

特 別 講 演

特 別 講 演 I

〔3月27日（火） 13:00~14:00 A会場〕

座長（国療東京病） 芳 賀 敏 彦

IMPACT OF HIV INFECTION ON THE TUBERCULOSIS PROBLEM WORLDWIDE

(IUATLD) Dr. K. Styblo

It is evident that worldwide tuberculosis elimination—which was becoming reality—will be seriously affected by HIV infection, particularly in Africa. The extent cannot yet be reliably estimated because the natural history of HIV infection is not well understood, neither in man nor in the community. However, it is evident that in countries where both tuberculous and HIV infections are prevalent, an increase in new smear-positive, smear-negative and extra-pulmonary tuberculosis cases already exists. The deterioration of the tuberculosis situation might continue for a number of years. The impact of HIV infection on the epidemiological situation of tuberculosis is so large that, under certain conditions, the tools available at present for tuberculosis control will fail to restrain the incidence of tuberculosis caused by HIV infection. The increased number of infectious tuberculosis cases due to HIV infection might result in the increase in the risk of tuberculous infection with a further deterioration of the tuberculosis problem.

An increase in the incidence of tuberculosis in HIV-infected persons depends on the prevalence of tuberculous infection in the population affected by HIV infection, i.e. mostly in those aged 15–49 years. The prevalence of tuberculous infection in the above age-group depends on the level of the risk of tuberculous infection 50 years ago and the average annual decrease in the risk of

tuberculous infection during those 50 years up to the present day. In most developed countries there was a steep decrease in the risk of tuberculous infection, so that the population aged 15–49 years has at present a low prevalence of tuberculous infection. Consequently, HIV infection or AIDS will not result in a distinct deterioration of the epidemiological situation of tuberculosis in those countries.

On the other hand, in many developing countries, particularly in Africa, more than 50% of the population aged 15–49 years have been infected with tubercle bacilli in the past and a relatively high proportion of them are still exposed to a substantial risk of primary infection and reinfection with tubercle bacilli from a considerable number of sources of infection in the community. Consequently, tuberculosis incidence has been increasing in the last few years in several African countries where both tuberculous and HIV infection are prevalent, in particular in Tanzania and Malawi.

In Asia, HIV infection is still relatively low. It is important whether HIV infection in Asia will spread in the general population and to what extent, since the epidemiological situation of tuberculosis worldwide will depend on the increase in tuberculosis cases caused by HIV infection in Asia where most tuberculosis cases develop at present.

特別講演 II

〔3月28日(水) 13:20~14:20 A会場〕

座長(北海道大免疫科学研) 東 市 郎

人の結核症の免疫

(大阪府立羽曳野病) 露 口 泉 夫

1. はじめに

結核は *Mycobacterium tuberculosis* を起炎菌とする感染症であるとともに、その病気の成立、また治癒過程において、Tリンパ球、マクロファージを主体とする、いわゆる細胞性免疫の関与したIV型アレルギー疾患に属する。結核菌と宿主との反応の関わり方の違いが、多彩な結核症の臨床像の違いとしてみられる。

適切な化学療法をうけたにもかかわらず、治癒が困難で耐性菌の出現をみる結核がある。これら難治性結核では、しばしばツベルクリン反応(ツ反応)の減弱がみられる。また、非定型抗酸菌症にもみられる。この免疫機能の低下状態は、もともとその個体に存在していたものか、あるいは、抗酸菌感染に伴う結果なのか。結核性胸膜炎にみられるツ反応の減弱は同じメカニズムによるかどうか——私どもは、これらの課題の一つ一つについて、免疫学的な観点から、ヒトの結核症をその研究対象として解析を行ってきた。

結核菌と人類との関わりは、6,000年前の有史以前にさかのぼり、結核症はヒトの重要な疾病の一つとして存在してきたといわれる。私どもは、この僅か十余年の研究を通じてさえ、結核菌とヒトとの関わりを痛感している。私どもの研究はそのほんの一端をかいま見たに過ぎないといえよう。

2. 結核性胸膜炎と免疫

結核性胸膜炎は、結核菌を抗原とするヒトにおける細胞性免疫の原型として捉えることができる。もし結核に、ライにみられるような、免疫学的スペクトルを考えると、本症は、その一極に位置づけられよう。結核性胸膜炎では、その胸水中にはCD4(helper/inducer)陽性のTリンパ球が多く、逆に、その末梢血中にはCD8陽性Tリンパ球が多く存在する。胸水リンパ球を *in vitro* でPPDで刺激すると、強い分裂幼若化反応がみられる。また、活性化Tリンパ球の指標であるIa抗原陽性T、IL-2レセプター(Tac)陽性T、また自己赤血球とロゼット形成性Tリンパ球等の著しく増加するのが見られ

た。結核菌に特異的に反応するTリンパ球が、その末梢血中に比べ約7倍に濃縮されて胸水中に存在することが、限界希釈法を用いた解析で明らかにされた。

結核性胸膜炎では、ツ反応が減弱または消失すること(アネルギー)がある。その原因の一つは、このPPD反応性Tリンパ球の胸水中へのcompartmentalizationの結果であろう。一方、結核性胸膜炎の末梢血リンパ球では、PPD刺激によりCD8陽性Tリンパ球が増加した。また、その単球は、*in vitro* でTリンパ球反応に抑制的に働き、サプレッサーマクロファージとして、CD8陽性のサプレッサーTリンパ球とともに、本症のアネルギー状態に関与していることが考えられる。

すなわち、これらの成績は、結核性胸膜炎では、PPD感作Tリンパ球が、胸膜病巣部に動員されることにより、その末梢血中ではPPD反応性Tリンパ球の枯渇するとともに、Tおよびマクロファージを介しての、積極的な免疫調節機構が作動していることを示唆している。

3. 治りやすい結核と治りにくい結核

入院をし、適切な化学療法をうけたにもかかわらず、治療期間が遷延し、場合によっては、耐性菌を排出しつづける症例に臨床の場で遭遇することがある。これら難治性結核ではツ反応の減弱が見られ、また *in vitro* での末梢血リンパ球のPPD刺激に対する幼若化反応の低下が明らかであった。これら難治性結核に見られる反応性の低下は、PPDに特異的に反応するTリンパ球数の減少に基づくのか、あるいは何らかの抑制機構が働いているのだろうか。

免疫系においては、Tリンパ球、マクロファージによる調節機構が存在する。そこでまず、PPD低反応を示す個体におけるサプレッサーTリンパ球の関与の有無を検討した。このサプレッサーTリンパ球は、その表面マーカーとしてCD8陽性であり、またIgGFcレセプター陽性(T γ)である。これら難治性結核患者のリンパ球を *in vitro* でPPD刺激を行ったところ、このCD8およびT γ 陽性リンパ球の増加するのを観察した。他方、PPD高反応性の新鮮結核症例では、PPD刺激によ

っても、CD8陽性細胞の増加はみられず、逆に、CD4陽性リンパ球の増加するのが見られた。これらPPD刺激によって出現増加してくるサブレッサーTリンパ球は、CD4陽性リンパ球のPPD刺激による幼若化反応のみならず、PWM刺激によるBリンパ球のIgG産生系にも抑制的に作用した。すなわち、その出現はPPD特異的であるが、その機能は非特異的に抑制作用を示した。

一方、より詳細な抑制のメカニズムを、リンパ球幼若化反応系について解析を行ったところ、主としてIL-2産生系を抑制していることが明らかになった。PPD刺激によるIL-2レセプターの表出は、低反応性のこれら難治性の結核患者においても保たれていた。

4. 非定型抗酸菌症と免疫

いわゆる非定型抗酸菌症（AM症）は、通常、全身的あるいは肺局所の免疫状態の低下に伴って発症することが多く、ツ反応は一般に減弱している。PPDに対する末梢血リンパ球幼若化反応は、健常人あるいは結核患者のそれに比し明らかに低下していた。PPDはヒト型結核菌青山B株よりのPPDsのみならず、homologousなPPD-B (*M. intracellulare*) に対する反応も低下していた。PPD刺激によるIL-2産生の低下が著明であり、IL-2レセプター（Tac抗原）の表出は比較的保たれていた。

このAM症に見られる細胞性免疫機能の低下が、菌の感染以前より宿主に具わっていたものか、あるいは長期持続感染の結果として、宿主にもたらされたものかの問題がある。動物実験等においては、抗酸菌の大量感染が宿主に免疫機能の低下をもたらす、との報告がある。そこで私どもは、*M. avium-intracellulare* (MAC) 菌体が *in vitro* の培養系でいかなる影響をもたらすかを、健常人末梢血リンパ球を用いて検討した。その結果、MAC菌体およびそのリピド抽出分画はPPDのみならずCon A刺激によるリンパ球幼若化反応に抑制的に作用すること、その抑制は、単球（マクロファージ）の抗原呈示細胞としての機能を低下させることにより、もたらされることを明らかにした。単球をこれらMAC菌体あるいはそのリピド分画とともに2日間 *in vitro* で培養すると、Leu M3およびCR3レセプター（CD11b）等の表面抗原量の減少することをみた。一方、IL-1産生やIa抗原の表出には、何ら影響を与えなかった。

CD11bはLFA-1ファミリーに属し、細胞間接着に重要な役割をなす分子である。おそらく、MAC菌体がマクロファージ-Tリンパ球間の非特異的な接着を阻止し、抗原情報のTリンパ球への受け渡しが不十分になることにより、免疫機能の低下を来すものと考えられる。その結果、マクロファージは活性化されず、AM菌自体

にとっては、その持続的な細胞内寄生に好都合な環境をつくっているのであろう。何らかの原因で持続感染が定着すると、以上の悪循環の結果、さらなる持続的感染状態がもたらされるものと考えられる。

5. 結核の免疫療法

結核において、最終的な防御免疫は、活性化Tリンパ球から産生される、種々のリンフォカインにより活性化されたマクロファージが担っている。

わが国における従来の結核は比較的若年層に多く発生し、強力な化学薬の出現と相まって、その大部分は、このTリンパ球-マクロファージ系による修復治癒機構が、正常に作動することが期待された。ところが、最近の結核発生の減少は、わが国における結核の臨床像の変化をもたらしつつある。すなわち、糖尿病や白血病などの合併症としての結核や老人結核の相対的増加である。そして、これらの結核に共通して見られるのは、ツ反応の減弱であり、Tリンパ球-マクロファージ系機能の低下である。治療期間の長期化は薬剤耐性をもたらす、難治症例の増加をきたしつつある。これら難治症例では、PPD刺激によるIL-2産生の低下が見られ、そして、そこにIL-2を添加することにより、PPD反応性の上昇がみられた。また、ツベルクリン皮内テストにおいてもIL-2添加により、反応の増強が観察された。

そこで、私どもは、recombinant IL-2がこれら免疫能の落ちた難治性結核やAM症において、免疫能の回復を図る補助療法として使えないかとの考えのもとに、その臨床応用をはじめた。化学療法を続行しながら、recombinant IL-2の投与を試みた。まだ、その効果を評価し得るに足る症例数には至っていないが、リンパ球数の増加、血沈の改善、排菌数の減少等、症例により何らかの効果が期待されそうであった。IL-2をはじめとする種々のサイトカインの臨床の場への導入は、高齢化人口の増加をきたしつつあるわが国の、これからの結核対策を考える上で、考慮されるべき点であろう。

6. おわりに

BCGを凌駕する効果的なワクチンの開発をめざして、結核菌体成分の遺伝子工学的手法を用いての、抗原エpiteープの精製が精力的になされつつある。

他方、結核菌体成分に本来備わっているところの、宿主の免疫系に及ぼす影響や、また宿主との共通抗原性の存在など、結核菌はヒトの重要な生命現象の一端に、案外かかわっているのかもしれない。結核患者における免疫機構の解析が、その予防治療に役立つのみでなく、自己免疫疾患等の解明に結びついていく可能性を抱かせる。

会 長 講 演

会 長 講 演

〔3月28日（水） 11：40～12：00 A会場〕

座長（国療東京病）島 村 喜久治

結核医療の果たしてきたもの

（国療東京病）芳 賀 敏 彦

日本結核病学会が設立されてから65年が経過した。国民病や死病といわれた結核も未だ大きな問題は残しているが、わが国では先進国並の状態になった。この65年間特に戦後の40余年は日本の医学の進歩も大変なものであるが、この中であって結核の医療が果たしてきた役割は決して少なくなく、また最新医療のバイオニア的存在であったことは間違いない。ここに先達が結核という媒体を通して成しとげて来られた医療について思いをさせたいと思う。

対照試験：今日ほど新薬が次々と出現し、また再評価が問題になっている時はない。これらの試験には今では無作為化試験（RCT）が常識になっているが、これらを実際に行い始めたのは抗結核剤に対する比較試験で昭和32年7月から始められた。英国のBMRCに遅れること10年である。しかし、次々登場した抗結核薬の効果判定に、この方式が多施設試験とともに行われてきた。こうして結核に対する薬剤の効果判定は今の新薬開発の基本となっている。また第I相における入院試験も同じである。

診断技術：特に肺（気管支）の中を直視し、材料（主として痰）を採取することの必要性は肺結核によって始められた。昭和25年頃より初められた硬性気管支鏡は、特に気管支結核の診断（含手術適応決定）、細菌学的検索に役立ち、これがファイバースコープとなり、今や呼吸器疾患（肺癌も含む）の日常臨床には欠かせない手技

となり、この技術は他の臓器への応用に発展した。また肺の機能の検査は当時多かった肺手術の術前検査としてまた呼吸機能障害の検討に一部戦前よりあった方法に加え急速に発達した。臨床应用到止まらず呼吸生理学の基本を作り出したのも肺結核への応用からである。

肺外科と麻酔とICU：胸郭成形術は戦前より行われていたが、開胸して直視下に肺を切除することは化学療法以前から試みられた。Sweet, Zenker らの著書を片手に肺切除にいとまれた先達の技術はいずれ肺癌にまた開胸による心手術へと展開して行き、今の胸部外科の基礎となった。また、これに伴う全身麻酔も開胸手術の必要上昭和26年頃より試みられ、麻酔科の独立が起こり、さらに術後管理を個室よりICUで行う集中治療方式の基礎も結核の肺手術からの出発である。

リハビリテーション：結核の作業療法や肺の機能療法（術後の機能維持）の長い経験が近代リハビリテーションの思想となっている。PTやOTの教育もこんなところから始まったのも、何か意味があるのだろうか。

全人的医療、QOL、ターミナルケア、実に医療に対する最近の動きは目まぐるしい。しかし、これら一つ一つを採り上げても、かつて死の病であり、長期に経過し経済、職業問題を含めての治療を行わざるを得なかった結核医療にとっては当然で、この辺から出発したものと思う。

シ ン ポ ジ ウ ム

シンポジウム I

結核後遺症

〔3月28日(水) 14:20~16:20 A会場〕

座長 (国療東京病) 米田良蔵

はじめに

肺結核の著しい減少のかけには、治療の歴史とともに「肺結核の残したもの」として、社会復帰を阻まれたもの、いったん社会復帰しても数年後、十数年後に加齢とともに機能障害者あるいは二次感染患者として、再び療養生活をよぎなくされるものが少なからず存在することは、結核臨床医にとって大きな課題である。さらには、肺結核発見の遅れが今日なお問題視されているおから、「新しい残したもの」が生産されてゆく可能性も大きい。

1974年49回の総会で砂原が初めて「肺結核の残したもの」をとりあげ、十数年後の61・62回の総会で初めて「肺結核後遺症」として討論されるに至っている。後遺症の実態調査は、極めて困難であり正確を期しがたいとされている。したがって後遺症の概念と体系づけを明らかにする必要がある。

今回は、臨床の立場から後遺症の種々の病態を明らかにし、その背景因子を種々な角度から分析していただき、これら後遺症の基盤となる形態学的な構造変化について、病理の立場から剖検例をもとにその特徴を描出していただく。次いで構造変化により生ずるいわゆる呼吸不全について、換気・循環の両面からそれぞれ後遺症の特性とその対策について検討していただく。また後遺症としての二次感染の問題も大きく、今回はAM感染を除き真菌と一般細菌による感染について、その対策を含めて検討していただき、終わりに後遺症による呼吸不全患者の対策としての在宅酸素療法の実状と携帯酸素の問題について報告していただく予定である。このシンポジウムが、臨床の場において会員諸氏に役立つことを期待している。

1. 臨床の立場から

(国療大牟田病) 原田 進

〔目的〕 呼吸器疾患における肺結核後遺症の病態を臨床的に明らかにすることを目的とした。

〔方法〕 肺結核後遺症の診断は、既往歴や胸部X線所見をもとにして、既往の肺、胸膜の結核性病変や治療によって生じた遺残病巣が、病態の本質となっていると考えられる症例とした。昭和60年4月より平成元年3月までの4年間に当院を退院した呼吸器疾患患者(重複を避けた)男1,007名、女576名、計1,583名のうち、肺結核後遺症と考えられる症例は、男68名(6.8%)、女29名(5.0%)、計97名(6.1%)であった。これらの症例の臨床診断から病態の類似したものを、1)一般細菌による繰り返し下気道感染症群56例(肺炎、気管支炎、気管支拡張症など)、2)肺アスペルギローマ群23例、3)非定型抗酸菌症群14例、4)肺気腫群6例、5)喘息群6例、6)慢性呼吸不全群28例(慢性呼吸不全、肺性心など)の6群に分類した。そして症例数が少ない4)5)を除く4群について性、年齢分布、胸部X線所見、合併症、体重、末梢血液像、血液生化学検査所見、血清免疫グロブリン、PHA皮内反応、肺機能検査、動脈血ガス所見などを比較検討した。また、感染抵抗性として宿主の細胞性免疫能が特に重要と考えられる、肺アスペルギローマ群、非定型抗酸菌症群に関しては、PHA刺激による末梢血リンパ球の活性化反応も検討した。

〔結果〕

1) 性別、年齢分布: 男女比は肺アスペルギローマ群において5:1と男に著しい偏りが見られた以外、その他の病態群では1:1~2:1であった。

年齢分布では、一般の呼吸器疾患患者が70歳代をピークとするのに比べて、肺結核後遺症のほとんどの群は60歳代をピークとしていた。しかし慢性呼吸不全群のみは70歳代をピークとした。すなわち、肺結核後遺症では、一般の呼吸器疾患患者に比べて若いときより発症し、末期に慢性呼吸不全を来すと考えられた。

2) 胸部X線所見: 肺結核後遺症97例の全体においても、各病態群別においても、陳旧性肺結核病巣は上肺野に60~80%、中肺野に15~40%、下肺野に10~25%と上肺野に多く分布していた。X線所見の型別に検討すると、肺結核後遺症97例では、線維性萎縮硬化55%、気腫化、代償性過膨張75%、多発性プラ42%、遺

残空洞 48%，気管支の拡張，変形，壁肥厚 70%，胸膜肥厚や癒着（部分的中等度以上を含める）73%，胸郭成形術後 16%，胸膜病変または胸成による圧迫性肺虚脱 11%，一側荒蕪肺 11%等を示した。各病態群別に高頻度にみられた X線所見は，一般細菌による繰り返し感染症群では気管支病変，肺アスペルギローマ群では空洞およびそれに近接した局所の胸膜肥厚，非定型抗酸菌症群では空洞，線維性萎縮硬化，気管支病変であった。慢性呼吸不全群においては，気腫化，代償性過膨脹，多発性ブラ形成，胸膜肥厚や胸郭成形術後の圧迫性肺虚脱などの肺実質の破壊や拘束性換気障害を来すような形態的異常が高頻度に認められた。

3) 肺機能検査所見：全例については肺機能検査は施行されていなかったが，全体的に混合性換気障害型を示し，低肺機能者になるほど，拘束性換気障害型の性格が強くなった。各病態群の%肺活量，1秒率を平均値で示すと，慢性呼吸不全群では 40%，66%，一般細菌による繰り返し感染症群では 52%，60%，肺アスペルギローマ群では 67%，60%，非定型抗酸菌症群では 75%，58%であった。

4) 全身的要因

a) 合併症：肺結核後遺症群 97 例全体における合併症は糖尿病 7 例，慢性腎不全 2 例，悪性腫瘍 2 例，その他 3 例と一般の呼吸器疾患患者に比較して多いとは言えなかった。

b) 栄養状態：体重減少と血清アルブミンが低値を示す症例が高頻度に認められ，それぞれを平均値で示すと，肺結核後遺症群 97 例では -11%の体重減少，3.6 g/dl であった。特に肺アスペルギローマ群 (-21%，3.5 g/dl)，非定型抗酸菌症群 (-22%，3.4 g/dl) において高度の低下がみられた。

c) 末梢血液像，血液生化学検査：感染症や心不全などの急性期における一過性の検査値異常以外には，各病態群ともに慢性的な異常を認めなかった。

d) 液性免疫：肺結核後遺症 89 例において，IgG では 62%，IgA では 46%の症例が高値を示し，血液免疫グロブリンが低値を示す症例は 1 例もなく，液性免疫は亢進している症例が多かった。特に肺アスペルギローマ群においては IgG で 81%，IgA で 70%の症例が高値を示した。抗アスペルギルス IgG 抗体 (ELISA 法) も肺アスペルギローマ症の 20 例中 19 例 (95%) が陽性を示し，診断的にも価値が高かった。

e) 細胞性免疫：PHA 皮内反応の減弱を示す症例が多かった。PHA 刺激による末梢血のリンパ球反応試験では，非定型抗酸菌症群においてリンパ球の反応性低下が著しく，肺アスペルギローマ群においても，若干の低下が認められたが，非定型抗酸菌症群ほど強いものではなかった。

2. 病理の立場から

(結核予防会結核病理解剖研究) ° 河端美則
中野裕康・岩井和郎

〔目的〕 肺結核症並びに胸膜炎治癒後の解剖学的変化のために，自他覚的な病態につながるものは狭義の結核後遺症と呼ばれている。

後遺症のもとになる形態学的変化の成立過程と後遺症と考えられる病変の形態学的特徴を描出することを研究の目的とした。

〔対象〕 結核研究所病理解剖研究科において，1974～88 年までの 15 年間に肺結核症，非定型抗酸菌症，並びに両疾患の後遺症による呼吸不全などで死亡し，剖検された症例は 52 例である。20 例は活動性の結核症がなく，後遺症が死亡と関連しており，後遺症の検討の対象とした。残りの 32 例は活動性の結核症または非定型抗酸菌症が存在し，それが死因に関連している症例である。後遺症の成立過程を検討するのに都合がよく，また二次感染もみられるので検討の対象とした。

検索内容は剖検肺の通常肉眼的，組織学的検索で，空洞形成，一葉におよぶ無気肺硬化もしくは虚脱などの肺実質障害。気管支の偏位と拡張や狭窄などの内径変化。胸膜の線維性癒着。膿胸や胸郭形成例ではそれによる患側肺の虚脱と二次変化などの成立過程。長期の二次変化としては残存空洞への二次感染，残存肺への感染，並びに残存肺での続発性変化（肺胞壁の肥厚，動脈硬化など）の有無と程度の検索。

〔結果〕

1) 後遺症の基礎病変の成立過程

a) 空洞形成：空洞はほとんど上葉に存在し，一部は連続的にまたは別個に下葉にみられた。線維性空洞の壁を形成する線維化巣内には弾力線維の断裂，消失もみられ肉芽増殖性炎ならびに周局炎の器質化の存在が推測された。空洞の上皮化に関してはさまざまであった。

b) 一葉の無気肺硬化：巨大空洞例でその葉全体の無気肺硬化がみられた。この部には弾力線維の増加と，肺胞の狭小化がみられ，elasto-fibrosis の状態であった。その成立過程には，対応する胸膜の反応性線維性肥厚癒着も肺葉の萎縮に関与するも，むしろ肺実質での結核と関連した肺炎（肉芽腫性肺炎など）と並びに周局炎その器質化が考えられた。一部においては単なる虚脱のみの場合も存在した。

c) 気管支の偏位：一側肺切除例を除き全例において罹患側の主気管支と上葉気管支の上方挙上がみられた。気管支拡張の一部は二次的なものであったが一部では結核性と考えられる組織欠損がみられた。気管支動脈は多くの例において過形成を伴っていた。気管支狭窄と閉塞

は壁の組織欠損とその後の線維化によるものであった。

病変部の肺動脈：無気肺硬化や広汎な空洞を有する例では高度の動脈硬化がみられた。

胸膜の全体的な線維性肥厚または上葉に局限する線維性肥厚癒着：全例にみられた。高度の線維化例では患側の肺胸腔の虚脱を伴う例もあるが、部分的な現象であった。

臃胸と胸郭形成術後の患側肺：一般に肺は虚脱状態であり、肺胞壁での弾力線維増加のない例、存在する例、elasto-fibrosisをみる例などが存在した。小葉間隔壁、血管壁、気管支壁などの広義の間質の線維性肥厚と肺動脈硬化は高度であった。

2) 長期の経過中の二次変化

a) アスペルギルス感染症：後遺症例では20例中9例に、活動性例では33例中4例に経過中アスペルギルス感染症をみた。全例菌球症として発症しているが、5例に侵襲性アスペルギルス症が出現し、うち2例はアスペルギルス肺炎に至った。一般細菌による混合感染もみられた。菌球例の空洞壁は一部扁平上皮化するが多くは肉芽の状態で毛細血管の新生が強く、気管支壁での気管支動脈の過形成と胸壁からの全身性動脈の新生、過形成がみられた。

b) 一般細菌による末期肺炎：直接死因の有無とは無関係に末期の細菌性肺炎は後遺症例で20例中8例に、活動性例では33例中11例にみられた。

c) 残存肺の変化：20例の後遺症例中肺胞壁の肥厚をみたのは2例、細動脈の動脈化、筋性動脈の内膜肥厚などの変化は存在しても比較的軽度にとどまった。

他臃胸に続発する胸壁の悪性リンパ腫と胸膜炎後の円形無気肺の病理発生、もし可能なら慢性臃胸に続発する虚脱肺の二次性変化についての手術例での成績も報告する。

〔考察〕呼吸面積の低下と気管支の偏位や縦隔構造の移動などの原因になる一葉の無気肺硬化に関しては、その病理発生に関しさらに検討が必要といえる。残存空洞に高率にアスペルギルス症を認め、今後の後遺症対策として重要と考えられた。呼吸不全の原因に関しては、肺の荒廃を総合的に検討する必要があると考えられた。

3. 病態生理の立場から (換気)

(京都大胸部疾患研臨床生理) 大井元晴

慢性呼吸不全症例で、在宅酸素療法により予後が改善されたと考えられるが、酸素吸入を行っていても、年単位で考えると原疾患の悪化がなくても、症状、血液ガスなどが悪化する症例がある。この原因として、慢性気道感染症などの感染性因子および睡眠時呼吸異常、運動時の血液ガスの悪化による右心負荷の増大、呼吸筋疲労な

どの機能性因子が考えられる。

睡眠時呼吸異常の高度な例、慢性閉塞性肺疾患で呼吸筋疲労が関与していると思われる症例、また急性増悪時などに気道確保を行わない補助呼吸の有効性が報告されている。

現在の一般的な人工呼吸は、気管内挿管あるいは気管切開などの気道確保と、吸気筋の役割を果たす人工呼吸器よりなっている。

非挿管下補助呼吸として、Chest Negative Pressure Ventilation (CNPV)、鼻マスクを使用した Intermitent Positive Pressure Ventilation (IPPV) の使用などが報告されている。

非挿管下補助呼吸の有効性は、肺・胸郭系の硬さ(コンプライアンス)および上気道確保を行わないため、上気道の開存性に影響されると考えられる。

近年睡眠時呼吸異常の研究の進歩に伴い、睡眠時を含めた上気道の開存性についての知見が集積されている。例えば、閉塞性無呼吸症候群の治療として、鼻よりの Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) により、上気道開存性の機械的保持の有効性が報告されており、補助呼吸という観点からは、鼻 CPAP は上気道の確保と考えられる。この意味で IPPV は気道に対して陽圧となるので、上気道の確保の可能性があり、吸気筋補助との作用を併せもつと思われる。CNPV は吸気筋の補助のみと考えられる。

本シンポジウムでは、肺結核後遺症などによる慢性呼吸不全を対象に、非挿管下補助呼吸の有効性について検討したので報告する。

対象は、両側人工気胸、胸郭成形などの手術、広汎病変などによる肺結核後遺症によると考えられる慢性呼吸不全7例であり、年齢は53~74歳、男性6例、女性1例である。

方法は、CNPVとしてポンチョ型の Emerson 33-CRE を -20~-30 cm H₂O で使用し、IPPV としては Bennett MA II を使用し、鼻マスクにより補助呼吸を行った。

モニターの方法として、Polysomnography と同様に、標準法により睡眠段階を判定した。

呼吸はサーミスターにより、鼻と口の気流を、Respiratory Inductance Plethysmography により胸部、腹部の呼吸運動の変化を記録し、SaO₂ は耳介型オキシメーターにより測定し、さらに心電図を8チャンネルレコーダーに1cm/sec で記録し、また Stow-Severinghaus 型経皮 P_{CO2} 電極により経皮 P_{CO2} (PtccO₂) を測定し、これらはデータレコーダーに収録した。

CNPV 圧は -20~-30 cm H₂O とし、呼吸数は約20とし、2時間使用した。PtccO₂ は、覚醒時は、安静時に比較して、-4~-19 Torr 低下し、平均±標準偏差

は 13.7 ± 4.7 Torr であった。3例入眠し (NREM 睡眠)、覚醒時に比べ、 9.0 ± 6.7 Torr 上昇したが、通常睡眠に比べ、 $Pt\text{CO}_2$ は低いと考えられた。

$Pt\text{CO}_2$ 低下が、 -4 Torr と最も有効性の低い症例は、急性増悪時、 $P\text{aCO}_2$ 82 Torr より 15時間の使用で 61 Torr に改善し、通常の人工呼吸を回避し得たと思われる症例であった。

また 1例で、急性増悪時、CNPV あるいは IPPV が有効でなく、通常の呼吸管理を約 2カ月行い、昼間のみ離脱可能となったが、喘息発作を起こすようになり、吸引、気管内チューブの存在が刺激となっているものと考え、気管ボタンに変更し、鼻マスクによる IPPV を行い、約 7カ月後に完全離脱した。

この例では、急性増悪時、非挿管下補助呼吸が有効でなかったため、CNPV+IPPV の有効性について検討すると、安定期には相加的であった。

急性増悪時必ずしも有効でないため、有効でない場合の次の手段等を明らかにするため、肺・胸郭系のコンプライアンスの異常の少ないと思われる正常人を対象とした、われわれの結果を以下に述べる。

覚醒時には、鼻抵抗が高くなければ、CNPV、IPPV は有効であり、鼻抵抗と CNPV の有効性は逆相関関係にあり、鼻抵抗が低い例で有効である。また、口呼吸を行うと効果は増強し、鼻呼吸では低下する。

睡眠時には、上気道の抵抗の増加すると思われる例 (イビキのある例など) では、CNPV の効果は少ない。このような例で IPPV の効果が期待されるが、正常例では有効であったものの、種々の原因による慢性呼吸不全例 5例中 4例で、睡眠時の口呼吸のため効果は少なかった。

また、CNPV あるいは IPPV の有効性の低いものに CNPV+IPPV を使用すると、増強効果はあるものの、効果は大きくない。このような例では、上気道、特に鼻の抵抗が高いため、気道開口部—胸郭外圧差をかなり高くする必要があるか、口呼吸の必要があるものと考えられた。

非挿管下補助呼吸は、上気道の開存性の影響が大きいですが、方法を選べば、挿管せずに補助呼吸可能と考えられる。

4. 病態生理の立場から (循環)

(千葉大医附属肺癌研究施設内) °栗山喬之
安田順一

肺結核そのものは治癒したが、加齢の影響もあってその後何らかの呼吸器症状を示すに至った状態、いわゆる肺結核後遺症は、今日、社会的に大きな問題となっている。このことは、欧米とは異なり、わが国では在宅療

素療法の適応ありとされる呼吸不全患者の基礎疾患のうち肺結核に由来するものが約 40% を占めていることでも明らかである。しかし、一口に肺結核後遺症といっても、肺実質、気管支、胸膜の病変の進行の程度や胸郭成形術をはじめとする外科手術の影響など多くの因子により修飾され、その病態は複雑である。今回は、胸部 X線形態学的な変化が肺循環にどのような障害をもたらすか、またその進展に関する諸因子について検討し、さらに慢性閉塞性肺疾患 (COPD) との比較も試みた。

〔対象および方法〕 過去 5年間に千葉大学医学部呼吸器内科および関連施設に呼吸器症状を主訴として入院した患者で、肺結核の既往があり、かつ後に述べるような胸部 X線写真の所見を認める 218例を対象とした。この 218例は安定期に、室内気吸入下における動脈血ガス分析、心電図検査、肺機能検査および右心カテーテル検査のどれか 1つが施行されている症例である。対象症例は男性 152例、女性 66例で、平均年齢は 64.4歳、結核発病年齢は 30.9歳、発病から後遺症出現 (咯血、咳嗽、喀痰など、呼吸不全症状以外の症状も含む) までの年数の平均は 31.4年であった。検査値は肺機能 (N=191) : %FVC 45.4%, FEV_{1.0} % 67.0%, 指数 (予測肺活量 1秒率) 30.1%, 動脈血ガス分析 (N=211) : pH 7.399, PaO₂ 66.0 Torr, PaCO₂ 48.1 Torr で、心電図 (N=198) : WHO 肺性心右室肥大基準に該当する例は 43例 (21.7%) であった。また右心カテーテル検査を施行した 81例では、肺動脈平均圧 ($\bar{P}\text{PA}$) 23.4mmHg, 心係数 (C.I.) 3.02 L/min/m², 肺小動脈抵抗 (PAR) 309.7 dyne·sec/cm⁵, 混合静脈血酸素分圧 ($P\bar{v}\text{O}_2$) 36.2 Torr であった。個々の研究については以下に述べる。

1) 下記のように定義した胸部 X線所見を数量化して、肺循環諸量の程度との間にどのような所見が相関するかを検討した。

E : 気腫性変化—病巣の萎縮に伴う過膨張、のう胞性変化

F : 線維化、気管支拡張、空洞 (癥痕、石灰化巣を含める)

U : 不透明肺—無気肺、全摘後の欠損

P : 胸膜肥厚—厚みを認識できること。手術の影響によるものも含む。癒着は厚みを認識できないものとした。

R : 胸郭成形術による胸郭の変形

E, F, U については次のように「拡がり」を定義した。一側肺の 1/3 を超えない範囲の病巣の拡がりを「1」として、1/3 ごとに「6」まで、0 から 7 段階に分けた。(拡がり「1」は、ほぼ学会分類の拡がり「1」に相当することになる。) E, F, U は拡がりの合計が「6」を超えないものとした。P は、なしを「0」、一側を「1」、両側を「2」とする。R は胸郭成形術における肋骨の

切除本数に応じて、0本は「0」、4n-k (n=1, 2, 3, ...; k=0, 1, 2, 3) 本は「n」と表現した。(例: E₂ F₁ U₁ P₁ R₂)

2) 対象例を、病歴を参考に右心不全症状(下肢の浮腫)を来したことがあった群とない群に分けて比較検討した。

3) 肺結核後遺症とCOPDの肺循環動態を、背景因子を考慮して比較検討した。

〔結果〕

1) 胸部X線所見とP_{PA}との関連性では、「F」と「P」とが肺高血圧成立に関与する度合いが大であった。また、「P」では、P₀、P₁、P₂と広範囲になるにつれてP_{PA}が増加する傾向にあった。

2) 右心不全の有無では、右心不全「あり」群のほうが「なし」群に比べ、諸検査値は悪化し、100%酸素吸入下におけるPARの減少も少なかった。

3) COPD患者63例との比較で、肺結核後遺症患者のP_{PA}、PARが有意に高かった。また呼吸不全症例でFEV_{1.0}%が70%以下に限定した場合でも、P_{PA}は肺結核後遺症のほうが高値となった。

〔考案および結語〕肺結核後遺症においては胸部X線学的な所見は複雑であるが、その中で胸膜肥厚の有無が肺循環障害に影響を及ぼしていると考えられた。また、既往に右心不全のあるものは、酸素投与による肺循環動態の改善が明らかでないことから、より早期の酸素療法開始も考慮しなければいけないと思われた。またCOPDと比較すると、同程度の動脈血ガスや肺機能の異常を示す場合、肺結核後遺症に観察される肺循環障害の程度はより強かった。このような相違が長期予後にどのように影響するかは、今後検討していく必要があると思われた。

5. 二次感染の立場から(真菌)

(福井医大微生物)°岩田 仁
(国療東名古屋病) 三輪太郎
(名古屋大医2内) 高木健三

肺アスペルギルス症は肺結核に続発することが多い。佐野による1971年から10年間の集計では肺組織に病変が認められた深在性アスペルギルス症246例のうち232例がアスペルギローマであり、基礎疾患が明確な続発性肺アスペルギローマ154例のうち108例(43.9%)が肺結核によるものである。肺結核では残存空洞に観察されることが多い。1964年度の英国での調査では2.5cm以上の空洞をもち、1年以上結核菌の排菌を認めなかった544例のうち25%が沈降抗体をもち、59例(10.8%)がアスペルギローマと診断された。しかしその後肺結核に合併したアスペルギローマについてはまとまった報告

はなく、1970年のYoungの報告では98症例中肺結核に合併した症例は1例も含まれていない。一方肺結核とアスペルギローマは合併するのか、続発するのかという問題も残されている。1963年にTellesonが、すでにINHの使用により開放性空洞を残す症例が増えたことが、アスペルギローマの増加と因果関係にあるとの見解を示しているが、抗結核剤による菌交代現象がないとは言えないと考えた。

われわれは1985年国立療養所東名古屋病院入院中の251例を対象にアスペルギルスとカンジダに対する交流免疫電気泳動を行った。その結果49例(19.5%)がアスペルギルスに、41例(16.3%)がカンジダに対して沈降線を認めた。うち11例(4.4%)が双方に沈降線を認めた。アスペルギルスに対し沈降線を認めた49例のうち22例(8.8%)が肺アスペルギローマ、3例(1.2%)がアスペルギルス性肺膿胸、1例(0.4%)がアレルギー性気管支肺アスペルギルス症と診断された。11例は現在結核菌排菌中で、うち5例に肺アスペルギローマ、1例にアスペルギルス性肺膿胸を疑う所見があった。また間接赤血球凝集反応陽性2例、補体結合反応陽性3例、喀痰からアスペルギルスが培養陽性5例の外來症例を加えた肺アスペルギローマ32例のうち、18例で肺結核発症時年齢(A)、結核菌排菌停止時年齢(B)、肺アスペルギローマが発症した時の年齢(C)が明らかであった。生存9例の平均は肺結核発症時36歳2カ月、AからBまでの期間は9年、BからCまでの期間は2年5カ月、アスペルギローマ発症時47歳10カ月、Cから現在までの期間は10年10カ月で現在58歳8カ月であった。これに対し死亡9例の平均は肺結核発症時48歳2カ月、AからBまでの期間は7年10カ月、BからCまでの期間は4年9カ月、アスペルギローマ発症時60歳8カ月、Cから死亡までの期間は10年6カ月、死亡時71歳2カ月であった。血痰、咳、発熱、赤沈の亢進などの症状が始まるかまたは胸部X線写真で異常陰影が出現してから菌塊を認めるまでの期間は平均9カ月であった。肺アスペルギローマ32例中アスペルギローマ陰影が消失した後9例で喀痰から抗酸菌を再度認めた症例が9例(28.1%)あったが、いずれも1カ月から2~3カ月の短期間認められるのみであり、多くは培養不能であった。Binderが述べた慢性壊死性肺アスペルギルス症と思われた症例は4例(12.5%)であった。1例は、アスペルギルス性肺膿胸に進展した。アスペルギローマ初発部位とは別の部位に新たに転移を示した症例が5例あった。肺アスペルギローマ32例中12例(37.5%)が死亡した。死因はアスペルギローマによるものが1例、食道癌が1例であり、多くは呼吸不全ないし混合感染で死亡した。

わが国においても今後残存空洞をもつ肺結核既往者が

高齢化するにつれて肺アスペルギローマを合併する症例が増加すると予想され、呼吸不全を起こしやすく治療も困難であるので、早期発見に努めるべきであると考えらる。

6. 二次感染の立場から（細菌）

（国療東京病呼吸器）°穴戸春美
（同臨床研究）永井英明
倉島篤行・米田良蔵
（国療川棚病呼吸器）田口幹雄
（長崎大熱帯医学研内）松本慶蔵
永武 毅

結核後遺症患者には、しばしば、呼吸器病原菌の感染を繰り返し、しだいに増悪する症例を経験する。これらの結核後遺症患者では、呼吸機能低下は急性増悪および加齢により漸増するが、急性増悪の原因として細菌感染は最も重要な位置を占める。したがって、これらの患者における細菌感染の予防と治療は、予後を決定する重要な因子となる。

結核後遺症患者における細菌感染の実態を明らかにし、細菌感染症に対する治療と予防について述べる。

1. 結核後遺症における細菌感染症の起炎菌

結核後遺症における細菌感染の正確な起炎菌を把握することは、個々の症例の治療に役立つのみならず、このような症例全般における細菌感染の予防と治療に有用である。

喀痰による呼吸器感染症の起炎菌の決定には、喀出された喀痰への口腔・咽頭常在菌の汚染が避けられず、種々の方法が考案されている。私どもは、喀痰定量培養法を用いて呼吸器感染症の起炎菌を決定（推定）する方法を日常検査として利用し、その有用性が高いことを報告してきたが、今回、結核後遺症における起炎菌の決定（推定）においても喀痰定量培養法を応用し、次のような成績を得た。結核後遺症患者では、喀痰定量培養法で $\geq 10^7/ml$ に分離された有意菌を1患者1菌株として集計すると、*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Branhamella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*の呼吸器感染症5大起炎菌が重要な起炎菌となっているものの、*P. aeruginosa*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Xanthomonas maltophilia*などのブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌の占める割合が多い。この理由は、ブドウ糖非発酵性グラム陰性桿菌の大部分が自然界に広く分布する環境常在菌であるため重要な院内感染菌となり、結核後遺症患者はcompromised hostになりやすいためであろう。また、その他の起炎菌として、*Enterococcus faecalis*などの腸球菌（セフェム剤に低感受性）

が認められたり、複数菌感染の比較的多いことも特徴の1つである。

II. 結核後遺症における細菌感染症に対する対策

対策の基本は、他の呼吸器感染症に対する予防と治療の方法と何ら変わりはないが、私どもが結核後遺症に対して実際に行っている対策を中心に述べる。

1) 抗菌薬（全身投与）による治療

正確で速やかな起炎菌の決定（推定）により、的確な抗菌薬を選択することが最も重要である。慢性で難治性の細菌感染症に対しては抗菌薬の併用が用いられることもある。その目的は、①起炎菌に対する抗菌力の増強（相乗効果）、②（直接の起炎菌に対する効果を期待するのではなく）菌交代の防止のため、③起炎菌不明時に抗菌スペクトラムを拡大するためである。

2) 吸入療法

結核後遺症に対する吸入療法としては、①水分、②気管支拡張剤、③喀痰融解剤、④抗生剤が用いられる。抗生剤は、気道内の起炎菌に直接作用して、細菌感染の予防と治療に効果を発揮する。①、②、③は、喀痰ドレナージュを促進することによって間接的に細菌感染の予防と治療に役立つ。

3) うがい

呼吸器病原菌は、鼻腔→咽頭→気管→気管支の経路を経て下気道の病巣へ達し、病原性を発揮する機会があるものと考えられる。したがって、気道クリアランスに障害のある結核後遺症患者では、絶えず、呼吸器病原菌の上気道からの「落ち込み」による下気道感染のリスクに曝されている。このリスクを回避する方法の1つとして、上気道に存在する呼吸器病原菌を殺菌する目的で定期的なポビドンヨード剤のうがいが行われ、有効である。

4) 細菌ワクチン

肺炎球菌ワクチンは、最近本邦でも臨床応用が認可された。 β -ラクタム剤やマクロライド剤に耐性の肺炎球菌が出現し、今後の増加が懸念される現況では、肺炎球菌ワクチンの果たす役割はさらに重要になりつつある。

S. pneumoniae, *H. influenzae*, *P. aeruginosa*など、8種の細菌の死菌浮遊液であるBroncasma Bernaの慢性呼吸器感染症患者に対する有用性が認められている。

5) 免疫調節剤、受動免疫

免疫調節剤フォルフェニシノール、静注用ヒト免疫グロブリンG製剤（抗緑膿菌 high titer など）の臨床効果が認められた。

6) その他

*H. influenzae*の繰り返し感染に対しては、本菌のL型菌化を相定した新しい化学療法デザインが有効である。

特別発言：在宅管理

(国療東京病呼吸器) 町田和子

在宅酸素療法は、結核後遺症の在宅管理の大きな柱である。在宅酸素療法に健康保険が適用されてからすでに4年たち全国的に定着し、1989年実態調査でHOT例は14,346例となった。HOTに関する厚生省「呼吸不全」研究班の全国調査も3年めとなった。そこで全国の国立療養所のHOTの実態を全国例と比較し、また予後を調べることにした。次にHOT患者から強い要望のある携帯酸素の現状と問題点を分析する。さらにHOT患者の旅行についても調査した。

〔方法〕 対象は、1989年度厚生省呼吸不全調査研究班のHOTの実態調査の新規登録例511例と追跡例1,378例である。新規登録例のうちHOT例は459例(男338,女121例)であった。これらの症例の年齢、基礎疾患、HOT開始時の肺機能と動脈血ガス所見、酸素供給源と吸入酸素流量および時間、転帰、入院回数と入院日数について検討し、87年、88年と比較し、一方では全国例と比べた。次に89年7~9月のHOT例159例の携帯酸素実施状況について1年前の調査(122例)と比較した。追跡例については予後を中心に検討を加えた。さらに携帯酸素を長時間使う工夫としての吸気時のみ酸素を供給する呼吸同調型酸素供給器を19例の慢性呼吸不全患者に使用し、その有用性の検討を行った。

〔結果〕 全国国療の新規のHOT患者の年齢は、60歳代が36%と最も多く、次いで70歳代が30%を占めた。基礎疾患は、結核後遺症が44%、慢性閉塞性肺疾患(COPD)29%、間質性肺炎、肺癌、じん肺が各々5%であった。HOT開始時の肺機能は、%肺活量49%、1秒率は59%、空気下の P_{aO_2} 56 Torr、 P_{aCO_2} 48 Torrであった。酸素供給源は、年々吸着型酸素濃縮器が増加し、70%となり、ボンベは減り14%となった。平均酸素流量は1 l/分、酸素吸入時間は18時間であった。転帰は、死亡が9.8%、生存が90%で、入院回数0が60%、入院30日以内が12%であった。87年、88年と傾向はほとんど同じであった。全体例と比べると、全体例では基礎疾患は、COPD44%、結核後遺症26%と異なりボンベの比率が6%と低かったが吸着型の比

率は変わらなかった。追跡例では4年生存率は、HOT例(N=916)で52%、HOTに移行し得ない入院例(N=93)で、65%であった。

次に東京病院における携帯酸素の現状であるが、携帯酸素実施率は159例中123例77%であり、結核後遺症および肺気腫で80%と実施率が高く、慢性気管支炎で39%と低かった。24時間酸素吸入例では89%、1.5 l/分以上の酸素吸入例では100%と実施率が高かったが、0.5 l/分以下では67%であった。主たる酸素供給源はボンベ40%、吸着型52%、液化酸素7%であるが、濃縮器使用例でやや携帯酸素の実施率は低かった。携帯酸素の種類は、500 lボンベが最も多く47%、次いで400 l37%、200 l17%などであった。携帯酸素流量は2 l/分が最も多く59%であった。1年前と比較すると全体として携帯酸素実施率が高くなり、各供給源ともに施行率が上がり400 lボンベ使用者が増えたことがあげられた。次に19例の慢性呼吸不全例に呼吸同調型酸素供給調整器TER-20を用いた成績では、安静時および運動時(ゆっくりしたトレッドミル歩行)に、呼吸同調型酸素吸入により、連続酸素吸入時の約1/3の酸素使用量で連続型酸素吸入と同等の酸素化が得られた。酸素供給弁の作動は良好で鼻部の違和感もなかった。また旅行はHOT患者の強い要望であるが、酸素なしの旅行可のもの、ボンベ持参で旅行したもの、自家用車のみでなく、バス旅行、飛行機旅行を経験した例があった。

〔考案および結論〕 HOT例は、全国的にも漸増する傾向にあり、国療では結核後遺症の比率が高いが、全体ではCOPDが多い。酸素供給源は吸着型の占める率が70%と高いが、携帯型液化酸素の登場でこの傾向がどう変わるか注目される。予後は、全体では、結核後遺症と肺気腫でHOT例のほうが非HOT例より予後が良好であったとの報告が最近なされた。疾患別、動脈血ガス別などの検討も加えたい。

携帯酸素の軽量化、小型化、長時間使用は、常に問題となる。呼吸同調型携帯酸素はなかなか有望な酸素節約器具であり、将来性が期待される。携帯型酸素濃縮器(およびこれに呼吸同調器を組合せたもの)の研究も進んでおり、携帯型液体酸素の認可とあいまって旅行など患者のADLを拡大するのに役立つと思われる。

シンポジウムⅡ

これからの結核管理

〔3月28日(水) 9:30～11:30 A会場〕

座長 (愛知県教育委員会) 藤岡正信

はじめに

本学会のシンポジウムで結核管理がとり上げられるのは、第58回総会(1983年)以来7年ぶりのことである。この間、わが国の結核治療はRFP・INHを主軸とする短期療法が確立し、また、沖縄県や愛知県などで先進的に行われていた結核サーベイランスも、国一県一保健所を結ぶシステムとして実行段階にある。

行政的にも、「結核医療の基準」が改正され、命令入所や化学予防の対象者の見直しが行われた。社会的には、いわゆる低肺機能の問題が大きくとり上げられ、さらに、高齢者の病気であると思われていた結核が、中学生や高校生の集団発生というセンセーショナルな話題を提供するようになってきている。

しかしながら、結核への関心は全般に低く、結核対策に熱意をもつ少数のものが、限られた資源を活用し対応しているのが現状ではないかと考えられる。

本シンポジウムでは、これからの結核管理に何が必要か、残された問題は何かなどを中心に、併せて保健所と医療機関の連携について考えていきたい。

シンポジストには地域での結核管理の実績をもち、今後の活躍が期待される若手の研究者をお願いした。阿彦先生からは山形県の家族検診成績から感染発病予防の問題を、五十里先生からは結核サーベイランス情報の活用を通して集団発生・化学予防の成績を発表いただく。高鳥毛先生からは老人結核の実態と患者発見の問題を、佐々木先生からは保健所および病院の両面からの慢性呼吸不全の疫学像をそれぞれ報告いただき、討論を進める予定である。

最後に、助言者の森先生には本シンポジウムでとり上げていない結核管理の問題についても触れていただき、このシンポジウムを結核管理の向上の一助としたい。

助言者：求められる脱皮—今後の結核対策に向けて

(結核予防会結研) 森 亨

低蔓延と低下速度の鈍化—これが最近の結核の疫学的特徴であろう。またそれに対する管理の問題を要約すれば「骨抜きと硬直」ということになるのではないだろうか。これに応じて建設的な提案をするのがこのシンポジウムの課題であろうが、約20年前くらいからの宿題を新たに負ったようなものと思われる。

感染をみるならば、現在の20歳程度でも結核感染を受けているものはたかだか数%にすぎないが、40歳を過ぎると40%を超える。つまり30歳代を境目に感染に関するたいへんなギャップがあり、これが集団感染の大きな原因となっているし、この状態はあと数十年は続く。管理体制も昭和26年に作られた結核予防法のがそのままであることはともかく、その運用の方法は「患家消毒」や「隔離、長期の入院」のような方面でがんばって(?)いるかと思うと、学校や職場で患者が発生しているのに傍観、といったちぐはぐによく見ることができる。

ここしばらく結核の管理についてはこのような問題の二面性との戦いの中で「脱皮」を求めていかなければならないのではないだろうか。その際に地域の中核になるべきなのが保健所であるが、その点で本シンポジウムは座長はじめベテランの関係者ぞろいなので現実的な討論が期待できる。

日本より結核流行については20年も先をいっている米国ではこの春「結核根絶計画」を発表し、この「とるに足らない病气」に近代的ローラー作戦をかけることを宣言した。米国に比べれば日本の結核はずっと組みやすいところにある。もし、米国の勢いと方向にならない、本シンポジウムのような取り組みが本格的に展開されるならば、日本でも再び結核は疾病対策の模範になれるはずである。

1. 家族検診の現状と今後の課題

(山形大医公衆衛生) 阿彦忠之

〔はじめに〕 わが国の結核蔓延状況は著しく改善している。しかし、新登録患者の背景を分析すると、適切な結核対策が行われていれば発病あるいは重症化を予防できた例(予防可能例)は、最近でもかなり多い。予防可

能例の背景因子としては、発見の遅れ、検診の長期未受診、あるいは検診事後管理の不徹底などが一般的であるが、ハイリスク者対策の基本である患者家族の定期外検診（家族検診）の不徹底に端を発する例も散見される。そこで、本報では山形県における家族検診の実態調査と家族内多発事例の背景分析をもとに、家族検診の今後の課題について考察する。

〔調査結果〕

1. 家族検診の実態調査

山形県内8保健所すべての協力を得て、昭和63年の家族検診の実施状況を調査した。家族検診の時期と対象は、各保健所とも、原則として、1)登録後早期に新登録患者全員の家族、2)2年目以降は活動性（治療継続中）の患者の家族を対象に年1回という考え方で実施していた。検診項目は、中学生以下にはツベルクリン反応検査であるが、高校生以上にはX線直接撮影と喀痰検査をセットで行っていることが山形県の特徴である。全国的にみると、家族検診における喀痰検査の実施率は低く、X線検査件数に対する喀痰検査件数の割合が50%を超えるところは、山形、新潟、群馬、島根の4県にすぎない（昭和63年保健所運営報告）。ただし、山形県の場合、培養検査のみを行い塗抹検査は省略しているのがほとんどである。次に、最もハイリスクと考えられる「菌陽性例」の家族検診について詳しく調査した。昭和63年の肺結核新登録患者380人のうち菌陽性例は129人で、内訳は喀痰塗抹陽性56人、培養陽性等73人（胃液や経気管支洗浄液の塗抹陽性を含む）であった。同居家族の検診受診率（登録3カ月以内）は、塗抹陽性の家族が96%（189/196）、培養陽性の家族が92%（216/235）、全体で94%（405/431）であった。このうち検診を保健所で受診したものは90%で、残り10%は他の医療機関で自主検診していた。検診結果は、塗抹陽性の家族から患者8人と感染者（化学予防例）7人、培養陽性の家族から感染者2人が発見された。登録から初回検診までの期間の中央値は、塗抹陽性が11日、培養陽性が32日で、塗抹陽性例の方が明らかに短かった。2回目の検診は、ほとんどが登録の1年後に実施されており、3～6カ月後に2回目を行ったのは塗抹陽性の家族数例にすぎなかった。一方、大量排菌を認め家族内感染の危険が大きいにもかかわらず、患者が登録後まもなく死亡し登録から除外されたために、2回目以降の検診が行われていない例があった。また、短期化学療法が標準的に行われ、1年後には不活動性となったゆえに2回目の検診が省略された例もあった。

2. 家族内多発事例の分析

ここで家族内多発事例とは、1家族から最近5年間に2人以上の結核要治療患者（化学予防例は含めない）が発生した場合と定義する。昭和63年の新登録患者全員

の家族歴を調査した結果、計11件（延べ患者31人）の家族内多発事例を確認した。また、昭和60～62年の定期外検診の報告をもとに、さらに10件（延べ27人）の多発事例に関する資料を得た。これら21件の背景を分析した結果、家族検診に課題を残した事例が約半数に上った。その主な背景は、1)初回家族検診の時期が大幅に遅れたもの1件、2)大量排菌者の初回家族検診で患者が発見されているのに、2回目の検診をその後1年以上計画しなかったもの1件、3)接触歴が明らかでツ反応強陽性の小児に化学予防の指示がなかったもの2件、4)登録直後の家族検診でツ反応陰性児に即BCG接種を行ったもの2件（いずれも自主検診例。うち1件はその後発病）、5)有症状なのに喀痰検査をしなかったもの1件（自主検診例）などである。また、化学予防の対象年齢の引き上げと関連して、高校生～29歳の家族にツ反応検査が行われていれば多発が防げたかもしれない事例が4件認められた。

〔まとめ〕 山形県の事例から抽出された課題は次のとおりである。

1) 家族検診の時期と対象は何を基準に決定するか。菌陰性でも治療が5年継続されれば家族検診も5年にわたって毎年行い、菌陽性でも半年で死亡したり短期治療が標準どおりに完了した場合は2年目の検診が省略されかねないのが現状である。

2) 家族らに対する感染のリスクの評価と検診の計画をだれが行うか（結核サーベイランスとの連携を含めて）。

3) 家族検診における喀痰検査の必要性和その方法。

4) 高校生以上に対するツ反応検査の実施や評価の基準。

5) 医療機関での自主検診（地域によっては委託検診）と保健所の家族検診との連携をどうするか。

以上の課題について、保健所等の意見を踏まえながら考察する。

2. サーベイランスの情報利用

（愛知県衛生部） 五十里 明

〔はじめに〕 わが国の結核サーベイランスシステムは、保健所—都道府県・政令市—国をオンラインで結ぶ形で昭和62年1月から開始され、3年が経過している。従来の年末報告・実態調査等と比較して、全登録者の均一な情報が増加し、迅速かつ継続的に集積され、それらの情報をもとに各種の分析を行うことにより、具体的対策への活用が可能となりつつある。とりわけ、新たに加えられた患者の治療内容、患者発見に関する諸指標等は、結核管理上の問題点を明確にし、その地域格差是正のための質の高い結核管理の実現に向けて、関係者の期待が寄せられている。

愛知県においては、昭和55年から県レベルの電算機導入による結核サーベイランス体制が開始され、患者管理に必要な各種情報の集積化を図り、県レベル、保健所レベルにおける対策の方向づけの一助としてきた。本シンポジウムでは、過去7年間の本県の経験を踏まえ、サーベイランス情報の活用事例を提示し、今後の情報利用について考察を試みたい。

1. 予防投薬のサーベイランス

〔目的〕 結核既感染者に対する予防投薬は、BCG接種とともに発病阻止効果が期待できるものとして普及している。しかしながら、対象者の選別、服薬状況、以後の発病等については、いまだ不明な点も多いと思われることから、その実態を調査し報告する。

〔対象および方法〕 愛知県の結核サーベイランス情報から、昭和55～61年の7年間に化学予防として登録された808名から、登録時治療所見ありのために予防投薬された20名を除き、発見方法で感染源の比較的追跡可能と考えられる接触者検診および医療機関発見該当者を抽出して602名を調査対象とした。

〔結果および考察〕 本県における7年間の化学予防対象者は808名であり、新登録者14,169名の5.7%、感染性患者6,529名の12.4%の割合で認められた。発見方法別では、接触者検診445名(55.1%)、医療機関177名(21.9%)と両者で約3/4を占めた。年齢別では、0～4歳250名(41.5%)、5～9歳197名(32.7%)、10～14歳138名(22.9%)、15歳以上17名(2.8%)と若年齢層に多く、BCG接種別では、なし146名(24.3%)あり410名(68.1%)、不明46名(7.6%)であった。予防投薬終了後の発病では7名が認められ、病型Ⅲ₁が6名、Hが1名であり、いずれも排菌は認められず、治療内容はINH+RFPを含んだ2剤、3剤が5名、INH単独が2名であった。さらに、予防投薬に至る感染源についての自覚症状、排菌状況、接触等、予防投薬対象者についてのツ反応実施時期等について、保健所において個別に追跡調査し、感染の疑いの検索と予防投薬の適応の実態、予防投薬の効果についても検討を加える予定である。

2. 集団感染・発病のサーベイランス

〔目的〕 未感染集団に結核患者が発生した場合、集団感染・発病を引き起こす恐れが近年特に危惧されている。本県では、特定集団の発病者については、所定の様式を定めて、必要事項を調査・検討して保健所から県へ報告することとしている。このことは、本県におけるサーベイランスの1つの特徴であり、定期外検診を実施・評価する場合の有効な手段と考えられるので、その概要および結果を報告する。

〔対象および方法〕 昭和56年～61年の6年間に登録された乳幼児、小・中学生、高校生、大学生等、教職員・

保母、医療従事者を抽出し、調査票の提出状況、定期外検診実施状況について集計・分析した。

〔結果および考察〕 該当発病患者は632名であり、乳幼児92名(14.6%)、小・中学生141名(22.3%)、高校生以上197名(31.2%)、教職員・保母88名(13.9%)、医療従事者114名(18.0%)であった。定期外検診は、このうち75件に実施されており、実施率は11.9%であった。また、感染性排菌患者が65件と大部分であり、排菌陽性患者の際に高率に実施されていた。以上の結果から、集団感染事例1件、集団感染・発病事例2件が認められている。

定期外検診の実施については、複数保健所、他県の関与する事例も多く、関係機関との迅速な連絡調整が必要であり、サーベイランスの重要な機能の1つと考えられる。

〔まとめ〕 サーベイランス情報は、国、都道府県・政令市、保健所の各レベルにおいて、目的ある利用が考えられると同時に、実際の対策の構築や患者管理に活用されるものでなければならない。本県では、国のシステムの開始時から県独自の外付けシステムの開発を行ってきたが、今後のシステムの充実を図る目的で、全国都道府県・政令市における外付けシステムの実態等の追加調査を計画しており、その結果についても報告する予定である。

3. 高齢者の結核患者の管理

(大阪大公衆衛生) 高鳥毛敏雄

〔目的〕 結核患者に占める60歳以上の患者の割合は、昭和62年には47.5%であり、結核患者に占める高齢者の割合が高くなっている。また、昭和62年の年齢階級別にみた人口10万対の結核罹患率は46.2であったが、年齢60～69歳の罹患率は110.9、70歳以上の罹患率は171.5であり、また昭和62年の人口10万対の結核死亡率も3.3であったが、60～64歳の死亡率は6.5、65～69歳は10.5、70～74歳は18.4、75～79歳は27.0、80歳以上は35.8と高齢者に著しく高い。結核は高齢者の病気の様相を呈している。この高齢者の結核患者の特徴とその管理のあり方について分析してみた。

〔方法〕 大阪府下の昭和62年新登録患者を対象とした調査を行った。回収率は86.9%であった。この調査における高齢者は60歳以上の人である。分析に当たっては「1988年版結核の統計」「昭和61年国民生活基礎調査」「昭和59年患者調査」も参考にした。

〔成績〕

- 1) 男性の患者数が、女性の約2倍であった。
- 2) 無職の人が71.4%であった。
- 3) 平均家族数は、2.5人であった。他の年齢層と変

わらなかった。また、同居家族がいない人の割合は9.7%であった。

4) 結核の既往歴を有する人の割合が44.4%と高かった。このうち過去に治療歴がある人は40.4%であった。これは0~29歳の既往歴を有する人の割合の5.4%に比し高率であった。

5) 高齢者では肺結核が89.4%を占め、肺外結核が少なかった。

6) 塗抹菌陽性者が他の年齢層に比べてやや高く、26.4%であった。

7) 有症状者の割合は86.6%であった。0~29歳の67.7%、30~59歳の81.5%に比し高かった。主な症状の出現頻度は、「咳」50.1%、「喀痰」33.6%、「発熱」19.6%、「倦怠感」18.5%、「痩せ症状」11.6%、「血痰または咯血」7.7%、「胸痛」7.0%、「息切れ」2.2%であった。

8) 発見方法は症状を有し医療機関を受診して発見された人の割合が77.1%であった。0~29歳、30~59歳がそれぞれ52.3%、68.3%であるのに比し高かった。

9) 過去のレントゲン検診歴を有する人の割合は1年以内が43.6%、2年以内では89.6%であった。他の年齢層に比べ若干低い程度であった。しかし、昭和61年の国民生活基礎調査(厚生省)における「過去1年間にレントゲン検査を受けたことのある人」の割合をみると、55~64歳が59.5%、65~74歳が52.6%、75~84歳が52.6%、85歳以上が39.4%であり、年齢が上がるにつれて低くなっている。

10) 病型では、学会分類I、II型の有空洞者の割合が51.1%と高かった。

11) 発見の遅れ、診断の遅れは、他の年齢層と変わらなかった。

12) 最初に受診した医療機関では「開業医」の割合が33.7%であった。0~29歳の24.3%、30~59歳の30.6%に比し高かった。

13) 結核の診断医療機関では「開業医」の割合が21.2%と、0~29歳の14.0%、30~59歳の20.9%に比し高かった。

14) 家族歴のない人の割合が87.5%と高かった。0~29歳では75.3%と低く、30~59歳は88.9%であった。

15) 家族検診の実施率は、他の年齢層の患者と同水準であった。

16) 昭和59年の患者調査から結核患者の年齢階級別の複数傷病所見率をみると、25~34歳が31.6%、35~44歳が42.0%、45~54歳が52.8%、55~64歳が55.4%、65~69歳が62.3%、70歳以上が66.2%であった。高齢患者に複数傷病所見率が高い。

17) 同じく昭和59年の患者調査から結核退院患者の年齢階級別の平均在院日数をみると、25~34歳の142.3

日に対し、55~64歳では202.9日、65~69歳では208.5日、70歳以上では270.4日であった。

〔考察とまとめ〕 高齢者の結核患者の発見は、検診の機会が少ないこともあってか、有症状受診によるものが約8割を占めていた。発見時、咳、痰などの症状を有する人が多かった。そのためか、排菌者の割合も高かった。高齢者の結核は既感染発病によるものが多く、感染源の追求はあまり意味がないが、しかし、30歳未満の若年者の大部分が未感染者である今日、患者発生に際しては、感染者をつくらないように迅速に対応することが最も重要なことである。高齢結核患者の受診医療機関をみると他の年齢層に比べ開業医に受診している人の割合が高い。昭和61年の国民生活基礎調査によると65歳以上の人の通院割合は53.5%で、2人に1人は医療機関を受診している。これらのことから高齢者の結核の早期発見には、かかりつけの医療機関の役割が大きいと考えられる。呼吸器疾患の中に占める肺癌の比重が高くなっているが、医療機関における高齢者の結核の認識があらためて重要になっている。また、高齢者の結核患者管理に際しては、高齢者の特徴として種々の合併症を有する割合が高く、結核専門機関だけで対応していくのは難しいと考えられ、高齢者が利用する医療機関における結核に対する教育や研修もしばしば必要と考えられる。

4. 結核後遺症(呼吸不全)管理

(国療東名古屋病呼吸器)°佐々木智康
三輪 太郎

〔目的〕 慢性呼吸不全の予後は今日でも不良であり、その原因として肺結核後遺症は大きな部分を占めている。短期化学療法確立した現在でも重症発見例は約1割前後発生し呼吸不全の続発を予想させるが、現在の結核後遺症呼吸不全の大部分を占めるのは数十年前に結核に罹患し治癒した人々であり、したがって高齢者対策が特に重要となる。またすでに治癒と判定されたため現在では医療機関を受診していない例も少なくない。

一方、酸素の利用形態の多様化と入手の容易化に伴い呼吸不全の管理の場は外来・在宅へと移行しておりADLの拡大等メリットも多いが、医療の直接の管理が及ばない場面が増してくる。

こうした点より、肺結核後遺症呼吸不全患者のHOT導入後の実態を調査し、患者居住地における行政機関との連携の可能性についても検討した。

〔方法〕

1. 1977年より名古屋市千種保健所に保存された個人別管理表の胸部X線スケッチより①荒蕪肺・高度胸膜肺型D、②硬化型S、③気腫・プラ型E、④加療変型OP、(83年以後追加⑤胸膜肥厚・肺萎化

Plv, ca, ⑥ 横膈挙上 D, ⑦ 気腫・囊胞化 E, ⑧ 線維化 F, ⑨ 蜂窩肺 H), の所見を示すものを抽出し要注意者とし, 80年より医療機関に受診していない例に呼びかけ, 保健所において胸部 X 線・スパイロおよび一部血液ガス分析の検査およびリハビリテーション実技と日常生活上の注意事項の指導を行った。

2. 1986年より89年9月末までに当院に通院もしくは入院した結核後遺症呼吸不全および同予備群(準呼吸不全およびいわゆる低肺機能症例)は247例で, これを A. 入院歴なし, B. 急性増悪入院歴あり(1年未満), C. 長期入院中(1年以上)の3グループに分けて, 特にA B群とC群との差について背景因子・身体所見・予後等を検討した。

〔成績〕

1. 肺機能低下要注意者数は1977年結核登録者928名中161名, 登録除外者138名中28名, 計1,066名中189名(17.7%)が, 80年は, 各107名/547名, 106名/480名, 計213名/1,027名(20.7%), 87年には, 各27名/269名, 231名/730名, 計258名/999名(25.8%)となった。指導参加者は, 80年45名(対象106名中42.5%), 87年59名(対象162名中36.4%)だった。87年参加者の性別は男性41名, 女性18名で, 年齢構成は50代12名(20.3%), 60代28名(47.5%), 70代17名(28.8%), 80代2名(3.4%)だった。同年の肺機能は, 混合性障害47.3%, 拘束性障害39.0%, 閉塞性障害9.5%だった。要注意者群より1985年までに68名が死亡しており, 44名(65%)が呼吸不全死と推定された。

2. A. 入院歴なし群は87例で男70例, 女17例, 平均年齢64.5歳で胸成術20例を含む32例の手術歴が

あり H. J. II 23例, III 32例, IV 28例, V 1例の呼吸困難を示し, HOTAは20例に施行中である。B. 入院歴あり(1年未満)群は133例で男87例, 女46例, 平均年齢65.6歳で, 手術歴は胸成術37例を含み61例だった。呼吸困難は H. J. II 20例, III 46例, IV 61例, V 5例が示し, HOTAは55例に施行した。急性増悪2回以上を74例が示し5回以上は19例あった。このうちレスピレーターを用いたのは12例で2回以上は2例あった。20例が死亡(平均年齢70.9歳)し, 22例が入院中である。C. 長期入院(1年以上)群は27例あり男17例, 女10例で, 平均年齢62.8歳だった。手術歴は胸成術10例を含む12例にあった。呼吸困難は H. J. II 1例, III 7例, IV 14例, V 5例をみた。17例が24時間, 1例が8時間の酸素吸入を行っている。24例が急性増悪を生じ, 5回以上は5例あった。レスピレーター使用は10例で, 5例が2回以上使用している。予後は死亡4例(平均年齢65.8歳), 入院中23例である。

このほか当院症例の胸部 X 線分類, 肺機能, 全身状態の経年変化等の検討を予定している。

〔考案・結論〕胸部 X 線所見より抽出した要警戒群はかなり高い死亡率を示し, 選別方法の有用性とこの群の増悪の危険性が大きいことを示唆しているようである。日常生活, 医療機関への方向づけ, 増悪時の心得など地域での指導に期待が大きい。当院受診患者では, A~Cの順で呼吸困難, 酸素需要, 急性増悪, レスピレーター使用, 死亡の比率が上昇し重症化を反映しているようである。急性増悪時のみでなく, 日常生活に医療の直接管理を要する例があるようだが, quality of lifeの面からは在宅医療が望ましく, この点からも地域でのケアシステムに期待がもたれる。

ワ ー ク シ ョ ッ プ

ワークショップ I

結核菌検査法の進歩

〔3月27日(火) 10:30~12:00 A会場〕

座長 (国立予防衛生研) 徳 永 徹

はじめに

結核菌を含む各種抗酸菌の同定と分別の方法を開発・確立するため、種々の菌の染色性、培養性状、生化学的性状、病原性などを比較して、多くの人々が情熱を傾けてきた。それらの中で、今野博士のナイアシンテストは、わが国が生んだ世界的な業績の一つといえよう。しかし研究の進展は、ある時点でほぼ飽和に達し、たとえばファージタイピングは、亡くなられた武谷健二、室橋豊穂先生らが手掛けられ、筆者もそれに協力したが、遅発育抗酸菌のタイピングに長時間を要し、未だ実用化に至っていない。

近年バイオテクノロジーが目覚ましく発展し、若い研究者たちによってその技術が抗酸菌同定の領域へと導入された。本ワークショップの4題は、未だ試行段階にあるとはいえ、実用化へ向けての新しいアプローチの顕著な実例といえよう。

田坂氏らの試みは種特異性が高いと考えられる精製蛋白抗原を用いて、患者抗体価をELISA法で測定し、診断に役立てようとするものである。今日世界的に、多数の抗酸菌蛋白が遺伝子工学的に得られつつあるので、この種の方法の応用範囲はいつそう広がると思われる。

阿部、芳賀両氏は、極めて特異性の高い単クローン抗体を得ることに成功した。阿部氏の Avi-3 は、鳥型菌に特異的であり、芳賀氏の Bov. 1 は、牛型菌に特異的である。後者は永井 定博士の MPB70 を利用したものであり、かつ高感度の蛍光サンドイッチ ELISA 法の確立にも成功しているが、これら抗体は共に実用性が高く、国際的にも注目を集めると思われる。

DNA 診断は最も有望なアプローチの1つである。富岡氏は、いち早く米国より抗酸菌同定キットを入手し、詳細な検討を行い、その有用性と問題点を示した。この方法はその迅速性の故に、実用化へ最短距離にあるものといえるだろう。

おそらく近い将来、さらに種特異的な DNA プライマーを用い、微量の DNA を増幅させて結核菌等を検出する超高感度の Polymerase Chain Reaction (P

CR) 法の導入が試みられることになろう。こうした方法を用いて、喀痰中の結核菌を迅速正確に検出同定する実用上の工夫が次の課題となると思われる。

1. ELISA 法による検査

(広島大医細菌) °田坂 博信
(大阪府公衆衛生研) 牧野 正直
(国療広島病内) 重藤えり子

〔目的〕 精製蛋白質抗原に対する血中抗体価の測定が、診断上有用な情報の提供となる可能性を追究する。

〔方法〕 ELISA 測定：精製蛋白質抗原として α -T (*M. tuberculosis*), α -I (*M. intracellulare*) (田坂, 結核, 61:663, 1986) および γ -I (田坂, 結核, 51:117, 1974) 抗原を用いた。供試血清は国療広島病院入院患者 90 例および健常者 10 例より採血した。測定法は草野 (結核, 62:211, 1987) の方法に従った。抗体価は、20 倍希釈血清を用いて測定した場合の 405 nm における OD 値をもって表した。

〔成績〕 健常者 10 例ならびに分離抗酸菌を同定することのできた *M. tuberculosis* 症患者 35 例および *M. avium* complex 症患者 19 例について、抗体価の解析を行った。

抗 α -T 抗体価の分布 (Boxplot 法にて中央値 (25% タイル - 75% タイル) で示す) : 健常者は 0.619 (0.376 ~ 1.667), *M. tuberculosis* 症患者は 0.607 (0.190 ~ 0.988), *M. avium* complex 症患者は 0.476 (0.202 ~ 0.905), 抗 α -I 抗体価の分布 : 健常者は 0.852 (0.381 ~ 1.583), *M. tuberculosis* 症患者は 0.476 (0.179 ~ 0.750), *M. avium* complex 症患者は 0.476 (0.214 ~ 1.119), 抗 γ -I 抗体価の分布 : 健常者は 0.760 (0.400 ~ 1.390), *M. tuberculosis* 症患者は 0.440 (0.214 ~ 0.678), *M. avium* complex 症患者は 0.476 (0.143 ~ 0.917) であった。

M. tuberculosis 症患者 (35 例) における各抗体価の比較 : 抗 α -T 抗体価および抗 γ -I 抗体価の両方か、または、どちらか一方が抗 α -I 抗体価よりも高いものは 21 例 (60.0%), 抗 α -I 抗体価が抗 α -T 抗体価お

よび抗 γ -1抗体価よりも高いものは5例(14.3%)、比較困難なものは9例(25.7%)であった。*M. avium* complex 症患者(19例)における各抗体価の比較: 抗 α -1抗体価が抗 α -T抗体価および抗 γ -1抗体価よりも高いのは9例(47.4%)、抗 α -I抗体価よりも抗 α -T抗体価および抗 γ -1抗体価の両方またはどちらか一方が高いのは7例(36.8%)、比較困難なものは3例(15.8%)であった。健常者(10例)における各抗体価の比較: 抗 α -1抗体価が抗 α -T抗体価および抗 γ -1抗体価よりも高いのは6例(60.0%)、抗 α -I抗体価よりも抗 α -T抗体価および抗 γ -1抗体価の両方またはどちらか一方が高いのは4例(40.0%)であった。

〔考案〕 健常者、*M. tuberculosis* 症患者および *M. avium* complex 症患者を mass として、それぞれの抗体価を比較した場合には、有意差は認められなかったが、個々の症例についてみると、*M. tuberculosis* 症患者では抗 α -T抗体価および抗 γ -1抗体価が高い値を示すものが60.0%、*M. avium* complex 症患者でも同様に抗 α -I抗体価が高い値を示すものが47.7%あり原因菌を推定する上で有力な手がかりになるものと思われる。しかし、健常者においても抗 α -I抗体価が高値を示すものが60%もあったことは *M. avium* complex の不顕性感染が予想以上にあるのではないかと思われる。 γ -1抗原はゲル内沈降反応およびモルモットの皮内反応においては *M. tuberculosis* complex に特異的であった。今回のヒトの抗体価測定結果では、そのような傾向はみられなかった。BCG接種または *M. tuberculosis* の不顕性感染の結果と結論することはできないが、その可能性を否定することもできない。このような状況下では、経時的な抗体価の推移を、とくに化学療法開始前から測定することが必要と思われる。

〔結論〕 患者血清中の抗 α -T、抗 α -Iおよび抗 γ -1抗原に対する抗体価を比較することによって、ある程度、原因菌を推定することは可能である。しかし、不顕性感染の存在も考慮する必要があると思われる。

〔参考文献〕 川西昌弘他: 医学分野における新しいデータ解析手法の応用, 第1報. Boxplotの結核集団発生事例への適用, 広島医学, 42: 1319~1321, 1989.

2. 種特異モノクローナル抗体とその応用

(結核予防会結研) 阿部千代治

結核菌由来のタンパクとしては、精製ツベルクリン(PPD)が知られている。PPDは電気泳動で200本以上のバンドに分離されるタンパク複合体である。それ故、結核の診断や予防の目的でこれまで多くの研究者がこれらタンパクの精製を試みてきた。

1975年にKöhlerとMilsteinによりモノクローナル

抗体(MAb)作成の技術が報告された。その6年後にCoatesらによりミコバクテリアで初めてMAbが報告され、その後多くの研究所でMAbの開発が進められてきた。結核菌に対するMAbをみると、分子量12kDから71kDの範囲で11種のタンパクに対する抗体が分離されている。これらMAbの種特異性は、ELISA、ドット、ウェスタンブロット、免疫蛍光法で調べられた。その結果、14kD、19kD、36kD、38kDタンパクに存在する結核菌群特異エピトープを認識する抗体がその中に含まれていることが明らかになった。

初期には結核菌特異抗体と報告されたものもあるが、その後の研究で訂正され、これまで結核菌、*M. bovis*、*M. africanum*、*M. microti*を分別する種特異MAbは報告されていない。38kDタンパクに対する抗体は6個報告されており、それを用いてタンパク分子上のB細胞エピトープが研究された。それらの抗体の反応パターンは2つに分かれ、1つはC末91アミノ酸に、他は分子の中央部にあり、N末117アミノ酸に結合する抗体はみられなかった。これら群特異MAbとそれらに認識される抗原分子のB細胞エピトープ画分は結核の早期診断に将来有効となろう。

*M. avium*と*M. intracellulare*は、それらの示す生化学的性状が非常に似ており、分別が困難なことから*M. avium* complexとして取り扱われてきた。近年このcomplexに属する菌による感染症が増加し、しかもこれらの菌は抗結核薬に抵抗性を示すものが多く臨床上問題になっており、早期の診断が望まれている。

著者らは*M. avium*から種特異抗原を分離し、それを臨床診断に応用することを目的とし、MAbの作成を試みた。超音波処理抗原免疫マウスのひ細胞を用いた細胞融合実験で、数種類のクローンを得た。それらの中でAvi-3と名づけたクローンは*M. avium*とのみ反応し、*M. intracellulare*とは反応しなかったし、他の抗酸菌標準株とも反応しなかった。免疫ブロット分析でこのクローンは約27kDの抗原を認識する抗体を産生していることがわかった。この抗体と野外および臨床分離*M. avium* complexとの反応性を調べてみたところ、鳥由来4株すべてと患者分離29株中16株と強い反応性を示したが、13株とは反応しなかった。

Gen-Probe社のDNAプローブを用いたDNA:RNAハイブリダイゼーション法で、この抗体の特異性をさらに検討した。Avi-3抗体と反応を示した患者分離16株と鳥由来4株は*M. avium* DNAプローブと陽性反応を示し、13株は*M. intracellulare* DNAプローブと反応した。これらのことは*M. avium*特異MAb Avi-3の*M. avium* complex症の血清診断への応用の可能性を示唆している。

Nishimoriら(1987)により*M. avium*血清型4、

8, 9特異抗体そしてKolkら(1989)により血清型2, 4, 19特異抗体と*M. avium* complex特異抗体が報告された。これらの抗体はいずれも糖脂質部分に対するものであり、免疫蛍光法で菌を直接染色できるし、ELISA, 免疫薄層クロマトでこれらの抗体は抽出した糖脂質と反応する。今後他の血清型に対するMAbの開発が進めば*M. avium*の同定のみならず、感染の疫学研究的の道具としても役立つことと思われる。

らい菌は、今もって試験管内で培養できないため、早くからMAb作成の仕事が進められてきた。これまで7種のタンパクを認識する抗体が分離されている。これらの中で、12kD, 18kD, 35kD, 36kD, 65kDとフェノール糖脂質のらい菌特異エпитープを認識する抗体が得られており、これらの血清診断への応用が試みられてきている。

これらミコバクテリアに対するモノクローナル抗体は菌株の同定への使用のみならず、親和性クロマトに利用し、抗原の単離をも可能にする。単離された抗原は、ELISAドットプロット用の抗原として利用され、患者血清中の抗体を調べることで結核の診断にも応用されよう。これまでに単離され、MAbにより認識されるタンパク抗原は、すべてT細胞と反応することが示されており、種特異抗原はPPDに代わる皮内反応惹起抗原としての使用も考えられる。またMAbは遺伝子工学技術を用いた抗原開発のプロープとしても有用である。このようにモノクローナル抗体は将来感染症の診断や病原性の研究の道具としていっそう威力を発揮しよう。

3. BCGを含む*M. bovis*を認識する単クローン抗体を用いたELISA法

(国立予防衛生研細胞免疫) °芳賀 伸治
高橋 宏・後藤 義孝
木ノ本雅通・中川 雅郎
片岡 哲朗・徳永 徹
本多 三男

最近、抗酸菌の鑑別・同定に分子遺伝学的手法や免疫学的手法などの新技術が取り入れられつつある。これらの技術は検査の精度を高め、検査時間を短縮できるなど、幾つかの利点があり近い将来臨床の場で診断に利用されると思われる。ここでは菌種の同定法の一応用例として、*M. bovis*が産生する特異な蛋白MPB 70と、それを認識する単クローン抗体を利用した免疫学的手法について、われわれの研究成績を中心にその概要を述べる。

われわれはまず、MPB 70(大阪市大 永井博士より恵与されたもの)に対するポリクローナル抗体をモルモットで、また単クローン抗体をマウスで作製し、単クローン抗体の1つをBov. 1と命名した。次にこれらの抗体

を用いて抗酸菌が分泌する蛋白の中からMPB 70を検出する方法、すなわち高感度蛍光サンドイッチELISA法(MPB 70 FS-ELISA法)を考案した。その方法は、96穴ELISAプレートをMPB 70に対するポリクローナル抗体でコーティングする。これを1次抗体としこの抗体に抗原サンプル(後述)を結合後、2次抗体として、ビオチン化したBov. 1を加えると、MPB 70が存在すれば、これをはさんで1次抗体と2次抗体がサンドイッチ状に結合される。さらにストレプトアビジン・ β -D-ガラクトシダーゼを結合させる。最後に基質として4-methylumbelliferyl- β -D-galactosideを加え、生じた4-メチルウンベリフェロンの蛍光量を、96穴マイクロプレート用蛍光光度計(タイターテック®・フルオロスキャンII)にて測定した。抗原サンプルの調製は、菌の培養濾液(ソートン)または小川培地上の菌体2エーゼ分をPBS-Tween 20 3 mlとともに軽くホモジナイズして菌体に付着したMPB 70を洗いだし、それを高圧滅菌後12,000 rpm, 50分遠心し菌を分離して得た上清を用いた。

MPB 70そのものを抗原とした場合、後で述べるように加熱処理により10 pg/ml濃度以上なら検出可能であることが分かった。次に反応の特異性をみるために、*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*の結核菌群をはじめ、7種類の非結核抗酸菌を含む100以上の株について調べた。その結果、陽性を示したのはBCGを含む*M. bovis*だけであった。*M. tuberculosis*のなかの、グリセリン含有培地での発育が悪く、*M. bovis*類似の性状を示す株についても調べたが陰性であった。MPB 70は*M. bovis*(BCGも含めて)の株間で産生量に差があることが知られているが、BCG-Tokyo株やRavenel株のような大量産生株では培養上清を1,000倍に希釈したものを抗原として用いても反応陽性を示した。一方、BCG-Pasteur株、Copenhagen株のようなMPB 70産生の非常に少ない株でも10倍希釈で十分に反応陽性を示した。したがって検査した*M. bovis*はすべて抗MPB 70抗体に反応し陽性を示した。

なお、われわれは別の実験で、MPB 70を加熱処理(121°C20分)すると、熱処理をしない場合に比べて特異性を保ったまま検出感度が100倍から1,000倍ほど高くなるという成績を得ている。熱処理による蛋白構造の変化が反応に影響している可能性が考えられるが、これについては現在解析中である。この加熱処理は、アッセイ感度を高めるだけでなく、検査の安全性を確保できるという利点もあり、MPB 70 FS-ELISA法の実質的有用性をさらに高める要因となると考えられる。

*M. bovis*に特異的な単クローン抗体は、われわれのほかにもMORRISら(1985年)、WOODら(1988年)

によって作製されており、HASLのVら(1987年)はMPB 70を抗原として単クローン抗体を作製している。これらの単クローン抗体がMPB 70または類似の蛋白を認識している可能性は高いが、彼らの抗体およびアッセイ法がBCGの鑑別・同定に利用できるかどうかはまだ確実でない。その点われわれの考案したMPB 70 FS-ELISA法によれば、明確にBCGを含む*M. bovis*を同定できる。

わが国では、現在人への牛型結核発症例の報告はなく、人から分離される結核菌群は、*M. tuberculosis* かワクチンとして用いたBCGのどちらかであると考えられる。われわれの開発したこの方法により、両者の鑑別を容易に行うことができる。従来の生化学的同定法のみならず、最近開発されたDNAプローブ法を用いても、*M. tuberculosis* と *M. bovis* の鑑別は容易ではない現状であるから、本法は両者を鑑別するのに現在もっとも優れた実用的方法であると考えられる。

4. DNA プローブによる抗酸菌の迅速同定法

(島根医大微生物・免疫) ° 富岡 治明
斎藤 肇

最近、*Mycobacterium tuberculosis* complex (MTC), *M. avium* 並びに *M. intracellulare* の各々よりの ribosomal RNA に相補的な特異¹²⁵I-標識DNAプローブを利用したこれら抗酸菌の迅速同定キット (Gen Probe[®] Rapid Diagnostic System) が米国の Gen Probe 社より市販され、わが国でも入手可能となった。そこでわれわれは、いち早くこれらの同定キットを入手し、その使用に当たっての条件や有用性について若干の検討を行った。

〔方法〕

(1) 供試菌：教室保存の *M. tuberculosis*, *M. bovis* および *M. africanum* 各 28, 10 および 5 株、コード番号を付して国立予研高橋宏博士より分与を受けた MTC 11 株、並びに京大久世文幸教授および国療広島病院井上圭太郎博士より分与を受けた MTC, *M. avium* complex (MAC) その他諸種抗酸菌計 71 株の総計 125 株、Miss A.Y.Tsang (National Jewish Center for Immunology and Respiratory Medicine, USA), Dr.G.P.Kubica (Centers for Disease Control, USA) および Dr. D. J. Dawson (State Health Laboratory, Brisbane, Australia) より分与を受けた MAC 血清型 (1~28) 標準菌株各 51, 21 および 24 株、並びに MAC 以外の業室非結核性抗酸菌 16 種 30 株。

(2) DNA プローブテスト：1%小川培地上培養菌をガラスビーズで分散させ、McFarland No. 1 の濃度に調整した菌液 0.1 ml を "Bacterial Lysing Reagent"

に添加→55~59℃, 15分間超音波処理→MTCまたはMACの"DNA Probe Solution" 1 mlを加え72℃, 60分静置→"Separation Suspension" 4 mlを添加, 攪拌→72℃, 5分保温, 攪拌→遠心沈渣を"Wash Solution" 4 mlに懸濁, 攪拌→遠心沈渣中の放射活性をGamma counterで計測, % hybridization値を算出(陽性値≥10%)。

〔結果〕

(1) DNA プローブテストの特異性と感度：生物学的・生化学的諸性状により同定され、コード番号を付して分与を受けた抗酸菌計 82 株の 3 種 DNA プローブによる盲検では、15 株が *M. avium*, 11 株が *M. intracellulare* (% hybridization 値 = 25~55%), 33 株が MTC (% hybridization 値 = 24~52%) と同定され、残りの 23 株はこれら以外の抗酸菌と考えられ、既命名菌種名との一致率は 100%であった。また、教室保存の MTC 43 株は、MTC のプローブとのみ反応し、% hybridization 値は TB-4 株 (22%) をのぞいてはいずれも 44~52% と高値を示した。なお供試 MTC の中には *M. avium* あるいは *M. intracellulare* いずれのプローブとも反応したものはなく、また *M. kansasii*, *M. marinum*, *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* など MAC 以外の非結核性抗酸菌 (16 菌種 30 株) の中には、MTC および MAC のいずれのプローブとも反応したものはなかった。

(2) DNA プローブテスト実施条件の検討：(i) MTC あるいは MAC のいずれとも菌液濃度は McFarland No. 1 の 1/5 ~ 5 倍の範囲内においては、規定濃度 (No. 1) における hybridization 値と大差はなかった。(ii) 喀痰より分離された MTC あるいは MAC の 1% 小川培地上 3 ~ 8 週の菌を用いての DNA プローブテストの成績にはほとんど差は見出し得なかった。(iii) MTC あるいは MAC の業室株の 1% 小川培地上における集落初発から 16 週間に至る培養菌を用いての DNA プローブテストでは、菌が古くなると % hybridization 値に若干の低下がみられたが、同定成績に誤りを来すほどのものではなかった。(iv) MTC あるいは MAC の菌液 (McFarland No. 1) を 4℃, -20℃, -80℃で保存した場合、いずれの温度でも保存 4 カ月では % hybridization 値に明らかな低下がみられはしたが、いずれの菌株においても十分な反応性を保持しており (MTC > MAC), 供試可能であった。(v) MTC と MAC の contamination の同定成績に及ぼす影響については、供試菌の 1/5 量の contamination ではそれを誤って同定することはなかったが、MTC, *M. avium* 並びに *M. intracellulare* は各供試菌の 1/100, 1/5 および 1/10 量の contamination によってそれぞれのプローブと陽性反応を示すことが分かった。(vi) MAC の DNA プロー

ブ反応性は hybridization の温度を 72℃から 68℃に下げても変わるところはなかった。

(3) MAC 血清型と DNA プローブ反応性: DNA プローブテストにより MAC 血清型 1-6, 8-11, 21 各所属菌株は *M. avium* に, また血清型 7, 12-20, 25 各所属菌株は *M. intracellulare* と同定されるが, MAC 特異 α -抗原を有するにもかかわらず, 両菌種のプローブに対する % hybridization 値が陽性値 ($\geq 10\%$) 以下であるものが 23, 24 および 28 血清型菌にみられ, また 22 および 27 血清型菌は *M. scrofulaceum* (% hybridization 値 $< 10\%$) である (H. Saito, H. Tomioka et al., J. Clin. Microbiol. 27: 994, 1989)。今回は, Dr. D.J. Dawson (Australia) より分与を受けた 22~28 血清型菌について DNA プローブテスト

を行ったところ, 先の報告と同様の成績が得られた。

〔考察〕

(1) MTC, *M. avium* 並びに *M. intracellulare* の DNA プローブによるこれら菌株の迅速同定法は十分な精度をもって, 迅速かつ容易に行い得る。

(2) 現行の標準テスト法の反応条件にはなお検討の余地が残されているように思われる。

(3) 特殊な MAC 血清型菌の中には, *M. avium* あるいは *M. intracellulare* のいずれのプローブとも反応しない菌株があり, これらについては今後の詳細な検討がまたれる。

(研究材料をご提供下さった中外製薬株式会社に深謝します。)

ワークショップⅡ

ハイリスクからの結核

〔3月27日(火) 14:00~15:30 A会場〕

座長 (国療千葉東病) 山岸文雄

はじめに

結核の蔓延状況の改善された今日、集団感染・集団発生の問題と同時に、患者家族を代表とするハイリスク・グループの管理が極めて重要な問題となってきた。ハイリスク・グループを、以下のように分類した。

1. 身体的なハイリスク・グループ
 - (1) 発病しやすいグループ
 - a. 最近結核感染を受けた人
 - b. compromised host
 - (2) 感染させやすいグループ
 - a. 感染性結核患者
2. 社会的なハイリスク・グループ
 - (1) 感染を受けやすいグループ
 - a. 結核患者の家族
 - b. 感染性結核患者と接した既感染率の低い若年者層
 - c. 結核患者に接触する機会の多い医療従事者
 - (2) 発病しやすいグループ
 - a. 貧困者
 - b. 結核の蔓延している国からの留学生・労働者

身体的なハイリスク・グループとして、compromised host からの結核を国療化研より、社会的なハイリスク・グループとして、貧困者からの結核では大阪・愛隣地区の現状を、家族結核では国療東京病院における家族結核例について、医療従事者からの結核では千葉県の現状について、外国人留学生からの結核では池袋保健所での日本語学校の検診状況について、追加発言として東京都の日本語学校の検診結果について発表していた。

最近問題となっている、上記のような社会的なハイリスク・グループについて、満足のできる対策や対応が行われているとは思えず、また家族検診の内容も十分とは言えない。このワークショップを通じてその問題点を明らかにし、一歩でも解決へ向かって前進できれば幸いです。

ある。

1. Compromised host からの結核

(国療刀根山病) 木村 亮
螺良英郎

〔目的〕 Compromised host とは、宿主が種々の条件下で抵抗力が低下し感染しやすくなり、難治・重症化しやすくなった状態と定義されている。今回はこのような状態のもとで発病したと考えられる肺結核症の基礎疾患・リスク因子および治療効果とその予後について知ることを目的とした。

〔対象〕 調査表を関係施設に配布し、回答のあった445例(1985~88年)を対象とした。

〔結果〕 内訳は男性336例、女性109例で平均年齢60歳、60歳以上の高齢者に多いのが特徴である。肺結核の既往が明記されていた症例は42例と少なかった(男性35例、女性7例)。基礎疾患別では糖尿病、悪性腫瘍、肝臓疾患の順に多い。肺結核発病のリスク因子は多いものから順に糖尿病、低栄養状態、貧血、肝機能障害などの順となっている。治療についてはSM+INH+RFPまたはINH+RFP+EBの3剤併用化学療法がほとんどの症例で行われていた。転帰は結核死15例、基礎疾患死80例、軽快退院など272例であった。

次に、治療効果を胸部X線学的に追跡可能であった53例(悪性腫瘍37例、肝臓疾患14例、膠原病2例)について検討した。調査表で転帰が生存である群(S群)29例と死亡である群(D群)24例とでは基礎疾患別で大きな差は認められなかった。リスク因子として、S群に主として悪性腫瘍などの手術の既往者が、またD群に低栄養状態が多く認められたのが特徴であった。

次に、胸部X線像の改善度を患者の予後よりみると、入院時両群ともX線上空洞を有する重症結核が過半数以上を占めていたが(S群55%、D群83%)、抗結核剤治療にもかかわらず終了時においてはD群で空洞残存例が多くみられた(S群31%、D群54%)。さらに、最終的なX線像で肺野病変の広がりや改善、陰影の硬化傾向などの認められた改善症例はS群に多いことが判明した(S群64%、D群29%)、以上のことより悪性腫瘍や

肝臓疾患患者に関する場合、基礎疾患の重症度に加えて入院時の結核の重症度も生命予後に大きく影響を与えることが示唆された。

次に、結核死についての検討を行った。入院時血清アルブミン値の低下していた低栄養患者群において有意に結核死を多く認めた。低栄養(+)患者141例中12例が結核死、低栄養(-)患者232例中3例が結核死であった($P < 0.05$)。また、悪性腫瘍患者群で種々の治療と結核死の関係を調べた結果、抗癌剤使用症例で結核死が有意に多いことが判明した。抗癌剤(+)患者39例中3例が結核死、抗癌剤(-)患者48例中結核死はなかった($P < 0.05$)。放射線治療群では未治療群との間で統計学的有意差はなかったが、放射線使用例で結核死が多く存在した。

〔考察〕 今回の調査で明らかにされたことは、1) リスク因子としての低栄養状態の重要性、2) 基礎疾患が悪性腫瘍である場合のリスク因子の複合性、3) 生命予後に関しては入院時胸部X線写真の重症度も基礎疾患の重症度と同様に大きなウェイトを占めること、などである。まず低栄養に関しては、その指標を血清アルブミン値とし、正常値以下の症例を対象とした。低栄養群で結核死が多かった理由として基礎疾患の進行に伴った栄養不良も含まれていると考えられ、適切な経口・非経口でのカロリー補給(IVH、経口成分栄養など)が望まれる。

次に、悪性腫瘍における多彩なリスク因子については、医療技術の進歩により種々の医原的要因によって出現する免疫能の低下・主要臓器の機能障害等により宿主が易感染性となり、その結果、肺結核が合併すると考えられる。このようなハイリスク・グループに対しては基礎疾患の治療と同時に肺結核の合併を常に念頭におき、抗結核剤の予防内服が望ましい。実際、ステロイド長期服用患者や腎移植後患者にINHを予防的に服薬させることにより結核の発生が減少するという報告がある。

入院時胸部X線の重症度の問題については、糖尿病はその重症度に関して問題が多いので今回は対象から除いた。今回は比較的重症と考えられた悪性腫瘍・肝臓疾患を対象とした。実際の臨床では基礎疾患の進行により結核も増悪する場合を多く経験する。今回の調査結果でも、入院時重症結核患者に対して治療が奏功すればその予後は改善される可能性があり、結核としての早期発見が望まれる。

〔結論〕 Compromised host での結核の発病には基礎疾患ごとに種々のリスクファクターが存在している。治療は化学療法が中心であるが、その予後は基礎疾患の重症度・宿主の栄養状態などによりそれぞれ異なる。予防は抗結核剤の予防内服が勧められる。

2. 貧困者からの結核

(大阪府立看護短大) 山口 亘

成人の結核発症の要因については、すでに54回本学会総会で青木が、糖尿病その他の因子の明らかなものは10%程度であることから社会的要因の存在を示唆する報告をしており、56回総会では三上らが職業と住宅の種類を検討から、結核患者群が対象群に比し経済的貧困群に属することを発表している。そこで本邦有数の日雇労働者の集結地区であり、かつ結核大量蔓延地域である大阪市「あいりん地区」の結核の現状と労働者の生活実態、さらには新発症患者の背景等を分析して、社会的経済的因子の結核発症への影響を検討することとした。

I. 「あいりん地区」の結核の現状

1. 罹患率：63年の地区内罹患率は1,533にのぼり、全国平均の37倍という高率であった。55年が18倍、60年が20倍であったことから全国平均の推移と逆行する傾向にあり、発症の引き金となる要因を地区の労働者は多く抱えていると考えざるを得ない。2. 結核検診患者発見率：63年度の受診者実人員は1,175人(労働者推計人員の6%)で、うち50歳代が43%、40歳代が33%、60歳以上が12%であり、地区内労働者の年齢構成と符合するものであった。患者発見率は6.3%で、55年度の6.6%、59年度の6.0%とほぼ同様の高率を示し、うちⅡ型51%、Ⅲ型41%、Ⅰ型7%の順であった。3. 不活動性有所見率：全員が男性で中高年者が多数を占めているとはいえ、不活動性有所見率は18%、60歳以上の者では32%の高率にのぼり、この検診結果から患者多発の素因を窺い知ることができる。病型ではⅤ型61%、Ⅳ型16%、Ⅱ型11%の順であった。4. 症状出現から受診までの期間：保健所分室で面接調査のできた104人の初回治療例における症状出現から受診までの期間は、1カ月以内が17%(62年全国平均65%)と極端に低率であり、7カ月以上が29%(全国2%)と患者側に起因する発見の遅れは顕著なものであった。仕事が何とかできる間は就労していた。保険がない、たとえ保険があっても一部負担金が払えない等がその理由であった。5. 受療状況：これを端的に示すものは地区内命令入所解除状況である。63年度の事故退院は43%にのぼり、これらのほぼ全員はその後治療中断となっている。このうち飲酒による退院は9%に過ぎず、自己判断によるものが87%を占めた。患者の言い分によれば、受け入れ側にもかなりの問題点があるようであった。6. 結核死亡率：63年の地区内結核死亡率は86.6で、全国平均の30倍にものぼった。発見の遅れと不完全受療の結果にほかならず、いかに重症化例の多いかを物語るものであった。

II. 地区内労働者の生活実態

1. 労働条件：最近の好況から労働者は引く手あまたであるが、それは厳しい労働に堪え得る者や有技能者の場合であって、高齢化してきた地区内労働者にとって就労は容易でないようである。アプレ手当受給条件の月最低14日の就労ができれば月収は20万円程度になるはずであるが、高齢者の場合は、はるかにそれに及ばず、宿泊費と食費の最低支出が月10万前後となる地区内の実情からみて、彼らの生活の困窮は想像に難くない。2. 居住状況：地区内宿泊施設は近年大きく改善されてきたとはいえ、今なお簡易宿所が40%を占め、畳数の3帖以下が86%、2帖以下が24%と、低所得者の劣悪な居住状況には変わりがない。3. 居住歴・飲酒状況：初回治療例の面接調査では居住歴10年以上の者が44%と最も多く、また毎日の飲酒量では日本酒に換算して3合以上の者が60%、5合以上の者のみでは32%にのぼった。大量の飲酒者は地区内居住歴の長い者ほど高率であり、単身者が苛酷な生活環境に置かれる時アルコールに逃避することは容易に想像され、これがまた発症要因に深くかかわっていることは否めない。

III. まとめ

1. 地区内労働者の年齢構成から結核既感染者が多数を占めると推定され、また検診結果より不活動性有所見者が高率に認められることから、当労働者群はハイリスク集団といえる。2. その生活実態よりみて、特に高齢労働者にとっては経済的・精神的貧困は明らかである。因みに結核罹患率全国一の大阪市の62年度生活保護率は全国平均の2倍であったが、同年の感染性結核患者中の生活保護法適用者の比率は全国平均の3倍にのぼっている。こうしたことから、結核の発症には社会的・経済的要因が深く関わっているものと思われる。3. 地区内での今後の課題としては、個々の能力に応じた就労の斡旋、就労困難者の施設への収容、アルコール問題への積極的な対応、結核検診の効率的推進、国立・公的病院の参加による受療の促進等々が挙げられようが、これには労働、民生、衛生の各行政の連携した強力な取り組みが必要であろう。

3. 家族結核

(国療東京病) 川辺芳子

近年、結核の発病が減少してきたとはいえ、その減少に歯止めがかかり、特に若年者では増加傾向がみられる。結核は今なお年間6万以上の新発生をみる最大の感染症であることには変わらない。若年者の圧倒的多数が未感染者であり、ひとたび排菌者がでると、接触度の高い家族内感染や学校での集団発生を起こしやすく、今回初感染結核に対する予防投薬の年齢引き上げがされたところ

である。一般の健康診断での結核の発見率は0.02%であるのに対し、定期外検診では0.16%、そのうち家族検診では0.55%の発見率であり、一般の27倍にのぼる。患者家族は最大のハイリスク・グループであるといえる。

今回、われわれの病院での最近8年間の家族内結核について調査したので報告する。

〔対象〕 1982～89年の8年間に38家族87例の家族内結核を経験した。入院72例、外来12例であり、他院入院3例を含む。男50例女37例である。最初に発見された第1発見者と、その後に発見された後続発見者とに分けて分析した。ただし、第1発見者が被感染者で後から感染源と思われる患者が発見された例が2件ある。

〔成績〕

1) 性・年齢・家族関係：第1発見者は男30例女8例、平均年齢42.2歳である。第2発見者は男20例女29例で、平均年齢30.2歳である。第1発見者は40歳以上が22例と58%であり、第2発見者では10代と20代で31例と63%を占める。性別にみると10代と20代では計41例中女性が22例と過半数を占めるのに対し、30歳以上では計46例中男性が31例と67%である。家族関係では、親子が27組、夫婦11組、同胞4組(重複を含む)である。同一家族から2人発病したのが30組、3人発病5組、4人発病が3組であった。

2) 臨床症状：第1発見者では38例中I型4例、II型29例と有空洞例が大半であるが、第2発見者ではII型27例、III型20例、胸膜炎2例であった。菌は、第1発見者では37例が陽性であり、36例がGaf.V号以上である。第2発見者は塗抹(+)培養(+)が17例、塗抹(-)培養(+)が14例、菌陰性が17例であった。第1発見者の有症状期間は1カ月以内が10例、1～3カ月が15例、3カ月以上が11例であった。

3) 発見方法および検診：発見方法は第1発見者は35例(95%)が自覚症状により、残る3例は定期検診による。後続発見者は、自覚症状によるものが23例(47%)、家族検診20例(41%)、定期検診4例(7%)であった。家族検診をうけた者は39例であったので、19例は検診時に発見されず、その後になって発病しており、有症状にて発見されたのが16例、定期検診で発見されたのが3例である。第1の患者が発見されてから後続患者が発見されるまでの期間は、3カ月以内が8例(16%)、3～6カ月5例(10%)、6～12カ月13例(27%)と1年以内で53%であった。1～2年11例(22%)、2～3年5例(10%)であり、3年以上のものが7例(14%)であった。

〔考案およびまとめ〕 当院における8年間の家族内結核の分析を行った。38家族87例であり、10代および20代が41例であり、親から子、若年夫婦の間の感染が大半である。若年結核の場合は身近に感染源をさがすこと

の重要性を示している。第1発見者は大半が有症状でGaf.V号以上の大量排菌、有空洞型ということが明らかとなった。後続発見者のうち家族検診で発見されたのは41%であり、また家族検診をうけても、検診後に発病発見された例が39例中19例であったことは、検診をくり返し行うことの重要性を示している。第1患者発症後1年以内で53%、2年以内で75%、3年以内で86%であるが、3年以上たってからの家族内の発病が少なからずあることも注目したい。なお、予防内服を受けた後に発病した例が1例あった。

家族内感染の頻度については現在保健所の協力も得て調査を行っている。調査期間中の当院の結核新入院は約2,500人であり、第2発見者49例中当院で入院治療を行ったのは38例であることから計算すると約1.5%となる。一方、家族検診での結核発見率は統計では0.55%であり、今回の調査での家族検診による発見が41%ということからすれば、実際には1.3%と推定される。大量排菌者の家族に若年者がいる場合は、相当の頻度にとらわれる。

4. 医療従事者からの結核

(国療千葉東病) °鈴木公典
新島結花・安田順一
山岸文雄・庵原昭一
(結核予防会千葉県支部) 志村昭光

〔はじめに〕 結核の蔓延状況の改善に伴い、わが国では結核未感染者が増加の一途をたどっている。また最近、学校などデンジャー・グループからの集団感染事例が続発し注目されてきている。こういったなかで結核患者と接する機会の多い医療従事者、なかでも若年層はより高いリスクを抱えており、感染防止や健康管理が今後なおいっそう大切になるものと思われる。そこで今回、医療従事者からの結核発病の実態について調査し、現状の問題点について検討したので報告する。

〔対象および方法〕 千葉県内の病院を対象として、無記名のアンケート調査を実施し、昭和61年1月から昭和63年12月までの3年間における医療従事者の結核の発病、定期健康診断、新採用時検診について検討した。

〔結果〕

1) 回答は272病院中165病院あり、回答率は60.7%であった。

2) 医療従事者からの発病は、昭和61年4名、昭和62年7名、昭和63年11名の計22名(男6名、女16名)で、年々増加の傾向にあった。

3) 職種別では看護婦12名、検査技師4名、医師、その他医療職・医療職助手・看護学生各1名、その他2名で看護婦が約半数(54.5%)、次いで検査技師(18.2%)

であった。

4) 年齢別では20~29歳7名(男1名、女6名)、30~39歳8名(男3名、女5名)、40~49歳5名(男1名、女4名)、50~59歳2名(男女各1名)。平均年齢35.4歳(男38.0歳、女34.4歳)と働き盛りに多かった。また29歳以下の若年層が7名と約3分の1を占めていた。

5) 診断名については肺結核20名、肺外結核2名(頸部リンパ節結核、肺門リンパ節結核各1名)で、ほとんど肺結核であった。

6) 発見動機では、健康診断受診時12名、有症状受診時9名、その他不明1名で健康診断受診時(54.5%)が多かった。

7) 診断時の菌成績別では塗抹陽性6名、培養のみ陽性4名、塗抹・培養とも陰性8名、その他(未検・不明)4名で、菌陽性率は45.5%であった。

8) 保健所の届出については21名(95.5%)が実施しており、不詳が1名であった。

9) 医療方法については自病院入院8名、自病院外来8名、他病院入院5名、不明1名で自病院治療例(72.2%)が多かった。

10) 罹患率については、回答のあった病院の全職員数は23,622名で3年間の発病者は22名で、罹患率は人口10万対31.0(昭和61年16.9、昭和62年29.6、昭和63年46.6)であった。職種別では検査技師が173.4、看護婦41.1であった(昭和63年度の千葉県の罹患率は29.6、15~59歳の罹患率は26.0)。

11) 定期健康診断については、実施が163病院、不明・無記入が2病院でほぼ全病院(98.8%)が実施していた。

12) 新採用時検診については、実施が147病院、未実施が17病院、不明1病院で未実施が10.9%であった。

13) 新採用時のツ反については、新採用時検診を実施している147病院中13病院(8.9%)のみツ反を実施していた。

〔考案およびまとめ〕 職場の性・年齢構成が不明であり、高低を論ずることは困難であるが、今回回答のあった病院において、医療従事者からの発病は、千葉県の罹患率と比較検討すると高い傾向が認められた。また年々医療従事者からの結核発病は増加の傾向にある点と、職種別では検査技師および看護婦の罹患率が高い点は注目に値する。このことから医療機関は、医療従事者がデンジャー・グループの一員であることおよび、結核患者に接する機会の多い医療従事者はハイリスク・グループであることを改めて認識し、結核病床の有無にかかわらず新採用時のツベルクリン反応検査等、結核に関する検査の実施や、感染防止および健康管理によりいっそう努力すべきだと考えられた。

5. 外国人留学生からの結核

(豊島区池袋保健所) 伊藤和子

〔目的〕 最近、日本語学校就学生から肺結核症が高率に発見されていることが報道されている。昨年7月から12月までに、池袋保健所管内の日本語学校に対して行った結核1次検診をうけて、今年3月までに行い得た2次検診と、その後10月末までの経過を記し、何が問題であるかを明らかにしたい。

〔方法〕 最初に区内日本語学校の実態調査を行った。入学時を含め健康診断を実施している学校はなかったため、結核予防法に基づき、その対象となる学校は健康診断を行うべきことを周知するとともに、保健所での受診を勧奨した。1次検診は受託として保健所使用料による有料、2次検診の経費は無料とした。1次検診は所有の胸部X線検診車を用い、間接撮影(100kv)、2次検診は所内で直接撮影(140kv)で行い、排痰があれば喀痰採取を行った。ツベルクリン反応は、結果判定に来所が不確定のため実施しなかった。学校は数カ所の貸ビルに分散して教室を有するもの、木造のアパートを利用している教室もあり、駐車場の確保が困難のため主として保健所の駐車場を利用した。少なくともX線技師2名、受付事務1名、会場整理係1名を必要とした。2次検診に際してはあらかじめ、学校側と日時、受診者を定め、問診票を渡しておき、一部は撮影のためのTシャツを用意させるなどし、当日通訳のできる担当者が学生を引率してくるよう求めた。医師1、保健婦1、中国語通訳1名がX線所見の説明と今後の指導にあたり、不安のないように努めた。

〔結果〕 昨年(昭和63年)7月1日での調査によれば、当保健所管内の学校は34校、外国人就学生は7,961人であり、そのうち22校、5,257名(内職員145名を含む)に検診を実施した(職員の中にも外国人就学生で職員として働いている者がいる)。受診者の内訳は、国籍別では中国64.4%が最も多く、台湾12.4%、韓国6.2%、その他バングラデシュ、フィリピン、ビルマ、香港等である。出国前に母国で身体検査を行い、パスポート大の証明書を持っている者は中国出身者に多く、その内容に異常なしの者は学校でも無理に検診を奨めなかったようである。5,257名中、要医療者は33名(0.63%)で、その発見率は日本人学生からの0.01%に比し63倍であった。要観察者は86名(1.64%)、5名は他疾病であった。

要医療者の内訳は、結核病学会の病型分類によるとⅡ₁が4名、Ⅱ₂が4名、Ⅲ₁が20名、Ⅲ₂が5名であった。病型と入国から1次発見までの滞日期間との関係は、1カ月以内にⅡ₁1名、3カ月以内にⅡ型3名、Ⅲ型4

名、6カ月以内にⅡ型2名、Ⅲ型10名、12カ月以内にⅡ型2名、Ⅲ型7名、18カ月以内にⅢ型4名であった。要医療者の60%が入国から6カ月以内に発見された。国籍別では、中国19名(57.6%)、韓国およびバングラデシュが各4名(12.1%)、台湾3、フィリピン2、香港1名であった。年齢別では19歳以下2名(6%)、20歳代22名(66.7%)、30歳代9名(27.3%)であった。居住地別では区内14名(42.4%)、都区内13名(39.4%)、都外6名(18.2%)であった。

要医療者の今年10月末現在の状況は以下のとおりである。入院治療は5名、入院期間は34日、45日、4カ月で治療期間は約1カ年の2名は治療終了した。治療中断した者は2カ月間1名、6カ月間1名であり、G.VI号の1名は菌陰性化した2クール目治療継続中である。外来治療は19名、全員排菌はなく、治療終了は3名、服薬期間は6カ月、9カ月、1カ年である。継続中は6名で中5名は予防法申請2クール目であり、1名は治療開始3カ月目および7カ月目に約2カ月間ずつ2回中断があるが、主治医の努力により再開継続中である。自己中断者は8名で、その服薬期間は2カ月弱2名、約3カ月4名、4カ月1名、5カ月1名である。残り1名は2カ月間の治療後、肺炎と病名変更があった。

未治療者は9名、要医療33名の27.3%を占める。Ⅱ型2名はともに5年前および2年前に1年間の治療歴があるが、1名は咳、痰、喘鳴があるのにわれわれの説明やすすめに応じない。Ⅲ型は7名で中2名は排菌の可能性を思わせる所見であるが受診のすすめに応じない。

〔考察〕 中断や未治療の原因は、①結核について、わが国の数十年前の一般人と似た怖れがある、②観光ビザの期限切れで一時帰国、③不法入国で治療となると強制送還されるのではと不安、④アルバイトが制約される、⑤医療費の不安、等が考えられる。昨年Ⅳ型であった者が7~10カ月後悪化して治療開始になった者が2名おり、また結核新登録者、受験のための外来受診者の中にも要医療者の増がある。最初の検診では比較的硬化巣とみる所見が多いのが特徴である。アルバイト時間が7時間位、粗食の者が多い。化療歴のない者は経過観察が必要である。

〔まとめ〕 検診の継続、根気強く外国人への健康教育および学校当事者への協力要請を続けるとともに、国としての対策確立が望まれる。

追加発言：日本語学校就学生の結核検診について

(東京都衛生局防疫結核) 前田秀雄

〔目的〕 最近、途上国より就学ビザにより来日している学生の結核発生が散見された。しかしながら、多くの

日本語学校は検診実施義務がないため、就学生は検診受診機会が少なく実態が不明であった。このため、東京都および特別区では、1988年度にこれらの人々を対象に結核検診を実施した。

〔方法〕 1次検診では保健所およびエックス線検診車で間接撮影を行い、2次検診はすべて保健所で直接撮影によって実施された。

〔結果〕 検診実施校92校、対象者20,600名中1次検診受診者13,117名(受診率63.6%)で、精密検診を必要とするものは561名であった。このうち、精密検診受診者は535名(精検受診率95.4%)、要医療者57名で、患者発見率は0.43%であった。要医療者の内訳は、男性30名、女性27名、10代2名、20代40名、30代15名、出身国別では、中国24名、韓国14名、フィリピン8名、台湾5名、バングラデシュ3名、ミャンマ(旧ビルマ)2名、インド1名であった。病型は、Ⅱ型12名、Ⅲ型45名であった。ただし、菌検査を行った44名のうち、菌陽性者は塗抹、培養各1名の2名であった。

治療状況としては、要医療者57名中46名が治療中であるが、3名は未治療で8名は帰国している。治療中の

46名中結核予防法の公費負担を受けているものは45名で、うち2名は命令入所となっている。

〔考案〕 本検診における患者発見率は、学校長が行う検診の東京都における患者発見率である0.01%のおよそ43倍であった。しかしながら、要医療者57名のうち43名はⅢ₁型であり、途上国における結核対策の現状を考慮すると、この検診結果は、り患率ではなく有病率としてとらえるべきではないかとも考えられる。また、菌陽性者は約13,000名中2名(0.015%)で、東京都の学校検診における菌陽性率0.0018%の約8倍に過ぎない。

一方、医療機関からは、途上国出身の重症結核患者が少なからず報告されており、集団検診だけで、緊急に治療を要すべき患者を発見することは困難ではないかと考えられる。

〔結論〕 途上国から来日した人々に対する結核対策は、検診によって実態把握に努めるとともに、有症状受診の促進を中心とした健康教育および、在日外国人に対する保健医療体制の整備を行うことが肝要であると考えられる。

ワークショップⅢ

難治性活動性肺結核の外科治療

〔3月28日（水）9：30～11：00 B会場〕

座長（国療中野病） 荒井 他嘉司

はじめに

昭和40年代には肺結核に対する外科療法の必要性が激減し、肺結核が内科的疾患となってからすでに久しい。特に、RFPの出現により病巣内の菌陰性化が確実となり、再発率も低下した。しかし、現在でもなお時に、内科的治療に行き詰まりを感じる症例もかなり多いことも事実である。その中には、外科的処置により救える症例も少なくない。しかし今日、肺結核がほぼ完全に内科医の手に渡っている上に、結核外科を熟知した外科医が少なくなっている現状を考えると、結核治療の新時代に外科がどのような形で、内科治療の手助けができるかを今ここで見直し、整理しておくことの必要性を痛感する。

療研の報告によると1988年6月の時点での入院肺結核患者4,421人のうち2年以上の長期入院は658人（15%）あり、うち退院のできない理由の4割が排菌のためである、また入院期間が2～4年という比較的新しい患者が約4割弱を占めている事実は、現在でも排菌持続、特に、耐性菌をもつ難治性活動性肺結核の問題は大きいことを物語っている。また排菌長期入院患者の年齢分布を見ると50代、60代にピークが見られることから、菌の陰性化が得られれば、社会復帰が可能な長期入院患者もかなり多いように感じられる。このように内科的治療に抵抗する症例に対して、外科が何をすべきか、そしてその限界はどこにあるかなど、比較的多くの症例を手掛けている各パネリストにそれぞれの立場で検討して頂く。

討論の主な問題点としては、今日での外科治療の適応は何か、菌陽性特に耐性菌に対する手術手技やそれに伴う術後合併症の問題、膿胸合併症例の外科的問題、そして外科治療の成績などを予定している。

ワークショップを実り多いものとするために、外科のみならず内科の先生にもぜひとも多数討論に加わって頂きたいと念願します。

1. 難治性活動性肺結核と結核性膿胸の外科治療

（国療刀根山病外）^o桑原 修
谷 靖彦・橋本 純平
小武内 優・貴島 弘樹

〔目的〕 発見・治療の遅れのため、併発症や、副作用、あるいは耐性菌感染などのために十分な化療の効果が期待できず、悪化、排菌持続、社会復帰ができない症例に対する外科治療の効果と限界を過去の症例によって検討した。

〔対象と結果〕 気管支結核を含む肺結核症の治療として、肺切除術を行った症例は17例（男：11、女：6）であり、年齢は23～67歳であった。そのうち難治性活動性肺結核は8例（男：5、女：3）であった。いずれも問題の多い症例であるが数例を提示する。クリプトコッカス症で右上葉切除術を行った1例は、術後右下葉のS⁶に難治性の結核性空洞性病巣が発生し、強力な化療にもかかわらず拡大悪化をきたしたので、右肺全摘術を行い完治しえた。左肺に空洞性病巣があり、排菌が持続していた症例に対して、左肺全摘術を行った1例は、術後右下葉S⁶に病巣が再発したが、化療により軽快した。集検で発見された1例は、化療の副作用や治療判断の不適切なためなどにより完治せず、右上葉切除術を行い現在術後化療続行中である。

結核関連性膿胸症例の手術は、過去5年間に32例（35回）あった。これら患者の背景をみると、男：29、女：3、年齢は14～70歳で、青年期結核の既往があり、また人工気胸による治療歴がみられるものが多かった。術式は剥皮（16）、有茎性大網充填（7）、筋弁充填（6）、Air plombage（3）、胸膜肺全摘（2）、開窓（1）であった。2回手術例は3例であったが、その問題点についても述べる。結核菌陽性膿胸は比較的小さく、過去5年間の手術例中わずかに4例に過ぎない。その術式は剥皮、Air plombage、大網充填であった。Air plombageを行った1例は術後再排菌と胸壁の腫脹をきたし、肝炎を併発し現在その治療中である。

〔考察と結論〕 難治性活動性肺結核症で手術となった症例の特色は、化療薬の選択・耐性の問題以外の点では、過去の治療が不完全であった、生活が不規則で乱れている、結核を甘くみている、糖尿病などの易感染性併発症がある、比較的年齢が若い、病巣が局限しているなどであった。

これらの手術では切除予定肺以外に活動性の病巣がなく、全身精査の点からも、糖尿病の十分なコントロールができており、肝腎機能および残存肺機能に問題がないなどの確認は当然必要である。さらに有効な化療薬が確保されているか否かも術後の結果に大きく影響する。手術時の注意としては、気道分泌物が術中に対側肺へ流入するのを防止するために、左右別分離換気を行うことは極めて重要である。さらに術中は呼吸音に十分注意し、気管支鏡で観察し、適切に吸引除去することが肝要である。

膿胸の手術では以上のような注意の他に、特に有癭性、有菌性膿胸には有莖性大網充墳術が、安全で確実な術式であり、さらに結核菌陽性の症例に対しても未だ症例数が少ないが、大いに期待ができそうである。

2. 難治性結核の外科療法

(国療東京病呼吸器外) °小松彦太郎
片山 透・村上 国男
相良 勇三

化学療法の進歩に伴い肺結核患者の治療の主体は内科療法になり、外科療法は年々減少してきている。しかし、結核患者の高齢化も相まって、依然治療困難な症例が見られるのも事実である。そこで、難治性結核特に術前排菌陽性の肺結核患者に対する外科療法の推移とその中での問題点について検討したので報告する。

〔対象〕 昭和53年より昭和63年までの間に当院で手術した膿胸以外の肺結核患者82例(結核手術例)のうち術前に結核菌陽性であった38例、および同期間に外科療法を行った結核性膿胸例278例(膿胸手術例)のうち結核菌陽性であった83例を対象とした。なお膿胸例は同一症例でも異なった年に手術を行った場合は別症例として集計した。

〔検討項目〕 1) 外科療法の推移、2) 術式、3) 術後の排菌の有無、4) 予後、の4項目について検討した。

〔結果〕

結核手術例：1) 外科療法の推移；昭和53年より昭和57年までは毎年10例以上の肺結核切除例が見られたが、最近の3年間は年5例以下と年々その切除数は減少してきている。これらのうち術前排菌陽性例は約半数で、その比率は経過中あまり変わっていない。2) 術式；葉切除術18例(胸郭成形術追加例8例)、肺摘除術例9

例(胸郭成形術追加例3例)、胸郭成形術11例。3) 術後排菌陽性は5例に見られた。うち4例はその後の治療で菌陰性化している。これら4例の治療は、1例は残存肺の摘除術、1例は空洞切開後補正成形術、1例は追加成形術、1例は化学療法を追加している。4) 予後；術後に合併症その他の理由で社会復帰できていない症例は7例である。手術関連死は1例である。

膿胸手術例：1) 膿胸手術例の推移；結核手術例と同様に手術例は減少してきている。昭和53年45例であったものが昭和56年以降は30例前後さらに昭和63年は21例となっている。これらの症例のうち術前排菌陽性例は約25%でその比率は経過中あまり変わっていない。術前排菌陽性例の膿胸発生の理由では、胸膜炎32例、人工気胸20例、肺切除例15例の順となっている。このうち有癭性膿胸65例、全膿胸47例となっている。2) 術式；ドレーン挿入、開窓術、膿胸腔洗浄、癭閉鎖、筋肉充填、胸郭成形術など種々の治療法が組み合わされている。これらのうち、合成樹皮剥去成形術3例、大網充墳術1例、肺摘除術5例であり、また最近ではエアープロンベージ法が多く用いられるようになってきている。3) 術後排菌陽性例は10例である。この10例のうち6例は、術前RFPを含む薬剤耐性が見られている。一方術後排菌陰性で社会復帰できた52例ではRFPを含む薬剤耐性は7例となっている。4) 予後；合併症および術後呼吸不全で排菌陰性にもかかわらず社会復帰のできなかった症例は12例である。術後早期死亡は、消化管出血、脳出血各1例である。また、呼吸不全患者の多くに晩期死亡例がみられた。

〔まとめ〕 肺結核患者に対する外科療法は年々減少してきているが、患者の高齢化に伴い手術適応、術式に変化が見られてきている。排菌陽性、薬剤耐性患者では、心肺機能など検査所見が許せる限り手術を考慮する必要がある。膿胸以外の排菌陽性患者の外科療法は、ほぼ満足できる結果となっている。しかし、排菌陽性の膿胸患者の外科療法の成績は必ずしも満足できるものではなく、今後さらにその術式も含め検討する必要がある。

3. 難治性活動性肺結核の外科治療

(結核予防会複十字病胸部外) 小山 明

〔目的〕 化学療法の進歩により肺結核症に対する手術は著しく減少したが、菌陰性化が得られない症例や薬剤耐性、副作用などのため将来悪化の危険が大きい症例は手術の適応となる。それら難治性活動性肺結核の外科治療成績について検討した。

〔成績および考案〕 昭和58～63年における手術例32例を対象とした。男性27例、女性5例で、年齢は27～71歳、平均年齢は約50歳である。

術前の胸部 X 線病型は II 型が 30 例とほとんどで、両側病変例が 3/4 を占めた。また既往肺手術例が 5 例（葉切 3 例、胸成 2 例）含まれている。

術前菌所見は培養陽性例が 18 例、一応培養陰性となったものが 14 例であった。菌の薬剤耐性は RFP 耐性が 66%、INH 耐性 53%、SM 耐性 47% で、これらのいずれかに耐性を有するものが 9 割に及んでいる。

術前肺機能は指数 40 以上が 23 例（72%）、30 台が 4 例、20 台も 5 例と低肺機能者も対象とされている。

これらの症例に対して行われた手術術式は肺切除術 10 例、肺葉切除術（十区、部切を含む）14 例、胸郭成形術 6 例、空洞切開術 2 例で、既往の葉切 3 例は 2 例に肺別、1 例に胸成が行われた。また胸成後の 2 例は 1 例は肺別、他の 1 例は葉切であった。

手術成績は、死亡例が 1 例で、肺別術後 4 カ月での咯血死である。

術後シュリーブが 2 例にみられた。1 例は肺別後、対側病変の悪化で、排菌陽性のまま治療継続中であり、他の 1 例は空洞切開後にシュリーブを生じたが、低肺機能のため切除にふみきれないでいる。

また両側空洞の 1 例は、一側手術後も対側からの排菌が持続したまま転院した。

そのほかに術後排菌のみられた症例が 4 例あるが、肺別後の 1 例および胸成後の 2 例はその後の化学療法により菌は陰性化した。また空洞切開の 1 例は、後に肺葉切除を行い、菌の陰性化がえられた。

術後合併症として肺胞瘻、気管支瘻が 3 例に発生した。1 例は内科的治療により治癒したが、他の 2 例は筋肉弁充填、胸郭成形術の追加が必要であった。また術後喀痰の咯出困難から呼吸不全におちいった症例および対側肺炎を併発し、一時人工呼吸による管理を行った症例が各 1 例あったが、いずれも回復した。

〔考案および結論〕 以上のごとく手術失敗例は手術死の 1 例と排菌持続の 3 例計 4 例（12.5%）で、他の 20 例はいずれも退院、復職している。内科的に難治性の活動性肺結核は、機能的に許されるならば積極的に手術を考慮すべきであると考ええる。

4. 膿胸に対する外科の役割（巨大全慢性膿胸例について）

（国療近畿中央病外）^o 井内敬二

阪口全宏・小川達司

一宮昭彦・池田正人

多田弘人・森 隆

（同病理）山本 暁

慢性膿胸は結核に起因するが、長い無症状の期間（潜在性膿胸）を経て顕性化する。瘻の有無（大小）、感染

の有無などにより、局所症状から呼吸不全や栄養障害などの全身症状を呈するが、本質的には感染症でありながらも外科的疾患と考えられる。術前に呼吸不全がなければ慢性膿胸は社会復帰可能な外科的疾患である。逆にいえば、外科的治療で呼吸不全をつくってはならない。外科治療の大きな目的は膿胸腔の清浄化、閉鎖とともに呼吸機能の改善である。それ故、患側肺の温存、再膨張促進が第一に考えられるが、長期間虚脱状態にあった患側肺機能の予測は非常に困難である。

今回は侵襲の最も大きい、胸郭の大半を占め、縦隔の圧迫を来すような巨大な全膿胸手術症例を対象として、治療成績、肺機能の変化、術前後の胸郭の変化につき、術式別に検討し、虚脱肺の機能回復の可能性を検討した。

〔対象〕 最近 10 年間に国立療養所近畿中央病院外科で手術した慢性膿胸 74 例中、胸郭の 90% 以上を占める全膿胸を対象とした。

対象症例は 20 例（27%）で患側は右：8、左：12。男：13、女：7、年齢は 47～73 歳（平均 60 歳）。巨大膿胸では胸壁の石灰化は少なく、胸郭の萎縮、変形も少なかった。% VC 50 以下は無く、健側肺実質、胸膜の変化は軽微であった。有瘻例 5 例、有菌例 7 例であったが、瘻は小さく、菌は術前にはほとんどの症例で消失した。

術式は剥皮：2、骨膜外空気充填術：11、全摘：6、開放：1（術後死亡し、根治術が不能であった）。出血量は 600～5,000 cc、剥皮術以外は出血量は多く、再開胸は 2 例。全摘例は血管造影で肺動脈分枝の欠損、狭小化や B-P シャントを有する 6 例に施行し、そのうち 3 例は出血性病変優勢な症例であった。1 例で後に胸壁腫瘍（血管肉腫）が発見された。骨膜外空気充填術では II～X 肋骨にわたる広範囲の胸壁虚脱がなされた。全摘は胸膜肺全摘を行い、骨膜外空気充填術、全摘ともに縦隔の授動は十分に行った。

術後合併症は乳糜胸 1（全摘）、肝炎 5 で手術に起因する死亡はなかった。術後最長 10 年を経過しているが肺機能の低下は少なく、呼吸不全例は無い。全例 PS：0～1、H-J 分類：I～II であった。再発は 1 例（内科療法で治癒）のみであった。

術後遠隔期（3 年以降）に肋骨骨折に起因する胸郭の萎縮、変形を来す例が骨膜外空気充填術例（肺再膨張不良例）にみられた。

巨大全膿胸に限らず慢性膿胸の手術に際しては可及的残存肺の再膨張をめざすべきであるが、胸郭の温存にも心掛けなければならない。残存肺の機能は肺動脈の欠損、狭小化、無気肺など画像診断で予測可能であり、残存肺機能不良例では全摘が肺機能的にも他の術式に勝る場合もある。

5. 穿孔性膿胸合併例も含めて

(都立府中病呼吸器外) 山本 弘
小林 利子・大塚十九郎
井村 价雄

〔目的〕 昭和40年代後半にRFPを中心とする初期強化療法の治療の場に登場して以来、結核臨床の様相は一変したというものの、その恩恵に浴することのできなかった患者は依然として跡を絶たない。それらの患者の運命は難治性活動性のまま一生を入院暮らしで終えるか、開放性のまま野放しにされ感染源となるか、メスの洗礼を受けるかのいずれかになると考えられる。今回われわれは、手術施行患者の背景因子や治療成績を振り返ることによって外科療法の適応や限界をさぐり、肺結核治療の場に果たし得る役割を考察した。

〔対象〕 主に最近10年間の、喀痰中慢性排菌陽性患者31例を検討の対象とした。そのうち穿孔性膿胸合併例は18例あり、肺結核のみの患者(13例)といささか趣きを異にするので、別個に検討することとした。

性別は肺結核のみは男9, 女4, 膿胸合併男17, 女1と圧倒的に男性が多かった。初診時年齢は肺結核のみは38歳から69歳, 平均52歳, 膿胸合併例は39歳から74歳, 平均59歳だった。初発年代は、肺結核のみ例は昭和20年代が3例, 30年代が3例, 40年代が2例, 50年代が4例, 60年代が1例であり、膿胸合併例は昭和10年代3例, 20年代7例, 30年代5例, 40年代1例, 50年代1例, 60年代1例と圧倒的にRFP登場以前の症例が多かった。膿胸発生の原因も、よくいわれている人工気胸と随伴性胸膜炎が半々であった。

適応術式は、肺結核のみ例は全切5例, 葉切2例, 区切1例, 胸成5例であった。穿孔性膿胸合併例に対して最初に施行された術式は胸成術(筋充填や瘻閉鎖が加味される場合もある)9例, エアープロンベージ7例, 肺遊離術(胸膜癒着剝離)2例であるが、膿胸の場合、最初の手術で目的が達せられなくて数回にわたって追加手術を行うことも稀ではない。

〔結果〕

(1) 難治化の原因: RFPの登場以来、大量排菌の重症肺結核でも、初期強化療法が正常に施行されれば、たとえ巨大空洞を残し、低肺機能に陥ることはあっても、とにかく菌陰性化が得られ、患者は退院でき、社会復帰さえ十分可能であるとの印象が強い。したがって、本ワークショップで問題となるような外科治療の対象となるには、① RFP登場以前の症例、② 自己中止も含め、不規則な治療の結果RFPを含めた多剤耐性、③ 副作用のためにRFP, INH, EB, SMなどが使用できないこと、④ 糖尿病や肝機能障害などの合併症が要因として指摘

できる。しかし、初期強化療法がきちんと施されたにもかかわらず再発した症例が少数ながら(2例)あった。

(2) 手術成績: (i)合併症と死亡例。全切5例のうち4例(80%)と高率に術後気管支断端瘻が発生した。2例は事無きを得たが2例は死亡に結びついた。3例が多剤耐性であった。一方、膿胸合併例も含めて非切除療法を施行された症例は、術後しばらく排菌が続いたり、一度閉じた膿胸腔が再び開いたり、成形腔が感染に陥ったり、皮膚瘻が難治化したりなどの理由で、再三手術を追加する必要が生じることが稀ではないものの死亡例は皆無であった。また、胸成術で術後に意外なほど肺機能低下が進行した症例(%V_Cが42%→34%, P_{O₂}が68 mmHg→47 mmHg)があって、この例はやがて在宅酸素療法を施行し、呼吸不全死した。(ii) 転帰。肺切除術8例の菌陰性化しての軽快ないし治癒退院(予定も含む)は6例(75%)である。肺結核のみ例に対する胸成術(5例)は、術後排菌が持続し退院できずにいる例が2例(40%)あり成績がいいとはいえないが、適応理由が異なるので単純な比較はできない。一方、穿孔性膿胸合併例の場合は、幸い感性剤が残されている症例が比較的多く、数回の手術追加による効果と相まって18例全例が一度は軽快退院(またはその予定)にこぎつけたが、その中の2例は再排菌した。しかし、培養陰性なので問題はないものと思える。

〔結論〕

(1) 不規則な初回治療、RFPを中心とする抗結核剤の副作用、糖尿病や肝障害などの合併症が耐性化、慢性排菌の原因となり、難治性活動性肺結核を招来する。

(2) 多剤耐性例に対する肺切除は術後気管支断端瘻発生の危険が高い。

(3) したがって、感性剤が数種類残っている間に手術適応としたい。

(4) 穿孔性膿胸合併例は、手術が数次にわたることを最初から覚悟すれば腔縮小術にて治癒せしめられる症例が多い。

6. 多剤耐性肺結核の外科治療

(国療中野病外) 矢野 真
稲垣 敬三・荒井他嘉司

〔目的〕 予防医学の進歩により早期に発見された肺結核は、すぐれた抗結核薬により短期間に完全治癒が期待できるようになり、外科治療の必要性は激減した。しかし、多剤耐性の結核菌や非定型抗酸菌は化学療法では排菌が制御できずに、手術療法に頼らざるを得ない症例も少なくない。当院においては、このような症例に対しては積極的に手術を行い良好な成績をあげている。最近の肺結核手術症例における耐性の程度、手術適応、術式、

術中術後管理、術後成績などについて検討を行ったので報告する。

〔対象〕 1979年1月から1988年12月までの10年間に当院で施行された活動性肺結核に対する手術（膿胸を除く）を対象とした。男性17例、女性11例、計28例の患者に対し37件の手術を行った。手術時の年齢は23歳から66歳で、平均年齢は42.9歳（男性43.8歳、女性41.2歳）であった。

〔結果〕 術前の喀痰から得られた結核菌の薬剤耐性検査の結果は以下のとおりである。28例中SM, KM, INH, RFP, EBの主要5者のうち5者すべてに耐性のあるものは7例、4者8例、3者9例、2者4例で、PAS, TH, CS, EVM, CPMを含めた10者に耐性検査を行った21例のうち、すべてに耐性をもったもの1例を認めた。SM耐性は20例、KM耐性は12例、INH耐性は26例、RFP耐性は27例、EB耐性は17例に見られ、INH, RFPの耐性例が多かった。

発病から手術までの期間は最短11カ月、最長31年4カ月、平均8年7カ月であり、入院から手術までは平均13カ月であった。

術式は肺葉切除が15例、肺全切除8例、胸郭成形3例（二期的手術2例）、葉切+胸成1例、胸成+空洞切開縫縮1例であった。肺葉切除16例中、右上葉切除が12例で、肺全切除8例中、全例が左肺全切で、右では上葉切除、左では全切除になる傾向が見られた。

初回手術に加えて再手術を追加した症例が7例あった。胸郭成形後も排菌や咯血を繰り返す1症例には胸成後5年目に胸膜肺全摘を施行した。肺全切後に膿胸および胸腔皮膚瘻を併発した1例には4カ月後胸郭成形を行った。葉切後の同側残存肺に病巣が残っている場合その過膨張により病巣が悪化する危険があり、予防的に胸郭成形を追加した症例が3例あった。また、葉切後、胸腔内に残存腔を残し同部が感染して膿胸化するのを予防するために、やはり胸郭成形を追加した症例が2例見られた。

術後の化学療法は基本的には行うべきで、感受性のある薬剤がその副作用のため投与できなかった1例を除いて全例行われている。他の27例の術後化療期間は追跡できる範囲において最低2カ月、最長3年7カ月、平均

1年2カ月であった。選択薬剤としては原則として感受性のある薬を中心としているが、全耐性の場合でも2から3種類の抗結核薬を投与している。

手術から退院までの期間は23日から146日で平均92日で全員軽快退院している。

術後の追跡は2カ月から9年9カ月、平均4年間行っているが、最終的に菌が陰性化しなかった症例は5例であった。1例は術後3年目に他病死し、1例は退院後再排菌あり再入院しているが排菌は微量となっている。他の3例は時々培養のみ陽性になる微量排菌の状態であり、うち2例は外来で化療を継続しており、1例は感受性のある薬剤が副作用のため使えず、化療は中止したまま外来にて経過観察中である。

〔考察〕 肺結核症の治療の原則は薬物治療であり、外科治療の役割は減少しているが、多剤耐性の結核で病巣が比較的局限している場合は外科療法のよい適応である。術式としては肺切除と胸郭成形に分けられるが、病巣が局限しており機能が許せば肺切除を原則としている。機能的に肺切除ができない症例、全身状態が悪く開胸を避けたい症例は胸成を選択している。また肺切除後に残存肺の膨張が悪く残存腔が残り膿胸化の危険が予想されるときは胸成により残存腔をなくす必要があり、あるいは残存肺に病巣が残るその過膨張により再燃が危惧されるときは肺切除後に胸成を追加してそれを予防すべきである。

術後の化学療法は残存する菌の制御に必要であるが、それを可能とする薬剤が残っている時期に手術を選択することが重要である。少なくとも主要5者に耐性を持った場合は、排菌源となる病巣が局限していれば手術を早めに考慮すべきと思われる。

術後は平均92日で全員退院しているが、罹病期間平均8年7カ月、入院期間平均13カ月の症例が社会復帰可能となったことは手術の意義が十分あったといえる。

〔結語〕 多剤耐性の肺結核症例は、病巣が局限していれば、感受性のある薬剤が少なくとも2剤は残っているうちに積極的に手術を考慮すべきであり、その結果早期の社会復帰が期待できる。

要 望 課 題

要 望 課 題 I

肺 結 核 と 肺 癌

〔3月27日(火) 15:40～17:00 C会場〕

座長 (長崎大医2内) 原 耕 平

はじめに

肺結核と肺癌との関連については、いくつかの問題を含んでいる。まず肺結核の老齢化に伴って、言わば老年層における肺結核と肺癌との鑑別が大きな問題となっている。レントゲンでは、いずれも浸潤影や結節影、空洞影などを伴うことから、その特徴を含めた読影上での鑑別が問題となり、特に塊状影については、発生部位、辺縁、内部構造、周辺散布巣などがその要点となっている。ブロンコファイバーにおける気管支壁の所見や生検所見も鑑別上の有用な根拠となる。血清学的なツベルクリン反応や腫瘍マーカーの意義づけとともに、両疾患における宿主の免疫能についても追及が行われて、これらが参考所見として検討が行われている。

さらに問題となることは、肺結核に合併した肺癌で、その各疾患における合併の頻度を知ることも重要であるが、肺結核に合併した肺癌が、結核の癒痕に関連したという報告やその病巣部に一致して発生したという例もあることから、肺癌発生の素因についても検討が加えられ、時には肺癌の合併が結核の悪化の因子になっていることも考えられている。

さらに肺癌の経過中に、その免疫能低下とも関連して肺結核の発生がみられることも問題となっていて、その発生時における陰影の変化にも注意がはらわれている。

上記の諸点を踏まえて、この要望演題に報告された成績をもとに、討議を行いたいと考えている。

1. 肺結核と肺癌の合併：中国四国地方のアンケート調査から °原 宏紀・矢木 晋・副島林造(川崎医大呼吸器内) 安達倫文・松島敏春(同内1)

結核と肺癌の合併は以前からしばしば論ぜられている問題であり、平成元年の本学会中国四国地方支部会でも「肺結核と肺癌」が取り上げられ、アンケート調査を行ったのでその結果を報告する。〔目的〕肺結核と肺癌の合併症例の頻度、肺結核に合併した肺癌に特徴はあるか、また肺癌の後に肺結核を合併するような場合その肺癌に特徴はあるか、などを中心に検討した。〔対象と方法〕中国四国地方の病院、療養所の過去10年間の入院患者のうちで活動性肺結核と肺癌の合併例と確診し得た症例を対象にアンケート調査を施行した。肺結核と肺癌の相

互関係を調べるために、結核と肺癌のいずれが先行したか、先行した期間、それぞれの病変部位、肺結核の病期、排菌の有無、肺癌の組織型、予後などを中心に検討した。〔結果〕集計された肺結核入院患者総数5,855+ α 、肺癌入院患者数6,296+ β (患者総数不明の施設あり)で、肺結核肺癌合併症例数は142例であった。入院患者数不明の施設を除けば、合併症例が肺結核患者に占める割合は2.32%、肺癌患者に占める割合は2.22%であった。合併症例142例の年齢は39～87歳、平均68.2歳で、男女比は128:14と男性に多い傾向があった。先行疾患別の分類では、肺結核が先行したものの84例、肺癌が先行したものの27例、同時発見例29例で、肺結核患者の経過中に肺癌を合併した率は1.42%、肺癌患者の経過中に肺結核を合併した率は0.41%であった。発生部位では、140例中同側発生が75例(53.6%)、対側発生が45例(32.1%)、両側あるいは部位不明が20例(14.3%)で、同側のうち同葉に発生したものが44例、全体の31.4%あり、同側特に同葉発生のものがやや多い傾向にあった。組織型は合併例全体では腺癌36%、扁平上皮癌43.9%、小細胞癌16.5%、大細胞癌3.6%であった。発生部位別の検討では同側発生のもので小細胞癌の占める率が若干多く、対側発生では扁平上皮癌の占める率がやや多い傾向にあったが、有意差はなかった。死亡した98例の肺癌確診後の平均生存期間は9.9カ月であった。〔考案〕肺結核患者に肺癌を合併する率は一般の肺癌罹患率に比べると高いものと思われた。合併例は同側特に同葉発生のものがやや多い傾向にあったが、位置関係による組織型の偏りはみられず、結核と肺癌が同一部位で混在している例は少ないことから、局所の変化が癌の発生母地となるというよりも、むしろ免疫能の低下などで発生しやすい状態にあったとするほうが考えやすいと思われた。予後の面では、調査時点で生存中の症例が28例あり、このうち最長は10年2カ月で、2年以上生存中のものも15例あること、合併例は診断までに時間がかかり発見時点ではかなり進行している例も多いことも考慮すると、必ずしも悪くないものも存在するという印象を受けた。

2. 肺癌患者における活動性肺結核の臨床的検討 °青木洋介・黒木茂高・中西洋一・日浦研哉・加藤

収・山田穂積(佐賀医大内)

〔目的〕 肺癌と肺結核の関連性を検討する目的で肺癌患者における活動性肺結核の臨床的検討を行った。〔方法〕 佐賀医科大学における開院より平成元年3月までの全入院患者を対象にして、肺癌患者に合併した活動性肺結核の臨床的検討を行った。活動性肺結核は結核菌陽性、または組織診断にて判定した。〔結果〕 総入院患者は36,932名で、肺癌患者は442名(男性323名,女性119名)であった。入院中に肺結核をはじめとする活動性結核が発見されたものは、総入院患者に対しては186名(0.50%)で、肺癌患者に対しては6名(1.36%)であった。肺癌に合併した結核患者6名は全員男性で、年齢は60~70歳であり、すべて肺結核であった。なお3名は肺癌と肺結核のほかに、大腸癌、じん肺、腎不全の合併がみられた。活動性肺結核の診断は、塗抹培養陽性2名、培養のみ陽性3名、組織診断1名であった。6名の結核患者は全員死亡し、3名は剖検にて活動性結核が確認された。一方、総入院患者でみられた肺結核をはじめとする全結核患者186名中56名は、悪性腫瘍、膠原病、糖尿病などを有するcompromised hostであり、その合併頻度は6,419名中56名(0.87%)であった。また悪性腫瘍に限れば、その頻度は4,099名中34名(0.83%)で、肺癌患者は442名中6名(1.36%)であった。〔考察および結語〕 肺癌患者での活動性結核の合併率は1.36%であり、この頻度は全悪性腫瘍患者の0.83%や、compromised hostにおける0.87%と比較して高く、肺癌と活動性結核との関連が示唆された。また肺癌に合併した活動性結核はすべて肺結核であり、膠原病や血液疾患患者でしばしばみられる粟粒結核や他臓器結核はみられなかった。肺癌患者が活動性結核を合併する場合、その発生機序には全身的な感染防御能障害より、肺癌の進展に伴う肺局所の変化が大きな因子となると考えられた。また、6名中5名(83%)が喀痰で菌陽性で、特に2名は結核発見時にGaffky 3~5号の大量排菌患者であったことは、患者の管理上、極めて重大な問題と思われた。なお、今回は肺癌患者全員について、活動性結核のみならず、肺結核の既往や、胸部X線写真上の陳旧性肺結核病変についても検討を行う。

3. 胸部X線検診からみた肺癌と肺結核について

°早田 宏・富田弘志(長崎県総合保健センター) 広瀬清人・木下明敏・谷口哲夫・須山尚史・小森清和・河野 茂・神田哲郎・廣田正毅・原 耕平(長崎大医2内)

〔目的〕 長崎県は肺癌死亡率のみならず、肺結核罹患率も全国の中で高く、肺癌と肺結核は胸部X線検診では重要な位置を占めている。また、肺癌の好発年齢である中高年齢層は、肺結核の既往を有することが多いため、

肺癌が混在した場合、肺癌の発見は困難となる。さらに、活動性肺結核の年齢分布の高齢化や活動性肺結核と肺癌の合併例の報告などを考えると、肺癌検診として胸部X線検診を行う際、肺結核の及ぼす影響は無視できない。そこで今回われわれは、胸部X線検診の立場から肺癌と肺結核について検討を行ったので報告する。〔方法〕 対象は、昭和61~63年度までの3年間に結核予防法による住民検診を受診した延べ396,405人(受診率49.1%)である。間接胸部X線撮影は、100mmミラーカメラを用い、圧は120~140kVで、背腹一方向により撮影した。読影は、昭和61年度は間接写真の1人読影に、有所見者を選び出して直接撮影を行い、その際に比較読影を行った。昭和62年度以降は、間接写真の二重読影後に比較読影を行い、有所見者に直接撮影を行った。〔成績〕 発見された肺癌は187人(10万対49.1, 40歳以上では60.5)、活動性肺結核は227人(10万対57.3, 40歳以上では67.7)、陳旧性肺結核は24,157人(10万対6,094)であった。その性・年齢別分布は肺癌と活動性肺結核では60歳代の男性、陳旧性肺結核(要直接撮影者のみ)では70歳以上の男性にピークがみられた。活動性肺結核と肺癌の合併は1例に認められ、塗抹陽性例で結核治療2カ月後に扁平上皮癌が発見された。陳旧性肺結核と肺癌の合併は30例で、組織型の内訳は腺癌16例、扁平上皮癌8例、小細胞癌4例、大細胞癌2例であった。30例中、前年度X線フィルムの見直し読影が可能であったのは19例で、前年度に指摘が困難な例も含めると14例に前年度に肺癌陰影が認められた。この中の4例は陳旧性肺結核の一部と判断され発見できていなかった。〔考察〕 陳旧性肺結核の頻度を考えると、すべての陳旧性肺結核を比較読影に回すことは効率の点では問題を残している。しかし、活動性肺結核の発見頻度もいまだ少なく、陳旧性肺結核と肺癌の混在する例もあることより、二重読影時に安易に陳旧性肺結核の一部とすることなく、少しでも活動性肺結核や肺癌の混在が疑わしい場合には比較読影を行うべきと考えられた。

4. 孤立性空洞の画像診断 °徳田 均(結核予防会結研) 杉江琢美(同複十字病)

〔目的〕 肺野に孤立性空洞を呈する疾患としては肺癌、肺結核、肺化膿症が代表的なものである。この三者の診断は菌検査、定型的な症状などによって後二者においては通常容易と考えられているが、これらの所見を欠く場合のこの三者の鑑別は意外に困難であることをしばしば経験する。画像による診断が求められるゆえんであるが、その場合従来の考え方(ノッチ、スピクラ→癌、散布性陰影→炎症など)は実際には有効でないことが多く再検討する必要がある。今回画像による鑑別がどの程度可能か、どのような所見が鑑別に有用であるかについて検討を行った。〔方法〕 当院で過去4年間に経験した、胸

部単純写真で孤立性空洞を呈し、かつ初診時点で診断の確定していなかった症例27例（肺癌11、肺結核9、肺化膿症7）について、画像（主に正、側断層によった）上の特徴を検討した。検討項目は、輪郭の明瞭さ、ノッチ、スピクラなど病変外周の所見に加え、空洞の形状（整、不整）、単房か多房か、空洞壁の厚さなど、また周囲の所見として散布性陰影、同一区域内の陳旧性炎症、所属気管支の肥厚、胸膜陥凹、末梢性集束などである。判定は2名の合議によって行った。また空洞壁の厚さを6カ所で計測、その平均をとり、絶対値および病変型との比の両方で検討した。〔結果〕まず癌を非癌疾患より鑑別する場合について検討した。各項目の陽、陰性と最終診断との関係を χ^2 検定にて検討した結果、 $P < 0.05$ を示したのは空洞の形（不整）、多房であること、空洞壁の微小透亮あり、所属気管支の壁肥厚なし、近傍の陳旧性病変なしであり、次いでノッチが $P = 0.06$ を示したが、一方輪郭の不明瞭さ、スピクラ、胸膜陥凹、散布性陰影等のP値は高く、鑑別上の有用性は低いと思われた。空洞壁の厚さも同様であった。従来散布性陰影は炎症の証拠であると考えられてきたが、肺癌例（特に扁平上皮癌）においてもしばしば見出され（いずれもいわゆる閉塞性肺炎とは異なるパターンであった）、一方炎症でも欠く例が多く、鑑別には有用ではなかった。次に結核をそれ以外の疾患から鑑別する手がかりとしては、輪郭の明瞭さ、近傍の陳旧性炎症、単房であること、壁に微小透亮がないこと、が有用であった。肺化膿症については有力な判別の手がかりは見出せなかった。これらの結果をもとに多変量解析の手法を用いた計量診断の可能性について検討したい。またより多くの医師による読影、判定を実施し、個人間のばらつきの問題をも包括した検

討を予定している。

5. 肉芽腫性肺疾患および肺癌におけるTNF活性の比較 °宮地厚雄・伊奈康孝・高田勝利・野田正治・飯島直人・伊藤伸介・羽柴初美・佐藤俊英・山本正彦（名古屋市立大医2内）森下宗彦（愛知医大2内）吉川公章（大同病呼吸器）

〔目的〕肉芽腫性肺疾患におけるTumor Necrosis Factor (TNF) の活性を肺癌と比較する目的で行った。〔対象および方法〕肉芽腫性肺疾患（サルコイドーシス（ $n=42$ ）、肺結核（ $n=13$ ））、肺癌（ $n=14$ ）、正常対照（ $n=10$ ）を用い、血清、BALF、およびLPS刺激ないし無刺激での単球および肺胞マクロファージ培養上清中のTNF活性をモノクロナール抗体を用いたELISA法によって測定した。サルコイドーシスはステロイド未使用例、肺結核は未治療例、肺癌は免疫賦活療法未施行例を用いた。〔成績〕血清中のTNF活性は正常対照では認めず、肉芽腫性肺疾患および肺癌においても低値で疾患差を認めなかった。BALFでは、肺癌で肉芽腫性肺疾患や正常対照に比し高い傾向にあった。無刺激の単球培養上清では、肉芽腫性肺疾患および肺癌で、正常対照に比しTNF活性が高い傾向にあったが、無刺激の肺胞マクロファージ培養上清では、それぞれの間に差を認めなかった。LPS刺激では、単球および肺胞マクロファージ培養上清において肉芽腫性肺疾患と肺癌で、正常対照に比し有意に高値であったが、前記二者の間に差を認めなかった。〔考察〕肺癌ではBALF中のTNFが高く、肺局所での産生が、肉芽腫性肺疾患や正常対照に比し亢進していると推測された。しかし、単球および肺胞マクロファージのTNF産生能は、特にLPS刺激下において肉芽腫性肺疾患と肺癌との間に差を認めなかった。

要 望 課 題 Ⅱ

非 定 型 抗 酸 菌 症

〔3月27日(火) 14:00～15:40 C会場〕

座長 (国療近畿中央病) 喜 多 舒 彦

はじめに

前回の第64回総会において「基礎研究と臨床からみた非定型抗酸菌症」という要望課題が設定され、多方面にわたる研究報告が発表された。今回重ねて同じ課題が設定されたことは、非定型抗酸菌が本学会の主役の位置を占めていることを示しているとみてよい。

非定型抗酸菌に関連する研究報告はその基盤領域が広汎にわたっている。しかし、基礎と臨床の区別なく総括的に討議考察が行われることによって、よりよき、より大きい発展を期待したいものである。

疫学的検討は長期的に重要な課題である。昨年に続いて北海道地域での *M. kansasii* 症の増加がみられた。全北海道地域や全東北地域での動向が明らかにされることを期待する。抗酸菌の生態学的な面の検討を行う一方法として各菌種の検出状況と、その成績の集積は重要なことである。設置された診療科により受診患者の疾患群の偏りもあるので、ある地域の中でのいくつかの病院の成績をまとめて比較してみたい。

死亡例の検討からは、肺機能障害が基礎的要因として大きい意義を有することが示された。

特殊な病型ないし病態を示した症例の報告は、今後の研究方向の1つを示している。全体症例の増加とともに出現し得る多岐、多彩な病像への配慮が必要となる。

新しい抗菌剤の基礎実験成績あるいは、新しい使用方法については、それぞれに良好な成績が得られている。治療面での成績向上に希望の光を予感させるものがある。

今回は、発表および討議ともに十分な時間が用意されている。活発な追加討論を歓迎するものである。

1. 当院における非定型抗酸菌症の現況、特に肺 *M. kansasii* 症について °鎌田有珠・秋江研志・小林秀一・浜田栄司・佐藤俊二・久世彰彦(国療札幌南病)

〔目的〕 わが国における非定型抗酸菌症はその発生に地理的差異がみられることが従来より指摘されている。北海道は国内の他地域に比して非定型抗酸菌症の発生が少ないとされていたが、近年徐々に増加の傾向を示している。特に肺 *M. kansasii* 症は昭和62年の第1例までその発生をみなかったが、その後は昭和63年2例、平

成元年3例と発生している。今回、演者らは当院における肺 *M. kansasii* 症を中心に検討したが、北海道における非定型抗酸菌症の臨床的現況についても調査中である。〔方法〕 対象は昭和58年から平成元年10月末までの間に当院で経験した非定型抗酸菌症患者44例である。そのうち、特に肺 *M. kansasii* 症6例を選び改めて検討を加えた。〔成績〕 昭和47年の初発生以来、昭和58年まではすべて *M. avium* complex (以下MAC) であった。昭和58年以降、その年度内に新しく非定型抗酸菌症と診断された症例の内訳は以下のとおりである。昭和58年7例MAC7例。昭和59年3例MAC3例。昭和60年8例MAC4例、*M. chelonae* 2例、*M. fortuitum* 1例、*M. scrofulaceum* 1例。昭和61年4例MAC3例、*M. chelonae* 1例。昭和62年5例MAC3例、*M. fortuitum* 1例、*M. kansasii* 1例。昭和63年8例MAC5例、*M. chelonae* 1例、*M. kansasii* 2例。平成元年(10月末まで)9例MAC4例、*M. chelonae* 1例、*M. fortuitum* 1例、*M. kansasii* 3例。*M. kansasii* 6例は全例男性で平均年齢55歳。RFP, INH, SM, EBなどを中心とした化療を施行し、3カ月ないし5カ月で排菌の陰性化を認めた。〔考案・結語〕 当院における非定型抗酸菌症の現況について検討した。従来、北海道ではその発生が少ないとされていたが近年徐々に増加の傾向を示した。特に昭和62年まで経験しなかった肺 *M. kansasii* 症は第1例発生後は年々増加傾向にある。非定型抗酸菌症の感染菌種の多様化、菌分布の地理的拡大が従来より指摘されているが、今回の検討の結果はそれらの事実と合致するものと考えられる。今後さらにその推移に注目したい。

2. 当院における非定型抗酸菌の検出状況について °庄田利明・萩原照久・山口文夫・仲谷善彰・高橋義孝・井上昌彦・寺尾一郎・森田祐二・高橋 将・橋本修・馬島 徹・細川芳文・上田真太郎・堀江孝至(日本大医1内)

〔目的〕 易感染宿主の増加している現状において、臨床的に非定型抗酸菌症の診断基準を満たしていきながらも、潜在性感染を起こしている症例のあることは否定できないものと思われる。今回は、宿主の全身状態に関わらず、当院における非定型抗酸菌の検出状況について検

討することとし、細菌検査室に抗酸菌検索目的で提出された各種検体のうち、培養陽性検体の中に占める非定型抗酸菌の割合を検討した。〔対象と方法〕1982年6月から約6年間に抗酸菌検索目的で当院細菌検査室に提出された喀痰、気管支鏡検査による洗浄液等の検体、胸水、膿汁、尿、耳漏などで培養陽性となった例のうち、非定型抗酸菌の占める割合を検討した。今回はその該当症例が、非定型抗酸菌症として明らかな病像を呈しているか否かについては問わずに検討した。〔成績〕抗酸菌培養陽性となったのは計292例で、検体別では、喀痰232例、気管支鏡検体35例、膿汁11例、尿6例、胸水3例、耳漏2例、髄液、リンパ節、うがい液各1例であった。このうちナイアシントテスト(+)で結核菌とされたものが198例(67.8%)、ナイアシントテスト(-)79例(27.1%)、異なった時期にナイアシン(+)検体と(-)検体とが検出された例が4例(1.4%)、不明の例11例(3.8%)であった。ナイアシントテスト(-)で非定型抗酸菌と考えられる計79例中、同定検査を行ったのは53例である。同定菌名別に症例数をみると、*M. avium-intracellulare* complex 30例で53例中56.6%、*M. kansasii* 12例で22.6%、*M. scrofulaceum* 3例5.7%、*M. marinum* 2例3.8%、*M. chelonae* 1例1.9%、*M. fortuitum* 1例1.9%、その他4例であった。またナイアシントテスト(-)79例中、喀痰以外の検査で培養陽性となった例は12例で、気管支洗浄液など気管支鏡検査の検体で10例、喀痰と尿で陽性の1例、胸水と髄液検査で陽性の1例であった。胸水・髄液陽性例は菌の同定ができていないがその他の例は*M. avium* complexあるいは*M. kansasii*であった。〔考案〕*M. kansasii*の占める割合が多いなどの結果を得たが、今回は臨床所見の有無にとらわれずに当院全体における非定型抗酸菌の検出状況に注目して検討したわけで、決して非定型抗酸菌症の分布を示したものではない。しかし冒頭で述べたように、最近では免疫低下状態ながら重症疾患が入院外来で管理されるようになってきていることを考えるならば、日和見感染の原因ともなる非定型抗酸菌の検出頻度等については十分念頭においておく必要があると思われ、さらに検討を加えたい。

3. 肺に特異的な組織球性反応性病変を形成し気管支狭窄および閉塞を来した非定型抗酸菌症(Ⅲ群)の2例 °新野 史・田島 洋(国療中野病病理)富井重明・大谷直史・松田美彦(同呼吸器)稲垣敬三・荒井他嘉司(同外)

〔はじめに〕最近われわれは、特異的組織像を示し、気管支病変を来した非定型抗酸菌症2例を経験したので報告する。〔症例1〕44歳、主婦。昭和43年、バセドウ病で甲状腺手術。昭和56年2月ごろより乾性咳嗽、4月発熱、近医で右肺炎、胸膜炎と診断、入院。喀痰で

ガフキー(G)I号のため、6月当院1回目入院。X線上下右肺野にび慢性異常陰影。喀痰より非定型抗酸菌(AM)Ⅲ群証明、KM, INH, EB, プレドニン投与。9月排菌陰性化、退院。昭和57年4月、胸壁膿瘍で2回目入院。膿瘍、胸水、頸部リンパ節よりAMⅢ群証明。喀痰でGIX号。胸腔ドレーン設置、INH, EB, CS, KM投与で軽快、11月退院。昭和58年4月、血痰により3回目入院。X線上下右肺野陰影は拡大し、気管支鏡で右中葉支、底幹が狭窄。右中下葉閉塞性肺炎併発と考えた。喀痰よりAMⅢ群陽性。6月右肺切除術施行。切除肺は中下葉が線維化無気肺状、上中葉に粟粒大散布巣散見。中葉支、底幹、末梢気管支は狭窄、胸膜肥厚と肺門リンパ節腫大を伴う。組織学的に中下葉に多数の組織球の集簇を伴う肉芽が形成され、時にラングハンス巨細胞、異物型巨細胞の混在や閉塞性肺炎像がみられた。チール・ニールセン染色で組織球の胞体内に多数の抗酸菌を認め、同様の肉芽は散布巣、気管支壁、肺門リンパ節にみられた。退院後、外来で経過観察中。〔症例2〕51歳、主婦。20歳ごろ虫垂切除術。昭和63年1月ごろより咳嗽、3月、微熱、下肢の浮腫。3月下旬、X線上下肺野に陰影出現、近医にてミノマイシン投与。4月、喀痰でGⅢ号のため、当院紹介入院。X線上下肺野に無気肺を伴う浸潤陰影、喀痰より*M. avium* complexを証明。気管支鏡で左舌区支、底幹は肉芽により著明に狭窄。当初のINH, REF, EB投与を耐性によりオフロキサシンに変更。急速な肉芽形成に対し、ステロイド投与するも改善なく、減量。自覚症状軽減し、12月退院。平成元年2月、口腔内カンジダ症、食思不振で2回目入院。3月全身薬疹、脾腫にてオフロキサシン中止。4月中旬、二次性肺炎併発、死亡。病理解剖で胸腔内臓器、肝、脾を検索。左肺舌区、下葉は線維化無気肺状、左肺上区、右肺には肺炎像、両肺に粟粒大散布巣散見。左主気管支に数個の米粒大肉芽、舌支、底幹は閉塞。両肺門、縦隔リンパ節は腫大。組織学的に、肺、気管支、リンパ節には症例1と同様の組織球性反応性病変がみられ、肝、脾(625g)にも肉芽形成を認めた。また喀痰のAMはDNAプローブにて*M. avium*と同定。〔考察・結語〕非定型抗酸菌症では通常結核型肉芽腫が形成されるが、本症例のような肉芽は稀である。また気管支に狭窄や閉塞を来すことも少なく、いずれも興味ある症例と思われる。

4. Immobile Cilia Syndrome と肺 *M. avium* complex 症の合併例 °清水律子・野川 茂・豊田丈夫・河合 健(慶應大医内)杉浦 仁(同中検病理)鳥潟親雄(同病理)

〔目的〕気道防御機能に異常を示す Immobile Cilia Syndrome (以下ICS) 症例は、反復する気道感染を臨床的特徴とするが、ICSに肺非定型抗酸菌症(*M.*

avium complex 症)を合併した世界で最初の症例を報告する。〔症例〕29歳、女性、教師。小児期より呼吸器感染症に反復罹患し、昭和60年以降気管支肺炎のため慶應大学病院へ入院を繰り返していた。慢性副鼻腔炎および気管支拡張症の合併、気管および気管支粘膜線毛の光顕および電顕的観察、サッカリンテスト陽性によりICSと診断した。呼吸器感染症の悪化に伴い、喀痰から *M. avium complex* を頻回に培養し、経気管支肺生検で類上皮細胞性肉芽腫を認めたので、肺 *M. avium complex* 症と診断した。INH・RFP・EB・OFLX などにより臨床症状は著明に改善し、菌は陰性化した。〔考案〕ヒトの線毛系器官の超微構造異常による全身性の系統的疾患が注目され、1975年の Afzelius による線毛 dynein arm の欠損に基づくヒト精子鞭毛運動障害例の報告を端緒として、1977年には Eliasson らにより全身性の線毛・鞭毛の構造の異常例が報告され、ICS と命名された。このような症例では、幼少期から反復して気道感染のみられることが経験され、臨床症状ではそれに加えて慢性鼻炎、副鼻腔炎、滲出性中耳炎、不妊症を高率に合併することが明らかとなった。ICS の病態と類似性がある Kartagener 症候群の内臓逆位も線毛運動の障害によりひき起こされると説明されている。すなわち ICS は、線毛運動障害が重要な病因であるいくつかの症候群の総称と考えられるところとなっている。気道防御機能の主要因子である粘液線毛輸送機能は、線毛運動による mucous blanket の移動で異物を排除するが、これには線毛打頻度、振幅、協調性を含めた線毛運動と mucous blanket の性質と量、調和した相互作用が気道クリアランスに重要である。ICS ではその障害の程度が高度なために、反復する気道感染の原因となっている。ICS における気道感染の病原体として、*Klebsiella*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *P. aeruginosa* が数多く報告されているが、非定型抗酸菌症の報告は文献上いまだみられていない。肺非定型抗酸菌症は T 細胞機能不全を主とする免疫不全や、慢性気管支炎や肺気腫などのように呼吸器系の基礎疾患をもつ成人、高齢者に認められることが多く、ICS と非定型抗酸菌感染の合併は十分に予測されるところであった。〔結語〕ICS に肺 *M. avium complex* 症を来した最初の症例を報告した。

5. *M. avium complex* (MAC) 感染症の死亡例の検討

中俣正美・月岡一治・大野みち子・土屋俊晶・近藤有好・橋本 正 (国療西新潟病呼吸器)

〔目的〕*M. avium complex* (以下 MAC と略す) 感染症は進行は緩徐であるとはいうものの、薬剤に耐性で難治性であり、死亡例にも時に遭遇する。当院で経験した MAC 感染症のうち死亡した例は7例あり、死因等について検討したので報告する。〔方法〕この10

年間に、当院に入院または通院中の、非定型抗酸菌症の診断規準を満足する患者のうち、MAC 感染症患者で、持続排菌者26例の中から、死亡した7例を対象とし、死に至る背景等について検討した。〔成績〕7例の死因は呼吸不全が6例、肺癌死が1例であった。来院から死亡までの期間は癌死した1例は2年弱であったが、他の6例は1~15年とばらつきが大きかった。抗結核薬は、一時的に奏効したかみえる例もあったが、早晚再排菌を認め、薬剤には多剤耐性であった。MAC 発病の時期が明らかな例は、癌死の1例を含め、3例のみしかなく、罹病期間ははっきりしない例が多かった。肺癌死以外の6例のうち、肺結核後遺症として MAC に感染したと思われたのは3例あり、他の3例は明らかではなかった。うち1例は、気管支拡張症等の肺の基礎疾患をもたずに発病し、1例は免疫異常のある症例であったが、ステロイド剤は使っていない例であった。これら6例の初診時の肺機能検査では、全例に肺機能障害が認められ、平均で%VC60%であったが、閉塞性障害はある例もない例もあった。血液ガス所見では、 PaO_2 が60 mmHg 以下の呼吸不全例はみられなかった。死亡に至るまでの変化では、体重の減少が全例に認められ、その平均は3.9 kg であり、死亡前の肥満度は平均 -28% であった。また、喀痰の排出困難例は6例全例にあり、一般菌感染と思われる気道感染や肺炎を繰り返す例は5例に認められた。死亡直前の状態は、喀痰の喀出困難による窒息に近い例が多く、肺結核によくみられる、喀血死や心不全死はなかった。〔考案〕MAC 感染症で死亡した7例のうち、肺癌死した1例以外の6例は喀痰喀出困難を伴った呼吸不全によって死亡しており、死に至る過程には、MAC 感染当初より存在する肺機能障害が基礎となり、反復する呼吸器感染、排痰困難、体重減少、体力消耗が悪循環を形成することによって考えられた。〔結論〕MAC 感染症で死亡した7例の死因について検討し、癌死以外は肺機能障害が基礎となり、そこに反復する呼吸器感染、排痰困難、体重減少、体力消耗が悪循環を形成して死に至るものと考えられた。

6. 新 rifamycin 誘導体の Mycobacteria に対する *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌作用

久世文幸・山本 營・加藤元一・鈴木克洋・田中栄作・村山尚子・網谷良一・倉澤卓也・川合 満 (京都大胸部疾患研感染・炎症)

〔目的〕新 rifamycin 誘導体 (3'-hydroxy-5'-alkylpiperazinylbenzoxazinorifamycin) である KRM 2312, 1657, 1668, 1674 の *M. tuberculosis*, *M. avium complex* に対する試験管内抗菌力と実験的マウス結核症およびマウス *M. avium complex* 症を用いた治療効果を検討し、著明な抗 Mycobacteria 作用を見出したので報告する。〔方法〕*In vitro* : 使用菌は *M.*

tuberculosis H37Rv 株および *M. avium* complex 臨床分離菌 20 株を用いた。培地は 10% 牛血清加 Kirchner 液体培地を用い、倍数希釈法 (培地量 2 ml) で実施した。判定は 37°C, 培養 2 週後 (*M. avium* complex), 4 週後 (*M. tuberculosis*) に行い、肉眼的に菌の発育の認められない管の薬剤濃度を MIC とした。薬剤は KRM 2312, 1657, 1668, 1674, と rifampicin (RFP), rifabutin (RBU) を用いた。In vivo : 実験的マウス結核症では, ddY マウスに *M. tuberculosis* H37Rv 株を尾静脈内接種し, 翌日から 40 日間治療を行い, その間のマウスの生死を観察した。使用薬剤は KRM 2312, 1657, 1668, 1674 および RFP で, 各薬剤とも 10 mg/kg/day を経口投与した。実験的マウス *M. avium* complex 症では, ベージュマウスに *M. avium* complex 31F093T 株を尾静脈内接種し, 翌日から 12 週間治療を行い, 感染 1 日, 1, 3, 6, 9, 12 週に肺と脾からの菌の還元培養を実施した。薬剤は KRM 2312, RFP, RBU を用い, 各薬剤とも 20 mg/kg/day を経口投与した。〔成績〕 *M. tuberculosis* H37Rv 株に対する MIC ($\mu\text{g/ml}$) は, RFP : 0.3, RBU : 0.035 に対し, KRM 2312, 1657, 1668, 1674 はそれぞれ 0.017, 0.035, 0.017, 0.017 を示した。*M. avium* complex 20 株に対する MIC₉₀ ($\mu\text{g/ml}$) は, RFP : 40, RBU : 5 であったのに対し, KRM は 4 剤すべて 0.3 であった。実験的マウス結核症を用いた治療実験では, 無処置対照群で感染後 22 日までにすべてのマウスが死亡したのに対し, 治療群では治療最終日の 40 日目における生存率は RFP 群で 40% であり, KRM 2312, 1657, 1668, 1674 のすべての群で 100% であった。マウス *M. avium* complex 症に対する治療実験では, RFP 群と RBU 群が無処置対照群と同様の菌の増加傾向を示し, 感染 1 日目から 12 週目までに肺で $10^3 \sim 10^4$ 倍, 脾で $10^2 \sim 10^3$ 倍の還元生菌数の増加があり治療効果はほとんど認められなかったのに対し, KRM 2312 群では, 肺と脾でそれぞれ, 10^2 倍, 10 倍の増加を認めたにすぎず, 明らかな治療効果が認められた。〔考察および結論〕 今回検討した新 rifamycin 誘導体は, RFP, RBU よりも優れた抗 Mycobacteria 作用を有していた。これらの誘導体は, 他の抗結核薬との併用によりさらにその有効性が期待できると思われる。

7. *Mycobacterium intracellulare* 感染に対するリポソーム封入カナマイシンの治療効果 °富岡治明・斎藤 肇 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 先に, われわれは *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染症に対してリポソーム封入リファ

ンピシンの優れた治療効果を示すことを報告した。今回は, リポソーム封入カナマイシンの *Mycobacterium intracellulare* 感染に対する治療効果について検討する。〔方法〕 1) 供試菌 : *M. intracellulare* N-260 株 (Smooth T variant) の 7H9 培地培養菌。2) リポソーム封入カナマイシン : lecithin : dicetyl phosphate : cholesterol (7 : 2 : 1) よりなる lipid layer を 50 mg/ml カナマイシン含有リン酸緩衝生理食塩水中で超音波処理して inner solute 中にカナマイシンを含有するように調製した multilamellar リポソーム (封入率 5~7% ; 平均サイズ 3 μm)。3) 実験的マウス感染 : 供試菌 ($3 \sim 5 \times 10^6$) を BALB/c 5 週齢マウスに静脈内接種し, 感染翌日より週 1 回, 8 週間にわたって, 50~200 μg ずつのカナマイシンあるいは当量のカナマイシンを含有するリポソームを腹腔内投与した。そして感染 2, 4 および 8 週後にマウスを屠殺, 剖検し内臓 (肺, 肝, 脾, 腎) における肉眼病変の有無ないし程度の観察並びに臓器内生菌数の 7H11 培地上での計測を行った。4) 培養 macrophage (M ϕ) のカナマイシン取り込み能 : Zymosan A 誘導マウス腹腔 M ϕ の単層培養を 200 $\mu\text{g/ml}$ のカナマイシンあるいは当量のカナマイシンを含有するリポソーム加 RPMI 1640 培地中で 2 時間培養し, 洗浄後, cell lysate 中のカナマイシン濃度を測定した。〔結果と考察〕 1) 70 μg ずつのカナマイシンあるいは当量のカナマイシンを含有するリポソーム投与の治療効果についてみたところ, 肉眼的肺病変は感染 8 週では全例のマウスにみられたが, その程度はリポソーム封入カナマイシン投与群で最も軽微であった。なお, 肝, 脾および腎では, いずれの実験群でも肉眼病変のみみられたものはなかった。2) 臓器内生菌数の推移についてみると, 肺では感染 2 週後に一過性の低下, 4~8 週後で増加がみられたが, リポソーム封入カナマイシン投与群では他の投与群 (カナマイシン単独, リポソーム単独, 未封入カナマイシン+リポソーム) に比べて 2 週目での低下がより著しく, またその後の菌の増加が強く抑制された。また, 肝, 脾および腎ではリポソーム封入カナマイシン投与群にのみ 1~2 オーダーの菌の減少がみられた。なお, 50~200 μg カナマイシン当量のリポソーム投与での治療効果は明確な dose dependency を示した。3) 培養 M ϕ によるカナマイシンの取り込みは, リポソームへの封入によって著しく促進されることが分かった。以上の成績から, カナマイシンをリポソームへ封入することによって MAC 感染に対する治療効果が著しく増強されることが明らかになった。

要 望 課 題 Ⅲ

小 児 結 核

〔3月28日(水) 9:30～10:30 C会場〕

座長 (国立小児病呼吸器) 雉 本 忠 市

はじめに

現在の小児結核の問題点は、次のようなところに絞られてきている。

1) 発病予防の問題: 結核患児が非常に少なくなった今、小児科臨床医の最も実際的な問題は、結核患児を発生させないことである。この問題には、BCGの接種の適否、ツ反の判定・評価、予防投薬適応時期・範囲、結核患児発生時の幼稚園・学校内対処法などのさまざまな問題を含む。BCGに関しては松島の精力的な調査・検討の結果、わが国ではまだ当分は接種持続が望ましいという結論に達し一般的な考えとなっている。その他の問題に関しては個々の医師の主観的な判断に任されているのが現状であり、今後の検討・統一が必要である。

2) 診断の問題: 結核患児の減少は医師一般の結核に対する知識不足を来し、診断の遅れという問題を生じている。その結果、結核患児総数に比し重症患児の割合が高いという現象を生じている。特に新生児結核は他の結核とまったく違う病像を呈し診断が困難である。

3) 治療の問題: 短期化学療法の小児への適用は、リンパ節結核の治癒遅延性、思春期の再発率などの問題がまだ解決されていず、議論の余地を残している。

4) 後遺症の問題: 結核はほとんどすべて治癒するが、多少とも必ず瘢痕を残す。小児は先の人生が長いから後遺症のもつ意味は成人より重大である。各小児結核症が治癒後どのような病痕を残し、将来にどのような影響を及ぼすかを細かく検討、観察する必要がある。

ここに集まった演題は3)の問題を除いた上記小児結核に関する重要問題の大半をカバーしており、すべてポイントを得た発表ばかりである。小児結核に関する価値ある討論、知見、方針が得られることが期待される。

1. 初感染結核に対する化学予防の現況と問題点
°内山寛子・長尾啓一・林 文・栗山喬之(千葉大医附属肺癌研究施設内) 志村昭光(結核予防会千葉県支部) 山岸文雄(国療千葉東病)

〔目的〕 結核の低蔓延化に伴い、小児結核症も髄膜炎の時代から集団結核と化学予防に焦点が移ってきた。そこで、感染後の発病予防の手段として普及している化学予防の問題点について調査、検討した。〔対象と方法〕

昭和62, 63年に千葉県下で新登録された初感染結核(以下◎)353例(15歳以下人口10万対14.5)を対象とし、各症例について県下19保健所を通じて調査を実施した。〔結果〕1) 年度別◎数は、昭和62年86例(10万対15.1)、63年166例(10万対13.7)、不詳1例であった。2) 地域別にみると◎のまったくない保健所が2カ所ある一方、33.5、25.3という高い「◎罹患率」を示す保健所がみられた。3) 353例の個々の◎例について化学予防の動機をみると、家族検診によるものが最も多く159例(45.0%)、次いで定期検診による129例(36.5%)、医療機関受診による47例(13.3%)、定期外検診による14例(4.0%)不詳4例であった。4) 「感染源あり」群の発見動機は家族検診例、定期外検診例のほかに17例の定期検診、医療機関受診によるものがあり、合計192例(54.4%)であった。これらのうちBCG歴なしは47例(24.5%)、BCG歴ありは105例(54.7%)であった。BCG歴不詳は40例であった。5) 「感染源なし」群と考えられた161例(45.6%)の発見動機は定期検診と医療機関受診によるものであった。これらについてBCG歴の有無をみると、ありは29例(18.0%)でそのツ反応最大発赤径40mm未満は15例(51.7%)であった。BCG歴なしは128例(79.5%)例でそのツ反応最大発赤径30mm未満が112例(87.5%)含まれており、これらのうち強陽性は7例にすぎなかった。〔考案〕 初感染結核に対するINHの投与基準は本年改正されているが、今回の対象者は昭和60年の学会予防委員会報告に沿って化学予防を受けたものと考えられる。化学予防の対象者である「◎罹患率」は地域別に格差がみられ、不要な化学予防と思われる例も少なからず含まれていた。この原因の1つに化学予防に対する認識の不足が考えられた。〔結論〕 ◎を決定する医師はツ反の技術、判定法、意義を十分に修得した上で、かつ化学予防の意義を再確認する必要があると考えられた。

2. 小児結核性髄膜炎の臨床的検討 °池田一成(慶應大医附属病小児) 川崎一輝・黒川 博(都立清瀬小児病呼吸器) 雉本忠市(国立小児病呼吸器)

〔目的〕 結核性髄膜炎は小児期に多いが診療にはしばしば困難がつきまとう。われわれは最近の症例を対象に

小児結核性髄膜炎の臨床像の特徴と、予後を決定する因子について検討した。〔方法〕1976～88年までの13年間に東京都立清瀬小児病院に入院した結核患者390名のうち、髄膜炎と診断された37例についてretrospectiveに発症年齢、胸部X線所見、BCG歴、予後について検討を行った。〔成績〕37例の内訳は男児21名、女児16名、年齢分布は1歳未満13名、1～3歳14名、4～7歳7名、11～14歳3名であった。基礎疾患を有していたものは13歳の女児1例のみでステロイド療法中に発病した。発症時の胸部X線は初期変化群が15例、粟粒結核が15例、石灰化病巣のみが2例、残り5例は病巣を認めずO型と考えられた。O型5例のうち2例は後に肺門リンパ節腫大を来したが、3例はO型のまま経過した。BCG接種率をみると、37例中10例(27%)にBCG接種の既往があったが、これを3歳以下(27例)と4歳以上(10例)の2群に分けてみると後者では60%(6例)だったのに対し前者では15%(4例)と有意に低かった。さらに4歳以上の群を詳細に調べるとBCG未接種例のうち2例は初診時すでに肺門リンパ節の石灰化を示し、既接種例のうち4例は過去に結核患者との接触歴があった。予後に関しては37例中、死亡例は2例のうち1例は髄膜炎以外で死亡しており、髄膜炎による死亡率は1/36(3%)であった。また、まったく後遺症を残さなかった症例は21/35(60%)で、残り14/35(40%)は何らかの神経学的後遺症を残した。予後に関係する因子として発症年齢、診断されるまでに要した日数、入院時意識レベル、BCG接種歴、感染源の有無、治療開始前の髄液の細胞数・蛋白・糖、末梢血白血球数、CRP、赤沈を比較検討したが、統計的に有意差を示したものは入院時意識状態のみで入院時に意識レベルの低下を示さなかった群は予後が有意に良好であった。〔考按・結論〕結核性髄膜炎の年齢分布をみると3歳未満が73%(27例/37例)で低年齢層に多かった。入院時の胸部X線所見ではO型が5例もみられ診断を困難にする一因と思われたが、その全例に家族歴があり、より慎重な結核診療が予防上必要と考えられた。4歳以上の群では胸部X線所見(石灰化)、過去の接触歴から、自然治癒過程の途中で再活動化の機序で発病したと考えられるものが多く、この点でも予防の重要性を強調したい。予後は年齢や髄液所見などとは関連がみられず、統計的に有意差を示したのは入院時意識レベルのみであった。

3. 先天性結核5例の臨床的検討 °川崎一輝・黒川博(都立清瀬小児病呼吸器) 雫本忠市(国立小児病呼吸器)

〔目的〕先天性結核は非常に稀な疾患のため診断が遅れ重症化する場合も多い。われわれはこれまでに5例の先天性結核を経験したので、今回その臨床的特徴を検討

した。〔症例1〕在胎36週、1,930gで出生、低出生体重児のためただちに小児科に入院した。生後12日目から発熱が持続、17日目から肝脾腫も出現し、23日目に肝生検を行い結核と診断、結核菌も検出した。この後、母親が開放性結核であることが判明した。患児は抗結核剤で治療を開始し一時は重篤になったが3カ月ごろより軽快した。7カ月目の腹部CTスキャンでは脾臓内に多数の石灰化像を認めた。〔症例2〕在胎33週、1,910gで出生し小児科に入院。生後24日目に発熱、肝脾腫が出現、胃液から結核菌が検出されたが、抗結核剤を開始してからは順調な経過をたどった。母親は出産後3日目に発熱、その後肺結核、結核性腹膜炎と診断され治療を受けたが死亡した。1年目の腹部CTスキャンでは脾臓内に多数の石灰化像を認めた。〔症例3〕在胎41週、2,690gで出生、1カ月目に発熱と肝脾腫が出現した。母親は出産の4日前より発熱し、出産後結核性胸膜炎と診断された。患児は順調に経過、12年後の腹部CTスキャンでは脾臓内に数個の石灰化像を認めた。〔症例4〕在胎29週、1,435gで出生、ただちに小児科に入院した。28日目から無呼吸発作が出現、右下肺野に浸潤影を認めた。その後呼吸状態はさらに悪化し、両肺野に広範な浸潤影を認めるようになり気管内挿管を行った。このときの気管吸引物から結核菌が検出され、以後抗結核剤を開始してからは順調に経過した。母親は出産直後から発熱し、1カ月半後に肺結核、結核性胸膜炎、子宮内膜炎、関節炎と診断された。〔症例5〕在胎31週、1,480gで出生、ただちに小児科に入院した。生後23日目から無呼吸発作が出現、肺炎と診断され治療を受けたが軽快せず、胸部X線で両肺野に多数の浸潤影が出現した。生後2カ月目に気管内挿管を受け気管吸引物から結核菌が検出、抗結核剤を開始してからは軽快していった。母親は患児が結核と判明後に精査を行い、肺結核、結核性子宮内膜炎と診断された。〔結論〕先天性結核はその感染経路から胎盤を介しての血行性と羊水を介しての吸引性とが知られているが、われわれの症例も1, 2, 3は血行性、4と5は吸引性と思われた。血行性の症例はいずれも肝脾腫が著明で後に脾臓に石灰化を残したのに対し、気道感染例では広範な肺炎像が特徴的で、同じ先天性結核でもまったく異なる臨床経過だった。母親の結核の発見が遅れる症例が多く、先天性結核の診断を困難にする原因と思われた。

4. 小児肺結核後に残存する気管支病変 °服部和美(慶應大医附属病小児) 黒川博・川崎一輝(都立清瀬小児病呼吸器) 雫本忠市(国立小児病呼吸器)

〔目的〕結核は最近頻度が減少し、化学療法の効果も良好であるが、組織破壊の強い疾患であり、治癒後に気管支病変を残すことが多い。小児にとってはこれが将来の生活に影響を及ぼす可能性もあり、小児結核の問題点

の1つと考えられる。われわれは肺結核入院患者の退院時に気管支造影を行い、肺結核治癒後に残る病変の程度を観察し、病変を残しやすい因子について検討した。〔方法〕昭和52～62年の11年間に都立清瀬小児病院に入院した肺結核患児のうち199名に退院直前に気管支造影を行った。7歳以上は局麻、6歳以下は全麻で行うことを原則とし、造影剤は水性ディオノジュールを用いた。異常所見とその頻度について検討し、正常群と異常群とで、異常所見や治療法等について検討した。〔成績〕(1) 199名の病型別の内訳は、初期変化群131、成人型45、胸膜炎19、粟粒結核のみ4名である。全症例の気管支造影の所見と頻度は、①正常68、②狭窄37、③拡張42、④充盈不全33、⑤壁不規則14、⑥偏位16であった。全症例では約66%に、初期変化群では約75%に、成人型では約84%に何らかの異常所見を認めた。胸膜炎のみの患児では異常所見は26%と少なかった。(2) 患児の平均年齢は初期悪化群の正常群35.6月(2カ月～7歳)、異常群30.3月(1カ月～9歳)、成人型では正常群12.5歳、異常群12.7歳であった。(3) 結核発見時

から治療開始までの期間は、正常群と異常群で有意の差はなかったが、6カ月～1年以上の長期間無治療のものでは重症後遺症が多かった。(4) 入院時胸部X-Pの肺野の病巣の大小に関しては、正常群と異常群との間で有意差はなかった。病巣が肺門リンパ節にのみ限局しているものでは、造影所見正常群が有意に多かった。(5) 入院中に気管支閉塞所見を示した初期変化群結核78名に対しては、physiotherapyを行った群と行わない群に分けて造影所見を比較した。行った群では正常所見が有意に多かった。〔結論・考按〕肺結核治療後の患児に高率に気管支の結核性変化が残存していることが分かった。肺野に病変のない胸膜炎のみのものや肺門リンパ節腫脹のみのものでは、異常所見は有意に少なかった。その他の肺結核については、異常所見は、患者の年齢・早期治療開始・発病時の病巣の範囲などとは相関せず、結核はいったん罹患すると、組織破壊の強い疾患であることを再認識した。気管支閉塞所見を示した場合は、physiotherapyを行った群に気管支の変化が少なかった。

要 望 課 題 IV

診断困難な結核症

〔3月28日(水) 14:20～15:50 B会場〕

専長 (名古屋市立大医内) 高 田 勝 利

はじめに

近年、結核症は減少しているものの、日常診療において必ず出会い、絶えず念頭におかなければならない疾患である。また不明熱や診断困難な症例が、剖検時にはじめて結核症であったと気づくことも、よく経験することである。この要望課題に取り上げられた診断困難な結核症とは、まさにこの問題について検討するよい機会であると思われる。

第1に、診断困難な症例とは具体的にどのような症例であり、どのような点が診断困難であったかについて検討する。各々の症例においてその病態が定型的な結核症とは異なっていたか、検査結果が結核症としては非定型的であったか、日常経験することの少ない稀な臓器結核症であったか、また別の病態が重なっていたため診断を困難にしていたか、患者側の状態に問題があったかなど、種々の要因について検討し、結核症の幅広い病態を明らかにし、早期診断の助けにしたいと考えている。

第2として、このような診断困難なものに対する対策はいかにすべきか、新しい診断法、診断技術が要求されるのか、従来から行われていた検査法の見直しや、検査適応の拡大のみにより、これらの問題を解決することができるかを検討する。

以上の点について討論することが、治療の遅れの防止、的確な治療法の選択など、今後の結核診療の向上に役立つものになることを期待している。

1. 気管支拡張症に合併した診断困難な肺結核 平田世雄 (富山町国保病)

〔目的および方法〕 診断困難な肺結核の条件として、

1. 胸部レ線像が非定型的、または結核以外の病変の混在、2. 喀痰、さらに内視鏡検査でも菌塗抹陰性、上記2条件を満たすと培養陽性と判明するまで結核の診断は困難である。さらにツ反の減弱の条件が加わるといっそう困難となる。今回気管支拡張症と結核との関係をも知る一環として、上述の条件を満たした3症例を報告する。〔成績〕 別表(右段上掲)参照。〔考案〕 症例1は右上葉を含む両側気管支拡張症+右上葉気管支分岐異常(displaced bronchus)に合併した肺結核で、拡張症にありがちな構造異常や免疫欠陥を有し、ツ反減弱が診

	1	2	3
年齢・性	73 男	67 女	68 女
自覚症	発熱・咳嗽 動作時息切れ	—	咳嗽・痰
結核の既往	—	—	+
診断の動機	入院後の ルーチン検査	検診発見後の 痰	血痰の検査
確定前診断	気管支拡張症と 左自然気胸	中葉症候群	V pl
胸部x-p			
排菌	S 0 C 100	S 0 C 10	S 0 C 20
内視鏡所見	先天的分岐異常 の	中葉支口の異常	所見なし
気管支造影 所見	右上葉分岐異常 + 混棒状拡張	中葉のみの気拡	中葉のみの気拡
血沈/h	103	23	5
ツ反	$\frac{0}{6 \times 7}$	$\frac{+}{20 \times 30}$	$\frac{25 \times 20}{55 \times 80}$

断をいっそう困難にした。本例は加療中肺炎で死亡、剖検で主たる排菌源は右上葉の気管支拡張性空洞と思われたが、二次的胸膜肥厚、肺線維化などで、いっそう結核像を不鮮明化した。症例2、3はともにいわゆる中葉症候群そのものに合併した肺結核で、中下肺結核に属し、dry typeのため臨床症状は軽く、結核菌検査をしないかぎり肺結核の診断は困難である。Wagnerらによると、62%が良性である中葉症候群の1/4は気管支拡張であるとされ、住民検診でもしばしば女性で、かつ年齢が50～60歳代に多く、炎症で収縮し無気肺化した中葉以外に病変が拡大していなければ、結核合併の診断は困難であろう。通常気管支拡張には非定型抗酸菌が検出されることが多いが、時に結核菌による感染があることは注意を要する。〔結語〕 1. 気管支拡張症と肺結核との関係を知る目的で、拡張症に合併し、レ線上結核の像が隠蔽され、培養陽性で初めて結核の合併と判明した3例を呈示した。2. これらの症例はレ線像にとらわれず、ルーチンに抗酸菌検査をしないかぎり結核の診断は困難である。3. 気管支拡張に合併した結核は、拡張した部位に病変を形成する傾向がある。4. 中葉症候群の中には稀に結核がある。(症例1は第63回本学会総会「診断困難な結核症」で発表した。)

2. 診断困難な肺結核症の臨床的検討 °室橋光宇・小田切繁樹・松村正典・鈴木周雄・高橋 宏・高橋健一・芦荻靖彦・吉岡照晃・小山 泉・小倉高志(神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器)

〔目的〕 肺結核症では、基本的には特徴あるレ線像がみられる一方、これをほとんど認めない症例も散見される。かかる症例においては、結核菌が証明できない場合には診断は困難を極め、この際には組織学的検索などによらねばならぬことが少なくない。今回、われわれは胸部レ線像は非定型的で、喀痰・胃液検査では菌を証明できず、気管支ファイバースコープにより組織学的・細菌学的に本症と確診した若干の症例群について検討した。〔方法〕 対象は昭和62年12月から平成元年7月までの最近20カ月間に当院で気管支ファイバースコープにより、肺結核症と確診し得た9症例で、これを臨床的に検討した。〔成績〕 9症例の背景についてみると、平均年齢は44歳(16~78歳)、性別は男子6例、女子3例、職業は事務職3例・学生2例・無職2例・工員1例・そうじ婦1例と一定の傾向は認められず、喫煙歴はBI:05例・400以下3例・400以上1例、基礎疾患は糖尿病2例、合併症は高血圧症2例・脳性麻痺と冠不全各1例であった。当科受診の動機についてみると、有症状は発熱2例、血痰2例、食思不振1例で、健診発見は4例で、このうち3例は無症状、1例は咳嗽・喀痰を認めた。初診時の臨床検査成績では、血沈亢進・CRP陽性はわずか3例で、白血球増多を1例に認めた。胸部写真についてみると、孤立性腫瘤影4例・多発性腫瘤影2例あり、これらは原発性肺癌・転移性肺癌との鑑別を要した。その他、両側びまん性微細粒状影2例、区域性浸潤影1例であった。これら9例に気管支ファイバースコープを施行し、TBLBによる組織診(結核と矛盾しない組織像も含む)、気管支洗浄液および気管支鏡施行後の喀痰からの結核菌証明にて全例確診をなし得た。〔考案〕 肺結核症の確診は、もとより結核菌の証明にあるが、これが得られない場合には診断は総合的検討により肺結核症疑とされ、抗結核治療が開始され、その後の治療による診断にてこの正否が明らかとなる。しかし、気管支ファイバースコープを行えば上述のごとく、より早く本症の確診が得られることになる。これは、組織診のみならず、機械的操作で菌排出の機会が増大することによる細菌学的診断率の著明な上昇によるものと考えられる。〔結論〕 診断困難な肺結核症にあっては、可能なかぎり積極的に気管支ファイバースコープを行うべきである。

3. 結核性胸膜炎における胸腔鏡下生検の検討: 胸腔鏡の意義と適応 °木村 丹・中村淳一・小橋吉博・安達倫文・田野吉彦・松島敏春(川崎医大附属川崎病内2)

〔目的〕 結核性胸膜炎の確定診断は、胸水結核菌培養

ないし胸膜生検によりなされる。しかし胸水中の結核菌の検出率は一般に30%以下でしかも培養までに8週間を要する。胸膜生検には、従来コブ針が用いられてきたが、その陽性率は60%程度で高くはない。私どもは胸膜炎の確定診断率の向上を目的として、昭和62年7月以降胸腔鏡下生検を実施している。今回は、結核性胸膜炎に対する胸腔鏡所見ならびに胸腔鏡検査の適応について検討した。〔方法〕 昭和60年4月以降、4年6カ月間に当科に入院した結核性胸膜炎19例の臨床的検討並びに4例に施行した胸腔鏡所見について検討した。〔成績〕 19例のうち、胸水抗酸菌塗抹は1例(5.3%)が陽性、8週後の培養検査でも4例(21.1%)にのみ結核菌が検出された。胸水ADAは18例(94.7%)が40U/l以上、リゾチーム(胸水/血清)比は6例に測定され全例1.2以上の所見を呈していた。胸膜生検は胸腔鏡導入以前はコブ針を用いて行い2例中2例(100%)に陽性所見を得た。胸腔鏡下生検は、4例に施行し3例(75%)に肉芽腫様病変を認め、組織学的にも陽性所見を得た。〔考察〕 胸腔鏡は、1910年Jacobaeusによって肺結核に対する胸膜癒着部の切断の手段として使用された報告が最初である。1950年代半ばから胸膜生検にも用いられるようになった。現在胸膜生検にはコブ針を用いた方法が最も普及しているが、その陽性率は60%程度で決して高くはない。私どもは、胸膜炎の確定診断率すなわち胸膜生検の陽性率の向上を目的として昭和62年7月に胸腔鏡を導入し、直視下胸膜生検を実施している。癌性胸膜炎例では、87%(16例中14例)の高い陽性率を得ており、結核性胸膜炎ではいまだ症例数が少ないが75%の陽性率で、従来から報告されているコブ針によるものよりも数段高い。また現在までのところ重篤な偶発症もない。胸腔鏡下胸膜生検の適応は、一般に通常の胸水・胸膜検査を施行してなお原因不明の胸水貯留例にのみ施行する場合と胸水貯留例の全例に実施する場合とがある。私どもは安全かつ高い陽性率が得られるならば、手技はやや複雑になるが、最初から胸腔鏡を用いた胸膜生検の適応があると考えている。〔結語〕 ① 結核性胸膜炎の臨床診断には、胸水ADAおよびリゾチーム胸水/血清比が有用である。② 胸腔鏡下胸膜生検は、本検討では75%の陽性率が得られ、胸膜炎の確定診断のためには優れた方法であると考えられた。③ 安全かつ高い陽性率が得られるならば、胸膜生検には最初から胸腔鏡の適応があると考えている。

4. 診断が困難であった結核症の検討 °森下宗彦・真垣一成・高野 勝・加藤晴通・藤内 都・小栗 隆・菅原 譲(愛知医大2内)伊奈康孝・野田正治・宮地厚雄・山本正彦(名古屋市立大医2内)吉川公章・大鹿裕幸・杉浦芳樹・吉田公秀(大同病呼吸器)橋上裕・松田良平・溝口直人(豊川市民病内)全並秀治

(同外)

〔目的〕 結核症の診断が困難であった症例の検討を行い、どのような要因が診断困難であったかを検討し、その対策を考え、今後の診療に役立てることを目的とした。

〔対象〕 対象は結核を疑わなかったか、喀痰結核菌検査や気管支鏡ブラッシングで診断のつかなかった肺結核4例と腸結核1例、および結核性胸膜炎10例である。

〔方法〕 各々の症例で結核と診断された根拠と、症状発症より確定診断に至る期間までどのような疾患が疑われていたか、および診断困難であった要因などの点について検討した。

〔成績〕 肺結核4例のうち、3例は悪性腫瘍との合併例であり、2例は摘出標本で病理学的あるいは細菌学的に診断された。腸結核はクローン病との鑑別が困難であり、摘出標本の細菌検査の結果で診断された。結核性胸膜炎は最終的には確定診断に至っていないが、結核治療により軽快したことから臨床的に結核と考えられた症例である。

〔考察〕 結核の確定診断は結核菌検査と病理組織検査が主体であるが、病理組織学的に類上皮細胞を認めても、クローン病やサルコイドーシスなどと鑑別が困難な場合もある。わが国ではツベルクリン陽性率が高いため、それほど診断的ではない。ADAが補助診断に使われているが、結核以外の多くの疾患でも高値になる傾向があり、特異性は低い。癌性胸膜炎では胸水結核菌検査の陽性率が高いが、結核性胸膜炎では、胸水結核菌検査の陽性率はかなり低い。われわれは、診断が困難であった症例をレトロスペクティブにその要因を検討した。さらに、抗PPD抗体を検討した結果、診断に有用であろうと考えた。しかし、100%の特異性を得るまでには至っていない。

〔結論〕 診断困難であった肺結核、腸結核、および結核性胸膜炎の症例を検討し、早期診断に対する対策を考察した。

5. 肺癌および特異性間質性肺炎に合併した肺結核症例の検討 °吉川公章・大鹿裕幸・杉浦芳樹・吉田公秀(大同病呼吸器)

〔目的〕 肺癌および特異性間質性肺炎の治療、経過観察中に合併する肺結核症は画像診断上診断困難な症例も少なくない。そのためその臨床的特徴を明らかにする目的で以下の検討を行った。

〔方法〕 1983~89年まで当院結核病棟に入院した活動性結核患者のうち肺癌もしくは特異性間質性肺炎が先行した11例を対象に臨床的検討を行った。

〔成績〕 肺結核診断は、肺癌術後病理組織検査で乾酪壊死を伴う結核病巣を認めた1例を除きすべて結核菌を証明している。発見動機は発熱、全身衰弱が多く、また肺結核を疑われた症例はなかった。画像診断にて異常陰影を指摘されたものは1例のみであった。他は先行肺疾患に重なり画像診断は判定不能であった。肺癌先行例は8例で平均年齢は67.5歳(男性7例、女性1例)であった。これは同時期に経験した活動性肺結

核患者244名中3.2%であった。肺癌の組織型は類表皮癌4例、腺癌1例、小細胞癌3例であった。これは同時期に経験した肺癌110例が平均年齢68.2±10.1歳(男性74%、女性26%)、組織型は類表皮癌44%、腺癌38%、小細胞癌13%であるのに比べ肺結核合併例では年齢差は認めないものの、性別では男性が多く、組織型では腺癌が少なく、小細胞癌が多い傾向にあった。肺癌の前治療は全例で行われており、化学療法+放射線療法が3例、化学療法+手術+放射線療法が1例、放射線単独が2例、手術単独が2例であった。放射線療法の行われた6例中4例にステロイド剤が投与されていた。特異性間質性肺炎先行例は平均年齢78歳(男性2例、女性1例)であった。特異性間質性肺炎先行例は全活動性肺結核中1.2%であった。全例感染合併時の菌検索で発見されていた。

〔考案〕 肺癌の増加により集学的治療が積極的に行われており、この際日和見感染的に発症する肺結核は肺癌治療の妨げとなる恐れがあるため、その早期発見は予後改善のためにも重要と考えられる。今回の検討では4例が放射線療法に引き続いてステロイド剤が投与されており、肺結核発症要因として重要と考えられるが、さらに検討が必要と思われた。結核発症時期には全例で肺結核は疑われておらず、先行肺疾患のため画像診断にて肺結核を疑うことは困難な例も多いと考えられた。

〔結果〕 肺癌治療中発症する肺結核は、治療を阻害する因子となりうるため積極的な検索が望まれるが、菌検索以外発見は困難な症例も多いと思われた。特異性間質性肺炎の経過中合併する感染症として肺結核は重要と考えられた。

6. 当院にて経験した脳結核の5例 °野崎博之・浦野哲哉・広木文雄・松本信吾・小高広江・里宇明元・儀武三郎・青柳昭雄(国療東埼玉病)

〔目的〕 昭和60年5月より現在まで本院において5例の脳結核を経験したので、これらの臨床像の特徴を検討することを目的とする。

〔方法〕 上記期間に本院にて診断された症例について臨床的検討を行った。

〔成績〕 症例1: 61歳、男。60年5月1日肺結核(G3号)にて入院、SHREの治療で胸部X線像、一般状態も改善したが60年8月15日に突然左片麻痺と構語障害が出現、頭部CTで右頭頂部に低吸収域があり、増強法によって大小2個の輪状影がみられた。摘出術により乾酪壊死を有する被包化膿瘍が認められた。症例2: 3歳、男。60年7月結核性髄膜炎と診断されSHREの治療で髄液の改善をみたが、意識障害、四肢麻痺、構語障害が改善しないため同年12月に本院に転院となった。前院入院時のCTでは両側側脳室と第三脳室の拡大、造影剤にて脳底部髄膜の増強を認め、発症5ヵ月後当院でのCTでは前院のCTに加えて造影により脳底部に多数の輪状、結節状の陰影が認められた。症例3: 41歳、女。

昭和 61 年 6 月に結核性髄膜炎発症，7 月に S 大学病院にて HRE の治療を受け髄液所見など改善し，11 月に本院に転院した。S 大学入院時の CT では造影剤により脳底部に軽度の増強を認めるのみであったが，発症約 5 カ月後の当院での CT では造影剤により輪状または結節状の陰影が多数認められた。症例 4：64 歳，男。昭和 62 年 1 月に発症の肺結核で 7 月に本院に入院 HRE+PSL の投与が行われたが頭痛，精神障害が増強し，入院 2 カ月後の頭 CT にて右側脳室角部に周囲に低吸収域を伴った高吸収域がみられた。本例は 10 月 19 日にアスペルギルス肺炎にて死亡，剖検により CT 病変部に一致して結核節が見出された。症例 5：68 歳，男。平成元年 5 月 20 日ごろより発熱，頭痛があり，6 月 6 日本院

入院し肺結核，結核性髄膜炎と診断された。入院時の CT では異常所見がみられなかったが，SHRE+PSL 治療 3 カ月後の CT では右側脳室前角下方部に低吸収域が認められた。〔考案並びに結語〕結核性髄膜炎 3 例では治療開始時軽微な異常 2 例，異常なし 1 例であったが，治療 3～5 カ月後に明らかな異常影が発現した。その他の 2 例では治療開始時の CT 検査は行われなかったが，1 例は治療 3 カ月後に一般状態改善中突然神経症状が発現し，開頭術により脳結核腫が判明，他の 1 例は抗結核薬投与により喀痰中結核菌は陰性化した。頭痛，精神症状が増強し剖検により脳に結核結節が発見された。以上のことより脳結核は抗結核薬投与後一時増大する率が高いことが示唆された。

要 望 課 題 V

老 人 結 核

〔3月27日(火) 15:30~16:50 B会場〕

座長 (東京都老人医療センター) 木 田 厚 瑞

はじめに

65歳以上の高齢人口は本邦では1985年に全人口の10%を超えた。西暦2115年には全人口の20%を超えると予測されている。高齢人口は急速に増加している。この動向は疾患にも反映されており、結核患者は年毎に高齢化の傾向がみられている。最近では新登録結核患者の約半数が60歳以上で占めており、西暦2000年には新登録結核患者のうち66%が高齢者よりなると予測されている。高齢化に伴い結核患者が増加する理由として、細胞性免疫能の低下、基礎(合併)疾患に伴う易感染性、低栄養状態が推定されているが不明の点が少なくない。一般に高齢者の疾患の特徴は、複合疾患、臨床徴候の乏しさ、非定型の症状であるといわれている。加えて薬剤による治療に際し副作用の出現をみる事が多いことである。これらはいずれも老年者の結核における問題点でもある。

このセッションでは老年者の結核患者を適格的に調査し、共通あるいは根底にある問題を探ろうとする主旨の演題が大部分となった。北九州市立松寿園の松葉健一氏には結核発症の背景因子としての免疫能および臨床像が非定型の点につき報告頂く。国立大蔵病院の藤野忠彦氏および国立中野療養所の田川溪子氏には、合併症の種類あるいはその悪化と結核発症との因果関係、自覚症状の特徴について報告・討論して頂く予定である。老年者では粟粒結核が少なくないことが指摘されている。多摩老人医療センターの村井容子氏には剖検により確定した粟粒結核について検討した成績を述べて頂く。最後に京都大学胸部疾患研究所の倉澤卓也氏には高齢者結核の臨床上的特徴とともに治療上にも言及して頂くことになっている。高齢者といえども早期に発見され適切な治療が実施されれば、その予後は必ずしも悪くないといわれている。高齢者結核の臨床上的実際の問題につき幅広い討論ができれば幸いである。

1. 高齢初発結核患者の非定型像と細胞機能について

°松葉健一・安藤恒二・藤木哲郎・塩井芳尚(北九州市立松寿園) 瓦田裕二・重松信昭(九州大胸部研)

〔目的〕 近年、高齢者における初発肺結核患者の増加につれて、その診断・治療および予後に関する種々の特

徴が報告されている。私どもは、これまでに高齢者肺結核の非定型像について臨床的に検討してきた。今回は、非定型像に関与していると思われるいくつかの因子について、若年者と高齢者間で比較検討を行った。〔対象および方法〕 初回治療の肺結核患者のうち40歳以下50例、60歳以上100例の計150例を対象に、胸写上空洞の有無、ツベルクリン反応、リンパ球数、単球数、T細胞、B細胞、PHA 幼若化反応、アルブミン値、 γ -グロブリン値、および合併症の有無などについて対比検討した。PHA 幼若化反応はPHAでT細胞を刺激した場合のDNAへのサイミジンの取り込みと、刺激しなかった場合の取り込みの比(Stimulation Index: S.I.)によって表した。なお、患者の単球を分離し、そのIL-1産生能を無刺激およびLPS刺激時に分けて測定し、現在検討を行っている。〔成績〕 胸写所見において空洞が認められる頻度は、若年者群で63.5%、高齢者群で32.4%と、高齢者群で有意に低くなっていた。ツベルクリン反応は胸膜炎、粟粒結核例を除外して検討したが、その陰性化率は若年者群で6%、高齢者群で24%と、高齢者群で高い傾向がみられた。リンパ球数、T細胞数は若年者と高齢者群との間に有意差を見なかった。PHA 幼若化反応は若年者に比し、高齢者群で有意の低下が認められた。さらにアルブミン値は、高齢者において若年者より低下していたが、 γ -グロブリン値は2群間に有意差を認めなかった。高齢者群に糖尿病の合併が高頻度に見られた。〔考案〕 高齢者の肺結核はツベルクリン反応の低下をはじめとして臨床所見に乏しく、有空洞例の頻度が低いことから、一般細菌による肺炎との鑑別に困難を覚えることが多い。有空洞例の頻度が低下するメカニズムについては明らかではないが、今後、胸写所見や各種臨床像にリンパ球および単球・肺胞マクロファージがどのように関与しているのか、また各細胞間の相互関係をも含めて検討すべきと考えられる。〔結論〕 高齢初発の結核患者では若年者に比べ、胸写上有空洞例が少なく、ツベルクリン反応も減弱していた。リンパ球数、T細胞数は両者間に差はなかったが、T細胞機能および血清アルブミン値は高齢者結核群で低下しており、上記の臨床像に影響を与えていることが示唆された。

2. 高齢者結核 107 例の検討 齋藤武文・村山淳一・渡辺定友（国療晴嵐荘病内） °藤野忠彦（国立大蔵病内）

〔目的〕 近年結核症の減少速度は鈍くなっている。若年者の結核は減少した一方高齢者結核の減少が鈍いことがその理由の1つに挙げられている。そこで高齢者初回結核症例につきその病態を検討することとした。〔方法〕 昭和55年より62年までの8年間に国立療養所晴嵐荘病院に入院した初回治療例で結核菌を証明し得た確診例を研究対象症例とした。高齢者とは60歳以上とした。あわせて若年者症例（29歳以下）、中年者症例（30～59歳）を比較検討した。〔成績〕 高齢者結核症は男69例、女38例で同時期に入院治療した初回結核患者の男28.6%、女36.9%であった。男では年齢分布よりみると中年層の方が高齢者より多かった。患者の居住地の人口より罹患率を概算すると高齢者結核は男では10万人当たり19.1人、女では9.4人であり、他の年齢層の罹患率より高い。既往歴ならびに合併症をみると糖尿病、胃・十二指腸潰瘍、悪性腫瘍が男では56%、女では16%にあった。これらが発病、悪化の要因となっていることが十分に考えられる。入院時ツベルクリン反応の陽性率は、高齢者男では71%、女では90%であり、男は他の年齢層より有意にツベルクリン反応で表される細胞性免疫の低下が示唆された。われわれの成績では、初回薬剤耐性頻度は男5.0%、女8.4%で、男では有意に若年層、中年層より低かった。胸部レ線の上では、高齢者では病巣の拡がりが一側肺にとどまらず両側に及ぶものが男で50%、女で32%を占め、若年者、中年者よりレ線では高度に進展している症例が多かった。排菌停止に要する期間は、男 3.1 ± 2.8 カ月、女 2.1 ± 1.4 カ月にやや男が長い、入院日数の上では両者間に差はみられなかった。〔考察・結論〕 高齢者結核は既往歴や合併症を有する症例が多く、ツベルクリン反応で表される細胞性免疫の低下するものが高齢者男に多かった。このような病態に対し注意を払っていくならば、高齢者結核の減少を図っていくことが期待される。

3. 老人結核 °田川溪子・山内則子・原敏彦・伊藤通成・飯尾正明・田島洋（国療中野病）

〔目的〕 近年結核においても、新規登録患者数のうち高齢者の占める割合が増大し、高齢者の結核死亡率も年々上昇している。また臨床面においては高齢者は合併症が多く、その取扱いに困難を感じることもしばしばである。今回われわれは、高齢者の結核について臨床的検討を加えた。〔方法〕 当院入院患者のうち、昭和63年1月1日より同年12月31日までに当院を退院した喀痰および胃液検査により結核菌を証明しえるか、胸部レ線経過により肺結核症と診断しえる65歳以上の患者につき、胸部レ線像、治療成績、予後の問題について検討した。

〔成績〕 当院に入院し63年1月1日より12月31日までに退院した65歳以上の患者数は138例で、男性104例、女性34例であった。肺結核症129例、肺外結核は27例、内訳は胸膜炎10例、膿胸12例、カリエス1例、腎結核1例、粟粒結核2例、リンパ節結核1例であった。初回治療90例、再治療は48例であった。胸部レ線像ではⅡ型（74例）、Ⅲ型（53例）が多く、拡がりは1～2が100例であり、硬化病巣を有するものは29例であった。合併症は89例にみられ、死亡20例では全例が合併症を有し、原疾患による死亡例は1例のみで他の19例は合併症による死亡であった。〔考察・結論〕 生存退院例では胸部レ線所見、耐性菌の有無にかかわらず排菌は陰性化した。入院例では全例が合併症を有したが肺結核による死亡例は1例のみで、他の19例は合併症による死亡であった。死亡例においては、耐性菌は高率にみられた。

4. 老年者の粟粒結核症 °村井容子・亀山伸吉・青島正太（東京都多摩老人医療センター呼吸器）木田厚瑞・水内知子・神野悟・桂秀樹・平塚知子・久保井礼（東京都老人医療センター呼吸器）

〔目的〕 結核は老年者ではいまだ大きな問題であり、粟粒結核もそれほど稀ではない。種々の基礎疾患をもつ老年者では、その診断、治療は困難である。今回、私たちは老年者の粟粒結核の特徴および治療上の問題点について検討したので報告する。〔対象〕 対象は、昭和50年4月から63年3月まで東京都老人医療センターで粟粒結核と診断された49例である。その年齢構成、性は60歳代9例、70歳代15例、80歳以上25例、男22例、女、27例である。診断は剖検例では2臓器以上に粟粒結節を認めた例、臨床診断例は胸部レ線で粟粒陰影を認め、かつ結核菌を培養で認めるか、またはgranulomaを認めたものとした。49例のうち44例が剖検されている。〔結果〕 1. 基礎疾患：49例のうち39例が基礎疾患を有していた。悪性腫瘍が18例と最も多く、次いで脳血管障害10例、心不全7例、糖尿病、肝疾患等であった。副腎皮質ホルモン剤の使用を14例、29%に認め、ADL不良例が多く長期臥床を22例、45%に認めた。2. 臨床症状：発熱が最も多く、37°C以上の発熱を45例、92%に認めた。38例、78%は38°C以上の高熱であった。しかし4例、8%は無熱で経過した。次いで食欲不振が41例、84%、全身倦怠感が39例、80%、入院時の意識低下が13例、27%であった。3. 胸部レ線：レ線で粟粒陰影を認めたのは23例、47%であった。粟粒陰影ははっきりせず、肺炎様陰影を認めたのが10例、斑状-小結節状陰影を多数認めたのが8例、多量の胸水を認めたのが6例であった。2例ではレ線に特に異常を認めなかった。4. 診断および予後：49例のうち粟粒結核と診断されたのは20例、41%、肺結核、

結核性リンパ節炎と診断されたのは6例であり、残り23例は剖検発見例であった。結核治療をうけたのは24例であるが、治癒しえたのはわずか4例であり、その予後はきわめて不良であった。〔考案〕 老年者ではレ線で粟粒陰影を呈さない例も多く、その診断は困難であった。治療にもかかわらず予後は極めて不良であり、さらに検討が必要である。

5. 高齢者結核症の臨床的検討 °倉澤卓也・久保嘉朗・佐藤敦夫・加藤元一・新実彰男・松井保憲・田中栄作・鈴木克洋・村山尚子・網谷良一・川合 満・久世文幸(京都大胸部疾患研内1)

〔目的〕 高齢肺結核患者の臨床経過を調査し、発病、診断、治療上の問題点について検討する。〔対象〕 最近12年間に結核症にて当科に入院した70歳以上の初回治療患者31例を対象とした。男性24例、女性7例で、平均年齢は75.6歳である。〔結果〕 発見動機は、他疾患にて治療中の胸部X線にて異常陰影を発見されたほとんど自覚症状のない男性の5例を除き、何らかの自覚症状のため受診し発見され、主な自覚症状は、咳嗽、喀痰、呼吸困難、発熱などの呼吸器感染症状や全身倦怠感、食思不振、体重減少などの全身症状であった。診断根拠は喀痰などの塗抹陽性が女性6例、男性15例の21例で、培養は粟粒結核の1例を除き全例陽性であった。粟粒結核例は肺気腫にて経過観察中微熱が持続し、胸部CT所見と骨髓生検により診断した。入院時の合併症では、悪性腫瘍5例、糖尿病3例、肺気腫3例、副ス薬投与3例、肝機能障害、腎機能障害、各1例みられた。学

会分類による肺野病型は、女性では異常所見なし1例、無気肺2例、Ⅱ₂1例、Ⅲ₂1例、Ⅲ₁2例で、男性では肺癌合併による不明の1例の他、Ⅱ₂2例、Ⅱ₁1例、Ⅲ₃5例、Ⅲ₂6例、Ⅲ₁9例で、有空洞例は4例と少ない。また、気管支結核例は女性3例、男性2例で、いわゆる「下肺野結核」例も稀ではない。化学療法はSM、INH、EB、RFPやOFLXの2-4剤併用で行った。多剤耐性菌発病例はなく、排菌持続期間は、菌陰性の1例を除き、1カ月13例、2カ月11例、3カ月2例、4カ月3例、5カ月1例であり、化学療法は有効である。しかし、SMで3例、RFPで4例が副作用のため、途中で他剤に変更した。比較的高い副作用発現率と思われる。また、1例に、著明な初期悪化がみられた。予後は、結核による死亡例はなく、他病死の2例を除き、結核は軽快し退院した。〔結論〕 近年の本邦の結核症をめぐる疫学の変貌の中で、結核患者の高齢化も重要な要因である。高齢者では、結核発病に悪影響を与える各種の合併症や他の肺疾患の合併、化学療法剤の選択上考慮すべき合併症など、診断や治療上の問題点も少なくない。自験症例の検討を通して、以下の点が確認し得た。

1. 種々の合併症を伴う患者が多く、その自覚症状も多彩である。
2. 胸部X線上、有空洞例が少ない。気管支結核や下肺野結核も稀ではない。
3. 化学療法の有効性は高いが、SMやRFPの副作用発現率も高く、慎重な治療計画と経過観察が必要である。
4. 結核症の予後は良好であった。

要 望 課 題 VI

再 治 療

〔3月28日(水) 10:30～11:30 C会場〕

座長 (国療大牟田病) 篠 田 厚

はじめに

いうまでもなく、再治療患者は難治結核への至近距離に置かれているわけであり、結核治療上再治療のもつ意味合いは、初回治療にもまして極めて重要である。

本要望課題では、本来の再治療(初回治療によりいったん成功していたものからの再発)および、慢性排菌のいわゆる難治結核までも含めて、一括再治療として取り扱うことにする。

再治療でまず問題となるのは再治療が必要となった再発の原因であるが、従来よりその主な要因として、初回治療の不適切、不十分、患者の無自覚による不規則な治療、あるいは重症糖尿病、じん肺などの合併症などが挙げられているが、INH+RFPによるいわゆる強化療法の今日ではどのような状況にあるのか、重藤氏の検討により解明されればありがたい。

次の問題は、再治療開始時の治療方式と治療期間についてである。

治療方式については、今日まである程度の検討も行われ、一応の基準的な見解も示されており、また排菌がある場合は耐性検査の結果によって使用薬剤の是正を行い、適正な Regimen に変更することが可能であるが、問題はその期間で、これについての検討は少なく、未だ適正な治療期間は確立されていないのが実状である。本要望課題で和田氏などの検討により、一応の基準となる手がかりが得られればありがたい。

なお、時間の余裕があれば他の演者からもこの問題についてそれぞれのお考えを承りたいと思っている。

いわゆる重症難治結核の治療は現在でも結核治療上未解決の難問題として残されている。本要望課題では2題の演題(中江氏など、および重野氏など)が寄せられているが、今後の難治結核治療の福音となる有望な示唆が与えられれば極めてありがたい。

1. 結核再治療例の背景一再発要因の検討 重藤えり子(国療広島病内)

〔目的〕 最近の再発例はどのような臨床的背景をもっているのかを知り、実際に行われてきた結核医療の具体的な問題点の一部を明らかにする。〔方法〕 1980年から1988年の9年間に国療広島病院に入院した結核患

者1,986例のうち、再治療は375例であった。このうち、人型菌が陽性であった183例を対象に、初発年、治療歴、合併症、生活歴などについてカルテから情報を得た。この情報を、初発年が、Ⅰ:1944年以前、Ⅱ:1945年から1959年の15年間、Ⅲ:1960年から1974年の15年間、Ⅳ:1975年から1988年の14年間の4つのグループ別に集計した。〔結果〕 発生数は年間11例から29例で年によりばらつきがあるが、やや減少傾向にある。平均年齢は1980年が55.2歳、1988年が64.4歳とやや高齢化している。既往の治療は、Ⅰのグループ31例中、化学療法9、気胸4、その他の手術2、Ⅱの62例中、治療を受けたことが確実37、肺切6、気胸7、その他の手術3、Ⅲの56例はほとんどが化療を受けており、肺切その他の手術9、Ⅳの34例は全例化療である。発症要因として、再発時の、①年齢70歳以上、②合併症、③1日2合以上の飲酒、④不摂生、過重労働等の生活状態不良、以前の治療について、⑤副作用のため治療不十分、⑥自ら治療中断、の6項目の有無をチェックした。高齢者は、当然のことながらⅠのグループで16(52%)と高頻度であるが、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳでは18~19%で差を認めない。合併症は、Ⅰ:25%、Ⅱ:19%、Ⅲ:25%、Ⅳ:32%、飲酒は、Ⅰ:9%、Ⅱ:5%、Ⅲ:9%、Ⅳ:26%、不摂生等は、Ⅰ:6%、Ⅱ:2%、Ⅲ:5%、Ⅳ:18%で、いずれもⅡで最少、Ⅳで最多である。特にⅣでは以上3項目のうち2項目以上を併せ持つ例が7(21%)である。副作用と治療中断については、年代が古くなるほど情報が得難く低頻度に偏りがちであるが、副作用はⅡ:2%、Ⅲ:11%、Ⅳ:24%、治療中断Ⅱ:5%、Ⅲ:11%、Ⅳ:21%である。いずれもⅣでの頻度が高い。また、ⅣでRFPを含む初回治療を終了したことが確認できたのは2例のみであった。〔考案・結論〕 再治療では耐性、合併症など治療障害要因が多い。この集計では、RFPが使用され始めてからの年代に、これら種々の要因を持つ例が多かった。INH・RFPを含む治療を終了した者からの再発は極めて少数であり、初回治療が不十分であったことが最大の要因であろう。この原因としてはまず non-compliance があげられ、これは再発時の飲酒などの因子と密接な関係がある。困難ではあろうが、患者指導の強化が必要である

う。また、副作用による治療不十分も約1/4にあり、今後の大きな課題である。一部には副作用をおそれるあまり安易に薬剤を中止したような例もあり、初回治療を十分に施行することの重要性を再確認する必要がある。

2. 当院における再治療肺結核の実態と治療成績

和田雅子(結核予防会結研第2研) 清田明宏(同国際協力) 尾形英雄・杉江琢美・野村明広・水谷清二・杉田博宣・木野智慧光(同複十字病)

〔目的〕再治療については、まだ適正な治療期間が確立されておらず、主治医の判断に委ねられているのが現状である。今回われわれは再治療の実態を知り今後の治療期間確立の一助となればと考え、本院の過去6年間の入院例について臨床的検討を行った。〔方法〕昭和55年1月から60年12月の間に本院に入院し化学療法を受けた再治療肺結核患者を対象とした。ただし、入院直前に1カ月以上前から再治療を開始している例は対象から除外した。これらの症例について、臨床的事項をretrospectiveに検討した。〔成績〕対象症例は148例。男女比は2.3対1、平均年齢は男51.1±14.0歳、女48.0±13.7歳であった。なお、148例中糖尿病の合併は14例(9.5%)に認められた。昭和60年度の初回治療菌陽性例の糖尿病合併率は16%であった。入院時のX線学会病型分類では、I型とII₃は24(16.2%)、II₂とII₁は92例(62.2%)、III₃とIII₂は20例(13.5%)、III₁は12例(8.1%)であった。入院時排菌量では、培養2+以上が133例(89.9%)であった。薬剤耐性状況は耐性なし103例(69.6%)、1剤のみに耐性が31例(うちSM耐性8例、5.4%、INH耐性23例、15.5%)と最も多く、2剤耐性は10例(うちINHとRFP耐性6例、4.1%)、3剤耐性例は4例にすぎなかった。

次に菌陰性化に寄与した処方別に菌陰性化率をみると、耐性なし例ではINHとRFPを含む処方では97%菌陰性化しているが、耐性あり群では菌陰性化したものは45例中38例(84.4%)であった。陰性化した38例中、13例はINH・RFPで、21例はINHは使えないがRFPが有効で陰性化している。

次に治療期間と治療成績についてみると、耐性なし群(72例)では平均治療期間は14.3±7.0カ月で、菌陰性化失敗が1例、治療終了後の再排菌が2例にみられた。耐性あり群では治療期間は平均31.3±32.6カ月で、45例中13例が陰性化に失敗し、7例が持続排菌となり、そのうち2例が外科手術を受けているが、1例は菌陰性化し、1例は再排菌した。また5例は一時排菌停止したが治療中に再排菌し、そのうち2例は外科療法でいずれも菌陰性化している。また1例は治療終了後に再排菌したが、化学療法により菌陰性化した。〔考察〕再治療でも耐性菌でなければ約1年数カ月の治療期間で良好な

成績が得られていたが、耐性例では長期の化療にもかかわらず、最終的に持続排菌となった例が7例あり、そのうち4例はINH・RFPに耐性例であった。INH・RFP両剤の耐性を獲得しないうちに多剤併用療法を試み、もしINH・RFP両剤の耐性があることが分かれば積極的に外科療法を行い菌陰性化をはかるべきであると思われる。

3. 難治肺結核症例に対するOfloxacinの臨床効果並びに耐性獲得について

近畿地区国療胸部疾患研究会〔中江一郎・中谷光一・井上修平・高橋憲太郎・池田宣昭(国療南京都病) 小澤真二(国療北潟病) 坂谷光則・喜多舒彦(国療近畿中央病) 田中茂治・野間啓造・上田英之助・螺良英郎(国療刀根山病) 黒須巧・大迫 努(国療兵庫中央病) 金井廣一(国療青野原病) 白井史朗・宮崎隆治(国療西奈良病) 竹中孝造(国療和歌山病) 久世文幸(京都大胸部疾患研内1)

〔目的〕難治肺結核症例に対するオフロキサシン(以下OFLX)の有効性は種々報告されているが、われわれの研究会でも昭和62年の日本結核病学会近畿地方会で、難治持続排菌例にOFLXを投与した成績を報告した。その後症例数を加え、耐性獲得についても検討したので報告する。〔方法〕対象患者は、近畿地区国療胸部疾患研究会参加の8施設に入院している難治肺結核患者118名である。OFLXの投与量は1日300mgから600mgまでであり、投与期間は3カ月以上、従来の化学療法剤にOFLXを上乗せする形式である。効果判定は投与開始後5カ月以内に排菌が停止し、6カ月以上排菌停止が持続した症例を菌陰性化症例(塗抹検査陽性でも培養陰性の場合は排菌停止)とし、菌陰性化率をみた。また結核菌の分離菌株100株についてOFLX耐性を調べた。〔結果〕118例中23例(19.5%)に菌陰性化を認めた。内追跡調査で菌再陽性化を認めた症例は7例(5.9%)であった。7例中、投与開始1年未満で再陽性化を認めた症例は4例(3.4%)、1年以上後に再陽性化を認めた症例は3例(2.5%)であった。菌陰性化持続症例は16例(13.6%)であり、そのうち投与開始後1年以上陰性化を継続している症例は9例(7.6%)であった。副作用は2例に認めた。1例は関節痛、他例は胃障害であり投薬を中止した。次に、分離結核菌のOFLX耐性について調べた。投与前分離菌株54株中、1r/mlで、感受性のも35例(64.8%)、不完全耐性9例(16.7%)、完全耐性10例(18.5%)であった。それに対して投与後の46菌株では、1r/mlで感受性9例(19.6%)、不完全耐性10例(21.7%)、完全耐性27例(58.7%)であった。5r/ml、20r/mlについても同様に検討したが、これらの結果から、OFLX投与後の分離菌株では耐性化率上昇を認めた。〔結論〕OFLXは難治性肺結核症例に有効であると思われる(菌陰

性化率19.5%)。2例に副作用を認め投薬を中止したが、他は長期投与が可能であった。また、OFLX投与後の分離菌株では耐性獲得を認めた。

4. 多剤耐性重症肺結核に対する感作リンパ球養子免疫療法の試み °重野芳輝・橘川桂三・山城 哲・我謝道弘・比嘉 太・下地 勉・健山正男・大湾勤子・草野展周・普久原浩・兼島 洋・中村浩明・伊良部勇栄・下地克佳・斎藤 厚(琉球大医1内) 嘉数朝一・仲宗根恵俊・大城盛夫(国療沖縄病)

〔目的〕 われわれは、32歳男性の多剤耐性結核患者で胸部レントゲン写真上、増悪を示した症例に、*in vitro*で、患者の喀痰より培養された結核菌に対する感作リンパ球を末梢血リンパ球より誘導し移入する養子免疫療法を試みた。〔方法〕 リンパ球幼若化反応：患者の末梢血リンパ球と、患者と同程度のツベルクリン反応を示す健康成人のリンパ球の結核菌およびPHA、CIPに対する幼若化反応を以下の方法で検索した。ヘパリン加末梢血をリンパ球分離液にて分離後、結核死菌、PHA、CIPと7日間混合培養した後、³H-Thymidineを加え、16時間後 harvest し乾燥後、液体シンチレーションカウンターにて測定した。養子免疫療法：患者末梢血をヘパリン採血またはヘモネティクス(V50. ラボサイエン

ス)にて回収し、リンパ球分離液にて分離後、結核死菌と混合培養し、interleukin 2を加えた。7日目に回収し、リンパ球分離液に重層後遠心しリンパ球層をとり生食水で3回洗浄し生食水に浮遊し、 $10^6 \sim 10^7$ の感作リンパ球を静注した。〔経過〕 1981年6月肺結核を発症し、国療沖縄病院入院。初回多剤耐性菌であった。種々の抗結核剤の併用と左上葉S^{1+2,3}の部分切除術を施行し培養陰性化したため退院した。1985年11月、胸部レ線上の悪化、菌の排菌あり再入院となった。以後、RFP, INH, EB, SM, PAS, PZA, TH, KM, OFLX等を併用するも、排菌持続していた。胸部レ線、粟粒陰影の出現をきたし、発熱持続、全身衰弱、体重減少著明となり、予後不良と判断され、患者の強い要望もあり、1989年8月28日当科へ転院した。入院後、抗結核剤の投与にもかかわらず急激な胸部レ線上の増悪傾向を示してきたため、抗結核剤に加え、低下している免疫力を増強する目的で9月19日より感作リンパ球の養子免疫療法を開始した。〔結果〕 現在、急激な増悪傾向は抑えられ、胸部レ線上改善した部分も認められ、喀痰の塗抹検査でマクロファージ内に多数貪食された結核菌が観察されるようになり、現時点では本療法がある程度有効とおもわれた。

一 般 演 題

一 般 演 題

免 疫 I

第1日〔3月27日(火) 9:10～9:50 A会場〕

座長 (国立予防衛生研) 赤川清子

A 1. 抗白血病免疫誘導における合成ムラミルジペプチド誘導体のアジュバント効果 °片岡哲朗・木ノ本雅通・徳永 徹 (国立予防衛生研細胞免疫)

〔目的〕 先にわれわれは、ムラミルジペプチド (MDP) に分枝脂肪酸を共有結合させたアシル誘導体の一種 B30-MDP が、モルモットの同系肝癌に対する抗腫瘍免疫誘導に際して、強力なアジュバント作用を発揮することを報告した。その場合に、可溶性抗原ばかりでなく、X線照射により、不活化した腫瘍細胞を用いて B30-MDP と単に混合した溶液を投与するだけで、免疫が成立することが示された。今回は、抗原性が低くかつ悪性度の高い急性白血病に対する免疫誘導における、B30-MDP のアジュバント効果について調べた。〔方法〕 近交系モルモット strain 2 と、その同系 B リンパ球白血病 L₂C の系を用いた。白血病モルモットの末梢血より分離した L₂C 細胞を、X線照射 (10,000 R) した後 10⁶ 個を、5 または 50 μg の B30-MDP (磷酸緩衝液に浮遊) と混合して抗原とし、7 日おきに 2～4 回モルモットに皮内接種した。最終免疫後 6 日目に、2×10⁵ 個の L₂C 生細胞を皮内注射し、経時的に耳染より採血、白血球数および出現してくる L₂C 細胞を計測した。〔成績〕 未処理の動物は、L₂C 接種 12 日目あたりから発症し 16 日目をピークとして白血病死した。対照として不活化 L₂C 細胞のみ、あるいは B30-MDP のみを投与された動物は、未処置群とほとんど同時期に発症、斃死したのに比し、L₂C 細胞・B30-MDP 混液で免疫された動物は、2 回、4 回投与群とも 80% 以上が発症を免れた。また、B30-MDP の量が 5 μg でも 50 μg と同等の効果が示された。さらに、これらの群において発症した動物の発症時期と生存日数に有意の延長がみられた。免疫動物において特異的な遅延型皮膚反応が観察されたこと、抗原性の異なる腫瘍に対しては抵抗性が示されなかったことから、誘導された免疫は L₂C に特異的であることが示唆された。〔考案・結論〕 合成 MDP のアシル誘導体の一種 B30-MDP が、単に抗原細胞と混合して投与するだけで、白血病に対しても十分な特異免疫を誘導するアジュバント効果を発現することが示され

た。しかも、5 μg の微量でかつ 1 週おき 2 回の免疫で十分な免疫を誘導できたことから、臨床応用として、白血病細胞を採取した後、化学療法などで寛解期に入った患者に、不活化した白血球細胞と混合して投与することにより免疫を誘導し、再発防止を図るという可能性が考えられる。その他、生細胞膜表面の各種抗原を損なうことなく、抗原として動物を免疫することで、種々の抗体調製にも役立てることができよう (なお、B30-MDP は第一製薬より恵与を受けた)。

A 2. 自然抵抗性遺伝子とマクロファージ 中村玲子 (国立予防衛生研細胞免疫)

マウスの第 1 染色体上の自然抵抗性遺伝子 *Ity-Bcg-Lsh* は、細胞内寄生微生物 *Salmonella typhimurium*, *Mycobacterium bovis*, BCG, *Leishmania donovani* などの感染に対する宿主の抵抗性を支配し、抵抗性は感受性に対し優性である。抵抗性のマウス、C3H, DBA/2, A/J, SJL などではこれら病原微生物の増殖は抑制されるが、感受性のマウス、BALB/c, C57 BL/6, C57 BL/10 などでは寄生微生物は増殖し、条件によってはマウスは死ぬ。感受性の BALB/c に DBA/2 の Bcg 遺伝子を導入したコンジュニック系 CD 2 が開発された。一方、非定型抗酸菌 *M. avium* Mino 株は、BCG よりも明瞭に Bcg 遺伝子により支配されることが分かった。これら抗酸菌や原虫はマクロファージの中で増殖するので、Bcg 遺伝子はマクロファージに発現していると考えられる。そこで、BALB/c と CD 2 の組合せで、マクロファージのさまざまな機能、マーカーを比較した。〔結果〕 マクロファージの表面抗原 Mac-1, AcM. 1, Ia を検討した。非刺激状態では、感受性 (s) マクロファージと抵抗性 (r) マクロファージの間に差がなかった。IFN-γ で刺激すると、Ia 抗原は r-マクロファージで増加したが、s-マクロファージでは表現は弱かった。これに伴い、抗原提示能も r で高まった。Mac-1 はどちらも 90% 以上陽性で差はみられなかった。活性化マクロファージの特異抗原 AcM. 1 は、IFN-γ と LPS の刺激により、r-マウスで強く増強されたが、s-マウスでは非刺激と変わらなかった。s-

マウスでは、BCG や Mino の感染で強い肉芽腫反応が起こる。s-マウスの肉芽腫は、IL-1 の産生が高く、r-マウスでは低い。s-マウスのマクロファージは、TNF α の産生が強い。これらのサイトカインは、肉芽腫の誘導に関与していることが知られており、その点で *in vivo* の所見と一致するが、一般に抗酸菌感染に際してみられる肉芽腫形成は、遅延型アレルギーや抗菌免疫と並行するのにも、Bcg^S マウスではその不一致がみられた。この点で、肉芽腫と殺菌作用に関係するサイトカインの解析に適当な実験系と考えられる。(一部は昭和医大・小林和夫氏、国立予防衛生研・谷山忠義氏との共同研究である。)

A 3. *Mycobacterium avium* complex 感染症の免疫学 (第7報) 感染ヌードマウスに誘導される suppressor macrophage の性状 °富岡治明・斎藤肇 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 感染マウスでは、感染2週前後に suppressor macrophage が誘導されるが、この現象は MAC 感染に伴う宿主 M ϕ の活性化に連動するものと思われる。このことは、先にわれわれがさまざまな stimulant の腹腔内投与4~14日後に誘導される macrophage の PMA-誘起化学発光を指標としての macrophage の活性化の度合いとその suppressor 活性との間には有意な相関があるとした報告からも明らかである。そこで今回は、この suppressor macrophage の誘導における宿主 T 細胞の関与の有無を知る目的で、感染ヌードマウスに誘導される suppressor macrophage の性状を通常の感染マウスのそれと比較した。〔方法〕 *M. intracellulare* N-260 株 (SmT) の 7H10 培地上培養菌 (1×10^8) を BALB/c 系の +/+ あるいは nu/nu マウスの尾静脈内に感染させ、その2週後の脾細胞の $2.5 \times 10^5 \sim 2 \times 10^6$ 個を microtiter well 上にまき、脾 macrophage の単層培養あるいはプラスチック附着性細胞を調製し、正常マウス (+/+) より脾細胞との混合培養を行い、脾 T 細胞の Con A に対する増殖性応答、IL-2 産生および IL-2 反応性 T 細胞の誘導に及ぼす抑制作用について検討した。〔結果と考察〕 1) 脾 M ϕ 単層培養上での正常脾 T 細胞の Con A mitogenesis をみたところ、+/+ のみならず nu/nu マウスよりの脾 M ϕ によっても抑制を受けること、またこの抑制活性は、+/+ > nu/nu であることが分かった。2) +/+, nu/nu マウスよりのプラスチック附着性細胞は、いずれも正常脾 T 細胞の Con A mitogenesis に対して抑制作用を示したが、これも +/+ > nu/nu であり、細胞当たりの活性では +/+ マウスの macrophage は nu/nu マウスのそれに比べて約4倍高いことが分かった。3) 脾 M ϕ 単層培養上での正常脾 T 細胞の Con A 誘導 IL-2

産生能は、+/+, nu/nu いずれの macrophage の場合でも有意な抑制は認められなかったが、Con A シグナルに应答しての IL-2 反応性 T 細胞の誘導には強い阻害がみられた。また、+/+ マウスよりの M ϕ の場合では IL-2 反応性 T 細胞の誘導の阻害と Con A mitogenesis の抑制とがほぼ並行していたが、nu/nu マウスよりの M ϕ では、IL-2 反応性 T 細胞の誘導の阻害の程度が Con A mitogenesis の抑制に比べてかなり軽微であった。4) +/+, nu/nu のいずれの M ϕ でも活性酸素産生能に著しい亢進がみられた。以上の成績より、その性状には若干の差はみられるが、MAC 感染マウスでは、T 細胞非依存のメカニズムによっても suppressor macrophage が誘導されるものと考えられる。

A 4. ヒト肺胞マクロファージの *M. intracellulare* 増殖抑制作用に及ぼす各種サイトカインの影響 °鈴木克洋・山本 誉・加藤元一・田中栄作・村山尚子・網谷良一・川合 満・久世文幸 (京都大胸部疾患研感染炎症) 倉澤卓也 (同腫瘍)

〔目的〕 抗酸菌に対する生体防御機構は、細胞性免疫が中心となる。つまり、感作 T リンパ球が分泌するリンフォカインにより活性化されたマクロファージが最終的な effector 細胞として抗酸菌の貪食殺菌を行うと考えられている。しかし、*M. intracellulare* (以後 M. I.) の殺菌に関してはその機構ははっきりしていない。活性化したマクロファージでも M. I. を殺菌できないとの報告もみられる。マウスの腹腔マクロファージや、ヒトの単球を *in vitro* で培養し、種々のサイトカイン添加による M. I. 殺菌能の変化をみる報告が散見されるが、その結果は一定していない。そこで、われわれは M. I. 感染防御の第一線にいると思われるヒト肺胞マクロファージの *in vitro* での M. I. 増殖抑制作用に及ぼす各種サイトカインの影響を検討することとした。〔方法〕 気管支肺胞洗浄にて採取したヒト肺胞マクロファージ (PAM) を、10% ヒト AB 型血清を含む RPMI 1640 培地に 4×10^5 /ml の濃度で浮遊させ、0.5 ml ずつ直径 11.2 mm の組織培養 dish に planting した。2時間 CO₂ incubator 内で培養した後、培地で洗浄することで非附着細胞を除去し PAM の単層培養とした。M. I. 31F 093T 株を洗浄後培地にて 2×10^7 cfu/ml に調節し、その 0.1 ml を各 well に添加した。各種サイトカイン (IFN- γ , IL2, GM-CSF, TNF- α) は、培地にて種々の濃度に調節し、各 well に添加した。コントロールとして、サイトカインの代わりに培地を入れたものと、培地のみで PAM のない well を準備した。4時間から96時間培養した後、sonicator で PAM を破碎し、細胞内外の M. I. の生菌数を、Dubos-Middlebrook 培地上の colony 数で検討した。〔結果〕 PAM に M. I.

を challenge した群は、サイトカインの有無に関わらず、経時的な生菌数の増加がみられ、しかもその増加の程度は培地のみで培養したものより大きく、PAM による M. I. の殺菌はみられなかった。IFN- γ 投与群では、コントロールと比べて、2 倍以上の生菌数の増加がみられ、IFN- γ による PAM の活性化は細胞内 M. I. の増殖抑制に関してむしろマイナスの作用を示した。GM-

CSF 投与群において、コントロールと比べて生菌数が少ない傾向がみられ、PAM の M. I. 増殖抑制作用を活性化した可能性が示唆された。IL-2, TNF- α 投与群の生菌数はコントロールと特に差を認めなかった。今後各種サイトカインの組合わせによる作用等も検討したいと考える。

免 疫 II

第 1 日〔3月27日(火) 9:50~10:30 A 会場〕

座長 (京都大胸部疾患研) 大 島 駿 作

A 5. 非定型抗酸菌 *M. avium complex* (MAC) 感染における肺炎症細胞動態：静注感染と吸入感染の相違 °加藤元一・鈴木克洋・田中栄作・久世文幸 (京都大胸部疾患研感染炎症 1 内)

〔目的〕 *M. avium complex* 感染モデルマウスにおける肺洗浄細胞表面抗原発現の経時的な検討の一環として、静注感染に引き続き、今回は、*M. avium complex* の吸入感染について同様な検討を行い、両感染経路における肺洗浄細胞表面抗原発現経過の差異を明らかにしたので報告する。〔方法〕 吸入感染装置を用いて、*M. avium complex* 31 F093 T 株をマウス 1 匹当たり 1×10^4 cfu を感染させ、経時的に肺洗浄細胞表面抗原発現をモノクローナル抗体 抗 Ia, 抗 Thy 1. 2, 抗 CD 4 (L3 T4) 抗 CD 8 (Lyt-2) を用いてその動態を解析した。〔成績〕 T 細胞は感染初期より著増し、感作 1 週後でその Thy 1. 2 発現は 80% 以上に達し、静注感染に比べ明らかに速い動員を示した。感染 3 週後において、一過性の発現率の低下を示したが、その後漸増し 6 週後に至りプラトーに達した。また、6 週以降は、静注感染と同様な動態を示した。マクロファージ Ia 発現は、吸入感染は静注感染に比べ 1 週の遅延を示した。また、この動態は静注感染と同様に肺内還元生菌数と関連した動きを示した。リンパ球 CD 4 および CD 8 発現は静注感染と異なり感染初期からの速やかな CD 4 細胞の動員を示した。また、感染後期においても CD 4 と CD 8 の交差は起こらず、常に CD 4 優位の動態を示した。〔考案・結論〕 *M. avium complex* 感染における静注感染と吸入感染との差異はリンパ球の表面抗原動態においてより顕著であった。静注感染において比較的遅延して発現のみられた CD 4 細胞が吸入感染においては速やかな動員が認められ、感染初期より 80% 近い発現が認められた。この時期の CD 4/CD 8 比は約 2:1 であっ

た。これら、T リンパ球の急速なかつ多数の動員は *M. avium complex* の肺泡領域への直接浸潤が影響していると考えられた。肺泡マクロファージ Ia 発現は、CD 4 細胞の急速なかつ多数の動員にも関わらず、その増加は緩徐であり、静注感染と同様に肺内還元生菌数の推移と並行していた。In vitro における肺泡マクロファージの Ia 発現については、インターフェロン γ などを介する CD 4 細胞の役割と、菌の貪食による同抗原発現との関連の検討が必要であり、また感染防御能の解析には、感染各時期における肺泡マクロファージの MAC 殺菌能の検討が必須と考えられた。

A 6. ディーゼル排ガス長期暴露ラットに対する結核菌吸入感染実験—気管支肺胞洗浄液と組織所見の対比— °樋口一恵・岩井和郎・宇田川忠・橋本尚子・河端美則 (結核予防会結核病理解剖学研究)

〔目的〕 結核症減少率が鈍化している現在、大気汚染が結核症に及ぼす影響を及ぼすかを知ることは重要な課題といえる。大気汚染動物のモデルとしての、ディーゼル排出ガス暴露ラットに結核菌を吸入感染させ、経時的に肺胞洗浄を行いその細胞成分および組織標本において興味深い結果を得たので報告する。〔方法〕 F344 系 SPF ラット (4 週齢) に小型ディーゼルエンジンの排出ガスを、無菌空気 10 倍に希釈して暴露を行った。暴露条件は粒子 4.73 mg/m^3 で 1 週 51 時間、18 カ月間暴露を行った (全ガス群)。他に粒子を除去した除粒子群と無菌空気の対照群を作製した。結核菌の吸入感染は前記 3 群のラットに対し 1.4×10^6 VU/ml の結核菌クロノ株を全量で 7 ml、ネブライザー噴霧し吸入感染させた。吸入前に各群 3 匹、24 時間後各 3 匹、4 週間後各群 7 匹、8 週間後各群 6 匹を麻醉下で開胸し、右肺の後葉を結核菌の定量培養に供し、左肺で BAL を行った。肺胞洗浄液の細胞成分はサイトスピン 2 にてスライドグ

ラスに貼りつけ、Giemsa 染色を行った後、1 標本当たり 800 個の細胞分画を測定した。形態学的な検索は右中間葉と中葉、BAL 後の左肺で光顕標本を作製して行った。〔結果〕 BALF 中の総細胞数は感染前の全ガス群においては他の 2 群の 6~7 倍で 1.23×10^6 を示し、マクロファージ (以下 $M\phi$ とする) が約 40%、好中球が約 60% を占めていた。24 時間の対照、除粒子群とも総細胞数は約 2 倍に増え、 $M\phi$ も両群ともに約 2 倍に、好中球は 10 倍に増加した。4 週的全ガスでは $M\phi$ 60%、好中球が約 40% だった。対照、除粒子では好中球が感染前の 200 倍に増加した。この傾向は 8 週でもみられた。定量培養では、3 群間に顕著な差はなかった。組織学的には、全ガス群では腔内に多数の粒子貪食 $M\phi$ と好中球がみられ、上皮過形成巣や線維巣もみられた。除粒子群、対照群は特に変化はなく、24 時間後も同様であった。4 週全ガス群では粒子を貪食した類上皮細胞肉芽腫が病変部に一致して存在した。除粒子群、対照群では類上皮細胞肉芽腫が、末梢気腔内にみられ、肺胞壁、細静脈壁は全ガスに比べてリンパ球浸潤が多かったが、腔への滲出はほとんどなかった。8 週では各群ほぼ 4 週同様であったが、類上皮細胞肉芽腫はやや萎縮傾向を示し、浸潤細胞も減少傾向がみられた。〔考案・結論〕 今回の実験系では各群間の定量培養の成績には差はなかった。しかし全ガス群と他群間の BALF 並びに組織反応に差がみられ、肺結核症の進展や治癒の過程には複雑な要素が加味していると考えられた。また、菌感染に対する BALF と組織所見間にも差がみられたので両者を併せての検討が必要と考えられた。

A 7. ディーゼル排ガス長期暴露ラットにおける結核菌吸入感染実験—細菌学的検索を中心に— °宇田川忠・樋口一恵・岩井和郎・河端美則 (結核予防会結核病理解剖学研究)

〔目的〕 前回ディーゼル排ガスに短期暴露したラットでは結核菌に対する感染抵抗性が増すのをみたが、排ガスを長期暴露した場合、感染抵抗性にどのような影響を及ぼすかについて調べた。〔方法〕 排ガス暴露方法では、2400 ml (排気量) のディーゼルエンジン排ガスを、清浄空気で 10 倍希釈しバリエー内飼育チャンパーに導入し、チャンパー内換気回数毎時 10 回、1 日 17 時間、週 3 日 1 年 6 カ月の長期暴露を行った。実験動物は Fisher-344 雌ラットを使用し 4 週齢より排ガス暴露を開始した。実験群は、全ガス群、排ガス中の粒子成分を除いて暴露した除粒子群、非暴露対照の 3 群とした。暴露した 10 倍希釈の排ガス中の成分は各々平均で、粒子濃度 4.73 ± 0.74 mg, NO_2 1.30 ± 0.64 ppm, SO_2 8.7 ± 1.1 , CO 10.0 ± 3.4 ppm であった。結核菌感染方法、1 年 6 カ月の排ガス暴露終了後、各実験群に対し、生菌数 3.55×10^7 VU/ml の強毒黒野株を蒸留水で 25 倍に

希釈した菌液 7 ml をネブライザーにより 30 分間、吸入感染チャンパー内でラットに吸入感染させた。チャンパー内の換気回数は約 20 回/時に調整した。感染後、翌日各群 3 匹、4 週各群 7 匹、8 週各群 6 匹ずつ剖検し、右肺後葉を結核菌の定量培養に使用し、BAL 後の左肺より組織標本を作製し、HE と抗酸菌染色を行った。〔成績〕 肺よりの結核菌の定量培養の結果では平均で感染翌日、全ガス $7.8 \pm 3.3 \times 10^2$ VU/mg, 除粒子群 $9.5 \pm 4.3 \times 10^2$ VU/mg, 対照群 $3.2 \pm 1.4 \times 10^2$ VU/mg, 感染後 4 週剖検群では、全ガス群 $18.7 \pm 6.3 \times 10^5$ VU/mg, 除粒子群 $15.1 \pm 6.8 \times 10^5$ VU/mg, 対照群 $16.7 \pm 7.8 \times 10^5$ VU/mg, 感染後 8 週剖検群では、全ガス群 $20.6 \pm 11.8 \times 10^5$ VU/mg, 除粒子群 $13.1 \pm 5.6 \times 10^5$ VU/mg, 対照群 $22.0 \pm 3.8 \times 10^5$ VU/mg であった。また、肺門下部の横断組織切片中の結核菌数を光顕により定量的に計測した結果、感染後 4 週剖検した群では、平均で、全ガス群 193 ± 76 点、除粒子群 1210 ± 779 点、対照群 600 ± 476 点であった。8 週剖検した群では、全ガス群 148 ± 101 点、除粒子群 483 ± 185 点、対照群 673 ± 210 点であった。〔考案〕 今回の実験では、肺組織からの結核菌定量培養による結果からは、感染抵抗性に関して、3 群間に一定の傾向は認められなかった。光顕による組織切片中の結核菌数では、全ガス群では、除粒子群、対照群に比べ少数であったが、全ガス群では粒子を貪食した細胞により肉芽腫が形成されているため、光顕による結核菌数のカウントに影響した可能性と、粒子貪食細胞内での菌の染色性が失われている可能性が考えられた。〔結論〕 短期暴露ではみられたディーゼル暴露による感染抵抗性の増大は、長期暴露では明らかでなくなっていた。

A 8. 結核菌青山 B 株イムノアフィニティー分離抗原に対する肺結核症患者の免疫反応 °露口隆一・笹脇利久・田中公子・田村俊秀 (兵庫医大細菌) 鳥羽宏和・露口泉夫 (大阪府立羽曳野病) 喜多舒彦 (国療近畿中央病) 桜井 宏 (結核予防会大阪病) 堀三津夫 (結核予防会大阪支部)

〔目的〕 われわれは現在までに、結核菌に対して特異的なモノクローナル抗体 (MAb) の作製とその中より各種抗酸菌との反応性の違いから選んだ 3 種の抗体を用いてイムノアフィニティー分離抗原 (MAb-Ag) を得た。これらの MAb-Ag は動物実験の上では PPDs にほぼ匹敵する抗原性をもつことを報告してきた (結核, 64 巻 12 号, 結核総会第 63, 64 回)。今回われわれは、MAb-Ag のヒトへの応用を試みるため結核症患者症例に対しての反応性を PPDs を指標として検討を加えた。〔方法〕 1) 液性免疫の検索; ELISA 法により結核症患者血清中の MAb-Ag および PPDs に対する抗体価を測定した。2) 細胞性免疫の検索; 末梢血より Ficoll

-Hypaque 比重遠心法にてリンパ球を分離して以下の実験に用いた。① リンパ球増殖試験：0.05~50 μ g/ml の各種抗原存在下にて6日間培養し、その後0.25 μ Ci チミジンを加え、18時間後のリンパ球内取り込みを測定した。② フローサイトメトリーによるリンパ球表面抗原の解析：50 μ g/ml の各種抗原存在下にて6日間培養後、抗 Leu 3a・2a、抗 Leu 4・HLA DR (二重染色) および抗 IL-2 レセプターの各モノクローナル抗体を加え反応させ、FACS-analyzer を用いて解析を行った。〔結果〕 1) 結核症患者血清中の ELISA 抗体価；実験に用いた20名の新鮮結核症患者血清では多くの症例において抗 PPDs 抗体価の著明な上昇と、それに並行した MAb-Ag の上昇がみられた。ツベルクリン反応 (ツ反) 陽性健康人では、すべての MAb-Ag および PPDs に対する抗体価は低値を示した。2) 結核症患者末梢血リンパ球に対する細胞性免疫の検索；① リンパ球増殖試験：多くの症例において PPDs 刺激と MAb-Ag 刺激では共に高いチミジンの取り込みがみられ、かつ各濃度に対する取り込みの kinetics が並行し

た。しかし、PPDs は高い値を示すにもかかわらず MAb-Ag は低値を示し解離がみられる例、また両者共に低値を示す例等の個人差がみられた。② T リンパ球表面マーカーの変動：helper/suppressor T 細胞比 (T4/T8) 上、結核症患者では各抗原刺激後 helper T 細胞の著増がみられたが、ツ反陽性健康人でも増加する傾向があった。しかし、ツ反陰性健康人では T4/T8 比に変動がなかった。一方 IL-2 レセプター⁺・Ia⁺ を指標とする活性化 T 細胞では、結核症およびツ反陽性者では著増しているのに反し、ツ反陰性者では増加の程度は低くおさえられた。〔考察〕 ヒト型結核菌群に特異的な MAb および対応分離抗原 (MAb-Ag) を用いた場合、液性免疫および細胞性免疫学的診断に補助的に応用できるものの症例ごとの個体差があり、なお検討の余地がある。しかし、単一成分である MAb-Ag が構成コンポーネントがはるかに多い集合体である PPDs に、ヒトに対する免疫反応惹起の上で匹敵する結果が得られたことは興味深かった。

在日外国人の結核

第1日〔3月27日(火) 15:30~16:10 A会場〕

座長 (結核予防会結研) 石川 信 克

A 9. 神田保健所管内における日本語学校就学生の結核多発について °大井 照・志毛ただ子 (千代田区神田保健所)

〔目的〕 昭和62年の秋に管内 T 日本語学校からの依頼で検診を実施したところ受診者96名中4名という多数の結核患者が見つかった。このことが朝日新聞に載ったことをきっかけに主としてアジア地域からの就学生の結核問題が表面化し、現在国としても対策がせまられている。当所では以後毎年、日本語学校の検診を実施しているが、今回は3年間の成績について報告し今後の対策に役立てたい。〔方法〕 管内には平成元年4月現在11校の日本語学校がある。そのうち学校で検診を実施していない6校の3年間の検診成績を学校別、国別に集計するとともに発見患者の問題点なども検討した。〔成績〕 受診数は昭和62年度は1校のみで96名、63年度は3校で433名、元年度は466名で3年間の合計は995名である。今回は継続受診者を除き、実人員856名について初回時の成績を検討した。発見患者は合計17名(2.0%)であるが、学校別には T 校は407名中6(1.5%)、F 校は232名中6(2.6%)、H 校81名中1

(1.2%)、M 校61名中4名(6.6%)、その他3校75名中0であった。次に国籍別では中国376名中患者0で、フィリピン117名中3(2.6%)、韓国は74名中6(8.1%)、バングラデシュ69名中1(1.5%)、台湾47名中3(6.4%)、ミャンマー43名中2(4.7%)、その他の国は数も少なく患者も出ていない。性別では男が518名中7名(1.4%)、女328名中10名(3.1%)である。また年齢別では20代が14名、30代が3名であった。入国から発見までの期間は3カ月以内が4名で平均7カ月であった。既往に結核ありは2名、症状ありは14名である。病型はⅡ型が3名、Ⅲ型が14名、菌+は2名である。治療は大部分が国保に加入し、それと公費負担の組合せで開始したが医療費の問題で帰国したのも2名あった。〔考察と結論〕 神田保健所管内の日本語学校における3年間の検診成績から結核の患者発見率は、平均2.0%と日本国内に比べかなり高率に認められた。しかし国により大きな開きがあり韓国が8.1%と最も多く、次いで台湾、ミャンマーも高率であった。性別では女性の罹患率が男性を上回った。また入国してから短期間に発病するものが多く自国で感染、日本で発病したと

示唆された。検診では習慣や言葉の違いから困難があった。患者に対しては国保の加入方法や医療機関の紹介などの相談にのり問題を解決していった。今後は日本語学校就学生に対する定期健診と発見患者の治療について国としても早急に何らかの対応が必要と考えられる。

A 10. 在日外国人肺結核症例の外来治療成績の検討
 °増山英則・嶋田寛子・木下次子・田尻貞雄・新村昌耕・高瀬 昭（結核予防会渋谷診）許 栄宏・江原直・瀬倉 敬・宮下 脩・中嶋丈夫・山口智道（同第一健康相談所）徳地清六（同秩父宮記念診）

〔目的〕 近年アジア諸国より就学または就労の目的で、多数の外国人が滞在しているが、その人たちのうちに肺結核症として発見され治療となる例が多発している。今回私どもは外国人肺結核症の外来治療例にアンケート調査を施行、生活背景上からの肺結核症の発症または増悪因子の検討、また臨床的には外来治療成績の判定、治療中断例の検討等を行い、在日外国人の肺結核の実体と外来治療の現状を考察した。〔方法〕 対象は、昭和63年4月より平成元年10月までに都内にある結核予防会の3つの診療所で外来治療を開始した日本入国2年未満の外国人肺結核症例76例。中国語、英語、日本語のアンケート用紙を作製し、母国での健康状態、日本入国後の肺結核症発見の経緯、日本での生活環境につき調査。また喀痰検査と胸部X線写真所見、特に学研病型による短期治療の効果判定等も検討し、治療中の中断の有無と中断例の中断理由も検討。〔成績〕 アンケート回答例52例（68.4%）。対象の平均年齢27.5±4.7歳（M±SD）。男45例、女31例。国籍別では中国51.9%、韓国19.2%、フィリピン9.6%、その他のアジア諸国19.3%、入国後から治療開始までの期間282±150日。アンケート回答のうち、肺結核の既往あり5.7%。今回の肺結核症の発見動機：日本語学校検診発見84.6%、有症状受診2%、その他13.4%。日本語学校検診受診例では受診者総数の0.66%が要治療。日本での仕事あり例は53.8%で、労働時間1日当たり4.74±1.00時間、夜勤が57.1%、職種として飲食サービス業が46.4%、生活空間は7.7畳で、同居あり42.3%、1.5人と同居。治療開始時の病型：Ⅲ型93.4%、Ⅱ型6.6%、拡がり1 85.5%、2 14.5%で比較的軽症例が多かった。開始時排菌例7.9%。治療薬剤はH+R+E 38.2%、H+R+S 5.2%、H+R 56.6%。平成元年10月時、治療中32例、治療終了例17例。終了例の治療効果判定は学研判定基準の1 11.7%、2a 23.5%、2b 58.8%、3 5.9%、平均治療期間は8.9±2.5カ月。中断例は27例で全治療例の35.5%を占めた。中断理由として自己中断66.7%、帰国18.5%、副作用のため18.5%。中断時期は治療開始後3.4±2.5カ月で中断していた。〔考察および結論〕 現在日本で登録治療中の外国人肺結核症

例は750人前後と推定され、うち予防会の3つの診療所でその約10%を治療している。入国後の労働条件、生活環境上の相違等の要因も発症に関与していると考えられ、中断例の生活背景も考慮すれば、治療費および生活費の軽減策、短期治療の徹底の必要性が考えられた。

A 11. 在日外国人の結核 °清田明宏・森 亨・石川信克・島尾忠男（結核予防会結研）長屋祥子（厚生省疾病対策）

〔目的・方法〕 近年、就労・就学を目的に入国するアジア諸国からの入国者が増加しているが、彼ら間での結核の報告例が増えてきている。1989年6月に厚生省により行われた、過去5年間の、在日年数がおおむね5年以下の在日外国人の結核登録者調査の成績を分析し、その問題点および今後の在日外国人の結核対策について検討した。〔結果〕 今回の厚生省の調査で、登録されていた501名を分析した。男性235名、女性266名で、男女とも20代が約半数を占めていた。アジア諸国からの入国者が大部分を占めていた。6割が東京周辺に、3割が大阪周辺に居住していた。年次別では、86年に47名、87年に83名、88年に171名、89年は6月までに170名登録されていた。職業別では、日本語学校生徒が全体の34%を占めており、無職が20%を占めていた。入国から発病までの期間をみると、1年以内に61%が、2年以内に82%が発病しており、諸外国の報告と同様であった。結核の病型では、肺外結核の割合が11%と日本人とほぼ同様であり、肺外結核が多いという諸外国の報告とは一致しなかった。排菌陽性例は25%であった。現在治療中で、結核予防法にて治療費の負担を受けているものが90%以上あり、また全体の7割近くが何らかの社会保険を有していた。〔考察〕 これらアジア諸国からの入国者間での結核の発病が増加しているが、観光目的等で入国し就労する不法就労者もあり、母集団の数の算出は困難であり、また結核患者の受診状況も不明なので、罹患率は不明である。今回の厚生省の調査では、患者の絶対数は少ないもののhigh risk groupと考えてよいと思われた。発見された患者の治療は日本で行われているが、現在施行している、結核予防法による医療の援助、国民健康保険への積極的加入、および日本語学校の就学生等の集団検診を拡大するなどの総合的な対策の樹立の検討が必要と思われる。

A 12. 最近入院・治療した外国人結核症例の検討
 °豊田恵美子・大谷直史・松田美彦・田川溪子・山内則子・田島 洋（国療中野病）

〔目的〕 近年、社会の国際化によりアジアを中心とする地域から入国する外国人労働者や就学生の間で結核症が発見され問題となっている。われわれの施設でも外国人結核患者を治療する機会が増え、これらの症例について治療上の問題点を検討し明らかにしたい。〔方法〕

1986年から89年の4年間に国立療養所中野病院へ入院した外国人結核患者48人を対象とし、国籍、年齢分布、発病状況、病型、排菌状況、治療状況などを検討した。〔成績〕症例数は年次増加傾向にあり、国籍は韓国・中国・フィリピンが70%を占め、性差はなく、20歳代：70.8%、30歳代：20.8%と若年層に偏位していた。48人中27人は学生で、特に1987年より日本語学校学生が増えている。入国時すでに有病と考えられるもの9例、入国後1年以内に発病したもの15例、50%が入国後1年以内に発見されている。有症医療機関受診率が67%で、Ⅱ型が多く、初診時結核菌塗抹陽性24例のうち10例がガフキー10号、22例が5号以上と高度に排菌を認め、培養陽性と合わせ37例が結核菌陽性であった。8例に薬剤耐性を認め、うち4例は初回治療例であった。再治療7例も含め、化学療法は有効であったが、退院後治療を中断しているもの6例、帰国により不明であったもの8例あり、退院後の治療継続には問題が多いといえる。

経済的不安は強かったが、医療費の問題は結核予防法と保険加入により解決された。〔考案〕近年、本邦の結核患者数は年々減少傾向にある一方で、国際化社会となり特にアジアを中心とする地域より入国してくる人々の間に結核症が発見され、その対策が要求されている。防疫・検診対策の実状、発病の要因、治療状況、治療の障害となった要因、今後の対応策なども併せ検討したい。〔結論〕過去4年間に当院に入院治療した外国人結核症例48例について検討した。20歳代が最も多く、半数は学生であった。入国時有病あるいは入国後短期間に発症しているものが多く、本国での感染、入国後のストレス、過労、低栄養は発病の要因として重要である。高度の排菌、有空洞型、受診の遅れも多いが、ここ1~2年は日本語学校の検診発見が増えてきている。化学療法は有効であったが、治療の継続に問題があった。滞在の合法性、検診・労働条件・健康管理・治療体制の整備、結核蔓延地域への協力などが期待される。

海外医療協力

第1日〔3月27日(火) 16:10~16:50 A会場〕

座長 (国療比良病) 立石昭三

A13. イエメンアラブ共和国の結核対策における結核菌検査技術移転に関する研究 〃鹿住祐子・松田正己・森 亨 (結核予防会結研)

〔目的〕1983年9月からイエメンアラブ共和国(北イエメン)で当初5カ年計画で開始した結核対策プロジェクトにおける結核菌検査技術協力を、1984年5月から87年3月までの2年10カ月間の滞在と1989年5月から6月の短期派遣の比較を通して検討する。これらの検査室の5年間の変化と問題を技術協力で“残る技術と定着しない技術”に注目して考察した。〔方法〕1984年から89年の5年間の技術移転上の問題点を比べ、長期滞在中に指導したことを113項目にまとめ、検体採取・検体数(喀痰の直接塗抹検査)の増減・報告から統計に至るまでを3カ所の結核センターで比較した。〔成績〕イスラム教国・アラブ民族、また結核センターの位置する首都サナア市は温帯に属する中央高原地帯(標高2,300m)、ホデイダ市は紅海に面する熱帯性気候、タイズ市は雨量の多い丘陵地帯とそれぞれに地域性がある。①3センター共通の問題であった人手不足はイエメン側の努力により職員数がそれぞれのセンターで2倍となり、検査室の人員も以前の3倍となった。②それまで行われていなかった検査技師の研修も定期的に行わ

れ、その地域における知名度も新聞・テレビ・ラジオなどによる宣伝のために高まり、3センターが組織として動き始めている。③タイズ市のTBセンターの検体数は以前月平均20弱で器材不足から検査室が閉められていたが、現在は月平均350となり、さらに培養も行われるようになった。④しかし、依然として診察・検査を受けても検査報告を取りに来ない Inicial Defaulter が総検体数のうち7%近くある。⑤喀痰採取に関しても全標本の24%が検査不適当の検体であり、特に女性の患者からの検体の46%が異物混入または唾液のみであった。地方での結核実態予備調査ではそれが67%という結果であった。⑥研修における教材(英語のテキストをアラブ語に訳したもの)の使い方、検査技師自身の安全性に対する観念・物品の管理などに問題が残る。〔考案と結論〕宗教的習慣から男性社会と女性社会をつくり、首都サナア市の国立結核研究所では依然として医療従事者21人中女性は看護婦1名のみで、イスラム教国・アラブ民族であるということから離れて技術指導を行うことはできないが、1986年から87年にかけての日本政府の無償供与による3カ所の結核センターの完成はそれまでの現状維持的な考え方から積極的な姿勢へと変わる機会となり、今後これらの結核センターだけでなく

国内全体に活動範囲の広がることが望まれる。

A 14. 北イエメンにおける結核実態予備調査の成績と問題 °松田正己・森 亨(結核予防会結研) カレド・レシャード(JICA チームリーダー)

〔目的〕 ① 北イエメンにおける結核のマグニチュードを、全国的な調査による有病率・感染危険率等から把握することが、実態調査の最終目標である。② その準備として、予備調査を行い、現地側のスタッフの体制を整備する。また、調査技術の問題点を発見し、北イエメンにおける実態調査のプロトコルに資する。③ 調査の対象集団から結核患者を発見し、その治療等の事後処置についても、できるだけ対応する。〔方法〕 ホハ地区のエリトリア難民キャンプを予備調査の対象とした。対象集団が登録されており、小規模で外部との交渉が少ないので、実施上の問題が少ないと思われたからである。調査の項目は身体計測、問診、喀痰、X線検査およびツ反、BCG。〔成績〕 5歳以上の全員にX線撮影(問診)を行った結果、33名が結核の疑いとされた。喀痰検査はX線撮影に先立って、問診での有症状者に行ったが、菌陽性者は出なかった。ツ反は15歳以下の児童のうち、BCG痕のない53名が受け、7名が10mm以上、32名が10mm以下(BCG接種)、14名は判定日に欠席した。1歳以下の幼児でBCG痕のない53名に、直接BCGを接種した。BCG痕のあった児童は151名。102名が調査に欠席した。ホハ・キャンプでUNHCRの名簿を確認した登録者数と参加者数を比較すると、全体の実施率は75.8%、男(53.1%)は女(78.7%)より参加度が低い。4~15歳は実施率が高く(100%)、15~50歳の実施率は低い(62.6%)。働き盛りの年齢層(特に男)は欠席者が多いのであろう。年齢を知らない人が多く、誤差は5歳程度と推定。5歳間隔で集計。男の43.2%、女の38.5%が15歳以下と若い。男の90.2%、女の85.5%は45歳以下であり、平均寿命も低いであろう。体重測定の実施率は、女は全年齢層とも80%以上と高く、関心の強さを示す。男は31~35歳が17.2%と参加率が低い、20歳以下は70%と高い。これらの傾向は身長測定も同様である。予想よりも協力的であった。〔考案〕 データの問題 a) データの量: 喀痰検査の量が多い。b) データの質: 喀痰の検体に唾液や異物混入が多い。c) 調査の運営: 男女子供が交ざるので、X線検査に時間がかかる。調査対象外の周辺住民が押し寄せ、対応がたいへんである。d) データ解析: 解析する人材不足、電気事情が悪いので時間がかかる。

A 15. バングラデシュにおける全国結核実態調査(1987~88) セラジュール・イスラム(バングラデシュ保健省結核対策部)ヌルル・イスラム(同国立統計局) °石川信克(結核予防会結研; バングラデシュ結核予

防会)

バングラデシュにおける全国結核実態調査は1964~65年(当時、東パキスタン)に行われて以来なされなかったが、当時全国でX線有所見者4%、喀痰中菌陽性者は全人口の0.5%と推定された。今度WHOの資金援助により、23年ぶりに実態調査を実施することができた。〔方法〕 全国を農村、都市に分け、各々から二段抽出法により無作為に6,000および4,000の計10,000世帯を抽出、15歳以上の成人に対し、1カ月以上の咳症状の有無を問診、痰採取を行い、結核菌塗抹検査を行った。〔結果〕 調査された25,102人の成人(15歳以上、農村14,449人、都市10,653人)のうち、5.78%(農村5.40%、都市9.48%)が慢性の咳症状を示した。塗抹陽性者は、農村成人の0.84%、都市成人の1.61%にみられた。訂正した全国推計値は0.87%である。農村女性では0.52%と低いが、都市では男女差はみられなかった。その他患者の社会・経済的背景の分析も行われた。〔考察〕 1964~65年調査に比し、今回は著しく高い値を示しているが、これは対象年齢の違い(15歳以上)、調査方法の違い、誤差などによるものであろう。前回の15歳以上塗抹陽性推定値は0.7%である。統計学的な抽出調査としては、今回の方がより科学的に行われたと思われる。ただし、これらの誤差を計算に入れても、今回の調査結果は、当国の結核事業がこの23年間に改善されていないことを示し、むしろ悪化さえ示唆している。これは全国的な都市化、社会開発の遅れなどによるものである。演者は長年当国における結核対策へ側面から助言、協力を行ってきたが、当国の結核問題に対して、今後も息の長い協力が必要と思われる。

A 16. イエメンアラブ共和国とタンザニア連合共和国における結核対策の比較検討 °須知雅史(東海大医公衆衛生学) 森 亨(結核予防会結研) 立石昭三(国療比良病) カレド・レシャード(JICA チームリーダー)

〔目的〕 結核は、いまだ多くの開発途上国において広く蔓延し、その傾向も横ばいかまたは減少していてもわずかながらであるというのが現状である。国際社会の中での日本の果たす役割が期待されるなか、海外医療協力の中でとりわけ結核対策によせられる期待は大きい。今後の医療技術協力に資する目的で、イエメンアラブ共和国(北イエメン)とタンザニア連合共和国(タンザニア)の結核対策を、特に患者発見・治療について比較検討したので報告する。〔方法〕 現地にて収集・解析した関連資料をもとに検討を加えた。〔結果〕 1) 北イエメンの結核対策組織は保健省 Primary Health Care (PHC) 部門の下にあり、全国の3つの結核センターを中心に、全国11の州の衛生部に結核対策調整員を置き、群レベル以下の結核サービスはPHCに統合されている。

その診断および治療方針は、喀痰塗抹検査を中心にその陽性者に対して外来治療を行うというものである。実際、推定される喀痰塗抹検査陽性患者の20~25%が発見され、発見患者中に占める塗抹陽性率は20~40%、治療完了率は一部の結核センターを除き20%前後である。2) タンザニアの結核対策組織は、PHCや他の疾病対策組織より完全に独立した結核・らい対策部門が、中枢から末端までをカバーしている。その診断および治療方針は、喀痰塗抹検査を中心に置いているのは北イエメンと同様であるが、初期強化治療期間は入院治療を中心とし、その後は外来治療を行うというものである。実際、推定される喀痰塗抹陽性患者の60%以上が発見され、発見患者中に占める塗抹陽性率は約70%、治療完了率は全体で約70%である。3) 両国とも、塗抹陽性患者

に対してRFP, INHを含む短期化学療法が行われている。〔考案〕1970年代末のほぼ同様の時期に開始された両国の結核対策であるが、その成果には大きな隔たりが存在する。結核対策関連の下部機構や背景の違いのほかに、PHCとの統合あるいは既存の保健サービスを利用しようとする北イエメンに対し、完全に独立した組織を持ち中枢から末端まで機材・薬剤・要員までを独自に確保しているタンザニアとの間には、その組織の組み立て方に大きな相違が存在する。後者においては、中央の強力なリーダーシップのもとに、消耗品の供給、州・地区の各レベルでの監督、報告の徹底、要員の研修等が実際に押し進められており、それが前述の大きな結果の差の最も重要な要因となっていると考えられる。〔結論〕強力な実行組織の構築が必要である。

細菌 I

第1日〔3月27日(火) 9:10~10:00 B会場〕

座長 (結核予防会結研) 阿部 千代治

B1. 喀痰中結核菌の一証明法、特に小川培養陰性菌の検討 高橋義郎(高橋内科医)

〔目的〕マウスの皮下に石英粉浮遊液を注射し、数時間以内にBCG,あるいは人型結核菌を静注すると、菌は粉塵注射局所で3~6週後に著しく増菌することを定量培養で確認できた。さらに石英粉と喀痰中結核菌を混合して皮下注射しても、局所で増殖する成績を得て、第36回日本結核病学会総会で報告した。今回この方法を用いて、結核菌の早期判定とSPCNを示す菌の検索に役立てようとした。〔方法〕4% NaOH液で処理された喀痰を3%小川培地に培養、残りの2mlをとり、20% HCl液でpH=7.0に修正、滅菌結晶性無水珪酸微粉350mgを加え混和、その0.2mlずつをddYマウスの左右側腹部皮下に注射した。注射後、2週、3週および4週後に屠殺し、局所を塗抹蛍光染色後鏡検し、ガフキー表を用いて、増菌の度合いを判定した。また局所からの還元培養を試みた。〔成績〕昭和36年に本総会で報告したが、その後追試されなかったため、改めて、実験方法の一部に改良を加えて実験した。1) 昭和36年の成績は、塗抹⊕培養⊕のもの10例あったが、いずれも本法で増菌⊕。塗抹⊖培養⊕のもの5例のうち4例は本法でも増菌を認めたが、1例は増菌しなかった。この検体は6本の小川培地にわずか1個の集落が発生しただけのものであった。塗抹⊕培養⊖のもの2例、および塗抹⊖培養⊖のもの2例、計4例が本法で増菌

を認めた。このうち2例は小川培地を用いて局所より還元培養できたが、1例は還元できなかった。他の1例は還元培養を実施しなかった。2) 以前の実験では石英粉を用いたが、今回はさらにSiO₂の純度の高い人工水晶粉を用いた。塗抹⊖培養⊖のもの1例が本法でのみ増菌を認めた。検査された他の19例は培養成績と全く一致していた。以上をまとめると、小川培地に少数の集落が発育した検体では、本法による証明の時期は遅延し、3~4週後に初めて増菌を認めたが、無数の集落の発生した検体では、2週後に顕微鏡的に増菌を証明することができた。小川培地に発育しなくて、本法でのみ増菌を認めた計5例中、小川培地を用いて還元できたものは2例であり、うち1例はほぼ正常の発育であり、1例は発育が弱かった。〔考案・結論〕結晶性無水珪酸の微粉と喀痰との混合物を、マウスの皮下に注射すると、その局所において喀痰中結核菌は増殖する。この場合、小川培地に生育する菌数が多い場合には2週、菌数が少ない場合には、3~4週後に顕微鏡的に生菌の証明が可能である。小川培地に著しく発育の遅い菌株でも、3~4週で証明可能な例があった。局所内で増菌しても還元培養ができなかった検体もあった。初回強化治療3~4カ月後の喀痰についても検討しているが、本法は小川培地でSPCNを示しても、その一部は生菌であるということを確認する一方法と思われる。

B2. 蛍光物質FDAによる結核菌の特異的検出法

°木ノ本雅通・中村玲子（国立予防衛生研細胞免疫）

〔目的〕 結核菌の生死を染色により判別することは、室橋らによって試みられたが、その方法は一般に用いられていない。喀痰からの塗抹陽性、培養陰性のような場合に、塗抹の段階で菌の生死を鑑別できればその後の処置にとって有用であると思われる。抗結核剤のスクリーニングや耐性菌の検出、ワクチンの力価の問題など、応用範囲は広い。われわれは、すでに動物細胞で用いられているFDAによる生死の鑑別法を、結核菌に応用することを試み生死の判別をすることを検討した。〔材料と方法〕 Fluorescein diacetate (FDA) は5 mg/ml アセトン溶液として -20°C で保存した。Ethidium bromide (EB) は30 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のPBS溶液として -20°C に保存した。結核菌として弱毒ウシ型結核菌BCG（日本株）を用いた。菌液は、生菌ワクチン（20 mg/ml 蒸留水懸濁）とその加熱死菌、小川培地上20週培養のコロニーよりかきとった菌液（古い菌）、小川培地4週培養コロニーよりかきとった菌液（新しい菌）を用いた。染色法は、抗酸染色（Sigma社のAccustainを使用）とFDA/EB染色を行った。FDA/EB染色では、FDAの保存溶液20 μl を1 mlのPBSに溶かし、その25 μl とEB 25 μl を混合して菌液50 μl を加え、室温2分間放置した。これを蛍光顕微鏡で、blue filterで検鏡した。FDAは419 nmの光で緑色の蛍光を発生し、EBは546 nmで赤い光を発生する。〔結果〕 生菌はFDA/EB染色ですべて黄緑色に光り、死菌はすべて赤橙色を呈した。両者を混合した標本は、緑色の菌と赤色の菌が混在するのが明瞭に検出された。古いコロニーは赤色の菌が多く、新しいコロニーの菌はほとんどすべて緑色であった。蛍光の強さはFDAの分解産物の発する緑色の方が強いので、生菌はEBによる赤が消えてしまっていた。この結果は動物細胞でみられるFluorochromasiaと同じで、抗酸菌のもつエステラーゼがFDAを分解すること、生菌のみが酵素活性を示すので、生死の染め分けができることが明らかとなった。

B 3. 抗酸菌分離培養における小川K培地の使用経験 佐藤明正（神戸市環境保健研）

〔目的〕 喀痰中の抗酸菌の分離培地として小川K培地が開発された。喀痰の雑菌処理にC-1処理剤を使用するのであるが、喀痰以外の材料にも使用可能であるかを検討した。〔材料と方法〕 臨床関連材料：開放性結核患者あるいは過去に排菌していた患者の、喀痰を中心とする10種類の臨床材料211検体、医療機器洗浄機拭き取り材料4検体。胸水、尿、髄液、心嚢液、医療機器洗浄機拭き取り材料は遠心沈渣を供試材料とした。培養法：被検体に滅菌水を等量加え、その一部とC-1処理剤（cetylpyridinium chloride, NaCl, succinic acid, pH約3.5の酸性処理剤、極東製薬KK）を1:2の割合

で混合攪拌し、30分室温放置後その0.1 mlを小川K培地（2%小川培地を基礎にしたpH6.9に調整した培地、極東製薬KK）に接種し、他の一部には4%と1%のNaOHを1:4の割合で添加し、各々3%小川培地、1%小川培地に0.1 mlずつ接種した。培養4, 6, 8週後の発育コロニーを観察した。〔結果〕 臨床材料211検体中40検体から抗酸菌が分離された。分離菌種は*M. tuberculosis* 30件、*M. avium complex* 6件、*M. fortuitum* 4件であった。発生コロニー数は結核菌と*M. avium complex*では各培地で同程度であった。*M. fortuitum*の分離には小川K培地が優れていた。雑菌抑制効果では喀痰に対してはC-1処理剤が優れていた。胸水、医療機器洗浄液、尿、胃洗浄液、髄液、心嚢液、心膜に対してはC-1処理剤と4% NaOH処理で差がなかった。しかし、便の前処理に際してはC-1処理剤の使用では不十分なケースがみられた。便のC-1処理剤耐性菌は主に真菌類であったが、真菌類はアルカリには弱い酸性には強いという一般的な特性と符合するものであった。医療機器洗浄機拭き取り材料は、 37°C と 25°C で培養した。4週間培養では、4%と1%のNaOH液で処理し、各々3%小川培地と1%小川培地に培養した群では、いずれの培養温度でも菌の発育は認められなかった。一方、C-1処理剤・小川K培地使用群では 37°C で陰性、 25°C で4試料ともに陽性であった。分離菌は迅速発育菌であった。〔結論〕 遅発育菌種の結核菌と*M. avium complex*の分離培養における検出率は、C-1処理剤・小川K培地の使用群と4% NaOH処理・3%小川培地の使用群とで同程度であった。迅速発育菌の分離培養にはC-1処理剤・小川K培地の使用が適していた。C-1処理剤は喀痰の雑菌処理には優れていた。しかし、便の雑菌処理には不十分なケースが見受けられた。

B 4. 抗酸菌分離培養における各種卵培地の比較 °土井教生・安齊栄子（東京保健会病体生理研）佐藤明正（神戸市環境保健研）

〔目的〕 化学療法の普及、微量排菌例の増加と非定型抗酸菌の臨床的意味が重視されている現在、起炎菌種の拡がりに呼応し、分離培養法も多様化を迫られる時期になっていると考える。私たちは、従来からの分離培養の中心を成す3%小川培地以外の、それぞれに特色のある分離用卵培地を併用し、その有用性を比較した。〔方法〕 (I) 喀痰を主体とする2,000件の臨床材料を対象に、3%小川培地、2%工藤変法培地、東村のTween卵培地を併用。検体と4% NaOHを1:4の割合でpumping後、10分以内に同一検体の0.1 mlを3%小川、0.05 mlを2%工藤、0.025 mlをTween卵培地に接種。8週間継続培養。(II) 抗酸染色で菌陽性の臨床材料20件（喀痰12件、気管支洗浄液3件、膿3件、便

2件)を対象に、3%小川、2%工藤、2%工藤PD培地、1%小川、Tween卵培地、Coletsos培地(英国、1971)の6種類の培地を併用。検体の前処理方法と接種量は、各培地の標準使用法に準拠した。〔結果と考察〕(I)陽性率は、3%小川で4.4%、2%工藤が4.35%、Tween卵培地が4.25%；接種量と検出コロニー数はよい相関を示した；陽性率の差となったのは、いずれも4コロニー未満の微量排菌例だった。汚染率は、3%小川で3.05%、2%工藤が2.85%、Tween卵培地が2.6%。これら陽性率・汚染率の差は、接種量の差によるものと推定された。Tween卵培地では、他の2種類の培地では陰性となった、極端に遅育性の *M. nonchromogenicum* complex 1株(1コロニー)を検出し得たほか、2株の *M. kansasii* のコロニーサイズで他の2種類の培地を上回ったが、*M. tuberculosis* と *M. avium* complex における早期検出・発育促進効果の点では特徴的な成績は得られなかった。他方、2%工藤では他の2種類の培地では陰性だった *M. gordonae* 1株、*M. kansasii* 1株(各1コロニー)、*M. tuberculosis* 2株(1および2コロニー)を検出し得たほか、多剤耐性で劣勢発育の *M. tuberculosis* 2株(3件)の発育支持力において明らかな優位性を示した。(II)喀痰からの分離培養並びに *M. tuberculosis* の検出では6種類の培地に差を認めなかったが、気管支洗浄液からの菌分離と *M. avium* complex の検出では Coletsos 培地が最適で、次いで2%工藤PD培地、1%小川、Tween卵培地。ただし、Coletsos培地は雑菌抑制の点では最も劣っていた(9/40本)；日本の5種類の卵培地では汚染率で差は認めなかった(3~4/40本)。〔結び〕3種類の培地の比較の結果(I)では、2%工藤培地が劣勢発育結核菌に対する発育支持力でやや勝るものの、各培地間で実質的な有意差は認めなかった。(II)の結果は、検査試料の種類により、適用する培地を選択すべきことを示唆している。

B5. 7H12液体培地による患者材料からの結核菌の分離 °細島澄子・阿部千代治(結核予防会結研)

〔目的〕患者材料からの結核菌の分離のために、4~8% NaOHによる前処理後に、1~3%小川培地で培養する方法が従来からとられてきた。近年化学療法の普及に伴い微量排菌者からの菌の検出が重視されるようになっ

てきたが、これら微量排菌検体や治療中の検体からの結核菌の分離率が低いことが問題になっている。それにも増して大きな問題は従来法では結核菌の検出に数週間を要することである。米国でラジオアイソトープを用いた液体培地が結核菌の分離培養に有効であることが報告されている。今回患者材料からの結核菌の分離率に、この液体培地と従来の方法の間に差があるかどうか検討した。〔材料および方法〕材料として複十字病院を訪れた外来患者および入院患者からの喀痰を用いた。喀痰に等量の4% NaOHを加え、ミキサーで攪拌、その後手で時々振りながら15~20分間室温で前処理した。一定量を50mlプラスチックチューブに移し、それに約10倍量の0.1M 燐酸バッファーを加え、4°Cで4,000rpm、20分間遠心した。注意深く上清を捨て、沈渣に約1mlのバッファーを加え懸濁し、その0.1mlを培地に接種した。用いた培地は1%小川卵培地、ミドルブルック7H11寒天培地と5種の薬剤を含む7H12液体培地であり、後者2培地は5%炭酸ガスインキュベーターで培養した。液体培地中の菌の増殖は、1、2週目の培養の塗抹染色と寒天培地への接種により判定した。対照としてNaOH処理後の材料を、3%小川培地で培養する従来法(以下NaOH-3%小川)を加えた。〔結果および考察〕ミドルブルック7H12液体培地で試験した患者喀痰材料の43%に抗酸菌を検出できた。従来のNaOH-3%小川では検体の25%からであり、液体培地の検出率はほぼ2倍高かった。7H11寒天上の検出率は上記2つの中間であった。また液体培地で検出された例の多くは培養1週目に、遅くとも2週目までにほとんどすべて検出された。NaOH-3%小川の3~4週と比べ液体培地中での増殖は明らかに速かった。この液体培地は結核菌の増殖を促すことから当然患者材料中に含まれている抗酸菌以外の微生物の増殖の促進も考えられ、それらからの汚染が心配されたが、今回の培養ではすべて陰性であった。このように7H12液体培地は結核菌の検出感度と培養速度の点で従来の卵培地と比べ数段優れており、その後のDNAハイブリダイゼーション、菌種特異単クローン抗体、HPLCを用いる菌種の同定や薬剤感受性試験が一段と迅速化され、早期の診断および治療への寄与が期待される。現在さらに検体を増やし、検討中である。

細菌 II

第1日〔3月27日(火) 10:00～10:40 B会場〕

座長 (兵庫医大細菌学) 田村俊秀

B 6. 結核菌青山 B 株ペプチド抗原遺伝子のクローニング—発現に関する signal について— 田中公子・笹脇利久・露口隆一・青山和枝・岡村春樹・長田久美子・田村俊秀 (兵庫医大細菌学)

〔目的〕 私たちは、結核菌抗原の中で、結核症の診断、細胞性免疫の指標として確立されている、本邦標準ツベルクリン (PPDs) に焦点を当て、その由来する結核菌青山 B 株 DNA ライブラリーから、抗 PPD 抗血清と反応するペプチド抗原遺伝子のクローニングを行った。得られた7個のクローンは、いずれもベクターのプロモーターの誘導と無関係に、抗原ペプチドを発現していたことから、挿入結核菌遺伝子の中に大腸菌内で機能できる translation initiation signal の存在が示唆された。今回は、すでに、塩基配列上のコーディングフレームについて報告した pAT01 (15 kD ペプチド発現) の非コーディング領域の、大腸菌内発現に関する signal について検討した。〔方法〕 組換え DNA 手技は、前報のとおりである¹⁾。すなわち、結核菌青山 B 株 DNA ライブラリーを pUC18 系ベクターで作製し、発現ペプチドは、各組換え体抽出液の希釈系列の colony blot, dot blot, Westernblot (1次抗体: 抗 PPDs 家兔抗血清, 2次抗体: HRP 結合抗兔 IgG, M, A (Cappel)) で検討した。〔結果・考案〕 Lac プロモーターを入ファージ PL プロモーターに置換し、その抑制下でも、またベクタープロモーターを削除しても、挿入遺伝子の方向にかかわらず、抗原発現が認められた。挿入遺伝子内の signal と考えられる部分を削除すると、Lac プロモーター依存性のクローンが得られた。以上のことから、挿入遺伝子内に、結核菌由来で、大腸菌内で機能できる translation initiation signal が存在することが確認できた。今回のクローニングでは、結核菌遺伝子の大腸菌内発現の可能性が不明であったため、Lac プロモーターで発現できるように、フレームシフトさせた3種のベクター pUC18, pUC181, pUC182 を用いた¹⁾。3万個をスクリーニングしたにもかかわらず、Lac プロモーター依存性のクローンは全く得られず、発現したクローンはすべて非依存性であった。この理由を解明するため、現在、他のクローンについて検討を加えている。この signal が結核菌内でどのように機能するか、および上位の調節機構が存在するのかが次の課題である。〔文

献〕 1) 田中公子: 結核菌青山 B 株ペプチド抗原遺伝子のクローニング—15 kilodalton (AT01) ペプチドを発現する遺伝子について—, 結核, 64: 351~360, 1989.

B 7. Mycobacteria のソートン培地中に見出される主要蛋白質の培養期間による消長 永井 定 (大阪市立大医附属刀根山結研) 寺坂邦広 (大阪大医微生物病研) 山田 毅 (長崎大歯学部口腔細菌) 阿部千代治・山本節子・戸井田一郎 (結核予防会結研) 山口隆司・松尾和浩・山崎皓弘 (味の素・中央研) 片岡哲朗 (国立予防衛生研)

〔目的〕 Mycobacteria の培養期間は比較的長期にわたるため、蛋白質によってはその間の変動を考慮する必要がある。ソートン培地内に見出される主要な蛋白質について、培養期間と消長の関係を調べた。〔方法〕 *M. tuberculosis* H37Rv (Rv と略) および *M. bovis* BCG 日本株 (BCG と略) をソートン培地 (アスパラギン使用) に 37°C の静置培養を行い、週を追って培地内の蛋白質を硫酸で濃縮、透析後の試料を O'Farrell の二次元電気泳動で展開し、ゲルを染色、あるいはさらにメンブレンにブロッティングの後、その蛋白質に対する抗血清—HRP 反応による発色の度合いから、特定の蛋白質の量を判定した。〔成績〕 MPB70 は、*M. bovis* に特異な蛋白質であり、細胞内ではシグナル・ペプチドと結合して合成される分泌型であり、培養初期から培地内に多量にみられる。しかし培養2週を過ぎると、その変型である MPB80 がしだいに大きくなるので、培養中に徐々に変化を受けている。MPB/MPT64 は、*M. tuberculosis* と *M. bovis* に特異な分泌型蛋白質であり、初期から培地内に現れるが、BCG では4週、Rv では7週以降では明らかに消失が始まる。MPB/MPT59 および 44 などの α 抗原グループは、分泌型であり培養初期から培地内にみられ、BCG では5週、Rv では9週までも安定に残存する。MPB/MPT51 はこれらと同等であるが、MPT63 は7週以後には急に消失する。不安定な分泌型である MPB32 は3週から、MPT32 は4週ごろから変形が顕著となる。一方、細胞内蛋白質は、培養初期でも培地内に皆無ではないが、MPB/MPT57, カタラーゼ, SOD などは BCG では3週、Rv では7週以降には確実に現れる。以上の結果からみて、培地中の主要蛋白質を変性少なく得るには、BCG では2週、Rv

では3週が適当と考えられる。この時期は、菌膜が培地表面を覆ったところに相当する。〔考察〕PPDは、通常7~10週にわたる長期の培養と加熱滅菌により、熱変性ととも菌体内蛋白質が混入した複雑さを持っている。分泌型の蛋白質をシグナル・ペプチドと結合した状態で合成されたものとして見ると、培養初期から培地内に現れるが、消長著しいものもある。7週以後には菌体内蛋白質の漏出を考慮しなくてはならない。特に菌種特異的なものについては、採集時期についての配慮が必要である。〔結論〕Mycobacteriaのソートン培地内の蛋白質の消長を調べた。BCGでは2週、Rvでは3週の培養が分泌蛋白質採取には最適である。

B 8. 電気パルスによるミコバクテリア (BCG) への遺伝子導入 °山崎利雄・後藤義孝・徳永 徹 (国立予防衛生研) 有働武三・水口康雄 (産業医大微生物)

〔目的〕 これまでにBCGへの外来性DNA導入を目的として、(1)塩化カルシウム共沈法、(2)プロトプラスト化した菌にポリエチレングリコールを用いて取り込ませる方法を試みたが、いずれも成功しなかった。今回、電気穿孔法 (EP法) を試みたところ、DNAがBCGに取り込まれることが分かった。そこでEP用緩衝液およびパルス条件について検討し、DNAの導入効率を高めることに成功した。〔材料と方法〕 菌：宿主菌としてBCG Tokyo株とその変異株 (S株) およびPasteur株を用いた。DNA：われわれが開発した、抗酸菌一大腸菌間で増殖可能なシャトルプラスミド pYT72/92 (Km^r , Amp^r をもつ) を用いた。EP法および形質発現：EPには島津SSH-1細胞融合装置にハイパワーユニットを取り付け使用した。パルス後の菌液を50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ のカナマイシンを含むMiddlebrook 7H10寒天培地に接種し、形質転換菌数を測定することによりDNAの導入効率を比較した。〔成績・考察〕 Tokyo, S-5, S-10, S-20, Pasteurの計5株 10^7 CFUに3~5 μg のpYT72/92を加え、14 kV/cm, 500 μsec の条件で1回パルスしたところ、S-20, S-5で最も多くの形質転換菌数 (DNA 1 μg 当たり100個以上) が得られ、次いでS-10, S系の親株であるTokyoはDNA 1 μg 当たり10~20個でS系3株より形質転換菌数は少なかった。Pasteur株はTokyo株よりさらに少なく、5個以下であった。この結果は、S系株が親株に比べDNAを受け入れやすくなっていることを示し、S系株は①膜の性状が変化した、②菌体内でDNAがTokyo株より安定に保持されたなどの可能性が考えられる。次にS系株でEP用緩衝液について、特にCaCl₂, MgCl₂の影響について調べた。Ca, Mgともに濃度が低い方 (0.1 mM以下) が形質転換菌数が多く得られ、高濃度のCaCl₂は、形質転換菌の出現を著しく抑制すること

が分かった。最後にパルス時の至適条件を検討した結果、加えるDNAは少なくとも1 μg 以上を必要とし、量が多いほど形質転換効率がよかった。投入菌数は 10^6 CFU以上必要で、DNA量が同じ場合は投入菌数が多いほど形質転換菌数も多かった。電解強度は14 kV/cm, パルス幅は500 μsec がよく、パルス回数を10回にすると、1回のときに比べて形質転換菌数は10倍以上増加した。回数をこれ以上増やしても形質転換菌数の増加はみられなかった。〔まとめ〕 シャトルプラスミド pYT72/92をBCGにEP法を使って導入した。われわれが作成した変異株 (S系株) はTokyo株やPasteur株より形質転換菌が多く得られることが分かった。またEP用緩衝液、EP時の諸条件を検討し、形質転換効率を高めることにも成功した。これら基礎技術の開発、改良は抗酸菌の分子生物学的研究の有力な手段となろう。

B 9. *M. kansasii* と *M. marinum* のINH感受性の差異について °土井教生 (東京保健会病体生理研) 田坂博信 (広島大医細菌) 岡沢 豊 (極東製薬)

〔目的〕 私たちは、*M. kansasii* (*M. k*) 新鮮分離株では、指標となる硝酸塩還元試験で必ずしも陽性を示さず、37%の株が(-)~(+)を示し、これが簡易同定で*M. marinum* (*M. m*) と誤同定される可能性のあることを報告した (結核64:224, 1989)。この*M. k*と*M. m*は薬剤感受性試験 (Microtiter法: M法) におけるINH感受性で系統的に有意の差が認められる。そこで、鑑別点と成り得る可能性のあるINHに対するこれら2菌種の感受性について検討を試みた。〔方法〕 過去5年間に同定した*M. kansasii* 新鮮臨床分離菌113株、臨床分離*M. marinum* 10株の薬剤感受性試験 (M法) の結果を集計した; M法の接種菌液は約1 mg/mlで約7日間培養。次いで、*M. k* 15株、*M. m* 10株を対象に菌液濃度 10^{-2} mg/mlに調製し、その0.1 mlを薬剤含有1%小川斜面培地に接種、阻止濃度を求めた; INH濃度は0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 γ の11段階で、2週間培養。培養温度はいずれも*M. k* 37°C, *M. m* 30°C。*M. m* 10株と*M. k* 43株は α 抗原をマーカーとする血清学的同定システムにより確認した。〔結果〕 M法の集計結果: 113株の*M. k*は全株0.1 γ 完全耐性、5 γ 感受性。他方、*M. m*は全株0.1 γ 完全耐性、5 γ では9株が完全耐性、1株が高度耐性。普通法の阻止濃度: *M. k*の10株が8 γ , 4株が3 γ , 1株が5 γ で発育を阻止され、陽性対照と同等の発育を認めたのはすべて阻止濃度より2段階以下の濃度だった。他方*M. m*は全株が10 γ まで完全耐性で、陽性対照と同等の発育を示した。〔考察〕 M法の集計結果は、INH 5 γ を指標に*M. k*, *M. m*を相互に識別し得ることを示している。しかし*M. k*の普通法による阻止濃度では、被検15株中10株 (67%) がこれを上回る8 γ で完全に

阻止され、しかも2峰性の分布を記録した。この乖離の要因として推定されるのは、1) 普通法ではM法の倍の期間培養したため、2) 自然耐性菌が後を追って発育し、見かけ上発育阻止濃度が高くなったことである。結果、普通法による*M. k.*、*M. m.*の鑑別点は、上記の接種菌液濃度において10 γ 付近が適切と思われる。また、*M. k.*が2峰性の分布を示したことは、同じ*M. k.*の菌種内でもINH感受性に有意の幅のあることを示唆して

おり興味深い。なお、*M. m.*10株の培養温度を30°Cとしたのは、至適温度域30°Cで継代保存したためか、37°Cではほとんど発育を示さなかったことによる。〔結び〕*M. marinum*はINH高度耐性の菌種であるが、*M. kansasii*は*M. marinum*に比べ明らかにINH感受性が高い。Microtiter法ではINH5 γ 、普通法ではINH10 γ を指標に、*M. kansasii*、*M. marinum*を区別し得るものと思われる。

予後・後遺症・病理解剖 I

第1日〔3月27日(火) 10:40～11:20 B会場〕

座長 (国療南福岡病) 鶴谷 秀人

B10. 陳旧性結核症に基づく呼吸不全の予後 °杉田博宣・尾形英雄・水谷清二・和田雅子・木野智慧光(結核予防会複十字病)山田祐子・森 亨(結核予防会結研)

〔目的〕 陳旧性結核症に基づく慢性呼吸不全の予後にかかわる諸因子の重みづけをし、予後の予測が可能かどうか検討した。〔方法〕 対象は昭和52年3月より昭和54年12月までに呼吸不全に陥っていた39症例の診断時からの生存期間とそれにかかわる動脈血ガス分析値、病変の拡がり、手術歴、合併症の有無、心電図上の異常の有無、治療などの諸因子との偏回帰係数を求めた。〔成績〕 平均生存期間は、2.8年であった。生存期間とかかわりの強い因子は、病変の拡がり、感染症合併の有無、理学療法、補助呼吸器の使用などであった。〔考察・結論〕 症例数が少なく十分な検討が行えなかったが、陳旧性結核症に基づく呼吸不全の予後は悪く、診断後の平均生存期間は2.8年であった。生存期間とかかわる諸因子のうち、病変の拡がりが多いほど、また感染の合併のある症例ほど生存期間が短く、理学療法の施行や補助呼吸器の使用は延命につながっていると思われる。

B11. 慢性呼吸不全例の気管ボタン装着管理について °松田美彦・大谷直史・豊田恵美子(国療中野病呼吸器)

慢性呼吸不全長期例に気管開窓を行い、気管ボタンを装着し管理している症例について検討したので報告する。使用している気管ボタンは高研式気管開口部レティナ(カフスボタン状カニューレ)である。症例は肺結核後遺症13例、じん肺結核後遺症1例、慢性肺気腫3例、脊柱側弯症1例で合計18例である。男性13例、女性5例である。年齢は46～73歳(平均64歳)である。気管ボタン装着期間は2カ月～7年1カ月(平均2年2カ

月)である。現在までの予後は在宅酸素療法管理中5例、入院中9例(いったんは在宅になった者2例、近日中に在宅に移行予定2例)、死亡4例である。ボタン交換の頻度は、ボタン汚染の程度によるが、原則として入院例は週1回、外来例はだいたい1カ月1回程度である。酸素投与は原則として経気管ボタンで細いチューブで行っている。スピーチバルブ使用可能な場合には、スピーチバルブの側方に小孔をあけて、そこに細いビニール管を挿入して酸素投与を行っている。経鼻および経気管ボタンで目標PaO₂に必要な酸素投与量を比較すると経気管ボタンのほうがはるかに酸素流量が少なくすむ。気管ボタンを装着してあればベンチレーター管理必要時にボタンをポータックチューブに交換することが容易であり、気管内挿管のわずらわしさもなく、患者の苦痛も少ない。全例一度はCO₂ナルコーシスに陥ってベンチレーター管理を施行しており、現在数カ月に1回1週間ベンチレーター管理が必要な例と、3日に1回夜間のみベンチレーター管理が必要な例がある。喀痰の自己咯出が困難な例には、自分で経気管ボタンにて気管内吸引を行えるように指導訓練している。したがって喀痰貯留による障害がない。退院時には全員自己吸引が可能になっている。〔結び〕 気管ボタン装着の適応は、(1)ベンチレーター管理の再度必要性が予測される場合。(2)多量の喀痰があり、自己咯出が困難な例。(3)大量咯血を反復し、窒息の危険がある場合。利点は、(1)再ベンチレーター管理が容易である。(2)酸素投与量が少なくすむ。(3)喀痰咯出が容易である。副作用その他問題点はほとんどないが、気管ボタンを交換用を含めて2個自費購入しなければならない。在宅の場合、吸引器を自費購入しなければならない。軽量で持ち運び可能な吸引器がないなどの問題がある。

B 12. 運動負荷による血液ガス分圧の変動について (第3報) °吉田文香・福岡信恵・今田ケサ子(埼玉県立小原療)

〔目的〕 運動負荷による血液ガス (O_2 , CO_2) 分圧の変動を調べるにより, 肺結核後遺症の低肺機能や慢性呼吸不全の実態を知ることが目的とした。〔方法〕昭和62年度本学会で経皮血液ガス測定装置とTreadmill運動負荷装置とを併用する運動負荷試験を報告した。今回はこの試験を実施した結核病学会分類拡がり2および3の肺結核回復者のうち, 経皮 O_2 分圧高度低下(運動負荷開始直後から経皮 O_2 分圧が急速に30 Torr以上低下するかまたは30 Torrに達しなくとも下がり続けて運動負荷試験継続不能に陥る) 症例について検討した。併せてこれら高度低下例の運動負荷試験方法, 血液ガス O_2 分圧値についても考察した。〔成績並びに考察〕 結核病学会分類拡がり2の24例(化療のみ12例, Op. 施行12例)中4名, 拡がり3の33例(化療のみ26例, Op. 施行7例)中16名, 計20名が経皮 O_2 分圧高度低下を示した。拡がり2および3の症例では経皮 O_2 分圧軽度ないし中等度低下を示したものもかなりあり, 拡がりの程度だけでは高度低下を予測できなかった。これら20名の背景因子は男14名, 女6名, いずれも50歳以上, %VCはほとんどが60%以下であり50%以下が11名あった。経皮 O_2 分圧の低下30 Torr以上は7名で, 残り13名は30 Torrまで達しないうちに運動継続不能となった。すなわち30 Torrまで達しない例の方が多かった。経皮 O_2 分圧の急落最低値は平均47(最低34) Torrであった。運動負荷耐久時間は30 Torr以上低下例で平均4分, 30 Torrまで達しない例で平均2.9分であった。これは経皮 O_2 分圧軽度ないし中等度低下例の6~10分に比べて短い。運動負荷中止後経皮 O_2 分圧は平均4分で負荷前値まで回復した。就労状況調査では20名中9名が事務など軽労働に従事, 11名が無職であった。その後経過観察中8名が在宅酸素療法に移行した。また拡がり3の6名が死亡した(呼吸不全5名, 咯血1名)。死亡は経皮 O_2 分圧高度低下例のみでみられ軽度ないし中等度低下例では1名もみられていない。経皮 O_2 分圧高度低下例にとってはTreadmill: Bruce-Sheffield負荷はやや過重で負荷耐久時間も短く観察不十分となった。Ellestad Protocol変法による軽い負荷にすると負荷耐久時間は平均6.7分に延び患者も楽に歩行できた。経皮 O_2 分圧高度低下例の負荷前 O_2 分圧値は, 肘動脈採血測定でも軽皮 O_2 分圧測定でも60 Torr以下の症例は3例にすぎず, O_2 分圧値から高度低下を予測できなかった。また両測定法の測定値一致率は10 Torr差以内許容で約75%であった。〔結論〕 経皮 O_2 分圧高度低下20例について検討した。この20例中からその後在宅 O_2 療法移行8名, 死亡6名

がみられた。病変の拡がり, 安静時 Pa_{O_2} 値からはこの高度低下は予測ができず, 運動負荷試験による O_2 分圧変動調査が必要である。

B 13. 肺結核後遺症患者における右心不全の検討 °安田順一・新島結花・鈴木公典・山岸文雄・庵原昭一(国療千葉東病呼吸器) 山本 司・吉田康秀・栗山喬之(千葉大医附属肺癌研究施設第2臨床研究)

〔目的〕 いわゆる肺結核後遺症における呼吸循環不全は慢性閉塞性肺疾患の場合とともに, わが国の呼吸不全対策の重要課題となっている。今回, 肺結核後遺症を対象として, 肺機能検査, 動脈血ガス分析, 肺循環動態, 胸部 X 線写真について, 右心不全の既往の有無により2群に分けて検討を加えた。〔対象および方法〕 1989年10月までの当院入院患者で, 右心カテーテル検査を施行した肺結核の既往のある43例(男性32例, 女性11例: 平均 62.4 ± 9.0 歳)を対象とした。病状の安定期に, 肺機能検査, 動脈血ガス分析を行い, Swan-Ganz Catheterによる右心カテーテル検査にて, 肺動脈圧, 肺動脈楔入圧, 右房圧, 心拍出量, 混合静脈血酸素分圧などの測定を行い, さらに酸素吸入下(28%, 100%)における肺動脈圧や心拍出量を測定した。胸部 X 線写真については, 日本結核病学会病型分類の「拡がり」を用い, 加えて胸膜肥厚は「なし」「一側」「両側」の3段階に, 胸郭成形術による胸郭の変形は肋骨の切除本数に応じて4本単位に7段階に分類した。右心不全の既往の有無の基準は, 下肢の浮腫を認めたことがあるか否かによって決め, この基準で2群に分けて対比した。〔結果〕 症例全体では, それぞれの平均値は%FVC $38.6 \pm 17.6\%$, FEV_1 $62.4 \pm 18.3\%$, 指数($FEV_1/prVC$) $23.7 \pm 13.0\%$, Pa_{O_2} 57.6 ± 8.5 Torr, $Paco_2$ 51.6 ± 7.3 Torr, 肺動脈平均圧(\overline{P}_{PA}) 26.4 ± 7.0 mmHg, 心係数(C.I.) 2.97 ± 0.66 L/min/m², 肺小動脈抵抗(PAR) 356.6 ± 161.9 dyn \cdot sec/cm⁵, 混合静脈血酸素分圧($P\overline{v}O_2$) 34.5 ± 3.6 Torrであった。既往に右心不全ありの群(N=17)では, 右心不全なしの群(N=26)に比べ, 指数が低下しており, 低酸素血症, 高炭酸ガス血症の程度が大きい傾向にあった。肺循環動態では, \overline{P}_{PA} , PARが右心不全ありの群で高値となり, $P\overline{v}O_2$ は低い傾向にあった。また酸素吸入によるPARの減少率も右心不全ありの群では, 少ない傾向にあった。右心不全の有無は, 胸部 X 線写真上の病巣の拡がりや胸郭成形術による胸郭の変形の程度によって影響されず, むしろ胸膜肥厚に関連性を認めた。〔考案および結語〕 病状安定期における諸検査データを比較すると, 右心不全の既往のある症例で各数値が悪化しており, 肺機能検査や動脈血ガス分析で経過を追跡することが, 右心不全の予測や予防に有用と思われる。また胸部 X 線写真上, 胸膜肥厚の影響が認められたことから, 右心不全の既往

のない患者に胸膜肥厚を認める場合、右心不全発症の危険性が高いことを示唆していると考えられる。

予後・後遺症・病理解剖 II

第1日〔3月27日(火) 11:20～12:00 B会場〕

座長 (愛知医大内科学) 森下宗彦

B14. 近畿地区国療における抗酸菌症の現状—結核病棟における入院早期死亡例の解析— 近畿地区国療胸部疾患研究会：°上田英之助・野間啓造・田中茂治・螺良英郎(国療刀根山病)立石昭三(国療比良病)中谷光一・中江一郎・井上修平・高橋憲太郎・池田宣昭(国療南京都病)小原幸信(国療宇多野病)坂谷光則・喜多舒彦(国療近畿中央病)関剛・平川公義・尾藤慶三(国療千石荘病)黒須功・大迫努(国療兵庫中央病)金井廣一(国療青野原病)白井史朗・宮崎隆治(国療西奈良病)竹中孝造(国療和歌山病)

〔目的〕人口の高齢化に伴い、結核病棟における疾病の質も死亡原因も変化してきている。入院後1年以内に死亡した早期死亡例についての検討は、国立療養所の入院患者の実態と将来像を示唆するものとして、今後の結核対策に重要な資料を提供するものと考え解析を行った。〔方法〕近畿地区国立療養所9施設において1988年1月1日から1988年12月31日の間に入院し、その年の間に死亡した症例の死因を検討した。死因として結核死、呼吸不全死、癌死など各々定義を定めて当てはめた。〔成績〕該当死亡例は90例集計できた。男性76例、女性14例と男性が圧倒的に多かった。年齢は35～94歳まで分布していたが、59歳以下は14例(15.5%)にすぎず、70歳以上の高齢者が59例(65.5%)もあった。入院期間は1週間以内の死亡が12例(13.3%)あり、1カ月以内の死亡は39例(43.3%)であった。死因ではやはり結核死が最も多く35例(38.9%)であったが残り結核以外の死亡で肺癌14例、呼吸不全11例、肺炎11例の順であった。排菌者は55例(61.1%)であった。〔考案〕入院早期死亡例では高齢者が多く、しかも入院後短期間で死亡する例が目立ったが、これはかなり末期になって胸部レントゲンを撮り、初めて結核が発見されたためと考えられる。また死因として結核死以外が61.1%も占めていたことから、他疾患で療養中に末期に肺結核を併発したために療養所に転送されて死亡した例も多いためと考えられた。ことに肺癌死が15.5%もみられたことは、癌の化学療法中にcompromised hostの状態となり肺結核を発病したものと考えられ、その予防策の重要性が示唆された。〔結論〕入院早期

死亡例には70歳以上の高齢者が65%以上も占めており、かつ1カ月以内の死亡が43%もみられた。末期の発見、他疾患で療養中の発病などが原因と考えられ、その対策の重要性が示唆された。

B15. 肺結核患者入院1カ月以内死亡例の検討—特に合併症について— °大迫努・辻井朗・森正夫(国療兵庫中央病呼吸器外)黒須功・田村政司(同呼吸器)

〔目的〕抗結核剤ことにRFPが臨床的に用いられて以来、結核の治療成績の向上は著しいものがある。しかしそれにもかかわらず、入院早期に死亡する重症例は、今日でも必ずしも減少しているとは言いがたい。そこでわれわれは入院1カ月以内に死亡した症例について検討し、若干の知見を得たので報告する。〔成績〕1986年1月から1988年12月までの3年間に当院に入院した肺結核患者は363例であったが、これらの症例で入院1カ月以内に死亡した症例は14例で3.9%に当たっていた。このうち男性は9例、女性は5例で、年齢は38～80歳、平均64.6歳であった。86年の1年間には入院患者の1.4%に当たる2例が、87年には6例(5.6%)が、88年は6例(5.1%)が死亡しており、年代ごとの減少傾向は認められなかった。また入院より死亡までの期間は4～30日平均14.4日で、1週間以内の極めて早期の死亡例が4例あった。合併症としては呼吸不全が最も多く8例(57%)、肝硬変を含む低蛋白血症が6例(43%)、糖尿病3例(21%)であり、その他心不全、肺炎、腎不全等の致命的な合併症を大半の症例に認めた。また悪性腫瘍の症例も3例あったが、このうち肺癌の1例を除く肺癌の2例はいずれも癌死と考えられた。また胸部X線写真では学会分類のI型が1例、II型が8例、III型が5例で、両側例が12例と重症例が大半を占めていた。〔考案〕結核の治療成績の向上は著しいものがある。しかしそれにもかかわらず、入院早期に死亡する重症例は、今日でも必ずしも減少しているとは言いがたい。このような症例に対して入院後直ちにIVHを含む輸液の管理、レスピレーター管理等を行ったが、大半の症例では十分に治療効果を上げることができず、今後の問題として残された。さらに肺結核の症状発現から投薬開始までの期

間が1カ月以上に及んでいた症例も多く、早期診断の重要性も示唆された。〔結語〕さまざまな致命的な合併症を伴った重症肺結核症例に対しては、早期の診断と合併症に対して積極的な治療が重要であると考えられた。

B16. 粟粒結核症の急性呼吸不全合併例・非合併例に関する臨床的検討 角 優・原 宏紀・橋口浩二・木村雅司・築山邦規・梅木茂宣・沖本二郎・矢木 晋・川根博司・副島林造(川崎医大附属病呼吸器内)

〔目的〕化学療法の進歩に伴い粟粒結核の発症頻度は減少傾向にある。しかし高齢者や免疫抑制状態を来すような基礎疾患を有する患者の中には、剖検によって初めて本症が判明する場合も少なくない。これらの中には急性呼吸不全を伴い極めて早い経過をとるものもみられ予後は不良である。そこで今回当院で経験した粟粒結核症の急性呼吸不全合併例・非合併例について各々臨床的検討を行った。〔方法〕昭和49年より昭和63年まで当院で経験した粟粒結核症18症例を対象とした。これらについて背景因子、臨床経過、検査結果などをretrospectiveに検討した。〔結果〕症例は男10例、女8例で年齢は27~79歳、平均64.4歳であった。18例中6例が急性呼吸不全合併例(以下合併例)でこのうち4例はARDS、2例は心原性の急性呼吸不全であった。糖尿病、悪性腫瘍などの基礎疾患を有するものが15例に認められた。本症の発症誘因の1つと考えられるステロイド剤服用歴では非合併例で12例中3例であったが、合併例では6例中3例と半数に認められた。全例で発熱、乾性咳嗽などの自覚症状を有しており、一般診断用PPDテストでは非合併例、合併例ともに半数が陰~疑陽性であった。白血球数は正常~軽度増加し核の左方移動およびリンパ球減少傾向にあるものが多かった。また合併例では6例中4例にDICの合併が認められた。結核菌検査では喀痰塗抹陽性は合併例で1例、非合併例で4例で、培養陽性は各々8例と5例であった。また全体では尿で4/18例、骨髄5/7例、TBLB5/7例で検出された。肺以外の結核病巣としては髄膜3例、骨髄3例、眼底2例、肝1例に認められた。診断時の胸部線では全例にびまん性粒状影を認めた。治療はINH, SM, RFPを中心に場合によってEB、ステロイド剤の併用が行われた。転帰は非合併例で治癒5例、結核死1例、他病死5例に対し、合併例では治癒1例、結核死4例、他病死1例と極めて予後は悪かった。〔考案〕粟粒結核症の中でも急性呼吸不全合併例は極めて予後が悪く、早期に診断治療を行う必要があり、その診断に際しては喀痰検査による菌検出率は約30%と低く、肺、骨髄、肝などの組織診を積極的に行う必要があると思われた。合併例のうち救命できた1例は診断後早期に抗結核剤とステロイド剤が使用されており、患者の背景因子・病勢の程度にもよるが、呼吸不全を呈した本病態に対して十分な抗結核剤

の使用のもとに、ステロイド剤の併用を行うことが有用と考えられた。

B17. 肺結核患者のQOLに関する遠隔調査 古賀良平(東京都リハビリテーション病)

〔目的〕慢性疾患のリハビリテーションはQOLの向上に尽きる。かつて難病であり、死病であった肺結核に対してどんな闘病生活を送り、どんなQOLであったかは今後難病を取り扱う上で貴重な資料となる。〔方法〕昭和26年から国療東京病院で受け持ち、内科的、外科的治療を受けた患者にQOLに関するアンケート用紙を送り、117通の回答を得、これを集計した。男77名、女40名である。〔成績〕発病年齢は50歳以下が89.7%を占めたものが現在は50歳以上、85.4%とすでに高齢化している。すなわち発病からの期間が20年以上に及ぶものが74.3%もいることになる。82.1%のものは肺結核と初めて診断された日のことを鮮明に覚えている。そして結核に対して、人にうつる病気、人に嫌われる病気、長くかかる病気、死につながる病気など暗いイメージをもっている。結核と診断されたときの心境を、家族のことを心配、死んでたまるかと闘病心を燃やした、家庭・仕事の行く末、運命と諦観などの順にあげている。そしてその半分のものが経済状態として家族の生活費、療養費を心配している。入院時の感情として、療養所をよい療養環境として感じる一方、暗いイメージのところ、牢獄感とも感じているが療友の温かい援助と励ましが支えだったと感謝している。約73.5%の者は治療によって絶対治って帰れると信じている。外科手術を受けたものは103名で、肺切除83名(80.5%)、成形などその他20名(19.5%)であり、その61.1%は犠牲の大きさを知りつつも治るためなら仕方ないと割り切っている。しかし手術室に入るときはこの世の見納めと思ったと率直な感慨を寄せている。一方麻酔から醒めたときは、生きてよかったと感じ、新しい人生を生き抜くと誓っている。入院期間中にはよい友をつくることに努力し、療養生活を有意義なものにするために学習・趣味に積極的に取り組んでいる。退院後の生活でも、一刻も早い復職に努力し、毎日の生活に張り求めているが、5.9%のものは結核という差別・偏見をもちに受けたことを述懐している。しかし総合的にみても93名(79.4%)は生きがいを感じた生活を送っており、健康の喜び、家族と暮らす喜び、夫婦愛、子供の成長、精神的満足感を味わっている。そして結核闘病は尊い試練だった(67.5%)といい、過ぎてみるとつらいことよりいい思い出が多いことをあげ、結核に打ち勝った喜びを誇りとしている。しかし一方では呼吸不全への移行、結核の再発、成人病の発生、さらには痴呆、老醜など迫りくる老化に不安をもっている。〔結論〕肺結核患者は自らのQOLを高めるべく努力して生き抜いてきたが、一部には避け

られない老後に対する不安感に心揺れ動いていることが分かる。

病 態 I

第1日〔3月27日(火) 14:00～14:50 B会場〕

座長 (千葉大医附属肺癌研究施設) 長尾啓一

B 18. 肺結核例における Apo 蛋白 °今泉忠芳・萩原正雄(富士市立中央病内)

〔目的〕 演者は第64回結核病学会において、肺結核例における血清脂質所見について報告した。今回は前回の血清脂質に関連して、血清 Apo 蛋白について観察することを目的とした。〔方法〕 肺結核例15例(男性10例, 女性5例, 平均年齢62.1歳 $n=18$), 対象15例について観察を行った。各例の血清について, HDL, Apo A₁, Apo A₂, Apo B を測定した。〔成績〕 肺結核例では対照例に比して, HDL, Apo A₁, Apo A₂, Apo B とも低値がみられた。HDL: 肺結核例では $\bar{x}=41$ mg/dl で, 対照例では 59.3 mg/dl であった。Apo A₁: 肺結核例では $\bar{x}=101.8$ mg/dl で, 対照例では 122.3 mg/dl であった。Apo A₂: 肺結核例では $\bar{x}=17.5$ mg/dl で, 対照例では 28.3 mg/dl であった。Apo B: 肺結核例では $\bar{x}=76.5$ mg/dl で, 対照例では 95.5 mg/dl であった。数例については治癒(治療終了時)の時点で観察を行ったが, Apo 蛋白の上昇のみられた例とみられなかった例とが観察された。〔考案〕 成績にみるように, HDL, Apo 蛋白は, 肺結核例において低下していることが示された。この中で最も顕著な低下を示すものは Apo A₂ であり, 最も影響の少ないのは LDL に関係のある Apo B であった。また Apo A₁ は, Apo A₂ に比べると低下は軽度であった。したがって, 肺結核において特に顕著なものは, Apo A₂ であろうと思われる。前回の報告, および今回の成績から, 肺結核においては脂質代謝の変化が生じていることが示唆される。疾患の影響と体質的な傾向との2つの面のあるように思われる。〔結論〕 肺結核における血清 Apo 蛋白の観察で, Apo A₂ の低下が特に顕著であることが示された。

B 19. 肺結核症患者における血清 ADA 活性の検討 °多田公英・長谷川幹・桜井信男・石井昌生(神戸市立玉津病内)

〔目的〕 Adenosine deaminase (ADA) 活性は, 結核性胸膜炎, 髄膜炎, 腹膜炎, 心嚢炎の体腔液中で他疾患に比べ高値を示すことが知られ, 鑑別診断として臨床的に用いられている。そして, 血清 ADA 活性も,

肺結核症患者では, 健常者に比べ高値を示すことが報告されているが, その病態との関連については十分検討されていない。そこで, われわれは, 肺結核症患者を, 粟粒結核, 胸水の有無, 重症度について分類し, 肺結核症における血清 ADA 活性の測定の意義について検討したので報告する。〔方法〕 本院に入院した排菌陽性の肺結核症患者89例(男性77例, 女性12例)を対象とし, 入院時治療開始前の血清 ADA 活性を測定した。〔成績〕 全症例の血清 ADA 活性は, 21.9 ± 8.8 IU/l (平均値 \pm 標準偏差) であった。粟粒結核症(5例)は, 26.0 ± 1.6 IU/l で, 全例異常高値を示した。また, 結核性胸膜炎(18例)では, 23.9 ± 10.1 IU/l で, 胸水を伴わない肺結核症(66例)の 21.1 ± 8.6 IU/l より高い傾向を示した。次に結核病巣の拡がり基準に, 胸水を伴わない肺結核症を軽症(学会分類の拡がり1), 中等症(拡がり2で片側), 重症(拡がり2以上で両側)に分類すると, 軽症(28例)が 20.7 ± 5.7 IU/l, 中等症(13例)が 20.2 ± 6.0 IU/l, 重症(25例)が 21.8 ± 14.8 IU/l で, 重症度との相関は認めなかったが, 25.0 IU/l 以上の高値例は, 軽症(2/28), 中等症(3/13), 重症(6/25)と重症例に多い傾向を示した。〔考案〕 血清 ADA 活性は, 肺結核症患者において高値を示すことが報告されているが, その成因については明らかにされていない。一般に ADA は, T 細胞系・単球系の分化誘導に必要とされ, 特に T 細胞系に ADA 活性が高値を示す。したがって, 血清 ADA 活性は, 活性化された T 細胞を何らかの形で反映しているものと考えられる。今回の検討では, 粟粒結核症, 結核性胸膜炎患者に高値を示す傾向があり, これらの患者の細胞性免疫能との関連が示唆された。〔結論〕 肺結核症における血清 ADA 活性を測定し, 粟粒結核症, 結核性胸膜炎患者に高値を示す傾向を認めた。また, 肺結核の重症度との相関は認めなかったが, 高値を示す症例の比率は増加し, 病態を評価する上で有用と考えられた。

B 20. 結核病変乾酪巣の乾酪物質軟化, 流動化の機序 真田 仁(結核予防会結研)

〔目的〕 生体組織の基質の主要成分であるプロテオグリカンが乾酪物質の固形性, 軟化, 流動化に重要な役割

をもっている可能性を検討した。〔実験〕I. ヒト肺結核病巣乾酪物質のプロテオグリカン(以下PG)。剖検肺(ホルマリン固定)より得た乾酪物質のアセトン・パウダーを作り、その単位量中のウロン酸量をカルバゾール硫酸法により測定した。5症例の平均含量は113.86 μ mol/gであった。次に、各検体のアセトン・パウダーより型のごとくグリコサミノグリカン(以下GAG)を分離し、電気泳動法により構成GAGを調べ、ヒアルロン酸、デルマタン硫酸、コンドロイチン硫酸A、より成ることが認められた。これらのことより乾酪物質にPGが含有していることを明らかにできた。〔実験〕

II. 実験的家兎乾酪物質による検討。① 実験的家兎乾酪物質の作製: 加熱死BCG菌20mg/1ml Bayolを家兎皮下2カ所に注射し、2カ月後屠殺し、局所より乾酪物質を得た。② 実験的家兎乾酪物質のGAG: 測定したウロン酸量の平均値は18.13 μ mol/gであり、その構成GAGはヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸Aより成っていた。③ 同乾酪物質の固形性と軟化、流動化: 乾酪物質を二分し、それぞれを秤量し、別々の試験管に入れ、同重量の蒸留水を加え、スパーテルで乾酪物質を破砕する。この両試験管に蛋白分解酵素阻害剤を加え、一方の試験管にヒアルロナーゼを乾酪物質の0.5%量(w/w)を加え攪拌し、37°C 24hrs 放置し、他の1つはヒアルロナーゼ無添加のまま、氷水中に入れ0°Cに24hrs 保った。次に、両者を凍結乾燥し、この各々から等重量(200mg)を計り取り、それぞれに適当な同量の水(0.6~0.5ml)を加え、元の乾酪物質に戻すことを試みた。ヒアルロナーゼ処理のない乾酪物質は柔らかな固形性で、他方のヒアルロナーゼで処理した乾酪物質は前者と違い、液状であった。〔結論〕ヒト結核乾酪物質にはPGを含み、実験的家兎乾酪物質の実験より、乾酪物質の固形性は含有するPGがその重要な1つの原因であり、また軟化、流動化はそのPGの分解に重要な原因の1つがあるとみられた。

B21. 結核性胸膜炎の治療中に新しく肺内病変が出現した2例 °小橋吉博・木村 丹・中村淳一・天野達俊・安達倫文・松島敏春(川崎医大附属川崎病内2)

〔目的〕強力な抗結核薬の出現により、結核性胸膜炎もほぼ治癒し得、治療中に結核病巣の新しい出現はないものと考えられる。しかし、今回われわれは最近の5年間に経験した結核性胸膜炎19例中初期結核としての結核性胸膜炎に対しINH, RFP, SMによる初回強化化学療法中、新たに肺内病変が出現し、漸次増大、同療法を持続したところ数カ月後には吸収した、という興味ある2症例を経験した。〔症例〕症例1は20歳男性、発熱を主訴に入院。頸部リンパ節の著明な腫脹とともに胸部X線写真にて右胸水貯留を認め、胸水中から結核菌は証明し得なかったものの、ADA: 97.1U/lと著明

な上昇がみられ、胸水の性状も加味し結核性胸膜炎と診断、INH, RFP, SMによる化学療法を開始したが、治療開始1カ月後で症状がみられなくなったときに、右上肺野に陰影が出現。抗結核療法を継続するも陰影は漸次増大、2カ月後には結節を形成したので、他疾患の可能性も考え経気管支肺生検を施行。抗酸菌を含む類上皮性肉芽腫を証明し、結核腫との確診を得、治療を続行。結節影は漸次縮小し、4カ月後には消失した。症例2は、41歳女性。開放性肺結核で死亡した父親を看護し、その8カ月後から発熱、咳嗽、喀痰を主訴に入院。胸部X線写真で左胸水貯留を認めたので胸腔穿刺施行、胸水中ADAは72.5U/lと高値であり、胸水培養にて結核菌陽性であった。INH, RFP, SMによる化学療法を施行し、症状は軽快、左胸水も減少していたが、治療開始4カ月後に左下葉、S⁹の領域に淡い腫瘤状陰影が出現しているのに気づいた。治療継続していたが陰影は一時増大、その後漸次縮小し、10カ月後の胸部X線写真では、同陰影はほぼ消失していた。〔考察〕INH, RFP, SMの3者による強力な抗結核療法が登場する以前には、初感染としての結核性胸膜炎に引き続いて肺内病変が出現してくる場合が存在し、その後は強力な治療による初期悪化が認められるようになってきている。しかし、今回われわれは、初回強化化学療法中に、新たな肺内病変が出現し、1~2カ月間に増大、4~10カ月ではほぼ消失した2症例を経験した。2症例とも、肺内病変は胸水貯留に隠れていたわけでもなく、結核菌に対するアレルギー反応やリンパ節穿孔による吸引力結核性肺炎などによる初期悪化も考えにくい。2例のうち1例ではステロイドを短期間使用したこと、1例では薬物アレルギーにより薬剤変更や投与量減量を行っていた。私どもは今回の2症例の経験から、初期悪化について考えた。

B22. 結核菌塗抹陽性培養陰性を長期間示した特異な1例 °中村栄一・斎藤 博・一山 智・矢守貞昭・野村史郎(国療中部病)

〔目的〕結核菌の検出に際し、塗抹陽性培養陰性(smear positive and culture negative; SPCN)が時にみられる。一般に死菌とされているが、いったん陰性化後の再排菌や、長期持続例では、必ずしも予後はよくないといわれている。本報では、初回治療、全抗結核剤に感性的結核菌で、合併症もなく、発熱等炎症症状の持続など前例のない特徴をもち、年余にわたりSPCNのみを排出しつづけている1例を報告し、その予後判定に関し考察をこころみた。〔対象〕77歳、女、無職。既往症なし。1987年秋ごろから全身倦怠、るいそうがすすんだ。88年2月胸部Xp異常を発見、紹介されて同月末入院した。〔成績〕入院時所見: X線写真はb₂。痰中結核菌はG(VII)、培養+, SM, INH, RFP他すべてに感性、ツ反20×20mm、肺活量65%、1秒

率45%, PO_2 77, 生化学所見等正常, 気管支鏡所見は右上葉枝に白色痰あり。経過: 結核菌は塗抹はほとんど毎月陽性で1989年1月にG(V), それ以後はG(III)以下, 培養は入院3カ月後まで陽性で, 以後すべて陰性。その間数回の12~16W培養もすべて陰性。CRP ははじめは6+~3+で, 89年5月以降は3+~4+。血沈(1hr)は, はじめ99~97mmから最近は50~90の間を変動。主空洞径は50×60mmから縮小したが20×37で下げどまっている。Xp上の途中悪化はない。発熱傾向は入院以来つづき, 1カ月のうち37.0°C以上の日数は, はじめ29~27日, 89年に入っては26~17~10日(すべて解熱剤服用中)で, 解熱剤を中止すると翌日から38°C以上の発熱がつづいた(89年9月)。この発熱に対しては解熱剤(スルピリン, フェナセチン併)が有効でステロイドは無効, 全抗結核剤中止も無効。〔考按〕SPCNの1年以上連続の確実な報告は, 青柳, 工

藤, 東村の各1例, 山崎の2例などにすぎない。SPCNをまじえたもの, 1年にやや及ばないものを含めて20~30例であり, それもいったん陰性化後の再排菌(ほとんどが耐性菌)による再治療例が大部分である。以上諸例から予後を推察するに, 毎月1回の検痰で, 1年間程度の長期においてガフキー数が0~IIまでの少量, SPCNが半数以上を占めたものではほとんどが陰性化(治癒)している。それに照らしてみると本症例も, 菌陰性化の可能性も否定できない。〔結論〕初回治療, 全薬剤感性の結核菌で, 発熱傾向, 血沈促進, CRP強陽性などの炎症症状を持續する等, いずれも従来の報告にみられなかった特徴を有し, 16カ月以上SPCNのみを排菌しつづけている1症例を報告した。排菌の予後については, 炎症症状および持続期間からは不良, 菌量からは陰性化の可能性もあり, 明暗双方の要素を有し, なお不明である。

病 態 II

第1日〔3月27日(火) 14:50~15:30 B会場〕

座長 (国療熊本南病) 弘 雍 正

B23. 膠原病に合併した抗酸菌症27例の臨床的検討

高橋正光・福井光文・上里雅史・竹口甲三・岡島重孝(川崎市立井田病内) 堀米 寛(同胸部外)

〔目的〕全身性エリテマトーデス, 慢性関節リウマチなどの膠原病は, 自己免疫現象を基盤とする全身性炎症性疾患である。これらの膠原病では, それに伴う免疫異常や治療薬として用いられるステロイド剤(以下ス剤)のために感染を助長するものと思われる。特に合併する結核症は治療が予後を左右すると考えられるため, その対策は極めて重要である。そこで膠原病に合併した抗酸菌症を臨床の立場から検討することを目的とした。〔対象〕昭和56年より平成元年までに本院結核病棟に入院し, 膠原病を合併した排菌陽性の27例である。内訳は慢性関節リウマチ(以下RA)16例(女9例, 男7例, 平均年齢62±11歳), 全身性エリテマトーデス(以下SLE)9例(女8例, 男1例, 平均年齢43±12歳), 多発性筋炎/皮膚筋炎(以下PM/DM)1例(女, 43歳), シェーグレン症候群(以下sjs)1例(女, 40歳)である。27例中2例はRAに合併の非定型抗酸菌症であった。〔結果〕①入院中および途中転院を除く症例の平均入院期間は175日であり, 非定型抗酸菌症を合併したRAの1例が肺炎死亡例であり, 他の症例は軽快退院例であった。②RAおよびSLEのその発

病から結核合併までの期間を検討した。RAの発病から結核合併まで0.8~50年にわたり, 平均14±12年であった。一方, SLEの発病から結核合併までは0~20年であり, 平均4.6±6年であった。SLEではSLE発病後1年以内の結核合併が4例に認められた。③結核合併時のス剤投与の有無, およびス剤投与中の症例の1日投与量と平均投与量を検討した。RAに合併の結核症はス剤投与例8例, 非投与例8例であった。ス剤投与中の8例はプレドニソロン換算で2~20mg/日であり, その8例の1日平均投与量は9.6±5mgであった。SLEに合併の結核症はス剤投与例5例, 非投与例4例であった。ス剤投与中の8例は10~60mg/日であり, その1日平均投与量は36±20mgであった。④粟粒結核はSLE2例, RA1例の3例で, いずれもス剤投与例であった。⑤腎結核は2例で, いずれも活動性SLE腎症であった。〔考案〕膠原病に合併した抗酸菌症27例について検討した。ス剤投与中の結核合併例は16例(59%)を占め, 結核発病にス剤の関与が示唆された。特にSLEでは, 治療に大量のス剤を要するためその合併時期はRAに比し, より早期であった。RAは結核発病時, ス剤非投与例は8例(50%)であり, 必ずしもス剤投与により結核を合併するのではなく, 長期の免疫異常に伴い結核を合併したと思われる。腎結核は2例で, とともにSLE

腎症合併例であった。両者の合併には慎重な検討が望まれる。〔結語〕 膠原病の治療中に原病では説明のつかない発熱や胸部異常影を認めたときには、結核症の合併も念頭において対処することが肝要と考えられた。

B 24. 糖尿病合併肺結核の臨床的検討 °斎藤圭一・米田尚弘・塚口勝彦・吉川雅則・竹内章治・澤木政好・成田亘啓 (奈良県立医大2内)

〔目的〕 肺結核の発病要因としての糖尿病の重要性は以前より疫学的に報告されている。また糖尿病合併肺結核が難治性であることは臨床上しばしば経験するところである。今回われわれは糖尿病合併肺結核の自験例についてその特徴を臨床的に検討した。また糖尿病に肺結核が合併しやすい要因としては細胞性免疫能の低下が推測されている。この点についても若干の検討を加えた。〔対象および方法〕 昭和53~63年までに当院結核病棟入院の糖尿病合併結核患者のうち検討可能であった25例を対象とした。肺結核の診断は喀痰塗抹、培養にて結核菌を検出した症例および胸部X線に明らかな結核性病変を認めた症例である。糖尿病の診断は病歴および経口糖負荷試験にて糖尿病型を示すものを糖尿病と診断した。また細胞性免疫能としてPPD DNCBに対する遅延型皮膚反応、PHA Con Aに対するリンパ球幼若化反応などを検討した。〔成績〕 年齢分布は40歳以上の中高年者が23例(92%)を占めた。入院時の糖尿病の程度を空腹時血糖にて分類すると120 mg/dl未満6例、120~140 mg/dl 2例、140~160 mg/dl 2例、160~180 mg/dl 4例、180~200 mg/dl 2例、200 mg/dl以上9例であった。排菌の有無で血糖値を比較すると、排菌陽性群の空腹時血糖の平均は 214 ± 84 mg/dlであった。排菌陰性群の空腹時血糖の平均は 137 ± 53 mg/dlであり、排菌陽性群の空腹時血糖が有意の高値を示した。また入院後の糖尿病のコントロールの方法で糖尿病の程度を評価すると、食事運動療法のみは8例(32%)、経口糖尿病薬使用例3例(12%)、インシュリン使用例14例(56%)と、やはり糖尿病重症例が多かった。DNCBに対する遅延型皮膚反応では空腹時血糖300 mg/dl以上の全例でDNCB反応が低下した。〔考察・結論〕 今回の検討により排菌陽性肺結核患者では糖尿病コントロール不良例が多数を占めることが確認された。またコントロール不良糖尿病患者ではDNCB遅延型皮膚反応の低下が認められた。以上より糖尿病合併肺結核患者においては、十分な糖尿病のコントロールが必要であることが示唆された。

B 25. 糖尿病の改善に伴い排菌の消失を認めた難治性結核 °秋江研志・小林秀一・鎌田有珠・安田美津子・佐藤俊二・久世彰彦 (国療札幌南病内) 平井靖夫・本間仗价・高瀬 浩・平田 保 (同外) 上田 睦 (北海道立苫小牧病)

症例は50歳男性。昭和50年より糖尿病の診断を受け加療されていた。昭和54年6月肺結核(有空洞)を発症しRFP, INH, SMによる化療を開始されいったん排菌の消失をみたが、昭和60年8月ごろより再排菌を認め、化学療法剤変更などを試みたが、排菌が持続していた。この間昭和58年ごろより肺アスペルギルス症を合併し、昭和60年ごろからは咯血も出現するようになった。本例の糖尿病はいわゆるBrittle型であり、インシュリン治療にもかかわらず、血糖値は極めて不安定であり、コントロール困難であった(血糖値:空腹時150~250 mg/dl, 食後2時間250~500 mg/dl)。肺結核、咯血および糖尿病の精査、加療のため、平成元年5月当院へ転院となった。転院後の化療は前医と同法のINH, EB, TH, EVMとし、OFLXを追加した。糖尿病のコントロールはやはり困難であったため、6月末よりインシュリン持続皮下注入法(以下CSII)を開始した。血糖コントロールが良好となるに伴い排菌の消失を認めた(下表)。

	検 査 結 果															
	1988年					1989年										
	8	9	10	11	12	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
塗抹	7	5	4	5	4	4	/	0	2	4	4	0	0	2	0	0
培養	3+	2+	3+	3+	3+	3+	/	3+		2+	1	0	0	0	0	0
RFP	-----															
SM	-----															
INH	-----															
EB	-----															
EVM	-----															
TH	-----															
OFLX	-----															

咯血は転院後も持続し、対症的治療でのコントロールは困難であったため、排菌の消失した時点で、菌球除去・空洞縫縮術を施行した。手術後は咯血の再発はなく、排菌も持続して陰性であり、良好な経過をとっている。本例の肺結核の難治化および真菌症の合併は、基礎疾患の重症糖尿病の存在が深く関与していると考えられた。従来のインシュリン治療ではコントロール困難であったが、CSIIの施行により、良好なコントロールを得た。これに伴い、肺結核の改善および咯血の根治をなし得たことは、非常に意義が大きいと考えられるので、ここに報告する。

B 26. 神経科閉鎖病棟における肺結核症の検討 玉木重 (星総合病附属星ヶ丘病内)

当病院神経科閉鎖病棟において、昭和62年3月から平成元年4月までの約2年間に約10名の結核患者の発生を認めたので、これらの症例について検討を加え、かつ精神科という特殊病棟環境下における治療対策や伝播防止対策などについて報告する。昭和63年3月に第1例を発見してから、散発的に10例となり、そのうち有空洞3例、排菌のあった症例は8例の多きに達した。そ

のうち6例では耐性検査を施行し得たが、類似性をうかがうことができた。発生状況を病棟別にみると、精神科老人病棟に収容されていたことのある人が5人と半数を占めていた。患者によっては十数年の間に一度も外出泊をしなかった例もあり、また、発症時点での患者の精神的状態も、やや悪化の傾向をうかがわせる例が少なくな

かった。患者発生による隔離入院については、本来精神科病棟にある保護室を隔離病室として転用するなどの工夫をして、集団発生への波及を防ぐなどを試みた。特殊環境下における肺結核患者症例について、全般的に検討した。

免 疫 III

第1日〔3月27日(火) 9:10~9:50 C会場〕

座長 (琉球大医検査) 草野展周

C 1. 結核患者における抗リン脂質抗体の検討 °羽柴初美・山本正彦・高田勝利・伊奈康孝・佐藤俊英・野田正治・宮地厚雄・伊藤伸介・飯島直人(名古屋市立大医2内)吉川公章(大同病呼吸器)

〔目的〕 われわれの施設において、細胞の構成成分であるリン脂質に対する抗体、抗リン脂質抗体がサルコイドーシス患者の44%に陽性であった。このため同じく肉芽腫形成疾患である結核においても検討を行った。〔対象および方法〕 対象は結核患者10例(男性7例、女性3例)であり、健康成人176例を対照として用いた。抗リン脂質抗体の測定はELISA法にて行った。すなわち、リン脂質(phosphatidyl serine, phosphatidyl inositol, phosphatidic acid, phosphatidyl glycerol, cardiolysinの5種類)を96穴平底プレートにコートしておき、100倍希釈のサンプルを加え1時間インキュベート後Peroxidase標識抗ヒトIgGまたはIgM抗体を加えさらに1時間反応させ、洗浄後O-フェニレンジアミンを加えて発色させ吸光度を測定した。判定はcut-off index法により正常者の平均値+3SD以上を陽性とした。〔成績〕 正常者176例中、IgG型またはIgM型抗リン脂質抗体陽性者は10例(6%)であり、結核では10例中7例(70%)に陽性であった。IgG型およびIgM型に分けて検討してみるとIgG型は10例中7例(70%)に、IgM型は10例中1例に陽性であった。次に結核患者における臨床像との関連については、活動性のもの、病変の拡がりの大きいものに陽性となる傾向がみられた。〔結論〕 結核患者において抗リン脂質抗体は10例中7例が陽性であった。臨床像との関連については今後さらに症例を増やして検討予定である。

C 2. 結核性胸膜炎における抗PPD抗体 °真垣一成・森下宗彦・高野勝・加藤晴通・藤内都・小栗隆・菅原譲(愛知大医2内)高田勝利・伊奈康孝・野田正治・柿原秀敏・宮地厚雄・山本正彦(名古屋市

立大医2内)吉川公章・大鹿裕幸(大同病呼吸器)鳥井義夫・鈴木雅之(名古屋第二日赤病呼吸器)橋上裕・松田良平(豊川市民病内)荒川啓基・荻須信夫(遠州総合病内)村松元江(東海市民病呼吸器)浦田淳夫・佐藤滋樹(多治見市民病内)

〔目的〕 結核性胸膜炎の確定診断は胸水結核菌検査や胸膜生検の結果が陰性の場合には容易でない。癌性胸膜炎では胸水細胞診の陽性率が高いが、結核性胸膜炎では、胸水結核菌検査の陽性率はかなり低い。われわれは、胸水貯留疾患で血清および胸水中の抗PPD抗体を測定し、その臨床的有用性を検討した。〔対象〕 対象は結核性胸膜炎31例、癌性胸膜炎26例である。〔方法〕 血清、胸水について、IgG、IgMおよびIgAの免疫グロブリンの各々のサブクラスの抗PPD抗体をELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay)により測定した。抗体価は吸光度で表した。〔成績〕 結核性胸膜炎は、急性期例と慢性期例では病態に大きな違いがあると考えられるため、急性期例と慢性期例に分けて検討した。血清中抗PPD-IgG抗体は結核性胸膜炎で有意に高値を示した。特に、慢性期例で著明な高値を示した。血清中抗PPD-IgM抗体も高値を示したが、急性期例により高い値を示すものが多くみられた。血清中抗PPD-IgA抗体は慢性期例で高値がみられた。胸水中の抗PPD-IgG抗体は、慢性期例で癌性胸膜炎に比して高値を示したが、急性期例では高値を示さなかった。胸水中抗PPD-IgM抗体は、結核性胸膜炎で高値を示し、特に急性期例でより高値であった。胸水中抗PPD-IgA抗体は結核性胸膜炎全体で高い傾向がみられた。〔考察〕 抗PPD抗体は最近、臨床的な有用性が指摘されているが、ほとんどはIgG抗体について研究されている。急性期例の胸水中ではIgG抗体は増加しておらず、IgM抗体が増加しており、このことは免疫学的にも妥当と考えられる。血清、および胸水中のIgG抗体

とIgM抗体の両者を測定することにより、結核性胸膜炎を診断することが可能と考えられる。〔結論〕結核性胸膜炎と癌性胸膜炎で血清、および胸水中の抗PPD抗体を測定し、抗PPD-IgG抗体と抗PPD-IgM抗体が結核性胸膜炎の診断に有用と考えられた。

C3. 結核菌 Cord Factor を抗原とする ELISA 法による結核患者の血清診断の試み °山村好弘(国療刀根山病)賀華・岡史郎・井川久夫・矢野郁也(大阪市立大医細菌)上野善照(大阪血清・微生物研)楠瀬恵美・楠瀬正道(大阪市立大医附属刀根山結研)

〔目的〕ミコバクテリア感染症における血清診断については、結核菌から抽出した多糖体、蛋白、phospholipidを抗原とする Middle-brook Dubos 反応、Boyden 反応、高橋反応等があるが、いずれも病状との関連と特異性に問題がある。一方 Cord Factor (CF) はミコバクテリアの細胞壁に存在する最も特異的な glycolipid であり、ミコバクテリアの病原性に関連があると考えられている。そこで、われわれは、人型結核菌より抽出精製した CF を抗原として、ELISA 法により結核患者の血清診断を試みた。〔方法〕人型結核菌 H37Rv の加熱死菌をクロロフォルム-メタノール (C-M) に懸濁して超音波で破壊し、その抽出液を濃縮した。この抽出液をシリカゲル上で C-M-アセトン-酢酸で展開し、trehalose-dimycolate (Cord Factor) を取り出し、抗原として用いた。被検血清は、51名の結核患者(46名は結核菌、5名は非定型抗酸菌排菌、7名は糖尿病合併、年齢10~80歳)と、51名の健康対照者の肘静脈から採血した。ELISA法は、CFを抗原として被検血清と反応させたのち、Peroxidase 標識山羊抗ヒトIgG抗体をくわえ、o-phenyldiamineを反応させて発色させ、microplate readerでOD(429~630nm)を測定した。予備実験の結果、被検血清は160倍希釈、CFは5 μ g/wellが至適であったので、以後は、この条件でもって測定した。〔成績〕排菌陽性結核患者血清のELISA法によるAnti-CFのOD平均値は1.273、非定型抗酸菌感染患者血清は、平均値1.356で、そのうちの約90%はODは1.0以上であった。これに対して健康者血清では51例全例ODは0.1以下(0.0~0.096)であった。なお結核患者群と非定型抗酸菌感染者群とは差を認めなかった。また肺癌患者では0.1以下の低値を示した。これらの成績からcut-off pointをOD:0.1として、OD:0.1以上をpositive、OD:0.1以下をnegativeとすると、結核患者・非定型抗酸菌排菌患者血清は90% positiveであり、健康者血清や肺癌患者血清では100% negativeであった。〔考察・結論〕血清のAnti-CF値をELISA法を用いて測定すると、排菌陽性の結核患者・非定型抗酸菌症患者と、健康者の抗体値とはOD:0.1をcut-off点として、10%のオー

バーラップで分離する。将来この方法を用いて、結核と非結核の鑑別診断ができるのではないかと考える。なお排菌陰性結核患者血清についても追究中である。

C4. ELISA法を用いた活動性肺結核患者の末梢血単球によるIL-1 β 、TNF- α 産生能の検討 °吉川雅則・米田尚弘・塚口勝彦・成田巨啓(奈良県立医大2内)

〔目的〕Interleukin 1 (IL-1) はマクロファージ・単球系より産生されるサイトカインの1つで、多様な生物学的活性を有しており、免疫系では主としてTリンパ球のregulatorとして作用している。特に、結核症においては肉芽腫病変形成との関連が注目されている。Tumor necrosis factor (TNF) は移植腫瘍に出血性壊死を惹起する因子として発見されたが、抗腫瘍活性以外にもマクロファージの活性化、好中球の遊走・活性化、NK細胞活性の増強等の作用が知られている。しかし、結核免疫における役割については明らかではない。今回、われわれは活動性肺結核患者の末梢血単球より産生されたIL-1 β およびTNF- α をELISA法を用いて測定したので報告する。〔方法〕患者末梢血より比重遠心法で得た単核球のうちFCSでcoatingしたpetridishに付着した細胞を回収し単球として用いた。単球を培養液(10% FCS加RPMI)で0.5 \times 10⁶/mlに調整し、各々LPS(10 μ g/ml)、PPD(100 μ g/ml)の存在下および無添加にて24時間培養後遠沈し、その上清を検体とした。IL-1 β 、TNF- α ともにELISA法を用いて測定した。すなわち、各々に対するモノクローナル抗体を固相化したマルチプレート上で測定すべき検体と反応させる。次いで、ペレオキシダーゼで標識した抗体を結合させ、さらに酵素基質溶液を加えて生じた発色を吸光度計で測定する。標準品より得られた検量線から各検体中のIL-1 β 、TNF- α を定量した。また、健康対照者においても同様に測定し、比較検討した。〔成績〕①肺結核患者の単球はLPS刺激により健康対照群より有意に高いIL-1産生能を示した(患者群:7.60 \pm 2.84 ng/ml, 健康対照群:5.85 \pm 1.11 ng/ml, P<0.01)。②PPD刺激では患者群(4.25 \pm 1.45 ng/ml)と健康対照群(4.47 \pm 1.78 ng/ml)で、IL-1産生能に差は認めなかった。③非刺激下においても、患者群(2.23 \pm 1.59 ng/ml)、健康対照群(2.53 \pm 1.12 ng/ml)ともにIL-1産生を認めたが有意差はなかった。④TNF産生能は、LPS刺激(患者群:13.38 \pm 8.24 U/ml, 健康対照群:6.95 \pm 1.05 U/ml, P<0.01)、PPD刺激(患者群:7.32 \pm 5.2 U/ml, 健康対照群:3.91 \pm 1.1 U/ml, P<0.01)ともに患者群において高値を示した。⑤非刺激下でも、患者群(2.66 \pm 2.04 U/ml)、健康対照群(1.45 \pm 0.87 U/ml)ともにTNF産生を認め、患者群において有意に高値(P<0.01)であった。

〔考察・結語〕 活動性肺結核患者の末梢血単球は LPS 刺激によって健常対照者より有意に高い IL-1 β および TNF- α 産生能を示し、TNF- α は PPD 刺激によ

ても有意に高値を示した。ELISA 法は簡便かつ鋭敏に IL-1 β および TNF- α の定量が可能であり、有用な測定法と考えられる。

免疫学 IV

第1日〔3月27日(火) 9:50~10:30 C会場〕

座長 (九州大生体防御医学研) 野本 亀久雄

C 5. 肺結核患者における末梢血単球の IL-1 および TNF 産生能と栄養障害との関連性についての検討

塚口勝彦・米田尚弘・吉川雅則・成田亘啓 (奈良県立医大2内) 榎 泰義 (同生理) 宮崎隆治・白井史朗・北村 曠・塚口真理子 (国療西奈良病内)

〔目的〕 以前よりわれわれは、肺結核患者の栄養障害が高頻度に存在することを詳細な栄養評価によって証明してきた。また、近年、各種サイトカインは、多彩な機能をもっており、炎症に伴う代謝の調節も重要な機能の1つとして注目されている。今回われわれは、肺結核患者の栄養障害が、これらのサイトカインと密接に関係していると考え、その中でも特に蛋白、脂質代謝に大きな影響をもつとされている IL-1 と TNF の末梢血単球による産生能を測定し、栄養障害との関連を検討したので報告する。〔対象と方法〕 対象は喀痰にて結核菌陽性の活動性肺結核患者 45 人と年齢、性を合致させた健常人。単球は、末梢血単核球よりプラスチックシャーレに付着する細胞を回収し用いた。10% Fetal calf serum を加えた RPMI 1640 培養液にて $5 \times 10^5/ml$ に調整し、LPS (最終濃度 $10 \mu g/ml$) を加えて culture plate にて 24 時間培養した。また同時に非刺激のものも同様に培養した。24 時間後培養上清を回収した。IL-1 の測定は、市販の ELISA kit を用い、TNF の測定も、rTNF, モノクローナル抗体 (旭化成(株)より供与) を用いて ELISA 法にて行った。栄養評価は、以下のパラメータにて行った。血清アルブミン (Alb), プレアルブミン (Pre Alb), レチノール結合蛋白 (RBP), トランスフェリン (Tf), 亜鉛 (Zn), アミノ酸分析 (アミノ酸インバランスの示標となる分枝鎖アミノ酸 (BCAA) と芳香族アミノ酸 (AAA) との比 BCAA/AAA), 身体計測値では、筋肉量の示標となる%標準体重 (%IBW), %上腕筋囲 (%AMC), 脂肪量の示標となる%上腕三頭筋部皮下脂肪厚 (%TSF), を測定した。〔結果〕 IL-1, TNF 活性とも LPS 刺激時、患者で有意の高値を認めたが、無刺激時も、患者、健常人とも少量の産生を認めた。栄養学的パラメータでは、Alb, Pre Alb, Tf,

RBP, BCAA/AAA 比, すべての身体計測値で患者群に低値を認めた。これらのパラメータと IL-1, TNF 値との関係では、Alb $2.7 g/dl$ 以上の範囲で TNF 値が $14.47 \pm 7.97 U/ml$ で、この範囲で Alb 値と TNF 値が有意の負の相関を認めた ($r=0.59$)。Alb $2.7 g/dl$ 以下の範囲では、TNF 値は $3.18 \pm 1.67 U/ml$ と低値を示した。Pre Alb, Tf 値も Alb $2.7 g/dl$ 以上の患者群で TNF 値と ($r=-0.52, r=-0.48$), BCAA/AAA 比は、 $2.4 \sim 3.7$ の範囲で TNF ($r=-0.79$), IL-1 ($r=-0.63$) とそれぞれ有意の負の相関を認めた。身体計測値では、%IBW, %AMC, %TSF が TNF 値と有意の負の相関を認めた。〔考案〕 軽、中等度の栄養障害の存在する患者では、IL-1, TNF 産生能の亢進の程度と栄養障害の程度が逆相関し、これは、これらのサイトカインの代謝亢進作用が、栄養障害と密接に関与していることを示唆していると考えられた。

C 6. 肺結核症における病巣および非病巣部の BALF 細胞の比較検討

志知 泉・佐藤篤彦・千田金吾・岡野昌彦・岩田政敏・安田和雅・須田隆文・秋山仁一郎 (浜松医大2内) 岸本波是明・白井正浩 (国療天竜病)

〔目的〕 肺結核症における肺局所免疫応答の研究目的のため、病巣部および非病巣部の気管支肺胞洗浄液 (BALF) の細胞成分を比較検討した。〔方法〕 対象は、限局性の病変がみられた肺結核症 (非喫煙例) 6 例 (男性 2 例, 女性 4 例), 平均年齢 49.3 ± 14.6 歳であった。BAL は病巣部・非病巣部の 2 か所より各々 $50 ml \times 3$ 回施行した。胸部レ線有病巣の存在すると考えられる亜区域を病巣部とし、病巣部と同一側で、病巣の存在しない別の肺葉を非病巣部とした。総細胞数、細胞分画、フローサイトメトリーによるリンパ球および肺胞マクロファージ (肺胞 $M\phi$) と各種単クローン性抗体との反応性について検討した。〔成績〕 結果を、病巣 BAL/非病巣 BAL (平均 \pm SD) の形で以下に示す。① 総細胞数: $2.76 \pm 2.10 \times 10^5/ml / 2.34 \pm 1.41 \times 10^5/ml$ 。② 細胞分画: 肺胞 $M\phi$ $80.3 \pm 15.3\% / 84.8 \pm 5.9\%$, リ

ンパ球 $11.3 \pm 9.6\% / 12.1 \pm 6.3\%$, 好中球 $8.0 \pm 9.0\% / 3.1 \pm 5.7\%$, 好酸球 $0.5 \pm 0.1\% / 0.1 \pm 0.1\%$ 。③ リンパ球 (n=4): OKT3 $78.1 \pm 10.3\% / 68.1 \pm 12.3\%$, OKT4 $59.0 \pm 12.2\% / 56.0 \pm 10.2\%$, OKT8 $21.3 \pm 7.9\% / 20.8 \pm 6.7\%$ 。④ 肺胞 Mφ: AMH-1 $54.1 \pm 33.0\% / 51.1 \pm 33.6\%$, AMH-2 $66.0 \pm 26.7\% / 82.4 \pm 18.1\%$, AMH-3 $85.9 \pm 7.2\% / 92.2 \pm 2.3\%$, AMH-4 $70.9 \pm 28.2\% / 81.1 \pm 16.6\%$, Leu M3 $11.8 \pm 13.1\% / 7.4 \pm 4.2\%$, OKIA1 $91.0 \pm 4.4\% / 93.8 \pm 3.5\%$, OKM1 $39.3 \pm 28.9\% / 27.7 \pm 16.2\%$ 。〔考案および結論〕病巣部 BAL は非病巣部 BAL と比較して, 細胞分画では好中球の増加傾向, リンパ球亜群では OKT3 の軽度増加を認めた。これは, 病巣部局所の炎症強度が反映されたものと考えられた。しかし, その他の点では, AMH-1 (肺胞 Mφ に特異的) はほぼ不変であり, AMH-2, -3, -4 (肺胞 Mφ, 肺間質 Mφ, 類上皮細胞肉芽腫と反応) の低下傾向を示すとどまった。したがって, 肺結核症における肺局所免疫応答の解析は非病巣部 BAL によって可能と考えられた。また, 肺胞 Mφ の各種単クローン性抗体に対する陽性率はリンパ球に比べ, 症例ごとに変動する値が得られ, 特に病巣部 BAL において顕著であった。この事象は, Mφ の不均一性に由来するものと推定され, 肺胞 Mφ の肺局所免疫の研究は, 各症例ごとの評価が望ましいと考えられた。

C 7. 活動性肺結核症における細胞性免疫能の検討—特にインターロイキン 2 (IL-2) に関して— 井田 隆・巻口宏平・野内俊彦・新田政男・谷合 哲 (東京医科歯科大霞ヶ浦分院内) 東篠尚子・吉沢正文・市岡正彦・千田 守・宮里逸郎 (同 2 内)

〔目的〕従来より結核症での細胞性免疫の関与が指摘されている。われわれは昨年度の本学会で活動性肺結核患者の血清 ADA 活性高値と治療による低下, 血清 ADA 活性とサブレッサー T 細胞との正の相関を認め, 細胞性免疫の関与を報告した。今回, 細胞性免疫の意義をさらに検索するために, 活動性肺結核患者を対象に, 血清 ADA 活性, T・B 細胞百分率, 遊離 IL-2 レセプター, 血中 IL-2 濃度を測定した。〔対象および方法〕対象は喀痰, 気管支洗浄液より結核菌を証明し得た活動期肺結核患者 5 例で, 男性 3 例, 女性 2 例, 平均年齢 50.2 歳 (21~82 歳) であった。血清 ADA 活性は ADA セロキット (セロテック社) を用い測定した。T・B 細胞百分率はフローサイトメトリー法で, 遊離 IL-2 レセプターは CELL-FREE IL-2 レセプターテストキット (T-cell Science 社) を用い, サンドイッチ酵素抗体法により, 血清 IL-2 濃度は ELISA 法で測定した。併せて IL-2 産生能, IL-2 感受性を検討した。〔成績〕血清 ADA 活性は 24.5 ± 5.4 (IU/L, 平均値 ± 標準偏

差) と異常高値を呈した。T・B 細胞百分率は T 細胞 $79.8 \pm 3.56\%$, B 細胞 $5.0 \pm 1.9\%$ と正常値であった。遊離 IL-2 レセプターは 627.6 ± 89.6 (U/ml) と, 全例高値を示した。なお, IL-2 濃度は全例測定感度以下であった。また, 血清 ADA 活性と遊離 IL-2 レセプターとに明らかな相関は認められなかった。IL-2 産生能は一定傾向なく, IL-2 感受性は低下傾向が認められた。〔考察〕今回, 活動性肺結核患者を対象に主として細胞性免疫の検索を行った。血清 ADA 活性が高値を呈したが, 血清 ADA は主として活性化 T 細胞由来と考えられ, またその生物学的作用の 1 つとして T 細胞の活性化, 増殖作用が指摘されている。T 細胞百分率は正常値であったが, 遊離 IL-2 レセプターの異常高値が認められた。一方, 血中 IL-2 濃度は測定感度以下であった。IL-2 産生能に一定傾向はなかったが, IL-2 感受性の低下傾向がみられた。現在, 遊離 IL-2 レセプターに関しては, 1) 活性化 T 細胞により産生される, 2) 生物学的作用は IL-2 依存性細胞性免疫反応を down regulation する, などが想定されている。今回の成績で血中 IL-2 濃度が正常範囲内であったこと, IL-2 感受性の低下傾向が観察されたことは, 遊離 IL-2 レセプターが IL-2 依存性細胞に対し抑制的に作用していることを推測させる。〔結論〕活動性肺結核患者を対象に細胞性免疫能の検討を行った。血清 ADA 活性の異常高値, 遊離 IL-2 レセプター高値が観察された。また, 血中 IL-2 濃度は正常, IL-2 産生能に一定傾向は認められなかったが, IL-2 感受性の低下傾向が存在し, 遊離 IL-2 の IL-2 依存性 T 細胞への抑制作用が推測された。

C 8. ATLA 抗体と肺結核との関連に関する臨床的研究 草野展周・伊良部勇栄・普久原浩・中村浩明・兼島 洋・下地克佳・橋川桂三・重野芳輝・斎藤 厚 (琉球大医 1 内) 仲宗根勇・外間政哲 (同検査) 宮国孝彦・嘉数朝一・大城盛夫 (同療沖繩病内)

〔目的〕近年, 呼吸器疾患と ATL との関連が注目されている。沖縄県は ATL の浸淫地区であり, 種々の疾患において影響を与えている。今回, 肺結核患者における抗 HTLV-1 抗体を測定し, その陽性率および合併症について検討したので報告する。〔方法〕肺結核により入院中の患者 82 例について, 抗 HTLV-1 抗体をゼラチン粒子凝集法による定量法で測定し, 他の疾患における陽性率と比較した。また, 抗 HTLV-1 抗体陽性の肺結核患者における合併症についても検討した。〔成績〕肺結核 82 例における抗 HTLV-1 抗体陽性者は 8 名 (9.8%) であった。これを他の呼吸器疾患 124 例における陽性率 (33.8%) と比較すると, かなり低率であった。呼吸器疾患の中では慢性気管支炎の陽性率が最も高く, 28 例中 18 例 (64.3%), 次いで間質性肺炎 16 例中 9 例 (56.3%), 原発性肺癌 20 例中 6 例 (30%),

肺気腫、気管支喘息18例中4例(22%)であった。抗HTLV-1抗体陽性肺結核8例についてみると、男女比は5:3で、年齢は平均62.3歳であった。既往歴では悪性腫瘍3例(咽頭癌、卵巣癌、子宮頸癌、各1例)、肝疾患(慢性肝炎)3例、胆道疾患2例などであった。〔考案〕HTLV-1の感染はATLを発症しない時期からすでに、種々の程度の細胞性免疫能の低下が示唆される成績が報告されている。このようなことから、今回、肺結核患者における抗HTLV-1抗体陽性率は高いのではないかとの想定のもとに検討したが、予想以上に低率

であった。HTLV-1感染と悪性疾患との関連性も指摘されているところであるが、肺結核患者における抗HTLV-1抗体陽性者は8例中3例(36%)と原発性肺癌における陽性率30%とはほぼ同頻度であった。また、肺結核の病型や治療効果には特に特徴的な現象は見出せなかった。〔結論〕これまでの成績では、肺結核におけるHTLV-1感染の頻度は予想以上に低率であった。また、抗HTLV-1抗体陽性肺結核患者の悪性腫瘍合併率も高いものではなかった。

非定型抗酸菌症 I

第1日〔3月27日(火) 10:30~11:10 C会場〕

座長 (東北大抗酸菌病研) 大泉 耕太郎

C 9. 短期間の経過中に結核菌と非結核性抗酸菌が交代して出現した患者の予後 °佐藤紘二・川辺元子・倉島篤行・小林保子・米田良蔵・芳賀敏彦(国療東京病呼吸器内)

〔目的〕数カ月以内に、時には同じ時期に結核菌と非結核性抗酸菌が出現することがある。これらの症例が3~4年後にどのような感染状態に落ち着いたかを確かめることを目的とした。〔対象と方法〕1986年1月から1987年12月までの間に当院で検査した症例のうち、結核菌と非結核性抗酸菌が短期間に交錯あるいは交代して出現し、しかも同一症例について、1年以内に両者の排菌が認められた症例のみを対象とした。そして、これらの症例の感染状況としての予後がどうなったかを短いもので2年、長い症例で4年後の状態を検討した。診断には、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班による診断基準を用いた。〔成績〕今回の検討条件を満足した症例は22例(男21, 女1; 年齢24~79歳)であった。この中で診断基準を満足したのは7例で、残りの15例は、いわゆるsingle isolationであった。しかし、この15例の内訳は、少量排菌が1回きりで偶発的排菌と思われるものが11例で、他の4例は診断基準を満たしてはいないが、菌量が多かったり、間隔をあけて2回以上の排菌がみられたりして、single isolation例と診断基準を満足する例の中間的存在であった。また、16例は結核菌の排菌消失後に非結核性抗酸菌が出現していたが、3例はその逆で、残りの3例は両菌が交錯して出現していた。検出菌は*M. avium-intracellulare* 15(4), *M. kansasii* 2(1), *M. chelonae* 3(2), *M. fortuitum* 1, *M. nonchromogenicum* 1例であった(カッコ内の数

値は診断基準を満たした症例数)。すなわち、非結核性抗酸菌検出症例中診断基準に合致したのは約3分の1の症例で、残りの症例はいわゆるsingle isolation群であった。菌検出状況は、塗抹培養とも陽性のもの7例、塗抹陰性培養陽性のものが15例で培養の重要さを示している。目的とした対象症例の2~4年後の予後は、最終排菌後1年以上菌陰性化を確認されたもの12例、最終排菌後数カ月間菌陰性が続いていたが、菌陰性化後1年以内に来院しなくなり菌検索ができなくなったが、問い合わせにより体調良好だというもの4例、持続排菌者1名、死亡2名(肺癌、呼吸不全)および、最終排菌後数カ月間の経過観察中菌陰性化は確認してあるが、その後1年以内に来院しなくなり住所不明となった症例が3例あった。これらの患者は、何らかの治療を受けてはいたが、持続排菌者となったものは少なかった。〔まとめ〕結核菌と非結核性抗酸菌が交錯あるいは交代して出現した22症例の2~4年目の予後を検討した。その結果、一時的には、菌交代があっても、必ずしも持続性の非結核性抗酸菌症に移行してはいなかった。

C 10. *Mycobacterium avium complex* 感染症に対するInterleukin-2投与の試み °鳥羽宏和・木村破魔子・藤原 寛・花本澄夫・川澄浩美・露口泉夫(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕非定型抗酸菌症の中でも*M. avium complex*(以下MAC)感染症は感受性のある薬剤に乏しく、化学療法のみでは治療効果のあげ得ない症例も多い。われわれはこうした症例に対し、いわゆるBiological Response ModifierとしてのInterleukin-2(以下IL-2)併用療法を試みてきた。現在までに得られた成績とその

問題点等につき報告する。〔方法〕IL-2は武田薬品工業より供与されたヒトリコンビナント製品(TGP-3)を用いた。国療共研診断基準を満足するMAC感染症患者に、前投薬(化学療法)を変更することなくIL-2を一定期間併用投与し、排菌等を指標として効果を検討した。IL-2は500~1,000武田単位を連日点滴静注した。1例については1日1,000単位の吸入療法も行った。〔成績〕現在までに5例が検討可能である。症例1:75歳,女性。昭和30年肺結核発症。60年再発,MAC菌同定。61年IL-2点滴静注,33日間。INH,RFP,EB併用。排菌陰性化。症例2:81歳,女性。昭和62年発症,MAC菌同定。IL-2点滴静注,47日間。INH,RFP,EB併用。排菌陰性化。症例3:57歳,女性。昭和34年肺結核発症。44年再発。58年MAC菌同定。61年IL-2点滴静注,29日間。IL-2吸入,49日間。OFLX併用。排菌持続。症例4:66歳,女性。昭和62年発症,MAC菌同定。63年IL-2点滴静注,128日間。INH,RFP,EB併用。排菌持続。症例5:60歳,男性。昭和38年肺結核発症。59年再発,MAC菌同定。平成1年IL-2点滴静注,60日間。OFLX,MINO併用。排菌持続。臨床検査所見では,IL-2点滴静注開始後,症例4を除く4例に血沈値の改善が認められた。また軽度の末梢血好酸球増多が全例に認められた。リンパ球数(%)はIL-2投与前より42%と正常域にあった症例5を除き,低値を示した4例で29~47%と正常域に回復した。胸部レ線所見は症例3でやや悪化したほかは,投与前後で著明な変化を認めなかった。副作用としては3例で解熱剤の投与を要する発熱を認めた。〔考案〕5例中2例で排菌陰性化が認められたが,この2例はいずれもIL-2併用以前より化学療法で排菌が停止し始めていた患者であり,併用療法の効果を判定するのは困難である。しかしながら,現在検討中の症例も含め,排菌陰性化には至らないまでも,排痰量の減少,血沈値の改善,リンパ球数の回復の認められた症例の多かったことは,IL-2投与の有用性を示唆していると考えられる。今後はIL-2投与のスケジュール,併用薬の選択等に工夫を加えつつ,さらに症例を積み重ね検討していく予定である。

C11. 脾膿瘍を初発症状とした *M. kansasii* による全身播種型非定型抗酸菌症(DAM症)の1例 °横井 徹・松村栄久・石田 直(倉敷中央病内)

〔症例〕39歳女性,主婦。主訴:発熱,食思不振,嘔気。〔既往歴〕15年前より原因不明の白血球減少症。昭和63年5,8月に緑膿菌による肺炎。家族歴:特記事項なし。現病歴:昭和63年12月初めより38°C台の発熱,咳嗽あり,近医外来で経過観察していたが症状が持続するため12月29日同医に入院。各種抗生剤点滴を受けたが軽快せず,嘔気食思不振が著明となった。腹

部CTにて脾膿瘍を疑われ,精査加療目的で昭和64年1月4日当院に入院となった。入院時現症:体温40°C,血圧116/70mmHg,脈拍116/分整。結膜に黄疸貧血なし。口腔内異常なし。右鎖骨上に示指頭大の圧痛を伴う可動性に乏しいリンパ節を1個触知。心肺異常なし。肝を右季肋下1横指,正中で2横指触れ,圧痛を伴う。脾は1横指触知。浮腫は認めず神経学的に異常は認めなかった。入院時検査所見:WBC 2,700/mm³(分画はSeg 29%,Band 65%,Ly 3%)胸部X線上異常を認めない。免疫グロブリン,補体正常。各種培養陰性。経過:入院後,抗生剤,グロブリン製剤使用するも38~40°Cの弛張熱が続いた。血液疾患も疑い骨髄穿刺を行ったが異常を認めなかった。圧痛を伴う肝腫大の著明な進行(正中6横指,右季肋下4横指)と,多発脾膿瘍を認めたため,1月18日,診断目的で摘脾術および肝楔状切除を行った。両者の組織中に抗酸菌が証明され,1月26日よりSM,RFP,INH,EB投与を開始した。その後も弛張熱は持続,肝に多発小膿瘍,肺に多発小結節を認めるようになった。腹腔ドレーン,尿,便,喀痰,胸水中にも抗酸菌が証明され,3月3日再び内科転科。*M. kansasii*によるDAM症として,KM,EB,RFP,INH,TH,CS,OFLX,MINO,CMZ,FOM投与を行った。さらに同6日よりレンチナン2mg/週を追加投与した。同年5月半ばより解熱傾向を認め,7月初めには完全に解熱し,8月12日退院した。全入院期間を通じ,免疫学的検査上異常は証明されなかった。現在CS 500mg/日,EB 500mg/日,RFP 450mg/日にて経過観察中で,肝腫大は認められるものの良好な経過をたどっている。〔考案〕わが国における非定型抗酸菌症(AM症)は大部分が肺AM症であり,DAM症は極めて稀である。また,現在まで報告されたDAM症は大部分が第2,3菌群によるもので,*M. kansasii*によるものは文献上2例を認めるのみである。本例においてはリンパ球減少が認められ,基礎に何らかの血液疾患および免疫不全の存在が疑われたものの,諸検査においても判明しなかった。リンパ球機能賦活化を期待し,レンチナン投与を行ったが効果は不明であった。

C12. 当院における非定型抗酸菌症長期観察症例および死亡症例の臨床的検討 °和田龍蔵・岸本 肇・白井正浩(国療天竜病内)

〔目的〕非定型抗酸菌症の増加に伴い,本症の予後の検討は重要であり,当院における3年以上の長期観察症例および死亡症例の臨床的検討を行った。〔方法〕1982年から1989年まで当院において治療された非定型抗酸菌症例の中で,3年以上観察された症例とこの期間中に死亡した症例を対象として臨床経過を中心に検討した。〔成績〕3年以上観察された症例は16例で,一次感染型1例と二次感染型15例で,菌種は*M. avium*

complex (MAC) 14例, *M. chelonae* 2例, 1例に菌種の変化 (MAC→*M. chelonae*) がみられた。男性7例, 女性9例の年齢は41~85歳であった。肺結核として入院治療され菌検査によって非定型抗酸菌症と判明し多くの症例は外来治療となっているが, 1例は長期人工呼吸管理下にあり, 4例が死亡している。外来での持続排菌例5例はいずれも化学療法が継続され, 断続排菌例は排菌時に化学療法剤が投与されている。X線所見の改善は3例のみで多くの症例は既存陰影の悪化, 新陰影の出現などが認められる。非定型抗酸菌ツベルクリンを4例のMACに行い陰影悪化・持続排菌の3例はPPD-B>PPD-S 2例, PPD-B<PPD-S 1例。陰影改善・断続排菌の1例はPPD-B<PPD-Sであった。持続排菌または断続排菌例の菌株は抗結核剤に耐性を示す例がほとんどで, 一部ニューキノロン系抗菌剤の併用を試みているが効果は明らかでない。一方, 死亡例はMAC 5例, *M. chelonae* 3例, *M. kansasii* 1例で3年以上観察は4例, 3年未満5例で1年以内の死亡は*M. chelonae* 1例, *M. kansasii* 1例であった。他疾患

合併は胆嚢癌1例。死亡原因は原疾患の悪化による呼吸不全死8例で, 1例は脳血管障害発作による突然死であった。〔考案および結論〕国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の長年にわたる研究報告は非定型抗酸菌症の予後を検討する上で誠に貴重であり, 当院も共同研究班の一員として参加しているが今回3年以上の観察症例を検討した結果, 16例中MACが14例と多く他施設における感染菌種の多様化はみられなかった。X線所見の改善は3例のみであり, 菌陰性が持続しても加齢とともに陰影の悪化が多くの症例でみられ, 将来呼吸不全への進行の危惧される症例が多い。また死亡例の検討はすでに本学会でも取り上げられ, 予後不良因子として胸部X線所見で両肺に病変を有し, かつ菌量不変の症例に死亡率の高いことが和田らにより指摘されているが, われわれの検討でも過去に肺結核として治療された症例が既存陰影の悪化を示し非定型抗酸菌の排菌量増加を契機に呼吸不全死の経過をたどることは注目すべきことであり, またこれまで*M. chelonae*の死亡例の報告が少なく今後予後因子として検討すべきものと考え報告した。

非定型抗酸菌症 II

第1日〔3月27日(火) 11:10~12:00 C会場〕

座長 (京都大胸部疾患研) 久世文幸

C13. *M. tuberculosis*, *M. avium* complex に対する抗結核剤の静菌作用, 殺菌作用の比較 °矢守貞昭・一山 智・東村道雄 (国療中部病内)

〔目的〕今回われわれは, 抗結核剤5剤に対する*M. tuberculosis*, *M. avium* complex (MAC) の静菌作用, 殺菌作用の比較を行い, 併せて発育相の違いによる作用の比較を実験したので報告する。〔方法〕被検株として*M. tuberculosis* (H37Rv) とMAC 5株を使用した。発育相を決定するために, Dubos 液体培地に各菌液を接種し, 比濁度, 生菌数を接種日より経時的に測定し, ① lag phase, ② log phase, ③ stationary phase を設定した。抗結核剤としてINH, RFP, SM, EVM, EBを用い, 静菌作用は, 1%小川培地に各菌液を接種し, 最小発育濃度 (MIC) を actual count 法で測定した。殺菌作用は, 被検株を Dubos 液体培地中で抗結核剤と24時間接触させ, 生き残った生菌数を対照と比較することにより% survival を測定した。〔成績および考案〕*M. tuberculosis*, MAC 5株とも, 各薬剤によって発育相により静菌効果が異なるとは考えられなかった。*M. tuberculosis* に対しては, INH は lag

phase および log phase の菌に対して強い殺菌効果を示したが, SM は lag phase の菌に対しては殺菌効果が弱く log phase および stationary phase の菌に対して強い殺菌効果を示した。RFP も SM と同じく, lag phase の菌に対しては殺菌力が弱く log phase および stationary phase の菌に対して強く作用した。EVM は stationary phase の菌に対してのみ殺菌効果を示した。しかし EB はどの発育相の菌に対しても著明な殺菌作用はみられなかった。MAC に対しては, SM のみが3株に対してかなり強い殺菌作用を示した。また EVM は1株に弱い殺菌作用を示した。これに対して RFP, INH, EB はほとんど殺菌作用は認められなかった。各発育相による殺菌作用の差は *M. tuberculosis* の場合ほど著明ではなかった。MAC に対する SM の殺菌効果は, MIC が高い株に対しては認められなかった。〔結論〕抗結核剤の *M. tuberculosis* に対する殺菌作用は, 発育相によりかなりの差があることが分かった。MAC に対しては, SM のみが殺菌作用を示し, INH, EB, RFP は著明な殺菌作用を示さなかった。

C14. Gen-Probe[®] rapid diagnostics system を

用いた抗酸菌臨床分離株の同定 °前崎繁文・勝又達哉・山田 洋・安岡 彰・笹山一夫・道津安正・河野茂・山口恵三・廣田正毅・原 耕平(長崎大医2内)・餅田親子(長崎大医附属病検査・細菌)堤 恒雄・渡辺謙一・井上祐一(長崎市立成人病センター)中富昌夫・藤田紀子・増山泰治・長井徹雄(国療長崎病)小江俊行・龜山 彰(国療東佐賀病)宮崎幸重(健保諫早病)矢次正東(長崎県立成人病センター多良見病)木谷崇和(国立嬉野病)

〔目的〕 今回われわれは Gen-probe 社の Gen-probe[®] Rapid diagnostics system を用いて抗酸菌の臨床分離株 100 株(結核菌 50 株, 非定型抗酸菌 50 株)の同定を行い生化学的同定法と比較検討した。特に生化学的には同定が困難な *M. avium* と *M. intracellulare* の同定を行い分離頻度を検討した。〔方法〕 長崎大学第2内科および関連7施設において, 分離された抗酸菌保存 100 株(結核菌 50 株, 非定型抗酸菌 50 株)を対象とした。DNA probe 法: 菌株を 1% 小川培地上に 37°C で 3~4 週間培養後, 2 ml の滅菌蒸留水にて McFarland. 1 の濃度に調整し, その菌液を 0.1 ml reaction tube に添加し, 超音波処理後 1 ml の probe solution を加え, 72°C, 60 分間静置し, さらに 4 ml の separation solution を加え 72°C, 5 分間静置した。その遠心沈渣を 4 ml の wash solution にて懸濁後, 遠心沈渣を gamma counter で計測, % hybridization 値を算出した。同時にナイアシンテストと非定型抗酸菌鑑別キット(極東製薬)にて生化学的同定を行った。〔成績〕 結核菌 50 株について Gen-Probe[®] TB complex を用いて同定を行った結果, 50 株すべてが % hybridization 値 10% 以上と陽性を示し Gen-Probe avium complex を用いての同定も行ったが, このうち 14 株はすべて 5% 以下と陰性を示した。次に非定型抗酸菌 50 株について Gen-Probe avium complex を用いて同定を行ったところ, 生化学的に *M. avium* complex と同定された 44 株は *M. avium* 15 株 (34%), *M. intracellulare* 29 株 (66%) の 2 菌種に分離同定された。またこのうち 11 株は Gen-Probe[®] TB complex を用いての同定も行ったが, すべて陰性を示した。その他の 6 株の非定型抗酸菌は生化学的に *M. kansasii* 3 株 *M. scrofulaceum* 2 株 *M. fortitum* 1 株と同定された。〔考案および結論〕 Gen-Probe 法による同定は感度, 特異性ともに優れており臨床検体の同定には有効であると考えられた。*M. avium* と *M. intracellulare* の分離頻度はほぼ 2:1 であり東日本では *M. avium* が多く, 西日本では *M. intracellulare* が多く分離される結果と一致した。今後さらに検体数を増やして検討を加え, また両菌種間の薬剤耐性, 臨床像などについても比較検討を行う予定である。

C15. サイトカイン活性化マクロファージの抗 *Mycobacterium intracellulare* 活性 °佐藤勝昌・富岡治明・斎藤 肇(島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 *Mycobacterium intracellulare* がマクロファージ (Mφ) 内で殺菌されがたい機作についてはいまだ十分に解明されていない。そこで, それを明らかにすることを企図し, 強い Mφ 活性化能を有する IFN-γ あるいは TNF-α によって処理された Mφ の PMA 刺激 O₂⁻ 産生量並びに被貪食 *M. intracellulare* に対する殺菌能について検討した。〔方法〕 (1) 動物: BALB/c 系雌マウス (8~12 週齢)。 (2) 供試菌: *M. intracellulare* N-260 株 (Sm T variant)。 (3) Mφ: 10% Peptone 水 (2 ml) 腹腔内投与マウスより腹腔浸出細胞 (PEC) を回収し, 10% FBS-RPMI 1640 に浮遊させた細胞をプラスチックシャーレ上に注ぎ, 37°C, 3 時間, 5% CO₂ 下で培養後, シャーレ上に付着した細胞を Mφ とした。 (4) O₂⁻ 測定法: IFN-γ (10, 10² あるいは 10³ U/ml), TNF-α (10³ U/ml), IL-5 (50 U/ml) あるいは LPS (100 ng/ml) で 37°C, 5% CO₂ 下, 1~6 日処理した Mφ の PMA 刺激による O₂⁻ 遊離量を 80 μM *M. cytochrome C* の還元によって測定した。 (5) Mφ 内被貪食 *M. intracellulare* の推移: Mφ に菌を貪食させた 1 時間後に, IFN-γ (10, 10² あるいは 10³ U/ml) を培養液に添加し, 5% CO₂ 下, 48 時間培養した後, Mφ を超音波処理して細胞を破壊し, 7H11 寒天培地によって CFU を測定した。他方, 菌貪食前に IFN-γ 処理した Mφ に貪食させた菌の CFU についての検討も行った。〔結果と考察〕 (1) IFN-γ 処理 Mφ の O₂⁻ 遊離能: 10, 10² および 10³ U/ml の IFN-γ で Mφ を 6 日間処理した場合, 処理 2 日目に最も高い O₂⁻ 産生がみられ, 製剤濃度間にさしたる差はみられなかったが, 濃度依存性に, 対照に比べて約 4.5 倍の増加がみられ, 以後時間の経過とともに処理濃度の低いものほど著しい O₂⁻ 産生量の減少がみられた。 (2) IFN-γ と他種サイトカイン併用処理 Mφ の O₂⁻ 遊離能: IFN-γ (10 U/ml) に TNF-α, IL-5 あるいは LPS 併用による 48 時間処理 Mφ の O₂⁻ 産生量の増加は, IFN-γ に TNF-α を併用したときのみみられた。 (3) Mφ 被貪食 *M. intracellulare* の推移: 菌を貪食した Mφ を IFN-γ (10, 10² および 10³ U/ml) で処理した場合, その濃度依存性にそれぞれ, 38, 48 および 56% の *M. intracellulare* の増殖抑制がみられた。他方, INF-γ で Mφ を貪食前に 24 時間, さらに貪食後 48 時間処理した場合の細胞内の増殖抑制はそれぞれ, 48, 57 および 63% であった。以上の成績より, Mφ は IFN-γ 処理によってその抗 *M. intracellulare* 活性は上昇することが分かったが, それは単なる増殖抑制作用にすぎなかった。この活性亢進は部分的には Mφ

機能の亢進による活性酸素の産生に依存したものであろうと思われる。

C 16. *Mycobacterium marinum* 感染に対する宿主感受性の性差について °山本由香里*・斎藤 肇・富岡治明・佐藤勝昌・瀬戸川朝一(島根医大微生物・免疫)。(同眼*)

〔目的〕 *Mycobacterium marinum* 感染に対するマウスの感受性の性差について検討する。〔方法〕(1) 供試菌：*M. marinum* 島本株の7H9培地中33°C, 4~5日培養菌。(2) 供試動物：5週齢の雌並びに雄のBALB/c系マウスを主として用いたが、実験によってはC3H/He, A/J, B10A, C57DL/D, DBA, ddY系マウス並びにBALB/cヌードマウスを用いた場合もある。(3) BALB/c系マウスの感染感受性：供試菌を雌雄マウスに静脈内接種(4~7×10⁶)し、12週間にわたって、その生残率、体表病変(耳、足、尾の腫脹、膿瘍、潰瘍、痂皮形成)並びに肺、肝、脾および腎よりの還元生菌単位の推移を追跡した。また、腹腔内接種(7×10⁶)マウスの体表病変を6カ月間にわたって観察した。(4) 去勢の宿主感受性に及ぼす影響：BALB/c系雄マウス(正常群、去勢群およびsham手術群)並びに雌マウスに静脈内接種し、感染1日および3週後における肺および腎よりの生菌単位を計測した。(5) BALB/cヌードマウスの感染感受性：供試菌を雌雄マウスに静脈内接種(1~5×10⁶)し、動物の生残率並びに感染1, 3, 7および10日後の肺内生菌単位の推移を追跡した。(6) マウスの系統と感染感受性：供試菌を7系統の雌雄マウスに静脈内接種(1~4×10⁶)し、13週間にわたってマウスの生残率、体表病変並びに肺および脾よりの還元生菌単位の推移を追跡した。〔結果〕(1) BALB/cマウスでは、静脈内、腹腔内接種とも、体表病変は雄のみにみられ、雌にはみられないか、みられたものでもより軽微であった。また、内臓よりの還元生菌単位についても、静脈内接種2週および3週後ではいずれの臓器においても雄が雌よりも有意に高かった。(2) 去勢マウスの感染3週後の肺および腎内生菌単位は、非去勢対照雄マウスにおけるよりも有意に低く、sham手術雄マウスと対照雄マウスとの間には有意差は認められなかった。(3) ヌードマウスでは、100%死亡所要日数は雄では12日、雌では15日で、雄が雌に比べ早期に死亡し、また、感染10日後の肺内生菌単位についてみても、雄が雌に比べて有意に高かった。(4) 感染60日後のA/J, BALB/c, C3H/He系マウスの生残率は、雌では90~100%であったのに対して、雄では60%(BALB/c), 20%(C3H/He), 10%(A/J)の順であり、また感染3週後の肺よりの生菌単位でも同様の系統差がみられること、また雄において雌におけるよりも有意に高いことが分かった。〔考察〕 *M. marinum* 感染に対するマウス

の感受性にはその系統により差があるが、いずれの系統マウスにおいても雄の方が雌に比べて感受性が高いことが明らかとなった。上記の実験成績より、*M. marinum* 感染に対する宿主感受性の性差には、性ホルモンの関与が考えられること、T細胞依存性免疫機構の関与は考えがたいことなどが示唆されたが、これらの点については、今後の検討に待ちたい。

C 17. 数種の新キノロン系薬剤の抗マイコバクテリア作用 °佐藤勝昌・富岡治明・斎藤 肇(島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 最近、新たに開発されたキノロン系薬剤AM 833 および AM 1091(杏林製薬)並びに AT 4140(大日本製薬)の抗マイコバクテリア活性を ofloxacin (OFLX) 並びに ciprofloxacin (CPFX) のそれと比較検討する。〔方法〕(1) 供試菌：*M. tuberculosis* (25株), *M. kansasii* (19株), *M. marinum* (10株), *M. scrofulaceum* (19株), *M. avium* (18株), *M. intracellulare* (31株), *M. fortuitum* (20株), *M. chelonae* subsp. *abscessus* (15株) および *M. chelonae* subsp. *chelonae* (20株)。(2) 薬剤感受性試験：薬剤(100~0.0125 μg/ml) 含有7H11寒天平板上に、7H9プロス培養菌(10⁶ CFU/ml)の5 μlをスポットし、5% CO₂ フラン器中37°C (*M. marinum* 並びに *M. chelonae* subsp. *chelonae* は33°C), 7日(迅速発育菌)あるいは14日(遅発育菌)培養後の薬剤のMICを判定した。(2) マクロファージ(Mφ)内被貪食 *M. intracellulare* に対する薬剤の効果：BALB/C系雌マウス(8~10週齢)よりのZymosan A誘導腹腔Mφの抗 *M. intracellulare* 活性を、その培養液への薬剤の添加あるいは非添加の系で5日間にわたって追跡した。(3) 実験的 *M. fortuitum* あるいは *M. intracellulare* 感染マウスに対する薬剤の効果：*M. fortuitum* 18367株(6×10⁶ CFU)あるいは *M. intracellulare* N-260株(10⁷ CFU)をddY系雌マウス(5週齢)の尾静脈内へ接種し、その翌日よりAM 833あるいはOFLXを週6回、前者では4週間、後者では8週間にわたって投与し、その効果を検討した。〔結果と考察〕(1) 薬剤のMIC₉₀：AM 833；*M. tuberculosis*=6.25 μg/ml, *M. kansasii*=3.13 μg/ml, *M. fortuitum*=6.25 μg/mlで比較的優れた抗菌活性を示し、その効果はOFLXにはほぼ匹敵した。AM 1091；一般的にAM 833よりも優れた抗菌活性を有し、なかでも *M. tuberculosis* (0.8 μg/ml), *M. kansasii* (3.13 μg/ml) および *M. fortuitum* (0.8 μg/ml) に対して優れた活性を有し、その効果はCPFXにはほぼ匹敵した。AT 4140-CPFXにも匹敵する強い抗菌活性を示した。(2) Mφ内被貪食 *M. intracellulare* に対する薬剤の効果：Mφに食菌された1時間後に薬剤を添加・培養した系での5日後の抗

菌活性は AM 1091 = OFLX > AM 833 であった。(3) 抗酸菌感染マウスに対する薬剤の効果: *M. fortuitum* 感染マウスの腎よりの菌の排除は AM 833 > OFLX で、ともにその促進がみられたが、*M. intracellulare* 感染マウスにおいては治療群も非治療対照群もともに肺および脾内 CFU はほぼ同程度の増加傾向を示し、両剤とも治療効果を認めえなかった。以上の成績より、AM 833 は *M. fortuitum* に対して *in vitro* では OFLX とほぼ

同程度の抗菌活性を示したが、*in vivo* では腎をターゲット臓器としてみると OFLX よりも強い活性がみられた。これはあるいは薬剤の腎への移行性が AM 833 の方が OFLX よりも優れていることによるものかもしれない。また、AM 1091 並びに AT 4140 の *in vitro* 抗菌活性は CPFX に匹敵し、OFLX よりも強く、その *in vivo* 抗菌活性については今後の検討に待ちたい。

外科療法

第2日〔3月28日(水) 11:00~11:30 B会場〕

座長 (京都大胸部疾患研) 和田洋巳

B27. 胸郭成形術と空洞成形を適応した肺アスペルギルスの治療経験 °井村俊雄・大塚十九郎・小林利子・山本 弘 (都立府中病)

〔目的〕 拘束性障害を伴う肺アスペルギルスに対し胸成術と空洞成形を施行した例があり、その治療成績をもとに手術方法の有用性を検討した。〔方法〕 1988年1月から1989年8月までに、胸成術と空洞成形を施行した6例の原疾患、病型、スパイロメトリー、血液ガス並びに手術成績を調べた。胸成術に併用した空洞成形は、空洞壁の硬さの程度に従い軟から硬に順じ、A 簡単に空洞閉鎖する簡便法、B 中等度の硬さの壁に用いる後方を縦に胸膜外剝離し縦断する後方部胸膜外剝離充填法、C 壁の後方または前方を縦断して胸壁を充填する胸壁充填を用いた。A と B の方法は血管・神経を温存し、C の方法は両者を切断する。A または B で不成功の例には2期手術でC法を用いた。慢性膿胸合併の2例は2期手術で骨膜外剝離術を用いた。〔成績〕 男子5例、女子1例。年齢は30~64歳、平均51歳。全例に肺結核の治療歴がある。5例が上肺野に肺葉レベルの空洞を有し、このうち1例は両側性であった。他の1例は左上葉の巨大ブラを有し、8年前に左自然気胸の手術歴がある。全例が菌球を示し、血痰、咯血反復の主訴をもち抗真菌剤は有効でなかった。%VCは31~62、平均49.3、1秒率は67~91、平均80.5で拘束例が主体であった。動脈血ガスはPo₂ (mmHg) が52~90、平均73.8、Pco₂ (mmHg) は38~54、平均44.2で慢性呼吸不全1例、低O₂血1例があった(空洞成形法)。A法1例、AとB(右と左)1例、A+骨膜外剝離1例、A+C1例、C1例、C+骨膜外剝離1例であった。全例とも空洞閉鎖可能であった。A法の1例は呼吸不全の増悪をみた。A+骨膜外剝離の1例は術後2カ月で原因

不明の間質性肺炎で死亡した。他の4例は社会復帰した。全例とも最終手術1カ月で抗真菌剤の与薬を終了した。〔考案〕 肺アスペルギルスは難治で切除療法が最良の方法である。しかし空洞やブラの感染例で切除の容易なのは区域レベルの病巣が主で、肺葉レベルに拡大した空洞やブラの感染例の切除は大量の出血を伴い、時に全切となったり、不幸にして術中死の危険を招くことがある。胸成術と空洞成形の施行で6例すべての空洞閉鎖が可能であった成績からみて、肺機能障害の強い例や切除に難渋する例は本法の適応が望ましく思われる。〔結論〕 肺アスペルギルスの外科療法で、著しい肺機能障害例や切除困難な例は胸成術と空洞成形の適応が有用と思われた。併せて空洞成形の種類と適応について述べた。

B28. 一般総合病院における結核性膿胸の手術 °川村光夫 (秋田中通病呼吸器外) 草彌芳明・小林 新・佐藤幸美 (同呼吸器)

〔目的〕 手術適応となる結核性膿胸は、年々減少しているが、その術式、手術適応は、多彩であり、複雑かつ興味深い分野である。当院は、結核病床をもたない539床の一般総合病院であるが、結核病床のない病院における結核性膿胸手術の実態並びに、最近の骨膜外 Air-plombage 法施行例について検討した。〔方法〕 当院での1989年10月までの肺縦隔手術例は、358例(年間60~70例)であったが、このうち、膿胸手術は13例(3.6%)で、年間2~3例にすぎなかった。膿胸手術例の内訳は、非結核性の急性膿胸が5例、結核性の慢性膿胸8例で、この8例について検討した。また、結核の手術例には、肺癌の疑いで葉切除した2例、内科治療に抵抗し、右上切した非定型抗酸菌症の1例、胸囲結核の1例、頸部リンパ節結核の1例があった。〔結果〕 結核性の慢性膿胸手術8例の内訳は、気管支癒合併例が7例

で、膿胸腔の拡がりでは、全膿胸7、部分膿胸1であった。なお、結核菌陽性例は、結核病棟があった当時の1例のみで、他はすべて菌陰性であった（結核病棟は、数年前に閉鎖された）。術式別では、開窓術1、胸郭成形3、骨膜外 Air-plombage 3、胸膜肺全剝が1例で、このうち3例が開窓術と胸郭成形、胸郭成形後の追加成形の組合せにより、二期的に手術が行われた。最近の症例である骨膜外 Air-plombage 法の3例は、55～65歳の男性で、全例に気管支瘻を合併していた。予後は、2例に、胸腔ドレーンの抜去、社会復帰が可能であったが、1例は、結核後遺症による咯血、膿胸腔への再感染があり、ドレーン抜去できず、入院継続中である。〔骨膜外 Air-plombage 症例〕 55歳男性、昭和25年、肺結核にて右人工気胸の既往があり、昭和63年4月より発熱、咳、咯痰が出現、近医にて胸腔ドレナージ後、手術目的にて紹介入院となった。入院時、ドレーンより気泡を伴う膿性の排液があり、イソジン1,000ccにて連日1ヵ月洗浄を行い、昭和63年8月22日、根治手術を施行した。第4、7肋骨床で開胸し、膿胸腔の郭清、搔爬の後、気管支瘻を閉鎖、第2～10肋骨の骨膜外剝離を追加した。術後、排液30cc前後に減少し、細菌培養も陰性化、ドレーン抜管、術後2ヵ月で退院となり、その後、職場復帰した。〔結語〕 結核病棟のない一般総合病院における結核性膿胸の手術は、年間2～3例にすぎないが、膿胸を手術できる施設が周辺にない地域では、その役割は少なくなく、最近では、骨膜外 Air-plombage 法を用いて職場復帰を果たした症例もみられており、適応例には積極的な外科治療が試みられるべきである。

B 29. 多剤耐性結核菌感染性膿胸の外科療法 °安野博・佐藤孝次・奥井津二・片山透・井村价雄・柳内登・小山明・荒井他嘉司・水野武郎・西山祥行・石渡弘一・小松彦太郎（療研外科療法研究科会）

〔目的〕 膿胸のような重症感染症の外科療法に際しては強力な感性薬剤の補助が絶対に必要である。今回は多くの抗結核薬に耐性をもつ結核菌感染のある膿胸の外科療法の治療成績を明らかにする目的で検索した。〔方法〕 多剤耐性結核菌を RFP 50 mcg に完全耐性があり、かつ SM 20 mcg と/または INH 1 mcg, KM 100 mcg

と/または EB 5 mcg のうち少なくとも2剤以上、RFP と合わせて3剤以上に完全耐性のある結核菌と定義し、1984～88年の5年間に療研所属の36施設で外科療法を行った膿胸741例のうち、上記の定義に合致した多剤耐性結核菌感染性膿胸24例について術前背景、適応術式、治療成績などを検討した。〔成績〕 741例中、術前2ヵ月以内に膿胸腔内結核菌陽性は106例（14.3%）であった。そのうち24例（22.6%）が多剤耐性菌の感染を受けていた。男女比は21:3、年齢は40歳以下6例、50歳代9例、60歳以上9例、最高70歳であった。慢性22例と多く、原発12例、続発12例、有瘻23例、無瘻1例、術側空洞6例、非空洞病巣7例、化膿菌や真菌などとの混合感染例は6例であった。術前呼吸指数40以下16例、41以上は6例、不明2例であった。抗結核薬のうちRFPには全例、SMには21例（87.5%）、INHには19例（79.2%）、KMには11例（45.8%）、EBには14例（58.3%）に完全耐性が認められた。今回の検索期間には24例の合計36回のドレーン挿入や手術が行われた。そのうち開放療法が11回で最も多く、胸膜肺全切除が5回でそれに次ぎ、剥皮+胸成、瘻閉+筋充+胸成、腔内ソーハー一次的閉鎖が各々3回、その他ドレナージ、胸成、筋充+胸成、瘻閉+筋充、剥皮、大網充填などが各々1～2回ずつである。膿胸発症時からの手術回数は24例で合計55回に及び、1回のものが8例、2回のものが8例、3回以上が8例で、最も多い例では6回の外科療法を受けている。治療成績は極めて悪く、膿胸や菌が消失し、社会復帰している成功例は10例（41.7%）にすぎず、有瘻性膿胸を残しているものが11例（45.8%）あり、うち8例は開放療法中である。また6例（25.0%）にはいまだ膿胸腔内結核菌陽性である。死亡が1例あるが、4ヵ月後に肺炎で死亡した。開放療法中または菌陰性など治療不成功13例中、術後最終判定時の呼吸指数20以下5例、20～30が3例、30～40が1例、不明4例であり、Paco₂が50 Torr以上のものも測定した10例中5例に認められた。したがって、これら不成功例の今後の根治手術は困難なものが多い。〔結論〕 多剤耐性結核菌感染性膿胸の外科療法は治療成功率が低いので、多剤に耐性を獲得しないうちに根治手術に踏み切る配慮が必要である。

疫学・管理 I

第2日〔3月28日(水) 14:20~15:10 C会場〕

座長 (沖縄県環境保健部) 比嘉政昭

C18. 肺結核症の外来治療, 管理について °下出久雄(病体生理研) 大石不二雄・草島健二(立川相互病) 佐藤信英・平山典保・村田嘉彦(大田病)

〔目的〕 患者の経済的, 社会的, 家庭的, 精神的生活面で大きな負担となってきた就労や就学の中断や入院, 安静などの結核治療上の評価については欧米で1950年代の後半から対照試験によって進められてきたが, わが国での研究は極めてわずかしかない。在宅, 外来治療に関連して, 感染性, 特に化学療法開始後の感染性についての研究や一般総合病院への入院の可否についての検討, 退院の細菌学的基準, さらに外来治療の管理強化, Patient compliance についての研究も欧米に比しわが国の研究は非常に少ない。自験例によって外来治療の可能性と留意すべき問題点を検討した。〔方法〕 主として1983~88年に東京の4病院で発見された初回治療の活動性肺結核症187例について, 年度別, 病院別, 性・年齢別, 菌所見別, X線所見別に外来治療率を検討し, また外来治療例の化療方式, 治療期間, 菌陰性化までの期間, 患者のCompliance(服薬率, 治療中断率), および患者同居者の感染発病状況を検討した。〔成績〕 1) 外来治療率は, ①年度別に72.7~93.2%の変動がみられたが, 定まった上昇, 低下傾向はない。②病院間には75.3~92.1%の差があり, ③女子(86.8%)が男子(80.6%)よりやや高い傾向にあり, 年齢別では一定の傾向はなく, 40歳代と70歳以上が高率であった。④菌所見別では塗抹(+)例で64.0%, 培養(+)例で91.4%, 培養(-)例で98.1%であり, X線所見(学会病型)別ではI型で37.5%, II₃型で44.4%, II₂型で73.3%, II₁型84.0%, III₃型50%, III₂型86.4%, III₁型95.9%であった。2) 外来治療の方式と成績は, ①化療方式ではRHEが60.8%, RHEZが24.2%, RHが11.7%で, SM使用例は2.5%にすぎなかった。②化療期間は6カ月が24.2%, 7~9カ月が35.8%, 10~12カ月が34.2%, >12カ月が5.8%であった。③菌陰性化までの期間は1月以内80.0%, 2月目11.8%, 3月目4.7%, 4月目が3.5%であった(転医例や検査不備例を除外)。3) 患者のComplianceは, 服薬率でみると, ≥90%のものが84.5%, 80~89%のものが3.6%であり, 自己中断例は5.1%(7例)で, 20歳代以下に高率(23.8%, 5例)にみられ, 男子(5.6%)

が女子(2.2%)より高率の傾向がみられた。4) 患者の同居者からの発病状況は, 塗抹陽性患者についてみると, 入院治療例で同居者47名中1名が発病し, 外来治療例では107名中0であった。〔考案と結論〕 外来治療率が病院間でかなり差があるのは, 医師の治療方針の差によると思われる。標準的短期療法よりやや長めに化療が行われたので, 100%服薬者でなくても, 耐性例以外は再排菌はなく, PZAの併用が24.2%を占めたが, 副作用による支障はほとんどなく, 塗抹(+)の有空洞例も約80%が外来治療可能と思われる。

C19. 結核発見の遅れ—医師側の問題について— 志毛ただ子(千代田区神田保健所)

〔目的と方法〕 昭和47年以降に神田保健所管内で同一集団から続発患者が発生した学校1, 事業所4事例について医師側からみた発見の遅れの原因を検討し, 今後の発生を防ぐことを目的とした。〔成績〕 H中学の事例: 初発は48年秋の学検で見つかったが同年春の学検間接を見直したところ, すでに陰影があり見落とされていた。また翌年春の学検間接で同じクラスで異常なしとされているものから陰影が見つかり要治療となった。A社の事例: 従業員95名のうち54年に初発が入院してから7年間に合計18名の結核が発生した事例において, 保管されていた間接を10年分見直したところ, 初発は51年にすでに陰影があったが異常なしとされていた。また翌年も少し拡大しているにもかかわらず異常なしとなっていた。続発No.6は間接で異常なしとされたが陰影があった。55年から, 中年以降のものは成人病検診として専門検診機関で受診していたので間接の再読影をした。その結果, 続発No.8とNo.12は間接で治癒とされていたが見直して要治療(培養+)となった。また転動して支店で検診を受けたものが直接撮影であったにもかかわらず異常なしとされ, 再読影で要治療となった。B社の事例: 従業員44名, バイト24名の会社で合計9名の患者が発生した事例である。続発No.4はバイトの大学生で定期外で発見, ガフキー9号と診断された。しかし10カ月前に学検を受けていて本人には就職用の診断書が異常なしで発行されていた。当時の間接を取り寄せてみるとすでに陰影があった。D社の事例: 初発は結核の既往があり発見時はガフキー10号であった。その前年に急病で救急病院に入院した。その際の

X線では明らかな悪化を認めた。しかし病院の主治医は何も指示をしていない。続発のNo.3は定期外でbII₂培養+となったが前年、成人病検診の直接を見直してみると小さいながらもはっきりと陰影が認められた。E社の事例：続発No.1は記録によると間接で57, 58年IV, 59年異常なし, 60年は不検, 61年は要精検となっていたが本人には連絡されていない。初発発見の62年夏は職検終了直後のため全員の間接を借りて見直しをした。その結果、本人は治癒とされていたが精検を実施したところII型でガフキー8号と分かった。また続発No.2は同じ間接で異常なしであったが精検で要治療となった。〔考察と結論〕結核集団発生には、さまざまな原因がからんでいるが、医師側の問題として、結核を知らない医師が多くなったことも大きな理由であることが事例の検討から分かった。しかし少なくとも胸部の専門機関として定期検診を請け負った以上は、対応の不適切により患者の発見を遅らせるようなことがあってはならず、医学生教育など今後の対策が望まれる。

C20. 温泉旅館従業員に発症した肺結核症例の検討

°小澤眞二・北尾 武(国療北海道)

〔目的〕結核患者は年々減少していると言われているが、最近では横ばい傾向にある。これは近年の充実・進歩した結核予防対策と治療のシステムから逸脱する症例が存在するためと考えられる。国立療養所北海道病院は北陸のA温泉を背景に控えており、温泉旅館従業員中に初発、ないし再発の進行した肺結核患者に遭遇することがある。これらの症例について検討し結核予防対策や検診のシステムの問題点について考察する。〔対象・方法〕対象は最近2年間に温泉旅館従業員で肺結核を発症し北海道病院に入院した5例である。特に患者のプロフィール、肺結核発症の背景を検討した。症例1:51歳, 男性。離婚歴あり, 姉, 母とも絶縁状態。住所は転々とし, 現在A温泉で調理師。糖尿病あり。ビール5本/日, タバコ50本/日。検診を受けたことなく, 生活は不規則。入院1カ月前より, 湿性の咳, 食欲不振, 易疲労感, 夜間発熱を認め, 近医受診しガフキー7号, 胸部X線写真でbII₂。症例2:28歳, 女性。九州より北陸へ来て7年間芸者をしている。離婚歴あり。検診を受けたことはない。当院入院10カ月前に急性胆嚢炎と診断され, 胆嚢摘除術を受けた。その際胸部X線写真で異常を指摘されたが排菌なし。日本酒1升/日, タバコ40本/日。入院3カ月前より湿性の咳, 倦怠感, 寝汗を認めた。ガフキー5号, 胸部X線写真でII₂。症例3:51歳, 男性。3年前に大阪よりA温泉にきた。調理師。離婚歴あり, 糖尿病もある。酒5合/日, タバコ60本/日。検診を受けたことはない。入院5カ月前より湿性の咳があり近医で上気道炎として治療を受けていたが体重減少, 寝汗が出現。ガフキー4号。胸部X線写真でII₂。症

例4:72歳, 男性。陳旧性肺結核で精査を勧められていた。酒1合/日, タバコはのまない。入院4カ月前より湿性の咳があり近医でガフキー5号, 胸部X線写真でrI₂。症例5:79歳, 男性。営繕係。15年前より検診で胸部X線写真の異常を指摘されていた。入院2カ月前より咳, 倦怠感があり近医受診。結核菌培養陽性で胸部X線写真はrII₂。〔考察〕温泉地では住所を転々として検診の網からもれたり, 喫煙や飲酒等ライフスタイルに問題のある人や, 人手不足から高齢者が調理師や営繕係, 芸者として働いている場合が多い。また結核であることを隠す傾向も見逃せない。これらの人々に肺結核が発症した場合, 集団感染の危険性がある。ともあれ温泉旅館従業員を対象とした検診, 啓蒙活動が結核予防対策上重要な点であろう。〔まとめ〕温泉旅館従業員で肺結核を発症した5例を経験し, 結核予防対策の徹底が必要と考えられた。

C21. 電算化サーベイランス情報の信頼性について

°山田祐子・森 亨(結核予防会結研)厚生省保健医療局結核・感染症対策室

〔目的〕昭和62年1月より, 全国の保健所にコンピュータを設置し, 結核患者の発生や管理の状況を迅速かつ正確に把握し適切な対処をするために, 電算化結核・感染症サーベイランスが開始された。62・63年の結核サーベイランスの月報および年報の処理を通して, データの信頼性とその問題点について, 年報と月報累計の一致性・活動性分類決定の精度・いくつかの指標の62年以前との整合性などの視点から検討した。〔結果・考察〕①昭和63年年報における新登録者は54,357人, 月報累計は53,310人であった。正式の全国統計とされる年報の合計件数が, 月報累計より1,047人(2.0%)多い。月報の報告は, 報告すべき月の分の翌月10日までに保健所から都道府県・指定都市の地方結核・感染症情報センターに電話回線を利用して伝送されているが, 伝送後前月の新登録分を追加入力する場合(申請書の提出が遅れたり, 前月新登録分を翌月診査したりするなどのため)があることにより月報累計が過少になるものと思われる。②昭和62年末の結核登録者272,457人(◎を含む)に63年新登録者59,320人(同)を加え, 63年の除外者80,354人を差しひいた数251,423人は, 63年末の結核登録者数になると考えられるが, 実際のこの数は結核登録者256,516人(同)で, 5,093人の食い違いが生じる。操作上や伝送ミスによる誤差も考えられるが, 62年末に入力がもれていた62年以前の登録者が年報報告伝送後入力されたのかもしれない。③年末現在活動性分類「病状不明」のものは, 昭和62年全登録者数の26.1%, 63年23.1%となっており, 61年の2.8%と比較すると莫大な増加である。これは電算による活動性分類決定の論理上, その基礎となる情報(X線撮影時期・菌検体

採取時期等)が1年以上得られていない場合に「病状不明」としているが、61年以前はこの論理が確実に守られていなかったか、電算化以後基礎情報の入力が十分でなかったかいずれかによると思われる。④ 新登録者のうちの登録時感染性肺結核患者の割合は、40%くらいから昭和62年以降48%くらいに急上昇している。菌陽性の割合は大きな変化はないので、これは空洞ありのものがそれだけ増加したことを意味するが、むしろ61年以前の登録時活動性分類の決定が不当に非感染性に偏っていたためではないかと考えられる。⑤ 活動性肺結核新登録者のうち塗抹陽性者の割合は年々上昇しているが、培養陽性者は昭和62年以降急に減少している。同時にそれまで減少傾向にあった菌不明者が62年から急上昇している。これは本来培養陽性となるべきものの培養検査成績の入力もれ(登録後時間が経過してから判明する培養成績の結果の入力が行われぬ)によると思われる。このようにいくつかの操作上の理由から精度上の問題や従来との成績の比較可能性の問題が起こっている。これらは今後システムの改善と平行して、関係者の研修等を通して是正していくべき点と思われる。

C22. 肺外結核の記述疫学 °徳留修身・森 亨 (結核予防会結研)

〔目的〕 わが国の肺外結核の動向を記述疫学の立場から考察し、結核サーベイランスの基礎的知見を得、さらに患者発生の要因を検討することを目的とする。〔方法〕 1975年以降の、全国の結核登録に関する年末報告をもとに解析を行った。肺外結核の病類別新登録件数が把握されている年のうち、1975~79年を前期、1980~83年を中期、1987~88年を後期と呼ぶこととする。〔成績〕 新登録患者数の推移をみると、肺外結核は全結核にほぼ並行して減少を続けてきたが、近年ではこれが加速されつつある。全結核に占める肺外結核は前期および中期では約10%であり、後期では約8%となっている。

この割合を年齢別にみると若年者では18~21%と一般に高く、特に0~4歳では前期の約12%から後期の約21%と増加がみられる。肺外結核を部位別にみると、約40%がリンパ節結核で占められており、続いて尿路、骨関節、脊椎となっており、米国の成績とほぼ同様である。年齢が上がるに従って「その他」の部位が増加し、後期の統計では70歳以上において男の約42%、女の約33%を占めている。肺外結核がその疫学像において肺結核と大きく異なるものはその性差である。男を1とした場合の女の罹患率をみると、全結核では0.57であるが、肺外結核では1.47と女の方が高率である。年齢別にみると15歳以上ではどの年齢層でも女が高率で、後期では60歳代で最高値(約1.6)を示す。すなわち、肺外結核罹患率の性差は、思春期以降にみられる発生の性差によるものであることがわかる。性比を病類別にみると、リンパ節結核では2.7、最も性差の小さい髄膜炎においても全結核よりは女に偏った発生を示している。後期について性別に病類の分布を比較すると、女ではリンパ節結核が約48%以上、男では「その他」が約29%を占め、それぞれ最も多い。肺外結核の罹患率は年齢とともに高くなり、前期では50歳代、中期および後期では60歳代をピークにその後下降する。これは年齢とともに単調に上昇し続ける肺結核のパターンと異なる特徴である。さらにこれを病類別にみると、髄膜炎では0~4歳にピークをもち、女より男が概して高い罹患率を示している。髄膜炎および腎尿路では男、リンパ節、脊椎、骨関節、および「その他」では女が優位の年齢パターンを示している。肺結核および肺外結核の罹患率を都道府県別に算出しその関連をみると、1987年においては両者の相関係数は0.54と比較的低く、肺外結核は独自の地理的分布を示す傾向がある。しかし、当然ながら肺結核と肺外結核は関連が深いため、結核サーベイランスの立場から今後ともその動向を注目していきたい。

疫学・管理 II

第2日〔3月28日(水) 15:10~16:10 C会場〕

座長 (結核予防会千葉県支部) 志村昭光

C23. 近畿地区国療における抗酸菌症の現状—昭和63年新入院患者についての総括— 近畿地区国療胸部疾患研究会: °井上修平・中谷光一・中江一郎・高橋憲太郎・池田宣昭(国療南京都病)立石昭三(国療比良病)小原幸信(国療宇多野病)坂谷光則・喜多舒彦(国療近畿中央病)田中茂治・野間啓造・上田英之

助・蝶良英郎(国療刀根山病)関 剛・平川公義・尾藤慶三(国療千石荘病)黒須 功・大迫 努(国療兵庫中央病)金井廣一(国療青野原病)白井史朗・宮崎隆治(国療西奈良病)竹中孝造(国療和歌山病)

〔目的〕 近畿地区国療胸部疾患研究会では、最近の抗酸菌症の実態を調査し検討したので報告する。〔方法〕

近畿地区国立療養所のうち10施設で、昭和63年の新入院患者1,459名について調査した。性別、年齢、職業、入院期間、主訴、病名、転帰、現病歴、胸部X線学会分類、化学療法歴、入院時および退院時の抗酸菌検査、ツベルクリン反応、合併症、家族歴、既往歴等について調査表を作製し、各主治医に記載してもらい集計し検討した。〔結果〕1,459名の新入院患者のうち男性は、1,073名(73.5%)で女性は384名(26.3%)であった。平均年齢は54.9歳(男性55.2歳、女性54.2歳)であり、男性は50歳代をピークとする1峰性の分布を示したが、女性は20歳代と60歳前後の2峰性の分布を示した。平成元年3月時点で入院中の患者は330名(22.6%)であり、退院した1,129名(77.4%)のうち軽快退院は892名(79.0%)、死亡退院は92名(8.1%)であった。病名は肺結核症1,309名(89.7%)非定型抗酸菌症90名(6.2%)、肺外結核135名(9.3%)であった。肺外結核の内訳は、胸膜炎105例、リンパ節結核8例、腎結核5例、カリエス5例、粟粒結核3例、その他であった。化学療法歴は初回治療906名(62.1%)、再治療306名(21.0%)継続治療195名(13.4%)であった。胸部X線学会分類ではI、II型の有空洞例が初回治療で67.6%、初回治療以外で72.5%であり、男性(72.0%)の方が女性(61.6%)より空洞症例が多かった。初回治療例906名の発見動機は有症状受診709名(78.3%)、検診等の発見例173名(19.1%)であった。入院時排菌(培養)陽性者は788名(54.0%)であり、そのうちナイアシントテスト陰性者は73名(9.3%)であった。初回治療906名のうち培養陽性者は540名(59.6%)であり、そのうちナイアシントテスト陰性者は22名(4.1%)であった。初回治療以外の553名のうち培養陽性者は248名(44.8%)であり、そのうちナイアシントテスト陰性者は51名(20.6%)で初回治療より高率であった。抗酸菌の入院時耐性検査では、初回治療386名中、RFP46例(11.9%)、INH37例(9.6%)SM23例(6.0%)、EB52例(13.5%)に耐性がみられた。初回治療以外の149名では、RFP58例(38.9%)、INH53例(35.6%)、SM33例(22.1%)、EB45例(30.2%)に耐性がみられた。〔結論〕近畿地区国立療養所に昭和63年に入院した1,459名の抗酸菌症について、その実態を調査し、現状について報告した。

C24. 近畿地区国療における抗酸菌症の現状—入院時抗酸菌検査成績について— 近畿地区国療胸部疾患研究会：°中谷光一・井上修平・中江一郎・高橋憲太郎・池田宣昭(国療南京都病)立石昭三(国療比良病)小原幸信(国療宇多野病)坂谷光則・喜多舒彦(国療近畿中央病)田中茂治・野間啓造・上田英之助・螺良英郎(国療刀根山病)関剛・平川公義・尾藤慶三(国療千石荘病)黒須功・大迫努(国療兵庫中央

病)金井廣一(国療青野原病)白井史朗・宮崎隆治(国療西奈良病)竹中孝造(国療和歌山病)

〔目的〕われわれ、近畿地区国療胸部疾患研究会では、今回昭和63年の新入院患者について抗酸菌症の実態調査を行った。この実態調査のうち入院時に行った抗酸菌検査成績について検討したので報告する。〔方法〕近畿地区国立療養所10施設で、昭和63年に入院した抗酸菌症患者1,459名につき主治医記載によるアンケート法により実態調査を行った。〔結果〕今回調査した総患者数1,459名中化学療法初回治療例は906名であった。このうち抗酸菌培養陽性例は540名(59.6%)であった。これら分離菌株のうちナイアシントテスト陽性例は403名(74.6%)、ナイアシントテスト陰性例は22名(4.1%)で他は不詳であった。初回治療以外例(再治療例、継続治療例、治療歴不詳例)は553名であった。このうち抗酸菌培養陽性例は248名(44.8%)であった。これら分離菌株のうちナイアシントテスト陽性例は152名(61.3%)、ナイアシントテスト陰性例は51名(20.6%)で他は不詳であった。初回治療例でナイアシントテスト陽性群の入院時耐性検査ではRFP耐性11.9%、INH耐性9.6%、SM耐性6.0%、EB耐性13.5%であった。またRFPおよびINH両剤耐性は9例で初回治療例総数の1.0%存在した。初回治療以外例でナイアシントテスト陽性群の入院時耐性検査ではRFP耐性38.9%、INH耐性35.6%、SM耐性22.1%、EB耐性30.2%であった。またRFPおよびINH両剤耐性は33例で初回治療以外例総数の6.0%存在した。抗酸菌検査にて塗抹陽性培養陰性(以下SPCN)例は全体で32例(2.1%)見出された。このうち初回治療例は17例、初回治療以外例は15例存在した。菌量はガフキー1号12例、2号4例、3号2例、4号7例、5号2例、6号3例、7号2例であった。〔結論〕昭和63年に近畿地区国立療養所10施設に入院した抗酸菌症患者の入院時抗酸菌検査成績より抗酸菌培養陽性率、ナイアシントテスト成績、薬剤耐性検査成績、SPCNなどにつき報告した。

C25. 近畿地区国療における抗酸菌症の現況—入院時ツベルクリン反応の検討— 近畿地区国療胸部疾患研究会：°平川公義・関剛・尾藤慶三(国療千石荘病)立石昭三(国療比良病)中谷光一・中江一郎・井上修平・高橋憲太郎・池田宣昭(国療南京都病)小原幸信(国療宇多野病)坂谷光則・喜多舒彦(国療近畿中央病)田中茂治・野間啓造・上田英之助・螺良英郎(国療刀根山病)黒須功・大迫努(国療兵庫中央病)金井廣一(国療青野原病)白井史朗・宮崎隆治(国療西奈良病)竹中孝造(国療和歌山病)

〔目的〕結核患者の減少と高齢化の進む現在、加齢による免疫力の低下、若年者感染率の低下がみられる反面、若年者の罹患率減少の鈍化傾向や、集団感染がみられて

いる。63年度近畿地区国療新入院患者1,459例中、入院時ツベルクリン反応が判明した848例について検討した。〔方法〕上記848例のツ反応陽性率、排菌状態との関係、初回、再発別、男女別、年齢別、病型別、合併症別、ナイアシテスト⊕⊖別等について検討を行った。〔成績〕848例中ツ反陽性は721例(85.0%)で、培養(+)例465例中ツ反陽性は405例(87.1%)、陰性または疑陽性は60例(12.9%)あり、全症例中菌培養(+)例でツ反が陽性でない例が7.03%存在している。男女別では男子622例中545例(87.6%)、女子224例中181例(80.8%)である。なお男女比は74対26であった。年齢別では10~19歳で男子13例、女子8例と例数は少ないが、女子1例疑陽性であと全員陽性であった。20~29歳では男子41例、女子43例とほぼ同数で、陽性率は男子92.7%、女子88.4%であった。10歳ごとに陽性率は少しずつ低下し10~39歳で91.8%、40~69歳で85.8%、70~95歳で75.6%と高齢化による陽性率の低下がみられた。病型別ではV100%、IV94.4%、II88.8%、I82.8%、III80.2%、PI76.2%であるが、症例数はIIが481例、III222例、PI59例、IV18例、I17例、V8例と例数の少ない病型もあるので、その意味は明らかにできないが、PIが低くV、IVが高い傾向がある。合併症は糖尿病(13.4%)と肝疾患(8.9%)が多く、高血圧、癌手術歴の順となっているが、ツ反陽性率は糖尿病例が88.9%と高く、肝疾患は84.2%で癌76.6%、手術歴73.5%は低い。ナイアシテスト⊕例は87.5%、⊖例は79.5%で特に強陽性例は10%以下であった。また初回再発例では差は認められなかった。〔考案・結論〕①全症例のツ反陽性率は85.0%、菌陽性者のみでは87.1%でツ反応が陽性でない症例が60名、12.9%あり鑑別診断上要注意である。②10~59歳では90%、60歳以上では77.4%と年齢による差が認められる。若年者の感染が稀な現在、若年者の陽性率が有意に高い場合診断上重要と考える。③病型別V100%、IV94.4%、II88.8%と陽性率が高くPIは76.2%と低い。④合併症例では癌、手術歴の陽性率が低く、糖尿病では高かった。

C26. 近畿地区国療における抗酸菌症の現状—患者家族歴の検討— 近畿地区国療胸部疾患研究会：°坂谷光則・喜多舒彦(国療近畿中央病)立石昭三(国療比良病)中谷光一・中江一郎・井上修平・高橋憲太郎・池田宣昭(国療南京都病)小原幸信(国療宇多野病)田中茂治・野間啓造・上田英之助・蝶良英郎(国療刀根山病)関剛・平川公義・尾藤慶三(国療千石荘病)黒須功・大迫努(国療兵庫中央病)金井廣一(国療青野原病)白井史朗・宮崎隆治(国療西奈良病)竹中孝造(国療和歌山病)

〔目的〕近畿地区の10国療で昭和63年に入院治療さ

れた結核患者群について、いくつかの興味ある点に焦点をあてて分析を行ったが、この報告では、患者たちの申告に基づいた家族歴(家族内での結核歴)について分析した。〔方法〕昭和63年1月1日から12月31日までに上記10国療に入院した結核患者についての個人表(主治医が記入)を作成回収し、問診から得られた家族歴について分析した。〔成績〕この期間の結核による入院患者数は計1,459人であり、家族歴の問診結果が記載されている692例について分析が可能であった。うち18例は非定型抗酸菌症である。男性が518例、女性は174例であり、それぞれ母集団の48%と45%の症例数であった。男性では117例(22.6%)、女性では51例(29.3%)とかなり高い頻度で、日ごろ接触する機会の多い家族や親族に結核患者あるいは結核の既往が認められた。全患者群では168例(24.3%)となり、患者4人に1人の頻度である。年齢層別の頻度をみると、20歳代が62%と最も高く、次いで19歳以下の52%、30歳代の31%となり、39歳以下の比較的若い世代で高い率を占めている。特に男性において今回の調査では、19歳以下では100%、20歳代では65%と非常に高い。一方女性では同じ年齢層でそれぞれ15%、26%と全平均値とほぼ同率であり、高い頻度を示すのは、50歳代の69%、60歳代の53%、70歳代の60%であった。初回治療あるいは再治療の区別、発病誘因となる合併症の有無により層別化すると、初回例および合併症のない症例では、29歳以下の若年者層で家族歴のある比率が非常に高いが(70%)、再治療例および合併症のある症例では、そのような傾向は認められず、逆に50歳以上、特に60歳代で若干高い(20%)。感染源とも考えられる家族内患者としては、男女ともに、父母あるいは兄弟姉妹が最も多い(30~35%)のであるが、女性では配偶者の比率も25%と高いのが特徴的であった(男性9%)。〔考案〕結核患者での家族歴の検討についての報告は、最近ではみられないようである。先人の研究により、家族内発生には遺伝的要因は関係せず、感染機会が多いことによるということが明らかとなっているが、今回の検討によっても、今なお基礎疾患のない若年者での発症には家族内での濃厚感染の可能性が高いと考えられる結果を得た。特に父母兄弟、女性では夫の影響が大きいと考えられた。

C27. 肺結核患者の入院適応と入院期間について °大和邦雄・長谷島伸親・小林淳晃・鈴木忠臣・竹沢信治(大宮日赤病内)

〔目的〕肺結核患者の入院の適応と、入院期間が適切であるか否かを考察すること。〔方法〕昭和61年1月より昭和63年12月までに当院に入院し、入院時喀痰培養が陽性で、治療により培養が陰性化した99例の肺結核患者について検討した。〔成績〕NTA分類に従っ

て、肺結核の拡がり軽度のもの：1群、中等度のもの：2群、高度のもの：3群に分けた。99例の患者は、1群18例、2群52例、3群29例であった。1群についてみると、入院時検痰は塗抹陰性10例で、その8週培養は+9例、+1例であった。塗抹陽性8例で、その8週培養は+〜+であった。1群の治療1カ月後の喀痰8週培養は陰性9例、+7例、+1例、+1例で、2カ月後の喀痰8週培養は陰性12例、+6例であった。2群の喀痰8週培養についてみると、入院時は+31例、+5例、+2例、+14例で、治療1カ月後には、+7例、+4例、+7例、+18例、-16例で、2カ月後には、+3例、+21例、-28例であった。全体として入院治療中に喀痰8週培養が+となった81例について調べてみると、そのときに採取した痰は、8週培養で75例は陰性で、6例が+であったが、いずれも数コロニーであった。〔考案および結論〕肺結核患者の入院の適応と入院期間については、病院によってかなり差がある。特に入院期間については、数カ月培養陰性が継続してから退院という従来の考えと、泉らの著書にみられるように、原則として肺結核患者は入院治療の必要がないという考えには大きな開きがある。長期入院による経済的、精神的損失を考えると無用な入院をさげ、入院期間はできるだけ短くすることが望ましい。われわれの成績からすると、1群でも、入院時塗抹陽性の患者は1〜2カ月入院が必要と思われる。2群の患者では、最低2〜3カ月の入院は必要と思われる。われわれの病院では、8週培養陰性をもって退院としているが、平均入院期間は4.3カ月である。8週培養+が判明したときに提出した痰は93%は培養陰性であった。このことから少なくとも8週培養+をもって退院とすることには問題がないと思われる。このようにすると平均入院期間は3.2カ月に短縮されることになり、患者の負担軽減に役立つと思われる。今後は喀痰培養陰性化を早く判定するために、2週間に1回検痰を行うことを考えてよいと思われる。

C28. 当院における若年結核入院患者についての検討
 °水口都季・浦野元幸（碑文谷保健所）川辺芳子・町田和子・片山透・芳賀敏彦（国療東京病）

〔目的〕結核患者の発生は年々減少しているが、若年者では最近横ばいもしくは微増傾向にある。また若年者では集団発生が起りやすいという問題もあり、①の改訂が行われた。最近急速に増加し問題となっている外

国人結核患者もその多くは若年者である。そこで最近10年間の10代、20代の当院入院患者を対象とし諸因子を検討した。〔対象と方法〕I. 1979〜88年に入院した10〜29歳の患者の推移、臨床症状について検討した。II. 最近3年間（1986〜88）の症例のうち137例を対象として、発見動機、生活背景（職業、居住形態等）、感染源について検討した。〔結果〕I-①10年間の結核入院患者は3,578例で、うち若年者は569例（15.9%）である。結核入院患者数は1979年517例、1984年339例、1988年272例と減少している。若年者は1979年78例（15.1%）、1984年62例（18.3%）、1988年55例（20.2%）と割合としては増加している。性別では1988年の入院患者全体では女性27.2%に対し、若年者では41.8%と女性の割合が高い。②10年間の若年入院患者569例のうち排菌例は402例（70.7%）であった。II型が最も多く279例（69.2%）、次いでIII型94例（23.4%）I型15例（3.7%）であった。またP1（合併を含む）33例（8.2%）、髄膜炎2例（0.5%）であった。非排菌例167例では、III型80例（47.9%）II型53例（31.7%）、P133例（19.8%）、髄膜炎1例であった。II-①最近3年間の若年結核137例の発見動機をみると有症状受診が最も多く94例（68.6%）、定期検診30例（21.9%）、家族検診3例（2.2%）であった。②職業では学生が最も多く33例（24.1%）であった。医療関係者は15例（10.9%）であり、看護婦が7例、看護学生や元看護婦を加えると9例となる。接客業は13例（9.5%）であった。③居住形態は1人暮らしが23例（16.8%）、寮や友人との同居が11例（8.0%）であった。④外国人は1986年には31例中1例、87年には55例中4例、88年には51例中6例と増加傾向にある。⑤20代女性60例中、出産後の症例が5例（うち再発1例）あった。⑥感染源が明らかなものは、家族19例（13.9%）、友人5例（3.6%）であった。10代の患者23例に限ってみると家族内感染が9例（39.1%）と多い。〔結語〕結核の入院患者は減少しているが若年者の割合は増加している。若年者では男女比が3:2と他の年齢層に比べて女性が多い。発見動機は有症状受診が68%であった。職業では学生、医療関係者に多く、感染源は、特に10代では家族が40%と多い。近年外国人の例が増えている。