

特 別 講 演

## 特別講演 I

〔4月3日(金) 13:30~14:30 A会場〕

座長(大阪市大刀根山結研)楠瀬正道

### 抗酸菌ミコール酸含有糖脂質の構造と肉芽腫性病変の形成

(大阪市大細菌) 矢野郁也

#### 1. はじめに

結核菌及びその類縁抗酸菌感染症の最も特徴的な病変である結核結節や空洞形成は各種免疫反応に基づく類上皮細胞性肉芽腫を中心に進展することは衆知の通りである。これらの免疫反応においては、菌体の産生する抗原特異的蛋白質や多糖体、それにこれらの細菌細胞壁のアジュバント物質として知られる MDP 等が各々の場において重要な役割を果たしていることは既に衆知の事実である。けれども、結核菌をはじめとして抗酸菌の菌体成分の中で他の細菌にはみられない最も特異的な immunomodulator は、“ミコール酸”を構成成分とする cord factor 等の細胞壁脂質成分であろう。cord factor は当初ヒト型結核菌強毒株から分離された毒性物質として結核症の発展への寄与が注目されたが、これらのミコール酸含有糖脂質は、ヒト型菌以外の非病原性抗酸菌にも存在するのみならず、Nocardia や Rhodococcus 属等、土壤中の放線菌にも広く分布することから、最近では毒性のみならず、免疫アジュバント活性、非特異的感染防御能、肉芽腫形成能、マクロファージ活性化能、抗腫瘍性等多彩な免疫薬理学的生理活性が注目されており、毒性物質としての反面、生体に有用な“Biological Response Modifier (B.R.M)”として役立つ可能性も秘めている。けれども cord factor を中心としてその類似糖脂質は、天然でも極長鎖の脂肪酸であるミコール酸を構成成分としており、またミコール酸は高温で不安定で容易に熱分解を受けることから、各種抗酸菌のミコール酸含有糖脂質の構造は系統的に解明されたとはいえない。特に最近これらの糖脂質の生理活動が、親水基(即ち糖部分)や疎水構造(ミコール酸)によって大きく変動し、これらはその物理化学的性状に基づくものと考えられることから、化学構造(subclass 組織や分子種組成)の迅速かつ精密な解析が生理活性の研究に先立って必要であると考えられた。そこで我々は1970年代より、ミコール酸の分析法を確立し、これを分類学・生理学及び免疫薬理学的研究にも応用しようと考え、検討を重ねつつ、またこれら糖脂質の生理活性と構造との関連を明らかにしてきた。

#### 2. ミコール酸分析法の確立

ミコール酸は、既に1930年代に最初 Stodola 及び Anderson らによって見出された抗酸菌に特徴的な長鎖脂肪酸で、Mycobacterium をはじめ Actinomycetes group 及びその近縁菌に広く分布する。その基本的構造は $\alpha$ 位に長鎖( $C_{14-24}$ )のアルキル側鎖を有する $\beta$ -ヒドロキシ脂肪酸で、cord factor の特徴的な成分であるばかりでなく、細胞壁骨格の主体成分である arabinogalactan のエステルとしても存在し、その他 glycerol-ester や遊離ミコール酸としても存在することが知られている。またその構造は、菌種により著しく異なり、総炭素数は $C_{20}$ (corynebacterium)から $C_{88}$ (ヒト型結核菌)までの広範囲に及び、更に二重結合やシクロプロパン環、methoxy, epoxy, hydroxy, carbonyl または carboxyl 基等極性基の有無により多数の subclass に分けられる。従来ミコール酸の精密分析はその熱不安定性のために、分子種レベルまでの分離が不可能で、生理活性との対応についても密接な関連が予想されながら系統的な解析は行われていなかった。我々は、Mycobacterium, Nocardia, Rhodococcus, Gordona, Bacterionema 及び corynebacterium 等各菌種について細胞壁や糖脂質結合ミコール酸を分離し、trimethylsilyl (TMS) ether 誘導体として、ガスクロマトグラフ質量分析計(GC/MS)を用いて分離同定する方法を検討した。その結果、上記の炭素数20から88までのミコール酸は、すべてGCにより各分子種まで分離し、この方法により分類学的にも有用な平均炭素数を算出することが可能となった。

#### 3. Mycobacterium, Nocardia 及び Rhodococcus 属のミコール酸含有糖脂質と肉芽腫形成能

一方、ミコール酸を含む糖脂質は cord factor の発見と構造決定にはじまって、マウスに対する致死毒性やその機構の解析へ発展したが、cord factor の免疫応答促進物質としての性質が明らかにされるに及び、むしろ新しい免疫調節物質の一つとしてその構造と活性に興味がある。

持たれつつある。一般に迅速発育菌群及び遅発育菌群に属する *Mycobacterium* 属は、ミコール酸含有糖脂質として trehalose dimycolate (TDM) 及び同 monomycolate (TMM) を主成分として含むが、迅速発育菌群ではこれら以外に特に glucose を炭素源として培養したとき、glucose monomycolate (GM) を含み、TLC 上 3 種以上の糖脂質が検出される。またこれ以外に菌種によっては、TDM や TMM のスポットが 2~3 個に分離したり、GM よりもはるかに極性の低い (Rf 値の高い) 未知の糖脂質スポットが検出され極めて多様性にとむ。これらの糖脂質のミコール酸は菌種により subclass 及び分子種組成が異なり、 $\alpha$ -ミコール酸が C<sub>72</sub> 辺りが中心のもの (*M. diernhoferii* 他)、C<sub>74</sub> が中心のもの (*M. aurum* 他)、C<sub>76</sub> 中心のもの (*M. fortuitum* 他)、C<sub>80</sub> 中心のもの (*M. avium* 他) また  $\alpha$  側鎖が C<sub>20</sub>, 22 または 24 のもの等が存在する。これらの C<sub>70</sub> 以上の  $\alpha$ -ミコール酸を含む TDM 及び GM は、マウス及びラット尾静脈内に FIA 存在下 water in oil in water の形で投与すると約 1~3 週間にわたり肺・脾臓及び肝臓に肉芽腫を形成し、組織学的には結核菌感染による類上皮細胞性肉芽腫に極めて類似していた。また C<sub>60</sub> 以上のミコール酸を構成成分とする TDM はマウスに対して強い毒性を示し、100  $\mu$ g  $\times$  5 回 *i. p.* 投与によりマウスは 10~14 日以内に死亡した。これに対して *Nocardia rubra* や *N. opaca*, *N. corallina* 等 *Rhodococcus* subcluster 1 A 群の各菌は、一般に非病原性の土壌細菌であるが、C<sub>36</sub>—C<sub>50</sub> 前後のやや短鎖のミコール酸を含み、この糖脂質は glucose mycolate, TDM 及び TMM が主であった。これらのうち C<sub>40</sub> 以上のミコール酸を含有する *N. rubra* や *N. opaca*, R.SP. IFO 13161 の各菌の GM 及び TDM は、毒性が低かったにもかかわらずいずれも顕著な肉芽腫形成能を示した。これに反して C<sub>30-32</sub> ミコール酸を構成成分とする R.SP. 13165 菌の GM 及び TDM には殆ど肉芽腫形成能が認められず、C<sub>40</sub> 以上の長鎖ミコール酸を含む糖脂質とは異なった活性を示した。更に *Rhodococcus* subcluster 1C 群に属する *R. rubroperinctus*, *R. terrae* 等の菌種では、糖脂質組成が一段と複雑で、TDM や GM のほか更に Rf 値の高い未知のミコール酸含有糖脂質を含んでいたが、この中で *N. polychromogenes* の C<sub>62</sub> ミコール酸含有 TDM や *R. terrae* の C<sub>58</sub> ミコール酸 TDM 及び GM が強い肉芽腫形成能及び毒性を示したのに反し、*N. polychromogenes* の未知の酸性糖脂質 GX (C<sub>62</sub> ミコール酸を含む) は全く肉芽腫形成能を示さず中性糖脂質とは異なっていた。

#### 4. 新しいミコール酸含有天然糖脂質と肉芽腫形成能

従来、*Mycobacterium* をはじめとする関連 Actinomycetes のミコール酸含有糖脂質は、TDM 及び TMM が主であり、菌種により GM を主成分とする場合も認められる。けれども天然糖脂質の中で、トレハロースにミコール酸残基が三つ以上エステル化して存在する例は全く報告されていない。*R. aurantiacus* (*G. aurantiaca*) は日和見病原性の低温性抗酸菌であるが、この菌の主な糖脂質は TLC 上 *Mycobacterium* の TDM より高い Rf 値を示す成分を多数含み、各種分析の結果から、trehalose trimycolate (TTriM) 及び trehalose tetramycolate (TTetM) (及び更に多数のミコール酸残基を含む trehalose polymycolate: penta-または hexamycolate の可能性を有する) と推測される糖脂質を含んでいた。mild permethylation によりミコール酸残基の数及び位置を検討した結果、最も主な成分は、従来全く報告のない trehalose 2, 3, 6'-trimycolate と同定された。この菌のミコール酸の炭素鎖長は C<sub>72</sub> が中心で多数の二重結合を有するが、*Mycobacterium* や *Nocardia*, *Rhodococcus* 等で従来知られているいずれの菌種とも異なった脂質成分を有することから、分類学的にも特異な位置づけが示唆される。これらのミコール酸ポリエステルのマウス肉芽腫形成能は TDM 及び TTriM が最も強力で、TMM 及び TTetM は活性が低かった。また従来天然のミコール酸糖脂質の糖部分は、trehalose または glucose のいずれかであった。*N. rubra* の炭素源をかえて培養したところ、mannose, arabinose, fructose, maltose 及び sucrose を炭素源として加えたとき、従来の TDM 及び TMM が生成されるほか、各々の糖の添加に応じて mannose mycolate, arabinose mycolate, fructose mycolate, maltose mycolate 及び sucrose mycolate が生成した。これらの糖脂質の肉芽腫形成能を TDM や GM と比較したところ、それぞれ活性には著しい差があり、mannose mycolate 及び arabinose mycolate には全く活性が認められなかった。ミコール酸分子種組成には顕著な差が認められなかったことから、肉芽腫形成能には糖脂質の糖部分も重要な要因となっていることが明らかとなった。

#### 5. ミコール酸含有糖脂質による肉芽腫の組織像とマウスの系統差

上記の活性糖脂質の W/O/W ミセル投与によりマウス肺・脾臓及び肝臓に顕著な肉芽腫を形成することを述べたが、各臓器の腫大 (organ index の増大) が、どの

のような組織学的変化に基づくものかを明らかにする目的で、組織標本及び電顕標本を作製して観察した。一般にこれらの糖脂質の W/O/W ミセルの尾静脈内投与では、まず肺が腫大を来し、indexの上昇は1週間後最高となりその後急減する。これに対して脾臓や肝臓の腫大はやや遅れ、2週間後が最高となるが、indexは更に長期間(約4週迄)高値を示した。組織学的には、肺の場合、マクロファージ、単核細胞、リンパ球及び好中球等多彩な細胞増生を認めるが、早期ほどリンパ球や好中球の出現率が高く、これに遅れてマクロファージ系の細胞が出現していた。また一般に浮腫傾向は軽度であった。更に興味あることは、肝臓(及び脾臓)の場合増血系の細胞の出現が各所に認められ、殊に sinusoid 周辺に未熟血球細胞(erythroblastや megakaryocyte)が Kupffer cell に trap された状態で存在する像が認められた。またラットにおいては、典型的な Langhans 型の巨細胞も検出された。これらのことから、ミコール酸含有糖脂質は、抗原の投与がなくとも単独で、マクロファージ系を強く活性化し、interleukin I は勿論、interleukin III の産生をも促し、増血系の刺激を行っていることが示唆された。

また一方、近年各種免疫反応の遺伝的調節機構が注目され、抗原に対する宿主動物種間または系統間の反応性の差が注目されている。cord factor 及びその関連ミコール酸糖脂質により生成されるマウス肉芽腫形成についても系統差を調べたところ、明らかに高反応系と低反応系の存在することが認められた。即ち *R. terrae* TDM や *R. aurantiacus* TTriM に対して、ICR, ddY, BALB/c, A/J 及び C57BL/6 は高反応系または中間型を示し、C3H/He 及び DBA/2 は低反応性を示した。このことから、ミコール酸含有糖脂質の(タンパク抗原なしでの)単独投与により生ずる非特異的マウス肉芽腫形成能も遺伝的制御を受けていることが示唆された。

## 6. おわりに

以上の結果から、Mycobacteria とその近縁放線菌 *Nocardia*, *Rhodococcus* 及び *Gordona* には、C<sub>30</sub> から C<sub>88</sub> に及ぶ極めて広範囲なミコール酸を構成々分とする糖脂質が存在し、肉芽腫形成能をはじめ、その免疫薬理学的生理活性は構造に大きく依存していることが明らかとなった。特にマウスに対しては、炭素数40以上のミコール酸残基を1つ以上含む中性糖脂質で、グルコースやトレハロースが糖部分として含まれる糖脂質が強力な肉芽腫形成能を有すること、またミコール酸残基が2または3個のものが、1または4個のエステルと比べてより高い活性を有することが明らかとなった。更に糖部分が、マンノースやフラクトース、アラビノース、マルトース等まで置換された天然糖脂質は肉芽腫形成能が弱く、このことから特定の糖の構造がこれらの活性に必要なことも明らかとなった。

一方、cord factor をはじめとするミコール酸含有糖脂質の肉芽腫形成能については、マウスの各系統に反応性の差があり、高反応系と低反応系が明らかに存在することから、これらのアジュバント物質に対する生体側反応も遺伝的に制御を受けていることが示唆された。今後更に免疫反応を含めた *in vivo* 及び *in vitro* の系においてこれら糖脂質の示す生理活性を解析し、これらが結核感染において果たす役割を解明していきたい。

## 謝 辞

本研究においてその遂行に御協力頂いた次の諸氏に対して深く感謝の意を表する次第である。

金田研司・今泉貞雄(新潟大)・富安郁子(帝塚山短大)・水野浄子(相愛女子短大)・東村道雄(国療中部病)・岡史朗(大阪市大)・角田貴江・蔵野聡子・吉永淳司・加藤敬香(沢井製薬)

## 特 別 講 演 Ⅱ

〔4月4日(土) 13:20~14:20 A会場〕

座長 (結核予防会結研) 島尾忠男

### 結核感染をめぐる諸問題——1.

(結核予防会結研) 青木正和

#### 1. 感染論の基礎としてのツ反応

結核感染を論ずる際の基礎となるツベルクリン反応検査は古くから多くの人々に行われてきた簡単な検査であるが、成績の解釈は今もおおしおし極めて困難である。①ツ注射判定の技術水準が高く保たれたとしても、②BCG接種の有無、その技術、回数、最終接種後の期間などの影響を受けるし、③非定型抗酸菌の感染、④ウイルス性疾患などの合併の影響も無視できない。その上、⑤過去のツ検査の繰返しの影響、⑥年齢因子、その他多くの影響を受けるので、結核感染の有無の判定は今では極めて困難になっている。

個人でみると信頼性が低いツ検査であるが、一定数以上の者でのツ反応発赤径分布を検討するなど、集団でみると遥かに安定した成績が得られる。本報告では、このような立場から、ツ反応の発赤径の分布の分析結果を中心として検討を行いたい。

#### 2. ツ判定上のいくつかの問題

ツ反応判定の技術的な問題、あるいは、今なお未解決の問題が従来も数多く報告されている。はじめにこれらの問題を整理してみると次のとおりである。

①偽陽性 BCGなしの乳幼児でツ陽性率、疑陽性率が著しく高い地域が少なくないが、そのかなりの部分はツ注射部位の出血痕を発赤と誤って測定しているために発生している。出血を除外する最も簡単な方法は72時間後に判定することである。

②3歳までのツ陽性率の上昇 上記の誤りを除外しても、BCG接種歴のない小児でみるとツ陽性率は予期するより高く、しかもこの陽性率は加齢に従って上昇する。この陽性率の上昇は結核感染危険率から推定するより遥かに高く、また、陽性者からの発病例がないので、結核感染以外で反応が出ていると考えられる。我が国で非定型抗酸菌感染がどの程度考えられるのか、早急に解明されることが望まれる。

③遅発反応 BCG歴ありの小児でみると、48時間後には明らかに陰性だったのに、4日以後になるとかなり明瞭な発赤が認められることがある。いわゆる遅発反応である。結核予防会北海道支部での観察では、遅発反応は小学生の陰性者では約10%、中学生でも約10%に認められている。

④BCG既接種者が感染した時の反応 結核集団感染の事例でみると、BCG既接種で感染を受けた者のツ反応は著るしく大きく、結核患者のツ反応より大きい。何故このように大きな反応がみられるか、BCG既接種者が感染を受ければ常に著しく大きな反応を示すのか、今後の検討が必要である。

⑤ブースター効果 BCG接種後ツ反応が大きく出た後に時間を経てツ反応が減弱した小児に、再度ツ反応を行うとツ反応の明らかな増強が認められる。いわゆるブースター現象である。しかし、この1回のツ注射の影響がその後何年間残るのか、現在全く明らかでない。

⑥老年期のツ減弱 60歳以上、特に女性ではツ反応は弱く、菌陽性結核患者でも女性では陰性・疑陽性が10%を超えている。性・年齢とツ反応との関係という極めて基本的な問題についての現象的な事実さえ、なお充分には明らかにされておらず、その理由については殆ど不明のままである。

この他にもなお多くの問題があろう、はじめに解明されていない問題の現状を明らかにし、その後、結核感染の問題の考察に入ることとする。

#### 3. 結核感染危険率

我が国の結核感染危険率は1968年沖縄県結核実態調査成績の分析によってはじめて明らかにされ、1979年にはその後の成績を分析し、間接的推定も加えて再検討されたが、結論は変らなかつた。しかし周知のように、我が国の結核罹患率、特に39歳以下の若年層の結核罹患率の減少速度は1977年以降鈍化しているため、この原因解明のためにも感染危険率の再検討が望まれている。

我が国では、感染危険率推定の基礎となる偏りのないBCG歴なしの小児のツ反応陽性率は、残念ながら得られていない。そこで間接的推定方法で検討を行うこととした。この結果、感染危険率の減少速度の鈍化の可能性も否定できないと考えられた。我が国の結核の将来予測に影響するところが大きいので、なお検討を重ねる予定である。

この再検討の結果に基づいて、将来の年齢階級別既感染率の推測なども試みる予定である。

#### 4. 最近の小児結核の状況

小児の結核の様相は、地域の結核感染の実情をそのまま反映する。そこで、東京都の齊藤みどり氏の協力を得て、東京都の最近5年間の小児結核の実情の調査を行った。この結果、①小児結核の診断はツ反応成績の解釈、X線写真の読影の難かしさを反映して、最近ではかなり難かしいこと、②小児結核の60%以上は患者家族に発生していること、③患者家族以外で病状の重い、深刻な例はみられなかったことなどから、地域の結核感染の実情は確実に改善していることを確認することができた。

#### 5. 結核集団感染をめぐる

学会誌などに報告された事例だけでも、我が国の結核集団感染事件は44件にのぼっており、未報告のものも含めると、かなりの数にのぼると推定される。しかし、我が国では今でも1.4万人の排菌患者が年々発生し、その多くが多少とも若年者と接触していることを考えると、集団感染が起こるのは矢張り例外的なことと言わねばならない。

そこで、集団感染が疑われて多人数について定期外検診が行われたが、集団感染を起こしていないことが確認された例も含めて検討を行い、集団感染発生の要因を明らかにし、結核感染がどんな場合に起こるかを具体的に明らかにしたい。

#### 6. 成人の既感染率

某事業所で26歳の男性が感染源となって結核集団感染事件が発生した際、発病した11人のうちの1人は58歳の男性であった。この患者の菌は、EB, TH, PASに対する低濃度耐性のパターン、及び、フェージタイプのいずれも感染源のそれと全く同様であった。従って、58歳でも感染を受け、発病したこととなる。

現在、成人の結核既感染率は殆ど知られていない。そこで、結核以外の疾患で医療機関を訪れた60歳以上の男女240名を対象としてツ反応検査を行い、発赤径が15mm以下の者に対しては再ツ反を行ってブースター効果を観察し、高齢者の結核既感染率を検討した。

この結果、60~74歳の男では92.0%、女では82.4%が既感染者と考えられた。

#### 7. 我が国の結核感染危険率の推移

我が国では古くからツ反応検査は広く行われてきたので、過去の成績を分析することによって、大正期から現在までの感染危険率の推移を明らかにすることができる。そこで、報告された多くのツ反応成績を分析し、我が国の結核感染危険率の過去、現在、未来を再検討し、我が国の結核まん延の様相を眺めてみたい。

## 結核感染をめぐる諸問題——2.

(結核予防会結研) 森 亨

最近の日本における結核感染の問題を、結核対策のための疫学的アプローチという立場にたつて、1. 感染の診断手法、2. 結核流行指標として感染の状況、及び、3. 感染に関連する対策手段、の3つの視点から、主として演者らがこれまでに得た知見を用いて整理・検討し、いくつかの提案を試みたい。

#### 1. ツ反検査の基礎的問題点

ツベルクリン反応検査による結核感染の診断は、まず陽性者=既感染者の把握による既感染者(及び未感染者)に対する措置の決定、及び集団における既感染率の決定という二様の目的をもっているが、最近の日本では従来からの広範なBCG接種のため、並びにその他のいくつかの要因のためこれらの目的を十分に果たしきれないう

らみがある。その関連要因の解明や解釈が最近いくつかなされている。

その第1のものは原理的、統計学的なもので感染機会の極端な低下による現行基準によるツ反診断(判定)の価値の低下である。ツ反のある判定基準について、既感染者モデルにおける反応の分布から知られる「感度」と、未感染者モデルの反応の分布から知られる「特異度」は一定したものであるが、これらとともにその診断基準の効果を決定するのは、それが適用される集団の感染の「事前確率」、つまり既感染率であり、これが以前と違って極度に小さくなってきたために、その判定の効果が大きく変わってしまったものと解釈できる。このことは最近話題となる臨床意志決定において最も基本的な概念である「確率の補正」の非常に典型的な見本となり得るも

のである。

個人レベルでの問題の解決は理想的には感度、特異度の更に良い検査方法を見出すことであるが、さしあたりは誤分類による損害の最小化をめざして、事前確率の大小二様の想定（患者接触者であるか否か）に基づく二様の診断基準の使用によるほかはない。集団における既感染率の推定のためには、被検者集団の反応分布において、未感染者の非特異反応が及ばないと考えられる大きさの反応径をもつものをすべて結核感染に基づくものと仮定して、それが既感染者モデルの正規分布のどの程度の部分に相当するかを見、これから正規分布の全体、即ち全集団のなかの既感染者の割合を導くという、便宜的な方法がさしあたりは有効であろう。これについて最近の乳幼児集団のいくつかの分析結果をまとめた。

BCG 未接種者の非特異反応の実態に関連しては、非定型抗酸菌感染による交叉過敏性について日本で今後調べられなければならない課題である。これまで欧米で行われている非定型抗酸菌由来の PPD を用いる検査方法には方法論的にも問題があり、これに代わる方法として特異的な抗原の開発が強く望まれる。

次に BCG 接種後のツ反の解釈の問題がある。接種後のツ反は BCG 接種の技術評価、接種後に起こる自然感染の判定などの目的で行われるが、接種後の繰り返しのツ反が刺激となってその後の反応が修飾されることが、かなりの程度で見られることが日本でも BCG 接種の機会が大幅に減少して以来、明かになってきた。また同じ接種後の個人でも小学生と中学、高校生で反応の強さがかなり違う。そして未感染と思われる中学生、高校生で結核患者を凌ぐほど強い反応がしばしばみられるということになり、解釈に苦しまれる。これは以前は漠然と反復の BCG 接種やツベルクリン反応検査の故と思われていたが、それだけでは説明できない要因が作用していることが考えられている。

## 2. 最近の感染の状況

日本の戦後の結核感染危険率は 1968 年の沖縄県の結核実態調査の成績からの推定によるものが全国的にもほぼ適切と考えられてきた。これはその 5 年後の 1973 年の結核実態調査によっても確認され、またその後共同演者の青木による全国の関連事象の疫学的分析から支持されている。ただ結核罹患率の最近の傾向（1980 年ころ

までは年間低下率が約 11%，それ以降は 4%程度）からみて 1980 年ころ以降はこれに合わせた感染危険率の減少傾向をあてはめ、更に 1947 年ころ以前については感染危険率は変化がなかったものとするのが自然であろう。この仮定に基づいていろいろな時代、いろいろな年齢階級、更にいろいろな出生年コホートでの既感染率、更に最近 5 年以内に新たに感染を受けた者、それ以前に感染を受けた者の割合などを計算することは容易である。これから最近の結核患者の発生がこれら 2 群の既感染者群のいずれからどのように起こっているかの推定を行うことも可能である。これにより、例えば、最近数年の結核罹患率、特に若い年齢階級でのその低下速度の鈍化と言われる傾向の説明も試みることにしたい。

一方近年の結核感染危険率の水準の推定に関して、最近の感染源たる患者の発生状況、感染後間もない時期の発病（若い年齢での発病、結核性髄膜炎など）などに関する統計的観察に照らして検討を行っている。例えば、肺結核全体の罹患率の傾向とは全く別個に、菌陽性結核の罹患率は、それがとられるようになった 1975 年頃から減少率がたかだか 1%（年あたり）と極度に小さく、その原因もよく知られていないが、この傾向についても、信頼性も含めて検討をした。これら感染源の感染力とそれに対する患者発見／治療の意義を考慮すべく、発病（排菌開始）—患者発見—治療開始—排菌停止という病気の臨床経過ないし患者発見のプロセスを考慮に入れた簡単な分析を応用する。

## 3. 感染に関する個人的措置の問題

未感染者に対しては BCG 接種を、小児の既感染者に対しては予防投薬をというものがこれまでの確立された措置であったが、その効果を最大限にするためには今後どのようなことをすべきかについて、上記の 2 点の議論を踏まえて検討してみたい。乳幼児期、小学校入学時、中学校入学時にそれぞれ行われている BCG 接種の効果は現在どの程度のものとするべきか、現行の接種スケジュールに何らかの変更を加えるとした場合、その内容に応じて患者発生等疫学的状況はどのように変わり得るか、をモデル的に検討する。また BCG 既接種のいわゆる強陽性者などを含む予防投薬の対象決定の基準の在り方についても同様にいわゆる効用分析的検討を行い、今後に向けて提案を行いたい。

シ ン ポ ジ ウ ム

## シンポジウム I

## 結核短期化学療法をめぐって

〔4月3日(金) 10:10~12:30 A会場〕

座長 (大阪府立羽曳野病) 亀田和彦

## はじめに

本学会において、はじめて肺結核の短期治療が取上げられたのは第53回総会であった。ときの会長山本和男博士が、結核治療の世界的指導者 Dr. FOX を招聘され、氏によって短期治療についての多くの情報、多くの示唆を与えられてから約10年の歳月が経過した。

その間、わが国においても短期治療に関する多くの基礎的、臨床的研究がなされ、その結果、肺結核初回治療においては、治療後の再発も極めて低率であることから、9カ月前後の期間で十分治療目的を達成し得ることが明らかにされた。

昭和61年4月、厚生省は結核医療の基準を改正し、1年未満の治療の普及を目ざす指標を示し、これを結核の標準治療としたことは、これら多くの研究の集大成にはかならない。かかる治療の変遷をもたらした最大の立役者は、代謝的に休止の状態にある結核菌に対しても滅菌力を有するRFPであることに異論はないが、RFPが *in vitro*, *in vivo* で滅菌的であるとしても、生体内において複雑な形態学的、生化学的、免疫学的な条件下のすべての結核菌がRFPによつて根絶されてしまうとも思えないのであって、事実、全体としては極めて低率ではあるとしても、治療後に再排菌(再発)を起こす症例に遭遇するからである。

RFP, INHを主軸とした治療完了例からの再発の要因は何か。この点を国療化研の多数例についての臨床的検討から望月博士に報告して頂く。

短期治療の臨床研究は、従来初回治療のものにかぎられていたが、再治療例についてはどうであろうか。この点を療研の研究成績から河合博士に述べて頂く。

なお、常に注目されつつ結論に達していない治療中にみられる塗抹陽性培養陰性菌について今一度、予防会の和田博士に話をさせて頂く。

最後に、結核の化学療法の治療の成否、再発などに関連して、宿主側の免疫学的研究の立場から、露口博士に解説をお願いする予定である。

結核の治療は、その処方、投与方法、治療期間について既に解決されたといつてよく、9カ月前後の治療を「短期治療」とせず「標準治療」と言うべきであろう。

とは言え、実際に診療を進める場合、未治療耐性、薬剤の副作用、合併症、患者の治療からの脱落など、計画通り進まぬこともある。短期治療をめぐると問題のなかで、何が分かったか、何が分からないか、今後の研究課題なども含めて討論ができればよいと考えている。

## 1. 短期治療後の再発例の検討

(国療広島病) 望月孝二

目的:INH・RFPを主軸とする短期化学療法(以下H・R治療と略す)の再排菌例の実態を明らかにし、できれば再排菌の臨床的要因を明らかにしたい。

対象:H・R短期治療の再排菌例20例(羽曳野病院10例。国療化研10例)について検討した。別にH・R長期治療も含む国療化研の初回治療例(以下国療化研例と略す)66例についても検討した。

## 成績

1) 性別:再排菌例20例中男15例。女5例, 3:1で男性に多い。国療化研例でも同様の割合を示した。

2) 年齢:60歳以上は20例中6例, 50歳以上は20例中10例で、高年齢層にやや多かった。国療化研例では更にそのことが目立った。

3) 再排菌の時期:H・R治療終了後から再排菌までの期間をみると、治療終了後18カ月以内の比較的早期排菌例が20例中9例に、2年以上の晩期排菌例が11例にみられ、明らかに2峯性を示した。国療化研例も同様な成績を示した。早期排菌は直接治療とかかわると考えてよさそうだが、晩期排菌は他の要因が強く働いていると考えたい。従って治療後の観察期間は12~18カ月でよさそうに思う。

4) 治療期間:菌陰性化後の治療期間と再排菌の関係を国療化研例でみると、H・R長期治療例(13カ月以上)も10.9%に含まれており、またH・R治療中の再排菌

例をみると、H・R 化療 12 カ月以内に再排菌したものが 63.4% に、13 カ月以上 H・R 使用中に再排菌した症例が 36.6% にみられた。即ち、H・R 長期使用例からも再排菌はあり、逆に H・R 短期化療中の症例からも再排菌がみられることから、H・R 使用期間だけが再排菌の要因とは考えがたい。自験例の化療期間別の再排菌率をみると、短期化療例と長期化療例の間に差はなかった。化療期間をいたずらに延すことが再排菌を防ぐ唯一の方法とは考えがたい。なお短期化療再排菌例 20 例中、9～12 カ月の比較的長期例は 6 例あったが、早期再排菌例は 1 例に過ぎず、5 例は晩期排菌例であった。

5) 化療開始後の菌陰性化時期と再排菌：再排菌例 20 例中 17 例が化療開始後 1 カ月目、2 カ月目の菌陰性化例であり、3 カ月以上の菌陰性化遷延例は 3 例に過ぎなかった。国療化研例でも早期菌陰性化例が圧倒的に多かった。再排菌は菌陰性化遷延例のみから起こるとはかぎらず、早期菌陰性化例からも再排菌はあることを示唆している。

6) 塗抹陽性、培養陰性例と再排菌：国療化研例の H・R 終了後再排菌例 36 例中 34 例は S(-) C(-) 例であり、S(+ ) C(-) 例は 2 例のみであった。短期化療再排菌例 20 例中には S(+ ) C(-) 例は 1 例もなかった。

7) 化療終了時胸部 X 線改善度と再排菌：20 例中 3 例が不変で、17 例は軽度改善以上の改善度を示した症例であり、化療終了時 X 線改善度は直接再排菌とは関係なさそうである。

8) 化療終了時空洞の有無、空洞壁の性状(岩崎分類)と再排菌：空洞なし例は再排菌例 20 例中 10 例に、菲薄化空洞例は 3 例にみられた。しかし空洞のない症例はすべて晩期排菌例であり、早期排菌例の殆どは厚壁空洞例であったことは注目すべきである。

9) 合併症と再排菌：20 例中 5 例が糖尿病。アルコール性肝炎、喘息、老人痴呆が各 1 例にみられた。糖尿病が再排菌と関係があるかどうか不明である。

10) 誘因と再排菌：20 例中 10 例に何らかの誘因があった。生活の乱れが最も多く 6 例にみられた。早期排菌例、晩期排菌例とも約半数が誘因をもっており、生活の乱れ、全身衰弱などは再排菌と関係がありそうであり、特に晩期排菌例は生活の乱れが大きな要因と考えたい。

11) 再排菌時耐性：INH, RFP のいずれか 1 つ、または両者に同時に耐性を示した例は、再排菌 20 例中 8 例、40% に認められた。耐性 8 例中 5 例は糖尿病の合併症例であり、糖尿病合併例は 20 例中 5 例あったが、そのすべてが耐性を示したことになる。国療化研例でも糖尿病合併症例 11 例中、耐性不明 4 例を除いた 7 例中 4 例が何らかの耐性をもっていた。

12) 再排菌後の経過：再排菌時感性例はその後の化療

により、すべて菌陰性化した。耐性例は 8 例中 4 例が持続排菌に追い込まれた。国療化研例でも同様の結果を示した。

結論：再排菌例を検討したが、再排菌の臨床的要因を明らかにすることはできなかった。再排菌は様々な因子が複雑にからみあって起こると考えられ、化療期間だけが直接の要因とは考えがたい。生活の不摂生、全身状態の悪化などは再排菌につながる要因の 1 つと考える。再排菌時、H・R に耐性を示す症例もあり、これらの症例はその後の経過が悪いので、H・R 短期化療の再排菌例は耐性をもっていないと速断することなく、適切な化療が必要である。

## 2. 再治療例の短期治療の研究

(慶応大内) 河合 健

肺結核の治療は、結核菌に対して殺菌的に作用すると考えられている RFP の導入により、治療効果は著しく増強され、その結果治療期間を短縮することが可能となった。初回治療では、RFP, INH を主軸とする化学療法の期間は、6～12 カ月が標準的なものとなってきている。しかしながら、かつて結核化学療法を受けたことがあり、一旦は治癒したと考えられる肺結核再発症例についても、初回治療に準ずる治療期間の短縮が可能か否かが、肺結核の診療に必須の課題となっているので、肺結核再治療の現況とその短期化の可能性を論じたい。

結核療法研究協議会は、昭和 59 年度から 61 年度にかけて「肺結核再治療例の治療方式に関する研究」を実施した。対象として、過去 6 カ月間以上の治療歴がある再治療例をとりあげ、排菌状況及び薬剤感受性の状況により、次の A, B いずれかの治療方式を行うこととした。

(A 群) R, H, S, E のいずれにも感性の例あるいは菌陰性例。治療は R・H・S または R・H・E 6 カ月→R・H。全治療期間は菌陰性化後 12 カ月とする。

(B 群) R, H, S, E のいずれかに耐性がある例または耐性であることが分かっている例。① R, H のいずれかまたは両者に耐性がある場合は、治療方式及び治療期間は主治医にまかせる。② R, H の両者に感性の場合は、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 群に準じて行う。

療研の「肺結核再治療例の治療方式に関する研究」の成績は、現在集計中であるが、結核菌培養成績でみると、A 群で菌陽性例の菌陰性化率は、1, 2, 3, 4, 6, 12, 18, 24 カ月では、それぞれ 40.6%, 76.2%, 85.6%, 95.5%, 96.7%, 97.7%, 90.7%, 93.4%, 100% であった。A 群の症例の中には、排菌が持続する症例や、

菌が一旦陰性化した後18カ月目で再排菌をみた症例もみられた。A群の治療期間は、菌陰性化後12カ月となっているが、それを超えて治療が続けられている症例も目につき、再治療例では、療研委員の間にも治療期間の短縮に躊躇がうかがわれた。

B群での菌陰性化率は、1, 2, 3, 4, 6, 12, 18, 24カ月目では、それぞれ38.1%, 52.4%, 66.1%, 73.3%, 77.2%, 81.0%, 74.1%, 87.5%であった。B群のなかでも、R・Hが耐性のために使用できない群の菌陰性化群は、R・H使用群よりも悪かった。

H・Rを主軸として治療が可能であった群は、感性群、耐性群を問わず、H・Rが使用できなかった群よりも、菌陰性化率において優れていた。

治療開始12カ月以上を経過しても、菌培養陽性を示した症例の合併症は、早期胃癌切除後、胃潰瘍、胃炎、糖尿病などをあげることができる。合併症が再治療肺結核の難治化に働いたことは、個々の症例では可能性を否定しきれないところであるが、一般的とはいえない。

肺結核再治療の短期化は、菌培養陰性化の成績からもうかがわれるように、現在のところ画一的に行うには問題がある。今回の結核療法研究協議会の課題のような短期化を標準的なものとし得るのは、菌陰性の症例か、菌陽性で感性、しかもR・Hを主軸として治療が可能な症例にかぎってその可能性があるものと考えられる。これらの症例の長期の予後については不明で、これからの観察が必要である。

### 3. 塗抹陽性培養陰性抗酸菌喀出例の予後

(結核予防会結研附属病) 和田雅子

〔目的〕 肺結核の治療中、塗抹陽性培養陰性菌喀出のため薬剤を変更したり、治療期間を延長したり、あるいは治療終了後に偶発的に喀出された塗抹陽性培養陰性菌のため再治療が開始されたりする例にしばしば遭遇する。このような状況の中で、塗抹陽性培養陰性菌のもつ臨床的意義を明らかにすることは、短期治療を進めていくためには重要なことと思われ、本研究を行った。

〔方法〕 1975年から1982年までの期間に、当院検査科で喀痰中に塗抹陽性で、8週培養陰性の抗酸菌の検出された例、(以下SPCN例と略)を、更に最長6カ月まで培養を継続した。このうち結核菌であることが確認されたSPCN例で、治療終了後一年以上観察し得た例は、246例であった。慢性持続排菌例は除外した。

〔対象の背景因子〕 246例の性別は、男192例、女54例でその平均年齢は、それぞれ、48.1歳と44.5歳であった。化学療法初再別では、初回治療159例、再治療87例であった。治療開始時のX線病型では、有空洞例

が219例、空洞なし例が27例で89%が有空洞例であった。このような症例について喀出されたSPCN菌について検討した。

#### (1)SPCN菌の喀出時期

治療開始後最初にみられたSPCN菌の喀出時期について、空洞あり群と空洞なし群に分けて分析した。空洞あり群では治療開始3カ月以内にみられた例は80例(36.5%)、4~6カ月は93例(42.5%)、7~12カ月は17例、12~23カ月は12例で、治療開始後2年以上たってみられた例も17例あった。これに対し、空洞なし群では、3カ月以内11例、4~6カ月は11例、7~12カ月は5例で、13カ月以上ではSPCNの喀出はみられなかった。

#### (2)SPCN菌の喀出回数

当院における検痰回数は、入院中は月2回、外来では月1回であるが、SPCN菌の喀出回数について、空洞あり群と空洞なし群に分けて分析した。空洞あり群では、1回のみ喀出は93例(42.5%)、2~5回は102例(46.6%)、6回以上は24例であった。空洞なし群では、1回のみ喀出例16例、2~5回は11例、6回以上喀出した例はみられなかった。

#### (3)SPCN菌のガフキー号数

次に、SPCN菌のガフキー号数について空洞あり群と空洞なし群に分けて分析した。空洞あり群では、ガフキー1~2号は262回(37.3%)、ガフキー3~6号は354回(58.4%)、ガフキー7~10号は26回(4.3%)であった。また、空洞なし群では、ガフキー1~2号が24回、ガフキー3~6号は19回、ガフキー7~10号は2回認められた。

#### (4)延長培養成績と臨床経過

延長培養陽性例は246例中32例(13.0%)であった。その32例中5例(15.6%)に再排菌がみられたのに対し、延長培養陰性では、214例中3例(1.4%)にしか再排菌が認められなかった。

#### (5)治療方法と臨床経過

初回治療例は158例、再治療、薬剤変更例は88例であった。このうちINHとRFPの両剤を感性剤として含む2剤以上の化学療法をA治療、その他の治療をB治療とすると、初回治療153例(96.8%)はA治療を受け、5例のみがB治療を受けていた。再治療88例では54例(61.4%)がA治療を受け、33例(37.5%)がB治療を受けていた。再排菌例は再治療で、しかもB治療を受けた症例33例中8例(24.2%)が、再排菌をしたことになる。悪化例8例中、延長培養陽性が5例、陰性が3例であった。SPCN菌を喀出した例の予後は、初回治療では延長培養陽性でも問題ないと思われるが、再治療で特に、INH、RFPのどちらかに耐性のある例

では、十分な経過観察をする必要があると思われる。

〔まとめ〕

以上 SPCN 例の経過について述べたが、SPCN 菌を喀出した例では、初回治療例では延長培養の成績の如何にかかわらず、順調な経過をたどったが、薬剤変更・再治療例で INH あるいは RFP が使用できなかった例では、再排菌が見られた例もあり、注意を要すると思われる。延長培養陽性菌の耐性検査では、初回治療例では耐性がないのに対し、薬剤変更・再治療例では、多剤に耐性を有している菌が多い傾向がみられた。

SPCN 菌は元来どんな病巣にでも存在している菌である。RFP の使用後にことに目立つ様になったのは、組織の修復が不十分な時期に、塗抹陽性培養陽性菌が RFP の強力な殺菌作用により急速に死滅するために、まだ弱い活性を有する塗抹陽性培養陰性菌が、不十分な組織の修復のために気管支を経て、喀痰中に表われてくるものと考えられる。このような仮説を立証すべく、連続検査施行例の排菌状況と X 線写真上の陰影の変化について、今後検討していく予定である。

#### 4. 臨床免疫の立場から

(大阪府立羽曳野病) 露口泉夫

結核と他の感染症との大きな違いは、結核では感染がそのまま発病につながらないこと、発病し、たとえ適切な治療がなされても、その治癒過程が非常に緩慢なこと、であろう。これは、ひとえに起炎菌である結核菌のもつ性質に帰せられる。即ち、1) その発育の極めて遅いこと、2) 細胞内寄生を行い、菌体が多量の脂質を含有するために、宿主に強い細胞性免疫反応(遅延型過敏症)を惹起せしめること、による。結核症は、菌体のもつ、これらの性質により、感染から発病—病気の成立—治癒過程において、宿主の細胞性免疫反応により、その病像が大きく修飾される疾患である。換言すると、結核は感染症ではあるが、病態学的には、結核菌を抗原とする細胞性免疫反応—それは一連の防御反応の過程であるが—により、結核結節となり、また空洞形成として、他の感染症にはみない特異な病変をもたらすにいたる。従って、化学療法等により結核菌の消滅を図ることは、反応に与る抗原物質を除去せしめることであり、宿主における、それ以上の反応をストップさせることを意味している。

以上の観点に基づき、結核症の治療を考えると、宿主における細胞性免疫反応が、その治癒機転において、重要な役割をなしていることが納得できる。化学療法は、特に結核にあっては、宿主の正常な免疫機構のもつて最もその効果を発現するものと考えられる。そしてこの場

合、細胞内寄生である結核菌に対する免疫機構とは、T リンパ球とマクロファージを主体とする細胞性免疫反応であり、血清抗体は結核の感染防御には殆ど関与していない。

そこで我々は、抗結核化学療法を行うに際し、その効果発現に及ぼす宿主の免疫能の影響を考察した。我々のとった方法は、通常の治療を行ったにもかかわらず薬剤耐性となり、化学療法が不成功に終わった症例と、他の合併症を有しない新鮮症例(その大部分は、満足すべき化学療法の効果が期待し得る症例)とを比較することにより、両者の間に何らかの免疫機能上の差異がみられないかを検討した。方法としては、末梢血より分離したリンパ球を、*in vitro* でツベルクリン PPD の刺激のもとで培養し、分裂幼若化反応を  $^3\text{H}$ -チミジンの細胞への取り込みで、またインターロイキン-2 (IL-2) の産生、IL-2 受容体の測定を行い、これらを、結核感染に基づく特異的な細胞性免疫能をみる指標とした。また、OKT モノクローン抗体を用い、PPD 刺激によるリンパ球表面マーカーの変動をも合わせて検討した。

以上の *in vitro* での実験結果より結論し得たことは、薬剤耐性の難治症例群では、ツベルクリン PPD を抗原とする特異的な細胞性免疫反応が、明らかに低下し、かつ、この低下には、免疫抑制機構が働いていることを示唆していた。即ち、結核感染に基づく T リンパ球活性化の過程での、IL-2 の産生及び IL-2 受容体の出現のいずれもが、難治症例群において低下していた。通常の化学療法がなされたにもかかわらず奏効せず、薬剤耐性となった症例にあっては、程度の差はあるが、結核菌に対する細胞性免疫能の低下が認められた。

薬剤耐性菌出現のメカニズムを考えると、ある薬剤による治療の結果、感受性菌は消失するが、もともと存在していた耐性菌が一時的に顕在化 (transient drug resistance) する時期が考えられる。普通は、この時期での耐性菌は少数のために、宿主の免疫機構により、速やかに処理排除されよう。ところが、宿主側に何らかの免疫不全が存在すると、この処理が不十分となり、耐性菌の増殖を許すことになろう。もしそうだとすれば、例えば、重症の糖尿病や副腎皮質ホルモンの長期投与を必要とする膠原病など、あらかじめ免疫機能の低下が予想される疾患に併発した結核の治療にあっては、何らかの免疫能を亢進さす方策を同時に行いながらの化学療法が望ましいと言えよう。我々は現在、これら免疫能の低下している結核患者の、特異的な免疫能をいかに亢進さすかを、*in vitro* の系で検討中である。

化学療法には常に耐性菌の出現を考慮する必要がある。特に免疫能の低下した結核や、最近増加しつつある非定型抗酸菌症の治療を行う場合、低下した宿主の免疫能の

回復をいかに図るかが、化学療法がこれらの症例で満足すべき効果をもたらし得るかどうかを決定する大きな因子の一つとなろう。そのためには、結核を含む細胞内寄生の抗酸菌感染症における、宿主の免疫機構を明らかに

することである。その過程を通じて、あるいは、一歩進んだ結核の予防の面で、現今のBCGにまさるワクチンの開発に貢献し得る新しい知見が得られるかもしれない。

## シ ン ポ ジ ウ ム Ⅱ

## 基礎疾患を有する患者への抗結核薬の投与

〔4月3日(金) 15:40~18:00 A会場〕

座長 (国療東埼玉病) 青 柳 昭 雄

## はじめに

結核症の高年齢化に伴って合併症を有する患者を治療する機会が増加している。

基盤に臓器障害を有する際は抗結核薬の投与に工夫を要する場合が多くまた原疾患の治療に使用されている薬剤と抗結核薬との interaction をも考慮する必要がある。これらの観点から日本結核病学会治療委員会は「肝、腎障害時の抗結核薬の使用についての見解」を昭和61年3月に雑誌結核に発表した。

しかしながらこの見解は一応の叩き台でありなお検討する余地が残されていた。

これが木野会長が本課題をシンポジウムに取り上げられた理由であると考えられる。また会長のご要望もあり本シンポジウムでは基盤に腎障害、肝障害、薬剤過敏症、聴力障害のある際並びに妊娠、受乳時の際の抗結核薬の投与方法を取り上げた。

腎障害時並びに人工透析時の抗結核薬の投与方法では今回の見解に示されているものよりもきめ細かな投与方法が薄田氏の治療経験、薬剤の体内動態などによって腎障害度別に報告され、肝障害時においては抗結核薬が肝障害を更に悪化させるか、障害肝を有する患者の治療成績などが山崎氏の多数例のご経験より述べられるが、INH、RFPが肝障害を助長する率は少ないこと、薬剤により肝障害が発現しても中止、改善後に殆どが再投与可能であるとされている。尾仲氏は抗結核薬の副作用の多数の調査成績より基礎疾患を有する際は抗結核薬の副作用も高率であること、INH、RFPによる発熱に対し減感作に成功した症例が低率であること、副腎皮質ホルモンあるいはテオフィリンとRFPとの interaction などの成績を報告される。

基盤に聴力障害の存する際はSM、KMの使用が躊躇されるが、すべて禁忌であるのか、薬剤使用によって聴力が障害された際の中止時期、high risk などの問題が村井氏により、妊娠、受乳時の病態、一般的な薬剤の胎児移行性、抗結核薬の投与方法などが柳沼氏により報告さ

れる。

本シンポジウムは1部教育的な面があるが、会員の先生方の臨床に少しでも役立てば幸いであり、またフロアからの先生方の活発なご発言を期待する。

## 1. 腎障害ならびに人工透析

(信楽園病) 薄田芳丸

抗結核薬の投与を必要とする患者数は減少しているが、基礎疾患を有する患者の割合は多くなっている。基礎疾患を有する患者では腎機能低下を伴うことがあり、抗結核薬の投与方法を変更する必要がある場合がある。高度腎障害で人工透析を受けている患者での結核症の発生率は高く、これらの患者に抗結核薬の通常量を投与すると、高率に副作用が発生する。副作用の発現を恐れて減量し過ぎると失敗することがある。今回、腎機能障害に応じた抗結核剤の安全で有効な投与方法を検討したので報告する。

〔方法〕 高度腎障害のため人工透析療法を受けている患者に発生した結核症を治療した経験、抗結核薬の体内動態と毒性等から腎障害の程度に応じた抗結核薬の投与方法を検討した。

〔成績〕 腎機能障害の程度を①人工透析患者を含むクレアチニン・クリアランス (Ccr) 10 (ml/min) 以下、②10 < Ccr < 30、③30 < Ccr < 50、④50 < Ccr < 80 に分け、各薬剤の使用量 (g) を示した。

Rifampicin (RFP) は人工透析を受けている患者に通常量を連日投与しても副作用が起りやすいことはなかった。本剤は腎外処理が主体であり、腎毒性は強いことより、腎障害に関係なく①②③④とも通常投与量の0.45/日×連日でよい。

Isoniazid (INH) は人工透析患者で通常量を連日投与すると末梢神経障害や難治性の発疹などが出現した。通常量の1/2~1/3を連日投与した例や通常量を週3回投与した例では副作用の発現がなかった。本剤は主として腎外で処理され、腎毒性も弱いことより、腎機能に応

じて①0.2~0.3/日×3日/週, ②0.3/2日, ③0.3/1~2日, ④0.3/日×連日。

Ethambutol (EB) は透析患者に0.25/日を連日投与した場合に副作用は起こらなかったが, 0.5/日を連日使用かそれ以上の時は高率に視力障害を来たした。0.5/日×3日/週では副作用がなかった。本剤は主として腎から排泄されるが, 腎毒性は強くないので腎機能に応じて①0.375~0.5/日×3日/週, ②0.5/2日, ③0.5/1~2日, ④0.5~0.75/日×連日。

Streptomycin (SM) は0.5を透析患者に週2回使用すると1カ月位でめまいの出現する例があった。0.5を週1回投与では長期間投与しても副作用は出現しなかった。本剤は腎排泄性であり, 腎障害のある患者に通常量を投与すると第8脳神経障害を起こしやすい。腎毒性もあるが比較的弱いので, 必要な時は腎機能に応じて①0.3~0.5/5~7日, ②0.3~0.5/3~5日, ③0.5/2~3日, ④0.5~0.75/1~2日。

Kanamycin (KM) は人工透析患者で0.5を週2回かそれ以上投与した例では高率に聴力障害を起こした。本剤はSMと同様に腎排泄性であり, 腎毒性はSMよりも強いので, SMで対応できる時はKMの使用はさけた方がよい。どうしてもKMを投与しなければならない時はSMと同様に減量する。

〔考案〕人工透析患者に薬剤を投与した場合, 人工透析で除去される薬剤量は健康人で処理される量に比し少量であり, 人工透析導入直前の患者における同じような効果と副作用を発現すると考えた方がよい。人工透析後の追加投与は特殊な場合を除いて不要であろう。

腎排泄性の薬剤を腎機能低下患者に投与すると体内に停滞して副作用を発現しやすい。副作用の発現しない量の抗結核薬を投与する場合, 有効濃度の得られない少量を連日投与するよりは有効濃度に達する量を間欠的に投与した方が有利である。

腎機能低下のある患者さんにSMやKMを投与すると, 第8脳神経障害を起こす危険が大きいため, 投与をさける傾向があるのは, 正しい考え方であろう。しかし, 症例によりSMやKMを使わざるを得ない場合は積極的に有効で安全な量を投与すべきである。KMはSMよりも腎毒性が強いので, 腎機能低下のある患者では, それ以上の腎障害の悪化をさけるため, 特別な理由のない限り, KMよりはSMを使用すべきである。

〔結論〕腎障害の程度を①クレアチニン・クリアランス (Ccr) 10 (ml/min) 以下, ②10<Ccr<30, ③30<Ccr<50, ④50<Ccr<80に分け, 薬剤の使用量 (g) を示した。

RFP: ①②③④とも0.45/日×連日。

INH: ①0.2~0.3/日×3日/週, ②0.3/2日, ③

0.3/1~2日, ④0.3/日×連日。

EB: ①0.375~0.5/日×3日/週, ②0.5/2日, ③0.5/1~2日, ④0.5~0.75/日×連日。

SM: ①0.3~0.5/5~7日, ②0.3~0.5/3~5日, ③0.5/2~3日, ④0.5~0.75/1~2日。

KM: SMと同じ。

## 2. 肝障害を有する患者への抗結核薬の投与

(国療刀根山病) 山崎正保

### 目的

さきに結核学会治療委員会は昭和60年10月に, 肝・腎障害時の抗結核剤の使用法についての見解を発表し, 一般の注意を促している。しかし実際に日常の臨床の場において, 障害肝に対するINH・RFPの影響についての報告は少なく, その実態は明かではない。そこで私共は臨床の立場から, 従来から肝臓毒として知られながらその使用量の最も多いINH, 肝障害誘発に何らかの影響をもつと言われているRFPの併用が, 現在の投与量において, 障害肝を更に悪化させるのか, また障害肝をもつ患者での治療効果がおちるのかどうかを知るために, retrospectivelyに今回の調査を行った。PAS, TH及びPZAの障害肝に及ぼす影響については割愛した。

### 調査項目と方法

I. 従来の長期化療が肝臓に与えた影響について。a) 剖検例の肝の病理組織学的な検討 (化療前期, 1剤投与期, 1日3剤投与期, 現3剤投与期) について。b) 10年以上の長期化療継続例の治療開始前及び死亡時あるいは調査時での肝機能検査所見の推移の検討 (最近5カ年間の死亡例及び生存例) について。

II. INH・RFP化療が障害肝に対して悪影響を与えるのか, また障害肝患者では菌(-)性化療効果が阻害されるのかを検討した。肝機能障害の判定: 主にGOT・GPTのいずれかあるいは両者が71IU/l以上を示した場合を障害とし $\gamma$ -GTP101mu/ml以上, ChE300IU/l以下, Alb.3.0g/dl以下等を示めず場合, これらをも参考として, 障害の程度を軽度, 中等度, 高度障害とした。INH・RFP治療は殆どの症例は1カ年治療を行っている。(但し中断例は別)。なおINH・RFPの治療前の耐性検査で, INH/ $\gamma$ 不完全, RFP50 $\gamma$ 不完全耐性以上の症例は菌(-)性化療効果判定から除外した。また非定型抗酸菌例, 治療前から排菌(-)性の症例は同じく効果判定から除外した。

### 成績

I. 長期化療が肝臓に及ぼす影響。a) 化療期別にみた屍肝の病理組織学的変化は最近のINH・RFPの治療によって, 肝の結核は殆どみられず, 肝萎縮, 脂肪変性

についても、さきの3期のそれに較べて、その頻度は低い。しかもこれらの変化は呼吸不全・心不全あるいは栄養障害の長期化のために招来したものとみられる。b) 10年以上の化療継続例について。死亡例50例、生存例113例の肝機能の変化をみると、障害肝例の肝機能を増悪させたとみられた症例は障害なし例に比べても、殆ど変りを認めえなかった。

II. INH・RFPの化療が障害肝をもつ患者の肝機能及び菌(-)性化効果に対する影響について。a) 調査全症例343例について。障害肝症例139例のうち一過性の肝機能の増悪を認めた症例は3例(2.1%)に過ぎなかった。障害なし例204例では22例(10.7%)に一過性の増悪を認めた。しかしこれらの症例はいづれも、INH・RFPを中止することなく、継続中に正常に復元した。一方中止例をみると、軽度障害例107例からの中止例は12例(11.2%)、うち肝機能の増悪のために中止した症例は4例(3.7%)、不変のまま改善のないために中止した症例は8例(7.4%)を認めた。この8例のうち肝硬変による腹水の増加及び食道静脈瘤の出血のために中断した2例が含まれ、この2例を除いた中止例10例はすべてRFPの再投与が行われ、いづれも投与を完了している。また中等度以上の障害例32例から4例中止、このうち2例は中断、残りの2例はRFPの再投与後治療を終了している。障害なし例204例のうち中止例は5例(2.4%)で、いづれもRFPの再投与を支障なく終っている。b) 治療開始前排菌陽性の287例の調査について。障害肝をもつ患者の排菌への効果をみると、障害肝例109例からの再排菌例は7例(6.4%)、(-)性化失敗例は5例(4.5%)で、障害なし例では178例のうち、再排菌例は12例(6.7%)、(-)性化失敗例は2例(1.1%)で、これら(-)性化失敗例の大半が酒客であった。これを更に肝疾患例をみると、急性肝炎11例からは再排菌及び失敗例は認められず、慢性肝炎70例からは再排菌8例(11.4%)、失敗1例(1.4%)、肝硬変21例からは再排菌1例(4.7%)、失敗2例(9.5%)となっている。障害なし例では前述のように再排菌6.7%、失敗1.1%であった。

### 結語

以上の結果、病理組織学的に、また長期の臨床観察の上から、化療剤個々については時に一過性の肝への障害を与えることがあっても、長期の化療の継続は必ずしも肝に大きい変化を与えているとはいえない。従って重篤な肝障害患者に対する抗結核剤の投与は十二分の注意は必要で慎重に治療すべきであるが、一般に障害肝を有する患者においては、INH・RFPの投与は十分継続治療が可能であって、一過性の肝機能の異常を認めた場合であっても、簡単に中止すべきではない、ことにS-

GOT, GPT値から150 IU/lを超すまでは十分な検査のもとに、化療を継続すべきであって、たとえ中止のやむなきに至った場合においても、できるだけ早い時期にINH・RFPの再投与を行うことが望まれる。

### 3. 過敏症など

(慶応大内科) 尾仲章男

近年、本邦の結核患者は減少したものの、高齢者の結核症、基礎疾患を有する結核症が増加している。高齢者の場合、合併症を有しているため抗結核薬の投与にも細心の注意を払わないと副作用の出現のため結核の治療が遅延することがある。また基礎疾患として悪性腫瘍、膠原病、アレルギー疾患(気管支喘息)を有する患者の場合、抗癌剤、副腎ステロイドホルモン、免疫抑制剤、気管支拡張剤(キサンチン誘導体)の投与が行われるが、これら基礎疾患の経過中の結核症においても細心の注意が必要になってくる。特にこれらの薬剤と抗結核薬との相互作用が問題となってくることもある。また抗結核薬投与により副作用出現時、中止することにより速やかに症状軽快することが多いが、中には継続可能な薬剤、症状軽減後再投与可能な薬剤、少量からの再投与により投与可能な薬剤もある。そこで(1)慶応大学病院並びに国療東埼玉病院入院患者を中心に、投与された抗結核薬剤、副作用出現を調査し、副作用を有する症例ではその薬剤、投与期間(総投与量)、副作用出現後の経過(中止、継続、再開、少量再開)について、また基礎疾患の有無について検討してみる。また(2)副作用出現のため中止した症例で、同薬剤の少量からの再投与を開始し、同量投与可能であった症例について検討してみる。(3)気管支喘息患者に気管支拡張剤としてキサンチン誘導体(テオフィリン製剤)を投与することは確立された治療法であるが、RFP投与によりテオフィリン血中濃度が低下するという報告が散見される。そこで徐放性のテオフィリン製剤内服の場合、RFP内服並びに内服時間がテオフィリン血中濃度に影響を与えるか否かを検討してみる。(4)RFPは副腎ステロイドホルモン(副ス剤)の代謝を促進すると言われていて、膠原病、ネフローゼ症候群の治療で副ス剤投与が必要な場合、RFP投与に際しては必要量の1.2~1.5倍が必要であるという報告がある。我々も同様の症例を経験したので症例を提示し、若干の考察を加えたい。

慶応義塾大学病院に昭和50年より60年まで入院した結核症患者は合計613名(男性435名、女性178名、平均47歳)で、抗結核薬投与症例数はSM 449(73.2%)、INH 597(97.4%)、RFP 548(89.4%)、EB 249(40.6%)、PAS 45(7.3%)、KM 45(7.3%)、CS 20(3.3%)、PZA 18(2.9%)、TH 8(1.3%)、EVM 3(0.5

%) 合計1,982剤, 一人平均3.2剤の投与が行われていた。そのなかでも薬剤との関連が明らかな副作用は全体で171(8.63%)認められた。SM 64/449(14.3%), IN H 21/597(3.5%), RFP 43/548(7.8%), EB 11/249(4.4%), PAS 8/45(17.8%), KM 11/45(24.4%), CS 3/20(15%), PZA 8/18(44.4%), TH 2/8(25%), EVM 0/3(0%)という内訳であった。基礎疾患を有する症例と副作用の出現については、腎不全、ネフローゼ症候群、慢性腎炎などの腎機能障害症例で8/16(50%), 悪性腫瘍6/39(15.4%), 膠原病6/17(35.3%), 糖尿病12/37(32.4%), 気管支喘息0/3などであった。

副作用全体としてみると613名中225件に副作用が認められた。その内訳としては肝機能障害(GOT, GPT>40) 51/225(22.7%), めまい34/225(15%), 発疹28(12.4%), 好酸球増多症(>15%) 26(11.6%), 発熱21(9.3%), 聴力低下19(8.4%), 耳鳴7(3.1%), 高尿酸血症7(3.1%), 胃腸障害6, 腎障害6, 視野視力障害5, 白血球減少症5, 精神症状3例であった。副作用出現後の経過は、肝機能障害については、中止24/51(47%), 再開5, 継続18/51(35.5%)であった。発熱については、中止21/21(100%), 再開12, 発熱再出現8/12(67%), 少量からの再投与により減感作できた症例3例(PAS 1, RFP 2)であった。めまい, 発疹, 聴力低下, 耳鳴, 胃腸障害, 腎障害, 視野視力障害, 白血球減少症, 精神症状出現の症例では、薬剤は中止され再投与された症例は殆どなかった。なお副作用のために死亡した症例はなかった。副作用調査については国療東埼玉病院の症例においても検討中であるが同様の傾向にあると思われる。

#### 4. 第八脳神経障害

(岩手医大耳鼻咽喉科) 村井和夫

Streptomycin(以下SMと記す)は1944年Waksmanによって発見され、抗結核薬として使用されたが、その翌年にはHinshaw & Feldmanにより副作用が指摘された。これらの副作用は、いずれも大量のSMを長期にわたって投与されていた結核患者にみられたものであり、3例に前庭機能障害, 1例に難聴が認められたというものである。しかしこの難聴は一過性であり、SM投与中止によりやがて自然に回復している。この時に用いられたSMは硫酸SMであるが、この時点でSMの内耳に及ぼす副作用は主として次の4点に要約された。即ち

- (1) 前庭機能の障害が主体であり、難聴は少ない。
- (2) 難聴は大量投与の時に発生する。

(3) 難聴はSMを中止すると回復することがある。

(4) 聴力障害は低音性のことも少なくない。などである。

間もなく、この副作用を軽減する目的で、1948年 dihydro streptomycin(以下DHSMと記す)が開発され、この薬剤はSMと抗菌性の差はなく、しかも耳毒性が少ないという新しい型のSMとして広く使用された。

このDHSMは、それまでのSMと比較し副作用の頻度——特に前庭機能障害は明らかに少なく、従ってその後は広くこのDHSMが一般に普及した。しかし2・3年が経過した時に、DHSMは前庭機能障害の発生率を少なくすることはできたが、逆に聴覚に対してはむしろ激しい副作用を起こすことが見出されるようになった。そこでDHSMとSMとを半量づつ混合し、その副作用を半減しようとする目的のもとに、いわゆる複合SMの製造が1953年頃からはじめられた。一方では、SM開発当初にみられた1日量3~7g, しかも連日投与という使用方法は改善され、1日量1~2g, しかも隔日あるいは週2回という投与方法が一般的となり、SMの副作用は減少の方向にあった。しかしDHSMによって発生する聴覚障害はその頻度こそ低いが、投与量には関係がないという特徴を有しているために、複合SMとしてDHSMの量を半減しただけではその副作用を軽減させることはできなかった。

DHSMの副作用としての難聴は次のように要約できる。

- (1) 極く少量でも発生する。
- (2) SMを中止しても難聴は回復しない。
- (3) SMを中止しても進行することがある。
- (4) 場合によっては投与終了後に発生することがある。

などである。

複合SMはその意味で前庭、聴覚系ともに副作用を現わし得る、むしろかえって良くない薬と考えなければならなかった。

1958年Glorigは上記のような特徴から考えて、SM難聴の予防にはDHSMを使用しないということ以外にはないという結論を出し、DHSM(従って複合SMも)の使用を中止し全面的に硫酸SMに切り替えるべきであると述べ、1970年アメリカFDAはDHSMの製造中止を勧告した。我が国においても1971年からこれにならってDHSMを中止し、オリジナルのSMのみが製造市販されている。この理由は、DHSMは少量でも難聴を起こし得、しかも一担起こった難聴は進行することはあっても回復することはないが、SMによる前庭機能の障害は、投与量を少なくすることによってその発生率を減少させることができ、また発生しても投与中止によ

て回復せしめる可能性があり、回復しないまでも代償することができるという点にあった。

このように現在は再び SM が使用されるに至っているが、これで SM 難聴、あるいは SM による副作用の問題点がすべて解決されたのではない。立木は SM が必ずしも絶対安全なものではなく、激しい聴器障害発生の可能性を内蔵しているという点で、なお残された問題は少なくないと指摘している。

現在 SM が使用されている現状においては、過去の SM 難聴の諸問題を正しく認識することが耳科医のみだけでなく、すべての医療関係者にとって必要なことであろう。

最近、また結核の罹患率の増加が伝えられ、SM の使用の機会は必ずしも減少しているとは言えないように思われる。現在使用されている SM の副作用は前庭機能障害が主体であり、難聴は少ないとはされているが前庭機能は両側迷路が同時に障害されるため、明瞭な臨床症状を現わさないままで、迷路機能が廃絶に至ることも少なくない。従ってその使用については慎重であるべきことと言うまでもないことである。以下にその注意すべき主な点を記した。

(1) 家族歴、既往歴に注意し、SM 難聴またその他の難聴者が家系内にあったり、また患者が難聴者であるときはできるかぎり使用しない。

(2) 投与方法は 1 日 1 g 以内、週 2 日以内を原則としてそれ以上の投与方法を用いない。

(3) 明らかな腎、肝障害の存在するときはその使用に注意する。

(4) SM 投与中は自覚症の出現に注意し、頻回の聴力検査を行い、もし疑わしい症状が発生したときは SM 投与を中止し適宜処置するなどである。

今回、SM の副作用及びそれにまつわる SM 使用の変遷を振り返って、当教室で経験した症例を呈示し、現在迄の SM 難聴症例から経験して得られた SM 難聴発生にかかわる素因の問題、前庭機能障害などについて文献的考察を加えて報告する。

## 5. 妊娠時ならびに授乳時

(東京大分院産婦人科) 柳沼 恣

一般に、薬剤を投与する場合、その有益性がその危険性を上回る場合に限られることは当然なことである。特に、これが妊婦において強調されるのは、その危険性が同時に胎児に及ぶ可能性があるからである。今回の発表では、まず一般の妊娠の転帰を説明し、次に結核合併妊娠について述べ、最後に、これらを参考にしてその薬剤療法を考察してみたい。

### 胎児の転帰

体側からの悪影響を胎児が受けた場合に起こり得る可能性のある胎児の転帰は次のようなものである。(1) 受精卵が子宮内膜に着床することができない。これは体外受精の報告によると 30~50% の発生率である。(2) 妊娠 12 週 (受精後) まで (胎芽期) の流産となる (20 歳代で約 10%, 30 歳代後半になると 20% になる)。この約半数に染色体異常、約 70% に形態異常が認められる。即ち、この期間は器官形成期であり催奇形性期であり得る。(3) 生殖器と中枢神経の形成は、その後も続きそれぞれ約 20 週と 28 週に完成する。妊娠 13 週以後は胎児期であり、胎児の形態と機能が成長する時期である。従って、この時期には子宮内胎児成長遅延が発生し得る (約 10%)。(4) 妊娠 38 週 ± 2 週の産産は正期産である。分娩時間は約 30 分から 24 時間であり、この頃投与された薬剤は、胎児の出産後胎児組織中に残り、作用を発揮することがある。(5) 授乳期においては、母乳を介して薬剤が胎児に移行し、その作用が出現することがある。生後 7 日の哺乳量は約 500 ml である。

### 薬剤の母体から胎児・新生児への移行

胎盤は物質の通過に関しては lipid-pore membrane である。即ち脂溶性物質はもちろん通過しやすいが、親水性物質がまた pore を通して移行する。従って殆どの薬剤は胎盤を通過すると考えてよい。胎児に達した薬剤の約 50% は静脈管を通して直接大循環中に入る。残りの約 50% は肝臓を介して静脈中に入るが、肝臓は未熟なため薬剤は代謝され難い。胎児の脳・血液関門は出産後数日に完成するので、特に親水性の薬は脳組織中へ移行しやすい。母体から乳汁中への薬剤の移行は少なく、多くの薬剤においてその移行は、総投与量の 1% 以下である。

### 妊娠の肺結核に対する影響

化学療法到来以前において、産褥の 1 年に肺結核が悪化し進行することが報告されてきている (276 例の 13.4% (1953), 930 例の 19.7% (1956))。しかし、これらは 1 年間の未治療患者の悪化率と変わらないとも言われる。化学療法以後には、かかる悪化は認められていない (1975)。

### 肺結核の妊娠 (胎児) に対する影響

妊娠中、酸素消費量は増加するので、未治療の肺結核は妊娠に悪影響を及ぼすと考えられる。しかし、肺結核が治療された場合にはこの疾患に妊娠は影響されない (1975)。一つの報告は、かかる場合に特に妊娠 16~28 週における胎児死亡が多いことを示している (1975)。治療した場合には先天性結核児は発生しないようである。

### 抗結核薬とヒトにおける催奇形性など

Isoniazid (INH) 大規模な研究において催奇形性は

認められていない。母児に対する可能な神経毒性の予防のために pyridoxine を併用することがすすめられている。肝障害がある。Ethambutol (EB) 中等度規模の調査において催奇形性は認められていない。視神経毒性がある。Rifampin (RFP) 小規模な調査において催奇形性は認められていない。Streptomycin (SM) 先天性難聴の発生が報告されている。

#### 抗結核薬の母乳中分化

各薬剤の1月投与量の母乳中%, 母・児の血中濃度 (mg/dl), は次の通りである。INH 0.75%, 0.6~1.2,

0.3~0.6。RFP 0.05%, 0.5~1.5, 0.05~0.2, SM 0.5%, 2~3, 0.01~0.02。EB 母乳に移行する。

#### まとめ

以上の諸事実を考慮すると、妊婦の結核の薬剤治療の大きい方針は、次のごときものと考えられる。(1) 活動性結核の場合、妊娠のいずれかの時期においても INH と EB による治療を行い、産褥中も続ける。授乳は中止する。(2) 非活動性の場合には、妊娠中薬剤治療を行わないが、産褥において薬剤治療を開始することがある。産褥において治療を行うときには授乳を中止する。

## シ ン ポ ジ ウ ム Ⅲ

*M. avium-intracellulare* 感染症の治療と予後

〔4月4日(土) 9:40~12:00 A会場〕

座長(名古屋市大2内) 山 本 正 彦

## はじめに

(京都大胸部研) 桜井信男

*M. kansasii* 感染症の増加により、*M. avium-intracellulare* 感染症の相対的な地位は低下しつつあるが、その頻度は高く、その治療の困難性も加わって、本症は依然として我が国の非定型抗酸菌症のうち最も大切な疾患である。

本シンポジウムではまず非定型抗酸菌の *in vitro* の薬剤感受性のうち、どの培地を用いたものが臨床成績に対比し得るか、またどのような動物実験のモデルが良いかを討論したい。

次に本症の化学療法については、その成績が時代と施設によりかなりの差があることに関連して、1. *M. avium-intracellulare* 感染症の一次型と二次型をどのように定義するか、2. *M. avium-intracellulare* 感染症において菌陰性化をどのように定義するか、3. 初回治療における一次型と二次型のそれぞれの菌陰性化率はどの位か、4. 初回治療で菌陰性化が得られた時、どの位の期間治療をつづけるか、5. 再治療の場合の菌陰性化率はどの位かを討論し、現在における本症の標準的な治療方式とその成績についてのコンセンサスを得たい。更に最近、米国において好成績を上げている LM 427 (ansamycin) の評価、MINO をはじめとする一般抗生物質の本症治療における役割について討論したい。

外科療法については、その成績、外科療法の適応となるのは患者の何多位か、外科療法に踏切る時期について討論したい。

予後については本症の標準的な経過、及び予後、特に死亡例の分析についての成績を踏まえて、その予後因子を探り、治療方針に反映させる努力を試みたい。

以上を通じて、昭和62年における「*M. avium-intracellulare* 感染症の治療と予後」についての標準的な考えが得られれば幸いである。

1. 薬剤感受性と実験的 *M. avium-intracellulare* 感染症を中心として

*M. avium-intracellulare* (MAI) 感染症は、MAI が諸種抗菌薬に高度の抵抗性を持ち、日和見感染症の傾向が強いことなどにより、今後の研究課題は多い。私共は本症に対する化学療法術式の確立を目差し、種々検討を重ねてきたが、今回はその成績を総括し、2, 3の問題点を述べたいと思う。

(1) 薬剤感受性; MAI 症の化学療法としては、抗結核薬の多剤併用術式が主流を占めているが、1%小川培地での抗結核薬感受性試験の成績では、殆どの薬剤が耐性を示すことは周知の事実である。私共の第1の検討課題は、これら耐性を持った個々の薬剤の併用によっていささかなりとも抗菌力の増強が得られるか否かであった。1%小川培地並びに、Tween albumin 培地の検討において、少なくとも総合制菌力は3剤以上の併用において増強される結果を得た。両培地において成績はやや異なるが、KM·TH·CS, KM·EB·RFP あるいはこれらに2剤を加えた5剤併用術式は臨床治療検討の価値があると考えた。今後の問題は各培地間の抗菌力の差がいかに臨床の成績に結びつくか、最も生体内における抗菌力を忠実に反映するのは如何なる培地か、である。抗結核薬以外の諸種薬剤の Tween albumin 培地における検討では、MINO, B663, CER, CMX, 諸種 aminoglycoside などが、比較的制菌力の強い薬剤であったが、臨床効果はまだ未解決である。米国において、多数の臨床治療が実施されたと伝えられる LM427 (ansamycin) は *in vitro* において極めて制菌力は高いが RFP との交叉耐性の問題になお検討の余地が多い。

(2) 実験的 *M. avium-intracellulare* 感染症; 上記の *in vitro* の成績から、臨床効果をおしはかるに際して、前臨床試験とも言うべき、実験動物感染症における治療効果の検定は必須のものだと思われる。私共は多数匹の処理が可能で、かつ治療効果検定に便利な小動物、即ちマウス実験的感染症の作成を試みた。ddY 普通マウスを用い、これに transparent colony の形態を示す1臨床分離株(31F093T)を用い、その尾静脈感染、

腹腔感染、吸入感染いずれによっても、慢性進行性のモデル作成に成功した。なお、BALB/c, C57BL/6等においても同様の感染症を惹起できるが、普通マウスを用いての感染症作成の成功はモデルとしての安定性を示すものとする。上記モデルを用いて、まず諸種抗結核薬の治療実験を試み、KM並びに他の数種の aminoglycoside 系薬剤の単独治療効果を見出した。更に KM·EB·RFP 併用術式が、KM 単独に比較し効果が優れていることも見出した。3 剤以上の KM·EB·RFP·CS·INH 等の 5 剤併用も、3 剤併用に比べ時に治療効果の勝る印象を得たが、これら検討したすべての術式において、肺内生菌数が一定期間減少するにもかかわらず、感染実験後期には再び生菌数の上昇傾向が観察されたことは、MAI 感染症の難治性を示唆するものであると考えられた。抗結核薬以外の諸種抗菌薬についても感染治療実験を実施しているが、大まかに治療効果の範疇は 3 通りあり、①明らかではあるが、極く弱い治療効果を示す薬剤 [MINO, ST, CMX, RFP], ②肺内生菌数を感染開始時の菌数にほぼとどめるもの [KM, GM, SISO], ③治療初期より肺内生菌数を減少させるもの [KM·RFP·EB, KM·TH·CS, KM·EB·ST, KM·MINO·CMX, KM·RFP·EB·CS·INH] であった。LM 427 (ansamycin) については RFP との比較治療実験を実施したが、両薬剤とも明らかな薬剤量依存性がみられず、RFP と同様に弱い治療効果にとどまった。RFP をはるかに凌ぐ LM 427 の *in vitro* 制菌力を考えるとその解釈には多くの困難がある。RFP との交叉耐性が完全でないとするれば、MAI 感染症治療薬の 1 併用薬として今後検討の余地がある。

MAI 感染症の病態は多くは基礎疾患をもつ肺に発症する慢性感染症の形態をとるが、全身的に免疫不全を伴う患者に発症する場合、全身播種性の亜急性の感染症の形態をとることがある。特に米国等において AIDS に合併する MAI 症は後者の典型例であろうが、最近、好中球並びに、単球の lysosome の先天異常を持つ beige マウスが MAI により亜急性感染を起こすことが報告されている。私共の検討でも上記マウスを用いた場合病変発現は高度に加速され、慢性感染モデルとは目的の異なった治療術式検討に極めて有用であろうことが強く印象づけられた。

*in vitro* の成績並びに実験感染症の成績両者とも、臨床効果の成績に直結させるにはなお多くの検討が必要であろうと考えられる。最後に、これら MAI マウス感染モデルが私共が最初目差した治療術式検討のためのモデルであるのみならず、MAI 感染症成立機序、その進転様式などの解明に有用であることを期待したい。

## 2. *M. avium-intracellulare* 感染症の内科治療

(国療近畿中央病) °松田良信・喜多舒彦

*M. avium-intracellulare* 感染症 (以下 *M.i.* 症) は日本における非定型抗酸菌症 (以下 AM 症) の大部分 (90%以上) を占め、臨床的には最も重要な AM 症である。これは 1979 年の本学会のシンポジウムで述べた数字である。しかし、この数年来、*M. kansasii* 症 (以下 *M.k.* 症) の著明な増加と、その他の菌種の新たな出現により当院では、*M.i.* 症 68%, *M.k.* 症 25%, その他の菌種 7% と変化してきている。特に最近の 6 年間 (1980 年～1985 年) のみの起因菌種の比率は、*M.i.* 症が 49% となり過半数に至らず、*M.k.* 症 42%, その他 9% となっている。

しかしながら、次のような理由で *M.i.* 症は依然として AM 症の 90% 近くを占めているように受けとめられる。即ち、当院のごとくに正確に起因菌の比率の出ている施設はむしろ少なく、*M.k.* 症その他の治療効果の良好なものが未確認のまま除外されて、治療に抵抗する症例の多い *M.i.* 症が取り残されて目立ってくることがその原因となるのであろう。我々の臨床でも現実に排菌が続いており、当面の治療の対象として長期にわたって検討されているのは、そのような治療抵抗例が多くを占めている。

*M.i.* 症の病像は極めて複雑多彩である。治療効果を論ずる場合、その成績は対象症例の複雑多彩な病像によって大きく左右されるので各症例の病歴、病期、病型、排菌量や、肺及び肺外の合併症などを十分に考慮する必要がある。

*M.i.* 症に対して現在のところ、最も有効と考えられる KM, EB, RFP などの使用成績を加えて、多数の症例について背景因子の検討をも加えた *M.i.* 症の治療成績については、著者らの 1979 年の発表以降まとまったものは発表されていない。

前回のシンポジウムでも述べたことであるが、*M.i.* 症に対する化学療法の効果は従来かなり疑問視されているようである。しかし、*M.i.* 症の菌陰性化率が漸次良くなってきていることは事実である。

しかるに、未だに菌陰性化率は 20% 台であると述べているような文献を見かける。これは、一つは不勉強のために古い文献の引用にとどまっているため、また一つには、*M.i.* 症全員の診断が正確にできていなくて、目の前にある難治例のみを対象としてみるための錯覚に過ぎない。現在我々の国療では、いわゆる完全耐性の持続排菌患者が少なからずみられるが、これをもって結核の化学療法は未熟であるという人があるであろうか。

前述の多彩な病像を考慮する場合に、最も必要なこと

は一次感染型(原発型)と、二次感染型(続発型)とを区別して臨床的検討を行うことである。化療効果、臨床経過や予後などすべてについて両者の差異は著明である。

治療の基本方針は、発病初期、症状増悪時や排菌増加時に重点的に有効な化学療法を強力に行い(短期間で切り上げるのが望ましい)、全身的、局所的な一般の対症治療法も十分行うことが大切である。

排菌の完全陰性化を治療の絶対的基準とする必要はない。

化学療法の最も有効な方式としては、KM, EB, 次いで RFP, TH の順にこれらを含む 3 剤以上の組み合わせの治療法が優れていることが再確認された。

当院の症例ではその 70% が、第 1 回目の治療で陰性化している(約 10% のものが種々の要因で再陽転する)。

再治療の場合は第 1 回目の治療よりも更に臨床経過の観察が重要である。症状経過に適応した有効な化学療法と一般治療の実施及び長期間の経過観察が治療の基本であり、便乗感染(日和見感染)の性格をもつ *M. i.* 症に対しては、全身的及び局所的な一般治療のもつ意義は大きい。症状安定時に漫然と化学療法を続行することは疑問であるし、無駄なことも多く、むしろ化療をせず経過を注意深く見守ることが上策である。

### 3. *M. avium-intracellulare* 感染症の内科治療

(国療東京病) °倉島篤行・(立川相互病) 下出久雄

[目的]

我が国における非定型抗酸菌症のうち、最大多数を占めるのは、*M. avium-intracellulare* 感染症である。本症に対する化学療法は、種々のプロトコールが試みられてきているが、臨床例について永続的な菌陰性化をもたらす有効な処方、極めて困難であるのが現状である。

基礎胸部疾患のない例での初回治療では、しばしば完治例に遭遇するが、*M. avium-intracellulare* 感染症の大部分は、何らかの既存肺病変に寄生的に成立した日和見感染症の範疇に入るものであって、これらに対しては、一時菌量を減少ないし、陰性化させるプロトコールは、あってもそれを持続させることは、既存の化学療法剤の組み合わせでは、極めて困難である。

*M. avium-intracellulare* 感染症に対する内科治療の現況が、このようなものである場合、その成績評価を、肺結核化学療法のそれと同様に、プロトコール別、あるいは化学療法期間の長短の菌陰性化率で行うのは、実状にそぐわないといえる。肺結核化学療法での菌陰性化は、原則として永続的な菌陰性化であるが、*M. avium-intracellulare* 感染症に対する化学療法では、そのような前提の成立は困難である。このような観点から我々は、

今までの治験成績から、例え一時的にせよ最も高い菌陰性化、あるいは菌量の減少をもたらす化学療法は、何かという点を明らかにしたいと考えた。これは菌陰性化率をみるというより、多剤併用療法での *M. avium-intracellulare* に対するレスポンスをみると言える。

[方法]

国療東京病院での *M. avium-intracellulare* 感染症と確定した症例につき、同一プロコールを 6 カ月以上継続した場合のみを対象とした。

上記対象につき、当該プロトコール開始前の 3 回の検痰成績より、3 回の検痰平均菌量を算出し、それに対する、当該プロトコール開始後 1 カ月目から 6 カ月目までのそれぞれの排菌量の比を算出、response rate とした。

排菌量の定量化は、概数的なものであるが、結核菌検査指針に従い、+ を 200 コロニー、++ を 500 コロニー、+++ を 2,000 コロニーとそれぞれのコロニー数の上限とした。また +++ は、便宜上 4,000 コロニーとして算出した。これらは、すべて 8 週間培養の結果を用いた。上記の操作を各症例の該当プロトコールについて行い、剤数別の平均菌量を算出、評価を行った。また、この検討対象からは、基礎肺病変のない初回治療例については除いたが、このような、言わば、primary *M. avium-intracellulare* 感染症に対する治療成績については、別個に言及する予定である。また、菌陰性化の得られた場合の、その後の化学療法期間は、どの程度が妥当と考え得るかについても検討する予定である。

### 4. *M. avium-intracellulare* 感染症の外科治療

(国療東京病) 古賀良平

肺 AM 症の外科療法については過去数回にわたって報告したが、そのうち *M. avium-intracellulare* 症の外科療法例に限定すると 62 例である。我々は昭和 40 年から後述のような一定の適応規準のもとに外科療法を施行してきたが、予想以上の好成績で、難治と言われる本症例にそれなり治療効果をあげてきたことは高く評価されてよいと思う。従って今回はこの 62 例について検討し、改めて手術適応についても言及したい。

症例は、男 48 例、女 14 例で、年齢構成は、20 歳代 3 例、30 歳代 17 例、40 歳代 26 例、50 歳代 16 例、60 歳代 1 例で、比較的若壮年層に多い。職業は、会社員 18 名、溶接工 4 名、鋳物工 3 名、国鉄職員(現場) 3 名、公務員 3 名、塗装工 2 名、商業 2 名、その他いろんな職人などで一応粉塵歴のあると思われるものは 20 例に及んでいる。既往に胸膜炎、人工気胸、肺手術のあるものがある数にみられる。胸膜炎・人工気胸 10 例、肺切除 15 例(区切が多い)、成形 2 例などである。術式は、肺

切除51例で、右側38例、左側10例、両側3例である。肺切除以外の術式、成形などは11例で、右側8例、左側3例となっている。術前のレントゲン所見を大別すると、薄壁空洞14例、結節性病巣11例、硬化巣内空洞14例、荒蕪肺1例、膿胸5例、既手術残存肺病巣15例、虚脱肺(成形)内病巣2例である。なお、対側病巣ありが24例にみられる。手術術式を細分すると、上葉切除21例、全葉切除10例、中葉切除7例、下葉切除4例、上・中葉切除3例、上葉+S<sub>6</sub>区切2例、S<sub>1</sub>区切、S<sub>6</sub>区切、S<sub>8</sub>区切、S<sub>4</sub>+S<sub>5</sub>区切各1例である。また成形8例、膿胸閉鎖3例となっている。両側切除例は、右中切、左舌区切例と右中切、左下切例と右中切、左上切、右成形、右上切と左右4回に及んだ3例である。術前の菌量は、塗抹陽性39例、陰性23例で、培養では+25例、++6例、+++19例で、陰性は12例であった。なお緑膿菌、真菌、一般常在菌などの混合感染の認められたものは13例にあった。術前の肺機能は、%肺活量では、~40%1例、~60%7例、~80%20例、~100%19例、100%~15例であり、1秒率では、~50%1例、~75%15例、75%~46例と、肺機能は割合良好なものが多い。併用抗結核剤は、1剤のみ3例、2剤10例、3剤25例、4剤17例、5剤5例で、一般抗生剤のみで全く使われていないものが2例ある。肺切除の手術所見を簡単に記載すると、切除後成形施行例が16例、残存病巣ありが10例、肺剝離困難26例、空洞損傷、乾酪巣露出、リンパ節損傷など手術野汚染あり13例、気管支断端縫合糸は全例ナイロン糸、気管支断端胸膜被覆10例などがあげられる。このような手術の成績であるが、死亡例4例を除く、47例の菌陰性化は、直ちに陰性化し、以後も持続が45例で、2例の再排菌例もその後の化学療法などで陰性化しており、極めて良い成績と言える。これに対し、死亡例1例を除いた成形などの手術10例では、術後菌陰性化が持続したものは5例で、2例は再排菌後陰性化し、3例が排菌持続という具合に、肺切除例と比べて成績は悪い。術後の合併症では血清肝炎、気管支膿胸、血胸、消化管出血、肺化膿症、チューブなどが若干認められたが感性的抗結核薬がない割合には肺結核の場合がそうであったような合併症は高頻度ではない。術後の死亡例は肺切除後に3例、成形後に1例と、もう1例、成形後10年目に自殺した例があるが、これを除いて、計4例ということになる。脳血栓、劇症肝炎、急性腎不全、急性呼吸不全が死因であるが防ぎ得るものと、不可抗力に近いものとある。死亡率をゼロにする努力を惜んではならない。以上のような手術症例と成績を検討すると、我々が、今日まで立ててきた手術適応は一応これでもいいものと思われる。即ち、1)多量排菌が持続するもの、2)有効感性的剤がなく、化学療法に期待がかけ難い

もの、3)レントゲン上しばしば増悪、進行などのみられるもの、4)病巣が限局性のもの、5)比較的若年者で、機能的にも手術に堪えられるもの、などである。我々は臨床的にも、ある時点で手術に踏み切っておけば、病巣が拡大せずに済んだものと思われる症例に遭遇する。要はどのような時点で内科的治療の限界として手術に回されるかという点である。感染症は手術の対照にはならないということではなく、化学療法の限界があるとすればどの時点かの大方のコンセンサスを得る必要があるように思う。1982年のAmerican Thoracic Societyの声明でも多剤併用のもと、限局性の症例に対しては肺切除が推奨されている。典型的な症例を提示し、ご批判を仰ぐ積りでである。

### 特別発言

(結核予防会結研附属病) 小山 明

*M. avium-intracellulare*は抗結核薬に対する感受性が殆どないため、内科的治療には限界があり、病巣が比較的限局したものは外科療法の適応となる。結核療法研究協議会(療研)外科科会では、昭和52年度の研究課題として非定型抗酸菌症を選び、ことにⅢ群菌例のみ外科療法の成績を集計し報告したが、ここではその後の療研の手術例をもとにして日本における*M. avium-intracellulare*感染症に対する外科療法の現状を述べ、特別発言としたい。

対象は昭和52年~60年までの9年間に療研傘下の施設において手術された本症58例である(膿胸例は今回は除外した)。年齢分布は23~77歳であるが、30~50代が8割を占めている。男女比は約3:1であった。

術前の背景因子としては肺手術の既往やブラ、気管支拡張症、塵肺などの合併が目立つ。X線病型は一側性病変のものが全体の2/3と多いが、殆どが有空洞例である。排菌回数はさまざまであるが、塗抹陽性、培養+++といった菌量の多いものが多い。

以上のような症例に対して行われた手術の術式は葉切が46例と圧倒的に多く、その他は肺剝5例、区切2例で、胸郭成形術も6例ある。一側葉切、対側胸成の両側手術例が1例含まれている。

手術成績は手術死が1例あるほか、術後4年10カ月の呼吸不全死、術後5年3カ月、病状進展による死亡各1例がある。術後気管支膿などの合併症は殆ど見られていないが、術後排菌陽性例が上記の悪化死亡例を含めて5例ある。その他の症例は大体社会復帰しており手術成功率は90%近い。

療研の成績では手術対象となった症例の手術成績は良好である。しかし手術適応には施設により差がみられて

おり、どのような症例にまで手術適応を広げ得るか、どこに適応限界があるかについて化学療法の効果と対比しつつ討議したいと考えている。

### 5. *M. avium-intracellulare* 感染症の予後

(結核予防会結研附属病) 佐藤瑞枝

*M. avium-intracellulare* 感染症の治療と予後は他疾患(ことに肺結核症)の“治療と予後”を考える場合と同様にはいかない。健康肺に発症したと確認し得る一次感染型の、ことに新しいものは、抗結核薬の組み合わせにより菌陰性化・X線所見改善といった好結果をうむことがあるが、肺に結核症・塵肺症等の基礎疾患がありその上に発症した二次感染型、気腫(のう胞)状の変化をもつ肺に発症したものなどの治療効果は必ずしもよくない。一たん菌が陰性化したようにみえて再び排菌をはじめめる例もあるが、これが必ずしも病巣の悪化と一致しない。肺野病変の動く時には排菌もまた認められることが多いが、逆に排菌があったからといって他の炎症性疾患のようなはっきりとした病巣の動きをみないことがある。経過をおってみてゆくと、微妙に変化を来たしてゆく様子がみられるが予後の善し悪しを一概には言いきれないのが現状である。予後が良い(あるいは悪い)というには何を指標に検討したらよいか判断に迷うところである。

“予後が悪い”例の代表として死亡例をとりその経過をみることにした。当院における死亡例(32例)の観察期間はそれぞれ、1年以内7例、2年以内6例、3年以内2例、10年以内9例、15年以内3例、20年以内4例、27年1例である。このうち1年以内の例は長い経過のあと悪化の状態での入院・死亡退院であるがその他の例は経過をみてゆくことができる。このうち厳密な意味での一次感染型は0であるが、肺結核症としての治療歴をもつ25例中菌の成績から“肺結核症であった”と確定できるのは2例に過ぎず、発症時にさかのぼれば発症時から *M. avium* complex 感染症であったかも知れない症例も少なくない。しかしこの上の確認は困難であるので今後の症例についての長期観察結果にまつしかないと考える。

死因：当院における死亡例は呼吸不全によるものが殆どで28例(81%)、脳梗塞1、自然気胸1、咯血一室息死2となっている。最終的には菌培養陽性での死亡が殆どであるが緑膿菌等の感染により培地がくずれ確認できない例も多く、菌陰性持続のままの死亡は3例であった。

化学療法：従来、菌の陰性化を図って、1)各種抗結核薬の組み合わせ、2)抗結核薬とST合剤、3)抗結核薬

とベスタチン、4)抗結核薬とフォルフェニシノール等の試用が試みられたがいずれも病状好転を思わせる確たる結果は得られなかった。先に述べたように菌の消長とX線所見とは必ずしも一致しないため、菌の陰性化を願っての長期化学療法継続は無意味であり、むしろ急性増悪時に集中治療を行う方がよい。

気胸：気胸の発生は死因の一つともなっており気腫・囊胞状の病巣部位に対しては呼吸不全を惹起する原因として注意が必要である。頻回にくりかえしたもののドレナージ等の処置により危期を脱した例もあった。

結核研究所附属病院には、退院時病名を“非定型抗酸菌症”とする症例が400余例あるが、そのうち診断基準を満たし、かつ1年以上経過を追うことのできる *M. avium* complex 感染症の症例約130例につき、死亡例の経過と対比しながら、そのX線所見の逐時的変化の観察を行いたいと思う。同じ *M. avium* complex 感染症でありながら、小空洞の充塞・洞化を繰り返しつつ無症状に経過する例もあり(14年観察)、またX線上の悪化は緩徐ながら確実に進行して自覚症状の増悪に苦しむ例もあり(14年観察)、慢性疾患中の慢性疾患といった印象をぬぐいきれない。

今回のシンポジウムをよい機会として、今後のこの疾患の治療法選択のための共通の研究基盤のようなものが定められるとよいと思う。

### 特別発言

(国療中野病) 中野 昭

臨床材料から分離検出される抗酸性菌のうちの非定型菌は10%程度あり、肺の非定型抗酸菌(AM)感染症の70~80%を占めるⅢ群菌症には有効な感受性薬剤がなく治療に難渋している。菌群別から菌種同定とするようになり、*M. avium-intracellulare* 感染症の診断基準に合致した1984~85年退院の74例の予後について検討した。

生存退院57例(77%)、死亡はその後の4例が加わり17例(23%)となった。男性31、女性43、23~90歳であるが平均年齢は退院例で62歳、死亡例では73歳と高齢傾向になる。入院回数は初回45例(61%)に対し2回目25、3回目3、4回目1の計29例(39%)で、特に死亡の3/4以上は再入院例であった。再入院時の主症状は呼吸不全9、気管支炎肺炎9、血痰咯血5、その他6、その90%(26例)は排菌していた。8カ月以上の菌陰性持続が全体の25例(34%)にみられたが11カ月後に培養陽性となったものもあり、より長期の観察が必要であろう。また2年半から12年間の中断後に再発と考えられたものが5例あった。手術による菌陰性化

は4例あり、確認期間1年半以上の37例では菌陰性持続は12例(32%)、陽性持続は25例(68%)となるが、抗結核薬などとの関連は明らかでない。菌の消長とX線所見、合併症などの臨床経過を、呼吸器系慢性疾患既往のない1次型と既往歴のある2次的AM症に分けてみた。大量排菌を続けながら5年以上X線上著明な増悪をみない例もあるが、病変が徐々にあるいは急激に破壊進展するものから日和見感染的に発症して短期に死亡した

例まで多様であった。

AM感染症の31剖検例について当院の田島が第60回の本学会に報告したが、今回の症例の剖検8例中5例にAM肺炎が認められた。AM症と診断されると一応退院となる症例も多く持続的な菌検索が難しくなるが、再入院例の予後は不良であり確定症例の集積と長期の経過を更に検討する必要がある。

## シ ン ポ ジ ウ ム Ⅳ

## 肺結核後遺症としての呼吸循環不全

〔4月4日(土) 15:30~17:50 A会場〕

座長 (国療東京病) 芳 賀 敏 彦

## はじめに

日本の結核は登録者数、新登録者数とも著しい減少の後、ここ5年はその率にはぶっており、なお年末には30万余の患者を抱えている。この中で不活動性患者が半数を占めるがこれらの中の多くと、かかる統計にあがっていない、一応感染症としての結核登録から削除された症例の中に、後遺症としての呼吸不全のために直接医療を必要とするか病状を管理する患者は少なくない。呼吸不全の全国調査をしてもなお結核は30%を占めている。このような現状下で、日本の結核問題、対策を考えると呼吸不全を考慮しないわけにはいかない。またその中で約70%近くは臨床的に肺性心ないし二次的肺高血圧を伴いその面の治療も重大である。そこで呼吸不全に限らず呼吸循環不全とした。

これらの問題を論ずるにあたりまず実態を把握し、本来は呼吸循環まとめて病態、治療を論ずるべきであろうが、いくらか困難を伴うので一応呼吸と循環(肺循環)を分けて、単なる総論的でなく、最先端のデータをもとにお話しして頂くことにした。

呼吸循環不全を更に普遍すればその他の臓器にも障害が及び、その対策も必要となるので、これら多臓器障害を病理学的立場から究明して頂き、臨床にフィードバックするために、特に病理の方にこの方面の研究をお願いした。

これらの症例は感染性でないで、その治療は急性増悪期は別として在宅で行われる。そしてその治療の中では酸素療法、薬物療法でみるとともに急性増悪時対策が問題となる。そこでこの問題を在宅管理として取り上げ、数多くまた長年の経験ある方にお願して現状と問題を提起して頂くことにした。今後なお当分続くであろう本問題対策にお役に立てば幸いである。

## 1. 肺結核に基づく慢性呼吸不全患者の実態

(国療東名古屋病) 三輪太郎

既に昭和49年、第49回結核病学会総会でのシンポジウム「肺結核の残したもの」で島村は「この世紀の伝染病は何も残さず過ぎさるのか」と後遺症の問題提起を行い、長野らは結核による呼吸不全、心不全での高い死亡率と在院者の20%が呼吸不全状況にあることを述べて警告を発している。

これらの点から、本邦にのみほば特異的にある肺結核後遺症による慢性呼吸不全が、現在更に多数存在するであろうことはその後の諸種の報告や、筆者の臨床経験からみても容易に推測し得るところであるが、20年を超す長年月の病歴の上に発症することが多いとする条件や、定義の取り決めの不確かさなどから、実数も発生頻度も明らかにされていない。従って数千から数万の患者群という漠然とした表現のまままで今日に至っている。基本的な数字としては、昭和58年、横山が身体障害者福祉法に基づく呼吸機能障害40,000~50,000、肺結核及びその後遺症によるものが欧米に比べて多いと述べている。今回、その後の幾つかの報告を検討するとともに、自験例の分析も行なって結核呼吸不全の実態を推測しようとしてみた。また、慢性呼吸不全例の悪化の実態についても言及する。

1) 国立療養所呼吸不全研究会の59年度新発生に関する報告から：国療25施設が昭和47年から行っている調査のうち、59年新発生については、a) 年度内に313例の結核呼吸不全。b) 結核一般統計の減少に比し実数増加。c) 結核呼吸不全は全体の37%で、これから年度内新発生を2,360例、死亡率を考慮して累積数を7,000(入院結核呼吸不全)とした。更に、減少は10~20年後と予測した。

2) 愛知県呼吸不全実態調査から：59年に行われ県下209病院からの集計で人口10万:38このうち結核及び後遺症によるもの45.4%とした。

3) 名古屋市身体障害者実態調査から：60年に施行、身障者手帳保持者のうち呼吸機能障害803、人口10万:40、結核によるもの514、63.9%。

4) 全国身体障害者調査から：昭和55年の集計で1,977,000の障害者中、呼吸機能障害者47,000,10万：40~50、この40%が結核遺伝と推定、10万：16~20。

5) 森は疫学モデルを使って10万：15~30。

6) 国療東名古屋病院での自験例：昭和58年から61年前半までに受診した新患で、肺結核または後遺症のため呼吸機能低下を認めた270例(89%に該当)の血液ガスでは1級障害に指定される82例の60%、3級では30%、4級では20%が $P_{O_2} < 60, 70$  Torrの呼吸不全、準呼吸不全となるのみで、全体としては37%が $P_{O_2} > 71$  Torrであった。

7) 千種保健所での実態から：昭55年以来、一定以上のX線有所見者、これは結核登録患者の20%に当たるが、これを呼吸要注意者として、約260例を管理してきたが、血液ガス $P_{O_2} < 60, 70$  Torrは20%のみであった。

以上幾つかの報告には血液ガスのチェックがされていない者も多く含まれており、正確な呼吸不全数の把握には程遠い。一方、筆者の施設では結核後遺症の占める比率が全国平均の約2倍となるなどかたよりが大きい。愛知県の実態も病院受診者のみにかたよっている。これらに比し比較的普遍的かつ信頼度が高いと考えられるのは民生サイドからの身体障害者調査によるものである。欠点は該当者に比して申請率が低いことで20%から50%止まりが現実であり、この補正と前述の $P_{O_2} > 71$  Torr群の補正とを要するところであろう。しかし60年度以降診断書に血液ガス値記入が行われるように改正され、今後はより正確な情報源となろう。

今回、これらの検討を行う中で、明らかになったことは、呼吸機能低下者の中でも $P_{O_2} > 71$  Torrを保っている症例が予想以上に多かったこと、1級障害者のような高度低下例でもなお40%の非呼吸不全群が存在したことと、悪化の際、逆にこの群から36%もの率での急性増悪がみられ、 $P_{O_2} < 50$  Torrのような重症悪化や、人工換気例、更には死亡例でもやはり30%がこの群から出現していることであった。この不安定さを持つ血液ガス値は、負荷採血とか経時採血とかで補強、補正を行う必要があろう。現実には、 $P_{O_2} < 60$  Torrの呼吸不全周辺に、これら危険グループを要注意者として位置づけおく必要があり、患者数の寡少評価を防ぐ方法ともなると考えたい。最後に概数を列挙しておく。

- 1) 国療呼吸不全研究会 入院7,000+外来
- 2) 愛知県実態調査 (10万：38)×0.45 20,500
- 3) 名古屋市民生局 (10万：40)×0.64 30,700
- 4) 身障全国集計 (10万：40~50)×0.4 19,200~24,000
- 5) 3) 4) を $P_{O_2}$  実態(×0.5)

申請率実態(±0.5) で補正 ±0

6)  $P_{O_2} > 71$  Torr 群同数を(×2)で加える 38,000~60,000

症例も多く左心機能低下を伴っている可能性もある。人工呼吸による oxygenation-ventilation の一定改善により肺血管抵抗・肺動脈平均圧は有意低下をみた。血液ガス改善と人工呼吸の物理的効果により肺循環障害・右心機能が改善へ向かうと考えられた。(6) PGE<sub>1</sub> 持続点滴投与の効果：急性増悪期 PGE<sub>1</sub> は平均右房圧・肺血管抵抗・肺動脈平均圧を有意に低下させ、心拍出係数の増加をみた。軽度の右室前負荷軽減を伴う右室後負荷軽減作用による結果と考えられた。(7) PGI<sub>2</sub> 誘導体持続点滴投与の効果：平均右房圧・肺血管抵抗・肺動脈平均圧は有意に低下し、右室の前・後負荷は軽減したが、心拍出係数には有意変化を認めなかった。PaO<sub>2</sub> は低下傾向となったが P $\bar{V}O_2$  は増加した。

以上、肺結核後遺症での循環不全の治療として、酸素吸入・人工呼吸・血管拡張剤療法の効果及びその限界を自験例に基づいて報告し、利尿剤・強心剤の治療効果及び肺気腫等 COPD との比較についても言及する予定である。

## 2. 呼吸不全の病態

(京都大胸部研) 大井元晴

睡眠異常の研究により、睡眠時の頻回の無呼吸が過眠あるいは不眠の原因となることが明らかとなり、これらは睡眠時無呼吸症候群としてまとめられている。またメキシメーターなどの非侵襲的モニター装置の進歩により、慢性閉塞性肺疾患、側彎症などでも、睡眠時の呼吸異常、低酸素血症の悪化が報告され、肺性心の増悪因子、夜間の突然死の一因と考えられている。

呼吸器疾患においては、無呼吸による動脈血酸素飽和度(SaO<sub>2</sub>)の低下と、呼吸の回復とともにSaO<sub>2</sub>の回復を繰り返す無呼吸型(A)と、急速眼球運動(REM)睡眠に一致して無呼吸を伴わずに、SaO<sub>2</sub>の低下を来たず低呼吸型(H)とに分けられる。

Aは、睡眠に伴う上気道周囲の筋群の緊張低下により、吸気時の陰圧により上気道の閉塞を来たす閉塞性無呼吸と、呼吸の完全に停止する中枢性無呼吸、初め中枢性、後に閉塞性となる混合型の3型に分けられる。

Hの原因として、正常被験者では、REM睡眠時助間筋などの呼吸補助筋活動は低下するが、横隔膜の活動は増加し、Respiratory Inductance Plethysmography(RIP)で、胸部、腹部の呼吸性変化の測定では、筋活動の変化と同様に、胸部の動きは低下し、腹部の動きは

増加すると報告されていることより、呼吸器疾患により、横隔膜活動が制限されていると、REM睡眠時の呼吸補助筋活動の低下が十分代償されずに、低換気により低酸素血症の悪化を来たすものと考えられる。

呼吸不全においては、覚醒時の  $PaO_2$  が既にヘモグロビン酸素解離曲線上の急峻な部分にあり、睡眠時のAあるいはHにより  $SaO_2$  の悪化を来たしやすく、結核後遺症による呼吸不全では、胸郭の変形などで呼吸運動が制限され、また拘束性障害のために機能的残気量が低く、肺内の酸素貯蔵量が少ないため、AあるいはHにより低酸素血症が悪化しやすくと考えられる。

本シンポジウムでは、結核後遺症例で睡眠モニターを行い、本疾患での睡眠時呼吸異常の程度について報告する。

#### 方法

脳波は10~20法で、 $C_3-A_2$ 、 $C_4 \times A_1$  により記録し、眼球電図、頤筋よりの筋電図より、国際分類法により睡眠段階を判定し、今回は、REM睡眠、Non-REM睡眠に分類した。

呼吸はサーミスターにより鼻と口の気流を、RIPにより胸部、腹部の呼吸運動の変化を記録し、 $SaO_2$  は耳介型オキシメーターにより測定し、更に心電図を8チャンネルレコーダーに1 cm/secで記録し、またSeow-Severinghaus型経皮  $PcO_2$  電極により経皮  $PcO_2$  ( $PtcCO_2$ ) を測定し、これらはデータレコーダに収録した。

対象は肺結核の既往あるいは手術歴のある16例で、女性2例、男性14例で、年齢は42~68歳であった。8例が胸郭成形術を、5例が人工気胸を受け、うち4例で胸膜肥厚があり、2例は化学療法、1例は脊椎カリエスによる高度の後側彎症例であった。

%VC70%以下が12例であり、うち10例で50%以下である。覚醒時の血液ガスは  $PaO_2$  60 Torr以下が7例であり、 $PaCO_2$  45 Torr以上が13例であった。

#### 結果

睡眠時の呼吸パターンの記録より、AとHに分類するとAは8例、Hは8例であった。

A型ではNon-REM睡眠では、2例で最低  $SaO_2$  は70%以下となり、REM睡眠では3例で最低  $SaO_2$  は60%以下であった。1時間あたりの無呼吸数では5以下とされる正常範囲のものから、70まであり、閉塞性無呼吸によるものを主とした。

H型では8例中3例で、低酸素血症のため酸素吸入を行っていたが、Non-REM睡眠時2例で最低  $SaO_2$  は70%以下となり、REM睡眠時3例で最低  $SaO_2$  は60%以下となった。これらの症例は全例が  $PaCO_2$  60 Torr以上であった。

酸素吸入によりA型4例では  $SaO_2$  は改善し、 $PtcCO_2$  の上昇も軽度であるが、H型では、 $FI_{O_2}$  を増加させると  $PtcCO_2$  の高度に上昇する例があった。

#### 考案・結論

結核後遺症による慢性呼吸不全では、上述のように夜間低酸素血症の悪化しやすい要因があり、基礎疾患が進行しないと思われるのにもかかわらず長期間の間に呼吸不全が進行する一つの原因と思われる。

A型では、結核後遺症と無関係に併発するものと考えられ、血液ガスの悪化に伴い、正常範囲程度の無呼吸でも、上述の理由により  $SaO_2$  が悪化しやすいものと考えられる。

H型では、呼吸筋の睡眠による変化と関連していると考えられ、呼吸障害としてはより重症と思われる。

A型では酸素吸入により  $SaO_2$  の低下が防止できるが、H型の高度異常例では容易でない例があり、夜間人工呼吸などが必要と考えられる例さえ存在し、今後このような対策も必要と思われる。

### 3. 呼吸不全の治療

(国療南福岡病) 岸川禮子

当院の入院症例で昭和43年より60年までに呼吸不全として949例が発症登録されている。肺結核を基礎疾患とする症例が283例(30%)で最も多く、その70%近くが肺結核後遺症によるものである。そこでこれらの症例について、呼吸不全発症時あるいは慢性呼吸不全急性増悪時に行われた急性発症時の治療と、慢性安定期における治療内容を調査し考察を加えたい。

対象は昭和53年以降入院して予後が追跡できた約100例である。男性が圧倒的に多く平均年齢は60歳代前半である。病型分類による肺結核病巣の拡がりは2及び3が殆どで合わせて75%である。拡がり1でも著しい胸膜癒着・肥厚を有するか、胸郭成形などの外科療法を受けて呼吸機能障害は高度である。 $PaO_2 \leq 60$  Torrが1カ月以上続く慢性呼吸不全と1カ月以内の急性呼吸不全はほぼ2:3の割合で認めるが、外科療法施行例は前者が多く外科療法なしの例は後者が多い。また肺結核発病から呼吸不全発症までの期間が25年以上の症例が多く、これは他疾患による呼吸不全に見られない特徴である。治療対策上重要な呼吸不全の原因は肺・気道感染(45~50%)と心不全(30%)で殆どを占め、頻度は少ないが自然気胸、喘息様発作、肺癌、非呼吸器疾患など多彩である。

急性発症時の治療：人工呼吸を含む酸素療法、輸液による抗生物質・強心利尿剤・気管支拡張剤・ステロイド剤などの薬物療法、排痰のための吸入療法、中心静脈

養・経管栄養などが行われる。

酸素療法は換気の改善が目的である。急性発症時の  $PaO_2$  は平均 43 Torr で、鼻カニューラにて初期流量 0.2 ~ 2l/min で開始し、 $Paco_2$  の上昇程度や症状の変化により流量を調節する。鼻カニューラで酸素分圧の十分な上昇が得られない時、ベンチュリーマスクとネラトンの併用、リザーバー付きマスクで行う。

$Paco_2$  の上昇と著しいアシドーシスが見られ、意識障害が高度となれば挿管して人工呼吸を行う。救命し得た症例の人工呼吸開始時血液ガス所見は  $PaO_2$  62.5 ± 25.3 Torr,  $Paco_2$  90.3 ± 15.5 Torr, pH 7.173 ± 0.062 である。人工呼吸例は全例 pH が 7.200 台ないしそれ以下で、意識障害は半昏睡か昏睡である。期間は 1 ~ 8 日間で短期間で離脱し得ている。離脱前後の動脈血ガス値は  $PaO_2$ ,  $Paco_2$  はさまざまであるが、pH は 7.350 以上であり意識は清明であることは共通している。

輸液はほぼ全例に 1 日 400 ~ 2,000 ml が数日から数カ月間にわたり施行されている。これは血圧維持など循環管理のための血管確保から、電解質異常・脱水対策、諸種薬剤の投与などを目的としている。

薬剤で最も使用頻度が高いのは抗生物質である。呼吸不全の原因のほぼ半数が肺・気道感染であることと心不全その他の原因でも 2 次的に感染を合併することが多いためである。慢性呼吸不全状態に至った症例では数カ月にわたり投与されている。強心・利尿剤は 50 % 強の症例に使用されている。肺結核発病から呼吸不全発症までの期間が長いこともあり、肺性心合併例も多い。右心不全は治療過程での続発を含めると 50 % を超える。ステロイド剤は血圧下降、組織の浮腫、末梢気道の閉塞等の改善を目的として hydrocortisone, methylpredonisolone が一時的に使用される。その他 aminophylline が気管支拡張作用による排痰のためだけでなく、強心、呼吸促進を目的に使用されている。更に去痰剤、呼吸促進剤、血管拡張剤、降圧剤、抗潰瘍剤などが多臓器障害対策として必要に応じ用いられる。栄養管理は最近では十分行われるようになってきているが、過剰投与や栄養素のアンバランスには注意が必要である。

急性発症時に以上のような治療を行っても急性呼吸不全例は約 40 %, 慢性呼吸不全例は約 70 % が死亡する。死因は心不全 (40 %) と肺炎 (20 %) によるものが多い。

慢性安定期の治療：急性期の治療が奏効すると多くの症例は呼吸不全状態から脱し得るが、改善しても  $PaO_2$  が 60 Torr 以下のままと持続して呼吸不全が慢性化する症例がみられる。これらは急性増悪を繰り返して次第に重症度を増していくので、安定期にも酸素療法を施行する。先述した諸種の薬剤療法を継続して必要に

応じ吸入療法、体位ドレナージ、腹式呼吸などにより排痰、呼吸訓練を行っている。このように改善後の管理が軌道にのれば在宅酸素療法が適応され在宅管理に入る。

肺結核後遺症による呼吸不全の治療は急性発症時には換気の改善が重要で、人工呼吸適応の条件は個々の症例で必ずしも同一ではない。また多臓器障害対策が中心となり、薬剤療法では他の基礎疾患に比して呼吸促進剤が比較的よく使用され、ステロイド剤の使用頻度は少ない。安定期の治療管理は積極的に在宅酸素療法を行い、急性増悪予防のための対策に心掛ける。

#### 4. 循環不全の病態

(国療東京病) 大塚義郎

##### a) はじめに

慢性呼吸不全の予後は今日でも不良であり、肺性心を引き起こす疾患として COPD が重要視されるようになったとは言え、いまだ肺結核症によるものも軽視できない。そこで肺結核後遺症による循環不全の病態を検討するため、肺結核後遺症、COPD、肺線維症等の疾患を含め、右心カテーテル施行例及び剖検例で比較検討した。

##### b) 対象及び方法

1) 対象は最近 5 年間に Swan Gantz Catheter により右心カテーテル検査を行った安定期の慢性肺疾患患者 115 名内訳は肺結核後遺症 61 名、COPD 10 名、肺線維症 10 名、LK 10 名等であり年齢 59.2 ± 10.8 歳である。肺癌例は術前検査の成績である。なお急性呼吸不全例や慢性呼吸不全の増悪期にあるもの、高血圧、虚血性心疾患等の左心系心疾患の合併例は除いた。右心カテ data としては mRA, sRV, RVEDP, mPA, mPCWP, PVR, C. I. とし、血液ガス、スパイロメトリー所見との検討を行った。

2) 過去 5 年間の当院で剖検を行った。肺結核症例 84 名 (排菌陽性 33 名、排菌陰性 51 名)、COPD 16 名、肺線維症 14 名を心臓の剖検所見、血液ガス、スパイロメトリー成績等で検討した。心臓の剖検所見としては心重量、左室壁、右室壁、肺動脈径、大動脈径とした。対象の年齢は 60.9 ± 13.1 歳である。

##### c) 成績

1) 右心カテ実施例の血液ガスは  $PaO_2$  63.4 ± 14.1 mmHg,  $Paco_2$  47.5 ± 8.9 mmHg と対象例に呼吸不全例の多いことを示しており、スパイロの成績は %VC 48.7 ± 22.4 %, FEV<sub>1.0</sub> % 64.1 ± 18.9 % であり、混合性または拘束性換気障害が多いことを示している。mPA 20 mmHg 以上が 76 例 (67.3 %)、mPA 25 mmHg 以上が 49 例 (43.4 %) あった。mPA 25 mmHg 以上の例は  $PaO_2$  55.2 ± 11.8 mmHg,  $PaO_2$  52.0 ± 7.8

mmHg, %VC 37.8 ± 13.2%, FEV<sub>1.0</sub> % 58.7 ± 17.6% であった。肺結核後遺症, COPD, 肺線維症の3疾患での比較では PaO<sub>2</sub>, RDEDP, FEV<sub>1.0</sub> % は有意差が認められなかったが, 肺結核後遺症は他2疾患と比べ mPA 27.8 ± 9.9 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 51.3 ± 8.4 mmHg と有意に高値を示し, %VC は 37.5 ± 9.6% と低値を示した。肺結核後遺症における手術の有無による比較では, 手術(-)群が手術(+)群と比べ PaO<sub>2</sub>, %VC が高値をとり, PaCO<sub>2</sub> は低値をとった。心カテ値での有意差は認められなかった。

2) 剖検例の血液ガス, スパイロの data は PaO<sub>2</sub> 55.9 ± 13.8 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 48.0 ± 10.3 mmHg, %VC 36.1 ± 15.3%, FEV<sub>1.0</sub> % 73.3 ± 18.9% と呼吸不全例が多く, 混合性または拘束性換気障害が多いことを示している。右室肥大を右室壁厚 5 mm 以上とすると肺結核は 56 例 (66.7%) そのうち排菌陽性 18 例 (54.5%), 排菌陰性 38 例 (74.5%), COPD 13 例 (81.3%), 肺線維症は 6 例 (42.8%) に右室肥大所見を認めた。右室肥大群は PaO<sub>2</sub> ± 55.8 ± 13.5 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 48.1 ± 9.1 mmHg, %VC 33.8 ± 11.8 mmHg, FEV<sub>1.0</sub> % 70.5 ± 20.1% であった。右室肥大群と右室肥大(-)群とで左室壁厚を比較すると 15.0 ± 2.8 mm, 13.2 ± 2.5 mm となり右室肥大群に有意な左室壁の肥厚 (p < 0.01) が認められた。3疾患による比較では PaO<sub>2</sub>, %VC は差が認められなかったが, COPD が FEV<sub>1.0</sub> % の低値, 肺線維症が PaCO<sub>2</sub> 低値を示した。心重量, 心壁厚, 肺動脈径, 大動脈径には差が認められなかった。肺結核で排菌陽性群と排菌陰性群とで比較をすると, PaO<sub>2</sub>, FEV<sub>1.0</sub> %, 心重量, 心壁厚, 肺動脈径, 大動脈径では差が認められなかったが, 排菌陰性群が %VC の低値 PaCO<sub>2</sub>, 右室壁厚の増加を認めた。

#### d) 結語

肺結核, COPD, 肺線維症による呼吸不全で, 右心カテ施行例及び剖検例において, カテ data 及び剖検計測値を血液ガス, スパイロ値で検討した。心カテで mPA 25 mmHg 以上の群と剖検で右室壁 5 mm 以上の群と比べると P<sub>O</sub><sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, %VC, index で有意差は認められなかった。右室壁厚 5 mm 以上を右室肥大とした時, 右室肥大は COPD で 81.3%, 排菌陰性の肺結核に 74.5% と高率に認められた。右室肥大群は右室肥大(-)群と比べ有意に左室壁肥厚の所見が認められた。

## 5. 循環不全の治療

(大阪府立羽曳野病) °荒木良彦・  
澤田雅光・木村謙太郎

### (目的)

肺結核後遺症における治療管理上, 循環不全の予知・早期診断・治療管理はその予後改善対策の一つの要点と考えられる。本病態における循環不全の治療とは, (1) 実際の臨床問題とされていないサブクリニカルな肺循環障害, (2) 臨床的病状は安定しているが積極的治療が有用と考えられる肺循環障害・肺性心, (3) 急性増悪期における肺循環障害の増悪・右心不全がその標的となるが, いずれの場合も呼吸不全に対する治療と表裏一体の関係にあることを認識する必要がある。特に病態の重症化に伴い, 呼吸不全と循環不全とは高い相互作用を呈することとなり, 心肺を一つの機能単位としてとらえる必要性が高くなる。更に右心・肺循環のみならず左心機能低下を示唆する所見も認められ, 治療目標を決定するためには心全体としての機能評価が重要となる。以上の観点より, 今回, 心循環動態の変化を監視できた肺結核後遺症 74 症例について, 循環不全に対する各種の治療効果を検討し, 循環不全への治療の可能性を報告する。

#### (対象及び方法)

対象は臨床的安定期にある肺結核後遺症 37 例と, 呼吸不全急性増悪期にある 37 例であり, いずれも最近 6 年内の治療成績である。安定期 37 例は退院前評価または検査入院を目的として, 安静時及び中等度労作に見合う運動負荷時における, 低流量酸素吸入 (1.0 ~ 2.0 l/min, 15 例), Ca<sup>++</sup>拮抗剤, Nifedipine 舌下投与 (10mg, 7 例), 亜硝酸剤持続点滴投与 (1 r/kg/min, 7 例), アンギオテンシン変換酵素阻害剤 Captopril 内服投与 (25mg, 8 例) の循環動態に及ぼす効果を検討した。急性増悪期 37 例は人工呼吸効果 (14 例), Nifedipine 舌下投与 (10mg, 8 例), PGE<sub>1</sub>, 持続点滴投与 (0.01 ~ 0.03 r/kg/min, 10 例), PGI<sub>2</sub> analogue 持続点滴投与 (20ng/kg/min 5 例) の治療効果を各々検討した。なお, 人工呼吸効果とは, 挿管・人工呼吸開始直前の循環動態を評価できた症例について, 人工呼吸開始 1 ~ 2 時間後のそれとを比較検討したものである。

#### (結果及び考案)

(1) 低流量酸素吸入の効果: 安静時 PaO<sub>2</sub> 60 Torr 未満の慢性呼吸不全にある患者群では既に組織 hypoxia 及び肺循環障害 (肺血管抵抗・肺動脈圧異常) が顕著で, 運動負荷により一層の悪化を認めた。また PaO<sub>2</sub> 60 Torr 以上の患者群においても運動負荷により組織 hypoxia 肺循環障害は顕性化した。これらの病態に対して酸素吸入は有効な改善効果をもたらした。PaO<sub>2</sub> 60 Torr 以上の患者群に対しても, 酸素吸入が肺循環障害・右心機能の改善・温存のため積極的に導入されるべきと考えられた。(2) Nifedipine (Nf) 舌下投与の効果: 安定期にある患者群では, Nf は肺血管抵抗及び肺動脈平均圧を減少させ, 心拍出係数は有意に増加した。PaO<sub>2</sub> は低下傾

向、 $P\bar{V}O_2$  は増加傾向となったが有意変化を認めず、酸素運搬能は有意に増加した。運動負荷時においても同様の傾向を認めた。また急性増悪期の Nf の効果は症例間のバラツキが大きく、一定の傾向を認めなかった。右室後負荷・左室後負荷軽減作用による結果と考えられた。(3) 亜硝酸剤持続点滴投与の効果：安静時には平均右房圧・肺動脈平均圧・心拍出係数の有意低下を認めた。しかし肺血管抵抗には変化をみず、右室前負荷軽減作用に伴う右室仕事量低下の効果と考えられた。 $PaO_2$ 、 $P\bar{V}O_2$  は有意変化をみず、また運動負荷時も安静時とほぼ同様の傾向を認めた。(4) Captopril 内服投与の効果：安静時には平均右房圧・肺動脈平均圧・肺血管抵抗の有意減少及び心拍出係数の有意増加を認めた。運動負荷時にも同様の変化を認めた。右室前・後負荷軽減作用による結果と考えられた。 $PaO_2$ 、 $P\bar{V}O_2$  には有意変化を認めなかったが酸素運搬能は有意に増加した。(5) 人工呼吸の効果：人工呼吸適応を生じた急性増悪に陥ると、肺循環障害は著明に悪化し、右心不全を呈するに至る。人工呼吸開始直前には強度の hypoxia with hypercapnea となり、かつ肺血管抵抗・肺動脈平均圧・右室拡張終期圧の上昇を認めた。肺動脈楔入圧の上昇する。症例も多く左心機能低下を伴っている可能性もある。人工呼吸による oxygenation-ventilation の一定改善により肺血管抵抗・肺動脈平均圧は有意低下をみた。血液ガス改善と人工呼吸の物理的效果により肺循環障害・右心機能が改善へ向かうと考えられた。(6)  $PGE_1$  持続点滴投与の効果：急性増悪期  $PGE_1$  は平均右房圧・肺血管抵抗・肺動脈平均圧を有意に低下させ、心拍出係数の増加をみた。軽度の右室前負荷軽減を伴う右室後負荷軽減作用による結果と考えられた。(7)  $PGI_2$  誘導体持続点滴投与の効果：平均右房圧・肺血管抵抗・肺動脈平均圧は有意に低下し、右室の前・後負荷は軽減したが、心拍出係数には有意変化を認めなかった。 $PaO_2$  は低下傾向となったが  $P\bar{V}O_2$  は増加した。

以上、肺結核後遺症での循環不全の治療として、酸素吸入・人工呼吸・血管拡張剤療法の効果及びその限界を自験例に基づいて報告し、利尿剤・強心剤の治療効果及び肺気腫等 COPD との比較についても言及する予定である。

## 6. 病理学的所見

(国療中野病) 田島 洋

肺結核はその治癒過程において肺各部に形態学的欠損を残す。形態学的欠損に平行して呼吸機能低下を残し、更には循環機能の欠損を招来する。それらはまた全身諸臓器の機能障害を来たすと思われる。肺結核後遺症には

ほかにも取り上げるべきものがあるが、呼吸と循環不全について病理学的所見を述べてみたい。

材料：1973～85年の13年間の剖検例から、肺結核後遺症に基づくと思われる呼吸不全 ( $PaO_2$  Torr 以下)あるいは剖検上肺性心の認められた53例を選んで対象とした。年齢は37～85歳平均60歳で男38、女15例である。肺結核発病より死亡までの期間は5～49年平均25年である。即ち肺結核発病時年齢は平均35歳であり、発病年次は昭和23年以降の頃であり、人工気胸術から化療時代への移行期に当たり、手術も盛んに行われた時代に相当する。

### 成績

1) 肺及び胸膜の形態学：結核による肺の破壊の程度を1～4の4段階で表わすと平均してほぼ1.8となり予想外に病変占據面積は広くなかった。病巣は主として上葉にあるが、その場合遺残病変としてみられるのは硬化無気肺で空洞や硬化陳旧病巣を含むが、上葉は縮小し肺門は挙上し、中下葉の代償性過膨脹を来し、縦隔変形や胸郭変形をもたらす。60歳という平均年齢であるから加齢性変化も加わるのであろうが、肺気腫の合併の強いものがある。肺気腫も1～4の4段階で表わすと平均0.9となる。有所見が39%で3が10名であった。非常に興味あることは、40歳以下の3例にみられた高度の肺気腫であり、胸郭成形側にのみみられた偏側性肺気腫の1例である。胸膜病変も高度で、1～4の4段階で表わすと平均1.6で全例有所見であった。手術例は18例で、全切除や両側成形など高度手術例が9例あった。気管支の変化として気管支拡張を観察したがかなり高度のものがあった。気管支拡張は遺残空洞とともに感染の場となりやすく、肺気腫とともに閉塞性機能障害の原因となっている。肺動脈特にその主幹部に血栓を形成していた例が5例あった(両側1、右2、左2例)。以上の各種の病変が結核後遺病変として各症例に混在して呼吸障害を生じ循環不全をもたらす。結核病巣が吸収治癒した肺に MAA スキャンの欠損像を示すことがあるが、一見著変のない肺にも血流途絶のあることを示しており、結核の残す機能欠損は形で表われる以上に大きいものがあると思われる。

2) 心の形態学(肺性心)：Fishman は右心室壁の肥大のみでなく右心室の拡張所見を加えて肺性心を定義づけているが、我々の観察した剖検心臓は大部分が拡張所見を伴っていた。呼吸不全の急性増悪時には心陰影(CTR)は増大し、その改善とともに縮小する。CTRの増大の状態で死亡した例の右心室拡張は、増大のない例に比べて強い。剖検時のいわゆる死体血量は死前の静脈系の鬱血を表現すると思われるが、これと CTR の増大とは平行し、更に肝の鬱血の程度とも平行する。結核後遺

症の呼吸不全例はその90%以上が肺性心を示して重大な背景因子を成しており、呼吸不全の急性増悪時にしばしば右心は不全に陥って右室は圧負荷に耐えられずに拡大する。

3) 肝: 呼吸不全の急性増悪時にはしばしば GOT, GPT が上昇し、改善とともに再び正常値に戻る。GOT, GPT 高値例の肝には小葉中心性鬱血とそれに伴う肝細胞壊死や変性が認められる。上述した如く循環不全が関与していることは明らかで、呼吸—循環不全による多臓器障害の一部を成している。

4) 腎: 呼吸不全の急性増悪時にはしばしば乏尿となり BUN の上昇が認められ腎不全を呈する。このような状態で死亡した例の腎は急性細尿管壊死(急性腎不全)の像を呈している。肝と異なる点は、右心不全とは必ずしも平行関係がなく、他の要因に関連があるようである。

5) 胃: 慢性閉塞性肺疾患、間質性肺線維症とともに、結核後遺症による呼吸不全に合併する胃潰瘍、胃びらんは約20%である。その半数は出血を伴い死因となっているものがある。いわゆる急性胃病変であって呼吸不全の急性増悪に伴って発症しているものが多く、呼吸不全による多臓器障害の一部を成している。

6) 脳: 脳は低酸素血症に弱いとされており、特に淡蒼球や前頭葉の神経細胞に変性をもたらすことが知られている。呼吸不全の急性増悪で死亡した脳で淡蒼球神経細胞に著明な空泡変性を示した例を経験した。ポジトロンエミッショントモグラフィ(PET)による呼吸不全6例の検討において、脳血流量は正常であったが酸素消費量の低下像を認めた。

まとめ: 肺結核は肺を破壊し胸膜や気管支に病変をもたらし、治癒過程においても加齢現象をも加えて後遺病変を残し、呼吸機能更に循環機能に障害を発生し、更に多臓器障害をも発症せしめる。

### 特別発言: 在宅管理

(国療東京病) 町田和子

目的: 肺結核後遺症は、我が国では最も多い呼吸不全の原因であり、国療の結核の死亡調査の死因も呼吸不全が最も多い。従って結核後遺症患者の予後には、呼吸不全の管理が大きく影響する。長期在宅酸素療法は呼吸不全患者管理の大きな柱であるが、幸い昭和60年4月から在宅酸素療法(HOTと略)に健康保険が適用され、慢性呼吸不全患者の在宅管理が容易になってきた。今回は、まず当院のHOTの現状を紹介し、在宅管理の準備としての患者教育とリハビリ(患者の運動耐容能の評価を含む)、在宅日誌、ADL拡大に欠かせない携帯用酸素、社会復帰、今後使用頻度増加の予測される吸着型酸

素濃縮器の使用経験について述べ、最後に問題のある症例を呈示する。

方法: 対象は昭和57年1月から同61年9月の結核後遺症によるHOT例91例(男69例,女22例)で、HOT開始は $57.7 \pm 8.2$ 歳、HOT期間は $29.0 \pm 27.5$ カ月であった。検討を行ったのは、HOT開始時の検査所見、HOTの手段、HOT後の入院理由、在宅率と予後であった。次にリハビリの一つとして酸素下のトレッドミルによる運動療法を9例に行った。在宅日誌については、1カ月の試用後19例の患者にアンケートを行い改良した。次に携帯用酸素の一つの試みとして、携帯液体酸素コンパニオン1,000による21例の患者の運動耐容能の検討を行った。また帝人社製の新しい吸着型酸素濃縮器TO-90を22例に用いてその有用性を検討した。最後に気管ボタン着用者に痰の自己吸引を指導した例、著明な低酸素血症を有する独居例を示した。

結果: HOT開始時の動脈血ガスは、 $PaO_2$   $57.1 \pm 7.9$  Torr,  $PaCO_2$   $52.3 \pm 6.5$  Torr, pH  $7.37 \pm 0.04$  であり、スパイロメトリーでは、%VC  $32.0 \pm 8.2$ %と著減、1秒率  $68.2 \pm 16.8$ %であった。臨床的な肺性心は73例で酸素吸入器具は、酸素濃縮器が14例のほか1,500lが39例と最も多く、大型ボンベが17例であった。しかし昭和61年4月以降吸着型酸素濃縮器の増加がみられた。酸素流量は毎分0.5l以下(吸着型酸素濃縮器及び酸素ポンベ)が、67.0%、1日15時間以上72.5%であった。HOT後の入院理由は、肺炎、気道感染が最も多く、うっ血性心不全がこれについだ。死亡は9例で、死因は、呼吸不全5例、肺癌2例、悪性リンパ腫1例、脳梗塞1例であった。HOT患者の退院準備としては、患者の家庭環境酸素吸入器具の管理ができるかどうか、動脈血ガスと肺機能、吸入酸素流量と時間(安静時と体動時)を含むチェックリストを作成し在宅酸素療法日誌の記入のしかたを指示した。1カ月後行った患者のアンケートでは自己の状態がつかめると概ね好評であったが改良版を作り病院全体で使えるようにした。

更に9例の患者に対し2週間の酸素下の運動療法を行い、12分歩行距離やトレッドミルの運動負荷時間の延長などの運動耐容能の改善をみた。携帯用液体酸素コンパニオン1,000は2l/分で8時間強使用でき、重量も3.4kgと比較的軽量であるが呼吸不全患者にはかなりの負荷であり空気下と比べて、2l/分コンパニオン携帯下の6分歩行距離は変らなかつたが動脈血分圧は著明に改善した。ところで、TO-90は静かな吸着型酸素濃縮器であるが、日局酸素とはほぼ同量で十分な酸素化が得られ長期使用でも安定しており、2l/分以下の症例に有用だと思われた。

また痰が多くしばしば感染を繰り返す症例の在宅管理

は困難だが、気管ボタン装着患者に痰の自己吸引を指導し10カ月在宅管理を行った例がある。

考案及び結論：在宅管理の今後の問題点としては、急性増悪（特に気道感染）の予防と早期治療の問題、これに関連した患者及び家族の教育の問題、及び病院側の受入体制の問題、患者のADL拡大と密接に結びついた携帯用酸素及び酸素下の運動療法、合併症の管理、食事や掃除、買物を含めた一般的な在宅サービスなどの問題点

がある。患者に気道感染の予防と早期治療の必要性についてよく教えておき、息切れの増悪時、不眠頭痛、浮腫の出現時にすぐ病院と連絡を取らせるようにすることが肝要である。また携帯用液体酸素は運搬器具を工夫すれば非常に有用であり、我が国でも家庭用液体酸素の認可が望まれる。一方酸素濃縮器のバックアップ用の酸素ボンベの保険適用も切に望まれる。

要 望 課 題

## 要 望 課 題 I

## 結核の集団感染，集団発生

〔4月4日（土） 14:20～15:30 A会場〕

座長（結核予防会結研附属病） 高瀬 昭

## はじめに

結核の蔓延していた頃の我が国では、感染危険率が高く、一生のうちに結核感染を免れることは殆ど不可能であり、結核に感染するのはある意味では当然なこととされていた。しかし最近のように結核の減少、ひいては感染源の減少から、今後は結核に感染しないですむ人、即ち未感染集団の方がはるかに多くなる。この集団のなかに1人の結核患者が発生すると、多くの人々に結核をうつし集団感染となり、更に集団発生にと発展する。結核集団感染の定義は「1人の感染源が、2家族以上にまたがって、20人以上に感染させた場合」を言っている。ただし発病者があれば、発病者1人は6人が感染したものととして感染者数を計算するとされている。このような事件は現在までに報告されているだけで44件ののぼるが、実際には未報告のものなども含めるともっと多いのではないかと考えられる。44件の報告例のうち、昭和55年以降に半数以上の24件が報告され、結核が減少した反面特に目立った問題となった。その点からも本学会での要望課題として取り上げられたゆえんであろう。このような集団感染と発生がどんなときに起こりやすいのか、それを早期に見出すためにどうしたらよいか、ツ反応の検討等、また予防と治療等と幅広く諸問題を検討してみたい。特に今後の結核対策のポイントの一つとしての集団感染と発生をいかに最小限にするかの対応方法について活発な討論を期待したい。

## 1. 中学生における結核集団感染について °和田龍藏・岸本 肇・安田和雅・真島 武（国療天竜病）

〔目的〕 生徒数約1,200名の市立中学校において3年生男子1名に活動性肺結核が発症した。臨時健康診断の結果、集団の一部に感染が疑われた。家族検診も含めてその経過を報告する。〔方法〕 昭和61年2月3日中学生入院の報告が保護者から中学校へなされ、直ちに教育委員会・保健所の指導で患児と接触する機会が多い生徒195名（3年生130名、2年生34名、1年生31名）と一部の教職員15名を対象にツ反及びX線間接撮影が決定された。両親と兄2名は当院外来で家族検診を行った。〔成績〕 ツ反の実施された者は179名で当

日及び判定日の欠席者18名を除くと、判定の正しくなされた者は177名であった。間接X線撮影を受けた者は197名（生徒182名、教職員15名）で全員異常を認めなかった。ツ反判定の結果、強陽性を示した者は12名（3年生8名、2年生4名）、陽性120名、疑陽性45名で177名の平均発赤径は17.5mmであった。強陽性者12名に直接撮影が実施されC<sub>2</sub>1名、D<sub>3</sub>11名は当院外来でINH予防投与が行われた。6カ月の規則的服用者は6名のみであった。家族検診では、患児入院直後の胸部X線写真は結核の既往歴を有する父と家族歴に結核のある母及び兄2名ともに異常を認めず、2カ月後のツ反とX線撮影で兄2名は強陽性を示し、次兄はⅢ<sub>1</sub>を示しH-R、長兄はX-P正常でINH投与を行った。次兄は陰影の改善を認めたが、長兄は服用を中断し昭和61年12月5日Ⅱ<sub>2</sub>、G-7号検出し現在療養中である。〔考案〕 近年、若年層の結核発症ことに集団感染の報告が少なく、結核対策について改めて注目されている。今回受験勉強中の男子中学生の結核発病を契機に行われたツ反の判定結果で、患児と接触のあった生徒175名中12名が強陽性を示した。正しく判定のなされた177名のツ反発赤平均径は17.5mmで中学入学時690名の平均径10.3mmに比し増大がみられ、また強陽性者12名の平均径68.8mmは入学時の20.6mmより48.2mm増大していた。BCG接種歴を有する者は12名中6名で中学入学時のツ反発赤径が30mm以上を示す者も3名あったが、いずれも今回の判定では著明に増強し集団感染が疑われた。小学時代のツ反結果とBCG接種歴は学籍簿に記載がなく今後の学校検診では、小学校から中学・高校へと記録の正しい伝達が必要と思われる。また、予防投与のなされた12名の服薬率は50%と低く6カ月後に受診した8名の検診で異常を認めていないが、次兄及び8カ月後に発病した長兄の例を考えると、他の報告にみられるように強陽性者、検診未受診者などの長期観察が発病予防のために重要と考える。〔結論〕 結核予防対策として実施されているツ反、BCG接種について、今回の若年層肺結核の発病を契機に記録の正しい伝達と長期間の徹底した追跡の必要性を改めて痛感し

た。

## 2. 大学生のサークル内にみられた肺結核感染について °納賀節二・宮地秀樹・吉田カオル(上智大保健センター) 志毛ただ子(神田保健所) 箕輪眞澄(国立公衆衛生院)

〔目的と方法〕 昭和61年2月に、大学のR研究会(話し方について研究)メンバーの1人から感染性肺結核が発見されたが、メンバーの間には非常に密接な交流があり集団発生の恐れがあるので、感染源、感染経路、接触者の調査及び健康診断などを実施したので現在までの状況について報告する。〔成績と結論〕 大学の学生数は約10,000人である。毎年4月の定期検診では90%以上の受診率であり、年間の発病者も合わせて1~5名の肺結核が新しく発見されるが、それらの発生は散発的で集団発生は今までなかった。本年2月中旬、頸部リンパ節腫脹と発熱を訴えて当センターを訪れた男子学生がrII<sub>1</sub>G4号(第1例)と診断された。本人は今年留年して現在S語学科の3学生であってR研究会に属していた。大学は春休み中だったので4月になって定期検診と並行して同じR研究会に属する学生14名中12名及び第1例と同じ講義を2つ以上受講している者のうち158名にツ反とX線撮影を行った。ツ反の成績ではその他のグループの強陽性率が平均32.9%に比べR研究会メンバーでは75.0%と高く強い感染が疑われた。X線所見でもR研究会メンバーからIII<sub>1</sub>IP<sub>1</sub>菌(-)(第2例), rIII<sub>1</sub>菌(-)(第3例)と更に男子2名の結核を発見した。またツ反強陽性のうち女子学生1名が医療機関に受診の結果予防内服を開始した。更に春の定期検診で第4例目の新患者(bII<sub>1</sub>菌は培養+)を発見した。本例は女子でR研究会とは関係なく、また第1例と同じS語学科であるが特に親しい間柄ではない。一方S語学科の教職員のX線撮影では結核患者はいなかった。初発と思われる第1例は60年春のX線撮影を見直しても異常がなく、また家族の中にも結核患者はいなかった。本人の呼吸器症状は60年末から始まっており、アルバイトなどで感染したことも疑われる。残りの3例もいまま健康で、また調査時点では家族にも結核患者は出ていない。R研究会では話し方の研究をするため毎日のようにメンバーが集まって練習をしていた。また部員の部屋も狭くメンバーは密着した状態にあったため容易に感染が広がり今回の集団発生に至ったものと思われる。(本報告の一部は昭和61年度第24回全国大学保健管理研究集会上に発表した)。

## 3. 成人集団における結核集団発生の2件 城戸春分生(結核予防会福岡県支部)

〔目的〕 近年結核事情の改善に伴い、結核菌未感染者は若年層ほど著しく増加している。従って成人層におい

ても結核の集団感染そして発生の可能性は高い。しかしながら1976年に私達の発表以来、数件の発表があるに止まっている。今回は最近、福岡市内にて発生した2件即ち1984年、1985年の例を発表して、今までの3件についての要点を検討した。〔方法〕 集団検診の実施中に患者発生の多い集団を調べる。型の如く間接撮影、ツ反応検査を行い、その精密検査、ツ反応検査の分析、その後の経過即ち発病状況を調査した。〔成績〕 A集団:既報した通り、12名の集団(男11女1名、20歳代9, 30歳代2, 40歳代1名)に5名の発病。B集団(1984年11月):11名の集団(男9女2名、20歳代6, 30歳代2, 40歳代3)にて、ガフキー7号、有症状の26歳女とガフキー7号有症状の23歳男の2名が発病入院した。その後8カ月して43歳男に肋膜炎、健康診断にて3名(24歳男、33歳男、25歳女)の新患発見された。ツ反応は全員強陽性。BCG歴は殆どありであった。C集団(1985年8月):24名の集団(男22女2, 20歳代16名、30歳代8名)にて3名(21歳男、22歳男、30歳男)、更に6カ月後に1名(22歳女)が新発生した。1984年6月に有症状の28歳女、ガフキー7号患者が発病して入院加療中であった。ツ反応は全員強陽性。BCG歴ありが大部分であった。〔考察〕 日本の結核事情の改善に伴い、結核未感染者は若年層ほど多くなっている。BCG接種は定期化されているが、12歳以降のツ反応の状況は明らかでない。BCGの効果は青年期以降では少ないとされている。今まで報告した3件の集団発生では、有症状の塗抹陽性の排菌患者が原因となり、しかもその対処の遅れが新患発生に連なっている。確実に感染してから結核発病については示唆に富むデータを見る。感染後の発病時期は1年程度のものが多い、しかし数例は2年程度で発病し、A集団の経過をみた例では5年後に発病している。排菌有症状患者の発生した場合、その後の対策は短期間の観察では不十分である。C集団の例では全く管理が行われていなかった。予防投薬を実施したが、INHの半年または1年の服薬中に、転出することが多く、小企業の場合は地域として考慮する必要がある。〔結語〕 成人集団での結核集団発生について、既報に続き最近の1984年と1985年に福岡市にて生じた2件を報告した。排菌有症状の管理対策が最重点であることを強調した。感染後の発病については、示唆に富む資料を提供した。

## 4. 家族結核例におけるDelay及び家族検診 °山岸文雄・鈴木公典・伊藤隆・村木憲子・佐藤展将・東郷七百城・白井学知・若山享・庵原昭一(国療千葉東病) 志村昭光(結核予防会千葉県支部)

〔目的〕 家族結核例におけるDelay及び家族検診の状況を検討することを目的とした。〔方法〕 昭和

57年1月より昭和61年10月までの間に当院に入院した家族発生の結核患者を対象として、その環境、発見動機、胸部レ線像、喀痰検査成績、Delay、家族検診の状況等について検討した。〔成績〕 対象家族は15組32名で、29名が当院入院治療を行い、1名が当院外来治療、2名が他院外来治療を受けている。内訳は、両親と子が12組、夫婦3組、姉妹1組、祖父と孫1組で、両親のうち父が7名、母が5名であった。発症時同居11組、別居4組であるが、別居4組とも頻回に行き来がある。第1発見者より第2発見者が発見されるまでの期間は、ほぼ同時期2名、3カ月以内8名、6カ月以内4名、12カ月1名、13カ月1名、26カ月1名であった。第1発見者はすべて自覚症状により医療機関にて発見されている。第2発見者のうち家族検診を受けたのは17名中12名で、うち7名が発見されている。また8名が自覚症状、2名が職場検診にて発見されている。自覚症状で発見された8名のうち5名は家族検診時異常なしと診断され、その後4名が4カ月以内に、1名が10カ月後に発病している。なお職場検診により発見された2名は、第1発見者と別居しており家族検診を受けていない。第1発見者の胸部レ線像は、I型2例、II型11例、III型2例で、2例を除きすべて塗抹陽性であった。第2発見者では、II型5例、III型8例、H1例、Ple3例で、塗抹陽性1例、培養陽性4例であった。第1発見者のTotal Delayは1週間～19カ月、平均4カ月であった。うちPatient's Delayは0～7カ月、平均1.7カ月、Doctor's Delayは0～15カ月、平均2.3カ月であった。〔考案〕 検診による新患者の発見が少なくなり、患者家族こそハイリスクグループとしてとらえていく必要がある。第1発見者より1～2カ月以内の家族検診では異常なしと言われたもののうち、4名が4カ月以内に、1名が10カ月後に発病しており、家族検診実施の時期及び追跡期間の検討が望まれる。一方、症状出現より診断確定までのTotal Delayは4カ月であり、最近の結核に対する関心の低さが有症状者の受診の遅れと診断の遅れを招き、家族発生や集団発生を助長させることとなる。このDelayをいかに少なくするかが、今後の結核医療の課題と思われる。〔結論〕 1) 当院における過去5年間の15組32名の家族結核の状況を検討した。2) 両親と子の組み合わせが高率であった。3) 第2発見者が発見されるまでの期間は半年以内14名、12カ月以上3名であった。4) 家族検診時異常なしと診断され、数カ月後に発病する例があった。5) Total Delayは平均4カ月であった。

##### 5. 感染経路を追跡し得た肺結核の臨床的研究 °藤

野忠彦・加藤秀継・本間敏明(国療晴嵐荘病)

〔目的〕 肺結核の減少傾向は近年鈍りつつあることが指摘されている。伝染病であるから感染源があり、それから感染しているはずである。新発生例についてみると、家族または同僚に結核があり、それより感染したものと推定される症例は結核菌の感染経路はもとより感染発症を研究する上で貴重な臨床モデルである。即ち症例を分析することにより、結核の感染発症機構、BCG予防効果、結核の検診対策を検討する上で重要な情報を与えてくれる。〔方法〕 過去5年間に当院に入院した新発生例のなかで感染経路を追跡し得た38症例を研究対象とした。また9年前に行った家族結核例42症例と比較対比を行った。〔結果及び考案〕 家族または同僚から感染したものと推定される症例の頻度は過去5年間では、入院患者の12%であり、9年前の17%に比べやや減少傾向がみられる。同一家屋内発生例が最も多く、次に祖父母、孫等の親族間である。同一家族内では親から子供へが最も多く、ついで兄弟姉妹間がそれに続いている。会社同僚で発生をみたものは男性にかぎられていた。第一患者の発症より第二患者の発症までの期間は2～3カ月以内が多くあったが、1年以上を経過して第二患者が発症しているものもあった。これらの症例では第一患者は既に排菌停止しているので、感染発症機構は前者と異なり何らかの他の要因が介在しているものと考えられる。即ち第二患者は濃厚感染を受けたこともあるが、個体の感受性、家族的素因、その他などが発症時期に大きく関与していると考えられる。第二患者の発症時期が必ずしも一定していないことは、家族検診も第一患者の発症直後だけでなく、長期にわたり監視体制をとる必要を示している。第二患者の喀痰中より分離された結核菌の薬剤耐性成績をみると、感染経路の不詳な症例に比べ初回薬剤耐性を示す例が多くあった。それらはすべてSMにのみ20 $\gamma$ 完全耐性を示すものであった。しかしながら初回耐性があっても化学療法の変更にせまられる症例はなかった。化学療法の開始にあたっては薬剤耐性検査成績を参考とすべきであるが、薬剤耐性が判明するまでは、医療基準に従った強力な抗結核療法を開始すべきものと考えられる。胸部レ線所見は第二患者においては空洞病変や進展した症例が多くみられた。家庭内あるいは同一職場内という高濃度感染の危険によるためである。またしばしば同側あるいは類似した病巣を示すことは家族的素因の関与があるものと推定される。以上最近5年間に当院にて感染経路を追跡し得た家族または同僚にみられた肺結核症について分析し、過去に検討した家族結核例と比較対比し報告する。

## 要 望 課 題 II

## 結核診断法の進歩とその位置づけ（新しい画像診断，生化学的診断など）

〔4月3日（金） 14：30～15：40 A会場〕

座長（長崎大2内） 原 耕 平

## はじめに

近年胸部疾患の診断法も，レントゲン領域では computed tomography (CT) や computed radiography (CR) の開発進歩により，一段とその解像力が強くなって，その有用性が認められるようになってきている。またそのいずれもが，患者に侵襲を与えず，かつ現在日常に使用されている胸部正面像や断層像などにおいて明らかにしえないような中央陰影や胸膜部にかくれた部位の病変も明らかにし得ることから，その有用度が増している。はじめの3人の演者（今村，浅川，鷗沢の各氏）には，これらCRやCTの肺ないしは胸膜の結核性病変の診断面における有用性について述べて頂き，その長所や欠点についても討議を加える予定である。

また一方，近年の免疫学の進歩によって，各種感染症の診断にも，ELISAをはじめとする各種の新しい血清診断法が取入れられ，その精度を増している。精製された抗原を作成することも大切であるが，その手技の進歩によってより鋭敏度が増したことが，これらの有用性を増したものと思われる。これらの血清学的診断法を応用することによって，結核の診断はより確実になされつつあるのか，またその診断率は向上してきているのか，などを，false positiveの症例を含めて討議してみることにも興味がある。後の2者（村西，草野の両氏）については，これら検査の特に従来の診断法より優れた点を中心に討議を行う予定である。

結核患者が入院してきた際の検査を，従来の一般的な方法から，上記の諸検査はもちろんのこと，最近のBALや内視鏡的診断法を含めて，どのようなものにしてゆけばよいかを，参集者の応援も得て討議してみたい。

### 1. 肺結核へのFCRの応用 °今村由紀夫・福井功・中村源之助（長崎記念病）堤 恒雄（長崎市立成人病センター）河野 茂・神田哲郎・原 耕平（長崎大2内）

〔目的〕FCR (Fuji Computed Radiography) は，本邦で開発された画期的な画像診断システムである。その特徴は，1) 被曝線量の大幅な低減，2) 階調処理による画像のワイドラチチュード化，3) 周波数処理による画像の鮮鋭度の向上などがあげられている。今回我々は，肺結核等の呼吸器疾患について，(A) 線量の低減による画像評価と(B) 当院独自のイメージングプレート

(IP) 瞬時発光特性を利用した画像パラメータの検討を行ったので報告する。〔対象及び方法〕(A) 線量低減による画質評価。健康成人とファントムを用いて，通常撮影法による肺野濃度（左鎖骨下）が1.2になる条件を基準線量1として，FCRは1/1, 1/2, 1/3, 1/5, 1/10 線量で撮影し処理を行った画像処理条件は日常の診療に用いているパラメータで，左画像はE階調，右画像は直線階調で周波数ランク0の出力画像を用いた。(B) 当院独自のIP瞬時発光特性を利用したパラメータの検討。対象は肺結核30例，肺癌20例，肺炎20例，IPはX線吸収エネルギーを蓄積する特性と瞬時に発光する特性を合わせ持っている。この瞬時発光を利用して，通常のX線フィルムを感光させる一方，FCR処理もする方法で処理を行い，同じタイミングと同じ呼吸相で，通常画像とFCR画像で疾患の画像評価を行った。FCRの左画像はE階調に加えて，IPの瞬時発光を利用した通常フィルムの階調をS階調として独自にパラメータし，通常法，E階調，S階調を比較検討した。〔結果〕(1) 線量低減と濃度の相関は，オートモードで処理すればE値換算で1/10までは安定した濃度が得られた。(2) 高診断能を有する低線量撮影は1/3～1/5線量まで可能である。(3) 低線量撮影は，検診や肺結核等の良性の呼吸器疾患の長期間の経過観察に有用である。(4) 瞬時発光特性を利用したIPの感度は，増感紙LH-IIと同等以上の感度をもち，低濃度部分の描出が良好であり，高濃度にフラットな特性が得られた。(5) IPと通常フィルムの併用は同時撮影により同じタイミングで，同じ呼吸相で比較評価できる。(6) 正面単純像の至適処理条件は，左画像ではG: 0.7S#1.6-0.6R: 0RO, 右画像はG: 0.9A#1.6-0.25R: OR 3.0であった。(7) 断層像では，浸潤陰影の左画像はG: 0.85S#1.6-0.6R: 2RO, 右画像はG: 1.0A#1.6-0.3R: 2R 3.0, 結節陰影，空洞の左画像はG: 0.8S#1.6-0.6R: 4RO, 右画像はG: 1.0A#1.6-0.1R: 4R 5.0であった。〔結語〕FCRは健診及び肺結核等の呼吸器疾患のX線診断に有用であるが，目的に応じた撮影方法と処理条件の検討が必要であると考えられる。

### 2. 結核性散布性病変のCT像—伸展固定肺による分析— °浅川三男・小場弘之・森 拓二・森雅樹・加藤誠也・鈴木 明（札幌医大3内）

〔目的〕肺結核のX線像に関しては、既に過去において極めて多くの業績があり、従来のX線像と病理像との対比もまた詳細な検討がなされている。しかし、CTの発達に伴い、肺のびまん性散佈性病変についても従来のX線像ではとらえることができなかった病態をCT像上で分析できるようになったので、CT像と病理所見とのRadiologic-Pathologic Correlationを検討することが必要になってきた。肺結核においても、気管支散佈性病変と血行散佈性病変とでは、その成立機序の相違から肺既存構造との相互関係が異なるので、CT像上で両者を鑑別することができる可能性がある。そこで、我々は両散佈性病変のCT像における基本的パターンの相違を明らかにすることを目的として、伸展固定肺を用いて対比検討した。〔方法〕気管支散佈性病変を有する肺結核2症例と粟粒結核症2症例の剖検肺をHeitzmanの方法により伸展固定を施し、5mm厚の連続スライス標本を作成し、軟X線撮影、立体視鏡、実体顕微鏡を用いて観察した。更に適当な部位を選んで1mm厚のスライス標本を作成し、軟X線撮影と実体顕微鏡を用いて観察、立体的に再構築して肺既存構造と病変分布との関係について分析した。また、これらの分析の結果と肺結核症例のCT像とを対比検討した。〔結果〕気管支散佈性病変は基本的には終末細気管支を中心にして周囲の肺胞に認められた。これらは細葉の比較的中心部にあり、いわゆる細葉中心性病変を呈していた。病変の分布は細気管支の分布に一致したパターンを示し比較的一定の間隔をもって規則的に分布しており小葉間や静脈に接して存在することはない。病変の拡がり大きいところでは細葉または小葉単位でConsolidationを呈しているが上記基本的病巣の集合と考えられる。これに対し粟粒結核症では、病変は気管支の分布とは無関係で、一定の規則性なしに存在しており小葉間や静脈にも接して認められた。この所見はCT像にも反映されており、気管支散佈性病変は葉間や静脈には接することがなく比較規則性をもった分布を示しているが、粟粒結核症では葉間や静脈影にも重複して認められ、その分布には一定の規則性が認められない。〔考案・結論〕従来X線学的に気管支散佈性陰影と血行散佈性陰影とは、病巣の大きさ・形・肺野上の分布などから鑑別がされてきたが、今回の伸展固定肺による分析からは、両者の病変は分布パターンが明らかに異なっており、CT像上でも両者の病態の差を分析することが可能である。

### 3. 胸膜肺腫像のX線CT断層による検討 鶴沢毅 (関東通信病)

〔目的〕抗結核剤のなかった時代に肺結核を人工気胸などで治療された患者が今では老年期に入り、各種の主訴で医療機関を訪れる。胸部単純X線写真で厚い胸膜

肺腫像をみたとき、それらをどう扱うか。胸部X線CT断層(以下CT)を用いて検討し、若干の知見を得たので報告する。〔方法〕昭和56年7月から61年9月までの5年間に当科を訪れた胸膜肺腫像を有する患者14例でCTを行った。対象の年齢は59±8歳、性別は男性が10例。既往には人工気胸術10、あと胸膜炎、胸郭成形術 幼児期肺炎 不明が各1例ずつ。上記既往から現症までの期間は36±4年。対象の膿胸は臨床病期は慢性、病理学的には器質化期にあったと推測された。X線所見上の拡がり全膿胸型が12例、部分膿胸型が2例。外来受診の動機は運動時呼吸困難5、血痰・胸痛・発熱の組み合わせ4、咳嗽2、腋窩膨隆1、健康診断2だった。CTはGE製CT/T9800を用い、迎臥位で、スライス厚10mm、スキャン時間3秒、レベル+30~+80、ウィンドウ幅120~400にて撮影した。CT所見から対象を線維胸と慢性膿胸に分け、臨床所見を比較した。〔成績〕CT①線維胸、胸壁背面から側面にかけて、弧状の幅狭い、高度に石灰化した陰影を示す。②慢性膿胸、臓側胸膜と壁側胸膜は肥厚、石灰沈着を示すが明らかに分離し、中間に水に近い濃度のものを貯えている。内容物の濃度は均一ないし不均一で、石灰沈着を含むこともある。気管支瘻の1例は空洞を示した。壁側胸膜と胸壁構造との間にうすい、濃度の低い層が存在する。臨床所見の対比①線維胸は5例で、主訴は運動時呼吸困難3、咳嗽2。胸部単純X線写真での胸膜肺腫の厚さは2cm以下だった。②慢性膿胸は9例で、主訴は血痰・胸痛・発熱4、腋窩膨隆1、咳嗽2、健康診断2だった。血痰・胸痛・発熱の4例はその後の検査の結果、2例に膿胸の手術、1例に膿胸の保存的治療、1例では膿胸腔に隣接した肺癌が見つかり放射線照射を行った。腋窩膨隆の1例には胸囲膿瘍の手術を行った。残り4例は経過観察のみとした。〔考案〕化学療法がなかった時代に肺結核に罹患し、胸部単純X線写真に厚い胸膜肺腫像を残している患者をみる。従来から肺腫の厚さが2cm以上だと再発の可能性が高いとされていたが、CTでもこれらの場合は表層の胸膜がたとえ石灰化していようと慢性胸水貯留が存在することが示された。更に1例では膿胸腔に接して肺癌の合併が見つかった。慢性膿胸と悪生新生物の合併の症例報告も散見される。今回の検討では主訴が血痰・胸痛・発熱でなければ処置は不要となったが、厚い胸膜肺腫像をみたらCTで内部を観察しておくことが望ましい。〔結論〕胸部X線写真で厚い胸膜肺腫をみたらCT断層を追加しておくことが望ましい。

### 4. 肺及び胸膜の結核症の迅速診断における Tuberculostearic Acid (TSA) 検出の意義—胸膜炎の検討を中心に— 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)

〔目的〕我々は Larsson らの提唱した TSA 検出による結核症の診断法の迅速化と臨床への応用について検討を重ねてきた。その結果として喀痰・BAL 洗浄液を検体とした場合高診断率を得たことは前総会において報告した。今回は、胸膜炎の症例に絞り胸水からの TSA 検出と塗抹・培養・生検等による診断法との比較及び臨床上の他の所見では鑑別困難であった肉芽腫性疾患についての有用性の検討を行ったので報告する。〔方法〕胸水貯留48例で、その内訳は塗抹・培養・生検等で結核性胸膜炎の診断を得ている11例、他疾患28例、結核性胸膜炎が強く疑われ、他疾患の診断にも至っていない9例である。その他、特に他の検査では鑑別困難の肉芽腫性疾患を対象とした。TSAの検出には Gas Chromato-graphy/Mass Spectrometer (以下GC/MS, EMD-05A並びにDX-300)を用い、標品としては Dihydrosterculic Acid より合成したもの、及び長期培養の菌体を処理して得たものを用いた。採取した約5mlの胸水を水酸化ナトリウムでケン化し硫酸銅で脂肪酸を沈殿させ、沈殿を塩酸性として脂肪酸を遊離させクロロホルムで抽出し乾固後3%塩酸メタノールでエステル化した。薄層クロマトグラフィーで精製したメチルエステルをGC/MSの試料として用いた。〔成績〕胸水の結核菌塗抹または培養検査陽性の4例はすべてTSAを検出し、胸膜生検のみ陽性の7例では5例でTSAを検出した。塗抹・培養・生検のいずれもが陰性の37例中結核性胸膜炎が強く疑われた9例についてはその89%でTSAを検出した。一方TSA陰性25例中88%は他疾患の診断を得ている。〔考察〕本法は結核菌体成分それ自体を検出するものであるから、菌を証明するのと同様の意味を持つと考えられる。また今回は胸水よりの直接検出であるとともに、前処理課程で一部改良を加えたため、Larssonらの原法に比し、更に迅速化が図られている。塗抹または培養陽性レベルの検体ならば100%TSAを検出し得た点など、迅速診断としての意義は大きいと思われる。更に、結核性胸膜炎が疑われながらTSAのみしか陽性を示さなかった8例中、結核としての治療が施された4例の経過が良好である点などを考慮すると、本法は感度の面でも既存の検査法を上回ることが示唆される。なお、本研究中 false positive と考えられた5例については臨床と肺結核合併の可能性があり、現在検討中である。

〔結論〕胸水貯留例についてTSAの検出を試み、結核性胸膜炎における既存の検査法との比較検討を行ったところ、迅速性、感度において本法がより有用であると考えられたので報告する。

##### 5. ELISA法による血清中の特異的IgG抗体測定の臨床的意義

草野展周・山口恵三(長崎大附属病) 河野 茂・斉藤 厚・原 耕平(長崎大2内)

〔目的〕ヒト型結核菌青山B株から得られた精製ツベルクリン(PPD)と、ヒト型結核菌H37Rv株から分離精製された単一蛋白である $\alpha$ 抗原を使用し、これらに対する血中の特異的IgG抗体価の測定をELISA法で行い、その成績の一部については、既に本学会総会において報告した。その後、臨床例についての検討を重ねることによって、本法が活動性肺結核における診断的有用性は勿論のこと、病態の解析に対しても有用性が高いことが確認されたので報告する。〔方法〕抗体価の測定は、健常者群(成人,小児),肺結核患者群(活動性,非活動性),非結核性患者群を対象に行った。抗体価の測定はELISA法にて行い、抗原として、PPDは日本BCG社製試験管内検査用PPD, $\alpha$ 抗原は結核菌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、基質としてはフェニルリン酸-4-アミノアンチピリンを使用し、490nmの吸光度を測定した。抗体価算出の方法は、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。〔結果・考察〕活動性肺結核患者における抗PPD抗体及び $\alpha$ -抗体価は、健常人や非結核性疾患群に比較し、有意に高い値が認められた。活動性肺結核患者の約8%に偽陰性例が観察されたが、そのうち2例は低 $\gamma$ -グロブリン血症、2例は糖尿病の基礎疾患を有し、残り3例は治療前の新鮮排菌例であった。経過を追って抗体価を測定し得た例では、抗結核薬の投与開始後1~2ヵ月頃から抗体価の上昇が認められ、その後、結核の鎮静化、即ち排菌が停止し、炎症所見が改善するとともに抗体価は次第に低下し、正常域にまで復する傾向が認められた。このように、抗体価の変動には、病状や化学療法の影響がある程度反映されることから、化学療法の効果や治癒の判定に際しても有用性が高いことが示唆された。

## 要 望 課 題 Ⅲ

## 穿 孔 性 膿 胸

〔4月4日(土) 16:20~17:20 B会場〕

座長(結核予防会結研附属病) 安野 博

## はじめに

穿孔性膿胸は有癭性膿胸と同義語であるが誤解を招き、区別して用いた演者もある。穿孔性膿胸は放置すれば混合感染を招いたり、対側肺に吸引性肺炎を起こして、激しい呼吸器症状を現わし、時には致命的経過を招くこともあり、代表的な外科的疾患の一つである。最近、肺切除後の気管支瘻をもつ膿胸でも、瘻が小さければ早期に閉鎖性ドレナージを行い、大量洗浄と抗生物質の使用により、治癒させることができたとの報告もあるが、多くの慢性穿孔性膿胸、手術後の大きい気管支瘻をもつ膿胸では、外科的治療が必要になってくる。膿胸の最も理想的な治療法は、肺を損傷することなく膿胸嚢を摘出し、肺を再膨張させて胸腔を充満させ、肺機能の回復を図る剥皮術であるが、必ずしも容易な手技ではなく、胸膜肺切除、膿胸腔ソーハ・瘻閉鎖・胸郭成形術、瘻閉鎖・筋肉充填・胸郭成形術、air plombage、などなど、種々の腔縮小術が行われている。膿胸の手術とて、なるべく侵襲が少なく、一期的に手術が成功し、しかも肺機能の回復ないし温存ができ、かつ再発のないことが望まれるわけである。この要望課題においては、まず各演者に各自の研究発表をして頂き、ついで術前処置、術式の選択、術後処置などについて討論をしたい。特に術前のドレナージの有無、種類などとその効果、手術術式における工夫、剥皮術や肺遊離術で肺の再膨張が不十分な場合の処置、剥皮術で空気洩れが起こった場合の処置、好んで選ぶ腔縮小術の種類、膿胸腔内の薬剤耐性菌に対する対策、肺機能低下例の取扱い、手術を行う場合の肺機能の下限界、年齢の上限界と高齢者に対する適応術式及びそれらの成績などについて、時間の許す限り討論し、各演者から簡明な答を得たいと考えている。この要望課題での発表及び討論によって、穿孔性膿胸の治療向上に益するところがあれば幸いである。

### 1. 有癭・穿孔性膿胸の手術成績 °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〕膿胸の治療は外科療法によることが多いが、その手術を困難ならしめるのは、結核菌の有無及びその耐性獲得の如何とともに、気管支瘻・肺瘻・胸壁瘻の有無

である。なかんづく気管支瘻を作ってしまった症例の手術は、胸壁穿孔性膿胸とともに、しばしば手術回数が多次にわたることがある。当病院の手術症例を分析して、その治療成績を述べる。〔方法〕昭和54年1月から昭和61年11月までに当病院外科で扱った膿胸症例を分類し、実施した手術方法により、その成績を比較する。膿胸の成因として、胸膜炎を含む既往の結核性呼吸器疾患に端を発すると考えられるものを結核性膿胸とし、現在活動性結核であるか否かは問わない。肺癌その他の結核以外の疾患が遠因となるものを非結核性膿胸とする。(成績)上記期間中に当病院外科で扱った膿胸症例は、手術を行わなかったり、ドレナージのみで治癒したものを含めて209例(男性168,女性41)である。このうち結核性膿胸(現在非定型抗酸菌または真菌の存在を含む)は185例、非結核性膿胸は24例で、当病院で扱う膿胸は圧倒的に結核性膿胸が多い。非結核性膿胸のうち、肺葉切除後の気管支瘻は5例(食道気管支瘻1,肺瘻3)で、他に幼時に麻疹後肺炎から膿胸となり、術後に胸壁欠損を残していたものが1例ある。これらのうち手術直接死亡1例、晩期死亡1例、原疾患による死亡2例である。肺瘻程度のもは6例で、上述の胸壁欠損例とともに略治退院している。結核性膿胸でも、気管支瘻あるいは胸壁穿孔を有するものは難治であり、ことに耐性獲得の活動性結核の場合に著しい。まず肺瘻程度の有癭性膿胸は98例で、肋骨周囲膿瘍の形をとった15例とともに軽快ないし治癒しているが、肺切除後に気管支瘻を作った11例では、胸壁穿孔を作って未だ治癒せず微量排菌が続いているもの1例、手術直接死亡1例、晩期死亡1例、なお気管支瘻を残すもの1例、微量排菌が続いて治療中のもの1例、略治ないし全治6例で、治療成績はずっと悪い。胸壁穿孔例は、上述の1例の他に9例みられたが、このうち途中退院して消息不明の1例を含む2例は未だ治癒の見込みも立たず、排菌持続例が1例あり、治癒した症例をみても手術回数が数少ないし10回を超えたものもある。更に、治癒したとしても、広範な肋骨切除が行ってあったり、遺残病巣が大きいために肺機能の低下を来しているものが多い。糖尿病合併は、そのコントロールに成功していれば、さして障害とはならない。〔考案並びに結論〕

結核性、非結核性を問わず、肺切除後の気管支瘻の治療は難しい。胸壁欠損を伴うような穿孔性膿胸も、手術はやさしいとは言えず、肺機能の低下を招くこともあって、治療に手こずるものである。

## 2. 慢性膿胸の術後穿孔・再手術例の検討 °井村价雄・鈴木 光・松村寛三郎(都立府中病)

〔目的〕慢性膿胸で術後に穿孔を生じ、遺残腔の存在や瘻症状、更に膿胸の再発した例を分析し、手術成績向上の対策を考えるため本研究を行った。〔方法〕1974年1月より1986年8月までに外科療法を行った原発性・続発性・再発性慢性膿胸65例のうち、術後穿孔で遺残腔発生もしくは有症状の18例を対象とした。手術方法及び再手術例は、胸膜肺剥3例及び肺剥皮4例には再手術例はなく、air-plombage (I群) 23例のうち8例(35%)、肺遊離(II群) 24例中6例(25%)、Grow氏変法を主体とする胸腔縮小(III群)11例中4例(36%)で、肺剥皮の可能な例は極めて少なかった。〔成績〕(1)年齢は44歳から77歳で、40代2例、50代4例、60代9例、70代3例よりなり60以上の高齢者が7割近く占めた。(2)肺結核の既往もしくは悪化が16例、非定型抗酸菌Ⅲ群1例、自然気胸から合併1例ですべて術前穿孔例であった。(3)初回手術時の瘻所見：肺瘻や細気管支瘻16例、空洞穿孔1例、気腫性嚢胞穿孔1例であった。(4)手術不成功原因：瘻閉鎖不全11例(I群6、II群2、III群3)、気腫性嚢胞穿孔3例(I群2、III群1)、癒着剥離部に発生した肺瘻4例(すべてII群)があった。(5)最終手術及び成績：I群の1例が2回の筋充墳による瘻閉鎖で治癒した。他の17例にGrow氏変法術、胸成術また胸成術追加不成功例に胸壁充墳と有茎筋充墳を併用して14例が治癒した。非定型抗酸菌症(有効剤なし)の1例は術創化膿・哆開を生じて経過中に死亡した。残り2例は無症状の穿孔所見で経過をみている〔考案〕本報告の対象例は1例以外すべてが肺結核病歴をもち60歳以上の高齢者が7割近くを占めている。高齢者の自然気胸は大多数が続発性の気腫穿孔が原因で、肺結核症が約半数近く占めるとされる。以上の報告に鑑みて、肺遊離術や肺剥皮術でも肺膨張不全の予測される例には air-plombage 術の追加を、また air-plombage 術例で癒着剥離を加えないで瘻閉鎖する場合は閉鎖不全を招きやすく、本例には有茎筋充墳による補強で、更に胸成術追加例でも遺残腔の予想される例にも瘻閉鎖と筋充墳を併用して、それぞれ1期成功率の向上が期待できる。薬剤耐性の非定型抗酸菌や胸腔ドレナージと洗浄で菌陰性化の期待できぬ例には、開窓術で腔清拭化の後、根治術を行うべきと考える。〔結論〕穿孔性膿胸例は術後も穿孔を生じやすく、遺残腔を生じない術式が手術成功を支配する。原因は瘻閉鎖不全、新しい瘻発生であったが、遺残腔が誘因ともなる。以上か

ら、肺剥皮・肺遊離で膨張不全の予測される例、Air-Plombage 術や腔縮小術の瘻閉鎖について注意すべき手技を考察した。

## 3. 穿孔性膿胸の問題点 °和田洋己・五十部潤・池 修・乾 健二・山崎文郎・青木 稔・田村康一・渡部 智・人見滋樹(京都大胸部研)

〔はじめに〕我々の施設ではS 50/1-61/6までの間に83例の慢性膿胸を経験した。それらのうち、樹脂球やウレタンの充填術や術後性膿胸13例を除いた70例について検討を加えた。70例中穿孔性膿胸は42例(男性33例、女性9例)であった。非穿孔性膿胸28例と比較しその問題点について報告する。〔症例〕穿孔性膿胸42例の年齢は42~76(56.1±8.4)歳、非穿孔症例は16~75(47.5±17.5)歳と前者が約10歳高齢であった。穿孔性症例のうち36例(♂/♀=30/6)が気管支瘻で6例(♂/♀=3/3)が胸壁瘻であった。〔手術術式と手術成績〕選択術式は、胸膜肺全摘術22例、肺剥皮術12例、胸郭形成術6例、エアプロンベジ術2例であった。穿孔症例の初回手術成功例は42例中24例(57%)であった。術式別では、胸膜肺全摘術11例(50%、2例術死)、肺剥皮術11例(92%)、胸郭形成術2例(33%)、エアプロンベジ術なし(0%)であった。一方、非穿孔例では肺剥皮術17例、胸膜肺全摘術6例、胸郭形成術4例、エアプロンベジ術1例が施行され、初回手術成功例は各々11例(88%)、5例(83%)、0例(0%)、1例(100%)であった。穿孔例は非穿孔例と比較して成績は不良であった。穿孔症例において胸郭形成術で初回手術成功例2例はともに胸壁瘻症例であった。肺剥皮術例は選択された症例数はあまり多くはないが良好な成績を示している。胸膜肺全摘術が22例と全穿孔症例の52%を占めているが、成績は悪く、術死例が2例あった。初回手術不成功例11例中術死が2例、5~6回の追加手術を受けた症例が2例あった。〔考案〕穿孔性膿胸は最近11年間の膿胸症例のうち術後性を除く70例中60%を占めていた。治療成績は初回手術成功率が57%で非穿孔例の75%と比較し悪いものであった。その主な原因は穿孔症例の選択術式では胸膜肺全摘術が半数以上を占めていたことが大きなものであった。非穿孔例では肺剥皮術が主として行われ良好な成績を示していた。穿孔例の手術成績が悪い理由として他に考慮されなければならないのは膿胸腔内の汚染である。この点については現在検討を加えている。傾向としては、腔内細菌では結核菌陽性例が多いこと、グラム陰性菌、変形菌が認められることが特徴のように思われる。〔結語〕最近11年間の穿孔性膿胸症例の手術成績について検討を加えた。選択術式に胸膜肺全摘術が多く選ばれていた。この術式の成績が悪いことが全体の成績低下に大きな影響を与えていた。

#### 4. 穿孔性膿胸に対する外科療法の現状

°安野博・関口一雄・宮下 脩・佐藤孝次・奥井津二・石原恒夫・上村 等・松山智治・片山 透・柳内 登・井村价雄・小山 明・荒井他嘉司(療研外科療法)

〔目的〕放置すれば激しい呼吸器症状の原因となる穿孔性膿胸の外科的治療も、化学療法や手術手技、術後管理の進歩により、治療成績も変化してきたものと思われる。そこで今回本症に対する外科療法の現状を分析してみることとした。〔方法〕療研に所属する全国37施設で、昭56~60年の間に外科療法を行った785例を対象とし、術前背景因子、適応術式、治療成績などを、非穿孔性膿胸例と比較検討した。〔成績〕対象例のうち穿孔性膿胸は67.1%、非穿孔性膿胸は32.9%であった。膿胸内菌所見と術前肺機能指数の明らかな穿孔性膿胸432例、非穿孔性膿胸197例を比較してみると、非穿孔例では術前菌陽性例は32.5%に過ぎないのに、穿孔例では54.4%と高率を占めていた。術前肺機能指数を40以下と41以上とに分けてみると、非穿孔例では指数40以下例が32.5%に過ぎないのに、穿孔例では56.4%と高率を占めていた。適応術式は非穿孔例で胸膜肺切除が22.2%、剥皮22.8%、腔縮小28.5%、排膿術10.9%、骨膜外air plombage 7.6%、その他術式8.0%であるが、穿孔例ではそれぞれ27.3%、12.1%、34.0%、11.0%、7.5%、8.1%を占め、穿孔例では非穿孔例に比し剥皮が約10%少なく、胸膜肺切除と腔縮小術が約5%多い。その

他の術式間には差がなかった。治療成績を比較してみると、まず成功率は非穿孔例で90.4%、穿孔例で86.1%、不成功率は非穿孔例で7.6%、穿孔例で8.1%、死亡率は非穿孔例で2.0%、穿孔例で5.8%となり、穿孔例の方がやや悪い成績を示している。しかし膿胸腔内菌所見別の成績を比較してみると、非穿孔例の成功率は菌陽性例で84.4%、菌陰性例で93.2%、不成功率は菌陽性例で14.0%、菌陰性例で4.5%、死亡率は1.6%と2.3%、穿孔例の成功率は菌陽性例で83.0%、菌陰性例で89.8%、不成功率は10.2%と5.6%、死亡率は6.8%と4.6%となる。即ち不成功率には差が大きい、死亡率の差は少ない。肺機能指数別にみると、穿孔例における指数40以下例の成功率は79.9%、指数41以上例の成功率は94.1%と大きい差を示す。非穿孔例でもそれぞれ82.8%、94.0%と、10%以上の差を示す。不成功率もそれぞれ11.1%と4.3%、12.5%と5.3%、死亡率は9.0%と1.6%、4.7%と0.7%のように、肺機能の良否によって治療成績は大きい影響を受ける。〔結論〕穿孔性膿胸例を非穿孔性膿胸例と比較検討した。穿孔例でも肺機能指数が41以上あれば90%以上の成功率をあげることができる。治療成績ことに死亡に及ぼす肺機能良否の影響は大きく、また不成功率に及ぼす膿胸腔内菌所見の影響は大きい。そしてこれら因子の影響は、穿孔の有無よりも大きいことが分かった。

## 要 望 課 題 IV

## 気 管 気 管 支 結 核

〔4月4日(土) 14:20~16:20 B会場〕

座長 (京都大胸部研) 人見 滋 樹

## はじめに

肺結核が減少し、その研究の最盛期が既に過ぎ去った今日、再び数年前から、気管・気管支結核に関する研究発表が、関連学会や関係医学誌上にみられるようになった。これは気管支ファイバースコープの発達と普及により、気管支内腔の観察が容易かつ詳細になったことによるものと考えられる。今回、気管・気管支結核が要望課題として取り上げられたところ、9題の応募があり、会長から120分の発表時間が与えられた。これは会長及び会員が、この気管・気管支結核を今日の命題としてとらえられたゆえんであると考えられる。

今回の9演者からの症例提示は294例(男103例、女191例)であった。この良き機会に各抄録に示された研究内容のみでなく、更に各演者から、気管・気管支結核の定義、性差、年齢、病変部位、排菌状態、気管支鏡所見、病理所見、治療法、治療成績、予後等について検討して頂く予定である。これにより本症の日本における実態、臨床像、診断及び治療上の問題点など、本症に関する研究の集大成が得られれば、会長が意図されたところが達成されるであろう。

## 1. 当施設における気管気管支肺結核の実態 平田世雄(富山町国保病)

〔目的及び方法〕 気管気管支肺結核の実態を把握目的で、過去10年余当院を受診した新規肺結核患者150例を対象、いずれも加療前に内視鏡検査を施行した。

〔成績〕 9例(6.0%)に気管支の結核病変を認め、年齢は22歳より70歳、男7、女2である。症例1、47歳男左S<sup>1+2</sup>の微小病巣に端を發した連続感染による肉芽潰瘍型の気管気管支喉頭結核で、加療開始後続発した下部気管狭窄に対し気管切開、切開口よりチューブを挿入留置、拡張を行いながら閉塞無気肺化した左肺を剔除。来院時著明な咳嗽、呼吸困難と喘鳴を示した典型的な例で、加療1年後に軽快退院。症例2、45歳主婦、咳嗽喘鳴、息切れを主訴とした。レ線上下葉の軽微な病変に端を發した右主幹の癒痕狭窄と上幹のペラッグ形成閉塞を認め、加療により主幹の狭窄を残して軽快、閉塞変化を伴いながら現在12年を

経過した。症例3、70歳男、糖尿病合併、咽頭に痰が貼りつく感を主訴とした検診発見例、左S<sup>6</sup>の浸潤硬化巣に端を發したB<sup>6</sup>浸潤閉塞と下幹入口部の軽度狭窄、更に離れた下部気管1/3の右側壁に孤立した6mm大の膿苔被覆隆起病変を認めた。加療後B<sup>6</sup>は癒痕閉塞、気管は痕跡を残さず治癒。症例4、5はいずれも50歳代男性、右上葉の空洞からの連続感染による上幹の浸潤、浅い潰瘍形成で、原発巣の治癒または切除で気管支病変も軽快。症例6、60歳主婦、検診発見の右上葉浸潤病変に連続した上幹の浸潤潰瘍形成、加療開始後末梢B<sup>2</sup>の閉塞とB<sup>1</sup>の狭窄合併が判明した。症例7、55歳男、糖尿病合併、左S<sup>6</sup>Kb型空洞に連続した区域支迄の浸潤狭窄で、加療により軽快再開した。症例8、22歳男、検診発見例、B<sup>5</sup>区域支の幹酪巣の閉塞とこれによると思われる中葉、S<sup>6</sup>の散布巣を認め、加療後閉塞は再開した。症例9、40歳男、軽度の乾性咳嗽を主訴とした右上幹入口部の浅い潰瘍とB<sup>3</sup>の癒痕閉塞、レ線上同部位に大きいリンパ節石灰化巣があり、定型的リンパ節型と考えられた。本例のみ菌陰性、加療により軽快。〔考案及び結語〕

1. 内視鏡下に観察し得た肺結核に合併した気管気管支結核は6%、男7、女2例で、うち病変の範囲が気管に及んだのは2(うち1例は不連続的な孤立小病変)、右主気管1、葉気管4(ともに右)、区域2例である。2. 臨床的に気管支結核特有の症状を示したのは、主気管支またはそれ以上に狭窄病変のある2例で、ともにレ線上軽微な陰影のため発見の遅れがあった。葉気管またはそれ以下の症例は特有の症状はなく、肺病変に左右される。3. 内視鏡的に病変の深い潰瘍肉芽型は、加療中より早期に狭窄を来すため対応処置が必要である。4. 排菌はリンパ節型の1例以外全例陽性である。5. 外科的手術は、気管拡張+左肺全剔の1例と、葉切で上幹を長く切断した2例で、気管支形成術はない。

2. 最近経験した気管気管支結核症の15例 萩原照久・山口文夫・森田祐二・村松信彦・河村宏一・高橋 将・升谷雅行・細川芳文・上田真太郎・堀江

孝至・安大仁(日大1内)

〔目的〕 最近経験した気管気管支結核症例の臨床像を検討した。〔方法〕 昭和56年から昭和61年までに当院結核病棟で入院加療した男女計246例中、気管気管支結核症例(本症)と診断された例の性別頻度、病変部位、排菌期間等について検討した。〔結果〕 246例中本症と診断された例は男女計15例(6.1%)で、男性167例中2例(1.2%)、女性79例中13例(16.5%)と女性で高頻度であった。本症の大多数は胸部異常影の精査中に診断された例であるが、1例は一般内科受診例で、胸部異常影の明瞭でない呼吸困難進行例の精査中に喀痰内排菌を認め、気管支鏡検査で診断されている。肺野病変はⅡ型4例、Ⅲ型11例で、右側6例(うち2例は胸膜炎合併あり)、左側5例、両側4例であった。本症の病変は連続性、散在性あるいは孤立性に存在しており、その部位別頻度は右上葉支7例、左主気管支5例、気管右壁3例、右主気管支2例、舌区2例、右中幹部1例、気管左壁1例であった。初発症状として大多数例に咳、痰、発熱が認められているが、喘鳴を主訴とした例が1例、無自覚例が1例あった。症状出現から結核症の診断確定までの期間は1カ月から1年7カ月までとさまざまであるが、5例は2カ月未満で診断されており、9例は2カ月以上を要した。診断遅延例はレ線上の所見なし等の理由で他医で他疾患として長期加療されていた例である。治療はRFP、INH、とSMあるいはEBとの併用を行い、経口ステロイド剤を15例中9例に併用した。またSM、INHの局所注入を各1例ずつ行っている。4カ月未満に排菌陰性化した例が13例あり、うち6例は1カ月以内に陰性化をみた。〔考案〕 本症は女性に多いことが報告されているが、今回の検索では男女比1:6.5と圧倒的に女性例が多かった。本症の診断は気管支鏡検査の施行頻度とも関係しているものと思われる。本症の部位別頻度は、今回の検索では右上葉支内の頻度が比較的多かったわけであるが、右上葉肺病変をもつ症例が多かったこともあり、本症の局在部位の頻度を述べることは必ずしも意義深いものとは言えないであろう。治療は通常の肺結核症と同様に行い、また狭窄予防の目的でステロイド剤を併用したが、ステロイド剤未使用例との差は明確にはなし得ていない。また菌陰性化は大多数例で4カ月未満に達成されており、通常の肺結核例と大きな差は認められなかった。今後更に症例を増して検討を加えていきたい。

### 3. 最近3年間の気管気管支結核の検討 °佐々木智康・三輪太郎・高木良雄・近藤博恒・大橋陽子・笹本基秀・本多康希(国療東名古屋病)

〔目的〕 最近経験した気管気管支結核を対象として、その背景因子や病態について臨床的検討を加えた。

〔対象及び方法〕 対象は昭和58年9月より昭和61年8月末の3年間に、当院に入院した気管気管支結核22例で、内訳は男性5例、女性17例。年齢は16歳~84歳(平均55.5歳)、60歳代が6例と最も多かった。これらについて背景因子、内視鏡所見・X線等を検討した。なお、気管支鏡診断は小野の分類に拠ったが、I型(充血浮腫型)のみを示す例は非特異的炎症との鑑別が困難なため除外した。〔成績〕 職業は無職8例が最多だが、65歳以下は会社員等が6例で最多であった。14名に肺結核症・結核性胸膜炎が合併し、それ以外では糖尿病、関節リウマチ・気管支喘息各1例及びその他15症の合併を13名に認めた。病期期間は1日~7カ月にわたり80%が1カ月以内に受診している。診断期間は1日~1年3カ月にわたり、約50%が1カ月以内に診断されたが、3カ月が77%で2例(10%)は1年以上を要した。この2例は肺結核症と診断されていた。確定診断以前の診断は、結核(陳旧性肺結核・胸膜炎・肺結核症)が16例(76%)と最多で、以下感冒5例(24%)、肺炎4例(19%)、気管支炎3例(14%)、肺癌2例(10%)が主なものだった。肺外結核は1例に合併した。発症時症状は咳(86%)、痰(52%)、熱発(52%)が多く当院初診時も同様だった。症状の経過についても報告する。理学所見で喘鳴・ラ音を4例(20%)に認めた。結核菌は19例(86%)で検出され、全例5カ月以内に陰性化した。塗抹2例培養1例の再排菌を認めた。14例中7例が耐性を示し、INH7例、PAS4例、SM2例、RFP・CPM・EB各1例だった。気管支鏡所見では気管5例、右主気管支3例、右葉気管支12例、右区域支9例、左主気管支8例、左葉気管支6例、左区域支4例に所見を認めた。胸部X線所見では19名に24所見を認め内訳は、活動性肺結核症13例(62%)中葉症候群4例(19%)、無気肺1例(5%)、索状影2例(10%)等だが陳旧肺結核と無所見が各2例(10%)あった。入院時血液検査は血沈亢進、CRP陽性等炎症所見が約85%に見られたが、肝腎機能や全身状態は比較的良好だった。血液ガス・肺機能でも重篤な異常は少なかった。治療はSM・INH・RFP・EBを中心に行い、短期予後は退院18名(82%)、入院中3名(14%)で1例が左肺全摘術を受けた。11名(50%)に化剤の副作用が生じた。〔結論〕 今日、気管気管支結核の抗菌療法はそれ程困難でなく診断と後遺症(高度肺機能障害)が多く問題とされる。特に気道狭窄や閉塞の予防に早期診断は必須であり、肺結核症診療時に本症が多少とも疑われる場合、積極的に気管支鏡を行うことが重要と思われた。

### 4. 肺結核診断に対する気管支鏡の意義 °千田嘉博・鳥井義夫・伊藤隆・鈴木雅之・伊藤伸介・飯島直人(名古屋第二赤十字病)

〔目的〕 気管支鏡検査が日常的に行われるようになり結核の早期確定診断が得られる例が、また気管支結核が診断される機会が増えたと考えられる。そこで結核の診断における気管支鏡の役割について、また気管支鏡によって気管支結核と診断された例の臨床所見について検討した。〔対象と方法〕 対象は最近2年間に気管支鏡を行った423名で、気管支結核については最近5年間に気管支結核と診断した6例について臨床的検討を行った。〔成績〕 最近2年間に結核を疑ってあるいは結核の確診を得るなどのため、気管支鏡を行った者は51名でこのうち気管支結核は2例、4%であった。陳旧性肺結核を含む肺結核は46例でその気管支鏡所見は、所見のないもの35%、異常所見としては黒緑色の色素沈着22%、その他発赤浮腫、易出血性、壁不整、狭窄閉塞等であった。活動性肺結核と診断された者は34例、このうち気管支鏡前に検痰の行われた30例について気管支鏡検査の結核菌検出あるいは結核の診断に対する寄与を検討すると、6例は検痰で塗抹陰性に対し、気管支鏡による塗抹は陽性で早期診断に有効であった。また3例では検痰で塗抹培養共に結核菌陰性であったが、気管支鏡による洗浄液の培養から、あるいは組織診によって結核の診断根拠が得られ、これらの9例では気管支鏡の寄与が大きかったと考える。最近5年間に経験した気管支結核6例は男性1、女性5例。年齢は23歳から75歳、初診時全例咳を訴え1例は乾性咳嗽、1例は血痰が、1例では喘鳴があった。全例発熱があった。初診時の診断は風邪または気管支炎で、症状発現から気管支鏡による診断までの期間は2週間から3カ月、1カ月以内は2例であった。初診時線鏡所見は無所見の例はなく、無気肺が3例、空洞を伴った斑状影が3例。病巣の位置は右上葉2、右下葉3、左舌区1例であった。結核菌検査は2例では検痰で塗抹陰性で、気管支鏡検査によって結核菌陽性と判明した。気管支鏡所見は潰瘍を伴うもの2例、狭窄1例、増殖型3例、2例では著しい白苔をみた。治療はINH、RFPを含む化学療法を行い予後良好であった。治療3カ月目に再度気管支鏡を行った例では軽度ながら癒痕狭窄を残していた。〔考察と結論〕 肺結核の診断のため気管支鏡を行った34例中9例で本検査の寄与が認められ結核診断に有効な方法と考える。気管支結核例は予後良好であったが、治療後気管支鏡を行った例で狭窄を認めたので早期診断早期治療が必要と考えられる。

##### 5. 気管支鏡的検索よりみた最近の気管支結核について °荻原正雄・今泉忠芳・須田都三男・堀口正晴(慈恵医大第3病内兼富士市立病)

〔目的〕 近年肺結核の減少にもかかわらず、比較的多くの気管支結核に遭遇することは興味深い。そこで最

近の気管支結核の病像を気管支鏡的立場より検索し、今後の診断、治療に役立てたい。〔対象、方法〕 過去6年間に当内科にて臨床症状より気管支結核を疑った患者に対し気管支鏡による検索を行い気管支結核と診断した36例を対象とした。方法：気管支鏡検査は結核患者専用の気管支ファイバースコープを用い、型の如く気管支鏡検査を施行し、気管支鏡所見と気管支鏡像を撮り検索した。病巣部の細菌検査は細菌採取専用デスポーザブルブラシを用い材料を採取し、結核菌検査を行った。潰瘍または癒痕狭窄例は鉗子による生検を行い病理学的検索を行った。〔成績〕 気管支鏡検索にて気管支結核と診断されたものは男14例、女22例の計36例である。年齢構成は39歳以下は女4例、40~49歳は女2例で、49歳以下には男はみられなかった。50~59歳は男7例、女9例の計16例で最も多く、60~69歳は男2例、女5例の計7例、70歳以上は男5例、女1例の計6例であった。病巣部位でみると、多発性部位順に、右気管支は中葉支、上葉支、下葉支で、左気管支は舌区枝、上葉支、主気管支、下葉支の順であった。そのうち、左主気管支にみられたのは、女4例、男1例で女性に多かった。また最多発部位は右中葉支、左舌区枝であった。気管支結核の病巣進展過程(病期)を発赤・腫脹型(1型)、浸潤増殖型(2型)、潰瘍肉芽型(3型)、癒痕狭窄型(4型)としてみると、1型3例、2型7例、3型9例、4型17例と癒痕狭窄型が最も多かった。これら4型症例は65歳以上が12例みられた。なお最近発症した1型、2型は広範囲のものは少なかった。最近発症した症例の中で、気管支粘膜下腫瘍を疑わしめる気管支鏡像を呈するもの、また異状気管支に発症した気管支結核など変った病像を示すものがみられた。〔考察〕 近年肺結核の減少にもかかわらず、気管支結核の目立つ点は気管支ファイバースコープによる検索が手軽に行えるようになったため、発見率が高くなった。即ち陳旧性気管支結核病巣がよく発見されること、一方新しい発症は生活環境の変化、抗生物質などの抗炎症剤の普及、免疫状態などにより肺結核病巣が進展し難くなり、リンパ節炎症として局在的に発症している可能性も考えられる。〔結論〕 気管支鏡的検索によって検出された気管支結核36例は女性に多く、また右中葉支、舌区枝、左主気管支に多くみられた。癒痕狭窄型が多かったがこれは高齢者で多く占められ、陳旧性のものと思われた。また変った気管支鏡像を示す症例がみられたことは興味深い。

##### 6. 気管支結核の臨床像及び気管支鏡所見について °小松彦太郎・倉島篤行・町田和子・佐藤紘二(国療東京病)

〔目的及び方法〕 最近10年間に経験した気管支結核患者92例を対象に、臨床上の問題点及び気管支鏡所

見について検討した。結果：男性38例、女性54例と女性が多く、年齢では、40歳未満が38例とやや若年者に多い傾向がみられたが70歳以上も15例みられた。自覚症状は、咳、痰、喘鳴など気管支刺激症状が多くみられた。胸部写真では、肺野陰影の殆どみられないもの、肺門及び縦隔リンパ節腫脹のみのものなど肺野病変の少ない症例も比較的多かった。そのため、当院入院前に、他疾患（気管支喘息、気管支炎、肺癌など）と誤診され治療を受けていた症例もみられた。これらの症例は肺野病変が軽微なため、結核菌の検索がなされなかったことが診断を遅らせた最大の原因となっている。喀痰中の結核菌の検索と同時に気管支鏡検査により、気管支結核の部位及び拡がりの診断を容易に行うことができた。気管支鏡所見は、浸潤増殖型、潰瘍肉芽型、癭痕狭窄型に分類し、特殊型としてリンパ節穿孔があげられる。肺癌との鑑別診断上、浸潤増殖型は粘膜下主体型を呈するものと、また潰瘍肉芽型は粘膜主体型を呈するものととの鑑別が重要になる。気管支結核は、きたない黄白色の壊死を伴っており、範囲はかなり広いものが多く、病変が非連続的なものもみられ、部位により癭痕狭窄を来すなど多彩な像を呈するものが多い。病巣部位は、左右であり差がみられなかったが、左主気管支が一番多く、女性でその傾向が強かった。検査時排菌陽性例では、潰瘍肉芽型を含む症例で多く、治療後急速に陰性化がみられた。癭痕狭窄の程度は、病巣の拡がりや深度に大部分は左右され、吸入療法の併用など治療法による差はあまりみられなかった。〔結論〕胸部写真が軽微でも、気管支刺激症状の強い症例では、気管支結核を疑い頻回の喀痰検査を行い排菌の有無を検索することが大切であり、更に気管支鏡検査は、気管支結核の部位及び拡がりの診断、治療効果の判定に重要である。

7. 気管支結核の臨床的検討 °倉澤卓也・鈴木克洋・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）山島英世・池田宣昭（国療南京都病）小田芳郎（大阪日赤病）種田和清・岩田猛邦（天理病）黒田直明・坂東憲司（済生会中津病）

〔目的〕気管支結核症の患者の臨床症状、検査所見、臨床経過を検討し、本症の診断及び治療上の問題点を明らかにする。〔対象〕昭和54年1月より昭和60年12月迄の7年間に本症と診断した53例（男性15例、女性38例）の臨床症状、検査所見、臨床経過、後遺症等につき検討した。なお、小野分類の浮腫充血型のみ気管支鏡所見を示す患者は除外した。〔結果〕既治療例は9例で、44例は初回治療例であり、糖尿病4例、癌病歴3例など8例に、結核症の発症に悪影響を及ぼすと思われる合併症を認めた。自覚症状では、発病当初は、咳嗽43例、喀痰20例、発熱13例などが見られたが、

入院時には症状の悪化がみられ、先の諸症状に加え、喘鳴15例、嗄声8例、呼吸困難7例など、より病態の悪化した症状も多く認められた。このため、入院時の胸部X-P所見では、無気肺24例、「拡がり1ないし2」の浸潤影21例、肺門腫大、空洞影各5例などの所見がみられたが、無所見の症例も7例認められた。入院時の検査所見では、排菌陽性率、ことに塗抹陽性率の高いこと、ツ反の中等度以上の陽性を除き特徴的なものはなく、末梢血中のWBC数、TP値、CPR、BSRなどは、肺野病変の程度や合併症の有無により、正常値から異常値までいろいろであった。気管支鏡にて確認した病巣部位は、気管13例、右主気管支16例、左主気管支15例、右上葉支15例、中幹支11例、中葉支10例、下葉支5例、左上葉支10例、下葉支2例であった。化学療法開始以後の菌の陰性化率は、肺結核の初回治療例と同様に良好であったが、5カ月以上の化学療法施行後に気管支鏡検査を行った38例中26例に葉気管支より中枢側に、狭窄や閉塞を認めた。この様な患者では、化学療法中や終了以後にも、狭窄の一層の進展により、喘鳴の出現や呼吸困難などの自覚症状の悪化をみる例も少なくない。長期間の経過観察が必要と思われる。なお、一部の患者では、副腎皮質ステロイド薬が併用されたが、軌道狭窄の予防効果は否定的であった。〔考案〕最近の肺結核症に占める気管支結核症の割合は5%前後と報告されている。本症は、結核症患者の高齢化を反映して、高齢者を含め各世代に渡ってみられる。胸部X-P所見では、無気肺、浸潤影、肺門腫大の他、一見異常無しの例も少なくない。誤診による高度の進展例もみられ、後遺症よりみて早期発見の重要性は本症では特に強調される。喀痰検査、気管支鏡検査を積極的に行うべきである。

8. 気管支結核の治療と気管支狭窄 °尾形英雄・水谷清二・和田雅子・佐藤瑞枝・木野智慧光・徳田 均・小山 明・安野 博（結核予防会結研附属病）

〔目的〕(1)中枢側気管支を病変の場とする気管支結核は、肺結核とかなり異なった臨床像を呈するとされている。当院の症例についてこれまでの報告と対比する。(2)治療は肺結核に準じて行われ、経験的には十分な成績をおさめていると思うが、これを確認する。(3)気管支結核の最大の問題は、治療過程で生ずる気管支狭窄及び閉塞である。このため結核は治ったにもかかわらず、手術を余儀無くされるケースが少なくない。こうした症例の経過を検討し、気管支結核患者のフォローアップ期間・手術の時期や適応について考える。〔方法〕①主たる病変が一次気管支より中枢側にあることが確認されている。②リンパ節性の気管支結核ではない。③病変に関係する肺が荒蕪肺となっていない。④内科治療が終了しており、その内容が分かっていること等を、条件とし

て対象を選定した。対象者は当院で治療中に気管支病変が確認された内科治療例 37 例と、癥痕性気管支狭窄による無気肺・二次肺炎のため手術目的で入院した外科治療例 13 例の計 50 例である。治療成績は、内科例を中心に菌陰性化までの期間、再発の有無・気管支鏡所見の変化も合せて検討する。〔結論〕全症例の性別は女性 30 例・男性 20 例で、外科例に限ると女性 9 例・男性 4 例と明らかに女性に多い傾向が認められる。年齢は 17～73 歳で平均 42.4 歳、男性の平均は 44.5 歳女性は 40.9 歳だった。結核の既往は 10 例にみられたが、肺結核症は 2 例のみで他は肺門リンパ節結核や胸膜炎などだった。病変部位は左主幹が 19 例と最も多く、ついで右上葉支が 16 例で従来の報告と同じ傾向を認めた。初回気管支鏡時の病型は、小野分類でみると潰瘍肉芽型 34 例・癥痕狭窄型 16 例である。内科例の治療は SM (EB)+INH+RFP による治療が多く、再発は現在まで認められない。耐性菌例は 1 例 (SM・KM) にみられたのみである。気管支鏡的に観察される治癒過程は、①白苔を被った肉芽→②上皮を被った肉芽→③癥痕であり、①→②への移行は速やかで 1～3 カ月で完了している。抗結核薬による治療後、気管支狭窄による二次肺炎や無気肺を起こしたのは 12 例 (外科例 11, 内科例 2) であった。起こした時期は治療開始から最長 114 カ月、最短 4 カ月で平均 23.5 カ月であった。気管支狭窄は結核の治療が終了しても進行するかという問題については、今後検討する予定である。

9. 外科対象となった気管支結核 °和田洋己・山崎文郎・乾健二・五十部潤・池修・青木稔・田村康一・人見滋樹 (京都大胸部研) 渡部智・清水慶彦 (京都大医高研)

〔目的〕現在では結核に対する化学療法が、強力になり、殆どの結核が外科的処置を加えることなく治療できるようになった。しかし比較的太い気管支に発生した結核性病変はたとえ治癒しても癥痕性狭窄を来し無気肺を生じることが多い。太い気管支での病変は、I～III期

の充血浮腫期、浸潤増殖期、潰瘍肉芽期などでも気道狭窄は生じるが、治療効果が現われたIV期の癥痕期になり狭窄が残存している場合は、内科的治療のみで治癒することは困難なことが多い。狭窄を来し気管支結核症例で外科対象となった 11 例について手術適応、その時期、選択術式、術後成績などについて検討を加えたので報告する。〔症例〕当科で昭和 48～61 年間で経験した気管支結核は 11 例であった。年齢は 17～60 歳 (平均 37.2 ± 16 歳)、男女比は 1/10 と女性に多かった。病巣は左主幹 8/11 と最も多かった。(術前検査成績と抗結核療法) 術前結核菌排菌が明らかなのは 9/11 (82%) であった。G1-5 号を示した排菌例では培養も (+) であった。排菌の確認された症例では 5～25 カ月、RFP, INH を中心にした化学療法が行われてきた。1 例が術後切除病巣より結核菌が証明され加療を受けている。〔選択術式〕気管、気管支形成術は 11 例中 7 例に施行されている。1 例に気管形成が行われ、2 例に左上葉管状切除が行われ、4 例に主幹切除 (左 3 例, 右 1 例) が行われてきた。これら 7 例の形成術例のうち、再狭窄を示したのは 3 例であった。1 例は左上葉管状切除術を施行された 46 歳女性であった。術前加療は RFP, INH, SM を 5 カ月間行っている。術後 1 カ月目の BFS にて狭窄を認め、パンチやブジーを行うも改善せず最終的には半年後に左全摘術を行っている。2 例目は 17 歳女性左主幹の狭窄にて発病以来 5 カ月間 RFP, SM, INH での加療の後、左主幹管状切除を受けたが術後 1 カ月目に再狭窄を来しほぼ閉塞しかけていた。LASER や BFS によるパンチを行い術後 2 年の現在狭窄の程度が増強しないように努力が成されている。上記 2 例とも術前加療が 5 カ月と短く、術後再狭窄の解消の努力を繰り返して行ってもその度に次第に狭窄の程度が増している。3 例目は 60 歳男子、診断が確定してから 1 年間 RFP, INH, SM で治療を受け、左上葉管状切除を受け、術後 2 カ月目の BFS で管腔径 7 mm に狭窄していることを指摘された。しかし現在無症状であり経過観察中である。

## 要 望 課 題 V

## 結 核 検 診 と 肺 癌 検 診

〔4月4日(土) 9:00~9:40 A会場〕

座長 (慈山会医学研附属坪井病) 坪 井 栄 孝

## はじめに

我が国の肺癌集検は昭和62年度から老健法ヘルス事業として行政化され、新しい展開をはじめつつある。今回老健法に肺癌検診が取り上げられた背景には、我が国に肺癌が世界に類のない急増を示していることと、この疫学的情報によって高まった国民的要望があり、その行政化への経緯には必然性さえ感じられる。しかし肺癌検診に対してはアメリカ癌協会の勧告やNCIグループから報告された肺癌集検の救命効果に対する疑義が存在する。医療システムの異なる我が国でこの報告をそのまま受けとることはできないにしても、この膨大な規模によって実行された研究の結果に対抗して肺癌集検の救命効果を実証するためには、我が国の肺癌集検が十分に疫学的评价に耐えうる方式によって実施されていく必要がある。しかし現在各地区で行われている肺癌集検の現状をみると、必ずしもこれらの条件を満足するような実状にはなく、今回行政化されるにあたっては慎重に検討された標準方式のもとに、精度が高く効率的に実施されることが必要である。

現在まで我が国の肺癌検診は結核検診を活用して行われてきたものが多い。また老健法ヘルス事業でも結核検診を十分に活用して行うことを基本理念としている。このような時期に今回結核病学会において結核検診と肺癌検診との疫学的、臨床的意義を検討し更に整合性を求めていこうとすることは甚だ意義の深いことであり、十分な論議のもとに期待に沿え得るものになりたいと考えている。

### 1. 福島県における結核検診を用いた住民肺癌集検 坪井栄孝(慈山会医学研附属坪井病) 木村和衛(福島県立医大放射線) 柵木智男(福島県保健衛生協会)

〔目的〕福島県は昭和56年度より9市町村のモデル地区を選定して肺癌集検を実施してきた。その目的は当時ようやく住民の要望がたかまりつつあった肺癌検診を全県的に実施するためのpilot-studyであり、福島県の検診体制、医療供給体制及び地域住民のlife-style等を十分に勘案した上で、その地域特性のもとで集検効果をあげうる検診方式を模索し、福島県における効率的

な肺癌集検方式を確立する目的をもって実施された。

〔方法〕①実施主体は市町村で、検診機関は財団法人福島県保健衛生協会が委託をうけ、同協会内に肺癌検診委員会(委員長福島県立医科大学木村和衛教授)を設置した。②検診は従来実施してきた結核一般住民検診を主体とし、胸部間接X線写真による集検を行い、併せて同地区内高危険群に対して喀痰細胞診を実施した。③間接X線検診は40歳以上の男女全員を対象として背腹一方向、読影はダブルチェック方式で行い、かつ有所見者(全例または治癒病巣を除外)について前年度、前々年度の間接フィルムとの比較読影を行い最終判定を行った。④喀痰細胞診は40歳以上の男女で喫煙指数400以上の者及び血痰歴を有する者とし、その他特に検診を希望するものも含めた。また細胞診の方法は3日間蓄痰直接塗抹法を用い喀痰保存液は名市大柴田の液を用いた。⑤実施に際して市町村は受診対象者台帳を作成し40歳以上のものにあらかじめ問診票を交付し必要事項を記入したものを胸部X線検診時に持参させ、更にその場で医師または保健婦により内容のチェックと問診を行った。この問診票より高危険群を抽出し「喀痰細胞診対象者台帳」を作成し、この名簿によって喀痰細胞診の説明会を開催し、採痰法の指導と容器等の配布を行った。検体は指定した日時と場所に集め検診機関が回収し細胞診を行った。⑥検診結果、精検者受診勧奨、事後指導等を市町村は検診機関、医療機関との協力のもとに迅速化につとめた。〔結果〕56年度から61年度まで5年間の受診者はX線検診114,035名、喀痰細胞診11,686名で、発見肺癌はX線検診で21名(10万対18.4) 喀痰細胞診8名(10万対68.5)であった。〔考案〕①X線検診の発見率が低い。これは検診実施方法に欠点があると考えられる。受診者の年齢性別構成を考察してみると、年齢層は40歳以上に限定しているのが問題外として、性別の受診率が男性34.7%女性65.3%であった。我が国の肺癌全死亡統計(男72.7%、女27.3%)からみると罹患率の低い層の受診者が多く、本県における結核検診を用いた肺癌検診の問題点であった。②X線読影に際して比較読影は必須と考えるべきであるが、その対象者の

選定には慎重を要する。たとえば硬化型結核と判定した群からかなり高率に肺癌が発見された。以上の考察をもとに更に2, 3の知見を加え結核検診を用いた肺癌検診の集団検診方式としての評価を述べる。

## 2. 結核検診を用いた住民肺癌集検 °守谷欣明・田村哲生・沼田健之・西井研治(結核予防会岡山県支部)

〔目的〕 住民肺癌集検は、結核検診の間接 X 線の集検システムを用いるのが現実的であり、肺門部肺癌には、ハイリスクグループに喀痰細胞診を併用することで、肺癌の早期発見の方法が開発できる。救命可能な肺癌を発見することを目標に、効率的で、かつ多数の対象に実施可能な集検方式とその成績を検討した。〔方法〕 38市町村の年間、24万人を対象に、肺結核、肺癌検診として X 線検診を行い、喀痰細胞診併用は、暫次拡大する方法で行った。間接 X 線は、年1回、背腹一方向撮影で、読影はダブルチェックで、これで精密検診を要するとしたものは、前回の X 線と比較し、肺癌疑いを絞り込み、それ以後の直接 X 線、断層撮影、更に気管支ファイバースコープによる診断から手術までの期間の短縮を図った。喀痰細胞診は、ハイリスクグループの条件を50歳以上で喫煙指数600以上と血痰、肺炎のあったものとし、問診票により対象を選出して、3日蓄痰法で行った。肺癌集検の成績は、過去10年間の受診者数延べ224万人について、前期の5年間と喀痰細胞診をはじめた後期の5年間に分けてまとめ、前期については生存期間を調査した。〔成績〕 胸部 X 線の受診者は、40歳以上の男が22%に対し、40歳以上の女が48%であった。発見肺癌は、前期が151例、発見率10万対13.28、後期が236例、発見率21.43である。40歳以上の男では、前期が発見率10万対37.98、後期が59.22に対し、40歳以上の女では、それぞれ、9.25と15.36である。喀痰細胞診併用は、X 線受診者の40歳以上の延べ103,000人に対して行い、問診により、11,600人、11%がその対象になった。喀痰の回収率は82%、有効喀痰は9,300、97%で、11例の肺癌を発見したが、このうち2例は X 線でも発見されていた。肺癌の発見率は、40歳以上の男では、X 線の10万対60に喀痰細胞診の30を上乗せすることになる。胸部 X 線発見肺癌は、肺野型が前期で74%、後期で83%を占め、組織型は、腺癌が前期で58%と後期で60%、扁平上皮癌が31%と28%、小細胞癌がともに9%であった。臨床病期は、I期が前期で66%、後期で70%、II期が、それぞれ、15%と8%で、切除率は、前期が66%、後期が57%であった。前期の検診発見肺癌151例の生存期間を、同時期の症状発見肺癌131例と対比して検討した。全肺癌症例の5年生存率は、前者が36%に対し後者が10%、切除例では、前者が51%に対し後者が31%で、検診発

見肺癌がよかったが、術後病期I期では、77%と73%で、差はなく、ともに優れた成績であった。〔考案及び結語〕 住民結核検診を肺結核、肺癌検診としてとらえ、肺癌の早期発見から確定診断、手術にもっていくことは、現在の診断技術からみて可能であり、その普及が望まれるが、肺癌集検には、従来の結核検診とは異なる対応が必要であり、精度管理や実施上の問題点についても報告する。

## 3. 結核検診を利用して発見された肺癌切除症例の検討 °原 宏紀・松島敏春(川崎医大付属川崎病) 沖本二郎・藤井芳郎・原 義人(淳風会健康管理センター) 中嶋健博(淳風会倉敷第一病)

〔目的〕 末梢型肺癌の早期発見には集検が有用とされ、我が国では結核検診が活用されているところが多い。集検による発見から切除までに要する期間は症例により差がある。今回私共は、結核検診にて発見された肺癌切除症例の発見から切除までの期間を調査し、特に長時間を要した症例については、その遅延の原因について検討した。〔対象と方法〕 淳風会健康管理センターでは住民検診、職場検診、学校検診を合わせ、岡山県下で年間約19万の胸部集検を行っており、昭和55年度から60年度までの6年間に行われた胸部集検は合計1,134,532例であった。そのうち肺癌と確定したものは135例で、切除例67例であった。集検後の経過が調査できた60例を対象とし、切除までの日数、経緯、切除時の病期などについて検討した。〔成績〕 胸部集検の内訳は住民検診355,321、職場検診725,511、学校検診53,700で要精査者数は13,813(要精査率1.2%)であった。このうち肺癌を疑ったものは385例であり、肺癌と確定したものは135例で、住民検診での発見は95例、職場検診での発見は40例で、発見率(10万人対)はそれぞれ26.7、5.7であった。135例の肺癌患者のうち切除例は67例で、切除率49.6%であった。経過を調査し得た切除例60例のうち39例が住民検診発見、21例が職場検診発見で、集検から切除までの日数は17~165日、平均52.1日で前者55.6日、後者45.4日であった。1カ月以内の症例が17例と比較的短期間に切除を受けていたが、2カ月以上の症例が17例で、このうち3カ月以上かかったものが7例あった。切除の早かった症例の多くは、通知後直ちに当施設を受診し診断、治療を受けていた。切除の遅れた症例のうち診断困難例が8例と最も多く、patient's delayによるものは3例と少なかった。〔考案と結論〕 結核検診を活用した集検でも、住民検診では10万人対で26.7と発見率は比較的高かった。集検から切除までの平均日数は52.1日で、1カ月以内のものも17例あり、発見と同時に地域保健婦あるいは職場衛生管理者と連絡をとり、過去の間接写真と比較検討

でき、検査から手術までが同一施設でできたことが短期間での切除につながったものと思われた。切除遅延例は doctor's delay が原因となった診断困難な症例が多く、3カ月以上要したものでは、結核として治療されていた

ものが3例あり、retrospective に見ても鑑別困難であった。特殊例を除けば、発見から切除までの route を確立することにより短期間での切除は可能と考えられた。

一 般 演 題

## 一般演題

### 肺外結核・特殊な結核

第1日〔4月3日(金) 9:10~9:40 A会場〕

座長 (東北大抗研) 本宮 雅吉

**A 1. 小腸結核による穿孔性腹膜炎の1例** °渡邊省吾・岡島邦雄・富士原彰・黒本成人・山田真一・桜本邦男・西野弘志・葉山幸泰(大阪医大一般・消化器外) 肺結核、大腸・小腸結核で加療中、小腸穿孔により汎発性腹膜炎を来たした症例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。症例：43歳・男性、入院時主訴：腹痛、体重減少、家族歴・既往歴：特記すべき事項なし、現病歴：昭和50年頃より、食事と無関係な腹部仙痛が出現した。数箇所の胃腸科を受診し、胃透視・胃内視鏡検査を受けたが、異常なしと言われた。昭和54年頃より、食欲不振が著しく、全身倦怠感、体重減少のため、印刷工を退職し、自宅静養していた。昭和61年5月初旬、腹部仙痛、悪心が出現し、某病院へ緊急入院した。しかし、同病院では異常を発見できず本学内科を紹介され、入院となった。入院後の経過：胸部X-P検査、注腸・小腸透視で肺結核、大腸・小腸結核と診断された。ツ反は陽性、結核菌検査では胃液より結核菌が検出された。INH 0.3g/日、SM 1.0g 2/週、RFP 450mg/日による抗結核療法が開始された。加療後、約1カ月で腹痛や食欲不振は消失した。しかし、抗結核療法開始約2カ月後の10月5日、激しい腹痛が出現、翌6日には嘔吐、発熱を認め、10月7日急性腹症の診断のもと、当科へ転科した。転科後の経過：苦悶状顔貌を呈し、腹部では、心窩部に圧痛を認めた。筋性防御、ブルンベルグ徴候は認めなかった。腸雑音を聴取せず。腹部X-P上、横隔膜下に遊離ガス像は認めなかったが、小腸ガス像、鏡面像が認められた。WBCは15,760/mm<sup>3</sup>であった。以上より、腸結核による腸閉塞、腸穿孔、膿瘍等を疑い、同日緊急手術を施行した。手術所見：上腹部正中切開で開腹。腹腔内に灰白色、淡黄色の膿性腹水が多量に存在しTreitz靱帯より肛側40cmの空腸に0.2cm大の穿孔を認めた。全小腸は約10cm間隔で規則正しく輪状狭窄を呈していた。小腸壁及び小腸間膜は肥厚し、円形、黄白色の結節を多数認めた。盲腸に約5cm大の軟性腫瘤を触知した。穿孔部空腸の楔状切除術、外空腸瘻造設術、並びにドレナージ術を施行した。病理組織学的検査所見

：切除標本には定型的結核結節は認めなかったが、類上皮結節、Langhans型巨細胞を認めた。抗酸菌染色で抗酸菌は証明できなかった。術後経過：腹膜炎症状は消失、抗結核療法を再開している。以上、最近では、極めて稀となった小腸結核による穿孔性腹膜炎の1例を経験したので報告する。

**A 2. 最近の腸結核症例** °畑中信良・桑原 修・土肥英樹・武田伸一・藤原清宏(国療刀根山病)

〔目的〕 腸結核は近年欧米では殆どみられないが、本邦では少ないながらも報告例がみられる。しかしその病態は化学療法の進歩に伴ってかなり変化しつつある。今回我々は当院外科において開腹手術を行い、最終的に腸結核と診断された8例について、組織所見、排菌の有無、肺結核合併の有無などについて検討を加えたのでこれを報告する。〔方法〕 昭和56年から昭和60年までの5年間に開腹手術を受けた8例を対象とした。〔成績・考案〕 年齢は26歳から68歳までで40歳以下が多くみられた。男女比は5:3であった。主訴は上腹部痛、イレウスなどであった。当院が結核療養所であるためか今回の8例にはいずれも肺結核が合併していた。しかしその中には3例の陳旧例が含まれており、また、排菌のあるものは1例に過ぎなかった。従来多くの腸結核は肺結核の管腔性転移によるものと考えられてきたが、近年は肺結核の合併しないいわゆる原発性腸結核の報告が多くみられる。回腸粘膜に典型的な結核結節が見られたのは1例に過ぎなかった。これは腸結核が抗結核剤、特にリファンピシンによく反応し早い時期に治癒を営むためと考えられる。しかも典型的な病理所見を失っても症状のみは残存することがあり、腸結核は病理所見のみで他の類似疾患、特にクローン病と鑑別することは困難である。画像診断、内視鏡所見、抗結核剤に対する反応性、肉眼所見などを合わせての総合診断が必要と考えられる。

〔結論〕 1. 近年は以前より言われていた肺結核の転移巣としての腸結核よりも原発性腸結核の報告例が増えている。2. 化学療法の進歩、特にリファンピシンの使用により、病変部に典型的な結核結節を認めることはむ

しる稀となっており、他の類似疾患との鑑別は困難となっている。3. 診断には病理所見のみならず、画像診断、肉眼所見、治療に対する反応性などを総合判断する必要がある。

### A 3. 血液疾患に合併した結核及び非定型抗酸菌症の臨床病理学的検討 °植竹健司・平山雅清・工藤翔二・木村 仁・酒巻 寿・小野沢康輔・深山正久・小池盛雄・深見トシエ・水岡慶二（都立駒込病）

〔目的〕 血液疾患に結核または非定型抗酸菌症を合併した症例を集積し、基礎疾患の見られない結核や非定型抗酸菌症との臨床及病理学的な違いと臨床上の問題点を検討した。〔対象〕 昭和51年4月より昭和61年10月までに本院血液内科に入院した患者360例中、肺結核合併5例（AML 1, APL 1, CML 1, 赤白血病 1, 溶血性貧血 1）、粟粒結核合併6例（ALL 1, AML 1, CML 1, Myelodysplastic syndrome 2, 悪性リンパ腫 1）、全身播種型非定型抗酸菌症合併2例（CML 2）の計13例である。〔結果〕 (i) 肺結核合併例：胸部レ線像は acinar shadow を伴う例4例、空洞+乾酪性肺炎例1例で、また肺門・縦隔リンパ節腫大を伴う例1例、随伴性胸膜炎を伴う例2例を認めた。全例確定診断を得、診断方法は喀痰1、胃液1、気管支鏡下キュレット1、TBLB 1、縦隔鏡下リンパ節生検1であった。(ii) 粟粒結核例：6例中5例は白血病かMDSで、悪性リンパ腫は1例のみであった。胸部レ線像はびまん性の粟粒大

より大きい結節影1例、小結節影が明らかでなく急速にびまん性肺泡性陰影となる例3例、両側胸水例1例、剖検でも肺に結核病巣を認めなかった例1例で、また縦隔リンパ節腫大を伴った症例を1例認めた。生前診断は頸部リンパ節生検で診断された1例のみで、残る5例中4例は死亡後に喀痰や尿の培養、骨髓生検の組織学的検索で結核と判明した。剖検時の病理学的検索では5例全例が細胞反応に乏しく、浸出機転の強い病巣であったことが特徴である。(iii) 全身播種型非定型抗酸菌症例：2例ともCML例で、頸部リンパ節生検や静脈血培養で生前診断が得られ、胸部レ線像は2例とも両側性の肺門・縦隔リンパ節腫大を伴い、癒合傾向のある小結節影が肺門中心に認められた。剖検例1例では肉芽腫形成のない乾酪壊死であった点の特徴である。(iv) 治療と予後：抗結核薬治療は13例中9例に実施され、3例に皮疹、発熱等の抗結核薬によると考えられる副作用を認めた。肺結核例は5例全例改善。粟粒結核例6例中2例及び全身播種型非定型抗酸菌症の2例では抗結核薬治療がなされたが死亡。〔考案及び結論〕 肺結核例は胸部レ線で結核を疑わしめる例が多かったが、粟粒結核や全身播種型非定型抗酸菌症例では、急速にびまん性肺泡性陰影となり、病理学的にも細胞浸潤が乏しく浸出性反応の強い点特徴であり、いかに早急に診断し治療していくかが今後の重要な課題である。

## 粟粒結核

第1日〔4月3日（金）9:40～10:10 A会場〕

座長（聖隷三方原病） 鹿内 健 吉

### A 4. 皮膚病変が先行した粟粒結核の1例 °野田正治・浅井 学・荒川啓基・佐道理文・伊奈康孝・高田勝利・山本正彦（名古屋市大2内）森下宗彦（愛知医大2内）

皮膚結核は近年極めて稀な疾患となってきたが、今回皮膚結核の約10年の経過の後に粟粒結核の発症をみた症例を経験したので報告する。症例は54歳の男性、主訴は発熱、咳嗽、呼吸困難である。約10年前より下腿の皮疹が出現、近医皮膚科にて皮膚症状結核と診断され投薬を受けたが不規則服薬の後中断、昭和59年6月より皮膚病変は潰瘍化し、昭和60年12月頃より発熱、労作時呼吸困難が出現し、昭和61年3月受診した。胸部写真上両肺に粟粒影を認め、喀痰、尿、皮膚生検部より結核菌培養陽

性、肝生検にて結核結節を認め粟粒結核と診断した。

### A 5. 粟粒結核の胸部X線像の retrospective な検討 °松島敏春・原 宏紀・田野吉彦（川崎医大附属川崎病）安達倫文・矢木 晋・川根博司・副島林造（川崎医大呼吸器内）

〔目的〕 結核が著明に減少した現在、結核はともすれば忘れられがちであり、また、種々の病像を呈することにより、診断の難しい疾患の一つとなってきている。中でも粟粒結核は診断の難しい結核の1病型であり、診断の遅れは死と結びつきかねない重症型である。粟粒結核の名のとおり、本疾患を診断する際の最も有用な診断法は胸部X線写真上の粟粒影である。ところで、発症当初には粟粒影を認めないこともあることより、粟粒結核

の胸部 X 線写真を retrospective に検討し、粟粒影がどのような経過、期間で形成されるかを検討し、臨床的に本疾患を鑑別する必要のある場合、どれ位の間隔で胸部 X 線写真を撮ったら良いかを検討した。〔方法〕昭和50年以降の12年間に私共が経験した粟粒結核15症例のうち、X 線写真の経過が retrospective に可能な5症例を対象とした。X 線の期間は約1カ月以内のものがある症例とした。ただし、血液疾患、人口透析例、長期間大量の免疫抑制物質投与中の患者は、典型的粟粒影を作り難いことがあるので除外した。粟粒結核と読影された写真の時点から以前の X 線写真を3人の医師で読影し、粟粒影が認められ得たか否かを検討した。〔成績〕対象症例は63歳より81歳まで、平均71.2歳で、男3例、女2例であった。全例何らかの基礎疾患があり、アルコール多飲、膝関節炎、糖尿病、貧血、心筋症等であり、2例に結核性胸膜炎の既往があった。症状は全例に発熱が認められており、胸膜炎、化膿性脊椎炎、膠原病、不明熱、心不全等が考えられていた。胸部 X 線写真は、1例では粟粒影が明らかとなった時点より3、4、6日前に、1例では31日、44日前、1例では18、25、31日前に、1例では22日前に、1例では7、14、25日前に撮られていて、その写真から粟粒結核の陰影と想定することは困難と思われた。ただし、胸膜炎や硬化性病変やリンパ節石灰化等が認められているので、これらは参考になる所見と考えられる。抗結核薬の治療にて3例は治癒し、2例は死亡したが、敗血症、心筋梗塞による死亡であった。〔考案〕粟粒陰影が極めて急激に出現してくる場合があるため、粟粒結核が疑われる場合や不明熱の場合には、週1回の胸部 X 線撮影が必要と考えられた。また、陳旧性肺結核、リンパ節病変のある場合や胸膜炎を伴った場合には、ことに注意すべきであると考えられる。

#### A 6. 粟粒結核症15例の臨床的検討 小川賢二・谷口博之・中嶋庸子・近藤康博・横山繁樹（公立陶生病）

〔目的〕近年粟粒結核症の発生は、やや増加傾向にあると言われている。中でも ARDS 様の急性呼吸不全を呈し、死の転帰をとる症例報告が目立つ。当院では、最近経験した15症例中14例が治癒している。そこで、その要因を、診断及び治療を中心に検討した。〔対象〕当院に入院した症例で、結核菌の証明、または組織診で確

定診断できた14例、及び治療的診断を行った1例である。〔結果〕15名のうち男性9名、女性6名、60歳代に9名が集中し、平均年齢は57.9歳であった。結核の既往歴は5例33%、家族歴も5例33%に認め、基礎疾患は、肺癌、慢性関節リウマチ、硅肺、肝硬変、心不全などであった。また、1例は妊娠が誘因と考えられた。職歴は、特に一定の傾向を示さなかった。主症状で多いものは、発熱87%、咳嗽40%、呼吸困難33%などである。入院から診断までの期間は、平均7.3日であった。また、初診時の診断として粟粒結核は10例中5例50%、肺炎は3例30%、心不全、髄膜炎がそれぞれ1例であった。胸部 X 線で典型的な両肺びまん性小粒状影を示したものが15例中11例73%、非典型例4例27%、ツベルクリン反応は12例に施行し、陰性8例、疑陽性2例で合わせて77%、陽性は3例23%であった。確定診断の方法としては、マルクセルブロックが12例中7例58%に結核結節を証明し、最も高率であった。TBLBは6例中3例が陽性所見を示し、眼底検索を行った12例中の5例に脈絡膜結核結節を認めた。喀痰塗抹は14例中2例14%、胃液塗抹は1例のみ陽性を示し、尿塗抹は0であった。治療については、抗結核剤3剤または4剤にステロイド剤を併用した症例が、15例中9例60%を占めた。転帰は、入院後4時間で死亡した症例を除き、14例93%が治癒した。〔考案及び結論〕粟粒結核症で死亡する原因としては、診断の遅れによる全身状態の悪化、ステロイド単独使用による結核の悪化などが指摘されており、また、ARDS 様の急性呼吸不全を呈する場合には、とりわけ重篤な転帰をとる。入院時粟粒結核症を疑い、診断に要した期間が平均7.3日と短期間であった。早期確定診断のためには、患者の全身状態を考慮すると、低侵襲性の検査が重要であり、今回マルクセルブロックと眼底検査により83%に結核結節を証明したことが注目された。急性呼吸不全を呈した症例に対して、抗結核剤の併用のもとに、早期にステロイド剤を使用したところ、平均8.2日で最低10 mmHg 以上の PaO<sub>2</sub> の改善を示した。粟粒結核症においては、早期診断、早期治療が重要であり、急性呼吸不全を呈する場合には、ステロイド剤の併用が有効であると考えられた。

## 免 疫 I

第1日〔4月3日(金) 9:10~9:50 B会場〕

座長 (九州大生体防衛研) 野本 亀久雄

**B 1. 活動性肺結核患者の栄養評価** °吉川雅則・米田尚弘・前川純子・澤木政好・成田巨啓(奈良県立医大2内)池田正彦・榎 泰義(同2生理)三上理一郎(国立相模原病)岡田静雄(結核予防会大阪府支部)

〔目的〕肺結核症患者においては、しばしば“やせ”が認められ、栄養障害がその発病や病態と密接に関連していることが疫学的に報告されている。当教室の前川らは細胞性免疫能の指標としての DNCB 遅延型皮膚反応の低下と血清アルブミンの低下との関連性を報告した。今回我々は、栄養アセスメントの指標として新たに血漿アミノ酸分析などを加え、主として DNCB 反応などの細胞性免疫能との関連性を検討した。〔対象及び方法〕排菌陽性で未治療の活動性肺結核患者36名と健常対照26名を比較検討した。身体計測として、実測体重/標準値(% IBW) 上腕筋囲/標準値(% AMC), 上腕三頭筋皮膚厚/標準値(% TSF) を測定した。生化学的検査として、血清アルブミン(Alb), トランスフェリン(Tf), プレアルブミン(PA), レチノール結合蛋白(RBP), クレアチニン身長係数(CHI), 窒素平衡などを測定し、また日立835型自動分析器を用いて血漿アミノ酸分析を行った。免疫学的検査として、PPD 反応, DNCB 反応, PHA 及び ConA によるリンパ球幼若化反応などを検討した。〔成績〕患者群においては、①% IBW, % AMC, % TSF は有意に低下していた。②CHI は平均80%と低値であったが、窒素平衡は平均1.68 g/day と正の値を示していた。③Alb, Tf, PA, RBP はすべて有意に低下していた。④DNCB 反応陽性率は50%と著明に低下していたが、PPD 反応は有意差がなかった。⑤血漿アミノ酸では、分枝鎖アミノ酸と芳香族アミノ酸のモル比である Fischer 比は有意に低下していた。⑥% AMC 及び CHI は Fischer 比と有意に正の相関を示した。⑦Alb, PA, RBP は Fischer 比と有意に正の相関を示した。⑧リンパ球幼若化反応と Fischer 比は有意に正の相関を示した。次に患者群の中で、DNCB 反応低下群では正常群に比べ、Alb, PA, RBP は有意に低下しており、Fischer 比も低下傾向を認めた。治療による排菌陰性化後は、他の指標とともに Fischer 比は改善傾向を認めた。〔結語〕活動性肺結核患者において、アミノ酸インバランスを認め、細胞性免疫能

(DNCB 反応など)との関連性が示唆された。

**B 2. 肺結核症, 非定型抗酸菌症, 肺アスペルギルス症における血清蛋白の臨床的検討** °原田 進・原田 泰子・北原義也・高本正祇・石橋凡雄・篠田 厚(国療大牟田病)

〔目的〕肺結核症の遺残病巣に続発する非定型抗酸菌症・肺アスペルギルス症は、日和見感染の色彩が強い。これらの疾患に対する感染防御には、細胞性免疫が主要な役割を果たすと考えられるが、免疫グロブリンをはじめとする血清蛋白成分の関与については、なお不明である。そこで非定型抗酸菌症(AM 症), 肺アスペルギルス症(Asp 症)及び排菌陽性の活動性肺結核症(TB 症)における免疫グロブリンや C3, その他各種の血清蛋白を測定し比較検討した。〔方法〕対象は、健常成人65例(男26, 女39), TB 症55例(男37, 女18), AM 症27例(男11, 女16), Asp 症13例(男9, 女4)で、肝障害や糖尿病などの血清成分に影響を及ぼすような合併症を有する症例は除外した。IgG, IgA, IgM, C3,  $\alpha_1$ -antitrypsin ( $\alpha_1$ AT), Haptoglobin (Hp),  $\alpha_2$ -macroglobulin ( $\alpha_2$ MG), Transferrin (Tf) の測定は、Laser Nephrometry 法によって行い、ESR, 末梢血白血球数, CRP 等の臨床検査成績との相関についても検討した。〔成績〕測定結果は、表1, 表2(次頁)に示す通りである。健常人で男女差が認められた IgM,  $\alpha_2$ MG については男女別々に示した。〔考案・結論〕TB 症, AM 症, Asp 症では IgG, IgA,  $\alpha_1$ AT, Hp の高値, Tf の低値を示した。また C3 は TB 症, AM 症で高値を示した。 $\alpha_1$ AT, Hp の高値, Tf の低値は、CRP, ESR との相関が強く炎症反応に伴う変化と考えられた。IgG, IgA の各疾患における上昇に関しては、抗原特異的抗体を測定して更に検討する予定である。

**B 3. 結核性リンパ節炎病巣部の免疫組織化学的検討** °安部康治・松本哲郎・杉崎勝教・水城まさみ・鬼塚徹・青木隆幸・津田富康(大分医大3内)

〔目的〕結核性リンパ節炎の T-リンパ球分画及び類上皮細胞の特徴については、昨年の本学会で報告した。今回、同様に免疫組織化学的手法を用い、結核における病変リンパ節の特徴について更に検討を加えたので報告する。〔方法〕切除リンパ節は、一部細菌検査に用い、

表1 IgG, IgA, IgM, C<sub>3</sub>の測定値 (Mean ± S. D. M. mg/ml)

	IgG	IgA	IgM		C <sub>3</sub>
			男	女	
健常人	1,485 ± 327	242 ± 71	131 ± 115	183 ± 65	73 ± 17
TB 症	2,024 ± 550*	500 ± 226*	172 ± 83	208 ± 152	97 ± 37*
AM 症	2,483 ± 762*	488 ± 219*	205 ± 205	202 ± 89	98 ± 63*
Asp 症	2,615 ± 1,090*	670 ± 240*	163 ± 88	182 ± 110	78 ± 14

健常人との間に有意差あり (\* : p < 0.01)

表2 α<sub>1</sub>AT, Hp, α<sub>2</sub>MG, Tf の測定値 (Mean ± S. D. M. mg/ml)

	α <sub>1</sub> AT	Hp	α <sub>2</sub> MG		Tf
			男	女	
健常人	203 ± 28	122 ± 53	152 ± 101	243 ± 124	308 ± 54
TB 症	359 ± 28*	378 ± 187*	183 ± 55	168 ± 30**	219 ± 73*
AM 症	315 ± 78*	266 ± 136*	174 ± 51	189 ± 43	247 ± 54*
Asp 症	347 ± 99*	329 ± 166*	186 ± 53	138 ± 63	255 ± 102*

健常人との間に有意差あり (\* : p < 0.01 \*\* : p < 0.05)

残りを-80°Cに凍結し、5μの切片とした。その後スライドガラス上で冷風乾燥し、4°C cold acetoneで10分間固定した後、再び冷風にて乾燥させ染色日まで-80°Cに保存した。免疫組織化学的染色は avidin biotin 法を用い、Primary antibodyとして Leu-7, Leu-8, OKM-1, OKM-5, interleukin-1 (IL-1), interleukin-2 (IL-2), IL-2 receptor (IL-2R), γ-interferon (γ-IFN) を使用した。判定基準として、各種モノクロナール抗体で濃度が異なるため、プレパラート毎に判定した。全く染色されないもの(-), 明瞭に染色されるもの(+), 染色の程度が同じプレパラート内の(+)細胞より強いもの(++)として記載した。〔成績〕 類上皮細胞肉芽腫内では OKT-11<sup>+</sup>, OKT-4<sup>+</sup>, Leu-8<sup>-</sup>と OKT-11<sup>+</sup>, OKT-8<sup>+</sup>, Leu 8<sup>-</sup> 細胞群が散見されたが肉芽腫外では OKT-11<sup>+</sup>, OKT-4<sup>+</sup>, Leu 8<sup>+</sup>と OKT-11<sup>+</sup>, OKT-8<sup>+</sup>, Leu 8<sup>+</sup> 細胞群を認めた。Leu 7<sup>+</sup> 細胞は肉芽腫外のみ認めた。類上皮細胞のモノカイン, リンホカインについては, IL-1(+), IL-2(-), IL-2R(++), γ-IFN(+)であった。〔考案〕 T-リンパ球分画については, 既に一部報告した。今回, 更に Leu-7, Leu-8 について行った。類上皮細胞肉芽腫内に, OKT-11<sup>+</sup>, OKT-4<sup>+</sup>, Leu-8<sup>(-)</sup> 及び OKT-11<sup>+</sup>, OKT-8<sup>+</sup>, Leu-8<sup>(-)</sup> の T-リンパ球のみが存在したことは, 興味あることと考えられた。このことは肉芽腫内リンパ球が Helper T-cell あるいは Cytotoxic T-cell であり結核による肉芽腫形成に重要な役割をもつと推測されるからである。類上皮細胞が多

彩な抗原蛋白を有し, また活性化 macrophage と考えられることはすでに報告した。今回は新たに, IL-1, IL-2R, γ-IFN について陽性の結果を示すことが分かり, 免疫系における細胞間相互作用に深くかかわっていることが推測された。〔結論〕 免疫組織化学的に結核性リンパ節炎病巣部の検討を行った。リンパ球の分布において, 類上皮細胞肉芽腫内のみ, OKT-11<sup>+</sup>, OKT-4<sup>+</sup>, Leu 8<sup>-</sup>, OKT-11<sup>+</sup>, OKT-8<sup>+</sup>, Leu 8<sup>-</sup> 細胞を認めた。Leu 7<sup>+</sup> 細胞は類上皮細胞肉芽腫外のみ認めた。類上皮細胞のモノカイン, リンホカインについては, IL-1, IL-2R, γ-IFN が陽性を示し, IL-2 は陰性であった。

B 4. 結核病巣における神経組織由来物質の局在 ° 幡手雄幸・吉松哲之・水城まさみ・重永武彦・大角秀一・津田富康(大分医大3内)

〔目的〕 近年網内系細胞の一部に神経組織特異蛋白が免疫組織化学的に証明されてきている。そこで結核病巣の特性を検討する目的で免疫組織化学的染色として S-100 protein (α・β), neuron specific enolase (NSE) γ, serotonin, gastrin, calcitonin について検討したので, その結果を報告する。〔方法〕 頸部リンパ節結核患者の病巣リンパ節と肺結核患者の肺病巣を対象とし凍結標本作製した。標本を5μの切片としガラスにのせ急速冷風乾燥後, 4°Cの cold acetoneで10分間固定し再度冷風乾燥させ, -80°Cに保存した。免疫組織化学的染色は, avidin biotinylated horseradish peroxidase complex technique (ABC法) を使用,

一次抗体として牛由来の S-100 protein ( $\alpha \cdot \beta$ ) 及び人由来の neuron specific enolase (NSE)  $\gamma$ , serotonin, gastrin, calcitonin に対するモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体を使用した。〔結果〕リンパ節病巣；S-100 protein では類上皮細胞結節部に  $\alpha$  サブユニットが認められたが、 $\beta$  サブユニットは陰性であった。NSE  $\gamma$  と serotonin, gastrin は類上皮細胞結節部に比較的強く反応を示していた。calcitonin は程度は弱いものの陽性を示していた。中心壊死部ではいずれの検討でも陰性であった。肺病巣；リンパ節とほぼ同様の成績で、S-100 P $\alpha$  陽性、S-100 P $\beta$  陰性、NSE  $\gamma$  陽性、serotonin 陽性、gastrin 陽性、calcitonin 弱陽性であった。中心壊死部ではリンパ節と同じくすべて陰性であった。〔考案〕近年網内系細胞の一部に神経組織特異蛋白である S-100 protein が証明されている。dendritic morphology を持つ interdigitating cells, sinus histiocyte の一部や皮膚の Langerhans cell などでは S-100 protein 陽性であるのに対して non-

dendritic morphology を持つ組織 macrophage は S-100 protein 陰性と報告されていた。今回は結核病巣を構成する細胞が神経組織特異蛋白を保有するか否かについて検討した。その結果、リンパ節・肺病巣ともに種々の物質で陽性の成績が得られた。この結果から、網内系細胞には本来神経組織由来の物質が含まれているか、またはその産生が抑制された姿で内在している可能性があり、何らかの免疫現象がはじまったときに種々のパターンで個々の細胞に表現されてくることも推測された。最近 macrophage について抗原提示細胞としての研究が進み、いくつかの subtype または分化の過程で示される機能分化が注目を集めている。Langerhans cell, dendritic cell が胸腺由来の細胞とも考えられており、胸腺由来の細胞の中に neural crest と関係の深い細胞群があることも推測されていることから、神経由来物質が macrophage 系細胞に証明されることは必ずしも矛盾しない結果と考えられた。〔結論〕結核病巣の類上皮細胞結節に種々の神経組織由来物質が証明された。

## 免 疫 II

第1日〔4月3日(金) 9:50~10:30 B会場〕

座長 (京都大胸部研) 大島 駿 作

**B 5. カラム法 Enzyme immunoassay による患者血清中の抗  $\alpha$  抗体の測定について** °坂博信(広島大細菌), 定本謙一郎・望月孝二(国療広島病) 桑原正雄(県立広島病) 山本良平・松浦 明(天野製薬)

〔目的〕 抗結核菌抗体価の簡便な測定法の確立を目指し、甲状腺ホルモン、分泌型 IgA 抗体などの EIA 用に開発されたミニカラム法(天野製薬, 名古屋)について検討した。〔方法〕 抗原: 精製  $\alpha$ -*M. tuberculosis* 抗原, 血清: 国療広島病院入院加療中の患者血清53検体, 対照として県立広島病院内科に受診した肺炎患者血清12検体, 及び健常者血清(広大医学部学生)10検体。ミニカラム EIA:  $\alpha$ -*M. tuberculosis* 抗原に  $\beta$ -D-galactosidase を結合させ50 $\mu$ g/ml に調整したものを500 $\mu$ l と10倍希釈患者血清100 $\mu$ l とを混合し37°C, 2時間 incubate 後, 抗ヒト IgG-IgG 抗体 (Goat) を sepharose に結合し, その10mg/ml IgG sepharose 100 $\mu$ l を充填したミニカラムに添加し, 洗浄後33mM O-nitrophenol- $\beta$ -D-galactoside 500 $\mu$ l を添加し, 室温, 60-90分間放置後, 80 mM Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を添加し, その溶出液の420 nm における吸光度を測定し, 抗体価とした。〔成績〕 抗  $\alpha$  抗体価は健常者0.171 $\pm$ 0.005 (n=10), 肺炎患者0.194 $\pm$ 0.038 (n=12) であったのに対し, 排菌陰性群0.238 $\pm$ 0.134 (n=33), 同陽性群0.379 $\pm$ 0.183 (n=20), 基本病型別では線維乾酪型0.194 $\pm$ 0.043 (n=14), 浸潤乾酪型0.332 $\pm$ 0.195 (n=33), 重症混合型0.395 $\pm$ 0.092 (n=2), 空洞については空洞なし群0.240 $\pm$ 0.137 (n=31), 非硬壁空洞群0.331 $\pm$ 0.192 (n=12), 硬壁空洞群0.405 $\pm$ 0.170 (n=10), 臨床経過との関係は著明軽快群0.530 $\pm$ 0.372 (n=2), 中等度軽快群0.207 $\pm$ 0.035 (n=7), 軽度軽快群0.238 $\pm$ 0.099 (n=11), 不変・悪化群0.380 $\pm$ 0.166 (n=13), 重症度別では軽症群0.204 $\pm$ 0.056 (n=19), 中等度群0.300 $\pm$ 0.182 (n=20), 重症群0.399 $\pm$ 0.190 (n=14) であった。〔考案及び結語〕 結核患者血清中の抗  $\alpha$  抗体価は① 排菌陰性群よりも陽性群の方が高値であった。線維乾酪型よりも浸潤乾酪型更に重症混合型でより高値であった。空洞なし群よりも非硬壁空洞群更に硬壁空洞群がより高値を示した。臨床経過の良好な群の

方が抗体価も低かった。症状は重症である程, 抗体価は高値であった。② 分類した各群の平均値が高くなると, バラツキも大きくなる傾向が見られた。③ 更に感度の良い抗原を求め, 検討を行いたい。

**B 6. 肺結核患者における気管支肺胞洗浄液の検討** °植田保子・久保 進・峯 豊・藤田紀代・河野浩太・中西 啓(国療長崎病) 平谷一人・福島喜代康・朝長昭光・広田正毅・原 耕平(長崎大2内)

〔目的〕 私達は肺結核の診療において, 気管支肺胞洗浄(以下 BAL)を, 菌検出, 活動性の評価, 他疾患との鑑別等のため利用してきたが, その際得られた BAL 液の細胞成分及び液性成分の分析を行い, 臨床的, 病態生理学的アプローチを行った。〔方法〕 活動性結核9例(BAL 部位に活動性あり: 6例), 非活動性結核6例を対象とし, 気管支ファイバーを目的気管支にウェッジし, 生食水100ml を数回に分けて注入洗浄した。BAL 液はガーゼ濾過後2,000 rpm, 10分遠心し, 上清を液性成分の分析に, 沈渣を細胞成分の分析にあてた。液性成分は10倍濃縮して総蛋白, アルブミン他結果に示す各成分の測定を行った。対照として正常志願者10名の所見を参考とした。〔結果〕 回収された BALF 中の総細胞数は, 活動性病巣部が非活動性に比して有意に多かった。BALF 中の細胞分画は, 活動性病巣では M $\phi$  の比率が非活動性に比して有意に低く, 新しい病巣ではリンパ球が, それ以外では多核白血球が有意に増加していた。BALF 中の T-cell は活動性病巣では非活動性に比して有意に多かったが, B-cell はいずれの病巣でも少なかった。BALF 中の OKT 3, 4, 8, OK I<sub>a</sub> 1 陽性細胞はともに活動性病巣では非活動性より有意に多かったが, OKT 4/8 は差がみられず, 2例を除いて1以上を示した。BAL と同時採血の末梢血 T-cell, B-cell, OKT 3, 8, OK I<sub>a</sub> 1 陽性細胞は結核の活動性で差がみられなかったが, OKT 4, OKT 4/8 は非活動性結核に比して活動性結核で有意に低かった。活動性結核では OKT 4 は末血では低下, BALF では上昇, OKT 8 は BALF で低下傾向がみられ, OKT 4/8 は末血より BALF で高かったが, 非活動性結核ではこのような傾向はみられなかった。液性成分の測定値の平均は以下のものであった。( ) 内に対照者の値を示した。総蛋白 44.1mg/BALF

1 d当り (4.56), アルブミン 21.0mg/dl (2.44), IgG 10.2mg/dl (0.41), IgA 2.06mg/dl (0.11), IgM 0.53 mg/dl (0.04), プロスタグランディン E<sub>2</sub> 7.55 pg/ml (未測定), エラスターゼ 17.00ng/ml (2.51), リゾチーム 2.45 μg/ml (0.09), ファイブロネクチン 0.369 μg/ml (0.037), α<sub>1</sub>-アンチトリプシン 1.25mg/dl (0.05), プロスタグランディン F<sub>2α</sub> 12.1 pg/ml (8.46) であった。〔考案及び結論〕 活動性結核における細胞成分の所見は、T-cellの増加と OKT 4/8 比の上昇を示すとされている肉芽腫形成疾患のサルコイドーシスに類似していた。液性成分は慢性気管支炎等の炎症性疾患に類似する所見と考えられた。

#### B 7. 内因性インターフェロンγによる結核菌感染防御能の増大 °水越紀子・加藤一之・山本健一 (北海道大疫研)

〔目的〕 我々は、BCG 細胞壁 (CW) を処置したマウスに、Staphylococcal enterotoxin A (SEA) を静注すると、血中に高濃度のインターフェロンγ (IFN-γ) が産生されることを報告した。今回は、この内因性 IFN-γ が、BCG-CW 処置によるマクロファージ (Mφ) の活性化を更に増強し、結核菌に対する感染防御能を高めるか否かについて検討した。〔方法〕 感染菌として、*Mycobacterium bovis* Ravenel (*M. bovis*) を使用した。マウスは、C 57 BL/6 (B 6) 及び C3H/He (C 3H) 系を用いた。血中 IFN は、BCG-CW を静脈内に投与し、3 週間後に 0.5 μg の SEA を静注することにより誘導した。結核菌感染防御能は、感染 22 日前に BCG-CW を、1 日前に SEA を投与し、静脈あるいは気道内感染 4 週目に肺内生菌数を測定することにより判定した。Mφ の殺菌能の判定は、IFN 含有血清と Mφ を 4 時間接触させた後、*M. bovis* を感染させ、1 日後の Mφ 中の生菌数を測定することにより行った。

〔成績〕 BCG-CW 処置マウスに SEA を静注して誘導される血中 IFN 産生の系統差を調べた。その結果、BCG-CW により形成される肺肉芽腫反応の high responder である B 6 では、血中に 6,300 IU/ml の IFN が産生されたが、low responder である C3H では、BCG-CW 非処置及び SEA 非投与マウスと同様に、IFN の産生はみられなかった。BCG-CW 処置 B 6 に、*M. bovis* を気道内感染した 4 週後の肺内生菌数は、有意な減少を示したが、BCG-CW 処置マウスに SEA を静注した後、*M. bovis* を感染させると肺内生菌数は更に 50% 減少した。静注感染の場合も同様な結果が得られた。しかし、肺肉芽腫反応の low responder である C3H では、SEA の投与にかかわらず、肺内生菌数は減少しなかった。また、Mφ を IFN 含有血清で処理した後、*M. bovis* を感染させたところ、IFN 非含有血清

で処置した場合に比べ、感染生菌数は 50% 減少した。

〔考案と結論〕 マウスにおける活性化 Mφ の集積である肺肉芽腫反応と、BCG-CW 処置後 SEA による血中 IFN 産生とは並行関係がみられた。このことから、BCG-CW による Mφ の活性化は、SEA による IFN-γ 産生と密接に関与しているものと考えられる。更に BCG-CW 処置 B 6 に SEA を静注した 6 時間目の血清で Mφ を処理すると Mφ の感染菌殺菌効果が明らかに増強されることから、BCG-CW 処置後 SEA 静注による結核菌感染防御能の増強は、血清中に産生された IFN-γ が更に Mφ を活性化したことによると考えられる。

#### B 8. 全血微量リンパ球幼若化反応による非定型抗酸菌症の診断的有用性についての検討 °芳賀伸治・高橋 宏・三浦 馨 (国立予研) 田坂博信 (広島大細菌)

〔目的〕 先の本総会では結核菌及び非定型抗酸菌感作モルモットに対する非定型 PPD-Y 及び PPD-B の皮膚反応性を観察し報告した。その結果、特に *M. kansasii* 感作動物において PPD-Y, PPD<sub>s</sub> また PPD-B 間に強い交差反応のある場合が認められた。今回は、全血微量リンパ球幼若化反応によって、交差反応性をより少なくし、診断に利用し得る、その可能性について検討した。なおこの際皮膚反応との関係についても追究した。

〔方法〕 モルモットの感作: *M. kansasii* (MK) 死菌 1 mg を静脈内注射, *M. intracellulare* (MI) 0.5mg 死菌流パラを筋肉内注射, BCG 生菌 0.05mg を皮内注射後 2 年目に MK を上記の方法で再感作した。リンパ球幼若化反応: PPD<sub>s</sub>, PPD-Y, PPD-B 各 5 μg/ml を 96 穴プレート内に準備しておき、感作動物の心臓から 1 ml 採血し、これを 0.75 μl, 1.5 μl, 3 μl, 5.5 μl, 10 μl, 15 μl, 20 μl, 25 μl ずつ全血のまま分注し 4 日間培養後、通常の方法でトリチウムをカウントし、dose-response-curve を求めた。皮膚反応: 各抗原共 0.2 μg を皮内注射した。〔成績・考察〕 MI 感作動物の 4 週後の dose-response-curve は、PPD-B に対して特異的に応答し、PPD-Y と PPD<sub>s</sub> に対しては僅かな応答しか示さなかった。これに対して MK 感作動物の感作後 3, 4, 6 週におけるそれぞれの成績は、PPD-Y と PPD<sub>s</sub> の dose-response-curve がかなり近接していたが PPD-Y の値のほうが大きかった。PPD-B の値はこれらより小さかった。ツ反は、PPD-Y より PPD<sub>s</sub> のほうが大きく、ツ反による分別はできなかった。BCG 感作 2 年後の動物に MK を感作した 6 週後の動物の成績は、PPD<sub>s</sub> よりも PPD-Y のほうがより大きい値を示した。PPD-B は殆ど応答しなかった。ツ反応値は、この場合も PPD-Y より PPD<sub>s</sub> のほうが大きかった。次に MK 感作後 30 週放置した動物に対す

るツ反によるブースター効果について検討した。その結果、30週間1度もツ反応を行わない動物の幼若化反応は全体的には低反応の傾向を示すものが多かった。幼若化反応後に行った皮膚テストの平均値と標準偏差値は、PPD<sub>s</sub>、PPD-Y、PPD-Bの順に14.1±3.7、13.0±1.8、6.8±5.3であった。皮膚テスト実施1週後に再度行った幼若化反応の成績は、PPD-Yの値が一番大きく、次がPPD<sub>s</sub>でPPD-Bは殆ど応答しなかった。しかし、この時のツ反応値はsYBの順に17.6±2.3、17.1

±0.8、16.5±2.4であり、分別出来なかった。これらの成績からツ反より幼若化反応のほうがより感作の実体を表わしていることが観察された。〔結論〕MI感作動物では幼若化反応によって極めてきれいにPPD-Bに対する特異性が示された。MK感作動物ではPPD<sub>s</sub>とPPD-Yとの交差反応性が認められたがPPD-Yがより強く応答した。皮膚反応はブースター効果により変動することが認められた。

## 免 疫 Ⅲ

第1日〔4月3日(金) 10:30～11:10 B会場〕

座長 (結核予防会結研) 戸井田 一郎

### B 9. 非定型抗酸菌症におけるリンパ球サブセットの解析

原田泰子・原田 進・北原義也・高本正祇・石橋凡雄・篠田 厚(国療大牟田病)

〔目的〕呼吸器疾患の領域において、肺結核症はその発生、進展に細胞性免疫が深く関与している事は以前より分かっているが、日和見感染の色彩の強い非定型抗酸菌症においては、その発生等に関して免疫学的な背景が明らかでない点が多いと思われる。今回、我々は、非定型抗酸菌症(以下AM症と略)と肺結核症の慢性持続排菌例(Chronics; 持続する排菌と病巣が硬化性である点などでAM症と対応すると考えられる)の末梢血リンパ球サブセットを測定し比較検討するとともに、両疾患の末梢血リンパ球の培養を行い、抗原PPD<sub>s</sub>及びPPD<sub>B</sub>に対するリンパ球の反応性を観察し若干の解析を試みたので報告する。〔方法〕モノクロナール抗体は、Leuシリーズを使用しFACS analyzerで測定した。末梢血リンパ球サブセットは全血法で、リンパ球培養はLeucoprepにて単核球に分離し、すべて二重染色法で解析した。リンパ球培養においては、抗原PPD<sub>s</sub>、PPD<sub>B</sub>共に10 $\gamma$ を用い、培養期間は7日間とした。

〔成績〕末梢血リンパ球サブセット: 正常人, AM症, Chronicsの三群で比較した。正常人は疾患群と年齢をmatchさせるため50歳以上とした。その結果、AM症はリンパ球数Pan T cell共に正常人, Chronics群に比べ有意に低下を示した。また正常人に比べHelper T cell, Cytotoxic T cellが有意に低かった。B cell及びActivated T cellには変化が見られなかった。Natural killer cell (NK cell)では、正常人に比べその亜画分であるLeu 11<sup>-</sup> Leu 7<sup>+</sup>が有意に低下を示した。培養

リンパ球サブセット: PPD<sub>s</sub>刺激下のリンパ球培養において、正常人(ツ反強陽性者)ではActivated T cell (特にHelper T cell, IL<sub>2</sub> receptor positive cell)の著明な増加が見られた。Chronics群は正常人とはほぼ同様な反応を示したが、AM症では有意に低下していた。Suppressor/Cytotoxic T cell及びNK cellでは三群共培養による変化は見られなかった。ChronicsとAM症でPPD<sub>B</sub>刺激下のリンパ球培養を行った。その結果PPD<sub>B</sub>がAM症に特異的抗原であるにもかかわらず、AM症はChronicsより低い反応を示した。〔考案・結論〕AM症では、正常人、肺結核症のChronicsに比較し、末梢血リンパ球サブセットの低下(主にT cell系)及び抗原PPD<sub>s</sub>、PPD<sub>B</sub>刺激に対するリンパ球の反応性の低下が見られた。以上の結果より、AM症ではlocal defense mechanismの低下のみでなく、systemic defense mechanismの低下も示唆されると考えた。

### B 10. 非定型抗酸菌症の免疫学的解析

白土裕江・福川 隆・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕*M. avium-intracellulare*をはじめとする、いわゆる非定型抗酸菌(AM)は、土壌中等に広く存在するsaprophyteであり、従って、これらAM感染による非定型抗酸菌症(AM症)の成立には、宿主側に何らかの免疫抵抗力の減弱が存在すると考えられてきた。そこで我々は、AM症患者の主として細胞性免疫能について、これら患者の末梢血リンパ球(PBL)を用いて、*in vitro*における特異的及び非特異的免疫機能の解析を試みた。〔材料と方法〕AM症患者、結核患者及び健康人を対象とした。これらの患者末梢血より

Ficoll-Hypaque 比重遠心法にてリンパ球を分離し、特異抗原の存在下あるいは非特異的な mitogen (Con A, PHA) の存在下にて、*in vitro*での培養を行い、リンパ球幼若化反応及び抗原刺激後の IL-2 receptor の出現について検討した。リンパ球幼若化反応はマイクロプレートを用い、 $^3\text{H}$ -thymidine ( $^3\text{H}$ -TdR) の細胞への取り込みで、IL-2 receptor は抗 Tac モノクローン抗体を用いた間接蛍光抗体法で測定した。特異抗原は、PPD<sub>s</sub> (青山 B 株より)、PPD-B (*M. intracellulare*) 及び PPD-Y (*M. kansasii*) で、PPD-B 及び PPD-Y は、広島大学・田坂博信博士より供与されたものを用いた。Indomethacin (IM) の幼若化反応に与える影響についても検討を加えた。〔成績と考察〕それぞれの PPD を用いた幼若化反応の dose response では、いずれの PPD においても  $10\mu\text{g/ml}$  にて最高値を示した。タイムコースの結果より培養 6 日が最適と考えられた。以下、PPD  $10\mu\text{g/ml}$ 、培養 6 日の条件で行った。また mitogen に対する反応は、3 日ないし 4 日間の培養で行った。非特異的な Con A, PHA 刺激による反応は、AM 症患者において数例反応の弱い症例が見られたが、AM 症、結核患者及び健康人の三群の間で特に差はみられなかった。抗原特異的な刺激では、結核患者、健康人においては、PPD<sub>s</sub>、PPD-B、PPD-Y のいずれに対してもよく反応を示し、特に PPD<sub>s</sub> の刺激にて高い  $^3\text{H}$ -TdR の取り込み及び IL-2 receptor の出現が見られた。AM 症患者では、*M. avium intracellulare* の感染による患者で、PPD-B に対する反応が高い傾向が見られたが、いずれの PPD に対しても、結核患者、健康人に比べ反応が弱く、抗原特異的な免疫能の低下が示唆された。IM 存在下では、幼若化反応の増強がみられた。AM 症では、何らかの免疫反応の抑制機構の存在が考えられ、その一つに prostaglandin E<sub>2</sub> を介する反応の抑制が示唆された。

#### B 11. *Mycobacterium intracellulare* 感染症に関する免疫学的研究 (第 5 報) 感受性及び抵抗性マウスにおける suppressor macrophage の動態と性状 °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 T 細胞の ConA mitogenesis の抑制がみられ、(1) これには、脾細胞中に誘導される suppressor macrophage (M $\phi$ ) が部分的に関与していること、(2) suppressor M $\phi$  の活性の発現はアラキドン酸カスケードまたは微小管機能に高い依存性を示し、その作用点は Lyt-1, 2, 3 T 細胞の ConA 認識後の IL 2 反応性 T 細胞への活性化かあるいは IL 2 レセプター陽性 T 細胞の IL 2 応答のいずれかの段階であろうことについて報告した。今回は *M. intracellulare* 感染に

対して感受性系統マウス (Ity<sup>s</sup>) と抵抗性系統マウス (Ity<sup>r</sup>) の本菌感染後の脾 T 細胞の ConA mitogenesis の動態並びに脾細胞中に誘導される suppressor M $\phi$  の性状についての比較を試みた。〔方法〕(1) *M. intracellulare* 31 F 093 T 株 ( $1 \times 10^9$ ) の尾静脈内感染 1~10 週後の CBA/JN または、BALB/c 雄マウスより脾細胞を採取し、 $6.3 \times 10^4$  cells/microtiter well の細胞密度培養系での ConA ( $2\mu\text{g/ml}$ ) に対する脾 T 細胞の mitogenic response を測定した。(2) 感染宿主脾細胞よりの M $\phi$  の microtiter well 上での単層培養、あるいは脾細胞のプラスチックシャーレ上 2~3 時間培養時の非付着性細胞画分 (NA cell)、振動によって遊離する弱付着性細胞画分 (WAd cell)、遊離しない強付着性細胞画分 (SAd cell) を調製し、これらの各々と  $1.25 \times 10^5$  cells/well の正常脾細胞とを混合培養し、ConA ( $2\mu\text{g/ml}$ ) の脾 T 細胞の mitogenic response に及ぼす効果について検討した。〔結果と考察〕(1) *M. intracellulare* 感染 CBA/JN マウス (Ity<sup>r</sup>) では BALB/c マウス (Ity<sup>s</sup>) に比べて感染早期でのより著しい菌の排除とその後の菌の増殖の抑制がみられた。(2) 脾 T 細胞の ConA mitogenesis は両系マウスとも感染 2 週後に最も低値を示し、その程度は BALB/c マウスでは CBA/JN マウスより著しかったが、その後回復傾向が見られた。(3) culture well 上に単層培養した脾 M $\phi$  の正常脾細胞の ConA mitogenesis に対する suppressor 活性は両系系統マウスとも感染 2 週後に最も高まることが分かった。また、感染 2 週後での脾 M $\phi$  の suppressor 活性は CBA/JN > BALB/c であったが、4 週後では逆に BALB/c > CBA/JN となった。(4) 脾 M $\phi$  の PMA 誘起 O<sub>2</sub><sup>-</sup> 産生能を NBT 還元能陽性細胞数を指標としてみたところ、CBA/JN マウスでは感染 2, 4 週後で各々 77.42% であったのに対して、BALB/c マウスでは各々 75, 81% であり、脾 M $\phi$  の PMA 誘起 oxidative burst を指標としての活性化状態とその suppressor 活性との間には厳密な相関は見られなかった。(5) 正常脾 T 細胞の ConA mitogenesis を 50% 抑制するのに必要な NA cell, WAd cell, SAd cell の数はマウス系統の別なく各々約  $3 \times 10^5$ ,  $7 \times 10^4$ ,  $3 \times 10^4$  cells/well であった。(6) WAd cell と SAd cell はいずれも強い PMA 誘起化学発光能を有し、M $\phi$  に属する細胞群より成るものと思われるが、その PMA 応答性と suppressor 活性との間には厳密な相関性はみられないものようであった。

#### B 12. 非定型抗酸菌感染マウスの遅延型アレルギー抑制性 T 細胞について °後藤義孝・中村玲子・北村勝彦・難波憲司・徳永 徹 (国立予研)

〔目的〕 *M. intracellulare* の感染に対してマウスが

示す抵抗性は遺伝支配を受けており、多くの系統では菌の増殖がみられない。これはマウスの第一染色体上の Bcg-Ity-Lsh 遺伝子がこれらのマウスで発現し、菌増殖をコントロールしているためであると考えられる。一方、感受性を示す系統では菌は体内で増殖を続け、最後には宿主を殺す。特に菌を i.v. された感受性マウスでは BCG や *M. tuberculosis* を感染させた際にみられるような強い遅延型アレルギー反応 (DTH) や獲得免疫を誘導することが困難である。このことから我々は感受性マウスには *M. intracellulare* に対する免疫の成立を抑制する機構が存在するのではないかと考え、以下の実験を行った。〔材料と方法〕マウスは *M. intracellulare* に感受性の C 57 BL/6 (B 6) を用いた。 $10^4 \sim 10^7$  の *M. intracellulare* (Mino 株) を i.v. または  $10^7$  を s.c. に接種した。DTH は i.v. または s.c. マウスの足蹠に PPD-intracellulare (PPD-i) を  $15 \mu\text{g}/0.05\text{ml}$  接種し、24, 48, 72 時間後の腫脹を測定した。〔成績〕(1) まず感染マウスの PPD-i に対する DTH を調べた。B 6 に Mino を  $10^4$  または  $10^6$  i.v. 接種後 3 週または 6 週の DTH を調べた結果すべて陰性であった。 $10^7$  の菌を s.c. 接種後 3 週のマウスでは弱い DTH が認められた。s.c. 感染前 2 日に cyclophosphamide (CY) 200 mg/kg を i.p. しておくで 48~72 時間をピークとする顕

著な DTH がみられた。(2) 次に  $10^6$  の菌を i.v. 接種し 1 週後のマウスの脾細胞からプラスチック非付着性の細胞を分離し、その  $10^7$  を CY 前処置したマウスに移入し直ちに  $10^7$  の菌を s.c. 接種した。3 週後の PPD-i に対する DTH は細胞を移入しない対照群に比べ有意に抑制された。更に移入する細胞をあらかじめ抗 Thy-1 抗体と補体で処理すると抑制作用は消失した。このことから i.v. 感染マウスに DTH の誘導を抑制する T 細胞が出現したと考えられた。(3)  $10^6$  の菌を i.v. 接種して 6 週後のマウスのプラスチック非付着性脾細胞を、既に 3 週前に CY 処置し  $10^7$  の菌を s.c. 接種したマウスに移入し、直ちに DTH を調べた。細胞移入しなかった対照群で強い DTH がみられたが、細胞移入群では DTH が有意に抑制された。抗 Thy-1 抗体と補体処理で抑制作用が消失することから DTH の発現を抑制する T 細胞が存在することが示された。この抑制性 T 細胞の感染抵抗性に対する作用については現在検討中である。〔考察及び結論〕*M. intracellulare* を i.v. 感染された B 6 マウスでは DTH の誘導を抑制する T 細胞と発現を抑制する T 細胞が出現することが分かった。両 T 細胞の異同はまだ明らかではないが、感受性マウスがこの菌に対する獲得抵抗性をもちにくい理由の一つはこうした抑制性 T 細胞が生じるためではないかと考えられる。

## 免 疫 IV

第 1 日〔4月3日(金) 11:10 ~ 11:50 B会場〕

座長 (国立予研) 徳 永 徹

**B 13. マウス肺胞マクロファージの活性酸素生成に関する検討** °村山尚子・鈴木克洋・山本孝吉・久世文幸 (京大胸部研)

〔目的〕呼吸器系の防御に関し重要な肺胞マクロファージの活性酸素生成に関し、マウス肺胞マクロファージを用いて検討した。また、これまで詳細に検討がなされている腹腔マクロファージとの比較検討を行った。〔実験方法〕specific pathogen free の ICR マウス、雌、6~8 週齢を用いた。BCG は 6 週齢で静注しその 3~4 週後に使用した。肺胞マクロファージ (AM) は、気管、気管支、肺胞洗浄 (BAL) により採取した。BAL は一回量 1 ml の PBS を注入、7~8 回吸引回収を繰り返した。腹腔マクロファージ (PM) は、5 ml の PBS にて一回洗浄し採取した。遠沈後得られた細胞成分を洗浄、不活化 FBS 10% を含む MEM 培地に、AM

は  $3 \sim 4 \times 10^5 / \text{ml}$ 、PM は  $6 \sim 8 \times 10^5 / \text{ml}$  となるように浮遊し 0.5 ml ずつ plating した。マウス一匹より平均、未処置マウスでは AM (R-AM) :  $2.9 \times 10^5$ 、PM (R-PM) :  $4.0 \times 10^6$  であり、BCG 静注マウスでは AM (BCG-AM) :  $6.9 \times 10^5$ 、PM (BCG-PM) :  $8.6 \times 10^6$  の細胞が得られた。May-Grunwald 染色、Non-specific esterase 染色標本の鏡検で、マクロファージの割合は、各々 99.3%、73.5%、91.3%、72.3% を示した。CO<sub>2</sub> incubator 内で 2 時間培養後非付着細胞を除去し、更に over night 培養した。活性酸素のうち最初に生成される Superoxide anion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) の放出量を Cytochrome C 法を用いて測定した。〔成績〕Phorbol myristate acetate (PMA, 10ng~30ng/ml) 刺激に対する AM の O<sub>2</sub> 放出量は、R-AM, BCG-AM のいずれも低値を示し、高々 100n moles であった。

一方 PM の場合、R-PM の  $O_2$  放出量は少ないが、BCG-PM では PMA 100 ng/ml で既に 300 nmoles を越える著明な放出を認めた。Zymosan (Zy) 刺激による  $O_2$  放出量は、PMA 刺激の場合に比し、R-AM、BCG-AM のいずれも大量の  $O_2$  放出を認めた。また、BCG-AM の  $O_2$  放出量は、Zy 3  $\mu$ g/ml 以上の濃度で R-AM に比し有意に高値を示した。R-PM、BCG-PM では共に  $O_2$  の放出は高値を示した。更に AM に PMA と Zy を同時に加えた場合  $O_2$  放出は Zy の場合とほぼ同等であった。〔考案及び結論〕マウス肺胞マクロファージの活性酸素生成につき検討した。今回の成績はマウス肺胞マクロファージが、PMA 刺激に対する  $O_2$  放出が低い事、Zy 刺激ではその放出が見られ、BCG 感染により更に増強する事を示している。この事は、種々のレセプターを介する刺激に対する反応が異なっている可能性を示唆する。また刺激の種類により反応性が低い場合があることは活性酸素による組織傷害の可能性の報告を併せ考えると興味深い。現在 BCG 吸入感染後に得られた AM の活性酸素生成に関し更に検討中である。

#### B 14. BCG 肉芽腫におけるマクロファージの貪食活性と DNA 合成抑制について ° 杓掛 洋・永尾重喜・田中 渥 (島根医大 2 生化)

〔目的〕類上皮細胞肉芽腫を作る疾患は多数存在するが、その形成機序は依然として明確にされていない。我々は、既に細菌細胞壁中に基本的単位構造として含まれている muramyl dipeptide (MDP) と lipid との複合体が類上皮細胞肉芽腫を作ること、また *in vitro* でモルモットマクロファージ DNA の複製を著しく抑制することを見出している。この実験では、類上皮細胞肉芽腫を構成するマクロファージ ( $M\phi$ ) の DNA 複製が、 $M\phi$  に貪食された細菌によって抑制されるかどうかを検討した。〔方法〕1) モルモット及びラットの背側に、生理的食塩水 0.5 ml に懸濁した BCG 生菌 0.5 mg を皮下注射し、3 週または 4 週後に BCG 肉芽腫を摘出し、collagenase 2 mg/ml 及び DNase I 0.04 mg/ml を含む Hanks' 液で incubate して、類上皮細胞肉芽腫構成細胞を分離した。分離細胞を 20% FCS を含む 199 medium に浮遊、1  $\mu$ ci/ml の濃度の  $^3H$ -thymidine ( $^3H$ -TdR) を加え、18 時間後にオートラジオグラフィを作成し、Ziehl-Neelsen 染色を施し検鏡した。2) 流動パラフィン腹腔内投与 4 日後のモルモット及びラット腹腔浸出  $M\phi$   $1 \times 10^6$  cells/0.5 ml に、MDP, lipopolysaccharide (LPS), aminophthalimide 粒子, antibody coated sheep red blood cells (Ab-SRBC) 及び種々の細菌を添加培養し、0.4  $\mu$ ci/ml の濃度の  $^3H$ -TdR を加え、適時に腹腔浸出  $M\phi$

への  $^3H$ -TdR 取り込みをシンチレーションカウンターにて計測した。3) MDP 及び MDP analogs 100  $\mu$ g をフロント不完全アジュバントで油中水型エマルジョンの形にし、モルモット足裏に注射、3 週後に注射局所及び局所リンパ節を摘出し、病理学的検索を行った。〔成績〕オートラジオグラフィで調べると、分離した類上皮細胞肉芽腫構成細胞の内、BCG を貪食した  $M\phi$  には  $^3H$ -TdR 取り込みが認められず、逆に  $^3H$ -TdR を取り込んでいる  $M\phi$  には BCG の存在を認めなかった。*in vitro* における腹腔浸出  $M\phi$  の DNA の複製は、MDP, LPS 及び種々の細菌によって著しくそしてすばやく抑制されたが、aminophthalimide 粒子や Ab-SRBC では抑制されなかった。更に  $M\phi$  の活性化及び類上皮細胞肉芽腫形成と、 $M\phi$  DNA の複製抑制との間には、相関関係が認められた。〔考案・結論〕 $M\phi$  は、*in vitro* と同様 *in vivo* においても、細菌を貪食すると直ちに  $M\phi$  自身の分裂増殖を停止した。また  $M\phi$  は、細菌と細菌以外の物質を識別しているように思われた。 $M\phi$  の活性化と、 $M\phi$  から類上皮細胞への分化と、 $M\phi$  DNA の複製抑制との間には、平行関係があることが観察されたことより、 $M\phi$  の分裂増殖の停止が、その細胞自身のより成熟した形への分化を誘導していると推定された。

#### B 15. 肺結核患者における抗原提示細胞活性の検討 ° 佐道理文・高田勝利・伊奈康孝・荒川啓基・浅井 学・野田正治・山本正彦 (名古屋市大 2 内) 森下宗彦 (愛知医大 2 内) 鳥井義夫 (名古屋第 2 赤十字病) 吉川文章 (大同病)

〔目的〕抗結核免疫において、マクロファージ、単球、T リンパ球の関与する細胞性免疫が重要な役割を果たしている。ところで、T リンパ球は抗原提示細胞 (APC) 上の外来抗原と自己クラス II 抗原を同時に認識することにより活性化される。そこで、今回我々は、結核患者の末梢血及び BALF 中の APC 活性を測定し、ヒトの PPD 刺激による T リンパ球の活性化機構について検討したので報告する。〔対象〕肺結核患者 4 例、対照としてツ反陽性健康人 8 例を用いた。なお同じ肺肉芽腫症であるサルコイドーシス (サ症) ツ反陽性患者 8 例とも比較検討した。〔方法〕(1) BALF 細胞、末梢血より分離した単核細胞を Petri dish に付着させ、肺胞マクロファージ (AM) 及び単球を分離し、APC として用い、非付着細胞を nylon wool column に通して T リンパ球を得て responder cell とした。APC に PPD, MMC を添加して 1 時間インキュベートし PPD を pulse 後洗浄し、T リンパ球 ( $1 \times 10^5$  cells) と APC (pulsed or non-pulsed,  $2 \times 10^4$  cells) を 10% ヒト AB 血清加 RPMI 1640 培養液で 5 日間培養し、 $^3H$ -

thynidine のリンパ球への取り込みを測定した。結果は Stimulation index (S. I.) ( $\Delta$  CPM of pulsed APC/ $\Delta$  CPM of non-pulsed AP ( )) で表わした。(2) 同時に、末梢血中単球のクラス II 抗原 (DR 抗原) を、抗 DR 単クローン抗体を用いて間接蛍光抗体法により測定した。〔成績及び考察〕末梢血単球の APC 活性は、結核患者では S. I.  $10.48 \pm 6.08$  であり、対照例の健康人の S. I.  $4.98 \pm 4.70$ 、サ症患者の S. I.  $6.07 \pm 5.07$  に比べて高い傾向にあった。AM の末梢血 T リンパ球に対する APC 活性は、結核患者で S. I.  $9.28 \pm 5.13$  と、健康人の S. I.  $1.26 \pm 0.57$  と比べ高値を示したが、サ症患者の S. I.  $18.46 \pm 15.14$  に比べると低い傾向であった。また、結核患者の末梢血単球の DR 抗原は、健康人に比べ増加しており、同様にサ症患者においても高い傾向にあった。結核及びサ症における APC 活性高値原因の一つとして APC (単球) 上の DR 抗原量の増加による可能性が示唆された。難治例の結核患者において、ツ反の減弱、陰性化がみられると同時に PPD 刺激による幼若化反応の低下もしばしば認められ、細胞性免疫能の低下が示唆されており、難治症例の APC 活性についても検討中である。

#### B 16. 肺結核患者単球の interleukin 1 産生能 第 3 報、細胞内 IL-1 活性測定を試み 藤原 寛・大西 和子・露口泉夫 (大阪府立羽曳野病)

〔目的〕私達は以前に肺結核患者末梢血単球は LPS あるいは PPD 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 (Amer. Rev. Resp. Dis. 133 : 73~77, 1986)。最近 Matsushima 等は、LPS で刺激されたヒト末梢血単球がその細胞内に分子量の比較的大きい IL-1 の前駆体を産生し蛋白分解酵素の関与により IL-1 を分泌すると報告していることから、単球の IL-1 産生能を検討するには、分泌された IL-1 のみならず細胞内の IL-1 活性も測定することが重要と思われる。今回私達はヒト末梢血単球の細胞内 IL-1 活性を検討するため、凍結融解法よりも IL-1 の回収が良いと言われている CHAPS detergent を用いた。〔方法〕単球

の分離：肺結核患者または健康人末梢血から LSM 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 ( $0.5 \times 10^6$ /mD) 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 CHAPS 溶液 (9 mM) を加え氷上に 30 分間放置した。この細胞溶解液を遠沈し上清を回収後 PBS ないし RPMI-1640 でよく透析したものを cell lysate とした。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：(1) マウス胸腺細胞の分裂増殖効果。C3H/HeJ マウス胸腺細胞 ( $1.5 \times 10^6$ /well) を倍々希釈した被験サンプルまたは標準 IL-1 とともに 72 時間培養し、最終 6 時間における  $^3\text{H}$ -チミジンの取り込みを測定した。(2) マウス T cell line を用いた方法。IL-1 依存性に IL-2 を産生するマウス T cell line である LBRM-33-IA5 (IA5) を用い、IL-2 活性は IL-2 依存性のマウス T cell line, NRB によって測定した。IA5 cell ( $1 \times 10^6$ /mD) を標準 IL-1 または被験サンプル及び PHA とともに培養し 24 時間後に培養上清を回収した。この上清中の IL-2 活性を NRB の分裂増殖 ( $^3\text{H}$ -チミジンの取り込み) によって測定した。IL-1 活性は probit analysis により標準化した。標準 IL-1 の最大反応値の 50% を示す希釈値 ( $D_{50}$ ) を各サンプルの回帰直線から計算し、標準 IL-1 の  $D_{50}$  との比をとることにより、サンプルの IL-1 活性を unit で表わした。〔結果〕標準 IL-1 の活性をくり返し各測定法で測定したところ、胸腺細胞法による  $D_{50}$  は  $116.9 \pm 17.4$  ( $n=7$ ) に対し、IA5 を用いた測定では  $799.2 \pm 228.0$  ( $n=6$ ) と約 7 倍の高い感度を示した ( $p < 0.05$ )。この IA5 法を用いて CHAPS による cell lysate 中の IL-1 活性を検討したところ probit analysis が可能となった。〔結論〕CHAPS detergent による cell lysate と感度の良い IA5 測定系を用いることにより、細胞内の IL-1 活性を半定量的に測定することが可能となった。

---

 診 断
 

---

第1日〔4月3日(金) 11:50～12:30 B会場〕

座長 (札幌鉄道病) 平賀洋明

**B 17. 肺結核の診断** °佐藤 博・大泉耕太郎・本宮雅吉・今野 淳(東北大抗研)

〔目的〕 肺結核の減少に伴い、肺結核に対する関心がうすれつつあると言われている。今回我々は肺結核と確診された症例について、受診の動機、胸部 X 線像上の空洞の有無、確診にいたる過程について検討を試みた。

〔対象〕 昭和56年1月から61年9月迄、仙台厚生病院に入院して肺結核の治療を受けた症例の中から、初回加療であり、喀痰または胃液から人型結核菌が検出されるか、気管支鏡、経気管支肺生検(TBLB)で得られた標本や開胸による切除標本で結核とされた、男247、女102、計349例を対象とした。〔結果〕 年齢分布では50歳代が最も多く、39歳以下は28.1%であり、中高年齢に多いと考えられる。検診で発見された例(検診群)は男29.6%、女37.3%、全体として31.8%であった。検診で発見される率が最も高いのは60歳代で43.1%であった。胸部 X 線像上で空洞が48.7%に認められたが、検診群では34.2%に認められ、呼吸器症状を伴って受診した例(有症状群)211例では57.3%が空洞を有していた。糖尿病合併例は54例で、そのうち33例が糖尿病として加療中であった。糖尿病合併率は検診群12.6%、有症状群14.2%であった。肺結核の確診前に肺炎、肺腫瘍と考えられていた例はそれぞれ14.0%と16.9%であった。初診時から結核と考えられていたのは67.9%であり、その62.0%に空洞が認められていた。肺結核の確診にいたる過程については、喀痰または胃液中に結核菌が検出された例が280例あり、4例が胸水中に菌が証明されていた。気管支鏡、TBLBによる確診例が30例、切除標本によって診断された例が35例でこれらを合わせると65例となり全体の18.6%に相当する。これらの65例について検討すると年齢は40～60歳代に集中しており43例(63.1%)が検診で発見されている。有症状例は65例中17例(26.2%)と低く、特に切除標本で確診の得られた35例中、症状のあったのは17.1%であった。病巣の部位については65例中61例が片肺のみに病巣があり、右肺31例、左肺30例であった。右上、中、下葉に病巣のある例が14、6、11例で左上、下葉がそれぞれ21例と9例であった。従って下葉の病巣は20例となるがそのうち10例がS<sup>6</sup>に病巣を有していたので胸部 X 線像で下肺野のみに陰影を認めたの

は61例中10例(16.4%)であった。〔考察とまとめ〕今回は初回加療、人型結核菌陽性例について検討した。発病年齢は中高年に多く、呼吸器症状を伴って受診する例が60%を超えていた。確診前に他疾患と考えて検査、加療が行われていた例が32%であった。近年、気管支鏡を用いての診断技術が進歩し、切除標本での組織学的診断に代って気管支鏡下に採取した検体による結核の診断例が増加している。細胞診を行う際に結核菌の検査をも併せて行うことの重要性を示唆するものであろう。

**B 18. 結核及び非定型抗酸菌症患者の特異的抗体価の測定** °山本節子・田端一彦・戸井田一郎・和田雅子・佐藤瑞枝・水谷清二(結核予防会結研)

〔目的〕 結核菌または非定型抗酸菌の菌体成分を抗原とし、ELAISAによって患者血清中の特異的抗体価を測定し、鑑別診断や活動性の判定、治療否の判定に利用しようという試みがいくつかの研究室から報告されている。しかし各研究室での手技の差や結果の判定方法の違いのために、各研究室間の成績の比較や結果の統一的な解釈が困難となっている。ある条件下での吸光度そのままや標準血清との相対比のような任意に設定した規準ではなく、また測定条件の変動に影響されにくく、統計処理にかけ得るような絶対的な値を求める方法を検討した。更にこの方法によって健康正常者の抗体価を求め正常範囲を設定し、また結核及び非定型抗酸菌症患者の抗体価を測定し臨床の有用性を検討した。〔方法〕 抗原は日本 BCG 社製試験管内検査用 PPD、標識二次抗体はキルケガード・アンド・ペリー社製抗ヒト IgG (γ) 及び IgM (μ) alkaline phosphatase 標識抗体(ヤギ)、基質は P-nitrophenyl phosphate を使用した。被検血清を10倍から320倍まで6段階に希釈し、各希釈段階での ΔE 490 nm を測定し、それぞれの血清の ΔOD-希釈度(対数)曲線を作製した。その直線部分より  $Y = A_0 + A_1 \times [Y = \Delta OD, X = \log(\text{conc})]$  の式を作り  $Y = 0$  のときの X よりその被検血清の抗体価を求めた。

〔成績と給論〕 1) 血清希釈度の検討によって、抗体価の非常に高い少数例を除いて大多数の血清では、10～320倍の希釈範囲の全域または一部で ΔOD-希釈度(対数)の直線関係がみられ、計算式によって抗体価を求めることができた。これら直線の勾配は血清ごとに大きく

違っており、一段階希釈による測定では絶対的な測定値は求められないことを示している。標識抗体の濃度を変えると $\Delta OD$ の値は大きく変動するが、抗体価はほぼ同一の値を示した。抗原濃度についても同様の検討を行った。2) 二つのグループよりなる健康正常人(IgG 258例, IgM 255例)の血清について抗 PPD IgG 及び IgM 抗体価を測定した。異なる二群での値はよく一致した。全例について得られた値は対数正規分布を示し、抗体価の対数値から平均値と標準偏差(SD)を求め、平均値 $\pm 2SD$ を自然数に直して求めた。平均値と正常範囲は、IgG では190 (1050~34)、IgM では308 (1032~92)であった。3) 結核患者及び非定型抗酸菌症患者の血清約700検体(同一患者のくり返し測定を含む)について、抗 PPD IgG 及び IgM 抗体価を求め、臨床的有用性を検討した。

**B 19. ウェスタンブロット法による非定型抗酸菌症の血清学的鑑別の試み** 露口隆一・田中公子・井上宏之・岡村春樹・長田久美子・田村俊秀・庄司 宏(兵庫医大細菌) 田坂博信(広島大細菌) 喜多舒彦(国療近畿中央病) 桜井 宏(結核予防会大阪府支部大阪病) 堀三津夫(結核予防会大阪府支部)

〔目的〕 臨床症状が結核症と類似する非定型抗酸菌症の診断は、主として細菌学的方法に依存しており、その結果を得るまでに長期間を要する場合が多い。そのため、免疫学的鑑別診断法の再検討が要請されている。活動性結核症患者及び非定型抗酸菌症患者の血清中の抗体が反応するミコプラズマ抗原パターンをウェスタンブロット法により解析し両者の鑑別診断の一助となる可能性を検討したので報告する。〔方法〕 抗原: 1. PPDs (*M. tuberculosis* AOYAMA B 株由来), 2. PPD B (*M. kansasii* 株由来), 3. PPD Y (*M. intracellulare* 株由来) 及び、上記菌株の Sauton 培地培養各菌体の超音波破碎遠心上清を用いた。血清: 活動性結核症患者30例及び非定型抗酸菌症患者20例を用いた。ウェスタンブロット法: 1) SDS-PAGE; 分離用として、12.5%アクリルアミド/0.1% SDSゲルを用い、20 mA 定電流で2時間30分泳動した。2) transfer; 20V 定電圧で over night 泳動した。3) 免疫染色; 5%スキムミルクで blocking の後、各200倍希釈の患者血清(1次抗体)と1時間反応させた。更に、2次抗体として100倍希釈した、ペルオキシダーゼ標識抗ヒト immunoglobulins (Cappel 社) を1時間反応させた後、 $H_2O_2$ /ジアミノベンチジンで発色させた。〔成績及び考案〕 1. 蛋白染色において、PPD よりも菌体抽出画分の方が、より鮮明な抗原パターンを示した。2. TB 症、*M. intracellulare* 症、*M. kansasii* 症間で血清のブロットパターンに明らかな差があった。しかし、同

一血清において菌種間には交差がみられた。これは、患者側の自然感作によるものか、あるいは本来抗原間に交差があることによるのか不明である。3. 起因菌が同じ種である症例間で、パターンにかなり違いがあり、各抗酸菌特有のパターンを鮮明に認めることはかなり困難である。これは、抗酸菌症特有の現象かもしれない。血清レベルでこのような個体差が認められることは、細胞免疫レベルでの同様の個体差が認められることを示唆する。

〔結論〕 以上の成績より、ウェスタンブロット法を感染症の診断あるいは感染菌の推定に適用するには、各抗酸菌症の基本的パターンを精査しておく必要があり、個体差・病型・病歴経過などの違いによって、どの程度のパターンの変動が出現するのかを、あらかじめ調べておかねばならない。これに関して、遺伝子クローニングによって得られた peptide 抗原を用いた解析、あるいはモノクローナル抗体の導入等(本学田中公子等の発表を参照)が必要と考える。

**B 20. 結核性髄膜炎における髄液中 Adenosine Deaminase (ADA) 活性について** 西川 博・菅守隆・杉本峯晴・安藤正幸・荒木淑朗(熊本大1内)

〔目的〕 結核性髄膜炎の髄液中より、結核菌を証明することは極めて少なく、その診断は困難である。我々は結核性胸膜炎の診断で、胸水中 ADA の測定がその診断に極めて有用であったことを報告したが、髄液中の ADA 活性もまた髄膜炎患者の鑑別診断に有用であろうと考え、各種患者の髄液中 ADA 活性を測定した。

〔対象及び方法〕 昭和60年12月より昭和61年11月までの1年間で、熊本市市民病院、熊本大学第一内科を受診した89例について検討した。内訳は、頭蓋内出血22例、無菌性髄膜炎24例、細菌性髄膜炎7例、結核性髄膜炎4例その他の疾患32例である。また自衛隊熊本地区病院の急性腰痛症の9例の髄液をコントロールとした。ADA 活性値は、患者より採取した髄液の遠心分離した上清を、Giusti の方法で測定した。〔成績〕 9例のコントロール群の髄液中 ADA 活性値はすべて1 U/l 以下で平均値は0.66 $\pm$ 0.20 (SD) であった。頭蓋内出血群の平均値は2.72 $\pm$ 3.08とばらつきが多かった。無菌性髄膜炎の群の平均値は2.55 $\pm$ 2.53 U/l でコントロール群より高かった。しかし ADA 活性値はせいぜい9.1 U/l で全例10 U/l 以下であった。細菌性髄膜炎の群の平均は6.45 $\pm$ 8.36と高値をとり、中でも緑膿菌感染による1例では24.1 U/l と高い例があった。結核性髄膜炎の2例では11.2, 24.1 U/l と高く、結核が強く疑われる2例でも18.9, 11.5 U/l と高値であった。その他の髄膜炎では、殆どが1 U/l 以下で、外傷性のものに10.4, 3.14 U/l と高値を示すものがあった。〔考案〕 頭蓋内出血群の髄液はキサントクロミーを呈するものが多く、溶血の影

響で ADA 活性は上昇したと考えられる。結核性髄膜炎の髄液中の細胞は、リンパ球優位であり、特に T リンパ球活性は高まると考えられ、その結果として髄液中 ADA 活性値も 10 U/l 以上の高値をとったのであろう。無菌性髄膜炎でも高値をとるものもあるが、10 U/l 以下であり、結核性髄膜炎において、髄液中 ADA 活性値はより高値をとる傾向がある。細菌性髄膜炎でも高い例があったが、臨床上鑑別診断としての問題は少ない。ADA 活性と髄液中の総細胞数、リンパ球数、蛋白量と

の相関は認められなかった。〔結論〕 1) 各種疾患の髄液中 ADA 活性を 89 例について検討した。2) 無菌性髄膜炎でも高値を示す症例があったがすべて 10 U/l 以下であった。3) 結核性髄膜炎の症例は 4 例と少なかったが、いずれも 10 U/l 以上であった。4) 以上のことから、髄膜炎患者の髄液中の ADA 活性値の測定は、髄膜炎の鑑別診断の有力な補助診断法となる可能性が高い。5) 髄液中 ADA 活性と、髄液中の総細胞数、リンパ球数、蛋白量との有意な相関は認めなかった。

---

 細菌 I
 

---

第1日〔4月3日(金) 14:30~15:00 B会場〕

座長 (兵庫医大細菌) 庄司 宏

B21. *M. tuberculosis* の非加熱培養濾液から単離した蛋白質 MPT 59 及び MPT 64 について °永井定(大阪市大刀根山結研) M. Harboe(オスロ大リュマチ免疫研) M. E. Patarroyo(コロンビア国立大免疫研) 片岡哲朗(国立予研)

〔目的〕 BCG(東京株)が培地中に分泌する蛋白質 MPB 70, 80, 64, 59 については、それらの高度精製品によつて、菌種特異性をはじめ諸性質の検討を行つてきた(結核 61:535, 1986)。そこに得られた知見を、*M. tuberculosis* の非加熱培養濾液にふくまれる蛋白質に適用し、まず MPT 59, 64 を精製単離し、MPB と比較しながら諸性質を検討した。〔方法・成績〕 *M. tuberculosis* H37Rv をソートン培地に 5 週培養の後、メンブレンにより菌体を除去し、濾液中の分泌蛋白質を、まず硫酸 75% 飽和にして沈殿濃縮した。この蛋白質について、BCG の場合と同様に、更にイオン交換、分子ふるい等によつて精製を行つた。MPT 59 と 64 は、最初の DEAE カラムでは同一分画内に溶出されるが、その後の 3M 尿素を含む溶出条件で完全に分離した。以後、それぞれを単一成分にまで精製を進めたが、この精製にあたり、一定条件下の電気泳動における相対移動度を指標とし、0.59, 0.64 を示す蛋白質をそれぞれ MPT 59, MPT 64 とした。最終的な精製品について種々の性質を検討した。SDS 電気泳動法による分子量は、それぞれ 29,000, 24,000 であり、等電点はそれぞれ 5.3, 5.0 を示した。その他、これらの兔抗血清を使用した免疫電気泳動法、ラジオイムノアッセイによる各菌種における産生度の比較、N-末端アミノ酸序列などの検討の結果は、いずれもそれぞれ BCG から得た MPB 59, MPB 64 の性質に一致し、現在までの所では、相違がみられていない。MPB 59 は広くミコバクテリア菌種により産生される蛋白質であつたが、この性質は MPT 59 においても同様であり、また *Nocardia asteroides* では産生がみられず、ミコバクテリア菌種に特異な蛋白質であつた。MPT 59 は *M. tuberculosis* (H37Rv, 青山B株) においては、最大の分泌量を示す蛋白質であり、この点 BCG

(東京株) よりも産生量ははるかに大きい。一方、MPB 64 は *M. bovis*, *M. tuberculosis* に特異な分布を示す蛋白質であつたが、MPT 64 についても精製品を用いてその特異性を確認中である。MPT 59 は米田・福井の  $\alpha$  抗原、及び Daniel らの antigen 6 に対応するものであろう。また BCG antigen 85 B に相当する知見が得られている。更に最近の検討によれば、Bennedsen らのモノクローナル抗体 HYT 27 に対する抗原蛋白質に一致することが分かった。一方 MPT 64 は、Lind の factor c に対応するものと思われる。〔結論〕 *M. tuberculosis* H37Rv がソートン培地内に分泌する主要蛋白質のうち、MPT 59, MPT 64 の 2 つを分離精製した。これらを既報の BCG 蛋白質 MPB 59, MPB 64 と比較しながら、菌種特異性をはじめ諸性質を検討し、これら MPB と同様の結果を得た。

B22. 結核菌青山B株ペプチド抗原遺伝子のクローニング °田中公子・露口隆一・岡村春樹・長田久美子・田村俊秀・庄司 宏(兵庫医大細菌学) 山本義弘・古山順一(同遺伝子学) 井上宏之(同4内) 堀三津夫(結核予防会大阪府支部)

〔目的〕 近年、種々の *Mycobacteria* の蛋白抗原の検索に、組替え DNA 手技が用いられている。私達は、PPD (Purified Protein Derivative, *Mycobacterium tuberculosis* 青山B株由来) に対する抗体と反応する抗原遺伝子のクローニングを pUC ベクターを用いて試みたので報告する。〔材料〕 菌株として、*Mycobacterium tuberculosis* 青山B株(予研)(以下 M. tbc, ABY と略す)、*Escherichia coli* JM 103, *E. coli* DHI を用いた。〔方法〕 M. tbc, ABY を Souton 培地、37°C で 1 週間静置培養、続いて振盪培養を 1 週間行い、直ちに集菌、DNA を抽出した。DNA 抽出はリゾチーム-SDS 法を一部改変して行つた。得られた DNA を Sau 3 AI で部分消化し、蔗糖密度勾配遠心法で約 2~5 kbp の断片を精製した。puc 18, 181, 182 は BamH I で完全消化後、この部位に M. tbc, ABY の DNA 断片を T4 ligase を用いて挿入し、*E. coli* JM

103 にトランスフォーメーションした。この recombinant plasmid を保持したコロニーをナイロンメンブロンに移し、溶菌後、免疫染色法で陽性を示すコロニーを分離した。免染染色には、1 次抗体に CIP (試験管内反应用 PPD, 日本 BCG 研) で家兔を免疫して得られた抗血清、または、*M. tub. ABY* の Sauton 培養濾液を 80% 硫酸沈殿で分画した抗原を家兔で免疫して得られた抗血清を *E. coli* で吸収したものを、ペルオキシダーゼ結合 2 次抗体を反応後、 $H_2O_2$ /ジアシノベンチジンで発色させた。陽性を示したコロニーの純化を繰り返し、plasmid を抽出し、*E. coli DH1* にトランスフォームした。このコロニーが免疫染色で陽性を示すのを確かめた後、再び plasmid を抽出した。一方、陽性クローンを L- Broth で培養しリゾチム-SDS で溶菌させ蛋白を溶出し、ウエスタンブロット法で、産生蛋白の分子量を推定した。〔結果及び考察〕それぞれのトランスフォーメーションで得られた組換え体は 8 千個余りで、陽性コロニーは合計 7 個得られた。*E. coli JM103* で陽性を示した plasmid を *DHI* に移し替えたところ、すべてのクローンが陽性を示した。得られた recombinant plasmid に挿入された *M. tbc. ABY* の DNA 断片は、制限酵素切断によるとすべて異なっていたが、ウエスタンブロット法による産生蛋白の分子量では 60 k ダルトンと 18 k ダルトンの 2 群に分類できた。1985 年以來、Young らの *M. tbc* の入 *gt11* を用いた報告、Thole らの *M. bovis BCG* の EMBL3 を用いた報告、牧野らの *M. leprae* のシャトルベクターを用いた報告がなされており、我々の得たクローンとの異同に興味を持たれる。現在、抗原性を有する蛋白をコードする遺伝子の解析を行っているところである。

### B 23. 結核菌 INH 耐性株におけるカタラーゼ活性欠損機構 °柄谷和宏・戸井田一郎 (結核予防会結研)

〔目的〕 1954 年の Middlebrook の報告以來、INH 耐性となつた結核菌がその毒力を失うとともにカタラーゼ活性を失うということは広く知られることとなつた。ところがこれまでカタラーゼの分離やその性状については調べられているが、INH 耐性に伴うカタラーゼ活性

欠損の機構については報告がなかつた。今回我々は INH 耐性の機構と結核菌毒力の解明への手がかりとするため、カタラーゼ活性欠損機構について検索し、若干の知見を得たのでここに報告する。〔方法〕 *M. tuberculosis*, strain H37Rv の INH 感性菌、耐性菌は Sauton 培地 (pH 7.0) を用い 37°C, 1~5 週間培養した。得られた菌体を用い、Diae and wayne の方法でカタラーゼ活性、Mauzerall and Granick の方法で  $\alpha$ -アミノレブリン酸脱水酵素活性、神前の方法でポルフィリン含量、Morrison and Stotz の方法でヘム含量をそれぞれ測定し、INH 感性菌と耐性菌について結果を比較した。一方、同様に 2 週間培養した INH 感性菌を用い、硫酸分画、ゲル濾過、イオン交換クロマトグラフィー、ハイドロキシルアパタイトカラムクロマトグラフィーによりカタラーゼを精製し、これをマウスに免疫して抗カタラーゼ血清を調製した。この抗血清を使い、免疫沈降法、免疫電気泳動法により INH 感性菌、耐性菌菌体中のアポカタラーゼの有無の確認を行った。〔成績〕 Middlebrook の報告と同様 INH 耐性菌においてカタラーゼ活性が消失していることが確認できた。一方ヘムの合成経路に沿つて  $\alpha$ -アミノレブリン酸脱水酵素活性、ポルフィリン含量、ヘム含量を調べたが、耐性菌、感性菌の間に有意の差は認められなかつた。また、アポカタラーゼについては INH 感性菌より精製したカタラーゼに対する抗血清に反応する抗原が INH 耐性菌体中に存在せず、アポカタラーゼが INH 耐性菌中では正常に合成されていないことが示唆された。〔考案と結論〕カタラーゼは活性中心であるヘムと蛋白質部分であるアポカタラーゼから成っている。今回我々はヘム合成経路については INH 耐性菌においても正常に働いていることを確認した。一方、アポカタラーゼは INH 耐性菌菌体中に存在せず、INH 耐性に伴うカタラーゼ活性欠損の原因として、アポカタラーゼ合成経路に何らかの異常が発生することが考えられる。今後、DNA レベルからアポカタラーゼ合成系を検討し、カタラーゼ活性欠損、INH 耐性、毒力低下といった現象の関連性について詳細に調べていきたい。

---

 細菌 II
 

---

第1日〔4月3日(金) 15:00~15:30 B会場〕

座長 (日本BCG研) 工藤 祐 是

**B 24. 蛍光染色法・Ziehl-Neelsen法・分離培養法による抗酸菌検出率の比較(検出率向上への試み)**

土井教生・城 操(東京保健会病体生理研)

〔目的〕 抗酸菌の日常的な検出状況を全体として把握する。染色法間での検出率比較の追試と、結核菌(TB)・非定型抗酸菌(AM)の検出実態の検討。過去同趣旨の検討間で結果に大きな差異を生じた要因と推定された点につき、若干の追求を試みた。〔方法〕 抗酸菌検査の設備を持たない小・中規模の病院・診療所から寄せられた検体1,535件を対象に、蛍光染色法(FM)とZiehl-Neelsen法(ZN)、分離培養法(Cul)を1カ月間並行し、培養陽性を基準に検出率を比較し、同定結果をもとに方法別のTB:AMの検出比率を比較した。次いで、過去の報文間で「検出率増加率[(FM%-ZN%)/ZN%]」が大きな幅を示した一因として、国内外各種の fuchsinsin を最大吸収波長(nm)測定で識別した Haradaら(1976)の方法を追試し、色素の違いによるTB, AMへの染色効果を比較した。更にFMではphenol添加量(0.25%~7.2%)の染色効果への影響を調べた。

〔結果〕 Cul陽性71件(陽性率4.63%)を100%として、FMの検出率38%(27件)、ZN23.9%(17件)、Culのみ陽性62%(44件)。FMの検出率増加率58.8%。TB:AMの比率はCul陽性全体で56%:44%、Culのみ陽性で59:41とTBの比率が幾分上回ったが、FMで52:48、ZNで53:47と有意差を認めなかった。染色法陽性は培養検出菌量の多いほうに偏りを示し、Culのみ陽性では100コロニー未満のものが91%(40件)を占めた。培養(+)の発育帯ではTBの比率がAMを上回り、(++)以上では逆にAMの比率が僅かにTBを上回る傾向を示した。FM・ZNとも陽性17件のGaffkey号数はすべてFMが上回り、平均2.2の差を示した。結果、検出菌量の少ない検体に対するFMの有用性が示された。SPCNはFMで8件。いずれもGaffkey1号で、うち7件(TB1;AM6)は既に菌陽性の判明している患者検体だったが、1件は偽陽性と推定された。入手したfuchsin11種はO.D.max.(nm)の違いで3グループに分かれた。≤546(2種)は顆粒型菌体が圧倒的多数を示し、日常的な使用に堪えない。≥554(2種)は顆粒体が認められず均一な染色結果が得られたが、染

色強度が弱くAMで非染菌体が多く見られた。549~550(7種)は顆粒体と若干の顆粒型菌体を認めたが染色成績はTB・AMとも良好で、波長の大きい方が良い成績を示した。FMではphenol添加量の増加に伴い油状沈殿物が増加し、染色液中のauramin濃度が低下するが、被染菌体の輝度は逆に強くなる。5%以上の添加量では輝度が強すぎてAMの形態確認が困難になる場合がある。Phenol添加量は2~3%で充分であり、形態確認の目的には更に低い処方適すると思われた。

**B 25. 迅速発育性 mycobacteria (Runyon group IV) の発色菌と非発色菌におけるジシクロプロパンミコール酸とジェンミコール酸の分布の相違** °金田研司・今泉貞雄(新潟大細菌) 水野浄子(相愛女短大) 馬場恒子(大阪市大刀根山結研) 東村道雄(国療中部病) 矢野郁也(大阪市大細菌)

〔目的〕 Mycobacterium属細菌細胞壁ミコール酸の直鎖部には不飽和結合あるいはシクロプロパン環が存在するが、それに関する報告は、特に迅速菌においては、少ない。今回、体系的に迅速菌の非極性ミコール酸について両者の検索を行ったところ、発色菌と非発色菌の間に興味ある相違が見出された。〔方法〕 迅速発育性 mycobacteria (発色菌8種、非発色菌8種)をペプトン-酵母エキス-ブドウ糖液体培地で3~7日間振盪培養後、集菌した。菌体をアルカリ水解後、抽出した脂肪酸をメチル化し、薄層シリカゲルプレート上で分画した $\alpha$ 及び $\alpha'$ -ミコール酸を回収した。一部は中性溶媒下で水素添加を行い、TMS誘導体とした後、GC及びGC/MSで分析した。直鎖部に由来するフラグメントイオンの水素添加後のマスナンバーのシフトの有無により不飽和結合かシクロプロパンかを判定した。〔成績〕

1. 発色菌……ミコール酸サブクラス組成は、 $\alpha$ 、 $\alpha'$ 、ケト及びジカルボキシミコール酸よりなり、 $\alpha'$ -ミコール酸はC<sub>60</sub>(*M. vaccae*など)、C<sub>62</sub>(*M. duvalii*など)あるいはC<sub>64</sub>(*M. thermoresistibile*)を主成分とする monoene であり、一方、 $\alpha$ -ミコール酸はすべて dicyclopropanol であつた(但し、*M. phlei*では不飽和結合を有する分子種も混じていた)。2. 非発色菌…… $\alpha$ 、 $\alpha'$ 及びジヒドロキシミコール酸よりなり、 $\alpha'$ -ミコール酸は、C<sub>62</sub>(*M. chitae*)、C<sub>64</sub>(*M. smegmatis*)

など)あるいは  $C_{68}$  (*M. fortuitum* など) を主成分とし, *M. fortuitum* 及びその類縁菌が diene である他はすべて monoene であった。一方,  $\alpha$ -ミコール酸についてはすべて diene であった。〔考察〕 以上のように, 迅速発育性発色菌と非発色菌は, そのミコール酸サブクラス組成及び  $\alpha$ -ミコール酸が dicyclopropanol (発色菌) か diene (非発色菌) であるのかについての明確な区別が認められた。ミコール酸と色素産生との関連性については不明であるが, これら両グループ間に, ミコール酸生成に関する異なった酵素系が存在することが示唆された。〔結論〕 現在, 迅速発育性 mycobacteria は, 色素産生の有無によって二大別されているが, この分類は, ミコール酸サブクラス組成及び分子構造についての今回の所見から更に化学的に裏付けられた。

**B 26. 新しい迅速発育性抗酸菌 *Mycobacterium moriokaense* のミコール酸と化学分類学的位置づけ**  
 矢野郁也 (大阪市大細菌) 金田研司・今泉貞雄 (新潟大細菌) 束村道雄 (国療中部病)

〔目的〕 *M. moriokaense* は, Tsukamura らにより当初肺結核患者喀痰より分離された迅速発育性非発色性抗酸菌で土壌中にも存在するが, 各種生理学的性状から, *M. fortuitum* と誤って同定されやすい菌種である<sup>1)</sup>。昨年 Tsukamura らは本菌の数値分類学的検討及び DNA の相同性解析の結果から, 本菌は従来知られている抗酸菌のいずれにも属さない新しい菌種であることを報告し, 新しく *M. moriokaense* と命名した<sup>1)</sup>。そこで今回本菌のミコール酸 subclass 及び分子種組成を詳しく検討したところ, 本菌のミコール酸 subclass 組成も, 従来の mycobacteria のものと比べて著しく異なっており, non-photochromogenic であるにもかかわらずミコール酸タイプは chromogenic にやや類似し, また一般の mycobacteria の殆どすべての菌種に存在する  $\alpha$  ミコール酸を欠いているかまたは痕跡程度しか含まない等極めて特徴的な性質を示すことが明らかとなった。〔方法〕 *M. moriokaense* をはじめとする迅速発育性抗酸菌は, peptone-yeast extract-glucose 培地で振盪培養し, 30°C 5~7 日 (対数末期~定常初期) 培養後集菌した。ミコール酸の分析は, 前報<sup>2)</sup> の如く, 菌体を直接アルカリ水解し, 酸性下で脂肪酸を抽出, ベンゼン・メタノール・ $H_2SO_4$  (10:20:1, v/v) でメチルエステル化後, Silica gel 薄層クロ

マトグラフィーを行い (ヘキサン・エーテル (2:1, v/v)), ミコール酸各 subclass を分離した。各 subclass のメチルエステルをゲルから回収後, BSTFA・ピリジン (2:1, v/v) で 80°C 20 分間 TMS 誘導体とした後, GC/MS (Hitachi M-80 B) に注入して各分子種を定量し, 構造解析を行った。〔結果〕 *M. moriokaense* の 4 株 (E 11712, E 11715, E 11780 及び E 11785) のミコール酸は, TLC 上極めて unusual な subclass 組成を示し,  $\alpha$ -ミコール酸 ( $M_1$ ) が殆ど欠失しているかまたは痕跡程度しか存在しないのが特徴的であった。また non-chromogenic であるにもかかわらず, chromogenic group にみられる keto mycolic acid ( $M_2$ ) 及び dicarboxy mycolic acid ( $M_3$ ) が主要成分で, 従来の生理学的性状による数値分類学とは一致しなかった。このように,  $\alpha$ -ミコール酸の欠落した *Mycobacterium* 属菌種は極めて稀であるが, 他に検索したところ, *M. gadium* (03001 及び 03002), *M. duvalii* (29505, 29506 及び 29507) 及び *M. aichiense* にも類似のパターンが認められ, これらの菌種は  $M_2$ ,  $M_3$  を主成分とし, 明らかに迅速発育性発色菌群の特徴を示した。そこで次にこれらの菌種のミコール酸の最も主要な subclass である  $M_3$  (ジカルボキシミコール酸) を回収し, TMS 誘導体として GC/MS 分析を行ったところ, *M. moriokaense* のミコール酸 ( $M_3$ ) は,  $C_{58}$  (59) または  $C_{56}$  (57) を中心に  $C_{54}$ ~ $C_{63}$  までの monoene からなり,  $C_{22}$  または  $C_{24}$   $\alpha$ -unit を有していた。また炭素数では他の chromogenic rapid growers に類似していたが, そのパターンは特徴的で, *M. duvalii* や *M. gadium* が主として偶数酸, *M. aichiense* が主として奇数酸からなるのと比べて本菌は偶数奇数両者を含み極めて多彩な分子種を構成していた。〔考察〕 本菌 DNA の dot blot hybridization 法では, *M. fortuitum* と *M. phlei* のみに関連性が認められるが, 量的には上記の菌種に対して各々 67% 及び 50% の関連性が認められるに過ぎない<sup>1)</sup>。また数値分類学的には本菌に対する "M" value の範囲は非発色性迅速発育菌群中で 61~77%, 発色性迅速発育菌群中で 69~81%, また遅発育菌群で 55~70% といずれも低値を示し, このことはミコール酸による化学分類学的結果とも極めてよく一致した。〔文献〕 1) Tsukamura et al.: Int J Syst Bacteriol, 36:333~338, 1986. 2) Kaneda et al.: J Clin Microbiol, 24:1986.

## 非定型抗酸菌症 I

第1日〔4月3日(金) 15:30~16:10 B会場〕

専長 (島根医大微生物・免疫) 斎藤 肇

**B 27. 環境における抗酸菌の生態** °山 智・下方 薫 (名古屋大1内) 東村道雄 (国療中部病)

〔目的〕 ヒトに感染する非定型抗酸菌の感染源は我々の環境中、即ち土壌、水、塵埃であると考えられている。環境における抗酸菌特に病原性抗酸菌の生態分布を研究することにより、その感染源、感染経路を明らかにすることを試みた。〔方法〕 愛知県内の土壌、溝泥、川泥、家屋の塵埃を採取し、各々、2% NaOH で短時間処理したあと磷酸緩衝液で中和し、その浮遊液を1 μg/ml OFX 含有小川培地、2.5 μg/ml EB 含有小川培地、1 μg/ml OFX+2.5 μg/ml EB 含有小川培地の3種培地に接種し、37°C で培養した。また別にこの浮遊液をマウス腹腔内に注射し、遅発育性抗酸菌を選択する方法も行った。1週ごとに観察し、発育した集落から白金線で釣菌し、新しい1%小川培地に分離培養した。分離株については、まずZN染色を行い抗酸性を示すことを確かめ、迅速発育菌、遅発育菌別に性状を検査し同定を行った。〔成績〕 迅速発育菌の分離のためにEB培地に1週以内に発育した集落をとった。土壌、溝泥、川泥、塵埃より *M. fortuitum* が多数分離され、土壌、溝泥より *M. chelonae sub chelonae* も、数株分離された。遅発育菌のためにOFX培地に2週以後に発育した集落をとった。土壌、溝泥、川泥、塵埃より *M. nonchromogenicum*, *M. gordonae* が多数分離された。一方、*M. avium* complex, *M. scrofulaceum* は7週前後より発育し集落を形成した。そこでOFX+EB培地を併用することにより、土壌、塵埃よりこれらを多数分離することに成功した。またマウスを経由する方法からも土壌、溝泥より *M. nonchromogenicum*, *M. triiviale*, *M. avium* complex が分離された。〔考案〕 土壌、溝泥、川泥、塵埃より多くの非定型抗酸菌が分離された。とりわけ土壌、塵埃より多数の *M. avium* complex が分離されたことは注目に価する。これにより環境からヒトへの感染の一つの経路が考えられる。即ち土壌、溝泥で発育増殖した抗酸菌が塵埃中に常在して、常にヒトに侵入しつつ感染症を起こし得ることが証明された。〔結語〕 土壌、溝泥、塵埃より *M. avium* complex をはじめ多くの非定型抗酸菌を分離し、ヒトへの感染源として塵埃が重要な役割を果たすと考えられた。

**B 28. *M. avium-intracellulare* complex マウス感染モデル—感染経路による比較検討—** °正木俊一郎・桜井信夫・加藤元一・久世文幸(京大胸部研)

〔目的〕 我々は、抗菌薬の治療効果を検定するに適切な非定型抗酸菌感染モデルの作成を目指し検討を重ねてきた。既に、ddYマウス等を用いた *M. avium-intracellulare* マウス慢性感染モデルを報告したが、今回は種々の感染経路による実験感染症の病態を同時に比較検討したので報告する。〔方法〕 実験動物は、均一系 ddY 普通雄マウスの5週齢(25~27g)を使用した。使用菌株は *M. avium-intracellulare* 31 FO 93 T 株で、使用時の生菌数は約  $10^9$  v.u./ml であつた。感染は、尾静脈内・腹腔内及び吸入による3経路で行い、前二者では本菌液の0.2mlを、また吸入感染では本菌液を airborne infection apparatus を用いて、それぞれ感染させた。各感染群それぞれ50匹を用い、感染日より1日目、1週目その後は2週間隔で15週目まで平均体重の推移を測定するとともに、各感染群より5匹ずつ屠殺剖検し肉眼的臓器病変、臓器重量を観察し、うち3匹で肺及び脾臓の定量培養を実施した。残り2匹は臓器を10%ホルマリン液で固定した後、病理組織学的検討に使用した。〔成績〕 脾重量は、静脈内・腹腔内感染群ともに感染後約1週以降顕著に増加し、感染後期(11~13週)で対照群の5倍以上となった。同様に肺重量も感染後次第に増加し、実験終了時には対照群の約2倍となった。一方吸入感染群では、感染後脾重量は変化しなかったが、肺重量は静脈内・腹腔内両感染群と同様な増加を示した。脾、肺及び腎臓における感染経路別の臓器内還元生菌数は、静脈内及び腹腔内感染群の脾臓と腎臓で、7週目以降顕著な増加がみられた。しかしながら、吸入感染群では、5週目まで両臓器からの生菌の還元はできず、その後の還元菌数も少なかった。肺では、いずれの感染経路においても1~3週目で還元生菌数は一時減少したが、その後は急速な増加がみられた。〔考察・結論〕 静脈内、腹腔内、吸入の3感染経路とも肺病変を指標とした場合、いずれも抗菌薬の治療実験に良好な感染モデルであることが再確認された。更に、肺病変の成立とその病態解析を行うには、吸入感染は独自の意義を持つことが示唆された。

### B 29. 集落形態を異にする *Mycobacterium avium* complex variants の病原性に関する研究 (第1報)

主として感受性並びに抵抗性マウスに対する態度について °佐藤勝昌・斎藤 肇・渡辺隆司・富岡治明・長島清文 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 集落形態を異にする *M. avium* complex variants の系統を異にするマウスに対する病原性と若干の免疫学的性状について検討する。〔方法〕 1) 供試菌: *M. avium* complex 菌数 (N-235 及び N-260) の各々を 7 H 10 寒天平板培地上で純化した集落形態を異にする variants (SmT, SmD, RG 菌) の Dubos 液体培地あるいは 7 H 10 寒天培地培養菌。2) 動物: C 57 BL/6, C 3 H/He 及び ddY 系雌マウス (5~8 週齢) 並びに Hartley 系雄モルモット (350~400 g)。3) 菌形態: SEM による観察。4) Macrophage 内での菌の動態: N-235 株の SmT または SmD 菌を各系マウスよりの resident macrophage (Mφ) に貪食させ, Mφ 内における菌の動態を 7 H 10 寒天培地で計測。5) マウスに対する病原性: N-235 株 (SmT, SmD) 並びに N-260 株 (SmT, SmD, RG) を上記 3 系統マウスに尾静脈内感染し, 体重の推移並びに 4, 8, 12 及び 16 週後に屠殺, 剖検し, 内臓の肉眼的病変の観察と, 肺及び脾内生菌数を求めた。6) 遅延型過敏症 (DTH) 反応: N-235 株の SmT 菌及び SmD 菌の 100°C, 30 分加熱死菌を FIA と混じてモルモットの大腿部筋肉内へ接種し, 4 週間後に同菌よりの lysate を背部皮内に注射して 24 時間後の発赤径を測定。7) 感染防御免疫: C57 BL/6 マウスを N-235 株の SmT 菌及び SmD 菌の生菌 (各約  $5 \times 10^4$ ) で免疫 2 週間後に約  $10^7$  の同菌株の SmT 菌または SmD 菌を静脈内感染し, 1 及び 2 週間後の脾内生菌数を計測。〔成績〕 1) 菌形態: 平滑, 扁平, 透明集落 (SmT) 並びに粗, 顆粒状集落 (RG) 各形成菌はともに短桿状で, その表層は比較的平滑であつたが, 平滑, ドーム状, 不透明集落 (SmD) 形成菌では長桿状で, 一部に分枝形成がみられ, 菌表層は不規則であつた。2) 菌の Mφ 内動態: SmD 菌はいずれよりの系統マウス Mφ によつても殺菌されたが, SmT 菌は Mφ 内で増殖しその程度は特に C57BL/6-Mφ において顕著であつた。3) マウスに対する病原性: SmT 菌が最も強く次いで RG 菌, SmD 菌であり, SmT 菌感染に対する感受性は C 57BL/6 > ddY > C 3 H/He であつた。4) DTH 反応: DTH 反応 priming 能並びに菌体からの可溶性抗原の DTH 反応誘起能は SmT 菌及び SmD 菌間に差は見られなかった。5) 感染防御免疫: SmT 菌で免疫したマウスでは SmT 菌あるいは SmD 菌の感染に対して同程度の感染抵抗性の亢進がみられたが, SmD 菌で免疫した場合には, そのような効果は見られなかった。

〔考察〕 如上の成績は *M. avium* complex の集落形態とマウスに対する virulence との間の強い関連性のあることを追認し得たが, 特に SmT 菌と SmD 菌の宿主 resident Mφ 内での増殖動態に著しい差異がみられたことから, これらの colonial variants の virulence の違いは主に宿主 Mφ の殺菌メカニズムに対する抵抗性の差異に依存しているものように思われる。

### B 30. 集落形態を異にする *Mycobacterium avium* complex variant の免疫生物学的性状 (第1報) 宿主マクロファージとの相互作用について °富岡治明・斎藤 肇 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 *Mycobacterium avium* complex には平滑, 扁平, 透明, 不整形集落 (SmT variant), 平滑, ドーム状, 不透明, 円形集落 (SmD variant) 並びに, 粗糙, 不透明, 不整形集落 (RG variant) の 3 種の変異がみられ, これらの集落形態と諸種抗菌剤に対する感受性, マウスに対する病原性ととの間に一定の関連性のあることが明らかにされている。今回はこのような集落変異菌対宿主 Mφ 相互作用との間の相関性について検討する。〔材料と方法〕 (1) 供試菌: *M. avium* complex N-235 株 N-257 株, N-260 株, N-275 株及び N-279 株の各 SmT, (RG), SmD variants の Middlebrook 7 H10 寒天平板上 37°C, 7 日培養菌。(2) Mφ 化学発光 (CL): ZymosanA 誘導マウス腹腔 Mφ ( $2.5 \times 10^6$ /m<sup>2</sup>) 10 mM HEPES, 0.1 mM luminol 加 Hanks' balanced salt solution (pH 7.4) に菌添加, あるいは非添加の系を 37°C に保ち, 10 分間にわたっての CL を ATP lumiscounter で計測。(3) 遊離脂肪酸 (FA) に対する感受性: 供試菌を 0~200 µg/mFA 含有 0.1 M sodium acetate 緩衝液 (CpH 5.5) 中に 37°C, 1 時間保った後の生残菌数を 7 H 10 寒天平板上で計測。〔結果〕 (1) 供試いずれの菌株においても Mφ CL 誘起能は SmD > SmT であつた。(2) Mφ CL 誘起活性は SmD variant では菌株により著しい差異がみられたのに対して, SmT variant では菌株を問わずその活性は極めて低く, SmD variant におけるような菌株依存性はみられなかった。(3) *M. intracellulare* 感染に対して抵抗性の C 3 H/He 系マウスの Mφ より特に SmD variant によって誘起される CL は, 感受性の C57BL/6 マウスの Mφ のそれに比べて高い傾向を示した。(4) CL 測定時における両 variants の Mφ への貪食・附着性についてみた所, SmD variant では反応系での菌量を増すと同時に, Mφ の貪食菌数と CL とがほぼ平行して高まっていったのに対して, SmT variant では Mφ の貪食の高まりのみがみられ CL の増大はみられなかった。なお両 variants の Mφ への貪食附着性は SmD > SmT であつたが, その差は両者間の Mφ CL 誘起能の差異

を説明するに足るものではなかった。(5)SmT並びにSm-D variantsの混合菌体のMφ CL誘起能は、SmD菌のみの場合とほぼ同程度であり、SmT菌添加による有意な阻害効果はみられなかった。(6)N-235株、N-260株、及びN-279株のSmT、SmD、RG variantsのC<sub>10</sub>:0、C<sub>12</sub>:0、C<sub>18</sub>:1、C<sub>18</sub>:3の4種のFAに対する感受性は、いずれの菌株においてもSmD>RG>SmTであった。〔考察〕 如上の成績より、*M. avium* complexのSmT及びSmD variants間には、菌体

とMφの相互作用によって誘起されるMφのoxidative burstの程度に著しい差がみられSmT variantにおいてはSmD variantに比べてその活性が極めて低いもののように思われる。このことはMφの抗酸菌に対する活性酸素依存性の殺菌メカニズムの重要性と相まって、SmT及びSmD両colonial variants間のマウスに対する病原性の差異の一因をなしているものように思われるが、それを左右する菌体因子については興味ある研究課題であり、現在検討中である。

## 非 定 型 抗 酸 菌 症 Ⅱ

第1日〔4月3日(金)16:10~16:40 B会場〕

座長 (琉球大附属病) 外間 政 哲

**B 31. 当院における非定型抗酸菌症の検討** °藤田紀代・久保 進・峯 豊・植田保子・河野浩太・中西啓・伊藤和信・長井徹雄(国療長崎病)

〔目的〕 近年、肺結核の減少とともに、非定型抗酸菌症(AM症)増加の傾向が、指摘されている。我々は、過去12年間に当院に入院したAM症について検討し、若干の知見を得たので報告する。〔方法〕 昭和50年1月より昭和61年12月までに当院に入院したAM症患者45例について、同年次の肺結核と比較しつつ、臨床的検討を行った。なおAM症の診断は、国療共研基準暫定案(結核55:513, 1980)に準じた。〔成績〕

*M. avium*-*M. intracellulare* 症(Mi症)42例、*M. kansasii* (Mk症)2例、*M. fortuitum* 症1例であった。年次別推移では、Mi症は、S49年度3例であり、その後、毎年2~5例である。Mk症は、S56、57年に1例ずつ、計2例であり、*M. fortuitum* は、S54年に1例認めた。入院数に対する割合はS49年5.2%であったが、S60年6.8%、S61年10.2%と占める比率は増加してきている。性・年齢別では、男34例、女11例であり、ともに60歳代にピークを認めている。Mk症は、男性2例で、50歳代と60歳代であった。既往歴は、結核としての治療歴をもつもの21例(手術例5例)、ないもの24例であった。その他合併症として、DM4例、悪性腫瘍3例、塵肺2例、ステロイド使用例1例であった。初発症状としては、咳48.9%、痰44.4%、熱24.4%、血痰・咯血17.8%、全身倦怠17.8%であり、血痰の頻度が比較的高い。病型は様々であるが、45例中有空洞は、71.4%。一次感染型AM症と思われる24例では、有空洞率81.0%であった。治療は、2例で病巣

切除が行われた。その他、全例で治療がなされたが、45例のうち、持続排菌21例、退院時陰性化例24例であった。なお呼吸不全として死亡したものは4例であり、いずれも持続排菌例であった。〔考察・結論〕 今回12年間、45例のAM症を検討したが、自覚症状があるものが多く、入院生活を余儀なくされているものや、何らかの社会的制限を受けて、毎日生活している患者も少なくない。今まで、有効薬剤がないということで放置されてきた患者を、今後一つの独立疾患患者として、いかに治療してゆくべきか、早急に見出してゆかなければならないと考えられた。

**B 32. 抗結核剤は *Mycobacterium avium* complex 肺感染症に対して治療効果があるのか?** °東村道雄・一山 智(国療中部病)

〔目的〕 抗結核剤の投与は、*M. avium* complex 肺感染症に対して広く行われており、その臨床効果も多く発表されている。しかし、これまでの報告には対照がおかれず、真に効果があるのかどうか判然としない面がある。我々は、臨床細菌学的な見地から、この問題に取り組んでみた。〔方法〕 次の2つの面から研究を試みた。肺結核の治療に有効な薬剤が使用された場合、菌陰性化に失敗すれば必ず耐性菌が出現する。耐性菌の出現は、感性菌の発育抑制によるものであるから、*M. avium* complex 症でも、薬剤が有効に作用しておれば、耐性度の上昇がみられる筈である。第2に抗結核剤が有効であれば、その有効性は、菌の「比較的」感受性と結びつく筈である。このため、各株について100本の培地を使用し、感受性を詳細に検討し、排菌の動向との関係を調べた。〔成績〕 20株について、各薬剤の感受性を

2回測定し、測定誤差を計算した。薬剤の希釈列を倍数希釈列とした場合、THを除いて、測定誤差が3段階(8倍)を越すことはないことが分かった。従って、3段階以上の耐性度上昇は、測定誤差以上の上昇と分かった。患者7名について1年以上の間隔で耐性度を測定してみると3名の患者で3段階以上の上昇がRFP, INH, KM, EVM, MCについてみられた。これらの薬剤は、いずれも、その期間に使用されたものであった。従って、観察された耐性度上昇は、これらの薬剤が生体内で有効に作用していることを示すと考えられた。次いで、26名の患者について、測定した感受性(耐性度)とその後の化学療法の効果と比較した。その結果、菌陰性を起こしているものは、RFP, INH, EBなどの耐性度が比較的低いものであった(RFP+INH+EBが使用された例が多かった)。一方、抗結核剤感受性が低い患者では、菌陰性化は殆ど起こらなかった。〔結論〕一般に *M. avium* complex は殆ど全部の抗結核剤に耐性と考えられており、詳細な耐性度の測定は行われていない。また、化学療法による耐性度の変化についても全く研究されていない。今回の我々の研究成果によると、*M. avium* complex 株には、若干の抗結核剤に比較的感受性が高い株と、全抗結核剤に感受性が低い株がある。抗結核剤を使用して菌陰性化が得られるのは前者をもつ患者であり、後者をもつ患者では、殆ど菌陰性化がみられない。また、前者の患者に抗結核剤を使用して菌陰性化が起こらないと耐性度の上昇が起こる。結論として、抗結核剤は *M. avium* complex 症にある程度効果を発揮していると考えられた。また、*M. avium* complex の耐性度判定は2週培養後に行うべきであると思われる。

**B 33. 胸水培養により *Mycobacterium intracellulare* が検出された胸水貯留の3例** °沖本二郎・中川義久・田中義郎・原 義人(淳風会旭ヶ丘病)中島健博(淳風会倉敷第一病)松島敏春(川崎医大附属川

崎病)

〔目的〕 *Mycobacterium intracellulare* が、胸水培養により検出された胸水貯留の3例を経験したので報告する。〔症例〕(1) 気管支拡張症で治療中の60歳の男性が、昭和60年10月頃より両側胸水貯留を来した。ツベルクリン反応は  $0 \times 0 / 2 \times 7$  で、喀痰からは抗菌は検出されなかった。左胸水は、小麦色の滲出液であり、沈渣はリンパ球が主体で、胸水培養により *M. intracellulare* が検出され、ADAは  $23.3 \text{ u/l}$  であった。RFP, EB, INHによる治療を行うも胸水の量は不変であった。(2) 昭和60年8月の住民検診で右胸水を発見された60歳の男性である。ツベルクリン反応は  $15 \times 13 / 35 \times 29$  で、喀痰からは抗酸菌は検出されなかった。胸水は血性の滲出液であり、沈渣はリンパ球が主体で、胸水培養により *M. intracellulare* が検出され、ADAは  $38.3 \text{ u/l}$  であった。RFP, EB, INHによる治療を行ったが、胸水の量は不変であった。(3) 昭和60年7月の住民検診で胸部異常陰影を発見された68歳の男性である。精査の結果、右S<sub>6</sub>の肺癌(腺癌)であり、右下葉切除術、右上葉区域(S<sub>2</sub>)切除術が行われた。術後約2週後に右胸水の出現を認めた。淡血性の胸水であり、培養により *M. intracellulare* が検出された。ツベルクリン反応は  $11 \times 11 / 16 \times 11$  であり、喀痰からは抗酸菌は検出されなかった。RFP, EB, INHの投与により約2ヵ月後には胸水は減少した。〔考察〕非定型抗酸菌症の大部分は肺疾患であり、その病像は肺結核症に類似しているが、皮膚疾患、骨疾患、髄膜炎及び全身播種性疾患なども若干みられている。また、非定型抗酸菌は、文献的には、胸膜の肥厚を示すことはあるが胸膜反応は少ないとされ、従って胸膜炎では非定型抗酸菌感染を考慮する必要がないと考えられている。従って、胸水培養により *M. intracellulare* が検出された私共の3例は極めて稀であると考えられ報告した。

## 非 定 型 抗 酸 菌 症 Ⅲ

### サ ル コ イ ド ー シ ス

第1日〔4月3日(金) 16:40~17:20 B会場〕

座長 (川崎医大附属川崎病) 松島敏春

**B 34. *M. kansasii* 症の臨床的研究** °水谷清二・尾形英雄・和田雅子・佐藤瑞枝・木野智慧光(結核予防会結研附属病)

〔目的〕 非定型抗酸菌症は近年感染菌種の多様化が指

摘されているが、主体が *M. avium* complex と *M. kansasii* であることは著変がない。このうち *M. kansasii* 症については、症例数の増加と発生地域の拡大が指摘されており、今後の動向が注目されている。今回本症

の排菌陰性化薬と予後の関係を中心に、臨床的諸事項を検討した。〔方法〕当施設で昭和61年12月1日現在までに6カ月以上の化療を受けた47症例を検討した。〔成績〕性別は男42例女5例。22~88歳に分布してのうち50歳以下が27例(57.4%)を占めた。また30歳以下は9例(19%)で若年中年年齢層に多い。発見動機は検診その他が24例(51.1%)ではほぼ半数でありこれらは自覚症状を欠くものが多い。病変は右62%,左18%と右に多く、95%が有空洞例であり、拡がりでは2以上が28%であった。合併症、基礎疾患の有無では、何らかの呼吸器疾患を有するもの13例。他臓器疾患を有するもの13例。また肺結核歴を有するもの13例である。一方健康な肺に生じるとされる一次型は24例(51%)であった。粉塵職歴は僅か2例のみであった。治療では化療が全例に行われ、死亡が6例、再排菌が3例であった。死亡例は肺癌3例、肺炎2例、呼吸不全が1例であり原病死はなかった。なお切除例は4例で肺癌合併例、社会的適応例、再排菌例その他各1例であった。排菌陰性化するまでの期間使用された薬剤はINH(以下H)、RFP(以下R)を中心にSM(以下S)、EB(以下E)を併用したものが27例(63%)と多く以下S、Hを中心にEまたはPAS(以下P)を併用したものの11例(26%)、その他11%であった。排菌陰性化薬の継続使用がなされたのは30例で、うち再排菌3例を除く11例で、化療終了後1カ年以上の経過観察が可能であった。H、Rを中心にEまたはSを含むもの7例の平均化療期間は15.3カ月(8~28月)で、その他KM・E・R2例、H・R1例のRを含む3症例では各12カ月であった。再排菌した3例中2例はいずれもS・H・Rで10カ月、12カ月化療されたが、前者は自己中断例の一次型症例、後者は、重症な糖尿病、肺炎を合併する症例でありRに耐性化したものである。他の1例はH・E2剤で4年間化療された症例であった。なお耐性検査では大多数の症例でP・H(0.1r)に、また一部でKM、EVMに耐性を示した。〔考案〕化療終了後1年を経過した症例を検討した結果、R・Iを中心にS・Eを3剤もしくは2剤併用し、12~15カ月が化療期間の目安と考えられた。当施設ではTHを初期より使用した症例はないが、S・H・Rを中心とした結核に準じた化療方式が有用であり、途中よりの薬剤変更は特別な理由以外不要と思われた。

**B 35. 特異な経過をたどった血行性播種型 *M. kansasii* 症の1例** °児玉長久・山本 暁・澤村献児・古瀬清行・喜多彦舒・小西池穠一(国療近畿中央病)

我が国での *Mycobacterium kansasii* (以下 *M. kansasii*) 症は、pulmonary atypical mycobacteriosis の+数%と言われ、頻度は低い。更に、その血行性播種型に及んでは殆ど報告を見ない。今回我々は、血

行性播種型 *M. kansasii* 症で、特異な経過をとった症例を経験したので報告する。症例は、47歳主婦で、昭和60年7月、微熱、咳、痰で近医受診後当科に紹介された。入院時現症特記なく、胸部X線像では左上区の含気減少を伴う浸潤影と、右上野に肺外病変が認められた。喀痰検査で、抗酸菌G2号(培養検査で *M. kansasii*) であり、INH、RFP、EB投与を開始した。微熱も消失し、経過も良かったが、薬剤投与17日目から薬剤アレルギーと思われる発熱が生じ、抗結核剤を中止した。中止後発熱なかったが、7日後に、INH、EB投与で再び発熱し、10日間休薬した後INHのみを投与し、更にその14日後にRFP150mgを投与したところ再び発熱した。この発熱は、抗結核剤中止しても治らず、その後、頸部、鎖骨上窩リンパ節腫大、肺門縦隔リンパ節腫大も加わってきた。気管支鏡検査にて左上区に赤色表面平滑な腫瘤が認められ、生検組織でリンパ球系の悪性疾患が疑われ、リンパ節生検で悪性リンパ腫(T cell lymphoma)と診断された。また、この頃臍部までの肝腫大も認められるようになった。その後、OFLX、INH投与で経過を見ていくと、一般状態、肺野浸潤影の改善と並行して表在リンパ節、肺門縦隔リンパ節も縮小していくため、残ったリンパ節を摘出し検査したが組織所見は同様であった。しかし、昭和61年3月頃より再び発熱、表在リンパ節腫大等の悪化を認め、5月には脾腫、皮下膿瘍、pancytopenia出現してきた。皮下膿瘍吸引で抗酸菌G6号が得られ、*M. kansasii*の全身血行性播種と考え、RFP、EB、TH、SMの追加投与を行った。その後ゆっくりと状態改善し、現在経過良好である。以上、抗結核剤のアレルギー反応に端を発し、悪性リンパ腫とまぎらわしかった血行性播種型 *M. kansasii* 症の1例を経験した。

**B 36. 結核、非定型抗酸菌症剖検例肺外病変殊に肝病変の臨床病理学的研究** °立花暉夫(大阪府立病)

〔目的及び方法〕立花は昭和53年本学会総会で、結核、サルコイドーシス肝病変の比較検討、昭和59年本学会総会シンポ肺外結核で肝結核を担当し、肝結核全国症例を中心に非定型抗酸菌症、サルコイドーシス全国症例肝病変にも言及した。今回は、全身散布型 *M. kansasii* 症最近大阪地区剖検例、粟粒結核最近12年間当病院剖検9例の肝病変を中心に臨床病理学的に検討した。サルコイドーシス(以下サ症)剖検例肝病変も参考にした。〔成績〕①胸部X線所見との関連。*M. kansasii* 症例は生前、胸部XPびまん性肺陰影を認めずALL剖検時はじめて肝、脾、肺、リンパ節、骨髄病変発見、脾組織 *M. kansasii* 培養陽性。粟粒結核2/9のみ。死亡前(1/2は死亡直前にはじめて)胸部XPびまん性肺陰影発見。7/9は慢性肝腎疾患を有し、剖検時、肝、脾、肺他に粟粒結核病変発見。②肝表面像。*M. kansasii* 症は粟

粒結核同様の粟粒結節多数。③抗酸菌染色所見。*M. kansasii* 症肝病変部比較的長い菌体多数染色陽性、組織球貪食像も。粟粒結核では陰性例も。④肝肉芽腫。*M. kansasii* 症では、主として組織球、リンパ球による肉芽腫、中心部軽度壊死。上記シノボ提示の AM 症中、全身散布型 *M. fortuitum* 症でも同様。全身散布型及び肺 *M. intracell* 症各 1 例では類上皮細胞肉芽腫、粟粒結核同様、明らかな中心壊死あり、一部で壊死のない肉芽腫も。抗酸菌症例ではサ症でみる asteroid body, Schaumann body は認めず。いずれの病変も局在はグ鞘域、小葉内、ときには中心静脈周辺と一定せず。

〔考案〕 ①上記 *M. kansasii* 症例は、肝、脾、肺他の潜在性全身性肉芽腫性病変を剖検時はじめて発見、eryptic miliary tuberculosis 類似病像を呈した。粟粒結核症例は生前胸部 XP 典型像 2/9 のみ。②上記 *M. kansasii* 症肝表面像は粟粒結核と同様。③粟粒結核肝病変は抗酸菌染色陰性例もみられたが、上記 *M. kansasii* 症では肝、脾、肺、リンパ節他いずれの病変部位でも陽性。④全身散布型 AM 症剖検例では、a) *M. kansasii* 症、*M. fortuitum* 症の如く、組織球、リンパ球を主とした肝肉芽腫中心部軽度壊死を示す症例、b) *M. intracell* 症（肺 *M. intracell* 症）の如く、中心壊死を伴う（一部中心壊死を伴わず、サ症類似の）粟粒結核同様の類上皮細胞肉芽腫を示す症例がみられる。抗酸菌症、サ症いずれの肝肉芽腫も局在は一定せず。（中検病理、吹田市民病国療中野病理協力）。〔結論〕 全身散布型抗酸菌症例剖検例の肝病変について、① *M. kansasii* 症例では、生前胸部 XP びまん性肺陰影を呈さず（粟粒結核症例では 7/9 が同様）、剖検時（粟粒結核 9/9 同様）他の全身性病変とともに肝病変を発見し、粟粒結核同様の肝表面粟粒結節多数を認めた。② AM 症例中 a) *M. kansasii* 症例、*M. fortuitum* 症例では、組織球を主とする肉芽腫病変を呈し、抗酸菌染色陽性、b) *M. intracell* 症例では（肺 *M. intracell* 症例とともに）中心壊死を伴う、及び一部壊死を伴わずサ症同様の類上皮細胞肉芽腫病変を呈した（粟粒結核 9/9 同様）。③いずれの肝肉芽腫もサ症同様局在不定。asteroid body, Schaumann body はサ症でのみ認めた。

**B 37. サルコイドーシスを合併した肺結核症の一例**  
 岳中耐夫・園田英一朗・福田浩一郎・樋口定信・志摩 清（熊本市民病）

〔目的〕 今回、肺結核と合併したサルコイドーシス症例を経験したので報告する。〔方法・成績〕 29 歳、女性、主婦。既往歴として昭和 54 年に肺結核で 6 カ

月間内服治療。主訴：視力障害（霧視）現病歴：昭和 59 年 2 月霧視を訴え近医受診。8 月に当院眼科へ紹介される。サ症の疑いで同月当科受診となる。胸部写真で両肺野の硬化性病変と BHL を認める。9 月 TBLB 及び細胞洗浄（以下 BAL）施行。BAL 液よりガフキー 4 号を認め入院治療となる。組織からは結核及びサ症の所見は認められなかった。INH, EB, RFP, SM で治療。この間喀痰よりガフキー 5 号などを認めたが 10 月末には排菌（-）となり 11 月退院となる。BHL はやや縮小した。昭和 60 年 1 月 TBLB 後の BAL 液よりガフキー 2 号を認める。1 月下旬 scalene node biopsy を施行し非乾酪性の肉芽腫を認め典型的なサルコイド結節と判定した。その後は抗結核剤で経過をみているが排菌認めず。60 年 11 月に眼症状悪化し、同時に BHL も悪化認める。61 年 7 月にも BHL 増悪した。現在 BHL と両上肺の硬化性病変像を残した状態で経過している。現症：身長 159 cm、体重 49 kg、体温 36.5°C、頸部リンパ腺触知なし。肺野に濁音、crackle は聴取せず。心雑音なし。腹部は平坦で肝脾腫認めず。その他リンパ腫触知なし、浮腫も認めず。検査成績：入院時ないし経過中に貧血認めず、血液生化学検査で RFP によると思われる肝機能障害を一過性に認める。血沈は 1 時間 25 mm（入院時）、ツ反応 24×17 mm（昭和 59 年 8 月）、ACE 21.5 IU/l、リゾチーム 7.9 μg/ml（入院中）、イムノコンプレックス 44.0 μg/ml（昭和 60 年 12 月）、BAL 液中のリンパ球は 62%、ACE は 2.7 IU/l（昭和 59 年 9 月）、OKT 4/8 は 10.6（昭和 61 年 1 月）。気管支鏡では気管支の血管怒張を認め、胸部の CT では BHL と縦隔リンパ節肥大認める。Ga シンチグラムでは両肺内に著名な陽性像認める。〔考察・結論〕 陳旧性肺結核と思われた患者に BHL と眼症状が出現し結核菌の排菌を認めた症例であった。初期には TBLB でサ症の確診はつかず scalene node biopsy にて著名なサルコイド肉芽腫を認め確診した。結核菌の排菌は昭和 60 年 1 月を最後に認められないが、BHL の増悪はその後昭和 60 年 11 月と 61 年 7 月に認めている。サルコイドーシスは原因不明であり、肉芽腫性病変である結核との合併例は現在までいくつかの報告はあるが主にステロイド剤投与中の報告が多い。最近では A.J. Knox が胸水貯留し結核性胸膜炎合併例を報告しているが、これもステロイド投与症例である。我々の症例はステロイド投与歴はなく、以前に結核の既往があり陳旧性となっていた状態にサ症を合併したものと考えられた。

## 病態・外科療法・予後

第1日〔4月3日(金) 17:20~18:00 B会場〕

座長 (国療晴嵐荘病) 柳内 登

**B 38. 肺結核症における抗利尿ホルモン (ADH) について** °中俣正美・月岡一治・近藤有好・橋本 正 (国療西新潟病)

〔目的〕 古くから SIADH の原因疾患の一つに、肺結核症があげられているが、肺結核と ADH の因果関係は明らかではない。今回、私共は肺結核症患者の血漿 ADH を調べ、本症との関係について考察し、報告する。〔方法〕 1985 年 4 月から 1986 年 11 月までに当院を受診した肺結核患者のうち 98 例を対象とした。内訳は排菌あり、ないし抗結核薬服薬中の例は 23 例、肺結核後遺症 75 例であった。ADH の測定は採血直後 EDTA-Na を加えて遠心し血漿を分離、直ちに  $-20^{\circ}\text{C}$  で凍結保存し RIA 法で測定した。それと同時に血液ガス分析と生化学検査も行った。合併症のある例のうち、悪性腫瘍や肝疾患は除外した。また、ADH のコントロールとして、癌を除く他の呼吸器疾患患者で、血液ガスが正常な 40 例を対照とした。〔成績〕 ADH が高値を示した例は 20 例みられたが、1 例を除き呼吸不全症例であった。ADH と  $\text{PaO}_2$  はよく相関しており、呼吸性アシドーシスの例で顕著であった。病変の拡がりを学会分類からみると、高 ADH 血症を示した 20 例のうち、全例が 3 の高度進展例であった。排菌の有無からみると、ADH 値と関係は認められなかった。Na が  $135 \text{ mEq/l}$  以下の低 Na 血症を示し、血清浸透圧が  $275 \text{ mOsm/l}$  以下の低浸透圧血症を示した例は 2 例であった。この 2 例とも ADH の分泌がみられ、ADH は各々 1.8, 12.5  $\text{ng/ml}$  であった (コントロール群の正常値は、0.5~8.2)。この SIADH と思われた 2 例のうち 1 例は、重症な呼吸不全例であった。高 ADH 血症例の浸透圧は、多くは正常ないし高値を示しており、低浸透圧例は 1 例しかなかった。〔考案〕 肺結核症例において、高 ADH 血症が散見されたがその機序は、今回の検討結果からは、呼吸不全症例が大多数を占めたことより、血液ガス値によって大きく影響されていると考えられた。ADH は結核組織から分泌されるという説もあるが、単に病変が高度に進展しただけの症例で高 ADH 血症を示したのは 1 例しがなく、このような機序は多くはないと思われた。排菌の有無は関係がなく、活動性の影響はないと思われた。〔結論〕 肺結核症例に時折みられる

高 ADH 血症例の原因の多くは、呼吸不全によると考えられた。しかし、一部は呼吸不全によらない高 ADH 血症があり、これは高度に進展した肺結核によると推定された。

**B 39. 運動負荷試験による血液ガス ( $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ ) 分圧の動態について** °吉田文香・伊藤 武・今田ケサ子 (埼玉県立小原療)

〔目的〕 運動負荷による動脈血中の  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  分圧の変化を調べることに、肺結核及び呼吸器疾患患者の肺機能・呼吸不全の実態を知ることを目的とした。今回はその測定方法を中心として検討した。〔研究方法〕 血液ガス測定方法には経皮  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  測定装置 (ラジオメーター社製) を用い、運動負荷には Treadmill 装置を用いた。まず患者の左手前膊内側もしくは左前胸部鎖骨下部に  $\text{O}_2$  及び  $\text{CO}_2$  ガス測定用電極を装着してスイッチを入れ、Calibration, 測定値の安定まで約 30 分待った。続いて Treadmill 装置の心電計端子を型の如く患者に装着して運動負荷を開始した。運動負荷の方法は原則として Bruce 変法のプロトコールと Sheffield の目標心拍数表の Moderate 70% とした。運動負荷中は血液ガスの変動、心電図の変化を注視し、また血圧を測定して患者の反応をみながら負荷量を伸縮した。また負荷前に安静横臥位肘動脈採血による  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  分圧の測定や % VC, 一秒率, 残気率, 拡散も測定して参考にした。対象症例は軽症肺結核 2 例, 陳旧硬化性肺結核 (拡がり 2 以上) 13 例 (うち胸部手術後 6 例) 計 15 例である。不整脈や重大な心疾患合併例は除外した。〔成績〕

1. 肘動脈採血法と経皮測定法との  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  分圧の比較では 15 例中 10 例が 10 toll 以内の差で 5 例が 10 toll 以上の差を示した。10 toll 以上の差を示したものは軽症肺結核例が主であった。2.  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  分圧の運動負荷による変動曲線はおおよそ 4 型に分類された。〔イ〕  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  分圧不変群 (軽症肺結核例で運動負荷で  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  分圧とも殆ど変化しなかった。負荷耐久時間も 12 分以上であった) 2 例, 〔ロ〕  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$  分圧軽度変化群 (拡がり 2, 硬化安定型肺結核例で  $\text{O}_2$  分圧は負荷開始とともにまず 10 toll 位の低下を示したが、その程度で暫く運動に耐え、その後更に徐々に低下した。 $\text{CO}_2$  分圧の変化は僅少。耐久時間約 10 分) 4 例 (Op 後 2 例)

〔ハ〕 O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> 分圧中等度変化群 (拡がり2以上, 硬化安定型肺結核, 胸膜癒着例, 運動負荷とともに20 toll程度のO<sub>2</sub>分圧の低下を認めたが, ここで一時耐えた。その後徐々に低下。CO<sub>2</sub>分圧僅かに増加。耐久時間5~10分) 5例 (Op後1例), 〔ニ〕 O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>分圧高度変化群 (拡がり3, 硬化安定型肺結核, 胸膜癒着 (+), 運動負荷とともにO<sub>2</sub>分圧は急速に20 toll以上低下してゆき, 低下はとまらない。自覚症状強く出現して早々に運動負荷中止。耐久時間3分以内) 2例, 〔ホ〕 奇異反応群 (拡がり2~3, 硬化肺結核, 運動負荷によるO<sub>2</sub>分圧の変化は僅少, CO<sub>2</sub>分圧が大きく低下, 運動負荷後も回復遅い。負荷耐久時間3~5分) 2例 (共にOp後)。〔結論〕 肺結核治癒後の肺機能, 特に呼吸不全の動態解明, 予後判定に運動負荷時のO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub>測定は役立つように思われる。

**B 40. 一側肺全切除例の遠隔成績** °平田正信・安野博・関口一雄・宮下 脩・佐藤孝次・奥井津二・石原恒夫・上村 等・松山智治・片山 透・柳内 登・井村价雄・小山 明・荒井他嘉司 (療研外科療法)

〔目的〕 肺結核や膿胸に対する一側肺全切除の遠隔成績を明らかにし, 将来の術式選択の参考に資する目的で協同研究を行った。〔方法〕 昭38~54年の肺結核及び昭43~54年の膿胸に対する一側肺全切除例のうち, 5年以上追跡し得た症例及び術後死亡例を対象とした。肺結核は277例, 膿胸は118例で, 平均追跡期間は肺結核が13年, 膿胸が8年余である。これら症例の術前背景, 治療成績, 肺機能の変化, 活動能力の現況などを検索した。〔成績〕 I. 肺結核症例: 対象の性別は男性131例, 女性146例, 年齢は30歳代が男女とも40%で最も多い。術前喀痰培養陽性は159例, 陰性は116例, 不明2例。肺機能は古い症例もあるので肺活量 (VC, % VC) を指標とした。術前%VCを39以下, 40~59, 60~79, 80以上に分けると, 菌陽性例では40~59が最も多く49%を占め, 60~79は37%でそれに次ぐ。菌陰性例では60~79が最も多く40%を占め, 40~59が32%でそれに次ぐ。治療成績は菌陰性で社会復帰をしている成功, 菌陰性, 菌陽性, 関連死亡, 合併症に分けて判定した。術前菌陽性例の成功80%, 菌陰性83%, 菌陽性2%, 関連死亡12%, 術後瘻, 膿胸などの合併症17%, 呼吸不全5%であった。菌陰性例の成功88%, 菌陰性95%, 菌陽性0%, 関連死亡5%, 瘻と膿胸が7%, 呼吸不全8%であった。合併症例の75%はその後の治療で治癒している。肺活量は右肺全切除例730 ml, 左肺全切除例540 ml, 平均590 mlの減少を示している。ただしHugh-Jonesの呼吸困難度分類をmodifyした活動能力は左右いずれの手術でも大差はなかった。II. 膿胸症例: 対象の性別は男性96例, 女性22例で男性が

圧倒的に多い。年齢は男女とも40歳代が約40%を占め最も多い。膿胸腔内結核菌培養陽性例27%, 陰性例37%, 結核菌以外の菌24%, 不明13%である。治療成績は菌陽性例で成功77%, 不成功10%, 関連死亡8%, 瘻, 膿胸などの合併症37%, 呼吸不全3%, 菌陰性例で成功84%, 不成功5%, 関連死亡7%, 合併症9%, 呼吸不全12%であった。合併症例の約60%はその後治癒している。肺活量は右側手術で580 ml, 左側手術で300 ml, 平均400 mlの減少である。活動能力は左側手術例が, 右側手術例よりやや良好であった。〔考案並びに結論〕 一側肺切除は肺機能損失も大きく, 感染時には呼吸不全に陥りやすいが, 一側荒蕪肺化した排菌持続例や穿孔性膿胸による肺虚脱高度例など, 術側肺機能の既に著しく低下しているものでは, 肺機能の減少は予想したよりも少なく, また低い肺機能でも活動能力はよく保たれており, 日常生活を支障なく過ごしているものも, 少なからずあることが分かった。

**B 41. 肺結核における咯血死の検討** °鈴木典典・山岸文雄・伊藤 隆・村木憲子・佐藤展将・東郷七百城・白井学知・若山 享・庵原昭一 (国療千葉東病)

〔目的〕 近年肺結核死における咯血死の占める割合は低下の傾向にある。しかし, 咯血死の凄惨さには変わりなく, その実態を知ることは意義あるものと思われる。そこで当院における最近5年間の肺結核咯血死症例の状況を調べ検討した。〔方法〕 当院入院中の肺結核患者で, 昭和56年10月1日より昭和61年9月30日までの5年間に咯血のために死亡した症例を対象として病歴, 胸部X線所見, 喀痰結核菌検査, 耐性検査, 肺機能検査等を検討した。〔成績〕 症例は男4例, 女3例の計7例。年齢は45~74歳で平均58歳。初発は4例, 再発は3例である。肺結核の発病から死亡までの経過年数は6~27年で平均16.6年であった。また, 7例中6例が10年以上の経過であった。喀痰結核菌検査成績では, 入院後第12日目に咯血死した74歳女性の1例を除いて, 6例とも死亡時において塗抹若しくは培養が陽性であった。結核菌の薬剤耐性検査では, 2剤耐性が1例, 5剤耐性が4例, 8剤耐性が1例であった。胸部X線所見では, I型3例, II型4例で, 全例が両側または一側上葉に長径6 cm以上の空洞を有していた。また, 5例に両側それぞれに空洞がみられ, 2例に一側の肺全野にわたる病変が存在していた。肺機能検査では, %肺活量 (6例) は10~61%で平均33%であった。動脈血酸素分圧 (5例) は, 49.7~73.3 Torrで平均61.8 Torrであった。〔考案〕 当院における肺結核咯血死症例の背景因子としては以下のように考えられた。①年齢は45~74歳で平均58歳。②発病から咯血死まで経過年数は6~27年で, 平均16.6年という治療期間の長い症例であ

る。③喀痰結核菌検査成績は入院第12日目に死亡した1例を除き、塗抹若しくは培養が陽性であり、多剤耐性でもあった。いわゆる活動性病変をもつ難治症例である。  
④胸部X線所見では全例が上葉に長径6cm以上の大空

洞を有している。⑤肺機能障害を多少なりとも併発し、呼吸不全～準呼吸不全の傾向にある。〔結論〕 咯血死7症例は、活動性病変を有する大空洞をもつ難治例で、低肺機能患者であった。

疫学・管理 I

第2日〔4月4日(土) 9:00~9:30 B会場〕

座長 (自治医大公衆衛生) 柳川 洋

B 42. 結核罹患率減少速度の鈍化傾向に関する考察  
大森正子・森 亨 (結核予防会結研)

〔目的〕 結核罹患率は1960年頃より、年平均10%の割合で順調に低下してきた。しかし最近罹患率の減少に鈍化傾向が見られる。年齢階級別に見ると、10代・20代の若い年齢層で減少速度の鈍化が目につき、この層で最近頻発している集団発生の影響を示唆するものもあるが、その実態、理由についてはまだ十分に解明されていない。本研究では、まず罹患率減少速度の特徴を、時間的・空間的に把握することを試みた。〔方法〕 1975年から1985年まで11年間の都道府県別全結核罹患率を用い、前年対比の年平均減少率を計算し、時系列分析を行った。減少速度は経年変動を小さくするため、それぞれ3点移動・4点移動により3年・4年間の対数回帰直線を計算し、その勾配から求めた。潜在的な因子の検討には、因子分析法を用いた。〔成績〕 減少速度は、1978年まで年平均10%、1981年まで8%、それ以降は3%と段階的に鈍くなっていた。大きな変化は1981年から82年にかけて観察された。4年間の対数回帰直線から求めた8個の各都道府県の年平均減少速度を変数として因子分析をした結果、第1に減少速度の絶対的な大きさを示すと解釈される因子、第2に前半の早い減少速度から後半の鈍い減少速度への変化の大きさを示すと解釈される因子の存在が想定された。これらの因子に対する47都道府県の影響を観察すると、九州地方において第1因子の影響が大きく、そこでは観察期間を通じて減少速度が大きかった。反対に、秋田・群馬・香川では、観察期間の初めに既に減少速度の鈍化が認められた。第2の因子の影響に地方ごとのまとまった傾向はあまり観察されなかった。観察期間中に急速な鈍化傾向が見られたのは、栃木・石川・高知・岐阜・福島などであった。減少速度と罹患率のレベルの関係には統計的な有意性が観察されなかった。〔考察〕 県別にみた結核罹患率の減少速度は変動が大きいが、全体的には1981年まで順調な減少傾向を示してきた。その後減少速度の鈍化傾

向が、明らかに観察されるようになった。その時期が、昨年結核病学会で報告した死亡率の地理的分布の変化時期とほぼ一致しているのは興味深い。罹患率から見たまん延には地方ごとのまとまりが見られるが、減少速度の変化に関してはあまりはっきりした傾向は観察されなかった。若年層で鈍化傾向が目立つという青木の報告から、学会当日は年齢階層による影響を考慮して同様の分析をした結果も合せて報告する予定である。結核対策の違いをも含む全般的な結核問題との関係については、今後の研究課題としたい。

B 43. 医学部学生のツベルクリン反応成績 加藤誠也・浅川三男・鈴木 明 (札幌医大3年)

〔目的〕 近年本邦においても結核の感染者数の減少とともに若年者の集団感染が目立つようになってきている。臨床実習において結核患者に接する学生の個人衛生と集団としての免疫力を調べる目的で本学の学生に対してツベルクリン反応を行った。〔方法〕 一般診断用精製ツベルクリンを用いて1年生から5年生については春の検診時に、6年生については臨床実習時に検査を施行した。ツベルクリン接種後48時間後に発赤の長径と短径を計測して平均径で表し結果を学年別、年齢別、出身地別に解析した。また、背景因子を調べるために被検者を対象にアンケート調査を行った。〔成績〕 各学年の平均年齢、発赤径、標準偏差は次表に示す通りであった。

学 年	1	2	3	4	5	6
人 数	79	71	61	70	77	78
平均年齢	19.2	21.0	21.9	24.0	24.7	25.3
発赤径平均	17.7	27.7	28.0	24.9	25.9	31.0
標準偏差	12.3	15.4	13.8	13.4	14.4	16.6

各学年のヒストグラムはいずれも明らかな二相性の分布を示さなかった。年齢階層別に3群、即ち18、19歳をgroup A、20~22歳をgroup B、23~25歳をgroup Cとして各群の発赤径の平均、標準偏差を比較すると次表に示す通りであった。Group Cの発赤径と人数のヒ

ストグラムでは、二相性の分布が得られた。これらの3群では Wilcoxon 検定の結果、有意差が認められた。

Group	A	B	C
人数	75	157	128
発赤径平均	19.3	24.7	29.0
標準偏差	14.0	13.8	15.4

また、出身地間には差を認められなかった。〔考案〕本学学生のツ反の結果、年齢が高くなると発赤径が大きくなる傾向が認められた。この理由として結核患者の減少によって感染する機会が著しく減少しつつあることが大きな要因として考えられるが、更に昭和49年の結核予防法の改正の影響が考えられる。即ち現在18歳の者は昭和49年には小学校1年でありツ反を受ける機会は小学校2年と5年及び中学校2年の3回であるのに対し、24歳の者は小学校の6年間は毎年受けている。これらツ反及びBCGの回数の大きな違いの影響も考えられる。また、18歳の年齢層では約32%が凝陽性及び陰性となっており、ツ反陰性者の臨床的解釈の再検討を必要とする時期が来ているものと考えられる。〔結論〕本学学生のツ反を行った結果、年齢が高くなるにつれ発赤の増大する傾向が認められた。また、ツ反陰性例の臨床的解釈の再検討を要するものと考えられた。

**B 44. BCG接種によるリンパ節腫脹に関する観察 (第2報)** 森 亨 °山田祐子・青木正和 (結核予防会結研) 塩沢 活 (同附属病) 工藤祐是 (日本BCG研) [目的] BCG接種に伴ういわゆる副反応のうち臨床問題となるようなリンパ節腫脹に対して、日本の菌株で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、この研究は行われている。例数が十分大きくするため、昨年に引き続き観察し、その結果を報告する。〔方法〕我々がBCG接種を担当している東京近郊の4つの市において乳幼児集団を接種後追跡し、リンパ節腫脹の発生を見た事例を把握する。追跡は接種時に手渡した返信用葉書 (BCG

接種後のリンパ節腫脹についての説明・その調べ方及び連絡事項記載)による通報を主な情報源として行った。集められた事例についてその背景要因 (年齢、一般健康状態など)を分析し、またその臨床経過を観察した。

〔成績及び結語〕1985年4月から現在 (抄録作成時点)までに、約12,817人の被接種者に対して、返信の葉書を受けそのうち対象外 (BCG接種によるリンパ節腫脹とは無関係のもの)を除くと140人に腋窩リンパ節の腫大をみた。接種後腋窩リンパ節腫大の発生頻度は、米粒大以上140件 (1.09%)、小豆大以上128件 (1.00%)、大豆大以上100件 (0.78%)、小指頭大以上59件 (0.46%)であり、明白な月齢階級間の差は見られなかった。リンパ節腫大の発性は接種後4~6週目が多く、発生後数カ月にわたり縮小、治癒の経過をとる。全例特に治療は行わなかったが、1例の穿孔例を除いた他は何の問題もなく経過した。上記の成績のうち前回発表以降 (1986年4月)の結果だけを見ると、被接種者3,886人のうち、返信はがき54件 (1.39%)、そのうち対象となるリンパ節腫大のものは42件見られた。内訳は、米粒大以上42件 (1.08%)、小豆大以上38件 (0.98%)、大豆大以上25件 (0.64%)、小指頭大以上19件 (0.49%)であった。昨年度と若干の変動はあるが、大豆大か小豆大かの大きさの判定は母親の葉書による記述と異なる場合が数件あり、またリンパ節腫脹のピーク時に判定され得るとも限らないことにも関係すると思われる。リンパ節腫大発生に気がつくのは接種後4~5週目が最も多く、全例について自然の経過をみているが、大豆大以上では、4カ月を過ぎても小指頭大で不変の1件を除いては殆どが2~3カ月の間に小豆大以下に縮小または消失している。小豆大以下の方は3~4カ月完全に消失するまでに期間がかかるものが多かつた。事例の中には風邪などで医療機関を受診するものも何人かいたが、そこでの指示は様々であつた。今後継続して観察を続け事例数を増やし、その成績に基づき他機関での接種時における母親への指導へと結びつくよう進めていきたい。

## 疫学・管理II

第2日〔4月4日 (土) 9:30~10:10 B会場〕

座長 (結核予防会千葉県支部) 志村 昭光

**B 45. 中学卒業直後に発見されさ結核患者の追跡** 志毛ただ子 (千代田区神田保健所)  
〔目的〕 昭和60年春、高校1年生でG10号、bII2

の結核患者が届出られたが、この患者は中学卒業の約10カ月前から症状があり、周囲に感染させていた恐れがあったので接触のあった中学3年時代の生徒を卒業後約1年

6カ月にわたり追跡を行ったので報告する。〔方法〕患者の在籍していた管内公立中学校の3月卒業生を対象にしてアンケート調査及び一部は電話により健康状態をチェックするとともに、定期外健診を実施した。〔成績・結論〕昭和60年5月初旬、管内に居住する高校1年生男子の結核届出があり、X線所見ではrⅡ<sub>2</sub>、菌は最高G10号であった。本人は3月に管内の中学を卒業しているが3年在学中の夏ごろから、かぜ症状を繰り返し近医で受療していた。しかし長引くので59秋、X線撮影により肺炎の診断で抗生剤による治療を受けていたが、X線写真の見直しではbⅡ<sub>2</sub>であった。その後も呼吸器の症状は続いたために60年春、主治医は初めて結核を疑ったが、同じ頃高校での定期検診でも要精検となり、直ちに専門医の受診を指示された。本人には特別の既往歴はなく、今までの定期検診でも異常なしであった。家族には結核患者はいなかったが同一ビル内に別居している祖母が既往に結核があり、気管支炎で受療中と分かったがX線撮影の結果は、rⅡ<sub>2</sub>と分かり治療を開始した。接触者については卒業生全員にアンケート調査と必要な者には保健所での健診を勧めた。卒業生は計223人(男155,女68)でクラスはA-Eの5つあり、患者はE組に在籍していた。本中学は越境入学が多く管内居住が全体の1/3に過ぎない。また殆ど全員が進学しているが約100の高校に分散していた。第1回のアンケートは60年春に行い74.9%の回答を得たが、患者の同級生から、もう1人高校の定期検診で結核患者が見つかり、rⅢ<sub>1</sub>菌(-)で治療中と分かった。第2回アンケートは翌年3月に行い全体で46.6%の回答を得た。また1回でも返事があったものは81.2%である。A-D組では回答者中60年春のX線撮影者は全員異常なしで、また心配な症状もなかった。更にE組の45人については61年夏電話で全員の健康状態を尋ねたところ先の1名を除いて全員心配な症状はなかったが、60年春のX線所見が不明または不検の者が5名あった。またその後X線撮影を受けた者は保健所受診が4名その他が6名に過ぎなかった。以上から卒業したあとの追跡とその後の健診を完全に実施することは大変困難であることを経験した。また今回は残念ながら予備校や進学塾の調査はできなかった。しかし感染性の患者とほぼ10カ月間、同じクラスで接触していても、中学3年後半のように受験期においてはお互いの交流も少なくめったに発病しないことも分かった。

**B46. 特別な地域の結核患者の過去10年の動向** 石館敬三(東京都衛生局医務部)・今村昌耕・福田良男・山口智道(結核予防会渋谷診)

〔目的〕表題の調査研究で、この地域の疫学的動向をつかむことを試みた。〔方法〕東京都城北福祉センターの健康相談室は、山谷住民に長年熟知された施設で、

この地域唯一の定点観測の役割を果していると考えており、この中の受診者を対象としたX線検査、喀痰よりの結核菌耐性検査成績を調べた。〔成績〕1)学会病型I, II, III型及び滲出性胸膜炎を活動性とし、要医療の患者と考えると、昭和50年を100とすると、年々減少傾向で、7年目に50%を下廻り、10年目は46%になっている。2)10年目の病型の割合は、I型9.0%、II型61.3%、III型20%、滲出性胸膜炎9.7%で、各年とも空洞型が多い。3)10年目の初診者中の新発見未治療患者は、37.4%であって、近年はおおよそこの程度で、この56.9%は空洞型であった。4)年齢階層別の年次推移は、50年と59年を比較すると、30歳代で、34.8%が8.4%、40歳代49.2%が52.9%、50歳代13.0%が31.0%、60歳以上3.0%が7.8%となっており、毎年の傾向として高齢化現象がみられる。5)X線所見上の明らかな悪化が著明で、既往からの経過の分かっている者では、I型は最も少ない年で50%、II型28.8%、III型5.9%に悪化が見られる。6)菌検査では、既往治療なし群112例中SM, INH, RFP, EB, KMに関する耐性検査では、1剤耐性のみで、SM6, INH, EB, KMに各1例、計9例8.0%に耐性が見られた。既往治療あり群では137例中、1剤耐性23, 2剤9, 3剤7, 4剤5, 5剤1で計45例32.8%に何らかの耐性が認められた。〔考案〕1)山谷の結核減少傾向は、結核の統計の新登録結核患者数、及び呼吸器系の結核全国推計患者数の減少傾向に大体似た状態と考えられる。2)昭和53年回P社会的要因により治療の継続が難し、同年の山谷の成績は63.6%ではなはだ高率で、この傾向は、その後も続いている。3)城北福祉センターの事業概要による山谷住人の年齢階層割合よりも、結核患者のその割合の方が、より高齢化が見られる。4)断面調査の療研成績と、我々10年の集積した成績とは、同一に比較できないものがあるが、我々の前半、後半との比較に差のないことから、これを比較すると、耐性成績は療研成績を幾分下回る傾向にある。RFPに97.2%、INH, RFPの2剤に89.6%感性で、治療薬剤には割に有利であるが、一方肝機能障害者が多く、治療上の最大の問題は、社会的要因により治療の継続が難しいことである。〔結論〕この地域住人の中の結核の有病率は高いと推定され、発見された時の病状は重い。しかし年次毎に減少傾向にあり、関係機関による対策の効果がみられる。更に対策を強化継続し、種々の困難はあるが、関係者間の緊密な連携により、治療効果を高めることが必要である。

**B47. 新規入院患者における高齢者肺結核の臨床的特徴** 恒川博・加藤喜久子・宮地卓也・一山智・頼樺・吉井才司(国療中部病) 下方薫(名古屋

## 大1内)

〔目的〕 我が国の結核患者は年々高齢化しつつある。新規入院患者を対象にし、59歳以下と60歳以上の高齢者に分け、その臨床的特徴を比較検討した。〔方法〕昭和59年1月から昭和60年12月まで2年間、当結核病棟に入院した結核及び非定型抗酸菌症（AM症）患者を対象とし、その臨床症状、入院状況、臨床検査所見、治療、合併症、予後等を調べ、59歳以下と60歳以上とに分け各々比較した。〔成績〕59歳以下肺結核及び他臓器結核66名、AM症4名、60歳以上肺結核及び他臓器結核68名、AM症9名である。男112名平均58.0歳、女35名、平均63.4歳である。臨床症状は両群とも咳・痰・発熱が主症状であるが、60歳以上に食思不振を訴える者が多かった。入院日数に関しては軽快患者においては年齢による影響はなかった。入院時検査所見では血沈は差がなかったが、白血球数において59歳以下の方が有意に高値を示した。胸部X線所見では学会分類Ⅰ型・Ⅱ型が59歳以下64%、60歳以上58%と差がなかった。治療歴に関して再治療は59歳以下29%、60歳以上35%であった。合併症は60歳以上に、循環器系の疾患を持つ者が27%あり、貧血及び低栄養の者が17%と高率であった。抗結核剤に関しては、INH・RFPを含む率は59歳以下96%、60歳以上91%であり、60歳以上にSMの使用率は低かった。薬剤耐性に関して、INH・RFPの結核菌に対する耐性率は初回、再治療とも59歳以下・60歳以上の両群に差はなかった。副作用は60歳以上に発疹・発熱がみられ、薬剤を中止する症例がやや多かった。治療効果に関しては入院6カ月以後も結核菌の排菌が続いた者は、59歳以下で9.1%、60歳以上で3.1%であった。死亡症例は59歳以下2名で、1名はCVAでの死亡であり、60歳以上では、9名であり、入院後1カ月前後のrapid caseが6名あった。〔考察及び結論〕結核専門病院の当院の特徴として、59歳以下の重症難治例も多く、持続排菌患者は59歳以下に多かった。しかし死亡症例は60歳以上に9名みられ、入院時全身状態の極めて不良な症例が6名早期に死亡した。早期の医療機関受診が望まれた。しかし治療効果に関して結核では初回治療においては両群ともほぼ100%の菌陰性化率が得られ、合併症、薬剤副作用等の問題もあるが、十分な治療がなされる限り、再治療も含めて高齢者でも治療効果は上げられると考えられた。

#### B 48. 高齢者結核症について °下出久雄・大石不二雄（立川相互病）佐藤信英・村田嘉彦（大田病）

〔目的〕 近年結核の初感染の年齢は次第に中高齢化し

つつある。また、高齢者では獲得抵抗性の低下や消失による潜在的病変からの発症や外来性の再感染の可能性も考えられるので、高齢者結核症の特徴を改めて検討する必要があると思われる。〔方法〕一般病院で4年間に経験した活動性肺結核159例、胸膜炎10例、肺外結核8例について年齢分布、年齢別初回耐性率、肺病変の特徴と菌検出率、症状、死亡率、合併症、治療効果について検討した。〔成績〕①肺結核の年齢分布：40歳代が最も多く22.6%を占めたが、70歳以上が22.0%を占めた。②胸膜炎の年齢：10例中5例が70歳以上であった。③年齢別初回耐性率：全年齢では12/83（14.5%）、19歳以下0/2、20歳代2/6（33.3%）、30歳代1/9（11.1%）、40歳代1/17（5.9%）、50歳代1/10（10.0%）、60歳代2/13（15.4%）、70歳以上5/26（19.2%）であった。同一検査室のみの成績でも59歳以下3/30（10.0%）、60歳以上6/31（19.4%）であった。④有空洞率：70歳以上が19/35（54.3%）で、60歳代以下（78/124、62.9%）より低率であった。⑤非空洞例（Ⅲ、Ⅳ型）の菌検出率：70歳以上が6/7（85.7%）で、60歳代以下（20/40、50%）より高率であった。⑥有症状発見率：全年齢で131/159（82.4%）であったが、60歳代、70歳代では特に高率（20/22 90.9%、32/35 91.4%）であった。⑦死亡率：全年齢で4（2.5%）、70歳以上は3/35（8.6%）で、若年者より高率であり、これら結核死は全例発見後15日以内の早期死であった。非結核死を含めると70歳以上では22.8%が1年以内に死亡している。⑧X線所見の特徴：70歳以上では上葉病変を主とした定型なもの24例に対し、下葉の肺炎、プラへの感染、腹側病変など非定型のものが11例（31.4%）を占めていた。⑨肺外結核：8例中2例が70歳以上で腋窩リンパ節結核と透析中の腹膜炎であった。⑩治療成績：合併症が多いにもかかわらず、治療効果は若年者に劣らず、殆どが菌陰性化した。〔考察〕活動性肺結核患者の年齢分布はほぼ東京都の新登録患者の分布と一致しており、対象例は一般の患者の状況を反映していると思われる。治療時代以前に初感染したと思われる60歳代以上でも初回耐性率が高いことは外来性再感染を推測させる。軽症例で排菌率が高く、X線所見の治療による改善度が良いことは滲出性病変の多いことを推測させる。〔結論〕活動性肺結核の20%以上は70歳以上であり、初回耐性率は60～70歳代でも若年者より低くない。軽症例でも菌検出率は高く、有症状者が多く、X線所見には非定型のものが多く、急性死亡例、合併症による死亡例が多いが、化学療法の成績は良好である。

---

 化学療法 I
 

---

第2日〔4月4日(土) 10:10~10:50 B会場〕

座長 (東北大抗研) 佐藤 博

**B 49. マウス実験結核症に対する表面活性剤 Triton WR-1339 とエタンプトールとの併用治療効果** °近藤瑩子・山崎利雄(国立予研)

〔目的〕 非イオン性表面活性剤 Triton WR-1339 (Triton) は、それ自体に抗菌活性がないにもかかわらず、動物に投与して結核感染防御効果をもつことは古くから知られている。私共は形態学的、生化学的検討を行い、この物質が食胞膜の保護作用を果している可能性について指摘した。そして菌をとりこんだ食胞という微小環境において、抗結核剤が Triton とともに存在するならば、より効果的に菌に作用するのではないかと考え、結核感染マウスに対する RFP-PZA との併用治療を試み、既に本学会で報告した。今回はエタンプトールとの併用の成績について述べる。〔方法〕 マウスは市販 ddY 系雄を用いた。感染菌として H37Rv R-KM 株を用い、その 0.2 mg/ml の 0.1 ml を尾静脈に接種した。感染 1 週目から治療を開始した。EB は 10 mg/ml の濃度に 2% Triton (生食水) でとかし、その 0.2 ml を腹腔内に週 3 回、2 週にわたって投与した。その後、EB は水溶液とし、経口投与にきりかえ投与を継続した。比較のため、無処置対照、Triton 単独投与、EB 単独投与、Triton-EB 投与の 4 群について検討した。経時的に各群 4 匹ずつを殺して肺をとり出しホモジナイズして感染菌の定量培養を行った。培地は KM を 100  $\mu$ g/ml に含む小川鶏卵培地で、上記臓器乳剤の 10 倍希釈系列を 0.1 ml ずつ接種し、4 週後の菌発生集落数から臓器内菌数を算出した。〔成績〕 対照肺において、感染 3 週後の菌数は感染時の 1,000 倍近くまで増加した。感染 1 週後からの Triton 単独投与では殆ど効果は認められなかった。EB 単独投与では対照の 1/5~1/100 程度の減少パターンを示した。しかし、Triton と EB との併用によって特に 7~9 週後両者の併用効果が認められた。Triton のみを感染の 4 週前から 2 週間投与し、感染の 1 週後から EB のみによる治療を行ったときにも明らかな相加効果が認められた。〔考察〕 形態学的観察によると、Triton はマクロファージに選択的に取り込まれる。また、この物質を取り込んでいるとみられる食胞においては、菌表面と食胞膜との密着像がみられない。従って、両者の接着箇所で起こり得る食胞膜の崩壊がまねがれる可能性が考えられるので、薬剤はより長期

に食胞内にとどまり、効果の発揮しやすい環境がつけられていると推察している。〔結論〕 マウス実験結核症に対する Triton WR-1339 と EB との併用治療により、相加の効果が認められた。用式として drug delivery system で行った場合も、あらかじめ Triton を投与し、後から EB を投与した場合にもその効果を認めることが出来た。

**B 50. Rifabutine の *Mycobacterium avium* complex に対する抗菌作用** °佐藤勝昌・斎藤 肇・富岡治明(島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 *Mycobacterium avium* complex に対する Rifabutine の *in vitro* 抗菌作用について検討する。〔方法〕 1) 供試菌: 7 H10 寒天平板培地上で純化した集落形態を異にする *M. avium* complex の 3 種の variants (Sm T, SmD 及び RG) の Dubos 液体培地あるいは 7 H10 寒天培地培養菌。2) MIC 測定: Rifabutine (RFB), RFP, SM, KM, INH, EB, OFLX, CPMX 及び CFX 含有 7 H10 寒天培地上に、*M. avium* complex の Dubos 培地による菌浮遊液 (約  $10^6$  CFU/ml) を microplanter でスポットし、CO<sub>2</sub> フラン器内で 37°C、14 日間培養後、各薬剤の MIC を読みとった。3) RFB 加 Dubos 培地中における菌の動態: RFB の 1/2, 1 及び 2 MIC 相当量を含有する Dubos 液体培地中における *M. avium* complex N-260 T 株の動態を 37°C、14 日間にわたって 7 H10 寒天培地に還元することによって追跡した。4) マクロファージ (M $\phi$ ) 内における N-260 株の動態に及ぼす RFB の効果: C57BL/6 (雌 8 週齢) マウスよりの Zymosan A (1 mg/mouse) 誘導腹腔 M $\phi$  に、N-260 株 (SmT) を貪食させた後、RFB または RFP の 1 及び 10  $\mu$ g/ml を添加した 10% FBS-RPMI 1640 培地中で 37°C、3 日間にわたって培養した場合の M $\phi$  内の菌の動態を 7 H10 寒天培地で計測した。〔成績〕 1) 集落形態を異にする *M. avium* complex の諸種薬剤に対する感受性: SmT 菌では供試いずれの薬剤に対する感受性も低かったのに対して、SmD 菌では、INH と EB を除いた他のすべての薬剤に対して SmT 菌におけるよりも著しく高い感受性を示し、また RG 菌では SmT 菌と SmD 菌の中間の感受性を示した。またこれらの薬剤のうちで最も強い抗菌活性を示したのは、RFB であり、次いで RFP で

あった。2) RFBとRFPの *M. avium* complex に対する抗菌活性: 45株のSmT集落形態を示す *M. avium* complex に対するRFBとRFPのMIC<sub>90</sub>はそれぞれ1.6及び50 µg/mlであり、またMIC<sub>50</sub>はそれぞれ0.4及び6.25 µg/mlであった。3) RFB含有液体培地中におけるN-260株の動態: 1及び2MIC相当量のRFB含有培地中では生菌数は減少し、1/2MIC含有培地中では、培養5日目までは上記の場合と同様に生菌数の減少が見られたが、その後は僅かな増加傾向が見られた。4) Mφ内におけるN-260株の動態に及ぼすRFBの効果: RFB及びRFPともにMφ内に貪食されたN-260株に対してdose-dependentな殺菌効果を示したが、RFBではRFPよりもその活性はより強いものであった。〔結語〕RFBは *M. avium* complex に対してRFPよりもより強い *in vitro* 抗菌活性を有した。なお、現在 *in vivo* 抗菌活性について検討中である。

#### B51. 投与方法によって著しく変化するINHの代謝 中川英雄 (国療東京病)

〔目的〕INHの投与方法は今日、300~400 mgのINHを一度または二度に分け、かつ食後に服用する方式がほぼ画一化し、その剤形もまたそれに合うよう工夫されている。だがかようにして服用されるINHがどのように代謝されるのか、またこのような投与方法についての是非を問う評価も殆ど見当たらない。私は既に、酸性胃液中で活性化する唾液 oxidase によりINHが著しく酸化されることを指摘した。従ってINHの代謝はその投与の仕方如何によって著しく変化する可能性が多分に予測されるので、INHの代謝をこの見地からも再吟味する必要性を感じた。〔方法〕INH代謝の検査では、単に遊離INHの定量にとどまらず、むしろその代謝物の検索に力を入れ、従って尿中に排泄されるINHを対象とし、測定を可能とした遊離INHとacetyl INH (Ac-INH)の量を経時的利尿で測定し、また24時間排尿よりの各量からINHのアセチル化率、及び投与量に対する尿中回収率等を求めて比較検討した。INHは経口 (INH末、INH錠、IMS錠等)、注射及び坐薬等の各投与方法、また投与量も200、300及び400 mgと増量する各量を一度に内服、または注射した場合、また食事の前、後に服用した場合、また水、お茶あるいは果汁等とともに服用した場合、更にまた他の薬剤 (RFP、EB、PZA、その他等)と一緒に服用した場合等、およそ考えられる様々な投与の仕方でのINH代謝がどう変調するかを詳細に調べた。〔成績・考案〕Ac-INHの尿中検出量の経時的立ち上りは大変よく、遊離INHのそれをすぐに上回る。だがpeak後の減少は緩徐で、アセチル化を介する時差排泄を示唆した。INHの血中濃度と相関する遊離INHの尿中排泄量は、INH末の食前投与で最も多く、

INHの注射法では筋注、静注共に期待の増加はなく、また汎用のINH錠の投与ではINH末投与時の約1/2に減少、果汁等との服用ではその量は更に減少した。Ac-INHとしての排泄ではIMSを内服した場合と、INHを注射した場合において際立って多く、またINHの食前服用と食後服用との比較では、後者でやや多くなるのも確認された。経口投与方法及び注射法で、INHの投与量を200→300→400 mgと増量する場合、INHのアセチル化率が共に逆相関で綺麗に低下するのを認め、INHの投与量を増す場合でも許される範囲で一度に投与する方が良いように思えた。またINHの一定量 (200または300 mg) を経口及び注射法で投与する場合、INHのアセチル化率は経口、静注、筋注の順位で有意の高まりを見せたが、尿中の総INH検出量はほぼ一定となるのを認め、INHのアセチル化が亢進してもINHの尿中排泄量は増えないことを示した。また24時間尿より検出されるINHの回収率は、300 mg投与の場合で30~40%と予想外に低く、その大部分の行方が問われた。〔結論〕アセチル化を主体とする人におけるINH代謝は、その投与の仕方並びに投与の量により著しく変化する。

#### B52. Ofloxacinの肺結核初回治療例に対する臨床的検討 — Ethambutolとの臨床比較試験 — 原耕平・斉藤 厚・広田正毅・山口恵三・鈴山洋司・河野 茂 (長崎大2内) 石崎 驍・力竹輝彦 (五島中央病) 小江俊行・笹山一夫 (国療東佐賀病) 木谷崇和 (国立嬉野病) 泉川欣一・籠手田恒敏 (佐世保市立総合病) 河野浩太・植田保子・藤田紀代 (国療長崎病) 堤 恒雄・林 敏明 (長崎市立病成人病センター) 林田正久 (伊万里市民病) 福島喜代康 (長崎県立成人病センター多良見病) 石野 徹・渡辺講一 (北松中央病) 鶴川陽一 (高知県立西南病)

〔目的〕ニューキノロン系抗菌剤の一つであるOfloxacin (OFLX)の結核菌に対する *in vitro* での優れた抗菌作用と、多剤耐性株に起因した難治性肺結核患者における本剤の臨床的有用性については、昨年の本学会総会に於て報告した。今回は、肺結核初回治療例を対象に、OFLXの臨床効果及び安全性について検討したので報告する。〔方法〕長崎大学第二内科とその関連病院10施設において、入院時に結核菌陽性の初回治療の患者を対象として、OFLX群 (OFLX 0.6 g + RFP 0.45 g + INH 0.4 g/日) とEB群 (EB 1.0 g + RFP 0.45 g + INH 0.4 g/日) による治療効果をwell controlled study によって比較検討した。薬剤の選択はコントローラによって割り付けられた封筒法によって行い、投与期間は9カ月を原則とした。なお、OFLXに関しては、投与開始3カ月目からは一日投与量を半量の0.3

gとした。本試験は、昭和61年1月以降の症例を対象に開始した。〔成績〕本試験は100名の患者を対象に行われたが、その内17例が、副作用、結核菌陰性、対象外疾患などを理由に除外され、残りの83例(OFLX群42例、EB群41例)が解析の対象となった。年齢は15~85歳まで幅広く分布していたが、両群共に40歳代以上が約70%を占め、年齢構成には殆ど差は認められず、また男女比に関してもほぼ同様であった。病型は、OFLX群ではB型が81.0%を占めていたのに対して、EB群では68.3%であった。空洞は両群ともに約半数の症例に認められた。基礎疾患としては、糖尿病が最も多く、次いで慢性肝炎、塵肺などが高い頻度で認められ

たが、両群間には差は認められなかった。排菌陰性化迄の日数を比較してみると、投与開始4カ月以内に排菌は全例に陰性化しており、両薬剤間に殆ど差は認められなかった。また臨床症状、検査値、胸部X線の改善状況に関しても両群ほぼ同等であった。副作用に関しては、89例中12例(13.5%)に発疹、嘔気、肝障害、頭痛などがみられ、頻度としてはOFLX群にやや多い傾向があった。また、臨床検査値異常は7例(19.1%)に見られたが、GOTやGPTの上昇が主なもので、両薬剤間に差は認められなかった。以上の成績より、OFLXは肺結核初回治療患者群においてもEBと同等の臨床効果が得られることが示唆された。

## 化学療法 II

第2日〔4月4日(土) 10:50~11:30 B会場〕

座長 (国療天竜病) 和田 龍 蔵

### B53. 小児結核の短期療法とその一部の遠隔成績 上河原奈保美 (国療中野病)

〔目的〕成人結核に対する短期治療は、1980年に日本結核病学会治療専門委員会から見解が出され、標準化された。その優れた成績は、小児への適応も検討されるべきであると考えられる。我が国では当院(結核、58:625~630, 1983)と大阪府立羽曳野病院(日本小児科学会雑誌、88:944~950, 1984)から報告がなされている。今回は、前回報告例の遠隔成績と、その後の短期治療終了例につき検討した。〔方法〕今回はINH・RFPを含む9~12カ月の初回治療終了後2年以上経過観察した24例を対象とした。定期検診がとぎれがちの例にはアンケート及び手紙で来院を促し、昭和61年8月現在の状況をまとめた。また9~12カ月治療終了例が、この24例も含め96例となった。この96例につき検討した。〔成績〕1)先に報告した24例は、治療終了後観察期間が5年6カ月から8年3カ月となったが、再発例はない。髄膜炎1例、粟粒結核3例を含んでいる。2)初期変化群61例に対し、原則としてH・R6→H3で治療した。そのうち軽症7例はH・R6とした。また気管側リンパ節腫脹を伴う6例は、粟粒結核や髄膜炎に準ずるものとして、H・R・S3~6→H・R計9~12カ月治療した。主気管支狭窄を伴った3例、肺野病変の拡がり2以上の6例、発病から治療開始までに時間のかかった3例も、同様に治療した。3)髄膜炎1例、粟粒結核4例、粟粒結核+乾酪性肺炎1例に対し、H・R・S3~

6→H・R計9~12カ月治療を行った。4)特発性胸膜炎12例も3剤3~6カ月計9~12カ月治療した。そのうち軽症1例はH・R6とした。5)二次結核症9例中6例は3剤3~6カ月計9~12カ月治療した。結核腫の1例にはH・R・E12カ月使用した。6)頸部リンパ節結核1例はH・R・S6→H・R6とした。7)耐性菌感染と考えられる7例も、H・Rと感性薬剤の3剤で12カ月治療した。8)再発と考えられる例は初感染結核で1例、二次結核症で1例であった。〔考案〕小児結核に対するH・Rを含んだ9~12カ月の短期治療も、ほぼ良好な成績を得ていると言えよう。ただし、特発性胸膜炎で診断・治療の遅れから膿胸化が懸念された3例、ダウン症など重症合併症を有する5例は、対象から除外した。肝障害のための脱落1例、死亡2例があった。初感染結核の再発例は、3歳、BCGなし、右気管側リンパ節腫脹で、H・R・S4→H・R8終了後、2年3カ月目に右下肺野に直径10mmの円形陰影を認め、次第に石灰化した。感染源と考えられる祖父は、G・IX、感受性菌であった。〔結論〕小児結核に対してもH・Rを含んだ9~12カ月の短期療法が適用できる。ただし結核性膿胸ないし膿胸化が懸念される例や重症合併症を有する場合は、症状に合せてより長期に治療する必要がある。また今後も長期にわたる経過観察が必要である。

B54. 肺結核4方式6カ月療法終了後6年までの成績  
\*馬場治賢・新海明彦・井樋六郎・吾妻 洋 (国療中野病)

〔目的〕 6カ月療法で最大効果をあげるための薬剤組合せ、症例の選択。〔方法〕 入院、初回または準初回、15歳以上、塗抹陽性、最大空洞の大きさ5cm以下の症例を無作為に4方式(3RHS/3RHS<sub>2</sub>, 2RHES/4RHE, 2RHZS/4RHZ, 2RHZE/4RHZ)に割当てた。総数530例中不適当な76例を除いた444例についての直接成績及び中止後6年までの遠隔成績である。

〔成績〕 3カ月までに96~100%陰性化した。陰性化速度はRFP・INHを主軸とした場合PZAある群はない群より、SMある群はない群より早かった。追跡は1年目98%, 3年目96%, 5年目85%, 排菌再発はRHZ<sub>E</sub>114例中2例(1.8%), RHZs108例中4例(3.7%), RHS111例中10例(9%), RHEs111例中12例(10.8%)。85%は2年以内に再発したが5年後にも1例再発した。以上の症例は薬剤耐性例や糖尿病例も含まれている。PZA群ではPZA6カ月使用の187例から再発6例、使用期間の短い35例からは再発なし、またINH耐性12例、SM耐性10例、糖尿病8例からの再発は1例もなかった。症例をModerate以下に限るとRHZ<sub>E</sub>では79例中再発なし(95%信頼限界(0~4.7%)), RHZsでは82例中1例(95%信頼限界0.03~6.8%)であった。これにひきかえRHSやRHEsはINH耐性例や糖尿病を除き更に中止後2年以内の再発例に限っても前者は93例中5例(5.4%), 後者は100例中8例(8.0%)の再発であった。〔考察〕 RFP, INHにPZAを加えることによって再発を著明に減らすことが出来た。PZAの使用期間は治療開始の初期に使用すること、短期間でよいことが示された。症例をModerate以下に限ると我が国でも一般化の可能性を思わしめた。

〔結論〕 1. RFP・INHを含む4方式6カ月治療終了後6年以上の経過を追求した。2. 4方式中RHZ<sub>E</sub>群は114例中2例(1.8%), RHZs群は108例中4例(3.7%)の再発がみられた。症例をModerate以下に限ると前者は79例中0, 後者は82例中1例であった。3. RHS, RHEs群の再発は高かった。INH耐性例や糖尿病例を除き、終了後2年までの再発例に限っても前者は93例中5例(5.2%), 後者は100例中8例(8.0%)であった。4. 再発の85%は2年以内にみられたが、5年以後にも1例みられた。5. これら再発例の薬剤感受性は治療前と殆ど全例変化なく、同一の治療法で全例速やかに菌を陰性化させることが出来た。

**B55. 基礎疾患を合併する高齢者肺結核の治療成績**  
 立田良廣・山崎 晃・中沢浩二(藤枝市立志太総合病院) 安田和雅・和田龍蔵(国療天竜病) 志知 泉・平沢亥佐吉(静岡県立総合病) 本田和徳・佐藤篤彦(浜松医大2内)

〔目的〕 最近、活動性肺結核罹患率の減少傾向の鈍化

が指摘され、特に高齢者ではその傾向が目立つようである。高齢者肺結核では、基礎疾患の合併が多いことは前回の総会で報告したが、今回、合併する基礎疾患が肺結核の治療に与える影響について検討したので報告する。

〔対象及び方法〕 藤枝市立志太総合病院、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、症例は排菌陽性、または胸部X線上で空洞を有したもののうち、少なくともいずれかを認めた初回治療例218例のみを対象とした。方法は、年齢を65歳以上の高齢者群と64歳以下の若年者群に分け、更に合併する基礎疾患毎に分類し、結核菌の陰性化率、血沈値、血清アルブミン値等の各パラメータを比較検討した。〔成績〕 初回治療218例のうち、高齢者群は83例、若年者群は135例であった。このうち基礎疾患の合併は高齢者群で46例(55.4%), 若年者群は44例(32.6%)に認めた。基礎疾患の内訳は下表のとおりである。

表 基礎疾患の内訳 (人)

	高齢者群(%)	若年者群(%)
寝たきり状態	12(26.1)	2(4.5)
糖尿病	6(13.0)	22(50.0)
慢性呼吸器疾患	8(17.4)	3(6.8)
高血圧・心疾患	13(28.3)	7(15.9)
その他	7(15.2)	8(18.2)

治療開始3カ月後の菌陰性化率及び血沈(1時間値)の平均値をみると、高齢者群の寝たきり状態の症例では90.9%, 48±32mm, 糖尿病100%, 37±23mm, 慢性呼吸器疾患87.5%, 32±11mm, 高血圧・心疾患100%, 17±7mmであるのに対し、基礎疾患(-)群では93.8%, 29±18mmであった。若年者群の糖尿病合併例では90.9%, 29±35mm, 高血圧・心疾患85.7%, 14±17mmに対して、基礎疾患(-)群では93.4%, 21±26mmであった。なお若年者群の寝たきり状態、慢性呼吸器疾患の場合、菌陰性化率100%であった。菌陰性化率では基礎疾患による差異は認められなかった。血沈は寝たきり状態では改善の遅れる傾向が見られた。栄養状態のパラメータである血清アルブミン値を入院時と治療3カ月後で比較すると、高齢者群では寝たきり状態2.7g/dl→3.4g/dl, 糖尿病3.5→3.7, 慢性呼吸器疾患3.3→3.3, 高血圧・心疾患3.6→3.8, 基礎疾患(-)群3.4→3.7, 若年者群では糖尿病3.7→4.1, 高血圧・心疾患3.7→4.0, 基礎疾患(-)群3.8→4.1であった。いずれも治療3カ月後に改善していた。また高齢者群は若年者群に比べて低値を認め、特に、寝たきり状態では低値であった。しかし治療3カ月後では他の基礎疾患と差異のない程度に改善していた。〔考察及び結語〕 1.

合併する基礎疾患に起因すると考えられる菌陰性化率の差異は今回の検討では認められなかった。2. 合併する基礎疾患別の治療内容による菌陰性化について検討予定である。3. 菌陰性化率は高齢者と若年者による差異はなかった。

**B 56. 肺結核短期療法再発例の検討と背景因子** °松田美彦・井植六郎・手塚毅・中野昭・馬場治賢(国療中野病)

〔目的〕 肺結核短期療法が定着しつつあるが、どのような患者層に再発が多く、どのような治療方式に再発が少ないかの検討は少ない。そこで当院における再発例について検討し、その背景因子を分析した。〔方法及び成績〕 当院で実施したRFPとINHを中心にした短期療法838例の総括を行い。更にこの群の再発38例(4.5%)にその後の再発22例を加えて合計60例の背景因子を検討した。再発は男性に多く、治療開始時胸部X線で両側例、拡がり2以上、空洞数3個以上、開始時排菌がGaffky VII以上、培養(++)群、菌陰性化速度が2カ月以上要した群、治療終了時胸部X線所見で空洞が残存し空洞壁の厚さが2mm以上の群、拡がり3の例などに高い傾向を示した。治療期間では6カ月治療群で5.7%、9カ月で4.8%、1年で1.3%の再発率である。治療方

式でみると6カ月HRSで6.8%、それにPZAを加えると2.6%の再発で、6HRZS群と6HRZE群及び9HRE群に再発が少なかった。再発60例の背景因子を見ると男女比は9:1で男性に多く、治療終了後再発までの期間は約半数が1年以内、80%が2年以内の再発である。しかし5年1カ月、6年6カ月後の再発もある。再発時耐生検査では不明を除いた54例全例がRFP感性であり、INHのみ耐性2例、EBのみ耐性が1例であった。再治療成績は98%が菌陰性化し、再々排菌は1例である。再治療による菌陰性化速度は81.6%が2カ月以内に陰性化している。これら再治療の1/3は外来治療で成功している。これら再発例の背景因子を見ると合併症が30%にみられDMが12例である。アルコール常飲者(日本酒で3合以上毎日)が23例(38.3%)、独居生活者26例(43.3%)であり、この両因子を兼ねるアルコールを毎日大量に飲みながら一人で生活している男性が25%を占めている。〔結び〕 再発率は全体で4.5%、男性5.5%、女性2.4%である。PZA併用群には再発が極めて少ない。再発例の背景因子として合併症(DM)、アルコール常飲者、独居生活者の占める率が高い。

## 化学療法Ⅲ

第2日(4月4日(土) 11:30~12:00 B会場)

座長(国療西新潟病) 橋本正

**B 57. 抗結核薬の副作用再検討一特に、皮膚の座瘡様発疹について一内分泌的アプローチ 第一報** °山中正彰・小林武彦・桜井宏(結核予防会大阪府支部大阪病)

〔目的〕 結核化学療法中にしばしば出現する座瘡様発疹が比較的若年者層に多く、かつ発現時期が化学療法開始後約2カ月ぐらいに多いように思われることから、抗結核薬特にINHとの関係についてINH服用者の内分泌的变化を性ホルモンの変動として捉え、検討を加えた。〔方法〕 当院入院患者のうち、INH服用者を対象として、投与前、投与後1カ月、2カ月に性ホルモン測定を行い、男性70名、女性18名の計88名についてその変動を記録検討した。被検者男性並びに女性の平均年齢はそれぞれ48歳及び49歳であった。測定せるホルモンはテストステロン、プロゲステロン、コーチゾール、エストロゲン(E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub>, E<sub>3</sub>)であり、経時的にそれぞれの血中濃度を求め、更に尿中17KS 2分画を測定した。

〔成績〕 被検者88名における座瘡型発疹の出現頻度は19%であり、男性は70名中15名(21%)、女性は18名中2名(11%)であった。INH服用2カ月の男性において、そのほぼ全例にテストステロンの増加があり投与前値の2倍以上を示す著増例が70%に認められたが、女性ではその増加率は低かった。エストロゲンについては男性にてE<sub>1</sub>またはE<sub>2</sub>に経時的増加が認められた。プロゲステロン、コーチゾールには有意な変動がなかった。17K<sub>2</sub>分画は男性で11-DOXY 17KSが有意に増加した。個々の被検者についてみるとテストステロンの増加と座瘡様発疹の発現には平行的な関係を認めなかった。〔考案〕 INH療法中に発現する座瘡様発疹は従来よりINHとニコチン酸、ピリドキサミンとの化学構造上の類似をとりあげ、INHが両者と競合の結果皮脂腺の機能不全をもたらしたためと理解されているようであるが尋常性座瘡の面からみると、その発現にはアンドロゲンによる皮脂分泌量の増加が密接に関係している

ことが明らかにされている。従ってINHによる座瘡は従来提唱されているVB<sub>6</sub>の競合作用以外に性ホルモンを中心とした内分泌系の関与の可能性を考慮する必要がある。〔結論〕INH投与中の患者を対象として性ホルモン測定を行った結果テストステロン等の経時的増加を認めた。この臨床的意義について、更に後日、検討を加えたい。

**B 58. 結核化学療法中の肝機能障害—特に抗結核薬と肝機能障害との関係について—** 安田和雅・岸本 肇・村上 勝・和田龍蔵(国療天竜病) 志知 泉・本多淳郎・平沢玄佐吉(静岡県立総合病) 立田良広・山崎晃・中沢浩二(藤枝市立志太総合病) 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来た現在、治療中の肝機能障害が結核治療の継続か中断かに問題であることから、結核治療内容と肝機能異常との関係を調査し、若干の検討を加えたので報告する。〔方法〕対象は、昭和58～61年の4年間に国立療養所天竜病院、静岡県立総合病院、藤枝市立志太病院に排菌を認めて入院した患者のうち、入院時肝機能検査が正常の428例(調査し得る範囲で、ウイルス性肝炎、アルコール性肝炎などは対象から除外した)。平均年齢は60.2歳で、男262名、女166名。調査方法は、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(GOT 40、GPT 35)を越えた時に異常値としてretrospectiveに経過を調べた。〔成績・考案〕肝機能障害を呈したものは106名(23.8%)であるが、428例の95%はINH、RFPを含む化療を施しており、これら2者の発生率を大略表わしているものと考えられ、RFPを含めば治療方式による差異は認められなかった。使用頻度の高いSHR群と、EHR群間で比較検討した。1)肝機能異常出現時期は両群とも薬剤投与開始後1～2カ月以内に認められた。2)肝機能異常出現期間は両群とも1～2カ月以内であった。3)両群間に、肝機能異常出現率、出現時期持続期間等に明らかな差異は認められなかった。初めて肝機能異常を認めた時の臨床検査値により3群に分類し、その時の化学療法の変更状況と臨床検査値の推移を調査した。1)全例106例において正常化傾向を認め劇症化例はなかった。2)臨床検査値が正常上限の3倍を越えた例に薬剤を継続投与しても正常化していた。

**B 59. 肝機能異常を有する肺結核症患者に対する治療の検討(第2報)** 志知 泉・本多淳郎・平沢玄佐吉(静岡県立総合病) 安田和雅・和田龍蔵(国療天竜病)

立田良広・中沢浩二(藤枝市立志太総合病) 本田和徳・佐藤篤彦(浜松医大2内)

〔目的〕我々は前回総会において、肝機能異常を有する肺結核症患者に対する治療について報告した。今回は症例数を増やし、抗結核剤投与中の増悪化因子についても検討を加えて報告する。〔方法〕国療天竜病院・志太総合病院・静岡県立総合病院の3病院において肝機能を観察し得た過去4年間の活動性肺結核患者510例(男性354例、女性156例、60.5±17.5歳)中、化学療法開始時にGOT・GPTに異常を認めた76例14.9%(男性66例・女性10例)を対象とした。A群:正常値の2倍以内、B群:正常値の3倍以内、C群:正常値の3倍以上に分類した(正常値GOT≤40 GPT≤35)。経過を観察しGOT・GPTが50%以上上昇したものを増悪、GOT・GPTが正常化したものを正常化した。〔成績〕3群において行われた治療内容は68例89.5%ではINH・RFPを含む3・4者併用療法であり、その他はINH・RFPのいずれかを含む2・3者併用療法であった。A群47例中増悪は10例、不変3例、正常化34例であった。5例が死亡したが全例とも肝機能異常によるものではなかった。B群14例では増悪0例、不変3例、正常化11例であり、死亡例はなかった。C群15例では増悪2例、不変1例、正常化12例であった。死亡例はなかった。以上の全76例中正常化は57例75.0%であり、その大部分が1カ月以内に改善した。増悪は12例15.8%であり、いずれも2カ月以内に発現した。3例は無処置、6例は抗結核剤の減量・休薬がなされた。9例とも増悪は一過性であり3カ月以内に改善傾向を示し抗結核剤治療が可能であった。残り3例は死亡したがいずれも全身状態不良な高齢者であった。死因は肝機能障害によるものではなく、全身衰弱による結核死であった。投与前のGOT・GPTの異常の程度とその後の経過とは関係はみられず、アルコール性と非アルコール性との間にも有意差はみられなかった。肝硬変と確定診断された3例についても1例において一過性の肝機能増悪をみたものの全例、結核剤治療が可能であった。年齢による肝機能異常増悪の頻度・程度の差はみられなかったが、死亡例は全例高齢者であった。なお、排菌陰性化の時期は大部分3カ月以内であり、各群間及び正常者群との間で有意差はみられなかった。〔考案及び結語〕治療開始時に肝機能異常を認めても、十分な経過観察を行えばINH・RFPを含む抗結核剤治療が可能と考えられた。特に化学療法開始3カ月間は注意が必要であると考えられた。今後も症例数を増やし検討を進めていく予定である。