

一 般 演 題

第1日

4月16日(木)

一般演題

非定型抗酸菌症

第1日〔4月16日(木) 16:30~17:30 A会場〕

座長 石橋凡雄 (国療大牟田病)

A 1. 本院において DNA-probe 法により同一培地より抗酸菌が複数検出された症例についての検討成績

°大角光彦・豊田丈夫・山田和子・青柳昭雄 (国療東埼玉病内)

〔目的〕 同一培地より複数の抗酸菌が検出された症例について臨床的検討を行う。〔方法〕 検体より小川培地に分離された抗酸菌について *M. tbc.*, *M. avium*, *M. intra.* の DNA-probe を用いて同定を行った。〔成績・考案〕 平成2年8月より非定型抗酸菌が検出された46検体に DNA-probe 法を施行し、1検体において *M. tbc.* と *M. avium* がともに陽性であった。3年1月より65検体について AccuProbe 法を施行し、1検体において *M. tbc.* と MAC がともに陽性であった。3年5月より182検体に DNA-probe 法を施行し、2検体において *M. tbc.* と *M. avium* が陽性となり、また3検体において *M. avium* と *M. intra.* が認められた。また、*M. tbc.* と *M. avium* がともに陽性であった症例では経過中4例中3例において胸部レ線にニボーが認められた。(1) 同一培地に *M. tbc.* と *M. avium* が混在して認められた症例は、約70例に1例の割合であった。発現時期は、初回治療例では治療開始時のみが2例、治療開始時と1カ月後の2回認められたもの1例で、前者2例は予後良好であった。また前者のうち1例では結核菌のみ認められた時期に INH 5 γ 耐性が感性に変化した。再治療の1例は治療中再排菌時に認められ、予後不良であった。これら4例中3例に胸部レ線にニボーが認められた。(2) 同一培地に *M. avium* と *M. intra.* が混在して認められた症例は、DNA-probe 法で *M. avium* あるいは *M. intra.* と診断された102例中3例であった。3例はすべて1次型の MAC の症例で、1例は入院時のみかかる混在菌が認められ、その後菌陰性化した。他の2例は入院時喀痰より MAC が検出され、その後も持続的に排菌中であり、DNA-probe 法により *M. avium* と *M. intra.* の混在が確認された。下出らは結核菌と AM が同時に排菌されている場合が存在する事を指摘し、臨床的検討を行った。そして肺結核の再発が AM 症として見逃されたり、逆に AM が同時に

排菌されるために薬剤耐性の結果が混乱し、治療が正しく行われなくなる危険性などを指摘している。〔結論〕 DNA-probe (AccuProbe) 法により、*M. tbc.* と *M. avium* (MAC) が同一培地より検出された症例4例、*M. avium* と *M. intra.* が同時に検出された症例3例を経験した。その中には、同一症例から異なった時期に繰返し *M. intra.* と *M. avium* が同時に検出されたものも含まれ、単なる汚染とは考え難い。また、*M. tbc.* と *M. avium* (MAC) が同一培地より検出された症例の胸部レ線が高率にニボーが認められた事を含め、その臨床的意義についてはさらに症例を積み重ね、多数例による検討が必要と思われる。

A 2. 当院における非定型抗酸菌症一次型二次型の比較

°友田恒一・米田高弘・塚口勝彦・徳山 猛・夫彰啓・吉川雅則・成田巨啓 (奈良医大2内)

〔目的・方法〕 わが国における非定型抗酸菌症は増加、また菌種の多様化の傾向にあるとされる。1982年4月から91年3月までに当院に入院した呼吸器疾患患者のうち、国療非定型抗酸菌症共同研究班非定型抗酸菌症診断基準を満たす32例について検討した。出現頻度、合併症の他に基礎疾患なくレ線像で新しい病変があるものを一次感染型(11例)、呼吸器疾患の既往歴があるかまたはレ線像で硬化像の病変のあるものを二次感染型(21例)とし、両者間での免疫能(PPD, DNCB皮膚反応, PHA, ConA リンパ球幼弱反応, α globulin), 栄養状態(%IBW, tf, 血漿アミノ酸 Fischer 比, Che, TP, ALB), 菌陰性化などについて比較した。〔成績〕 1) 出現頻度: 全抗酸菌検出数の約5~10%を占めている。1988年に9.6%を占めたが、以後増加はみしていない。2) 菌種: *M. avium-intracellulare* complex (MAC) が25例と最も多く、*M. kansasii* 6例、分類不能1例であった。3) 合併症: 二次型非定型抗酸菌症の基礎疾患は、肺結核12例、慢性気管支炎5例、塵肺2例、肺癌2例であった。全例中、胃潰瘍5例、胃癌2例、慢性肝炎2例、糖尿病2例、肝硬変1例、ベジエト病1例、卵巣腫瘍1例であった。悪性腫瘍は肺癌2例をあわせ、計6例であった。4) 一次型と二次型の比

較：発症年齢は一次型 52.6 歳，二次型 68.2 歳と二次型が有意に高齢であった。6 カ月での菌陰性化例は一次型 11 例中 11 例。二次型 21 例中 2 例と二次型が有意に低かった。一次型に比べ二次型では DNCB 皮膚反応陽性率，Fischer 比は有意に低下していたが TP， α globulin は逆に有意に上昇していた。喀痰中に 10^4 /ml 以上の *Candida* 類が認められたものが一次型 9 例中 0 例，二次型 21 例中 14 例と二次型に高率に認められた。

〔考案〕 当院では全抗酸菌検出例中本症は 5～10%にとどまっているが，結核患者同様に，糖尿病，肝疾患，胃潰瘍を合併し，さらに悪性疾患が高率にみられたことは，本症発症には，以前より指摘されている全身の免疫能の低下が関与していることをうかがわせる。一次型二次型の比較では，二次型の菌陰性化率が著しく低かった。両者における免疫能，栄養状態では一貫した有意差が得られなかったことから菌陰性化には全身の免疫状態から，局所における免疫能，菌株，薬剤耐性などの要因が関与していると推測される。また *Candida* についても検討を行った。〔結論〕 当院における 10 年間の非定型抗酸菌症 32 例について検討した臨床的特徴を報告する。

A 3. 単球機能異常を呈した *M. intracellulare* による家族内発症肺非定型抗酸菌症の 2 症例

吉本静雄・塩見勝彦・竹内 誠・神坂 謙・多田敦彦・河原伸・三島康男・松山恒男・木畑正義（国療南岡山病内）

〔目的〕 成人における非定型抗酸菌の人から人への感染は極めて稀であり，特に *M. avium complex* (MAC) による非定型抗酸菌症の家族内発症の報告はほとんどない。私たちは *M. intracellulare* による肺非定型抗酸菌症が血縁関係のない嫁と姑に同時発症した症例を経験したので報告する。〔症例〕 症例 1：84 歳，女性。既往歴：1939 年，ハイセンと言われて 2 カ月間入院。その後，毎年検診にて胸部 X-P の異常を指摘されていた。現病歴：1990 年 10 月より湿性咳嗽が持続するために近医を受診し，対症的に治療を受けていたが，同年 12 月 28 日の喀痰検査にて抗酸菌が検出されたため，INH，RFP，KM の投与を開始され翌年 3 月 25 日，当院に紹介入院となった。入院時検査成績：胸部 X-P では右全肺野ならびに左中下肺野に索状影とともに境界不鮮明な顆粒状～斑状陰影を多数認めた。症例 2：60 歳，女性。症例 1 の長男の妻。現病歴：1991 年 1 月末より湿性咳嗽あり，しだいに増強するため近医を受診。気管支炎と診断され治療を受け，一時軽快していたが，同年 3 月より再び症状悪化し，胸部 X-P にて異常を認め，喀痰検査にてガフキー 2 号を認めたため 3 月 25 日，当院に紹介入院となった。入院時検査成績：胸部 X-P では舌区と中葉に気管支拡張像を認めた。細菌学的検査所見：喀痰の塗抹培養検査では，両症例とも塗抹陰性であったが，培養は頻回に陽性であった。抗酸菌同定試験では，

両症例ともに Niacin test 陰性，PNB 培地陽性で MAC と同定され，さらに Gen-Probe[®] Rapid Diagnostic System により *M. intracellulare* と同定した。免疫学的検査成績：両症例ともツ反は陰性であったが，血清免疫グロブリン，末梢血リンパ球の subpopulation，リンパ球芽球化反応は正常であった。全血白血球トリアン濃度およびインターフェロン産生能も正常であり，スーパーオキシド産生能は症例 2 ではむしろ高値であった。好中球貪食能ならびに殺菌能は対照に比して軽度低下していたが有意とは言えなかった。単球機能検査では，症例 2 の貪食指数ならびに症例 1，2 の走性指数がコントロールに比して明らかに低値であった。〔考案〕 非定型抗酸菌症の predisposing factor として macrophage-monocyte-lymphocyte 系の異常が推測されているが，未だ確立されたものはない。人から人への感染が主感染経路である結核における単球機能は健康人と比して同等またはむしろ亢進していると言われており，当症例における単球の走性能の明らかな低下は人から人への感染がほとんどない非定型抗酸菌症の感染成立の mechanism を考える上で極めて意義のある所見であると思われる。

A 4. *M. avium complex* による全身播種型非定型抗酸菌症の 1 例

河口治彦・若山尚士・太田宏子・島浩一郎・鈴木雅之・戸谷康信・鳥井義夫・千田嘉博（名古屋第二赤十字病呼吸器）

〔目的〕 非定型抗酸菌症はそのほとんどが肺感染症であり，全身播種型は稀である。今回われわれは，発熱，多発性関節痛にて発症，右第 5 肋骨，第 5 腰椎，骨髄，気管支洗浄液より *Mycobacterium avium complex* を同定，同菌による全身播種型非定型抗酸菌症と診断した 1 例を経験したので報告する。症例は 52 歳，女性。現病歴は，平成元年 12 月下旬より 38 度台の発熱および関節痛にて近医受診，3 月 2 日精査治療目的にて当科入院となった。入院時胸部レ線では，右中下肺野に淡い浸潤様陰影を認め，胸部 CT では，右 S 2 b 末梢に一部胸膜嵌入像を認める浸潤様陰影を認めた。骨シンチでは，全身多発性に異常集積像を認めた。各種一般抗生剤投与するも，連日 38 度台の発熱および多発性関節痛が続いた。3 月 17 日より INH，RFP 併用，3 月 23 日確定診断のため，骨シンチにて異常集積を認めた第 5 肋骨前面より穿刺吸引生検施行，膿性物が吸引され同検体より抗酸菌塗抹にて Gaffky 5 号検出，3 月 26 日より EB も併用した。ステロイド投与とともに熱発は改善し，赤血球濃厚液輸血，経口摂取の増加とともに全身状態も改善し 4 月中旬には IVH を抜去，この間ステロイドを漸減した。その後肋骨吸引生検検体より *Mycobacterium avium complex* を同定，また気管支洗浄液，Mark より培養にて同菌検出し，全身播種性非定型抗酸菌症と診断した。また，第 5 腰椎 CT にて椎体の辺縁骨硬化を伴

う骨破壊像と膿瘍を認めた。〔考案〕近年、非定型抗酸菌症は、結核患者の減少と本疾患の増加により結核に対する相対的比率が急増していること、また AIDS 等 Immunocompromised host における日和見感染の起因菌として注目されている。しかし、その大部分は肺感染症であり、肺外感染症は稀である。今回の症例では、肺、肋骨、骨髄より *Mycobacterium avium* complex を同定したことより、全身播種型と診断したが、臨床経過、特に多発性骨病変の存在、抗生剤不応性の発熱等、当初は悪性腫瘍が最も疑われ診断苦慮した。治療に関しては、KM, EB, RFP, TH 等の多剤併用療法が一般的に行われているが、その有効率も低く、必然的に基礎疾患あるいは合併症に対する治療はいうまでもなく宿主の抵抗力の増強、栄養状態の改善等が重要になる。本例でもその発症要因として幼少期からの偏食があり、入院後の IVH 管理、その後の食生活の変革による栄養状態の改善が全身状態の好転に大きく貢献したことは容易に推察できる。

A 5. 健康者における非定型抗酸菌ツベルクリン—PPD-Y と PPD-F (予報) ° 重藤えり子 (国療広島病内) 田坂博信 (広島大医細菌)

〔目的〕非定型抗酸菌のうち *M. kansasii* および *M. fortuitum* の健康者における感染状況、疫学を知る。

〔方法〕*M. kansasii*, *M. fortuitum* よりそれぞれ作成した PPD-Y, PPD-F の 0.1 μg を健康者 (陸上自衛隊海田駐屯地の協力を得た 198 名, 男 197, 女 1, 18~53 歳) の前腕皮内に注射し 48 時間後の発赤径を測定、分析した。同時に PPDs, PPD-B についても同様にを行い、参考とした。〔成績〕198 例の PPDs, PPD-B, PPD-Y, PPD-F の発赤径についての数値 (単位 mm) は、平均 (S; 14.4, B; 7.0, Y; 5.1, F; 3.2), 中央値 (S; 13.0, B; 6.3, Y; 3.8, F; 0.0), 上限値—下限値 (S; 18.0—8.5, B; 11.5—0.0, Y; 8.0—0.0, F; 6.0—0.0) であった。また、径 10 mm 以上の陽性率は (S; 72% B; 30% Y; 21% F; 11%) であった。度数分布ではいずれも低反応群 (非特異反応群) と高反応群 (特異反応群) の混合の形を示すが、特異反応群と考えられる集団の大きさは $S > B > Y > F$ であって比率は大きく異なっていた。即ち、S, B については明らかな集団として認められるが、Y, F ではヒストグラム上ピークは明らかでなかった。10 歳毎の年齢階級の平均値は PPD-Y については 10 歳代 1.0 (分析対象数 N = 22), 20 歳代 3.8 (N = 82), 30 歳代 5.8 (N = 43), 40 歳代 8.9 (N = 41), 50 歳代 6.4 (N = 10) であり、PPD-F については同様に 2.0, 2.3, 4.0, 5.6, 3.8 であった。度数分布では PPD-Y, PPD-F とも 10 歳代, 20 歳代では非特異反応群がほとんどであるが、30 歳代以後ではわずかずつ特異反応群が増加す

る傾向にある。PPD-B でも同じ傾向であるが特異反応群の増加傾向大であり、PPDs では 40~50 歳代はほとんどが特異反応群と考えられた。〔考案〕発赤径 10 mm 以上をツ反陽性とすれば、PPD-Y と PPD-F の陽性率は 21%, 11% と PPD-B と比較して低いものであった。しかし、PPD-B と同様な年齢が高いほど陽性者が多い傾向にあり、加齢とともに感染を受けていると推定される。ただし、10 mm 以下の弱反応も加齢とともに増加しており、40 歳代以上での PPDs の陽性率を考えると交差反応の加味も考えられる。したがって、真の特異反応群の比率は今回の調査では言及できない。一方、PPD-B ではヒストグラム上、特に 40 歳代の集団では、明らかなピークを示す特異反応群がみられる。したがって、PPD-Y, PPD-F に特異的に反応する個体の割合は PPD-B よりも非常に低いといえる。〔結論〕今回調査した集団では *M. kansasii*, *M. fortuitum* に感作されている個体数は *M. avium-intracellulare* と比較するとかなり少ないと結論される。感染率を知るにはより大きな集団での調査が必要である。

A 6. 当院におけるニューキノロン剤による非定型抗酸菌症の治療について ° 津田美奈子・小川賢二・古井秀彦・本多康希・佐々木智康・笹本基秀・三輪太郎 (国療東名古屋病)

〔目的〕私たちは昨年本学会にてニューキノロン剤の肺結核症に関する効果について報告した。今回私たちは当院における本剤の非定型抗酸菌症 (AM 症) に対する臨床効果について検討した。〔方法〕1989 年 1 月より 1991 年 11 月までに当院に受診した AM 症患者にニューキノロン剤 (OFLX: 11 例, CPFX: 3 例) を投与し、その臨床効果について検討した。〔成績〕対象は 14 例で 8 例が入院患者、6 例が外来患者であった。性別では男性 6 例、女性 8 例、投与時の年齢は 47~73 歳で平均が 63.5 歳、1 次感染型 4 例 (29%), 2 次感染型 10 例 (71%) であった。菌種では *M. avium* complex 11 例 (*M. avium* 5 例, *M. intracellulare* 2 例, 不明 4 例), *M. szulgai* 1 例, *M. fortuitum* 1 例, *M. nonchromogenicum* 1 例であった。症状では咳嗽 9 例、喀痰 4 例、発熱 3 例、血痰、呼吸困難が各 2 例、喘鳴、咽頭痛各 1 例等が 13 例にみられた。合併症としては呼吸不全 3 例、糖尿病 2 例、肺アスペルギルス、肺気腫、気胸、心不全、慢性関節リウマチが各々 1 例ずつあり、9 症例にみられた。X 線所見では学会分類の II 型が 9 例、III 型 4 例、I 型 1 例であった。14 例中 11 例が両側病巣であった。広がりは 2 が 12 例で他の 2 例は 3 であった。11 例に OFLX 300 mg - 600 mg/day を 1 カ月から 17 カ月間、3 例に CPFX 600 mg/day を 40 日から 8 カ月間投与した。併用薬としては INH+RFP+SM 1 例、INH+RFP 1 例、INH+EB 1 例、

INH+EVM 1例, INH+PTH+KM+EVM 1例, EB+CS+KM 1例が各々に投与された。INHに併用した準単独投与例6例, 本剤単独投与例は2例のみであった。本剤投与後症状の改善を認めたものは14例中9例, 胸部X線の改善を認めたものは14例中6例で両者ともOFLX投与例であった。X線不変例は7例でOFLX投与例4例, CPFIX投与3例であった。X線悪化例は1例でOFLX投与例であった。排菌の陰性化は14例中10例のうち2例は2カ月後と4カ月後に再排菌をみた。10例のうち3カ月目で5例, 4カ月目で7例, 5カ月目で9例が菌陰性化した。排菌が陰性化した8例中

7例がOFLXで1例がCPFIX投与例であった。8例の菌種は6例が*M. avium* complex (1次感染型2例, 2次感染型4例)で, その他は*M. szulgai*, *M. fortuitum*各1例であった。本剤の副作用は軽度の胃腸障害2例で重篤な副作用はなかった。〔考案・結論〕今回私たちは14例の非定型抗酸菌症にニューキノロン剤を投与し, 8例に臨床的に改善を認めた。高い有効率を呈した理由としては, 他の抗結核剤との併用による相乗効果などを考慮すべきと思われた。非定型抗酸菌症の治療に関してニューキノロン剤は有効で, しかも重篤な副作用はなく安全な薬剤と考えられた。

免 疫 I

第1日〔4月16日(木) 14:10~15:00 B会場〕

座長 高 嶋 哲 也 (大阪府立羽曳野病)

B 1. ヒト臍帯血および末梢血単球由来マクロファージにおける非定型抗酸菌の細胞内増殖の比較 °大西和子・高嶋哲也・鳥羽宏和・露口泉夫・岸本 進 (大阪府立羽曳野病)

〔目的〕結核菌などの抗酸菌は, マクロファージなどの細胞内で増殖するが, 細胞性免疫が成立すると, 感作Tリンパ球が産生したサイトカインによりマクロファージが活性化され, 殺菌作用を発揮すると考えられている。IFN- γ やTNF- α は, マクロファージ活性化作用を示すが抗酸菌のヒトマクロファージ内増殖に及ぼす効果に関しては, 一定した知見が得られていない。しかしながら, マウス骨髄由来マクロファージは, サイトカインの効果により殺菌作用に差が生じることが知られている。ヒトにおいて, 臍帯血Tリンパ球はIL-2以外のサイトカインを産生しないことが知られ, 臍帯血マクロファージは, 生体内でサイトカインの刺激を受けることが少ないと考えられる。私たちは, 臍帯血単球由来マクロファージを用い, 健康人末梢血細胞との間で, 非定型抗酸菌(*M. avium* complex)に対する抗菌作用について比較するとともに, サイトカインの関与についても検討を行った。〔方法〕1) 臍帯血および健康人末梢血より比重遠沈法により単核球を分離した。培養液としては, 10%ヒト血清を含むRPMI 1640を使用した。24穴プレートにカバースリップを入れ, 単核球浮遊液($2 \times 10^6/100 \mu\text{l}$)をスポット状に添加し, 37°C, 2時間培養した。非付着細胞を除去後, カバースリップに付着した単球単層を7日間培養しマクロファージ化した。2) *M. avium* (ATCC 15769株, $1 \times 10^6/\text{ml}$)

をマクロファージ培養プレートに添加し, 37°C, 4時間感染させた。カバースリップは, よく洗い, 別のプレートに移し培養した。なお, IFN- γ および抗TNF- α モノクローナル抗体は, 感染48時間前に添加した。3) 感染直後, 3日, 7日目にカバースリップを回収し, 新たなプレートに移し, 核染色液を添加後, カバースリップに付着した単球を遊離, 染色し細胞数を算定した。一方この溶液を中和後ソニケーター処理し, 遊離した細胞内の生菌数を7H11寒天培地上のコロニー数により検討した。結果は 10^5 細胞当たりの生菌数に換算した。〔成績〕感染直後の菌の取り込みを比較した場合, 臍帯血マクロファージは, 健康人末梢血マクロファージに比し, 有意に高い値を示した。細胞内での菌の増殖を感染直後の生菌数に対する比率で表すと, 感染7日目において, 健康人末梢血マクロファージは臍帯血に比し, 有意に高い増殖率(19.5倍:7.8倍)を示した。IFN- γ および抗TNF- α モノクローナル抗体は, 有意の効果を及ぼさなかった。〔結論〕ヒト臍帯血マクロファージは末梢血に比し, *M. avium*の貪食率は高いが, 貪食抗酸菌の細胞内増殖率は低かった。臍帯血および末梢血マクロファージの抗菌作用の差が, いかなる機作によるのか検討している。

B 2. 末梢血単球による *Mycobacterium tuberculosis* の T 細胞依存性細胞内殺菌 *in vitro* モデルの確立 °米田尚弘・塚口勝彦・吉川雅則・徳山 猛・友田恒一・成田亘啓 (奈良医大2内) Jerrold J. Ellner・W. Henry Boom・Christine Hirsch・Zahra Toossi (Case Western Reserve Univ., Div.

Infect. Dis.)

〔目的〕 *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) は mononuclear phagocyte system の細胞内で persist して増殖する細胞内寄生細菌である。マウスモデルでは、*M. tuberculosis* に対する獲得抵抗性は特異的 T 細胞によって担われ、活性化マクロファージによって発現されることが示されている。しかし、ヒトでは、抗菌免疫に関わる詳細な機序や macrophage activating factor は依然、明確ではない。ヒトにおける食細胞系の intracellular killing を検討するためのモデルが必要である。今回、われわれは、*in vitro* でヒト単球が *M. tuberculosis* を貪食し、細胞内増殖が T 細胞依存性に抑制されるモデルを確立したので報告する。〔対象および方法〕 *M. tuberculosis* 株としては H₃₇ Ra を用いた。健常人末梢血単球を分離し、96 穴マイクロタイタープレートに付着させ、sonicate した *M. tuberculosis* と 1 時間混合培養後洗浄し、16 時間培養した。一方、T 細胞としては、プラスチックディッシュ非付着細胞をナイロンウールカラムに通した後、Percoll 非連続密度勾配法 (40~54%, 400×g, 30分) により、high-density T 細胞を純化した (94% CD 3 陽性細胞)。T 細胞を *M. tuberculosis* を感染させた単球 monolayer に添加し、10 日間培養し、添加直後、4 日、7 日、10 日後のプレートを凍結保存した。細胞内殺菌は、colony forming unit (CFU) を算定し評価した。即ち、培養上清、および付着単球を 0.25% SDS で溶解し、7 H10 培地に接種し、3 週間後に CFU を算定した。〔成績〕 1) コントロール単球 (T 細胞非添加群) は mycobactericidal, mycobacteriostatic 活性を示さなかった。2) T 細胞を T 細胞/単球比を 0.1~5 で添加すると、dose-response に細胞内増殖が抑制された。3) T 細胞添加群 (T 細胞/単球比=5) では、コントロール単球に比べて、77% ($P<0.01$) の増殖抑制が認められた。付着細胞数を Nakagawara-Nathan の方法に従って算定した。T 細胞添加群では感染 1 週間後、 8×10^4 /well、コントロール単球群 9×10^4 /well (接種時: 10×10^4 /well) で有意の差を認めなかった。〔考案・結論〕 従来、ヒトにおいて、T 細胞依存性の細胞内殺菌の報告は認められない。健常人において、T 細胞依存性に末梢血単球が活性化され、mycobactericidal activity が発現する *in vitro* モデルを確立した。

B 3. 糖尿病合併肺結核患者の末梢血単球によるサイトカイン産生能の検討 °塚口勝彦・米田尚弘・吉川雅則・徳山 猛・夫 彰啓・友田恒一・成田亘啓 (奈良医大 2 内) 宮崎隆治・白井史朗・北村 曠・塚口真理子・平井妙代子 (国療西奈良病内)

〔目的〕 肺結核患者に糖尿病合併の頻度が高いことは以前から多く報告されており、また実際、日常診療上よ

く経験することでもある。糖尿病状態で細胞性免疫能が低下することは主に好中球機能の面からよく知られているが、糖尿病合併肺結核患者で細胞性免疫能を検討した報告は少ない。今回われわれは、結核免疫の中心である単球~マクロファージに注目し、糖尿病合併肺結核患者の末梢血単球によるサイトカイン産生能を測定することにより、結核患者の免疫能に対する糖尿病の影響を検討した。〔対象と方法〕 対象は、喀痰で結核菌陽性を確認された未治療の活動性肺結核患者で、糖尿病を合併している患者 15 例 (TB+DM)、栄養状態を合わせるために血清アルブミン値を合致させた糖尿病合併のない患者 15 例 (TB)、および健常人 15 例 (Healthy)。ヘパリン加静脈血より比重遠心法にて得られた単核球画分中プラスチックベトリディッシュ付着細胞を単球として使用、 5×10^5 /ml に調整後 LPS ($10 \mu\text{g}/\text{ml}$) を添加、24 時間培養、上清中に含まれる IL-1 β , TNF α , IL-6 量を ELISA 法にて測定、単球のそれぞれのサイトカイン産生能とした。糖尿病の程度をあらわす指標として空腹時血糖 (FBS) と HbA_{1c} を測定した。〔成績〕 IL-1 β 産生能 (ng/ml), TB+DM 群 4.92 ± 1.44 , TB 群 8.92 ± 3.06 , Healthy 群 5.51 ± 1.31 , TNF α 産生能 (ng/ml), TB+DM 群 1.12 ± 0.34 , TB 群 2.19 ± 0.95 , Healthy 群 1.44 ± 0.39 , IL-6 産生能 (ng/ml), TB+DM 群 12.9 ± 2.61 , TB 群 25.4 ± 14.3 , Healthy 群 14.5 ± 2.5 ですべてのサイトカイン産生能で TB+DM 群は TB 群に比べ有意 ($P<0.01$) の低値を示した。TB+DM 群での検討では、TNF α 産生能は HbA_{1c} と有意 ($P<0.01$) の負の相関を認めた。糖尿病コントロールを FBS $> 140 \text{ mg}/\text{dl}$ の不良群 (A), FBS $\leq 140 \text{ mg}/\text{dl}$ の良好群 (B) の 2 群に分類すると、IL-1 β 産生能 (ng/ml), A 群 4.40 ± 1.41 , B 群 5.72 ± 1.03 , TNF α 産生能 (ng/ml), A 群 0.94 ± 0.24 , B 群 1.44 ± 0.24 といずれも有意 ($P<0.05$, $P<0.01$) に A 群が B 群に比し低値を示した。〔考案〕 糖尿病が結核発症、進展の high risk factor であることは糖尿病による細胞性免疫能低下に基づくと考えられるが、今回の結果より、マクロファージの活性化、抗菌作用をもたらすとされるサイトカインの産生能の低下もその一因であることが示唆され、また、糖尿病の程度がサイトカイン産生能に影響を与える可能性が考えられた。〔結論〕 糖尿病合併肺結核患者では非合併例に比し単球の IL-1 β , TNF α , IL-6 産生能が有意に低値を示した。また、糖尿病の程度と IL-1 β , TNF α 産生能間には密接な関係を認めた。

B 4. *Mycobacterium intracellulare* 感染マウスに誘導される免疫抑制性 Macrophage : その誘導に関与する Cytokine °富岡治明・斎藤 肇 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 *Mycobacterium avium complex* (MAC) 感染マウスでは、感染2週後に感染に伴う宿主 macrophage ($M\phi$) の活性化に伴って、脾細胞の ConA 応答を抑制する免疫抑制性 $M\phi$ が誘導されるが、同じ性状を有する抑制性 $M\phi$ は、athymic nude マウスでも euthymic マウスにおけると同様誘導されることから、本 $M\phi$ の誘導には成熟 T 細胞の関与は必ずしも必要ではないものようである。そこで、今回はこの抑制性 $M\phi$ の誘導におけるモノカインを中心とする諸種 cytokine の役割について検討する。〔方法〕 (1) *M. intracellulare* 誘導脾 $M\phi$ の抑制活性 : *M. intracellulare* N-260 株 (SmT 集落) の 1×10^8 を BALB/c 系マウスに iv 感染させ、その2週後に脾 $M\phi$ の単層培養を調製し、正常脾細胞と混合培養して、脾 T 細胞の ConA 応答に対する抑制活性を測定した。(2) 各種 cytokine 処理による抑制性 $M\phi$ の誘導 : 正常脾または腹腔 $M\phi$ (プラスチック付着細胞) を tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin 1 α (IL-1 α), interleukin 6 (IL-6) および interferon γ (IFN- γ) の単独あるいは70時間前処理洗浄後、これと正常脾細胞とを混合培養して、脾 T 細胞の ConA 応答に対する抑制活性を測定した。なお、実験によっては、 $M\phi$ を各 cytokine で24時間処理した後に洗浄し、別の cytokine に替えてさらに46時間処理を行った。〔成績〕 (1) *M. intracellulare* 感染2週後における脾 $M\phi$ の抑制活性の増強は、 $M\phi$ の活性酸素産生能および *in vivo* 殺菌能の増強とよく連動した。(2) 正常脾 $M\phi$ を各種 cytokine で処理したところ、単独ではさしたる効果はみられなかったが、TNF- α + IL-1 α 並びに TNF- α + IFN- γ では強い抑制活性の誘導がみられた。(3) 正常腹腔 $M\phi$ では、IL-6 単独処理でやや強い抑制活性が誘導されたが、各 cytokine 間の併用効果はみられなかった。(4) 正常腹腔 $M\phi$ を24時間各 cytokine で処理し、その後の46時間を別の cytokine で処理したところ、特に、TNF- α \rightarrow IFN- γ 並びに IL-6 \rightarrow IFN- γ 処理によって抑制活性の著しい増強がみられた。〔考案〕 脾 $M\phi$ では、TNF- α と IL-1 α といった monokine どうしの組み

合わせによる作用のみでも、脾 T 細胞の ConA 応答能に対して十分に高い活性をもった免疫抑制性 $M\phi$ の誘導が可能であるものと思われる。

B 5. ヒト肺胞マクロファージの殺カンジダ活性に及ぼす GM-CSF の効果の検討 ° 村山尚子・中井裕美子・橋本 徹・鈴木克洋・久世文幸 (京都大胸部疾患研感染・炎症) 山本孝吉 (京都大医1内)

〔目的〕 GM-CSF (granulocyte/macrophage-colony stimulating factor) は未熟な幹細胞に作用しその増殖分化を誘導するばかりでなく、成熟した細胞にも働きその機能を亢進させることが明らかにされつつある。そこで今回われわれは、GM-CSF がヒト肺胞マクロファージ (AM) の殺カンジダ活性に及ぼす効果を検討した。〔方法〕 健康喫煙者および非喫煙者に気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、その AM を採取した。5% AB 型血清を含む MEM 培地に浮遊し plating して2時間培養後洗浄により非付着細胞を除去した後新たに培地を加えて培養を継続した。GM-CSF, IFN- γ , IL-2, TNF, M-CSF などを添加し以下の検討を行った。superoxide anion (O_2^-) の放出は cytochrome C 還元法にて定量し、mg 蛋白量で表した。殺カンジダ活性は *Candida parapsilosis* を標的として pour plate method により測定した。〔成績〕 AM に GM-CSF を添加して培養することにより約1.6倍の O_2^- 放出の亢進が見られた。この効果は IFN- γ や IL-2 のそれと比較すると弱いものであったが、M-CSF によるものよりは大きかった。殺カンジダ活性の検討においても同様に GM-CSF によるその増強効果がみられた。〔考案〕 GM-CSF は肺胞マクロファージの活性酸素生成能を亢進する。*C. parapsilosis* ではその殺菌機序の1つに活性酸素が関与することが知られているが、GM-CSF は AM のそれに対する殺菌活性も軽度ながら亢進させた。〔結論〕 炎症場において種々の細胞から作られる GM-CSF は、肺胞マクロファージを量的に増加させるばかりでなくその機能にも影響を与え、呼吸器領域における生体防御に重要な役割を持つと考えられる。

免 疫 II

第1日〔4月16日(木) 15:00~15:50 B会場〕

座長 後藤 義孝 (宮崎大農)

B 6. Con A による *in vitro* でのラングハンス巨細胞の形成とサイトカインによる制御 ° 高嶋哲也・露

口泉夫・岸本 進 (大阪府立羽曳野病)

〔目的〕 結核性肉芽腫でみられるラングハンス巨細胞

は生体内で活性化された単球・マクロファージが融合したものと考えられているが、巨細胞形成のメカニズムは未だ不明である。われわれは、ヒト末梢血単球からの多核巨細胞の形成はCon A 単独刺激で誘導されることを見出した。そこで、この系を用いて、T細胞由来のサイトカイン (IFN- γ , IL-4 等) による多核巨細胞形成の制御について検討した。〔方法〕 健康者および活動性肺結核患者の末梢血単球からプラスチック附着性を利用して単球を分離し、10% FCS 加 RPMI 1640 培養液にて 5×10^5 cells/ml に調整した。この 0.2 ml を 96-well microtiter plate に入れ Con A とともに 72 時間培養した。単球の融合率は、May-Grünwald-Giemsa 染色を行い多核巨細胞内の核数を数えることにより算定した。〔成績〕 Con A 刺激による単球の融合は培養 24 時間目よりみられ、20 μ g/ml で最大であった。巨細胞の辺縁に核が馬蹄形あるいはリング状に並ぶ典型的なラングハンス巨細胞の形成が認められた。健康者 (14 名) と活動性肺結核患者 (14 名) の末梢血単球を用いて、Con A (10 μ g/ml) 単独刺激での多核巨細胞形成を比較した。健康者 (45.0 \pm 6.8%) に比べて結核患者の単球の融合率 (53.7 \pm 6.6%) が高いことから、*in vivo* での何らかの刺激が巨細胞形成に影響するものと推定された。そこで、Con A による多核巨細胞形成の系でサイトカインの影響を調べた。その結果、Con A (5 μ g/ml) に IFN- γ (1,000 U/ml) を加えると単球の融合率は 9.2 \pm 1.0% から 43.4 \pm 6.0% に増加した。反対に、Con A (10 μ g/ml) に IL-4 (10 ng/ml) を加えると融合率は 54.6 \pm 6.2% から 3.9 \pm 2.3% に減少した。IL-4 による多核巨細胞形成の抑制は、抗 IL-4 家兎抗体処理にて完全に見られなくなることから、IL-4 の特異的作用であることが確認された。〔考案・結論〕 多核巨細胞の形成には T 細胞由来のサイトカインの関与が報告されており、特に IFN- γ は単球融合の増強因子として知られている。われわれは、IFN- γ は Con A によるヒト単球からの多核巨細胞の形成を増強させるが、反対に IL-4 はこの反応を抑制することを認めた。マウスの免疫系と同様、ヒトにおいても T helper 細胞には IFN- γ , IL-2 等を産生する Th 1 細胞と IL-4, IL-5 等を産生する Th 2 細胞のサブセットの存在が報告されており、これらの細胞から分泌される IFN- γ と IL-4 は種々のマクロファージ機能の発現にたいして相反する作用を持つことが知られている。ヒトの単球からのラングハンス巨細胞の形成も Th 1 細胞と Th 2 細胞の相互作用によってコントロールされるものと考えられる。

B 7. *M. tuberculosis* H₃₇Rv のソートン培養液から分離した 38 kD 蛋白 (Antigen 5, Pab) の皮内反応抗原性 °永井 定 (大阪市大医刀根山結研) 木

ノ本雅通 (国立予防衛生研細胞免疫) 平田義徳 (国立循環器病センター)

〔目的〕 *M. tuberculosis* H₃₇Rv (Rv と略) のソートン培地に見出される蛋白質について、すでに 10 種以上を分離精製した。しかし、これらの皮内反応抗原性はいずれも PPD よりはるかに弱いか、あるいは強い反応を示すのは動物感作後の一定期間に限られる。今回は、さらに 38 kD 蛋白を精製し、皮内反応抗原性を調べた。

〔方法〕 モノクローン抗体 HBT 12 および微量のリコンビナント 38 kD 蛋白の提供を受け (デンマーク国立血清研 Hasloef), 電気泳動像のスポット位置を確認し、Rv の 5 週培養の培地から 38 kD 蛋白を、従来と同様に生化学的手法で精製した。すでに精製した他の培地内蛋白質も比較のために使用した。遅延型皮内反応は Rv 乾燥死菌体の FIA 懸濁液で感作したモルモットにより調べた。〔成績〕 培地内に見出される主要分泌蛋白質である α 抗原ファミリーに属する 4 つのうち 3 つは既に遺伝子的に全構造が決定されており、極めて類似のアミノ酸配列を持つことが分かっている。しかし、これらを皮内反応の抗原とした場合、安定して活性を示したものは、MPT 59 (α 抗原, Antigen 6) だけであった。他の精製蛋白質のうち MPT 64 は MPT 59 同様であったが、PPD に相当する力価を示すのは感作後 4 ~ 10 週間に限られた。やや弱い活性が MPT 32 で見られたが、その他の精製蛋白で活性を示すものはなかった。これにひきかえ 38 kD 蛋白 (Antigen 5, Pab, MPT 47) は常に PPD 同等以上の高力価を示し、しかも感作後 32 週においてもなお PPD 同様に衰えない抗原性を示した。

〔考案〕 38 kD 蛋白は Daniel の Antigen 5 相当のものと見られるが、近年 Pab として遺伝的に構造が解明され、*E. coli* の *pstS* gene と 30% の相同性があることから燐酸欠乏時に関与する蛋白質であろうとされている。すでにモノクローン抗体、アフィニティー精製抗原、リコンビナント蛋白も調製されているが、微量しか得られないことのために不明確な点も残されていた。演者が従来とってきた生化学的手法でこの蛋白質の精製を行い、昨年会においては成熟蛋白質の N-末端アミノ酸を明瞭にし、今回は皮内反応抗原性を調べ、PPD に替わり得る強い活性を持つことを明らかにした。*M. tuberculosis* と BCG に特異であるとされており、また分泌蛋白質の特徴であるシグナル・ペプチドを結合して合成されるのにもかかわらず、むしろ細胞内蛋白質に近い分泌性であることなど、今後さらに検討に値する蛋白質であろう。〔結論〕 38 kD 蛋白質を生化学的手法により *M. tuberculosis* H₃₇Rv のソートン培養液から精製し、感作モルモットで PPD に匹敵する強い皮内反応抗原性を認めた。

B 8. BCG 生菌感作モルモットにおける MPT 64 の

皮膚反応特性 °芳賀伸治・片岡哲朗・本多三男（国立予衛衛生研細胞免疫）永井 定（大阪市大医刀根山結研）

〔目的〕 MPT 64 は、H₃₇Rv 非加熱培養濾液より分離精製された蛋白質である。その全アミノ酸配列もすでに山口らにより決定され、大腸菌での発現も試みられている。この蛋白質の皮膚反応菌種特異性は、結核菌および BCG-Tokyo に陽性で *M. kansasii*, *M. intracellulare* に陰性である。MPT 64 が、PPD にとって替わる特異的な結核診断皮膚反応抗原として利用可能か否かを動物実験により検討した。〔方法〕 モルモットの感作：結核菌よりも扱いの容易な BCG-Tokyo 株生菌の 0.001 mg, 0.1 mg, 10 mg, を用いて 1 群につき 20 匹の皮下に注射した。この 3 群を感作後 4, 6, 15 および 25 週目にそれぞれ 5 匹ずつテストした。抗原の dose および測定時間：MPT 64 および PPD の 0.2, 0.05 および 0.0125 μ g を皮内注射した。感作 6 週群のみ MPT 64 の 0.003, 0.0008 μ g をこの dose に加えた。測定は 4, 6, 8, 12, 24, 48, 72 時間後に行った。推計処理：平行線定量法 (F 検定) による。血中抗体価の測定：MPT 64 を抗原とし蛍光 ELISA 法で行った。〔成績〕 MPT 64 は感作後 4 および 6 週の動物において各 dose とも PPD より有意に大きい反応を示した。その相対力価は、4 週の 0.001 mg 感作群 24 時間値では PPD の 15.4 倍、0.1 mg 群では 10.7 倍、10 mg 群では 2.7 倍であった。相対力価が感作生菌量の少ない群ほど強いのは、MPT 64 による反応値がすべての感作群に有意差なく示されているのに対比、PPD の反応値が感作生菌量に依存しているためである。一方、感作後 15 および 25 週の群では両群とも MPT 64 の反応は認められなかった（すべての感作群および全 dose の 12 および 24 時間値において）。しかし、PPD は全群全 dose で反応の発現が認められた。感作後 6 週 (0.1 mg 群, MPT 64, 12 時間) の 0.003 および 0.0008 μ g の反応平均値は 15.4, 12.2 mm であり、24 時間後では 10.5, 7.4 mm であった。MPT 64 の皮膚反応経時観察では、注射後 12 時間が最大であり 72 時間目では消失し、また、全時間とも発赤が主体で硬結はみられない。血中抗 MPT 64 抗体は感作後 4 および 6 週に強く 15 および 25 週群では認められない。したがって、MPT 64 による皮膚反応は、発現時間の観察からは PPD 同様遅延型反応だがしかし、血中抗体に依存する反応かもしれない。〔考察・結論〕 BCG-Tokyo 株生菌は、感作後 4 週頃までは生体内で旺盛な代謝活動を示すが 15 週以後では生菌の証明は難しい。したがって、MPT 64 による皮膚反応活性は、生体内での生菌の代謝活動に深く関連することが示唆される。この反応を結核感染の診断に利用する時、人においても動物のように BCG 接種後 4～6 カ月

目に MPT 64 による反応が陰転するなら、結核感染を BCG 免疫と分けて知る検査法となりうる。この場合のテスト条件は、抗原量 0.01 μ g 以下で判定時間は 12～24 時間の間が良いだろう。

B 9. 健康成人における PPD 皮内反応, リンパ球幼若化反応, および TNF, γ -IFN 産生の検討

° 仲本 敦・橘川桂三・斉藤 厚・重野芳輝・下地克佳・伊良部勇榮・兼島 洋・中村浩明・普久原浩・嘉数朝一・小出道夫・健山正男・我謝道弘・山城 哲・比嘉太・宮良高維・新里 敬（琉球大医 1 内）草野展周（同中検細菌）

〔目的〕 結核患者や PPD 皮内反応陽性正常者のリンパ球が *in vitro* で PPD によりプラスト化し、その程度は PPD 皮内反応で示される遅延型過敏反応とよく相関するとの報告がある。また結核患者のリンパ球は *in vitro* において PPD 刺激により γ -IFN を産生することが知られている。今回われわれは、健康者より得た末梢白血球 (PBL) を用い PPD および人型結核死菌刺激によるリンパ球幼若化反応、その培養上清中の γ -IFN, TNF の産生、また同時に行った PPD 皮内反応の関連性を検討したので報告する。〔方法〕 ① 対象：23～38 歳までの健康成人 19 名 (男性 17 名, 女性 2 名) ② PPD 皮内反応：PPD (一般診断用精製ツベルクリン日本ビーシージー) の 0.05 μ g を皮内接種し 48 時間後に紅斑および硬結の長径と短径を測定した。紅斑、硬結の面積は 0.25 π × 長径 × 短径で計算した。③ 抗原：PPD (日本ビーシージー) は、100 μ g/ml を倍数希釈して用いた。結核菌体成分は、結核患者の喀痰より分離培養した結核菌を、10%ホルマリンで 2 日間殺菌後、120 °C 15 分オートクレーブにて処理し、蒸留水にて洗浄後凍結保存した。使用にのぞみ、生食水にて 400 μ g/ml に調整し倍数希釈して用いた。④ リンパ球幼若化反応：ヘパリン加末梢血より、Ficoll-Hypaque リンパ球分離液を用い PBL を採取し、培養液にて 1×10^6 cells/ml の濃度に調整した。0.1 ml の抗原液と 0.1 ml の PBL 浮遊液を 37 °C, 5% CO₂ 下で 7 日間混合培養後³H-thymidine の取り込みを測定した。⑤ 培養上清中の γ -IFN, TNF の測定：抗原と PBL の混合培養 7 日後の培養上清を回収し濾過した後、Centocore RIA kit (Malvern, USA) を用いて培養上清中の γ -IFN, TNF 濃度を測定した。⑥ 統計解析：t-検定多変量解析を行った。〔結論〕 1) PPD 皮内反応の紅斑および硬結の径、面積とリンパ球幼若化反応の間に相関は認められなかった。2) PPD 皮内反応の硬結と紅斑の間には相関が認められた。3) PPD 刺激リンパ球幼若化反応と γ -IFN 産生の間には相関がみられ、結核死菌刺激リンパ球幼若化反応は、 γ -IFN 産生だけでなく、TNF 産生とも相関がみられた。4) γ -IFN 産生と TNF

産生の間には相関がみられた。5) PPD皮内反応の紅斑および硬結とPPD刺激リンパ球培養上清中の γ -IFNおよびTNF産生の間には相関がみられたが、紅斑の方がより高い相関があった。

B 10. 抗酸菌感染症における抗 PPD 抗体の検討

°大鹿裕幸・森下宗彦・真垣一成・加藤晴通・宮地厚雄・小栗 隆(愛知医大2内)伊奈康孝・野田正治・山本正彦(名古屋大医2内)吉川公章・杉浦芳樹(大同病呼吸器)橋上 裕・馬嶋邦通・吉田公秀(豊川市民病内)鳥井義夫・鈴木雅之・河口治彦・太田宏子(名古屋第二赤十字病呼吸器)荒川啓基・富田博司(遠州総合病内)田坂博信(広島大医細菌)

〔目的〕 結核菌検査で、抗酸菌を認めても、結核菌か非定型抗酸菌かの同定には長時間を要する。われわれはこれまでに結核症の診断に抗 PPD-S 抗体が有用であること報告してきた。今回は、非定型抗酸菌のうち *M. avium* complex に由来する PPD-B に対する抗体を抗 PPD-S 抗体とともに検討したので報告する。すなわち、結核症および非定型抗酸菌症の血清中の抗 PPD-S 抗体と抗 PPD-B 抗体を測定し、これらの抗 PPD 抗体の動態と、臨床の有用性を検討した。〔方法〕 抗 PPD-S 抗体と抗 PPD-B 抗体は ELISA 法で測定し、抗体価は、吸光度インデックスで表した。〔対象〕 結

核症例 45 例、非定型抗酸菌排菌患者 19 例(そのうち非定型抗酸菌症 9 例)、肺癌 43 例、サルコイドーシス 22 例、慢性気管支炎 17 例、肺炎 30 例、および健常対照 30 例を対象とした。〔成績〕 血清中の抗 PPD-S IgG 抗体は、健常対照では 0.217 ± 0.170 であったが、肺結核で 0.662 ± 0.448 と高値を示し、特に IgG 抗体が慢性例で上昇し、IgM 抗体が急性期に高値を示した。一方、非定型抗酸菌排菌者では 0.463 ± 0.279 と比較的low値であった。抗 PPD-B IgG 抗体は健常対照で 0.332 ± 0.172 、肺結核で 0.249 ± 0.238 であったが、非定型抗酸菌排菌者では 0.519 ± 0.490 と高値で、非定型抗酸菌症ではさらに上昇する傾向がみられた。〔考案〕 結核症の有効な免疫は細胞性免疫であるが、血中の結核菌抗原に対する抗体も上昇することが知られており、最近、抗 PPD 抗体が研究されつつある。今回は、結核菌に由来する PPD-S と *M. avium* complex に由来する PPD-B を使用し結核症と非定型抗酸菌症との抗体産生の違いを検討した。非定型抗酸菌排菌者では抗 PPD-B 抗体が上昇し、特に、排菌の多い非定型抗酸菌症では有意に抗 PPD-B IgG 抗体が増加し、結核との鑑別が可能と考えられた。〔結論〕 血中抗 PPD-S 抗体は、結核症の診断に、抗 PPD-B 抗体は非定型抗酸菌症の診断に有用と考えられた。

免 疫 III

第 1 日〔4月16日(木) 15:50~16:40 B会場〕

座長 安藤正幸 (熊本大医1内)

B 11. 非定型抗酸菌の感染による BCG 免疫の抑制

°中村玲子(国立予防衛生研細胞免疫)

〔目的〕 非定型抗酸菌 *Mycobacterium avium* Mino は感受性のマウス (C57BL/6, C57BL/10, BALB/c) の肺, 肝, 脾で増殖し, 最終的にはマウスを死に至らせる。このような感染では *M. avium* に対する細胞性免疫は認められないが, 血中抗体は産生される。遅延型アレルギーが成立しない理由はサブレッサー T 細胞による抑制であることをすでに報告したが, 抗菌免疫に関してもこのような抑制があるかどうかは明らかでなかった。一方, *M. avium* 感染マウスでは, BCG による免疫の抑制がみられることもすでに報告したが, この場合にも抗菌免疫の抑制があるか否かは不明であった。今回は, BCG 感作により成立する遅延型アレルギーと抗結核免疫に対し, 非定型抗酸菌の前感染がどのような影響を及ぼすかを検討した。〔方法〕 マウス: C57BL/6,

C57BL/10 の♀ (6~8 週齢) を用いた。抗酸菌: *Mycobacterium avium* Mino, *M. bovis* BCG, *M. bovis* Ravenel を用いた。菌はいずれも Middlebrook 7H9 培地で培養した増殖期のものを $5 \times 10^7 \sim 1 \times 10^8$ / ml の濃度に調整し, 分注して -80°C に保存し, 実験に用いた。細胞移入実験: *M. avium* Mino 感染マウスの脾細胞を浮遊液とし, 赤血球を溶解して除き, 全細胞または非付着細胞のみを C57BL/10 マウスの尾静脈より移入した。遅延型アレルギー: BCG 皮下感作 (10^7) マウスの PPD $10 \mu\text{g}$ に対する足蹠反応で検出した。抗結核免疫: 強毒菌 *M. bovis* Ravenel の攻撃に対する延命効果により判定した。正常マウスに *M. bovis* Ravenel 10^6 を iv 感染したときの生存日数を対照とし, BCG 感作マウス, 非定型抗酸菌感染後 BCG 感作マウスの Ravenel 菌攻撃に対する抵抗力を対照に比較した生存日数で判定した。〔成績〕 *M. avium* Mino の

前感染は、BCG免疫により成立する遅延型アレルギーと、強毒結核菌攻撃に対する獲得抵抗性の両者をともに抑制した。また、両者に対する抑制は細胞移入によって達成された。遅延型アレルギーの抑制は前感染の系で細胞移入の系より強く認められたが、獲得抵抗性の抑制は前感染の系でも細胞移入の系でも同程度であった。

〔考案〕非定型抗酸菌は一般に病原性が弱く、結核菌との交叉性があるため、結核感染に対し抵抗力を与えるとされているが、この実験にみられるように、獲得抵抗性の抑制に働く場合もある。結核まん延地域の非定型抗酸菌の感染が、結核免疫の成立にどのような影響を与えるかを知るために、動物モデルによる免疫機構の解析が必要である。

B 12. 結核症の発病における CD4⁺ T リンパ球数の意義 ° 山本 節子・和田雅子・(結核予防会結研) 戸井田一郎 (日本 BCG 研)

〔目的〕無症状の HIV 感染者の末梢血 CD4⁺ T リンパ球数を経時的に追跡していくと、CD4 が一定レベル以下に減少するとカリニ肺炎等の感染症が発病してくるとされている。特定できる免疫不全のない一般の結核症の発病の際の CD4 の意義を検討した。〔方法〕末梢血リンパ球のサブセット分析を行った 84 例の結核症患者のうち、初回の検査で CD4 が 250/mm³ 以下であった 6 例について、発病の様式・臨床経過を調べた。リンパ球サブセットの分析は、末梢静脈血を用い、全血・染色・溶血法でフローサイトメトリー (FACS) によって行った。CD4 と CD8 の分析は、FITC 標識抗 Leu4 と PE 標識抗 Leu2 単クローン抗体の組合せによる二重染色によった。〔成績〕結核症患者 84 例のうち 6 例が初回 FACS で CD4 が 250/mm³ 以下であった (健康対照者: 818±219, 結核症患者全例: 568±236)。これらの 6 例は男性 5, 女性 1 で、年齢は 21, 29, 40, 22, 62, 59 歳。全例ともステロイド使用, 血液透析, 自己免疫疾患, 悪性腫瘍等の免疫能低下の原因となる疾患の合併はなかった。FACS 実施時の結核病型は、I 型 2 例, II₃ 型 1 例, II₁ 型 1 例, III₁+胸膜炎 1 例, 粟粒結核+胸膜炎 1 例であった。全例で総リンパ球数の総白血球数に対する比率が低下しており (16~4%), 一方、総 T リンパ球および CD4 の総リンパ球に対する比率はそれぞれ 74~53%, 63~33% で正常範囲内にあった。総白血球数は 2 例で増多, 1 例で 2,800 であったほかは正常範囲にあり、これらの結果、CD4 は 211, 229, 248, 236, 165, 248/mm³ と著しく減少していた。CD4/CD8 比は 0.9, 1.9, 0.7, 1.0, 0.9, 0.6 であった。発病または再発から比較的早い時期に FACS を行うことのできた 4 例 (粟粒結核+胸膜炎, bI₃ 型, bI₃ 型, rIII₁ 型+胸膜炎) の症例では、発病または再発の様式から、CD4 の著しい減少による細胞性免疫能の低下が結核症の発病を引き起こしたと考えら

れる。他の 2 例も治療中に悪化がみられ、CD4 減少が病状に影響していると考えられる。〔考案と結論〕CD4 の実数が著しく少ない症例について結核症の発病との関連を検討した。CD4⁺ T リンパ球数は結核症の発病および予後の重要な決定因子であると思われる。

B 13. 結核病巣組織内に認められる T リンパ球の CD45 抗原, TCRs 抗原, 活性化マーカーよりみた特徴 ° 津田富康・杉崎勝教・安部康治・北 真治 (大分医大 3 内)

〔目的〕今までに T リンパ球サブセットは CD2, CD3, CD4, CD8 抗原が一般に使用され、helper/inducer cell および suppressor/cytotoxic cell として評価されて病態の関係が論じられてきた。今回これに加え、leucocyte common antigen (CD45RO, CD45RA), T lymphocyte receptor (α TCR, β TCR, δ TCR) および CD25, LFA-1 (α chain, β chain), CD29, CD28, CD54 などの抗原に対する MoA を使用し、リンパ球の subtype を調べ、病巣での病態の解析に使用した。〔方法〕手術例の肺病巣, およびリンパ節結核の切除標本を使用し、凍結切片を作製、乾燥固定後、アセトン固定し、下記のモノクローナル抗体を使用し PAP 法で染色した。モノクローナル抗体は CD2, CD3, CD4, CD8, CD45RA, CD45RO, α -F1, β -F1, δ TCS-1, IL-2R, CD11a, CD18, CD28, CD54 抗原に対するものである。〔成績〕① CD2, CD3, CD4, CD8 陽性 T リンパ球は前回報告と同じである。② CD45RA は類上皮細胞肉芽腫の外側のみに存在し、CD45RO は肉芽腫の内、外側に存在している。③ 結核病巣に集まる T リンパ球はほとんど TCR の α chain および β chain を持ったリンパ球でごく少数 δ chain 陽性の T リンパ球を肉芽腫外側に認めるのみであった。④ CD25, CD28, CD54 陽性の T リンパ球は主に肉芽腫の内側にある。⑤ CD11a, CD18, CD29 は内、外に多く認められるが内側の T リンパ球の染色性が良い傾向にあった。〔考案〕近年 leucocyte common antigen CD45 抗原特にその isoform である CD45RA と CD45RO 抗原が T リンパ球の分化成熟の異なる段階を認識していることが知られ、CD45RA 陽性細胞を naive T とし、CD45RO 陽性を memory T として分類している。今回の検討で CD45RO, CD25, CD28, CD54 陽性細胞が主に類上皮細胞肉芽腫内に存在し、外に少ないこと、および CD45RA はほとんど肉芽腫内に存在していないことが分かった。また結核病巣を作る T リンパ球は $\alpha\beta$ TCR 陽性であることも分かった。〔結論〕結核病巣を作るリンパ球は $\alpha\beta$ TCR + T cell で肉芽腫内は多くの活性化マーカーを示す細胞に占められ、外側には naive T の混在と活性化の低い細胞が多くある。

B 14. 肺結核例の末梢血リンパ球表面マーカー Two-

color 解析 °今泉忠芳・萩原正雄（富士市立中央病
内）

〔目的〕 肺結核は慢性感染症であり、免疫学的にも多様な修飾が生じていることが推測される。今回は末梢血リンパ球表面マーカーを Two-color 解析の観察を行うことを目的とした。〔方法〕 肺結核例（活動性）13例（♂9例，♀4例，平均年齢48.5歳）の末梢血を採取，リンパ球の flow cytometric analysis を行った。マーカーとしては，CD3/HLA-DR，CD4/HLA-DR，CD25/CD8，TCR δ -1/CD3 を選んで観察した。〔成績〕 CD3/HLA-DR：CD3+HLA-DR+ が正常値より増加している例が63.6%みられた。増加のみられない例は36.4%であった。CD4/HLA-DR：CD4+HLA-DR+ の増加例が30%みられた。CD25/CD8：CD25+CD8+ はほとんどの例でみられなかった。1例（20♀）のみ1.4%の増加がみられた。TCR δ -1/CD3：TCR δ -1+CD3+ の増加例は少ないようであった。〔考案〕 CD3+HLA-DR+ 細胞は活性化T細胞と考えられており，肺結核では多くの例でこの細胞が増加していることが観察された。これらの例はいずれも治療によって順調な経過がみられた。CD4+HLA-DR+ 細胞は活性化ヘルパー/インデューサーT細胞と考えられている。この細胞は多くの例では増加がみられなかったが，やや重症例において増加がみられたようであった。CD25+CD8+ はインターロイキン2レセプターの発現した細胞障害性T細胞と思われるが，この細胞はほとんどの例で増加はみられなかった。肺結核では多くの例において，抗核抗体の軽度の陽性がみられる。CD25+CD8+ の増加のみられた例（20♀）は，抗核抗体1280×陽性のみられた例であった。TCR δ -1/CD3：肺結核においては， $\gamma\delta$ T細胞の増加が報告されている。この細胞については現在観察中である。〔結論〕 肺結核例の末梢血リンパ球表面マーカー Two color 解析は，肺結核の免疫動態の一面をよく呈示しているように思われた。

B 15. 活動性肺結核症とサルコイドーシス患者における末梢血リンパ球表面抗原の解析 °重原克則・四十坊典晴・中西文雄・浅川三男・鈴木 明（札幌医大3内）大道光秀・平賀洋明（札幌鉄道病）

〔目的〕 T細胞受容体（以下，TCR）の1つである $\gamma\delta$ 型 TCR は動物実験で *M. tuberculosis* や65 kD の熱ショックタンパク質に反応し増殖することが知られている。また，最近サルコイドーシス（以下，サ症）で $\gamma\delta$ 型 TCR が末梢血および肺局所有意に増加する亜群の存在が報告されている。そこで，活動性肺結核症およびサ症における $\gamma\delta$ 型 TCR の発現も含めた末梢血リンパ球表面抗原の分析を行い，臨床免疫的に検討を加えたので報告する。〔対象と方法〕 肺結核症97例，サ症149例および健常者43例を対象とした。末梢血を Ficoll-Hypaque 法により単核球を分離，抗CD3，CD4，CD8，CD19 および CD16 抗体を用いて表面マーカー分析を行った。また，抗CD3抗体および $\gamma\delta$ 型 TCR に対する TCR δ 1抗体を用い2 color 分析を行った。〔成績〕 1) 活動性肺結核症の末梢血リンパ球では有意に CD8 陽性細胞が低下していたが（活動性肺結核症 $25.3 \pm 0.7\%$ ，健常者 $30.3 \pm 0.8\%$ ）， $\gamma\delta$ 型 Tリンパ球は有意差を認めなかった。2) サ症の末梢血リンパ球では有意に CD3 陽性細胞（サ症 $60.7 \pm 0.8\%$ ，健常者 $66.2 \pm 0.9\%$ ），CD4 陽性細胞（サ症 $37.8 \pm 0.7\%$ ，健常者 $41.2 \pm 0.8\%$ ），CD8 陽性細胞（サ症 $24.5 \pm 0.6\%$ ，健常者 $30.3 \pm 0.8\%$ ）の減少と CD19 陽性細胞（サ症 $18.2 \pm 0.6\%$ ，健常者 $14.2 \pm 0.6\%$ ）， $\gamma\delta$ 型 Tリンパ球（サ症 $3.2 \pm 0.2\%$ ，健常者 $2.2 \pm 0.2\%$ ）の増加を認めた。3) サ症における $\gamma\delta$ 型 TCR の発現に対して，健常者の平均パーセント+2 SD を cut off 値と設定し，高値群（23.5%；35例）と低値群（76.5%；114例）に分けて検討した。その結果，高値群では健常者に比べ CD4 陽性細胞は有意に低下し，低値群では有意に CD3 陽性細胞，CD8 陽性細胞の低下および CD19 陽性細胞の増加を認めた。また，高値群では低値群に比べ皮膚病変の合併頻度とツ反陽性率は有意に低く，血清 ACE 値とリゾチーム値は有意に高値であった。〔考案〕 活動性肺結核症では， $\gamma\delta$ 型 TCR 陽性 Tリンパ球は増加しておらず，肺局所の変化を反映していないと考えられた。一方，サ症では $\gamma\delta$ 型 Tリンパ球は有意に増加しており， $\gamma\delta$ 型 TCR 発現高値群と低値群では免疫学的にも，臨床的にも異なる亜群であると考えられた。

 免疫 IV

第1日〔4月16日(木) 16:40~17:40 B会場〕

座長 富岡治明 (島根医大微生物・免疫)

B 16. *Mycobacterium intracellulare* 並びに *Mycobacterium fortuitum* 感染に対する宿主抵抗性における $\gamma\delta$ TCR⁺ T 細胞のかかわりについて ° 江森方子・富岡治明・斎藤 肇 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 *Listeria monocytogenes* や *Mycobacterium bovis* BCG 感染マウスでは感染1週間後の比較的早期に T $\gamma\delta$ 細胞が誘導され、これは特に 65 kD の heat shock protein (HSP) のエピトープに強い応答性を有し、成熟 T 細胞 (T $\alpha\beta$ 細胞) による免疫応答成立以前の phase での宿主感染抵抗性に何らかの役割を演じているものと考えられている。しかしながら、*M. tuberculosis* 感染マウスではそうした明確な T $\gamma\delta$ 細胞の誘導はみられないとする報告もあり、未だこの点についての結論は得られていない。今回、われわれは、*M. avium* complex (MAC) および *M. fortuitum* 各感染マウスについて、特に感染早期の T $\gamma\delta$ 細胞および T $\alpha\beta$ 細胞の挙動に関して検討した。〔方法〕 (1) 腹腔細胞中 T $\gamma\delta$ 細胞および T $\alpha\beta$ 細胞: *M. intracellulare* N-260 株および *M. fortuitum* 18367 株の腹腔内感染 1~5 週後のマウス腹腔細胞を採取し、これよりプラスチック非付着細胞を集め、これを FITC あるいは PE 標識抗 $\alpha\beta$ TCR, 抗 $\gamma\delta$ TCR 並びに抗 CD3 単クローン抗体 (Pharmingen 社) で染色し、FACS 分析を行った。(2) リンパ球の PPD 応答: 感染マウスあるいは正常マウスよりのリンパ節細胞または脾細胞の PPD 刺激による増殖性応答を ³H-チミジンの取り込みを指標として測定した。〔成績〕 (1) MAC 感染 1~5 週の BALB/c および CBA/JN マウス腹腔細胞中の T $\gamma\delta$ 並びに T $\alpha\beta$ 細胞の分布をみたところ、細胞の絶対数ではともに感染 1~2 週後に増加の傾向がみられ、かつ T $\gamma\delta$ 細胞の誘導は CBA/JN (MAC 抵抗性) > BALB/c (MAC 感受性) であったが、有意とは言えない程度のものであった。(2) *M. fortuitum* 感染マウスでも感染 1~2 週後に T $\gamma\delta$ 細胞の一過性の軽度の増大がみられたが、この場合では A/J (*M. fortuitum* 感受性) > BALB/c (*M. fortuitum* 抵抗性) で、MAC 感染とは逆の傾向がみられた。(3) T $\alpha\beta$ 細胞はいずれの感染マウスでも 1~2 週後に増大がみられたが、その程度は *M. intracellulare* 感染では BALB/c \geq CBA/JN,

M. fortuitum 感染では A/J \geq BALB/c であった。(4) 主要な T 細胞活性化抗原として 65 kD-HSP を含有する PPD に対する MAC 感染マウス脾細胞並びにリンパ節細胞の増殖応答性をみたところ、後者のみに有意な抗原特異的応答が認められた。〔考案〕 感染早期での T $\gamma\delta$ 細胞の誘導の程度と宿主マウス抵抗性遺伝子の genotype との間には明確な相関はみられないことよりして、少なくともこれらの非結核性抗酸菌感染での宿主抵抗性発現におけ T $\gamma\delta$ 細胞の関与は余り大きくはないものように思われる。

B 17. 抗酸菌体成分刺激による臍帯血中 γ/δ T 細胞増加の機序 ° 川澄浩美・上田千里・露口泉夫・岸本進 (大阪府立羽曳野病) 矢野郁也 (大阪市大医細菌)

〔目的〕 マイコバクテリア感染症において γ/δ T 細胞が重要な役割を果たしている可能性が考えられている。われわれは臍帯血中のリンパ球 (CBMC) を用い、抗酸菌体成分、(特にタンパク成分以外) の刺激により、 γ/δ T 細胞が増加することを報告した。今回この γ/δ T 細胞増加の機序に関し、さらに検討を加えた。〔方法〕 CBMC は Ficoll-hypaque 比重遠心法で分離した。抗酸菌体は、*M. intracellulare* を用い、120°C 加熱し超音波破碎しその遠心上清を用いた。リビッド分画は、メタノール・クロロホルム抽出したものを、また Cord factor はそれより精製したものをを用いた。monocyte 由来の可溶性因子は、 1×10^6 個プラスチックディッシュ付着細胞を菌体成分と 24 h 培養した上清とした。サイトカインに対する抗体はそれぞれ市販のものを用いた。リンパ球幼若化反応はリンパ球を *in vitro* で 6 日間培養した後、³H-チミジンの細胞への取り込みを測定し cpm で表した。フローサイトメトリーは CD3-PE, TCR- δ 1 FITC を用いて二重染色で表した。〔成績〕 1) 菌体、リビッド刺激による CBMC 幼若化反応の系への抗 HLA-DR 抗体の添加は反応に抑制効果を示さなかった。2) monocyte 単独およびリビッド添加培養上清は、CBMC 幼若化反応をおこした。3) monocyte 由来の既知のサイトカイン (IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- β) に対する抗体を菌体成分刺激による CBMC 幼若化の系に加えたが、TNF- α 以外、有意の抑制を認めなかった。〔考案〕 結核菌に未感作であ

と思われる臍帯血を用いた、抗酸菌体、リピッドへの反応性がMHCクラスIIに対する抗体ではブロックされず、CBMCひいては γ/δ T細胞の抗原認識には必要でないのかもしれない。リピッド分画刺激、単球培養上清に活性が認められたことは、抗酸菌体由来のリピッドは抗原としてではなく、非特異的に臍帯血中の γ/δ T細胞の増殖に活性化を与えている可能性を示している。

B 18. 抗酸菌体成分刺激による健常成人、肺結核患者末梢血 γ/δ T細胞の変動[○] 上田千里・川澄浩美・露口泉夫・岸本 進 (大阪府立羽曳野病)

〔目的〕 マイコバクテリア感染において、 γ/δ T細胞の役割が注目されている。われわれは健常成人、肺結核患者の末梢血リンパ球(PBMC)を用いて、*in vitro*で抗酸菌体、PPD刺激による γ/δ T細胞の変動を検討した。〔対象と方法〕 ツ反陽性健常成人10例、当院に入院した初回結核患者10例を対象とした。PBMCはFicoll-hypaque比重遠心法で分離した。抗酸菌体は、*M. intracellulare*を加熱、超音波破碎し、その遠心上清を用いた。リンパ球幼若化反応は、PBMCを*in vitro*で培養後、³H-チミジンの細胞への取り込みを測定し、cpmで表した。細胞表面抗原は抗CD3、CD25、TCR- $\gamma\delta$ 1を用い、2 color解析を行った。〔成績〕 1) リンパ球幼若化反応は、健常成人(n=10)無刺激 0.2×10^3 、菌体(1 μ g/ml) 5.8×10^3 、PPDs(0.2 μ g/ml) 13×10^3 、肺結核患者(n=10)では無刺激 0.5×10^3 、菌体 18×10^3 、PPDs 44×10^3 であった。2) γ/δ T細胞の割合は、培養前、健常成人4.2%、肺結核患者5.3%と差はなかった。培養後、健常成人無刺激4.3%、菌体10.9%、PPDs11.8%、肺結核患者無刺激3.3%、菌体4.2%、PPDs4.3%であった。健常成人において、菌体、PPDs刺激によって γ/δ T細胞の増加が認められた。これは10例中高反応者2例を含むものであり、この2例を除くと、それぞれ、4.1%、3.9%となり、変化はなくなった。3) 培養後、抗TCR- $\gamma\delta$ 1陽性細胞中CD25(活性化のマーカーとした)陽性の割合をみたが、健常人10例中5例、患者10例中2例において活性化 γ/δ T細胞が増加した。〔考案〕 肺結核患者では、*in vitro*でのPBMC幼若化の系でみ限り、 γ/δ T細胞の増加はなかった。しかしながら、健常人では培養後、 γ/δ T細胞増加例2例、活性化 γ/δ T細胞存在例5例があった。*in vivo*における抗原量の差異により、 γ/δ T細胞の結核菌に対する防御機構にしめる軽重の違いがあり、特に健常人においては、 α/β T細胞(優位)型、 $\alpha/\beta \cdot \gamma/\delta$ T細胞(並列)型ともと言える反応性のスペクトラムの広さの存在する可能性が示唆された。

B 19. 慢性難治性肺結核症の免疫学的検討[○] 多田敦彦・河原 伸・塩見勝彦・竹内 誠・神坂 謙・三島

康男・吉本静雄・松山恒男・木畑正義(国療南岡山病院内) 岸田綱太郎・宇野賀津子・岸 惇子(京都パストツール研)

〔目的〕 慢性難治性肺結核患者を対象に各種の免疫学的パラメーターの測定を行い、慢性難治性肺結核症の免疫学的特徴について検討した。〔方法〕 対象は多剤耐性菌の長期排菌が認められる慢性難治性肺結核患者12例であり、4例に糖尿病の合併があった。全例比較的広範な肺結核病巣を有していたが、過去1年間は胸部レントゲン所見には変化は認められず、全身状態は良好であった。インターフェロン(IFN)産生能の測定は、全血を測定材料に用い、IFN- α 産生にはHVJ、IFN- γ 産生にはPHAによる刺激を行い、IFNの力価はIFN- α はFL細胞とVCV、IFN- γ はWISH細胞とVCVを用いた50%CPE抑制によるマイクロアッセイによって算定した。〔成績〕 白血球数の平均値は8,767/cmm、リンパ球割合の平均値は33.2%、CD4の平均値は44.2%、CD8の平均値は23.2%、CD4/CD8比の平均値は2.42、4例が高値、1例が低値であった。血清IgGの平均値は2,400 mg/dl、11例に高値が認められた。IgAでは平均値639 mg/dl、10例に高値が認められた。IgMでは平均値144 mg/dl、2例に高値が認められた。PPD皮膚反応では、発赤の径の平均値は31 mm、陰性は1例であり、PHA皮膚反応では、発赤の径の平均値は35 mm、陰性は1例であった。リンパ球幼若化検査では、³H-TdR uptakeの平均値はCon-A刺激では36,262 cpm、PHA刺激では38,606 cpmであった。IL-2産生能の平均値は21.8 IU/ml、4例に産生亢進が認められた。IFN- α 産生能の平均値は難治性肺結核患者では4,734 IU/ml、健常者(n=18)では9,179 IU/mlであり、難治性肺結核患者では健常者に比し有意な低下が認められた。IFN- γ 産生能の平均値は難治性肺結核患者では191 IU/ml、健常者では283 IU/mlであり有意差は認められなかった。慢性難治性肺結核患者におけるIFN- α 産生能と血清CRP値との相関性を検討したところ、両者には負の相関が認められたが、有意性は認められなかった。〔考案〕 慢性難治性肺結核症では、IFN- α 産生能の低下が認められたが、リンパ球機能に関する免疫学的パラメーターは正常ないし亢進傾向が認められ、慢性結核菌感染に対する防御反応を表すものと考えられた。IFN- α 産生能測定の意義は十分には明らかになっていないが、骨髄移植、尿毒症、悪性腫瘍、糖尿病などにおけるIFN- α 産生能低下が報告され、ウイルス感染のみならず免疫能の把握に有用と考えられている。慢性難治性肺結核症ではリンパ球が関与する免疫能は正常か亢進しているが、IFN- α が関与する免疫能は抑制傾向にある可能性が示唆された。

B 20. BCG投与による抗体の産生およびBCG抗原

保有腫瘍細胞への *in vivo* での結合 °佐々木甚一・福土主計(弘前大医細菌)

〔目的〕 BCG 抗原は、実験動物腫瘍細胞に広く分布していることをこれまで報告してきた。さらに BCG 抗原の発現はヒト腫瘍細胞にも見られることが最近判明し、演者らもヒト膀胱腫瘍細胞に BCG 抗原のあることを報告してきた。またヒトメラノーマ、食道癌、肺癌細胞にも BCG 抗原の発現のあることが報告され、動物腫瘍細胞からヒト腫瘍細胞まで BCG 抗原の分布する成績が集積されつつある。一方、ヒト膀胱腫瘍の治療に BCG 生菌の膀胱内注入療法が有効であることが判明し、FDA は 1990 年に治療法として承認した。BCG 抗原を持つ腫瘍を BCG で治療した場合、抗体の産生されるであろうことは推測されるが、産生された抗体が *in vivo* で腫瘍細胞上の BCG 抗原に結合するのかどうかはまだ解明されていないので検討した。〔方法〕 BCG の超音波処理菌を BALB/c マウスに 500 μ g/匹/週を 3~5 週間腹腔内 (IP) および経口投与した。免疫動物の抗 BCG 抗体の測定はオクタロニー、ELISA 法で調べた。抗体の BCG 抗原保有腫瘍細胞への結合は間接蛍光抗体法で調べた。BCG で免疫したマウスに BCG 抗原を持つ CT 26 腫瘍を 10^6 個皮内移植し、腫瘍移植後 21 日目に腫瘍の発育を調べると同時に、発育腫瘍を摘出し間接蛍光抗体法で抗 BCG 抗体の結合性を調べた。また Meth A 腫瘍を移植したマウスに BCG 単クローン抗体を投与し、24 時間後に腫瘍を摘出して抗体の検出を試みた。さらに Meth A 腫瘍細胞を抗体とともに組織培養し、*in vitro* での殺細胞作用を調べた。〔成績・考案〕 BCG 500 μ g/匹/週、3 回の IP 投与で ELISA 値で $128 \times$ 、5 回投与で $16,000 \times$ 以上、また経口 3 回投与で $32 \times$ 、5 回投与で $1,024 \times$ の抗体価であった。これらの抗血清を用いて Meth A 腫瘍細胞への結合性を調べたところ抗体の結合が観察された。BCG 免疫マウスへ CT 26 を移植したところ腫瘍の発育が抑制されたものもあり、発育した 21 日目の腫瘍を調べたところ抗 BCG 抗体が腫瘍細胞へ結合していた。また Meth A 腫瘍を移植したマウスに BCG 単クローン抗体を投与したところ、24 時間後に腫瘍細胞に抗体の結合を観察した。これらの成績は抗 BCG 抗体が腫瘍細胞上の BCG 抗原に短時間内に結合し、長時間にわたり腫瘍細胞上にとどまることを示している。また抗体が *in vitro* で殺腫瘍細胞作用を示すことより、*in vivo* においても同様の作用を持つことが示唆された。BCG の抗腫瘍作用はこれまで細胞性

免疫賦活化からのみ説明されてきたが、腫瘍細胞が BCG 抗原を発現している場合には、抗 BCG 抗体による直接の殺細胞作用、そして ADCC を含めた抗腫瘍効果をも期待でき、BCG の抗腫瘍作用の機序に抗 BCG 抗体の役割も考慮することが必要であると思われた。

B 21. 肉芽腫性肺疾患における soluble CD8, soluble IL-2 receptor の検討 °佐藤滋樹・佐橋浩一・伊藤伸介・野田正治・羽柴初美・佐藤俊英・伊奈康孝・高田勝利・山本正彦(名古屋市大医 2 内) 鳥井義夫(名古屋第二赤十字病) 吉川公章(大同病) 浦田淳夫(多治見市市民病)

〔目的〕 近年細胞性免疫の活性化が関与する種々の疾患で、soluble CD8 (以下 sCD8) および soluble IL-2 receptor (以下 sIL-2R) 量が測定され、高値であることが報告されている。今回われわれは、肉芽腫性肺疾患である肺結核症とサルコイドーシス患者の血中 sCD8, sIL-2R 量を測定し、臨床所見との関連、および sCD8 量と sIL-2R 量との関連について検討を行ったので報告する。〔方法〕 対象は肺結核症 15 例 (男性 9 例, 女性 6 例), サルコイドーシス 26 例 (男性 7 例, 女性 19 例) であり、対照として健康人 16 例 (男性 12 例, 女性 4 例) を用いた。末梢血より血清を分離し、sCD8 量, sIL-2R 量を酵素免疫測定法 (ELISA) にて測定した。〔成績〕 肺結核症患者の血中 sIL-2R 量は正常対照と比較して有意に高値であった。肺結核症患者の血中 sCD8 量は正常対照と比較して高値の傾向であったが有意差はなかった。肺結核症患者の sIL-2R 量と sCD8 量の間には有意な正の相関関係がみられた。サルコイドーシス患者の血中 sIL-2R 量は正常対照と比較して有意に高値であった。サルコイドーシス患者の血中 sCD8 量は正常対照と比較して高値の傾向があったが有意性はなかった。しかし、血清 ACE 値が $21.4 \text{ IU/l/}37^\circ\text{C}$ を超すサルコイドーシス患者の血中 sCD8 量は正常対照と比較して有意に高値であった。サルコイドーシス患者の血中 sIL-2R 量と血中 sCD8 量の間には有意な正の相関関係がみられた。また、血中 sIL-2R 量と ACE 値、および血中 sCD8 量と ACE 値の間にも有意な正の相関関係がみられた。〔考案〕 今回の検討で、肺結核症、サルコイドーシスにおいて、血中の sIL-2R 量, sCD8 量は、正の相関関係を持ちながら有意に増加あるいは増加する傾向がみられた。このことは、両疾患において、sIL-2R, sCD8 とも、細胞性免疫の亢進をよく反映し、肉芽腫形成に何らかの役割を果たす可能性が示唆された。

疫学・管理 I

第1日〔4月16日(木) 9:20~10:10 C会場〕

座長 池田宣昭 (国療南京都病)

C1. 健常若年者と若年結核患者のツベルクリン反応の検討 °川辺芳子・佐藤紘二・村上国男・毛利昌史・片山透(国療東京病)

〔目的〕 ツベルクリン反応には既感染の有無の他にBCG歴、ブースター効果、リンパ球免疫能等の修飾因子があり、また技術上の問題もあり判定には慎重を要する。1989年予防内服の適応が29歳までに引き上げられた。その対象の選択基準は排菌者との接触、BCG歴、ツ反の大きさによるが、判断するうえで健常者のツ反の分布を知ることが重要であり、健常若年者のツ反成績を調査し、若年結核患者と比較した。〔方法〕 対象は当院附属看護学校1年生で1982年から91年の10年間の入学者、計812例である。患者は1984年から89年の6年間の29歳以下の結核入院患者302例のうち、ツ反成績の明らかな201例である。男121例、女80例、10代47例、20代154例であり、I型2例、II型124例、III型63例、胸膜炎11例、気管支結核1例である。ツ反は一般診断用ツベルクリン液(PPDs, 0.05 μ g/0.1ml)を用い、48時間後に判定した。発赤径、および硬結、水泡、二重発赤の有無で判定した。〔成績〕 看護学生812例では発赤径0~9mm92人(11.3%)、10~39mm610人(75.2%)、40mm以上110人(13.5%)であり、判定 $\#$ は25人(3.1%)であった。一方、結核患者201例は、0~9mm5例(2.5%)、10~39mm111例(55.2%)、40mm以上は85例(42.3%)であった。判定 $\#$ は20例(10.1%)であった。〔考案〕 看護学校入学時のツ反で発赤径の大きい人が多いことに注目し調査したが40mm以上が13.5%であった。20歳の推定既感染率は1985年4.2%、1990年2.4%とされている(森による)が、調査期間10年の平均を仮に4%としても、残る9.5%77人での反応の大きい原因は何であろうか。大部分がBCG接種歴があり、ツ反もくり返し行われていることによるブースター効果と考えてよいのだろうか。接種、判定の技術も関与しているかもしれないが、状況によっては予防内服が過剰に行われる可能性もあると考える。一方、結核患者でも比較的反応の弱い例も多いことに注目したが、30mm以下は50.7%、40mm以下は57.7%であった。患者群のBCG歴、ツ反歴はカルテよりの情報が不十分で検討できなかった。

〔結論〕 健常若年者でツ反発赤径が、13.5%で40mm以上であった。患者群では半数が30mm以下であり必ずしも反応が強く出るとは限らなかった。以上より、ツ反の評価および予防内服の対象選択の判断には慎重を要すると考える。

C2. BCG接種率と「ツ反」成績の地域較差に関する研究 °徳留修身・森亨(結核予防会結研)

〔目的〕 1980年代におけるわが国の、乳幼児および学童に対する「ツ反」成績およびBCG接種率について、都道府県・政令指定都市(再掲)別(以下「県別」)の年次推移をもとに、地域較差を検討した。〔方法〕 データは年別の保健所運営報告、厚生省人口動態統計、結核登録者に関する定期報告等による。4歳未満の者に対するBCG(定期)接種率の算出では前年までの3年間の平均出生数を分母とした。なお、この10年間に0~14歳の結核罹患率は半減している。〔成績・考案〕 全国の4歳未満のツ反陽・疑陽性合計は11%から7%へと推移しており、10年間の総計は徳島の18.8%から東京の2.5%と大きく隔たり、順位は例年ほぼ一定している。この率は、政令指定都市(京都を除く)が都道府県より大幅に低率を示す。これには結核の蔓延度よりも皮内注射や判定の技術、検査時の年齢、および検査機会の頻度等が大きく関与しているとみられる。またこの率は小・中学生におけるツ反陽・疑陽性率とは強い負の相関を、結核平均治療期間(全年齢)とは強い正の相関を示している。また4歳未満のBCG接種率は80~92%を推移し89年には88%となっている。県別では石川の96.2%から奈良の70.3%という広がりがある。ツ反陰性者のうち禁忌等によるBCG接種中止率は徳島の9.75%から鹿児島県の1.96%という広がりがあり、この率と先述の陽・疑陽性率との間には著明な正の相関がある。予防接種に関する技術の適切さと基本方針との間に関連があると考えられる。即ち、BCG接種率を低下させるこれらの多分に人為的な2つの原因は重なりやすいことが観察される。またこの接種率は結核平均治療期間(全年齢)とは強い負の相関を、新登録(全年齢)中の菌陽性の割合とは強い正の相関を示している。小中学生の大半は過去にBCG接種歴があり、ツ反陽・疑陽性率は、4歳未満の同指標の低率県で、しかも結核蔓延度の低い県でも

高率を示している。特に沖縄では81年までの低率から翌年には一挙に高率に転じており、復帰後のBCG接種技術の導入が適切に行われたことが窺える。中学生におけるツ反陽・疑陽性率と新登録（全年齢）中の菌陽性の割合とは強い正の相関がみられる。〔結論〕 県別にみた4歳未満および小中学生におけるツ反成績・BCG接種率は、全年齢における菌検査実施状況や治療期間など結核管理のいくつかの指標と強く関連していることが窺われる。これらが全国の傾向と大きく隔たっている地域ではいっそうの精度管理を要すると思われる。

C 3. 医療従事者の結核症例の検討 °大橋信之・倉岡敏彦・住吉秀隆・藤井 誠・川瀬 清・新関久仁子・古川典子・大岩慈郎・北口聰一・結城 庸（国家公務員等共済組合連合会吉島病内）

〔目的〕 当院を受診した活動性肺結核患者の中に、毎年平均して医療従事者の症例が認められている。医療従事者はハイリスクグループと考えられるため、当院を受診した医療従事者の結核症例について検討を行ってみた。〔方法〕 1985年～91年の7年間に当院を受診し化学療法を施行された活動性肺結核患者で医療に従事するもの18例について年齢、性別、職種、発見動機、喀痰検査成績、学会病型分類、医療方法、最終診断名について検討した。〔成績〕 年齢は、20歳代7例、30歳代5例、40歳代2例、50歳代1例、60歳代2例、70歳代1例であり、平均年齢は37.7歳であった。性別は男性11例、女性7例であった。職種別では、医師8例、歯科医師1例、臨床検査技師3例、看護婦6例であった。医師8例中3例が病理医であった。検査技師3例はいずれも喀痰などの検体を扱い、このうち2例は病理解剖にも立ち合っていた。発見動機では、検診異常例が3例、自覚症状を有し医療機関を受診したものが15例であった。喀痰成績では、塗抹、培養とも陽性のものが6例、塗抹陰性、培養陽性のものが2例、塗抹、培養とも陰性のものが10例であった。胸部X線所見による日本結核病学会病型分類では、Ⅱ型4例、Ⅲ型11例、PI 3例、病巣の拡がりは、1が12例、2が3例、病側は1例を除いてすべて片側であった。18例中入院加療を行ったものは13例であった。最終診断名は、肺結核11例、気管支結核4例、滲出性胸膜炎3例であった。〔考案〕 今回の症例はいずれもその感染源が特定できない。明らかに初感染結核の形態をとったものは、医療に従事する際に感染を受けた可能性が十分あると考えられる。全症例中のほとんどが結核病棟を有しない一般医療施設に勤務しており活動性結核患者に接した機会については不明部分が多い。一般医療施設においても今後職員検診の機会にツ反を行うなどの対策が必要ではないかと考えられた。また、18例中6例が病理細菌関係者であり6例中5例は直接病理解剖に立ち合う機会があった。このことから病理解

剖時などの感染予防にも新たな対策が必要ではないかと考えられた。〔結論〕 当院を受診した医療従事者の結核症例18例について検討した。医療従事者は全体として、また特に病理関係者は結核感染に対しハイリスクであることを再認識し、改めて感染予防に努めるべきと考えられた。

C 4. 職域集団における肺結核の発生状況について

°宮川 寛・山田隆一・田村静夫（NTT東京中央健康管理センタ）中村利彦（昭和女子家政）

〔目的〕 肺結核の罹患率は全国的に1977年頃まで順調に低下したが、それ以後は減少傾向が鈍化しており最近では若年者を中心に罹患率の停滞もしくは再上昇が懸念されている。地域における肺結核の発生状況に関する報告は多いが、職域における報告は少ない。今回われわれの職域における肺結核の発生状況について検討したので報告する。〔方法〕 東京地区NTT社員（約4万人）を対象とし、1960年～89年の30年間に職場の定期健康診断（問診および胸部間接レントゲン写真）または自覚症状により発見された肺結核患者（再発例、胸膜炎を除く）について調査し、発生数、発生率、排菌率、検診による発見率を経年的に検討した。なお、発生率、排菌率は全受診者から肺結核の既応のある者を除いた数を母数とし1,000人対で求めた。〔成績〕 1) 発生数および発生率：1960年の57例、1,000人対2.5を最高に以後減少し、1981年には8例、1,000人対0.2まで低下したが、82年以後頭打ちまたは再上昇傾向が見られ、89年には17例、1,000人対0.4まで上昇していた。性、年齢別に見ても同様の推移が認められ男女での発生率に大きな差はなかったが、年齢別では39歳以下の若年層が40歳以上の高年層に比べて発生率が高い傾向があった。2) 排菌率：1,000人対排菌率（塗抹、培養）は経年的に減少し、1979年には最低の0.02となったが、80年以後漸増し89年は0.18であった。新規発生患者に占める排菌者の割合は20～30%前後で、30年の間に大きな変化はなかったが、近年は上昇し、89年は47.1%であった。塗抹陽性例に限って見ると1,000人対発生率、新規発生患者に占める割合とも79年までは比較的一定しており、前者は0～0.05、後者は0～10%程度であったが1980年以後に増加傾向が見られた。3) 検診による発見率：1960年～79年までは80～90%の例が検診で発見されていたが、80年以後やや低下し、89年は64.7%であった。ただし発見実数を見ると81年の7例が最も少なく、82年以後は再び増加していた。〔考案・結論〕 われわれの職域における過去30年間の肺結核発生状況について検討した。発生数、発生率、排菌率、塗抹陽性率はいずれも1980年代以後に上昇、再上昇傾向が認められ今後の動向が注目される。健康診断による発見率は80年代に入ってから低下していたが、発見実

数では82年以後再び増加しており、発生数、発生率が再上昇していることと合わせて職域における肺結核管理の重要性が再認識された。

C 5. 一般病院における職員の結核罹患状況 ° 下出久雄(病体生理研) 大石不二雄(立川相互病)

〔目的〕 病院職員の結核罹患率は一般のそれより高いとされているが、調査成績は少なく、発生率に影響する因子も複雑なため、より多くの調査成績による検討が必要である。〔方法〕 全国16道府県の17病院のアンケート調査および東京の2病院の直接調査を行い、病院別、職種別平均年間発生率と発病者の職種別年齢分布を明らかにし、詳細な調査の出来た10病院について年度別発生率、勤務年数別分布、発見方法、胸部X線所見、菌所見、院内での感染の機会の有無、各病院の平均年間結核患者発見数と職員結核発生数との関係などを検討した。また調査対象外の1病院を含む3病院の多発例の検討を行った。〔成績〕 ①平均年間発生率(10万対)は全国平均で115.9であったが、6病院で0、他の病院では76.2から597.0までかなりの差がみられ、職種別の発生数と率はX線技師2, 233.6, 医師6, 168.1, 検査技師3, 141.6, 看護職24, 122.8, 事務5, 84.8, その他3, 58.7, の順に高率であった。②発病者の年齢は20歳代19(44.2%), 30歳代12(27.9%), 40歳代11(25.6%)で、③勤務年数別では<3年が10(33.3%), ≥3, <6年が6(20%), ≥6年14(46.7%)(うち≥16年が16.7%)であった。④発見方法は定期検診17

(54.8%), 有症状受診13(41.9%), ⑤X線所見はⅢ₁型22(71.0%), Ⅱ₁, Ⅱ₂, P1がともに2(6.4%)で、残りの3例は肺病変なく頸部リンパ節結核、結節性紅斑、血痰(菌陽性)が各1例で、⑥菌所見は塗(+)培(+)5(16.1%), 塗(+)培(-)3(9.7%), 塗(-)培(+)7(22.6%), 塗(-)培(-)16(51.6%)。⑦院内感染の機会「有」54.8%。⑧結核患者発見数年間≤10の病院では職員結核数≤3, 患者発見数≥16の病院では職員結核数5~9であった。⑩2病院で短期間の多発がみられ、1病院では7名の研修医中3名が、他の病院では同一職場の3名の看護婦が発病した。前者では感染源は単一ではなかったが、後者では同一であり、いずれも救急入院した超重症結核患者が感染源と思われた。調査対象外の病院での多発は年間9例で、医師、看護婦、検査技師、医事課職員、その他各種職種にわたっており、感染源は単一とは考えにくかったが、救急入院の重症者(死亡剖検)や同じ月に入院した3名の大量排菌例が感染源と思われた。〔考案と結論〕 発生率は職員の年齢分布、在職期間、病院の立地条件、大量排菌例の入院の有無、診断、治療のおくれなど種々の要因に影響されるから計画的な調査が必要である。医療職がそれ以外の職種に比し発生率が2~3倍高いので、院内感染による発病が多いと思われる。感染源は未診断の救急入院の重症者が多いと思われ、これら患者の早期診断と治療が大切である。職員結核の管理では就労後のツ反の経過の把握、有症状時の検診による早期発見や化学予防が必要である。

疫学・管理 II

第1日〔4月16日(木) 10:10~10:50 C会場〕

座長 坂谷光則 (国療近畿中央病)

C 6. 当院における若年者肺結核症例の検討 ° 岸不盡彌・佐藤俊二・鎌田有珠(国療札幌南病内) 平田保(同外) 秋田久美(東日本学園大医歯クリニック内)

〔目的〕 新規肺結核患者の減少傾向の鈍化が指摘され、その原因については初感染率、BCG接種率の低下や定期結核検診の受診率の低下などがあげられているが、実態は明らかでない点が多い。そこで当院における若年者肺結核症例の検討を行った。〔方法〕 対象は1989年1月から90年12月の間に当院結核病棟に入院した15歳以上30歳未満の若年肺結核患者について、発見経路、病型、治療内容等について検討した。〔成績〕 1989年1月から90年12月の間に当院に入院した結核患者総数は432症例で、このうち15歳以上30歳未満の若年肺

結核患者は34症例8%であった。初発症状は34症例中29症例は咳嗽、発熱、胸部痛などの自覚症状のために医療機関を受診し、結核を疑われた。5症例は自覚症状がなく、学校あるいは職場検診の胸部X線写真によって発見された。若年結核患者の職業は、事務職が12人、サービス業9人、学生4人などであった。職場内発生事例は理容師2人がいた。病型は学会分類Ⅱ型5症例、Ⅲ型29症例で、拡がりは1が25症例、2が9症例であった。胸水は7症例に認め、うち1例は両側に認めた。喀痰の結核菌検査では、塗抹陽性は19症例(56%)、培養陽性20症例(59%)、塗抹培養とも陰性9症例(27%)であった。ツベルクリン反応は陰性15%、疑陽性6%、陽性64%、中等度陽性以上15%であった。治療は全症

例に化学療法が施行されていたが、22症例(65%)はINH, RFP, SMの三者療法であった。結核菌の陰性化率は喀痰塗抹検査で入院1カ月で31症例91%, 培養検査では入院2カ月で90%を超え、4カ月目で100%に達していた。入院期間は1カ月から8カ月、平均4カ月であった。〔考案〕今回の症例では肺門部リンパ節腫脹を伴う初感染と思われる例は明らかではなかったが、自覚症状のない学校あるいは職場検診発見例が5症例に見られ、既感染率の低い若年者集団での対策が重要であることを示唆した。〔結論〕1) 1989年1月から90年12月の間の当院における30歳未満の若年肺結核患者は8%であった。2) 若年肺結核患者の発見は85%が自覚症状による医療機関の受診であったが、15%は自覚症状はなく検診によるものであった。3) 病型では比較的軽症例が多く、化学療法に対する反応は良好であった。

C 7. 自己退院した肺結核症例の検討 °佐々木結花・山岸文雄・鈴木公典・八木毅典・宮澤 裕・白井学知・佐藤展将・東郷七百城・庵原昭一(国療千葉東病呼吸器)

〔目的〕肺結核患者が発見され、入院治療に移行したものの、自己退院する症例は少なくない。また自己退院により治療の中断となる症例も多い。今回、自己退院した症例について検討したので報告する。〔方法と対象〕1988年1月より91年7月までに、当院を自己退院した27例について、臨床像、入院時背景、退院に至った状況等について検討した。〔成績〕男性26例、女性1例で、外国人症例が男性2例、女性1例含まれた。年齢は18歳から80歳、平均45.7歳で、年齢層のピークは40歳代であった。入院時職業はなしが8例、日雇い労働者が8例、ブルーカラーが6例、飲食業が2例、ホワイトカラーが2例、学生(外国人)が1例であった。行路病者は2例、独居者は16例であった。受診動機は有症状受診が21例、検診発見例が3例、保護された者が2例、当院外来中に再度入院した者1例であった。有症状受診例のpatient's delayは平均2.7カ月、doctor's delayは平均0.5カ月であった。初回治療例は17例、再治療例8例、継続治療2例であり、前回入院時自己退院していた症例は6例であった。入院時喀痰検査は、塗抹陽性例は24例、そのうちガフキー3号以上の大量排菌者は20例、塗抹陰性培養陽性例は3例と全員が排菌者であった。入院時胸部エックス線所見はI型1例、II型25例、III型1例と有空洞例が96%を占め、拡がり3は9例を占めた。入院時合併症は、“なし”が9例、糖尿病が12例、胃潰瘍が7例、肝硬変・肝炎が7例、アルコール依存症が2例、その他3例であった。自己退院理由は飲酒14例、無断外泊後帰院しない者11例、その他2例であった。退院時1カ月以内の喀痰検査で排菌陽性例は12例、塗抹培養陰性例は15例であった。退院後外

来加療に移行し終了し得た者6例、外来加療に移行したが途中で中断したもの2例、外来受診をせず、自己退院後の加療が不明であった者14例、現在も外来加療中の者3例、転院した者2例であった。〔考案〕自己退院例は合併症も多く進行例が多く認められ、確実な治療が必要であるにもかかわらず、排菌が継続したまま退院するケースも多く、肺結核対策における大きな問題であると考えられた。〔結論〕①自己退院者27例について検討した。②大量排菌者および胸部エックス線写真上進行例が多かった。また、糖尿病、肝疾患などの合併症を有する症例が多かった。③入院時職業が無職、あるいは日雇い労働者と不安定な症例が多かった。独居者が多かった。④自己退院理由は、飲酒、無断外泊であった。⑤外来加療に移行できない症例が半数を占めた。⑥外国人症例が3例含まれた。

C 8. 悪性腫瘍の経過中に発見された肺結核症 °小松彦太郎・永井英明・毛利昌史・片山 透(国療東京病呼吸器)

〔目的〕肺結核症は年々減少傾向にあるがその減少の割合は低下しており、依然として呼吸器分野では最大の感染症であることには変わりはない。肺結核症の大部分は結核専門病院で治療されているのが現状であるが、一般病院でも一定の条件下で治療が可能ではないかとの動きがみられている。このような社会的背景をふまえ悪性腫瘍の経過中に発見された肺結核症の問題点について検討した。〔対象と方法〕悪性腫瘍の経過中に肺結核症と診断され当院に転院された症例は49例である。このうち非定型抗酸菌症(AM症)は5例である。また塗抹で1回のみ陽性が1例である。この6例を除いた43例を対象に、悪性腫瘍の治療と肺結核症発症の関係、診断上の問題、抗酸菌の同定、治療経過等について検討し、管理上の問題とくに結核専門病院への転院の必要性について検討した。〔成績〕性別では、男性40例女性3例と圧倒的に男性が多い。年齢分布では60歳未満が10例、60歳代14例、70歳代14例、80歳以上5例と高齢者に多く見られている。悪性腫瘍の種類および症例数は、胃癌12例、肺癌11例、喉頭癌3例、膀胱癌3例、悪性リンパ腫3例、その他11例である。肺結核症の発症および診断に問題のみられた症例は8例である。1例は肺癌の放射線照射による肺臓炎にステロイドが投与されその後結核が発症している。肺癌の3例は両者の病巣が接近していたため結核の診断が遅れている。食道癌の1例は結核巣を転移巣と誤診し放射線照射を行っている。結核の治療経過を早期死亡の1例、自己退院の1例を除いた41例についてみると、菌陰性化までの期間は1カ月22例、2カ月9例、3カ月8例、5カ月1例、排菌持続1例と大部分は3カ月以内である。〔結論〕悪性腫瘍の経過中の抗酸菌陽性例の扱いは今後も重要な問題で

ある。AM症が5例見られており、PCR法、DNAプローブなどによる早期同定が必要である。ステロイドや免疫抑制剤を使用する時は注意が必要である。肺結核症の菌陰性化までの期間は大部分が3カ月以内である。肺結核と診断されるまでが問題であり、悪性腫瘍の存在が肺結核の治療に問題を及ぼすことは少ないと考えられる。以上より、結核の既往歴のある例、多剤耐性菌排菌例など治療困難例を除けば一般病院での治療は可能であり、専門病院へ転院を必要とする症例は少ないものと思われる。

C 9. 札幌医科大学附属病院における病室単位の結核患者の収容について °三鶯 雄(札幌医大公衆衛生) 加藤誠也・本田泰人・浅川三男・鈴木 明(札幌医大3内)

〔目的〕 近年、結核患者の減少に伴い、全国各地の結核医療施設でも結核病床の削減ないしは撤廃が行われている。一方で、結核患者の高齢化の傾向が指摘されており、今後合併症を有する患者の増加が予測されている。このような結核医療を取り巻く状況の中で、大学病院・総合病院等においても結核病床を有する施設が大幅に減少しており、今後合併症を有する症例の診療上並びに教育上支障を来すのではないかと危惧されている。札幌医科大学第3内科では、新病棟設立(1983年8月)以来、全病床51床中6床(12%) (男性・女性各々3床)を独立した設備を有する結核病室として、一般病棟内に設置し結核患者を収容している。今回、当科結核病室に入院した患者の臨床的特徴と病床の利用状況について報告する。〔資料と方法〕 1983年8月から90年9月までの間に札幌医科大学第3内科結核病室へ入院した結核患者

の診療録に基づき、年齢分布・排菌状況、胸部X線学会分類、診断根拠等の臨床的特徴ならびに結核病室の運営状況等を調査分析した。〔成績〕 調査期間中の入院患者数は男性63例・女性48例合計111例で、同期間中の全入院患者数の6.8%であった。年齢別内訳は、30歳未満32例・30～59歳42例・60歳以上37例であった。診断別内訳は、肺結核77例・粟粒結核7例・気管支結核8例・結核性胸膜炎15例・リンパ節結核3例・非定型抗酸菌症1例であった。診断方法別内訳は、細菌学的80例・病理組織学的9例・臨床的22例であった。全症例中24症例(21.6%)に合併症を認めたが、内訳は肺癌2例・間質性肺炎1例・気管支拡張症1例等の呼吸器疾患の他、膠原病7例・糖尿病6例・腎不全1例・成人T細胞性白血病(ATL)1例等免疫力の低下を惹起する病態が認められた。全患者の平均入院期間は、2.7カ月であった。病床利用率は75%以上であり、比較的有効に利用されていると考えられた。〔考案〕 結核患者は年々高齢化の傾向を示していると報告されており、このことは合併症を有する結核患者が今後増加する可能性を示唆している。このような状況では、呼吸器科医あるいは内科医のみでは診療上対応できない事態も予測され、総合病院内に結核病室を設置する意義は大きいと考えられる。さらに、医療従事者の結核に対する関心の低下が指摘されている今日、医療機関に結核病床を保有することは、学生ならびに医療従事者の教育上必要と考えられる。上述したごとく、本施設は小規模ではあるが、診療ならびに運営が比較的円滑に行うことができ、医療機関ならびに総合病院における結核診療の参考になるものとする。

疫学・管理 III

第1日〔4月16日(木) 10:50～11:30 C会場〕

座長 山口 亘 (大阪府立看護短期大)

C 10. 近畿地区国療における抗酸菌症の現状—長期入院例の検討— 近畿地区国療胸部疾患研究会 : °西村 治・竹中孝造(和歌山病)高橋達夫・永井 彰(紫香楽病)立石昭三・川上 明(比良病)池田宣昭・井上修平・高橋憲太郎・中谷光一(南京都病)小原幸信(宇多野病)坂谷光則・曾根未年生・吉田進昭・喜多舒彦(近畿中央病)上田英之助・野間啓造・田中茂治・仲 哲治(刀根山病)加藤元一・尾藤慶三(千石荘病)大迫 努・黒須 功・山本英博(兵庫中央病)金井廣一(青野原病)塚口真理子・北村 曠・白井史

朗・宮崎隆治(西奈良病)

〔目的〕 結核病治療の疫学的検討の一助として1年以上の長期入院例の検討を行った。〔方法〕 昭和63年、平成元年の2年間に近畿地区国立療養所に入院した抗酸菌症のうち、1年以上の入院治療を行った症例、計154例を対象とした。〔成績〕 長期例の患者総数に対する割合は昭和63年5.5%、平成元年4.8%であり、男女割合は74%と26%であった。長期例の平均年齢は男62歳、女71歳で、全患者の平均年齢男56歳、女57歳と比べて高齢であった。特に女性患者の6割が70歳以上と際

だっていた。AM症例は5.5%と予想に反して低く、年度別AMの発生頻度は全入院例では昭和63年4.9%、平成元年8.7%と増加を示しているが、長期例では逆にそれぞれ7.0%、3.9%と低下を示していた。治療歴の検討では初回が42%、継続と再治療がそれぞれ31%、25%で、全患者の初回65%、継続14%、再治療19%と大きく異なっていた。発見動機では70歳以上の患者で他病治療中の発見が約27%と70歳以下の患者の有症状発見84%と特徴的な対比を示していた。耐性検査では全剤感性は29%と低く、不完全耐性を含む耐性菌保有者は44%に達していた。合併症は約70%の患者で何らかの合併疾患を有しており、喘息、呼吸不全等を含む呼吸器疾患の合併は15%に見られ、全入院患者での呼吸器合併症の頻度7.8%の約2倍を示した。糖尿病合併は約15%であったが、悪性疾患は1%と低値であった。予後の検討では死亡率が17.5%と、全入院患者の7.8%の約2倍の高値を示し、年齢の上昇に伴って死亡率は高くなり、70歳以上では25%の値を示した。〔結論〕全入院患者との比較において、長期入院例では、①高齢者が多い。②AM菌保有者の比率は高くない。③初回治療者の割合が低い。④耐性菌保有者の割合が高い。⑤呼吸器合併症が多い。などの特徴があげられるが、高齢者入院における家族の支えに問題があると思われる症例も散見された。

C 11. 狭山保健所における3年間の「予防可能例」の検討 小松良子(埼玉県狭山保健所)

〔目的〕阿彦が提唱している「予防可能例」に該当する事例を要因別に分類し、実態を把握することにより、管内人口296,676人(1991年10月1日現在)の狭山保健所における結核対策に資する。〔方法〕当所における1988~90年の3年間の結核新登録患者のうち菌陽性肺結核を対象とし、登録票、訪問記録を基礎資料として菌所見、既往歴、家族歴、検診歴、症状発現状況、受診、診断状況、合併症、および定期外(家族および接触者)検診実施状況を調査し、「予防可能例」を6大要因別に分類した。〔成績〕①1988、89、90年の新登録患者は、49、54、57人、計160人で、罹患率は17.1、18.5、19.3と増加傾向であった。なお、埼玉県の罹患率は29.3、29.0、29.7であり、これと比較するとかなり低かった。今回の検討の対象としたのは、このうちの菌陽性肺結核例でそれぞれ27、24、30人、計81人であり、これは全登録患者の50.6%に相当した。②要因1の「発見の大幅な遅れ」(症状出現から診断まで3カ月以上)は30人(37.0%)であった。③要因2の「検診長期未受診」(阿彦によれば40歳以上で3年以内未受診)は、不詳例が多かったが、3年以内未受診者は全年齢で9人(11.1%)、40歳以上で7人(8.6%)であった。④要因3の「定期検診事後管理不徹底」例は2人(2.5%)で、要

因4の「定期外検診不徹底」から発病したと推測される例1人(1.2%)であり、新登録菌陽性者の定期外検診不徹底からその後発病者が出た例が2人あった。⑤要因5の「予防可能例からの2次感染」と要因6の「その他」(治療中断、拒否者からの感染、ハイリスク疾患放置者からの発病、検診精度上の問題からの重症化)は確認されなかったが、既往者からの再発、再燃例が19人(23.5%)もあり、糖尿病合併例は8人(9.9%)であった。⑥「発見の遅れ」30人と既往者19人を年齢別にみると、それぞれ0~29歳5人(16.7%)、0人、30~59歳10人(33.3%)、6人(31.6%)、60歳以上15人(50.0%)、13人(68.4%)であり、既往者で「発見の遅れ」があったのが5人でこれはすべて60歳以上であった。⑦6大要因のいずれかが認められたのが35人(43.2%)であった。〔考案・結論〕当所は、罹患率は低率であるが、菌陽性肺結核患者の43.2%が「予防可能例」とされた。保健所として直接的対応がとれるのは、「予防可能例」としての頻度は低いが定期外検診の見直しである。従来に家族検診はほとんど直後から数カ月後のみ行っていたが、今年度、家族検診不徹底例から菌陽性患者が発見されたこともあり、感染源発見と被感染者、発病者発見という視点からの検診スケジュールをたて、説明書を配布して、長期間欠的となってしまう家族検診の徹底を図り、発病、重症化予防に努めている。

C 12. 結核予防法命令入所の改定による初回治療例の調査(国療化研32次C) 国立療養所化学療法研究会:米田良蔵・佐藤紘二・毛利昌史・片山透(国療東京病)(その他国療34施設)

〔目的〕「結核医療の基準」の改正に伴って平成元年4月1日より命令入所による治療期間は、結核菌が連続4カ月陰性であることが確認されるまでの期間となった。他に付帯条件として糖尿病、塵肺合併症、INH、RFPの耐性、再治療例には、治療期間の延長が容認されることとなった。これらのことを踏まえ国療の命令入所患者の現状が、どのようになっているかを分析することを目的とした。〔方法と対象〕この調査に同意の得られた国立療養所に調査用紙を依頼し集計分析した。対象症例は、平成元年4月1日から2年3月31日までの初回入院治療症例2,209例である。これらの症例について、下記事項の検討を行った。〔成績〕(1)初回入院治療症例の各年代分布:男女とも20歳代に軽度の60歳代に最大のピークを持つ2峰性の分布を呈した。男女比は2.6:1と男性が多く、中年以降にその差は著明である。(2)入院した期間:男の平均入院期間は、5.2カ月で女では5.1カ月とほとんど差はなく、男女とも6カ月以内の退院者が大半を占め、9カ月以内には9割以上が退院していた。(3)新しい基準に基づいた命令入所規定期間:男では平均6.8カ月、女では6.4カ月で、男の方が合併症

による延長期間が加算されていることが多かった。(4) 命令入所規定期間と実際の入院期間との差：実際の入院期間と規定期間の一致したものは280例であったが、規定期間より1～2カ月早く退院している症例が非常に多い。この傾向は都市部での療養所で著しい。(5) 排菌状況と排菌陰性化までの期間：命令入所になった患者がすべて排菌があったわけではなく、その疑いの下に命令入所になった患者は、ほとんど3カ月以内に退院となっていた。排菌者でも治療開始後2カ月以内に約3分の2は陰性化し、6カ月までには極く一部の症例を残して陰性化していた。(6) 合併症の種類と頻度：糖尿病が多く、特に40歳代以上の男性に顕著であった。悪性腫瘍も50歳代以降の男性にかなり多く合併していた。(7) 入院後死亡者について：結核で入院後死亡する場合、その大多数は入院1カ月以内に死亡する例が多く、数カ月経過後の死亡者は少なかった。〔考案〕患者構成が2峰性であるが、20歳代の初回治療群と60歳代のそれとは、状況が異なっていると思われる。命令入所規定期間よりも実際の入院期間が短いことは、2カ月以内の排菌陰性化が多いこととともに医療経済の面からは好ましいことであろう。〔結論〕改正後の結核医療の基準では、命令入所は排菌陰性化後4カ月までと制限されている一方、付帯条件で治療期間の延長が認められている部分もあり、規定期間よりも実際の入院期間は短いことの方が多かった。

C13. 第6回全国国立療養所結核死亡調査報告—平成元年(1989年) °毛利昌史・佐藤紘二・町田和子・川辺芳子・小松彦太郎・赤川志のぶ・永井英明・片山透(国療東京病)吉山崇・森亨・青木正和・木野智慧光(結核予防会)篠崎英夫(厚生省保健医療局)

〔目的〕全国国立療養所結核死亡調査は5年毎に該当年度内に全国国立療養所で死亡した結核患者を調査し、その実態を把握、今後のわが国における結核医療の指針決定のための基礎的資料を提供することにある。〔対象および方法〕全国国立療養所のうち結核患者を収容している施設内で1989年1月1日から同年12月31日

までの1年間に死亡した結核患者全体を対象とした。各施設へは20項目(70頁目)から成る結核死亡調査個人表を送付、調査項目の記入を依頼した。〔成績〕全国101施設から1,180例についての回答を得た。このうち結核死は551例で全国結核死亡例(3,527例)の15.6%に相当した。性、年齢別構成では76.5%が男性で、第1回(62.5%)以来、男性比率の漸増傾向は今回も認められた。年齢構成では60歳以上の症例が79.6%を占め、第1回の28.7%以来結核患者死亡例の高齢化は依然として認められた。職業別構成では無職がもっとも多く前回の48.7%よりも増加し56.7%を占めた。死因は結核死が46.7%でもっとも多かったが、前回(1984年)よりはやや減少していた。肺結核死の内訳は慢性心肺不全が44.5%、全身衰弱が25.2%で、両者で約70%を占めた。高齢化とともに相対的に結核死は減少、非結核死が増加する傾向は今回も認められた。発見から死亡までの期間は初回調査以来毎回延長傾向にあったが今回は前回よりやや短縮し13.5年であった。肺結核死亡例のX線学会分類は入院時I型が18.3%、II型が47.9%で有空洞例が66.2%を占めた。しかし、入院時I型の症例は減少し、有空洞例を含め胸部X線上の重症例は全体として減少傾向にあった。入院時排菌陽性率は肺結核死例で51.9%と高く、非結核死例でも37%は入院時排菌陽性であった。排菌陽性率はこれまで減少傾向にあったが今回は前回とほぼ等しかった。肺結核死162例の入院時薬剤感受性試験では、SM、INH、およびSM+INH耐性頻度はいずれも前回より減少(SM:45.5%→27.0%、INH:55.1%→43.2%、SM+INH:37.7%→24.3%)、RFP、EBの入院時耐性はそれぞれ40%、36.1%であった。〔考案・結論〕国立療養所の結核死は全国結核死の約16%を占め、その比率は上昇傾向にある。この事実はわが国の結核医療における国立療養所の責任分担が今後いっそう増すことを意味する。死亡年齢の上昇に伴う結核死の減少と非結核死の増加に対する対応は、国立療養所を中心とするわが国の結核医療体制に課せられた緊急、かつ重大な課題と考えられる。

 細菌 I

第1日〔4月16日(木) 14:10~15:00 C会場〕

座長 阿部 千代治 (結核予防会結研)

C 14. 内視鏡洗浄消毒装置の抗酸菌汚染 ° 佐藤明正

 ・園部俊明・貫名正文・仲西寿男(神戸市環境保健研)
 下田清司・小平幸子・阪下 操(神戸市立西市民病)
 松田良夫(兵庫県予防医学協会)

〔目的〕 気管支洗浄液の抗酸菌検査で陽性が続いた。臨床所見からは抗酸菌症の多発は考えにくかったので、内視鏡洗浄消毒装置の汚染が疑われた。装置を解体し、拭き取り検査を行った結果、数種類の非結核性抗酸菌が検出されたので報告する。〔方法〕 神戸市内の総合病院に設置されている内視鏡洗浄消毒装置(オリンパス EW-10, 以下、洗浄機と略する)を解体し、滅菌綿棒にて拭き取り、抗酸菌、一般細菌、真菌の鏡検および培養検査を行った。抗酸菌の培養温度は37°C, 25°C。内視鏡洗浄消毒剤サイデックス(2.25%グルタールアルデヒド)の2倍希釈系列5.0 mlに分離株菌液0.1 mlを添加、一定時間後、処理液0.1 mlに冷却滅菌水5 mlを添加、遠心。その沈渣に滅菌水を加えて1 mlにし、その0.1 mlを1%小川培地に接種した。〔成績〕 (1) 検出抗酸菌は、*M. fortuitum*, *M. chelonae* subsp. *chelonae*, *M. chelonae* subsp. *abscessus*, *M. neoaurum*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae*, *M. szulgai*, *M. avium* complex, その他IV群菌, II群菌であった。(2) 一般細菌では *Micrococcus* sp. や *Streptococcus* sp. など8菌種が検出された。(3) 真菌の主要菌種は *Exophiala* sp. であった。(4) 消毒剤サイデックスの *M. neoaurum*, *M. scrofulaceum*, *M. gordonae* (124-4株)に対する作用は *M. tuberculosis* H₃₇Ra に対すると同様に10分間処理でも有効であったが、*M. fortuitum* に対しては120分間でも無効であった。〔考案〕 洗浄機内の水管経路系、給水タンクおよびタンクのエア抜きには消毒液が流入する構造になっていなかった。混入した非結核性抗酸菌、一般細菌、真菌等が洗浄機内で増殖したものと推察された。検出菌種はいずれも自然界に広く分布し、しばしば水道水からも分離される菌種であり、臨床所見からは抗酸菌症の多発は考えにくかったので、検出されたこれらの菌の由来は、洗浄機であると推察されたが、洗浄機内で、微生物が増殖していることは重大な問題である。サイデックスは結核菌や芽胞菌、真菌さらにはウイルス等に対する殺菌力が強いと

いう事から、内視鏡消毒剤として広く使用されている。*M. fortuitum* は洗浄機末端の排水ホースから分離された1株であるが、サイデックスには耐性であった。〔結論〕 洗浄機内の水路系統には抗酸菌、一般細菌、真菌の増殖好適箇所があるという構造的欠陥が存在していた。消毒剤サイデックスの殺菌効果は、*M. fortuitum* に対しては無効であった。したがって、洗浄機の改良と、全抗酸菌に有効な新しい消毒剤の開発が望まれる。

C 15. FDA/EB 染色による抗結核剤処理菌液の染色性について ° 木ノ本雅通・中村玲子(国立予防衛生研細胞免疫)

〔目的〕 われわれは Fluorescein diacetate (FDA) と Ethidium bromide (EB) を用いた FDA/EB 染色法が結核患者喀痰中の結核生菌の迅速検出法として有用であることをすでに報告した。今回は抗結核剤投与患者の治療効果をこの染色法によって確認し、診断に役立たせることを目的として *in vitro* による基礎的検討を行ったので報告する。〔方法〕 菌液：凍結乾燥 BCG (Tokyo 172株) を用い、Middlebrook 7H9 培地で5 mg/ml の濃度に調製した。抗結核剤：INH と RFP を使用し、菌液1 ml 当たりの薬剤濃度が INH は10, 1 および 0.1 μg に、RFP は50, 25 および 12 μg になるようにそれぞれ調整し試料とした。なお、対照は抗結核剤無添加菌液とした。処理：各試料を37°Cで振盪培養し、1, 3, 7, 10 および 15 日目の各時期に試料の一部を採取し、各々について FDA/EB 染色を施し、生菌と死菌の比率を経時的に観察した。また染色に供した同じ各試料を1%小川培地に定量培養し、生菌の検出を試みた。〔成績〕 振盪培養1日目の染色性は INH および RFP とも高濃度の試料に赤染された菌を認めたが、対照と比較して顕著な差はなかった。3日目の試料では INH, RFP とともに赤染された菌が塊状となって認められ、対照との鑑別は可能であった。7日目と10日目の試料では、3日目の傾向がより強調された状態が見られ、赤染された菌塊の中に黄緑色の蛍光を発する桿菌が認められる程度であった。ただし対照にも赤染される菌が多く認められ、増殖する一方で菌の死滅が進行している状況が観察された。15日目の試料では対照の約50%が赤染され、RFP 12 μg 添加試料では黄緑色の蛍光を示す桿菌は認められ

なかった。INH 10 μg 処理試料ではわずかながら黄緑色の菌を認めたが大部分は赤染された菌塊であった。なお振盪培養後の本実験に用いた各試料についての定量培養試験は進行中である。〔考案〕抗結核剤による結核患者の治療経過が早期に診断されることは重要な意義がある。ここでは結核生菌の迅速検出に有用な FDA/EB 染色法を導入し、各種濃度の抗結核剤処理について経時的变化を調べたところ、加えた抗結核剤の濃度と培養期間に応じた菌の死滅状態が観察された。ただし本実験は *in vitro* テストのため、抗結核剤の有無にかかわらず時間の経過とともに生菌の増殖のみならず死菌も増加するので、試料とその対照に明らかな異同は認められるものの、この点を考慮する必要がある。なお振盪培養後3日目の菌液に抗結核剤の処理効果が認められたことは、前述の目的達成が可能であることを示唆するものと考えられる。今後、臨床材料について検討を進める予定である。

C 16. BCG ワクチンにおける凍結乾燥前後の菌生残率に関する一考察 °木ノ本雅通・芳賀伸治・片岡哲朗（国立予防衛生研細胞免疫）

〔目的〕現在、各国で使用されている乾燥 BCG ワクチンは、液体ワクチン (Final Bulk) を凍結乾燥したもの (Final Products) であるが、凍結乾燥の過程で生菌単位数は 50% 前後に減少するとされている。この生残率の測定は固形培地上のコロニー数から算定する定量培養法によって規定され、ワクチン中の 2 分の 1 量は、結核免疫にほとんど効果を示さない死菌が含まれていることを意味する。われわれは生菌数の高い、より良質のワクチンを開発する目的から、凍結乾燥前後 (以下「FD 前後」という) の菌の生残率について検討を加え、新しい知見を得たので報告する。〔方法〕材料：同一製造ロットの FD 前後の BCG ワクチン (Tokyo 172 株、日本 BCG 研究所製) 5 ロット分についてテストした。測定法：Middlebrook 7H9 培地で 1 mg/ml に調製した各ワクチンを 37°C で 7 日間および 14 日間振盪培養し、それぞれの培養濾液について「MPB 70 FS ELISA 法」で MPB 70 の量を測定し、FD 前後の菌生残率を推定した。また菌の凝集が生菌単位数の測定成績に及ぼす影響を推測するために振盪培養前の各ワクチンについて 0.1% Tween 加水溶液を希釈液として 1% 小川培地で定量培養し、精製水を希釈液とした場合と比較した。さらに FD 前後の菌液について、菌の生死鑑別に有用な FDA/EB 染色を施し、差異を観察した。〔成績〕振盪培養直前における FD 前後の定量培養成績では生残率は平均 50.6% であったが、MPB 70 量に差は認められなかった。振盪培養後の生菌単位数は、培養直前と比較して 7 日後には約 2 倍、14 日後には 3~4 倍に増加していたが、それぞれの増殖値から FD 前後の生残率を算出したところ、7 日後は 60%、14 日は 57% であ

た。これに対して MPB 70 測定成績から各ワクチンロットごとの FD 前後の相関係数を求めたところ、7 日後は 0.63~0.77、14 日後は 0.72~1.0 であった。Tween 加希釈液による定量培養の発生集落数の比較成績では FD 後で平均 1.5 倍、FD 前は 1.2 倍とそれぞれ多く検出された。FDA/EB 染色では FD 後の菌液に赤染される菌の多い傾向が観察された。〔考案・結論〕凍結乾燥 BCG ワクチンの生残率はワクチンの質を示す指標の 1 つである。それ故、現行の生残率の算定基礎となる生菌単位測定法は基準化されているが、必ずしもその絶対値を示すものではない。今回、われわれが試みた生菌量の推定法はいずれも現行法による生残率の数値よりも高値であることを意味し、真の値により近いことを示すものとする。このことはワクチンの凍結乾燥過程で死滅する BCG が予測されていた値よりも少なく、この要因は凍結乾燥による菌の凝集に起因しているものと推察される。死菌含有量がより少量のワクチン開発が期待される。

C 17. マイクロタイター法による薬剤感受性試験の問題点 °高橋 宏・山崎利雄（国立予防衛生研細胞免疫）

〔目的〕結核菌の薬剤感受性試験には、菌の発育が遅いこと、均等菌液の作製が困難であること、および培地中の薬剤力価が不安定であることなどの検査成績に影響する宿命的な難点がある。さらに、すべての抗結核剤について調べるには、斜面培地法では多くの培地が必要になる。そのため、省力、省資源を目的にマイクロタイター法が考案された。このマイクロタイター法が日常検査に用いられて久しいが、能率的に検査している施設や、検査成績に対する疑問から、再び斜面培地法に切り換えた施設などがある。この方法が培地面の色調変化で感受性を判定することの不慣れによるものと考えられるが、精度管理上に問題があるようである。〔方法〕使用培地は市販培地と同様に、1% 小川培地を基礎培地にした薬剤含有培地液を A、B、C の培地表面積のちがう 3 種類の容器に分注して作製した。A 培地は直径 17 mm の中試験管、B 培地は Nunclon 社の直径 16 mm の 24 穴のプレート、C 培地は極東製薬社の直径 6 mm の 48 穴のプレートを用いた。この培地表面積の比は 40 : 6 : 1 であり、培地液量の比は 30 : 5 : 1 である。接種菌株は H₃₇Rv 株の薬剤感性および耐性菌を用い、1 mg/ml の菌液を 1 滴 (0.02 ml) ずつ接種し、37°C フランキ内で培養した。観察は培養 7 日後から、毎日集落数あるいは培地面の色調の変化で菌の発育を観察した。〔成績・考案〕培地表面積の大きい A および B 培地と小さい C 培地では、結核菌の発育形態にちがいが認められた。すなわち、A および B 培地の対照培地では、培養 10 日後に微小集落 (卍)、12 日ないし 14 日後に (卍) の発育が認められる。それに対して、C 培地では当初は

培地面の色調の変化が10日後(+), 12日後(+)に認められる。その後は, 集落(卍)の形で14日ないし16日後に認める。同一菌量を接種しながら, C培地の菌発育の遅延は, 接種菌液が培地の凝固水とともに, 培地上に長時間厚く重層されることに起因している。このため, 接種菌の大半は発育が抑制されたためと考える。このことは, 薬剤含有培地にも同じく認められるため, 感受性判定は主観的になることは否定できない。〔結論〕培地表面積の小さい培地では, 接種菌液が培地上に長時間厚く重層されるため, 接種菌の大半に発育抑制を受ける。培地表面が16mmのB培地以上の容器を用いると, 接種菌の発育が抑制されることがなく, 正常に発育し, 孤立した集落が認められ, 感受性の判定を誤ることが少なくなると考える。

C 18. 抗酸菌の β -lactamase: β -lactam 剤感受性との関連から ° 権 赫 圃・富岡治明・斎藤 肇 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕抗酸菌は一般に β -lactam 剤に対する感受性が低いが, *Mycobacterium fortuitum* には染色体性の β -lactamase の存在が知られており, その原因の1つを本酵素の作用に求めることが可能かもしれない。今回は諸種抗酸菌の β -lactamase 活性について検討するとともに, *M. fortuitum complex* の β -lactam 剤単独および β -lactamase 阻害剤(YTR-830H; 大鵬薬品工業)との併用に対する感受性パターンについても検討する。〔方法〕1) 供試菌: 遅育抗酸菌16菌種計175株並びに速育抗酸菌14菌種計235株。2) β -lactamase 活性: 小川培地培養菌の10mg/ml蒸留水均等浮遊液0.04mlを試験管(12×80mm)に入れ, これにnitrocefin disc (BBL社)を浸

し, 37°C, 60分後におけるdiscの赤変の有無ないし程度を判定した。3) 薬剤感受性試験: 計19種の β -lactam 剤の0.1~100 μ g/mlに至る2倍階段希釈液並びにYTR-830Hの100 μ g/mlを含む7H11寒天希釈平板法によった。〔成績〕(1) 遅育抗酸菌では, 結核菌群(*M. tuberculosis*, *M. bovis*および*M. africanum*)は強い β -lactamase 活性を, また*M. kansasii*, *M. asiaticum*および*M. marinum*では中等度の活性を有したが, その他の遅育抗酸菌の本酵素活性はすべて陰性であった。これに対して速育抗酸菌の β -lactamase 活性はいずれの菌種でも陽性であり, それらのうちのすべて, あるいはほとんどすべてがその由来(ヒトあるいは自然界)の別なく強陽性であった。(2) 抗酸菌関連菌のうち, *Corynebacterium* 3菌株はいずれも β -lactamase 活性陰性であったが, *Gordona aurantiaca* 5株は陰性~弱陽性, *Nocardia* 4株は中~強陽性であった。(3) β -lactam 剤の供試菌株に対する7H11寒天平板上でのMIC値を指標として, YTR-830H(100 μ g/ml)との併用効果をみたところ, *M. fortuitum*ではABPC, CEZとYTR-830Hとの間に, また*M. chelonae* subsp. *abscessus*ではAMPC, CMD, CTFM-PIとの間に優れた併用効果がみられた。〔考案〕

β -lactamase は菌種によってその活性を異にし, 特に遅育抗酸菌では結核菌群と, *M. simiae*を除くI群抗酸菌(*M. kansasii*, *M. marinum*, *M. asiaticum*)が, また速育抗酸菌ではいずれの菌種でも強い活性を有すること, かつ*M. fortuitum*の β -lactam 剤耐性には β -lactamase の寄与するところが大きいものと思われることなどを明らかにしえた。

細 菌 II

第1日〔4月16日(木) 15:00~15:50 C会場〕

座長 田 村 俊 秀 (兵庫医大細菌)

C 19. 抗酸菌分離用液体培地 MB-Check システムの有用性の検討 ° 一山 智* (名古屋大医検査) 下方 薫 (*名古屋大医1内)

〔目的〕わが国の細菌検査室において, 抗酸菌の分離培養には小川培地が広く用いられている。しかしながら集落形成には通常4~8週要する。また発育支持力にも問題があり, 偽陰性を示す可能性も考えられている。今回われわれは抗酸菌分離用液体培地 MB-Check システム(ロッシュ社)の有用性を検討する機会を得たので報

告する。〔方法〕愛知県下の9施設の外来および入院患者から得た喀痰863検体について, 1%または3%小川培地(小川培地)とMB-Check システム(MB)の抗酸菌検出率および検出日数を比較した。蛋白溶解剤で処理をした検体に等量の2% NaOHを加え, 15分室温で処理した。遠心後, 沈渣を磷酸緩衝液に浮遊し, 小川培地には100 μ l, MBには1ml接種した。菌の発育の観察は毎日行い, MBは培地の混濁または寒天スライド上のコロニー形成を陽性とした。〔成績〕863検体中,

塗抹陽性は192例、小川培地陽性は214例、MB陽性は281例であった。小川培地またはMBいずれかで培養陽性であったものは283検体であり、総陽性検体に対する小川培地の検出率は75.6%、MBのそれは99.3%であった。とくに塗抹陰性の菌量の少ない検体で差が著しかった。菌の内訳は *Mycobacterium tuberculosis* 218株、*M. avium* complex 42株、*M. kansasii* 3株、*M. fortuitum* 1株、不明19株であった。平均検出日数は *M. tuberculosis* では小川培地が23.0日、MBが19.1日であり、*M. avium* complexでは小川培地が20.0日、MBが13.8日であった。雑菌による培地の汚染率は、小川培地が6.1%、MBが13.6%であった。汚染菌の約60%が酵母様真菌であった。〔考案〕抗酸菌検出率は小川培地に比しMBの方が優れており、とくに菌量が少ない検体で差が著しく、小川培地で偽陰性が多く見られた。また、平均検出日数もMBの方が優れており、とくに *M. avium* complex では差が著しかった。このようにMBシステムは抗酸菌感染症の早期診断に有用と考えられた。〔結論〕喀痰863検体の抗酸菌培養を行い、小川培地とMBシステムの有用性を検討した。1) 検出率はMBの方が優れており、とくに菌量の少ない検体で差が著しかった。2) 検出日数もMBの方が優れており、とくに *M. avium* complex で差が著しかった。3) 雑菌による汚染率はMBで高く、前処理法の改善が必要と考えられた。本研究は愛知県技師会抗酸菌同好会(代表:堀光広)の協力を得て行った。

C 20. BACTEC 460 TB System および DNA プローブによる抗酸菌の迅速診断法 °佐藤勝昌・冨岡治明・斎藤肇(島根医大微生物・免疫)重藤えり子(国療広島病)穴戸眞司(国療松江病)河原伸(国療南岡山病)

〔目的〕臨床材料からの抗酸菌の検出は現行の小川法では長期間を要する上に発育困難な菌もあり、より優れた培地・培養法の開発が望まれている。今回は、Becton Dickinson社により開発されたBACTEC 460 TB Systemによる喀痰からの抗酸菌の迅速分離培養法を小川法のそれと比較検討するとともに、DNAプローブを中心とした分離菌の同定法についての検討をも併せ行った。〔方法〕国療3施設に入院中の抗酸菌症患者109例並びに集団検診で肺に異常陰影の見られた20例より採取した喀痰を供試した。まず検体の塗抹標本を作製後、4倍量の4% NaOHで1~2分間処理し、その0.1mlを3%小川培地へ接種し(小川法)、残りの処理喀痰はPR 8 µg/ml含有1/15 Mリン酸緩衝液(PB; pH 6.8)10~20 ml添加後1 N HClで中和し、さらにPBを加えて全量を約50 mlとして3,000 rpm, 20分遠心し、その沈渣に1 mlのPBを加えた。沈渣を十分攪拌・浮遊して、塗抹標本を作製後、その0.5 mlをBACTEC

12Bバイアルへ接種し、菌の増殖に伴う培地中の¹⁴C-パルミチン酸の酸化に伴い生ずる¹⁴CO₂量を0~999のGrowth Index (GI)として表した(BACTEC法)。この場合、GI値≥10となったものを一応陽性と判定し、これでも間違いなかったが、念のため確定診断にはGI値≥50になるまで培養を続け、菌塗抹陽性をもって陽性と判定した。菌の同定には、陽性バイアル1 mlをNAP試験バイアルへ加えてNAP感受性試験を行うとともに、0.1 mlを1%小川培地に移植し、発育菌の集落の性状と初発所要日数の観察、また *M. tuberculosis* complex (MTC)、*M. avium* complex (MAC) および *M. kansasii* の AccuProbe (Gen-Probe社)との間の反応性、さらにはα抗原の検出を行ったものもある。また、3%小川培地発育陽性検体についても AccuProbe テストを行った。〔成績〕培養陽性例は供試129検体中、BACTEC法では45検体(MTC:32, MAC:11, *M. scrofulaceum*:1, *M. kansasii*:1)(34.9%)、小川法では30検体(MTC:20, MAC:9, *M. scrofulaceum*:1)(23.3%)であった。これらのうち、直接塗抹陽性・培養陽性例はBACTEC法22例、小川法20例で大差はなかったが、直接塗抹陰性・培養陽性例はBACTEC法では23検体(MTC:16, MAC:5, *M. scrofulaceum*:1, *M. kansasii*:1)であったのに対して、小川法では10検体(MTC:6, MAC:3, *M. scrofulaceum*:1)にすぎなかった。発育所要日数はGI≥10を陽性とした場合、MTCは小川法では12~49日(平均34日)を要したのに対して、BACTEC法では3~35日(平均16日)、またMACは小川法では14~42日(平均23日)を要したのに対して、BACTEC法では3~10日(平均5日)であった。なお、MTCは全例NAP感受性、他種抗酸菌は全例NAP抵抗性であった。〔考案・結論〕BACTEC 460 TB Systemは小川法よりも抗酸菌の検出率が高く、かつ発育所要日数が短く、抗酸菌迅速検出法として優れているのみならず、NAP試験によって結核菌とその他の抗酸菌との鑑別ができるという点において小川法よりも優れているものといえよう。ただし、現在のところ本システムはradiometric法であるため、将来的にはnonradiometric法への改良が望まれよう。

C 21. PCR (Polymerase Chain Reaction) 法による抗酸菌の検出とプライマーの検討 °山崎利雄・中村玲子(国立予防衛生研細胞免疫)

〔目的〕昨年の本学会においてわれわれは、PCR法を用いて、患者喀痰から直接抗酸菌の検出ができることを報告した。今回は、結核菌のみを検出するプライマーを検索した。また、PCRとRFLP (Restriction Fragment Length Polymorphism)を組み合わせて結核菌と非定型抗酸菌を簡便・迅速に鑑別することも検討した。

〔方法〕 DNA：小川培地 2～3 週間培養菌，および患者喀痰より，フェノール/クロロホルム法によって DNA を抽出した。プライマー：Pao らの 65 kDa，Young らの 19 kDa，Sjöbring らの 38 kDa をコードするプライマーを文献により合成し，それぞれ (YNP-1, YNP-2)，(YNP-3, YNP-4)，(YNP-5, YNP-6) と名付け使用した。さらに，新しいプライマー YNP-7, YNP-8 を合成し使用した。PCR の条件：DNA サーマルシークエンサー（岩城硝子社，TSR-300）を用いた。denature 94℃ 1 分，annealing 55℃ 1 分，extension 72℃ 1 分，30～40 回増幅し，その 1/5 量を 1.5% アガロース電気泳動後エチジウムブロマイド染色により検出した。RFLP 法：プライマー YNP-1, YNP-2 により増幅された DNA を制限酵素 Mbo I, BstE II で消化後，電気泳動をおこないパターンを比較した。DNA シークエンス：ジデオキシ法 (Sequenase Ver. 2. OU. S. Biochemical 社キット) を用いた。〔成績・考案〕プライマー YNP-1, YNP-2 は，テストした 12 菌種 14 株すべての抗酸菌を増幅し，その DNA の大きさは，結核菌群は 165 bp，非定型抗酸菌は結核菌より 20～30 bp 小さいバンドが検出された。プライマー YNP-3, YNP-4 およびプライマー YNP-5, YNP-6 はいずれも結核菌群のみを増幅し，大きさは，前者が 320 bp，後者が 419 bp である。ミックスプライマーによる抗酸菌検出について検討した。抗酸菌を検出するためのプライマーとして YNP-1, YNP-2 を用い，さらにこの系に，YNP-3, YNP-4 あるいは YNP-5, YNP-6 を組み合わせると，結核菌は，165 bp と 320 bp あるいは 419 bp の 2 本のバンドが検出されるが，非定型抗酸菌は 1 本しか検出されないで，結核菌の証明がより正確になった。*M. avium* 65 kDa のシークエンスから *M. avium* 特異的と思われるプライマー (YNP-7, YNP-8) を合成した。このプライマーは，*M. avium* と *M. intracellulare* DNA を特異的に増幅した。プライマー YNP-1, YNP-2 により増幅された DNA を制限酵素 Mbo I, BstE II で消化後，電気泳動をおこない，そのパターンを比較すると，結核菌群，MAC, *M. kansasii*, *M. gordonae* は，生じる DNA 断片の大きさによって区別可能であった。さらに菌種特異性の高いプライマーの検索をしている。〔結論〕結核菌群に特異的なプライマーを検索し，単独，あるいは組み合わせて PCR をおこなった。また，PCR と RFLP 法を組み合わせると，結核菌群，MAC, *M. kansasii*, *M. gordonae* を鑑別することが可能であった。

C 22. PCR 法による結核症の診断 (続報) 結核菌 DNA 特異的プライマーの選択と応用 ° 東 逸男*
・勝川千尋・鈴木定彦・牧野正直 (大阪府立公衆衛生研) 林 公子・田村俊秀 (* 兵庫医大細菌)

〔目的〕結核の早期診断と検出精度の向上のため検体から直接 DNA を抽出し，PCR 法による結核症の迅速診断法が報告されている。われわれは結核菌特異的なプライマーを検討するため，既報告の各種プライマーの検討ならびに新しく結核菌 α 抗原遺伝子上にプライマー領域を設定し，これらのプライマーの特異性を比較した。

〔方法〕①プライマー：既報告のプライマーとして 65 kD 遺伝子 (P1-P2) 18 kD (103-1, 2; 103-3, 4) 15 kD (01-1, 2; 01-3, 4) MPB 64 (P1-P2), PH 7311 (A-D), を用い一部 Nested 法を応用した。結核菌 α 抗原遺伝子については他菌種 (*M. bovis* BCG *M. kansasii*, *M. leprae*) と High-homology 領域, Low-homology 領域上下流 7 カ所, 上流 6 カ所 (20-30 mer) のオリゴヌクレオチドを合成し，このうち組合せ可能な 27 組を用いた。②使用菌株，臨床材料：*M. tuberculosis* 臨床株および標準株，*M. bovis*, *M. microti*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* 各標準株および結核入院患者 32 症例の喀痰，結核性髄膜炎の疑われた髄液 (同一症例 5 検体)，結核性髄膜炎にヘルペス脳炎を併発した症例の脳組織切片，肺結核死亡例の肺切片について検討した。③PCR：Gane Ampkit (TAKARA) と ZYMOREACTOR AB-1800 (ATTO) を用いて denature 94℃ 1 分，annealing 55℃ 2 分，Extension 72℃ 2 分で 30 回増幅した。上記プライマーを各抗酸菌標準株抽出 DNA で検討し特異性，感度の高い組合せを用いて臨床材料から DNA 増幅を行った。 α 抗原遺伝子上の 27 組のプライマーは上記標準株について PCR を行い，特異性，感度の高い組合せ 2 組を Nested primer 法のプライマーとして応用した。〔成績〕既報告のプライマーによる抗酸菌標準株の PCR では 65 k の T₁, T₂, 19 k, 18 k, 15 k, PH 7311 は結核菌群のみからゲル上の所定の位置にバンドが出現し，65 kD (1L, 1R), 65 k (1P, 2P) MPB 64 では結核菌群および他の菌種のいずれかからバンドが確認された。患者喀痰 32 検体では塗抹陽性 9，培養陽性 12 であったが，65 k (1L, 1R), 19 k, 18 k, 15 k プライマーによる PCR 法ではそれぞれ 12, 9, 6, 9 検体が陽性となった。今回新しく合成した α 抗原プライマーでは (M₁, M₂) からは結核菌群，*M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* から DNA 断片が増幅され，他の 4 組 (S₃, S₄), (R₃, S₄), (S₃, S₆), (R₂, S₆) は結核菌群のみから所定の長さの DNA バンドが確認された。このうち (M₁, M₂) → (S₃, R₄) による Nested PCR で前述の髄液 (培養陰性) 2 検体，脳切片 1，肺切片 1 が陽性となり PCR 法で診断が可能であった。〔考案・結論〕既報告および今回合成した α 抗原遺伝子を標的とした PCR 法は，その特異性，感度いずれにも問題が残るが，結核の迅速診断や培養不能の組織切片の

診断には非常に有効であることが確認された。現在 DNA 抽出方法などに検討を加え、さらに感度の面での改善をはかっている。

C 23. Nested PCR 法による肺抗酸菌感染症の迅速診断 °印輪恭輔・斉藤敏史・檜山桂子・石岡伸一・稲水 惇・山木戸道郎 (広島大医 2 内)

〔目的〕 Nested PCR を用いた肺抗酸菌感染症の迅速診断法の確立とその臨床応用の可能性を追求する目的で検討を加えた。〔対象〕 塗抹・培養法にて喀痰中に結核菌の排菌が確認された後、結核病棟に入院し、化学療法を受けている患者 67 例を結核患者群とした。一般病棟に入院中の患者で抗酸菌塗抹・培養検査に喀痰が提出され、かつそれらの検査が陰性であったことが確認できた患者 17 例を非結核患者群とした。感度・特異性の検討には、結核予防会結核研究所より譲渡を受けた各種抗酸菌株を用いた。〔方法〕 各患者の喀痰 0.5 ml を NaOH で処理後、フェノール/クロロフォルム処理、エタノール沈殿により DNA を抽出した。得られた DNA は 100 μ l の dH₂O に溶解後その 1 μ l を dnaJ 遺伝子領域の Nested PCR に供した。PCR は Astec PC-700 を用い 50 μ l の系にて、外側・内側 PCR とも、95°C 0.5 分、63°C 1 分、72°C 1 分の反応を 30 回行った。外側 PCR 後、そのサンプルのうち 1 μ l を内側 PCR に用いた。最終サンプルの 1/10 量をアガロースゲルにて電

気泳動し、エチジウムブロマイド染色にて目的のサイズにバンドを確認できたものを陽性と判定した。各種抗酸菌株・一般細菌の臨床分離株から同様の方法により、DNA を抽出し、感度・特異性の検討を行った。〔成績〕 結核患者群では、塗抹・培養法が陽性であった 28 例中 26 例 (92.9%) が PCR 法で陽性であった。さらに、塗抹・培養法が陰性であった 39 例中 19 例 (48.7%) が PCR 法で陽性であった。結核患者群全体では PCR 陽性者は 67.2% で、塗抹・培養陽性者 41.8% を上回った。非結核患者群では、PCR 法は全例陰性であった。感度の検討では、結核菌 DNA の検出限界は PCR 1 反応あたり 1×10^{-14} g であり、ヒト DNA 250 ng の存在下でも同様の結果であった。特異性に関する検討では、結核菌以外にもいくつかの非定型抗酸菌が陽性であったが、内側 PCR のプライマーを変えることおよび PCR 産物の制限酵素解析により、これらのうち *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii* の鑑別が可能であった。〔考案〕 Nested PCR 法は塗抹・培養法に替わり得るものではないが、飛躍的に検査時間の短縮が見込め、なおかつ感度も良好であり、アイソトープが不要である点を考慮すると抗酸菌感染症の迅速診断という観点においては充分臨床応用の価値があると思われる。

細菌 III

第 1 日〔4月16日(木) 15:50~16:40 C 会場〕

座長 古賀宏延 (長崎大医 2 内)

C 24. マイクロプレートハイブリダイゼーション法による抗酸菌の同定 °山崎利雄・高橋 宏 (国立予防衛生研細胞免疫)

〔目的〕 通常の抗酸菌の同定法は、煩雑で時間がかかる。迅速診断法の 1 つとして最近、アイソトープを用いないで、酵素によって被検菌 DNA を標識し、マイクロプレート内に固定した基準株 DNA との間でハイブリダイゼーションを行ういわゆるマイクロプレートハイブリダイゼーション法 (MPHD 法と略す) が江崎および楠らによって報告され、キット化された。このキットを用いて、当研究室保存の既知名抗酸菌についてこの方法による抗酸菌同定試験の有用性を検討したので報告する。〔方法〕 被検菌は、当研究室保存 21 菌種 180 株を 1% 小川培地、あるいは Middlebrook 7H9 Broth 培地に培養した菌を用いた。基準株 DNA を固定した

マイクロプレートおよび試薬類はキット (小林製薬) を用いた。プロトコールは、基本的にはキット説明書に従った。ただし、バックグラウンドが高い場合、あるいは判定基準に達しない場合には被検菌 DNA を抽出後、再フェノール処理し、RNase (終末濃度 0.1 mg/ml) で 37°C 30 分処理した。〔成績・考案〕 キットの基準株 DNA としてプレートに固定してある 16 菌種 2 亜種について、当研究室保存菌株を試験した。各菌種の標準株については既知名と一致した。臨床株では、結核菌のうちでナイアシン試験 (-) あるいは硝酸塩還元試験 (±) を示す非典型的な結核菌および、*M. africanum*, *M. bovis*, *M. microti* の結核菌群は、すべてが結核菌群と同定される。*M. avium* complex, *M. nonchromogenicum* complex, *M. fortuitum* complex はいずれも種のレベルまで、*M. chelonae* は、亜種のレベル

まで明確に区別できた。*M. avium* complex は, Gen-probe 法によって同定した株については, *M. avium*, *M. intracellulare* が一致した。しかし, 通常と同定法によって同定した株については若干の不一致が見られた。また, *M. peregrinum* が, *M. fortuitum* の同義語として両者を含み, *M. fortuitum* と同定された 14 株については, このキットによって両者に分けられた。MPHD 法による同定の成否は, ①適切な菌量, ②DNA 抽出, ③除タンパク, ④発色後の測定時間にある。特に S 型集落の抗酸菌を多量に採取すると判定が困難になることが多い。〔結論〕MPHD 法による抗酸菌同定キットをもちいて 21 菌種 180 株を試験したところ, 標準株は, 既知名と一致したが臨床株では, 菌種によって一部不一致が見られた。このキット使用による同定の成否は, ①適切な菌量, ② DNA 抽出, ③除タンパク, ④発色後の測定時間にある。これらを適切に行えば, 通常と同定法より迅速・明確な菌種同定が可能であった。

C 25. DNA-Hybridization を用いた肺結核の迅速診断—喀痰中結核菌の直接検出— °青木洋介・加藤 收・山田穂積(佐賀医大内呼吸器) 山田 久(同検査)

〔目的〕われわれは, 江崎らの考案による Microplate を用いた DNA-DNA Hybridization 法(以下, 本法)を用いて肺結核の迅速診断に関する検討を行い, 基準菌株による基礎的検討結果については昨年度の本学会において発表した。今回は, 臨床検体からの直接検出・同定を目的として本法の臨床応用を行った。〔方法〕結核初回治療例の喀痰(1日蓄痰)もしくは気管支洗浄液(BLF)を検体とした。検体を NALC-NaOH にて前処理し, buffer にて洗浄した後, 集菌した。基礎的検討結果より Gaffky 3 号以上(集菌後 6 号以上)の検体は直ちに溶菌し, DNA を抽出して reference DNAs (*M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, および *E. coli*) との定量的 Hybridization を行った。Gaffky 5 号以下(集菌後)の検体は, PANTA 加 7H9 プロスで培養を行い, 必要菌量に増殖した時点で本法による同定を行った。また, 検体の一部は小川培地にて培養し, 4~10 週後に従来の生化学的手法を用いて菌種の同定を行い, 本法による同定結果と比較した。〔成績〕今回は 6 症例・8 検体について検討を行った。Gaffky 6 号以上(集菌後)は 4 検体(喀痰 3, BLF 1)で, いずれも本法では検体から直接に結核菌を同定し得た。従来法では 4~6 週後に結核菌と同定された。一方他の 4 検体(喀痰)は Gaffky 2~5 号(集菌後)であり, 7H9 による培養後 5~12 日で本法により 3 例が結核菌, 1 例が *M. intracellulare* と同定された。従来法では 6~10 週後に 3 例が結核菌, 1 例が *M. avium* complex と同定された。〔考案・結論〕本法は whole chromosomal DNA をプロ-

ブとして用いるため, 抗酸菌種の同定には比較的多量の菌が必要と考えられる。しかし, 今回の結果で示されたように, Gaffky 3 号以上の排菌患者では 1 日以内に検体から直接に菌種を同定することが可能であった。また, Gaffky 3 号以下の検体も液体培地での選択的培養により, 同定までに要する期間を大幅に短縮することが可能であった。さらに, 本法は radioisotope を使用せず, また, 検体に含まれる夾雑物により生ずる支障も小さいことなどより, 臨床検査室レベルにおける実用性は非常に高いと考えられる。今後は症例を追加して, 本法の有用性について検討を進める予定である。

C 26. 国立療養所東京病院における抗酸菌 DNA プローブ法の検討 °穴戸春美・永井英明・倉島篤行・川上健司(国療東京病呼吸器) 眞壁朝秀(同臨床検査)

〔目的・方法〕*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare* の DNA プローブ法(DNA ハイブリダイゼーション法)による迅速同定法の抗酸菌症の臨床診断における有用性を検討した。国立療養所東京病院において 1989 年(平成元年)1 月から 90 年(平成 2 年)5 月に分離された臨床分離抗酸菌について, ルーチン検査として行っている同定法と迅速同定法として DNA プローブ法[Gen-Probe 社(中外製薬)]とを比較検討した。〔成績〕極東抗酸菌鑑別セットを用いて *Mycobacterium tuberculosis* と同定された菌株(39 株)は, DNA プローブ法で全株とも *M. tuberculosis* と同定された。極東抗酸菌鑑別セットを用いて *Mycobacterium avium* complex と同定された菌株 137 株について, DNA プローブ法では, 110 株(80.3%)が *M. avium*, 27 株(19.7%)が *M. intracellulare* と同定された。DNA プローブ法を実施して, *M. avium* と同定された菌株は 168 株, *M. intracellulare* と同定された菌株は 31 株であり, *M. avium* は *M. intracellulare* の約 5.4 倍であった。同一患者から *Mycobacterium avium* complex (極東抗酸菌鑑別セットによる同定)が繰り返し分離されていた症例で, *M. avium* と *M. intracellulare* の両菌種(DNA プローブ法による同定)が分離された症例はなかった。患者 1 人当たり 1 菌株として集計すると, *M. avium* と同定された菌株は 86 株, *M. intracellulare* と同定された菌株は 14 株であった。極東抗酸菌鑑別セットにて *Mycobacterium avium* complex 以外と同定された菌株は, DNA プローブ法では, すべての菌株が *M. avium*, *M. intracellulare* の両方のプローブに陰性であった。〔考案および結論〕従来の報告と同様に, *M. avium* 優位地域にある国立療養所東京病院での *Mycobacterium avium* complex における DNA プローブ法での検討により, *M. avium* と *M. intracellulare* とを比較すると *M. avium* が多

かった。今回、DNAプローブ法にて行った *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare* の同定結果の感度、特異性は、ともに優れていると考えられた。

C 27. 集団発生例から分離された結核菌における IS 986 をプローブとした RFLP パターン °高橋光良・深沢 豊・鹿住祐子・平野和重・森 亨・阿部千代治 (結核予防会結研)

〔目的〕近年、結核菌の挿入配列 (IS), IS 986 ならびに IS 6110 が結核菌の染色体上に複数個存在することが明らかになり、それをプローブとして用いた Restriction fragment length polymorphism (RFLP) パターンが結核の疫学的調査に有効であることが報告された。今回われわれは、IS 986 断片のクローン pRP 5300 の BamHI-XhoI 断片 386 bp をプローブとした RFLP パターンを患者分離株、集団発生分離株、BCG 株と比較した。〔方法〕① DNA 抽出法: modified 7H9 broth にて3週間培養菌を 10 mM Tris-HCl pH 8.0, 1 mM EDTA (TE) buffer で 2 回遠心洗浄後、酵素処理を行い、さらに SDS 処理、フェノールクロロホルム抽出後 EtOH 沈殿させ、TE buffer に溶解し DNA 抽出物とした。②プローブ: Surrey 大の Dr. Jeremy から分与された IS 986 の Pvu II 断片 1600 bp が挿入されたプラスミド pRP 5300 の BamHI-XhoI 消化物より 386 bp を抽出し random primer 法によりピオチン標識-dCTP を用いてピオチン化プローブを作製した。③ Southern blot hybridization: 菌の染色体 DNA PvuII 消化物を電気泳動後、アルカリ変性させフィルターにブロッティングした。Hybridization は 65°C で約 14 時間インキュベートした。④検出法: ノンラジオアイソトープシステムを用いて Fuji RX フィルムに露光させ検出した。〔成績・考案〕集団発生例、一般分離結核菌ならびに *M. bovis* BCG 株で RFLP パターンを検討した。患者より分離した結核菌は 10 本以上のバンドを示し、それらのパターンはお互いに異なっていた。これに対し、同じ集団発生例由来の菌株は同一の RFLP パターンを取り、他の集団感染例由来の株および集団発生例以外の患者分離株とは明らかに異なるパターンを示していた。しかし、一部の集団感染例においては 1 本の付加バンドが見られた例もあった。このことは、ある限られた集団感染の間に転移が起こっていることを示している。*M. bovis* BCG Glaxo, *M. bovis* BCG Pasteur 株では 1.7 kbp に単一のバンドが検出されたが、興味あることに *M. bovis* BCG Tokyo 株では 1.7 kbp と 1.5 kbp に 2 本のバンドが検出された。また、BCG 接種ヒトの病変部より分離され、BCG と同定された 3 株の RFLP パターンも *M. bovis* BCG Tokyo 株と同一のパターンを示した。これらのことは結核菌と BCG は RFLP パターンにより分離でき、さらに結核菌内で重

分類も可能であることを示しており、これらの手段は結核の診断や疫学的調査に有効であることが示唆された (集団発生分離株は札幌南病院久世彰彦先生、群馬安中保健所藤田萬里子先生、埼玉本庄保健所木野田昌彦先生より分与された)。

C 28. 抗酸菌、結核菌の Pulse Field Gel Electrophoresis を用いた制限酵素断片長多型性の検討

°林 公子・栢原尚之・笹脇利久・東 逸男・青山和枝・田村俊秀 (兵庫医大細菌) 殿勝康司・高見滋人 (同 4 内)

〔目的〕結核菌、抗酸菌から各種遺伝子のクローニングがされているが、これら遺伝子の抗酸菌ゲノムからみた位置関係の解析はなされていない。そこで、Pulse Field Gel Electrophoresis (PFGE) を用いた結核菌染色体地図作製の 1 ステップとして、制限酵素の選択、ゲノムサイズの算出、各種抗酸菌のバンドパターンの比較を行った。〔方法〕①菌株-ヒト型結核菌群 [*Mycobacterium tuberculosis* Aoyama B (*M. tbc.* AB), *M. tbc.* H₃₇Rv, *M. tbc.* Erdman, *M. tbc.* H₃₇Ra, *M. bovis* BCG, *M. bovis* Ravenel], 非定型抗酸菌 (*M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. smegmatis*, *M. fortuitum* 等) を用いた。② DNA 抽出、電気泳動—Sauton 培地、または Dubos-Albumin 培地培養菌体から、通常の電気泳動には SDS-リゾチーム-フェノール法で抽出した DNA を、PFGE には菌体を細胞壁融解酵素処理後、アガロースビーズに包埋した DNA をそれぞれ用いた。各 DNA を制限酵素で消化後、通常のアガロース電気泳動、または PFGE で分離し、既にクローニングしたツベルクリンペプチド 15 kD, 18 kD, 60 kD 遺伝子¹⁾²⁾ をプローブとし Southern hybridization を行った。〔成績・考案〕①アガロースビーズ包埋抗酸菌の溶菌とゲノムサイズの検討—アガロースビーズ内容菌は、包埋前の酵素処理により高分子 DNA が効率良く得られた。各種制限酵素を検討したところ、*Pac* I, *Swa* I はゲノム認識部位はなく、*Bgl* II, *Ssp* I, *Hind* III 消化では多数の 100 kb 以下の断片を生じたため、今回は *Ase* I, *Dra* I を使用した。得られたゲノムサイズは *Ase* I 消化 2950 kb *Dra* 12900 kb となり Imaeda の報告とほぼ一致した。②制限酵素パターンの比較—各抗酸菌抽出 DNA を用いた通常アガロース電気泳動 Southern hybridization では 15 kD, 18 kD 遺伝子はヒト型結核菌群のみハイブリダイズし同一の分子量のバンドが検出された。60 kD 遺伝子はすべての抗酸菌とハイブリダイズし、菌種によって異なるパターンを示した。ただしヒト型結核菌群内では同一のパターンであった。PFGE *Ase* I 消化では結核菌群内で共通の 305 kb, 240 kb, 145 kb バンドの他、異なるバンドも認められ、この知見からヒト型結核菌株

間の異同を鑑別する可能性が見いだされた。60 kD 遺伝子をプローブとした PFGE-Southern hybridization では、ヒト型結核菌群で最も大きな断片にハイブリダイズし、非定型抗酸菌では2~3バンドに分かれた。今回

用いた制限酵素は、切断断片が多く染色体地図作製は困難を伴うものの可能と思われる。

- 1) 田中公子：結核 64：351~360 (1989)。
- 2) 田中一林公子他：結核 64：507~517 (1990)。

細菌 IV

第1日〔4月16日(木) 16:40~17:20 C会場〕

座長 岡 史 朗 (大阪市大医細菌)

C 29. ヒトから分離される非定型抗酸菌 *Mycobacterium avium-intracellulare* complex (MAC) 血清型特異ペプチド糖脂質抗原 (GPL) のソフトイオン化質量分析法による同定と患者血清を用いる迅速診断 ° 鶴崎清之・西川慶一郎・井川久史・喬 超鷹・加島和俊・岡 史朗・矢野郁也 (大阪市大医細菌) 前倉亮治・田中茂治 (国療刀根山病)

〔目的〕 MAC は、分類学上1型~28型の28種の血清型が存在することが知られており、AIDSでは、ある特殊な血清型の感染が多く認められている。また、本菌感染症は比較的軽症のものから重症にいたるものまで種々であり、宿主側の臨床背景とは別に、菌側のもつ病原性と血清型との関係が注目されている。したがって、その病原性や予後を把握するために、血清型迅速診断は臨床的に重要と思われる。今回、ソフトイオン化質量分析法とくに FAB/MS 分析を用いて、ヒトから分離された MAC の GPL 抗原の分子量測定を行い、また GPL を抗原とする ESISA 法をあわせて、血清型診断を試みた。〔方法〕 MAC の各菌株から GPL 抗原を単離精製し、構成糖の解析を、アルジトールアセテートとして GC/MS 分析により行った。一方、intact GPL の分子量を FAB/MS にて測定し、各フラグメントイオンにより糖の結合順序を決定した。〔成績・考案〕 GPL を TLC にて展開すると、Rf 値は各血清型によって一定しており、Rf 値によって血清型の推測がある程度可能である。しかし、スポットの近い血清型の同定は Rf 値だけでは困難である。そこで GPL 抗原の FAB/MS 分析を行ったところ、臨床分離菌株と標準株の GPL 抗原の FAB/MS における分子イオンピークおよびフラグメントイオンピークは良好な一致をみたことから、血清型同定の一方として FAB/MS 分析は有用であると考えられた。また、患者血清と各標準型 GPL 抗原との反応性を ELISA 法により検討したところ、患者血清は特定の GPL 抗原と特異的に反応したことから、感染菌の血清型迅速診断が可能であることが示唆された。さらに、GPL の

抗原エピトープとしての反応部位を ELISA 法により検討したところ、糖鎖をすべて排除すると反応性は著しく低下したが、一部糖鎖の欠落した不完全抗原でも反応性が保持されたことから、抗原エピトープとして、糖鎖構造(特に末端の1~2糖)は重要であると考えられた。

C 30. *M. avium-intracellulare* complex (MAC) 血清型 16 型特異ペプチド糖脂質 (GPL) 抗原の構造解析と免疫学的性質 ° 西川慶一郎・鶴崎清之・山田徳洪・藤次京子・加島和俊・岡 史朗・矢野郁也 (大阪市大医細菌)

〔目的〕 *M. avium-intracellulare* complex (MAC) はヒトから分離される非定型抗酸菌の中で最も多く約 70% をしめる。近年欧米では特に AIDS 合併症として特定の血清型菌が分離されること、また本邦では、血清型 1 型、4 型および 16 型が多いことが注目されており、その血清型が重要となってきた。しかし MAC は遅発菌群に属する上、分類学上 1~28 型の 28 種の血清型が存在し、その同定は困難を極める。Brennan らは GPL の構造を明らかにしつつあるが、未だその多くは解明されておらず構造解析および免疫学的性質についての検討は重要と思われる。今回、これまで構造未知の血清型 16 型 GPL の抗原構造解析を行い、その免疫学的性質について ELISA 法等により検討を行った。

〔方法〕 MAC 菌を 7H9 broth で 37°C 3 週間振盪培養し、得られた菌体より脂質を抽出後、0.2 N KOH で水解し、アルカリ安定糖脂質を得た。GPL は Silica gel 薄層クロマトグラフィーにより、クロロホルム : メタノール : 水 (60 : 16 : 2, v/v) 混合溶媒にて展開し、単離精製した。構造解析は intact GPL を擬似分子イオンとし fast atom bombardment mass spectrometry を用い分子量を測定した。また糖構造の解析は、alditol acetate とし GC および GC/MS 分析等を用い検討した。ELISA 法は、Yanagihara らの方法に従い GPL を抗原として標準菌免疫家兎血清または患者血清との反応性を検討した。免疫活性は GPL 30~200 μg/

週×3回をマウス (C57BL/6) 腹腔内に投与し4週間後の脾臓リンパ球幼若化反応にて検討した。〔成績〕血清型16型 GPL は全分子量は1,934, 主な脂肪酸は MeO-C32 : 1, 糖鎖構造は 3 amido (2 methyl, 3 hydroxy, 4 methoxy pentanoyl) 3, 6 dideoxy hexose → 4-0-Me Rha → Rha → Rha → 6-dTal と同定された。各 GPL は同系の homologous な血清とのみ反応し他の血清とはほとんど反応しなかった。また16型の GPL は16型菌を排出している患者血清と血清希釈160~5,120倍のいずれにおいても特異的に強く反応した。さらにβ-elimination法により糖鎖を離脱した GPL と患者血清との反応性の比較検討により、エピトープは糖鎖部分、特に末端の3Nアシル hexose であることが明らかとなった。16型 GPL の低濃度 (30 μg) 腹腔内投与群では ConA および PHA 刺激に対し脾臓リンパ球免疫促進活性が認められた。〔考案〕血清型16型 GPL の末端糖3Nアシル hexose のように特異な構造を持つ GPL では血清反応によりその血清型診断が可能になったと考えられる。MAC はその血清型によりビルレンスが異なることが論じられているが、今回の検討では血清型16型 GPL では免疫促進活性が認められ血清型4型 GPL とは異なった結果を得た。このことより *M. avium* と *M. intracellulare* のビルレンスの相違が起り得ることが推測された。

C31. 抗 cord factor 抗体を用いた腸結核および結核性髄膜炎の診断の試み °加島和俊・岡 史朗・安田勝紀*・田端晃博*・矢野郁也 (大阪市大医細菌) 北野厚生・小林絢三 (*同3内) 阪上賀洋 (大阪市立桃山病) 三木文雄 (多根総合病)

〔目的〕われわれは、以前より *M. tuberculosis* H₃₇Rv 株より抽出精製した cord factor (trehalose-6, 6'-dimycolate) を抗原とした ELISA 法による肺結核症の迅速診断を試み、その有用性について報告してきた。今回、①腸結核ならびに他の炎症性腸疾患患者における血清中の抗 cord factor 抗体の有無を測定することにより本検査の鑑別診断としての可能性を検討した。さらに、②結核性髄膜炎患者における血清中、および髄液中の抗 cord factor 抗体について検討した。〔方法〕cord factor の調製: *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv の加熱死菌より、chloroform-methanol (2 : 1, v/v) にて総脂質を抽出し、次に展開溶媒として chloroform-methanol-aceton-acetic acid (90 : 10 : 6 : 1, v/v) を用いた silica gel 薄層クロマトグラフィーで one spot になるまで精製を行い cord factor を単離した。ELISA : 抗原として cord factor, 1次抗体として、①炎症性腸疾患患者 (腸結核, クロウン病, 潰瘍性大腸炎) の希釈血清, ②結核性髄膜炎患者の希釈血清および希釈髄液, 2次抗体として peroxidase labeled

anti-human IgG または IgM, 基質として *o*-phenylene-diamine を用い、microplate reader (492~630 nm) にて、OD 値を測定した。〔成績・考案〕腸結核患者血清中での抗 cord factor 抗体は、85% (6/7例) が陽性であった。false positive は、クロウン病で0% (0/16例), 潰瘍性大腸炎で4% (1/27例) であり、腸結核と非結核性の炎症性腸疾患の迅速鑑別診断法として本法が有用であると考えられた。健康人血清での抗 cord factor 抗体を測定すると、全例が OD 値 0.1 以下であるのに対して、今回鑑別の対象とした非結核性炎症性腸疾患患者では、OD 値が健康人と比べると幾分高く、cut off 値を 0.25 に設定した。これは腸管粘膜の破壊により LPS 等の刺激で非特異的な抗体産生が起こっているためではないかと思われた。一方、結核性髄膜炎においては、血清中および髄液中ともに高い抗 cord factor 抗体値を示し、他の細菌性および非細菌性髄膜炎との鑑別に役立つ可能性が示唆された。

C32. ミコール酸含有糖脂質によるマウス肉芽腫形成過程における細胞増殖関連遺伝子群 mRNA の発現

°城村尚登・岡 史朗・加島和俊・矢野郁也 (大阪市大医細菌)

〔目的〕抗酸菌の細胞壁に存在する最も特徴的な糖脂質であるミコール酸含有糖脂質 (以下 MGL) は、さまざまな免疫学的生理活性を有し、肉芽腫形成能も有することが知られている。今回、われわれは MGL 投与の際に肉芽腫形成に先立って、細胞増殖関連遺伝子群の mRNA 発現が増加するか、増加するなら肉芽腫形成能と並行性を有するかについて検討した。その結果、同じ MGL をマウスに静脈内投与してもマウスの系統によって肉芽腫形成能が異なること、投与する MGL の糖鎖によって肉芽腫形成能が異なること、および投与方法によって肉芽腫形成能が異なることが明らかになった。そこで MGL をマウスに静脈内投与後7日における肺の肉芽腫形成能と12時間後における c-myc mRNA の発現の並行性について検討した。〔方法〕マウスの尾静脈より MGL を投与後各臓器を摘出し、グアニジンチオシアン酸抽出、acid guanidinium thio-cyanate-phenol-chloroform 法、oligo (dT)-cellulose 法により Poly (A⁺) RNA (mRNA) を調製した。ホルムアルデヒド, DMSO を用い、c-myc, c-fos および c-jun の細胞増殖関連遺伝子の DNA を probe として、Northern および dot blot analysis を行った。〔成績〕c-myc については、臓器によって発現の程度の差はあるものの、静注後2~12時間後にかけて最高になる mRNA の発現増加が認められ、c-fos および c-jun については、静注後約1時間後に最高となる mRNA の発現増加が認められた。まず、マウス系統差については、肉芽腫形成実験において高肉芽腫形成系と考えられ

ている ICR 系, BALB/c 系および ddY 系マウスでは c-myc mRNA level の有意な増加がみられたが, 低肉芽腫形成系と考えられている A/J 系, C57BL/6 系, C3H/HeJ 系マウスではそれほど有意な増加は認められなかった。次に, 糖鎖の異なる MGL については, 強い肉芽腫形成能を有する TDM, GM では, c-myc mRNA level の有意な増加がみられたが, 肉芽腫形成能を有しない FM, MM, AM では明確な増加は認められなかった。最後に, 投与方法については, 静脈内投与では, 投与後 7 日目で, 肺, 脾および肝の各臓器で強い

肉芽腫形成を認め, c-myc mRNA も顕著に増加していたが, 腹腔内投与では, 脾にのみ, しかも静脈内投与に比較して軽度に肉芽腫形成を認め, c-myc mRNA の増加も脾で軽度に認められるのみであった。〔考案〕 MGL の静脈内投与により, 細胞増殖関連遺伝子群の mRNA が早期に発現増加することは, 肉芽腫形成過程に細胞増殖関連遺伝子の誘導が重要な役割を果たしていることを示唆しており, また, これらの発現に肉芽腫形成能と並行性を有することから, これらの遺伝的制御の関与している可能性が示唆された。

結核と癌

第 1 日〔4 月 16 日(木) 17:20~17:40 C 会場〕

座長 山木戸 道 郎 (広島大医 2 内)

C 33. 悪性リンパ腫に合併した肺結核の臨床的検討

°永井英明・川上健司・三上明彦・宍戸春美・倉島篤行・町田和子・毛利昌史・片山 透 (国療東京病呼吸器)

〔目的〕 悪性リンパ腫患者は疾患自体および治療により免疫能が低下している。したがって, 結核感染の high risk group に入るが, 結核を合併した症例に遭遇する機会は少ない。また合併した結核の病像および治療効果は基礎疾患のない結核と異なるものかという点についても報告は少ない。今回は当院にて経験した両者の合併例について報告する。〔方法〕 1980 年から 91 年の 12 年間に当院にて入院治療を受けた結核患者 3,969 例のうち, 悪性リンパ腫に合併した肺結核症例は 5 例あり, これらの症例につき臨床的検討を加えた。〔成績〕 5 例とも男性で, 平均年齢は 57.4 歳 (38~75 歳)。悪性リンパ腫は Non-Hodgkin リンパ腫 4 例 (diffuse large cell 3 例, diffuse mixed 1 例), Hodgkin 病 1 例であった。病期は I 期 1 例, II 期 2 例, III 期 2 例。結核の発病が悪性リンパ腫の発病よりも先行した例が 1 例 (8 カ月間先行), ほぼ同時が 2 例, 他の 2 例は悪性リンパ腫の経過中に結核が発病 (9 カ月と 40 カ月後) しており放射線療法および化学療法により CR の状態であった。症状出現から結核の診断までの期間は平均 28 日 (10 日~2 カ月)。結核の家族歴と既往歴のある症例が 1 例, 結核の既往歴のある症例が 1 例であった。主要症状 (延べ数) は発熱 (38.5~39.7°C といずれも高熱) が 4 例と多く, 喀痰と咳嗽 3 例, 息切れ 1 例, 胸痛 1 例, リンパ節腫脹 1 例であった。BCG 歴は有りが 2 例で他は不明であった。白血球数は平均 7,220 (4,200~11,700) で,

4 例は正常範囲であった。リンパ球数は平均 954 (455~1,638) で 3 例は 1,000 以下に減少していた。肥満度は平均 -9.2% (-23~+5%), 血清アルブミン値は平均 3.6 (3.4~4.1) と低栄養とはいえなかった。血沈は平均 72 mm/h (50~92) で 3 例は正常化するまで平均 1.7 カ月を要し, 他の 2 例は正常化しなかった。ツ反は陰性 2 例, 陽性 1 例, 強陽性 1 例であった。診断の根拠は喀痰の塗抹あるいは培養陽性が 3 例, 気管支洗浄液の塗抹陽性が 1 例, 胸膜生検による組織診が 1 例であった。肺病変の学会分類では II 型が 4 例, III 型が 1 例であった。結核菌の耐性検査は 3 例で行われ, RFP 50 μg/ml 不完全耐性 1 例, RFP 10 μg/ml 不完全耐性 1 例, SM 20 μg/ml 完全耐性 1 例 (後 2 者は結核の既往あり) であった。使用薬剤は SHRE 3 例, HRE 2 例。菌の陰性化は 2 カ月以内に認められ, 4 例は 1 カ月以内に解熱した。肺結核の経過は 4 例で治癒。1 例は現在経過観察中である。〔考案・結論〕 5 例中 4 例では, 臨床症状, 検査所見, 胸部 X 線写真, 治療経過等いずれも基礎疾患のない肺結核と差はなく, 合併症も特に認めず, SHRE あるいは HRE 投与で順調に治癒した。

C 34. 肺結核治療中に発見された悪性疾患の臨床的検討 °木屋俊行・後藤順次・劉 震永 (社会保険下関厚生病呼吸器)

〔目的〕 最近の肺結核は, 老人結核が増加する傾向にある。これは, 主として, 老化による免疫力低下によるものとされているが, 加齢因子以外に, 悪性疾患の存在により肺結核が発症する例も多く, 悪性疾患としての自覚症状が無い結核患者から, どの程度の未発見の悪性疾患が合併しているかを retrospective に検討してみた。

〔方法〕 対象は、1989年10月から91年9月までに本院に新入院した肺結核156人である。男108人、女48人、平均年齢61.9歳であった。入院中に、消化器症状あるいは便潜血陽性の患者には、積極的に消化管の精査を、また腫瘍マーカーの高値の患者にも、積極的に精査を進め、悪性疾患合併の発見に努めた。〔成績〕 入院時無自覚症の中から、8人の癌患者が発見された。内訳は、胃癌4例、結腸癌3例、食道癌1例であった。胃癌の4例は、入院当初は消化器症状はまったくなかったが、抗結核薬投与により胃腸障害が出現した時点で胃内視鏡検査を施行し胃癌の存在が明らかとなった。4例中、3例が進行癌で、1例が早期癌であった。結腸癌はI期1例、IV期1例、V期1例であった。食道癌は縦隔に浸潤

しており、手術不可能であった。入院時便潜血陽性例は8例中3例で、進行胃癌1例、結腸癌2例であった。血中CEAが正常値を超えていたものは2例のみで、他は正常範囲内であった。〔考案〕 過去2年間の肺結核の新入院患者156人の中から、8人の癌合併を発見した。全例、入院時無症状であり、5%の発見率は高値と思われた。発見の動機は、CEA高値、あるいは抗結核薬投与後の消化器症状出現で、これらの所見や症状が出現した場合は、癌の存在を疑って、積極的に精査するべきであると考えた。〔結論〕 老人結核の発症には免疫力低下が関与しており、常に癌の合併を疑って診療にあたるべきであると考えた。

一 般 演 題

第 2 日

4 月 17 日 (金)

一般演題

病 態

第2日〔4月17日(金) 17:10~17:30 B会場〕

座長 倉澤卓也 (京都大胸部疾患研1内)

B 22. 肺結核症の治療に伴う末梢血単球, リンパ球および顆粒球の機能について °瓦田裕二・滝井昌英(北九州市立医療センター) 藤木哲郎・山崎 裕・安藤恒二・松葉篤治・松元幸一郎・松葉健一(北九州市立松寿園内) 重松信昭(福岡結核予防センター)

〔目的〕 肺結核症の治療判定に最も重要なことのひとつは結核菌の培養陰性を確認することである。しかし1回の喀痰の培養結果が陰性であっても、必ずしも体内の結核菌が陰性化したとは限らないし、培養に4~8週間が必要である。そこで末梢血細胞レベルで治療判定を行うことが可能かどうか、末梢血単球の IL-1 β 産生能および末梢血リンパ球数, リンパ球サブセット, PHA 幼弱反応, CD4・CD8 比の推移を測定し、治療判定に役立つか否か検討した。〔方法〕 肺結核の排菌陽性患者と排菌陰性患者のヘパリン加血をリンフォブレップに重層し、400 \times g 45分間遠心して単核細胞を分離し、15% FBS 加 199 培養液に浮遊させてマイクロプレートに加え CO₂ ふらん器で1時間培養した。その後、非付着性細胞を除去し、付着細胞によるモノレイヤーを単球とした。このモノレイヤーに MDP, PPD および LPS を加え 18時間培養し、その上清の IL-1 β 活性を ELISA 法で測定した。リンパ球サブセット, CD4・CD8 比はフローサイトメトリー法で測定した。PHA 幼弱反応は PHA で T 細胞を刺激した場合の DNA へのサイミジンの取り込みと、刺激しなかった場合の取り込みの比 (S. I) で表した。顆粒球エラスターゼは血漿を用い ELISA 法で測定した。〔成績〕 末梢血単球の IL-1 β 産生能は、無刺激の場合は治療前後で有意差が認められなかったが単球を MDP, PPD, LPS で刺激した場合は、治療を行うに従って減少傾向が認められた。顆粒球エラスターゼ値も治療を行うに従って減少傾向を示した。一方リンパ球の S. I および CD4・CD8 比は治療を行うに従って増加傾向を示した。〔考察・結論〕 肺結核症発病によって、各種菌体成分刺激による末梢血単球の IL-1 β 産生能および顆粒球エラスターゼ値は増加し、治療によって減少傾向を示した。一方 S. I および CD4・CD8 比でみたリンパ球機能は発

病によって低下し、治療によって増加傾向を認めた。結核菌感染によって単球(抑制性単球?)が活性化され IL-1 β を産生し、この IL-1 β がリンパ球に対して抑制的に働いているのかもしれない。これら細胞機能を測定することによって、治療判定の一助になるであろうことが推定された。

B 23. 気管支結核症の再発の2症例 °谷口万紀子・倉澤卓也・大山真一郎・松下葉子・田中栄作・川合満・久世文幸(京都大胸部疾患研1内)

〔目的〕 気管支結核症の再発の報告は稀であるが、最近、気管支結核の再発例を2例経験したので報告する。〔症例1〕 51歳, 女性。主訴: 湿性咳嗽, 発熱, 嘔声。既往歴: 36歳時, 胃癌にて胃全摘。43歳時, 鉄欠乏性貧血, 子宮筋腫手術, 扁桃肥大, 肝炎。家族歴: 父, 縦隔腫瘍手術。現病歴: 昭和56年10月(43歳時), 湿性咳嗽, 嘔声を自覚し, 同年11月, 当科受診した。胸部レ線上, 異常陰影は認められなかったが, 喀痰4週培養にて結核菌を検出し, 翌年1月入院となった。BFSにて気管から右中間幹に白苔を伴う病変を認めた。INH, RFP, SM の3剤で2カ月間加療後退院とし, INH, RFP, EB の3剤をさらに9カ月, 以後 INH, RFP の2剤を昭和60年6月頃まで投薬したが内服は不規則であった。平成2年10月, 湿性咳嗽, 発熱, 嘔声を主訴に来院し, 胸部レ線上, 右上肺野に浸潤影を指摘され再入院となった。BFSにて声帯直下から右B² 入口部にかけて白苔を伴う病変を認めた。右主気管支のブラシにて Gaffky 2号相当の抗酸菌を検出し, 培養し結核菌と同定した。薬剤耐性はなかった。平成2年11月より INH, RFP, EB, CFPX の4剤で加療中である。〔症例2〕 24歳, 女性。主訴: 湿性咳嗽, 喘鳴。既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。現病歴: 昭和56年5月(14歳時), 学校で施行したツ反が強陽性であったため, 胸部レ線撮影し, 両肺野に広がる空洞を伴う浸潤影を指摘された。また, 喀痰検査で Gaffky 2号を認め, 入院となった。INH, RFP, SM の3剤を2週間投与したが, 発熱, 顆粒球減少のため RFP を中止し, INH, SM, EB の3剤でさらに9週間加療し, 以後, INH, EB の

2剤を15カ月間投与した。化療2カ月後に施行したBFSにて右B⁶の狭窄、右上幹入口部の変形を認めた。平成3年7月、乾性咳嗽を自覚し、喘鳴、黄色痰を伴うようになったため、同年9月、当科受診、左中肺野に浸潤影を認め入院となった。喀痰検査にてGaffky 1号を検出し、培養後結核菌と同定した。薬剤耐性はなかった。BFSにて気管中部から左主気管支にかけて白苔を伴う病変と、左主気管支の狭窄を認めた。INH, SM, EB, OFLXの4剤で加療後約1カ月で左主気管支の狭窄は

改善し、継続加療中である。〔結論〕結核症は、強化化学療法が十分に行われていない場合は再発例も多く、長期間の化学療法を要するとされている。今回報告した2症例はいずれも初回化学療法が十分に行われておらず、各々、8年、10年後に再発している。しかし、再発様式は肺野病変よりも気管支病変を主体とするものである。2症例とも女性で気管支の内径が細いという解剖学的要因とともに気道クリアランスの低下や局所免疫を含めた気管支結核を発症しやすい素因の存在が推測される。

化学療法 I

第2日〔4月17日(金) 9:00~10:00 C会場〕

座長 大泉 耕太郎 (久留米大医1内)

C35. BACTEC 460 TB システムによる諸種抗菌剤の *in vitro* 抗 *Mycobacterium avium* 活性の検討

°藤井健志・佐藤勝昌・斎藤 肇 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕新規リファマイシン誘導体 (Benzoxazinorifamycin) KRM-1648 (鐘淵化学工業, 大阪) の抗 *M. avium* 活性を, BACTEC 460 TB システムを用いて, 他の抗菌剤と比較検討し, さらに KRM-1648 の作用メカニズムについての検討を行う。〔方法〕(1) MIC の測定: KM, SM, EB, INH, RFP, KRM-1648, RFB, OFLX, SPFX, CPFY および CAM の 11 種類の薬剤の AIDS 並びに非 AIDS 患者由来の *M. avium* 各 10 株に対する MIC を求めた。32~0.004 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に至る 2 倍階段希釈の薬剤溶液を含む BACTEC 12B バイアルに, GI \geq 999 に達した BACTEC 12B 培養菌の 100 倍希釈液 0.1ml を接種 (被験バイアル) する一方, 接種菌液の 100 倍希釈液を薬剤非含有同種培地に 0.1ml 接種 (1%コントロール) した。そして, 37℃で培養し, 後者の GI 値が 30 を超えた時点でそれよりも GI 値が低く, かつ前日からの Δ GI 値が 1%コントロールのそれよりも少ない場合における薬剤最小濃度をもって MIC とした。(2) RNA ポリメラーゼに対する KRM-1648 の阻害効果: RNA ポリメラーゼは大腸菌由来酵素 (Sigma) と, *M. avium* N-333 株の SmD variant 菌体の部分精製酵素を用いて検討した。*M. avium* の酵素は 7H11 寒天平板培養菌を超音波処理, 硫酸分画, DEAE-セルロースカラムクロマトグラフィー, 硫酸分画操作で部分精製し, その活性は ³H-UTP の RNA への取り込みをもって測定した。なお対照として RFP 並びに RFB についての阻害活

性も併せて測定した。〔成績・考案〕(1) 供試薬剤の *M. avium* に対する MIC は KRM-1648 では 0.016~0.0625 $\mu\text{g}/\text{ml}$ で他の抗菌剤 (0.125~16 $\mu\text{g}/\text{ml}$) に比べ, 10~100 倍の低い値を示し, *M. avium* に対する KRM-1648 の優れた抗菌活性が示された。(2) 大腸菌由来の RNA ポリメラーゼに対する各薬剤の IC₅₀ は, KRM-1648, RFP 並びに RFB ではそれぞれ 0.128, 0.098 および 0.124 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり, 他方, *M. avium* 由来の RNA ポリメラーゼに対する IC₅₀ はそれぞれ 0.223, 0.078, 0.160 であった。この結果から KRM-1648 は RFP と同様に RNA のポリメリゼーションに関与していることが示唆されたが, この IC₅₀ からは KRM-1648 の MIC が RFP におけるよりもはるかに優れたものであることの説明にはならないため, 今後さらにその作用点についての検討が必要である。

C36. 新 rifamycin 誘導体 KRM-1648 化合物の *M. tuberculosis* に対するマウス腹腔マクロファージ内 *in vitro* 抗菌力 土井教生 (結核予防会結研)

〔目的〕リファンピシン (RFP) と新 rifamycin 誘導体 KRM-1648 化合物 (KRM) の M ϕ 内抗菌力活性の差異を, 薬剤添加の条件を変化させ比較評価を試みた。〔方法〕8 週齢 BALB/c マウスから採取した腹腔内 M ϕ に結核菌 H₃₇Rv を 2 時間貪食させ, ウェルに分注後, 培養液を除いて薬剤含有の同 RPMI-1640 培地を添加した。薬剤濃度は, RFP, KRM とともに, 0.1, 0.05, 0.01, 0.005, 0.001, 0.0005 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の 6 段階。薬剤の添加条件は, (I) 1~7 日まで培地交換せず, 同一薬剤含有培地で継続培養したもの, (II) 初日 24 時間のみ薬剤と接触させ, 薬剤非含有培地と交換し継続培養したもの, (III) 0, 3, 6 日目に薬剤含有培地を添加し,

各回とも24時間後に薬剤非含有培地と交換したもの：間欠的な添加条件で8日間培養，(IV)新たに調製した薬剤含有培地で毎日交換したものの4種類。Mφ・結核菌の培養液は100~200 CFU/ml程度に調整した；96穴のプレートに分注し，3ウェルを合わせて1サンプルとし，サンプリングは，0，3，5，7日（または8日目）に行った。菌数の消長は，サンプル希釈系列を作成し，1%小川培地上で算定した。〔成績〕(I)~(IV)の各条件下でのMIC値は，(I) KRM 0.005, RFP > 0.1, (II) KRM 0.01, RFP > 0.1, (III) KRM 0.005, RFP > 0.1, (IV) KRM 0.001, RFP ≥ 0.1：結果，KRMはRFPに比較し，MICで少なくとも10~20~100倍の抗菌力を有することが示された。同時に，KRM・RFPともに薬剤接触条件が(II)→(III)→(I)→(IV)と長く厳しくなるに伴い，MIC値が低下する傾向が認められた。他方，両薬剤の抗菌力の差が明瞭に認められたのは0.005 μg/ml濃度における菌の増殖過程であった：KRMでは(I)~(IV)の薬剤接触条件の違いにかかわらず，3日目でほぼ完全に菌の発育を阻止し得たのに対し，RFPでは7日目(I)・(II)の条件下でコントロールの52.5~55.6%，(III)・(IV)の条件下でもコントロールの10.9~11.7%に発育が抑制されるに留まった。〔考案〕菌の増殖過程の差が明確に認められた濃度が0.005 μg/mlという結果は，H. Saitoらの報告(Antimicrob. Agents Chemother. 35:542-547, 1991)濃度と一致しており，これを追認する結果となった。KRMが薬剤接触条件の違いにかかわらず，3日目で強力な抗菌活性を示した事実は，臨床間欠投与効果が十分期待し得ることを示唆している。総じてKRMはRFPより以上に疎水性であり，これがMφに対し親和性が高く，低濃度でも有効に作用しうる1つの要因と思われる。同時に，上の結果はKRM・RFPの作用機序に若干の相違のある可能性を推定させる。

C37. 新 rifamycin 誘導体 KRM-1648 の結核菌に対する殺菌作用およびマウス結核症に対する併用治療効果 °山本 誉・鈴木克洋・田中栄作・村山尚子・網谷良一・倉澤卓也・川合 満・久世文幸(京都大胸病疾患研感染・炎症，1内)

〔目的〕われわれはこれまでに新 rifamycin 誘導体 KRM-1648 の優れた抗ミコバクテリア作用について報告している。昨年の本会でも silicon-slide 培養(SSC)法を用いて結核菌に対する短時間接触での殺菌作用を明らかにした。今回は前年に引き続き，結核菌に対する殺菌作用を経時的に検討した結果とマウス結核症に対する併用治療効果の成績について報告する。〔方法〕*in vitro* 殺菌力：SSC法に使用したシリコン被覆スライド(SS)の作成と実験は東の方法に従って行った。菌

株は研究室保存の *M. tuberculosis* H₃₇Rv 株で，1%小川培地で4~5週間培養したものを用いた。菌を付着させたSSを薬剤の倍数希釈系列の中で，1日，4日，7日，14日，21日間培養後，蒸留水で3回洗浄し，薬剤非含有培地でさらに3週間培養し，肉眼的にSS上に菌の発育が認められない管の最大希釈濃度を殺菌濃度(MBC: μg/ml)とした。マウス結核症：Modified Dubos-Tween albumin 培地中で4週間培養した *M. tuberculosis* H₃₇Rv 株を5週齢 ddY ♂マウスに尾静脈内接種して感染させた。感染後1週から3週までの2週間治療を行い，その後マウスの生死を観察した。群と治療濃度(mg/kg)は，① control, ② RFP (10), ③ INH (3), ④ EB (10), ⑤ KRM-1648 (3), ⑥ INH (3)+EB (10), ⑦ RFP (10)+INH (3)+EB (10), ⑧ KRM-1648 (3)+INH (3)+EB (10)とし，いずれも1日1回経口投与した。〔成績〕SSC法における KRM-1648 の H₃₇Rv 株に対する MBC を経時的に調べた結果，1日から21日までの期間で MBC 値はほぼ 0.15~0.6 μg/ml の間にあり，薬剤と菌の接触時間による殺菌力に著明な変化は認められなかった。これに対し，RFP では，接触時間に比例して殺菌力も強くなり21日間接触(0.6~1.25 μg/ml)では1日接触(160~320 μg/ml)の1/100以下のMBC値を示した。マウス結核症では，コントロールマウスが感染後50日までに全例が死亡し，EB群も同様な死亡カーブを示した。INH単独，RFP単独，INH+EB併用の各群では感染後40日を過ぎてから死亡例が認められ，80日から100日までにほぼ全例が死亡した。一方，感染後150日における KRM-1648 単独，RFP+INH+EB 併用，KRM-1648+INH+EB 併用の生存率はそれぞれ25%，25%，87.5%であり，KRM-1648 と INH, EB との併用で明らかな併用治療効果が認められた。〔結論〕KRM-1648 の殺菌力は，接触時間による変化が少なく，短時間で強い殺菌効果が認められた。マウス結核症では，INH, EB との併用療法で RFP+INH+EB 併用療法よりも優れた治療効果が認められた。

C38. クラリスロマイシンの抗マイコバクテリウム活性 富岡治明・佐藤勝昌・斎藤 肇(島根医大微生物・免疫)

〔目的〕新マクロライド系抗生物質，クラリスロマイシン(大正製薬)は *Staphylococcus*, *Streptococcus* などのグラム陽性菌，*Haemophilus*, *Branhamella* などの一部のグラム陰性菌，嫌気性菌，*Mycoplasma*, *Chlamydia* および各種 L 型菌などに対する幅広い抗菌スペクトラムを有し，エリスロマイシンやジョサマイシンなどの他のマクロライド系抗生物質と比較して，ほぼ同等ないしそれ以上の強い抗菌力を示す。また，特に肺胞や気道組織などへの移行性が優れており，呼吸器ある

いは全身感染に対して強い *in vivo* 活性を示す。今回は、本剤の *in vitro* 抗マイコバクテリウム活性について検討する。〔方法〕(1) 供試菌：*M. tuberculosis* 25株，*M. kansasii* 19株，*M. marinum* 10株，*M. scrofulaceum* 19株，*M. avium* 18株，*M. intracellulare* 31株，*M. fortuitum* 20株，*M. chelonae* subsp. *abscessus* 15株，*M. chelonae* subsp. *chelonae* 20株を用いた。なお，*M. avium* と *M. intracellulare* は DNA プローブテストで同定した。(2) 供試薬剤：クラリスロマイシン (CAM) 並びにその対照薬としてスパーフロキサシン (SPFX) (大日本製薬) およびリファンピシン (RFP) (第一製薬) を用いた。(3) 薬剤感受性試験：各薬剤 (100~0.0125 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を含有する 7H11 寒天平板上に 7H9 broth 培養菌 (約 10^6 CFU/ml) の 5 μl をスポットし，37°C (*M. marinum* および *M. chelona* subsp. *chelonae* は 33°C)，遅発育菌は 14 日，迅速発育菌は 7 日培養後に MIC を判定した。〔成績〕(1) 遅発育抗酸菌に対する CAM の MIC₉₀ は，*M. tuberculosis*，50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. kansasii*，0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. marinum*，3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. scrofulaceum*，3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. avium*，12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. intracellulare*，6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり，本剤は他の 2 薬剤に比較して，*M. scrofulaceum* に対してはやや強い活性を，また *M. kansasii* や *M. avium* complex に対しては同等ないしやや強い活性を有したが，*M. tuberculosis* や *M. marinum* に対する活性では若干劣るものようであった。(2) 迅速発育菌に対する本剤の MIC₉₀ 値は，*M. fortuitum*，25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. chelonae* subsp. *abscessus*，50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. chelonae* subsp. *chelonae*，12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ であり，他の 2 薬剤に比べてほぼ同等な活性を有することが分かった。なお，本剤の *M. fortuitum* に対する活性は SPFX に劣るものの，*M. chelonae* subsp. *chelonae* に対する活性ではやや勝った。〔考案〕一般に CAM の *in vitro* 抗マイコバクテリウム活性は SPFX と同等あるいはそれよりも若干劣るが，RFP よりも優れたものであることが明らかとなった。

C39. 諸種キノロン系薬剤の抗マイコバクテリア活性の比較 °佐藤勝昌・富岡治明・斎藤 肇 (島根医大微生物・免疫)

〔目的〕 6 種の新キノロン系薬剤の *Mycobacterium tuberculosis* 並びに *M. avium* complex (MAC) に対する抗マイコバクテリア活性を検討する。〔方法〕

(1) 薬剤：OFLX，CPFEX，FLRX，SPFX，OPC-17116 および Y-26611。(2) 菌株：*in vitro* 抗菌活性には *M. tuberculosis* 25株，*M. kansasii* 19株，*M. marinum* 10株，*M. scrofulaceum* 19株，*M. avium* 20株，*M. intracellulare* 31株，*M. fortuitum* 20

株，*M. chelonae* subsp. *abscessus* 15株および *M. chelonae* subsp. *chelonae* 20株を，また感染治療実験には *M. fortuitum* ATCC 23010 株を用いた。(3) MIC の測定法：7H9 培地中 37°C (*M. marinum*，*M. chelonae* subsp. *chelonae* は 33°C) で OD=0.1 に達した培養菌を，100~0.025 $\mu\text{g}/\text{ml}$ に至る 2 倍階段希釈薬剤液を含む小川培地へはその 100 倍希釈菌液の 0.1 ml を，また 7H11 寒天培地へは 10 倍希釈菌液の 5 μl を接種した。37°C (または 33°C) にて小川培地では 4 週，7H11 寒天培地では 7~14 日培養後，供試薬剤の MIC を求めた。なお，供試薬剤中，OPC-17116 および Y-26611 では OFLX を対照として *M. tuberculosis* 並びに MAC の他に代表的病原性抗酸菌に対する MIC を 7H11 寒天培地を用いて検討した。(4) マクロファージ (M ϕ) 内被貪食 *M. tuberculosis* に対する抗菌作用：BALB/c 系雌マウス (10 週齢) よりの Zymosan A 誘導腹腔 M ϕ に H₃₇Rv 株を貪食させ，Y-26611 あるいは OFLX の 1 あるいは 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 含有 10% FBS-RPMI 1640 培地中，37°C，5 日間培養後，M ϕ 内 CFU を算定した。(5) 感染治療実験：*M. fortuitum* ATCC 23010 株 (2×10^7) を A/J 系雌マウス (5 週齢) へ iv 接種し，翌日より Y-26611 あるいはその対照として OFLX の 0.5，1 あるいは 2 mg を 1 日 1 回，週 6 回，4 週間経口投与し，動物の生残率並びに肺，脾および腎内 CFU を勘案して薬剤の治療効果を判定した。〔成績〕(1) 7H11 寒天培地による供試薬剤の *M. tuberculosis* に対する 6 種キノロン剤の抗菌活性 (MIC₉₀) は SPFX (0.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$) > OFLX = CPFEX = OPC-17116 = Y-26611 (0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$) > FLRX (3.13 $\mu\text{g}/\text{ml}$) であり，MAC に対しては SPFX (*M. avium*，6.25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. intracellulare*，12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) \cong OPC-17116 (*M. avium*，12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. intracellulare*，12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$) \cong CPFEX (*M. avium*，12.5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. intracellulare*，25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) > OFLX = FLRX (*M. avium*，50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. intracellulare*，50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) > Y-26611 (*M. avium*，100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ ；*M. intracellulare*，> 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$) であった。なお，7H11 寒天培地と小川培地による薬剤の MIC 間にはほとんど差は見られなかった。(2) Y-26611 は *M. tuberculosis* 並びに *M. fortuitum* に対しては OFLX とほぼ同程度の抗菌活性 (0.4~0.8 $\mu\text{g}/\text{ml}$) を示したが，その他の抗酸菌に対しては OFLX と同程度か，若干劣るものようであり，OPC-17116 は *M. avium* 並びに *M. intracellulare* に対しては Y-26611 よりも多少とも強い抗菌活性を示したが，その他の抗酸菌に対してはこれよりも劣るものようであった。(3) M ϕ 内被貪食 *M. tuberculosis* に対する OPC-17116 と OFLX の抗菌活性はほぼ同程度であったが，Y-

26611では若干これらに比べて劣るものであった。

(4) *M. fortuitum* 感染非治療対照マウスでは感染6日以内に全例死亡したが、Y-26611投与群では投与量の別なく感染28日後の生残率はいずれも80%、OFLXでは2mg投与群で100%、0.5および1mg各投与群ではともに60%であった。臓器内CFUは、Y-26611投与群とOFLX投与群では、死亡マウスと感染28日後の屠殺マウスとを問わず、非治療対照群におけるよりもはるかに少なかったが両薬剤間に差はみられなかった。〔考案・結論〕新キノロン剤のうち*M. tuberculosis*とMACに対する*in vitro*抗菌活性は一般にSPFX > CPFX ≒ OPC-17116 ≧ OFLX ≧ FLRX ≧ Y-26611であったが、*M. fortuitum*に対してはY-26611はOFLXにおけるとほぼ同程度の*in vitro*並びに*in vivo*抗菌活性を示した。

C40. 患者より分離された抗酸菌のニューキノロン剤に対する薬剤感受性、耐性について °峯下昌道・宮澤輝臣・土井正男(広島市民病呼吸器)

〔目的〕結核および非定型抗酸菌に対してニューキノロン剤は効果が期待されている。今回われわれは外来、入院患者より分離された抗酸菌を用いてOFLX、CPFXに対する薬剤感受性検査を行ったので報告する。〔方法〕当院入院患者より分離された抗酸菌(*M. tuberculosis*, *M. avium* complex)を、OFLX(0, 0.5, 2, 10 μg/ml), CPFX(0, 1.25, 2.5, 10 μg/ml)が含まれた1%小川培地に接種して37℃で3~4週間培養し、コントロール群が発育したあと感受性を判定した。同時にSM, PAS, INH, KM, CS, RFP, EB, EVM, PZA等の抗結核剤についても感受性検査を施行した。〔成績〕*M. tuberculosis*に対する効果：OFLX(10 μg/ml)は分離された64株の菌に対して

93.8%の感受性を示し、完全耐性を示した菌はみられなかった。OFLXの長期投与を受けていた1名の患者において発育阻止濃度が2から10 μg/mlへ上昇した。CPFX(10 μg/ml)については11株の菌で検討したが、全菌株で感受性を示した。*M. avium* complexに対する効果：OFLX(10 μg/ml)は検討した20株において、4株で感受性を示したが、15株は完全耐性であった。CPFX(10 μg/ml)も20株で検討したが、4株で感受性を示し、11株で完全耐性を示した。ニューキノロン剤に感受性を示した菌株のうち7株について他の抗結核剤の感受性を検討したところCSに対して6株が感受性を示した。なお、*M. kansasii*(2株), *M. chelonae*(1株)についてはCPFXでのみ感受性試験を行ったが10 μg/mlの濃度に感受性を示した。〔考案〕今回患者から分離された抗酸菌を用いてOFLX, CPFXの薬剤感受性検査を施行した。結核菌に対しては2剤とも良好な感受性を示し、完全耐性を示した菌はみられなかった。*M. avium* complexに対しては、2剤とも20%の菌で感受性を示したにすぎないが、OFLXに比べCPFXは完全耐性が少なかった。またニューキノロン剤に感受性を示す菌の7例中6例でCSに対する感受性を認めたが、当院における*M. avium* complex全体のCSに対する感受性は50%前後であることを考えるとかなり高い割合である。*M. avium*と*M. intracellulare*では感受性の相違がある可能性があり、今後DNAプローブを用いて菌の同定を行い薬剤感受性の差の有無について検討したい。〔結論〕ニューキノロン剤OFLX, CPFXは結核菌に良好な感受性を示し、非定型抗酸菌に対しては20%程度の感受性を示した。

化学療法 II

第2日〔4月17日(金) 10:00~11:00 C会場〕

座長 松島敏春 (川崎医大附属川崎病2内)

C41. Rifampicinの服薬方法の検討 °河野晴一・松本佳寿美・片桐正孝・古河宏一(国療東京病薬剤)川辺芳子・川上健司・岩下篤子・長山直弘・永井英明・福村基之・赤川志のぶ・穴戸春美・倉島篤行・町田和子・小林保子・佐藤紘二・毛利昌史・片山透(同呼吸器)

〔目的〕Rifampicin(RFP)は抗結核剤として汎用されており、その自己誘導、薬物相互作用が臨床上問題

となる。さらにRFPの最適な投与方法は確立されていない。そこで朝食前服用時ならびに朝食後服用時に血清中RFP濃度を測定し、その体内動態を検討し、興味ある知見を得たので報告する。〔方法〕対象は国立療養所東京病院に入院中の肺結核患者12名(男子10名, 女子2名)とし、投与方法は同一患者に対して期間をおき、朝食前30分ならびに朝食後30分にRFP450mgを服用させ、経時的に血清中RFP濃度を測定した。

〔成績〕 肺結核患者の朝食前服用時における両群を比較した場合、RFPの体内動態パラメータは、最高血中濃度、最高血中濃度到達時間、分布容積、血中濃度下面積、クリアランスにおいて朝食前服用群のほうが有意 ($P < 0.01$) に高値であった。〔考案・結論〕 RFPの体内動態は投与期間依存性であり、食餌の影響を明確にするために被験者にはRFPの酵素誘導が収束した段階の患者を選択した。しかしながら、結果は朝食後服用時の最高血中濃度は食前投与と比較し、明らかに低値であった。しかし、RFPは *in vitro* において、わずか $0.005 \sim 0.2 \mu\text{g}/\text{ml}$ で *M. tuberculosis* の発育を阻止すると報告されているが、臨床的には食後投与でも *in vitro* の10倍以上の血中濃度が保たれていた以上、臨床効果に差はない可能性が十分考えられる。さらに血中濃度と臨床効果の検討が必要と考える。

C42. 気管気管支に病変を持つ結核症に対するINH吸入療法の検討 °峯下昌道・宮澤輝臣・土井正男(広島市民病呼吸器)

〔目的〕 気管気管支結核は比較的希な病型であり、胸写上明らかな異常影を示さずに、臨床上喘息などと誤診されることが多く、早期発見が困難である。しかも治癒過程で気道の狭窄・閉塞を来すことがあり診断、治療上で重要な疾患であると思われる。今回われわれは気管支鏡検査で発見された4例の気管気管支結核および肺結核に伴う気管支炎の1例に対し、抗結核剤の投与に加えてINHの吸入療法を行い臨床的な効果を検討した。〔対象〕 症例は男性1例、女性4例。年齢は22歳から64歳。いずれの症例も結核の既往歴はなく、初回治療例であった。全症例で入院時結核菌塗抹陽性であり、3例で喘鳴を聴取し、1例には嗝声を認めた。胸部線所見は1例で全肺野の粟粒状陰影と右下葉の無気肺、2例に右上葉の含気低下を認めた。気管支鏡所見では、4例に気管気管支の潰瘍形成を認め、1例は喉頭結核も併発していた。粟粒状影を認めた症例は粘膜の浮腫、充血、右B⁹の閉塞を認めるだけで潰瘍形成を認めなかったが結核に伴う気管支炎と判断した。〔方法〕 抗結核剤の全身投与に併用してジェットネブライザーによるINH 1回100mg 1日3回の吸入を2~5カ月間連日行った。〔成績〕 全症例において吸入開始後速やかに喘鳴、咳嗽、喀痰などの症状が軽快した。うち3症例は、抗結核剤の全身投与や、去痰剤のネブライザーによっても改善しなかった喘鳴が数日で消失した。気管支鏡所見では、潰瘍性病変は、強い気道の変形や狭窄を来すことなく癒着化し、粘膜の浮腫や充血も著明に改善していた。また潰瘍や浮腫で閉塞していた気管支口は、治療により開存していた。〔考案〕 われわれの5例の気管気管支病変を伴う結核に対して、INH吸入療法が速やかな自己覚症状の改善をもたらした理由としては、病巣に高濃

度でINHを投与することにより、局所の結核菌が速やかに消失、炎症が鎮静化し、気道の浮腫、過敏性が軽快し、気管気管支壁の肉芽腫による破壊も停止して、高度の癒着化が防止されるためと考えられた。癒着化した病変部にも特異的結核病変や、非特異的炎症像を認めることがあること、潰瘍の治癒した後も狭窄の進行する症例も報告されていることより、結核の気管気管支病変に対しては局所の菌のコントロールも治療後の気道狭窄を予防するために必要と考えられた。〔結論〕 気管気管支に病変を認めた結核5症例に対し、抗結核剤の全身投与に加え、INH吸入療法を行った。INH吸入により喘鳴、咳嗽などの自覚症状は速やかに改善し、治療後の気管支鏡所見も軽度の変形、狭窄を認めるのみで、INH吸入療法は気管気管支結核の治療上有効と考えられた。

C43. 肺結核症治療中に見られた肩の痛性運動制限および手の腫張についての検討 °黒須 功・田村政治(国療兵庫中央病呼吸器) 山本英博・康 徳光・大迫 努(同呼吸器外)

〔目的〕 最近われわれは肺結核症治療中に肩関節の痛性運動制限と、手指および手背の腫張や疼痛などの症状をきたした例を経験してきた。これらの症状は、1962年の藤森らの報告以後ほとんど報告は認められないので今回報告する。〔方法〕 平成元年1月より2年10カ月間に当院へ入院した肺結核患者428例の中で先の症状が認められた40例(9.3%)について考察した。〔成績〕 対象は男性37例、女性3例、平均年齢は55.7歳で中高年者の男性に多く認められた。治療内容は全例INHを服薬しており、RFPとの併用例は34例であった。症状発現までの期間は、15日から240日まで平均84.8日であった。また症状発現部位は肩が36例で、手が16例であり、肩と手の両方に症状を認めたshoulder hand syndromeは12例に認められた。症状発現時の検査所見は、赤沈は1時間値が平均30.7、CRPは0.98と軽度の炎症所見を示したが、これは肺結核症によると考えられた。さらにRFは全例陰性であり、慢性関節リウマチの診断基準をみたした症例はなかった。また合併症は30例(75%)に認められ、そのうち抗結核剤による肝機能障害を15例、アルコールによる肝機能障害を11例と大半に肝機能障害を認めた。治療内容は、抗炎症剤を33例に使用し、8例が有効であった。また理学療法を11例に行ったが、有効例は3例のみであった。さらにRFPを中止した例では、症状の改善は認められなかったが、INHを中止・減量した15例は全例に症状の改善を認めた。症状の経過ではINH投与持続例では、肩は24例中12例、手は6例中2例に改善を認めたにすぎず、特に手の症状が続く4例は、拘縮を認めるに至った。そして肩の症状は手より遷延する傾向を認めた。〔考案〕 肺結核患者428例中40例(9.3%)

に手の腫張や肩の疼痛性運動制限を認めた。このうち shoulder hand syndrome は12例(2.8%)であった。これらの症状は、抗結核剤投与後、約3カ月で出現した。また、RFは全例陰性であり、INH中止により症状の改善が得られたことにより、本剤が強く関連していると考えられた。さらに本症の発症例では約2/3に肝機能障害を認め、肝障害例でのINH投与は、十分慎重に行う必要があると考えられた。

C44. 抗結核薬による肝機能障害例の既往の薬物性肝障害

°富澤貞夫・谷口 真・寒川卓哉・小橋吉博・矢野達俊・原 宏紀・木村 丹・田辺 潤・田野吉彦・松島敏春(川崎医大附属川崎病2内)

〔目的〕 第66回日本結核病学会総会において、抗結核薬使用による肝機能障害が予想以上に多いことについて発表した。今回はさらに、抗結核薬投与により肝機能障害を生じた症例は、他の薬剤においても障害をきたしていた既往が高いのではないかと考え、retrospectiveに検討を行った。〔方法〕 過去7年間の間に、本院呼吸器内科に入院し、結核と診断し、INH, RFP, SMを中心とした抗結核薬が投与された41例を対象とした。ALP, γ -GTP, Bil, GPT, GOTを肝機能障害の指標とし、抗結核薬投与後正常値上限を超えたものを肝機能異常発症例として検討した。〔成績〕 男性21例(年齢:16~85歳)、女性10例(年齢:22~84歳)の31例に抗結核薬が投与され、男性7例(平均年齢:55.4歳)、女性5例(平均年齢:55.4歳)の12例に抗結核薬による肝機能障害を認めた。ALP上昇2例、 γ -GTP上昇5例、Bil上昇3例、GPT上昇10例、GOT上昇9例であった。抗結核薬による肝機能障害発症時期は7~140日の平均24日であった。肝機能障害の程度は、血清トランスアミナーゼ100未満が6例、100~300未満が3例、300以上が3例で、いずれも抗結核薬の継続もしくは中止、変更で肝機能の正常化を認めた。抗結核薬による肝機能障害症例12例のうち、過去の薬剤性肝障害の既往については、男性は7例中2例(1例抗生剤、1例抗精神薬)に、女性は5例中1例(抗生剤)に薬剤による肝障害の既往を認めた。その程度はGPT34~44、GOT54~116であった。抗結核薬により肝機能障害を示さなかった19例においては、女性の5例中2例(全例抗生剤)に薬剤による肝障害の既往を認めたが、GPT13~20、GOT43~68と軽度であった。〔結論〕 ①当院にて結核と診断し、抗結核薬を投与した41例中12例、29%の高率で肝機能検査値の異常変動が認められ、うち2例はトランスアミナーゼが1,000を超える高値をとっていた。②抗結核薬による肝機能障害症例において、男性の7例中2例(28%)、女性の5例中1例(20%)、全体として25%に過去の薬剤使用による肝機能障害の既往があった。したがって過去の投薬の状況並

びにその肝機能障害の有無を知ることは、抗結核薬使用により発生しうる肝障害の予測に役立つものと考えられ、その病歴の詳細な聴取は重要と考えられた。

C45. 肺結核症に合併した高尿酸血症の検討

°佐々木智康・小川賢二・古井秀彦・本多康希・津田美奈子・笹本基秀・三輪太郎(国療東名古屋病呼吸器)

〔目的〕 近年、肺結核の臨床において Quality of life をいかに維持するかが問題となってきた。今回、われわれは肺結核症に合併した高尿酸血症について臨床的に検討し若干の知見を得たので報告する。〔対象および方法〕 1986年4月より91年10月の間に当院に受診した肺結核症患者を対象として、高尿酸血症の発症頻度、性差、年齢、背景因子、臨床経過、予後、などについて検討した。〔成績〕 血清尿酸値が定期的に観察されていた肺結核症患者196例中高尿酸血症は39例で合併率は19.9%であった。このうち臨床的に経過の明確な32例について検討した。患者の内訳は女性28歳~79歳、15例、男性36歳~75歳、17例で両者の平均年齢はともに59.9歳であった。発症時体重が標準体重の20%以上の肥満者は3例9.7%、職業は無職9例(28%)、会社員5例(17%)、自営業4例(13%)、会社役員および職人各3例(9.4%)、等だった。既往歴は肺結核症12例、腎炎、腎不全4例、悪性腫瘍、糖尿病、胃潰瘍各3例等が見られ、家族歴では脳血管障害10例、悪性腫瘍9例、肺結核症7例、高血圧症、虚血性心疾患、気管支喘息各4例等が見られた。合併症では、高尿酸血症と密接な関係があるものとして虚血性心疾患7例、高脂血症5例、糖尿病4例、高血圧症および脳血管障害各2例、等があった。肺結核症は学会分類で、両側23例(72%)、片側9例(28%)、拡がり2:22例(69%)、3:10例(31%)、病型I:6例(19%)、II:20例(63%)、III:6例(19%)、pl:4例(13%)だった。bII3以上の重症例は10例(31%)だった。喀痰中結核菌排菌は、塗抹陰性5例(16%)、陽性27例(84%)、培養陰性5例(16%)、培養陽性27例(84%)だった。治療はINH, RFP, およびEB, SM, を中心に行われ、高尿酸血症以外の副作用20種類が19例(59%)に35回生じた。短期予後は、退院24例、入院中3例、死亡3例、外来治療1例、自己退院1例だった。血清尿酸値は無治療の観察では、最高値は6.0~16.4mg/dl、平均 8.8 ± 2.18 mg/dl (M \pm SD)、最低値は2.5~8.2mg/dl、 5.4 ± 1.64 mg/dlで、治療開始後全例速やかに正常化した。痛風発作が2例に見られた。治療に用いられたのはアロプリノール3例、ベンズプロマロン15例、ウラリットU8例、だった。病型分類では、特発性4例(13%)、続発性28例(88%)で、後者の原因のうちPZA8例(25%)、EB3例(9%)と思われたが、不明が14例(44%)見られた。〔考案・結論〕 抗結

核剤の PZA と EB に高尿酸血症が合併することはよく知られた事実であるが、今回の検討では原因のはっきりしない高尿酸血症が 44%にも上ったことは今後の検討課題と考えられた。臨床経過は、治療によく反応して速やかな改善が得られたが、経過中血清尿酸値がかなり高値を示す例もあり合併症を持った症例の治療上念頭に置くべきと思われた。

C46. 結核の化学療法における薬物アレルギーの臨床的検討—とくにリンパ球刺激試験と誘発試験の比較

°宮澤輝臣・峯下昌道・土井正男（広島市民病呼吸器）

〔目的〕 抗結核薬は数種類しかなく、個々の患者の背景により使用できる薬物は限られてくるので化学療法上の問題点として薬物アレルギーが注目されている。この診断における抗結核薬のリンパ球刺激試験（Lymphocyte stimulation test, LST）の有用性を評価するため、すでに臨床評価の確定している誘発試験（Challenge test, CT）との比較検討をしたので報告する。〔方法〕 1987年～91年までに当院で経験した化学療法中の肺結核患者で高熱、皮疹、肝障害等を認め薬物アレルギーを疑った 42 例を対象として薬物を中止して直後に LST を施行した。LST は刺激率（Stimulation index, SI）にて 179%以下は陰性、180～199%は疑陽性、200%以上は陽性と判定した。CT は各薬物を一定期間おいて再投与してアレルギー症状が再現する

ことで陽性と判定した。〔成績〕 19 例に抗結核薬による薬物アレルギーと診断した。年齢は 19～72 歳で男性 12 例、女性 7 例であった。高熱 18 例、皮疹 8 例、肝障害 5 例で末梢血の好酸球増多は 5 例に認めた。抗結核薬の種類別の検討では、LST では陽性は INH 7, RFP 6, SM 5, EB 0, PAS 1 であり、疑陽性は INH 4, RFP 2, SM 2 であった。LST の重複陽性は 5 例、26.3%に認められた。CT では陽性は INH 7, RFP 8, SM 7, EB 5, PAS 3 であった。抗結核薬計 55 の LST と CT との比較では LST 陽性例の CT 陽性例との一致率は 88.8%であった。また LST の偽陽性例は 30.0%にみられた。〔考案〕 抗結核薬の薬物アレルギーで治療上の困難が生じた場合、薬物を全部中止した後に、再投与を開始して起因薬物を同定する CT が必須と思われる。しかしその前に安全に施行できる薬物アレルギー試験、つまり LST で見当をつけておくことが大切と考える。今回の検討では LST 陽性であれば 88.8%が CT 陽性を示し、臨床的には薬物アレルギーと診断してもよいと考えた。また LST の偽陰性例も 30.0%あり、LST 陰性でも臨床的に疑いが強ければ CT を施行せざるを得ないと考えている。〔結論〕 LST は患者の薬物過敏性を安全に証明できるので結核の化学療法における薬物の選択・変更をする指標として CT との一致率より信頼性が高く、臨床的に有用と考えた。

外科療法

第 2 日〔4月17日（金） 14:25～15:05 C 会場〕

座長 林 浩 二（国療広島病）

C47. 肺結核に対する最近の外科治療 °小山 明・安野 博・佐藤孝次・奥井津二・片山 透・井村价雄・柳内 登・荒井他嘉司・水野武郎・西山祥行・小松彦太郎〔結核療法研究協議会（療研）外科科会〕

〔目的〕 近年、肺結核に対する手術例は減少したが、なお手術対象となる症例は残されており、かえって診断、治療上問題となる例が以前より多く含まれている。そこで、最近の手術例について背景因子と手術術式、手術成績を検討した。〔対象〕 昭和 62 年～平成元年の 3 年間に療研傘下の 23 施設において手術された肺結核 148 例を対象とした。男性 102 例、女性 46 例（男女比 2.2 : 1）、年齢分布では 50 歳以上が過半数を占めている。〔成績・考案〕 対象例の背景因子について、まず X 線病型は空洞型が 53%とほぼ半数で、病型別の菌所見は空洞例の 58%が菌陽性であるのに比べ、非空洞例では 11

%にすぎなかった。菌陰性例の術前診断は空洞例のほとんどは結核または非定型抗酸菌症であったが、非空洞例では 46%が肺癌疑で、その他腫瘍等を含めると全体の 2/3 は結核以外であった。肺機能指数は 40 以下の低肺機能例は 12%にすぎないが、菌陽性ではその比率が 21%とやや高くなっている。以上のような症例に施行された手術の術式は、肺葉切除が 41%、その他切除が 30%と主体であったが、肺全切が 15%、胸郭成形も 8%に行われていた。特に空洞例では全切が 23%、胸成も 15%に増加する。一方非空洞例ではその他切除が 51%に及んでいるが、これは菌陰性例と同様にその他切除が 40%と多いことからわかるとおりに術前肺癌を疑い、術中結核と判明したものが多数含まれているためである。肺機能指数別では低肺機能例に全切の比率が高いという一見矛盾した結果がみられるが、進展した肺結核症例で

は全切が避けられない例が多いことを物語っている。また同じく低肺機能例に胸成が比較的多いのも手術侵襲を考慮した結果と思われる。全症例の手術成績は成功83%、菌陰性化85%と比較的良好であった。菌所見別では菌陽性例の成績が菌陰性例に比べて不良で、成功率は70%に低下、排菌持続が19%、死亡が7.5%、合併症発生率は17%であった。特に低肺機能例に死亡率、合併症発生率が高く、手術適応の決定や術式の選択に慎重を要する。術式別には菌陰性例では術式による成功率に差はみられないが、菌陽性例では全切で死亡率が高く、胸成術に術後排菌例が多いのは当然のことながら問題である。〔結論〕療研23施設における最近3年間の肺結核手術例148例について、その背景因子と術式、手術成績を検討した。全体の手術成功率は83%と比較的良好であったが、菌陽性例、低肺機能例の死亡率、合併症発生率は高く、手術適応や術式の選択に際しては留意すべきと考える。

C48. 慢性膿胸の手術に際し、術中出血量を激減せしめ得た電気メス使用直視下剥離術の有効性 °中島由槻・今井均・和久宗明・小島玲・光永伸一郎・小山明(結核予防会複十字病呼吸器外)

〔目的〕慢性膿胸の手術に際し肥厚石灰化した膿胸嚢と胸壁との間の剥離は、従来より用指的にblindに行われ、そのため広範囲な胸壁との剥離を要する胸膜肺全切除術や肺剥皮術では術中術後に大量出血を来すのが常であった。ところで大量出血およびそれに必然的に伴う大量輸血による生体への障害は、すでに広く知られているところであるが、ことに大量輸血後にしばしば合併する呼吸不全は膿胸等で肺機能に余裕のない患者にとっては時に致命的である。われわれは以上の理由から膿胸手術に際しできるだけ出血量を抑えるため、1990年4月以降慢性膿胸の胸壁および縦隔剥離を、用指的にblindではなく、電気メスを用いて直視下に行ってきた。その結果特に胸膜肺全切除術において術中出血量を激減せしめ、術後も極めて良好な経過が得られることが判明したので報告する。〔対象と方法〕対象は1990年4月から91年10月までに結核予防会複十字病院呼吸器外科において手術された慢性膿胸のうち、胸膜肺全切除6例、肺剥皮術5例の計11例(A群)である。比較するため1984年から88年までの当外科膿胸手術症例(B群:胸膜肺全切除40例、肺剥皮術11例)を対照とした。電気メス使用直視下剥離術とは、側臥位または腹臥位で通常の皮切と開胸操作にて胸郭内に到達し、電気メスにてそのパワーを調節しながら直視下に切離かつ止血しつつ膿胸壁に沿って剥離を進める方法である。〔成績〕以下術中出血量、術中輸血量、術中術後の全輸血量、手術時間の平均値を術式別に示す(*;有意差あり)。胸膜肺全切除術A群:1,036 ml*, 867 ml*, 1,133 ml*,

7時間45分*。B群:3,095 ml, 2,774 ml, 4,450 ml, 4時間27分。肺剥皮術A群:486 ml, 320 ml, 1,000 ml, 8時間8分。B群:1,235 ml, 745 ml, 1,236 ml, 3時間29分。術後経過:A群特に胸膜肺全切除術の術後経過は極めて良好であったが、1例術後5日目に突然死(原因不明)した。〔結論〕われわれの開発した電気メス使用直視下剥離術は慢性膿胸の手術に際し出血量を減らすことに極めて有効であり、その結果として良好な術後経過が得られることが判明した。以上若干の症例を提示しながらその概要を発表する。

C49. 初回治療中に耐性化したINH, RFP 耐性肺結核に対する外科治療の経験 °川村光夫(秋田中通病呼吸器外) 草弼芳明・佐藤幸美・小林新(同呼吸器)

〔目的〕結核の初回治療例は、INH, RFPを含む標準的治療を完全に実施することにより、ほとんどが菌陰性化し、治癒可能となるが、まれに初回治療時、または再治療中にINH, RFP耐性例がみられ、菌陰性化に失敗し問題となる場合がある。今回、初回治療中に、INH, RFP耐性を獲得し、再排菌、胸部X-P悪化を認め、EB, PZAにて菌陰性化し、右上葉切除を追加した例を経験したので報告する。当院における結核性疾患の手術例は、結核病床をもたないため、1991年10月30日までの肺縦隔手術例501例中21例(24回, 4.8%)にすぎない。その内訳は、肺結核6、結核性膿胸9(11回)、AM症肺切除2、胸囲結核3、頸部リンパ節結核1(2回)である。肺結核手術の6例は、術前肺癌疑で開胸4(部分切除2、葉切除2)、持続排菌例に対する胸郭成形1、と今回のINH, RFP耐性葉切除の1例であった。〔症例〕51歳、男性、工具。47歳の時、胃癌のため、胃亜全摘術をうけた。現病歴;1989年11月の住民検診で胸部異常影を指摘され、90年1月当院受診、右上葉S2に散布影を伴う空洞影(rI₂, Kb2)を認め、TBLBにて肺結核の診断。気管内採痰で、4週培養(+), ヒト型結核菌、耐性なしの結果であった。外来にて、INH, RFPの化療を開始するも、胸部X-P像悪化のため、同年12月入院となった。入院時の喀痰4週培養では、+(200)と再排菌を認め、INH 5γ, RFP 50γ完全耐性と判明し、INH, RFPを中止、PZA, EBに変更、胸部X-P改善、排菌も菌陰性化した(SMは聴力低下あり中止)。患者は、外来治療中服薬は中断しなかったとのことであったが、勤務先には、肺結核治療中であることは、隠してあった。糖負荷試験は、胃切除後の反応性高血糖のみであった。菌陰性化に成功、病変が右上葉に局限、良好な肺機能、初回治療中に、INH, RFPの完全耐性を獲得し、現在使用中の薬剤にも耐性を獲得する可能性もあることから手術適応と考え、1991年5月31日右上葉切除を行った。

術後は、特に問題なく、関節痛のため PZA は 8 月中止したが現在のところ再排菌、胸部 X-P 新病変の出現なく外来治療中である。〔考案〕INH, RFP 耐性菌肺結核は、PZA, EB, SM などの適切な処方により陰性化を得られる例もあるが、病型 I, 拡がり 3 の広汎進展例では陰性化に失敗する 경우가多く、比較的軽症型で菌陰性化に成功した例で外科治療が行われた例の術後経過は良好と報告されている。菌陰性化の失敗は、多剤耐性、持続排菌といった最悪の状況になってしまうだけに、そうならないためにも、適正な薬剤による治療と、肺機能が良好で病変の限局している手術可能例に対しては、その時期を逸することなく手術を追加することが必要と思われる。

C50. アスペルギルス感染を伴う膿胸の手術症例の検討 °白石裕治・小松彦太郎・相良勇三・片山 透 (国療東京病呼吸器外)

〔目的〕 菌球型アスペルギルス症に対する外科療法については種々の報告がなされているが、胸膜アスペルギルス症に対する手術症例の報告は少ない。そこで当院におけるアスペルギルス感染を伴う膿胸の症例につき外科療法とその問題点を検討した。〔方法〕 昭和 55 年 1 月から平成 2 年 12 月までに国立療養所東京病院呼吸器外科において手術した膿胸症例のうち、膿胸腔内にアスペルギルス感染が認められた症例につき検討を加えた。〔成績〕 膿胸腔内にアスペルギルス感染が認められた膿胸の手術症例は 3 例あり、全例男性で年齢は 55~67 歳

であった。3 例とも昭和 20 年代に肺結核の既往が認められ、1 例で右上中葉切除・胸郭成形術、他の 2 例で人工気胸術が行われていた。術前のアスペルギルス症の確定診断は菌検出例が 2 例、沈降反応陽性例が 1 例であった。膿胸の手術術式は 2 例で膿胸腔搔爬・胸郭成形術が行われ、うち 1 例では気管支瘻の閉鎖術が加えられた。また右胸膜肺全摘除術が 1 例に行われた。全例で膿胸腔内にアスペルギルスの菌塊が認められ、術中出血量は胸郭成形施行例では 1,067~3,532g であったが、胸膜肺全摘除例では 6,634g と出血量が大量であった。術後経過は胸郭成形施行術例では 1 例が術後 6 日目に出血性ショックで死亡したが、他の 1 例は再発なく生存中である。胸膜肺摘除術例は術後に 1 次、2 次胸郭成形術を追加したが、皮膚瘻が出現し胸膜肺摘除術から約 1 年後に膿胸腔閉鎖術を行い退院した。しかし 10 カ月後に手術創から膿汁が流出し気管支鏡にて気管支断端瘻が確認された。皮膚瘻にドレナージを行い瘻の閉鎖がみられ、その後は再発していない。〔考案〕 膿胸腔にアスペルギルス感染を伴った手術例は 3 例あったが術後早期の死亡が 1 例あり、症例数は少ないが術後成績は楽観視できるものではない。また胸膜肺摘除例では術後 26 カ月に気管支瘻から膿胸が再発しているがドレナージのみで軽快しており、肺摘除術後には胸郭成形術を加えて遺残腔を縮小しておくことが術後再発時の管理を容易にすることにつながると考えられる。

肺外結核

第 2 日〔4 月 17 日(金) 15:05~15:25 C 会場〕

座長 鎌 田 達 (国療広島病)

C51. 腹腔内結核性リンパ節病変の検討 °池上为一・杉浦信之・江原正明(千葉大医 1 内)角南裕子・志村昭光(結核予防会千葉県支部)

〔目的〕 今回われわれは、結核性腹腔内リンパ節病変を認めた 4 例についてその臨床所見と超音波所見を検討し、その特徴を明らかにする。〔対象と方法〕 腹部超音波検査にて腹部リンパ節腫脹を認め、その後の検査にて結核症と診断された 4 例を対象とした。4 例は男女各 2 例で、年齢は 26 歳から 47 歳である。各症例につき臨床所見と超音波検査所見およびその経過等を検討した。〔成績〕 1. 臨床所見: 初診時上腹部痛を 4 例に、発熱を 3 例に認めた。胸部単純 X 線像では症例 2 は単結節陰影、症例 3 は肺門リンパ節腫脹、症例 4 は肺野びまん性

粒状陰影が認められた。上部下部消化管には、4 例とも特に結核性病変を認めなかった。結核の確定診断の方法は頸部リンパ節生検が 1 例、開腹下の生検・培養が 2 例、超音波映像下の生検・培養が 1 例であった。2. 超音波所見: 腫大リンパ節はいずれも多発しており、一部で集簇していた。検出部位は全例で、肝十二指腸腸帯から腹腔動脈幹にかけての部位と腹部大動脈周囲であり、大きさは最大径 20mm から 70mm であった。形状は大部分が円形ないし楕円形であり、内部エコーは低~中等エコーを示した。症例 2 の径 70×45mm のリンパ節は内部に無エコー病変を含む混合エコーを呈した。随伴病変として症例 2 ではリンパ節により門脈幹が圧排され閉塞に近い所見が認められた。症例 4 では肝内に 20mm 大のほ

ぼ円形の低エコー腫瘤が多発し、脾内に最大34×24mmの不整形の腫瘤が認められた。(3)経過：化学療法にて腫大したリンパ節は全例著明に縮小し、超音波像は低エコーから等エコーを呈するようになり不明瞭化した。〔考案〕今回検討した腹腔内結核性リンパ節病変は、超音波検査での検出部位、内部エコー像に特徴的所見を認めず、超音波検査のみでの診断は困難であった。また肺病変、消化管病変、表在リンパ節腫脹などを合併しない例もあり、結核の診断は困難である。この場合には開腹下生検が施行されてきたが、超音波映像下生検も有用と考えられた。また腫大リンパ節の門脈幹圧排により門脈圧亢進、門脈側副血行路形成例も認められ、胆管や門脈に影響を与える疾患として結核症を考慮すべきと考えられた。若中年者で上腹部痛や発熱を訴え、腹部超音波検査にてリンパ節腫大を認めた場合には、結核性病変の可能性も考え検討すべきである。〔結論〕(1)腹部結核性リンパ節病変の4例について検討した。(2)腹部超音波検査は結核性腹部リンパ節病変の検出および経過観察に有用であった。

C52. 消化管結核の臨床像 °川上健司・永井英明・赤川志のぶ・穴戸春美・倉島篤行・毛利昌史(国療東京病呼吸器) 蛇沢 晶(同病理)

〔目的〕十分な化学療法によって消化管結核は著明な減少を示し、臨床問題となることは少なくなっている。消化管結核を疑っても化学療法によって下痢等の症状が改善しそれ以上の検索がなされないこともある。しかし、少数ではあるが消化管結核は存在しておりその臨床像を

明らかにして問題点を考える。〔方法〕国立療養所東京病院入院患者のうち1980年から91年における消化管結核患者13例について検討した。特に臨床症状を有し、診断根拠の明らかなもののみとして、臨床症状、診断、基礎疾患としての肺結核、消化管結核の部位に検討を加えた。〔成績〕消化管結核13例のうち男10例女3例だった。臨床症状として下痢、消化管出血、イレウス、消化管穿孔を認めた。診断は手術5例、生検4例、剖検3例、瘻孔造影1例だった。結核菌塗抹陽性の肺結核は9例に認められた。消化管結核の部位は食道1例、十二指腸1例、小腸2例、回盲部2例、大腸5例、小腸および大腸2例だった。便培養は8例に施行され全例が塗抹または培養で陽性だった。〔考案〕手術例6例のうち手術理由として穿孔性腹膜炎が2例、イレウスが2例、止血目的が1例、回盲部膿瘍が1例だった。死亡例は3例で10例は手術や化学療法によって軽快した。瘻孔造影で診断した1例は腰部膿瘍十二指腸瘻だった。食道結核の1例は剖検にて診断した。腸結核では小腸から大腸に及ぶものや大腸全体に及ぶものなど広汎な病変が見られた。診断は肺結核があり下痢や消化管出血を伴うものでは容易に予想がつくが、肺結核がない症例では消化管結核の診断は困難であると考えられた。〔結論〕消化管結核は肺結核に伴う場合が多いが、しばしば重症であり早期診断と治療が望まれる。消化管の病変の鑑別診断としての腸結核は肺結核が明らかでない場合にも重要と考えられた。非手術例で消化管結核で全身状態の極端に悪くないものは化学療法が奏効すると考えられた。

予後・後遺症・病理解剖

第2日〔4月17日(金) 15:25~16:05 C会場〕

座長 齊藤 厚 (琉球大医1内)

C53. 心プールのスキャンで右室駆出率を測定した陳旧性肺結核症の予後 °杉田博宣・和田雅子・水谷清二・尾形英雄・木野智慧光(結核予防会複十字病)

〔目的〕心プールのスキャンの右室駆出率が陳旧性肺結核症にもとづく慢性呼吸不全患者の予後の推定に有用かどうか検討した。〔方法〕心プールのスキャンで右室駆出率を測定後ほぼ2年半以内の急性増悪の頻度、生死などを調査した。〔成績〕対象は10名(男7,女3)で、年齢は62~77歳である。右室駆出率が50%未満の症例が8例(1例は予後不詳)あり、そのうち5例が2年半以内に急性増悪をし入院、ないし来院不能の状態におちいている。残りの2例は何事もなく経過しているが、

心プールの検査時慢性呼吸不全におちいていない症例($PaO_2 > 70$ Torr)であった。右室駆出率が50%以上の症例は急性増悪なく経過している。〔考案・結論〕心プールのスキャンで右室駆出率を測定し、動脈血ガス分析値と組合せることで予後の推定が可能と思われた。

C54. 粟粒結核の予後に関する因子の検討 °橋本徹・倉澤卓也・久世文幸(京大東大胸部疾患研感染・炎症) 西村尚志・坂東憲司(大阪府済生会中津病呼吸器内) 多田公英・石井昌生(神戸市立玉津病内) 武藤真・長谷光雄(福井赤十字病呼吸器) 杉田孝和・西山秀樹(和歌山赤十字病呼吸器) 中谷光一・池田宣昭(国療南京都病呼吸器)

〔目的〕 粟粒結核の予後に関する因子について、自験例を対象に検討を行った。〔方法〕 昭和55年以降粟粒結核と診断した13歳より85歳までの37例（男性15、女性22例、平均55歳）を対象とした。〔成績〕 37例中60歳以上は21例であったが、死亡例8例（うち2例は原病死と考える）は、全例60歳以上であった。60歳以上の生存例と死亡例では、年齢差はほとんど認めなかった。60歳未満の16例では死亡例はなかった。免疫不全を伴っていた症例は10例（ステロイド投与6例、糖尿病2例、腎移植後1例、悪性腫瘍1例）、そのうち60歳以上は5例、うち結核死と考えられるもの2例（悪性腫瘍1例、ステロイド投与1例）、現病死と考えるもの2例（ステロイド投与1例、糖尿病1例）、生存例は1例のみ（ステロイド投与例）であった。末梢血リンパ球は粟粒結核患者全体で低下例が多く、特に60歳以上でその傾向が著しかったが、60歳以上の生存例と死亡例ではほとんど差を認めなかった。末梢血単球および血清アルブミンは粟粒結核患者全体では低下例が多く、60歳以上の死亡例と生存例を比較すると死亡例でより低下を認めたが、統計学的には有意ではなかった。〔結論〕 粟粒結核患者の予後不良に関する因子として以下のことが示唆された。①60歳以上の比較的高齢者、②基礎疾患を伴う高齢者、③末梢血における単球、血清アルブミン低下。末梢血リンパ球低下については、粟粒結核発症に関係する所見は示唆されたが、予後に関しては一定の傾向はなかった。基礎疾患を伴っていても若年者では予後は比較的良好と思われた。

C55. 肺結核後遺症における肺機能検査と胸部X線所見との関連性について °安田順一・鈴木光（東京都立府中病呼吸器）橋爪一光（県西部浜松医療センター呼吸器）佐々木結花・鈴木典典・山岸文雄・庵原昭一（国療千葉東病呼吸器）海野広道・田辺信宏・山本司・吉田康秀・戸島洋一・長尾啓一・栗山喬之（千葉大肺癌研内）

〔目的〕 肺結核後遺症は、結核治癒後の形態的变化や外科手術に伴う加療変形により病態が複雑化している。今回、われわれは肺結核後遺症における肺機能検査のデータが胸部X線写真のいかなる所見と関連性があるかを検討した。〔方法〕 1990年12月までに千葉大学呼吸器内科および国立療養所千葉東病院、県西部浜松医療センター、東京都立府中病院の各呼吸器科に呼吸器症状にて入院した肺結核後遺症患者258名（男性179名、女性79名、平均63.9歳）を対象とした。これらの患者は病状安定期に肺機能検査を施行している。肺機能検査データの指標としては%肺活量(%VC)、%努力肺活量(%FVC)、1秒率(FEV₁%)、予測肺活量1秒率(指数: Index = FEV₁/prVC%)、%機能的残気量(%FRC)、%残気量(%RV)、%全肺気量(%TLC)を

用いた（ただしFRC、RV、TLCを測定したのは140名である）。胸部X線所見については本学会第65回総会シンポジウム「結核後遺症」において栗山らが定義した所見と括弧を用いて、これらの指標との関連性を検討した。〔成績〕 肺機能検査の測定値の平均はそれぞれ、%VC49.6%、%FVC44.9%、FEV₁%68.0%、Index30.1%、%FRC66.4%、%RV84.2%、%TLC61.9%であった。胸部X線写真の各所見をカテゴリー化して数量化I類により個々の症例の肺機能検査値の予測値を求め、その計算値と実際の値との相関関係を見ると、%TLCにおいて最も相関が認められ（重相関係数R=0.645）、それに最も寄与しているX線所見は胸膜肥厚であり、ついで胸郭成形術に伴う肋骨の切除本数であった。以下、相関の強さは%FRC(R=0.631)、%RV(R=0.588)、%VC(R=0.586)の順であった。これらは%TLCの場合と同様のX線所見が大きく寄与していた。一方、%FVC(R=0.465)およびFEV₁%(R=0.437)、Index(R=0.358)については、前4者ほどの強い相関は認められなかった。〔考案・結論〕 肺結核後遺症において、いくつかの肺機能検査データは胸部X線所見との関連性を見出すことがある程度可能であると考えられる。胸膜肥厚や胸郭成形術に伴う肋骨切除の本数が数量化I類で計算された予測値と実際の値との相関に大きく寄与していることは、肺機能低下が病変により失われた健康肺の容積減少や治療病巣による肺弾性的変化よりも、胸膜肥厚による肺弾性、横隔膜を含めた胸郭の弾性的変化および運動制限の影響が大きいものと思われる。

C56. 剖検所見より見た結核病像の経時的変化に関する研究 °山田紀男・和田雅子・森亨（結核予防会結研）

〔目的〕 日本の結核患者の病状・発病関連要因の時代推移をステロイド剤や制癌剤使用の状況、合併症との関連について検討する。〔方法〕 日本病理剖検輯報から主病変を結核とする症例を1959年、73年、84年について抽出し、各例について性・年齢・病類・合併症・ステロイド剤や制がん剤の使用状況を観察した。合併症は、結核とともに主病変として記載されているものを採ることを原則としたが、糖尿病等は副病変または臨床診断のみの場合も採用した。〔成績・検討〕 直接死因・主病変として記載されている結核は1959年は364例（全剖検数の3.7%；20歳未満41例、20～59歳255例、60歳以上68例）、73年は309例（同1.4%、年齢階級別にそれぞれ14例、126例、169例）、84年は318例（同0.8%、年齢階級別にそれぞれ4例、73例、241例）であった。剖検例の平均年齢は、年代順に、41.5歳、57.6歳、68.3歳と上昇している。結核病類を粟粒結核（肺結核に優先）・肺外結核・肺結核（主病変・直接死因として

「肺結核」「胸膜結核」のみ記載されているもの)と分類し、これに従って結核症例中の病類の割合の経時変化をみた。粟粒結核は各年齢階級で著明に増加(全年齢で年代別に11%→33%→44%),肺結核はこれに伴って減少している。合併症については、20~59歳、60歳以上に分けて観察した。年次および年齢で見ると合併症を伴う割合は、両年齢階級で年次順に増加している(20~59歳で13%→37%→66%,60歳以上で28%→40%→59%)。合併症に対して行われたと考えられるステロイド剤または制がん剤の使用について同様に観察した。使用されているものの割合は両年齢階級で年次ごとに明

らかに増加していた(20~59歳で2%→12%→22%,60歳以上で2%→9.5%→14%,全年齢で2%→10%→16%)。〔結論〕剖検結核症例の1959年、73年、84年の3年次の比較を行った。病類としては年齢に無関係に粟粒結核の割合の増加が認められた。また合併症を持つ症例が増加し、結核発病・悪化にこれらのリスク要因の作用が時代別にますます深刻になってきているものと考えられる。制がん剤やステロイド剤の投与例の影響については非結核の対照をおいた観察が必要と考えられた。

海外医療協力

第2日〔4月17日(金) 16:05~16:45 C会場〕

座長 立石昭三 (国療比良病)

C57. 結核とプライマリ・ヘルス・ケア (PHC) に関する国際研究 (第1報) —タイとバングラデシュにおける現状分析 石川信克 (結核予防会結研)

〔目的〕結核が未だ大きな保健問題である開発途上国において、末端まで結核対策を有効に進めるため、いかなるシステムが必要か、特に最近保健システムの基本的基盤として推進され、種々の発展段階にあるPHCと結核対策がいかに統合されるべきかを探る目的で、本国際研究が企画された。〔方法〕PHCの発展が遅れているバングラデシュおよびそれが進んだタイ国において現地協同研究者とともに、各々の国の結核対策とPHC統合の現状分析を、既存の統計および結核患者への面接調査により行った。〔成績・考案〕(1)バングラデシュ：(a)PHCの中心となるべき497の郡保健センターの活動の中に結核対策が統合される国の方針はあるが、依然95%の患者は結核専門の診療所または病院で診られており、郡センターや県病院では4%の患者が診られているにすぎない。現制度下では全国推定患者数の10%以下しか発見されていない。(b)結核診療所の新患者51名への問診により明らかにされたことは、6割以上が家族友人等の紹介により来診、症状発現から最初の受診までは比較的短いのに、診断までの期間はかなり長く、8割の患者が発見されるのに6カ月を要している。これらは住民が容易に受療できる体制が非常に貧弱であることを示す。(2)タイ：(a)過去10年間に県ないし郡病院での結核診療数は確実に伸び、最近では全登録者の8割以上を占めるようになった。このことはタイにおける結核対策の統合が順調に進んでいることを示す。(b)新発見患者72

名への問診により、明らかにされたものとして、症状発現から診断までの期間は、8割以上が3カ月以内に診断されており、全体としてある水準が得られていると言える。しかし、結核センターで発見された患者の6割は以前どこかの医療機関を平均2回訪れ、十分な検査や診断がなされていない。PHCの核である保健ボランティアや保健センターによる紹介はまだ低い。結核センターを最後に訪れた患者なので、偏った集団の可能性が高いが、現体制の弱点を示していると言えよう。(3)方法論の開発として問診票を含め結核とPHC研究のための現状分析の有効な一方法が開発された。〔結論〕PHCの発展が異なる2つの開発途上国において国際協同研究を行い、結核対策の統合の現状分析を行い、各々の到達点と問題を明らかにした。(本研究は厚生省国際医療協力委託研究費：結核に関するPHCの研究の一部である。)

C58. 途上国における結核の重篤度の認識—国際研修生による80疾患の順位付けの年次間の安定性— 松田正己・島尾忠男 (結核予防会結研)

〔目的〕WHOによって結核半減の世界的戦略が進められつつある。政策の実行には担当者の主観的認識が重要な因子の1つとなる可能性がある。そこで本研究は、途上国医師が結核の重篤度をどう認識しているかを測定し、途上国における結核対策の実施上の改善策を考察するものである。〔方法〕結核研究所で実施しているWHOとJICA共催の4カ月の結核対策コースに参加している医師約20名を対象として、数グループに分け、80疾患の重篤度を順位付け、消化性潰瘍を500として、重いもの、軽いものに点数付けし、それを順位に直す。

それらを平均し、かつ過去4年間の順位を平均し、アメリカの同様の研究の順位と比較する。さらに80疾患を4年間の平均値で10位ごとの小単位に分け、順位の安定性を検討する。対象とした途上国医師は年齢30歳代～40歳代で、アジア、アフリカ、ラテンアメリカ、中近東各国で中央もしくは地方レベルの結核対策に従事している、もしくは、これから従事する予定の医師である。〔成績〕重篤度の高い順位の疾患は、癌、白血病、尿毒症、脳内出血、心発作等であり、上位10疾患の年次間の順位の違いは最大9と少なく、安定している。結核は上から13番目に順位付けられたが、年次間の順位の違いは4と、やはり安定している。結核が属する上位11～20位の疾患の年次間の順位の違いは、結核と腎炎を除き、10～19と概して大きく、不安定である。重篤度の低い疾患は、うおの目・タコ、日焼け、いぼ、にきび、風邪等である。下位10疾患の年次間の順位の違いは白癬を除き、最大9とやはり安定している。重篤度の中位の疾患は概して年次間の順位の違いが大きく、上位・下位の疾患に比し、途上国医師による順位の違いは不安定である。〔考案〕アメリカの重篤度の順位では、結核は上から17番目に位置し、途上国医師と似かよっている。順位の違いが大きいのは麻疹（途上国が高く）、パーキンソン病（アメリカが高く）であるが、これは疾病の蔓延度を反映していよう。結核は蔓延度が途上国とアメリカで大きく違うにもかかわらず疾病の重篤度の認識は10位台と似かよい、しかも順位安定している。このような比較的穏やかな重篤度の主観的イメージは、結核対策の実施にあたり、他の疾患との優先順位付けの際に、結核は治る、だから恐くないという論理で低く見積もられる可能性がある。〔結論〕途上国の結核の重篤度の認識は、蔓延度に比し概して高くなく、しかも安定している。このような主観的認識は、各国の結核対策の政策順位に影響を及ぼす可能性がある。

C 59. 開発途上国における国家結核対策の比較検討
 °須知雅史（東海大医公衆衛生）藤木明子・森 亨（結核予防会結研）立石昭三（国療比良病）カレド・レシャード（松江赤十字病呼吸器）

〔目的〕今後の開発途上国における結核対策に資することを目的として、外国援助を活用しているタンザニア（以下、TA）、マラウイ（同、M）、一般保健医療サービスの拡充の進んでいるタイ（同、TH）、フィリピン（同、P）、インドネシア（同、I）、社会主義国家としてのベトナム（同、V）の6カ国を選び、その国家結核対策（同、NTP）を比較検討した。さらに日本が国際協力を行っているイエメン（同、Y）の状況を併せて検討し、結核対策における国際協力のあり方について考察を加えたので報告する。〔方法〕関連資料の解析、現地関係機関訪問による観察・討論を通じて、上記7カ国

におけるNTP、特に患者発見・治療（CF/T）の体系（一般保健医療サービスへの統合の程度、特に専従要員の配置）、活動（記録・報告などの情報管理や薬剤などの物品供給・管理）そして成績（患者発見率や治療完了率）について比較検討を行い、考察を加えた。〔成績〕比較を容易にするために、国の行政レベル（保健医療）を国（保健省）→州（衛生部）→地域（病院）→村（保健所）と概略する。前述のCF/Tの体系、活動、成績から、上記7カ国は以下の4つに大別された。①地域レベルまで専従要員を配置、それ以下は統合。強力な国際協力のもとに確実な活動。良好な成績：TA, M, V。②州レベルまで専従要員を配置、それ以下は統合。自国の予算のもとにやや不確実な活動。中等度の成績：P, I。③州レベルまで専従要員を配置、それ以下の統合は不十分。自国予算のもとでやや不確実な活動。一部の州で中等度の成績：TH。④体系、活動、成績ともに未完成であるが、その拡充が急速に行われつつある：Y。〔考案〕開発途上国におけるNTPにおいては、どの行政レベル＝どの程度の人口数→患者数を対象として、そのCF/Tの最前線＝単位を設定するか、そして日常業務における記録・報告などの情報管理と薬剤などの物品供給・管理を充実させるかが、その成績を大きく左右する要因として重要である。人口5万～15万人に1つのCF/T単位を設定し専従要員を配置した例では、単位当たりの作業量が適当で情報や物品の管理も充実し、対策全体の成績が向上したものと考えられる。〔結論〕確実な情報や物品の管理が可能な患者発見・治療の単位の育成と普及に対し、国際協力を行うことが重要と考えられる。なお本研究の一部は、厚生省国際医療協力研究「結核に関するPHCの研究」（班長＝石川信克結核予防会結核研究所国際協力部長）の一部として行った。

C 60. イエメン共和国における結核の実態調査について
 °カレド・レシャード（松江赤十字病呼吸器、前イエメン結核対策プロジェクト）清田明宏・横井健二・楠本和生・星野邦夫（イエメン結核対策プロジェクト）森 亨（結核予防会結研）

〔目的〕過去にイエメン共和国における結核対策実態調査が2回行われたが、実施に当たってサンプルの抽出は統計学的に行われていないことや対象人数が不十分なことより信頼できるデータが得られていなかった。この度、JICAの協力によって派遣されている結核対策プロジェクトによるツベルクリン反応を利用した結核の実態調査が1991年1月において実施され、同国の結核の問題点とその規模を明確にしたのでここにそれをまとめて報告する。〔対象および方法〕対象となった人数18,508名で、その年齢は7～12歳であった。使用されたツベルクリン液は2 TU PPD RT23 PLUS, Tween 80であった。判定基準として、直径6 mm以上を陽性

とした。当ツベルクリン注射が施行された対象群においてBCG接種が行われているかどうかを調査され、癬痕の存在しない者の成績が分析された。〔成績〕全国の17県のうち最も人口の多い8県（全国の78%の人口を有する）を選出し、各県において無作為に3つの地域をまた各地域において同様に3つの学校を抽出した。これら60サンプルの総人口は25,182名と想定されたが、実際に21,324名が登録され、20,994名にツベルクリンが実施された（98.5%）。そのうち19,680名に結果が読影され、そのうち18,508名が対象としていた7～12歳の生徒であった（94.0%）。全体の51.9%（9,599名）がBCG接種を受けておらず、今回の分析の対象となった。ツベルクリン反応の癬痕の直径の最も多い者は0～1mmで、全体の86%を占めていた。一方、陽性の基準

と定めた6mm以上を呈した群における結核の罹患率は8.02%と計算され、性別では男性7.63%、女性8.71%と女性にやや高い値であった。しかし、各県における罹患率は3.0%から13.92%までと地域別に大きな差がみられた。以上の数値より計算したAnnual Risk of Infectionは0.86%と第三世界の国々によく見られる値と等しかった。〔考案〕過去に行われた小規模の調査におけるデータから分析したAnnual Risk of Infectionは1971年2.2%、1982年1.6%であり、年々低下する傾向にあることは当プロジェクトの協力によって推進されているイエメン共和国の結核対策が有効な国際協力の場合となっていることを意味し、今後も同様な活動を推し進めるべきであると結論付けることができよう。