

特 別 講 演

特 別 講 演 I

〔4月23日（火） 13:10～14:10 A会場〕

座長（名古屋市立大医2内）山 本 正 彦

“非定型” 抗酸菌研究の最近の動向

（島根医大微生物・免疫）斎 藤 肇

いとぐち

「結核菌群以外の培養可能な抗酸菌」、いわゆる“非定型”抗酸菌によるヒトの肺結核類似症が大きくクローズアップされるようになってからすでに30有余年になる。結核症が減少したとはいえ、今もってヒトの抗酸菌症の主要原因菌が結核菌であることにはかわりはない。しかし、一方、国の内外を問わず“非定型”抗酸菌は最近漸増傾向にあり、その概貌はかなり解明されてはきたが、依然として分類・同定、病原因子、疫学、治療など多くの解明すべき問題が残されている。以下これらをめぐる最近の動向について論じてみたい。

1. 代表的“非定型”抗酸菌種

「結核菌群以外の培養可能な抗酸菌」は50数種にも及んでいるが、これらのうちわが国のみならず諸外国における肺結核類似症の主要原因菌は *Mycobacterium avium*, *M. intracellulare* および *M. kansasii* の3種であるが、その他、*M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. xenopi*, *M. shimoidei*, *M. nonchromogenicum*, *M. gordonae*, *M. haemophilum*, *M. ulcerans*, *M. thermoresistibile* などが挙げられる。

2. 非定型抗酸菌の分類・同定

1) 数値分類学

1957年、P.H.A.Sneath が数値分類学を発表し、これを1962年 J.F.Bojalil が抗酸菌分野に導入、応用したのを契機として、多くの研究者により広汎な研究が行われ、多数の新菌種が誕生し、今やほとんどの抗酸菌株は分類可能となった。なお、この数値分類に用いられる性状検査のうちで簡便かつ鑑別に有用な方法が同定法として用いられている。

2) ミコール酸分析

1962年 Asselineau により先鞭のつけられたミコール酸の研究は、その後 Minikin ら (1984), Yano & Kaneda ら (1986, 1988) により系統的研究が行われ、

分類学的見地からは数値分類により独立種として採用された新菌種の確認のための主要な一手段とされている。

3) DNA ハイブリダイゼーション

数値分類で菌株間の相似度を比較することは間接的にはDNAの相似性を調べることになるとはいえ、いかに広範にわたる適用しうる表現分析を行ったとしても細菌の全ゲノム能の1/20以下しか測りえないといわれている。したがって、DNA ハイブリダイゼーションのような染色体の基本的性状は、表現型の類似した菌種間の遺伝学的関係を決定する上に、より実際的かつ信頼のおける方法であろう。抗酸菌のこの分野における系統的研究には Baess (1979), Imaeda (1985) らのすぐれた業績があり、ほとんどの菌株において数値分類とDNA ハイブリダイゼーションによる分類とは一致することが明らかにされたが、以下のような問題点が指摘されている。

(1) *M. tuberculosis* complex : *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum* および *M. microti* は数値分類学的に一つのコンパクトなクラスターを形成し、*M. tuberculosis* の一菌種とする考え方もあり (Tsukamura, 1985), また DNA ハイブリダイゼーションでもこれを支持する所見がえられているが、一般にはこれらを一括して *M. tuberculosis* complex と呼ばれている。最近、*M. tuberculosis* complex 同定用 DNA プローブがわが国でも入手可能となり、“specificity”, “sensitivity” とともに優れた迅速同定法として評価してよからう。

(2) *M. avium*-*M. intracellulare* complex : *M. avium* と *M. intracellulare* とは数値分類学的に明確に区別しえないことより、*M. avium* とする考え方もあるが、DNA ハイブリダイゼーションによれば、これら両者は別種とする相異なる知見がえられている。一般には *M. avium*-*M. intracellulare* complex あるいは *M. avium* complex (MAC) と呼ばれている。

Baess (1979) によれば、Schaefer の *M. avium* 血清型1～3並びに *M. intracellulare* 血清型4～6 および8所属菌は *M. avium*, *M. intracellulare* 血清型

7, 12, 14 および 18 所属菌は *M. intracellulare* であるという。最近、われわれは *M. avium* および *M. intracellulare* に対する特異 DNA プローブを用いた MAC 1～28 血清型菌を解析し、*M. avium* 血清型 (1～3) 菌並びに *M. intracellulare* 4～6, 8～11 および 21 各血清型菌は *M. avium* に、また 7 および 12～20 各 *M. intracellulare* 血清型菌は *M. intracellulare* に分類されたが、その他の血清型菌についてはなお問題が残されていることを明らかにした。

因みに、米国では 8, 16, 4 型 (McClatchy, 1981), スウェーデンでは 6, 1, 4 型 (Hoffner ら, 1990), わが国では 16, 1, 4 型 (Saito ら, 1990) が MAC の 3 主要血清型である。*M. avium* と *M. intracellulare* とはさらにニワトリおよびマウスに対する病原性、センシチン反応性、45°C の発育、アリルスルファターゼ、リファンピシンおよびサイクロセリン感受性において異なる。

(3) *M. fortuitum*-*M. chelonae* complex : *M. chelonae* ("borstelense") と *M. abscessus* ("runyonii") とは別種とする考え方があった一方、1972 年に行われた国際共同研究では、これらは同種であるが鑑別可能な性状があり、*M. chelonae* subsp. *chelonae* と *M. chelonae* subsp. *abscessus* と命名された。Lévy-Frèbault ら (1986) によれば DNA ハイブリダイゼーションでは *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. fortuitum* 並びに *M. "peregrinum"* はいずれも相異なる菌種であるという。

(4) *M. paratuberculosis* : 家畜における Johne's disease の原因菌であり、また最近ではヒトの Crohn's disease の原因菌にも擬せられている *M. paratuberculosis* は DNA ハイブリダイゼーションにより *M. avium*-*M. intracellulare* と同一菌種とされ、これらに *M. avium* subsp. *avium* および *M. avium* subsp. *paratuberculosis* (Saxegaard & Baess, 1988) あるいは *M. avium*-*M. intracellulare*-*M. paratuberculosis* complex (Hurley, 1988) の呼び名が提案されている。

3. MAC のビルレンス因子

結核菌や MAC では、(1) ファゴソーム・リソソーム融合阻害因子、(2) マクロファージ走化性抑制因子、(3) マクロファージ活性酸素産生抑制因子、(4) endogenous scavenger、(5) MAC 毒力株菌体外層などを挙げることができよう。

実験的 MAC 感染マウスでは感染部位における菌の persistency が著しく長いことが知られている。これは菌の分裂休止状態と宿主免疫系防御機構における抗原特

異的不応性の成立とが相まっておきていることによるのかもしれない。

MAC は感染宿主より培養へ移すと host-recycled type の smooth, transparent (SmT) variant より laboratory-maintained type の smooth, opaque (SmD) variant 並びに rough, granular (RG) variant がみられるようになる。SmT→SmD への変異はニワトリやマウスに対するビルレンスの低下をもたらす。SmT variant は SmD variant よりもマクロファージの殺菌作用に対してより抵抗性である。これは SmT variant ではマクロファージとの接触時における呼吸爆発誘起能が低いことによるものと思われる。他方、SmT variant では感染防御抗原の表現量が少なく、獲得免疫が成立しにくいという可能性も否定しえないであろう。なお、米国においてヒトに予後の悪い疾患をひきおこすといわれている 4, 8 血清型菌は、化学療法によりよく反応する 12, 14, 16, 19 血清型菌よりも O_2 産生能が有意に低いという報告もみられる。

“非定型”抗酸菌症患者では PPDs, PPD-Y, PPD-B に対するリンパ球の応答性の低下、IL-2 産生、IL-2 レセプター発現の著しい低下がみられるといわれ、免疫不応性を誘導しやすいような菌体抗原 (成分) もビルレンス因子となりうるもののように思われる。

4. 疫 学

最近、われわれが北海道から九州に至る 22 の病院で分離・同定された MAC 症患者由来 MAC 計 326 株の、*M. avium* および *M. intracellulare* に特異的 DNA プローブとの反応性を調べたところ、東並びに中央日本に位置する北海道、関東、東海および近畿では *M. avium* の占める比率は *M. intracellulare* よりも高く、これに対して西日本に位置する中国、四国、九州では逆に *M. intracellulare* の占める比率は *M. avium* よりも高く、MAC に地理的分布差のあることが明らかになった。これに対して、近畿と九州で分離された MAC の casual isolates では、ともに *M. avium* が *M. intracellulare* よりもはるかに高く、地域差はみられなかった。

Gangadharan & Edwards III (1984) は MAC 症の化学療法に対する反応性の retrospective な解析より、*M. avium* (血清型 4, 8) 症は化学療法に反応性が悪かったのに対して、*M. intracellulare* (血清型 12, 14, 16, 19) 症は化学療法によりよく反応したという。浦野ら (1990) は *M. avium* 症および *M. intracellulare* 症患者の病像を比較し、*M. intracellulare* 症患者では *M. avium* 症患者におけるよりも合併症を伴うものが少なく、予後も良好の傾向がみられたという。

5. 化学療法

MACを含めて“非定型”抗酸菌は諸種の抗結核剤ないし抗菌剤に対する感受性が一般に低く、より有効な薬剤の出現が待たれるゆえである。最近登場した新キノロン系薬剤 (ofloxacin, ciprofloxacin, sparfloxacin など) はいずれも *M. fortuitum* や結核菌に対しては比較的すぐれた *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性を有し、臨床的にもすでにその有効性が認められているところであるが、MAC に対する効果は余り期待できない。最近では新リファマイシン誘導体の開発がこころみられているが、MAC に対しては未だ満足すべきものがないようである。最近、開発されたベンザキサジノリ

ファマイシン・シリーズの薬剤 (KRM) はいずれも遅発育菌に対しては RFP よりも 8~128 倍も強い活性を示した。中でもその強かった KRM 1648 は AIDS 並びに非 AIDS 由来 MAC に対してすぐれた *in vitro* 抗菌活性を示し、また実験的 *M. avium*-*M. intracellulare* 感染マウス並びに *M. avium* 感染ウサギに対してもすぐれた治療効果を認め、今後の研究の進展が期待される。

むすび

“非定型”抗酸菌の研究の進展は目覚ましく、その多くはかなり解明されてきた感があるが、*M. avium* complex についてはなお重要な諸問題が残されており、今後の研究の進展が望まれる。

特 別 講 演 II

〔4月24日(水) 13:30~14:30 A会場〕

座長(京都大胸部疾患研感染・炎症) 久 世 文 幸

CLINICAL FEATURES, DIAGNOSES, AND MANAGEMENT OF TUBERCULOSIS IN IMMUNOCOMPROMISED HOSTS

(University of California, San Francisco) Dr. Philip C. Hopewell

For many years tuberculosis has been known to occur with greater frequency among persons with disorders that impair host defenses. In most instances these processes interfered with the immune response to *Mycobacterium tuberculosis*, whereas in a few, such as silicosis, the probable abnormality is a nonimmune defect in macrophage function. Infection with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) causes progressive and ultimately profound depression of both humoral and cell-mediated immunity and, thus, is an extremely potent risk-factor for tuberculosis. Presumably the major effect of HIV infection that predisposes persons to developing tuberculosis is the reduction in circulating T-helper (CD4⁺) lymphocytes which causes a reduction in cytokine production and a consequent decrease in the functional capabilities of macrophages. However, a number of questions concerning pathogenesis of tuberculosis related to HIV remain.

Available data suggest that the magnitude of the risk for developing tuberculosis among persons infected with both HIV and *M. tuberculosis* is very high, 8% in one prospective study. Because of the epidemic of HIV infection the progressive downward trend in the incidence of tuberculosis in the United States has reversed and in 1989 there was a 5% increase in the number of cases. Preliminary data for 1990 suggest that there will be an 8 to 10% increase over 1989. Also in the United States approximately 3% of tuberculosis patients have been found to be HIV seropositive.

The clinical features of tuberculosis in patients

with HIV infection vary depending on the degree of immunosuppression. With mild immunosuppression early in the course of HIV infection tuberculosis presents in a "typical" way with positive tuberculin skin tests, upper lobe cavitory infiltrates on chest film and positive sputum smears and cultures. As the HIV infection progresses, the mode of presentation of tuberculosis becomes more "atypical" with negative skin tests, diffuse, noncavitory infiltrates often accompanied by intrathoracic lymphadenopathy. Compounding the difficulty in diagnosis is an increased frequency of extrapulmonary tuberculosis. The key to diagnosis is maintaining a high index of suspicion for tuberculosis, especially in patients with advanced HIV disease and including appropriate laboratory examinations in the evaluations of such persons.

Regardless of the stage of HIV infection the response to treatment for tuberculosis is generally favorable if it is begun promptly. Standard therapy utilizing isoniazid, rifampin, and pyrazinamide with or without ethambutol have been associated with high rates of cure. Relapse has been uncommon. There has been, however, at least one outbreak of tuberculosis caused by isoniazid and rifampin resistant organisms in which the response to therapy was very poor. Preventive therapy with isoniazid is probably effective as well but this has not been substantiated.

Issues related to infection control are of special concern given the interaction between HIV infection and tuberculosis. Transmission of *M. tuberculosis* to other HIV-infected patients

and to health-care workers has been documented to be associated with the use of aerosol

pentamidine prophylaxis for *Pneumocystis carinii* and with diagnostic sputum induction.

会 長 講 演

会 長 講 演

〔4月24日（水） 11:40～12:10 A会場〕

座長（和歌山赤十字病）前 川 暢 夫

リファマイシン誘導体の抗菌活性

（京都大胸部疾患研感染・炎症）久 世 文 幸

リファンピシンの導入は、「短期化学療法」あるいは「強化化学療法」とも呼ばれている初回肺結核に対する強力な標準方式の確立を可能にし、結核の治療に格段の進歩をもたらした。INHとRFPを主軸とし、必要に応じ、これにSMあるいはEBを加える強力な併用方式により、初回肺結核患者が、その卓越せる治療効果によって絶大な恩恵をこうむっていることは周知の事実である。

しかしながら、私どもが現在使用できるこれら最強力な治療術式によっても、結核の治療は9カ月から1年におよぶ長期間を要し、より強力な新薬剤の開発による治療期間の短縮は、継続して追求すべき最重要な課題である。また、耐性菌感染例あるいは副作用例に対処するための薬剤選択の困難さから考えても、新しい薬剤開発への願いは大きい。これに加え最近の感染症の変貌は、抗酸菌感染症の領域にも日和見感染症の傾向の顕著な非定型抗酸菌症の増加という難題を私どもに突き付けている。わが国に罹患数の多い *M. avium* complex 感染症に対しては、現有の薬剤は治療薬というにはあまりにも貧弱なものでしかない。一般細菌を対象とした抗菌薬の過剰ともいえる開発の陰にかくれ、抗酸菌感染症を対象とした新薬剤開発の努力は、はなはだ不十分といわざるをえない。

結核の化学療法研究に携わってきたものとして、私どもは、結核を対象としたより強力な薬剤、また、*M. avium* complex 感染症を対象とした有効な薬剤を得たいという二つの願いを持ち続けてきたが、今回、鐘淵化学工業株式会社生物化学研究所の方々が多年にわたり合成された多数の新しいリファマイシン誘導体の提供を受け、結核菌と *M. avium* complex 感染症に対する *in vitro* と *in vivo* での抗菌活性を検討することができた。以下、現在までの実験成績を中心に述べたいと思う。

リファマイシン系薬剤の研究の歴史は、放線菌 *Streptomyces mediterranei* からリファマイシンA、B、C、Dを分離した、1957年のイタリア レベチ社の研究成果を嚆矢とするが、その後リファマイシンBを基礎として

抗菌薬をめざしての開発の努力が続けられ、1962年、まず結核菌とグラム陽性菌に有効な非経口抗生物質リファマイシンSVとして発表された。わが国でも東村博士が論文で紹介されたと記憶するが、*in vitro* での有効性にかかわらず、点滴静注や局所療法の例を除けば、臨床効果は満足すべきものではなかったようで、臨床の実際には使用されずに終わった。その後の研究は、リファマイシンSVの構造式の解明から、多くの半合成誘導体の研究に進み、1966年にいたり、経口薬として使用し得るとともに、結核菌により強力な殺菌力を示すリファンピシンの開発へと繋がったわけである。

わが国では1971年にリファンピシンが発売されており、以来約20年経過している。その後のリファマイシン関係の薬剤開発の努力を代表するものとしては、イタリアのファルミタリア・カルロ・エルバ社のリファマイシン誘導体の一群である、spiro-piperidyl rifamycins の検討がある。この中から開発された rifabutin (LM427) は、1980年代後半に欧米で大規模な臨床検討が実施され、私どもも同社よりLM427の提供を受け、主として *M. avium* complex に対する *in vitro*, *in vivo* の検討を実施したが、結核菌に対してはリファンピシンより5～6倍以上の抗菌力を示し、*M. avium* complex に対しても *in vitro* では、その時まで私どもが検討した薬剤の中では最も勝れた抗菌活性が得られ大いに期待したが、少なくとも *M. intracellulare* 実験感染症の治療効果では今一つ期待した効果が得られなかった。

米国では、HIV感染症への *M. avium* complex 合併感染例に多数試用されたと聞いているが、正確な成績は入手していない。RFPとの間に一部交差耐性は存在するとは考えられるが、リファンピシンと比較すると、結核症に対しては、rifabutin はRFPを凌駕するより強力な薬剤である可能性は十分残されている。

さて、今回私どもの検討したリファマイシン誘導体は3'-hydroxy-5'-alkylpiperazinyl-benzoxazinorifamycinに含まれる化合物が主体となっており、まず、158化合物の結核菌H37Rv株ならびに *M. intracell-*

ulare 31F093T 株に対する *in vitro* MIC の検討から開始した。その結果、H37Rv 株に対して、RFP の 1/10 以下の MIC を示す化合物は 74 におよび、rifabutin と同等あるいはそれ以上の制菌力を示す化合物も多数含まれていることが明らかになった。31F093T 株に対する制菌力では、検討化合物の 80 % が、RFP, rifabutin の両薬剤より明らかに勝れており、第一次に選択した数種の化合物を用いた、*M. avium* complex 多数株の検討では、RFP のおよそ 100 倍以上、rifabutin のおよそ 10 数倍以上の制菌力を示した。

次いで、*in vivo* における治療効果を比較検討するため、マウスを用い H37Rv を静脈感染させた実験結核症での生存率の比較検討と、臓器内生菌数の推移を指標とした *M. intracellulare* 31F093T 静脈感染モデルの経時的観察に進んだ。実験結核症の生存率では、感染後 20 日前後で非治療マウスの全例死亡、感染後 40 日で RFP 投与群の死亡 40~50 %、検討した新リファマイシン誘導体投与群ではいずれも 100 % の生存が得られた。なお、rifabutin 投与群でも 100 % の生存を得ている。*M. intracellulare* 実験感染症でも、新リファマイシン誘導体は、臓器内生菌数の抑制で、RFP と rifabutin の両者より有意に勝れていた。なお、臨床分離の多剤耐性結核菌を用いた実験結核症の生存率の比較検討も追加しているが、この成績からは RFP との間に交差耐性の存在が示唆されている。

以上の実験結果から、次の結論が得られた。この実験で選択した新リファマイシン化合物 (KRM 2312, 1657, 1668, 1674, 1648) は、*in vitro*, *in vivo* での検討ともども、RFP より明らかに勝れている。結核菌に対しては rifabutin との優劣は結論できないが、*M. avium* complex に対しては、rifabutin を凌駕する可能性が極めて高い。

さて以上の予備実験結果より考えて、これら新リファマイシン誘導体が、抗酸菌感染症の新薬剤として有意義であるためには、次にあげる諸前提が必要と考えられた。RFP と交差耐性が存在するとすれば、結核症に対して RFP より有意に勝れた殺菌力を示し、結核療法のさらなる短期化に貢献する可能性を証明せねばならないこと、また、*M. avium* complex 感染症に関しては、RFP に換えて多剤併用の 1 薬剤としての有用性を主張するためには、現在用いられている多剤併用の治療効果を有意に凌駕する可能性が示されねばならないこと、の 2 点で

ある。

以上を念頭において実験が継続されているが、現在までに得られた諸実験の成績をまとめてみたい。なお、平行して行われている予備的な薬剤動態の検討から、これ以後の検討は、新リファマイシン 2 化合物 (KRM 1648, 1657) を対象として継続されている。

まず、結核菌に対する殺菌力をシリコン被覆スライド培養法を用いて検討した比較実験成績では、薬剤との接触 2 時間で、MBC は KRM 1648 で $0.15 \sim 0.3 \mu\text{g/ml}$ 、RFP は $160 \mu\text{g/ml}$ 以上であり、MBC/MIC は、KRM 1648 が 4~8、RFP が 64 の結果であり、KRM の殺菌力が RFP と比べはるかに勝れていることが確認された。また、マウス実験結核症を用いた小量投与の比較実験でも、KRM 1648 3.0 mg/kg の投与で、すでに RFP 10 mg/kg の治療効果を凌駕していることが示された。

M. intracellulare 31F093T 株を用いたマウス実験感染症の治療実験では、主として 3 剤併用の比較実験が実施されたが、RFP を KRM 1648 あるいは KRM 1657 で置き換えた 3 剤併用 (KM・KRM-1648・EB, KM・KRM-1657・EB) は、いずれも、KM・RFP・EB 3 剤併用に比較し、臓器内生菌数の増殖抑制効果からみて格段の優秀性を示していた。

これら新リファマイシン化合物の臨床検討に進む前に、なお残る課題として、結核菌と *M. avium* complex 以外の諸種抗酸菌に対する抗菌活性の検討 (*M. avium* と *M. intracellulare* の菌種間の差異も含む)、RFP との交差耐性の詳細な継続検討、綿密な慢性毒性の検索などがある。私どもの検討と並行して、斎藤肇博士の御教室でも、KRM 1648, KRM 1657 を中心として *in vitro*, *in vivo* とともに精力的な検討が開始されており、これら新リファマイシン誘導体は、rapid grower に対しては有用性はないと考えられるが、多くの slow grower (遅育菌) に対して RFP より明らかに勝れており、*M. avium* に対しても *in vivo* で治療効果は示されたと伺っている。

以上、今回いただいた貴重な機会に、現在新しく検討中の新リファマイシン誘導体に関する基礎的な研究成績をまとめてお示ししたいと考える。ニューキノロンに属する諸薬剤とともに、私どもが検討を開始している新リファマイシン誘導体についても、近い将来抗酸菌感染症の治療に貢献することを期待したい。

シ ン ポ ジ ウ ム

シンポジウム I

INH・RFP 両剤耐性例への対策

〔4月23日(火) 10:00～12:00 A会場〕

司会 (大阪府立羽曳野病) 亀田和彦

はじめに

第62, 63回の本学会総会におけるシンポジウム「結核短期化学療法をめぐる」と「治療困難な肺結核の対策」においてINH・RFPを主軸とした結核治療における諸問題が検討されたが、いずれにおいてもINH・RFP両剤耐性の難治結核への対応が今後に残された重要な課題とされた。

今回、その残された課題をシンポジウムに取り上げられた久世会長が私に司会を指名されたのは、前述2回のシンポジウムを司会したものに對する宿題を与えられたようにも思われる。

そこでINH・RFP両剤耐性を有する症例それ自身への対応(治療)と、そのような症例の周辺への対応(管理)とに分けて話を進めたい。

治療面では、池田先生に近畿地区国療胸部疾患研究会の共同研究成績を中心に、両剤耐性例に対するオフロキサシン投与の治療成績を紹介していただき、益田先生には大阪府立羽曳野病院の両剤耐性例に対する治療で、排菌を止めえた症例と止めえなかった症例とどこに相違点があるかを検討していただく。

管理面では、徳田先生に両剤耐性例の感染性について臨床疫学的立場から述べていただくとともに、教育的な意味を含めて文献的考察をお願いし、この問題に関するこれまでの諸説・情報を集大成していただき、五十里先生には、周囲への対策に関連して行政の立場から両剤耐性例の隔離入院の必要性などに触れていただく予定である。

本シンポジウムの課題は、その重要性は認めながらも実際に整理してまとめることはきわめて難しく、司会者としても全く自信はないが、フロアの諸先生方のご助言をもいただき少しでも実りあるものにできればと願っている。

1. INH, RFP 両剤耐性例の周辺への対策

(愛知県衛生部) 五十里 明

〔はじめに〕 結核医療の進歩により、患者の治療成績

は近年格段に向上し、本県におけるINH, RFPを含む初回治療の割合も、毎年93%を上回るまでに普及しており、現在では大部分の患者に早期の治療が得られている。しかしながら、依然として治療開始前、あるいは治療中に薬剤耐性の認められる症例も、僅かながら散見されているのが現状である。これら治療困難例への対策、とりわけ今日における治療の主軸に位置づけられているINH, RFP両剤耐性例への対策は、今後の結核対策上極めて重要な部分を占めている。本シンポジウムでは、結核患者管理の立場から、薬剤耐性例に関する実態を把握するとともに、行政および医療機関における現状の課題と今後の方策について若干の考察を含めて報告する。

〔対象および方法〕 保健所および県に集積された情報を基に、INH, RFP両剤耐性例を抽出し、併せて県下における家族検診の実態を調査した。

(1) 結核予防法第34条, 35条公費負担申請書に記載された菌成績, 耐性検査成績から耐性例を抽出した。(2) 本県では、結核サーベイランス事業の1つとして、各保健所における結核患者管理検診, 家族検診および結核健康診断で実施された喀痰培養検査の培養後の検索について、1カ所で行う集中方式を採用している。この結果から、薬剤耐性例を抽出した。(3) 平成2年2月に本県で実施された「小児の結核に関する調査」から、その感染源の薬剤耐性の有無を調査して抽出した。さらに、(4) 年末に保健所でまとめられる新登録患者家族検診状況から、県下における検診の実施状況を概観した。

〔結果〕

(1) 結核管理の立場から、保健所と医療機関の連携が比較的保たれていると考えられる1保健所管内において予備調査を実施した。平成元年4月～2年8月までの17カ月間の公費負担申請総数は470件(県全体の約6%)の中で、薬剤耐性に関する記載が1回以上あるものは46名、何らかの薬剤に耐性のあるもの39名、INH, RFP両剤耐性例は10例であった(日本結核病学会治療委員会耐性基準の完全耐性)。

(2) 昭和60～63年度の4年間に、保健所で実施された喀痰培養件数は28,415件で、その内訳は管理検診4,234件14.9%, 家族検診458件1.6%, 結核検診23,723件

83.5%であった。その中で、培地に何らかの変化を生じた検体は877件3.1%に認められた。結核菌と判定されたものは208件0.7%であり、いずれかの薬剤に耐性ありは43件20.7%、INHに耐性ありは16件7.7%、RFPに耐性ありは14件6.7%、両剤に耐性ありは4件1.9%（管理検診1件、結核検診3件）、過去に治療歴のないものは1例であった（北村のA基準）。

(3) 昭和55～61年に県下（名古屋市を除く）の保健所へ届出された予防投薬児のうち、接触者検診および医療機関受診発見児553名の感染源特定例444名と、同期間に結核として登録された小児（中学生以下）314名のうち、感染源特定例159名の両対象児から、感染源に耐性ありが13例あり、この内訳では、INHに耐性あるもの3例、RFPに耐性あるもの4例、両剤耐性は1例（予防投薬児）であった。しかしながら、今回の調査における感染源の耐性確認状況では、未確認・不明の割合が予防投薬で65.5%、結核発病児で67.9%に達した。

(4) 本県の新登録患者家族検診実施状況は、昭和60～63年の4年間で、対象者22,637名に対し受診者19,246名85.0%であり、菌陽性患者で92.7%と、その他の感染性、非感染性、肺外その他に比較し高受診率を示した。また、小児におけるツベルクリン反応の実施状況では、対象者4,474名に対し4,023名89.9%に実施され、菌陽性患者で94.4%と、同様に他に比較して高率に実施されていた。一方、検診区分では、保健所実施の家族検診の割合は57.6%、定期検診24.6%、医療機関実施16.6%、その他1.2%であった。この結果、151名0.74%が結核患者として発見された。

〔考察およびまとめ〕 今回の調査により抽出されたINH、RFP両剤耐性例は15名であった。予防法申請書への耐性成績の記載については、早期の菌陰性化あるいは耐性なし等の場合に未記入であることも予想され、薬剤耐性の有無の確認には医療機関との連携が必要である。また予防投薬、小児結核に対する感染源の追求は、被感染児、発病児の治療への影響から、結核管理上重要であるが、保健所における耐性確認の困難性が示唆された。今後は、予防法申請書に関する調査規模を拡大するとともに、登録票に記載された接触者検診の実施状況、耐性獲得時期と感染の頻度、在宅クロニクスの実態等について、さらに検討を加える予定である。

2. INH, RFP 両剤耐性例の臨床的観察

（国療南京都病）池田宣昭

与えられた主題につき、近畿地区国療胸部疾患研究会の共同研究成績を中心に、一部京都大胸部疾患研内科I教室およびその関連施設の成績を加え、次の4項目に分けて報告する。①近畿地区国療に入院中の抗酸菌症患者

者に占めるH・R両剤耐性患者の現状。②近畿地区国療に、平成元年中に新しく入院したH・R耐性例の分析。③近畿地区国療および京都大胸部疾患研内科I教室とその関連施設で経過を追跡し得たH・R耐性例の分析。④近畿地区国療で行われたH・R耐性例に対するオフロキサシン投与の治療成績。

①近畿地区国療12施設に、平成2年夏の時点で入院中の抗酸菌症患者総数は1,047例で、その内1,002例(95.7%)が結核症であった。この中でH・R両剤耐性(H 1 γ /ml, R 50 γ /ml: 両剤とも完全または不完全耐性)患者は118例(11.8%)であった。

②近畿地区国療11施設に、平成元年中に新しく入院した抗酸菌症患者1,487例中1,358例(91.3%)が結核症であった。この中でH・R両剤耐性例は80例(5.9%)であった。これは全排菌患者(培養)720例中11.1%に当たる。

この80例を化学療法(以後化療と略す)歴別にみると、初回治療例では全例903例中26例(2.9%)、継続治療例では同様に183例中31例(16.9%)、再治療例では235例中22例(9.4%)、化療歴不詳例では37例中1例(2.7%)であった。

また80例のH・R以外の耐性薬剤数(入院時)は化療歴初回、継続、再ともに5剤以上がもっとも多く、それぞれ34.6%、38.7%、40.9%であった。H・R以外の薬剤に全く耐性を認めなかった例は、化療歴初回と継続に各1例、合計2例(2.5%)を認めたのみであった。

一方、80例の入院時合併症は、化療歴初回例では26例中9例(34.6%)、同様に継続31例中23例(74.2%)、再22例中16例(72.7%)に認め、化療歴不詳1例には認めなかった。H・R両剤耐性全例の有合併症率は60.0%であった。これに対し1,358例全例の有合併症率をみると、化療歴初回では45.1%、同様に継続73.8%、再65.5%、不詳62.2%、全体では52.9%であった。

H・R両剤耐性80例の、平成2年6月末時点での死亡例をみると、化療初回例では0、継続例では4例(12.9%)、再治療例では2例(9.1%)、不詳例では0であった。H・R両剤耐性例の死亡は計6例(7.5%)であった。同調査での1,358例全例の死亡例は、化療初回例56例(6.2%)、継続例21例(11.5%)、再治療例28例(11.9%)、不詳例11例(29.7%)、計116例(8.5%)であった。

③近畿地区国療9施設および京都大胸部疾患研内科I教室とその関連施設で経過を追跡できたH・R両剤耐性例は男96例、女20例の116例であった。発病は昭和46年以前が36例(31.0%)、47年以後が62例(53.4%)、発病年不詳が18例(15.5%)であった。調査医療施設初診時の化療歴は初回25例(21.6%)、継続63例

(54.3%), 再22例(19.0%), 不詳6例(5.2%)であった。また全体の有合併症率は59.5%であった。

これら116例の調査医療施設受診中の死亡は33例(28.4%)で、そのうち23例(死亡33例中69.7%)が結核死であった。結核死23例中2例は初診時治療歴初回であり、初回例25例中8.0%であった。同様に継続では63例中15例(23.8%), 再では22例中5例(22.7%), 不詳6例中1例(16.7%)が結核死した。発病より結核死までの期間は治療歴初回では平均2.8年、同様に継続24.2年、再29.3年、不詳12.0年であった。結核死全例の死亡までの平均年月は21.6年であった。

結核死例の調査医療施設初診は、昭和46年以前3例、昭和47年以後20例であった。また発病は昭和46年以前11例、昭和47年以後8例、不詳4例で、有合併症率は69.6%、胸部X線写真病型(学会分類)は有空洞例21例(91.3%)、非空洞例2例(8.7%)であった。初診時のH・R以外の耐性薬剤数では、結核死亡例と非死亡例を含む全例との間に差を認めなかった。

上記の経過を追跡できた116例中、調査医療施設受診後にH・R両剤耐性となった症例が11例(9.5%)に認められた。これら11例中1例は昭和44年初診時R以外全剤耐性であった。他の10例の初診はすべて昭和54年以後であるが、2例を除きいずれかの薬剤に耐性を示し、特に8例中6例はH耐性を含んでいた。

④ オフロキサシンの治療成績。近畿地区国療胸部疾患研究会の共同研究で、難治肺結核患者にオフロキサシンを単独使用して得られた成績の中から、使用開始時H・R両剤耐性が確認できた83例を検討し、13例(15.7%)の有効例を認めた。

3. INH, RFP 耐性菌の感染性

(結核予防会結研) 徳田 均

INH, RFP 耐性菌の感染性の問題は、このような菌を慢性に排出する患者をどう取り扱うかとも関わる重要な問題であるが、これまで数多くの検討、報告にも関わらず未だ一致した見解は得られていない。今回この問題を、①臨床疫学的アプローチ、②疫学データの活用、③文献的考察の3つの角度から検討した。なお両剤耐性が本シンポジウムの主題であるが、方法上の制約より、いずれかの薬剤への耐性の問題として検討した。

I. 臨床疫学的研究

1) 初回耐性例の症例対照研究: 初回耐性例は基本的に耐性菌感染と考えられる。関東地区6施設の協力を得て1987~89の3年間にこれらの施設に入院した患者よりINH and/or RFP 初回耐性例を抽出、年齢、菌量、病型などの背景因子の他、感染に関わる因子(感染経路、BCG歴、職業)、発病に関わる因子(結核の既往歴、

DMなどの合併症、Broca指数)などを調査した。これを性、年齢を合わせた対照とマッチさせ比較、検討した。検定はMcNemarの方法を用いた。耐性の定義を現行の、INH 1 γ 以上、RFP 50 γ 以上完全耐性とする(以下狭義)ほかに、INH 0.1 γ 以上、RFP 10 γ 以上とする定義(以下広義)をも採用し、両者について検討を行った。広義で42例、狭義で20例の初回耐性例が収集された。このうち両剤耐性は広義4例、狭義1例のみであった。検討の結果、すべての因子の間で症例と対照の間に有意な差は見いだされず、耐性菌感染例が感染、発病の諸因子において感性菌例との間に差があるとの結論は導かれなかった。なお症例を収集し検討を進める予定である。

2) 事例収集: この他に耐性菌感染例の事例を、①全国国立療養所へのアンケート、②小児結核専門施設、の協力を得て行い、広汎に収集し、その特徴を検討する予定である。

II. 疫学データの活用

1977年、82年、87年療研共同研究「入院時薬剤耐性の頻度」中央判定の結果が本学会にて発表されるが、これを活用、考察を試みた。1987年で見ると、INH 0.1 γ 、1 γ 、5 γ 各濃度の初回耐性、および既治療耐性の頻度(%)は各、3.7、1.5、0.5; 29.3、17.3、11.9であり、RFP 10 γ 、50 γ では各、0.5、0.5; 17.3、16.3である。INHの3濃度はこれをプロットしたグラフ上ほぼ直線上に位置し、従来の報告とはやや異なっている。従来INH高度耐性菌は感染力が低いとされ、その疫学的根拠として療研現地判定データが引用されてきたが、今回の中央判定データに基づき再検討が必要であろう。しかし少なくとも、初回耐性/既治療耐性の比はINH、RFPの両剤とも各濃度において他の薬剤に比し著しく低く、INH、RFP耐性菌被感染例の発病が相対的に低いことは間違いない。これが感染力の問題なのか、感染はするが発病には至らないという問題なのかは別の検討課題であろう。

III. 文献的考察

INH耐性菌の毒力については1953年にMiddlebrookがその毒性の低下を動物で証明して以来、動物を用いた感染実験、菌のカタラーゼ活性の低下、代謝機構の変化等基礎的研究は夥しく、モルモットにおいては概ね毒力の低下で意見の一致をみている。しかしマウスにおいては必ずしも毒力は低下しないとされる。一方これに対応して人における感染性の低下についてもこれを肯定するいくつかの疫学的、臨床疫学的報告がある。国内では昭和43年予防会(東京、沖縄)(大里)、昭和41年療研(青柳)、昭和41年小児結核調査(大里)、昭和35年結核療養所従業員結核罹患調査(岩崎)、昭和49年慢性排菌者(斎藤)など。しかし一方でINH耐性菌感染例で

も放置すれば病変は進展し、重篤な病変を作り得るという臨床的観察はある程度の毒力を示唆しているとの指摘もある。

一方、米国では近年 INH 耐性菌による集団感染事件の報告が3件 (Mississippi, California, New York) あり、これらを踏まえて遂行された大規模な症例対照研究の結果 CDC の Snider は、感染のリスクは耐性菌と感性菌との間に有意の差はなく、また耐性濃度によっても差はないと結論、耐性菌例に対し、警戒を緩めないよう呼びかけている。

また RFP 耐性菌については、大里は、モルモットにおいてその低毒性が確認されたが、マウスにおいてはそのような傾向は認められなかったとしたが、これ以外には基礎、疫学、臨床ともこの問題を論じた報告は乏しい。

主に臨床的、疫学的研究に的を絞りつつ文献を収集し、この問題に関するこれまでの学説、情報を集大成する。

4. INH, RFP 両剤耐性例の臨床的検討

(大阪府立羽曳野病内) 益田典幸

〔目的〕 結核の初回治療は既に標準治療が示され、これを完全に実施することによりほとんどの例は治癒可能であり、また、再治療例でも INH (H), RFP (R) に感受性を保っている例では初回治療と同様の治療で好結果が得られる。問題は HR 両剤耐性例の治療であり、両剤耐性例の病状改善率は、耐性のない群に比し有意に低率であり、この両剤耐性例をいかにして治癒させていくかは今後の大きな課題である。今回私たちは、この HR 両剤耐性例に関して、1) 排菌が完全に陰性化した成功例としなかった失敗例ではどのような点が異なるのか、2) 陰性化させるためには手術も含めてどのような治療を行えばよいのかなどを retrospective に検討した。

〔研究対象および方法〕 対象は当院で入院治療を行ったナイアシンテスト陽性の HR 両剤耐性の排菌のある任意症例 79 で、男性 57、女性 22、平均年齢は 46.2 歳 (17~75 歳)、未治療耐性例 7、既治療例 72 である。

〔成績〕 79 のうち、排菌が完全に止まり治療目的を達した成功例は 43 で、排菌を止めえなかった失敗例は 36 であった。失敗例 36 のうち 16 は再治療で一時的には排菌が陰性化した、残り 20 は多様な治療が試みられたが一度も陰性化しなかった。成功例と失敗例の患者の背景因子を調べると、性別、DM 合併の有無、持続排菌例か否か、適性処方中の耐性化か否かについては両群間に差異は認められなかったが、再治療例についての初回治療から再治療開始までの期間は成功例で中央値 5.1 年 (range, 1 カ月-40.4 年)、失敗例で 7.1 年 (range, 1 カ月-28.8 年) と失敗例で長い傾向がみら

れた。最も著しい差異は、胸部 X 線所見であった。すなわち失敗例では学会分類による病型 I, II 型で、拡がり 3 の主硬化性の広範進展例が多く、成功例では軽症例が多かった。また、糖尿病合併例が全体で 21 例 (27%) と高率であることも注目された。耐性獲得の順序については不明 31 を除く、残りの 48 では HR に対しほぼ同時獲得が 25 (52%) と半数を占め、R 耐性が先行したものが 15 (31%), H 耐性が先行したものが 8 (17%) であった。処方では、再治療時の薬剤変更数をみると、40 が 1~2 剤変更であり、うち 21 (52.5%) が成功、19 (47.5%) が失敗例であった。3 剤以上変更されたものは 33 あり、うち 21 (63.6%) が成功、12 (36.4%) が失敗例であった。変更 2 剤以下群と 3 剤以上群の両群間に差はみられなかった。また、PZA を含む処方で治療された症例は 37 で、うち成功例は 21 (56.8%), 失敗例は 16 (43.2%), PZA を含まない処方で治療された症例は 42 で、うち成功例は 22 (52.4%), 失敗例は 20 (47.6%) と PZA 併用有無別にも差はなかった。外科療法が 8 例に行われたが、全例術後排菌陰性化しその後の経過も良好であった ($P < 0.01$)。HR 耐性確認後の治療期間は成功例で中央値 16 カ月 (range, 5-50 カ月)、失敗例で 13 カ月 (range, 5-105 カ月) で両群間に有意な差はなく、また、排菌陰性化後の治療期間は成功例で 13.5 カ月 (range, 0-49 カ月)、失敗例のうち一時的には排菌の陰性化した 16 では 15 カ月 (range, 5-103 カ月) で再度排菌を来した例は治療期間が不十分であったということではなかった。

次に再治療開始から排菌陰性化までの期間を一時的陰性化群を含めた 59 (全体) でみると中央値は 2 カ月 (range, 0.5-31 カ月) で、80% の症例が治療開始後 4 カ月以内に排菌が陰性化した。成功例では中央値 2 カ月 (range, 0.5-31 カ月)、失敗例のなかでも排菌が一時的に陰性化した 16 では中央値 2 カ月 (1-4 カ月) であり成功例との間に統計学的差異は認められなかった。再排菌をみた 16 では再陽転するまでの期間は再治療開始から、中央値で 11 カ月 (range, 2-28 カ月)、80% 以上は 14 カ月以内の再陽転であった。

〔まとめ〕 retrospective であるが HR 両剤耐性例 79 について菌陰性化に成功した群と不成功に終わった群とを対比し検討した結果、

1) 一時的なものも含めて菌陰性化した症例は 59 であり陰性化は中央値で 2 カ月、全体の 80% が再治療開始後 4 カ月以内に得られた。一時的陰性化群 16 で、再陽転の時期は再治療開始から中央値で 11 カ月、range は 2-28 カ月であった。

2) 79 例中糖尿病合併例が 21 例 (27%) と高率であったことは、糖尿病合併例は、悪化あるいは再発した場合、薬剤の耐性化が容易に起こる可能性を示している

思われた。

3) HR 両剤耐性例に対する適切な処方 (PZA 併用など) と期間をあみ出すことはきわめて難しいが、病型 I, 拡がり 3 の症例では大半が菌陰性化に失敗しており、最終的な治療成績を左右する重要な因子は病巣の性状と拡がりであった。

4) 排菌の陰性化は 2～4 カ月でえられることが多い

ので、その時期を逸することなく手術可能な症例に対しては積極的に外科治療を実施し治癒に導く努力が必要である。

5) HR 両剤耐性例は治療困難となるのでかかる症例を作り出さぬよう初回治療の適性処方と治療中絶防止の患者指導こそが大切である。

シンポジウムⅡ

結核治療における外科の役割

〔4月23日(火) 14:10～16:10 A会場〕

司会 (京都大胸部疾患研) 人見 滋 樹

はじめに

SM, INH の出現, KM, EB の出現, そしてRFP の登場と, 新しい抗結核薬の開発とともに, 結核治療における外科の役割は変遷を重ねて来た。抗結核剤が全くなかった時代から, 上記の薬剤の出現のすべての時期を通じ, 結核と闘った胸部外科医は, 現役を退かれたか, あるいはぼつぼつ停年を迎えられる年齢ではないかと思う。

この節目に当たり, 久世文幸会長が「結核治療における外科の役割」というシンポジウムを組まれたのは実に深い意義を有するものである。

薬剤耐性のない結核症は, おもしろいほどよく治る。胸部外科医の手を借りることなく, ほとんどが治癒してしまう。入院不要な症例も多い。しかし, RFP 登場以来約 20 年間にこれに加える新薬の開発はなく, その気配すら感じられない。そこで全薬剤耐性結核が再び不治の病として外科医の前に出現した。さらに, 非定型抗酸菌症, 膿胸, 気管・気管支結核, そして結核外科花やかなりし頃の後遺症である術後慢性呼吸不全症例が依然として胸部外科医の救いの手を待っている。

先述のとおり, 結核外科の百戦錬磨の士の数は減少してきている。加えるに症例数は減少しているので若手医師が結核外科に熟達し得る機会は少ない。先輩が苦労して身につけた適応決定, 術式, ちょっとしたコツを伝承していく機会は今をおいてないのである。

これ故に, 久世文幸会長がこのシンポジウムを組まれたのを卓見と信ずるものである。

演題, 演者名, 演題提出施設名を見ても, 最高のプログラムだと考える。1 人でも多くの胸部外科医や会員が参加し, このシンポジウムを実り多いものにしていただきたい。

1. 診断困難例に対する外科の役割

(国療東京病外) °村上國男・片山 透
小松彦太郎・相良勇三
林 孝二・大岩 博

国療東京病院における肺結核に対する外科治療の症例数は, 最盛期には切除例だけで年間 500 例以上であったが, 1981 年からの 5 年間の平均では年間 10 例 (うち非定型抗酸菌症 (AM 症) 2.2 例), 1986 年からの 5 年間の平均では年間 5.4 例 (うち AM 症 2.0 例) であり, AM 症を除いた肺結核手術例のうち約半分は術前診断困難例に対する審査開胸によるものか, あるいは活動性肺結核に肺癌等の他疾患を合併したものであった。

(1) 異常陰影例に対する外科

1980 年以後東京病院で肺切除を受けた症例のうち, 術前に細菌学的・病理学的に確定診断の得られなかったいわゆる異常陰影は 40 例であった。これらに対しては原則として開胸直後に病巣部位を部分切除して迅速診断を行い, 肺癌の場合には根治手術に変更して十分な切除と郭清を加えるようにしている。その結果, 12 例は肺結核であり, 28 例は非結核であった。非結核のうち肺癌が 8 例, 過誤腫 6 例, 肺化膿症 4 例, 硬化性血管腫・気管支原性嚢胞・真菌症が各 2 例, その他 4 例であった。

これらの異常陰影を呈したものの 40 例のうち銭型陰影であったものは 30 例であるが, 確定診断結核では 12 例中 9 例, 肺癌では 8 例中 8 例, その他では 20 例中 13 例であった。次に陰影が辺縁不整を伴っていたものは 40 例中 15 例であったが, これは結核では 12 例中 6 例, 肺癌では 8 例中 2 例, その他では 20 例中 7 例であった。

陰影の大きさについては, 長径 20 mm 以下のものの 21 例中結核は 6 例, 肺癌 2 例, その他 13 例に対して, 長径 21 mm 以上のもの 19 例中結核 6 例, 肺癌 6 例, その他 7 例で, 20 mm 以下に肺癌が少なかったが, 長径の単純平均では肺結核 23 mm, 肺癌 25 mm, その他 28 mm であった。

次に銭型陰影を呈した 30 例だけについてその大きさを見ると, 20 mm 以下では 18 例中結核 5 例, 肺癌 2 例, その他 11 例, 21～30 mm の 7 例中結核 3 例, 肺癌 3 例, その他 1 例, 31 mm 以上の 5 例では結核 1 例, 肺癌 3 例, その他 1 例となり, 結核の平均長径は 20.0 mm, 肺癌では 25.1 mm, その他では 18.4 mm であった。すなわち, 長径 20 mm 以下の銭型陰影では約 9 割は肺癌以外の疾患であった。

(2) 結核合併他疾患に対する外科

肺結核との関連で診断を困難にするのが肺結核を合併している他疾患である。これには3種の類型がある。第1は活動性肺結核に肺癌等の外科適応疾患を合併している場合である。第2は陳旧性肺結核の既往のある症例に新しい陰影が出現した場合である。このような症例でも経過を追って古いX線写真と比較できる場合はまだよいが、それが入手できない場合には診断を迷わすことがある。第3の類型は前医で肺結核と診断され、しばらく治療された後に当院を受診した場合で、細菌学的検査で陰性であってもそれだけでは結核を否定することはできない。

第1の類型の活動性肺結核(AM症を含む)を合併していたのは8例で、うち7例は肺癌、1例は自然気胸(ブラ)であった。肺癌のうち1例はいわゆる0期肺癌で、AM症の診断で肺切除を行い、切除肺の肉眼所見でも腫瘤を認めなかったが、病理組織診断で初めて肺癌を認めた。それ以外の症例は最終的には術前検査で合併症の方を診断しているが、自然気胸の1例を除いてすべて術前に結核菌(AM菌)の排菌陽性(自然気胸例も切除病巣から菌陽性)であったために、危うく診断を誤るところであった。因に活動性肺結核と合併疾患の病巣部位は、1例を除いてすべて同一肺葉内であった。

第2の類型の陳旧性肺結核の既往のある症例は8例であった。合併した疾患はすべて肺癌であり、このうち術前に肺癌を確定したものは3例のみで、残りの5例は肺癌を強く疑いつつも確診を得られなかった。病巣部位は同一肺葉が3例、別の肺葉が5例であった。なお術前に結核菌の排菌陽性の症例はなかった。

第3の類型の、術前に誤って肺結核と診断されていたものは7例であった。うち4例は術前に肺癌を確定し、1例は肺分画症を確定したが、2例は迅速診断で診断を決定した(クリプトコッカス症・硬化性血管腫各1例)。なお2例は前医で抗酸菌検査陽性と診断した上で紹介されてきたものであった。

〔結語〕肺結核自体を治療の対象にして肺切除を行うことは非常に少なくなったが、診断未定の異常影に対しては審査開胸の果たす役割は大きい。また肺結核合併例に対しては術前検査で迷うことが多いが、これも手術によって診断が確認されることが多い。

2. 多剤耐性菌による肺結核に対する外科の役割

(結核予防会複十字病) 安野 博

RFPの普及およびRFPとINHを主軸とする化学療法の発達により、新しく発見された肺結核患者の治療は従来に比べて極めて容易となり、規則正しく化学療法を行えば、多剤耐性となる前に結核菌は陰性化し、外科

療法の対象となるものはない。現在外科療法を要するものは、RFPとINHを主軸とする初期強化療法が普及してくる前にSM、INH、KM、EBなどの比較的強力な薬剤およびその他の抗結核薬にも耐性を獲得し、RFPの併用にもかかわらず、その使用法が不適切で、菌陰性化前にRFPにも耐性がつき、比較的弱い薬剤または比較的耐性のない薬剤を用いて延々と化学療法を続けているもの、あるいは手術の不成功例にもかかわらず、肺機能が低く、根治手術が不可能であったもの、または不可能なものなどが主流をなしている。しかし最近手術の数は極めて少なく、昭和38年に療研で全国的な共同研究を始めた頃の100分の1に減少している。

さて多剤耐性の定義をいかにすればよいのか。たとえば2剤以上をすべて多剤耐性とするればSM、PASの2剤に耐性があり、他の薬剤は感性で外科療法の不要なものも加わり、本シンポジウムの趣旨にはあわないものと考え。そのような例にはたとえ菌陽性のまま外科療法を行ったからとて、RFP、INH、KM、EBなど有効薬剤が十分あるのであるから、外科療法の成績は、他の背景因子が同じであるならば、極めて良好であろう。

そこで今回のシンポジウムでは、抗結核剤による内科的療法では、とうてい結核菌を陰性化しえないほどの、耐性のある結核菌を排出している患者が対象であると考へ、1984年から89年の6年間に全国から集計した療研のデータをお借りして分析してみた。すなわち術前2カ月以内の結核菌陽性128例中、耐性の明らかな114例を次のようなA、B、C、Dの4群に分け、外科療法の成績を比較してみた。

A群は、RFP 50mcg+SM 20 mcg and/or INH 1 mcg+KM 100 mcg and/or EB 5 mcg and/or 他の抗結核剤に完全耐性のある菌とし、B群は、RFP 50 mcg and/or A群以外の組合わせの薬剤に完全耐性のある菌とし、C群はRFPには完全耐性がないが、他剤には完全耐性のある菌とし、D群は各抗結核剤に完全耐性のない菌とした。

A群ではR・S・K、R・S・E、R・H・K、R・H・E、R・S・K・他、R・S・E・他など18の組合わせがあり、B群にはRのみ、R・S、R・H、R・K、R・E、R・他など14の組合わせがあり、C群にはSのみ、Hのみ、Kのみ、Eのみ、他のみ、S・H、S・K、S・E、S・他、H・K、H・E、H・他、K・E、K・他、S・H・他、S・E・K、S・H・E・他、S・H・K・E、S・H・K・E・他など30の組合わせがある。A群は50例、B群は29例、C群は20例、D群は15例あった。

B、D群では術前指数の悪いものが少なく、適応術式も胸郭成形のような虚脱療法は少ない。一側肺全切はC群で多かった。その治療成績をみると、治療成功率はA

群で80%と最も低く、C、D群がそれに次ぎ、B群は良好であった。術後の菌陽性率はA、C群ともほぼ同じであるが、この術後菌陽性の割合は胸郭成形術の適応率に比例していた。しかもA群では死亡6%を占め、膿胸、術後悪化、その他の合併症が16%を占めていたが、C群には死亡はなく、合併症も10%と、A群よりも少なかった。すなわちA群が外科的治療においても、最も困難である。

A群に属する50例のうち、各種背景因子の明らかな47例について分析してみると、その比率はこの6年間の手術例337例の14%にあたり、術前2カ月以内結核菌陽性128例の37%を占めていた。男性が47例中36例(77%)を占め、年齢は50歳以上が53%と多かったが、49歳以下も約半数を占めていたのは意外であった。完全耐性の薬剤別頻度はRFPは当然のことながら10%、SM75%、INH79%、KM66%、EB64%などであり、PASにも43%の10mcg完全耐性が見られ、RFP普及以前の治療例が含まれていることが分かる。術前使用された完全耐性のない薬剤数をみると、なし28%、1剤15%、2剤26%にすぎず、3剤使い得たものは、23%の例にすぎなかった。

治療成績を見ると成功率75%、菌陰性率77%で、抗結核剤による内科的治療のみではとうてい結核菌陰性化しえないものを、75%菌陰性にし、家庭生活あるいは就労できるようにしているのであるから、このような高度の多剤耐性例に対して、外科療法は大きな役割を果たしている訳であるが、死亡が13%を超え、瘻、膿胸、シュープのような重症合併症が26%の高率を占めており、このような多剤耐性例の手術適応および手術時期の決定、手術術式の選択には、使用し得る感性薬剤を勘案し慎重な態度が必要である。

3. 肺非定型抗酸菌症に対する外科の役割

(国療中野病外) °稲垣敬三・荒井他嘉司
矢野 真
(国療東京病) 小松彦太郎・村上國男
(結核予防会複十字病) 小山 明・安野 博
(東京都立府中病) 山本 弘・井村价雄

〔目的〕近年肺結核が社会環境や生活の向上と化学療法法の進歩により急激に減少しているのに対し、肺非定型抗酸菌症(以後肺AM症と略す)は、compromised host における日和見感染や化学療法耐性などのために逆に有床率の上昇が認められ、その対策治療があらためて見直されるところとなってきた。今回われわれは、肺AM症の外科治療成績をretrospectiveにまとめ、今後のAM症に対する外科治療の役割を検討したので、若干の考察を加え報告する。

〔対象〕対象は、1976~90年の15年間に4施設で外科療法の施行された77例で、男性57例、女性20例、年齢20~76(平均50.7)歳であった。AM症診断症例のうちで外科療法の占める割合を、比較可能期間に限定してみると1,332例中47例(3.7%)であった。なおAM症の診断は、国療非定型抗酸菌共同研究班の診断基準かまたは摘出標本よりAMが同定された症例とした。菌種は、Runyon分類でI群4例、II群1例、III群62例、IV群3例、不明9例であった。術前排菌は、塗抹陽性62例、培養陽性71例であった。X-P所見は、右側限局48例、左側限局15例、両側14例で、空洞性59例、浸潤性37例、腫瘍性11例、膿胸10例が主であった。薬剤耐性を完全耐性の率でみると、SM74.0%、KM71.2%、INH72.6%、RFP93.2%、EB82.2%、TH57.5%、CS21.9%であり、5剤耐性は60.3%、7剤耐性は15.1%で、III群中心のためCSのみ有効の症例が主であった。

〔手術適応ならびに術式〕手術適応は、古賀の分類に準じて行った。1. 耐性菌のため47例、2. 病巣限局33例、3. 病巣進行26例、4. 多量排菌20例、5. 膿胸10例、6. 対症療法6例、7. その他10例であった。手術側は右側55例、左側20例、両側2例で、全切11件、葉切58件、区部切11件、胸成12件で、うち複合手術が17件であった。

〔成績〕術後の予後は、生存67例、死亡7例、不明3例であった。死亡原因は、原病+呼吸不全が4例、うち2例は手術関連死であり、悪性腫瘍が2例、その他1例であった。術後合併症は、13例(16.9%)に認められたが、合併症による死亡は先の2例のみであった。術後再排菌は6例(7.8%)に認められた。現在死亡・不明・再排菌例を除く64例(83.1%)が治癒し社会復帰している。

〔考案・結語〕肺非定型抗酸菌症の外科療法は、比較可能な総患者数の3.7%に行われているのみであるが、化学療法耐性例であっても主病巣が限局している場合の菌陰性化・社会復帰率は83.1%と極めて好成績であった。

4. 膿胸に対する外科の役割 i) 内瘻・外瘻を有する膿胸

(天理よろづ相談所病胸部外) °辰巳明利・北野司久
黄 政龍・田中文啓・長澤みゆき

1978年から1990年までに当科において外科治療を行った膿胸とくに有瘻性膿胸に対する外科治療について報告する。この間の膿胸手術例数は男性58例、女性11例の合計69例であり、年齢は5~88歳であった。膿胸の原因は結核菌が証明された症例が14例、結核菌は証明

されなかったが人工気胸などの結核治療に起因する症例が18例でこれらをあわせて32例と全体の46.4%を占めた。胸部外科手術後に生じた続発性膿胸は14例で、肺癌手術後の気管支断端瘻10例、その他の肺手術後に膿胸となった症例が4例であった。有癭性膿胸は38例(55.1%)で内癭のみ23例、外癭のみ8例、内癭+外癭7例であった。起炎菌が証明された症例は45例(65.2%)で、グラム陰性桿菌が17例と一般細菌の54.8%を占めていた。69例に対する最終外科療法は、肺剥皮術26例、有茎性大網充填(被覆)術(以下、大網法)19例、肺(葉)切除術9例、筋肉弁充填術7例、瘻孔閉鎖術3例、肺剥皮術+胸成術2例、胸成術2例、筋肉弁充填術+胸成術1例であった。また、有癭性膿胸38例の初回手術は、大網充法16例、筋肉弁充填術8例(1例はのちに大網法)、肺(葉)切除術5例、内癭閉鎖術2例、縦隔からの気管支遮断術1例(のち大網法)、開窓術1例(のち大網法)などであった。初回手術不成功のために2回以上手術を要した多数回手術例は6例あり、そのうち3例が結核性膿胸であった。

当科では1985年1月以降、難治性の有癭性膿胸や poor risk の有癭性膿胸19例に対して大網法を行い、満足すべき成績を得ている。以下われわれの大網法の症例について述べる。年齢は36歳から88歳で男13例、女6例であった。全例有癭性であり、内癭+外癭6例、内癭のみ10例、外癭のみ3例であった。膿胸の原因は結核関連の症例が最も多く12例で、そのうち手術時に結核菌が膿胸腔に証明されたのは3例であった。結核関連以外の原因は、肺癌術後気管支瘻3例、非結核性胸膜炎2例、肺感染1例、外傷1例であった。また、14例で膿胸腔より起炎菌(一般細菌)を証明した。大網法に至るまでの膿胸の病期期間は最長46年、平均24年の長きにわたっている。治療は5例で胸腔ドレナージで膿胸腔の浄化を図ったうえで大網法を施行した。大網法の適応とした理由は、既治療が無効であったため7例、原発性で初回外科治療ではあるが肺機能および全身状態を考慮して8例、そして胸部疾患の手術に関連して生じた続発性膿胸に対する確実な手段として4例である。

次に手術手技について述べる。原則として膿胸腔に最も近い部分で、胸腔皮膚瘻があればその瘻孔を通過する皮膚切開を行う。Wilms の変法に準じて各肋骨を前後2カ所で切断して胸壁セグメントをつくり、これをドア式に開胸する。膿胸腔の内容物除去、膿膜搔爬を行ってポビドンヨードを加えた温生食で十分に洗浄する。臓側の剥皮は肺損傷を避ける意味から無理には行わず、石灰化の強い部分を重点的に行う。有茎性大網の胸腔への経路は横隔膜前部を原則としているが、部分膿胸で横隔膜側の剥離が困難な場合は皮下を通すことにしている。気管支瘻を縫合糸で直接閉鎖できればよいが瘻孔径が大

きく閉鎖が不可能な場合は大網を瘻孔に詰めて孔縁にかけた糸で固定する。以上の操作でまだ死腔が残るようであれば原則として有茎筋肉弁の充填を追加する。しかし、非結核性で有効な抗生物質が確保できれば遺残腔閉鎖を目的とした筋肉弁充填の追加は必要ないと考えている。

このようにして施行した19例の大網法の術後成績は術死(術後肺炎)1例、外癭が再発したものが2例あったが、最長6年間の観察で気管支瘻・肺瘻の再発は1例も経験していない。2例がそれぞれ術後7カ月・15カ月で肺炎で死亡、88歳の1例は膿胸の再発なく老衰死、外癭再発の1例は術後3年で急性心不全で死亡した。これらを除く14例が生存中で外癭が再発した他の1例もその後治癒に至っている。肺機能は%VC(術前46.3±16.4%, 術後41.5±15.1%), 1秒率(術前78.6±10.4%, 術後80.3±11.9%)とも大網法の術前後で有意の差はみられなかった。

以上のように、有茎性大網のもつ血管新生力、浄化吸収作用、癒着力、線維芽細胞動員作用などを利用して膿胸腔を浄化する大網法は手術侵襲も少なく、有癭性膿胸に対する根治性と肺機能温存という両面から優れていると考えている。われわれは大網法の適応を、①有癭性膿胸で既存の術式では再発が危惧される症例、②胸腔の下部を占める有癭性膿胸で胸成術でも膿胸腔を縮小できない症例、③低肺機能のために肺摘除や肺葉切除を避ける必要がある症例、④肺摘除後の気管支断端瘻、としている。

〔結語〕 有癭性膿胸の治療とくに19例の有茎性大網充填(被覆)術についてその適応と治療成績を述べた。

5. 膿胸に対する外科の役割 ii) 慢性膿胸

(国療近畿中央病外) °井内敬二・森 隆
南城 悟・多田弘人・一宮昭彦
阪口全宏・小川達司・奥野慎一郎
(同内) 石川秀雄
(同病理) 山本 暁
(国療青野原病外) 池田正人・恵谷 敏

慢性膿胸は遠く結核に起因し、本質的には感染症であるが、病態的には急性炎症所見を欠き慢性安定期状態にある。慢性膿胸の外科的治療の基本は慢性膿胸腔の除去・清浄化および呼吸機能の改善ないし温存である。術前に呼吸不全がなければ慢性膿胸は社会復帰が可能な外科的疾患である。逆に言えば、外科的治療によって呼吸不全をつくってはならない。今回は侵襲のもっとも大きい胸郭の大半を占める全膿胸手術症例を対象として術後状態を呼吸機能の面から検討するとともに切除肺の病理学的検索、若干の経過観察例とあわせて検討した。

〔対象〕 最近10年間に国立療養所近畿中央病院外科

で経過を追跡し得た慢性全膿胸手術例 54 例を対象とした。手術時年齢は 47~73 歳 (平均 59), 男性 35, 女性 19。罹患側は右: 32, 左: 22。慢性膿胸の成因は人工気胸 25, 胸膜炎 12, 肺結核・外傷・その他 17。H-J 分類Ⅲ度以上は少なく (3), おおむね呼吸状態は良好であった。有瘻 9/54 (16.7%), 有菌 12/54 (22.2%), 胸腔内出血 12/54 (22.2%)。手術術式は骨膜外空気充填術 28 (要追加手術 3), 全摘 10 (要追加手術 1), 剥皮術 8, その他 8 (筋肉弁, 大網充填等すべて 2 期的手術)。

〔検討項目〕 1) 術後経過, 2) 切除肺の病理所見, 3) 後遺症, 4) 非手術例の経過。

〔結果〕

1) 術後経過: 術後最長 10 年を経過, 肺機能の低下は少なく呼吸不全例は 5 (術側 R: 4, L: 1)。H-J 分類Ⅲ度以上は 11 (R: 6, L: 5) で他は全例Ⅱ度以下であった。肺機能では%VC 40%以下 12 (R: 8, L: 4), 40~60%が 26 (R: 14, L: 12), 60%以上 16 (R: 10, L: 6)。手術不成功例 6 例に追加手術が施行されたが 5 例に胸成を必要とした。晩期再発は 3 例であった。

2) 切除肺の病理所見: (1) 胸膜には血管腫病変が多少の差はあるがほとんどの例でみられたが膿胸腔全体が血管腫病変で占められ縦隔圧迫を呈する例もあった (3)。(2) 切除肺では臓側胸膜の線維化, 肺胞の虚脱, 線維化, 肺動脈の内膜肥厚が通常の変化で, 膿胸腔に接して Pseudotumor (2) を有したものもあった。

3) 後遺症: (1) 術側の胸郭変形; 術後 3 年以後骨膜外空気充填術 (広範な第 X 肋骨までの剥離) では肋骨骨折を伴う胸郭変形高度のものがみられ呼吸機能の低下を伴った (5)。また胸郭変形に伴う心室の拡張障害による心不全例が一部にみられた。(2) 胸壁胸膜を広範に摘出した例で術側の腹壁弛緩例が多く腹部の膨満感などの腹部症状を訴えたものが多かった。(3) 輸血に伴うと考えられる肝障害 C 型肝炎抗体陽性例が少なからずみられた (3)。

4) 非手術例: 外来で無瘻例 5 例を観察 (2~5 年) 中, 縦隔圧迫を来し手術の時期を逸し感染のため 1 例死亡した。

〔まとめ〕 肺全摘における術後遠隔期の肺機能は癌, 非癌を問わずおおむね%VC で 55~60%であり, 日常生活に支障はない。慢性膿胸は基本的には片側性の疾患である故, 術後最低 1/2 の肺機能の温存が望まれる。膿胸術後の呼吸機能はおおむね満足する値をとったが, 晩期に胸郭変形を来し, 急激に呼吸機能の低下をみるものがあった。われわれは患側肺の温存, 胸郭変形防止を念頭に骨膜外空気充填術を主たる術式に採用してきたが, 全膿胸などの広範囲にわたる骨膜外剥離は胸郭温存に多少の無理があり本術式の欠点と思われる。

全摘は胸郭変形が少なく肺機能上かえって勝り, 肺剥皮術とともに捨てがたい術式である。再発はどの術式でも少ない。手術は術式を問わず侵襲が大きく出血量も多い。われわれは術式の改良, 自己血輸血, 2 期手術などにより輸血を省き合併症の予防に努めている。

6. 気管・気管支結核に対する外科の役割

(香川医大 2 外) °中元賢武・前田昌純

〔目的〕 気管・気管支結核のなかに, 大気道に局限した瘢痕性狭窄をきたす一群がある。これらの疾患は, 多彩な狭窄部位, 病態を示し, 機能外科としての気管・気管支形成術 (以下, 形成術) の適応において, 種々の術型の工夫が必要となる。自験をもとに, 本疾患の群特性, 術型につき考察し報告する。

〔対象〕 1990 年 11 月までに, 形成術の適応の consult を受けた結核性気管・気管支狭窄は 35 例で, うち形成術を施行した症例は 18 例 (51.4%) であった。男女比は 6: 29 と女性優位であった。平均年齢は全症例で 38 ± 11 歳, 男性 48 ± 11 歳, 女性 36 ± 14 歳で女性が有意に年齢は低かった。

〔成績〕 病巣の局在は, 単独局在 5 例 (14%), 2~3 気道にわたった多局在 30 例 (86%) であった。平均 2.3 局在であった。気管と気管支にまたがった局在は 22 例であった。左主気管支に病巣があった症例は 22 例, 63% を占めた。これらに対する形成術の適応率は 51.4% であった。

形成術非適応例は 17 例で, その理由は拒否 3 例, 病巣範囲が切除限界を越える, あるいは開胸時吻合気道が見出しえなかった不能例 8 例で, うち 5 例が全別となった。術型を思いつかなかった無知 1 例, 手術待機 4 例, 待機中呼吸不全死 1 例であった。一侧荒蕪肺は 4 例にみられた。

形成術適応 18 例での施行した術型は 13 術型であった。気管吻合術型 (TT) は 2 例, 気管・気管支吻合術型 (TB) は 4 例, 分岐部再建術型 (CR) は 8 例, 気管支吻合術型 (BB) は 4 例であった。TB のうち左 wedge pneumonectomy ($_{TM}WP$) 1 例, 左 sleeve pneumonectomy ($_{TM}SP$) 1 例であった。CR のうち montage 型は 1 例, one stoma 型は 7 例であった。左大動脈弓下での吻合を要したものは 8 例であった。うち 4 例では pull up 法を, 他の 4 例では pull down 法で吻合した。これら 8 例中 5 例では, one stoma 型 CR を行い, 全別を回避して, 一葉温存が可能となった。上幹を吻合した one stoma 型 CR 術型 (CR_{TU}) では口径差端側吻合に対し wine glass trimming を行った。上葉スリーブ切除, あるいは気管全長 1/2 以下切除 TT の標準術型は 3 例のみであった。6 例では瘢痕部で吻合を行った。

吻合に関連した合併症は、気管を12軟骨輪切除した $_{TM}SP$ の1例で minor leak (Ⅲ型縫合不全)が、分岐部部分切除し、左主幹を吻合した CR_{TM} の1例で全周性の遅発性縫合不全(Ⅱ型縫合不全)がみられた。合併症発生率は18例中2例、11.1%であった。気管支結核の再燃は1例で、抗結核剤で寛解した。

〔考察〕 気管・気管支結核は大気道の強い瘢痕性狭窄を来し、20~30代の若い女性に多発する。最近では高齢者の罹患も増加している。われわれの症例でも、4.8倍女性に多く、その平均年齢は 36 ± 14 歳と若い。しかも肺実質内の病変が軽度なものが多く、機能温存をめざした形成術のよい適応となる。しかしながら、病変の局在は多気道にわたり左主幹から分岐部に多発するため、形成術適応において、さまざまな術型の工夫が必要となる。われわれの症例では標準術型はわずか18%で他は特殊術型を要した。

本症例の形成術の適応率は51.4%で、全形成術適応率88.1%に比べると低い。その主な理由は、上下吻合縁が求められない、あるいは気道切除範囲が広すぎ直接吻合が不能なことである。左大動脈弓下で、左主気管支を分岐部より上部に引きあげ吻合する術型は肺温存は肺葉が大動脈弓につかえ吻合部への過大張力によりⅡ型縫合不全を来す risk があり禁忌と考える。それに代わる術型として一葉を犠牲にし、上幹または下幹の吻合で全別を回避して、一葉温存が可能である。上下葉いずれを温存するかは今後の検討を要す。左主幹から分岐部に病変が局在する症例では、分岐部部分切除による one stoma 型 CR が可能で、われわれの症例以外に未だ報告はない。その際アプローチとして、大動脈弓を脱転して末梢気道を引きあげ中枢気道に吻合する pull up 法と、大動脈弓下から中枢気道を引きおろして末梢気道に吻合する pull down を試行した。pull down 法で右主幹、気管分岐部の全景、分岐部上4軟骨輪露出可能で pull up 法の欠点をカバーできた。吻合口径差端側吻合に対する上幹の wine glass trimming は有用である。

結核性気管・気管支狭窄は、病態の特殊性から手術の難しい疾患といえるが、以上のような術型の工夫により、全別を回避、肺葉を温存した形成術の効果は大きいと考える。

7. 術後後遺症としての慢性呼吸不全に対する外科的役割

(岸和田市民病外) °河原崎茂孝
(京都大胸部疾患研胸部外) 水野 浩
神頭 徹・千原幸司・青木 稔
田村康一・和田洋已・人見滋樹
(京都大生体医療工学センター) 中村達雄・清水慶彦

結核の外科治療特に膿胸の術後におちいる慢性呼吸不全の原因とその防止について、また、いったんなってしまった呼吸不全の管理について当施設における過去の結核外科治療例においてその治療方法と術後呼吸機能の関係を明らかにし、よりよい術後呼吸機能のための術式を探るとともに、術後呼吸不全になってしまった患者の呼吸管理、呼吸補助法について考察を加えてみたい。

術後の呼吸不全に密接な関係のあるのはやはり胸郭に侵襲を加える術式であり、その原因となるのは膿胸であろう。そこで、膿胸に対する外科治療例を中心に話を進めることにする。当院において1961年から1985年までに膿胸に対する外科治療を行った症例296例を対象とした。男女比は235:61であった。膿胸の原因は胸部手術後110例、人工気胸後6例、胸膜炎63例、肺結核50例、外傷9例などであった。

〔方法〕 %VC, %FEV_{1.0/pred} VC (指数)を用いて肺機能の評価を行い、まず、そのためにR (低下率)= (術前値-術後値)×100/術前値を求めた。さらに胸部X線連続撮影により胸郭-横隔膜運動について検討した。この胸部X線連続撮影法は千原が開発した方法で仰臥位にした被検者の左右乳頭線上にⅠ~Ⅵまでのマーカーを設置し、安静呼吸に合わせて側面X線連続撮影を行い各マーカーの呼吸による動きを垂直方向にY軸、胸鎖関節より尾側方向にX軸を定め横隔膜の偏位をX、各マーカーの背腹方向の偏位をY_nとして評価した。今回の評価にはXおよびY3の偏位を縦軸に、時間(秒)を横軸にしたグラフを用いた。

〔術式〕 術式は腔縮小術142例、胸膜肺全摘除術76例、肺剥皮術56例、開放術23例、air plombage 術4例などであった。治療成績は成功261例(89%)である。一期成功率は144例、多数回成功例117例であった。

〔呼吸機能の変化〕 術前および術後6~12カ月の呼吸機能について検討した。R>10%を低下、-10%<R<10%を不変、R<-10%を改善とした。

1) %VCの変化: 全症例でみると%VCの低下をきたしたものが一期成功例の73例中48例(66%)、多数回成功例76例中58例(76%)であった。低下率はそれぞれR=17%, 27%であった。一期成功例においては肺剥皮術中の14%で改善がみられ最もよく、腔縮小術中の72%が低下で最も悪かった。多数回成功例では2~4回までの手術症例では不変が20~30%であるのに対し5回以上の症例では100%が低下していた。

2) %FEV_{1.0/pred} VC: 一期成功例で低下が57%、多数回成功例で低下が75%と後者に低下症例が多かった。低下率は前者が13%、後者が27%であった。

〔胸郭-横隔膜運動〕 全症例には行っていないので症例を呈示する。肺剥皮術症例では振幅の増大が術後認め

られ、術前にみられた奇異運動も消失した。同時に%VCも改善した。air plombage 成功例では術後遠隔期の胸郭運動は良好で位相も同期している。air plombage 不成功例では多発肋骨骨折を来し、患側の胸郭運動はほとんどみられない。

〔呼吸管理〕 術後呼吸不全は胸郭の変形、固定等により正常な胸郭-横隔膜運動が制限されており、固くなった胸郭を外部からの補助によってその制限を緩和することは方法として理にかなっていると考えられる。呼吸同調式陰圧式人工呼吸器による呼吸補助を呼吸管理の一方法として研究中である。

また、肺全摘後は全摘腔にたまった浸出液は吸収され縦隔の偏位、健側肺の過膨脹を来し、呼吸不全のみならず心機能の低下も来しかねない。この腔にSF₆を注入し内圧を大気圧に保つことによってこれらが防止できることもわかってきた。

〔考察〕 胸郭-横隔膜運動の評価からみて術後に左右の胸郭が対称性に十分な振幅をもって位相のずれることなく運動できることが肝要である。胸郭の変形を来さず、かつ胸郭・横隔膜の運動を障害しないような形の手術術式が選択されるべきであろう。

シンポジウムⅢ

結核研究における遺伝子工学の応用

〔4月24日（水） 9:30～11:30 A会場〕

司会（国立予防衛生研）徳 永 徹

はじめに

バイオテクノロジーの目覚ましい進展により、ヒトを含むすべての生物現象を、遺伝子のレベルで理解することが可能になってきた。今後当分の間、このような方向が医学生物学の1つの大きな主流となるだろう。

抗酸菌研究領域において、遺伝子工学の恩恵を最初に享受したのは、らいの研究である。らい菌が培養不能であること、しかしアルマジロやヌードマウスで増殖可能であることが、らい菌蛋白遺伝子のクローニングから、ストレス蛋白応答性の $\gamma\delta$ T細胞の発見へと展開するエネルギー源となった。それを追う形で、結核菌研究への遺伝子工学の導入が進められてきたといってよいだろう。

現在結核の領域で遺伝子工学のもっとも顕著な応用例は「DNAプローブ診断」に見られる。なお種々改善の余地を残してはいるが、すでに診断キットが開発され、立派に実用化の段階に達している。さらにPCR法を用いてごく微量の結核菌を検出できる日も遠くないと思われる。この領域の問題も、このシンポジウムでとりあげたいと思ったが、昨年の本学会総会シンポジウムで「結核菌検査法の進歩」を取り上げたので、今回は除くことにした。

ここで取り上げた4題は、2題が結核菌側の問題、あと2題が宿主側の問題を取り扱っている。4人の演者は、それぞれの領域で世界の最先端を歩みつつある人々であり、比較的若い日本のホープたちを並べ得たことを、座長としてまず喜ばたい。

内容は各演者の抄録のとおりである。それぞれ専門的な講演で少々難解な用語も交ざるかもしれないが、演者の方々にはなるべく平易に解説を交えてお話しくださるようお願いしたいと思う。そして私自身、4つの講演とディスカッションを通して、結核関連領域におけるこの2～3年の遺伝子工学の目覚ましい展開の現状を学び、またそれが将来、地上の結核撲滅へと結びつくことを夢み、期待したいと思う。

1. BCGの宿主・ベクター系の樹立とその応用

（産業医大微生物）水口康雄

近年、遺伝子操作の技術がマイコバクテリアにも応用されるようになり、大腸菌とそのベクターを用いてマイコバクテリア（結核菌、らい菌、BCG等）の蛋白抗原遺伝子が分離され、またその産物が作られるようになってきた。しかし大腸菌のシステムを用いる限り、特殊な発現ベクターを用いても抗酸菌の限られた遺伝子のみしか発現されず、多くの重要な遺伝子（群）、例えば多糖体や脂質の合成に関与する遺伝子などの解析は、不可能であることも同時に明らかになってきた。

クローン化された遺伝子が大腸菌で情報発現を行うためには、その遺伝子の上流に存在するプロモーター部が大腸菌によって認識可能な構造でなければならない。抗酸菌の遺伝子の多くは大腸菌では働かない。したがって抗酸菌の遺伝子の構造や情報発現のメカニズム等を明らかにするには抗酸菌自体の宿主・ベクター系を開発する必要がある。

一方、抗酸菌特にBCGを宿主とするベクターが開発されれば、BCGに種々な微生物由来の感染防御抗原遺伝子を組み込むことによって多用途ワクチンの開発の可能性が開かれることになる。このようなことから、いくつかの研究室でBCGや*M. smegmatis*を宿主とするベクター系の開発が試みられてきた。われわれも数年前より努力を重ねてきた結果、これらの菌および大腸菌の双方で複製可能なシャトルプラスミドを作成することができた。

抗酸菌のプラスミドベクターとして必要な条件は、抗酸菌内で安定に複製すること、プラスミドを保持する菌を多数の中から選びだすために必要な選択のためのマーカーを有すること、の2点であるが、これまでに分離された抗酸菌由来のプラスミドはいずれも第2の条件を満たしておらず、そのままでは使用できない。そこでわれわれは、*M. scrofulaceum* 由来のプラスミド pMSC 262 に大腸菌由来の薬剤耐性マーカーを有するプラスミド pACYC 177 をつなぐことにより抗酸菌でも選択可

能な組換えプラスミドを作成することを試み、電気穿孔法により BCG に導入した。その結果、この組換えプラスミドは抗酸菌においてもまた大腸菌においても安定に複製されること、pACYC 177 由来の KM 耐性遺伝子が抗酸菌内でも耐性を発現できることが判明した。

この組換えプラスミド pYT 92 はしかしサイズが大きく、また種々の制限酵素により切断を受けるなど、ベクターとして必ずしも適していない。そこで pMSC 262 由来の DNA の中から複製に不必要な部分を除き、抗酸菌および大腸菌での複製および選択に必要な部分のみを持つプラスミド pYT 937 (全体のサイズ 5.9kb) を作成した。この抗酸菌での複製に必要な部分の DNA 塩基配列を決定したが、その構造はすでにフランスのグループによって明らかにされた *M. fortuitum* 由来のプラスミド pAL 5000 の複製開始点の構造とは全く異なっていた。

このベクターをさらに使いやすいものにするには、ベクターの特定の部位に種々の異なる DNA 断片を挿入できるようにしてやる必要がある。現在そのような作業が行われている。また抗酸菌以外の生物由来の遺伝子を組み込む場合、抗酸菌内での発現が不可能なものについては、その遺伝子の上流部分に抗酸菌由来のプロモーターをつないでやる必要があり、このような発現ベクターについても現在作成を試みている。

一方、BCG を宿主とするシステムでは菌の発育に 3 週間程を必要とすることから、結果が判明するまでに長い時間が必要となる。そこで宿主菌として *M. smegmatis* を用いるシステムの開発についても検討を行ってきた。まず pYT 92 を用いて *M. smegmatis* ATCC 607 に形質転換を試みたところ、KM 耐性の転換株は得られないことが判明した。しかし、低頻度ながら Jucho 株と TMC 1533 株で形質転換が可能であることが明らかになり、さらに得られた形質転換株を KM のない培地で継代培養しプラスミドの脱落した株を分離したところ、これらの株では高頻度にしかも安定に形質転換が行われることが判明した。これらの菌を用いることにより *M. smegmatis* も宿主として用いることが可能となった。

なお、*M. fortuitum* 由来のプラスミド pMF 129 と大腸菌の pACYC 177 の間の組換えプラスミドもシャトルプラスミドとして使用可能であることが判明した。

以上、BCG と *M. smegmatis* を宿主とするベクター系の開発についてのこれまでの研究結果について述べてきた。現在これらの系を用いて、実際に抗酸菌あるいはその他の微生物由来の遺伝子のクローニングを試みているところである。

2. 抗酸菌遺伝子の研究と診断予防への応用

(長崎大歯口腔細菌) 山田 毅

BCG 生ワクチンの分泌蛋白質と、難病の予防に必要な抗原とのキメラ蛋白遺伝子を強力なアジュバント活性を持つ BCG 菌に導入し、これをヒトに接種すれば、ヒトの体内でウイルスの抗原決定基を絶え間なく分泌することになる。この系は抗原を精製する必要はなく、その上 BCG 菌のアジュバント効果と相乗作用を発揮し、より有効な新しいタイプのワクチンとなるであろう。分泌させることの意味は 3 つある。1) 外来の抗原を BCG 菌が破壊する可能性を除去する。2) 外来の抗原が毒性を発揮し BCG 菌を殺したり弱らせる可能性を除去する。3) マクロファージ内で菌体から分泌される蛋白は endoplasmic reticulum で処理され MHC class I に結合し表面に提示されるであろう。このような抗原はキラー T 細胞に識別される。ウイルス感染症の予防ワクチンを作るのに重要な系となるであろう。われわれはこのような系を作ることに成功した。

この研究を成功させるためにまず BCG 菌の分泌する蛋白質の遺伝子をクローニングし、その塩基配列を決定し、その遺伝子が機能するかどうかをしらべる必要がある。永井定博士 (大阪市立大医) が精製した MPB 64, MPB 70, MPB 57, 田坂博信博士 (広島大医) が精製した α 抗原の N 末端アミノ酸配列を決定しそれに相当するオリゴヌクレオチドを合成し、これらをプローブとして、相当する遺伝子をクローニングした。*Mycobacterium kansasii* の α 抗原に対する遺伝子もクローニングした。この仕事を味の素株式会社中央研山崎晤弘、松尾和浩、山口隆司博士等および阪大微研寺坂邦広博士が成功させた。この中から *M. kansasii* の α 抗原遺伝子をまず取りあげた。エイズの B-細胞エピトープを α 抗原遺伝子につないだ。さらにこれを、Tobias Tisser 博士が作製したベクターにつないだ。BCG 東京株に導入した。導入実験を阪大微研寺坂邦広博士と長崎大歯科戸塚昌攻博士が成功させた。得られた組み換え体をソートン培地で培養し分泌蛋白質を集め電気泳動でしらべた。この仕事を雪竹英治 (長崎大歯) 技官と松尾和浩博士が成功させた。実験結果は外来エイズエピトープを BCG 生ワクチンが分泌していることを明瞭に示した。

この研究はワクチンの改良開発にとどまらず、診断にも応用される。各々の抗原遺伝子の解析結果を診断に応用しようという研究が長崎大医で進められている。その他の種々様々な抗原遺伝子の研究が永井定 (大阪市大医) と共同で、小林浩明博士・大原直也助手 (長崎大歯) によって進められている。

3. 結核と $\gamma\delta$ T細胞

(名古屋大病態研) 吉開泰信

〔目的〕 結核菌に代表される細胞内寄生性細菌に対する高等動物の生体防御機構はT細胞によって担われる細胞性免疫が主体である。T細胞はそのT細胞抗原レセプター (TcR) によって $\alpha\beta$ 型と $\gamma\delta$ 型とに分類される。 $\alpha\beta$ 型 CD4⁺ T細胞は自己 MHC クラス 2 分子に結合した抗原を認識して主にサイトカインを産生してマクロファージなどのエフェクター細胞を活性化する。 $\alpha\beta$ 型 CD8⁺ T細胞は自己 MHC クラス 1 分子に結合した抗原を認識して主に感染細胞に対して細胞障害性に働く。一方、 $\gamma\delta$ 型 T細胞の表現形質は主に CD4⁺CD8⁻ であり、マイコバクテリア抗原やマイコバクテリア由来の 65kd 熱ショック蛋白質 (HSP) などが、そのリガンドの 1 つと考えられている。しかしながら、 $\gamma\delta$ 型 T細胞の結核感染防御における意義については不明な点が多い。本研究では $\gamma\delta$ 型 T細胞の結核感染症における役割をマウスの BCG 感染実験系で検討した。

〔方法〕 マウス: 8 週齢 BALB/C 雌の腹腔内に BCG (フランス株) 5×10^5 を投与し、経時的に腹腔内、リンパ節および脾臓内の菌数と細胞分画を調べた。T細胞表面形質: TcR $\alpha\beta$, $\gamma\delta$, CD3, CD4, CD8 の発現を flow cytometry で調べた。 $V\gamma \cdot V\delta$ レパートアーは PCR 法にて cDNA を増幅することによって検討した。T細胞特異性: 感染 1 週目のナイロンウール非付着腹腔細胞およびリンパ節細胞より $\gamma\delta$ 型 T細胞を 80% 以上含む CD4⁺CD8⁻ 細胞を集め、超音波処理 lysates, PPD または *Mycobacterium bovis* 由来の recombinant 65kd HSP とともに培養後, ³H-thymidine の取り込みを調べた。T細胞機能: $\gamma\delta$ 型 T細胞のサイトカイン産生能を bioassay で、細胞障害活性を ⁵¹Cr-release 法で調べた。

〔結果〕 1. 臓器内菌数: 脾および肝内菌数は感染 4 週目までしだいに増加し、その後減少した。2. T細胞の動態: 感染 1 週目に腹腔内およびリンパ節で $\gamma\delta$ ⁺CD4⁺CD8⁻ T細胞が有意に増加した。感染 4 週目になると $\alpha\beta$ ⁺CD4⁺ T細胞および $\alpha\beta$ ⁺CD8⁺ T細胞が増加した。感染 1 週目の $\gamma\delta$ 型 T細胞は主に $V\gamma 1 \cdot V\delta 6$ を発現していたが、感染 4 週目では $V\gamma 1 \cdot V\delta 6$ T細胞のみならず、 $V\delta 3$ または 4 を発現する T細胞を認めた。3. $\gamma\delta$ 型 T細胞の特異性: 感染 1 週目の $\gamma\delta$ 型 T細胞は自己抗原呈示細胞 (APC) の存在下で BCG lysates に強く反応し、また PPD にも弱いながら有意に反応したが、65kd HSP に対する反応性は検出されなかった。BCG lysates に対する反応性はアロの APC 存在下でも弱いながら認めた。PPD に反応する $\gamma\delta$ 型細胞は $V\gamma 1 \cdot V\delta 6$ を発現していたが、BCG lysates に反応

する $\gamma\delta$ 型 T細胞は多様な $V\delta$ を発現しており、ポリクローナルなポプレーションと考えられた。4. $\gamma\delta$ 型 T細胞の機能: $\gamma\delta$ 型 T細胞と BCG lysates との培養上清中には高いレベルの IL-2 活性と有意の rIFN 活性が認められた。

〔考察〕 マウスのマイコバクテリア感染症において、 $\gamma\delta$ 型 T細胞が $\alpha\beta$ 型 T細胞に先んじて活性化されることが明らかとなった。感染早期に出現する $\gamma\delta$ 型 T細胞のリガンドとして、BCG lysates に含まれる複数の抗原が考えられる。これらの抗原に対する $\gamma\delta$ 型 T細胞の反応には自己 MHC を発現する APC が必要であったが、アロの APC でも弱い反応性を検出できた。BCG 特異的 $\gamma\delta$ 型 T細胞には MHC 拘束性と MHC 非拘束性の反応をするものが存在すると推定される。これら $\gamma\delta$ 型 T細胞のうち、PPD に反応する $\gamma\delta$ 型 T細胞はおもに $V\gamma 1 \cdot V\delta 6$ を発現していた。

われわれは結核菌と同じ細胞内寄生性細菌である *Listeria monocytogenes* のマウス感染症では 65kd HSP 反応性 $\gamma\delta$ 型 T細胞が感染早期に増加することを見いだしている。BCG 感染症で増加してくる $\gamma\delta$ 型 T細胞には 65kd HSP に対する反応性はほとんど検出されなかった。65kd HSP 以外のマイコバクテリア抗原に反応する $\gamma\delta$ 型 T細胞が BCG 感染症では優位を占めるため、65kd HSP 反応性 $\gamma\delta$ 型 T細胞が検出されにくかったものと考えられよう。活性化された $\gamma\delta$ 型 T細胞は高いレベルの IL-2 および弱いながら有意の rIFN の産生を認めたが、BCG 感染マクロファージに対する細胞障害活性は認められなかった。

$\gamma\delta$ 型 T細胞はサイトカインの産生を通じてマイコバクテリアの初期の感染防御機構として、さらにひきつづいて出現するマイコバクテリア特異的 $\alpha\beta$ 型 T細胞の活性化に重要な働きをしているものと考えられる。BCG lysates 中の $\gamma\delta$ 型 T細胞のリガンドの同定、それぞれのリガンドに対する $\gamma\delta$ 型 T細胞の機能の違いなど今後の課題である。

4. サイトカインの遺伝子工学とその応用

(熊本大医免疫医学研) 高津聖志

結核菌などの病原性細菌の侵入に対し、生体は多くのエフェクターシステムを駆使して自分自身を感染から防御する。抗結核性エフェクター細胞の種類とその活性化の機構も多種多彩であると考えられるが、エフェクター細胞の発生、増殖・分化のプロセスがサイトカインとそのレセプター系により統御されていることを示す報告が近年増加しており、感染防御におけるサイトカインの役割が注目されてきている。

サイトカインとは免疫反応や炎症反応に関与する細胞

群が産生する糖タンパク質で、極微量で免疫細胞、炎症性細胞や造血細胞などの増殖や分化を誘導する生理活性物質の総称である。その特徴は多種類の細胞表面上の特異的受容体に結合し多彩な機能を発揮すること (pleiotropicity) と細胞が多種類のサイトカインに反応すること (redundancy) にある。いかなるシグナル伝達系により細胞がサイトカインに応答するかは未だに謎に包まれている。

結核菌感染によりマクロファージの活性化がまず起こり、活性化されたマクロファージは IL-1 をはじめとする多くのサイトカインを産生するとともに感染の一次防御に関わると思われる。結核菌体由来の抗原ペプチドに特異的な T 細胞はマクロファージ膜表面上の自己 MHC クラス 2 抗原と抗原ペプチドにより活性化され、IL-2 をはじめとする多くのサイトカインを産生するとともにサイトカインに対するレセプターを発現する。エフェクター T 前駆細胞はサイトカインによる再刺激に応答して増殖し、最終的にエフェクター細胞に機能分化する。近年結核菌体抗原の遺伝子単離がなされリコンビナント抗原が利用可能になるにつれ、それに応答する T 細胞亜集団 (γ/δ 型) の存在が明らかになってきた。このように、結核菌に対する生体防御の研究も、細胞工学や遺伝子工学の進歩につれ、新たな展開をみせるに至っている。

われわれは、結核菌体の示すアジュバント効果や PPD 依存性遅延型過敏症誘発に関与する T 細胞と抗体産生を増強する T 細胞との異同に興味を抱き、ヒト型結核死菌で免疫したマウスで生成されるヘルパー T 細胞の性質および T 細胞の産生するサイトカインの同定を、マウス B 細胞を標的細胞にして研究を続けてきた。その結果新し

いサイトカインとしてインターロイキン 5 (IL-5) を見つけ、その遺伝子を単離することができた。また最近 IL-5 レセプターの遺伝子単離にも成功した。

IL-5 は分子量約 45,000 の糖タンパク質であり、115 アミノ酸残基より成るコアペプチドに糖鎖が結合したものの 2 量体から成る。われわれは当初マウス IL-5 を抗原であらかじめ活性化されたマウス B 細胞を抗原特異的 IgG 産生細胞に成熟・分化させる活性因子として同定しその遺伝子を単離した。リコンビナント IL-5 を用いた解析から、IL-5 は B 細胞のみならず T 細胞活性化の補助因子としても作用し、骨髄好酸球前駆細胞からの好酸球生成を選択的に促進するサイトカインであることも明らかになった。IL-5 遺伝子の発現が結核性胸膜炎患者の胸水中の T 細胞で容易に検出できるのみならず、HTLV-1 感染ヒト T 細胞、寄生虫感染患者の T 細胞、アレルギー性好酸球増多症患者の T 細胞などでも検出されることなどから、アレルギー性疾患と IL-5 の異常産生の関連が注目を集めるようになった。

IL-5 の多彩な機能を理解するには IL-5 受容体の分子論的解析が不可欠である。われわれの解析によると、IL-5 は IL-5 特異的なレセプターに結合すること、高親和性と低親和性の 2 種類の IL-5 受容体が存在するが IL-5 シグナルは高親和性受容体を介してなされること、IL-5 受容体複合体は少なくとも 2 種類のタンパク質が関与していること、などが明らかになっている。

本シンポジウムでは IL-5 とそのレセプターの単離および発現調節の解析を例に、結核研究におけるサイトカインの遺伝子工学とその応用について述べてみたい。

シンポジウム IV

Mycobacterium avium complex 感染症の免疫

〔4月24日(水) 15:40～17:40 A会場〕

司会 (熊本大医1内) 安藤 正 幸

はじめに

近年, *Mycobacterium avium* complex (MAC) をはじめとする非定型抗酸菌症が注目を集めている。その理由として, (1) 結核患者の減少によって本症が相対的に重要となってきたこと, (2) AIDS などの免疫不全患者における日和見感染症の起炎菌として本菌の重要性が明らかにされてきたこと, (3) 本菌に有効な薬剤が少なく難治性となりやすいこと, などがあげられている。「MAC 感染症の免疫」が今回のシンポジウムの1つに取り上げられたのは, このような時代の背景があつてのことと考えられる。

本シンポジウムでは, 学会長の要望にしたがって, MAC 感染症の免疫を感染論の立場から広義に捉えてその特徴の一端を明らかにすることを目的とした。まず, MAC に感染しやすい個体としにくい個体の遺伝学的解析を中村玲子先生(予研)にお願いした。自然抵抗性遺伝子の明らかなマウスのモデルでの成績が報告される予定である。ついで MAC 感染における細胞性免疫応答の特徴については富岡治明先生(島根医大)にお願いした。免疫抑制性マクロファージの成績を中心に報告が行われる予定である。マクロファージが MAC を殺菌するとすればその機序は何か? 菅守隆先生(熊本大医)には実験動物について, 鈴木克洋先生(京都大胸部疾患研)にはヒト肺マクロファージについて検討していただいたのでその成績を報告していただく。臨床免疫学的見地からみた MAC 感染症の特徴については原田泰子先生(国療大牟田病院)から報告が行われる。最後に, 露口泉夫先生(大阪府立羽曳野病院)に特別発言として MAC 菌体による免疫抑制のお話を伺う予定である。MAC 感染症の免疫について多方面からの活発な討論により所期の目的が達成されることを期待している。

1. *M. avium* complex 感染症における免疫応答の遺伝的解析

(国立予防衛生研細胞免疫) 中村玲子

MAC は一般にヒトに対する病原性は弱いが薬剤耐性であるため, いったん病因菌となった場合は治療が困難である。また MAC 感染に対する抵抗性の免疫学的解析もまだ十分ではない。マウスでは MAC 感染に対する宿主の抵抗性が, 一部, 自然抵抗性遺伝子によって制御されているので, このモデルについて MAC 感染の免疫を考えてみたい。

自然抵抗性遺伝子 (Bcg-Ity-Lsh) はマウスの第1染色体上にあり, *Mycobacterium bovis* BCG, *M. avium* Mino, その他のミコプラズマ, および *Salmonella typhimurium* と *Leishmania donovani* の感染に対する宿主の抵抗性を支配する。表現型は抵抗性 (r) と感受性 (s) で, 抵抗性が優性である。非定型抗酸菌 *M. avium* Mino をマウスに静注すると, 感受性 (Bcg^s) のマウス (BALB/c, C57BL/6, C57BL/10) では菌が増殖をつづけ, ついには宿主を殺すが, 抵抗性 (Bcg^r) のマウス (C3H, A/J, DBA/2, SJL) では菌は増殖しない。これらのマウスで Mino に対する免疫応答をしらべると, Bcg^s では血中抗体が菌の増殖につれて上昇するが, Bcg^r ではそのような現象はみられない。Mino に対する遅延型アレルギーは Bcg^s ではサプレッサー T の出現によって抑制され, Bcg^r でもほとんど認められない。殺菌的に働く抗菌免疫はどちらの系でも検出されていない。

Bcg 遺伝子によって感染抵抗性が支配される病原微生物はすべて細胞内寄生性で, マクロファージの中で増殖するものであるから, Bcg 遺伝子の産物はマクロファージに発現し, それが抗菌的に働くことが予想される。Bcg^s の BALB/c マウスに, Bcg^r の DBA/2 の Bcg 遺伝子を導入したコンジュニクマウス BALB/c. Bcg^r (通称 C.D2) が開発されたので, この一組のコンジュニク系を用いてマクロファージの機能やマーカーを比較し, Mino に対する感受性との関連を検討した。マクロファージの産生するサイトカインの中では, IL-6 と IFN- β に感染抵抗性との相関がみられた。TNF α は逆相関を示した。一般に殺菌作用と関連があるといわれる。O₂ の産生は, 抵抗性と逆相関を示した。一方, 活性化マクロファージのマーカー AcM. 1 の発現と, Ia

抗原の発現は Bcg^r マクロファージに強く認められた。これは、自然抵抗性遺伝子が Ia の発現を介して二次的に特異免疫の誘導に関与する可能性を示唆している。さらに AcM. 1 の発現が強いことから、Bcg^r のマクロファージは活性化されやすく、活性化に関わるリンホカインに対する応答が強いことが考えられ、検討中である。ヒトの Bcg 遺伝子はまだ発見されていないが、マウスの第1染色体とヒトの第2染色体上には同じような遺伝子群が保存されており、抗酸菌感染との関連の検討は興味ある問題である。

2. *M. avium* complex 感染マウスに誘導される免疫抑制性マクロファージの性状

(島根医大微生物・免疫) °富岡治明・斎藤 肇

〔目的〕 *Mycobacterium avium* complex (MAC) は宿主感染部位内での滞留性が高く、AIDS などの immunocompromised host に好んで発症し、また化学療法剤に対してもその抵抗性が高いところから極めて難治性である。一般に抗酸菌の重症感染宿主では T 細胞や B 細胞などの機能不全を中心とした免疫不応性がみられることが多く、このことがあるいは、特に MAC 感染などでみられる感染部位での滞留性の高さの一因を成すものと考えられている。先にわれわれは、実験的マウス MAC 感染症の系で、感染の比較的早期に免疫抑制性マクロファージ (Mφ) が誘導されることを見出しているが、こうした免疫抑制性 Mφ の上述の免疫不応性の成立において果たす役割を知ることを企図し、その性状について一連の検討を行った。

〔方法〕 (1) MAC 感染脾 Mφ の suppressor 活性：*M. avium* complex N-260 株あるいは同 31F093 株の SmT の約 1×10^8 を iv. 感染した 1～16 週後の BALB/c (MAC 感受性系統) 並びに CBA/JN (同抵抗性系統) 雄マウスの脾細胞由来 Mφ の microtiter well 上の単層培養、並びにプラスチック付着細胞画分 (主として Mφ より成る) とを調製し、これらの各々と正常脾細胞 ($1.25 \sim 2.5 \times 10^5$) とを混合培養し、Con A ($2 \mu\text{g}/\text{ml}$) に対する脾細胞の mitogenic response に及ぼす作用について細胞への ^3H -チミジンの取り込みを指標として測定した。(2) 脾細胞の IL-2 産生能：上記の条件での脾細胞の 24 時間培養上清中の IL-2 活性を、CTLL-2 細胞の IL-2 依存増殖性応答を指標として測定した。(3) IL-2 反応性 T 細胞の誘導：上記 (1) の条件での 24 または 48 時間培養より非付着細胞を集め別の well に移し、 α -methyl mannoside を含むハンクス氏液 (HBSS) で洗浄液、rIL-2 を含む培地中で 72 時間培養しその増殖性応答を測定した。(4) Mφ 化学発光 (CL)：脾細胞、あるいは上述のプラスチック付着性

細胞の $2 \sim 4 \times 10^6$ を 1 ml の 10mM HEPES, 0.1mM luminol 加 HBSS (pH 7.4) に浮遊し、phorbol myristate acetate (PMA; 100 ng/ml) の添加の系での、37°C 3 分間にわたっての発光を ATP lumicounter で計測した。

〔結果と考察〕 (1) MAC 感染脾細胞の Con A 応答能は感染 2 週以後顕著に低下したが、脾 Mφ の正常 T 細胞の Con A 応答に対する suppressor 活性は感染 2～3 週後に最も高く、以後消失した。MAC 感受性並びに抵抗性系統マウスでは、感染 2 週後での脾 Mφ の suppressor 活性には大差はみられなかったが、前者ではこの suppressor 活性の以後の phase での消失が後者に比べてかなり遅いことが分かった。(2) MAC 感染脾 Mφ の PMA 誘起 CL は感染 2 週目で最も高く、以後低下する推移を示し、同 Mφ の suppressor 活性のそれとよく連動した。(3) 無胸腺ヌードマウス (BALB/c, nu/nu) でも同系統の有胸腺マウス (BALB/c, +/+) と同じく、MAC 感染に起因して脾 Mφ の suppressor 活性が亢進したが、この程度は $\text{nu/nu} < +/+$ であった。(4) MAC 誘導脾 Mφ 単層培養上での正常脾 T 細胞の Con A 誘導 IL-2 産生能には、+/+, nu/nu いずれの Mφ のとの混合培養の場合でも有意な抑制は認められなかった。他方、Con A signal に応答しての IL-2 反応性 T 細胞の誘導はいずれの Mφ によっても強く抑制され、この程度は $\text{nu/nu} < +/+$ であった。FACSTAR を用いての別の実験では、MAC 誘導脾 Mφ は Con A signal による脾 T 細胞の活性化に伴う IL-2 receptor の発現を抑制することが明らかになった。以上より、MAC 感染に伴う免疫抑制性 Mφ の誘導には T 細胞は必須ではないものと思われる。(5) 脾 T 細胞の Con A mitogenesis は、TNF- α の $2.5 \sim 10,000 \text{ units}/\text{ml}$ の添加、あるいはそれと IFN- γ との同時添加によっても何らの影響も受けなかった。(6) MAC 誘導 Mφ の脾 T 細胞の Con A 応答に対する抑制活性は $2,500 \text{ units}/\text{ml}$ の TNF- α の添加によっては増強されず、むしろ拮抗的な阻害がみられた。したがって、TNF- α が本 Mφ の免疫抑制活性のメディエーターである可能性は薄いものである。(7) MAC 誘導 Mφ の suppressor 活性は superoxide dismutase-catalase の添加によって解除されなかった。したがって、 O_2^- や H_2O_2 などの活性酸素分子種が本 Mφ の抑制作用の発現のメディエーターとなっている可能性は少ない。(8) L-Arg の代謝過程で生ずる NO ラジカル ($\text{NO}\cdot$) が、MAC 誘導 Mφ の免疫抑制作用における本 Mφ のメディエーターとして働いている可能性を知るために、L-Arg 代謝阻害剤である $\text{N}^G\text{-N}^G$ -dimethyl-L-Arg 並びに $\text{NO}\cdot$ の scavenger である myoglobin 添加の影響についてみたところ、前者では Mφ の免疫抑制活性の増強が、逆に

後者ではその若干の低下がみられた。このことは、L-Arg 代謝以外の経路で産生される NO・が部分的にせよ MAC 誘導 Mφ の T 細胞機能抑制活性の発現に、あるいは何らかの役割を演じていた可能性を示唆するもののように思われる。

3. *M. avium* complex に対する肺胞マクロファージの細胞内殺菌機序

(熊本大医1内・熊本労災病) 菅 守隆

〔はじめに〕 結核菌をはじめとする細胞内寄生性細菌に対する感染防御には、活性化されたマクロファージ系細胞の細胞内殺菌が不可欠であり、その活性化機序としてサイトカインの役割が重要であることが明らかにされている。また、これらの菌に対する細胞内殺菌には、従来よりスーパーオキシド (O_2^-) をはじめとする活性酸素が重要な役割を果たしていると考えられている。また、最近マクロファージは種々の刺激により L-arginine (L-arg) を利用して、その代謝産物である NO・, NO_2 , NO_3 を産生し、これらの物質がメディエーターとして細胞内代謝に関与している可能性が示唆されている。

そこで今回、*M. avium* complex に対する肺胞マクロファージ (PAM) の細胞内殺菌機構を明らかにする目的で、interferon- γ (IFN- γ), tumor necrosis factor- α (TNF- α) などのサイトカイン存在下における *M. avium* complex の PAM 細胞内殺菌について検討するとともに、その機序を (a) サイトカインが PAM の O_2^- 産生能に及ぼす影響、(b) サイトカインによる PAM からの L-arg 代謝産物の産生とこれらの物質による O_2^- 産生能への影響、などについて検討した。

〔方法〕 実験動物は Wister rat (♂, 300~400g) を用い、PAM は気管支肺胞洗浄により採取した。サイトカインは recombinant murine IFN- γ , recombinant human TNF- α を使用し、PAM 培養液中に濃度、添加時期、培養時間を変えてサイトカインの PAM O_2^- 産生能への影響をみた。さらに、*M. intracellulare* (31F093 株) と BCG を貪食させた細胞についても検討した。L-arg による PAM O_2^- 産生能への影響は、L-arg を含まない RPMI-1640 培養液に種々の濃度の L-arg を添加して検討した。また、 $NaNO_2$ を添加して NO_2 の直接作用による O_2^- 産生能への影響をみた。PAM の O_2^- 産生能は phorbol myristate acetate 刺激によるチトクローム C 還元法にて測定した。培養液中の NO_2 量は Griess 試薬を加えて一定時間反応させた後、550nm における吸光度から標準曲線により求めた。*M. intracellulare* および BCG の細胞内増殖抑制は、サイトカイン存在下で貪食 PAM を一定期

間培養後に、フクシン液染色による細胞内菌数を count した。

〔結果〕 サイトカイン存在下における *M. intracellulare* および BCG の PAM 細胞内増殖抑制；PAM に菌を貪食させた後、直ちに IFN- γ または TNF- α を添加し、48 時間培養した PAM は、サイトカイン非添加群に比べて細胞内菌数が有意に少なく、IFN- γ および TNF- α は *M. intracellulare* および BCG の細胞内増殖を抑制した。これらの細胞内増殖抑制機序を明らかにする目的で以下の実験を試みた。

(a) PAM の O_2^- 産生能に及ぼすサイトカインの影響；採取直後より 48 時間まで種々の時間 preincubation した PAM にサイトカインを添加して、さらに 72 時間培養して O_2^- 産生能を検討した。2~24 時間 preincubation した PAM に IFN- γ を添加しても PAM の O_2^- 産生能は軽度にしかな進しなかったが、48 時間の preincubation 後に IFN- γ を添加培養すると O_2^- 産生能の著明な亢進が認められた。一方、TNF- α は PAM の preincubation time が 24 時間以内では O_2^- 産生能の亢進は認められず、48 時間の preincubation 後に TNF- α を添加培養すると O_2^- 産生能の亢進が認められた。

(b) サイトカインによる PAM からの L-arg 代謝産物の産生とこれらの物質による O_2^- 産生能への影響；培養液中の L-arg の濃度を上昇させるにしたがい、IFN- γ を添加した培養液中の NO_2 量は濃度依存性に増加したが、 O_2^- 産生量は逆に減少した。L-arg 濃度を一定にし、L-arg の拮抗物質である N^G -monomethyl L-arginine (NMMA) を添加すると NO_2 量は濃度依存性に減少し、 O_2^- 産生量は増加した。一方、TNF- α は L-arg 濃度に関係なく、 NO_2 量は微量で O_2^- 産生量にも変化がなかった。L-arg を含まない培養液に $NaNO_2$ を添加して NO_2 の直接作用による O_2^- 産生能への影響を検討したが、添加した NO_2 は PAM の O_2^- 産生能に影響を与えなかった。以上より、PAM からの L-arg 代謝産物の産生は作用するサイトカインの種類により異なり、また、サイトカイン刺激により PAM より産生された L-arg 代謝産物が自己調節的に自らの O_2^- 産生能を制御している可能性が示唆された。

〔考案〕 サイトカイン刺激による PAM は細胞内で *M. avium* complex を殺菌するまでに至らず、増殖抑制にとどまった。また、増殖抑制機序として O_2^- をはじめとする活性酸素を考えた場合、PAM にサイトカインが作用し、これらの細胞が機能を発現までにはかなりの時間を要したことより、今回使用した resident PAM には何らかの抑制がかかっていると考えられる。これらの問題点を明らかにするため、肺 BCG 肉芽腫病巣の炎症局所から採取した肺マクロファージと腹腔浸出マクロ

ファージを用いてさらに検討し、報告する。

4. ヒト肺胞マクロファージ内の *M. avium* complex 増殖に及ぼす各種サイトカインの影響

(京都大胸部疾患研1内) °鈴木克洋
久世文幸

〔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、各種サイト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食食殺菌を行うと考えられている。しかし、*M. avium* complex (以後 MAC) の殺菌に関してはその機構がはっきりしていない。活性化したマクロファージでも MAC 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 MAC 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 MAC 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 MAC 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 $4 \times 10^5/\text{ml}$ の濃度で浮遊させ、0.5 ml ずつ直径 11.2mm の組織培養 dish に plating 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。MAC 31F 093T 株を洗浄後培地に 2×10^7 cfu/ml に調節し、その 0.1ml を各 well に添加した。各種サイトカイン (IFN- γ , IL-2, GM-CSF, TNF- α) は、培地に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 MAC の生菌数を 7H10 寒天培地上の colony 数で検討した。

〔結果〕 培養 PAM に 10 倍量の MAC を添加すると、48 時間後に約 9 割の細胞が平均 14.5 個の細菌を食食していた。PAM に MAC 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 MAC の殺菌は見られなかった。GM-CSF, TNF- α 投与群において、コントロールと比べて有意に生菌数が少なく、PAM の MAC 増殖抑制作用を活性化した可能性が考えられた。IFN- γ と IL-2 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。

〔まとめ〕 今回の実験では、活性化 PAM に MAC の殺菌能は認めなかった。今後 PAM の MAC 食食機構、また PAM 内での MAC の存在様式、特に PAM の殺菌機構からの回避のメカニズムに関する検討が必要と思われる。

5. *M. avium* complex 感染症の臨床免疫学的側面

(国療大牟田病) 原田泰子

非定型抗酸菌症は近年増加しており、宿主である生体側に免疫抵抗性の減弱が存在する日和見感染症の一つとして最近注目されてきている。非定型抗酸菌症の中で、*M. avium* complex (以下 MAC と略) による肺感染症は約 80% を占めると報告されており、特に AIDS 患者に多発する全身播種性感染症が最近の話題となっている。

しかし、われわれが日常の臨床のなかで遭遇する MAC 感染症は、ほとんど全例、肺結核症や塵肺、慢性気管支炎などの先行する肺疾患を有する高齢者に続発した症例であり、その発症に関する免疫学的な背景は、明らかでない点が多い。

今回、われわれは、MAC 感染症の非改善例について、そのリンパ球機能を、主にリンパ球サブセットの面から種々の検討を行った。また患者のほとんどは高齢者であり、加齢自体が免疫能に影響を及ぼすことを考慮し、Age match させた健常高齢者との比較検討を行った。

〔方法〕 先行する肺疾患を有し、長期にわたり持続的、断続的に排菌する MAC 症例の末梢血および培養リンパ球のサブセットをモノクローナル抗体で二重染色し、FACS-analyzer で測定した。リンパ球培養は末梢血よりリンホブレップを用いて単核球 $1 \times 10^6/\text{ml}$ を採取し、この細胞浮遊液 1ml に対して、抗原 PPD の場合は、 $10 \mu\text{g}/\text{ml}$ を添加して 7 日間、mitogen PHA の場合は、1/10 希釈液 0.1ml を加えて 3 日間 CO₂ incubator で培養を行った。Monocyte depletion は末梢血より分離された単核球をベトリ皿にて 2 時間 incubate することにより行った。

〔結果〕

① 末梢血リンパ球サブセットの検討：健常者 139 名を 10 歳ごとに 10 代から 80 代まで分け年齢別比較を行った結果、高齢者 (特に 70 歳以上) では若年者に比べ有意にリンパ球数および T 細胞の減少、NK 細胞の増加が見られた。また単核球中に単球の占める比率が増加しており、抗原提示細胞といわれる DR 陽性 Monocyte も高齢者で増加の傾向が見られた。以上のごとく加齢に伴う変化が明らかであった。しかし MAC 症例では同年齢の健常対照群と比較しても、さらにリンパ球数、T、

B細胞サブセットが有意に低下しており、NK細胞は逆に増加していた。また漸時増悪の経過をたどり死亡した症例13例を検討した結果、リンパ球、T細胞数が顕著に低いのにひきかえ、NK細胞特にCD16陽性細胞の比率が有意に増加していた。また単核球中に単球の占める比率は同年齢の健康高齢者より増加しているにもかかわらず、DR陽性 Monocyte は著明に低下していた。

② *in vitro* PPD 惹起リンパ球増殖反応の検討：MAC症例では、抗原 PPD-S、PPD-B とともに培養しても、健康人に比べ、Activated T細胞（DR陽性T細胞、IL2-receptor 保有細胞）の出現が低く、リンパ球の抗原刺激に対する反応性の低下が見られた。

③ 上記リンパ球増殖反応に及ぼす、recombinant IL2 の効果および Monocyte depletion の影響：MAC症例リンパ球の反応性の低下に対して、recombinant IL2 200 U/ml を加えて培養した結果、ある程度の反応性の回復が見られた。また Suppressor monocyte による抑制も報告されているため、Monocyte を deplete して培養した結果、同様の反応性の回復が見られた。この2つの処置を組合せ、すなわち Monocyte を deplete した細胞に recombinant IL2 を加えて培養した結果、ほとんど健康人と同程度までに反応性の回復が見られた。

④ 非特異的 mitogen である PHA に対するリンパ球の反応性の検討：健康人を20～39歳、40～59歳、60歳以上の3群に分けて検討した結果、加齢に伴って、PHA に対するリンパ球の反応性は有意に低下し、特に PHA 刺激後の IL2 receptor 保有細胞の出現が低下していた。このような特徴は80歳以上の群で顕著であった。MAC症例9例は全例60～79歳であった。同年齢の健康人と比較し、リンパ球数、T細胞サブセット、Activated T細胞の出現はさらに有意に低下していた。

これらの結果より、MAC症例では、健康高齢者と比較して、リンパ球の種々の反応性の低下が見られることがわかった。今後さらに症例数を増やして検討するとともに、このような反応性の低下に対する Monocyte の関与、および MAC 症例の末梢血において、NK細胞の増加が見られることより、リンパ球表面抗原による測定のみでなく、NK細胞の機能面についても検討を加えたい。

特別発言：M. avium complex 菌体による免疫抑制

（大阪府立羽曳野病） 露口泉夫

M. avium-intracellulare complex (MAC) 感染に代表される、いわゆる非定型抗酸菌症（AM症）は通常、AIDSに見られる全身的な免疫不全や、結核後遺症としての肺局所の解剖学的な免疫機能の低下した場合に発症することが多く、ツ反応は一般に減弱している。AM症ではPPD刺激による *in vitro* でのリンパ球幼若化反応も健康人あるいは結核患者のそれに比し、明らかに低下している。

一方、*in vitro*, *in vivo* における動物実験系において、抗酸菌のもつ生物活性の1つとして、感染宿主に免疫機能の低下状態をもたらすことが報告されている。

そこで私どもは、健康人末梢血リンパ球を用い、*in vitro* でMAC菌体がヒトの免疫系にどのような影響を与えるかを検討した。その結果、MAC菌体は、PPDおよびCon A刺激によるリンパ球幼若化反応を抑制し、それは、おそらく単球-Tリンパ球間の接着を阻害することにより、マクロファージからTリンパ球への抗原提示が適切になされないことによるだろうと考えられた。さらに、この抑制はMAC菌体中のリビッド分画、おそらく cord factor によると考えられる成績を得た。

これらの実験成績から考察すると、いったんMACによる持続感染が成立した個体では、菌体成分のもつ免疫抑制作用により、特異的なTリンパ球の活性化が阻害されるために、抗菌免疫に関与する活性化マクロファージの出現が低下するだろうと考えられる。一方、抗酸菌は、この作用を発揮することによって、自らの持続的な細胞内寄生に好都合な環境を宿主内に作り出しているのであろう。AM症にみられる免疫機能の低下状態は、もともと宿主に備わっていた免疫不全と、そこに持続感染したAM菌によりもたらされる免疫不全との和として、とらえられるであろう。こうした観点からMAC感染症の治療を考えると、菌自体への化学療法とともに、いかに宿主側の免疫機能の回復を図るかが重要であろうと考えられる。

パネルディスカッション

パネルディスカッション

これからの結核対策

[4月23日(火) 16:10～18:10 A会場]

司会 (京都市胸部疾患研) 泉 孝 英

はじめに

結核は明治、大正から昭和20年代までわが国最多の国民病であった。しかし、国民経済の向上による生活環境の改善、結核に有効な薬剤の普及によって、結核による死亡率は第2次世界大戦直後の1/50にまで改善され、結核は医師から忘れられようとするまでの状況になっている。一方、現行の結核行政は昭和22年3月17日連合軍総司令部より日本政府宛に発せられた『結核対策強化に関する覚書』を基礎に26年3月31日に全面改正された結核予防法に基づいて運営されているという状況がある。当時と今日のわが国における結核の状況を考えると、行政の対応の遅れははなはだしいものであるといわざるをえないであろう。このような状況をふまえ、このパネルディスカッションにおいては、今後の結核対策を目指して、結核医療の現場から、今日の結核行政における問題点の提起をいただき、行政(厚生省、結核予防会)との対話の場とすることを企画したものである。

1. 健康管理の立場から

(神戸市健康保険組合健康管理センター) 内藤祐子

職域の健康管理は、健診そのものは委託して衛生担当者がまとめ役を行っているものから、専任の産業医・保健婦を中心に自社健診を実施しているものまで、現状はさまざまである。当センターは神戸市健康保険組合に所属する機関で、現在職員数11<医師2(うち嘱託医1)、保健婦2、看護婦2(うちアルバイト1)、放射線技師1、臨床検査技師2、事務職員2(うちアルバイト1)>で、正規職員は神戸市総務局職員部厚生課からの派遣である。健診対象者は神戸市および市の外郭団体の職員・嘱託・アルバイトと雇用形態の異なる集団で、総数約16,000名。結核健診は、1989年度までセンターがレントゲン車をもち自社健診を行っていた。労働安全衛生規則の改正に伴い1990年度より間接撮影および読影を外部の健診機関へ委託し、現在は2次検査および要経過観察者の健診のみ行っている。過去3年間に結核として治

療した者は37例(AM症4、1987年度より継続治療5を含む)で、発見動機は定期健診20(うち医療機関で2次検査5)、経過観察中12(当センター9、医療機関3)、有症状受診5である。これら治療例を中心に健康管理3年間の体験から問題点をいくつかあげてみたい。

(1) レントゲン検査

現時点では間接フィルム読影が健康管理のスタートとなるため、読影委託時にはダブルチェックと比較読影を依頼し、約2週後に要2次者のリストを受け取り間接撮影から4～5週後に2次検査を行った。医療機関受診までの期間短縮のために、要2次者の職種のチェックをして保育職員等 danger group は必要な場合検査の時期を早め、risk group である病院勤務者は各々の病院が2次検査以降に対応している。2次検査当日に本人に受診理由の説明をすることも大切である。また以前の資料が活用されないと、所見があるものは何度も2次検査を受けることになる。毎年健診を行っている利点を生かすための整備の重要性を痛感している。これらは、①1次健診と2次健診をやる機関が別である。②対象集団の職種、勤務体系がさまざまであることから生じる問題で、事前準備と事後処理の工夫および各職場衛生担当者の協力で、職域での努力で解決可能である。一方、有効な集団健診を行うには、質的診断のできる読影医の存在とゆとりを持って読影できる体制が原点で、健診にかかわる医師の問題の解決が重要かつ切実である。また専門家集団による集団健診の方法論の検討と健診の限界も含めた評価が健診現場で活用されることも大切である。

(2) 喀痰検査

センターでは神戸市医師会臨床検査センターに塗抹・培養・ナイアシントテストをセットで依頼している。自覚症状のない者に採痰させるのは難しく、レントゲン所見の変化が判断上優先している。センターより医療機関へ紹介し治療となった25例中13例に検査が行われ、1例のみ8週培養9コロニーであった。医療機関での菌検査では喀痰培養のみ陽性4例、経気管支洗浄液20コロニーが1例である。一方、センターで検査できなかった12例は喀痰培養のみ陽性6例で、うち2例自覚症状があった。ていねいな問診で既往症や自覚症状を把握し、

菌検査の必要性を説明して極力実施すべきであるが、レントゲン上変化がなく無症状の者に健診現場でどこまで積極的に行うべきなのか悩んでいる。菌陽性例で感染のリスクを尋ねられた場合は、保健所や医療機関と連携をとり、職場に混乱が起きぬよう配慮が必要となる。

(3) 診断と治療

健診の目的に早期発見・早期治療があり、確定診断のため専門医のいる医療機関で精密検査を必要とする時代である。紹介件数 89 (うち精査中 4) で要治療 47 (結核 23, 肺炎 8, 肺癌 6, 良性腫瘍 2, 自然気胸 4, その他 4) である。また、結核治療例のうちには肺癌疑いで術後診断 2 例, 気管支鏡検査で培養を待たずに診断 8 例もある。特に希望のない場合は神戸市立の病院へ紹介し、以後の健康管理にフィードバックしている。幸い市立玉津病院に結核病床があり結核治療は 3 例を除いて市の施設で行われている。

(4) 経過観察

現在センターと医療機関で行っているが、保健所管理検診との関係も検討課題である。結核以外の肺疾患で所見のあるものも要経過観察扱いにしている。事務上の問題に職免扱いと診断書料があり、主治医のある場合の取り扱いを考慮中である。定期健診に戻すときは間接フィルム読影医が以前の資料を活用できることが条件のひとつである。

(5) その他

人事・労務管理と結びついている職域では管理職と衛生担当者の理解と協力が必要で、医療職が職域特性をふまえて今日的な知識をもって対応ができるために、専門家に相談できる体制を整えてほしい。

2. 医療機関の立場から (1) 入院治療を中心に

(国療山陽荘病) 長崎美弥子

結核の変遷は、結核病患者の収容・治療施設である(あった)国立療養所の変遷であり、国立療養所の現状は、そのまま現在の結核の立場を表しているといえる。当院での結核入院患者の変遷と現状を山口県・全国との対比を試みながら述べ、結核対策が今後どのようになるべきかの指針の一助としたい。

(1) 結核病床数について

当院の結核病床数は昭和 36 年に 650 床であったが、昭和 57 年以来 216 床に減少している。一方、県内の収容病院および病床数は、昭和 49 年 49 施設 2,860 床、昭和 60 年 20 施設 1,022 床、平成元年 12 施設 634 床と減少しており、現在当院が県全体病床数の 1/3 を占めている。

(2) 入院患者数について

外科療法全盛時代の昭和 30 年代には 1 日平均結核入

院患者数は 500 人以上であったが、SM・INH・PAS を中心とする化学療法時代の昭和 40 年代では 300~400 人、RFP・INH 強化療法が定着した昭和 50 年代後半には 150 人前後、平成元年には 103 人と激減している。県全体の入院患者数も昭和 51 年 1,480 人、昭和 60 年 587 人、昭和 63 年末 407 人と同様の傾向を示している。しかし、新入院患者数の面からみると昭和 30 年代には年間 400 人以上であったが、昭和 42~58 年は 200 人台、平成元年には 158 人と減少率は鈍化している。県全体の結核罹患率・新登録患者数も昭和 53 年以降は減少の度合いが鈍化し、いわゆる“なべ底”の様相を呈している。結核患者の減少に伴い非結核患者の入院が増加して新入院患者数では昭和 49 年以降は結核患者数を上まわり、平成元年度では結核 158 人に対し非結核 665 人となっている。1 日平均入院患者数でも昭和 59 年以降は非結核患者が上まわっている。

(3) 入院時の排菌について

昭和 30 年代は排菌者の割合は 50 % 前後であったが、平成元年度は 76 % を占めている。これは、非排菌者は外来治療の適応との治療選択基準が定着してきたためと考えられる。

(4) 年齢構成について

最近 3 年間の新入院患者の年齢構成では、約 1/3 が 70 歳以上、62 % が 60 歳以上で、高齢者に偏在している。県全体の登録患者でみても昭和 43 年には 60 歳以上の占める割合は 37.6 % であったが、昭和 63 年には 54.3 % と同様の傾向にある。

(5) 在院日数について

RFP・INH を主軸とする強化療法が行われる以前の昭和 52 年までは、当院の平均在院日数は 400 日以上であった。昭和 55 年以降は 300 日以下となったが、平成元年でなお 245 日と県全体の 200 日以下に比し長期である。しかし、最近 3 年間の新入院患者でみると、40 % 以上が 6 カ月以内の退院、90 % 以上が 1 年以内の退院であり、平均在院日数を引き上げているのは、多剤耐性で菌陰性化困難な例、糖尿病・じん肺・慢性呼吸不全・脳卒中後遺症などの合併症のため数年に及び療養を余儀なくされている全体の 1 割程度の患者集団の存在といえる。

(6) 外科的治療について

外科療法全盛時代であった昭和 35 年までは結核関係の手術は年間 400 例以上であったが、昭和 48 年以降は 100 例以下、昭和 59 年以降は 10 例以下と激減し、膿胸など限られた症例のみになっている。これに代わって非結核手術が行われているが、総手術例数は年間 100 例以下で、手術そのものの例数も激減している。

(7) 死亡例について

入院患者の高齢化が進んだ結果、結核患者の死因も変

化し、平成元年度の死亡19例中結核およびその後遺症による死亡は5例(26%)のみで、悪性腫瘍6例、脳卒中3例、その他消化管出血・肺炎・老衰となっている。

高齢の結核患者は、合併症を有している例が多く、しばしば結核より合併症の方が重篤である場合が多い。

以上、当院における結核入院患者について述べたが、これは全国の多くの国立療養所に共通した姿と考えられる。最近10年間の結核罹患率・新登録患者数の減少の鈍化から、今後数年間は現在の状態が続くと思われるが、地域医療対策をふまえて効率的な施設の運用や専門的治療を考えると、結核収容施設の集約(例えば各県1~2カ所の中核施設と各地域数カ所のその衛星的施設)をはかり、中核施設には、人材面・設備面とも各種成人病等の診断・治療能力を備えることが必要である。

また、新入院患者の初回治療例に有空洞・塗抹陽性者、すなわち発見時にすでに重症結核である例が少なくない。結核の減少化を考える上で、検診体制の強化とともに、結核に対する関心の薄い若手医師や、一般開業医に対する啓蒙も欠かせないと考える。

3. 医療機関の立場から (2) 外来治療を中心に

(長浜赤十字病) 杉本幾久雄

滋賀県下のすべての一般病院において、平成2年5月1日より7月31日までの3カ月間に結核症(主として肺結核)にて、外来を受診したすべての患者を対象に一定の様式にしたがい、一斉調査を行った。結核といえども3カ月に1回程度は受診するはずであり、3カ月間調査をすればすべての結核患者を把握できると考えたからである。

(1) 23病院、70名の主治医から425症例の報告を得た。集計、分析結果の概要は下記のとおりである。

- ① 年齢別分布: 男子は60~79歳に多く、女子は50~79歳に多い。
- ② 男女別分布: 男子は女子の約2倍である。
- ③ 病型別分布: 両側肺に病変を有する者は211例、左右いずれかの1側に病変を有するものは214例ではほぼ同数。

学会分類ではI, II型 79例(18.6%)

III型 150例(35.3%)

IV, V型 196例(46.1%)

- ④ 治療期間と年齢との関係: 治療期間1~2年は30歳以下の患者に多く、3~5年あるいは5年以上は50歳以上の高年齢に多い。
- ⑤ 化学療法の組合せ: 最も多いのはINAH+RFPとINAH単独であり、次いでINAH+RFP+EBと

INAH+EBであり、それ以外の組合せは非常に少ない。

高齢患者が多く、またこれらの患者の治療期間が長いのは30~40年前、これらの患者の発病当時に不完全な治療しか行い得なかったためであろう。

INAH, RFP, EBの2~3剤の組合せが多いのは、この3剤が結核化学療法の主剤としての地位を確固たるものにしたと思われる。この3剤以外の組合せは主として耐性菌に対するものである。

外来に通院する結核患者のうち、IV~V型がかなり多いのは、前述の理由により完全治癒に至らないからであろう。

(2) 患者の実態調査とは別にそれぞれの主治医に下記のようなアンケート調査を行った。

- ① 結核診療に関心があるか。
- ② 結核診療に際し、最も難しい点は何か。
- ③ 結核診療に際し、ルーチンに行う検査は何か。
- ④ 短期化療で充分と思うか。
- ⑤ 結核は将来減少の一途をたどると思うか。
- ⑥ 日本の結核死亡率が欧米先進国に比べ、数倍も高値であるのは何故か。
- ⑦ 患者および家族は結核に対し、理解と知識があると思うか。
- ⑧ BCGの効用に就ての考え。

以上患者の実態調査と主治医の意見を併せて考えて、わが国におけるこれからの結核対策を考えたい。

4. 医療機関の立場から (3) 結核の誤診をめぐって

(京都大胸部疾患研2内) 松井祐佐公

肺結核症は、診断学・治療学がすでに確立されている疾患である。戦後、結核に対する医療の進歩と、上下水道等の社会環境整備の充実により、結核患者数は減少の一途をたどった反面、医師側に結核に対する認識度の低下をもたらしたという事実を見逃してはならない。医学研究の進歩により、より珍しい疾患を見つけようとする意欲のあまり、リンパ球疾患である結核を他のリンパ球疾患と誤ったり、また、ステロイド剤や抗癌剤の使用頻度の増加による免疫能低下者や、人口の高齢化に伴う糖尿病、人工透析患者、COPD患者等合併症を有する者への結核の発生に対して、結核が看過され診断が遅延することもある。さらに、孤立性陰影に対しては、肺癌との鑑別が困難な例にしばしば遭遇することがある。これらは、結核の呼吸器疾患における地位の重要性が失われていることを示す事実である。1誤診症例の呈示と、結節影に対する結核の診断上の留意点について報告する。

(1) 誤診症例

53歳男性、昭和53年10月、両肺野のスリガラス様陰影が出現、診断未定のまま陰影は昭和54年9月頃までに自然寛解傾向を示したが、昭和55年5月末、熱発、左肺炎様陰影、左胸水を認め、某大学病院で胸水穿刺所見から、T細胞リンパ腫と診断し、治療を行うも、体重減少と血沈亢進状態が続く、昭和56年3月、偶然他病で受診した某病院で胸部平面をみて施行した検痰でG8号が検出され、当院へ紹介された。

(2) 結節影に対する診断上の問題

昭和60年4月から平成2年9月までに胸部研第2内科入院総数は1,004例であった。このうち、最終診断が肺結核症であったものは85例(8.5%)、結節影を呈し手術が施行された症例は56例であった。56例中、術前診断が不明で非肺癌疾患は11例(19.6%)あり、11例の内訳は、肺結核4例(36.4%)、肺過誤腫2例、肺化膿症1例、肺リンパ腫1例、Castlemanリンパ腫1例、肺芽腫1例、硬化性血管腫1例であった。4例の肺結核症について記す。

症例1: 55歳女性。右S4に15×18mm大の結節影があり、胸部CT写真では胸膜陷入像と血管・気管支のinvolvementを認め、散布巣はなかった。ツ反は $\frac{6 \times 6}{23 \times 23}$ (+)。腫瘍マーカーであるNSEは19.9ng/mlと高値を示した。ブラシ、その他の診断学的アプローチで確診が得られず、手術を施行。

症例2: 52歳男性。右S3^aに20×20mm大の結節影があり、散布巣はなかった。ツ反は0×0。腫瘍マーカーであるSCCは1.6ng/mlと正常上限を逸脱していた。ブラシ、その他の診断学的アプローチで確診が得られず、手術を施行した。

症例3: 54歳男性。右S3^aに15×13mm大の結節影があり、胸部CT写真では、血管・気管支の収束像を認め、散布巣はなかった。ブラシ、その他の診断学的アプローチで確診が得られず、手術を施行した。

症例4: 59歳男性。左S6のブラの直下に5×6mm大と10×10mm大の2個の結節影があり、胸部CT写真では、一方は石灰化を認め、他方は石灰化はなかった。また、半年前の胸部平面では、これらの陰影は不明であった。ブラシ、その他の診断学的アプローチで確診が得られず、手術を施行した。

結核症の診断は、結核菌を検出することから始まるが、近年の結核の減少、肺癌の増加という疫学上的変化が、結核に対する意識の低下を招き、結核症という疾患と、結核菌検査を忘れさせる元凶となっている。呈示した誤診例は、まさにこのような背景と、医学の進歩の裏面から生じた不幸と思われる。また、高齢化は肺癌の発生率を増加させ、肺癌診断技術の向上をもたらしたが、一方で肺結核病変も画像上多様性を示し、肺癌類似所見を呈することもあることを学んできた。この結果、両者は画

像上の鑑別が困難なことも多く、ブラシ、その他肺癌と同様の検査手段を用い、さらに、集痰による菌検査にもかかわらず菌が検出されない例、時に見られるツ反陰性例、あるいは、一部の腫瘍マーカーが上昇する例では、確診のために積極的な開胸も現在はやむをえないと考える。

5. 保健所の立場から

(京都市下京保健所) 西川捨巳

わが国の結核対策は、1951年に結核予防法の大改正が行われ、健康診断、BCG接種、適正医療の普及を3本柱として進められた。その後、発見された患者を追跡してみると、意外に治療を始めなかったり、中断するものが多いことが判明したため、患者を登録し、管理する仕組みが1961年から全国の保健所で一斉に実施されるようになった。

結核患者を適正な医療と正しい生活指導によって、早期に社会復帰できるように指導管理するとともに、家族やその他への伝染防止をはかるのが患者管理である。

患者管理の前提として、患者の病状、受療状況および生活環境等の十分な把握が必要であり、そのため保健所では結核登録票の整備に努力し、保健婦による家庭訪問指導や管理検診等が計画的に進められている。1987年からは結核・感染症サーベイランス事業も開始された。しかし、近年の問題として、患者の高齢化、またその一方で結核感染危険率の低下により若年層の未感染者が増加し、集団発生の危険が指摘されている。このような状況のもとでの患者管理について2～3の問題点を中心に述べてみたい。

患者管理は届出の受理から始まる。結核予防法第22条に、医師は2日以内にもよりの保健所長に届け出ることが義務づけられている。届出の励行が望まれる。届出様式は施行規則第13条に定められているが、速やかな感染予防の対策上少なくとも塗抹検査成績を項目に追加する必要がある。さらに、職業欄についても患者が未感染者が多い集団と密接に接触する職業の場合には、〇〇保育所の保母というように具体的な記載が望まれる。

患者の情報把握のためには、発生届や入退院届のほかには医療費公費負担の申請の診断書が大事な情報源である。健康保険本人の場合は1985年から医療費の一部負担がつくようになり申請が励行されるようになったのは喜ばしいが、これとは逆に、1983年から老人保健法が施行されるに伴い、公費負担対象外の診療行為等から生じる請求事務の煩雑さをさけるため、法34条関係の公費負担は不承認で処理されるようになった。そのため、ともすれば申請が省略される傾向にあるが、患者管理上申請を怠らないよう特にお願いしたい。最近では年間新登録

患者 55,000 人前後の 4 分の 1 以上が老人保健法の医療の対象者である 70 歳以上の老人で占められ、しかもこの年齢層の活動性肺結核患者の半数以上が感染性であることを考えると速やかな情報把握がぜひとも必要である。

患者管理業務の中で保健指導の最重点は、確実に薬が必要な期間服用することに置かれている。INH, RFP 強化化学療法により、激しい症状も 2～3 カ月で消失するため、患者が自己判断で治療を中断するケースが今まで以上に起こりやすいと思われる。主治医との連絡をなお一層密にするとともに保健婦の家庭訪問時のチェックが重要になる。

結核患者の高齢化の今日、定期健康診断についても老人保健法の施行以来、基本健診の項目充実に伴い、その対象者である 40 歳以上の受診者が年々増加の傾向にあるのは喜ばしい。また、労働安全衛生法の改正も 1989 年に施行され検査項目の充実から受診者増が望まれる。しかしながら、登録患者の発見方法別をみると集団検診によるものは 20 % までで、70 % 以上は有症状時の受診によって発見されている。最近、結核に対する関心の薄れが指摘されている中で、この有症状発見者の受診の遅れが憂慮される。当保健所における 1989 年の新登録患者のうち有症状受診について、発症から受診までの期間を調査してみた。発症から 2 週間以内の受診割合は 50 % 未満で、胸部疾患について一般にいわれているこの間の受診割合 60 % に及ばず、1 カ月以内の累積率をみても 70 % に欠け、受診の遅れがうかがわれる。診断の遅れについても、すでにいろいろな理由があげられている。公費負担申請の際の診断書をみると、塗抹陰性の場合には、2 カ月後の培養検査が陽性になってはじめて治療を開始するケースが増えてきているように見える。特に、中高年齢層では結核と鑑別すべき胸部疾患が多いことなどを考えても、結核菌の培養期間の短縮は早期診断のた

めにはぜひとも必要である。さらに、できれば、余分な治療をしないためにも、活動性結核を診断するための新しい方法の開発が望まれる。近年の強力な化学療法により、治療期間が短縮化の方向に向かう一方で、なお、長期にわたり INH 単独療法がなされている現状をみるにつけ、この思いは切である。

6. 結核予防会の立場から

(結核予防会結研) 森 亨

7. 結核行政の立場から

(厚生省保健医療局結核・感染症対策室) 堺 宣道

特別発言

(名古屋市立大医内 2) 山本正彦

討論されるべき課題

司会 (京都市大胸部疾患研) 泉 孝英

各演者から提起された問題点に、私見を加えて問題点を整理してみた。

1. 結核検診の在り方
2. 結核菌の検査を正確にするための方策
3. 結核病棟の在り方
4. 結核の誤診をなくすための努力
5. 患者管理の在り方
6. 高齢者結核、外人労働者の結核問題
7. 結核予防の在り方 (BCG, 化学予防)

これらの諸点について、各演者、また参加者各位からの活発な御意見・御討議をいただきたい。

要 望 課 題

要 望 課 題 I

肺癌に合併した抗酸菌感染症

〔4月23日（火） 10:00～11:10 B会場〕

座長 （国療刀根山病） 上 田 英之助

はじめに

肺癌に抗酸菌症が合併した場合、2つの大きな問題がある。1つは診断の問題であり、もう1つは治療の問題である。第1の診断上の問題であるが、肺癌患者は種々の原因から免疫不全ないしは準免疫不全の状態に陥っていることが多く、感染を受けやすい状態にあることは確かである。ことに肺癌患者で化学療法を行った場合には、常に一般細菌の感染の他に抗酸菌の感染も念頭に置いておく必要がある。しかし多くの場合炎症を思わせる陰影が生じた場合、抗酸菌の検査はかなり後回しにされていることが実状のようである。また同時発見というケースもあり抗酸菌が検出されたからといって決して肺癌も忘れてはならない。発見の遅れは治療の遅れにつながることを銘記すべきである。

第2の治療の問題であるが、肺癌の化学療法の最中に抗酸菌が発見された場合、結核の化学療法とともに肺癌の化学療法の続行が可能かどうか問題となる。患者の全身状態、検査成績などを慎重に検討しながら決定する必要がある。選択の方法によっては患者の生命をかえって縮めることにもなり得るであろう。

さらに問題として、逆の場合、すなわち抗酸菌症に肺癌が合併する場合も非常に問題となる。この場合には鑑別診断が最も大きな課題であろう。今回このセクションでは、後者の問題も含めて、幅広く討議してもらおうつもりである。

1. 肺癌に合併した抗酸菌感染症症例の経過 °原宏紀・松島敏春（川崎医大附属川崎病2内）矢木 晋・副島林造（川崎医大呼吸器内）

〔目的〕 肺癌症例では病巣局所の問題、担癌による細胞性免疫の低下、治療による免疫能の低下など種々の因子によりその経過中に結核が合併しやすいことはよく知られている。1989年に行った中国四国地方における過去10年の肺結核肺癌合併症例のアンケート調査では、合併例142例が集計され、このうち肺癌の経過中に肺結核を合併したと思われる症例は、肺癌患者の0.43%、同時発見例を合わせると0.89%であった。今回は私どもが経験した肺癌に合併した抗酸菌感染症の症例について、その関連性を調べるために臨床的に検討を行った。

〔対象と方法〕 1974年1月～89年12月の16年間に川崎医大呼吸器内科に入院した肺癌患者数は671例で肺結核肺癌合併例は17例であった。結核先行例6例、肺癌先行例7例、同時発見例4例で、同時発見例も合わせると肺癌経過中に合併したと思われる抗酸菌感染症は11例（1.64%）であった。これらの症例を対象とし、癌と抗酸菌感染症との関係をretrospectiveに検討した。〔結果〕 患者は年齢51～80歳、男10例、女1例で全例喫煙歴があった。肺癌の組織型は類表皮癌5例、腺癌4例、小細胞癌1例、大細胞癌1例で、末梢型が9例、中枢型は2例のみであった。肺癌と抗酸菌感染症の病変部位の関係は同葉3例、他葉3例、びまん性あるいは胸膜病変3例、感染病巣不明2例であった。抗酸菌が喀痰から証明されたもの6例（1例は非定型抗酸菌）、生検組織の抗酸菌染色が陽性であったもの2例、剖検で活動性結核病巣を認めたもの3例であった。同時発見の4例を除く全例で、抗酸菌感染症合併前に肺癌に対し化学療法あるいは放射線照射が行われていた。また2例では基礎疾患に対しステロイドが投与されており、粟粒結核の2症例はいずれもステロイド投与を受けた症例であった。抗酸菌感染症と診断された時期のPPD皮膚テストは陽性8例、陰性3例であった。剖検発見例を除く8例全例で抗結核薬による治療が行われており、排菌のあった6例のうち5例は菌陰性化した。粟粒結核の1例は死亡まで陽性であった。肺癌診断後の生存期間は3～33カ月（平均13.6カ月）で、剖検発見例を除くと抗酸菌感染症合併後の生存期間は0～22カ月（平均12.4カ月）であった。抗酸菌感染が直接死因となったのは粟粒結核の1例のみであった。〔考察ならびに結論〕 肺癌と結核の病変部位の関係は3例が同一葉であったが、1例は両病巣が離れて存在しており、肺癌の局所病変が抗酸菌感染に関与した可能性があるのは2例のみであった。粟粒結核の2例はステロイドの大量投与が発症に関与していると思われる、それ以外の症例では結核病巣は概して小さく、治療に速やかに反応しており抗酸菌感染は予後に悪影響を与えてはいなかった。

2. 肺癌に合併した活動性肺結核症例についての解析 °横田総一郎・山本晃義・西川秀樹・上田英之助・螺良英郎（国療刀根山病内）

〔目的〕 近年肺癌に合併する抗酸菌感染症のため、肺癌に対する治療が中断あるいは中止せざるをえない症例が散見されるようになった。われわれは肺癌と活動性肺結核の合併症例の背景因子、臨床像について分析を試みたので報告する。〔方法〕 1980年1月から89年12月まで当院において入院加療された原発性肺癌患者760例を対象として喀痰検査、あるいは気管支鏡検査で結核菌が証明された活動性肺結核合併症例23例の、臨床病期、組織型、胸部レントゲン像などを比較検討した。〔成績〕 年齢分布は55～64歳5例、65～74歳8例、75～84歳10例でその平均年齢は72.5歳であった。またその男女比は21:2であった。発生頻度は本院における全肺癌症例を対象とした時3.0%であった。組織型別では扁平上皮癌12例(52.2%)、腺癌4例(17.4%)、小細胞癌5例(21.7%)、大細胞癌2例(8.7%)であり、合併頻度はそれぞれ4.7%、1.6%、4.8%、4.2%であり、腺癌における合併症例の発生頻度が低かった。臨床病期別では1期3例、2期3例、3期12例、4期5例であった。胸部レントゲン上、肺癌病巣と肺結核病巣の対側肺発生例は7例、同側肺発生例は16例でありそのうち同葉内発生例は3例であった。肺結核の既往歴がある症例は23例中9例(39.1%)あり、また23例中肺癌の経過中に肺結核を合併した者は7例であった。残り16例は肺結核の治療中に肺癌が発見されており、肺結核の治療開始時期から肺癌の確定診断時期まで平均2.4カ月であった。このうちretrospectiveに胸部レントゲンを見てみると、入院時に肺癌を疑わせるレントゲン像、特に肺門リンパ節腫脹を認める症例が10例あった。抗肺癌治療では、化学療法単独例7例、放射線治療例4例、併用治療例4例、無治療例8例であり、無治療例が多かったのは、75歳以上の高齢者症例が多いことを反映しているものと考えられた。また肺癌確定時期からの平均生存期間は5.7カ月であった。〔考案および結論〕 肺癌患者における活動性肺結核の合併率は55歳以上で3.4%であり、組織型別では腺癌の合併率が低い傾向が認められた。肺癌の経過中に肺結核を合併したものは、肺結核の経過中に肺癌を合併したものに比して少なかった。これは抗結核療法の進歩により肺結核の経過が肺癌に比べて長い事を反映しているものと考えられる。また肺結核の治療開始時期から肺癌の確定時期まで平均2.4カ月あり初診時に肺癌の合併を見落としている症例が少なからずあった。特に肺門リンパ節腫脹を伴う症例では抗結核療法とともに、気管支鏡検査を含め、早期に積極的に検査を行う事の必要性が示唆された。

3. 剖検症例における肺癌に合併した肺結核症の臨床病理学的検討 °南部静洋・岩田猛邦・種田和清・郡義明・田口善夫・富井啓介・三野真里・柚木由浩・有田真知子(天理よろづ相談所病呼吸器内)市島國雄・

小橋陽一郎(同病理)

〔目的〕 肺癌と肺結核症の合併は肺癌の末期等に合併する終末呼吸器感染症とともに、臨床的には肺癌と肺結核症との鑑別が問題となる。こうした問題について剖検例を対象に肺癌と肺結核症の合併例について検討した。〔対象および方法〕 天理よろづ相談所病院における1979年から88年までの10年間の肺癌剖検341例の病理組織学的検討にて、組織学的に肺に活動性の抗酸菌病変を認めた7例について入院カルテ、胸部レ線等の臨床的背景と病理組織学的病変を検討した。今回は組織学に陳旧性の肺結核症は検討対象から除外した。〔結果〕 活動性の肺抗酸菌症は肺癌剖検例の2.5%に認められた。肺癌に合併した肺抗酸菌症7例中5例は生前に肺結核症(培養にて *M. tuberculosis*)の診断がなされ、抗結核療法が施行されていた。生前診断例の5例中3例は肺癌に対する放射線治療や化学療法の経過中に胸部レ線上空洞性病変の出現を認め、肺結核症の診断と治療が施行されていた。2例は肺結核症の治療中に肺癌を合併した症例であった。うち1例は胸部レ線上空洞性病変を認め、喀痰より *M. tuberculosis* を検出し、抗結核療法開始後病変の改善が認められたにもかかわらず残存空洞の1つが増大し、これが肺癌(大細胞癌)であった。肺癌と肺結核症合併例で生前に肺結核症の診断がなされていなかった2例はともに胸部レ線上空洞性病変の浸潤影(1例は空洞を伴う)を認めた症例であった。空洞を伴っていた症例では肺結核症も鑑別診断として問題となったが喀痰のGaffkyは陰性で、喀痰の一般細菌培養にて *K. pneumonia* を検出し *Klebsiella* 肺炎の診断にて治療されていた。剖検後肺組織より多数の抗酸菌(培養にて *M. tuberculosis*)を検出し活動性の肺結核症の所見がえられた。他の1例は肺癌の末期に肺炎を合併し、剖検所見にて一般細菌感染に加え、活動性抗酸菌症の所見がえられた。肺癌と肺抗酸菌症の合併は他の悪性腫瘍に比較しやや頻度が高い傾向にあったが、生前診断例が多く、広範な肺以外の臓器を含む抗酸菌感染症は認めなかった。〔考案〕 肺癌と肺抗酸菌症の合併は従来の報告のように臨床的には鑑別診断が重要な場合が多かったが、終末呼吸器感染症や一般細菌感染症との鑑別としても重要であった。剖検例の検討では臨床的に肺癌と肺結核症との鑑別が問題となった症例での誤診例は両者の合併例の1例のみであり、いずれも生前に化学療法が開始されていた。われわれは肺癌を疑う症例でもスクリーニングとして抗酸菌培養を同時に施行しており、肺癌と肺結核症との誤診の予防にはこうした検索も必要と考えられる。

4. 肺癌と活動性肺結核合併症例の臨床的検討 °倉澤卓也・鈴木克洋・田中栄作・村山尚子・網谷良一・川合満・高橋正治・久世文幸(京都大胸部疾患研1内)中谷光一・池田宣昭(国療南京都病内)縄田隆平・

坂東憲司（大阪府済生会中津病呼吸器内）多田公英・石井昌生（神戸市立玉津病内）

〔目的〕 肺癌に合併した活動性肺結核患者の診断、治療上の問題点について自験症例を対象に臨床経過を中心に検討した。〔対象〕 最近の10年間に上記4施設に入院した患者のうち、肺癌の組織診断を得た患者で、かつ排菌陽性を示し肺結核と診断された20例を対象とした。なお、入院1カ月以内に各種検査材料より結核菌が培養された患者14例を同時発見例（A群）とし、肺癌治療開始後1年以内に排菌を認めた患者6例（B群）を肺癌先行例とした。〔成績〕 対象患者の年齢、性はA群：68～84歳、男性11例、女性3例、B群：61～75歳、男性6例である。主な既往歴はA群では結核2例、結核＋糖尿病1例、胃切除2例、糖尿病1例、B群では結核、糖尿病＋肝硬変各1例である。肺癌の組織型はA群：Ep 6、Ad 3、Sm 3、La 2、B群：Ep 4、Sm 2であり、病期はA群：Ⅰ（期）3（例）、Ⅱ 1、Ⅲ A 4、Ⅲ B 2、Ⅳ 4、B群：Ⅰ 1、Ⅲ A 1、Ⅳ 4で、また学会分類による肺結核病巣はA群：Ⅱ型3例（例）、Ⅲ型7、不明4、B群：Ⅲ型6（粟粒結核の1例を含む）である。A群中入院時の喀痰や気管支洗浄液の塗抹陽性例は5例で、培養陽性例は7例であり、2例は入院1カ月前後の喀痰培養陽性例である。またB群中治療開始3カ月末満1例、4～6カ月3例、7～11カ月2例で、塗抹陽性4例、培養陽性2例である。肺癌病巣と結核病巣の関連はA群：近接5、遠隔5、不明4、B群遠隔5、不明1である。

A群の治療および予後では、入院3カ月以内の早期死亡の3例と転院のため不明の1例を除く3カ月以上の抗結核化学療法施行10例の排菌持続期間は入院時のみ陽性1例、1カ月目まで陽性3例、2カ月目まで陽性5例で1例のみ3カ月目まで陽性であった。上記4例を除くこの間の肺癌治療は手術1例、化学療法＋放射線療法3例、放射線療法3例、化学療法1例、無治療2例である。一方、B群では手術、手術＋放射線療法各1例、化学療法＋放射線4例がすでに施行されており、外科治療の1例を除き肺結核診断時は担癌状態であった。早期死亡2例と早期転院1例を除く3例は全例2カ月以内に排菌陰性化が得られた。〔結語〕 肺癌に活動性肺結核を合併する患者は両疾患の年齢分布を背景として高齢者が多く、男性が多い。胸部X線上病巣の近接した例や結核病巣の不明な例も稀ではなく、診断上留意すべきと思われる。肺癌の組織型は多彩で病期の進展例が多く、PSも不良で肺癌の予後不良のため長期生存例は少数であるが、抗結核化学療法は排菌の推移からみて有効であった。

5. 当院における肺癌、抗酸菌感染症合併例の臨床的検討 °濱田雅史・斎藤武文・船山康則・渡辺定友（国療晴嵐荘病内）大鹿芳郎・浅田佳邦・加賀基知三・

根本悦夫・柳内 登（同外）

〔目的〕 近年、肺結核と肺癌の合併が数多く報告されるようになり、その因果関係が推察されている。また肺癌の発生頻度も著明に増加しており、両者の合併は診断、治療面で多くの問題を抱えている。今回われわれは当院における肺癌と抗酸菌感染症の合併例について臨床的に検討したので報告する。〔対象および方法〕 1986年1月1日から90年9月末日までに当院に入院した原発性肺癌患者528人、肺結核患者776人を対象として両者の合併例の臨床像をretrospectiveに検討した。また上記に加えて肺癌非定型抗酸菌症合併例についても検討した。〔成績〕 活動性肺結核肺癌合併は7例であり、肺結核に対する肺癌合併頻度は0.9%、肺癌に対する活動性肺結核合併頻度は1.3%であった。陳旧性肺結核肺癌合併は17例であり、肺癌に対する陳旧性肺結核合併頻度は3.2%であった。すなわち、肺癌に活動性あるいは陳旧性肺結核が合併した症例は24例（4.5%）であった。また肺癌に非定型抗酸菌症が合併した例は1例（0.2%）であった。性別は活動性結核合併例では7人中5人（71%）、陳旧性肺結核合併例では17人中14人（82%）が男性であった。年齢は、すべて60歳以上と高齢であった。肺癌の組織型は活動性結核合併例では腺癌3例、扁平上皮癌2例、大細胞癌1例、不明1例であり、陳旧性肺結核合併例では腺癌9例、扁平上皮癌8例、小細胞癌1例であった。肺結核および肺癌の発生部位が、同側であったものは24例中14例（58%）、同一肺葉であったものが24例中11例（46%）にみられた。中には気管支結核と扁平上皮癌が同部位に見られたものもあり、結核と肺癌の因果関係を示唆する1例と思われた。肺結核診断後の肺癌診断あるいは肺癌診断後の肺結核診断におけるdoctor's delayは、24例の平均で2.1月であった。中には肺癌病巣を肺結核病巣の再燃と考えたために肺癌の診断が遅れたもの、肺癌を疑いながらも抗酸菌塗抹陽性のため遅れたもの、胸部X線写真上陳旧性肺結核病巣のため肺癌陰影の発見が遅れたもの、肺癌の転移と考え肺結核の診断が遅れたものなどがあった。肺癌非定型抗酸菌症合併例は37歳男性で、手術標本により腺癌病巣とラ氏型巨細胞を伴った乾酪壊死巣が混在しており、稀な症例と考えられた。〔考案・結語〕 肺抗酸菌症においては抗酸菌陽性であっても常に肺癌の合併を疑うことが重要であり、また気管支結核と肺癌および非定型抗酸菌症と肺癌の同一部位合併例は、肺癌と抗酸菌感染症との因果関係を示唆する症例と考えられ、今後の検討を要すると思われた。

6. 近畿地区国療における抗酸菌症の現状—肺腫瘍に合併した抗酸菌症の検討 近畿地区国療胸部疾患研究会：°大迫 努・黒須 功・山本英博（兵庫中央病）高橋達夫・永井 彰（紫香楽病）立石昭三・川上 明

(比良病) 池田宣昭・中谷光一・井上修平・高橋憲太郎(南京都病) 小原幸信(宇多野病) 坂谷光則・曾根未年生・吉田進昭・喜多舒彦(近畿中央病) 上田英之助・田中茂治・野間啓造・仲 哲治・螺良英郎(刀根山病) 加藤元一・尾藤慶三(千石荘病) 金井廣一(青野原病) 塚口眞理子・北村 曠・白井史朗・宮崎隆治(西奈良病) 竹中孝造・西村 治(和歌山病)

〔目的〕 肺抗酸菌症に肺腫瘍が合併する頻度が予想以上に高く、しかもその診断が困難なために予後が不良であるとの指摘がある。しかしその詳細については十分に検討されているとは言い難い。そこでわれわれはそれらの症例について検討を加えた。〔対象〕 1989年未までの2年間に抗酸菌症の治療のために近畿地区の11カ所の国立療養所に入院した2,946例を対象とした。このうち悪性腫瘍の既往または合併していたのは141例、4.8%であった。〔成績〕 肺腫瘍の症例は40例で腫瘍合併例の28.4%に当たっており、胃癌の50例に次いで多かった。症例の内訳は男性36例、女性4例と男に多く、年齢は46歳から94歳で平均69.5歳であった。これらの症例のうち転移性肺腫瘍2例を除く38例が原発性であった。転移性腫瘍は前立腺癌と直腸癌からの症例であった。また3例が重複癌で、膀胱癌2例と喉頭癌1例であった。細胞型は扁平上皮癌10例、腺癌8例、小細胞癌4例、大細胞癌1例と扁平上皮癌が最も多かった。また肺非定形抗酸菌症(AM症)は4例で、それ以外はすべて肺結核症であった。結核病学会分類ではⅡ型15例、Ⅲ型2例であり、両側例は21例で、排菌例はAM症4例を含み17例と比較的重症の例が多かった。全体で5例に手術が行われていたが、28例が死亡した。このうち癌による死亡が24例と最も多く、次いで呼吸不全3例で結核による死亡は1例のみであった。〔結論〕 1. 1989年未までの2年間に抗酸菌症で近畿地区の11の国立療養所に入院した症例は2,946例で、このうち悪性腫瘍の既往もしくは合併していた症例は4.8%に当たる141例であった。2. このうち肺腫瘍は40例で、原発性腫瘍は38例、転移性腫瘍2例であった。また扁平上皮癌が10例と最も多かった。3. 手術が行われた症例は5例と少なく、予後は極めて不良で癌による死亡は24例を数えた。

7. 癌と抗酸菌感染症(第1報) 肺癌と *M. kansasii* 症の合併例について °喜多舒彦・坂谷光則・吉田進昭・野田泰弘・渡部誠一郎・曾根未年生・古瀬清行・山本益也・久保田馨・森 隆・井内敬二・多田弘人(国療近畿中央病)

〔目的〕 癌と抗酸菌症の関連についての研究の一端として、肺癌と *M. kansasii* 症の合併症例の臨床的検討を行った。〔方法〕 1978年から87年までの10年間に国療近畿中央病院に入院した *M. kansasii* 症のうち肺癌を合併した症例について、両疾患の臨床的検討を行った。〔成績〕 対象となった *M. kansasii* 症116例中、経過観察中に肺癌を発見したものは5例(4.3%)であった。*M. avium* complex 症274例については肺癌を認めたもの13例(4.8%)であった。*M. kansasii* + 肺癌の5例中4例は、*M. kansasii* が先行し5年後、3年後、3年後、1年後に肺癌が発見された。同時発見例は1例のみであった。*M. avium* complex 症では、13例中10例が同時発見であった。症例1: 52歳、男、右肺上野小陰影出現し気管支鏡にて *M. kansasii* 陽性、空洞化したが生検にて消失す。5年後左肺上野に小陰影出現し気管支鏡により肺癌の確診、左上葉切除手術を受けたが1年後再発にて死亡す。症例2: 71歳、男、両肺上野に広汎な *M. kansasii* 症、化療にて著明改善。3年後に右側血性胸水出現、喀痰と胸水にて肺癌診定1カ月後死亡す。症例3: 57歳男、じん肺+*M. kansasii* 症で化療不十分のため散発的に排菌あり。3年後に左肺下野に腺癌発見、3カ月後死亡す。症例4: 60歳、男、肺結核として約1年治療後悪化のため当院に入院す。右肺上野に空洞あり、化療にて著明改善す。1年後に右下肺野に小陰影出現す。気管支鏡にて肺癌確診、右下葉切除手術を施行し術後1年を経過した。〔考案と結論〕 *M. kansasii* 症治療後、年余を経過して肺癌を発見した4症例について検討した。*M. kansasii* 症発見時にすでに発癌していると考えられるが、発見しうる肺癌になるまでには相当の年月を要する。非定形抗酸菌症、とくに原発型(一次感染型)の発症要因として全身抵抗の減弱が大きい意義をもっている。発癌のハイリスク群として、かくれた癌の同時進行を意識し、非定形抗酸菌症の経過観察を慎重に長期間にわたって行う必要がある。

要 望 課 題 II

肺 外 非 定 型 抗 酸 菌 症

〔4月24日(水) 10:30~11:30 B会場〕

座長 (名古屋市立大医2内) 山 本 正 彦

はじめに

肺外非定型抗酸菌症は結核症以上に多彩な病状をとり、その病状を理解することは、非定型抗酸菌症の理解のみならず、感染症一般の成立の理解にも有用であると思われる。

今回の要望課題「肺外非定型抗酸菌症」には全身播種型 *M. kansasii* 症, *M. avium* complex による多発性骨髄炎, *M. avium* complex による膿胸, *M. szulgai* による脾の肉芽腫, *M. fortuitum* による表在リンパ節炎のそれぞれの極めて興味のある症例の報告が横井徹(倉敷中央病院), 山中正(高知市立市民病院), 山本英博(国療兵庫中央病院), 多々見光仁(聖隷三方原病院), 松井保憲(京都大胸部疾患研究所第1内科)の各氏から寄せられ、さらに松井保憲氏からは、わが国における非定型抗酸菌症表在リンパ節炎13例についての文献的考察が寄せられる予定である。また圖司茂和氏(八尾徳洲会病院)からは便培養あるいは腸洗浄液から *M. chelonae* が分離された26例についての検討が報告されることになっている。

症例報告の1例、1例はきわめて興味のあるもので、とくに *M. szulgai* による脾の肉芽腫は、他に類似の報告のないものである。

またわが国における非定型抗酸菌症表在リンパ節炎は近年結核性リンパ節炎の減少に伴って注目されており、その総括的報告を通じて会員の知識向上がはかれることを期待したい。

圖司茂和氏の報告については、*M. chelonae* の便や腸洗浄液からの分離の病因的意義を大いに議論していただき、非定型抗酸菌症の中で記載の少ない腸疾患についての認識を深める端緒になれば幸甚である。

1. *M. kansasii* による全身播種型非定型抗酸菌症(DAM症)軽快中に急速に進行する耳下腺小細胞癌で死亡した1例 横井 徹・三宅淳史・松村栄久・石田 直(倉敷中央病内)

〔症例〕 39歳女性、主婦。〔既往歴〕 15年前原因不明の白血球減少症。昭和63年5、8月に緑膿菌肺炎。〔現病歴〕 昭和63年12月初めより38℃台の発熱咳嗽あり同29日近医入院。各種抗生剤投与にても軽快せず

精査加療目的で昭和64年1月4日当科入院。〔入院時現症〕 体温40℃、右鎖骨上に示指頭大のリンパ節を1個触知。結膜に黄疸貧血なく心肺異常なし。肝を右季肋下1横指、正中2横指触知し圧痛を伴う。脾を1横指触知。その他理学的に異常を認めなかった。〔入院時検査所見〕 WBC2,700/mm³ (Seg.29%, Band.65%, Ly.3%) 免疫グロブリン、補体正常。末梢血リンパ球T₄T₈比0.5。ツ反陰性、喀痰培養で *X. Maltophilia* 検出。胸部X線上異常なし。骨髓穿刺異常なし。HIV抗体陰性。〔経過〕 入院後抗生剤グロブリン製剤使用するも38~40℃の弛張熱が持続、圧痛を伴う肝腫大の著明な進行(正中6横指)と腹部CTで多発脾膿瘍を認めたため1月18日診断目的で摘脾術、肝楔状切除を施行。両組織内には肉芽腫は認められなかったが、乾酪壊死を認め抗酸菌染色で陽性の結果が得られた。同26日よりSM, RFP, INH, EB投与開始したが、弛張熱は持続し多発肝膿瘍、肺の多発小結節、左胸水の出現をみた。腹腔ドレーン、尿、便、喀痰、胸水中より抗酸菌を検出、*M. kansasii* と同定され、同菌によるDAM症と診断。3月3日よりKM, EB, RFP, INH, TH, CS, OFLXなどの併用を開始、リンパ球機能賦活化を期待しレンチナン2mg/Wも投与した。同年5月より解熱傾向あり7月に完全に解熱、8月12日退院した。その後外来にてCS500mg/day, EB500mg/day, RFP450mg/dayで治療を継続、経過良好であった。平成2年1月、右顎下リンパ節腫大を認め、徐々に下方へ拡大、リンパ節生検で未分化癌と診断し、3月14日再入院。CTで右耳下腺から顎下腺部にかけてリンパ節と一塊になった大きな腫瘍を認めた。シスプラチン、ペブレオマイシンによる化学療法を施行したが軽快せず、3月25日頃より肝腫大が急速に進行し全身状態悪化、4月4日死亡。剖検で耳下腺小細胞癌とその肝、骨髓を始めとする広範な全身転移を認めた。活動性の抗酸菌病巣は証明されず、DAM症はほぼ治癒していたと考えられた。〔考察〕 DAM症はわが国においては非常に稀でかつ *M. kansasii* によるものは現在までに文献上2例の報告を認めるのみである。本例は多剤併用化学療法にて軽快したが、その後悪性腫瘍の発症とその急速な進行をきたしこれが死因となった。また本例では基礎に何

らかの免疫不全の存在が示唆され、これが原因となって DAM 症の発症および悪性腫瘍の急速な進行をみたと考えられ、興味ある症例と考えられた。

2. 非定型抗酸菌症による多発性骨髄炎の1例 °中山 正・土居裕幸 (高知市立市民病呼吸器)

〔目的〕 非定型抗酸菌症の罹患臓器は大部分肺だが、一部にはリンパ節、皮膚あるいは全身播種型などの肺外疾患も報告されている。今回われわれは *M. avium complex* による多発性骨髄炎の1例を経験したので報告する。〔症例〕 60歳、男性。咳、痰、発熱を主訴として、昭和63年12月当科を受診した。既往として、昭和62年7月、右上葉の無気肺を来し、精査を行ったが原因の特定はできず、経過観察となっている。昭和63年10月、咳嗽が出現し、近医を受診した。胸部レントゲン写真で右肺の異常影を指摘され、肺炎として治療を受けたが、陰影の増強、発熱が出現し、入院した。骨シンチにて多発性の異常集積像がみられ、肺癌を疑われ、精査加療目的で、同年12月当科を紹介された。喀痰および気管支鏡下の病巣擦過診で抗酸菌を証明。悪性細胞は検出されなかった。肺結核として、抗結核剤の投与を開始した。同時に他臓器の悪性腫瘍の検索を行ったが、悪性腫瘍は見いだせなかった。骨シンチで集積のみられた鎖骨より生検を行い、病理組織像では、急性骨髄炎の所見のみで悪性所見は得られなかった。後に生検後の創部が離開、同部の膿より抗酸菌が証明され、骨シンチによる異常集積は、抗酸菌による骨髄炎と診断した。これらの抗酸菌は、培養同定検査で、*M. avium complex* と同定された。本症例はその後、胸水貯留、前胸部および前額部の皮下膿瘍を形成し、それぞれより、*M. avium complex* が証明された。胸腔ドレナージ、皮下膿瘍の切開排膿を行い、順調に経過していたが、平成元年12月末より徐々に呼吸不全の状態となり、平成2年1月死亡された。〔考案〕 非定型抗酸菌症には肺疾患の他に肺外非定型抗酸菌症があり、山本らの報告では、最近10年間に、わが国では、*M. marinum* による皮膚疾患を除くと、肺外非定型抗酸菌症として、頸部リンパ節炎7例、皮下膿瘍21例、全身播種型13例、骨、関節疾患2例の計43例が報告されている。このうち、全身播種型の非定型抗酸菌症の原因菌としては、*M. avium complex* が多く、免疫不全に関連したものもあり、予後不良といわれている。われわれの経験した症例は、発症の誘因となる基礎的疾患はみられず、その発症の原因は不明である。〔結語〕 *M. avium complex* による多発性骨髄炎症例を報告した。

3. 膿胸で発症した *Mycobacterium avium complex* 感染症の1手術例 °山本英博・大迫 努・黒須功・田村政司・奥田謙一郎 (国療兵庫中央病) 大林千穂 (神戸大1病理)

〔症例〕 75歳男性、無職。主訴：右側胸部膿瘍自潰排膿。〔既往歴〕 昭和51年3月～55年8月当院にて肺結核入院加療59年より加療中断。〔家族歴〕 特記事項なし。〔現病歴〕 平成2年4月より右側胸部に膿瘍出現、自潰したため近医受診した。50日間外来観察で改善しないため6月5日当科へ紹介された。直ちに入院精査を開始した。入院時現症：平熱、血圧130/90mmHg、脈拍64/分不整、右側胸部に鶏卵大の膿瘍あり、排膿を認めた。入院時検査所見：喀痰ガフキー陰性、WBC 6,700/mm³、CRP 0.7、胸部X-Pにて右肺の破壊像および右胸腔に鏡面形成を伴った胸水貯留像を認めた。左上肺野にも浸潤影あり。〔経過〕 右膿胸の診断でドレナージ施行した。この排液より *Mycobacterium avium complex* (以下MAC) を検出した。自潰した膿瘍部の生検からは乾酪壊死および巨細胞が認められ、また造影にて胸腔との交通がみられた。INH、RFP、SM投与を行い、9週間経過を観察したが胸水の排菌持続したため7月10日開窓術を行った。その際肺胸膜を損傷し有癭性となった。その後ヨードホルムガーゼを用い菌の浄化を図ったが効果なく、また副作用出現したため中断した。胸腔より排菌持続するため、二期的手術は9月25日右肺全摘術を行った。術後7日目に左緊張性気胸を生じたが救命し得、現在排菌なく良好に経過している。〔考察〕 非定型抗酸菌症の中でもMAC感染症は感受性のある薬剤に乏しく化学的療法のみでは治療効果をあげ得ない症例が多くある。また肺外の非定型抗酸菌症は、髄膜炎、リンパ節炎、多発性膿瘍が多いとされているが膿胸の報告例は少なく本邦では、数例を認めるのみである。肺非定型抗酸菌症に対する外科的適応は1987年の治療委員会報告で示されているが、肺外MAC感染病巣に外科切除がどの程度有効であるかはいまだ議論のあるところである。われわれは膿胸で発症し化学療法が奏効し得なかったMAC感染例に二期的手術を加え、外科的に改善が得られた症例を経験したので報告する。

4. 臍の非定型抗酸菌症の1例 °多々見光仁・綿引元 (聖隷三方原病消化器) 鹿内健吉 (同呼吸器)

非定型抗酸菌症の大半は肺感染症であり、肺外感染症はきわめて稀である。なかでも、臍病変の報告例は、われわれが検索した範囲では見あたらない。一方、病理組織学的に類似の病変を示す臍結核もきわめて稀であり、両者の鑑別は病理組織学的には困難である。今回、病理組織学的には臍結核と診断されたが、切除臍組織から抗酸菌を分離・培養することが出来たため、抗酸菌の同定・鑑別が可能となり、非定型抗酸菌 (*Mycobacterium like*, *Mycobacterium szulgai*) による臍病変と診断できた文献上最初の報告と思われる、極めて稀な1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

〔症例〕 61歳，男性，主訴は体重減少，家族歴・既往歴に肺結核。飲酒歴あり。1987年1月頃から体重減少，2月頃から心窩部不快感が出現，3月に人間ドック受診し，高アミラーゼ血症を指摘され，精査のため当科を受診。入院時臨床検査成績：末梢血；異常なし。血液生化学；amylase 727IU，elastase-I 1,500ng/dl，trypsin 1,100ng/ml，lipase 236U/lと異常高値を示した以外，腫瘍 Marker を含め異常なし。ESR 10mm/hr，CRP（-），ツ反3×3mm。75gGTT；正常。脾外分泌機能検査；異常なし。腹部超音波検査；脾体尾部に主脾管の走行をとらえられない境界不明瞭な低エコー部を認めたが，脾の腫大は認めなかった。腹部CT；脾体尾部の限局性の腫大や萎縮もなく，低吸収域も認めなかった。また，enhanced CT でも脾の吸収域は均一であった。ERCP；主脾管は脾体尾部で口径不整を示し，一部硬化像を伴う比較的広い範囲の狭窄像を示した。腹部血管造影；脾動脈から分岐する大脾動脈に狭窄像を認め，これから分岐する動脈枝は乏しいが，この領域は他の領域に比較して濃染されていた。さらに，脾静脈は，脾の近旁で狭窄像を示していた。以上より，脾癌あるいは腫瘍形成慢性脾炎を疑い，脾体尾部，脾合併切除術を行った。切除標本肉眼所見；脾の硬結部の剖面は，小葉構造がほぼ保たれ，腫瘍の形成はなく，脾の被膜も保たれていた。病理組織所見；脾実質内に，類上皮細胞とLanghans型巨細胞からなる肉芽腫が多数認められ，一部に微小な乾酪壊死を伴っていた。近傍のリンパ節にも同様な乾酪壊死性肉芽腫を認めた。以上より，病理組織学的には脾結核が考えられた。さらに，脾組織から抗酸菌が見いだされ，分離・培養し，非定型抗酸菌 *Mycobacterium* like *Mycobacterium szulgai* と同定された。（最後に，抗酸菌の同定をしていただいた国立療養所中部病院東村道雄先生に深謝いたします。なお，本症例の報告は，脾臓，3巻3号，1988に掲載済みである。）

5. 非定型抗酸菌症による表在リンパ節炎—*M. fortuitum* による頸部リンパ節炎の自験例および非定型抗酸菌による表在リンパ節炎の本邦報告例の検討—
 〃松井保恵・佐藤敦夫・弓場吉哲・山本 誉・村山尚子・倉澤卓也・川合 満・久世文幸（京都大胸部疾患研1内）加藤元一（国療千石荘病呼吸器内）

〔目的〕 肺外非定型抗酸菌症による表在リンパ節炎は，小児に発生することが多く，成人発症例は極めて少ない。今回われわれは，*M. fortuitum* による頸部リンパ節炎の症例を経験した。自験例を呈示するとともに，本邦での非定型抗酸菌性表在リンパ節炎の報告例について検討を行った。〔症例〕 64歳，男性。昭和56年から左頸下部腫瘍を自覚。自潰液から抗酸菌を検出し，SM，INH，EBにて短期間に著明縮小。以後，著変なかった

が昭和61年左頸部リンパ節腫脹を認め，リンパ節生検から非定型抗酸菌症と診断。TH，OFLX，INHの投与にて軽快した。以後も内服継続していたが，昭和63年両頸部・顎下部リンパ節腫大を認め発熱・嚥下困難感を自覚し当科入院。両顎下・頸部・鎖骨上部，左耳介下部リンパ節の腫大および皮膚発赤を認めた。リンパ節培養から *M. fortuitum* 菌を検出し，感受性を示したOFLXの投与で軽快した。4カ月後に再腫脹を認めたが，CPFX，MINOに変更後軽快した。また，1年後に再腫脹を認めたが，CS，MINO，INH，ST合剤の併用により現在軽快傾向にある。なお，腫脹部位が広汎のため外科的切除は不可能であった。ツ反は強陽性，WBC 15,400，ESR 27mm/h。胸部X-pには著変なし。感染経路は明確でなく，特に全身疾患は認めず。〔本邦報告例〕 症例数；自験例を含めて13例。性差（明記例）；男/女：7/5。発症年齢；10例までが7歳以下。発生部位；記載明確な11例中10例までが顎下部・下顎角部・耳介下部。先行疾患；1例で歯肉口内炎，1例で結膜炎。他は著変なし。小児例におけるBCG接種歴；（明記例）全例になし。発症症状；局所腫脹，発熱，疼痛，皮膚発赤。腫瘍径：20～50mm。ツ反（結核菌）；ほとんど強陽性。胸部X-p所見；1例で肺門リンパ節腫脹，1例で左上肺野浸潤影。白血球数；明記7例中5例で増加。合併症；1例で耳下腺膿瘍，1例で咽頭後壁膿瘍。リンパ節の変化；ほとんどに膿瘍形成，自潰。診断方法；生検リンパ節培養。その他，腫瘍穿刺液培養，自潰液培養，非定型抗酸菌のツ反。原因菌種；小児例10例中7例で *M. scrofulaceum*，3例で *M. intracellulare*。成人例3例は，各々 *M. avium-intracellulare* complex，*M. kansasii*，*M. fortuitum*。治療；抗結核剤および外科的切除。再発；3例で治療中に再発し，外科的切除・穿刺排膿・薬剤変更にて軽快。〔考案〕 非定型抗酸菌性リンパ節炎は特徴ある病態を示した。外科的治療の困難な例は，薬剤感受性検査を参考に多剤併用療法を行う必要があると考えられた。

6. 便培養あるいは腸洗浄液にて非定型抗酸菌が判明した26症例の検討 〃岡司茂和・原田博雅・菊池 博・浅野耕吉・松下 肇（八尾徳洲会病内）

〔目的〕 原因不明の腸炎の一因として，非定型抗酸菌の関与が考えられる。1990年5月より，院内細菌検査室が開始され，急性，亜急性，慢性腸炎の症例を中心に，一般細菌培養とともに，抗酸菌培養を施行し，その関与につき検討した。〔方法〕 軟便あるいは水様便を呈する患者に対して，一般細菌培養および抗酸菌培養を施行した。抗酸菌染色としてチールネルゼン法と蛍光染色法を併用し，いずれかが陽性の場合に大腸内視鏡検査を行った。また，大腸内視鏡検査にて原因不明の炎症所見を認める場合に腸洗浄液（グライテリー®）を染色および

培養した。1990年6月より、抗酸菌培地をアルカリ培地から酸性培地に変更した。〔成績〕抗酸菌培地を酸性培地に変更した1990年6月より11月までの6カ月間に、外来にて便培養より11名の患者に抗酸菌染色陽性所見を得、また大腸内視鏡の腸洗浄液より15名の患者より抗酸菌陽性所見を得た。今までに同定し得た菌は *Mycobacterium chelonae* subsp. *chelonae* 7例、*Mycobacterium chelonae* subsp. *abscessus* 5例、の12例で、すべて腸洗浄液から得られた。外来での便培養からは現在まで培養陰性である。内視鏡消毒液である2.25%グルタルアルデヒド1週間使用後の排液から抗酸菌蛍光染色陽性所見を4回施行のうち1回得た。水道水からの抗酸菌染色は陰性であった。なお全例において肺の活動性結核は認められなかった。また、ツ反陽性～強陽性例を90%に認めた。血沈亢進例は少なく、他疾患を伴っている例にみられる傾向があった。〔考

案〕内視鏡消毒液である2.25%グルタルアルデヒド液より抗酸菌染色陽性所見をみているため、汚染の可能性は否定できないが、これら内視鏡腸洗浄液からの陽性例の中には、上行結腸癌のapple coreの中心部に潰瘍形成をみる例、脾彎曲部の隆起を伴う小潰瘍例、直腸の多発性潰瘍例、回腸末端のびらんと小潰瘍を呈する例、S状結腸下部の線状潰瘍を呈する例など多彩な形態をとっており、単なる汚染だけではかたづけられないと思われる。腸結核にみられる狭窄を呈する例は1例も認めなかった。また、ほぼ全例に大腸粘膜の発赤の散在を認めている。汚染の全く考えられない便培養にて11名の陽性所見を得ており、同定の結果を待っている。3%グルタルアルデヒド液では非定型抗酸菌の汚染が消失するとの報告があり、今後3%グルタルアルデヒド液にて、follow up 予定である。〔結論〕原因不明の腸炎の一因に、非定型抗酸菌が含まれている可能性がある。

要 望 課 題 III

全身性抵抗減弱と抗酸菌感染症

〔4月23日(火) 14:10～16:20 B会場〕

座長 (広島大医2内) 石 岡 伸 一
(浜松大医2内) 佐 藤 篤 彦

はじめに

全身性抵抗減弱が意味するところは、いわゆる感染に対する抵抗力の減弱であり、一般的には免疫力(Immunity)の低下を意味している。宿主の免疫力を低下させる状態としては、悪性腫瘍・AIDS・臓器移植後などが代表的である。しかし、それほど重篤な防御能の低下はないが、一般に易感染性であると考えられている疾患あるいは状態としては、血液疾患・糖尿病・肝不全・腎不全・膠原病・塵肺および高齢者などがあげられる。これらの疾患・病態においては、いずれも細胞性・体液性免疫の異常が報告されており、臨床的には Immunocompromised host として取り扱われている。いずれの状態においてもステロイド・抗癌剤などの薬剤、あるいは低栄養・貧血などの疾患に伴う病態が宿主の防御能をさらに低下させていると思われる。今回のテーマである「全身性抵抗減弱と抗酸菌感染症」においては、AIDS・臓器移植後を除く、老化・栄養障害・肝機能障害・糖尿病・塵肺・膠原病・血液疾患・悪性腫瘍・腎不全および HTLV-1 キャリアにおける抗酸菌感染症について、それぞれの分野の専門家の立場からの御発表をお願いすることとした。また剖検例での終末感染症としての抗酸菌感染症の臨床病理学的検討も御発表いただく。

いずれも、日常診療でしばしば遭遇する疾患・病態であり決して稀なるものではない。共通して存在する問題は、いわゆる免疫力の低下が原疾患あるいは宿主側の要因により引き起こされた状態か、あるいはステロイドや抗癌剤などの投与に代表される外因あるいは医原性のものかが必ずしも明らかでないことである。宿主要因と外因性要因とが複合して抗酸菌感染症が引き起こされていると考えるべきであり、全身性抵抗性減弱をもたらす各々の宿主要因と外因性要因を一つ一つ明らかにするのが本要望課題での最大のテーマと考える。

1. 老化と抗酸菌感染症一剖検例における遡及的調査

神野 悟・水内知子・平塚知子・寺井裕二・武山 廉・木田厚瑞(東京都老人医療センター呼吸器)

〔目的〕 老年者を対象とし剖検にて確認された結核症のうち、活動性が証明された症例につき遡及的調査によ

り臨床像を明らかにする。〔対象および方法〕 過去13年間の連続剖検例(1977～89)計3,668例のうち病理診断にて結核症が判明した症例を抽出(計659例;18%)。うち病理学的に活動性結核と診断された症例は70例、他の589例は非活動性であった。活動性結核のうち44例は粟粒結核、他の26例は非粟粒結核であった。今回では、活動性結核と判定された症例のうち遡及的調査が可能であった計45例(粟粒結核27例、非粟粒結核18例)につき臨床像を検討した。〔結果〕 1. 病巣: 活動性結核70例の臓器病巣は、肺70例、脾36例、肝36例、骨髄16例、副腎8例、甲状腺4例、腎2例、脳2例、生殖器官2例。2. 基礎疾患: ADL自立は20%、60%は長期臥床であった。基礎疾患は悪性腫瘍20%、心不全20%、腎不全7%、脳血管障害7%。50%以上の例に重篤な基礎疾患がみられた。3. 症状: 倦怠感40%、咳嗽・喀痰25%、発熱20%、意識障害20%であった。身体所見では肝腫大は13%であり、うち80%に肝粟粒結核の所見がみられた。聴診上 Crackles の聴取がない場合が多かった(60%)。4. 検査所見: リンパ球数の低下($800/\text{mm}^3$)、血清アルブミンの低値(2.8 g/dl)など低栄養が特徴的であった。しかし粟粒、非粟粒結核間の比較では差がなかった。従来、指摘された粟粒結核における血清 Alkaliphosphatase 上昇は、必ずしも特徴的所見とはいえなかった。5. 診断・治療: 生前確定診断率は22%にすぎなかった。粟粒結核で特に低率であった。診断確定例は大多数が入院4週以内であり、それ以後の診断率は極めて低率であった。重篤な基礎疾患がなく適切な抗結核薬が投与されたにもかかわらず死亡した症例が7症例あった。これらに共通することは、全例が長期臥床であり、また低栄養状態にあった。耐性菌の出現はみられなかった。〔考察〕 近年、老年者における結核症の増加が問題になっている。一般に老年者の疾病の特徴は非定型の症状、多重疾患、愁訴の乏しさであるが結核症においても同様の問題が指摘された。今回の調査で注目されることは、ADL低下、長期臥床、低栄養例での発症が多く、これらの場合では診断確立、治療開始の過程では patient's delay および doctor's delay の両面に問題があった。〔結語〕 老

年者の連続剖検例（計 3,668 例）の 18%（659 例）に結核病巣があり，うち 70 例が活動性であった。これらより週及的調査が可能であった 45 例につき，臨床像の問題点につき検討，考察した。

2. 肺結核患者における栄養障害と細胞性免疫能の検討
吉川雅則・米田尚弘・塚口勝彦・徳山 猛・前川純子・澤木政好・成田亘啓（奈良県立医大 2 内）
三上理一郎（国立相模原病）

〔目的〕 肺結核患者にやせが多く認められる事はよく知られた事実であり，prospective な疫学調査において，やせの体型に結核発病率が有意に高いことが実証されている。当教室における結核発病調査でも食事不規則に伴うやせが重大な risk factor であることが明らかになった。結核免疫において細胞性免疫は中心的役割を担っているが，われわれは肺結核患者において，遅延型皮膚反応の低下が栄養障害と密接に関連することを示し，栄養障害が細胞性免疫能に重大な影響を与えることに注目した。このように，栄養障害が細胞性免疫能の低下を介して結核の発病および病態に重要な関わりを持つことが推測される。近年，免疫担当細胞の機能や細胞間相互作用を調節する mediator である cytokine が注目されており，代謝系にもその作用を及ぼすことが知られている。われわれは，肺結核患者の包括的栄養評価を行い，細胞性免疫能および cytokine との関連について検討した。また，治療後の栄養状態の変化についても検討した。〔対象と方法〕 排菌陽性かつ未治療の活動性肺結核患者と年齢をマッチさせた健常者を対象とした。また，治療後の栄養評価は喀痰中結核菌が連続して 3 カ月間培養陰性を確認してから行った。栄養評価の指標として身体計測（体重：%IBW，上腕筋囲：%AMC，上腕三頭筋部皮下脂肪厚：%TSF），内臓蛋白（血清アルブミン：A1b，Rapid turnover protein：RTP），血漿遊離アミノ酸（分枝鎖アミノ酸：BCAA/芳香族アミノ酸：AAA 比）を測定した。また，細胞性免疫能の指標として，遅延型皮膚反応，リンパ球幼若化反応，NK 細胞活性，cytokine として Interleukin 1（IL-1），Interleukin 2（IL-2）Tumor necrosis factor（TNF）産生能を測定した。〔成績〕 ① 身体計測では%IBW，%AMC，%TSF はいずれも中等度の低下を示した。② 内臓蛋白では A1b は軽度ないし中等度の低下を示し，RTP はより高度に低下していた。③ 血漿遊離アミノ酸では，BCAA/AAA 比の低下で表現されるアミノ酸インバランスを認めた。④ BCAA/AAA 比は各身体計測，内臓蛋白と有意な正の相関を認めた。⑤ 遅延型皮膚反応低下群では身体計測，内臓蛋白，BCAA/AAA 比は有意に低下していた。⑥ リンパ球幼若化反応は BCAA/AAA 比と有意な正の相関を示した。⑦ NK 細胞活性は内臓蛋白と有意な正の相関を示した。⑧ IL-1 と TNF 産生

は軽度～中等度栄養障害では亢進しており高度栄養障害では低下していた。IL-2 産生は軽度栄養障害においても低下していた。⑨ 身体計測，内臓蛋白，BCAA/AAA 比は治療後有意に改善していたが，健常者よりは低値を示した。〔結論〕 肺結核では，アミノ酸インバランスに集約される栄養障害が cytokine を介し細胞性免疫障害や臨床病態と密接に関連していることが示唆された。

3. 肝機能障害を有する宿主に発症した肺結核症
千田金吾・佐藤篤彦・杉浦 亙・安田和雅・志知泉（浜松医大 2 内）

〔目的〕 肝障害を呈する患者は compromised host と考えられ，経過中肺結核症が合併することはしばしば経験される。しかしながらその実態や肝機能異常と易感染の病態的関連は明らかとはいえないのが現状である。さらに肝障害を持つ患者における抗結核剤の投与，治療効果について，臨床実地上しばしば問題となってくる。このためわれわれは，① 肝機能障害は肺結核症の危険因子といえるか，② その程度は，③ 原因となる病態的変調は何か，④ 肝機能異常と抗結核剤の投与の実態，等について検討を加え報告する。〔方法〕 当院・関連病院で肺結核症と診断された 323 例を対象とした。これを合併症・基礎疾患のない群（C 群）200 例，肝機能異常を有する群（H 群）43 例，糖尿病合併群（DM 群）56 例，悪性腫瘍合併群（M 群）24 例に分類し，さらに年齢因子を除外するため，40 歳未満，40 歳以上 65 歳未満，65 歳以上に分けた。排菌の程度，学会分類による病型と拡がり，PPD 皮内反応等について比較検討を行った。〔結果および考察〕 別表は各群の 40 歳以上 60

栄養障害 n	C 群		H 群		DM 群	
	+	-	+	-	+	-
	15	60	14	14	11	23
ガフキー ≥ 7 号	53	17	23	21	30	44
病型 I + II	62	54	43	57	64	73
拡がり 3	31	6	24	0	18	5
PPD 陰性	17	4	8	0	11	0
強陽性	58	66	67	80	78	71
末梢血リンパ球 800/mm ³ 以下	21	11	21	0	9	5
1200/mm ³ 以上	57	73	43	100	55	82

歳未満のグループの成績を，栄養障害の有無（有+：TP<6.0，A1b<3.0，ChE<0.6）に従って分けたものである（数字はパーセント）。各群において栄養障害を認めないものを比較すると，DM 群では C 群・H 群に比して，多量の排菌，空洞性病変を高率に認め，H 群では C 群に比して，排菌の程度，病型，拡がりには差はなく，PPD 皮内反応やリンパ球数でみられる防御能も保たれているようであった。一方，H 群で栄養障害の有無を比較した結果，両者に差を認め肝機能障害を有する宿主に

においては、肝障害により招来される栄養障害が、結核の感染、再燃に関与するものと推定された。この点について末梢血リンパ球とBALF細胞における細胞分画、機能の結果をあわせて解析をすすめている。

4. 糖尿病合併再発抗酸菌感染症の臨床像 °角誠二郎・石岡伸一・山木戸道郎(広島大医2内)柴田好彦(国療広島病)磯部 威・倉岡敏彦(国家公務員等共済組合連合会吉島病)

〔目的〕 糖尿病患者においては感染症に対する抵抗性の減弱が認められ、抗酸菌感染は依然として大きな問題の1つである。また抗酸菌感染症において、糖尿病はアルコールとともに再発促進因子の1つと考えられている。われわれは再発予防の観点から糖尿病合併再発抗酸菌感染症例についてその臨床像を検討した。〔対象および方法〕 当科および国立療養所広島病院、国家公務員等共済組合連合会吉島病院に昭和60年より平成2年9月までの間入院治療を行った糖尿病合併再発抗酸菌感染症患者は24例であった。これらの患者について性、年齢、糖尿病の罹病期間、結核再発までの期間、糖尿病およびその他の合併症、入院期間、入院前の糖尿病治療歴、飲酒歴、入院時血糖コントロール状況、入院時検査所見、胸部X線写真、抗酸菌排菌状況、薬剤耐性、治療内容等について検討した。〔成績〕 対象症例の平均年齢は 60.1 ± 12.9 歳(35~86)であり、男性19例、女性5例であった。このうち2回以上再発した例は6例(25%)であった。再発までの糖尿病罹病期間は平均 8.1 ± 7.6 年、抗酸菌感染症初発時より再発までの期間は 7.0 ± 6.4 年であった。再発時の胸部X線写真所見を検討すると空洞性の病変を生じた症例は20例(83.3%)と大多数を占めていた。再発時平均BMIは $17.7 \pm 3.5 \text{ kg/m}^2$ と痩せている症例が多かった。再発時の糖尿病治療内容については放置または再発時初めて指摘された症例が11例(45.8%)と高率に認められた。入院時平均空腹時血糖値 $190.2 \pm 63.7 \text{ mg/dl}$ 、平均食後2時間血糖値 $266.3 \pm 105.5 \text{ mg/dl}$ であり、また平均HbA_{1c}値 $9.6 \pm 1.6 \%$ 、平均HbA₁値 $11.2 \pm 2.6 \%$ と入院前は高血糖状態に多くの症例がさらされていたと考えられた。抗結核薬に対する耐性は9例において認められたが、菌陰性化までの期間は塗抹、培養検査とも平均2カ月以内であり、平均入院期間も外科的治療を行った1例を除くと 6.2 ± 2.9 カ月であった。〔考察〕 今回のわれわれの検討の結果、本検討症例においては再発までの間、糖尿病に関する治療が中断していた症例が比較的多く、これらの症例は初回入院時食事療法のみで良好な血糖コントロールが得られていたものがほとんどであった。糖尿病治療中再発した症例においてもその血糖コントロールは不良であった症例が多く、血糖コントロールの重要性および従来管理が甘くなりがちな食事療法のみでコントロールされてい

る糖尿病合併患者の管理が再発予防に重要と考えられた。また既結核治療者で再発時糖尿病を指摘された症例も3例あり、結核治療後の尿糖等の定期的な検査も必要と考えられた。

5. 肺結核を合併したじん肺例の検討 °二階堂義彦・平岡克己・横崎恭之・永田忍彦・城戸優光(産業医大呼吸器)

〔目的〕 じん肺患者では健常者に比べて肺結核の合併率が高いことが知られており、じん肺の予後決定因子のなかでも非常に大きな比重を占めている。そこで当科開設以後、10年間に当科を受診したじん肺患者における肺結核合併例をまとめ、肺結核と結びつくじん肺の諸因子について検討した。〔対象および方法〕 昭和56年から現在まで、産業医科大学病院呼吸器科の外来を受診または入院したじん肺患者93名を対象とした。内訳は炭素系じん肺49名、珪肺18名、石棉肺12名、金属肺3名、複数の種類の粉じん作業歴がある者11名であった。既往歴および胸写所見から肺結核合併群および非合併群にわけ、胸写上のじん肺の病型分類、粉じん作業歴、肺機能等について両群間で比較検討した。さらに肺結核合併群の中で、排菌および治療の有無と上記の因子の関連についても検討を加えた。また、じん肺患者の肺胞洗浄液(BALF)中の細胞成分の検討も行った。〔成績〕 じん肺患者93名の内、肺結核の合併は14名(15.1%)で、平均年齢は65.9歳であった。粉塵作業期間は両群間で有意な差は見られず、肺機能の程度別に検討しても両群間に差はみられなかった。しかし、1型のじん肺で肺結核を合併したのは2例(6%)に比べ、2型以上で肺結核を合併したのは12例(19%)と高値を示した。また肺結核を合併した3型以上のじん肺患者はすべて結核の治療歴があるのに対して、2型以下は63%にすぎなかった。さらに過去の排菌の有無については、3型以上の75%に対して、2型以下では29%であった。気管支肺胞洗浄(BAL)はじん肺4型の4名について行った。1例では粘液が多く細胞成分が回収できなかった。他の3例では回収量が少なく細胞数も少なかった。細胞分類およびCD4/CD8比も一定の傾向が認められなかった。〔考察〕 今回の検討ではじん肺患者の肺結核の合併頻度が健常者に比べて高い結果が得られた。さらに、どのような因子が肺結核の合併と関連しているかを肺結核の発生率および病勢を指標に検討した。その結果、発生率は病型の進行したものに高い傾向が見られたものの、肺機能、粉じん作業期間などとは明らかな関係はみられず、その要因は明確ではなかった。BALに関しては、病型の進んだものでは気管支の変形が強く、楔入が容易でなく、肺胞成分を十分回収することが困難な者が多かった。またじん肺の性質上、洗浄を行った中葉の状態も症例により異なると考えられた。

6. 膠原病と結核症 °寺尾一郎・萩原照久・山口文夫・雨宮英子・飯島真悟・堀江孝至（日本大医1内）

〔目的〕 最近、結核症発症の減少傾向が鈍化してきており、その原因としてさまざまな因子が指摘されている。今回われわれは膠原病に注目し、本疾患が基礎疾患として結核発症の要因となるか否かについて検討した。

〔対象と方法〕 昭和47年1月から平成2年3月までの18年間に、当院外来観察中および入院中の膠原病および膠原病類似疾患の中で、結核症の確定診断を受け、入院加療を要した10例を対象とした。この対象例について、膠原病の種類、活動状態、薬剤使用状況、結核症の病態、結核発症時期の検査所見などについて検討するとともに、栄養状態など結核発症の誘因となる他の要因の有無について臨床的解析を行った。

〔結果〕 上記期間に膠原病として入院した患者は男性186例、女性778例計964例であった。このうち結核症を発症したのは男性1例女性9例の計10例であった。膠原病を疾患別に分析すると、SLE4例、SLE+RA1例、SLE+シェーグレン症候群1例、RA1例、RA+MCTD1例、ベーチェット病2例であった。治療として、ステロイド単独使用が6例、その他の免疫抑制剤単独使用が2例、併用1例、未使用1例であった。結核性病変から見ると、外来で結核症の診断を受け入院した例は6例であり、膠原病の経過中に症状増悪のために入院し、その後結核症が明らかになったものが4例であった。最終的には肺結核5例、粟粒結核5例で、その平均発症年齢は前者で36.8歳、後者で55.8歳であり、平均入院期間は前者で140.8日、後者で214.2日であった。膠原病の活動状況は治療薬剤の影響もあるので解析は容易ではないが、検査所見で見ると粟粒結核発症例では末梢血のリンパ球は平均7.2%と低値を示していた。同じく粟粒結核例で細胞性免疫の指標としてリンパ球幼弱反応を検索したものではいずれも低下を示していた。また液性免疫の指標として免疫グロブリンを定量した例では低値を示した例があった。膠原病以外の要因として、既往歴に胃潰瘍手術歴のあるものが1例、肝機能障害のあるものが2例であった。また治療過程で糖尿病状態を呈したものが1例であった。栄養状態の指標としてのChEは平均225.9IU/l、血中アルブミンは平均3.32g/dlといずれも低値を示していた。

〔考察〕 膠原病が結核症の発症要因になるか否かについて検討を行ったが、結核発症例のみの解析では、膠原病の活動性の影響が使用薬剤の影響によるものかの判断は容易ではない。しかし多くの検査所見からはステロイド剤あるいは免疫抑制剤による免疫低下状態が膠原病における結核症発症の主な要因と考えられる。今後結核症非発症例の解析も加え詳細に検討する予定である。

7. 膠原病に併発した抗酸菌症の検討 °高橋正光・

福井光文・竹口甲三・関田恒二郎・岡島重孝（川崎市立井田病内）堀米 寛（同胸部外）

〔目的〕 最近、当院結核病棟において、糖尿病、肝硬変および悪性腫瘍等に加え、膠原病合併例を経験する機会も少なくない。一方、感染症は膠原病の主要死因の1つである。したがって、抗酸菌症も鑑別診断、治療上、今後も銘記すべき疾患の1つと考えられるため、その臨床像について検討を加えた。

〔対象〕 結核症の合併は32例（3例が非定型抗酸菌症）で、RA20例（女12例、男8例、平均年齢63±11歳）、SLE10例（女9例、男1例、平均年齢43±11歳）、PM/DM1例（女、43歳）、SjS1例（女、40歳）である。

〔結果〕 ①RAとSLEの発病から結核合併までの期間は、RAが8カ月から47年で、平均15±11年である。SLEは、ほぼ同時期から21年で平均5.6±7年であった。②結核合併時のステロイド剤（ス剤）投与の有無、ス剤投与例の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7例、ス剤と他の免疫抑制剤併用例3例、ス剤非投与例10例であった。ス剤投与中の10例はプレドニソロン換算で2.5mgから20mg/日で、その1日平均投与量は9±6mgであった。SLEはス剤投与例9例、非投与例1例である。ス剤投与中の9例は10mgから60mg/日で、その1日平均投与量は29±18mgであった。③粟粒結核はSLE3例、RA1例で、いずれもス剤投与例であった。④尿路結核は2例で、活動性SLE腎症例であった。⑤入院中の死亡例はRAの2例で、肺炎と敗血症性ショックと考えられた。

〔考察〕 膠原病に合併した抗酸菌症32例を検討した。SLEは原病発症後、RAに比し結核合併までの期間がより短期であった。特にSLEは治療に多量のス剤を要しており、10例中9例がス剤投与中の結核合併であることから、結核発症にス剤の関与が示唆された。RAでは結核発病時、20例中10例がPSLあるいは免疫抑制剤投与中であり、薬剤の影響も無視し得ないと考えられるが、1/2の症例がス剤非投与例であり、必ずしもス剤投与により結核を合併するのではなく、RA自身の免疫異常を基盤に結核を合併したと思われる。尿路結核は2例で、ともにSLE腎症に合併した症例であった。尿路結核を含めて、肺外結核が合併した場合、原病の治療が主体となるため、肺外結核の発見が遅れる可能性も起こり得ると思われる。したがって、原病では説明のつかない臨床症状を呈した時には、肺外結核を含めた抗酸菌症の合併も念頭において対処することが肝要と思われた。

8. 血液疾患における肺結核症 °高田勝利・山本正彦・伊奈康孝・野田正治・羽柴初美・佐藤俊英・宮地厚雄・伊藤伸介・佐藤滋樹・佐橋浩一（名古屋市立大医2内）竹内元二・飯田伸介・小松弘和（静岡済生会病血液内）

〔目的〕 各種血液疾患においては、種々の化学療法や原疾患による好中球、リンパ球の数量的、機能的異常により、感染防御能低下と免疫不全状態となり、重篤な感染症のため死の転帰をとるものが多い。このような Compromised Host においては各種の感染症が頻発である。今回、各種血液疾患における肺結核症の合併について検討した。〔対象〕 1987年より当院内科血液患者、および関連施設血液内科で入院治療した210例を対象とした。その内訳は急性白血球53例、慢性骨髄性白血球17例、多発性骨髄腫27例、再生不良性貧血20例、自己免疫性溶血性貧血6例、悪性リンパ腫50例、ホジキン病5例、骨髄異形成症候群15例、その他の血液疾患17例である。〔結果〕 経過中に肺結核症の合併を認めたものは210例中6例(2.9%)であり、男5例、女1例、その内訳は急性白血球1例(1.9%)、慢性骨髄性白血球1例(5.9%)、再生不良性貧血3例(15%)、自己免疫性溶血性貧血1例(17%)であった。悪性リンパ腫、ホジキン病、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、その他の血液疾患では、肺結核症の発生を認めなかった。塗抹・培養で確認されたもの3例、臨床的に確認されたもの3例である。学会分類ではⅡ1は1例、Ⅲ1は3例、胸水例は1例、Ⅲ2は1例であった。原疾患の病態が安定していたとき発症したもの4例、ステロイド投与中に発症したもの2例(原疾患の病態が安定し維持量投与中)であり、6例とも比較的血液学的病態の安定した時期に発症した。肺結核合併した6例の予後は、抗結核剤により肺結核が治癒または安定したもの5例、肺結核による死亡1例、原疾患による死亡1例、生存3例であった。また原疾患の化学療法により、肺結核症が悪化したものは認めなかった。〔考案〕 各種血液疾患における肺結核症の合併頻度はステロイド剤投与の機会が多いにもかかわらず少ない。この理由として、血液疾患では、特に白血球数が著しく少なく、また化学療法により免疫学的にも防御機構が強く障害され、一般感染症が優先することが多いことによると思われる。また経過の長いものがこれら血液疾患では少ないため、免疫不全状態の期間が短いことも発症頻度の少ない理由と思われる。さらに急性白血球では化学療法により緩解した状態では防御機構は正常状態に保持され、この期間に感染することが少ないことも他の Compromised Host と性格を異にする理由と思われる。今回の血液疾患のうち、再生不良性貧血、自己免疫性溶血性貧血ではステロイドの投与期間も長く、また経過も長いため、他の血液疾患より肺結核発症頻度が高いものと思われた。

9. 血液疾患における播種性抗酸菌症 °坂巻 壽・秋山秀樹・植竹健司(東京都立駒込病内)

血液疾患における、播種性抗酸菌症は診断が困難な場合が多く、治療が不十分となりやすい。今回われわれは

血液疾患に合併した粟粒結核と播種性非定型抗酸菌症について検討を行った。〔対象〕 1976年4月から90年10月までに当院に血液疾患のために入院した患者、計953例(acute nonlymphocytic leukemia : ANLL 153, acute lymphocytic leukemia : ALL 107, chronic myelogenous leukemia : CML 76, malignant lymphoma : ML 412, idiopathic thrombocytopenic purpura 26, myelodysplastic syndrome : MDS 30, myeloproliferative disease 13, multiple myeloma 95, aplastic anemia 41.) 〔方法〕 同時期において2つ以上の臓器から抗酸菌が陽性となったもの、あるいは血液もしくは骨髄から抗酸菌が証明されたものを播種性抗酸菌症と診断した。〔結果〕 粟粒結核7例、播種性非定型抗酸菌症3例を認めた。粟粒結核の各基礎疾患における頻度は、ANLL 2例(1.3%)、ALL 1例(0.9%)、CML 2例(2.6%)、ML 1例(0.2%)、MDS 1例(3.3%)であった。年齢は43歳から78歳(中央値70歳)で、2例において結核の既往があった。全例がステロイド投与を受けていた。また、発症時、全例に発熱、1例に表在リンパ節腫大、1例に肝腫大を認めた。胸部レントゲン上、結節陰影を3例に、胸水を2例、肺胞性陰影を2例に、縦隔リンパ節腫大を2例に認めた。リンパ節生検にて抗酸菌陽性となった1例を除き生前診断はつかず、抗結核治療は2例で行われたが、7例全例が死亡した。剖検時の合併症として、カリニ肺炎、真菌症、CMV肺炎が各1例認められ、高度の免疫学的な異常の存在が示唆された。非定型抗酸菌症は3例とも慢性期のCMLであり、内2例にステロイドの使用歴を認めた。全例で発熱を、肝脾腫、リンパ節腫大を各1例に認め、胸部レントゲン上では、肺胞性陰影を2例に認めたが、他に特徴的な所見は認めなかった。全例生前診断され、骨髄培養は施行された2例で、ともに陽性であった。抗結核剤は全例で投与されたが、診断後4カ月以内に全例死亡した。〔結論〕 血液疾患の中では、特にCMLとMDSに高頻度に抗酸菌症がみられ、その予後は不良であった。生前診断上、決め手となる特異的な所見は特に認められず、胸部レントゲン上でも、粟粒影を呈する場合が少ないことが示された。今後早期発見、早期治療のために、培養陽性率の高い骨髄、BALのサンプル等の、DNA検査を含めた検査の改良、開発が必要と思われた。

10. 血液悪性疾患および癌患者に合併した抗酸菌感染症について °藤田次郎・山地康文・入野昭三(香川医大1内)

〔目的〕 悪性腫瘍患者の増加および癌化学療法の進歩にともなって免疫抑制患者は増加しつつある。血液悪性疾患および癌患者に合併した抗酸菌感染症の臨床像を明らかにすることを目的に以下の検討をおこなった。〔方

法〕 1984年から90年の7年間に香川医科大学臨床検査部に提出された各種検体から抗酸菌が検出された症例をlist upした。これらの症例の中から、抗酸菌検出と同時期または以前に悪性腫瘍(血液悪性疾患および固形癌)を合併している症例を選択した。これらの症例における抗酸菌感染症の臨床所見をretrospectiveに解析した。〔成績〕 該当する症例は15例であった。15例の基礎疾患は白血病4例、悪性リンパ腫2例、原発性肺癌6例、胃癌2例、肝細胞癌1例であった。検出材料は喀痰9例、尿2例、胃液1例、気管支洗浄液1例、膿瘍穿刺液1例、リンパ節生検1例であった。培養にて抗酸菌の検出された症例は13例であり、菌の種類は結核菌9例、非定型抗酸菌4例であった。血液悪性疾患および固形癌と抗酸菌感染症との合併の時期に関しては、癌化学療法施行後に抗酸菌感染症を発症した例が15症例中10症例であった。白血病4例、悪性リンパ腫2例の計6例の血液疾患においては、いずれも化学療法後に抗酸菌が検出された。原発性肺癌6例においては、3例が化学療法後、3例が肺癌の発見と同時期に抗酸菌が検出された。興味深い症例として、肺小細胞癌の3年以上生存者および胃癌術後2年の症例(いずれの症例も化学療法を継続していた)に認められた肺結核症があげられる。また同一病棟において2カ月間に5例の抗酸菌感染症(肺結核症2例、非定型抗酸菌症3例)が認められた事実があり、免疫抑制状態にある患者間での院内感染の可能性が示唆された。〔考案〕 血液悪性疾患および癌患者に合併した抗酸菌感染症の臨床像を検討した。該当する15症例のうち癌化学療法施行後に抗酸菌感染症を発症した例が大半であり、抗癌剤投与に伴う細胞性免疫の低下が抗酸菌感染症の発症に大きく関与していると考えられた。また癌化学療法施行後の長期生存者に認められる抗酸菌感染症も今後増加する可能性があり注意が必要であろう。また抗酸菌感染症が院内感染として発症しうる可能性も示唆された。〔結論〕 血液悪性疾患および癌患者に合併した抗酸菌感染症の臨床像はきわめて多彩であった。免疫抑制患者の増加にともない、新たな臨床像を呈する抗酸菌感染症の出現する可能性が示唆された。

11. 興味ある臨床像を呈する HTLV-I キャリアの肺抗酸菌感染症 5 例の検討 〓 福永秀智・岩見文行・乗松克政(国療南九州病呼吸器)

〔目的〕 HTLV-I キャリアの呼吸器病変に関して、演者は日胸総会などで数回にわたって発表してきた。今回は、肺結核症(Tbc)および非定型抗酸菌症(AM症)の5症例でBALなど試み、臨床的、免疫学的に興味ある知見を得たので報告する。〔対象と方法〕 当院で多発性肺病変を有するキャリアを最近3年余りで114例(男45, 女69)経験している。その中で、臨床診断としては、DPB, 気管支拡張症, 間質性肺疾患(急性・

慢性), 喘息症状を呈する肺気腫に陽性者の多いことが判明した。抗ATLA抗体の測定はPA法で行われ、全例が256倍以上であった。AM症の3例はすべて*M. avium complex*である。〔成績〕 症例1: 81歳男性。軽症の糖尿病はあるも平素健康人。自覚症状なし。病型分類はrII₂。G5号, 培養(++)。ツ反陽性。末梢血でATL様細胞0~1個。細胞性免疫検査では全血でCD8軽度低下, BALFで病巣と無関係の右B₅よりLy41%と増加し, 異型リンパ球少数, CD4/CD8は5.05と増加。抗結核剤による反応は良好。症例2: 47歳男性。平素健康者。咳と血痰で発見され, 病型分類はII₁。G4号, ツ反強陽性。末梢血異常リンパ球0~1%, 細胞性免疫は全血でCD8 8.6%と低下, CD4/CD8は5.09と増加し, リンパ球幼若化反応で自己増殖反応あり。BALFは病巣と無関係の右B₅より行いLy12%であるが, 異型リンパ球がみられた。症例3: 68歳女性。G5号, 培養(++)。化療で一時期陰性化。現在は発熱と大量の持続排菌。胸部X線写真は6年間の観察あり, 進行性で荒蕪肺様。末血でATL様細胞1%以下。症例4: 78歳女性。62歳より肺炎と貧血で5回の入院歴。平成2年G3号, 培養(+)。全血の細胞性免疫は異常なし。胸部X線は17年間の経過で正常から荒蕪肺様へ推移。症例5: 66歳女性。息切れなどの自覚症状出現後1年余りで衰弱死。G(-), 培養(+)。末血でATL様細胞は0~3%。細胞性免疫は全血, BALFとも異常なく, BALFでリンパ球増加もなし。胸部X線写真は死亡前3カ月間で急速に悪化。〔まとめ〕 HTLV-I キャリアで抗酸菌症5例(Tbc2, AM3)を検討した。4例にATL様細胞が少数出沒したが末梢血白血球増多はみられなかった。Tbcの2例は平素健康人, AM症の3例はるいそうなどが著明である。Tbcの1例では, 病巣以外から異型を伴うリンパ球の増加がみられた。AM症では肺炎など繰り返しながら荒蕪肺様へと進行している。当院はHTLV-I キャリアの高浸淫地域のため, 抗酸菌症発症との因果関係については不明である。

12. 透析患者における結核症の臨床的検討 〓 川井伸一郎・平野 宏・大沢源吾(川崎医大腎臓内)

〔目的〕 慢性腎不全による透析患者は細胞性免疫の低下に基づく結核を含めた種々の感染症の併発が問題となってきた。今回このような状態の患者において結核の発症がどのような病態下でどのような頻度で起こっているかを臨床的に検討した。〔対象と方法〕 川崎医大腎センターにおいて血液および腹膜透析を行った患者のうち結核症の確定例7例と非確定例であるが, 臨床的に結核と診断された3例の計10例を対象にして結核発症の頻度, 診断, 発症の時期および検査成績について検討を行った。〔結果〕 肺外結核が70%, 組織診断は50%, 培養は20%, 発症の時期は透析導入前後の6カ月以内

に50%が発症、ツ反は88%が陽性（強陽性は1例のみ）、リンパ球数は13.6%（確診例8.3%、非確診例18.6%）であった。白血球数は $10,000/\text{mm}^3$ 以上が20%に対し、血沈 $100\text{mm}/\text{hr}$ 以上は55%、CRP陽性は80%であった。診断は組織学的診断が50%で菌の検出は20%であった。発熱は10例中8例に認め、この8例中4例は 39°C 以上の高熱を呈した。〔結論〕今回の検討で明らかになった透析患者の結核症の特徴は、①肺外結核が多い。②透析導入期に多く発症する。③培養による菌の検出率は低い。④ツ反にはわずかながらにも反応する。⑤血沈、CRPは高値を示すが白血球数およびリンパ球数は増加傾向を示さない。⑥比較的高熱を来することが多い。以上これらの特徴は、今後透析患者の結核の診断に有用と思われた。

13. 剖検症例における活動性肺抗酸菌症の臨床病理学的検討 °南部静洋・岩田猛邦・種田和清・郡 義明・田口善夫・富井啓介・三野真里・柚木由浩・有田真知子（天理よろづ相談所病呼吸器内）市島國雄・小橋陽一郎（同病理）

〔目的〕肺結核症に代表される抗酸菌症は、悪性腫瘍等の終末呼吸器感染症として常に考慮しておかねばならない。今回われわれは剖検症例の検討から、終末感染症としての抗酸菌症の臨床病理学的問題点を検討した。〔対象および方法〕天理よろづ相談所病院における1979年から88年までの10年間の剖検1594例の病理組織学的検討にて、組織学的に肺に活動性の抗酸菌病変を認めた26例について入院カルテ、剖検プロトコール、胸部レ線等の臨床的背景と病理組織学的病変を検討した。〔結果〕活動性の肺抗酸菌症は剖検例の1.6%に認められた。基礎疾患は悪性腫瘍15例（肺癌：7例、血液悪性腫瘍：4例、上咽頭癌・食道癌・皮膚癌・悪性黒色腫

各1例）、良性疾患11例（大動脈瘤：4例、肝硬変症：2例、基礎病変なし：2例、間質性肺炎・気管支拡張症・大動脈狭窄症各1例）であった。26例中生前より抗酸菌症を考慮し、化学療法が施行されていた症例は12例であった。また活動性肺抗酸菌症26例中、他臓器にも広範な抗酸菌病変を認め粟粒結核症と診断された症例は11例で、化学療法施行例は3例にすぎず広範な抗酸菌感染症での見落とし例が多かった。こうした症例は肺癌以外の悪性腫瘍や大動脈瘤、肝硬変症等の症例にみられ、胸部レ線が粒状影や胸水貯留例での見落としが多く、特に粒状影症例では悪性腫瘍の転移と診断されていた。生前および剖検時に抗酸菌培養が施行されていた症例は14例で培養陽性は12例（*M. tuberculosis*：10例、*M. avium* complex：2例）であった。抗酸菌症として化学療法の施行されていながら剖検時活動性の抗酸菌症の所見を認めた12例は悪性腫瘍が7例と多く、次に化学療法に耐性の *M. avium* complex 2例、副腎皮質ステロイド投与1例であり、他の2例は結核症の診断と化学療法開始時にきわめて広範な肺や消化管の結核病変を認めた症例であった。〔考案〕肺の活動性抗酸菌感染症の頻度は剖検例の1.6%と少ない頻度であったが、悪性腫瘍や肝硬変症などいわゆる compromised host や大動脈瘤症例に合併していた。また生前に抗酸菌症として考慮されていない症例で他臓器も含めた広範な抗酸菌感染症の症例が多く、抗酸菌症の存在は終末感染症として常に考慮しておく必要があると考えられた。胸部レ線上粒状影や胸水貯留例での見落としが多く、こうした症例での抗酸菌感染に対する十分な検索が必要である。最後に抗酸菌感染に対する化学療法施行例でも悪性腫瘍合併例では活動性病変の残存がみられ、化学療法を施行していても慎重に治療経過を観察する必要がある。

要 望 課 題 IV

慢 性 膿 胸 の 治 療

〔4月23日（火） 11:10～12:00 B会場〕

座長 （結核予防会複十字病） 小 山 明

はじめに

抗結核剤の進歩により、わが国における肺結核の手術例は著しく減少したが、慢性膿胸に対する手術例は今なお少なからず見られる。特に問題なのは人工気胸術後、長期間をへて発症する穿孔性膿胸であろう。しかし、このような穿孔が何故に発症するかについては不明な点が多いにもかかわらず、あまり検討されていなかったように思う。本要望課題での、新野ら（国療中野病院、呼吸器科）の臨床病理学的検討は大変興味深い。慢性膿胸の治療成績を左右する因子としては患者の年齢、全身状態、合併症の有無、心肺機能など患者側の全身的要因と膿胸腔の拡大、瘻の有無、肺内病巣などの局所要因、さらにはこれら背景因子をもとに行われる治療法の選択が重要である。膿胸の外科的治療の基本は瘻の閉鎖と膿胸嚢の除去、膿胸腔の縮小にあり、肺剥皮術、Air plomage 法などは肺機能の温存上もよい術式であるが、肺内病巣や瘻の状態によって適応限界がある。胸膜肺全剥術は根治性の高い術式ではあるが、肺機能や手術侵襲の大きさからの適応限界があり、腔縮小術や膿胸腔開放術などの姑息的術式にとどめざるをえない場合も多い。そのような症例に対して最近では大網充填術が行われるようになってきたが、これらさまざまな手術術式をいかなる基準によって選択すべきかを高嶋ら（島田市立病院、呼吸器科）、青木ら（京大胸部研、胸部外科）、黄ら（天理よろづ相談所病院、胸部外科）の方々の成績をもとに討議したい。有瘻性膿胸の場合、内科的治療にはあまり大きな期待はもてないと思われるが、高齢者や低肺機能例では手術不能の場合も多く、内科的治療にたよるしかない。ここで非観血的治療の適応と限界を久保ら（京大胸部研、1内）に示していただくことは、外科側にとっても大変有益と考える。フロアーからも多くの方々为本要望課題の討議に参加して下さることを期待している。

1. 人工気胸歴を持つ慢性膿胸の臨床病理学的検討
 ・新野 史・田島 洋（国療中野病病理）荒井他嘉司・稲垣敬三・森田敬知・矢野 真（同外）

〔はじめに〕 われわれは人工気胸歴を持つ膿胸症例の特異性について報告してきた。それは気胸術後30～40年の長い安定期間の後に突然に発症し、多くが有瘻性で、

慢性膿胸の状態で見られることが多い。しかしながらこの人工気胸後膿胸が何故に長い安定期間の後に発症するのか、その発生病理は不明である。今回この点について臨床病理学的検討を行ったので、報告する。〔方法〕昭和55年～平成元年までの10年間に本院胸部外科にて手術された膿胸症例155例のなかで人工気胸歴を持つ67例について病理組織学的検索を行った。〔成績〕手術材料は剥皮術15例、胸膜肺全または胸膜肺葉切除術52例で、男48例、女19例、平均年齢男62歳（46～70歳）、女64歳（47～70歳）であった。人工気胸術は昭和10～32年の間に行われており、膿胸は18～53年後に発症していた。発症時の症状は咳、痰、血痰、発熱、胸痛、倦怠感、呼吸苦であった。原因が結核性と思われるものは8例、一般細菌によるとと思われるものは7例、真菌によるとと思われるものは4例で、臨床的に多くは有瘻性であるが、病理学的に肺実質と膿胸腔との間に瘻孔が明らかなものは7例、疑いのあるものは3例であった。組織学的に多くの膿胸壁には膿胸腔に向い壊死傾向や出血が見られ、多数の炎症性細胞浸潤や毛細血管の増生を伴う活動性の非特異的慢性炎症像が観察され、明らかな結核性肉芽腫はほとんどの症例で認められなかった。また時に慢性炎症像とともに急性炎症の像が目立つ症例もあった。同時に切除された肺には無気肺や慢性炎症像、繊維化を示すものが多く、活動性の結核病巣が見られたものは少なかった。〔考案〕多くの症例で肺内に慢性炎症像が見られ、有瘻性であったこと、膿胸壁には活動性の非特異的慢性炎症像が見られたことにより、人工気胸後慢性膿胸の発症には、結核性以外に、肺側の非結核性の感染が臓側胸膜に波及し、人工気胸腔が膿瘍化するという機序や、無菌例で肺内病巣が軽度のものには、胸郭運動に関連した物理的因子の関与も考えられた。〔結論〕人工気胸歴を持つ慢性膿胸の手術材料について臨床病理学的検索を行い、その発症機序について考案した。

2. 膿胸手術症例の検討 高嶋義光・川島正裕・山田 孝・平田敏樹・八木一之・秋山仁一郎（市立島田市民病呼吸器）

〔目的〕最近の膿胸は、高齢者にも多く認められ、合併症をもつ者もあり、術中術後の管理にも注意が必要である。そこでこの機会に当院での膿胸手術例について検

討してみた。〔方法〕昭和57年より平成2年までに当院呼吸器科にて手術した膿胸症例は29例であった。〔成績〕年齢分布は、40歳未満3例、40歳代4例、50歳代3例、60歳代11例、70歳以上8例、平均57.5歳。男24例、女5例。既往歴；人工気胸術1例、胸郭成形2例、合併症；脳血管障害2例、糖尿病3例などがおもなものである。膿胸の原因菌は、結核菌性7例、非結核菌5例（嫌気性菌2例、緑膿菌1例、その他一般細菌2例）、不明17例。術前に胸腔ドレーンを留置した15例の留置期間は平均30日、このドレーンの洗浄液はイソジン生食液4例、生食1例、抗生剤2例であった。膿胸の拡がり、全膿胸は10例、部分膿胸は19例であった。手術は、胸膜肺全摘術6例、胸成術5例（開窓術4例）、肺剥皮術19例、有癭性膿胸は9例であった。術後死は4例（敗血症2例、膿胸再発1例、呼吸不全1例）、また遠隔死は、呼吸不全1例、他臓器癌2例が見られた。〔考案と結論〕高齢者における膿胸は、結核の既往歴、臓器障害などが多く認められた。これらにより治療が困難であり、一般状態の悪化等により対策に苦慮させられることがあった。胸腔ドレナージなどの内科的治療法により一般状態の改善を得た上で、外科的治療法をおこなう治療成績を向上させたい。

3. 慢性膿胸症例に対する有癭性大網法の経験—「超低肺機能」を中心に °黄 政龍・北野司久・辰巳明利（天理よろづ相談所病胸部外）

〔目的〕慢性膿胸症例では拘束性障害が多く、その外科治療においてしばしば問題となる。今回われわれは、高度の低肺機能症例に対する有癭性大網法について、臨床的検討を行ったので、その成績を報告する。〔方法〕1978年1月より90年10月までに当科で手術を受けた結核性膿胸は32例であった。この中で、術前1秒量が1L以下または20ml/kg以下の症例を「超低肺機能」症例と定義し、対象に選んだ。これらの症例の発症状況、手術前後の経過、合併症について検討を加えた。〔成績〕①「超低肺機能」症例は7例であり、その内訳は、男3例、女4例で、年齢47～71歳（平均61歳）であった。それらは全膿胸5例、部分膿胸2例であり、全例有癭性（内癭・外癭合併3例、内癭のみ2例、外癭のみ2例）であった。入院時胸水の細菌学的検査では全例陽性であり、一般化膿菌5例、結核菌1例、真菌1例であった。術前1秒量は460～1,160ml（平均740ml）で、5例に高炭酸ガス血症を認めた。②治療：入院時胸水で結核菌陽性の1例は、膿胸腔洗浄ドレナージ後に筋肉弁充填術を行った。他の6例には、すべて一期的に有癭性大網法を施行した。③術後経過と合併症：5例は術直後または術後1日目に気管内チューブを抜管し、呼吸器合併症はなかった。2例において術後呼吸不全を認め、機械呼吸および気管切開を必要とした。④予後：術後

肺機能は改善5例、不変1例、低下1例であった。5例は膿胸の再発なく、現在外来通院中である。1例は慢性呼吸不全により術後181日目に在院死した。また、1例は膿胸再発はなかったが、術後1年4カ月目に他病死した。〔症例呈示〕①55歳・女性。36年前に肺結核症で左上切と胸成術を、17年前に右乳癌で右乳房切断術と術後照射を受けた。1年前より皮膚癭を合併し、右有癭性部分膿胸と診断され、1986年5月当科に入院し、有癭性大網法・遊離皮弁移植術を施行した。術前1秒量が570ml、 $Paco_2$ 52.8 Torrであって、術後呼吸不全に陥り、機械呼吸と気管切開を必要としたが、術後9日目で離脱できた。②69歳・女性。39年前に肺結核で左胸成術を受けた。その後左膿胸を合併し、7回の手術が試みられたが、開放創が外癭として残り、ガーゼ交換が必要であった。1990年8月当科に入院し、術前検査では1秒量560ml、 $Paco_2$ 72.4 Torrであった。有癭性大網法を施行した。無輸血手術で終わり、術後合併症もなく、順調に経過した。〔考案・結論〕①低肺機能症例では慎重な術後管理が重要である。②低肺機能症例といえども、有癭性大網法は手術侵襲も小さく、術後の肺機能とQuality of lifeの改善が期待できる。③浄化吸収作用・組織修復作用・血管新生作用などを利用する有癭性大網法は、超低肺機能の有癭性膿胸症例において、最も良い適応である。

4. 慢性膿胸の外科治療 °青木 稔・和田洋巳・河原崎茂孝・水野 浩・神頭 徹・人見滋樹（京都大胸部疾患研胸部外）田村康一（同補助臓器）

〔目的〕今日、呼吸器感染症の外科治療症例が著明に減少した中、慢性膿胸は依然として呼吸器外科の重要な課題のひとつとして残っている。膿胸の成因、癭孔の有無、術式の選択や手術のタイミングなどが治療成績に影響を与える因子であると思われる。これらの点につきわれわれの経験を報告する。〔方法〕昭和50年1月から平成2月10月までの15年間に経験した82例の慢性膿胸手術例を対象とした。術後膿胸は対象から除外した。これらの症例の年齢、性、癭孔の有無、膿胸腔の拡がり、膿胸腔内細菌陽性率、選択術式と治療成績の関連を検討した。〔成績〕対象82例の年齢は24歳から78歳で平均年齢は54.4歳であり、男性68例、女性14例であった。有癭症例は51例、無癭例は31例であり、有癭例の平均年齢は56.8歳、無癭例のそれは47.6歳と前者が約9歳高齢であった。胸膜炎の既往は30例にみられ、人工気胸を受けた症例が26例であった。膿胸腔内起炎菌の検討を行った57例のうち結核菌陽性例が22例あり、一般細菌では緑膿菌が7例と最も多かった。菌陽性率は有癭例で74.3%（26/35）と高率であったが、無癭例では27.3%（6/22）と前者と比較し低率であった。選択術式は、剥皮術と胸膜肺全摘術が主な術式となるが、前

者は38例、後者は30例に行われた。瘻孔の有無でみると、有瘻例では胸膜肺全摘術が45.1% (23/51)、剥皮術が35.3% (18/51)におこなわれ、無瘻例では剥皮術が64.5% (20/31)、胸膜肺全摘術が22.6% (7/31)に施行された。治療成績は、1期的外科治療に成功した症例が64.6% (53/82)、複数回の外科治療を要したものが31.7% (26/82)、手術死が2例、開放療法のままの症例が1例であった。有瘻例の1期的外科治療成功例は54.9% (28/51)であったのに対し無瘻例のそれは80.6% (25/31)と高率であった。〔考案と結論〕慢性膿胸の成因として大多数例で結核が関与しており加齢に伴い有瘻化することが示唆された。手術術式は残存肺の機能や再膨張の程度に左右されるが、有瘻性膿胸の半数近くが胸膜肺全摘術を必要とし、しかも1期的外科治療成功例は54.9%にすぎなかった。このような症例の一部には大網充填術の適応も今後考慮すべきと考えている。一方、無瘻性膿胸では膿胸腔内菌陽性率が有瘻性膿胸に比べ低く剥皮術が過半数に施行され、その治療成績も良好であった。

5. 慢性膿胸に対する内科的治療の経験 °久保嘉朗・鈴木克洋・村山尚子・網谷良一・倉澤卓也・久世文幸 (京都大胸部疾患研1内)

〔目的〕慢性膿胸に対する治療法として従来、外科的療法が中心となってきたが、高齢、低肺機能、難治性感染等のためにやむを得ず内科的治療が選択される症例も少なくない。しかし、慢性膿胸に対する内科的治療成績については現在まで比較的報告が少なく、実際の診療に当たり治療法の選択等に困難を感じることも多いと思われる。内科的治療の現状の一端を明らかにするため、当科での過去15年間の内科的治療成績につき検討した。〔対象・方法〕1976～90年の15年間に当科に入院した慢性膿胸患者のうち、内科的治療を行い、その後6カ月

以上経過を追うことのできた15例を対象とした。ここでの内科的治療とは、化学療法、胸腔穿刺あるいはチューブドレナージによる排膿、洗浄、薬剤注入のいずれかが行われたものをいう。治療成績の評価については日本結核病学会治療委員会の「結核性膿胸の取扱いに関する見解」および国療膿胸研究班の判定基準に準拠した。〔結果〕対象15例中男性は9例、女性6例で平均年齢は63.5歳であった。7例が胸膜炎後、7例が人工気胸術後、1例が肺結核の再発に関連していたと考えられるが、いずれも入院時点で結核の初発後20年以上、平均で36.6年経過している。膿胸腔内結核菌陽性は7例で、一般細菌、真菌の感染はそれぞれ3例にみられた。全膿胸は13例、有瘻性は13例ですべて内瘻であった。治療内容は化療のみが2例、胸腔穿刺による排膿、洗浄、薬剤の注入を行ったもの(以下胸腔穿刺と略す)が7例、チューブドレナージによる持続排膿、洗浄(以下チューブドレナージと略す)を施行したのは6例であった。入院治療後の観察期間は、2年7カ月～12年2カ月で9例が不安定軽快、3例が不変(2例は後に悪性腫瘍で死亡)、1例が悪化と判定され、2例が膿胸関連死と考えられた。不安定軽快を成功、その他を不成功とすると治療内容別では、化療のみで成功が2例、胸腔穿刺では成功5例、不成功2例、チューブドレナージでは成功2例、不成功4例であった。〔考案〕今回のわれわれの検討では全例が中等症以上の症例であったにもかかわらず、9例が退院後長期にわたりほとんど症状なく経過しており、比較的良好な成績と考えられた。しかし、治癒・安定軽快が1例もなく、軽症例を除き内科的治療による根治は困難であることを示している。今後も治療の中心が外科療法であることに疑いはないが、患者の高齢化とともに内科的治療の必要性も増していくものと思われ、その適応や限界等につきさらに検討が必要と考える。

要 望 課 題 V

脳結核および結核性髄膜炎

〔4月23日（火） 16:20～17:10 B会場〕

座長 （京都大胸部疾患研） 倉 澤 卓 也

はじめに

近年の結核症の減少と結核患者の高齢化など本邦における結核症を巡る疫学の変貌は著しい。一方、INH と RFP の併用を核とした強化化学療法の確立により、結核症は治癒し得る感染症として、後遺症を残さないための早期発見の重要性がいっそう認識されて来ている。

最も重篤な結核感染症の1つである頭蓋内結核症は、全結核患者の0.1%前後とその頻度は低いが、その病態は重篤で、予後も不良であり、かつ後遺症の合併頻度も高いとされており、早期診断・早期治療が特に望まれる。

結核菌の培養には長期間を要するため、他の迅速診断法の確立が望まれるが、近年のCTやMRIなどの精密な画像診断法の急速な進歩と普及、ADAやTSAなどの生化学的診断法の進歩などにより早期診断法の確立も期待される。しかし、本邦の脳結核腫の既報告例の約1/3の症例は化学療法開始前に外科的切除を受けており、画像診断法の進歩にも関わらず、依然として診断困難な疾患であることに変わりはない。また、化学療法開始後に症状の悪化がみられることも稀ではなく、上述のように予後不良であったり、後遺症を合併する頻度も高く、化学療法単独では治療成績の向上に限界もみられる。

以上の現状を踏まえて、鑑別診断を含めた早期診断のための要点と治療上の問題点を整理し、今後のいっそうの進展を願って、久世文幸会長より今総会の要望課題として取り上げられたものと思われる。

池田先生には小児のツベルクリン反応の意義を中心に、中村先生には成人の髄液中のADAを中心に診断上の問題点とその意義を、野崎先生には脳CT所見を中心に、西村先生には脳CTおよびMRI所見を中心に、画像診断上の要点を報告頂き、新実先生には化学療法開始後の問題点を本邦報告例のまとめとして報告頂く予定である。

多数の先生方のご参加と活発な討論を期待したい。

1. 小児結核性髄膜炎におけるツベルクリン反応

池田一成（慶應義塾大医小児）川崎一輝・黒川博（東京都立清瀬小児病呼吸器）雉本忠市（国立小児病呼吸器）

〔目的〕 小児結核の減少に伴い小児の結核性髄膜炎をみる機会は極めて少なくなった。このため日常診療にお

いて診断にとまどうことが多いが、ツベルクリン反応は診断の1つの決め手になるものと思われる。今回われわれは最近の症例を中心に、小児結核性髄膜炎患児のツベルクリン反応を調査した。〔対象と方法〕 対象は1976年から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児である。このうち結核性髄膜炎と診断された患児のツベルクリン反応をretrospectiveに調査した。ツベルクリン反応は、平成元年2月の厚生省結核・感染症対策室長のINH予防内服に関する通知と同様に発赤の長径で比較した。また結核性髄膜炎の診断は髄液の細胞数増加を示した症例の中で、髄液から結核菌が証明された症例、あるいは結核菌が証明されなかった場合は、家族歴・接触歴、ツベルクリン反応等により総合的に判断した。〔成績〕 対象期間中に結核患児は計361例入院した（再発例2例を含む）。このうち結核性髄膜炎と診断された症例は計38例（10.5%）で男児22例、女児16例であった。患児の年齢分布は、6カ月以下5例・6カ月～1歳8例・1～3歳14例・4～7歳8例・11～14歳3例であった。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。BCGは38例中10例で接種されていた。接触歴は38例中27例で明らかであった。BCG接種歴と接触歴で分類すると、①BCG接種歴なし・接触歴あり…21例、②BCG接種歴なし・接触歴なし…7例、③BCG接種歴あり・接触歴あり…6例、④BCG接種歴あり・接触歴なし…4例、であった。ツベルクリン反応の発赤長径はそれぞれ上記①で7mm～39mm、②で12mm～19mm、③で10mm～26mm、④で17mm～19mmに分布していた。〔考按・結論〕 ツベルクリン反応の面からみると結核性髄膜炎の診断に際しては、特にBCG接種歴はあっても接触歴の明らかな患児において注意を要すると考えられた。平成元年2月厚生省結核・感染症対策室長のINH予防内服に関する通知では、INH予防内服の基準は上記①でツベルクリン反応の長径が10mm以上②③では30mm以上④では40mm以上となっている。今回のわれわれの調査は病児を対象としており一概に論じることはいできないが、厚生省の勧告にあてはまらない症例が少なからず認められた。INHの予防内服に関してはツベルクリン反応の発赤長径のみにとらわ

れず、患児の年齢・BCG接種時期・接触状況などのリスクファクターを考慮して総合的に判定することが重要であると考えられた。

2. 結核性髄膜炎における ADA 値の有用性 °中村淳一・松島敏春・原 宏紀・矢野達俊・小橋吉博・富澤貞夫・木村 丹・川西正泰・田野吉彦（川崎医大附属川崎病 2 内）

〔目的〕 1984 年結核病学会総会シンポジウム“最近の肺外結核”の結核性髄膜炎を担当した際、結核性髄膜炎患者 3 名の髄液中 ADA 値は何れも 10U/l と高く、回復期には低下していたことから、有用な検査法であろうと発表した。今回はその後検査した各種髄膜炎患者の髄液中 ADA 値を比較検討し、髄液中 ADA 値の測定が結核性髄膜炎の診断に有用であるか否かの結論を出すことを研究の目的とした。〔方法〕 昭和 60 年 4 月から平成 2 年 9 月までの 5 年 6 カ月間に川崎医科大学附属川崎病院に入院し、髄液中 ADA 値の測定が行われた 24 例を検討の対象とした。〔成績〕 24 例中髄膜炎患者は 13 例で、その内訳は結核性 2 例、細菌性 2 例、真菌性 1 例、無菌性 8 例であった。非髄膜炎患者は 11 例であった。結核性髄膜炎症例での髄液中 ADA 値は 20.8 と 137.7U/l であった。細菌性髄膜炎症例では、46.7 と 31.1U/l、クリプトコックス髄膜炎症例では 7.7U/l、無菌性髄膜炎症例では 1 例が 25.2U/l であった以外は 1.0 から 7.4U/l、非髄膜炎症例では 0.2 から 5.5U/l であった。また ADA 値と髄液中細胞数、単核細胞数、蛋白濃度の相関関係については相関係数はそれぞれ 0.63, 0.36, 0.28 と低値であった。また結核性髄膜炎 1 例、細菌性髄膜炎 1 例、無菌性髄膜炎 2 例、非髄膜炎 1 例、計 5 例で 2 から 4 回 ADA 値の測定を行っているが、悪化、死亡した結核性髄膜炎の 1 例のみで上昇し、改善した髄膜炎 3 例では下降しており、非髄膜炎の 1 例は不変であった。〔考案〕 結核性髄膜炎における髄液中 ADA 値は 10U/l 以上であった。また細菌性髄膜炎症例の 2 例と無菌性髄膜炎症例の 1 例で 10U/l 以上の高値であったが、他の症例はすべて 10U/l 以下であった。髄液中 ADA 値の高値であった細菌性髄膜炎 2 例は、*Staphylococcus* と *K. pneumoniae*、および *S. pneumoniae* が検出されたため、診断は容易であった。しかし臨床的に無菌性髄膜炎と診断した 1 例で高値であった症例については説明がむずかしい。〔結論〕 髄液中 ADA 値は結核性髄膜炎症例では今回の 2 症例とそれまでの 3 症例のすべてが 10U/l 以上の高値を示した。しかし細菌性髄膜炎や稀には無菌性髄膜炎でも 10U/l 以上の高値を示す症例があった。すなわち髄液中 ADA 値は活動期の結核性髄膜炎の場合には、10U/l 以上に上昇するものと考えられる。しかし、10U/l 以上の ADA 値を示すものがすべて結核性髄膜炎とは限らない。

3. 当院で経験した頭蓋内結核症 6 例の CT 所見一特にその経過を中心にして °野崎博之・高嶋修太郎・山田和子・豊田丈夫・里宇明元・儀武三郎・青柳昭雄（国療東埼玉病）

〔目的〕 頭蓋内結核症の臨床像の特徴を検討することを目的とする。〔方法〕 1985 年 5 月より現在まで本院にて診断された 6 症例について臨床的検討を行った。〔成績〕 症例 1: 61 歳・男性。1985 年 5 月肺結核にて入院、SHRE の治療で胸部 X 線像、一般状態も改善したが同年 8 月に左片麻痺と構語障害が出現した。CT で右頭頂部に ring enhancement を伴う低吸収域を認め、摘出術により乾酪壊死を有する被包化膿瘍を認めた。症例 2: 3 歳・男児。1985 年 7 月結核性髄膜炎と診断され SHRE の治療を受けた。当初は結核腫は認められなかったが、5 カ月後の CT では脳底部に ring enhancement を伴う結核腫を認めた。11 カ月後には一部の結核腫は癒合し大きく homogeneous に増強された。症例 3: 49 歳・女性。1986 年 6 月結核性髄膜炎発症、SHRE の治療を受け髄液所見の改善とともに神経症状も軽快した。発病当初の CT では結核腫は認められなかったが、約 5 カ月後の CT では ring enhancement を伴う結核腫を多数認めた。約 1 年後には ring enhancement されていた結核腫のほとんどが消失した。しかし一部の結核腫は homogeneous に造影され大きさも増大した。その後次第に縮小し発症約 3 年半後の CT では消失した。症例 4: 64 歳・男性。1987 年 1 月に発症した肺結核で 7 月より HRE+PSL 療法が行われたが、頭痛・精神障害が増強し 2 カ月後の CT にて右側脳室角部に周囲に低吸収域を伴う高吸収域を認めた。本例は肺真菌症のため死亡し、剖検により結核結節が見出された。症例 5: 68 歳・男性。1989 年 6 月肺結核・結核性髄膜炎のため入院。SHRE+PSL 治療 3 カ月後の CT で右側脳室前角下方部に低吸収域を認めた。症例 6: 9 歳・女児。1990 年 4 月発症の粟粒結核・リンパ節結核・結核性髄膜炎で HRZ→SHRE にて治療を受けた。治療開始時の CT では右視床下部に homogeneous に造影される結核腫が認められ、治療開始後約 2 カ月の CT では縮小傾向がみられた。〔考案〕 髄膜炎を伴わない結核腫の 2 例（症例 1・4）では肺結核として治療中頭部 CT にて mass lesion を発見された。他の 4 例は結核性髄膜炎の症例で 3 例に結核腫の併発を認め、2 例に血管炎によると思われる脳梗塞を合併した。症例 2・3 では髄膜炎発症 4～5 カ月後に結核腫が出現し当初 ring 状に増強効果を認めたが約 1 年後に homogeneous に造影され大きさも増大した。その後は改善傾向を認めた。〔結語〕 結核性髄膜炎では時に難治性の結核腫を合併することがあり、治療には長時間要することが示唆された。

4. 粟粒結核に合併した脳結核の 2 例 °西村尚志・

池田宗一郎・千葉 秀・柴田美弥・小柳津竜樹・長谷川吉則・縄田隆平・黒田直明・坂東憲司（大阪府済生会中津病呼吸器内）

〔目的・方法〕 現在まで本院において粟粒結核に合併しCT・MRIにて確認できた脳結核の2例を経験したので、これらの所見を含めて報告する。〔成績〕 症例1：24歳女性。約3年前、右足関節靱帯断裂の術後に瘻孔を形成、以後放置。約半年前より右足関節部の疼痛・腫、熱発、咳嗽等も出現、1988年5月7日本院整形外科入院。胸部異常影を指摘され、13日呼吸器内科転科。喀痰、および瘻孔部の膿の培養より結核菌を検出。その他、脊椎カリエスも合併していた。精神・神経症状は認めなかったが、6月1日の頭部CTで大脳半球に数個の直径約1cm弱の高濃度の結節を認めた。頭部MRIでは橋・大脳半球にT₂強調画像にて一部は中心部が低信号を呈する高信号の結節性病巣を、T₁強調画像にて低信号の結節を数個認めた。抗結核薬投与により、9月5日・12月29日の頭部CTでは著明に改善。脊椎カリエス、足根骨髄炎に対し外科手術を施行した。症例2：70歳女性。約20年前より糖尿病。白内障手術のため本院眼科入院中、歩行困難・異常言動出現。頭部CTにて大脳半球・小脳半球に数個の高濃度の結節を認め、1988年10月21日呼吸器内科転科。胸部異常影も認め、喀痰培養より結核菌を検出。抗結核薬投与により12月26日・3月8日の頭部CTでは著明に改善。3月6日の頭部MRIではT₂強調画像にて大脳半球に輪状の高信号の病変を、T₁強調画像では低信号病変を認めた。その後、糖尿病の悪化、腎不全にて6月24日死亡、剖検を施行したが、肺・脳をはじめ、結核性病変を認めなかった。〔考案・結語〕 無症状で偶然発見された例と精神神経症状で発症した例である。両者ともCTで経過追跡でき、抗結核薬に反応良好であった。また、両者ともMRIにて病変を確認しえた。MRIではCTにて読影困難または不可能な病変を簡単に確認でき、他の頭蓋内病変同様非常に有用であった。今回の2症例では、T₁強調画像では低信号領域を呈し、T₂強調画像では高信号領域の結節像または周辺部が高信号で中心部が低信号の輪状像を呈していた。これらの所見は乾酪壊死等、結核腫の様々な病理形態を反映していると考えられているが、頭蓋内結核腫のMRI所見の報告例は少なく、今後の検討が期待される。

5. 脳結核症の1例と本邦報告例の総括—化学療法開始後の悪化を含めて— 新実彰男・倉澤卓也・網谷良一・久世文幸（京都大胸部疾患研1内）

〔目的〕 脳結核の症例報告は依然として散見される。そこで、われわれの既報（日胸疾会誌27：1300, 1989）

にその後の報告例を追加し、本邦の脳結核症例の総括を行いたい。〔自験例の概略〕 基礎疾患のない39歳男性が粟粒結核を発症。SM, INH, RFPで化療を開始。11週後に右片麻痺が出現し、造影CTおよびMRIで多発性脳結核腫が証明された。同じ頃肺病変は粟粒陰影の増大・癒合による悪化を示した。しかし抗結核剤の増量、追加とステロイドの投与により、最終的に肺、脳病変とも治癒した。喀痰からの検出菌は全剤感受性。〔本邦報告例の臨床像〕 1970年～90年の21年間の文献報告例は自験例を含めて60例で、男性32例女性28例と性差なし。年齢分布は0～9歳6例、10歳代7例、20歳代13例、30歳代8例、40歳代10例、50歳代7例、60歳代8例、70歳代0例、80歳以上1例と、70歳以上の高齢者に少ない以外は各世代にほぼ均等。全身性の基礎疾患を有した例は、SLE+ステロイド投与3例、糖尿病2例、Down症候群2例、ネフローゼ+ステロイド投与1例、肝障害1例。髄膜炎は23例に合併。肺病変は、活動性病変41例（空洞・散布影19例、粟粒病変17例、胸膜炎5例）、陳旧性病変11例、なし8例。脳病変のみを認めたものは13例であった。脳病変の数は単発33例、多発27例。治療内容は、化療のみ25例*、化療後手術13例**、手術後化療14例、手術のみ3例、無治療5例（うち4例は剖検診断例）。予後は生存55例（後遺症なし21例、あり21例、不詳13例）、死亡5例。〔化療後の悪化について〕 最初に化療が行われた38例*、**は臨床経過から3群に分類できた。A群：当初より脳結核の診断で化療を開始（10例）。うち5例で化療開始後にCT所見や神経症状が悪化。B群：結核性髄膜炎の診断で化療開始後神経症状が増悪あるいは遷延し、CTで脳結核発見（11例）。C群：当初脳結核や結核性髄膜炎の存在が明らかでなく、肺結核や粟粒結核などの診断で化療開始後神経症状が出現し、CTで脳結核発見（17例、含自験例）。A群の5例とB・C群の全例、計33例で化療開始後に脳結核が出現あるいは悪化したと考えられた。33例中化療に全く反応なく手術を要したり予後不良であったのは17例、化療継続により最終的に軽快した一時悪化例は16例であった。既報にも述べたように、後者には、自験例など数例の経過から肺結核化療時の初期悪化と同様の機序が推測される。なお、造影CTで前者にはリング状造影所見、後者には均一な造影所見を呈する症例が多い傾向あり。〔結論〕 1) 脳結核自験例および本邦報告例60例につき検討した。2) 脳結核は化療後高頻度に悪化する。真の悪化か一時的悪化かの判断は容易ではないが、造影CT所見がその一助となる可能性がある。

要 望 課 題 VI

新 し い 薬 剤 の 評 価

〔4月24日(水) 14:30～15:40 A会場〕

座長 (長崎大医2内) 原 耕 平

はじめに

INH, RFP の登場によって結核の治療効果は飛躍的に向上し、これに SM または EB を加えた3剤による併用療法が治療の原則となっており、肺結核初回治療患者も短期で治癒に至るものが大部分となっている。しかし一方、これらに耐性の菌による感染患者の治療や近年増加しつつある非定型抗酸菌症患者の治療は、そのきめ手となる薬剤がなく、治療に難渋を極めているのが現状である。近年抗菌剤の開発には目ざましいものがあるが、そのうちのニューキノロン系剤については、*in vitro* および *in vivo* の両面から多くの検討が加えられ、結核菌のみならず非定型抗酸菌に対してもかなりの抗菌力を示すことが認められつつある。今回の要望課題においても、これらニューキノロン系薬剤の結核菌に対する抗菌力は INH や RFP に次ぐとの成績や、また多くの従来の抗結核剤に感受性を有しない非定型抗酸菌に対してもかなりの抗菌性が得られたとの報告や、結核菌や非定型抗酸菌感染の実験結核症に対してもかなりの効果を認めたとする報告がなされることになっている。しかし、これらニューキノロン系剤を投与された患者の喀痰中から喀出された菌は、その投与によって耐性の上昇を認めたとする報告も行われている。また新 rifamycin 誘導体である KRM の諸抗酸菌に対する *in vitro* および *in vivo* 効果は、RFP よりもはるかにすぐれ、期待のもてる薬剤であることが報告されることになっている。従来の抗結核剤でなお治療に困難を感じている結核症や非定型抗酸菌症の将来への治療効果について、各演者の成績をもとに討議が加えられることとなろう。

1. ニューキノロン系薬剤の諸種抗酸菌に対する *in vitro* 抗菌活性 °河原 伸・神坂 謙・多田敦彦・三島康男・吉本静雄・松山恒男・木畑正義(国療南岡山病内)

〔目的〕 ニューキノロン系薬剤の諸種抗酸菌症治療における有用性を検討すべく *in vitro* 抗菌活性について評価した。〔方法〕 被検菌種は *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*, *M. chelonae* の7菌種で、これらに対する enoxacin (ENX), ofloxacin

(OFLX), ciprofloxacin (CPFX), lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX), fleroxacin (FLRX), sparfloxacin (SPFX) の最小発育阻止濃度(MIC)を束村の提唱する“actual count 法”により測定した。すなわち、まず1%小川培地上で発育したコロニーを滅菌精製水に5mg/mlの濃度に浮遊させ、この菌液を10倍希釈し 10^{-6} までの菌液を作成した。そして、各菌液0.05mlを力価として10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32, 0.16, 0.08 μ g/mlの濃度の薬剤を含有する小川培地に接種した。抗菌活性の評価は *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. scrofulaceum* では28日後、*M. kansasii* では14日後、*M. fortuitum*, *M. chelonae* では7日後に行い、MICは薬剤を含有しない小川培地でコロニー数20～120を示す系列で判定した。〔成績〕(1) *M. tuberculosis* に対するMIC(μ g/ml)はSPFX(0.32) < CPFX(0.63) < OFLX(1.25) < LFLX=FLRX(2.5) < ENX(5) < TFLX(>10)であった。(2) *M. intracellulare* に対するMICはSPFX(0.32) < OFLX=CPFX(0.63) < LFLX=TFLX=FLRX(2.5) < ENX(5)であった。(3) *M. kansasii* に対するMICはSPFX($\leq$ 0.08) < OFLX=CPFX(0.32) < LFLX=FLRX(1.25) < ENX(2.5) < TFLX(5)であった。(4) *M. scrofulaceum* に対するMICはSPFX($\leq$ 0.08) < OFLX=CPFX(0.32) < TFLX=FLRX(0.63) < LFLX(1.25) < ENX(5)であった。(5) *M. fortuitum* に対するMICはCPFX=SPFX($\leq$ 0.08) < OFLX=TFLX(0.16) < ENX=LFLX=FLRX(0.63)であった。(6) *M. avium* および *M. chelonae* に対するMICはいずれの薬剤も10あるいはそれ以上であった。〔考察と結論〕 ニューキノロン系薬剤は *M. avium*, *M. chelonae* 以外の諸種抗酸菌に対して優れた *in vitro* 抗菌活性を有していた。特に OFLX, CPFX, SPFX の *in vitro* 抗菌活性は他の4剤より優れており、臨床効果が十分期待しうる結果であった。

2. 新キノロン系抗菌剤長期投与患者より分離された結核菌のキノロン系剤感受性の推移 °渡辺 彰・本田芳宏・本宮雅吉(東北大抗酸菌病研内) 今野 淳(公立学校共済東北中央病)

〔目的〕 結核および非定型抗酸菌に対して効果が期待される新キノロン系抗菌剤に関し、実際の臨床投与例において感受性（抗菌力）が変化するか否かを観察することを目的とした。〔方法〕 当科入院中の INH・RFP 両剤に耐性の結核菌を持続排出している患者に対して、新キノロン系抗菌剤を5～11カ月間投与（Ofloxacin 600mg/日が6例、Ciprofloxacin 600mg/日が2例）したが、その前後に分離された株の新キノロン系薬剤5種に対する感受性を測定した。Dubos 液体培地にて発育した分離16株（8例における薬剤投与前後の株）および H37Rv の計17株から0.01mgを、各濃度段階（0, 0.1, 0.25, 0.5, 1, 5, 10 μ g/ml）の Ofloxacin, Ciprofloxacin, DR-3355（Ofloxacin の光学異性体）、Temafoxacin（TA-167）、OPC-17116 および Rifampicin（のみ、さらに低濃度を加えた）を含む Dubos 液体培地に接種し、37 $^{\circ}$ C、28日間培養して感受性を判定した。また、同時に測定した従来からの抗結核剤に対する感受性と比較して交差耐性出現の有無を検討した。〔成績〕 8例中2例において感受性の低下が認められた。すなわち、投与前後で2段階以上の発育阻止濃度の上昇が見られたが、いずれも Ofloxacin 投与例であり、Ofloxacin の発育阻止濃度は0.25 $\rightarrow$ 5, 0.25 $\rightarrow$ 10 μ g/ml と上昇し、同時に他の4剤に対する感受性も低下した。しかしながら、この2例をも含めて8例全例で、従来からの抗結核剤に対する感受性の変化は認められなかった。〔考案〕 新キノロン系抗菌剤に対する耐性獲得は、MRSAをはじめとする一般細菌の感染症例において報告されているが、今回は結核症例の一部においても認められた。耐性獲得の機序については検討していないが、今後、特に耐性結核菌排出例に対しては、本系統薬剤使用の機会が増加すると思われるので、慎重な対処が必要と考えられた。〔結論〕 INH・RFP 両剤耐性結核菌持続排出患者における新キノロン系薬剤の長期投与により、8例中2例で、実際の投与薬剤を含む同系統薬剤全体に対する分離株の感受性の低下が認められた。しかし、従来からの抗結核剤との交差耐性の発現は認められなかった。

3. ニューキノロン剤の結核菌に対する薬効 °古賀宏延・東山康仁・光武耕太郎・宮崎義継・前崎繁文・山田 洋・河野 茂・原 耕平（長崎大医2内）下口和矩・菅原和行・賀来満夫（長崎大附属病検査、細菌）

〔目的〕 結核の内科的治療は、INH や RFP を含む抗結核剤の開発により、飛躍的な治癒率の向上が得られ、患者数は激減した。しかし1980年代に入り、世界的に AIDS 患者が増加するにつれて、これらの患者に発症しやすい結核菌および非定型抗酸菌感染症も増え、その治療の困難さが問題となっている。新しいリファマイシン

系薬剤やフェナジン系薬剤の開発がみられる中、ニューキノロン系も抗酸菌に対して効果が期待されている薬剤の1つである。今回われわれは各種キノロン剤の結核菌に対する *in vitro* 抗菌活性、および *in vivo* 効果について検討したので報告する。〔方法〕 結核菌に対する各種薬剤（RFP, INH, EB, ENX, OFLX, CPMX, SPFX, TFLX, TA 167, LFLX, OPC 17116）の MIC を測定した。BALB/c（20g）マウスに結核菌 H37Rv（京大、久世教授より分与）を尾静脈より注入し、全身感染モデルを作成後、翌日より治療を開始し、下記各群の生存率について検討した（無治療群、RFP 群、OFLX 群、CPMX 群、SPFX 群）。〔成績〕 結核菌（14株）に対する各種薬剤の抗菌活性を MIC₉₀（ μ g/ml）で比較すると、RFP : $\leq$ 0.05, INH : 0.2, EB : 100 $\times$, ENX : 25, OFLX : 1.56, CPMX : 0.78, SPFX : 0.2, TFLX : 100 $\times$, TA 167 : 3.13, LFLX : 12.5, OPC 17116 : 3.13 であった。結核菌感染マウスの治療実験では、無治療群が感染後45日以内に全例死亡したために、この時点での各治療群の生存率を比較した。100%生存率を示した群は RFP, OFLX, SPFX の3群で、CPMX 群は無治療群と同様の経過を示した。〔考案および結論〕 結核菌感染症の化学療法には RFP や INH を含む多剤併用療法が一般的であるが、EB や SM に副作用がある症例や、耐性菌感染の場合などには、第3の併用薬の選択に苦慮すること多い。われわれの結核菌に対する各種薬剤の抗菌活性の結果からは、従来の第1選択薬（RFP, INH）が優れた成績を示した。これに対して各ニューキノロン剤はさまざまな抗菌力を有したが、中でも SPFX, CPMX, OFLX が優れ、次いで TA 167, OPC 17116 が良い成績を示した。これらの成績を反映して、*in vivo* の治療実験においてもその有効性が証明されたが、唯一 CPMX だけが期待された効果がみられなかった。これらの実験結果から推測すると、ニューキノロン剤の臨床効果は十分期待できるものと思われ、今後は臨床的検討を行う必要があると考えられた。

4. 当院におけるニューキノロン剤による肺結核症の治療について °佐々木智康・三輪太郎・笹本基秀・津田美奈子・本多康希・古井秀彦・小川賢二（国療東名古屋病呼吸器）

〔目的〕 近年ニューキノロン剤（以下本剤）の肺結核症に対する効果が報告され、その有用性は広く認められるに至った。しかし、その適応や使用法はまだ確立されたとはいえない。今回われわれは当院における本剤による治療例を臨床的に検討したので報告する。〔方法〕 1986年5月より90年11月末までに本剤を投与された当院入院もしくは通院中の肺結核症患者について臨床的に検討した。〔成績〕 対象は40投与例で30名の患者に異なる薬剤が複数回投与された場合を含む。男性28

例女性 12 例で、投与時の年齢は 25~80 歳、平均 64.3 歳。初回 19 例 (12 名)、再発 21 例 (18 名) で、発症より投与までの平均期間はそれぞれ約 15 年と、約 8 年 7 カ月だった。基礎疾患はアトピー性湿疹 6 名など 17 名が有しアトピー性素因が 12 名 40 % に見られた。合併症は慢性呼吸不全 6 名肺真菌症 5 名など 21 名に見られた。抗結核剤の副作用 28 症の既往が 13 名 43 % に見られた。投与された薬剤の内訳は OFLX (O) : 27 例 (100 mg $\times$ 3/Day ; 2 例, 200 mg $\times$ 2/D ; 2 例, 200 mg $\times$ 3/D ; 23 例), CPFX (C) : 6 例 (200 mg $\times$ 3/D), TFLX (T) : 4 例 (150 mg $\times$ 3/D ; 1 例, 300 mg $\times$ 2/D ; 3 例), ENX (E) : 2 例 (200 mg $\times$ 2/D ; 1 例, 200 mg $\times$ 2/D ; 1 例), NFLX (N) : 1 例 (200 mg $\times$ 2/D) で投与期間は、3 カ月以内 8 例、6 カ月以内 10 例、1 年以内 10 例、2 年以内 7 例、3 年以内 3 例、それ以上 2 例だった。併用抗結核剤は INH, RFP, EB 以外に PTH, PZA, CS, PAS, EVM 等の旧 2 次薬も多く使われ、本剤単独投与 1 例、いわゆる準単独投与は 16 例だった。各薬剤の選択理由は、多剤耐性 30 例、薬剤アレルギー 5 例、他のニューキノロン剤の内服不能 5 例だった。本剤の副作用は E 頭痛、N 眩暈、T 幻聴、O 頭痛、イライラ O、失見当識、各 1 例だった。前 4 者は同一人に生じた。3 カ月以上投与した 32 例の投与前後と比較すると、胸部 X 線は変化は見られず、喀痰中結核菌塗抹は 26 例中 11 例、培養は 30 例中 11 例が陰性化した。5 例が副作用で投与を中止した。評価可能な 34 例について有効 15 例 44 % (O : 12 例, C, T, E : 各 1 例)、無効 15 例 44 % (O : 9 例, C : 4 例, E, N : 各 1 例)、4 例 (O : 3 例, C : 1 例) は改善を見たが後悪化し再排菌を生じた。〔考案および結論〕 当院の症例は発症後比較的早期の薬剤アレルギー例と長期間たった多剤耐性菌例、併用療法例と (準) 単独投与例とにそれぞれ 2 大別され、ともに前者の成績がよいように思われた。アトピー性素因が難治化のリスクファクターと成り得ることはつとにわれわれの指摘したところであり、化剤に副作用を呈する例の治療に副作用の比較的少ない本剤が有用な可能性も大で、早期よりの使用を検討する価値があると思われる。また、本剤の一種に副作用が生じても同系他剤が投与可能なこともあり交叉耐性と併せて検討が待たれる。

5. 結核菌および各種非定型抗酸菌の薬剤感受性について ° 賀来満夫・下口和矩・平瀧洋一・松本哲哉・荒木良子・松田淳一・餅田親子・菅原和行 (長崎大附属病検査) 古賀宏延・河野 茂・原 耕平 (長崎大医 2 内)

〔目的〕 近年の医療の発達には患者の高齢化、免疫不全宿主の増加をもたらしており、このため結核患者の高齢化や従来、比較的病原性が弱いとされてきた非定型抗酸

菌による感染症の増加傾向が認められてきている。DNA 合成阻害作用を有するキノロン系抗菌剤は、結核菌のみならず、従来の抗結核剤に感受性が低いとされる非定型抗酸菌にたいしても抗菌活性を有するとされており、治療薬剤として期待されている。今回、私達は結核菌や非定型抗酸菌のキノロン剤を含めた各種薬剤に対する感受性を検討したので報告する。〔方法〕 京都大学久世文幸博士より分与された結核菌および各種非定型抗酸菌を供試菌株として用いた。薬剤感受性の測定は Middle Brook 7H9 を用いたマイクロブイヨン希釈法にておこなった。〔成績〕 結核菌の各種薬剤に対する感受性を MIC₉₀ (μg/ml) で比較すると、RFP : ≤ 0.05 , INH : 0.2, EB : 100<, ENX : 25, OFLX : 1.56, CPFX : 0.78, SPFX : 0.2, TFLX : 100<, TA 167 : 3.13, LFLX : 12.5, OPC 17116 : 3.13 であった。非定型抗酸菌の *Mycobacterium kansasii* では、RFP : 12.5, INH : 50, EB : 50, ENX : 25, OFLX : 12.5, CPFX : 3.13, SPFX : 3.13, TFLX : 100<, TA 167 : 12.5, LFLX : 12.5, OPC 17116 : 12.5, *Mycobacterium scrofulaceum* では RFP : 100<, INH : 100<, EB : 100<, ENX : 100<, OFLX : 25, CPFX : 25, SPFX : 12.5, TFLX : 100<, TA 167 : 100<, LFLX : 100<, OPC 17116 : 12.5, *Mycobacterium avium* では、RFP, EB, ENX, OFLX, CPFX, SPFX, TFLX, TA 167, LFLX : 100<, OPC 17116 : 50, *Mycobacterium intracellulare* では、RFP : 1.56, INH : 100<, EB : 100<, ENX : 25, OFLX : 100, CPFX : 3.13, SPFX : 3.13, TFLX : 100<, TA 167 : 6.25, LFLX : 12.5, OPC 17116 : 3.13, *Mycobacterium fortuitum* では RFP : 100<, INH : 100<, EB : 100<, ENX : 12.5, OFLX : 1.56, CPFX : 0.78, SPFX : 0.39, TFLX : 1.56, TA 167 : 3.13, LFLX : 3.13, OPC 17116 : 1.56 であった。〔結論〕 結核菌に対しては従来の抗結核剤である RFP, INH などの薬剤が優れた抗菌活性を示していた。非定型抗酸菌は各種薬剤に対し耐性を示すものが多かったが、キノロン剤は種類により結核菌のみならず非定型抗酸菌にも優れた抗菌活性を示すものがあり、今後、治療薬剤として期待されるものと思われた。

6. 新 rifamycin 誘導体である KRM1648 の H37Rv 株と *M. intracellulare* 31F093T 株に対する *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌作用 ° 山本 誉・鈴木克洋・田中栄作・村山尚子・網谷良一・倉澤卓也・川合満・久世文幸 (京都大胸部疾患研感染・炎症, 1 内) 〔目的〕 昨年われわれは、新 rifamycin 誘導体 (KRM) の数化合物について、優れた抗ミコプラズマ作用があることを報告した。

今回は KRM 1648 について、H37Rv 株に対する *in*

vitro 殺菌力とマウス結核症およびマウス *M. intracellulare* 症に対する治療実験の成績について報告する。〔方法〕 *in vitro* : H37Rv 株に対する殺菌力の測定はシリコン被覆スライド培養 (SSC) 法を用いて実施した。使用したシリコン被覆スライド (SS) の作成と実験は東の方法にしたがって行った。菌を付着させた SS を薬剤の倍数希釈系列 (10% 牛血清加 Kirchner 液体培地を使用) の中で一定時間培養後、蒸留水で3回洗浄し、薬剤非含有培地でさらに3週間培養し、肉眼的に SS 上に菌の発育が認められない管の最大希釈濃度を殺菌濃度 (MBC: $\mu\text{g/ml}$) とした。 *in vivo* : マウス結核症では、ddY マウスに H37Rv 株を尾静脈内接種し、翌日から40日間小量投与を含めた3投与量で治療を行い、その後160日までマウスの生死を観察した。KRM 1648 は 1, 3, 10 mg/kg/day を、RFP は 3, 10, 30 mg/kg/day をいずれも経口投与した。マウス *M. intracellulare* 症では、beige マウスに 31F093T 株を尾静脈内接種し、翌日から12週間治療を行い、感染後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 1648, RFP, KM, EB の4剤を用い、群としては、これら4剤の単独群に加え RFP+EB+KM 群、KRM 1648+EB+KM 群の併用群と無処置対照群の計7群で実施した。治療は、KM を除く3剤では 20 mg/kg/day を週に6日経口投与し、KM は 20 mg/kg/day を隔日で皮下注射した。〔成績〕 SSC 法における KRM 1648 の H37Rv 株に対する MBC は 0.15~0.3 $\mu\text{g/ml}$ で RFP の 160 $\mu\text{g/ml}$ (以上) と比較すると 1/500 以下の低濃度であり、また RFP の MBC/MIC 比が 64 以上であったのに対し、KRM 1648 では 4~8 であった。マウス実験結核症では、感染後90日目までに無処置対照群ですべてのマウスが死亡し、同時点における治療群の生存率は、RFP 10 mg/kg 群では 50% であったのに対し、KRM 1648 では 3 mg/kg, 10 mg/kg の両投与群とも全例生存が認められた。またマウス *M. intracellulare* 症では KRM 1648+EB+KM 群において感染後3週間で生菌数は感染後1週の 1/10 以下に減少し、臓器内での菌増殖は抑制され、RFP+EB+KB 群よりも有意に優れた治療効果を示した。〔結論〕 今回検討した新 rifamycin 誘導体 KRM 1648 は H37Rv 株に対し、RFP よりはるかに強い殺菌力を有し、マウス結核症でも複数の投与量の検討で、RFP より優れた治療効果を再確認した。またマウス *M. intracellulare* 症でも、EB, KM と併用することにより、RFP+EB+KM 3 剤併用より優れた治療効果が得られることが明らかになった。

7. 新 rifamycin 系誘導体の *in vitro* 並びに *in vivo* 抗マイコバクテリア活性 °佐藤勝昌・斎藤 肇・富岡治明 (島根医大微生物・免疫) 細江和典・日高隆

義 (鐘淵化学工業生物化学研)

〔目的〕 新たに開発された rifamycin 系薬剤 (KRM) の諸種抗酸菌、特に *Mycobacterium avium* complex (MAC) に対する *in vitro* 並びに *in vivo* 抗菌活性を検討する。〔方法〕 (1) 供試菌: *M. tuberculosis* 22 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* 35 株 (*abscessus* 15 株および *chelonae* 20 株)。感染実験には *M. intracellulare* N-260 株並びに *M. avium* N-425 株を使用。(2) 供試薬剤: KRM-1648, -1657, -1668, -1686 および -1687 の他に、対照として rifampicin (RFP) および rifabutin (RFB) を供試。(3) 動物: BALB/c 系雌マウス (5 週齢) 並びに NZW 系雄ウサギ (2 kg)。(4) 薬剤感受性試験: 薬剤 (100~0.0125 $\mu\text{g/ml}$) を含有する 7H11 寒天平板上に 7H9 broth 培養菌 (約 10^6 CFU/ml) の 5 μl をスポットし、37°C (33°C), 遅発育菌は 14 日、また迅速発育菌は 7 日培養後に MIC を判定した。(5) マウス腹腔マクロファージ (M ϕ) 内抗酸菌に対する抗菌活性: Zymosan A 誘導腹腔 M ϕ をプラスチックシャーレ上に付着させ、これに食菌させた後、薬剤含有培地 (*M. intracellulare* に対しては 0.05 $\mu\text{g/ml}$, *M. tuberculosis* に対しては 0.005 $\mu\text{g/ml}$) 中で 37°C, 5 日間培養し、M ϕ 内 CFU を測定した。(6) *M. intracellulare* 感染マウスに対する治療効果: iv 感染の翌日より、1 日 1 回、週 6 回薬剤を経口投与 (0.2 あるいは 0.4 mg) した。感染 8 週後に屠殺、剖検し、肺並びに脾内 CFU を測定した。(7) *M. avium* 感染ウサギに対する治療効果: 同上プロトコルで対照ウサギが斃死した 17 日後まで経口投与 (25 あるいは 50 mg/kg) し、血中並びに臓器内 CFU をもとめた。〔結果と考察〕 (1) 管内抗菌活性: いずれの KRM も遅発育菌に対しては RFP よりも 8~128 倍も強い活性を示し、特に KRM-1648 並びに KRM-1657 が優れているようであった。しかし、迅速発育菌に対しては、KRM は RFP と同様に抗菌活性を示さなかった。(2) M ϕ 内抗酸菌に対する抗菌活性: M ϕ 内 *M. intracellulare* に対しては KRM-1657 > -1648 > -1668 $\approx$ -1686 $\approx$ -1687 $\approx$ RFB > RFP, M ϕ 内 *M. tuberculosis* に対しては KRM-1657 > -1648 $\approx$ RFB > RFP の順に抗菌活性を示した。(3) *M. intracellulare* 感染マウスに対する治療効果: 肺並びに脾内 CFU は KRM の投与量に依存して CFU が減少したが、その程度は KRM-1648 において最も顕著であった。(4) *M. avium* 感染ウサギに対する治療効果: KRM-1648 の投与によって内臓ならびに血中の CFU の著しい減少がみられた。〔結論〕 KRM, 特に KRM-1648 は MAC に対して優れた抗菌活性を示した。