

特 別 講 演

教 育 講 演

今村賞受賞記念講演

特別講演 I

〔4月10日（木） 14：30～15：20 A会場〕

座長（国立予研） 徳 永 徹

生体防御の仕組—感染防御としての表現様式—

（九州大生体防御研） 野 本 亀久雄

1. 多彩な防御因子群の働きを総合する把握の仕方

抗原決定基の識別を出発点とする典型的な免疫にのみ視野を限定すると、対象となる抗原の動きを考慮する必要がないので、リンパ球の非自己抗原の識別から、抗体や感作リンパ球の産生、最終的反応発現へと展開する流れは比較的容易に把握され、試験管内での再現も容易である。しかし、生体内での動きとして考えると、無脊椎動物の時代に獲得した抗原特異性をもたない体液性あるいは細胞性の防御因子群の働きに連動する生体防御の一部を構成するものとして免疫を把えることが必要となる。生体防御の構成要素は多岐にわたるので、漠然として把えようとする、混乱状態にはいることになる。

微生物のような外来の異物の排除と自己成分の処理の両者を適切に処理して個体の恒常性を維持する働きを生体防御としてとらえると、感染症は微生物側の生き延び作戦と宿主側の生体防御による排除とのかかわりの場として考えることができる。微生物側の抵抗性に対応する形で宿主側の防御因子がつきつぎとくり出されるので、感染防御は極めて多彩な様式をとることになる。したがって、生体防御の感染における表現様式を理解するためには、単純化して把握するための統合理論が要求される。新しい分野としての生体防御には、なお固有の統合理論は確立されていないので、統合理論の確定へと進めるための統合方式に基づいて、話題を進めてみたい。

2. 生体防御の基本的構成

個体維持を考える場合、皮膚のような外界に向けての体表のみならず、腸管系、呼吸器系の体腔へ向けての粘膜表面も、外界との接点であり、微生物侵入の最大のルートとなる。微生物がこのような体表に附着し、定着することから感染がスタートするので、附着能力は微生物側にとっては重要な病原因子となり、この附着に対応する宿主の能力は生体防御の重要な要素と

なる。皮膚の角化表皮細胞や粘膜上皮細胞が繰り返し剥離し、附着している微生物を捨ててゆくのも、この例の1つである。その他多くの機序が、皮膚や粘膜を通しての組織内侵入を防止している。

微生物が組織内に侵入した後の生体防御の基本的な流れは、(1)体液中に普遍的に存在し、直ちに機能を発揮するリゾチームなどの活性物質群、(2)異物侵入の場で選択的に機能を発揮する補体などの非特異的体液性防御因子群、(3)補体活性化を引き金とする好中球の集合、(4)単球由来のマクロファージの集合による異物処理、(5)免疫早期に誘導されるIgM抗体やprimitive T cell responseへと展開する。

この基本的な流れになお多くの防御因子や機序が関与する。細菌が侵入するとその場の体液が内毒素の作用によって凝固し、微生物の拡散を防止する機序はカプトガニではよく知られているが、ヒトでの凝固系にも、そのような働きが残っている可能性も考える必要がある。

3. 生体防御因子の比重論的位置づけ

多彩な防御因子や機序が感染防御に働く場合、基本的にはさきに述べたような流れとして生体防御が働くが、すべての防御因子がいずれの微生物に対しても同じような比重や役割で対応するのではなく、排除の中心となる防御因子、更にそれを助ける補助的防御因子も対象となる微生物の種や株によって根本的に異なってくる。

第1段のバリアーとなる体液中に普遍的に存在している活性物質群は、本来動物体内を宿主あるいは通過の場として利用していないような水中細菌などには有効に働くが、日和見感染症としてのみ病原性を発揮するような微生物に対しても、単独では有効性を発揮しない。本格的な防御は、異物侵入の場で選択的に機能を発揮するような体液性防御因子、とくに補体の活性化からはじまると考えてよいが、補体単独あるいはリゾチームとの共同によって完全に処理される微生物は、ナ

イセリア属の一部など比較的弱病原性のものに限定される。細菌や真菌のように自分自身の代謝系を使って増殖しうる菌に対しては、菌体への障害が防御の中心となるので、食細胞系による食菌、食細胞内殺菌が防御の軸となる。菌側にとっては、食細胞系の働きを阻害し、あるいは回避することが、組織内で生きのびるための抵抗性となる。

菌が食細胞系との関係を何とかしのいで生きのびるには、食細胞外で増殖するかあるいは食細胞内での処理に抵抗するかの方式がとられる。前者には、(1)莢膜、粘液層などによる食菌の阻害、(2)食細胞機能障害物質の産生などがあげられる。このような抵抗性に対して、莢膜や粘液層の多糖体に対する抗体を産生し、食菌を促進させる(オプソニン抗体)、障害物質に対する抗体によってその作用を中和させるなどが宿主側の対応となる。食細胞内での殺菌に抵抗する菌に対しては、リンホカイン産生型感作リンパ球による活性化マクロファージの誘導が宿主側の対応となる。

代表的な比重論的位置づけをあげると、(1)緑膿菌、大腸菌、セラチアなどの大部分の細菌に関しては、少量の菌の感染に対しては、好中球と補体の共同作用で充分に対応できるが、大量の菌の感染に対しては、抗体-補体の働きによる好中球集中の促進が防御効果に要求される、(2)莢膜の完備している肺炎球菌や肺炎桿菌の株に対しては、少量の菌の感染においても、抗体による好中球の食菌促進が防御効果に要求される。(3)初期防御のパターンがマクロファージによる爆発的増殖の抑制にとどまるような菌に対しては、菌の排除に働く有効な免疫はリンホカイン産生型感作リンパ球の誘導である。

4. 比重論的位置づけを修飾する要素

比重論的位置づけの本質は、対象となる微生物の種類や株によって決定されるが、なお様々な要素によってその比重は修飾される。修飾する要素の1つは微生物の量であり、緑膿菌などでみられるように、少量に対しては抗体は防御効果を増強しないが、大量に対しては抗体の関与が必須となる。同一の種類や株の微生物でも、感染量が少ないほど、初期防御によって処理が完了する。

次の修飾要素は感染ルートや定着の組織である。この違いは、生体には全身的に共通して作用を発揮する循環血中の防御因子群の他に、組織別の防御機序が備わっていることにある。カンジダアルビカンスを例にとると、静脈内接種後の肝での防御の中心はクッパー細胞にあり、免疫成立も多少防御効果を増強するにすぎない。腎での防御は免疫成立後にはじめて発揮され、

リンホカイン産生型感作リンパ球によるマクロファージの集合が中心となる。免疫成立後、腎にはマクロファージのみならず好中球も集合し、共同して防御に働くことと推定される。しかし、気道内感染において肺が場となる場合、初期防御の中心は好中球となる。このような組織固有の防御機序の理解も、感染防御の把握には必要となる。

感染後の時期によっても中心的に働く防御因子は異なってくる。その典型的な例はウイルス感染防御においても認められる。一般化すると、(1)ウイルス感染初期の局所リンパ節における初期増殖の程度は、マクロファージによるウイルスの処理の程度を反映する、(2)ウイルス血症の形で全身の親和性細胞に到達する段階では、ウイルス種子に対する抗体が中心的な防御因子となる、(3)親和性細胞へ到達し、cell to cellの様式で伝播する段階では、ウイルス増殖の場としての感染細胞の破壊に働く因子群、とくにキラー T 細胞が主な防御因子となる。

5. 全身と場のかかり

従来ややもすると、循環血中の防御因子の機能、脾やリンパ節など末梢リンパ組織における防御因子の機能、異物排除の場での機能が混同されがちであった。しかし、異物排除に働く因子は強い機能を発揮すると、無関係な宿主側成分まで変化にまき込むので、生体には異物排除の場で、あるいは感作リンパ球や抗体の産生の場で選択的に機能が発揮されるようにコントロールする多くの制御機序が備わっている。

異物排除の場でのみ機能が発揮されるタイプの場合選択性は、補体活性化についてもっともよく知られている。体液中で無選択的に活性化される補体は、直ちに不活化されて、連鎖反応へは進まず、異物粒子や抗原抗体複合体の表面で活性化されたときのみ制御機序の作用をまねがれて、連鎖反応へと進む。異物排除の場での最終的機能分化は、キラー T 細胞についても知られている (local differentiation)。

IL 2 についても、抗原提示細胞の表面で特異抗原をアンカーとして近接して存在している抗原特異的クローン T 細胞にのみ作用するようにコントロールする機序として、極めて速い代謝が知られている。

6. 新しい理論体系の要求性

生体防御の対象が微生物となると、侵入の初期から完全排除に至るまでのプロセスに隙間のない防御の流れが必要となる。生命のない抗原物質が対象となると、最終段階の抗体や感作リンパ球の産生が観察の対象となり、途中をカバーする防御因子の欠落は表面化しな

いが、微生物ではどの段階をカバーする防御因子の欠落も宿主にとって致命的となる。このような観点から研究を進めると、食細胞を中心とする初期防御と、クローン増殖を前提とする典型的な免疫との時間的ギャップを埋めるものとして、未発達型の性格を多く残し

ている免疫（演者らの提唱している primitive T cell response）が浮かび上がってくる。このような新しい因子や機序を組み込んでこそ、感染防御における生体防御の理解が完全なものとなろう。

特別講演 II

〔4月10日(木) 15:20~16:10 A会場〕

座長(九州大胸部研) 重松 信昭

Compromised host における結核の種々の病態

(宮崎医大病理学第1講座) 住吉 昭信

はじめに

第48回日本結核病学会総会(昭和48年,福岡市)のシンポジウムに、「最近の粟粒結核症」が取り上げられ、演者もそのスピーカーの1人として、「病理学的にみた最近の粟粒結核症」と題して報告した。それから13年を経た今日、再び上記のようなテーマで話しをするようにとの、会長の要請で、最近の症例に検討を加え、前回の成績と対比しながら、ここに報告したいと思う。

抗腫瘍剤、副腎皮質ホルモン剤などの各種免疫抑制剤の使用頻度の増加、更には症例の高齢化、その他社会環境諸因子の変化などによって、結核症の発病様式、臨床症状などに、相当の変貌が指摘されてはいる。しかし、結核菌の感染によって引き起こされる基本的病変は、本質的には変りなく、変貌した宿主側の条件が、結核症の経過および病像を修飾しているにすぎないものと考えられる。一方、近時における結核症による死亡率の激減は、医師、ことに若い臨床医達の、結核症への関心を低下させ、また結核症患者の高齢化に伴う胸部疾患の多様化や癌症例の増加も加わり、ステロイド、抗腫瘍剤など、免疫を抑制する薬剤の使用頻度の増加とも相まって、結核症発見の遅れ、あるいは生前診断がつかぬまま重症化し、死亡する例がみられることも事実である。

“Compromised host”という言葉については、明確な定義はない。“Immuno compromised”とも呼ばれるが、Bodeらによると、“Compromise host”とは“免疫能とその他の宿主抵抗機構が変化(低下)した患者”とされており、免疫能に限らず、他の生体防御力の多要因が加算されて生じた、宿主状態の表現である。そのような状態を引き起こす因子としては、悪性腫瘍の存在、先天性ないし後天性免疫不全、糖尿病、肝硬変などの栄養・代謝不全、重症血液疾患、膠原病、各種の治療に伴う宿主の状態などがあげられている。かかる病態の下で、生体の防御力が低下すると、結核症は

通常の経過をとらず、全身に拡大する可能性が考えられる。

このような観点から、日本病理剖検輯報に記載された昭和57年、58年の剖検例の、2臓器以上にわたる結核病巣散佈例について検討を加え、更にはその中で、九州の症例が著しい片寄りを示さないことを確認したうえで、九州の症例については、臨床データ、剖検記録、肉眼および組織標本について、可及的詳細について検討し、それら Compromised host における結核症の実態について、若干の考察を加えたい。

1. 日本病理剖検輯報記載例についての検討

前回の調査における昭和40年~44年の総剖検例(107,072例)における粟粒結核症の頻度は0.56%であった。昭和57、58年の症例については、剖検輯報の記載は必ずしも一様ではないので、肺結核症例を除く、他の結核症例全例について再検討し、2臓器以上にわたる播種性ないし粟粒性結核症例をコンピュータに入れて検討した。全剖検例(78,787例)における播種性ないし粟粒結核症例は347例、0.44%であった。年齢の分布は高齢者が多くなっており、ピークは70歳代にあり、50歳以上の症例が85%を占めていた。10歳および20歳代の症例は、合計4例、1.2%にすぎず、前回の報告に比し、10ないし15歳高齢者の方に偏っていた。男女比では、男子が過半数の55%を占め、これは前回の報告と同じであった。

結核性髄膜炎は28例あり、年齢分布では50歳以上が57%を占めており、かつて若年者に多かった髄膜炎も年齢の高い方に偏していく傾向が明らかであった。粟粒結核結節が髄膜ないし脳にあると記載された症例を含めると、合計44例となり、それでも10歳未満例は4例、9%にすぎず、最近の結核症の特徴の1つと言えよう。

結核性病変の散布する臓器については、肺が症例の60%に冒されていたが、次いで肝52%脾47%、腎39%、リンパ節26%、骨髄23%の順であった。腹膜に

病変を有する例は11%に認められた。

これら症例の臨床診断についてみると、粟粒結核症ないしその疑いがもたれているものが8%，結核性髄膜炎とされているものが2%で、両者を合せても10%しか診断されていなかった。肺結核症の診断のついていないものが8%，その他もろもろの結核症の診断例が5%で、これら全てを合せて、ともかく何らかの結核の診断がついているものは23%にすぎなかった。剖検輯報記載の特殊性を考慮しても、3/4の症例で結核が見落されていたことは注目に値する。

“Compromised host”と一般に考えられる症例については、肺癌例に播種性ないし粟粒結核症を伴った例は7例で、全肺癌症例に対する頻度は0.096%であった。以下同様に肝癌例では4例、0.104%、肝硬変例では23例、0.376%、リンパ網内系腫瘍例では6例0.25%、白血病を含む造血器腫瘍例では11例0.31%、膠原病例では10例1.43%、糖尿病例では12例1.06%であった。なお、全悪性腫瘍例における頻度は0.172%であり、全剖検例における頻度の0.44%に比較すると、膠原病と糖尿病例が高い頻度を示すのみで、結核病変の播種というパラメータでみたとき、悪性腫瘍例が必ずしもCompromiseの状態と解するのは妥当ではないように思われた。

これらの症例の中で、制癌剤使用例は14.9%、副腎皮質ホルモン使用例は21.6%、血液透析例は2.9%であった。

2. 九州地区剖検例についての検討

九州地区の剖検例については、その病像、播種源などの検索も含めて検討している。剖検輯報の解析で述べたことは、九州の症例でも同様であった。

臨床データの解析、および病像との対比については目下進行中であるが、免疫学的検討がなされているものは少なく、ツベルクリン反応の記載のある例も少ない。臨床的には不明熱とされ、真の原因が明らかにされないまま、ステロイドが投与された例では、結核結節の大きさが粟粒というよりは大型で、数も多く、反応に乏しい、乾酪化の著しい、しかも大型の抗酸菌が無数に認められる病巣を形成している。検索しえた播種源と考えられる病変は、肺および肺門リンパ節、縦隔リンパ節に多いことは、前回報告の通りである。全

く膠原線維のみからなる肺初感染巣の一部が崩壊し、結核菌を同部に認めた症例もあり、諸家の報告にもあるように、結核病巣から完全に結核菌が消滅することは困難なこともかもしれない。

更に、生前診断されなかった、あるいは他の疾患と誤認されていた重症肺結核症例、他の病変、たとえば肺癌などと併存していた活動性結核症例などについても報告したい。

ま と め

結核の病像は、複雑多様である、ということは古くから周知のことである。病理学的にみると結核性病変には、壊出性病変と増殖性病変があり、ある場合にはそれらが混在し、他の場合には、そのどちらか一方が主体をなすこともあり、病変の大きさ、形、構造が極めて多様である。この多様性が生じる因子については、Richが「結核の病理発生論」に述べているように、結核性病変の拡がりや破壊の程度は、感染を起こした菌の毒力と菌数、および宿主の先天および獲得抵抗性と過敏性に支配される。Richの時代に比べ、獲得抵抗性および過敏性に、最近の免疫学の進歩が、新たな衣を着せたとしても、これら諸因子の相互関係が、結核症の病像を規定することに変わりはない。無反応性結核も数は少なかったかもしれないが、昔からあったものであり、ある一面が強調されて表現されることはあるにしても、“新たな結核症”などはありえないものと思われる。

一病理医として、剖検症例をみているものの1人として、あえて申させていただくと、臨床医の結核症への関心の低さ、結核以外の疾患への意識の傾斜が、誤診、見落としや結核患者発見のdoctor's delayをまねき、それがひいては結核症の病像が変貌したかの観を強調することになっているのではないのか？

今日なお、死因に関与する結核症を有する症例の頻度を考えると、鑑別診断のためにも結核症の実態を知り、結核について十分な知識をもつことが、極めて重要であると思われる。結核は適切に対応すると、治る病気であるだけに、このことは強調してもしすぎることはない、と考えている。

教 育 講 演

〔4月11日（金）13：00～13：50 A会場〕

座長（国療大牟田病）篠 田 厚

今日における BCG 接種

（筑波大学医専門学群） 橋本達一郎

志賀 潔がBCGをパスツール研究所から初めて我国に持ち帰って丁度半世紀たった昭和50年に、本学会は第50回総会シンポジウムとしてBCGをとりあげ、結核の制圧に成功した我国におけるBCGワクチンの進歩とBCG接種の目覚ましい歩みを総括した。一方、世界の開発途上国では現在に至っても結核は制圧されず、BCG接種が依然として結核対策の大きな柱とされているが、BCGワクチンの効果の大きな変動を背景として新たに計画された南インドにおける大規模なcontrolled trialの結果はBCGの有効性に大きな挑戦を投げかけ、BCG接種の最も有効的な方策の検討とそれに伴う新しい研究の推進を要請している。BCG接種の今後については途上国、先進国を問わずそれぞれ現状をふまえて新たな考慮を要する時期にきているように思われる。ここでは昭和50年以来の我国のBCG接種の歩みと、世界のとりわけ途上国のBCG接種の現状について述べることにしたい。

1. 我国のBCG接種の現状

世界の先端をきってすぐれた乾燥BCGワクチンの開発と量産に成功した我国は、結核対策の強力な推進を背景としてBCG接種に著しい成果をあげた国の一つと考えられる。全世界のBCG途上国へのワクチンの輸出とワクチン製造技術の移転は現在もお続けられている。

BCG経皮接種法と精製ツベルクリン(PPD)を導入した後、昭和49年にツベルクリン検査とBCG接種の定期化が実施され今日に及んでいるが、この新制度はようやく定着してきたようにみえる。近年我国のBCG接種数は年に約280万人であり、そのうちほぼ半数が乳幼児であるので乳幼児に対する推定BCG接種率はほぼ90%の高率とされている。そしてBCG初回接種は乳児期のできるだけ早い時期に行なうべきことが勧告され、小児の結核性髄膜炎の予防にはBCG接種の効果が最も大きいと考えられている。なお、近年集団結核の発生が散発的にみられているが、これに対する現行

BCG接種の防御効果は余り明らかでない。

我国ではBCG未接種の対照群を設定することが倫理的に不可能とされ、BCG接種の効果を評価するためのcontrolled trialが行なわれたことがない。このためツベルクリン反応陽性率が免疫付与の1つの尺度になっているが、これは絶対的なものでない。BCG経皮接種後には一般的に高いツベルクリン反応陽性率が認められているが、BCG接種後の防御免疫はかなり長く続くと考えられるので、BCG再接種の時期について思春期時に接種効果を及ぼすために中学生で高率な接種を行なうべきことが提案されている。

BCG経皮接種法は第1に接種部位の副反応軽減のために導入されたが、接種手技上の細心の注意の一つでも欠けるとその免疫付与力が低下するおそれがあることが警告される。WHOが依然として皮内注射法を堅持するのはこのためである。更に近年経皮接種後の所属リンパ節障害が殊に年少児において発現している。その頻度は低いが外科的治療が加えられた例があるために予防接種の副作用として注目をひき、その実態と対策が検討されている。

2. 世界のBCG接種の現状

現在5大陸に分布するすべての国々の約3/4がBCG接種を採用しており、殆んどすべての開発途上国がこれに含まれている。途上国では結核が依然として重要な衛生問題となっており、最近の20年間殆んど改善がみられていないと言える。途上国ではBCG接種が唯一の可能な結核対策であったことから、WHOとUNICEFは多年これを支援してきた。これにより途上国のいくつかはBCG乾燥ワクチンの自給が可能になったが、全体的にはまだ不十分であり、殊に最も結核に対する防御を必要とする年少児に対するBCG接種率が充分でない。

BCG接種の有効性は厳密にはcontrolled prospective trialによって最も良く評価されるが、このような接種は世界でも数少なく10指にみえない。しかもその

結核防御効果は0から80%の間に変動しており、その変動の原因として、ワクチン用量、生菌数、BCG菌株、接種方法、環境ミコバクテリアの影響などがとりあげられてきたが、不明とされてきた。そこで強力で良質なワクチンとしてはじめて乾燥BCGワクチンを用い、南インドにおいてWHOの支援の下に大規模なcontrolled trialが実施された。この接種成績は現在までほぼ15年間追跡され全期間を通じてBCG接種が無効であったことが発表されたため、BCG接種の有効性に対する信頼をゆるがし、大きな影響を全世界に及ぼした。

この予期せざる結果を産み出した南インドのcontrolled trialは1968年から3ヵ年にわたり南インドの村落住民の全年齢について検定された強力な乾燥BCGワクチンの皮内注射によって実施され、現在まで2.5年ごとに菌陽性の患者の発生を指標として追跡されてきた。従って、喀痰の菌検索が可能な成人結核に対する防御は認められなかったことになるが、乳幼児の結核については何らの結論を与えることはできなかった。また、成人結核に無効であることの説明のために多くの仮説が提出され、その検証のための多くの実験が行なわれた。これまでこれらの仮説のどれがこのcontrolled trialの結核防御効果の欠如を説明できるかを定めることは不可能である。WHOが召集した調査団はこのcontrolled trial自体は科学的に正しく行なわれたが、その結果を他の集団に適用することはできないという結論を下し、殊に乳幼児に対するBCG接種の継続をすすめることになった。

多くの途上国では長年の間、新生児、乳幼児にBCGを接種する政策をとってきたが、南インドのBCG trial以後、現在においてもこの政策は予防接種拡充計画(EPI)に積極的に組み込まれて一層強調されている。年少児に対するBCG接種の有効性については、controlled trialが殆んどないが、いくつかのretrospective studyはいずれもBCGの有効性を認めている。更に、最近東南アジア諸国で行なわれた新生児・乳幼児に対するBCG接種は70~90%の結核防御効果を示している。従って、年少児に対するBCG接種は今後も積

極的に続けられるであろうが、それとともにその有効性に関する科学的検討が同時に進められることが強く望まれている。しかし、従来のcommunity controlled trialは方法論上の種々の困難のために、結核患者に接触する小児の発病を追跡する“case-controlled study”などの新しい方策が既にとりあげられてBCGの有効性の検討がはじめられている現状である。

BCG接種の副作用:昭和50年、国際結核予防連合(IUAT)の予防委員会は世界各国にアンケートを送り、BCG接種の副作用をまとめた報告を最近出版した。それによると、主として新生児BCG接種に由来する重篤なBCG全身感染死亡例や骨髄炎、遠隔部位の膿瘍形成などの副作用は少数みられるが、大部分は局所リンパ節の炎症に基づく軽い反応である、

昭和52年12月までに総計10,371件の副反応が記録された。このうち、全身散布型の致命的な例は35例であった。7,349件はBCGによる初期変化群の異常である。

モルモットで最も毒力が強いと思われるBCGモロー株は、ブラジルで約12万の子供に皮内注射後、51例の局所副作用を示した。外科的処置を要した2例を除き、すべて良好な転帰をとったことが報告されている。

3. 総 括

15年にわたる南インドのcontrolled trialがBCG接種の無効を示したにもかかわらず、この結果は他の集団に直ちに適用されることなく世界の多くの国々ではBCG接種の継続が積極的に行なわれている。しかし、接種の重点は乳幼児に置かれ、接種と平行して有効性の評価が新しい手法の下に進められている。BCG接種の副反応も世界的な規模で調査が行なわれたが、公衆衛生上の見地から、一方ではBCG接種による合併症、接種によって防御された結核症の「リスク・バランス」他方では、「コスト・バランス」を計算し、それぞれの国のBCG接種政策を決定することが望まれるであろう。

今村賞受賞記念講演 I

〔4月10日（木）13：50～14：10 A会場〕

座長（島根医大） 齋藤 肇

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

（広島大細菌） 田坂 博 信

細菌の種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、種特異的抗原決定基を検出する方法とに二分されうる。私は相同タンパク質の特異抗原決定基には、分子進化の過程が反映されており、抗酸菌についても菌種ごとに特異性のある抗原決定基が存在するものと考え、遅育抗酸菌の α 抗原について、その特異性、分布および安定性について検討を行なった。

α 抗原は、米田・福井（阪大微研、1961）により見出された分子量約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なわれたが、惜しむらくは本抗原の特異性および分布の点が充分でなく、抗酸菌の血清学的同定に用いるまでに至らなかった。

そこで私は、米田・福井の方法を、主として α 抗原の精製法、種特異抗原決定基の検出および菌体抽出液の調製法の3点について改良を加え、8菌種から抗体を作製し、以下のような検討を行なった。

1. 遅育抗酸菌16菌種、238菌株について

α 抗原の抗原決定基の特異性を調べた。① *M. kansaii*, *M. marinum*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae* および *M. szulgai* では、その特異性は菌種特異的であった。② *M. avium*-*M. intracellulare* complex および *M. tubercu-*

losis-*M. bovis*-*M. microti* complex では、その特異性は complex 特異的であった。③ *M. scrofulaceum* と *M. intracellulare* の「中間型」とされていた菌株は、 α 抗原分析の結果、各既命名の種に所属させてよいものと思われた、

2. α 抗原は、それを保有する菌種の所属

菌株から例外なく検出され、極めて安定性の高いものと思われた。これは東村（国療中部病）らによって *M. scrofulaceum* に紫外線を照射して誘導された変異株でも親株と同様な α 抗原が検出されたことよりも伺い知ることができた。

3. 国内臨床分離抗酸菌株計208株について

α 抗原をマーカーとして血清学的同定を行なったところ、 α 抗原による同定率は90%で、生化学的同定法による同定結果との一致率は87%であった。

抗酸菌の同定は、一般には生化学的方法によって行なわれているが、私の開発した α 抗原をマーカーとした同定システムの導入により抗酸菌の同定は、従来にもましてより容易に、且つより確固たるものとなりうるものと確信するものである。

また、この α 抗原を用いたELISA法により、抗 α 抗体の検出が可能であり、その臨床的応用についても期待される場所である。

今村賞受賞記念講演 II

〔4月10日(木) 14:10~14:30 A会場〕

座長(結核予防会結研) 戸井田 一郎

結核における肉芽腫病変発生の機序

(萬有製薬(株)開発研) 吉田 彪

結核症における肉芽腫病変の発現の機構は古くから興味深い研究課題であった。他の感染症と違ってなぜこのように特殊な型の炎症反応を惹起せしめるのであろうか。この問題が長い間理解しにくかった1つの大きな理由は、少なくとも2つの違った肉芽腫発生機構が複雑に組み合わさった形として結核性肉芽腫を理解することができなかったからである。実際、殆どどの研究が結核生菌や死菌による実験的感染あるいは免疫を主としてその研究手段として用いてきた。

我々は過去5年ほど過敏症型肉芽腫と異物性肉芽腫とをアガロース粒子やデキストラン粒子を用いた系で作分け、個々に分析するとともに、BCG注入による肺肉芽腫惹起と比較検討して、結核性肉芽腫発生機構を理解しようとしてきた。

牛血清アルブミンやグロブリンなどを Freund の完全アジュヴァントとともにモルモットあるいはマウスに注射免疫し、これら抗原を組み合わせさせたアガロース粒子を静脈内ないし気管内注入して肺に過敏症型肉芽腫を惹起するモデルを確立した。このモデルを用いて、過敏症型肉芽腫では、可溶性メディエーターであるリンホカインやモノカインがこの炎症惹起に関係していることを示した。殊に、マクロファージ遊走阻止因子、趨化性因子、融合因子などや、インターロイキン1などが重要な役割を果たしていることを示した。更に、肉芽腫炎症時に頻々見られるアネルギー(遅延型アレルギーの減弱)状態もこの実験モデルで確認され、上述のような可溶性メディエーターが全身流血中に溢出

することによって負のフィードバック調節機構が働くことにより惹起されることが判明した。

一方、アガロース粒子やデキストラン粒子そのものを正常動物に注射することにより、異物型肉芽腫反応を惹起し、非特異的に活性化されたマクロファージから放出される IL1 の関与を示すことができた。これらモノカインの流血中への溢出によって、異物型肉芽腫でもアネルギーが惹起されることも判明した。

BCG を気管内注入して結核症肉芽腫マウスモデルを作製して検討すると、基本的には、上述の過敏症型と異物型の両者が組み合わさっていることが判明した。即ち、MIF をはじめとするリンホカインや IL1 の産生がみられ、同時にアネルギー状態も確認された。免疫原性のないムラミルヂペプチド(MDP)をアガロース粒子に結合させて注入すると、強い異物型肉芽腫が惹起され、このような結核菌由来の異物による非特異的マクロファージ活性化も結核性肉芽腫形成に大きな役割を果たしていることがわかった。この点は、BCG を非免疫マウスに注入しても免疫マウスに注入した場合と同程度の IL 1 が産生されていることなどからも強く示唆された。

結核性肉芽腫の発生前に細胞性免疫による過敏型肉芽腫反応とマクロファージの非特異的活性化による異物型肉芽腫反応とが複雑に関与していることを上述のいくつかの単純化肉芽腫モデルを用いて更に検討を続けている。

シ ン ポ ジ ウ ム

シンポジウム I

結核の医学教育は如何にあるべきか

〔4月11日（金）13：50～15：50 A会場〕

座長（国療兵庫中央病） 寺 松 孝

司会のことば

結核は、現在なお、かなり多くの国々において重視されるべき疾患である一方、いわゆる先進国においては、わが国をも含めて、軽視とは言いがたいまでも解決をみた疾患と考えられているようである。このことは、わが国の大学の呼吸器病学の講義において、結核にさく時間数の大幅な減少という事実からも看取しうる。また、大学病院のうちで結核症を取り扱うる施設は極めて少なく、その結果、実地臨床における結核教育は、卒後限られた医師のみが受けるということになってきた。しかもなお、結核まん延率の横ばい現象からも推察されるように、一般病院や診療施設において、かなりの新規発症例が受診しているのが現状である。

不十分な、あるいは適切でない治療の結果は、疾病の長期慢性化や重大な後遺症となることは言うまでもない。今日の老人結核の悲しむべき盛況は、過去数十年に及ぶ、我々結核医の汗と涙の苦々しい成果であり、今後繰り返したくない記憶である。

本シンポジウムを計画された会長のお考えは、このような過去の経験を、結核の撲滅を期するために伝承させ、さらに発展させるに必要な結核教育の方法論を明らかにするというところにあろうと思われる。

そこで、本シンポジウムでは、まず、世界および日本における結核教育の現状についてご報告戴き、更に、わが国における問題点を各領域の方々に呈示して戴く。そして、最後に呈示された問題について総合的に討議するという形式をとることにしたのである。総合討議にあたっては、フロアの方々からも活発なご意見を戴きたく、お願いする次第である。

第1部 現状

1. 世界における結核医学教育の現状

（結核予防会結研） 島尾忠男

医学教育の中で、結核がどのように取り扱われて

いるかを調査することは、意外に難しいことである。看護婦、保健婦の教育では、少数の教務担当者が全体の教育課程を把握しており、実際の講義は外部講師に委託するとしても、結核についての教育がどの程度行なわれているかについて調査することは比較的容易である。ところが、医学教育においては、全体の教育課程を把握している者がいない。教授は自分の受け持ちの科目の範囲では、結核がどのように取り扱われているかについては、当然知っているが、他の科目の中でどのように取り扱われているかについては、ほとんど知らない。従って、教官を対象にしてアンケート調査を行なっても、信頼する成績をうることは困難である。これを解決するために、最近卒業した若い医師を対象にして、彼らが医学生の際に、どのような教育を受けたかについて、アンケート調査を行なうことを試みた。

問診事項は内科、外科など各科目の中で、結核について講義、実習が何時間くらい行なわれたか、結核についてのベッド・サイドでの教育が行なわれたか否か、行なわれたとしたらその場所、教官の中に結核について特に関心を持っている者がいるか否か、医師国家試験の問題に結核がでてくるか否か、結核や肺疾患についての研究施設があるか否か、あるとすればその設立主体などである。

現在アンケートを先進国、開発途上国を含む20カ国以上に発送し、返事を待っている段階なので、成績は得られていないが、予備的に昭和60年度に結核研究所で行なっている国際結核対策研修課程に受講した医師について調査した結果をみると、次のようになっている。

回答を寄せた20名はいずれも途上国の医師であるが、このうち3名はソ連の医学校を卒業している。講義、実習を含めて結核についての教育が100時間以上行なわれているのが5、50～99時間が7、20～49時間が4、20時間未満が4であった。最も少ないのは6時間であった。50時間未満の8校は1校がソ連であるこ

とを除くと、いずれも途上国の医学校である。

結核についてのベッド・サイド教育は、大学付属病院の中の結核病床を利用して行なっているのが10校、関連施設内の病床で行なっているのが7（このほかに大学付属病院と関連施設の双方で行なっているのが4校ある）、全く行なっていないのが3校であった。

常勤の教授に結核に特に関心を持っている人が全くいないのが4校、内科系のみにいるのが3校、基礎医学系のみにいるのが1校、内科と社会医学系にいるのが2校、内科と基礎医学系にいるのが2校、外科系と社会医学系にいるのが2校、内科系、外科系、基礎医学系にいるのが1校、4つの系すべてにいるのが5校である。常勤教授に結核に関心を持つ人がいない4校中、常勤の助教授や講師には関心を持っている人がいるのは1校のみであった。

結核や肺疾患に関する研究施設がない国が8であった。

この予備調査の成績をみても、結核についての教育の実施状況が極めて不十分な国が少なくないことがわかる。アンケートの返送を待って、先進国と途上国に分け、詳しい分析を行なう予定である。

2. 日本における結核医学教育の現状

(名古屋市立大医第2内) 山本正彦

〔目的〕 結核患者の減少に伴って、多くの医育機関で結核病棟の廃止が進行しており、教員および学生の双方に結核に関する関心が急速に減少している現状である。

しかし、最近、結核患者の減少率は鈍化し、結核患者が増加した地域もみられている。また、過去の高い結核の侵淫の結果、患者の多い高齢層と、最近の低い感染率の下に育った若年層が混在している我国では、患者発見の遅れが直ちに集団結核の発生に結びつく危険性があり、結核教育は決してゆるがせにできない。

本研究は、現在、我国の結核教育の現状を知り、その問題点を探ることを目的とした。

〔方法〕 全国80の医育機関にアンケートを送り、結核病床の有無、内科、外科、整形外科、泌尿器科、および公衆衛生における結核に関する各論講義、臨床講義、およびbed side teachingの有無および時間数を問い合せ、その結果を分析した。

〔結果〕 1) 結核病床(回答率94%)

結核病棟あり21機関(28%)に対して、なし54機関(72%)、うち途中廃止22、初めからなし27、不明5であり、廃止時期は昭和30年代3、昭和40年代

10、昭和50年代8であったが、昨年昭和60年にも2機関が廃止し、現在廃止を検討中の機関もあり、決して結核病棟の廃止ブームがおさまったとは言えない現状である。しかし、一方、最も遅く開校された琉球大学は結核病床を開設しており、札幌医科大学および川崎医科大学はそれぞれ6床の結核病床を維持している。

結核病床の有無が後述のように結核教育の密度と関係があることを考えれば、結核病床室として開設しようような措置が早期に実現されることを期待したい。

2) 内科(解答率90%)

内科各論に結核を取り上げているのは100%、時間数は1単位30、2単位30、3単位以上12であったが、7施設(13%)では学外の非常勤講師によって講義が行なわれた。

過去2年間に臨床講義として結核を取り上げたことがあるのは41(57%)、1単位22、2単位13、3単位以上12であったが、結核病床のある機関では89%で結核の臨床講義が行なわれたのに対して、なしの機関では41%で行なわれたにすぎず、その内容も胸膜炎、非排菌例、肺外結核が大部分であった。

Bed side teachingに結核を取り上げたのは31機関(44%)であったが、結核病床ありでは74%に対して、なしでは30%に行なわれたにすぎず、結核病床がないのに結核についてのbed side teachingを行なった14機関は非排菌例を利用したのが7、関連病院で行なったのが5、その他2であった。

なお、内科の教授、助教授のうち1名以上が日本結核病学会会員である機関は50%であった。

3) 外科(回答率55%)

外科各論に結核を取り上げているのは80%、時間数は0.5単位6、1単位19、2単位17、3単位以上3であった。

過去2年間に臨床講義として結核を取り上げたことがあるのは10(23%)、1単位7、2単位以上3であった。

なお、外科の教授、助教授のうち1名以上が日本結核病学会会員である機関は16%であった。

4) 整形外科(回答率61%)、および泌尿器科(回答率74%)

各論に結核を取り上げているのは整形外科では94%、時間数は0.5単位5、1単位34、2単位6、3単位以上1、泌尿器科では93%、時間数は0.5単位5、1単位40、2単位9、3単位以上1であった。

過去2年間に臨床講義として結核を取り上げたことがあるのは整形外科21(44%)、泌尿器科21(35%)であった。整形外科および泌尿器科では結核患者を比較的自由に一般病室に収容しているようであった。

なお、整形外科および泌尿器科の教授、助教授のうち1名以上が日本結核病学会会員である機関はいずれも0%であった。

5) 公衆衛生 (回答率 56%)

結核に関する講義を行なっているのは93%, 時間数は0.5単位6, 1単位24, 2単位7, 3単位以上5であった。なお、14%は学外非常勤講師により講義が行なわれた。

なお、公衆衛生関連の教授、助教授のうち1名以上が日本結核病学会会員である機関は8%であった。

〔考案〕 各科とも各論の講義には結核が高率に取り上げられているが、臨床講義やbed side teachingに取り上げられる率は低く、特に結核病床のない機関では低率であった。また、教員の結核に対する関心を日本結核病学会に加入しているか否かで計ると、その率はかなり低く、結核講義を学外の非常勤講師に依頼している機関がかなりの率にのぼっていた。

第2部 現場からの提言

1. 療養所病院から

(国療南九州病) 乗松克政

患者を診療、収容している現場の立場から標題について考える際、単に教育機関における卒前、卒後の医学教育のあり方への提言のみならず、結核診療に従事する医師への教育、看護婦その他職員への再教育、更には、一般臨床医や地域住民への啓蒙、行政機関に対して、時代に即した諸法規の改正や変更の要望等、多くの問題点があげられる。

卒前、卒後の医学教育1つをとってみても、多くの大学や研修病院には結核病棟がなくなり、結核病学を教える専門家もいなくなり、学生も興味を示さなくなっているのが現実である。一方、結核の全人的診療に貴重な存在である結核専門医も高齢化し、結核病学会会員の平均年齢は58歳、会員の60%は60歳以上となっている。結核患者を収容している施設では、結核を診る若い医師の獲得も困難となっている。一般総合病院では、若い医師は技術指向が強く、結核の診断、治療には関心が薄く、重症になって気付く症例すらみられる。加えて、古い知識に依存した不必要な長期化療の症例もなお多い。

また、患者の高齢化に伴う合併症の増加は、成人病を含めた各科専門医を必要としてきており、従来の療養所にみられた結核、呼吸器専門医のみの構成でも支障を来してくる。総合病院に結核病棟を併設し、各科専門医が存在することが理想ともなってくるが、結核患者の減少は、現在の法規では管理運営面の対応を

せまられてくる。

そこで演者は、結核病床を有する国立療養所、国立病院、公的病院の主として施設長にアンケート調査をお願いした。回収率は国療113施設中105施設(92.9%)、国病28施設中26施設(92.9%)、公的病院129施設中94施設(72.9%)であった。各施設により背景が異なると考えられるため、現在の運営(実働、訓令)病床数、結核病床数、結核入院患者数、結核に対する今後の運営方針、結核診療医師の状況、その充足の度合と見通し、合併症対策、医師の勉強方法、地域医師会への啓蒙活動等についてお尋ねし、その上に立って、今後の対策として教育機関や行政機関への要望を述べて戴いたので、これらをまとめて、私見を加えてご報告する。

2. 大学から

(京都大胸部研内1) 久世文幸

結核の蔓延状況にあった時代と異なり、結核患者の減少状態にある現状では、各医療機関の特殊性によって、結核の医学教育に対する要請の度合も大きな幅があることが想像される。しかし、結核患者の減少度合が、“横ばい”を示しており、昭和59年度の感染性肺結核患者の数が昭和58年に比べて僅かに増加していること、慢性感染症の中で結核は単一病原菌によるものとしては今なお最多感染症の1つであることから、結核の医学教育のレベルを高度に維持していくことはグローバルにみても社会的な要請である。“人類と細菌の戦いが終結に向っている”という楽観論には演者は与しえず、今後いかなる状況に置かれようとも対応できる知識と技術の伝達が大学の使命の1つであると考えている。更に大学教育の重要な他の柱として、現状に即した医療に効率よく従事できる臨床医の養成がある。私どもが所属する機関は、臨床の場として結核病棟約60床を含む計160床の附属病院を持ち、学生教育に携わっている研究機関であることから、胸部疾患領域に論議は限られ、「結核・胸部疾患研究所」と結核を標榜していることからの偏向はあるものの、本シンポジウムの主題の提言の依る場としては、現在の結核教育問題の縮図とも考えられる。

演者の立場をまず明らかにしておきたいが、結核の医学教育は今後感染性疾患の1つ(抗酸菌感染症)として明確に位置づけてゆく立場から、ことに結核が慢性呼吸器感染症として発症する頻度が多いので、その教育も多くの呼吸器疾患の教育に緊密に組み込まれた形で行なわれるべきで、古典的な結核対策には今まで重要な役割を果たした「結核専門医」の養成は必要でな

く、抗酸菌感染症に充分目のゆきとどく各科臨床医を育成すべき時期であるとの考えを持っている。私ども第1内科の入院患者の内訳は昭和60年12月現在で、肺癌34%、肺結核28%(内非定型抗酸菌症9%)、慢性気道感染症17%、肺気腫9%、間質性肺疾患6%などであるが、これらの症例を卒業して間もない若い研修医諸君とともに鑑別診断し、治療していく日々の中で演者が気付いた事柄を、今後の結核教育の方向づけに関連させ、2、3述べたいと思う。

1) 鑑別診断—特に肺癌との鑑別

肺癌の診断確定までの大きな問題点として doctor's delayがある。その中で肺癌が肺結核とされ、抗結核薬が投与されている症例が大きな部分を占めていることが報告されている。胸部X線上で一見しても肺癌を疑わなければならない症例が半数以上を占めたという報告に接するにつけても、またこれら肺癌患者に対する抗結核薬の(試)用が平均約12カ月近くにもなるとの1報告をみても、これら症例の多くが診断技術の不足の結果と断定せざるを得ない。裏返せば、肺結核の診断技術自体が、どうも一般には確たる根拠に基づいていない可能性がある。あるいは結核の蔓延している時代の後遺で肺結核を安易に診断している可能性も大きい。本邦における肺結核の診断学の水準は極めて高いはずであるが、鑑別診断の場で有効に働かないのは何か問題点があるに違いない。そこで第1の提言であるが、結核の確診うするためには結核菌を確認する必要があることをもっと根本的に周知徹底させることに努力してはどうであろうか。結核を示唆する臨床症状、胸部X線あるいはCT所見上の特徴などはあくまで結核の疑診に止め、あらゆる可能な診断技術を用いて結核菌の証明に全力をあげる心構えを教育の根幹としたい。このような方向づけを取ることは肺結核疑診例においても、気管支鏡、諸種の生検など肺癌診断に駆使しうる診断技術をそのままこれらの症例にも応用する心構えを教育することにもなり、ひいては肺癌の doctor's delay の問題の解決にも有効と考える。私ども結核を一部標榜する機関においても肺癌症例数は結核を凌駕している。診断困難な結核症の診断は、悪性疾患の鑑別に最大の努力をはらった後に得られるものが多い。

2) 結核菌の鑑別・同定—抗酸菌症の中の結核の位置づけ

最近の感染症の顕著な特徴として、日和見感染の増加と感染菌種の多様化があげられるが、抗酸菌感染症の分野においても、これと軌を一にして非定型抗酸菌で総称される結核菌以外の抗酸菌による主として肺慢性感染症が日常臨床における鑑別診断の対象として頓に重要性を帯びてきている。AIDSへの高率の合併感染

(*M. avium* complex)を示した米国からの報告にもみられるように、これらの感染症の制圧は結核診療の片手間で解決されうるものではなく、本格的な取り組みが必要であることを痛感する。このためには、ことに基礎教育の場において、現在高水準に到達しつつある抗酸菌の細菌学的知識の普及に努めるとともに、抗酸菌属の中の結核菌の位置づけを明確にすべきである。そこで第2の提言として、抗酸菌の臨床細菌学を教育の場で重視していくことを主張したい。現在肺癌をはじめとする悪性疾患の診断技術は高水準に到達し、生検材料の病理組織学的診断への寄与は大きい、細菌学的診断への取り組みがやや不十分の感がある。

3) 合併症からみた診断上の問題点

肺癌をはじめとする悪性疾患と結核の合併も多くみられ、肺結核の診断も従来より急を要し、生検材料あるいは洗浄液中の塗抹所見で当座の診断を迫られる場合が多くなった。塗抹所見の解釈には、環境生棲抗酸菌の検査器具への汚染の問題などがからみ、実際には困難な場合が少なくない。この問題の解決にも広い細菌学的知識が要請されている。

4) 結核教育現状についてのアンケート結果の報告
全国の医育機関の内科学講座を対象として、結核の基礎教育、臨床教育の実態について、アンケートへお答えいただくとともに、結核教育についての御意見もうかがったので、その結果について最後に報告したい。

3. 保健所から

(兵庫県三田保健所) 藤原節子

はじめに

兵庫県三田保健所は、国鉄福知山線沿いの、人口4万人、面積211km²の三田市一市のみを管轄する昭和21年設置のR型保健所である。

三田市の母体である三田町などが、明治22年4月1日、有馬郡として2町12村、337.15km²の規模をもってスタートして以来、神戸市や西宮市への編入を繰り返して、昭和33年7月1日三田市制をしくに至った。土地の2.8%が宅地で、人口も市制施行以来3万人を維持し、最近の10年間で、ようやく4万人に達した、従来、水に恵まれない一方、すぐに床下浸水の起こる山あいの人口密度190の小さい市である。

来るべき21世紀に向けて、ニュータウン人口も含めて、人口20万都市を目指すべく、兵庫県も諸施策を行なっているところである。

兵庫県下には、神戸市、姫路市、尼崎市があり、それぞれ9、2、4の保健所があり、兵庫県保健所は26で、県民530万人に対し、41保健所を有する。

県26保健所には、U型6、UR型1、R型14、L型4、S型1があり、当三田保健所は、R_s型に属する。

表1 管内の病床(病院)数調

(昭和59年12月末現在)

区分	総数	精神	伝染	結核	一般
病床数	1,973 (7)	760	20	414	779
人口10万対病床数	5,002.3	1,926.9	50.7	1,049.6	1,975.1
人口10万対病床数の県平均(政令市を除く)	979.6 (5.5)	204.7	10.0	49.4	715.5

(注) 1. 人口10万対病床数は次の方法により算出した。

$$\frac{\text{病床数または病院施設数}}{\text{統計課作成の推計人口の管内人口}} \times 100,000$$

(昭和60年1月1日現在)

2. 病床数欄に病院施設数を、県平均欄に人口10万対同施設数をそれぞれ()書きで記載した。

管内に国立病院1、市民病院1、精神病院3、老人病院1、一般病院2があり、病床数においては、県平均を大きく上回っているところである(表1)。また、医師数、歯科医師数等については、表2に示すとおり、県平均を大きく下回っている。

表2 管内の医療関係者届出数調

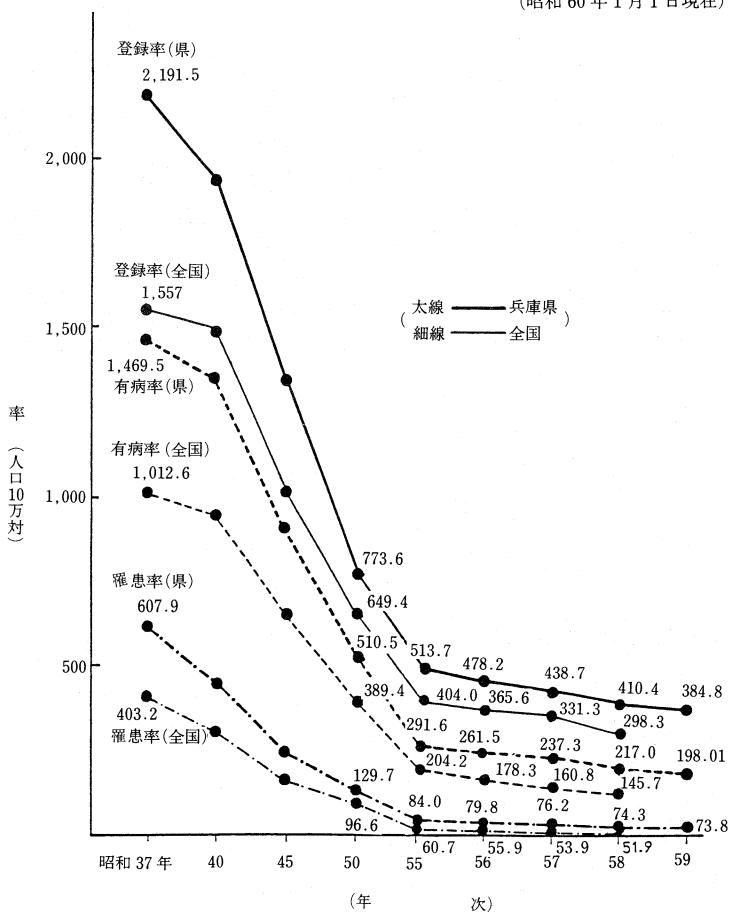
(昭和59年12月末現在)

区分	医師数	歯科医師数	薬剤師数
医療関係者数	52	19	68
人口10万対医療関係者数	131.8	48.2	172.4
人口10万対医療関係者数の県平均(政令市を除く)	161.2	52.3	

(注) 1. 人口10万対医療関係者数は次の方法により算出した。

$$\frac{\text{医療関係者数}}{\text{統計課作成の推計人口の管内人口}} \times 100,000$$

(昭和60年1月1日現在)



資料：結核登録者に関する定期報告

図1 登録患者の年次別推移(昭和59年末)

表 3

年 齢	活動性肺結核		活動性肺外結核	不活動性	不明	計	新登録
	感染性	非感染性					
0~9	2人	48人	9人	100人	2人	161人	63人
10~19	32	122	13	161	2	330	133
20~29	112	400	33	654	19	1,218	288
30~39	186	608	54	1,090	38	1,976	383
40~49	336	1,030	103	1,284	72	2,825	527
50~59	511	1,803	131	2,001	58	4,504	831
60~69	462	1,751	90	1,884	50	4,237	722
70~	484	2,041	70	2,328	38	4,961	930
不詳		4					4
計	2,125	7,807	503	9,502	279	20,216	3,877

1. 結核の現状

兵庫県における登録患者数は、表3に示すごとく、20,216人であり、新登録患者は、59年で3,877名を数える。図1にみるように、登録率384.8、有病率198.0、罹患率73.8と、いずれも全国平均を上回り(人口10万対比)、より一層の予防活動や患者管理に努める必要がある。年齢階級別状況については、図2に示した。

活動性結核の受療状況については図3、年度別の結核医療費公費負担支払状況は図4のとおり、実に31億2,517万1,000円であり、1件当たり単価は、34条6,171円、35条226,604円となっている(いずれも59年)。

病床数をみると、県下42病院3,030床あり、うち入院患者1,660人で、病床数の54.8%を充足している。尚、医療費公費負担で、第34条関係の申請承認保険種類別状況は、59年については、図5のとおり、国保、老保、生保が60%近く占めている。

2. 結核診査協議会について

1) 開催回数について

兵庫県については、昭和57年3月までは、毎月2回定例の結核診査協議会(以下診査会と略す)を行っていたが、1回の件数が20以下の18保健所においては、57年4月から月1回とし、更に60年1月から若干の変更がある。61年4月からは、診査会の統廃合を行ない、26保健所間で21の診査会となる予定である。

2) 委員について

26保健所の委員は、所長を除いて104名で、うち内科と、内科を併せて標榜する医師が74名71.2%、外科9名8.7%、内科と呼吸器科を標榜する医師は2名、内科放射線科を診療科目とする医師は3名である。

在任期間は、最長34年、最短1年未満である。2年以上は84名80.8%、10年以上が40名38.5%である。(任期は2年。再任は妨げない)

3. 使用薬剤と使用期間について

59年末で、三田保健所の結核登録者は、224名で、うち医療即薬剤の投与を受けている者は107名(47.2%)である。うち、初回申請時および現在の病型がIおよびIIの者47名についてみると、男性35名(女性12名)で、初回病型I型0(1)、II型33(11)、III型2(0)、現在II型24(4)、III型11(8)となっている。また、初回排菌していた者は25(5)、現在最近1年以内に排菌している者は11(2)、菌がでていない者は10(3)である。

症例1は、薬剤服用期間が28年の長きにわたっているb II₂(排菌有)→b II₂(排菌有)で、実に35歳の時から73歳に至る現在までに、I NH18年間(3,385g) TH13年間(2,372.5g) EB13年間(4,745g)、PZA7.5年間(5,474g)、SF6.5年間(4,745g)、CS5年間(912.

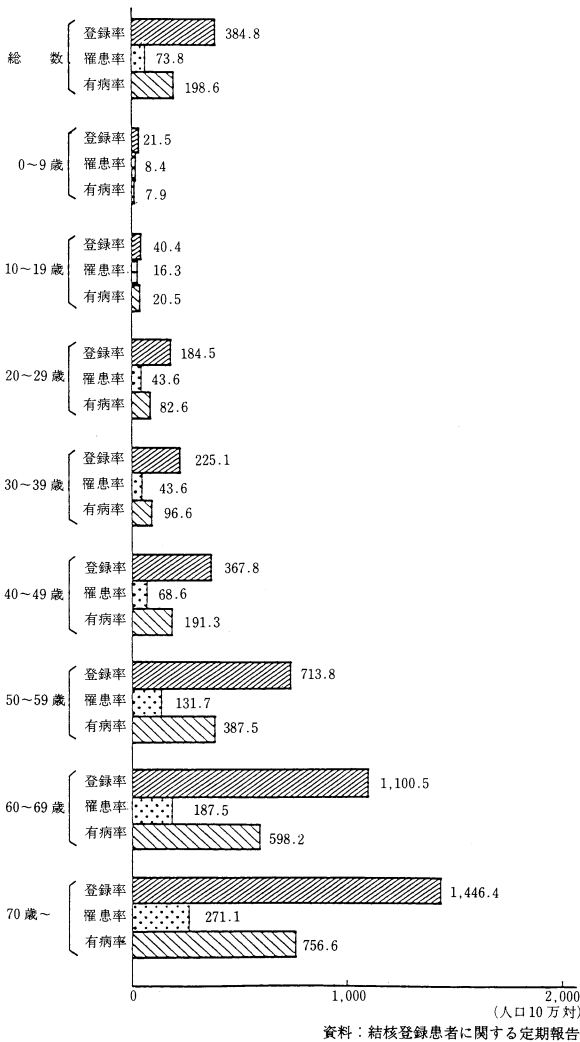
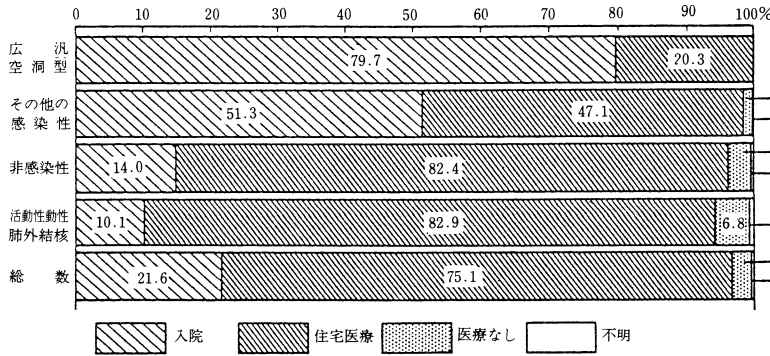


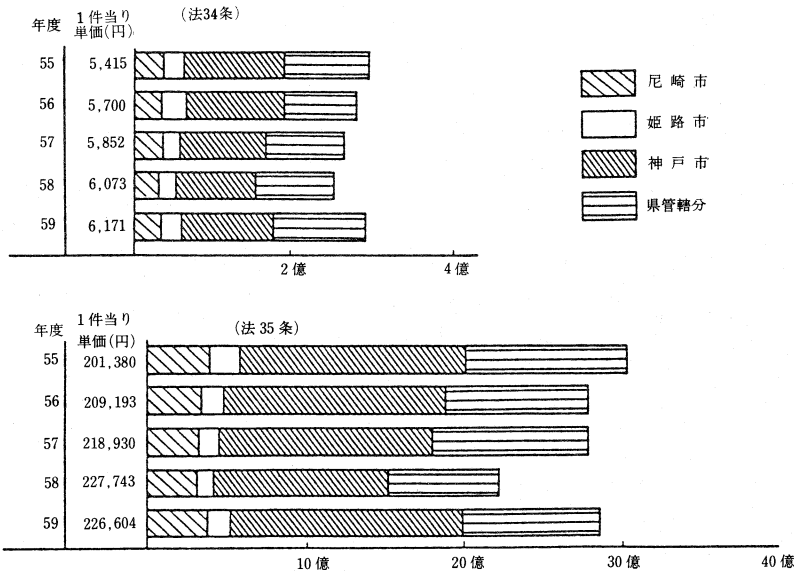
図2 登録患者の年齢階級別状況(昭和59年末)

図3 活動性結核患者の受療状況(昭和59年末)



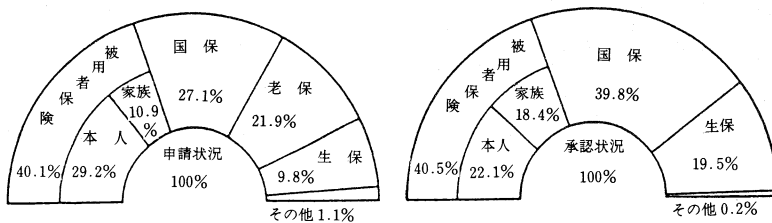
資料：結核登録者に関する定期報告

図4 年度別結核医療費公費負担支払状況



医療費の公費負担支払状況についてみると、県管轄分1,015,676千円指定都市分(神戸市)1,557,285千円、政令市(姫路市、尼崎市)552,210千円、兵庫県合計は3,125,171千円。

図5 結核医療費公費負担(法第34条関係)の申請承認保険種類別状況(59. 1. 1~59. 12. 31)



5g), SM 3年間(312g) VM 3年間(312g), KM3年間(624g)の内服薬 21,635g, 筋注 1,248g を受けている。しかるに病変はかわらず, 排菌も続いている。一方, 症例 2 は, 17 年に及ぶ医療を受けているが, 当初および現在も排菌はなく, II 型のまま経過している。RFP の使用期間は 5 年半に及び, 現在 INH の単独投与を受けている。

4. まとめ

結核予防法 28 条により従業禁止, 29 条に基づく入所命令, 34 条 1 項にかかる費用公費負担分についておよび 35 条の公費負担について三診査会を行なっているところであるが, 以上あげた諸点から, 次の問題点をとりあげたいと思う。

- 問題点 1. 結核とは何か。診断の根拠は何か。結核に対する治療は如何にあるべきか。また, 薬物療法とは何か。結核が治癒したということはどういうことか。
2. 結核予防は, 個人防衛か, 社会防衛か。
 3. 結核専門医は, どこで養成されているか。
 4. 長期入院加療継続によって, 患者は救えるのか。
 5. 結核後遺症ともいふべき, 呼吸不全症に対してどうすればよいのか。

おわりに

地域の保健衛生全般について, 文字通りゆりかごから墓場までの広汎な行政を行なっている保健所の活動によって, 結核が国民病ではなくなった現在, また新たな問題点が出てきているようである。学問としての結核ではなく, 生身の生きた人間の病としての結核に対して, 生活を含めた医療が今後ますます向上することを願うものである。

特別発言：看護の立場から

(国療再春荘病) 守田美代子

〔はじめに〕 結核は過去の病気と思われつつある現在の医療の中で, これからの結核看護について実態を調査し, 現状を把握し, その中で看護婦は如何に療養指導を行なうべきかを検討する。

〔対象〕 国立療養所再春荘病院の入院結核患者 136 名。看護婦 211 名にアンケート調査を行なった。

〔結果〕 患者より回答の得られたのは, 136 例中 131 例, 96% で, 男子 89 例, 女子 42 例であった。回答者の年齢構成は, 40 歳以上 85.5%, うち 60 歳以上 48% で約半数が高齢者となっている。

入院期間は, 1 年未満 50%, 1 年～3 年 10.7%, 3 年以上 39.3% であり, 短期入院になったといえ, 未だ

1/3 以上は, 3 年以上の入院となっている。

抗結核薬の服用については, 「規則正しい服用」を行なっている人は 77% で, 服薬の指導は, 看護婦 78%, 医師 22% より受けていた。

安静については 92% の人が必要と答え, 安静時間は, 1 日 3 時間以上必要と答えた人は 61.3% と未だ安静時間は長い方がよいという意識の人が多かった。

喫煙は 27% にみられている。1 日 10 本以下の人は 66.7% で, その中でやめたいと思っている人が 72% で, やめられない人は 28% であった。

マスクの使用は, 使用する人が 80%, 使用しない人が 20% であった。

外出外泊は, 外出外泊をしている人は, 36.8% で, その場合の痰の始末は, 紙による始末 50%, 処理しない人 6.8%, 専用の食器を用いる人は 61.9% で, 38% の人は特に区別していない。寝具についても, 専用 72.2%, 非専用 27.8% で約 1/3 は食器, 寝具の区別に無関心であった。

看護婦については, 211 例中回答した人 209 例で, 回答率は 99% であった。結核病棟経験年数 1 年以内 38.9%, 10 年以上 19% であった。

安静については, 93.7% が必要と認め, 1 日 3 時間以上を維持する人が 58% であり, 患者と同様に安静時間は長い方がよいと考えている傾向にあった。

入院期間は, 初回治療では, 菌陰転化後 6 カ月が適当と答えた人は 43% であり, この欄に回答しなかった人は 52 人 (24%) もあり, これは結核病棟経験 1 年未満の人が殆んどであった。再治療において, 菌陰転化後 12 カ月が適当と答えた人が 23% であり, この欄に回答しなかった人は 81 例 (38.8%) で, これも殆んどが, 結核病棟経験 1 年未満の人であった。

経験の有無にかかわらず, 「ツ」反応の必要性は 81%, 「ツ」反応 (-) の場合の BCG 接種の必要性は, 77% の人が認めており, 大部分の人は結核感染予防の意識は有していた。その他の予防については, 手洗いは, 流水と石けんの使用 68%, 予防衣の着用 90%, マスク使用 89% が必要と認めていた。

〔考案〕 化学療法導入前に言われていた「大気・安静・栄養」という考えは, 当然過去のものとなり, 現在は規則正しい服薬が最重要事項となっている。しかし, 私達の調査においては, 大気, 栄養についての重要性の認識は減ったものの, 安静については患者 (90%) 看護婦 (93.7%) とともに必要を認め, 患者 61%, 看護婦 58% が 3 時間以上の必要性を感じている。患者が安静時間の必要性を感じているのは高齢者が多いことや, 呼吸不全等の合併症を有している人がかなり含まれているので, この結果になったと考えられる。看

看護婦が高い頻度で安静時間の必要性を認めているのは一考すべきであろう。排菌がなくなり、病状が安定した患者に安静時間を強制するのは、管理上では必要とも考えられるが、入院期間と併せ、今後考慮すべきものである。

次に入院期間については、初回治療では菌陰転化後、6カ月以内と答えた看護婦は43%である。リファンピシンを含む初回強化療法の導入により、早期菌陰性化の実現があるので、短期入院の考えが多いのは当然であるが、入院期間についての無回答者が24名もあったことは、看護婦の入院期間についての考えが一定しないことを示唆する点とも思われる。当院では結核病棟でも主治医制をとっているため、医師により入院期間についての考えが一定しないことが、看護婦に反映したのかも知れないが、これも看護婦の結核教育の際、

初回治療、再治療の認識を深め、短期入院の方向へ指導すべきかと考える。

次に患者の外出外泊は、当然多くなっているが、食器や寝具の専用使用の考えもうすれつつあり、またマスクの使用等、ルーズになってきており、感染防止の意識がうすれていること、一方看護婦においては、「ツ」反応の必要性、「ツ」反応（-）の人はBCG接種などは常識化しているが、予防衣、マスクの着用など、感染の防御に対しての意識はうすれつつあるので、予防についての注意の把握が必要である。

その他看護婦の意識については、社会復帰について患者に不安があるので、昔のコロニー的のものを希望する人もあった。また医師に対しては、結核患者に接する時間が短かすぎるという不満等は、患者、看護婦の一致した意見であり、今後の問題と思われる。

シンポジウム II

結核とその対策にみられる地域格差とその解決法

〔4月11日（金）15：50～17：50 A会場〕

座長（結核予防会結研） 青木正和

西高東低といわれる我国の結核まん延状況の地域格差は昭和30年代から注目され、その解消策が論じられたが、格差はなお消滅しないばかりか、最近また新たな格差発生傾向さえ見られはじめている。また、巨視的に見れば、我国と欧米諸国の結核まん延状況の格差、あるいは南北格差も全く縮小しないままである。

結核まん延状況は、①それぞれの地域の一般的な社会・経済的状況、②地域人口の年齢構成、③地域の人達の結核既感染率（過去のまん延状況）、④結核対策の実施状況によって決定される。これらが複雑にからみ合い、相互に影響しあって、地域の現在の結核まん延状況が生み出されてきている。

当シンポジウムでは、結核まん延状況の地域格差が何時からどのように発生したか、上述の発生要因のいずれがどう影響したかを分析し、これによって現在認められる地域格差の解消策を明らかにし、地域格差の将来を推定することができれば幸いと考えている。

上述の4要因のうち、最初の3つの変革は難しく、我々の努力によって変えられるのは結核対策のみであるが、結核対策の実施状況は地域によって質・量ともに大きな格差がみられ、問題が残されている地域も少なくない。対策の地域格差そのものを解消することも重要な問題であるが、対策の差によって地域の結核問題にどんな問題が生じてくるか明らかにすることができれば、質の高い対策の実施の重要性が更に明らかとなる。

長年にわたって解決されなかった結核の地域格差の解消に少しでも役立つシンポジウムとなることを心から願うものである。

1. 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

結核の疫学指標が、西に高く、東に低いという東西格差が云々されているが、今回、大阪の諸種疫学指標

を全国のそれに比較し、格差の要因、原因、そして今後の対策等を検討した。

1) 結核罹患率

東西格差の指標の中、もっとも明瞭であり、現在なお、指摘を受けているのは結核罹患率である。しかし、大阪府と大阪市を比較すると、大阪府は高いながらも全国平均に近い数字を示すに反し、大阪市は常にかなり高い罹患率を示している。全国と大阪府下全体の高齢化率はほぼ等しいので、大阪府と大阪市の高齢化を検討した。

一方、従来より大阪でも南北格差が云々されており、その結核罹患率を比較すると、大阪市、大阪南部、大阪北部の順に罹患率が高く、この傾向はこの10年間変わっていない。

この事実は、大阪の南北格差が、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なった。

(1) 大阪における地域別の高齢化率では、大阪市が最も高く、次いで南部、中部、北部と低くなっている。即ち、この人口の高齢化が格差の1つの要因と考えられる。

(2) 大阪府と大阪市の人口の増減率を見ると、14歳以下では大阪府は1.4%の減少にすぎないが、大阪府は11.7%と高い減少を示し、15～64歳のいわゆる生産人口においても大阪府は1.7%上昇しているが、大阪府は4.7%減少している。65歳以上では大阪府が増加率が高いが、平均年齢では大阪府はかなり大阪府より高くなっている。

(3) 大阪の南北における各年齢別の結核有所見率を見ると、各年齢層において、南部は北部より高く、特に60歳以上では52.2%、70歳以上では実に64.3%であった。北部では60歳以上38.6%、70歳以上38.5%であり、このことから、南部は北部に比べて過去の結核既往歴を有するものが多く、その発病、再発は当然多いことが想像される。

以上の成績から、高齢人口が増加し、結核有所見率

の高い群からの罹患率が高いのは当然であり、今後もこの傾向は続くものと考えられる。推計学的には、昭和75年（西暦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) 結核死亡率、有病率

結核死亡率、有病率では大阪全体では常に全国より高値であるが、大阪府のみでは昭和50年頃より全国平均を下回り、その差は次第に大きくなっている、それに反し大阪市は常に全国平均を上回り、その差は縮まらない。即ち、大阪府では結核罹患率が高いが、死亡率、有病率は減少してきており、この点で東西格差は崩れてきたと考えられるので、その要因と考えられる因子について分析を行なった。

(1) 結核登録期間

結核登録期間は、1983年で、5年以内の者は全国で67.3%であるのに反し、大阪府81.5%、大阪市でも73%と高率である。また、9年以上は全国では23.4%、大阪府14.1%、大阪市17.0%であり、入院期間のメディアンは全国で7.4年であるが、大阪府5.6年、大阪市5.5年と短い。即ち、大阪では短期療法が全国に比べて高率に普及していることが想像される。

(2) 結核治療期間

治療期間を見ると、全国に比し1975年以降は大阪府、大阪市ともに極めて短く、特殊な治療形態をとる沖縄県を除けば全国で最も短く、更に短くなる傾向が見られる。

(3) 初回の化学療法方式

結核の治療には現在、初期強化療法としてRFP、INHを含む治療が望まれている。

RFPを含む初回治療は全国では53.4%にすぎないが、大阪府では74.0%、大阪市も63%と高率であった。

(4) RFPの使用回数

RFPを3クール以上使用したものは、全国では44.5%であるが、大阪は31.4%と低い。また、RFPを6回以上使用したものは全国では12.2%にのぼる、大阪府は4.5%、大阪市6.4%と明らかな差が見られる。

以上の成績から、大阪府の結核死亡率、有病率が全国より低率なのは、初期、強化、短期化学療法の大きな効果と考えられるが、一方では同じ傾向の治療を実施しながら、なお、全国より死亡率、有病率が高い大阪市の問題がある。そこで、次にその要因を検討した。

i) 要医療者の病型ではⅢ型は大阪府は大阪市より多く、Ⅱ型は逆である。即ち、大阪市は重症型が多く、発見の遅れが考えられる。

ii) そこで発見の遅れの原因を検討すると、患者の症状出現から受診までの期間が1カ月以内の者は大阪

府の方が大阪市より多く、また、医師に受診してから登録までの期間が11カ月以内のものも大阪府の方が多い。即ち、患者、医師の両面から患者発見の遅れを指摘することができる。

iii) 検痰成績から見ても、検痰率は大阪府が大阪府より低率でありながら、菌陽性率は高率である。

(4) 既往歴、過去の化療ありが、大阪府では多く、治療中断者が十分な治療を受けていないことが想像される。

以上の成績から大阪市の結核有病率、死亡率が高い理由が充分理解されると考えられる。

むすび

結核罹患率の地方格差は、その人口動態、高齢化、過去の結核既往歴などから、なお、当分継続すると考えられるが、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、教育が、格差を減少させる可能性があるものと考えられる。

2) 企業の健康管理からみた結核の地域格差とその対策

(福岡大附病健康管理) 本岡健一

1. 企業の健康管理の推移から

企業の健康管理は、昭和20～30年代の結核多発に対処する結核管理が、結核発病者の激減を来したことによって健康管理の効果が労使双方から認められ、健康管理の体制と基盤とが確立された。昭和40年代に入って結核発病の減少とともに、循環器疾患・消化器疾患・精神衛生などに健康管理の対象が広げられ、更に有病者対象のみでなく、健康者の十分な能力発揮を目指す健康者教育と支援を行なう健康者管理が現在の課題となっている。

昭和36年から企業の結核管理を研究協議した結核管理研究全国会議は、時代の変遷に合わせて昭和44年から産業健康管理研究全国会議となつて、結核発病率と有病率の調査を約100万人の従業員を対象に行なっている(以下全国企業という)。九州企業の結核発病率と有病率の調査を、約10万人の従業員を対象に健康管理九州会議が行なっている(以下九州企業という)。企業の健康管理の立場から、結核の地域格差とその対策を検討する。

2. 企業の結核発病率と有病率の地域格差

昭和38～40年の要医療者新発生率は、九州企業0.26%、全国企業0.15%、結核登録者定期報告の新登録率は0.35%であった。昭和56～57年は九州企業0.044%、全国企業0.032%、新登録率0.055%に減っている。

昭和43～45年の要医療有病率は、九州企業0.43%、

全国企業 0.43 %，結核登録 0.71 %であったのが，昭和 56～57 年は九州企業 0.13 %，全国企業 0.08 %，結核登録 0.17 %になっている。

3. 企業の結核発病率の年齢別の地域格差

昭和 54～58 年の企業の結核発病率の年齢別の地域格差をみると，50 歳代の世代は敗戦直後の食糧不足のなかで BCG 接種をうけないままに結核の蔓延にさらされた世代で，他の年齢層の 2 倍の発病率であった。関西と九州は 0.082 %で特に高かった。

企業の地域別結核発病率は，関西と九州はいずれも 0.045 %と高率であった。発病率が高い 50 歳代の年齢構成比が九州は 24.5 %と特に多いので 49 歳以下の地域別発病率をみると，九州は 0.033 %で関西の 0.038 %より低く，全国平均と同率になる。あと 10 年経過すれば 50 歳代の世代は定年退職して，企業の結核発病率の地域格差は小さくなると思われる。

4. 結核蔓延と栄養失調による感染源増加

明治以来の産業革命により起こった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が関東・関西・東海から東北・北陸・中国へ，そして九州へ伝わった。丁度この時期に敗戦直後の 1 日 1,600 kcal の栄養失調が重なって，九州の感染源を格段に多くしたと考えられる。九州は不幸にも感染源が多くなっているのに，初回治療のリファンピシン使用率が全国平均を超えるのは長崎と鹿児島だけである。リファンピシン使用率を高める努力がなされなければならない。

5. 停滞する 16～19 歳の発病率

九州企業の年齢別発病率の推移は，20 歳以上では順調に減少しているのに対し，16～19 歳のみは昭和 46 年以後 0.053～0.045 %で，減少の傾向が認められない。

K 社の昭和 59 年問診調査では，20 歳代は朝食を毎日食べない者が 40.3 %，就眠時間が 24 時以後の者が 63.4 %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，若い世代の生活改善指導が必要である。

6. 2 回目の BCG 接種は中学 3 年生に

人口 10 万対結核死亡率は，昭和 36 年に九州 7 県は 38.9 と東北 6 県は 23.9 であったのが，昭和 58 年は九州 6.2 と東北 3.6 になっている。九州では昭和 38 年に「九州の結核死亡率はなぜ高いかを語る会」が開かれてから，行政を中心とした九州結核予防会議が結核対策を推進してきている。

年齢階層別の要医療者新発見率は，小学生中学生が年率 0.008 %，高校生が 0.015～0.017 %である。企業

では 16～19 歳のみが 0.038 %で，加齢による発病増加よりも突出しており，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なう立場からみれば，感染の可能性が急増することに備えて，2 回目の BCG 接種は中学 3 年生に移した方が，16～19 歳の結核発病率を抑えるという，より大きな予防効果が期待される。

7. 九州の県別格差

昭和 56～59 年の九州 7 県の結核を比べると，熊本は新登録率 60.0 で最少だが死亡率 2 位，大分は有病率 341.9 で最少だが，死亡率 1 位である。やがては死亡率低下につながらなければ，新登録率と有病率の低下は人為的なものと考えられることになる。

8. ま と め

- 1) 九州の結核が多いことを企業の健康管理からみると，50 歳代の結核が多いためだが，10 年後には格差はなくなると思われる。
- 2) 結核蔓延の波に敗戦直後の栄養失調が重なって，九州の感染源を格段に多くした。RFP 使用率を高める努力が必要である。
- 3) 16～19 歳の発病率が停滞しているので，健康づくりとして若い世代への生活改善指導が必要である。
- 4) 義務教育終了後に感染機会が急増することに備えて，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。

3. 対策の地域格差とその対応策

(沖縄県コザ保健所) 金城 毅

結核問題の地域格差を論じるとき，結核問題そのものをどのように捉えるかによって問題となる格差の内容やそれへの対応が決まってくる。ここではよく行なわれるように結核問題を疫学的蔓延状況と対策計画一行政的対応の 2 点から眺め，沖縄県の状況，特に後者に関して，対全国的に好ましからぬ方向への格差の解消，県内保健所間の格差の解消への行政的な努力が，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たい。

〔背景〕 沖縄県の結核を見る場合，県土・県民をもろに巻き込んだ第二次大戦による混乱と荒廃，終戦以降 1972 年の本土復帰までの琉球政府による独自の公衆衛生活動の展開，等の要因を現在もやはり無視することはできない。現在の人口は 116 万，7 つの保健所が結核対策の中心的な機関として患者発見や患者管理

の他、県内の外来治療の大部分を担っている。結核のための入院施設はすべて国公立病院である。結核サーベイランス事業は1975年それまでの結核実態調査、登録者調査の成績の上になつて、変貌する結核の流行の様相にみあった対策を立案するための常時監視を目的として、全保健所の登録者情報を電算機を用いて保健所から県に集中化し、高精度で詳細なデータの分析を常に行なおうという主旨の下に発足し、結核研究所の協力を得て今日まで効果的に運営されてきている。

〔疫学像の推移〕 戦前、結核死亡率からみた沖縄県の結核の蔓延状況はほぼ全国なみであったが、農村県としてはかなりの高蔓延の群に属しており、またその内容にもいくつか特異的な点があった。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なって、沖縄県の結核死亡率は全国有数の低水準となっている。一方、罹患率は1970年代から80年代初期にかけては明らかに全国より高く、その前後では全国なみであるが、特異的なのは1970年当時、全国的には既に消失していた年齢階級別の罹患率曲線の青年期のピークが未だに見られていたということである。このピークはその後明らかでなくなるが、その後も沖縄県の罹患率は全国と比べて若年者で特に高いという事実は続いている。この青年期の問題については、この県で戦後かなり長期にわたり小児のBCG接種が集団的に行なわれていないということが関係あるであろうが、一方、本県の結核流行の波の進み方が、全国と比べて少しおくらしているというような見方も成り立つ。

〔結核対策の効果〕 全国的にみて、1975年頃以降罹患率の低下傾向が鈍化したのに対して有病率は順調に低下を続けた。言うまでもなく、これは短期化学療法法の普及による治療期間の短縮によるもので、両者の比から推定される平均有病期間は1975年4.0年に對し、1984年2.6年となった。この傾向は沖縄県出では更に顕著であり、それぞれ4.2年、1.4年となっている。この急速な治療期間の短縮は、RFPの早期の普及と密接な関係を有していると思われるが、これをみると治療開始時の処方でRFPを含む割合は、1983年で全国80%に対して沖縄県97%である（1978年時点では現在治療中の者のうちRFPを使用しているものはそれぞれ31%、30%）。治療の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もできる。登録時菌陽性例について治療開始後6カ月、12カ月後に菌陽性に留まる者の割合は、1975年12.2%、7.9%から1981年8.5%、4.2%となっている（生命表法による）。このような改

善は上述の県サーベイランス事業の成果と考えられるが、このなかで得られる電算機からの出力の解析とその結果の現場へのフィードバックに成功したことが大きい要因である。このなかで従来見られた県内7保健所間の種々の格差も相当に小さくなってきている。上の治療期間もその1例であるが、他には（初）の発生率がある。（初）はその適用基準が曖昧で、それまで保健所間で年間発生率に数倍の開きが見られ、また対全国的にも、1975年当時で県の率が全国の約6倍という開きが見られていた。1984年までにこの保健所間の定常的な格差はほぼ解消し、また全県での率もほぼ全国なみの水準になった。

〔医療経済や生活に対する効果〕 上にみた結核対策の効果は患者の生活や医療費負担のうに直接的なインパクトがある。沖縄県の結核の治療は入院期間が短く、入院率も小さく、また外来治療中の生活の規制も緩やかで、患者の結核による日常生活への影響が全国的にみて最も少ないようなものになっていることが既に示されているが、これらを医療費の節減という角度から計算してみた。つまり、沖縄県、全国で結核のためあら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・自己負担すべてを含む）が患者1人あたりどのくらいになるかを計算すると、1980年時点では、全国4,192千円、県2,496千円、1984年時点ではそれぞれ3,443千円、1,788千円となっていた。この計算には沖縄県で外来治療にあたる保健所職員の給与は含まれていないが、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はずである。

4. 結核問題の地域格差の変遷とその要因分析

（結核予防会結研） 松崎正子

〔はじめに〕 結核のまん延に西高東低の地域格差のあることはよく知られている。その理由として、島尾は1950～58年の初期の化学療法導入時期に、三者併用や外科療法を積極的に取り入れた県で、その後の減少率が大きいことを指摘した。柳川はそれらの要因に加え、都市化の程度の高い県や、平均収入の低い県で、結核のまん延が大きいなど、社会経済要因も指摘した。

現在、結核の死亡順位は15位と低下し、これらの研究からも10年以上経っていることから、本研究では再度、地域格差の変遷を統計的に検討するとともに、地理的な分布の特徴を明らかにすることを試みた。

〔資料と方法〕 結核のまん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、経年変化の特徴と要因分析は県別死亡率より行ない、地域格差の大きさは変動係数より観察した。

地域格差の地理的パターンの経年的な変化は、県別の死亡率を各年ごとに標準偏差で基準化し、平均からの偏差を棒グラフによって表わし観察した。更にこの基準化した値より、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なった。地域格差の要因分析は、重回帰分析によって行なった。

結核問題の大きさの地理的分布の特徴は、罹患率・有病率の高率な保健所を地図に表わすこと、保健所を単位とした罹患率・有病率の頻度分布図をかくことによって観察した。

〔結果と考察〕死亡率の変動係数から地域格差の大きさを経年的にみると、戦争直後の地域格差は小さく、戦前のに比べても小さい。地域格差は1954年頃から拡大し、西高東低の傾向がはっきりしてくる。この傾向は1970年頃まで続き、地域格差大で安定し現在に至る。この結果は罹患率・有病率でも同様であった。

県別死亡率のプロフィールを各年ごとに比較し、その類似性をクラスター分析によって分類した結果、柳川の分けた三期の時期とは若干ずれるが、同じく三期に大きく分けられた。1940年以前(I期)、1947~50(II期)、1951~79(III期)。更にこの方法では、最近1980年以降に第IV期とされうる時期のあることが考えられた。この第IV期は罹患率・有病率でも観察され、1年早い1979年以降に認められた。

各年ワースト10位までに数年連続して入っている県を経年的に観察すると、第I期は関東・近畿の大都市圏と北陸地方の県が常時観察され、北海道・東北地方の県が徐々に入ってくる。第II期は北海道・北東北地方の県が常時観察され、関東地方の県は徐々に見られなくなる。それに対し九州地方の県が少しずつ上位に観察され始める。第III期はその前半と後半でかなり特徴を異にするが、明確に年次を分けることができない。北海道・東北地方の県は1950年代後半から姿を消し、近畿地方の県も1960年代前半に姿を消し始める。それに対し、九州地方の各県が上位になり、1960年代は中国・四国地方の一部の県を含めて、西高東低の地域格差が明瞭となる。九州地方の県も1975年あたりより死亡順位が下がる傾向を見せるのに対し、四国・本州の一部特定の県がワースト10に姿を見せはじめる。この特徴は、第IV期で更にはっきりしてくる。それまでの地域格差が、隣接県も含む地域の問題としてまとめられたのに対して、第IV期は西高東低の傾向を残しながらも、問題の大きい県が国内に分散しはじめている。

1935年と1950年から5年ごとの結核死亡率と年齢構

成・産業構造・患者管理の状況等の関係を検討した。1935・1950年の死亡率の影響は1965年の死亡率にまで続くが、1970年以降の死亡率には、その影響はかなり小さい。歴史的に第3次産業割合の大きい県で結核死亡率が高い傾向があるが、その傾向の強いのは戦前である。戦後は、1970年までの死亡率には有意の差をもって影響するが、その後は小さい。初期の化学療法や外科療法の影響も、1960年頃までの死亡率にはみられるが、その後は小さくなる。年齢構成の問題は、老年人口比(65歳以上/15~64歳)によって検討した。1935年の結核死亡率はあまり年齢構成の影響を受けていないが、1950年では老年人口比の小さい、即ち成壮年層の多い県で結核死亡率が高い。それに対し1955年からは、有意の差をもって老年人口比の大きい県で結核死亡率の高い傾向が現われる。そのピークは1965~1970年で、地域格差は老年人口比のみで約30%程説明される。なお、老年人口比の多い県は、西日本に多く見られた。1975年以降老年人口比の影響は徐々に低下しているが、それでも尚一番大きな要因になっている。1975年から治療期間の長い県で、死亡率の大きい傾向が現われてきたが、有意の差をもつまでには至っていない。しかし、1983年登録者調査の肺結核要医療中9年以上の割合を指標にすると、有意の差をもって死亡率に影響している。1983年死亡率への影響力は、老年人口比14%、長期治療の割合10%で有意の差が認められた。第3次産業割合は2%、治療放置率は2%、RFP使用割合は1.2%であった。第IV期を形成した要因として、RFPを用いた短期化学療法への対応の違いを想定したが、治療期間から若干その影響が考えられたものの、RFP使用の直接の影響は観察されなかった。

地理的にみた地域格差の全体的な特徴は、東日本と西日本でその様相を異にする。東日本はまん延が小さく、西日本はまん延が大きい。結核研究所で作成している結核管理図のプロフィールからは、東日本の中でも東北地方と関東地方とでは菌陽性患者の率に違いがあり、西日本の中では、近畿地方と北九州がよく似たまん延の様相を呈するなどの特徴が見られる。

保健所別菌陽性罹患率の頻度分布図では、大都市を含む東京都・大阪府で、二峰性の分布を示し、高率地域は地理的にもある特定地域に偏在している。これに対し西日本は、全体にまん延の程度が大きく、保健所間のばらつきが大きい。高率地域も地理的に散在的分布を示している。東北地方では全体に低率で、保健所間のばらつきも小さい。地域格差をもたらした要因と地理的な特徴については、更に定量的な検討をすすめていくつもりである。

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

〔4月10日(木) 16:10~18:10 A会場〕

座長(長崎大医第2内) 原 耕 平

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。

本シンポジウムでは、このような感染に罹る頻度が患者の背景因子によって異なるかどうかに関心を絞って、杉田、河端の両先生に分析して頂いた。とくに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、これらは主として気管支拡張症の急性増悪の形でみられ、とく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も判明した。これらに関与する菌としては、緑膿菌が最も多く、次いでインフルエンザ桿菌やクレブシエラ、黄色ブドウ球菌などで、とくに重症例において緑膿菌の検出率が高いという興味ある成績が山口先生によって得られた。また、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、川根先生は全国のアンケート調査によって、その合併頻度は1.1%~0.6%と比較的少ないこと、その頻度は真菌感染に対する関心度に左右されること、その関与はアスペルギルスが大部分で、カンジダであることも明らかにされた。

肺結核における続発性肺感染症で治療を行なう場合には、その病態を明らかにして対策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な因子を占めると考えられ、とくに低肺機能者におけるものでは、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すことが、大泉、小林の両先生によって述べられた。

肺結核患者にみられる続発性の呼吸器感染症の現状と実態が明らかにされ、それに対する具体的な治療対策が述べられることになれば、日常の肺結核患者を扱う会員にとっても、その臨床に役立つこととなろう。

1. 続発性呼吸器感染症の頻度

(結核予防会結研) 杉田博宣, 河端美則

〔目的〕 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。

〔方法〕 1) 昭和59年度に当院外来を新患として受診した4,873名のうち、A群:結核症または陈旧性結核症患者373例と、B群:呼吸器症状がなく、胸部X線写真上異常を認めず、糖尿病、肝機能障害などの易感染性を有さない252例を対象として、下記のアンケート調査を行ない、呼吸器感染症の頻度を比較した。

1. 昭和59年(昨年)1年間に何回風邪をひきましたか。
2. その風邪のために昨年寝こんだことがありましたか。
3. 昨年気管支炎と言われましたか。
4. 昨年肺炎と言われましたか。

2) 昭和32年以降肺結核症または陈旧性肺結核症に基づく呼吸不全で死亡した症例の出現菌、起炎菌の推移を検討した。

〔成績〕 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) 性、年齢分布は下表のごとくであった。

	A群			B群		
	男	女	計	男	女	計
~39歳	35	29	64	29	32	61
40~59	73	31	104	19	51	70
60~	38	12	50	7	15	22
合計	146	72	218	55	98	153

A群とB群の男女比は一致していなかった。

c) 風邪をひいた回数。

	A 群		B 群	
	男	女	男	女
～39 歳	1.5	1.6	1.8	1.5
40～50	1.5	1.7	2.2	1.5
60～	1.4	2.3	1.1	0.5
合計	1.5	1.7	1.8	1.3

A 群と B 群の間に全体としては、風邪のかかりやすさに差はなかったが、60 歳以上の女性では A 群がより風邪にかかりやすい傾向を認めた。

風邪のために寝こんだ回数も同様の傾向を認めた。

気管支炎、肺炎に関しては、罹患回数が少なく、比較が困難であった。

d) A 群の 60 歳以上の女性の易感染性の要因の分析。

学会病型 II 型か否か、感染性か非感染性か、治療中か否かなどの間には、風邪のかかりやすさに関して、差を認めなかった。

〔考察・結論〕 A 群と B 群間に、風邪のかかりやすさに関しては、差を認めなかった。A 群の 60 歳以上の女性では、易感染性の傾向を認めたが、回答例数が少なく、その傾向が何によるのか分析が困難であった。

2. 細菌感染症における分離菌の頻度と種類

(長崎大医第 2 内) 山口恵三

〔目的〕 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しく減少し、今やあまり問題とされなくなってきた。

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变化を有した患者においては、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、その管理が臨床上的の問題となっている。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、日常の診療の場において、より頻回に経験される細菌による続発性呼吸器感染症を対象とし、その臨床的意義について解析を加えた。

〔対象・方法〕 長崎大学医学部附属病院第 2 内科および当内科関連病院の国立療養所長崎病院、長崎市立病院成人病センター、北松中央病院における肺結核患者を対象として、①肺結核患者における呼吸器感染症と関連の深い後遺症（一部合併症を含む）の頻度と種類、

②気管支拡張症、慢性気管支炎などの慢性気道感染症患者にみられる肺結核の頻度、③急性および陈旧性結核患者で細菌による呼吸器感染症を併発した患者の喀痰から分離された菌の種類と頻度、などについて検討を加え、その臨床的意義についての解析を試みた。

〔成績〕 昭和 55 年以降、成人病センターに肺結核の診断のもとに入院した 371 名を対象に、呼吸器疾患の合併あるいは後遺症について検討した結果、全症例の約 20% に何らかの器質的变化や続発性の細菌感染症が認められた。しかし、これらの症例の多くが再治療例や難治例に集中していたのに対して、初回治療の症例ではその頻度は極めて低く、僅か数%程度であった。後遺症として頻度的に最も多くみられたものは気管支拡張症で、約 23% を占め、その他、肺気腫、肺嚢胞、肺線維症および術後障害などもかなり高い頻度で認められた。

このように肺結核の後遺症としては、気管支拡張症や、肺の広範な器質的障害に起因した低肺機能の症例が多く見られたことから、これらの疾患群において肺結核がどの程度の関わり合いを有しているのか、別の角度から検討を加えた。その結果、対象とした 212 名の気管支拡張患者のうち 30 例 (14.2%)、また低肺機能患者 81 例中 38 例 (46.9%) に肺結核の既往が認められた。

細菌性の呼吸器感染症としては、肺結核後遺症としての気管支拡張症における急性増悪が頻度的には最も多くみられ、一方頻度としてはあまり高くなかったが、低肺機能患者に続発した細菌感染症は極めて重篤な経過をとりやすいことなどが特徴的であった。

これらの患者の喀痰からの主要分離菌を全体的に眺めてみると、緑膿菌 (26%) が最も多く、以下インフルエンザ桿菌 (19.9%)、肺炎桿菌 (10.6%)、黄色ブドウ球菌 (7.9%)、肺炎球菌 (7.3%) の順で占められていた。これを、外来で経過観察が行なわれている軽症群と、入院加療中の比較的重症と考えられる患者群とに分けて比較してみると、両者から分離される菌種およびその頻度には明らかに大きな差が認められた。

即ち、前者の軽症例ではインフルエンザ桿菌が 29.9% と最も高い頻度で分離され、緑膿菌の 27.6%、肺炎桿菌の 14%、黄色ブドウ球菌の 11.5%、肺炎球菌の 10.3% がそれに次いで高い頻度でみられたが、この成績は通常経験される慢性気道感染症における起炎菌の種類や頻度とほぼ同じものであった。それに対して、重症例では緑膿菌によるものが大半を占め、化学療法に対する反応も悪く難治化の傾向がみられた。

〔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变化を伴った症例

に多くみられ、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うる治療効果が期待できるようになった。その結果、この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。

気管支拡張症の急性増悪患者から分離された菌種および頻度は、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なわれており、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。

3. 続発性感染症における真菌の関与

(川崎医大呼吸器内科) 川根博司

〔目的〕 最近、深在性真菌症が漸増していることは諸家の認めるところである。しかし、肺結核に続発する肺真菌症の発生頻度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行なった。

〔方法〕 全国の大学医学部および医科大学の内科学教室320、国立療養所126病院、計446施設に、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。なお、調査の期間は昭和50年～54年までと昭和55年～59年までの各々5年間ずつである。

〔結果〕 昭和50年～54年までの肺結核患者数は、大学では3,966名、療養所では29,791名であり、肺真菌症合併例は前者で45例(1.1%)、後者で192例(0.6%)であった。昭和55年～59年までの肺結核患者数は大学では4,289名、療養所では32,139名であり、肺真菌症合併例は前者で62例(1.4%)、後者で225例(0.7%)であった。両期間とも肺真菌症の発生頻度は療養所は大学のほぼ1/2であった。療養所の肺真菌症合併率が低いのは、頻度が1.0%未満の施設が多かったためである。しかし、中には発生頻度が1.9%と高い値

を示す施設も認められた。この療養所間の差は地域差というよりもむしろ肺真菌症に対する関心の深さを反映していると考えられる。また、大学の場合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、肺結核後遺症とも言える肺真菌症の割合が多くなったことも考えられる。久米らは日本病理剖検輯報より昭和47年～56年における内臓真菌症の発現頻度を調べて、基礎疾患に結核のある7,379例中82例(1.1%)に真菌症を認めたとしているが、今回のアンケート調査における大学での頻度はこれに近い成績であった。

大学と療養所を合わせると、肺真菌症合併例は昭和50年～54年では33,757例中237例(0.7%)、昭和55年～59年では36,428例中287例(0.8%)であった。昭和55年～59年の方が肺結核患者数、肺真菌症合併例数ともに多いが、その理由としては新しい時期の方が調査しやすかったため症例数が増加したことが示唆される。即ち、肺結核に続発する肺真菌症の発生頻度は昭和50年～54年と昭和55年～59年とでは殆んど差がないといえる。

菌種の記載があった肺真菌症例は昭和50年～54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年～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。

そこで治療に関しては、肺アスペルギルス症についてみると、記載のあった症例は昭和50年～54年で163例であり、手術47例(28.8%)、抗真菌剤投与59例(36.2%)、経過観察57例(35.0%)であった。昭和55年～59年では186例中手術38例(20.4%)、抗真菌剤投与99例(53.2%)、経過観察46例(24.7%)、手術+抗真菌剤投与3例(1.6%)と、手術例はあまり変化がなかったが、抗真菌剤投与例が増加し、経過観察例が減少していた。

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、経過観察例間における差を検討するまでは至らなかった。

〔まとめ〕 昭和50年～54年までと昭和55年～59年までの各々5年間における肺結核に続発した肺真菌症例に関する全国的なアンケート調査を実施し、前述したとき結果を得た。

なお、講演に際しては、少数例ではあるが我々が今までに経験した肺真菌症例の臨床経過と更に切除例ならびに剖検例について臨床病理学的に検討した成績に

ついて発表する予定である。

4. 続発性感染症における化学療法

(東北大抗研内科) 大泉耕太郎

肺結核後遺症としての続発性呼吸器感染症の治療に際しては、その特殊性を充分考慮に入れて治療すべきことは指摘するまでもない。

陳旧性肺結核病変として典型的なものに、硬化壁多房空洞、成形術後遺残空洞、薄壁プラ様病変に加えて、気道病変として気道系の狭窄・拡張、走行異常などがある。これらの病変は反覆する呼吸器感染症の要因として重要である。

ときに縦隔における結核病変の結果として食道・気管支瘻形成があり、このときには極めて難治性の嚥下性肺炎、肺化膿症を反覆する。

このように肺結核後遺症としての続発性呼吸器感染症の発症要因として、肺局所における感染防御機構の破綻が大きな比重を占め、全身的要因としては合併症としての糖尿病、胃潰瘍などがあげられるにすぎず、要因として大きいものではない。この点、悪性腫瘍に併発する呼吸器感染症とは趣きを異にする。

したがって、症状、検査所見の上からも、後遺症としての続発性呼吸器感染症といえども、その症状・経過に際立った特異性があるわけではなく、他の慢性気道疾患における急性感染性増悪にみられるものに類似する。即ち、当施設での成績によれば、発症時症状として、咳、膿性痰、発熱、が三大症状である点で他の細菌性呼吸器感染症に等しく、僅かに血痰の頻度がやや高めであるのが特徴的と言えなくもない。また、低肺機能者の占める割合が原発性肺炎患者に比べて多いことを反映して、息切れ、呼吸困難など呼吸機能に関連する愁訴の頻度が高い。感染に係るパラメーターの動きに注目しても、赤沈値亢進、CRP陽性化、白血球増加、桿状核球増多などが続発感染の診断基準となるにすぎない。

当科での、肺炎・肺化膿症総症例中に占める、肺結核既往を有する肺炎例の割合は20%弱であった。また、60歳以上の高齢者肺炎に限定した場合、他の呼吸器疾患を保有する率が高いため、肺結核後遺症としての続発呼吸器感染症の比率は相対的に低下し、総肺炎・肺化膿症例の10%程度となる。

続発性呼吸器感染症の診断に際し、ウイルス・細菌・真菌によるものと、結核そのものの再燃によるものととの鑑別が重要である。

結核再燃の確定診断には、喀痰中結核菌の検索結果が決めてとなるのは当然であるが、検査所見の上から

次のことが参考となりうる。即ち、一般に一般細菌感染症の方が、結核再燃に比べ、発症が急激であり、症状の程度も強く、また、赤沈値亢進、CRP陽性化、白血球増多の程度も高い。

また、鑑別すべきものとしては、後遺症としての続発感染症の範疇には入らないが、主としてRFPを含む強力化学療法開始初期、ときに6カ月以降にみられる、いわゆる「初期悪化」がある。「初期悪化」の発生機序については種々の説が提示されているが、強力化学療法による大量の結核菌死菌ないしは菌体成分に対する局所アレルギー反応とする説が有力である。

当科での発生頻度は、RFPを含む初回化学療法施行中の患者の3.3% (31/935)であった。このような「初期悪化」による肺病変が結核病巣の周焦炎としてみられるときには診断が比較的容易であるが、気管支肺炎様の陰影を呈した場合には困難である。短期間で下熱する微熱、感染パラメーターの変動が軽度であること、従前の抗結核療法の継続により陰影の自然消褪をみることで、などが参考となる。

化学療法との関連において、起因菌の種類と頻度をみると、当然のことながら他の慢性気道疾患の感染性急性増悪の場合と大差のないことが知られた。即ち、肺炎球菌、インフルエンザ菌がそれぞれ1位、2位を占め、治療後に緑膿菌に交代する点も共通していた。このほか、最近その病原性が注目されているブランハメラが関与する例もみられた。肺組織の壊死・融解を伴う肺化膿症例、あるいは食道・気管支瘻による嚥下性肺炎反覆例では、ペプトコッカスなどの嫌気性菌を含めた複数菌感染もみられるのが、後遺症としての続発性感染症の特徴の1つと言える。

遺残空洞、硬化輪状空洞などへの真菌感染が臨床で大きな問題であるが、他演者の詳細な解析結果が述べられる予定であるので、ここでは割愛する。

ウイルス感染も結核症の発症や再燃との関連で無視しえない。当科で経験したパラインフルエンザウイルス(タイプ3)流行時の調査成績では、同抗体価64倍以上の上昇例13例のうち、原発性肺炎は2例のみで、新規に肺結核の発症をみたもの4例、残る7例のうち6例で陳旧性肺結核の再燃がみられ、他の1例では活動性肺結核の増悪を認めた。このようにウイルス感染が結核再燃に関連する可能性が推測された。

肺結核後遺症としての続発性感染症に対する治療は抗菌薬による化学療法が中心となるのは当然である。この際の治療方針は慢性気道疾患の感染性急性増悪に準ずる。ただし、喀痰中結核菌の検索を頻回に行なうことにより、結核再燃あるいは活動性肺結核への混合感染の可能性を慎重に除外する努力が必要である。

硬化壁空洞、成形術後の遺残空洞、高度気管支病変などが存在する場合には、感染病巣局所への血流分布が減少しているため、抗菌薬の局所到達は劣悪である。抗生物質の点滴静注による全身投与とともに超音波ネブライザーによる吸入療法なども試みる必要がある。真菌症、特にアスペルギロームなどに対しては気管支鏡下の直達療法なども考慮すべきであろう。

後遺症としての心肺機能不全を有する患者にあっては、感染時の呼吸管理の巧拙が化学療法の成否、ひいては患者の予後に重大な影響を及ぼすことは改めて言及するまでもない。

5. 感染症併発時の呼吸管理

(杏林大医第1内) 小林宏行

〔目的〕 肺結核後遺症として肺胞気道系に広範な器質的損傷が残されている場合、臨床的にもっとも問題となるものの1つはそれによる機能障害であろう。その障害の程度により、既に恒常時呼吸不全状態にある症例はもちろんのこと、いわゆる潜在性呼吸障害にある例が、呼吸器感染症の発生を契機として呼吸不全が顕性化したり、より高次の呼吸不全状態へ進展することはしばしばみられる事実である。

演者に与えられた課題はかかる場合の呼吸管理をいかに効率的に行なうかということである。しかしながら、実地臨床の場でこのような症例に接した場合、器械呼吸をはじめ種々の呼吸管理が行なわれているが、病態の基礎にある感染症への対策も極めて重要であり、症例の背景が複雑なだけにこれらの総合的治療が必要である。

かかる観点から、演者らはまず広範囲進展肺結核の後遺症としてまずその機能障害の形を分析し、次いで自験例を中心に急性呼吸器感染症発生時における呼吸不全増悪の機序を明確にするとともに、その対策について触れることとした。

〔成績・考察〕 1. 後遺症としての呼吸機能障害：既に多くの研究者により報告されているごとく、その主体は拘束性障害である。しかしながら、加齢とともに閉塞性障害が加わり、また拡散障害が関与している例が少なくない。この拡散障害の原因は、家兎肺結核症治療例での実験的検討の結果、気腫性変化に伴う拡散面積減少と推された。ヒトの調査成績では拡散障害は高齢者により多い傾向がみられた。

2. 呼吸器感染症（肺炎）発症による呼吸機能の変化：かかる症例において、肺炎（中等度）発生時の換気機能障害を観察した。肺活はすべての例で低下したが1秒率は不変例が多かった。Flow-volume 曲線で

は V_{50} 、 V_{25} ともに低下したが、この原因は肺活量低下に依存するものであった。

血液ガスの変化については、すべての例で Pao_2 は低下した。その格差は肺炎の進展度にもよるが、むしろ恒常時 Pao_2 が高い例ほど著明であり、恒常時 Pao_2 が低い例ではその格差はむしろ少なかった。また恒常時 Pao_2 がほぼ 60 torr 以上の例では肺炎時 $Paco_2$ はむしろ低下する傾向がみられたが、60 torr 以下の例では $Paco_2$ 上昇を来たす例が多かった。

以上の諸検討から、恒常時 Pao_2 が 60 torr 以下の例にあっては、肺炎発症により、高次の呼吸不全状態である hypercapnia 発生の危険症例と言えよう。

3. 肺炎発症時の呼吸管理：呼吸管理を施行する上で hypercapnia が存在の有無が方法論的に重要な岐路になろう。hypercapnia を有する場合は原則として器械呼吸の適応になるが、器械呼吸法についてはすでに多くの成績があり、ここで触れる必要はないと考える。したがって以下、低酸素血症を主体とした薬物療法について述べたい。

i) 肺炎による低酸素血症の発生機序：演者らの実験的および臨床的検索によると肺炎時低酸素血症の主因は、肺内シャント率の増加によるものと結論できる。シャント率増加の原因としては、炎症性に腫脹した肺胞壁によって、肺胞気から毛細管内への O_2 移行が完全にブロックされたことが考えられる。その他、肺胞腔内への浸出液の貯留、肥厚した肺胞壁の局所コンプライアンス異常などがこれを助長する因子と考えられた。

ii) その対策：かかる炎症性に腫脹した肺胞壁を再び薄壁化することによって O_2 移行は再開されるわけであるが、これには抗炎症剤であるステロイドの有用性が考えられよう。演者らは、かかる呼吸不全を伴った肺炎にステロイドを併用し、臨床的に極めて有用な効果を得ると同時に実験的にもその作用機序を検索した。当日その詳細に触れるが、本剤の臨床的有用性を期待するにあたっては、肺炎発症後早期にこれを用いることが重要であり、また背景に広域抗生剤の併用が必要である。このような方法によれば、器械呼吸の導入もある程度避けることができ、またその装着期間も短縮できよう。

〔結論〕 肺結核後遺症としての続発性呼吸器感染症に対して、その際発生する呼吸不全対策について検討した。

加齢とともに後遺症としての呼吸機能障害が複雑化する傾向がみられた。

かかる例に急性呼吸器感染症—主として肺炎—発症

時の呼吸不全進展の機序を臨床的・実験的に検討した結果、その主因は肺内右→左シャント率の増加によるものと理解された。

これらに対して、ステロイド剤は早期にこれが用いられた場合、呼吸不全離脱ならびに肺炎治癒の迅速化に対し、極めて有用性が期待しえた。

シンポジウムⅣ

結核菌菌体成分の免疫

〔4月10日(木) 10:30~12:30 A会場〕

(北海道大免疫研) 東 市 郎

従来より結核菌および菌体成分が特異な免疫活性を有することが明らかにされており、特に細胞壁、ツベルクリン蛋白、燐脂質、ロウD、コードファクター、多糖画分が抗原として、あるいは免疫アジュバントとして、基礎的にも臨床応用の面からも精力的な研究が行なわれ、総会シンポジウムの課題としてしばしばとり上げられた。

本総会において、結核菌菌体成分のうち近年注目されているコードファクター(トレハロースマイコレート, TDM)、ツベルクリン蛋白、DNA および細胞壁のアジュバント活性最小構造単位であるムラミルジペプチド(MDP)に焦点をあて、その生化学的性状と免疫活性について最近の進歩を総括する。

これら菌体成分のうちツベルクリン蛋白は結核抗原として長い歴史を有するが、近年に至りその一部の精製が進み、生化学的性状が明らかにされた。TDM, DNA, MDPは強い免疫アジュバント活性を有し、生体の防御機構の活性化に有用であり、細胞壁とともに癌、感染症への臨床応用の可能性に期待が寄せられている。本シンポジウムにおいて結核菌菌体成分の生化学と免疫活性に関する現状が明らかにされ、将来への可能性を探る一助となれば幸いである。

1. ミコール酸含有糖脂質の構造と免疫活性

a) 菌体糖脂質

(大阪市大) 矢野郁也

Mycobacteria や Nocardia, Rhodococcus 等 Actino-mycetales に属する細菌細胞壁の最も大きな特徴は、天然では疎水性の極めて強い長鎖脂肪酸であるミコール酸を含む点である。これらの細胞壁脂質成分は、抗酸菌表層の物理化学的性質(抗酸性や疎水性等)を特徴づけているばかりでなく、免疫薬理的にも、アジュバント活性、肉芽腫形成能、マクロファージ活性化能、抗腫瘍性等種々の生理活性を有しているが、一方ではまた Mycobacteria の cord factor のようにマウ

スに致死毒性を示す成分も含まれている。cord factor は、かつて人型結核菌の産生する毒性糖脂質としてその病原性との深い関わり合いが注目されたが、実際にはヒトに病原性を持たない多数の Mycobacterium 菌種はもちろんのこと、Nocardia や Rhodococcus 等の土壌細菌細胞壁にも広く分布することが明らかとなって、毒性よりもむしろ免疫反応と関連した各種生理活性の解析に好適な材料と考えられる。そこで我々は、Nocardia, Rhodococcus および Gordona 等 Mycobacterium と近縁の各種放線菌のミコール酸含有糖脂質の分布を明らかにし、cord factor やそれと類似の各種糖脂質を単離して、構造解析を行ない、親水性および疎水性部分の構造を明らかにするとともに、それらが免疫反応にどのように寄与しているかを、主としてマウスおよびラットにおける肉芽腫形成能を中心に検討してきたのでこれらについて報告する。

〔材料・方法〕 Mycobacteria の迅速発育菌、Nocardia および Rhodococcus の各菌は、1% glucose を含む PGY 培地 (pH7.0) に 30°C, 48~120 時間振とう培養し、得られた菌体から、20 増量のクロロホルム、メタノール(2:1 V/V)を用いて脂質を抽出した。各脂質の分離は、Silica gel の薄層クロマトグラフィーを用いて行ない、クロロホルム・メタノール・アセトン・酢酸(90:10:6:1, V/V)により展開して糖脂質を単離した。TCL 上の脂質は、ヨード発色後、ゲルより回収し、単一スポットとなるまで精製し純化したのち、各種分析および生理活性の解析に供した。ミコール酸の分析は GC/MS (日立 M-80-B 型装置)を用いて行ない、2% OV-101, 3mm×0.4m のガラスカラムを 200~330°C で使用した。また、各糖脂質の糖部分の解析は、メタノリシス後得られる単糖のメチルグリコシドの TMS 誘導体の分析により、また oligosaccharide はアルカリ水解後得られた糖の TMS 誘導体の GC/MS 分析によって行なった。マウス肺肉芽腫形成能は、ICR 系マウス(♂, 20g)を用いて調べ、Freund の不完全アジュバント存在下に W/O/W

ミセルを調製し、1匹当り100~300 μ gの糖脂質を尾静脈より注入し、1週後の肺および脾、肝重量からLung, Spleen, およびLiver indexを算出した。また、各臓器のHematoxylin-Eosine単色により組織学的所見を観察し、肉芽腫の生成を確認した。

〔結果〕 *Mycobacterium* (遅発育性および迅速発育性)の糖脂質は、一般にTrehalose dimycolate (cord factor, TDMと略)およびTrehalose monomycolate (TMM)を主成分とするが、迅速発育菌ではGlucose mycolate (GM)が含まれ、ミコール酸含有糖脂質が3種以上存在するのが普通である。これらの糖脂質のミコール酸は、菌種により異なり、C₇₂辺りが中心のもの(*M. diernhoferii*)からC₈₀辺りを中心とするもの(*M. avium*や*M. bovis*, *M. tuberculosis*)まで多様性にとむが、これらはいずれも強力な肉芽腫形成能を有する。これらはまた同時に一般に強い毒性を示し、マウスの体重は1W~2Wにわたって著明に低下した。

Nocardia rubra およびSubcluster IA群*Rhodococcus*の糖脂質(*N. rubra*, *N. opaca*, *N. corallina*, *R. rhodochrous*, R.IFO13165, R.IFO13161)の場合には、C₃₀₋₅₀前後のミコール酸を構成成分とする糖脂質が存在し、その主なものはglucose, trehalose di-およびmono mycolateが主であるが、これらのうち、C₄₀以上のミコール酸を有するGM, TDM, およびTMMにはいずれも明らかな肉芽腫形成能が認められた。

Rhodococcus rubropertinctus, *R. terrae*等Subcluster IC群*Rhodococcus*の糖脂質は前グループと比べてより複雑で、TDMよりRf値の高い(または低い)未知の成分(ミコール酸含有糖脂質)を多数含んでいた。一般にミコール酸組成も複雑で、C₅₈₋₆₆ミコール酸を主成分とする中性糖脂質はいずれも強力な肉芽腫形成能を示した。特に*R. terrae*のC₅₈ミコール酸含有糖脂質は強い肉芽腫形成能を示すとともにマウスに顕著な毒性を示した。これに対して、*N. polycromogenes*のC₆₂ミコール酸含有trehalose mycolates(TDMおよびTMM)が強力な肉芽腫形成能を示したにもかかわらず、これに近接したRf値をもつ未知の酸性糖脂質は全く肉芽腫形成能を示さず、親水性(糖部分)構造も肉芽腫形成に深く関与していることを示唆した。

〔考察・まとめ〕 以上の結果から、ミコール酸含有糖脂質の肉芽腫形成能は、ミコール酸残基が1つ以上、また炭素数がC₄₀以上であること、糖部分がglucoseまたはtrehalose等の中性糖からなるものに強力な活性があることが明らかとなった。

b)合成コードファクター(TDM)類の免疫活性

(北海道大免疫研) 東 市郎
(第一製薬中研) 沼田文男

コードファクター(TDM)の合成研究はAsselineau教授(ツールーズ大), Goren博士(コロラド大)によって一部試みられたが、生物活性との相関について必ずしも十分な検討が行なわれていない。本研究では化学合成したTDM関連化合物を用いてヒト型結核菌より得られたTDMを対象に、マウスに対する致死毒性、マウス腹腔マクロファージの活性化能などを中心に構造、活性の相関活性について検討した。

〔TDM関連化合物〕 天然のTDMとしてヒト型結核菌Peurois株の脂質画分より精製された標品(Lederer教授より恵与されたもの)を用いた。合成TDMはトレハロースの6, 6'位にヒト型結核菌青山B株から精製されたミコール酸, 合成脂肪酸BH48, BH32, B30, L30, D28をエステル結合させて合成した。また、関連化合物として上記脂酸をトレハロースの6位にエステル結合させたトレハロースモノマイコレート類, グルコース, ガラクトース, アラビノース, グルコサミンの6位または5位の1級アルコールにエステル結合させた糖モノマイコレート, 更にトレハロースの6, 6'位の水酸基をアミノ基に変換させ、青山B株ミコール酸や合成脂肪酸BH32を酸アミド結合させた糖脂質も化学合成し実験に用いた。

〔合成TDMおよび関連糖脂質の生物活性〕 TDMおよび合成糖脂質をDrakeol 6VRで処理し、水中油エマルジョンとし、C57BL/6Jマウスに静脈内投与した。Peurois株由来の天然TDMおよび青山B株ミコール酸を用いて半合成したTDMは150 μ g, 400 μ gの投与によってそれぞれ90%, 100%の致死活性を示したが、分子量の小さい合成脂肪酸を用いて合成したTDM関連化合物およびモノマイコレート類は全て毒性を示さなかった。一方、トレハロースの6, 6'位をアミノ基とし、ミコール酸を酸アミド結合させて合成したTDNM(Aoyama B)は150 μ gで3/20, 400 μ gで4/10の致死活性を示し、TDMに比し活性が低いことが明らかにされた。上記合成TDMおよび関連糖脂質をマウス腹腔内に投与し、腹腔マクロファージの活性化能を3LL, FBL-3細胞を標的細胞とし細胞障害性試験で検討した結果、全てのトレハロースの脂肪酸のジエステルおよびモノエステル, グルコースのミコール酸エステル, TDNM(Aoyama B), TDNM(BH32)が強いマクロファージ活性化能を示した。特に、TDNM誘導体がTDMに比し毒性が低く、強いマ

クロファージ活性化能を示したことは注目され、今後の免疫アジュバント開発の方向を示すものとして注目される。TDM 関連化合物のマクロファージ活性化能は、これら糖脂質を生食水浮遊液または水中油エマルジョンとして投与したいずれの場合も認められた。TDM が BCG 細胞壁骨格や MDP と併用することにより BCG 細胞壁骨格や MDP の抗腫瘍活性を相乗的に増強させることが見出されているが、本研究でも TDM や TDNM (Aoyama B) がキノニル-MDP-66, L 18-MDP の抗腫瘍活性を相乗的に増強することが見出された。更に TDM, TD (BH 32) がマウスにおけるセンダイウイルス感染に対して強い宿主抵抗性の増強活性を有することが見出された。

〔将来への展望〕 本研究では、従来結核菌の毒性糖脂質としての活性が注目された TDM について免疫アジュバント活性について種々の合成関連糖脂質を用いて明らかにした。今後、特異な TDM の免疫アジュバント活性について更に明らかにするとともに、より強い活性を有する誘導体の開発の可能性が示唆される。

2. 結核菌ツベルクリン蛋白質

(大阪市大結研) 永井 定

ミコバクテリア菌種それぞれに特異性のある抗原が精製され、これを用いて菌種を鑑別することが可能となれば、診断し治療する上に、貢献する所が大きいと思われる。特に、人型結核菌と BCG との区別、非結核性抗酸菌種間の鑑別が、皮内反応その他の簡便な方法を用いて可能ならば、BCG の予防効果を調べたり、感染菌種に対する迅速な対応が行なえることになる。したがって現在もなお、これら特異抗原の探索は、抗酸菌研究分野で重要な課題の1つになっている。

PPD を更に精製しようとする試み、また各菌種に特異な抗原の探索については、長い歴史がある。しかし、その精製方法が確実であり、しかも実際にも試用できるほどの量が確保された抗原蛋白質、更に菌種特異性が明確に存在する標品についての報告は、極めて少数であり、現在のところ、PPD に代るツベルクリン活性蛋白質は、まだ使用されるに至っていない状態である。

そのような特異的ツベルクリン活性蛋白質は果して見つかるであろうか。あるとすれば、精製分取が困難である点は何かについて、演者が検討してきた BCG の蛋白質を中心にしながら考察したい、

日本株(Tokyo 172)の非加熱培養濾液を C'Farrell の二次元電気泳動 (パラメーターは等電点と分子量) にかけて、分泌された蛋白質は約 300 の染色点として現れる。このうちいくつかのグループは、1つの蛋

白質が合成された後、わずかな改変をうけて別のスポットとして現れている可能性があるが、それでもなお 100 に及ぶ異種蛋白質が分泌されているものと見られる。一方、加熱滅菌後の培養濾液においては、この二次元の展開では殆んどスポットが消失し、漠然とした帯状のごれが残るのみとなる。即ち、PPD のように加熱処理後のものから、その成分蛋白質を分離しようとすることは不可であることがわかる。

演者は、BCG の非加熱培養濾液中の蛋白質について、一次元ゲル電気泳動における易動度を指標として精製を行なった。また、カラム操作による精製時に、溶出液に尿素などを加え、蛋白質の疎水の相互作用を変化させたりすることによって、高度な精製品を得ることができた。精製品については、二次元ゲル電気泳動におけるスポットとして物理化学的な対比、交差免疫電気泳動 (CIE) やラジオイムノアッセイにおける抗原としての面からの検討、N-末端に近いアミノ酸の結合序列 (約 30 残基) を調べることによって化学構造を比較、更にツベルクリン反応惹起抗原としての活性比較 (モルモット) を行なった。現在までに 4 つの蛋白質の単離に成功した。その大略の性質を表に示す。

これらのうち、MPB 70 は、極めて特異な性質を持つ。まず、ミコバクテリア菌種間のみならず、BCG 菌株間においても、分泌に関して際立った差がある。即ち、培地内に分泌される量は、日本株においては、その中の蛋白質量の約 10 % にも及び、更に、これと構造的に極めて近似し、免疫学的にも交差する MPB 80 およびその一連の蛋白質量を加えると約 15 % にも達する。かかる多量に分泌される蛋白質であるのにもかかわらず、BCG 日本株と同様に顕著な分泌をするものは、Moreau, Russia, Sweden 株である一方、Pasteur, Copenhagen, Tice, Glaxo, Beijin 株では殆んどないという結果を得た。この他、*M. bovis* (Ravenel, 牛 10) には同様に多く存在するが、検討したその他のミコバクテリア菌種では殆んど検出されないという著しい菌種特異性を有する。ミコバクテリア以外には、*Nocardia asteroides* で僅かな産生があることが免疫学的に見出された。MPB70 は分泌型の蛋白質であり、菌体内には微量にしか存在しない。

MPB64 は、MPB70 および 80 と非常によく似た、BCG 菌株およびミコバクテリア菌種特異性を持つ。相違する所は、MPB64 が人型結核菌 (H37Rv, 青山 B) にも分布する点である。しかし、アミノ酸序列や交差免疫反応においては、MPB64 と MPB70-80 とは相似する所が全くない。

一方、MPB59 は、ミコバクテリアに特異といえる蛋白質であって、テストしたすべてのミコバクテリア菌

種に存在する。MPE70 とは異なり、*Nocardia* では見出されなかった。

モルモットを使用した皮内反応では、MPB70-80、および 64 を抗原とした場合、上記の分析結果に一致する明確な特異性が見られた。しかし、BCG ワクチン投与後の学童についての、MPB70 を用いた皮内反応テストでは、ワクチン効果を判定するに役立つような結果は得られず、PPD ほどの確実性を示さなかった。精製された蛋白質を抗原として検診に用いる場合には、PPD とは異なる投与方法、判定法が必要かもしれない。

検診等の実施面への適用には、なお条件設定についての検討を要すが、少なくとも基礎的な研究では充分特異性を示す抗原蛋白質が見出され、また精製法が確立されたことになる。この手法は、他のミコバクテリア菌種における特異的抗原蛋白質の探索にも利用できよう。

近年、モノクローン抗体や、遺伝子操作による抗原蛋白質の検討が、ミコバクテリアについても報告されはじめた。また、分離能のよい高速液体クロマトグラフィー (HPLC) の利用も考えられる段階となった。これらの最新技術をも加えて、今後急速な展開がなされるものと思われる。

MPB	分子量	等電点	* 収量 (%)	N - 末 端 アミノ 酸序列	免疫反応	皮内反応 力価**	分泌特異性
70	18,000	4.5	8.9	Gly -	互いに 交差する	1/20	BCG 9 株中 4 株および牛 型菌
80	18,000	4.8	0.8	Gly -		1/4	同 上
64	23,000	5.0	0.1	Ala -	交差しない	1/1	同上および 人型菌
59	28,000	5.3	0.1	Phe -	交差しない	1/3	ミコバクテ リア共通

* 初の硫酸沈殿蛋白質量に対する最終精製品量。

** 対 PPD、モルモット

3. 結核菌 DNA 画分の免疫活性

(国立予研) 山本三郎

BCG は結核に対する生菌ワクチンであり、結核菌に対する特異的免疫誘導活性は詳細に研究されてきた。一方、BCG は癌の免疫療法剤としても試みられ、その作用機序についても種々検討されてきた¹⁾。抗腫活性を持つ菌体成分の検索も広く行なわれており、ロウ D 画分、細胞壁骨格成分、コードファクター等が知られている。また、水溶性の活性成分として Hiu, Minden ら、Sato ら、Adam らの報告がある、我々は BCG をダイノミルで破碎後の上清を硫酸ストレプトマイシン

で処理して得られる沈査を、更に精製することにより核酸を主成分とする画分 (MY-1) を得、この画分がマウスおよびモルモット腫瘍に対し抗腫瘍活性を有することを認めた²⁾³⁾。この画分は水溶性で、70% DNA, 28% RNA を含み、その他の成分の混入は極めてわずかであり、物理化学的に詳細な性質が調べられた²⁾。また、抗腫瘍活性発現の作用機序が検討された。

(1) MY-1 の抗腫瘍活性

MY-1 は多数の同系腫瘍に対し、局部連続投与により著明な腫瘍縮小効果を示した。即ち、IMC, Meth A, B16, S1509a, MM46 腫瘍をそれぞれのマウスに接種後、100 μ g の MY-1 を隔日に 6 回腫瘍内注射したところ、殆んどすべてのマウスで腫瘍の増殖が抑制された。また、Line10 肝癌を *stvain* 2 モルモットに接種した場合も、MY-1 は同様の効果を示した。腫瘍細胞と MY-1 とを混合し、皮内接種したときも、腫瘍の生着は阻止され、また遠隔皮下投与によっても有意の効果を示した。MY-1 の抗腫瘍効果は DNase による前処理で失活したが、RNase 処理の影響は少なかった。腫瘍細胞と MY-1 とを試験管内で混合培養しても、MY-1 による直接の細胞傷害性は認められないことから、MY-1 の効果は生体を介することが示唆された。

(2) 試験管内での MY-1 による NK 活性増強および MAF, INF の産生誘導

MY-1 を試験管内で脾細胞とともに培養すると、NK 細胞活性は著明に上昇した。また、脾細胞との培養上清中には、マクロファージを活性化して腫瘍細胞を破壊する因子 (MAF) とインターフェロン (INF) の存在が認められた。これらの活性は MY-1 を DNase で前処理すると失われたが、RNase は影響しなかった。培養上清を抗 INF α / β 抗体で処理すると INF 活性は低下したが、MAF 活性は影響されなかった。一方、上清を抗 INF γ 抗体で処理すると、MAF 活性は失われたが、INF 活性は殆んど変らなかった。これらから脾細胞と MY-1 との培養上清中には INF α / β と INF γ が混在し、INF γ が MAF 活性を担っていることが示唆された。

(3) MY-1 の標的細胞の検討

抗 Thy 1 抗体と補体で脾細胞を処理しても、MY-1 に対する反応性は変化しなかった。抗アシアロ GM₁ 抗体と補体処理された脾細胞は MY-1 との培養によって MAF 産生は認められたが、NK 細胞活性増強も INF 産生も認められなかった。また、脾細胞を Sephadex G10 カラムに通して得た非粘着性細胞は、そのみでは MY-1 と培養しても活性は発現しなかったが、粘着性細胞またはマクロファージ系細胞株を加えると活性が認められた。

(4) 由来を異にする DNA の活性

サケ精子およびウシ胸腺由来 DNA は脾細胞と混合培養しても活性は極めて低く、また必要な培養時間も MY-1 に比べ短かった。これは細菌由来 DNA との間に差異があることを示唆している。

(5) 合成 DNA の活性

これまで述べてきた DNA 画分の活性が、DNA によるものか否かを確かめるため、種々の合成 DNA の活性を試験管内で調べた。ポリミキシン B 存在下で脾細胞と合成 DNA とを培養すると一重鎖および二重鎖 random copolymer が陽性であった。一方、C 3 H/HeJ マウスの脾細胞を用いたところ、一重鎖の Poly (dG·dC) が活性を示した。

この合成 DNA はマウス腫瘍に対し腫瘍生着抑制効果を示した。即ち、IMC 腫瘍と Poly (dG·dC) 100 μ g を混合し、CDF₁ マウスに皮内接種したところ、5 匹中 4 匹で腫瘍の生着阻止が認められ、残る 1 匹の腫瘍増殖も対照に比べ抑制された。

MY-1 で明らかになった DNA の抗腫瘍効果または試験管内の細胞性反応が合成 DNA でも認められたが、より高等な動物細胞由来 DNA では見られないことが示された。これらの差異が原核細胞と真核細胞の DNA の構造の違いに基く可能性も考えられるので今後更に検討を続けたい。

文 献

- 1) 徳永 徹: 結核 55: 351, 1980.
- 2) Tokunaga, T., et al.: J Natl Cancer Inst, 72: 955, 1984.
- 3) Shimada, S., et al.: J Natl Cancer Inst 74: 681, 1985.

4. MDP 誘導体による感染防御活性

(北海道大免疫研) 石原智明

Elloutz らによって細菌細胞壁のアジュバント活性を示す最小構造単位が N-acethylmuramyl-L-alanyl-D-isoglutamine(MDP) であることが明らかにされて以来、MDP 関連化合物の合成あるいはその生物活性に関して数多くの研究が行なわれている。MDP および関連化合物は本来のアジュバント活性のほかに、抗腫瘍活性、発熱原性、アジュバント関節炎誘起作用などの活性が知られているほか、細菌やウイルスに対する宿主の抵抗力増強活性が報告されている。感染防御活性の高い化合物のスクリーニングも行なわれ、Chedid らは N-acethylmuramyl-L-alanyl-D-glutamyl- α - γ -butylester (ムラブタイド) を、Matsumoto らは 6-0

-stearoyl-MurNAc-L-Ala-D-isoGln (L18-MDP) および N $^{\alpha}$ -MDP-N $^{\epsilon}$ -stearoyl-L-lysine (MDP-Lys-L18) を、Dietrich らは N-acethyl-L-alanyl-D-isoglutaminyl-L-alanine (1', 2'-dipalmitoyl-sn-glycero-3'-hydroxyphosphorylox)-ethylamine(MTP-PE) を報告している。今回私達はマウスのネズミコリネ菌日和見感染モデルおよびセンダイウイルス感染モデル系を用いて MDP の stearoyl 誘導体の感染防御活性を検討する機会を得た。そこでその成績を報告し、stearoyl-MDP の作用機序について考察する。

(1) ネズミコリネ菌日和見感染モデル系における stearoyl-MDP の効果

MDP の stearoyl 誘導体として、L 18-MDP, MDP-Lys-L 18, 2 N-stearoyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (2 N-L 18-MDP) および 6 N-stearoyl-muramyl-L-alanyl-D-isoglutamine (6 N-L 18-MDP) を使用した。マウスは 6~19 週齢の BALB/C 系雄性、SPF の 8~11 匹を 1 群として、MDP の stearoyl 誘導体の 100 μ g を静脈内に投与した。その 1 日後に 2 \times 10⁴ colony forming unit のネズミコリネ菌を静脈内ルートで感染させる一方、酢酸ヒドロコチゾンの 2.5 mg を腹腔内に投与して免疫抑制した。これによってネズミコリネ菌単独では感染死することはないが、コチゾン処置群では 80~100% が感染後 4~12 日目に死亡するような実験系となった。MDP の stearoyl 誘導体を liposome に取り込ませた形で投与したとき、L 18-MDP および MDP-Lys-L 18 には高い感染防御活性が認められ、高生存率を示した。しかし 2 N-L 18-MDP および 6 N-L 18-MDP は感染防御活性を示さなかった。これら化合物を PBS に溶解した形で投与した場合、親油性基をペプチド部分に持つ MDP-Lys-L 18 では効果は変わらなかったが、親水性の L 18-MDP では弱い感染防御活性にとどまった。2 N-L 18-MDP, 6 N-L 18-MDP はこの場合も効果が認められなかった。アジュバントの投与時期に関する検討をしたところ、liposome に取り込ませた形の L 18-MDP を感染前 1~5 日目に投与したときは強い感染防御活性を示すが、感染後に投与した場合には効果がなかった。liposome に取り込ませた形の L 18-MDP を投与した免疫抑制マウスでは、liposome のみを投与した対照群のマウスよりも肝臓および腎臓内のネズミコリネ菌の菌量が少なかった。この傾向は感染後 3 日目でもみられるが 5 日目でははっきりしていた。MDP の stearoyl 誘導体には好中球およびマクロファージを局所に誘導する活性のあることが報告されており、これら食細胞の動員によってネズミコリネ菌の増強阻害がおきているものと考えられる。

(2) センダイウイルス感染モデル系における stearyl-MDP の効果

センダイウイルスは Para influenza I 型に属し、マウスに経気道的に感染し、気管および気管支上皮細胞で増殖し肺炎を起こすが、普通その他の臓器には移行しない。このようなウイルス感染モデルを用いて stearyl-MDP の効果を検討した。マウスは 4~5 週齢の BALB/C 系雄性 SPF を用い、stearyl-MDP の PBS 溶液を軽いケタミン麻酔下で経鼻的に投与した。センダイウイルスは、LLCMK-2 細胞を用いてその上清の血球凝集で測定したとき $10^{4.7}$ TCID₅₀ (50% tissue culture infectious dose) となる量をケタミン麻酔下で経鼻的に感染させた。これによって感染後 7~13 日目に 60~80% が感染死する実験系となった。stearyl-MDP のうち、MDP-Lys-L 18 は強い感染防御活性を示し、全てのマウスが生き残った。L 18-MDP および MDP は MDP-Lys-L 18 には及ばないものの、感染防御活性を示した。しかし、2N-L 18-MDP は感染防御活性を示さなかった。MDP-Lys-L 18 の活性は経鼻投与では 1 μ g でもみられたが静脈内および腹腔内投与では 100 μ g を投与しても、その感染防御効果は弱いものにとどまっていた。MDP-Lys-L 18 の感染防御活性は接種ウイルスの量によっても影響され、 $10^{1.6-1.9}$ TCID₅₀ ではその

活性が認められるものの、ウイルス量を $10^{2.3}$ TCID₅₀ とした場合は生存率の上昇は認められずその効果がなかった。MDP-Lys-L 18 の投与時期と感染防御効果の関係のみたところ、感染前 1 ないし 3 日目の投与で MDP-Lys-L 18 は感染防御効果を示したものの、感染後 1 日目の投与では効果がみられなかった。また、感染前 7 日目の投与でも感染防御効果はみられなかった。肺洗浄液を採取して肺内のウイルス量を測定したところ、ウイルスは感染後 1~3 日目にかけて増加し、3~5 日目は高値を持続したがその後は減少し 7 日目ではウイルスの検出されない個体もかなり認められた。しかし、MDP-Lys-L 18 投与群と対照群を比較した場合もこの傾向は同じで、ウイルス量に大きな差はみられなかった。肺内のインターフェロンを測定したところ、MDP-Lys-L 18 投与群では感染後 24 時間目から高力価のインターフェロンが認められるのに対して、対照群では 48 時間目以降にインターフェロンが検出された。MDP-Lys-L 18 の感染防御活性のメカニズムをインターフェロンのみで説明するには困難があらうが、感染後 24 時間目と非常に早期であり、どのような細胞が活性化されていたのかを考えると、非常に興味深い。

シンポジウム V

結核および周辺疾患の免疫学的背景

—モノクローナル抗体によるリンパ球, 単球サブセットの解析—

〔4月11日(金) 10:00~12:00 A会場〕

(熊本大医第1内) 安藤正幸

近年バイオテクノロジーの発達にはめざましいものがあるが、そのなかでもモノクローナルハイブリドーマ抗体の作製の試みは、いろいろの抗原系で行なわれ、そのいくつかは既に臨床的に利用されている。ヒトリンパ球および単球(マクロファージ)系細胞の分化抗原に対するモノクローナル抗体は、その代表的なもの1つである。その使用目的は、このモノクローナル抗体を用いて、病変におけるリンパ球, 単球系細胞の亜集団(サブセット)を同定し、これらサブセットの変化を通して生体の免疫系の機能の変化をモニターすることにより、各種疾患の病態の解析や、診断、治療に役立てようとするものである。したがって、結核症のように、リンパ球や単球系細胞が病巣形成の主役をなす肉芽腫性肺炎患者や、細胞性免疫が関与する呼吸器疾患の病態解析には、本法は極めて貴重な手段となりうる。

本シンポジウムにおいては、各シンポジストの先生方にそれぞれ、肺結核、サルコイドーシス、過敏性肺炎、肺癌を対象疾患として担当いただき、これら疾患における生体の場(末梢血, 気道肺胞系, 肺組織, 胸腔)におけるリンパ球と単球系細胞のサブセットをモノクローナル抗体を用いて検討し、これらの知見が、これら疾患の免疫学的背景の解析にどのような有用性があるかを明らかにすることを目的とした。

1. 肺結核症並びにそれに続発する慢性呼吸器感染症におけるリンパ球サブセットの解析

(国療大牟田病) 高本正祇

〔目的〕 肺結核症はその発病は減少しているが、老人結核や続発する呼吸器感染症等現在でもなお多くの問題をかかえており、その背景には免疫学的異常が示唆される場合もある。一方、リンパ球表面マーカーに対するモノクローナル抗体が開発され、同時に細胞自動解析装置を用いることによってリンパ球サブセットの解析が容易になった。また、二重染色法を用いれば

一層小さな画分に区分することも可能になった。そこでこれら疾患の免疫学的背景を検討する目的で肺結核症並びにそれに続発する呼吸器感染症に対してリンパ球サブセットの解析を行なった。そして、1) 正常値(加齢の問題), 2) 実数標示か%標示か, 3) 末梢血で測定の意義(胸水との対比), 4) 疾患, 病期, 経過による検討を行なった。

〔方法〕 (昭和60年12月現在) 対象は国療大牟田病院に入院中の肺結核症88例, 非定型抗酸菌症10例, 肺アスペルギルス症10例である。同時に正常健康人として24歳より91歳までの65人について検討を行なった。また、一部胸水についても検討を加えた。リンパ球サブセットはヘパリン加採取した末梢血, 胸水を溶血後各種モノクローナル抗体と incubate 後 FACS

表1 年齢別区分

	20~39 (23)	40~59 (12)	60~79 (20)	80~ (10)
Ly	2100±950	1940±550	1940±550	1800±700
Leu4	1470±870	1450±500	1150±350	950±370
Leu3	840±390	840±370	820±260	630±270
Leu3+.8-	220±120	230±90	250±80	180±80
Leu2	650±450	570±210	400±150	340±150
Leu2+.15+	90±30	120±50	110±40	37±6
Leu3/Leu2 ratio	1.5±0.5	1.6±0.7	2.4±1.2	2.0±0.7
HLA-DR	300±170	250±110	360±230	300±150
Leu7	450±270	430±250	450±200	520±270
Leu11	220±110	200±110	290±150	430±320
Leu11+.7-	110±40	110±60	120±60	170±140
Leu11+.7+	130±60	90±60	170±110	260±190
Leu11-.7+	320±280	340±220	280±160	260±180
Leu7+ 2+	130±110	190±140	110±60	130±120

アナライザーにて測定した。使用した抗体は Leu 4, Leu 3, Leu 2, HLADR, Leu 7, Leu 11, Leu 8, Leu 15 である。二重染色法により Leu 3⁺・8⁻は helper T cell を Leu 2⁺・15⁺は suppressor T cell を表わすとの報告があり、可能なかぎり二重染色法を用いた。

〔成績〕 (昭和60年12月現在) 正常者65人の年齢別リンパ球サブセット値および各種疾患の成績は表1, 2の通りであった。(実数)

表2 疾患別成績

	正常者 (65)	肺結核症 (85)	非定型 抗酸菌症 (10)	アスペル ギルス症 (10)
Ly	1990±720	1740±870	1440±950	1400±280
Leu 4	1300±570	1090±600	810±530	900±240
Leu 3	810±330	710±430	530±350	530±190
Leu 3 ⁺ ・8 ⁻	230±100	160±80	150±70	250±50
Leu 2	500±290	430±340	300±260	400±230
Leu 2 ⁺ ・15 ⁺	110±50	60±70	60±50	40±20
Leu 3/Leu 2 ratio	1.93±0.99	2.22±1.80	2.00±0.62	1.83±1.37
HLA-DR	320±190	270±190	230±230	210±120
Leu 7	460±250	450±350	370±340	260±180
Leu 11	280±190	270±190	370±300	160±80
Leu 11 ⁻ ・7 ⁻	120±80	140±90	130±70	70±50
Leu 11 ⁻ ・7 ⁺	160±130	160±140	180±190	90±80
Leu 11 ⁺ ・7 ⁺	300±220	270±180	150±190	180±120
Leu 7 ⁺ ・2 ⁺	140±110	180±150	100±120	130±90

〔考案・結論〕 リンパ球表面マーカーに対するモノクローナル抗体が開発されてリンパ球サブセットの研究は進んだがいまだ正常値や加齢による変化の報告は少ない。今回我々は先ず正常健康人を検討し、次いで各種疾患について測定した。成績は実数と%で示したが(抄録には実数のみ)いずれが正確に生体の動きを反映しているか、今後なお検討の必要がある。また、成績には示していないが肺結核症に対しては病期別分類や経過による変動も現在検討中である。また、病巣局所を最もよく示すと思われる胸水の成績についても末梢血よりの移行に関して肺癌と対比しながら検討中である。現在までに得られている結果を下記に示す。

- 1) 正常人の場合、リンパ球数、T cell 系のサブセット値は加齢とともに低下の傾向を示し、特に80歳以上になると著明であった。
- 2) Leu 11 陽性の Natural Killer cell は加齢とともに

増加の傾向を示すが逆に Leu 11⁻・7⁺の画分は加齢により低下の傾向を示した。

- 3) 肺結核症を病期別に分類してみると、いずれも正常範囲での変動である。そのうち病初期はリンパ球数、T cell 系が低下の傾向、持続非菌者はやや高い傾向がみられる。末梢リンパ球の減少は病変局所へのリンパ球動員の結果とも考えられる。
- 4) 非定型抗酸菌症は非菌陽性の場合リンパ球数、T cell 系いずれも低い傾向がみられ、いわゆる compromised host に対する opportunistic infection を思わせた。
- 5) 結核性胸水の場合、Leu 7, Leu 11 を除いていずれも胸水へ移行した。これは結核に対する免疫反応の結果とも考えられた。

2. 肺結核における末梢血 T リンパ球サブセット像とその修飾

(東北大抗研) 能野伸子

T リンパ球サブセットを末梢血という臨床の実用上最も手取り早い生体内の場でモニターすることから、肺結核における宿主免疫動態の一側面をどこまで把握できるであろうか。本題ではまず、T リンパ球表面マーカー像を肺癌との対比において解析することから、肺結核に特徴的な全体像を探り、更に多様な個別像について見出された spectrum について述べる。これら表面マーカー像は、試みに投与した BRM によっても明らかに修飾される事実を報告し、臨床所見との関連を考察することから、免疫学的パラメーターとしての T リンパ球サブセット解析の意義と限界を見極めたい。

〔対照・方法〕 入院加療中の肺結核症例中、1) 抗結核剤により既に菌陰転化した群 25 例と、2) 慢性難治症例群 25 例、および 3) 初回診断未治療群 10 例の計 60 例を対象とした。一定時間帯に得た静脈血より比重遠心法にて単核細胞を分離し、間接蛍光抗体法により OKT 3, 4, 8 との反応性を蛍光顕微鏡下に判定し(単球、顆粒球は除外)、各サブセットの百分比と絶対数を算定した。比較のために肺癌 42 例と健康人 20 例について得た成績を用いた。

〔成績〕 1) 表面マーカー像の多様性：末梢血レベルで肺結核を特徴づける T リンパ球サブセット像がとらえられるであろうか、また先に我々が肺癌で報告したような spectrum が存在するであろうか。肺結核症例を治療経過により上記 3 群に分けて検討を試みた。その結果、初発未治療群では T 4⁺の高値と T 8⁺の低値(T 4⁺/T 8⁺比の高値)を特徴とする異常が約 2/3 の症例で見られたが、1/3 では正常値を得た。菌陰転化症例

では T 8⁺の低い傾向が 2/3 に見られたが、T 4⁺は大多数で正常域であった。これに対し、慢性難治症例群では 2 つの異常像が観察された；T 8⁺の極度の低値による相対比の高値 (5.0<) を特徴とするものと、今一つ T 4⁺の低値と T 8⁺の高値を伴い相対比の低値 (1.0>) を示すものがそれで、各々 40 % 前後の症例に見られた。T 細胞全体としてのレベル (T 3⁺) には両疾患群とも、健康人との間に有意差はなかった。

以上のごとく、肺結核では難治症例の一部を除いて T 4⁺の高値と T 8⁺の低値という肺癌とは対照的な像を呈し、治療経過の一断面でとらえてみても異常像は多様であった。今後の課題として、個々の症例、殊に難治症例に現存するこれら異常像が、臨床経過のどの時点から出現したのであろうかという疑問が提起されよう。この意味でも、初発症例については極力臨床経過との関連を追跡していきたい。

2) BRM 投与による修飾：肺結核末梢血で観察された T リンパ球サブセット像を、結核菌感染宿主における有効な抗菌免疫機能発現の結果として理解すれば、見かけ上の異常を外因的に正常化することが必ずしも宿主にとってのプラス要因とはならないであろう。その反面、少なくとも難治症例群に見る異常像は、宿主免疫系に現存する異常を反映するものと理解されよう。とすれば、例えば免疫修飾剤により正常化に方向づけることが可能であろうか。上記の難治症例中 10 例について、低分子 BRM の 1 つ Forphenicicol 投与 (50 mg 連日経口、抗結核剤は継続) の効果を検討した。

投与後 6 カ月の成績は、投与前の異常像から正常化への動きを 6/9 例で認め、これらの多くでは PPD, PHA 皮内反応の改善とともに、A/G 比の上昇と IgA, IAP, 赤沈値の低下傾向が観察された。一方、リンパ球マーカー像不変の 3 例では、他のパラメーターの改善も概して少ない傾向であった。これらの事実を、免疫学的パラメーターとしての T リンパ球サブセット像の有用性を更に裏付けるものと思われ、更に投与を継続して臨床像と併せ観察中である。

〔考察・結語〕 以上我々は、最小限のモノクローナル抗体 OKT 3, 4, 8 と蛍光顕微鏡という原初的な方法により、肺結核における末梢血 T リンパ球サブセットの解析を試みて得た若干の知見を報告した。T リンパ球の機能分担はこれら 2 大別のみで単純に論じえないことは言うまでもなく、FACS による multiparameter assay も常識化しつつある昨今、方法論の限界は改めて指摘するまでもないであろう。しかしそれなりに、両サブセット間の均衡は、宿主免疫機能を反映する指標の minimum essential として、その臨床的意義は広く評価されてきた。また、末梢血という場からは、病変

局所における生体の反応を直接窺うことはできないが、それらの集約された一側面という限りにおいて、免疫学的パラメーターとしての有用性は評価されよう。

事実、肺結核と肺癌という疾患群の比較においては、それぞれに特徴的な全体像が把握される一方、同一疾患群については多様な個別像を見出しえた。BRM 投与による修飾も症例により一様ではなかった。我々は、個々の症例を適切に治療すべき臨床の場から、平均値としての群間比較というよりは、パラメーターに関しても多様な個別像の意味するものを強調したい。

リンパ球分化抗原の表現型を左右する要因として、年齢、ウイルス感染、更には日内周期から、稀ではあるが epitope 欠損の問題等が次々に明らかにされて、機能的な hetero-geneity と相俟って、サブセット像の解釈は益々複雑化することは避けられそうにない。

結論として、末梢血 T リンパ球サブセットは、今日の肺結核の臨床においても、有用な免疫学的パラメーターとして解析に値するものと考え (本抄録には謝辞を割愛させていただいた)。

3. モノクローナル抗体による胸水中リンパ球の検討

(名古屋市大医第 2 内) 高田勝利, 森下宗彦

〔目的〕 胸水中に出現する主な細胞成分はリンパ球、好中球、Mono-Mφ 系細胞、好酸球、中皮細胞であり、胸膜病変局所にはこれらの細胞が病態に応じて集積していると考えられる。今回、各種の胸膜病変を免疫学的に検討するために、胸水中リンパ球サブセットをモノクローナル抗体により分析し、免疫担当細胞であるリンパ球の動態について検討した。また、胸膜病変の推移を検討するため、治療経過に伴った胸水細胞成分およびリンパ球サブセットの変化も併せて検討した。

〔対象・方法〕 対象は未治療の結核性胸膜炎 15 例 (結核性膿胸例は除く)、癌性胸膜炎 31 例、乳糜胸 1 例、心不全 5 例である。方法は、ヘパリン加胸水を比重遠沈法にて単核細胞を分離し、FITC 標識モノクローナル抗体 (OKT シリーズ) と反応させ、スペクトラム III を用いてリンパ球を解析し、各サブセットの陽性率を測定した。

病変の推移による検討では、結核性胸膜炎は抗結核剤治療後、経過を追って検討し、癌性胸膜炎では nocardia CWS を胸腔内に 200 μ 注入後、経時的に胸水リンパ球の分析を行なった。

〔結果〕 胸水中の細胞数の比較では、癌性では結核性より高値であり、乳糜胸、心不全では結核性より

低値であった。細胞分類では、結核性、乳糜胸でリンパ球は高値であったが、癌性では高値例から低値例まであり、心不全では低値であった。癌性のうちリンパ球比率の低い症例では Mono-M ϕ 系細胞、中皮細胞、好中球が多数出現した。

モノクローナル抗体を用いたリンパ球サブセットでは、結核性および乳糜胸では癌性と比較して、OKT 3, 4, 8, 11, Ia 1 陽性細胞比率でより高値を示し、一方癌性では結核、乳糜胸と比較して、OKM 1, Leu 7, Leu 11, B 1 陽性細胞比率でより高値を示した。

各疾患において末梢血と胸水中リンパ球とを比較すると、結核では OKT 3, 4, 11 陽性細胞が胸水中で高値であり、OKT 8, M 1, Leu 7, Ia 1, B 1 陽性細胞が胸水中で低値であった。癌性では OKT 3, 4, 11, Ia 1 陽性細胞が胸水中で高値であり、OKT 8, M 1, Leu 7, B 1 陽性細胞が胸水中で低値を示した。乳糜胸例でも胸水中では OKT 3, 4, 11 陽性細胞が高値であり、OKT 8, M 1, Leu 7, Ia 1 陽性細胞が胸水中で低値であった。3 疾患とも胸水中が末梢血より高値を示すものは OKT 3, 4, 11 陽性細胞であり、一方末梢血中で高値を示すものは OKT 8, M 1, Leu 7, B 1 陽性細胞であり、胸膜病変には OKT 3, 4, 11 陽性細胞など T 細胞、特に helper/inducer T 細胞の関与が示唆された。

病変の推移による検討では、結核性胸膜炎では治療後、総細胞数では変化を認めなかったが、リンパ球比率が軽度減少し、好中球、Mono-M ϕ 系細胞の増加が認められた。しかし、サブセットでは特に経過により、変化は認められなかった。一方、癌性胸膜炎では N-CWS 注入後、総細胞数は減少し、リンパ球が増加し、異型リンパ球の出現が認められた。また、OKT 3, 4, 8, 11 陽性細胞が増加し、B 1 陽性細胞では減少した。また、サブセットでは OKM 1, Leu 7, Leu 11 陽性細胞では治療後、一度増加を示すがその後低下する傾向であった。

癌性胸膜炎のうちリンパ球比率が 50% 以上を占める症例と、それ以下のものでは総細胞数ではそれぞれ 5.6 ± 4.5 , $11.7 \pm 21.4 \times 10^6/ml$ であった。リンパ球が多い症例は少ない症例と比較して、OKT 3, 4, 8, 11, B 1 陽性細胞が増加し、リンパ球が少ない症例では OKM 1, Leu 7, Leu 11, Ia 1 陽性細胞が増加を示した。

結核性胸水例のリンパ球比率と各サブセットの関係では、OKM 1 陽性細胞で逆相関を示す以外、相関関係は認めなかった。また、Mono-M ϕ 系細胞比率との関係でも OKM 1 陽性細胞と正相関を示した。また、好中球比率とは OKT 3, 8 陽性細胞と逆相関を示し、OKM 1

陽性細胞とは正相関を示した。癌性胸水例のリンパ球比率と各サブセットとの関係では、OKT 3, 4 陽性細胞とは正相関を示し、OKM 1, Leu 7, Ia 1 陽性細胞とは逆相関を示した。また、Mono-M ϕ 系細胞および中皮細胞比率との関係では OKT 3, 4 陽性細胞とは逆相関を示し、Leu 7, Ia 1 陽性細胞とは正相関を示した。

〔考案〕 各種胸膜病変にリンパ球は深く関与していると考えられる。各疾患ともに胸水中のリンパ球は末梢血に比して、T 細胞比率が上昇する傾向が見られた。結核性では全症例において個々のリンパ球サブセットの比率はほぼ同様であった。また、治療後の経過においても未治療時のリンパ球サブセットと比較して著明な変化がみられなかった。しかし、癌性では胸水リンパ球の占める比率が症例により異なり、リンパ球比率の高いものでは T, B 細胞が主体であり、リンパ球の低い症例では T, B 細胞以外の細胞成分の増加が示唆された。また、N-CWS 注入後には T 細胞系の増加が特徴であり、NK, K 細胞を含む OKM 1, Leu 7, Leu 11 陽性細胞は、一度増加を示すがその後低下する傾向がみられ、癌の進展と関連して変動しているものと推測される。また、各サブセットとの関係からみると、リンパ球については OKT 3, 4 細胞と OKM 1, Leu 7, Ia 1 細胞とは異なった態度を呈するものと考えられる。

4. サルコイドーシスの活動度の評価および病態生理検討方法としてのモノクローナル抗体の応用

(京都大胸部研内 2) 長井苑子

原因不明の類上皮細胞肉芽腫形成性疾患であるサルコイドーシスは、気管支肺胞洗浄法 (BAL) の開発によって病変部から直接病変形成に関与しているものと考えられる細胞成分を採取しての研究が可能となって以来、T lymphocyte alveolitis が認識されるようになった。類上皮細胞肉芽腫病変形成の初期像である T lymphocyte alveolitis の活動性に関しては、リンパ球増加、活性化 T 細胞増加、T 細胞サブセット中 CD 4⁺/CD 8⁺ 比高値所見が Crystal らをはじめとするいくつかの報告によって認められている。

本シンポジウムにおいては、BAL を実施した自験 149 症例から得られた知見を中心に、サルコイドーシスについての臨床像と BALF 所見の対比について、主にモノクローナル抗体を用いた cell surface marker レベルの検討より得た成績について報告する。また、病態生理解明の一助として、主に T lymphocyte alveolitis における BALF-T 細胞増加の機序に関連した活性化 T 細胞の機能と cell surface marker との関連についても

検討したので報告する。

〔対象・方法〕 サルコイドーシス症例（ステロイド未使用例）を臨床所見，胸部 X 線所見，血清 ACE レベルから活動期と非活動期，治癒期に分類し，また喫煙群と非喫煙群に分けて検討した。喫煙歴の有無を特に重視したのは，喫煙によって BALF 総細胞数増加，マクロファージの増加，相対的なリンパ球の減少，T 細胞サブセット CD4⁺/CD8⁺比の低値（1.0 以下）所見が，健常人群において認められたためである。BAL は，Olympus B 3 R-bronchofiberscope を用いて通常右 B₄または B₅に wedge L，生理食塩水 50 ml×6 回の洗浄にて回収された液を，BALF（BAL-fluid）とし，ガーゼにてろ過後遠沈し，細胞成分（BALF-cell）を得た。

cell surface marker の検討は，各種モノクローナル抗体と第 2 次抗体（FITC 標識抗マウス IgG 抗体-Fab fragment）を用いて染色し，陽性細胞 % を，Orthospectrum III cytoflowmetry を用いて測定した。

（1）サイコイドーシスの診断および活動度の評価におけるモノクローナル抗体の有用性

サルコイドーシス症例では，血液中のリンパ球の減少は認められても，cell surface marker レベルで診断に有用な所見は認められない。

BALF 細胞レベルの検討では，総細胞数の増加，特にリンパ球の増加があり，T 細胞サブセット中 CD4⁺/CD8⁺比が高値をとる場合には，サルコイドーシスの活動期である可能性が高い。CD4⁺/CD8⁺比は，喫煙群では非喫煙群に比べると若干低値傾向を示す。しかし，喫煙群と非喫煙群に分けてみた場合，両者間では胸部 X 線上の病変消失傾向の点では差が認められなかった。

CD4⁺，CD8⁺以外にも，各種のモノクローナル抗体（CD3，OKIa1，anti-Tac，OKM1，OKM5，OKT6，OKT9，Leu10，Leu7，Leu11）を用いて，BALF マクロファージ・サブセット，BALF・T 細胞サブセットおよび末梢血単球サブセット，末梢血 T 細胞サブセットについて健常人との対比検討を行なった。BALF-T 細胞サブセット中の CD4⁺ cell が有意に高いこと以外には，BALF マクロファージ OKM1⁺，末梢血単球 OKIa1⁺がサルコイドーシス活動期で高い傾向にあるとの成績が得られた以外，他のマーカーでは有意の所見は認められなかった。

従来，肺内における T リンパ球増加の機序を説明する 1 つの事実として BALF anti-Tac⁺ cell の増加が報告されているが，自験例ではサルコイドーシスの活動期において Ia 1⁺の増加傾向は認められても，anti-Tac⁺の増加は認められなかった。

（2）肺内 T 細胞増加の機序をめぐる検討

サルコイドーシス活動期の BALF-T 細胞サブセットで，IL-2 receptor bearing cell（anti-Tac⁺）が増加していないことは，BALF-T 細胞の増加が肺内での T 細胞の増殖によるものと考えられる場合，いささか矛盾する所見である。

活動期サルコイドーシス BALF-T 細胞は，末梢血 T 細胞に比べて外来性に加えた IL-2 に低反応性であること，更に BALF-T 細胞の spontaneous IL-2 産生は殆んど認められないこと，また PHA 刺激による IL-2 産生は，有意に高くはないことが，加えて明らかにされている。以上の所見はいずれも，肺内での T 細胞増殖を積極的に指示するものではない。これらの成績を説明するものとしては，人種差によって肺内 T 細胞増殖過程に大いに差があること，実際には肺内 T 細胞増殖が起こっているのだが，肺内で極めて迅速な抑制機構が作用しているために増殖を示す所見をとらえにくいこと等の可能性をあげることはできる。

BALF-T 細胞を，FITC 標識および PE 標識モノクローナル抗体を用いて two color analysis を行なったが，CD4⁺ anti-Tac⁺ cell の比率が，CD8⁺ anti-Tac⁺ cell のそれより有意に高値であるという所見を得ることはできず，サルコイドーシス活動期で選択的に BALF-CD4⁺ cell が増加していることを，直接肺内での CD4⁺ cell の増殖に結びつけることはできなかった。

今後の検討課題：サルコイドーシスの病変形成に関係した T lymphocyte alveolitis の成立の場面でみられる CD4⁺-T cell の選択的増加を marker のレベルでどのように説明するか，また，マクロファージから類上皮細胞への過程を解析できる特異的な分化マーカーの検索，更には病変の遷延化や自然消失に関連した炎症細胞およびそれから産生される液性因子を，モノクローナル抗体の技術を用いて詳細に解析しようとする努力の必要性が強調される。

5. 肉芽腫性肺疾患におけるマクロファージサブセットとその動態

（熊本大医第 1 内） 杉本峯晴

肉芽腫性肺疾患の病態を解析し，その免疫学的背景を明らかにするには，肺病巣に集積して肉芽腫病変の形成に関与する細胞の動態を知ることが必要である。肉芽腫性肺疾患の 1 つであるサルコイドーシス（以下サ症）では肺局所に T リンパ球とマクロファージが集積し，非乾酪性の類上皮細胞肉芽腫を形成する。即ち，サ症においては T リンパ球とマクロファージを中心とした免疫学的機序が病変形成に関係していることが明らかにされてきた。しかし，サ症病巣におけるマクロ

ファージの動態に関しては T リンパ球ほどの検討は行なわれていない。今回、我々は病巣マクロファージの動態からみたサ症の病態解析を目的として、末梢血単球、肺病巣マクロファージおよび気管支肺胞洗浄 (BAL) 液中の肺胞マクロファージ (PAM) における細胞表面マーカーの変化を単球に対するモノクローナル抗体を用いて検討した。

対象はサ症 12 例 (男 7 例, 女 5 例) で, 病期は Stage 0 が 2 例, Stage 1 が 6 例, Stage 2 が 4 例であった。対照疾患には過敏性肺炎 10 例 (男 3 例, 女 7 例), 正常対照には健常非喫煙者 11 例および喫煙者 10 例 (全例男) を用いた。BAL は気管支ファイバースコープを用いて生食水 50ml を 3 回, 総量 150ml で右 S⁸で行なった。モノクローナル抗体として OKM₁ (単球 C_{3b} リセプター), OKM₅ (単球抗原提示細胞), および OKT 9 (ヒト transferrin リセプター) を用いた。ヘパリン加末梢血および BAL 液についてはスペクトラム III によるフローサイトメトリーで陽性細胞の比率を測定した。また, BAL 細胞の塗抹標本および経気管支肺生検で得られた肺組織の凍結標本については, アビジン・ビオチン法で免疫組織化学的に PAM, 病巣マクロファージおよび類上皮細胞を染色した。

BAL 所見として, サ症, 過敏性肺炎, 健常非喫煙者および健常喫煙者における回収細胞数はそれぞれ, 18.9 ± 12.2 , 33.7 ± 18.6 , 24.2 ± 11.5 , $8.8 \pm 2.5 \times 10^4$ cell/ml of BALF であった。細胞分画における PAM の比率はサ症および過敏性肺炎で減少し, 喫煙者で上昇していたが, PAM の絶対数はサ症 10.7 ± 9.9 , 過敏性肺炎 5.5 ± 2.9 , 喫煙者 22.5 ± 11.1 , 非喫煙者 $7.5 \pm 2.0 \times 10^4$ cell/ml で, 喫煙者と異なり, サ症および過敏性肺炎では BAL 液中には PAM の増加は見られなかった。

サ症, 過敏性肺炎, 健常非喫煙者および喫煙者における OKM₁ 陽性 PAM の比率はそれぞれ, 71.8 ± 8.9 , 78.5 ± 9.4 , 52.6 ± 25.8 , 37.1 ± 20.7 % で前 2 者で上昇していた。しかし, OKM₅ 陽性 PAM の比率は過敏性肺炎で 16.4 ± 7.5 % と上昇していたが, サ症および健常非喫煙者, 喫煙者ともに極めて低率であった。一方, OKT9 陽性 PAM の比率はサ症 83.9 ± 15.0 , 過敏性肺炎 69.5 ± 14.0 , 健常喫煙者 50.3 ± 10.1 , 非喫煙者 91.7 ± 3.1 % で, サ症では過敏性肺炎と異なり高い比率を示し, 喫煙者では低下していた。サ症 PAM における OKM₁ と OKT9

による染色の程度の強さを比較すると, OKT9 の方が明らかに強く染色され, また, OKM₁ 陽性細胞は 15μ 以下の小型の PAM が多く, OKT9 は小型から大型 (20μ 以上) の細胞まで陽性であった。

以上の成績から, (1) 喫煙者のように異物処理を主目的として肺に集積してくる PAM と免疫学的機序によって肺病巣部に動員される PAM は表面マーカーに違いがあること, (2) サ症と過敏性肺炎では病巣へのマクロファージの動員速度即ち turn over が異なっており, 後者でより速くなっていること, (3) サ症では PAM の表面マーカーの発現の強さは OKT9 > OKM₁ > OKM₅ であることが示された。

サ症肺組織においては, 肉芽腫内のマクロファージおよび類上皮細胞は BAL 液中の PAM と同様に OKM₁ と OKT9 に陽性, OKM₅ は陰性であった。即ち, OKM₅ は組織マクロファージのレベルで既に消失する表面マーカーと考えられた。病巣マクロファージは表面マーカーの発現において OKM₁ > OKT9 > OKM₅ であった。一方, 病巣内の肺胞腔に存在する PAM は間質のマクロファージに比べ OKT9 により強く染色された。この成績は病巣におけるマクロファージ・類上皮細胞の表面マーカーは BAL 液中の PAM のそれとは必ずしも一致しないことを示唆している。

末梢血単球における OKM₁, OKM₅ および OKT9 陽性率はサ症ではそれぞれ 91.0 ± 3.0 , 90.2 ± 3.5 , 16.0 ± 10.2 %, 過敏性肺炎ではそれぞれ, 89.1 ± 11.4 , 94.1 ± 2.1 , 17.1 ± 11.9 %, 健常非喫煙者ではそれぞれ, 91.7 ± 3.9 , 93.4 ± 3.4 , 3.3 ± 1.6 %, 健常喫煙者ではそれぞれ 88.4 ± 9.0 , 89.4 ± 4.3 , 7.9 ± 7.0 % で, サ症と他の 3 群の間に差は認められなかった。

以上の成績から, 単球における表面マーカーの発現は OKM₁ ≒ OKM₅ > OKT9 であり, 単球レベルから肺における病態を推測することは, これらの表面マーカーからは困難であると考えられた。

肉芽腫性肺疾患における単球・マクロファージの表面マーカーの変化を末梢血単球, 肺組織および BAL 細胞レベルで検討した今回の成績から, その表面マーカーは肺局所においてその病態に応じて変化し, その変化が細胞の活性化あるいは分化と関連していることが示唆された。

ワークショップ

ワークショップ I

結核化学療法の終了時期

〔4月11日(金) 9:00~10:30 B会場〕

司会 (国療東埼玉病) 青柳 昭雄

結核化学療法の終了時期は合併症のない初回治療肺結核患者においては、結核病学会治療専門委員会による見解により明らかにされている。しかしながら、肺外結核、糖尿病、塵肺を合併しているもの、免疫不全を有するものあるいは再治療例の治療期間に関しては一定の見解が得られていない。

そこで本ワークショップでは糖尿病、塵肺、人工透析、骨・関節結核を取り上げ、その治療成績からおおよその抗結核薬の適切な終了時期を推定するよう各演者に依頼した。

その前に藤岡氏より短期治療の現状が報告されるが、見解どおりに治療を終了した症例は16.1%にすぎず、見解が発表されて7年後の現在短期治療の普及は充分とはいえない。

山本氏は骨・関節結核の保存的治療の成績から12ヵ月以内に治療終了可能であることを報告される。

広田氏は人工透析の併発感染症のなかで結核が極めて高いこと、腎不全の免疫能の低下の状況、腎不全以外の免疫不全を基盤に有する結核症の治療経験よりおおよその治療終了時期を、稲本氏は人工透析研究会の全国調査より結核の発症率、その治療方法、治療期間の現状を報告される。

小西池氏は極めて難治で再発率の高い珪肺結核の過去と現在の治療成績より治療期間が短縮可能であることを報告される。

亀田氏は糖尿病合併肺結核症であっても初回治療ではそのコントロールの良否にかかわらず、非合併例と同じ治療期間で充分であること、再治療例では耐性がなく排菌が容易に陰性化する例では糖尿病合併を理由に長期の治療期間は不必要であること、また糖尿病非合併再治療の適当な治療期間を発表される予定である。

会員の先生方のなかにはこれら演者の方々と異なる意見をおもちの方も多いと考えられるので、フロアからの活発な御発言をお願いします。

1. 短期治療の現状

(愛知県衛生部) 藤岡正信

〔目的〕 我国の結核短期治療は、昭和55年に治療専門委員会より「肺結核化学療法の期間に関する見解」が示されたことによって確立した。しかし、地域における短期治療の普及はいまだ充分とはいえず、58年登録者調査では、登録後2年を経てもなお要医療に留まる率が30.9%を占めると報告されている。短期治療の現状を、愛知県を例に示し、普及を阻害する要因を検討する。

〔方法〕 愛知県は昭和55年より結核患者の登録を電算機により処理しており、この情報を用いて現状を分析した。対象は初回登録例のうち初回治療にRHを含む処方を受けた20歳以上の肺結核患者とした。なお、分析に当たった治療期間は、見解に基づき塗抹(+)または空洞(+)例では9~12ヵ月、13~18ヵ月および19ヵ月以上に、塗抹(-)且つ空洞(-)例では6~9ヵ月、10~15ヵ月および16ヵ月以上に区分した。

〔成績〕 ①愛知県の初期強化治療は、昭和55年の普及率63.6%から59年には86.6%に増加した。②登録患者の50%治療終了期間は、55年の16.4ヵ月から15.6ヵ月へと徐々に短期化がみられた。③58年登録患者では、見解どおりの期間で治療を終了した例(A群)は16.1%、1クール以内の延長(B群)は20.6%で、残りの63.3%は1クール以上の治療を延長した患者(C群)であった。④この割合は地域差が大きく、県内を5ブロックに区分すると、A群の率は最大21.3%から最小8.3%であった。⑤C群の最終処方を見ると、H単独治療が54.8%を占めており、C群が高率なブロックではH単独も高率であった。⑥A群とC群の背景を比較すると、性・年齢・保険種別では差がみられないが、登録時の病型(有空洞か否か、病巣の拡がり)・職業による差がみられた。⑦有症状発見・初回入院治療例では治療の長期化する例が多くみられた。

〔考案・結論〕 現在でも短期治療の普及は充分とは言えず、特に地域差が著明であった。この原因として、RH 以前の X 線所見を基準とした治療や H 単独による治療継続が考えられた。

短期治療の普及には、菌成績を基本とした考え方の徹底が今後望まれる。

2. 骨・関節結核保存的治療症例の検討

(国療神奈川病) 山本三希雄, 石渡弘一
(東海大医整形) 今井 望, 有馬 亨

抗結核薬の開発と脊椎外科の進歩により、骨・関節結核は積極的に観血的治療が行なわれ、優秀な成績が報告されている(大谷, 百町)。

今回、我々は過去 8 年間に神奈川病院で保存的治療を行なった症例の経過を検討し、抗結核薬の効果と打ち切る時期を中心に検討してみた。

36 症例の発病年齢は 20~30 歳代 9 例, 40~50 歳代 16 例, 60 歳以上 11 例, 平均 56 歳となり、決して老人疾患とは言えない。

発病部位は脊椎が 26 例 73% と最も多く、次いで膝関節 4 例, 肩, 肘, 股, 手, 足, 肩鎖関節が各 1 例である。

肺結核の合併は 10 例, また、既往のあるもの 10 例あり、36 例中 20 例は肺結核との関連をみた。

骨・関節結核の保存的治療は局所の安静・固定と化学療法によるのであるが、脊椎カリエスによる膿瘍は適時穿刺で排膿を繰り返した症例は 5 例で、股関節を除き膝, 肘, 肩などの浅い関節はギブス固定施行中に皮膚表面へ自壊し、瘻孔を形成することが多い。

治療経過における病勢を知るメルクマールは患者の訴え(疼痛など)、合併症の有無(糖尿病など)、赤沈値, CRP, AI-P 値, などを参考にし、X 線像の変化(断層, C.T を含め)によるのであるが、赤沈値の変動はよい指針となる。

初期治療例では赤沈値の変動から治療開始後 3 ないし 4 カ月で、大半の症例では急速に沈静化されていくのがうかがわれる。従って、この 3~4 カ月間はギブスベットによる安静、また四肢のギブス固定を厳重に行なわせ、破壊の進行を防ぐ。

RFP を中心とした治療で副作用の出現で難渋した 3 症例は投薬の一時中止で明らかに再燃してくるのがわかる。また、肺結核の合併した陳旧再発例 2 例は沈静化に時間がかかっている。

いわゆる Pott の麻痺は、26 例中 7 例(27%) にみられ、岡本一島田の分類で A・B に入る歩行不能例、3 例は各々麻痺発生後 4 カ月にて観血的治療を施行、ランク C・D に軽減している。

過去 8 年間の保存的治療 36 症例のうち初期治療例は、平均 3~4 カ月の局所の嚴重な安静・固定とその後 6 カ月~12 カ月のコルセットや装具による固定で治療したが再発はみえていない。

化学療法は平均 18 カ月弱と長期を要しているが、治療後 5 年以上経過例の検討を行ない、現在は 12 カ月以内で打ち切って経過観察中である。

3. 人工透析例

(長崎大医第 2 内) 広田正毅

近年慢性腎不全患者の透析療法は長足の進歩を遂げ、生存率の向上とともに透析人口の数も 10 年前に比し、約 9 倍の増加を示している。透析に伴う合併症はその技術的問題がかなり解決され少なくなつてはきたが、感染症の合併は未だ多く、重要な問題の 1 つとなっている。

1967~1983 年に我々が腹膜灌流および血液透析を行なった慢性腎不全患者 643 例のうち、臨床的に感染症を併発したものは、142 例(22.1%)であった。そして、その内訳は尿路感染症が 20.5% と最も多く、次いで肺炎 12.0%, 結核症 11.3%, 敗血症 9.9%, 腹膜炎 6.3% であった。この感染症の併発頻度の成績から言えることは、結核症の頻度が極めて高いということである。

慢性腎不全における結核症の合併頻度が高い理由の 1 つとして、腎不全患者の免疫能の低下を取り上げることができる。我々の検討でも、透析導入期、移行期、維持期にかかわらず、まず末梢血リンパ球実数の低下を認めた。また、リンパ球の PHA に対する幼若化反応では、特に 5 年以上の透析例で低下する症例を多く認め、ツベルクリン皮内反応では透析導入期、移行期および透析 10 年以上の例で陰性ないし疑陽性例が多かった。リンパ球サブセットの比率をみると、導入期以降に比し透析前で OKT 8 の上昇を認め、T 細胞ヘルパー活性は透析前、導入期に低下していた。このように非特異的並びに結核特異的な細胞性免疫の低下が認められるとともに、好中球の数的、機能的減少も特に維持期において認められた。以上のような所見は、結核をはじめとし、種々の感染に対する防御機構の機能低下を示している。今回はこれらの所見に加え、更に PPD に対する液性抗体についても検討を加えたので報告する。

透析患者の結核症に関する疫学的問題については本邦では稲本らによって詳細な mass survey が行なわれてきた。我々の検討でも同様であるが、非常に特異的なことは肺外結核が極めて多いということである。それに加えて粟粒結核などのいわゆる重症結核も多数み

られ、腎不全患者の死因として粟粒結核が重要な問題となっている。死亡時粟粒結核を合併した腎不全について、他の基礎疾患特に compromised host の例も含めて検討し報告したい。

腎不全（透析例）における結核症の治療に関しては、我々の個々の症例を検討した限りにおいては、統計的な結論を得るには至っていないが、腎不全並びに他の compromised host の結核合併症例について興味ある症例を呈示するとともに治療に関する我々の考え方を述べたい。

4. 人工透析例

（慶応大医内科） 稲本 元

〔目的〕 腎不全透析患者は結核の主たる感染防御機構である細胞性免疫能が低下しており、罹患率、死亡率は著しく高い。また、種々肺外結核、粟粒結核が多い。症状は弱く、ツ反応も低下し、加えて腎不全病態が基礎にあるため、診断が困難で、今なお剖検時診断が多い。一方、菌培養の結果を待ったのでは手遅れになることが多いため診断的投与、あるいは非活動性と判定できないため、高い致命率を考慮し治療を続けることがままある。薬物動態上、腎からの排泄が障害されるため薬剤の種類、投与量に制約があり、副作用も目につき、また肺と肺外臓器では薬物の分布も異なり、肺外結核の多い透析患者では一般人肺結核を対象として得られた指標をそのまま適用するのも無理があるなどの特徴がある。そこで今回、そのような患者群に対する抗結核薬投与期間の実情を全国調査により検討した。

〔対象および方法〕 1982年を対象とし、アンケートにより調査した。有効な回答は全国589施設、透析患者23,209人に関するものであり、このうち1982年中に結核を発病したものの171例、1982年12月31日現在抗結核薬を投与されていたもの482例を対象とした。なお、このうち個人データが得られたものは男子128例、女子111例で平均年齢は男子49.1歳、女子51.5歳であった。これら患者の腎不全原病は慢性糸球体腎炎67.2%、腎結核9.2%、糖尿病性腎症8.7%などであった。また、結核病巣が肺のみのもの119例、肺および肺外20例、肺外のみ89例で、粟粒結核は10例であった。

〔結果〕 平均抗結核薬投与期間は男子2.8年、女子2.9年であった。このうち明らかに活動性の期間は男子0.9年、女子0.8年であり、他の期間は活動性か否か判定できないが、抗結核薬が投与されていた期間である。そのような治療により治癒・改善が82.9%、悪化・死亡が9.3%、不変が7.8%という転帰であった。

抗結核薬はINHが91.6%の患者に使用されており、1日300mgが最も多く使用されていた。RFPは73.3%の患者に最頻使用量は450mg/日、SMは25.6%の患者に最頻使用量は1g/週、EBは12.4%の患者に最頻使用量は500mg/日、その他PAS、KMが使用されていた。併用抗結核薬剤数は2剤が最も多く39.6%の症例に、次いで3剤30.2%、1剤26.7%であり、4剤以上は4%であった。また、最も頻度の高い組合せはINH、RFPであり34.7%、次いでINHのみ20%、INH、RFP、SM16.9%、INH、RFP、EB7.6%などであった。治癒あるいは改善を示した割合が最も多かったのはPASを使用した例で92.3%、次いでRFP82.9%、INH81.7%、SM78.7%、EB76.1%、KM71.4%の順であった。発病から抗結核薬投与までの期間は83.2%の例で1カ月以内であった。

〔総括〕 本研究により、透析患者の多彩な結核を全体としてみた場合の治療期間の実情が、初めて浮彫りにされた。

5. 珪肺結核について

（国療近畿中央病） 小西池穰一

〔目的〕 難治に傾き、化療が長期化しがちであった珪肺結核の過去30年にわたる治療の変遷を追究するとともに、初回治療例に対しては初期強化療法を実施し、その効果と化療の終了時期をできるだけ明らかにせんとした。

〔方法〕 RFP導入以前の珪肺結核の初回治療例とRFP使用例をも含めた再治療例について、化療の方式、期間、成績を再排菌、再悪化に重点をおいて追究した。

また、最近の初期強化療法については、症例を更に追加し、過去の化療成績と対比することにより、化療期間の短縮化の可能性と適切な終了時期のあり方について検討した。

〔成績〕 RFP以前の初回治療例59例の平均化療期間は4年1カ月（最長17年8カ月）で、菌陰性化は55例（93.2%）であったが、このうち再排菌が14例（23.7%）に認められた。また、4例の排菌持続例があった。

再治療例61例の平均化療期間は5.0年で、菌陰性化は38例（62.3%）に認められ、このうち8例（13.1%）が再排菌をみた。また、排菌持続例は23例（37.7%）の高率であった。

菌陰性化までの期間は初回、再治療とも、4カ月までが86.3%を占め、再排菌は菌陰性化後3年までが72.2%であった。4～10年後の再排菌が少数例に認めら

れたが、その原因については、別の次元で検討すべきものと考えられた。

珪肺結核の進展は複雑な因子が絡み合っており、排菌(一)例の場合は形態学的にX線像、その他に依存せざるをえない。珪肺結核の排菌(一)例に対する化療の場合、排菌化の起こる比率は約5%であった。この場合、化療継続例、断続例、中断例の3者間に排菌化率において有意差がなかった。

次に、RFP導入後の初回治療例に対する初期強化療方法は33例に達した。背景因子は全例男性で、珪肺病型はII>III>IV>I、結核病巣はB型>C型>不明瞭巣の順に構成されていた。化療成績は3カ月目で93%、5カ月目で100%菌陰性化した。現時点で化療は36.6カ月(RFP・INH併用は平均12.8カ月)に達しているが、再排菌、悪化例は認められない。

この成績は合併症のない肺結核の成績と比較して劣らない結果と考えられる。

〔考察・結語〕 過去の珪肺結核の難治化の要因は、再排菌の高率が再悪化と直結していることである。長期化療例からの再排菌のみられることは、過去の化療の反省と見直しの時期にきていると言える。初回治療例に対する初期強化療法の成績は、化療期間の短縮化の可能性を大きくした。具体的には、早期菌陰性化する例では、菌陰性化後約2クール程度のRFP・INH療法の継続が妥当と考える。RFP、INH耐性例や再治療例に対する化療期間については、更に今後の検討を要する課題である。

6. 糖尿病合併例についての考察

(大阪府立羽曳野病) 亀田和彦

糖尿病合併肺結核(以下DM群)に対する初回治療並びに再治療の適正な治療期間を検討した。対象は初回例203、再治療例40。対照として合併のない例(以下非DM群)それぞれ155, 100を用いた。初回例の155は全例9カ月治療終了例である。

(1) 初回治療期間

耐性のないDM群155の菌培養陰性化率は、全体として化療開始1カ月目のみDM群が劣るが、その後は非DM群と差なく全例4カ月目までに陰性化した。DM群におけるFBS値の程度別、コントロール良否別にも差はなかった。DM群の治療期間は81.4%が18カ月以内(62.1%は12カ月以内)であったが、治療終了後5年余りの追跡で再排菌例は145中3(2.1%)で、非

DM群の3年追跡で133中2(1.5%)と差のない成績であった。DM群では22(15.2%)が他疾患で死亡していた。以上の成績からDM群も非DM群と同様、治療期間は9~12カ月で充分であり、DM合併を理由に長期治療を行なう必要はないものと考えられる。

(2) 再治療期間

DM群の再治療期間の検討に先立ち、非DM群の再治療期間を検討した。初回治療時の状況、RFP使用状況を組合せて再治療開始時の耐性の有無をみると、初回治療が1年未満の短期のもの、および治療期間に関係なく初回に治療目的を達していた真の再発例では耐性のないものが多く、それら42中40(95.5%)は排菌も容易に陰性化し、9~18カ月治療で良好な予後を示した。H、R2剤に耐性あるものは長期治療を行なっても殆んどが不成功に終わった。空洞の有無や推移は耐性の有無ほど治療成績に影響はなかった。以上のことから、非DM群に対する再治療は、H、Rに耐性のない場合は9~18カ月(12カ月前後)で充分と思われる。H、R2剤耐性例では、他の2次薬使用により12~16カ月菌陰性持続後に治療終了した場合は良好に経過したものもあるが、大部分は予後不良であった。

かかる非DM群の再治療期間に関する成績は、DM群においても全く同様であって、耐性がなく、排菌が容易に陰性化する例では、DM合併のみを理由に長期にわたる再治療は不必要と思われる。

〔まとめ〕

DM群のなかには、臨床的に分析困難な(免疫学的な?)弱点をもつものもあることは否定できないが、かかる例は全体として極めて僅少であって、日常診療における多くのDM例に対しては上述の考え方で治療を進めて差し支えないと思われる。また、治療中、治療後に心不全、腎不全、肝硬変などにより死亡するものが高率であるが、これも結核治療期間とは別に留意すべきことであろう。結核の治療では、初回時に不規則治療に陥ったり、自己中止を繰り返した場合、結果として、再、再々治療開始時に耐性を有する頻度が高率となるが、DM群にはそのような例が多いようであった。かかる事実が一般にDM群の治療効果が劣り、長期の治療を必要とする印象を与えるように感じられるが、耐性がなければ初、再を問わずH、Rを主軸とした強化治療では9~12カ月の短期治療で非DM群と同様の好成績が得られると思われる。治療効果に影響を及ぼす大きい因子は、DM合併の有無ではなく、治療開始時の薬剤耐性の有無であると考えられる。

ワークショップ II

呼吸器検診の将来

〔4月11日（金）10：30～12：00 B会場〕

司会（東京証券健保） 田 寺 守

結核症の著しい減少を受けて、我国でも高校生までの結核検診の間引きが、数年前から既に実施されているが、更に社会人層における検診の減廃が論議されている。その際、検診の効率の低下、効果の不充分さ、放射線被曝のデメリットが問題とされている。

一方において、成人病検診、胃検診が普及し、更に肺癌検診が取り上げられ、方々の施設からすぐれた検診成績が次々に発表されて脚光を浴びている。

このように結核検診だけが多方面から厳しく批判され、目の仇にされている感がある。何十年もそれに懸命に取り組んできた私どもにとっては誠にやりきれない思いであるが、これも1つには結核検診が法にも定められている確立されたものであるからであろう。しかし、結核減少傾向は引き続き、検診効率の低下はますます顕著になり、感傷は許されなくなった。

そこで、結核検診の減廃をめぐる、検診に直接にたずさわっていた我々が当学会の中で十分に討議しようというのが、このワークショップの目的の1つである。減廃の程度範囲、減廃した場合に替りにとるべき対応など多くの問題がある。目につく集団発病の関係もある。でき得れば減廃の論拠を我々自身の討議の中から出したい。デメリットの論拠と比べて、メリットあるいは検診をやめた場合のデメリットを数量的に表現するのは非常にむずかしいが、その障壁に挑んで頂きたいと思う。

また、肺癌の増加は我国でも著しくその対策は喫緊の問題である。そこで肺癌検診が諸所で試みられている。それには我国であまねく普及している結核検診が利用されている。結核検診を肺癌検診にというのが必然の路線とも言えよう。

結核検診は肺癌検診であるというのが私見であるがそれはさておき、よりすぐれた肺癌検診であるためには多くの問題があり、それを克服するためになされている様々な努力を何人かの演者が述べられる。細胞診に限っても現実の処理容量、対象のしぼり方、喀痰採取法の教育など種々の問題を抱えている。現在有能な施設で行なわれているトップレベルの肺癌検診を、い

かにして全国に拡大普及するかが、結核検診にも問われたように大きな問題であり、行政を始めとする多方面の協力が必要である。

どのようなレベルの検診を行なえばどれだけのメリットがあるかという基本的な問題も、きびしく見つめられるべきであろう。

また、結核検診を呼吸器検診として肺癌にも対応しうるものにするためには、どのような手順で移行していけばよいかという現実的な面も討議したい。

1. 結核健診を廃止したらどうなるか

（NTT 東京中央健康管理センター） 中村利彦

結核の減少に伴い、結核健診の集約が論議されている。既に国レベルでの疫学的研究も行なわれているが、現実結核健診が廃止された場合、健診受診率が高く、健診による患者発見率も高い職域集団が、どのような影響を受けるだろうかを予測するため、NTT東京地区の最近10年間の資料を用いて、モデル分析を試みた。

管理対象は約4万2千、健診受診率は99%で、10年間に発病率は10万対50から20へと減少しており、この間の発病総数は130例、うち健診発見は114例(88%)である。

再発については、その分母となる有所見者が今後も減少を続けるのは確実であり、化療の進歩による再発率の低下も考えられるので、健診の有無にかかわらず、再発は減少を続けると考え、今回の検討の対象から除外した。

発病発見時のX線所見を拡がりの程度により3型に分類し、健診がないと仮定した場合の1年ごとの経過を、治癒、軽快、不変、悪化、症状発見の5項目に分けて疫学モデルを構成し、5年後までの経過を計算した。各変化の移行率には田寺の成績を一部補正して用いた。

その結果、発病率は健診を廃止した初年度は激減し、以後次第に上昇するが、5年後においても健診廃止前を上回ることにはない。しかし、潜在性発病（健診があれば発見されていたであろうと思われる患者）の累積は

5年後には15例に達する。症状受診発見例の質は過去の健診発見例に比べて重症化し、塗抹陽性は過去10年間の年平均1,2例から4例にまで増加する可能性がある。(以上の結核は、健診廃止前の健診による患者発見を年10例とし、その後5年間は減らないものと仮定した)

潜在性発病群は近い将来、排菌患者として発見される危険の大きい集団であり、3~5年ごとの健診はこれらを治療のコースに乗せるために有効であろう。廃止対象を39歳以下に限定すれば、5年後の塗抹陽性の増加を2例に抑えることが可能となる。有症状時受診を促進することも、排菌例の減少に役立つだろう。

接触者健診は将来とも最も効率のよい健診であるが、その他のハイ・リスク・グループに対する健診は、実施面で技術的な困難が多く、集団健診としては成り立たないだろう。

今後普及が予想される各種成人病健診は、結核健診の集約化による空白をある程度カバーしてくれるだろう。

集団発生の増加は当然ありうるが、発生時に適切な対応を誤まらなければ、集約化の大きな障害とはならないと思われる。

2. 結核住民検診の効率化について

(千葉大肺癌研) 林 あや, 内山寛子, 長尾啓一,
渡辺昌平

(結核予防会千葉県支部) 志村昭光

千葉県の結核住民検診による患者発見率は、既に0.02%を割る一方、肺癌の発見率が増加しつつある。そこで、向後の住検のありかたを我々の成績から検討した。

〔対象〕 昭和57~59年度に間接写真読影を行なった24市町村、延363,608人を対象とした。

〔方法および結果〕 I. 結核発見について：(1)受診率は43.2%と低く、要精検者は5,612人、要精検率は1.54%であった。(2)精検(結核予防法に基づく)の結果、要観察あるいは治療型の結核とされたものは2,533例で、うち過年度にも同所見にて要精検であったものが37%あった。要治療の結核とされたものは83人にすぎなかった。(3)要治療例の性年齢階層別発見率は、男では50歳代以上で高く、女では全年代ほぼ同様であった。(4)要治療例の病型・ひろがり、III-1が最多で33例を占めた。(5)このうち、患者登録されたものは33例、予防内服した者は1例で、未登録者では、主治医による治療不要との判断7例、気管支鏡などの結果、肺腫瘍との診断7例、その他の肺疾患とされたもの2例があった。(6)間接撮影から登録までの期間の中央値は

86日であった。(7)登録者についても軽症例が多く、排菌例は15例(45.5%)と少なかったが、IV型とされながら排菌していた1例もあった。(8)登録者中、既登録例が1例あったほか、結核の既往歴を有する例が9例あった。(9)登録者および予防内服例の計34例を分子とすると、発見率は0.0094%と更に低率であった。

II. 肺癌発見について：(1)精検で肺腫瘍が疑われた130例のうち、肺癌の確定に至ったものは59例、良性腫瘍8例、肺結核5例、その他の肺疾患3例、骨など既存構造が5例あり、結果不詳は50例と多かった。(2)確定された59例を分子とすると肺癌発見率は0.016%となった。(3)その年齢階層別では、40~70歳代が高かった。(4)発見された肺癌の組織型は腺癌21例、類表皮癌10例、小細胞癌8例、大細胞癌2例、転移性肺腫瘍10例、組織型不詳(臨床診断)8例であり、集検になじまないとされる小細胞癌が14%を占めた。(5)これらのうち7例は過年度既に要精検となっており、診断の遅れが1年以上あった。その原因は、精検の結果、経過観察、異常なし、あるいは結核とされたものなど医療機関側に責任のある場合が多かった。

〔結論〕 以上より、年齢による対象の集約化、間接写真の二重読影および比較読影または有所見者についての間接撮影省略、精検時の喀痰検査の励行と直接写真の二重読影、受診者への検診結果の確実な還元、検診後の追跡調査・情報収集態勢の確立などが住民検診の効率向上につながると考えられた。

3. 保健所の立場より

(茨城県那珂湊保健所) 清水利雄

肺癌による死亡は年々増加の一途を辿っており、その対策が強く望まれている。

併し、その対策の必要性は認めながら模索の状態が続いているのが現状ではないかと思う。

茨城県では結核住民検診間接フィルムからも毎年かなりの肺癌が発見されており、その対応の検討が迫られていた。

茨城県では昭和55年、茨城県肺癌研究協議会(青柳昭雄委員長)を発足させ、県民の肺癌に対する理解と関心を高めるとともに、現状下で1人でも多くの早期肺癌患者発見のための方策について検討した。以来5年、結核住民検診間接フィルムを活用し、一応の成果が見られたので、茨城県では肺癌対策事業として予算化し、60年4月1日より茨城県肺癌対策協議会(唐沢和夫委員長)を県に設置するとともに、県内を4ブロックに分け、ブロックごとに地域肺癌検診研究委員会を置き、全市町村を対象に肺癌検診実施に踏み切った。

筑波大学、医師会、県内各医療機関、県内18全保健所等の全面的協力で予期以上の成果があがりつつある。

1. 集検の対象および方法：結核住民検診間接フィルムを活用し、肺癌については40歳以上とした。

間接フィルムは総てダブルチェックとし、有所見者となった者の間接フィルムは総てファイルした。

有所見者の氏名、年齢、住所、フィルム番号、結果等はパソコンに入れられており、過去の間接フィルムと比較検討するのを容易にするとともに、精度の向上と不必要な精検の排除につとめた。また、間接フィルムには、BI、血痰、等必要事項を問診により確かめ、間接フィルム上に吊下げ方式による同時撮影（柳内医師考案）をし、読影時の参考にした。

肺門部肺癌については喀痰細胞診を実施したが、検査能力の関係で問診により高危険群に絞り、サコマノ氏法を用いて室施した。

2. 成果：9月30日現在約20万人の読影が終わり、精検の終わった者の中から既に13名の肺癌と、1,724名の喀痰細胞診から6名の肺癌が発見された。

結核住民検診では比較的早期に発見される者が多く、有症状等で病院等で発見される者と比較して手術可能な者の率が高い傾向が見られた。

3. 問題点：結核住民検診の受診率が悪い。精検受診率が低調である。肺癌と決定しても本人には言えないため、受診しないで時機を失してしまうものがある。スクリーナーが少なく、喀痰検査能力に限界がある。

以上、まだ全県的に始めて日も浅く試行錯誤の連続であるが、各方面の御指導を仰ぎながら、一步一步充実したものにしていきたい。

4. 従来の結核検診から肺結核、肺癌検診への転換

（結核予防会岡山県支部） 守谷欣明

我国では市町村の実施する結核検診で、年間、1,248万人の間接X線が撮影されている。地域住民を対象にした肺癌集検は、従来の結核検診を肺結核、肺癌検診に転換してゆくのが現状に即しており、肺門部肺癌については、高危険を問診により選出して喀痰細胞診を併用することで対応できる。

岡山の結核検診の受診率は対象に対して65%であり、37市町村の過去10年間の受診者数は、延べ225万人で、40歳以上の男が22%に対し、40歳以上の女が48%であった。このX線検診で発見された肺癌は506例で発見率は10万対22.51、40歳以上では31.50、40歳以上の男では57.92、同じく女では19.27である。X線発見肺癌は末梢部肺癌が85%を占め、また組織型は腺癌57%、扁平上皮癌が29%、小細胞癌が8%、大

細胞癌が3%で、臨床病期はI期63%、II期15%、III期15%、IV期7%であった。

検診発見肺癌の予後を症状発見群と比較すると、まず切除率は65%に対し31%で、5年生存率は、全症例では検診発見群で36%と症状発見群で10%であるが、切除例ではそれぞれ50%と32%、術後病期I期では75%と80%で、集検発見群は良好な成績である。

現在の結核検診を肺癌検診として効果的かつ効率的にするためには、検診方式、精度管理の面で従来の結核検診と異なる対応を要する。

間接X線は年1回、背腹1方向撮影であるが、読影はダブルチェックとし、更に前回のX線と比較して、肺癌疑いは至急施設に呼び出して精検を行ない、臨床診断肺癌は続いて気管支鏡の検査にもってゆき、組織型、臨床病期を決め、手術にもってゆくことが必要である。これにより見落しを防ぎ、肺癌疑いをしばって確定診断にもってゆき、手術までの期間を2カ月に短縮することができた。

X線の画質改善は、希上類グラデーシオン型蛍光板で、100ミリミラーカメラを用いるのがよい。読影医師の確保、読影力の向上は重要である。早期発見のための読影上の問題点を検討した。また、確定診断、治療のできる基幹病院との連携と行政の対応が必要である。保健婦の役割も大きく、受診率の向上、診断過程での脱落、遅延対策が必要である。

現在の結核検診を肺結核、肺癌検診として効果あるものとするための集検方式とその普及をはかるために必要と考えられることを岡山での経験から報告し、更にX線negativeの肺門部扁平上皮癌を発見するためのサコマノ氏法による喀痰細胞診についても述べる。

5) 肺癌学会の動向から

（国療近畿中央病外科） 沢村献児

最近の肺癌学会には、肺癌集検に関する演題は例年必ず10題前後出題され、1つのセッションを占めている。その実施方法もほぼ確定し、対象は住民検診のものが多く、全国的にかなり広範に実施されてきており、膨大な症例数に対する地道な努力の成果が発表されている。

一方で、肺癌集検の実務には医師以外の数多くの人々がたずさわっており、これらの人々を加えたまたは、主とした研究会～学会を作りたいという気運が昨年ぐらゐから出てきており、仙台の肺癌学会では第1回の肺癌集検セミナーが、肺癌学会のサテライトとして開催され、近隣のパラメディカルの方々の参集が得られた。

しかしながら、60年8月にTorontoで開かれた第4

回世界肺癌学会では、肺癌集検として最も注目されていた U.S.Lung Project の 3 病院 (Mayo Clinic, Memorial Sloan-Kettering Cancer Institute, Johns Hopkins Univ.) の 4 カ月ごとの incidence case の集計結果が報告され、3 病院とも、スクリーニング群は早期癌発見率、切除率などは優れているが、肺癌死亡

率の改善は全く認められておらず、喀痰細胞診の有効性も否定されるというショッキングなものであった。

以上のようなことから、肺癌集検は重大な竿頭に立たされており、日本としての肺癌集検のあり方を、早急に確立する必要に迫られており、肺癌集検セミナー (研究会) の今後が注目される現況にある。

一 般 演 題

一 般 演 題

非 定 型 抗 酸 菌 症 I

第 1 日〔4月10日(木) 9:00~9:40 A会場〕

座長 (国療近畿中央病) 喜 多 舒 彦

A 1. 岡山県における *Mycobacterium kansasii* 肺感染症の発症状況

°松島敏春・原 宏紀・安達論文・矢木 晋・川根博司・副島林造(川崎医大内科)

田中義郎・藤井芳郎・原 義人(淳風会旭ヶ丘病)

〔目的〕 本邦における *M. kansasii* 感染症は、当初関東地方に限局していたものが、やがて全国的な発生をみるようになったとされている。ところで私どもは、昭和 56 年までに 4 症例を経験して発表したが、その時点での発症例は、倉敷市南部の瀬戸内海に面した工業地帯の従業員であり、岡山県内でもこの地域に限局しているものが、やがて徐々に県下全域に拡がるのではないかと予測した。今回は 4 年経過した現在、岡山県内のどのような地域で、*M. kansasii* 感染症の発症が経験されたかを、中間的に知りたいと考えた。〔方法〕 私どもの自験例は 16 例となった。加えて、岡山県内の各地に存在する主要な病院、18 病院に対するアンケート調査にて知りえた症例、5 例を対象とした。*M. kansasii* 症は職業と密に関係していると考えられたので、就業先を発症地として検討することとした。〔結果〕 自験例 16 例、アンケートによる症例 5 例、の 21 例を集計することができた。*M. kansasii* 感染症の経験のある病院は 5 病院で、岡山市 2、倉敷市 2、その中間の都窪部 1、の病院であった。発症した就業先のある市町村は、倉敷市 16、岡山市 4、玉野市 1 であり、倉敷市では、水島工業地区 9、その周囲 3、児島地域 4 であった。発症年度をみると、当初 57 年までは児島、水島地区のみであり、その後は前記 3 つの市での発生をみた。殊に岡山市の 4 例は、59 年 2 例、60 年 2 例とここ 2 年間に経験された症例のみであった。〔考案並びに結語〕 かつて *M. kansasii* 感染症が、東京周辺にあったものが全国に拡がったと同様、岡山県内では、水島、児島地区に限局していたものが、やがて県下に拡がるのではないかの予測の下に、中間的な調査をした。その結果、岡山県内で 21 症例の経験例を集計でき、現在は、岡山県南部で海に面した岡山市、玉野市、倉敷市の、3 つの市で発症例がみられるような

拡がりをみせていた。今後数年おきの定期的な調査を行ない、*M. kansasii* 肺感染症の、県下における拡がりを追跡していきたいと考える。

A 2. PPD-B, PPD-Y の健常対照者並びに非定型抗酸菌感染症患者に対する皮膚反応

°松島敏春・原 宏紀・安達論文・矢木 晋・川根博司・副島林造(川崎医大内科)

〔目的〕 広島大学田坂によって調製され、国立予研芳賀らにより実験動物での有用性が示された。*M. intracellulare* および *M. kansasii* 感染症に対する遅延型皮膚反応テスト液 PPD-B, PPD-Y が、臨床的にツ反応検査に利用できるか否かを、健常対照者並びに抗酸菌感染症患者にて検討した。〔対象並びに方法〕 用いたテスト液は PPD-B(*M. intracellulare* ATCC13950, R 型変異株より調製)、PPD-Y(*M. kansasii* ATCC12478 より調製)の 2 種で、広島大学細菌学教室田坂より分与していただいた。この皮膚テスト液並びに動物実験の成績は、国立予研芳賀らにより昨年の本学会に発表された。方法は、凍結乾燥された PPD-B, PPD-Y を皮膚テスト施行前に希釈液にて 0.5 γ , 0.1 γ /ml の濃度に調整し、その 0.1ml を前腕屈側に皮内に注射した。対象は健康な医師 27 名、看護婦 14 名の健常対照群と、肺結核患者 5 名、*M. intracellulare* 症患者 7 名、*M. kansasii* 症患者 10 名である。〔結果〕 1. 注射液の濃度並びに判定時間の検討：皮膚反応の判定時間は実験動物においては 24 時間であった。健康医師 19 名での皮膚テストでは、24 時間よりも 48 時間において発赤径が僅かに大きかったので、48 時間判定とした。注射液の濃度 0.01 γ と 0.05 γ の比較では、健康医師 19 名中 PPD-B0.05 γ で 1 名、PPD-Y0.05 γ で 2 名の 10 mm 以上の発赤を示したのに対し、0.01 γ での 10 mm 以上の発赤はなかった。従って、0.01 γ が妥当ではないかと考えた。 2. PPD-B, PPD-Y0.01 γ による皮膚テスト：健常者 41 名(男 21 名、女 20 名、平均年齢 27.7 歳)における皮膚テストの結果は、PPD-B0.01 γ を用いた場合、平均発赤径 1.4 mm、6 mm 以上 2 名、PPD-Y0.

01 γ では平均発赤径1.1 mm, 6 mm以上3名のみで, PPD_s 0.05 γ では平均発赤径23 mmで, 陽性者は35名であった。3. 非定型抗酸菌症患者における検討: PPD-B0.01 γ , PPD-Y0.01 γ を肺結核5名 *M. intracellulare* 症7名, *M. kansasii* 症10名で検討したところ, PPD-B, PPD-Yに対して10 mm以上の発赤径を示した者はなく, また, PPD_sの発赤径を上回った症例もなかった。4. PPD-B, PPD-Y0.05 γ による皮膚テスト: 現在検討中である。〔結語〕現在のところよい成績が得られていないので, 今後更に検討を重ねる。

A 3. 地域病院における非定型抗酸菌症の実態 °下出久雄・寺谷啓子・大石不二雄(立川相互病) 佐藤信英・村田嘉彦(大田病)

〔目的〕非定型抗酸菌(AM)症の実態は主として広域の診療圏をもつ国立療養所など専門病院に受診した患者について明らかにされてきたが, 地域病院における実態は必ずしも明らかではない。AM症の実態をより正確に把握するために4病院の症例について検討した。〔方法〕4病院で昭和57年から60年10月までに発見されたAM症(26例)を国療東京病院(T病院)の症例と対比して両者の差異について検討した。また, 委託検査所(病体生理研)におけるAMの検出状況を調査分析した。〔成績〕1) 菌種別症例数: *M. kansasii*(*M. k.*)症4(15.4%), *M. intracellulare*(*M. i.*)症22(84.6%)で, T病院(59年)の*M. k.*症15.5%, *M. i.*症81.3%とほぼ同率である。2) 肺抗酸菌症中のAM症の比率: 肺結核120, AM症26(17.8%)であり, T病院(59年)の入院例594例中AM症38(6.4%)に比し, かなり高率である。3) *M. k.*症: 4例ともに男で, 30歳代2, 50, 60歳代各1で, 1例は溶接工肺の合併例であった。X線病型はIII, 1, II₁₋₂(輪状空洞)2, II₃1で, 全例化療により菌陰性化した, 発見時重症例は呼吸不全死した。4) *M. i.*症: 男8(36.4%), 女14(63.6%)で, T病院の男57.1%に比し, 男女比が逆で女が多い。60歳以上が11/22(50%)でT病院の43.6%よりやや多い。X線病型では有空洞13/22(59.1%)でT病院の74.9%に比し低率で, 気管支病変を主とする病型が10/22(45.5%)でT病院(59年)の6/24(25%)に比し, かなり高率である。排菌経過は軽症(III₁~II₁型)では化療により多くは菌陰性化した, II₂型以上では化療後も排菌持続し, 病変の進展により呼吸不全死したものが2例あった。死亡率はAM症死2/21(9.5%)で, 58年度までのT病院の20.4%よりかなり低いが, 50年までの成績8.2%とはほぼ同率である(死亡率は重症度などとともに観察期間の影響が大きい)。5) AM検出状況: 昭和60年5月から10月までに分離された抗酸菌は計309株で,

結核菌204(66.0%), AM105(34.0%)であり, うち同定済の43株の菌種は*M. k.*6(14%), *M. i.*32(74.4%)(T病院とはほぼ同率), *M. gordonae*1,(2, 3%), *M. fortuitum*3(7.0%), 不明1であった。〔結論〕地域病院では国療東京病院に比し, 肺結核に対するAM症の比率はかなり高率である。有空洞率は地域病院で低く, 気管支病変を主とする病型が高率であるが, これはこのような病型の多い女の比率が高いことと関連している。菌種別の症例数の比率や検出菌株の菌種別株数の比率は地域病院と国療東京病院との間に著差は認められなかった。

A 4. 肺非定型抗酸菌症の臨床的検討 °宮原智子・有富貴道・石橋正義・関雅彦・吉田稔(福岡大医内科) 白日高歩・筒井正好(同第2外)

〔目的〕近年, 肺結核症の減少とともに, 肺非定型抗酸菌(AM症)増加の傾向が指摘されている。そこで今回, 福岡大学病院における最近約10年間の抗酸菌, および非定型抗酸菌(AM菌)の分離頻度, 更に, 非定型抗酸菌症の診断基準に合致すると思われる症例について, 基礎疾患, 発症要因, 臨床所見, 合併症の有無, 治療, 予後等について検討を加えた。〔方法〕福岡大学病院での, 昭和51年1月より昭和60年12月までの約10年間の入院および外来症例についての全抗酸菌検出件数, AM菌の分離頻度, 各AM菌の分離頻度(最初の2年間は同定せず), 薬剤感受性, 基礎疾患等の発症要因, 胸部X線所見を中心とした臨床症状, および内科, 外科的治療とその予後について解析を行なった。〔成績〕①昭和51年より約10年間の抗酸菌の分離件数は434件(延べ件数626件)であり, AM菌の分離頻度は77件であった。②このうち, AM症の診断基準に合致すると考えられる症例は16例であった。③ナイアシンテスト陰性例(()内は, AM症例数)は, 昭和51年4例(0), 昭和52年6例(1例), 昭和53年11例(3例), 昭和54年3例(0), 昭和55年6例(0), 昭和56年6例(1例), 昭和57年4例(2例), 昭和58年8例(1例), 昭和59年14例(3例), 昭和60年15例(5例)であり, 明らかに増加傾向がみられた。④AM症のうち, 約70%が*M. avium* complexであり, *M. fortuitum*がこれに次いだ。偶発的に分離されたものでは, *M. avium* complexが最も多かったが, *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*, *M. xenopi*等が少数ずつみられた。最近本邦でも増加傾向が指摘されている。*M. kansasii*(症)はみられなかった。〔考案・結論〕今回検討したAM症の臨床所見は肺結核症との鑑別が困難であり, 胸写上の特徴とされている枯れ枝状陰影や薄壁空洞を示すものは少なかった。抗結核剤による化学療法のみで治療

傾向が著明であったのは、比較的若年で急性発症の様相を呈し、基礎疾患の明らかでない症例であった。外科療法の対象となったのは、化学療法にもかかわらず増大傾向を示し、胸写上、結核腫様の陰影を呈するものや、気管支拡張所見を示すものなどであった。また、*M. avium* complex では、RFP, EBに薬剤感受性を示

したものは殆んど皆無であり、CSに感受性を認めたものが多かった。TH, INH, SM, KMに対しても比較的感受性を示すものがみられた。これら薬剤感受性、本症の発症と関連する全身的な要因、並びに気管支拡張症などの局所的要因等がこれらの症例の難治傾向を示した原因と考えられた。

非 定 型 抗 酸 菌 症 II

第1日〔4月10日(木) 9:40~10:30 A会場〕

座長(国療中部病)東 村 道 雄

A 5. 非定型抗酸菌Ⅲ群菌症の治療について—死亡とコントロールを比較して— °和田雅子・水谷清二・佐藤瑞枝・木野智慧光(結核予防会結研附病内科) 松崎正子・青木正和(同結研疫学)

〔目的〕肺結核症の治療方法は確立されているのに対し、非定型抗酸菌症、特にⅢ群菌症の治療については、多くの抗結核薬に耐性を有し、有効な特効薬がないまま、各施設、各医師に任されているのが現状である。我々は、第60回結核病学会総会で報告したように、持続排菌例、X線上破壊性肺葉性病巣を有する例が予後不良であり、逆に化療開始1年後菌陰性化する例、X線上陰影の改善する例などが、予後良好であった。今回、我々は、Ⅲ群菌症の治療について、有効な治療方法があるか否かを、検討するために、以下の研究を行なった。〔方法〕昭和48年1月より昭和60年12月までに、本院で治療を受け死亡したAMⅢ群菌症33例と、各例と同時期に入院加療を受けた生存57例を対象とし、化学療法の種類、期間、排菌量の変化等を検討した。〔成績〕対象の男女比は、死亡群男22例、女11例、コントロール群男33例、女24例だった。平均年齢は、死亡群62.0±11.2歳、コントロール群54.6±10.0歳であった。手術例が死亡群に2例、コントロール群に9例含まれていた。治療前の胸部X線像による分類では、死亡群に破壊性肺葉性病巣を有するものが有意に多かった。また、治療前排菌量を比較したが、両群には、有意差は認めなかった。有効な治療方法があるか否かを検討するために、SM, KM, EB, RFP, INH, ST合剤につき、使用の有無、治療期間を比較したが、いずれも両群に差はみられなかった。KM, EB, RFPの併用療法の有効性を検討した。上記併用療法を6ヵ月以上行なった例は、死亡群5例コントロール群7例と両群に差は認められなかった。次に、

化療開始1年後菌陰性化した例について、各薬剤について検討した結果、SM, KM, RFP, INH, ST合剤については、有意差は認められなかった。EBについては、有意にコントロール群に多く使われていた。〔考案〕化学療法開始1年後の排菌陰性化したものは、予後が良いことから今回、化療開始1年後排菌陰性化する有意の治療方法があるかどうかを検討したが、特に有効な治療法はなかった。EB使用は、コントロール群に有意に多かった。以前に有効であると報告されたKM, EB, RFPの三者併用療法についても検討したが、有意差は認められなかった。〔結論〕非定型抗酸菌Ⅲ群菌症の治療法について、死亡群とコントロール群に分けて検討したが、両群に有意の差の認められる有効な治療法はみられなかった。

A 6. Ⅲ群菌による一次型肺非定型抗酸菌症の臨床的研究 °水谷清二・和田雅子・佐藤瑞枝・木野智慧光(結核予防会結研附病内科) 青木正和(同結研疫学)

〔目的〕肺非定型抗酸菌症は、結核が減少するにつれ、その相対的比率が上昇している。その中でも頻度が高いのは、言うまでもなく、*M. intracellulare*と*M. kansasii*である。*M. intracellulare*は、何らかの呼吸器疾患を基礎に発症する二次型が多く、健康な肺に発生する一次型が多いとされる。*M. kansasii*とは、臨床像を異にしている。今回、我々はⅢ群菌のうち、一定の条件を定めて一次型と思われる症例を選定し、その臨床像、治療効果等を検討した。〔方法〕本院において観察されたⅢ群菌非定型抗酸菌症の中から、1984年に出された非定型抗酸菌症の診断基準に合致し、以下の条件を満足する症例を選んで今回の対象とした。(1)胸膜炎(患側)の既往も含めて、結核の治療歴をもたぬもの。(2)粉塵歴をもたぬもの。(3)呼吸器手術歴をもたぬもの。(4)その他の呼吸器疾患を有しないとX線上、

および既往歴より推定される症例。以上の条件を満たす症例は14例であった。〔成績〕性別では、男性8例、女性6例。年齢分布は27～60歳と比較的高齢者が少なく、50歳未満が57%あり、平均年齢44.3歳であった。発見動機は検診発見が12例(85%)と最も多かった。X線所見では、(1)有空洞例が8例(57%)で、うち散布巣が少なく空洞壁の菲薄なもの7例、その他1例は空洞壁は菲薄であるが、周辺に比較的広汎な肺炎様陰影を伴うものであった。その他浸潤型は5例、結核腫型は1例であった。治療は、化学療法のみ11例、外科療法3例であり、化学療法のみ11例の経過は、排菌停止例が9例(81%)、病巣の拡大、肺線維症に移行したものの各1例であった。外科例は、全例、菌陰性化した。何らかの他臓器の合併症を有するものは、14例中5例で胃潰瘍が主たるものであった。〔考案〕健康肺に生じるとされる一次型非定型抗酸菌症は、局所的感染性の因子を除外して、発症因子を検討することが可能であり、発病因子、予後ともあわせ、注目されることである。諸外国においては、AIDSとの高い合併率が指摘され、本邦においても、監視が必要であるとの意見もある。〔結論〕本院におけるIII群菌による一次型肺非定型抗酸菌症を検討した結果、(1)男女比は8対6で性差は明らかではなかった。(2)高齢者は少なく40歳未満が36%を占めていた。(3)薄壁空洞例が多く、散布巣は軽度のものが多かった。(4)予後は、治療のみでも80%の持続した排菌停止を認めた。死亡例は、肺線維症に移行した1例のみであった。(5)合併症は、上部消化管潰瘍の症例が目立つが、経過中、明らかな免疫異常を認めたものはなかった。

A 7. *Mycobacterium fortuitum* 肺感染症の5例 °喜多舒彦・松田良信・鶴田正司・李 龍植・小西池稜一(国療近畿中央病)

〔目的〕*M. fortuitum*による肺感染症についての臨床的検討を行なった。〔方法〕喀痰検査にて*M. fortuitum*を連続して証明しえた5症例は、非定型抗酸菌症研究協議会の基準、および国療協同研究班の基準のいずれにも十分に条件を満足させた。〔成績〕自験AM症300例の中での5例であるから多いものではないが、昭和57年、58年に集中して発現したのは、いわゆるAM菌種の多様化現象の1つの表われであろう。5例中4例は男性、1例は女性である。平均年齢は68歳。5例ともいずれも既往の肺結核病変を有する二次感染型(続発型)である。そのため臨床経過はその基礎病変に左右され、XP所見の推移は、改善1、不変3、悪化1である。排菌の陰性化は1例のみである。(第1例)61歳、男、旅館業。軽い肺結核の既往あり。10年来喘息の治療中である。昭和55年8月初診時

から排菌を証明したが、外来通院のため診断基準を満たさぬままに経過中、57年に至って6カ月間に4回の排菌を認めた。EB・TH・INH併用にて最近は年1～2回の排菌にとどまっている。(第2例)62歳、男、無職。肺結核にて入退院を繰り返し、10年以上の化療歴あり。糖尿病合併あり。57年1月排菌陽性となったので入院す。EB・RFP・INH併用とインスリンによる血糖コントロール改善の結果、4ヵ月後より排菌陰性となり、XP所見も改善した。(第3例)80歳、男、商業自営。気管支拡張症と慢性気管支炎の既往あり。57年8月XP所見の悪化と、排菌陽転のために化療開始し、同10月入院。排菌持続し、XP殆んど不変にて経過したが、10ヵ月後に、心不全高度となり死亡した。(第4例)64歳、女、主婦。肺結核既往あり。昭和55年頃から3回にわたり入院化療を受けていたが、当時からAM症といわれていた(菌種同定されず)。最後に58年7月当院に転入院。多量排菌持続し、KM・EB・TH・INH・MINO・BA-PC併用でも排菌持続す。在宅O₂療養にて退院したが2ヵ月後に呼吸不全で死亡した。

(第5例)76歳、男、大工。気管支喘息および肺結核の既往あり。3年前前から喘息増悪のため少量のプレドニンを持続使用中。排菌とXP所見の悪化あり入院。喘息のコントロールとXP所見のわずかな改善を認めた。1年後退院し、現在まで不変にて経過している。(57年8月～59年8月まで入院)。〔考案と結論〕全例が高年齢の続発型であるため、排菌は1例のみに陰性化した。XP所見の改善も1例のみであった。排菌持続が必然的に病状を逐次悪化させているともみえないので菌の毒力は強いとは思われない。5例より得た菌株は、いずれも各種抗結核剤に対する感受性は低かった。

A 8. 腸液よりIV群非定型抗酸菌を認め、腸非定型抗酸菌症が疑われた2症例 °味澤 篤・尾仲章男・河合 健・(慶応大内感染症)渡辺憲明・朝倉 均・土屋雅春(同内消化器)倉持 茂(同中検病理)薬師丸令子・早乙女正勝(同中検細菌)

〔目的〕臨床上腸結核が疑われて入院し、大腸鏡下の腸液検査により、抗酸菌の塗抹陽性を証明し、培養にて、それぞれ*M. fortuitum*、*M. chelonae subsp. chelonae*を同定した2症例を経験した。非定型抗酸菌による腸炎症性疾患が強く疑われたので報告する。〔症例〕(症例1)、52歳女性。主訴は腹部不快感。昭和60年2月に粘血様便認めるも放置。1ヵ月後より嘔気、腹部不快感出現。注腸造影により横行結腸にポリープを伴う狭窄像を認めた。大腸鏡にても横行結腸に3～4cmにわたり多発生のポリープと狭窄を認めたが、潰瘍所見はみられなかった。腸液よりガフキー2号を認め、

培養では *M. fortuitum* と同定された。腸生検組織では、炎症性細胞浸潤がみられたが、肉芽腫、抗酸菌は認められなかった。胸部X線所見には異常なく、ツ反は弱陽性であった。INH, RFP, SMにて40日加療後の大腸鏡では、ポリープに伴う狭窄像に変化はみられなかったが、腸液検査では塗抹培養ともに菌陰性化し、自覚症状も軽快した。(症例2) 62歳女性。主訴は無形軟便。昭和60年4月より易疲労感出現。5月末より主訴認め、注腸造影にて上行結腸の粘膜構造のみだれ、回盲部の変形を認めた。大腸鏡では上行結腸から小腸にかけて中央に白苔を有する潰瘍の多数散在したが回腸末端に異常所見はなかった。腸液よりガフキー1号認め、培養では *M. chelonae* subsp *chelonae* と同定された。腸生検組織では炎症性細胞浸潤がみられ、またごく一部に epithelioid cell 様の小集落がみられたが、明らかな肉芽腫、抗酸菌は認められなかった。胸部X線所見には異常なく、ツ反は強陽性であった。各種薬剤に耐性であったが、INH, RFP, EB投与により自覚症状は消失した。〔考案〕 2症例とも病巣近くの腸液のみからIV群非定型抗酸菌が認められ、胃液、喀痰、便などの各種抗酸菌培養はすべて陰性であった。また、検出されたIV群非定型抗酸菌は、*M. fortuitum*, *M. chelonae* subsp *chelonae* であり、軟部組織膿瘍、術後感染などの起炎菌として報告されている。これらIV群非定型抗酸菌による腸疾患は現在まで報告されていないが、上記の腸病変を充分起こしうるものと推察される。しかし、*M. fortuitum*, *M. chelonae* subsp *chelonae* は自然界にひろく存在することから、偶発的に培養された可能性もある。症例1では腸生検組織よりの培養を試みたが、投薬後の検体のためか培養陰性であり、確定診断には至らなかった。腸結核においても疑診例が多いことから、本症例も非定型抗酸菌症による腸疾患の疑診と考えられるべき症例として報告した。

A 9. *M. scrofulaceum* による肺感染症の1例 °加
治木章・山崎 裕・宮崎信義・城戸優光・黒岩昭夫
(産業医大呼吸器第2内)
近年、非定型抗酸菌症の感染菌種の多様化が報告さ

れている。しかし、*M. scrofulaceum* 肺感染症は比較的稀であり、国療非定型抗酸菌症共同研究班の年次報告でも、1977年度から1983年度までの5年間に4例報告されているにすぎない。今回、我々は *M. scrofulaceum* 肺感染症と思われる症例を経験したので報告する。〔症例〕 患者は58歳男子。中学生の頃、気管支喘息といわれた。34歳の時、肺結核症にて、右上葉切除術を受けた。以後、労作時呼吸困難を自覚するようになり、徐々に増強してきた。昭和57年7月、呼吸困難を主訴として、当科を初診。胸写にて、右肺尖に術後遺残腔と思われる所見、拡張性変化、線維化を認め、左上肺野に多発性ブラ、線維化、左自然気胸、両下肺野に気腫化が認められた。自然気胸はドレーナージ持続吸引にて治癒したが、喀痰培養にて抗酸菌が証明され、II群菌、*M. scrofulaceum* と同定された。耐性検査では、SM, INH, RFP, EB, KM, VM, PAS, TH, CS, PZAのすべてに完全耐性であった。肺機能検査は、%VC56%, FEV_{1.0}% 41%と高度の混合性障害が認められた。排菌は、昭和60年3月までに、塗抹は11回中3回陽性、培養は10回中8回陽性であり、そのうち1回は200コロニー以上であった。塗抹陽性となった昭和59年以降は、左上肺野に浸潤影が増加し、昭和60年には、更に浸潤影の増加が著明となり、昭和60年10月16日呼吸不全にて死亡した。〔考察〕 非定型抗酸菌症は、一般に、粉塵職歴のあるものや、慢性閉塞性肺疾患に発症しやすいとされ、気道清浄化機構の低下が発症要因の1つと考えられている。本症例においても、基礎疾患として、高度の肺気腫を合併していた。*M. scrofulaceum* 肺感染症の胸写所見は、中小空洞を有するものが多く、その空洞壁は薄いとされ、散布巣は少ないとされている。しかし、本症例では、多発性ブラは認められるが、はっきりした空洞は認めなかった。また、排菌の増加に伴い、散布性の浸潤影の増加が認められた。本症例の死因は、基礎疾患である肺気腫による呼吸不全と思われるが、*M. scrofulaceum* 感染症も呼吸不全の進展に一部関与していたと考えられた。

免 疫 I

第 1 日〔4 月 10 日 (木) 9 : 00 ~ 9 : 30 B 会場〕

座長 (北海道大免疫研) 山 本 健 一

B 1. マウスの抗酸菌感染に対する自然抵抗性と獲得抵抗性の遺伝支配について 〓後藤義孝・中村玲子・徳永 徹 (国立予研細胞免疫)

〔目的〕 マウスが抗酸菌感染に対して示す抵抗性には自然抵抗性と獲得抵抗性による 2 つの機構の関与が考えられる。ヒト型結核菌の感染に対しては獲得抵抗性による防御機構が重要であると言われるが、非定型抗酸菌症の原因菌である *M.intracellulare* が感染した場合にはマウス第 1 染色体上の Ity-Bcg-Lsh 遺伝子が支配する自然抵抗性が防御に重要な役割を果たしていることを既に我々は明らかにした。感染した抗酸菌の種類によって自然抵抗性と獲得抵抗性がそれぞれどのようにかかわっているのかまだ十分に解明されていない。今回我々は *M.intracellulare* Mino 株, BCG Pasteur 株, ヒト型結核菌 H37R_v 株の感染に対して両抵抗性がどのようにかかわっているか種々の近交系マウスを用いて遺伝学的解析を行なった。〔実験方法・成績〕 まず, *M.intracellulare* 10⁶ を各系統のマウスに i. v. 接種し, 3 週後に脾内生菌数を測定することにより, Ity-Bcg-Lsh の genotype (s/r) を調べた。次に genotype が明らかになった系統について BCG Pasteur 株とヒト型結核菌 H37R_v 株に対する抵抗性がこの遺伝子支配をうけるか否かを調べた。その結果, Pasteur も H37R_v も Ity-Bcg-Lsh の genotype に関係なくどの系統のマウスでも同じように増殖し, この遺伝子が BCG や結核菌感染に対する抵抗性に主要な働きをしてはいないと考えられた。*M.intracellulare* 感染マウスでは抵抗性を示した系統で遅延型アレルギー反応は認められなかったが, Pasteur や H37R_v 感染マウスでは, 遅延型アレルギー反応が検出できる 3 週以降で, 系統間に差はあるが菌増殖の抑制がみられた。BCG 感染マウスに H37R_v をチャレンジして獲得抵抗性を調べてみると, 程度の差はあるがどの系統のマウスでも H37R_v の増殖が抑制され, BCG やヒト型結核菌の感染に対する防御の主体は獲得抵抗性によるものであると考えられた。マウスの系統間で獲得抵抗性による防御能力が少しずつ違っていたことから, 複数の遺伝子の関与が考えられたが, Ity-Bcg-Lsh 遺伝子の関与の可能性は殆んどないと推測された。〔まとめ〕 種々の近交系マウスを用い

てヒト型結核菌, BCG, *M.intracellulare* の感染に対する抵抗性の遺伝的解析を行なった。*M.intracellulare* に感染した場合はマウス第 1 染色体上の Ity-Bcg-Lsh 遺伝子による自然抵抗性が防御の主役を演じるのに対し, BCG やヒト型結核菌に感染した場合はこの遺伝子の働きよりもむしろ細胞性免疫を主とする獲得抵抗性が防御の主役をなし, この抵抗性には複数の遺伝子の関与が示唆された。

B 2. *Mycobacterium intracellulare* 感染症に関する免疫学的研究 (第 3 報) *Mycobacterium intracellulare* 並びに *Mycobacterium tuberculosis* 感染によって誘導される suppressor macrophage の性状 〓富岡治明・斎藤 肇 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 先に我々は *Mycobacterium intracellulare* 感染マウスでは宿主脾リンパ球の ConA mitogenesis の抑制がみられ, これには脾細胞中に誘導される antigen nonspecific Ts 細胞や suppressor macrophage (M ϕ) の少なくとも 2 種の細胞が関与していること (第 1 報), また suppressor M ϕ の抑制活性の発現には prostaglandin の関与が考えられ, 活性酸素が mediator として関与している可能性の少ないこと (第 2 報) について報告した。今回は弱毒の *M.intracellulare* と強毒の *Mycobacterium tuberculosis* の感染によって誘導される suppressor cell, 特に suppressor M ϕ の性状について比較した。〔方法〕 (1) *M.intracellulare* 31FO93TD 株 (5 ~ 9 \times 10⁷), または *M.tuberculosis* H37R_v 株 (新鮮臨床分離菌株をも用いた場合がある。1 ~ 2 \times 10⁷) の尾静脈内感染 2 週後の CBA/JN 系雄マウスより脾細胞を採取し, 6.4 \times 10⁴ ~ 4 \times 10⁶ cells/microtiter well の細胞密度培養系での 0 ~ 10 μ g/ml ConA に対する脾 T 細胞の mitogenic response を測定した。(2) 感染宿主からの脾細胞より microtiter well 上に脾 M ϕ の単層培養を調製し, 諸種薬剤で処理後, 2.5 \times 10⁵ cells/well の正常脾細胞と混合培養し, 2 μ g/ml ConA に対する脾 T 細胞の mitogenic response に及ぼす脾 M ϕ の抑制活性を測定した。〔結果と考察〕 (1) 両感染細胞とも特に高細胞密度培養系での ConA 応答の低下がみられたが, その程度は *M.tuberculosis* (*M.tuberc.*) 感染脾細胞でより著しかったが, 感染菌のいかに問わず, 感染

が進行するに伴い、脾T細胞のConA mitogenesisの低下も著しくなる傾向がみられた。(2) *M. intracellulare* (*M. intra.*)および *M. tuberc.* いずれの感染によっても脾細胞中に suppressor M ϕ が誘導されたが、その活性は前者においてより高いものようであった。(3)両感染脾T細胞のConA 応答の至適ConA 濃度は、正常脾T細胞(2~3 $\mu\text{g}/\text{ml}$)に比べてやや高まる傾向がみられ、特に *M. tuberculosis* 桑原株(H37R_v株より強毒)による感染では著しく高まる(~8 $\mu\text{g}/\text{ml}$)ことがわかった。このことは、いずれの感染によっても脾細胞のConA 親和性が低下する可能性を示唆しているものように思われるが、既報のごとく、*M. intra.*感染脾細胞でのTh細胞によるIL 2産生能の低下はConA mitogenesisの低下を説明するほどには著しくはないことを併せ考えると、上述の現象は両感染がThよりはむしろLyt-1⁺, 2⁺, 3⁺T細胞のConA 親和性の低下を招来する可能性を示唆しているものように思われる。(4) *M. intra.*並びに *M. tuberc.*感染脾細胞よりのM ϕ の正常脾T細胞のConA mitogenesisに対する suppressor 活性は、いずれも colchicine や indomethacin によってほぼ完全に阻害されたことから、これら suppressor M ϕ の活性発現には microtubule やアラキドン酸カスケードの関与の可能性が高いものように思われる。他方、cytochalasin B や cycloheximide では部分的阻害がみられたにすぎず、microfilament や蛋白質合成への依存性は低いものように思われる。

B 3. BCG 細胞壁静注マウスのウイルス感染防御

石原智明・加藤一之・木村卓郎・山本健一(北海道大免疫研)

〔目的〕 結核肉芽腫形成マウスのウイルス感染により、活性化肺胞マクロファージのウイルス感染防御機構を調べることを目的とした。〔方法〕 1) 動物；C57BL/6 slc マウスの雌5~8週齢で使用した。2) BCG およびその接種方法；BCG 細胞壁(CW)を oil in water emulsion として30~300 μg を静脈接種した。3) 肺肉芽腫形成；その程度は肺係数=背重量/体重 $\times 100$ で示した。4) O₂ 産生；マクロファージ活性

化の指標としてO₂ 産生能を調べた。即ち、肺胞細胞をフォルボールミリスチン酸で刺激し、チトクロムCの還元量でO₂ 産生を測定した。5) ウイルス感染；セングダイウイルスマウス継代株を塩酸ケタミンによる麻醉下で経鼻的に接種し、その後3週間生死を観察した。6) 肺あるいは鼻腔洗浄液；インターフェロンカ価測定のため、10%牛血清加RPMI-1640培地で肺あるいは鼻腔を洗い、試料を得た。この他、血清も採取してインターフェロンを測定した。7) インターフェロンの測定；vesicular Stomatitis Virus New Jersey株とL929細胞を用いたマイクロプレートによる色素結合法で行なった。〔成績〕 1) BCG CWを200, 100および50 μg 静注4週後、肺肉芽腫形成はBCG CW接種量に平行してみられ、またこれらマウスの肺胞洗浄細胞の高度なO₂ 産生量も示された。この時点でセングダイウイルス感染を行なうと、BCG CW接種の全群が生存した。そこで、BCG CW接種量を30 μg と300 μg とすると、30 μg 接種群では肉芽腫形成および肺胞洗浄細胞のO₂ 産生の高まりも殆んどみられなくなり、ウイルス感染抵抗性も低かった。2) BCG CW300 μg 静注後、1週および4週における肺肉芽腫形成とウイルス感染防御能との関係を調べたところ、肺肉芽腫形成の程度あるいは肺胞洗浄細胞のO₂ 産生能はBCG CW静注4週後が明らかに1週後に比して高かったが、ウイルス感染防御能は差がなかった。3) BCG CW静注群のインターフェロン産生を調べた結果、ウイルス感染1~5日後では肺胞洗浄液および鼻腔洗浄液中のインターフェロンカ価は対照群と差はなかった。血清中のインターフェロンは殆んど検出されなかった。4) BCG CW静注マウスのウイルス感染後に出現するインターフェロンは、抗 α/β インターフェロン血清によって中和された。〔考察〕〔結論〕 BCG CW静注によってマウスに形成される肺肉芽腫は活性化マクロファージの集積であり、それらはO₂ 産生能の増強を示す。このマウスはウイルス感染に対して強い感染防御を示したが、恐らく活性化マクロファージの働きがこれに関与しているものと思われる。

免 疫 II

第1日〔4月10日(木) 9:30~10:00 A会場〕

座長(国立予研) 片岡 哲 郎

B 4. BCG 抗原のマウス腫瘍細胞における分布

°佐々木 甚一・福土主計(弘前大医細菌)

〔目的〕 悪性腫瘍の免疫療法に BCG が用いられるのは、主に細胞性免疫の賦活化作用が強いことに理由がある。その BCG が BALB/C マウスの Colon 26 腫瘍細胞との間に共通抗原を持っていることを我々は見出した。その後、モルモット、人癌の腫瘍細胞も BCG と共通抗原を持っていることが判明し、BCG の抗腫瘍活性の1つの理由が、共通抗原のサイドからも検討されなければならないとの考えに至った。そこで手始めとして、マウスの腫瘍細胞間における BCG の抗原の分布を調べることを目的とした。〔方法〕 Heat-killed BCG を Freund の不完全アジュバントとともに家兎免疫し、抗 BCG 家兎血清(A-BCG)を調達した。マウス腫瘍細胞は Colon 26, RL ♂ 1, YAC-1, Meth-A, B 16 の各細胞株と、BALB/C マウスの表皮に自然発癌した扁平上皮癌を株化した DHM-28 の計 6 種類の腫瘍細胞を用いた。これら腫瘍細胞は 10% FCS-RPM 1640, または MEM 培地で培養した。腫瘍細胞の BCG 抗原の検出は間接蛍光抗体法による。スライドグラス上でアルコール固定した腫瘍細胞を、希釈 A-BCG と FITC-anti rabbit Ig G で室温処理し、蛍光を観察して判定した。〔成績・考察〕 マウス腫瘍細胞 6 種類につき BCG 抗原の検出を試みたところ、Colon 26 細胞を含め、5 種類の腫瘍細胞が BCG 抗原を持っていることがわかった。これら腫瘍細胞の種類は、リンパ腫、肉腫、メラノーマ、結腸癌、および扁平上皮癌である。リンパ腫である RL ♂ 1 細胞には BCG 抗原が存在していなかった。BALB/C マウスの腎、肝細胞につき BCG 抗原の検出を試みたが、これら細胞には BCG 抗原の存在が認められなかった。メラノーマである B 16 細胞はメラニン色素産生性であるが、色素産生細胞、および細胞内の色素産生部位には BCG 抗原の検出は不可能であった。これは産色素素により蛍光が観察されなかったことによるものと考えられた。現在更に strain またはモルモットの line 10 腫瘍細胞より抽出した腫瘍関連抗原と BCG 抗原の関係を検討中である。〔結論〕 BCG 抗原のマウス腫瘍細胞への分布状況を調べた。6 種類の腫瘍細胞中、5 種類の細胞において BCG 抗原の存在

が認められた。マウス腫瘍細胞においては、BCG 抗原を保有することは一般的な現象である可能性がでてきた。

B 5. BCG 死菌の少量頻回注射による MPB70 遅延型アレルギーの誘導とその抗菌免疫力について °芳賀伸治・木ノ本雅通・三浦 馨・徳永 徹(国立予研細胞免疫)

〔目的〕 MPB 70 加 BCG 死菌で、動物を感作すると、BCG 生菌感作にみられる特有の MPB70 遅延型皮膚反応発現ばかりでなく、抗菌免疫力の面でも BCG 死菌のみの感作に比べ、よりすぐれた傾向が認められ、BCG 生菌免疫における MPB 70 の有効性が示唆された。今回は、極少量の BCG 死菌でも皮内接種ルートを用いれば十分な MPB 70 遅延型アレルギー感作の成立することを見出し、更に、その抗菌免疫力についても検討したので報告する。〔方法〕 実験 1. モルモットの皮内に BCG 死菌水溶液 0.01 mg/0.1 ml を週 1 回 5 週連続して接種した。別の群には 0.05 mg/0.1 ml を 1 回皮内接種し、5 週後にそれぞれの群に対して皮膚テストを行なった。抗原は PPC および MPB 70 の 0.2 μg を用いた。実験 2. 実験 1 と同様に感作した 2 群のほかに、生菌で死菌の場合と同一条件で感作した 2 群と、非感作対照の 5 群を準備し、実験 1 と同様に皮膚テストを行なった。感作後 8 週目に各群に BCG Moreau 株 2.1×10^5 を静脈内 challenge し、2 週後に脾を還元培養し、臓器 10 mg 中の生菌数を調べた。実験 3. BCG 死菌 0.05 mg/0.1 ml を週 2 回 5 週連続して皮内接種した。別の群には BCG の生菌または死菌の 0.5 mg/0.1 ml を 1 回皮内接種し、感作後 6 週目に各群に BCG Moreau 株 1×10^5 を challenge し、実験 2 と同様に観察した。

〔成績〕 実験 1. 皮内 1 回注射群の平均値 (mm) と標準偏差は、PPD 15.4 ± 0.9 , MPB 70 5.6 ± 3.6 , 皮内頻回注射群は、PPD 19.6 ± 0.9 , MPB 70 16.0 ± 2.3 であった。実験 2. 感作後 5 週目の各群の皮膚反応平均値 (mm) は、頻回注射群 (生菌), 1 回注射群 (生菌), 頻回注射群 (死菌), 1 回注射群 (死菌), 対照, の順に PPD では 17.7, 18.3, 18.0, 14.0, 0, また MPB70 では、17.7, 18.3, 11.3, 0, 0 であり、脾内生菌数は 8, 4, 44, 163, 11, 510 個であった。実験 3. 感作後 6

週目の各群の皮膚反応平均値 (mm) は1回注 (生菌), 頻回注 (死菌), 1回注 (死菌) 対照, の順に PPD は 16.5, 14.5, 14.3, 0 また MPB70 は, 17.0, 13.9, 2.5, 0 であり, 各群の脾内生菌数は 17, 80, 154, 8, 666 個であった。〔考案・結論〕 これまで BCG 死菌 10 mg の皮下接種によっても誘導されなかった MPB70 遅延型アレルギーが, oil adjuvant や大量の MPB70 を用いることなく 0.05 mg という少量の死菌皮内頻回注射で誘導されることを見出した。また, このようにして MPB70 皮膚反応が惹起された動物は, MPB70 皮膚反応が弱い死菌 1 回注の動物よりも脾内還元培養生菌数がより少ないように思われた。生菌感作群と死菌頻回注射群との比較では, MPB70 皮膚反応は, 生菌群の方が強く, 脾内還元培養生菌数も生菌の方が少ない傾向にあった。これらの成績から推測して, 生菌と死菌間には MPB70 の量的問題が関与していると思われるので検討を進めている。

B 6. 実験的マウス結核症を対象とした肺洗浄細胞の動態

°桜井信男・田中栄作・村山尚子・山本孝吉・網谷良一・久世文幸 (京都大胸部研内 1)

〔目的〕 肺慢性感染症の炎症細胞動態を知る 1 つの手掛りとして, 実験的マウス結核症の肺洗浄細胞の経時的解析を試みた。〔方法〕 ddY 雄マウスを使用し, 正常非感染群, BCG 感染後結核菌感染群, 結核菌 (単独) 感染群の 3 群で検討した。BCG (Lot No.11568-M) は 4.4×10^7 に v.u./ml の菌液を airborne infection apparatus を用いて感染させた。BCG 感染 3 週後に, *M. tuberculosis* H37Rv の菌液 0.2ml (7.1×10^6 v.u.) を尾静脈に接種した。全肺洗浄は結核菌感染直後, 連日 4 日間その後は 1 週間毎に行なった。全肺洗浄の方法は, 屠殺直後 1.0ml ツベルクリン注射器を用いて洗浄液 1.9 ml (pH7.2 phosphate buffered saline) を気管に注入,

直ちに回収する方法で, 各マウス 3 回ずつ 3 匹について実施した。回収液より遠沈分離した炎症細胞の塗抹標本作製, ギムザ染色にて, 顕微鏡下に細胞の種別分けを行なった。〔成績〕 洗浄液の回収率は約 88% で安定していた。洗浄液中の全細胞数は正常非感染群で全経過中約 4×10^5 /ml でほぼ一定していた。BCG 感染群では感染後全細胞数は徐々に増加し, 2 週目に 1.1×10^6 /ml に達したが, その後 3 週後には正常非感染群と同数に低下した。結核菌感染後細胞数は, BCG 前感染群では徐々に増加し, 結核菌感染後 6 週で 5×10^6 /ml となった。しかし, 結核菌 (単独) 感染群では感染直後の 1 日目の洗浄で 9.5×10^5 /ml と急激な増加がみられ, 2 日目からは BCG 前感染群とほぼ同数の細胞数に低下した。細胞の種別では, BCG の前感染の有無にかかわらず MP 系細胞 (mononuclear phagocyte 系細胞) は約 2×10^6 /ml でほぼ一定であった。結核菌感染後の早期の動態として, 細胞質に vacuole を多数持つ MP 系細胞の出現, 小リンパ球, 大型で核細胞比の大きなリンパ球様細胞, 好中球の出現がみられた。BCG 感染後結核菌感染群と結核菌 (単独) 感染群の間では, これら炎症細胞の出現の時期と量で差がみられた。即ち, 前者では後者に比べこれら炎症細胞の出現は急激であった。また, 好中球の出現はより早期に認められた。BCG 感染後結核菌感染前の細胞動態で小リンパ球の出現が極めて軽微であったことは印象的であった。〔考察〕 今回の実験でマウス実験感染モデルを対象とした, 全肺洗浄は肺慢性感染症の肺内細胞動態の解析に有用であることが示唆された。〔結論〕 結核菌感染によるマウス全肺洗浄液中の細胞動態は, リンパ球系細胞と好中球のかなり急激な増加に要約された。BCG 前感染はこれら炎症細胞の出現を著明に修飾した。

免 疫 III

第1日〔4月10(木)10:00~10:30 B会場〕

座長(大分医大) 津田 富康

B7. 抗結核菌作用におよぼす superoxide と lysosome 酵素の作用

菅 守隆・安藤正幸・福島一雄・荒木淑郎(熊本大医第1内)

〔目的〕我々は、肺の感染防御機構を肺胞マクロファージ(PAM)と細菌特異抗体の立場より検討してきた。その結果、これまでに結核菌をはじめとする細胞内寄生性細菌に対するPAMの細胞内殺菌機序には、phagosome内で産生される superoxide (O_2^-)の役割が重要であり、この O_2^- は、(1)細菌と結合した細菌抗体IgGにより誘導されること、(2)貪食されたphagosome内の菌に対して oxidant として直接作用していること、(3)phagosome と lysosome の fusion を促進させることを細胞レベルで明らかにした。今回、この O_2^- と phago-lysosome fusion により phagosome に流入したPAMの lysosome 酵素が、結核菌をはじめとする細胞内寄生性細菌の殺菌にどのように関与しているかを明らかにするため、試験管内で発生させた O_2^- とPAMの lysosome 分画の菌に対する直接作用についてpHの変化による影響と superoxide dismutase (SOD) および catalase の存在下、非存在下において検討した。〔方法〕(1) O_2^- generating system: Welchらの方法に準じ、photoactivated riboflavin 法にて、pH 7およびpH 5の緩衝液中で発生させた。(2)細菌: BCG菌および *Listeria monocytogenes* を用いた。(3)lysosome 酵素: 正常家兔摘出肺より採取したPAMを生食水で $1 \times 10^6/ml$ に調整し、凍結融解を繰り返して得た上清を lysosome 分画として使用した。なお、この分画は現在更に精製中である。(4)SODおよびcatalase: SOD 5~100 $\mu g/ml$, catalase 1,100 $\mu g/ml$ を添加した。(5) O_2^- の測定: NBT還元法およびcytochrome C法にて測定した。(6)殺菌効果: (1)に(3)および(4)を添加し、細菌とともに90分間室温にて作用させ、還元培養により残存菌数を測定した。〔結果〕(1)これらの細菌は、pH 5の酸性領域において O_2^- およびlysosome分画単独で殺菌されたが、その効果は弱く、この両者が同時に存在すると著明に殺菌された。(2)pH7ではいずれも殺菌効果は全く認められなかった。(3) O_2^- および H_2O_2 の scavenger であるSODとcatalaseの添加により、pH 5の酸性領域で殺菌効果はむしろ増強した。(4)SODは

pH 7では微量で O_2^- の産生を完全に抑制したが、pH 5ではその効果は弱かった。〔考案および結論〕以上の実験結果は、PAMのphagosome内が強酸性であることを考慮すると、PAMのphagosome内で O_2^- およびlysosome酵素が直接殺菌作用を有していると考えられるが、その作用は単独では弱く、協同作用により強い殺菌効果を示すと考えられる。特に O_2^- の作用は、以前に報告したphago-lysosome fusionの亢進など直接殺菌作用以外の他の殺菌機序に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。SODおよびPAMに多量に含まれるcatalaseは、PAMのphagosome内では活性酸素のscavengerとしての作用より、酸化剤などの他の作用機序のあることが示唆された。

B8. 白血球化学発光におよぼす MDP, アシル MDP の in vivo & in vitro 効果

小橋 修・小橋悠紀子・重松信昭(九州大胸部研)

〔目的〕結核菌菌体成分の示すアジュバント活性の本体であるMDPおよびその類縁体であるアシルMDPは感染実験モデルにおいて、強い感染防御能を示すことが知られている。アシルMDPをラットに投与すると、白血球増加とともに化学発光の増加をもたらす。このin vivo効果に期待して、担癌患者の末梢白血球数の増加とその機能の亢進に及ぼすアシルMDPの効果を調べた。アシルMDP皮下注射後の発熱、白血球数の変化、活性酸素の1つである化学発光および他の炎症サインであるCRPの変化についての成績を報告する。〔方法〕MDPおよびアシルMDPは第一製薬より入手した。ラットは日本チャールスリバー社のSD, Lewis 6~8週齢を用いた。動物はすべてSPFレベルで飼育管理した。患者は当教室入院中の肺癌患者および他疾患患者を用い、対照として当教室勤務健康成人を用いた。末梢白血球は、ヘパリン加静脈血または動脈血を用いた。一部はデキストランにより白血球を分離し、更にFicoll-Conrayにて顆粒球を分離した。白血球の活性酸素の測定はルミノール依存性化学発光にてピーク値の3分間の合計で表した。〔成績〕MDP, アシルMDPのラット白血球に及ぼす影響。MDP, アシルMDPともに0.01~2mg/kgの間で容量依存性に白血球増加と化学発光増強効果を示した。アジュバント活

性のないMDP類縁体にはこのような活性は認められなかった。また、アジュバント活性のあるMDP、アシルMDPはラットに胸腺依存性の慢性関節炎と胸腺非依存性急性関節炎を惹起するが、この炎症の強さと化学発光の強さとの間にはよい相関が見られた。アシルMDP皮下投与によるヒト白血球の化学発光。アシルMDP 0.2mgの1回、頻回皮下投与によって、8~12時間後に38~40℃の発熱と白血球増加を示す人と無熱で白血球数の変化しない人とがあった。しかし、いずれの人もその白血球化学発光は増加を示した。〔考察〕MDP、アシルMDPは白血球数の増加のみならず白血球化学発光を増加させる活性がラットのみならず人でも認められた。ラットのモデルでは炎症の強さと白血球化学発光の強さがよく相関していた。人では発熱のみられる人とそうでない人とがあったが、いずれの場合にも白血球化学発光は増強を示した。発熱する人とならない人を事前に鑑別できなかったが、発熱は解熱剤でコントロール可能であり、感染防御の上でアシルMDPの有用性が示された。

B 9. 家兎の気管支随伴リンパ組織(BALT)の抗原 sampling の検討 °岸本 肇・佐藤篤彦・岡野昌彦・早川啓史 (浜松医大第2内)

我々は肺の局所防御機構および肉芽腫性肺疾患の病態を解明する目的で、肺の免疫応答の成立過程におけるBALTの役割を報告してきた。今回、BALTの抗原 sampling の機序に若干の検討を加えたので報告する。

〔方法〕動物は雌性ニュージールランド白色家兎(体重1.5kg~2.5kg)を使用した。無処置の正常群と経気道的に墨汁(2ml)を投与した実験群を準備した。墨汁投与家兎は2時間、24時間後に屠殺し、以下の方法でBALTを観察し、正常時の所見と比較した。1)光顕組織学的検討、摘出肺を10%ホルマリン液で固定し、パラフィンで包埋後HE染色を施した。2)電顕組織学的検討 a)走査電顕(SEM)正常家兎肺について検索を行なった。b)透過電顕(TEM)正常家兎肺お

よび墨汁投与2時間後の摘出肺について検索した。3% glutaraldehyde, 1%オスミウム酸で固定、エポキシ樹脂に包埋後切片にウラニール、鉛の二重染色を施した。〔結果〕正常家兎のBALTは光顕組織学的にリンパ性上皮(LE)、円蓋域(DA)、濾胞領域(FA)、傍濾胞領域(PFA)の4領域にわかれる。LEの気道粘膜面を形成する細胞は線毛と粘液細胞を欠き、細胞間隙に多数の小リンパ球がみられ、その他に中リンパ球や形質細胞、組織球の僅かな浸潤が認められた。SEM所見でBALTは気道面より突出した構造として認められ、その表面は他の気道表面に比較して線毛細胞が非常に粗であり、かわって微絨毛を有する細胞が多く存在した。TEM所見でこの線毛を欠如する細胞を観察すると、気道面を形成する細胞膜表面に微絨毛を有し、細胞質内には多数のvesiclesが存在した。vesiclesは気道表面寄りの方に多く認められた。ミトコンドリアも豊富でその他少数の粗面小胞体も認められた。この細胞に接してLymphocyte clustersがみられた。以上の所見はmicrofold cell(M cell)の所見と合致した。墨汁投与群においては光顕組織学的に炭粉は2時間後ではLE内のみ、24時間後ではLE, DA, FA, PFAのすべての部位に認められた。TEM所見では2時間後にM cellのvesicle内に存在していた。〔考察およびまとめ〕①雌性ニュージールランド白色家兎において、経氣的に投与した炭粉のBALT内への取り込みを光顕および電顕組織学的に検討した。②正常家兎ではLEには多数のM cellが存在し、M cellに接してLymphocyte clustersが認められた。③墨汁投与2時間後にLEのM cell内のvesiclesに炭粉がみられ、24時間後にはDA, FA, PFAにもその分布が観察された。④BALTの抗原 samplingの1つの機序として、経気道的に侵入した抗原がM cellを介して取り込まれ、その後DA, FAおよびPFAへと移行してゆくことが示唆された。

結核と癌

第 1 日〔4 月 10 日（木）10：30～11：10 B 会場〕

座長（国療近畿中央病） 沢村 献児

B 10. 肺結核と肺癌合併例の臨床的検討 °久場睦夫・仲宗根恵俊・宮城 茂・普久原 浩・石川清司・源河圭一郎・大城盛夫（国療沖縄病内科）外間政哲（琉球大中央検査部）

肺結核と肺癌の合併に関してはその頻度、診断上の問題、肺癌の発生部位や組織像、両者おのおのに対する治療および互いの予後への影響等について古来多くの報告、論議があるが、今回我々は自施設にて経験した肺結核と肺癌合併例について臨床的検討を行ない若干の知見を得たので報告する。〔対象および方法〕昭和 55 年 1 月から昭和 59 年 12 月までに当院に入院した肺結核患者および肺癌患者を対象とし、活動性肺結核と合併した肺癌および肺結核の既往歴と陳旧性結核病巣を有する肺癌例について検索を行なった。〔成績〕活動性肺結核と肺癌の合併例は 6 例認められた。全肺癌 544 例中 1.1%，全肺結核 1,010 例中 0.6%，活動性肺結核 545 例中 1.1% の頻度であった。性別では全例男性で平均年齢は 68 歳、Brinkman Index は全例 800 以上の重喫煙者であった。両疾患の発見時期については 2 例が同時発見で他の 4 例は肺結核の治療中に肺癌の発症がみられているが、retrospective にみて肺癌の陰影出現から診断までの期間は 2 例では 5 ヶ月の長期にわたっていた。肺癌発見時の肺結核の X 線像は、有空洞例は学会分類 II 型の 2 例のみで他は非空洞例であり、肺癌の X 線像は 1 例を除き肺野腫瘤型であった。両者の病巣部位は同一区域、同一肺葉、対側肺がおのおの 2 例ずつであり、肺癌の組織型は扁平上皮癌 3 例、腺癌 3 例であった。肺癌の臨床病期は II 期が 2 例で他の 4 例は III, IV 期と進行していた。結核菌の排菌は全例 3 カ月以内に停止し経過中の増悪は認めなかった。肺癌の予後は 4 例が診断後 2～5 カ月目に死亡し、他の 2 例ではおのおの 8 ヶ月および 12 カ月現在健在である。肺結核既往例における肺癌例は 24 例認められ、これは全肺癌の 4.4% で 1 例を除く全例が男性であり、83% が B.I 400 以上の喫煙歴を有していた。病巣部位は同一肺葉が 71% を占め組織型は扁平上皮癌が 42% と最多であった。予後は 18 例が死亡し、6 例が 3 カ月～4 年 10 カ月現在健在である。〔考案および結語〕

自験活動性肺結核中の肺癌の合併は 1.1% の頻度であったが、これは 1975 年の全国の肺癌推計罹患率男 10 万対 24.1、女 10 万対 7.6 (1983 年、青木の報告による) に比較してみた場合、顕著に高い数字である。また、両疾患の病巣部位は同一区域、同一肺葉内発生が多く、慢性炎症である肺結核と肺癌発生との因果関係がうかがわれた。肺癌確定までの期間は 2 例では 5 ヶ月の長期に及んでいたがこれは肺癌が結核と同一肺葉内に発生したことで新陰影を detect しにくかったためと、また新陰影発見後結核の悪化が考慮されたことも一要因であった。肺結核観察中は肺癌の発生も念頭においた注意深い胸写読影と気道症状や病巣部の増悪、新陰影出現時は積極的な早期検索が必須である。

B 11. 活動性肺結核と肺癌合併例の臨床的検討 °斎藤園子・佐藤 博・大泉耕太郎・今野 淳（東北大抗研内科）

〔目的〕活動性肺結核と原発性肺癌の合併症例を集め臨床像の解析を試みた。〔対象〕昭和 49 年から昭和 60 年までに、東北大学抗酸菌病研究所附属病院および仙台厚生病院に入院した患者で、喀痰、気管支鏡下擦過物または吸引物より結核菌が証明され、同時に喀痰細胞診、組織診などにより原発性肺癌の確定診断のついた症例 23 例を対象とした。〔成績〕症例は男女比 18：5 で男性に多く、年齢分布は 60 歳代をピークとし、70 歳代がこれに次いでいる。組織型別では 23 例中 19 例が扁平上皮癌であり、腺癌 6 例、大細胞癌 5 例、小細胞癌 2 例であった。肺結核の診断根拠では塗抹のみ陽性 8 例、培養のみ陽性 7 例、塗抹・培養ともに陽性が 8 例であり、この 8 例はいずれも臨床像の悪化を示した。活動性肺結核と肺癌の合併が確定した時期により、対象症例を次の 3 群に分けた。活動性肺結核として加療中に肺癌を合併した例、A 群（活動性肺結核先行）4 例、肺癌確定と同時期に結核菌が証明された例、B 群（同時期）12 例、肺癌の確定後数ヶ月を経てから結核菌が証明された例、C 群（肺癌先行）7 例である。病巣部位の検討では、結核病巣が不明な例が 7 例認められた。結核病巣が明らかな 16 例中 7 例は、同側同部位に肺結核と肺癌を合併しており、肺癌病巣と結核病巣の区別が困難な症例が多いことを示唆した。

また、結核の既往歴と陳旧性病巣の検討では、A群(肺結核先行)は全例初回加療中に肺癌の併発をみており、B群(同時期)は12例中3例に陳旧性病巣を認め、このうち1例は明らかに陳旧性病巣の悪化と判断された。また、C群(肺癌先行)7例中2例に陳旧性病巣を認め、いずれもステロイド使用による結核の活動化と判断された。更に肺癌に対する治療では、手術例は、A群(肺結核先行)1例、B群(同時期)6例、C群(肺癌先行)3例でB群、C群で手術可能例が多かった。〔考察〕肺結核に肺癌を合併した場合には癌発生から確定診断がつくまでの期間の延長が指摘されている。今回の我々の報告でも、肺結核の加療中に肺癌を合併した群では、臨床像およびX線所見の増悪時に初めて肺癌合併を疑うため、確定診断の遅れる傾向にあり手術可能例が少なかった。更に肺癌確定時および肺癌加療中肺結核を合併した例でも陳旧性病巣の活動化を示した例が多くあり、また、肺結核と肺癌病巣の区別が困難な例も多かった。〔結論〕活動性肺結核と肺癌の合併例では、発見が遅れる傾向にあり、その後の加療が非常に困難となる例が多いため、肺結核および肺癌加療中にも常に両者の合併を念頭に入れ、慎重な経過観察が必要である。

B 12. 肺結核が疑われ経過観察中に再検査にて肺癌と診断、切除された症例の検討

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

〔目的〕肺野孤立性病変で最も問題となるのは、肺癌と肺結核との鑑別である。肺癌の診断は気管支ファイバースコープ下擦過あるいはTBLB、経皮的針生検等によりその診断率は97%以上と高率であるが、一方、同種の検査による肺結核腫における結核菌の証明は低率である、これらルーチン検査にて癌細胞も結核菌も証明されなかった症例の取り扱い方が問題となる。かかる症例のうち、癌が疑われるものに対しては積極的に試験切除を行なう方針であるが、一応結核として観察する例も少なくない。この場合、我々は抗結核剤投与にて1ヵ月ごとに胸部X線撮影を行ない、1~2ヵ月後に陰影の縮小を認めないものに対しては、結核菌の培養結果も参考にしつつ、その時点で肺癌としての再検討を行なうのを原則としている。再検討により肺癌と判定された症例もわずかながら存在する。これら症例の検討は診断向上に役立つものと思ひ報告する。〔対象ならびに方法〕過去3年間に、ルーチン検査にて確診が得られず、一応結核として観察しつつ癌の検索を再検し、肺癌と判明して切除された4例を対象とした。これら症例の臨床経過、診断過程、病理学的特徴等を検討した。〔成績〕症例1は77歳、男子。

気管支ファイバーにて右上葉S¹の径1.5cmの病巣を擦過したが確診が得られず、一応結核として抗結核剤を投与し、4ヵ月後に陰影は瘢痕性に縮小した。更に1ヵ月後、陰影は次第に増大傾向を示したため経皮針生検にて肺癌と診断されて手術が行なわれた。腺癌、p-T₁N₀M₀。症例2は64歳、男子。治癒結核病変中に新しい陰影出現し、気管支ファイバーにて擦過診を行なったが陰性。抗結核剤投与開始、毎月X線にて観察するも大きさ不変、7ヵ月日に増大を認めたため経皮針生検を施行、肺癌と診断された。切除材料は腺癌、p-T₂N₁M₀。症例3は70歳、女子。右下肺野の孤立性陰影に対しTBLBを施行したところ、結核様肉芽腫が採取され、一応結核として治療しつつ更に癌細胞の検索を続けていたところ、細胞診が陽性となったため切除し、腺癌、p-T₂N₀M₀と判明。組織学的に癌巣内にサルコイド反応を高度に認めた。症例4は55歳、男子。右中肺野の孤立性陰影に対し、気管支ファイバーによる擦過診を施行するも、陰性のため経過観察を職場健康管理医に任せたと、2年後に検診にて同様の陰影を指摘され来院、針生検にてclass 3となり切除、肺癌、p-T₁N₀M₀。〔まとめ〕確信が得られず、結核として観察する場合、1~2ヵ月後に陰影縮小が得られなければ癌としての再検討が必要である。

B 13. 活動性肺結核と肺癌を合併した2手術例

筒井正好・白日高歩(福岡大医第2外)吉田稔(同第2内)吉田猛朗(佐賀県立好生館外科)

近年、肺結核は著明な減少傾向にあるが高齢者にはいまだ少なからずみられている。一方、肺癌は高齢者層で著しい増加を示し、活動性肺結核と肺癌の合併例に遭遇することも稀ではない。したがって、肺結核と肺癌の診断・鑑別はますます重要なものとなっている。著者らは、最近このような合併患者を2例経験したので報告する。第1症例は63歳の男性で、軽い心不全症状があり、胸部X線写真で異常を発見された。胸写所見では、右上葉(S², S³)と左上葉(S¹⁺²)に結核性浸潤影の、また右上葉(S¹)に約5×5cmの腫瘤影が存在した。この腫瘤影には、辺縁にnotchingやspiculationがみられた。更に喀痰検査で抗酸菌と腫瘍細胞が検出され、活動性肺結核と肺癌の合併と診断した。肺癌に対して右上葉切除と領域リンパ節郭清術を行ない、組織学的に結核と腺癌が確認された。術後1年8ヵ月の現在健在である。第2症例は66歳の男性で発熱をもって発症した。胸写では右上葉の乾酪性肺炎型の結核陰影と右下葉(S⁶)に鳩卵大の腫瘤影がみられた。この腫瘤影には大きなnotchingがみられたが、辺縁は清明で、癌と結核腫の鑑別が困難であった。喀痰検査では抗酸菌陽性であったが、気管支鏡等の諸検査でも腫瘍

細胞は検出されなかった。しかし、抗結核療法で右上葉陰影が改善したにもかかわらず、腫瘤陰影は増大し、またその後の喀痰細胞診で腫瘍細胞が検出されたこと

から、肺結核と肺癌の合併と考え、手術を行なった。切除標本の組織学的検査により、結核と扁平上皮癌が確認された。術後9カ月の現在健在である。

特 殊 な 結 核

第1日〔4月10日(木) 11:10~11:40 B会場〕

座長(京成大胸部研) 泉 孝 英

B 14. 頸部リンパ節病変の解析(結核性リンパ節炎を含めて) °白日高歩・荒木康雄・元永隆三・筒井正好(福岡大医第2外)

〔目的〕 頸部に発生するリンパ節病変は多彩であり、診断決定のためには従来から実施されている生検法が主体である。最近、一般の胸部外科疾患を対象とする外来では結核性リンパ節炎に遭遇する機会は非常に少なくなった。それでもリンパ節腫脹を来す症例においては結核性炎は常に念頭におかれる必要のある疾患である。逆に急激に頻度の高くなっているリンパ節炎の1つに壊死性リンパ節炎があげられる。今回、壊死性リンパ節炎、トキソプラズマ症等の特殊なリンパ節炎を集計し、その特徴像、結核性リンパ節炎との鑑別等について検討してみた。〔方法〕 昭和48年以降、我々の施設(胸部外科)における入院、外来患者を対象とし、頸部リンパ節に対して生検あるいは摘出手術等を行なった230例について臨床統計学的観察を加えた。特に結核性リンパ節炎・壊死性リンパ節炎についてその鑑別の立場から後者の臨床病理像をまとめた。〔成績〕 鎖骨上窩を主体としてみられり頸部リンパ節病変では、頻度的には肺癌等の悪性腫瘍によるリンパ節転移が最も多く、次いでサルコイドーシス、結核性リンパ節炎、悪性リンパ腫の順であった。結核性リンパ節炎は生検・摘出を含めて20例存在した。また、非特異的リンパ節炎と診断された例が60例近く存在した。特殊なリンパ節炎としては、壊死性リンパ節炎が10例、伝染性単核症が2例、トキソプラズマ症が1例存在した。生検前に結核性リンパ節炎と考えられていた症例で、生検により他疾患と判断されたものが13例程存在した。〔考察・結論〕 結核性リンパ節炎と他疾患(サルコイドーシス・悪性リンパ腫・癌転移等)との鑑別は臨床データを参考とすれば、極めて容易で初歩的なものである。しかし、壊死性リンパ節炎のような特殊リンパ節炎については、その臨床像・病理像について充分認識されていない面が多く、当初より誤った判断を下されやすい可能性が充分にある。

今回の集計では壊死性リンパ節炎のうち3例が生検前に結核性リンパ節炎と判断されていた。壊死性リンパ節炎は若年女性に多発し、リンパ節腫脹の大部分は前頸部、鎖骨上窩、側頸部に集簇しない腫脹として触知せられる。病理像は皮質、傍皮質を中心に組織球様細胞・あるいは細網細胞の増殖がみられ、それら増殖細胞は壊死に陥り、核片が組織球様細胞に貪食された像として観察される。今回はこのような光顕像の特徴をまとめるとともに少数例において電顕的検討も加えてみた。

B 15. 最近経験した粟粒結核17例の検討 °上ノ山利雄・渡辺善正・藤井久彌・森口敏勝・河面 孝・小林武彦・桜井 宏(結核予防会大阪府支部付病)

〔目的〕 結核治療法の進歩により、肺結核は減少し、それに伴い粟粒結核も減少したが、最近剖検例において再び少し増加の傾向にあると言われている、今回我々は生前診断しえた粟粒結核について背景因子および死亡例について検討した。〔対象〕 1977年より1984年までの8年間に当院に入院し、粟粒結核と診断した17例である。〔成績〕 年齢は9ヵ月より85歳まで平均41.8歳で60歳以上の高齢者は3名であった。男7例、女10例である。結核の既往に関しては4例に肺結核、1例に脊椎カリエスを認めた。基礎疾患として、子宮癌術後1例、重症の肝硬変1例、乳癌術後および細網肉腫の合併1例が認められた。胸部X線、全例にびまん性粒状影を認め、PPD皮膚テストは11例に施行され、9例陰性、1例疑陽性、1例陽性であった。結核菌は喀痰で14例に証明され、5例は塗抹陽性、9例は培養陽性であった。その他尿培養陽性1例、膿汁塗抹陽性2例であった。3例は結核菌を証明されていないが、臨床所見より粟粒結核と診断した。肝生検、リンパ節生検をそれぞれ1例に施行したが、いずれにも結核性病変が証明された。薬剤感受性は12例に施行され、10例はすべての薬剤に感受性があり、2例は1剤耐性を認めた。肺外結核は5例あり、髄膜炎、喉頭結核、副睾丸結核、リンパ節結核、腰部冷膿

瘍各1例であった。4例は入院3ヵ月以内に死亡し、改善した残り13例の入院期間は3ヵ月から12ヵ月、平均6ヵ月であった。治療はSM, INH, RFPの3者併用を主とし、8例にEBを加えた。ステロイドを追加したのは5例である。排菌のあった14例のうち、死亡4例を除き、9例は治療1ヵ月で、残り1例は治療4ヵ月で菌陰性化している。胸部X線でも死亡4例を除き、残り13例は著明に改善し、入院後2～4ヵ月で粒状影はほぼ消失あるいは殆んど吸収していた。死亡4例について、第1例は特に基礎疾患のない患者で、経過中血小板減少症、無顆粒球症を併発し、最後には敗血症を起し、第69病日に死亡。第2例は基礎疾患に細網肉腫があり、VEMP療法が施行されていたが、入院1ヵ月後より基礎疾患の悪化が進み第91日に死亡。第3例は85歳の高齢で入院時より PO_2 32.0mmHgと高度の低酸素血症を示し急性呼吸不全で第9病日に死亡。第4例も72歳と高齢で基礎疾患に重症の肝硬変があり、衰弱の激しい患者で第28病日に死亡した。〔考察〕我々の症例は、高齢者が少なく、基礎疾患有群およびステロイド、抗腫瘍剤等が発症要因と考えられる例も少なかったが、これは全症例が生前診断例であることによると思われる。これらの症例においては、重篤な合併症や高齢による衰弱が激しくない限り強力な化学療法で速やかに治癒の転帰をとるのであるから、早期診断、早期治療の重要性が強調される。

B 16. 剖検例を中心とした随伴感染症としての肺結核症の臨床的検討 °望月吉郎・岩田猛邦・種田和清・郡 義明・田口善夫・藤本憲弘・南部静洋 (天理よろづ相談所病呼吸器内科)

〔目的〕 基礎疾患を有する患者においては、ステロイド剤・抗癌剤使用による免疫力低下や宿主状態の悪化によって様々な感染症が発生する。一般細菌・真菌・PC・CMVなどによる感染症とならんで、肺結核症も

重要な末期感染症の1つである。我々はその実態を知るべく剖検例を中心に検討してみた。〔方法〕昭和53年1月～59年12月までの7年間の本院における剖検例1,005例のうち、剖検肺に広汎に結核を認めた11例を臨床的に検討した。この11例は全例、随伴感染症としての肺結核症例である。〔成績および考察〕11例の年度別発生は53年3例、54・55年2例、56・57年1例、58年2例で最近やや減少していた。基礎疾患は、肺癌3例、悪性リンパ腫2例、肝硬変1例、ホジキン病1例等であった。基礎疾患に対する治療は、ステロイド剤+抗癌剤が4例、ステロイド単独2例、放射線治療2例、外科治療2例であった。ステロイド剤、抗癌剤による免疫力低下が発生を招いていると思われるが、外科治療後の発生が2例みられるなど宿主側因子の関与も大きいと思われる。11例中生前肺結核症と診断され治療をうけていた例が5例あった。いずれも十分な化学療法を受けながら死亡している。基礎疾患に対する治療がなにより肝要と思われる。3例は結核菌陰性であるが、検査回数が少ない印象があった。3例には結核菌検査は未施行であった。基礎疾患あるいは末期感染を反映してか、肺だけでなく、肝、脾、骨髄、リンパ節等多臓器に結核病巣がみられた。胸部写真では、両側に分布するものが多く、粟粒結核は2例、胸水貯留2例、有空洞2例であった。発症後1ヵ月以内に死亡した症例もあった。〔結論〕ステロイド剤、抗癌剤による免疫力低下に宿主側因子がからまり、随伴感染症としての肺結核症が発生していると思われる。生前治療を受けながら死亡している例があり、基礎疾患に対する治療、宿主の免疫力増加を計る治療等が肝要と思われる。未検査、あるいは検査の少ない例があり、検査回数が増加が望まれる。また、気管支鏡による肺洗浄も必要なら実施すべきと思われる。

外科療法

第1日〔4月10日(木) 11:40～12:30 B会場〕

座長(国療南福岡病) 広田暢雄

B 17. 気管支結核の外科治療、特に結核性気管支狭窄に対する気管支形成術について °村上真也・渡辺洋宇・小林弘明・木元春生・岩 喬 (金沢大医第1外)

佐藤日出夫 (石川県立中央病呼吸器外科)

〔目的〕 気管支結核に対する外科治療症例を検討し、特に結核性気管支狭窄例に対する気管支形成術の

有用性について考察した。〔対象および成績〕対象は昭和60年末までに、金沢大学第1外科およびその関連病院にて手術を施行した気管支結核8例である。年齢は23～62歳、平均年齢41.3歳で、男性3例、女性5例である。狭窄・閉塞部位は、主気管支3例(右1例、左2例)、葉支～主気管支2例、区域支～葉支3

例である。葉支以下の狭窄・閉塞例には肺葉切除が行なわれ、全例術後良好な経過をとった。狭窄が葉支～主気管支にある症例は、ともに右上幹に主病変がある症例で、右上葉をふくめ主幹、中幹気管支を切除し、気管支形成術を施行、良好な結果を得た。病変が主幹中樞部に及ぶ3症例中、1例は左肺は完全無気肺となっており、気管支形成術の可能性も念頭において手術したが、左主気管支は全長にわたり瘢痕組織に置換されていたため、肺切除を施行せざるをえなかった。左主気管支全長にわたる結核性狭窄を伴った左上葉肺結核に対しては、左主気管支と上葉切除を行ない、気管一左下葉気管支側端吻合を施行した。この症例では大動脈弓を脱転して気管分岐部を露出し、吻合を行なった。術後は喀痰咯出困難に、吻合部浮腫や大動脈により吻合部圧迫が加わり、術側残存肺の無気肺が認められた。気管支ファイバースコープによる頻回の分泌物吸引により、術後1週間より術側残存肺に含気が認められるようになった。右上幹を閉塞し、気管分岐部におよぶ結節様腫瘤により、右主幹が狭窄している症例には、広範に主幹、中幹気管支を切除し、気管支形成術を施行した。組織学的には主気管支は非特異的の瘢痕による肥厚で狭窄していた。この症例も、術後は気管支ファイバースコープによる頻回の分泌物吸引を必要とした。

〔考察および結論〕 肺結核は今日、罹患率の低下や化学療法的发展により、外科療法の対象となる症例は著しく減少しており、薬剤難治性の肺結核、結核性膿胸、そして結核性気管支狭窄等が手術の対象となっている。一方、呼吸器外科の進歩により、気管・気管支形成術は定型術式の1つとなっている。気管支結核は若い女性に多いとされ、気管支中樞部に好発するため、将来高度の狭窄を来す可能性がある症例には、末梢肺機能が廃絶する以前に、機能温存を目的とした気管支形成術の適応を考慮すべきである。

B 18. 外科治療を行なった気管支結核の検討 °和田洋己・吉谷 誠・平田敏樹・山崎二郎・三宅正幸・池 修・五十部 潤・中村達雄・住友伸一・千原幸司・青木 稔・光岡明夫・渡部 智・田村康一・伊藤元彦・人見滋樹(京都大胸部研胸部外科)

〔目的〕 化学療法の進歩した現在、肺結核の治療上問題となるものに気管支に強い瘢痕を残す気管支結核がある。日常的に気管支ファイバースコープが用いられることにより発見される気管支結核症例は増加してきている。瘢痕の程度により狭窄、閉塞が生じるがいずれにせよ程度が進めば外科手術的にしか治療の方法はない。そこで我々はどのような症例に対し、外科治療(特に気管支形成術)が可能かという点を中心に、当科においてこの10年余の間に経験した症例9例につ

いて検討を加えた。〔対象と手術術式および成績〕 症例はすべて女子、手術時の年齢は20～65歳(36.8±14.5歳)であった。確定診断時にTB菌の排菌を認めたもの7例、陰性1例、不明1例であった。確定診断がつくまでに要した期間は数週から1年10ヵ月とかなりの幅があった。術前に診断のついた7例ではRFP, INH, EB, SMを組み合わせた化学療法を5～36ヵ月続けた後に手術をうけている。病変の部位は左主幹7例、右主幹+気管1例、右主幹1例であった。術式左全摘3例、気管輪状切除+右全摘1例、左主幹切除形成が2例、右主幹切除形成が1例、左上切+形成が1例、左下切1例であった。気管支形成をうけた4例のうち2例は狭窄のみで無気肺は来していなかった。残り2例は無気肺を来した後に手術をうけている。無気肺の継続した期間はいずれも2ヵ月であった。術後吻合部狭窄を来したのは1例であった。この症例では化学療法の期間が5ヵ月であった。〔考案〕 外科的対象となった気管支結核は全例とも女子で左主幹に病巣があるものが多かった。このことは女性のこの部に結核症が生じると気管支軟骨の吸収縮小が起り、それにより狭窄、閉塞が生じやすいことと関連しているように考えられる。無気肺を来さない症例や無気肺の期間が2ヵ月以上の症例においては機能回復の可能な気管支形成術ができるが、それ以上の長期間になると肺切除が必要となってくる。吻合部の再狭窄は1例においてみられたが化学療法の期間が5ヵ月と比較的短期間であったことから考えて9～12ヵ月の化学療法期間が望ましいものと考えられる。〔結論〕 外科的対象となった気管支結核9例について検討を加えた。全例女子、左主幹の病変が7例においてみられていた。再狭窄例の化療から考えて9～12ヵ月以上の術前化療が必要と考えられた。

B 19. 過去10年間に外科治療の目的で入院した膿胸および胸膜周囲膿瘍の検討 °奈良田光男・大畑正昭・飯田 守・大森一光・伊良子光正・北村一雄・名取 宏・瀬在幸安(日本大医第2外)

〔目的〕 昭和50年4月より昭和60年3月までの10年間に日本大学医学部第二外科結核病棟に外科治療の目的で入院した膿胸および胸膜周囲膿瘍(胸囲膿瘍)について臨床的検討をした。〔方法〕 入院患者57人について性別、年齢、在院日数、病態、治療方法、予後について膿胸、胸囲膿瘍おのおのにつき検討した。〔成績〕 57例のうち11例が胸囲膿瘍(臨床所見、手術所見で診断)で男性4人、女性7人計11例。膿胸は男性33人、女性13人、計46例。年齢は胸囲膿瘍25～78歳平均45歳。膿胸は22～84歳平均55歳であった。在院日数は胸囲膿瘍20～117日平均61日。膿胸16～776

日平均174日であった。病態は成因についてみると、胸囲膿瘍11例中10例が結核性胸膜炎、1例は人工気胸術。膿胸では肺結核18例、結核性胸膜炎12例、人工気胸5例、胸成3例、肺切2例、充填術2例、脊椎カリエス1例、その他3例であった。膿胸の形態では全膿胸32例、部分膿胸14例。有瘻性膿胸22例のうち内瘻性11例、外瘻性10例、内外瘻性1例。内瘻性のうち全膿胸3例、部分膿胸8例。外瘻性では全膿胸1例、部分膿胸9例。内外瘻性は全膿胸であった。細菌についてみると、結核菌が胸水から検出された症例は胸囲膿瘍7例、膿胸17例。化膿菌は膿胸は13例のうち3例に緑膿菌を合併しており、そのすべてが有瘻性全膿胸であった。治療方法では胸囲膿瘍は1～2肋骨部分切除と膿瘍腔搔爬がすべてであった。膿胸はドレナージ9例、うち3例はドレナージのみ。胸成19例、肺剥皮術5例、肺剥皮+胸成3例、胸成+筋肉弁充填術3例、充填物除去+胸成1例、充填物除去+肺切+胸成1例、化学療法のみ5例。予後については、胸囲膿瘍は11例中2例再手術をしたが全例治癒。膿胸は治癒19例、安定軽快14例、不安定軽快3例、未軽快治療中2例、早期死亡1例(粟粒結核)、晩期死亡1例(慢性肺性心)、心筋梗塞死1例、癌死亡2例、事故死1例であった。〔考察および結果〕性別においては胸囲膿瘍、膿胸含めて男女比は男性64.9%、女性35.1%で昭和57年末の厚生省報告の結核罹患率にほぼ一致している。在院日数は胸囲膿瘍に比し膿胸は当然長期間を要し、特に有瘻性全膿胸で化膿菌の混合感染例は治療に困難を要している。治療方法では胸成が主体であり、形態的にpleuropneumectomyの適応例も2、3あったが、年齢、肺機能、社会的条件などから数回の胸成、筋肉弁充填術にて処置している。ただし、予後について癌死など除けば治癒、安定軽快が82.5%の治療成績であることから無理な外科治療は回避すべきである。

B 20. 陳旧性膿胸の気管支瘻発生に伴う悪化例に対する外科療法の検討 °萩原 昇・宇野 顕・塩ノ崎 文博・池田道昭 (いわき市立総合磐城共立病呼吸器外科)

〔目的〕 陳旧性膿胸は長い期間無症状に経過しても、気管支瘻の発生により感染を伴って悪化することがある。抗生剤が無効で、高熱が持続し重篤な状態に陥ることがあり、このような症例についての外科療法を、2、3の知見を加えて報告する。〔方法〕 排膿により症状を安定させた後に、Grow氏法により、肋骨切除、肋間筋による瘻孔部閉鎖を行なった。Grow氏手術は一期的に行ない、二次手術は行なわなかった。開胸時の肺瘻、気管支瘻の処置については、瘻孔部の

縫合は行わず、フィブリンを使用した生体糊により接着せしめた。〔成績〕 57歳および59歳の男子についてこの方法による手術を行なった。いずれも20年以上無症状に経過した陳旧性膿胸患者で、気管支瘻の発生とともに感染が加わり高熱が持続悪化した症例である。前者は開窓術により、後者はドレナージにより排膿、下熱せしめてから手術を行なった。肋骨は膿胸腔の大きさに準じ、7～8本を一期的に切除し、腔内を浄化した後に肋間筋で瘻孔部を覆い、フィブリン糊により接着せしめた。接着部は15～20 cm H₂Oの気管内加圧によっても空気の漏出がなく、また、接着した肋間筋に250 gの牽引を加えても安定していた。術後経過はいずれも順調であった。〔考案並びに結論〕 7～8本の肋骨を切除しても術後換気機能は安定し、frail chestの発生もなく経過し、一期手術のみでも充分膿胸腔の広さに適合した肋骨切除は可能に思われる。瘻孔部の閉鎖については、フィブリン糊による接着は、縫合針により新たに空気漏出をみることもなく、接着部の強度は充分で、有効な方法と考えられる。

B 21. 膿胸の手術術式としての肋骨骨膜下肋間筋胸壁剝離縫縮術の自験例 °片山 透・村上国男・小松 彦太郎・相馬信行・川村光夫 (国療東京病)

〔目的〕 膿胸の手術術式として、膿胸腔の搔爬・剥皮を行ない、胸壁側を肋間筋とともに肋骨から剝離して臓側膿胸膜に縫着、膿胸腔を縫縮するair plombage法(いわゆる近中法)が提唱されている。最近の結核性膿胸は20～30年前の人工気胸や胸膜炎に遠因を有するものが多く、既に年齢が50歳以上で、肺機能低下は極力避けるべきなので、この術式を採用してみた。

〔方法〕 昭和58～60年の膿胸手術患者59名のうち6例(男性5名、女性1名)にair plombage法を施行し、その転帰、術前・術後の肺機能を検討した。年齢は53～65歳(平均58.3歳)、いずれも結核性全膿胸で、既往には人工気胸4例(症例1, 4, 5, 6)、胸膜炎2例(症例2, 3)がみられた。胸郭成形術を反対側に行なってあったもの1例(症例4)、同側に行なってあったもの1例(症例6)で、症例2を除く5例が有瘻性である。喀痰中結核菌は全例陰性化していたが、症例5は膿胸内容から結核菌を証明した。〔成績〕 症例6は術後まだ日が浅く、結論を出すに至っていないが、他の5例は既に退院、社会復帰している。症例1は術側に健常肺部分も多く、術前と術後では%VC 79.7→72.0%、1秒率70.9→65.8%、指数56.6→47.4%となった。症例2は反対側に胸膜炎後の癒着があるため患側の胸膜肺全切除を思いとどまったもので、%VC 44.3%→47.5%、1秒率64.8→47.0%、指数28.7→22.3%となった。症例3は症例1と同様

に健常肺部分が多く、%VC 61.8→65.9%，1秒率 68.6→71.6%，指数 42.4→47.2%と、いささかも肺機能を損じなかった。症例 4 は肋骨周囲膿瘍として発症し、まず膿瘍の搔爬を行なったが治癒せず、第 2 回目に膿瘍から上部に対して本手術を施行した。3 回目に下部胸郭成形術を併用した例で、胸郭成形術を伴っているため%VC は 58.1→53.6→50.8%，1秒率は 72.0→74.0→72.6%，指数は 41.8→39.7→36.9%と転じた。症例 5 は肺機能が低いため手術不能といわれて転院してきた例で、まず造窓術を行なって膿胸

腔洗浄を重ねた後に閉窓とともに本術式を行なったが、%VC 34.1→38.1%，1秒率 73.2→66.1%，指数 25.0→25.2%となり無事退院した。〔考察ならびに結論〕本手術式は、10 年以上の遠隔成績を得るには至っていない点にまだ問題を残しているものの、自験例をみると、%VC の増加したもの 3 例、1秒率の改善されたもの 2 例、指数の改善されたもの 2 例で、肺機能の悪化した例はなく、退院、社会復帰に至っており、追試に値する術式と考える。術側の胸痛が残る点は、従来の方法と大差はない。

化 学 療 法 II

第 1 日〔4 月 10 日(木) 9:00~9:30 C 会場〕

座長(日本 BCG 研) 工 藤 祐 是

C 1. 尿中遊離 INH および acetyl INH の新定量法による INH 3 代謝型の確認 中川英雄(国療東京病内科)

〔目的〕ヒト INH 代謝に遅速区分の代謝型の存在は既に定説であり、特に砂原らは東洋民族でのこの観察で 3 代謝型説を唱えて論議を呼んだ。INH 代謝型の検索では INH の投与量と投与方法、検体とその採取法、それに INH の定量法等様々な決定因子が関与し、観察者の多くはまたその手法を異にするのが常である。INH 代謝の遅速はその個体のアセチル化能に支配されるとの見方が有力だが、acetyl INH (Ac-INH) を定量し決定する報告は少ない。本研究では代謝物の宝庫とも言ふべき尿を検体とし、その尿中に排泄された遊離 INH と Ac-INH とをそれぞれ定量し、INH のアセチル化を検索の主体とする INH 代謝型の見直しを試みた。〔方法〕尿中遊離 INH および Ac-INH は新たに考察した定量法で測定した。INH 投与方法では経口、筋注の他に坐薬による方法も合わせて検討した。投与後毎時、12 時間に及ぶ時間尿を採り、INH アセチル化の経時的動態を調べる一方、INH 服用中の 48 患者で INH 投与後の 24 時間尿につき、INH と Ac-INH を定量し、INH アセチル化率、INH 回収率等を算出した。また、ヒト唾液 oxidase は INH を酸性胃液中で酸化する事実に鑑み、この酵素活性を阻害する物質の同時投与、また胃液分泌促進剤の投与等による INH 代謝への影響性をも調べた。〔成績〕①尿中の遊離 INH および Ac-INH の新定量法は、ともに極めて鋭敏な呈色反応による比色法で、検体の希釈倍率を考え慎重な操作が望まれる。②反応に関わる尿中諸成分は酸化の前処理に続く選択

抽出法によって殆んど除去しえた。③INH の腸管吸収は極めて迅速で、筋注投与との間に差を認めなかった。④INH のアセチル化は経時的に確実に高まり、投与後 6 時間ほどでいずれの場合でもほぼ同程度の極限に到達する。⑤RFP を INH と一緒に内服すると、RFP 代謝にやや憂慮すべき影響を観測するも、INH 代謝への変調は殆んど認めなかった。⑥ヒト唾液 oxidase 活性を著しく阻害するオレンジ果汁で INH を内服すると INH のアセチル化が著しく促進し、INH 代謝に明らかな変化を与える。茶タンニンもまた唾液 oxidase で酸化され、その酸化体は更に二次的の反応を起こす可能性が観測されるので、茶液で INH を内服することも好ましいとは言えず、INH 内服法にある条件づけが期待される。⑦300 mg の INH を一律に、且つ一度に内服した条件で INH 代謝の個人差を調べたところ、先ず Ac-INH 排泄量の基準度数分布で 3 峰性区分が見出され、また INH 回収率に対する遊離 INH および Ac-INH 排泄量との各相関図に、示唆にとむ相関分布の 3 群形成が呈示され、INH 代謝の個人差に 3 代謝型の存在が確認された。〔結論〕INH 300 mg 内服後、24 時間尿中に排泄される遊離 INH および Ac-INH の両定量値から、ヒト INH 代謝の個人差に INH アセチル化の差による 3 代謝型の存在が確認された。しかし、この代謝型決定には、ヒト唾液 oxidase による INH の消化管内酸化の関与も無視しえないことが指摘された。

C 2. *Mycobacterium tuberculosis* の薬剤感受性—
マイクロブイヨン希釈法— 重野芳輝・道津安正・山下京子・河野 茂・鈴山洋司・広田正毅・斎藤 厚・

原 耕平 (長崎大医第2内) 草野展周・成田崇裕・菅原和行・山口恵三 (長崎大医附属病検査)

〔目的〕 現在行なわれている小川培地による結核菌の間接的薬剤耐性試験は、菌分離後1~2カ月を必要とする上に、精度の面においても未だいくつかの問題点が残されている。私達は、薬剤感受性試験の迅速化、簡易化および精度の向上を目的として、マイクロブイオン希釈法に検討を加え、その有用性については既に第59回本学会総会において報告した。今回は、教室保存の結核菌と最近の入院患者から分離された結核菌を対象として、本法を用いて行なった薬剤感受性の結果について報告する。〔材料と方法〕 供試菌株は教室に保存してあった結核菌82株(標準菌株2株を含む)と昭和59年および60年の2年間に長崎大学医学部附属病院第二内科の入院患者から新しく分離された結核菌32株の計114株を対象とした。薬剤としては、SM, INH, RFP, EB, PAS, KM, OFLXの7剤を用い、これらを純水にて倍数希釈し、200 $\mu\text{g/ml}$ から0.1 $\mu\text{g/ml}$ までの12濃度を作製し、その50 μL ずつをマイクロプレートの各ウェルに分注した。接種菌は、供試菌株を1%小川培地で3週間前培養し、このコロニーを2倍濃度に調整されたMiddlebrook 7H9 brothを用いて、McFarland 2 (約 10^7CFU/ml)となるように調整し、その50 μL を薬剤を含んだ各ウェルに接種した。成績の判定は、各プレートを37 $^{\circ}\text{C}$ で1~2週間培養後肉眼的に行なった。〔成績〕 今回用いた7薬剤の抗菌活性を比較してみると、MIC₅₀ではRFPが0.39 $\mu\text{g/ml}$ と最も優れており、次いでよかったのはOFLX, INH, SMの1.56 $\mu\text{g/ml}$ で、EB, PAS, KMのそれはそれぞれ3.13, 6.25, 12.5 $\mu\text{g/ml}$ とやや高い値を示した。一方、MIC₈₀のところを見てみると、OFLXが3.13 $\mu\text{g/ml}$ と最も低い値を示し、次いで優れていたのはEBとINHであり、その値は6.25 $\mu\text{g/ml}$ であった。RFPのMIC₈₀は12.5 $\mu\text{g/ml}$ であり、約20%の頻度で耐性株が存在していた。KMとPASに対しては被験菌株の30~40%が100 $\mu\text{g/ml}$ 以上の高度耐性を示した。〔まとめ〕 結核菌の薬剤感受性試験にマイクロブイオン希釈法を採用することによって、判定までの時間が2~3週間と短縮され、且つ各薬剤のMIC値を知ることが可能となった。しかし、PASにおいては菌の発育が阻止されるところが不明瞭なため、判定がやや困難であることや、PZAでは培地pHの影響を考慮しなければいけないこと、および汚染菌の混入などについては、今後更に検討の余地が残された。

C 3. 抗酸菌の検査, 感受性試験, 同定の現況(827

施設のアンケート調査成績報告) °河合 道・藤木 明子・望月テル (結核予防会結研)

〔目的〕 結核患者の新登録について、特にそのうちの感染性肺結核やその化学療法の実施状況等について、その基礎の情報を提供している抗酸菌検出、感受性試験や同等の臨床検査は実際にどのように行なわれているかについて知ろうとした。一般の臨床検査の中での、抗酸菌検査の比重は徐々に減少の方向にあり、専門病院でも世代交替等に伴って、他機関に外注をする施設も出てきているようだが、受注側が充分に対応しきれない面もあるようである。従来、この種の調査は国立療養所を主として行なわれたが、今回はその対象をひろげて実施した。〔方法〕 昭和60年6月下旬、国立療養所、国、県、市、町立病院、国保、共済その他の公的病院、国公立大学病院等で、厚生省医務局編病院要覧(1983年最新版)掲載事項のうち、総ベッド数に対する結核ベッド数が20%を超える施設831、保健所244、検査センター351、結核予防会支部36、衛50等 合計1,527施設の臨床検査室に対し、コンピューターによる集計を行なった。〔成績〕 不明17通を除く1,510通中回収されたもの997通(66.0%)、うち現在抗酸菌検査を外注等で全く行っていない施設が153あり、827施設について集計を行なった。塗抹染色は殆んどが実施し、染色液も自家製を87%が使っているが、分離培地の自家製は6.4%にすぎず、90%以上が培地メーカー製品を購入している。このことから各社製品に対し、患者喀痰の同一量を接種して比較実験を行なったが、劣勢発育の場合、製品により差が見られた。感受性試験を自家製培地で実施しているところは2.4%しかなかった。方法は普通法実施253施設に対し、マイクロタイター法を128施設が採用している。また、検査にあたりクリーンベンチをもつところは1割に達せず問題点と思われた。抗酸菌検査従事者中での過去10年間における結核発病者は、64例が報告された。ほぼ1/3は国療からで50~60歳代が多い。全体では20歳代が1/3を占め、中小規模病院が多いようであった。その他、検査実施内容等に関し興味ある多くの知見を得た。〔考案並びに結論〕 結核患者数が次第に減少してゆく中で、総合病院の中での結核病床のあり方が問題となっているが、臨床検査の面でも全く同様のことが起こりつつある。対応は様々で比重のおき方も多様化していることがうかがえるが、総括としては、バイオハザードを含む施設の完備や健康管理および交替した世代に対するより一層のトレーニングに力を注ぐべきと考察する。

化 学 療 法 III

第1日〔4月10日(木) 9:30~10:10 C会場〕

座長(国療東京病) 長澤 誠 司

C4. ネパール西部地域における4剤経口投与による短期化学療法について 梅村典裕(結核予防会結研)

〔目的〕 近年、先進国と発展途上国の疫学指標の差は増大している。これは結核対策の遅れ、主として化学療法の成果が悪いことによる。この原因は種々あるが、初期強化期間中の連日または間欠療法中の通院と副作用の強いTb₁とINH合剤の長期の服薬が確実に行なわれぬことによる。一方、PHCと結核対策の統合が進められているが末端の一部に混乱もある。現状の対人保健サービス網による、少ない来所回数と容易に服用しうる用量の、自己服薬による短期化療を試み、可能性と現実性を検討した。〔方式〕初期には戸別巡回方式により発見されたうち未治療患者に限定したが、多数ある既治療患者を無視することは現実的でないので、後半では有症状で医療機関に受診した塗抹陽性患者を対象とした。処方体重50kg以下は一率にINH 300mg・RFP 300mg・PZA 1.0gおよびEB 500mgまたはTH 500mgとし、1日1回全量朝食前服用とした。最初に服薬ならびに日常生活について、詳細に实际的にデモンストレーションを行なって指導し、最初1ヵ月は毎週、2ヵ月目は隔週、3ヵ月目以降は月1回来所とし、それぞれの期間中の状況を聞き、更に詳細な具体的指導を行なった。喀痰検査は治療1ヵ月後、2ヵ月後、3ヵ月後と治療終了時に直接塗抹法で行なった。一部は培養、感受性検査を行なった。〔成績〕治療を開始した患者は410例(男283,女127,未治療患者265,既往歴のあるもの145)であった。20歳代と30歳代のものではほぼ半数を占め、性比は2.0, 2.5で男性に多かった。このうち94例は6ヵ月の治療期間に達せず、3例は転出、1例は非結核、1例は不規則治療のため集計から除外した。6ヵ月の治療期間に達した311例中未治療患者181例,うち10例(主として第1,第2月,8例)が死亡で、5例が治療中断,1例が転出し165例(91.2%)が完了した。既治療130例では1例死亡し、3例が中断し、126例(96.9%)が治療完了した。菌の陰性率は治療2ヵ月後で未治療患者では塗抹85.7%,培養85.7%,終了時には100%と95.9%であった。既治療患者ではそれぞれ81.4%, 71.8%, 91.8%, 95.8%であった。脱落患者のうち、既治療患者2例は副作用のため来所しなくなったもの

である。多くの患者は関節痛を訴えたがよく耐えた。また、臨床的には関節炎や黄疸例はなかった。女子中学生が4ヵ月目に視力障害を訴えたが、EBをTHに変更して化療を継続した。また、治療中に糖尿病を発見された例も外来治療で血糖もコントロールされ、いずれも菌は陰転し終了後も再排菌はない。〔考察・結論〕4剤経口投与による短期化療は、治療開始時の具体的指導により、医療施設や医療従事者の充分でないネパールの山間部でも、現状で十分な成果が得られた。今後患者の指導を強化して、地域の拡大をすれば、結核対策の進展が期待される。

C5. INH・RFP・EB 9ヵ月治療の初期にPZAを加えた短期化学療法(第1報) 鈴木洋司(長崎原爆病)道津安正・古賀宏延・重野秀明・河野 茂・重野芳輝・山口恵三・広田正毅・斎藤 厚・原 耕平(長崎大医第2内)林田正文・林 敏明・堤 恒雄(長崎市立成人病センター)籠手田恒敏・泉川欣一(佐世保市立総合病)植田保子・河野浩太(国療長崎病)鶴川陽一(高知県立西南病)小江俊行(国療東佐賀病)木谷崇和(国立嬉野病)渡辺講一(北松中央病)岩崎博圓(松浦市民病)奥野一裕(大村市立病)増山泰治(伊万里市民病)石崎 驍(五島中央病)

〔目的〕肺結核の短期化学療法については、既に多くの施設においてその有用性が認められている。私達は昭和51年以降、INH・RFP・EBの3剤併用による9ヵ月治療(9HRE)を行ない、昭和55年からは9HRE方式の初期3ヵ月間にSMを加えた方式を行ってきた。それらの成績によると、治療4ヵ月目にはほぼ100%の培養陰性化率が得られており、治療終了後36ヵ月までの再排菌はともに1例(2%)のみであった。これらの成績を検討し、昭和60年以降、更に早期の菌陰性化と治療の短期化を目的として9HRE方式の初期2ヵ月間のみPZAを加えた初期強化短期化療を行なった。今回、9ヵ月の治療終了時の成績について報告する。〔対象・方法〕対象症例は長崎大学医学部第2内科および関連11施設に入院した初回治療の肺結核患者である。投与方式はINH 0.4g, RFP 0.45g, EB 1.0gを毎日9ヵ月間服用し、PZAは1日1.2gを初期の2ヵ月間のみ服用するものとした。PZAによる

高尿酸血症を呈する症例には尿酸の再呼吸阻害剤を投与した。〔成績〕菌の培養陰性化率は、治療1ヵ月後61%、2ヵ月後87%、3ヵ月後96%で、4ヵ月目には全例が陰性化した。PZAによると思われる副作用は、関節痛が1例に発現し、PZAを中止した。臨床検査値異常では、肝機能異常が9%に、高尿酸血症が43%に認められたが、いずれも一過性で薬剤の投与継続は可能であった。〔考察〕短期治療の初期にPZAを加えた方式については、多くの報告において、PZAを含まない処方と比べ、菌陰性化率、治療終了後の再排菌率ともに優れたものであり、治療期間を6ヵ月へ短縮することが可能であることを示唆する成績も得られている。しかし、短期治療の処方の評価は、菌陰性化率や終了後の再排菌率だけでなく、副作用やそれによる脱落率を考慮に入れた有用性で判定することが極めて重要であると思われる。今後、PZAの有効性および安全性について検討を加えたい。

C6. PZAを加えた初期強化短期療法(国療化研第26次A研究報告)°石橋凡雄・篠田厚(国療大牟田病院長澤誠司(国療東京病))

昭和58年度に始まった国療化研26次A研究は、治療成績の向上と短期治療の推進を目的として、初期2ヵ月間PZAを加えた4剤併用療法が取り上げられた。本研究では初回患者の減少のため比較試験ではなく、EB(またはSM)・INH・RFP・PZA併用2ヵ月、その後はEB・INH・RFPの継続で、培養陰性化後6ヵ月した時点で治療を終了する個別化方式であった。薬剤量は、INH 0.3g分2、RFP 0.45g分1、SM 0.75g~1.0g、EB 0.75g(体重45kg以下)、0.75g~1.0g(体重45kg以上)各分2、PZA 1.0g(体重45kg以下)、1.5g(体重45kg以上)各分2である。観察期間は、治療終了後12ヵ月であり、本研究に組み込まれた全症例の観察期間が12ヵ月以上経過したので、まとめて報告する。対象患者は、初回入院で塗抹G3号以上か、はっきりした空洞のある症例で、糖尿病、塵肺など重大な合併症のないものとした。その結果、登録患者は228例であったが、脱落除外例80例(培養陰性16例、初回耐性5例、非定型抗酸菌症10例、早期死5例、糖尿病8例、副作用高度36例)のため、臨床評価例は148例であった。臨床評価例148例中、短期治療終了者は101例(68.2%)であり、治療延長例は47例(31.8%)であった。臨床評価例148例全体の治療効果を、塗抹陰性化率でみると、2ヵ月63.7%、6ヵ月97.6%、7ヵ月100%であり、培養陰性化率では2ヵ月79.7%、6ヵ月100%であった。本研究の臨床評価例148例のregimenを詳細にみると、I群2EHRZ/EHR 67例、II群2SHRZ/EHR 63例

と、投薬規定からはずれるIII群2SHRZ/SHR 18例の3群に分けられる。この3群の培養陰性化率は、2ヵ月で、I群76.1%、II群90.5%、III群55.6%であったが、6ヵ月では3群全て100%の陰性化率を示した。この3群の背景因子をみると、入院時初回の大量排菌例がIII群に多く、次いでI群、II群が最も少なく、2ヵ月培養陰性化率と逆の関係になっている。副作用検討例は217例で行なった。副作用、検査値異常の原因がPZAによるか、またPZAが極めて疑わしい症例は53例であり、その内訳は、肝障害24例、関節痛9例、皮診9例、発熱5例、胃腸障害4例、BUN上昇1例、好酸球増多1例であった。また、PZAを原因とする投薬中止例は25例であった。個別化方式短期治療完結例101例中、治療終了後、経過を追えた症例は83例(82.2%)であり、その観察期間は3ヵ月から最長21ヵ月であり、大部分は7ヵ月以上観察されていた。この83例中、1例に治療終了後5ヵ月で10コロニーの微量排菌が認められた。一方、治療延長例47例中、1例に治療10ヵ月で再排菌とX線の悪化が認められ、他の1例に新病巣の出現が治療11ヵ月で認められていた。

C7. Enviomycin (Tuberactinomycin)による肺結核症の初回治療成績について 萩原洲吉(郡馬県立前橋病)

〔目的〕Enviomycinを使用した化学療法の、再治療例や重症肺結核症についての治療成績は多数みられるが、初回治療例についての報告は少ない。今回SM・KM・VM・CPMに比較して聴力障害や腎毒性が少ないと言われるEVMを初回治療例に用い、その臨床効果ならびに副作用について検討を加えた。〔方法〕EVMに併用する薬剤はRFP・INHを用いた三者併用を原則とし、これらの薬剤に耐性や副作用の生じたときには他の薬剤に変更し、最低6ヵ月から12ヵ月の治療を行なった。症例は全て初回治療例で、昭和58年4月から59年6月までに入院した症例で、EVMは最初の3ヵ月間は毎日1g、以後は週2日筋注を行なった。胸部X線検査は3ヵ月ごとに平面撮影と断層撮影を実施し、副作用についてはオーディオメーターによる聴力検査、肝機能検査、検尿、PSPテスト、BUN、血清電解質などを毎月実施した。〔症例〕男30例、女6例の計36例で、年齢構成は50歳以上が25例(69.4%)、60歳以上が約半数を占め、初回治療例であっても高齢化が目立った。学研分類の基本病変はAが7例、Bが18例、Cが10例、結核腫1例で化学療法の効果が期待できる症例が多かった。治療開始前の排菌陽性は27例(75.0%)であった。EVM使用前にオーディオメーターで2000Hzで-30db以上の聴力損失のみられた

症例が7例あったが、これらは職業性難聴や既往に耳疾患のあるもの、老人性難聴であった。なお合併症が7例（糖尿病5例、心疾患2例）にみられた。〔成績〕 EVMの投与期間は12ヵ月が7例、9ヵ月以上9例、6ヵ月以上20例で、菌陰性化率は塗抹が2ヵ月で84.6%、4ヵ月で100%、培養では3ヵ月で77.0%、5ヵ月で100%に達し、胸部X線経過判定は基本病変で、6ヵ月で2bが11(31.4%)、2a19(54.3%)、1が4(11.4%)であり、9ヵ月では2a以上の改善が87.5%に達した。副作用については聴力検査で2000Hzで有意の低下がみられたのは2例であったが、その程度は15db以下でEVMを中止することなく、また2000HZで治療開始前に-35db以上の損失のみられ

た7例ではその後に聴力低下が増強することなく36症例の全てが計画された期間のEVMの継続投与が可能であった。BUNについては治療期間中の変動は概ね正常値範囲内でありPSPテストでもEVM投与後に悪化する症例はなかった。その他肝機能、血清電解質にも著変を認めなかった。〔結語〕今回治療を行なった肺結核症例は初回治療例であったが高齢化が目立ち、特に聴力障害や腎毒性について化療の際に十分な留意が必要と思われた。EVMはそれらの副作用の少ないことから一次薬として化療を行なったが、PFP, INHとの三者併用では他の組み合わせの化学療法に比較して遜色のないものであり、初回治療例においてもEVMを使用する意義が存在すると思われた。

化学療法 IV

第1日〔4月10日(木) 10:10~10:50 C会場〕

座長（結核予防会結研附属病院） 木野知慧光

C8. 肺結核再治療例の治療方式に関する研究 青柳昭雄, 青木正和, 河合健 他(療研)

〔目的〕肺結核の初回治療方式に関しては、RFP, INHを主軸とする標準方式が確立しているが、再治療例の治療方式については併用方式、治療期間のいずれについても、初回治療のように一般に広く受け入れられる結論は得られていない。また、治療終了後の再発の状況も明らかにされていない。このため治療方式の決定に迷ったり、徒らに長期治療となる場合も少なくないので、再治療例の有効な治療方式、適切な治療期間を明らかにすることをめざす。〔方法〕対象は、過去において6ヵ月以上の治療歴がある再治療例で、結核の治療を主目的として入院した症例とし、再治療開始時に菌陰性の例も含めた。治療方式は、排菌状況、耐性の状況により、次のA, Bいずれかの治療方式を行なうものとした。(A群) R, H, S, Eのいずれにも感性的例、あるいは菌陰性例(前回治療時に耐性が確認されているものは、今回の排菌が陰性でもB群とする)。R・H・SまたはR・H・E 6ヵ月→R・H・全治療期間は菌陰性化後12ヵ月とした。SMの使用法は主治医にまかせた。(B群) R, H, S, Eのいずれかに耐性のある例、または耐性であることがわかっている例。①R, Hのいずれかまたは両者に耐性がある場合は、治療方式および治療期間は主治医にまかせた。②R, Hの両者に感性的例は、R・H・Eま

たはR・H・Sとするか、あるいはSMをKM(またはEVM)に変えるなど適切に化療剤を選び、治療期間はできるだけA群に準じて行なうこととした。〔結果〕対象症例は208例で、そのうち結核菌培養陽性例は148例、陰性は59例である。菌が全ての薬剤に感受性なのは81例(54.7%)、1剤耐性35例(23.7%)、3剤耐性6例(4.1%)、4剤以上耐性11例(7.4%)であった。A群の菌培養陰性化率は、感性群と耐性群に分けると、表の通りで、感性群では7ヵ月でプラトーに達し、なお5%前後の陽性例が持続したが、耐性群よりは優れた成績であったものの、初回治療に比し、感性でも治療成績は劣った。B群の菌陰性化率は、A群に比し感性群でも劣った。菌陰性化例の胸部X線所見の推移は、A群がB群に優る傾向がうかがわれた。〔考案〕肺結核再治療の術式でも、R・H・S・Eのうち前2者を含む3者が優れているが、感性的例でも菌陽性の持続する症例があり、治療法と期間の個々の症例についての検討が必要と考えられる。

表 A群の治療期間(月)と菌培養陰性化率(%)

治療期間		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
A群	感性	55	75	85	85	86	89	97	95	96	100	97	90
	耐性	54	54	59	74	85	87	85	87	86	79	90	92
	合計	55	68	76	81	86	88	92	92	92	93	95	90

C 9. 肺結核再治療例の検討 櫻井 宏・渡辺善正・森口敏勝・藤井久彌・河面 孝・小林武彦・上ノ山利雄 (結核予防会大阪府支部大阪病)

〔目的〕 肺結核再治療の有効な治療方式を知るため、当院における再治療の現状を検討した。〔対象・方法〕 昭和52年より59年までに入院した肺結核1,739名中、再治療(入院前に1ヵ月以上治療を受けたもの)、結核菌培養陽性の353例について、背景因子、治療成績、遠隔成績を検討した。〔成績〕 全肺結核入院例に対する再治療、菌陽性例の比率は年々低下している。入院時の背景因子は、男272、女81、平均年齢52歳、発病よりの期間は10年以上が50%を占め、入院直前6ヵ月以内の治療例(初回治療の延長)12.7%、6ヵ月以上長期にわたり治療中のもの34.6%、治療が中断されていたもの(再発)52.7%であり、治療中断例の70%以上がRFP未使用であった。入院時の耐性検査では、49.8%が主要薬剤の1剤以上に、12.8%が3剤以上に耐性を示し、INH、RFPのいずれかに耐性のもは40%にみられた。合併症では糖尿病、肝疾患が注目された。入院後の経過は、70%が菌陰性化して退院、17%は菌陰性のまま退院、13%が死亡退院である。3ヵ月以上入院した303例のうち、164例に感受性のINH、RFPを主軸とする併用が4~6ヵ月間行なわれ、重症例、大量排菌例ではやや菌陰性化の時期が遅れるが、6ヵ月以内に162例(98.9%)が菌陰性化している。それ以外の治療が行なわれた139例では、耐性のため有効な薬剤の使用が制限されたものが多く、入院後6ヵ月の菌陰性化は58%にみられた。入院中および一部退院後の経過を追跡した成績では、入院6ヵ月までに菌陰性化した症例のうち、INH、RFPを含む併用162例では再陽転が4例にみられ、その他の治療の81例では、その後の2年間に18例の再陽転が認められた。また、入院6ヵ月間に菌陰性化に失敗した60例では、その後も種々の化学療法が続けられているが、菌陰性化は殆んどみられなかった。〔考案〕 当院における肺結核入院患者中の菌陽性、再治療例の比率は年々低下しており、半数が再発例である。再治療の效果に影響する最大の因子は薬剤耐性の有無である。再治療においても、感受性のINH・RFP併用の菌に対する効果は、初回治療と同様極めて優れており、再陽転もわずかであった。それ以外の治療が行なわれた症例では、耐性のため有効な薬剤の使用が著しく制限され、治療効果が期待し難いものが少なくない。

C 10. INH 初回耐性例の化学療法—国療化研第28次研究 三輪太郎(国療東名古屋病)長沢誠司(国療東京病)

〔目的〕 日本結核病学会の「肺結核化学療法の期

間に関する見解」によればINH未治療耐性(0.1mcg/ml完全)は10%近くに認められ、原則として治療期間も長期化せざるをえないが、国療での実態を調査し、治療期間短縮への資料を得るため、以下の調査、検討を行なった。〔方法〕 昭和56年1月から58年末日までの3年間に国立療養所27施設に入院した初回治療例でINH未治療耐性(0.1mcg/ml以上)を示すものを対象として(1)入院後の治療と経過、排菌状況、XP所見改善度を中心に調査用紙によって集計、なおXPは中央読影を行なった。(2)アンケート用紙を送付、退院後の生活状況などについても調査した。〔成績〕 ①症例は212例で27の国療から寄せられたが、INH未治療耐性例の出現率としては低く、実態の一部として理解せざるをえない。②年齢は20歳代から80歳代までに広く分布するが、20歳代、30歳代の若年層とも多い傾向がみられる。③INH耐性とともにも他の抗結核剤にも耐性を認める例も集計したが、検査が各施設ごとで行なわれているところから、基準の不一致がみられている。④治療はINH・RFP・SMが64%を占め、INH・RFP・EBの21%と合わせて80%を越す症例にRFPが使用されている。⑤菌陰性化率は塗抹で1ヵ月43%、2ヵ月53%、3ヵ月72%、6ヵ月86%、培養で1ヵ月40%、2ヵ月71%、3ヵ月85%、6ヵ月92%、12ヵ月では塗抹、培養ともに93%。⑥胸部XP所見は治療前、学研B65%、BC35%、有空洞例71%、Kabc89%、Kxyz11%、I7%、II63%、III30%、経過は基本型で3ヵ月、1+2a15%、+2b61%、6ヵ月1+2a43%、+2b71%、空洞は3ヵ月1+2a17%、+2b45%、6ヵ月1+2a37%、+2b64%。⑦在院期間は12ヵ月までに退院73%。〔考案〕 ①菌陰性化および退院遅延例は36例(17%)にみられたがINHおよび多剤に耐性あるもの18(うちRFP耐性が13)と半ばを占め、他に糖尿病4、じん肺3の合併、結核自体の重症化6でRFP・EB・SM耐性の存在が大きい。②逆にRFP・EB・SM感受性の例ではINH耐性にかかわらず、早期の菌陰性化がみられ、RFP使用が普遍化した今、INH耐性の影響はかつてより軽減されている。③今回調査のように耐性判定を各施設で行なった資料では、精度管理に問題を残すとともに、混在の可能性の大きいAM症を除外することもできなかった。④塗抹(-)培養(+)症例は52、XPで洞(-)47、これらは若年者に多く、1~2ヵ月で菌陰性化を来し、INH耐性による治療遅延は認められなかった。治療期間についても施設間の差が相当あるものと推定される。〔結論〕 昭和56年から3年間に国立療養所27施設に入院したINH未治療耐性例212はINH・RFP・SM・EBによる治療によく反応し、菌陰性化率6ヵ月培養92

%, XP改善とともに12ヵ月以内に73%が退院した。INH以外の結核剤,特にRFPの感受性有無に左右され,INHのみ耐性の経過は良好。

C11. INH 耐性肺結核患者の予後 °劉 朝漢・吉田 文香 (埼玉県立小原療)

〔目的〕 INHは抗結核剤中抗菌力が最も強く,また併用療法を中心となる薬剤である。したがって,INH耐性の臨床的意義は大である。一方,INH耐性菌は弱毒であるとも言われる。INH・RFP併用が抗結核化学療法を中心となっている今日,INH耐性のもつ意味を検討した。〔方法〕 最近3年間に埼玉県立小原療養所に入所した肺結核患者のうち,INH耐性結核菌を喀痰中に証明した症例を対象とした。INH耐性は1γ完全耐性以上とした。初回治療11例,再治療15例である。これらの症例の排菌陰性化率および時期,化学療法方式,INH以外の薬剤耐性の有無,転帰,入院期間について検討した。〔成績〕 初回治療例11例中8例は排菌陰性化した,3例はなお排菌持続中である。排菌陰性化は治療開始後3ヵ月以内5例,6ヵ月以内3例であった。初回治療例で治療開始時排菌あり,耐性検査施行例は最近3年間で106名あったが,INH以外の薬剤に耐性の症例はすべて排菌陰性化に成功し

た。INH耐性ではINH単独耐性例11名中2名,INHを含む2者ないし3者耐性例4名中1名,計3名が排菌陰性化に失敗して排菌持続例となった。なお,初回治療と主張する患者のなかには家族内感染で耐性菌排出例や高齢で以前の治療を忘れてたり隠したりする症例があった。再治療15例では排菌陰性化は5例で,10例が排菌陰性化に成功しなかった。うち死亡は4例であった。排菌陰性化は何れも耐性でない抗結核剤を2つ以上持っており,特にRFPに耐性のない場合,病変が比較的軽い場合または排菌量の少ないものであった。INHとともに他の抗結核剤にも耐性の多剤耐性例で特にRFPにも耐性の場合,感性抗結核剤が1つしかない場合には排菌陰性化は化学療法だけでは困難であった。

〔考案並びに結論〕 INH耐性肺結核患者の予後は慎重な治療計画と追跡を必要とすると考えられる。初回治療例では化学療法で殆どどの症例が排菌陰性化すると考えてよい時代になってはいるが,INH耐性のある場合には時に排菌陰性化に失敗することがあるので注意を要する。再治療例ではINH耐性とともRFP耐性のある症例では排菌陰性化が難しくなり,化学療法にいま一段の工夫と研究が必要と思われる。

化学療法 V

第1日〔4月10日(木)10:50~11:20 C会場〕

座長(国療刀根山病) 山崎正保

C12. INH・RFP治療再排菌例の検討(国療化研第27次B研究) °望月孝二(国療広島病)長沢誠司(国療東京病)他

〔目的〕 INH・RFP治療再排菌例を検討し,再排菌の要因を明らかにしようとした。〔方法〕 国療化研参加施設において,昭和57年8月以後,再排菌を認めた患者中,治療開始時,INH,RFPは感性で,INH・RFPを含む化療を6ヵ月以上続け,6ヵ月以上培養陰性が続いた後に化療を終了,その後再び排菌を認めた症例を対象とした。INH・RFP終了後再排菌例は,初回治療36例,再治療12例,計48例で,この48例について,種々の点から検討した。〔成績〕 排菌陰性化後の化療期間と再排菌の関係をみると,初回治療例では,再排菌36例中,化療期間6ヵ月例11例(30.5%),9ヵ月例10例(28.0%),12ヵ月例11例(30.5%)と菌陰性化後化療期間1年以内の症例が多いが,2年以上の化療例からも再排菌があった。再治療例で

は化療期間の長いものが多い。なお,再排菌は2年以内に出現する例が多いが,3年以上たって出現する例もかなりの数に認められた。菌陰性時期と再排菌の関係をみると,初回治療では,菌陰性化が4ヵ月以上遷延した例にも36例中7例(19.4%)に再排菌があったが,化療1ヵ月目に菌陰性化したものは22.2%,2ヵ月目陰性化例38.8%と早期陰性化例からも再排菌が認められ,再治療でも同様の傾向があり,菌陰性化遷延例に再排菌が多いとはかぎらない。菌陰性期間と再排菌の間には一定の関係はない。陰性期間の長い例にも再排菌があった。化療終了時空洞の有無,空洞壁の性状(岩崎分類)と再排菌の関係をみた。初回治療では,36例中,16例(44.4%)が空洞のない症例であり,空洞壁2mm以下,3mm前後の例も13.8%にあった。しかし,再治療では厚壁空洞例が多い。X線悪化を伴う再排菌例は,初回治療で30.0%,再治療では58.0%に認められた。一時排菌9例ではX線悪化を伴ったもの

はなかった。化療前の排菌量と再排菌の関係は認められない。再排菌時耐性は、INH・RFPとも約半数が耐性を獲得していた。また、化療中塗抹陽性培養陰性例に再排菌が多いとは思えない。合併症は糖尿病合併例が多い。再排菌の誘因をみると、かぜ、不摂生、糖尿病コントロール不良が多い。〔結論〕本調査からは明確な再排菌の要因は得られなかった。しかし、長期INH・RFP治療例にも再排菌はあり、また長期INH・RFP治療中からも再排菌がみられることから、長期化療が再排菌を少なくする方法とは考えられない。

C 13. 肝機能異常を有する肺結核症患者に対する治療の検討

志知 泉・本多淳郎・平沢友佐吉（静岡県立総合病呼吸器）安田和雄・和田龍蔵（国療天竜病内科）立田良廣・中沢浩二（志太総合病内科）本田和徳・佐藤篤彦（浜松医大第2内）

〔目的〕抗結核剤の副作用として肝障害は重要であるが、肝機能異常を有した肺結核症患者に対する抗結核剤治療の方法には確定したものが無い。今回、我々は治療開始時肝機能異常を有した患者に対する抗結核剤治療について検討した。〔方法〕静岡県立総合病院、天竜病院、志太総合病院において肝機能を観察しえた過去3年間の活動性結核入院患者413例（女性130例、59.5±16.9歳）中、化療開始時にGOT・GPTに異常を認めた60例（14.6%）を対象とした。障害程度により軽症（正常上限の2倍以内）中等症（同3倍以内）重症（同3倍以上）に分類し治療内容・経過について検討した。また、アルコール性肝炎、肝硬変症例についても同様に検討を加えた。〔成績〕軽症33例中、INH・RFPを含む3・4者併用が30例、RFPを含まない2・3者併用が3例であった。前者では5例にGOT・GPTの悪化を認め、うち1例でRFPの中止を必要とした。喀血および結核による衰弱で2例死亡した。後者では2例にGOT・GPTの増悪を認め、うち1例は抗結核剤の中止・変更を必要とし、排菌も続いた。他の26例ではGOT・GPTは改善した。全33例中、死亡2例、排菌持続1例以外は排菌は陰性化し退院した。中等症13例では全例INH・RFPを含む3・4者併用が行なわれ排菌は陰性化した。2例で一過性のGOT・GPTの増悪を認めRFPの一時中止を必要とした。他の11例ではGOT・GPTは改善した。重症13例中、INH・RFPを含む3・4者併用10例、RFPを含まない2・3者併用3例であった。GOT・GPTは前者の1例で軽度増悪を認めた以外は改善し、皮診のために1例でRFPを中止したが、全例排菌陰性化し退院した。肝硬変症例5例ではINH・RFPを含む3・4者併用4例、SM・INHのみ1例であった。前者の全例で肝機能は改善し排菌も陰性化した。後者1例はGOT・

GPTが変動し、抗結核剤の中止・変更を必要とし排菌が持続した。アルコール性肝炎11例ではINH・RFPを含む3者併用10例、RFPを含まない3者併用1例であった。GOT・GPTは前者3例、後者1例に一過性の増悪を認めたが、薬剤変更を要する症例はなく、全例で改善を示し、全例排菌は陰性化した。〔考案および結語〕①治療開始時の肝機能異常例であっても十分な経過観察の下でINH・RFPを含む治療を実施可能と思われる。②アルコール性肝炎・肝硬変の症例も少数例の検討であるが同様にINH・RFPを含む併用療法が可能と思われる。③殆どどの症例において治療開始後肝機能障害は改善しており、入院治療による安静・栄養が効を奏したものと思われる。④今後も症例数を増やし、検討を続ける予定である。

C 14. 入院時重症肺結核初回治療例の検討（国療化研第28次B研究）

佐藤俊二・久世彰彦（国療札幌南病）国療化学療法研究会（会長：長沢誠司（国療東京病））

〔目的〕今日でも重症肺結核初回治療例の数は少なしとせず、早期死亡例もみられる、また菌陰性化後の呼吸不全の問題も残されている。今回、その重症化要因、治療、経過について調査を行なったのでその結果を報告する。〔方法〕国療35施設に昭和58、59、60年の3年間に入院した肺結核初回治療例のうち①学会分類I型で菌培養陽性②II型振り3で菌培養陽性③粟粒結核を対象とし、登録患者478例中上記の条件を満たした380例について集計した。〔成績〕症例構成は男297例女83例、年齢は生後3ヵ月から88歳、平均年齢55.1歳、症状発現から入院までの期間は3ヵ月以内63%、4ヵ月以上33%であった。重症化の要因は入院前では受診の遅れ63%が最も多く、生活の不規則20%、診断の遅れ19%がこれに次ぐ。入院後では合併症・併用薬11%、生活5%、化療の副作用4%であった。X線像は学会分類I型43%、bII₃50%、粟粒結核8%、有空洞350例中単数空洞25%、複数空洞48%、多房性空洞27%であり、非硬化壁空洞が94%を占めていた。合併症は51%と過半数にみられ糖尿病13%、呼吸器疾患9%、消化器疾患8%の順に多かった。化療開始時の抗結核剤はINH・RFP・SMの三者18%、HNH・RFP・EBの三者18%、INH・RFP・SM・EBの四者15%、PZA使用は5%であった。治療成績は菌培養陰性化率が3ヵ月79%、6ヵ月95%、9ヵ月98%であった。X線基本病変経過は中等度改善以上が3ヵ月8%、6ヵ月27%、9ヵ月40%、12ヵ月49%であり、空洞経過は中等度改善以上が3ヵ月5%、6ヵ月17%、9ヵ月29%、12ヵ月33%であった。再排菌例は13例（3.4%）でその内3例が非定

型抗酸菌であった。入院中死亡例は54例(14.2%)で結核死は36例(9.2%)、その内27例(7.1%)が3ヵ月以内の死亡であった。〔考案〕 今日でも重症肺結核初回治療例があとを絶たず今回の調査でも478例が登録された。重症化の要因は第1位が受診の遅れであり、症状発現後4ヵ月以上を経ての入院例が $\frac{1}{3}$ を占めているのは結核に対する関心の喚起やハイリスク群での集団検診が依然として重要であることを示している。治療成績は菌陰性化が6ヵ月で95%とよい結果

が得られてはいるが、入院3ヵ月以内の死亡率7%は見逃せない数字であり、X線像改善率の低下は将来の呼吸不全の発症を予想させる。なお後遺症としての呼吸不全等については今後追跡調査を行なう予定である。

〔結論〕 肺結核重症化の最大の要因は受診の遅れであり、治療後のX線改善率の低下、また早期死亡例の多いことは結核の早期発見、早期治療の重要性を再認識させる。

化学療法 VI

第1日〔4月10日(木) 11:20~11:50 C会場〕

座長(琉球大) 外間政哲

C 15. Ofloxacin および同系統薬剤の抗酸菌に対する抗菌作用(第2報) 高橋 宏(国立予研)

〔目的〕 Ofloxacin (OFLX) および同系統の薬剤が抗酸菌に極めて強い抗菌力を *in vitro* テストで示しながら、結核感染マウスに明確な治療効果が認められないことを報告してきた。その後、昨年秋の本学会関東支部会で、OFLX 投与後の血中濃度がマウスでは低く、且つ早く排泄され、その程度を第一製薬 K.K. の資料から換算すると、ヒトの場合の $\frac{1}{10}$ と推定されることから、経口投与より高い血中濃度が得られる皮下注射法で治療した成績を報告した。その結果は、*M. fortuitum* (fort) および *M. kansasii* (kans) の非定型抗酸菌感染マウスでは、有効な成績を認めたが、結核感染マウスには無効であったことを述べた。この OFLX の *in vitro* および *in vivo* テストの抗菌力が相反する結果を示した起因の1つは、本薬剤の弗素の存在と考え、弗素を除いたものと、弗素を塩素に置換した2薬剤について、抗菌力を調べたのでその成績を報告する。〔方法〕 結核菌、kans, *M. intracellulare* (intra), fort の各種抗酸菌に対して、OFLX から弗素を除いたものと、弗素を塩素に置換したものの2薬剤について、小川培地およびその他の培地で発育阻止濃度を調べた。塩素に置換した薬剤が *in vitro* で強い抗菌力を認めたことから、結核感染マウスに対する治療実験を行なった。治療は、感染1週間後から1日量0.5 mg および2 mg 経口投与を4週間行ない、治療終了後、肺、脾内菌数を還元培養で調べた。〔成績〕 OFLX から弗素を除いた薬剤の抗菌力は、fort では OFLX に比べ $\frac{1}{4}$ 程度に低下し、その他の菌種では抗菌力が更に低下しているのを認めた。また、塩素に置換した薬剤では、いずれ

の菌種にも OFLX と同程度の強い抗菌力を認めた。しかし、結核感染マウスに対する治療効果は、0.5 mg および2 mg 投与の両群とも、肺病変および肺内菌数が非治療群と同じく、治療効果が認められない。〔結論〕 結核感染マウスより病的変化の遅い非定型抗酸菌感染マウスに、OFLX を大量に皮下注射法で投与すると、有効な成績を認めたが、結核感染マウスには明確な治療効果が認められない。今回、抗菌力を調べた OFLX から弗素を除いたものは、*in vitro* テストで抗菌力の著明な低下を認めた。また、塩素に置換したものでは、OFLX と同程度に著明な抗菌力を *in vitro* で認めたが、結核感染マウスには有効な成績を認められない。

C 16. 肺結核症に対する Ofloxacin の基礎的・臨床的検討 °原 耕平・斎藤 厚・広田正毅・山口恵三・河野 茂・重野芳輝・宮崎幸重・道津安正・(長崎大医第2内)石崎 驍(五島中央病)石野 徹・渡辺 謙一(北松中央病)増山泰治(伊万里市立市民病)小森清和(健保諫早病)鶴川陽一(高知県立西南病)小江俊行(国療東佐賀病)河野浩太・植田保子・藤田紀代(国療長崎病)木谷崇和(国立嬉野病)堤 恒雄・林 敏昭(長崎市立成人病センター)中野正心・伊藤直美(長崎市立市民病)鈴山洋司(日赤原爆病)藤原恒夫・奥野一裕・岡 六四(大村市立病)泉川 欣一・籠手田恒敏(佐世保市立総合病)

〔目的〕 肺結核症に対するキノリン系抗菌物質 Ofloxacin (OFLX) の有効性について、基本的・臨床的検討を行なった。〔方法〕 OFLX の *M. tuberculosis* 標準株 2, 臨床分離株 80 の計 82 株に対する最小発育阻止濃度(MIC)を、寒天平板法(Middlebrook 7H10)にて2週間後判定により測定した。更に長崎大学第二

内科および13関連病院に入院中の肺結核患者で、多くは多剤耐性のため従来の治療にて排菌がとまらず、治療の困難な症例を対象とし、昭和60年6月より本剤投与による検討を開始した。投与方法は、本剤投与開始までの薬剤をそのまま続行し、OFLXを最初の2ヵ月間は800mg分2、その後3~4ヵ月間600mg分3の投与を原則として、適宜増減させていった。〔成績〕結核菌に対する本剤のMIC値は0.39から0.78 $\mu\text{g}/\text{ml}$ にピークを有し、全株1.56 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以下で阻止された。また、臨床的検討では、現在までに35例(男性22、女性13、年齢32~81歳、うち非定型抗酸菌症3例を含む)に投与を行なった。結核菌の培養成績で見ると、未だ充分な投与期間を経過していないが、11例において菌陰性化の状態が続いており、その他数例では菌数の減少や一過性の菌陰性化が認められている。胸部X線では2例に2a、1例に2bの改善がみられ、総合経過判定では2例にII a、7例にII bの成績が得られたが、更にこの成績以上に自覚症の改善を認めた例がみられた。本剤に伴うと思われる副作用として、6例に頭痛、嘔気、食欲不振、不眠、知覚異常、フラフラ感、味覚異常などがみられ、5例が投与を中止した。臨床検査値としては3例に軽度の肝機能異常を認めた。〔考案および結果〕OFLXの血中・喀痰中移行濃度は、私達の検討では極めて高く、MIC値をかなり上回り、また食細胞内移行性の検討でも優れていた。これらの成績をもとに、本剤を難治肺結核症例に対して投与を行なったが、良好な成績が得られた。その後の成績についても、肺結核の治療に有効な薬剤として、更に検討を加えたい。

C17. 結核菌常時排菌者におけるオフロキサシン6ヵ月治療の効果 °工藤 禎・大塚義郎・川村光夫・長山直弘・川辺芳子・倉島篤行・町田和子・小林保子・石原哲男・古賀良平・石原 尚・長沢誠司(国療東京病) 森井行雄・志村甲子男(同検査)

〔目的〕多くの抗結核薬を使用したにもかかわらず、排菌が停止せず、結核菌常時排菌者となる例が、

我々の病院では次第に累積増加の傾向にある。このような例の排菌停止を期待して、最近開発されたオフロキサシンの投与を試みた。〔方法〕喀痰中結核菌常時陽性患者25名に対し、オフロキサシン400mgを朝夕2回に分けて内服させた。治療期間は一応6ヵ月とした。観察は喀痰中結核菌の消長を中心とし、使用開始前と使用中は1ヵ月ごとに血液学的検査、血清、尿などの生化学的検査を実施し、副作用のチェックに努めた。また、一部では喀痰量も測定した。結核菌の薬剤感受性は治療6ヵ月目の菌株をまとめて同時に検査し、耐性上昇の傾向をみることにした。〔成績〕これまで使用していた抗結核薬に、そのままオフロキサシンを加えて治療した症例では、最初の1~2ヵ月間は排菌が幾分減少するようであるが、3ヵ月以降は再びもとの排菌量に戻る例が多かった。オフロキサシンに代わってCS、PZA、TH、Tb1、KMのような薬剤を加えて治療した例では、排菌の陰性化が、かなりの例にみられた。これはオフロキサシン単独では効果はやや弱いが、他の薬剤との併用によって排菌の陰性化が期待できることを示しているかもしれない。更に治療期間を延長して観察する必要がある。副作用は比較的少なく、治療4ヵ月後に2例が関節痛を訴え、治療を中止したが、いずれもCRP、RA、ASLOに異常なく、尿酸も高値ではなかった。中止後1ヵ月頃より疼痛は次第に緩解した。重症者でも副作用は少なく、長期内服が可能であった。〔考案・結論〕常時結核菌排菌患者25名にオフロキサシンを6ヵ月間内服させ、排菌の推移を観察し、以下の成績を得た。1) オフロキサシンのみを使用中の薬剤に併用した症例では、治療開始直後の一時的な排菌減少はみられるものの、確実な陰性化例は少なかった。2) オフロキサシンに更に他の薬剤を併用すると、陰性化する例が多くなる。このような症例は引き続き治療を継続し、経過を観察する必要がある。3) オフロキサシンは重症患者でも副作用が少なく、長期間の内服が可能であると思われる。

化学療法 VII

第1日〔4月10日(木) 11:50~12:30 C会場〕

座長(国療東京病) 池田 宣 昭

C18. 結核患者におけるStreptomycinの血中濃度測定 °本田泰人・浅川三男・鈴木 明(札幌医大第3内) 池田裕次・水戸史子・坂井英一(国療道北病内)

〔目的〕Streptomycin(SM)は抗結核薬として繁用されているが、長期投与時には聴神経障害、腎機能低下等の副作用が問題となる。そしてこれらの毒性と

血中 SM 濃度とは密接に関連することから、SM 療法中の therapeutic drug monitoring (TDM) の重要性が認識されている。今回、我々は SM 投与中の患者につき札幌医大病院薬剤部および北海道薬科大の協力を得て TDM を行ない、同時に薬物速度論的解析を行なったので報告する。〔方法〕札幌医大病院および国療道北病院に入院中の結核患者 50 名 (男 34 名、女 16 名、年齢 15 歳~80 歳、体重 27~73 kg) を対象とした。これらの患者は SM 筋注 (1 回に 0.5~1.0 g) を週 2 回あるいは連日投与を受け、INH、RFP、EB 等の抗結核薬が併用されていた。また、定期的に血液検査、聴力検査、視力検査などにより副作用のチェックを受けていた。患者の採血は SM 投与前および投与後 1、2、3、5 時間後の 5 点とし、血中 SM 濃度は EPIA 法 (SM、TDX、ダイナボット) により求めた。〔結果〕TDM の結果、一般に体重あたりの投与量が多いほど、また Creatinine clearance の値が低いほど高い血中 SM 濃度が得られた。そして SM の最高濃度が 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超える者も 15 例 (30%) 認められた。また、血中 SM 濃度と腎機能の指標である BUN、NAG などの検査値、8000Hz での聴力低下などとの関係についても比較検討中である。〔考察〕従来から SM の副作用発現域は連続投与で 40~50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ とされ、血中濃度測定的重要性が指摘されている。また、週 2 回の間欠投与においても、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の濃度では副作用が発現する可能性が示唆されている。しかし、日常臨床上 1.0g 週 2 回間欠投与、0.75g 連日投与は比較的安全とされており、個々の患者で細かい投与量の選択はなされていないのが現状と思われる。今回我々が測定した 50 名の患者のなかには副作用発現域と考えられる 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ を超えたものが 15 例 (30%) 認められており、副作用の確実な防止のためには TDM を併用し、個々の患者により適した投与量の選択が必要と考えられる。

C19. 抗結核剤による前庭障害の早期発見について — 殊にその中止時期 — °中山杜人・名取裕司・館治彦・吉沢正文・高山重光・三浦溥太郎 (横須賀共済病内科)

〔目的〕抗結核剤を投与中の患者に平衡機能検査を定期的に施行し、定量的に早期に前庭障害を把握することにより抗結核剤の中止時期を検討した。〔方法〕平衡機能検査法としては立直り検査、足踏み検査、Meyer-Zum-Gottesberge 氏頭振り試験の 3 つを組み合わせ定期的に行なった。Meyer-Zum-Gottesberge 氏頭振り試験は万国式視力表を用いて 2 m の距離において患者の頭部静止時の視力と頭部運動時の視力を測定し、(頭部運動時の視力/頭部静止時の視力) \times 100 で % を算出し、50 % 以下の低下があれば Jumbling

陽性とした。〔対象〕昭和 59 年 12 月から昭和 60 年 10 月までに入院して SM、EVM 投与を受けた結核患者 59 例 (SM55 例、EVM 4 例) を対象とした。平衡障害例は 5 例で SM によるものは 3 例、EVM によると考えられたものは 2 例だった。〔成績〕平衡障害を来した 5 例中 4 例は、Meyer-Zum-Gottesberge 氏頭振り試験で 50 % 以下に低下し、温度眼振検査でも両側の高度半規管麻痺を示した。このことから Meyer-Zum-Gottesberge 氏頭振り試験の異常は両側の迷路機能の低下と parallel であると判断された。次に SM 投与前から経過を追跡した 1 例を紹介する。本症例は SM 投与前は平衡機能正常、1 カ月後には足踏み閉眼でしっかりと踵をつけるような動作となり、頭振り試験で 20 % と低下した。2 日後には 6.7 % まで低下したので SM を中止した。〔考案〕Meyer-Zum-Gottesberge 氏頭振り試験により簡単にしかも早期に鋭敏に前庭眼反射の異常を察知することができた。このことから抗結核剤中止時期としては Meyer-Zum-Gottesberge 氏頭振り試験で (頭部運動時の視力/頭部静止時の視力) \times 100 が 50 % 以下となり、足踏み閉眼で踵をしっかりと床につけるような動作、或いは動揺等が生じたならその段階で中止すべきと考えられた。〔結論〕1. 定期的、積極的に Meyer-Zum-Gottesberge 氏頭振り試験を行なうことにより早期にしかも他覚的に Jumbling を把握することができた。このことから上記のごとく抗結核剤の中止時期を指摘しえた。2. 経過を追跡しえた症例により Meyer-Zum-Gottesberge 氏頭振り試験が鋭敏にして簡単に迷路機能の異常をとらえられることが判明した。3. この頭振り試験は患者に苦痛を与えることなしに短時間で行なえるので、呼吸器科病棟に積極的に取り入れるべきと考える。

C20. 結核化学療法中の肝機能障害患者の治療内容の検討 °安田和雅・和田龍蔵 (国療天竜病) 志知 泉・平沢玄佐吉 (静岡県立総合病) 立田良廣・中沢浩二 (藤枝市立志太病) 本田和徳・佐藤篤彦 (浜松医大 2 内)

〔目的〕RFP を中心とした短期化学療法が普遍化してきた現今、治療中の肝機能障害が結核治療の中断か継続かに問題であることから肝機能異常と治療内容に検討を加えたので報告する。〔対象〕過去 3 年間の天竜病院、県立総合病院、志太病院の排菌を認めた入院患者のうち、入院時肝機能検査が正常の 329 例を対象とした。対象群の年齢は平均 60.2 \pm 16.8 歳で性別は男 211 例、女 118 例であった。〔方法〕肝機能の指標として GOT、GPT を用い、いずれか一方が正常上限を越えたときに高値とした。〔結果〕肝機能障害 (+) 群は 88 例 (26.7 %) であった。そのうち 65

歳以上は38人(43%)、65歳未満は57人(64.8%)と肝機能障害(一)群(総数241名、65歳以上122名(50.6%)、65歳未満119名(49.4%))に比べて65歳未満に多い傾向が認められた。肝機能障害を認めた88例の治療方式は4剤併用14例、3剤併用71例、2剤併用3例であった。抗結核薬の組み合わせは多数あったが、3剤併用のうち、SM・INH・RFP31例、EB・INH・RFP36例が多く計67例と肝機能障害例の73.6%を占めた。SM、EB、RFP、およびINHの各薬剤の使用の有無と肝機能障害の出現率を調査した。SMあるいはEB使用群とともに29.0%、非使用群では各25.3%、25.6%と使用の有無による差を認めなかった。RFPあるいはINHの使用群では29.2%、29.0%、非使用群では各7.4%、12.5%であり、INHもしくはRFP使用群に肝機能障害の出現率が高い傾向を認めた。

	SM・INH・RFP(111例)	EB・INH・RFP(117例)
肝機能障害出現率(%)	29.7 (33例)	30.8 (36例)
肝機能障害出現時期(日)	34.8±47.6	46.4±37.3
肝機能障害持続期間(日)	64.9±73.3	73.8±40.3
GOTの最高値(平均)	115.3±167.0	101.8±225.1
GPTの最高値(平均)	120.9±157.3	101.6±114.9

以上の結果より両群間に有意差は認めなかった。肝機能障害は投与後1～2カ月以内に出現率が高く、トランスアミナーゼ高値を呈する傾向にあった。しかし、宿主要因に差があることが推定された。肝機能障害時の対策としては薬剤中止(一時休薬も含む)44例で、継続投与43例のうちGOTあるいはGPT値の一方が100以上を示したものは10例であった。また、GOTおよびGPTともに100未満の場合は51例中33例が薬剤継続投与によっても肝機能の正常化をみている。〔結論〕抗結核療法中に発生した肝機能障害患者の検討において、薬剤継続投与(トランスアミナーゼ値100未満51例中33例、100以上37例中9例)によって結核の治癒と同時に肝機能も自然に正常値に復していることが判明した。なお、13.6%に肝庇護剤の併用投与があった。

C21. 当科症例の抗結核剤の副作用について °萩原照久・上田真太郎・河村宏一・村松信彦・石川 齊・江原久夫・細川芳文・山口道也・堀江孝至・岡安大仁(日本大医第1内)

〔目的〕抗結核剤由来性と思われる重症肝障害例を経験したのでこれを機会に当科入院症例の抗結核剤

の副作用発症例について検討した。〔方法〕昭和52年から58年までの7年間に1カ月以上入院した結核症患者男162例、女84例の計246例を対象とし、入院期間中の各種副作用の種類と出現頻度を検討した。このうち特に肝障害に注目して若干の分析を行なった。

〔結果〕副作用：肝障害35例(全症例の14.2%)、平衡障害13例(5.3%)、聴力障害11例(4.5%)、皮診6例(2.4%)、四肢口内しびれ感4例(1.6%)、視覚障害3例、消化器症状3例、好酸球増多3例、白血球減少2例、その他となっている。肝障害発症時の薬剤の組み合わせとしてINH・RFP・SMによるもの25例をはじめとして35例のいずれもINH・RFPが使用されていた。肝障害発症例の性別頻度は男162例中24例(14.8%)、女84例中12例(14.3%)と性差は認めなかった。また、各年代別の発症頻度にも差はなかった。肝障害の程度としてGOT・GPTのいずれかが200以上を示した重症例は男4例女2例の計6例(全症例の2%)で、いずれも服薬開始後2週間前後で発症していた。このうちの1例を呈示する。症例は71歳男性、食欲不振、体重減少を主訴に近医受診、喀痰検査でGaffky 3号を認めたため昭和58年5月30日に当科転入院となった。体格不良ながら結膜黄染なく、胸腹部ともに理学的異常はなかった。Hb7.9g/dlと高度の貧血を示したが肝腎機能検査では正常域にあった。胸部XP上、右上肺野を主とした異常影を認めており、INH・RFP・SMで治療開始したが、断層像で肺腫瘍も疑われ、喀痰細胞診でclass Vの結果を得た。入院10日目頃から食欲不振、体動低下が顕著となり、6月17日の肝機能検査上、GOT443、GPT84、LDH1,347、T.Bili 9.74、D.Bili 6.99などの異常を認めたため薬剤性肝障害を疑いINH、RFPの投与を中止した。しかし、その後もBili、LDHなどは漸増悪し、経口摂取不能、見当識障害も出現、呼吸困難を併発して7月15日永眠された。剖検では右上葉腺癌、左右の肺結核症とともにびまん性肝内胆汁うっ滞を認めた。〔考案〕結核症は薬剤の開発、栄養状態の改善等により激減しており、完治可能な疾患として認識されてきている。一方、耐性菌の出現の問題もさることながら薬剤由来の副作用が顕著で完治困難となる例のあることも事実である。本報告では、特に肝障害例について検討したが、呈示症例のごとき経過を考慮すると全身状況等によっては服薬開始直後は週2回程度の肝機能検査の施行も必要と思われる。〔結論〕当科入院例における抗結核剤の副作用発症例を検討し、特に重症肝障害で不幸の転帰をとった1例を呈示した。

細菌 I

第1日〔4月10日(木) 9:00~9:30 D会場〕

座長(弘前大) 福士主計

D1. 結核菌のリボソーム °山田 毅・木野泰子・鈴木定彦・永田昭久・山本 憲・山之内孝尚(大阪大微研)

〔目的〕 我々は、結核菌リボソームは薬剤耐性(viomycin, kanamycin)獲得に関与していることを知ったが(ACC, 27, 921, 1985), リボソームはまた菌の発育にも深くかかわりのあるものであり、増殖のおそい結核菌のリボソーム研究は、この点からも興味深いものがある。〔方法〕 *In vitro* の polypeptide 合成は常法によった。ポリアクリルアミドゲル二次元電気泳動は、Wittmann の原法を modify した Isono の方法によった。菌株は刀根山国立療養所、前田秀夫、山村好弘博士より分与された患者由来結核菌、研究室保存株、*Mycobacterium bovis* BCG を使用した。対照株として、*Mycobacterium smegmatis* Rabinowitschi, *Escherichia coli* HAKIO を使用した。〔成績〕 1) *M. bovis* BCG のリボソームは polypeptide 合成の elongation step が大腸菌に比べ遅い。*M. smegmatis* はその中間にある。2) リボソーム蛋白は、*M. bovis* BCG と *M. tuberculosis* は、殆んどその pattern が似ている。これに比し、*M. smegmatis* 等他の抗酸菌リボソーム蛋白の電気泳動 pattern は、かなり異なる。〔考察と結論〕 人型結核菌と、牛型結核菌はリボソームの構成蛋白から観察するとその構造は似ており、類似のリボソームと言ってよい。streptomycin, kanamycin, viomycin 等蛋白合成阻害剤に対する耐性株から分離した、リボソーム蛋白は 1~2 個の変化した蛋白が見られた。このような結核菌リボソームは蛋白合成の速度も遅く、これが slow growth の一因であることが考えられる。リボソームを分離する過程で、その収量をみると大腸菌に比べ著しく少ない。従って、リボソームの数が少ないことも slow growth の一因であろうと考えられよう。リボソームの収量が少ないという現象は、*M. bovis* BCG のリボソーム RNA 遺伝子は 16S-23S-5S RNA の one set 存在するのみで大腸菌の 7 個、枯草菌の 10 個と異なるという事実(既発表、鈴木ら)によって理論的に説明される。結論として、結核菌の slow growth を惹起する factor は多数あり、その数は不明であるが、その一因は、リボソームの質的、量的問題にあると言える。今後の問題は 1) 構造的、機能的にどのような機構によって蛋白合成の rate が遅いのか、2) リボソーム RNA 遺伝子から転写される RNA 合成のスピードにも結核独特の regulation があるのかという疑問であろう。

ーム RNA 遺伝子から転写される RNA 合成のスピードにも結核独特の regulation があるのかという疑問であろう。

D2. GC/MS による Mycobacteria の極性ミコール酸分子種組成の解析と chemotaxonomy °金田研司・今泉貞雄・矢野郁也(新潟大医細菌) 東村道雄(国療中部病)

〔目的〕 抗酸菌細胞壁には、2-アルキル-3-ヒドロキシ長鎖脂肪酸であるミコール酸が存在し、そのうち *Mycobacterium* 属においては、 α -ミコール酸の他に直鎖部分にメトキシ、ケト、エポキシ、カルボキシルあるいはまた、OH 基を有する種々の極性の異なるサブクラスの存在が知られている。 α -ミコール酸がほぼ全ての *Mycobacterium* 属菌種に認められるのに対して、極性ミコール酸のサブクラス組成は菌種によって異なり、したがって分類同定には有用である。昨年報告した α -ミコール酸の GC/MS による分子種解析に引き続き、今回極性ミコール酸各サブクラスについて分子種組成の検索を行ない主要菌種における特徴を明らかにしたので報告する。〔方法〕 迅速発育菌は PYG 培地で振とう培養し、遅発育菌は Sauton 培地にて静置培養した。ミコール酸の分析は、菌体を直接アルカリ水解し、酸性下で脂肪酸を抽出、メチルエステル化後、Silica gel 薄層クロマトグラフィー(ヘキサン・エーテル(2:1, v/v))を行ない、ミコール酸の各サブクラスを回収し、BSTFA・ピリジン(2:1, v/v)で TMS 誘導体とした後、GC/MS (Hitachi 80B) に注入して各分子種を定量、構造解析を行なった*。〔結果と考察〕 1. メトキシミコール酸: 人型菌、牛型菌などの遅発育菌のいくつかに認められ、TLC 上、 α -ミコール酸よりわずかに極性の高い位置にくる。牛型菌、*M. kansasii* では C₇₉₋₈₅(中心は C₈₃)に、*M. szulgai* では C₇₇₋₈₃(中心は C₇₉)と、 α -ミコール酸より炭素数 2~4 長い奇数酸からなっていた。メトキシ基は w-21 または w-19 の炭素に存在していた。2. ケトミコール酸: 人型菌を始めとする遅発育菌の多数と、*M. vaccae* などの迅速発育菌のいくつかに認められ、TLC 上、メトキシミコール酸より極性が高い。ケトミコール酸は、極性ミコール酸中で最も炭素数が長く、*M. kansasii*、MAIS などでは C₈₅を、*M. szulgai* では C₈₃を中心とする奇数酸が主であった。>C=O 基は w-21 (*M.*

kansaii, MAIS等) または w-19 (*M.szulgai*) の炭素に位置していた。3. エポキシミコール酸: *M.fortuitum* 等, 迅速発育菌に存在し, TLC上, ケトミコール酸に近接する。*M.fortuitum* では w-19 と 20 位間に Epoxy が存在する。4. ジカルボキシミコール酸: 既に Yano ら^{*)}が報告した。5. ジヒドロキシミコール酸: エポキシミコール酸の酸メタノリシスの際に生じ TLC上最も極性が高い。炭素数は α -ミコール酸に類似し, *M.fortuitum* では C₇₈, *M.smegmatis* では C₇₇ を中心に分布し, w-19 または 20 に OH 基をもつ 2 つの isomer からなっていた。このように極性ミコール酸のサブクラス組成, 分子種組成は, 菌種に特徴的で, 抗酸菌分類同定の極めて重要な指標となることが明らかとなった。

* Yano et al. 医用マス講演集 3, 169~174(1978)

D 3. Mycobacterium smegmatis におけるミコール酸の subclass と分子種組成の特徴ならびに近縁菌との比較 °馬場恒子(松陰短大・大阪市大結研) 金田研司(新潟大医細菌) 楠瀬正道(大阪市大結研) 矢野郁也(新潟大医細菌)

〔目的〕 ミコール酸は抗酸菌細胞壁の最も特徴的な脂質成分で, 高分子の α -アルキル β -ヒドロキシ脂肪酸であるが, 一般に多くの subclass および分子種から成り, その組成は菌種により異なる。*Mycobacterium smegmatis* は迅速発育抗酸菌のなかでは最も代表的な菌種で広く自然界に常在するが, 分類学的には不均一で, ミコール酸組成に関する解析も充分ではない。そこで演者らは, *M.smegmatis* の 8 株についてミコール酸の subclass および分子種組成について検討した。〔方法〕 *M.smegmatis* に属す 8 種類の菌株(竹尾, 西野, 関口, SN-2, PM-5, Jūchō, Butyricum, Rabinowitch) は P.G.Y. 培地で静置培養し, 得られた菌体をアルカリ水解後, 総脂肪酸を抽出し, ベンゼン・メタノール・硫酸 (10:20:1, v/v) でメチル化した。総脂肪酸メチルエステルを展開溶媒ヘキサン・エチルエーテル (4:1, v/v) を用いて silicagel TLC で展開し, ミコール酸の各 subclass を分離回収した後,

BSTFA・pyridine (2:1, v/v) 中で TMS 化し, 得られた誘導体をガスクロマトグラフ質量分析計で測定した。〔成績〕 *M.smegmatis* には 3 種の subclass (M₁, M₁', M₄) が存在し, M₁' は C₆₄ および C₆₆ を中心としたモノエンミコール酸で 8 株とも共通していた。一方, M₁ は C₇₇ および C₇₉ を中心とした奇数および偶数の α -ミコール酸で平均炭素数が約 78 のジエンであった。マスキンググラフィ分析から奇数酸は直鎖部分にメチル基が 1 個ついたものであることが明らかになった。ただ, 竹尾株の M₁ は C₇₇ を主とし平均炭素数は 76.3 となった。更に M₄ はジヒドロキシミコール酸で炭素数は C₇₇ と C₇₉ を中心としたモノエンで, w-19 位に水酸基を有することが明らかになった。また, 竹尾株の M₄ は M₁ と同様炭素数の中心は 77 であった。これらすべてのミコール酸の α -unit は C_{24:0} であった。〔考察・結論〕 *M.smegmatis* の 8 株の TLC パターンは M₁, M₁', M₄ から成ることが明らかになり, 同じ迅速発育菌のなかでは *M.chelonae* と *M.fortuitum* とよく似たパターンを示したので, 各 subclass の分子種組成を検討した。その結果, M₁' は C₆₂, C₆₄ を中心としたモノエンミコール酸で *M.chelonae* の M₁' とは炭素数で, *M.fortuitum* のそれとは二重結合の数で異なっていた。一方, M₁ は直鎖部分にメチル基を 1 個もつ奇数の C₇₇, C₇₉ のジエンが主で平均炭素数は 78 となった。奇数酸が主である菌は珍しいが, 迅速発育菌では *M.chitae* の M₁ の分子種組成と非常によく似ている。しかし, M₁' がジエンであり, M₄ が非常に多く含まれ, 偶数酸であることが *M.smegmatis* とは異なっている。以上のように *M.smegmatis* のミコール酸の subclass およびその分子種組成は他の種ではみられない特徴的なものであった。ただ, 調べた 8 株のなかで, 竹尾株だけは平均炭素数が 76.3 となり, 他の株とは 1.7 の差がみられたが, Mycobacteria 属では M₁ の炭素数が 2 個違うと種が異なる場合もあることから, 竹尾株は *M.smegmatis* のなかで他の菌株とは分類学的に離れた位置にあるものと考えられる。

細菌 II

第 1 日 [4 月 10 日 (木) 9:30~10:00 D 会場]

座長 (大阪大微研) 山之内 孝 尚

D 4. 抗酸菌によるリポソームの崩壊 °近藤瑩子・金井興美 (国立予研)

〔目的〕 結核菌と食細胞の膜構造との相互作用を

検討する試験管内モデルとして, マーカー色素をトラップさせたりポソームを使用して, これと菌との接触実験を行なった。〔方法〕 菌株: 人型 H 37 R_v, H 37

Ra, H 2 Rv, H 2 Ra, 牛型 Ravenel, BCG, そして *M. phlei* 等のソートン培養菌を水晶球コルペン中で均等な懸濁液となした。リポソームの調製：5mM レシチン(卵黄由来, 合成ジミリスチル, またはジパルミトイル), 10mM コレステロール, 1mM ジパルミトイルホスファチジン酸を 100 μ l, 50 μ l, 50 μ l の割合で混ぜ(モル濃度として 1 : 1 : 0.1), 0.2M カルボキシフローレンスの 100 μ l を加えて攪拌し, 色素をトラップした多重層のリポソームをつくった。過剰の色素は遠沈洗浄で除き, GVB 中に浮遊させた。リポソーム崩壊試験：GVB50 μ l, 上記リポソーム 5 μ l を 12 \times 75 mm の試験管にとり, 菌液の 1 mg/ml (PBS) の 2 ml を加えてゴム栓をして 37 $^{\circ}$ C にインキュベートした。経時的に蛍光光度計(蛍光 520nm, 励起光 490nm)でマーカー色素の流出量を測定し, リポソーム崩壊能とみなした。〔成績〕 抗酸菌と混合インキュベートすることにより, リポソームは時間を追って崩壊をきたした。いずれの菌株も 1 mg/ml を使用したときにはその崩壊能に大差はなく, これによって毒力の違いをみることはできなかった。菌量 1.0 mg/ml と 0.1 mg/ml とを比較したときには, 菌量に応じた崩壊が認められた。また, この崩壊の度合はリポソームの燐脂質中の脂肪酸組成, あるいはコレステロールのモル比によっても影響をうけた。ジミリスチルレシチンを用いたときにはジパルミトイルに比べて崩壊は速やかであり, またレシチンに対するコレステロール量比を 1.0 から 0.75 とすると崩壊は促進された。なお, 菌をあらかじめ 10 $^{-4}$ % の Triton WR-1339 で処理することによって, この崩壊能は減弱した。菌を 100 $^{\circ}$ C, 10 分の加熱で死菌とした場合にも崩壊の低下がみられた。〔考案・結論〕 食細胞膜構造と菌との close contact と, それに引き続いての膜の変化, そして崩壊が感染とかかわりのあろうことは, Myrvik と Leake や私たちが電顕観察からこれを指摘してきた。今回の実験はそれを in vitro モデルで行なったものである。菌によるリポソームの崩壊は抗酸菌に特徴的であり, 大腸菌では起こらなかった。このことは菌表層の膜に対する親和性が崩壊につながるものと推定されたので, Triton WR-1339 で菌を前処理したところ, 崩壊能は減弱していた。この表面活性物質が菌表層へ付着している, あるいは菌表層の膜親和性物質の除去等により膜との接着が妨げられたものと考えている。加熱死菌による崩壊能の低下は菌のもつ酵素活性の関与も示唆されるところである。

D5. 非定型抗酸菌 MAI complex の血清型特異的グリコペプチド抗原の構造解析 後藤公吉・金田研司・矢野郁也(新潟大医細菌)

〔目的〕 *Mycobacterium avium-intracellulare*(MAI)

-complex の血清型特異的抗原は, 長鎖脂肪酸, アミノ酸および中性糖からなる glycopeptido lipid(GPL)で, 糖構造の特異性により 20 種以上の血清型に分けられる。MAI complex は, 人畜共通の非定型抗酸菌として重要な菌種であるが既に我々は, MAI の菌体脂質より TLC を用いて分画単離した血清型特異的 GPL で免疫した家兎抗血清が, Schaefer らの方法により作成した抗血清と特異性が一致すること, また豚からの分離株を血清型および抗原型で型別し, TLC 上の GPL パターンも分類同定に有用であることを示した。然るに, 一部の血清型では TLC 上 GPL の Rf 値が近似し, 分離困難であることから, 正確迅速な型別法を確立するために型特異的抗原構造の解析が必要と考えられた。そこで今回これらの単離した GPL 抗原の糖組成, 脂肪酸組成について TLC, GC および GC/MS による分析を行なった結果, 各抗原の脂肪酸および糖組成が一部明らかになったので報告する。〔方法〕 Dubos 培地を用いて培養した MAI 各血清型の菌体よりクロロホルム・メタノール (2 : 1, v/v) で抽出して単離した脂質に 5% 塩酸メタノールを加えてメタノリシスを行ない, ヘキサンで抽出した脂肪酸メチルエステルおよびメタノール可溶性のメチルグリコシドを TMS 誘導体とし GC および GC/MS により分析した。またメチルグリコシドは n-ブタノール・アンモニア・水 (90 : 5 : 5, v/v) を展開溶媒としてシリカゲル TLC で展開し, アンスロン硫酸, ニンヒドリン試薬を用いて糖およびアミノ酸を確認した。〔結果〕 MAI の GPL の糖組成は, TLC 上でアンスロン硫酸による発色度と GC の保持時間および GC/MS で分離した各ピークのマスマスペクトルにより解析され, 各血清型糖脂質に共通する糖として 3,4,di O-methylrhamnose (di O-methyl deoxy- hexose), 6-deoxytalose, rhamnose および glucose が検出された。これらの天然では極めて稀な構造の糖成分はメチルグリコシドの TMS 誘導体のマスマスペクトルから同定され, M-15, M-31, M-45, M-90 等のフラグメントイオンおよび C₂₋₃ 位の開裂に基づく m/z88, 116, 146 および 190 イオン等が同定には極めて有用であった。これに対して型特異的抗原構成糖の中には, galactose, 3-O-methylglucose のほかに monomethyldeoxyhexose 等未知の糖を含むことが推測され, このうち, 3-O-methylrhamnose は GC/MS 上分離したピークのフラグメントイオンから同定された。一方, MAI の血清型特徴的 GPL の脂肪酸は, Mycobacterium に特徴的な 1~数個のメチル分枝を含む長鎖脂肪酸を多量に含むのが特徴で, これらは GC/MS 保持時間とマスマスペクトルの解析結果から, br21 : 1, br22 : 1, br23 : 1, br25 : 1, br27 : 1, br28 : 1,

br29:1, br30:1, br32:1 および br34:1 と同定され、mycolipenic acids および phthienoic acids に類似した構造を有するものと考えられた。また、これらの GPL の脂肪酸組成は、血清型により異なり、br30:1 および br32:1 脂肪酸は、血清型 13, 18 および 20 の GPL には特に多量 (30%以上) 含まれていた。

D6. 合成コードファクター低級類縁体と細菌内毒素の抗腫瘍活性

°福土主計・佐々木甚一 (弘前大医細菌)

〔目的〕 結核菌由来のコードファクター (CF; trehalose dimycolate) は細菌内毒素と併用したときに、高い抗腫瘍効果を発現する。結核菌から抽出した天然 CF の代りに、化学合成した CF 低級類縁体を用いても抗腫瘍効果を発現するか、モルモット移植腫瘍で検討した。〔方法〕 合成コードファクター低級類縁体である α, α -trehalose-6, 6'-diesters として、西川嘉廣ら (金沢大) の合成した化合物であるアシル基炭素数 8 の octanoate (C8), decanoate (C10), laurate (C12), myristate (C14), palmitate (C16), stearate (C18), および behenate (C22) のいずれも直鎖の脂肪酸をもつ 7 種の化合物を使用した。天然 CF として BCG から Noll & Bloch 法で抽出した trehalose dimycolate (炭素数約 80) を用いた。内毒素性糖脂質として *Salmonella minnesota* R595 から Galanos 法で抽出した糖脂質 (ReG1) を用い、毒性減弱のためには、2% ヒドロキシルアミンで 63°C 3 分間処理した (ReG1-NH₂OH)。抗腫瘍活性測定は、近交系 strain 2 モル

モットに移植した line10 肝癌細胞の退縮観察で行なった。移植後 7 日目に上記試料各 200 μ g を単独または 2 剤併用で 1% 鉱物油 (Violess U-6, 丸善石油) を含有する水中油型エマルジョンとして腫瘍内に 1 回だけ投与し、腫瘍の大きさを経日的に測定した。

〔成績と考察〕 合成 CF 類縁体単独投与実験で、C8 を用いた時、担癌動物の 33% に腫瘍の完全退縮を見、非治癒群でも生存日数が有意に延長した。ReG1 単独投与では腫瘍の退縮治癒に至らず、延命効果のみが認められた。一方、内毒素と合成 CF の類縁体との併用では、数種類の組み合わせで強い抗腫瘍効果が発現した。C8+ReG1 で 62%, C10+ReG1 で 37% の腫瘍完全退縮を見た。C14+ReG1 では 23% 退縮したが、有意差はなかった。その他の合成化合物と内毒素との併用では効果が認められなかった。ReG1 に代えて、ヒドロキシルアミンで脱アシル化して無毒化した内毒素 (ReG1-NH₂OH) を用いると、C8+ReG1-NH₂OH で 57%, C10+ReG1-NH₂OH で 75% の高い腫瘍完全退縮率を得た。また、この治療法によって治癒した担癌モルモットにおいて、line10 腫瘍関連抗原による遅延型過敏皮膚反応が 100% 陽性となり、致死量の line10 肝癌細胞を再接種しても、生着を 100% 拒絶した。〔結論〕 炭素数の少ない (8~22) 脂肪酸をエステル結合したコードファクター類縁体をサルモネラ内毒素または無毒化した内毒素と併用注射することによって、天然コードファクター併用に匹敵する高い抗腫瘍効果を、line10 肝癌移植モルモットに発現した。

化学療法 I

第 1 日 [4 月 10 日 (木) 10:00~10:30 D 会場]

座長 (国立予研) 近藤 肇 子

D7. 抗菌剤封入りポソームによる実験的抗酸菌感染症の治療 (第 1 報) 諸種非定型抗酸菌感染に対して

齋藤 肇・富岡治明・米山敏美・長島清文 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 抗菌剤封入りポソームは、*Leishmania Trypanosoma* あるいは *Salmonella enteritidis* などの細胞内寄生菌感染に対して、その単独投与に比べてすぐれた治療効果をもたらすことが知られている。我々は抗菌剤、主として RFP を封入したリポソームによる実験的マウス抗酸菌感染の治療を試みた。〔方法〕 (1) 薬剤封入りポソーム: 卵黄レシチン、ジセチル燐酸お

よびコレステロール (7:2:1) を溶解したクロロホルム溶液を減圧乾固後、抗菌剤添加または非添加 PBS 中で超音波法により MLV および SUV より成るリポソームの他に、抗菌剤を脂質層に直接封入させた標本をも用いた。(2) 感染と治療: *Mycobacterium intracellulare* 31FO93TD 株、*M. kansasii* 梅田株並びに *M. fortuitum* 18367 株 (=10⁷) を ddY 系雌マウスの尾静脈内へ感染させ、その 2~6 日後より抗菌剤封入りポソームを前者では 1 日 1 回、後 2 者では 1 日 2 回 (1 週 6 日間連日) 腹腔内投与し、感染後 6 週間に亘って剖検時内臓の肉眼的病変の有無並びに程度の観察、並

びに肺、脾および腎内生菌単位を計測した。〔結果と考察〕(1) RFPを脂質層に直接封入させた場合(A法)および inner solute中に封入させた場合(B法)の薬剤封入至適濃度は各々5および2 mg/ml, 封入率15~20%であった。(2) Ofloxacin(OFLX)の封入にはA法が優れており, 2 mg/mlの濃度で封入率は約6%であった。(3) A法およびB法で調製したRFP封入りポソーム(各0.4および1 mg RFP相当)をマウスの静脈内並びに腹腔内に投与した場合, 薬剤の血中濃度は, 1時間後で最高値で示し, 以後急速に低下し, リポソーム封入による薬剤の血中滞留時間の延長傾向はみられなかった。他方, 尿中への排泄は, A法による調整リポソームでは促進し, B法で得られたリポソームでは逆に遅延される傾向がみられた。(4) A法およびB法で調製されたRFP封入りポソームの*M. intracellulare*感染に対する治療効果について検討したところ, 感染6週間における肺および脾内生菌単位は, 封入法の如何を問わずRFP封入りポソーム投与群(A法, 1 mg RFP eq./injection; B法, 0.4 mg RFP eq./injection)で, 非投与対照群に比べて1オーダー, またRFP単独投与群に比べて0.5オーダーの低下がみられた。このことは, *M. intracellulare*感染に対してRFP封入りポソームがRFP単独投与に比べて優れた治療効果を発揮しうること示唆しているものと思われる。(5) *M. fortuitum*感染マウスの感染4週後の腎内生菌単位は, OFLX封入りポソーム(A法)の投与で最も低下することがわかった。現在, RFP並びにOFLX封入りポソームによる*M. intracellulare*, *M. kansasii*並びに*M. fortuitum*感染の治療についてより詳細な検討を試みているので, その結果についても併わせて報告する。

D 8. Cefpimizoleのin vitro並びにin vivo抗マイコバクテリア作用 °斎藤 肇・佐藤勝昌(島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 実験的非定型抗酸菌感染症に対する有効な薬剤の探索の一環として, 味の素株式会社により新たに開発されたCephem系薬剤であるCefpimizoleを取り上げ, その効果について検討したので報告する。

〔方法〕 1) 貪食細胞の機能に及ぼす効果: Cefpimizoleの5あるいは10 mgを8~12週齢のddY系雌マウスの静脈内あるいは腹腔内へ投与し, 1並びに4日後に得られた腹腔細胞のPMA(100 ng/ml)のtriggeringによる化学発光並びにNBT還元能を測定した。2) in vitro抗菌作用: Cefpimizoleの*Mycobacterium tuberculosis*(7株), *M. kansasii*(10株), *M. marinum*(5株), *M. scrofulaceum*(7株), *M. avium*(9株), *M. intracellulare*(20株) *M. fortuitum*(20株), *M. chelonae* subsp. *abscessus*(5株)並びに*M.*

chelonae subsp. *chelonae*(20株)に対するMICを, 7H10寒天並びにDubos液体培地を用いて測定した。3) in vivo抗菌作用: 5週齢のddY系雌マウスに*M. intracellulare* 31F093TD株(3.9×10⁷)あるいは*M. fortuitum* 18367株(2.6×10⁶)を静脈内接種し, Cefpimizoleを前者では接種3日後より0.1, 1, 2および3 mgあてを, また後者では接種1並びに3日後より0.1, 1および2 mgあてを, 1日1回, 週6日, 4週間にわたって皮下投与し, 体重の推移, spinning disease(*M. fortuitum*), 剖検時内臓の肉眼的病変の観察, 臓器よりの菌の還元培養を行なった。〔成績〕 1) 貪食細胞機能に及ぼす効果: Cefpimizoleの腹腔内投与1日後に得られた細胞においては化学発光並びにNBT還元能の亢進がみられたが, 4日後に得られたものについてはそのような効果はみられなかった。2) 供試菌のin vitro感受性: 7H10寒天を用いて測定した場合, いずれの供試菌にあってもCefpimizoleに対する感受性は低かった(MIC=50~>100 μg/ml)が, Dubos液体培地を用いた場合には*M. intracellulare*および*M. scrofulaceum*において他の供試菌におけるよりも高い感受性を示した(MIC; 3.13~25 μg/ml および1.6~>100 μg/ml)。3) *M. intracellulare*感染に及ぼす効果: 肺並びに脾よりの還元生菌単位は薬剤投与群と非投与群とを問わず差は見出せなかった。4) *M. fortuitum*感染に及ぼす効果: spinning diseaseは薬剤投与の有無を問わず全動物にみられたが, 腎病変の発現頻度並びにそれよりの還元生菌単位は薬剤の投与量にほぼ依存した低下がみられた。〔考察と結論〕 Cefpimizoleの抗酸菌に対するin vitro抗菌作用は極めて弱かったが, 実験的*M. fortuitum*感染症に対しては多少とも治療効果を示した。しかし, 実験的*M. intracellulare*感染症に対しては全くその効果は期待できなかった。

D9. キノロン系抗酸菌の諸種抗酸菌に対する抗菌作用 °斎藤 肇・佐藤勝昌(島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 キノロン系抗酸菌は広くグラム陽性菌並びに陰性菌に対して強い抗菌作用を有することが知られている。最近に至り, キノロン系諸種抗酸菌の抗酸菌に対するin vitro並びにある種のものについてはin vivo抗菌性についての興味ある知見が報告されており, 我々も抗酸菌に対するin vitro抗菌力(in vivo抗菌力については既に一部報告)を検討したので報告する。〔方法〕 1) 薬剤: Norfloxacin(NFLX), Ofloxacin(OFLX)およびCiprofloxacin(CPFX)を用いた。2) 供試菌: *Mycobacterium tuberculosis*(7株), *M. kansasii*(10株), *M. marinum*(5株), *M. scrofulaceum*(7株), *M. avium*(9株), *M. intracellulare*(20株), *M. fortuitum*(20株), *M. chelonae* subsp.

abscessus (5株) および *M.chelonae* subsp. *chelonae* (20株) を使用した。3) 感受性試験: Dubos 液体培地内 37°C (*M.marinum*, *M.chelonae* subsp. *chelonae* は 33°C) 5~7日培養菌の 0.1% Tween80 加生食水による均等菌浮遊液 (約 10⁸CFU/ml) を調製し, その 5 μ l を Microplanter を用いて各薬剤の 100~0.1 μ g/ml 含有 7H10 寒天平板上に接種し, CO₂ふらん器内で slow growers は 2週間, rapid growers は 1週間培養後, 菌の発育の有無 (5個以下は陰性と判定) を読みとった。

〔成績〕 NFLX, OFLX 並びに CPFX は供試いずれの抗酸菌に対しても強い抗菌力を有したが, なかで

も *M.tuberculosis*, *M.kansasii* 並びに *M.fortuitum* に対して著しかった。また, 供試 3種薬剤の抗菌力の強さは CPFX > OFLX > NFLX であった。なお, 非定型抗酸菌中その治療上最も問題を有している *M.intracellulare* に対する CPFX の MIC は 0.8~50 μ g/ml (MIC₈₀ = 6.25 μ g/ml) であった。現在, CPFX を用いて諸種抗酸菌の *in vivo* 抗菌性について検討中である。
〔考察と結論〕 キノロン系抗菌剤は多くの抗酸菌種に対して強い抗菌力を有し, 特に CPFX においては NFLX 並びに OFLX よりもすぐれているようであった。

診 断 I

第 1 日〔4月10日(木) 10:30~11:10 D会場〕

座長(東北大抗酸研) 本宮 雅 吉

D 10. 肺結核患者における経気管吸引法 (TTA) 施行例の検討 °澤木政好・三上理一郎・三笠桂一・吉川雅則・阿児博文・森川 暁・国松幹和・米田尚弘・成田亘啓 (奈良県立医大第2内) 播金収 (同中央検査部)

〔目的〕 肺結核における混合感染は, 古くから研究されてきた問題であるが, 経気管吸引法 (Transtracheal aspiration, 以下 TTA) を施行して, この問題を検討したのは少ない。今回, 我々は, なんらかの混合感染を疑われる肺結核患者に TTA を施行し, この問題の若干の検討を行なった。〔対象〕 排菌陽性で, 混合感染を疑わせる所見を有する肺結核患者 41 例である。性別では男 32 例, 女 9 例, 年齢は 18~86 歳である。基礎疾患は 25 例 (61.0%) にみられ, 内訳は慢性呼吸器疾患 10 例, 糖尿病 5 例, 悪性腫瘍 3 例, 胃切除後 2 例, その他 5 例であった。〔方法〕 TTA は甲状軟骨と輪状軟骨の間で 16 ゲージのベニューラ針で穿刺して行なった。TTA 検出菌のほか, 1日喀痰量, 体温, 白血球数, CRP, 赤沈 (1時間値) なども検討した。〔成績〕 ① TTA から結核菌が検出されたのは 37 例 (90.2%) で, 検出されなかった 4 例のうち 2 例は抗結核剤投与中であった。② 結核菌以外の細菌が検出されたのは 16 例 (39.0%, 以下混合感染群) で, 基礎疾患あり 25 例中 14 例 (64.0%) と, 基礎疾患なし 16 例中 2 例 (12.5%) であった。基礎疾患ありの 14 例中 8 例は慢性呼吸器疾患で, 検出菌は *H.influenzae* 5 例と *S.marcescens*, *S.pneumoniae*, *Haemophilus* s.p それぞれ 1 例であった。2 例は末期感染で, *E.coli* と *S.*

aureus + *E.coli* + 嫌気性菌であった。その他の 4 例では, *P.aeruginosa*, α -*streptococcus*, α -*streptococcus* + *Neisseria*, *B.catarrhalis* であった。また, 基礎疾患がなく, 細菌陽性であった 2 例では, *Aspergillus* s.p と *N.meningitis* であった。③ 混合感染群と混合感染無し群間で, 50 cc 以上の喀痰, 38°C 以上の発熱, 1 万以上の白血球増多, 4+ 以上の CRP 陽性, 50 mm 以上の赤沈亢進などを検討したが, 明確な差異は見出せなかった。

〔考案〕 肺結核における混合感染については, 我が国においても河盛らによって気管支鏡などを用いて詳細な検討がなされている。その成績では, 混合感染菌としては“上気道”においては *Neisseria* が, 気管支においては *S.pneumoniae* が重要であるとしている。今回の我々の成績では, *H.influenzae* が最も多かった。この差は検索方法の差異によるものと思われる。また, 今回の成績での基礎疾患 (特に慢性呼吸器疾患) を有する例に混合感染が多く, 自覚症状, 検査値で混合感染の有無を判別しがたいという結果は, 混合感染の診断には TTA による正確な起炎菌の把握に加え, 病歴などにより基礎疾患を正確に把握することも重要であることを示唆していると考えられる。〔結論〕 肺結核患者における一般細菌の混合感染は, 基礎疾患を有する患者に多くみられることが示唆された。

D 11. 肺結核症の迅速診断におけるツベルクロステアリン酸検出の意義 °村西寿一・中島道夫・重松信昭 (九州大胸部研) 磯部隆一 (九州大薬学)

培養陽性所見に依存する限り, 結核症の迅速診断は望みがたい。ところが, 最近では Compromised host や

高齢者の発症が増加し、迅速診断の意義は益々増大している。また、老人結核ではその免疫学的特徴から、胸写、ツ反、培養検査のいずれもが典型像を示さない場合も多く、Sensitivity のより高い診断法が強く望まれている。Tuberculostearic Acid (以下 TSA) は 10 位にメチル基を持つ側鎖飽和脂肪酸で、1929 年、Anderson 等によって結核菌菌体成分中より発見された。その後 TSA は Actinomycetale 目に特有な脂肪酸であることが判明したが、1979 年、Larsson 等はこの特徴に注目して、肺結核症患者の喀痰短期培養検体より TSA を検出し、その迅速診断への有用性を提唱した。前総会で我々は彼らの方法に準じ、培養検体での検討を報告したが、今回は更に診断の迅速化のため、検体からの直接検出を試みた。〔目的〕 喀痰並びに胸水検体から直接 TSA の検出を試み、迅速診断への有用性を検討した。〔方法〕 TSA の検出には Gas Chromatograph と Mass Spectrometer (JEOL, JMS-DX 300, JMA-3500, DATA SYSTEM, Solventless Injection System, 以下 GC-MS) を使用した。標品は Dihydrosterculic Acid より合成した。検体は既に診断の確定している結核症患者 16 名 (喀痰 9 名, 胸水 7 名)、および非結核性呼吸器疾患患者 9 名 (喀痰 3 名, 胸水 6 名) より 2 ml 前後ずつ採取した。検体を 4% NaOH でアルカリ処理後、滅菌、凍結乾燥した。酸性化し、Chloroform: Methanol (2:1 vol/vol) で脂質を抽出、3% Methanol HCl にてメチルエステル化した後、薄層クロマトグラフィにかけ、Ethyl Acetate で抽出、GC-MS にかけ、Selected Ion Monitoring の手法で TSA を検出した。〔成績〕 結核症患者 16 名中 14 名 (喀痰 7 名, 胸水 7 名) で TSA 陽性、うち 7 名 (喀痰 4 名, 胸水 3 名) は塗抹培養ともに陰性であった。一方、非結核症患者 9 名は全員 TSA 陰性であった。〔考案〕 TSA は菌体成分であるため、その検出自体大きな意味があると考えられる。一方、塗抹培養ともに陰性例でも TSA を検出することは本法の Sensitivity の高さを裏づける。また、今回は検体からの直接検出を行なったため、更に診断の迅速化が可能となった。結核症の活動性と TSA 検出との相関については更に検討が必要と思われる。また、TSA 検出方法自体の改良、定量化、TSA の Specificity 等に関しては現在検討中である。〔結論〕 診断の迅速化を図るため、喀痰並びに胸水検体から直接 TSA の検出を試みた。結核症患者 16 名中 14 名で TSA を検出、うち 7 名は塗抹培養ともに陰性であった。一方、非結核症患者 9 名では全員検出しなかった。以上より本法は肺結核症の迅速診断に極めて有用と考えられた。

D12. 結核性胸膜炎における胸水中 CA-125 測定の意

義 光武良幸・最所正純・広松雄治・徳永尚登・市川洋一郎・加地正郎 (久留米大医第 1 内) 入江康司 (同第 2 病理)

〔目的〕 胸水の原因疾患の鑑別診断が困難な例をしばしば経験する。したがって、胸膜炎の鑑別診断における補助診断として、胸水中の各種生化学物質が測定され、その臨床の有用性が検討されている。今回、我々は Bast らの OC-125 抗体を用いて、各種胸膜炎における胸水中 CA-125 値を測定し、合わせてその組織局在について免疫組織学的検討も行ない、若干の知見を得たので報告する。〔対象および方法〕 対象は胸水細胞診、胸膜生検、胸水細菌培養により確定診断のついた各種胸膜炎患者 85 例で、その原因疾患は結核 22 例、原発性肺癌 40 例、転移性肺癌 8 例、胸膜中皮腫 1 例、膿胸 8 例、心不全 5 例、ネフローゼ症候群 1 例であった。測定方法は Centcor CA-125RIA Kit を用いた。免疫組織学的染色は、OC-125 抗体 (Centcor) を 1 次抗体として、Vectastain ABC Kit により行なった。〔結果〕 胸水中 CA-125 値は、結核性胸水では $141.3 \pm 36.1 \text{ U/ml}$ 、原発性肺癌を原因とする胸水では $610.4 \pm 135.9 \text{ U/ml}$ 、転移性肺癌を原因とする胸水では、 $413.4 \pm 73.5 \text{ U/ml}$ 、膿胸では $270.2 \pm 71.9 \text{ U/ml}$ 、うっ血性心不全を原因とする胸水では $379.2 \pm 70.4 \text{ U/ml}$ であり、結核性胸水中の CA-125 値は、他の原因による胸水より低値を示した。既知の腫瘍関連マーカーである CEA や、肺癌診断に有用とされる CA19-9、結核性胸水鑑別に有用である ADA について、同一検体を用いて、胸水中 CA-125 との相関を見たが、いずれに対しても有意の相関は認めなかった。CA-125 の組織局在の検討では、正常胸膜では、胸膜の中皮細胞に局在を認め、胸水中における CA-125 の局在では、胸水中の中皮細胞、特に細胞膜表面に高い局在を認め、他のリンパ球、組織球には局在は認めなかった。〔考案〕 CA-125 は Bast らにより、ヒト卵巣癌細胞より開発されたモノクローナル抗体であり、非ムチン性卵巣腫瘍や、肺癌に対しても比較的高い陽性率を示すとされているが、その組織局在は、胎児期体腔上皮に存在する糖蛋白と関連性をもち、成人組織では胸膜、腹膜の中皮細胞にも存在するとされている。胸水細胞診による観察で、結核性胸膜炎では、ある一時期を除き胸水中に殆んど中皮細胞が見られないことが大きな特徴であるとされる。今回の我々の胸水中 CA-125 測定の結果は、このような結核性胸水の特徴ある細胞分布とよく一致するものであり、胸水中 CA-125 の測定は結核性胸膜炎における補助診断の 1 つとして有用と考えられた。

D13. 種特異抗原 η (イータ)・抗 η 抗体反応を利用

した結核性髄膜炎の髄液診断法の開発 °平井俊博 (大阪大微研・抗酸菌生理)

〔目的〕 結核の確定診断は、今日なお2カ月余りを要する、分離培養した抗酸菌の同定によるほかはない。近年成人髄膜炎の中でもかなりの数を占めるようになってきている結核性髄膜炎においては、特に診断の遅れは予後にも関係し、あるいは致命的となる。この点から、結核菌から取り出した種特異蛋白抗原 η の、抗原抗体反応を利用した髄液検査による結核性髄膜炎の診断方法の開発を試みた。〔方法〕 η 抗原は、結核菌 (H37Ra) 株の菌体の超音波破碎抽出液を出発材料として精製した標品を用いた。また、抗体はこの精製 η 標品全量 $200\mu\text{g}$ を FCA として家兎を免疫して得られた血清から DEAE-cellulose で、更に、BCG 菌体抽出液を結合させた immunoadsorbernt のカラムで精製した 1gG を使用した。〔成績〕 結核性髄膜炎患者の髄液中の抗 η 抗体価は、PAP 法 ABC 法、のいずれの ELISA 法によっても有意に高くなっていることがわかったが、ベースが異常に高く、また一定の値を得ることはできなかった。一方、抗 η 抗体を結合した粒子に

よる反応は、反応条件を検討した結果、結核性髄膜炎患者髄液では1カ月後でも凝集反応を生じた。51例の非髄膜炎および非結核性髄膜炎患者髄液では、1例の真菌性髄膜炎患者の髄液を除いては、全て凝集反応は起こらなかった。〔考案〕 高感度 ELISA 法による髄液中の抗 η 抗体の検出は、操作の煩雑さの上に、 η 抗原の性質である種々の物質への吸着性に基づく発色酵素 (HRP) の非特異的結合が考えられること等から、診断用検査法としては不適当と考えた。患者髄液が抗 η 抗体を結合した粒子を凝集した因が、結核菌抗原、特に η 抗原によるものならば、この反応は結核性髄膜炎の確定診断法になりうると考えられるが、更に特異抗体の精製および人工粒子の材質の検討が必要であろう。〔結論〕 結核菌種特異抗原 η の抗原抗体反応を利用して結核性髄膜炎診断のための髄液検査法の開発を試みた結果、抗 η 抗体を結合させた人工粒子による凝集反応は、結核性髄膜炎診断のための髄液検査法となりうる感度とかなりの特異性を示す結果を得た。今後更に、多くの症例について感度のテスト、試薬の純化と安定性等について検討を加える必要があると考える。

診 断 II

第1日〔4月10日(木) 11:10~11:50 D会場〕

座長 (川崎医大) 副 島 林 造

D14. 最近経験した結核性胸膜炎の臨床的検討 °最 所正純・光武良幸・広松雄治・市川洋一郎・加地正 郎 (久留米大医第1内)

〔目的〕 近年、結核の減少に伴い、その病像の変貌が指摘されている。胸膜炎の原因疾患としても結核の占める割合は減少していると思われ、我々は、過去3年間に18例の結核性胸膜炎を経験したので、その臨床的特徴を明らかにする目的で、今回の検討を試みた。

〔対象・方法〕 昭和58年から60年までの過去3年間に、当科およびその関連病院を受診し、喀痰検査、胸水の塗抹、培養、および胸膜生検にて、結核性胸膜炎と診断した患者18例を対象とした。その年齢、性別、臨床症状、受診動機、基礎疾患の有無、胸部X線像、胸水所見、治療経過などについて検討した。〔成績〕 自覚症状は、咳、胸痛、微熱、全身倦怠が主体であり、全例自覚症状で受診しており、自覚症状出現から受診までの期間は平均1.6カ月であった。基礎疾患としては、肝硬変、糖尿病、慢性腎不全、肺気腫が各々1例ずつであった。ツベルクリン反応陰性例4例、疑

陽性6例、陽性例4例、強陽性4例であった。喀痰中結核菌塗抹陽性例6例、胸膜生検陽性例7例であった。胸水中の糖は、 $7\sim 183\text{mg/dl}$ で平均 67.2mg/dl 、蛋白は $3.75\sim 6.49$ で平均 4.75 、LDH は、 $449\sim 8,740$ で平均 $2,265$ 、ADA は $73.8\sim 248.9$ で平均 121.6 であった。胸写において、肺野に結核病巣を認めない特発性胸膜炎6例、結核病巣を認める随伴性胸膜炎12例であった。〔考案・結論〕 年齢では20歳以下1例、21~40歳までが3例、41~64歳までが7例、65歳以上が7例と、中高年齢層に多かった。臨床症状としては、発熱が55%と最も多かった。胸部X線所見では、特発性胸膜炎が少なかった。胸水中の糖は、低値を示した症例もあったが、ばらつきが多く、LDH は、殆どどの例で高値を示した。ADA は高値を示し、胸水中の生化学的成分としては診断に最も有用と考えられた。

D15. 初回治療患者の胸部XP所見の検討 °倉澤卓也・新実彰男・加藤元一・岡崎美樹・久保嘉朗・鈴木克洋・桜井信男・李 啓充・田中栄作・村山尚子・網谷良一・山本孝吉・川合 満・久世文幸 (京都大

胸部研内1)

〔目的〕 近年、結核症の疫学の変貌が指摘され、その臨床像の変化についての報告も多い。当科に入院した初回治療患者の胸部XP所見を検討し、本症の胸部XP像の診断学的所見につき再検討した。〔方法〕 昭和53年4月より同60年10月に当科に入院した肺結核患者のうち、明らかな結核治療歴のない初回治療患者の外来初診時、入院時の断層写真を含めた胸部XPの所見を、病型、病巣部位、拡がり等につき検討を加えた。症例は、14歳より91歳までの男99例、女49例で、本症発症に悪影響を及ぼすと考えられる合併症の有無に分けて検討を加えた。合併症としては、糖尿病18例、悪性腫瘍13例、ステロイド薬使用18例、胃切除後5例、出産後1例であった。〔成績〕 合併症 (一) 症例の有空洞率は52%、胸水例を除く拡がり「2」以上の症例は41.5%であり、大部分の症例では左右の上葉、ことに右S¹、S²、左S¹⁺²の領域に主病巣がみられた。いわゆる「caseous pneumonia」は、高齢者に比較的多くみられ、また、右のS⁶を主病巣とする例は大部分が女性であった。一方、糖尿病合併例の有空洞率61%、拡がり「2」以上の例は33.3%であり、病巣部位はやはり左右の上葉が殆んどであった。悪性腫瘍合併例では、肺癌合併のため病巣の不明な3例を除き、有空洞率43.7%で、主病巣部位も同様に左右上葉に多くみられた。また、ステロイド薬使用例では胸水の2例を除き、有空洞率50%、拡がり「2」以上50%で高度進展例が比較的多くみられた。全般的に主病巣の陰影が肺炎、無気肺、周辺散在病巣のない腫瘤影や肺門腫大等を呈する症例では他の疾患との鑑別診断のため気管支鏡などの検査が積極的に行なわれている。〔考案〕 近年の結核症の蔓延率の減少、結核患者の高齢化や日和見感染の問題など本症の背景も大きく変貌してきている。また、呼吸器病学の進歩に伴い、多くの疾患が認識され、各種の疾患と本症との鑑別診断がますます重要となってきている。今回検討した症例でも以前より指摘されていたように、左右の上葉およびS⁶領域に主病巣が認められる例が多くを占めており、好発部位に大きな変化を認めなかった。しかし、高齢者やステロイド薬使用例に比較的多くの非定型的な病巣部位や拡がり認められており、これらの患者ではことに鑑別診断上留意が望まれる。本症診断の原点は結核菌の証明であり、結核菌検査の励行が肝要と思われる。

D16. 当科過去10年間における結核症の検討 °田尾操・永武毅・吉田俊昭・鈴木寛・松本慶蔵(長崎大熱研内科)

〔目的〕 短期化学療法の普及による結核症減少の一

方での、Immuno compromised host、高齢者における発症の問題や細菌学的診断についての諸問題についてその実態を明らかにするために検討を試みた。〔方法〕 昭和51年から昭和60年10月までの10年間における当科入院・外来患者結核症39例を対象とし、初発症状、合併症、発病から初診までの期間、初診から菌検出までの期間、初診時全身状態、ツ反、病型分類、化学療法状況、菌陰性化、転帰について集計し検討した。〔成績〕 対象患者39例の内訳は、男性20例、女性19例、年齢構成は、10代1例、20代4例、30代6例、40代1例、50代8例、60代12例、70代6例、80歳以上1例であった。合併症は、悪性腫瘍2例、糖尿病4例、膠原病3例、肝硬変症3例、慢性腎不全2例、フィラリア性乳糜尿症1例、その他慢性呼吸器疾患7例、循環器疾患6例、消化器疾患3例となっており、合併症のないものは11例であった。疾患内訳では肺結核症33例でそのうち結核性胸膜炎4例、気管支結核4例、粟粒結核1例で、また、肺外結核としては腎結核4例、結核性髄膜炎2例、頸部リンパ節結核1例であった。初発症状では発熱が30.8%、咳嗽20.5%であった。無症状のものは10.3%であり、その全てが定期健康診断で胸写異常影を指摘されている。入院時学会分類病型ではI型なくII型9例、III型15例、IV型3例、胸膜炎4例でIII型が多く、うち粟粒結核は1例であった。細菌学的検索では、結核菌塗抹陽性培養陽性例22例、塗抹陰性培養陽性例8例であり、結核菌は証明されず、臨床経過より診断したもの4例のうち2例は当科初診以前に抗結核剤投与が開始されているもので、他の2例は結核性髄膜炎であった。更に生検標本により診断されたものが5例、うち4例は結核性胸膜炎、1例は頸部リンパ節結核であった。ツベルクリン反応は大部分陽性～強陽性で陰性例は2例であった。化学療法の開始期薬剤は、INH、RFP、EBの3剤併用が中心であり、6～9カ月の短期療法が多かった。〔考案・結論〕 現代医療の発展、高齢化に伴い、Immuno compromised hostにおける結核症が注目されているが、当科においても、他疾患合併率は72%と高く、宿主免疫力低下に関係する重症疾患合併率でも38%を占めていた。治療に関しては、INH、RFPを含む3剤短期療法で有効な成績であった。治療開始時期は、予後決定に重要であり、当科では、主治医による検体の染色、鏡顕を実施し、早期診断に努めているが、塗抹陰性培養陽性例のように診断の遅れる例もみられた。短期化学療法の普及した現在、診断に関し今一度検討する必要があると思われる。

D17. 偶然発見した結核、非定型抗酸菌症例の臨床的検討 立花暉夫(大阪府立病内科)

〔目的・方法〕 表題症例について種々臨的に検討した。〔成績〕 ①基礎疾患，慢性肝腎疾患：主訴，初熱の4例(3/4，60歳以上)は剖検ではじめて粟粒結核と診断。死亡前胸部XPは3/4で典型的粟粒結核陰影⊖，1/4で2週前明らかでなかった全肺野粟粒大より大きい散布影出現。②48歳，女。主訴，発熱，ALL，出血性胃潰瘍死亡，剖検時，肺，肝，脾，骨髓病変ある全身散布型非定型抗酸菌症発見，各組織ZN染色抗酸菌陽性，脾組織 *M.kansasii* 培養陽性。(吹田市民病院臨床病理吉原渡担当)。③19歳男。発熱⊕，10歳女，24歳男，24歳女。無自覚，いずれも胸部XP BHL⊕，サルコイドーシスが疑われたが，ツ反3/4⊕，1/4⊕頸部(表在性1/4，右斜角筋部3/4)リンパ節生検結核組織像⊕(1/4結核菌培養も実施⊕)。④65歳男，71歳男。主訴：全身倦怠，発熱，胸水⊕，胸水ADA活性高値結核化療後胸水消失。⑤69歳女。主訴：腹部膨満，腹水⊕，腹水ADA活性高値結核化療後腹水消失。⑥49歳男。胸部XP正常，回盲部腫瘤⊕，注腸透視回盲部狭窄⊕，回盲部腫瘤切除，腸結核組織像⊕。⑦69歳男。胸部XP正常，前立腺癌疑い，直腸腫瘤生検腸結核組織像⊕，注腸透視直腸膀胱瘻⊕，尿培養結核菌⊕。⑧60歳男。労務者，眼科手術前胸部XP

空洞性肺結核発見。⑨糖尿病教育入院検査時，肺結核排菌⊕症例発見もあり。〔考案〕 ①上記基礎疾患⊕，殊に老人，不明熱症例で粟粒結核は鑑別診断上重要。②立花は1984年総会シンポ「肺外結核」で「肝結核」担当時，全身散布型AM症剖検例全国症例中肝病変⊕症例を例示したが，今回は偶然発見新症例提示。③肺門リンパ節結核は，非サルコイドーシスBHLの鑑別診断上重要。④，⑤胸水，腹水ADA活性高値は結核診断上有用。⑥，⑦以前に比し，腸結核最近の傾向として，非典型的の症例が多く診断上要注意。⑧，⑨非結核合併症精査中偶然肺結核発見は，日常診療上重要。

〔結論〕 A)剖検時はじめて診断された粟粒結核全身散布型AM症例 B)臨床例ではa)胸部XPでBHLを呈した症例，b)生化学的マーカーとしての胸水，腹水ADAが診断上有用であった症例，c)回盲部あるいは直腸腫瘤を呈し，手術，生検で診断しえた腸結核症例，後者は直腸膀胱瘻⊕，尿路結核合併，d)無自覚で非結核合併症精査時，胸部XP撮影，偶然発見の肺結核症例などを提示し，最近の肺結核，肺外結核の診断上留意すべき点を述べた。

〔研究協力者：病理，内科，外科，腎臓科，泌尿器科各科医師に感謝する。〕

診 断 III

〔4月10日(木)11:50~12:20 D会場〕

座長(国療東佐賀病) 平野長熙

D 18. 若年者肺結核の臨床像 山鳥英世(国療南京都病呼吸器)

〔目的〕 結核は，かつて青年の病気と言われてきたが，現在では中高年者の病気と言われてきている。私どもの病院でも入院患者の殆んどが中高年者であるが，若年者も散見される。私どもの病院で治療しえた20歳以下の肺結核患者について，臨床的検討を行なったので報告する。〔方法〕 過去3年間に私どもの病院で治療した20歳以下の肺結核患者について検討した。〔成績〕 対象とした症例は21例であった。年齢は9カ月から，20歳までであった。男性11人，女性10人であった。発見動機は検診が8例，家族内検診が6例，自覚症状で受診したものが5例，他疾患で発見されたものが2例であった。今回治療した21症例はすべて初回治療であった。ツ反は施行された8症例，すべて強陽性であった。BCG未接種のうち，5症例に発病を認めた。胸部X線写真では有空洞例が7例，浸潤

陰影8例，胸膜炎2例，肺門リンパ節腫脹2例，粟粒結核1例であった。有空洞7例のうち，5例に排菌を認めた。排菌停止までの期間は，3カ月目で6例が停止した。1症例では長期間排菌し，肺切除術を受けた。この症例はRFP耐性であった。感染原について検討したが，両親によるもの1例，父4例，母3例，祖父1例，友人1例であった。このうち感染原と，耐性菌検査で，耐性菌パターンが一致したものを3組認めた。

〔考案〕 今回治療した若年者肺結核患者のうち，8症例は自覚症状を示さず，検診で発見されている。若年者肺結核患者の減少した今日でも，定期検診の意義がある。排菌症例のうち，3例にRFP耐性を認めた。このうち，1例では肺切除術が施行された。幼児では喀痰検査が困難なこともあるが，早期に耐性菌検査を施行し，耐性菌感染の有無を確認する必要がある。今回の治療成績では，とりわけ幼児症例において治療上の問題点が多かった。家族内感染ではBCG未接種の幼

児に、4症例の発病が認められた。また、予防投薬中止による発病、ツ反応強陽性例で経過観察中に発病、麻疹の合併により増悪した症例、INH、RFP投薬中に肝障害を来し、休業し、悪化した症例等を認めた。胸部X線写真では浸潤影を呈する症例において、他疾患との鑑別が重要である。〔結論〕若年者肺結核患者の治療成績について検討した。自覚症状のないことも多く、定期検診の意義がある。治療に先だって、耐性菌検査を施行し、耐性菌感染の有無を確認する必要がある。幼児症例においては、BCG接種の有無、麻疹等の合併症の有無に注意の上、治療してゆく必要がある。排菌していない症例で、浸潤陰影を呈する場合には、他の呼吸器疾患との鑑別が大切である。

D 19. 下肺野結核16症例の臨床的検討 °宮崎信義・加治木章・山崎裕・城戸優光・黒岩昭夫(産業医大呼吸器・第2内)

〔目的〕肺結核のX線診断は、結核特有の基本型とともに病変部位が重要な要素とされる。S¹, S², S⁶等の好発部位以外の病巣は、一般には好発部位の病変からの波及によるものと理解される場合が多い。しかし、一部には好発部位以外の主病変をみることもあり、診断に苦慮することがある。殊に中葉や下葉の結核(下肺野結核)では、高い誤診率が報告されている。以上の背景から、種々の呼吸器疾患を扱う大学病院外来における下肺野結核とそのX線診断につき検討し、若干の考察を加えた。〔方法〕昭和56年4月から60年8月までの4年4カ月間に、産業医科大学呼吸器科外来を受診した活動性肺結核患者は91例であった。このうち、下肺野に病巣が限定されているか主病巣が下肺野に存在する症例について、胸部X線所見およびその他の臨床像について検討した。〔結果〕S⁶を除く下肺野結核は16例(17.6%)にみられ、右側11例、左側5例で、S⁴, S⁵が3例(3.3%), S⁷⁻¹⁰が13例(14.3%)であった。年齢構成は、22歳から86歳に及び、平均年齢は55.4歳であった。部位別にみると、中葉結核では平均35.0歳、下葉結核では60.2歳と中葉結核で若い傾向がみられた。性別では、男性11例、女性5例であった。基礎疾患を有するものは7例(43.8%)で、その内訳は糖尿病5例、肺癌1例、亜急性甲状腺炎(ステロイド投与)1例であった。16症例のX線像の特徴は、coin lesion 6例、浸潤影6例、線網状影4例で有空洞率は18.8%であった。喀痰検査では、塗抹培養陽性4例、塗抹陰性培養陽性4例、陰性6例、不明2例で、陽性率は57.1%であった。外来初診時の診断は、肺結核症7例、肺癌3例、肺炎3例、気管支拡張症2例、中葉症候群1例と非結核性疾患が9例(56.3%)を占めていた。〔考案〕肺結核有病率の減少

や化学療法が目覚ましい進歩の反面、人口の高齢化や疾病構造の変化に伴って病像の変化が問題となっている。また、肺結核の誤診率の増加も内外の文献で指摘されており、びまん性陰影はともかくとして下肺野結核においても50%近い誤診率が報告されている。荘田らによると、下肺野結核の特徴は女性、若年層に多く、気管支結核の合併頻度が高く、肺門リンパ節腫大、胸水を伴いやすいとされている。当科では下葉結核が多く、肺癌や気管支拡張症、肺炎との鑑別が問題となった。〔結論〕肺結核の非定型例のうち、下肺野結核の16症例についてX線像を中心に検討した。殊に高齢者では、他の感染症や肺癌との鑑別上、下肺野結核についての認識が必要と考えられた。

D 20. 中葉・舌区領域を主病変とする肺結核9例の臨床的検討 °岡崎美樹・倉沢卓也・川合満・久世文幸(京都大胸部研内1)

〔目的〕胸部X線上主に中葉・舌区領域に浸潤影、無気肺影を呈する肺結核は肺癌や肺炎など他疾患との鑑別が困難であると思われるが、当科における肺結核患者でX線上主に中葉・舌区に主病変を認めた症例9例について臨床的に検討したので報告する。〔方法〕昭和53年より昭和60年まで当科に入院した結核患者220例(男150例、女70例)中、X線上中葉あるいは舌区に主陰影を認めた9症例の臨床症状、胸部X線所見、初診時診断名、喀痰・気管支洗浄液からの結核菌検査、気管支鏡所見、治療効果などについて検討した。〔成績〕①年齢・性:32歳から77歳までの9例で平均年齢49歳、女6例、男3例。②臨床症状:咳嗽が最も多く(5例)、ほかに喘鳴、呼吸困難、発熱、無症状が各々1例。③胸部X線所見:右中葉の陰影8例、左舌区の陰影1例で、陰影の性状は無気肺影、浸潤影、腫瘤影がそれぞれ5例、3例、1例であった。空洞を認めた例はなく、肺門リンパ節腫大を疑わせた例が2例あった。④気管支鏡所見:全例に区域気管支あるいは中枢側気管支に病変を認め、気管の右方よりの圧排狭窄1例、右主気管支の円周状狭窄2例、右中葉枝の狭窄1例、右中葉枝の肉芽様組織による閉塞4例であった。狭窄・閉塞部位に粘膜不整像を認めるものが多く、また乳頭状腫瘤が6例に見られた。⑤喀痰・気管支洗浄液の結核菌検査:喀痰、気管支洗浄液より結核菌検出されたものが、それぞれ5例、1例、他の3例中2例が気管支鏡下生検、1例が手術標本から確定診断が得られた。⑥初診時診断名:当科受診前に他科で喀痰より結核菌を認めた3例を除く6例の初診時診断名は、5例が肺癌、1例が肺炎であった。⑦治療効果:3剤あるいは4剤併用による抗結核剤化学療法を施行した7例中、6例でX線的、気管支鏡的に改善傾向を認め

たが、1例は気管狭窄増強による呼吸不全で死亡した。他の2例には右中葉切除術が施行されたが、いずれも経過は良好であった。〔考案・結論〕胸部X線上主として中葉・舌区に陰影を呈する肺結核は、気管支鏡的に狭窄、閉塞、乳頭状腫瘤等を認める気管支結核合併例が多いと思われ、腫大した気管支周囲リンパ節による中葉枝の閉塞、気道狭窄による中葉舌区含気減

少に伴う無気肺などが肺病巣を修飾することが示唆された。かかる症例では胸部X線所見、気管支鏡所見のみでは肺癌との鑑別が困難であることが多いが、喀痰検査、気管支洗浄液検査で確診のつく例が多く、中葉・舌区に無気肺、浸潤影を認める症例では喀痰検査、気管支鏡検査などでの細菌学的検索も必須と思われた。

免疫 IV

第1日〔4月10日(木) 16:10~16:50 B会場〕

座長(名古屋大医) 下方 薫

B22. 肺結核患者単球の interleukin 1 産生能(第2報) マウス T cell line を用いた IL-1 測定系の応用

藤原 寛・大西和子・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕私達は昨年の本学会において、肺結核患者の末梢血単球は LPS 刺激により健康人の単球に比し、有意に高い活性の interleukin 1 (IL-1) を培養上清中に分泌することを報告した。IL-1 活性は一般に用いられているマウス胸腺細胞の分裂増殖効果により測定したが、マウス胸腺細胞を用いた測定では、非刺激単球培養上清中の IL-1 活性は検出限界以下であり、患者と健康人との間の相違を検討できなかった。今回私達は、比較的感度が高いとされているマウス T cell line を用いた測定法を応用して、低活性の IL-1 の検出を試みた。〔方法〕単球の分離：肺結核患者またはツ反陽性健康人の末梢血から Lymphoprep 比重遠沈法で分離した単核球のうちプラスチック皿に付着する細胞を回収し、単球として用いた。単球による IL-1 産生：単球 ($0.5 \times 10^6 / \text{ml}$) を培養液に浮遊し、24 穴培養プレートで非刺激または LPS 刺激下に 24~72 時間培養後、培養上清を回収した。培養上清を除いた後各 well に同量の PBS を加え凍結させた。融解後 well の底に付着している細胞をラバーにて擦過回収したあと超音波処理を行ない、cell lysate として IL-1 活性の測定まで -20°C で保存した。標準 IL-1 は健康人末梢血単球の LPS 刺激培養上清を用い、常に同一ロットを使用した。IL-1 活性の測定：Gillis & Mizel により樹立された IL-1 依存性に IL-2 を産生するマウス T cell line, LBRM-33-1 A 5 (1 A 5) を用いた。IL-2 活性は、IL-2 依存性のマウス T cell line, NRB (大阪府立成人病センターの中山先生より恵与された) によって測定した。1A 5 cell ($1 \times 10^6 / \text{ml}$) を PHA および種々に希釈し

た標準 IL-1 または被験サンプルとともに 24 時間培養し、培養上清を回収した。この 1A 5 培養上清 (4 倍希釈) で NRB cell ($1 \times 10^4 / \text{well}$) を 24 時間培養し、最終 6 時間における ^3H -チミジンの取り込みを測定した。胸腺細胞による IL-1 活性の測定では、前回の報告と同様に、C 3 H/HeJ マウス胸腺細胞 ($1.5 \times 10^6 / \text{well}$) を各サンプルとともに 72 時間培養後、最終 6 時間の ^3H -チミジンの取り込みをカウントした。IL-1 活性の標準化：IL-1 活性は、測定ごとの変動を少なくするため probit analysis によって標準化し、unit で表わした。

〔結果〕1 A 5 を用いた測定では、胸腺細胞による測定より 3 倍以上感度が高く、非刺激単球培養上清中の IL-1 活性が、胸腺細胞による測定では検出できなかったものでも 1 A 5 assay により検出可能となった。また、cell lysate 中の IL-1 活性は培養上清の活性より低値であったが、1 A 5 assay で測定可能となった。現在対象数を増加して患者と健康人を比較検討中である。〔結論〕マウスの cell line を用いた IL-1 測定系は胸腺細胞のそれより感度が高く、低活性のサンプルも測定可能となった。

B23. 肺結核患者肺胞マクロファージの interleukin 1 産生能について *村松信彦・萩原照久・康 浩一・沢田滋正・岡安大仁(日本大医第1内)

〔目的〕肺結核患者末梢血単球の interleukin I (IL-1) 産生能について第 60 回本学会総会で報告がなされているが、本症の肺胞マクロファージ (AM ϕ) の動態に関する報告は多くない。少なからず単球マクロファージ系の細胞反応を惹起する結核症における AM ϕ の動態を検討する目的で、今回肺病巣周囲の AM ϕ の IL-1 産生能を検索した。〔方法〕①活動性肺結核患者 4 例を対象とし、陳旧性肺結核患者 1 例を対照とし、肺結核症の確定診断および気管支結核の有無の検

索を目的として気管支ファイバースコープを施行した。病巣を含む区域ないしは亜区域にファイバースコープの先端を楔入し、型のごとく Bronchoalveolar lavage (BAL) を施行した。②回収した BALF 細胞を LSM を用いて比重遠沈分離後、細胞数を算定し、一定数の細胞をペトリディッシュに分注し 37°C、5% CO₂ 下 2 時間培養後、非付着細胞を吸引除去後の付着細胞を AM ϕ 分画とし、以下の実験に供した。なお、上記細胞の一部はエステラーゼ染色にて AM ϕ の確認を行なった。③ AM ϕ を 1 × 10⁶/ml に調整し、24 穴プレートに分注した。同一患者の検体を 2 つに分け、1 つは無刺激で、残りは mitogen として silica suspension (200 μ g/ml) を加え 37°C、5% CO₂ 下で 24 時間培養し、遠沈後上清のみを採取し資料とした。④ IL-1 活性の測定：C₃H/He マウス (4 ~ 8 週) の胸腺細胞より PNA (peanut agglutinin) 非凝集分画を分離し、細胞濃度 5 × 10⁶/ml に調整した。これに被験上清または標準 IL-1 (genzyme 製, human IL-1, 100u/ml) を加え、mitogen 非存在下で 72 時間培養し、最終 16 時間の ³H-thymidine の取り込みを測定した。IL-1 活性は便宜的に negative control (10% FCS 加 RPMI) の 2 倍の DPM 値を 1 U とし、各々資料を U 標示した。〔成績〕無刺激の資料の各症例ごとの単位数は、陳旧性肺結核例 (2.7U)、活動性肺結核例 (0.8U, 1.9U, 2.9U, 0.3U : 平均 1.5U)、silica 刺激の資料では、陳旧性肺結核例 (3.5U)、活動性肺結核例 (3.4U, 2.0U, 1.3U, 0.5U : 平均 1.8U) であった。〔考察〕①肺結核症の AM ϕ は silica 刺激の有無にかかわらず IL-1 産生能は低値であったが、使用する mitogen の種類による差も考慮すべきものとする。② AM ϕ は外界に接していることもあり、既に非特異的な silica の刺激をうけていることも考えられ、これが silica に対する低 IL-1 産生能の原因である可能性も考えられる。③疾患の新旧の程度、活動性との関係なども考慮すべきで、現在更に症例を累積し、検討をすすめている。〔結論〕肺結核患者 AM ϕ の spontaneous な IL-1 活性は、標品に比較し全体的に低値であり、silica 刺激にても著明な IL-1 活性上昇は認めなかった。また、陳旧性肺結核例と活動性肺結核例の間にも明らかな差異は認められなかった。

B24. ヒト T リンパ球の in vitro PPD 刺激による Transferrin Receptor (OKT 9) 陽性細胞の動態
 白土裕江・木村破魔子・露口泉夫 (大阪府立羽曳野病) 活性化 T リンパ球はその表面に、IgG の Fc 部分に対する receptor や Ia の抗原、IL-2 に対する receptor 等をもつことが知られている。我々も本学会において、結核患者リンパ球を in vitro にて PPD 刺激を行なうことにより、これらのマーカーをもつ T リンパ球が増加

してくることを報告してきた。活性化ないし増殖中の細胞を示すマーカーに Transferrin receptor があり、T リンパ球が活性化されると出現することが報告されている。今回我々は、結核患者リンパ球を in vitro にて特異抗原 PPD で刺激を行ない、Transferrin receptor および IL-2 receptor の変動を検討した。〔材料と方法〕結核患者およびツ反陽性健常人を対象とし、末梢血より比重遠心法にてリンパ球を分離して用いた。in vitro の培養は、PPD 10 μ g/ml の濃度にて 6 日間行なった。分裂反応はマイクロプレート法にて 10% ヒトプール血清加 RPMI-1640 medium を用い、³H-TdR の細胞への取り込みで測定した。Transferrin および IL-2 receptor は、リンパ球 10⁶ 個を 10% FCS 加 RPMI-1640 medium 中で PPD 存在下または非存在下にて培養した細胞について、それぞれ OKT 9 (T 9)、抗 Tac 抗体を用い、間接蛍光抗体法にて測定した。〔結果と考察〕結核患者およびツ反陽性健常人の末梢血リンパ球を in vitro PPD にて 6 日間刺激を行ない、培養後のリンパ球について IL-2 receptor (Tac)、Transferrin receptor (T 9) の検出を行なった。PPD 非存在下にて培養した control 群に比べ、PPD 刺激群においては著明に Tac および T 9 陽性細胞の増加がみられた。IL-2 receptor は Transferrin receptor より先に表出されると言われており、Tac 陽性細胞は T 9 陽性細胞より多く検出される傾向がみられた。Prostaglandin E₂ (PGE₂) は免疫反応の系において抑制的に作用することが知られている。PGE₂ 存在下で in vitro PPD 刺激を行なうと、分裂幼若化反応の著明な抑制がみられた。Tac および T 9 陽性細胞の出現もともに PGE₂ により抑制がみられた。リンパ球の分裂反応は、細胞表面上の IL-2 receptor への IL-2 の結合が必要であり、T 9 は IL-2 が結合した後に表現され、細胞の分裂へと進むといわれている。結核患者リンパ球を in vitro PPD 刺激した場合、分裂の強さと Tac 陽性細胞の数とは必ずしも相関はみられず、Tac 陽性細胞の出現は強いにもかかわらず分裂の弱い症例、また逆の症例等がみられた。T 9 は細胞の分裂に直接関与した receptor であり、PPD 刺激による T 9 の変動を観察することは、PPD による T リンパ球活性化の機構を解析する上で新たな情報を提供すると言えよう。

B25. PPD 反応性ヒト T 細胞株の研究 (続報) °鳥羽宏和・福川 隆・山本美次・白土裕江・露口泉夫 (大阪府立羽曳野病)

〔目的〕前回我々はツベルクリン反応陽性健常人の末梢血より PPD に反応する T 細胞クローンを樹立し、その免疫学的性質を検討した。即ち、分離された 3 つのクローンは、PPD 刺激により抗原特異的に分裂幼若

化反応を示し、その細胞表面に OKT 3 および T4 抗原を保有していた。また、いずれのクローンの PPD 刺激培養上清中にもインターロイキン 2 (IL-2) および白血球遊走阻止因子 (LIF) 活性が検出された。一方、結核をはじめとした遅延型過敏反応を示す疾患においては、T細胞とマクロファージ系の細胞とが抗菌免疫の上で中核的な役割を担っているものと考えられている。そこでこの2つの細胞群の相互作用を解析していく第一歩として、今回は我々が樹立した T 細胞クローンが LIF のみならずマクロファージに対する遊走阻止因子 (MIF) を産出するかどうかを検討した。〔方法〕培養上清は各クローン ($1 \times 10^6/ml$) を PPD ($20 \mu g/ml$) および自己末梢血より分離した petri dish 付着性の単球 ($1 \times 10^5/ml$) の存在下、あるいは非存在下に 12, 24, 48 時間培養することにより得た。MIF 活性の測定は Thurman らの方法に準じてヒトのマクロファージ様細胞株 U937 を indicator cell として agarose micro-droplet method により行なった。即ち、U937 細胞を 0.3% アガロース溶液中に $1 \times 10^8/ml$ に浮遊させ、Hamilton マイクロシリンジを用い 96 穴プレート

中に $1 \mu l$ ずつ滴下し固まらせた後、培養上清 $100 \mu l$ を各ウェルに加え培養し、24 ないし 36 時間後に遊走面積を測定した。〔成績および考察〕各クローンを PPD および単球存在下に培養した上清中には明らかな U937 細胞に対する MIF に活性が認められた。一方、クローン単独あるいは PPD ないし単球のいずれかの存在下に培養した場合にも弱いながら MIF 活性を認め、この点 LIF の場合とはやや異なっているように思われた。また、この培養上清を RPMI1640 溶液中で透析しても活性は変わらず、この活性はかなり高分子の物質によるものと思われる。Rocklin の成績によれば、ヒトの LIF と MIF は異なった分子であることは明らかであるが、クローン化 T 細胞を用いた我々の成績はこの2種の異なった遊走阻止因子は、1 個の PPD によって活性化された T 細胞により産生されうることを強く示唆している。今後この点をより明確にするとともに、マクロファージの活性化における T 細胞の関与についてこれらの T 細胞株を用いて解析を進めていく予定である。

免疫 V

第 1 日〔4月10日(木) 16:50~17:20 B会場〕

座長(九州大胸部研) 小橋 修

B26. 結核性胸膜炎における PPD 誘導 NK 活性の免疫学的検討

°大久保喜雄・中田真佐雄・北沢邦彦・和田茂比古・草間昌三(信州大医第1内)

〔目的〕我々は既に結核性胸水中の natural killer (NK) 活性は末梢血の NK 活性に比較して高値を示すことを報告した。今回結核性胸水中の NK 活性高値のメカニズムの解析のため精製ツベルクリン (PPD) の NK 活性への効果につき検討した。〔方法〕結核性胸膜炎、健常者末梢血および結核性胸水より Lymphoprep を用いて単核球を得た。この単核球 (effector 細胞) の細胞障害活性を K 562 および Raji 細胞を target として ^{51}Cr release assay により測定した。更にこれら単核球を PPD 添加群と非添加群に分けて培養し、培養後 K 562 および Raji 細胞に対する細胞障害活性を有する細胞膜抗原の解析のため、これら単核球を 1) ウサギ補体 (C), 2) 抗 Leu 1 monoclonal antibody (mAb) (pan T)+C, 3) 抗 Leu 7 mAb (NK)+C, 4) Leu 11 mAb (NK)+C で処理し、PPD 添加群と非添加群に分けて培養し、その後細胞障害活性を測定した。

一方、分離した末梢血、胸水単核球を PPD 添加群と非添加群に分けて培養し、その DNA 合成能を 3H -Thymidine 取り込みにより測定した。更に培養開始前および PPD 添加群、非添加群の培養後の表面抗原の解析を各種 mAbs (抗 Leu 7, 抗 Leu 11, 抗 Leu 1 または抗 Leu 4 (pan T)) を用いて flow cytometry により測定した。〔結果〕PPD 添加による細胞障害活性は高値を示し、結核性胸膜炎および健常者末梢血単核球では抗 Leu 11 mAb+C 処理により細胞障害活性は、ほぼ完全に消失した。しかし、抗 Leu 1 mAb+C および抗 Leu 7 mAb+C 処理では、細胞障害活性は部分消失であった。一方、結核性胸水単核球では抗 Leu 11 mAb+C 処理でも細胞障害活性は部分消失であり、抗 Leu 1 mAb+C および抗 Leu 7 mAb+C 処理では軽度の細胞障害活性の消失を認めた。なお、細胞障害活性測定時における PPD 添加によるリンパ球の DNA 合成は殆んど認められず、更には、PPD 添加、非添加におけりリンパ球の培養前後における表面抗原陽性率の変化も認めなかった。〔考案〕結核性胸膜炎の末

梢血、胸水および健常者末梢血単核球は、PPDにより細胞障害活性が誘導される。このことはPPD添加による lymphokine activated killer 細胞が誘導された可能性がある。しかし、単核球の抗 Leu 1 mAb+C 処理では、細胞障害活性が軽度であり、且つ抗 Leu 11 mAb+C 処理により NK 活性が抑制されたことにより、その可能性は否定的と思われる。また、末梢血および胸水単核球とも抗 Leu 1 mAb+C、抗 Leu 7 mAb+C、抗 Leu 11 mAb+C 処理により、PPD 添加による NK 活性増強効果の部分消失が起こることより、PPD 添加による細胞障害活性をもつ細胞は heterogeneity をもつ細胞集団であり、この NK 活性発現機構には DNA 合成は関与していないことが示された。

B27. BCG 誘発病巣（皮膚および肺）家兎における T-ACE と S-ACE の変化について °鬼塚 徹・水城 まさみ・安部康治・津田富康（大分医大第3内）

〔目的〕 一般に肺結核では血清 ACE (S-ACE) 活性は上昇しないが、その病巣組織の組織 ACE (T-ACE) 活性は認められるという結果を我々は本学会で報告してきた。また、粟粒結核症のみに S-ACE 活性が上昇することも報告してきた。そこで今回は結核症における S-ACE と T-ACE の矛盾した関係を解析するために、BCG 皮膚病巣家兎と BCG 静注家兎を用いて病巣部位の T-ACE 活性の変化と S-ACE の変動について検討したので報告する。〔方法〕 BCG 40 mg/5 ml を家兎の耳静脈より注入し、病巣を作った兎21羽をA群、BCG0.4 mg0.1ml/lesinで8個の病巣をその背部皮内に作った兎3羽をB群とした。また、各々の群は3, 7, 14, 21, 28, 35, 42日に耳静脈より採血し、Liebermanの変法でS-ACEを測定した。次にA群の兎は採血後各日に3匹ずつ大腿動脈の切断による放血で屠殺、肺、肺門縦隔リンパ節、肝、脾を切除し、BCG誘発肉芽腫の発生部位を調べるとともに、その一部を凍結保存し、ACE substrate film法でT-ACE活性の局在を検討した。B群の兎は採血後背部病巣の1個を切除しT-ACE活性を substrate film法で検討した。また、全組織の類上皮細胞肉芽腫の判定には Macrophage 関連酵素である β -galactosidase および Acid α -naphthyl acetate esterase 染色を行ない検討した。〔結果〕 S-ACEの変動：A群ではBCG静注14日目に $86.7 \pm 6.0 \text{ u/ml}$ （正常値 $60.0 \pm 10.2 \text{ u/ml}$ ）と一過性に上昇したがその前後は正常範囲を示していた。B群では14日目 $63.8 \pm 7.2 \text{ u/ml}$ 、21日 $73.8 \pm 20.3 \text{ u/ml}$ と正常値を示し、殆んどS-ACEは変動しなかった。T-ACEの変化：A群では14日の肺の病巣でやや強いACE活性が認められ、以後は軽度の活性しか認められず殆んど陰性に近いものであった。B群の皮膚病巣は全経過を通し非常に弱

い活性は認められるが殆んど陰性に近かった。その中でも14日および21日の病巣がやや強かった。臓器病変：A群では肺は全経過を通して肉芽腫が形成され、特に14~35日が強かった。肺外病変は肺門、縦隔リンパ節、脾に14日以後軽度の肉芽腫の形成が認められた。B群の兎は採血後背部病巣の1個を切除し、T-ACE活性を substrate film法で検討した。また、全組織の類上皮細胞肉芽腫の判定には Macrophage 関連酵素である β -galactosidase および Acid α -naphthyl acetate esterase 染色を行ない検討した。〔結果〕 S-ACEの変動：A群ではBCG静注14日目に $86.7 \pm 6.0 \text{ u/ml}$ （正常値 $60.0 \pm 10.2 \text{ u/ml}$ ）と一過性に上昇したが、その前後は正常範囲を示していた。B群では14日目 $63.8 \pm 7.2 \text{ u/ml}$ 、21日 $73.8 \pm 20.3 \text{ u/ml}$ と正常値を示し、殆んどS-ACEは変動しなかった。T-ACEの変化：A群では14日の肺の病巣でやや強いACE活性が認められ、以後は軽度の活性しか認められず殆んど陰性に近いものであった。B群の皮膚病巣は全経過を通し、非常に弱い活性は認められるが殆んど陰性に近かった。その中でも14日および21日の病巣がやや強かった。臓器病変：A群では肺は全経過を通して肉芽腫が形成され、特に14~35日が強かった。肺外病変は肺門、縦隔リンパ節、脾に14日以後軽度の肉芽腫の形成が認められた。B群では経時の変化は不明だが、42日目では肺以外には病変特には認められなかった。〔考案および結論〕 BCG誘発肉芽腫性病変の類上皮細胞は弱いながらもT-ACE活性を認めることができた。そして、BCGの全身投与を行なうと、一過性にS-ACE活性の上昇を認めることができたが、局所投与（皮膚病巣）ではS-ACEを上昇させることはできなかった。このことは肺結核と粟粒結核症におけるS-ACEの差が生じる機序の一部と考えられ、興味ある結果であった。

B28. 結核やサ症リンパ節におけるACE産生—リンパ節構築の変化との関係— °杉崎勝教・鬼塚 徹・吉松哲之・津田富康（大分医大第3内）

〔目的〕 ACEは血管内皮細胞の他に肉芽腫性疾患ではその肉芽腫の類上皮細胞から分泌されている。また、リンパ節病変では Sinus histiocytosis (SH) の部位にも組織 ACE 活性 (T-ACE) が認められ、Sinus histiocyte からの分泌も考えられている。今回は結核をはじめとする各種疾患のためにリンパ節腫脹を認めた症例を対象に、そのリンパ説病変と組織 ACE 活性の関係を検討した。〔方法〕 使用した症例のリンパ節は結核性リンパ節、サ症リンパ節、DIPに伴い腫大した頸部リンパ節と非特異的反応リンパ節である。上記のリンパ節は切除後半切し、その一部は -80°C に凍結、他の一部はホルマリン固定した。次に -80°C に凍結し

たブロックは cryostat で $8\ \mu$ の連続切片とし、第1の切片はスライドガラスにのせ、冷風乾燥固定後 acid- α -naphthyl acetate esterase (Acid α -N) 染色を行ない、SH の発育の程度を検討した。第2の切片は ACE substrate film にのせたのち乾燥固定し、Substrate film 法に従い T-ACE 活性を検討した。第3の切片は冷風乾燥固定後 $4\ ^\circ\text{C}$ の cold acetone で10分間固定、BPS で10分間水洗後 coagulation factor 8 の monoclonal 抗体を使用、avidin-biotin 法で第8因子の局在を検討した。〔結果〕 SH の発育の程度：非特異的反応リンパ節と結核性リンパ節で SH の発育が悪く、DIP リンパ節とサ症で高度の SH の発育が認められた。但し、サ症がより密な histiocyte の増加を示した。ACE 活性の証明：各疾患ともに SH の部に T-ACE 活性を証明した。結核およびサ症では類上皮細胞肉芽腫の部位にも T-ACE 活性が証明された。第8因子の局在：各疾患の SH の細胞は第8因子に対する抗体に強く反応し、

第8因子の局在が証明された。〔考案〕 以上のように各疾患リンパ節の SH は、個々の疾患でその発育に差を示すことが明らかとなった。この SH は acid- α -N で他のマクロファージ系細胞と同様に強く染色され、マクロファージの特性をもつと同時に第8因子が同様強く証明され、血管内皮細胞の特性も認められる特異な細胞である。こう考えてくると、SH の部位に T-ACE 活性が強く証明されてくる理由もうなずけるようである。次に SH と類上皮細胞結節の関係であるが結節には、第8因子活性は証明されなかった。今後はこの両者の histiocyte の関係を追求することが必要と考えられた。〔結論〕 SH の発育は各疾患で差があり、非特異的反応リンパ節や結核で悪く、DIP やサ症リンパ節で強く発育していた。SH の細胞はマクロファージの性質と血管内皮細胞の性質をともに示す特異な細胞群である。SH と結節は第8因子の局在で異なっていた。

免 疫 VI

第1日〔4月10日(木) 17:20~18:20 B会場〕

座長(大阪府立羽曳野病) 露 口 泉 夫

B29. 結核組織病変(肺およびリンパ節)における T リンパ球分画と結核類上皮細胞の免疫組織化学的特徴について 安部康治・吉松哲之・青木隆幸・水城まさみ・津田富康(大分医大第3内)

〔目的〕 結核症における T リンパ球分画やその類上皮細胞について免疫組織化学的に組織レベルで検討した報告は少ない。今回は病変組織を使用し、T リンパ球分画とその分布状態および類上皮細胞結節の特性を検討するため主に、mono clonal 抗体を使用免疫組織化学的並びに組織化学的に調べたので報告する。〔方法〕 切除標本(手術および生検)は $-80\ ^\circ\text{C}$ に凍結し、cryostat で $5\ \mu$ の切片とした。その後スライドガラス上で冷風乾燥し、 $4\ ^\circ\text{C}$ の cold acetone で10分間固定したのち再び冷風にて乾燥させ、染色日まで $-80\ ^\circ\text{C}$ に保存した。また、凍結切片の一部はスライドガラス上に乾燥固定したまま $-80\ ^\circ\text{C}$ に保存、組織化学的染色に使用した。免疫組織化学的染色は PAP 法および Avidin biotin 法を用い、Primary Antibody として OKT-4, OKT-8, OKT-11, OKT-9, Lysozyme, coagulation factor 8 (F-8), S100 protein (α , β) および Neuron specific enolase (γ) NSE を使用した。次に組織化学的染色として β -galactosidase (β -G), Acid α -

naphthyl acetate esterase (Acid α -N), Acid phosphatase (Acid-P) 染色を行なった。〔結果〕 T リンパ球分画：肺結核で OKT-4⁺ が 22.3 ± 2.0 , OKT-8⁺ が 25.0 ± 1.7 , OKT-11 が 38.7 ± 3.5 で OKT 4⁺/8⁺ 比が 0.89 を示した。これに対し、リンパ節結核では結節部で OKT-4⁺ が 34.9 ± 3.7 , OKT-8⁺ が 16.9 ± 4.7 , OKT-11⁺, 32.2 ± 13.3 で OKT-4⁺/8⁺ 比が 2.0 を示していた。両者の病変は肺結核は coin lesion を示し安定した病変であり、リンパ節病変は娘病巣を多く認める活動性の病変であった。次にリンパ節病変で娘病巣をもたない比較的活動性の低いリンパ節 PC-area (G⁻) と娘病巣を多くもった活動性の高いリンパ節 PC-area (G⁺) についてその paracortical area の T リンパ球分画を比較した。その結果 PC-area (G⁻) は OKT-4⁺ 95.7 ± 5.2 , OKT-8⁺ 35.6 ± 3.2 , OKT-11⁺ 85.1 ± 7.3 で OKT 4⁺/8⁺ 比は 2.7 を示した。これに対し PC-area (G⁻) では OKT-4⁺ 95.0 ± 4.5 , OKT-8⁺ 18.8 ± 4.3 , OKT11⁺ 78.7 ± 4.7 で OKT 4⁺/8⁺ 比は 7.9 を示した。類上皮細胞結節：肺およびリンパ節の結節細胞と肺胞マクロファージ (AM) はともに Acid α -N, Acid-P, Lysozyme, OKT-9, OKT-4, NSE, S100p (α) 陽性で F-8 および S100p (β) は陰性であった。ただし、AM は β -G 陽性で S100p (α, β) はともに

認められなかった。〔結論〕 T リンパ球分画では活動性の病変にやや OKT-8 の低下があり, OKT 4/8 比の増加が認められた。類上皮細胞は多彩な酵素や抗原蛋白が認められ, 活性化 Macrophage と考えられたが, その働きについては今後の研究が必要と考えられた。

B30. フローサイトメトリーによる肺結核患者単球の過酸化水素産生能の測定

藤野和馬・市川洋一郎・林 俊治・加地正郎(久留米大医第 1 内) 塩月一英・横山 三男 (同免疫)

〔目的〕 生体の感染防御機構のなかで, 単球マクロファージ系の食細胞は免疫学的に重要な役割を果たしている。我々は, 肺結核患者の末梢血単球の殺菌能について, 過酸化水素(H_2O_2)の産生能を測定することにより検討した。従来, 食細胞の殺菌能の解析は, スーパーオキシド(O_2^-)の産生能を測定することで細胞の活性酸素産生能が表現されてきたが, 今回は, 特異的な蛍光物質である 2', 7'-dichlorofluorescein diacetate(DCFH-DA)を用い, フローサイトメトリー(Spectrum III, Ortho 社)により, 単球の 1 個 1 個を count することで個々の細胞の H_2O_2 産生能の解析を試みた。〔方法〕 対象: 肺結核 22 名(Gaffky 陽性 9 名, 陰性 13 名), 粟粒結核 1 名, 頸部リンパ節結核 1 名の計 24 名および健康人を control として用いた。肺結核患者 1 名のみが治療開始前で, 他はすべて初回治療中である。末梢血単球の H_2O_2 産生能の測定: ヘパリン加静脈血 15ml を Ficoll-Hypaque 比重遠沈法で単球を分離し, 洗浄後 Krebs-Ringer(KRPG)液 2.0ml に浮遊させた。この浮遊液 1.0ml に KRPG 液 3.5ml, PBS で 50mM に調節した EDTA 0.5ml, 5 μ M の DCFH-DA を加え, 4°C で 15 分間静置した。その後 100ng/ml の phorbol myristate acetate(PMA)を添加し, 37°C 恒温槽内で 30 分間反応させ, Spectrum III で蛍光強度を測定した。〔成績〕 健康人の末梢血単球を基準として, 患者郡末梢血単球の PMA 刺激前後の陽性蛍光強度を測定した。Gaffky 陽性者は resting で 12.9 \pm 13.7%, 陰性者は 3.0 \pm 2.1%, CRP 陽性者 14.6 \pm 15.4% および陰性者 3.5 \pm 2.4% であった。PMA 刺激後は, それぞれ 21.6 \pm 12.8, 21.5 \pm 14.3, 28.0 \pm 16.8 および 18.5 \pm 10.9 であった。Gaffky 陽性者と陰性者, CRP 陽性者と陰性者との間では, resting の状態で有意差($P < 0.02$)を認めた。〔考案〕 Gaffky 陽性, CRP 陽性で活動状態にある患者では, PMA で刺激する前の resting 状態で既に H_2O_2 産生能が亢進しており, Gaffky, CRP が陰性化し治療傾向にある患者では, ほぼ健康人に近い値であった。また, 好中球の H_2O_2 産生能は, resting 状態では亢進していなかった。既ち, 肺結核症においては, その炎

症症状の強さに比例して末梢血単球の H_2O_2 産生能は亢進し, 病状の進展, 感染防御機構には, 好中球よりも単球がより重要な役割を果たしていることが示唆された。

B31. 呼吸器疾患におけるリンパ球サブセットの解析

原田泰子・原田 進・高本正祇・石橋凡雄・篠田 厚 (国療大牟田病)

〔目的〕 近年, 細胞表面抗原を特異的に認識するモノクローナル抗体の開発により, フローサイトメトリーを用いて, リンパ球の分化や機能に関するサブセットの解析が盛んに行なわれている。今回, 我々は FACS-analyzer を用いて, 呼吸器の代表的疾患である肺結核症, 肺癌, 慢性気道感染症のリンパ球サブセットを測定した。また, 最近特に高齢者の発病が多いことから, 各々の疾患の年齢的背景も重要な因子と考え, 正常人のリンパ球サブセットを併せて測定し, 各々, 正常群と疾患群において年齢別の比較検討を試みた。〔方法〕 モノクローナル抗体は Leu シリーズ(Leu4, Leu3, Leu2, Leu8, Leu15, HLA-DR Leu7, Leu11)を用い, また two colour analysis で Leu3 $^+$ 8 $^-$ (helper T cell), Leu2 $^+$ 15 $^+$ (suppressor T cell), Leu7 $^-$ 11 $^+$, Leu7 $^+$ 11 $^+$, Leu7 $^+$ 11 $^-$, Leu7 $^+$ 2 $^+$ (Natural Killer cell のサブセット) を測定した。測定は FACS-analyzer で行なった。対象症例は正常人 65 名(当院職員と老人ホーム入居者), 慢性気道感染症 14 名, 肺結核症(入院初期排菌陽性時) 20 名, 肺癌 33 名である。年齢は 20~39 歳, 40~59 歳, 60~79 歳, 80 歳以上の 4 段階に分類した。〔成績〕 対象疾患においては, 60~79 歳代が最も多く, 次いで 40~59 歳, 80 歳以上の順であった。同年代の正常人との比較はサブセットの比率で行なった。(60~79 歳代)慢性気道感染症(13 例)。リンパ球絶対数の軽度の減少とともに, helper T cell (Leu3 $^+$ 8 $^-$ 細胞)と NK cell (特に Leu11 陽性細胞)の増加がみられた。肺結核症(11 例)。リンパ球絶対数は減少しており, helper/Inducer T cell (Leu 3 陽性細胞)の減少に対して Suppressor/Cytotoxic T cell (Leu 2 陽性細胞)の増加が見られた。(肺癌(17 例))。リンパ球絶対数はむしろ軽度増加しており, Suppressor/cytotoxic T cell の増加により, T cell 全体 (Leu 4 陽性細胞)としても増加が見られた。しかし, Helper T cell は減少していた。NK cell (特に Leu11 陽性細胞)も増加していた。(40~59 歳代)肺結核症(6 例)。リンパ球絶対数の減少とともに T 細胞系の減少がみられた。NK cell は特に Leu 7 陽性細胞の増加が見られた。肺癌(5 例)リンパ球絶対数は増加しているが, Suppressor/cytotoxic T cell の減少により T cell 全体の減少が見られ, その反対に B cell (HLA-D R 陽性細胞)の増加が見られた。また, NK cell は Leu

7, Leu11ともにむしろ減少していた。肺癌症例では80歳以上が10例存在したが、リンパ球絶対数は減少しており、T,B両細胞系とも減少傾向にあるのに対して、Suppressor/cytotoxic T cellが高値であることが目立った。〔考案・結論〕高齢者の発病について、その免疫学的背景がよく問題にされるが、その意味で以上のような同年代の正常人の測定値との比較は意義のあるものと思われる。正常人においても各年代間に、加齢により、かなりの変化が見られるようである。各疾患において更に症例数をふやし検討を加えたい。

B32. 排菌持続肺結核症例に対するフォルフェニシノールの効果

佐藤 博・佐々木昌子・熊野伸子・大泉耕太郎・本宮雅吉・今野 淳（東北大抗研内科）

〔目的〕長期間持続的に排菌を認める肺結核症例は、抗結核剤投与後速やかに菌が陰転する症例と比較して血清総蛋白のA/Gが低下しており、炎症の指標となる赤沈、CRP、免疫抑制酸性蛋白（IAP）が有意に高く、またPPD、PHA皮内反応によって調べた細胞性免疫能が低下していることを昨年の本総会で報告した。今回は低分子の免疫賦活剤であるフォルフェニシノールを投与し、持続排菌肺結核症例の血清因子、細胞性免疫能について検討した。〔方法〕仙台厚生病院に入院し、人型結核菌が検出され、抗結核剤を投与されながら長期間排菌が持続している10例（男9名、平均年齢56.8歳、女1名、67歳）を選び抗結核剤とともにフォルフェニシノール50mgを6カ月以上、朝食前に投与し、投与前と投与後6カ月間の所見を比較した。〔成績〕血清総蛋白とA/Gがともに上昇した例が6例あり、ガンマグロブリンは異常値から正常値に回復した例が3例認められた。赤沈値（1時間

値）は投与前20以上で30%以上の改善を示した例が5例あり、IAP値は投与前にはすべて正常値上限とされる500を越えていたが、6例で低下を認め、2例は正常値に回復した。IgGは投与前1310±189、後1325±246、IgMは投与前102±49、後103±47であり、IgAは投与前263±95、後255±102であったが、IgAの低下が5例で認められた。末梢血中の白血球数とリンパ球数は投与前後ではほぼ変動なしと考えられた。モノクローナル抗体を用いての末梢血Tリンパ球マーカーについての検討の結果、改善6例、不変3例（1例施行できず）と判定された。PHA皮内反応（1mcg、24時間、発赤）では、投与前と比べて6例に反応の増強が見られ、PPD皮内反応（0.05mcg、24時間）では、発赤では全例に、硬結では9例に反応の増強が認められた。末梢血Tリンパ球の検討で改善された6例は不変とされた3例と比べてIgAの低下とPHA、PPD皮内反応の増強する割合が高く、相関のあることが示唆された。〔考案〕長期間持続的に排菌を認める肺結核症例は、炎症の指標となる血清因子の増加と細胞性免疫能の低下が認められているので、いわゆるBRM(Biological Response Modifier)を投与する意義があると考えられ、今回これらの症例にフォルフェニシノールを投与した。炎症の指標としてのガンマグロブリン、赤沈、免疫抑制酸性蛋白の改善を認める症例があり、白血球、リンパ球に対する影響は認められず、低下していた細胞性免疫能が改善する例が認められた。胸部レ線像の改善と喀痰中の結核菌の減少を示す症例はまだ認められなかったが、認むべき副作用のないことも考え合わせ、投与期間を更に延長して検討する意義があると考えられる。

疫学・管理 I

第1日〔4月10日(木) 16:10~16:50 C会場〕

座長(長野県衛生公害研) 小 関 勇 一

C 22. BCG 接種技術改善の必要性について 金森照隆(斐川生協病)

〔目的〕 定期化以後、実際のフィールドでの小1年生のツ、アレルギーの減弱傾向は今も続いており、その要因の1つとしてBCG接種(以下、B接)の技術水準のバラツキが考えられている。1985年4月、島根県出雲医師会学校医部会の協力により、B接技術水準に一定の差のある2つの学校群を選定し、B接の技術水準とツ、アレルギーとの関係を比較検討した結果を報告する。〔対象〕 1979年以降、乳幼児並びに小1、2年のB接の技術改善の努力を続けてきているA町(農村部)の小学校4校と、一般的技術水準のB接種を行なっているB市の農村部6校を選び、その小1、2年を対象とする。小1、2年の乳幼児期のB接の有無、接種年月日を調査したところ、殆んどが1980年で、B接後ツ反を受けていない。〔方法〕 対象に一般診断用ツベルクリンを2回行なう。第1回のツ反(以下、T1)の判定後、その陰性、疑陽性に対しては、2週間以上の間隔を置いて第2回目のツ反(以下、T2)を行ない、ブースター効果によるツ、アレルギーの回復の程度を調査する。〔成績〕 乳幼児期B接の後、5年後にはじめてツ反を行なった小1年の成績について述べる。(1)対象児童はA町342名、B市556名で、うち乳幼児期B接種者は、それぞれ303名(88.6%)と411名(73.9%)であった。全児童と乳幼児期B接種群ともT1の陰性率はA町が低く、逆に陽性率はB市が低く、その差は著明であった。(2)次にB市6校中、3校は陰性者の径の計測をしなかったため、計測を行なったB市3校とA町4校のT1を比較する。B市3校288名中乳幼児期B接種者214名(74.3%)で、A町の同じ対象303名と比較するに、平均径はB市5.5mmに対し、A町は7.8mmと高く、また陽性率はB市20.6%に対しA町は36.3%と高く、陰性率はB市57.0%に対し、A町は29.4%と著明な差がみられた。(3)T1の陰性、疑陽性に対し、T2を行ない、陽性となったものをT1の陽性者に加えた数の%、訂正陽性率はB市59.3%(127名)に対し、A町は71%(215名)と高い。(4)T1陰性で且つT2陰性の群は、乳幼児期B接で不十分な免疫を与えられた

群と言えるが、この数もA町34名(11%)に比し、B市40名(18.7%)と差が著しい。〔結論〕 (1)殆んどが1980年に乳幼児期B接をうけている1985年小1年のツ反を、乳幼児期B接種技術水準に一定の差の認められる2群の小学校にて同じ方法で比較したところ、ツ、アレルギーを示すいずれの指標でも、B接技術改善を行なっている群がまさっている。(2)だから実際のフィールドでのツ、アレルギーの減弱傾向と、その全国的不均等の要因としてB接種技術の問題が重要であることを強調したい。

C 23. BCG 接種によるリンパ節腫脹に関する観察

森 亨・青木正和(結核予防会結研) 塩沢 活(同附病) 工藤祐是(日本BCG研)

〔目的〕 遷延する局所の潰瘍と並んで腋窩リンパ節の腫脹はBCG接種に伴ういわゆる副反応のうちの軽微な種類のものとして、西欧では比較的多く記載され、化膿性リンパ腺炎とよばれる程度のものの頻度は、欧米の経験では被接種者の0.1%、単純な腫脹では5%程度であるという。これは用いるワクチンの菌株によってかなり異なり、日本の菌株はそうしたものの頻度が最も低いものとされている。更に、現行の経皮法では、一層低頻度になると考えられてきた。ところがこの数年間、日本でも被接種乳幼児の腋窩リンパ節腫脹に関する報告や相談を受けることが以前よりもかなり増えている。なかには外科的な処置を伴う治療などの対象とされる症例もある。そこで、臨床上問題となるようなリンパ節腫脹の、技術水準の高い経皮接種の場合の発生頻度を推定し、これに対してとるべき措置、予防の可能性等の検討のための基礎的知見を得ることを目的としてこの研究を行なった。〔方法〕 我々が接種を担当している乳幼児集団(予定数約11,000人)を接種後追跡し、リンパ節腫脹の発生をみた事例を把握する。追跡は接種時に保護者に説明して手渡した返信用葉書による通報を主な情報源として行なった。集められた事例についてその背景要因(性、年齢、接種時ツベルクリン反応、一般健康状態など)を他の被接種者と比較し、またその臨床経過を観察した。〔成績〕 現在(抄録作成時点)までに約4,000人の被接種者について1カ月以上の追跡が行なわれたが、この

中から52件(1.3%)のリンパ節腫脹の通報があった(全員確認)。このうち大きさが小指頭大以上のものは14例(0.34%)、また大豆大以上のものは35例(0.86%)であり、稀に有痛性と思われるものもあった。腫瘍に波動を証明したものはなく、また発生は接種後1~2カ月に集中しており、これは接種局所の変化の強さと並行している印象をうけた。家庭医の勧めで摘出術を受けた者1例を除いた全例について自然の経過をみたが、概ね接種後3カ月でリンパ節は米粒大以下に縮小した。現在、接種を継続しており、観察事例数は更に大きくなりつつある。この成績に基づき、今回用いた追跡や通報の方法の有効性についても検討を行なって、発生率のよい妥当な推定も試みたい。

C 24. バングラデシュの結核事情(第2報)―農村地区の疫学的調査と住民参加による対策促進の実例を中心として 石川信克(日本キリスト教海外医療協、結核予防会結研) 小関勇一(長野県衛生公害研)

〔目的・方法〕 1978年以来バングラデシュの結核医療協力に従事した7年間の経験から当国の結核問題を分析し、今後の対策の展望を述べる。第58回本総会にて、第1報として一般的状況を述べたので、今回はその後の情報、主に1農村地区での疫学調査の結果および住民参加による対策促進の実例を報告する。〔対象地域とその背景〕 グッカの西方50kmに位置する、やや貧しい純農村地域マニクガンジ郡(人口150万人、村数187)。ここでは、1976年より1民間団体の指導による貧農を対象とした総合開発計画(MIP)があり、意識向上を目的としたグループ/組合組織の促進活動がある。医療機関は50床の県病院と母子センターのみで医師は4名のみ。村人の殆んどは近代的医療の恩恵からは遠いと言える。各村には1~2人の無資格医がいるが、診療費が高いため受診は稀にしかできない。そこで、MIPが組織した147村での294の貧農グループの中に各々保健係(Village Health Volunteer: V.H.V)を選ばせ、数カ月の訓練の後、衛生教育、予防活動、簡単な治療を任せるというプライマリーヘルスケア制度を作り上げた。現在224人(女性が199人)のV.H.Vが働いており、対象の病気は、下痢性疾患、熱、皮膚病などで、きちんと訓練すれば基本的な保健問題は殆んどV.H.Vの手で扱えることが証明されてきた。しかし、結核については、ニードは高いが、検査が必要、長期治療、薬代が高価などで、試みは失敗に終わってきた。そこで、結核予防会、政府の後押しで、新しく結核対策をはじめることになり、まず疫学調査がなされた。〔疫学調査〕 無作為抽出により6,936人の大人が調査対象になった。1,405人(20.3%)が慢性の咳症状を訴え、そのうち835人(59.4%)が

痰を提出し、すべて塗抹、培養検査を行なった。24人(検査者中の2.9%、対象人口の3.5%)が結核菌陽性であった。このうち16人(66.7%)は過去に1カ月以上の治療歴あり、7人(治療歴ありの43.8%、全例の29.2%)は1~2剤への耐性を示した。初期耐性は1例も見られなかった。ツベルクリン反応は分析中である。〔対策〕 上記24人を治療することを手始めに、V.H.Vの手で治療体制を作りつつ、1カ月咳があれば検痰、菌陽性ならば1年間治療するシステムが作られつつある。24人の治療結果は、14人(58%)が治療完了、1人脱落、4人死亡、2人転居、3人拒絶であった。その後患者発見に参加するV.H.Vが増え、1985年9カ月に299の検痰がなされ、27人の陽性者が発見され、各々のV.H.Vの手で治療がなされている。

C 25. 大阪・愛隣地区における結核の現状と今後の課題について(第2報) 山口 亘(大阪府立羽曳野病) 北風久夫・中井忠臣(大阪市西成保健所)

〔目的〕 西成区愛隣地区内に居住する日雇労働者群における結核まん延の実態を究明するとともに、当地区内での今後の対策の効率化について検討した。〔方法〕 大阪市がこれら労働者を対象に毎月1回実施している結核検診(問診およびX線間接撮影)のうち、昭和59年4月より60年3月までの検診結果を集計し、これより地区内労働者群の活動性肺結核有病率を推計した。〔成績〕 昭和59年度の本検診受診者数は1,744人であったが、重複受診者を除く実人員は1,474人であった。受診者の年齢分布では地区内労働者の年齢構成を反映して40歳代が46.8%と最も多く、ついで50歳代が27.6%、30歳代が18.1%、60歳代が6.4%であり、20歳代の若年労働者は0.9%にすぎなかった。検診結果は活動性肺結核と考えられる者が88人(6.0%)、不活動性と判定された有所見者が307人(20.8%)であった。活動性患者のX線所見学会分類別ではI型が3人(3.4%)、II型が46人(52.2%)、III型が38人(43.1%)、PI型が1人(1.1%)で、有空洞例が過半数を占めた。〔考察並びに結論〕 16,000人前後とされるこれら労働者群の活動性有病率を推計するには、一定期間内の無作為抽出による大規模な検診が必要となるが、労働者の大半が住所不定且つ未組織であり、またかなり流動的なことから、このような実態調査の実施はまず不可能であろう。そこで昭和56年時と同様に、年間を通じて実施した検診結果より母集団の活動性肺結核有病率(人口10万対率)を推計すると、 $5,970.2 \pm 1,209.6$ となり、59年全国平均の48倍、当地区を除く大阪市のその24倍にのぼった、4年前の有病率推計値は $6,570 \pm 1,200$ であったが、今回の推計値はこれとの間に有意差を認めなかった。当地

区内の長期にわたる結核大まん延の原因としては、今回の検診集計でも明らかなように、不活動性有所見者が高率に認められること、これらの大部分が未治療者あるいは不完全受療者であること、発病の要因となるアルコール依存が地区内労働者の10%にも達するとされていること、労働条件、生活実態に少なからず問題があること等があげられよう。結核検診は近い将来接触者検診と管理検診のみとなろうが、当地区に限っては今後とも住民検診事業の一層の拡大と効率化が要求

され、また把握された要医療者の外来治療の継続が極めて困難なことから、民生行政との連携を更に密にして施設あるいは病院への収容をより積極的に行なうべきである。関西新空港建設事業の開始とともに若年者を含む地区内日雇労働者の急増が充分予想されるが、そのためにも国公立・公的病院の協力が強く望まれ、また一方、地域ぐるみのアルコール対策の強化が是非とも必要と考える。

疫学・管理II

第1日 [4月10日(木) 16:50~17:30 C会場]

座長(結核予防会福岡県支部) 城戸春分生

C 26. 網走市の中学校における結核集団発生[°]後藤良一(北海道網走保健所) 鈴木清繁(北海道衛生部) 立野太刀雄(結核予防会北海道支部) 久世彰彦(国療札幌南病) 鈴木 明(札幌医科大)

結核とされた中学3年女子が契機となり、患者38名、予防内服者289名の結核集団発生が確認された。本発表において初発患者の発見から以後の患者発生、予防内服者の選定に至る対策とその過程で生じた問題点、反省すべき点、効果のあった点について報告したい。〔端緒〕昭和60月2月網走市内の中学校(3年生196名、2年生190名、1年生192名、特殊学級12名、教職員39名、合計629名)で、3年女子の患者がガフキーVI号で発見、直ちに入院した。この患者は前年8月ごろより咳・発熱を訴え、風邪と診断されていた。入院時ガフキーVIII号で空洞性結核(b II₃)と判明した。また、この患者が社交性のある子であったことから多くの人と接触のあることも考慮に入れて対策をすすめた。〔対策〕直ちに同級生・担任の検診をしたところ、患者5名が発見され、結核の集団発生が疑われた。範囲を拡大して全校生徒と全教職員の検診をしたところ、生徒22名の患者(3年生19名、2年生2名、1年生1名)を認めた。唯一の排菌者で培養のみ陽性(卅)の患者は咳もなく家族は異常なしであるから、中学校での感染原は初発患者であろうと考えられた。他方、3年生のツ反発赤径分布図は2峰性であり、集団感染ありとした。1、2年生の分布は右側へ寄り、患者も見出されていることからある程度の感染があったとした。予防内服者の選択は原則として3年生30mm以上、1、2年生40mm以上をもって行なった(3年生69名、2年生29名、1年生35名、特学

1名、計134名)。2カ月後患者と予防内服者を除き、検診を実施し、患者3名を見つけ出した。前回と今回のツ反発赤径の平均を各学年で比較すると3年生で19.9mm、2年生で6.6mm、1年生で8.4mm増大し、集団感染とし、予防内服者は120名(3年生60名、2年32生名、1年生25名、特学3名)となった。家族検診では祖父、父、弟が患者、妹が予防内服、母、祖母が異常なしとなった。排菌はなかった。初発患者のいとこの女兒(最終接触時3カ月)は粟粒結核で死亡した。現在は患者と予防内服者の経過を追跡している状況である。〔問題点〕①予防内服者に対する医師の生活指導がまちまちであった。②高校進学後内服の対象となった者は初とならず、不満が出た。〔反省すべき点〕①菌株保存が遅れた。②予防内服の指導が不十分であった。③接触乳幼児の不適切な取り扱いがあった。④菌の由来への関心が薄かった。〔効果のあった点〕①本庁から専門家集団が結核診査協議会視察という形で来網指導して方向性を示してくれた。②養護教諭が学校の中で教職員を含む知識の普及と生徒のまとめ役として大きな役割を果たした。

C 27. 北海道における結核集団発生について[°]鈴木清繁(北海道衛生部保健予防課) 久世彰彦(国療札幌南病) 立野太刀雄(結核予防会北海道支部札幌健康相談所)

〔目的〕北海道では、昭和59年末から60年春にかけて、小、中学校生徒を中心に結核集団発生が2件起こった。1件は級担任の教師が、他の1件は女子生徒が初発患者であるが、後者は、38名の患者と273名の予防内服適用者を含めて、日本の結核集団発生史上、最大規模のものと目される。今回の集団発生を契機に、

道内では結核集団発生への関心が高まり、対策委員会の設置や Doctor's Delay 防止のための対策が検討されつつあるが、以下、最近10年間における北海道内の結核集団発生を振り返り、検討を加えてみた。〔方法〕北海道内各保健所からの報告に基づき、道内における1975年以降1985年までの、同一年度、同一カ所における2人以上の結核発症例（初感染結核を含む）を集計し、各例について発症年、発症場所、発症患者数、患者のBCG接種歴などを調査した。また、この期間における北海道の結核罹患率および有病率、定期外検診の推移をも調査した。〔結果〕1975年以降1985年までの2人以上発症例は計11件で、結核研究所の青木の定義による結核集団感染例は、そのうち7件となる。7件の発症場所は小、中学校4、施設、病院、家庭内各1で、患者総数は387名（初感染結核313名を含む）、うち64名は確実にBCG接種歴を有していた。〔考察と結論〕北海道における罹患率、有病率の低下は、昭和56年ごろから目立って鈍化し、昭和58年の罹患率は対前年比2.9%の減少、昭和59には対前年、わずかに1.1%の減少にとどまった。仮に、年間70~80人を超す集団発生（初感染結核を除いて）が起これば、北海道における罹患率は、直ちに反転上昇する状態にある。このような状態はまた、結核の集団発生が容易に起こりうる背景をなすもので、今後の結核対策には、従前に倍する力が注がれなくてはなるまい。7件の集団発生の中には、いわゆる Doctor's Delay がその原因をなした、と推察されるものがあり、また、初感染結核と結核症との鑑別、ツ反によるブースター効果の解析などを含めて、結核集団発生を予防し、またはこれに対処するための、対策委員会の設置が必要と思われた。

C 28. 当院における過去5年間の家族内結核感染の解析

〆 本山和徳・馬場輝実子（国療長崎病小児）植田保子・峯豊・藤田紀代・河野浩太・中西啓（同内科）

〔目的〕小児結核の診察において、感染原となった家族の病状や排菌状態と、小児の病像との関連を検索することは、小児結核の治療の重要な指針となる可能性があると思われる。〔方法〕昭和55年7月より60年10月までの約5年間に、ツ反自然陽転や、家族が結核発症のため来院した小児46人（男子20人、女子26人）、年齢0~14歳（平均4.4歳）を対象とした。うち34人（22家族）に家族内に感染原を認め、当院内科に入院した17人の排菌状況、症状出現後入院までの期間、胸写所見と感染を受けた小児の症状の程度、ツ反、投薬内容との関連性、BCG接種有無による症状の程度等を検討した。〔成績〕家族内に

感染原を認めた34人と自然陽転者12人を比較すると、ツ反20mm（発赤径）以上は、前者が58%、後者が38%、30mm以上は38%、0%、血沈15mm/時以上は38%、8%2剤以上抗結核剤服用者は29%、25%であり、家族内感染例でツ反30mm以上を示す者が有意（ $P < 0.05$ ）に多く血沈亢進の傾向があった。家族内感染例の34人中、BCG接種者20人と未接種者12人を比較すると、ツ反30mm以上が前者で30%、後者で50%、血沈15mm/時以上は36%、66%2剤以上の抗結核剤服用者は20%、41%であった。ツ反陽性度、血沈亢進ともBCG未接種者に強く、抗結核剤数も多い傾向を示した。感染原となり、肺結核で当院に入院した17人の内訳は祖父1人、祖母3人、父5人、母8人であった。症状発現後入院までの期間は最低1カ月から最高12カ月、平均3.6カ月であり、ガフキー7号以上の者が9人を占めていた。肺病変では空洞を有する者が11人を占めていたが、排菌状況や肺病変の程度と感染を受けた小児の症状や、ツ反、血沈、抗結核剤との間に明らかな関連を認めなかった。〔考察〕家族内に感染原を認める場合は、自然陽転者と比べ、ツ反反応や血沈亢進の程度が強く、感染が濃厚に起こっていることが示唆された。感染原となった家族の排菌状況や、肺病変の程度と小児の感染状況には関連を認めず、BCG未接種の小児が感染を受けやすく、その程度も強い傾向を認めた。〔結論〕小児の結核感染においては家族内感染原のあるものに、また家族内感染例では、BCG未接種者に感染が起こりやすく、小児における早期のBCG接種の必要性が感じられた。

C 29. 最近経験した家族結核例

〆 青柳昭雄・半谷満太郎・永富鳳一・綿引定昭・嘉数善徳・儀武三郎・広木文雄・杉本日出雄・白井康仁（国療東埼玉病）

〔目的〕最近新入院した家族結核の状況を検討することを目的とする。〔方法〕昭和58年1月1日より60年11月22日の間に本院に新入院した肺結核患者のうち、上記期間に家族にて入院または以前に家族が本院に入院したものであるいは一方が外来にて治療を受けたものの組数を調査した。また、現在入院中の結核症例の結核の家族歴を検討した。〔成績〕上記期間中に当院結核病棟に新入院した患者は480例であった。その内訳は、初回治療391例（81.5%）、再治療29例（6.0%）、非結核38例（7.9%）、非定型抗酸菌症22例（4.5%）である。結核菌陽性者は初回治療228例、再治療10例であった。家族結核は11組に認められ、9組はいずれも本院で入院治療を受け、2組は一方が外来治療である。家族結核の内訳は両親と子が6組、同胞3組、祖父と孫、夫と妻がそれぞれ1組で、両親のうち父が4名、母が1名であり、父と子の組合

せが最も高率であった。これら症例の発見動機並びに第1発見者より第2発見者までの発見される期間を見ると、第1発見者では会社健診で発見された1名を除きすべて自覚症状によって医療施設で発見されており、第2発見者は6名が自覚症あり発見、5名が健診発見であるが、そのうち2名は就職時並びに会社の定期健診、1名は住民検診で家族検診により発見されたものは2名のみであった。また、家族検診にて異常を認めず、その3カ月後に結核性胸膜炎を発症した夫妻の1組も認められた。最初の患者が発見されてから次の患者が発見されるまでの期間は6カ月以内が7名と最も高率であるが、8年後に会社の健診で発見された症例も見られた。一方、子あるいは孫の結核発症により家族検診で父あるいは祖父の結核が発見された例も見られた。いわゆる感染原と考えられる症例の胸部X線は

1例を除きすべてI型あるいはII型の有空洞であり、2例を除きすべて塗抹陽性であった。被感染患者と考えられる症例はII型4例、III型4例、H1例、Ple2例で、塗抹陽性3例、培養陽性3例であった。現在入院中の結核患者130例について結核の家族歴を聴取して27例(20.8%)に肉親に結核症例のあることが認められた。〔考察並びに結論〕最近35カ月に新入院した初回治療391例中11組(2.8%)に家族結核が発見された。昭和51年に晴嵐荘にて調査した24組(9.6%)に比し低率であるが、現在入院している結核患者の20.8%に結核の家族歴のあることが認められた。家族の組合わせは父と子が最も高率であり、子または孫の発症により家族検診で父、祖父の結核がそれぞれ1例発見された。

疫学・管理 III

第1日〔4月10日(木) 17:30~18:10 C会場〕

座長(国療札幌南病) 久世彰彦

C 30. 1984年に入院した結核患者158例の転帰 °重藤えり子・鎌田 達・望月孝二(国療広島病)

〔目的〕最近の結核入院患者の現況、特に治療転帰を把握する。〔方法〕1984年1月1日から12月31日の間に国療広島病院に入院した結核患者を対象とし、その年齢構成、合併症、薬剤耐性の状況など背景因子を分析するとともに、1985年9月10日の時点での転帰を調査した。〔成績〕対象158例中、男105、女53、肺結核152、肺外結核6、肺結核+肺外結核10である。年齢構成は、70歳以上が20%、50歳以上が59%を占め高齢化を示している。合併症は、単一疾患としては、糖尿病が最も多く、10%に合併しており、その他内科、外科、整形外科、その他各科にわたる多様な疾患がみられる。初回治療115例の転帰:90%が軽快し、その大多数が退院している。3例は治療放棄し退院した者で、8例が死亡した。再治療・継続治療37例の転帰:軽快は68%であり、軽快しても入院中の者が多い。死亡は6例(16%)である。25%に耐性菌を検出した。死亡18例の検討:全例男性、肺結核である。結核死とみなされるのは9例(初回6、再・継続3)、結核後遺症としての呼吸不全等3、悪性腫瘍による死亡4、肺炎1、糖尿病に合併した腎不全1である。初回結核死は、70歳以上、脳卒中後遺症などの合併症をもち、発見時既に重症(胸部X線学会分類b II₃以上)

で、入院後短期間のうちに死亡している。再・継続治療での結核死は、70歳以下、耐性菌排菌者である。結核後遺症としての呼吸不全死は、結核病棟内では2例であるが、当院では一般病棟での死亡も若干名加えられる。〔考案および結論〕初回治療でも7%の死亡があり、その多くが高齢で何らかの合併症をもつ。死亡は1~2カ月以内が多く、それを越えて生存した者は、殆んど全例菌陰性化、軽快した。初回治療から引き続いて、持続排菌や呼吸不全となる者は稀である。

C 31. 当院における結核診療の現状 °山崎 力・野村邦雄・岸川正純(大分県立病第3内)

〔目的〕結核病床を持たない一般病院で結核患者が発生した場合の問題点について、既に本学会でも諸家のあいだで検討されてきた。当院において入院患者が結核と診断されたとき、または結核の合併がみられたときは、速やかに結核患者収容施設へ転院させることを原則としているが、基礎疾患の治療などのため直ちに転院できない患者もあり、かかる場合の対策として院内共通の病床を6床設け、それを利用している。我々は、昭和56年から59年までの4年間にこの病床を利用した76例の患者につき、基礎疾患、転床動機、予後などのほか、本院における共通病床の意義につき検討した。〔方法および成績〕昭和56年から59年までの4年間に当病院の共通病床を利用した患者の病

歴を調べ以下の結果を得た。入院患者は男子40例、女子36例。50歳、60歳代のものが多く、また各年度別全入院患者に対する割合は0.47%~0.09%であった。また、初発患者は56例、再発は18例で各科別にみると、内科52例、胸部外科12例、以下小児科、泌尿器科各々5例などであった。病変の種類では肺結核が多く49例、次いで結核性胸膜炎11例、粟粒結核7例、腎結核5例以下各種の臓器結核がみられた。また、排菌者は肺結核、粟粒結核、腎結核に高率であった。基礎合併疾患を認めたものは23例であったが、そのうち糖尿病が最も多く、以下悪性腫瘍、気管支喘息、膠原病などと多彩であった。収容動機としては当然のことながら基礎疾患治療中に結核が続発したものが最も多く、次に肺炎、肺癌との鑑別を必要としたものが多かった。胸部X線像は、学研分類B型、C型、PI型が多くみられた。診断根拠としては排菌の確認が最も多く、特に喀痰から菌が証明されたものが排菌者の半数を占めていた。尿中に菌を証明したのも6例みられた。使用薬剤ではINH、RFP、EB、SMが多く、また症例の予後をみると治癒、軽快、改善したものは約80%、以下不変7例、死亡6例であった。〔考案並びに結論〕一般総合病院である本院において発生した結核患者をみると、年齢的に、また基礎疾患からHostの防御能低下が予測されるものに合併する場合が多く、重篤な基礎疾患をもつものでは当然予後も悪く、両疾患ともに引き続き慎重な治療が必要であった。次に肺癌、癌性胸膜炎等と鑑別が困難で入院するものも多く、また外科、泌尿器科など結核病巣に対し、専門の治療を必要として共通病床を利用することもあり、これらの患者のために、一般総合病院においても約1%の共通病床が必要であると考えられた。

C32. 高齢者肺結核の背景因子について °立田良廣・中沢浩二(藤枝市立志太病内科) 安田和雄・和田龍蔵(国療天竜病内科) 志知 泉・平沢友佐吉(静岡県立総合病院呼吸器) 本田和徳・佐藤篤彦(浜松医大第2内)

〔目的〕 結核はわが国では順調に減少しつつあるが、老人ではその減少の程度は小さく、結核患者はますます老人に集中しつつあるといっても過言でない。今回、私達はこうした老人の結核の背景因子を中心に検索し、発症または再発の要因の検討を試みた。〔対象〕 藤枝市立志太病院、国立療養所天竜病院、静岡県立総合病院の3施設における過去3年間の結核病棟入院患者のうち、排菌陽性、または胸部レ線の空洞の少なくともいずれかを認めた431例を対象とした。〔方法〕 年齢を64歳以下の群と65歳以上の高齢者群に分け、前者240例、後者191例について検討した。検

討項目は基礎疾患や合併症の有無、寝たきり状態か否か、既往歴、更には家族の結核の有無、喫煙歴、発見動機、臨床症状、更に入院時検査成績で、それぞれについて比較検討した。〔結果〕 結核発見の動機は、検診発見率では64歳以下は21.7%、65歳以上は24.1%と両群の間に差は認められなかった。自覚症状の発現頻度は咳(53.1%)、痰(36.7%)、発熱(26.2%)の順に多いが、これも両群間に著明な差は認めなかった。基礎疾患・合併症の頻度は、表1に示すごとく、高齢者群に圧倒的に多い。同様に寝たきり状態の患者も高齢者群に多い。再発率、ツ反陽性率は両群間の差はない。しかし、再発率は49歳以下の群では17.7%であった、なお表にはないが、慢性呼吸器疾患の合併は31例(7.5%)に認められたが、両群間に差はなかった。入院時検査成績を表2に示すが、血清アルブミン値は高齢者群では64歳以下に比べて低い、BUN値は高齢者群の方が高い。血清Na,Kについては変わらない。

表1 発見時の背景因子

	64歳以下	65歳以上
寝たきり状態	6例(2.5%)	22例(11.5%)
基礎疾患あり	55(22.9%)	89(46.6%)
再 発	68(28.7%)	58(30.4%)
ツ反陽性	129/150(86.0%)	82/101(81.2%)

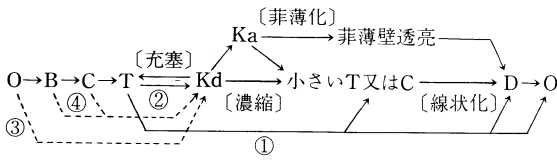
表2 入院時血液データ

	64歳以下	65歳以上
Alb(g/dl)	3.8	3.4
BUN(mg/dl)	12.6	16.0

〔結論〕 1. 高齢者結核は再発率が高く、繰り返して再発して重症化していくことが考えられる。2. 自覚症状の発現頻度は変わらない。3. 高齢者では合併症・基礎疾患が多く、またアルブミン値も低下傾向にあり、これらが再発の1つの要因になっていることが示唆された。

C33. 経過観察中の硬化影(結核腫)の唐突な縮小86件をめぐる検討 田寺 守(東京証券健保)

胸部X線写真によるフォロー中に結核腫がしばしば空洞化する(②)が、長期間存在した硬化性陰影が唐突に縮小ないし消失すること(①)も時々あり、精細に比較観察すると珍しいことではなく、空洞化に匹敵する頻度である。それらの変化を含めた結核性陰影の経過の流れ図を描いて見ると下図のようになり、写真撮影時点、間隔の要素を加味すると、空洞化と唐突な縮小とは類似の意味を有すると思われる。



記号は学研病型、〔 〕内は空洞の経過

即ち、経過観察は連続性ではないので撮影と撮影の合間に Kd, Ka ないしは小さい T, D の時点までもが含まれてしまった場合が、唐突な縮小消失に当たると考えられる。ただ①の変化は②に比して流れが早いと言えよう。

検討対象は約 2 万人の職域の 30 年間の結核管理の中で見られた症例で、以下に群別した。①群 2 年半以上存在確認の結核腫が 1 年以内の観察間隔で著明縮小（濃縮 a 相当）した例 86 件

②群 結核腫の洞化確認例 (Kd 化)

②-1 結核腫存続 2 年半以上 37 件

②-2 " 2 年半未満 53 件

③群 最初から Kd として発見 43 件

④群 浸潤影があった部位に Kd 出現 18 件

〔成績〕 先ず、②③④群の Kd151 件の 1 年後の経過状態を見た。殆んど INH を含む化療が施行されてい

るが、線状化 14%、濃縮 a23% で計 37% が①群の縮小状態に達しているのみで、Kd 時点から数えて 1 年後でもその程度だから、①群よりも変化の速度が遅い。充塞 19%、不変 11%、濃縮 b 7%、非薄化 a, b それぞれ 4%、縮小 6%、悪化は 4 例 (2.6%) のみであった。②-1 群に限ると悪化がないほかは同様の分布であった。①群の縮小前の結核腫の性状と②-1 群の洞化前のそれを比較した。平均径は、15 mm 以上が①群 27%、②-1 群 46% で、後者に大きいものが多いが、①群にも特に化療歴のないもので 20 mm 以上が 7 件もあった。X 線影の濃度は①群に濃厚なものが多く、濃度の均等性を見ると両群とも均等なものは 1 割余りと少ないが、辺縁部の濃いもの、石灰粒の目立つものが①群にやや多かった。縮小または洞化までの結核腫の存続を確認した期間は、①群に長いものが多く 10 年以上のものが 30 件 35%、②-1 群では 7 件 19% であった。同一症例で数箇の硬化影が徐々に縮小消失することも 12 例 28 件と多く、①の経過をとりやすい要因があると考えられる。〔結論〕 硬化影の唐突な縮小は洞化濃縮の過程の急速な進行と考えられるが、長期間存続し、濃度が高く硬化石灰化の進んだものに多く見られ、かなりの頻度に起こっている。

免 疫 VII

第 1 日〔4 月 10 日 (木) 16:10~16:40 D 会場〕

座長 (国療大牟田病) 石橋 凡 雄

D21. ELISA 法を用いた肺結核患者の血清中 IgG 抗体価測定の診断的有用性の検討

草野展周・賀来満夫・菅原和行・山口恵三 (長崎大医附病検査) 道津安正・山下京子・河野 茂・重野芳輝・鈴山洋司・広田正毅 齊藤 厚・原 耕平 (長崎大医第 2 内)

〔目的〕 結核菌の加熱培養濾液から精製された PPD と結核菌の非加熱培養濾液から精製された α 抗原を抗原とし、これら両者に対する特異的 IgG 抗体を ELISA を用いて測定することにより、両抗体の肺結核患者における診断手段としての有用性を検討した。〔方法〕 抗原として、PPD は日本 BCG 社製試験管内検査用 PPD、 α 抗原は *M. tuberculosis* H37Rv 株の非加熱培養濾液から精製されたものを使用した。標識抗体はカッペル社製抗ヒト IgG アルカリフォスファターゼ標識抗体 (ヤギ) を使用した。また、基質としてフェニルリン酸-4-アミノアンチピリンを使用し、490nm の吸光

度を測定した。抗体価算出方法は、基準とする陽性患者血清の抗体価を終末点法で算出しておき、その血清でマイクロプレートごとに検量線を描き、その検量線より一定希釈した被検血清の抗体価を算出した。〔成績〕 抗 PPD 抗体と抗 α 抗体では、数種の抗原を含む PPD の方がより高い抗体価を示したが、両抗体はともに非結核性疾患群および健康人群に比し、活動性肺結核患者群において有意に高い抗体価を示し、特に陳旧性肺結核の再排菌例や持続排菌例では高値を示した。ただし、排菌早期においては両抗体とも低値を示す傾向にあった。しかし、抗結核薬が有効な場合には、治療開始とともに抗体価の上昇がみられ、菌陰性化後 6 カ月以降では有意に低下する傾向がみられた。抗 α 抗体は、抗 PPD 抗体に比べ、治療後の抗体価の上昇がより早期に認められ、持続期間も短い傾向にあった。〔結論〕 抗 PPD 抗体と抗 α 抗体は、活動性肺結核患者群

において有意に高い抗体価を示し、両者の併用により結核の補助診断として高い有用性が示唆された。また、両者の抗体価は結核の病態をよく反映しており、治療効果を判定する上での目安になりうる可能性が示唆された。しかし、治療開始前の急性期においてはIgG抗体価がやや低値を示すなどの検討すべき点が残されており、今後、更にIgM抗体の測定の併用やペラ血清での比較などによる検討を試みたい。

D22. 結核患者血清に見出されたセルロプラスミン高値の意味とその検討 (第3報) °木村卓郎・山本健一・加藤一之(北海道大免疫研)久世彰彦・樽松三郎(国療札幌南病)

〔目的〕 前回までに我々は結核患者の末梢血多形核白血球のスーパーオキシド(O_2^-)産生能が他疾患患者および健康人に比し、有意に亢進していること、その時血清セルロプラスミン(Cp)もまた有意に高値を示すことを報告した。また、マウスを用いたモデル実験、即ち結核菌細胞壁(BCGCW)感作により腹腔マクロファージの O_2^- 産生能増大と血中Cp増大が並行することから、Cpは慢性疾患に伴う食細胞の活性化に由来する O_2^- 産生能の増大に対して自己障害となる活性酸素消滅機構をもつ急性期タンパクとしての性格を明らかにした。生体が備える活性酸素消滅機構はむしろスーパーオキシドディスムターゼ、ペルオキシダーゼ(あるいはカタラーゼ)を介する経路が著明であるので、Cpのもつ活性酸素消滅機構の解明は重要である。また、Cpの急性期タンパクとしての挙動を他血清タンパクの消長と比較し、その妥当性を検討した。〔方法〕 食細胞原としてマウスの実験にはC57BL/6の腹腔渗出細胞を用いた。感作はBCGCW 200 μ gを油中水として静注、対照には油エマルジェンを静注した。ヒト末梢血は国立療養所札幌南病院入院結核患者および対照健康人から集め、Ficoll-Conray法により多形核白血球を分離した。細胞の O_2^- 産生能はチトクロムC還元法で、過酸化水素生成はペルオキシダーゼ法で調べた。細胞検体に対応する血清を同時に採取し、Cp、ハプトグロビン(Hp)、トランスフェリン(Tf)量をそれぞれの抗血清を用いたカウンター電気泳動法あるいは免疫拡散法で調べた。〔成績〕 BCGCW感作によって活性化されたマウス腹腔渗出細胞の O_2^- はCpによって消滅された。その効率は遊離金属イオンあるいは銅含有タンパクによるものに比し高く、Cpの酵素作用に依存することが示唆された。結核患者多形核白血球が示す O_2^- 産生能増大は、血清Cp増大とよく相関(相関係数 $\gamma=0.84$)するが、他の急性期タンパクであるHp($\gamma=0.33$)、あるいは非急性期タンパクTf($\gamma=9.14$)

との相関は低く、慢性期疾患におけるCpの活性酸素消滅作用の可能性が大きいことがわかった。〔考察〕 結核など慢性疾患患者の食細胞が示す O_2^- 産生の亢進は、その抗菌作用など自己に有利な面として説明される一方、活性酸素害の処理に関する合理的説明はされていなかった。また、疾患に伴い増大する急性期血清タンパクの多くは病態との関連が説明されているが、Cpについては未知である。食細胞の O_2^- 産生増大と血中Cp増大の相関は、Cpの O_2^- 消滅活性と考え合わせると、その制御タンパクとしての役割の大きいことが示唆される。〔結論〕 結核患者の高Cp値は活性酸素消滅活性をもつ急性期タンパクとして機能していることが説明できる。

D23. 肺結核患者血清中に検出される可溶性抗原—モノクローナル抗体(LuCa 11)による解析— °野村俊也・松尾吉恭(広島大医細菌)行武理江(国家公務員共済吉島病内科)京泉誠之・秋山實利(放射線影響研)

〔目的〕 モノクローナル抗体により認識される血清中可溶性抗原を用いた結核患者の診断の可能性について検討した。〔方法〕 ヒト肺小細胞癌由来細胞株QG-90をBALB/Cマウスに免疫後、その脾細胞とマウス骨髄腫細胞株P3-NSI-Ag 4/1とを、ポリエチレンコールにより細胞融合させ、抗体産生細胞を作成した。血清中の可溶性抗原と反応する抗体をスクリーニングし、その中から結核性胸膜炎患者の胸水と強く反応するモノクローナル抗体(LuCa11)を得た。ELISAは第1抗体として精製LuCa11抗体、第2抗体としてポリクローナルウサギ抗肺癌血清および酵素標識抗体としてペルオキシダーゼ標識ヤギ抗ウサギ免疫グロブリンを使用し、患者血清中のLuCa11抗体に反応する抗原を測定した。〔結果〕 血清中のLuCa11抗原の平均値は肺結核(35例)30.0 \pm 17.6u/mlで対照の正常人血清(23例)5.3 \pm 5.2u/mlに比して高く、有意の差を認めた。また、原発性肺癌11例、慢性気管支炎10例、肺線維症5例、*M.intracellulare*感染症7例のそれと比較しても同様に高い傾向にあった。正常人血清の平均値+2SD値16.8u/mlをcut off値としたところ、各種呼吸器疾患患者血清中の陽性率は肺結核で82.9%、慢性気管支炎10.0%、原発性肺癌9.0%、正常人血清8.6%であり、肺結核の陽性率は他の疾患に比して有意に高値を示した。臨床経過を観察しえた症例においては臨床経過とLuCa11抗原はよく相関していた。〔結語〕 肺結核患者における血清LuCa11抗原の定量は、結核の新しい指標として有用である可能性が示唆された。

非定型抗酸菌症Ⅲおよび真菌症

第1日〔4月10日(木) 16:40~17:20 D会場〕

座長(金沢大医) 渡辺 洋 宇

D24. 非定型抗酸菌床に対する外科療法の経験 °五十部 潤・平田敏樹・吉谷 信・三宅正幸・山崎文郎・池 修・中村達雄・住友伸一・千原幸司・青木 稔・光岡明夫・田村康一・和田洋己・伊藤元彦・人見滋樹(京都大胸部研胸部外科)水野 浩(国療宇多野病外科)渡部 智・清水慶彦(京都大医高研実験外科)

〔目的〕 非定型抗酸菌症の外科治療に対しては、現在、手術適応について一致した見解が得られていない。一方、非定型抗酸菌症には抗結核剤に感受性のない症例が多く、化学療法には限界がある。最近3年間に外科治療を加えた非定型抗酸菌症5例について文献的考察を加えて検討した。〔方法〕 対象は昭和57年10月以降、京都大胸部研外科で手術を行なった非定型抗酸菌症患者5例である。非定型抗酸菌症の診断は、非定型抗酸菌症研究協議会の基準に拠った。5例の内訳は、男性3例、女性2例で年齢は37歳から51歳、平均47歳であった。非定型抗酸菌の菌種は、3例が *M. avium-intracellulare* complex, 1例が *M. avium* + *M. kansasii* で1例は現在検索中である。5例中4例で術前喀痰中より菌が塗抹および培養で検出されたが、1例は喀痰中より検出されず、経皮生検にて検出された。胸部レ線5例とも一側性で、うち4例は空洞性病巣を有していた。肺の基礎疾患としては、2例が気管支拡張症、1例が10年間の金属粉塵吸入の既往、1例が25年前に肺結核症にて右中下葉切除術をうけていた。

〔成績〕 5症例に対して行なわれた手術術式は、中葉切除、右下葉切除、右残存上葉切除、左上葉部分切除、左舌区区域切除+下葉部分切除各1例であった。術後、胸腔ドレーン留置期間は2日から12日間であり、重篤な術後合併症はなかった。切除標本の病理学的検索では、全例に空洞性変化を含む病理組織学的変化を認めたが、気管支断端には病変は認められなかった。また病巣より、塗抹および培養にて非定型抗酸菌が検出された。術後、喀痰中よりの非定型抗酸菌は2例において1カ月後まで検出されたが、残りの3例は術直後より排菌が止まった。〔考案〕 非定型抗酸菌の大半の症例が抗結核剤に対し感受性がない現在、化学療法のみでは排菌の停止および、胸部レ線性病変

の改善が得られないことが多い。このような症例に対しては外科治療のよい適応となる症例があると思われる。〔結果〕 1) 5例の非定型抗酸菌症に対し、外科的治療を行なった。2) 全例、術前3カ月以上の抗結核剤投与を受けていたが、切除病巣より非定型抗酸菌が検出された。3) 術後重篤な合併症はなく、全例、1カ月以内に排菌が止まり、現在まで再発例はない。

D25. 大量喀血を来した *Mycobacterium scrofulaceum* 肺感染症の1切除例 °加藤 取・山田穂積・日浦研哉・山口常子(佐賀医大内科呼吸器)加藤博之・渡辺照男(同病理)

〔目的〕 *M. scrofulaceum* による肺感染症は1960年代に多く報告されているが、1980年以降5例の報告を見るのみである。今回大量喀血のため気管支動脈塞栓術を施行したのち、*M. scrofulaceum* 感染症と判明し、肺葉切除を行なった症例を経験したので報告する。〔症例〕 39歳の主婦で粉塵職歴なく、10歳時の百日咳以外著患を認めなかった。昭和53年と57年に10~20mlの喀血歴があったが、60年4月中旬より再び血痰が出現し、突然150mlほどの喀血を認めたため60年5月28日に当科入院となった。入院時白血球3,100/mm³, CRP(-), 血沈11mm/hで胸写上右B¹⁰の気管支壁の肥厚とS¹⁰に淡い浸潤影を認めた。気管支造影では右B⁹, B¹⁰の拡張性変化を認め、気管支鏡検査にて右B¹⁰の発赤腫脹並びにB¹⁰入口部に拍動性の隆起を認め、出血源と考えられた。気管支動脈造影により右下葉気管支動脈の増生、拡張、蛇行を認め、気管支動脈塞栓術を施行した。以後血痰は消失し6月17日に退院したが、この間7回の抗酸菌検査では、すべて塗抹陰性であった。退院後無症状であったが7月29日より持続する血痰を認めるようになり、8月9日に再入院となった。前回入院中の抗酸菌培養では4回陽性で、このうち2回は200コロニー以上であった。本菌は *M. scrofulaceum* と同定され、感受性検査ではSM, TH, CSに感受性であった。今回の出血源は右B⁵であり、感染巣も右S¹⁰に限局しているものと考えた。SM, TH, CSにて加療1カ月後に菌陰性化を認めたため右中下葉切除を行なった。病理組織学的にはS¹⁰に類上皮細胞, Langhans型巨細胞

胞による肉芽腫を散在性に認め、一部乾酪、石灰化を伴う壊死巣内に抗酸菌を認めた。S²においても巨細胞を伴った肉芽腫性病変を散在性に認めた。しかし、摘出標本の培養では抗酸菌の発育は認められず、以後喀痰の抗酸菌検出では塗抹、培養ともに陰性となった。〔考察・結論〕本症はすべての肺非定型抗酸菌症診断基準を満足する *M.scrofulaceum* による肺感染症であった。胸写上では空洞を有せず、比較的限局した散布病巣による淡い浸潤影が主体であり、臨床的に大量喀血を来したことが特徴であった。副鼻腔炎の既往がないこと、気管支拡張性変化は軽微であること、出血部位と *M.scrofulaceum* の感染病巣が一致していることなどより、本症は *M.scrofulaceum* の一次感染と考えられた。

D26. 切除対象となった肺真菌症の臨床病理学的検討
 °吉峯研二・荒木康雄・元永隆三・筒井正好・白日高歩（福岡大医第2外）有富貴道・石橋正義・宮原智子・関 雅彦・吉田 稔（福岡大医第2内）姫野友美（福岡市市病内科）

〔目的並びに対象〕最近の5年間に手術の対象となった肺真菌症は7例存在する。これらの症例について臨床像並びに病理組織像に関する検討を行なった。

〔結果〕7例中1例のみ男性で残り6例は全部女性であった。年齢は70歳代以上の女性が2例存在したが残りは40歳代以下の若年、中年者が主体であった。入院時診断は、当初から肺アスペルギルス症と判断されたものが5例で、残り2例のうち1例は肺癌がまた1例は非定型抗酸菌症が疑われていた。発生部位では右肺発生が5例、左肺発生が2例であった。基礎疾患としてブラあるいは嚢胞性疾患が存在していたものが3例、気管支拡張症と考えられるものが1例、肺結核症と考えられるものが1例にみられた。症状では無症状の症例は1例のみで残り6例は何らかの呼吸器症状を呈し、特に血痰喀出が4例にみられた。手術に至るまでの病期期間は1カ月から8カ月程度であった。術前に細菌検査を行なっているが、真菌が同定された例はなく殆んどが胸写、断層写真上の定型的真菌症陰影に基づいて治療を進められている。手術方法は葉切除3例、葉切除および部分切除1例、部分切除のみ2例、筋肉充てん術1例であった。病理組織像ではPAS染色等により菌体が同定されたものは4例であった。1例はムチカルミン染色によりクリプトコッカス症との診断を得た。手術時に得られた内容物の培養でアスペルギルス菌が観察されたものは2例のみであった。術後の抗真菌剤としてはファンギゾンを2例に使用した。また、4例にアンコチルの内服持続投与を行なった。術後肺真菌症の再発を呈したものは存在しなかった。

〔考察・結論〕肺アスペルギルス症に対する治療は内科的治療法と外科的治療法に大別されるが、我々の施設で前者による治療法が主体となった症例は少ない。全身的な抗真菌療法では効果、副作用の面で満足すべき結果が得られず、もっぱら空洞内あるいは嚢胞内への抗真菌剤（ファンギゾン）注入を行ない真菌塊の消失を認めた例も存在する。手術対象となった7例中6例は全身状態も良好で積極的に観血治療が選ばれたものである。残り1例は高齢のために空洞の充てん療法が選ばれたが結果的には失敗した。しかし、切除症例の予後は良好であり、再発もなく患者は十分な満足感を抱いている。症例によっては切除範囲を出来る限り小範囲のものとする努力も必要である。

D27. 肺アルペルギルス症の3切除例に対する臨床的検討
 °山本恵一・龍村俊樹・杉山茂樹・高野 徹（富山医薬大外科）塩谷謙二・吉野 武・木元文彦（国療富山病）

肺真菌症中、aspergillus 症は注目される疾患の1つであるが、1. 肺炎型、2. アレルギー（喘息）型、および3. 菌球型に分類され、それぞれの病態に応じた治療が要求される。私共は最近5年間に外科治療を依頼された本症3例を経験し、それらは菌球型2例および肺炎後膿瘍1例であった。これらにつき、2, 3の考察を加え報告する。〔症例〕症例1は48歳、女。主訴血痰。既往歴並びに合併症は25歳時より関節リウマチにてステロイド療法を継続、8年前右上肺野に陰影を生じ抗結核療法をうけ一旦好転す。1年前より再発して右上葉S³に3.5×3.2cmの腫瘍状陰影を生じ、経皮肺生検により本症と診断、右上葉切除を行なった。組織学的並びに培養上 aspergillus を証明同定した。なお、本例の菌塊を容れる空洞は、病理形態学上先天性気管支嚢胞の可能性が大きいと判ぜられた。症例2は55歳、男。5年前右上肺野に異常陰影を生じ、抗結核療法を6カ月行なうも血痰やまず、気管支鏡採取材料より aspergillus を証明同定し、本症と診断した。同時に認められる空洞内へ amphotericin B の経気管支鏡の注入を数回試みたが、血痰が消退しないため外科治療を行なった。右上葉切除によりS²に大きさ3.7×3.0×4.0cmの空洞を認めたが、組織所見で菌は消失し、培養でも陰性化していた。術後血痰は閉熄した。症例3は54歳、女。合併症の糖尿病が重篤となって前昏睡状態で入院しに來たり、右上葉に異常陰影を発見し、全身状態改善後種々検査を行なった。特に肺癌との鑑別に難渋し、結局右上葉切除を施行した。検索したところ、肺炎後膿瘍で、主として aspergillus より成ることを証明した。〔考察〕肺の炎症性疾患像の変貌により、またステロイド、諸種抗生物質の繁用に

よる菌交代現象のあらわれの1つとして aspergillus 症は従来と異なった意味で重視されるようになった。発病当初、無選択に抗結核療法が行なわれたこと(症例1および2)は反省されるべきであろう。また、患者の罹患年齢等の関係から、肺癌との鑑別が論議の対象となることも当今の趨勢である(症例3)。抗真菌剤 amphotericin B の有効性は認められているものの、そ

の全身投与の困難性から、経気管支鏡注入療法の有効性が立証されたが(症例2)、それでも血痰の閉塞は容易でなく、結局外科治療によらざるをえなかった。〔結語〕最近5年間に切除を経験した aspergillus 症3例(菌球型2例、肺炎後膿瘍1例)について述べ、鑑別診断および治療上の問題点につき、外科治療による解決策を提起した。

予後・病理・その他

第1日〔4月10日(木) 17:20~18:10 D会場〕

座長(熊本市民病) 志 摩 清

D 28. 全国国立療養所における結核死亡調査 国療結核死亡調査班(班長:長澤誠司)結核予防会結核死亡調査班(班長:岩井和郎)芳賀敏彦・青木正和其他

〔目的〕全国の国立療養所内で死亡した結核患者の実態、即ち死亡原因、発病から死亡までの期間、病状、合併症の有無、種数などを調査し、過去5回の成績と比較し、強力短期化学療法時代の結核患者死亡状況を明らかにし今後の結核対策、病床運営の参考資料とする。〔方法〕全国国立療養所で結核患者を収容している109施設内で昭和59年1月1日より同年12月31日までに死亡した入院時結核またはその後遺症であった全例を調査対象とした。18項目からなる死亡調査個人票を送付し、回収しコンピューターに入力集計した。〔成績〕109施設全例参加したので参加率は100%であった。但し、結核患者の死亡のない施設が14カ所あった。これらの施設から1,257例が集められ全例を本調査の客体とした。対象の性・年齢階級は男944(75.1%)、女313(24.9%)であり、年齢は男944中465(49.3%)が70歳以上であり、うち148(15.7%)は80歳以上である。女子は313例中143(45.7%)が70歳以上でうち59例(18.9%)が80歳以上である。職業別構成では無職が612例(48.7%)で最も多く、家事手伝(8.6%)、商人・職人(8.1%)がこれに次ぐ。死亡原因は結核死は57.9%で過去5回より低い。肺結核死の中では慢性心肺機能不全が60.2%であり16.9%が全身衰弱死でこれに次いだ。非結核死は477例(38.0%)で過去5回のどの年よりも高い。その原因は肺疾患が男女とも最も多く、ついで男では癌が女では心・高血圧であった。また、肺外結核は23例(1.8%)であり、手術死はわずか2例であった。診断から死亡までの期間は肺結核死では1年以内が最も多く169

例(23.7%)であり、うち1カ月以内が88例(12.4%)ある。入院時および死亡時の病状について、X線所見では肺結核死では27.0%がI型であり、II型49.6%を加えると76.6%が有空洞である。非結核死ではI、II型の合計は61.2%と少なく特にI型は8.9%である。死亡時は肺結核死でI、II型は75.2%、非結核では52.5%とわずかの減少のみである。菌検査成績は肺結核死では入院時塗抹58.4%、培養57.7%が陽性で退院時はそれぞれ57.7%、43.7%とほぼ不変、非結核死でも入院時、退院時ともあまり変わらない。耐性は肺結核死では、INH 52.8%、RFP 48.4%、SM 43.7%が耐性で死亡時はそれぞれ67.8、71.6、56.0%と増加している。このことは非結核死でも同じ傾向である。入院時RFP使用は結核死で31.5%(うち15%は1年以上)、非結核死で23.1%であった。死亡時使用抗結核剤は結核死でINH 78.8%、RFP 51.6%、SM 42.1%、非結核死でそれぞれ71.6、52.1、34.3%である。死亡時% VC 40以下が結核死で56.6%、非結核死で31.1%、FEV_{1.0%}55以下がそれぞれ36.5、23.4%であり、血液ガスもRAでPo₂50以下が約1/3、Pco₂46以上が過半数にみられる。発見より死亡は平均13年、化療は5.8年、入院約5年。〔考案・結論〕省略。

D 29. 最近2年間における肺結核死亡例の検討 鎌田文隆・松田美彦(国療中野病呼吸器)(同内科)手塚毅・中野昭・山内則子(同内科)田島洋(同病理)

〔目的〕RFP出現以来、肺結核症を安易に考える傾向がある。そこで本院における最近2年間の肺結核死亡例の実態を調査し、問題点を検討した。〔方法〕昭和59年1月から昭和60年10月までの入院時喀痰中結核菌陽性の活動性肺結核死亡例のうち非結核性疾患で死亡した症例を除く35例を初回、再発に分類し、年

齢、性別、病型、検査所見、死因、合併症を検討した。

〔成績〕 症例35例中、男性28名、女性7名、初回例19名、再発例16名、年齢28歳から88歳まで平均62.2歳であった。日本結核病学会分類では、初回例はI型が少なくII₂型が殆んど占め、再発例はI型も多く見られII₂型が多かった。入院時検査では、初回例は血清総蛋白平均6.4 mg/dl、血清アルブミン平均2.7g/l、再発例は前者平均7.2g/l、後者平均3.5g/dlであった。結核菌薬剤耐性検査にて、初回例19例中薬剤耐性例は1例もなく、再発例16例中14例が3剤以上耐性であった。薬剤の耐性出現率は、INH100%、RFP87%、EB80%、CS80%、PAS75%、SM73%、KM33%、CPM33%、TH25%、EVM17%であった。治療では、初回例はSM、INH、RFPの三者療法が最も多く、再発例はSM、INH、EBの三者療法が多かった。合併症では、初回例は悪性腫瘍4例(21%)、肺囊胞症3例(16%)、膠原病2例(11%)で再発例は悪性腫瘍合併はなく、特異的な合併症は見出せなかった。社会的背景について、初回例は一人暮らし2例(11%)、再発例は、一人暮らし3例(19%)、生活保護4例(25%)であった。また、発症から医療機関への受診期間は、1カ月以内のものが大半を占めていた。死因では、初回例は全身衰弱11例(58%)、再発例は慢性心肺不全(69%)がそれぞれ最も多く見られた。

〔考案〕 初回例の死因では全身衰弱が58%を占め、血清総蛋白、血清アルブミンともに、再発例に比し低値を示していることより、悪性腫瘍などの合併症あるいは、生活環境などによる低栄養が、肺結核症の死因に大きく関与していると示唆される。また、再発例16例中、15例が抗結核薬に耐性を有しており、耐性検査結果を待ってから治療を開始する症例および耐性薬剤を投与されていた症例が少なくなかった。再発例に対しては、SM、INH、EBより、耐性出現率の低いKM、RFP、PZAを第一選択とし入院時からの治療を推奨する。

〔結論〕 肺結核症の死亡要因は、初回例においては、悪性腫瘍などの合併症の存在あるいは生活環境などによる低栄養が関与し、再発例では、抗結核薬耐性の存在が大きな死亡要因と考えられる。

D30. 肺結核既往と呼吸器疾患 °今泉忠芳(富士市立中央病内科) 荻原正雄・須田都三男・堀口正晴(慈恵医大第3分院内科)

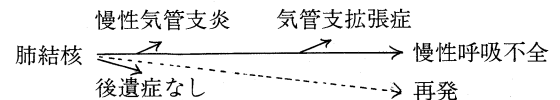
〔目的〕 呼吸器疾患の中で、肺結核の後遺症と思われる症例が時に見られる。肺結核既往歴が、呼吸器疾患の中で、どの程度観察されるかを検索し、肺結核既往が、呼吸器疾患にどの程度関わっているかをみることを目的とした。

〔方法〕 富士市立中央病院に、昭和57年~60年の間に入院した症例について、入院病

名(診断)と肺結核既往歴とを検索した。

〔成績〕 (1)入院症例のうち肺結核既往を有する症例262例のうち、呼吸器疾患は121例(46.2%)であった。(2)上記呼吸器疾患のうち慢性呼吸不全22例(18.2%)、慢性気管支炎10例(8.3%)、気管支拡張症7例(5.8%)、肺結核23例(19.0%)、肺癌10例(8.3%)などがみられた。(3)入院症例のうち呼吸器疾患は615例であった。この中で肺結核既往症を有する症例は126例(20.5%)であった。(4)上記呼吸器疾患の中で、肺結核既往が高率にみられるのは、慢性呼吸不全(75.9%)、慢性気管支炎(48%)、気管支拡張症(36.8%)、肺結核(29.1%)であった。肺炎143例、気管支喘息106例は、例数は多いが、肺結核既往の率は前者が11.9%、後者が8.4%と低率を示した。(5)慢性呼吸不全で肺結核既往を有する症例において、肺結核罹患から今回の入院までの期間をみると、数年の例のみみられるが、三十数年にわたる例もみられた。

〔考案〕 肺結核既往歴を有するものは、必ずしも後遺症として呼吸器疾患に罹患するとは限らないが、なかには後遺症として慢性呼吸器疾患が発現してくる例がみられるようである。即ち、慢性呼吸不全、慢性気管支炎、気管支拡張症などがみられる。これらの発現は、肺結核の病変が広範囲であった例や手術によって胸部の狭小化を来した例にときにみられる。また、肺結核73例のうち再発が29.1%あり、かなりの例が再発であることがわかる。肺癌は、肺結核と相反するものでもなく、好発するものでもなく、みられることがわかる。



〔結語〕 昭和57年~60年の入院症例について、肺結核既往歴を有する症例の呼吸器疾患(46.2%)および呼吸器疾患症例の肺結核既往(20.5%)の占める状態を観察し、肺結核の後遺症について考察を試みた。

D31. 剖検時に認められた結核病変の臨床および病理学的検討 °日浦研哉・山口常子・鐘ヶ江秀明・加藤収・山田穂積(佐賀医大内科呼吸器) 渡辺照男(同病理)

〔目的〕 近年肺結核症患者が減少してきた中で、悪性腫瘍、膠原病などに合併する結核が臨床上一問題となっている。今回、佐賀医大における剖検例について、結核の臨床像および病理学的検討を行なった。

〔方法〕 昭和56年1月より昭和60年11月までの剖検例を対象とした。病理学的に結核が認められた症例について、その基礎疾患、死因、結核の既往、排菌の有無、結核病巣の組織像について検討を行なった。

〔成績〕

5年間の剖検総数は390例であり、結核と診断された症例は16例(4%)であった。性および年齢別では男性13例、女性3例であり、年齢は55歳より86歳で、平均67歳であった。基礎疾患では肺癌4例、胃癌3例、肝硬変2例、肝癌、悪性リンパ腫、全身性硬化症、結節性多発動脈炎、喉頭癌、膵癌、卵巣癌各1例であった。死因では、明らかに結核が直接死因と考えられたものは4例であり、その他12例は結核以外の合併により死亡していた。16例の結核の病型をみると、粟粒結核は4例(25%)であり、その基礎疾患は肝癌、悪性リンパ腫、全身性硬化症、結節性多発動脈炎の各1例であった。なお、これらの症例は生前には結核と診断されていなかった。他12例は病理学的に浸潤乾酪または線維乾酪病巣を呈し、空洞が2例認められた。結核の既往歴では明らかな治療歴を有するものは5例(31%)であり、剖検時に初めて認められた陳旧性結核病巣を呈したものは10例(63%)であった。生前の結核菌検索では最終的に喀痰培養で菌が検出されたものは3例(18%)であった。2例は治療歴がなく、剖検時陳旧性結核病巣が認められ、1例は治療歴を有し、病理学的にも活動性の結核を認めた。〔考察〕剖検で認められた結核は16例であり、基礎疾患は悪性腫瘍、膠原病、肝硬変であった。結核病変は全身播種と肺に限局したものとに分類された。粟粒結核は基礎疾患の重篤化、ステロイドの大量投与で誘発されたものであり、これらでは結核が直接死因となっていた。一方、肺に限局したものは病理学的に活動性がみられるものと線維化の強い陳旧性のものとに分けられた。しかし、病理学的に陳旧性であった症例において喀痰より菌が培養された症例もみられた。このことはcompromised hostにおいては、容易に陳旧性病変が再燃し、排菌原となることが示唆された。〔結論〕剖検例のうち結核が直接死因となったものが4例であった。剖検時陳旧性結核は10例みられ、菌が培養されたものが3例あった。重篤な基礎疾患に合併した結核は容易に全身播種や高度進展を来し、直接死因となり、局所悪化は排菌原となることが示された。

D32. 肺胞内硝子様膜の病理学的考案 鎌田 達・重藤えり子・林 浩二・望月孝二(国療広島病)

〔目的〕肺硝子様膜の成因に関して、古くから諸説があるが、いまだ統一をみていない。大別すると、

①血液成分の肺胞内への浸出、②肺胞壁毛細血管内皮の異常と透過性亢進、③肺胞上皮細胞の変性と脱落など。そこで、我々の経験した肺胞内硝子様膜をもとに、その成分や成因について、検索したので報告したい。

〔方法〕放射性肺炎、尿毒症性肺炎、間質性肺炎の症例を中心に肺硝子様膜を病理形態的に光学的、電顕的観察をした。〔成績〕硝子様膜の染色性は、エオジンに淡染し、線維素染色陰性、マロリー染色で、紅紫色、ワンギンソンでは、淡黄色に染まる。硝子様膜のみられる肺胞では、腔内は、肺水腫の所見はなく、少数のマクロファージが散見される。一方、目立つ所見は、硝子様膜の症例では、肺胞上皮細胞が増殖している、場所によって、いわゆる腺様化生を認めうる。この場合、間質においても、肺臓炎の所見を呈することが多い。硝子様膜のある肺胞では、肺胞上皮の増殖が不明であり、肺胞上皮の目立つ肺胞には、硝子様膜が認めがたい。即ち、硝子様膜と肺胞上皮が同一肺胞に認めうる場合は、極めて少ない。このことは、硝子様膜が、肺胞上皮の増殖と、その変性脱落に一致する所見と考えられる。このことは、電顕的観察からも裏付けられた。肺胞上皮は、I型とII型細胞からなり、前者は、肺胞内面を膜様にうすく胞体が覆っており、細胞の構造は、極めて単純である。一方、II型細胞は、内腔に突出しており、遊離面には、少数の微絨毛を有し、胞体内には、多数の層状封入体をもつ。硝子様膜をみる症例において、肺胞上皮の増殖が目立つが、その上皮細胞は、II型細胞である。I型の脱落によるII型細胞の増殖と考えられる。硝子様膜を電顕的に検索してみると、その中に、II型細胞の層状封入体を証明でき、いかにもその成因がII型細胞の変性脱落に基づくものと考えられる。〔結論〕光学顕微鏡では、硝子様膜は、肺胞腔内面を膜様に肺胞壁にそって、壁とやや離れた位置で、連続性に認められ、特殊染色にて、線維素に由来するものとは考えられず、肺胞腔内に水腫の所見をみないことから、血液成分の肺胞腔内への浸出とその肺胞壁への付着とは認めがたい。一方、肺胞上皮の増殖が目立ち、硝子様膜のある肺胞では、上皮は、認めがたい。そのため、硝子様膜は、増殖した上皮細胞の変性・壊死・脱落によるものと考えた。このことは、電子顕微鏡的観察からも証明された。しかも、II型細胞が主成分であると判明した。

誌 上 発 表

1. 難治肺結核短期治療の終了時期研究

(中国北京鉄路総医院) 刘 玉 潤

近年のRFP・INH・PZAを含む強化療法の普及により、早期の菌陰性化が望めるようになった。このRFP・INH・PZAを主軸とする短期治療時代にあつて、難治性肺結核患者にこれらの治療を行ない、4年の追跡調査を行なったのでその結果を研究分析する。〔方法〕中国北京鉄路総医院で1980年に来院した難治肺結核患者、即ち、a) 1年以上持続排菌例、b) 3カ月以上の菌陰性化がみられない断続的排菌例、の10例について強化短期治療を行ない、終了後4年の追跡調査を行なった。〔成績〕難治性肺結核10例の内訳は、男6例、女4例。年齢は19～65歳、平均46歳、50歳代が多かった。発病からの経過は最短3年9カ月から最長は36年に及んでおり、10年以上が40%を占めていた。胸部X線像は、慢性硬化空洞型(注：2字不明のため推測)6例、手術失敗例1例、その他2例(注：1例は記載なし)。症例10例の短期治療方式は2HRZ/4HRE。

副作用は、1例がSGPTやや高値となったが、化学療法は中断せず、1カ月で正常に復した。

10例中7例が1～3カ月で菌陰性化した。1例は菌陰性化した後、再陽転した。3例は短期治療終了後も陽性が持続した。その3例の耐性は1剤耐性1例のみ、2剤耐性は2例。3剤以上に耐性獲得している(と思われる)。

対象10例の4年の追跡調査の結果は、断続的排菌の症例1例は、治療終了36カ月目に大咯血死し、その他の2例は持続的排菌例で、治療終了後3年間RFP、INH、EBなどで治療を継続しているが無効であった。うち1例が持続排菌、他の1例は断続排菌であった。

〔結語〕難治肺結核排菌例に対するRFP・INH・PZAによる短期治療の効果は優秀であった。4年の追跡調査の結果と治療6カ月目の結果は同じであった。3例の無効例はその後の持続的治療でもやはり無効であった。

2. 呼吸器健診の将来の問題検討

(中国北京鉄路総医院) 刘 玉 潤

今日では肺結核治療の進歩、特にRFP・INHを主軸とする強力化学療法によって、結核のまん延は順調に減少してきており、肺炎、肺癌などの非結核性胸部疾患が増加している。

中国北京鉄路総医院で、1982年胸部レントゲン撮影を利用した5,000人の集団検診の結果、発見した新患(活動性)は1例のみであった。また、病毒性肺炎(注：原文のまま)5例を発見した。

1984年、4,541人の集検の結果では肺結核症は1例も発見されなかった。1985年の上半期(4月まで)の812人の結果でも同様、肺結核は1例も発見されなかった。

したがって、肺結核集検時の胸部レントゲン検査は廃止してよい。いずれの国においても、患者発見の方策の重点は、有症状時の受診の促進におかれている。

健診時での非結核性疾患の発見方法としては、個人

別に選択的な検診を行なっている。胸部レントゲン撮影とツベルクリン反応を行なうことが極めて有用である。

「ツ」反応を行なう目的は、1) 結核菌感染の有無の探知、2) 細胞性免疫能の判定、3) 結核と他疾患との鑑別などである。

それゆえ、「ツ」反応は呼吸器疾患検診時には励行すべき重要な検査方法である。我々は、サルコイドーシスの簡易診断法として、また、過敏性肺炎、慢性ペリリウム肺、特発性間質性肺炎、膠原病性間質性肺炎、びまん性汎細気管支炎、更に肺癌などの疾患について臨床研究を行なってきたが、これらの疾患に共通して認められる現象は、「ツ」反応陰性ということであった。

呼吸器疾患の診断時には、「ツ」反応検査は必ず実施する。