

第61回総会シンポジウム

結核とその対策にみられる地域格差とその解決法

座長 青木正和 (結核予防会結核研究所)

受付 昭和61年8月25日

61st Annual Meeting Symposium

THE DIFFERENCE OF TUBERCULOSIS SITUATION AND THAT OF ACHIEVEMENT
OF CONTROL PROGRAMME BY AREA, AND THE MEANS OF ITS SOLUTION

Chairman : Masakazu AOKI*

Symposists ;

1. Difference of tuberculosis incidence by area among employees, and the means of its solution : Kenichi MOTOOKA, University of Fukuoka, Faculty of Medicine.

2. Analysis of the difference of tuberculosis by area in Osaka Prefecture : Shizuo OKADA, Osaka Prefectural Branch, J. A. T. A.

3. Change in the difference of tuberculosis mortality by area and its factorial analysis : Masako OHMORI, Research Institute of Tuberculosis, J. A. T. A.

4. Difference in tuberculosis and achievement of control measures by area : Tsuyoshi KINJYO, Department of Health and Environment, Okinawa Prefecture.

Advisor ; How to think the difference of tuberculosis by area ? : Toru MORI, Research Institute of Tuberculosis, J. A. T. A.

(Received for publication August 25, 1986)

Although tuberculosis is decreasing smoothly by year as a whole, tuberculosis situation is not homogeneous, but different by area in Japan. The incidence of tuberculosis is higher in the Western Japan than Eastern Japan. For example, the incidence of tuberculosis in Kagawa Prefecture was around 3 times higher than that of Nagano Prefecture in 1984. In other words, Kagawa Prefecture was around 15 years behind Nagano Prefecture in tuberculosis epidemic.

All the symposists came to the agreement that one of the main causes of the difference of tuberculosis situation by area was the difference of the wave of the tuberculosis epidemic by area. Actually, the peak of tuberculosis was observed in 1920s in the eastern part of Japan, and in 1940s in the western part of Japan, and the percentage of the persons who have healed and/or inactive findings on chest X-ray films was higher in the persons living in the west than in the east, and finally, the difference of the incidence of tuberculosis by area was observed very clearly among people aged 50 years or more who had been infected with tubercle bacilli in early 1950s or before.

* From the Research Institute of Tuberculosis, J. A. T. A., Kiyose-shi, Tokyo 204 Japan.

The other cause of the difference of tuberculosis incidence by area is the difference of the constitution of age groups by area. The percentage of the people 60 years of age or more was higher in the western part of Japan than that of the eastern part, whose incidence of tuberculosis is high at present.

Socio-economic factors may influence the tuberculosis situation of the area, but, it was not possible to reveal its influence quantitatively.

It was considered that the fourth factor which influence tuberculosis situation of the area is the quality and the quantity of tuberculosis control programme in the area. For example, the degree of the spread of triple drugs combination therapy with SM, INH and PAS was inversely proportional to the later incidence of tuberculosis by area in 1960s. However, it was not possible to show the direct relationship between the achievement of control programme and tuberculosis incidence at the Prefectural level thereafter.

The quality of tuberculosis control measures is different from area to area. For example, average duration of chemotherapy for new cases was 13.3 months in Okinawa Prefecture, whereas that of the whole country was as long as 23.9 months in 1982. The rate of hospitalization of the patients was lower, and average duration of hospitalization was shorter in Okinawa than the national average. As a result, it was revealed that the estimated medical expense for one tuberculosis patient was 1,788,000 yen on an average in Okinawa and was 3,443,000 yen on an average in the whole country. It was concluded that the solution of the difference of the quality and the quantity of the control measures gives direct benefit not only for economy of medical expense, but also for patients themselves.

1. 企業の健康管理からみた結核の地域格差とその対策

本岡健一（福岡大学医学部・健康管理学）

2. 大阪の結核疫学指標の分析による地域格差の検討

岡田静雄（結核予防会大阪府支部）

3. 結核問題の地域格差の変遷と要因分析

、 大森正子（結核予防会結核研究所）

4. 結核対策の地域格差とその対応策

金城 毅（沖縄県環境保健部）

（助言） 地域格差の考え方

森 亨（結核予防会結核研究所）

1950年代後半から見られるようになった結核蔓延状況の現在の地域格差は、約30年を経た今日もおお解決していない。四国・九州の結核罹患率は、関東のそれに比べると約2倍であり、時間になおしてみると約10年の格差である。本シンポジウムでは、このような格差が生じた原因の究明、及び対策の地域格差の実情とその解決策の解明を主なテーマとし、4人の演者から報告が行われた。

本岡は、勤労者の結核罹患率を中心に九州で結核が多い理由を分析した。この結果、九州企業の従業員の結核罹患率は他地域に比して約1.3~1.4倍高く、減少率は遅いが、これは、九州の50歳以上の年齢の者の罹患率が関東・東北に比して高く、その上、九州の企業では50歳以

上の従業員の比率が24.5%を占め、他地域の11.3~15.4%より高率であることに起因すると考えられた。また16~19歳の九州勤労者の罹患率は最近10年間停滞しているので、これに対する対策としてBCG接種を16~19歳で行うべきであると提唱した。結局、九州では結核流行の波を終戦直後の社会経済的状況が非常に悪い時期に受けているため、その影響が今も残っていると結論した。

岡田は、大阪府内でみても結核の南北格差が見られるので、府内の格差を中心に分析した。この結果、結核罹患率が高い南部ほど高齢者が高率であり、胸部X線で治癒所見をもつ者が高率なので、老人人口比率と過去の蔓延状況の2因子が主な要因と結論した。大阪府では治療期間が他地域に比して際立って短いため、最近、有病率

は低くなっているが、罹患率への反映は未だ確認されていない。大阪市は57都道府県、特別市中で最高の罹患率を示しているが、患者発見の遅れ、菌検査率が低いことなど、対策にも問題が残されていることが指摘された。

大森は、1925年から84年までの沖縄県を除く46都道府県の結核死亡率をクラスター分析の方法で検討した結果、結核の地域格差は1925~40年、47~50年、51~79年、80~84年のⅣ期に分けられると結論した。格差はⅢ期中頃に拡大し、そのまま拡大安定を示しているが、1980年頃から新たな格差の傾向が見られる点が注目された。Ⅲ期、Ⅳ期の格差に影響する要因を種々検討したが、老人人口比、第三次産業人口割合、1956~57年のSPH普及率及び胸部外科普及率の4要因で、Ⅲ期後半の死亡率格差の60%は説明できると考えられた。

金城は、沖縄県の結核蔓延状況の推移を全国と比較しつつ紹介した後、1975年以来電算機を導入して実施している結核サーベイランス事業の成果に基づき、結核対策の格差をなくす方策とこれによって得られる利益を具体的に述べた。化学予防対象者診断基準、治療方式、治療期間などの保健所間格差はサーベイランス事業により解消しただけでなく、全国に誇れる高い水準の対策が実施されている。これによって得られる利益は、例えば化学療法期間の短縮化によって得られた直接医療費の節

減だけでみても、新登録患者1人あたり165万円~200万円と推定され、全県でみると莫大な金額にのぼる。

以上の発表に対し、森は、結核疫学指標の県別格差を説明する最大の因子は流行の波の時間的な差であり、この他の因子の検討には方法論的に解決すべき問題がなお多いことを強調した。疫学指標の格差の要因を論ずるより対策の格差をなくす方策を進めるほうがより有効というわけである。

結核蔓延状況の地域格差は、①流行の波の時期の差 ②老人人口の比率 ③社会・経済的特性 ④結核対策の質的・量的差異によってもたらされる。それぞれの重みを定量的に示すことは出来なかったが、前2者の影響力が大きいという点では全演者の意見が一致していた。このため、西高東低の結核蔓延状況の地域格差は、まだ当分の間は解消しないという意見が支配的であった。

対策の格差が蔓延状況の格差にどの位影響するか、今回のシンポジウムでは明らかにしえなかった。しかし金城が示したように、対策の改善がもたらす利益は直接的な利益だけでも莫大であり、その上、対策の改善はすぐにも実施可能である。森も述べているように、1987年から発足する結核・感染症サーベイランス事業が有効に機能し、格差の解消をもたらすことを期待したい。

1. 企業の健康管理からみた結核の地域格差とその対策

福岡大学医学部・健康管理学 本 岡 健 一

1. はじめに

企業の健康管理を行っている立場から、結核の地域格差とその対策を、次の資料により検討した。①健康管理九州会議の昭和38年からの九州企業の従業員約10万人についての結核調査、②産業健康管理研究全国会議の昭和35年からの全国企業の従業員約100万人についての結核調査、③九州結核予防会議の調査、を使用した。これらの貴重な資料を提供頂いたことに深く感謝する。

2. 企業の健康管理の推移

企業の健康管理は、昭和20年代~30年代の結核多発に対処する結核管理が、従業員の結核要休養者率を2.5%から0.01%へ激減させたことから、労使双方から健康管理の効果が認められて、健康管理の基盤と体制とが確立された。

昭和40年代は結核患者の激減により、健康管理チームの業務量も急減し、人員面・予算面に大きな余裕がでて、循環器・消化器・精神衛生などが健康管理の対象とされた。高血圧管理では、減塩体験指導により脳・心死亡率

が0.53%から0.17%に減った。

昭和51年からは、それまでの疾病管理だけから脱脚し、健康者の健康保持と能力発揮を目指して、生活改善を進める健康教育と健康支援が、現在の健康管理の重点である。

現在の結核患者は昭和30年の1/23だから、結核管理の業務量を全体の1/20より多くしない留意が必要と思われる。

3. 企業の結核発病率の地域格差

昭和38~40年の結核要医療者新発生率は、九州企業が0.26%、全国企業が0.15%に対し、結核登録者定期報告の新登録率は0.35%であった。それが、昭和56~57年には、九州企業0.044%、全国企業0.032%、新登録率0.055%に減った(図1)。

九州企業は全国企業よりも結核発病率が高く、そして減少度も少ない傾向がみられる。しかし結核登録者報告と比べると、九州企業の結核は少ない。

企業の結核発病率の地域格差を、年齢階層別に昭和54~58年平均をみると、30歳代までは明らかな差は認め

| 昭和 | | | 延従業員数 | |
|----|--------|--|----------|-------------|
| 38 | 九州企業 | | 0. 255 % | 271, 502 |
| | ） 全国企業 | | 0. 154 % | 2, 811, 991 |
| 40 | 結核登録 | | 0. 351 % | |
| 41 | 九州企業 | | 0. 137 % | 542, 499 |
| | ） 全国企業 | | 0. 102 % | 5, 159, 400 |
| 45 | 結核登録 | | 0. 226 % | |
| 46 | 九州企業 | | 0. 071 % | 684, 626 |
| | ） 全国企業 | | 0. 062 % | 6, 390, 476 |
| 50 | 結核登録 | | 0. 123 % | |
| 51 | 九州企業 | | 0. 054 % | 680, 042 |
| | ） 全国企業 | | 0. 038 % | 5, 857, 875 |
| 55 | 結核登録 | | 0. 072 % | |
| 56 | 九州企業 | | 0. 044 % | 257, 123 |
| | ） 全国企業 | | 0. 032 % | 2, 226, 630 |
| 57 | 結核登録 | | 0. 055 % | |

健康管理九州会議 要医療新発生率

産業健康管理研究全国会議 要医療新発生率

結核登録者定期報告

図1 結核発病率推移

られない。40歳代は関西の0.045%だけが強く、50歳代はどの地域も他の年齢層の約2倍の発病率であった。50歳代はBCG接種を受けず、終戦直後の食糧不足のなかで結核の蔓延にさらされた世代のために、若い世代の約2倍発病しており、なかでも関西と九州は特に高く、0.082%であった(図2)。

九州の企業は発病率が特に高い50歳代の従業員構成比が24.5%で、他の地域の11.3~15.4%と比べて高齢者が約2倍多く、このことが九州の結核発病率を高くしていると考えられる。49歳以下の地域別発病率を比べると、九州は0.033%で関西の0.038%よりも低く、全国平均と同じであった。あと10年経過すると、50歳代の世代は定年退職するので、企業の結核発病の地域格差は殆どなくなると思われる。

4. 健診発見率と発見患者の有空洞率

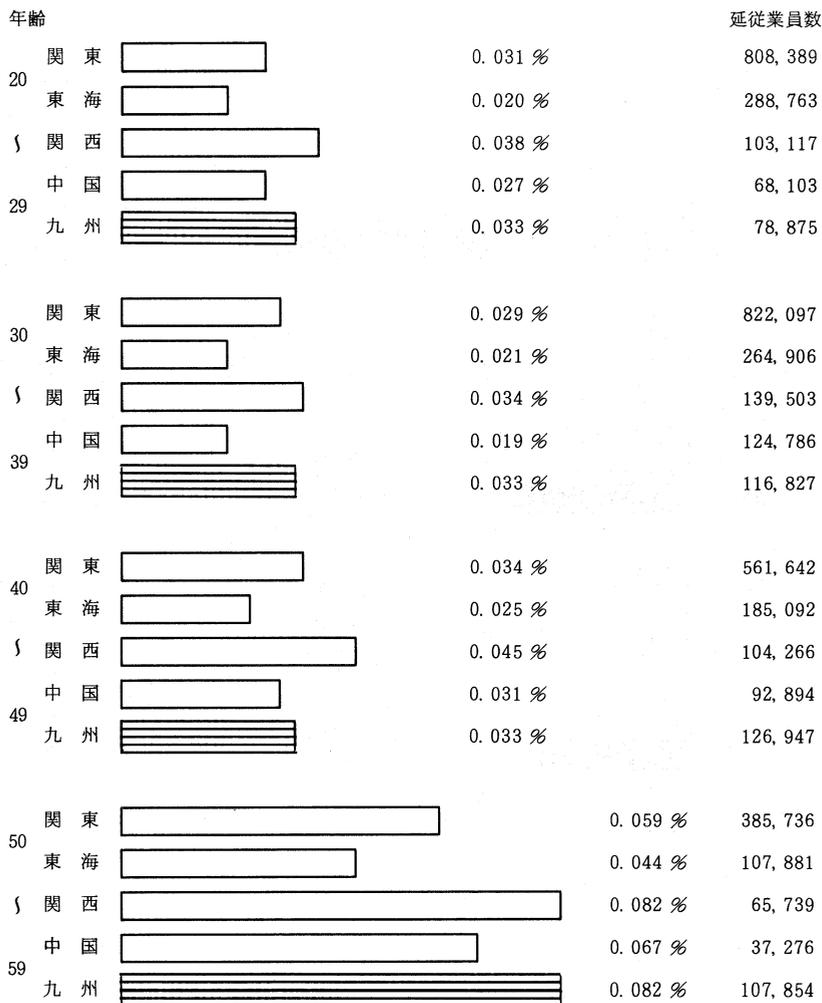
企業の健康診断受診率は95%を超え、年間全発病者の76.7~80.2%が健康診断で発見されていた。結核登録で

は健康診断で発見されたのは16.0~21.3%で、全く逆の比率である。企業ではかなり早期に発見されているが、発見患者の有空洞率は昭和41~45年は16.4%、昭和56~58年は24.4%であった。新登録者の有空洞率の昭和41~45年18.1%、昭和56~58年36.2%と比べ、健診発見率のような大差はなかったが、昭和56~58年の新患者のなかの日本結核病学会分類I型の比率は、企業は0.5%で結核登録の1.7%の約1/3であった。

新発病患者の有空洞率が、企業も結核登録も次第に高くなってきているのは、結核対策の業務量の縮小が結核の減少よりも先行しているためと思われる。

5. 若い世代の結核発病率

九州企業の年齢階層別の結核発病率は、昭和43~45年は高齢になるほど高かったが、その後は20歳以上については順調に減少している。しかし19歳以下の世代だけは、昭和46年以降は0.053~0.045%で、減少の傾向が見られない。従業員数が少なかったために有意差はなかったが、



産業健康管理研究全国会議，昭和54～58年

図2 年齢別地域別企業結核発病率

20歳未満の世代の結核減少の停滞は、注目する必要があると思われる(図3)。

K社が昭和59年に行った全従業員の日帰りドックの生活調査では、20歳代4,000名のうち朝食を毎日食べていない者が40.3%、就眠時間が24時を過ぎる者が63.5%、1日5千歩歩いていない者が24.4%であった。このような現在の若い世代の生活実態は、昭和20年代の若い世代の結核感染に対する抗病力に近くなっている者があると思われる。これからの日本を背負う若い世代の健康づくりのために、生活改善指導は緊急の健康管理の課題となっている。

九州結核予防会議の児童生徒の発病率調査で、昭和47年、48年の小学生は0.0081%、中学生は0.0083%、高校生は0.015%で、少し年度がずれた昭和52～57年の高

校生は0.017%であった。

昭和53～57年の九州企業の年齢別発病率は、16～19歳だけが0.038%で、次の20歳代は0.019%であった。加齢による発病増加の全体パターンのなかで、思春期だけが突出しており、有意差はなかったが、この年齢層に問題があることを示唆している。

企業の健康管理を行う立場からみると、義務教育終了後に感染の可能性が急増するのに備えて、第2回目のBCG接種は中学3年生へ移した方が、16～19歳の結核発病を抑えるという、より大きな予防効果が期待される(図4)。

6. 九州の地域格差とその対策

九州7県平均の人口10万対結核死亡率の推移を、全国

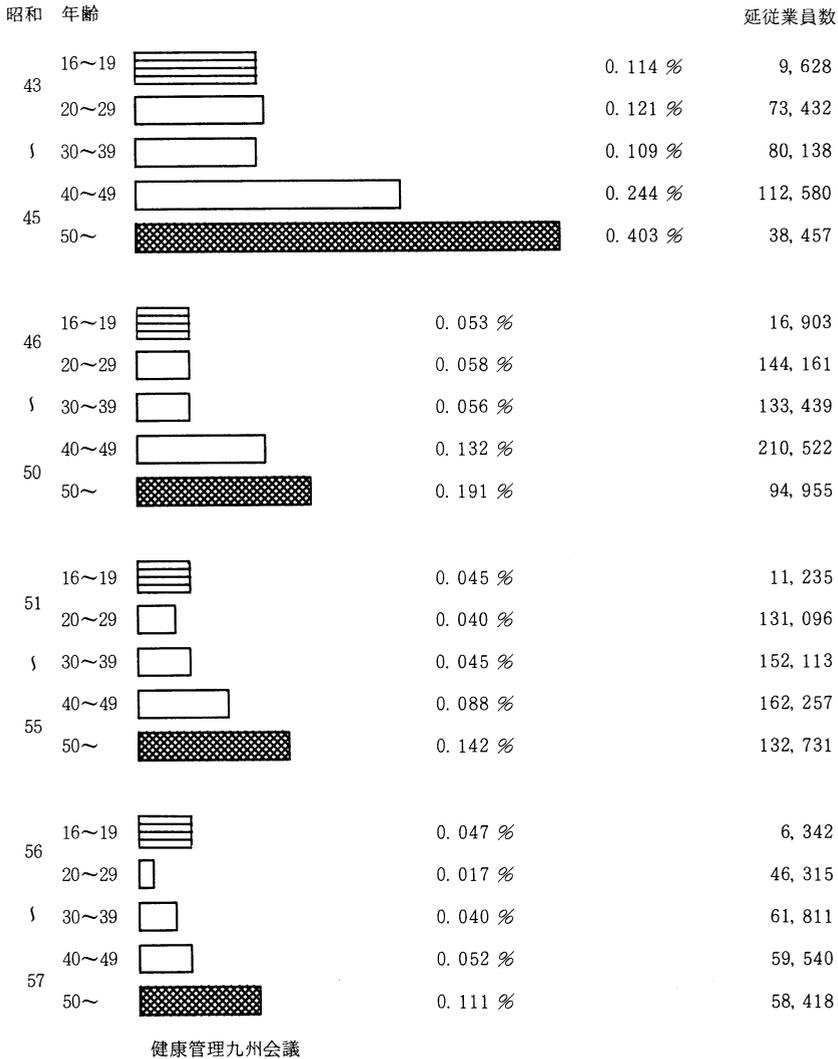


図3 年齢別結核初発+再発+悪化率

平均と東北6県平均とを図5で比べた。昭和28年は九州76.9, 全国66.5, 東北61.5であったのが, 昭和41年は九州28.1, 全国20.3, 東北15.3になり, 昭和59年は九州6.0, 全国4.1, 東北3.3へ減小した。しかし, 九州と東北との格差が縮小する傾向は見られなかった(図5)。

この九州と東北の結核の地域格差は, 企業の健康管理を行っている立場からの一つの仮説として, 図6の結核蔓延のマクロな流れとみることができる。明治以降の日本の産業革命による日本人口の過剰流動が結核蔓延を加速したが, 産業革命のマクロな流れは明治・大正期の関東・関西・東海に始まり, 昭和10年代までに東北・北陸・中国に及び, そして昭和20年代に九州へ伝わった。丁度この九州へ伝わった時期に, 終戦直後の1日1,600 kcalという栄養失調が重なったために, 九州の結核患者が格

段に多くなり, そして, 九州の感染源を格段に多くすることになったと考えられる。今後のことを予測すると, 感染機会が多かった現在50歳以上の世代が寿命を迎えるまでは, 九州の結核が多いのもやむをえないと思われる(図6)。

九州は不幸にも結核感染源が多くなっているのです, この現実に対応する方策がとられねばならない。肺結核初回RFP使用率が, 全国平均の79.6%を越えているのは, 長崎県の88.0%と鹿児島県の81.3%だけで, 他の5県はみな全国平均以下しかRFPを使っていないのは, 九州の結核の現実を見ていないことになる。九州はRFP使用率を高める努力が必要と思われる。

| | 年齢区分 | 調査年度 | 発病率 | 延対象者数 | |
|----------------------|-------|--------|-----|---------|-------------|
| 九州 結核 予防 会議 | 小学生 | 47, 48 | | 0.0081% | 847, 603 |
| | 中学生 | 47, 48 | | 0.0083% | 563, 345 |
| | 高校生 | 47, 48 | | 0.015% | 477, 716 |
| | 高校生 | 52~57 | | 0.017% | 1, 413, 489 |
| 健康 管理 九州 会議 | 16~19 | 53~57 | | 0.038% | 13, 260 |
| | 20~29 | " | | 0.019% | 119, 073 |
| | 30~39 | " | | 0.039% | 157, 354 |
| | 40~49 | " | | 0.049% | 158, 684 |
| | 50~ | " | | 0.083% | 146, 319 |

図4 年齢区分別要医療新発見率

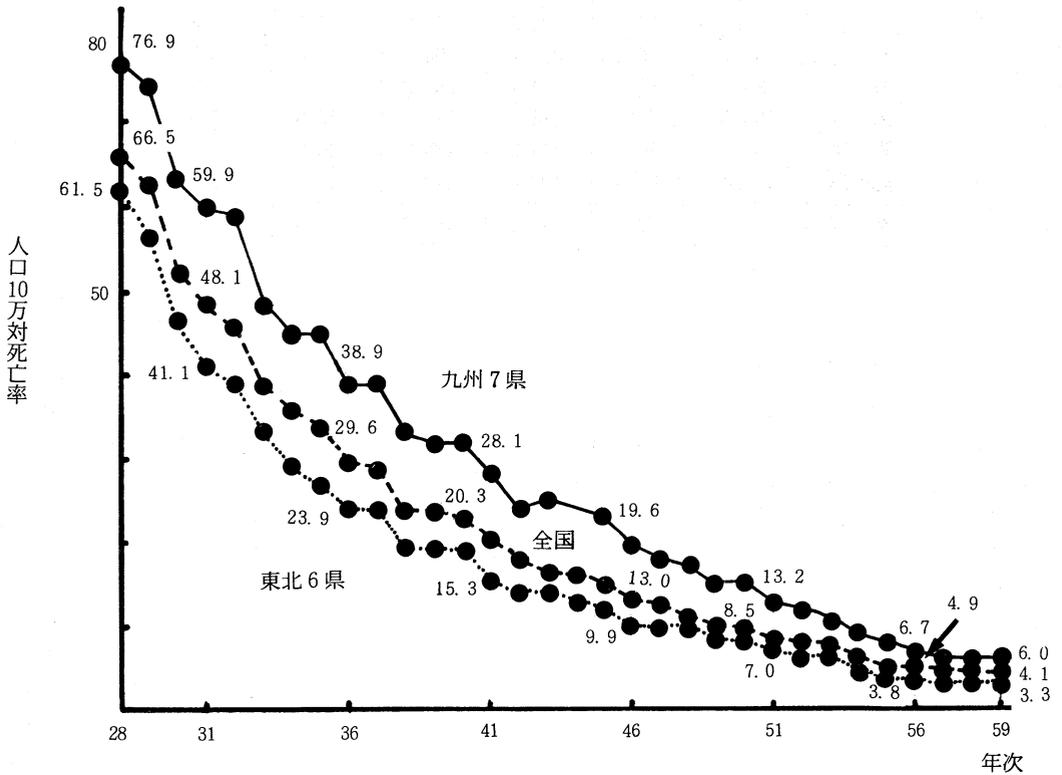


図5 九州・東北結核死亡率推移

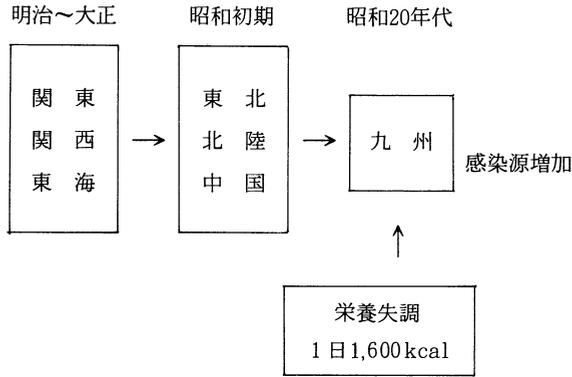


図6 結核蔓延のマクロな流れ

表 九州県別新登録率・活動性結核有病率・死亡率(人口10万対)

| 年度 | 新登録率 | | 活動性結核有病率 | | 死亡率 | |
|-----|-------|-------|----------|-------|-------|-------|
| | 51~55 | 56~59 | 51~55 | 56~59 | 51~55 | 56~59 |
| 福岡 | 85.8 | 64.4 | 379.0 | 215.0 | 9.0 | 5.4 |
| 佐賀 | 96.7 | 75.3 | 384.3 | 230.8 | 9.7 | 6.8 |
| 長崎 | 88.1 | 66.0 | 399.2 | 194.0 | 9.6 | 6.3 |
| 熊本 | 83.1 | 60.0 | 474.1 | 250.2 | 11.3 | 6.9 |
| 大分 | 108.7 | 66.7 | 518.1 | 217.1 | 13.3 | 7.9 |
| 宮崎 | 102.7 | 70.4 | 414.9 | 254.8 | 10.9 | 6.8 |
| 鹿児島 | 114.4 | 65.3 | 400.3 | 172.4 | 11.7 | 6.5 |
| 全国 | 72.2 | 53.2 | 273.1 | 154.7 | 7.0 | 4.5 |

7. 指標としての発病率・有病率・死亡率

まとめ

九州7県の人口10万対の結核新登録率と活動性結核有病率と死亡率を、昭和51~55年の平均と昭和56~59年の平均で表に示した。新登録率は熊本県が九州7県のうち一番低く83.1と60.0で、福岡県が85.8と64.4でこれに次いでいた。

活動性結核有病率は順位の変動が大きく、福岡県の379.0と215.0、長崎県の399.2と194.0、鹿児島県の400.3と172.4とが低い方であった。大分県は51~55年は518.1で最悪であったのが、56~59年は217.1と7県の中位になっている。このような結核指数の低下は、5~10年の後には死亡率の低下に表われなければ、人為的なものと考えた方がよいと思われる。

死亡率が九州で一番低いのは福岡県の9.0と5.4で、長崎県の9.6と6.3が続いている。やはり死亡率を、一番確かな結核の指標と考えてよいと思われる(表)。

1) 企業の健康管理を行っている立場から、結核の地域格差とその対策を、次の資料を用いて検討した。九州企業の従業員約10万人についての、健康管理九州会議の結核調査と、全国企業の従業員約100万人についての、産業健康管理研究全国会議の結核調査と、九州結核予防会議の調査を使用した。

2) 九州企業の結核発病率は0.044%で、全国企業の0.032%より高かった。これは九州企業の50歳代の発病率が0.082%と高く、50歳代の従業員比が約2倍のためである。10年後には50歳代は定年退職するので、格差は殆どなくなるとと思われる。

3) 九州企業の16~19歳の結核発病率の低下が停滞している。思春期から20歳代にかけては、食事・睡眠・運動などの日常生活習慣が、身体の適応可能枠をほみださないように改善指導することが必要と思われる。現在の

健康管理は、健康づくりのための健康教育が重点となっているが、なかでも若い世代に対する健康教育は緊急課題となっている。

4) 九州企業の16~19歳の結核発病率は0.038%で、前後の年齢層よりも格段高くなっている。義務教育終了後に結核感染機会が急増することに備えて、第2回目のBCG接種は中学3年生に移した方が、より大きな予防

効果が期待される。

5) 結核蔓延のマクロな流れが九州に来た時に、終戦直後の栄養失調が重なって、九州の感染源が格段に多くなり、九州の結核が多くなったと考えられる。その九州の初回結核RFP使用率は全国平均よりも低いので、RFP使用率を高める努力が必要と思われる。

2. 大阪の結核疫学指標の分析による地域格差の検討

結核予防会大阪府支部 岡田 静雄

はじめに

結核の疫学指標が西に高く、東に低いという東西格差は以前より云々されているが、今回は大阪の諸種疫学指標を全国のそれに比較し、格差の実情、原因、今後の対策について検討を行った。

1. 結核罹患率

東西格差の疫学指標のうち、最も明瞭なのは結核罹患率である。大阪は常に全国より高い罹患率を示しているが、しかし大阪府下では比較的全国平均に近いのに反し、大阪

市は常にかかなり高い値を示しており、大阪府下と大阪市の間に既に格差が認められる。一方、大阪においても従来南北格差が云々されており、その罹患率を昭和50年と昭和59年を比較すると、常に大阪市、大阪南部、大阪北部の順に罹患率が高く、10年間にその傾向に変化が認められない。この事実は大阪の南北格差がそのまま全国の東西格差の縮図と考えられるので、その要因について検討を行い、全国格差に当てはめてみた。

1) 1970年と1980年の年齢別結核罹患率を比較すると、全国に比べて常に大阪府、大阪市が高いのは当然ながら、いずれも高齢者の発病が多く、その傾向は10年間不変で

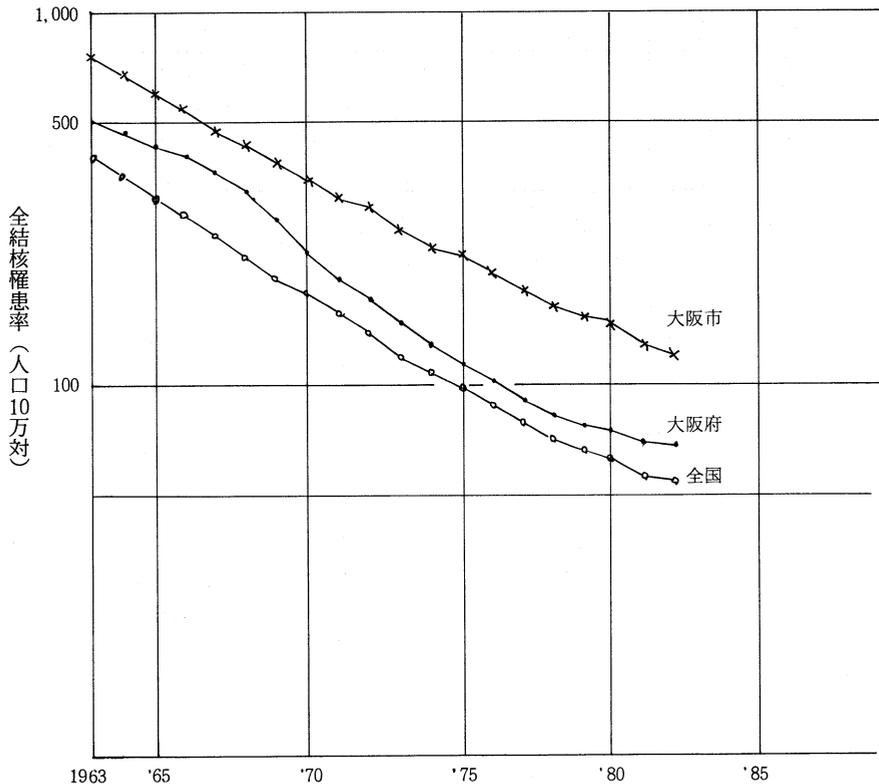
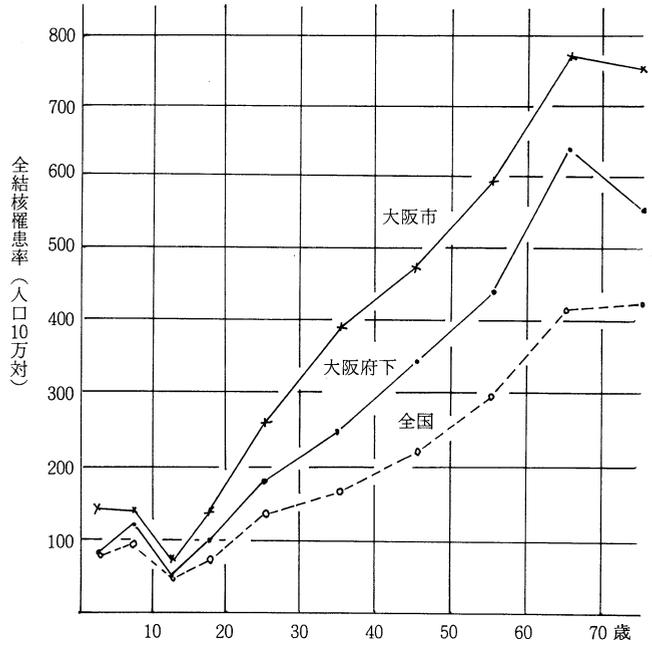
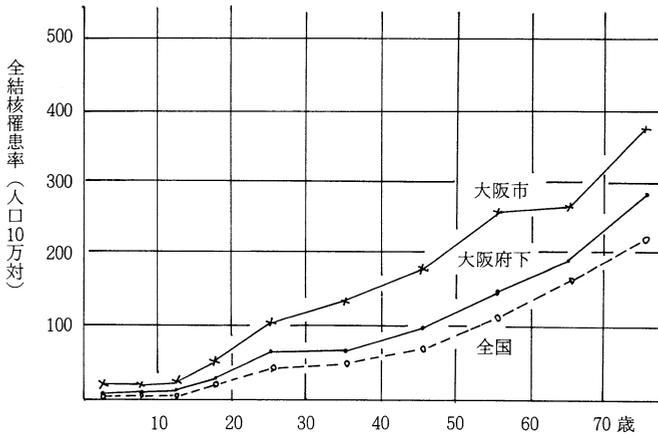


図1 大阪府・大阪市及び全国全結核罹患率の推移



a) 1970年



b) 1980年

図2 大阪府下、大阪市及び全国の年齢階級別結核罹患率

あり、ここで高齢化率が問題となる。

最近大都市の人口はドーナツ現象により、大都市近郊に分散の傾向があり、大阪市では若年者、及び労働人口が減少しているに関わらず、高齢者は減っていない。これを年度別の高齢化率で見ると、大阪市の高齢化率は最近特に高く、次いで大阪南部、大阪北部の順になり、この高齢化率の順位が、そのまま罹患率の順位と一致する。即ち、結核罹患率の高い地域は高齢者が多いと考えられる。

2) 大阪の南北における年齢別結核有所見率を比較すると、各年齢層において、南部は北部よりも高く、特に高年齢層では南部で、60歳代52.2%、70歳以上では実に64.3%の高率であった。これに反し、北部では60歳代38.6%、70歳以上38.5%と明らかに南部より低く、南部ではこれら有所見者よりの再発、悪化が、更に若年者の感染発病を誘発する悪循環の様相がうかがわれる。

以上のごとく、高齢化率が高く、しかも結核有所見率の高い群からの結核罹患率が高いのは当然であり、この

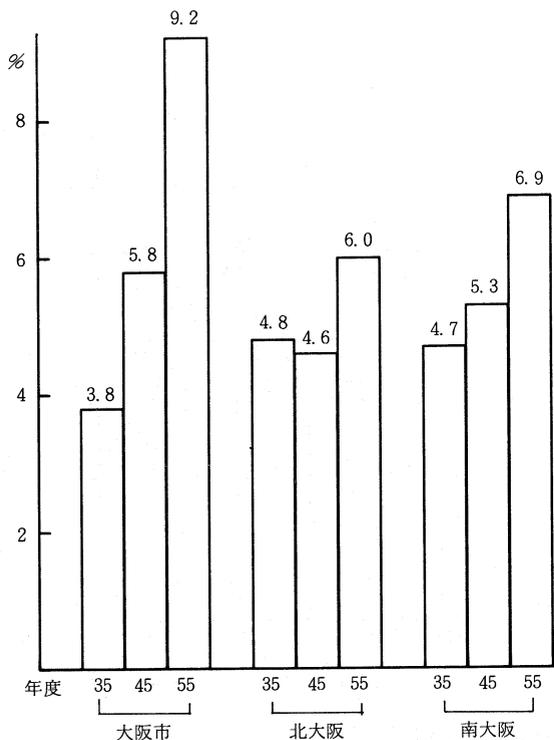


図3 大阪の地域別高齢化率の推移

表 全結核罹患率の将来推計

| | 年間減少率 | 1985 | 1990 | 1995 | 2000 |
|------|-------|------|------|------|------|
| 大阪府下 | 4.3 | 58.8 | 47.3 | 38.0 | 30.6 |
| 大阪市 | 6.8 | 96.7 | 68.1 | 47.9 | 33.7 |
| 全国 | 6.0 | 44.9 | 32.9 | 24.1 | 17.7 |

1978年から83年までの全結核罹患率の傾向線から推定した。

傾向はなおしばらく続くものと考えられる。全国の東西格差も恐らくこれと同じ理由によるものと考えられるので、当分解決されないであろう。

推計学的には昭和75年(2000年)の全国、大阪府、大阪市の結核罹患率は、各々17.7%、30.6%、33.7%と考えられている。

2. 結核有病率, 結核死亡率

結核有病率, 死亡率ともに大阪府は常に全国平均を上回って高率であるが、大阪府は有病率では昭和45年頃から、死亡率では昭和50年頃から全国平均を下回り、年次とともにその差は次第に大きくなっている。即ち大阪府では結核罹患率は常に全国を上回りながら、有病率, 死亡率では全国より減少してきており、この点において東西格差は崩れてきているので、その要因について検討を行った。

1) 結核要医療者の登録期間, 有病期間では、各年度とも、大阪府、大阪市ともに全国を下回り、入院期間もまた、長期入院が少ない。特に9年以上の長期の登録が少なくなっていることは注目値する。

結核治療期間の推定値を見ると、特殊な治療形態の沖縄県を除けば、恐らく全国有数の短期療法の普及が考えられ、大阪府においてその傾向は特に著明である。

2) RFPの使用率を見ると初回の治療におけるRFPの使用率は全国に比べて、大阪府、大阪市ともに高く、またRFPの使用回数では、3回、5回以上の使用は全国に比べて大阪府、大阪市ともに少なく、大阪府、大阪市では初期強化、短期化学療法が普及しており、これが結核有病率, 死亡率を低下させた大きな要因と考えられる。

しかしながら同様の治療法が普及している大阪市がなお、有病率, 死亡率で全国より高率であることが問題となる。

3) 要医療者の病型では大阪市は重症型が多く、新登録患者の検痰成績でも、検痰実施率が低いに関わらず、塗抹陽性が多く、菌の陽性率が高い。即ち、大阪市では重症者が多く、発見の遅れが指摘される。

このことは発見動機では大阪市が医療機関で発見されるものが多い、既往歴のないものが多い。この発見の遅

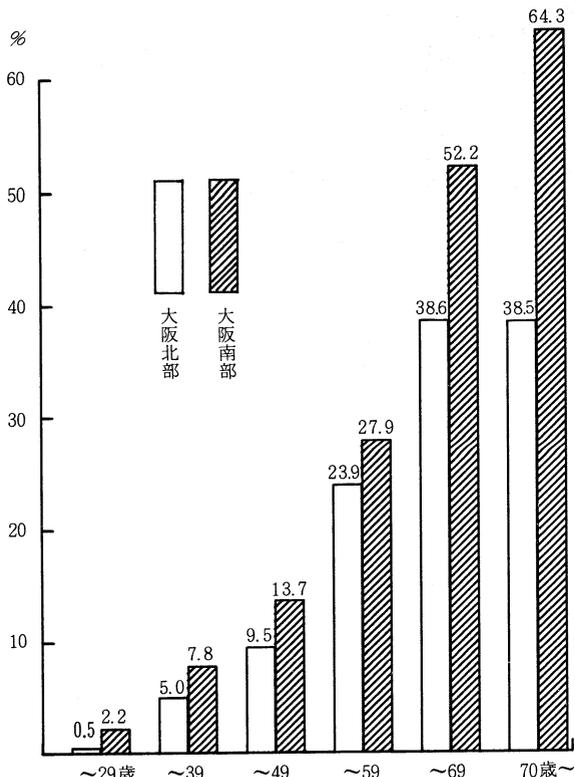


図4 住民検診における年齢別結核有所見率

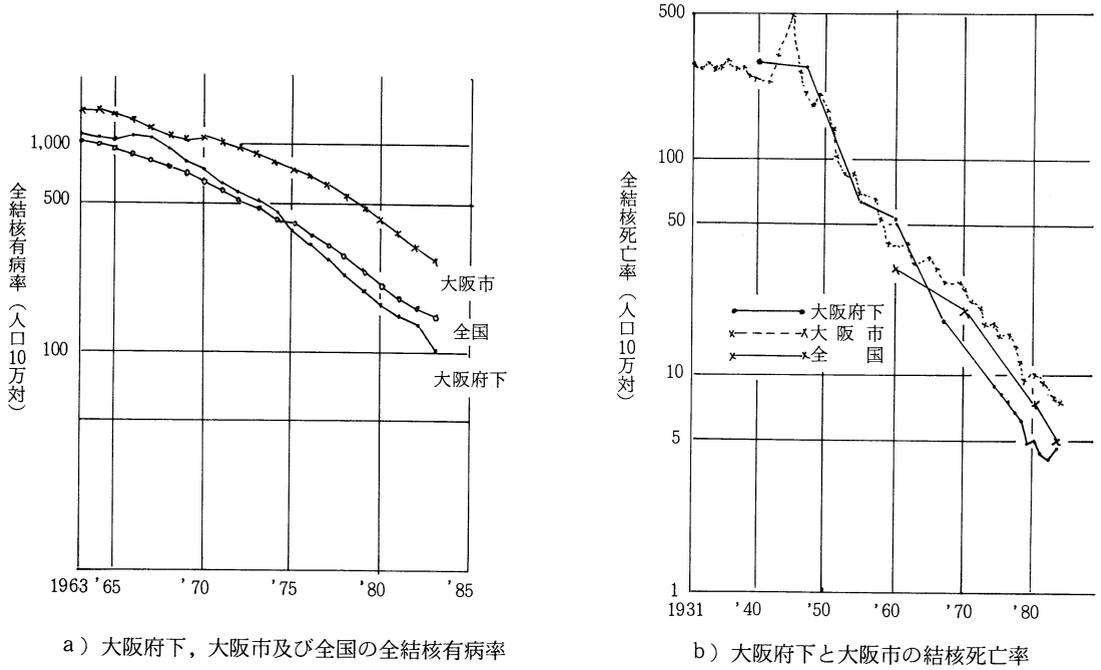


図 5 結核有病率及び死亡率の推移

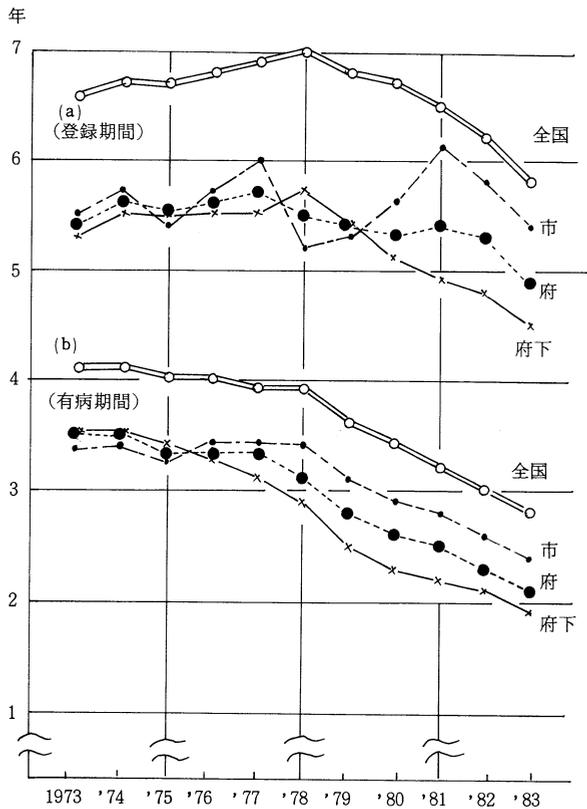


図 6 平均登録期間、有病期間の推移

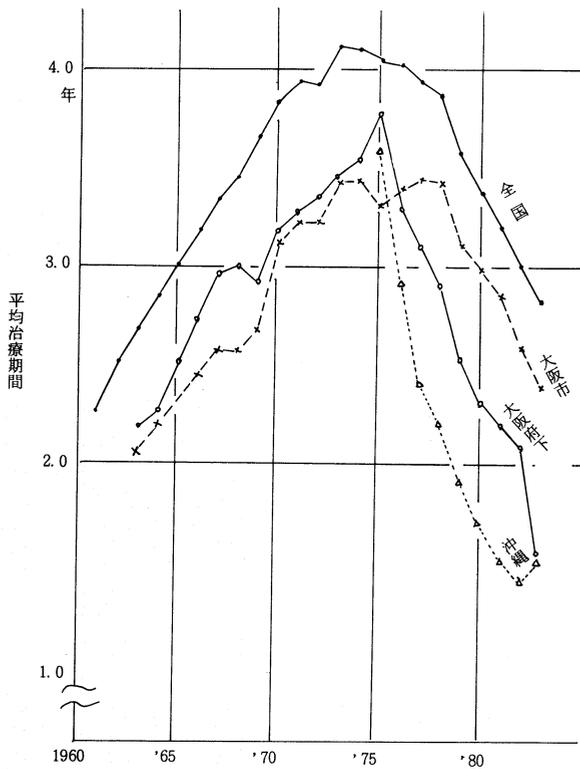


図7 大阪府、大阪市及び全国の結核治療期間推定値の推移

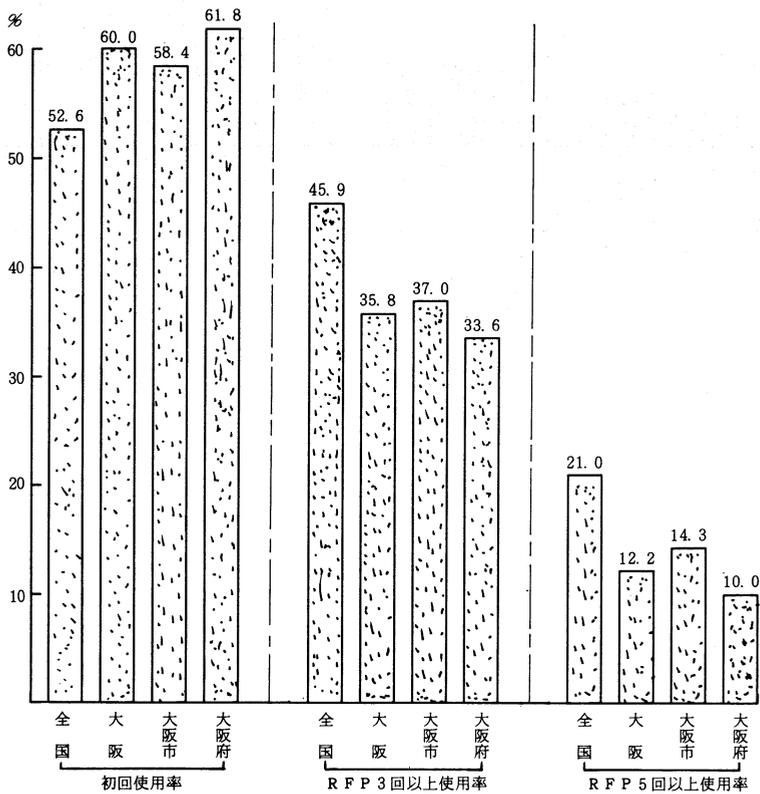


図8 要医療者に対するRFPの使用率

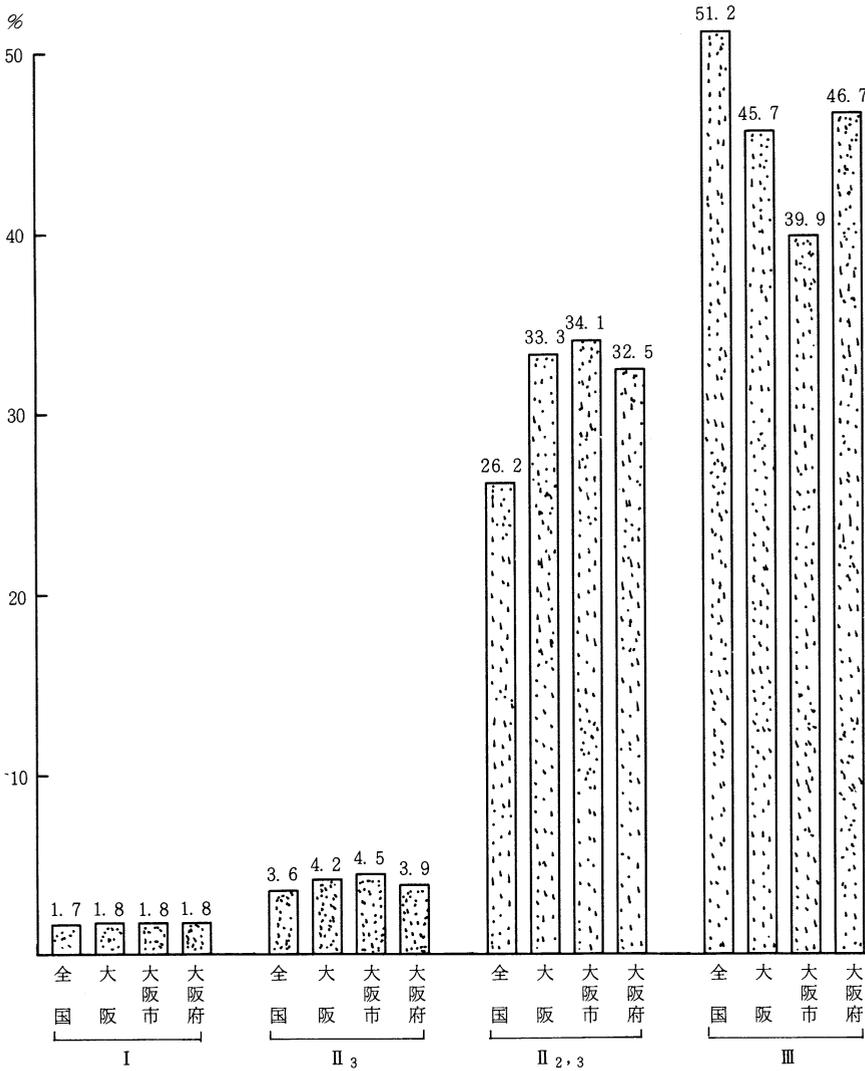


図 9 要医療者の学会病型

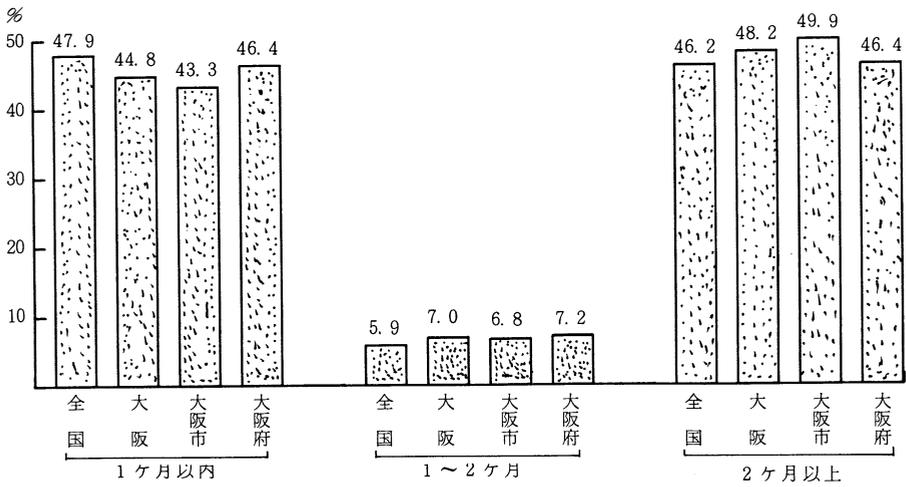


図10 新登録患者の症状出現から受診までの期間 (1)

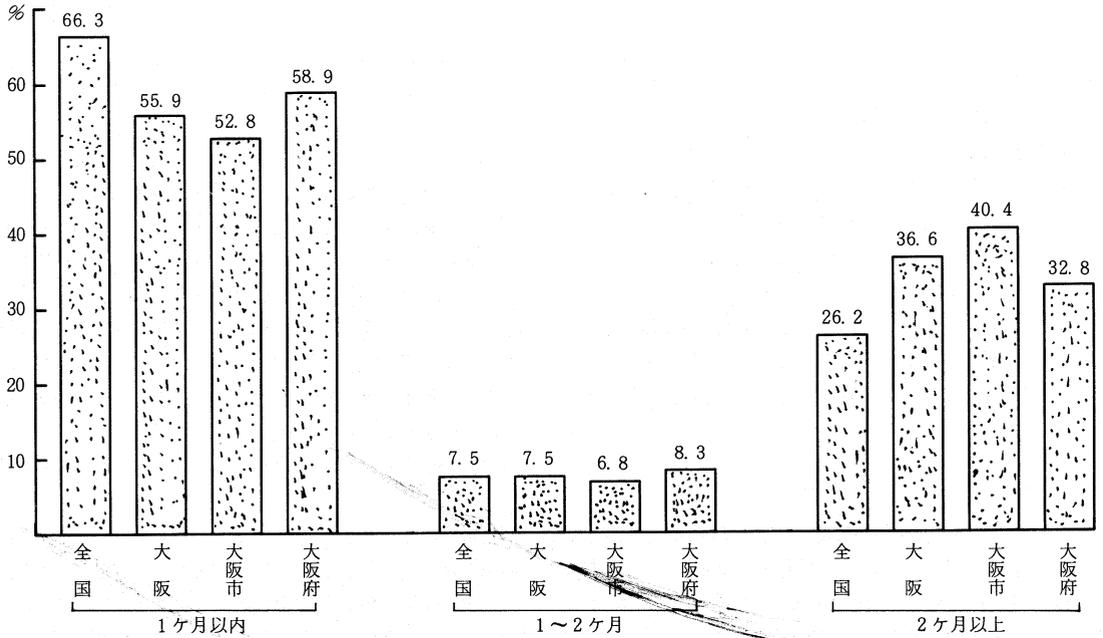


図11 新登録患者の受診から登録までの期間 (2)

これらの原因を検討すると、患者が症状を訴えてから1ヶ月以内に受診するものが、大阪府より少なく、また、受診してから登録までの期間の長いものが多い。即ち、発見の遅れは患者、医師の双方に見られ、今後、有症状検診のあり方について十分な検討を要する。

このような発見の遅れによる重症例が多いことが、大阪市の結核有病率、死亡率をなお高率に経過させている大きな要因と考えられる。

結 び

結核罹患率の地域格差は、その人口動態、高齢化率、過去の結核感染歴などから、なお当分続くと考えられるが、死亡率、有病率は、初期強化短期化学療法の普及、結核に対する意識、教育により、格差を減少させる可能性があると考えられる。

この報告は大阪結核病学研究会の成績を引用した。厚く御礼申し上げます。

3. 結核問題の地域格差の変遷と要因分析

結核予防会結核研究所 大森正子

はじめに

昭和20年代後半に世界各国で抗結核薬が一般に使われるようになり、日本ではその後結核の死亡が急速に減少した。この傾向はヨーロッパ諸国でも同様であるが、ヨーロッパでは産業革命に伴う爆発的な流行の後、既に19世紀には結核の死亡が下がり始めていた。この現象は結核蔓延の波の通過や、生活水準の向上などで説明されている。なおヨーロッパの結核蔓延の波は、何百年ものオーダーで西から東へ移動していったと言われている^{1) 2)}。このような結核蔓延の波の移動は、各時代の結核蔓延の

地域格差を生み出すものである。しかし日本の場合、結核の歴史をこのように単純に流行の波の空間的な移動で説明することは困難である。

日本では流行が起ってから結核の歴史が比較的浅く、またその流行は明治以降の近代産業の発展に伴う急速な環境の変化に翻弄され、大都市を含む都府県や北陸地域で猛威を振うなど特定地域に集中していた³⁾。日本でも確かに近代化学療法導入以前に死亡率の低下がみられた県がある⁴⁾。しかし殆どの地域は抗結核薬の登場で結核による死亡を急速に減少させた。そしてこの時期を境にそれまで社会環境や衛生環境など、自然の経過

にまかせてきた日本の結核の蔓延が大きく変わったと言える。

その後日本では、西に高く東に低い、いわゆる西高東低の結核蔓延の分布が現われ、その傾向は30年以上経過した今日でも変わらぬ特徴となっている。これまで多くの研究者が結核蔓延の地域格差について研究してきた。そして昭和20年代後半の結核死亡率の激減に化学療法の果たした役割は、殆どの研究者の同意を得ることとなった。しかし現在の地域格差には様々な要因が複雑に関与し、その総合的な解析が望まれている。

本研究では地域格差の問題のうち特に西高東低の地理的分布に着目し、その状況をもたらしたと考えられる要因を経年的に分析し、その程度を定量的に把握することに主眼をおいた。

資料と方法

結核の蔓延の地域格差を戦前から見るには死亡率が唯一信頼できる指標であるので、地域格差の推移とその要因分析には主に県別死亡率を用いた。分析対象の死亡率は、1925～40年は5年ごと、1947～84年は各年ごと、沖縄県を除く46都道府県の計42年分である。地域格差の大きさは変動係数より観察した。地理的分布の経年的な変化は、県別の死亡率の平均偏差を各年ごとに標準偏差で

基準化し、棒グラフによって表わし観察した(a)。更に都道府県別死亡率の異なる年次間の相関係数を計算し、これを類似度としてクラスター分析を行った(b)。地域格差に関わる要因は、回帰分析により検討した。

結 果

42年分の県別死亡率をクラスター分析にてグループ分けした結果1940～47年の間、1950～51年の間、1979～80年の間を境に大きなクラスターにまとめることができた(図1)。以後この年代グループをⅠ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期と呼ぶことにする。死亡率の変化の時期については柳川もⅠ期からⅢ期に分けているが⁵⁾、それは実質的な死亡率の増減傾向(図2、実線)で分けたため、今回クラスター分析で分けたものとは異なっている。

各年の標準偏差を平均で割って求めた変動係数を地域格差の指標として、その経年変化(破線)をみると(図2)、結核の地域格差は1940年代の終りより1950年代前半にかけて最も小さい。地域格差は急速な死亡率の減少が一段落した1954年頃再び拡大する。地域格差の拡大は1970年頃まで続き、その後格差大で安定傾向を示す。第Ⅲ期以降の特徴である西高東低のパターンは(図3)、格差が広がる時期より若干早い1951年に現われた。そしてこの分布パターンは、図で見る限り現在にまで続いて

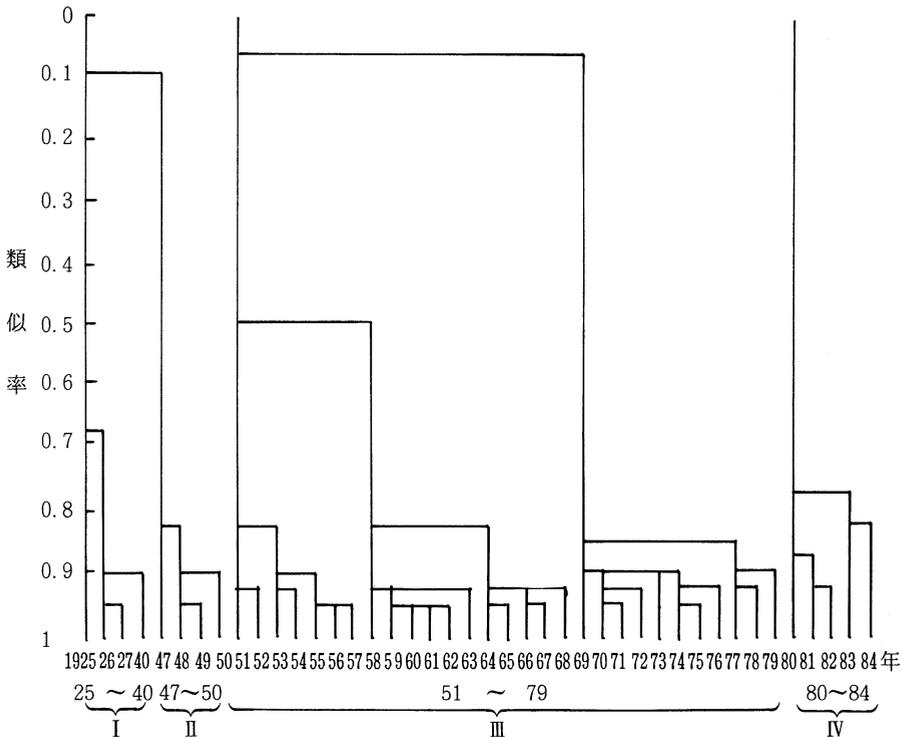


図1 結核死亡率のプロフィールより見た年次クラスターの樹形図(ウォード法)

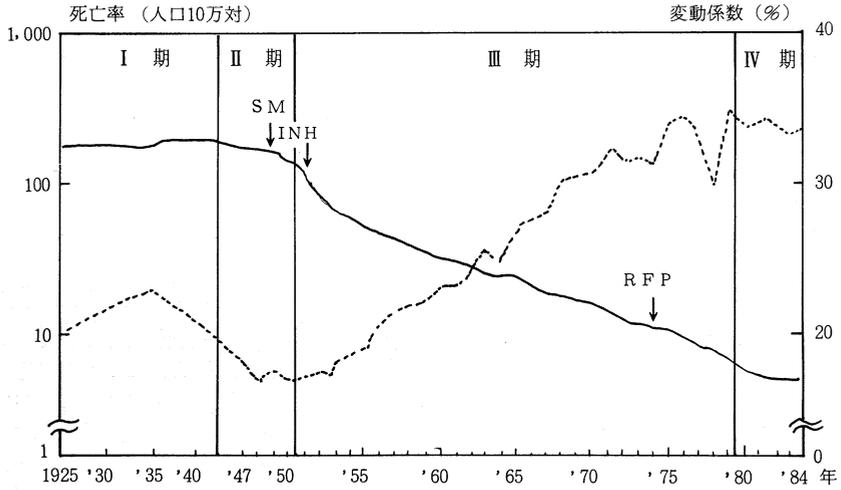


図2 結核死亡率年次推移と変動係数

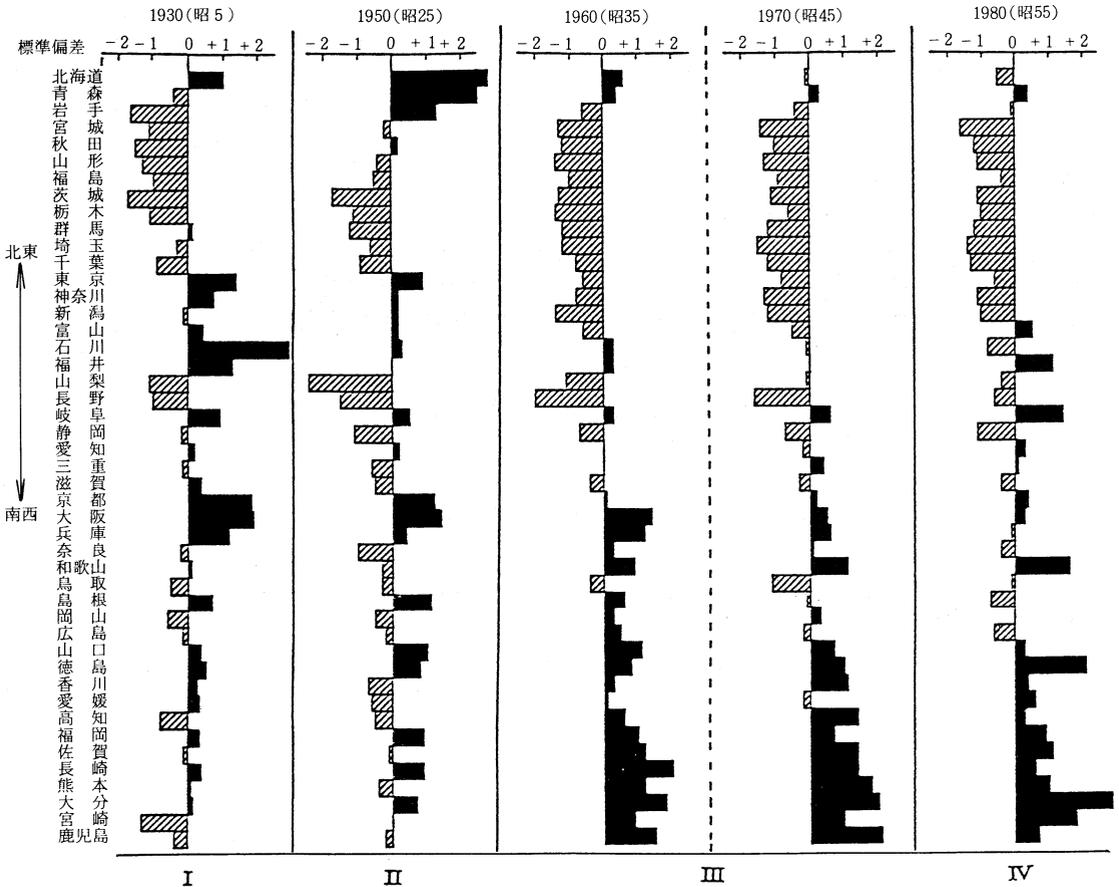


図3 死亡率の都道府県間格差の経年変化

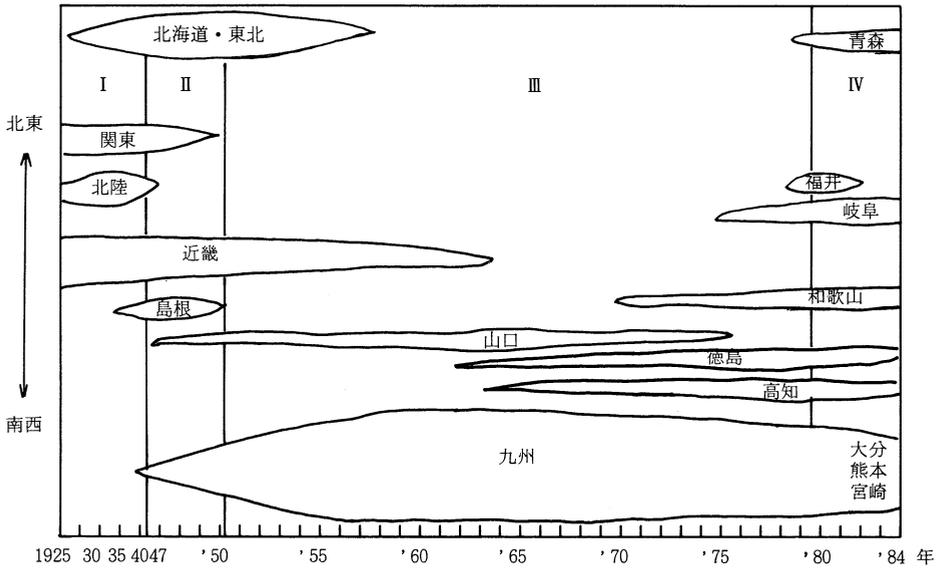


図 4 結核死亡率の高率地域の推移模式図

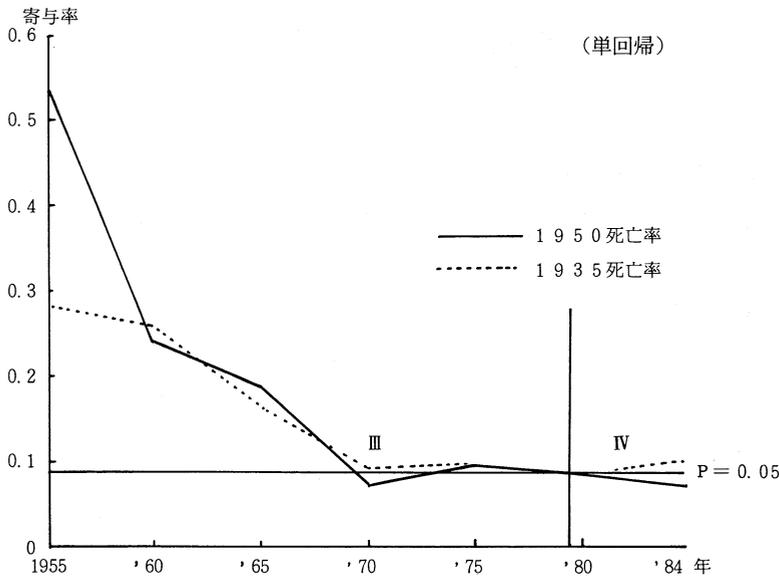


図 5 1935 (昭10), 1950 (昭25) 年死亡率のその後の死亡率への予測力

いるが、クラスター分析からは新たに第IV期とされる時期のあることが考えられた。この第IV期の特徴は西高東低の分布パターンを残しながらもその傾向がやや崩れ、結核死亡率の相対的に高い県が全国各地に散在し始めてきたことにある (図 4(c))。

つぎに西高東低を特徴づけている第III期, IV期の分布パターンに関係している背景要因について検討した。まず過去の蔓延状況との関係では、第I期, 第II期の死亡

率がどの程度第III期以降の死亡率と関わっているかを検討したが、1970年ではほぼその関係が消失する (図 5)。初期の各治療法別にその後の死亡率との関係を検討したが、この方法ではあまり大きな関係は見られなかった (図 6)。

1960年代には都市化の要因が地域格差に影響していると報告されたが⁶⁾、第三次産業人口割合との相関で見る限り都市化の要因との関係は徐々に薄れ、1960年代半

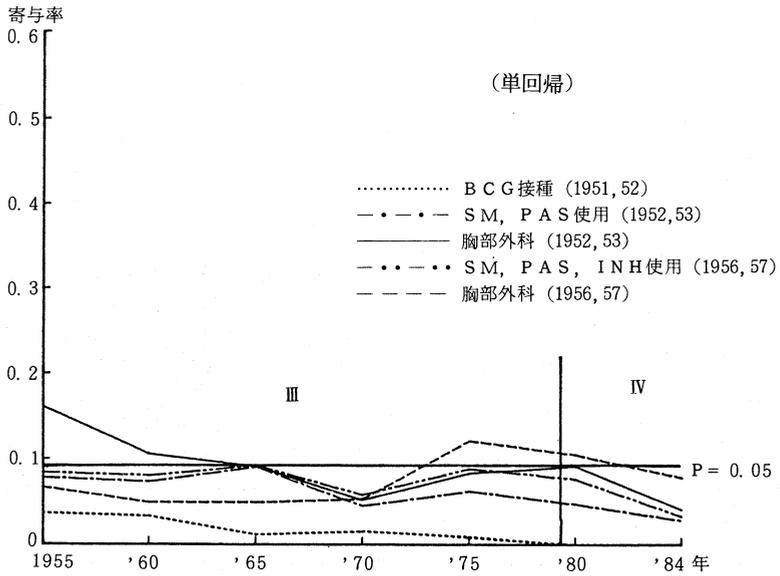


図6 各治療法のその後の死亡率への予測力

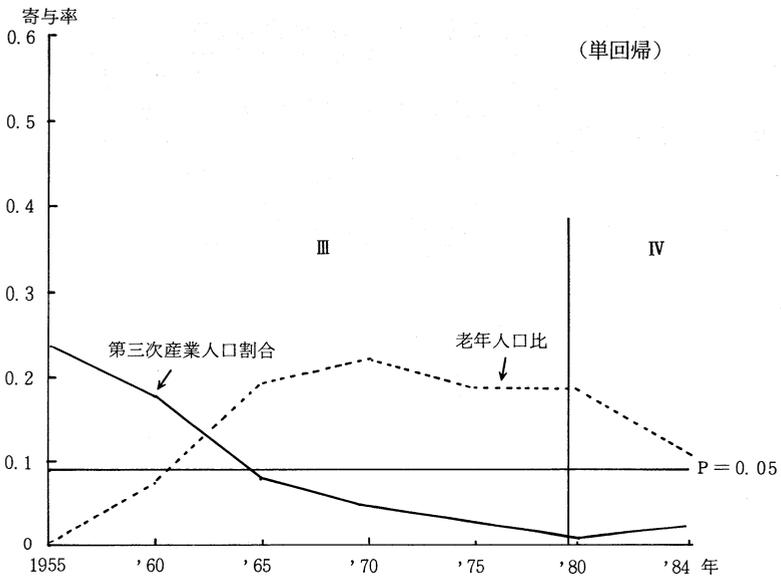


図7 第三次産業人口割合、老年人口比の死亡率への予測力

ばで統計的有意性の差を失う。それに代わって老年人口比(d)との関係が大きくなってきた(図7)。

結核死亡率の減少速度は当然のことながらその後の死亡率と大きく関係していたが、抗結核薬の登場による急速な減少期とそれに続く10年あまりの減少率が、その後の死亡率と大きく関係していた(図8)。結核死亡率の減少速度は、第II期には第三次産業人口割合と正の、急

速な減少期とそれに続く十数年間は老年人口比と負の、急速な減少期はその後の1956・57年S・P・H三者併用割合と、正の相関を示した(表)。

次にこれらの要因を組み合わせる重回帰分析を行った結果(図9)、第三次産業人口割合、老年人口比、1956・57年S・P・Hと胸部外科の4要因で、第III期半ばの死亡率のばらつき(分散)を60%ほど説明できた(e)。S・

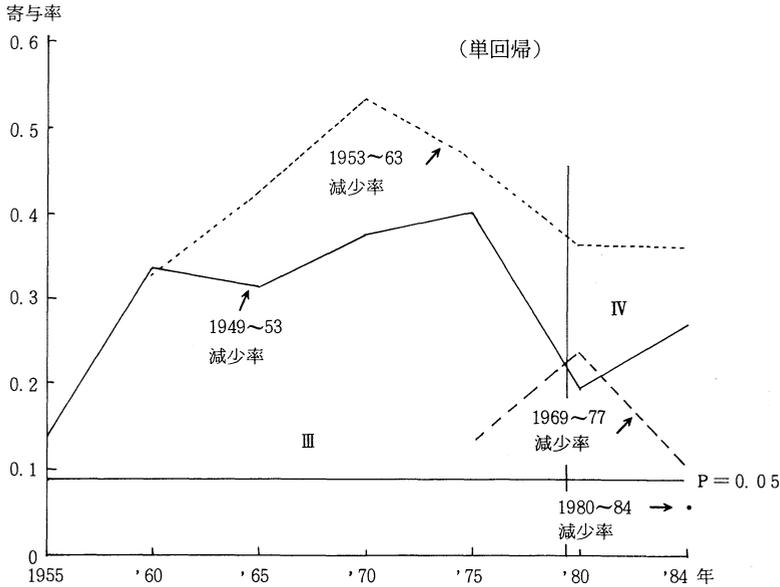


図 8 死亡率減少割合のその後の死亡率への予測力

表 結核死亡率減少速度と各種要因との関係

| 観 察 年 | 時 期 | 年平均減少率 | 第三次産業 | 老年人口比 | BCG (51.52) S.P. (52.53) 胸部 (52.53) 胸部 (56.57) | S.P.H (56.57) |
|---------|---------|---------|-----------|------------|---|------------------|
| | | | 単 相 関 係 数 | | | |
| 1925~40 | I | - 3.3 % | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| 1947~50 | II | 7.9 | 0.312 ☆ | N. S. | N. S. | N. S. |
| 1949~53 | II 終~Ⅲ初 | 21.4 | N. S. | - 0.404 ☆☆ | N. S. | 0.337 ☆ |
| 1955~63 | III | 8.7 | N. S. | - 0.577 ☆☆ | N. S. | N. S. |
| 1969~77 | | 8.6 | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |
| 1980~84 | IV | 6.8 | N. S. | N. S. | N. S. | N. S. |

P・H 時代初期の結核対策の程度も統計的有意性の差が見られた。第Ⅳ期に入るとこれら 4 つの要因による死亡率への説明力はかなり小さくなり、これ以外の要因と死亡率のばらつきとの関係が示唆された。

考 察

戦前戦後を通し地域格差の最も小さかったのは、戦後の混乱期第Ⅱ期から抗結核薬の登場による結核死亡の急減が一段落した第Ⅲ期初期までである。戦前まで結核の蔓延が近代産業の発展による社会環境変化の著しい地域に限られていたのが、戦後の全国的な環境悪化の中で日本全国に広まったためと考えられる⁵⁾。急速な結核死

亡率の減少は第Ⅱ期に既にその兆をみせ、それはまず第三次産業人口割合の高い都市部で始まった。近代化学療法が一般に広まる前でありながら、都市部では抗結核薬使用への対応も早く、大企業ではX線による集団検診など結核予防対策への努力が、よりなされたためと考えられないだろうか。とにかく SM は 1944 年、PAS は 1946 年、INH は 1952 年に発見され、まず単独及び二者併用の治療が始まった。それらは単独使用でもまず患者を死亡から救い、その効果は若年層に顕著に現われた。当時 20 歳前後の結核死亡の多くを占めていた腸結核や喉頭結核はこの時期に急減したと言われる⁷⁾。従って、1954 年に始まったより本格的な治療方式である S・P・H 時

代の到来には、既に年平均20%という死亡率の急速な減少期は終わりを遂げていたと考えられる。この急速な減少期とその後に続く十数年、結核の減少は特に老年人口比の少ない地域で有意に高かった。1956・57年S・P・Hの使用割合は、都市化や人口構成などの要因を組み合わせることによってその後の死亡率と有意に関係している。しかし、それ以上に第Ⅲ期における死亡率は、老年人口比との関係が強く観察された。S・P・Hの治療効果は50歳以上と未満でかなり違うという報告⁸⁾があり、これも老年人口比と死亡率のばらつきを関係づける一因になっているかもしれない。なお都市化の要因が1960年代になって薄れてきたことは、高度経済成長による生活水準の向上や都市での生活環境が著しく改善されたためと思われる。

急速な結核患者発生の減少によって感染の機会も激減した。感染への危険性の低下は20歳前後の初感染発病を減少させ、必然的に発病は既感染発病へと変わっていった⁹⁾。1970年代終わりには、既感染発病が全発病者の95%を占めたと報告されている¹⁰⁾。既感染からの発病は感染当初の感染の強さよりも、個人のもつ生物的、社会的要因によるものが多い¹¹⁾とされ、そのうち「やせ」やストレスが指摘されている¹²⁾。やせは特に老人に至って顕著になり、老人からの結核発病が増えてきた。

近代化学療法の登場以来、死亡に至る期間がのびてきた¹³⁾。その中には初期の化療に失敗し10年以上もの闘病の後に死亡する患者や、病変は安定しても心肺不全で結局は死亡する人など¹⁴⁾、初期の治療が後々にまで影響しているケースもある。これが1956・57年の化学療法や外科療法がその後の死亡率と関係を保っている理由であろう。同時に、死亡までの期間が長くなっていることは、高齢者からの死亡を多くする一因になっていると考えられる。

西高東低の分布パターンは1951年に現われたが、この年は結核予防法による公費負担制度が発足した年でもある。また、この年には国内生産と輸入品の抗結核薬が同時に出回り、SM、PASの二者併用が大々的に普及したと言われている¹⁴⁾。この時期を境に年齢階級別死亡率のピークは高齢へと移動していき、同時に老年人口比の多い県で結核死亡の減少の遅れが顕著に見られた。そして地域格差拡大の時期、老年人口比が死亡率を説明する要因としてクローズアップされてきた。戦前戦後を通し、西南日本は人口構成のうえで老年人口割合の高いこと(図10(f))が知られている。その特殊な人口構成を背景に、化学療法的一般への急速な浸透と化学療法による発病の様相の変化をうけて、西南日本は、相対的に高い結核の蔓延地域という特徴を拡大していったものと思われる。

おわりに

今回の研究では、第三次産業人口以外には現在の地域格差に関与していると言われてきた集団免疫や淘汰作用¹⁵⁾、引揚者の帯患婦郷者の問題¹⁶⁾、1960~70年代の生活水準や結核対策の浸透度⁶⁾などについては検討しなかった。この中で集団免疫の影響は弱いと考えられている³⁾が、引揚者に関しては確かに九州、中国、四国地方に圧倒的に多く¹⁷⁾、その後の死亡率との相関が高いことも観察されている¹⁸⁾。しかしその影響が今日まで継続していることには、北海道での経緯や引揚者の発病成績¹⁶⁾から疑問が残る。今後これらの要因が第Ⅲ期において、どの時期までどのように影響してきたのか定量的な検討を試みたい。また第Ⅳ期に関係している要因として治療期間が観察されたが、RFPを用いた短期化学療法時代の結核対策の対応の違いが、最近の結核の地理的分布に現われているのかもあわせて検討したい。

本文を御校閲下さった結核研究所青木正和先生、森亨先生に感謝の意を表す。

(注)

a) 図3は県ごとの基準化した死亡率を県番号順に並べてあるので、上から下へはほぼ北から南の地理的序列となっている。その年の平均は0、右へのびる棒は平均より高い死亡率、左へのびる棒は平均より低い死亡率を表わしている。

b) クラスタ分析とは、なんらかの方法で似た特性を持ったものをまとめて次々と集団をつくっていく統計手法である。類似率が1に近いところでまとまっているのが良く似ているグループとなる。即ち図3に示したグラフの形が良く似ていることを意味する。

このグループのまとめかたにはいくつかの方法があるが、ウード法の他に群平均法など幾つかの方法もあわせて検討した。I~IVの大きな区分はいずれの方法でも観察された。

c) 図4は結核死亡率の各年の県別順位から、数年連続して高位を示した県や地域の変化を模式的に描いた。

d) 65歳以上人口/15歳以上65歳未満人口

e) ☆☆は1%、☆は5%の危険率でこれらの要因が死亡率との関係に統計的有意性をもっていることを示す。

◎は1%、○は5%の危険率で、他の要因をコントロールして、この要因が死亡率との関係に統計的有意性をもっていることを示す。

f) a)と同様の方法で老年人口比の分布を見た。

参考文献

- 1) Grigg, E.R.N.: The Arcana of Tuberculosis II, Amer Rev, 78: 151, 1958.

- 2) Redeker, F. (島尾忠男): 結核死亡率の疫学的解析, 結核呼吸器抄録, 10: 609, 1959.
- 3) 岩崎龍郎: 日本における結核の歴史, 結核, 56: 407, 1981.
- 4) 柳川 洋: 石川県における結核の疫学的研究 (その1), 結核, 41: 181, 1966.
- 5) 柳川 洋他: 都道府県の結核まん延の消長とこれに関与した要因の分析, 今後の展望 (1), 結核, 46: 203, 1971.
- 6) 柳川 洋他: 結核まん延度に及ぼす都市化の影響, 結核, 49: 295, 1974.
- 7) 岩崎龍郎: 明治20年代以後の我が国の結核予防・診断・治療の諸問題に関する史的展望 (その2), 結核, 57: 399, 1982.
- 8) 砂原茂一: 老人の結核, 結核, 53: 527, 1978.
- 9) 御園生圭輔: 結核まん延の地域格差を生じた原因と対策, 厚生指標, 10: 9, 1966.
- 10) 青木正和: 結核症の感染と進展, 日本医師会雑誌, 82: 561, 1979.
- 11) 青木正和: わが国における結核の感染, 進展の最近の様相, 結核, 54: 527, 1979.
- 12) 三上理一郎: 臨床免疫学的にみた結核発病の要因, 結核, 59: 39, 1984.
- 13) 島村喜久治他: 全国国立療養所における結核死亡調査, 結核呼吸器抄録, 32: 393, 1981.
- 14) 結核予防会: 結核の現状と将来の方向, 1960.
- 15) 重松逸造: 結核変遷の疫学的考察, 結核, 41: 411, 1966.
- 16) 城戸春分生: 福岡市における結核の疫学的研究, 医学研究, 19: 402, 1949.
- 17) 城戸春分生他: 我が国における結核死亡の地域格差, 日本医事新報, No. 2172, 1965.
- 18) 島尾忠男: 結核患者の偏在化を来した要因の分析, 結核, 42: 315, 1967.

4. 結核対策の地域格差とその対応策

沖縄県環境保健部 金城 毅

私は、結核問題の格差を疫学的な蔓延状況と対策ないし行政的対応の二点から眺め、沖縄県の状況について、特に行政的対応に関して、沖縄県の状況を御報告申し上げたいと思います。特に、全国と比べた時の格差や県内保健所間の格差を解消するための県や保健所の努力が、県レベルでの結核サーベイランス事業を中心としてなされた結果、ある程度の成果を挙げつつあることを、ここ数年間のサーベイランスシステムの出力の分析成績を中心として検討してみたいと思います。

戦前の沖縄県の結核の蔓延状況はほぼ全国なみであったと考えてよろしいかと思いますが、県民の1/4以上の犠牲者を出し、広範な県内外での人口移動や、苛酷な環境での生活を余儀なくさせた第二次大戦に伴う社会的な混乱と荒廃によって、激しく影響を受け、戦後は戦前とはかなり不連続な疫学的な経過をたどったと考えるべきだろうと思います。終戦以降1972年の本土復帰までは、琉球政府による独自の公衆衛生活動の展開のなかで結核対策は重点目標として大変強力に取り組みされて来ました。また復帰後も後ほど詳しく申し上げるように、県の特長を生かした対策を着実に進めております。この間の結核の疫学的蔓延度の指標として死亡率の推移を全国と比較して見たのがこの図1です。信頼できる死亡統計が得られるようになった戦後(1950年前後)の結核の死亡率は戦前に比べても、全国に比較してもかなり低い水準になっており、これにその後の順調な死亡率の低下傾向が重って、沖縄県の結核死亡率は全国的に最

も低い水準となっています。最近の25年間の結核死亡率の低下傾向に指数関数をあてはめて、この間の平均年間低下率をみますと、全国で8.8%に対して県では10.4%で、本県の方がやや急速な低下傾向を示しています。図2: 一方罹患率は1970年代以前は全国よりも低水準にあったものが、本土復帰後はずっと全国よりも明らかに高く、最近の2, 3年でやっと全国なみに近づいた、という経過を示しています。図3: 罹患率の推移を年齢階級別に見たのがこのグラフです。15~19歳及び20~29歳ではこの十数年間ほぼ一貫して全国よりも沖縄県の方が高く、また70歳以上ではこの十数年間に率の上昇すら見られていることが分かります。これらの所見から、全人口における率の見かけ上の低さにも関わらず、結核罹患率の変化にみられる結核流行の激化・消退は全国に比べると、沖縄県ではより遅く始まったのであろうと推測されます。以上見て参りました沖縄県の結核死亡率、罹患率の推移の対全国比較は、一見矛盾した所見となっておりますが、私は結核死亡の死亡診断のバイアスの地域差を考慮すると、結核の疫学的な姿は、罹患率に関して得られるもののほうが、より信頼性が高いのではないかと考えております。つまり沖縄県では結核の流行は全国よりも未だ多少言わば若い段階にあるのではないかとということになります。

以上結核の疫学的な蔓延状況の格差、これは過去から現在に至る社会経済的な諸々の要因と結核菌との相互作用の結果とも言えるものですが、より特異的な要因、つ

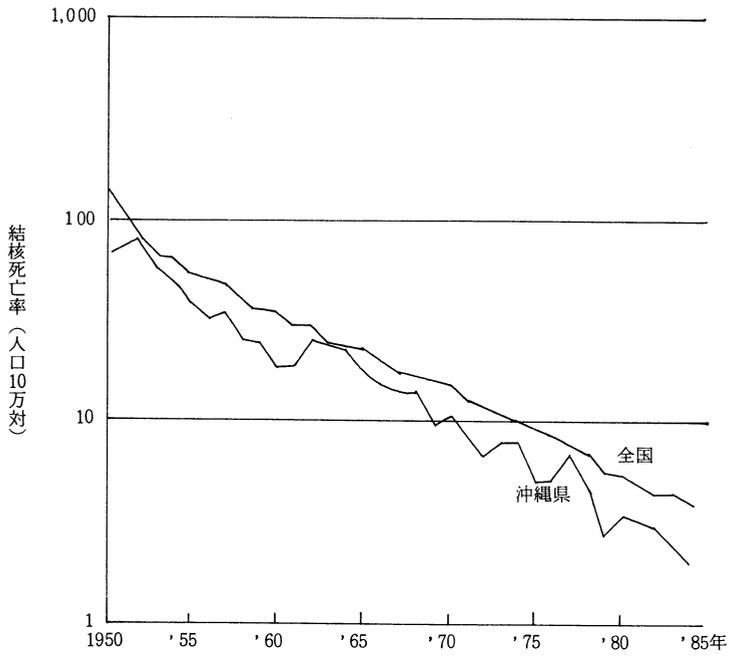


図1 結核死亡率の年次推移

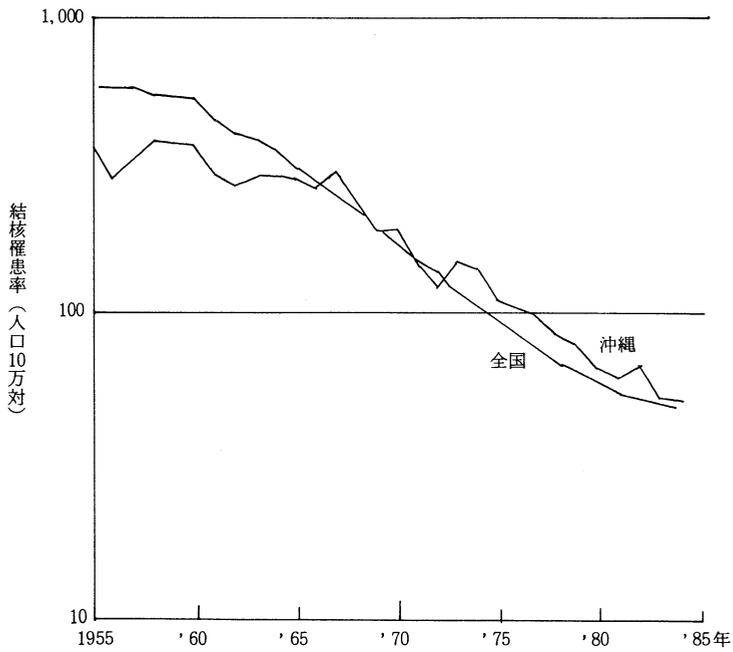


図2 結核罹患率の年次推移

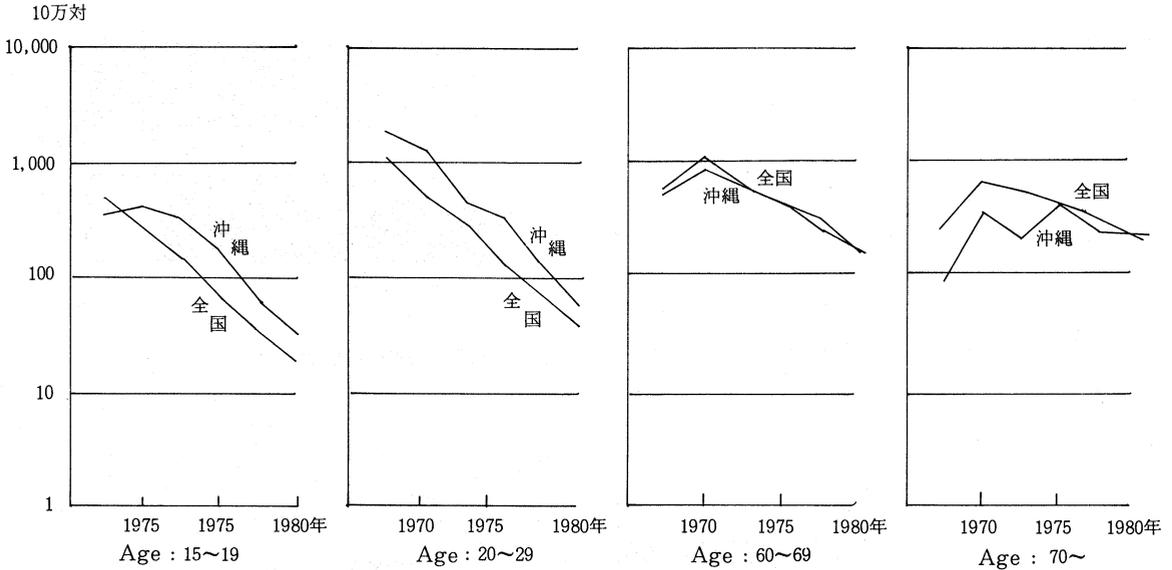


図3 年齢階級別に見た全結核罹患率の年次推移

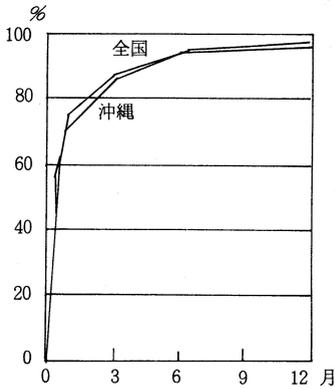


図4 発病—受診の期間

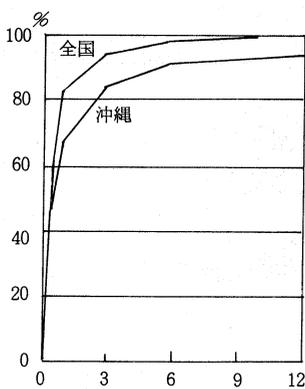


図5 受診—登録の期間

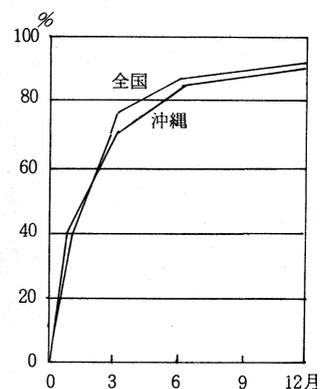


図6 発病—登録の期間

まり結核対策の格差，あるいは対策の効果による地域格差について見てみたいと思います。

新登録患者について，彼らが症状を出すようになってから意を決して受診という行動に踏み切るまでに費やした時間を見たのが図4です。沖縄県では患者の57%が発症後2週間以内に，また71%が1カ月以内にそれぞれの医療機関を訪れ，1カ月以上も症状を放置していたのは7%以下に過ぎないことが分かります。これは全国と殆ど差のない状況です。図5：次いで今度は医療機関がこの患者を正しく結核と診断するまでに要した時間を見ますと，ここでは沖縄県は全国よりもやや悪く例えば初診時より1カ月以内に診断され，登録されるものが，全国82%に対して沖縄県66%となっています。このあとで

御覧頂きますように，沖縄県では結核の治療は一般医療機関では殆ど行われていませんので，一般診療の中での結核に対する注意が全国よりも疎かになりがちなのか，あるいは通常行っているように，結核の疑いのある患者は保健所へ送ることのために時間が空費されることによるのか，いずれにしてもその分だけ患者が知らずに結核菌をばらまく期間が長くなります。図6：つまり患者が症状を出すようになってから治療が開始され，登録されるようになるまでの時間は，この患者に対する全体的な患者発見のための時間ということになりますが，これの国と県との比較では，わずかに県は国より劣っているような所見となっております。

結核対策のなかでも結核患者発見は従来は検診という

形で取り組み努力が最もしやすいものと考えられて来ましたが、検診の真の効果に対する批判が行われるようになった今日では、この最近の傾向に出ている一般医療機関における患者発見の技術水準の維持向上に対する行政努力が期待されるわけで、これは誠に困難な課題と言わなければなりません。図7：一方結核の診断のついで患者治療に関しては、沖縄県はいろいろな面で全国と極めて違った、そして有利な点も持っています。その一つが先程言及しましたように、結核治療を担当する医療機関の違いです。この図7は現在治療中の患者についてその主治医の医療機関の分布を比較したものです。沖縄県では病院の大部分が国立県立あるいは公的病院であるの

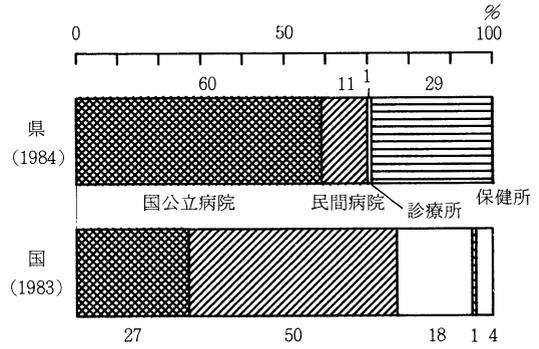


図7 現在の医療機関

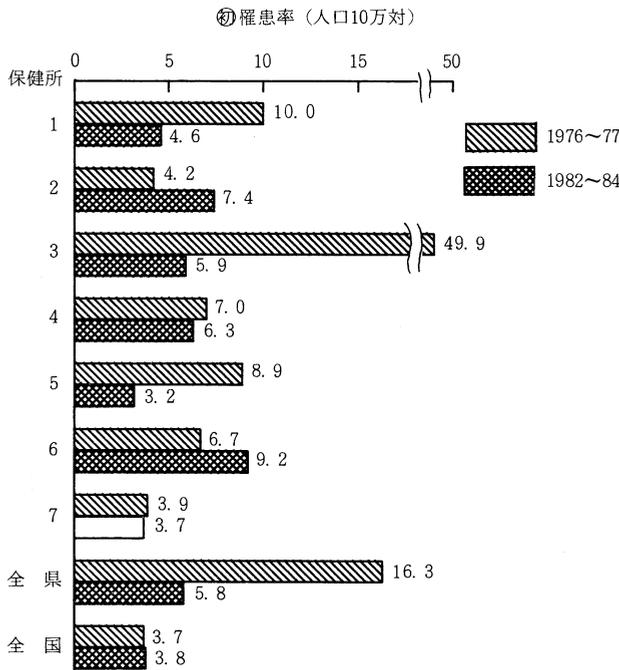


図8 ⑦罹患者率の保健所間格差の変化

に対して、全国ではその2/3が民間病院です。そして外来機関としては全国は診療所で治療が行われているのに対し、沖縄県では外来治療の殆どが保健所で行われております。このように結核治療の大部分が保健所を含めた公的医療機関の責任のもとで行われていることと、更にもうひとつ、結核登録の県段階での電算機を利用した集中化事業の定着していることも本県の結核治療の向上に大きく貢献していると言えます。後者のいわゆる結核サーベイランス・システムに関してはこれまでも本学会総会の一般演題はもとよりシンポジウムでも何度か発表の機会を与えられて参りましたので、ここでは「沖縄県の

結核サーベイランス事業は、これまで県内の各保健所内に蓄えられていた結核登録者の情報を電算機を用いて全県下の分を中央に集中化し、迅速かつ詳細な情報の分析を行い患者の治療や管理の評価を実施するもの」ぐらいの説明に留めておきます。これが上の治療機関に対する保健所や公的医療施設でのサービスに見事にフィードバックされている様子をこのサービスの出力を図で示しながら以下に紹介したいと思います。図8：治療そのものに入る前に、サーベイランス・システムの出力の検討結果が保健所で診療に生かされた実例を「マル初」罹患者率についてお示しします。この事業が始った頃、本県

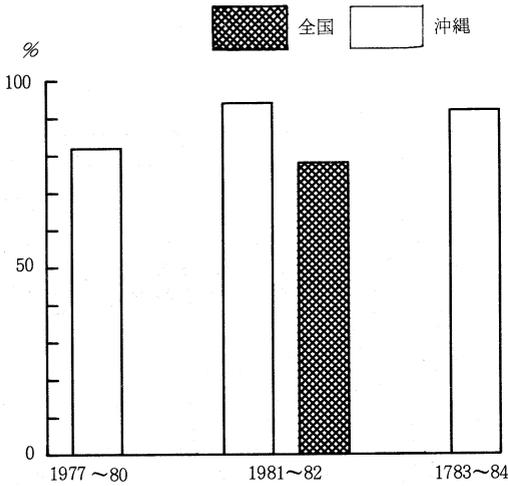


図9 初回RFP使用率

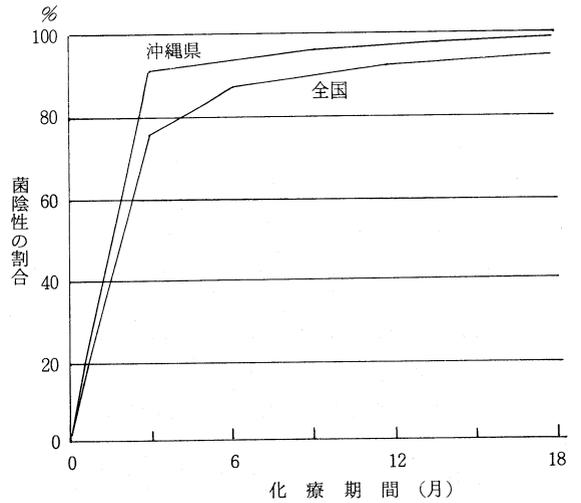


図10 新登録例の菌陰性化率 (開始後18ヶ月)

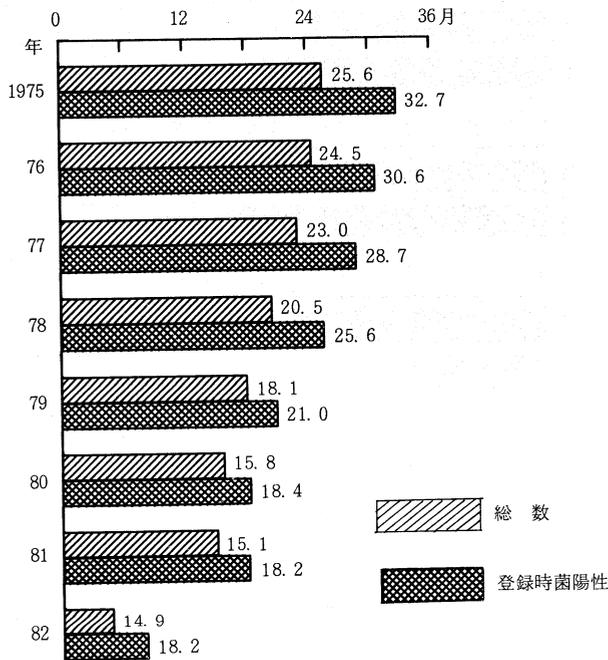


図11 新登録患者コホートの平均治療期間 (生命表法)

の「マル初」罹患率は全国的にみても有数の高さでしたが、しかも県内7保健所の間でも相当の格差があることが知られました。県のサーベイランス委員会ではこの原因を検討し、それまで保健所医師の判断に任されて来た「マル初」の診断基準をかなり厳密に規定したのです。その結果この図のように1982~84年では各保健所間の固定的なばらつきは解消し、また県全体の率も全国の率に

近づいてきました。図9:さて治療の成績の最初の指標としては、新登録患者に対するRFPの使用率を見てもみます。RFPを含む処方の有効性を認められると本県では急速にこれが普及し、短期治療に関する結核病学会の声明が出された1980年頃、RFPは新登録患者の82%に用いられており、その後それは更に93%以上にまで伸びて、1981年時点で全国の80%をはるかに凌いで、全国

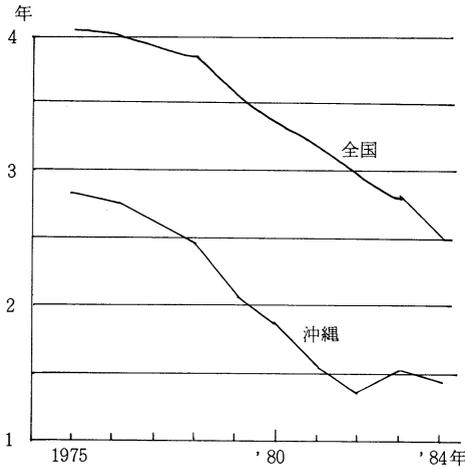


図12 平均有病期間

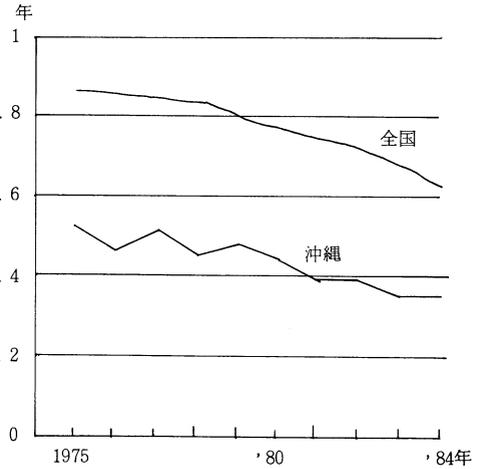
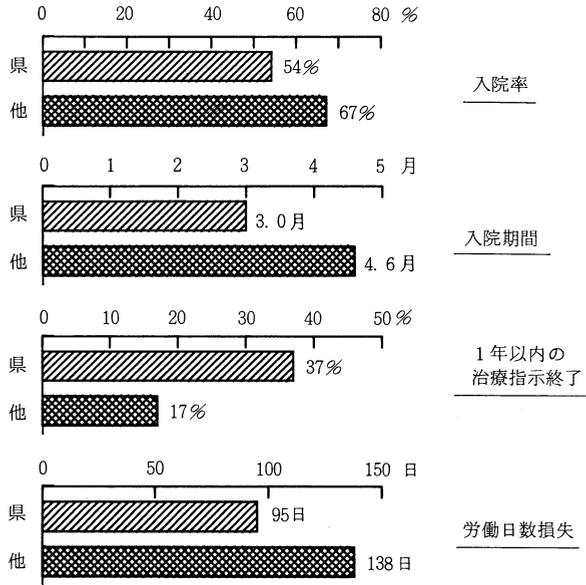


図13 平均在院期間



(信友, 森, 1983)

図14 患者の生活規制に関するいくつかの指標の比較

一の普及率となっています。図10:治療成績の向上はより直接的に菌陰性率によって観察することができます。1981年新登録の登録時菌陽性例について治療開始後6カ月、12カ月後に菌陰性に留る者の割合は、生命表法でみて、本県ではそれぞれ6.1%、3.1%となっていますが、全国ではそれぞれ13.2%、7.7%となり本県の治療成績が優れていることが示されており。図11:RFPの普及は本県では比較的素直に化療期間の短期化に結びついて来ました。これも生命表法で計算した登録年コホートの平均治療期間ですが、1975年頃全体で25.6月、菌陽

性例で32.7月もあった治療期間はその後着実に短縮して1982年登録のコホートではそれぞれ14.9月、18.2月にまでなっています。図12:全国的にはこの生命表法による正確な治療期間の観察成績がありませんので、便宜的な方法、つまり有病率を罹患率で割って得られる推定有病期間によって平均治療期間を推定し、その年次推移を沖縄県と比較したのがこの図です。1975年頃には4年を超えていた全国の治療期間もその後徐々に短くなり1984年には2.5年となっていますが、沖縄県では終始全国よりもはるかに短く、1975年には2.8年、1984年には

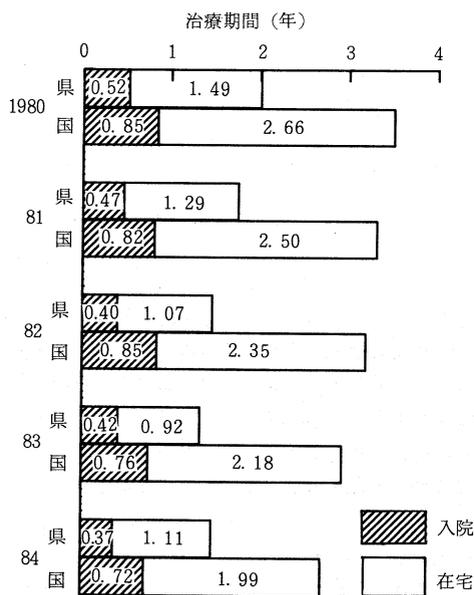


図15 新登録患者1人当たり治療期間の推定

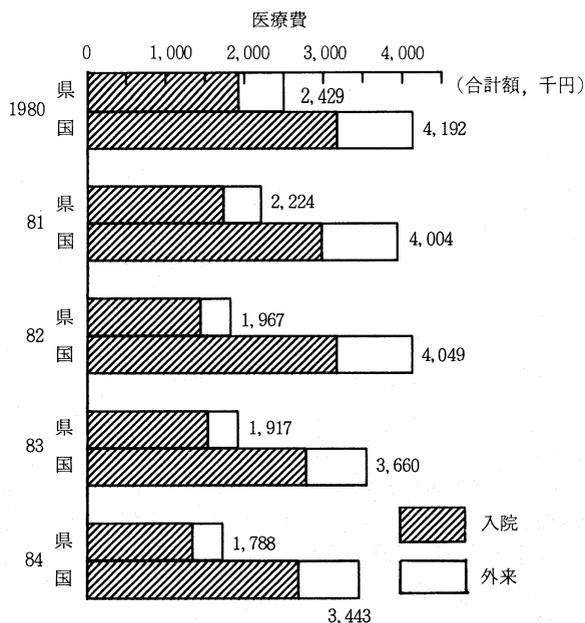


図16 新登録患者1人当たりの結核医療費の推定

1.4年であり、これは全国でも飛び抜けた短い期間となっています。図13：つぎに入院期間を比較します。上に引用しました1981年に登録された者の追跡調査では、入院した者の平均入院期間は、全国で5.9カ月、沖縄県では4.0カ月でこれも明らかに本県で短いことが知られます。年末現在で入院中の者の数を新登録者数で割れば便宜的に全部の患者の「平均入院期間」が求められます。これを1974年頃から見たのがこの図です。これは入院率と入院したものの入院期間との両者によって決定される総合的な指標ですが、本県は全国とくらべて常時およそ半分の値を守ってきているようです。もう一つ、沖縄県の結核治療の質を他府県のそれと比較した成績がありますので、ここに引用させていただきます。一昨年の本学会総会シンポジウムで信友は全国のいくつかの保健所の新登録患者に治療開始後1年間の治療とそれに伴う生活や労働の制限についての観察成績を報告しています。本県と他府県のいくつかの指標を比較したのがこの図14ですがここでは上の入院率、入院期間、治療期間—ここでは1年以内に治療を完了した者の割合をみていますが、一その他に結核治療のために失われた労働日数をみています。他府県では平均1人当たり138日が結核の治療のために失われますが沖縄県では95日で済んでいることが知られます。

さて結核対策の効果は患者の生活や医療費という点で患者個人、家族、地域社会に対して直接間接のインパクトがあります。これまでみましたように、沖縄県の結核

の治療は入院期間が短く、入院率も低く、また外来治療も短いのですが、これの社会的意義を医療費の節減という角度から計算してみました。つまり、沖縄県、全国で結核のため新たに登録された患者（集団）がその後治療を完了するまでに支払うべき医療費（公費・保険・自己負担すべて含む）が患者1人当たりどのくらいになるかを計算するのですが、まず図15で最近の何年かの新登録患者1人当りに計算し直しました。1984年で見ますと沖縄県でこの年に登録された平均的な患者は0.37年入院し、1.11年外来治療を受けて治癒しますが、全国的にはそれぞれ0.72年、1.99年の治療期間が要ります。図16：これと、別にモデル計算などから求めておいた入院、外来治療費をこれらに掛け合わせることで、1人当たりの治療費が求められますが、1980年時点では、全国419万円、県250万円、1984年時点ではそれぞれ344万円、179万円となっており、全国は本県のそれぞれ1.67倍、1.92倍の治療費を費やしていることになります。この計算には沖縄県の保健所等で治療にあたる公務員に対する給与などは含まれていませんが、逆に治療に伴う副次的な経費、更に労働損失の貨幣価値も無視しているので、全国と比較した沖縄県の結核医療の経済的利益の幅は恐らく更に大きいものになるものと考えられます。同時に結核の治療に伴う生活や就労の制限の格差の金銭に換算できない部分も考えに入れるならば、沖縄県の結核医療のメリットはより一層のものになるのではないのでしょうか。

以上、沖縄県の結核の疫学的蔓延の状況は、内容的にはどちらかと言えばまだ予断を許さないという方向での対全国格差がありますが、結核対策あるいは管理に関しては逆に全国的に見て相当先進的な状況にあること、それ

が最近ではサーベイランス・システムの運営を通しての行政努力により達成されていることを御報告しました。結核の不利な地域格差の是正の方策の一つのあり方として御参考になればと考えます。

地域格差の考え方

結核予防会結核研究所 森 亨

1. 全世界的にみた流行の波

「結核の地域格差」をさしあたり「結核問題」の「地域間の差」と言いかえてみる。まず、「地域」を世界の各地域にとり、また「結核問題」を疫学的な側面で見ることとし、その指標を結核患者の発生数と定めて、その格差を見てみる。主としてツベルクリン反応検査の成績から推定される塗抹陽性罹患率を人口10万対率でみると、アフリカ(165)で最も高く、次いでアジア(110)、中南米(80)となっており、これらの国々と欧米(ヨーロッパ24、北米12)あるいは日本(11)の格差は甚大なものがあり、更に深刻なことはこの格差は今後大きくなる一方で、断面で見た格差も傾向の格差もともに著しいと言える。ついでに患者数の割合を見ると、世界中の患者の88%までがアジア・アフリカに集中している。

この明白な結核の疫学的な格差の重要な原因が結核流行の時間的なずれにあることは言うまでもない。この結核流行の百年以上の時間でみた波(Secular trend)については、これまでも Redeker, Flatzek- Hofbauer 更には Grigg らによって欧米の国や都市間について示されて来た。いずれにせよ欧米型の先進工業国では結核は爆発的に大流行し、その後急速に消退していく。一方 Grigg らによれば農村部においては結核は言わば endemic な型となり、爆発的な流行の代わりにその消退もゆるやかな経過となつてきている。現在のアジア・アフリカがこれに相当すると言えよう。

このような流行の波のパターンや去来のタイミングの違いが世界的に見た今日の地域格差の原因であり、産業革命、それに続く都市化、あるいは戦争といった社会経済要因がその重要な決定因子であったことは明らかであろう。そして、いわゆる結核対策手段の寄与は多くの国で、これまでのところはかなり小さかったらしいこともよく知られている。

2. 都道府県別の疫学格差の問題点

さて、日本の「都道府県」別に見た「結核死亡率」や「結核罹患率」といった結核の疫学指標にもかなりはつきりした系統的な格差が見られることは現実で、これの解釈とできればその解消の方法を探るのがこのシンポジ

ウムの目的である。基本的にはその格差の原因は1.でみたような、各県によって異なる流行の波のためであるという他はないと考える。つまり、日本国内でも流行の波(農村型であろうと、都市型であろうと)が種々の地域において固有の強さで去来しているわけで、現に本日の金城の報告では沖縄と本土の間にその片鱗を流行の時間的なずれとして見る事ができたし、本岡の仮説や大森の観察にもそれをうかがうことができる。ただその流行とその説明要因として諸々の社会経済要因の関連を記述する試みが今一つすっきりしないのは、一つには攪乱要因ないしノイズが多すぎるからであろう。これらを列挙すると次のようになる。

A. 地域人口の年齢構成(容易に評価できる要因であり、それは今回大森が描いたとおりである)

B. 疫学指標を観察する対象となる地域(単一の共通の流行の波が支配する地域)人口の定義。果たして九州全体をまとめて論じていいのか、県単位でいいのか………。戦争による動員や疎開、引き揚げや都市-農村間の人口移動、産業構造の変化等を考えると?

C. 説明変数としての社会経済的要因の観察単位についてもB.と同様。

D. 人工的な干渉による結核の疫学指標値の変更(たとえば岡田が指摘したように、患者発見のいいところでは罹患率がみかけ上高くなる)。

E. 指標値の測定における統計的な正確さの問題(たとえば沖縄県での罹患率と結核死亡率との関係は全国のそれとかなりくいちがっており、両者における死亡診断の比較可能性を疑わしめる)

第2の問題として、検討すべき関連要因(独立変数、入力)と疫学指標(従属変数、出力)の関連を分析する場合、入出力の間の時間的なずれをどのようにモデル化するか、という方法論的な問題がある。特に観察期間が2、3世代程度の短さである場合には(日本の社会経済要因の変化はもっと短期間の間に大きく変わったとは言え)、コホート分析にせよ、断面の時系列相関にせよ、結果の妥当性が問題になる。

3. 当面の課題

このように考えると、現在都道府県別に観察された疫

疫学指標の格差の歴史的な説明を精密に行い、以て格差是正の方策を探ろうとするのは、不可能とは言わないまでも大変困難なことであり、実際的ではないのではないだろうか。これは例えば戦後の日本全国の結核死亡率の減少の理由の説明が十分にできていないことに似ている。そこで私は当面のところは、格差の研究は一方では信頼性、妥当性のある疫学指標の測定とそれによる格差の精密な記載の努力を重ねること（Stybloらが、塗抹陽性結核罹患率から感染危険率に進んだように）、もう一方では

疫学的指標をさておいて、いわゆる管理的指標（たとえば、患者の菌検査実施率、平均治療期間など）の都道府県や保健所間の行政努力やそれによる短期的成果の格差の是正を目的とした研究を進めることがより重要であると考え。特に後者に関しては、目下準備がなされている電算化保健所ネットワークによる全国結核感染症サーベイランス体制が十分に機能して成果が発揮されることを期待したい。

今村賞受賞記念講演

結核における肉芽腫病変発生の機序

吉 田 彪

萬有製薬株式会社開発研究所

受付 昭和61年 8月29日

Commemorative Lecture of Receiving Imamura Memorial Prize

MECHANISMS OF GRANULOMATOUS INFLAMMATION IN TUBERCULOSIS

Takeshi YOSHIDA *

(Received for publication August 29, 1986).

Granuloma formation is the expression of a series of complex inflammatory event. This can be classified into two types, hypersensitivity type and foreign body type, according to the underlying mechanisms. In order to analyze the mechanism involved in granuloma formation in tuberculosis, we have performed a series of experiments using an artificial granuloma model in mice with the use of agarose beads. Hypersensitivity granulomas were induced by injecting immune mice with antigen-coated agarose beads (antigen : e. g., M-BSA, methylated bovine serum albumin). Foreign body granulomas were induced either by injecting intratracheally plain agarose beads into adjuvant-injected mice or plain dextran beads (Sephadex 25) into normal mice. In the hypersensitivity granuloma model, lymphokine activities including MIF, MCF and macrophage fusion factor have been recovered from granuloma extracts. In addition, IL 1 but not IL 2 was found abundant during the granuloma formation. Furthermore, lymphokine coupled to agarose beads could induce, in an accelerated manner, pulmonary granulomas when injected intravenously or intratracheally. These results clearly establish that lymphokines are responsible for the induction of hypersensitivity granulomas. Interestingly, paradoxical cutaneous anergy was observed during the granuloma formation. Such selective suppression of cell-mediated immunity is considered partly due to lymphokines which entered the general circulation from the lung lesions, since the circulating lymphokines have been shown instrumental to cause cutaneous anergy in the desensitization of delayed type hypersensitivity. In addition the suppression may be also due to impaired antigen-induced IL 2 production caused by suppressor cells.

In the foreign body granuloma formation, cytokines including MIF and IL 1 were recovered from the lesions. Cutaneous anergy was also observed during the granuloma formation. The enhanced granuloma formation in nude mice suggested that granulomatous inflammation induced by a non-immunological mean was regulated by T lymphocytes, indicating a close association between immunologically competent cells and non-specific inflammatory event.

Mechanism of granuloma formation in tuberculosis was investigated by the use of BCG

* From the Banyu Development Research Laboratories, and Department of Pathology University of Connecticut Health Center.

-induced pulmonary granulomas in mice. The results suggested that both immunological (hypersensitivity type) and non-immunological (foreign body type) mechanisms were involved in granuloma formation in tuberculosis. Thus, found was a close association of lymphokine activities as well as IL 1 with the development of tuberculous granulomas. Such tuberculous animals showed cutaneous anergy, probably due to the lymphokine-dependent feedback mechanism as revealed by the analysis of the hypersensitivity granuloma model. Agarose beads coated by muramyl dipeptides (MDP) from tubercle bacilli could induce the enhanced foreign body type granulomas without specific immunological reactions in normal mice. Various chemical substances present in tubercle bacilli including MDP and trehalose-dimycolate may play an important role to enhance the granuloma formation in tuberculosis through non-immunological and primary activation of mononuclear leukocytes.

Further studies, therefore, using artificial hypersensitivity type and foreign body type granuloma models, are warranted to analyze the detailed mechanism of activation process of mononuclear cells *in vivo* to eventually understand the process of granulomatous inflammation in tuberculosis.

Key words : Granuloma, Granulomatous inflammation, Hypersensitivity granuloma, Foreign body type granuloma, Lymphokines, Cytokines, Interleukins, Anergy

キーワード : 肉芽腫, 肉芽腫炎症, 過敏症型肉芽腫, 異物型肉芽腫, リンフォカイン, サイトカイン, インターロイキン, アネルギー

はじめに

結核症病変の主体は肉芽腫性炎症であるが、その発症、推移あるいは転機などを調節する詳細な機序は不明である。我々は結核菌あるいはそれを含むアジュバント、更に単純蛋白抗原等で免疫したモルモットやマウスに菌や抗原をチャレンジすることによって、実験的に肉芽腫炎症を惹起し、この型の慢性炎症機構の解明を試みてきた。本講演では、それらの結果の一部をまとめて報告し、本症の発生機序を考察したい。

I) 肉芽腫炎症の定義と分類

一般に肉芽腫疾患として結核や癩のように細菌感染によるものの他、原因別にみても、Histoplasma や Coccidioid 等の真菌感染, Lymphogranuloma venereum のようなウィルス感染, Shistosomiasis 等の寄生虫感染のほか、ベリリウムやシリカなどの金属異物に対する反応、更には原因不明のサルコイドーシスや Crohn 病など、各種のものが知られている。ここでこれら疾患に共通な肉芽腫炎症とは病理形態学的に一応の定義が歴史的に与えられてきた。しかし、形態の基礎をなす細胞群の反応機構や転機が充分には判らない現在、最終的定義を与えることは困難である。ここでは、1980年に開かれた肉芽腫性疾患に関するワークショップ¹⁾で多数の研

究者の一致をみた定義を、以下本講演を通じてその前提として用いているので、ここで採用し記載しておきたい。即ち「肉芽腫炎症とは、巣状の慢性炎症であって種々な賦活化状態にある単核性白血球が主として集積ないし増殖して作られた病変である」。

このような肉芽腫炎症は、現在までにわかっているその発症機序を考慮にいれて、主として二つの種類に分類するのが一般的である。即ち、一つは「過敏性型肉芽腫 (Hypersensitivity granuloma)」で、後に説明するように、免疫反応、特に細胞性免疫反応によって惹起されるタイプである。もう一つは「異物型肉芽腫 (Foreign body granuloma)」で、免疫反応とは無関係に、異物(あるいは化学物質)に対する一次反応として惹起されるタイプである。後述するように、結核を含む多くの肉芽腫炎症では、この二つのタイプが種々の程度に入り混って起っていると考えられる。

II) 肉芽腫炎症におけるサイトカインの役割

i) 人工的肉芽腫モデル

過敏型及び異物型の両タイプの肉芽腫における反応機構を解析する目的で、アガロース粒子を用いた方法を確立した。方法の詳細は既報の論文²⁾³⁾にゆずるが、モルモットあるいはマウスを血清蛋白と Freund の Adjuvant で免疫する。マウスでは主として methylated

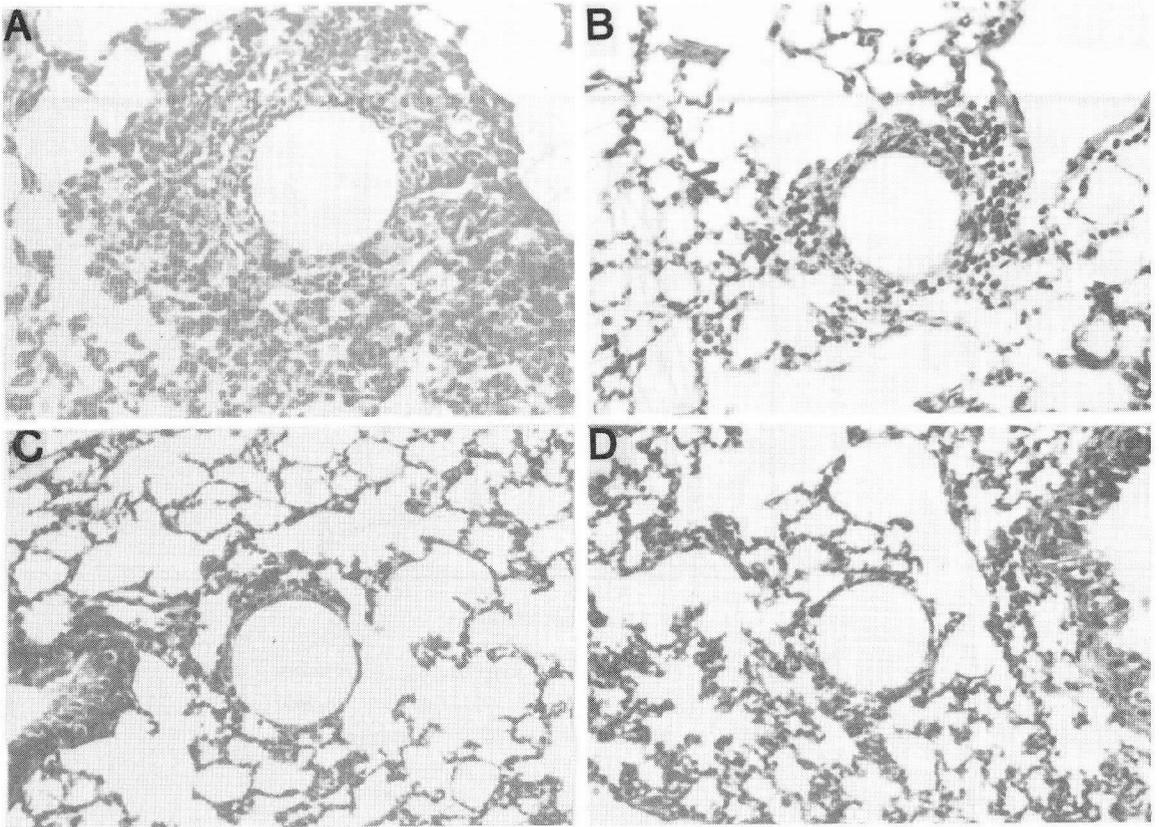


Fig. 1. Hypersensitivity and foreign body type granulomas induced by agarose beads (Quoted from Ref. No 3).

bovine serum albumin (M-BSA)を抗原として用いた。免疫1～2週後、これら抗原をアガロース粒子に吸着させたものを気管内注入して肺内の肉芽腫形成を時間の経過と共に観察した。図1Aに示すように粒子周囲に単核白血球(マクロファージ及びリンパ球)を主とした細胞浸潤が見られる。この図のようにマウスの場合には、モルモットよりも多核白血球の参加がやや多い。免疫動物に抗原を含めアガロース粒子を注入したもの(図1B)では、正常動物に注入したもの(図1C, D)よりは強い異物型肉芽腫を形成する。図2に示すように肉芽腫は3日目位でピークに達した後漸減する。ちなみにモルモットでは1週間頃まで漸増し、その後も少なくとも2～3週間は極めて緩やかに減少するに過ぎない。

ii) 肺肉芽腫内のサイトカイン

人工的肺肉芽腫をホモジナイザーで細胞培養液中に組織抽出してその中のサイトカインの活性を測定してみると、マクロファージ遊走阻止因子(MIF)、マクロファージ趨化性因子、あるいはマクロファージ融合因子などがほぼ肉芽腫形成と期を一にして見出される。図3にはMIF活性の出現の様子を示している。これらリンフォカインのほかに、図4に示すように、IL1の強い活性が肉芽腫形成のピークに極めて鋭く一致して見出される。

各種サイトカインの出現の仕方は、肉芽腫形成の時期と微妙に関連しており、各因子が少しずつ違った時期に主とした働きをしていることを示唆している。MIFの出現はモルモットの場合も、肉芽腫形成の極めて早い時期にあり、MCFやMFFは多少遅れ気味である。

リンフォカインの肉芽腫形成に対する役割を直接証明するために、*in vitro*で産生させたリンフォカインをアガロース粒子に付着させて正常動物に注入すると対照群(リンフォカイン活性のない培養上清を付着した粒子を注入する)と比して極めて強い反応を惹起することが出来た⁴⁾。この点に関しては、Borosらも同じような系を示している⁵⁾。

果糖などの単糖類が*in vitro*でのリンフォカインの作用を抑制することは良く知られている⁶⁾。そこで、果糖を肉芽腫形成前に大量投与したところ、肺肉芽腫の大きさは有意に減弱していた。

肉芽腫炎症とリンフォカインに関する以上の三点を総合して考えてみると、少なくとも過敏症型肉芽腫においてはリンフォカインがその形成に必須の役割を果たしていることが判る。しかし、肉芽腫惹起リンフォカインというような単一の物質があるのではなく、主としてマクロファージを標的とするようないくつかのリンフォカイン

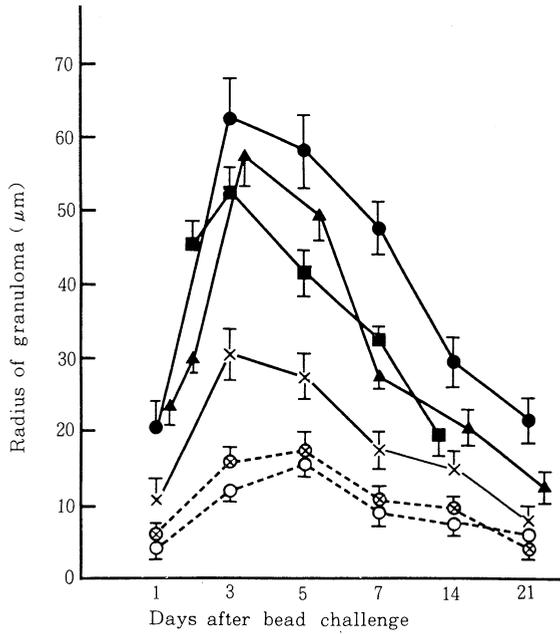


Fig. 2. Time course of granuloma formation induced by antigen-coated agarose beads (Controls shown with dotted lines, quoted from Ref. No. 3).

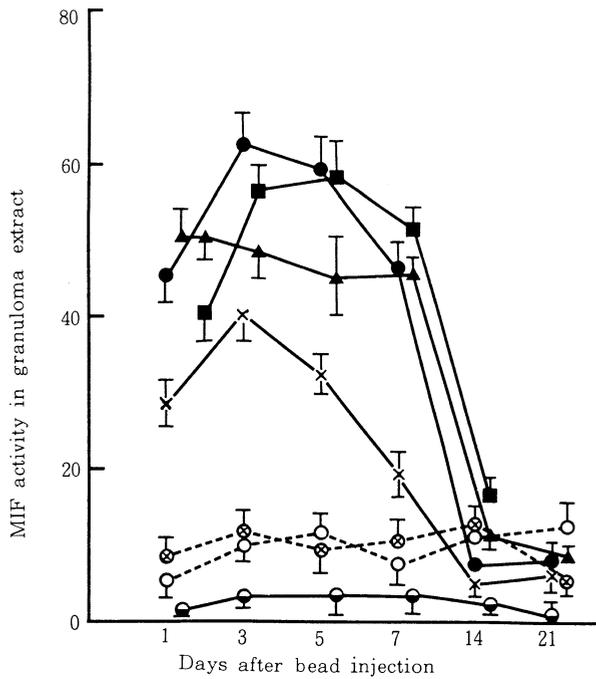


Fig. 3. Time course of MIF activity detected in granuloma extract (Controls shown with dotted lines and the lowest line for saline control, quoted from Ref. No. 3).

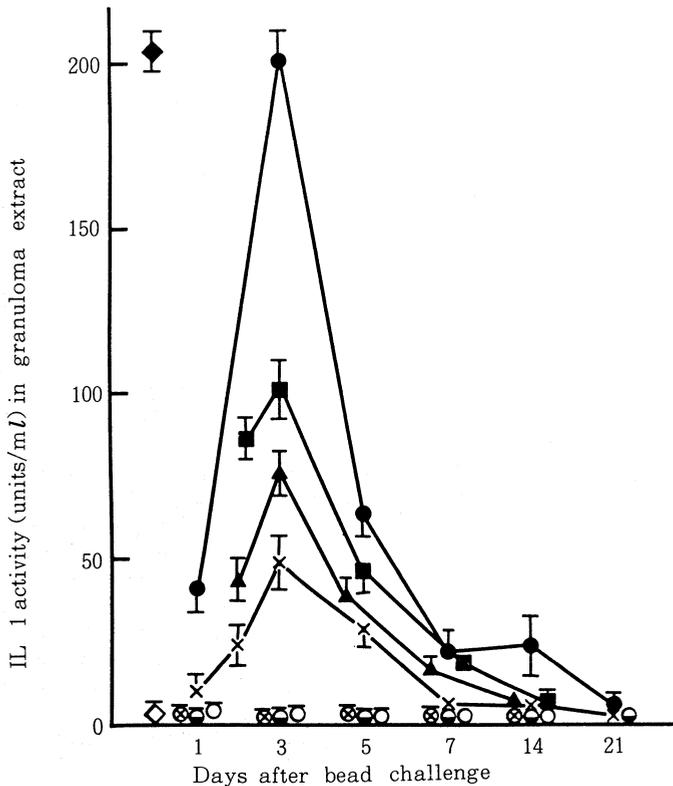


Fig. 4. Time course of IL 1 activity in granuloma extract (Ref Fig. 2 and Fig. 3, quoted from Ref. No. 3).

や更にはサイトカインが反応惹起及びその後の経過に複雑なバランスをとりつつ炎症病巣形成にあずかっていると考えられる。

Ⅲ) 肉芽腫炎症動物におけるアネルギー

結核、癩、サルコイドーシス等多くの肉芽腫性疾患では、遅延型皮内反応の抑制状態、即ちアネルギーが見られる事が知られている。上述したように、過敏症型肉芽腫形成を惹起促進する因子が細胞性免疫(あるいは、遅延型アレルギー)反応であることを考えると一見相反する現象のように思われる。この点を人工的肉芽腫モデルで検討してみた。

まず、肉芽腫形成過程にあるモルモット、あるいはマウスにおいて遅延型皮内反応または足蹠反応を行ってみると例外なく免疫動物のそれより減弱している。臨床的に観察された事実がこの人工的肉芽腫モデルでも確認されたわけである。遅延型反応抑制状態は、マウス、モルモットの場合ともに肉芽腫惹起後約1週間は続いている。この際、抗体産生系の抑制はみられず、遅延型アレルギー反応のみが抗原非特異的に低下していることは臨床的

アネルギーと同様である⁷⁾。

肉芽腫炎症をもつ動物においてアネルギーが出現する原因については、遅延型アレルギーの脱感作機構に関する一連の実験の結果⁸⁾を踏まえて、そのメカニズムの類似性からある程度の推定をしつつ検討してきた。まず遅延型アレルギーの脱感作では初期には血中のリンフォカイン殊に MIF 等の増加により、血中モノサイトの減少、マクロファージ趨化性の減少、更に血管透過性の抑制などが皮内反応減弱の因となっている。肉芽腫炎症が肺等で起っている時 MIF をはじめとする各種のリンフォカインが産生されていることは上述した。それらは溢出して血液中を循環するであろう。事実、MIF 活性が肉芽腫炎症に伴って血中に見出された。遅延型アレルギー脱感作の第二期には活性化マクロファージからのアラキドン酸代謝物質、殊にプロスタグランジン E₂(PGE₂) の作用でリンフォカインの産生が抑制されるために遅延型皮内反応が抑制されると考えられる。肺肉芽腫モデルと同様の機序を考えるのは容易である。ちなみに表 1 に示すように肉芽腫をもった動物では IL 2 の産生が減弱していることが示された。更にそのような動物のリンパ系中には、サブレッサー T 細胞が誘導されていて IL 2 産生

Table 1. Impaired Antigen-Stimulated IL 2 Production by Lymph Node Cells from Granuloma-Bearing Mice (Quoted from Ref. No. 7)

| Lymph node cell culture supernatant ^a from mice injected with | IL 2 activity (cpm ± SEM) ^b | | | |
|--|---|---|------------------------------|-------------------------------|
| | MBSA | | Con A | |
| | × 1 / 4 | × 1 / 8 | × 1 / 4 | × 1 / 8 |
| Plain beads, day 3 | 4,973 ± 260 ^c (608 ± 119) | 2,701 ± 374 ^c (1,369 ± 259) | 18,139 ± 1,203 (301 ± 12) | 16,212 ± 1,055 (465 ± 151) |
| MBSA beads, day 3 | 3,564 ± 248 ^c (559 ± 61) | 1,432 ± 104 ^c (1,083 ± 197) | 18,407 ± 1,207 (331 ± 75) | 16,925 ± 712 (595 ± 146) |
| Saline, day 3 | 10,623 ± 752 (807 ± 144) | 5,911 ± 413 (708 ± 60) | 18,014 ± 774 (464 ± 77) | 17,587 ± 1,059 (714 ± 73) |

^aLymph node cells (5×10^6 cells/ml) were incubated for 24 hr in the presence or absence of MBSA (50 μ g/ml) or Con A (5 μ g/ml). Numbers in parentheses are IL 2 activity in the absence of MBSA or Con A reconstituted at termination of cultures

^bIL 2 activity was assayed by IL 2-dependent cytotoxic T lymphocyte proliferation. Culture supernatants were measured at 1/4- and 1/8-fold dilutions. IL 2 activity of Con A-stimulated cultures at additional dilutions ($\times 1/16$ to $1/32$, and more in some experiments) showed no significant difference among these three groups. The data represent mean cpm \pm SEM compiled from four separate experiments of four mice per each condition. An IL 2 standard was prepared by Con A stimulation of rat spleen cell cultures (2.5×10^6 cells/ml) and showed $23,472 \pm 767$ and $21,563 \pm 1,026$ cpm at 1/4 and 1/8 dilutions, respectively. Medium alone showed 331 ± 53 cpm.

^cStatistic difference from immunized mice with saline injection, $p < 0.001$.

の減弱に寄与していることが判明した(表2参照)⁷⁾。

以上のことをまとめて考えてみると、過敏症型肉芽腫動物において見られる一見逆説的なアレルギー状態は次のように説明されよう。

肺などの局所での遅延型アレルギー反応の結果産出されたメディエーターの血中への溢出によってモノサイトの反応性的変化や、その産物(モノカイン)によるリンフォカイン産生の抑制、更には抑制性T細胞の惹起などによって全身性のアレルギー、従って皮内反応の減弱が見られるものと思われる。

IV) 異物型肉芽腫炎症

i) アガロース粒子モデルでの解析

図1のB、C及びDは直接には免疫反応が関与していないという意味で異物型反応ではあるが、C及びDは殆ど細胞集積が見られていない。Bは過敏症型肉芽腫(A)よりは弱い(図2に(×-×)で示したように3日目を頂点とした肉芽腫炎症反応を示す。図3や図4に示した如く、この型の反応でも各種のサイトカインが放出されていることが判った。興味あることには、このような異物型肉芽腫の場合にも遅延足蹠反応は抑制されていた。

ii) デキストラン粒子による異物型肉芽腫

上述したようにアガロース粒子を注入した場合、正常マウスでの反応は極めて微々たるもので、免疫動物にお

いてのみ比較的強い異物型肉芽腫を形成した。しかるに、デキストラン粒子(セファデックス®25)を正常動物に気管内注入したところ強い異物型肉芽腫炎症を惹起することが出来た⁹⁾。この系で更に確認されたことは肉芽腫抽出液中にIL 1をはじめとするサイトカインの存在である。これらの時間的推移をみると、上述した過敏症型肉芽腫の場合とはほぼ同じで粒子の注入後3日目前後をピークとしていた。またこのような肉芽腫形成の時期及びサイトカイン検出の時期にはほぼ一致して遅延型アレルギー足蹠反応が抑制されていた。正常動物で遅延型足蹠反応を惹起するにはConcanavalin Aを注射した。一方、MBSAの免疫動物にデキストラン粒子で異物型肉芽腫を作らせてから、MBSAによる足蹠反応を調べた場合も同様に抑制されていた。

これら異物型肉芽腫炎症時の遅延型アレルギー反応抑制の機序については過敏症型肉芽腫の場合ほど、説明するにたる証拠が集まっていないが、活性化マクロファージによるリンフォカイン産生の抑制の機構が少なくとも一因として働いていると考えられる。更にこの点興味深い知見として、nudeマウスにデキストラン粒子を注入すると正常マウスよりも巨大な異物型肉芽腫が形成された。このことは、あるいはTリンパ球系の細胞が、直接免疫反応には無関係な炎症反応の調節機構に関与している可能性を示唆している。

Table 2. Demonstration of Suppressor Cells of Antigen-Induced IL 2 Production in Lymph Node Cells from Hypersensitivity Granuloma-Bearing Mice (Quoted from Ref. No 7)

| Lymph node cells (5×10^6 cells/ml) from mice with ^a | | | Generation of IL 2 activity (Mean cpm \pm SEM) ^b Stimulated with | | | |
|--|---------------------------|-------------------------|---|--|------------------------------|------------------------------|
| Immunized | Hypersensitive granulomas | Foreign body granulomas | MBSA | | Con A | |
| | | | $\times 1/4$ | $\times 1/8$ | $\times 1/4$ | $\times 1/8$ |
| 1.5 ml | — | — | 11,326 \pm 613 | 4,607 \pm 294 | 29,794 \pm 143 | 31,616 \pm 2,623 |
| 2.0 ml | — | — | 10,889 \pm 469 | 5,178 \pm 424 | 29,686 \pm 725 | 33,872 \pm 382 |
| — | 1.5 ml | — | 5,270 \pm 692 ^c (53.5) ^d | 2,688 \pm 382 ^c (41.7) | 26,104 \pm 1,303 (12.4) | 27,304 \pm 1,650 (13.7) |
| 1.5 ml | 0.5 ml | — | 6,778 \pm 574 ^c (37.8) | 2,715 \pm 319 ^c (47.6) | ND ^e | ND |
| — | — | 1.5 ml | 7,450 \pm 677 ^c (34.3) | 3,475 \pm 354 ^f (24.6) | 28,408 \pm 1,246 (4.7) | 29,557 \pm 1,083 (6.5) |
| 1.5 ml | — | 0.5 ml | 7,837 \pm 981 ^f (28.1) | 3,359 \pm 527 ^f (35.2) | ND | ND |

^a Ten days after immunization, mice were challenged intratracheally with saline (Immunized), MBSA-coupled agarose beads (Hypersensitivity granuloma-bearing), or plain beads (Foreign body granuloma bearing). Lymph node cells were obtained from these mice 3 days after the intratracheal challenge.

^b Lymph node cells (5×10^6 cells/ml) were stimulated with either MBSA (50 μ g/ml) or Con A (5 μ g/ml) for 24 hr. Cell free culture supernatants were assayed for IL 2 activity at 1/4 and 1/8 dilutions. IL 2 activity assayed at additional dilutions ($\times 1/16$ and $1/32$) of Con A supernatants showed no significant difference. The data are expressed as mean cpm \pm SEM from three independent experiments of six mice per each condition.

^c Significant difference ($p < 0.02$) when compared with immunized mice injected intratracheally with saline served as controls.

^d Numbers in parentheses indicate percent suppression as compared with IL 2 generation from immunized mice challenged intratracheally with saline.

^e Not determined.

^f Significant difference ($p < 0.05$) when compared with controls.

V) 結核症肉芽腫形成の機序

i) サイトカインの産生と放出

結核症における肉芽腫炎症は上述の細胞性免疫を基礎とした過敏症型肉芽腫か、あるいは異物型肉芽腫形成の機序が主たるものなのか、それとも両者の混合であろうか。上述したように現在両タイプの形成メカニズム、殊に異物型肉芽腫の形成機序があまり分かっていないので、この問題に完全な解答は与え難い。そこでまず、結核性肉芽腫と両タイプの肉芽腫の類似点を検討してみた。

結核免疫マウスにBCGを気管内注入すると、3日目までにはピークに達する肉芽腫炎症が惹起される。MIFを代表とするリンフォカイン、IL 1を代表とするモノカイン（あるいはサイトカイン）の産生がBCGの気管内注入後24時間後には最大になる¹⁰⁾。一般に、人工的肉芽腫モデルの場合より促進している。人工的肉芽腫モデルでもIL 1は検出されてもIL 2の産生を組織抽出液中に証明できず、この点は結核肉芽腫でも同様だった。遅延型足蹠反応は1~3日間は抑制されていることが判ったが、前述のモデルにくらべるとこれは明らかに短期間

であった。

ii) 結核菌体成分による異物型肉芽腫

結核菌由来の muramyl dipeptides (MDP)は、それ自体は免疫原性をもちないが強いマクロファージ賦活化活性を持っている。この物質を溶液としていかに大量注入しても肉芽腫炎症が出来ることはなかったが、油滴 (water-in-oil)の形か、前述したアガロース粒子へ付着させた形で注入すると強い異物型肉芽腫を惹起することが出来た。このことは結核性肉芽腫炎症の生成にあたっては、結核菌体抗原に対する細胞性免疫反応による過敏症型肉芽腫反応だけではなく、菌体化学成分 (MDPあるいは, trehalose-6, 6'-dimycolate) などに対する非免疫的 (言いかえれば、異物型) 肉芽腫反応も大きな役割を果たしていることが推察される。更に、MDP-agarose beadsで惹起した肉芽腫動物では、その遅延型アレルギー反応が減弱していることも確認され、これはMDPで賦活化されたマクロファージを介しての抑制機序によることも示された。

iii) 免疫及び非免疫動物におけるBCG肉芽腫

上述したように結核性肉芽腫の形成には免疫反応によ

るものと異物（あるいは化学物質）に対する一次反応によるものとが混在して寄与していると考えられる。この点を更に確認するために何種類かの純系マウスを結核死菌（Freund's complete adjuvant）免疫群と対照群（Freund's incomplete adjuvant 注射）の二群に分けそれぞれ一定量の BCG を気管内に注入した。肉芽腫形成の結果を C57BL/6J と CBA/J の二系統についてまとめてみると次のようであった。一般に結核菌感染に抵抗性の強い CBA/J では、免疫群と対照群との間に殆ど差がなく BCG 注入後 3 日を経ても細胞の浸潤は少なく肉芽腫の形成は殆どなかった。これに対して感染に抵抗性が弱い C57BL/6J では、免疫群と対照群との間に殆ど差がなく BCG 注入後 24 時間には既に肉芽腫様反応を呈し、3 日目にはピークに達するが、その反応の強さは免疫群が若干非免疫対照群を上回る程度で明白な差はなかった。このような結果は BCG によって惹起される肉芽腫は、特にマウスにおいては、動物の免疫状態とはあまり関係なく、むしろマウス各系統の BCG 菌成分に対する一次反応の違いによって大きく支配されていると考えられる。従って、異物型肉芽腫反応の寄与の方が過敏症型反応よりもマウス結核肉芽腫の形成に大きくあざかっていると推定されよう。

VI) 考 察

肉芽腫の惹起形成には単核性白血球の活性化が局在化して起る必要がある。臓器内にそのような局在化（あるいは巣状化）を起させる「核」があればよい。その「核」そのものに単核性白血球活性化作用があればそれを中心に肉芽腫が形成されよう。「核」には全く活性化作用がなくとも免疫反応の場をそこに提供し得るのであればその反応の結果として二次的に活性化作用が起り肉芽腫は形成されよう。

結核性肉芽腫の場合には、ばらまかれた結核菌そのものが反応の核となり得よう。そして上述してきた如く、単核性白血球の活性化は、結核菌自体からの化学的刺激による一次反応でも起っているし、また結核菌抗原と集積したリンパ球による細胞性免疫反応の結果二次的にも起っていよう。これら二つの型の肉芽腫惹起反応が起っている証拠を本報告では示してきた。

このような観点からすると結核における肉芽腫形成の機序を今後更に詳細に理解するためには、上述した人工的肉芽腫モデルを用いて出来るだけ純粋な形の異物型肉芽腫及び過敏症型肉芽腫をそれぞれ作りわけて解析することが重要であろう。殊に免疫反応による二次的肉芽腫形成の解析が比較的進んでいる現在、結核菌菌体成分がもつであろう種々の白血球活性化作用をもう一度見直しそれぞれについて活性化の機構を検討する必要がある。

別の観点からすると、今まで我々が検討を続けてきたのはあくまでも肉芽腫形成の初期相即ち惹起反応の面であった。肉芽腫炎症で全くと言ってよいほど不明なのは、惹起された肉芽腫がある時は成長し、またある時は消失する、その機転を調節するメカニズムである。更に最終的には、組織の破壊や修復に至る過程に関与する機構の解明が待たれるわけであり、このためにも上述した人工的モデルは極めて有用な実験方法となると期待される。

稿を終えるに当たり、永年御指導を頂いた橋本達一郎先生、また終始ご助言を頂いた徳永徹博士、そして多くの協同研究者、殊に小林和夫博士ほか、Craig Allred, Nalini Masih, Richard Castriotta, 及び Stanley Cohen の各博士に心から御礼の言葉を申しあげます。

文 献

- 1) Boros, D.L. and Yoshida, T. : Basic and clinical aspects of granulomatous diseases. Elsevier/North-Holland, New York, 1980.
- 2) Masih, N. et al. : Studies on experimental pulmonary granulomas : 1. Detection of lymphokines in granulomatous lesions, Am J Pathol, 95 : 391, 1979.
- 3) Kobayashi, K. et al. : Role of interleukin 1 in experimental pulmonary granuloma in mice. J Immunol, 134 : 358, 1985.
- 4) Yoshida, T. : Role of lymphokines in the induction and maintenance of the granuloma, in "Basic and Clinical Aspects of Granulomatous Diseases", eds. Boros, D. L. & Yoshida, T., Elsevier/North-Holland, p. 81, 1980.
- 5) Boros, P.L. and Carrick, L., Jr. : The artificial granuloma. II. Induction of pulmonary granuloma formation by exogenous, circulating and localized granuloma-derived lymphokines. In "Biochemical Characterization of Lymphokines", eds A. L. Deweck, F. Kristensen and M. Lardy, Academic Press, New York, p. 599, 1980.
- 6) Amsden, A. et al. : Studies on cellular receptors for lymphokines. I. Interactions of chemotactic factors with monosaccharides, J Immunol, 120 : 542, 1978.
- 7) Kobayashi, K. et al. : Mechanisms of suppressed cell-mediated immunity and impaired antigen-induced interleukin 2 production in granuloma-bearing mice, J Immunol, 135 : 2996, 1985.

- 8) Yoshida, T. and Cohen, S.: Biological control of lymphokine function, *Fed Proc*, 41: 2480, 1982.
- 9) Allred, C. et al.: Anergy-like immunosuppression in mice bearing pulmonary foreign-body granulomatous inflammation, *Am J Pathol*, 121: 466, 1985.
- 10) Kobayashi, K. et al.: Strain variation of *Bacillus Calmette-Guerin*-induced pulmonary granuloma formation is correlated with anergy and the local production of migration inhibition factor and interleukin 1. *Am J Pathol*, 119: 223, 1985.