

第61回総会シンポジウム

Ⅲ. 肺結核後遺症としての続発性呼吸器感染症

座長 原 耕 平 (長崎大学医学部第二内科)

受付 昭和61年9月22日

The 61st Annual Meeting Symposium

Ⅲ. SECONDARY RESPIRATORY TRACT INFECTIONS OCCURRED IN RESIDUAL
LESION OF PULMONARY TUBERCULOSIS

Chairman : Kohei HARA *

Symposists :

1. Frequency of secondary pulmonary infection : Hironobu SUGITA and Yoshinori KAWABATA (Research Institute Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association)
2. Incidence and distribution of bacterial isolates from sputum of patients with respiratory tract infections associated with pulmonary tuberculosis : Keizo YAMAGUCHI.(Second Department of Internal Medicine Nagasaki University, School of Medicine)
3. Pulmonary mycosis : Hiroshi KAWANE (Division of Respiratory Diseases, Department of Medicine, Kawasaki Medical School)
4. Chemotherapy and general management for infections in patients with old pulmonary tuberculosis : Kotaro OHIZUMI (Department of Medicine, The Research Institute for Chest Disease and Cancer, Tohoku University)
5. Respiratory care for acute combined infections : Hiroyuki KOBAYASHI (Medicine, School of Medicine, Kyorin University)

(Received for publication September 22, 1986)

Infections observed in patients with respiratory dysfunction associated with pulmonary tuberculosis have become a significant clinical problem in accordance with the shift of tuberculosis patients to higher age groups, although available statistics show a remarkable reduction in the incidence of tuberculosis in our country. These infections involve both lower respiratory tract and lungs, and bacteria and fungi are considered to be most common causative microorganisms. However, its actual details is still uncertain at present since there is few paper on respiratory infections associated with pulmonary tuberculosis (PTB).

Thus, this symposium was held with a purpose of clarifying the present situation of the secondary respiratory infections among PTB patients.

Firstly, Dr. Sugita reported that aged women who had episode of PTB in past tend to

* From the Nagasaki University, School of Medicine, Sakamoto-machi, Nagasaki 852 Japan.

suffer from common cold. He also introduced that 20% of patients with retreated or severe tuberculosis had experienced the episode of respiratory infections and some of the patients with low capacity of the respiratory function tended to show serious prognosis by infections in spite of potent chemotherapy.

Dr. Yamaguchi presented the results of investigation on respiratory infections due to bacteria which were observed in patient with active and old PTB. According to his paper, such secondary bacterial infections were seen with high frequency among the aged persons and most of them had organic changes of lungs such as bronchiectasis, pulmonary emphysema, pulmonary fibrosis and deformity of the thorax by operation. He also pointed out that *P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae* and *S. pneumoniae* were most common causative microorganisms in these patients as well as those of the patients with chronic bronchitis and *P. aeruginosa* was also isolated with the highest frequency from sputum of inpatients who required chemotherapy.

Dr. Kawane introduced the incidence of fungal infections associated with PTB in the whole country by using an inquiry method. According to his data, the incidence of the total fungal infections was only 0.6–1.1% during the latter half of 1970s and slightly increased up to 0.7–1.4% in the next five years. On the other hand, the incidence of fungal infections associated with tuberculosis among them was constantly 0.7–0.8% in the last 10 years and 90% of fungal infections were occupied by Aspergillosis then followed by Candidiasis.

Treatment for the exacerbation of chronic respiratory tract infections with old PTB was introduced by Dr. Ohizumi. He recommended the administrations of: (1) 2nd generation of cephems for infections due to *S. pneumoniae* or *H. influenzae*, (2) anti-pseudomonal β -lactams such as PIPC and CFS, or combination of aminoglycosides and anti-pseudomonal β -lactams for pseudomonal infections, (3) 3rd generation of cephems for the infections due to Enterobacteriaceae such as *E. coli* and *Klebsiella*.

Lastly, influence of pneumonia seen among patients with some organic change of the lungs due to PTB on their respiratory functions and its countermeasure were discussed by Dr. Kobayashi. He emphasized that the administration of steroids with antibiotics in the early phase of infections could release the patients rapidly from the state of respiratory insufficiency caused by severe pneumonia.

I am confident that these papers discussed by each symposist contributed to clarify the actual incidence of pulmonary infections associated with PTB and is helpful for the management of these cases.

近年、肺結核患者の高齢化に伴い、あるいは肺結核患者治療後の低肺機能者において、併発する呼吸器感染症が問題となっている。これに関与する部位としては気道と肺が、そして病因としては一般細菌や真菌などが多いが、その実態がどのようになっているかは、極めて文献も少なく明らかにされていない。本シンポジウムは、このような感染の実態とその対策の方針を明らかにするために開かれた。

杉田先生らの成績によると、結核症または陳旧性結核症を既往にもつ60歳以上の女性においては、かぜにかかりやすい傾向があり、またこのような再治療ないしは難治性の肺結核患者においては、約20%に続発性の感染がみられ、特に低肺機能者においては重篤な経過をとる可

能性があることが示された。このような感染に関与する菌としては、インフルエンザ桿菌、クレブシエラ、緑膿菌などのグラム陰性桿菌や、アスペルギルス、非定型抗酸菌などが多いことも述べられた。

山口先生は、肺結核の既往を有する患者にみられた続発性の細菌感染症は、高齢者が圧倒的に多く、これらの感染は、気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、手術歴、胸膜の変化のあるもの、などに起因した低肺機能者にみられることが多く、全体の30%を占めたことが述べられた。更にこれら感染の関与菌は、緑膿菌、インフルエンザ桿菌、クレブシエラ、肺炎球菌の順に多く、これらのうち入院処置を必要としたものでは、特に緑膿菌の関与が多かったことが明らかにされた。また呼吸不全を生じた半

数は結核の既往をもつもので、その呼吸不全の誘因としては感染症が最も多く、深い関わりを有していることが明らかにされた。気道の急性増悪の形でみられた感染では、インフルエンザ桿菌、肺炎球菌、クレブシエラ、緑膿菌が多かったのに対し、呼吸不全での死亡直前の状態の感染では、緑膿菌が半数以上を占め、残りの菌もエンテロバクターや腸球菌などの抗生剤に低感受性の菌が多いことが確かめられた。

肺結核症における真菌の関与はその実態が明らかにされていないが、川根先生の全国におけるアンケート調査によると、対象施設での真菌症の発生頻度は昭和50年代前半では0.6～1.1%であり、これが昭和50年代後半では0.7～1.4%に増加したと報告された。しかし、肺結核に続発した肺真菌症の発生頻度は0.7～0.8%とはほぼ一定していたと言う。これら真菌症の合併では、アスペルギルス症が90%近くで大部分を占め、次いでカンジダで、これに対する抗真菌剤の投与頻度は増加しており、アンホテリシンBに代ってフルシトシン(5-FC)の使用が増加していることを明らかにしている。特に肺結核の遺残空洞を有する患者では、胸部レントゲンの撮影などによって、肺アスペルギローマの発生に注意すべきことが最後に強調された。

肺結核における続発性肺感染症の治療を行う場合には、その病態を明らかにして治療の方針を立てる必要がある。これには感染防御機構の破綻が主要の因子を占めると考

えられ、特に低肺機能者においては、呼吸管理の巧拙が、化学療法の効果や予後に重大な影響を及ぼしてくる。

大泉先生は、これらの治療は先ず原疾患である肺結核の関与との厳密な鑑別が主要であることを強調した。急性気管支炎では、グラム陽性球菌やインフルエンザ桿菌が多いことから、アンピシリンやエステル型の経口ペニシリンが第1の選択剤で、陳旧性肺結核病変を有する慢性呼吸器疾患の急性増悪では、1)肺炎球菌やインフルエンザ桿菌の関与の際は第2世代のセフェム剤、2)緑膿菌が関与しているときは、抗緑膿菌性のペニシリン及びセフェム剤に、ときにアミノ配糖体剤の併用、3)大腸菌やクレブシエラなどのグラム陰性桿菌の関与の際は第3世代のセフェム剤を用いるべきとしている。

最後に小林先生は、肺結核の後遺症としての病態を、特に呼吸機能障害に影響を及ぼす肺炎併発の面からみて、その対策に検討を加えた。その結果、ステロイドの併用は極めて早期にこの呼吸不全を改善せしめるが、それには、肺炎発生後少なくとも4日以内の滲出期で、 PaO_2 60mmHg以下であり、広域な抗生物質を併用すること、を条件とすべきことなどが述べられた。

以上の成績は、肺結核患者にみられる続発性呼吸器感染症の現状と実態が明らかにされ、またこれらに対する具体的な治療対策が述べられたもので、日常の肺結核患者を取扱う会員にとっても、その臨床に役立つものと考えられる。

1. 続発性呼吸器感染症の頻度

結核予防会結核研究所附属病院 杉田博宣
河端美則

はじめに

肺結核症で広汎な肺実質の荒廃を来したり、または呼吸面積を大きく減少させる術式の手術を受けた何年か後に、呼吸不全に陥る症例は稀でない。その増悪因子の主なものとして、感染症、心不全が考えられる。今回結核後遺症としての続発性呼吸器感染症の頻度を検討したので報告する。

対象ならびに方法

1) 昭和59年度に結核研究所附属病院外来を新患として受診した4,873名中結核症、または陳旧性結核症患者373例をA群、呼吸器症状がなく、胸部X線写真上異常を認めず、かつ糖尿病、肝機能障害、アルコール依存症などの易感染性を有さない252例をB群とした。性、年齢別構成は図1のごとくであり、A群は男性が多く、男女比でみると2:1なのに対し、B群はその比が逆転し

ていた。

2) 出現菌年次別推移と死亡に至るまでの出現菌を検討するために、昭和32年から昭和59年にかけて死亡診断書に、結核症または陳旧性結核症に基づく呼吸不全死と記載されていた132例を対象とした。死亡時の性、年齢別構成は図2のごとくであり、男では60歳以上が最も多くを占め、次いで50歳代であったが、女では50歳代が最も多く、男女比は3:1で男に多かった。

方法

1) 外来受診患者に対して下記のアンケート調査により、かぜのひきやすさについての情報を得た。

- i. 昭和59年、1年間に何回かぜをひきましたか。
- ii. そのかぜのために昨年寝込んだことがありましたか。
- iii. 昨年気管支炎と言われましたか。
- iv. 昨年肺炎と言われましたか。

2) 出現菌についての情報はカルテより収集した。

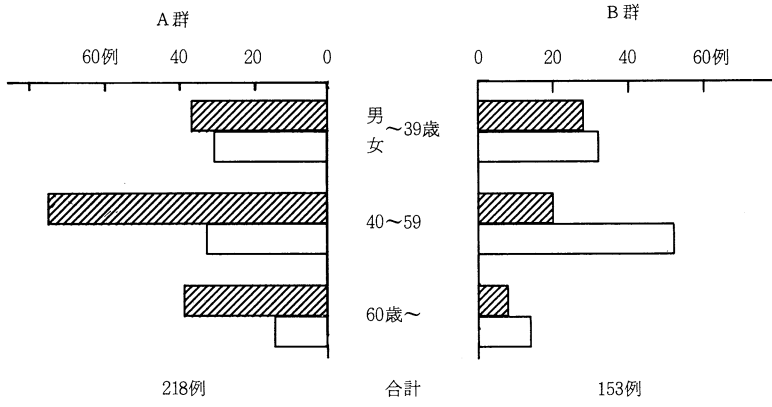


図1 性・年齢分布

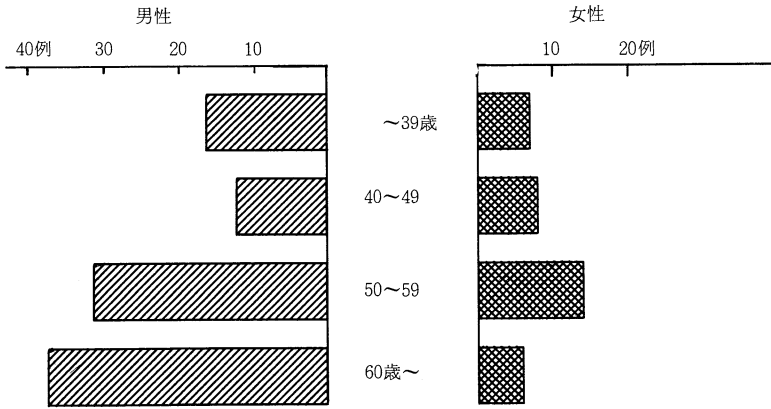


図2 死亡時の性・年齢分布(N=132)

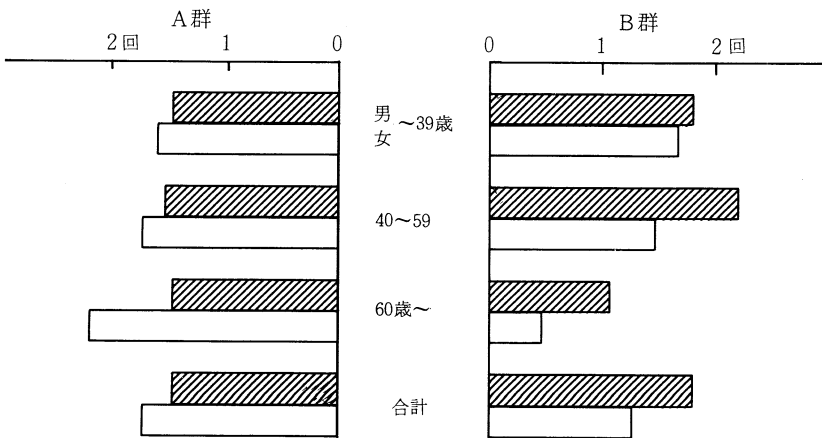


図3 かぜをひいた回数

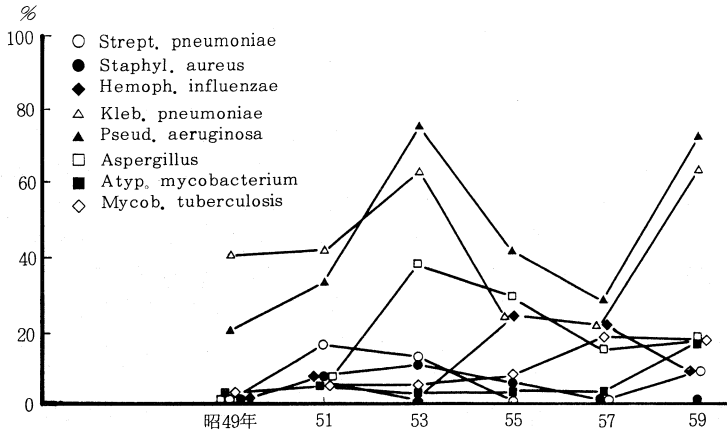


図4 出現菌年次別推移

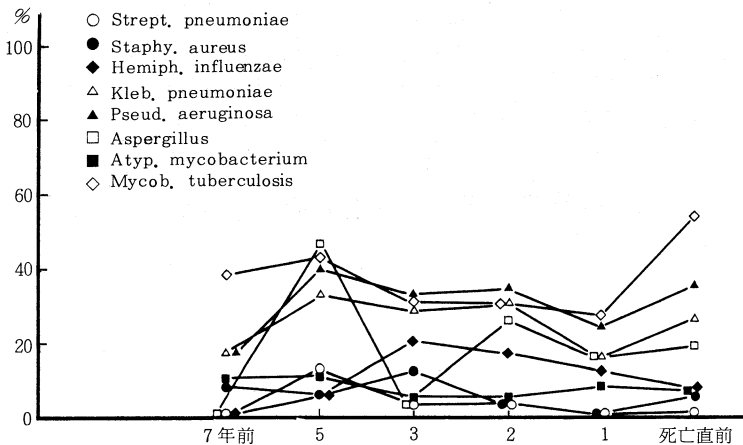


図5 死亡に至るまでの出現菌の推移

成績

1) a) 回答率はA群373例中218例(58.4%), B群252例中153例(60.7%), 合計625例中371例(59.4%)であった。

b) かぜをひいた回数

A群とB群の間で全体としては、かぜに罹患する頻度の差は認められなかったが、60歳以上の女性では、A群がよりかぜにかかりやすい傾向を認めた(図3)。

c) A群の60歳以上の女性の易感染性についての要因の分析

病変の拡がり別, 空洞の有無別, 感染性か非感染性か,

治療中か否かなどについて比較検討したが、かぜに罹患する頻度に関しては、これらの間に有意差を認めなかった。

2) a) 昭和48年までの続発する感染症に基づく死亡例は6%に過ぎず、結核死が70%を占めていたのに対し、RFPが汎用されるようになった昭和49年以降は、続発する感染症死が42%を占めており、その割合が大幅に増加していた。

b) 昭和49年以降の出現菌年次別推移は、肺炎桿菌、緑膿菌、アスペルギルス、非定型抗酸菌、インフルエンザ桿菌などが、年次により変動をしていたが、増加傾向を示しているように思われた(図4)。

c) 死亡時から振り返った出現菌の頻度では、死亡7

年前に20%の症例に出現していた肺炎桿菌や緑膿菌が、死亡直前には30%前後に増加していた。また、アスペルギルスが死亡2年前から増加し、逆にインフルエンザ桿菌が死亡3年前から減少傾向を示していた。

考案

結核症、または陳旧性結核症を既往にもつ60歳以上の女性が、主にウイルス感染によると思えるかぜ様症候群に罹患しやすい傾向を認めたが、病変の拡がり、空洞の有無、感染性の有無や治療中か否かなどの間には有意差がなく、また、症例数が少なかったために十分な検討が行えず、易感染性の要因は不詳であった。一般細菌の感染については、喀痰定量培養法による推定起炎菌の推移¹⁾を検討するのが適当と思われたが、定量培養を行っておらず、出現菌にとどめざるをえなかった。また、ナイセリアを非病原性として扱ったが、ブランハメラ・カタラーリスが、慢性呼吸器感染症の起炎菌として報告²⁾³⁾されており、そのような症例が今回含まれていたかもしれない。結核後遺症としての易感染性は⁴⁾、組織侵襲の強い結核症によって、気管支の狭窄、拡張、走行異常、気管分泌物過多、線毛運動の障害などがひき起こされ、局所の感染防御能が低下することによると思われる。感染を繰返すことで呼吸不全に移行しないように

何らかの予防的措置が望まれる。

結語

1) 結核症、または陳旧性結核症を既往にもつ60歳以上の女性が、かぜに罹患しやすい傾向を認めたが、その要因は不詳であった。

2) RFP 使用後は、結核症以外の感染症での死亡の割合が増加していた。

3) 続発性感染症の主な出現菌は、肺炎桿菌、緑膿菌などのグラム陰性桿菌、アスペルギルス、非定型抗酸菌、インフルエンザ桿菌などであった。

文献

- 1) 松本慶蔵他：喀痰内細菌叢定量培養法，日胸疾会誌，16：77，1978.
- 2) McNeel, D.J. et al.: Fatal neisseria (Branhamella) catarrhalis pneumonia in an immunodeficient host, Amer Rev Resp Dis, 114：339, 1976.
- 3) 松本慶蔵他：Branhamella catarrhalis 性呼吸器感染症，日内会誌，71：1696, 1982.
- 4) 杉田博宣：結核に基づく呼吸不全患者の臨床的研究，結核，58：651, 1983.

2. 細菌感染症における分離菌の頻度と種類

長崎大学医学部第二内科 山口 恵三

はじめに

肺結核患者は、社会環境の改善と優れた抗結核剤の登場によって著明な減少がみられる。しかしながら、日常の診療の場で結核症に遭遇する機会は依然として多く、それは近年次第に増加しつつあるimmunocompromised host や高齢者において、特に高い頻度で経験される。

一方、肺結核後遺症として、肺に器質的変化を伴った患者においては、これを背景とした続発性の呼吸器感染症がかなり高い頻度でみられ、特に低肺機能患者に発症した場合には症状も重篤であることから、その管理が臨床重要となる。これら呼吸器感染症の起炎微生物としては、ウイルス、クラミジア、細菌、真菌、原虫など種々のものが挙げられるが、その中で日常の診療の場で経験する機会が多い細菌性の続発性呼吸器感染症を対象に、その臨床的意義について検討を加える機会を得たので報告する。

I. 肺結核の既往を有する患者にみられた細菌性呼吸器感染症

過去に肺結核の既往を有し、その後細菌性の呼吸器感染症のエピソードを有する患者を対象に検討を加えた。

図1に対象とした症例の年齢分布を男女別に示したが、総症例数は189例であり、そのうち男性は124名で、高齢者が圧倒的に多く、約半数が70歳代以上で占められ、一方、女性の方は65名と男性の約半分で、60歳代と80歳以上のところに二峰性の分布が見られた。

図2には、これら呼吸器感染症が認められた患者における合併症、特に肺結核の後遺症としての可能性が高い疾患について、その頻度を示した。

気管支拡張症、肺気腫、肺線維症、手術歴、胸膜の変化などが高い頻度でみられ、更にこれら肺の器質的変化を伴った病変に起因した低肺機能患者が、全体の約30%に認められた。

一方、肺結核とは直接的関係があまりないものとして、塵肺や糖尿病が7～10%の頻度で認められた。

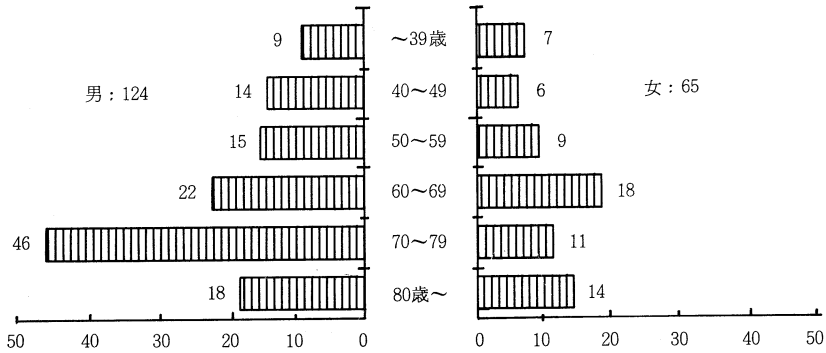


図1 陳旧性肺結核患者における呼吸器感染症例の男女別年齢分布

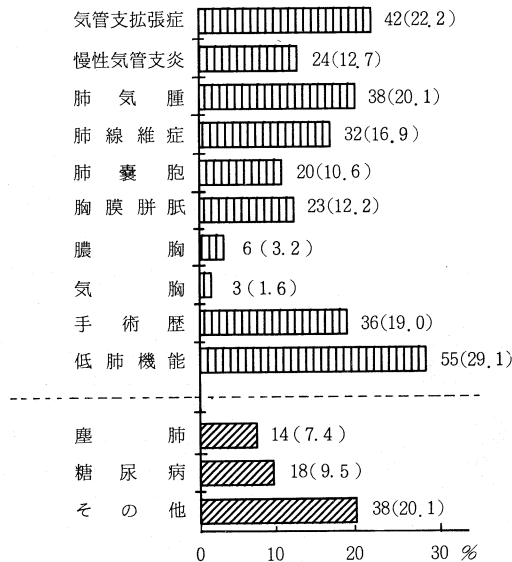


図2 陳旧性肺結核患者の呼吸器感染症例における合併疾患の種類と頻度 (189症例)

次に、これらの患者の呼吸器感染症時に、喀痰から分離された菌の種類と頻度について検討を加えた(図3)。全症例における各種細菌の分離頻度をみると、*P. aeruginosa*が22.6%と最も高く、*H. influenzae*の15.9%、*K. pneumoniae*の8.8%、*S. pneumoniae*の7.1%がこれに次いで高い頻度で分離されており、これは慢性気道感染症における急性増悪時の分離菌とほぼ同様の傾向であった。

またこれを、比較的軽微で外来で処置された患者群と、症状がある程度著明で入院加療を必要とした患者群に分けて眺めてみると、外来患者と入院患者から分離された菌種は極めて類似していたが、その頻度にはやや

差が認められ、外来患者群では *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae* の順で分離されていたのに対して、入院患者群では、*P. aeruginosa* が頻度的には明らかに高く、*H. influenzae* や *S. pneumoniae* の分離頻度がやや低い傾向にあった。これは、外来の患者に比べ入院患者の方がより強力な化学療法を受けていることを示唆するものであった。

II. 気管支拡張症及び慢性気管支炎などの患者における肺結核の既往歴の頻度

私達が日常の診療の場で経験する機会が多い慢性気道感染症の中で、気管支拡張症と慢性気管支炎を対象に、

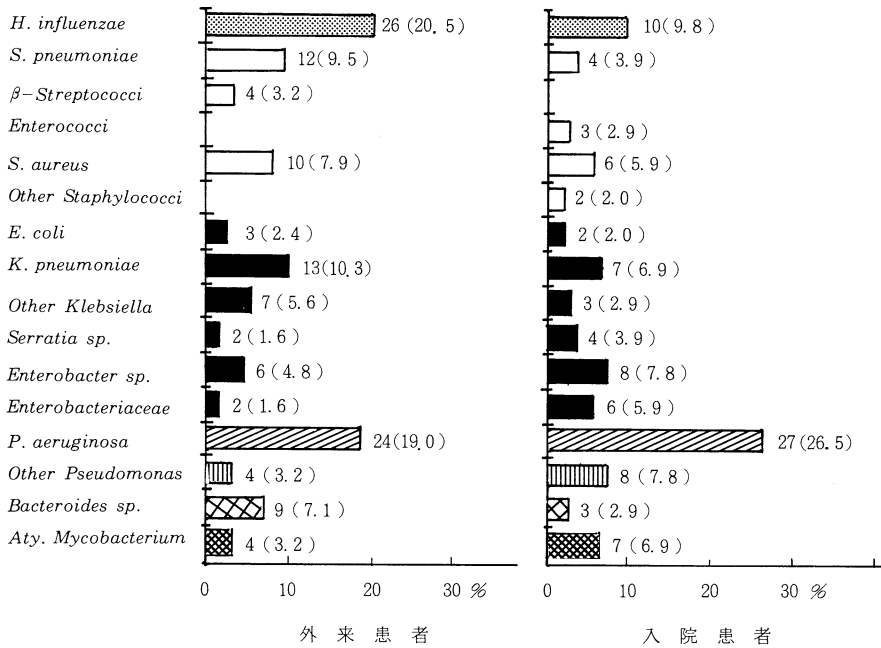


図3 陳旧性肺結核患者の呼吸器感染時における喀痰からの分離菌とその頻度

表 急性呼吸不全症例の原疾患

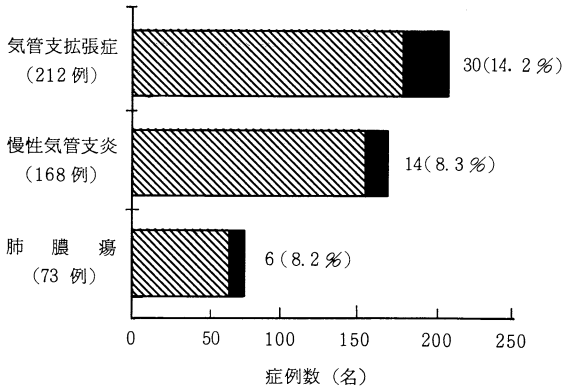


図4 各種呼吸器疾患における肺結核の既往歴の頻度

これらの疾患群において、陳旧性肺結核がどの程度の頻度で存在しているのか、喀痰分離菌の種類や頻度と共に検討を加えてみた。

図4に各疾患群における陳旧性肺結核の頻度を示した。気管支拡張症212例中肺結核の既往を有した者は30例で14.2%であったのに対して、慢性気管支炎の患者は168例中14例(8.3%)と、より低率であった。図5には、陳旧性肺結核の合併頻度が最も高かった気管支拡張症の患者を対象に、これを肺結核の既往を有する群と、有さない群とに分けて、それぞれの喀痰分離菌の種類と頻度についての成績を示した。左側のカラムには結核群患者

急性呼吸不全症例の原疾患 (81症例)	
原疾患	症例数 (%)
肺結核	38 (46.9)
陳旧性肺結核	25 (30.9)
活動性肺結核	13 (16.0)
慢性気管支炎	15 (18.5)
間質性肺炎	7 (8.6)
肺炎	6 (7.4)
肺気腫	7 (8.6)
気管支喘息	3 (3.7)
その他	5 (6.2)

(国療長崎病院)

の、また右側のカラムには非結核群患者の分離菌について示した。ここにみられるごとく、肺結核の既往を有する気管支拡張症患者においても、喀痰からの分離菌は *H. influenzae*, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae* が主要なものであり、非結核群の患者からの分離菌と比較して、特に異なった傾向は認められなかった。

Ⅲ. 急性呼吸不全患者における肺結核の関与と細菌感染症

極めて重篤な経過をとりやすい急性呼吸不全患者にお

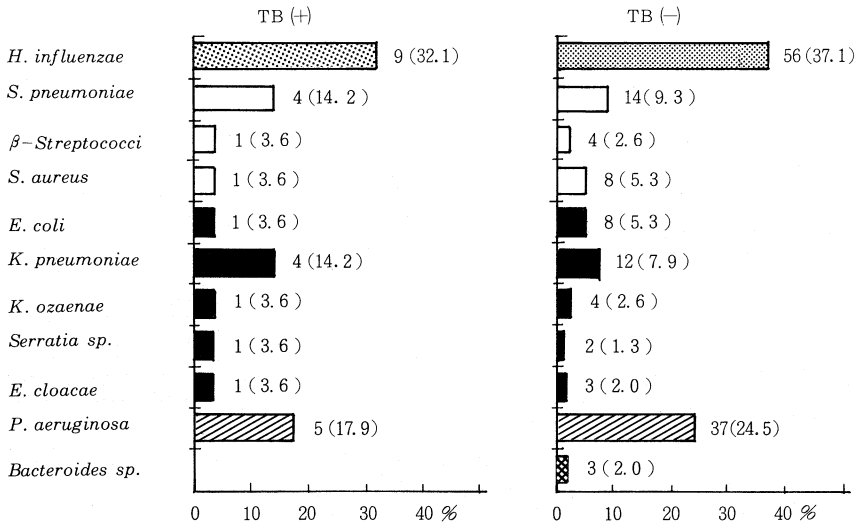


図5 気管支拡張症患者における喀痰からの分離菌の種類と頻度

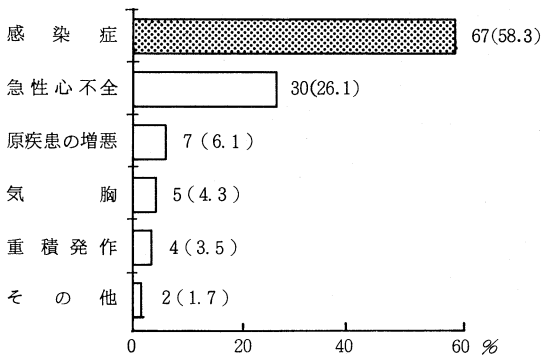


図6 急性呼吸不全症例の誘因 (115 episodes)

ける肺結核と続発性の呼吸器感染症の意義について、国立療養所長崎病院の症例を対象に検討を加えた。

表には急性呼吸不全症例の原疾患を、また図6には急性呼吸不全の誘因について示した。

急性呼吸不全症例81症例中、約半数の38例に基礎疾患として肺結核の既往がみられる。また、呼吸不全の誘因としては感染症が最も多く、115回のエピソードのうち67回 (58.3%) も関与しており、急性呼吸不全の誘因として感染症が極めて深い関わりを有していることが理解される。

次に、これらの患者における喀痰分離菌の種類と頻度を、急性増悪時と死亡時に分けて比較した。図7に示したごとく、急性増悪時の起炎菌としては、*P. aeruginosa*, *H. influenzae*, *K. pneumoniae*, *S. pneu-*

*moniae*などが主なもので、これは通常の慢性気道感染症の増悪時におけるそれと、ほぼ同じであったのに対して、死亡時あるいはその直前の分離菌は緑膿菌が半数以上を占め、残りの菌も、*Enterococci*や*Enterobacter*など種々の抗生剤に低感受性の菌種が多く見られた。

IV. 肺結核の治療中にみられた感染症

結核の診断のもとに、抗結核剤による治療中、胸部レ線上新たな異常陰影が出現した症例についての当教室の成績によると¹⁾、1,906例中84例に新たな異常陰影の出現が認められ、そのうち22例が肺炎に起因していた。この22例の肺炎患者の中で、細菌検査が施行された16例中11例から菌が検出されており、そのうち9株 (81.8%) はグラム陰性桿菌によるものであった。これら肺炎患者に投与されていた抗結核剤は、22例中不明の症例が5例で、残りの17例中11例はINHの単独投与例で、RFP投与中の例でも5例に肺炎の発症が認められた。RFP投与群における検出菌は、3例においては不明であったが、残りの2例からはそれぞれ*S. aureus*と*P. aeruginosa*が検出されていた。

RFPは球菌に対しては特に優れた抗菌活性を示すとされているところから、本剤の抗菌活性についても検討を加えた (図8)。対象とした5菌種の中では、肺炎球菌にたいして最も優れた抗菌活性を示し、全株0.05 $\mu\text{g/ml}$ 以下のMICで発育を阻止し、ブドウ球菌に対しても同様に優れた抗菌力を示したが、これらの菌の中には25 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示すものが数株認められた。また、呼吸器感染症の起炎菌として重要な*H. influen-*

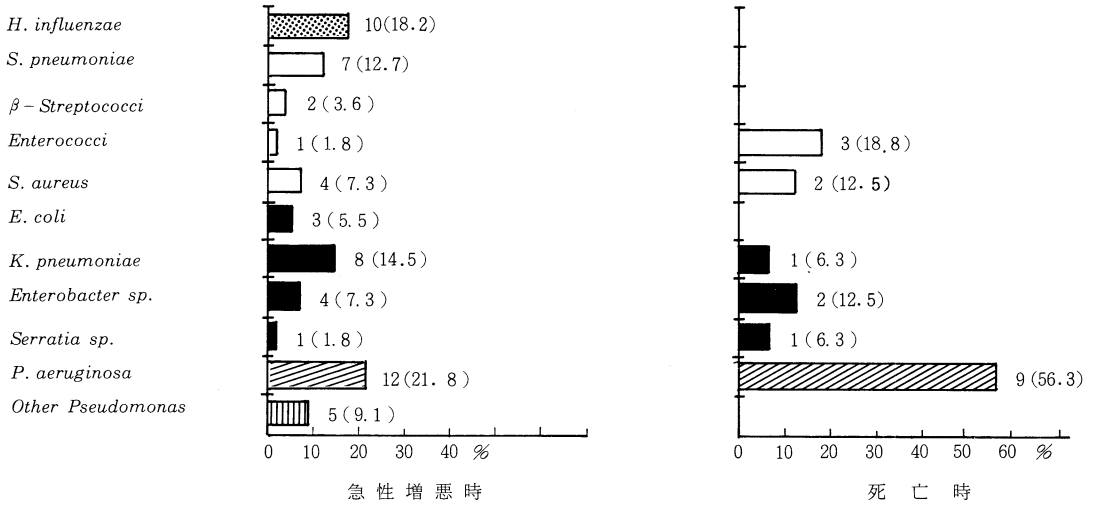


図7 低肺機能患者の呼吸器感染症時における喀痰からの分離菌の種類と頻度

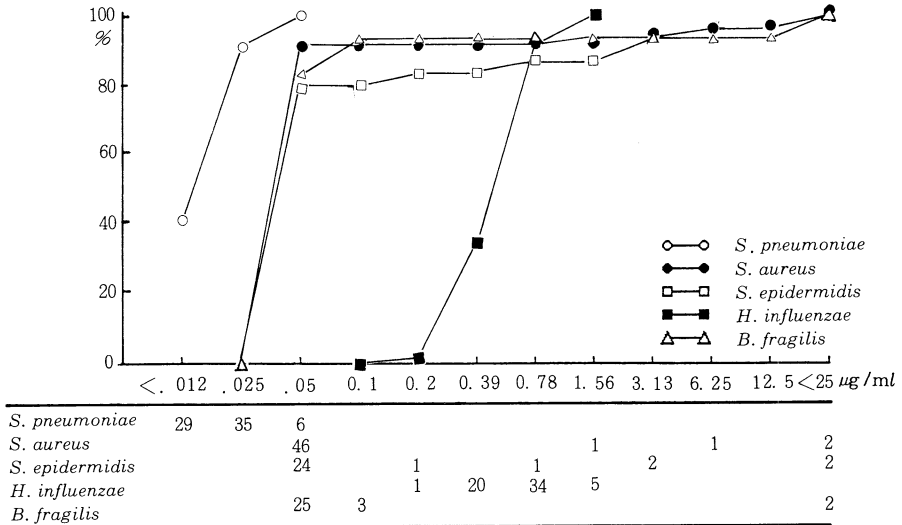


図8 Rifampicinの臨床材料由来分離菌に対する抗菌活性

zaeに対しても、十分な抗菌活性を有しており、RFP投与中の患者には細菌性の呼吸器感染症の合併が少ないことを裏付ける成績が得られた。

まとめ

肺結核後遺症にみられる細菌性の続発性呼吸器感染症は、肺に何らかの器質的変化を伴った症例に多く見られ、頻度としては気管支拡張症に続発する場合が最も多かった。しかし、近年における優れた抗結核剤の登場は、肺結核症における短期強化療法を可能ならしめ、そのこと

によって満足し得る治療効果が期待出来るようになった。その結果、器質的変化を残すような後遺症は極めて少なくなり、その多くは治療の開始が極端に遅れた例とか不適切な治療例に限られていた。

過去に結核の既往を有する気管支拡張症患者の急性増悪時に、喀痰から分離された菌種及び頻度は、一般的な慢性気道感染症にみられる起炎菌のそれと極めて類似しており、治療上もさほど問題はみられなかった。一方、入院を要するような低肺機能患者や塵肺を合併した症例では難治例が多く、化学療法も濃厚に行われており、喀

痰から分離される菌としては、これらの抗生剤に低感受性である緑膿菌がその多くを占めていた。特に低肺機能患者においては、呼吸不全を容易に併発し予後不良となる症例が多く、臨床上最も重要な問題と思われた。

最後に、本調査に際して御協力頂いた国立療養所長崎病院、長崎市立病院成人病センター、北松中央病院の各

位に感謝の意を表する。

文 献

- 1) 泉川欣一：第57回総会シンポジウム，結核の悪化，結核，57：552，1982。

3. 続発性感染症における真菌の関与

川崎医科大学呼吸器内科 川 根 博 司

はじめに

最近、わが国における深在性真菌症あるいは内臓真菌症は逐年的に増加の傾向を示していることは諸家の認めるところである。その基礎疾患としては、白血病，癌腫，その他の血液疾患の三者が大部分を占めており，免疫不全患者に続発性に日和見感染を起こす疾患として注目されている。肺結核に続発する肺真菌症は，局所的な抵抗減弱によることが多いが，従来から肺アスペルギローマがよく知られている。1965年及び1970年のイギリスでの大規模な調査により，空洞を残して治癒した肺結核患者の11～17%にアスペルギローマが発生したと報告されている¹⁾。しかし，肺結核患者全体に対する続発性肺真菌症の発生頻度及びその推移はあまり明らかにされていない。

今回我々は，肺結核後遺症あるいは肺結核の二次感染としての肺真菌症についての実態を知る目的で，全国的なアンケート調査を実施した。更に，我々の教室において今までに経験した，肺結核その他の肺疾患に続発した肺真菌症の症例についても検討を行った。

アンケート調査

全国の大学医学部及び医科大学の内科系教室320，国立療養所126病院，計446施設に対し，昭和50～54年までと昭和55～59年までの各5年間ずつに区切って，肺結核患者数，肺結核に続発した肺真菌症患者数，肺真菌症の治療法，その予後などについて，アンケート方式による

調査を依頼した。その結果，大学123，療養所47，計170施設より回答を得た（回収率38.1%）。このうち肺結核患者を取り扱っていない46施設を除いた124施設の症例について検討を加えた（表1）。

肺真菌症の発生頻度は昭和50～54年では大学で1.1%，療養所で0.6%であり，昭和55～59年ではそれぞれ1.4%，0.7%であった。発生頻度は両期間とも大学が療養所のほぼ2倍であった。大学において療養所よりも頻度が高いのは，その研究機関としての特異性ととも，結核病棟のある大学は極めて少ないため，活動性肺結核の患者は集まりにくく陳旧性肺結核が大部分であろうし，肺結核後遺症ともいえる肺真菌症の割合が多くなったことも考えられる。昭和50～54年よりも昭和55～59年の方が肺結核患者数，肺真菌症例数ともに多いのは，新しい時期の方が調査しやすかったため例数が増加したこと，いわゆる新設医大の症例が古い時期にはあまりなかったことなどが理由として示唆される。大学と療養所を合わせると，肺結核に続発した肺真菌症の発生頻度は昭和50～54年で0.7%，昭和55～59年で0.8%であり，両期間の差は殆どないと言える。

肺真菌症の発生頻度を地域別にみると，中部地方（1.8%），北海道（1.4%），関東地方（1.2%）にやや高く，四国・近畿地方（0.3%）にやや低い発生率を示していた。しかし，同じ地域内でも施設間でかなり差があり，地域差というよりも各施設の肺真菌症に対する関心の深さが反映されていると考えられる。

菌種の記載があった肺真菌症例の内訳は，昭和50～54

表1 肺結核後遺症としての続発性肺真菌感染症に関するアンケート調査結果

	昭和50～54年			昭和55～59年		
	大 学	療 養 所	計	大 学	療 養 所	計
肺 結 核 患 者 数	3,966	29,791	33,757	4,289	32,139	36,428
続 発 性 肺 真 菌 症 例	45	192	237	62	225	287
発 生 頻 度 (%)	1.1	0.6	0.7	1.4	0.7	0.8

全国の大学内科系教室及び国立療養所124施設

年では234例中アスペルギルスが221例(94.4%)、カンジダが6例(2.6%)、その他が7例(3.0%)であり、昭和55~59年では276例中アスペルギルスが245例(88.8%)、カンジダが23例(8.3%)、その他が8例(2.9%)と両期間ともアスペルギルスが大多数を占めていた。新しい時期にカンジダが一見増加しているが、肺カンジダ症の確定診断には注意が必要であり、個々の症例を検討してみないと何とも言えないであろう。

続発性肺真菌症の治療法に関しては、肺アスペルギルス症についてみると、表2の如く抗真菌剤の投与の比率が昭和50~54年では36.2%であったのが、昭和55~59年では53.2%と増加していた。一方、手術例、経過観察例

表2 肺アスペルギルス症の治療法

	昭和50~54年	昭和55~59年
手術	47 (28.8%)	38 (20.4%)
抗真菌剤投与	59 (36.2%)	99 (53.2%)
経過観察	57 (35.0%)	46 (24.7%)
手術+抗真菌剤投与	0	3 (1.6%)
計	163	186

はやや減少していた。抗真菌剤の種類及びその投与方法を検討してみると、昭和50~54年では44例中アンホテリシンBが38例、フルシトシンが16例に使用されており、昭和55~59年では77例中アンホテリシンBが40例、フルシトシンが56例に使用されていた(併用例も含む)。アンホテリシンBは比較的古い薬剤であるがその副作用のため点滴静注が減り、吸入が増える傾向にあった。フルシトシン(5-Fc)は昭和54年に発売されたこともあり、昭和55~59年では使用例が著明に増加していた。

予後については明確な記載が少なく、手術例、抗真菌剤投与例、経過観察例間における差を検討するまでには至らなかった。肺アスペルギローマについての最近の総説²⁾によると、手術例の約8%が死亡し、約25%は気管支胸膜瘻、膿胸、出血などの術後合併症を生じている。Jewkesら³⁾は外科的切除は大咯血があるような、しかも肺機能がよい患者に限るべきであると述べている。

当科における続発性肺真菌症

今までに我々の教室において経験した、肺疾患に続発した肺真菌症例を表3に示した。我々の大学は新設医大なので、昭和50~54年では6例、昭和55~59年では12例

表3-1 当科における肺疾患に続発した肺真菌症(昭和50~54年)

	年齢	性別	基礎疾患・既往症	診断名	起炎真菌
1. ■■■■	55	男	外傷性胸膜炎	ムコール胸膜炎	Mucor
2. ■■■■	70	女	肺結核、遺残空洞、ブラ	肺アスペルギローマ	A. niger
3. ■■■■	52	男	肺結核	肺ムコール症	Mucor
4. ■■■■	60	男	珪肺結核、多発性ブラ	肺アスペルギローマ	A. fumigatus
5. ■■■■	74	男	肺結核、結核性胸膜炎	胸膜アスペルギルス症 気管支胸膜瘻	A. fumigatus
6. ■■■■	53	男	肺結核(?), 肺嚢胞	肺アスペルギローマ	A. fumigatus

表3-2 当科における肺疾患に続発した肺真菌症(昭和55~59年)

	年齢	性別	基礎疾患・既往症	診断名	起炎真菌
7. ■■■■	34	女	肺結核、遺残空洞、ブラ	肺アスペルギローマ	A. fumigatus A. sydowi
8. ■■■■	49	男	肺結核(?), 肺嚢胞	肺アスペルギローマ	A. fumigatus
9. ■■■■	59	女	肺結核(?), 肺嚢胞	肺アスペルギローマ	A. fumigatus
10. ■■■■	80	男	肺結核(?), イ草塵肺	肺アスペルギローマ	A. fumigatus
11. ■■■■	70	女	肺結核、糖尿病	肺アスペルギローマ	?
12. ■■■■	48	男	肺嚢胞症	肺アスペルギローマ	?
13. ■■■■	63	男	肺癌、左上葉切除術	肺アスペルギルス症	A. niger
14. ■■■■	66	男	肺結核、左上葉切除術	肺アスペルギローマ	A. fumigatus
15. ■■■■	36	男	肺結核、遺残空洞、ブラ	肺アスペルギローマ	A. fumigatus
16. ■■■■	66	女	肺結核	肺アスペルギローマ	?
17. ■■■■	60	女	肺結核、遺残空洞	肺アスペルギルス症	?
18. ■■■■	54	男	肺結核、右上葉切除術	肺アスペルギルス症	?

表4 当科における肺結核に続発した肺真菌症

性 別	男9例, 女6例
年 齢	34~80歳(平均58.9歳)
診 断 名	肺アスペルギローマ 11例(起炎真菌同定9例) 肺アスペルギルス症 2例 胸膜アスペルギルス症 1例(起炎真菌同定) 肺ムコール症 1例(起炎真菌同定)
部 位 (肺アスペルギローマ)	右上肺野 7例 左上肺野 2例 両肺野 2例
肺結核治癒後, 肺真菌症罹患までの期間	1~29年(平均8.4年)
経過中の咯血・血痰	7例(46.7%)
治 療 法	手 術 3例 抗真菌剤投与 6例 経 過 観 察 6例

と新しい時期の方が症例が増加している。起炎真菌の同定できた13例のうち、*Aspergillus fumigatus*が9例と最も多かった。また臨床的診断名としても肺アスペルギローマ、肺アスペルギルス症が15例(83.3%)と大部分を占めていた。

肺結核に続発したと思われる肺真菌症例を表4にまとめてみた。男性9例、女性6例と男性にやや多く、年齢は34~80歳にわたっており、肺アスペルギローマが大部分であり、その発生部位は胸部X線写真上、上肺野が多いことなどが分かる。肺結核治癒後から肺真菌症に罹患したと思われるまでの期間は平均8.4年であった。肺真菌症の経過中の咯血・血痰は、その後もう1例も起こしたので8例(53.3%)となったが、約半数にみられた。以上のような知見は従来よりの報告^{4) 5)}を再確認したことになる。

肺アスペルギローマの診断であるが、特徴あるX線像、頻回な咯痰からのアスペルギルス培養、小菌塊の咯出、皮内反応、血清沈降抗体などが有用である。定型的なアスペルギローマは胸部X線所見において明らかであるが、CT(Computed tomography)も役立つ場合がある。最も臨床的に有用な診断法は、血清中に沈降抗体を証明することで、95%以上の陽性率をもっている⁶⁾。

肺アスペルギローマの治療法としては、外科的切除、局所的または全身的薬物療法、経過観察の3つが考えられる⁷⁾。切除が望ましいのはもちろんであるが、症例の選択には十分な考慮が必要である。抗真菌剤として我々はフルシトシンの経口投与とアンホテリシンBの局所投与の併用を主に行っている。また、咯血・血痰など宿主に悪影響を及ぼすものがなく病状が安定しておれば、経過観察のみでよいと考えている。

おわりに

肺結核後遺症としての続発性肺真菌感染症は、全国的なアンケート調査及び当科における成績からも従来と同様にアスペルギルスによるものが殆どであった。その発生頻度に増加傾向はないようであるが、今後とも遺残空洞を有する患者に対しては肺アスペルギローマの発生に注意しながら胸部X線写真などによる経過観察を行うことが肝要と思われる。

最後に、今回のアンケート調査に御協力頂いた大学医学部、医科大学の内科系教室、ならびに国立療養所の諸先生方に、心より感謝致します。

文 献

- 1) British Thoracic and Tuberculosis Association: Aspergilloma and residual tuberculous cavities. The results of a resurvey, *Tubercle*, 51: 227, 1970.
- 2) Glimp, R. A. et al.: Pulmonary aspergilloma. Diagnostic and therapeutic considerations, *Arch Intern Med*, 143: 303, 1983.
- 3) Jewkes, J. et al.: Pulmonary aspergilloma: analysis of prognosis in relation to haemoptysis and survey of treatment, *Thorax*, 38: 572, 1983.
- 4) 米田良蔵他: 続発性肺アスペルギルス症——とくに肺結核症との関連について——, *肺と心*, 9: 171, 1962.
- 5) 岡安大仁: 肺結核の合併症と後遺症——とくに二次感染症について——, *最新医学*, 30: 104, 1975.
- 6) 米田良蔵: 真菌感染症, *日本臨牀*, 41: 587, 1983.

7) 松島敏春他：病型別にみた肺真菌感染症の治療法と

問題点，日胸疾会誌，18：739，1980.

4. 続発性呼吸器感染症の化学療法

東北大学抗酸菌病研究所内科 大 泉 耕太郎

はじめに

抗結核薬の進歩に伴い，結核の急激な進展による死亡，即ち結核死は激減した。しかし，肺結核治癒後に残存する病変が肺局所の感染防御機構の破綻をもたらし，これが呼吸器感染症の発病要因として大きな比重を占める一方，難治化・重症化の要因として予後に重大な影響を及ぼすことが明らかにされている。

以下，肺結核後遺症としてのみならず，活動性肺結核患者を含めて，結核患者に見られるさまざまな形態の感染症の診断と治療について述べる。

1. 呼吸器感染症の発症要因としての結核病変

表1に示したように肺炎・肺化膿症の誘因となる基礎疾患のなかで，陳旧性肺結核病変は肺気腫とともに第2位を占める。肺炎・肺化膿症の総症例数中に占める肺結核の既往を有する者の割合は20%弱にも及ぶ。また，60歳以上の高齢者に限定した場合には，これら高齢者では

表1 肺炎・肺化膿症例における基礎疾患・合併症

		例 数
呼 吸 器 疾 患	気 管 支 拡 張 症	32
	陳 旧 性 肺 結 核	25 (2)
	肺 気 腫	24 (4)
	肺 線 維 症	11 (3)
	気 管 支 喘 息	11
	中 葉 症 候 群	10
	Destroyed lung	4 (1)
	肺 嚢 胞 症	6
	慢 性 気 管 支 炎	5 (2)
	びまん性汎細気管支炎 そ の 他	1 7 (1)
全 身 性 合 併 症	糖 尿 病	25 (5)
	う っ 血 性 心 不 全	13 (2)
	慢 性 肝 炎 ・ 肝 硬 変	5
	脳 血 管 障 害	6 (3)
	慢 性 関 節 リ ュ ー マ チ	4 (2)
	慢 性 腎 炎 ・ 腎 不 全	3 (1)
	悪 性 腫 瘍 (胃 癌)	1 (1)

123 例における延べ193疾患 ()は死亡例数

他の肺疾患を保有する率が高いことを反映して，陳旧性肺病変を基礎にもつ者の割合は10%程度となる。高齢者肺炎について調査した当科の成績によれば，死亡例はいずれも陳旧性肺病変を含む何らかの基礎疾患を有する者であり，これら基礎疾患の有無が予後を左右することが知られる。

続発呼吸器感染症の誘因となる具体的な陳旧性結核性病変としては硬化壁多房空洞，薄壁ブラス様病変，成形術後遺残空洞，気管支狭窄・拡張・走行異常，食道・気管または気管支・胸膜瘻孔，などがあげられる。

2. 後遺症としての続発呼吸器感染症の臨床像

続発性呼吸器感染症の臨床症状・経過・予後は起因微生物の相違により異なり，従って対応策も異なる。

以下，鑑別を要する各種感染症について具体例を呈示しつつ述べる。なお，真菌症については他演者により詳細に述べられるので，ここでは割愛する。

1) ウイルス感染症

流行期に発症した場合を除いて起因ウイルスの同定は困難である。一般に細菌感染症に比べて臨床症状は温和であり，経過・予後も良好である。臨床検査値の中で，赤沈値の亢進は軽度，白血球数増多を欠き（リンパ球数の減少傾向），CRPは陰性ないし弱陽性で，寒冷凝集反応のみが早期から非特異的に上昇する。

数年前に当施設で流行した para-influenza virus type 3による呼吸器感染例を呈示する。当ウイルスに対する血清特異抗体価が64倍以上の上昇を示した例が13例見られた(表2)。純粋な para-influenza virus 肺炎は3例のみで，残りの10例は肺結核患者にみられたものである。内訳を見ると，5例はウイルス感染を契機に肺結核が新規に発見された例であり，4例は陳旧性肺結核の再燃，他の1例では活動性肺結核の増悪を認めた。新規発見例を含めて，ウイルス感染が肺結核の発症あるいは増悪に影響を及ぼしたと考えられる。

2) 一般細菌感染症

陳旧性肺結核病変を基礎にもつ患者における気道感染症は，他の慢性気道疾患の急性感染性増悪と基本的に異なる点はない。肺炎・肺化膿症の場合には特に，後に述べる肺結核の増悪，再燃との鑑別が重要である。通常，一般細菌感染症の方が結核の増悪・再燃に比べて発症がより急激であり，発熱・咳，膿性痰などの感染症状の程

表2 Para-Influenza Virus Type 3 肺炎症例

肺炎のみ	3例(症例1~3)				
結核性病変共存	10例(症例4~13)				
	症例	性	年齢	診断	診断の根拠
新規発症	4	女	44	胸膜炎	抗結核剤にのみ反応
	5	男	64	肺結核	抗結核剤にのみ反応
	6	男	29	肺結核	抗結核剤にのみ反応
活動性病変の悪化 陳旧性病変の再悪化	7	男	60	肺結核	G(Ⅲ)
	8	男	43	肺結核	Cult.(+)
	9	男	55	肺結核	新陰影出現, G(Ⅷ)
	10	男	80	肺結核	新陰影出現, 菌陽転 Cult.(+)
	11	男	48	肺結核	新陰影出現, 菌陽転 G(V)
	12	女	43	肺結核	陰影の増大, 菌陽転 Cult.(+)
	13	女	57	肺結核	不変, 菌陽転 Cult.(+)

		8月	9月	10月	11月	12月	1月	
治療		INH 0.2g/日					0.3g/日	
		RFP 0.3g/日					0.45g/日	
		EB 0.5g/日					0.75g/日	
赤沈 (mm/h)	12	20	59	53	56	72	82	70
白血球数 (cells/mm ³)			6,600		6,800	5,600		
C R P			3(+)		2(+)	3(+)		
結核菌	塗抹	0	0	0	Ⅷ	0	0	
	培養	(-)	(-)	18, 19		卅	卅	

図1 肺結核再燃 (N. S. 79歳女性)

度が強く、かつ赤沈値亢進、CRP値、白血球数增多などの程度が高い。もとより、肺結核の増悪・再燃を確定するためには、丹念な検索による痰中結核菌の証明が必須である。

3) 結核の増悪・再燃及び初期悪化

鎮静化していたと考えられる肺結核病変が再燃した場合、続発性急性呼吸器感染症との鑑別は必ずしも容易ではない。前項に述べた諸点を参考にして鑑別するが、確定診断の決め手はあくまで痰中結核菌の証明である。

症例(図1)は入院時のみ痰中結核菌陽性であり、約1年間菌陰性持続のち退院し、外来通院中であった。退院後7カ月目に感冒様症状を認め、胸部レ線写真上、右S⁶相当部位に浸潤巣が出現、赤沈値は中等度の亢進を示したが、白血球增多はなく、CRP値は2(+)

3(+)

であった。のちに浸潤巣中に透亮像が出現し、この時期に一致して痰中結核菌(G(Ⅷ))が証明され、その後培養陽性であることが判明した。この例のように症状及びレ線上の陰影の出現直後には痰中結核菌を証明し得ず、透亮像出現後に初めて証明されることもあるので注意を要する。経時的に執拗に結核菌検索を行うことが肝要である。

厳密には肺結核後遺症としての続発呼吸器感染症の範疇には入らないが、これと鑑別すべきものの一つに、いわゆる結核の「初期悪化」がある。これは肺結核に対する強力化学療法中に胸部レ線所見の一過性悪化(Reversible roetgenographic progression in the initial treatment)と同時に感染症状の出現を見るものである。従って「初期悪化」と断定するためには、非定型抗酸

表3 グラム陰性桿菌に対する各種抗生物質の抗菌力(50%及び70%最小発育阻止濃度)

	H. influenzae MIC		E. coli MIC		K. pneumoniae MIC		indole (+) Proteus MIC		Enterobacter MIC		Serratia MIC		P. aeruginosa MIC	
	50	70	50	70	50	70	50	70	50	70	50	70	50	70
Ampicillin	1.56		100		>100		>100		>100		>100		>100	
Sulbenicillin	12.5		>100		>100		50		>100		>100		>100	
Piperacillin	0.1		25		100		6.25		50		100			6.25
Apalcillin	0.2		25		25		3.13		100		>100			3.13
Cefazolin	50		3.13		6.25		>100		>100		>100		>100	
Cefotiam	0.78		0.2		0.39		>100		50		>100		>100	
Cefamandole	0.78		3.13		3.13		100		100		>100		>100	
Cefoperazone	0.1		1.56		3.13		25		12.5		25		12.5	
Cefsulodin													3.13	
Cefuroxime	0.78		6.25		6.25		>100		>100		>100		>100	
Ceftizoxime	0.1		0.1		0.1		≤0.1		6.25		1.56		50	
Cefmenoxime	≤0.1		0.1		0.1		≤0.1		0.78		1.56		25	
Cefoxitin	6.25		6.25		6.25		12.5		>100		100		>100	
Cefmetazole	6.25		1.56		1.56		6.25		>100		100		>100	
YM 09330	1.56		0.39		0.2		0.39		25		25		>100	
Latamoxef	0.1		0.2		0.2		0.2		0.78		6.25		25	
Gentamicin	3.13		1.56		1.56		3.13		1.56		3.13		3.13	
Dibekacin	3.13		6.25		3.13		3.13		1.56		25		1.56	
Amikacin	6.25		6.25		3.13		6.25		3.13		12.5		6.25	
Netilmicin	0.78		1.56		0.78		3.13		1.56		25		6.25	
Minocycline	0.1		12.5		6.25		12.5		6.25		12.5		12.5	

(単位: $\mu\text{g}/\text{ml}$)

菌症, 耐性菌感染, 一般細菌感染症などを除外する必要がある。

当施設での, 肺結核入院患者中に占める初期悪化の発現頻度は3% (31/935) であり, リファンピシを含む処方での発現率が有意に高率であった。レ線像の悪化は治療開始後1~2カ月で出現し, 出現後3カ月以内に改善する例が大部分を占める。レ線像の悪化に伴い発熱が30%の頻度でみられ, 赤沈値の亢進は約40%の症例でみられる。このような症例では当然, 一般細菌感染症との鑑別が問題となる。この際, 短時間で解熱する微熱, 赤沈値・CRP値及び白血球数などの検査値の動揺が軽度であることのほか, 悪化時の抗結核薬の継続投与によっても短時間でレ線陰影が消退すること, などが初期悪化の診断上参考になる。

3. 化学療法

表3にグラム陰性菌に対する, 現在繁用されている抗菌薬の抗菌力をMIC₇₀(供試菌の70%の菌の発育を阻止するに要する最小濃度)で示した。起因为菌が決定されるかまたは発症様式(市中感染か院内感染か, 基礎疾患の有無)から推定できる場合には, 表3から適切な抗菌薬を選んで化学療法を施行する。

1) 急性気管支炎

ウイルス感染が先行することが多く, 自然治癒を来

すこともある。細菌性二次感染が起きたときに初めて化学療法の対象となる。起因为菌が肺炎球菌, β -溶連菌またはインフルエンザ菌で軽症の場合には, AminobenzylPC, Hetacillinあるいはエステル型の経口ペニシリンが第1選択となる。中等症以上, あるいは β -lactamase保有インフルエンザ菌の場合には, 第2世代セフェム剤であるCefotiam, Cefuroxime, Cefamandoleが選択される。これに対し, ブドウ球菌が起因为菌のときには, その殆どが β -lactamase (Penicillinase)を保有することを考慮に入れ, 耐性ブドウ球菌用ペニシリン(Methicillin, Cloxacillin, Dicloxacillin, Floxacillinなど)が選択される。これらのペニシリンにも抵抗性の多剤耐性菌(Methicillin resistant S. aureus, MRSA)の存在が最近, 臨床上の問題となっており, この可能性を考えれば, 第1世代のセフェム剤かCefmetazoleまたはTetracycline, Fosfomycin, New quinolonesなどが選択の対象となる。

2) 慢性呼吸器疾患の感染性急性増悪

陳旧性肺結核病変を含めた慢性呼吸器疾患の感染性急性増悪の際の起因为菌は, その頻度と抗菌剤に対する感受性の上から, 次の3つのグループに分けられる。i) 肺炎球菌及びインフルエンザ菌: 可能性が最も高い。この両者に対する抗菌力が共通である第2世代のセフェム剤(Cefotiam, Cefuroxime, Cefamandoleなど)が第

1 選択剤となる。ii) 緑膿菌：直接に起因菌となるか、または、この菌による菌交代症に陥った場合には、抗緑膿菌活性を有する β -ラクタム剤 (Sulbenicillin, Carbenicillin, Ticarcillin, Piperacillin, Cefoperazone, Cefusulodin など) が用いられる。しばしば、単独では無効であり、アミノ配糖系抗生物質との併用が行われる。最近、New quinolones (Norfloxacin, Ofloxacin, Enoxacin など) の緑膿菌感染症に対する有用性が注目されている。

3) 陳旧性肺結核病変を有する患者における肺炎・肺化膿症

在宅発症の急性肺炎の多くはかぜ症候群 (ウイルス感染) に続発するもので、細菌二次感染の際の起因菌としては肺炎球菌、 β -溶連菌、インフルエンザ菌かまたは黄色ブドウ菌である。

気管支炎の項で述べた基準に準拠して抗生物質を選択し化学療法を施行する。これに対し、かぜ症状の前駆が

なく、陳旧性肺病変を基礎に発症した続発性肺炎の場合には、肺炎桿菌、大腸菌などグラム陰性桿菌を起因菌とする可能性が高い。このような場合にはこれらの菌に対する抗菌力の優れた第3世代セフェム剤が第1選択剤となる。

4. 補助療法

陳旧性病変を有する患者に広範な肺炎像を認めたときには呼吸不全による低酸素血症に陥る危険性を考慮に入れる必要がある。動脈血ガス分析を頻繁に行い、人工呼吸器による呼吸管理に切り替える時期を失しないよう注意する。適正抗菌薬による強力化学療法下に、肺胞間質の浮腫の除去による低酸素血症の改善のため、ステロイドホルモンの投与をも考慮すべきである。また、急性心不全に対する強心・利尿剤による迅速な対応が救命にとり重要である。

5. 感染症併発時の呼吸管理

杏林大学第一内科 小林 宏 行

はじめに

広範囲進展肺結核の後遺症としての呼吸障害、特に肺感染症併発により顕性化する呼吸不全に関しては、既に多くの研究がみられている。

これらを要約すれば、結核病巣による肺胞の器質的破壊に基づく呼吸面積減少、胸膜時低下による呼吸運動抑制などによる拘束性換気障害、末梢気道の破壊による閉塞性換気障害などが言われている。

私どもは、このほか、肺結核後遺症としての肺胞レベルにおけるガス交換障害として拡散機能障害あるいはシャント率上昇などについて臨床的ならびに実験的にその実態と成因を報告して来た¹⁾。そこで本シンポジウムにおいては主として、このレベルにおける呼吸機能障害を明確にするとともに、併発感染症としてこのレベルでのガス交換機能障害に影響を及ぼすと考えられる肺炎併発に伴う呼吸不全の対策について、その病態を背景に主題にそっていくつかの成績を述べた。

I. 肺結核呼吸障害としての拡散障害の成因

1) 血液ガスの経時的变化 (Fig. 1)

家兎を用い、結核菌 (ラブネル株) 2 mg/kg を経皮的に肺内接種し、動脈血 PaO_2 の変化を経時的に観察した。 PaO_2 値は菌接種 2~3 週後まで殆ど不変であったが 4 週後頃より有意に低下し、治療群ではこれらの値は改善することが示された。

2) PaO_2 と肺の形態学的病変 (Fig. 2)

これら家兎の屠殺死亡直前の PaO_2 及び剖検時の肺病変形態学的進展度を対比した。形態学的進展度 (Quantitative component in tuberculous lesion, 以下 Component) の計測は、Weibel の方法を改良し、肺を陰圧下膨張固定し、組織標本を作製、point counting 法にて組織計測学的に肺病変の定量化を試みた。実験的家兎肺結核におけるその詳細は既に著者が報告²⁾したので省略するが、ここでいう Component とは全肺容積に対する肺結核病変及び健常肺組織成分の占める量的比率と理解して頂きたい。即ち健常家兎においては、健常組織のみでその量的成分は全肺容積の10%前後 (残り90%は含気量) であるが、結核病変の進展とともにその量的比率は増加し、高度進展例では Component 80% と算出された。

さて、 PaO_2 値低下例では Component は増加し、両者の関係は肺の器質的病変が増加するほど PaO_2 は低下する傾向が見られた。即ち、この場合 PaO_2 低下は結核病変の器質的進展度と高度に逆相関することが示された。

3) 諸条件下における PaO_2 の変化 (Table 1)

一般に調節器械呼吸により、増大した換気不均等性は消失することから、まず室内空気による器械呼吸を施行し、安静時室内空気自発呼吸時における PaO_2 の格差を求めた。次いで、器械呼吸下循環系を管理しつつ100% O_2 を呼吸させ、動脈血 O_2 、右室より採取した混合静脈血 O_2 及び肺胞気 O_2 の諸量を測定し true shunt 率を求

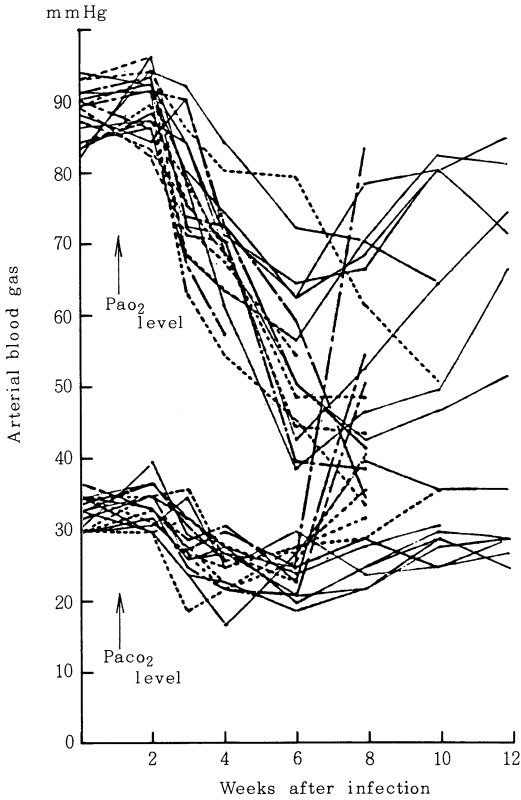


Fig. 1. Changes in arterial oxygen and CO₂ tensions after infection. Dotted line; tuberculous cases without treatment, solid line; tuberculous cases with treatment, chain line; dead cases.

めた。更に拡散障害の有無を知る目的で14%低酸素器械呼吸下における PaO₂ の変化を観察した。

Case No. 1 ~ 4 は健康家兎における成績である。

Case No. 5 ~ 11 は肺結核未治療群での成績である。低酸素血症の原因として No. 7 を除きすべての例にシャント率の増加が示された。この群の組織学的変化の特徴は、胞隔の炎症性肥厚と結核病変による肺胞壁の破壊であった。従って、これらの原因により肺胞気・毛細管の路離が著しく増大し、そのためのシャント血流増加が招来されたものと考えられた。例外的な値を呈した Case No. 7 は、Component から結核性病変は軽度であり、かつ室内自発呼吸時における PaO₂ 値 70mmHg と軽度低酸素血症を呈した例であり、むしろ、低酸素血症の主因は室内空気器械呼吸時の値から、換気不均等性増大によるものと考えられた。

Case No. 12 ~ 19 は菌種 6 週後より SM 20mg/kg を 4 ~ 6 週間投与と継続した例である。治療により PaO₂ 値は No. 12 ~ 14 で 60mmHg 台に、No. 15 ~ 17 で 70mmHg 台に、No. 18 ~ 19 はほぼ健康値にまでそれぞれ回復した例である。No. 12 ~ 14 の低酸素血症の主因は換気不均等性増大、No.

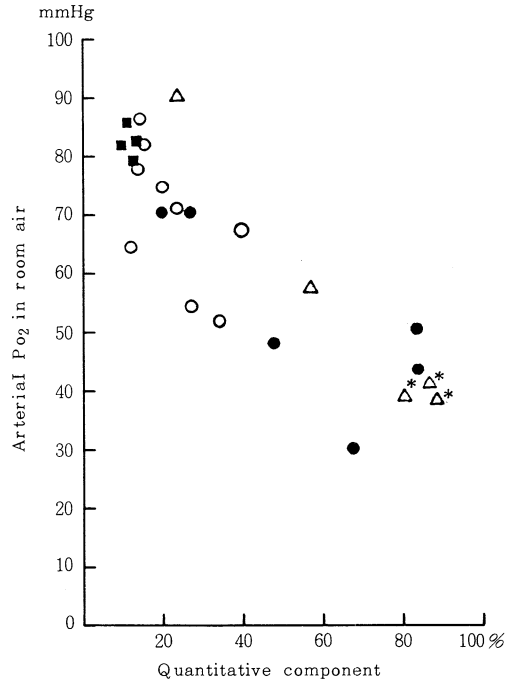


Fig. 2. Relation between PaO₂ and quantitative component. Quadrangles; normal cases, Closed circles; tuberculous cases without treatment, Open circles; tuberculous cases with treatment. Triangles; dead cases. (* with Hypercapnea)

15 ~ 17 のそれは拡散障害が示された。形態学的には程度の差こそあれ、活動性病変が小散布性に残存しており、また病巣の萎縮と周辺部の気腫化像が見られるのがともに特徴的であった。No. 18, 19 は治療により PaO₂ 値が正常化した例であり、治療開始時の PaO₂ 値もそれぞれ 72, 64mmHg と比較的軽度な例であった。また 14% O₂ 負荷による拡散障害もみられなかった。

4) 小 括

以上の実験的成績から、まず活動性病変が高度に進展した例での低酸素血症の主因はシャント率増加が挙げられよう。また、治療により PaO₂ がある程度まで回復した例における低酸素血症の主因は換気不均等性増大あるいは拡散障害などに分けて観察された。特に、拡散障害例では PaO₂ が正常値近くまで回復した例にみられ、これらの例においては肺胞レベルにおける潜在性呼吸障害の存在が示された。組織学的所見との対比において、これら拡散障害の原因は膜因子によるよりもむしろ結核病変による肺胞の量的破壊、気腫化などの器質的变化によるものと推された。

Table 1. Physiological Data in Each Case

Case	Component	Spontaneous breathing		Mechanical ventilation			Impairment of alveolar gas exchange		
		Pao ₂	Paco ₂	Room air	100% O ₂	14% O ₂	Uneven venti.	Shunt	Diffusion
				Pao ₂ ΔPao ₂	Pao ₂ Q̇ _S /Q̇ _T %	Pao ₂ ΔPao ₂			
1	9	82	27	80 - 2	496 8	56 -24			
2	10	84	24	86 + 2	480 9	56 -26			
3	11	78	28	79 + 1	470 11	61 -17			
4	11	82	29	80 - 2	475 5	59 -21			
5	24	70	22	75 + 5	263 18	54 -16		*	
6	24	54	22	57 + 3	241 25	42 -12		*	
7	19	70	28	86 +16	430 13	55 -15	*		
8	81	43	31	67 +24	87 29	52 + 9	*	*	
9	82	50	35	52 + 2	278 22	57 + 7		*	
10	46	48	40	60 +12	372 16	62 +14		*	
11	64	33	31	59 +26	278 26	54 +21		*	
12	32	51	28	97 +36	345 17	55 + 4	*		
13	39	66	35	87 +21	488 8	60 - 4	*		
14	10	64	30	89 +25	475 10	69 + 5	*		
15	18	74	28	84 +10	382 12	36 -38			*
16	21	71	24	72 + 1	465 5	35 -36			*
17	11	77	28	83 + 6	487 6	43 -34			*
18	13	81	25	92 +11	492 8	58 -23			
19	12	84	34	88 + 4	486 6	61 -23			
20	14	90	36						
21	54	57	25						
22	79	39	86						
23	86	41	50						
24	89	38	54						

1~4: Normal cases.

5~11: Tuberculous cases without treatment

12~19: Tuberculous cases with treatment.

20~24: Cases died of tuberculosis.

II. 肺炎併発時の呼吸不全の成因と対策

既に肺胞気道系に何らかの器質的障害が存在している例に、肺炎などに肺感染症が発生した場合呼吸不全が顕性化し、その予後が悲観的になることが少なくない。そこで、ここではまず、肺炎時における呼吸不全の成因を検索し、それに基づく対策について述べた。

1) 成因

恒状時より臨床経過が比較的良好に把握できた陈旧肺結核(16例)、慢性気管支炎(14例)、肺線維症(2例)など既に基礎疾患が存在した例に肺炎が発症した32例のPao₂の変化についてPao₂, Paco₂の変化を観察した。恒状時Pao₂値がほぼ60mmHg以上の例では、肺炎によりPao₂低下及びPaco₂低下がみられたが、この値以下の例では、むしろPao₂低下の格差は少なくPaco₂が上昇する傾向が示された(Fig. 3)。

これらPao₂低下の原因を実験的家兎肺炎を用いて検

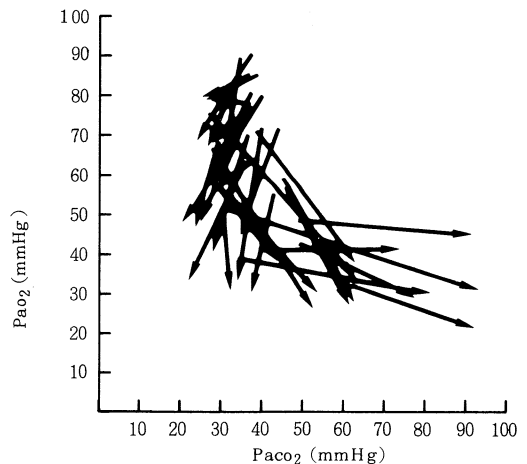


Fig. 3. Changes in Pao₂ and Paco₂ of aggravated patients of pneumonias.

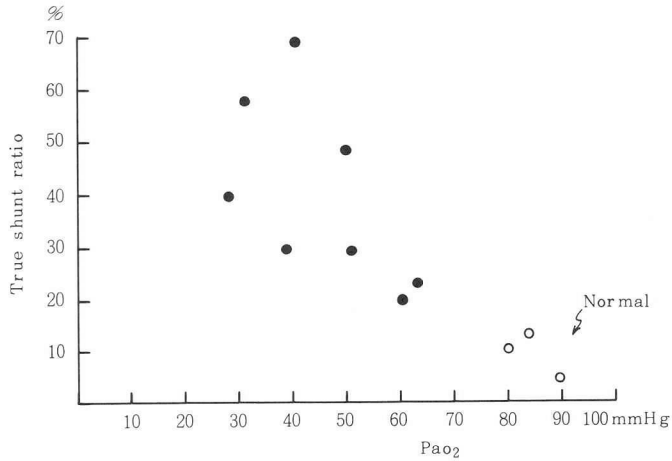


Fig. 4. Relation between true shunt ratio and Pao₂ in rabbit pneumonia.

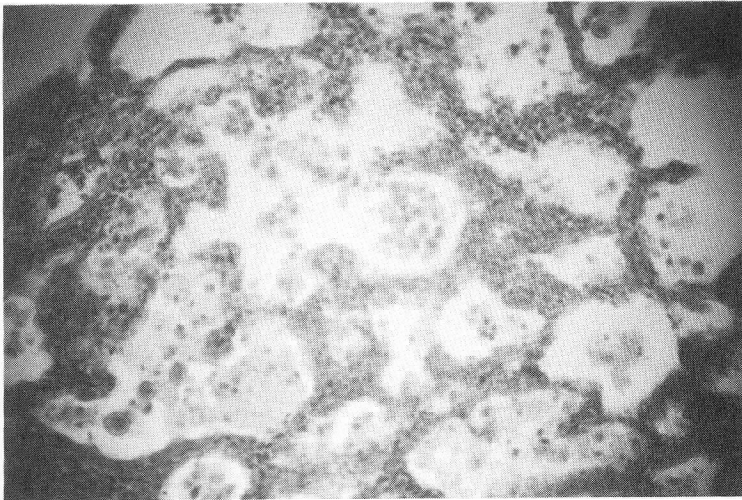


Fig. 5. Histologic finding of rabbit pneumonia.

索すると、Pao₂ 低下に伴いシャント率が増加する例が多く、少なくとも肺炎時 Pao₂ 50mmHg 以下の例における低酸素血症の主因は肺内右→左シャント率の増加によることが示された (Fig. 4)。その原因を形態学的に観察すると、肺炎による肺胞壁の炎症性腫脹による肺胞気・毛細管路離が著明に増大し、O₂ 移行が完全に阻害されたことが推された (Fig. 5)。

2) 対策

以上の実験的検討から、腫脹した肺胞壁を再び薄壁化することにより O₂ 移行は再開できるものと考えられた。かかる炎症性腫脹を迅速にかつ確実にしかも能動的に薄壁化する薬剤はステロイドであろう。

そこで、再び家兎実験的肺炎を作製し、抗生剤単独投与群とステロイド併用群における Pao₂ の変化について

観察した。その結果、ステロイド併用群においては、治療開始1～2日後には Pao₂ が急速に回復する例が多く、抗生剤単独群に比してこの傾向は著明であった (Fig. 6)。

臨床例で呼吸不全を伴った肺炎にステロイド併用を行った場合、呼吸不全の改善とともに、肺炎陰影の消退もきわめて迅速であった³⁾。かかる経験から著者らは、呼吸不全を伴う肺炎に対してステロイド併用を行い、当時15例中10例に明らかに迅速な改善を認め (成功例)、5例は効果がみられなかった (不成功例)³⁾。

そこで、これら2群の背景を分析した結果、成功例においては、肺炎発症後ステロイド使用開始までの時期がもっとも顕著な差があり、成功例では平均2.6±1.1日と早期に用いられていたが、不成功例では7.6±2.3日と

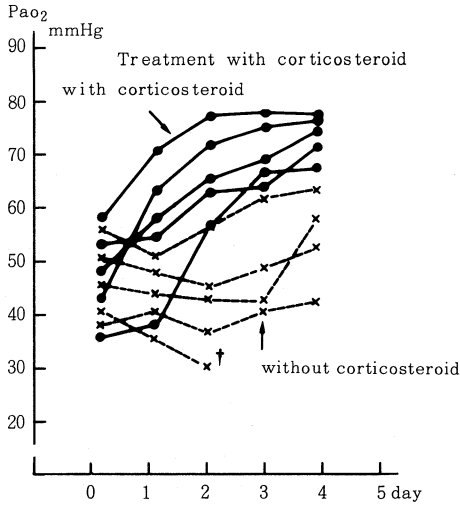


Fig. 6 Changes in Pao₂ in rabbits-pneumonias

を経てから使用開始された例であることが分った (Fig. 7)。そして、成功例においては Pao₂ 回復までの期間が平均3.5日、肺炎陰影消失までの期間は同じく4.4日と非常に迅速な治療目的達成が得られた。従ってステロイドの使用期間も3~4日のいわゆる短期間で十分な効果が得られることが分った。これら治療法にまつわる基礎的、臨床的検討の詳細は既に報告した⁴⁾が、呼吸不全を伴った肺炎に対してきわめて有用な効果が得られるものと確信している。また、適応基準は以下のごとく考える。

① 肺炎発生後、少なくとも4日以内の急性期即ち滲出性変化が主体である時期に使用開始すること。

② 呼吸不全の主因がシャント型という観点から Pao₂ 60mmHg 以下であること。

③ 病初期で起炎菌が不明なことが多く、従って、グラム陽性菌、陰性菌ともに有効な広域抗生剤を併用すること。

④ ステロイド効果は得られる場合、きわめて迅速であることから、3~4日の連用で十分である。反面これ以上の日数を得ても効果が得られなかった場合は、直ちに中止し、少なくとも7日間以上の連用はさけること。

おわりに

以上、肺結核後遺症としての呼吸機能障害を分析し、特に肺胞レベルにおけるガス交換機能障害と、それを助長する典型的な併発感染症である肺炎併発時の病態とそれに基づいた対策について述べた。

文 献

- 1) 小林宏行他：肺結核症の肺胞ガス交換障害に関する実験的研究，結核，54：375，1979。
- 2) Kobayashi, H. : Studies on chronic cor pulmonale-experimental investigations from viewpoint of dynamic morphology, Jap circul J, p. 461, 1973.
- 3) 小林宏行：微生物による局所生理の異常，日胸疾会誌，32：140，1985。第24回 日本胸部疾患学会総会シンポジウム
- 4) 小林宏行他：呼吸不全を伴った急性肺炎に対するステロイド併用にかんする臨床的・実験的研究，日感染症誌，75：871，1983。

	Onset of steroid Th.	Duration of steroid Th.	Recovery period of Pao ₂	Duration of pneumonic shad.
Responder cases n = 10	2.6 ± 1.1	3.3 ± 0.5	3.5 ± 1.4	4.4 ± 1.7
Non-responder cases n = 5	7.6 ± 2.3	9.8 ± 2.7	8 <	15 <

Fig. 7. Average time in clinical findings (Day)

今村賞受賞記念講演

α 抗原をマーカーとする抗酸菌の
血清学的同定法の開発

田 坂 博 信

広島大学医学部細菌学教室

受付 昭和61年10月2日

Commemorative Lecture of Receiving Imamura Memorial Prize

DEVELOPMENT OF SEROLOGICAL IDENTIFICATION OF SLOWLY GROWING
MYCOBACTERIA WITH ALPHA ANTIGEN AS A MARKER

Hiromichi TASAKA *

(Received for publication October 2, 1986)

Alpha protein antigen isolated from culture filtrate of *Mycobacterium tuberculosis* by Yoneda and Fukui (1965) was a cross-reacting material among slowly growing mycobacteria. Purified alpha protein of *M. tuberculosis* obtained by a series of procedures with gel filtration, ion-exchange chromatographies, and chromatofocusing. Alpha proteins of mycobacteria other than *M. tuberculosis* were purified by an affinity chromatography on anti-alpha-*M. tuberculosis* serum conjugated sepharose. Specificity of antigenic determinants in alpha antigens of *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*, *M. szulgai*, *M. avium*, *M. intracellulare* and *M. tuberculosis* was investigated by the agar gel diffusion techniques using the respective absorbed antialpha serum on a total 222 strains classified into 16 species of slowly growing mycobacteria. The specific antigenic determinants in alpha antigen of *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae* and *M. szulgai* were species specific, whereas those of *M. avium*-*M. intracellulare* and *M. tuberculosis*-*M. bovis*-*M. microti* were complex specific. Alpha antigen was not detected in extracts from *M. nonchromogenicum*, *M. terrae* and *M. triviale*. Alpha antigen was found to be stable. Two hundred and fifty strains of clinical isolates of mycobacteria from Tokyo University Hospital, National Sanatorium Hiroshima Hospital, Hiroshima University Hospital, related hospitals and Clinical Laboratory Center of Hiroshima City Medical Association were serologically identified with the use of absorbed antialpha antibodies. The results were compared with those obtained by biochemical identification, and the coincidence ratio by the two methods was 88.3 per cent. These results suggest that the absorbed serums of antialpha-*M. kansasii*, -*M. marinum*, -*M. avium*, -*M. intracellulare*, -*M. scrofulaceum*, -*M. gordonae*, -*M. szulgai* and -*M. tuberculosis* are useful for serologic identification of these species of slowly growing mycobacteria.

* From the Department of Bacteriology, Hiroshima University School of Medicine, Kasumi, Minamiku, Hiroshima 734 Japan.

Key words : Mycobacterial alpha antigen, Anti-alpha antibody, Slowly growing mycobacteria, Serological identification

キーワード : 抗酸菌アルファ抗原, 抗アルファ抗体, 遅育抗酸菌, 血清学的同定法

はじめに

非定型抗酸菌を血清学的に鑑別ないし同定しようとする試みは、多くの研究者によってなされてきたが、未だ臨床的に用いられる方法は残念ながら見当たらない。その理由としては、多くの場合に精製されていない抗原が用いられているため、判定及び再現性に問題があるためと思われる。精製された抗原分子を用いて species の血清学的同定にはマーカーとして種特異的な分子を用いる方法と、種特異的な抗原決定基を検出する方法とが考えられる。私は相同タンパク質の種特異抗原決定基を検出する方法を選び、遅育抗酸菌の α 抗原について、その特異性、分布ならびに安定性について検討し、本抗原をマーカーとして遅育抗酸菌の同定が可能であることを明らかにすることができた。

α 抗原は米田・福井 (阪大微研)¹⁾ により、結核菌 $H_{37} R_V$ 株の非加熱培養濾液より分離、精製された分子量約30,000のタンパク質で、遅育抗酸菌に広く分布する cross-reacting material であり、これによる抗酸菌の群別が行われた²⁾。即ち、*M. tuberculosis* group には、*M. tuberculosis*、*M. bovis* 及び *M. microti* が含まれており、現在の *M. tuberculosis* complex に相当する。*M. kansasii* group は *M. kansasii* のみから構成されているが、*M. avium* group には *M. avium*、*M. intracellulare* をはじめ *M. scrofulaceum*、*M. gordonae* 及び *M. marnm* などが含まれており特異性の点が不明確であった。 α 抗原陰性 group は速育抗酸菌ならびに *M. kansasii*、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. scrofulaceum*、*M. gordonae* などに所属する菌株がみられ、species 内に不均一に分布している成績となっている。Daniel ら³⁾ は antigen 6 は少なくとも 2 種類の抗原決定基より構成されており、その中の一つは *M. tuberculosis* に特異的であり、他は数種の非定型抗酸菌に存在する。そして、antigen 6 は米田らの α 抗原と同じものように思われると述べている。前述のように米田らは *M. kansasii* と *M. avium* group の特異抗原決定基は異なるとしているにも拘らず、このような誤った review が出たことを残念に思い、 α 抗原の特異抗原決定基の特異性及び分布について検討を試みた。

1. 問題点の検討

a) 精製法の再検討: 比較的容易に、しかも確実に α 抗原を精製することの出来る方法について検討した⁴⁾。基本的には米田らの方法¹⁾に準じたが、若干の追加、変更を行った (Fig. 1)。

α 抗原の検出は Micro-Ouchterlony 法で、故米田教授から分与頂いていた抗 α 抗体を用いて行った。精製法の大要は Fig. 1 に示したように、*M. tuberculosis* $H_{37} R_V$ 株 (最近は青山 B 株) を Modified Sauton 培液⁵⁾ に 37°C、約 4 週間浮上培養後、濾過、濃縮、50% 飽和硫酸分画を行い、Ultrogel AcA 54 を用いてゲル濾過を行い、イオン交換クロマトグラフィーは、初め DEAE sephacel、ついで SP sephadex C-50 で行き、最後に Chromatofocusing 法を行い、pH4.6 附近に pure な α 抗原のピークを得ることができた。得られた *M. tuberculosis* の α (α -T) 抗原でウサギを免疫して抗 α -T 抗体を作製した。この抗 α -T 抗体を sepharose に結合させ、共通抗原決定基に対する抗体を利用した吸着クロマトグラフィーのカラムを作った。*M. kansasii* ATCC 12478 株、*M. scrofulaceum* ATCC 19981 株、*M. gordonae* ATCC 14470 株、*M. szulgai* NCTC 10831 株、*M. avium* B92 株 (Schaefer's serotype 1) 及び *M. intracellulare* ATCC 13950 株は 37°C、3 ~ 6 週間、*M. marinum* ATCC 927 株は 33°C、2 週間それぞれ Modified Sauton 培液に浮上培養した。各培養濾液は *M. tuberculosis* の場合と同様に、濾過、濃縮、50% 飽和硫酸分画、Ultrogel AcA 54 によるゲル濾過、DEAE sephacel によるイオン交換クロマトグラフィーを行い、このあと抗 α -T 抗体結合 sepharose による吸着クロマトグラフィーを行い、確実にそれぞれの species から pure な α 抗原を得ることができたので、それぞれ抗血清を作製した。

b) 特異抗原決定基の検出: 寒天ゲル内沈降反応において特異抗原決定基に由来する沈降線のみを形成させるため、はじめ抗 α -T 抗体を *M. intracellulare* ATCC 13950 株で、抗 α -*M. intracellulare* (α -I) 抗体を *M. tuberculosis* $H_{37} R_V$ 株の菌体でそれぞれ吸収を行ったが、殆ど吸収効果を上げることができなかった。吸収抗原を粗精製 α -I 抗原及び α -T 抗原としたところ、

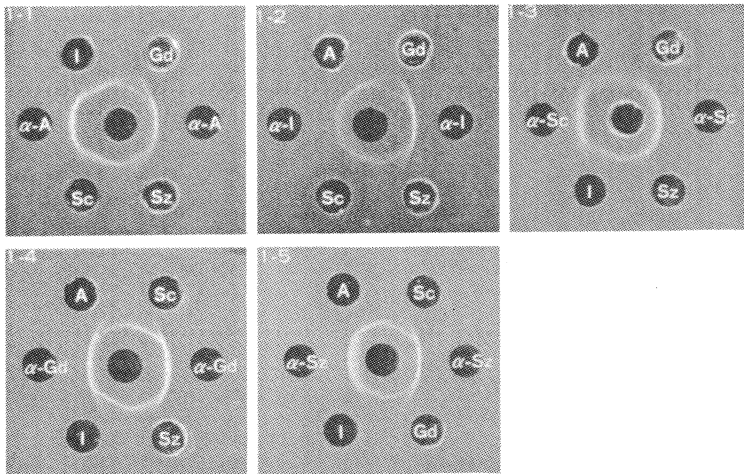


Fig.2. Agar gel precipitation patterns of mycobacterial cell extracts and alpha antigens using unabsorbed anti-alpha antibodies. Central wells were filled with unabsorbed anti-alpha-A (1-1), anti-alpha-I (1-2), anti-alpha-Sc (1-3), anti-alpha-Gd (1-4), and anti-alpha-Sz (1-5). Abbreviations: A, I, Sc, Gd, and Sz are cell extracts of *M. avium* strain ATCC 15769, *M. intracellulare* strain ATCC 13950, *M. scrofulaceum* strain ATCC 19981, *M. gordonae* strain ATCC 14470, and *M. szulgai* strain NCTC 10831, respectively. And α -A, α -I, α -Sc, α -Gd, and α -Sz are purified alpha antigens of *M. avium* strain B 92, *M. intracellulare* strain ATCC 13950, *M. scrofulaceum* strain ATCC 19981, *M. gordonae* strain ATCC 14470, and *M. szulgai* strain NCTC 10831, respectively.

* Tasaka, H. et al. 1985, (7)

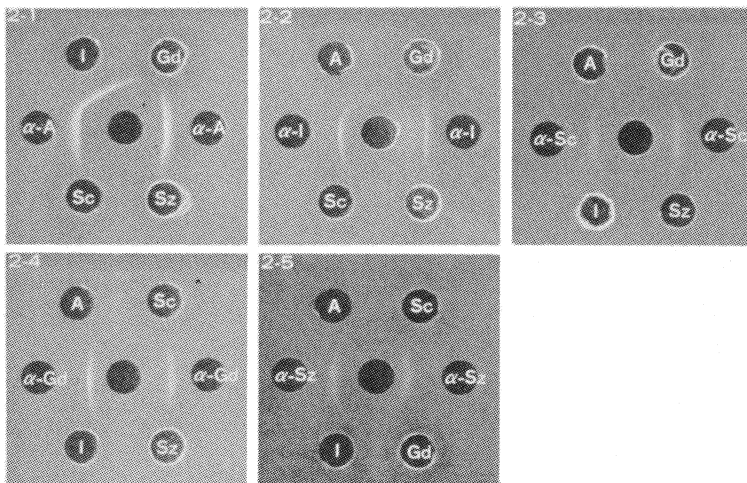


Fig.3. Agar gel precipitation patterns of mycobacterial cell extracts and alpha antigens using absorbed anti-alpha antibodies. Central wells were filled with absorbed anti-alpha-A (2-1), anti-alpha-I (2-2), anti-alpha-Sc (2-3), anti-alpha-Gd (2-4), and anti-alpha-Sz (2-5) antiserums.

* Tasaka, H. et al. 1985, (7)

する1株との間にも沈降線を形成した。米田ら²⁾の対象には入っていないが吸収抗 α -Sz抗体は *M. szulgai* 5株中4株との間にも沈降線を形成した。1株(小林株)は前述のように吸収抗 α -Gd抗体とのみ沈降

線を形成しているので *M. gordonae* に所属させるのが適当と思われる。吸収抗 α -I及び吸収抗 α -A抗体は、*M. intracellulare* 90株中86株及び *M. avium* 23株中21株との間にも沈降線を形成した。*M. intrace-*

Table 1. Distribution of Specific Antigenic Determinants in Alpha-antigens Among Strains of Slowly Growing Mycobacteria

Species	Absorbed anti-alpha serum									Unab-sorbed anti- α -T
	K	M	Sc	Gd	Sz	I	A	T		
<i>M. kansasii</i>	20	20	0	0	0	0	0	0	0	20
<i>M. marinum</i>	12	0	12	0	0	0	0	0	0	12
<i>M. simiae</i>	5	0	0	0	0	0	0	0	0	5
<i>M. scrofulaceum</i>	31	0	0	31	0	0	0	0	0	31
<i>M. gordonae</i>	11	0	0	0	11	0	0	0	0	11
<i>M. szulgai</i>	5	0	0	0	1	4	0	0	0	5
<i>M. intracellulare</i>	90	0	0	1	0	0	86	86	0	90
<i>M. avium</i>	23	0	0	1	0	0	21	21	0	22
<i>M. gastri</i>	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
<i>M. xenopi</i>	3	0	0	0	0	0	0	0	0	3
<i>M. nonchromogenicum</i>	5	•	•	•	•	•	•	•	•	0
<i>M. terrae</i>	4	•	•	•	•	•	•	•	•	0
<i>M. triviale</i>	4	•	•	•	•	•	•	•	•	0
<i>M. tuberculosis</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2
<i>M. bovis</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2
<i>M. microti</i>	2	0	0	0	0	0	0	0	2	2
Total	222	20	12	33	12	4	107	107	6	208

K = *M. kansasii*, M = *M. marinum*, Sc = *M. scrofulaceum*, Gd = *M. gordonae*, Sz = *M. szulgai*,
I = *M. intracellulare*, A = *M. avium*, T = *M. tuberculosis*

llulareの中1株 (P105 A 3株) 及び *M. avium*の中1株 (6195株, Schaefer's serotype 3) は、前述のように吸収抗 α -Sc 抗体との間のみ沈降線の形成が認められているので *M. scrofulaceum* に所属させるのが適当と思われた。*M. intracellulare* の中3株 (P 49株, ATCC 19076株, ATCC 19583株) は、非吸収抗 α -T 抗体との間には沈降線を形成し α 抗原は検出されたが、特異抗原決定基を同定することはできなかった (中1株, ATCC 19583株は最近の検討の結果, 吸収抗 α -*M. marumense* 抗体との間に沈降線を形成した)。*M. avium* の残り1株 (ATCC 17939株) は非吸収抗 α -T 抗体との間にも沈降線の形成は認められなかった。従って、この株は α 抗原を保有しないものと思われる。この株を *M. avium* に所属させるのは適当ではないと思われる。なお、本株は生化学的検査の結果, *M. nonchromogenicum* complex と同定された。 α -I 及び α -A 抗原の異同性については、それぞれの抗 α 抗体を相互に α -A 及び α -I 抗原で吸収処理を行い検討した結果、ゲル内沈降反応でみる限り両 α 抗原は区別することのできない同一の分子であると思われた。米田らにより *M. avium* group とされている species 群の中, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*, *M. marinum* 及び *M. szulgai* の α 抗原の特異抗原決定基はそれぞれ species

specificであることを明らかにすることができた。しかし、*M. avium* と *M. intracellulare* の α 抗原は区別することはできなかった。*M. gastri*, *M. simiae* 及び *M. xenopi* の α 抗原にはそれぞれ特有な抗原決定基があるものと予想される。他方, *M. nonchromogenicum*, *M. terrae* 及び *M. triviale* のいわゆる *M. nonchromogenicum* complex に所属する菌株のいずれからも α 抗原は検出されなかった。

Hawkins⁸⁾ 及び東村⁹⁾ は *M. intracellulare* と *M. scrofulaceum* との中間型の存在することを指摘しているので、東村博士より、この中間型8株の分与を受け α 抗原による同定を試みた (Table 2)。同定結果は Table 2 に示すように *M. intracellulare* 及び *M. scrofulaceum* と同定されたのはそれぞれ1株ずつに過ぎず、5株もが *M. gordonae* に同定された。生化学的同定法における *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum* 及び *M. gordonae* の鑑別には限界があるようである。

更に、東村博士より *M. scrofulaceum* に紫外線照射を行ってカタラーゼ活性, Schaeber's serotype 及び色素産生能に変異を誘導された変異株¹⁰⁾ の分与を受け、 α 抗原の安定性の検討を行った (Table 3)。その結果は Table 3 に示すように変異株6株、全株とも α 抗原に変異は認められず、親株と同様な α -Sc 抗原が検出さ

Table 2. Identification of "Intermediate"* Strains between *M. intracellulare* and *M. scrofulaceum* by Alpha Antigen-antibody System

Strain	Serological identification
ATCC 15984	<i>M. intracellulare</i>
E 4799	<i>M. gordonae</i>
Sato	<i>M. gordonae</i>
E 3973	<i>M. gordonae</i>
E 3990	<i>M. gordonae</i>
E 4810	<i>M. gordonae</i>
E 9033	<i>M. scrofulaceum</i>
E 4459	Unidentified

* Tsukamura, M. 1973, (9)

れた。この成績は、生化学的性状に影響を及ぼすような紫外線照射も α 抗原の構造にまでは影響が及ばなかったものと思われ、 α 抗原は安定性の点でも優れていると思われる。

3. 臨床分離株同定への適用

以上のように α 抗原の特異抗原決定基の特異性は、保存株での検討の結果より、speciesを同定するためのマーカーとして十分な条件を備えているものと判断されたので、国内臨床分離抗酸菌の同定を試みた¹¹⁾。そして、それぞれの検査室で生化学的に同定された成績と比較を行った (Table 4)。

東大病院、国療広島病院、広大病院及び関連病院ならびに広島市医師会検査センターで分離された250株の同

Table 3. Comparison of Alpha Antigen, Schaefer's Serotype and Some Biological Characteristics on UV-induced Mutants of *M. scrofulaceum*

Strain	α -antigen	Catalase activity*	Schaefer's serotype*	Colonial pigmentation*
Parent (12321)	a-Sc	+	43	Scotochromogen
C 318	a-Sc	-	43	Scotochromogen
C 318 -w 8	a-Sc	-	43	Nonphotochromogen
C 568	a-Sc	-	43	Scotochromogen
C 568 -w 1	a-Sc	-	A new type	Nonphotochromogen
C 568 -w 3	a-Sc	-	43	Nonphotochromogen
C 568 -w 6	a-Sc	-	43	Photochromogen

* Tsukamura, M. and Dawson, D. J. 1981, (10)

Table 4. Identification of Clinical Isolates

Species	Tokyo Univ. Hospital	National Sanatorium Hiroshima Hospital	Hiroshima Univ. Hospital	Related Hospitals	Clinical Laboratory Center of Hiroshima City Medical Association
<i>M. tuberculosis</i>	1/1*	1/1	2/2	1/1	
<i>M. kansasii</i>	5/5	8/8		1/1	1/4
<i>M. marinum</i>	(1)**/2				1/0
<i>M. gordonae</i>	1/11	(7)**/7			2/0
<i>M. scrofulaceum</i>	11/2	11/11			1/1
<i>M. intracellulare</i>	65/67	38/38	13/11	19/19	28/28
<i>M. nonchromogenicum</i>	4/0	3/0	4/0		
<i>M. fortuitum</i>	4/0				2/0
<i>M. chelonae subsp. abscessus</i>	2/0				3/0
Other group IV	1/0				3/0
Unidentified	5/12	0/3	0/6		1/9
Total	100	68	19	21	42

* Identification by biochemical test / Identification by alpha antigen-antibody system.

** Parentheses represent doubtful results by biochemical test.

定成績の比較を分離病院ごとにまとめて Table 4 に示した。全体的にみて *M. tuberculosis* 及び *M. intracellulare* では高い一致を示したが、*M. scrofulaceum* 及び *M. gordonae* では不一致がかなりみられた。全体の一致率は88.3%であった。

4. 結 語

以上、保存株ならびに臨床分離株について検討した結果、

1) α 抗原の特異抗原決定基の特異性は、*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae* 及び *M. szulgai* では species specific であり、*M. tuberculosis*-*M. bovis*-*M. microti* 及び *M. avium*-*M. intracellulare* では complex specific であった。

2) 分布の点は、species 内に均一に分布していることが明らかとなった。

3) これらの成績から α 抗原をマーカーとして遅育抗酸菌を同定することは可能であると考えられる。

謝 辞

本研究を行う期間中、終始、御指導、御鞭撻を頂いた占部 薫・松尾吉恭両名誉教授（廣大）、故米田正彦教授、堀 三津夫名誉教授、平井俊博博士（阪大微研）、保存株の御分与を頂いた斎藤 肇教授（島根医大）、金井興美副所長、高橋 宏室長（予研）、束村道雄博士（国療中部病院）ならびに臨床分離株の御分与を頂いた山中學教授（東大）、望月孝二院長（国療広島病院）、小田咲子技師長（廣大）、桑原正雄博士（県立広島病院）、渡辺隆博士（国立大田病院）及び加藤雅史博士（広島市医師会）に深謝いたします。

文 献

- 1) Yoneda, M. and Fukui, Y. : Isolation, purification, and characterization of extracellular antigens of *Mycobacterium tuberculosis*, Am Rev Respir Dis, 92 : 9, 1965.
- 2) Yoneda, M., Fukui, Y. et al. : Extracellular proteins of tubercle bacilli V. Distribution of

α and β antigens in various mycobacteria, Biken J, 8 : 201, 1965.

- 3) Daniel, T. M. and Janicki, B. W. : Mycobacterial antigens : a review of their isolation, chemistry, and immunological properties, Microbiol Rev, 42 : 84, 1978.
- 4) Tasaka, H., Kiyotani, K. et al. : Purification and antigenic specificity of alpha protein (Yoneda and Fukui) from *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium intracellulare*, Hiroshima J Med Sci, 32 : 1, 1983.
- 5) 根本 久他 : ツベルクリン製造法の検討 II. Sauton 培地の再検討, 家畜衛試研究報告, 53 : 14, 1965.
- 6) Tasaka, H. and Matsuo, Y. : Specificity and distribution of alpha antigens of *Mycobacterium kansasii* and *Mycobacterium marinum*, Am Rev Respir Dis, 130 : 647, 1984.
- 7) Tasaka, H., Nomura, T. et al. : Specificity and distribution of alpha antigens of *Mycobacterium avium-intracellulare*, *Mycobacterium scrofulaceum* and related species of mycobacteria, Am Rev Respir Dis, 132 : 173, 1985.
- 8) Hawkins, J. E. : Scotochromogenic mycobacteria which appear intermediate between *Mycobacterium avium-intracellulare* and *Mycobacterium scrofulaceum*, Am Rev Respir Dis, 116 : 963, 1977.
- 9) 束村道雄 : *Mycobacterium scrofulaceum* と *Mycobacterium intracellulare* の中間型, 医療, 27 : 232, 1973.
- 10) Tsukamura, M. and Dawson, D. J. : An attempt to induce *Mycobacterium intracellulare* from *Mycobacterium scrofulaceum* by ultraviolet irradiation, Microl Immunol, 25 : 531, 1981.
- 11) 田坂博信他 : α 抗原をマーカーとする臨床分離抗酸菌の同定について, 結核, 60 : 415, 1985.