ陽性の5例中4例(5例中1例は細胞診class5)では癌が強く疑われた。その他、X線所見による理由としては、前年度異常のない新発見例、増大傾向または化療にもかかわらず、大きさが不変な例、癌を疑わせる特徴的所見を示す例などが挙げられた。境界鮮明で均等性あるいは石灰化を伴う小型の円形陰影は多くの場合、良性腫瘍が疑われて開胸生検にまわされた。〔考案〕 当院における肺野癌の術前確診率は、諸検査を駆使しても約93%程度である。一方結核腫における菌の証明率は低率であることからX線学的所見、腫瘍シンチ等を参考として開胸生検の適応を検討せざるをえない症例がある。癌の早期治療に目標を置く以上、癌の疑いがもたれる場合には積極的開胸生検が必要であろう。〔結論〕 肺腫瘍を疑われて開胸生検をうけた32例について、臨床的特徴を、切除材料の細菌学的、病理学的所見との関連から検討した。

8. 胸部腫瘍性病変と診断された結核症例の検討

°伴場次郎・友安 浩・谷村繁雄・正木幹雄(虎の門病呼吸器外)

〔目的および方法〕 結核症に対する診断を確実にし、より適切な治療を行なうことを目的に、過去12年間に腫瘍性疾患の診断のもとに手術を目的として入院し、術前検査あるいは手術により初めて結核と診断された17例を対象として臨床的に検討した。結核の診断は菌を証明したもの、あるいは病理組織学的に乾酪壊死を伴う類上皮肉芽が認められたものとした。〔結果および考案〕 対象症例の年齢は24~68歳、平均49歳、男性11例であり、これらの中4例に肺結核の治療歴があった。発見動機は、他疾患治療中に発見されたもの7例、血たん、せき、胸痛などの自覚症状によったものは6例あり、検診によったものは4例のみであった。入院時診断名は、原発性肺癌9例、良性肺腫瘍3例、縦隔腫瘍および胸壁腫瘍各2例、転移性肺癌1例と多様であった。術前に診断が確定し、化学療法のみにより軽快したものは、入院時診断が縦隔腫瘍の2例、原発性および転移性肺癌の各1例、計4例のみであり、これらの中3例は気管支鏡的操作あるいは針生検によったものであった。発見から手術迄の期間は1ヵ月~1年3ヵ月、平均5ヵ月であり、4例で術前の菌培養が術後に陽性と判明し、発見早期の菌検索が極めて重要であると考えられた。喀痰細胞診はclass3までであった。Gaシンチは11例に行ない、8例が陽性と判定された。気管支造影、胸部CTを含むX線画像上、肺癌を疑った根拠として、気管支の中断などによったものは6例、胸膜陥凹などによったものは4例あった。しかし、小石灰化は6例、小空洞は4例、明らかな娘結節も3例に認められ、癌に特徴的な所見が認められても、他の所見にも留意し、診断には慎重を期すべきであると考

えられた。手術は、気管支狭窄を伴った1例に肺葉切除を行なった以外は術中診断により主として腫瘤のみを摘出した。手術標本より結核菌が証明されたものは8例あったが、この中2例は術後の喀痰中にも証明された。〔結論〕近年急速に進歩した診断技術に伴って肺癌診断率も向上したが、結核性病変も多様であり、その中には画像上悪性腫瘍と類似した所見を示すものがあることに留意し、気管支鏡的操作、場合により針生検などにより積極的に診断を確定すべきであり、特に、結核の可能性が少しでも疑われれば、発見早期からの結核菌の検索が極めて重要であると考えられた。

9. 59例肺結核症の診断臨床的研究 °刘 玉潤(北京鉄路総医院結核病防治所)

結核化学療法が進歩により、結核症の死亡率や有病率は近年著しく低下した。中国においては結核症は、重点防治の疾病の一つである。1年来、北京鉄路総医院結核病防治所の59例初治肺結核症につき、発病時の症状、最初の診断、確定時期、痰中結核菌の変化などで、早期発見に重きを置き検討した。〔研究方法および対象〕1983年12月～1984年11月で1年間の症例59例。男性31例(52.9%)、女性28例(47.1%)、年齢は15～19歳5例(8.4%)、20～29歳18例(30.5%)、30～39歳9例(15.2%)、40～49歳4例(6.7%)、50～59歳12例(20.3%)。20～29歳が最も多く、18例(30.5%)。症例59例の中で、非感染活動性肺結核症は36例(60.9%)、感染性活動性肺結核症18例(30.5%)、空洞菌(-)症例5例(8.4%)。〔研究成績〕59例についての症状は、発熱25例(42.3%)で最も多く、その他は咯血14例(23.7%)。北京鉄道管医院結核科277例、咯血(17.3%)、上海松江結防院(1983年)486例、咯血(14.2%)。誤診疾患としては肺炎16例(27.1%)、発熱(精検待ち)13例(22.0%)、咯血12例(20%)。WHOは1960年代の初期から各国に対し、X線集団検診廃止をして、呼吸器症状の持続する人から痰を集めて塗抹検査を行ない、患者を発見する方法を推薦してきた。本所の誤診の主要原因は、臨床内科医が結核症を忘れ、痰検査を重視しなかったことにある。その他は自分でX線写真の読影ができない。依頼した放射線科医のX線撮影でみて結核症を誤診した。咯血、血痰はしばしば重篤な肺炎患者を背景にしている。この真理を汲み取れなかった。Rubinの「肺は全身疾患の鏡」、前川教授の「肺は身体全体の窓であるとも言えよう」という真理名言は、臨床内科医にはわからない。以前に症状があり、また有症状の者の誤診については、X線検査、定期検査の重要性を強調する。肺部に異常陰影があれば、必ず痰中結核菌の検査を励行することとツベルクリン反応検査の施行の意義を強調する。肺炎の患者は、症状が消失してもやはり再度のX線検査を励行し、陰影が消失したかどうかを追求する。〔まとめ〕最近1年間59例活動性肺結核、感染性肺結核症例の診断、臨床経過

につき検討した。1. 男性31例(52.9%)、女性28例(47.1%)、2. 59例で20～29歳が多く、18例(30.5%)、50～59歳12例(20.3%)、3. 感染性活動性肺結核18例(30.5%)、非感染性活動性肺結核は36例(60.9%)、4. 誤診疾患：肺炎16例(27.1%)、5. 誤診期間1年以上症例5例(8.4%)、6. 臨床医で患者(呼吸器症状を有する者)の喀痰中結核菌塗抹検査の重要性を強調励行する。7. 咯血症例は、止血後必ず再度追求検査をし、咯血の原因を究明することを強調した。8. 「肺は全身疾患の鏡」、「身体全体の窓である」の名言は真理である。有症状、元有症状患者はともにX線検査の重要性が強調されている。

10. 非肺癌診断肺癌76例患者の臨床検討 °刘 玉潤(北京鉄路総医院結核病防治所)

抗結核化学療法が進歩に伴って、結核症の死亡率や有病率は近年著しく低下している。一方、肺癌が増加する傾向にある。しかし、結核が今日でも重要な呼吸器感染の一つであることに変わりはない。臨床医は肺癌を特に重視しており、肺結核症は多くの呼吸器感染症の中で忘れ去られてしまった。注目されない肺結核と肺炎などを肺癌と誤診した。著者は既に自験例の非肺癌76例につき臨床検討した。〔研究方法および対象〕1982年1月から1984年11月まで延べ3年間に本所の外来患者と全国鉄路医院に転診と会診の患者は、非肺癌患者誤診肺癌例76例で臨床検討した。男性50例(65.7%)、女性26例(34.2%)、年齢15～20歳3例(3.9%)、21～29歳7例(9.2%)、30～39歳4例(5.2%)、40～49歳15例(19.7%)、50～59歳26例(30.2%)、60歳以上21例(27.6%)。〔研究成績〕76例は開始診断と術前診断の患者、その中で原発性肺癌69例(90.7%)、(含、肺癌確定診断待ち)。転移性肺癌4例(5.2%)、肺腫瘍(良、悪未定者)3例(3.9%)。開胸手術で判明した非肺癌例4例(5.2%)、手術前と放射療法前、X線再検査し、腫瘍消失例11例(14.4%)、拒絶手術で抗結核治療で陰影縮小と消失例28例(36.8%)、抗炎治療で陰影消失と縮小例14例(18.4%)、痰中塗抹、培養結核菌陽性例15例(19.7%)、観察1年以上でX線所見に改変しない例7例(9.2%)。非肺癌誤診の疾患：肺結核症(結核球・浸潤性・粟粒性241例(53.9%)を占めた。肺炎症例19例(25%)、葉間胸膜炎3例(3.9%)、縦隔腫瘍1例(1.3%)、中葉総合征(症候群)炎症と結核3例(3.9%)、無気肺(炎症性)2例(2.6%)、サルコイドーシス5例(6.5%)、肋骨骨化1例(1.3%)、甲状腺瘤1例(1.3%)。〔考按〕結核が今日でも重要な呼吸器感染症の一つであることに変わりはない。やはり、常に見られる疾患である。患者に呼吸器症状があれば医療抗炎症受診に内科医(保健所、一般医院)で呼吸器に常に見られる数多い疾患である肺結核は注目すべきものである。第一は、ツ反応施行、第二は痰中結核菌検査、第三は胸部X線検査、以上の三つは必ず

行なうとよい。できるだけ自分で読影する。よく勉強して胸部X線診断の知識を掌握する。今日では結核症の臨床像をも変貌させてきている。時に診断に難渋する症例にも遭遇するようになってきた。そして、現代結核病を勉強する。放射線科医はX線診断報告の際、呼吸器の重要な数多い疾患である結核症は注目すべきで、肺部陰影があれば短期検査の変化点に注意して肺炎、肺結核、肺癌などとの鑑別診断の重要性が強調されている。胸部外科医は手術の技能を向上させるほか、診断の技能の向上もはかる。そして、やはり熟練のX線診断は掌握する。胸部X線に明らかな腫瘍状のものがみられたとき、痰中に癌細胞陽性の場合には開胸する前に再び胸部X線検査をすべきで、その他肺炎の流行る季節は、胸部球形陰影あれば、短期検査を行なう。気管支鏡検査の際は、肺癌における細胞診は、組織診断に次ぐ最も信頼性の高い検査法の一つである。被検物となる喀痰、気管支の擦過物および洗浄物、病巣あるいは転移巣の穿刺吸引物、胸水などで検査癌細胞のほか、同時に結核菌の塗抹と培養検査の実施が必要である。胸部X線写真読影上、球形陰影で発展が速いものは、肺炎が多い。高年の患者に肺部粟粒結節の陰影があった4例は粟粒型結核であったが、転移癌と誤診

した。〔まとめ〕 最近3年間に経験した非肺癌症例診断肺癌76例の臨床経過につき検討した。1) 開胸手術により判明した症例は非肺癌例4例(5.2%)、2) 手術前と放射線療法前に胸部X線再検査で腫瘍消失例11例(14.4%)。3) 手術なしで抗結核治療したX線陰影縮小および消失例14例(18.4%)、4) 肺癌診断の中で痰中結核菌陽性症例15例(19.7%)。5) 観察1年以上でX線所見で変化しない症例7例(9.2%) (拒絶手術症例)。6) 非肺癌誤診の疾患：肺結核症41例(53.9%)、その次は肺炎19例(25%)、葉間胸膜炎3例(3.9%)、縦隔腫瘍1例(1.3%)、中葉総合症(症候群)炎症と結核3例(3.9%)、無気肺(炎症性)2例(2.6%)、サルコイドーシス5例(6.5%)、肋骨骨化1例(1.3%)、甲状腺腫1例(1.3%)。7) 肺結核症が今日でも重要なよく見られる呼吸器感染症の一つである。臨床医で注目する肺癌と同時に肺結核と肺炎などとの鑑別診断が重要である。8) 肺癌手術の前に胸部X線検査を実施すべきで、肺炎との誤診を防止できる。9) 気管支鏡検査の際は痰と分泌物で細胞診の他に結核菌の塗抹と培養を必要とする。10) 臨床医(内科、放射線科、胸部外科)、現代結核病学と胸部X線診断等によく勉強すると誤診が防止できる。

要 望 課 題 III

重症発見例

〔4月8日(月) 10:10~11:20 A会場〕

座長 (国療東京病) 工 藤 禎

は じ め に

座長 工藤 禎

結核患者の著しい減少の一方で、未だに重症化して発見され、近代医療の恩恵を充分に受けられない一部の患者がいる。このような例の発生要因や病態を分析することによって、適切な対応を計ることは、現在の我国結核医療において、無視しえない重要な課題の一つと思われる。今回応募された7題を通じ、このような症例が決して少なくはなく(初回治療の7.2~21.3%)、予後も極めて悪く、入院後1ヵ月以内に死亡する例も珍しくはないことが明らかにされている。その発生要因としては、検診を受けることもなく不規則な生活を送る人々の受診の遅れが第一に挙げられ、本人のみならず他への感染源となった実例が示されている。一方、診断の遅れも、数名の演者が指摘している。またステロイドの投与、糖尿病の合併あるいは肺線維症や塵肺などの生態防御機能を低下させるような条件も重症化の原因となっている。

このような患者の病態としては、呼吸器の障害以外に低栄養や貧血がみられるが、特に予後の悪い例には腎機能障害が多いとのことである。このような状態にある患者に対する治療は極めてデリケートで、時には結核治療よりも全身状態や腎機能の改善を優先する必要があると思われる。重症例で化学療法開始後間もなく死亡した例を当院でも経験しているが、これも強力な化学療法による初期増悪が、広範に起こった可能性も否定できない。死亡例を少なくするために、重症例には特に慎重な対応が求められるであろう。

1. 肺結核重症発見例の検討 °森口敏勝・桜井 宏・渡辺善正・藤井久弥・河面 孝・小林武彦・上ノ山利雄(結核予防会大阪病)

〔目的〕結核事情の改善、治療の進歩にもかかわらず、未治療重症肺結核患者の発見はなおまればない。当院に入院した重症発見例について、重症化の原因、入院後の経過について検討した。〔方法〕初回治療、喀痰中結核菌培養陽性、レ線像で学研分類基本病変拡がり3、有空洞例を重症発見例とした。昭和52年1月より58年12月までに当院に入院した初回治療938例のうち重

症発見例は89例(9.5%)である。これら症例の年次別頻度、性、年齢、症状発現より肺結核診断までの期間、入院前の生活状況、入院後の経過について調査した。また、昭和57年、58年に入院した菌陽性初回治療例で軽症、中等症のもの133例を対照として重症発見例と比較検討した。〔成績〕年次別頻度は殆ど変わらず、男71例、女18例と男性に多く、60歳以上が40.4%を占め、対照例に比して高年齢者が多い。症状発現より受診までの期間は2週間以内20.2%、以後3ヵ月まで49.3%であり、6ヵ月以上が15.7%とPatient's delayがみられる。また、受診後診断確定までの期間は2週間以内83.1%、1ヵ月までが10.3%、それ以上が6.8%であった。男性の医療保険の種類では、重症例は対照例に比べて健保本人が少なく逆に国保本人、生保が多い。職業では重症例には自営業および無職のものが多く、常用勤務者が著しく少ない。また重症例特に中年層に同居家族なしが多くみられた。既往症および合併症は49例にみられ、過去に肺結核、肋膜炎と診断されたが放置したもの6例、その他の肺疾患12例、糖尿病14例、肺、消化器の癌の術後6例、胃潰瘍の術後2例、脳出血、小児麻痺による運動障害のあるもの4例等が注目された。入院後の経過は、早期自己退院3例、死亡23例(結核死20、その他3)で、結核死亡20例のうちの14例は入院後1ヵ月以内に、4例が3ヵ月までに死亡している。それら以外の63例は強力化療により5ヵ月後には全例菌培養陰性化し、12ヵ月以内に59例(93.6%)が軽快退院している。〔考察・結論〕肺結核重症発見例は当院入院例よりみる限り減少の傾向は認められない。これらの症例は高年齢者、自営業および無職のもの、中年層の独居者が多く、また種々の既往症、合併症を有するものが少なくない。このような状況が受診の遅れの原因となり、重症化したものと考えられる。組織的な健康管理の対象から外れ、しかも症状発現が直接受診につながりにくい階層に対する対策の検討が必要である。

2. 当院で経験した初診時重症結核 °小江俊行・眞崎美矢子・三浦直樹・谷川博美・平野長照(国療東佐賀病)、増山泰治・鈴山洋司・斉藤 厚・原 耕平(長崎大2内)

〔目的〕初回治療肺結核例で初診時に重症で入院して

来た症例の実態の把握とともに、その要因や予後の分析を試みた。〔方法〕昭和55年1月1日から昭和59年10月31日までに国療東佐賀病院に入院した初回治療患者225例のうち死亡例およびNTA分類高度進展型について検討した。〔結果〕i) 初回治療症例の年齢構成、10代10例(4.4%)、20代24例(10.7%)、30代24例(10.7%)、40代40例(17.8%)、50代47例(20.9%)、60代39例(17.3%)、70歳以上41例(18.2%)と中高年に多かった。ii) 高度進展例の割合、高度進展例と判定された48例(初回治療例の21.3%)の各年代に対する割合は、20代24例中3例(12.5%)、30代24例中5例(20.8%)、40代40例中9例(22.5%)、50代47例中9例(19.1%)、60代39例中10例(25.6%)、70歳以上41例中12例(29.3%)と高齢で多かった。iii) 予後、死亡例は13例(初回治療例の5.7%)あり、進展度でみると高度進展型48例中8例(16.7%)、中等度以下177例中5例(2.8%)と高度進展型で高率であった。中等度以下の死亡例は糖尿病、肺気腫、胃潰瘍などを合併していた。死亡例13例の年齢をみると9例が70歳以上であり60代3例、50代が1例あった。死亡までの期間は2日から20ヵ月であったが、半数が3ヵ月以内であった。死亡例の検査所見では、血清総蛋白平均5.9g/dl、Alb.2.6g/dl、総コレステロール139mg/dl、コリンエステラーゼ0.37ΔpHと栄養低下が著明であった。高度進展例の中には、経過が順調でない例もあり、胸膜炎合併2例、気胸2例、膿胸への進展1例、持続排菌への移行2例などがあった。iv) 高度進展になる要因、青壮年においては症状があっても受診しない(patient's delay)例や受診しても診断の遅れた(doctor's delay)例がかなりあり、高齢者においては症状発現の少ないことや合併症、高齢そのものが要因と考えられた。v) 他への感染、高度進展者よりは他への感染が推定されたものは、5件15例におよび4件は家族内感染、1件は高校における集団発生であった。〔考案〕重症発見例は患者自身への予後に影響するのはもちろんであるが、他への感染源ともなり、そうなる前の発見が必要であり、早期受診の必要性、集団検診のあり方、doctor's delayを少なくする方法など、何らかの対策が痛感された。〔結語〕高度進展結核の死亡率は16.7%(中等度以下2.8%)と高く高齢者に多かった。また、死亡しないまでも気胸や膿胸の合併など経過の順調でない例があったし、他への感染源となったものがみられた。

3. 最近2年間に経験した結核重症例の検討 細川康雄・広瀬芳樹・五味英一・生山敏彦・望月一郎・草間昌三(信州大1内)

〔目的〕抗結核剤の進歩、更に生活環境の改善等により、我国の結核症は著しく減少したが、重症な病態で発見される結核もまれではない。今回それらの症例の背景因子を中心に検討した。〔方法〕昭和58年から59年にかけて当科結核病棟に入院した69例中重症結核

5例の検討を試みた。〔成績〕症例1:24歳、女、事務員、咳嗽、喀痰、発熱にて発症。1ヵ月後呼吸困難を伴い当科へ入院。入院時昏迷状態、チアノーゼ、喘鳴著明、脈拍微弱、血圧低下、下腿浮腫を認めた。Gaffky 8号、 O_2 5 l/min.投与にて Po_2 43.1Torr、 Pco_2 40.7Torr、赤沈3 mm/hr、Fibrinogen53mg/dl、FDP32μg/mlでDICと肺水腫を併発していた。症例2:62歳、男、会社員、11歳時肺結核、42歳時糖尿病、60歳より左膝関節痛にてステロイド剤局注を受けていた。咳嗽、喀痰で発症、3ヵ月後発熱を伴い1ヵ月後入院。入院時見当識障害、記憶力低下があり、Gaffky 9号を認め、SIADHの併発がみられた。抗結核剤、水制限、インスリン投与により軽快した。症例3:80歳男、無職。咳嗽、喀痰、発熱で発症。4ヵ月後より呼吸困難も加わり傾眠状態にて入院。10歳時肺結核発症。入院時チアノーゼ著明、全肺野に湿性ラ音聴取。 O_2 2l/min投与にて Po_2 41.6Torr、 Pco_2 29.5Torr。尿沈渣にて抗酸菌を認めたため、粟粒結核と考え抗結核療法を行なったがARDSを併発したため、第2病日より人工呼吸を行なうも、第7病日死亡した。症例4:69歳、男、無職。30歳より43歳まで隧道工事に従事。54歳より58歳までじん肺結核の加療。68歳時健診で肺野異常陰影を再び指摘され、INH単独投与を受けていたが、咳嗽、喀痰増強し、息切れ、微熱も加わったため、1年後当科に入院。入院時Gaffky10号を認めた。症例5:53歳、男、塗装業。44歳時左大腿骨大転子部腫張し、切開排膿を受けた。51歳時頸部痛出現し、53歳より両側上肢挙上および歩行困難、更に高熱が続くようになり、整形外科へ入院。頸椎結核および左大腿骨大転子部に開放性冷膿瘍を認め、抗結核療法を開始したが、第20病日頃より、呼吸困難、意識低下が現われ、当科に転科、ARDSと診断し、気管内挿管、ステロイド剤投与を行なった。〔考案および結論〕発症年齢は24歳から80歳に及んだが、若年者にも重症発見例があったことは注目すべきことである。症状発現より当科入院までの期間は、1ヵ月から24ヵ月に及んだ。症状発現時、患者が医療機関を受診するも結核の診断に至らないものが4例あり、残る1例はINH単独療法とじん肺が重症に至った原因と思われる。また、ステロイド剤局注や糖尿病の合併が重症に至る原因となっていた1例も見られた。

4. 入院後短期間で死亡した重症肺結核患者の分析 大和邦雄・松宮恒夫・劉朝漢・馬場憲臣(埼玉県立小原療)

〔研究目的〕重症肺結核にて発見され、十分な化療を行なう間もなく死亡する症例は今日なお少数ながら存在する。しかし、X線上同等の高度進展例で、且つ臨床症状が重篤でもよく耐え、化療により改善をみる例もある。今回我々は主として入院時検査成績を分析し、これらの中で予後を見分ける因子が存在しうるか否

かについて検討を試みた。〔研究方法〕昭和55年以降に入院し、入院後1ヵ月以内に死亡した肺結核患者7名と、重症肺結核にて入院し、生存中の患者より無作為に選出した13名について、血算、肝機能、血清蛋白、同分画、免疫グロブリン、動脈血ガス、BUN、BMG、尿所見などの検査成績について比較検討した。〔研究成績〕死亡例7例の性別は男5例、女2例、年齢39~72歳(平均62歳)。死亡までの在院期間は3~32日(平均13日)であった。基本病変はC型3例、E型1例、F型3例で、また難治分類では、非難治1例、NII型3例、NIII型3例であった。非死亡例13例では男12例、女1例、年齢43~71歳(平均58歳)。基本病変はC型11例、E型1例、F型1例。難治分類ではNI型1例、NII型6例、NIII型6例であった。なお、再発見例は死亡例1例、生存例3例である。次に入院時諸検査についてみると、赤血球300万/mm³以下、死亡例2例(生存例1例)、血色素8g/dl以下2例(1例)、Ht30%以下2例(4例)、リンパ球1,000/mm³以下4例(4例)、GOT、GPT50u、以上両者ともになし、Z.T.T.15u、以上4例(5例)、Al-P15u、以上1例(5例)、血清蛋白6g/dl以下5例(3例)、A/G比1以下4例(11例)、IgG2,000mg/dl以上3例(6例)、IgA400mg/dl以上3例(8例)、IgM200mg/dl以上3例(1例)、PaO₂60torr以下4例(1例)、PaCO₂50Torr以上両者なし、とPaO₂を除き死亡例側に圧倒的に高頻度に異常値を呈したものはなかった。これに対し、BUN20mg/dl以上を呈したものは死亡例6例中4例(なし)、BMGによる腎機能高度障害3例中2例(4例中1例)、尿蛋白陽性7例中5例(1例)と、生存例に較べて圧倒的に異常値を示すものが多く、且つ全例上記3検査の中のいずれかに異常値を呈していた。生存例では粟粒結核の1例のみが異常値を呈したに過ぎない。〔考察および結論〕重症発見例中入院後凡そ1ヵ月以内に死亡した7例の入院時検査を分析した結果、腎機能障害が意外に予後を示唆する因子であるとの印象を得た。

5. 当院における重症発見肺結核10年間の変動 °倉島篤行・町田和子・佐藤紘二・石原啓男・工藤 禎(国療東京病)、下出久雄(立川相互病)

〔目的〕我々は、先に昭和50年および51年に新規に発見され入院した重症肺結核例についてその発病要因を検討したが、今回昭和55年以降、59年迄の5年間に、重症発見として入院した肺結核例を調査し、ここ10年間の変動を比較検討した。〔方法〕対象は、肺結核b II₃以上とし、初回治療ないしそれに準ずるものとした。昭和55年から58年迄については、retrospectiveに検討し、昭和59年例については、昭和50年、51年と同様の一定の様式に基いた面接調査を行ない、比較検討した。

〔成績〕

♂ ♀ Total 平均年齢 合併症保有例数

昭和50年	24	18	42	42	6
51年	19	8	27	46	5
55年	38	10	48	61	14
56年	26	9	35	51	12
57年	29	5	31	60	15
58年	16	6	22	50	11
59年	24	1	25	51	9

〔考案〕重症発見肺結核患者数とその年における在院結核患者数との比率は漸減する傾向があるとはいえ、約1割弱を占め、その平均年齢は、やや高齢化する傾向を見せている。

また、男女比は、第3回結核登録者調査の報告と同様、男性に多いが、その比率は、より顕著になる傾向を示している。

肺結核診断時の合併症保有例数も増加する傾向がうかがわれた。昭和59年例については、50年、51年と同様な調査を行ない、重症発病の要因、およびその変動について検討したい。

6. 肺結核重症発見例の検討 °西山秀樹・丸井康子・村山尚子・網谷良一・山本孝吉・倉澤卓也・川合 満・久世文幸(京大胸部研内I) 牛田伸一・満石 熙(国立姫路病内) 長谷光雄(福井赤十字病呼吸器) 内平文章・小田芳郎(大阪赤十字病呼吸器) 種田和清・岩田猛邦(天理病呼吸器) 李 英徹・中井 準(神戸市立中央市民病呼吸器) 池田宣昭(国療南京都病)

〔目的及び方法〕昭和56年4月より昭和59年3月までの3年間に、当科および関連施設入院患者のうち、肺結核重症発見例につき、重症化の要因と、その後の経過についての検討を行なった。重症発見例は、レ線上学会分類I、II、III型・拡がり3の症例とした。〔結果及び考察〕症例は男27例、女13例の計40例であった。年齢は40歳から80歳に均等に分布し、平均56歳であった。初診時自覚症状は、咳嗽、発熱、喀痰、呼吸困難、全身倦怠で、全例何らかの症状を有していた。自覚症状発現から受診(治療開始)までの期間が1ヵ月以内の症例は約30%で、6ヵ月以上を要した症例が24%にも及んでいた。既往歴・合併症では、結核・胸膜炎が30%の他、糖尿病15%、ステロイド薬使用が12.5%に認められた。また、結核の既往歴を有した患者のうち50%が症状発現1ヵ月以内に受診しているにもかかわらず、重症発見例となっており、医療側の患者対応の不備も、受診の遅れ、既往歴、合併症と併せて、発見時重症化の大きな要因と思われる。初診時および入院時の検査で、ツ反陰性・疑陽性例が21%に見られた。CRPは3(+)以上を示すものが約80%、赤沈の平均1時間値は74mmであった。喀痰中結核菌塗抹陽性例78.4%で、Gaffky35号以上の排菌者は62.2%であった。レ線病型分類は、I型17例(42.5%)、II型13例(32.5%)、III型10例(25.0%)であった。40症例の内結核死9例

(22.5%), 他病死4例(10%)であった。これらのうち、結核死および喀痰中菌陰性化に6ヵ月以上を要した症例14例を経過不良群とし、また3ヵ月以内に菌陰性化した症例18例を経過良好群として、経過不良に至る要因を検討した。経過不良群中8例(57%)がI型であり、このうち6が死亡例であった。一方、経過良好群ではI型は6例(33.3%)であった。また、前者で初診時排菌量が後者より多い傾向が認められた。経過不良群中、INH_r / and RFP 耐性例は5例で4例が死亡例であり、耐性菌の有無の重要性が示唆される。更に、経過不良群中に合併症(糖尿病、肺線維症)を有するものが3例あり、合併症に対する対応にも充分留意する必要があると考える。尚、経過不良が受診、治療の遅れによる可能性を示唆する症例が6例に認められ、この意味でも、医療側の患者管理の重要制が窺われた。

7. 最近3年間の肺結核症重症発見例 佐々木智康・三輪太郎・高木良雄・近藤博恒・岩田 仁・大橋陽子・笹本基秀(国療東名古屋病呼吸器)

〔目的〕 最近の肺結核症状重症発見例を対象として、その背景因子や病態について検討を加えた。〔方法〕 昭和57年1月1日より昭和59年11月末日までに新たに発見され当院に入院した肺結核症患者のうち、胸部X線所見が学会分類I型もしくは拡がり3に該当し排菌(+)の症例を重症例として種々の検討を行なった。〔成績〕 約3年間に重症発見例は17例有り、昭和57年3例、58年5例、59年9例だった。内訳は男13例女4例で年齢は18~88歳、平均51.6歳で40歳代が6例と最多だった。職業は無職が6例と最も多かった。糖尿病1例、硅肺1例を含め6例に合併症を認めた。症状では咳嗽・喀痰を60%以上が訴え、他に体重減少・発熱・

倦怠感の順で多かった。病悩期間は41%が1ヵ月以内だが、1年以上が1例有った。診断に要した期間は1週間以内が76.5%だが17.6%は約2ヵ月を必要とした。肺外結核の合併は4例あり関節1例・咽喉頭1例・リンパ節2例だった。全例塗抹・培養陽性を示したが、3ヵ月以上経過観察可能例は2ヵ月で塗抹は約60%培養は約75%が陰性化し以後全例陰性化した。入院時の耐性検査では14例中6例が耐性を示しINH 6例、EB 2例、EVM・KM 各1例だった。胸部X線所見(学会分類)では、r 1例(5.9%) b16例(94.1%) I 10例(58.8%) II 6例(35.3%) III 1例(5.9%), 拡がり2:3例(17.6%) 3:14例(82.4%) pl 4例(23.5%)だった。入院時検査所見では中等~高度血沈亢進と α_2 gl上昇が全員に認められ白血球増多、CRP陽性等炎症所見も多く認められた。Hb減少12例(70.6%), Alb低下15例(88.2%) ChE低下13例(76.5%)が見られたが肝・腎機能障害は著明ではなかった。尿蛋白を6例(35.3%)に認め、7例(43.8%)に何らかのEKG所見を認めた。血液ガス所見では、PaO₂低下は5例(31.2%)に見られ4例は60Torr以下の呼吸不全の状態だった。肺機能では%VC低下は5例(55.6%), %FEV_{1.0}低下は3例(33.3%)に夫々認められた。治療はRFP, INH, SMを中心として行った。短期予後は、死亡1例(喀血死), 退院9例, 自己中止1例で6例は入院中である。〔結論〕 重症発見例では入院前の生活に問題の有る例も多く、病悩期間がかなり長期になる事も有るが診断は比較的早期に為されている。耐性菌の排菌もかなり見られたが、RFPを中心とした強力な化学療法にはよく反応を示し、短期予後は良好な例が大部分であった。

要 望 課 題 IV

非定型抗酸菌症の治療, 化学療法と外科療法

〔4月7日(日) 9:50~10:30 A会場〕

座長 (国療近畿中央病) 喜 多 舒 彦
(国療中部病) 秋 山 三 郎

は じ め に

座長 喜多舒彦
秋山三郎

非定型抗酸菌症に関しては、なお検討すべき多くの問題点があるが、なかでも治療については日常の診療にあたって、起因菌種の同定の問題とならんで、むしろそれ以上に切実に、適切な解答が望まれている最重要課題であろう。起因菌種、病変部位、病態などによりそれぞれ治療方法が異なるが、現在我国における非定型抗酸菌症の大部分を占める、*M. intracellulare* による肺感染症の治療が最大の難関である。化学療法については、結核症の治療法確立に準じて考えれば、試験管内の抗菌力試験、感染動物の治療実験、併用療法の比較研究、症例の背景因子の検討、再発防止への治療期間の設定など方法論的には同じコースを取ればよい筈である。ところが相手は一筋縄ではいかない難物で、上記のどの項目をとってみても難しい問題が多い。外科療法についても手術適応の決定に苦しむ症例が多く、慎重に考えると適応例は限られたものとなる。即ち、若年者で病巣範囲が局在しているような例は化学療法で十分に改善し再発も少ない。一方、排菌の続くような症例の多くは続発型で肺に既存病変があり、高年齢者が多く種々合併症もあり適応となりにくい。今回発表される各演題では、いずれも上記の難問に挑戦されることになるが、会場において十分な討論が行なわれて、今後の研究の進展につながることを期待したい。

1. *M. avium-intracellulare* マウス感染モデルに対する諸種薬剤の治療効果(II) °桜井信男・久世文幸 (京都大胸部研内 I)

〔目的〕 *M. avium-intracellulare* 吸入感染マウスに対する、KM, GM, SISO, TOB など Aminoglycosides の単独治療効果と *M. avium-intracellulare* 経尾静脈感染マウスに対する、肺病変成立後の KM を含む抗結核剤の3剤および5剤併用術式の効果について報告する。

〔方法〕 (1) 吸入感染治療実験: ddY 雄普通マウス 20~30匹を1群として6群を作成、1群を無処置対照とし、5群に *M. avium-intracellulare* (31F093T 株) の菌液 (生菌単位数 1.4×10^9 v.u./ml) を使用し、Air-

bone Infection Apparatus を用いて感染させた。感染後6週目より4群に、それぞれマウス1匹当たり KM 500 μ g, GM 60 μ g, SISO 75 μ g, TOB 90 μ g を週5日皮下注射した。残りの1群は非治療対照とした。菌吸入後1日目、3日目、薬剤投与開始直前、投与後3週、6週、9週、12週、に各群5匹ずつ屠殺剖検し、臓器の肉眼的観察を行なうとともに、肺、脾、腎の定量培養を実施した。(2) 経尾静脈感染実験: 非治療対照群、KM+EB+RFP 投与群、KM+EB+RFP+TH+CS 投与群 (KM 800 μ g, EB 400 μ g, RFP 200 μ g, TH 200 μ g, CS 200 μ g) の3群について治療開始時期を感染直後、感染後2週、感染後4週の3段階にして検討した。治療効果は、薬剤投与直前、投与後2, 4, 6, 8週目に各群5匹ずつ剖検し、各臓器の肉眼的観察ならびに定量培養を実施することにより比較した。〔成績〕 (1) 吸入感染により、肺内生菌数は感染後6週で1,000倍、肺重量は約3倍と増加、肉眼的観察でも肺に高度の病変が認められ、慢性進行性の実験的感染モデルの作成が可能な事を再確認した。また、GM, SISO, TOB などの Aminoglycoside は KM と同程度の治療効果を示した。(2) KM を含む3剤および5剤の併用効果は、菌接種直後、2週後、4週後より治療開始、いずれの場合にも、治療効果がみられたが、3剤と5剤の差については明らかでなかった。〔考察〕 今回の実験で吸入感染モデルの有用性を再確認し、これを用いて Aminoglycoside の有効性が認められた。また KM を含む3剤および5剤の併用術式について、感染後かなりの日数を経過し、既に高度の肺病変を示すマウスに対しても明らかな治療効果を認めたことは、これらの併用術式が根治的とはいえないが、*M. avium-intracellulare* 感染症に対して有用であることを示唆する。〔結論〕 *M. avium-intracellulare* 吸入感染マウスに対し、KM, GM, SISO 及び TOB の治療効果が認められた。また、KM+EB+RFP と KM+EB+RFP+TH+CS の併用術式が経尾静脈感染マウスに対して、感染後4週目からの治療でも有効であった。

2. *M. avium-M. intracellulare* 症のじん肺合併例 20例に対する化学療法の成績について °松田良信・喜多舒彦・横山邦彦・小西池稯一・瀬良好澄 (国療

近畿中央病)

〔目的〕 *M. avium-M. intracellulare* 症に対する化学療法の成績は他の非定型抗酸菌症に比べて低く、また、じん肺合併例は更に難治といわれており、当院での20例に対する化学療法の治療効果について検討した。〔方法〕 1960年から1983年までの24年間で当院の *M. avium-M. intracellulare* 症のじん肺合併例20例について、その臨床像と化学療法の治療成績を検討した。〔成績〕 症例は全例が男性で、年齢は33歳から72歳まで、平均年齢は54歳±10歳であった。じん肺の種類は、けい肺が16例(鋳物工7例、石材加工夫2例、炭坑夫2例、コンクリート斫り2例、その他3例)、石綿肺が3例、溶接工肺が1例であった。じん肺のX線分類では1型6例、2型10例、3型3例、4型1例であった。結核病巣は、学研分類でB型4例、C型16例で、空洞は、非硬化5例、硬化13例、不明2例であった。化学療法の期間と使用薬剤は症例によって種々であったが、ほぼ全例が2年以上の長期間にわたって、3種類以上の薬剤を投与された。治療効果として胸部X線像では、結核病巣の著明改善0例、改善3例、不変12例、悪化5例であった。また、排菌陰性化の持続したもの(A群)は8例、陰性化後再排菌したもの(B群)は5例、排菌陽性が持続したもの(C群)は7例であった。以下、A、B、C群の臨床像について検討してみると、年齢に差はなく、また、じん肺のX線分類の重症度にも一致しなかった。結核病巣の学研分類では、A群は、B型2例、C型6例、B群は、B型2例、C型3例、C群は、7例ともC型であった。空洞は、A群で、非硬化3例、硬化4例、不明1例、B群で、非硬化2例、硬化3例、C群で非硬化0例、硬化6例、不変1例であった。胸部X線像の改善度との一致を見ると、A群は、改善3例、不変5例、B群は不変4例、悪化1例、C群は、不変3例、悪化4例であり、よく一致していた。A群8例の排菌陰性化に最も効果があったと考えられる化学療法を、8例それぞれ挙げると、EHR, SHR, EH, KEH Mino, KET, KTC, EHC, Minoであった。

〔考察と結論〕 *M. avium-M. intracellulare* 症のじん肺合併例20例に、長期にわたって諸種の化学療法が行われたが、排菌陰性の持続したものは8例(40%)と少なかった。排菌の陰性化とじん肺のX線分類の重症度とは一致せず、結核病型の重症度と一致した。治療薬剤では、KM, EB, THに効果があるように思われた。

3. 非定型抗酸菌症の免疫学的背景の検討とフォルフェニシノール投与の長期経過観察について

°高本正祇・原田泰子・石橋凡雄・篠田 厚(国療大牟田病)

〔目的〕 非定型抗酸菌症は大部分が結核等に続発する opportunistic infection と考えられているが、その発症要因は尚不明の点も多い。今回これら疾患の免疫学的背景を調べる目的で末梢血リンパ球サブセットの解析

を行ない、肺結核症と比較検討を行なった。一方、フォルフェニシノールは低分子の免疫賦活剤であり、昨年の本学会で九州地区国療における非定型抗酸菌症に対するフォルフェニシノールの臨床共同研究の結果を報告し、約1/3に効果が認められていると発表した。今回は有効であった10例のその後の経過をも併せて報告する。〔方法〕 リンパ球サブセットの測定はモノクロナール抗体を用いた間接蛍光抗体法および、Facs analyser による解析を行ない、抗体としては OKT-3, OKT-4, OKT-8, OKIa-1, Leu-7, また、一部に Leu-11b を用いた。一方、追跡調査は有効例10例のうち死亡1例、放置4例のため調査し得たのは5例であった。

〔成績〕 肺結核症を初発群、治療群、安定型、慢性排菌例の4群にわけて検討すると、初発群で OKT-3, OKT-4 がやや低下しているのが、安定型になると OKT-4 が上昇の傾向を示した。また、慢性排菌例は OKT-3, OKT-4 の上昇がみられ、免疫学的には却って亢進した状態と考えられた。次いで初発群と治療群に OKIa-1 の上昇がみられた。また、非定型抗酸菌症を、活動型と改善群に分けて検討すると改善群で OKIa-1 の上昇がみられた。Leu-7 は両疾患に共通して上昇がみられた。次に非定型抗酸菌症で、フォルフェニシノールを使用した群と未使用群に分類すると、使用群は OKT-3 の上昇がみられた。フォルフェニシノール使用例のうち、追跡調査しえた5例のうち4例は有効であり1例はやや有効であった。〔考察と結論〕 非定型抗酸菌症は臨床上有効な薬剤がなく、治療に難渋する疾患であるが、その発症原因は不明である。今回リンパ球サブセットの解析を肺結核症と対比させながら行なうと、その免疫学的な背景は随分異なることが判明した。一方、免疫賦活剤であるフォルフェニシノールを非定型抗酸菌症に投与すると pan T である OKT-3 が上昇することがわかり、長期追跡調査可能な5例のうち4例に有効な成績が得られた。

4. 肺非定型抗酸菌症外科療法適応の検討と反省

°古賀良平・芳賀敏彦・片山 透・村上国男・小松彦太郎・池上武彦・相馬信行・川村光夫(国療東京病)

〔目的〕 結核病棟入院排菌者のうち1~2%が非定型抗酸菌症であるといわれている。また、そのなかには内科治療、なかんずく化学療法に有効薬剤がなく、外科療法に期待されるが、果してその手術適応とはいかなるものであるかを自験例に照して、検討、反省を試みた。〔方法〕 我々が昭和40年頃から行なってきた手術適応とは概略次のようなものである。1) 多量排菌の持続するもの、2) Group I では感性剤があっても副作用などで化学療法が充分行なえないもの、3) Group III では有効感性剤がなく、化学療法に期待がかけ難いもの、4) X線写真上しばしば増悪進行などのみられるもの、5) 病巣が限局性のもの、6) 比較的若年者で、呼吸機能でも手術に堪えられるもの、など

である。これらの適応のもとで行なわれた手術例は64例（男49例、女15例）で、手術回数としては、肺切除術57回、胸成術その他12回、右54回、左15回、（うち両側3例）である。また、Runyonの分類で、Group I、1例 Group II、2例 Group III、60例 Group II + III、1例である。また、症例には粉塵症、既往に肺外科手術、胸膜炎の前歴のあるものが多い。〔成績〕術後の菌陰性化は極めて良好で、肺切除術例では術後直ちに陰性化し、再肺菌も殆どない。これに対して胸成術例では、菌陰性化率はやや劣る。また、Group IIIでは抗結核薬に耐性があるにもかかわらず、肺結核の場合と異なり、気管支瘻、膿瘍、シェーブ、再排菌などの術後合併症は極めて少ない。しかし、不幸にも4例の死亡例を経験しているので、その内容も検討している。〔考察ならびに結論〕Group Iは多くは感性剤があるが、副作用で使用できぬときは積極的に外科療法が選ばれるべきである。薬剤に期待がもてないとい

われているGroup IIIでも多剤併用で予想以上に好転し、手術を行わずに様子をみている例もあるので一応は試みられるべきだと思う。特に再切除例など手術困難例では大変な救いである。なお、Group IIIには扁平上皮癌を合併した例や、同一空洞内にアスペルギルスと併存していた珍しい例も含まれている。右中葉・左舌区型という両側病巣例では、機能的に許せば両側肺切除術にならざるを得ないことがある。しかし、年齢的にも、機能的にも適応と考え、また本人の希望もあり、菌陰性化を執拗に追いすぎ、左右4回に亘って手術を行ない、術後の去痰困難、急性呼吸不全で失った苦い症例もあるが、一方外科療法の適応となりえず、化学療法も奏効せず、次第に病巣拡大し死亡した例もある。概括的にいえることは、従来からの手術適応条件を踏襲してもよいが、個々の症例については、よりきめ細かい、慎重な配慮が必要である。

要 望 課 題 V

非定型抗酸菌症死亡例の検討

〔4月7日(日) 10:30~11:20 A会場〕

座長 (国療札幌南病) 久 世 彰 彦

は じ め に

座長 久世彰彦

最近、肺結核に対する初回化学療法の効果が著しいだけに、重症の *M. intracellulare* 症に出会うと、再び大気、安静療法時代に逆戻りした無力感に陥らざるをえない。本要望課題がとり上げられたのも、死亡例の検討によって、肺結核との差異、予後に関する要因などをより明確にし、今後の対策、治療に役立てたいという山本正彦会長の願いがこめられていると思われる。報告5題のうち、田島洋氏、原宏紀氏の2題は剖検例の報告である。本症での病理解剖所見が結核症のそれと、どのような類似点があり、どのような点が異なっているのか田島氏は特に本症における空洞の特徴についても詳細に述べられる。またAM症は長期間不変で経過する一方、滲出性病変の性格を示して急速な破壊進展を示す疾患であるとされるが、進展のひきがねについても、いろいろご討議をお願いしたい。喜多舒彦氏、和田雅子氏、下出久雄氏の3題は、それぞれ長年にわたる、多数の症例のなかから、死亡例を詳細に検討されたものである。共通していえることは、*M. intracellulare* 症での死亡率が高いこと、初診時から%肺活量の低いもの、排菌陽性持続例の予後が悪いこと、主な死因は呼吸不全、癌、全身衰弱、混合感染によるものが多いことである。喜多氏は殊に癌死例について検討される。実際問題として、癌患者の喀痰から抗酸菌陽性の場合、直ちに肺結核合併として、病院でのその取り扱いに苦慮する例もあるので、この点についても、ご討議たまわりたい。

非定型抗酸菌症のなかでも最も多い、しかも有効な化学療法剤のない *M. intracellulare* 症が中心となると思われるが、そろって経験豊富な講演者だけに、充実した活発な討議が期待される場所である。

1. 非定型抗酸菌症 31 剖検例の検討 田島 洋・井樋六郎・手塚 毅・中野 昭・松田美彦 (国療中野病)

〔目的〕 当院の非定型抗酸菌症31剖検例について病理解剖学的所見を述べる。54回総会シンポジウムにおいて、18剖検例の所見の概観をのべたが、その後13例が

加わり、新知見も得られたので報告したい。〔方法〕 全身散布型1、肺型30例である。肺の所見を主体とし、リンパ節、胸膜の所見についても述べる。結核症との異同についても言及したい。〔成績〕 (1)臨床事項。年齢は42~89歳、平均67歳、男16、女15例である。発病時よりAM症であったもの11、発病時結核とされていたが結核菌が必ずしも同定されていなかったもの18、発病時結核菌であったものが経過中AM菌が出現したもの2例である。AMが主死因であったもの22、悪性腫瘍4、びまん性間質性肺線維症3、脳梗塞1、脳出血1例である。I群菌(*M. Kansasii*)が1例で他はIII群菌である。死亡時AM菌陽性は26例、陰性は5例である。AM菌確認より死亡までの期間は、3年以内17、5年以内9、10年以内2、11年以上3例で、最長15年であるが、結核・AMの確認なしの発病からの最長は32年である。(2)肉眼所見。空洞は26例にみられた。単発空洞は6例で20例は多発・多房で、うち17例は両側性である。単発空洞のうち3例は結核腫型空洞で、いずれも死亡時排菌は(-)であった。空洞の形は全般的に出入の多い地図状のものが多い。1例は上下葉間に跨る全肺空洞を形成している。内面の壊死層は厚く泥状軟のものが大部分である。外層の線維層は薄く、従って、空洞壁全体がうすいものが多い。硬壁、厚壁あるいは硬化無気肺中空洞の形は殆どみられない。X写真の経過中に空洞発現の様子のわかる例をみると、空洞の発現、拡大は急速であって、組織の破壊が急速に進む性格をうかがうことができる。肺炎を有する例が16例みられた。広範囲のあるいは小範囲の肺炎が不規則に分布するが、結核でみるような乾酪性肺炎の形は殆どみられない。むしろ不規則な膿瘍状壊死巣から空洞化へ進む傾向がある。被包化傾向が弱く、結核でみるような乾固した被包乾酪巣は極めて少ない。結核腫の形は稀である。細葉性散布病巣は少ない。(3)組織的所見。結核との異同を中心として観察するため、純粹なAM症、同一症例内に結核病巣とAM病巣があってしかも区別出来る例を選んで観察した。増殖より滲出傾向が強かった。肺門リンパ節に肉芽腫(+)例は8例である。〔考案〕 IIPや癌の日和見感染としてのAM症から高度破壊に進展したAM症まで多彩である。〔結論〕 AM症は長期間不変で経過する一方、滲出性

病変の性格を示して急速な破壊進展を示す疾患である。

2. 肺非定型抗酸菌症の2剖検例 °原 宏紀・松島 敏春・中川義久・矢木 晋・川根博司・副島林造 (川崎医大呼吸器内)

〔目的〕 非定型抗酸菌は一般に毒力が弱く、呼吸器系の基礎疾患に続発して病原性を有することが多く、その経過も緩慢である。私どもは、胸部X線写真上両側に広汎な空洞性変化を呈した、非定型抗酸菌症の剖検例を2例経験した。その病歴、菌の性状、剖検所見について報告する。〔対象ならびに方法〕 対象症例は肺非定型抗酸菌症があり死亡し、剖検のできた2例で、病歴、検査成績はretrospectiveに検討した。〔結果〕 症例1は55歳女性。胸部集検にて異常を指摘され、自覚症状も排菌もなかったがINH, PAS, SMで治療開始。後に排菌陽性となり某病院にて治療を継続していたが、その後の子宮癌検診にて子宮癌(Stage IV a)を発見され、治療目的で当科入院となる。KM, INH, RFPで治療後、子宮癌に対しては放射線治療を行ない、軽快していたが、発熱、呼吸困難出現し、再排菌を認めるようになり、この頃より癌の尿路侵襲によると思われる腎不全を合併し死亡した。胸部X線像は両側の著明な胸膜肥厚と気腫性変化、右側の広汎な空洞性変化を認め、末期には全肺野の浸潤影を伴っていた。剖検肺では両側の空洞性病変と右上下葉に散在性に乾酪性肉芽腫巣を認めた。症例2は72歳男性。左大腿骨骨折のため某病院に入院。胸部X線写真にて異常陰影を認め、喀痰塗抹検査で抗酸菌を認めたため、当科へ入院となる。SM, INH, RFPにて治療を行なったが、老人性うつ病による拒食のため全身衰弱、喀痰喀出困難を来し死亡した。胸部X線像では、両側肺尖部の胸膜肥厚と空洞性変化を認めた。剖検肺では広汎な空洞性病変と乾酪性肉芽腫による小結節がみられた。〔まとめ〕 1. 両側に広汎な非定型抗酸菌症を有する2例を経験した。 2. 分離された抗酸菌は、いずれも非光発色菌でS型のコロニーを形成し、ナイアシンテスト陰性で、抗結核薬に耐性であったことより、*M. intracellulare*が考えられた。 3. 剖検では、両症例とも両肺に広汎な空洞を有する乾酪性肺炎の像が認められ、組織学的には乾酪性肉芽腫で、その中に抗酸菌も認められた。 4. 肉芽腫の大きさは5mm以下であり、結合組織の増生が著明ではないところより、それ程古いものではないと考えられる。両症例の病変と結核の病変の組織学的な鑑別は困難であった。肺以外の臓器には、抗酸菌によると思われる病変は認められなかった。 5. 肺の合併症としては、気管支肺炎、肺水腫、肺出血、胸膜炎などが剖検所見として認められた。

3. *M. avium-M. intracellulare* 症死亡例の検討——癌死例について—— °喜多舒彦・横山邦彦・松田良信・荒井六郎・小西池穰一 (国療近畿中央病)

〔目的〕 非定型抗酸菌症と癌との関連性の研究の一環

として、癌死例について検討した。〔方法〕 国療近畿中央病院に入院した非定型抗酸菌症257例中の死亡例を集計し、そのうち*M. avium-M. intracellulare* complexによる肺感染症で死亡原因が癌であったものについて検討を行なった。〔成績〕 非定型抗酸菌症257例の内訳は、*M. avium-M. intracellulare* 症(以下 *M. i.* 症)が196例(死亡51例うち癌死9例)、*M. kansasii* 症、*M. scrofulaceum* 症、*M. fortuitum* 症、*M. non-chromogenicum* 症などが61例(死亡13例うち癌死6例)である。

M. i. 症の性比は男140例、女56例であり、死亡例の性比は男36例、女15例でほぼ同率であった。癌死の9例は全例が男であった。*M. i.* 症の発症(発見)年齢は平均57歳(男女ほぼ同じ)であるが、死亡例の発症は64歳であった。死亡時の年齢は平均69歳(男67歳、女74歳)癌死例では平均64歳(肺癌69歳、他の癌58歳)である。癌死例の内訳は、肺癌5例、食道癌1例、胃癌2例、肝癌1例である。胃癌の1例と肝癌例は全肺野に転移を認めた。*M. i.* 症が先行したと考えられる2例では、*M. i.* 症と診断されてから3年後に肺癌の診定を受け、1~2年後に死亡した。7例では癌の診定が先行し、入院後に*M. i.* 症の診定を受けている。排菌が陰性化したものは1例のみで5年1ヵ月間観察しているが、あとの8例は陽性持続6例と再排菌2例でその観察期間は3年11ヵ月と1年6ヵ月の2例以外は、平均5ヵ月の短期間に死亡している。有空洞6例の病型はいずれも硬化空洞で、主病巣のX線所見も改善は認められなかった。菌陰性化の1例を除いた8例では担癌者における便乗感染、末期感染の様相であった。〔考察と結論〕 ① *M. i.* 症の癌死9症例がすべて男性であったことの理由付けはできないが、他菌種の癌死6例もまたすべて男性であることと考え併せて興味深い成績である。② *M. i.* 症死亡例の発症年齢は64歳、死亡年齢は69歳の平均値を示したが、全*M. i.* 症例の発症年齢の平均57歳に比してかなり高い。癌死例の中で肺癌症例は他臓器癌の症例よりも高年齢(69歳:58歳)であった。③ *M. i.* 症が先行したものの2例に対し癌が先行したものは7例で、後者では末期感染の様相のものが多くが両疾患の相互関係については今後の検討をまちたい。④癌死例では排菌持続例が多い。他菌種での癌死例ではむしろ逆の成績であったがこれについては検討中である。⑤ *M. i.* 症死亡例における癌死の率は、肺結核症死亡例中の有癌者数に比してやや多いが、特に有意に多いとは思われない成績である。

4. 本院における非定型抗酸菌症死亡23例の臨床的研究 °和田雅子・片桐史郎・佐藤瑞枝・杉田博宣 (結核予防会結研附属病内科) 松崎正子・青木正和 (同研究所疫学)

〔目的〕 非定型抗酸菌症の予後因子決定。〔方法〕 昭和48年から昭和59年までに、本院で入院治療をうけ

死亡した23例と、死亡各例と同時期に入院治療をうけたAM症69例をコントロールとして検討した。〔成績〕(1)、菌群別例数。死亡群は、全例Ⅲ群菌であった。コントロール群は、Ⅰ群菌7例、Ⅲ群菌61例、Ⅳ群菌1例。(2)、性、年齢構成。死亡群の男女比は、15対8、コントロール群では、48対21。平均年齢、死亡群は、平均59.3歳、コントロール群55.9歳で、いずれも有意差なし。(3)、観察期間。死亡群で、平均4.8年、コントロール群では、4.6年と、有意差なし。(4)、診断時の%肺活量では、死亡群23例中、測定された19例の平均値は、57.4%であり、コントロール群69例中62例の平均値は、74.7%と、死亡群の方が、有意差をもって、低かった。(5)、診断時XPの病巣の拡がり別に比較すると、死亡群では、23例中21例(91.3%)が、両側、コントロール群中Ⅲ群菌61例中、36例(59.0%)で、両側に病巣を持つ者は、片側に病巣がある者より、7.3倍死に至る危険がある。(6)、ツ反応の発赤の算術平均について、ツ反応測定された死亡群16例の平均は、14.5mm、コントロール群53例の平均は、19.9mmで、有意差なし。(7)、排菌量の変化について、経過観察期間1年未満のものと、手術例を除外し、Ⅲ群菌のみに限定し、比較した結果、化学療法により、菌陰性化が1年以上得られたもの、菌量の減少したもの、全く菌量の変化のないものに分けられた。菌量不変のものについてみると、死亡群では、19例中16例(84.2%)、コントロール群、49例中19例(38.8%)であった。菌量不変のものは、菌量減少あるいは、陰性化したものより、8.4倍、死亡に至る率が高い。(8)、診断時の胸部XPの病巣の拡がりとは排菌量の変化についてみると、両側に病巣があり、かつ菌量不変のものは、死亡群では、17例中16例(94.1%)、コントロール群では、29例中13例(44.8%)であった。両側に拡がりがあり、菌量不変のものは、減少、陰性化したものより、19.7倍、死に至る危険が高いといえる。〔結論〕非定型抗酸菌症の予後決定因子について検討した結果、初診時の%肺活量の低いもの、排菌量の不変のもの、胸部XP上、両側に病変のあるものは、有意に予後不良であった。特に、両側病巣あり、かつ菌量不変のものは、減少、陰性化したものより、19.7倍も、死亡に至る危険が高かった。性、年齢、ツ反応についても検討したが、有意差は、認められなかった。

5. 非定型抗酸菌症死亡例の検討 °下出久雄(立川相互病), 長沢誠司・喜多舒彦・東村道雄・荒川 洋・吉本五男・篠田 厚・大塚 済・和田龍蔵(国療非定型抗酸菌症共同研究班)

〔目的〕非定型抗酸菌(AM)症、特に我国で大部分

を占める *M.intracellulare* (*M.i.*) 症には有力な化学療法剤がなく、徐々に病変が進展して死亡するものが多い。しかし、経過は様でなく種々な要因によって異なっている。治療方針の決定には予後、特に生命に関する予後の推測が重要なので、死亡例の分析により死亡にかかわる要因を検討した。〔方法〕国療東京病院に受診したAM症患者386(*M.kansasi*(*M.k.*) 60, *M.i.*314, *M.scrofulaceum*(*M.s.*) 6, *M.szulgai*(*M.sz.*) 2, *M.fortuitum*(*M.f.*) 3, *M.terrae* 1)について性、年齢別、呼吸機能別、X線病型別、合併症の有無別、排菌経過別、菌種別に初診から死亡までの期間、死因を検討した。また、国療共同研究班8施設の死亡状況を調査した。〔成績〕①菌種別死亡率：*M.k.*症は8/60(13.3%)、*M.i.*症は95/314(30.3%)、*M.f.*症は2/3、他の菌種は0であった。死亡例中のAM症が死因となったものの比率は *M.k.*症2/8、*M.i.*症56/95、*M.f.*症1/2である。② *M.i.*症の死亡率：a) 性別(AM症以外の原因で死亡したものを対象から除いた成績を以下に示す)では男39/157(24.8%)、女17/118(14.4%)。b) 年齢別では、49歳以下6/85(7.1%)、50歳代18/70(25.7%)、60歳代17/66(25.8%)、70歳以上15/54(27.8%)であった。c) 初診時%VC別では40%以下16/26(61.5%)、41~60%で23/62(37.1%)、61%以上16/165(9.7%)であった。d) 排菌経過別では菌陽性持続例で45/87(51.7%)、断続陽性例4/27(14.8%)、再陽性例6/27(22.2%)、陰性化例1/101(1.0%)であり、非AM症死亡率は陽性持続例(16/103, 15.5%)と陰性化例(17/118, 14.4%)との間に差はない。③初診から死亡までの期間(*M.i.*症)：a) %VC別にみると50%未満では2年以内の死亡が48.4%を占め、5年以後が19.4%であるが、%VCが50%以上のものでは2年以内の死亡は12.5%を占めるにすぎない。b) 年齢別にみると、2年以内の死亡率は49歳以下では0/85、50歳代6/71(8.5%)、60歳代4/66(6.1%)、70歳以上8/54(14.8%)であった。④死因：AM症死では呼吸不全が36/56(64.3%)、全身衰弱5/56(8.9%)、咯血は2例(3.6%)で、非AM症死では癌が9/39(23.1%)、老衰、全身衰弱が8/39(20.5%)を占めていた。⑤国療の死亡状況：死亡率は *M.i.*症で全国平均114/689(16.5%)であるが施設別に8.9%から28.6%までのバラツキがある。*M.k.*症では5/103(4.9%)、その他の菌種では8/70(11.4%)であった。〔結論〕死亡は *M.i.*症で高率で、男は女より多く、50歳以上、%VC60%以下、排菌の持続しているものに高率にみられ、主な死因は呼吸不全で、癌、全身衰弱、混合感染などが多い。

一 般 演 題

一般演題

非定型抗酸菌症

第1日（4月7日） 9:10～9:50 A会場

座長（立川相互病） 下出久雄

A 1. *Mycobacterium intracellulare* によるブタの抗酸菌症（第2報）豚舎敷料（オガクズ）中での起因菌の増殖について 佐藤明正（神戸市環境保健研）

〔目的〕 *M. intracellulare* を起因菌とするブタの抗酸菌症は全国各地で集団発生している。我々は、神戸市食肉市場に搬入されてきたブタについて、感汚状況ならびにその感染源が飼育に用いられるオガクズにあることを明らかにし、第58回総会で報告した。このオガクズにおける本菌の分布とオガクズの流通過程を調査した結果、製造直後には菌は検出されず、製材所の堆積されたオガクズからは若干検出される程度であった。それにもかかわらず、未使用の豚舎用オガクズからは高頻度で検出された。このことは、製造されてから使用されるまでの期間に、オガクズに本菌を増殖させる因子が加わると考えられ、実験をすすめたので報告する。〔方法〕表1に示した組成培地A、Bを供試した。各組成培地200mlを500ml三角フラスコに分注、

表1 培地組成

組 成	A培地	B培地
オ ガ ク ズ	0	30
土 壤	10	10
$C_{20}H_{37}O_7SNa$	0.05	0.05
KH_2PO_4	1	1
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0.5	0.5

(g/1000ml)

高圧滅菌した。供試菌は、ブタ腸間膜リンパ節節節由来の分離株 *M. intracellulare*。7H10 寒天培地上のコロニーを滅菌水に懸濁、 $OD_{530nm}=0.400$ の菌液を接種菌とした。この調整菌液0.2mlをA、B各培地に接種、28℃で培養、経時的にサンプリングし、菌数を計算した。〔結果〕A組成培地における菌数の経時変化は、1 ml 当り、菌接種直後では 1.9×10^5 個であったのが7日後には 1.2×10^4 個、14日後 4.0×10^3 個、20日後 1.0×10^3 個と減少し、29日後 7.3×10^4 と増殖したが、接種直後の菌数にはならなかった。一方、B組成培地では、接種直後では 1.7×10^5 個であったが、7日後 1.4×10^4 個

と減少、その後急速に増殖し、14日後 3.9×10^6 個、20日後 2.1×10^7 個、29日後 9.8×10^8 個のコロニーがカウントされた。〔考察および結論〕ブタ飼育に用いられるオガクズの肉眼的観察所見では、製材所から豚舎に搬入されるまでの堆積保管期間が長期間に亘るものほど吸湿しており、また材質も木質部のみでなく、腐葉、土壌の混入が観察される。このような試料から *M. intracellulare* が分離された。オガクズに土壌を混ぜ、人工の汚染オガクズを作成し、これに *M. intracellulare* を接種、増殖の過程観察をした。その結果、土壌だけでは接種菌量以上には増殖しなかったが、オガクズを添加すると29日後には接種菌量のほぼ5,000倍に増菌した。土壌だけの培地で菌の増殖の有無を調べた Suwan-krughasn N.らの成績では、土壌中では生存はするが増殖は認められなかった。我々の実験では、土壌にオガクズを添加することによって明らかに増殖が観察された。

A 2. 高槻赤十字病院における非定型抗酸菌症 °日 置辰一朗・加藤幹夫・市川季男・高田範男・土肥佳郎・森川敏男・友田恒典・藤村直樹・白川太郎（高槻赤十字病呼吸器）奥田 茂（同検査）

〔目的〕本院は、大阪市郊外の住宅都市にあるベッド数約500床の総合病院であるが、15年前までは30年の歴史を有する結核療養所であったので、今も入院患者の40%は呼吸器疾患である。呼吸器疾患の3分の1は、肺癌・肺炎・自然気胸や、気管支喘息を含む閉塞性肺疾患・塵肺およびその他の各種びまん性肺疾患などである。一方、肺結核および膿胸などの結核性疾患も常時100名以上入院している。当病院における抗酸菌の分離件数は、外来も含んで月間約100件ある。そのうち国立療養所共同研究班の診断基準に適合する非定型菌症と認められる患者数は、最近次第に増加しているので、これを調査し、症例の分布とともに発病の特徴と経過の様相を検討する。〔方法〕最近5年間の年次別の全抗酸菌検出件数とAM菌の分離頻度、および菌種を確定した最近2年間について、非定型菌症の診断基準に合致する症例の年齢・性別・起因菌種毎の数を調査した。また、この肺AM症発病時の主訴と抵抗力減弱

を示唆する所見, 治療を考慮して, 各症例の AM 菌に対する薬剤感受性を点検した。更に, 各菌種毎の症例の臨床像を観察した。〔成績〕全抗酸菌の分離検出株数に対する AM 菌の分離株数の比率は, 5 年前 16% であったが毎年漸増して, 59 年には 20% を超した。最近 2 年間では, 診断基準を満たした症例は 43 症例あった。男 31 例, 女 12 例, *M. Kansaii* 3 例, *M. intracell* 36 例, *M. fortuitum* 1 例, *M. chelonae* 2 例, *M. chel. subsp. abscess* 1 例である。年齢は, 一般的に 50 歳以上が多いが, *M. kansasii* はやや若年に偏り 30~59 歳, *M. intracell* は 50 歳以上が 80% を占める。AM 菌の抗結核剤に対する感受性をみると, *M. kansasii* は Cs, TH, RHP に感受性が充分にある。第 4 群では殆ど感受性がない。*M. intracell* 症には多少は効果があると思われるものもある。実際には, 各種抗結核剤の使用と療養とによって排菌の減少をみるものが多い。肺 AM 症発病時の主訴は血痰・微熱・咳・痰などが多く, 抵抗力の減弱を示唆する所見としては, 局所的に空洞・気管支拡張・プラなどである。菌種毎に経過を観ると, *M. kansasii* は抗結核剤によって 2 ヶ月で菌は陰性化し, 小空洞を含む陰影も 6 ヶ月で吸収した。この菌種では原発性のものが多く, 菌種を確定し感受性のある薬剤を使用すればよい。*M. intracell* 症には種々の型があるが, 肺結核とは異なる経過として, プラの周辺に次々と浸潤の拡大する型や, 狭い気管支拡張巢のみで排菌の長引く型などは極めて特徴的である。肺 AM 症は, 肺結核症とは異なる病原性の注目すべき所見と考える。〔結論〕AM 症は増加の傾向にある。個体の局所的抵抗力減弱により発症・進行する。結核症と明らかに異なる経過は注目すべきであろう。

A 3. びまん性の肺病変に合併した *M. intracellulare* 症の 4 例 °桜井信男・久世文幸 (京都大胸部研内 I)

〔目的〕びまん性の肺病変に合併した, *M. intracellulare* 症 4 例について, その基礎疾患と発見時 X 線所見, 治療, 経過などについて報告する。〔方法〕基礎疾患として, 珪肺 3 例, 慢性関節リウマチ 1 例, 計 4 例を対照とし, 発見時よりの胸部 X 線所見の経過ならびに, 治療効果, 予後などについて検討した。〔成績〕全例にて発見時 X 線所見で肺野型空洞を認めた。珪肺合併 1 例と慢性関節リウマチ合併例は死亡例である。他の珪肺合併 1 例では肺葉切除術が行なわれ良好な経過を示している。残りの珪肺合併 1 例では 2 回入院の上化学療法が実施されたが, 第 2 回入院時に行なった多剤併用治療で胸部 X 線で空洞の明らかな縮小, 排菌量の著名な減少がみられ, 現在外来で観察中である。慢性関節リウマチ合併例の剖検所見では, 基礎疾患による間質性病変の存在が示唆され, *M. intracellulare* によると思われる病変は殆んど両肺全体にみられ, 多彩な病理組織学的所見を示した。〔考案〕非定型

抗酸菌症, 特に *M. intracellulare* 症は, 何らかの基礎疾患, 既往症を認める例が過半数以上を占めている。私どもの観察では明らかな発症要因を認めない例では, その大多数が, 胸部 X 線所見にて, 限局性胸膜病変を肺尖部ならびにその近傍に認め, 多くがその胸膜病変に密接に関連する空洞を形成したと考えられ, 興味深い所見と考えているが, 今回は胸膜病変の著名でない肺野型空洞を示す例を取り上げた。これらの症例では大部分が基礎疾患を有し, 肺のびまん性病変を基礎にもつ例が多く, 今回の報告例では珪肺および RA による肺病変を有していた。特に, RA 合併例では多剤併用治療で 1 時排菌量の減少は認めたものの, 両側の空洞病変は間断なく進行し, 病変は全肺におよび, 比較的短期間に死亡したことは, この病型の予後の悪さを示している。下出らによる肺非定型抗酸菌症の死亡例の検討でも, 基礎疾患としてびまん性の呼吸器疾患を有することが 1 つの大きな要因となっている。また一方, 珪肺に合併した 1 例で, 明らかな改善を認めたことも印象的であった。〔結論〕肺にびまん性病変を有する基礎疾患に合併した, *M. intracellulare* 症 4 例について報告した。発症時 X 線所見は肺野型空洞を示し, 2 例が死亡した。珪肺合併 1 例が肺葉切除にて, 1 例が多剤併用化学療法にて臨床的に安定している。

A 4. 今まで記載を見ない *Scotochromogenic, rapidly growing mycobacterium* による皮膚膿瘍 °斎藤 肇・富岡治明・佐藤勝昌・中西正尚 (島根医大微生物・免疫) 山本昇壯・中村浩二 (広島大皮膚)

〔目的〕胸部皮膚膿瘍より分離された 1 抗酸菌菌株の分類学的研究。〔方法〕奥元某, 37 歳の女性にみられた, 改善と増悪を繰り返す胸部皮膚膿瘍の膿より鏡検で 4 回中 2 回, 培養で 9 回中 4 回 (発生集落数 30~70 コ) にわたって抗酸菌が検出され, 本疾患の原因菌と考えられた。今回はその 1 分離菌株を用いて 66 項目の生物学的諸性状を検討し, 併せて既命名 *scotochromogenic, rapidly growing mycobacteria* 14 菌種との間の近似値を求めた。〔成績〕本菌は比較的小さい抗酸性桿菌で, 37℃ 下では *scotochromogenic* な *rapid grower* であるが, 37℃ におけるよりも 33℃ における方が発育は良好, また 25℃ 下で 10W の蛍光灯を約 30cm の距離より 3 日間照射する露光培養により *photochromogenicity* を示したが, 37℃ 下ではこのような現象はみられなかった。酸性フォスファターゼ, 耐熱性酸性フォスファターゼ, 硝酸塩還元, Tween80 水解 (7 日法) 陰性; アリルスルファターゼ (3 日法, 2 週間法), Tween80 水解 (14 日法), カタラーゼ, 耐熱性カタラーゼ陽性; アミダーゼ 3, 5, 6 型; グルコーゼ, アラビノーゼ, フルクトーゼ, イノシット, マンニット, キシローゼ, トレハローゼ, マンノーゼより酸を産生し, ズルシット, ガラクトーゼ, ラムノーゼ, ソルビ

ット、サッカローゼ、ラクトーゼ、ラフィノーゼ、マルトーゼより酸を産生しない；単一C源として醋酸、クエン酸、焦性ブドウ酸、フマル酸、プロピオン酸、乳酸を利用し、コハク酸、安息香酸、酒石酸、マロン酸、蔞酸を利用しない；ヒドロキシルアミン(125, 250, 500 μ g/ml)、窒化ソーダ(20 μ g/ml)、食塩(3%)加培地上で発育不能、0.2%ピクリン酸培地上で発育可能；PABA、サリチル酸、PAS 分解陰性；鉄取込み陽性。上述の66検査性状を用いて本菌と下記の既命名の scotochromogenic な rapid growers 14 菌種(各菌種 1 株)との間の Svalue を求めたところ、*Mycobacterium*

flavescens 50%, *M. thermoresistibile* 45%, *M. phlei* 60%, *M. vaccae* 64%, *M. aurum* 79%, *M. neoaurum* 65%, *M. rhodesiae* 70%, *M. obuense* 70%, *M. aichiensis* 67%, *M. chubuense* 63%, *M. tokaiense* 70%, *M. austroafricanum* 73%, *M. gadium* 67%, *M. parafortuitum* 71%であった。〔考案と結語〕今回分離された奥元株は今まで記載を見ない新種と考えてよいと思われるが、なお既命名の scotochromogenic, rapidly growing mycobacteria である *M. komossense*, *M. sphagnii*, *M. gilvum*, *M. duvalii* などとも比較検討した上で結論を出したい。

粟 粒 結 核

第 1 日 (4 月 7 日) 16:00~16:30 A 会場

座長 (東北大抗酸菌病研) 佐 藤 博

A 5. 粟粒結核、自験例の検討 °坂本益雄・カレット・レシャード・中野 豊・宮崎之男・梅宮正志・高橋 豊・乾 健二・竹内吉喜(島田市民病呼吸器)

〔目的〕健康診断および化学療法の進歩により肺結核は激減し、それに伴い粟粒結核症も減少しているが、ステロイド剤、抗癌剤等の使用により、特に高齢者において晩期播種型の本症が増加してきた。その上、高齢者や基礎疾患を有する場合は、典型的な症状やX線像を示さず、剖検で初めて診断される症例も多く、予後は不良である。今回我々は、過去3年間に本症8例を経験し、その基礎疾患、主要症状および診断根拠について検討したので報告する。〔成績〕発症年齢は39歳から87歳におよび、60歳以上が6例と高齢者に多く認められた。基礎疾患を有するものが7例あり、このうち6例は呼吸器疾患であるが、肺結核の既往が明確なものは3例であった。主要症状としては、咳嗽、喀痰等の呼吸器症状の他に、発熱が7例と多くみられた。検査成績では、PPDtest 陰性ないし疑陽性が6例、血沈の亢進が5例、Pao₂低下が9例であった。治療は、全例ともSM, INH, RFP, EBの4者を併用し、呼吸不全を合併した2例に対してはステロイドを追加した。入院中の治療期間は2ヵ月から9ヵ月、平均4ヵ月であり、呼吸不全および心不全で死亡した1例を除き、他は軽快した。診断根拠としては、胸部X線上、全例に両側びまん性粒状ないし小結節影が認められた。喀痰より3例に、胃液、尿よりそれぞれ1例に結核菌が証明された。菌陰性例は5例であり、そのうち4例はTBLBにより、他の1例は骨髓生検により、それぞれgranulomaが証明された。以上の診断根拠に加えて、全例とも、抗結核剤に対し、臨床所見が改善したという経過を考慮し本症と診断した。〔考案〕最近の粟

粒結核症は、発症年齢が若年から高年に移行している。その理由としては、高齢者では種々の合併症の頻度が増加し、特に、悪性腫瘍、膠原病、脳血管障害に対しては、抗癌剤、ステロイド剤を使用することもあり、免疫能低下をもたらすことが考えられる。また、高齢自体による免疫能低下も推測される。典型的な病態を示さない場合も少なくないため、不明熱の原因として常に本症を念頭におく必要がある。診断に関しては、結核菌が証明されるものは多くなく、TBLB、気管支洗浄、肝、骨髓生検等が有用であるので、積極的に実施すべきであると考ええる。結核の治療に関しては、最近、短期化学療法が行われてきているが、合併症のない症例のみがその適応であると報告されており、合併症を有することの多い高齢者では、長期強力化学療法が必要であると思われる。〔結論〕粟粒結核症の診断には、TBLB、肝、骨髓生検等が有用であり、その治療には、長期強力化学療法が必要であると考ええる。

A 6. 粟粒結核患者における血清 ACE 活性値 °安部康治(大分県立三重病)・水城まさみ・鬼塚 徹・青木隆幸・津田富康(大分医大3内)

血清 ACE 活性は、サルコイドーシスや他の肉芽腫性疾患において上昇することが知られているが、その機序についてはいまだ十分に解明されていない。我々はその機序を解明するために、慢性肉芽腫性疾患の代表である結核における ACE 活性がどのような変動を示すか検討してきた。昨年の本学会において、結核性リンパ節炎の病巣部位における ACE 活性の局在を証明し報告した。また、多彩な症状を示した粟粒結核において血清 ACE 活性値が病勢に一致した変動を示すことを報告した。以上の結果より、今回更に症例を重ね、若干の知見を得たので報告する。〔対象および方法〕対

象は、大分県立三重病院および大分医科大学第三内科入院中の結核病患者30名である。粟粒結核5名（男3名，女2名），肺結核22名（男16名，女6名），結核性胸膜炎3名（男3名）である。粟粒結核の診断は，臨床症状，胸部レントゲン写真，骨髓における結核性肉芽腫証明，尿，髄液等における結核菌の証明によった。血清 ACE 活性値は，早朝空腹時血清を使用し，測定まで -40°C にて凍結保存した。血清 ACE 活性値測定は，Lieberman の変法によった。正常値は $18\sim 43\mu\text{m/l}$ である。〔結果〕 粟粒結核患者の血清 ACE 活性値は $54.2\pm 10.4\mu\text{m/l}$ ，非粟粒結核患者は， $28.2\pm 9.8\mu\text{m/l}$ で，粟粒結核患者に有意に上昇を認めた。尚，合併症として，糖尿病および肝硬変を有する3名は除外した。〔考察〕 従来結核においては，血清 ACE 活性は上昇しないといわれてきたが，今回の我々の結果では，粟粒結核で有意の上昇を認めた。一方，Thomas らも，粟粒結核8名中7名に血清 ACE 活性値の上昇を報告している。この原因としては十分に解明されてはいないが，結核の病巣リンパ節においても，ACE の局在がみとめられていることより，全身臓器に肉芽腫を形成していると考えられる状態において，肉芽腫より産生された ACE により，血清 ACE 活性値の上昇を来すことは，予想されることである。また，肺結核症においても血清 ACE 活性値の正常上限のもののみられ，病勢や合併症との関連が考えられた。

A 7. 広汎な小腸結核を伴い，多彩な臨床像を呈した粟粒結核症の1例

吉川公章・高田勝利・森下宗彦・浅井 学・荒川啓基・佐道理文・伊奈幸子・亀島信利・山本正彦（名古屋市中大2内）成瀬正治・片岡 誠・正岡 昭（同2外）

肺結核症の激減に伴い，粟粒結核症・肺外結核も減少傾向にあり，特に腸結核をはじめとする肺外結核は日常内科臨床では殆んどみる機会のない希な疾患となったといえる。しかし，近年ステロイド剤，抗癌剤の投与が必要な基礎疾患を有する宿主に対し日和見感染的に粟粒結核症が発症し，その際典型的症状を呈しないことが多いこと，治療困難な症例のあることなどが

指摘され早期診断の重要性とともに鑑別診断の重要性が指摘されている。今回我々は，ステロイド治療中の患者に発症し広汎な小腸結核を伴う粟粒結核で治療困難であった重症結核例を経験したので報告する。〔症例〕 患者は55歳の男性で主訴は発熱と下血。家族歴としては長女に SLE があり加療中。現病歴は，昭和55年に健診にて両側肺門リンパ節腫脹を認めたが，サルコイドーシス（サ症）の確診は得られず，同時に糖尿病を指摘され食事療法を受けている。その後他院にて57年8月に特発性血小板減少性紫斑病の診断でプレドニゾロン60mg の投与を受け，5 mg 隔日投与まで漸減し，症状の寛解も得られたが，この頃より抗結核体陽性も指摘された。58年10月頃両手指骨関節痛・腫脹を認めこのためプレドニゾロン30mg 連日に増量後同様に減量を受け，症状も軽快した。59年6月下旬より 37°C 台の発熱が出現し7月より 38°C の弛張熱となり，8月には多量の下血も出現したので8月23日本院転院となった。

〔入院後の経過〕 入院後胸部 X-P 上びまん性小粒状影を認めたが，融合傾向はなかった。喀痰塗抹・骨髓クロットセクションにて抗酸菌陰性であった。眼底に軟性白斑を認めた。上部消化管・大腸直腸に異常は認めなかったが下血は続き，サ症の悪化，膠原病の急性発症，他疾患の合併も否定できず確定は困難であったが，粟粒結核も強く疑われたため直ちに INH, RFP, SM による治療を開始した。その後も多量の下血あり，小腸透視で小腸に潰瘍形成を認め，小腸結核が疑われ9月24日小腸切除術を施行した。切除標本より抗酸菌陽性であり，入院時の喀痰培養より抗酸菌陽性ナイヤシンテスト陽性であった。以上より粟粒結核症と診断した。術後経過良好であったが，SM による全身中毒疹出現し EB に変更している。10月下旬より腹痛とともに発熱出現し引き続いて ARDS 様症状，腸管穿孔を疑わせる症状が出現し呼吸管理を行なうも11月23日永眠された。当初サ症を疑い，経過中自己抗体の出現をみてステロイド治療を受け，重症小腸結核・粟粒結核症を発症した1例を報告する。

疫 学・管 理 I

第1日（4月7日） 9：10～9：40 B会場

座長（愛知県衛生部） 藤 岡 正 信

B 1. 一般病院における気道系抗酸菌検出状況 玉田二郎（倉敷中央病呼吸器）

〔目的〕結核病棟を持たない一般病院にとって，結核菌排菌患者のとり扱いは院内感染防止の点から慎重に行なう必要がある。しかし，逆に抗酸菌検出患者を全て

結核症として扱うことが不適当なことも当然である。一般総合病院としての当院における抗酸菌検出状況の把握を目的として検討を行なった。〔方法〕昭和57年7月から59年10月までに提出された気道系の検体（喀痰および気管支鏡下採取検体）のうち抗酸菌の菌種の

同定のなされた症例を対象とした。尚、この間の当院の1日平均入院患者は約1,000名、外来患者は約1,700名である。〔成績〕28ヵ月間に165例の抗酸菌検出例があった。うち結核菌は、68例(41%)、非定型抗酸菌(AMと略す)は97例(59%)であった。AMの内訳は、*M. kansasii* 3例(3%)、*M. scrofulaceum* 5例(5%)、*M. gordonae* 38例(40%)、*M. intracellulare* 33例(35%)、*M. nonchromogenicum* 7例(7%)、*M. fortuitum* 3例(3%)、*M. abscessus* 6例(6%)であった。喀痰についてみると、塗抹陽性例は27例で、結核菌(TBと略す)は23例(85%)、AMは4例(15%)であった。塗抹陽性判明から菌種同定までは35日から89日平均54日であった。塗抹陰性例を培養コロニー数により5群に分け、それぞれについてTB、AMの例数(%), 培養陽性判明から菌種同定までの日数およびその平均を順に述べる。100コロニー以上16例—TB10例(63%) AM 6例(37%) 14~79日, 33日, 50~99コロニー7例—TB 3例(43%) AM 4例(57%) 25~62日, 34日, 11~49コロニー22例—TB 8例(36%) AM14例(64%) 10~76日, 41日, 2~10コロニー37例—TB14例(38%) AM23例(62%) 14~12日, 42日, 1コロニーのみ44例—TB 5例(11%) AM39例(89%) 13~98日, 35日。気管支鏡下採取検体のみが抗酸菌陽性となったのは12例で、TB 5例(42%) AM 7例(58%)であった。〔考案〕院内感染防止の立場からは抗酸菌検出例を全て結核菌排菌の疑いありとして扱えばよい。しかし、今回の集計に示されるように、気道系からの抗酸菌の多く(約60%)は非定型抗酸菌であり、またその内の大部分はsingle isolationである。そこで、気道系抗酸菌陽性患者は、菌種が同定されるまでは一般病院においても一応の隔離を行ないつつ原疾患の治療を続けるのが妥当だと考える。そのために必要なベッド数を当院の結果から推定すると入院患者1,000名に対し2.78ベッドであった。〔結論〕一般病院における気道系抗酸菌陽性患者とり扱いの資料とするためその実態を検討した。

B 2. バングラデシュ農村地帯の結核実態調査で分離された抗酸性菌について °小関勇一・山崎利雄(国立予研), 我妻 猛(北里研), M.S.Islam, G.Nabi, M. A.Ali, M.Rhaman, N.Ishikawa(Natl. TB Control Project, Bangladesh)

〔目的〕バングラデシュ・日本合同の結核調査が1983年11月より翌年2月にかけて、ダッカ郊外のManikganj地区で実施されたが、喀痰検査で分離された抗酸性菌の同定および結核菌の薬剤感受性試験を行なう。〔方法〕187ヵ村のうち50ヵ村、またその中の1/4に当る約2,000世帯がランダム・サンプリングによって抽出された。全世帯員(ただし12歳以上)の問診によって呼吸器系有症状者を判定し、菌検査の対象とした。採取した喀痰はその日の午後ダッカに運び、翌日塗抹と培養

(小川法)による検査を行なった。発育した抗酸性培養菌は予研に運び約20種の同定試験の後、結核菌については抗結核薬11~12剤に対する感受性試験を小川培地としてL-J培地を併用して調べた。〔成績と考案〕分離培養検査は初めての導入であったが、準備期間が短く諸条件に多大の困難があった。特に、水道水の使えなかった前期は培地も不良で雑菌汚染率が極めて高く危機に陥ったが、後半は辛うじて好転することができた。結局、採取喀痰850例のうち、115例(13.5%)が雑菌汚染のため判定不能で、抗酸性を認めた培養菌は114例(13.4%)由来であった。そのうち同定試験に持ち込みえたのは110菌株で、結核菌23株、I群なし、II群15株、III群54株、IV群7株、nocardia10株、yeast 1株に大別された。mycobacteriaについてはspecies名を明らかにする予定である。結核菌中、薬剤耐性と判定された菌は7株で薬剤別にみると、Tb₁耐性4株、SM耐性3株、INH耐性2株、TH耐性1株であった。多剤耐性別では、3剤耐性、2剤耐性が各1株、1剤耐性が5株;耐性なし16株(70%)であった。

B 3. BCG 接種技術向上によるツ・アレルギーの回復について 金森照隆(斐川生協病)

〔目的〕定期化後、小1年生のツ反陰性率の著しい増加に気付き、島根県斐川町では昭和54年より乳幼児並びに小学生のBCG接種(以下B接)の技術のバラツキをなくし、一定の水準に引き上げる努力を行ってきた。昨年は本学会において過去の一般的水準技術で昭和58年にB接を行ってきた子供の小1年生児の一般診断用ツベルクリン(以下一般ツ)の陰性、疑陽性に確認診断用ツベルクリン(以下確ツ)を行なった結果を報告したが、今年は、昭和54年に水準を引き上げた乳幼児期のB接をうけた昭和59年小1年のツ反の低下に確ツを施行した結果を昭和58年の成績との比較報告をする。

〔対象・方法〕斐川町の4小学校の1年生を対象とする。この1年生は大部分が昭和54年の向上した乳幼児期B接をうけている。この対象中2校A群には、昭和58年と同じやり方で一般ツを行ない、判定後一般ツ陰性・疑陽性に確ツを行ない48時間後に判定し、より正確なツ・アレルギー(以上ツ・ア)を調査した。これを昭和58年の結果と比較する。あと2校のB群には一般ツを行ない、陰性・疑陽性に対し2週間後に一般ツを再び行ない、ブースター効果によるツ反の回復の状態を調査し、確ツによるツ・アの調査と比較した。〔成績と考案〕(1)昭和59年小1年355名のうち、昭和54年乳幼児期B接をうけた者は304名である。その一般ツの平均径は7.0mmで、昭和58年の平均径5.3mmより大きく、陽性率36.8%(陰性率43.1%)は昭和58年の陽性率21.2%(陰性率53%)より改善されている。(2)A群161名(平均径6.9mm)のうち一般ツ陰性・疑陽性の97名(60.2%)に、確ツを行ったところ8~10mmの有意差をもって52名が陽性となり、一般ツ陽性と合せ116名(72.1

%)はツ反陽性となり昭和58年の68%より増加した。乳幼児期B接による免疫力の低下したと考えられる一般ツ陰性、確ツ陰性の群は24名(14.9%)で前年の19.6%より減少した。(3)B群143名(平均径7.2mm)のうち一般ツ陰性・疑陽性の95名(66.5%)に行なった再ツの結果は66名が16~17mmの有意差をもって陽性となった。一般ツ陽性と合せ114名(79.7%)が陽性となり、初回ツ陰性、再ツ陰性の免疫の低下した群は僅か7名(4.9%)で、確ツによる結果より更に著しくツ・アの改善が認められた。〔結論〕(1)昭和54年に乳幼児接種

技術の改善を試みた昭和59年の小1年のツ・アの結果は、それ以前の小1年のツ・アより改善されている。(2)一般ツ陰性・疑陽性に行なった確ツの結果は、昭和59年の児童は確ツによる陽性を加えた陽性群は増加し、免疫力の低下していると考えられる確ツ陰性の群は、昭和58年より減少しており、技術向上の有効なことを示している。(3)再ツによる回復効果は確ツによる方法よりツ反の回復効果の幅はより大きく陽性率の増加も著明で免疫力の低下している再ツ陰性は7名(4.9%)にすぎず、技術向上によるツ・アを確実に高めうると考える。

疫 学・管 理 II

第1日 (4月7日 日) 9:40~10:10 B会場

座長 (結核予防会結研) 森 亨

B 4. 愛知県において最近3年間に実施された定期外検診について °佐久間清美・藤岡正信・五十里明 (愛知県衛生部保健予防課)

〔目的〕 愛知県では昭和52年度より県レベルの結核サーベイライス体制を開始し、その中で定期外検診への対応を重点業務としている。定期外検診の実施数は、この数年増加を示しており、今後結核対策の軸になると考えられる。このため、最近3年間に当県で実施された検診の現状をまとめ、問題点を報告する。〔方法〕 昭和57年1月から59年12月までに当県が関係した定期外検診について、保健所より成績を報告してもらい集計した。〔成績〕 ①3年間に関係した事例は69件で、保健所および所属集団で自主的に検診を実施したものの55件、他県市に情報を伝え、検診を依頼したものが14件であった。②55件のうち県外から情報提供を受けたものが8件、保健所間で連絡を行なったものの4件であった。③初発患者55名の背景は、男42名・女13名であり、年齢別には10歳代17名、20歳代11名、30歳代8名、40歳代6名、50歳以上13名と若い年代が多かった。④初発患者の病状は、塗抹陽性36名、培養陽性12名で、X線上空洞を認めるものが36名あり、感染性肺結核が52名94.5%を占めた。⑤定期外検診の対象集団は小中学校14件、高校大学15件、医療機関8件、その他の集団18件であった。⑥初発患者が小中高生では、半数が患者家族からの初感染発病例と考えられる患者であった。⑦初発患者が中高年齢の集団では、定期検診未実施の集団に対して行なわれた検診が多くみられた。⑧定期外検診は4,251名に対して実施され、結核患者5名0.12%、初33名0.78%、要観察80名1.88%が発見された。結核患者5名はすべて中高年齢であった。〔考察〕 ①結核患者の生活は広域で、住所地の

保健所の対策に止まらず、県(市)、医療機関との相互の連携が必要である。②初発患者の中には軽症で発見可能な患者も多くみられ、家族検診・保健指導の充実、中高年齢では定期検診と有症時の受診を勧奨することが必要である。〔結論〕 結核に対する関心が年々低下している現状では、結核対策における定期外検診の役割は重要性を増すものと考えられる。

B 5. 埼玉県下の某事業所における結核集団発生の

1事例 °天神 宏(関東国税局)五十嵐衛・島 良治(埼玉県衛生部)青木正和・河合 道(結核予防会結研)青柳昭雄(国療東埼玉病)吉田文香(埼玉県立小原療)

〔研究目的〕 埼玉県下の職員約130名の某事業所で、昭和58年11月から59年6月にかけて、12名の結核集団発生を認めた。これらのうち4名は排菌陽性であり、結核菌の薬剤感受性試験、ファージ型別試験の結果、いずれも同じパターンを示すことが確認できた。因果関係をほぼ確実に推定することができた結核集団感染事件なので、報告する。〔研究成績〕 ①埼玉県下の某事業所で、昭和58年11月22日、職員の1人(26歳、男)が咳を主訴に受診し、r II₂, G IIIと判明した。②11月末に、全職員及びこの職員が居住していた職員寮の居住者、計196名の検診を行なったが、全員異常を認めなかった。③昭和59年4月4日、職員の1人(31歳、男)が咳を訴えて医療機関で受診し、b II₂, G IIIと診断された。④そこで、4月5日、再度全職員133名の健康診断を行なったところ、新たに5名の患者が発見された。うち2人は空洞型で培養陽性、他はIII型で排菌を認めない。⑤その後、6月4日、再度全職員(職員寮居住も含む)181名の健康診断を行なったところ、更に5名の肺結核患者が発見され、初発患者も合せて

12名の発生となった。⑥6月15日に全職員のツ反応検査を行ない、原則として「35歳以下で発赤長径30mm以上の者」を対象とし、INH300mgの内服を指示した。念のため服薬を希望する者も含め、12名に化学予防を行なった。⑦4月5日に発見された患者のうち3人は、所得税の確定申告期間中に税務署を訪れた者(推定750人)と面接を行なっていると考えられた。そのため、4月13日に実情を公表し、健康相談の窓口を近隣3保健所に設けた。⑧3保健所で、健康診断を希望する者のべ639人(X線検査559人、ツ反応検査80人)の検査を行なったが、全員異常を認めなかった。⑨県では「検討委員会」を組織し、3回にわたって原因、対策などの検討を行なった。この結果、まず最初に発病した患者が署内で感染源となり、主として飛沫感染で職員に感染させ、一部が発病したと考えられた。⑩4人から分離された結核菌4株について、PAS、TH、EB3剤の薬剤感受性試験を低濃度から詳しく行ない、また、結核菌のファージM9、M10および谷川を用いてファージ型別試験を行なった。これらの結果、4菌株の薬剤感受性パターン、ファージ型別パターンはいずれも互いによく一致していることが明らかにされた。〔考案および結語〕約130人の職員が勤務する事業所で発生した結核集団発生事件の概要を報告した。今後、成人集団でも、結核集団感染に対して注意をすることが必要であると考えられた。

B 6. 再び起こった企業内の結核集団発生 °志毛ただ子・宮地秀樹(千代田区神田保健所)坂元佐多子(結核予防会渋谷診)箕輪真澄(国立公衆衛生院疫学)

〔目的〕昭和56年の本学会で企業内での結核集団発生について発表したが、今回再び別の企業で多発を見たので報告する。〔方法〕昭和58.9にA企業の職場健診を実施したところ、2人の空洞型肺結核を発見したので、疫学調査、環境調査、全員の健診と追跡を実施してきたが、現在までの状況について検討した。〔成績〕A社は5階建の雑居ビルの1Fと5Fおよび別館2Fと3Fの計4部屋を使用して広告関係の業務を行

なっている。昭和58.9現在の従業員は社員44名およびアルバイト25名で内男は33人、女36人、また30歳未満が86%を占めている。職場健診はほぼ定期的の実施してきたが、受診率は100%ではなかった。またアルバイトの健診はやっていなかった。健診での結核発見は10年前に1例あったとのことだが、昭和57.8に20歳の女が自覚症状で受診しbIII3ガフキー3号で入院していた。翌58.9、当所で社員とアルバイトの全員について胸部X線撮影の結果社員の中から男27歳/II1菌(-)、女25歳/II1菌(-)、男36歳rIII1菌(-)の3名を発見した。ついで翌59.2の追跡でアルバイト学生から(男21歳)/II2ガフキー9号が見つかった。本人は58.9の健診当時帰省していて受けていなかったが59.10下旬よりやせなど自覚症状があり12月上旬から発熱、咳、痰などのかぜ症状が正月まで続いたとのことである。その後59.6の定期健診で2名(男34歳、女24歳ともにrIII1菌-)を発見した。更に59.8には自覚症状で女26歳が/P1で入院したので、現在までに初発患者を含めて全部で8名の肺結核が発生した。不明が1名のほかは全員BCG歴があり、患者との接触のないものは1例のみであった。58.9に40歳未満のものにツ反応を行なったが、発赤の平均は37.2mm、陽性率は96.2%と強い反応であった。本企業は、アルバイトを多数雇用していることもあって移動が激しく、健診を開始した当時既に感染機会のあったもののうち50名が退職していた。また追跡を開始した69名中、現在までに社員10名、アルバイト17名計63.0%が退職している。環境条件としては、空調は各部屋別で室内の人員も余り密集していないが、空気はやや汚れていた。〔考察と結論〕前回の集団発生から3年たって再び似たような状況のもとに別の企業からの発生が起こったが、近代的なオフィスビルに働く若い人の集団でも、BCG免疫が低下したところに強力な感染源が存在すると、多数の結核患者が発生することが分かった。また初発患者の情報の把握方法やアルバイトの健診など、今後の結核対策上考慮が必要である。

疫学・管理 III

第1日(4月7日) 10:10~10:50 B会場

座長(国療宇多野病) 小原幸信

B 7. 最近の活動性肺結核症発生要因について °玉木一弘・大谷直史・松田美彦(国療中野病)

〔目的・方法〕最近の都市型肺結核症の実態と発生要因の動向を知るため、昭和57年1月から12月までの1年間に、当院に入院加療し塗抹または培養結核菌陽性の初回治療活動性肺結核症237例につき、年齢、職業構

成、生活状況、検診発見率、病型、合併症、予後等を検討した。このうち212例は東京都内在住者で、通勤圏の埼玉、千葉、神奈川在住者19例を加えると231例、97.5%となり、ほぼ都市型肺結核症の実態を反映している。〔結果〕年齢は12歳から90歳まで、平均45.2±17.7歳で、21歳から40歳までの青年層が約半数の47.3%を占

め、41歳から60歳が27.4%、61歳以上は22.8%であった。職業別構成は企業従事者及び公務員40.5%、無職18.1%、自営業16.9%、主婦11.4%、夜業10.1%、学生3.0%であった。検診発見率は、15.2%でこれを職業別に見ると、学生71%、企業従事者および公務員25%の順で高く、検診機会に乏しいその他の職業は、自営業7.5%、無職4.7%、夜業4.1%、主婦3.7%と低率であった。学会病型分類では、II型67.9%、III型30.4%で、I型は1.3%と、重症例は極めて少なく、治療開始後平均7.5±5.4週と短期間で菌の陰性化が見られた。結核の発病、または進展に関与すると思われる疾患の合併例は65例、約27%で、悪性腫瘍18例、糖尿病17例、慢性呼吸器疾患10例の順に多く、胃切除後例が8例見られた。生活状況では、一日エタノール換算70g以上のアルコール常飲者が68例、28.7%と多く、独居者が76例、32.1%と高率に見られた。死亡例は12例あり、癌死10例、肝硬変死1例で、結核死は1例のみでアルコール常飲者であった。これらの結果から合併症の存在、独居、アルコール常飲、夜業従事、高齢（70歳以上）、低栄養状態の6点を、発病に関わる因子と仮定し、全例につき再検討したところ、181例、76.4%がいずれか1点以上を有し、因子2点以上は75例、31.7%であった。〔考察・結論〕最近の都市型肺結核症は、発病時重症型が少なく、排菌は早期に陰性化し、予後も良好で結核死は極わずかとなり、他の合併症の経過中に続発する二次的感染症へと様相を変える傾向を見せている。一方、アルコール常飲者、独居者、夜業従事者等、様々な都市型社会状況を反映して、新たな階層に発病者が増加しており、青年層に発病者が多く認められたことも、これら社会状況との関連が推察される。また、検診発見率が15%台と低率で、検診機会に乏しい職種層が、全体の56.5%を占めており、これらは今後の結核予防、管理や検診制度上の問題点として指摘されよう。

B 8. 肺結核と飲酒に関する臨床的検討 °阿児博文・坂口泰弘・堅田 均・澤木政好・石橋純子・米田三平・成田亘啓・三上理一郎（奈良医大2内）

〔目的〕アルコール中毒患者に肺結核が合併しやすいことは昔からよく知られているが、その機序については、あまり知られていない。我々は活動性肺結核と飲酒について臨床的検討を試み、アルコール中毒患者における肺結核の発症について検討した。〔方法〕対象は昭和52年から59年4月までに当科に入院した活動性肺結核患者男子147例である。飲酒歴については、文部省「アルコールと肝」研究班による酒量分類を参考にし、日本酒1合とビール大びん1本、ウイスキーダブル1杯を換算の目安として、日本酒に換算した1日の飲酒量(合)に飲酒年数を乗じて積算飲酒量 Cumulative Alcohol Index (C.A.I) を求めた。そして、日本酒に換算して1日3合以上かつC.A.Iが15以上の者を常

習飲酒家、1日5合以上かつC.A.Iが50以上の者を大酒家とし、大酒家のうち特にC.A.Iが150以上の者を超大酒家とした。全く飲酒しないか、あるいは飲酒しても常習飲酒家のレベルに達しない者は非飲酒家として扱った。次に飲酒家、非飲酒家の各々に対して、喫煙歴、胸部X線所見、排菌陰性化までの期間、合併症、免疫皮膚反応を調べた。〔成績〕147例のうち飲酒家は35例(23.8%)であり、大酒家は19例(12.9%)、超大酒家は10例(6.8%)に認められた。①発症年齢：大酒家の平均年齢は55.3歳、超大酒家は60.5歳で、非飲酒家の51.6歳より高い傾向がみられた。②X線病型：学会分類でI、IIが大部分を占め、飲酒による差はみられなかった。③免疫皮膚反応：PPD反応低下は10~30%、DNCB反応低下は60~70%にみられた。超大酒家では9例中7例がDNCB反応低下を示した。④菌陰性化までの期間：治療開始6ヵ月後の菌陰性化率は約80%で、大酒家も非飲酒家と同様に治療に対する反応は良好であった。⑤合併症：非飲酒家で51例(45.5%)、飲酒家で27例(77.1%)、大酒家で17例(89.4%)に認められた。糖尿病の合併は非飲酒家で6例(5.4%)、大酒家で6例(31.5%)であり、肝硬変・慢性肝炎の合併は、各々1例(0.8%)、6例(31.5%)と後者に目立っていた。特に超大酒家10例でみると、糖尿病が4例、肝硬変・慢性肝炎が4例、両者の合併が2例にみられた。これらの合併症を持つ超大酒家のDNCB反応は1例を除く全例で低下していた。超大酒家における結核の発症には、これら合併症の関与が大きいと思われる。〔結論〕活動性肺結核と飲酒について臨床的検討を行なった。大酒家には肝硬変、糖尿病などの合併が多く、これら合併症により宿主の免疫能低下を来し、肺結核の発症の要因となることが示唆される。

B 9. 肺結核患者の栄養学的評価 °石橋純子・吉川雅則・坂口泰弘・三笠桂一・西川 潔・澤木政好・三上理一郎（奈良医大2内）

〔目的〕我々は、肺結核患者群は「やせ」が著明であること、またその「やせ」は、免疫皮膚反応からみた細胞性免疫低下と有意に相関することを報告した。「やせ」は食事不規則者に有意に多くみられた。以上の成績から肺結核の発病に低栄養状態が一つの要因になっていると考えられた。今回、肺結核患者の栄養的評価を行なった。〔方法〕対象：新入院活動性肺結核患者48例(男32名、女16名、平均年齢53.5歳)。評価パラメーター：身長、体重、肥満度、Triceps skin fold (TSF), Arm circumference (AC), Arm muscle circumference (AMC), 総蛋白、アルブミン、免疫グロブリン値、総コレステロール、HDLコレステロール、 β -リポ蛋白、白血球数、赤血球数、リンパ球数、ヘモグロビン値、PPD反応、DNCB反応。〔成績〕①患者群の肥満度は、正常群に比し低下しており、DNCB反応も患者群では68%に低下がみられた。②TSF, AC,

AMCも結核患者群では有意に低値であった。③血清脂質では、総コレステロール、HDLコレステロールが有意に低下していたが、トリグリセライド、 β -リポ蛋白は低下を認めなかった。④DNCB反応の正常群と低下群に分けて各パラメーターの平均値を比較すると、DNCB反応低下群では、TSF、AC、AMCは反応正常群より低値を示した。ヘモグロビン、アルブミン、リンパ球数も低下していたが、IgAはDNCB低下群に高値を認めた。〔考察〕結核入院患者の多くが、身体計測値の低下を認め低栄養状態にあることは一部報告されているが、栄養評価の基準はいまだ本邦では確立されていない。そのパラメーター間の検討の報告少ないし、また呼吸器疾患と脂質の関係の報告も少ない。今回の検討で、肺結核患者の身体計測、脂質測定、免疫皮膚反応などから低栄養状態が明らかにされた。このような低栄養状態が結核発病の一因となったと考えられる。近年、化学療法の進歩によって患者の栄養に対する関心がうすれてきているが、化学療法後も栄養状態の回復しない例が一部みられる。そのような症例に、近年発達した栄養療法の応用が必要と思われる。今回の研究成果は、このような栄養療法の適応の判定にも役立つと考える。〔結論〕活動性肺結核患者で、栄養評価を行ない、多くの例で低栄養状態が指摘された。結核化学療法の進歩している今日なお肺結核患者の栄養評価が必要であると考ええる。

B 10. 1982年における本邦透析患者結核症の疫学 稲本 元（慶応大内）

〔目的〕透析患者では細胞性免疫を中心とし、生体防御能が低下している。このような患者群における結核の実状につき1977年に第1回の全国調査を行ない、易発病性、脆弱抵抗性などの特徴を明らかにしてきた。第1回調査以前には現在と比べ、透析患者における結核症の危険性が充分認識されておらず、診断がつかぬまま死亡した例も多かった。一方、近年透析療法は一段と改善され、たとえば以前の週2回透析から現在は

週3回透析が一般的となり、食事制限も以前に比べ緩和され、患者の栄養状態も改善されている。このような環境の変化が透析患者結核の状況にいかなる変化を及ぼしているかを明らかにするため第2回目の全国調査を行なった。〔方法および結果〕1982年の1年間および同年12月末日における実態を全国1,094透析施設にアンケートを送付し、調査した。対照には同一対象年度の透析患者に関する全国統計、結核の統計ならびに人口動態統計を用いた。589施設より調査目的に適った回答を得た。対象透析患者は23,209人となった。1982年における透析患者の結核罹患率は男子703例/ 10^5 人・年、女子788例/ 10^5 人・年であり、前回調査に比べおよそ1/2と著しく低下していたが、一般住民における結核罹患率期待値男子110、女子50に比べるとなお著しく高かった。有病率、死亡率、致死率も前回調査より大幅に低下していたが、一般住民と比べるとなお著しく高かった。平均有病期間は一般住民のおよそ1/3と短かった。罹患部位は前回同様肺、胸膜の割合が少なく肺外結核の例が多かった。一方、粟粒結核の割合は著しく減少していた。結核の発病は透析開始前3ヵ月より急増し、開始直後に最大となり、以後漸減するという前回観察されたと同様の結果であった。結核透析患者の年齢分布は全透析患者に比べ、高齢に偏っていたが、一方、一般住民に比べ、より若齢に偏っていた。年齢別罹患率は20歳代以上の全年齢層で一般住民より著しく高かった。腎不全原病に関しては、一般透析患者に比べ、慢性糸球体腎炎の頻度が低く、腎結核、糖尿病性腎症、囊胞腎の頻度が高い傾向であった。〔考察〕前回調査に比べ今回、透析患者における結核の状況は著しく改善されていた。透析患者結核の特殊性に対する認識の高まり、透析条件の改善などが重要な役割を果たしているものと思われる。しかしながら、一般住民に比べると現状は依然として劣悪であり、細胞性免疫能を中心とした生体防御能の低下に由来すると思われる特性はなお存在することが明らかとなった。

疫 学・管 理 IV

第1日（4月7日 日） 10:50～11:20 B会場

座長（国療愛媛病） 山 本 好 孝

B 11. 当科における結核症の検討 °木村修治・本村和則・矢野敬文・林 俊治・田中二三郎・市川洋一郎・加地正郎（久留米大1内）

〔目的〕近年、結核症の減少及び病型の変貌が注目されているが、当科における結核症の変貌を明らかにする目的で、今回の検討を行なった。〔対象及び方法〕

S52年よりS59年までの8年間、当科で入院治療した、結核症146例について、性別、年齢、病型（日本結核病学会分類）、排菌の有無、排菌期間、基礎疾患、抗結核剤の副作用等について、検討を行なった。〔成績〕1. 性別は、男性97例、女性49例 2. 年齢は16～82歳、平均は男性53.6歳、女性47.8歳 3. 日本結核病学会

分類による病型では、II型44.4%、III型51.8%、病巣の拡がりは、1、38.6%、2、52.1%、3、9.3%であり、右側42.9%、左側25.3%、両側31.6%であった。特殊型は、粟粒結核7例、気管支結核6例、結核性胸膜炎28例、結核性腹膜炎2例、リンパ節結核2例、非定型好酸菌症2例 4. 塗抹陽性、または、培養陽性の症例は84例(57.5%) 5. 排菌持続期間は、最高19ヵ月、平均2.16ヵ月 6. 入院期間は、平均6.5ヵ月 7. 基礎疾患は、57例(37%)に認められ、糖尿病18例(12.4%)、肝疾患12例(8.2%)血液疾患9例(6.2%) 8. 抗結核剤を中止、変更するような副作用は、21例(14.3%)に認められ、聴力障害7例(4.8%)、肝障害8例(5.8%) 9. 再排菌例は、認めなかった。

〔考案〕当科における結核症例では、特に性差が著しく、男性に多かった。平均年齢では、男性が若干高く、30歳未満、60歳以上の年齢層に多い傾向にあった。女性では、年齢による差は無かった。大多数の症例では、強化療法(INH, RFP, SM, 1g週2回)が行なわれたにも関わらず、基礎疾患を有する症例が多かったためか、入院期間は、6.5ヵ月と長期化していた。〔結論〕1. 当科における結核症146例の検討を行なった。2. 短期強化療法の有効性を確認した。3. 日和見感染の原因菌の1つとして、結核症の重要性を確認した。

B 12. 国立療養所結核病床入院患者数の動向 平野雄一郎・永井正規・柳川 洋(自治医大公衆衛生)

〔目的〕 我国の結核病床の将来像を考えるための基礎的な資料を得る目的で、国立療養所を中心に昭和35年以降の結核病床の利用状況と入院結核患者の変化を観察した。〔方法〕 資料としては、国立療養所年報、医療施設調査、病院報告を主として用い、結核病床を有する病院とそのうちの国立療養所(以下「国療」と略)における結核病床数、結核病床入院患者数、平均在院日数等の年次推移をみた。〔成績〕(1) 結核病床入院患者率は過去20年間、登録による有病率とほぼ同じ勾配で対数直線的に減少している。これに伴い、結核病床数もほぼ同じ減少傾向を示す。国療結核病床は全結核病床の25%~30%を占め、その割合は近年増加傾向にある。(2) 国療結核入院患者の平均在院日数は、全結核病床に比べ1.5~2倍と長い。(3) 国療結核病床率の地域差は、国療結核入院患者率とよく一致し、四国、九州など結核まん延度の高い地方では高く、関東、信越、東北などで低い。(4) 各地方とも国療結核入院患者の高齢化が進んでいるにもかかわらず、入院期間は過去10年間に著しく短縮している。しかし、入院期間の地方差をみると、入院患者の高齢化が進んでいる地方ほど平均在院日数が長くなっていた。〔結論〕 以上の成績より、将来の結核病床のあり方ならびに必要性を考える場合、結核患者の高齢化、病像の複雑化、入院患者の固定化などを充分に考慮したうえで、社会福祉制度の進展方向もみながら慎重に議論を進め

なければならない。

B 13. 昭和56年の結核長期入院例の3年間の追跡調査 青柳昭雄(委員長)・青木正和・山口智道・栗原忠雄・芳賀敏彦他(療研)

〔研究目的〕 療研では昭和56年に、5年前既に5年以上入院をしていた長期入院結核患者の5年間の追跡調査を行ない、排菌持続例の年間死亡率は12.2%、菌陰性でも肺機能中等度以上障害例では9.3%にものぼることを報告した。その後、RFPが広汎に使用されるようになった現在の状況を明かにするため、当研究を行なった。〔研究方法〕 療研傘下の43施設に昭和56年6月現在入院中の者で、既に3年以上入院している者、および、3回以上入院を繰り返している者について、病状、入院長期化の理由などを昭和56年に調査したが、これらにつき、昭和59年6月末までの状況を追跡調査した。調査対象は1,442例であったが、一施設で調査を行なうことができなかったのを除くと、1,325例中1,314例、99.2%の調査率であった。〔研究成績〕 ①3年間の間に入院中に死亡した者は361例、27.5%で、年間死亡率は10.2%であった。617例、47.0%は現在も入院中であり、退院できた者は330例、25.1%のみであった。②死亡率、現在も入院中の者の率などは、東日本と西日本で有意の差を認めない。③3年前、3年以上入院し、しかも常時排菌を認めた347名では38.6%が入院中に死亡し、時々排菌を認めた88名では25.0%、菌陰性では22.7%が死亡した。入退院を繰り返していた160名では、25.0%が入院中に死亡した。④退院後死亡も含め、現在までに死亡した400例中、229例、57.3%は肺結核死であったが、常時排菌例では83.4%、時々排菌例では44.0%が肺結核死であった。⑤現在も入院を続けている617例中、183例29.7%は常時排菌を続けており、42例、6.8%はときどき排菌を認め、380例61.6%は現在は排菌を認めない。⑥現在も入院中の者の59.5%は結核以外の呼吸器疾患を合併しており、膿胸10.7%、肺気腫10.5%、慢性気管支炎9.4%、気管支喘息8.6%などが高率であった。また、60.3%は呼吸器以外の合併症を持ち、高血圧11.0%、心疾患8.9%、糖尿病6.5%などが高率であった。⑦この3年間に一応退院した330例中、74例、22.4%は再入院しており、29例、8.8%は現在も入院中である。⑧現在までに退院し、社会復帰していると考えられる者は28例、総数の2.1%のみであり、外来で治療中の者は72例、5.5%、外来で経過観察中65例、4.9%で、これら一応病状の安定をみている者は165例、12.6%のみであった。この値は、3年前の常時排菌例では3.7%、時々排菌例11.4%、菌陰性例14.0%、入退院繰り返し例では27.5%であった。

〔結論〕 長期入院結核患者の予後は極めて深刻であり、慢性排菌者対策、肺機能障害者対策の重要性が示唆された。

疫 学・管 理 V

第1日 (4月7日 日) 14:00~14:30 B会場

座長 (名古屋第2赤十字病) 千 田 嘉 博

B 14. 結核死亡率の推移—年次及びコホートを中心にして— 水野正一・浅野明彦・浜島信之・青木国雄 (名古屋大予防医学)

〔目的〕 結核死亡率の増減の推移を解析し、年次およびコホート効果を明らかにし、対策の評価への、一手助けとしようとした。〔方法〕 結核予防会公表の資料および、人口動態資料を用い、1916年以降の67年間の結核死亡率を解析した。各時点において平均的增加(減少)率(r)を算出し、年次別および出生コホート別に比較検討した。即ち、 i 年 j 年齢層での結核死亡率を $R(i, j)$ とし、各基準の i_0 年の前後5年で式： $R(i, j) = R(i_0, j) \times r^{(i-i_0)}$ を立て、死亡の頻度をもとに最ゆう法で算出した。〔成績〕 年次別にみると戦前では、1916年から1925年(高齢層では1930年頃まで)で、大部分の年齢層に死亡率の減少傾向を認めた。その後1945,6年まで増加し後減少に転じた。若年層では少し早く、1940年頃より減少に転じた。減少率が一番大きかったのは、1950年代の前半であった。しかしながら、高齢層では、改善はみられるものの、1960年代の後半以降になって、やっと著明な変化があらわれた。出生コホート別では、戦前の減少期に対応して、1870年までの出生コホートで減少傾向を認めた。その後1885年生まれまでは高齢層で増加し、1910年生まれまでは、成年期での増加があったが、戦争中の一時期を除けば、また減少に転じた。戦前では1925~1930年頃の出生コホートで減少率が一番大きい。その後減少率は15年程度鈍化したが、1947年生まれより再び減少度が大きくなり、1950年出生のコホートで最大の減少率を経験した。一般に、40歳以上では、年齢別の死亡率相関が高い。1912~1942年の出生コホートで子供の時と60歳までの相関をみると、0~4歳と25歳以上での相関が男女とも有意に高い。男では5~29歳で、女では10~24歳で、それより年を経た時との相関が崩れているが、これは戦争等の攪乱要因が働いた時代背景を考慮しなければならない。30歳以上では、再び相関が回復されている。〔考案及び結論〕 以上結核死亡率の増減の様子を解析した。年度および、出生コホート効果は大きく、年度では、新しい抗結核薬の登場とあいまって著しい減少が引き起こされたように思われる。しかし、高齢層では若年層より改善度合が低く、コホート効果が考えられた。また、戦前において比較的環境のよい1930年前後に子供時代を経験したコホートでは、子供

の時の減少が、後の青年期以降の顕著な減少のもとになっていることが考えられる。それゆえ、結核対策の評価は、死亡率の増減におけるコホート効果を有効に取り入れることが必要と考える。

B 15. 肺結核患者の死因 吉田文香 (埼玉県立小原療)

〔目的〕 入院中の肺結核患者の死因について時代の変遷(患者の年齢や治療法の変化など)とともにどのように変化したかを検討した。〔方法〕 埼玉県立小原療養所に入院中に死亡した肺結核患者を対象とした。調査年月は昭和29年1月より昭和58年12月までの30年間である。昭和29年より昭和38年までは死亡者が少なかったので10年間で集計したが、昭和39年以後は5年間ごとで集計した。死亡者の性別、年齢別、死亡時の排菌の有無別、入院期間別、死亡月などについて調査するとともに、死因を結核死と非結核死に分けて集計した。〔成績〕 死亡者を年度別、性別に分けてみると、各年度間の差異は余りなく、男70%前後、女30%前後であった。年齢別では昭和29~38年の10年間では40歳以下が55.4%と多いが、次の昭和39~43年の5年間では40歳以下は13.0%と減少して、41~60歳が55.6%と最も多くなった。しかし、更に次の昭和44~48年の5年間では41~60歳も25.0%と減少して61歳以上が59.2%と急速に上昇して最も多くなった。以後高齢者の増加傾向はますます著明となった。死亡時の排菌状況では昭和29年~43年では排菌は60~70%の症例に認められているが、昭和44年以後は排菌陽性例は漸次減少して昭和54年~58年では23.6%となった。死因は昭和29年~38年の10年間では結核死が90.8%と非結核死は9.2%と少ない。しかし、その後は非結核死が漸増しており、昭和39年~43年24.1%、昭和44年~48年32.9%、昭和49年~53年39.0%と着実に増加した。その反対に結核死は漸減して60%台となった。結核死は全身衰弱、咯血、肺性心、手術死に分けたが、全身衰弱は約40%、咯血死約10%で各年度を通じて大差なかった。肺性心だけは着実に増加しており、昭和29年~38年18.6%が、昭和39年~43年には36.9%、昭和54年~58年では52.2%となった。最近の肺性心死亡例は強力化学療法により肺結核は略治ないし安定して肺性心、呼吸不全のみ残存したものが多くなっている。これらの肺性心死亡者を非結核死とすると、結核死と非結核死の比率は逆転して非結核死の方が多くなった。この外、

悪性新生物，肝，心疾患，自然気胸による死亡者が目についた。〔考案ならびに結論〕昭和29年～58年の30年間の入院中死亡383名の死因を調査した。当初は肺結核死が90%台であったが，漸減して最近60%台になった。一方，非結核死は高齢者の入所とともに増加して40%に達した。また，肺性心死亡が着実に増加していた。

B 16. 肺結核新登録患者の癌死亡について °桜井 令子・山口百子・勝田信行・佐々木隆一郎・青木国雄（名古屋大予防医学）藤本元子（名古屋市守山保健所）

〔目的〕肺結核患者は，一般集団に比較して肺癌の合併が多いとの報告がみられる。そこで，一地方自治体での肺結核新登録患者について，2～4年間追跡調査を実施し，その死亡状況特に癌死亡について調査したので報告する。〔方法〕対象は，人口200万の一地方自治体で昭和54年1月から56年末までの3年間の肺結核新登録患者4,892人であり，毎年，その実態を主治医の報告，保健婦の訪問記録，死亡診断書などにより調査した。観察期間は最長4年間で，期間中の死亡者は576人（男408，女168）。各種の死因による死亡数の期待値を人年法を用いて算出し，観察された死亡数との間でO/E比を求め検討した。肺結核患者は，排菌あり群と，非排菌群の学会病型分類Ⅰ・Ⅱ型とⅢ・Ⅳ型とに区分した。肺癌は，肺結核との誤診をさけるため，可及的，胸部レ線，診療記録等で再検討し，解析には，非排菌群の登録後1年以内の肺癌死亡を除いても検討した。有意性の検定には，Z-検定を用いた。〔成績〕全患者中，排菌群は1,334人（27%）（男937，女

397），非排菌群はⅠ・Ⅱ型722人（15%）（544と178），Ⅲ・Ⅳ型1,978人（40%）（1,239と739）であり，死亡は排菌群148人，非排菌群342人であった。観察年人は，排菌群の男女各々1,374と599人年，非排菌群Ⅰ・Ⅱ型は1,359と459人年，Ⅲ・Ⅳ型は3,157と1,905人年であった。O/E比は肺結核で，男12～30，女42～100で有意に高かった。しかし，全癌をみると，男1.9～3.0，女3.7～4.6で有意に高く，肺癌は排菌群で男4.7と女10.0，非排菌群Ⅰ・Ⅱ型は10.5と28.6，Ⅲ・Ⅳ型は11.5と21.8，腸癌は女で排菌群9.7，非排菌群5.6ですべて有意に高かった。その他，心疾患，肺炎・気管支炎，肝疾患も有意に高く，胃癌，肝癌，脳血管疾患は低かった。〔考案〕肺結核新登録患者は，非常に高い結核死亡を示すが，排菌の有無を問わず4～14倍という高い肺癌死亡の危険度を示した。肺癌発生には喫煙が関係しているが，このリスクは喫煙のみでは説明できない。なぜ肺癌が高率かは不明だが，肺結核患者の診断・治療にあたっては肺癌を含めた呼吸器疾患の合併に充分留意すべきである。尚，虚血性心疾患と脳血管疾患は低率であったが，このことは肺癌の発生要因を考える上に重要と思われる。〔結論〕肺結核新登録患者の癌発生状況を調査し，依然として高い結核死亡と，全癌，特に肺癌の高い死亡率を得た。肺癌病巣は，排菌群では，肺結核病巣と同側同部位が半数あった。その他，女の腸癌，心疾患，肺炎・気管支炎，肝疾患が高い死亡率を示し，胃癌，肝癌，脳血管疾患は低い率を示した。これらについての詳細は今後さらに調査検討し，報告したい。

免 疫 I

第1日（4月7日） 14：30～15：10 B会場

座長（名古屋大） 下 方 薫

B 17. PPD 反応性ヒト T 細胞株の研究 °鳥羽宏和・山本美次・福川 隆・白土裕江・露口泉夫（大阪府立羽曳野病）

〔目的〕結核をはじめとする遅延型の過敏反応を示す疾患においてT細胞は重要な役割を果たしている。我々はそのメカニズムを解析してゆく目的で，PPD 特異的に反応するヒトT細胞クローンを樹立しその機能について検討した。〔方法〕ツ反陽性健康人の末梢血より単核球（PBL）を分離し，PPDで刺激し得られたリンパ芽球を，X線照射した自己末梢血単核球（PBLx），PPD，およびヒト単核球のPHA刺激培養上清（PHA-sup）の存在下に1個/wellでクローニングを行なった。細胞の生育のみられたwellを選択し，再びPPD，PBLx，

PHA-supを加え刺激し，以後もほぼ10日ごとに同様の操作を繰り返すことによりクローンを維持した。PPDに対する分裂幼若化反応の測定は，各クローンにPPDとPBLxを加え培養し，培養終了前12時間の³H-thymidineの取り込みを指標として行なった。PPD刺激培養上清は各クローンに，PPDと自己末梢血より分離したpetri dish付着性の細胞を加え24時間培養することにより得た。この上清中の2種のlymphokine活性を次の方法により測定した。即ち，IL-2活性は上清添加時のヒトPHA blastの分裂反応により，白血球遊走阻止因子（LMIF）活性はヒト白血球を用いたClausenの変法により行なった。各クローンの表面マーカーは，種々のmono-clonal抗体を用いた間接蛍光抗体法によ

り検討した。〔成績〕 上記の方法により、3種のT細胞クローンを得た。各クローンともPBLxの存在下でPPDに対し、培養4日目をピークとした強い分裂反応を示した。一方、抗原として破傷風トキシノイドを加えても有意の分裂反応を示さないことにより、いずれのクローンもPPDに抗原特異的に反応することがわかった。各クローンとも表面マーカーを検討するとOKT3および4陽性であり、OKT8抗原は陰性であった。また、OKIa1および抗Tac抗体にも高い反応性を示した。各クローンのPPD刺激培養上清中には明らかなLMIF活性が認められた。また、IL-2活性も程度の差はあるが、いずれのクローンの培養上清中にも検出可能と思われる。〔考案および結論〕 PPDに抗原特異的に反応し、LMIF、IL-2等のlymphokineを産生するヒトT細胞クローンを樹立した。これらのクローンは遅延型の過敏反応におけるT細胞の動態の解析に有用であると思われる。

B 18. In vitro PPD 刺激によるTリンパ球活性化に及ぼす外来性IL-2添加の影響

白土裕江・木村破魔子・露口泉夫（大阪府立羽曳野病）

〔目的〕 結核菌感染および抗結核免疫獲得の証左として、ツベルクリン反応（ツ反）の陽性化や、*in vitro*におけるPPD刺激による幼若化反応等が知られている。しかし、難治性の結核患者においては、しばしばツ反の減弱ないしは陰性化がみられ、PPD刺激による幼若化反応も低値を示し、Tリンパ球機能の低下が考えられる。一般に、抗原によるTリンパ球の活性化は、抗原の刺激によるIL-2産生および感作Tリンパ球表面へのIL-2 receptor (Tac 抗原) の出現、の2つに分けて考えられる。我々は、結核患者を対象として、PPDによるTリンパ球活性化機構について検討を加えた。〔方法〕 結核患者、ツ反陽性健康人およびツ反の減弱化が考えられる他の疾患患者を対象とし、末梢血よりFicoll-Hypaque 比重遠沈法にてリンパ球を分離して用いた。*In vitro*の培養は、96穴または24穴のマイクロプレートを用い、37℃ 5% CO₂濃度下にて行なった。リンパ球幼若化反応は、PPD 単独、あるいは外来性のIL-2を添加して刺激し、PPDに対する反応性へのIL-2の及ぼす影響を、培養最終18時間の³H-thymidineの細胞への取り込みで測定した。IL-2は、Electro-nucleonics社のレクチン等を含まないものを用いた。PPD刺激によるIL-2 receptor (Tac 抗原) の出現は、リンパ球をPPDとともに6日間培養した後に、抗Tacモノクローン抗体を用い、間接蛍光抗体法にて、蛍光顕微鏡下Tac陽性細胞を算定することにより測定した。IL-2産性は、24時間の培養上清中のIL-2活性を、IL-2依存性ヒトTリンパ球を用いて測定した。〔成績および考察〕 PPD刺激による幼若化反応でみると、反応の弱い群と反応の強い群に分けられ、結核患者、健康人は反応の強い群に属した。PPDに対する反応が強い群においては、

PPD刺激によりIL-2 receptor (Tac 抗原) 陽性細胞の増加がみられ、外来性のIL-2添加による影響は、更に反応の増強がみられる群と、PPD刺激でIL-2 receptor陽性細胞の強い増加がみられるにもかかわらず、それ以上の反応の増加が起こらない群とに分かれた。PPD刺激によるIL-2産生は、むしろ外来性のIL-2添加により反応の増強の起こる群にみられた。一方、PPD低反応性を示す群では、PPDの刺激によるIL-2 receptor陽性細胞の増加もIL-2産性もみられず、外来性のIL-2を添加しても反応の増強は起こらなかった。以上の結果の示すところは、PPD刺激によるTリンパ球の活性化は、PPDの刺激により発現してくるIL-2 receptorと産生されるIL-2との単なる反応のみの結果として説明し得ないことを示唆している。

B 19. PPD 刺激によるリンパ球活性化に及ぼすインドメサシンの影響

露口泉夫、白土裕江（大阪府立羽曳野病）

〔目的〕 免疫応答系における調節機構として、サプレッサーTリンパ球の果たす役割は大きい。一方、いわゆるマクロファージにも同様な調節作用のあることがいわれており、放出されるプラスタグランディン(PG)を介してなされていることが報告されている。そこで、このPGを介する調節機構が、ヒトのツベルクリンPPD刺激によるTリンパ球の活性化において、どのように作動しているかについて研究を行なった。〔方法〕 結核患者およびツベルクリン反応陽性の健康人より、比重遠心法により末梢血単核球(PBL)を採取し用いた。*in vitro*における培養は、96穴または24穴のマイクロプレートを用い、5% CO₂、37℃で行なった。分裂幼若化反応は、培養最終18時間の³H-チミジンの細胞への取り込みで測定、インターロイキン2(IL-2)の活性の測定はヒトPBL由来のIL-2に依存性にした細胞を用いて行なった。標準IL-2はElectro-nucleonics社製の、レクチンを含まないものを用いた。インドメサシン(IM)は、Sigma社製のを用い、100%エタノールに溶解、希釈して用いた。ヒトIL-2受容体陽性細胞の検出には、抗Tacモノクローン抗体を用い、間接蛍光抗体法で顕微鏡下で算定した。〔成績および考察〕 PPDおよびCon A刺激による分裂幼若化反応は、IMを培養開始時より添加しておくで増強され、IM量に依存性であった。PPDおよびCon A刺激に際し、培養途中で外来性のIL-2を添加すると、反応の増強が観察されたが、この際、あらかじめIMを培養系に入れておくと、更に分裂幼若化反応の増強がみられた。これらIMによる増強効果には個体による変動が大きく、増強効果の大きい例ではTac陽性細胞の出現にも同様の増強効果(Tac陽性細胞数の増加)が観察された。PPDおよびCon A刺激によるIL-2産生に及ぼすIMの影響については現在検討中である。インドメサシンはcyclooxygenaseを介してのPG産生を阻害する作用をもつ。また、従来か

ら報告されているように、PG は恐らく活性化マクロファージから放出されると考えられる。この PG が直接エフェクター T リンパ球に作用するのか、サプレッサー T リンパ球を介して、その抑制効果を発揮するのかは興味ある点である。個々の症例により、IM の作用が著しく異なることは、PG の産生の程度の差を物語っている。個々の症例にみられる T リンパ球サブセットの違い、また、結核の臨床像との関連のもとに、この PG の関与する調節機構を明らかにすることは、特に反応の低い難治性結核にみられる、細胞性免疫能の低下のメカニズムの解明に役立つものと考えられる。

B 20. 肺結核患者単球の interleukin 1 産生能

°藤原 寛 (大阪府立羽曳野病) M.K., Kleinherz・J.J., Ellner (Case Western Reserve 大)

〔目的〕 抗結核免疫において、単球・大食細胞および T リンパ球の関与する細胞性免疫が重要な役割を果たしている。単球・大食細胞は菌を貪食する effector 細胞としてだけでなく T リンパ球の regulator としても機能している。Interleukin 1 (IL-1) は単球・大食細胞により産生されるモノカインで、T リンパ球の反応性を増強する効果をもっている。ヒトの結核免疫において、単球の IL-1 産生能に関する報告は今までのところみられない。本研究では結核患者末梢血単球の IL-1 産生能を健康人と比較検討した。〔方法〕 対象：初回治療結核患者 8 名とツ反陽性健康人 7 名。単球の分離：末梢血から Ficoll-Hypaque 比重遠沈法で分離した単核球のうちプラスチック皿に付着する細胞を回収し、単球として用いた。単球による IL-1 産生：単球 ($0.5 \times 10^6/\text{ml}$) を培養液に浮遊し、24 穴の培養プレートで、LPS ($10 \mu\text{g}/\text{ml}$) または PPD ($100 \mu\text{g}/\text{ml}$) と

ともに 24 時間培養後、培養上清を回収した。標準 IL-1 は、1 人の健康人末梢血単球の LPS 刺激培養上清を用いた。IL-1 活性の測定：C3H/HeJ マウス胸腺細胞を直接に分裂増殖させる効果を IL-1 活性として測定した。これは、一般に用いられているマイトジェンとの共同効果より再現性において優れていた。胸腺細胞 ($1.5 \times 10^6/\text{well}$) を 96 穴の培養プレートで、標準 IL-1 または被験上清とともに 72 時間培養後、最終 6 時間の ^3H -チミジンの取り込みを測定した。IL-1 活性は、以下の方法により標準化し、unit で表わした。横軸に標準 IL-1 および被験上清の希釈倍数、縦軸に取り込みカウント数 (cpm) を対数目盛りでプロットすることにより得られる直線から、標準 IL-1 による最大 cpm の 30% を示す希釈倍数を算出した。標準 IL-1 の活性を任意に $100 \text{ U}/\text{ml}$ とし、次式により被験上清の IL-1 活性を U/ml で表わした。(標準 IL-1 の最大 cpm の 30% を示す被験上清の希釈倍数) $\div$ (標準 IL-1 の最大 cpm の 30% を示す標準 IL-1 の希釈倍数) $\times 100 =$ 被験上清の U/ml 。〔結果〕 ①同一検体を繰り返し測定した場合、測定ごとに胸腺細胞の ^3H -チミジンの取り込み (cpm) ではかなりの変動があるにもかかわらず、IL-1 活性値 (U/ml) は安定していた。②結核患者の単球は LPS 刺激により、健康人の単球より高い IL-1 産生能を示した。(患者 50.4 ± 18.3 , 健康人 7.3 ± 1.7 , $P < 0.05$)。PPD 刺激でも、患者単球培養上清は健康人より高い IL-1 活性を示したが、統計学的に有意差はみられなかった。非刺激培養上清の IL-1 活性は患者、健康人ともに低値で、 $1 \text{ U}/\text{ml}$ 以下であった。〔結論〕 肺結核患者の末梢血単球は、LPS 刺激により健康人の単球に比して高い IL-1 産生能を示した。

免 疫 II

第 1 日 (4 月 7 日 日) 15:10~16:00 B 会場

座長 (熊本大) 安 藤 正 幸

B 21. 結核症におけるツベルクリン皮内反応と抗 PPD 抗体、抗磷脂質抗体および Middlebrook - Dubos 反応との関連

°露口隆一・井上宏治・和田正明・檜林 尚・下山 孝 (兵庫医大 4 内) 田村俊秀・庄司 宏 (同細菌) 喜多舒彦・小西池穠一 (国療近畿中央病) 堀三津夫 (結核予防会大阪府支部)

〔目的〕 ELISA により抗 PPD 抗体測定の鋭敏度が向上し、改めてその意義が検討されている。私どもは抗 PPD IgG の抗体を結核症およびツ反との関連において検討した。合せて従来結核の活動性を反映するとされた他の指標を参照した。〔方法〕 1. ELISA, 標準

PPD (Park-Davis) および青山 B 株非加熱培養濾液 (ABF) をポリスチレンプレートに吸着させた。被験血清は、陰陽両対照血清間で特異的且つリニアな条件を検討した結果、一率に千倍希釈とした。酵素抗体は β ガラクトシダーゼ結合抗ヒト IgG(r) ヒツジ抗体 (Zymed), 基質は 2-0-ニトロフェニル β ガラクトピラノシド (和光) を用い、Myreader7, Model E_R-7 (Sankyo) で $410 \text{ m}\mu$ で測定した。2. カオリン凝集反応 (KA)。結核診断用凝集セット (第一化学) の結核菌感作磷脂質抗原を用いた。3. Middlebrook-Dubos 法 (M.D)。ヒツジ赤血球を旧ツベルクリンで感

作し、マイクロ法で行なった。2, 3, とも32倍以上を陽性とした。〔結果〕症例を抗 PPD 価によって、陽性群 (+ : 0.8 ≤ 16例), 疑陽性群 (±0.8 > 0.4, 13例), 陰性群 (0.42, 17検体) の3群に分け、各群について、各測定スコア平均を、抗 PPD/抗 ABF/KA/MD/ツ反(mm)/ガフキー(号), の順で示す。+群: 1.10 ± 0.16/0.71 ± 0.17/34.0 ± 34.2(44%)/66.2 ± 83.7(50%)/28.2 ± 15.8(100%)/5.37 ± 3.75。±群: 0.56 ± 0.1/0.49 ± 0.09/10.2 ± 10.3(15%)/14.5 ± 12.3(31%)/28.6 ± 17.8(80%)/1.00 ± 2.00。-群: 0.28 ± 0.05/0.41 ± 0.05/11.3 ± 10.6(8%) / 9.41 ± 9.53(12%)/29.5 ± 18.4(71%)/0.76 ± 21.6。但し, () は陽性率を示す。次に結核症(32例), 非結核症(14例)についての分布をみると、結核症では抗 PPD 価平均 0.76 ± 0.37に対し、非結核は0.35 ± 0.15であり、また抗 PPD 陽性群は結核症に50%, 非結核症では、0%含まれ、抗 PPD は結核症において高いことがうかがわれた。〔考察〕① 抗 PPD 抗体は、ツ反応と反応強度の上でも、陽性率の上でも平行しないか解離する。② ただし、結核症は非結核に比して、抗 PPD 抗体が力価の上でも陽性率の上でも高い。③ 抗 PPD と、KA・MD および排菌 (Gaffky) 程度は、ほぼ平行する。以上の所見から、抗 PPD 抗体は、結核感染のパラメータのひとつになり得るが、症例によって各反応間の解離が少なからず、さらに、病型・既往・経過に応じた解析をまたねばならない。

B 22. ELISA 法を用いた、肺結核患者血中抗 PPD IgG 抗体価測定の意義

山崎 裕・原田 進・宮崎信義・城戸優光・黒岩昭夫 (産業医大呼吸器・2内)

〔目的〕肺結核患者の血中抗 PPD IgG 抗体価を ELISA 法を用いて測定し、抗体価と排菌、病型、拡がり、活動性、ツベルクリン反応等の関係について調べ、肺結核における診断価値について検討した。〔方法〕結核療養所三施設入院中の175名について、胸写、排菌、治療歴、ツベルクリン反応等を調査し、病型、活動性について判定した。対照として正常コントロール17名を測定した。抗 PPD 抗体価の測定は、S.B.Kalish らの変法を用い、抗原は日本ビーシー製製造製試験管内検査用 PPD 抗原を、抗 IgG 抗体は、シグマ社製 Anti-human IgG Alkaline phosphatase conjugate を、発色には和光純薬工業製アルカリ性ホスファ B テストを使用し、405nm の吸光度を測定した。〔結果〕患者群より、あらかじめ非結核性疾患と考えられる症例および胸膜炎、粟粒結核、肺外臓器結核を除いた肺結核症例143例について検討した。排菌歴陽性群 (N=104) の抗体価は 0.372 ± 0.330 , 排菌歴陰性群 (N=39) 0.146 ± 0.160 , コントロール (N=17) 0.011 ± 0.012 と三群間に明らかな抗体価の差を認めた。次に排菌歴の明らかな104名について病巣の拡がり 1 は $0.214 \pm$

0.221 (N=33), 2 は 0.398 ± 0.331 (N=51), 3 は 0.568 ± 0.366 (N=27) と病巣の拡大につれて、抗体価も高値を示した。活動性に関しては、活動性感染型 0.672 ± 0.412 (N=19), 活動性非感染型 0.322 ± 0.271 (N=78), 不活動性 0.117 ± 0.151 (N=7) と、活動性が高いもの程高値を示した。治療経過では治療開始後 6 ヶ月以内 0.399 ± 0.351 (N=38) 6 ~ 12 ヶ月 0.324 ± 0.306 (N=23, 全例排菌陰転) 12 ヶ月以上では排菌陰転群 0.269 ± 0.321 (N=19) 持続排菌群 0.618 ± 0.318 (N=11) と治療により低下傾向を示すが、持続排菌群では高値を持続した。ツベルクリン反応強陽性群 0.400 ± 0.331 (N=60), 陽性群 0.398 ± 0.358 (N=30), 陰性群 0.044 ± 0.058 (N=5) と、強陽性群と陽性群に差は認めなかった。〔考案および結論〕1. 正常コントロール群と肺結核群では、明らかに抗 PPD 抗体価に差があり、抗体価高値例では結核の可能性が高いと考えられる。2. 活動性が高い例、持続排菌例では、抗体価は高値を示し、結核の病態をよく反映している。3. 結核症例におけるツベルクリン反応の強陽性群と陽性群の間では、抗体価の差はみられなかった。4. 以上の結果より、抗 PPD 抗体価の測定は、結核診断の補助手段として、迅速・簡便であり、有用性が高い。

B 23. ELISA による抗酸菌症の血清抗体価の測定

天野博史・斎藤 博・安田行信・吉井オ司・東村道雄 (国療中部病内) 溝口健二・長谷川好規・中西和夫・下方 薫 (名古屋大1内)

〔目的〕肺結核症、肺非定型抗酸菌症の抗酸菌培養上清に対する抗体の ELISA による測定の診断への応用。〔方法〕患者の血清を採取後、直ちにマイナス80℃にて凍結し、検査時まで保存した。我々の研究室で作製した BCG 培養液上清および *M. intracellulare*, 培養液上清をそれぞれ96穴合成樹脂プレートに付着させ、これに検体を加えて特異的に結合させた。洗浄後、ペルオキシダーゼでラベルした抗ヒト IgG および IgA 抗体を作用させ、その後充分に洗浄した。これに基質を加えて発色させ、490nm にて吸光度を測定した。対照血清を用いて補正した測定値を比較した。〔成績〕症例は、①活動期肺結核症49例、②肺非定型抗酸菌症7例、③肺癌27例である。BCG 培養液上清に対する抗体価は、IgG, IgA とも肺癌群において肺結核および肺非定型抗酸菌症と比較して有意に低値であったが、肺結核群、肺非定型抗酸菌症群の間に差はなかった。*M. intracellulare* 培養上清に対する IgG 抗体価は、肺非定型抗酸菌症群で肺結核群および肺癌群に対して有意に高値であった。〔考案〕肺非定型抗酸菌症と肺結核症の鑑別診断は、従来より菌の培養の必要性から数週ないし数ヵ月を要するのが通例であり、血清学的に診断できれば臨床的意義は大きい。今回の成績は、*M. intracellulare* 培養上清を使用することにより非定型抗

酸菌症の血清学的診断の可能性を示唆するものと考えられる。更に今回は BCG 菌培養上清を用いたが、ヒト型結核菌由来の培養液上血清を用いることによりさらに詳細な検討を行なう予定である。〔結論〕 ELISA による血清抗体の測定により、*M. intracellulare* 培養上清に対する抗体価は、肺非定型抗酸菌症群において肺結核群および肺癌群に比較して有意に高値を示し、血清学的診断の可能性が示唆された。

B 24. 肺結核症例の血清因子と細胞性免疫能の検討 °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〕 抗結核剤投与をうけながら長期間にわたって排菌を続ける症例と、治療開始後すみやかに菌陰転を認める肺結核症例があり、これらの症例の間に血清因子、細胞性免疫能に差異があるかどうか検討を試みた。

〔方法〕 仙台厚生病院に入院し、人型結核菌が検出され、6ヵ月以上抗結核剤投与をうけた症例を2群に分け、A群：排菌持続例21例（男20，女1例，平均年齢58.1歳）とB群：菌陰転例37例（男29，女8例，平均年齢49.9歳）とした。有意差の判定には Student の t-テストを用い $P < 0.05$ の場合に有意差ありとした。〔結果〕 血清総蛋白、ガンマグロブリンは有意差はなかったが、A/G は A 群 1.50 ± 0.04 ，B 群 1.87 ± 0.39 で有意差が認められた。末梢血の白血球数は A 群 $7,390 \pm 1,240$ ，B 群 $5,450 \pm 1,430$ であり、リンパ球%は A 群 26.3 ± 7.6 ，B 群 35.1 ± 8.8 とともに有意差を認めた。

赤沈（1時間値）は A 群 36.7 ± 23.8 ，B 群 12.3 ± 16.1 で有意差ありと判定され、CRP（24時間値）についても A 群で亢進している例が多かった。免疫抑制酸性蛋白（IAP）を single radial immunodiffusion で測定すると（正常 $< 500 \text{ mcg/m}^2$ ）A 群 768.5 ± 226.7 ，B 群 409.2 ± 103.0 であり有意の差を認めた。肘静脈から採血したヘパリン加血を Ficoll-Paque による比重遠心法で分離した単核球について T リンパ球とそのサブセットをモノクローナル抗体を用いて検討した結果、T リンパ球と Thelper/inducer (T_H) は両群の間に有意差を認めなかったが、T suppressor/cytotoxic (T_S) は A 群が B 群と比べて多く T_H と T_S の比は A 群が B 群より有意に低い値を示した。PPD 皮内反応では A 群21例中24時間後の発赤の平均径が 9 mm 以下が5例あったが B 群17例ではすべて 10mm 以上だった。PHA 皮内反応（PHA，1 mcg）を A 群10例，B 群19例に施行し、24時間の測定では発赤の平均径は A 群 16.1mm，B 群 20.2mm であり、硬結の平均径は A 群 12.1mm，B 群 17.1mm であった。〔考察〕 抗結核剤を長期間投与されながら持続的に排菌を認める症例では血清蛋白の A/G が低下し、赤沈、CRP が亢進している例が多く、免疫抑制酸性蛋白は菌陰転例と比べて有意に高かった。また、末梢血の T リンパ球は T_H と T_S の比が低い例が多く、PPD，PHD 皮内反応を示標として検討した細胞

性免疫能も低下していることが示唆された。抗結核剤に対する耐性の問題と薬剤の病巣部への到達の問題の他に免疫能の低下も長期間排菌を認める1つの要因かも知れない。細胞性免疫能の低下についてはリンパ球の芽球化など更に検討を要する問題が残されているが、これら長期排菌例にいわゆる BRM (Biological Response Modifier) を投与するのも1つの方法であろうという考え方に1つの根拠を与えるものかも知れない。

B 25. 結核患者血清に検出されたセルロプラスミン高値の意味とその検討（続報） °木村卓郎・山本健一・加藤一之（北海道大免疫研）久世彰彦・樽松三郎（国療札幌南病）

〔目的〕 前回我々は結核患者の血清セルロプラスミン (Cp) が、他疾患通院患者および健康人に比し、有意に高値を示すことを報告した。また、BCG 細胞壁 (BCGCW) 感作マウスの Cp 値が高まるのに比べ大腸菌リポ多糖感作マウスでは Cp 値に変動はなく、Cp 高値を慢性疾患に伴う急性期タンパクとして説明し、その意味を白血球のスーパーオキシド (O_2^-) 産生亢進に対する自己防御機構として推論した。その妥当性を更に検討する。〔方法〕 食細胞源としてマウスの実験には C57BL/6 (B6) (BCG 高感受性系統) 及び C3H/HeSlc (C3H) (低感受性系統) の腹腔渗出細胞 (PEC) を用いた。PEC はそれぞれのマウスに BCGCW $200 \mu\text{g}$ を油中水として静注、対照には油エマルジョンを静注し、3週後ヌートロースを腹腔注射し、4日後の腹腔洗浄液から得た。ヒト末梢血は国立療養所札幌南病院入院結核患者および対照健康人から集め、Ficoll-Conray 法により、多形核白血球を分離した。細胞の O_2^- 産生能はチトクロム C 還元法によって調べた。細胞検体に対応する血清を同時に採取し Cp 量はパラフェニレンジアミン酸化法及び抗ヒト Cp 抗血清を用いたカウンター電気泳動法で調べた。Cp の過酸化水素生成阻害は、 H_2O_2 生成系に西洋ワサビペルオキシダーゼ (HRP) を加え分光光度計を用い、波長 412nm における吸収増大を対照に対する Cp 添加阻害で調べた。〔成績〕 BCGCW 静注により、高感受性 B6 マウス PEC は対照に比し、高い O_2^- 産生能を示した (1.8倍) が低感受性 C3H の O_2^- 産生能増大は認め難かった (1.1倍)。これに平行し、Cp 活性の増大は B6 で著しく (3.2倍) C3H は B6 ほど著明ではない (1.5倍)。結核患者多形核白血球の O_2^- 産生能は健康人に比し高い値を示し (3.7倍) Cp 活性もまた高値を示した (1.8倍)。HRP を水素受容体に H_2O_2 産生能を調べたところ Cp は O_2^- を消滅するのみならず H_2O_2 への不均化はしないことがわかった。〔考察〕 結核菌感作に感受性の違いのあるマウス系統間で O_2^- 産生能と Cp 活性の平行関係が明らかとなり、Cp は急性期タンパクとしての性格を持つことが示唆された。Cp は O_2^- を消去し、 H_2O_2 への移行を阻止するなら亢進

した活性酸素毒から自己成分を守る機能タンパクとして妥当な存在と言える。結核患者に見られる Cp 高値はこの状況を反映していると考えたい。〔結論〕 白血

球のO₂産生能の亢進と平行して血中の Cp 値は増大する。Cp は自己に対して障害となる活性酸素を除去する急性期機能タンパクであることが示唆された。

免 疫 III

第1日 (4月7日 日) 16:00~16:30 B会場

座長 (国立予研) 三 浦 馨

B 26. 合成ペプチドのツベルクリン活性 °山本節子・戸井田一郎(結核予防会結研) 宅間昭治・鈴木利之・平田三四司(第一化学薬品)

〔目的〕 1975年、桑原は人型結核菌の培養溶液からツベルクリン活性蛋白質を精製し、結晶化に成功したと報告した。更に彼は、結晶ツベルクリン蛋白質のアミノ酸全配列を定め、そのトリプシン分解ペプチド断片のうちT₆(アミノ酸70-75)と名づけたヘプタペプチドにツベルクリン活性がみられると報告した。Savrdáは桑原の結晶ツベルクリンのアミノ酸配列に基づいて、70-76ヘプタペプチド、61-68オクタペプチド、61-76ヘキサデカペプチドの3種のペプチドを合成し、ヘキサデカペプチドにツベルクリン活性が認められたと報告した。我々も61-68(SP₈)および61-76(SP₁₆)の2種類のペプチドを合成し、そのツベルクリン活性をモルモットおよびヒトについて検討した。〔方法〕 SP₈およびSP₁₆はIkotaらの固相法(Chem. Pharm. Bull. 28, 3064, 1980)によって合成し、最終的に高速液体クロマトグラフィーによって精製した。別に、SP₁₆は液相法による合成も行ない、同様に精製した。精製ペプチド標品の純度検定および理論標品との同定は、高速液体クロマトグラフィー、アミノ酸分析、アミノ酸シーケンサー分析、質量分析によって行なった。〔結果〕 *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv および *M. bovis* BCG の生菌生食水浮遊液または加熱死菌フロインド不完全アジュバントエマルジョンを、モルモットの筋肉内に注射して感作した。感作後3~4週後、PPDを対照として合成ペプチドのツベルクリン皮膚反応活性を調べた。いずれの感作群のモルモットも、PPD2.5~5.0rで強陽性の遅延型皮膚反応を示したのに対して、SP₈、SP₁₆はともに50rで陰性であった。固相法に、液相法のいずれの方法で合成したSP₁₆も同様に陰性であった。PPD0.05rで強陽性反応を示す健康人に、SP₁₆(固相法)5rで皮膚反応を行なった。結果は陰性であった。〔考察と結論〕 桑原およびSavrdáの報告に反し、合成オクタペプチドおよびヘキサデカペプチドにはツベルクリン活性は認められなかった。

B27. PPD-B, PPD-Y, および PPD-S ツベルク

リンの感作モルモットに対する皮膚反応特異性 °芳賀伸治・木ノ本雅道・高橋 宏・三浦 馨(国立予研細胞免疫) 田坂博信(広島大細菌)

〔目的〕 我国の非定型抗酸菌症の大部分は、*M. intracellulare* および *M. kansasii* 罹患者で占められていて、頻回且つ大量排菌した分離菌の細菌学的検査の結果が診断の重要なきめてになっている。そして、遅延型皮膚反応テストによる診断は、特異抗原のツベルクリンの供給が得られないことから、殆んどなされていない。今回、協同研究者の田坂によってPPD-B(*M. intracellulare* ATCC13950, R型変異株) および PPD-Y(*M. kansasii* ATCC12478) が調製されたことから、まずこれがツ反応検査に利用できるか否かを知る目的で両菌種および青山Bの死菌感作モルモットを用い、皮膚交差反応の面からその特異性について検討したので報告する。〔方法〕 PPD-B および PPD-Y の調製：上述の菌のそれぞれを変法 Sauton 培地20lにて6週間培養し加熱殺菌、除菌後、硫酸塩析濃縮、Sephadex G25ゲル濾過を行ない、これを凍結乾燥し、実験に用いた。モルモットの感作方法：上述の菌および青山B死菌体のそれぞれを1 mg/mlになるように流パラに浮遊させこの0.5mlを動物の後肢筋肉内に注射して感作した。皮膚反応活性の測定法と交差性の解析：感作後の6週目の各群にそれぞれのPPDの1 μg, 0.1 μg および0.01 μg 希釈液を皮内注射し、24時間目に反応の大きさを測定した。測定値から平行線定量法により相対力価を求め交差性の有無を検討した。〔成績〕 *M. intracellulare* 感作動物(以下I感作)に対するPPD-Bの皮膚反応の大きさの平均値は抗原量1 μgで16.6mm 0.1 μgで12.8mm 0.01 μgで7.2mmであり、これに対してPPD-Yは1 μgで10.8mm 0.1 μgで4.0mmであった。*M. kansasii* 感作動物(以下K感作)に対するPPD-Yのそれは1 μgで15.7mm 0.1 μgで12.4mm 0.01 μgで6.3mmであり、これに対してPPD-Bは1 μgで8.3mm 0.1 μgで4.0mmであった。青山B感作動物(以下青B感作)に対するPPD-Bのそれは1 μgで12.0mm 0.1 μgで4.2mmであり、PPD-Yは1 μgで12.8mm 0.1 μgで4.5mmであった。なお、これらの

感作モルモットに対する $0.1\mu\text{g}$ のPPD-Sによる反応値はI感作では 7.9mm 、K感作では 11.3mm 、青B感作では 16.5mm であった。また正常モルモットにおける非特異的反応は、両抗原とも $1\mu\text{g}$ $10\mu\text{g}$ $20\mu\text{g}$ $40\mu\text{g}$ では全て陰性であった。〔考案・結論〕以上の成績からI感作動物に対する両抗原の反応値を解析すると、用量と反応との間に回帰関係が認められ、回帰線の直線性と平行性が否定されなかった。これからPPD-YのPPD-Bに対する相対力価を求めるとおよそ $1/28$ であった。K感作動物でも同様であり、PPD-BのPPD-Yに対する相対力価はおよそ $1/45$ であった。このことから、両抗原ともに特異性が認められたので現在生菌感作動物についても検討を進めている。

B 28. 結核感作モルモットの免疫反応に及ぼす飼育環境温度の影響

°木ノ本雅通・芳賀伸治・三浦 馨
(国立予研細胞免疫)

〔目的〕季節による気温の変動は、生体のツベルクリン反応に影響を及ぼすことが報じられている。我々はこの現象をより正確に知るために、特定の温度条件下で結核感作モルモットを飼育し、その免疫反応にいかなる変化がもたらされるかをツベルクリン皮膚反応、リンパ球幼若化反応および血清反応の面から追求したのでその成績を報告する。〔方法〕環境飼育制御装置を用い、湿度 60% 、換気回数 100回/時間 で、温度を 15°C 、 23°C 、 30°C の3段階に設定した。動物群はそれぞれの温度条件下で一週間順化させたのち、青山B死菌流動パラフィン浮遊液で感作(抗原量 0.05mg)した。感作後7週間は全群、初期と同一温度で飼育し、7週以後は 15°C 群を 30°C へ、また 30°C 群を 15°C へ移動させた。ツベルクリン皮膚テストは感作後6、7、9、11の各週に試みた。リンパ球幼若化反応はPPDおよびPHAを抗原として ^3H チミジンの取込みを指標に、感

作後6週と11週の血中リンパ球について測定した。血清反応はMiddlebrook-Dubosの方法に準じて行ない、感作後4、7、11週の抗血清について血球凝集抗体(HA)および溶血抗体(HL)の検出を試みた。〔成績と考案〕温度環境を異にする感作モルモットのツ反応は飼育温度によって反応の大きさおよび反応様相に異同が認められた。即ち、感作後6週では 23°C および 15°C 飼育感作群に比べ、環境温度の高い 30°C 飼育感作群の反応は有意に小さく、発赤および硬結の程度も弱かった。また、感作後7週でも同一の傾向が認められた。次いで、 30°C 飼育感作群を 15°C へ、 15°C 飼育感作群を 30°C へ移しかえ、2週間順化後(感作後9週)の両群についてツ反応を調べたところ、前者には反応の増強が認められ、後者には反応の低下が認められた。感作後11週では 30°C から 15°C へ移動した感作群にも反応低下がみられたが、この現象はおそらく動物の個体差によるものと考えられる。各温度飼育感作モルモットの血中リンパ球はPPDおよびPHAの刺激に対していずれも正常に幼若化を示し、飼育温度による影響はないものと考えられた。HA、HLの産生は、感作後4週では 30°C 飼育感作群にHAおよびHLが、また 23°C 飼育感作群にHLが認められたが、 15°C 飼育感作群にはこれらが検出されなかった。7週では新たに、 23°C 飼育感作群からHA、 15°C 飼育感作群からHLが検出された。感作後11週では、 23°C および 30°C 飼育感作群のHAは殆んど消失し、 15°C 飼育感作群にHAが認められた。尚、HLは全群に検出された。〔結論〕温度環境を制御した条件下で飼育した結核死菌感作動物の免疫反応について調べたところ、環境温度はツベルクリン皮膚反応と血中抗体産生に影響を及ぼし、血中リンパ球の幼若化には影響しないことが示された。

免 疫 IV

第1日 (4月7日 日) 16:30~17:20 B会場

座長 (北海道大免疫研) 山 本 健 一

B29. BCG死菌免疫マウスのSEAによる γ -IFN産生

°加藤一之、山本健一、木村卓郎、石原智明(北海道大免疫研)

〔目的〕我々は、BCG死菌免疫マウスにStaphylococcal enterotoxin A (SEA) $0.5\mu\text{g}$ を静注後、4~6時間をピークとしInterferon (IFN)が血中に出現することを見出し、この産生機構を調べた。〔方法〕マウスは主にC57BL/6slc (B6) 5~6週齢雌を用いた。BCGは加熱死菌とし 1mg をw/o/w emulsionとして接種した。SEAはServa社から購入した。IFNは細胞

変性抑制法で測定した。〔成績〕(1)BCG静注マウスのSEAによるIFNの誘導:BCG静注3週後 $0.5\mu\text{g}$ のSEAを静注すると、4~6時間後にIFN産生は $1.5 \times 10^4 \text{IU/ml}$ を示し、6時間を過ぎると急速に低下した。一方、対照としてw/o/w静注マウスにSEAを投与してもIFNの産生は $<80 \text{IU/ml}$ であった。更に、BCG投与後SEA静注までの期間を1、2、3週とすると、その期間が長い程IFNの産生量が多かった。(2)BCG投与ルートの効果:BCGを静注、皮下、腹腔に投与3週後にSEA $0.5\mu\text{g}$ を静注した。その結果、静注、

腹腔群のみが高い IFN 産生を示した。(3) IFN のタイプ；産生された IFN のタイプを決めるため、酸および抗 α/β IFN 血清を作用させた。酸処置でその活性は消失したが、抗 α/β IFN 血清では IFN 活性は低下しなかった。(4) マウス系統差：IFN の産生にマウスの系統差があるか否かを調べた。B6, C₃H/Heslc, Balb/cslc, SJL/J, CBA/J, A/J, AKR/J を用いた。その結果、B6 は 5,600, SJL/J は 6,300, AKR は 352IU/ml を示し、その他は <80IU/ml であった。(5) Indomethacin と 2cl-Adenosine の効果：BCG 投与マウスにおいて、SEA 静注 2, 1 日前に Indomethacin は 5mg/kg 腹腔に、2cl-Adenosine は 8mg/kg 静注した。対照群の IFN 産生は 4800IU/ml であったのに対し、Indomethacin および 2cl-Adenosine 処置群はそれぞれ 240, 1,770IU/ml を示し、低下していた。(6) BCG 静注マウス脾 adherent 細胞の活性化：(5)の実験結果から IFN の産生にマクロファージの関与が推定されたので、BCG 投与によってマクロファージが活性化されているか否か O₂ 産生と抗腫瘍活性を調べた。BCG 投与群の脾 adherent 細胞は明らかに活性化されていた。〔考按〕 BCG 免疫マウスに SEA を静注すると、IFN が産生された。この IFN は酸処理で失活するが、抗 α/β IFN 血清では失活しないことから γ 型と推定された。また、IFN 産生に系統差がみられ、BCG cw 静注による肺肉芽腫形成の系統差と一致していた。また、抗マクロファージ剤の 2cl-Adenosine, Prostaglandin 阻害剤の Indomethacin で IFN の産生が低下することから BCG で活性化したマクロファージからの Prostaglandin が IFN の産生に関与していることが推察された。〔結論〕 BCG 免疫マウスに SEA を静注すると γ -IFN が産生され、この産生に Prostaglandin の関与が示唆された。

B30. 細菌性免疫強化剤 LC9018 の実験的マウス抗酸菌感染に対する発症阻止効果とその免疫学的解析 (第2報) 斎藤 肇・富岡治明・長島清文 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 我々は細菌性免疫強化剤 LC9018 が実験的マウス抗酸菌感染、特に *Mycobacterium chelonae* 感染の発症を有意に抑制することを見出し、そのメカニズムについて特に宿主のマクロファージ機能の面からの解析を行ない、その成績を報告してきた。今回は LC9018 の特に宿主リンパ球機能に及ぼす効果を宿主脾細胞の Con A ならびに LPS に対する mitogenic response を指標として若干の検討を加えた。〔方法〕 1) *M. chelonae* 感染：*M. chelonae* 481株の Dubos 培養菌 (10⁷) を C3H/He, CBA/JN あるいは ddY 系マウス (5～7週齢) に尾静脈内接種し、4週間にわたって spinning disease 発現の有無の観察ならびに腎内生菌数の測定を行なった。2) LC9018 の投与：LC9018 の 0.1 mg 宛を感染 1 週前より 2 週後に至る計 3 週間にわたって連日筋肉内投与した。3) 脾細胞の mitogenic

response：感染 4 週後に宿主脾細胞を採取し、このものの $6.4 \times 10^4 \sim 4 \times 10^6$ cells/well (microtiter well) の細胞密度培養系での Con A (2 μ g/ml) または、LPS (25 μ g/ml) に対する応答能を測定した。〔結果〕 1) LC9018 の投与経路 (im, sc, ip) と spinning disease 発症阻止効果との間には著しい差は見出しがたく、何れにおいても著しい阻止効果がみられた。2) LC9018 を 1 週連日あるいは 1 週前 1 回投与したマウス (非感染) の脾細胞の Con A ならびに LPS 応答能について検討した。1 週連日投与マウスでは、高細胞密度培養系で Con A および LPS 応答性がともに若干高まったのに対して、1 週前 1 回投与マウスでは、低細胞密度培養系では Con A および LPS 応答性とも低下したのに対して、高細胞密度培養系では、両マイトジェン応答の有意な亢進がみられた。3) 正常あるいは *M. chelonae* 感染マウスに感染 1 週前より 2 週後 (計 3 週間) に LC9018 を投与した場合の宿主脾細胞の Con A および LPS 応答能の変動について検討した。正常マウスへ LC9018 を 3 週連日投与することによって特に高細胞密度培養系での Con A 応答 ($\geq 1 \times 10^6$ cells/well) 並びに LPS 応答 ($\geq 2 \times 10^6$ cells/well) のいずれとも著しく低下した。また *M. chelonae* 感染の宿主脾細胞の Con A 応答能は 5×10^6 cells/well 以上ならびに LPS 応答能は 1×10^6 cells/well 以上の細胞密度培養系で 100% に近い抑制を受けたが、LC9018 の投与はこうした感染に起因した宿主脾細胞の mitogenic response の顕著な低下に対しては部分的な回復効果を示したに過ぎなかった。4) *M. chelonae* ip 感染 4 週後の LC9018 投与あるいは非投与マウスの腹腔マクロファージの IL 1 産生能は感染により若干低下したが、LC9018 の投与によって有意に促進された。〔考察〕 LC9018 の頻回投与、特に 3 週連日投与によって宿主脾 T 細胞ならびに B 細胞の各 Con A および LPS に対する応答能が著しく抑制されたが、他方宿主マクロファージの IL 1 産生能の低下はみられなかった。従って、上述の現象は accessory cell の機能低下に起因したのではなく、T あるいは B 細胞自体の機能低下、または何らかの suppressor cell の誘導によって招来されたもののように思われる。

B31. *Mycobacterium intracellulare* 感染により誘導される suppressor cell, 特に suppressor macrophage の性状について 富岡治明・斎藤 肇 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 先に我々は、*Mycobacterium intracellulare* 感染マウスの脾細胞中に脾 T 細胞の Con A 応答能を抑制する suppressor cell が誘導されること、またそれらの細胞は suppressor T cell と suppressor macrophage (M ϕ) と思われる 2 種類の細胞群より構成されていることを報告した。今回はこれらのうち、特に suppressor M ϕ の性状について検討した。〔方法〕 1)

M. intracellulare 31F0931 株の 10^6 を尾静脈内接種後 2 週目の CBA/JN 雄マウスより脾細胞を採取し、このものの $2\mu\text{g/ml}$ Con A に対する mitogenic response を正常脾細胞と比較した。2) 正常ならびに感染マウスの脾細胞あるいは腹腔細胞より microtiter well 上に $M\phi$ の単層培養を調整し、これらと正常脾細胞の混合培養系での正常脾細胞の Con A 応答能についても検討した。

〔結果〕 1) *M. intracellulare* 感染脾細胞の Con A 応答能は 2.5×10^5 cells/well 以上の細胞密度培養系では正常脾細胞に比べて著しく低下するという我々の既報の成績を追証し得た。2) *M. intracellulare* 感染脾細胞 (1×10^6 cells/well) ならびにこれより調整した感染脾 $M\phi$ (1×10^6 splenocytes eq./well) を正常脾細胞培養系 (2×10^5 cells/well) に培養開始 0, 1 および 2 日後に添加した場合の正常脾細胞の Con A 応答能に及ぼす影響についてみると、同時添加で最も強い抑制が、また 1 日後でも中等度の抑制がみられたが、2 日後では抑制はみられなかった。3) *M. intracellulare* 感染脾 $M\phi$ を予め 100ng/ml の phorbol myristate acetate (PMA) で処理して、その活性酸素ならびに prostaglandin E 産生能を亢進させた場合、正常脾細胞の Con A 応答能に対するそれら脾 $M\phi$ の抑制作用は無処理 $M\phi$ に比べて高まることはなく、むしろ若干の低下傾向がみられた。4) 正常ならびに *M. intracellulare* 感染マウスのいずれの腹腔 $M\phi$ でも 1.25×10^5 peritoneal cells eq./well 以上の同時あるいは培養開始 1 日後までの添加では正常脾細胞の Con A 応答能を著しく抑制した。この腹腔 $M\phi$ の抑制能は PMA の前処理によって正常マウスの $M\phi$ では若干亢進、感染マウスでは逆に減弱した。また、正常マウスの Zymosan A 誘導腹腔 $M\phi$ では、上記 resident $M\phi$ に比べて 4 倍高い抑制能を示したが、その抑制活性は PMA 前処理によって若干減弱した。5) *M. intracellulare* 感染脾 $M\phi$ の正常脾 T 細胞の Con A 応答能に対する抑制作用の発現における活性酸素の関与の有無を知るために、感染脾 $M\phi$ と正常脾細胞との混合培養系に及ぼす O_2^- , H_2O_2 の scavenger である superoxide dismutase (SOD) および catalase の添加の影響について検討した。その結果、 100U/ml SOD- $1,000\text{U/ml}$ catalase の添加では感染脾 $M\phi$ の抑制作用の発現は何らの影響を受けないこと、また、正常マウスの resident ならびに Zymosan A 誘導腹腔 $M\phi$ の抑制作用も SOD-catalase の添加によっては解除され得ないことがわかった。〔考察〕 *M. intracellulare* 感染脾および腹腔 $M\phi$ の正常脾細胞の Con A 応答能に対する抑制作用は早期に発現することから、これらの suppressor $M\phi$ は Lyt-1T cell の IL2 産生あるいは Lyt-1,2,3T cell の IL2 応答性 subset への活性化の段階をその target としているものと考えられるが、活性酸素がこうした抑制作用の mediator となっている可能性は少ないもののように思われる。

B32. サイクロスポリン A による肺空洞形成阻止 〇山村好弘 (国療刀根山病)

〔目的〕 最近サイクロスポリン A (Cy. A) が臓器移植の拒絶反応抑制剤として使用されつつある。そして、その作用機作はヘルパー T 細胞を抑制するものと考えられている。肺結核の空洞は、抗原である結核菌と宿主との細胞性免疫反応の結果形成されるが、Cy. A によって空洞形成が抑制されないかどうかについて検討した。〔方法〕 体重 $2.5 \sim 3.0\text{kg}$ の白ウサギの肺内に、人型結核菌 H37Rv 株の加熱死菌 1.25mg (乾燥量) を流動パラフィン 0.1ml に懸濁して注射した。そして、第 1 群のウサギには Cy. A を 15mg/kg 体重の割で、オリーブ油に溶解して実験第 0 日より第 41 日まで筋肉内に注射した。第 2 群のウサギには第 0 日より第 20 日まで、第 3 群のウサギには第 21 日より第 41 日まで同様に Cy. A の筋肉内注射を行なった。対照として同様に H37Rv の加熱死菌の肺内注射を行なったウサギを 3 群に分け、オリーブ油のみを同量、1) 第 0 日から第 41 日まで、2) 第 0 日から第 20 日まで、3) 第 21 日から第 41 日まで、筋肉内注射を行なった。そして、第 42 日目に屠殺剖見して肺の病巣を観察した。使用したウサギの数は、実験群、対照群とも 1 グループ 5 ~ 6 匹である。また、実験第 40 日に PPD $30\mu\text{g}$ をウサギの横腹と耳の内側の皮内に注射して第 42 日目の屠殺前に「ツ」反応を観察した。また耳静脈より血液を採取して、自動分析器により、血液像を観察した。〔成績〕 1) 第 1 群の Cy. A を全期間投与したウサギは、空洞形成を認めず、一部壊死巣、大部分が肉芽腫様病巣を示した。また、PPD による皮内反応は、横腹、耳とも屠殺時いずれも陰性であった。2) 第 2 群の Cy. A を前半 3 週間 (第 0 - 21 日) 使用して、その後中断したウサギでは一部が壊死巣、大部分の肺病巣が肉芽腫様病巣を示したが、空洞形成は認められなかった。また「ツ」反応も腹、耳ともいずれも陰性であった。3) 第 3 群の最初の 3 週間放置し、その後半の 3 週間、Cy. A を投与した群では、空洞、壊死、肉芽腫様病巣を示した。しかし、ウサギによっては病巣が縮小しているのが認められた。「ツ」反応は腹、耳いずれも陰性であった。4) Cy. A を投与しなかった対照群では半数に空洞を、次に壊死巣を、そして少数に肉芽腫様病巣を認めた。また、「ツ」反応も大部分のウサギは陽性を示した。5) Cy. A の副作用としては若干の白血球の減少を認めたが、赤血球色素量には変化を認めなかった。尚、若干のウサギが、食欲不振、乏尿にて死亡した。その原因は不明である。〔結論〕 Cy. A をウサギに投与することにより空洞形成が阻止されることを認めた。そして、その効果は途中で中断してもかなりの期間持続し、「ツ」反応も陰性である。しかし、菌体を肺内に注射して病巣を形成した後、投与した場合には空洞の形

成は抑制しないが、「ツ」反応は陰性化する。副作用については今後検討を要する。

B33. 各種抗原刺激による BALT (気管支随伴リンパ組織) の形態学的変化の比較検討 °早川啓史, 千田金吾, 佐藤篤彦 (浜松医大 2 内)

〔目的〕 第59回当学会にて、正常家兎における BALT の分布、形態を報告し、BALT が lymphoepithelium (LE), dome area (DA), follicular area (FA), parafollicular area (PFA) の 4 領域から構成されることを示した。また更に、BCG 死菌感作により惹起した肺遅延型アレルギー反応において、抗原感作後、BALT の FA が速やかに消退することも報告した。今回、BCG 死菌の投与経路を違えた家兎において、BALT の経時的推移を観察し、抗原の侵入経路の異なりによる BALT の形態的差異を検討した。〔方法〕 動物は体重 1.8~2.2 kg の成熟雌性ニュージーランド白色家兎を使用した。抗原として加熱化死菌 BCG を用い、前回報告した方法で IV, SC → IV, IV → IV, IV → IT 群の 4 実験群を作製した。正常対照群としては、無処置の家兎を用いた。各群とも、感作後経時的に屠殺し、BALT の組織反応の推移を観察した。尚、FA の評価は形態的観察に加え、右側肺の気管支に沿った一縦断面切片上にみられた全 BALT 数に対する、FA を有する BALT の出現率 (以下、出現率と略す。正常 80%) を合わせ検討した。〔結果〕 二次 (IV 群では初回) 感作 2~4 日後、いずれの実験群でも FA の濾胞構造が乱れ、リンパ球

のびまん性浸潤像を示した。それに伴い、出現率は低下し、これは全群に共通したものであったが、その後の FA の再形成には各群間で差がみられた。各群における出現率の推移を示す。IV 群; 33→61%, SC → IV 群; 18→86%, IV → IV 群; 30→41%, IV → IT 群; 39→88%。FA の再形成は SC → IV と IV → IT 群で良好であった。FA の再形成と各群での肺肉芽腫形成程度には、特に相関は認めなかった。次いで LE は、FA が消退し不明瞭となる時期に一致して、気道面への膨隆を増し、ピロニン好性大型リンパ球を含むリンパ球や形質細胞の浸潤が高度となり、IV → IT 群の二次感作 2 日目、LE 内の比較的大型の単核細胞内に抗酸菌を認めた。この時期、DA と PFA にはピロニン好性大型リンパ球と形質細胞の増加を観察した。以上の LE, DA, PFA の変化は各群間に明らかな差を認めなかった。〔考察および結語〕 ① BALT は BCG 投与後 2~4 日で FA が消退し、LE, DA, PFA においては細胞浸潤が高度となった。この反応における各群の差異は明らかではなかった。一方、FA の再形成は SC → IV と IV → IT 群で良好であり、抗原感作後の発達程度に差がみられた。②経気道的な BCG 投与にて、BALT の LE 内に抗酸菌を認めた。③ BALT は気道局所への抗原侵入に際し、抗原を取り込み、反応し発達するとともに、systemic な抗原感作の条件下でも同様の反応を示すことがあると考えられた。

免疫組織化学的検索を合わせ報告する。

免

疫 V

第 1 日 (4 月 7 日) 17:20~17:50 B 会場

座長 (大阪府立羽曳野病) 露 口 泉 夫

B34. 胸水中リンパ球の表面抗原とインターフェロン産生能の検討 °佐藤理文・山本正彦・高田勝利・森下宗彦・吉川公章・浅井 学・荒川啓基 (名古屋市大 2 内)

〔目的〕 結核性胸膜炎の胸水中には、多数の PPD 特異的 T リンパ球が存在し、その局所での細胞性免疫の亢進が示唆されている。今回我々は、結核症および肺癌患者の胸水中リンパ球について、表面抗原につき、モノクローナル抗体を用いてリンパ球サブセットを測定し、併せて、リンパ球機能として、*in vitro* における胸水中リンパ球の γ -インターフェロン産生能について検討したので報告する。〔方法〕 対象は結核性胸膜炎 20 例、肺癌 15 例である。リンパ球表面抗原の検索は、Ortho 社のモノクローナル抗体を用いた flow cytometry によりリンパ球サブセットを測定した。さらに、末梢血、胸水中単核球も、PHA, PPD 存在下で、72 時間

culture medium 中で培養し、幼若化反応は、Echidium bromide 蛍光法で、IFN- γ 産生能は、培養上清による FL 細胞と水疱性口内炎ウィルスの系を用いた細胞変性阻止能で CPE を測定した。〔結果〕 ①結核性胸膜炎の胸水中リンパのサブセットは、末梢血に比し、OKT3 82.7%, OKT4 60.2%, OKT11 91.1%, OKT4/T8 比 3.0 と増加していたが、末梢血では、OKT6 1.4%, OKT8 25%, OKT9 3.9%, OKT10 13%, OKM1 29%, Leu7 24%, が増加していた。胸水中 OKT3, OKT4, OKT11 陽性リンパは、肺癌に比し増加していた。②胸水中リンパ球の IFN- γ 産生能は、PHA 刺激では、結核症、肺癌の両者に差は認めなかったが、PPD 刺激では、有意に結核症で上昇していた。〔結論〕 結核性胸膜炎胸水中では、OKT3, OKT4 陽性リンパ球の循環血よりの動員が示唆され、さらに PPD 刺激による、IFN- γ 産生能増加より、胸水中における PPD 感作リンパ球の

増加が考えられた。

B35. 結核性胸水中に存在する NK 活性増強因子の異質性についての検討 °大久保喜雄・中田真佐雄・北沢邦彦・和田茂比古・草間昌三（信州大1内）

〔目的〕我々は既に結核性胸膜炎のリンパ球およびそのサブセットの分布は末梢血と胸水では明らかに異なり、更に purified protein derivative (PPD) 特異的 T 細胞活性化の triggering 機構も末梢血と胸水では異なることを報告した。今回結核性胸膜炎の末梢血、胸水の natural killer (NK) 活性の検討を行ない、更に結核性胸水中の NK 活性増強因子の解析を試みたので報告する。〔方法〕結核性胸膜炎 (12例) の末梢血、胸水および健常者 (26例) の末梢血より比重遠心法により単核球を得た。NK 活性は単核球および K562 をそれぞれ effector 細胞および target 細胞として用いて、K562 は⁵¹Cr でラベルして使用した。NK 活性測定は種々の effector target ratio において⁵¹Cr release により算出した。結核性胸水の NK 活性への増強効果を検討するために、健常者単核球と結核性胸水とともに培養して、NK 活性を検討した。更に結核性胸水を Sephadex G200 を用いてゲル濾過を行なった。ゲル濾過によって分離された各 Fraction (Fr.) の NK 活性への効果を検討するために、各 Fr. と健常者単核球を共に培養し、既に述べた方法により NK 活性を測定した。結核性胸水によって増強される NK 細胞の表面抗原の解析はヒト NK 細胞に対する monoclonal antibody (mAb) である抗 Leu7 とヒト panT 細胞に対する mAb である抗 Leu1 を用いた補体依存性細胞障害試験により検討し、その検討は培養開始 1 日目または 3 日目に行なった。〔結果〕結核性胸膜炎の胸水単核球の NK 活性は同患者末梢血単核球の NK 活性より高値を示す例が多かった。結核性胸膜炎の末梢血の NK 活性は健常者末梢血の NK 活性に比較して有意の差を認めなかった。NK 活性高値を示す結核性胸水と健常者単核球とともに培養すると NK 活性は増強した。結核性胸水は Sephadex G200 により、5 つのピークに分けられた。そのうち第 4 と第 5 の Fr. には NK 活性を増強する因子が含まれていた。結核性胸水による NK 活性増強効果は主として Leu7 陽性細胞に働くことがわかった。〔考察〕結核性胸膜炎の末梢血と胸水の NK 活性の相違が認められた。このことは末梢血における免疫反応は、胸膜腔内局所の免疫反応とは異なることを示している。結核性胸水中には NK 活性増強因子が存在し、この物質は低分子であり、NK 活性を増強する Interleukin2 や Interferon とは異なる物質であることが更に研究を進めた結果明らかになった。NK 活性発現機構において inducer phase においても effector phase においても Leu7 陽性細胞が必須であることが、健常者単核球と結核性胸水を共に培養することにより明らかとなった。

B36. ヒト肺胞マクロファージの細胞内殺菌機序—とくに喫煙の影響について— °安藤正幸・杉本峯晴・菅 守隆・中嶋博徳・福島一雄・西 隆二・荒木淑郎（熊本大1内）

〔目的〕我々はこれまでに、結核菌をはじめとする細胞内寄生性細菌に対する肺胞マクロファージ (PAM) の細胞内殺菌機序にはファゴゾーム内のスーパーオキシド (O_2^-) 産生の亢進とファゴゾームとリソゾームの融合が重要であること、およびこの機序の亢進は細菌抗体により強く誘導されることを明らかにしてきた。一方、また、非刺激時の喫煙者の PAM は、非喫煙者の PAM に比し、その O_2^- 産生能およびリソゾーム酵素活性は極めて高いことも報告した。今回はこれらの機序が細菌感染時にも有効に作用するか否かを検討することにより、肺感染症における喫煙の影響を PAM の殺菌能の立場から解析することを試みた。〔方法〕健常成人の喫煙者および非喫煙者を対象とした。PAM は気管支肺胞洗浄法にて採取し、RPMI1640+10%FCS にて 4×10^5 /ml あるいは 1×10^6 /ml に調整した。細菌は BCG 菌を結核患者血清で前処置した opsonized BCG と未処置の nonopsonized BCG を用いた。真菌は我々が夏型過敏性肺炎の 1 原因真菌として提唱した Trichosporon cutaneum を用い、患者血清にて BCG と同様に処理して使用した。PAM の細胞内殺菌能の解析には NBT 還元能および cytochrome C を用いた O_2^- 測定法を用いた。〔成績〕①非刺激時における PAM の O_2^- 産生能は喫煙者で 0.153 ± 0.12 nmole/min/ 4×10^5 cells, 非喫煙者で 0.046 ± 0.025 nmole/min/ 4×10^5 cells であり、喫煙者で 3.3 倍高かった。② PAM を opsonized BCG, nonopsonized BCG の存在下に振盪培養して検討したところ、喫煙者の PAM の食食率は各々の菌に対して $53 \pm 10\%$, $74 \pm 7\%$ であり、非喫煙者 PAM の $49 \pm 9\%$, $74 \pm 2\%$ に比し、有意差はなかった。③ NBT 還元能は nonopsonized BCG に対しては喫煙者で $27 \pm 9\%$, 非喫煙者で $21 \pm 17\%$ と有意差はなかったが、opsonized BCG に対しては喫煙者 $46 \pm 2\%$, 非喫煙者 $51 \pm 3\%$ と、むしろ喫煙者 PAM の NBT 還元能が低下していた。④ T. cutaneum を用いた場合にも、食食率は喫煙者、非喫煙者間に大差はなかった。しかし、opsonized T. cutaneum 食食時の細胞内 NBT 還元ホルモザン陽性細胞は、非喫煙者では 30 分で $46 \pm 2\%$, 120 分で $61 \pm 6\%$ と上昇したのに対して、喫煙者では 30 分で $43 \pm 7\%$, 120 分で $38 \pm 6\%$ と有意に低下した。〔考案ならびに結語〕以上の成績は、喫煙者の PAM にみられる非刺激時の活性化の状態は、細菌感染時にはむしろ正常非喫煙者よりも減弱することを示しており、喫煙は肺感染防御上、明らかに負の因子となると考えられた。

 診 断 I

第2日 (4月8日 月) 9:00~9:40 A会場

座長 (名古屋市大) 森 下 宗 彦

A8. 胸部ニボー形成性陰影の検討 °味澤応篤・尾仲章男・加茂 隆・河合 健 (慶応大内)

〔目的〕 胸部X線写真上、稀ならずみられるニボーを形成する疾患の臨床的解明を目的とした。胸部ニボー形成性陰影は、胸部X線写真立位正面あるいは側面像において、異常陰影のなかにニボー (鏡面像, airfluid level) を示すものと定義される。胸部X線写真上ニボーがどのような疾患に、どのような頻度であられるかについて明らかにすることをめざして、最近10年間に経験した胸部ニボー形成性陰影を呈した症例の臨床的検討を行なった。〔方法〕 慶応大学病院内科に外来通院もしくは結核病棟へ入院した症例のうち、胸部X線写真上ニボー形成性陰影を呈した症例について検討した。〔成績〕 ニボーを生じた症例は、肺内に病巣があるもの6例、胸膜腔に病巣があるもの27例計32例 (うち1例は肺内および胸膜腔にあり) であった。疾患それ自体の経過によってニボーを生じたものを原発性ニボーとよぶと、原発性ニボーは11例で、これらは肺内病巣5例 (肺化膿症4例、気管支囊胞1例) と胸膜腔病巣6例 (膿胸5例、気胸) であった。穿刺排液にともなう、外界の空気が流入した続発性ニボーと呼ぶべき症例は22例あり、肺内病巣1例 (結核性巨大空洞内にニボーを形成したもの1例) と胸膜腔病巣21例 (膿胸6例、結核性胸膜炎6例、癌性胸膜炎5例、気胸4例) であった。嚥下性肺炎による嫌気性菌性肺化膿症の1例では、肺化膿巣と続発性の膿胸腔の両方にニボーがみられた。胸部X線写真上ニボーを形成する疾患は、胸膜疾患が肺内疾患より多くみられた。これは胸腔穿刺の際に外界から空気が胸膜腔に流入した結果、ニボーを形成したもの17例と、胸腔穿刺により肺側胸膜を損傷して気胸を惹起し、ニボーを形成したものが4例あり、これら人工的なニボー、つまり続発性ニボーを除外した原発性ニボーは、胸膜腔病巣6例、肺内病巣5例でほぼ同数であった。肺内病巣では、肺化膿症4例で、起炎菌の明らかなものは2例 (*Fusobacterium nucleatum* + *Peptostreptococcus* および α -*streptococcus*)、気管支囊胞 + 感染が1例と全例が感染症であった。胸膜腔病巣としては、結核性膿胸4例、細菌性膿胸1例、自然気胸1例で殆どどの症例は感染症であった。〔考案〕 胸部ニボー形成性陰影を呈する症例について検討した。ニボーの形成が疾患それ自体の自然経過に伴う原発性ニボーとよぶべき

ものは、診断あるいは治療の手技に伴って発生する続発性ニボーより少ないことが明らかになった。また、肺内に形成されるニボーよりも胸膜腔に形成されるものがはるかに多いことがわかったが、今回の対象が主に結核病棟の症例であることに留意する必要がある。

A9. Fuji Computed Radiography による肺結核例の胸部X線像について °荻原正雄・今泉忠芳・堀口正晴 (慈恵医大第3分院内)

〔目的〕 Fuji Computed Radiography (FCR) は digital radiography の効果により診断能の高い見やすいX線画像が得られる最近開発された装置である。この方法を用いて肺結核症例の胸部X線像を撮り、従来のX線像と比較するとともにその特徴と欠点について分析する。尚、低濃度の造影剤による気管支造影を試みる。〔対象と方法〕 対象は肺結核40例である。方法はハロゲン化合物を支持体としたイメージング・プレートを用いて、胸部正面像、側面像、断層撮影、気管支造影を施行した。撮影条件は正面像は電圧120kV、電流200mA、時間0.06sec 断層撮影は電圧90kV、電流100mA、時間0.8sec である。撮影プレートはレーザービームにて走査し、それを電気信号に変換、更にアナログ→デジタル変換し、画像処理器にてX線像をつくる。そして低、中の周波数成分で最適なものを2つを選び、同一フィルム上に画像を作成し分析した。次に3~5倍希釈の水性ジオノジュールで気管支造影を行ない、その画像を分析した。〔成績及び考案〕 FCRの特徴は1) X線被曝量が従来の方法より少量で鮮鋭像を得る。2) デジタル画像処理の効果で鮮鋭な画像が得られる。3) ラチチュードが広いので、広いレンジにわたって明瞭な像を得る。そこで、中周波数成分を強調した画像について全症例を分析した。その結果優れた点は、1) すべての症例に線状陰影が強調され、血管影が鮮鋭で極く末梢の細い血管まで読みとることができ、疑結核例で肺癌との鑑別に役立った症例が6例あった。2) 縦隔部の気管・気管支影が全例明瞭に撮影できたため、同部の気管・気管支の狭窄、変形が発見されたものが2例あった。3) 胸部X線断層像は平面像よりも辺縁増強効果が著しく、特に空洞の内部の変化、誘導気管支の壁の変化などが明瞭に分析可能であった。4) 肋膜肥厚のため、従来のX線像では不明瞭であった肥厚肋膜内部の肺の構造が確認された。5) 気管支造影で、現在用いられている水性ジオノジュールの3倍希釈と5

倍希釈の薄い濃度の撮影でも鮮鋭画像を得ることができた。欠点は1)中、高周波数領域の画像は線状影のみが強調されるため、肺炎などの淡い陰影、小円形影などが消失する結果、これのみでは診断が不適格である。2)Metalic density が強いため、稀に artifact を生ずることがある。〔結論〕FCR を用いて肺結核症40例の胸部 X 線像を撮り、分析した。その特徴は線状影が強調され、辺縁増強効果で肺血管影、空洞、誘導気管支像が鮮鋭にみられた。縦隔部の気管・気管支の変化が明瞭に診断された。欠点は淡い影、小円形影が高周波数領域では消失する。稀に artifact を生ずる。

A10. 肺結核症の早期診断への試み °村西寿一・恒松英明・重松信昭 (九州大胸研)磯部隆一 (同薬学)

培養陽性所見に依存する限り、結核症の早期診断は望みがたい。最近では Compromised host や高齢者の発症が増し、早期診断の意義は更に増大している。特に、老人結核ではその免疫学的特徴から、胸写、ツ反、培養検査のいずれもが典型像を示さない場合も多く、Sensitivity の高い診断法が強く望まれている。Tuberculos-tearic Acid (以下 TSA) は、10位にメチル基を持つ側鎖飽和脂肪酸で、1929年、Anderson 等によって結核菌体成分中より発見された。その後 TSA は、Actinomyces 目に特有な脂肪酸であることが判明したが、1979年、Larsson 等はこの特徴に注目して、肺結核症患者の喀痰短期培養検体より TSA を検出し、その早期診断への有用性を提唱した。〔目的〕喀痰短期培養検体より TSA を検出し、その肺結核症早期診断への有用性を検討する。〔方法〕TSA の検出には Gas Chromatogram と Mass Spectrometer (JEOL, 以下 GC-MS) を使用した。標品は Dihydrosterculic Acid より合成し、喀痰は既に診断の確定している結核性疾患患者 6 名 (肺結核症 4 名と非定型抗酸菌症 2 名)、および非結核性呼吸器疾患患者 7 名から 1~3ml 採取した。塗抹検査施行後、喀痰を等量の 4~6% 水酸化ナトリウムで処理し、3% 小川培地にて 5~7 日間培養した。各検体は滅菌、凍結乾燥後、クロロホルム:メタノール (2:1 vol/vol) で脂質を抽出し、3% 塩酸メタノールにてメチルエステル化した後、薄層クロマトグラフィーにかけた。酢酸エチルによる抽出を経て、GC-MS にかけ、TSA のピークを検出した。〔成績〕結核性疾患患者では 6 名中 5 名に TSA を検出し、非結核性疾患患者では 7 名全員で検出なかった。検出者 5 名はいずれも塗抹陰性で、うち 3 名は培養も陰性であった。〔考案〕喀痰塗抹陰性例はもとより、培養陰性例でも TSA を検出し得るという事実は、従来の検査法に比し、本法がより高い Sensitivity を持つことを裏づける。Larsson 等は喀痰自体からも TSA を検出しており、我々も喀痰、更に胸水や髄液等からの直接検出を試みている。また結核菌数やその成長と TSA との相関関係、TSA の Specificity 等に関しては現在検討中

である。〔結論〕結核性疾患患者 6 名の喀痰短期培養検体 (5~7 日間) のうち 5 名から TSA を検出し、非結核性疾患患者 7 名のそれからは全て検出しなかった。検出者は全て塗抹陰性で、うち 3 名は培養でも陰性であった。以上より喀痰短期培養検体よりの TSA 検出は肺結核症の早期診断に有用であると思われる。

A11. 肺結核患者における腫瘍マーカーの検討 °小松彦太郎・川村光夫・長山直弘・川辺芳子・倉島篤行・町田和子・佐藤紘二・片山 透・小林保子・石原啓男・工藤 禎・米田良蔵・石原 尚 (国療東京病)

〔目的〕腫瘍マーカーは、肺癌の診断および治療効果の判定に、その意義は認められてきている。しかし、診断面ではまだ肺癌に特異的な腫瘍マーカーは発見されておらず、特に肺結核との鑑別診断が問題となる。そこで、肺結核患者を対象に腫瘍マーカーを検討した。

〔対象および方法〕入院時排菌のみられた肺結核患者 41 名を対象に、入院時および治療後 1 ヶ月ごとに、CEA, TPA, IAP, Ferritin (FRN) を測定した。CEA はサンディッチ法、TPA は RIA-2 抗体法、IAP は SRID 法、FRN は RIA チューブ固相法でそれぞれの Cut-off 値は、2.5ng/ml, 110U/l, 500μg/ml, 250ng/ml とした。

〔結果〕(1)各種腫瘍マーカーを胸部 X 線写真の所見と陽性率についてみると、空洞有り群では、CEA33%, TPA42%, IAP67%, FRN42% で、無し群では、CEA15%, TPA15%, IAP54%, FRN15% と有り群の方が陽性率が高い。病巣の拡がり (学会分類 1, 2, 3) と陽性率 (%) との関係を見ると、CEA (0, 33, 43), TPA (0, 38, 43), IAP (67, 57, 71), FRN (22, 33, 57) と CEA, TPA で病巣の拡がりにつれ陽性率が上昇している。(2)各種腫瘍マーカーの治療前、治療後 1, 2, 3 ヶ月の平均値は、CEA (2.0, 2.3, 2.2, 2.4), TPA (102, 139, 130, 122), IAP (605, 736, 673, 626), FRN (197, 257, 269, 221) で治療後 3 ヶ月までは各期間の間に有意差はみられない。(3)各期間における陽性率 (%) の推移は、CEA (24, 32, 23, 30), TPA (29, 54, 51, 35), IAP (61, 70, 80, 45), FRN (32, 35, 33, 40) で、TPA は治療後 1 ヶ月でやや上昇しているが他はあまり変化がみられない。(4)治療後の排菌の有無と陽性率 (%) の関係を見ると、排菌陽性例で、CEA (1 ヶ月後 57%, 2 ヶ月後 44%), TPA (64, 78), IAP (79, 100), FRN (36, 17), 陰性例では、CEA (19, 15), TPA (52, 42), IAP (62, 73), FRN (38, 40) と CEA で菌陰性例の方が若干陽性率が低い。〔まとめ〕今回検討した腫瘍マーカー 4 者は、肺結核症でもかなり陽性率が高く、治療後 3 ヶ月の範囲ではあまり低下傾向がみられない。CEA は、治療後の排菌の有無、胸部 X 線写真上の空洞の有無、拡がりとの間に若干関係がみられるが、他の腫瘍マーカーははっきりしない。以上より肺癌診断面でも今回検討した腫瘍マーカーはかなり

問題があると思われる。今後観察期間をのばし検討する予定である。

診 断 II

第2日 (4月8日 月) 9:40~10:10 A会場

座長 (国療東京病) 米 田 良 蔵

A12. 内視鏡検査の肺結核診断上の有用性について

°中山杜人・高山重光・館 治彦・三浦博太郎 (横須賀共済病内), 矢谷由美子・百瀬典子・木本英男 (同検査), 木村雄二 (筑波大病理)

〔目的〕 喀痰等で結核菌が検出されない場合に肺結核と診断するための内視鏡検査の意義について検討した。

〔方法〕 昭和56年1月から昭和59年11月までに当院を受診した肺結核患者209例 (男139, 女70) を対象として, 治療開始前の内視鏡により結核菌が検出された症例を検討した。

〔成績〕

① 痰等培養(-), 内視鏡塗抹(+)	2	1.0%
② 痰等培養(+), 内視鏡塗抹(+)	1	0.5%
③ 痰等培養(-), 内視鏡塗抹(+)	19	9.1%
内視鏡有効例 合計	22	10.5%

痰等: 喀痰, 咽頭ぬぐい液, 胃液等
培養 (+) = 塗抹 (-), 培養 (+)
培養 (-) = 塗抹 (-), 培養 (-)

内視鏡を行なった動機: 肺癌の疑い6例, びまん性陰影4例, X線写真で肺結核が疑われたもの12例 ③群のX線所見: II型4例, III型15例 〔考案〕 X線写真上肺結核が疑われても, 喀痰等で結核菌が発見されない場合がしばしばある。また, 他疾患に結核が合併している場合もある。今回の検討では気管支ファイバースコープ下の気管支洗滌液で初めて結核菌が証明された例が約10%に及んだ (中には組織診でも結核と判明したものもある)。気管支洗滌液中の結核菌は塗抹(-), 培養 (+) という比較的軽症例が多く (86.4%), X線写真上も安定病巣と看做される場合もある (68.2%)。〔結論〕 気管支結核を含む重症例だけでなく, 軽症肺結核例においても, 内視鏡下に気管支洗滌液や時には組織中に結核菌が証明されることがあり, 結核の治療を開始する前に, 痰等で塗抹陰性の時は内視鏡を積極的にこなう必要がある。

A13. 結核腫に対する末梢擦過法についての検討

°細川芳文・河村宏一・橋本 修・萩原照久・上田真太郎・堀江孝至・岡安大仁 (日本大内1)

〔目的〕 臨床的に結核腫の診断を受けている例のうち, 結核菌が証明されている例は少ない。最近約4年間に当教室で結核腫に対し, 気管支鏡による末梢擦過法が施行された15例について検討したので報告する。〔方法〕 末梢擦過に先だって, 全例気管支造影が行なわれており, 造影による正確な結核腫の部位, 断層写真による正切像での結核腫のサイズ, および石灰化, 散布巣, indentationの有無と末梢擦過法による成績の比較検討を行なった。尚, 引き続き行なった気管支洗浄液, 気鏡後の連日検痰, 治療開始後の検痰成績についても検討した。〔成績〕 ①病巣部位: B¹2例, B²4例, B³2例, B⁴⁺⁵0例, B⁶4例, B⁷0例, B⁸1例, B⁹0例, B¹⁰2例で, 左右比は3:12で右に多かった。肺葉別では上葉8, 中葉0, 下葉7の割合であり, B¹の2例を除く, 前方 (B³とB⁸) と後方 (B², B⁶, B¹⁰) との比は, 3:10で圧倒的に後方に多かった。②胸部X線像: 結核腫のサイズの平均は17.60×17.75mmでほぼ正円に近く, 石灰化は3例に, 散布巣は5例にみられ, 両者とも認められたのは2例であった。また, indentationも2例に認められた。③末梢擦過: 末梢擦過そのものによって菌の証明をみたのは僅か1例であった。④洗浄液: 末梢擦過で菌をみた例も含めて4例に菌の検出をみた。⑤連日検痰: 1例に菌を認め, この時点までで計5例に結核腫の確診を得た。⑥治療開始後の検痰: 新たに1例に菌を認め, 肺癌の疑いが否定しきれず, 手術によって結核腫との診断に至った1例を加え, 計7例に確定診断を得た。残る8例は臨床的に結核腫として経過観察または抗結核薬による治療がされているが, その後の経過が明らかでない1例を除き, はほぼ初診時と変化なく経過している。〔考案〕 以上示したように, 結核腫に対する末梢擦過は必ずしも良好な成績とはいえない。今回, 肺癌に対する末梢擦過の診断率との比較は特にしていないが, 明らかに結核腫に対する本法の成績の方が悪いといえる。この原因として, 両者の発生 (好発) 部位の差異による末梢擦過法の難易度の違い, 結核腫のサイズによる違い, そして結核腫に対する擦過位置について検討した。しかし, 発生部位およびサイズと本法による成績との間にはいずれも相関性は認められなかった。むしろ結核腫

のどの部位を擦過するかによって、検査成績が左右されるのではと考えられた。結核腫は外側から、線維組織、肉芽組織、中心部の乾酪巣からなり、結核菌は肉芽組織の内側にあるとされる。したがって、外側の方がより新しい細胞を有するとされる末梢肺癌に対する際と同様に、外側を擦過したのでは線維組織のみを擦過していることになり、菌の検出確率は低下するものと推察された。

A14. 肺結核の診断に対する TBLB の有用性について °本田泰人・池田裕次・坂井英一・桑島 核（国療道北病内）藤田昌宏（旭川医大病理）

〔目的〕 肺結核は近年減少傾向にあり、更に肺癌の増加とともにその臨床的重要性は軽視されがちである。しかし、肺結核は多様な X 線像を呈することが知られており、診断上苦慮することが少なくない。今回、我々は種々の X 線像を呈した胸部疾患に TBLB を行ない、肺結核と他疾患の鑑別に対する有用性を検討した。〔対象・方法〕 昭和57年11月から昭和59年10月までの2年間に施行した気管支鏡646症例（延べ回数940回）中、TBLB 施行例117例につき検討した。症例は X 線上①びまん性陰影②肺野の腫瘤状陰影③肺野の浸潤様陰影の3つに分け、おのおのの中で TBLB の肺結核診断における有用性を検討した。〔成績〕 症例646例は年齢16歳から90歳で男性414例（64.1%）女性232例（35.9%）、入院患者が403例（62.4%）外来が243例（37.6%）であった。気管支鏡での生検数は290例で、このうち TBLB は117例、延べ回数940例の12.4%に相当した。117例中臨床診断をみると肺癌が38例（32.5%）と最も

多く、肺結核は19例（16.2%）であった。X 線像よりみると、びまん性陰影では47例中、肺結核2例（粟粒結核）腫瘤状陰影41例中9例、浸潤様陰影29例中8例であった。TBLB の組織像でみると、びまん性は2例とも肺結核と診断しえたが、腫瘤型、浸潤型では病理組織で確診できたものは非常に少なく20%であった。また TBLB 施行前に肺結核と考えた、あるいは肺結核も鑑別すべきと考えた症例は117例中25例で、そのうち肺結核の診断を得たのはびまん性で2/2、腫瘤型で6/9、浸潤型で7/14であった。腫瘤型、浸潤型の中には肺癌、炎症の症例が多く含まれた。〔結論〕 肺結核における TBLB は、肺結核を増悪させる危険性を含んでおり、その施行には慎重論も多い。しかし、肺癌との鑑別など重要な視点から、肯定的に考えなければならぬ場合もあると思われる。びまん性の例では我々は2年間で粟粒結核7例中2例しか施行していないが、2例とも組織的に診断できた。典型的な症例では必ずしも施行の必要はないと思われるが、他疾患との鑑別には非常に有効と言える。肺野の腫瘤型、浸潤型での診断率は低いが、これは生検個数が少ないことを考えても、典型的な結核の組織像を TBLB で得るのは難しいものと思われる。しかし、他疾患特に癌との鑑別に際して、肺胞上皮型肺癌のような鑑別の難しい癌もあり、X 線単純、断層、CT など各種検査でも確定困難な場合は積極的に TBLB を施行すべきであろうが、その選択にはあくまで慎重でなければならないと考える。

化 学 療 法 I

第2日（4月8日 月） 9:00～9:30 B会場

座長（東北大抗研） 本 宮 雅 吉

B37. 新抗結核性抗生物質ジヒドロマイコプラネシンについて。 °羽石達生・新井 守（三共醸酵研）

〔目的〕 新しい抗結核薬の開発を目ざし、*Actinoplanes awajinensis* subsp. *mycoplanecinus* によって生産される抗結核性抗生物質マイコプラネシンの一誘導体、ジヒドロマイコプラネシン（以下 DHMP と略す）の抗菌力および既知抗結核薬との併用効果について種々検討した。その過程で認められた DHMP と INH との間の相乗作用については更に詳細な検討を行なった。また、マウス、イヌでの pharmacokinetics についても検討した。〔方法〕 抗菌力はグリセロール添加ハート・インフュージョン寒天およびキルヒナー半流動培地などを使用し、2倍希釈法で測定した。また、他剤

との併用効果は10%血清加デューボス培地を用い、チェックボード法で測定した。DHMP の各種動物組織内濃度の測定は *M. luteus* PCI1001 を被検菌とし、ペーパーディスク寒天平板法で行なった。〔結果〕 DHMP は一般グラム陽性、グラム陰性細菌には *M. luteus* を除き抗菌力を示さず、mycobacteria およびその類縁菌にのみ抗菌力を有し、狭い抗菌スペクトルを示した。*M. tuberculosis* H₃₇Rv, *M. intracellulare*, *M. kansasii* などに0.39～0.78μg/ml の、*M. avium* に6.25～12.5μg/ml の MIC 値を示した。既存抗結核薬とは交差耐性を示さない。他剤との併用については RFP, SM, EB などとは単なる相加作用を示したが、INH とは顕著な相乗作用を示した。両薬剤の併用による感染防御実験に

先立ち、両者のマウスにおける体内動態を比較したところ、皮下投与された INH の吸収・排泄は DHMP のそれより非常に速く、経口投与された DHMP の血中濃度のピーク時（投与後 2～4 時間）には既に大部分が排泄され、両者の体内動態に差が認められた。そこで、薬剤と菌との接触の順序および時間、と相乗作用の発現との関係を検討した。DHMP で予め 1, 3 および 7 時間前処理した *M. smegmatis* ATCC607 株に対する INH の MIC 値は、DHMP で 3 時間以上処理した場合に、無処理のそれよりも明らかな低下が認められたが、逆に INH を先に処理した場合は DHMP の MIC 値は変わらず、相乗は認められなかった。即ち、両剤による相乗作用は同時もしくは DHMP の方が先に少なくとも 3 時間以上菌と接触することが必要と思われた。DHMP の吸収排泄には種差が認められ、10mg/kg 静注での血中半減期 $t_{1/2}$ はマウスとイヌでそれぞれ 0.5 および 5.5 時間であった。経口投与での尿中回収率はマウス 50mg/kg、イヌ 12.5mg/kg でそれぞれ 25% を示した。マウスでの急性毒性 (LD₅₀) は経口投与で 6 g/kg 以上であった。〔考察・結論〕 DHMP は結核菌および非定型抗酸菌などの mycobacteria に抗菌力を有し、既存抗結核薬とは交差耐性を示さない。*in vivo* での INH との併用実験では、先に DHMP を投与し、その数時間後に INH を投与する時間差投与が有効と思われる。

B38. Dihydropyranecan の実験的抗酸菌感染マウスに対する治療効果 °高橋 宏・近藤瑩子・徳永 徹 (国立予研細胞免疫)

〔目的〕 Dihydropyranecan (DHMP) は、既知の抗結核剤との間に交差耐性を示さず、各種の抗酸菌に強い抗菌力がキルヒナー半流動寒天培地で認められ、また結核菌感染マウスにある程度の治療効果を有することを小関らによって報告された新しい抗菌物質である。抗酸菌の *in vitro* の抗菌力は、卵培地を用いると、寒天培地よりも一般にかなり低く評価されることから、小川培地での抗菌力の再検討を行なった。また、*in vitro* テストで INH との間に抗菌力の相乗作用を認めたことから、併用投与を含む感染、治療条件を異にする結核菌および非定型菌感染マウスについて検討したので報告する。〔方法〕 1: 各種保存抗酸菌種の抗菌力を、1% 小川培地を用いて、DHMP に対する MIC を測定した。2-A: 結核菌大量感染マウスについて、INH との併用治療を感染 7 日後から 3 週間、INH 0.1mg, DHMP 4 mg の各単独群と INH+DHMP 併用群を生存日数を指標に観察した。2-B: 結核菌中等量感染マウスについて、感染 7 日後から 6 週間 DHMP 4 mg, RFP 1 mg の各単独群を感染 51 日後に解剖して、結核病変と肺、脾内生菌数を対照群と比較した。3: *in vitro* で DHMP に強い抗菌力を認めた *M. kansasii* (*M. kan.*), *M. fortuitum* (*M. fort.*) と中等度の抗菌力を示した *M. intracellulare* (*M. intra*) 感染マウスについ

て、DHMP 2 mg, 4 mg, RFP 0.2mg, INH 1 mg などの単独群を対照群と比較した。〔成績〕 1: 小川培地を用いて DHMP の抗酸力を MIC で示すと、*M. kan.* と *M. fort.* が $1.56\mu\text{g}$, *M. intra.* と *M. marinum.* が $3.13\mu\text{g}$, *M. tuberculosis* が $6.25\mu\text{g}$ の感受性を示した。2-A: 結核菌大量感染実験の対照, INH, DHMP, INH+DHMP 併用の各群の平均生存日数は 20.9, 39.0, 52.7, 89.2 日で併用投与による延命効果を認めた。2-B: 結核菌中等量感染実験の対照群は、5 匹中 2 匹は感染 24, 28 日後に死亡し、残りは感染 51 日まで生残する程度の感染条件である。この条件における DHMP 群の肺、脾の結核病変および臓器内生菌数は、RFP 群にははるかにおよびないが、対照群とは有意の治療効果を認めた。3: *M. kan.* および *M. intra.* 感染群の治療効果は殆んど認められない。*M. fort.* 感染群では、腎病変および腎内生菌数を治療効果の指標とした。2 mg 投与で腎内生菌数が対照の 1/1000 に減少し、4 mg に増量すると極めて少数の菌数が分離される程度に著明な効果を認めた。この *M. fort.* の実験的感染症は、感染後比較的早い時期に自然治癒化が認められて、実験的結核症の場合と異なるモデル感染症である。〔結論〕 結核菌感染マウスに対する DHMP の抗菌力は、SM, INH, RFP のように顕著なものでなかったが有用であった。非定型抗酸菌 *M. fort.* 感染マウスには、著明な治療効果を認めた。しかし、著明な病変が腎に特異的であるマウスの実験は、モデル実験として問題である。

B39. 新抗結核剤 Griselimycine 半合成誘導体 27753R.P. の *In vitro* における抗菌力および大量長期投与時の安全性について °河合 道・望月テル (結核予防会結研) 甲斐幸作 (同附属病院)

〔研究目的〕 現在、抗結核剤の種類は数多くあり、特に INH, RFP を中心とする併用療法の検討がなされているが、RFP 発見後 19 年経ち耐性を示す菌が徐々に増加している実情から、これらに対する交差耐性がなく且つ副作用の少ない新抗結核剤の出現が期待される。今回、Rhône Poulenc 社研究所分離の Griselimycine 半合成誘導体 27753R.P. (以下 R.P. と略) の患者分離 RFP 耐性菌に対する R.P. の抗菌作用及び長期投与を行なった際の影響について検討を行なった。〔方法〕 付属病院入院患者の分離株でいずれも RFP mcg/ml 耐性菌について、小川培地及び 7 H10 寒天培地を用いて R.P. の感受性を検討した。また長期投与は、40mg/kg, 80mg/kg, 120mg/kg サラダ油 suspension を、マウスおよびモルモットに始め 3 ヶ月は隔日に、後半 3 ヶ月は毎日 1 群各 5 匹とし、継続して経口投与した後、剖検し赤血球数、白血球数、血色素および肝機能、腎機能等の生化学的検査及び肝、腎の病理組織学的所見等について検討を行なった。尚、マウス、モルモットともサラダ油のみ投与を対照群とし、いずれの群も体重

の経時変化を見た。〔成績〕 *In vitro* における R.P. の患者分離 RFP 耐性菌 11 菌株に対する抗菌作用は、10～50mcg/ml で不完全阻止、100mcg/ml で完全阻止した。しかし、患者分離非定型抗酸菌 RFP 耐性菌 4 菌株に対して何れも阻止を示さなかった。7 H10寒天培地では、前者は 0.05mcg/ml で不完全阻止 5 菌株で、他はすべて 0.5mcg/ml で全く増殖をみなかった。しかし、後者に対しては 2.5～5 mcg/ml で不完全阻止に止まった。長期投与についての影響では、体重変化は何れの群も対照群に比して差を認めず、また白血球数、赤血球数、血色素についても対照群との間に明らかな差はない。生化学検査は UN, CRE, GOT, GPT, LDH

を行なったが、特に機能障害を起しているとは認められる様な価を示さなかった。〔考案〕 R.P. は *in vitro* において RFP と交差耐性を示さないで、RFP 耐性となった患者に有効と考えられる。但し、非定型菌には殆んど阻止を示さないで、効果は期待しにくい。尚、治療有効量とされる 10mg/kg, 20mg/kg を数倍上回る量を長期投与しても、動物実験の示す範囲内では、特に障害をもたらすものではないと考える。〔結語〕 ① R.P. は患者分離 RFP 耐性菌に有効である。鶏卵培地には吸着される。 ② 非定型菌患者分離菌は阻止しない。 ③ 6 ヶ月間投与しても肝機能、腎機能にさしたる影響を与えない。

化 学 療 法 II

第 2 日 (4 月 8 日 月) 9:30～10:00 B 会場

座長 (京都大胸部研) 久 世 文 幸

B40. DL-8280 および同系統薬剤の抗酸菌に対する抗菌作用 高橋 宏 (国立予研)

〔目的〕 DL-8280 (DL) は、新ピリドンカルボン酸誘導体の一種で、グラム陰性、陽性細菌に対して、強力な殺菌作用が認められている。そこで、抗酸菌について、抗菌力を調べ、昭和 58 年 4 月の実験結核研究会に報告した。その結果は、結核菌および一部の非定型抗酸菌に *in vitro* で極めて強い抗酸力を認めたのに反し、*in vivo* では予期しない結果であった。そこで、ほかの細胞内および細胞外寄生菌感染マウスについての治療実験を行ない、前者は無効であったのに対し、後者は極めて有効であった。これらの結果から、本剤は細胞内寄生菌感染症に不適ではないかと述べた。この DL の場合における *in vitro* の抗菌力に反する *in vivo* の成績の起因の 1 つは、本剤の分子式 $C_{18}H_{20}FN_3O_4$ に示す Flourine の存在であろうと考える。その存在は、抗菌力を著しく高める反面、細胞内の薬剤の滲透が抑制される結果を生じているものと考ええる。他の 1 つは、DL の経口投与による血中濃度がマウス、ラットではサル、ヒトに比べて低く、且つ早期に排泄されること (研究所資料による) である。従って、ヒトの場合には、マウスよりも勝る結果が得られるものと考ええる。これらの観点から二、三の検討を行なったので報告する。〔方法〕 ① DL と同系統の薬剤 NA (Nalidixic acid), PPA (Pipemidic acid), NFLX (Norfloxacin), A (K-3596), B (D23-1), C (D23-3) について *in vitro* の抗菌力を調べ、後者の 4 剤について *in vivo* の治療実験を行なった。 ② DL の血中濃度が低いことから、結核感染マウスに 2 mg, 4 mg, 8 mg に増量した治療実験を行なった。〔成績〕 ① 小川培地における抗菌力を

MIC で示すと、Flourine を欠く NA, PPA の 2 剤は 25 μ g 以上で無効である。残りの 4 剤は Flourine を有するが、NFLX と A は似た構造式を示して 6.25～12.5 μ g, B と C は構造式および抗菌力が DL に似ている。結核菌に抗菌力が認められた薬剤は、一部の非定型菌にも抗菌力が認められた。結核菌感染マウスに NFLX と A は 1 日 2 mg, B と C は 1 mg をそれぞれ経口投与したが、いずれも殆んど治療効果が認められなかった。 ② 結核感染 7 日後から DL を 2 mg, 4mg, および 8 mg 投与した各群の治療効果は、感染 7 日後の治療開始時の肺重量が 200mg 前後であるのに対し、死亡時の対照, 2 mg, 4 mg, 8 mg 投与群の肺重量は、890mg, 760 mg, 410mg, 290mg と DL 投与量に応じた軽減化が認められる。しかし、結核病変および臓器内菌数も同じ傾向を示し、大量投与に拘らず治療開始時より、悪化は著明である。〔結論〕 結核感染マウスの DL の治療効果は、同系統の薬剤および DL を増量した実験でも、*in vitro* の抗菌力に比べて極めて低い。これは、喰菌した細胞内への薬剤の滲透が若干抑制された結果と考える。サル、ヒトでは DL の血中濃度も高く、且つ長く維持されることからマウスの実験症より優れるものと考ええる。

B41. 実験的マウス非定型抗酸菌感染に対する Ofloxacin (DL-8280) の治療効果 齋藤 肇・佐藤 勝昌・陳 炳 洵・長島清文・中西正尚 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 最近開発されたピリドンカルボン酸系の新経口合成抗菌剤である Ofloxacin (OFLX: DL-8280) はグラム陰性・陽性の好気性菌・嫌気性菌のみならずある種の抗酸菌に対しても優れた *in vitro* 抗菌力を有す

ることが明らかにされている。そこで、実験的非定型抗酸菌感染に対する抗菌剤の治療効果に関する研究の一端として、今回は本剤をとりあげ若干の検討をこころみた。〔方法〕5週齢のddY系雌マウスの尾静脈内へ *M. fortuitum* 18367株の Dubos 5～7日培養菌を $OD_{540nm}=0.2$ に調整したものの0.2mlを接種した (OFLXの本菌に対するMICは0.63 μ g/ml)。感染マウスに対するOFLXの投与は感染翌日より、感染1週後より、および感染2週後より、の3つのスケジュールで週6回皮下投与した。薬剤の治療効果の判定は spinning disease ならびに剖検時肉眼的内臓病変 (特に腎病変) の有無と内臓 (特に腎) よりの還元生菌単位を勘案して行なった。内臓よりの還元生菌単位は肺、肝、腎および脾の各々を5mlの生食水でガラスホモジナイザーによって均等化し、1% NaOHの0.5mlを加えて前処理したものを希釈し、その0.1mlを1%小川培地に接種、37 $^{\circ}$ C、7日後に算定した。〔成績〕1) *M. fortuitum* (1×10^7) 接種翌日より7週間にわたってOFLX 1mgを投与した場合、感染1および2週後における spinning disease の発現は対照群におけるよりも抑制されたが、7週後では対照群におけると同様全例にその発現がみられた。腎病変は感染1週後では治療群において対照群におけるよりもその程度は軽かったものの、全例にみられた。しかし、薬剤の投与回数の増加につれてその発現は抑制され、7週後では対照マウスでは全例に腎病変がみられたのに対して、薬剤投与群ではみられたものは皆無であった。また、内臓よりの還元生菌単位も薬剤投与群に少なく、特にその腎において著しかった。2) *M. fortuitum* (1×10^7) 感染1および2週後より、それぞれ5および6週間にわたってOFLX 1mgを投与した場合でも、その治療効果は認められた。3) *M. fortuitum* (8×10^6) 接種翌日よりOFLX 0.1, 0.5, 1および3mgを4週間にわたって投与した場合、薬剤濃度に依存した治療効果がみられた。〔考察と結論〕OFLXは実験的 *M. fortuitum* 感染に対して有効な薬剤と考えられた。尚、*M. chelonae* subsp. *abscessus* w91株 (OFLXのMIC=>20 μ g/ml) ならびに *M. intracellulare* SH-4株 (OFLXのMIC=20 μ g/ml) 感染マウスについてのOFLXの治療効果についても現在検討中であり、併せて報告する予定である。

B42. 新抗菌物質 Ofloxacin (DL8280) の肺結核に対する臨床効果—1年間投与の成績報告— 東村道雄・中村栄一・柳瀬正之・吉井才司・安田行信・天

野博史・斎藤 博 (国療中部病)

〔目的〕新抗菌物質 Ofloxacin (DL8280) の肺結核に対する臨床的效果を研究した。〔方法〕国療中部病院入院中の肺結核患者で、陳旧性空洞を有し、従来の治療で排菌がとまらなかった患者19名を対象としたが、対象が重症であったため、内3名が8ヵ月までに肺性心で死亡した。従って、1ヵ年の投与を完了した16名について報告する。患者は男9名、女7名。平均年齢、57.4歳。肺結核病歴は3～25年。大部分の患者の結核菌が、SM, INH, RFP, EBに耐性を示した。DL8280は1日量300mgとし、1日1回、朝食後に経口投与し、12ヵ月間継続した。他の抗結核剤は、DL8280開始前投与して菌が陰転しなかった薬剤 (耐性薬剤) を、そのまま継続投与した。従って、事実上、DL8280の単独使用に準じる条件であった。〔成績〕DL8280投与を1年間に行なった患者16名の中で、2名は投与開始後、直ちに培養陰性となり、12ヵ月間陰性が持続した。従って、一応、完全に菌が陰性化したものと認められる。他の1例は4ヵ月から菌陰性化した。第7月に2集落陽性となり、以後陰性となった (この症例のみ後半6ヵ月、1日400mgを投与した)。他の2例は、一旦菌が陰性化した。観察の後半1～10集落の微量排菌が1～2回あった。従って、16例中5例は、陰性化した。陰性化に準じる状態になったと認められた。投与前の16名の平均培養陽性率は86.7 $\pm$ 8.46%、投与後12ヵ月の平均培養陽性率は62.6 $\pm$ 9.64%で、統計学的に明らかに有意差があった ($P<0.001$)。X線像で空洞が縮小したものが5名、体重が4kg以上増したものが4名あった。16名中1名が食欲減退を訴えたが、他に自覚的、他覚的な副作用は全く認められなかった。DL8280耐性菌は投与第3～第5月目に出現した。耐性限界は2.5 μ g/mlと思われる。投与前の感受性は1.25 μ g/ml以下であったが、菌が陰性化しなかった時は、2.5～5 μ g/ml以上耐性菌が出現した。〔考察〕前に同一条件で投与実験を行なったRFPは菌陰性化率がより高く、菌陰性化もより明瞭、徹底的であった。従って、DL8280の作用はRFPに劣るのは確かである。しかし、KM, TH, CSよりは明らかにすぐれている。尚、上記16名の他であるが、DL8280投与により典型的な塗抹陽性培養陰性となった症例があった。〔結論〕Ofloxacin (DL8280) が肺結核に対して有効であることは確実である。しかも、1ヵ年の投与で重要な副作用を全く認めなかったことは注目に値する。

化 学 療 法 Ⅲ

第2日 (4月8日 月) 10:00~10:40 B会場

座長 (長崎大) 斎 藤 厚

B43. 唾液 Oxidase による結核菌の消化管内酸化 中川英雄 (国療東京病)

〔目的〕 RFP を特異的に酸化する Oxidase が人唾液中に分泌されていることを見出し、その物性の究明とその生理的基質の検索をすすめているが、本研究では、この酵素が RFP のみならず INH をも酸化すること、また INH を RFP と同時に服用すると、INH の RFP 代謝に及ぼす影響の大きいこと等、基礎臨床の両面から重視すべき知見を得たので報告する。〔方法〕 唾液中に分泌される Oxidase は Sephadex-gel 濾過法で分画し、その分画濾液で観察した。本 oxidase 活性の測定は RFP を酸化基質とし、その RFP-quinone への酸化度から算定評価した。INH の定量は、INH が Folin の燐タングステン酸試薬を還元する感度の高い呈色反応を利用して求めた。INH の酵素的酸化性と、その酸化物の同定を多角的に調べると共に、RFP 単独および RFP と INH を同時に内服した場合とで RFP の代謝を詳細に比較検討し、INH の RFP 代謝への影響性とその成因究明を試みた。〔成績および考案〕 1) 人唾液 oxidase による RFP の酵素的酸化を *in vitro* で観察する際、その系に INH を共存させると RFP の酸化が著しく阻害される。このような酸化阻害は他の INH 修飾剤 (IHMS, INHG, IPC 等) および hydralazine, HCl-hydrazine 等でもみられるので、INH の hydrazine 基による阻害が考えられる。2) INH は Folin の燐タングステン酸試薬をよく還元するが、唾液 oxidase で INH を充分処理するとき、その還元性が著しく低下することから、INH の hydrazine 基が本酵素で酸化されることを示唆する。また、この INH の本 oxidase 酸化はその酵素活性の強さによく相関する。3) INH とその修飾剤のそれぞれで本 oxidase 酸化を比較すると、INH 修飾剤では胃液酸性条件における INH 遊離化に比例するかのごとき酸化度を表現し、この観点からみる修飾剤の INH 遊離化は IHMS, INHG, IPC の順で低下する。4) RFP の酸化体 RFP-quinone は遊離 hydrazine と直接反応し、RFP と全く同じ分光性に変化するが、INH およびその酸化体と RFP および RFP-quinone に対する直接反応は見掛上全く認めがたいので、INH 共存における RFP の本 oxidase 酸化にみる見掛上の酸化阻害が憂慮される。5) PAS 共存下における RFP の本 oxidase 酸化観察でも、INH におけると全く同様の阻害作用を認め、先に報じた RFP と PAS との相互作

用の本態を窺い得た。6) RFP450mg と INH300mg とを同時に内服し、まず RFP 代謝に及ぼす影響を調べたところ、対照と比べて RFP の吸収が著しく低下する事実を認める一方、その吸収後の代謝にもやや憂慮すべき差異が見出された。〔結論〕 RFP を酸化基質として検出される人唾液 oxidase は、同じ胃液酸性条件で遊離 INH の hydrazine 基をも良く酸化し、これが RFP の同時酸化を著しく阻害すること、そしてまた、INH を RFP と同時に内服すると、RFP の代謝に憂慮すべき変化を来すこと等を明らかにし得た。

B44. INH 服用患者にみられたカジキ摂取によるヒスタミン中毒 伊藤新作・三上理一郎・佐藤雅司・吉川雅則・渡辺裕之・古西 満・中島 啓・竹内章治・小山泰弘・鴻池義純・塚口勝彦 (奈良医大2内) 米田和子・中川 治・橋本昇次 (同薬剤)

〔目的〕 当科入院中の結核患者において、昭和59年11月10日の昼食後、顔面紅潮、じんま疹など一過性の中毒症状が多発したことから、その原因究明にあたり、食物と抗結核剤の相互作用に注目し検討を行なった。

〔調査方法〕 結核患者33例について、当日の自覚症状、昼食時摂取内容、抗結核剤の種類と投与期間、アレルギー素因を調査した。対照として同様の食事をとった非結核患者32例についても当日の状況を調査した。

〔成績〕 ①中毒症状の発現は、結核病患者では33例中10例 (30.3%) にみられたが、非結核病患者では1例もみられなかった。症状発現群での症状の内容は顔面紅潮 (80.0%)、頭痛 (50.0%)、発疹・じんま疹 (40.0%)、悪心・嘔吐 (40.0%)、全身脱力感 (50.0%) などであった。②当日の食事内容は米飯、カジキ、かす汁、かばちゃ、おかからであったが、症状発現群の全例が摂取したものは米飯以外ではカジキのみであった。また、症状発現群の全例に投与されている抗結核剤は INH のみであった。③ INH を服用し、且つカジキを食べた例は22例で、症状が発現しなかった例 (症状非発現群) は12例であった。症状発現群 (10例) と非発現群 (12例) を比較すると、アレルギー歴の存在、末梢血好酸球増加、IgE 上昇のいずれかを認める例は前者では7例 (70.0%) であったが、後者では3例 (25.0%) であった。また、INH 服用期間については、発現群が0.5ヵ月~6.7ヵ月 (平均2.1ヵ月) と短期間であったが、非発現群では1ヵ月~11年 (平均36ヵ月) であり、2年以上の長期例は5例にみられた。併用抗結核

剤については両群に差がみられたのはEBであり、発現群ではEB併用が1例もなかったのに対し、非発現群では8例(66.7%)にみられた。〔考察〕食後、結核患者にのみ同時に多発した中毒症状について調査した結果、中毒症状発現群では、全例がカジキを食べ、且つINH服用者であることが判明した。INH服用者で魚類の摂取により、今回のような中毒症状の発現をみた例はUragodaら(1977)、Senanayakeら(1978)による報告が散見されるのみで、原因はヒスタミン中毒とされている。その発症機序として、魚類、中でも今回のようにカジキなどに多く含まれているヒスチジンが、細菌によりヒスタミンに変換される一方、INHがMAO, DAOを阻害し、ヒスタミン代謝に影響するためといわれている。症状発現群では非発現群に比べ、アレルギー素因が強い傾向にあったことは宿主要因の関与も考えられる。また、INH服用期間、EB併用の有無についても両群に差がみられたことは、MAO活性との関連において興味あり現在検討中である。〔結語〕INH服用患者でカジキ摂取によるヒスタミン中毒の発症例について報告し、若干の考察を行なった。

B45. 結核化学療法における Triton WR-1339 投与の効果 近藤瑩子(国立予研細胞免疫) 金井興美(国立予研)

〔目的〕非イオン性の表面活性剤 Triton WR-1339 が結核感染防御効果をもつこと、そしてその作用機構がマクロファージレベルにあることが古くから報告されている。私たちは電顕観察によって、Triton がマクロファージ食胞内において、そこにとりこまれた菌と食胞膜との接触を阻止し、膜の保護物質として働くことが感染防御に帰すると推定した。その視点を更に発展させ、化学療法においてもマクロファージの健全性がその効果の前提であるとの立場に立ち、Triton WR-1339 と抗結核剤との併用効果の検討を試みた。薬剤としては特に PZA と RFP をとりあげた。また、免疫増強剤であるレンチナンとの併用についても、同様の発想から実験を行なった。〔方法および成績〕マウスは市販 ddY 系雄を用いた。1) RFP・PZA との併用効果；感染の1週前から1% Triton WR-1339 (生食水中) の0.2ml を隔日で6回腹腔内に注射した。感染はH37RvR-KM株のソートン培養菌0.02mgの尾静脈感染とした。感染7日目より1日当り、RFP0.5mg, PZAは朝夕2mgずつを経口的に投与した。3週間治療後、更に1週放置して後数日間にわたって全群を解剖し、肺における生菌数を求めた。Triton 単独では無処置対照の1/10, RFP・PZAでは個体差が大きい、平均して1/100, そしてあらかじめ Triton 処置して化学療法を行なった群では1/10,000以下まで菌数が減少していた。2) 免疫増強剤レンチナンとの併用効果；音波処置して均一化したレンチナン懸濁液(生食水中)を1% Triton WR-1339 で10倍に希釈して0.4mg/mlとし、そ

の0.2mlずつを腹腔内に隔日で6回注射した。投与開始後3日目に牛型Ravenel株0.5mgを静注感染し、その後の生残日数を観察した。Triton, またはレンチナン単独投与いずれにおいても対照より生残日数の延長がみとめられたが、両者を混合投与すると更に効果の増強がみられた。〔考察と結論〕Triton WR-1339 のもつ結核感染防御機構に関する1つの作業仮説を、化学療法剤ならびに免疫増強剤との併用効果によって実証しようとした今回の試みは、結果的には成功したといえる。RFP, PZAはマクロファージに取り込まれて既に静菌状態に入った菌に作用することが知られているので、マクロファージが健全であって、その食胞内に菌が存在する状況が薬剤効果の前提であろう。この条件をつくるのが Triton WR-1339 の特徴であると考えられる。レンチナンについては、これを Triton WR-1339 に溶かして用いているので、上記の条件に加えて、Triton がマクロファージ～レンチナンを運びこむcarrierの役割も果している可能性もありえよう。とすれば、この表面活性剤の利用価値は、今後の研究によって更に拡がりうるものと考えられる。

B46. SMを加えた初期強化短期療法(第2報)治療終了後の追跡調査 鈴山洋司・井上祐一・増山泰治・草野展周・賀来満夫・岡三喜男・中里博子・古賀宏延・長沢正夫・重野秀明・福田義明・重野芳輝・神田哲郎・山口恵三・広田正毅・斎藤厚・原耕平(長崎大2内) 籠手田恒敏・泉川欣一(佐世保市立総合病) 渡辺謙一・河野茂・堤恒雄(長崎市立病成人病センター) 小森宗敬・田中光・藤田紀代・植田保子(国療長崎病) 小江俊行(国療東佐賀病) 山下京子・木谷崇和・大曲春次(国立嬉野病) 岩崎博圓(松浦市立市民病) 奥野一裕・岡六四(大村市立病) 道津安正・石崎驍(五島中央病)

〔目的〕肺結核の短期強化療法については、既に多くの施設においてその有用性が認められている。私達も昭和51年以来、RFP・INH・EBの3剤併用による9ヵ月治療を行なう方法をとってきた。その成績によると、4ヵ月目に全例菌陰性化し、治療終了後36ヵ月までの再排菌は1例(2%)のみであった。これらの成績を検討し、昭和55年以降、更に早期の菌陰性化と治療の短期化を目的として従来のRFP・INH・EB9ヵ月治療の初期3ヵ月間のみSMを加えた4剤併用療法を行なった。その成績については、昭和58年の本会において一部治療中のものも含めた集計結果を報告した。今回、治療終了時の成績および終了後の経過を検討したので報告する。〔対象・方法〕対象症例は長崎大学第2内科および関連7施設に入院した初回治療の肺結核患者で、男性105例、女性41例、計146例である。投与方法はRFP0.45g, INH0.4g, EB1.0gを毎日9ヵ月間服用するものとしたが、SMは当初1ヵ月間は、0.75gを毎日、その後の2ヵ月間は1.0gを週2回として3

ヵ月で中止した。〔成績〕 副作用や耐性による脱落27例を除いた119例を対象とした。菌陰性化率は2ヵ月後78.8%, 3ヵ月後96.5%で, 前回報告後に治療中の再排菌が2例にみられたため, 陰性化率は100%とならなかった。治療終了後の再排菌は1例に終了1ヵ月後に認められた。X線学的には, 9ヵ月終了の時点で基本病変の中等度以上の改善をみたものは88.8%, 空洞の中等度以上の改善をみたものは72.4%であった。副

作用は146例中36例(24.7%)に発現した。副作用のため薬剤を中止したものは26例(17.9%)に達し, その多くはSMに起因するものであった。〔考察・結論〕治療初期の3ヵ月間にSMで加えた4剤併用療法の成績は, 私達が既に行なったRFP・INH・EBでの9ヵ月療法のものとは比べ, 背景因子にやや差がみられたものの, 高い有用性は得られなかった。

外科療法

第2日(4月8日) 10:40~11:10 B会場

座長 (国療近畿中央病) 森 隆

B47. 慢性膿胸治療としての胸膜肺全摘除術[°]和田洋己・光岡明夫・田村康一・瀧 俊彦・渡部 智・清水慶彦・伊藤元彦・人見滋樹(京都大胸部研胸部外)

〔目的〕 膿胸根治術としての胸膜肺全摘除術は有効な手段である。しかしながら, 手術侵襲が大きく, 追加手術が必要な場合の低肺機能の出現など問題点もある。これらの点について, 我々の施設における最近10年間の症例35例について検討を加えたので報告する。〔対象と成績〕 S47年以後の慢性膿胸症例110例のうち35例(32%)に胸膜肺全摘術を施行した。年齢は30歳—73歳(54±9歳), ♂/♀=27/8であった。膿胸の原因は胸膜炎13例, 人工気胸11例, 結核手術後7例, 肺結核4例であった。全膿胸は31例(89%), 外瘻を含む有瘻性は30例(87%)と高率であった。膿胸腔内の細菌は結核菌17例(49%)が最も多く, 次いでPseudomonas 7例, Klebsiellae 4例であった。菌が検出されなかったのは6例であった。手術内容は手術時間6.4±2.2(3.5—12.5)時間, 術中出血量3,744±2,814(295—10,888)ml, 出血による再開胸6例, 1期手術成功23例(67%), 多数回手術成功7例(20%), 平均2.4(1—6)回の追加手術をうけていた。不成功例は開放のまま1例, 病院死4例の5例(14%)であった。呼吸不全死は32ヵ月—56ヵ月後に3例にみられた。肺機能の変化は, %VCは胸成(—)群では術前値60%が術後1年値42%, 1—5年値39%, 5年以上値59%であり, 一方胸成(+)群ではそれぞれが55%, 39%, 38%, 42%であった。術後値は術前値と比べて約30%の減少をみている。FEV_{1.0}/prVC%でみると出来あがり20%以上が肺機能の限界線と考えられた。%VC×%FEV_{1.0}のグラフでみると正常胸郭の残っている胸成(—)群では限界線の下方にあって生存している症例がみられた。〔考案〕 慢性結核性膿胸の根治術としての胸部全摘出術は87%と高い治癒率を示し有効な手段であっ

た。しかし, 多量の出血(再開胸も含め)がみられ, 術直後の危険度が高い場合もあった。更に, 長期的にみると肺機能は, 術前値の2—3割術後値は低下していた。これらのことからみて, 出来上り肺機能としては%VC>40%, FEV_{1.0}/prVC%>20%が望ましく思われる。更に, 胸郭変形の少ない胸成(—)群の方が(+)群より, よりよい効率で呼吸が行なわれていると考えられた。〔結論〕 最近10年間に35例の胸膜肺全摘術を施行し, 87%の治癒率をえた。肺機能の術後値は術前値の20—30%の減少を認めることからこの点に考慮して対象を選ぶ必要がある。

B48. 慢性(有瘻性)膿胸に対する開窓術の経験

[°]山本恵一・龍村俊樹(富山医大1外), 塩谷謙二・吉野 武(国療富山病)

〔目的〕 慢性膿胸は終局的に外科治療によるほかはないが, 高齢かつpoor risk患者に対しては, 一次的根治(剥皮術および全摘など)の適用しがたいことも周知である。これに対し種々の緩和的治療術式が創案され, それらはいずれも治療期間の長いことが欠点であるが, 直死率を減少させる上で有効である。私どもは約10年来, 有瘻例11例に大開窓術を適用し, 治療効果の上でもみとむべき成績をおさめたので報告する。〔対象ならびに方法〕 最近10年間に, 私どもの両施設および関連病院での慢性膿胸外科症例50余例を取り扱ったが, その中に私どもの大開窓術を適用した有瘻例11例を経験した。私どもの術式ならびに術前, 後の処置の概略を述べると, まず膿膿膜腔の頭側および足側の2ヵ所に閉鎖式ドレナージ(アーガイル・ソラシックカテテルNo.24または28)を行なう。挿管を6ヵ月前後維持するとともに, 0.1—0.01%イソジン液1,000ml以上/日をもって持続点滴洗浄を行ない, 通常頭側ドレンより注入, 足側ドレンより排出せしめるようにする。随時理学的所見を吟味し, 必要に応じ気管支造影等を行なって, 気管支肺癰より薬液が流入しないよう両ド

レンの位置関係を設定する。灌流液に一般抗生物質を加えることは薬剤耐性を助長する上で好ましくなく、希釈イソジン液の使用が格段に有利であると考えている。このように長期間の洗浄を続けると気管支瘻も閉鎖に近い状態にまで至らしめる場合も経験している。流出ドレンよりの排液が浄化される状態になるのをまって、大開窓術（通常全膿胸の場合で、第Ⅶ、Ⅷ肋骨を背側胸肋関節部より、腹側旁胸骨線付近まで長く切除し、膿胸腔を開放状態とする。切除肋骨は、場合により1肋骨で充分の開窓を得る場合もある。開窓直後より性急に膿膜内面の壊死物質を搔爬することはせず、長綿布（単ガーゼ20枚ぐらいをつなぎ合わせてもよい）を充填してこれに吸収せしめ、1日2回程度これを引き出し交換することによってマイルドに胸壁内面の浄化につとめ、新鮮肉芽の形成を促すようにする。肉芽形成がすすみ、治癒傾向が明らかになるに従い、瘻孔からの漏気は減少し一層創内はきれいになってくる。かくして全膿胸の場合でも1年前後で概ね腔閉鎖に近い状態となり、在院の必要がなくなる場合が多い。私どもの11例は、他病死1例を除き、10例が生存中（9年6月～1年2月）である。〔考案ならびに結語〕高齢、且つ低肺機能患者で、大きい瘻を有し、気管内麻酔の適用にも問題のあるような症例でも、2条の膿膜腔内洗浄管による術前処置を充分に行なった上、大開窓術を加え、丹念な膿腔内浄化をはかることによって、長期間を要する欠点はあるが、一応満足すべき治癒をおさめることができる。特に、安全性の高い点が推奨される。

B49. 慢性膿胸再手術例の検討 °井村价雄（都立府中病呼吸器外）鈴木 光・松村寛三郎（同内）小野寺忠純（国療松戸病内）

〔目的〕慢性膿胸再手術例の原因を分析し手術成績の向上を計る目的で本研究を行なった。〔方法〕昭和49年から58年までの10年間で外科療法を行なった慢性膿胸48例のうち、初診時既に再手術であったものを含む再手術例13例を対象に、初回手術々式、再手術時の瘻及び菌所見、膿胸再発の有無、再手術の延回数と再手術までの期間などについて調べた。年齢は41～66

歳で平均58歳であった。全切例は含まれない。〔成績〕(1) 再手術例の初回手術々式は（内は3回以上再手術例）胸腔縮小手術5例（4例）、肺遊離術6例（2例）、Air-Plombage術2例（0）であった。(2) 初回再手術時の瘻は、有瘻11例、無瘻2例で、その内訳は細気管支瘻4例、気腫性囊胞穿孔3例（瘻閉鎖不成功1例）、不顕性瘻（肺胞瘻）4例、無瘻2例（膿胸再発1例、Air-Plombage術で腔壁壊死と創哆開1例）であった。(3) 初回再手術時に膿胸再発が7例で過半数を占め、7例中6例が有瘻であった。他の6例は膿胸非合併で5例が有瘻であった。(4) 初回再手術時の菌所見は、活動性肺結核治療中のものが8例（混合感染3例）、一般菌3例、菌陰性2例であった。(5) 13例の再手術延回数は24回で初回手術も含めて再手術までの期間と手術回数をみると、5ヵ月以内が19回、1年～1.5年が2回、3年8ヵ月1回、10～13年2回見られた。(6) 最終手術時の遺残腔所見は、有瘻7例、無瘻6例で、膿胸5例、非膿胸8例（慢性血漿性胸水1例）であった。有瘻例の内1例は上記瘻閉鎖不成功例を示す。(7) 再手術3回以上（最高4回2例を含む）の例が6例あり全体の約半数を占めた。最終手術時の遺残腔は膿胸5例、慢性血漿性胸水貯溜1例で、菌所見は結核菌0、一般菌3例、菌陰性3例であった。膿胸5例のうち2例、慢性血漿性胸水の1例が菌陰性であった。〔考案と結論〕再手術例はAir-Plombage例の腔壁壊死・哆開の1例と瘻閉鎖不成功の1例、計2例を除く11例、全体の8割強が遺残腔を生じている。腔は瘻の発生より生じたもの、腔があるため生じたものよりなるが、初回手術々式に遺残腔を生じない方式を慎重に適用することにより瘻の合併を防止でき、更に膿胸の発生を除去できることになる。初回手術々式でみるとAir-Plombage術後の再手術例が最も少ない。本手術は以後開胸部より瘻閉鎖困難なときは、瘻の直上を別に開き瘻閉鎖を行なうこと、また腔壁の石灰化部搔把で損傷した場合に開胸部を無理に閉じずに有茎筋補填で閉鎖することで1期治癒が得られている。再手術例で2回以上の胸腔縮小術を適応されたものの再手術は胸壁充填法（仮称）が有用であった。

細	菌
---	---

第2日（4月8日 月） 13:20～13:40 B会場

座長（兵庫医大） 田 村 俊 秀

B50. 結核菌およびネズミらい菌の分析電子顕微鏡による微小部元素分析 °福士主計・佐々木甚一（弘前大 細菌）

〔目的〕Ziehl-Neelsen法で染色したミコバクテリアには、一般に塩基性色素でメタクロマジーを示す異染顆粒が見られ、電子顕微鏡では電子密度の高い円形顆

粒が観察される。結核菌およびネズミらい菌を含む各種のミコバクテリアの菌体微小部分の構成元素を、分析用電子顕微鏡で定量的に分析して、ポリフォスフェイトを主体とするとされる本顆粒の本体を新しい手法で解析した。〔方法〕 *M. tuberculosis* 青山 B, BCG, *M. smegmatis* および *M. lepraemurium* ハワイ株 (阪大微研, 森電男博士より分与) を使用した。菌体微量懸濁液をソートン培地上に張ったコロジオン薄膜液上に滴下し, 2~7日間培養して, その小集落をコロジオン膜とともに銅製グリッドに載せ, 空気乾燥した。分析電子顕微鏡には日立 H-600/KEVEX-7000 エネルギー分散型 X 線分析装置を用いた。電子線不透過性顆粒 (以下顆粒と記す) の明瞭な菌体を選び, 顆粒中心部に微小な電子線スポットを照射して, その部分の元素から放射される X 線エネルギースペクトルの点分析を行ない, その直後にこの顆粒の外縁から 50nm へだてた細胞質部位も同様に分析, 定量した。更に, 線分析と面分析を加えて, 各菌体内の顆粒を構成する元素を分析比較した。〔成績〕 *M. tuberculosis*, BCG, *M. smegmatis* に共通して顆粒には P, K, Mg の順に含有量が多く, 特に P と K が多量であった。面分析で見ると, P は顆粒に集積したが, K は菌体に均一に分布する傾向が強かった。リン酸塩を添加しないソートン培地上で培養すると発育は極めて不良となり, 菌体内顆粒も細小で, P 量も著しく減少した。顆粒から 50nm 離れた細胞質部位では特に P 量に著しい差異が見られ, 顆粒と細胞質の比は, *M. tbc.* ではほぼ 20 : 1, BCG では 8 : 1 であった。*M. lepraemurium* の顆粒には, 他のミコバクテリアではまったく検出されない Ca が最も多量に検出され, P と K がこれに次いだ。〔考案〕 ミコバクテリアの顆粒は主として P と K を構成元素とするが, *M. lepraemurium* のように Ca を最大含有元素とする菌種のあることは興味深い事実である。Ca の意義について今後の検討を必要とする。〔結論〕 分析型電子顕微鏡で各種のミコバクテリア菌体内の電子線不透過性顆粒の構成元素を定量分析し, P 量が著しく多いことを確認したが, K 量も多かった。ネズミらい菌の顆粒では, 他のミコバクテリアでは検出されない Ca の量が最も多く, P 量がこれに次いだ。

B51. *M. bovis*, *M. tuberculosis* に特異な蛋白質 MPB64 について °永井 定 (大阪市大刀根山結研) M. Harboe (オスロー大リウマチ免疫研) M. E. Patarroyo (コロンビア大免疫研)

〔目的〕 BCG-Tokyo のソートン培地中に多量に分泌され, *M. bovis* に特異的な蛋白質 MPB70 および MPB80 については既に報告した (結核, 59 : 97, 1984)。

分泌される他の主な蛋白質のうち, MPB64 は, *M. bovis* のみならず *M. tuberculosis* によっても産生されるものであるが, その他のミコバクテリア菌種においてはみられないという特異性を持つ。この蛋白質の精製を行ない, 諸性質を検討した。〔方法・成績〕 BCG-Tokyo をソートン培地に培養後, その中に分泌された蛋白質を硫酸で濃縮, 次いで DEAE セファローズを用いて分画すると, MPB64 は MPB70, 80 よりやや高塩濃度で溶出される。これを更に MPB70 の精製法 (Infect. Immun., 31 : 1152, 1981) に準じて精製した。精製にあたり, 一定条件下の電気泳動において相対易動度 0.64 のバンドを示す蛋白質を追跡した。単一にまで精製した MPB64 の収量は, 培地中の分泌蛋白質量の約 0.1% であった。分子量は SDS 電気泳動法では 23,000, 等電点は約 5.0 であった。N 末端アミノ酸はアラニンであり, また 30 残基にわたるアミノ酸序列は, MPB70, 80 のそれとは全く異なる。乾燥死菌の油懸濁液により感作したモルモットにおける MPB64 を抗原とした遅延型皮膚反応は, BCG-Tokyo あるいは *M. tuberculosis* 感作のモルモットでは PPD に相当する活性を示したが, *M. intracellulare*, *M. kansasii* 感作では殆ど反応が起らなかった。ミコバクテリア菌種菌株による MPB64 の分泌量を, O'Farrell の二次元電気泳動法により調べると, BCG のうちでは Tokyo 株以外に, Moreau, Russia, Sweden 株でも産生がみられたが, Pasteur, Copenhagen, Tice, Glaxo の各株では認められず, また *M. bovis* Ravenel 株では産出があることから MPB70, 80 との関連が考えられた。しかし, *M. tuberculosis* H37 Rv, 青山 B 株では MPB70, 80 の産生がみられないのにもかかわらず MPB64 は多く産出された。*M. intracellulare*, *M. kansasii* では MPB64 は MPB70, 80 と同じく分泌されなかった。これらの特異性は, 兎抗 MPB64 血清を用いたラジオイムノアッセイ, 免疫電気泳動によっても検討し確認した。〔考察〕 MPB64 は, MPB70, 80 に比べて不安定であり, 不溶性になりやすく, また収量は培地中の分泌蛋白質量の約 0.1% にすぎず, MPB70 の 10%, MPB80 の 0.8% に比べてはるかに少ない。クマジーブルーに強く染まることから, 電気泳動ゲル上では他のスポットからの判別は比較的容易である。MPB64 の生理的意義は不明であるが, *M. bovis*, *M. tuberculosis* に限って分泌される特異性は興味深い。Lind (1960) の factor c に相当する蛋白質である可能性が大きい。〔結論〕 BCG-Tokyo のソートン培養濾液から, その中に分泌された主蛋白質の一つである MPB64 を精製単離した。MPB64 は *M. bovis*, *M. tuberculosis* によってのみ産生される特異性を有する。

細	菌
---	---

第2日 (4月8日 月) 13:40~14:10 B会場

座長 (国療中部病) 東 村 道 雄

B52. 好熱性抗酸菌 *Mycobacterium thermoresistible* のミコール酸組成と温度適応 °水野浄子・増井正幹(大阪市大細菌), 馬場恒子・楠瀬正道(同結研), 金田研司・矢野郁也(新潟大細菌)

〔目的〕 *Mycobacterium thermoresistible* は本来土壌中に棲息する菌種であるが、最近、人からも分離されている。我々は既に、種々の病原性および非病原性 *Mycobacteria* のミコール酸について、その生理的意義を明らかにする目的で、解析を行ない、また環境条件特に培養温度による変動を検討してきた。*Mycobacterium* およびその類縁菌中では、人型結核菌のように発育温度域が極めて狭く限局されたものと、*M. phlei* のように広範囲の温度条件下に適応して発育する菌種が存在する。これに対して元来好低温性の菌種と好熱性の菌種が存在し、それぞれの環境に適応して発育していると考えられる。*M. thermoresistible* は *Mycobacteria* の中最も高温領域で発育する菌種であるため、今回、そのミコール酸 subclass 組成および分子種組成について詳細な解析を行ない、また培養温度による変動を検討した。〔方法〕 *M. thermoresistible* はソートン培地での静置培養により培養した。20℃~50℃の範囲で培養してえられた菌体をアルカリ水解後、脂肪酸をメチルエステル化した。得られたメチルエステルを薄層プレートに展開し、分離した各ミコール酸 subclass を回収し、TMS 化後 GC-MS 分析を行なった。〔結果〕 *M. thermoresistible* のミコール酸は3つの subclass 成分に分かれ、 α -ミコール酸 (M_1) 短鎖の α' -ミコール酸 (M_1') およびケトミコール酸 (M_2) に相当する。培養温度の違いにより subclass の割合は変動し、低温では M_1 が増加、高温では M_1 は減少し、 M_2 が増加した。 M_1' は常に main の成分であるがあまり変化は認められなかった。各ミコール酸 subclass の GC-MS 分析を行なった結果、 M_1 は $C_{78,80,82}$ ダイエンが主成分であり、 C_{22} の α 側鎖を含んでいた。 M_1' は $C_{62,64,66}$ ・モノエンが主成分であった。 M_2 は $C_{80,82,84}$ で w-末端より19番目にケトン基を含むことが明らかになった。これらの分子種は温度により著しく変動し、 M_1 では高温で長鎖の $C_{82,84}$ が増加、短鎖の $C_{78,80}$ が減少し、低温では長鎖が減少、短鎖が増加した。 M_1' および M_2 ともまったく同様の傾向が認められ、高温では長鎖の分子種含量が増加し、低温では短鎖の分子種含量が増加した。〔考察〕 *M. thermoresistible* のミコール酸 subclass 組成および分子

種組成は培養温度により著しく変動した。subclass 間では、低温で不飽和度の高い M_1 ダイエンミコール酸が増加、高温では減少し不飽和度の変化により細胞壁の性質を調節していると考えられ、好低温性抗酸菌 *Gordona aurantiaca* でも同じ傾向が認められている。分子種組成は、 M_1 , M_1' , M_2 いずれの場合も、低温で短鎖の分子種が増加、高温では長鎖が増加し、炭素数の変動により調節し環境に適応していると考えられ、*M. phli* でも同様の炭素数の変動による調節が認められている。このように *M. thermoresistible* ではミコール酸の不飽和度と炭素数の変化という二重の調節が行なわれていることが明らかとなった。

B53. 好低温性抗酸菌 *Gordona aurantiaca* の新しいミコール酸含有糖脂質の構造と生理活性 °富安郁子(帝塚山短大, 大阪市大細菌), 矢野郁也(新潟大細菌) 東村道雄(国療中部病)

Gordona aurantiaca は、ヒトから分離される日和見病原性抗酸菌で、*Mycobacteria* に匹敵する強い抗酸性を有するが、ミコール酸組成は複雑で、低温環境における発育に有利な高度不飽和ミコール酸からなる点が特徴的である (Tomiya, I. and Yano, I., Eur. J. Biochem. 139 1984.)。本菌細胞壁の生理的特徴を更に明らかにする目的で、本菌脂質の構造解析を行ない、*Mycobacteria* や *Nocardia* の成分と比較したところ、これらの菌にはみられないトレハロースを構成成分とするミコール酸のポリエステルが存在することが明らかとなった。また、これらの糖脂質は特徴的なミコール酸組成をもっており、本菌の生理的環境適応に役立っているほか、card factor に類似するマウス肺肉芽腫形成能を有することを見出した。〔材料および方法〕 *Gordona aurantiaca* (*Rhodococcus aurantiacus*)、80003, 80005, 80009 及び 80010 の各菌株は、0.5% ペプトン、0.2% イーストエキスおよび 1% グルコースを含む液体培地 (pH7.2) に 30℃ 7 日間振とう培養し、得られた菌体から脂質を抽出した。ミコール酸含有糖脂質は、クロロホルム・メタノール・アセトン・酢酸 (90:10:6:1, V/V) を展開溶媒とする silicagel 薄層クロマトグラフィー (TLC) により分離し、得られた試料について赤外吸収スペクトル、水解生成物、メチルグリコシド及びミコール酸等についてガスクロマトグラフィー (GLC) および GC/MS を用いて検索した。またマウス肉芽腫形成能は ICR 系 ♂ (20g) を用いて調

べ、FIA 存在下, w/0/w ミセルとして尾静脈より注入, Lung および Spleen index (Organ weight $\times$ 100/Body weight) を算出して指標とした。〔結果と考察〕 *G. aurantiace* の4菌株(80003, 80005, 80009および80010)は、いずれも TLC 上, ミコール酸を構成成分とする少なくとも4つ以上の糖脂質スポットを含んでいる。Rf 値の高いものから GL-1, GL-2, GL-3および GL-4とすると, *Mycobacteria* の cord factor に一致する GL-3 および trehalose-monomycolate (GL-4) 以外は全く未知の糖脂質成分であり, 構成糖はいずれもトレハロースよりなるが, 特に GL-1および GL-2はいずれも3つ以上のミコール酸を含有する糖脂質であると推定された。また, ミコール酸組成は各脂質画分によって異なり, cell wall bound のものが最も不飽和度が高く, 次いで GL-2, GL-1, GL-3および GL-4の順に不飽和度が低くなっていた。また, 主成分は BL が C72:6, GL-2が C70:6, GL-1, GL-3 および GL-4 はいずれも C68:5または C70:5が主であり, 各糖脂質は特有のミコール酸組成を有していた。また, これらの糖脂質(100~300 μ g/匹)は, いずれも w/0/w ミセルでマウス尾静脈内に注入した場合, 1週間で肺および脾に著明な肉芽腫形成能を示した。

B54. マスクロマトグラフィーによる *Mycobacteria* の α -ミコール酸分子種組成の解析と chemotaxonomy 金田研司・矢野郁也(新潟大細菌) 水野浄子・富安郁子(大阪市大細菌)

抗酸菌細胞壁の最も特異的な成分であるミコール酸は, 抗酸菌細胞壁の物理化学的特徴(疎水性や抗酸性)に大きく寄与しているが, それらはまた, 菌種によってその構造が著しく異なっており, 極性基の違いによる subclass 組成はもとより, 同一 subclass 内でも炭素数の異なる多数の同族体からなり, 分子種レベルでは著しく多彩な成分からなる。従来 *Mycobacteria* のミコール酸は, 炭素数70から90に及ぶことから, GLC 分析は不可能とされてきたが, 今回我々は, α -ミコール酸メチルエステルの TMS 誘導体が高温で安定で, GC/MS を用いてマスクロマトグラムを行なうことにより, 各分子種を再現性よく定量することが可能となったので

報告する。〔方法〕人型結核菌を始めとする遅発育性抗酸菌は, Sauton 培地での静置培養により, また迅速発育性抗酸菌は PYG 培地での振とう培養により培養し, 得られた菌体をアルカリ水解後, メチル化した脂肪酸を Silicagel 薄層プレートに展開し, 分離した各ミコール酸 subclass を回収後, BSTFA-pyridine 中で TMS 化し, 得られた TMS 誘導体を GC/MS(日立 M-80B 型装置)に注入し, カラム温度320~340 $^{\circ}$ C, 加速電圧 3 kV, イオン化電圧20eV で測定した。マスクロマトグラムは, 各炭素数の diene ミコール酸の(M-15)イオンに相当する m/z についてデータ処理を行ない, ピーク面積から各分子種を定量した。〔結果と考察〕*Mycobacteria* のミコール酸 subclass 組成は, 各菌種により異なり, 極性度の異なる数種の成分からなる。そのうち α -ミコール酸は最も極性度が低く, いずれの *Mycobacteria* にも分布し, TLC 上でも, ほぼ同一の Rf 値を示すが, GC 分析を行なうとそれらは多数のピークに分離し, そのパターンは菌種により異なる。また, マスクロマトグラフィーを行なうことにより, 奇数酸が多く含まれる場合や GC 上ピークの分離が不十分な場合にも, 各ピーク面積を再現性よく定量することができた。この結果, 迅速発育菌中でも, *M. dierehnhoferi* のように C72:2 を中心とする短鎖のものを始め, *M. fortuitum*, *M. smegmatis* のように C76:2 を中心とするもの, 遅発育菌中ではヒト型菌, 牛型菌では炭素数80を超えるものが主体で, 平均炭素数は C70~82までの範囲に及び菌種に特徴的であった。また, 偶数・奇数酸の比率も異なり, *M. fortuitum* が主に偶数酸からなるのに対し, *M. chelonae* ではむしろ奇数酸が多かった。 α -unit についても, 人型菌・牛型菌は(B)イオンが C26:0, MAIS-complex やその他の遅発育菌及び一部の迅速発育菌では C24:0, また, 炭素数の短い *M. dierehnhoferi* 等では C22:0 というような明確な違いが認められた。以上のように *Mycobacteria* の α -ミコール酸分子種組成の解析は, GC, GC/MS およびマスクロマトグラフィーによって極めて精密かつ再現性よく行なうことができ, *Mycobacteria* の迅速同定に有用であることが明らかとなった。

細

菌 III

第2日 (4月8日 月) 14:10~14:40 B会場

座長 (島根医大) 斎藤 肇

B55. *M. avium* - *M. intracellulare* complex の α 抗原 °田坂博信・野村俊也・松尾吉恭(広島大細菌) 牧野正直(大阪大微研らい)

〔目的〕 α 抗原の特異抗原決定基の特異性に基づく遅

発育抗酸菌の血清学的同定の可能性を既命名菌株について検討したところ, *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae* および *M. szulgai* では α 抗原の特異抗原決定基の特異性は species specific であ

り、*M. avium*-*M. intracellulare* complex および *M. tuberculosis* complex では complex specific であったので、*M. avium*, *M. intracellulare* および *M. lepraemurium* に同定されている菌株の α 抗原について Ouchterlony 法によって、その異同性を明らかにする。〔方法〕抗 α 抗体は *M. avium* B29 株 (Schaefer's serotype 1), *M. intracellulare* ATCC 13950 株および ATCC 19583 株から精製した α 抗原をウサギに免疫して作製した。吸収抗 α 抗体は部分精製 α -*M. tuberculosis* 抗原液で吸収した。抗原液は遅育抗酸菌13菌種、209 株を小川培地上に培養したものから調整した。特異抗原決定基の検出は Ouchterlony 法によった。〔成績〕吸収抗 α -*M. avium* (A) および吸収抗 α -*M. intracellulare* (I) 抗体は、ともに *M. avium* 23株中21株および *M. intracellulare* 90株中86株との間に沈降線を形成したが、両菌種以外の11菌種、96菌株との間には沈降線の形成は認められなかった。抗 α -A および α -I 抗体をそれぞれ部分精製 α -I および α -A 抗原で相互に吸収した吸収抗体は、 α -A および α -I 抗原のいずれとの間にも、もはや沈降線の形成は認められなかった。*M. lepraemurium* 1株の抽出抗原液は吸収抗 α -A および吸収抗 α -I 抗体との間に沈降線を形成した。*M. intracellulare* 90株中3株 (ATCC 19583 株, ATCC 19076 株および P49株) は供試8種の吸収抗 α 抗体との間に沈降線の形成が認められなかった。その中の1株 (ATCC 19583 株) からの α 抗原を精製し、作製した吸収抗 α -ATCC 19583 は ATCC 19076 株および P49株との間に沈降線を形成しなかったが、*M. malmoense* 6株全例の抽出抗原液との間に沈降線を形成した。更に、広島大病院分離株 (松本株) との間にも沈降線を形成した。〔考察および結論〕Ouchterlony 法で検討する限りでは *M. avium* と *M. intracellulare* の α 抗原は同一のものと思われた。また、*M. lepraemurium* の α 抗原も同一のようであるが、この点については吸収抗 α -*M. lepraemurium* を用いて検討し結論を得たい。*M. intracellulare* に同定されている ATCC 19583 株は *M. malmoense* に属する菌株ではないかと思われるが、広島大分離株 (松本株) とともに、吸収抗 α -*M. malmoense* 抗体を用いて検討する予定である。

B56. 抗酸菌の活性酸素に対する感受性 斎藤肇・岡岡治明¹ (島根医大微生物・免疫), 山田義貴・地土井襄聖 (同皮膚)

〔目的〕 O_2^- 産生系である xanthine oxidase (XO)-acetaldehyde 系 (XOA 系) に Fe イオンおよび EDTA を共役させた殺菌系 (XOA-Fe-EDTA 系) に対する諸種抗酸菌の感受性を、一般細菌、真菌と比較検討する。

〔方法〕1) 供試菌: *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv 株, *Mycobacterium Kansaii* ATCC 12478 株, *Mycobacterium intracellulare* ATCC 13950 株, *Mycobacterium chelonae*, subsp. *abscessus*

ATCC19977 株, *Mycobacterium phlei* ATCC 11758 株, 一般細菌計4菌種(4株), 真菌計9菌種(11株)。

2) XOA-Fe-EDTA 系: 供試菌を $20\mu\text{g}/\text{ml} \times 0$, 10 mM acetaldehyde, 0.1mM FeSO_4 および 0.1mM EDTA 加38mM phosphate buffer (pH7.0) または、40mM acetate buffer (pH5.5) に浮遊させ ($5 \times 10^5/\text{ml}$), 37°C, 60分振盪培養後の生残菌数を計測。3) H_2O_2 の殺菌能: 供試菌を H_2O_2 (0~10mM) を含む 0.1 M phosphate buffer (pH7.0) に浮遊 ($5 \times 10^5/\text{ml}$) し, 37°C, 60分振盪培養後の生残菌数を計測。4) 活性酸素の定量: XOA 系並びに XOA-Fe-EDTA 系における O_2^- 生成は cytochrome C の還元を, H_2O_2 生成は horseradish peroxidase 存在下での phenol red の酸化を, また, $\cdot\text{OH}$ 生成はサリチル酸の水酸化を指標として測定。5) 菌の内因性 active oxygen scavengers の含有量の測定: 培養菌の超音波処理上清中の catalase を H_2O_2 の酸化で, Super-oxide dismutase (SOD) を XOA 系による cytochrome C の還元の阻害を指標として計測。〔成績〕1) 一般細菌は, XOA-Fe-EDTA 系 (pH5.5, 7.0) に対して高い感受性を示したが, *Mycobacterium* は菌種の別なく, 抵抗性であった。2) H_2O_2 に対し, *M. tuberculosis* は著しく抵抗性であったが, 一般細菌は程度の差こそあれ, 高感受性であった。3) XOA-Fe-EDTA 系で産生される $\cdot\text{OH}$ 量は, XOA 系で生成される O_2^- 及び H_2O_2 量に比べて, 著しく低く, 両者に stoichiometric な関係はみられなかった。4) いずれの菌も, XOA 系で産生される量の H_2O_2 によっては殺菌されなかった。5) *M. tuberculosis* では catalase および SOD の含有量が, *C. albicans* および一般細菌に比べて著しく少なかった。〔考察ならびに結論〕XOA-Fe-EDTA 系に対し, 一般細菌は高い感受性を示したにもかかわらず, *Mycobacterium* は一様に抵抗性であった。しかし, その内因性 active oxygen scavengers の含有量は著しく低く, 活性酸素に対する抵抗性と active oxygen scavengers との間に相関関係はないもののように思われた。従って, 抗酸菌の殺菌には, 活性酸素の直接作用以外のメカニズム, 例えば菌体蛋白のハロゲン化や脂肪酸とその酸化物などによる殺菌機構が重要な役割を演じている可能性が示唆された。

B57. 生化学性状による抗酸菌の簡易同定と型別 新井俊彦・小松貞男 (慶応大微生物), 青柳昭雄・永富鳳一 (国療東埼玉病)

〔目的〕現在, 臨床における抗酸菌の鑑別はナイアシン試験のみによって行なわれており, 非定型抗酸菌については殆ど鑑別が行なわれていない。これは, 多くの菌種の発育が遅く, 栄養要求性がきびしいために生化学性状検査が困難と考えられたためである。しかし, 発育が遅いことは必ずしも生化学性状に関与する酵素活性が低いことを意味しない。したがって, 感度が高

く、菌体を含む酵素だけで、菌の発育を必要とせずに性状を調べる系を導入すれば生化学性状検査は可能である。我々は、合成発色性基質を用いて各種抗酸菌の性状を調べ、菌種の同定および菌種内の菌株の生物型別を可能にしたので報告する。〔方法〕標準菌株の多くは予防衛生研究所結核病室より分与を受けた。結核菌および *M. intracellulare* の野外株は主に国療東埼玉病院、*M. kansasii* の野外株は主に国療東京病院から分与を受けた。その他の菌種の野外株はこれらの2院および千葉県衛生研究所から分与を受けたものである。合成発色性基質としては、9種のタンパク分解酵素、9種の糖分解酵素、ホスホジエステラーゼ、ホスホリパーゼおよびアルカリホスファターゼの基質を用いた。小川培地に発育した菌を滅菌蒸留水に浮遊し、それに基質溶液を加えて、37℃、4～6時間反応させ、反応を止めて発色させて生化学性状を判定した。〔成

績〕生化学性状はコード化してまとめた。その結果、調べた21菌種は殆どコードによって区別できることがわかった。また、同一コードになった異なる菌種の菌株も、最初の小川培地での検出時に Runyon の発色性および発育による分類によって区別されていれば鑑別可能であった。更に、結核菌や *M. intracellulare* などでは菌株によって生化学性状に若干の相違のある株の存在が確認された。〔考察〕臨床分離抗酸菌株は生化学性状によって1日以内に同定できることがわかった。また、同一菌種の菌株間の性状の相違は生物型別に利用でき、流行菌株の疫学調査に利用可能であると考えられる。〔結論〕合成発色性基質を用いることによって、小川培地に発育した菌株の生化学性状を1日以内に調べられることを示した。これによって、抗酸菌の同定、生物型別が可能であり、疫学調査にも利用できる。

肺 外 結 核

第2日（4月8日 月）14：40～15：20 B会場

座長（国療晴嵐荘病） 柳 内 登

B58. 国立療養所における腸・腹膜結核の実態と化学療法（国療化研第26次B研究報告）[○]海野雅澄・山本 暁・小西池穰一（国療近畿中央病）長沢誠司（国療東京病）桐本孝次（国立呉病）

〔目的および方法〕結核性疾患は化学療法の普及とともに、罹患率、死亡率において著明な減少を来した。肺外結核についても同様であり、もはや忘れられた存在になりつつある。そこで今回、国療化研では第26次B研究として、国療における肺外結核の実態と化学療法の現況につき、アンケート方式による過去5年間（昭和53年—57年）の入院患者に関する分析調査を行なった。このうち腸・腹膜結核に関する調査結果について報告する。〔成績〕（頻度）：全国の国療48施設の過去5年間の結核新入院患者のうち、腸・腹膜結核は91例（0.2%）であった。（年齢・性）：個人票調査で回収し得た39施設の腸・腹膜結核は66例であった。腸結核が男性33例、平均年齢43歳。女性15例、平均年齢52歳。腹膜結核が男性2例、平均年齢33歳、女性16例、平均年齢52歳。〔病状〕：腸結核では下痢、腹痛が頻度が高く、腹膜結核では腹部膨満感が多かった。〔診断〕：腸結核では開腹、組織診断を行なっている症例が13例（28%）、剖検で、組織診断のついでいる症例が1例（2%）、内視鏡を施行している症例が4例（8%）であった。また、活動性肺病変がなく、糞便中より結核菌を証明している症例が1例（2%）であった。腹膜結核では開腹、組織診断のついでいる症例が8例（44%）、

剖検で組織診断のついでいる症例が1例（6%）、腹腔鏡を施行している症例が1例（6%）であった。腹水中より結核菌を証明している症例が2例（11%）。その他の症例は、大腸造影を含む臨床症状および所見を参考に診断していた。〔治療〕：腸・腹膜結核ともに殆どの症例が、H.E.R.あるいはH.S.R.の強化療法を受けていた。平均投与期間は、腸結核が13ヵ月、腹膜結核が12ヵ月であった。悪化死亡例は、腸結核が9例（19%）、腹膜結核が2例（11%）であった。尚、外科療法施行群は、腸結核が13例（27%）、腹膜結核が8例（44%）。外科療法施行群と非施行群では、治療成績に関して明らかな差は認められなかった。次に肺結核非合併群は、腸結核が3例（6%）、腹膜結核が10例（56%）。肺結核合併群に比し、非合併群では悪化死亡例がなく全員予後良好であった。〔考案及び結論〕腸・腹膜結核は、H.R.を中心とした化学療法が行なわれ、その効果が認められている。しかし、いまだに腸結核で19%、腹膜結核で11%の悪化死亡例があることを考えると、その早期診断、化学療法の組合せ、期間の決定などに慎重に対処する必要があると痛感した。尚、胸部写真で活動性肺病変がなく、腸・腹膜結核の診断が困難な場合には、早期に内視鏡、更には開腹術を施行し、診断、治療を開始すべきと思われた。また、その他典型的な腸結核の1症例を呈示する。

A59. 泌尿器結核について（国療化研26次B研究報告）[○]佐々木ヨリ子・望月孝二（国療広島病）小西

池穰一（国療近畿中央病）・長沢誠司（国療東京病）
〔目的〕 肺外結核は減少しており、泌尿器結核においても忘れられようとしている。その実態を調査した。〔方法・対象〕 国療化研26次B研究として、昭和53年—57年に入院した肺外結核を対象としてアンケートによる実態調査が行なわれた。39施設の協力で82例の泌尿器結核の個人票によって検討した。男42例、女40例である。〔成績〕 年齢は各年齢層に見られるが、特に20～50歳代が多く57例あった。左右別では男性も女性も同じで26例ずつ両側 8 例、腎、尿路結核は10例である。発病より入院までの期間は3ヵ月以内が49例、6ヵ月から12ヵ月以上のものも21例あった。

結核の既往症は39例あり、その中肺結核および肋膜炎が多く26例、次いでカリエス8例、腎結核2例、淋巴腺、副睾丸、精巣結核などが1例ずつあった。肺結核合併は36例にあり、その中喀痰中の結核菌陽性は16例であった。発見の動機は、尿中の結核菌陽性が63例、腎盂造影による変化が56例、臨床症状が66例で、これらが組合わされていた。発見時の自覚症状は103件あり、その中頻尿、排尿痛の45件で最も多く、次いで血尿、膿尿が31件、上腹部痛、発熱、全身倦怠などの不定愁訴も26件あった。尿中の結核菌の陰性化は、陰性および不明を除いた55例の中、3ヵ月以内が50例と多く、4～6ヵ月かかったものも5例あった。化学療法は主として、RFP、INH、SMあるいはEBの併用例であった。化学療法と手術については、初回、継続治療が64例ありその中12例が手術をしている。再治療は12例で4例が手術をしている。入院化学療法期間は1年以内は58例、1年以上2年は18例である。化学療法による改善度は、著明および中等度が51例、軽度は14例、不変10例、悪化3例、腎不全による死亡が1例あった。〔結論〕 82例の泌尿器結核について検討した。

年齢30～50歳代が多かった。菌の陰性化は3ヵ月以内が多い。発見の動機は、臨床症状、尿中の結核菌、腎盂造影などの組合わせであった。手術は16例あった。入院化学療法期間は1年以内は58例、1年～2年は18例であった。

発病より治療開始までに6ヵ月～12ヵ月もかかったものが30%もあった。単純性膀胱炎として治療されているものも多い。泌尿器結核は現在鑑別疾患から忘れられる傾向がある。無菌尿があったら結核も疑って検査し、早期に発見、治療をすれば経過もよく少しでも手術が防げるのではないかと思う。

B60. 国立療養所における結核性髄膜炎、中枢神経系結核の実態と化学療法（国療化研第26次B研究報告） °小西池穰一・海野雅澄（国療近畿中央病）長沢誠司（国療東京病）

〔目的〕 結核性髄膜炎、中枢神経系結核（以下M・C-TBと略）の発病頻度は肺外結核の中では低い、臨床症状が重篤に傾き、死亡率も高い。国療化研では、国

療におけるM・C-TBの実態と化学療法の現況を分析調査し、適切な診断・治療のあり方を検討した。〔方法〕 国療48施設に過去5年間（昭和53—57年）に入院した肺外結核患者について、アンケート方式による実態調査を行なった。このうち、国療39施設の協力のもとに得られた個人票について、診断方法、臨床症状、治療方式、期間、成績および予後に関する分析・検討を行なった。〔成績〕 5ヵ年間に国療48施設へ入院した肺外結核患者1,313例はこの間に入院した全結核新入院患者3.1%にあたり、M・C-TBは34例にすぎなかった。また、個人票調査による肺外結核患者は741例で、M・C-TBは29例（3.9%）であった。性・年齢は男性21例、女性8例、平均年齢は32.5歳（1-68歳）で、疾患の内訳は結核性髄膜炎25例、脳内結核腫3例、脊髄結核腫1例に大別された。診断方法は髄液検査では、19例のうち16例（84.9%）に結核菌を証明し、脳CTにより2例が診断された。臨床症状は多彩な神経・精神症状が全例に認められた。化学療法はH・Rを主軸とする療法が全例に実施されていた。H・Rの平均化療期間は10.6ヵ月（1-48ヵ月）で、全平均化療期間は15.3ヵ月（1-52ヵ月）に及んでいた。この中で、化学療法のための21例は全平均化療期間（H・R平均加療期間）11.4ヵ月（10.0ヵ月）、化学療法＋副腎皮質ホルモンの併用の5例は13.6ヵ月（13.6ヵ月）、化学療法＋外科的療法の2例は11.0ヵ月（11.0ヵ月）、化学療法＋副腎皮質ホルモン＋外科療法の1例は25ヵ月（6ヵ月）であったが、治療期間上、各グループ差は認められなかった。全例の治療効果は著明改善10例、中等度改善5例、軽度改善2例、増悪2例、死亡10例であった。死亡例の多いことが注目されたが、直接死因はM・C-TBによるもの8例、窒息死（吐血）1例、sepsis（尿路感染）によるもの1例であった。〔考案〕 結語； 国療における今回のアンケート調査から、M・C-TBは臨床症状が多彩で重症化しやすいため、増悪・死亡例が少なくないので、初期に他疾患との鑑別診断と早期化療が必要である。化学療法はH・Rを主軸とした強化療法が標準化しており、平均化療期間は15.3ヵ月（H・R10.6ヵ月）であった。また、化学療法と副腎皮質ホルモンまたは外科的療法との併用も適応例では有効な結果が得られた。

B61. 国立療養所における骨関節結核治療の現況 °百町国彦（国療札幌南病）小西池穰一（国療近畿中央病）鎌田 進（国療広島病）

〔目的〕 骨関節結核患者の発生は著明に減少した。しかし、往時に比べ稀な疾患になったために、逆に診断の遅れや不適切治療による不幸な症例も少なくな、また、患者の高齢化に伴う各種合併症の問題など、その治療管理が難しくなっている。一方、従来本疾患に対し、1.5～2.5年の化療が行なわれてきたが、RFPやEBの登場に伴い、その期間を大幅に短縮できる症例も

ある。以上の背景を考慮し、本症に対する治療の現状を調査し、報告する。〔方法〕第26次国療化研B研究の実態調査（昭和53—57年）で回答が得られた、全国36施設の307例（脊椎カリエス187例、その他の骨関節結核120例）を対象とし、以下の結果を得た。〔結果〕1. 化療開始時年齢は2~84歳で、50代に peak があり、平均49.5歳であったが、一方、発症時年齢は平均44.5歳で、両者間に5年の差を認めた。2. 性別では、男151例、女156例で、ほぼ同率であった。3. 脊椎罹患部位は、記載のあった181例中、頸椎2%、胸椎29%、胸腰椎12%、腰椎52%、腰仙椎6%、仙椎0.6%、そして胸腰仙椎1.1%であった。なお Pott 麻痺20%、膿瘍12%、そして瘻孔13%の合併を認めた。骨関節120例、133部位では、股関節29%、膝関節20%、胸囲13%、仙腸関節9.2%、足関節8.3%、手関節7.5%、胸骨6.7%、肘関節5%、その他10%であった。4. 発症から化療開始までの期間は、305例中、3ヵ月以内36%、4~6ヵ月13%、7~12ヵ月19%で、計68%が1年以内であったが、3年を超えるものが21%認められた。5.

入院期間は、調査時入院中、転医、そして死亡を除く232例中、5ヵ月以内29%、6~7ヵ月18%、8~12ヵ月25%で、1年以内は計71%、一方、3年を超えるものは5.6%であった。なお、手術は、脊椎で52%、骨関節で70%に行なわれていた。6. 当初6ヵ月の化療内容は、297例中計22方式が行なわれていたが、主なものは、RFP, INH, EB の37%と、RFP, SM, INH の35%であり、SM, PAS, INH は3%のみであった。7. 化療期間を確認できた166例中、6ヵ月以内3.6%、7~9ヵ月、4.8%、10~12ヵ月25%で、1年以内は計34%、一方、3年以上が8.4%認められた。8. 薬剤の中止~変更を要したものが、289例中33%あり、副作用によるものは19%であった。9. 合併症として、活動性肺結核107例(35%)、瘻孔59例(19%)、腎結核18例、高血圧18例、DM10例、RA 8例、片麻痺8例、気管支拡張症7例、難聴6例、呼吸不全5例、脳脊髄膜炎4例、そして死亡14例など、計417件の合併症を認めた。以上について、いささかの考察を加える。

特 殊 な 肺 結 核

第2日（4月8日 月）15:20~15:50 B会場

座長（国療南九州病） 乗 松 克 政

B62. 長期間の特異な食生活により発症したと思われるやせ、脚気、肺結核の1例 °佐藤雅司・塩谷直久・石橋純子・吉川雅則・三上理一郎（奈良医大2内）

〔症例〕48歳、男性。〔主訴〕全身倦怠感、発熱。〔家族歴〕やせ、結核ともになし。〔既往歴〕27歳時、ノイローゼにて6ヵ月入院。ツ反陽転時期不明。〔現病歴・生活歴〕32歳時より母との二人暮らしであったが、食事摂取は不規則で、食事内容は偏りが多く、肉、野菜類は殆ど食べなかった。38歳時に栄養失調にて入院したことがある。その後も家庭での食習慣に変化なく、6年前(42歳時)、手足シビレ感、全身倦怠感のため1ヵ月入院。原因不明のまま退院となったが、手足のシビレ感はその後も持続した。昭和59年5月より乾性咳嗽出現、更に全身倦怠感、食欲不振が強度となり、やせが進行した。8月中旬胸部X線異常陰影を指摘され、また悪寒、発熱出現。以後殆ど寝たきりの状態となり、9月4日当科初診。この間、体重減少は3ヵ月間で推定10kg。〔現症〕155cm, 33kg（比体重、-33%）皮膚乾燥 Triceps Skin Fold 2.5mm 体温37.6℃脈拍120整 眼瞼結膜貧血なし、左上胸部に crackle 聴取、両側 glove and stocking 型のシビレ感、口唇周囲

にシビレ感。振動覚減弱 PTR 消失 ATR 減弱 胸部X線所見。II₂ (学会分類) (検査所見) RBC 348万 WBC 6900 BSR 38/hr CRP 3+ ChE 0.35 HDL chol 34 Na 126 K 4.3 cl 89 T.P. 6.1 (Alb 53.4 d₁ 4.8 α₂ 11.4 β 18.8 γ 11.7) IgA 931 IgG 984.8 IgM 35.2 IgE 15.3 Fe 41 TIBC 248 胃液・喀痰より結核菌 G II PPD(+) DNCB(-) VB₁ 6ng/ml (20~50ng/ml) (経過) 入院後、発熱、頻脈が持続したが、抗結核剤(SM 0.5 INH 0.4 RFP 0.3)投与後、2日目より解熱、頻脈の改善をみた。また、経口、経静脈的なVB₁投与により、口唇のシビレ感消失、四肢のシビレ感の減弱がみられた。しかし、腱反射減弱~消失は持続し体重も2ヵ月間で殆ど増加はない。〔考察〕やせと結核の間には強い相関があることが知られ、やせ、結核の発症要因には不規則な食生活、過重な労働による疲労の蓄積等の生活要因が大きく関与している。一方、脚気は戦前我国においては、主食の白米に起因して多数の症例がみられたが最近では殆どみられない。しかし、偏った食生活では十分に発症しうるといえる。本症例は特異な食生活の中で栄養失調にて強度のやせとなり入院し、一旦改善したが、その後も食生活習慣の改善をみ

ないために脚気に罹患し症状の持続・増悪の中で、更に免疫態が低下し肺結核の発症に至ったと思われる。本例は初感染時期は不明であるが、既感染発病と考えられる。〔結語〕長期間の特異な食生活により、今日では極めて稀な脚気が発症し、引き続いて高度のやせとともに肺結核の発症をみた極めて特殊な症例を報告した。

B63. 多発結節状陰影を伴い、転移性肺癌が疑われた肺結核症の1例 °力丸 徹・矢野敬文・古賀英二・市川洋一郎・加地正郎（久留米大1内）

症例は31歳、女性。〔主訴〕胸部異常陰影。〔既往歴〕22歳時甲状腺機能亢進症にて手術。〔家族歴〕叔父が肺結核、祖父母が癌で死亡。〔現病歴〕昭和58年12月、妊娠3ヵ月検診にて胸部の多発結節状陰影を指摘。翌年1月、多発結節状陰影が増加したため、同月23日久留米大学産婦人科入院。転移性肺癌が疑われ消化器、泌尿器、咽喉頭、甲状腺等の検索を行なうも特に異常は認めず。絨毛癌の可能性も否定できないため2月17日、人工妊娠中絶を行なう。術後HCG正常域まで低下し、絨毛癌は否定的となるも胸部異常陰影改善せず、3月5日精査目的で当大学第1内科転科となる。入院時咳嗽、喀痰認めず。頸部に手術痕。WBC 5800 st 7 seg 41 Eo3B0 Ly45Mo4 血沈1mm2/1h 8mm/2h CRP(±) ツ反20×11mm CEA 1.4ng/ml 胸写で右肺S₁S₃S₄S₅左肺S₁₊₂S₃S₄に5mm -15mmの一部空洞を伴う結節陰影を認める。3月7日開胸肺生検を行ない、左S₂より表面に露出していた白色結節2個採取。病理所見では散在性にLanghans巨細胞を伴う類上皮細胞結節であった。肺結核を疑いSM, INH, RFPによる治療を開始。6週間後には胸部レ線上也結節の縮小、消失を認め4月23日退院となった。以上妊娠合併時多発結節状陰影を来し、炎症反応が乏しく転移性肺癌を強く疑った症例において、開胸肺生検にて肺結核と診断した1例を報告する。

B64. 糖尿病合併重症肺結核・胸膜炎-抗結核剤、インスリン療法にかかわらず弛熱持続し、ステロイド投与により漸く解熱改善をみた1例— °吉川雅

子・堅田 均・成田亘啓・三上理一郎（奈良医大2内）

〔症例〕53歳、男性。〔主訴〕全身倦怠感・微熱。〔既往歴・家族歴〕特記すべきことなし。〔喫煙歴〕1日10本×28年。〔飲酒歴〕1日5合×27年。〔現病歴〕38歳より建設会社を経営していたが、昭和57年9月、多額の負債を負って倒産し、多忙で不規則な食生活が続いていた。昭和58年1月頃より、全身倦怠感、口渇、多尿が出現した。同年7月より視力低下に気付く、昭和59年3月頃より咳嗽・喀痰・労作時呼吸困難・手足のしびれ感が出現した。視力が次第に低下するため、同年5月、当院眼科受診し、糖尿病性網膜症、白内障の診断を受け、当科紹介される。6月初旬より微熱が続き、6月18日入院となる。〔入院時所見および経過〕入院時より38℃の発熱を認め、胸部では、左下肺野に湿性ラ音を聴取した。胸部X線では、左全肺野・右上肺野の浸潤影・左胸水貯留影を認め、喀痰よりガフキー7号(培養陽性、*M. tuberculosis*, 薬剤耐性なし)が検出された。また、空腹時血糖165mg/dl, Insulinogenic index 0.001であり、糖尿病合併肺結核・胸膜炎(bI₃pl)の診断で、インスリン療法、抗結核剤(SM, INH, RFP)で治療を開始した。しかし、発熱が続き、右肺野浸潤影の増大を認めたため、7月24日よりEBを追加した。一方、聴力低下のため、8月7日よりSMは中止した。この頃から、39℃の高熱が連日続き、全身倦怠・食欲不振を認めたため、8月15日よりプレドニゾン30mg内服を開始した。投与3日目から解熱を認め、全身状態の改善をみたため、ステロイドを漸減し、10月23日に中止した。この間、全身倦怠感・喀痰・咳嗽は改善し、9月5日より、喀痰の結核菌は塗抹陽性培養陰性が続いている。視力低下のため11月13日にEBを中止し、INH・RFPの二者で経過観察を続けている。〔要約〕心労・過労と不規則な食生活による糖尿病の悪化とともに、肺結核・胸膜炎が発病し、病変が広範且つ難治性となり、ステロイドの併用で病状の好転をみた重症肺結核の1例である。

病 態 ・ 予 後

第2日（4月8日 月）15:50~16:20 B会場

座長（国療東名古屋病） 三 輪 太 郎

B65. 結核後遺症による慢性呼吸不全例の在宅酸素療法について °町田和子・川辺芳子・長山直弘・大塚義郎・芳賀敏彦（国療東京病）

〔目的〕本邦では、依然として結核後遺症は慢性呼吸

不全の主要な原因の一つである。一方、長期酸素療法は、慢性呼吸不全の管理上重要な役割を占めるが、欧米では専ら在宅酸素療法(HOT)でなされるのに対し、本邦では高々23%でHOTを行なっているに過ぎない。

しかし、今後は公的補助の拡大、酸素濃縮器の普及等と相俟ってHOT例は増加すると思われる。そこで私達は、当院の結核後遺症による慢性呼吸不全例のHOTの現状を検討し、今後の治療に役立てることにした。〔方法〕対象は、1982年以降の結核後遺症でHOTを行なっている39例（男32，女7例）である。検討を行なったのは、HOT開始時の肺機能と動脈血ガス所見、肺性心や多血症の有無、酸素療法的手段と吸入時間、HOT開始による入院回数および急性増悪回数の変化、HOT開始後の入院理由、予後、死亡原因などであった。また、新たにHOTを開始する人については、住居、家族、本人のADL、酸素器具の取り扱い等を含んだチェックリストを作成し、且つ退院時に本人に、使用する酸素流量と吸入時間、急性増悪の目安となる症状と連絡先、酸素器具取り扱い上の注意を書いた紙を手渡した。更に、病院近在の若干名については、実際の実施状況を知るため家庭訪問を行なった。〔成績〕HOT開始年齢は、55歳、呼吸不全発症後の期間は83ヵ月、HOT開始後の期間は27ヵ月、うち在宅期間は21ヵ月だった。HOT開始時の肺機能は、VC 1,047ml、%VC 32%、FEV₁ 640ml、1秒率70%と著明な拘束性障害を示し、動脈血ガスではPaO₂ 57 torr、PaCO₂ 52 torrだった。臨床的肺性心は34例、続発性多血症は、12例にみられた。酸素吸入時間を、4時間以下、6～12時間、15時間以上と3群に分けると、吸入時間の長い例ではPaO₂が低く、PaCO₂は高かった。酸素流量は、0.3l/分以下12例、0.5l/分以下30例であった。膜型酸素濃縮器は3例で使用した。吸収時間別の入院回数、急性増悪回数は、HOT前後で変わらなかった。HOT後29例68回が入院し、気道感染（含肺炎）が入院理由として最も多く、心不全が次いだ。感染および心不全のコントロールの重要性を示すものであった。死因は悪性腫瘍1，呼吸不全2であった。17例が何からの自己負担があり、一人ぐらしは3例にすぎず、1年以上のHOTの可能だったのは17例であったが、この中には長時間使用例が多く含まれた。〔考案および結論〕HOTの今後の問題点としては、酸素療法の経費の問題、患者のADL拡大の問題、一住居や携帯用酸素の問題、急性増悪の予防と早期治療の問題、患者教育と急性増悪時の医療機関の受入体制の問題がある。これらの問題点について更に検討を進めたい。

B66. 至適運動量についての一考察 °杉田博宣・藤原孝之・渡辺敏恵・和田雅子・片桐史郎・高瀬 昭（結核予防会結研附属病）

〔目的〕 陳旧性肺結核症に基づく呼吸不全の患者が労作のしすぎのため急性増悪することがあり、至適運動量を知り行動することで増悪を防ぐこと、また至適運動量を負荷することで体力の維持、向上につとめることは呼吸管理上重要なことと思われる。今回次の3点に関して考察を加えた。i) 運動能力の自己および客

観的判断の差異。ii) 呼吸器疾患をもつ患者の最大酸素消費量をそれに至らない運動量で推定することの可能性。iii) 患者の病態にあわせた定常負荷装置の開発。〔方法〕 対象は陳旧性肺結核症10名、慢性閉塞性肺疾患29名。i) American Heart Associationの日常労作のエネルギー代謝表に基づき患者に運動能力の自己判断をしてもらい、一定量の運動を負荷しMETS値でもって客観的判定をし、その差を検討した。ii) 心拍数、METS値を各運動量毎にプロットし作図法で情報をえようとところみた。iii) 理学療法室、藤原等が日本電機三栄KKと共同試作を試みた。〔成績〕 i) ii) 症例数が少なく判定、推定が困難であった。iii) エアロビクスプロセッサ391とトレッドミルの間にコンパレーターをおき、被検者の病態の変化に応じてスピード、角度を自動制御し定常負荷が可能となった。〔考案〕 体力の維持、向上のために、健康な成人に対する平均負荷強度は最大酸素消費量の70～80%といわれているが、呼吸器疾患をもつ患者の個々の至適運動量の測定はいまだ充分になされていない。前記の目的のために検索を試みたが推定が困難で、いまだ開発した定常負荷装置と結びつけることができていない。〔結論〕 1) 呼吸器疾患をもつ患者の至適運動量について検討を試みた。2) 定常負荷装置を開発した。

B67. 肺結核症における²⁰¹Tl心筋シンチグラフィーの検討 °神林隆幸・平山二郎・藤井忠重・望月一郎・半田健次郎・草間昌三（信州大1内）

〔目的〕 肺結核症は近年減少傾向にあるが、慢性肺性心の基礎疾患として重要な地位を占めている。演者らは、肺結核症に²⁰¹Tl心筋シンチグラフィーを施行し、定量的方法によりその右室負荷の評価を行なうとともに、²⁰¹Tlの肺集積より、活動性の評価も行ない、本法の意義を検討した。〔方法〕 対象は76名の肺結核症患者で、男56名、女19名であった。心筋シンチグラフィーは、仰臥位で²⁰¹Tl 2～3mCiをボーラスとして静脈内へ注入し、動画像および左前斜位30°・60°、左側面、前面などの静画像を収録した。動画像から総投与量を求め、それに対する右室自由壁の摂取量の比を²⁰¹Tl右室摂取率とし、定量的評価に用いた。また、これも参考にして視覚的に右室描出度を次の4段階に分類した。(一)：右室自由壁が全く描出されない群。(1+)：右室自由壁が軽度描出されるが、周辺健常肺野との区別が明瞭でない群。(2+)：右室壁が明瞭に描出されるが左室壁よりは弱く、かつ、右室腔が明らかな群。(3+)：右室壁が左室壁と同等もしくはより高度に描出される群。(2+)以上を右室描出陽性とした。²⁰¹Tl摂取率および視覚的描出度と、各種臨床所見、即ち、学研分類や学会分類による病型、心電図・胸部X線所見、肺機能検査、肺血流シンチグラフィー、などとの関係を検討した。〔結果〕 i) ²⁰¹Tl右室摂取率は、0.5～3.1で平均1.06±0.5であった。右室肥大の存在を強く疑わせ

る摂取率1.2以上の症例は8例であった。右室描出度では、(一)6名・(1+)42名・(2+)24名・(3+)4名であった。(2+)以上は28/76(36.8%)で、肺気腫23/28(82.1%)、硅肺14/17(82.4%)、びまん性汎細気管支炎13/13(100%)、胸膜肝臓・胸郭変形38/44(86.4%)、などに比し低率であった。ii) 病型との関係では、広範な病巣を有する例、肺気腫・胸膜肝臓・癒着・胸郭変形・硅肺などを伴う例で右室描出度が高度の傾向であった。iii) 心電図所見との比較では、右室負荷所見が明らかに陽性な例で高度に描出されるが、陰性例でも明瞭に描出される例が少なくなかった。肺機能検査では、特に%肺活量の低い例に描出が高度のものがみら

れた。iv) 肺血流シンチグラフィーとの関係では、血流障害の高度な例で描出度が強い傾向であるが、比較的障害が軽度な例で明瞭な右室集積を認めるものもあった。v) ^{201}Tl の病巣部への集積は、肺癌に比し低率ではあるが、本症でも高率に認め、高度な集積を示す例も多く、特に胸膜肝臓・胸郭変形例、重症混合型などで、X線的に活動性の診断が困難な病巣の検出に有用であった。〔結論〕 ^{201}Tl 心筋シンチグラフィーは、肺結核症において、右室負荷の評価法として、また、病巣の検出および活動性の推定の方法として有用と考えられた。

サルコイドーシス

第2日(4月8日 月) 16:20~16:50 B会場

座長 (結核予防会結研) 河 端 義 則

B68. サルコイドーシスの肺機能 °白石晃一郎・中川 潤・今野 淳(東北大抗研内)

〔目的〕サルコイドーシスの肺機能所見を明確にすることを目的として過去約20年間に当施設で肺機能検査を行なった肺サルコイドーシス患者約100名について分析を行なった。〔方法〕肺活量はBaldwin, 残気率は当施設で作製した式, 残気量・全肺容量はこれとBaldwinの式とを組合せて標準値を求め百分率として表現した。DLcoはCotesの式, Flow Volumeの諸量はCherneckの式によった。レ線所見より、肺野に病変を認めるのか否かによりI, II型に分類した。年齢は17歳以上のものを選んだ。以上の条件によって得られた成績に対し、主成分分析を試みた。〔成績〕肺機能検査成績のI, II型の比較ではDLcoはI, II型とも約80%で有意差なく、Flow Volumeの諸計測値は、II型においてやや高値であったが、有意差ではなかった。主成分分析の結果、固有値1以上の成分として1) 肺の大きさ 2) 呼出の速さ 3) 拡散 4) 実態は明らかではないが、残気量の減少を来す因子が分離された。II型はI型に比べ、2)および4)に差を来していた。〔考案〕サルコイドーシスの主成分分析の結果からその病態は4つの因子によって説明できることが知られた。各主成分の寄与率はそれほど差はないが、呼出の速さの因子が最も大きいことが、早期の変化としては注目された。I, II型間の肺機能検査成績の差は病期のStageが、従来の報告と異なるためと思われる。〔結論〕サルコイドーシスの肺機能検査成績に対し、主成分分析を試み、病態が4個の因子でほぼ説明可能であることを知った。

B69. サルコイドーシスの臨床的検討 °三間孝雄, 山本 保(新潟市民病内)

〔目的〕サルコイドーシス(サ症)の胸部X線分類の問題点や難治例などを臨床的に明らかにする。〔方法〕サ症の自験37例(男性12例, 女性25例, 年齢17歳~68歳, 経過観察期間0.5~10.5年)を対象とする。これらの例を、従来の胸部X線分類の0~III期に加えて、胸郭外他臓器病変の無い例(A群)と有る例(B群)に亜分類して、臨床的、X線的、病理的に比較検討する。〔成績〕1. 症例は、0A群0例, 0B群3例, I A群3例, I B群18例, II A群4例, II B群9例, III A・B群0例に分類された。胸部X線像上は、両側肺門リンパ節腫脹(BHL)のみでも、既に他臓器病変の存在する例(B群)が多い。2. 経気管支肺生検(TBLB)の肉芽腫陽性率は、0B群2例中2例(100%), I A群1例中0例(0%), I B群12例中4例(33%), II A群4例中4例(100%), II B群9例中8例(89%)とII期群に高率であるが、0, I期他臓器病変のある例(B群)でも43%の陽性率を示した。3. 前斜角筋リンパ節生検(SNB)陽性率は、0B群0%, I A群100%, I B群64%, II A群100%, II B群78%と、胸郭外他臓器病変例(B群)よりも、胸郭内病変例(A群)に陽性率が高くみられた。4. 眼病変陽性率は、0B群100%, I B群83%, II B群56%と、B群の77%に認められたが、胸部X線分類0~II期とは関連しない。5. II期群の胸部X線像の肺野所見。II A群は、4例ともびまん性小粒状影がみられ、1例の上肺野には、肺泡性パターンを認めた。II B例では、中下肺野の斑状影3例、びまん性小粒状影5例、網状影1例を認めた。6. 難

治例・死亡例。2年間以上ステロイド療法を要した例は、II A 例1例、II B 群3例で、肺野病変と中枢神経病変の再燃がその理由である。高年女性の1例が、化膿性脊椎炎と後腹膜膿瘍の合併で死亡している。〔結論〕 1. サ症のいわゆる胸部 X 線病期分類は、病変の全身的拡がり病期とは一致しない。I, II 期の相違は、病因刺激の強さと反応性の強弱による病変分布密度の相違である可能性が示唆される。 2. 難治例は、II 期に多く、治療・予後推測的には、胸部 X 線分類は有用である。難治理由は、肺野病変・中枢神経病変の再燃が主がある。 3. サ症の初発病変は、胸部 X 線像上は明らかではないが、びまん性小粒状影を示す例には、他臓器病変を示さない例もあり、このような症例の発症機序を再検討する必要がある。

B70. 正常家兎肺とアジュバント肺炎肺におけるアンギオテンシン転換酵素の組織学的局在

吉松哲之 (国療西別府病内), 鬼塚 徹・青木隆幸・水城まきみ・安部康治・津田富康・岡嶋 透 (大分医大 3 内)

〔目的〕 アンギオテンシン転換酵素 (ACE) は、サルコイドーシスやその他の肉芽腫性疾患で血清値の上昇が報告されている。血清 ACE の由来については、肉芽腫や血管内皮細胞に起源を求める報告が多く、我々も ACE substrate Film technique を用いて、組織学的に ACE 活性が、サルコイドリンパ節の病巣肉芽腫に認められたことを報告してきた。今回は実験的肉芽腫肺の組織 ACE 活性の局在と経時的变化と正常肺組織との相違について検討を試みたので報告する。〔方法〕 実験材料正常肺組織は無処置の家兎 3 羽を屠殺、肺を摘出し生食 90 ml で気管支洗浄を 3 回行ない、右肺は凍結保存、左肺はホルマリン固定として得た。Freund's complete adjuvant 1.0 ml 静注によって誘導した。アジュバント肺炎は 2 週目と 4 週目に各々 3 羽ずつ屠殺し、正常家兎と同様の手順で、気管支洗浄液と肺組織を採取した。肺胞

マクロファージの採取は洗浄液を 1500 p.m で 15 分間遠心し、生食回収し細胞浮遊液とした。実験方法、前述の方法で得た。肺組織と細胞浮遊液を ACE substrate film 土にのせ ACE 活性を検討した。ACE substrate film の作製法と操作法については前回報告した手法に従った。ACE inhibitor test は、阻害剤カプトプリルを加えて、ACE substrate film 法と同様の手順を踏んで行なった。一般組織学的検査も HE 染色標本を作り検討した。〔結果〕 正常家兎肺では、ACE substrate film 上で、細気管支壁の Bronchus associated lymphoid tissue (BALT) に強い活性が認められ、BALT の lymphoepithelium の部位にも活性がみられた。肺胞壁や細小動静脈周囲には ACE 活性は認められなかった。アジュバント肺炎肺組織では H & E 染色で多数の類上皮細胞肉芽腫が助膜直下、気管支や細静脈の周囲に著明にみられ、肉芽腫自体が大結節を形成する形で融合を示していた。しかし、中心壊死はみられなかった。ACE substrate film で検討すると、2 週目と 4 週目の組織で差異がみられた。2 週間目では肉芽腫の部位に染色性低下があり、ACE 活性が示されたが肺胞壁には ACE 活性は認められなかった。一方、4 週目の肺では肉芽腫の類上皮細胞に強い ACE 活性が認められるとともに肉芽腫に近い肺胞の内面にそっても、消化空泡が認められた。更に、肉芽腫に近い小動脈にも消化領域をみることができた。細胞マクロファージの検索では、正常家兎肺と、アジュバント肺炎肺とで比較すると、数量的にはアジュバント肺炎で 4~10 倍の総数の増加があった。肺胞マクロファージを ACE substrate film で調べると正常の肺胞マクロファージには ACE 活性は認められないか軽微な程度であった。しかし、アジュバント肺炎肺の肺胞マクロファージでは 2 週目、4 週目とも、ACE 活性の増強が認められた。