

特 別 講 演

特別講演 I

〔4月16日(木) 13:10~14:10 A会場〕

座長 斎藤 肇 (島根医大微生物・免疫)

THE IMPACT OF NEW TECHNOLOGY ON THE LABORATORY'S
CONTRIBUTION TO THE DIAGNOSIS AND MANAGEMENT
OF MYCOBACTERIAL DISEASELawrence G. Wayne (Veterans Affairs Medical Center,
Long Beach, California, U.S.A.)

From the time of the discovery of the tubercle bacillus in the late nineteenth century until the introduction of chemotherapy in the mid-twentieth, the role of the laboratory was limited because treatment of tuberculosis was essentially nonspecific. The advent of specific chemotherapy and the recognition of human diseases caused by a number of mycobacterial species other than *M. tuberculosis* increased the scope and importance of the laboratory in guiding the diagnosis and management of mycobacterial disease. In spite of the enhanced role it has played in the past forty years, the laboratory's contribution has been impeded by the slow growth of mycobacteria, which causes delays of weeks or months between submission of a specimen and the availability of a definitive report. Recent developments in microchemical and immunologic technology, and especially molecular biology, are greatly reducing the time required to obtain information that contributes to diagnosis, management, and epidemiology of mycobacterial disease.

Specific diagnosis may be based on detection of the host response to the mycobacteria by immunologic methods, detection of mycobacteria by culture, or detection of mycobacterial products by chemical or serologic means. Skin tests are still not specific enough nor sufficiently indicative of active disease. Serology offers promise of providing useful diagnostic tests for disease caused by *M. tuberculosis* through application of cloning, Western blot recognition of optimal antigens, identification of highly specific epitopes, monoclonal antibodies and exquisitely sensitive detection techniques such as

ELISA and dot blot. There is less reason for optimism that a serologic test for disease caused by environmental mycobacteria would be useful since so many people exhibit antibody that is presumably due to subclinical colonization with these organisms. Although direct smear permits recognition of the patients most likely to be spreading tuberculosis, it is not sensitive nor specific enough to rely on for diagnosis. Conventional culture takes an average of 2 to 3 weeks under the best conditions and longer when the number of bacilli is small. Radiometric detection of mycobacteria reduces the time to about a week. Detection of bacillary products in clinical specimens using polymerase chain reaction (PCR), specific antigen detection with monoclonal or polyclonal antibodies, or specific lipid detection by chromatography can provide diagnostic information in a few hours but they do not provide cultures that can be used for susceptibility studies.

Identification of mycobacterial isolates has traditionally required phenotypic characterization of cultures with tests that require weeks to complete. New tests using nucleic acid or specific antibody probes can reduce the time required for identification of cultures to a few hours. Analysis by chromatography of extracts of cultures can also be used to identify them, especially when linked to computer programs for elution pattern recognition.

In addition to providing *in vitro* drug susceptibility test results for guidance in clinical management, culture studies help the clinician monitor changes in the patient's microbiologic status. Radiometric culture methods can yield

drug susceptibility results in a very few days. Attempts to define regions in the chromosome of tubercle bacilli that are associated with resistance to different drugs are in their infancy, and it remains to be seen whether they will lead to rapid PCR methods for early detection of resistance.

In attempting to identify point sources of tuberculosis infections it is important to identify strains, beyond simply identifying species. Among the strain markers that have been used in the past for epidemiologic purposes are drug susceptibility patterns and phage patterns. The drug patterns are too changeable and not specific enough. Even phage patterns are too limited in number, and the methodology has had

interlaboratory reproducibility problems. Recent studies on the distribution of restriction fragment length polymorphism (RFLP) patterns of DNA extracted from tubercle bacilli suggest that this technique may be the long sought method for typing of these organisms.

Modern technology has resulted in the introduction of a number of innovative sensitive and specific methods for clinical mycobacteriology. The final selection of which of these methods will reach common acceptance will be determined by their respective predictive values, cost, ease of performance, availability of materials, and disposal problems associated with toxic or radioactive wastes.

特別講演 II

〔4月17日(金) 13:25~14:25 A会場〕

座長 島尾忠男 (結核予防会)

THE GLOBAL SITUATION IN LUNG HEALTH

Hiroshi Nakajima (World Health Organization, Geneva, Switzerland)

Up to the middle of this century, tuberculosis was a leading cause of death all over the world. But, as living conditions continued to improve and chemotherapy became available, a rapid decline set in, in the industrialized countries. Unfortunately, in developing countries, implementation of even relatively simple control policies proved far more difficult than had been anticipated and little progress has been made.

At the same time other health priorities emerged. Asthma affects at least 160 million people, and in some countries as much as 4% of the population. Particularly worrying is that in some countries mortality has doubled over the last 10 years.

Over 400 million people, mainly women and children, are exposed daily to air pollution, leading to increased risks of respiratory infection and obstructive lung disease. Tobacco smoking kills about 3 million people each year. Yet it is the most preventable cause of ill health. However, even more than in other health programmes, curbing tobacco smoking requires strong political will and commitment to stop governments' "addiction" to taxation revenue.

Acute respiratory infections are responsible for one quarter to one third of all deaths in infants and young children. The vast majority of these deaths occur in developing countries. In absolute figures, around 4 million young children succumb each year to pulmonary infections, predominantly bacterial pneumonia. Most of these deaths could be averted with correct antibiotic treatment.

Tuberculosis remains a major problem. Over 20 million patients suffer from it at any moment

and each year 8 million new cases occur and 3 million patients die from tuberculosis, which is therefore the leading cause of death from a single infectious agent. In the economically most productive age group tuberculosis accounts for a quarter of all avoidable deaths in adults.

In a number of countries the tuberculosis problem is not just stagnant, but has for several years been increasing rapidly due to the association of tuberculosis with HIV infection. In this connection it must be recalled that about one third of the world's population is infected with tuberculosis, with the highest number of infected persons precisely in the age groups that are at the highest risk of HIV infection. The risk for a dually infected person to develop tuberculosis is almost 10% per year. As a result of this association, the incidence of tuberculosis in some Sub-Saharan African countries has doubled over the last 5 years, and HIV infection is already making inroads into Asia, where tuberculosis infection is often even more common than in Africa.

On the other hand some developing countries have been very successful in tuberculosis control, notably by achieving a cure rate of about 80%, and this under often difficult conditions such as in Mozambique and Nicaragua. The major factors leading to these successes are the introduction of short-course chemotherapy and the creation of an effective organizational and management structure. This goes to show that it is very possible to control tuberculosis if an efficient approach is made. Moreover health economists have shown that tuberculosis treatment is one of the most cost-effective health

interventions available today. A renewed effort to control tuberculosis appears therefore fully justified.

WHO's response to this situation has been the launching of a dynamic new global tuberculosis programme with well-defined control and research strategies and with global targets of curing 85% sputum-positive patients and detect-

ing 70% of cases by the years 2000. The Forty-fourth World Health Assembly in 1991 endorsed this programme and requested WHO to intensify collaboration with Member States, to focus and strengthen the strategy and to seek the extra-budgetary resources required to support the activities.

教 育 講 演

教育講演

〔4月17日（金）11：05～12：05 A会場〕

座長 山本正彦（名古屋市大医2内）

日本における結核根絶

青木正和（結核予防会結研）

1. わが国の結核根絶時期の推定

わが国の結核根絶年の推定については、大森が本誌（1991年12月号、66巻12号）で精しく論じている。現在、方法論的にも、推定の基礎となる資料についても、これ以上のものは手許にない。結核の根絶を Styblo の定義に従い、「塗抹陽性肺結核罹患率が10万対0.1以下になること」と定義し、結核まん延状況に大きく影響する例外的な事件、例えば戦争などが起こらない限り、わが国の結核が根絶のレベルに達するのは2057年あるいは2058年であろうという予測は、大きくは外れないのではないかと考えられる。あと60年以上も先のことである。

2. 推定の上での問題点

この推定に問題があるとすれば、大森も述べているように、結核感染危険率の推定の上での問題点である。とりわけ、①わが国の結核罹患率の減少速度の1977年以降の鈍化と感染危険率との関係をどう考えるか、という問題と、②感染危険率推定に際し年齢因子を無視してもよいのか、という2点が問題になる。

これに対し、結核感染率の減少速度が罹患率の減少速度の鈍化とともに鈍化したとしても、あるいは、鈍化しないとしても、根絶年の推定には大きな影響はないし、結核感染危険率の年齢因子を考慮しても根絶年の推定には大きな影響はないことをきれいに示したことは、上述の大森の論文の重要な点の一つであろう。結局、現在までのわが国の「結核の歴史」と国民の年齢構成の2つが根絶に最も大きく響くことを示している。

3. さらに検討が望まれる問題

しかし、①罹患率減少速度の鈍化要因は未だに十分に解明されたとは言えないし、②1975年以降、排菌陽性肺結核罹患率が僅かではあるが上昇を続けていることも気になる。さらに、③結核罹患率の推移を都道府県別にみるとかなりの地域差がみられ、この原因も解明されているとは言えない。わが国の結核の将来予測をする場合、どうしても解明が待たれる問題である。

4. 根絶を遅らせる因子

結核根絶時期の推定が正しいとしても、今後、外国人の流入、HIV感染のまん延の2つのいずれかが大きく変われば、根絶は遅れることはいうまでもないが、実際には外国人の結核患者は現在1%にも満たないし、増えても本国人に対する影響は比較的少ないという欧米の観察もある。HIV感染も一定の範囲を超えることはないのではなかろうか。

これらに比べ、結核を忘れ、油断することにより patient's delay, doctor's delay が長くなり、この結果、1人の患者から感染を受ける人数が増加し、結局は根絶が遅くなる可能性はずっと大きいだろう。Stybloらの言うとおりでである。

5. 根絶年の諸外国との比較

結核根絶のレベルに最も早く到達するのは、オランダ、スウェーデン、デンマークなどと推定される。2025年、今からおよそ30年先のことである。先進諸国はこの頃から次々と根絶のレベルに達し、大部分の先進国が2039年までにこのレベルに到達する。2040年をこえて根絶の域に達しない先進国は、今のままでいくと、日本、旧ソ連、東欧諸国などと考えられる。イタリア、フィンランドなども根絶が遅れるかもしれない。いずれにしても、わが国の結核根絶が先進国の中では最も遅いグループに入ることは間違いなさそうである。

6. 結核根絶を早めることは可能か

2000年をこえると、わが国の結核発病のほとんどすべてがいわゆる「既感染発病」となる。数年以上前に感染を受けた人からの塗抹陽性肺結核の発病率は、感染からの期間、年齢などにより異なるが、全体でみるとおよそ年間0.1%と推定されている。

既感染者の発病を防ぐ唯一の方法は化学予防である。現在、若年者での既感染率は極めて低いが、中年以上では既感染率は高い。おおまかに言って、55歳では55%、60歳では60%、70歳では70%以上が既感染と推定される。既感染者からの発病のリスクグループは、①糖尿病、腎透析などのリスク因子を持つ人と、②不活動性・

治癒所見を持ち治療歴のない人であるが、発病者の中でみればこれらのいずれかに属する人は20~30%のみだろう。

成人での化学予防を現実的なものとするためには、次のいずれかの達成が必要である。

①マウスでの実験が示すように、RFP, PZA の2者併用、2カ月というような短期の化学予防方法の確立。

②結核-HIV 両者感染者からの発病調査が示すように、結核既感染者のうち約30%で結核菌が生残しているとすれば、生残菌を持つ人と持たぬ人の鑑別方法の開発。

③免疫学的方法による発病防止方法の開発、または、発病リスクを持つ人の鑑別。

④RFP, INH などよりさらに強力な化学療法剤の開発。

いずれも難しい課題であるが、技術進歩の早い現在である。いずれかが開発される可能性は決して少なくないと考えられる。

7. 若年者の感染防止

結核既感染者を減らすことが出来れば、さらに確実に根絶を早めることが出来る。本学会の予防委員会、厚生省公衆衛生審議会のいずれも、2030年代の結核根絶を目標に掲げているが、2030年の既感染者のほとんどすべてはその時に60歳以上の人である。つまり、現在20~49歳の人たちである。

幸い、現在、40歳未満の人たちの既感染率はあまり高くない。既感染者からの発病予防の重点をここに置き、20歳未満の人たちと、これから生まれてくる人の感染防止に成功すれば、2030年代の結核根絶は決して夢ではない。

8. 2000年までに小児結核の根絶を

この目標達成のための当面の目標として、公衆衛生審議会は、①2000年までに結核罹患率を10万対20以下にすることと、②2000年までに小児結核を根絶することの2つを掲げている。

わが国の小児の結核罹患率は、1977年までは年間24.3%という世界で類をみないスピードで減少し、77年以後は速度が鈍化しているがそれでも年間減少率は11.9

%と速い。このままでいけば2000年には罹患率は10万対0.57、全国で約120人の患者発生となろう。小児では塗抹陽性患者の比率は低く数%にすぎないので、「塗抹陽性罹患率が10万対0.1以下」と定義すれば小児結核の根絶は間違いなく可能である。しかし、小児では当然、全結核患者罹患率を10万対0.1以下にすべきなので、やはりかなりの努力が必要である。

小児結核は本来、preventableである。なすべき方策も明らかである。特に重要なのは、①親の年代、30歳、40歳代の結核患者発見の遅れをなくすこと、②接触者検診と化学予防の徹底、③0歳児に確実にBCG接種を行うことの3点だろう。いずれも現行の対策の確実な実施でできることである。これに、④診断精度の向上を加えれば、2000年までに小児結核罹患率を10万対0.1以下にすることは実現可能と考えられる。

9. 2000年までに結核半減を

今のままでいけば結核罹患率は2000年には10万対29.3、半減を達成するのは2010年と推定される。新技術の開発なしに既感染者の発病率を抑える直接的な方法は化学予防以外にはないので、罹患率を半減することはなかなか困難である。結局、現行の対策のそれぞれをきめ細かく実施し、これらの積み重ねによって目標を達成させることとなろう。

なかでも重要なことは、診断の質の向上である。結核が少なくなるほど患者発見の遅れが長くなり、鑑別診断が難しくなる。結核菌検査の精度の向上も大切である。非結核性疾患や不活動性、あるいは治癒型結核のまぎれ込みが少なくないので、診断の質を向上させるだけで新登録患者数はかなり減少するというデータがあるほどである。

新しい技術の研究、開発、普及、また、現在の診断、治療、予防の方策をより効果的、効率的に行う方法の解明、その普及など、本学会会員が行うべき仕事は多い。何とかして目標を達成し、先進諸国に遅れをとらないようにしたいものである。

(なお、この分野では国際的にも国内的にも動きが発見である。学会の当日には、出来るだけ新しい知見まで含めて報告したいと考えている。)

会 長 講 演

会 長 講 演

〔4月16日(木) 11:40～12:10 A会場〕

座長 工 藤 祐 是 (日本 BCG 研)

抗酸菌の細菌学的検査法

齋 藤 肇 (島根医大微生物・免疫)

はじめに

抗酸菌, なかなく結核菌は発育が遅く, その分離, 同定, 薬剤感受性試験成績を得るまでにはかなりの長期間を要する。また, 結核菌の分離培養において, なかなく rifampicin の登場以来, 塗抹陽性・培養陰性例の存在が取りあげられてきた。これらの問題点を解決し, 結核菌の早期検出と検出率の向上を図るべく培地・培養法の改良がいろいろとこころみられてきた。近年, 米国においては, BACTEC 460 TB System が導入され, すぐれた成績が挙げられており, わが国でも一般検査室で容易に行うような本システムの改良法の検討が始められている。他方, 最近の分子遺伝学的手法への新技術導入により開発途上にある DNA プローブ法や PCR 法などは, 近い将来抗酸菌の有用な鑑別・同定法となるであろうことが期待される。

今回は BACTEC 460 TB System と DNA プローブ法による抗酸菌検査法について, われわれの成績を中心として紹介したい。

1. BACTEC 460 TB System

近年, Becton Dickinson 社 (U.S.A.) によって開発された BACTEC 460 TB System (以下 BACTEC 法) は, 結核菌 (抗酸菌) の早期検出, 鑑別, 薬剤感受性試験に, 欧米で普及しつつある検査法である。このシステムは ^{14}C パルミチン酸と選択複合抗菌剤 PANTA (polymyxin B, amphotericin B, nalidixic acid, trimethoprim, azlocillin) を加えた Middlebrook 7H9 培地 (BACTEC 12B 培地) に検体を接種・培養すると, 結核菌の増殖に伴う培地中の ^{14}C 標識基質の脱カルボキシル化によって $^{14}\text{CO}_2$ が遊離し, それを BACTEC 460 機器で自動的に測定して Growth index (GI) として表し, 菌の増殖を知ろうとするものである。

以下, われわれが喀痰材料についておこなった本システムと現行の小川法による抗酸菌の検査の比較実験成績について述べる。

1. 実験方法: スクリューキャップ付き遠心管 (50 ml) に採取した新鮮喀痰計 129 検体の塗抹標本を作製後, 4 倍量の 4% NaOH を加えて十分混和 (1～2分)

し, その 0.1 ml を 3% 小川培地へ接種する。他方, 残りの前処理喀痰にフェノールレッド $8\ \mu\text{g}/\text{ml}$ 加 1/15M PB (pH 6.8) の 10～20 ml を加え, 1N HCl で中和後, 遠心管のトップリングまで PB を追加, 遠心する。そして, 得られた沈渣の PB (1 ml) 浮遊液より塗抹標本を作製後, 0.5 ml を BACTEC 12B バイアルへ接種し, 37°C , 5% CO_2 環境下で培養する。小川法および BACTEC 法とも最初の 3 週間は週 3 回, その後は小川法では週 1 回, 5 週間にわたって集落の発育を観察し, BACTEC 法では週 1 回 3 週間にわたって GI 値を測定する (培養陽性: $\text{GI} \geq 10$ または ≥ 50)。BACTEC 法による増殖菌が *Mycobacterium tuberculosis* complex か非定型抗酸菌かの鑑別には NAP (*p*-nitro- α -acetylamino- β -hydroxy-propiophenone) 感受性試験を, また分離菌の同定には BACTEC 12B 培地発育菌の小川培地での継代菌を標的菌として *Mycobacterium tuberculosis* complex, *M. avium* complex あるいは *M. kansasii* の AccuProbe (Gen-Probe, Inc., U.S.A.) との間のハイブリダイゼーションテストをおこなった。

2. 成 績

1) 検出率: 抗酸菌培養陽性例は供試 129 検体中, 小川法では 30 検体 (23.3%), BACTEC 法では 45 検体 (34.9%) であった。これらのうち, 直接塗抹陽性・培養陽性例は BACTEC 法では 22 検体, 小川法では 20 検体で両者間にさしたる差はなかったが, 直接塗抹陰性・培養陽性例は BACTEC 法では 23 検体 (*M. tuberculosis* complex, 16; *M. avium* complex, 5; *M. scrofulaceum*, 1; *M. kansasii*, 1), 小川法では 10 検体 (*M. tuberculosis* complex, 6; *M. avium* complex, 3; *M. kansasii*, 1) であり, BACTEC 法での菌検出率が遙かに優れていた。次に, 集菌塗抹陽性・培養陽性例は BACTEC 法では 16 検体 (*M. tuberculosis* complex, 14; *M. avium* complex, 2), 小川法では 12 検体 (*M. tuberculosis* complex, 11; *M. avium* complex, 1) であり, また集菌塗抹陰性・培養陽性例は BACTEC 法では 15 検体 (*M. tuberculosis* complex, 9; *M. avium* complex, 4; *M. scrofulaceum*, 1; *M. kansasii*, 1), 小川法では 6 検体 (*M.*

tuberculosis complex, 2; *M. avium* complex, 3; *M. kansasii*, 1) であった。

2) 発育所要日数: *M. tuberculosis* complex は小川法では12~49日(平均34日), BACTEC法では3~35日(平均16日)でBACTEC法は小川法の約1/2, また *M. avium* complex は小川法では14~42日(平均23日), BACTEC法では3~10日(平均5日)でBACTEC法は小川法の約1/4の日数で検出可能であった。

3) NAP感受性試験: *M. tuberculosis* はNAPに対して感受性, 非結核性抗酸菌は耐性であり, 本法はこれら両者の鑑別上有用であった。

II. DNAプローブ法

近年, 抗酸菌の分野にもDNAプローブを用いた迅速同定法が開発導入され, わが国でもすでに実用化の段階にある。これにはGen-Probe, Inc. (San Diego, Calif., U.S.A.) よりの *M. tuberculosis* complex, *M. avium*, *M. intracellulare* 並びに *M. gordonae* の各々の標的菌よりの rRNA に相補的な ¹²⁵I 標識 DNA プローブを用いた Gen-Probe[®] Rapid Diagnostic System と *M. tuberculosis* complex, *M. avium* complex および *M. gordonae* の各々の標的菌よりの rRNA に相補的な acridium ester 標識 DNA プローブを用いた AccuProbe[™] Culture Confirmation Test 並びに *M. kansasii*, *M. avium* および *M. intracellulare* の AccuProbe[™] Culture Identification Test がある。これらの反応系では標的菌体より抽出した rRNA と上記の DNA プローブとを反応させ, 放射性プローブでは hybridize した DNA を hydroxyapatite に吸着, 遠心し, 沈渣中の放射活性を gamma counter で計測して % hybridization を算出するものであり, 非放射性プローブでは未反応の DNA プローブをアルカリ性 H₂O₂ で加水分解して失活させ, hybridize した DNA プローブの化学発光を luminometer で測定して RLU で表す。

他方, Syngene, Inc. (San Diego, Calif., U.S.A.) よりの *M. tuberculosis* complex および *M. avium* complex の各々の標的菌よりの DNA に相補的なアルカリ性フォスファターゼ標識 DNA プローブを用いた SNAP[®] Culture Identification Diagnostic Kit は, ニトロセルロース膜上で hybridize したプローブに標識したアルカリ性フォスファターゼの酵素作用をニトロブルーテトラゾリウム (NBT) 還元による青紫色不溶性の formozan 産生の有無で判定しようとするものである。上述した諸種 DNA プローブを用いてこれまでにわれわれが得た検討成績を要約すると概略以下のようである。

1) *M. tuberculosis* complex, *M. avium* および *M. intracellulare* の Gen-Probe とこれらの各菌株との間の反応は“specificity”並びに“sensitivity”ともにすぐれたものであり, これらの菌種の鑑別・同定上極めて有用である。

2) *M. avium* complex 並びに *M. tuberculosis* complex の AccuProbe (非放射性) による同定成績と Gen-Probe (放射性) によるそれとは完全に一致した。なかでも AccuProbe テストはその操作が簡便であり, 今後一般検査室でも用いて然るべき方法と思われる。

3) SNAP プローブ (A,I) による *M. avium* 並びに *M. intracellulare* の同定成績は上述の両プローブテストによるものと完全に一致した。ただし, Gen-Probe, AccuProbe 並びに SNAP Probe (A,I) のいずれとも反応しない *M. avium* complex 株 (1~2%) はすべて SNAP Probe X と反応し, *M. avium* complex と同定しえた。

4) DNA-Probe により分類された *M. avium* と *M. intracellulare* 間には発育温度 (45°C), アリルスルファターゼ, 血清型, 抗菌剤に対する感受性, マウスに対するビルレンス並びに地理的分布などを異にすることが分かった。

III. BACTEC 460 TB System による薬剤感受性検査法

本法は BACTEC 12B 培地を用い, 従来の耐性比率法を採用してラジオメトリックに菌の発育を4~5日以内に判定して菌の薬剤に対する感受性を決定しようとするものである。その成績は従来の耐性比率法におけるそれとよく一致するものであるといわれている。以下, BACTEC System による薬剤感受性試験についてのわれわれの若干の検討例を紹介する。

1. 実験方法: 7H9 培養菌 (OD_{540nm} = 0.1) の10倍希釈液の0.1ml を BACTEC 12B バイアルに接種し, GI 値が999に達した培養菌を100倍に希釈し, その0.1ml を 32~0.004 μg/ml に至る2倍段階希釈の薬剤溶液を含有する BACTEC 12B バイアルに接種する。一方, 上述の100倍希釈菌液をさらに100倍に希釈したものの0.1ml を薬剤非含有 BACTEC 12B 培地に接種 (1%コントロール) し, 37°C で培養する。そして, 1%コントロールのGI値が30を超えた時点でGI値がそれよりも低く, かつ前日からのΔGI値がそれよりも低い場合の薬剤最小濃度をもってMICとした。薬剤としてはINH, EB, SM, KM, RFP, RFB, KRM-1648, OFLX, CPFx, SPFX およびCAMを供試した。

2. 成績: 供試薬剤中 KRM-1648 のMIC は0.016~0.0625 μg/ml で最も低く, RFB ではこれよりも若

干劣るものであった ($0.0625\sim 0.25\mu\text{g/ml}$) が、これととも SPFX ($0.25\sim 1.0\mu\text{g/ml}$), RFP ($0.5\sim 8\mu\text{g/ml}$), INH ($1\sim > 8\mu\text{g/ml}$) よりもはるかに強い抗 *M. avium* complex 活性を有し、また、その他の薬剤 (CAM \approx CPFX \approx EB \approx SM $>$ KM $>$ OFLX) ではこれらよりも抗菌活性はさらに若干劣るものようであった。

おわりに

抗酸菌、なかんずく結核菌の検査法の新しいアプローチについて、BACTEC 460 TB System と DNA プローブテストについて述べたが、さらに PCR による抗酸菌の鑑別・同定あるいは臨床材料よりの抗酸菌の検出、同定法の開発も今後期待されるであろう。

シ ン ポ ジ ウ ム

シンポジウム I

抗酸菌感染症の迅速診断法

〔4月16日(木) 9:20~11:40 A会場〕

座長 青柳昭雄(国療東埼玉病)

はじめに

結核症の診断は容易な一面もあるが菌陰性の場合には他疾患との鑑別は困難なことが多く、診断の遅れにより死亡に至る例、あるいは剖検により初めて結核死であることが判明する例が跡を絶たない。したがってより感度が高く、より迅速な診断法の開発が望まれている。

すでに本学会で第64回シンポジウムに「結核診断法の進歩」、第65回ワークショップで「結核菌検査法の進歩」が取り上げられ種々討議されているが、最近抗酸菌症の診断の進歩は著しく、これらを紹介するのが本シンポジウムの目的と考えられる。

気管支鏡検査の有用性は前回のシンポジウムでも示されているが、今回はその普及と近年のわが国の塗抹陽性患者の増加との関連について、倉島博士によって東京病院の経年的調査成績が報告される。血清診断は種々抗原を用いた成績が報告されているが、結核菌およびその類縁菌の細胞壁に特異的に含まれる cord factor に対する血清中抗体の推移ならびに抗酸菌症診断の有用性の成績が前倉博士により示される。

結核菌をより早く発育させる試みは古くから行われているが、液体と寒天培地の二相からなる MB-Check システム、¹⁴C パルミチン酸を基質とした液体培地を使用する BACTEC 法の成績が阿部博士により報告される。

結核菌より DNA を分離し増幅させる PCR (polymerase chain reaction) 法は理論的に最も感度の良い方法であり、その臨床的検討成績について古賀博士により、また種々プライマーを作成して従来の方法に改良を加えた基礎ならびに臨床成績を新井博士により報告される。

現在新入院抗酸菌培養陽性患者の10%以上が非定型抗酸菌症であるので抗酸菌の同定の迅速化が望まれている。古賀博士は DNA-PROBE による成績を示され、江崎博士は御自身で開発された23の抗酸菌種が同定可能であるマイクロプレートハイブリダイゼーション法の成績を報告される。

1. 臨床的診断法

(国療東京病)°倉島篤行・高野智子

〔目的〕 肺結核の診断は一般的に喀痰中の抗酸菌有無を指標に行われる。これは組織内の抗酸菌存在が喀痰中に反映されるという前提で行われるが、近年気管支鏡の発達により喀痰ではなく、直接肺組織内の抗酸菌にアプローチ出来るようになった。この気管支鏡を用いた抗酸菌検索が、実際に結核の診断にどの程度貢献しているかを検討した。

〔対象と方法〕 1981年から90年までの10年間の気管支鏡を用いた抗酸菌検索3754例を対象とし菌陽性の頻度を検討した。また最近3年間の例につき喀痰中菌陽性と対比し、気管支鏡検索の有用度を検討した。

〔成績〕

1. 1981年から90年までの10年間の気管支鏡総例数は5572例であり、そのうち抗酸菌検索が行われたのは3754例(67.4%)であった。このうち、抗酸菌陽性例数は506例(13.5%)であった。

2. 同じ10年間で喀痰も含め抗酸菌陽性例数は2330例であり、この内気管支鏡による陽性例は506例(21.7%)であった。

3. 1988年以降3年間では喀痰も含め抗酸菌陽性例数は603例であり、気管支鏡による抗酸菌陽性例は130例(21.6%)であった。

4. このうち、気管支鏡によってのみ確定診断可能例は58例であり、全陽性例に対して9.6%、さらに気管支鏡によって診断が早まったと考えられる例は42例(7.0%)であった。

5. 同じ3年間で、喀痰も含め、塗抹のみ陽性件数は全陽性件数6734件中334件(4.9%)であり気管支鏡による塗抹のみ陽性は13件(0.2%)であった。

6. 同じ3年間で気管支鏡によるブラシ塗抹陽性は33例であったが、このうち、洗浄液培養陰性例は12例(36.4%)で全陽性例に対しては0.2%であった。

〔考案〕 気管支鏡による抗酸菌検索は病巣に直接アプローチ可能であり極めて有力な検査法と考えられるが10年間を通しての解析では、全症例の内約10%が気管

支鏡によってのみ診断可能であった。さらに気管支鏡検査により確定診断が早まったと考えられる例は約7%でありそれを加えると全症例の約17%に気管支鏡検査は有用であった。

〔結論〕 全体として現在の抗酸菌検査体系の下では気管支鏡による検査は、迅速診断というよりは病巣が小さかったりする診断困難例に対してよりの確な診断技術として評価し得る。

2. 血清診断法

(国療刀根山病) 前倉亮治

〔目的〕 肺結核症の診断には、喀痰中の抗酸菌を塗抹標本にて証明するか、または分離培養により菌を証明することが必要である。しかし、塗抹標本では検出率が低く、分離培養には長時間必要であることなど欠点も多く、結核症の迅速診断法(血清診断法)の開発が強く求められている。最近われわれは、結核菌およびその類縁菌の細胞壁に特異的に含まれる Cord factor (CF: trehalose dimycolate) に対する抗体が、肺結核患者血清中に存在することを発見し、この Cord factor 抗体が結核の血清診断に有用であることを明らかにした。今回、抗 CF 抗体上昇と臨床的背景の関連を明らかにしたので報告する。

〔対象と方法〕

1. 対象血清

活動性肺結核例として結核菌排菌陽性化療前肺結核患者 53 名および 6 カ月以上持続排菌肺結核患者 12 名、非活動性肺結核例として排菌陰性後 1 年以上経た肺結核患者 36 名、肺結核の明らかな既往を持つ陳旧性肺結核例 22 名、および非結核例 102 名の血清を対象とした。非結核例の中には、結核以外の呼吸器疾患患者 17 名と呼吸器疾患以外の患者 19 名、2 次検診および家族検診者 14 名、健康成人 52 名が含まれる。

2. 方法

CF は、人型結核菌より抽出・精製した。ELISA 法は、抗原として CF 2.5 μg/well を用い、被検血清 160 倍希釈 50 μl/well と室温で 1 時間反応後洗浄を行い、peroxidase 標識山羊抗ヒト IgG 抗体を加え室温で 1 時間反応後洗浄を行い、o-phenylenediamine を添加し室温で 10 分反応後、HCl で反応を停止し、micro-plate reader で OD (429-630 nm) を測定した。

〔成績〕

1. 非結核群の抗 CF 抗体価が 0.09±0.10 であるのに対して、結核患者各群ともに化療前群 1.19±0.93、持続排菌群 1.80±0.98、排菌陰性化群 0.39±0.43、および陳旧性群 0.26±0.20 と有意 ($P < 0.001$) に高値を示した。持続排菌群が最も高い抗 CF 抗体価を示し、化療前

群も排菌陰性群および陳旧性群に比して有意 ($P < 0.001$) に高値を示した。しかし、化療前群の中でも低値を示す例が数多くあり、これらについて、次に検討を行った。

2. 化療前群の中で、発症から採血時までの期間について抗 CF 抗体価を比較すると、1 カ月未満が 0.75±0.74 と 2~3 カ月 1.88±0.81、3 カ月以上が 1.69±0.88 と有意 ($P < 0.01$) に低値を示し、1~2 カ月も 0.98±0.95 と 2 カ月以上の群と比較し有意 ($P < 0.05$) に低値を示した。次に学会分類の病型により抗 CF 抗体価を比較すると、Ⅲ型で 0.68±0.76 とⅠ型 1.48±0.94 より有意 ($P < 0.05$) に低値を示し、Ⅱ型 1.25±0.94 より低値を示す傾向がみられた。

3. 結核患者菌陰性化後の抗 CF 抗体価の変動は、1~2 年で 0.79±0.49、2~3 年で 0.37±0.33 となり 3 年以上で 0.11±0.10 とほぼ非結核例の抗 CF 抗体価と同じレベルにまで低下した。

4. 非結核例各群の抗 CF 抗体価は、非呼吸器疾患患者 0.10±0.08、非結核呼吸器患者 0.18±0.11、検診者 0.18±0.16、および健康成人 0.03±0.03 と各群とも化療前結核患者に比して有意 ($P < 0.001$) に低値を示した。

3. 液体培地による抗酸菌の迅速検出

(結核予防会結研) °阿部千代治・細島澄子

〔目的〕 これまで患者材料からの抗酸菌の分離に、アルカリ処理・小川培地による培養法がとられてきた。近年化学療法普及に伴い微量排菌患者からの菌の検出が重視されるようになってきたが、これら検体からの結核菌の分離率が低いことが問題にされている。それにも増して大きな問題は、従来法では菌の検出までに数週間を要することにある。この分離培養の分野にも少しずつ新しい試みを取り入れられるようになってきた。今回液体培地を基礎としアイトープ標識基質を用いた BACTEC 法および液体と寒天の二相からなる MB-Check システムと従来からの卵培地を用いる小川法で患者材料からの結核菌の分離率および検出までに要する時間を測定し、それらのシステムの間で比較した。

〔材料および方法〕 複十字病院を訪れた外来患者および入院患者から得られた喀痰材料 245 を実験に用いた。それらのうち 65 は塗抹陽性、180 は塗抹陰性であった。すべての材料は NaOH 法で前処理された。すなわち喀痰材料に 2 倍量の 4% NaOH を加え、室温で 15 分間処理した。アルカリ処理材料の 0.1 ml は中和せずに 3% 小川培地に接種した。残りの処理材料に約 10 倍量の 10 mM 磷酸緩衝液を加え、希釈後 4°C、20 分間、3000 × g で遠心濃縮した。上清を注意深く捨て、沈渣に 1 ml の緩衝液を加え懸濁後 MB-Check ボトルと BACT

EC ボトルにそれぞれ0.4ml, 小川K培地に0.1ml 接種し, 37°Cで培養した。週に2回観察し, MB-Check では上部のスライド寒天上にコロニーを検出した時点で培養陽性と判定した。また BACTEC システムでは陽性の読みを Growth Index (GI) 20に設定した。分離株は Ziehl-Neelsen 染色により確認し, Gen-Probe 社の *M. tuberculosis* complex, *M. avium* complex, *M. kansasii* および *M. gordonae* 迅速鑑別同定キットと従来からの培養/生化学テストにより菌種を同定した。

〔成績と考案〕 計245 喀痰材料を4システムで培養して86(35.1%) 株のミコバクテリアが分離された。これらのうち3%小川培地法陽性は65(75.6%), MB-Check 法陽性81(94.2%), BACTEC 法陽性80(93.0%) であり, 液体培地を基礎としたMB-Check および BACTEC と3%小川法の間ミコバクテリアの分離率に有意の差がみられた ($P < 0.01$)。86分離株のうち49は *M. tuberculosis* complex, 31は *M. avium* complex であり, これらで総分離株の93.0%を占めていた。MB-Check と BACTEC システムは *M. tuberculosis* complex 総分離株の95.9%を検出したが, 3%小川法ではこれらの79.6%を検出したにすぎなかった。各システムで得られた *M. avium* complex の検出割合は *M. tuberculosis* complex で得られたそれと類似していた。また MB-Check は65塗抹陽性材料からの37 *M. tuberculosis* complex 分離株の100%を, 180塗抹陰性からの12分離株の83.3%を検出した。一方3%小川法ではこれらの89.2%と50.0%を検出した。なお BACTEC の分離率はMB-Check のそれと類似していた。塗抹陽性材料からの非結核性ミコバクテリア (MOTT) 18分離株の100%, 陰性材料からの19分離株の84.2%はMB-Check で陽性であったが3%小川法の陽性は94.4%と47.4%であった。すなわち塗抹陽性と陰性材料の両者からのミコバクテリアの分離率は液体を基礎とした2システムが従来からの卵を基礎とした培地より優れており, この差は塗抹陰性例でより有意であった ($P < 0.01$)。塗抹陽性材料と陰性材料からの *M. tuberculosis* complex の検出までに要する平均日数は BACTECで12.6日と16.0日であった。これに対し3%小川法では20.9日と26.3日であった。MB-Check システムでの検出までに要する平均日数は3%小川法より短かったが BACTEC よりは劣っていた。また MOTT の検出に要する平均日数は BACTEC 5.1日, MB-Check 12.2日, 3%小川18.6日であった。培地の汚染は3%小川法で5.3%にみられたがMB-Check と BACTECでは1%以下であった。対照として用いた小川K培地はミコバクテリアの分離率と検出日数において3%小川培地のそれと差はみられなかった。

これらの結果は液体を基礎としたMB-Check と BACTEC システムは患者材料からのミコバクテリアの回収に有効であることを示している。

4. PCR 法

(明治薬大微生物) 新井俊彦

〔目的〕 感染症の迅速診断に最もかなった方法がPCR法であることは論を待たない。事実, ここ数年遅発発育菌や培養困難なマイコプラズマ, リケッチア, ウイルスのPCRによる検出の報告は枚挙の暇もない。抗酸菌もその例にもれず, このシンポジウムが企画された1990年の時点で欧文では5つの独立な方法が提唱されており, 国内でも東大の永井博士らの報告があった。また, 昨年の本会では予研山崎博士らの報告があったことは記憶に新しい。

われわれはこれらを比較して, 簡便, 高感度, 正確なものを選ぶことになった。方法を確立するに当たって予研山崎博士らの助言を受けた。

〔材料と方法〕 標準菌株は *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. kansasii*, *M. marium*, *M. scrofulaceum*, *M. szulgai*, *M. intracellulare*, *M. avium*, *M. nonchromogenicum*, *M. xenopi*, *M. flavescens*, *M. gordonae*, *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. smegmatis* を用いた。これらの菌のMiddlebrook 7H9培地及び小川培地培養及び患者喀痰を用いた。菌液あるいは喀痰を3% NaOH 処理後, 遠沈で蒸留水で洗い, アセトン処理, 乾燥した。これを200 μ l の Tris-EDTA (pH 8.0) buffer に溶かし, 5mg/ml の proteinase K 液50 μ l を加えて37°C 60分処理した。これに2% SDS 250 μ l を加え, 60°C の超音波洗浄槽で処理し, 500 μ l の phenol-chloroform-isoamyl-alcohol (25 : 24 : 1) で除蛋白した。水層を等量の chloroform で phenol を除き, 2倍量の冷 ethanol を加えて-80°C に静置し, DNA を沈殿させた。遠沈後70% ethanol で洗浄, 乾燥し, 50 μ l の蒸留水に溶かしてDNA液とした。

PCR法の反応系はメーカーの指示に従い, 変性94°C 2分, プライマー結合68°C 2分, 鎖伸張72°C 2分を25サイクル行い, 2%アガロースゲルによって増幅DNA鎖を検出した。プライマーは報告に従って合成した。第1のプライマーは5'-CCTGCGAGCGTAGGCGTCGG-3' と5'-CTCGTCCAGCGCCGCTTCGG-3', 第2のプライマーは5'-CTAGGTCGGGACGGTGAGGCCAGG-3' と5'-CATTGCGAAGTGATTCCTCCGGAT-3' である。

〔成績〕 Middlebrook 7H9 培地で培養した菌株から調製したDNAで調べたプライマー1および2によ

る検出限界はそれぞれ、10fg および 1pg であった。これはおよそ、それぞれ細胞 1 個および 100 個に相当した。また、小川増地からの菌液を出発材料にしたものでも、菌液の培養で、それぞれ集落 1 および 100 個で、検出限界はそれぞれ細胞 1 および 100 個であった。プライマー 1 は、結合温度を下げると反応するものが増えるが、68°C で行くと、*M. tuberculosis* と *M. bovis* のみ陽性であった。一方、プライマー 2 では、調べた限りほとんどの菌種が陽性であった。

臨床材料 60 株でのプライマー 1 および 2 による検出では、培養と同じ成績が得られた。

Eisenach ら¹⁾ のプライマーと Pao ら²⁾ のプライマーを用いて PCR 法で簡単迅速に結核菌と他の抗酸菌の識別検出が可能であることが示された。他に Patel ら³⁾ と Hermans ら⁴⁾ のプライマーがあるが、検出域が識別に適當でない。また、Boddinghaus ら⁵⁾ は rRNA を材料にして、菌種レベルの同定系を開発している。感度は良好であるが、検出に PCR 系に加えて逆転写系を用いるので、経費が高くなりすぎる。

PCR 法の実用上の弱点は経費がかさむ事である。現在、1 検体の検査に材料費のみで 2,000 円以上かかっており、検査を結核菌のみに限っても、1,000 円は必要である。これは、1 件 5,000 円以上の検査になろう。また、Boddinghaus⁵⁾ の方法を採用すればこの 2 倍かかることになる。

〔文献〕

- 1) Eisenach, K. D. et al. : J Infect Dis, 161 : 877, 1990.
- 2) Pao, C. C. et al. : J Clin Microbiol, 28 : 1877, 1990.
- 3) Patel, R. J. et al. : J Clin Microbiol, 28 : 513, 1990.
- 4) Hermans, P. W. M. et al. : J Clin Microbiol, 28 : 1204, 1990.
- 5) Boddinghaus, B. et al. : J Clin Microbiol, 28 : 1751, 1990.

5. 抗酸菌症に対する DNA-probe 法と PCR 法

(長崎大医 2 内) 古賀宏延

〔目的〕 1950 年代には 300 万人、1960 年代には 160 万人と猛威をふるったわが国の結核症も、1989 年には約 24 万人に減少し、一見順調に低下しているかにみえた。ところが 1985 年から 5 年間の年間患者数をみると、いずれも 5 万人台を推移し、ほとんど横ばいか、わずかながら増加しており、とくに若年者での減少速度の鈍化が目だつ。また全世界的にみても未だに年間

1000 万人の結核患者が発病し、とくに開発途上国においてその傾向が著明である。さらに今後は患者の老齢化や compromised host の増加、AIDS 患者での発症など、結核あるいは非定型抗酸菌 (AM) 症の病態がさらに複雑化することが予想され、その早期診断法と有効な治療法の確立が強く望まれるところである。

結核症の診断は、臨床症状、ツベルクリン反応、X線検査、結核菌検査などによりなされるが、これらの技術は 100 年も前に開発されたもので、その後目新しい診断法の進歩はみられていない。確診には検体中の結核菌の証明が重要であり、その最も迅速な方法が塗抹検鏡である。しかし抗酸菌がみえても結核菌か AM かをすぐには同定出来ないことや、ガフキー陰性例も多いことから、いずれにせよ培養検査も同時に施行しなければならない。ところが小川増地にコロニーが確認できるようになるまでには最低でも 1~2 カ月を要し、その後ナイアシンテストや同定検査が可能となるなど、一連の検査が終了するまでには長期間を要する欠点がある。

一方、1970 年代に入りウイルス学や腫瘍学の分野において、分子生物学の技術が急速に進歩し、しだいに他の分野でも応用されるようになってきた。感染症の分野でも微生物の各種遺伝子の解明が進む一方で、このような技術を臨床診断にも応用することが考えられるようになり、まずはじめに DNA プローブを用いて、目的とする微生物に特異的な核酸の塩基配列を検出しようとする試みが始まった。

〔方法および成績〕 Gen-Probe 社で開発された DNA プローブによる抗酸菌同定キットは、非常に短時間 (約 2 時間) にしかも簡便に同定結果が得られることが特徴である。当教室および関連施設において分離保存された各種抗酸菌に関して、同キットの特異性および感受性について検討した。結核菌同定用 DNA プローブは結核菌 109 株に対しては全株陽性、AM 61 株に対しては全株陰性で、特異性および感受性ともに 100% であった。また *Mycobacterium avium* complex (MAC) 同定用 DNA プローブは MAC 101 株中 95 株に陽性、MAC 以外の抗酸菌 43 株では全株陰性で、特異性は 100%、感受性は 94% であった。以上のように DNA プローブによる抗酸菌の同定結果は、従来の生化学による結果とほぼ一致し、その有用性が示された。

しかし本法の問題点として、検出過程に放射性同位元素を用いること、ある一定量以上の菌量が必要であることなどが挙げられる。前者は最近、非放射性物質 (酵素、化学発光物質など) を使用し良好な結果が得られており、早期に解決されるものと思われる。後者の問題は重要で、実際の臨床検体にはそれほど多くの菌量が含まれているとは限らず、微量の検体からの菌検出のためには本法は不適といえる。この問題を解決したのが Polymerase

Chain Reaction (PCR) 法である。これを用いると、目的とする遺伝子の一部を試験管内で短時間のうちに希望する量だけ増幅することができる。われわれは結核菌群に特異的な2組のプライマーを作成し、2回 PCR を繰り返すことにより感度と特異性を上げることを検討した。その結果、DNA 量としては 10fg、菌量としては 0.1 個まで検出が可能となった。以後われわれはこの系を用いて各種臨床検体（喀痰、胸水、髄液など）の検索を行った。その結果、124 個の臨床材料のうち従来法（塗抹、培養法）で陽性だった 16 検体はすべて PCR でも陽性で、感度は 100% であった。また従来法で陰性だった 108 検体のうち、100 検体は PCR でも陰性であったが、残りの 8 検体が PCR で陽性を示した。これらの 8 症例は客観的にも結核症が強く疑われた症例であり、PCR が診断のために有用であったと思われる。

〔結論〕 感染症治療の第一歩は起炎菌を早期に決定することに始まる。特に結核症の診断は、治療が長期間に及ぶことを考慮して、正確かつ慎重に行わねばならない。この目的のためには、DNA プローブ法や PCR 法を用いた DNA 診断法は臨床的にも非常に有用な方法であると思われる、今後の発展が期待される。

6. DNA を使った抗酸菌の迅速同定

（岐阜大医微生物）江崎孝行

発育の遅い *Mycobacterium* 属の菌種を迅速に同定することを目的として簡便な遺伝学的同定方法の作成を行った。

細菌分類学では、菌種間の類似度を測定するのに定量的 DNA-DNA ハイブリダイゼーション法をつかってきた。この方法の基本となる方法論は、分類学者により 1970 年代に開発されたが、DNA の標識にアイソトープを使用していた。細菌の全染色体の DNA を一本鎖にして、片方をアイソトープで標識し、一本鎖にした各菌種の DNA と標識した DNA を反応させると塩基配列の類似度に応じて再び二本鎖をつくる。この二本鎖をつくった量を定量し菌種間の類似度を測定する。二本鎖をつくった量が多いほどその両者の菌種は塩基配列が類似していることになり遺伝学的に近い菌種ということになる。

この方法論はアイソトープを使用し、DNA を大量に使用することから通常の研究室には普及せず一部の分類学者の間でのみ実施されてきた。ところが 1980 年代の

半ばになって分子遺伝学の手法が進歩しアイソトープを使わなくとも DNA を標識することが可能になった。われわれは酵素を使わないで蛋白が標識できるフォトビオチンを DNA の標識に利用し、定量的 DNA-DNA ハイブリダイゼーションを ELISA 用のマイクロプレートで実施する方法論を開発してきた。

この方法を同定にもちいるときには、まず同定したい菌種の基準株の DNA を一本鎖にしてマイクロプレートに固定しておく。分離された未知の菌株から DNA を抽出し、フォトビオチンで標識したのち、基準株の DNA が固定してあるプレートと反応させる。反応後二本鎖になった DNA を定量し、どの基準株の DNA と最も強く反応するかを決定し、菌種名を決定する方法をとる。

この方法を抗酸菌に応用する場合は、菌体をいかに効率よく壊すかが問題になって来る。われわれはガラスビーズを利用して簡便に抗酸菌の DNA の抽出を行う方法を開発し、同時に 23 菌種の抗酸菌が同定できるシステムの作成に成功した。

臨床材料から分離され生化学性状で同定された 194 株をこの方法で再同定した結果、178 株が既知の菌種として同定された。残り 16 株は生化学的性状では既知の菌種と同じ性状をしめしたが DNA で反応せず、新しい分類群にはいることが確認され、現在分類学的な検討を行っている。

また従来法で同定された *M. scrofulaceum*, *M. gordonae* および *M. fortuitum* の一部は DNA で別の菌種として同定されたため、現在、一般に使用されている性状テストだけでは正確な菌種の同定ができないことが確認された。

この DNA による同定方法は菌の集落から一白金耳の菌体をとるだけで実施でき、かつ同定操作が 3 時間で終了するため、抗酸菌の同定の迅速化に貢献できたと考えている。しかしこの方法はあくまでも分離された菌株の同定をめざしているため抗酸菌感染を疑う患者の喀痰が提出されて 1 カ月後に診断ができるにすぎない。現在まで研究室では抗酸性染色陰性の喀痰から抗酸菌の DNA を検出し同定するシステムの作成をおこなってきた。これが完成すれば患者喀痰が提出されてから半日で抗酸菌感染症の病原体が特定できるようになるのであわせて紹介する。（本報告は、楠木伸治、三浦宏明との共同研究である）

シンポジウムⅡ

難治性肺結核の治療

〔4月16日(木) 14:10～16:30 A会場〕

座長 篠田 厚 (国療大牟田病)

はじめに

昨年のシンポジウム「INH, RFP 両剤耐性例の対策」に引き続き、今年も難治結核をテーマとしたシンポジウムが取り上げられたことは、「INH+RFP」の強力化学療法の現在でも、なお多剤耐性菌慢性排菌の難治結核への道をたどるものがあり、ひとたび難治結核に陥ればその治療は難渋を極め、ひいてはこれが結核根絶の非常な障害となることが考えられるからであろう。

本シンポジウムでは便宜上、1) 未だ難治とは言えないが種々の難治化因子をもっているものを「難治性肺結核」とし、2) すでに難治となっている多剤耐性菌慢性排菌肺結核を「難治肺結核」とし、この両者を対象とした。

まず、種々の難治化因子をもっている「難治性肺結核」については、難治結核への道をたどらぬための、i) 初回治療時および、ii) 再治療時の注意対策についての検討、を発表していただき、またすでに難治に陥っている「難治肺結核」については、排菌陰性化をはかり進展する増悪を阻止する方策として、i) 新抗結核薬の開発、ii) 外科的治療、iii) 個体の感染抵抗力の増強(免疫療法)について、それぞれの立場から、現在進められている研究の進歩、あるいは今日までの研究実績につき担当の演者から発表していただき、討論を行うことにしている。

また、強力な「INH+RFP」療法にもかかわらず急速に進展し治療開始早期に死亡するいわゆる rush case — これはまさしく難治である — がしばしば問題となるが、その実態は明らかにされておらず、この機会に検討の詳細を報告していただき実態に迫ってみたいと考えている。

当然のことながら、本シンポジウムで難治結核(治療)の問題が解決できるわけではないが、今後難治結核に陥る道を断つための、また慢性排菌者の菌陰性化への何らかの手立てが1つでも得られれば幸いである。

1. 難治化因子をもった肺結核の初回治療

(国療大牟田病内) 北原義也

過去10年間の症例を振り返ってみると、真の難治例の多くは、入院時すでにあまりに重症であるため、治療が軌道に乗る前に死亡することが多く、化学療法に関する十分な資料を得ることができなかった。そこで、今回は次善の方法として、難治に近い「臨床的治療困難群」も設定することとした。

〔定義および目的〕「難治例」とは、結核の治療にもかかわらず、結核菌の培養で6カ月以上の菌陰性化期間が得られない例で、退院の時点で判定した。「臨床的治療困難例」(以下治療困難例)は、難治化因子の存在や治療経過上の問題が大きいために、主治医が治療困難と感じた症例と定義した。この群を中心に、その他の群をも設定し対比的に用いて解析し、難治例の治療に繋がる知見を求めることを目的とした。

〔対象と方法〕昭和55年から平成元年までの10年間に当院に入院した活動性肺結核症の中から、経過観察が可能であった「初回治療例」の「440例」を対象とした。この中で、死亡例は33例で、そのうち「11例」が、菌が陰性化しなかった難治例であった。これとは別に入院を完遂しなかった群の中に「3例」難治例があり、合計「14例」が難治例であった。

入院治療を完遂したものは、「治療困難群」「63例」と「治療円滑群」の「323例」の合計386例からなる。難治化因子は、本学会誌でとりあげられた項目をまとめ、その数を難治化因子数とした。

〔成績〕上記14例からなる難治例は、1症例当たり、少ない例で2個、多い例で最高9個の難治化因子を保有しており、4個以上保有したものが9例あった。また1カ月以上の受診の遅れが4例に、診断の遅れが6例にみられた。また14例中8例は2カ月以内に死亡した。「難治例」では重症化に至る過程に、難治化因子とともに、本人および医療者側の対応などの問題があった。

次に、難治化の理由について、項目別に解析して得た結果をまとめると以下のとおりになった。1) 基本的に、難治化因子が多いと難治化の率は高くなったが、中には、難治化因子が多くても治療が円滑な例もあった。病型重症や、高齢・衰弱、糖尿病などがしばしば治療を困難にした。2) INH (H)・RFP (R) 耐性例は少なかったが、

SM (S) の耐性がやや多く、EB (E) の耐性はほとんどなかった。3) 排菌陰性化が著しく遅延したものが3例あり、いずれも5個以上の難治化因子を有した。4) 治療9カ月後頃のレ線で、不安定な空洞や被包乾酪巣、限局性乾酪性肋膜炎が存在すると、その後の治療経過も悪くした。5) 副作用は難治化の大きな部分を占めた。以下副作用についての検討結果を述べる。①治療困難群で、H・Rの両方か片方を副作用で中止・中断したものが約半数にみられた。②Hの再投与は91.3%で成功したが、Rは68%であった。③同時期(約2カ月以内)の複数薬剤に対する副作用出現が4割以上に見られた。④治療困難群では副作用の発現時期が治療開始2カ月までに集中し、H、RやSに集中度が高かった。⑤H、R、Sには薬疹、アレルギー、発熱という共通した副作用が見られた。⑥KMやCSにはallergicな副作用がなかった。

〔考案〕 難治化因子が多く、特に4個以上では、難治化する率が急増したが、質的な問題も重要である。難治の予測因子としては、血清コリンエステラーゼ値などが優れていた。初回例ではSの耐性がEに比較して多く、薬剤選択上参考になる。治療困難群では、H・Rの中止・中断が多く、その原因は副作用であった。しかも多剤を同時期に中断したものが多く、例えば、「HRS」で治療中の同時期に3剤とも中止したものが8例あった。一方「HRE」で治療中の同時期3剤中止は1例のみであった。H、R、Sの副作用は2カ月以内に集中し、しかも3者に共通したallergicな副作用がみられた。多剤アレルギーで治療が行きづまった場合に、アレルギーが少ないKM・CSを軸に使用して良好な結果を得た例が数例あった。

〔結論〕 難治化因子が多いか、質的に重篤な場合や、血清コリンエステラーゼ値が低い例では、治療困難化や、難治化に留意すべきである。初回治療では、治療開始後2カ月までの副作用の集中が、難治化のかなりの要因であり、SHRで治療開始の場合これが少なくない。H・R中止後の再開の成功率は、Hが高かった。多剤に副作用のため治療が行きづまった場合、KM・CSを加え、時期をみてHの再開や他の薬剤の投与を試みるべきである。

2. 難治性肺結核の再治療

(結核予防会複十字病) 尾形英雄

短期化療の普及と結核患者数の減少により、肺結核再治療患者数は、この数年で急速に減少してきている。しかし多剤耐性患者に対する治療の難しさは、RFP(以下R)以後これに匹敵するインパクトのある薬剤が登場しないため、余り進歩していないのが現状である。治療歴の異なる再発患者を治療する際は、その耐性検査成績を

頼りに薬剤を選択し、多剤耐性(=難治性)結核に至らぬよう注意する必要があるが、往々にしてこれまでの治療薬の効果と耐性検査が合致しない事を経験する。今回、今もって曖昧なINH(以下H)の耐性基準特に0.1 γ 耐性が短期化療の際どのような影響があるか検討したい。また今日の問題として短期化療終了後の再発例に対する再治療の問題がある。Foxによれば短期化療後の再発では耐性化が少ないというが、日本人にもこれがあてはまるのか、またHとRに耐性化がなかった時、初回と同様S(E)HRで治療するとしてその治療期間は前回と同一でよいのか検討する。

〔方法〕 ①1976~88年までの13年間に複十字病院に入院した肺結核再治療患者で、入院時耐性検査成績の判明しているのは513人だった。そのうち276例に、以下のH耐性がみられた。0.1 γ 不完耐32、0.1 γ 完耐52、1 γ 不完耐18、1 γ 完耐18、5 γ 不完耐17、5 γ 完耐107例でこれ以外の特殊な耐性パターンは32例だった。H 0.1 γ 耐性(不完耐を含む)84例のR 50 γ の耐性結果(不明1)は感性43例、不完耐以上40例(不明1)だった。H 0.1 γ 耐性かつR感性例のうち、SHRまたはSERの治療を受けたのち3年以上経過の追えたのは17例あった。これを同じ耐性成績の初回治療患者8例の予後と比較した。またH 0.1 γ 耐性かつR 50 γ 耐性例についてはH使用の有無による耐性濃度の変化を観察した。②短期化療後の再発の問題は、初回到HRを含む短期化療を受けたが、排菌陽性で再発したため入院(複十字病院・羽曳野病院)となった肺結核患者65例を対象とした。このうち初回治療としてHRを6カ月以上使用した43例をA群(標準短期化療に合致するのは30例)、2~6カ月で中断した22例をB群とし、両群の再発までの期間を検討した。両群の中で初回治療時、再治療時とも耐性成績が判明しているA群30例・B群7例については治療前後の耐性化の頻度と背景因子を検討した。また再治療をS(E)HRで行い化療後3年間経過の追えたのは両群29例だった。③INH 0.1 γ 耐性の臨床的意味と短期化療後の再発例について、全国の結核医療に携わる内科医の考えと実際の対処を無記名アンケートにて調査した。

〔成績〕 ①H 0.1 γ 耐性R感性例は、初回治療例ではS(E)HR治療6例・SER治療2例とも再発なし。再治療例ではSER治療3例、SHRE治療1例には再発はなかったが、S(E)HR 13例中2例は再発しRに耐性化した。H 0.1 γ 完耐かつR耐性の再治療患者で6カ月以上Hを含む化療を受けたが排菌の持続した16例について、その間のH耐性の変化を調べた。6例は1~5 γ 不完全耐性(ただし3例は1 γ に20コロニー以下の微量発育)となったものの、10例は0.1 γ 完耐のまま耐性濃度の上昇はみられなかった。②初回治療終了時から

再発までの期間はA群の場合43例中28例(65%)が3年以内だったが、5年以後にも5例の再発が見られた。B群では22例中19例(86%)とそのほとんどが3年以内に再発していた。再治療時に耐性化現象があったのはA群の30例中8例でB群の8例にはなかった。A・B両群38例のうち糖尿病合併例は10例だったが耐性化した8例中6例が糖尿病であり強い関連がみられた。再治療時耐性がなく再び標準短期化療を受けた症例のうち化療終了後3年間経過観察できたA群16例、B群13例のいずれからも再再発患者はなかった。③アンケート調査の結果については現在分析中である。

〔考案〕 ①多剤耐性患者の中にはH使用歴がありながら、H 0.1 γ 程度の低濃度耐性の患者が相当数存在する。このような患者にHを長期投与しても0.1 γ 以上に高度耐性化がみられないという事実から、こうした患者では病巣へのHの浸透性が阻害されている可能性が示唆された。②短期化療の治療期間が短いB群は再発までの期間も短期であった。化療を完了したA群では3年の経過観察期間後にその1/3再発していた。化療が強力になった現在では観察期間を考え直す必要があるかもしれない。糖尿病合併がなければ、短期化療後の耐性化は28例中2例(7%)のみなので、再治療も初回と同様の治療が可能と思われる。一方糖尿病合併例の再発では、なんらかの耐性を獲得していると考え、耐性成績が判明するまでは、未使用薬で化療を開始しておくなどの注意が必要と思われる。

3. Rush case とその対策

(川崎医大呼吸器内) 沖本二郎

〔目的〕 肺結核患者でRFP, INHを含む強力化学療法にもかかわらず急速に進展し、およそ3カ月以内に死亡した症例の病態を明らかにするために、アンケート調査を行い、臨床的検討を行ったので報告する。

〔対象と方法〕 肺結核患者でRFP, INHを含む強力化学療法にもかかわらず急速に進展し、およそ3カ月以内に死亡した症例のアンケート調査を行ったところ、それら症例の死因は3つに分けられた。すなわち、①結核の悪化によるもの、②初期悪化によるもの、③その他の原因によるものである。の中で、③その他の原因によるものには、結核の基礎疾患となった悪性腫瘍、結核の治療中に合併した脳梗塞や心筋梗塞などによるものがあった。そこで、rush case とは、肺結核患者でRFP, INHを含む強力化学療法にもかかわらず急速に進展し、①結核の悪化ならびに②初期悪化によっておよそ3カ月以内に死亡した症例と定義し、アンケート調査に基づいて臨床的検討を行った。

〔成績〕

1. 頻度

1988年1月から90年12月までの新規肺結核入院患者6986例中rush caseは67例(結核の悪化56例、初期悪化11例)で、頻度は0.96%であった。

2. 結核の悪化による死亡例の特徴

- ①男性
- ②70歳以上
- ③両側広範囲に空洞を有する病変
- ④大量排菌
- ⑤ツベルクリン反応は陰性もしくは疑陽性
- ⑥低アルブミン血症
- ⑦RFP, INHに感性菌
- ⑧治療開始1~84日(平均25.8日)後に死亡

3. 初期悪化による死亡例の特徴

- ①男性
- ②60歳以上
- ③両側広範囲に空洞を有する病変
- ④大量排菌
- ⑤ツベルクリン反応は陰性もしくは疑陽性
- ⑥低アルブミン血症
- ⑦RFP, INHに感性菌
- ⑧治療開始5~60日(平均25.8日)後、急速に悪化しその1~30日(平均9.6日)後に死亡。

〔考案〕 rush caseには、結核の悪化による死亡と、初期悪化による死亡があった。

結核の悪化による死亡例の多くは、高齢超重症肺結核患者であり、栄養状態も悪かった。これらの症例が、RFP, INHに感受性を持ちながら、強力化学療法開始平均25.8日後に死亡しており、化学療法の効果発現以前の死亡と考えられる。

初期悪化による死亡と考えられた症例の多くも高齢超重症肺結核患者であり、栄養状態が悪かった。初期悪化とは、大量排菌患者においてRFPを含む強力化学療法を開始して1~3カ月以内に胸部X線像の悪化、胸水貯留、縦隔リンパ節腫大などをきたすものであり、結核菌が急速に大量破壊され、遊離した菌体成分が引き起こすアレルギー性の病巣反応と考えられている。しかし、そのまま治療を継続していると、結核菌自身が生きた形で関与していないので、そして菌体破壊による菌体成分の遊離は続かないので、初期悪化はやがて頂点に達した後、消退し始めるとされている。しかし、今回の検討症例のように超重症肺結核の強力化学療法中に起こる初期悪化は、重篤な呼吸不全をひきおこし、死に至る経過をたどることもあると考えられた。

また、結核の悪化による死亡例と初期悪化による死亡例の臨床的特徴には差を認めなかった。つまり、高齢超重症肺結核患者では、RFP, INHを含む強力化学療法にもかかわらず、化学療法の効果発現以前に死亡したり、

効果発現後にも初期悪化によって死亡する恐れのあることが示唆された。

〔対策〕 症例のほとんどが高齢超重症肺結核患者であるため、高齢者の検診の徹底により、軽症肺結核の早期発見に努めることが最も大切である。また、医師も常に肺結核を念頭において高齢者の診察にあたる必要があろう。

初期悪化による死亡を防ぐために、加療時超重症肺結核の化学療法のすすめ方に工夫が必要かもしれない。例えば、最初あえてRFPを含まない化学療法を行い、病状の沈静化を待ってRFPを投与する方法も考えられる。また、初期悪化により呼吸不全をおこした場合、早期大量ステロイド療法が有効との報告がみられ、初期悪化時の迅速な対応が要求される。

4. 新抗結核薬の検討—ニューキノロン系薬剤について

(国療南岡山病)°河原 伸・永礼 旬

〔目的〕 肺結核症の治療はINH, RFPを主軸とする化学療法により飛躍的に向上したが、未だ多剤耐性菌に起因する慢性排菌患者の治療については難渋を極めており既存の抗結核薬に交叉耐性を示さずかつ強力な抗結核菌活性を有する薬剤の開発が切望されている。

われわれは既にニューキノロン系薬剤のひとつであるofloxacin (OFLX) が結核菌に対して強力な*in vitro* 抗菌活性を有しかつ良好な体内動態を示すことを確認し、臨床的にも多剤耐性慢性排菌患者18例に対しOFLX 200mg 1日3回、準単独投与を行い8例(44.4%)において持続的な菌陰性化が得られたことを報告している(日胸47:1016~1020, 1988)が、次々に登場するこの系統のどの薬剤にも同等あるいはさらに良好な臨床効果をもたらす可能性が秘められている。そこで、今回は現在開発治験中の薬剤を含む9種のニューキノロン系薬剤の結核菌に対する*in vitro* 抗菌活性について検討するとともに現時点では他の化学療法の効果が期待し得ないOFLX 耐性肺結核症に対する他の8薬剤の臨床的有用性を評価すべくOFLX と他の薬剤との交叉耐性についても検討を行った。

〔対象と方法〕 被検株は *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv, 以前に肺結核症治療薬として長期間OFLX が投与されていない患者の喀痰から分離された結核菌株(これらをOFLX 感性株と定義する)および肺結核症治療薬としてOFLX が長期間投与されたにもかかわらず持続的な排菌停止が得られなかった患者の喀痰から分離された結核菌株(これらをOFLX 耐性株と定義する)で、これらに対する norfloxacin (NFLX), enoxacin (ENX), OFLX, ciprofloxacin (CPF),

lomefloxacin (LFLX), tosufloxacin (TFLX), fleroxacin (FLRX), sparfloxacin (SPFX) および DR-3355 (ラセミ体である OFLX の一方の光学活性1体)の最小発育阻止濃度(MIC)を“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結核菌コロニーを滅菌精製水に5mg/mlの濃度に浮遊させ1時間静置させた。この上清菌液を10倍系列で希釈し10⁰~10⁻⁶までの7系列の菌液を作成し、そして、各菌液0.02mlを力価として10, 5, 2.5, 1.25, 0.63, 0.32, 0.16, 0.08μg/mlの濃度の薬剤を含有する小川培地に接種した。MICの判定は菌株接種28日後、薬剤を含有しない小川培地でコロニー数10~100を示す系列で行った。

〔成績〕 (1) OFLX 感性結核菌に対するMIC (μg/ml) は SPFX (0.16~0.32) < DR-3355 (0.32~0.63) < CPF=OFLX (0.63~1.25) < FLRX=ENX (2.5~5) < NFLX=LFLX (2.5~10) < TFLX (> 10) であった。(2) OFLX耐性結核菌に対するMIC (μg/ml) は SPFX (0.63~2.5) < DR-3355 (2.5~5) < CPF (2.5~10) < NFLX=ENX=LFLX=TFLX=FLRX (> 10) であった。

〔考案〕 概してニューキノロン系薬剤は結核菌に対して優れた*in vitro* 抗菌活性を有していたが、特にSPFX, DR-3355, CPF, OFLXのそれは他の5剤より優れ、その体内動態から臨床効果は十分期待しうるものと考えられた。OFLX と他の8剤との間には部分的あるいは完全な交叉耐性が存在するものと思われたが、SPFXのOFLX耐性結核菌に対する*in vitro* 抗菌活性はその良好な気道移行性を考慮すると臨床効果も期待しうる結果であり、今後は臨床的検討を行う必要があろう。

5. 新抗結核薬の検討—新リファマイシン誘導体について

(京都大胸部疾患研感染・炎症, 1内) 網谷良一

結核症に対する化学療法については、INH と RFP を主軸に、これに SM あるいは EB を加えた 3 剤併用療法が確立され、肺結核の初回化学療法の標準方式として広く普及している。きわめて強力な抗菌力を有する INH と RFP を併用するこの治療方式によって、治療効果の著しい増強と治療期間の大幅な短縮が可能となった。しかしながら、現時点におけるこの最強力的治療術式によってもなお全治療期間は 9 カ月から 1 年を要するため、よりいっそう強力な抗結核薬の新たな開発によって治療期間のさらなる短縮を図ることが常に望まれている。また本シンポジウムのテーマでもある《難治性肺結核症例》を構成している耐性菌感染例や副作用のために

継続投与の困難な症例も少なからず存在し、悪性腫瘍や HIV 感染など全身抵抗減弱状態の患者も増加している現状に対応するためにも、さらに強力な新薬剤の開発が望まれる。以上のような状況で 1980 年代以降欧米を中心に多数のリファマイシン誘導体 (rifabutin, rifapentine, FCE-22250, SPA-S-565, CGP-7040, etc.) の研究がなされてきた。その中で rifabutin が有望視され、1980 年代後半には欧米で臨床試験も実施され、結核菌に対しては RFP に比べてより優れた抗菌力を示すことが確認されている。このような背景の下で当研究室においても、鐘淵化学工業株式会社生物化学研究所における多年にわたる研究の結果合成された多数の新リファマイシン誘導体 (3'-hydroxy-5'-alkylpiperazinyl-benzoxazino-rifamycin に含まれる化合物が主体) の提供を受け、結核菌および *M. avium* complex (MAC) に対する抗菌活性を *in vitro*, *in vivo* の両面で検討する機会を得た。

本シンポジウムではこれらリファマイシン誘導体 (KRM) について現在までに得られている *in vitro*, *in vivo* の抗菌活性についての成績を総括するとともに最近の実験成績を示し、本薬剤の臨床使用の可能性について述べる。

すでに報告した成績を総括すると、今回検討を行った新リファマイシン誘導体の中には *in vitro* MIC で結核菌 H37Rv 株ならびに *M. intracellulare* 31F093T 株に対して RFP をはるかに凌駕する多くの化合物が発見され、次いで臨床分離株を用いた検討で数化合物の優れた抗菌力を確認した。さらに生存率を指標としたマウス実験結核症および 31F093T 株を用いた実験的 *M. intracellulare* 感染症において優れた治療効果を認めた。その後の薬物動態や毒性に関する予備的な検討成績を基礎に、現在は KRM-1648 を対象を絞り、検討を継続している。その後の実験成績としては、シリコン被覆スライド培養法を用い薬剤の接触時間を変えて *in vitro* の殺菌力を検討した結果 KRM-1648 では接触時間にかかわらず RFP を凌ぐ殺菌力を認め、短時間接触でも優れた殺菌力を示した。また実験結核症に対する併用効果の検討では KRM-1648, INH, EB の組合せが RFP, INH, EB の組合せに比べてはるかに良好な治療効果を示した。

以上の成績を踏まえ、現在継続検討している新リファマイシン誘導体 (KRM-1648) について臨床的な有用性の観点から、主要な抗結核薬としての可能性を考えてみると、RFP より遙かに殺菌力が優れ、*in vivo* においても治療効果の優位性が確認されたことから、RFP に代わって初回標準化学療法に組み込まれ、さらなる治療の短縮化を期待することが可能である。しかし RFP 耐性菌に対しては予備的な検討成績で RFP との交叉耐

性の存在を示唆する成績が得られており、RFP の初回耐性例あるいは再治療の耐性例における有用性に関しては今後の追加検討が必要である。

最後に、KRM-1648 は MAC に対しても、強力な抗菌力が *in vitro*, *in vivo* の両面で確認されており、肺 MAC 感染症における KRM-1648 を含む多剤併用化学療法の臨床使用の可能性が期待される。

6. 難治性結核に対する感作自己リンパ球を用いた養子免疫療法

(琉球大医 1 内) 橋川桂三

〔目的〕 結核菌はヒトのマクロファージでは、容易に消化され難いため、結核の治療の主体が現在と同様に将来においても抗菌剤であることは疑う余地はないと思われる。

抗結核剤の耐性菌による結核が問題となっているが、新しい抗結核剤の開発および MIC だけでなく貪食細胞内の結核菌の増殖を抑制する細胞外濃度 (MIEC) の低い抗菌剤の選択が必要であろう。このようにして選択した有効な抗結核剤と併用して患者の結核に対する感染抵抗力を増強することは、治療においてより効果的と思われる。

私たちは、多剤耐性菌による肺結核で急激に増悪した患者に感染抵抗力を増強する目的で、患者の喀痰より分離培養した結核菌の菌体成分で誘導した感作自己リンパ球による養子免疫療法を用い、補助療法として有効と思われるので報告する。

〔成績〕

<*in vitro*> 健康成人におけるツベルクリン皮膚反応、結核死菌および PPD 刺激によるリンパ球増殖反応、その培養上清中の TNF α , IFN γ 産生の関係について t-検定 (危険率 5%以下)、多変量解析を用い検討した。ツベルクリン皮膚反応とリンパ球増殖反応の間に相関は見られなかった。PPD 刺激リンパ球増殖反応と IFN γ 産生には相関がみられ、結核死菌刺激リンパ球増殖反応は、IFN γ 産生だけでなく TNF α 産生とも相関がみられた。IFN γ 産生と TNF α 産生の間には相関が認められた。多変量解析では、ツベルクリン皮膚反応の硬結および紅斑とリンパ球増殖反応の培養上清中の TNF α と IFN γ 産生の間には相関がみられ、硬結より紅斑に高い相関が認められた。この結果より、結核死菌または PPD で刺激したリンパ球は、IFN γ を産生しマクロファージを活性化していると考えられた。また、この患者の PPD 刺激リンパ球の増殖反応は CD4 陽性 T 細胞が担い、IFN γ を産生していた。

患者と同程度のツベルクリン皮膚反応を示す健康成人を対象とした PPD、結核菌菌体、PHA、ウシ結核菌

菌体に対するリンパ球増殖反応では、患者末梢血リンパ球はウシ結核菌菌体を除き低下していた。

＜養子免疫療法＞フェレーシスシステムで患者末梢血より白血球を回収し、Ficoll-Hypaque リンパ球分離液に重層し分離したリンパ球と結核死菌を7日間混合培養した。2日目に0.5 unit/ml の recombinant IL-2 (武田薬品より分与) を加えた。7日後に回収し、Ficoll-Hypaque 液に重層し、リンパ球層を回収し、生食水で3回遠心洗浄した。最終濃度を $5 \times 10^5 \sim 1 \times 10^7$ /ml に調整し、患者の静脈内へ戻し移入した。

＜患者の現病歴と入院後経過＞患者は32歳、男性。1981年6月肺結核を発症し、入院、加療を受けた。82年3月左肺区域切除術を施行され、10月菌陰性化したため退院した。85年11月再排菌と胸部レントゲン所見の悪化を来したため、再入院した。種々の抗結核剤治療に反応せず、排菌持続し、体重減少、高熱、胸部レントゲン陰影の増悪を来し、89年8月28日当内科へ転院した。抗結核剤の使用にもかかわらず、陰影は増大し、体重減少、発熱持続したため養子免疫療法を開始した。15回のリンパ球戻し移入を行った。戻し移入量は1回につき $1 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ cell であった。第10回のリンパ球の戻し移入後、一時的な喀痰中のガフキー号数の減少と喀痰中への単球の出現がみられた。また、戻し移入2週後にはツベルクリン皮膚反応の増強が認められた。体重増加、解熱、赤沈の軽度改善が認められた。

〔考案〕 感作自己リンパ球による養子免疫療法は、まだ1例に用いただけにすぎず改良する余地が多い療法であるが、抗菌剤による治療の補助療法の1つに成り得ると考えられた。

7. 難治性肺結核に対する免疫療法—IL-2療法について

(大阪府立羽曳野病) 藤原 寛

〔目的〕 IL-2 はこれまで主に癌の治療に使われてきたが、最近、免疫不全症や慢性感染症にも使われるようになってきた。われわれの病院では鳥羽らが7例の *M. avium* complex 感染に1~4カ月間のIL-2療法を行い2例に排菌陰性化、1例に一過性の排菌量減少をみている。しかし、今までのところ肺結核患者に対するIL-2治療の報告は非常に少ない。今回われわれは難治性肺結核患者にIL-2を5~6カ月間投与し、経時的に末梢血中のリンパ球および単球の機能等免疫学的な検討を行った。

〔対象と方法〕 (1) IL-2 : ヒト recombinant IL-2 (TGP-3) は武田薬品工業株式会社から提供された。(2) 患者 : 少なくとも最近2年間は入院、外来を含めて適切な化学療法をうけているにもかかわらず排菌が持続

しているか、一時的に菌陰性化しても再排菌をくり返している肺結核患者を対象とした。IL-2投与前数カ月間は持続排菌しており、その菌は大部分の抗結核薬に耐性(特にRFP完全耐性)で、感受性のある薬剤は副作用が強く使用できないものであった。IL-2は1回につき40万JRU (Japan Reference Unit) を5%ブドウ糖液100mlに溶解し、週3回点滴静注により投与した。IL-2治療中も有効と思われる化学療法は継続した。(3) 一般検血 : 血中の白血球数の算定およびその分類は多項目自動血球分析装置により行った。(4) 免疫学的検討 : a) リンパ球幼若化反応。比重遠沈法により分離した末梢血単核球(PBMC)を非特異的T細胞マイトジェンであるPHAまたはConAとともに3日間、特異抗原PPDとともに6日間培養し³H-チミジンの取り込みを測定した。PPDで刺激されたPBMCのIL-2に対する反応をみるために、PPDと培養を開始して3日目にIL-2 (TGP-3, 15~1,500 JRU/ml) を添加しその3日後の幼若化反応を検討した。b) サイトカインの産生。PBMCをLPSまたはPPDで刺激して24時間後の培養上清中のIL-1 β とTNF α 濃度を、またPHAあるいはPPD刺激後48時間の培養上清中のIL-2濃度を市販のELISAキットを用いて測定した。c) リンパ球サブセット、細胞表面IL-2レセプター(IL-2R)およびTNFレセプター(TNF-R)。リンパ球サブセットは蛍光色素でラベルした各種モノクローン抗体を用いてPBMCを染色後、フローサイトメーターで解析した。IL-2Rは抗CD25抗体で、TNF-Rはサイトカイン受容体検出用キット(Fluorokine, R&D社)を用いて検出した。なお、CD3陽性細胞をT細胞、CD19陽性をB細胞、CD14陽性を単球とした。

〔成績〕 4名の患者にIL-2治療を行っているがその中で治療の終了した1名について報告する。患者は59歳男性で、40歳の時結核を発症し不規則化学療法のため再発をくり返した。IL-2は1回40万JRU、週3回、5カ月間投与しIL-2開始後1.5カ月までを治療前期、1.5~3カ月を中期、3~5カ月を後期とした。(1) 末梢血白血球数 : IL-2治療期間中好中球は増加傾向を示したがリンパ球や単球はやや減少した。しかし、好酸球は前期で著明に増加($940 \pm 286/\text{mm}^3$)し治療前($215 \pm 36/\text{mm}^3$)と比べて有意の差がみられた($P < 0.03$)。(2) リンパ球幼若化反応 : IL-2投与前の患者PBMCはPHA, ConAに対して健康人と同程度の反応性を示したが、PPDに対しては有意に低下していた(患者 $86,183 \pm 11,622$ cpm, 健康人 $143,760 \pm 5,213$ cpm, $P < 0.003$)。また、PPDと培養中に種々の濃度のIL-2を培養液に添加してもPBMCの反応性は健康人より有意に低かった。これに対し、IL-2治療前期ではマイトジェンに対する反応性は健康人より高くなり、PPD刺

激による反応性も中期では健康人と同程度まで回復した。この時期ではIL-2添加による反応性も増加し健康人と差がなくなった。ところが、マイトジェン刺激による反応は中期から、PPDに対する反応は後期から低下(IL-2治療前よりも低下)し治療終了後も続いた。(3)サイトカイン産生:IL-2産生はPPD,PHA刺激とも前・中期において健康人と同レベルであったが後期から著明に低下した。IL-1 β とTNF α の産生は治療中有意の変動はなかった。(4)リンパ球サブセット:B細胞がIL-2治療前期から減少したがT細胞およびそのサブセットは治療により特に変化しなかった。ただ、T細胞中のIL-2R陽性細胞が前期に増加(患者21.4 \pm 1.0%,健康人6.9 \pm 0.8%, $P < 0.0001$)し、その後徐々に減少したものの健康人より有意に多い状態が続いた。しかし単球中のIL-2R陽性あるいはTNF-R陽性細胞はIL-2治療により著明に減少した。(5)喀痰結核菌培養:IL-2治療前(+)~(##),前・中期(+~(##),後期(+))と菌量は減少傾向にある。

〔考案〕1例の成績からIL-2治療に関する評価をすることは困難であるが、少なくともこの症例では感染免疫を担うTリンパ球と単球に何らかの活性化あるいは変化が起こっていると考えられ、難治性肺結核に対してもIL-2療法を行う意義はあるものと思われる。ただ、IL-2投与開始後4カ月頃からT細胞の反応性の著明な低下がみられたことは、IL-2を長期間投与すればよいというのではなく適当な治療期間があることを示しているのかもしれない。

8. 難治性肺結核に対する外科療法

(国療南福岡病) 廣田暢雄

〔目的〕肺結核症例の推移と、その難治化要因を検討し、向後の外科療法の立場を評価する。

〔方法〕過去15年間の当院における入院患者および手術例数の推移、さらにRFPが抗結核剤のMajorとして登場してから数年後より手術例を非難治症例と難治性症例とに分け、対比検討した。

〔成績および考案〕RFP登場後4~5年間は手術例が減少している。この時期の切除例の病巣内菌(-)がみられるようになり、また浄化空洞が確かめられ手術がほとんどなくなった時期もある。その後、耐性例の出現等によって、毎年5例前後の結核外科療法が行われており、この中には青少年期の結核の遺産も越しの症例と一部老年期の所産もあるが、RFP等の抗結核剤が使用され出してから初発例が種々の理由により、難治性となったものと思われる。

そこで1976年から91年にかけての手術例で、肺癌に酷似した症例として切除した症例や、復職のため健康管

理上切除されたものや、陳旧性肺結核で咯血持続により切除した症例等の31例と、難治性として外科療法を行った50例を比較検討の対象とした。

再発の有無をみると非難治の再発は31例中3例、10%に過ぎず、難治例は50例中28例56%が再発例である。逆に非難治の90%が初回例で難治化例のそれは22例44%であり、難治化の誘因として、本人の放置、不徹底な治療、等がある。術前のX-P上、空洞を有するものは非難治例22%、難治例82%であった。

術前排菌は非難治1例あるが、これは肺癌疑で、術前のBrushingの培養で術後に判明したものである。難治例の排菌(-)は50例中40例、80%であるが、この中11例22%が術前3カ月以内に排菌があり、これは感性抗結核剤によって陰転している。術前まで排菌持続は、50例中10例20%にみられ、耐性菌排出によるもので、そのうち手術不成功が2例、4%に認められた。排菌があっても肺機能のよいものは葉切、全切が可能で手術は成功している。肺機能の制約から切除不能で、空洞切開、筋弁充填の4例のうち2例が不成功であった。

結核菌の薬剤耐性は非難治例の多剤(4剤以上)耐性は1例のみで難治例では多剤耐性が32例中15例46%に認められた。

難治化に関与したと思われる合併症とその誘因は糖尿病、肝障害、胃腸障害、前治療の失敗等があり、前治療の失敗の原因は多数あるが、1剤ずつ変更したというのものもある。

ツ反応およびCD₄/CD₈比では非難治と難治例に差はなかった。

手術術式では、難治例は、肺機能上の制約をうけるが、全切は左が右の3倍、葉切では右が左の2倍で、その他、外科の技術と肺機能の座標のからみあいのなかで苦勞するが、肺機能の強い制約をうけた症例は空切、筋充等の技術を駆使して行うが、多剤耐性で菌陰転化の得られなかった症例4例中2例は排菌が持続し不成功に終わっている。多剤耐性でも排菌停止後、肺機能の予備力のあった症例で切除できたものは治癒している。

術前後の肺機能をみると、非難治例は、術前正常で、術後多少とも拘束性換気障害を残すものがあるが、難治例では拘束性、閉塞性の換気障害に移行するcaseが多い。

症例を2~3例提示する。術前、臨床上、またはX-P上、気管支瘻を持つ限局性膿胸が不明であった症例で排菌が持続した症例もあった。

〔結論〕当院で最近10年間の肺結核の外科症例は年間5例前後で推移し、症例0ではない。難治性肺結核の手術例の約半数が、再発例であり、有空洞80%、術前3ヶ月以内の排菌が22%、術前までの排菌持続が20%にみられた。4剤以上の多剤耐性例は46%で約半数に認

められた。

難治化に関与したと思われる合併症は、糖尿病、肝障害、胃腸障害等があり、不徹底な治療が余儀なくされる。

難治性肺結核の外科療法は、肺機能上の制約をうける。外科の技術上の問題と肺機能との座標のからみあいの中で難渋しながら慎重に検討されねばならない。全切、葉切の可能なものは多剤耐性、排菌持続例でも治癒に導か

れるが、肺機能の強い制約をうける症例は、空切、筋充等の技術を駆使しても、成功率は50%である。

難治化例の手術の絶対適応は、排菌持続症例であるが、合併症、副作用から適正な治療が、十分できない症例は難治化を考えて、少なくとも、感性剤2剤を残しておく方が、手術の成功率は高い。

シ ン ポ ジ ウ ム Ⅲ

Mycobacterium avium complex 症の現況と将来

〔4月17日(金) 14:25~16:55 A会場〕

座長 久 世 文 幸 (京都大胸部疾患研感染・炎症)

はじめに

昨年行われた第66回本学会総会のシンポジウム「*Mycobacterium avium* complex 感染症の免疫」では、本感染症の免疫応答における宿主細胞の低反応性が示唆され、日和見感染症としての本症への対応の難しさをあらためて考えさせられるものであった。

今回のシンポジウムでは、臨床の現況に主点を置き、まず診断の面で、ここ数年急速に進歩して来た抗酸菌の迅速な検出方法と遺伝学的手法を用いた菌種の同定・鑑別に関する最新の成績を富岡治明先生にお示しいただくとともに、将来の展望をお願いした。ついで坂谷光則先生には本症の疫学的な動向についての現況報告をお願いし、本感染症の今後の帰趨について考えてみたい。臨床的に本症は極めて多彩な病像を示し、これらにいかに対処していくかは重要な課題である。今回はその1つの試みとしていわゆる“一次感染型”と“二次感染型”をとりあげた。感染病態の理解に有用と考えられてはいるが概念としては不明確なところも多いこの病型についての理解を深めるとともに、その検討を通して、本症の成立と進展について何らかの有用な知見が得られればと思っている。上田英之助先生、田中栄作先生にそれぞれ“一次感染型”、“二次感染型”を中心にした報告をお願いした。また臨床像の検討の一環として、豊田丈夫先生には、最近同定・鑑別が容易となった *M. avium* と *M. intracellulare* によるそれぞれの感染症の臨床像の比較検討をお願いした。露口泉夫先生には感染免疫動態についての研究成果をおまとめいただき、あらためて本症の病態への理解を新たにしたい。追加発言として、田坂博信先生に、疫学の検討と臨床診断に有用性の期待される PPD-B 皮内反応について、戸井田一郎先生には AIDS と本感染症について、をお願いしており、最後に山本正彦先生には特別発言として本シンポジウムを総括したご意見などを頂くことにしている。活発な討論を期待したい。

1. 臨床細菌学の進歩と今後の展望

(島根医大微生物・免疫) 富岡治明

Mycobacterium avium-*M. intracellulare* complex (MAC) は、最近、米国における AIDS の日和見感染の主要原因菌の一つとして注目されており、またその多くは諸種抗菌剤に対して抵抗性を示すところから本疾患の治療は一般に困難である。いわゆる非結核性抗酸菌が注目されるようになってから30年余り経過した今なお本菌群所属菌種のうちで解決されるべき多くの問題を残しているのは MAC であろう。今回はこうした現状をふまえ、特に MAC の分離、鑑別・同定を中心とした臨床細菌学の現況とその将来像について紹介してみたい。

1. BACTEC 460 TB システム

喀痰や気管支洗浄液などの臨床材料よりの抗酸菌の検出・分離は現行の直接塗抹鏡検や小川法では、感度、所要日数の点などに問題がある。他方、米国では Becton Dickinson 社により開発された BACTEC 460 TB システムによる radiometric な結核菌(抗酸菌)迅速診断法が日常検査に導入されつつあり、従来法よりも極めて優れた方法として推奨されている。当教室においても喀痰約180検体からの本法による抗酸菌の検出の有用性について検討し、その詳細については会長講演「抗酸菌の細菌学的検査法」で斎藤肇教授により詳しく述べられるところであるが、本システムでは小川法に比べて、特に塗抹陰性例で抗酸菌検出頻度がより多いこと、また検出までの所要時間が短縮されることが確かめられた。本システムでは NAP 試験とコード形成能の観察により結核菌と非結核性抗酸菌との簡易同定が可能であるが、後述の DNA プローブテストを併せ用いることにより菌の同定はより確かなものとなる。現在、非放射性 BACTEC システムの臨床的応用への評価が日米共同で進められつつあり、その成果が期待される。

2. DNA プローブテスト

M. avium と *M. intracellulare* とは極めて近似した諸性状を示し、両者を明確に鑑別することは困難とされてきた。近年、米国では *M. avium* 並びに *M. in-*

tracellulare の各 rRNA に特異的な ^{125}I -標識 DNA プローブ (Gen-Probe[®]) 並びに acridinium ester 標識の AccuProbe や alkaline phosphatase 標識の SNAP などの非放射性 DNA プローブが開発されている。

最近、われわれは Gen-Probe を用いた一連の検討で以下の点を明らかにし得た。(1) DNA プローブを用いた MAC 同定成績と培養・生化学的性状によるそれとはよく一致する。(2) 10^6 程度の菌並びに長期保存菌でも同定可能である。(3) *M. avium*, *M. intracellulare* のいずれの DNA プローブにも反応しない MAC 菌株が 1~2% 存在する。(4) DNA プローブで同定された *M. avium* と *M. intracellulare* とは、45°C の発育, arylsulfatase, 亜硝酸塩感受性, 若干の抗菌剤に対する感受性, マウスに対するビルレンスにおいて差異がみられる。(5) MAC 1~28 血清型菌株のうち, 1~6, 8~11 および 21 型は *M. avium*, 7, 12~20 および 25 型は *M. intracellulare* であるが, 他の血清型菌株には, *M. avium*, *M. intracellulare* のいずれの DNA プローブとも反応しない MAC 菌株や *M. scrofulaceum* が含まれる。(6) AccuProbe や SNAP を用いての検討では, ①これらの DNA プローブによる同定成績は Gen-Probe でのそれと良く一致する。② Gen-Probe, AccuProbe とは反応しない MAC 菌株は SNAP の Probe X と反応する。③ 22~28 型の MAC 血清型菌株で Gen-Probe, AccuProbe 反応陰性 MAC は SNAP の Probe X と反応すること, また 22 型菌に含まれる *M. scrofulaceum* の中には SNAP の Probe X と反応する菌株のあることが明らかになった。なお, AccuProbe には, MAC の他に, 結核菌群, *M. kansasii*, *M. gordonae* 同定用のものが供試可能である。(7) *M. avium* は近畿地方以東 (北海道, 関東, 東海, 近畿) に多く, *M. intracellulare* は中国地方以西 (中国, 四国, 九州) に多かったが, またこれを血清型別にみると, 東日本では 1, 8, 16, 12 型の順に, また西日本では 16, 14, 43, 1, 9 型の順に多かった。

3. PCR による同定

最近, 結核菌群に特異的な primer (TB1・2, MT1・2) や, MAC に特異的な primer (Mav22A・B) を用いての PCR によるこれらの抗酸菌の迅速同定法の試みが進められている。この方法は, 極めて検出感度が高く, 1 個の菌体の DNA から検出可能な程度の DNA 増幅が可能とされている。しかし, 喀痰からの直接的な増幅では, Taq polymerase 阻害物質などによって, 安定した成績が得られにくいという問題点が残されているが, Reamplification 法の導入によりこうした難点の解決が試みられている。われわれは, primer MT1・2 が結核菌群に高い特異性を有することを認め

ているが, MAC 特異的 primer についてはなお検索中である。

2. *M. avium* complex 症の疫学

(国療近畿中央病内) 坂谷光則

〔目的〕 *M. avium* complex 症 (MAC) に関して, 患者数の年次変化や地域差については, いままでもいくつかの報告はあるものの, 全国を網羅したものは少ないようである。本症の本邦における最近の実態を調査することを目的として, 全国的なアンケート調査を実施し, 分析検討したのでその成績を報告する。

〔方法〕 国公立病院・療養所および民間の療養所のなかで結核診療の実績があるとされている 211 病院・療養所の呼吸器疾患担当医に依頼し, 結核・非定型抗酸菌症患者数の年次変化に関するアンケート調査を実施した。その結果から, いくつかの施設からは各症例に関する簡単な項目についてあらためて記載送付していただき集計分析した。

〔成績〕 アンケート回収率は国立病院・療養所 50.9% (58/114), 公私立病院・療養所では 33.0% (32/97) の合計 90/211 (42.7%)。回収率にも地域差があり, 北海道・東北で 36%, 関東・甲信越 45%, 東海・北陸 58%, 近畿・中国 59%, 四国・九州・沖縄 57% であるが, この疾患に対する各地域での関心の程度 (とりまおさず患者の分布) を示すものと推測できる。抗酸菌症の診療をやめた施設 (8/90) や, 抗酸菌検査は自施設内でできない施設 (18/82) もある。また, さかのぼって病歴録等を検索できないために過去の患者数を記載できない施設 (18/82) もあり, したがって以下の数字は, 残る 64 施設からの集計である。

昭和 60 年~平成 2 年までの全抗酸菌症入院例 (排菌例) 19,651 例の中で非定型抗酸菌症 (AM 症) は 2,127 例 (10.8%) であるが, 近畿地方以西では 1070/6465 (16.6%), 関東・甲信越以北では 560/7340 (7.6%) であり, 中間の東海・北陸地方では 497/4776 (10.4%) である。MAC のみに限れば, 全国で 1,407 例, 近畿地方以西では 661 例, 関東・甲信越以北で 324 例, 東海・北陸地方では 422 例となる。対全抗酸菌症ではそれぞれ, 10.2%, 4.4%, 8.8% (全国平均 7.2%) の比率であり, 全 AM 症に対しては, それぞれ 61.8%, 57.9%, 84.9% (全国平均 66.1%) である。すなわち, 全抗酸菌症数もその中の AM 症の比率 (および MAC の比率) も, 北東日本で小さく, 南西日本では大きい。しかし, AM 症の中での MAC の比率は地域差がなく, 約 70% 弱で一定しているように思われる。昭和 60 年以降の年次変化は, 全 AM 症の対全抗酸菌症比率では 8.4%, 9.3%, 11.0%, 10.0%, 11.4%, 13.9% と次第

に高率になってきているが、この傾向は特に近畿・中国地方で著しい。MACの全AM症に占める比率の変化は、59.1%、61.3%、67.6%、72.0%、67.4%、65.3%と一時期に増加（ピークは昭和63年）したものの、最近では再び減少傾向を示している。この傾向は関東・甲信越以西の各地域で認められるが、北海道・東北地方では症例数が少ないため明らかではない。

以下に、各症例についての記録が入手できた2～3年間のMAC 334例と *M. kansasii* 症 (KANS) 82例を比較する。男女比はMACでは49.7%と50.3%のほぼ同数であるが、KANSでは男性が圧倒的に多い(91.5%)。年齢はMAC男性では66.5±1.0歳、女性68.6±1.0歳であるが、KANSでは男性51.6±1.8歳、女性57.3±6.8歳とMACの方が10歳以上高年齢である。陳旧性肺結核・気管支拡張症・肺癌等の呼吸器疾患を有する例はMAC男性で57.8%、女性では47.6%であるのに比較して、KANS男性では26.7%、女性28.6%とMACの方がいわゆる二次性である比率が高い。糖尿病・肝硬変・腎不全・白血病等の基礎疾患はMAC男性の17.5%、女性の11.9%、KANS男性の9.3%で認められた。肺以外に病巣のみられた症例は11例報告され、MACによるものは、全身播種をきたした3例および膿胸2例であるが、基礎疾患は1例で認められた(慢性白血病)のみである。その他はKANSによる心嚢炎、まれな菌種による膿胸、全身播種、リンパ節炎等である。

〔考案〕本邦において順調に減少してきた結核罹患率がここ数年間横這いになってきているが、ことAM症に関しては、その比率が、昭和60年以降のみに限っても年々増加してきている(平成2年で約14%)。すなわち、AM症の実数増加があるものと考えられる。MACについてはAM症中に占める比率が昭和63年をピーク(72%)として以後減少傾向を示しているものの、実数はやはり増加しつつある。地域的な分布差はいわゆる西高東低型であり、北海道および東北地方には未だ発生数が少なく、年次変化も不明瞭であった。

追加発言：PPD-Bによる皮内反応

(広島大医細菌) 田坂博信

健康者における *M. avium* complex (MAC) 感染の状況を調査するためにPPD-Bに対する皮内反応を試みた。調査対象は陸上自衛隊海田駐屯地の隊員198名(うち女性1名)の協力を得て、PPD-B 0.1μg およびPPDs 0.05μg ずつを皮内に注射し、48時間後にその発赤の径を測定した。成績は発赤径10mm以上を陽性とするPPD-Bでは63例、31.8%に対しPPDsでは146例、73.7%であった。これをBoxpolt法で解析した中央値はPPD-Bでは6.3(MAC症患者では17.0、

n=100)。PPDsでは中央値13.0(結核患者では12.0、n=71)であった。年齢別では10歳代(22例)PPD-Bに陽性1(4.5%)、中央値0。PPDsに陽性6(27.3%)、中央値6.25。20歳代(82例)PPD-Bに陽性17(20.7%)、中央値0。PPDsに陽性53(64.6%)、中央値12.0。30歳代(43例)PPD-Bに陽性15(34.9%)、中央値8.0。PPDsに陽性38(88.4%)、中央値15.0。40歳代(41例)PPD-Bに陽性25(61.0%)、中央値12.0。PPDsに陽性40(97.6%)、中央値20.0。50歳代(10例)PPD-Bに陽性5(50%)、中央値9.0。PPDsに陽性9(90%)、中央値12.5であった。以上の成績のうち、PPD-Bの発赤径が10mm以上でPPDsのそれと等しいか、または大きいものは10歳代：1/22(4.5%)、20歳代：8/82(9.8%)、30歳代：5/43(11.6%)、40歳代：7/41(17.1%)、50歳代：3/10(30.0%)であり、加齢とともにMACおよび結核菌の両方に感染する傾向の増加が認められた。また、他方PPDs 10mm以上でPPD-B 0mmは10歳代：4/22(18.2%)、20歳代：21/82(25.6%)、30歳代：11/43(25.6%)、40歳代：6/40(15.0%)、50歳代：2/10(20.0%)もあったが、逆にPPD-Bは陽性でPPDsが陰性という例は認められなかった。MAC感染よりも結核菌感染が先行しているのか、またはBCG接種の影響なのかどうかは血清中抗体価の測定などの成績を積み重ねて判断されるべきと思われる。

3. *M. avium* complex 症の臨床

(1) “一次感染型”を中心として

(国療刀根山病) 上田英之助

〔目的〕 *M. avium* complex (MAC) 症に真の一次感染型があるか未だ疑問が残されているところであるが、肺に基礎疾患がなく、かつ前回写真で陰影がなく、しかも最初からAM菌が連続して陽性になり、陰影が変化する場合には一次性と判断せざるを得ない。このような症例を解析し、(1)臨床症状の特徴、(2)レントゲン上の特徴、(3)臨床経過の特徴などがあるのか、検討を加えた。

〔対象並びに方法〕1989年以降当院を受診した肺結核患者のうち、入院・外来を含めてMAC症と診断した84例を検討した。初めて胸部陰影を指摘された時からMACのみが検出された例は29例あった。しかしそのレントゲン像を検討して、少しでも硬化性陰影と思われる例を除外すると15例が「一次性」の候補として残った。さらに以前のフィルムを取り寄せて検討を加えた結果、「一次性確定」のもの8例、「一次性の可能性」7例と判定したが、以下この両者を併せて「一次性」に入

れて検討した。

〔成績〕 MAC症全体の男女比は男性36例、女性48例と女性の方が多かった。この数値は当院の結核入院患者の男女比が4:1と男性に圧倒的に多いのに対して、また過去の本症の成績に比しても驚くべき値と考えられた。MAC症全体の年齢は平均67.1±12.7歳(29~92)で、当院の肺結核入院患者の平均56.6歳に比して高かった。「一次性」MAC症患者の男女比は男性4例に対して女性11例とこれも圧倒的に女性が多かった。年齢は60.3±12.9歳とMAC症全体の年齢に比して有意に低かった。

自覚症状として血痰が多く、15例中9例が血痰を主訴としていた。中には胸部レントゲン上ほとんど陰影がなく、悪性腫瘍を疑って気管支鏡を行いMACを証明した例もある。この血痰の頻度は肺結核の時の頻度が10~20%であるのに対してかなり高い頻度である。その他無症状の例も2例あったが、残りは咳嗽、胸痛などの症状を有していた。

レントゲン所見ではⅢ型が9例と多く、Ⅱ型は4例であった。胸部正面像では陰影がほとんど分からない例が2例あった。両側性陰影は4例あり、10例は片側性であった。陰影の広がりでは学会分類の2のもの7例、1のもの6例、0のもの2例であった。陰影の特徴として、浸潤影では線維化傾向のほとんど見られない淡い粒状影が上中野の末梢性に散布していることと、空洞では極めて薄い壁からなる小空洞が周囲に散布巣が無く孤立性であることが特徴的であった。

他の身体状況としては糖尿病2例、ベーチェット病でステロイドを服用中のもの、肝臓癌、腎不全、肝炎、リウマチが各1例ずつあった。

経過は、レントゲンの陰影は全例不変であったが改善例も見られた。排菌の状態は5例が飛び飛びではあるが持続排菌を示し、7例は2~3カ月ごとに排菌が認められた。2例は2カ月目に陰性化し、1例は転院のため経過は不明であった。

〔考案〕 MAC症に一次性と二次性とあることは提唱されており、また各々の特徴を挙げる人もあるがその判定は各人によりかなりの差があるようである。東村は多くの症例を挙げて一次性と二次性に分けて報告しているが、一次性をかなり幅広く取っているようで、レントゲン所見もかなり変化に富んでいる。今回われわれは少しでも硬化性の印象のあるものは最初から省き、さらに範囲の広いものは発症直前に胸部レントゲンに異常のないことが確認されない場合には採用しなかったため、淡い小さな陰影と薄壁空洞がより特徴的に浮き彫りにされたと考えている。ChapmanによるとAM症の特徴として薄壁空洞、気管支性散布の少ないこと、肺門影挙上を欠くこと、肋膜炎反応が少ないこと等を挙げているという。

われわれの所見もこれに近いものであったが、この上に陰影が末梢に多いということも特徴の1つではないかと考えられた。また自覚症状として血痰が非常に高率にみられたことは、本症が著明な乾酪化傾向を有することからもうなずける。桜井らは一次性のAM症は菌の陰性化の率が非常に高いとしているが、われわれの成績では陰影は少しは改善するが、ごく小さな陰影のまま排菌が持続する例が多く、陰転化はかなり難しいようであった。

〔結論〕 一次性MAC症の特徴として、症状としては血痰が高率に見られること、レントゲン像では淡い粒状影が肺野末梢に散布し、極めて壁の薄い小空洞が孤立して見られることが特徴であった。陰影が小さくても排菌が断続的に持続する例が多かった。

(2) “二次感染型” を中心として

(京都大胸部疾患研感染・炎症) 田中栄作

Mycobacterium avium complex (以下MAC) 症の臨床像は国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の報告などによりしだいに明らかとなってきている。しかし、MAC症の進行が緩徐であるため、発症から受診時までにかんがりのdelayのある例や、他院で肺結核症として治療歴を有している例、いくつかの医療機関での治療歴のある例があり、一貫して経過を追う事が不可能な例も多く、その病像には不明の点が多く残されている。われわれは当科に入院し、その後臨床経過を観察し得た42例の患者を対象として、病像の進展経過をretrospectiveに検討した。対象は42例のうち男性22例(66±11歳)、女性20例(65±15歳)。全例国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班による非定型抗酸菌症(肺感染症)の診断基準を満たしている。なお、*M. tuberculosis*, *M. kansasii*の同時排菌例がそれぞれ1例含まれている。

〔方法〕 まず一次感染型であろうと判定し得た6症例のうち発症から経過を10年以上観察し得た2例の胸部X線写真、胸部CTにおける各病巣の進展パターンを検討した。残る一次感染型4例、および一次感染型とは判定し得なかった36症例の胸部X線写真、胸部CTにおける各病巣の進展パターンを検討した。特に一次感染型と判定できなかった症例においては各転移病巣の出現時の形態、部位および進展型にも着目した。

〔成績〕

1) 一次感染型症例のMAC症病巣の基本進展パターン(基本型)

胸膜近傍の数個の小結節影で発症し、しだいに各結節影は増大するとともにniveauのない空洞が出現した。ほぼ並行して同部に近接する臓側胸膜の肥厚が出現し、その支配気管支壁の肥厚およびその周囲に小結節が出現

した。次に、肥厚した臓側胸膜内には胸膜に平行にスリット状の空洞が出現し、また支配気管支は嚢状に拡張するとともにその周囲の肺葉あるいは肺区域単位の虚脱が認められた。拡張した嚢状の気管支腔は臓側胸膜肥厚内のスリット状の空洞と連絡し不整形の空洞が形成された。また、支配気管支の肥厚が認められた頃から他肺葉に転移病巣が出現し、おのおのが上記と同じパターンをとって進展した。なお病巣の石灰化は最長16年の経過でも認められず、陳旧性肺結核病巣との鑑別点と考えられた。

2) 他の症例の進展パターン

治療による修飾を除けば、ほとんどの病巣が既存の肺病変の種類にかかわらず、上記の基本進展パターンに沿って進展した。特殊型として肺の虚脱、縮小を伴わない air-space pneumonia の形態をとる病巣が存在した。化学療法が奏功することが多いが、他葉にまで広がり死亡した症例も認められた。

なお、1例を除く全例で多剤併用化学療法が施行され、6例で肺葉切除あるいは肺区域切除手術が施行されていた。早期の病巣では化学療法が一時的に奏功することが多いが、進行した病巣は消失せず、数年後に再排菌あるいは排菌の増加が認められ、手術例を除く5年以上の経過観察例では、ほぼ全例で徐々に病像の悪化が認められた。

〔考案および結論〕

1) MAC症の病巣は化学療法や基礎疾患により修飾は受けるが、基本的には既存病変の有無、種類、初発病巣か転移病巣かにかかわらず、特異的な基本パターンに沿って進展する。二次感染型(18例、男性16例、女性2例)においても、修飾を受けた既存のMAC症以外の病巣が存在する以外には、一次感染型と同様の病巣の進展が認められた。

2) 従来の報告にもあるように、胸膜下での発症、同近接部の臓側胸膜肥厚とその内部のスリット状の空洞、嚢状の気管支拡張を伴う肺虚脱はMAC症に特徴的な病変と考えられる。

3) 各症例には進展段階のさまざまに異なる病巣および既存の病巣が存在するため、多くの症例(18例、男性4例、女性14例)で一次感染型か二次感染型かを判別する事は困難であった。

4) 同一症例でも、病期により異なる病型と判定される可能性がある。従来、気管支拡張型とされていた症例において、気管支拡張が先行したのか、MAC症により二次的に出現したかの鑑別や、結核罹患の後に発症したと推測される症例においても、初発病巣が肺尖部から進展し石灰化がない場合、初発時の原因菌が結核菌かMACかの鑑別などは今回の retrospective study では不可能であった。今後、MAC症の臨床像を明らかにするためには、肺結核症例、MAC以外による慢性気道感

染症例、検診発見の胸膜下の小結節状影をもつ症例の prospective な長期にわたる観察が必要と考えられる。

4. *M. avium* 症と *M. intracellulare* 症

(国療東埼玉病) 豊田丈夫

〔目的〕 *M. avium* (以下 MA) と *M. intracellulare* (以下 MI) は生物学的類似性のために従来 *M. avium* complex (以下 MAC) と総称され、区別されることはほとんどなかった。近年になり遺伝子工学的手法の導入により両者の鑑別は比較的容易なものとなり、多数例の MA 症と MI 症患者の比較が可能となった。そこで MA 症と MI 症の臨床像の差を明らかにすることを目的として調査を行った。

〔対象並びに方法〕 対象は当院および全国主要医療施設を最近受診した MAC 症患者のうち、十分なデータの得られた症例で、MA 症例 127 例と MI 症例 102 例である。菌の同定は、当院の症例では Gen-Probe 社 Gen-Probe[®] Rapid Diagnostic System for *Mycobacterium avium* complex により同定を行った。当院以外の MAC 症患者より得られた菌の同定は島根医大斎藤肇教授により Molecular Biosystem 社の SN AP Culture Identification Diagnostic Kit を用いて同定していただいた。臨床調査項目は性別、年齢、合併症、薬剤耐性、胸部 X 線像、転帰などで、当院以外の症例の調査は、斎藤教授により送付、回収していただいた調査票をもとに、当院の症例とあわせて集計を行った。

〔成績〕

1) 性別：男女比は、MA 群では 1:1.3、MI 群では 1:0.89 と、MA 群は MI 群に比して女性が多い傾向にあったが、有意ではなかった。

2) 年齢：MA 群の平均年齢は、全体で 65.6±11.2 歳、一次感染型で 63.7±14 歳、二次感染型で 67.0±9.0 歳であった。一方、MI 群の平均年齢は、全体で 67.4±9.4 歳、一次感染型で 66.2±10.4 歳、二次感染型で 67.8±8.6 歳であった。2 群いずれも二次感染型は一次感染型より平均年齢は高いが、有意ではなかった。また、MA 群、MI 群の間にも有意差はなかった。

3) 合併症：合併症を有する症例の占める比率は、MA 群で 50.0%、MI 群で 35.4% で、MA 群では合併症を有するものが有意に高率であった ($P < 0.05$)。

4) 一次感染型と二次感染型：MA 群では一次感染型 37.0%、二次感染型 63.0% であり、MI 群では一次感染型 39.2%、二次感染型 60.8% と一次感染型と二次感染型の比率は 2 群ともほぼ同様であった。

5) 薬剤耐性：薬剤耐性検査の結果、感性の比率は MA 群では、SM 3.4%、INH 0.9%、RFP 5.4%、EB 4.5%、KM 10.9%、TH 6.1%、EVM 6.7%、

CPM 3.4 %, PAS 1.0 %, CS 54.5 %であった。一方、MI 群では、SM 21.3 %, INH 1.0 %, RFP 5.2 %, EB 3.1 %, KM 37.2 %, TH 8.3 %, EVM 14.6 %, CPM 3.8 %, PAS 1.2 %, CS 27.2 %であった。CS 感性の比率は MA 群で有意に高く、SM, KM 感性の比率は MI 群で有意に高かった ($P < 0.05$)。

6) 培養陰性化率: 培養による菌陰性化率は、MA 群全体で 35.8 %, 一次感染型 48.9 %, 二次感染型 28.2 %であった。一方、MI 群では、全体で 27.6 %, 一次感染型 35.9 %, 二次感染型 22.0 %であった。MA 群では一次感染型は二次感染型より菌陰性化率が有意に高かった ($P < 0.05$) が、MI 群では一次感染型と二次感染型間に有意差はなかった。また、MA 群と MI 群の間では、菌陰性化率は有意差はなかった。

7) 胸部 X 線経過: 胸部 X 線所見の改善がみられた頻度は、MA 群全体で 23.6 %, 一次感染型 38.3 %, 二次感染型 15 %であった。一方、MI 群一次感染型 40.0 %, 二次感染型 12.9 %, 全体で 23.5 %であり、胸部 X 線の経過は、2 群の間に有意な差はなかった。

8) 転帰: 転帰軽快例は、MA 群一次感染型 48.9 %, 二次感染型 25.0 %, 全体で 33.9 %であった。一方、MI 群一次感染型 52.5 %, 二次感染型 17.7 %, 全体で 31.4 %であり、転帰軽快例の占める比率は、2 群の間に有意差はなかった。原病による死亡例の占める比率は、MA 群一次感染型 8.5 %, 二次感染型 12.5 %, 全体で 11.0 %であった。一方、MI 群一次感染型 12.5 %, 二次感染型 14.5 %, 全体で 13.7 %であり、原病による死亡例の占める比率も、2 群の間に有意差はなかった。

〔結論〕 MA 群は MI 群より合併症を有するものが有意に多かった ($P < 0.05$) が、その他の性別、年齢などの背景因子に有意差を認めなかった。薬剤耐性では、CS 感性の比率は MA 群で有意に高く、SM, KM 感性の比率は MI 群で有意に高かった ($P < 0.05$)。予後に関しては、培養による菌の陰性化率、胸部 X 線改善率、転帰軽快例の占める比率、原病による死亡例の占める比率などは 2 群の間に有意な差は認めなかった。

5. *M. avium* complex 症の感染免疫動態

(大阪府立羽曳野病) 露口泉夫

結核を含めた抗酸菌感染症は増加の傾向にある。一般に他の病原菌に比較し、これら抗酸菌のもつ毒力が強いことは、結核菌にあってさえ、その感染後 1 年における発病率が数パーセントに過ぎないことからもうかがえる。最近の増加は、宿主側の相対的な抵抗力の低下に起因する。すなわち、高齢者や糖尿病等の合併症をもつ、いわゆる compromised host における増加である。*M. avium* complex (MAC) は結核菌よりさらに毒力

の弱い菌とされ、したがって、その発病は普通、局所的あるいは AIDS に代表される全身的な免疫不全者に発病する。

細胞内寄生菌に対する抗菌免疫は T 細胞とマクロファージによる細胞性免疫である。ツベルクリン反応は *in vivo* での一つの表現型である。われわれは、MAC 症患者における T 細胞機能を *in vitro* の細胞培養系で、より定量的な方法で解析を行った。その結果、明らかにし得たことは、PPD ツベルクリン (結核菌由来の PPDs および MAC 由来の PPD-B) 刺激に対する T 細胞の分裂幼若化反応は通常の結核患者や健康人に比べ、低下していること。それは主として IL-2 産生の低下に基づくことを明らかにした。一方、PPD 刺激による IL-2 受容体 (TAC 抗原) の出現は、比較的良好に保たれていた。このことは、患者において PPD 刺激の T 細胞培養系に外部から IL-2 を添加することにより、反応の増強がみられたことにも反映された。

このように、MAC 症においては、その宿主の免疫能の低下にもとづく日和見感染症的な機作で、本来毒力の極めて弱い MAC が症として発病に至る訳である。しかしながら、その場合、感染し宿主内で増殖した抗酸菌が、逆に宿主の免疫不全状態の維持に何らかの関与をしていないだろうか。マウス等を用いての感染実験によれば、抗酸菌の菌体成分には宿主の免疫機能を低下させる作用のあることが報告されている。

そこでわれわれは、主として健康人末梢血リンパ球を用い、*in vitro* で *M. avium* 菌体およびその菌体成分が、T 細胞機能に及ぼす影響を与えるかを検討した。その結果、MAC 菌体およびそのリピッド抽出分画には、PPD のみならず ConA 刺激によるリンパ球の幼若化反応に抑制的な作用のあることを見た。その作用は単球 (マクロファージ) の抗原提示細胞としての機能を低下させることにより、もたらされることを明らかにした。分離した単球を、これら MAC 菌体あるいはそのリピッド分画、あるいは MAC 菌体由来のコードファクターとともに 2 日間 *in vitro* で培養すると、LeuM 3 (CD14) および CR3 (CD11b) 表面抗原の減少することを見た。Ia 抗原の表出には影響は見られなかった。CD11b は LFA-1 ファミリーに属し、細胞間の接着 adhesion に重要な役割をなす分子である。おそらく、MAC の菌体成分、主としてリピッド分画が、マクロファージ-T リンパ球間の非特異的接着を阻止することにより、抗原情報の T リンパ球への受渡しが不十分となり、免疫能の低下がもたらされるものと考えられる。マクロファージ関与の必要性が低い PHA 刺激の系では、この MAC 菌体による抑制効果も小さかった。

この事を *in vivo* での MAC 感染症に当てはめて考えてみると、患者体内では、持続感染した MAC 菌体

が、Tリンパ球機能を低下させ、それに伴う抗菌免疫に直接関与するマクロファージの活性化が阻害されよう。このことは一方、MAC自体にとっては、その持続的な細胞内寄生に好都合な環境をもたらしていることとなる。

MAC症の発症には確かに、宿主の全身的（AIDS等の場合）あるいは結核後遺症などにみられる局所解剖学的な免疫能の低下状態が先行し、またaging老齢化も一部発病に関与しているものと考えられる。そして、いったん発病すれば、その大部分が薬剤耐性であることから、持続感染が定着することとなる。すると上述の*in vitro*での解析に見られるメカニズムが働いて、さらに宿主の免疫機能の低下をもたらし、他の方法による抗菌機構が作働しない限り、MAC菌の持続感染が維持される、と考えられよう。

追加発言：AIDSと*M. avium complex*感染症

（日本BCG研）戸井田一郎

ヒト免疫不全ウイルス（HIV）はCD4陽性細胞、特にヘルパーTリンパ球に感染しこれら細胞の機能低下・死滅をきたす。CD4⁺Tリンパ球の絶対数の減少につれて細胞性免疫を中心とする生体防御機構は破綻し、特殊な悪性腫瘍や種々の日和見感染を合併してAIDSが発症する。*M. avium complex* (MAC) 感染もこのような日和見感染の一つとして早くから注目されていた。

AIDS問題の発端となったロスアンゼルス男性ホモのカリニ肺炎症例の全例でMAC感染症の合併が認められている。CDCのAIDSサーベイランス基準でも、抗HIV抗体陽性を前提に「非結核菌ミコバクテリアによる全身撒布型感染」が12のAIDS指標疾患の一つにあげられている。

AIDSに非結核菌ミコバクテリア感染症の合併する比率は年々上昇しており、その圧倒的大部分はMAC感染症であり、とりわけ血清型4の*M. avium*が最も高い頻度で検出されている。

AIDSに合併したMAC感染症は、HIV感染による細胞免疫能低下と他の日和見感染の共存とによって修飾され、しばしば非定型的な病像を示し、診断が困難となる。しかも、感染は肺に限局されず全身撒布型をとるので、血液や骨髄からのMACの検出が重視される。

MAC感染は多くはAIDS末期に発症するので、もともとMACに有効な薬剤の乏しいこととあいまって、治療は困難となり予後は良くない。新しいRFP誘導体の効果が期待される。

日本でもAIDSは増加しつつあり、全身撒布型MAC感染症の診療にあたってはAIDS合併を考慮すべき日が来るのも近いかもしれない。

6. 特別発言

（名古屋市大医2内）山本正彦

シ ン ポ ジ ウ ム Ⅳ

結核菌菌体成分の生化学と免疫学—研究の現況と将来展望—

〔4月17日（金）9：00～11：00 A会場〕

座長 東 市 郎（北海道大免疫科学研）

はじめに

結核菌菌体成分に関する生化学的、免疫学的研究はここ10年間に飛躍的進展を示した。その背景に分子生物学、基礎免疫学など周辺科学に因るところが大きいが、同時に結核菌のもつ学問的興味がいかに奥深いものであるかを示すものであるともいえる。私は本学会第61回総会で「結核菌菌体成分の免疫」と題するシンポジウムを企画し、結核菌菌体成分の免疫化学的研究について総括を行ったが、近年のこの分野の進歩は目覚ましいものがある。さらに昨年度の本総会において、徳永徹博士司会によって行われたシンポジウム「結核菌における遺伝子工学の応用」において結核菌研究における分子生物学の応用が明瞭に示され、結核菌研究の一面が浮き彫りにされた。

本シンポジウムは結核菌菌体成分として結核菌抗原タンパク、コードファクター、ムラミルジペプチド(MDP)を中心とするアジュバント活性物質、結核菌菌体成分の抗腫瘍活性物質に焦点を当て、最近の進歩をまとめてみたい。

ツベルクリンタンパクを中心とする結核菌および関連細菌のタンパクの構造およびその抗原エピトープが明らかにされ、熱ショックタンパクとの関連も明らかにされ、ツベルクリンタンパク研究は新世紀を迎えつつある。コードファクターについても、矢野教授らを中心とする最近の研究ではアジュバント活性のみならず結核症の診断抗原としての役割も明らかにされつつある。MDPの研究は結核菌菌体成分の生体防御機構への臨床応用と合成化学物質レベルで可能となり、画期的な段階を迎えつつある。さらに結核菌菌体成分の抗腫瘍活性については多彩な展開があるが、合成DNAによる新しい方向性について紹介される。

1. 結核菌抗原蛋白質と関連蛋白質

(大阪市大医刀根山結研) 永井 定

F. Seibert (1941) により開発された PPD は、結核感染診断薬としてのみならず免疫学研究においても、有

用な抗原として広範に使用されてきた。しかし、そこに含まれる抗原性物質、特に蛋白質成分について、ようやくその輪郭が見えはじめたのは、10年あまり前のことにすぎない。蛋白質についての分析と精製、モノクローン抗体作製技術の開発をはじめとして、ELISA など鋭敏な抗体価測定法、さらに遺伝子の解析法、およびこれらに関連した技術、試薬、機器等の進歩が年を追うにつれて爆発的な展開をみせ、その結果、培養ろ液内分泌蛋白質のみならず、ミコバクテリア菌体内蛋白質、および他の細菌との遺伝子的関連、宿主細胞との関係など、広範な分野において知見がえられるようになった。

先に第61回本総会シンポジウムにおいて演者は「結核菌ツベルクリン蛋白質」について当時の成果を述べた。今回はその後の発展について、演者がかかわった研究を中心に、関連の分野を概観したい。

PPD は加熱滅菌後のミコバクテリア培養ろ液から硫酸沈殿させた蛋白質分画である。この加熱の段階は多くの蛋白質を変性させるが、なお残存するものもある。酵素結合抗体を用いた同定法によれば、この代表的なものは、*M. bovis* に特異な MPB70 (22kD) である。BCG 菌株によってはこの MPB70 の産生量に極端な差があるが、*M. bovis* にのみ見られ、また多量に分泌されるという特色がある。耐熱性蛋白質としてなお 12kD 蛋白質 (BCG-a, MPB/MPT57) もある。これは熱ショック蛋白質 (HSP) に属し、どのミコバクテリア菌種の培養ろ液内にも見られ、PPD の主成分の一つであるが、抗原性がまったく乏しく、PPD にかわる皮内反応抗原ではない。

蛋白質としての研究には、やはり加熱変性は避けたい。このため非加熱培養ろ液からの精製が試みられた。目標とする蛋白質の同定には、菌体に対する抗血清を用いる免疫学的方法か、あるいは電気泳動などの物理化学的方法が使われた。前者では菌体内蛋白質に対する抗血清が得られやすく、菌種に特異な蛋白質追跡のためにモノクローン抗体が多く分離された。この方法で得られたものに *M. avium* に特異な Avi-3 (25kD) がある。演者は後者の方法を同定に使用し、培養ろ液内蛋白質を 10 以上精製した。長期間の培養の場合には、ろ液に菌体内蛋白質

質も含まれることになるが、比較的短期間の培養では分泌型のものがほとんどである。このことはそれら蛋白質の遺伝子解析により、膜透過に必要とされるシグナル・ペプチドが結合した前駆体として合成されていることにより判明した。前出の MPB70 は最強の分泌性をしめし、*M. tuberculosis* と *M. bovis* に特異な MPB/MPT64 (26kD)、さらに α 抗原ファミリー (30~31kD)、Antigen 5 (38kD) などがこれに続く。その他に検討中の数個の分泌蛋白質がある。遺伝子的構造研究により、主要分泌蛋白質相互間に近似のアミノ酸配列があることが見出された。 α 抗原ファミリーには4種の蛋白質が属し、それぞれ別個の遺伝子に支配されている。このファミリーの蛋白質は、宿主のフィブロネクチンと接着性があり、生菌感染における防御抗原としての可能性が論じられている。HSP に属する 65kD 蛋白質は、培養後期に培地中に見出される菌体内蛋白質であり、PPD の皮内反応抗原活性にとっては主要成分ではない。もっともこの蛋白質が不安定であることによる分解物が、その活性に寄与している可能性は残る。すでに精製した蛋白質の多くは皮内反応抗原としての活性が弱く、やや強いものに MPB/MPT59 (α 抗原, Antigen 6)、MPB/MPT64、MPB70 があるが、これらはモルモットの感作後4~10週に限り PPD 相当の活性を示す。 α 抗原ファミリーに属する他の MPT44 (30kD)、45 (31kD)、51 (27kD) はいずれもこの活性を示さず、わずかな構造上の差異との関連について今後の解明が待たれる。PPD 以上の活性を、しかも長期にわたって示すものは、今のところ Antigen 5 だけである。この蛋白質は *M. tuberculosis*、BCG にはあるが他菌種にはないとされている。各菌種それぞれに特異な抗原蛋白質は今後次々と見出されるだろうし、PPD の活性の本体が明らかにされる日は遠くないと思われる。また、防御抗原活性をもつ蛋白質の遺伝子を組込んだ BCG ワクチンが開発されるようになることが期待される。

2. コードファクターと関連糖脂質

(大阪市大医細菌) 矢野郁也

結核菌を始めとする抗酸菌細胞壁の最も大きな特徴は、天然では疎水性の極めて強い長鎖分枝脂肪酸である“ミコール酸”を含む点である。これらの細胞壁脂質成分は、多糖体アラビノガラクトナンエステルとして抗酸菌表面の物理化学的性質(抗酸性や疎水性)を特徴づけているばかりでなく、コードファクター (trehalose 6, 6'-dimycolate, TDM と略す) の構成成分として宿主細胞に対しても種々さまざまな活性を示し、マウス致死毒性をはじめとして免疫薬理学的にも、アジュバント活性、肉芽腫形成能、マクロファージ活性化能、抗腫瘍性、

非特異的感染防御抵抗増強能等の活性が報告されてきた。コードファクターは元来、人型結核菌の強毒株が液体培地表面培養したときにコード状に配列し、その表面から石油エーテル抽出により得られる物質に対して名づけられた名称で、マウスに対する致死毒性を示したことから、結核菌の産生する唯一の毒性成分と考えられたが (Bloch ら)、その後類似のミコール酸含有糖脂質は、非病原性抗酸菌はもちろんの事 *Nocardia* や *Rhodococcus* 等近縁の各種放線菌細胞壁にも広く分布することが明らかとなって、毒性の解析にとどまらず、むしろ免疫反応と関連した各種生理活性の研究に好適な材料となってきた。

われわれは、*Mycobacterium* をはじめ *Nocardia* や *Rhodococcus* 等近縁菌からコードファクター (trehalose 6, 6'-dimycolate) をはじめさまざまなミコール酸含有糖脂質を単離して、親水性部分(糖鎖)および疎水性部分(ミコール酸)の構造を明らかにするとともに、それらが生体防御反応にどのように寄与しているかを、主としてマウスおよびラットにおける肉芽腫形成能を中心に検討してきた。

a. ミコール酸含有糖脂質 (MGL) の多様性: 一般に遅発育性および迅速発育性 *Mycobacterium* 属の各菌種は trehalose dimycolate (TDM) および trehalose monomycolate (TMM) を含むが、菌種によっては glucose monomycolate (GM) その他未知の MGL を含有する。いずれも菌種によりミコール酸の構造が異なり C_{30} 程度のものから、 C_{82} 以上の長鎖のものまで極めて多岐にわたる。*Nocardia* (または *Rhodococcus*) の一群は、TDM 以外に糖部分のことなる glucose monomycolate (GM)、mannose monomycolate (MM)、fructose monomycolate (FM) および arabinose monomycolate (AM) を産生する。

b. MGL の W/O/W ミセル投与によるマウス肉芽腫形成能: 上記の C_{44} より長鎖のミコール酸を含む TDM や GM および TMM は、W/O/W ミセルとしてマウス尾静脈より投与すると、7~14 日で肺・脾および肝臓に顕著な肉芽腫を形成するが、MM、FM および AM にはこのような活性がなく、糖部分の構造に特異性が認められた。また肉芽腫形成活性はミコール酸部分の構造によっても変動し、長鎖のものほど活性が大きかった。

c. MGL 特に cord factor の毒性: すでに Kato らにより報告されて以来、cord factor はマウス腹腔内投与したとき腹膜炎症状を発症するとともに顕著な体重減少をきたし、致死毒性を示すことが知られている。ミコール酸の構造のことなる TDM のマウス毒性を体重減少を指標としてしらべたところ、毒性はミコール酸の炭素数と並行し、*Mycobacterium* 中でも特に人型菌

TDMに最も強力な毒性を認めた。またTDMと比べて>GM>MM>FM>AMの順に毒性が低下した。毒性の発現にミコール酸部分および糖部分の両者の重要性が示唆される。

d. MGLの抗腫瘍性：MGL特にcord factorとその同族体が抗腫瘍性を示すことは既知のとおりであるが、われわれは毒性の弱い*Nocardia*のMGLの抗腫瘍効果をsarcoma-180またはMeth A-fibrosarcomaのような固型腫瘍退縮活性でしらべたところ、TDMやGMには顕著な活性がみられたにもかかわらず、MM, FM, AM等には認められず、ここでも糖部分の重要性が明らかとなった。

e. *In vivo*におけるサイトカインの誘導：結核感染における免疫応答は、マクロファージの活性化に始まり空洞形成に至るまで、多彩な段階をたどるが、IL-1やTNFおよびIFNsの産生が各種免疫反応を調節している可能性は極めて大きい。*In vivo*でprimingしてLPSで刺激したマウス腹腔マクロファージのサイトカイン産生能はTDMとGMで顕著に促進されたが、MM, FMおよびAMでは効果が認められなかった。

f. *In vitro*におけるマクロファージの活性化：TDMを始め一般にMGLは化学的にも疎水性が強く、水溶性溶媒への拡散が困難であるが、microtiter plateに展着させたMGLにマウスの腹腔マクロファージを加えてインキュベートして活性化することにより、コロニー刺激因子(CSF)や走化性因子(CF)およびPGE₂やPGF₁・α, leucotriene C₄等の産生を促進することが明らかとなった。O₂産生の増大が認められたことからマクロファージの刺激伝達系の解析を行ったところ、MGL刺激後短時間でinositol phosphateレベルの上昇およびdiglycerideの増加が認められ、PKC関与の可能性が見出された。

g. 細胞内増殖因子mRNAの発現：肉芽腫形成の最も特徴的な組織変化と考えられる細胞増殖の調節を解析したところ、TDM投与後1~12時間で肉芽腫形成に先立ちc-fos, c-junおよびc-myc等細胞内増殖因子mRNAの発現がみられた。

以上の成績からTDMをはじめとするMGLの結核感染宿主の免疫応答の調節について考察したい。

3. アジュバント活性物質

(北海道大免疫科学研) 東 市郎

1. 結核菌からMDPへ

結核菌が強い免疫応答強化活性(アジュバント活性)を有し、そのアジュバント活性因子としてロウD, DNA, コードファクター(TDM)画分などが知られていたが、1971年私どもは細胞壁骨格(CWS)画分が

最も重要なアジュバント活性因子であることを明らかにした。さらに細胞壁骨格の化学構造の詳細についても明らかにするとともに、構成成分のうちペプチドグリカンがアジュバント活性発現に最も重要な役割を果たしていることを明らかにした。その後、私どもはCWS画分を用いる癌免疫療法について実験的、臨床的にその有効性を明らかにした。

細胞壁骨格関連のアジュバント活性因子としてフランスのレドラー教授の研究グループは細胞壁骨格のリゾチーム消化産物の水溶性画分(water soluble adjuvant, WSA, neoWSA)などの研究を経て、1974年に細胞壁骨格のアジュバント活性を示す最小構造単位がN-アセチルムラミル-L-アラニル-D-イソグルタミン(MDP)であることが明らかにされた。

2. MDPの化学構造とアジュバント活性の相関

MDPは抗原とともにフロイントの不完全アジュバントに混合し油中水エマルジョンとして投与すると、免疫応答に対するアジュバント活性を示すのみならず、白血球の増多作用、発熱作用、種々のサイトカインの誘導作用、細菌毒素に対する宿主感染性の増強、睡眠作用など多彩な生物活性を示すことが明らかにされた。

MDPが分子量492の合成可能な水溶性低分子化合物であるため、その後数多くの関連化合物が化学合成され、その化学構造-活性の相関が詳細に検討された。私どもはMDP誘導体についてそのアジュバント活性を検討するとともに、宿主の非特異的感染防御活性、抗腫瘍活性、サイトカイン誘導活性などを中心に検討した。

3. MDP誘導体の感染防御活性

1976年Chedid博士らは、MDPとその誘導体がマウスにおける*Klebsiella pneumoniae*感染に対し非特異的に宿主抵抗性を増強させることを見出した。その際皮下、皮内、静脈内、経口投与などにおいて活性が認められることが明らかにされた。

私どもはアシルMDP誘導体を中心にマウスにおける非特異的感染防御活性を*E. coli*, センダイウイルス、免疫抑制剤(サイクロホスファミド)投与下での単純ヘルペスウイルス投与に対し検討した結果、MDP誘導体のうちL18-MDPとMDP-Lys(L18)がすぐれた活性を有することを明らかにした。その際MDP-Lys(L18)の感染防御活性はIL-1, γ-IFN, G-CSFなどと比較し、同等以上の有効性を示した。

4. MDP誘導体の白血球増多作用

MDP-Lys(L18)の生物活性のなかでこれら細菌、真菌、ウイルスなどに対する宿主の非特異的抵抗性の増強活性の作用機作としてMDP-Lys(L18)がマクロファージ(主として)に作用し、IL-1やCSFなどのサイトカインを誘発することにより、サイトカインネットワークに作用し、宿主の免疫機能の強化活性を示すもの

と考えられている。

MDP-Lys (L18)の投与によって好中球や血小板の増多活性が実験動物において認められたが、化学療法や放射線療法を行ったがん患者に対して MDP-Lys (L18)を 200~400 μ g 投与することにより、減少していた白血球や好中球数の著しい回復が認められ、がん患者における化学療法、放射線療法の支持療法として有効であることが示された。

5. 免疫アジュバント研究の将来

結核菌菌体成分由来の免疫アジュバントとして私どもは特に MDP 誘導体およびコードファクター (TDM) を中心に基礎的研究および臨床応用の可能性について検討しているが、免疫アジュバントの臨床応用として、さきに述べた MDP-Lys (L18) の例にみられるように宿主の非特異的免疫の増強があげられるが、現在私どもが最も注目しているものにワクチンの免疫アジュバントの開発がある。近年ウイルスワクチンの開発はコンポーネントワクチンまたは遺伝子工学的手法により作製されたりコンビナントタンパクワクチンの方向に向かいつつあるが、これらコンポーネントワクチンおよびコンビナントタンパクワクチンは生菌ワクチンに比して抗原性が弱く、免疫アジュバントとの併用が必要と考えられる。MDP 誘導体や TDM 関連化合物がこれらウイルスワクチンの有用な免疫アジュバントとして開発される可能性も大きく、さらにヒトがんワクチンへの応用も夢みている。

4. 結核菌菌体成分の抗腫瘍活性

(国立予防衛生研) 片岡哲朗

結核菌菌体が多くの生物学的活性を有することから、その抗腫瘍活性についても検討がなされ、すでに 30 数年前に幾つかの実験成績が発表されていた。しかし、1970 年代はじめに BCG などがいわゆる“免疫療法”として脚光を浴びた背景には、(1) 近交系実験動物の可移植性同系腫瘍の系が確立され、中でも Zbar らによりモルモットの肝癌において、BCG との混合接種による腫瘍生着抑制と、BCG の腫瘍内投与による腫瘍の退縮、それに伴って特異免疫が誘導されるという見事なモデルが提示されたこと、(2) ほぼ同時期に Mathé が小児急性白血病患者に、Morton がメラノーマ患者に BCG 投与を適用し著効例を報告したことがあった。この後 10 年間ほど、世界的規模で、多種のプロトコールによるほとんど全種類の腫瘍に対する BCG 療法が試みられた。現在、膀胱癌などに依然として息ながく用いられているが、ひと頃の熱気は去り着実な研究が続けられている。

この間に精力的な研究により、BCG の抗腫瘍作用の

機序の解明が進められた。その結果、RES の活性化など宿主に非特異的免疫増強をもたらす、宿主一腫瘍の関係を宿主有利に変えることにより、二次的に特異的抵抗性の獲得につながるということが知られた。一方、結核菌の有する生物学的活性が成分に分けて研究され、抗腫瘍活性についても、Methanol extract residue (MER), コードファクターおよび P₃, 各種水溶性アジュバント (WSA) などの物質がつきつきと取り上げられたが、臨床では初期に MER, 最近では細胞壁骨格 (CWS), ムラミルジペプチド (MDP) とその誘導体がアジュバント療法としてひろく試用された。特に CWS, MDP はわが国で発展させられた物質である。ここでは触れないが、結核菌以外の細菌菌体成分についても、抗腫瘍活性を認めたという多数の研究が報告されている。

免疫力の低下した担癌患者に、BCG 生菌を投与することに対する疑念は当初からいわれ、一方、BCG の作用機序が細胞レベルで解明されたことから、マクロファージ活性化作用、NK 細胞増強作用、インターフェロン産生誘発活性などを指標として、種々の成分やその誘導体が単離精製あるいは合成されて検討が続けられている。その例として、徳永らにより開発された BCG の DNA 画分 (MY-1 と命名) および、東らにより合成が進められた 6-o-アシル MDP 誘導体の一つ B30-MDP を用いた、われわれの最近の研究について紹介する。

1. B30-MDP をアジュバントとする特異的抗腫瘍免疫の誘導：前演者が解説したように、B30-MDP は鉍物油の担体なしでも強いアジュバント活性を発揮することが小谷らによって示されている。われわれはまず、近交系モルモットの同系肝癌 L10 の可溶性膜抗原を、B30-MDP 懸濁液と混合して皮内に 1 週おき 2 回接種後、10 日目に L10 生細胞でチャレンジしたところ、腫瘍特異的に生着が阻止された。この免疫誘導効果は、B30-MDP にコレステロールを加えてリポソームを作り、抗原を封入した形で免疫するのと同等であった。さらに、X 線照射で不活化した L10 細胞と混合して免疫してもまったく同様に抗腫瘍抵抗性が得られ、BCG 生菌・L10 混液接種により成立する免疫の強さに匹敵した。次に同系白血病 L2C の系で、同じく X 線照射 L2C 細胞と B30-MDP 混液を 2 回 7 日間隔で接種することにより、強力な抗白血病抵抗性が獲得された。なお B30-MDP は 1 用量当たり 5 μ g の微量で有効であった。この成績は、他の療法で腫瘍が取り除かれたり、寛解期にある時、再発阻止のために免疫力を賦与するための特異的“腫瘍ワクチン”開発などに応用が期待されよう。

2. BCG 由来 DNA の抗腫瘍活性：MY-1 の免疫学的活性については、抗腫瘍活性も含めて第 61 回本学会総会 (1986 年) のシンポジウムで山本により報告された。その後臨床的にも研究がすすめられている。臨床

応用を念頭に、ポリL-リジンとMY-1に結合して代謝に対し抵抗性をもたせたところ、1/5~1/10の投与量で同等の効果が示された。

また、作用機序の研究のため、MY-1に占める割合が高い45塩基のDNA断片を、BCG蛋白MPB70, 65kDa,あるいは α 抗原をコードするcDNAの塩基配列から任意の部分を選んで10数種合成して、NK細胞

増強作用を主な指標としてその活性を調べた。その結果、ある特定のパルンドローム構造が、活性の発現と密接な相関があることが見出された。さらに、この構造を人工的配列の中に組み込んで合成することによって、活性との相関が確認された。この特定構造は、マウスの系において抗腫瘍活性とも相関することが示された。目下、活性発現の分子生物学的な研究を進めている。

要 望 課 題

要望課題 I

在日外国人の結核

〔4月17日（金） 14：25～16：05 B会場〕

座長 前田 秀雄（東京都衛生局結核感染症課）

はじめに

最近の国際化の潮流は、とどまるところを知らず、日本に入国する外国人は上昇の一途をたどっている。それに伴い、外国人結核患者も急増の一途をたどっている。例えば、発端となった日本語学校結核患者についても、東京都における日本語学校結核検診では、1988年度には、13,117人中57人、89年度は14,633人中63人、90年度は9,187人中77人と発見率は1%に迫る勢いである。また、結核登録患者も、1990年12月現在東京都において361人に達している。さらに、いわゆる就労目的の短期滞在外国人は合法・非合法を問わず、都市から近郊へとその居住地を分散させる傾向にあり、在日外国人問題は、一部の大都市の問題から日本全体で取り組んでいかざるをえない問題となってきたといえる。このような状況下において、在日外国人の結核対策に取り組んでいく際に忘れてはいけない視点がいくつかある。まず、臨床疫学的な視点で、移住と結核の感染・発病の因果関係、薬剤耐性の問題等、従来の知見との比較検討が、対策の確立につながるといえよう。つぎに、国際貢献の視点である。日本の途上国における結核対策への貢献は他の分野と比較しても大なるものであるが、この度の状況において、さらに国内において内なる国際貢献が求められている。その重要性は海外での活躍に勝るとも劣らないものである。最後に日本の保健医療体制の改善という視点である。日本の保健医療体制は、先進国の中でのトップレベルにあるが、在日外国人問題への取り組みは従来の取り組みでは築かれなかったその欠点を浮き彫りにしたものとはいえ、在日外国人問題への真摯な取り組みは必ずや日本の保健医療体制のさらなる発展へ寄与するものと思われる。以上の点から、本要望課題の活発な議論が日本の結核対策の充実に大いに貢献するものと期待している。

第1部（総論）

1. 在日外国人の結核（第2報） °星野齊之・石川信克（結核予防会結研）牧野ゆりこ・苗村光廣（厚生省疾病対策課結核感染症対策室）

〔目的・方法〕 在日外国人の結核の登録の実態を把握

するために、1990年末に第2回在日外国人結核登録患者調査が行われた。その結果を、前回（1989年6月末）の結果と比較分析を行ったので報告する。なお、対象は前回と同様に在日年数が5年以内の在日外国人で、調査時に結核登録されていた者である。〔成績〕 今回の調査時登録患者数は641名であり、前回（501名）より増加している。男性337名、女性304名であり、前回とは逆に男性が多かった。登録時の年齢は、20代が半数以上を占め、前回と同様であった。国籍別では、韓国（195名）、中国（191名）、フィリピン（95名）が上位を占め、性比は中国の男性とフィリピンの女性が多数であった。登録した保健所の地域別にみると関東地方で全体の65%（東京都のみで45%）を占め、前回と同様であった。入国から登録までの期間についてみると、期間を把握できた476名について6割が1年以内（その6割が半年以内）であった。職業別では、就学生（39%）、労働者（21%）、無職（14%）が上位をしめ、前回とはほぼ同様であった。登録者数が増加した職業では、就学生（86人の増加）、労働者（34人）、家事または主婦（24人）が上位を占めた。排菌陽性例は、25%と前回と同様であった。調査時の指導区分は、要医療が50%、要観察が40%、不明が10%を占めていた。〔考案・結論〕 調査時登録患者数は増加しており、入国者数の増加に起因するものと考えられる。国別の登録者数は、母集団である入国者数が反映したものと思われる。職業別では前回と同様に、就学生が多数をしめており、その登録者数の増加も著しい。これは、入国する就学生数の増加と集団検診の成果によるものが考えられる。また、本国における既治療患者の入国や、管外転居、帰国による脱落、観察の未完了例などがみられており、患者のフォローアップがさらに重要であると思われる。

2. 在日外国人結核への保健所における対応—自治体の立場から— 大黒 寛（豊島区池袋保健所）

〔目的〕 豊島区における外国人登録は、昭和63年12月の14,938人をピークにやや減少傾向にあるものの、都内では新宿区に次いで2番目に外国人の多い区となっている。このような状況の中で、池袋保健所において昭和63年度より外国人就学生を対象とした日本語学校結核検診を開始し、前任者の伊藤が本学会に検診結果と問

題点を報告している。今回は豊島区池袋保健所に登録された外国人について報告し、保健所における外国人の結核対策について考察を加えたい。〔対象と方法〕平成元年1月から平成2年12月までの2年間に池袋保健所に新たに登録された結核患者のうち、ビジブルカードより外国人と考えられる者44名(平成元年29名…登録者の24.8%,平成2年15名…登録者の15.3%)について、発見方法、国籍、入国時期、病型、治療状況などを把握した。〔成績・考案〕2年間に登録された44名の発見方法をみると、有症状受診により医療機関で発見された者(以下医療機関発見)は12名(27.3%)にすぎず、その他の32名は検診による発見(以下検診発見)で、そのうちわけは日本語学校検診から19名(池袋保健所実施11名,その他8名),池袋保健所の一般健康相談や産婦健診から9名,日本語学校以外の学校検診(大学や専門学校)から3名,その他1名となっている。以下、医療機関発見12名と検診発見32名を発見方法別にみると、①性別では、男性の割合が医療機関発見で8名(75.0%),検診発見で17名(53.3%)と医療機関で男性の割合が多くなっている。②年齢別では、医療機関発見,検診発見とも20代が多く、いずれも75.0%を占めている。③国籍別では、医療機関発見で韓国,フィリピン各4名,中国,ビルマ各2名の順で、検診発見では中国12名,韓国10名,台湾3名の順となっており、発見方法によりやや異なる傾向がみられる。④医療機関発見について来日から発病(症状出現)までの期間をみると、3カ月以内が3名(25.0%),6カ月以内が6名(50.0%)であり、検診発見では来日から検診受診までの期間は3カ月以内が10名(31.6%),6カ月以内が14名(43.8%)となっている。従来から指摘されていることではあるが、来日後6カ月以内の発症が多く、有症状受診による発見の場合も同様であることを考えると、検診の徹底に加えて有症状受診の周知が重要と考えられる。⑤病型と排菌状況についてみると、医療機関発見では5名(41.7%)が35条適応となっており、いずれも塗抹陽性(Ⅱ型4名,Ⅲ型1名)で、他の7名も肺結核に脊椎カリエスを合併している者2名,胸膜炎1名,Ⅱ型1名で、Ⅲ型は3名にすぎない。一方、検診発見では24名(75.0%)がⅢ型で、3名が35条の対象となったものの2名は排菌なく、排菌を認めた1名も検診2カ月前より症状があったことをあわせて考えると、有症状受診による医療機関発見が検診発見に比べ重症であることがうかがえ、検診による早期発見の重要性を強調したい。⑥治療状況についてみると、医療機関発見,検診発見とも、登録後早期に転出したため状況把握のできなかった各1名を除き、治療継続の期間が6カ月に満たない者を中断者とする、医療機関発見で2名(18.2%),検診発見で5名(16.1%)の治療中断者がみられた。これら

の者について平成3年7月末現在の外国人登録の状況を見ると、医療機関発見の中断者2名はともに出国しているが、検診発見の中断者5名のうち出国が確認されている者は1名にすぎず、残り4名は治療放置のまま国内にとどまっていることが考えられる。保健所としては、これらの人々に対して治療継続の働きかけをすることになるが、登録のある住所地に居住しておらず、働きかけ不能の場合が多い。外国人のわが国での生活状況の把握とあわせ今後の大きな問題となろう。〔結論〕2年間の登録者を発見方法別に検討したが、医療機関受診により発見された12名のうち8名が日本語学校をはじめとする学生であったことを考えると、国は平成3年度をもって、「結核対策特別促進事業」を終わるとしているが、日本語学校検診はもれ者対策をふくめ今後ともいっそう充実していかなければならないと考える。また、G3号の1名は不法滞在のため自費で入院治療し、退院後だけに強制送還となっているが、今後このような不法滞在中でアルバイトなどを行っている者の中から患者が増加することが考えられる。これらの外国人は医療費の問題に加え、不法滞在ゆえに検診機会も失われ、保険加入ができないことにより医療機関受診もままならないことを考えると、感染源対策の立場からも抜本的な対策が望まれる。

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

〔目的〕最近アジア諸国から就学ないし就労の目的で来日した外国人のうち、肺結核症を発見され日本で治療をうけるケースが増加している。そこで私どもは、外国人肺結核症の外来治療例にアンケート調査を施行、生活背景上からの肺結核症の発症または増悪因子の検討、また臨床的には外来治療成績の判定、治療中断例の分析等を行い、在日外国人の肺結核症の実態と外来治療の現状を考察した。〔方法〕対象は、昭和63年4月より平成3年9月までに都内にある結核予防会の3つの診療所で外来治療を開始した日本入国5年未満の外国人肺結核症例130例。中国語・韓国語・英語のアンケート用紙を作製し、母国での健康状態、入国後の肺結核症発見の経緯、日本での生活環境につき調査。また喀痰検査と胸部X線写真所見、特に学研病型による短期治療の効果判定も検討し、併せて治療中の中断の有無と中断例の中断理由も検討。〔成績〕アンケート回答例105例(80.8%)。対象の平均年齢27.1±4.4歳(M±SD)。男84例,女46例。国籍別では中国46.2%,韓国27.7%,台湾7.7%,その他のアジア諸国18.4%,入国後から治療開始までの期間342±267日。肺結核症の既往あり6.9%。今回の肺結核症の発見動機:日本語学校検診発見84.7

%, 有症状受診1.6%, その他13.7%。日本語学校検診受診例では受診者総数の0.9%が要治療。日本での仕事あり例は56.2%で, 労働時間1日当たり 4.99 ± 1.19 時間, 夜勤が66.1%, 職種として飲食サービス業が57.6%, 生活空間は7.6畳で, 同居あり52.4%, 1.6人と同居。治療開始時の病型: III型90%, II型10%, 拡がり183.8%, 216.2%で比較的軽症例が多かった。開始時喀痰で培養陽性例5.4%で, 全例感性。治療薬剤はH+R+E33.8%, H+R+S3.1%, H+R63.1%。平成3年9月時, 治療中15例, 治療終了例80例。終了例の治療効果判定は学研判定基準の16.3%, 2a32.5%, 2b40%, 321.2%で効果ありは78.8%, 平均治療期間は 8.8 ± 2.7 カ月。中断例は53例で全治療例の40.8%を占めた。中断理由としては自己中断67.9%, 帰国15.1%, 副作用のため18.9%。中断時期は治療開始後 3.2 ± 3.1 カ月に中断していた。〔考案および結論〕

平成2年12月時, 東京都で登録治療中の外国人肺結核症例は700人前後と推定され, うち予防会の3つの診療所でその約20%を治療していた。入国後の労働条件やストレス, 生活環境上の相違等の要因も発症に関与していると考えられ, 中断例の生活背景も考慮すれば, 治療開始時や早期の治療継続の重要性についての初回指導徹底, 医療費負担の軽減や免除および生活費の補助策, 短期治療の徹底の必要性が考えられた。

4. 在日外国人の結核問題 (入院治療についての検討)

豊田恵美子・鈴木恒雄・吉川正洋・小沢由理・田島洋・飯尾正明・伊藤通成・山内則子・田川漢子 (国療中野病)

〔目的〕 移住と結核の関連は歴史上重要な意味をもち、近年国際的な労働人口の移動に伴う疾病対策が問題とされ日本でもアジア・アフリカからの外国人移住者の結核が焦点の一つとなっている。入院治療の立場より諸問題の検討を試みた。〔方法〕 過去6年間に当院で入院・治療した110例の入国5年以内に発病した外国人結核患者を対象として, 国籍・年齢・職業・病型・治療状況・薬剤耐性等の解析に加え, 一部の症例についてインタビューし入国, 発病, 受診, 診断の経過や結核の理解などを追跡し社会的・医療的対応を検討したい。

〔成績〕 当院の外国人結核入院患者数は1986年より年次7, 9, 19, 23, 27, 27 (10月まで)と増加している。これは当院の結核入院患者の2.5%にすぎないが, ほとんどが若年者 (平均28.1)で10~30歳代では10%を占める。国籍は韓国・中国・フィリピンなどで, 日本語学校就学生が42%であった。病型はII型が多く, 排菌は84例 (76%)に認められた。そのうちGaffky V号以上が53例で, 再発例は19例であった。主要薬剤耐性はSM初回7例・再治療3例, INH初回6例・再治療5例, RFP初回2例・再治療3例, EB初回1例・

再治療2例に認められ, 日本の耐性の頻度よりも高かった。治療効果は概して良好であるが, 退院後治療中断8例, 途中で帰国したものが15例あり治療状況は満足できるものとはいえない。医療費の問題はほとんどないが, ビザ切れなど不法滞在者は16人以上であった。発症から診断の期間は平均2.5カ月にインタビューによれば医療期間での診断の遅れは多くはないようだ。〔考案〕 IUATLDやWHO, その他の先進国からの報告より外国人労働者・移住者の結核の特徴は, ①日本人より多い, ②若年者に多い, ③移住後早期の発病が多い, ④より全身・急性・肺外とくにアジア人ではリンパ節結核が多い, ⑤母国での臨床像と異なる, ⑥本国住民への影響は少ない, ⑦初回薬剤耐性が高度などであり, 今回対象とし解析した在外日外国人結核と共通点が多い。今後さらに外国人労働者や移住者を受け入れるならば, サーベイランスや特別対策, 医療サービス, 衛生教育のみならず新しい生活に適応するための諸種の社会条件を積極的に整備する必要がある。〔結論〕 当院で入院治療した外国人結核患者110例を解析し文献的考察を加えてその特徴および対応策について検討した。

第2部 (症例検討)

5. 大阪における在日韓国・朝鮮人の結核 °李民実・李永浩・生島宏彦 (共和病呼吸器) 日山興彦 (大阪府立成人病センター調査)

〔目的〕 近年本邦では, 外国人における結核が問題となっているが, 主に戦前より本邦に居住し, しかも最大の外国人集団である在日韓国・朝鮮人 (以下「在日K.」と略す)の結核に関する検討は, ほとんどなされていない。当院の位置する大阪市生野区は, 人口16万人のうち在日K.が, 3万5千人 (約22%)を占める, 日本で最も在日K.が密集して居住する地域である。昨年の本総会にて, 当院で経験した在外日K.結核患者についての臨床的検討を行い報告したが, 今回は症例数を重ね, その問題点をより明らかにする。また, 在日K.における結核の疫学的指標として, 大阪市の在日K.における結核死亡率を算出し日本人との比較を行うことにより, その現状の一端を把握する。〔方法〕 臨床的検討を行ったのは, 1978年8月より91年10月末までの約13年間に, 当院の入院または外来で経験した在外日K.結核患者140例である。結核死亡率は, 府立成人病センター調査部の協力により, 大阪市の死亡小票から韓国・朝鮮国籍者の性, 年齢別結核死亡数を得た。この死亡数と在日K.の年齢別人口とを用いて年齢階級別結核死亡率と直接法による年齢訂正結核死亡率を算出し, 大阪市の日本人の結核死亡と比較した。〔成績〕 上記期間に, 当院で診療を行った在外日K.結核患者は男性109例, 女性31例, 計140例である。年齢別では, 10歳代が5例, 20歳代

14例, 30歳代21例, 40歳代12例, 50歳代19例, 60歳代32例, 70歳代26例, 80歳代11例で, 60歳以上の高齢者が69例(49.3%)を占めた。本国で出生し日本へ渡航してきた1世は73例(52.1%), その子孫である2世が34例, 3世13例, 4世1例であり, 近年漸増している短期滞在者19例(13.6%)も含まれている。発見動機をみると, 検診発見は6例(4.3%)に過ぎず, 自覚症状による発見が110例(78.6%), 他疾患加療中が24例(17.1%)であり, 在日K.結核患者の検診受診率の低さをうかがわせた。結核性疾患のうちわけは, 肺結核が113例, 肺野病変のない胸膜炎が20例, 肺外結核は, 12例(8.6%)で, 肺・肺外結核合併例を5例認めた。学会分類による病型分類は, I型6例, II型55例, III型42例, IV型8例, V型2例, H型などの特殊型7例, P1 20例である。排菌状況は, G(1-2)号が24例, G(3-5)号が28例, G(6-10)号が12例, 計64例で, 培養のみ陽性の18例を加えると82例である。肺結核中の菌陽性率は72.6%の高率であった。大阪市の在日K.における年齢訂正結核死亡率を, 4年ごとのI期(1973~76), II期(77~80), III期(81~84), IV期(85~88)に分け算出し, 大阪市の日本人と比較した。在日K.と日本人とは, 人口10万対, I期で23.97と15.38, II期で19.01と9.20, III期で10.75と6.04, IV期で8.32と4.14で, いずれの時期においても有意に在日K.が日本人に比し高かった。1979年より88年にわたる最近10年間の年齢訂正結核死亡率をみると, 在日K.と日本人は, 男性で10.89と5.63, 女性で2.07と1.23, 全体では6.09と3.19であり, 男性と全体において在日K.が日本人に比し有意に高率であった。また, 有意差を認めた男性について, 年齢階級別結核死亡率をみたところ, 在日K.と日本人とは, 20歳代で0.60と0.34, 30歳代で7.11と1.65, 40歳代で12.63と6.05, 50歳代で16.04と12.45, 60歳代で41.57と21.87, 70歳代で91.72と43.06, 80歳代で111.30と58.30であり, いずれの年齢階級でも在日K.が日本人に比し高く, 在日K.社会で結核の問題が若い世代へと引き継がれている可能性が示唆された。〔考案・結論〕在日K.一世は未だ結核感染の機会が少なかったと考えられる戦前の朝鮮の農村出身者が大部分である。当時, 結核高蔓延国であった日本において, 彼らが都会に密集して居住し, 過酷な社会・経済的条件下におかれたことや, 70年代初期に至るまで国民皆保険制度から除外されていたことは, いきおい結核のハイリスクグループになり得ることを容易に想像させる。本邦で最も結核罹患率の高い大阪市で, 男性のどの年齢階級においても, 在日K.が日本人に比し結核死亡率が高かったことは, 在日K.社会においてこうした結核の問題が引き継がれていることを示唆している。当院での臨床例においても,

同時期に排菌し入院してきた兄弟, 一世の結核死した祖父, 治療中断し排菌中の父親並びにIⅢ₁型で外来加療した姉の子が存在するという4世代にわたる家族発病例を経験している。また, この地域の縁故をたより, 近年急増している韓国からの短期滞在者の中からも, 結核患者を数多く経験しており, 彼らをも含めた在日K.結核患者へのよりいっそうの現状把握と施策が望まれる。

6. 在日外国人肺結核症例における治療完了状況の検討

°山岸文雄・鈴木公典・佐々木結花・八木毅典・宮澤 裕・佐藤展将・東郷七百城・白井学知・庵原昭一(国療千葉東病呼吸器)林 文・志村昭光(結核予防会千葉県支部)

〔目的〕最近, 在日外国人肺結核症例を経験することが増えているが, その治療にあたり, 種々の問題点が指摘されている。その中でも, 十分な治療を受けない症例, 治療を自己中断してしまう症例をしばしば経験する。そこで当院および結核予防会千葉県支部にて経験した在日外国人肺結核症例の治療完了状況について検討することを目的とした。〔対象と方法〕1987年1月~91年4月までに当院および結核予防会千葉県支部にて治療を開始した在日外国人肺結核症例のうち, 在日年数が5年以下の者を対象として, 治療完了状況について検討した。なお, 1986年に改定された結核医療の基準に基づき, 塗抹陰性かつ非空洞例ではINH・RFPを6カ月以上, 塗抹陽性または有空洞例のINH・RFPに耐性のない症例ではINH・RFPを含む治療を9カ月以上行ったものを治療完了例とした。対象となった症例は1987年2例, 88年4例, 89年4例, 90年12例, 91年4例の計26例で, 男性12例, 女性14例であった。国籍別では韓国人10例, フィリピン人8例, バングラデシュ人5例, 中国人2例, その他1例で, 年齢は18歳~51歳, 平均28.2歳で, 29歳以下の若年者は17例であった。また有空洞例は17例, 排菌陽性者は20例であり, 比較的重症症例が多かった。不法在留者は12例で, 韓国人1例, フィリピン人6例, バングラデシュ人5例であった。〔成績〕26例中, 治療完了例は18例, 治療中断例は8例であった。8例の国籍は, フィリピン人5例, 韓国人3例であった。8例中5例は不法在留者で, フィリピン人4例, 韓国人1例であった。バングラデシュ人は5例とも不法在留にもかかわらず, 治療中断例はなかった。治療中断の理由は不法在留者による自己退院2例, 外来治療中自己中断3例, 異国での入院に耐えられずに帰国した1例, 不法在留で退院と同時に本国に送還された1例, 多剤耐性の持続排菌例で, 帰国のため中断1例であった。治療中断時, 塗抹陽性の排菌例は4例で, 自己退院例2例が含まれた。〔考案〕治療の中断をいかにして防止するかが, 今後, 在日外国人肺結核症例を扱う上で大きな問題である。言語・生活習慣の相違による困難

性は、症例の積み重ねとともに解決されつつあるが、不法在留であるがゆえの治療中断例があり、その解決策は今後の課題であると思われた。〔結論〕①26例中、治療中断例は8例であった。②不法在留者12例中5例が治療中断例であった。③治療中断時、塗抹陽性の排菌例は4例であった。④治療中断理由は、自己退院2例、外来治療中自己中断3例などであった。

7. 静岡県西部地域を中心とした外国人結核について
 °白井正浩・佐藤篤彦・千田金吾（浜松医大2内）岸本 肇・和田龍蔵（国療天竜病）妹川史郎・谷口正実（藤枝市立志太総合病）柳瀬賢次・鹿内健吉（聖隷三方原病）

〔目的〕最近の日本における外国人労働者の増加は、日本の疾病体系に大きな影響を与えることを予想させる。浜松を中心とした静岡県西部地域においては、多くの企業を抱え、外国人労働者は急速に増加してきている。しかしながら言語の違い、保険への未加入等の問題があり、その対策は遅れがちである。今回われわれはこの地域における在日外国人の結核症の現状について調査し、その問題点を明らかにすることを目的とした。〔方法〕対象は1980～91年の11年間に、当院およびその関連施設において調査しえた38例（男24女14、平均年齢33.0歳、入院24外来14）である。背景因子として国籍、保険、家族歴、職業、発見動機、入国以前の症状の有無、total delay、一方重症度の指標として病型、ガフキー、白血球数、血沈、CRPをとりあげた。栄養状態の判定のためTP、ALBを参考とし、免疫能のパラメータとして γ GL、ツ反、末血リンパ球数を検討した。治療に対する反応性を評価するため入院期間、菌培養陰性化期間さらに転帰についても検討を行った。〔成績〕国籍ではブラジルが14例（36.8%）と最も多く、次に韓国が8例であった。保険は未加入者が14例（36.8%）を占めていた。家族内および職場感染が疑われた患者は6例であった。21例が職業を持ち、その内容は生活が不規則な接客業や危険を伴う単純労働が多く認められた。発見動機は6例（15.8%）のみが検診発見で、ほとんどが症状が出現して医療機関を受診していた。入国以前より症状のあった症例は10例（26.3%）であった。total delayは約5カ月であった。病型では19例（50%）において病変が両側に存在し、またII型が多く認められた。ガフキー陽性者は12例（31.6%）であり、平均白血球数は7,051、血沈38.3mm、CRP4.34mg/dlであった。平均ALBは4.19mg/dlであった。平均 γ GL値は1.4mg/dl、ツ反長径は22.6mm、末血リンパ球数は1,779であった。平均入院期間は約4カ月、菌培養陰性化期間は3.4カ月、転帰では治療を終了した例が6例（15.8%）にすぎず、中断した症例が多くを占めていた。〔考案・結論〕在日外国人の結核は、近年著明に増加し

ており、われわれの調査でも1990年に10名、1991年10月にすでに15名をかぞえており、これは1989年の約5倍である。在日1年以内に発症している例が多いにもかかわらず検診発見が少なく、また保険未加入者が多いことは、企業における健康管理の立遅れが示唆された。

8. 外国人労働者にみられた会社寮内での肺結核感染事例 °重藤えり子・重藤紀和・鎌田 達・井上圭太郎（国療広島病内）

〔目的〕外国人労働者、特に南米からの日系人の就労者が1990年後半から激増している。91年3月に日系ペルー人5例の肺結核を経験し、会社寮内での結核感染があったと考えられたので、その事例の経過と問題点について検討し報告する。〔事例経過〕発端者（症例A）は34歳の日系ペルー人男性。1990年9月に日本に初めて入国して東広島市内の鉄工所で働き、会社の寮に他のペルー人と共に住んでいた。入国時から軽い咳があったが入国時検診では異常を指摘されていなかった。11月には職場検診があり胸部レ線要精査となったが受診せず放置していた。1991年2月初旬から咳が多くなり3月16日に国療広島病院を受診し肺結核と診断され、翌17日には咯血し入院した。胸部レ線所見bI₂、入院時喀痰検査でGaffky 8号、培養で*M. tuberculosis* (H)であった。患者の排菌状況、有症状期間、生活環境から周囲への感染の危険性が高いと考えられ、保健所による職場等の定期外検診がペルー人40名、日本人101名について行われた。その結果症例Aと寮の同じ棟に住んでいた8名のうち4名（症例B、C、D、E、全員男性）に胸部レ線異常が発見され、治療が開始された。症例Bは38歳、bIII₂、塗抹・培養陰性。症例Cは49歳、rIII₁、塗抹陰性、培養陽性。症例Dは20歳、rIII₁、塗抹、培養陰性。症例Eは46歳、rII₁、塗抹陰性、培養陽性。症例BとCは11月の定期検診時に胸部レ線異常を疑われ要精査となっていたが、症例Aと同様受診せず放置していた。症例Bのレ線所見は定期検診時から、治療後まで不変であったが、症例Cは発見時には定期検診時より悪化していた。症例D、Eは定期検診時レ線は異常を認めていなかった。〔考案〕出稼ぎのため滞日中のペルー人5名の肺結核が発見され、排菌状況より症例Aが感染源となったと考えられた。症例Bは経過より陳旧性肺結核も否定できないが、残りの3例、とくに症例D、Eは感染源からの初感染と考えられる。大きな問題点は定期検診で要精査とされながら放置し、病状悪化と発病者の増加がおこったことであろう。ここでは労働者自身の責任とともに、職場の健康管理体制の不備も問われなければならない。また、来日してからの厳しい労働条件、生活状態、特に共同生活を余儀なくされる寮生活が結核の感染・発病を容易にしたと考えられる。このような外国人労働者は結核のハイリスク集団、デンジャー集団であ

ることを医療者、外国人労働者を受け入れる雇用者、また労働者自身が自覚することが必要であろう。今後も外国人労働者の増加が予想され、今回のような事例の発生が危惧されることから、医療側の体制整備も望まれる。

9. 最近治療した外国人の結核症例の検討 °吉山

崇・許 榮宏・尾形英雄・和田雅子・杉田博宣・木野智慧光(結核予防会複十字病)

〔目的〕近年アジア、中南米地域から入国する就学生、労働者の増加の中で、結核が発症するものが問題となっている。当施設でも外国人症例の増加がみられ、それにともなった治療上の問題点を明らかにしたい。〔方法〕1986年から91年9月まで当院入院外来で治療した外国人患者38例について、背景、排菌状況、治療後の追跡状況などを検討した。〔成績〕出身国は中国8例、韓国7例、フィリピン4例で50%を占め、年齢は、20代22例、30代11例で大半を占めた。性別は男性20例、女性18例であった。保険は国保18名、健保5名、無し11名、不明4名であったが、保険に入っていない11名はすべてヴィザを持っていなかった。発見動機は、検診で見つかったものが10例、有症状受診が23例、その他5例となっている。入国後発症までの期間は、1年以内が19例で入国後の経過年数のわかっているもの30例の63%をしめる。排菌状況は塗抹陽性22例、塗抹陰性培養陽性7例、菌陰性7例、検査中2例であり、菌陽性率

が高い。菌の耐性検査は、過去に治療歴のあるものではINH耐性が8名中4名、RFP耐性が8名中4名、SM耐性が8名中1名、過去に治療歴のないものでは、INHとRFPには耐性がなくSM耐性が22名中1名であった。受療状況は外国人の場合、38例中13例が治療中、13例が治療終了後追跡不能、治療未終了が9例、治療終了後観察中が2例、治療および観察期間終了が1例と、治療未終了が多くみられる。治療未終了の場合、帰国と推定される場合もあるが、その確認は困難である。有効なヴィザを持たない、つまり保険にも入っていない症例11例を検討すると、当院の外来を受診した者のうち肺結核10例全例塗抹陽性で、残る1例はリンパ節結核であった。これは、紹介患者の多い当院の特殊性かもしれないが、ヴィザを持たない人の場合、特にPatient's delayが大きいのと推定される。なお、この10例のうち治療中1例、治療終了6例、治療未終了3例であった。ただし、治療終了者のほとんどが追跡観察されていない。またいま一つの問題として入院中精神の不安定を来した者1人見られた。〔考案〕特にヴィザを持たない労働者は、ハイリスク者として、労働現場での発見態勢づくりが必要とされる。また治療未終了で脱落するものがあり、その一部は帰国したものと推定されるが、追跡できる態勢作りが必要である。

10. 助 言 石川信克(結核予防会結研)

要 望 課 題 II

肺結核後遺症の対策

〔4月17日（金） 9：00～10：25 B会場〕

座長 上 田 英之助（国療刀根山病）

はじめに

近年結核は「治る病気」としての認識が定着してくるにつれて、医師の間にも結核を軽視する傾向が見られるようになった。確かに結核による死亡は急速に減少したことは事実であるが、その後遺症により入院を余儀なくされている患者も相当数あることを忘れてはならない。当院においても1991年11月の時点で結核病棟で長期酸素吸入を受けている患者は30名ある。在宅酸素療法が保険適用になってから呼吸不全の患者も退院して外来通院ができるようになり、呼吸不全による長期入院患者は減少しているがその反面在宅酸素療法で通院中の患者が増加し現在61名にのぼっている。その過半数が結核後遺症による呼吸不全であることを考えると、その対策は根本にまでさかのぼって考える必要もあると考えられる。

早期発見による重症化の防止が最も基本的なことであるが、重症陳旧性肺結核、胸郭成形術後、胸膜癒着、膿胸、気管支結核後の狭窄、脊椎カリエスなどいったん起こってしまえばそれに対する対策が必要となろう。中でも呼吸不全、肺性心に対する対策が重要と考えられる。本要望課題では各々に対する具体的な対策が示されるものと期待している。

1. 最近3年間の新発生呼吸不全例の検討—TB群とCOPD群の比較—

国立療養所呼吸不全研究会：町田和子（国療東京病）井上魁夫・鶴谷秀人（国療南福岡病）岸不盡彌（国療札幌南病）鈴木恒雄（国療中野病）三輪太郎（国療東名古屋病）（ほか共同28施設）

〔目的〕 1987～89年の新発生呼吸不全例のなかでTB群とCOPD群の比較検討を行ったので報告する。

〔対象と方法〕 対象は、全国の国立療養所において、1987から89年の3年間に、新しく発生した呼吸不全例（ $PaO_2 \leq 60$ Torr）と準呼吸不全例（ $60 < PaO_2 < 70$ Torr）のうち基礎疾患を肺結核（TB群）あるいは慢性閉塞性肺疾患（COPD群）とするものである。TB群には活動性肺結核と結核後遺症を、COPD群には慢性肺気腫、慢性気管支炎（含DPB）、気管支喘息を含む。症例数を全例、TB群、COPD群の順で1987年から年次別に記すと、885, 321, 202；714, 254, 172；706, 261, 185であり、TB群は36～37%，COPD群は23～26%で

あった。なお結核後遺症はTB群の約2/3、全体の1/4、慢性肺気腫はCOPD群の約1/2、全体の1/10を占めた。方法は、年齢分布、発病から呼吸不全発症までの期間、悪化原因、臨床症状、肺機能、動脈血ガス所見、治療、転帰について各群ごとの年次別推移と、TB群とCOPD群の比較を行った。〔成績〕 TB群では60歳代が、COPD群では70歳代が最も多いが、両群とも年々高齢化しつつあり、とくにTB群で顕著である。悪化原因は、両群とも感染、基礎疾患の悪化が高率であるが、TB群で心不全が多かった。TB群では発病から呼吸不全発症までの期間が長く、ほぼ半数が20年以上だった。肺機能では、TB群の約1/2に閉塞性障害を合併していた。安定期の低酸素血症（ $PaO_2 \leq 60$ Torr）の割合は、常にTB群がCOPD群より高いが、両群とも年々増加してきており、1989年にはTB群の41%，COPD群の31%となった。安定期の高炭酸ガス血症（ $Paco_2 > 45$ Torr）の割合は、常にTB群がCOPD群より高く、TB群の6～7割、COPD群の3～4割に見られるが、 $Paco_2 > 60$ Torrの高炭酸ガス血症はTB群において年々増加している。治療は、TB群で利尿剤や強心剤の使用率が高い。在宅酸素療法は、両群とも年々増加してきており、1989年にはTB群の35%，COPD群の40%に実施された。死亡率は、TB群の22～30%，COPD群の7～9%だった。〔結論〕 最近3年間（1987～89）の新発生の呼吸不全例のうちTB群とCOPD群について比較検討を行った。TB群はCOPD群と較べて、60歳代が多く、発病から呼吸不全発症までの期間が長く、悪化原因として心不全が重要で強心剤、利尿剤の使用率、安定期の呼吸不全の重症度および死亡率が高かった。気道感染および心不全対策の重要性が示唆された。

2. 当院における肺結核後遺症による慢性呼吸不全症例の検討 °濱田雅史・斎藤武文・大津 格・渡辺定友（国療晴嵐荘病内）根本悦夫・柳内 登（同外）

〔目的〕 慢性呼吸不全の予後は不良であり、その基礎疾患として肺結核後遺症は重要な疾患である。また、肺結核後遺症による慢性呼吸不全の実態を、いわゆる、潜在性患者も含め把握することは難しく、今後も肺結核後遺症対策は大きな問題となるであろう。一方、近年、在

在宅酸素療法が慢性呼吸不全に対して保険適応となり、肺結核後遺症による慢性呼吸不全症例に対しても数多く実施されている。今回われわれは当院における肺結核後遺症による慢性呼吸不全症例について予後を中心に臨床的検討を行い、在宅酸素療法施行例と非施行例の比較検討も行ったので報告する。〔対象と方法〕1987年1月から91年10月までに当院で慢性呼吸不全と診断された54例を対象とし、retrospectiveにカルテ調査を行うことにより肺結核後遺症による慢性呼吸不全症例を臨床的に検討した。なお、慢性呼吸不全とは大気吸入時の動脈血酸素分圧が少なくとも1カ月以上60 Torr 以下であり、以後一度も60 Torr を超えなかった症例とした。

〔成績〕慢性呼吸不全54例中、肺結核後遺症による慢性呼吸不全症例は21例(38.9%)にみられ、男性17例、女性4例、平均年齢67.8歳であった。慢性呼吸不全の基礎疾患として他に慢性閉塞性肺疾患13例、気管支拡張症8例等があった。肺結核後遺症による慢性呼吸不全症例の胸部X線所見は両側胸郭成形術後、両側胸膜肥厚、両側上葉無気肺硬化が多く、また、肺結核発症後20年以上経過しているものが多かった。肺結核後遺症による慢性呼吸不全21例中13例が検討期間中に死亡し、2年生存率は27%で、慢性呼吸不全全体および慢性閉塞性肺疾患による慢性呼吸不全と差異はなかった。肺結核後遺症による慢性呼吸不全21例中8例、男性5例、女性3例、平均年齢66歳に在宅酸素療法が施行されており、在宅酸素療法施行例の2年生存率は50%と良好であった。〔考案・結論〕最近5年間に当院で経験された肺結核後遺症による慢性呼吸不全症例について臨床的検討を行った。慢性呼吸不全の基礎疾患として、肺結核後遺症は21例(38.9%)と多くを占めていた。肺結核後遺症による慢性呼吸不全に対する在宅酸素療法施行例の予後は、非施行例より良好であった。これは、在宅酸素療法施行例、非施行例の重症度の差を考慮にいれても、在宅酸素療法の有用性および早期施行の重要性を示唆するものと考えられた。

3. 在宅酸素療法を施行した肺結核後遺症症例における予後因子の検討

°鈴木公典・山岸文雄・佐々木結花・八木毅典・宮澤 裕・庵原昭一(国療千葉東病呼吸器)

〔目的〕在宅酸素療法(以下HOT)が保険適用されて以来、呼吸不全の患者にとってHOTは重要な治療法となってきた。そこで今回当院の肺結核後遺症症例におけるHOTについて検討した。〔方法〕昭和60年3月から平成3年9月までの間に当院において肺結核後遺症症例でHOTを施行した50例を対象とし、背景因子や予後因子等について検討した。〔成績〕1) 症例は男性34例、女性16例の計50例、年齢は39歳から83歳で、平均年齢は65.0歳であった。肺結核発病年は昭和

和20年代が最も多く、平均は昭和30年であり、肺結核発病年齢は20歳代が最も多く、平均は31.7歳であった。外科療法ありが23例で平均手術年が昭和28年、平均年齢が29.7歳であった。呼吸不全発現までに平均32年経過していた。1日の酸素吸入時間は常時吸入が最も多く、48例酸素濃縮器、2例液体酸素を用いていた。動脈血ガス分析(n=50)では PaO_2 57.7±8.3 Torr, $Paco_2$ 56.3±9.0 Torr, 肺機能検査(n=36)ではFVC 1.00±0.41L, %FVC 33.4±12.2%, FEV_{1.0} % 64.4±19.6%と拘束性障害が強く、肺循環動態(n=33)では P_{PA} 28.9±7.1 Torrで33例中32例が P_{PA} 20 Torr以上の肺高血圧症であった。PAR 394.7±145.3 dyn·sec·cm⁻⁵, C.I. 2.90±0.58 L/min/m², PvO_2 34.3±3.6 Torrであった。2) 予後では全症例の1, 3, 4年生存率はそれぞれ84%, 63%, 44%であった。手術群23例は非手術群27例に比較し有意に予後が良かった。3) 生存群31例(I)と死亡群19例(II)との間でHOT開始時の血液ガス値、肺機能検査値、肺循環動態諸値はそれぞれ PaO_2 (I) 57.0±10.0, (II) 58.1±7.2 Torr, $Paco_2$ (I) 55.0±11.6, (II) 57.1±7.0 Torr, FVC (I) 1.01±0.42, (II) 0.96±0.39L, %FVC (I) 33.2±12.2, (II) 33.6±12.5%, FEV_{1.0} % (I) 65.8±21.7, (II) 63.5±18.5%, P_{PA} (I) 30.0±7.7, (II) 27.9±6.6 Torr, PAR (I) 422.3±151.2, (II) 371.9±140.6 dyn·sec·cm⁻⁵, C.I. (I) 2.89±0.07, (II) 2.90±0.50 L/min/m², PvO_2 (I) 34.9±4.4, (II) 33.8±2.7 Torrで両群間では特に有意な差は認められなかった。4) 死因は呼吸不全16例(明らかに気道感染によるものは6例)、その他3例であった。〔結論〕1) 発病から呼吸不全発現までに平均32年経過していた。2) 肺機能検査では拘束性障害が強く、ほとんどの症例が肺高血圧を伴っていた。3) 手術群は非手術群に比較し有意に予後が良かった。4) 死亡群と生存群との間では在宅酸素療法開始時の血液ガス、肺機能、肺循環動態では有意差は認められなかった。5) 死因は呼吸不全が最も多かった。

4. 肺結核後遺症患者における理学療法の効果についての検討

°平賀 通・中村好男・田中茂治・前倉亮治・野間啓造・上田英之助(国療刀根山病内) 藤本康之・川辺利子・植田能茂(同理学診療) 岸本友孝(同臨床検査)

〔目的〕われわれの施設では慢性肺疾患、特に肺結核後遺症患者が多く、これらの患者に理学療法を施行している。肺気腫症患者では閉塞性換気障害が強く、腹式呼吸がその改善に効果的であり、理学療法の有用性についてはこれまでに多くの報告がある。しかし、混合性の換気障害が主体である肺結核後遺症患者における理学療法

の効果についての報告は少ない。そこで、今回われわれは、肺結核後遺症患者に運動療法を中心とした理学療法を施行し、その効果について肺気腫患者と比較し、また、安静時肺機能検査や運動負荷試験成績との比較検討から、どのような症例に理学療法が有用であるかを検討した。

〔対象と方法〕 対象は安定した経過をとり、心不全や、感染症の合併のない肺結核後遺症患者6例、肺気腫患者9例であり、H-Jはいずれも3度であった。理学療法は1回30分、週5回、4週間、リラクゼーション、全身調整運動、腹式呼吸の練習および歩行を中心としたADL訓練を行った。理学療法中はパルスオキシメーターを使用し、 SpO_2 が90%以上を保つようにし、酸素吸入の必要なものは、酸素吸入下に訓練を行った。理学療法の効果の判定には6分間歩行距離、胸郭の呼吸による拡張差、呼吸補助筋の使用の程度等について検討を行った。胸郭の動きには横隔膜の動きを反映するものとして特に第10肋骨位に注目し、呼吸補助筋では胸鎖乳突筋の動きをその収縮の程度について5段階にScore化したものを用いた。理学療法前後でこれらの変化について検討し、この変化と理学療法開始前の安静時肺機能検査や運動負荷試験成績との比較検討を行った。なお、運動負荷試験は、トレッドミルを用いた3分ごとの多段階漸増負荷を施行し、橈骨動脈に留置したA-lineより動脈血を採取しガス分析や乳酸の測定を行い呼気ガス分析はミナト社製RM-200を用いて行った。

〔成績〕 安静時肺機能検査および動脈血ガス所見は、肺結核後遺症患者群では%VC $44.5 \pm 15.6\%$ (mean \pm 1SD), FEV_{1.0} % $66.3 \pm 21.6\%$, PaO₂ 75.3 ± 9.9 Torr, PaCO₂ 39.9 ± 5.1 Torr, 肺気腫患者群では%VC $62.7 \pm 17.8\%$, FEV_{1.0} % $36.0 \pm 8.5\%$, PaO₂ 75.1 ± 12.0 Torr, PaCO₂ 42.0 ± 5.5 Torrであり、肺気腫患者群でFEV_{1.0} %が有意に低下していた。6分間歩行距離は、理学療法により肺結核後遺症患者群で 158 ± 63 m から 201 ± 92 m に、肺気腫患者群で 117 ± 57 m から 152 ± 64 m に増加した。その増加率はそれぞれ $24 \pm 14\%$, $48 \pm 57\%$ であり、両疾患群に有意差はなかったが、肺気腫患者群では症例による差が大きく、著しく増加した症例もあるのに比し、肺結核後遺症患者群では症例による差が小さく、ほとんどの症例である程度の増加があるのが特徴的であった。安静時の肺機能検査および動脈血ガス所見は、両疾患群ともに理学療法前後で有意な変化は認めなかった。理学療法後の第10肋骨位での胸郭の呼吸による拡張差の増加および胸鎖乳突筋の収縮のScoreの減少は肺結核後遺症患者群では、肺気腫患者群に比し小さかった。6分間歩行距離の増加率と安静時肺機能検査、動脈血ガス所見および運動負荷試験成績との関係では、肺気腫患者群ではFEV_{1.0} %に負の相関関係 ($r = -0.793$, $P < 0.01$) を認め、FEV_{1.0} %の低下し

ていた症例ほど6分間歩行距離は増加していたが、肺結核後遺症患者群では、安静時肺機能検査との相関は認めず、安静時のPaO₂に正の相関傾向を認め、運動負荷試験時の最大運動時のPaO₂とはさらにその関係が強くなり、正の相関関係 ($r = 0.824$, $P < 0.01$) を認め、動脈血ガス所見の良いものほど理学療法により運動能力が改善されることが示唆された。

〔結論〕 肺結核後遺症患者でも理学療法により、運動能力は改善されることが認められ、この運動能力の改善は、運動時のPaO₂の保たれている症例ほど大きかった。また、肺結核後遺症患者では肺気腫患者に比し、理学療法による胸郭の動きの変化や呼吸補助筋の使用の改善が少ないことから、肺結核後遺症患者における理学療法による運動能力の改善は腹式呼吸の習得が直接関与したものとは言えず、リラクゼーションや全身調整運動などの効果が反映されたものと考えられた。

5. 肺結核後遺症の歩行運動と酸素投与の効果の検討—トレッドミルによる通常速度歩行と最大負荷および12分歩行試験を比較して— 橋原真由美・町田和子・川辺芳子・毛利昌史 (国療東京病)

〔目的〕 肺結核後遺症による慢性呼吸不全患者の通常速度歩行運動はどの程度の運動強度でおこなわれているかを最大努力での運動負荷であるトレッドミル負荷と12分間歩行試験に比較して評価した。さらに安静時流量の1L/分増しの酸素投与下で同一の通常歩行試験を行い、酸素効果をみた。

〔方法〕 対象は安定期の酸素療法施行中の肺結核後遺症患者10例 (男9例, 女1例) で年齢 65 ± 6 歳で肺機能は%肺活量 $40.3 \pm 9.4\%$, 1秒率 $62.5 \pm 21.7\%$, 安静大気下の動脈血ガスはPaO₂ 58.1 ± 8.1 Torr, PaCO₂ 60.0 ± 9.5 Torrであった。運動負荷は通常速度でトレッドミル10分間水平歩行 (E1) と12分歩行試験 (E2), トレッドミル多段階負荷試験 (E_{max}) であった。このプロトコールは1.6 km/h, 0%から3分毎に0.8 km/h 漸増し、12分に達したら10%の勾配を加えるものであった。さらに安静時流量に1L/分加えた酸素吸入下で、E1を行った。測定項目は負荷中動脈血酸素飽和度 SpO₂ (パルスオキシメーター), 心拍数 (HR) をモニターし、負荷前後で動脈血ガス、乳酸値を測定し、負荷後にBorgの自覚運動強度 (RPE) を聴取した。

〔成績〕 E1によりPaO₂ は 58.1 ± 8.2 Torr から 49.7 ± 9.8 Torr へ、SpO₂ は $91 \pm 4\%$ から $81 \pm 8\%$ へ、HR は 83 ± 9 から 109 ± 14 となり、RPE は 13 ± 2 であった。歩行距離は 349 ± 117 m であった。E2ではPaO₂ は 58.0 ± 8.5 Torr から 46.8 ± 8.4 Torr へ、SpO₂ は $93 \pm 4\%$ から $78 \pm 7\%$ へ、HR は 81 ± 8 から 118 ± 14 へ、RPE は 15 ± 2 であった。歩行距離 (12 MD) は 578 ± 117 m であった。3例は息切れが強いために途中で休憩した。E3では

PaO₂ は 58.0±8.5 Torr から 45.1±7.7 Torr へ、SpO₂ 91±3% から 75±8% へ、HR 90±12 から 122±12 へ、RPE 15±0.3 であった。Vo₂ max/kg は 11.5±3.0 ml/min で歩行距離は 326±8 m、歩行時間は 7.9±3.8 分であった。E1 の歩行速度は 12MD の歩行速度の 72.2% であった。E1 での酸素投与で PaO₂ は 108.6±11.0 Torr から 75.9±12.0 Torr へ、SpO₂ は 98±1% から 93±3%、HR は 82±9 から 102±12、PRE は 11±1.4 であった。酸素投与で PaO₂、SpO₂、PRE、HR が有意に改善した。〔結論〕マスク着用下の最大負荷試験は慢性呼吸不全患者にとって侵襲が大きい。また 12 分歩行試験も症例によっては大きな負荷になる。トレッドミルによる通常速度歩行試験は 12 分歩行試験の 72% の負荷で自覚症状も少ないが、歩行時の Desaturation の判定が可能であり適当な負荷方法であると思われる。また、安静時流量の 1L/分増の酸素投与で通常歩行時の酸素不飽和を防止でき、自覚症状も改善した。

6. 気管支結核症の後遺症とその対策 °倉澤卓也・久世文幸・川合 満・網谷良一・村山尚子・田中栄作・鈴木克洋・松井保憲・新実彰男・佐藤敦夫・久保嘉朗・弓場吉哲・橋本 徹 (京都大胸部疾患研1内) 坂東憲司・黒田直明・縄田隆平・西村尚志・長谷川吉則 (大阪府済生会中津病呼吸器内)

〔目的〕気管支結核症の臨床経過を検討し、後遺症とその対策について考察する。〔対象〕1991年10月までの約12年間に、気管支鏡検査にて活動性気管支結核症と診断された14歳から83歳までの再発治療の女性2例を含む31例、33治療例と外科治療を行った非活動性気管支狭窄例5例を対象とした。〔成績〕1) 気管支結核症の診断と治療: 33治療例中32例の喀痰や気管支洗浄液より結核菌が培養され(塗抹陽性26例)、生検の施行された21例中16例に結核病巣と診断し得る病理組織所見が得られた。主要薬剤に対する耐性菌の例はなく、主にINH、RFPにSM、EBを追加した3(～4)剤併用治療を行い、全例治療開始3カ月後までに排菌は陰性化した。非活動性の5例は発熱3例、呼吸困難の悪化2例にて受診し、既往歴や気管支鏡所見にて本症と診断した。いずれも排菌は陰性である。2) 病巣部位・その広がり: 治療開始前および直後に気管支鏡検査を施行した31治療例の初回気管支鏡検査の病巣部位とその気管支横断面の広がり(全周性、半周以上、半周未満)は、気管9例(2, 1, 6)、右主幹7例(2, 1, 4)、左主幹9例(3, 2, 4)、右中間幹9例(1, 2, 6)、右上幹7例(6, 1, 0)、中葉支8例(6, 2, 0)、下幹4例(4, 0, 0)、左上幹3例(0, 2, 1)、左下幹1例(1, 0, 0)であり、治療開始から3カ月以上の間隔のある2例の病巣部位は左主幹、右上幹各1例とともに半周

以上の病巣であった。また、外科治療の5例は左主幹の狭窄2例、右中間幹、上幹、中葉支の閉塞各1例である。3) 治療後の病巣の推移と予後: 治療後の病変気管支の閉塞や狭窄は主に潰瘍性病変の広がり半周以上を占める病変に見られ、閉塞と1/2以上の狭窄は各々気管1, 0例、右主幹1, 2例、左主幹0, 3例、中間幹0, 2例などであった。予後は気管の全周性病変を伴った2例中1例が窒息死し、1例は緊急の気管切開と気管形成術施行後に治療を継続後、さらに右全摘と気管形成術を追加した。左右の主幹の狭窄例5例は特に喘鳴が出現する。外科治療の5例は葉切2例、気管支形成術1例、形成+葉切2例である。〔結論〕病変部位と病巣の横断面的な広がりにて判定する重症度分類を考案した(気管支学12: 157-166, '90)。早期診断とともに、重症度に合わせた適切な治療法の選択と長期にわたる経過観察が望まれる。

7. 最近の抗酸菌膿胸に対する外科治療の経験—特に二期の大網充填術の検討— °大迫 努・山本英博・康 徳光 (国療兵庫中央病呼吸器外) 黒須 功・田村政司 (同呼吸器)

〔目的〕近年、肺結核症の減少に伴い、結核性膿胸においても同様の傾向を示している。しかしながらいまだ手術術式についても問題が多く、手術の危険性も高い。そこでわれわれは少しでもこの危険性を減少させる術式を検討するため本研究を行った。〔方法〕1988年1月から約4年間に非定型抗酸菌症による膿胸1例と14例の結核性膿胸の計15例の抗酸菌膿胸に対して25回の手術を行った。このうち開窓術に続いて二期的に大網充填術を行った症例は6例であった。今回これらの症例について検討した。〔成績〕年齢は56歳から86歳、平均69歳で、女性は1例で男性が5例であった。部分膿胸は1例だけでそれ以外は全膿胸であった。また排菌は4例で陽性であったが、このうち喀痰からの排菌は2例で、膿胸腔からの排菌は3例であった。手術術式はまず開窓術を行い膿胸腔の浄化を待って、ほぼ1カ月後に大網を充填する術式を行った。死亡例は1例で死亡率は16.7%であった。この例は全摘術後の気管支瘻の症例で1年以上にわたり5回のpoly surgeryを行った症例で呼吸不全のため人工呼吸器からの離脱ができず、それを目的とした手術であった。また術後合併症としては72歳男性に大網切除によると思われる虚血性の胃穿孔と56歳男性に腸閉塞を認めた。前者には胃切除術を行い救命し得たが、後者は薬剤投与だけで軽快した。生存例5例のうち最長観察期間は26カ月であるが、現在再発を来した症例は認めていない。〔考案〕結核性膿胸の治療は呼吸器外科の中でも最も困難なもの1つである。われわれはできるだけ手術の危険性が少なく、しかも再発を来さない術式として二期的に大網を充填する術

式を考案して6例に行った。従来の胸膜肺全摘術などのように病変部位を完全に切除をした症例でも、術後呼吸器合併症などで死亡することがあった。そこで、たとえ患側肺の機能がほとんど認められない場合でも、あえて残存肺を切除せず、より安全な方法として開窓術を行い膿胸腔の浄化を待って、2期的に大網充填を行う術式が優れているように思われた。〔結論〕1) この4年間に1例の非定型抗酸菌を含む15例の抗酸菌膿胸に対して手術を行った。2) このうち開窓術に続いて大網充填術を行った症例は6例であった。3) 本法は比較的安全で有効な術式であった。

8. 慢性膿胸に対する肺全摘術 °井内敬二・奥野慎一郎・東条 尚・阪口全宏・小川達司・一宮昭彦・多田弘人・南城 悟・森 隆(国療近畿中央病外) 山本 暁(同病理) 池田正人・恵谷 敏(国療青野原病外)

〔目的〕慢性膿胸に対する胸膜肺全摘術の安全性と妥当性の検討。〔対象と検討項目〕対象は慢性膿胸に対して患側肺の再膨張が望めないと判断し肺全摘施行した20例。年齢は35~70歳。男性15, 女性5。術側は右7, 左13。既往は人工気胸13, 結核性胸膜炎4, 術後膿胸3。すべて全膿胸。有菌7(うち結核菌5)。有瘻9。肺, 胸膜に腫瘍性, 出血性病変を有したものの8。BPシャントを有したものの3。H-J分類Ⅲ度2, 他はすべてⅠ~Ⅱ度。以上20例につき, 1) 手術関連事項, 2) 術前後の肺機能, 3) 切除肺, 胸膜の病理所見, 4)

遺残腔, 胸郭変形の有無, を検討。〔成績〕1) 手術死, 病院死は0。手術合併症は乳糜胸1。術後2例に膿胸状態が遷延, 1例で開放後大網充填。7例は無輸血手術。出血性病変優位例では3,000~6,000mlの術中出血。2) 遠隔死亡は4例。すべて呼吸不全関連死。他はすべて現在社会生活に復帰し, 肺機能は%VC(平均値)で, 術前 46.1 ± 9.5 , 術後 53.7 ± 9.3 と改善。3) 肺内に炎症性偽腫瘍等の変化を有したものの2例, 広範な出血性病変を胸腔に有したものの5例。4) CT上, 一期全摘例ですべて小三日月状の死腔が残存。胸郭変形は術前と比較して一期手術例で進行はなく, 二期手術例(開放後切除)で著明な進行例があった。〔考案〕慢性膿胸で患側肺の再膨張が望めない場合全摘を施行してきた。術前に感染の制御不可能なものは膿胸腔開放により腔を清浄化したのち切除した。本術式では危惧された気管支瘻発生はなく, 肺機能低下は一期切除では認めず, 術後膿胸などに施行した二期的切除の一部にのみみられた。したがって肺機能の低下は呼吸面積の減少よりも, 胸郭変形が主因と考えられる。死腔は一期的全摘例ではほとんどすべてに, 通常的全摘同様小三日月状で残存したが, 現在まで晩期の感染例はない。単に死腔閉鎖目的の胸成術, 筋肉弁充填等は胸郭変形をきたし肺機能の低下をきたすので慎重でなければならない。胸膜腔に血腫を形成する出血性病変優位の症例は他に充填術などでもみられるが, 術中出血には十分留意すべきである。

要 望 課 題 Ⅲ

若 年 者 結 核

〔4月16日(木) 9:20~11:35 B会場〕

座長 町 田 和 子 (国療東京病)

はじめに

近年結核の死亡率は著減し、新発生患者数も減少しつつある。しかし結核罹患率の減少傾向は1977年から鈍化しておりこの傾向は若年者で顕著であり、若年者における塗抹陽性罹患率は最近やや増加傾向にある。若年者結核の再治療例もみられる。若年者結核を30歳未満の症例としたが、若年者結核には、男女比をはじめとして、中年者結核、老年者結核とは違った特徴があり、また若年者結核の中でも10歳未満、10歳代、20歳代ではそれぞれ違いがある。10歳代以下では家族内感染の重要性が、20歳代では妊産婦(母児感染)、医療従事者、外国人結核の重要性が指摘されている。また病院の性格上外来治療を主とする場合と、入院特に重症例を扱う場合、Compromized hostに合併する場合などがある。そこで若年者結核を疫学的側面、臨床免疫学的側面、臨床的な側面から扱うことにした。疫学に関する演題中3題は小児結核を扱ったものである。特殊な臨床的な問題として重症若年結核、妊産婦結核について報告していただいた。また、大学病院、地域(一般病院)、国立療養所のおのおのから発表がなされた。諸氏の活発な討論を期待するものである。

1. 若年者重症結核 °中俣正美・月岡一治・大野みち子・土屋俊昌・近藤有好(国療西新潟病呼吸器)

〔目的〕若年者結核は少ないという実感を持っていたが、重症例も時に経験されるので、今回若年者重症結核の検討を行った。〔方法〕当院において1979年から12年間に結核で入院した患者を対象とした。重症の定義はここでは、胸部X線の拡がり3以上の例の他、難治例と生命の危険を伴った例も含めた。年齢は30歳以下とした。〔成績〕結核の入院患者総数は、2,658例で、30歳以下は135例(5.1%)であった。そのうち、重症者は17例であった。すなわち、結核入院総数の0.6%、若年者結核の12.5%である。これら17例の発見動機は、検診発見が3例、自覚症状発見が14例であり、医療機関を受診するまで2カ月以上かかったのは12例あった。定期検診のない職業や、学生が遅れがちであった。再発は2例であった。他疾患を合併していた例は、2例のみで下記のごとく膠原病であった。胸郭外

病変を有する例は6例あった。2例は膠原病でステロイド剤治療中に発症した全身性結核で、doctor's delayがみられ、1例は呼吸不全で死亡し、もう1例は脊椎カリエスがあるため、予後が心配される。その他の4例は、1例が皮下膿瘍、1例が頸部リンパ節結核、2例が腸結核で、うち1例は回盲部数箇所の穿孔により発見され、非常に重篤であった。しかし後者、膠原病でない4例の経過は良好であった。外科的療法を受けたのは、腸結核以外に3例あった。いずれもRFPを含む3者療法が行われていたが、1例は耐性菌、1例は排菌が止まらないため、もう1例は治療終了1年後に縦隔腫瘍を疑わせる所見が出現していた。この3例の経過も良好である。他の例は、胸部X線所見が高度であったにもかかわらず、入院期間の長い例もあったが、治癒している。以上のように、合併症のない例は、重症であっても、呼吸不全や息切れなどの後遺症もなく治癒していた。〔考案・結論〕若年者重症結核17例を経験したが、重症化の要因について、若年者に特有と言えるようなものはないように思われた。すなわち、発見の遅れ、ステロイド剤使用、耐性菌、健康管理不十分などであった。しかしながら、予後は高齢者結核に比べると、かなり良かった。呼吸不全や、息切れを残した例はなかった。合併症も糖尿病や肝疾患などの全身性の疾患はなく、肺気腫のような肺合併症もなく、さらに体力が優れていることなどが予後を良くしている一因と考えられた。

2. 若年結核一特に妊娠中、出産後に発病した肺結核の検討 °川辺芳子・佐藤紘二・林孝二・町田和子・小林保子・片山透(国療東京病)

〔目的〕若年結核では中高齢者に比べ女性の比率の高いことはよく知られている。当院の若年結核の調査の中で、女性の結核では家族内感染が多いこと、妊娠中または出産後に発病した結核が少なくないことが特徴であった。妊娠・出産は結核の危険因子といわれているが、特に受診、診断の遅れ、重症化、子どもの発病が目立つので、臨床経過をまとめてみた。〔方法〕①1984年から89年の6年間に入院した29歳以下の結核302例の臨床背景、性差を検討した。②最近7年間に経験した妊娠中、出産後発病した結核11例の背景を検討した。〔成績〕①6年間の29歳以下の入院は302例で、男性173

例, 女性 129 例であった。10代 58 例, 20代 244 例, I 型 5 例, II 型 195 例, III 型 86 例, 胸膜炎 13 例, 粟粒結核合併 3 例である。男性では I 型 1 例 (0.6%), II 型 110 例 (64.7%), III 型 52 例 (30.6%), 胸膜炎 7 例 (4.1%), 女性では I 型 4 例 (3.1%), II 型 85 例 (65.9%), III 型 34 例 (26.4%), 胸膜炎 6 例 (4.7%) であった。有症状受診による発見は 195 例で全体の 65% であった。感染源については家族より感染した例は 46 例 (15%) であるが, 10代では 40%, 20代では 9% であった。家族内感染は男性が 8% であるのに対し, 女性は 25% であった。女性 129 例中妊娠中, 出産後の発病は 9 例 (7%) で, 20代女性では 8.6% となり, 主婦 16 例でみるとその 56% であった。②妊娠中または出産後の結核については①の 9 例に 30 代の 2 例を加えて 11 例を検討した。平均 27.7 歳 (24~36 歳), 妊娠中の発症は 5 例, 出産後 6 例である。妊娠中の発症は全例とも診断がついたのは出産後であり, 有症期間は平均 4.6 カ月 (1~9 カ月) であった。I 型 1 例, II 型 3 例, III 型 1 例で, 粟粒結核 2 例 (1 例は子宮内膜結核合併, 1 例は急性呼吸不全併発) であり, 子どもは 3 例が結核発病した。出産後発症の 6 例は, 産後 2~10 カ月であり, 家族検診による発見 3 例 (夫 2 例, 子どもが先に結核の診断をうけたもの 1 例), 有症者も有症期間は平均 2.3 カ月であった。子どもの発病は 3 例であった。〔考案〕 妊娠中の咳, 発熱が出現しても本人も医療側も感冒として処理され出産後急速に悪化した例, 出産後に発病した例などを経験した。子どもの発病は 11 例中 6 例であり, 特に問題である。若年者の結核で男女の頻度の差が小さく, 女性の中に重症例が目立つのは感染の機会の“平等”だけでなく, 性差によるものがあると考えられる。〔結論〕 ① 10代と女性で家族内感染が多い。②妊娠・出産は結核の発病増悪因子としての注意を要すると考える。

3. 若年者結核における免疫学的検討 °原田 進・原田泰子・北原義也・加治木章・高本正祇・石橋凡雄・篠田 厚 (国療大牟田病)

〔目的〕 若年者結核症の発症要因あるいはその病態を免疫学的視点から検討する。〔方法〕 ①国療大牟田病院に昭和 55 年 4 月から平成 3 年 3 月までに入院した結核症患者を 10~29 歳 (Y 群) 83 例, 40~59 歳 (M 群) 158 例, 70~89 歳 (O 群) 177 例に分け, 病型, 排菌の有無, 合併症, 死亡率等の背景因子や, ツベルクリン反応, PHA 皮内反応を検討した。② Y 群, M 群, O 群間の入院時末梢血リンパ球サブセットおよび健常若年者 (10~29 歳) 29 例と Y 群との末梢血リンパ球サブセットを比較した。③ Y 群, M 群, O 群の末梢血単核球を分離し, PHA および PPD によるリンパ球活性化反応を検討した。〔成績〕 I. 背景因子として以下の臨床事項の成績を, Y 群, M 群, O 群の順に記す。①男女比

1:1, 3:1, 3:1。②肺外結核の頻度として結核性胸膜炎 (肺結核症の随伴胸膜炎を含まない) の頻度 6%, 7%, 3%。リンパ節結核の頻度 4.8%, 0.6%, 0%。③肺結核学会分類 I, II 型の頻度 41%, 49%, 54%。④結核菌培養陽性頻度 55%, 61%, 72%。⑤合併症を有する患者の頻度 8%, 31%, 36%。⑥結核症による死亡率 0%, 3.8%, 10.2%。⑦ツベルクリン反応 (mm) 23.1 ± 13.2 , 22.1 ± 13.5 , 17.1 ± 11.3 (Y > O, M > O: 各々 $P < 0.01$)。PHA 皮内反応は各群間に有意差なし。II. Y 群 14 例, M 群 11 例, O 群 20 例の末梢血リンパ球サブセットを比較した。以下主要なリンパ球サブセットの平均値のみを記す。リンパ球数 ($/\text{mm}^3$): 1,680, 1,800, 1,580。CD3 (%) : 73, 65, 58 (Y > M : $P < 0.05$, Y > O : $P < 0.01$)。CD4 (%) : 45, 42, 36 (Y > O : $P < 0.05$)。CD8 (%) : 30, 27, 27。Leu 7 (%) : 17, 24, 34 (Y < O : $P < 0.001$)。Leu 11 (%) : 11, 15, 17 (Y < O : $P < 0.05$)。リンパ球サブセットの絶対数においても CD3 は Y > O ($P < 0.05$), Leu 7 は Y < O ($P < 0.05$) であった。若年健常者と Y 群との比較では, 有意差はなかったが Y 群においてリンパ球数の減少, CD3 (%), CD4 (%) の上昇傾向を認めた。III. PHA および PPD 刺激によるリンパ球の反応性を Y 群, M 群 (40~69 歳), O 群について比較検討した。リンパ球総数, T 細胞, CD4, CD8 の比率および絶対数の変化, 活性化 T 細胞である CD25 陽性 T 細胞, HLADR 陽性 T 細胞の出現等は, 現在まで症例数が少なく各群間に有意差はなかったが, Y 群は強い反応を示す傾向を示した。さらに症例を増やすとともに, リンパ球活性化の早期に発現する表面抗原マーカー CD69 についても検討を加える。〔結論〕 若年者結核症の発症要因には, 免疫学的異常の関与はないと思われた。免疫反応性をリンパ球の反応性としてとらえると結核症の中では若年者は良い反応性を示した。

4. 若年者結核の検討 °藤田紀代・谷口哲夫・堀博之・下田照文・久保 進・福嶋弘道・中富昌夫 (国療長崎病内)

〔目的〕 結核病棟において患者の高齢化が目だっている中で, 減少したとはいえ, 若年者の入院は後を絶たない。患者にとって, 学業や仕事の中断など生活および精神的な影響は大きい。今回, 若年者結核の発症要因の検討と, 治療上の特殊性の有無について, 他の年齢層と比較検討を行った。〔方法〕 昭和 55 年より結核病棟に入院した症例の中で, 活動性結核と確定した 628 例を対象とした。若年者 (<30 歳) 92 例, 壮年者 (30 歳 < <70 歳) 391 例, 高齢者 (>70 歳) 145 例の 3 群に分けて検討した。〔成績〕 性差は, 若年者においては男性 48 例 (52.1%), 女性 44 例 (47.9%) と差がないが, 壮年以上では男性が 70% 以上を占めていた。結核の家

族歴は、若年者で31例(33.7%)が有りと答えているが、年齢と共に減少し高齢者では18%となっている。しかし不明も多く有意の差は読み取り難い。糖尿病の家族歴を有する者は、若年者で14例(15.2%)であったが、他の年齢層では2~3%と少ない。また、糖尿病の家族歴を持つ14例において、結核の家族歴を有するもの50%、糖尿病の家族歴を有しない67例では結核の家族歴も26.8%と少なく、結核発症に糖尿病がリスクファクターとしてかかわっているのがうかがえる。しかし、若年者92例中糖尿病合併は2例のみであった。その他の合併症は、消化管潰瘍3例、喘息2例、ダウン症1例、脳性麻痺1例、などである。胸部X線上では、r 44%、l 23%、b 31.5%。有空洞率は58%。範囲は、1 40%、2 48%、3 3%。他の年齢層と若干の差はあるが、特徴的所見は認めない。炎症反応はESR 32.9 mm CRP < 2.0 30%と他年齢層よりやや低い。しかし、ツ反は、強陽性例55%と多く、壮年41%、高齢33%であった。菌陰性化に要する期間では、年齢による差は認めない。塗抹では3カ月で80%が陰性化、培養でも3カ月で90%が陰性化した。〔考案〕若年結核発症のリスクファクターとして糖尿病素因の関与が示唆される。その他、病型・治療効果などでは、年齢層による差異は明らかでない。〔結論〕若年者結核の特異性は、指摘することはできなかった。問題点としては、発症に関わるリスクファクターの検討と、入院治療をもたらす精神的かつ社会生活への影響を考慮し、治療すべきと考える。

5. 当院における若年者肺結核の検討 °斎藤武文・大津 格・濱田雅史・渡辺定友(国療晴嵐荘病内)

〔目的〕結核の新登録患者数は年々減少してきているが、昭和60年頃よりその減少速度に鈍化傾向がみられるようになった。その傾向は39歳以下で著明であり、報告の中には逆に増加傾向を示すものもある。今回、われわれはこのような状況を示す若年者肺結核について分析し、今後の結核対策に資することを目的として検討を行った。〔方法〕対象は1987年1月より91年10月の5年間に当院にて診断された29歳以下の肺結核55例(男30例、女25例、年齢 24 ± 4 歳)であり、X-Pの検討を含めたカルテ調査により発見動機、排菌の有無、耐性の有無、X-P病型、病変の広がり、病変の主部位、Pt's delay, Dr's delay, 基礎疾患の有無、ツベルクリン反応、感染源の有無、職業について検討した。なお、若年者肺結核の特徴を明らかにするために同時期に診断された60歳以上の肺結核症例(高齢者肺結核)との比較も行った。〔成績〕若年者肺結核症例はこの5年間に於いて明らかな減少傾向は示していなかった。性比(男:女)は6:5であり、高齢者肺結核とは異なり、明らかな性差は認められなかった。55例中自覚症状を

有し受診した例(42例 76%)は検診発見例(13例 24%)より明らかに多くを占め、年々その傾向は強まりつつあった。菌陽性率は73%(40例)であり、年次別変化は認められなかった。耐性菌は4例(10%)に認められた。X-P病型は学会分類Ⅲ型が29例(53%)と多く、I, II, P1はそれぞれ2例(4%), 13例(24%), 11例(20%)であった。年次別変化は特に認められなかった。病変の広がり44例中広がり1, 2を示す例が23例(52%), 20例(45%)と多くを占め、3の広がりを示す例は1例のみであった。年次別変化は特に認められなかった。病変の主部位は右上葉, 左上葉, 右下葉, 両側上葉, 左下葉, その他がそれぞれ19例(43%), 11例(25%), 6例(14%), 4例(9%), 2例(4%), 2例(4%)で、年次別変化は特に認められなかった。明らかな Pt's delay, Dr's delay がそれぞれ5例(11%), 2例(5%)に認められた。基礎疾患は3例(7%)に認められた。ツベルクリン反応陰性例は1例に認められたのみであった。家族または同居者の中に明らかな感染源が同定された例は55例中14例(25%)であったが、年次別変化は特に認められなかった。職業別では医療関係者が7例(13%)に認められた。〔考案・結論〕この5年間に於いて若年者肺結核に明らかな減少傾向は認めなかった。医療関係者からの発症が多いことなど高齢者肺結核とは異なる側面を持つことを考慮に入れ対策を講ずるべきである。

6. 若年者結核の臨床像について °和田龍蔵・岸本肇(国療天竜病*)佐藤篤彦・白井正浩*・千田金吾(浜松医大2内)妹川史郎・谷口正実(藤枝市立志太総合病)柳瀬賢次・鹿内健吉(聖隷三方原病)

〔目的〕結核は現在もなお、わが国最大の伝染病であるにもかかわらず、その関心度は年々低下傾向にある。特に若年者の大多数は結核に未感染となっている。また高齢者では既感染者の再燃が問題となっており、決して予断を許さない状況である。今回われわれは若年者結核についてその実態を調査し、その問題点を明らかにすることを目的とした。〔方法〕対象は昭和62年~平成3年の5年間に、当院およびその関連施設において退院した29歳以下の結核患者21例(男15例、女6例、平均年齢23.5歳)である。背景因子として家族歴、発見動機、total delay, 重症度の指標として病型、入院時ガフキー、白血球数、血沈、CRPをとりあげた。栄養状態の判定のため標準体重比、TP、ALBを参考とし、免疫能のパラメータとして γ GL・ツ反・末血リンパ球数を検討した。治療に対する反応性を評価するため入院期間、菌培養陰性化期間についても検討を行った。〔成績〕結核の既感染者が存在する家族は、8例(38.1%)に及んだ。2例に集団感染の関与が指摘された。発見動機は9例(42.9%)が検診発見であった。total

delay は3.2カ月であった。病型では13例(61.9%)において病変が両側に存在し、またⅡ型が多く認められた。入院時ガフキーは平均約4号で、平均白血球数は6,467、血沈37.9mm、CRP 3.17mg/dlであった。標準体重比は0.87と痩せぎみで、平均ALBは4.0mg/dlであった。平均 γ GL値は1.24mg/dl、ツ反発赤長径は27.1mm、末血リンパ球数は1,630であった。平均入院期間は約6.6カ月、菌培養陰性化期間は1.85カ月であった。〔考案〕結核を減らすためには、感染、発病、進展のいずれかの段階で、結核が社会の中を伝播していく鎖を断ち切れればよいと言われている。そこで今回われわれは、結核感染の対象となりやすい若年者における結核の臨床像を調査した。その結果、結核の既感染者が存在した家族が多く認められ、さらに2例は集団感染の関与が指摘できた。このことは、若年者の結核患者が発生した場合その背景を十分調査する必要があることが示唆された。重症度は30歳以上の群と比較して低値傾向を示していた。治療に対する反応性においては差を認めなかった。〔結論〕1)若年者結核の臨床像について検討を加えた。2)家族内に既感染者および集団感染の関与が多く指摘できた。3)若年者の結核患者が発生した場合その背景を十分調査する必要があることが示唆された。

7. 当院における若年者結核症例の検討 °萩原照久・雨宮英子・高橋義孝・井上昌彦・庄田利明・寺尾一郎・仲谷善彰・山口文夫・橋本 修・馬島 徹・升谷雅行・山口道也・上田眞太郎・堀江孝至(日本大医1内)

〔目的〕当院で入院加療した内科系結核患者のうち、比較的若年層に属する症例の臨床像を検討した。〔方法〕昭和59年1月から平成2年12月までの7年間に当院結核病棟で加療した内科系患者のうち、15歳以上30歳未満の例を取り上げた。これらの症例を対象として職業、基礎疾患の有無、受診までの期間、家族内感染の可能性、肺病変の程度、ツベルクリン反応、各種検査所見について検討した。〔成績〕内科系患者の総数は、男性218名、女性81名の計299名で、30歳未満の例は男性40例(18.3%)、女性28例(34.6%)であった。一方60歳以上の例は男性58例(26.6%)、女性16例(19.8%)と女性患者では若年者の占める頻度が高かった。この年代の人口は教育過程にあるものから社会人まで幅広く存在しているので、A事務系会社員、B生徒・学生、C医療従事者、および女性では主婦を取り上げてそれぞれの頻度を検討した。男性ではA 47.4%、B 28.9%、C 5.3%、であったが、女性ではA 25.9%、B 11.1%、C 14.9%、主婦25.9%であり、女性例では男性例に比し、医療従事者(いずれも看護婦)の比率が高く、また主婦の占める割合が比較的多かった。基礎疾患については、糖尿病、悪性腫瘍などを有する例

はなかったが、主婦例で妊娠中に発症したと考えられる例があった。発症から受診までの期間を、2週間以内、1カ月以内、3カ月以内、6カ月以内にわけると、男性では10%、42.5%、60%、75%であり、女性例では18.5%、48.1%、63.0%、77.8%であった。家族内感染については男性40例中4例、女性28例中2例はその可能性の高いことが推察された。肺病変を有する例の学会分類頻度をみると、男性例ではⅠ型0例、Ⅱ型21例、Ⅲ型16例、女性例ではⅠ型2例、Ⅱ型15例、Ⅲ型7例であり、有空洞例は男性で56.8%、女性で70.8%と女性例での頻度が高かった。ツベルクリン反応については男性38例中4例、女性20例中2例が陰性であった。このうち2例は粟粒結核例、2例は胸膜炎例、2例は肺病変のみの例であった。検査所見のうち、赤沈値は女性で亢進している例が多かった。CRPについては、10.0mg/dl以上の例は男女各3例ずつで、男性3例はいずれも胸膜病変を伴っており、女性例では2例に胸膜病変を認めた〔考案〕当科症例では女性は若年者の占める割合が多かった。主婦、医療従事者の占める割合も比較的高く、また重症例も女性に多かった。検診の機会が少ない主婦の場合はもちろん、医療従事者についても十分なチェックシステムの確立と予防処置などを講じる必要性のあることが示唆された。

8. 地域一般病院における若年者結核 °村田嘉彦・草島健二・大石不二雄(立川相互病内)平山典保・佐藤信英(大田病内)下出久雄(病体生理研)

〔目的〕東京都内6カ所の地域一般病院における若年者結核症の特徴をまとめ、主に外来治療におけるその問題点を検討した。〔対象と方法〕6病院(80~330床、計1,100床)で診断した結核症418例(男285、女133)を若年齢群62例(30歳未満)、中年年齢群255例(30歳以上70歳未満)、高年齢群101例(70歳以上)の3群に分け下の各項目について比較検討した。〔成績〕1)発見動機：症状受診は各群とも約60%と同様であったが、若年齢群では検診発見が31%と高率であった。また若年齢群の16%は集団発生に関係し、家族内発生例も多かった。2)X線所見(学会分類)：病型は各群で差がなく、拡がりは1が若年齢群63%、中年年齢群50%、高年齢群35%、拡がり3がそれぞれ6%、9%、15%であり若年齢群では小病変が多かった。主病変が肺尖、S²、S⁶以外の非定型的分布を示したのは各群で8%、4%、9%であり、また肺病変の明らかでない胸膜炎が各群で8%、4%、9%となり、若年齢群と高年齢群が同様の傾向を示した。3)肺外結核：各群で11%、9%、16%であるが、このうちリンパ節結核は各群で6%、2%、5%で、若年齢群と高年齢群に多かった。4)診断：喀痰塗抹陽性が各群で27%、36%、26%、喀痰塗抹陰性・培養陽性が18%、23%、36%であった。それ

以外に気管支鏡、胸水、胸膜、リンパ節等の検査による菌あるいは組織所見の陽性が各群で31%、21%、27%を占めた。5) Doctor's delay: 患者の受診から治療開始までの期間は7日以内が各群で48%、25%、12%、1カ月以内が75%、66%、40%であり、若年齢群で短く、高年齢群で長い傾向にあった。6) 結核専門病院への紹介: 各群とも約10%と同様であった。7) 治療状況: 規則的内服不良例は各群で24%、5%、5%と若年齢群に多く、さらに治療の自己中断が18%、3%、2%とやはり若年齢群で高率であった。8) 死亡例: 結核死は若年齢群62例中1例、中年年齢群255例中6例、高年齢群101例中9例で、年齢と共に増加した。〔結論〕若年者結核症の特徴として以下の点をあげた。1) 集団発生、家族内発生が多い。2) 病巣の拡がり、菌所見からは軽症が多い。3) 病巣の分布の非定型例、特発性胸膜炎、リンパ節結核の例が比較的多く、これは高齢者の結核と同様の傾向を示した。4) 内服不良、自己中断例が多い。これらの点は特に外来治療において注意すべきものと思われた。

9. 19歳以下の若年者結核症例の検討 °鈴木公典・山岸文雄・佐々木結花・八木毅典・宮澤 裕・庵原昭一(国療千葉東病呼吸器) 林 文・志村昭光(結核予防会千葉県支部)

〔目的〕最近結核罹患率の減少速度の鈍化が指摘されており、特に若年齢層で顕著であると言われている。そこで若年者結核症例について検討した。〔方法〕平成1、2年の2年間に千葉県下で新登録された19歳以下の結核症例を対象とし、性、年齢、エックス線所見、排菌状況、発見動機、感染源の有無とその状況、以前の定期外検診の有無とその状況などについて県下19保健所を通じて調査、検討した。〔成績〕1) 年度別登録数は平成1年53例、2年49例で、男性50例、女性52例の計102例であった。年齢層別では0~4歳6例、5~9歳8例、10~14歳8例、15~19歳80例であった。2) エックス線所見による学会分類では、II型30例、III型43例、H 6例、PI 12例で、「拡がり1」43例、「拡がり2」27例、「拡がり3」2例であった。菌陽性は30例であった。3) 発見動機は医療機関受診60例、定期検診26例、定期外検診16例(うち家族検診13例)であった。4) 「感染源あり」の26例について①家族内に感染源のある21例中、父親は13例であった。感染源26例のエックス線所見による学会分類では、I型2例、II型14例、菌陽性21例と比較的進行例が多かった。②感染源の発見から調査患者の発見までの期間は1年以内14例、2年以内17例であった。③調査患者以外にも家族や同級生が計18例発病していた。5) 「感染源あり」の群で以前定期外検診を受けたことのある16例について①感染源の発見から調査患者の定期外検診までの期間は

2カ月以内が10例であった。②定期外検診から調査患者発見までの期間は6カ月以内7例、3年以上5例であった。③定期外検診の不徹底は7例で、内訳は塗抹陽性患者の家族でツ反強陽性に化学予防の指示なしが5例、塗抹陽性患者の家族にツ反を行わなかったのが1例、塗抹陽性患者の家族でエックス線有所見であるのに精査や化学予防の指示がなかったのが1例であった。〔考案〕若年者結核においては感染源は身近にいることも比較的多いため、家族検診を含む定期外検診は重要であり、適切な時期および適切な方法による定期外検診の実施、およびツ反強陽性者の事後管理の徹底をはかっていくことが大切であると考えられた。〔結論〕1) 若年者結核は15~19歳の年齢層が大半で、比較的女性が多く、軽症であった。2) 「感染源あり」の群では感染源は家族内に多く、調査患者は感染源の発見から2年以内に発見される率が高かった。3) 「感染源あり」の群で以前定期外検診を受けたことのある例からみると、約40%が定期外検診の不徹底のために発病している可能性があった。

10. 初感染結核に対する化学予防—基準改正後の現況と問題点 °林 文・志村昭光(結核予防会千葉県支部) 内山寛子(JR 東日本中央保健管理所) 長尾啓一・栗山喬之(千葉大肺癌研内)

〔目的〕2000年までの結核半減をめざして諸対策が遂行されつつあり、なかでも若年者結核の根絶は疫学上重要な意味をもつものと考えられる。化学予防は初感染発病防止の一手段であるが、従来の実施基準には具体性に欠ける面があったことから、新たに厚生省保健医療局長通知による基準が示され、平成元年4月より実施された。演者らは、前々回の本学会において、新基準施行以前の化学予防の実態を調査し、予防内服の適否が医師独自の判断に委ねられる部分が大きく、地域格差も見られることなどを報告した。そこで今回、新基準実施開始後の状況について調査した。〔対象と方法〕平成1、2年に千葉県で新登録された初感染結核(以下マル初)571例を対象とし、県下19保健所を通じて調査した。〔成績〕(1) 発見動機別では、学校などの集団感染にまつわる定期外検診での発見が最も多く272例、47.7%であり、家族検診での発見は157例、27.5%、定期検診での発見は119例、20.8%、その他の機会の発見23例、4.0%であった。感染源と接触ありと考えられるものは414例、72.5%、なしと考えられるものは157例、27.5%であった。(2) BCG接種歴の有無では、接種歴のあるものは279例、48.9%、ないものが119例、20.8%、不詳が173例、30.3%であった。(3) 新基準により適応が拡大された高校生以上29歳以下の者の占める割合は143例、25.0%であった。(4) 化学予防の適応が新基準と合致したのは、BCG歴ありかつ接触ありの群では226例中207例、91.6%(前回52.9%)、BCG

歴なし接触ありの群では41例中39例、95.1%（前回100.0%）、BCG歴あり接触なしの群では53例中40例、75.5%（前回32.1%）、BCG歴なし接触なしの群では78例中30例、38.5%（前回33.6%）であった。〔考案・結論〕(1) 合致率は全般に前回調査時より高かった。(2) とくに感染源との接触があった群、すなわち定期外検診、家族検診においては新基準との合致率が高かった。(3) これに対し、BCG未接種者で接触が明らかでない例、すなわち乳幼児のツ反陽性例の場合で合致率が低かった。これは前回と同様の結果であり、新基準よりも医師の判断が優先されているものと考えられた。(4) 合致した例であっても、定期検診においては再ツ反の回数、定期外検診・家族検診においては2回目のツ反を施行する時期やその結果の解釈などに見解の不統一があることがうかがわれた。

11. 大阪府小児結核新登録者調査(1989~90) 高松 勇(大阪府環境保健部保健予防課)

〔目的〕わが国において「2030年代に結核根絶を達成すること」が目標とされ、とりわけ小児科領域では21世紀に向け小児結核の根絶が目標とされてきている。一方、日常家族接触者検診が十分であれば発病を防止できたであろう症例に遭遇する事がしばしば存在する。そこで新登録の小児結核患者に実施された家族検診の実態を調べ、今後いっそう適切な家族検診を実施するための検討を行った。〔対象と方法〕対象は、1989~90年の2年間に大阪府下(大阪市、堺市、東大阪市を除く)で新登録された15歳(中学生)以下の患者。方法は、家族検診の実施状況を大阪府結核患者調査書、結核登録表を使用し調査した。〔成績〕調査中の2年間に大阪府下各保健所から回答が寄せられた症例は46例(18保健所)であった。このうち、年齢が該当し活動性結核病変を有すると考えられた症例は36例(16保健所)であった。病型は肺結核が29例(81%)と多かった。年齢分布は0歳~15歳(平均9.5歳)であった。患者背景では、発見動機は有症状が17例(47%)、接触者検診が14例(39%)。BCG歴は20例(56%)に認めた。ツ反は結果判明者の中では中等度陽性者以上が18例(67%)。ツ反未実施と不明の者が9例(25%)。菌検査では陰性が21例(58%)であった。感染源では感染源ありが17例(47%)しかなかった。内訳では身近な感染源が多くを占めた。菌陽性者は15例(88%)、咳状況の把握は10例(59%)であった。問題点では、第1に、発病予防可能例(結核対策が各段階で適切に行われていれば発病を予防できた可能性のある症例)が12例(33%)に存在した。内訳は家族検診で、実施時期の遅れ、ツ反未実施、㊟未実施などの検診時の対応が不適切なもの7例、㊟中断が1例、学校検診での感染者の放置が4例、であった。第2に、家族検診の実施状況では、

例(56%)に問題がみられた。内訳は、家検実施時期の遅れ(第1患者発見後3カ月以上)9例、検診項目でツ反が未実施や不明、もしくはツ反、BCG歴の聴取が不明のものなどが12例、感染源に関して、咳の情報など情報把握に問題があるもの7例であった。〔考案〕発病予防可能例を防ぎ、家族接触者検診を適切に実施するために以下の点が重要である。1. 家族検診では、(1) 患者発見時の適切な家族検診の徹底、(2) ツ反実施とその結果の適切な解釈(BCG歴、ツ反実施時期の考慮)、(3) 感染源情報の把握(咳の情報など伝染性に関する情報)、(4) 化学予防の積極的実施(年齢や感染の程度の考慮)、(5) 感染源発見の努力(密接な接触者には別居者でも検診の範囲を広げる)。2. 学校検診(1) 学校検診結果を評価し、感染者を発見する、(2) 学校検診情報を家族検診時に把握する。3. 総じて、早期発見、早期治療に留まらず、被感染者の小児を発病前に発見し、発病予防することが可能となる検診を実施することが大切である。

12. 小児結核のサーベイランス 五十里明・子安春樹・中澤和美(愛知県衛生部保健予防課)

〔目的〕結核低蔓延時代を迎えた今日において、小児の結核発生の場合、感染源を特定しやすくなってきているとともに、周囲への二次感染や集団感染、集団発病時の注意深い管理が必要となっている。小児結核の感染および発病の治療等の実態を明確にすることは今後の結核対策上重要と考えられるため、各種情報から、集計、分析を行った。〔対象と方法〕本県の結核サーベイランス情報を基に、昭和55年から昭和61年に結核として登録された15歳以下の353名を抽出し、15歳で高校生32名および結核として登録され、以後、他疾患として除外された7名を除く314名を対象に、サーベイランス入力情報の確認、感染源と考えられる患者の状況、その他について、平成元年12月末現在における保健所個別登録票調査を実施した。〔成績〕本県における7年間の小児結核の対象児は314名であり、その発現頻度は、全新登録患者の年平均2.2%に相当した。発見方法別では、医療機関受診142名45.2%、接触者検診93名29.6%、学校検診48名15.3%と3者で9割を占めた。保健所個別調査対象児の背景では、性別は男女ほぼ同数であり、5歳階級ごとの偏りは認められなかった。登録時病型では、空洞(-)の学会病型Ⅲ型が128名40.8%、Hが108名34.4%と多くを占めた。症状は、無しが127名40.4%と、感染源のそれと比較して多く、治療内容別では、HRを含む治療が206名65.6%にとどまり、反面INH単独が80名25.5%に認められた。治療期間は、不十分と思われるものが16名5.1%、1~2クールが185名58.9%、3クール以上が104名33.1%と1/3に達した。また、登録時喀痰菌成績では菌(+)18名5.7%、S(-)かつC(-)は128名40.8%、菌検査未実

施は124名39.5%とほぼ同数に認められた。薬剤耐性の状況では、対象外が約8割であり、C(+)はすべて不明であった。感染源の特定では確認が159名50.6%と半数におよび、そのうち接触者検診が多くを占め、不明では、医療機関受診が6割であった。BCG接種別登録時ツ反反応に関してはBCGの有無の確認がなされていたのは262名83.4%であった。治療内容別に、HRを含む治療とINH単独治療を各々集計してみると、II型、III型、P1は大部分HRを含む治療が行われているものの、Hでは、約半数ずつに分割された。治療期間では、1~2クールが多くを占めるものの、HRを含んだ治療では3クール以上が1/4にのぼった。登録時喀痰菌成績は、菌(+)すべてにHRを含む治療がなされており、INH単独では菌(+)は認められなかった。感染源の状況では、特定可能であった159名の中で、菌(+)が96名60.4%、菌(-)が33名20.8%であり、C(+)で耐性未確認が約半数にも及んだ。病型では空洞(+)が、自覚症状では咳が、また、接触では父母が各々約2/3に認められた。感染源と患児の感染成立要因(排菌、症状、接触)について、個々に検討を加えると3つの要因をすべて満たすことにより、感染が成立すると予測されるものは、84名52.8%にとどまり、不成立は、48名30.2%であった。〔考案・結論〕今回の調査では、乳幼児における結核性髄膜炎の発生は、肺外その他46名の中の7名が該当し、0歳で1名(感染源は父親)の他は5歳以上であり、感染源はすべて不明であった。また、比較的重症例と考えられる空洞(+)の20名はいずれも10歳以上であり、菌(+)も6名に認められたが、この7年間において、これら患児に起因する集団感染、集団発生の事例は観察されていない。しかしながら、患児発見の遅れによる重症化も危惧されることから、今後、若年者の感染時における適切な接触者検診、予防投薬が実施されなければならない。今回の結果では、軽症発症例が大部分であるが、INH単独治療が1/4に認められること、また、症状が軽症であり、喀痰採取が困難なことから、菌検査による確認も低率であり、診断の確実性が課題となる。胃液採取等の積極的な確定診断への取組みも重要であろう。感染源の特定では、確認できたものが約半数にとどまった。今後、接触者検診以外から発見された患児におけるいっそうの感染源の追及が望まれる。感染源の確認された事例を対象に、その感染性の可能性について、調査により入手された情報に限って3要因(排菌、症状、接触)を個別に検討を加えてみた。感染不成立の中には、本来感染がありえないと思われる症例が11例認められることから、小児結核の診断、治療開始時には、感染源の状況等の詳細な情報を積極的に収集し、関係者へ提供する連携システムを構築することが重要であると考えられる。

13. 最近の小児結核の現状 °大森正子・青木正和(結核予防会結研)

〔目的・方法〕公衆衛生審議会結核予防部会は、結核対策推進計画の中間報告で、結核対策の最終目標を「西暦2030年代の結核根絶」におき、西暦2000年までに全体の罹患率を半減させ、小児の結核をなくすことを当面の目標とした。このような状況下、小児結核根絶の具体的な方策樹立への資料を提供する目的で、小児結核の現状を検討した。1987~90年のサーベイランス成績を用い、特に小児(0~14歳)の新発生結核患者2,521例の成績を分析するとともに、他の年齢層との比較も行った。〔成績と考案〕①罹患率の推移と特徴：小児結核罹患率は1960年代まで10万対100以上であったが、その後、年24%(1970年代後半からは12%)の割合で急速に減少し、1990年には患者数518名(10万対2.3)にまで減少した。結核の発生は小児の中でも0~4歳の乳幼児で最も高く、男女間には差はなかった。②病類：1987~90年成績では肺結核が61%(1990年全年齢81%)と少なく、肺門リンパ節および他のリンパ節結核が26%(全年齢3.4%)と高かった。粟粒結核と結核性髄膜炎の発生率は0~1歳に集中し、この年齢層で0~14歳の粟粒結核の65%、髄膜炎の60%を占めていた。③登録時の病状：1990年小児肺結核の菌陽性割合は10%(全年齢39%)、有空洞割合は6%(全年齢40%)と非常に低かったが、同時に菌検査結果不明が31%(全年齢5%)と高く、喀痰・胃液等からの結核菌の検査の困難さがうかがわれた。またX線による学会分類でも8%(小学校検診では11%)はIV型やO型であり、マル初の混入も考えられた。④発見方法：肺結核の発見方法は、医療機関発見が51%(全年齢81%)、家族検診が23%、学校検診が15%、住民検診・他が11%であった。学校検診による発見は小1・中1の年齢に集中しており、12歳では肺結核の半数を学校検診が発見していた。0~2歳の住民・他の検診発見はこの年齢層の20%を占め、初めてBCGを行うにあたってのツ反結果の解釈の問題と診断の精度が疑われた。⑤小児結核罹患率と他の年齢層の罹患率との関係：小児結核罹患率は30歳代の罹患率と最も強く相関($r=0.57$ $P<0.01$)していた。⑥都道府県での状況：30歳代の罹患率に比べ小児結核罹患率が非常に高く、上記のような直線的な傾向からやや外れる県(青森、宮城、京都、佐賀)が観察された。〔結論〕西暦2000年までに小児結核を根絶するという目標を達成するには、①粟粒結核・髄膜炎は0~1歳に集中しているので早期のBCG接種を行い、②診断精度の向上にいっそう努め、とくに小児結核が他の年齢に比べ多い県での診断の精度管理が必要と考えられた。③30~40歳代の年齢層からの感染が示唆されたので、この年齢層での結核の早期発見が重要であると考えられた。

要 望 課 題 IV

BCG 接種の問題と展望

〔4月17日（金） 16：05～17：10 B会場〕

座長 森 亨 （結核予防会結研）

はじめに

現実に行われる BCG 接種の効果を最善のものにするためには、ワクチン、接種方法、接種技術、接種体制（時期・間隔等）などが確保される必要がある。今回の要望課題では、日本の経皮接種法による BCG 接種について、臨床からみた予防効果、および公衆衛生の立場からみた接種技術の評価についての研究が主として報告されることになる。BCG 接種の予防効果については南インドの野外臨床試験のネガティブな成績の発表以来 WHO などの提唱に応じて多くの国で症例・対照研究や患者世帯研究などが行われ、成績が出されてきた。日本ではこれまで選択的接種方式（ツ反陽性者のみに接種）、高い接種率、再接種などのためこのような効果の評価ができにくかったが、合理的な仮定と工夫によってはある程度まで効果をかいまみることができると思われる。集団感染事例、小児・若年患者の検討などはその例であり、今後このような研究がもっと進められ、公表されることが望まれる。国際的にもこれまで発表された BCG 接種の効果に関する研究の結果の重大な要点はやはりケースによる大きな効果のばらつきであり、その原因は種々考えられようが接種にかかわる技術的要因の介在も無視できないであろう。この問題は経皮接種という宿命的に技術のばらつきの大きい方法を採用している日本では重い課題である。具体的には接種後のツベルクリン・アレルギーおよび、接種局所（針痕）の観察による評価がその方法となるが、これまで必ずしも系統的に行われていないのは遺憾なことであった。この学会を機に全国的に、行政的にも接種技術の評価が広く普及して、接種の効果が最大限子どもたちに行きわたることを期待したい。またそうなれば再接種方式の問題などが議論しやすくなるであろう。

1. BCG と結核発病について—ある高校生結核集団発生事例からの検討—[○]長尾啓一・栗山喬之（千葉大肺癌研内）志村昭光（結核予防会千葉県支部）山岸文雄（国療千葉東病内）稲田正實（千葉市保健所）水野幸一（水野医院）大野由起子（船橋保健所）

〔目的〕 ある男子高校生が肺結核に罹患して感染源となり、その高校で結核の集団感染・集団発生が起こった。

これらの高校生には、いずれも中学1年、小学校低学年またはそれ以前に BCG 接種の既往がある。そこでこの事例を通して BCG の効果と結核発病との関連について検討した。〔事例紹介〕 本事例は第63回結核病学会総会シンポジウムにて報告した結核集団発生である（結核、63：800～805, 1988）。感染源の生徒が他生徒に感染させたのは彼が2年生の3学期中1カ月間だけである。胸膜炎の多発により集団感染が発覚したのは新学年になってからであり、接触後1年以内に発病した生徒はすべて2年生、3年生であった。すなわち、定期外検診の際の1年生は全員感染を受けていなかったものと考えられる。接触後1年以内の結核発病者は前回の報告通り31名であったが、その後の追跡でさらに3名が発病し、現時点までに合計34名の結核患者が発生したことになる。このうち、感染源患者、それより以前に発症した患者、および教師の計3名を除いた合計31例が BCG 接種歴のある高校生集団から発生した結核患者である。その内訳は、男/女=16/15、結核性胸膜炎/肺結核=8/23であり、本事例発覚の端緒となった胸膜炎6例以外は、みな化学予防の対象者であった。ただし、化学予防のコンプライアンスについては十分な把握がされていない。〔検討事項と成績〕 ①中学1年時（判明者のみ）ツ反径/定期外検診時ツ反径：高1（非感染群）14.9±10.4 mm / 16.8±14.3 mm、高2 14.6±9.8 mm / 20.2±16.4 mm、高3 13.6±9.3 mm / 21.6±17.5 mm。②高1（BCG 接種非感染集団）と高2、高3のツ反径istogramの比較：高1では10～15 mm をピークとしてそれより大である例は激減した。それに比較し高2・高3では25 mm 以上の例が明らかに増加。③結核感染者からの発病率：接触後1年では11.7～20.0%、現時点まででは13.0～22.1%。④発病時期：胸膜炎は接触後4～6カ月の間に多発。肺結核は6カ月以降に出現。⑤発病形式と中学1年時ツ反：胸膜炎で発症した8例では、（-）1名、（±）5名、（+）2名と疑陽性が多く、肺結核で発症した23例では（-）0名、（±）1名、（+）22名とほとんどが陽性。〔結論〕 今回得られた結核感染者からの発病率は、従来いわれている BCG 接種のない集団での発病率とほぼ同等であり、現在行われている BCG が結核発病を抑制しているとは必ずしもいえない。また、

BCGにより得られた免疫能の程度は結核発病形式に何らかの関連があると考えられた。

2. 若年結核患者におけるBCG接種とツ反歴[°]

比嘉政昭・上地アキ子（沖縄県結核サーベイランス委員会・県環境保健部）森 亨・青木正和（結核予防会結研）

〔目的〕最近の小学生、中学生のBCG歴とツ反歴が、その後の結核発病にどの程度寄与しているかを調べ、小中学生の管理の方策を検討する基礎とすることを目的とする。〔方法〕昭和58年から63年にかけて登録された登録時小学生以上24歳までの結核患者（症例）と症例が中学校で初めて集団ツベルクリン反応検査を受けた学年当時の同じ中学校の同級生（対照）を各症例当たり5人選んでペアを作り、それら症例一対照間の発病要因（特に発病以前のツベルクリン反応、BCG歴他）を比較する。症例の登録時の状況に関する調査は主として保健所が、症例および対照の過去のツ反に関する調査は検診実施機関の協力を得て行う。〔成績・検討〕137人の症例とそのペア対照について比較を行った。ツベルクリン反応では「既陽性」は症例に多く、反応全体も症例の方で強い方に傾く。発赤が20mm以上は有意の相対危険度を示し、反応が強くなるにつれて増強する。ツ反検査時年齢別にみても、どの時期の検査においてもやはり20mm以上は有意にリスクが認められ、またこれは若年時のツ反のほうで著しい。BCG接種については未接種者で高いリスクが認められる。これの多くは感染後生後初めてのツ反を行ったためにその後BCG接種の機会がなかった者であろうと考えられるので、このこと自体がBCG接種の予防効果を示すものではないが、いずれにせよ学童時期にBCG未接種の者は将来の結核発病のリスク集団であることを示すものとして注目される。

3. 乳幼時期BCG接種の技術的問題について[°]

星野齊之・森 亨（結核予防会結研）

〔目的〕近年、小学校1年生のツベルクリン反応（以下ツ反）の減弱が指摘されている。その原因として、経皮接種法の技術水準のばらつきも一つの要因としてあげられている。今回われわれは小学校1年生について、ツ反成績および乳幼児期に行われたBCG針痕数を観察し、これらに関連するBCG接種の技術水準について検討した。〔対象と方法〕埼玉県所沢市内の小学校1年生のうち乳幼児期にBCG接種を受けた者を対象とし、一般診断用ツ反を行い、発赤・硬結を測定した。また、乳幼児期のBCGの針痕の数、接種の時期および実施した施設を、持参した母子手帳をもとに記録した。これとは別に、複十字病院が集団接種を行った清瀬市内の幼児について、接種後約1年の時点で針痕の個数を観察した。〔成績〕小学生の対象者は410名であり、その83%が生後10カ月以内にBCG接種を受けていた。BCG接種

に熟練した結核予防会複十字病院が担当する集団BCG接種を乳幼児期に受けた者は258名、他施設で受けた者は152名であった。針痕数、小学校1年生時のツ反における発赤・硬結の長径の平均値と標準偏差は以下の通りであった。①針痕数〔複十字病院接種群の平均値は15.7個（標準偏差3.7個）、他施設接種群の平均値は6.6個（同6.7個）〕②発赤径〔複十字病院接種群の値は16.1mm（同6.0mm）、他施設接種群の値は11.2mm（同6.1mm）〕③硬結径〔複十字病院接種群の値は13.5mm（同5.8mm）、他施設接種群の値は8.4mm（同5.9mm）〕。それぞれ複十字病院と他施設の間に有意差が認められた。複十字病院が担当した群について、針痕が17個以上観察できた者は64.4%を占めるが、針痕が1個以下の者も2%あった。他施設が担当した群について、針痕が17個以上観察できた者は14.5%であり、針痕が1個以下の者は39.5%を占めた。対象全体について針痕数が0～14個と針痕数が15～18個の2群にわけて発赤径と硬結径を比較すると、針痕数が多い群が有意に大きかった。接種後約1年後に針痕数を観察した幼児の対象数は186名で、針痕が17個以上観察できた者は64.5%を占め、1個以下の者は0.5%であった。〔考案〕乳幼児期BCG実施主体の違いにより、針痕数に大きな開きがあり、BCGの管理や接種手技にばらつきがあることが示唆された。また、乳幼児期に接種されたBCGによるツ・アレルギーが、小学校入学時まで期間においても、接種手技を反映することが示された。また、乳幼児期の接種について、接種の約1年後に観察できた針痕の個数は、その大半が小学校入学時までほぼ保たれることが示唆された。

4. 学校におけるBCG接種の技術評価の経験

北見篤四郎（水戸市保健センター）

〔目的〕現在小中学校で行われているBCG接種の技術について、年来BCG接種に熟達している術者とそれ以外の者との比較を接種後のツベルクリン反応および接種針痕を指標として行い、技術の評価に関して検討する。〔方法〕茨城県水戸市内小中学校において、平成2年度に小学校1年生、中学校1年生で定期BCG接種を受け平成3年度にツ反検査を受けた1,362人の学童の接種後ツ反、BCG接種局所の反応（いずれも接種後1年）について、接種担当術者（9人の医師）ごとの比較検討を行った。〔成績〕ツ反発赤径平均値は全体では小学校（対象者961人）では16.1mm（標準偏差7.6mm）、中学校（対象者401人）では16.3mm（同8.1mm）であった。接種針痕の平均個数は、小学校で16.5個、中学校で15.3個であった。これを接種に熟達した術者とそうでないものとの間で比較すると、ツ反発赤では小学校で16.7mm（人数598人、標準偏差7.7mm）対15.2mm（同363人、7.3mm）、中学校でも18.5mm

(同197人, 7.2mm) 対14.2mm (同204人, 8.4mm) と両者の間には比較的小さかったが有意差がみられた。針痕個数でも小学校18.0個対14.2個, 中学校で17.6個対13.0個と差が大きかった。また接種術者の個別にみたツ反平均径と針痕個数の間にはあきらかな相関関係がみられた。〔考案〕上記のように観察された接種術者間の技術格差は被接種者集団に与えられる免疫効果の格差をうむことが懸念される。乳幼児期においても同様であろう。適切な接種技術の評価と訓練が普及してこのような広範な格差が解消されることを望みたい。

5. 山形県におけるツ反・BCGのサーベイランス (第2報) 阿彦忠之(山形大医公衆衛生)

〔目的〕わが国のBCG接種は、経皮法(管針法)で行われているため、その効果を論議するには、接種技術の問題を避けては通れない。山形県では、学校等における結核集団感染事件を契機にツベルクリン反応検査(ツ反)やBCG接種の技術が問題となり、1989年度から県全域でツ反・BCGのサーベイランスを行っている。その実施経過と体系については、昨年の第1報で報告した。本報では、このサーベイランス情報を活用して県内保健所で実施されたBCG接種技術向上対策の取り組みとその効果について報告する。〔方法〕小中学校における定期ツ反成績(発赤径長径ミリ数)の集計結果を活用して、1989年11月から91年9月までの間に、県内各保健所で、医師対象の研修会が開催された。また保健婦・養護教諭等対象の研修会もその前後に開催された。研修会は講演形式で行われ、最近の結核対策の重点課題のほか、ツ反・BCG接種の基礎知識や技術向上に関する内容を必ず含めた。とくに医師(学校医等)対象の研修会では、市町村単位の集計結果のほか各学校別のツ反成績も資料として提供し、専門講師による講演の中で、その評価や解説をお願いした。また、一部の保健所では、研修会後も医師会、市町村等の関係機関向けに独自の「結核広報」を継続的に発行し、BCG接種の技術向上を呼びかけた。これらの活動の効果について、1990年度と91年度の定期ツ反成績をもとに分析した。〔成績・考案〕医師対象の研修会を1989年度に開催した地域については、学ばれた技術が1990年度のBCG定期接種の実施に反映されると仮定すると、91年度の小学2年または中学2年のツ反成績を前年度の成績と比較することによってその効果のある程度評価することができる。90年と91年のツ反発赤径平均値を比較すると、県全体では(90年→91年の順に記載)、小学2年(9.7mm→

10.3mm)、中学2年(10.8→10.9mm)であり大きな変化は認められなかった。これを89年度に研修を行った5保健所管内と未実施の4保健所管内に分けて比較したが、両者とも明らかな変化を認めなかった。ただし、研修会後も独自の広報で継続的に技術向上を呼びかけていたS保健所管内では、小学2年および中学2年ともに91年のツ反発赤径が90年に比べて拡大傾向を示していた。地域におけるBCG接種技術向上対策の効果を評価するには、さらに数年間のツ反成績を分析する必要があるが、単発の研修会方式の取り組みだけではその効果があまり期待できないことが示唆された。ツ反・BCGのサーベイランスを今後も継続し、その分析結果を医師や学校保健関係者に問題意識を持ってもらえるような形で継続的に還元することが必要と考える。(本報告は、山形県保健予防課との共同研究である)

6. 東京都におけるBCG接種状況について 前田秀雄(東京都衛生局結核感染症課)

〔目的〕BCG接種は、髄膜炎防止が最も期待されている効果であり、できるだけ早期に接種することが望ましい。また、接種に当たっては、確実な手技が不可欠である。しかしながら、最近の予防接種に対する親の関心の低下に伴い、接種率の低下が懸念されている。また、接種技術についても懸念されている。そこで、東京都における乳児BCG接種状況を接種年齢、癩痕数等により調査し、東京都における接種状況を明らかにした。〔方法〕都内19保健所における1991年9月～11月の3歳児検診時にBCG接種の有無、接種時年齢、接種地、癩痕数を調査する。〔成績〕3歳児1,900人に実施し、既接種率98.2%、平均癩痕数は10.5、平均接種年齢は2歳1カ月であった。既接種率は、区部、市町村部と差はみられなかった。接種年齢は市町村の方が6カ月ほど早かった。未接種理由は海外在住、接種日体調不良が多かった。〔考案〕BCG接種事業は市町村実施事業のため、区保健所では、すべて3カ月検診時に実施されているが、市町村においては、乳幼児検診と異なる時期、機関において実施している。このため、区部よりも接種時年齢が高い。乳幼児のBCGは、髄膜炎防止に重要な役割を果たしており、そのためにはできるだけ早期に接種を行う必要がある。そのため、今回の結果より、市町村部ではより早期に接種を行う必要性があることが示された。また、癩痕数は保健所間でもかなり格差がみられ、また、癩痕数が10以下の割合がかなり高い保健所があった。このことから、接種技術上の問題点も示唆される。

要 望 課 題 V

初回標準化学療法の長期的予後

〔4月17日(金) 16:55~17:40 A会場〕

座長 亀田和彦 (大阪府立羽曳野病)

はじめに

日本結核病学会において、肺結核の短期化学療法が大きく取り上げられたのはDr. Foxが来日し短期治療の特別講演を行った第53回総会(1978年)である。それ以後、羽曳野病、国療中野病、国療東京病、長崎大、国療化研、療研等から短期治療の成績が相次いで報告された。施設により多少対象と処方異なるが、それらの成績は6~12カ月の治療終了後1~4年の追跡で真の再発(培養陽性2回以上の再排菌の証明)は1~3%(国療中野の菌陽性例6カ月治療では1~8%)と優れた成績であった。その後初回治療例に対する短期治療は多くの結核臨床医の理解するところとなり全国的にしだいに普及し、ほぼ満足される結果が得られていることは、誰もが容認するところである。かくて1986年厚生省は、結核医療の基準を改正し初回治療における化学療法の方法をさだめINH、RFPを主軸にした6~9カ月治療を標準とした。わが国では短期治療の成績は前述の、その黎明期における報告以外1、2を除き、特に長期にわたり追跡された成績の報告はない。本要望課題において標準治療の長期的予後についての幾つかの報告が期待されるが、その結果が肺結核初回化学療法のありかたに大きな示唆を与えてくれるであろうと思われる。

1. 小児肺結核短期化学療法の長期的予後 °高松勇・土居 悟・井上寿茂・村山史秀・亀田 誠・林田道昭・豊島協一郎(大阪府立羽曳野病小児)

〔目的〕成人では肺結核の初回化学療法に関して、INH、RFPを主軸とする6~9カ月の短期化学療法が推奨されている。しかし、小児結核に対する短期化学療法を試みについての研究報告は少なく、特に治療終了後の長期の予後をみた報告はほとんどない。そこで、昭和53年から当科で実施している小児肺結核に対する短期化学療法の長期的予後成績を検討したので報告する。

〔対象と方法〕昭和53~56年の4年間に当科で治療を行った小児結核73例(初期肺結核症37例、慢性肺結核症27例、結核性胸膜炎9例)を検討の対象とした。治療方法は、同学会治療専門委員会から発表された初回化学療法の標準方式に準じて、原則として、排菌または有空洞例にはINH、RFPにSMまたはEB併用、排菌

(-)例にはINH、RFPで治療した。INH、RFPは体重kg当り10mg/日で最大量をそれぞれ400mg、450mgとし連日投与とした。SMは体重kg当り20mg/日で最大0.75gとし、連日筋注を原則としたが、症例によって週2回のももあった。EBは体重kg当り15mg/日で最大750mgとし連日投与とした。〔成績〕治療を予定通りの9カ月で終了したものは54例(74.0%) (初期肺結核症26例、慢性肺結核症22例、結核性胸膜炎6例)であった。脱落例19例の内容は、リンパ節の収縮が緩慢で治療期間が延長したもの7例、薬剤副作用によるもの2例、転医や治療中断したもの4例(重複1例)であった。短期化学療法を完了した54例のその後の経過観察期間は、治療終了後5~9年であり、観察可能例は34例であった。この中で再発例を3例認めた。いずれも思春期女子の慢性肺結核症であった。

〔考案〕今回当院での小児肺結核の短期化学療法の長期予後成績は優れたものであり、小児肺結核の短期化学療法を推進すべきことを示している。一方、再発例が3例存在したことは、内科の短期療法の成績では再発が、一般に年間約1%前後と報告されていることから、やや高い再発率と考えられる。治療後5年以上経過しての再発を初期治療の不十分さに原因を求めることは問題があるように思える。思春期女子に再発が集中した要因については今後の検討が必要であるが、小児結核患者の減少で、1機関だけの症例数では適切な検討は不可能であり、小児肺結核の短期化学療法を適切に評価するための全国的な多施設共同研究が必要である。〔結論〕小児肺結核の短期化学療法の長期的予後成績は優れたものである。なお、昭和57~61年の5年間に当科で治療を行った小児結核患者81例の長期的予後成績も当日は合わせて発表する予定である。

2. 肺結核標準治療後5年間の再発 °伊藤和信・益田典幸・亀田和彦(大阪府立羽曳野病)

〔目的〕肺結核に対する初回治療は、排菌のないあるいは空洞のない例には6~9カ月、排菌陽性あるいは有空洞例には9~12カ月の期間で十分であり、その処方は、INH、RFPを主軸に、治療初期の3~6カ月はSMあるいはEBを加えた3剤併用を原則とし重症例には当初2カ月さらにPZAを加えた4剤併用も考慮してよいと

し、これを結核医療基準で定める標準治療とされている。かかる基準が定められたのは、1978年以來いわゆる肺結核の短期治療の研究が進められ、同様の治療が行われた症例について治療後3年前後の追跡成績が数多く報じられ、再発 (bacteriological relapse) はおおむね1~3%と優れた success level であったことによるものであった。現在、短期治療ははじめられて約15年、基準が定められて5年を経過し、ようやくわが国でも治療期間の短縮が進みつつあるが、果たして治療終了後の追跡期間を延長した場合の予後、つまり再発率は3年前後の追跡による前述の1~3%の level と変わりはないか否か。この点を調査することは現行の結核治療対策をそのまま押し進めてよいかどうかを知るうえに大きな示唆がえられるものと考えた。〔研究対象〕 (研究1) 1985年に羽曳野病院に入院した肺結核初回治療例のうち標準治療を完了し、かつ5年間追跡しえた216例。(研究2) 1985年に大阪府の4保健所に新登録された肺結核患者のうち、標準治療と思われる治療が実施され、かつ5年間追跡しえた170例。双方とも、一過性の副作用のため2週間程度個々の薬剤の使用が中止されていたもの、治療当初のSM使用が2カ月に満たないもの、INH 0.1 γ 耐性が判明したがそのまま継続使用したものの、全治療期間が13カ月に及んだものなど、厳密には基準どおり終始しえなかった症例もいくらか含まれている。しかし主軸をなすINH, RFP はほぼ完全使用例である。〔方法〕 再発は治療終了後の観察中、喀痰培養で結核菌が1回でも証明されたもので、そのコロニー数は問わないものとした。研究1では外来follow中に、あるいは有症状受診時に確認したもの。研究2では登録票をretrospectiveに調査し、その記載によるものである。〔成績〕 (研究1) 216例中再発は3例 (1.4%)、治療終了後再発までの期間は、それぞれ4, 9, 10カ月目であった。いずれも再治療は成功し経過良好である。各症例についての詳細については検討中である。(研究2) 170例中再発は3例 (1.8%)、治療終了後3カ月、2年2カ月、3年6カ月目の再発であった。再発3例は、初回治療開始時菌陽性46例中2例 (4.3%)、菌陰性および培養成績不明例の計124例中1例 (0.8%) であった。再発の1例は再治療中結核死、1例は事故死、1例は外科治療で軽快した。〔考案〕 研究1において詳細は検討中のため結論はさけるが、調べた範囲では標準治療終了後5年の追跡できた症例に限ると、再発は全体として2%以下の優れた成績であった。共同研究者の亀田らは、1976年以後当院において短期治療を完了した502例について調査し、まったく追跡できなかったもの47例、最低1年、最長10年以上を追跡した455例を詳しく分析し、約10年の累積再発率が10%に近い高率であったが、再発例はことごとく亀田のもとに集められた時

代の任意症例の成績であったという大きな bias が影響していると思われる。

3. INH, RFP を主軸とした初回化学療法後に再発し全身性基礎疾患を有しない結核症例の検討 橋本徹・松井保憲・田中栄作・村山尚子・網谷良一・倉澤卓也・久世文幸 (京都大胸部疾患研感染・炎症)

〔目的〕われわれは初回標準化学療法の長期的予後について検討するため、初回治療にINH, RFPを含む化学療法を行った結核再発例7例について、初回治療内容、耐性検査成績、背景因子などの検討を行った。〔方法〕当院にて最近2年間に経験した結核症例7例 (男性5例、女性2例、平均年齢33歳) を対象とした。〔成績〕7例の再発時の病変部位は初回治療時と同様で、結核性胸膜炎1例、リンパ節結核1例、肺結核5例 (うち2例は気管支結核を合併) であった。若年者が多く (67歳の1例を除き他は14~43歳)、全例全身状態は良好であり基礎疾患もなく、全身抵抗減弱を示唆する所見は全く認められなかった。初回治療時、結核菌塗抹陽性2例、培養のみ陽性4例、菌が検出できなかった症例2例であり、全例治療開始後8週間以内に菌は陰性化した。菌を検出できなかった2例のうち再発時に菌を検出できた症例が1例 (症例1)、経過中1度も菌を検出できなかったが組織所見より結核と診断した症例が1例 (症例2) であった。結核菌が検出できた6例のうち、初回治療時に耐性検査を施行し得たのは5例、うち全剤感受性菌3例、一部薬剤に耐性の菌2例であった。再発時のみ耐性検査を施行し得た1例 (症例1) では初回に未投与のSM, KM に対してのみ完全耐性を示した。耐性菌であった3例のうち、INH, RFP のいずれかに耐性であった症例が2例 (症例3, 4)、その他の薬剤に耐性であった症例は1例 (症例1) であった。初回治療時感受性菌であった3例のうち、INH, RFP ともに9カ月以上継続して服用できた症例は1例のみ (症例5) で、DRUG FEVER のためRFPを2週間投与後中止した症例が1例 (症例6)、コンプライアンスが悪く断続的にしか服用できなかった症例が1例 (症例7) であった。なお、初回治療期間中、深夜労働に継続して終始従事していた症例が1例 (症例1) あり生活環境の劣悪な例と考えられた。〔結論〕 初回治療の時点で、以下のような再発要因が考えられた。①INH, RFP のいずれかに対する耐性菌 (症例3, 4)、②薬剤服用のコンプライアンスの不良 (症例7)、③副作用によるINH, RFP のいずれかの投与中止 (症例2, 6)、④著しく劣悪な生活環境 (症例1)。また、症例1では初回未投与の薬剤に対して再発時耐性を示しており初回より耐性菌である可能性も高く、INH, RFP 以外の薬剤に対する耐性菌である事と再発との関連が示唆された。7例中、上記のいずれにも該当せず再発要因の明らかでなかった症例は1例のみで

あった。

4. 初回治療肺結核症における標準化学療法の長期予後について °和田雅子・吉山 崇(結核予防会結研) 杉江琢美・中園智昭・尾形英雄・杉田博宣(結核予防会複十字病)

〔目的〕肺結核症の初回治療に対する標準化学療法の有効性を長期的展望に立って評価するために長期的予後を調べ、再発率について検討した。〔方法〕結核予防会複十字病院において1985年1月から12月までに治療を受けた169例の初回治療肺結核症を対象とし、調査時から1年以上受診していない患者には本人に、昭和63年以降に受診していない患者に対しては本人および保健所に、また転医した患者には医療機関宛に病状調査票を送付した。また本人には受診も勧めた。〔成績〕病状調査票の回収率は患者本人は100通中33通、そのうち11例は今回の調査時に受診した。保健所の回収率は59通中46通であった。医療機関の回収率は23通中11通であった。1) 性比, 年齢: 男女比は1:1であった。平均年齢は45±17歳であった。2) 排菌量: 治療開始時の排菌量はG₃以上が87例, G_{1,2}が5例, 培養2+以上が11例, 培養1+が17例, 20コロニー以下が35

例, 陰性が15例であった。3) X線学会病型: 治療開始時のX線学会病型はI型1例, II型_{2,3}型60例, II₁型19例, III_{2,3}型45例, III₁型39例, その他が6例であった。4) 最終観察時の状況: 治療指示終了した例135例, 治療中断例7例, 転医した例12例, 死亡例15例であった。5) 再排菌例: 再排菌例は4例あった。1例は糖尿病合併例で陰性化に失敗し死亡した。1例は12カ月の治療後に再排菌し, 再治療開始された。2例は治療中に再排菌がみられたが, 治療継続し, 陰性化が得られた。6) 観察期間: 治療指示終了し, かつ経過観察のある133例の治療終了から最終データ入手時までの期間は1年未満16例, 1年以上2年未満15例, 2年以上3年未満25例, 3年以上4年未満20例, 4年以上5年未満32例, 5年以上25例であった。〔結論〕1985年度初回治療例170例中治療終了後観察のない例, 治療中断例, および転医して経過の不明な例をのぞいた144例中治療失敗例は2例1.4%, 再排菌例は1例0.7%であった。治療指示終了した例の治療成績は良好であったが, 今回の調査では, その後の経過の最も知りたい治療中断例や経過観察のない例の予後が保健所でも不明であったことが問題であると思われた。

要 望 課 題 VI

抗結核剤と他剤との相互作用

〔4月17日（金） 10:25~10:50 B会場〕

座長 本 宮 雅 吉 （東北大抗酸菌病研）

はじめに

抗結核薬は単独で使用されることはほとんどなく複数の薬剤の併用療法が行われるのが普通である。抗結核薬間での相互作用でよく知られているのはイソニコチン酸ヒドラジド (INH) とプロチオナミド (PTH) との間の相互作用であり INH と PTH の併用時には PTH の濃度が単独投与時より約 70% も高くなることが報告されている。したがって両者の併用時には PTH の投与量を減らさないと副作用がより頻繁に発生する可能性がある。エタンブトール (EB) の吸収は制酸剤によって低下する。またインシュリン注射は血中 INH 濃度を増加させる。クロールプロマジン、 β レセプターブロッカーは INH の分解速度を低下させる。一方 INH はハロペリドールの血中濃度を高める作用を示すことが知られている。またピラジナミド (PZA) はアスピリン、アスコルビン酸、プロベネシドの尿酸排泄作用に拮抗的にはたらく。リファンピシン (RFP) は肝マイクロゾーム酵素の強力な inducer であり RFP 投与によりプレドニゾン、キニジン、ケトコナゾール、プロプラノロール、クロフィブラートの半減期は短くなる。また RFP によりテオフィリン、Ca 拮抗剤、経口糖尿病剤の効果は減弱する。(Fatol: Merkblätter zur Chemotherapie der Tuberkulose, Merkblatt Nr. 7: Wechselwirkungen der Antituberkulotika)。RFP, INH, EB, PZA, SM などの無効な結核症例や非定型抗酸菌症症例にはニューキノロン、ことにシプロフロキサシン、オフロキサシンが用いられるようになってきており、ヒト型結核菌にたいするシプロフロキサシンの発育阻止濃度は 0.5-2 mg/l と報告されている。また、マクロライド系抗酸菌薬の抗結核菌作用についても現在 *in vitro* の検討が行われている。このような事実を把握したうえでこのセッションでは first-line drug を主とする抗結核剤と他の薬剤との相互作用について主として文献的考察を行うとともに、ニューキノロン、マクロライド系抗酸菌薬と他の薬剤との相互作用に焦点をしばり現状の分析と将来の展望をテーマとしてとりあげることにした。

1. ニューキノロン薬とニューマクロライド薬のテオフィリンとの相互作用 °二木芳人・橋口浩二・多田

羅治・岸本寿男・沖本二郎・副島林造 (川崎医大呼吸器内)

〔目的〕 近年相次いで開発され、臨床でも広く使用されるようになった新しいピリドンカルボン酸系合成抗酸菌薬 (以下ニューキノロン) は、抗酸菌に対しても良好な抗菌力を示し、多剤耐性の結核菌や、現在有用な治療薬の少ない非定型抗酸菌症に対し応用されることがある。また、新しく開発された経口マクロライド薬である Clarithromycin (CAM) は、主に AIDS で問題となっている *M. intracellulare*, *M. avium* 感染症の治療薬として欧米では注目を集めている。これらの抗結核薬あるいは非定型抗酸菌症治療薬としての確固たる評価には、しばしの時間が必要と考えられるが、両系統の薬剤に共通の問題として、テオフィリン (以下 TP) との相互作用がある。TP 使用症例にある種のニューキノロン薬あるいはマクロライド薬を使用すると、それらが肝での TP 代謝を阻害して、TP 血中濃度を高め、時に副作用が出現する。特に長期間、大量投与でその危険性は増す、それ故、結核や非定型抗酸菌症治療時には留意すべき問題の一つと考えられる。今回われわれは、これらの抗菌薬と TP との相互作用を総括し報告する。〔方法〕 健康成人男子ボランティア 5~7 名を対象とし、あらかじめ 1 日 400 mg 2 分割で 4 日間 TP を経口投与し、4 日目に採血しコントロールとした。その後各抗酸菌薬を 5 日間併用し、併用 3 日目、5 日目に採血し、コントロールと比較検討した。〔成績〕 ニューキノロン薬は TP との相互作用の程度から 3 群に分類した。最も強い相互作用を示し、副作用出現の懸念される I 群には Enoxacin が、また、中等度の相互作用で症例によって副作用に対する配慮を必要とする II 群には Ciprofloxacin, Tosufloxacin など 4 剤が含まれた。抗酸菌に最も強い活性を示す Sparfloxacin は III 群で、TP との相互作用はないものと考えられた。マクロライドの CAM は、軽度の相互作用を示したにとどまったが、大量、長期投与に際しては、TP 血中濃度のモニターなどを定期的に行うことが必要と考えられる。

2. ニューキノロン薬と非ステロイド系消炎薬 °堀誠治・金光敬二・東海林洋子・柳川 明・中塩哲士・嶋田甚五郎 (聖マリアンナ医大難病治療研究センター)

臨床薬理)

〔目的〕 近年、ニューキノロン薬の開発には目ざましいものがある。それらの中には非定型抗酸菌にも抗菌活性を有するものがあり、細菌感染症のみならず非定型抗酸菌症に対する臨床応用が模索されている。最近、ニューキノロン薬の使用量は爆発的に増加しているが、それに伴い種々の副作用が報告されるようになった。なかでもニューキノロン薬による中枢神経系副作用、特に痙攣発症の報告がなされてよりその痙攣発生機序に興味を持たれている。さらに、ニューキノロン薬と非ステロイド系消炎薬の一つであるフェンブフェンとの併用時に痙攣が誘発されたという報告がなされ、ニューキノロン薬と非ステロイド系消炎薬併用時の痙攣誘発機序が注目されている。われわれは、ニューキノロン薬の痙攣発生機序をあきらかにするために、中枢神経系において抑制性伝達物質と考えられている γ -アミノ酪酸 (GABA) の受容体結合に対するニューキノロン薬の影響を非ステロイド系消炎薬の共存・非共存下に検討した。〔方法〕 マウス脳より調整したシナプス膜を用い、 $[^3\text{H}]$ GABA の特異的結合を遠心法によりもとめ、GABA 受容体結合とした。マウス脳室内にニューキノロン薬を単独、な

いしは非ステロイド系消炎薬を同時に投与し、痙攣誘発の有無を検討した。〔成績〕 ニューキノロン薬は濃度依存的に GABA 受容体結合を阻害した。その阻害効果はフェンブフェンの活性代謝産物、4-ビフェニル酢酸の共存により著しく増強された。また、他の非ステロイド系消炎薬 (アセチルサリチル酸を除く) の共存でも、ニューキノロン薬の GABA 受容体結合阻害効果は増強された。さらに、マウス脳室内にニューキノロン薬を4-ビフェニル酢酸と同時に投与すると、低投与量のニューキノロン薬で痙攣が誘発された。〔考案〕 GABA は中枢神経系において抑制性伝達物質と考えられており、GABA 作動性抑制性伝達の阻害は、中枢神経系における興奮性を増大させて痙攣を誘発するものと考えられる。ニューキノロン薬は GABA 受容体結合を阻害し、痙攣を誘発させる可能性が示された。また、この阻害効果は、非ステロイド系消炎薬の共存により増強されることが示され、両系薬の併用時にはより低濃度のニューキノロン薬で痙攣が誘発される可能性が示唆された。〔結論〕 ニューキノロン薬と非ステロイド系消炎薬の併用時には中枢神経系副作用、特に痙攣誘発の可能性にいつそう注意する必要がある。