

<特別講演>

結核対策における意志決定

(結核予防会結研) 森 亨

[4月6日(火) 11:00~12:00 A会場]

座長 (結核予防会) 島尾忠男

## 結核対策における意志決定

森 亨（結核予防会結核研究所）

## はじめに

英国のNHSのより合理的なサービスを求めて著した評論「有効性と効率」の中でA.L.Cochraneは、何らかの医療サービス（治療や診断の方法）の有効性の証明として、かつては直感や権威、経験が専ら用いられ、近代になってから実験が用いられるようになったが、最も妥当な証明方法としての「無作為対照試験」が用いられるようになったのは第二次世界大戦後、ストレプトマイシンの抗結核作用の証明以後のことであった、といている。これに象徴されるように結核の分野では無作為対照試験がひじょうに盛んに行われ、よき学問的伝統を作ってきた。

無作為対照試験はいわば理想的な条件下で得られる有効性をみる方法であるが、これを現実の環境で用いた場合にどのようなインパクトがあるかは別の問題となる。この種の問題への取り組みはオペレーショナルリサーチ（戦略研究）に代表され大戦後に英米で発達したシステム科学によって行われるようになる。ある政策から得られる健康問題へのインパクトの予測に基づいて政策の採否・改廃、いくつかの政策への最適な資源配分などを合理的に行う（意志決定）もので、戦後とくに途上国の深刻な健康問題としてクロスアップされた結核問題の対策の立案・評価にやはり他に先駆けて適用されてきた。少し遅れて、より個別的な条件下での臨床サービスの適否の決定の手法として「臨床判断学」が興ったが、その基本的な概念や手法に対する結核分野での研究の寄与は小さくない。

本講演では、演者が行ってきた日本の結核対策のいくつかの方策の評価や立案の基礎となる分析の成績を要約し、結核対策の意志決定における諸問題やシステム科学の可能性について検討したい。

## BCG接種計画

BCG接種を何歳で初接種したら最も効果的か、どの時期の再接種がどの程度有効か、等の問題は条件の制御の点から無作為対照試験ではどうも解決できず、モデル的方法のよい適用例となる。

まず日本の結核感染の状況（感染危険率の傾向と水準）を仮定する。これは1960年代にStybloらがオランダの状況を分析するのに用いて以来確立された概念・方法で、これによりある年生まれのコホートの結核感染の状況（何歳までにどのように感染を経験するか）が計算できる。これから発病する者の数は感染・発病に関するいくつかの疫学的な観察に基づく係数から計算できる。このようにしてBCG接種のない状況での子供達の感染・発病の状況を数的に描き出すことができる（シミュレーション）。ここである年齢でBCG接種を行うと、感染後の発病が（無作為試験で測定された係数に応じて）減少する。この減少幅がBCG接種の効果となるが、この効果はBCG接種の予防効果の水準、持続期間によって変わりうる。これらの係数は確定的なものではないが、合理的な仮定値の範囲内で変化させ、最終的な効果の変化をみることもできる（感度試験）。感染危険率が急速に低下しつつある場合は、単回接種の場合には一般に早期の接種の方が効果は大きい、発病リスクが高くなる思春期年齢まで発病予防効果が持続するか否か、年齢によって発生する病気の深刻さの差（髄膜炎対胸膜炎など）などによっても接種の最適年齢は変わりうる。

再接種の対象と年齢の決定については再接種の効果発現機序と効果の程度の仮定などが問題になる。ここでは日本の現行方式に意図的に有利な仮定を行い（「再接種は初接種が無効だった者に確実にされる」等）、分析の結果、効果が小さければ現行方式の改廃を考える、というアプローチが用いられよう。また改廃の決定のためにいくつかの不安定な係数についてどの程度極端な値を用いた場合に改廃の結論が変化するかをみることもある（閾値分析）。

## 予防投薬の適用基準

結核感染を受けたと思われる小児には投薬を行い発病を防ぐ（マル初）が、その対象例の選択のためのツ反応検査には偽の陽性（過剰診断）の問題がつきまとう。これから不必要な投与で子供が不利益を

被る危険がある。過剰診断を恐れて対象を絞りすぎれば結核発生の危険がある。そこで両方の損失を最小にするような、至適な診断基準が求められる。

ツ反応検査による偽の陽性の頻度は、ツ反応検査の判定基準の特性（感度と特異度、ROC分析による）および対象集団における既感染率（事前確率）によって決まる。前者は我々が結核患者と乳幼児で観察したかなり精密な情報があり、後者には上述の感染危険率の推定が使える。一方ある判定基準下での既感染者の予防投薬有無別の予後を推定し比較すると、その判定基準の有効性が求まる。この場合の予後は、感染・発病・死亡・治癒の自然史と患者発見・治療を組み込んだモデルによって求め得る。一方、予防投薬による肝障害の発生頻度については米国の観察がある。かくして種々の既感染率レベルに対して肝障害による死亡のリスクと結核死亡の回避件数の均衡のとれるツ反応判定基準が決まる。

### 結核集団検診

結核の集団検診は早期発見により患者の治療予後をよくし（極端に言えば救命）、他への感染を減らすことを目的とする。これは経費と放射線被ばくによる害を伴う。よってこのサービスの有利性はこれによる発見率によって決まる。例えばある年齢の男性（または女性）集団が現実に検診を受けて発見される患者がいるとして、もし検診がなかったとしたらどうなるか。患者が完全に発見された場合と、そうでなく放置された場合での予後の差が検診の効果となる。患者の予後は数学モデルを用いて当初何歳の患者が何歳で死亡するか、（再発で）今後何人がさらに発病するか、という形で計算できる。モデルは結核疫学モデルの草分け的存在である Waaler のものを改変して用いる。重要なことは検診がなく「放置された」患者も日常の臨床サービスにより発見・治療される機会があることで、これをモデルの係数に取り込むことである。このようにこの分析の過程で検診発見という方策が症状発見（+治療）という代替策と微妙に相補・競合することが量的に知られるが、これもモデル分析の重要な知見である。

上のモデルを用いて検診の効果を発見患者あたりの救命件数・寿命延長年数として、また重症・軽症患者の発見抑制件数として表現できる。前者は受検者あたりの被ばく線量から計算される悪性新生物の

発生件数・それによる寿命短縮と比較し（リスク・効果分析）、後者はそれぞれの病型の患者の治療経費に換算し経費・効果分析に用いることができる。

### 迅速菌検査法のインパクト

結核菌培養検査は現在最終判定までに8週間を要するが、BACTECなどでははるかに短期に結果が判明する。このような方法が普及すると結核治療の態度は相当変わりうる。菌陰転の早期の判定のため入院期間が短縮する、菌成績判明前の結核「見込み」診断が控えられ、結果的に治療患者数が減少する、菌培養陽性の見込みでの入院患者数が減少する等々。患者の菌検査から始まり、治療する／しない、外来治療／入院治療、入院継続／退院の決定を菌検査結果判明の時期毎に行うことを描く「決定樹」を構成し、先のような決定要因を従来法・迅速法に対応して係数で表現し、治療患者数やのべ入院・治療期間を計算する。決定要因の係数化は従来法については観察から、迅速法に対しては日本の代表的な結核臨床家数人に仮定的なケースに対する方針について具体的に尋ねることを行って値を決める（簡素化したデルファイ法）。これから迅速法の結果判明が10日以下にもなれば、この検査法の結果は結核診療にかなりの影響を持ちうる事が知られる。

### H I V 流行の影響と対策効果

先に述べた Waaler のモデルの各要素に H I V 感染の各段階（未感染／血清陽性／エイズ）を組み込んで、H I V 流行が結核の流行にどのような影響を与え得るかを計算する。次に B C G 接種、予防投薬、発見・治療をそれぞれ強化するとその流行はどの程度抑えられるかを見る。このモデル分析は数年前に予備的に行ったものだが、近年その結果に近い事態がアフリカのいくつかの国々で現出している。

システム科学の手法による意志決定は、実験や対照試験の結果、あるいは観察的証拠に基づきながら、さらに実際的な要因を取り込んだ総合的な方法論であり、今後さらにその適用範囲が広げられなければならない。同時にこのアプローチは政策決定や立案のみでなく、純粹（疫学）研究へも有益な洞察を与えてくれるはずである。

<会 長 講 演>

世界的視野から見た日本の結核

(結核予防会結研) 青 木 正 和

[4月5日(月) 11:30~12:00 A会場]

座長 (結核予防会結研) 岩 崎 龍 郎

## 世界的視野からみた日本の結核

青木 正和（結核予防会 結研）

WHOは結核感染危険率から世界の結核患者数を約1600万人と推定し、その65%を発見し、85%を治癒に導ければ、14~17年で世界の患者数を半減できるとしている。しかし、発展途上国の人口の増加と高齢化、都市化と貧困層の増加などの現状を考えると、発展途上国の結核患者数は当分の間、増加の一途をたどると言わざるをえない。一方、先進西欧諸国でも、1990年前後には多くの国々で結核減少が止まり、あるいは増加に転じている。HIV感染や移民・難民の問題が大きくないノルウェー、スウェーデン、ベルギーなどの国々でも増加、あるいは減少が止まっているのである。

結核既感染者の一部は、糖尿病や腎不全などはっきりした抵抗力減弱要因なしに、感染の長年月後に発病していることを見ると、結核菌とヒトの抵抗力とのバランスは極めて微妙なようである。結核という病気は以前言われていたより、より敏感に社会の影響を受けている可能性もあろう。世界の結核問題の解決はまだ遠い先の話である。

わが国の結核病学は、初感染発病学説の確立、凍結乾燥BCGのワクチンの開発、実験的空洞の作成、結核菌の菌体成分分析とその免疫学的役割の解明、繰り返し実施した大規模な結核実態調査等々、誠に目覚ましい業績を挙げ、しかも、これを常に国の結核対策にも生かしてきた。その結果、戦後30数

年は世界に類を見ない速さで結核を減らすという見事な成果も挙げた。

一方、わが国の結核対策、診断、治療には、日本にのみ特有のものも多数見られるという結果ももたらした。独自のツ反応判定方法、BCG経皮接種、集団検診方式への依存、短期療法とは言い難い9カ月を越える治療、高率かつ長期の入院等々である。

日本の結核病学、結核対策が独自の道を歩むとしても、それはむしろ誇ってよいことである。しかし、先進諸国の中ではわが国の結核は一段と多いし、減少の鈍化は回復の兆しをみせない。今、より有効な対策をとらなければ先進国から取り残されるだろう。

世界の結核患者の63%はアジアの発展途上国に住む。わが国からの学問的、技術的、物的な協力の要請は今後ますます強まるだろう。わが国の結核対策は、その模範であってほしい。

それだけではない。今、WHOをはじめ欧米諸国は、結核の診断、治療の新技术の開発、オペレーショナル・リサーチの進展を目指して新たな体制を整えつつある。わが国の研究が世界の潮流とやや離れている点が気になるところである。

今後の結核病学研究は、今までにも増して世界に大きく目を向けてすすめることが強く望まれるだろう。

<今村賞受賞記念講演>

*Mycobacterium intracellulare* 感染マウスに誘導される  
免疫抑制性マクロファージの性状

(島根医大微生物・免疫) 富岡 治 明

[4月6日(火) 13:20～13:40 A会場]

座長 (国立予防衛生研) 徳 永 徹

Mycobacterium intracellulare感染マウスに誘導される

## 免疫抑制性マクロファージの性状

富岡治明

(島根医大微生物・免疫)

主任: 斎藤 肇 教授

【緒言】重症抗酸菌感染宿主では、一般にT細胞やB細胞などの機能不全を中心とした免疫不応性がみられることが多く、このことがあるいは、M. avium complex (MAC)感染部位での菌の長期にわたる滞留性の一因をなすものとも考えられる。私はMAC感染宿主での免疫不応性の成立メカニズムの一端を解明しようとして、特にその比較的早期に誘導される免疫抑制性マクロファージ(MΦ)の性状に関する一連の検討を行って来た。

【成績】1. M. intracellulare感染宿主のT細胞並びにMΦ機能. M. intracellulare (M. i)をCBA/JN(MAC抵抗性系統)並びにBALB/c(MAC感受性系統)マウスに静脈内接種した場合、感染1週目迄は肝MΦによる感染菌の排除はみられず、両系統マウスにおいて感染菌は肝の常在MΦあるいは感染後に集積する炎症性MΦの殺菌作用に対して強い抵抗性を有するものと思われた。更に、CBA/JNおよびBALB/cマウスでのM. iに対する宿主抵抗性の程度の差は、感染2週以後のいわゆるimmune phaseになって初めて明確に認められるようになること、BALB/c nudeマウスでは感染4週以降にeuthymicマウスにはみられない急激な感染菌の増加が認められること、また感染4週前後にM. i抗原に対する遅延型過敏反応が強く発現すること、などから、このphaseではT細胞依存性に活性化されたMΦの果たす役割が大きいものと思われた。他方、M. i感染宿主でのT細胞機能の推移をみたところ、脾細胞のConA応答能は感染2週後より低下し始め、その後長期間にわたってこの状態が持続したのに対して、脾MΦのConA mitogenesis抑制活性並びに化学発光能はともに感染2~3週後に最も亢進し、以後は減弱するという推移をたどった。このことは、免疫抑制性MΦがいわゆる活性化MΦの裏返しの存在であるとする考えと軌を一にしている。また、zymosan A, OK-432又はBCGで誘導された腹腔MΦでも、一部の例外を除き、同様な相関が認められた。更に、BALB/cマウスではCBA/JNマウスに比べて脾MΦの抑制活性がより長く持続する傾向を認めた。2. 免疫抑制性MΦの性状. 抗Thy-1抗体又は抗Ia抗体+補体処理、中性紅貪食試験、Sephadex G-10付着能試験などにより、M. i感染脾MΦ画分中の免疫抑制性細胞は主として、Thy-1, 2<sup>-</sup>, I-A<sup>-</sup>, I-E<sup>-</sup>, I-J<sup>-</sup>のMΦのpopulationに属することが明らかにされた。同様な性状を有する抑制性MΦはM. tuberculosis感染マウスにも誘導されたが、その抑制

活性はM. i感染で誘導されるMΦに比べると強く、しかも感染宿主におけるbacterial loadや肺病変の程度とよく相関した。次にMACあるいはM. tuberculosis感染2~3週後の脾MΦのConA刺激T細胞のIL-2産生能並びにIL-2応答性T細胞誘導に及ぼす作用についてみたところ、両MΦとも前者に対する阻害作用は示さず、後者のみが強く抑制されること、またMAC感染脾MΦはConA刺激T細胞でのIL-2 receptorの発現を抑制することが分かった。同様な傾向は刺激剤(zymosan A, OK-432またはBCG)の腹腔内投与により誘導された腹腔MΦでも認められた。従って、このような性状はいわゆる活性化(あるいは刺激)MΦに共通したものと考えられ、M. i感染とM. tuberculosis感染とは本質的には同様な性状の抑制性MΦが誘導されるものと考えられた。また、M. i感染の比較的早期に一過性に誘導される抑制性MΦは、本菌感染によって惹起されるT細胞の機能低下の直接の原因とはなり得ないが、感染後期にみられる抑制性T細胞主導型の免疫不応性の成立に何らかの役割を演じているものと思われる。また、BALB/c nudeマウスでも活性の程度こそかなり低かったが同様な性状を有する抑制性MΦが誘導されてくることから、これら抑制性MΦの誘導には成熟T細胞は必須ではないものように思われる。3. 免疫抑制性MΦのmediator. M. i感染で誘導される抑制性MΦのmediatorを知る目的で、活性酸素やnitric oxideのscavengerやprostaglandin(PG)合成阻害剤の及ぼす影響並びに遊離脂肪酸や諸種サイトカイン(IL-1, IL-6, TNF-α, IFN-γ)の脾T細胞のConA mitogenesisに及ぼす影響について検討したところ、M. i感染で誘導される抑制性MΦはPG, 遊離脂肪酸並びにnitric oxideをmediatorとする可能性が示唆された。【結語】体内滞留性の長い抗酸菌による慢性感染宿主には、比較的早期に起こる宿主MΦのT細胞依存性あるいは非依存性の活性化に連動して、T細胞の機能を阻害する免疫抑制性MΦが誘導され、この細胞群はT細胞のmitogenesisに対する抑制作用などを介した何らかのメカニズムでいわゆる免疫デビエーションを招来し、抗原特異的あるいは非特異的抑制性T細胞を誘導し、ひいてはT細胞自身の抗原応答不全を惹き起こすものと思われる。

(ご推薦頂いた徳永 徹博士ならびに露口泉夫博士に感謝します)

## ＜シンポジウム＞

### 4月5日（月） A会場

#### I. 結核研究の進歩—State of Arts (1) [9:20～11:20]

座長（島根医大微生物・免疫）斎藤 肇

1. 抗酸菌検査法の進歩 (結核予防会結研) 阿部千代治
2. 結核菌研究における遺伝子工学の進歩とその応用 (産業医大微生物) 水口 康雄
3. 結核免疫学の進歩 (熊本大一内) 安藤 正幸
4. 新抗結核剤への期待—ターゲティング療法を含めて (島根医大微生物・免疫) 富岡 治明

#### II. 結核研究の進歩—State of Arts (2) [14:10～16:20]

座長（名古屋市立大）山本 正彦

1. 画像診断の進歩 (千葉大医肺癌研内) 長尾 啓一
2. 結核の免疫学的診断法の進歩 (愛知医大2内) 森下 宗彦
3. ピラジナミドの再評価 (国療大牟田病) 加治木 章
4. DDS, BRM を応用した抗結核療法 (長崎大医二内) 古賀 宏延
5. 非定型抗酸菌症の疫学と臨床 (国療近畿中央病) 坂谷 光則

### 4月6日（火） A会場

#### IV. 結核対策分野での国際協力「結核の世界戦略と日本の役割：実績と今後」 [9:00～11:00]

座長（結核予防会結研）石川 信克

1. ネパールでの成果と今後  
(千葉大肺癌研内, 結核予防会千葉県支部, JICA ネパール結核対策プロジェクト)  
小野崎郁史
2. イエメンでの成果と今後  
(結核予防会結研, JICA イエメン結核対策プロジェクト) 清田 明宏
3. フィリピンでの計画 (結核予防会結研, JICA フィリピン公衆衛生プロジェクト) 須知 雅史
4. バングラデシュにおける結核医療協力—民間協力および研究協力の経験より—  
(結核予防会結研) 石川 信克

#### III. 肺結核症の変貌 [14:30～16:40]

座長（国療大牟田病）石橋 凡雄

1. 結核罹患率減少速度鈍化の要因 (結核予防会結研) 大森 正子
2. 下肺野結核 (国療福岡東病) 宮崎 信義, 松崎 義和, 二宮 清
3. Compromised host の結核：病理から (産業医大呼吸器) 永田 忍彦
4. Compromised host の結核：臨床から (国療千葉東病) 山岸 文雄
5. 在日外国人の結核 (国療中野病呼吸器) 豊田恵美子

## シンポジウム I

## 結核研究の進歩—State of Arts (1)

座長 齋藤 肇 (島根医大)

はじめに

近年、結核の減少速度の鈍化、あるいはむしろその上昇傾向にあることは世界的な関心事であり、結核研究のより一層の進展が望まれる所以でもある。本シンポジウムでは最近における結核研究の進歩のトピックスとして、結核菌の検査法と遺伝子工学、結核の免疫と治療といった問題をとりあげ、それぞれの分野での専門家に研究の現況と将来の展望について紹介頂くこととした。

## 1. 抗酸菌検査法の進歩 (阿部千代治博士)

結核菌の迅速診断は結核の治療、疫学上極めて重要な問題であり、なかんずく AIDS 患者における結核菌 (抗酸菌) の重感染において、その意義は極めて大きい。臨床材料中の結核菌の検出率の向上と発育所要日数の短縮を図るため、欧米諸国、なかんずく米国においては固型培地よりもむしろ液体培地 (Middlebrook 7H12 培地) を用いる趨勢にあり、また菌種の鑑別・同定あるいは結核の疫学的研究手段として核酸の相同性を利用した方法が実用化されつつあることなどについて演者の成績をまじえながら紹介して頂く。

## 2. 結核菌研究における遺伝子工学の進歩とその応用 (水口康雄教授)

結核菌は発育が遅い上に厚い細胞壁を有して DNA 抽出の困難さもあって遺伝学的解析が一般細菌に比べて立ち後れた感があったが、最近になって遺伝子工学的手法を用いた解析が活発に行われるようになった。水口教授にはこの領域における現在に至る迄の研究成果、今後予想される研究課題として、結核菌の病原性、薬剤耐性の遺伝子レベルでの解明、感染防御抗原の同定、より有効なワクチンの開発、より特異性の高い抗原蛋白の分離と感度の高い同定方法の開発による結核症の診断、などについての解説、更に結核ワクチンの開発や結核菌 (抗酸菌) の遺伝的解析に欠くことの出来ない宿主・ベクター系の樹立、染色体構造解析に関する演者らのすぐれた研究成果についても報告頂く。

## 3. 結核免疫学の進歩 (安藤正幸教授)

最近の結核免疫の進歩を出来るだけ視覚的に理解

出来るようにお願いして以下の点について解説して頂く。

先ず、結核の初感染と再感染における感染防御機構にはじまり、結核免疫の主役を演ずる Tリンパ球のサブセット、特に  $\gamma/\delta$  T細胞ならびに細胞障害性 CD4<sup>+</sup> 細胞の動態と機能ないし役割について、更に演者らの研究成績を含めて結核免疫のエフェクター細胞としてのマクロファージの活性化と各種サイトカインとの関連性並びに活性化マクロファージの細胞内殺菌における reactive oxygen intermediates および reactive nitrogen intermediates の役割について紹介して頂く。また、結核ワクチンの現状、免疫学的見地に立っての AIDS と結核の問題についても触れて頂く予定である。

## 4. 新抗結核剤への期待 — ターゲッティング療法を含めて (富岡治明博士)

近年における結核 (*M. avium* complex) 治療の新薬としては rifamycin 誘導体、new quinolone および new macrolide があり、先ずこれらについて、演者の実験成績をまじえながら紹介して頂く。rifamycin 誘導体としてはすでに数種のものが開発されているが、わが国では benzoxazinorifamycin の KRM-1648 のなかんずく抗 *M. avium* complex 活性が期待されている。new quinolone には多種の薬剤が開発されているが、程度の差こそあれいずれも結核菌並びに *M. fortuitum* に対して優れた抗菌活性を有し、なかにはすでに臨床上有用性の認められているものもある。new macrolide、なかでも clarithromycin はすぐれた in vivo 抗 *M. avium* complex 活性を有し、その臨床的有用性が認められつつあるが、早期の耐性獲得などなお解決すべき問題も残されている。更に、薬剤を liposome, lipid microsphere, microcapsule などに封入・投与することにより、より優れた治療効果を企図したターゲッティング療法についても演者らの成績をまじえながらお話し頂く。

十分な討論時間をとってホットな討論を期待したい。

## シ I - 1

## 抗酸菌検査法の進歩

阿部千代治（結核予防会結研）

## 1. 患者材料からの抗酸菌の検出

全抗酸菌症のなかに占める非結核性抗酸菌症の割合は年々増えており、これらの菌は比較的アルカリに弱いこと、塗抹陽性・培養陰性結核菌が増加していること、塗抹陰性検体からの菌の分離率の低いこと、欧米諸国ではHIV陽性者（エイズ患者）の抗酸菌症の診断が難しいことなど抗酸菌の分離培養を含む検出の面でまだ多くの問題が残されている。液体を基礎とした二相性MBチェックまたは放射性基質を用いるBACTEC法により従来からの3%小川法に比べ患者材料からの結核菌の分離率を有意に高める（約30%）ことが可能となった。特に塗抹陰性材料からの分離に液体培地が有効である。その上検出までに要する日数もMBチェックで平均3日、BACTECで約7日短縮可能となった。MBチェックはすでに多くの病院検査室で取り入れられつつある。

ここ数年PCRによる抗酸菌属あるいは結核菌の迅速検出の報告がされている。実験室設備や使用器具の改良およびdUTPとUNGの使用により汚染率を低くすることは可能となったが、感度( $10^3$ /ml)は塗抹染色法よりいくぶん優れているものの培養よりは劣るのが現状である。しかし今後プライマーの開発と前処理法の改良が進めば迅速診断法として有望となろう。特にエイズ患者においては高感度で迅速な検査法が要求されることから検査法としての確立が望まれている。

## 2. 核酸の相同性を利用した菌種の鑑別同定

非結核性抗酸菌症の中に占める *M. avium* complex (MAC) 症の割合は約70%であり年々増加傾向にある。MACに属する菌は多くの抗結核薬に耐性を示すことからMAC症においては結核症や *M. kansasii* 症とは異なる治療法が取られている。それ故結核菌およびMACの迅速鑑別は重要である。

Gen-Probe社で開発された *M. tuberculosis* complex および *M. avium* complex 迅速鑑別キットはリボソームRNAの菌種特異領域、約40ベースに相補的DNAをプローブとしたキットで、その特異性は100%、感度もほぼ100%である。これまでのキットは<sup>125</sup>I標識プローブを用いていたためその使用は放射性物質の

使用が可能な検査室に限られていた。その検出も放射性物質標識からアクリジニウムエステル標識（化学発光システム）に代わり、バイオハザード対策の面でも簡便性の面でもこれまでのものより改善された。しかしこのキットは培養菌用のもので検出には $10^6 \sim 10^7$ 個の菌が必要であり、抗酸菌症の迅速診断のために感度および特異性の高い直接法の開発が待たれている。

楠と江崎は標準株の全染色体DNAをマイクロプレート上にあらかじめコートしておき、それとフォトビオチン標識検体DNAの間のハイブリダイゼーションにより抗酸菌菌種を同定するマイクロプレート法を開発した。このキットを用いることにより大多数の臨床的に重要な菌種の同定は可能となった。しかし少数の菌種では従来からの培養法・生化学的方法で同定された菌株の一部はDNAで別の菌種として同定されるものもあり、今後検討が必要と思われる。

感染個体から分離した菌株の型別は感染源を追跡するうえで重要である。これまでその目的のためにファージ型別と薬剤感受性パターンの比較が用いられてきたが詳細な分析には用をなさなかった。近年結核菌ゲノム当たり複数コピー存在するDNA要素 (IS6110, IS986) をプローブとするRFLPが利用できることが報告された。IS986をプローブとするRFLP分析により疫学的に同一の感染源を疑われた群の証明はもとより、共通の感染源の否定が可能となった。この方法は集団感染の調査への応用のみならず結核の感染様式の研究にも有効な手段となろう。

薬剤に対する耐性に関与する遺伝子の研究もINH耐性株やEB耐性株が進められ、少しずつ明らかにされてきている。薬剤耐性機構の理解は耐性株の迅速検査法の開発や抗結核薬の開発に手助けとなろう。

## 3. その他の検査法

ミコール酸のHPLCパターンや全菌体脂肪酸のガスクロマトパターンのコンピューター解析や $\alpha$ 抗原分析、菌種特異的タンパクおよびモノクローナル抗体などによる菌種の同定、あるいは矢野らによる血清中の抗TDM抗体価の測定による抗酸菌症の診断など新しい検査法の開発が進められてきている。

## 結核菌研究における遺伝子工学の進歩とその応用

水口 康雄 (産業医大・微生物)

結核菌は発育が遅いうえに分厚い細胞壁を有し、DNAの抽出が困難であるなどの理由から、遺伝子工学の手法が開発され、多くの菌で活発に研究が行われるようになってからもしばらくの間はその遺伝学的解析が手つかずの状態に残されてきた。しかし1985年になって、これらの手法を用いた結核菌及びらい菌に関する遺伝解析の報告が相次いで発表され、また関連した技術の発展にも助けられ、それ以来急速に研究が進展しつつある。

これまでのこの領域における研究は、1)結核菌の遺伝子ライブラリーの作成、2)抗原蛋白や酵素蛋白さらにリボソームRNAなどをコードする遺伝子のクローニングとその構造解析、3)クローン化された遺伝子の大腸菌における発現とその産物の免疫学的な意義の検討、4)染色体の構造やゲノムサイズの決定、5)挿入配列の発見とその構造の解析、6)菌種特異的なDNA断片をプローブとした菌の分類と同定への応用、7)BCGやM. smegmatisを宿主とする宿主・ベクター系の開発と、それを利用した異種微生物由来遺伝子の抗酸菌への導入とその発現、8)抗酸菌ファージのDNAやプラスミドの構造解析、9)INH耐性の遺伝学的解析、など多岐にわたり、結核菌を理解する上で大きく貢献してきたと言える。また結核菌以外にもらい菌をはじめとしたいくつかの抗酸菌について同じ手法を用いた研究が行われてきつつある。

本シンポジウムにおいては、これらの研究の成果を時間の許す限り紹介する予定であるが、他の演者と内容が重複する恐れのあるところを除き、上記の2)、4)、7)、8)、9)の項目について重点的にふれてみたい。

抗酸菌のDNAは高いGC比を有するが、その遺伝子の構造は、これまでに明かにされたものを見る限り大腸菌を含む一般の細菌と基本的には異なるところは無いといって良い。しかし結核菌の遺伝子を大腸菌に導入しても、そのままでは情報発現を全くおこなわないかあるいは限られた量の発現しか行わない。これは主として遺伝子上流にあるプロモーター部の構造の違いによる。この場合、大腸菌のプ

ロモーターを抗酸菌の遺伝子上流につなぐ事により、大腸菌での情報発現が可能となる。このような工夫をこらすことにより、これまでに結核菌から熱ショック蛋白、superoxide dismutase、catalase、L-alanine dehydrogenase、ornithin carbamoyl transferase、などを含むいくつもの遺伝子が分離され、その構造が明かになってきた。これらの業績のなかでも特に注目されるのはZhangらによりcatalase-peroxidase遺伝子とINH耐性との関係が明らかにされたことである。彼らはINH耐性のM. smegmatisに結核菌のcatalase遺伝子を導入するとINH感受性になること、またINH高度耐性結核菌にはcatalase遺伝子が欠損していることを示し、INHがその効力を発揮するためには抗酸菌のcatalaseが必要であることを明らかにした。

結核ワクチンの改良や、らいその他の感染症に対する多用途ワクチンの開発を主な目的とした研究からは、BCG及びM. smegmatisを宿主菌とした宿主・ベクター系の樹立という成果が得られている。ベクターとしては、抗酸菌のプラスミドと大腸菌のプラスミドを連結し、抗酸菌・大腸菌の両方で増殖可能な組換えプラスミドが作られており、これらのプラスミドを用い異種微生物由来の抗原蛋白遺伝子をBCGに導入し多用途ワクチンを作る研究が世界各地で行われつつある。我々もこれまでにM. scrofulaceum由来のプラスミドpMSC262と大腸菌のプラスミドを用いてBCGで複製可能な組換えプラスミドを作ること成功した。これらの宿主・ベクター系はこのような目的のみでなく、結核菌を含む抗酸菌そのものの遺伝的解析にもなくてはならないものであり、今後結核菌の病原性の遺伝子レベルでの解明、薬剤耐性の遺伝解析などに重要な役割を果たす事が予測される。

抗酸菌の菌体を固めた寒天の中で溶かし、放出された無傷の染色体DNAを制限酵素で消化した後、パルスフィールド電気泳動にかけることにより、ゲノムサイズの決定や遺伝子相互間の位置関係を明らかにすることも可能であり、今後の進展が期待される。

## シ I - 3

## 結核免疫学の進歩

安藤正幸 (熊本大学第一内科)

近年、結核の免疫学を進歩させた2つの大きな事柄がある。1つは分子生物学的手法やフローサイトメトリー法などの技術の進歩であり、他の1つはエイズの世界的蔓延である。結核免疫の本態は細胞性免疫であり、これにはT細胞とマクロファージが主な役割を演じている。すなわち、T細胞はマクロファージにより提供された結核菌体成分(抗原)を認識して活性化しリンフォカインを産生するが、このリンフォカインはマクロファージを活性化してその殺菌能を亢進させる。諸種の技術の進歩はこれら細胞間のネットワークに関与する接着分子やサイトカインとそのレセプターなどをより詳細かつ正確に解析する手段を与え、多くの研究が進展した。一方、HIV感染はCD4陽性T細胞のみならずマクロファージにも感染してその機能を著しく低下させるために、エイズ患者においては結核防御機構が破綻して重症結核を招来し、現在世界的に多くの問題を引き起こしている。不幸にもエイズは上述の結核免疫のドグマが正しいことを臨床的に実証した出来事といえる。

本シンポジウムにおける演者のテーマは、これらの結核免疫研究の最近の進歩について概説することである。そこでまず結核免疫のあらましについて簡単に述べ、ついで最近研究が盛んに行われているT細胞のサブセットとその機能、ならびにマクロファージの殺菌の分子機序について述べ、最後にエイズと結核の問題について結核免疫の立場から概説する。

結核感染は通常数個の結核菌が肺内に侵入することにより起こる。これらの菌は肺胞内に常在する肺胞マクロファージに貪食され殺菌される。しかし、場合によってはマクロファージ内で増殖する。すると、これに対応して、単球が末梢血より病巣に遊走し結核菌を貪食するが殺菌することは出来ない。これらの幼若マクロファージが結核菌を殺菌するためには活性化される必要がある。その役割をなすのがT細胞である。初期感染防御の際に生きた結核菌に暴露されると $\gamma$   $\delta$ 陽性T細胞が増加する。この細胞はIFN- $\gamma$ 、IL-2、GM-CSFを産生して防御能を高める。病巣内において結核菌を貪食したマクロファージは結核抗原を細胞膜に保有し、これをCD4陽性T細胞へ提示することにより免疫が成立する。この際T細胞が十分活性化するためには抗原とHLA-DRとの2つのシグナ

ルが同時に存在する必要がある。これらの機序により、少数の菌は生存したまま残るが、結核免疫が成立して発症までには至らないことが多い。

結核免疫が成立した個体に再感染が起こった場合の結核病巣内のT細胞の分布を細胞表面抗原に対するモノクローナル抗体で免疫染色して観察すると、病巣の中心部には $\alpha$   $\beta$ 陽性、CD4陽性、CD8陰性、CD45RO陽性(memory T細胞)のT細胞が集積している。 $\gamma$   $\delta$ 陽性T細胞は殆ど見られない。一方、病変周辺部にはCD8細胞がみられ、これらの細胞はCD45RA陽性であり、naive T細胞と思われる。これらの病巣内において、結核菌や炎症性産物により刺激されたマクロファージはIL-1を産生する。このIL-1はT細胞を活性化しIL-2の産生を促す。IL-2はT細胞の増殖を促す。T細胞が活性化するとマクロファージの分化を促し、反応性を高める液性因子、すなわちリンフォカインを産生する。このような陽性フィードバックにより素早い免疫反応が起こり、その結果発症が効率良く抑制される。CD4陽性T細胞には、上述した免疫反応を促進させるヘルパーT細胞のほかに、細胞障害性CD4陽性T細胞が存在する。この細胞は結核菌が多数増殖したマクロファージを認識してこれを破壊し菌を細胞外に放出させ、少数の菌に分散して新たなマクロファージに貪食させ有効な殺菌を促すものと考えられる。結核免疫のエフェクター細胞として重要なマクロファージはINF- $\gamma$ 、TNF、GM-CSFなどのサイトカインにより活性化され抗菌能を示すようになるが、その分子機序は未だ不明である。現在考えられている殺菌系物質としては reactive oxygen intermediates (superoxide anion, hydrogen peroxide, hydroxyl radical), および reactive nitrogen intermediates ( $\cdot$ NO, NO<sub>2</sub>, NO<sub>3</sub>) などがあるが、今回は後者について演者らの研究成果も含めて紹介する。

HIV感染はCD4陽性T細胞の進行性の消耗と機能不全であり、マクロファージと単球の機能の低下を伴う。T細胞とマクロファージは結核感染防御の中心的役割を担っているため、HIV感染の場合には結核の初感染発病ならびに再感染の危険が高くなる。AIDS患者の結核の頻度は一般の500倍で肺外結核が多く、AIDS患者では70%以上、HIV感染者では25-45%である。T反応陽性者のうち活動性結核になる危険性は8%と高い。

## シI-4

## 新抗結核剤への期待—ターゲットティング療法を含めて

富岡 治明

(島根医大微生物・免疫)

肺結核の初回治療においては、RFP+INHにSM又はEBを併用する方式が確立されているが、多剤耐性菌による難治性肺結核の治療、短期化学療法あるいはそれに伴う再発の防止、またAIDSをはじめとする宿主免疫能の低下に起因する結核あるいはM. avium complex(MAC)症の増加や難治化に対処するためにも、既存のものよりも強力かつ交差耐性のない新しい抗結核剤の開発が望まれる。今回は、基礎・臨床での評価が進められつつある種々の新抗結核剤と抗酸菌症のターゲットティング療法の試みについて、当教室で得られた知見を交えて最近の動向を紹介したい。

1. 新抗結核剤 1) Rifamycin誘導体: rifabutin(RBT), rifapentine, FCE22807, CGP40/469A並びにKRM-1648(KRM)などが開発されあるいはその途上にあるが、何れもRFPよりも優れたin vitro抗菌活性を有する。結核菌に対しては程度の差こそあれRFPとの間に交差耐性がみられるが、それらの抗菌力よりして検討の余地はあろう。また、MAC症への適用も期待されるところであり、最近HIV感染者へのRBTの予防的投与が試みられ良好な成績が得られている。上記の薬剤の中でも特にKRMが優れた抗菌活性を有し、経口投与下での吸収性、肺などへの組織移行性及び毒性などの点ではRFPやRBTなどとほぼ同等であり、結核やMAC症などへの臨床応用が期待される。因みに、実験結核に対しKRMはRFPよりも、またKRM+INH+EBの3剤併用はRFP+INH+EBの3剤併用よりも優れた治療効果を有する。またBALB/c系, beige及びSCIDマウス、免疫不全ラット並びにウサギでのMAC感染に対してKRMはRFPやRBTに比べて優れた治療効果を示す。更に、KRMはclarithromycin(CAM), clofazimine(CFZ)又はSMとの間に有意な併用効果を有し、またKRM+KM+EBの3剤併用はKRMをRFPかRBTに置き替えた場合よりも優れた治療効果を示し、本剤の結核やMAC症の多剤併用療法への応用が期待される。

2) 新 macrolide: CAM及びazithromycin(AZI)が有望視されている。特にMACに対するin vitro抗菌力に優れ、マウス実験的MAC感染に対してこれら両剤はほぼ同等の治療効果を有し、AIDS患者でのMAC日和見感染の予防あるいは全身播種性感染の治療においても良好な成績が得られている。CAMのin vitro抗MAC活性はRFP, AMK, diflo-

xacinなどよりも優れ、SPFXやCPFEXと同等であり、酸に安定で消化管からの吸収・組織移行性にも優れているが、MAC症患者に単独投与した場合にAZIとの間に交差耐性を有する高度耐性菌の出現がみられ、今後、他剤との併用投与の検討が望まれる。因みに、マウス実験的MAC感染では、CAMはCFZ, RBTあるいはKRMとの間に併用効果を有する。最近、roxithromycinが開発され、MACに対するin vitro抗菌活性はCAMとAZIの中間に位置するという。3) 新quinolone剤: NFXLをはじめとしてPFLX, CPFEX, OFLX, SPFX, FLRX, LFLX, TFLXなどが相次いで開発されてきた。結核菌, M. kansasii, M. fortuitumに比較的強いin vitro抗菌活性を有し、既存の抗結核剤との間に交差耐性を示さず、OFLXを含む多剤併用により難治性結核の持続排除例の14-50%に培養陰性化がみられ、またマウスM. kansasii及びM. fortuitum感染に対しても有意な治療効果を有することから、これらの感染症の多剤併用には有用かと思われる。新quinolone剤の中では、SPFXとOFLXがin vitro, in vivo両活性に優れ、気道移行性も優れている。最近、OPC-17116, Y-26611やAM-1155などが開発されているが、上記2薬剤の域を出るものとはいえないであろう。

2. ターゲットティング療法 Liposome(LP), lipid microsphere, albumin microsphere, microcapsuleなどに封入した薬物によるdrug delivery systemの開発が盛んに行われ、感染症の分野でもLP封入のamphotericin B(真菌), SM(Salmonella)及びsisomycin(Legionella)による実験的治療実験で良好な成績が得られている。また、MAC及びM. tuberculosis感染症に対してLP封入のKM, SM, GM, AMKあるいはRFPなどが各薬剤単独投与に比べて著しく優れた治療効果を示すことが知られている。LPはmicrovesicleのサイズや膜の脂質組成を変え、あるいは表面を多糖でコーティングすることなどでその組織移行性を制御することが可能であり、更にMDPやIFNなどのBRMを組み込んだLPを用いることにより、同時に宿主免疫能の亢進をも期待出来る。

(共同研究者: 斎藤肇, 佐藤勝昌, 米山敏美, 江森方子, 日高隆義)

## シンポジウムⅡ

## 結核研究の進歩—State of Arts (2)

座長 山本正彦 (名古屋市立大学)

はじめに

H I V 感染の蔓延やホームレスの増加により、米国での結核が増加に転じた事を契機として、WHO が結核制圧に関する特別声明を出し、わが国でも今世紀中の結核半減に向かっての運動が始まっている。

本シンポジウムは、シンポジウム1 と相俟って、結核研究の進歩の現状の概要を理解できる様に企画されたものであり、より臨床的な方面を担当する事になっている。

結核の臨床で大切な事は、早期の確実な診断と、より有効な治療法の開発である事は論を待たない。

第1の演者の長尾氏は最近の画像診断の進歩の結核診断への適用について、Computed radiography が被曝量の少ないこと、画質が一定で画像ファイリングを容易である点から推奨できるとしている、その他 Ultra-sonography は胸水の診断に Computed tomography は粟

粒結核の診断に有用としている。

森下氏は結核の免疫学的診断法について、非定型抗酸菌ツベルクリン反応や血清中の抗 cord factor 抗体測定の有用性について解説を願う事になっている。

治療について、加治木氏には今や世界的に標準治療に組込まれている P Z A のわが国における適用の可能性について論じて戴く予定である。

古賀氏は R F P 以後新しい抗結核薬が出現しない現況において、新しい Drug delivery system としてアミノ配糖体をリボゾームに封入する方法や B R M 療法の可能性について解説して戴く事になっている。

最後に坂谷氏からは我々を悩まし続けている非定型抗酸菌症の現状の分析とその対策について述べて戴く予定である。

本シンポジウムが次の時代の結核診療の進歩への一里塚となれば幸甚である。

## シII-1

## 画像診断の進歩

長尾啓一(千葉大学医学部肺癌研内科)

最近20年間で画像診断法は著しく進歩した。従来のX線画像は大いに改善され、さらに多くの新しい modality が登場した。その結果、陰影の鮮明化、任意の方向からの観察、三次元での作像、実時間で観察、さらには質的診断にも迫ろうとしている。これら新しい画像の多くは、得られた画像情報を数値化(デジタル化)しコンピューターによって演算処理を行い再構成画像として描出(アナログ化)される。非観血的画像検査としては、X線曝射によるComputed radiography (CR)、Computed tomography (CT)、超音波によるUltrasonography (US)、組織の核磁気緩和時間を応用したMagnetic resonance imaging (MRI) が現時点で臨床応用されている。

さて、結核診療における画像診断の役割は存在診断(スクリーニング)、鑑別診断(確定診断への糸口)、拡がり診断(病巣の進展度)、治療の補助診断、後遺症の診断、に分けられる。

①存在診断: 従来の結核検診は肺癌検診に変わりつつあり、肺癌発見のための間接X線写真は高圧撮影が行われている。しかし、結核や腺癌の淡い斑状影についてはむしろ低圧撮影の方が良いという意見もある。CRによる間接X線写真は画質が一定で被曝量も少なく画像ファイリングも容易であり、集団感染での定期外検診には有用であろう。有症状者に対する胸部X線ではCRにより鎖骨、肋骨、心陰影などとの重なり部分も観察しやすい画像が得られ極めて有用である。肺癌では早期肺野型肺癌の発見を目的にスパイラル(ヘリカル)CTによる検診も試みられつつあるが、被曝量、結核の予後を考慮すればたとえ定期外検診でも本症には適応にならない。

②鑑別診断: 肺結核症の病理像は極めて多彩であり、滲出性、浸潤乾酪性、線維増殖性、空洞性、粟粒性、結節性、硬化性病変が、単独あるいは複合して存在する。これらの陰影は、時間的因子のほか、患者の免疫能、菌の性質、治療、などにより影響され異なってくる。学研分類ではこの病理像を考慮し、治療効果を想定したX線分類が作成されている。鑑別診断の時点で

はX線コントラストを考慮した理論的な放射線学的表現を用いて読影されるべきである。CRではedge強調により目標の陰影が見やすくなり、特に断層写真では血管、胸膜との関係を読影しやすい。CTの解像力は向上し、さらにhigh resolution CTの出現により、小葉単位や細気管支レベルの病変をも把握しうようになった。CTによる肺結核病変の分類も試みられ、また気管支結核をも画像で把握できるようになった。スパイラルCTにより三次元表示も可能となり、空洞の形態、病巣と血管との関係を観察することも可能である。しかし、これらの画像を用いても非結核性疾患との鑑別が困難な症例も多々ある。MRIは組織分解能がCTより良好であるというものの空間分解能が劣るので実際的でない。胸水が疑われればUSが最も有用である。実時間で観察できかつ胸腔穿刺の際のガイドとなる。

③拡がり診断: 肺内病変の拡がりについてはCTが最も有用である。特に粟粒結核ではCTにより肺のみならず肝でも結節影の性状、分布が把握できる。腎についてはUSが有用であり、脊椎カリエス、膿瘍にはCTよりMRIが有用である。

④治療の補助診断: 肺病変の化学療法効果を知るため胸部陰影を経時的に観察するには従来のX線で十分であるがCRが使用できればさらに良い。結核性胸膜炎の経過をみるにはUSが最も有用であり、胸水の減少癒着していく過程が把握される。

⑤後遺症の診断: 広汎空洞型結核の治療、胸膜肝臓、胸郭成形術後の患者では呼吸循環系の機能異常が出現する。特に肺血管系の状態観察を目的とした場合、MRIを用いれば肺血管を造影剤なくして病出することができ、血流を画像化することも可能である。また、換気検査、肺血流検査にはRI検査が不可欠である。

以上のように画像診断は非常に進歩したが、結核の確定診断とはあくまでも体内から採取された検体に結核菌が証明されることである。そして治療効果についても結核菌の消長が最も大事であり、画像はあくまでも影をみているということ認識しておかねばならない。

## シII-2

## 結核の免疫学的診断法の進歩

森下 宗彦 (愛知医大2内)

〔目的〕 結核の免疫学的診断法とは、結核菌に感染し、発病した個体の免疫状態の変化を捕らえて診断に供することを目的とするものである。

結核の診断は、結核菌を証明すれば確定するが、一般に結核では菌量は比較的少なく、進展例以外では菌の証明が困難なことが多い。その上、進展例では喀痰は容易に採取できるが、病巣が限局した症例や、肺外結核では喀痰の採取は困難なことが多い。特に、小児では喀痰の採取は非常に困難である。この様なことが結核の免疫学的診断法が必要となる理由と考えられる。

結核の免疫学的診断法のうちで、最も広く行われているものはツベルクリン反応であり、これは細胞性免疫の指標であることは周知のことである。

一方、結核菌の侵入により、液性免疫も応答を示し、結核菌に対する特異抗体が産生される。これを血清中に証明することで結核を診断しようとするのが血清診断であり、最近、注目されている。

上記二点を中心に、現在の状況を概観しながら、自験成績をまじえて考察したい。

〔検査の特性〕 一般に、診断のための多くの検査法は疾患の有無を明確に分離することができないので、cut off point を設定し、感受性、特異性などで検査の特徴を検討する必要がある。しかし、実際に医師の知りたいのは感受性や特異性ではなく、その検査が陽性（陰性）の時に疾患である（ない）確率、すなわち陽性反応的中度（陰性反応的中度）である。これらは疾患の有病率によって左右される。従って、検査法の有用性はその地域、医療施設などによって異なる。

〔ツベルクリン反応〕 ツベルクリン反応の抗原は当初のold tuberculinから、PPDsに変わったが、現在もさらに特異性の高い抗原を求めて研究が続けられている。

最近、田坂らは非定型抗酸菌の PPD (M. intracellulare由来の PPD-Bと M. kansasii由来の PPD-Y) を作製し、その皮内反応を検討した。PPDsと比較することにより、結核と非定型抗酸菌症の鑑別に有用

であると報告している。

〔血清診断〕 血清診断は血清中の結核菌に対する特異抗体を検出しようとするものであり、結核菌発見の16年後にすでにArloingによって試みられた。1976年にNassauらは ELISA法により、結核菌培養濾液に対する抗体を血清で測定し、IgG抗体が診断に有用であることを報告した。その後、各種の抗原（結核菌粗抗原、PPD、antigen 5 およびα抗原など）に対する抗体が測定され、比較的良好な感受性と特異性が報告されたが、ほとんどすべての報告はIgG抗体についてであった。IgG抗体は結核発症後2-3ヶ月で上昇するが、この遅れの適切な説明はなされていなかった。我々の研究では、最初、IgM抗体が上昇し、ついで、IgG抗体の産生が増加するのが観察された。すなわち、一般細菌の感染と同様に、初期にはIgMの産生が起こり、ついでIgG抗体産生にクラススイッチするものと考えられた。また、結核の蔓延地域での抗 PPD-IgG抗体の感受性が低いことが指摘されていたが、その理由は明らかでなかった。この点も罹病期間について、蔓延地域では新鮮な症例 (IgG抗体の産生が起こる前の症例) の比率が多いことを考えれば、IgG抗体の感受性が低いことは当然と考えられる。以上のことは胸水や気管支肺泡洗浄液でも同様である。

最近、矢野らは血清中抗 cord factor 抗体が、結核で特異的に高値を示すことを示した。cord factorは結核菌に特異的な抗原ではないが、臨床的には結核に特異性が高い点が興味深い。

非定型抗酸菌症の血清診断は、皮内反応と同様に抗 PPD-B 抗体を抗PPDs抗体と共に測定することが、結核と非定型抗酸菌症の鑑別に有用と考えられた。

世界的に激増しているAIDS患者は結核や非定型抗酸菌症に罹患する危険が高いが、血清診断の有用性については意見が一定していない。

免疫学的診断法では測定方法の違いにより、感受性が変化し、検査の特異性は抗原に依存すると考えられ、より特異性の高い抗原を探ることが重要となる。今後の基礎的および臨床的研究が期待される。

## ピラジナミドの再評価

加治木 章 (国立療養所大牟田病院)

ピラジナミド (PZA)は1952年に合成された抗結核薬であり、試験管内での抗菌力は酸性培地でのみ発揮され、単球中の結核菌にたいしても強い抗菌力を有することが示され、炎症病巣中やマクロファージに貪食された結核菌に有効とみなされた。動物実験においてもMcCuneらがイソニアジド (INH)+ PZA の有用性を報告し注目された。臨床においても1950年代米国で初回治療に用いられたが、副作用のためその後はあまり用いられなくなった。しかし、英国のBMRCによる東アフリカの研究において結核の短期化学療法がリファンピシン (RFP)の登場により成功して以来、PZA もその併用薬として再評価され、その有用性が報告された。BTA の報告では、最初の2ヶ月間ストレプトマイシン(SM)またはエタンブトール(EB) + PZA + INH + RFP、その後4ヶ月間 INH + RFP治療 (2S(E)HRZ-4HR方式)は、最初の2ヶ月間EB + INH + RFP、その後7ヶ月間 INH + RFP治療 (2EH R-7HR 方式)と同等の臨床効果であったとした。その後も、BMRCの指導によるホンコン、シンガポールなどの研究を通じ、PZAはINH、RFPとともに6ヶ月短期化学療法の標準薬としての地位を確立するにいたっている。米国においてもATSとCDCによる結核の治療にたいする共同声明で2ヶ月間のINH + RFP + PZA とその後4ヶ月間の INH + RFP (2HRZ-4HR方式)が推奨されている。また、同様の勧告をIUATLDも行っている。

一方、わが国においては、国立療養所中野病院の馬場らは、INH + RFP + PZA とINH + RFP + SMを比較し、PZA を含む方が菌陰性が早い傾向にあることを報告し、大阪府立羽曳野病院の鈴木も同様の報告をしている。しかし、療研の成績では PZAを含む治療は菌陰性が早い傾向を示しているが、副作用による中止例が多く、PZAの有用性にたいしては否定的な報告となっている。また、国療化研第22次研究においても、EBより PZAの方が有用性が高いとする結果は得られなかった。そのためか日本結核病学会治療専門委員会による初回化学療法の標準方式でも PZAは採用されていない。

前述したように PZAは国際的にはすでに短期化学療法の標準薬として認知、推奨されている状況から、わが国においても再評価が必要となってきた。

今回本院において PZAの再評価を担当するにあたって、国立療養所福岡東病院、国立療養所再春荘病院の協力を得て2S(E)HRZ-EHR方式の研究が進行中である。まだ、集計段階にきていないので結果は示せないが、特に副作用について検討報告する予定である。

また、PZAの現在の評価および使用状況をみるため、結核病学会評議員全員と結核病学会九州支部会会員の一部を対象としてアンケート調査を行った。現在までの集計では、PZAを初回治療で「症例により使う」としたものは評議員 118名中23名(19.5%)、支部会員 117名中23名(19.7%)であった。「どのような症例に使用するか」という質問にたいしては、評議員23名中20名(87.0%)が「重症例」としている。支部会員23名中22名(95.7%)は「他剤耐性例」としており、10名(43.5%)が「重症例」としている。一方「ほとんど使わない」としたものは評議員95名(80.5%)、支部会員94名(80.3%)であった。「使わない理由」としては、評議員においては、「副作用」48名(50.5%)「効果不十分」33名(34.7%)、「他薬剤で十分」27名(28.4%)などがあげられた。支部会員においては、「副作用」38名(40.4%)、「他薬剤で十分」29名(30.9%)「効果不十分」23名(24.5%)「使用経験無し」10名(10.6%)などであった。

また、初回治療の期間についての質問にたいして9ヶ月以上としたものは、評議員54名(45.8%)、支部会員74名(64.3%)であった。このアンケート結果からみるとやはりわが国においてはPZAの評価は低く、その理由として副作用、効果にたいする不信が多かった。また、短期化学療法の期間についても諸外国より長い傾向がみられた。この現状を変えるためには、PZAの併用により現在の治療期間を明らかに短縮できるという結果を全国規模の共同研究により確認する必要がある。

## シII-4

## DDS、BRMを応用した抗結核療法

古賀 宏延 (長崎大学医学部第二内科)

INHやRFPなどの優れた抗結核薬の開発により、結核症は順調に減少してきたものの、わが国では1985年から5年間の年間患者発生数はいずれも5万人台を推移し、ほぼ横ばいかわずかながら増加している。また今後は患者の老齢化や compromised hostの増加、AIDS患者での発症など、結核症あるいは非定型抗酸菌症の病態がさらに複雑化するとともに、多剤耐性菌の出現やその蔓延も重要な社会問題になる可能性がある。

抗酸菌に対する新しい化学療法剤として、現在新リファマイシン系薬剤、フェナジン系薬剤、葉酸代謝阻害剤、ビタミンK-コエンザイムQ類似体、ジヒドロマイコプラネシンA、フシジン酸などが開発されている。また一般細菌に対する抗菌薬として開発されたものの中にも、ニューキノロン剤やマクロライド剤のように、抗酸菌に対し比較的良好な抗菌活性を有するものがある。結核菌や *M. fortuitum* に対してはニューキノロン剤の中でもSPFX、CPF、OFLXなどが良好な抗菌活性を有し、MIC<sub>90</sub>は0.2~1.56 μg/mlであった。また、*M. intracellulare*や*M. kansasii*に対しても、SPFXやCPFのMIC<sub>90</sub>は3.13 μg/mlであったが、*M. avium*に対してはニューキノロン剤はほとんどが無効であった。これらの基礎的検討をもとに結核菌感染マウスの治療実験を行った結果、RFP、SPFX、OFLXの3治療群は無治療群に対して有意に高い生存率を示した。また、ニューマクロライド剤の一つであるCAMについて同様に抗菌活性を測定した結果、結核菌や *M. avium* に対する抗菌活性は認めなかったが、*M. intracellulare*や*M. kansasii*、*M. scrofulaceum*に対しては1.56~6.25 μg/mlのMIC<sub>90</sub>を示した。現在我々はCAMに関して、難治性の非定型抗酸菌感染症患者に対する有用性を検討中であるが、今後は各種抗菌薬の単独あるいは多剤との併用効果についても検討を重ねる予定である。

一方既存の薬剤に関して、剤型を変えることにより副作用の発現率を低下させたり、有効率を上昇させたりする試みが行われており、その一つが

リポソームを用いた Drug Delivery System(DDS)である。我々は抗菌活性は優れているものの、腎障害や第8脳神経障害などが強いアミノ配糖体薬を用い、これらをリポソームに封入し、結核菌感染マウスに対する治療実験を試みた。その結果、無治療群が全匹死亡した感染後45日目に、AMKおよびSM投与群の生存率はそれぞれ75%と56%で、その後も生存率は徐々に低下し、51日目にはそれぞれ25%と11%になった。それに対してリポソームに封入したAMKとSMによる治療群の生存率は45日目にはともに100%、51日目でもそれぞれ86%と80%であった。現在このようなDDSの開発は盛んで、抗真菌剤であるアムホテリシンBを封入したリポソームによる治療はすでにアメリカでも臨床応用されており、優れた成績が得られている。今後は結核症に対しても早期に臨床応用が期待される。

結核症に対するBRM療法は様々で、未だ一定の見解が得られているものは少ない。いわゆる免疫増強剤としては、ubenimexやforphenicolを投与後に、リンパ球サブセットの異常値が正常化し、臨床像も改善したとの報告がある。また結核症におけるサイトカインの関与は重要で、抗酸菌の細胞壁成分であるLAM(lipoarabinomannan)はIL-2, IL-3, GM-CSF, IL-2R $\alpha$ などをdown-regulationするが、IL-8やTNF- $\alpha$ の産生を刺激し、産生されたTNFが発熱あるいは組織壊死の原因となる説。あるいは結核症患者の末梢血単球や肺胞マクロファージ上には、IFN- $\gamma$ の作用によりIL-2Rが誘導、増強されているなどの報告がある。このような知見をもとに、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ およびCalcitriolの併用投与による単球内の結核菌の殺菌作用の増強や、recombinant IL-2の投与によるTリンパ球マクロファージ系機能の増強作用が示されている。そのほか、GM-CSFの単球内結核菌増殖の阻止、*M. vaccae*の皮内注射による細胞性免疫増強作用、特異抗体によるMACの増殖抑制、養子免疫療法(adoptive immunotherapy)などの報告がみられ、今後の臨床応用が期待される。

## シII-5

## 非定型抗酸菌症の疫学と臨床

坂谷光則（国立療養所近畿中央病院）

アメリカではAIDS合併症の代表的な感染症のひとつに挙げられていること、遺伝子工学的手法を応用した迅速かつ正確な診断方法の開発、近年における本邦での症例数の増加等によるのであろうか、最近になって非定型抗酸菌症（NTM症）に関心が深まってきている。しかし、結核症に比較すると、この疾患は疫学的・臨床的にまだ不明瞭な部分が多く、また専門医以外には正確に理解されていない面も多いと言わざるを得ない。

本邦のNTM症の疫学に関しては、国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班が、ほぼ固定された班員施設の入院症例について長年に亘り年次調査を続けてきたが、結核症のように広範かつ詳細な統計はないのが実情である。先に第67回本総会シンポジウムにおいて筆者は、調査対象を97施設に拡大し、1985年から1990年にかけての本邦の症例を改めて調査し、『*Mycobacterium avium complex* 症の現況と将来』として当時の調査成果をのべた。今回はその後1991年の、規模は縮小したが同様の全国調査結果を実施したので、その分析結果および前回調査の範囲でも未発表の稀な菌種に関する数値を含め報告したい。

全国に分布する97療養施設において、上記6年間に入院治療したNTM症は *Mycobacterium avium complex* (MAC) 症が1643例、*Mycobacterium kansasii* 症が262例、その他の菌種によるもの及び菌種不明例が169例であった。1985年に新しく入院した症例数は、肺結核症の排菌例が2780例に対して、全NTM症（全例排菌例）は265例であり、その比率は0.095となる。大部分を占めるのはMAC症の157例であり、対肺結核症比率は0.056、対NTM症比率は0.59であった。しかし、1990年には肺結核排菌例が3470例に対し、全NTM症は555例（対結核比率：0.16）となり、5年間に例数ではほぼ2倍、比率では約1.7倍に増加している。MAC症例数は1990年には363例で対NTM症比率は0.65であるが、この比率は、6年間ほぼ同率（0.59～0.67）で推移している。1985年の*M. kansasii* 症例数は23例（対NTM症比率0.09）1990年のそれは49例（同比率0.09）と

例数は少ないが、MAC症に対する比率は、1985年の8.7%から1990年の13.5%に増加してきており、常にMAC症に次ぐ位置を占めている。その他の希な菌種による症例は、*M. chelonae* 症36例、*M. fortuitum* 症26例、*M. gordonae* 症19例、*M. scrofulaceum* 症15例、*M. szulgai* 症4例であった。なおMAC症のうちでも*M. avium* 症と*M. intracellulare* 症の比率および地域差についてはなお不明瞭であり、さらに検討を要するが、全NTM症およびMAC症に関しては、結核同様に西南日本に多く、東北日本には少ない傾向が認められる。自然水や土壌からの検出およびその疫学は細菌学的な課題であるがこれも未解決のまま残されている。

MAC症833例についての分析では、男女ほぼ同数であり、平均年齢は男女共に66～67才、60.1%の例が何等かの基礎疾患を有する。一方、*M. kansasii* 症156例では男性143例に対し女性13例と、圧倒的に男性例が多く平均年齢は男性52.9才、女性60.2才で基礎疾患を有する例は38.4%とMAC症に比べて低率である。臨床症状は肺結核症に類似するが、基礎疾患のない一次性的MAC症でのレントゲン・CT所見の分析が進歩してきており、鑑別に有用とされているが、最終診断は分離した抗酸菌をPCR法を利用して菌種を同定し確定する。

治療も肺結核に準じて行われているのが実情であるが、菌種により抗結核薬に対する感受性が異なり*M. kansasii* は通常RFP, TH, EB, CS等に良好な感受性があり、3剤による治療期間1年で菌陰性化率は90%以上。*M. szulgai* もほぼ同様の感受性がある。

NTM症の60%以上を占めるMAC症であるが、*M. avium* も*M. intracellulare* も既存の抗結核薬に対する感受性はin vitroでの検査ではほとんどないと言ってよい。しかし、3～5剤を1年以上使用することによって、排菌が陰性化する例も低率ながら存在する。最近、ニューマクロライド系抗菌薬がこの種の菌にやや有効であることが判明したので、本邦においても、多施設共同研究による効果判定臨床試験が開始され、結果が期待されているところである。

## シンポジウムⅣ

## 結核対策分野での国際協力 「結核の世界戦略と日本の役割：実績と今後」

座長 石川信克（結核予防会結核研究所国際協力部）

はじめに

日本の結核分野における国際協力は1950年代より、WHOへの人材派遣、国際結核予防連合（IUAT）への参加、1960年代より政府ベースの二国間協力、民間ベースの協力、日米医学協力等、様々な分野で行なわれてきており、本学会会員による積極的な貢献も見られる。しかし最近、世界的に結核問題が再注目される中で、経済力や技術を持つ日本に対して新たな課題が与えられてきている。昨年の本学会総会でも中嶋宏WHO事務総長が、結核対策事業をWHOの最優先課題の一つとしてきたことの背景や世界戦略の課題、日本や日本の専門家への期待を述べられた（結核、第67巻、第11号）。そう言った世界的なニーズと呼掛けに対して本学会が積極的に応えるという意図から本シンポジウムは企画された。

国際協力にはまず開発途上国における結核対策の行政上の技術協力、診断、治療、検査、情報管理等に関する個々の技術協力、結核対策従事者の研修や人材育成、施設や設備の供与やその運営管理の協力、薬物等主要消耗品の供与等、様々な分野がある。また、工業先進国でも移民、HIV感染などによる新たな結核問題を抱えており、この分野でも国際協力は必要である。更に新しい診断技術、薬剤、ワクチンの開発などの基礎的研究の国際的意義は当然大きい。

しかし、結核の国際協力の中心はやはり開発途上国の現場における対策の向上にあると言えよう。世界人口の80%以上を占め、世界の年間結核死亡300万のうち99%、結核新発生800万のうち95%が開発途上国で起こっており、既存の方法論、技術、資材が有効に利用されればそれらの国々でも多くの人々の苦悩を救い、保健の向上が出来ると考えられるからである。

そこで本シンポジウムでは、開発途上国の現場で現在活躍されている4名の本学会会員の報告を中心に、世界の結核対策が抱える様々な問題、結核の世界戦略のありかた、日本の役割、本学会の役割などを検討、考察してみたい。

まず最初に国際協力事業団（JICA）のプロジェクトでネパール、イエメン、フィリピンの3か国でそれぞれ活躍されている3名の若い先生方に2国間協力の実績と今後の課題を述べていただく。

小野崎郁史先生は、千葉大学、結核予防会千葉県支部の呼吸器専門医であったが、1990年よりネパール国における結核対策プロジェクト（1987年開始）に従事されており、同国の結核対策の問題点や5年間の成果、モデル地域におけるオペレーショナル・リサーチ（フィールド実験）の成果、今後の課題を述べていただく。

清田明宏先生は、結核研究所で結核対策の専門家として学んだ後、1990年よりイエメン国の結核対策プロジェクト（1983年開始）に従事されているが、同国における結核対策の問題点、プロジェクト9年間の成果、今後の課題を述べていただく。

須知雅史先生は、東海大学で公衆衛生学を修められ、1985年よりイエメン国の結核対策プロジェクトで2年間働かれた。その後1992年より始められたフィリピン国セブ州における新しい結核対策プロジェクトに従事されているが、同国における結核対策の問題と今後の医療協力の課題を述べていただく。

次に民間ベース（NGO）の国際協力の実績と課題について石川が述べる。石川は1978年より約7年間、日本キリスト教海外医療協会（JOCs）を通してバングラデシュに赴任、民間ベースでプライマリヘルスケア、結核対策事業の推進に従事した。1986年より結核研究所に復帰、以来政府・民間を含めた結核対策の国際協力事業、研究活動を行なっているが、今回はバングラデシュでの活動を中心に国際協力における民間協力および研究協力の成果と意義について述べる。

WHOが開発途上国の対して掲げる治癒率85%、患者発見率65%の目標が様々な国でどの様に可能であるか、日本の専門家は何を指すべきか、フロアからの活発なご意見も交えて論じ、今後の国際協力の展望を探りたい。

## シV-1

## ネパールでの成果と今後

小野崎郁史（千葉大肺癌研内科，結核予防会千葉県支部，JICAネパール結核対策プロジェクト）

ネパールにおける結核については第40回総会特別講演で岩村昇が60年代よりの状況を述べているが、その後最近まで、全国的にはさしたる改善は見られなかったようである。EPIによるBCGの広範な普及により小児の髄膜炎などは著明な減少をみたが、結核の問題は発展途上国に特有の人口増やとくに都市部への集中のため、むしろ拡大傾向にあるとも考えられる。国民一人当りの所得は年間200ドル以下に停滞したままで、栄養状態や住環境に改善が期待できないことも問題が解決しない大きな要素である。

国家による無償の治療は2STH+10THという発展途上国で一般的な標準処方によるが、治療開始者の30%程度しか1年の治療期間を完了していないことが明らかとなり、また薬剤の使用販売に実効的な法規制がないこともあって、抗結核薬に対する耐性菌の頻度が増していることも予想される。

JICAネパール結核対策プロジェクトは、国立結核センター（NTC）の建設とそれに対する技術協力を柱として結核の問題の大きさの実態を明らかにし、有効な結核対策の手段とそれに関わる人的資源を開発することを目的に1987年に開始された。

カトマンズ郊外のNTCとポカラの地方結核センターは日本の無償資金協力により89年に完成し、同年末より診療が開始された。前身の中央胸部疾患診療所における年間の新規登録患者数は800名程度であったが、現在はNTCのみで年間4,000を越える患者発見登録があり、結核診療の中核機関として発展してきた。結核対策プロジェクトとしての技術協力専門家も、長期のみでこの6年間に17名が派遣され、結核とその対策にかかわる政策諮問、研究、研修、教育啓蒙、情報、診療のセンターづくりを目指し、NTCを活動の拠点としてきた。

結核の実態の把握については、当初全国規模のプリバレンスサーベイが企画されていたが、インドによる経済封鎖や民主化政権の誕生に前後する混乱もあり、その実施が不可能となり、サンプル的なツバルクリン調査の実施にとどまっている。しかし諸外国のNGOなどからも調査結果の報告を受けており、演者は全国

平均の結核年間感染危険率を2.2%と推測している。現在の塗抹陽性患者の発見数は約1万で患者発見率は50%を越えず、未だに多くの患者が結核と診断されることもなく死亡していると考えられる。

有効な結核対策の方法論の観点では、人口の90%以上を抱える地方の結核対策の問題点をさぐるためのオペレーショナルリサーチが88年より4郡で開始された。90年には当初の2年間で築かれた基礎をもとに、チトワン、ダーディンの2郡で既存の医療サービス網に統合化された結核対策を開始し、行政サービス上の単位においてネパールで初めて短期化学療法を基本レジメンとして導入した。ネパールの経済条件を考え、8か月療法（2HRZE+6HT）という日本にはなじみのないレジメンをあえて用いたが、推定70%の患者発見率と80%を越える治療完了率があがり、内外の高い評価を得ている。現在は、この結果をもとに、激しい副作用のあるThioacetazoneをEBに変えた8か月短期化学療法を国家の標準治療とする計画が進行中である。結核対策にたずさわる“人づくり”においても、センターの日常の業務や各種セミナーなどを通じ、教育訓練機関としてのNTCという特色が活かされつつある。とくに、患者発見の基本となる喀痰塗抹標本の作成と検鏡にあたるマイクロスコピストの養成研修は広く全国に及び高い実績をあげている。支援機関としての日本の結核研究所の果たす役割も大きい。

最近プロジェクトとして力をいれていることは、短期化学療法の国家レジメンとしての採用の後押しと、その普及のための環境づくりになる薬剤配布、記録報告システムの整備などが柱となる。また、結核対策を推し進める上で欠かせない各種の研究もようやく緒についてきた。耐性菌のプリバレンスや、かなりの民族差があるとされる抗結核薬に対する副作用、リスクグループの疫学調査などテーマには事欠かない。

薬剤の供給、人件費等ローカルコスト負担などの援助スキームの問題点については口演で触れるが、総体的には、内外のNGOとの協力関係や、センターと地方サービスのバランスなど、注目を浴びる技術協力プロジェクトに育ってきていると考えられる。

## シⅣ-2

## イエメンでの成果と今後

清田明宏（結核予防会結研、JICAイエメン結核対策プロジェクト）

【イエメンの概要】 アラビア半島南西に位置し、人口1,300万人、その52%が15才未満である。一人当たりのGNPはUS\$600で、産油国だが、湾岸戦争・アラブ難民の影響で経済状況は厳しい。1990年に南北が統一した。行政単位は中央、県(18)、地域(227)となる。保健医療、乳児死亡率115、5才以下死亡率は190である。疾病構造は1.小児感染症、2.マラリア、3.下痢症、4.呼吸器感染症で、平均余命は46才である。医師は2,868人、病院は168、保健所は298カ所である。医師一人当たりの人口は3,844人になる。

【結核の疫学的蔓延状況】 <結核菌感染症者>過去バルクリン反応調査が数回実施され、1991年の調査では年間感染危険率は0.9%で、既感染者は生産年齢群に最も多いと推定された。<結核患者>塗抹要請患者の年間発生数は6千人、その85%が生産年齢群にあると推定される。結核は保健上・社会経済上の負担となっている。

【結核対策】 保健省結核対策課が中央実行機関で、各県の結核担当官と共に各治療施設の充実を計る。

【結核対策組織】 <中央レベル>結核対策課が行政・事務を担当し国立結核研究所は同課を技術的(研究・研修)に補佐する。<中間(各県)レベル>結核担当官が中央との連絡県内の結核対策の指導、薬剤・機材配付を行なう。<末端レベル>共通の患者登録・報告システムを導入した一般の保健医療施設がこれに相当する。

【日本の結核対策協力】 1983年に結核対策プロジェクトが開始され、87年に結核センター(3カ所)が建設された。イエメンのこの対策の4つの核の内、1.政府の参与(中央機関確立)、2.患者登録・報告様式の統一、3.塗抹検査の品質管理も研修・巡回指導で実施中である。ただし、4.薬剤の供与は今までは殆どない。その他、薬剤の在庫・配付管理、マニュアル・年次報告書作成の指導をし、91年にはバルクリン反応調査を実施した。日本での研修には既に39名が参加している。

【結核対策の現状・問題点】 <治癒率>90年の塗抹陽性新患者1,538名(5施設)の治癒率は42%、治

療完了率は50%であった。タイ結核センターでの治癒率が71%、チベット結核センターで59%だが、他の3施設では3割以下と低い。<治療成績の分析>チベットセンターの91年第一四半期の患者206名を居住地地別に市内、県内、県外に分けると(各々63、87、56名)、その脱落率は各群で32%、45%、52%と遠距離ほど高い。また、同時期の塗抹陽性新患者120名中脱落は53名であったが、治療開始1か月未満の脱落が42%、2か月未満が55%と脱落の半数は治療早期に発生していた。<問題点>遠距離通院、患者教育・治療監視不足、長期間治療、薬剤の不足(92年前半は深刻な在庫不足が生じた)などが挙げられる。

【今後の結核対策】 <薬剤の安定供給>在庫量の設定によるが、最低年間40万ドルの予算が必要である。保健省の予算は厳しく、日本側の関与が必要である。薬剤不足は最大の支障であり、途上国の結核対策共通で最大の課題である。<末端医療施設の充実-1>統一台帳があり、活動を報告中の現存の治療施設の充実がまず第一である。1.患者紹介システムの確立:チベットでも市内在住の患者の治癒率は7割に近い。同システムが稼働しているタイでは治癒率は7割に達している。2.患者教育の充実:高い脱落率を低下させる為に重用である。国立結核センターでは患者集団教育を開始した。3.治療監視強化:月一度の通院が原則で入院はタイとアラブのみ。監視強化の可能性を検討する必要がある。4.治療内容・登録内容の監視、塗抹検査の品質管理。定期的な地方視察指導及び再研修により行なう。<末端医療施設の充実-2>PHCへの統合:各県の首都のみの活動が13県で、他は未統合である。保健の下部構造が不備で統合後に共倒れの可能性があり、既に活動中の他のPHCプロジェクトへの統合を検討中である。

【日本の課題】 プロジェクトは92年8月に終了し、93年春に第2期として再開の予定である。今後の展開には治癒率向上を目的とした明確な政策とそれに基づく計画及びその継続的実行が必要である。例えば、薬剤・機材の安定供給、末端治療施設の巡回指導・再研修モデル地区には全体で7割の治癒率達成も可能と思われる。演者は現在現地側と5か年計画を作成中である。

## シIV-3

## フィリピンでの計画

須知雅史（結核予防会結研、JICAフィリピン公衆衛生プロジェクト）

フィリピン共和国（以下、フィリピン）は、アジア大陸の南東、西太平洋に位置し、7千以上の島々からなる人口約6千万人の国である。乳児死亡率43（出生千対）、十大死因中の4つまでが感染症、という統計に代表されるように、公衆衛生の状況は多くの途上国と同様に極めて厳しい段階に留まっている。結核も死因の第4位、1981年～1983年に実施された最新の有病率調査の結果では、塗抹陽性有病率 6.6（人口千対）、年間感染危険率 2.5%、届出結核死亡率 5.5（人口十萬対）、と他のアジアの国々に比しても高い蔓延状況を示している。

そのような状況のもと、わが国は1989年の対フィリピン年次協議において公衆衛生プロジェクトを実施する用意がある旨表明し（オファー方式、従来は相手国政府からの要請方式）、その後の度重なる調査ならびに協議を経て、1992年9月より5年間の予定で国際協力事業団によるフィリピン公衆衛生プロジェクト（以下、本プロジェクト）が開始された。本プロジェクトは、プロジェクトエリアを中部ビサヤ地方のセブ州（人口約3百万人）に絞り、地域における結核患者の発見と治療の強化を通して、結核対策を一つのモデルとした公衆衛生計画の強化を目的としている。

フィリピンにおける患者発見は、人口約5千人に1ヶ所、助産婦1名が配置されている balan-gai health station（喀痰採取と塗抹標本固定まで）と、人口約3万人に1ヶ所、医師、検査技師らが配置されている保健所（喀痰塗抹検査が可能）における受動的な患者発見を基本とする。培養検査に関しては殆ど行われておらず、また、末端における塗抹検査の精度管理は殆ど行われていないなど、結核菌検査機能（ネットワーク）が脆弱である。加えて、住民に対して衛生教育がどの程度浸透しているのか、また、私的医療機関はどう関与しているのかなど、患者動向における不明な点も多い。

治療は、balan-gai health stationと保健所における外来治療（無料）を主体とし、一部重症者などに対しては入院治療も行っている。塗抹陽性ならびに空洞例に対しては短期化学療法を行っており、1週間

分を1日分毎、呑み易く工夫したプリスターパックを1週間単位で投薬している。レントゲンで浸潤影のみの例に対しては標準化学療法を行っているが、国が直接地方に配薬しているのは短期化学療法用薬剤のみで、保健所において欠乏することが度々である。さらに、短期化学療法用薬剤においても、時にその供給に大きな問題が生じることもあり、今後の課題となっている。

本プロジェクトの実施計画を以下にまとめる。

## A. 戦略

患者発見の向上  
記録・報告、監督、評価、研修の強化  
情報教育活動の強化  
サーベイランス体制の強化  
レファレンス検査施設機能の確立  
オペレーショナル・リサーチの実施  
各種セミナーの開催  
計画的研修の実施

## B. 活動計画

末端施設の指導・支援の強化  
＝結核菌検査機能の拡充  
実績評価の体系の整備  
＝記録・報告の充実、巡回指導  
資機材（薬剤・消耗品）供給・維持機構の確立  
＝管理の改善、在庫管理システムの確立  
情報教育活動の強化および資機材の開発・供給  
＝AV機器の導入、教育モジュールの開発  
サーベイランス体制の確立  
＝ツベルクリン・サーベイの実施  
オペレーショナル・リサーチの実施  
＝順次対象地域を拡大  
計画的研修の実施  
＝現地研修、日本での研修

プロジェクト開始後の2年間は、全プロジェクトエリアの1/3（人口約百万人）を強化地域に指定し、重点的にプロジェクトを展開し、徐々にその地域を拡大していく計画である。

## シIV-4

バングラデシュにおける結核医療協力  
—民間協力および研究協力の経験より—

石川信克（結核予防会結核研究所）

バングラデシュの民間団体（後にバングラデシュ結核予防会）のコンサルタントとして13年間当地の結核対策の推進に協力を行ってきたので、これまでの成果をまとめながら、民間レベルの国際協力の意義、日本の専門家に期待されている働きについて述べる。

〔背景〕 バングラデシュはインド亜大陸の東端に位置し、人口1億8百万を抱え、人口規模と人口密度が最も高い国である。植民地支配、自然災害等もあり、国の発展が遅れ国民総生産は一人当たり180米ドル、一人当たりの保健費も2米ドルと世界最貧国に列する。社会的にも、保健システムでも下部構造は未だ著しく弱い。〈結核及び従来の結核対策〉 結核は下痢、気道感染に続く大きな保健問題である。最近の実態調査（1987~88年）では、15才以上の人口の0.87%が塗抹陽性で、この20年間疫学的状況は改善されていない。都市部は農村部の約2倍高く、最近の急速な都市人口の増大やスラム化により都市部での結核の蔓延が示唆されている。結核医療費は一人当たり1米セントと僅か、結核診療は主に44の結核クリニックを通して縦割りシステムで行われてきたが、推定患者の10%も発見されていない。RFPを用いた短期治療は一般的でなく、治療完了率も40%程度であり、国全体の結核対策は貧弱であった。〈新しい対策への動き

1992年より、世界銀行、ラガ政府、WHOの強力な援助により、全国規模の結核・HIV病対策の新計画が進み出した。全国にある約500のタナ保健センター（人口約25万人対象の末端保健センター）の一般診療に結核を統合しようとするものである。

〔活動の内容〕 上記の背景の中で私が民間機関を通して行ってきた活動は、(a) 諸組織への支援・指導： 政府による対策システムが弱いため、結核予防会を含め全国で百以上の保健団体が小規模の保健プロジェクトを実施しており、それらの団体や政府機関の結核活動評価や技術指導、政府との橋渡しを行なった。現場の問題に深く触れることができ、保証金による治療完了率向上など興味ある実績の発見もあった。中央結核センターに作った患者指導室は多くの波紋を呼んだ。(b) 調査・研究活動： 諸地域におけるツバルク

リン調査、小規模疫学調査、患者治療コホート分析、発見の遅れに関する調査等、現地専門家達と共同で実施した。全国結核実態調査には全面的に協力した。

(c) 教育・啓蒙： 医師やフィールドワーカーのため研修を定期的に実施、結核マニュアル等の教材やポスターを共同で作成した。(d) 住民参加による結核プログラムの開発： 既存の地域開発プロジェクト（人口20万人のマニクガンジ郡）の保健プログラムに結核対策を導入、200名の保健ボランティアによる患者発見、治療のシステムの開発を指導した。(e) 政府の新しい結核統合システムづくりへのアクションリサーチ支援： 世界銀行の大規模な資金援助による薬剤供与と対策システム拡大プロジェクト開始を前に、この2年間、全国のタナ保健センター（THC）にいかに結核対策の統合を行うべきか、厚生省結核課（課長は結核研究所研修生）を支援・指導して2つのTHCで結核クリニックづくりを試行するフィールド研究を行なった。関係者による方法論の開拓と経験の蓄積が行われた。1992年12月にまとめのワークショップを実施、THCへの結核統合の具体的方法、現場で起こる問題等、国内の結核や行政関係者に広く成果を報告、今後のあり方への討議と提言を行った。

〔民間協力の意義〕 結核予防会を始め民間組織（NGO）による保健活動は規模・波及力に限界があるが、政府のプログラムを補完するものとして重要である。特に国全体の下部組織が不十分でシステムが未完備の時、システムづくりへの準備として様々な働きのある場がある。小規模ながら政府レベルでは出来ない試行やパイオニア的働きができる。良質な小プロジェクトを開拓継続することにより、現地に合った方式の開発、熱意や関心の継続、人づくりや人脈づくりが行え、政府が力をつけてきた時にそれらが生かされる。

〔研究協力の意義〕 国際協力の究極は、技術移転（Technology Transfer）というより、自分の問題を発見・解決していく能力の開発・育成（Capacitation）と言え、その為には研究協力は必須である。特に現場の従事者を交えた実際のフィールドでの試行（アクションリサーチ）はシステムづくりの為に重要である。

## シンポジウムⅢ

## 肺結核症の変貌

座長 石橋 凡雄 (国立療養所大牟田病院)

## はじめに

結核死亡率の減少は目覚ましく、昭和25年の146.4 (人口10万対) が、平成2年は3.0で死因順位も17位である。一方、結核罹患率は減少したとは言え現在もまだ相当の水準にある。昭和26年の罹患率698.4 が、平成2年は、まだ41.9であり、結核の新発症患者は5万人を超えている。

さらに、近年の我が国の平均寿命の伸びは著しく、結核既感染の老人々口の増加に対し、若年層では大部分が未感染である様な人口構成となっている。その結果、高齢者における高い発病率と、若年層における集団感染や家族内感染の散発とが、現在の肺結核症の大きな特徴となっている。その他にも結核の診療上、Compromised hostの結核等の2・3の問題

点が浮上してきている。本シンポジウムではこれらの問題点を肺結核症の変貌としてとり上げた。

最近の結核罹患率減少速度の鈍化、特に若年者における鈍化の要因についての分析解明を大森正子先生にお願いした。老人結核によく見られる非定型臨床像を代表する意味で、下肺野結核の検討を宮崎信義先生にお願いした。結核専門医ではない領域で、問題となる事が多いCompromised hostの結核を、病理剖検例からの検討を永田忍彦先生から、結核臨床例からの検討を山岸文雄先生から報告していただいた。最後に、近年増加している在日外国人の結核についての検討を豊田恵美子先生にお願いした。活発な御討議を期待している。

## シ III-1

## 結核罹患率減少速度鈍化の要因

大森 正子(結核予防会結核研究所)

日本の結核罹患率は、1970年代後半まで年10~11%の速度で順調に減少してきたが、その後、減少速度は鈍化し、最近10年間の平均減少速度は約3.2%となっている。罹患率減少速度の鈍化は世界的な傾向であり、移民による結核症の増加、HIV感染の増加に伴う結核症の増加、がそれらの原因に挙げられている。しかし、日本では近年、外国人の結核が問題になってきているものの、外国人の結核登録者はまだ全登録中の0.3%にすぎず、外国人の結核が全体の罹患率の鈍化に及ぼす影響は今のところ小さい。またHIV感染者も日本ではまだ数が少なく、HIV感染者の増加が結核罹患率減少速度鈍化へ及ぼす影響はほとんど否定される。

本研究では、日本における結核罹患率減少速度鈍化の要因を、日本における結核症の歴史をふまえ、おもに人口動態的な側面から検討し、地域的な特性を加えて分析した。資料としては、国勢調査報告、結核登録者に関する定期報告、結核・感染症サーベイランス年報集計結果等を用いた。

結核罹患率の減少速度を年齢階級別にみると、どの年齢層でも1980年あたりから鈍化がみられ、特に鈍化の著しいのは、20歳代の若い年齢層であった。そして、これまで年齢階級別の罹患率のグラフは、加齢とともに増加する形を示したが、ごく最近では20歳代に小さなピークを示すようになった。

1971~91年の21年間で、鈍化が始まる前、鈍化後、最近と7年づつに分けて計算した年平均減少速度は、それぞれ10.4%、5.3%、2.8%となった。この3時期ごとに都道府県別にも減少速度を計算したが、経年的な変化は地域間の較差以上に大きかった。

減少速度の鈍化が非常に大きかった10県と比較的小さかった10県、その中間であった27県の3グループで、1974年と1988年時点の新登録患者中20-39歳の割合、60歳以上の割合をみたところ、いずれも鈍化の最も激しい10県で、20-39歳の割合が他のグループより有意に高く、60歳以上の割合は有意に低かった。

鈍化の最も激しい上記10都府県で、若い成人からの結核の鈍化に及ぼす影響が観察されたが、多変量解析にて社会及び結核問題の構造を分析した結果、この都

府県の中でも、青年および若い成人が多い地域、高齢化のスピードが著しい地域、過去の結核の歴史が再び問題化した地域と、鈍化の主要因が地域によって異なることが示された。

以上の結果と年齢階級別既感染者割合の推移、年齢階級別結核新登録患者割合の推移を比較検討し、結核罹患率減少速度鈍化に至るまでの日本の結核症の変遷をまとめると以下のようになる。

戦後の混乱期の終局と近代化学療法の登場によって、1940年代終わりから1950年代初めにかけて、結核死亡率が急速に減少し、それに伴い結核への感染の危険も急減した。しかしその時期はまた、それ以前に生まれ結核に感染した世代と、その後生まれ結核に未感染の世代を大きく二分する結核史上重要な一線となった。

その歴史的な一線は、非常な勢いで進んできた日本の高齢化によって、既感染者の世代をそのまま数を減らすことなく既感染発病を起こしやすい年齢へと移動させ、1990年の時点において、既感染者の実数が最も多いのは50歳代、60歳代となった。

日本の高齢化はすでに1960年代から始まっており、減少速度の遅い高齢者の割合も増えてはいたが、当時はまだ減少速度の速い29歳以下の若年者結核が3割強を占め、全体の結核罹患率の減少速度はバランスを保ちながら年平均10%の速度で減少していた。しかし、1980年に入ると若年者結核の中でも年25%もの速い速度で減少してきた小児結核の割合は数%と非常に小さくなり、高齢者結核割合とバランスをとることができず、減少速度の遅い高齢者の罹患率が一気に表面化し、これが全国、同時期に、罹患率の減少速度に鈍化がみられた大きな原因と考えられる。

また現在は、高齢者と若年者が既感染と未感染に二分されている特殊な時代である。近年、事業所での集団感染の報告の増加が示すように、既感染発病者から未感染者への感染・発病が相対的に増えているものと思われる。加えて大都市では若い外国人の結核の増加が問題となっている。高齢者結核による鈍化に加え、若年者結核の影響の比重の増大から、罹患率減少速度の鈍化は今しばらく続くであろう。

## シIII-2

## 下肺野結核

○宮崎 信義、松崎 義和、二宮 清 (国療福岡東病院)

## I. はじめに

肺結核症は有病率・死亡率の低下が言われて久しいが、ここ10年間は結核罹患率の減少速度が鈍化していることが指摘され、かつ年齢構成や発症要因・病像の歴史的な変貌が取り沙汰されている。

第64回日本結核病学会総会にて、シンポジウム「肺結核症病態の変貌とその対策」が取り上げられ、臨床疫学的変遷・初回治療例の臨床経過・肺性心対策・合併症等の研究成果が報告され今日の結核診療の指針として寄与している。第68回日本結核病学会総会では、「肺結核症の変貌」について結核罹患率の推移・抵抗減弱宿主の結核・外国人結核の現状とともに下肺野結核が取り上げられた。これは日本における社会構造の変化や国際化の中で、結核病診療もこれに対応した現状認識の必要性が示唆されていると思われる。

## II. 目的

これまでも肺結核症の変貌の中で下肺野結核が着目され、いくつかの貴重な研究がなされているが、今回の研究は下肺野結核についてのその後の追跡と他の研究課題との関連を意識して検討を行なった。即ち肺結核症の非定型例ともいべき下肺野結核の頻度、発症要因、臨床的特徴、診断上の位置付けや治療上の留意点について考察した。

## III. 対象

下肺野結核の変遷と実状を見る目的で、1983年から1992年までの10年間に福岡東病院に在院した活動性肺結核患者について検討した。活動性肺結核(初回治療例)の取り決めとして、1. 肺野に活動性病変を有する症例で、滲出性胸膜炎のみの症例は除外する。2. 活動性の指標として、①排菌例(他院の成績でも可)、②病理組織学的裏付けがあるもの、③抗結核剤のみにて改善した症例とした。

また下肺野結核の範囲として、①肺門の高さ以下で、中下葉に病巣が限定(S<sup>6</sup>は除く)、②上肺野に活動性病変を有しない例とした。

## IV. 方法

1. 母集団の調査; ①疫学的調査、②発症要因、③診断・症状、④臨床的特徴、⑤臨床経過
2. 下肺野結核の動向、臨床的特徴、診療上の留意点、代表例、興味ある症例の提示

## V. 結果

平成1~4年の活動性肺結核256例について中間集計を行なった。下肺野結核は29例(11.3%)で平均年齢は64.6才、平均入院日数は149.5であった。男女比は13/16と、非下肺野結核の167/60に比べ女性が多い。非下肺野結核の糖尿病合併例は13.6%であったが、下肺野結核では糖尿病合併例はなかった。発見動機は有症状58.6%、検診27.6%、他疾患診療時13.8%であった。症状の内訳は、発熱20.7%、血痰・咯血6.9%、咳嗽・喀痰のみ31.0%、胸痛20.7%と非下肺野結核に比べ咳嗽・胸痛が多かった。排菌率は22例(75.7%)で、有症状例20例のうち15例が診断に1月以上を要した。

学会分類ではⅡ型が11例、Ⅲ型が18例で有空洞率は37.9%であった。病変分布は右中葉9例、右肺底区9例、左舌区2例、左肺底区14例であった。排菌例23例中、3カ月以内の菌陰性化例は22例(95.7%)であった。

## VI. 考察

下肺野結核は近年相対的な増加が指摘されている。今回の検討でもその傾向が認められたが、その主要因としては、①人口の高齢化と糖尿病などの合併症の高率化、②30才以下の若年者における初感染の増加や気管支結核の増加が指摘される。また正診率の低下は結核症全体について指摘されているが、特に下肺野結核の菌陰性例や診断遅延例では、鑑別診断や結核菌検査の遅延が問題とされ、診断確定には気管支鏡所見およびTBLB、気管支洗浄が有用であった。発症要因には糖尿病の関与は認められず、女性や若年層の気管支結核、高齢者の下葉結核の2群に大別される。

## シⅢ-3

## Compromised host の結核：病理から

永田 忍彦（産業医科大学呼吸器）

はじめに compromised hostにおける結核の病理像については住吉が1987年に本誌に詳細に報告している。compromized hostでは原疾患及び原疾患に対して投与される種々の薬剤の影響で結核が定型的な組織反応を示さないことがあり、かかる例では臨床的にも非定型像を示し診断に苦慮することも少なくない。我々は終末感染としての抗酸菌感染症の実態、compromised host、特に肺癌患者における抗酸菌感染症の発症要因について明らかにする目的で、九州大学医学部病理学教室で解剖された症例について検討を加えたので報告する。

材料及び方法 1976年1月から1985年12月までの10年間（肺癌症例については1976年1月から1987年12月までの12年間）に九州大学医学部病理学教室で剖検された1才以上の全剖検例について以下の項目を剖検記録により検索した。(1)終末肺感染の有無及び種類、(2)終末肺感染の死因への関与、(3)基礎疾患の種類、(4)終末肺感染に対する生前診断の有無及び手段、(5)個々の症例に用いられた薬剤、治療手段。肺癌症例では更に、(6)死亡1-2週間前の末梢血液検査、(7)結核の既往の有無、(8)剖検時に腫瘍組織の見られた臓器の数、についても検討した。

結果および考察 (1)剖検例よりみた抗酸菌感染症 検討期間を前半と後半に分けてみると、一般細菌感染症の頻度は有意に減少（前半 11.8%、後半 9.1%）、真菌感染症は有意に増加（前半 8.4%、後半 11.5%）していたが、抗酸菌感染症は微減の傾向（前半 2.3%、後半 1.8%）にあった。終末感染として死因に関与した抗酸菌感染症が19例あったが、ステロイド使用例は10例（52.6%）、抗癌剤使用例も10例、両者重複使用例は8例であった。このうち生前に診断されていたのは5例（26.3%）であった。また死因には直接関与しなかったが、剖検時に活動性病変を示した抗酸菌症例27例のうちステロイド使用例は4例（14.8%）、抗癌剤使用例は13例（48.1%）、両者重複使用例は1例であった。このうち生前診断されていたのは7例（25.9%）であった。(2)肺癌における抗酸菌感染症 肺癌症例を用いられた治療手段によりⅠ群：抗癌療法もステロイド剤も使用されなかった群、Ⅱ群：抗癌療法が行われた群、Ⅲ群：抗癌療法に加えステロイ

ド剤投与（2週間以上）が行われた群、の3群に分けて検討した。一般細菌感染症および非細菌感染症（真菌＋ウイルス）の頻度には各群間で有意な差はみられなかった（一般細菌：Ⅰ群 41.7%、Ⅱ群 44.4%、Ⅲ群 44.7%、非細菌：Ⅰ群 0%、Ⅱ群 1.1%、Ⅲ群 5.3%）。それに対し抗酸菌感染症の頻度はⅡ群（2.6%）に比しⅢ群（10.5%）で有意に高く、Ⅰ群（0%）とⅡ群の間には有意な差はみられなかった。即ち抗酸菌感染症の発症は抗癌療法群と抗癌療法＋ステロイド群に認められ、ステロイド併用群に有意な抗酸菌感染症の発症の増加が認められた。抗酸菌感染症はⅢ群では4例全例とも致死的なものであったが、Ⅱ群では4例の抗酸菌感染症のうち致死性であったのは1例のみであった。抗酸菌感染症が死因となった症例では抗癌療法開始後、2.5ヶ月、5ヶ月、5ヶ月、7ヶ月、13ヶ月後、ステロイド剤開始後、1週、2週、3週、6ヶ月後に抗酸菌感染症が発症していた。このことは肺癌で抗癌療法を受けている患者にステロイドを投与する場合は、ステロイド投与期間がたとえ短期間であっても、常に抗酸菌感染症の可能性を念頭においておく必要があることを示すものと思われる。初診時の胸部X線写真では5例中2例で腫瘍陰影の他に癒痕陰影、石灰化陰影がみられた。残りの3例の抗癌療法前のツ反応は陽性であった。このことからこの5例の抗酸菌感染症は既感染抗酸菌の再燃によるものと考えられる。Ⅱ群とⅢ群の中でリンパ球減少のみられた症例についてみると、Ⅲ群の致死性抗酸菌感染症の頻度はⅡ群のものよりも有意に多くみられたが、致死性非細菌感染症の頻度は両群間で有意な差を認めなかった。Ⅲ群をリンパ球減少のあるものとなしものに分けて、致死性抗酸菌感染症の頻度をみると、両者の間に有意な差はみられなかった。致死性非細菌感染症についても同様に検討したところ、両者の間に有意な差はみられなかった。このことから抗癌療法を受けている肺癌患者における抗酸菌感染症の発症には、ステロイド剤投与の影響の方がリンパ球減少の影響よりも大きいと推測される。一方、非細菌感染症の発症に対しては両者の影響の間に有意な差はみられないと考えられた。

## シIII-4

## Compromised hostの結核：臨床から

山岸文雄（国療千葉東病）

〔目的〕 Compromised hostにおける肺結核の発症は、原疾患の治療が進歩し、肺結核への関心が薄れるとともに増加する可能性がある。Compromised hostのうち、遭遇する機会の多い悪性腫瘍合併症例とステロイド投与症例について、大学病院から発見された症例、結核専門施設である当院治療症例の二方向から臨床像を検討した。

〔対象と方法〕 ①1987年から1991年の5年間に、千葉大学医学部附属病院外来患者および入院患者において、喀痰、胃液、気管支鏡検体から、抗酸菌が検出された122例について基礎疾患等の検討を行った。

②1987年から1991年の5年間に、国立療養所千葉東病院呼吸器科を退院した肺結核、肺非定型抗酸菌症患者1740例中、ステロイド投与歴のある膠原病患者15例、悪性腫瘍合併患者52例について、臨床像、予後等を検討した。

〔結果〕 ①千葉大学医学部附属病院症例のうち、担癌症例は29例で、肺結核症例は17例、非定型抗酸菌が1回でも検出された症例は12例であった。肺結核症例17例の原悪性疾患は、肺癌8例、血液悪性疾患4例、食道癌1例、大腸癌1例、肝癌1例、悪性黒色腫1例、乳癌1例であった。全例、癌治療が先行し、結核菌検出時、入院中の症例は16例であった。非定型抗酸菌が検出された12例の原悪性疾患は、肺癌7例、胃癌2例、脊椎腫瘍1例、肺癌・胃癌の重複癌2例であった。

抗酸菌が検出され、ステロイド投与歴のあった症例は3例で、いずれも膠原病であった。結核菌は1例、非定型抗酸菌は2例であった。ステロイド投与歴のない膠原病から抗酸菌が検出された症例は2例で、2例とも結核菌であった。膠原病5例のうち、女性3例、男性2例であり、平均年齢は41.4歳であった。②国立療養所千葉東病院を退院した、悪性腫瘍を合併した肺結核症例は52例で、男性48例、女性4例であった。非定型抗酸菌症は2例であった。原悪性疾患のうち消化器癌は27例で、胃癌18例、大腸癌6例、食道癌3例であった。肺癌12例、血液悪性疾患3例、

その他12例であった。消化器癌では、手術後1年以内に肺結核が発症した症例は8例であり、うち3例が癌死、1例が結核死していた。癌と肺結核が同時に発見された症例は7例であった。

肺癌症例12例では、治療後肺結核が発見された症例は4例で、両者同時発見例は7例、肺結核治療中に肺癌が発見された症例は1例であった。9例が死亡したが、2カ月以内に死亡した1例以外、抗結核剤投与により菌陰性化したため、癌死と考えられた。血液悪性疾患3例は、悪性リンパ腫2例、多発性骨髄腫1例で、全例抗癌剤の投与を継続中であった。当院を退院した、ステロイド投与歴のある膠原病を合併した肺結核症例は15例で、男性5例、女性10例、平均年齢は60.4歳であった。原疾患はSLE3例、RA5例、Sjögren症候群3例、MCTD、PN、PM、PSS、各1例であった。全例原疾患治療中に発見され、INHの予防内服を施行されていた症例は1例もなく、肺結核治療歴も認めなかった。原疾患治療機関は内科では大学病院4例、公立病院6例、一般病院2例、診療所2例、公立病院皮膚科1例であった。入院時喀痰成績では、塗抹・培養陽性5例、塗抹陰性・培養陽性3例、塗抹陽性・培養陰性2例、塗抹・培養陰性5例であった。胸部エックス線所見では、I型1例、II型8例、III型6例であった。粟粒結核は3例に認められ、全例SLEで、塗抹・培養陰性であった。肺結核発症時、ステロイド投与量がプレドニン換算で10mg以下の症例は10例であった。

〔まとめ〕 1. 千葉大学医学部附属病院の担癌症例は17例で、肺癌8例、血液悪性疾患4例、その他5例であり、全例、癌治療が先行していた。ステロイド投与歴のあった膠原病からの肺結核症例は1例で、投与歴のない膠原病からの症例は2例であった。2. 当院での悪性腫瘍合併症では消化器癌、血液癌で治療が負荷要因となった症例も多く認められた。また肺癌合併例では、同時発見例が多かった。3. 当院でのステロイド投与例は、いずれも膠原病症例であり、INHの予防内服がされておらず、結核予防対策を行う医療側の対応が問題と考えられた。

## 在日外国人の結核

豊田恵美子 (国立療養所中野病院 呼吸器科)

1980年代後半より我が国でもアジアを中心とする地域からの外国人人口が急増し、結核発症のハイリスクグループの一つとして注目されている。こうした在日外国人の結核症の特徴を日本人と対比して検討した。

(対象と方法) 1986年～1992年に当院に入院治療した入国後5年以内の在日外国人結核患者 121人(男性63人・女性58人:平均年齢28.2才)を対象としその背景因子・病像・治療成績について、20・30才代の日本人結核患者 177人(1990～1991年当院で入院治療)と比較・検討した。

(結果) 入院外国人結核患者数は年次増加し1991年には36例で、全結核入院の5.1%、40才未満では13.7%を占める。男女比は外国人 1:0.92(日本人 1:0.65)、職業・身分は外国人は学生・主婦・勤務、日本人では勤務・主婦・学生の順であった。外国人の国籍は韓国・中国・フィリピン他、入国後1年以内の発症が多く(50.4%)、発見動機は検診発見34.7%(日本人 23.2%)、有症発見は咳痰 59.5%、血痰咯血 21.5%、発熱 3.8%であった。病型はII型が多く胸膜炎 5.0%(日本人 14.1%)、リンパ節炎2.5%で、排菌塗抹IV号以上45.5%(日本人 77.8%)、結核治療歴あり14.9%(日本人 7.9%)であった。薬剤感受性は一剤以上の初回耐性が 20.3%に認められ日本人の9.2%に比し高く、再治療では44.4%(日本人 22.9%)であった。主要薬剤耐性率は再治療では差がないが初回治療ではINH 10.8%、RFP 5.4%、SM 12.2%、EB 2.7%と療研による耐性率よりもかなり高かった。化学療法の効果は良好で 87%が4か月以内に菌陰性化しており(日本人 91.2%)、平均在院日数は90.6日で日本人 106.9日より短い傾向で、治療を完了したものは88例・73%で日本人 155例・88%よりも低い。明らかに治療脱落した症例は外国人11例、日本人 9例であった。 $\chi^2$  および $t$ 検定で有意差を認めた項目は胸膜炎、初回薬剤耐性率、2か月以内の菌陰性化率、治療完了率であった。

(考察) 1990年末の推計では来日5年未満の途上国出身の外国人登録者数は359000人で、不法残留者138000人と合わせ497000人が存在した。そのうちで

在日外国人結核登録者は 641人であったので有病率は10万対129 となり日本人全体の有病率10万対80の 1.6倍で日本の全結核登録数の約0.3%であった。欧米諸先進国の短期滞在移住者に見られる結核症の特徴は1)受け入れ国の罹患率よりも高く、送り出し国よりも低い、2)若年層である、3)入国後1～2年以内の早期の発症・発見が多い、4)肺外特にリンパ節結核の割合が高い、5)初回薬剤耐性率が高いという報告がある、6)移住者から受け入れ国住民への感染の可能性は低いなどである。今回の検討でも2), 3), 5)の特徴が一致していた。

胸膜炎が日本人群で多かったのは特に10代20代での初感染結核を反映している可能性が考えられた。初回薬剤耐性率が高値であったのは母国で感染し来日後発病する事、菌陰性化がやや遅いのは有意差は認めないが再治療例が多く主要薬剤耐性率も高い事と関連があると思われた。外国人群で治療完了率が低いのは脱落例も多いが途中で帰国し経過が追跡しえない例が多く含まれる事も一因である。

結核の疾病史のなかで移住と結核の関連は古くから存在した現象であり、世界各地の結核蔓延のずれや新たな環境・ストレス・人種の免疫の違いなどを基盤として移住者に結核有病率が高くなり受入国の結核の状況も影響されることが知られている。欧米では外国人労働者や移民の結核対策は、入国時の検診・治療・非活動性の場合経過観察や予防投薬などが確立されているが、米国では日本と同様に不法滞在者が大きな問題である。日本の外国人結核に対する対策は日本語学校および一部の労働者等の検診と結核予防法による治療であり、十分なものとはいえない。今後さらに外国人の流入は増加すると思われるのでハイリスクグループの一つとして結核の発見、発病予防、調査にはさらに積極的な対策が必要である。

(結語) 在日外国人結核症例の特に臨床像について同年代の日本人症例を対照として検討した。治療上の問題としてコンプライアンスの悪さと薬剤耐性が挙げられる。

## 〈要 望 課 題〉

4月5日(月)

- Ⅲ-1. 気管支鏡で診断された結核 [9:20~10:17 B会場]  
座長(久留米大1内)市川洋一郎
- Ⅲ-2. 気管支鏡で診断された結核 [10:17~11:25 B会場]  
座長(国療大牟田病)原田 進
- Ⅵ. 非定型抗酸菌症 [13:00~14:10 A会場]  
座長(結核予防会複十字病)水谷 清二
- Ⅰ. 各種ミコバクテリア感染の免疫 [13:00~14:10 B会場]  
座長(国立予研)中村 玲子
- Ⅱ. 抗酸菌の迅速診断法 [14:10~15:10 B会場]  
座長(国療中野病)田島 洋
- Ⅷ. 予防可能例の検討 [16:10~16:55 B会場]  
座長(山形県酒田保健所)阿彦 忠之

4月6日(火)

- Ⅳ. 鑑別困難だった結核 [9:00~10:00 B会場]  
座長(国療西新潟病)近藤 有好
- Ⅶ. キノロンの臨床的評価 [10:00~11:00 B会場]  
座長(東北大抗酸菌病研)渡辺 彰
- Ⅴ. 小児結核 [13:45~14:30 A会場]  
座長(都立清瀬小児病)黒川 博

## 要Ⅲ-1-1

リンパ節穿孔に起因したと考えられる高齢者乾酪性肺炎の2症例

○倉澤卓也, 池田宣昭, 森 一弥, 山鳥英世,  
中谷光一, 井上修平, 鈴木雄治 (国療南京都病)

【目的】乾酪性肺炎は多量の菌の吸入に起因するとされ、乾酪化したリンパ節の気道内穿孔もその要因と考えられているが、穿孔したリンパ節を確認し得た報告は少ない。最近経験したリンパ節穿孔によると思われる高齢者の乾酪性肺炎の2例の臨床経過を報告する。

【症例】症例1, 83歳, 男性, 初回治療例。'92年5月中旬, 湿性咳嗽, 発熱を来し近医受診, 胸部X線左上舌区を中心に浸潤影が認められ, 一般抗生剤の投与を受け症状改善するも, 胸部X線所見の改善なく, 喀痰塗抹陽性にて6月9日転院した。自覚症状はほぼ消失していたが, 聴診上左前胸部でRhonchiを聴取, 気管支結核を疑い気管支鏡検査を施行, 左上幹に穿孔するリンパ節を確認, SM+INH+RFP投与にてRhonchiや浸潤影は速やかに軽快, 消失した。症例2, 81歳, 女性, 初回治療例。パーキンソン氏病, 胃潰瘍合併。'92年8月上旬より発熱, 食欲不振を来し, 近医入院。胸部X線上下中下肺野広範囲に広がる浸潤影を認め, 喀痰塗抹陽性にて転入院となる。直ちに, INH+RFP+EB+OFLXにて化学療法開始するも, 浸潤影の改善得られず, 微熱も持続するため, 肺癌の合併を疑って, 第38病日気管支鏡検査施行, 右中間幹内側に穿孔したリンパ節を確認した。以後, 高血圧の悪化など合併症の治療に難渋したが, 胸部X線所見は徐々に改善した。初期悪化例と思われる。

【考察】乾酪性肺炎は多量の結核菌の気道性散布と宿主の強い過敏性反応により惹起されると考えられ, 激しい臨床症状を伴い, 速やかに空洞化するとされている。乾酪性肺炎の原因としての乾酪化リンパ節の穿孔を観察し得た症例の報告は少なく, また, 空洞化の乏しい乾酪性肺炎の報告も少ない。

【結語】高齢者肺炎の原因として, 結核症(乾酪性肺炎)も稀ではなく, 臨床上非空洞化など非典型的経過もみられ, 鑑別診断上気管支鏡検査は必須と思われる。

## 要Ⅲ-1-2

診断に気管支鏡が極めて有用と思われた気管支肺結核症例の検討

平田世雄

東京大学第三外科 元富山町国保病院

〔目的と対象〕結核の早期診断(結核菌塗抹陽性を目標として)を目的に過去加療した活動性気管支肺結核250例を対象に気管支鏡検査が診断に極めて有用と思われた症例について検討した。〔方法〕気管支鏡検査は原則として全例加療開始前に施行した。検査は局麻下に行い可及的に誘導気管支でなければ, 隣接する近位の気管支壁に付着する痰を採取, 塗抹陽性を目標とした。稀に痰が得られない場合にのみ気管支洗滌を行った。さらに可視範囲内に病変が観察された場合のみ生検を加え, 診断を確実にした。施設の関係と病巣に対する影響を考慮して, TBLBは原則として行わなかった。〔結果〕気管支鏡が診断に極めて有用と思われた症例をグループ別に列挙すると

## 1. 気管支結核

a. 胸部レ線像に現れにくい小病変に端を発した気管気管支結核症: 3例。喘息と誤診され易く, 家族感染の防止, 治癒後の気道狭窄予防のためにも早期診断に内視鏡は必須である。

b. 線維乾酪型, または線維増殖型で拡がり1前後の非空洞軽症肺結核に合併した気管支結核: 4例。排菌源確認に気管支鏡検査は必要である。

c. リンパ節性気管支結核, 特に肺野病変を伴わない両側頸部リンパ節結核に随伴した縦隔肺門リンパ節結核の気管支穿孔: 1例。

2. 悪性腫瘍などのcompromised hostに合併した活動性肺結核: 2例(肺癌と下咽頭癌)。共に癌の治療による安定性結核病変の悪化と, 癌の転移拡大との鑑別に結核菌陽性と細胞診陰性で早期に診断を確立治療を開始するため内視鏡は必須である。

3. 特殊な例として, 抗酸菌感染で発見された分岐異常気管支口に発生した微小小細胞癌の1例: 73歳男BI 1500, 微量排菌の精査で右上葉区域支レベルにリンパ節性気管支結核を発見, 菌はMACと判明し投薬を開始。直後底部より小細胞癌の発育を認め照射+治療を追加し癌は消失。数カ月後気管支再開でリンパ節結核でなく分岐異常気管支入口部に発生したAM菌感染を合併した癌と判明した。本例は診断, 経過, 治癒後も内視鏡は不可欠であった。

## 要Ⅲ-1-3

結核の診断における気管支鏡の有用性について

○佐藤雅樹, 佐藤篤彦, 千田金吾  
 (浜松医大第2内科)  
 高嶋義光, 秋山仁一郎  
 (市立島田市民病院呼吸器科)

〔目的〕 結核の診断において気管支鏡は早期診断と鑑別の困難な症例に対して有用であるとの報告がされている。今回、当院における気管支結核症例を対象に結核診断における気管支鏡の有用性について検討した。〔対象と方法〕 昭和59年より平成4年8月までに島田市民病院呼吸器科にて気管支結核と診断、入院治療を行った男13例女22例合計35例を対象に、初診時の症状、胸部X線所見、喀痰所見、気管支鏡所見、治療等について検討した。〔結果〕 35症例の平均年齢は65.9歳、主訴は咳嗽21例、喘鳴3例、発熱3例、血痰1例、無症状7例であった。胸部X線所見では、浸潤影13例、無気肺18例、気管支狭窄3例であり、1例では所見を認めなかった。病変部位は重複例も含めて、右主気管支2例、右上葉支9例、右中間幹3例、右中葉支4例、右下葉支1例、左主気管支6例、左上葉支12例、左下葉支1例であり、左右差はみられなかった。喀痰の結核菌塗抹検査は陽性28例、陰性7例であった。治療は24例にINH、RFP、SMの3者併用がされており、そのうちの5例に対してはSM吸入が行われていた。INH、RFPの2者併用は9例、RFP単独、INH、EB併用が1例ずつであった。〔考案〕 気管支結核は女性に多いとの報告がされており、我々の症例でも男性に比べ女性に多い傾向にあった。病変の好発部位については種々の報告があるが、今回の検討では有意差はなかった。症状は咳嗽が最も多かったが、無症状で胸部異常陰影を指摘された例もみられ、また胸部X線で異常を認めなかった症例も1例みられた。喀痰結核菌塗抹陰性例も20%に認められ、これらの診断に苦慮する症例においては気管支鏡検査の有用性は高いと考えられた。

## 要Ⅲ-1-4

内視鏡的に経過を観察しえた気管支結核症13例の検討

○河田兼光、三野 健、藤野忠彦、鈴木 宏 (国療南横浜)

〔目的〕 肺結核に対する化学療法の進歩や、症例数の減少に伴って、気管支結核に遭遇する頻度も減少しているが、肺癌との鑑別を必要とする症例のみられること、気管支結核の進行例では、癒痕性狭窄による高度な機能障害を残す症例もみられることなどから、現在もなお重要な疾患と考えられる。我々は、過去5年間に経験した13例の気管支結核症例について、内視鏡的臨床経過を中心に、治療による病変の治癒過程と、治療上の最大の問題である気管支狭窄の形成過程について検討を加えたので報告する。〔方法〕 昭和61年4月より平成3年10月までに当院へ入院した肺結核患者のうち、気管支鏡で潰瘍肉芽病変を確認し、組織検査及び細菌検査で気管支結核と診断した13例を対象とした。気管支鏡による経過観察は入院時、治療開始後3~4カ月、9~12カ月の3回以上を基準とし、最長2年まで観察を行った。治療はSM、INH、RFPを基本とし、入院時の気管支鏡で癒痕性変化を認めた2例にはステロイドを併用した。〔結果〕 i. 男3例、女10例と女性に多く、平均年齢は54歳であった。発病から診断まで平均2.8カ月、2例に肺結核の既往歴を認めた。結核菌は塗抹が4例で陰性、培養は全例で陽性であった。ii. 気管支結核患者の胸部X線所見は、無気肺4例、浸潤影4例、無所見から軽微なものが5例であった。iii. 気管支結核患者の内視鏡的な病変の局在は、主気管支から葉支に及ぶものが10例と最も多く、左右別では左主気管支7例、右主気管支3例、その他の気管支3例であった。iv. 気管支鏡所見分類は、今回対象とした症例の関係から、全例小野分類による潰瘍肉芽型で、その内2例に先行性変化と考えられる癒痕性狭窄を認めた。また13例中3例はリンパ節性気管支結核と考えられた。v. 内視鏡的な経過は、3~4カ月で潰瘍肉芽病変が消褪し、6~9カ月で癒痕狭窄化が進行する傾向が認められた。〔結論〕 化学療法の気管支結核に対する治療効果は、通常の肺結核と差は認められないが、治療中または治療終了後にも癒痕性狭窄の進行を来す症例も有り、長期の観察が必要と考えられた。

## 要Ⅲ-1-5

電算化結核サーベイランスの情報からみた最近の結核菌検査の状況

○山田祐子・森 亨（結核予防会結核研究所）  
厚生省保健医療局結核・感染症対策室

〔目的〕 1987年に始まった電算化結核サーベイランスシステムは5年を経た1992年に大幅に改訂され、新システムとして再出発した。改訂点の一つとして菌培養検査結果のなかに「非定型抗酸菌陽性」という分類が設けられ、さらに菌検査結果が陽性の場合の検体種類の項目が追加された。これらの情報から知られた最近の結核菌検査の状況を検討した。

〔対象〕 1992年1月から9月の月報報告対象者中の肺結核患者33,575名（マル初を含む対象全体の84%）、うち菌陽性者13,765名（肺結核患者の41%）、塗抹陽性者11,468名（同34%）を中心として分析を行った。

〔結果〕 肺結核で培養で「非定型抗酸菌陽性」は29名（抗酸菌陽性者の0.21%）と少ない。肺結核菌陽性者の検体種類は、喀痰95.3%、気管支肺泡洗浄液（経気管支肺生検を含む、以下BALF）3.5%、膿0.2%、穿刺液0.4%、組織他0.6%等であった。BALFは塗抹陽性者の3.3%で見られた。検体種類とくにBALFと背景要因との関連は以下のとおり。①性別：BALFは男の菌陽性者の2.8%、女4.9%で有意に女に多い。②登録時学会分類：菌陽性者のBALFは空洞型で1.8%と低く、非空洞型で6.4%と有意に高い。塗抹陽性中でもそれぞれ1.7%、7.0%と同様。③登録時年齢：菌陽性者でも、塗抹陽性者でもBALFの割合は、年齢別には著差はない。④発見時呼吸器症状等の有無：菌陽性者のBALFは症状有りで2.7%、無しの方が5.4%と多い。⑤患者発見方法：定期検診（職場）でBALFは11%で明らかに高い。なお非定型抗酸菌陽性の報告はほとんどが医療機関受診であった。⑥医療機関種類：非定型抗酸菌陽性の報告は病院に限られ、BALFは国公立以外の公的病院で若干多くみられた。⑦県別：BALFの頻度は菌陽性者で最高の県で16%、最低では0%と大きなばらつきがみられた。非定型抗酸菌陽性の報告があった県市は15カ所で、抗酸菌陽性中に占める割合が最も高いのは4.6%であった。

〔まとめ〕 結核菌陽性新登録肺結核患者に占めるBALFの割合は3.5%、性別では女性に、学会分類では非空洞型に、発見時症状無しの方が多かった。この割合は県市間のばらつきが大きい。塗抹陽性例に占めるBALF陽性の割合は3.3%で、傾向は菌陽性者の場合と同じであった。菌培養結果は、塗抹陽性者の76%が培養検査中のため、真の「非定型抗酸菌陽性」はこれよりかなり多くなると思われる。

## 要Ⅲ-2-1

一般病院における喀痰および気管支鏡下洗浄液中の抗酸菌の陽性率の検討

○カレッド・レシャード<sup>1)</sup>、田中文啓<sup>1)</sup>、関根 隆<sup>1)</sup>  
岡 喜之助<sup>2)</sup>、益井加代子<sup>2)</sup>、狩野京子<sup>2)</sup>  
（松江赤十字病院、呼吸器科<sup>1)</sup>、同臨床検査科<sup>2)</sup>）

〔目的〕 結核の予防対策やRFPを中心とした強力な化学療法の進歩により肺結核は減少傾向にあったが、1977年以降その傾向は鈍化していることは種々のデータで明かである。一方では、臨床医間には結核に対する意識が薄れ、日常臨床において最初から結核を疑って検査することは希となっている。しかし、確実な検査を行うことによって慢性の咳や痰の患者の中には結核患者が存在することは言うまでもない。今回、当検討では一般市中病院（結核病棟を持たない施設）において行った喀痰や気管支鏡下洗浄液中に抗酸菌の検出率は如何の程度であったかを検討し報告する。

〔対象〕 対象となった検体数は当院に呼吸器科が新設された1991年4月から1992年10月までの19ヶ月間の入院および外来患者にて行われた喀痰検査1702検体、そして気管支鏡下洗浄液の518検体である。喀痰検査は一患者に平均1.4回行われ、診断目的の気管支鏡施行例は350症例で、診断の確実な症例を除くと一例に平均2.7検体が採取された。

〔成績〕 抗酸菌に対する塗抹および培養検査が行われた総数は1991年1162検体、1992年には1228検体であり、そのうち胸水（各31,37）、尿（6,17）、髄液（4,10）などの検体を省いた喀痰と気管支鏡下洗浄液の検体はそれぞれ933,769（1991年）、153,365検体（1992年）であった。これらの検体で、培養中に雑菌が多く判定不能な検体は39（1.63%）であった。喀痰において塗抹では14検体に（培養陽性例6例、陰性9例）、培養のみ陽性例は5例であり、非定型抗酸菌と断定されたものは10検体であった。このことから全体での陽性率は1.23%で、これは症例別でみると呼吸器疾患患者の0.87%に塗抹または培養陽性の可能性が示唆された。他方で、気管支鏡下洗浄液中の培養陽性率は4.2%（22検体）であり、症例当たりでは1.6%（8例）の陽性率となる。そして、非定型抗酸菌症の症例は6例であった。

以上の成績より気管支鏡下洗浄液の診断率は普段行われている喀痰の塗抹および培養の約2倍もの高率であることが判明した。一方、治療および経過の判定においても得られる情報が多く、今後は気管支鏡が有用な手段として利用されるべく強調したい。

## 要Ⅲ-2-2

## 肺結核症診断における気管支鏡的手技の有用性の検討

○柿添有二・原田進・高本正祇・石橋凡雄（国立療養所大牟田病院）

〔目的〕 肺結核症（非定型抗酸菌症も含む）の診断における、気管支鏡的手技の有用性を検討したので報告する。

〔方法〕 昭和62年度より平成4年度迄の間に当院で肺抗酸菌症と確定診断された症例中、気管支鏡を行われた47例について、気管支鏡施行中に行った個々の診断手技（吸引採痰、洗浄、擦過、鉗子生検）の診断率を調査した。

〔結果〕 肺結核症では気管支鏡的手技の診断率は、吸引採痰7例中0%、洗浄液27例中51.8%、擦過診16例中25%、鉗子生検26例中61.5%であった。非定型抗酸菌症では、吸引採痰1例中0%、洗浄液7例中71.4%、鉗子生検5例中80%の陽性所見を示した。肺結核症において喀痰の抗酸菌検査成績と気管支鏡検査成績を比較すると、初診時喀痰塗抹、培養ともに陰性であった18例のうち、気管支鏡検査によって、培養1例、生検4例の計5例（27.8%）が確定診断された。又、初診時喀痰塗抹陰性、培養陽性の20例のうち気管支鏡的手技で診断できたものは16例（80%）であり、そのうち5例は塗抹陽性、10例は生検組織陽性であった。気管支鏡に伴う合併症は一過性の発熱の1例のみであった。

〔考案〕 初診時喀痰塗抹、培養ともに陰性例18例のうち、5例（培養陽性1例、生検組織陽性4例）が気管支鏡的に診断された。初診時喀痰塗抹陰性、培養陽性例20例のうち、気管支鏡的手技により、塗抹陽性5例、生検組織陽性10例、計15例が喀痰培養の結果を待たずにより早期に確定診断された。したがって、気管支鏡におけるTBLB、気管支洗浄は抗酸菌症の診断に有用であると考えた。一方、他病院で気管支鏡的に抗酸菌が検出され、当病院の精査にて汚染菌と考えられた9症例も併せて報告し、気管支鏡検査成績と共に、他の臨床検査所見も併せて総合的に診断することが必要と考えた。

## 要Ⅲ-2-3

## 肺結核診断における気管支鏡的手技の有用性について

○大滝光生・市川洋一郎・木下正治・力丸徹・大泉耕太郎（久留米医大1内）

〔目的〕 肺結核の診断における、気管支鏡的手技の有用性について検討した。〔対象と方法〕 1981.1-1991.12に至る11年間、当科において診断、治療した活動性結核患者のうち、気管支鏡検査を施行した113（男性73、女性40）例を対象とした。気管支鏡検査中に実施したTBLBの陽性所見、陽性率、washing、brushingの塗抹、培養の成績等を検討した。また、気管支結核における気管支生検所見についても検討を加えた。〔結果〕 初診時の喀痰検査において、29例が既に塗抹陽性であったが、気管支結核や肺癌との合併を疑われ、気管支鏡検査を施行したもので、気管支結核20例と肺癌1例を含んでいる。TBLBは19例に施行し、9例に陽性所見が得られた。気管支生検は7例に施行し、6例に陽性所見を認め、3例はZ.-Neelsen染色にて抗酸菌を認めた。検査時のwashingから塗抹陽性となったのは4例、brushingでは1例、洗浄液よりの培養所見が陽性となったのは2例、TBLB所見のみが陽性となったのは、1例であった。初診時、喀痰塗抹陰性で培養陽性例は38例あり、そのうち19例は気管支鏡的手技にて早期に診断しえた。以上のごとく、気管支鏡検査は早期診断に有用と思われた。

## 要Ⅲ-2-4

肺結核診断における気管支鏡検査の貢献度について  
一病巣の拡がりからみた検討一

○菊池典雄・猪狩英俊（千葉市立海浜病院内科）  
川島辰男・小野崎郁史（千葉大肺研内科）

〔目的〕 気管支鏡検査は各種の呼吸器疾患の診断に有用であることは言うまでもないが、喀痰・胃液塗抹陰性の活動性肺結核の疑われる症例のなかで、どのような症例に対して特に有用であるかを検討した。

〔対象と方法〕 活動性肺結核の疑われる症例に対しては原則的に喀痰・胃液検査を少なくとも3回施行した。広範囲陰影の症例は喀痰・胃液培養が陽性になる確率が高いと考え、気管支鏡検査はこれらの検査での塗抹陰性例のなかで、とくに小範囲陰影、鑑別困難例に限定した。過去7年間に診断された活動性肺結核127例（確定診断102例、80%、治療的診断例25例）であり、このなかでとくに喀痰・胃液塗抹陰性（以下塗抹陰性とする。）の83例を対象として、胸部X線所見（日本結核病学会病型分類）、気管支鏡施行状況、喀痰・胃液培養成績と気管支鏡検査の成績を比較検討した。

〔結果〕 1) 127例中、喀痰・胃液塗抹陽性は44例（35%）、培養陽性は89例（70%）であり、病巣の拡がり別の塗抹陽性率（%）／培養陽性率（%）は1で10／45、2・3で59／94であった。2) 塗抹陰性気管支鏡未施行例は33例で培養陽性率は病巣の拡がり1で7／16（44%）、2・3で17／17（100%）であった。3) 塗抹陰性気管支鏡施行例は50例で、病巣の拡がり1が40例（うち20例が孤立性陰影）、2・3が10例であった。術前喀痰・胃液培養陽性率（%）／気管支鏡検査を加えた確定診断率（%）は病巣の拡がり1で33／53、2・3で60／90であった。気管支鏡による早期診断は15例（30%）に得られ、とくに病巣の拡がり2・3では80%にえられた。

〔考察と結論〕 広範囲陰影の活動性肺結核は喀痰・胃液培養が陽性となる確率が極めて高いため、胸部X線上活動性肺結核に特徴的な所見を呈する症例に対しては、結核菌検出に於ける本法の貢献度は少ない。本法は鑑別困難例の早期および確定診断と小範囲陰影の確定診断率の向上に貢献すると考えられる。これらのことを踏まえて本法の適応が考慮されるべきであり、また喀痰・胃液検査の重要性が痛感させられる。

## 要Ⅲ-2-5

肺結核症治療に係わる内視鏡的診断

○小倉高志・小田切 繁樹・鈴木周雄・高橋宏・住友みどり・高橋健一・吉池保博・平居義裕・萩原恵里（神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科）  
北村均（横浜市立大学病院病理部）

〔目的〕 胸部画像所見で肺結核症を疑うも、塗抹検査陰性の場合には、化学療法を開始に躊躇せざるをえない場合が少なくない。かかる場合に、積極的に内視鏡検査を施行して、本症の証が得られるならば、安心して本治療にはいることが可能となる。本題では、本症治療に係わる内視鏡的診断の有用性について検討を行った。

〔対象・方法〕 1987年11月～1992年10月の5年間に当科を受診し最終的に結核菌を証明して肺結核症と確定した493症例の中で、本症診断を目的に気管支ファイバースコピー（以下、BF）を施行した43例を対象とし、これに対して気管支洗浄液（以下BA）と喀痰・胃液（BF後）の結核菌塗抹・培養並びに組織学的検査（TBLB）を行った。

〔成績〕 組織論施行例は全例でなく、33例にとどまった。全検査結果を要約すると、①BA塗抹陽性12例（I群）、②BA塗抹陰性で喀痰・胃液（BF後）塗抹陽性4例（II群）、③BAと喀痰・胃液（BF後）の塗抹は共に陰性で、組織学的に結核を示唆する所見（肉芽腫、乾酪壊死など）が得られるもの15例（III群）、④BAと喀痰・胃液（BF後）の塗抹は共に陰性で組織学的にも結核示唆所見の得られなかったものは12例（IV群）あり、うち4例にBA・喀痰（BF後）の培養で本菌の発育を認めた。

〔考察〕 I群＋II群＋III群の症例数は31例（72.1%）あり、これら症例群では早期診断がなされ、躊躇無く本症化学療法を開始する事が可能であった。この臨床的意義は極めて大きく、結核菌の発育を待たねばならないDNAプローブに時間的に優る一面があり、PCRが精度アップして普及するまでは、本検査の診断的価値は引き続き大といえる。また、IV群にみる如く、塗抹陰性で組織学的示唆所見も得られない症例群であっても、培養で本菌の発育を認めた症例が33.3%（4/12）あり、これは早期診断には該当しないが、一か月余りで得られるので、本症化学療法を安心して継続できる下支えとなろう。

〔結論〕 肺結核症の治療開始に際し内視鏡的診断の意義は極めて大きい。

## 要Ⅲ-2-6

## 気管支鏡検査による肺結核診断の問題点

○古賀俊彦（古賀病院）

〔目的〕 気管支鏡検査において、抗酸菌塗抹陽性であっても、すぐに結核とは断定できない。理由としては、ファイバースコープの非定型抗酸菌による汚染から来るfalse positiveの問題や、*M. avium complex* 症が増加傾向にあることなどがあげられる。今回その問題について、当院での抗酸菌分離状況と合せて検討したので報告する。〔対象と方法〕 1984年1年間の気管支洗浄液の抗酸菌陽性例を対象とし、起因菌としての信頼性について検討した。また1991年2月～1992年9月の間に実施した抗酸菌検査における陽性例を対象とし、検査材料や分離された菌種等について検討した。〔結果〕 1984年1年間の気管支洗浄液における抗酸菌陽性例を、気管支鏡検査時の使用ファイバースコープ毎に経時的に並べると、ある特定のファイバースコープのある特定期間に集中して非定型抗酸菌が分離され、ファイバースコープの汚染によって菌が持ち込まれたfalse positiveが強く疑われた。そこでそのファイバースコープを解体し、電顕等で観察した結果、非定型抗酸菌による汚染が認められた。また最近の抗酸菌検査陽性例について検討した結果、82例中*M. tuberculosis* 50例(61.0%)、*M. avium complex* 28例(34.1%)と、*M. avium complex* がかなり多く分離された。〔考案〕 気管支鏡検査における結核の診断を向上させるためには、まずファイバースコープが汚染されていない。当院では非定型抗酸菌によるfalse positiveを経験したことを機に、内視鏡の洗浄消毒について様々な角度から実験、検討を重ね、理想的な内視鏡洗浄消毒法を確立した。また抗酸菌検査において塗抹陽性の場合、その時点で菌の顕微鏡像だけで*M. tuberculosis*と*M. avium complex* を区別するのは困難な場合が多く、仮に区別をしたとしてもそれは推測の域を出ない。そこでこの場合には他の臨床症状、特に胸部X線写真が重要であると思われる。〔結論〕 気管支鏡検査による肺結核診断の問題に対する対策として、ファイバースコープの汚染を防ぐための消毒法の確立、および*M. avium complex* 症を除外するため、胸写を参考にすること等があげられる。

## 要Ⅵ-1

## 当院における非定型抗酸菌症の臨床的検討

○大塚真人・柳生久永・斎藤武文・渡辺定友・柳内登（国立療養所晴嵐荘病院）長谷川鎮雄（筑波大学臨床医学系呼吸器内科）

〔目的〕 本邦において非定型抗酸菌症（以下AM症）の発生頻度は年々増加する傾向にあり、本症の抗酸菌症全体における相対的比率が増大しつつあることや、特に米国でAIDS症例に抗酸菌症合併が多発していることなどからも、重要な疾患として注目を浴びている。今回私達は、当院において過去7年間にAM症と診断された65症例の年齢、性別、罹病期間、合併症、胸部X線所見、喀痰検査、治療法等についてその現状を明らかにするとともに、そのうちの大半を占める*M. avium complex*（以下MAC）症について予後を中心とした臨床的検討を行った。

〔対象〕 対象は、過去7年間に当院において国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班の診断基準によりAM症と診断された65例（MAC症60例）であり、そのうち予後の検討出来たMAC症は50例であった。

〔方法〕 胸部X線所見については、病変の部位、性状、広がり留意し、日本結核病学会の分類に準じた検討を行った。排菌の推移は、培養陰性化、微量排菌、不変及び増悪の3つに分類し、薬剤耐性検査については、SM、KM、INH、RFP、EB、TH、CSの各薬剤について感性、不完全耐性、完全耐性の3つに分類し、治療法については、これらの薬剤の種類及び数に留意した。予後は、胸部X線所見の変化を中心として臨床症状も加味した評価を行い、改善、不変、進行悪化、死亡の4つに分類した。予後と検討項目との関連については、 $\chi^2$ 二乗検定により評価した。

〔結果及び考案〕 AM症の漸増傾向は当院においても明らかであった。MAC症は男性よりも女性に多く認められ、胸部X線所見において、病変部位が左側のみに限局する例は少なく、また男性に比して女性において中葉舌区型が高頻度に認められ、MAC症が女性に多いのは主として中葉舌区型によるものと考えられた。診断時における胸部X線上の病変の広がり及び排菌量の推移と予後の間には関連が認められたが、その他の検討項目については明らかな関連は認められなかった。MAC症においては、胸部X線上比較的病変の広がり少ない早期に診断し治療を始めることがその予後改善の点において重要であると考えられた。

## 要VI-2

## 当院における非定型抗酸菌症の臨床的検討

北海道社会保険中央病院内科<sup>1)</sup>、  
同検査部<sup>2)</sup>

○桐澤俊夫<sup>1)</sup>、上村 明<sup>1)</sup>、今 寛<sup>1)</sup>、  
伊達義明<sup>2)</sup>、松本英伸<sup>2)</sup>

〔目的〕 当院における最近5年9ヶ月間の非定型抗酸菌(以下AM)症の発生頻度、分離菌種を明らかにし、臨床的に検討したので報告する。〔方法〕 1987年1月から1992年9月まで当院でAMを検出した123例のうち、国療共同研究班の診断基準を満たした47例を対象とした。〔成績〕 (1)AMの検出頻度:抗酸菌の全検出数に対する比率は1987年の17%から現在の40%台に増加した。(2)菌種別頻度: M. avium complex(MAC)33例(70.2%)、M. kansasii(M.K) 11例(23.4%)、M. scrofulaceum、M. nonchromogenicum complex、M. chelonaeが各々1例(2.1%)であった。(3)性別、年齢差: 男性27例、女性20例、平均年齢は男性53才、女性61才であった。菌種別ではMAC症は男女差なく年齢は女性が高く、M.K症は男性が10例と多く平均50才で比較的若い年代にみられた。(4)ツ反: 44例中24例(55%)が陰性から弱陽性の反応を呈した。(5)臨床症状(入院時): 咳嗽、喀痰ついで血痰、全身倦怠感が多くみられた。症状のないものが9例(19%)認められた。(6)発見動機: 17例(36%)が検診で発見された。(7)感染型: 一次感染型16例(34%)、二次感染型31例(66%)であった。菌種別では、いずれの感染型でもMAC 70%前後、M.K 20%強であった。(8)二次感染型の基礎疾患の種類: 陳旧性肺結核が最も多く次いで肺嚢胞、気管支拡張症が多くみられた。(9)胸部X線所見: AM症全体では有空洞例31例(66%)、感染型別では一次感染型16例中9例(56%)、二次感染型31例中22例(71%)であった。菌種別ではMAC症は約半数に、M.K症は全例に空洞を認めた。(10)治療薬剤と効果: 菌陰性化は43例中26例(60%)でMAC 14例(42%)、M.K 11例(100%)であった。薬剤別耐性成績は、MACではKM、THついでSMがやや有効。M.KではRFP、THついでSM、BBが有効であった。〔考案及び結論〕 近年北海道においてもAM症は徐々に増加しつつあり当院においてもその頻度は全国平均と同様の傾向を示してきている。発見動機より本症の症状が比較的穏和な傾向にある事が推測され、二次感染型が多く、さらに有空洞例が多くみられ従来の報告と同様の所見が得られた。治療成績ではM.Kは薬剤に対し感受性を有し良好であったがMACは感受性を示す薬剤は殆んどなかった。しかし、実際の臨床投与では治療効果がみられる例もあり抗結核療法は必要と思われた。

## 要VI-3

当院における肺M. avium-intracellulare complex症  
44例の臨床像についての検討

○岸 不盡彌・鎌田有珠・佐藤利佳・斎藤済美・浜田  
栄司・佐藤俊二(国立療養所札幌南病院内科)今井直  
木(同検査科)

〔目的〕 肺非定型抗酸菌症は北海道には少ないとされてきたが、近年増加傾向にある。そこで当院における肺Mycobacterium avium-intracellulare complex(以下MAC)症について、培養菌株を同定分類し、その臨床的病像を検討した。〔方法〕 対象は1992年9月までに入院したMAC症患者44名(男19名、女25名、平均年齢66才)である。DNA Probe法による同定検査を行い、M. avium、M. intracellulareの2群に分け、病型、基礎疾患、薬剤感受性、治療内容等を検討した。〔成績〕 ①M. aviumは34名(男14、女20)77%、平均年齢64才、M. intracellulareは10名(男5、女5)、平均年齢74才であった。②基礎疾患は、M. aviumでは、肺結核と胸膜炎が12例35%であった。胃癌または胃潰瘍による胃切除術後が6例18%に見られた。M. intracellulareでは5例に肺結核の既往があり、食道および胃手術例が4例であった。③M. aviumの病型は、65%が両側性で、有空洞症例が21例62%であった。M. intracellulareでは7例が両側性で、有空洞例は5例であった。④M. aviumの薬剤感受性検査では総ての薬剤に感受性があったのは32例中1例のみで、他はINH、RFP、SMのいずれかに耐性を示した。INHについては30例94%が耐性、3剤耐性は21例66%であった。初回治療はINH、RFP、SMの3剤を含むものが12例に使用され、INH、RFPの2剤を含むものは29例であった。M. intracellulareでは3剤耐性は2例のみであった。〔考案と結論〕 1、当院における44名の肺のMAC症について検討した。培養菌株をDNA Probe法で同定し、34名77%がM. avium、10名がM. intracellulareであった。後者が次第に増加していることが明らかになった。2、基礎疾患として食道または胃手術既往例が多かった。3、薬剤感受性では、INH、CSの感受性が高いとされているが、今回はM. aviumでINHの耐性が94%であった。またINH、RFP、SMの3剤耐性が66%に見られた。M. aviumの治療でINH、RFPの2剤を含むものは29例であった。

## 要VI-4

当院におけるMAC症による死亡例の検討

○齋藤武文<sup>1)</sup>・柳生久永<sup>1)</sup>・大塚真人<sup>1)</sup>・渡辺定友<sup>1)</sup>  
柳内 登<sup>1)</sup>・長谷川鎮雄<sup>2)</sup>

1) 国立療養所晴嵐荘病院

2) 筑波大学臨床医学系呼吸器内科

[目的] わが国において非定型抗酸菌症、特に*M. avium complex* 症(以下MAC症)の発生頻度は徐々に増加しており、結核症における減少速度の鈍化が明らかであるとはいえ、結核症に対する割合は益々増加してきている。しかしMAC症の実態はDNAプローブ法などの最新技術の開発導入により少しずつ明らかにされてきてはいるものの、実地臨床面とくに治療法に関する検討は未だ充分ではなく解決すべき問題点が多々ある。また今後AIDS症例の増加とともにMAC症に対する治療法はさらに重要となることは明らかである。今回、MAC症の治療法に寄与することを目的として当院においてMAC症により死亡した症例に関して臨床的検討を行ったので報告する。

[方法] 過去7年間に当院で経験し予後の検討ができたMAC症50例(男15例、女35例、年齢 $67 \pm 12$ 歳)の中で死亡した5例(男3例、女2例、年齢 $75 \pm 5$ 歳)を対象として胸部X線像、排菌量の推移などの臨床所見について非死亡例と比較することにより予後悪化因子について検討した。尚、非定型抗酸菌症の診断は国立療養所共同研究班の診断基準によった。

[結果および考察] 死亡例は非死亡例に比し男性の比率が有意に高く、高齢であり、診断時の胸部X線像においては有意に広範な病変を示し、また排菌量の推移においても大量持続排菌を示していた。5例中2例は副作用などのために化療中断後増悪し死亡し、2例においては化療続行にも拘らず改善が認められないまま死亡し、また1例においては排菌が停止していたにも拘らず細菌性肺炎と思われる合併症により死亡した。

[結論] MAC症においては男性、高齢、胸部X線像上病変の拡がり、広範であること、大量排菌が持続することおよび肺の荒廃化などが予後悪化因子と考えられた。

## 要VI-5

AIDS合併MAC症に関する臨床研究

○味澤 篤・増田剛太・根岸昌功・山口 剛(東京都立駒込病院) 青柳昭雄・豊田丈夫(国立療養所東埼玉病院)

[目的および方法] AIDSの合併症としてMAC症は大きな問題となっている。しかし、日本におけるAIDS合併MAC症に関する報告は少なく、また日本のAIDS合併MAC症が、*M. avium*によるものか、*M. intracellulare*によるものかに関する報告もない。今回われわれは本院AIDS患者のMAC症を分析し、あわせてDNAプローブ法をもちいてMACの同定を行ったので報告する。[結果] 臨床的にMAC症と診断した症例は5例で、他に1例よりMACが検出された。MAC症と診断した5例は、全例男性で平均年齢37歳(28歳~49歳)であった。これら症例における、HIV感染の危険因子は全例男性同性愛であった。またMAC症を併発する以前に、5例とも既にAIDS(4例はカリニ肺炎、1例はCMV網膜炎)を発症していた。MACは喀痰、血液、骨髓、十二指腸生検部などから検出された。全例抗結核剤を主体とした治療を行ったが、5例中4例は発症8ヶ月以内に死亡した。MACが検出された6例でDNAプローブ法をもちいてMACの同定を行ったところ全例*M. avium*であった。[考察] 欧米での報告と同様、MAC症は免疫不全のより進行したAIDS患者で見られた。また全身播種型であり、治療への反応性は悪かった。また本院でAIDS患者より分離されたMACはいずれも*M. avium*であり、米国での報告と同様であった。しかし関東地区における非AIDS合併MAC症も、*M. avium*の頻度が高いことから、*M. avium*によるMAC症がAIDSに特有であるか否かについては、さらに今後の検討が必要である。[結論] 本院MAC症は、免疫不全がより進行したAIDS患者で見られた。また全例*M. avium*によるものであった。

## 要VI-6

発症早期から経過が追えた*M. avium* complex症3例の気道病変の推移と喀痰の線毛上皮傷害性について。

○佐藤敦夫、網谷良一、久保嘉朗、弓場吉哲、新実彰男、橋本徹、縄田隆平、橋本尚子、鈴木克洋、田中栄作、村山尚子、川合満、久世文幸（京大胸部研感染症、内科1）

〔目的〕 従来、肺*M. avium* complex (以下MAC) 症に見られる気道病変は、先行する気道病変に引続きMAC感染が二次的に生じたものとして捉えられている。我々は初期には気道病変を認めず、MAC症の増悪に伴って気道病変が進行した3例を経験し、喀痰のヒノ粘膜線毛上皮傷害性を測定することができたので報告する。〔対象と方法〕 発症時には気道病変を認めず、MAC感染に伴い気道病変が進展した3例の臨床像、胸部X-p、CT所見の推移について検討した。また喀痰を100,000×gにて超遠沈してsputum solを得、擦過採取した正常ヒノ粘膜線毛上皮をMAC症のsputum solと対照液（緑膿菌感染気管支拡張症のsputum solおよびMedium 199）に浮遊させ、6時間に渡って線毛運動周波数と線毛上皮の形状変化の観察を行い、線毛上皮傷害性を評価した。〔成績〕

症例1は71才女性。右下葉の大葉性肺炎像にて発症。喀痰培養にてMAC症と診断された。MAC症の増悪を繰り返し、次第に広範な気管支拡張性変化が進行した。症例2は、81才女性。左中肺野の結節影にて発症。当初排菌が見られず肺結核症として治療されていたが、喀痰より持続的にMACが培養され、MAC症と診断された。次第に病巣は進展し気管支拡張像を認めるようになった。症例3は49才女性。両中肺野の結節影にて発症。当初排菌は見られず肺結核として治療されていたが、喀痰よりMACが持続的に培養され、MAC症と診断された。経過中、中葉の浸潤影とvolume lossが見られるようになった。いずれの症例も喀痰培養にてMAC以外の菌は培養されず、副鼻腔炎、呼吸器疾患の既往を認めなかった。またsputum solの線毛運動周波数は6時間後6.9±3.6Hz、4.9±3.4、3.1±3.9 Hz（対照は12.8±1.1Hz）と著明に低下し、同時に顕著な線毛上皮細胞の剥離脱落を認めた。

〔考案、結論〕 これらの症例は、MACによって一次的な気道病変をきたした症例と考えられた。また患者喀痰中にみられた気道線毛上皮傷害物質の存在が、気道病変の進展に深く関与すると考える。

## 要I-1

*M. bovis* BCGと*M. avium* Minoの感染による遅延型アレルギー

○中村玲子（国立予研・細菌）

抗酸菌の感染によりマウスに遅延型アレルギーが誘導される。その強さは抗原の量、感染経路、マウスの系統に影響されるが、抗原の種類によってもまた異なって来る。我々は、BCGの感染による遅延型アレルギーの発現と、*M. avium* Minoの感染における菌の増殖と細胞性免疫の誘導に関して長年研究してきた。この両者の抗酸菌感染には、細胞性免疫の表現型に大きな相違がある。BCGは遅延型アレルギーと抗菌免疫を強く誘導するのに対し、*M. avium*は血中抗体価を高め、遅延型アレルギーの表現は極めて弱い。これまでに行ってきた実験にもとずき、両菌種の感染におけるマウスの細胞性免疫の誘導の機作を比較してみたい。

マウスの系統をC57BL/10に定め、BCG日本株とBCGフランス株の静脈内接種後の脾臓内生菌数と遅延型アレルギーの成立を比較すると、日本株BCGは脾内では増殖せず、2週間後には脾内菌数は殆ど検出限界以下になる。しかし遅延型アレルギーはよく発現する。BCGフランス株は病原性が強く、マウスの脾内で接種後2週間は増殖がみられる。その後菌数が減少すると共に遅延型アレルギーの発現がみられる。一方、*M. avium* MinoをC57BL/10マウスに静注すると、菌は脾内で増殖を続け全く減少することはない。また、遅延型アレルギーの成立もみられない。この機作はサプレッサーT細胞の出現によるためであることが解っている。Minoの感染では細胞性免疫が抑制されるが、抗体産生は良好で、菌の増殖とともに上昇が認められる。

有毒結核菌*M. tuberculosis* H37Rvや*M. bovis* Ravenelの感染では菌は増殖するが遅延型アレルギーは強く発現し、*M. intercellulare* P39の静脈内注射は菌数の増殖もなく、遅延型アレルギーも顕著でない。このように菌種により誘導される免疫の性格が異なることの意義を検討してみたい。

## 要 I - 2

抗酸菌感染マウスの免疫応答。血中抗体と病変との関係について

○後藤義孝、永友俊江（宮崎大学微生物）、  
中村玲子（予研）

〔目的〕抗酸菌に対する抗体産生は人でも動物でも広く起ることが知られており、最近では感染の診断に利用しようとする試みがなされている。しかし抗酸菌感染時の抗体の役割についてはあまり研究がなされていない。今回は *M. avium* 感染マウスを中心に血中抗体価の推移と病変との関係についてしらべた。

〔方法〕C57BL/6 (B6) と同系の Bcg<sup>r</sup> congenic (Bcg<sup>r</sup>)

マウスに *M. avium* (Mino 株) を  $1 \times 10^6$  cfu 尾静脈に接種した。感染後定期的に肝と脾の重量を測定し、両臓器内の菌数をしらべた。肝の一部はホルマリン固定後、病理組織学的検索をおこない、形成された肉芽腫数をかぞえた。同感染マウスから血液を採取し、血清中の抗体を凝集反応と ELISA 法により測定した。なお凝集反応用抗原として *M. avium* ホルマリン死菌を、ELISA 用抗原として *M. avium* PPD を用いた。またこれとは別に、*M. tuberculosis* と *M. bovis* BCG を感染させた BALB/c マウス血清中の PPD に対する抗体を ELISA 法により測定した。〔結果〕C57BL/6 では3週から4週にかけて脾の腫大が著明となり、以後腫大は持続した。肝および脾内の菌数は感染の経過とともに増加した。一方、Bcg<sup>r</sup> マウスでは感染期間を通じ脾の腫大はみられなかった。また肝、脾内の菌数も感染期間を通じてほぼ横ばいか、むしろ減少した。B6 マウスでは感染初期から実験期間を通じ多数の肉芽腫が形成されたのに対し、Bcg<sup>r</sup> マウスではいずれの時期においても少数の肉芽腫しか形成されなかった。*M. avium* 感染マウスの凝集抗体は B6 でのみ認められ、感染の進行と共に上昇したが、Bcg<sup>r</sup> ではいずれの時期においても検出できなかった。ELISA 法では B6 は感染後期に高い抗体価 (>1,200) を示したが、Bcg<sup>r</sup> は低値で推移した。また BCG および H37Rv 感染マウスにおける抗 PPD 抗体 (IgG) は、どちらも感染後2週目から実験期間を通じて僅かながら検出された。

〔結論〕*M. avium* 感染マウスでは感染の増悪と抗体価の上昇とがよく一致した。しかし他の抗酸菌感染マウスでは病変と抗体との関係はよく分からなかった。

## 要 I - 3

非定型抗酸菌症におけるサイトカイン産生能の検討

○友田恒一・米田尚弘・塚口勝彦・吉川雅則・徳山猛夫彰啓・福岡和也・平井妙代子・成田巨啓・(奈良医大第二内科) 宮崎隆治・白井史朗・塚口真理子・村川幸市 (国療西奈良病院) 北村和道・竹中英昭・玉置伸二 (星ヶ丘厚生年金病院) 田坂博信 (広島大細菌学)

〔目的〕近年 *M. avium* complex 症 (以下 MAC 症) 患者の増加が報告されているが、MAC 症に対する生体防御機構に関しては不明点が多い。今回我々は MAC 症患者の単球、リンパ球のサイトカイン産生能を検討し各種サイトカインの役割を検討した。

〔対象〕MAC 症患者を排菌持続例18例、排菌陰性化例7例を対象とした。いずれも抗結核薬投与例であった。

〔方法〕末梢血中の単球、リンパ球を分離し単球は  $2.5 \times 10^5$ /ml、リンパ球は  $5.0 \times 10^6$ /ml に調整し各種抗原 (PPD S, PPD B, PPD Y) を  $10 \mu\text{g}/\text{ml}$  の濃度で添加、24 時間培養後上清のサイトカイン (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) を ELISA 法にて測定した。

〔結果〕

- 1) 抗原非添加時：排菌持続例では陰性化例に比べて IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  産生能は亢進し IFN $\gamma$  産生能は低下していた。IL-6 産生能は有意差はなかった。
- 2) 各種抗原添加時：排菌持続例では IL-1 $\beta$  産生能は他の抗原添加時 (*M. tuberculosis* の PPD S 抗原, *M. kansasii* の PPD Y 抗原) に比べ MAC 抗原である PPD B 添加時に特異的に亢進していた。TNF $\alpha$  産生能は PPD B 添加時には、PPD Y 添加時に比べ亢進していたが PPD S 抗原添加時とは有意差がなかった。IL-6, IFN $\gamma$  産生能は有意差はなかった。

〔考案〕

非定型抗酸菌も結核菌同様生体に侵入した際はまずマクロファージを中心とした細胞内殺菌をうけるとされ種々のサイトカインがその活性に役割を果たしていると考えられている。本検討では排菌持続例、陰性化例で単球、リンパ球の各種サイトカイン産生能を比較しさらに抗原添加時の特異性を検討した。この結果 IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  は抗原特異的に IFN $\gamma$  は抗原非特異的に非定型抗酸菌症の生体防御機能に関与していると推測された。

〔結論〕

非定型抗酸菌症において二三のサイトカインが生体防御に関与していると推測された。

## 要I-4

## 非定型抗酸菌症における末梢血NK細胞サブセット、NK活性に関する検討

○二宮英昭・原田進・原田泰子・本田純子・古賀丈晴・加治木章・高本正祇・石橋凡雄(国立療養所大牟田病院)

〔目的〕我々は、昨年の日本結核病学会総会において、非定型抗酸菌症(AM症)ではNK細胞サブセットが健常人と比較して増加することを報告した。そこで次に、AM症、肺結核症、健常人において、NK活性を測定し、比較検討した。

〔対象〕AM症9名、活動性の肺結核症8名、健常人27名を対象とした。末梢血NK細胞サブセット、NK活性は高齢化によって有意に増加したので、3群すべてにおいて、年齢を60才代から80才代に限定した。〔方法〕末梢血NK細胞サブセットは、モノクローナル抗体(抗Leu-7,抗Leu-11,抗Leu-19, Becton Dickinson社)を使用し、FACSアナライザーによって測定した。NK活性の測定は藤崎らの方法に準じて行った。すなわち、ヒト末梢血からリンオブレップによって単球を分離し、リンパ球をエフェクター細胞として用いた。蛍光物質(C-FDA)をラベルしたK562をターゲット細胞として、E/T比が10、20、40の条件で反応させ、%Cytotoxicityを蛍光自動測定装置(MPV-MT2, Leitz社)によって測定した。〔結果〕1)AM症では、現在までに測定した9例においては、健常人と比較し、NK細胞サブセット(CD16, CD56, CD57比率)には差を認めなかったが、NK活性は低下傾向を示した。2)肺結核症と健常人との比較では、NK細胞サブセット、NK活性共に差を認めなかった。

〔考察〕AM症の初期感染防御においてNK細胞が働いている可能性が報告されている。今回の検討において、肺結核症ではNK活性の低下を認めなかった。一方AM症ではNK活性が健常人と比較して低下していたことから、NK細胞の機能低下がAM症の発症および進展に関与している可能性が示唆された。

## 要I-5

## 末梢血単球によるMycobacterium tuberculosisのT細胞依存性細胞内殺菌のin vitroモデルの確立と応用(第二報)

○米田尚弘、友田恒一、吉川雅則、塚口勝彦、夫彰啓、福岡和也、徳山猛、成田啓啓(奈良医大第二内科), Jerrold J. Ellner(Case Western Reserve大)

〔目的〕ヒトの抗結核免疫に関わるmononuclear phagocyte systemの機序やmacrophage activating factorは明確ではない。抗酸菌に対する細胞内殺菌を評価するin vitroモデルが必要である。昨年の本学会総会で、我々は、ヒト単球がM. tuberculosisを貪食し、細胞内殺菌がT細胞依存性に起きるin vitroモデルの確立を報告した。今回、このモデルを用いて、PPD反応陽性者と陰性者における単球活性化機序の相違について検討したので報告する。

〔対象・方法〕PPD皮膚反応陽性、陰性各5例の健常人から、分離した単球モノレイヤーに、H37Raを貪食させ洗浄した。T細胞としては、autoおよびalloのdonor由来のナイロンウールカラム処理非付着細胞を用い、immuno-magnetic beads法により分離したCD4<sup>+</sup>、CD4<sup>-</sup>T細胞を感染単球に添加し7日間まで培養し、細胞内殺菌能活性化を単球内colony forming unit(CFU)を算定することにより評価した。

〔成績〕(1)PPD陽性群と陰性群の間で単球の細胞内殺菌能に有意差を認めなかった。(2)PPD陽性群で、CD4<sup>+</sup>T細胞添加単球は感染菌の69%を殺菌し、CD4<sup>-</sup>T細胞添加単球より有意に単球殺菌能を活性化した。この反応はclass II-MHC拘束性であった。(3)PPD陰性群では、CD4<sup>-</sup>T細胞添加単球はCD4<sup>+</sup>T細胞より有意に単球殺菌能を活性化した。この反応はMHC非拘束性であった。

〔考察・結論〕今回の検討で、PPD陽性者と陰性者ではほぼ同等の単球細胞内殺菌能が示されたことは興味深い。PPD陽性者で、CD4<sup>+</sup>T細胞がMHC拘束性に、PPD陰性者では、主としてCD4<sup>-</sup>T細胞がMHC非拘束性に単球を活性化した。

以上の成績より、in vitro細胞内殺菌モデルを用いて、末梢血単球が、T細胞依存性に結核菌を殺菌し、PPD反応陽性者と陰性者では、抗原特異性と、遺伝的拘束性の点で、活性化機序が異なる可能性が示唆された。

(本研究は、US Public Health Serviceのgrant AIの補助を得た)

## 要 I - 6

Cord factor (trehalose 6, 6'-dimycolate) の補体に対する作用

○安田勝紀 岡史朗 加島和俊 矢野郁也 (大阪市大 医 細菌)

[目的] ミコール酸を含む糖脂質 (MGL) は抗酸菌及びその近縁菌の最も特徴的な細胞壁表層成分で、肉芽腫形成能を始めとする様々な免疫薬理活性を有するが、補体系に対する作用については報告が極めて少ない。この度、各種MGLの補体結合能に関して検討を加えたところ、cord factor (TDM及びTMM) は強力な補体結合能を示すことが明かとなったので報告する。 [方法] (1) MGLの調製; *M. tuberculosis*H37Rv株及び*N. rubra* M1株の菌体から総脂質を抽出し、シリカゲル薄層クロマトグラフィー法を用いて各MGLを単離精製した。(2) MGLによる補体結合量の測定; 各種MGLをU底マイクロプレートに付着させた後、モルモット補体を加え、4℃でインキュベートした後、残存補体量を測定した。補体量の測定は感作羊赤血球を用い、Mayerの方法に従って測定した。 [結果及び考察] 今回の実験により、TDM, TMMは補体結合能を有し、その程度は*M. tuberculosis*のTDM, TMMはそれぞれ*N. rubra*のTDM, TMMに比べて強く、また、同じ菌から得たTMMはTDMに比べて強いことが明かとなった。一方、*N. rubra*のTMMと同じミコール酸分子種を持ち、糖部分の組成の異なるGM, MMには補体結合能は認められなかった。以上のことより、ミコール酸含有糖脂質の補体結合活性にはミコール酸がその活性の程度に関係し、且つ、糖部分の組成が活性の有無に関与することが推測された。さらに、ミコール酸 subclassの違いや糖部分の補体結合反応への影響について種々のMGLを用いて検討したい。

## 要 II - 1

非定型抗酸菌 *M. avium* complex (MAC) の血清型特異 GPL抗原と血清診断

○喬 超鷹<sup>1</sup> 水野浄子<sup>2</sup> 堀田久子<sup>1</sup>  
矢野郁也<sup>1</sup> 前倉亮治<sup>3</sup> 伊藤正巳<sup>3</sup>  
矢野三郎<sup>3</sup>

(<sup>1</sup>大阪市大・医・細菌, <sup>2</sup>相愛短大  
<sup>3</sup>国療・刀根山病院)

[目的] 非定型抗酸菌 *M. avium* complex (MAC) は、細胞表層成分である glycopeptidolipid (GPL) の糖鎖構造により少く共28種以上の血清型に分類され、天然より分離される菌株には動物種や地域差及び合併症により血清型に偏りがある。又血清型により病原性や免疫反応修飾活性にも差があるとされているがその機構は明らかでない。GPL抗原の構造はこれ迄 P. Brennanらが解析を進めその一部 (1, 2, 4, 8, 9, 12, 14, 17, 19, 20, 21, 25, 及び26) が明らかとなったがなお未知のGPLが多数存在する。我々はこれら血清型特異 GPL抗原と患者血清を用いた迅速診断法を確立するため、全てのGPL抗原を純化し、糖鎖構造の同定を進めているが、今回これ迄未知の3, 5, 7, 11, 13, 及び16型等の血清型特異糖鎖構造について検討した結果を報告する。

[実験方法] MACの各菌は、3%小川培地より7H11液体培地に移して2-3週間振蕩培養し、得られた菌体からクロロホルム・メタノール (2:1, V/V) を用いて脂質を抽出し、これを0.2N・KOHメタノールで37℃1hr処理して得たアルカリ安定脂質をSilica gelTLCで展開した後回収し、TFA水解、NaBH<sub>4</sub>還元及びアセチル化によりalditol acetateとしてGC及びGC/MSにかけて同定した。一方 intact GPLのFAB/MS (JEOL SX-102) 分析を行ない疑似分子 (QM) イオン (M+H<sup>+</sup>, M+Na<sup>+</sup>, M-H<sup>+</sup>等) から分子量を測定し、フラグメントイオンから糖の結合順序を推定した。

[結果と考察] MAC各血清型のGPL抗原は、TLC上各々特徴的なRf値と特有の発色を示すが血清型により完全糖鎖構造を有するものとそれ以外に一部糖鎖を欠損した不完全抗原も検出される。既知のGPL抗原をreferenceとして各alditol acetateを分析した結果、全ての血清型GPLに、3, 4-di-O-Me-rhamnose, 6-deoxy Talose及びL-Rhamnoseが検出された他、4-O-Me-Rha, 2-O-Me-Fuc, 2, 3-di-O-Me-Fuc等メチル他デオキシ糖が同定された。これらの糖組成にもとずき推定した分子量は、FAB/MS分析により得られた結果とよく一致した。

## 要Ⅱ-2

MAC由来抗原性糖脂質のMAC感染症血清診断における有用性の検討

○河尻 克秀・本田 育郎・渡辺 素子・戸井田 一郎(日本BCG研)・河又 国土(結核予防会複十字病 臨床検査)

[目的] 5-mycoloyl-beta-arabinofuranosyl-(1→2)-5-mycoloyl-alpha-arabinofuranosyl-(1→1')-glycerolは、MAC菌体のヘキササン抽出物中に存在する抗原性糖脂質である。この糖脂質は、テストしたMAC12株、および *M. scrofulaceum* 4株すべてに検出されたが、*M. tuberculosis* 6株及び *M. bovis* BCG 4株中には検出されなかった。そこで、この糖脂質に対する血清抗体価をMAC感染症の診断に利用出来るかどうかをELISA法により検討した。[方法] 96穴プレート各穴当たり1μgの前記糖脂質を抗原とし、100倍希釈した人血清及びアルカリフォスファターゼ標識抗ヒトIgM抗体を使用して常法によりELISAを実施した。MAC症患者血清及び結核患者血清は複十字病院より、コントロール血清は健康診断センターより入手した。[結果] MAC症患者血清の50.7%、結核患者血清の3.5%、健康血清の3.2%が陽性を示した。しかしMAC症患者血清を、採血時の喀痰培養検査結果により培養陽性及び培養陰性患者血清に分類すると、前者では陽性が87.1%であったのに対して、後者では7.1%であった。なお、培養陽性MAC症患者血清中には、非常に高い抗体価を示すものがしばしば見られた。[考察] 培養陽性のMAC症患者血清の大部分が、前記抗原性糖脂質に対してIgM抗体価陽性を示したことから、この糖脂質に対する血清のIgM抗体価は、少なくともMAC感染症の活動状態の指標になると考えられた。

## 要Ⅱ-3

抗cord factor抗体による結核の血清学的診断とその評価-抗原の比較検討(1)

○潘 炯偉・加島和俊・岡 史朗・矢野郁也(大阪市大医細菌)前倉亮治・伊藤正巳・矢野三郎(国立刀根山病院)河野弘明・佐野 守・望月和夫(協和メディックス研)

(抗酸菌の迅速診断法)

結核を始めとする抗酸菌感染症の血清学的診断法は従来その抗原の多様性や調製法の困難さ及び特異性の面から、実験的には抗体産生について多数の報告があるにもかかわらず実用化に至っていない。最近我々は結核菌の最も特徴的な細胞壁成分であるcord factorに対する抗体が結核及び非定型抗酸菌感染症患者に存在し、特に排菌陽性の活動性結核患者に高値を示すことを明らかにした(He Hua et al. 1991)。これらの抗体の検出法を確立するためには標準化された精製cord factorの調製とその反応性の解析が特に重要であるが、人型結核菌の強毒株を培養することはやや困難であることからより調製法の容易な各種Mycobacteriumのcord factorについてその反応性を比較検討した。[方法] 抗原の調製は、*M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv株を始めとする各種Mycobacterium及びNocardiaの加熱死菌からクロロホルム・メタノールで脂質を抽出し、silica gel TLCによりcord factor (trehalose 6,6'-dimycolate, TDM)を分離した。今回特にH<sub>37</sub>Rv及びA0YAMA B cord factorを抗原とし、ELISA法にて結核患者(89名)と健康人(31名)について血清(x160)抗体値を測定し、各種検定を試みた。[結果と考察] 結核患者(排菌陽性並びに陰性)血清中には既報の通り、人型結核菌 *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv株TDMに対するIgG抗体が高率に検出されるがELISA反応におけるOD分布図を比べてみると、一般にH<sub>37</sub>Rv cord factorを用いたときにA0YAMA B cord factorと比べてわずかに反応性が高かった。けれどもこれらの抗原のback groundにおける反応性も同様の傾向を示し、従ってpositive rate及びnegative rateの算出に差は認められなかった。次に抗原別に相関分析を行ったところ、同一施設で精製したH<sub>37</sub>Rv cord factorとA0YAMA-B cord factorの相関性は極めて良好であったが、別施設で精製したものと士ではややR値が低く又分散が大であった。次に対数分布図を作成したところ、いずれも対数正規分布を示し、又t検定により結核群と健康人群との間で有意差ありと判定された。なおROC分布についても各種抗原ともPPRの低値域で高いTPR値を示し、血清診断法として好ましい性質を有することが明らかとなった。

## 要Ⅱ-4

PCR法による*M.intracellulare*の検出

○山崎利雄・中村玲子(国立予防衛生研 細菌部)和田雅子(結核予防会複十字病院)

[目的] 培養菌および喀痰材料より抽出したDNAとSjöbringらの38kDaをコードするプライマーを使ってPCRを行い、結核菌群が検出できることを昨年の本学会において報告した。今回は、*M.intracellulare*のみを検出するプライマーについて検討したので報告する。  
[方法] DNA: 1%小川培地培養菌、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。プライマーの作製: Paoらの65kDaをコードするプライマー(YNP-1, YNP-2と命名)を用いて、*M.tuberculosis* H37Rvと*M.intracellulare* NIHJ1618のそれぞれのDNAのPCR増幅産物のシーケンスを行い、両者を比較し最もシーケンスの異なる部分よりセンス側プライマーを作製した(YNP-7と命名)。また、同じ65kDaのシーケンスを使ったHanceらのセンス側プライマーのコンプリメンタリーなシーケンスをYNP-8と命名し、アンチセンス側のプライマーとした。PCRの条件: DNAサーマルシーケンサー(岩城硝子社TSR-300型)を用いた。DNA変性94°C1分、アニーリング60°C1分、DNAの合成72°C1.5分で30-40回増幅し、その1/5量を2%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。[結果] 当研究室保存のリファレンス抗酸菌21菌種24株の1%小川培地培養菌より抽出したDNA 50ngをYNP-7, YNP-8を用いて上記の条件で30回PCRを行った。*M.intracellulare*のみが増幅されたが他は増幅されなかった。また、DDH小林抗酸菌同定キットにより同定された臨床株は、結核菌0/18株、*M.avium* 2/17株、*M.intracellulare* 8/8株が増幅された。喀痰76例より抽出したDNA溶液についてYNP-7, YNP-8を用いて40回のPCRを行ったところ3例がPCR陽性であった。この3例は、培養陽性でDDH小林抗酸菌同定キットによる同定結果は*M.intracellulare*であり、PCR法の結果と一致した。[結論] プライマーYNP-7, YNP-8は、抗酸菌21菌種24株のDNAを用いたPCRの結果、*M.intracellulare*のみを増幅した。その結果YNP-7, YNP-8が*M.intracellulare*に特異的なプライマーであることを確認した。また、YNP-7, YNP-8は、喀痰76例中3例を増幅し、これらは、培養法による同定結果と完全に一致した。

## 要Ⅱ-5

PCR法を用いた結核症の迅速診断の現状 - 当科における prospective study -

○比嘉 太, 草野展周, 稲留 潤, 嘉数朝一, 普久原浩, 兼島 洋, 橘川桂三, 斎藤 厚(琉球大 一内) 砂川正木, 大城盛夫(国療沖縄病)

[目的] 結核菌を標的としたPCR法は既に多くの報告がなされており、その迅速性および感度が優れている事が確認されている。しかし、実際の臨床におけるPCR法の結果の重要性あるいは、治療に与える影響などの検討は未だ少ない。私達の施設においても結核菌群を特異的に検出するPCR法を用いて結核症の診断に用い、その有効性をprospectiveに検討したので報告する。

[方法] Eisenachらの報告した primer pairを用いてPCR法を行った。本法は結核菌群を特異的に検出し、その感度は100 fgである。臨床検体からの試料作製には常法に従い、phenol/chloroform処理、ethanol沈澱によるDNA抽出を行った。

主治医からの検体提出の際、PCR法と同時に塗抹、培養を行い、結果を比較した。PCR検査依頼のあった場合、患者背景、検体の種類などと共にその検査を依頼する動機および治療に及ぼす影響などを併せて調査した。

[結果] 従来法との比較では、私達が用いたPCR法は感度100% (6/6)、特異性 90.1% (38/42)であった。

主治医がPCR法の検査を依頼する動機は①結核症は否定的だが、その確実な除外診断、②結核の確定診断がほしい、③塗抹陽性だが非定型抗酸菌との鑑別が必要、の順であった。治療をみると①では治療開始されている症例はなく、②、③の場合には全例既に開始されていた。PCR結果と併せてみると①群では殆どPCR法陰性であったが、陈旧性結核1例で陽性であった。②では殆どがPCR陽性であった。

PCR法の結果が治療に影響を及ぼしたのは1例あり、本症例は臨床経過から肺結核は否定的となり、抗結核薬の投与を一旦中止したが、PCR法が陽性となったため治療再開し、後に培養陽性と判明した。③のうち1症例ではPCR陰性で非定型抗酸菌症と推定され、培養で*M.intracellulare*と同定された。

[考案] PCR法を行うにあたっては、検査自体の精度管理が最も重要であるが、同時に臨床的意義を併せて検討する必要がある。今後、症例を増やして検討する予定である。

## 要Ⅷ-1

## 若年者結核の予防可能例の検討

○白井千香(神戸市東灘保健所) 中瀬克己(灘保健所)  
 千原三枝子(中央保健所) 片上祐子(長田保健所)  
 内藤祐子(垂水保健所) 樋口純子(西保健所)

〔目的〕 結核菌自然感染率の少ない若年者の結核発症例について、保健所の結核管理の立場から「予防可能であったかどうか」を検討した。〔方法〕 神戸市内の6保健所管内の新登録結核患者(1990年1~12月)553例(男369例 女184例)のうち菌陽性肺結核患者197例(男136例 女61例)について、結核サーベイランス登録情報と結核個人票の記載内容より性・年齢・菌所見・登録時病型・発見方法・発見期間・結核家族歴・検診受診歴を調査した。そのうち29歳以下の16例(男9例 女7例)については、さらにBCG接種歴・ツベルクリン反応検査の有無・発病の経過・社会的背景(職業・生活状況など)を調査し、予防可能であったかどうかを検討した。阿彦の定義(結核 Vol.66(9)1991)を参考に、現状での問題点を挙げた。〔結果〕 菌陽性肺結核患者 197例のうち、29歳以下の若年者は16例(8%)であった。年齢分布と職業; 0-9歳 1例(乳児) 10-19歳 2例(学生) 20-29歳 13例(学生4主婦1 有職者6 無職者1 不明1) 平均年齢22.8歳。菌所見; 塗抹陽性13例、培養のみ陽性 3例。発症から診断までの期間; 1カ月以内 5例、1~3カ月 5例、3カ月以上 4例、不明 2例。結核家族歴; 有 2例、無14例。BCG接種歴; 有 6例、無 1例、不明 9例。ツ反検査; 有 3例、無または不明13例。今回の若年発症例では合併症や医学的ハイリスクは無かった。197例のうち予防可能例は 58例(男35例 女23例)で29%、29歳以下の16例のうち予防可能例は6例(男3例 女3例)で38%と、若年者の方がやや予防可能の割合が高かった。〔考察〕 予防可能であった6例の問題点は、以下のとおりである。①結核既往の家族歴のある乳児の例では定期的ツ反、BCGが遅れた。②有症状を放置し4カ月以上受診が遅れた。③受診時に胸部X線撮らず6カ月以上診断が遅れた。④肺炎との診断で入院治療を受け1年以上診断が遅れた。⑤職場の定期検診がなかった。⑥結核患者が発生した職場で接触者検診が不徹底だった。乳児を除いては、若年者に特徴的な予防可能例の要因はなかったが、若年者の結核対策において家族検診や乳幼児の感染予防については、保健所が今後も重要な役割を担うと考える。

## 要Ⅷ-2

## 家族接触者検診についての考察(乳幼児結核発病予防可能な観点から)

○高松 勇、亀田 誠、村山 史秀、井上 寿茂、土居 悟、豊島 協一郎(大阪府立羽曳野病院小児科)

〔目的〕 乳幼児結核は身近な成人からの感染であり、家族接触者検診が適切に行われれば、ほとんどが発病予防可能である。しかし現実には、家族接触者検診の不適切から発症を防ぎ得なかったと考えられる症例に遭遇する事がしばしばある。そこで当科を受診した乳幼児結核患児に実施された家族接触者検診の状況を検討したので報告する。〔対象〕 1985-92年の8年間に当科を受診した、5歳以下の乳児結核患児50例。〔成績〕 発病予防が可能と考えられた症例は12例(24.0%)存在した。12例での問題点は以下のとおりであった。1. 家族接触者検診の対応が不徹底であったものが9例。内訳は、未実施が1例、遅れがみられたものが3例、検診内容に問題のあるものが5例。5例の内訳は、ツ反未実施が1例、感染源発見直後の検診でツ反が陰性でINHの未服用が2例、感染源発見直後の検診でツ反が陰性で放置が1例、ツ反が皮下注で再検せずが1例。2. 住民検診で自然陽転児の放置が2例。3. 化学予防の不規則服用が1例であった。

〔考察〕 成人を対象とした検診では、発病者を早期に発見する事に重点が置かれるが、小児を対象とした検診では、発病者の発見以上に、被感染者の発見と発病予防に重点が置かれなければならない。この点から検診の今後の改善点を示す。1. 検診時期は乳幼児は感染源発見後即刻(1次検診)と2ヶ月目(2次検診)の2回が適当。2. 検診項目はツ反と胸部X線が必須。ツ反が技術的に問題があれば必ず再検する事。3. 第一次検診時、BCG未接種者ではツ反が陰性例でも、感染源隔離後2ヶ月目まではとりあえずINHを服用し、2ヶ月目の再ツ反で感染の有無を判定する事。4. 被感染者に対しては、化学予防を積極的に実施し、服薬は終了するまで指導する事。

## 要Ⅷ-3

## 当所における結核予防内服の調査

○許 栄宏・松田美彦・鶴田兼春・瀬倉 敬・山口智道（結核予防会第一健康相談所）

〔目的〕 結核予防内服の動機、適応の基準、内服の状況、特に脱落及びその影響因子を知るため、当所の患者を retrospective に調査した。〔対象〕

平成2年1月～3年12月まで当所にて予防内服を受けた262例を対象とした。対象群の年齢は $13.8 \pm 6.8$ 歳で、性別は男150例、女112例であった。ほとんどの症例は都内の各保健所より紹介された患者であった。〔方法〕 外来で実際に処方された日数を理論内服日数（予防法上許可された日数又は医師の指示による日数）で割ったものを内服率とした。〔結果〕 (1) 動機としては、検診によるのは14例、接触者検診によるのは248例であった。その内に血縁関係者は82例、非血縁者は166例であった。(2) 投与の適応は基本として、平成元年厚生省結核対策の基準に基づいたものでしたが、初診医の判断又は紹介先の保健所の要望によるものもあった。特に家庭内発病者が居る幼児と集団感染の恐れがあった時、基準に満たさなくても投与したことがある。(3) 全員の内服率は $81.1 \pm 25.7\%$ であったが、 $<50\%$ は36例(13.7%)、 $<25\%$ は21例(8.0%)であった。(4) 年齢別で内服率をみると、0-12歳は $90.9 \pm 17.0\%$ 、13-18歳は $81.7 \pm 22.7\%$ 、19-29歳は $68.5 \pm 32.6\%$ であった。内服率は年齢が高い方に有意に低かった。発病者が血縁者の場合の内服率は $86.8 \pm 21.4\%$ 、非血縁者の $77.3 \pm 27.6\%$ と比較し、有意に高かった。また、13歳以上の性別をみると、男性の $73.1 \pm 28.5\%$ は女性の $81.9 \pm 26.2\%$ より有意に低かった。(5) 副作用としては、皮疹5例(2.0%)、しびれ2例(0.8%)、GPT上昇1例(0.4%)が認められた。(6) 231例は内服後のX線追跡ができ、その期間は $8.3 \pm 5.1$ 月、全員に発病を認めなかった。

〔結論〕 脱落を防ぐため、医療機関と保健所の協力が重要で、特に高齢層、男子、非血縁者が発病者の場合、内服の必要性を患者に十分に理解してもらわなければならない。

## 要Ⅷ-4

## 外国人学校、小中学生のツベルクリン反応の結果。

○高野智子・平山典保・佐藤信英（大田病院）  
下出久雄（病体生理研究所）

〔目的〕 近年結核罹患率は著しく低下しているが、1980年代にはいり、罹患率減少速度が鈍化してきている。若年者では、未感染者が増加しており、集団感染の危険性が高いと考えられる。このような状況の中で、ツベルクリン反応（以下ツ反）の成績を集積することは、重要なことと思われる。今回我々は、乳幼児期にツ反、BCG接種を1回受けたのみの某外国人学校の小中学生の集団にツ反を実施する機会を得た。ツ反、BCGを繰り返し接種しておらず、特異な集団であり、コントロールとしての意味も高いと思われたので、その結果を分析して報告する。

〔対象及び方法〕 対象は、東京都内の某外国人学校の小中学生167名である。1990年度小学1年生中学1年生3年生、1991年度小学1年生3年生4年生5年生6年生中学1年生3年生、及び1992年度小学1年生である。

方法は一般診断用ツベルクリン液を皮内注射し48時間後に発赤の長径と短径を計測しその平均径を算出し分析した。ツ反及びBCGの既往は、母子手帳で確認し、家族の結核歴も同時に調査した。

〔結果〕 全学年のヒストグラムは、左にかたよった単峰性分布で、各学年ごとのヒストグラムも同様であった。全学年で、ツ反5mm未満の陰性者は16%、各学年ごとでは小学2年生の36%を最高に、91年度小学1年生の0%で最低であった。

40mm以上の陽性は全体で1%であった。発赤径の平均値は小学123年生で、平均値10.880、標準偏差6.208、小学456年生で、平均値11.755、標準偏差6.382、中学123年生で、平均12.806、標準偏差9.590だった。各グループ間に、 $t$ 検定で統計学的有意差は認められなかった。高学年ほどツ反が減弱する傾向はなかった。

## 要IV-1

特異な病理所見を示し発見が遅れ全身播種性結核を呈した1症例

○亀田誠・村山史秀・高松勇・井上寿茂・土居悟・豊島協一郎（大阪府立羽曳野病院小児科）  
菊井正紀（同病理診断科）

近年の小児の結核の減少はめざましいが、同時に結核に対する認識も低下させている。今回我々は腋窩リンパ節腫脹を初発とし非特異的な病理所見を呈したため発見が遅れ、約2年後胸部レントゲンで粟粒結核を疑われ初めて診断された症例を経験したので報告する。〔症例〕12歳、女兒。（現病歴）平成2年2月左腋窩リンパ節腫脹に気付き某病院受診。切開排膿で一時軽快するがその後も治癒せず3年11月同部の摘出術行い Granulation lymphadenitis（猫引っかき病疑）と診断された。（後に当科で Ziehl-Neelsen染色で抗酸菌が確認された。）しかしツ反陰性で高熱が持続し精査目的で平成4年3月他院紹介受診。胸部X線写真で粟粒結核、上記摘出術後の開放創部から鏡検で抗酸菌多数、3月4日当科紹介入院となる。（BCG歴）昭和60年、61年に接種歴有り（入院時検査）菌検査は左腋窩創部糜爛面からG6号培養(2+)を認めDNAプローブ法で人型結核菌と同定。左中耳塗抹陰性培養(+1)尿塗抹陰性培養(+1)、胸部X線ではびまん性粒状影であり全身に播種していた。炎症反応は強度。貧血と低蛋白血症あり。ツベルクリン反応は疑陽性。（入院後経過）左腋窩リンパ節結核、粟粒結核としてINH、RFP、SM、PZA. で治療を開始し腋窩部の結核菌は治療開始2ヵ月目に陰性化した。当初はP. aeruginosa感染の合併を認め抗生物質の併用が必要であった。その後次第に症状検査所見共に改善したが左腋窩部からは塗抹陽性培養陰性の菌所見が持続し治療5ヵ月目に同部のデブリートメントを実施し改善を認めた。治療6ヶ月目に両膝の動作時痛を認めレントゲンで骨硬化像の散在を認め骨結核の合併が疑われた。経過中、免疫学的検査に変化がみられた。〔考察〕今回の症例では結核としては非特異的な病理組織所見でありZiehl-Neelsen染色が未実施であったため診断が遅れたと考えられた。原因不明の肉芽腫性病変では結核菌検査を加える必要がある。

## 要IV-2

鑑別困難だった肺結核症例の臨床的検討

○篠川真由美、横田樹也、伊藤和彦、中俣正美、大野みち子、月岡一治、土屋俊晶、近藤有好（国療西新潟病院呼吸器科）

〔目的〕肺結核症は減少傾向にあるものの、日常診療では、その鑑別に苦慮することも多い。そこで、私たちは他の肺病変と鑑別困難であった症例について、その要因を検討し今後の診療に役立てることを目的とした。〔方法〕1987年から1992年の5年間に経験した6症例を対象としretrospectiveに臨床的検討を行った。〔成績〕6症例のうち3症例は、他の呼吸器疾患を合併しており、その内訳は全身性エリテマトーデス(SLE)に伴う間質性肺炎(IP)が1例、慢性関節リウマチ(RA)に伴うIPが1例、肺癌を伴う特発性間質性肺炎(IIP)との合併例が1例であった。SLEに伴う症例は、免疫抑制剤使用中に発熱と右下肺野に浸潤影が出現し、細菌性肺炎として治療されたが改善せず、2か月後に喀痰から結核菌が証明された。RAに伴う症例は、左上肺野に浸潤影が出現し細菌性肺炎として治療されたが改善せず、喀痰からも有意菌がなく、気管支肺胞洗浄液(BALF)で結核菌が証明された。IIPに伴う症例は、左中肺野、下肺野に斑状影を認めたが喀痰塗抹、BALFともに陰性でその後の喀痰培養で結核菌が証明された。治療後、下肺野の陰影は改善したが、中肺野の陰影は増強し、肺癌が証明された。他の3症例は、呼吸器疾患の合併はなく、うち2例は、当初肺化膿症が疑われた。1例は、アルコール依存症で、左上肺野にニボーを伴う空洞を認め、喀痰からはMRSAのみが検出され、抗生剤で一時改善したが、その後の喀痰培養で結核菌が証明された。2例目は、右上肺野にニボーを伴う空洞を認めたが、喀痰では有意菌がなく、気管支擦過を行ったところ、翌日の喀痰でガフキー1号を認めた。3例目は、高熱と右下肺野に気管支透亮像伴う浸潤影を認め細菌性肺炎として治療されたが改善なく、BALFでガフキー3号が証明された。〔考察〕肺結核症の確診には結核菌の証明が不可欠であるが、他の呼吸器疾患を伴っている症例、また、胸部X線所見で、肺結核症の特徴的所見に乏しい症例では、診断までに時間を要していた。結核症を疑いながら喀痰、胃液などで菌を証明できない場合は可能なかぎり、気管支洗浄、擦過などを行うべきと考えられた。〔結論〕鑑別困難であった肺結核症例について、その要因を検討し早期診断への対策を考察した。

## 要IV-3

## 診断に苦慮した肺結核症例の検討

○鎌田有珠・岸不盡彌・佐藤俊二  
(国立療養所札幌南病院内科)

[目的] 肺結核症の診断は胸部レ線写真、喀痰検査、ツ反などにより総合的になされるが、胸部レ線写真の所見と喀痰における排菌の有無に解離を認めることも稀ならず経験される。典型的な有空洞の症例で排菌をみないことがある一方で、排菌を認めてはいるもののむしろ他の疾患を疑う胸部レ線像を呈することもあつた。そこで当院に入院した患者について上記の様な所見を呈した症例について検討した。

[方法] 1989年1月から12月までに当院結核病棟に入院した患者192例のうち、肺結核後遺症例、再入院例、非定型抗酸菌症例などを除き、活動性肺結核と考えられた105例を対象とした。排菌の状況を入院前、入院後塗抹、入院後培養のそれぞれにつき陽性、陰性で分類し計8群に分け検討した。

## [成績]

- 1)入院前陽性群は70例であつた。そのうち、入院後塗抹、培養とも陽性群は42例。入院後塗抹陽性、培養陰性群は4例。入院後塗抹陰性、培養陽性群は13例。入院後塗抹、培養とも陰性群は11例であつた。
- 2)入院前陰性群は35例であつた。そのうち、入院後塗抹、培養とも陽性群は13例。入院後塗抹陽性、培養陰性群はなし。入院後塗抹陰性、培養陽性群は3例。入院後塗抹、培養とも陰性群は19例であつた。
- 3)入院前陽性であつたものの、入院後は塗抹、培養とも陰性であつた11例は有空洞例6例を含み、気管支肺胞洗浄液から陽性が2例、喀痰塗抹陽性が3例、培養陽性が6例であつた。
- 4)入院前後を通じて一度も排菌を認めなかつた19例の内、治療施行により改善し、最終的に肺結核と診断したものは14例、他疾患と診断したものは5例であつた。

## 要IV-4

## 下肺野結核の臨床的検討-診断の遅れを防ぐために-

○柳生久永<sup>1)</sup>・大塚真人<sup>1)</sup>・斎藤武文<sup>1)</sup>・渡辺定友<sup>1)</sup>  
柳内 登<sup>1)</sup>・長谷川鎮雄<sup>2)</sup>

- 1) 国立療養所晴嵐荘病院
- 2) 筑波大学臨床医学系呼吸器内科

[目的] 通常の部位に病変を有する肺結核の診断はある程度の経験を有する臨床医ならばさほど困難ではない。他方肺門以下の肺野に主たる病変を有する下肺野結核は細菌性およびマイコプラズマ肺炎などの鑑別が困難なことがあり、診断の遅れはもとより、時には正確な診断がなされないまま排菌源として放置されることがある。ある報告によると下肺野結核は増加傾向にあるとされ、その診断の重要性はさらに高まるものと思われる。今回、我々は下肺野結核の診断能の向上を目的として臨床的検討を行ったので報告する。

[方法] 対象は当院において過去7年間に経験した培養陽性の初回治療肺結核症245例(男185例、女60例、年齢 $52 \pm 20$ 歳)であり、そのうち通常の部位に病変を有する肺結核(以下、上肺野結核)は230例(男176例、女54例、年齢 $49 \pm 20$ 歳)であり、下肺野結核は15例(男9例、女6例、年齢 $61 \pm 20$ 歳)である。上肺野結核と比較することにより下肺野結核の臨床的特徴を、細菌性およびマイコプラズマ肺炎と比較することによりその鑑別診断上留意すべき点を病歴、臨床検査所見および胸部X線所見について検討した。

[結果および考察] 下肺野結核は上肺野結核に比しDoctors' delayが有意に長く、胸部X線所見上均等影パターンが多い傾向にあつたが病歴および臨床検査所見においては明らかな差異は認められなかつた。また下肺野結核は細菌性およびマイコプラズマ肺炎との鑑別診断上、病歴においては胸部異常陰影を指摘された既往があること、喀痰が少ないこと、発熱は無治療でも軽快することがあること、臨床検査所見においては炎症反応、白血球数は比較的軽度の上昇に留まること、リンパ球数減少が認められること、胸部X線所見においては容積減少を伴うこと、胸膜肥厚および石灰化陰影を伴うことがあることなどに留意することが重要であると考えられた。

[結論] 下肺野結核にはいくつかの特徴的な所見があり、それらに留意し鑑別診断をすることが重要であると考えられた。

## 要IV-5

## 肺結核として治療された非結核性肺疾患の検討

○豊嶋幹生\*, 佐藤篤彦, 千田金吾, 早川啓史,  
岩田政敏, 秋山仁一郎(浜松医大2内)  
谷口正実(藤枝市立志太総合病院\*)  
白井正浩, 岸本 肇(国療天竜病院)

〔目的〕 日常臨床上, 肺悪性腫瘍や炎症性肺疾患と肺結核はしばしば鑑別困難な場合がある。今回, 我々は肺結核として診断治療され, 後に非結核性肺疾患と判明した症例について検討を加え, 診断過程の問題点等を明らかにすることを目的とした。〔方法〕 前医または当院, 関連施設にて肺結核を疑われ, 抗結核剤を投与されていたが後に非結核性肺疾患と確診がついた9例について胸部X線所見, 肺結核と診断された根拠, 診断医, 非結核性肺疾患と判明した過程を検討した。〔結果〕 肺結核として治療された非結核性肺疾患の内訳は原発性肺癌6例(腺癌4, 扁平上皮癌2), サルコイドーシス(サ症)2例, びまん性汎細気管支炎(DPB)1例であった。肺癌6例のX線所見は結節影5例(左S<sup>1+2</sup>1例, 右S<sup>2</sup>2例, 右S<sup>6</sup>2例; 空洞3例, 散布巣1例, 石灰化1例), 浸潤影1例(右S<sup>2</sup>, 空洞あり)でいずれも結核の好発部位に存在し画像上も結核の特徴を有していた。2例は呼吸器専門医がX線所見のみで結核と診断したが治療により陰影が不変であったため, 経気管支生検を施行し肺癌と診断した。4例は呼吸器専門医がX線所見から結核を疑い気管支鏡検査を施行したが確診に至らず, 抗結核治療中陰影が増大し, 1例は2回目の経気管支生検にて, 2例は開胸生検にて, 1例は経皮的針生検にて肺癌と診断した。サ症2例のX線所見は上葉収縮型1例, 上肺野多発結節影+BHL1例で前医(一般内科医)にてX線所見から抗結核治療を受けていたが, 陰影が不変であったため, 当科を紹介され, サ症を疑い, 1例は臨床像, BALF所見より, 1例は開胸肺生検により診断した。DPB1例ではびまん性粒状影より開業医が粟粒結核と診断し抗結核治療を受けていたが, 軽快せず, 当科を紹介され, 臨床像よりDPBを疑い, 開胸肺生検にて診断した。〔結論〕 画像所見のみでの結核と肺癌の鑑別は専門医でも困難なことがあり, 確診に至るまで可能な限りの精査が必要であると考えられた。結核と非結核性びまん性肺疾患の鑑別は専門医では比較的容易であるが, びまん性肺疾患の認識の薄い非専門医では誤診されることもあり, びまん性肺疾患についての知識の普及が望まれる。

## 要VII-1

Ciprofloxacinの抗酸菌に対する*in vitro*抗菌活性と同剤内服後の*in vivo*血中濃度との比較検討

○岡田明子・竹田 宏・工藤 豊\*・宮下吉弘・秋山一夫・石井慎一・菊地一郎・児島 章・王 金城・広瀬博章・長澤 博・吉村邦彦・田井久量・岡野 弘(慈恵医大第三病院内科第2, \*済生会川口総合病院)

〔目的〕 近年, ニューキノロン剤の難治性肺結核や一部の非定型抗酸菌症に対する有用性が示唆されている。今回我々は ciprofloxacin (CPFX)の結核菌を中心とした抗酸菌に対する*in vitro*の抗菌活性と, 健常者および肺結核を含む呼吸器疾患患者のCPFX投与後の血中濃度を検討した。〔方法〕 *in vitro* 抗菌活性の検討には, 当院に1990年3月より1991年7月まで外来及び入院した患者より分離された*M. tuberculosis* 54株, *M. avium* complex 21株, *M. kansasii* 2株, *M. fortuitum* 2株の計79株を用いた。CPFX100mg力価を0.1N NaOH 3ml, 滅菌精製水7mlで溶解した後, 滅菌精製水で希釈, 1%小川培地に添加し5, 2.5, 1.25μg/ml含有の小川培地を作製した。これらに患者の喀痰より分離された菌株を一定量接種し, 薬剤を含有しない小川培地での菌の発育を対照として発育阻止状況を観察した。CPFX血中濃度の測定は, 健常成人志願者10人に400mg単回投与した際の血中濃度と, 最低1週間CPFX400mg朝1回内服している呼吸器疾患患者10人(肺結核7人, 非定型抗酸菌症1人, 肺炎2人)のCPFX内服後の血中濃度をそれぞれ経時的に測定した。〔結果〕 *M. tuberculosis* はCPFX 2.5μg/mlで77.8%の株が発育を阻止された。*M. avium* complex は5.0μg/mlで57%の株が発育阻止された。健常成人のCPFX400mg内服後の血中濃度は60分後に平均2.15μg/mlに達し, その後漸減, 240分後には0.94μg/mlとなった。最高血中濃度の平均値は2.39μg/mlであった。CPFX内服中の呼吸器疾患患者ではCPFX投与後の血中濃度の上昇は緩徐で, 240分後に平均1.67μg/mlを示し次第に漸減した。最高血中濃度の平均値は1.82μg/mlであった。〔考案〕 *M. tuberculosis*, 及び *M. avium* complex に対するCPFXの抗菌活性と400mg単回投与の成績から, *M. tuberculosis*に対しCPFX400mg単回投与量は概して不十分であり, また*M. avium* complexに対しては, さらにそれが指摘される。今後, 増量投与等につき検討が必要であると思われる。

## 要Ⅶ-2

## Tosufloxacinの抗酸菌症治療薬としての可能性

○河原 伸・多田敦彦・竹内 誠・神坂 謙・岡田千春・三島康男・宗田 良・高橋 清・木畑正義・永礼 旬・北野裕子(国療南岡山病)

[目的]抗酸菌症に対する治療における tosofloxacin (TFLX)の有用性を評価すべく *in vitro* 抗菌活性ならびに薬剤投与後の血中濃度を検討した。

[方法] (1) 菌株: 薬剤感受性試験には1%小川培地上で継代された基準菌株7株および臨床分離菌株24株(菌種は *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*, *M. chelonae subsp abscessus*)を使用した。なお、*M. avium*と *M. intracellulare*はDNA probe testにより同定を行った。(2) 薬剤: TFLXは富山化学より、また対照薬とした ofloxacin (OFLX)は第一製薬より原末の形で受領し薬剤感受性試験に使用した。(3) 薬剤感受性試験: 最小発育阻止濃度(MIC)測定は束村の提唱する“actual count法”により行った。

(4) 血中濃度測定: 健康成人男子5名に食後 TFLX tosilate 150mg (TFLX 102mgに相当)を服用させ1, 2, 4, 6, 8時間後に採血を行い血中濃度を測定した。測定は *Escherichia coli* Kp株を検定菌とするペーパーディスク法で行った。

[成績] (1) 諸種抗酸菌に対する OFLX, TFLXの MIC( $\mu\text{g}/\text{m}$ )はそれぞれ、OFLX-sensitive *M. tuberculosis*: 0.63~1.25, >10, *M. avium*: 2.5~5, >10, *M. intracellulare*: >10, >10, *M. kansasii*: 0.32~0.63, 5~10, *M. fortuitum*:  $\leq$ 0.16, 0.16~2.5, *M. scrofulaceum*: 0.32, 0.63, *M. chelonae subsp abscessus*: >10, >10であった。(2) TFLX tosilate 150mg服用1, 2, 4, 6, 8時間後の TFLXの血中濃度はそれぞれ0.66, 0.63, 0.53, 0.35, 0.31  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

[考察] 諸種抗酸菌に対する TFLXの *in vitro* 抗菌活性は OFLXのそれより劣り、その体内動態から臨床的には *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*以外の抗酸菌症に対して治療効果は乏しいものと推定される。

## 要Ⅶ-3

## Sparfloxacinの抗酸菌症治療薬としての可能性

○河原 伸・多田敦彦・竹内 誠・神坂 謙・岡田千春・三島康男・宗田 良・高橋 清・木畑正義・永礼 旬・北野裕子(国療南岡山病)

[目的] ニューキノロン系抗菌剤 sparfloxacin (SPFX)の抗酸菌症治療薬としての可能性を評価すべく *in vitro* 抗菌活性並びに体内動態について検討した。

[方法] (1) *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. scrofulaceum*, *M. chelonae subsp chelonae*, *M. chelonae subsp abscessus*, *M. nonchromogenicum*, *M. gordonae*, *M. xenopi*の計11菌種に対する SPFXの最小発育阻止濃度(MIC)を“actual count法”により測定した。なお、*M. avium*と *M. intracellulare*はDNA probe testにより同定を行った。(2) 呼吸器感染症を有する患者4例を対象に SPFX100mgを食後経口投与し、その血中濃度を bioassay法により測定した。

[成績] (1) 諸種抗酸菌に対する MIC( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )は ofloxacin-sensitive *M. tuberculosis*: 0.16~0.32, ofloxacin-resistant *M. tuberculosis*: 0.63~2.5, *M. avium*:  $\leq$ 0.63~10(11株中7株は1.25以下), *M. intracellulare*: 2.5~>10(23株中17株は10以上), *M. kansasii*:  $\leq$ 0.08~0.16, *M. fortuitum*:  $\leq$ 0.08, *M. scrofulaceum*:  $\leq$ 0.08, *M. chelonae subsp chelonae*: 0.63, *M. chelonae subsp abscessus*: >10, *M. nonchromogenicum*: 1.25, *M. gordonae*: 0.08, *M. xenopi*: 0.08であった。(2) SPFX投与2, 4, 6, 8, 12時間後の血中濃度はそれぞれ0.78, 0.92, 0.82, 0.80, 0.73  $\mu\text{g}/\text{ml}$ であった。

[考察] SPFXはその *in vitro* 抗菌活性および体内動態から *M. tuberculosis* (ofloxacin-resistantも含めて), *M. avium*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae subsp chelonae*, *M. scrofulaceum*, *M. nonchromogenicum*, *M. gordonae*, *M. xenopi*による感染症に対して有効な薬剤であることが予想される。

## 要Ⅶ-4

## 結核症に対するニューキノロン剤の基礎的検討

○大野秀明、小川和彦、宮崎義雄、橋本敦郎、  
朝野和典、賀来満夫、古賀宏延、河野 茂、  
原 耕平（長崎大学第二内科）

【目的】 結核症に対する内科的治療は、INHやRFPなどの抗結核薬の開発により、良好な成績が得られるようになった。しかし、多剤耐性菌による感染や、世界的なAIDSの蔓延による結核や非定型抗酸菌感染症の増加など、その治療の困難さが問題となっている。新しいリファマイシン系薬剤やフェナジン系薬剤の開発が見られる中、ニューキノロン剤も抗酸菌に対して効果が期待される薬剤の一つである。われわれは、各種キノロン剤の結核菌に対するin vitroの抗菌活性、およびin vivo効果について検討したので報告する。【方法】

RFP, INH, EB, ENX, OFLX, CFX, SPFX, TFLX, TA167, LFLX, OPC-17116の11薬剤の結核菌に対するMICを測定した。BALB/c マウスに結核菌H37Rv(京大、久世教授より分与)を注入し、全身感染モデルを作成後、無治療群、RFP群、OFLX群、CFX群、SPFX群の各治療群に分けて治療効果を比較検討した。【成績】 結核菌（14株）に対する各種薬剤の抗菌活性をMIC90 (μg/ml)で比較すると、RFP; ≤0.05, INH; 0.2, EB; 100<, ENX; 25, OFLX; 1.56, CFX; 0.78, SPFX; 0.2, TFLX; 100<, TA167; 3.13, LFLX; 12.5, OPC-17116; 3.13であった。結核菌感染マウスの治療実験では、無治療群とCFX群が感染後45日以内に全例死亡したのに対し、RFP、OFLX、SPFXの三治療群は100%の生存率を示した。【考察および結論】 結核菌感染症の化学療法はRFPやINHを含む多剤併用療法が一般的であるが、EBやSMに副作用がある症例や、耐性菌感染の場合などには、第三の併用薬の選択に苦慮することも少なくない。今回の結核菌に対する各種薬剤の抗菌活性の検討では、従来の第一選択薬が優れた成績を示した。一方、ニューキノロン剤はさまざまな抗菌力を有したが、なかでもSPFX, CFX, OFLXが優れ、ついでTA167, OPC-17116が良い成績を示した。これらの成績を反映して、in vivoの実験成績においてもその有効性が証明され、今後は実際の臨床例に対する検討が必要と思われる。

## 要Ⅶ-5

## 最近10年間の国立療養所東京病院における肺結核に対するニューキノロン剤の臨床的有用性

国立療養所東京病院 呼吸器科

○山領 豪、宍戸春美、永井英明、倉島篤行、  
川辺芳子、大塚義郎、佐藤紘二、工藤 禎、  
毛利昌史、片山 透  
国立療養所東京病院 臨床検査科 真壁朝秀

【目的】 肺結核症におけるニューキノロン剤 (NQ) の使用状況および有用性についてretrospectiveな検討を行い、今後のNQの適応について考察したので報告する。

「方法」 1983年から1992年までの最近10年間に当院に入院または外来通院の肺結核症患者で抗結核化学療法としてNQを投与した症例を対象に、患者背景、投与薬剤、投与理由、投与期間、併用薬、臨床効果、細菌学的効果、副作用などを検討すると共に、一部の菌株についてはNQのin vitro抗菌力を測定した。

【結果】 1983年から1985年までの3年間に25名の患者にofloxacin(OFLX)を投与した。48.0% (12/25) に臨床的有用性が認められた。結核菌陰性化率は、塗抹44%、培養28%であった。副作用としては、関節痛が2例 (8%) に認められたが、血液生化学的検査での異常は認められなかった。投与後も持続排菌を認めた21例中14例 (OFLX耐性菌出現率 66.7%) にOFLXに対する耐性菌の出現を認めた。1992年12月現在、当院入院中の結核患者22名に抗結核化学療法剤としてNQの使用歴がある。男女比は16:6、年齢は33歳から94歳 (平均65.1歳)、投与薬剤はOFLXが18例、ciprofloxacinが3例、tosufloxacinが1例であった。19例がrifampicin, isoniazideの両剤耐性を含む多剤耐性菌のため、2例が他結核剤による副作用発現のため、1例が肝機能障害にてrifampicin使用不可能なためであった。投与期間は現在継続中も含め1ヵ月から17ヵ月であった。

【考察】 OFLXを中心とするNQの肺結核に対する臨床的有用性が認められる。今後のNQの肺結核に対する適応と現時点における問題点について考察する。

## 要V-1

肝門部リンパ節腫大による門脈閉塞で食道静脈瘤破裂をきたした先天結核の1例

○川崎一輝・松田文子・杉森光子・黒川 博  
(都立清瀬小児病院)

目的 結核性腹腔リンパ節炎で門脈閉塞をきたし、食道静脈瘤破裂が原因で出血死した経胎盤感染型の先天結核を経験したので報告する。

症例 : 女児、1カ月25日(入院時年齢)

主訴 : 腹満、粟粒陰影

既往歴: 1990年5月1日38週2710gで出生。分娩正常。家族歴: 母親は妊娠5カ月に高熱が1カ月続いた。分娩翌日の1990年5月2日に再び発熱。39℃の熱が毎日続き、6月22日不明熱で近医へ入院。患児が先天結核と診断(6月26日)された後、子宮内膜生検(7月6日)で結核と診断された。

現病歴: 患児は1カ月健診で腹満を指摘され、胸部x線上の粟粒陰影とツ反4\*4/10\*10の自然陽転から結核を疑われて、1990年6月26日当院へ転入院となった。経過: 入院時体重3910g、体温38.8℃。粟粒結核であり、腹部CT検査で肝脾腫や肝門部腹腔リンパ節の石灰化所見などから先天結核と診断されINH+RFP+SMの3者で治療を開始した。生後7カ月までは化学療法に良く反応し、体重増加は順調だった。ところが1歳の誕生日に吐血下血が出現。食道静脈瘤破裂による出血と判明。内視鏡的硬化療法やS-B tubeで管理を試みたがコントロールできず1歳9カ月で死亡した。病理解剖で肝門部腹腔リンパ節の結核病巣は大きく一塊になり門脈を閉塞している所見が見られた。

考按: 先天結核は胎内での母児感染で、感染経路は経胎盤感染型(肝脾や腹腔リンパ節に結核病巣を形成)と羊水吸引型(両側性の重症肺炎で発症)に分類される。我々は最近の8年間で先天結核を4例経験した。2例が経胎盤感染型で2例が羊水吸引型である。先天結核は母親の診断が遅れることが多く、患児の症状発現も生後1カ月前後であるため診断に苦慮する症例が多い。特に羊水吸引型は突然の急性呼吸不全で重篤化し呼吸管理を必要とする。経胎盤感染型では腹部膨満や体重増加不良などが主症状で、現在では化学療法により予後は良好である。しかしながら本例のような腹腔リンパ節結核による門脈圧亢進症で重篤な転帰をとる症例があり、妊娠婦の結核早期診断と治療が求められる。

## 要V-2

家族接触者検診についての考察(乳幼児結核の特徴と検診実施時期に関して)

○高松 勇、亀田 誠、村山 史秀、井上 寿茂、土居 悟、豊島 協一郎(大阪府立羽曳野病院小児科)

[目的] 乳幼児では結核感染後早期に高率に発病し、全身に進展し易く、予後不良の髄膜炎などを招くことがある。従って乳幼児結核の家族接触者検診では、他のどの年齢よりも適確で迅速な検診の実施が求められている。かねてから当科では井上らが、乳幼児の家族接触者検診は、感染源発見後一刻も早い検診の実施の必要性を指摘してきたところであるが、現状は不十分である。そこで、当科に受診した乳幼児結核患者の特徴について検討したので報告する。[対象] 1985-91の7年間に当科を受診した5歳以下の小児結核患者43例。病型は、初期肺結核症30例、結核性胸膜炎2例、結核性髄膜炎5例、粟粒結核2例、頸部リンパ節結核4例。[結果] 病型別発見動機は、初期肺結核症では定期検診もしくは家族接触者検診が24例、有症状者受診が6例であった。その他の結核症では定期検診もしくは家族接触者検診が2例、有症状者受診が11例であった。年齢分布は、0歳16例、1歳11例、2歳9例、3歳4例、4歳3例であった。BCG接種歴は6例(14.0%)に認めた。ツ反は、(+ )1例、(1+)0例(2+)23例(3+)18例であった。感染源は38例(88.4%)に認め、父、母、祖父母等の身近な親族が29例(76.3%)を占めた。その排菌状況は、塗抹陽性23例(60.5%)、培養のみ陽性8例、陰性5例、不明2例であった。感染源発見から患児診断までの期間に関しては、感染源発見時既に発症していたもの5例(13.2%)。以下累積で表すと、1ヶ月以内17例(44.7%)、2ヶ月以内23例(60.5%)、3ヶ月以内29例(76.3%)、6ヶ月以内35例(92.1%)、12ヶ月以内37例(97.4%)、5年以内38例(100%)であった。[考案] 発見動機からは、有症状受診にて発見された例は、検診で発見された例に比べ病状が進行している例が多く、接触者検診で早期に発見のすることの重要性が確認された。また、患児は身近な感染源から感染を受け、早期に発症してきており、感染源発見後2ヶ月ではその60.5%が既に発症してしまっている。一般に成人での接触者検診では2ヶ月頃の実施が適切とされているが、乳幼児では感染源発見後即刻の1次検診と2ヶ月目の次検診の2本立てが必要である。

## 要V-3

家族接触者検診の対象でありながら適切な結核予防を指導できなかった症例

○杉森光子・松田文子・川崎一輝・黒川 博  
(都立清瀬小児病院)

[目的] 小児結核はその多くが家族内感染であり、適切な家族検診が指導されれば発病を予防できることが多い。小児結核の予防の現状を検討した。

[対象と方法] 1989年から1992年までの4年間に清瀬小児病院へ入院した小児結核90例のなかで病歴から適切な家族検診が指導がされれば予防あるいは早期発見が可能であったと考えられる症例23例についてその問題点を検討した。

[結果] 家族内感染は58例(64%)で、患児の診断に先行して近親者が結核患者であることが分かっていた症例は48例(53%)であった。この48例中、家族検診が適切に行われていれば発病予防あるいは早期発見ができたと考えられる症例は23例(48%)であった。症例の内訳は、男児11例、女児12例。年齢は3カ月から15歳2カ月(平均6歳0カ月)。病型は初期変化群肺結核11例、慢性肺結核8例、髄膜炎2例、粟粒結核1例、胸膜炎1例であった

①先行する感染源が明らかでありながら家族検診が行われていない症例が4例、②検診の遅れ2例、③家族検診の内容が不十分だったもの4例(胸部X線写真が撮られていない2例、ツ反判定が誤っていた1例、家族の希望で胃液培養をして診断1例)、④抗結核薬の投与不十分8例(INH予防内服の適応であるのに行わなかった1例、乳児でツ反陰性のためINH予防内服を行わなかった2例、INH怠業2例、発病が明らかでありながらINH予防内服のみで経過観察されていたもの3例)、⑤1回ないし2回のみ経過観察で放置され発病した5例であった。

[考按] 接触者検診の対象のうち約半数で指導が適切に行われなかったことから、小児の接触者検診にはより適切な指針が示される必要があると考える。今回の研究から以下の結論を得た。

- 1) 接触者家族検診はできるだけ早期に、観察間隔を細かく、しかも十分な期間(約2年間)行う。
- 2) 両親が開放性結核の乳幼児では、ツ反が陰性であってもINH予防内服して慎重に観察を開始する。
- 3) 感染源が祖父母や伯父などで、接触が濃厚でない場合でも接触者検診は必要である。

## 要V-4

小児の結核性髄膜炎44例の家族接触者検診の検討

○松田文子・杉森光子・川崎一輝・黒川 博  
(都立清瀬小児病院)

[目的] 小児結核は、家族内感染源からの初感染で発病する症例がほとんどであり、進行が速く全身性播種性結核(なかでも髄膜炎)で診断される症例が多い。したがって、迅速かつ適切な接触者家族検診で予防あるいは早期発見することが、感染対策上最も重要と考えられる。小児結核性髄膜炎の家族検診の実態を検討した。

[対象と方法] 1976年から1992年までの17年間に清瀬小児病院へ入院した小児結核患者363例中、結核性髄膜炎は44例(12%)であった。結核性髄膜炎の診断に至る過程で、家族検診や乳児健診が適切に行われていたか病歴をもとに検討した。

[結果] 対象は男23例、女21例。入院時年齢は2カ月から14歳6カ月(平均3歳0カ月)であった。

家族あるいは近親者から感染したと考えられる症例は28例(28/44=64%)である。このうち適切な家族検診が行われていれば予防あるいは早期発見ができたと考えられる症例が19例、乳児検診でツベルクリン反応検査を実施していれば早期診断できたと考えられる症例が1例、計20例(45%)に認めた。

①感染源が明らかで、家族検診対象患児が乳児(2歳以下)でありながらツベルクリン反応陰性とのことでINH予防内服の指導がされなかったものが8例。②家族検診が速やかに指導されないうちに発症したり指導そのものがなかった症例が7例。③家族歴があつてツ反自然陽転の幼児であるにもかかわらず心配なしと指導されたもの2例。④経過観察不十分1例。⑤胃液培養陽性と判明してからもINH予防内服の継続のみで経過観察されていたもの1例であった。

[考按] 小児結核性髄膜炎はその約50%に強度の神経学的後遺症を残す予後不良の疾患である。今回の結果から小児結核性髄膜炎の約45%は、家族検診あるいは乳児健診に問題があると判った。中でも両親が開放性結核で入院しているながら検診が遅れたり、ツ反陰性で安心してBCG接種を指導してしまう誤った指導がめだつた。我々は、家族内に開放性結核患者のいる乳児にはツ反陰性でもINH予防内服を行い、2週から1カ月毎には経過観察すべきであると考えられる。

## 〈一般演題〉

4月5日(月)第1日

- C-I-1~5 疫学・管理 I [9:20~10:10 C会場]  
座長(大阪府立羽曳野病) 高松 勇
- C-I-6~8 疫学・管理 II [10:10~10:40 C会場]  
座長(愛知県衛生部) 五十里 明
- C-I-9~12 疫学・管理 III [10:40~11:20 C会場]  
座長(大阪大公衆衛生) 高鳥毛敏雄
- B-I-1~6 肺外結核・特殊な肺結核 [15:10~16:10 B会場]  
座長(国療南京都病) 倉澤 卓也
- C-I-13~16 在日外国人の結核・海外医療協力 [13:00~13:40 C会場]  
座長(松江日赤病) カレッド・レシャード
- C-I-17~21 病 態 [13:40~14:30 C会場]  
座長(国療東京病) 倉島 篤行
- C-I-22~26 免 疫 I [14:30~15:20 C会場]  
座長(奈良医大2内) 米田 尚弘
- C-I-27~30 免 疫 II [15:20~16:00 C会場]  
座長(結核予防会結研) 河端 美則
- C-I-31~34 免 疫 III [16:00~16:40 C会場]  
座長(札幌医大3内) 四十坊典晴

## C-I-1

国療におけるINH・RFPに耐性患者の実態—国療化  
研課題A—

国立療養所化学療法研究会

○佐藤紘二・倉島篤行・永井英明・毛利昌史

片山 透(国療東京病院)

他国療39施設

〔目的〕主力抗結核剤、なかでも主軸のINHとRFPの両剤に耐性になった患者の治療には、難渋しているのが現状と思われる。そこで、国立療養所内でのINH・RFP両剤耐性患者の実態が、どのようになっているのか検討した。〔対象〕平成1年1月1日より3年12月31日迄に国立療養所39施設に入所した症例の内INHとRFPに完全耐性の222名を対象とした。対象群は、男170例、女52例で平均年齢は、各々61歳と62歳であった。尚耐性基準は、日本結核学会治療委員会によるINH  $1\mu\text{g/ml}$ 、RFP  $50\mu\text{g/ml}$ に従った。〔方法〕調査項目を記載したアンケート用紙を作成配布し、各療養所で記入されたデータを集計分析した。〔結果〕①患者構成は20才未満の症例から90才代までであったが、60才代が一番多く50~70才代の症例が、全体の約75%を占め、男女とも同じ傾向を示した。②化学療法歴は、圧倒的に再治療例が多く次に継続治療中であった者が続き、初回治療での耐性患者の割合は比較的少なかった。③対象患者の初回治療開始日は、1940年代後半の例もあるが、1970年代と1980年代に初回治療を受け、今回再治療のため入院した症例が多く約60%を占めていた。一方生活状況については、④対象者の24%が単身者であり、特に男子では、ほぼ3人に1人は単身者であった。⑤更に、アルコール類を多飲するものが、男子患者の約12%にみられた。⑥病型では、学会分類のII<sub>2</sub>型が47%を占め、これにI、II<sub>3</sub>型を含めると約80%にもなる。即ち排菌患者で巨大空洞があれば、耐性菌患者になり易いことがうかがえる。⑦入院中の経過は、意外にも約40%が軽快傾向を示していた。しかし、これに関しては疑問が残る。⑧現入院中の使用薬剤は、実に多彩で殆どどの抗結核剤が使用されていたが、裏返せば耐性菌に対する適確な薬がないことを物語っている。⑨対象患者、即ちINH・RFPともに耐性の場合、その約半数がSM・EBにも耐性がみられた。〔まとめ〕国療39施設のINH・RFP両剤耐性患者の実態を調査検討した。これらの耐性菌患者には、医療面だけではなく社会的要因も絡んでいることが推測された。

## C-I-2

当院における結核患者の最近5年間の臨床的検討

○半田真紀子・山上育恵・天羽久美子・菅沼保明・宮坂隆・内堀繁康・下条 順・高田美里・与那嶺宏・佐藤麗子・芳賀恵美子・沈 在俊・高橋 健・足高 毅・内田 耕・保坂公夫・河田兼光・額田久子・福島保喜(東邦大2内)

〔目的〕近年結核罹患率の減少率の鈍化と高齢者や合併症を有する症例の増加傾向が言われている。当院の入院患者の状況と、それらの傾向について栄養及び免疫状態の面から検討を加えた。〔対象及び方法〕当院の結核病棟に1987年から1991年の5年間に入院した結核患者451人について、性別、年齢、合併症、胸部X線所見、肺機能を検討し、小野寺が提唱した栄養状態についての肺癌の予後指数であるPNI(Prognostic nutritional index) =  $10 \times \text{A1b} + 0.005 \times \text{リンパ球数}$ を用いて評価した。〔結果〕451名中、男性319名、女性132名で男性が2.4倍であった。平均年齢は50.0 ± 19.5歳で、年齢分布では40~50歳台がピークで、20歳未満の若年者と80歳以上の高齢者の割合がこの5年間で増加傾向にあった。合併症は糖尿病16.2%、肝機能障害11.3%が多く、胃腸障害8.2%悪性腫瘍8.0%、慢性呼吸器疾患は5.8%であった。呼吸不全症例は8.2%であった。X線所見では学会分類の非広汎空洞型の割合が多く、広がり3の症例が年々増加傾向にあった。また広がり大きい症例ほど%VCは低下する傾向であった。PNIの平均値は全体で41.4 ± 9.5、男性が40.4 ± 2.4、女性が42.5 ± 3.4で男性の方が低値であり、また高齢者ほど低下していた。有合併症例全体の平均PNI値は40.1 ± 12.3で、合併症のない例の平均44.8 ± 8.6に比べ有意に低値であり、呼吸不全症例ではPNI値は34.0 ± 11.2とさらに有意に低値であった。また広汎空洞例のPNI値は34.0 ± 7.7と不安定非空洞例の41.4 ± 9.2と比べ有意に低下しており、また広がり3のものは34.8 ± 8.5で広がり1の46.3 ± 8.4と比べやはり有意に低下していた。〔結語〕当院における過去5年間の結核患者につき検討した結果、20歳未満と80歳以上の症例が年々増加しており、X線の学会分類では広がり3の例が年々増加を示していた。さらに肺癌の予後指数であるPNIは結核患者においても参考となる指標であると考えられた。

## C-I-3

刀根山病院における若年結核入院患者の実態について

二重隆史 ○富野郁子

国立療養所刀根山病院

1989年1月1日より1990年12月31日の間に本院に入院した肺結核患者の中で30歳未満の患者を対象に若年者結核の実態を明らかにすることを目的として検索を行った。

対象は2年間で、男75名、女42名、合計117名である。年齢は10代21名、20代96名であり、この数字の偏りは本院に小児科がないためと思われる。

入院期間は3ヶ月以内 35名(29.9%)、4-6ヶ月 60名(51.2%)、6ヶ月以上 22名(16.6%)であり、約8割の患者が6カ月以内に退院することがわかった。

結核菌の排菌については、3カ月以内入院患者では、塗抹、培養共に0であり、4-6カ月入院では60名中32名(53.3%)が入院時排菌陽性であった。その内29名は1カ月のみの排菌であった。しかし、6カ月以上の入院では22名中19名(86.4%)に排菌が陽性であり、其の内の12名は2ヶ月以上の排菌が続いている。

病型分類では3ヶ月以内入院ではⅢ型27名Ⅱ型8名であり、中でもⅢは最も多い病態をしめす(22名)。一方4-6ヶ月入院になるとⅢ型23名Ⅱ型34名とⅡ型多くなっていく。其の中でもⅡが15名でもっとも多い。

6カ月以上入院患者の長期入院理由は、耐性菌7名、合併症或は外科的手術を受けて入院が長期化したもの3名、その他にレ線上改善が充分でないため9カ月入院の症例も6名あった。

今後の問題としては、初感染で、耐性を持った菌に感染した若者、また最初から広汎な病巣を持ちレ線上なかなか改善が期待出来ない様な患者にどう関わって行くかは今後問題である。

## C-I-4

国立療養所における若年結核の検討(国療化研35次B)

国立療養所化学療法研究会 ○川辺芳子・町田和子・赤川志のぶ・毛利昌史・片山透(国療東京病) 青柳昭雄(国療東埼玉) 近藤有好(国療西新潟) 上田英之助(国療近畿中央) 富野郁子(国療刀根山) 重藤えり子(国療広島) 石橋凡雄(国療大牟田) 他国療40施設

〔目的〕 若年者結核の減少傾向の鈍化が指摘されており、その生活背景、臨床像、経過を検討した。

〔対象と方法〕 対象は全国国立療養所の40施設で1989年、1990年に治療を開始した30才未満の肺結核および胸膜炎601例である。ただし肺結核は結核菌培養陽性あるいは組織診での診断例とした。各施設での調査を集計した。〔結果〕 症例の内訳は男376例、女225例で1.7:1、15才以下が12例(2%)16-19才が88例(14.6%)20-29才が501例(83.4%)であった。病型はⅠ型18例(3%)Ⅱ型384例(64%)Ⅲ型167例(28%)で、胸膜炎は90例でそのうち菌陰性例は31例であった。気管支結核14例(2.3%)粟粒結核12例(2%)であった。初回治療が96%であった。発見動機は77%が自覚症状による受診であった。家族から感染した例は62例(10.3%)であるが15才以下では33%、16-19才は23%、20-29才は7.6%であった。職業は学生が134例、事務職130例、飲食関係53例、医療職39例であった。その内看護婦は21名、歯科助手が5名、検査技師2名、医師2名であった。生活上の問題としては一人暮らしが男では25%、女では11%、不規則な生活が男28%女19%、食事に問題あり(不規則、偏食)が男20%女10%であった。外国人は35例(6%)であった。20代の女性186例中、妊娠中あるいは出産後が16例であった。治療はRFPは97% INHは98% SMは61% EBは54%で使用されていた。副作用は114例(19%)に認められており、肝障害は全体の6.5%、皮疹は4.2%、発熱は2.5%に出現した。耳鳴はSMあるいはKMを使用した例の4.8%にみとめた。菌の経過のおえたのは554例で菌陰性化は1ヵ月で59%、2ヵ月で83%、3ヵ月で96%であった。入院期間は3ヵ月以内は21%、3-4ヵ月は19%、4-5ヵ月は20%、5-6ヵ月が20%であった。6ヵ月以上も20%であった。死亡は2例であった。〔結論〕 ①若年者結核ではとくに男性で生活や食事に問題のある例が多かった。②医療職とくに看護婦が多かった。③外国人は6%であった。④96%が3ヵ月以内に菌陰性化しており入院期間は3ヵ月以内が21%、4ヵ月以内は40%であった。

## C-I-5

## 若年者肺結核の発症要因と病態

○ 柏木秀雄・伊部敏雄・高橋好夫（国立療養所明星病院内科）

〔目的〕 社会制度と生活環境が整備された現在でも30才以下の結核の発生が少なくない。これらの発症要因と病態を解析した。〔方法〕 1992年9月の9年間に治療を受けた32例（男18，女14，19才以下5，20～30才27）の肺抗酸菌症例を対象とした。病態解析には臨床所見と検査成績を用いた。〔成績〕（1）病型，Ⅰ型1例（3.6%），Ⅱ型21（70.0），Ⅲ型8（26.7），P<sub>0</sub>3。（2）痰およびBAL中抗酸菌，塗沫陽性，M. tb. 18例（56.2%），培養陽性 同19（59.3%），AM 2（6.3%），M. Kan 1，Mac 1）（3）職業，学生，浪人生 7例，サービス業 5，個人商店勤務 5，会社員 3，病院勤務者 3，単純労働者 3，無職 3，（4）発症因子，勉学 2例（6.3%），過労15（46.9%），飲酒 8（25.0%），家族結核10（31.3%）ステロイド服用 1，不詳 7（5）受診動機，有症状 21例（65.6%），検診 9。（6）受診の遅れ，医療側 3例（9.4%），患者側12（37.5%）。（7）転帰，治癒19例（59.4%），軽快11（34.4%）不変 1（AM）。（7）特殊例。21才，長兄，ホテル勤務，γⅡ<sub>z</sub>，1年受診遅延。19才，次男大学1年，γⅢ<sub>z</sub>，検診発見，父結核罹患，家族内感染を認めた。〔考察および結論〕 当地方では若年者結核の発生は高率ではないが、家族内感染を認める例がみられる。学生，サービス業，個人商店勤務者が多くみられ、集団検診を受けない例が多かった。重症例も含まれていた。発症要因には勉学，労働などによる過労，過飲が多く，家族結核よりの感染が1/3程度であった。有症状による受診者が多いが，受診の遅れが約1/3に認められた。結核罹患による個人的，社会経済的損失を最小限にするため，検診サービスの徹底化と個人に対する啓蒙が必要である。

## C-I-6

剖検室内でのモルモットへの結核感染実験及び感染モルモットを利用した感染可能性の検討

○ 穴戸真司（国療松江病）森亨・河合道（結核予防会結核研究所）

〔目的〕 解剖従事者に結核発病が多くその剖検作業過程，環境に問題があることが推察されている。そこで解剖に伴う結核菌感染の可能性をモルモットを用いて実験し，感染予防対策に寄与出来ないかを目的とした。〔方法〕 Ⅰ. 剖検室内，屋外排気口におけるモルモットへの結核感染実験：年間2,000例以上剖検が行われている医療施設の剖検室内と，剖検室からの屋外への排気の排出口にてモルモットを飼育した。昭和63年12月1日より平成元年2月26日まで剖検室内で5匹，排出口にて10匹飼育し，その後のツベルクリン反応検査による検討とモルモットを解剖し結核発病の有無を調べた。Ⅱ. 結核罹患モルモット剖検時，結核菌の空中飛散についての検討：モルモット5匹に人工的に結核菌接種を行い発病させた後結核病巣のある肺，肝，脾を取出し，セーフティキャビネット内にスライス台を置き，たたくようにして臓器を細切した。この細切時にlow air samplerを用いてセーフティキャビネット内の空気吸入をゼラチンフィルターを通して行い，フィルター上の菌検出検討を行った。同時に，スライス台周辺に小川培地シャーレを置き落下菌の有無について調べた。Ⅲ. 結核罹患モルモット摘出肺へのホルマリン注入による菌に対する影響実験：モルモットを人工的に発病させ摘出肺にホルマリン注入を行い，注入後15分，30分，60分，80分，120分，24時間，48時間後に肺組織からの菌検出を試みた。コントロールとして生食注入群と比較した。〔結果〕 Ⅰ 剖検室内飼育のモルモット5匹中1匹に結核発病を認めた。屋外排気口飼育の10匹には感染発病を認めなかった。Ⅱ. 安全装置を有すセーフティキャビネット内での剖検操作に伴う結核菌の空中飛散の証明は得られなかった。Ⅲ. 結核病巣を有すモルモットの摘出肺へのホルマリン注入群は，注入15分後から肺組織の結核菌培養は陰性となっていた。一方，生食注入群は2時間後まで培養陽性であった。以上より剖検室内での結核感染の危険はあり得ること，肺へのホルマリン注入は結核菌の死滅に役立つことが判明した。

## C-I-7

## 解剖従事者の結核発病状況と剖検環境の実態調査

○宍戸真司(国療松江病) 森亨・河合道・徳留修身  
(結核予防会結核研究所)

〔目的〕 解剖従事者からの結核発病状況と剖検環境の実態を明らかにし、解剖に伴う結核感染予防策を検討することを目的とした。〔方法〕 年間剖検数が多い5か所の医療施設(A～E施設)の解剖従事者の結核発病実態を調査し、これらの医療施設における剖検手技、剖検室内環境について検討した。A施設においては、結核患者疑い9例の剖検時に、臓器スライスタ、剖検者の前かけ、肺内病巣部より綿棒ぬぐい取り法による菌検出を試みた。またスライスタ及び剖検台周辺の数か所に小川培地シャーレを置き落下菌の検討を行った。一方、剖検室天井の排気口と屋外の排気口部の汚染粉塵からの菌の検出も試みた。〔結果〕

A～E施設での解剖従事者からの結核発病者は、A:7名、B:1名、C:2名、D:2名であった。剖検者のマスクについては、A施設のみ紙マスクを使用しており中にはマスクを着用せずに作業している者も散見された。他の施設は諸種のマスクを着用していた。剖検時の肺の処理の仕方について、A施設はホルマリンを注入することなくその場で割を入れて観察していた。他の4施設ではホルマリンを注入していたが、その後の肺処理法は様々であった。綿棒ぬぐい取り法にて肺病巣からの菌検出と、スライスタ及び剖検者の前かけからはほぼ同数例の抗酸菌検出をみた。一方、室内放置シャーレ、屋外の排気口部粉塵からの抗酸菌検出はなかったが、剖検室天井の排気口部粉塵からの結核菌が証明された。剖検室の空調は、A、C、Dの3施設は吸気口と排気口が天井に取付けられ、他の2施設は吸気口が天井に排気口は下方の壁に取付けられていた。〔結論〕 ①解剖従事者の結核発病が多かった。②解剖従事者自身の結核感染防禦対策は十分とは言えなかった。③肺の処理の仕方に問題があった。④剖検室の空調設備等について問題があった。⑤剖検スライスタ、剖検者の前かけのみならず、剖検室内天井排気口粉塵からも結核菌が検出された。以上より解剖従事者への剖検に伴う感染予防策の強化、改善の必要性があると考えられた。

## C-I-8

## 院内医療従事者の肺結核と感染源の検討

○松島敏春・田野吉彦・木村 丹・小橋吉博・安達倫文(川崎医科大学附属川崎病院内科Ⅱ)

〔目的〕 肺結核患者に接触する機会のある医療従事者で、どれ程の発症者があり、その感染源は何であり、対策は何であるかを知ることを目的とした。〔対象〕 当院は病床数650、職員660名の市中総合病院であり、結核病床は有しない。1985年から92年迄の8年間に結核を発症し、治療を要した本院職員を対象とした。〔結果〕 8年間に発症した結核は2例であるにすぎなかった。1例はツ反歴陽性の20年勤続の41才の看護婦で、発熱、咳、痰で来院し、左胸水貯留があった(胸水消失後肺内病変が出現した)。喀痰からの排菌はなかったが、胸水から結核菌が分離された。その12日前の本院胸部集検で胸水貯留が発見されていた。感染源としては、義父が8カ月前に大量排菌の肺結核で、6カ月前に死亡しており、例えばツ反歴性者とはいえ看病が密であったことから、義父からのものと考えられる。他の1例は勤続3年目の24才検査技師で、組織標本作製が主な業務であり、剖検や細胞診に関与することは稀で、ツ反歴は不明である。来院時咳、痰があり、胸部X線像はLIII<sub>2</sub>、ツ反陽性、ガフキー0号、培養陽性(1～11コロニー)、ナイアシント陽性であった。来院10日前の本院の胸部集検にて異常影を発見されたものであり、その1年前迄のX線写真では左肺門の石灰化したリンパ節を認めるのみである。家族、友人、同僚に肺結核の患者はなく、仕事による過労で発症したのと考えられる。〔考案、結論〕 660名の医療従事者、8年間の検討で、2名の結核患者が発症しているにすぎなかった。その間本院を受診し(外来を含める)結核菌(非定型抗酸菌は除く)が証明された患者は59名であったが2名の感染源としては来院した患者は関係ないと思われた。僅か2例とはいえ、胸部集検にて発見され、それで来院していることから、その重要性が示唆された。

## C-I-9

## 建設土木作業員共同宿舎に多発した結核症例の検討

○京極新治・森 亨・阿部千代治・高橋光良（結核予防会結核研究所）・尾形英雄（同複十字病院）・渡辺タエ子（埼玉県朝霞保健所新座支所）

〔はじめに〕 近年の結核罹患率の減少鈍化に鑑み、ハイリスク集団からの発生は重要な問題であろう。今回我々は、某建設土木作業員共同宿舎（寮）において多発した結核症例について調査する機会を得たため、このような観点から今後の対策も含めて検討した。

〔調査方法〕 対象となったのは埼玉県N市にある一般土木建設業務を請け負うH建設の寮である。同会社では、元来定期職場検診は行われておらず、今回の患者発生後の検診により、計7名の排菌患者が見つかった。このような背景から集団感染の可能性と今後の対策をふまえ、居住環境の詳しい調査や検診時胸部X線フィルムの再読影を行った。症例については、菌の薬剤感受性パターンや制限酵素断片長多型(restriction fragment length polymorphisms;以下 RFLP)を可能な限り調べ、感染源の共通性を検討した。〔結果〕 寮在住者は全て会社の日雇い労働者で、平均年齢約48歳、通常80~100人が居住するが、日々変動が著しい。寮はプレハブ2階建、各部屋は6畳2間続きで、1部屋に2~4人が居住し、便所、浴場、食堂等は共同である。1990年6月の患者発病に対して接触者検診が行われ、1名の肺結核患者が見つかった。その後、同年7月、及び1992年4月の2度にわたる職場検診（受診者計194名）の結果、胸部疾患或は結核性の異常所見による要精検者・要観察者が計28名指摘され、うち7名が活動性肺結核として治療を受けた。検診発見まで無症状の2例を除いた残り5症例のPatient's delayは平均10.2カ月であった。5例がガフキー6号以上の有空洞例で、うち2例は再発例である。しかしながらこの2例の再治療時も含めた全症例において、耐性菌の出現はみられなかった。4例において菌株のRFLPを調べた結果、2例は全く同じパターンを示しており同一感染源からの発病が示唆された。第2回検診時の胸部X線フィルムを再読影した結果、結核性の異常の有所見率は20.34% (12/59)であった。〔結論〕 今回の症例のような日雇い労働者は、医療過疎集団として発見の遅れにつながるばかりでなく、肝障害、糖尿病等、発病についてもハイリスク集団と考えられ、早期発見、治療完了をいかに行うかが今後の重要課題であろう。

## C-I-10

## 住居不定肺結核患者の分析

○奥井津二（国立霞ヶ浦病院）  
宮下 脩（結核予防会第一健康相談所）  
吉村正也・関 興二（医療法人佐々木病院）

【目的】 抗結核剤の発見は住宅、食糧事情の改善と共に結核医療の様相を著しく変貌させた。結核死亡率も10万対3.0 (1990年)へと減少した。しかし欧米諸国と比較すると、死亡率は高く、新登録患者数は50,000を超え(有病率41.9)、感染性肺結核は26,182で、その減少傾向の鈍化を警告する論調が強い。私共は特に危険集団と考えられる住居不定肺結核患者に対する肺結核治療の実態を分析することを目的として調査を試みた。

【方法】 1) 1987年1月から1991年12月末迄の5年間に国立霞ヶ浦病院(K群)及び佐々木病院(S群)に於ける入院治療例を対照とした。2) これら二医療施設に入院した症例の背景因子(性別、年齢、医療費負担区分、入院経路、入院期間、退院時転帰、退院後状況、入院時合併症の有無、入院時病型(学会分類)、入院時排菌状況及び入院中菌陰性月数などを対比検討した。3) これらの対照症例から特に危険集団と考えられる排菌陽性の住居不定肺結核患者の治療の実態を分析し、当面の問題点について検討を加える。

【考察】 S群では病院の所在が山谷地区に近い関係から極限まで体調を崩した住居不定、生活保護適用の症例が多く、背景因子としての病型では両側性高度進展例の占める割合が高く、大量排菌例が多い。主としてSM-INH-RFP-EBによる治療には比較的良く反応し菌陰性化も得られている。糖尿病、肝機能障害例、栄養失調状態の症例も多い。また病識に乏しく、利他的、逃避的態度が強く、自己退院して治療を中断する症例が多い。一方では排菌が停止しながら肺組織の広範な破壊を遺し、呼吸機能の低下が社会復帰を難しくし、長期入院を余儀なくされている症例もある。

【結論】 結核死亡率の低下により結核撲滅の時期すら論議される昨今ではあるが、このような危険集団や地域に対する結核の疫学的管理にはなお多くの医学的、社会的問題、及び行政的にも多くの努力が求められる。

## C-I-11

## 住所不定の肺結核患者の検討

○丸山晋二 矢守貞昭 柴垣友久 佐藤元彦 (国立療養所中部病院呼吸器内科) 下方薫 (名古屋大学第一内科)

[目的] 住所不定の肺結核患者の治療を担当する機会が多くその検討を行なったので報告する。[方法と対象] 1990年7月より1992年6月まで2年間に当院に入院した住所不定の肺結核患者10名について、臨床像、入院時背景、治療状況について検討した。[成績] 全例が男性で10例で、同期間の肺結核の入院患者は290名であるので、肺結核患者の3、4%であった。年齢は47歳から68歳、平均56、5歳で年齢層のピークは50歳代であった。入院時職業なしが5例、日雇い労働者が5例だった。全例が独居者で、行路病者が4例だった。受診動機は保護された者5例、有症状受診が4例だった。事故にて入院時の胸部写真の異常を指摘された者1例であった。有症状受診例のpatient's delayは平均2、5か月、doctor's delayは平均0か月であった。初回治療例は6例、再治療例は4例だった。入院時喀痰検査は塗抹陽性例は7例で、その全例がガフキー3号以上の排菌者であった。入院時胸部エックス線所見はⅡ型7例、Ⅲ型3例と、有空洞例が70%を占めていたが、拡がり3は1例のみであった。入院時合併症は"なし"が4例、糖尿病が2例、肝硬変、肝炎が2例、その他2例であった。Hb値は平均11、8g/dl、Alb値は平均3、3g/dl、体重は平均43kgであった。軽快退院した症例は4例であり、その平均入院期間は11か月であった。調査時点で入院中の症例が3例、死亡症例が2例、自己退院が1例であった。[考案と結論] 住所不定の肺結核患者は病状がかなり悪化して働けなくなってから受診するか、行き倒れの状態での入院の傾向があった。また入院時は多くの症例が低栄養状態であることが示唆された。予後についても必ずしも良好でないため、治療に際しては十分な注意が必要であることが示唆された。

## C-I-12

## 結核既往と成人病死亡割合との関連

○徳留修身 (結核予防会結核研究所)

[目的] 結核への罹患と成人病死亡との関連について検討を行ったので報告する。[方法] 沖縄県の1986～90年の5年間ににおける全死亡例について、1975～90年の結核登録歴をチェックした。使用した資料は沖縄県の各保健所の結核登録者台帳と死亡小票等である。[結果] 先述の5年間の死亡総数は35,573件、16年間の結核登録者数は延べ15,223件であった。死亡総数のうち結核登録歴を有する者の実数は1,189人(3.3%)であった。1992年末までに7保健所のうち3保健所管内での死亡266例について解析した結果:①性別では男190、女76、②登録時年齢は1～109歳、平均67.3歳、死亡時年齢は6～109歳、平均72.7歳で登録から死亡までの間隔は0～15年、平均5.0年であった。③死因別では悪性新生物が86人(32.3%)心疾患22人(8.3%)、脳血管疾患14人(5.3%)、結核死11人(4.1%)であり、同県の一般人口に比べがん死亡の割合が高く、心疾患、脳血管疾患の割合は低い。④がんの部位別では、肺がんが35人(40.7%)と多く、胃がん、悪性リンパ腫が各7人(8.1%)、食道がん5人(5.8%)と続く。⑤登録から死亡までの期間はがんで平均4.2年、がん以外で平均5.4年であり、がん死亡例で短い。この期間を部位別にみると、肺がんで3.7年と短く、胃がんで7.2年、悪性リンパ腫で5.7年となっている。肺がんにおける累積度数は1年未満が28.6%、2年未満が40.6%、3年未満が60.0%と登録から短い期間に集中している。⑥1986～90年の沖縄県の一般人口におけるがん死亡割合は24.0%(男27.0%、女20.8%)であり、がん死亡に占める割合は、男女ともすでに肺がん(男26.1%、女16.4%、総数22.1%)が胃がん(男15.2%、女11.5%、総数13.7%)を上回っている。[考案] 結核登録歴を有する者と一般人口との性・年齢構成の差異を考慮しても両者における成人病死亡の状況には大きな隔たりがあり、前者ではがん死亡が明らかに多く、部位別では肺がんが著明に多い。肺がん死亡例では他のがんに比べ、登録後早期の死亡が大きな割合を占める。このことは結核の診断の時点で肺がんを有していた患者が多く含まれる可能性を示唆する。(本研究には沖縄県環境保健部の協力を得た。)

## B-I-1

肺結核発症を契機に診断されたAIDSの  
1剖検例

国立療養所東京病院 呼吸器科

○穴戸春美、永井英明、倉島篤行、佐藤紘二、  
毛利昌史、片山 透

国立療養所東京病院 病理 蛇沢 晶

米国などでは、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染者は高率に結核菌感染を受け結核を発症し、また結核患者でのHIV陽性率は高いと報告されている。本邦では結核の発症を契機に診断されたAIDS症例の報告は未だ少ない。私共は、肺結核として治療のため当院を紹介され、入院後、HIV陽性と判明した症例の臨床経過と剖検所見に考察を加えて報告する。

【症例】S.J., 日本人男性, 42歳, 土木作業員。

【主訴】倦怠感, 嘔吐

【現病歴】平成3年9月から体調が悪く、食事が摂れないのでN病院を受診、2カ月間入院した。その後回復したが、平成4年1月に入り嘔気・嘔吐・心窩部痛があり、2月6日、食事摂取困難となり救急車でNM病院へ入院。脱水状態で歩行困難。入院後、38~40℃の発熱があり、胸部X線写真で両側上葉に陰影を認めた。喀痰検査でGaffky III号と判明し、肺結核の治療を目的に、2月15日、当院へ入院した。

【入院時検査所見】喀痰塗抹で蛍光V号、培養で結核菌(+++), 耐性検査で耐性なし。HIV-1, (PA)≥512, (EIA)(+), IFA 640, W-B(+); OKT-4/8(CD4/8)比 0.44。

【臨床経過および剖検所見】抗結核剤の投与により平成4年3月初めに喀痰にて蛍光(-)となり、胸部異常陰影も一旦軽快したが、急速に悪化し、呼吸不全にて3月14日死亡した。剖検では、肺に乾酪壞死巣は認められるが、類上皮細胞は全くなく、多数の組織球が認められた。炎症反応に乏しい全身性クリプトコッカス症(肺、骨髄、脾臓、肝臓、腎臓、副腎、膵臓、甲状腺、腸管粘膜、リンパ節、脳)があり、AIDS encephalopathyも認められた。

## B-I-2

## HIV感染者に合併した肺結核症の2症例

○林彰・和田雅子・山本節子(結核予防会結核研究所)尾形英雄・杉田博宣・木野智慧光(複十字病院)

HIV感染者における肺結核症の2症例を経験したので報告する。(症例1)23才・男・在日外国人。主訴：高熱・咳。現病歴：1年前に来日、1992年7月中旬、発熱・咽頭痛にて発症、肺炎として他院で治療を受けたが改善みられず、8月11日喀痰抗酸菌塗抹陽性にて、8月12日転入院。入院時39度の発熱が認められたが、他の理学所見には異常を認めなかった。喀痰抗酸菌塗抹ガフキー7号、ツベルクリン反応は疑陽性であった。胸部X線写真上両側縦隔・肺門リンパ節の腫脹と左中肺野に浸潤陰影がみられた。入院時末梢血白血球数8200/ $\mu$ l、リンパ球8.5%、赤血球数439万/ $\mu$ l、血小板数19.2万/ $\mu$ l、CRP26.4mg/dl、HBs抗原陽性、HBe抗原・抗体陽性、HCV抗体陽性、HIV抗体PA法陽性・ウエスタンブロット法陽性。末梢血リンパ球サブセットは、総リンパ球数410、総Tリンパ球303、CD4<sup>+</sup>Tリンパ球9%(36/ $\mu$ l)、CD8<sup>+</sup>Tリンパ球68%(279/ $\mu$ l)、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比0.1であった。8月12日よりINH・RFP・SM・PZAを開始し、4日目には解熱した。HIV抗体陽性判明後はSMを中止しEBへ変更した。順調に経過し約一カ月半後退院し、他院へ紹介した。(症例2)24才女性、在日外国人。主訴：咳・痰・呼吸困難。現病歴：5カ月前に来日、8月から喀血あり。10月に他院受診し、10月14日紹介入院となる。入院時体温36.8度、肺野にラ音聴取、喀痰抗酸菌塗抹ガフキー8号、ツベルクリン反応陰性。胸部X線写真上左肺に広範囲空洞及び浸潤陰影、右肺に浸潤陰影が認められ、学会病型b<sub>13</sub>であった。入院時末梢血白血球数10400/ $\mu$ l、リンパ球21%、赤血球数405万/ $\mu$ l、血小板数59.8万/ $\mu$ l、CRP 8.9mg/dl、血清梅毒反応陽性、HBs抗原陰性、HCV抗体陰性。HIV抗体PA法陽性・ウエスタンブロット法陽性。末梢血リンパ球サブセットは、総リンパ球数1580、総Tリンパ球数1185、CD4<sup>+</sup>Tリンパ球29%(458/ $\mu$ l)、CD8<sup>+</sup>Tリンパ球55%(869/ $\mu$ l)、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>比0.5であった。10月15日よりINH・RFP・EB・PZAを開始した。現在も引き続き治療中である。

## B-I-3

## 穿孔性腹膜炎を合併した重症腸結核の2例検例

○大角光彦・山田和子・鈴木浩一・豊田丈夫・青柳昭雄（国療東埼玉病院内科）宍倉澁（同外科）長谷川敏雄・福田純也（同検査科）

〔目的〕我々は穿孔性腹膜炎を合併し死亡した2例の重症腸結核の症例を経験し、その臨床像および剖検所見について検討し報告する。〔症例〕1例は27歳男性。結核の家族歴があり、1992年2月3日重症の肺結核で当院に紹介され入院した。腸結核を合併しており、入院時よりイレウスを呈していた。間もなく消化管穿孔を生じ、腹膜炎を併発した。全身状態が極めて不良であったため保存的治療を行った。一時改善傾向を示したが、その後左右の気胸を併発し、4月10日には再度消化管穿孔を生じ、ショックのため死亡した。剖検では腸管の癒着が著明で、回腸から回盲部を中心に結核性病変を認め、回腸前壁に穿孔箇所を認めた。病巣部の腸管壁内に抗酸菌が多数認められた。他の1例は62歳女性で、85年慢性関節リウマチ発症し、副腎皮質ホルモン、免疫抑制剤を使用されていた。91年に粟粒結核を合併し当院に紹介入院した。抗結核剤で治療開始した5日後、胸部レ線所見、呼吸不全が急激に増悪した。抗結核剤にPSL60mgを追加治療したところ病状は急速に改善した。入院14日目に施行した気管支鏡検査で、TBLBにて乾酪壊死、類上皮細胞の増生を伴う粟粒大の肉芽腫が確認された。PSLを漸減しながら経過を観察したが、5月10日突然腹痛を訴え、全身状態が悪化した。緊急手術を施行したところ、横行結腸の穿孔を認め、腹腔内の糞便よりガフキーV号が検出された。腸管は広範囲に病変が存在し、癒着が著明で全体に脆弱であった。病理組織は、抗酸菌、乾酪壊死は認められなかったが、肉芽腫性病変が認められ、結核に適合する結果であった。術後腹腔内の多発性小膿瘍による敗血症のため死亡した。〔考案・結語〕腸結核は結核罹患率の減少、抗結核剤の普及に伴い激減したが、穿孔・狭窄・出血等の合併症によっては予後不良の事もある。また、大腸癌や潰瘍性大腸炎、クローン病等の炎症性腸疾患との鑑別上も重要であり、決して看過できない疾患と考えられる。

## B-I-4

## 極めて稀な仙腸関節結核の早期診断と臨床的検討について

○渡辺尚・山領豪・永井英明・大塚義郎・長山直弘・倉島篤行・宍戸春美・毛利昌史（国療東京病院）斎藤正史（国療村山病院）

〔目的〕仙腸関節結核は、骨結核のなかでも稀な疾患である。特に肺結核の化療初期の段階での症例報告は極めてまれである。これは仙腸関節結核が感染初期の段階では自覚症状なく、骨破壊がおこるためである。患者は骨破壊が進行し腰痛、臀部痛あるいは歩行障害等の出現ではじめて整形外科を受診し診断された例が多い。今回我々は肺結核の化療初期に2例の仙腸関節結核の合併を診断し治療したので文献的考察を含め報告する。〔対象〕1992年当院に肺結核で入院し、その後仙腸関節結核の合併を発見された2例。症例1、21才男性 高校、大学でサッカーの選手 1992年5月に咳、発熱出現。喀痰にて結核菌塗抹陰性、培養陽性。胸写より粟粒結核と診断された。入院時より咳嗽時に腰部から臀部にかけての痛みを訴えたため精査したところ右仙腸関節結核の診断を得た。治療は抗結核剤の全身投与を行い、経過は良好であった。症例2、27才女性 数年前までエアロビクスのインストラクター 1992年7月肛門周囲膿瘍の手術時に胸写の異常を指摘され呼吸器科受診。喀痰にて結核菌塗抹 蛍光4号を認め肺結核と診断された。入院時自覚症状として咳嗽時の臀部痛があったため、精査したところ両側仙腸関節結核を認めた。治療は抗結核剤の全身投与に加え観血的治療が必要であった。〔考案〕一般に仙腸関節結核の症状は、腰痛、臀部痛、下肢痛であり、それが高度になると歩行障害をひきおこす。我々の症例では2症例とも咳嗽時の臀部痛を認めた。このことは今回仙腸関節結核を診断するうえで非常に重要な手がかりとなった。また2例とも下半身を主に使うスポーツを行っていた。これは下半身を過度に用いる運動が仙腸関節結核の発症に関与していることを推測させた。今回の仙腸関節結核の診断は病変部の単純レントゲン写真、CTおよび骨シンチグラムが有用であった。

## B-I-5

## 胸囲結核の4例

○山口理世・加藤元一・小山道子・鈴木淑男・尾藤慶三・小西與承(国療千石荘病院) 田村康一(和歌山赤十字病院 呼吸器外科)

〔目的〕 最近、当院では4例の胸囲結核を経験し親血の治療を施したので、そのCT所見、膿瘍発見から手術までの期間、またその間の治療を中心にその臨床像について検討した。〔症例1〕 40歳、男性。既往歴なし。肺結核症、左結核性胸膜炎で治療開始4ヶ月後に右側胸部痛を訴え、続いて、腰部に腫瘤を形成した。CTにて肋骨周囲膿瘍、皮下膿瘍を認めた。治療開始時の喀痰培養でのみ結核菌検出。抗結核薬の内服とSMの局注を施行、4ヵ月後、手術。〔症例2〕 56歳、女性。20代に肋膜炎。治療はうけていない。胸痛を主訴に受診。CT所見から肋骨周囲膿瘍、及び、皮下膿瘍と考え、抗結核薬の経口投与、排膿、SM局注を施行。1ヶ月半後手術。〔症例3〕 68歳、男性。結核症の既往はない。トンネル採掘業に従事。珪肺症、心肥大を3年前に指摘されている。喀痰培養で結核菌が検出され、結核性心膜炎の所見もあり、抗結核薬の投与開始。5ヶ月後、右胸痛を訴え、皮下膿瘍を形成。自潰せず、腹壁までの流注膿瘍を形成。2ヶ月後手術。術前の局所療法は施行しなかった。〔症例4〕 74歳、男性。30歳頃より、結核性膿胸、胸囲結核のため3回手術をうけている。抗結核薬は投与されていない。術創の疼痛、発赤、腫脹を認め、自潰し、SMの注入を施行した。抗結核薬の内服もおこない、1ヶ月後手術。〔考察〕 CT検査により肋骨周囲膿瘍から肋骨を侵食していく過程が観察され、胸囲結核は肋骨カリエスとは異なる病態であることが観察された。膿瘍発見から手術までの期間は治療薬の反応をみるための約1ヵ月を必要とすると考えられた。その間に抗結核薬の内服と排膿及び、SM注入は有効と考えられた。穿刺により、皮膚瘻を作る可能性はあるが、他への流注膿瘍の形成を避けるよう排膿すべきと考えられた。また膿から結核菌が培養される確率は低いので、耐性検査を待つより早期に手術を施行した方がよいと考えられた。〔結語〕 1) 結核症患者、および、陳旧性胸膜炎の所見のある患者が限局性の胸痛を訴えた時はCT検査が必要である。2) 膿瘍発見から手術までの期間は約1ヶ月が適当と考えられた。3) 抗結核薬の内服とともに局所療法(排膿、SMの注入)は重要である。

## B-I-6

## 胸壁穿孔性膿胸3例の臨床的検討

○吉池保博・高橋健一・鈴木周雄・小田切繁樹(神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科)、北村均(横浜市立大学医学部附属病院病院病理部)

〔目的〕 胸壁穿孔性膿胸は化学療法の進歩・普及した現今のわが国では稀な病態である。最近、我々は本症の3例を経験したので、若干の文献的考察を加えて、これを報告する。

〔対象・方法〕 平成1年10月～4年9月の3年間に当科を受診し本症と診断した患者を臨床的に検討した。

〔成績〕 症例数は3例で、以下にその概要を示す。(症例1) 73歳、女子。既往に肺結核症、左慢性膿胸(40歳)あり、左慢性膿胸にて通院中、平1年10月初旬から発熱、11月に入り左胸壁腫瘤と同部位の胸痛を訴え入院。胸水・腫瘤内液では細菌を証明し得なかったが、胸水ADAは高値であり、超音波検査にて皮下腫瘤と胸腔内の交通を確認し、結核性胸壁穿孔性膿胸と診断した。(症例2) 82歳、男子。既往に糖尿病、肺結核症あり。平4年4月から食欲不振、咳嗽・喀痰、下腿浮腫、左胸痛が出現、肺浸潤影・左胸膜影(胸Xp)認め入院。喀痰より結核菌を証明し、肺結核症と診断し治療を開始した。6月左胸壁腫瘤と左胸水が出現、これらよりリンパ球優位の浸出液を採取し、結核性胸壁穿孔性膿胸と診断したが、遷延性低血糖状態にて死の転帰となった。剖検では胸壁穿孔部位に放線菌を認め、胸壁穿孔は本菌によるものと考えられた。(症例3) 85歳、男子。既往に肺結核症、右膿胸、胃潰瘍あり。右膿胸と慢性気管支炎で通院中、平4年6月発熱、喀痰、右胸壁腫瘤・胸痛出現し入院。腫瘤・胸水の試験穿刺ではいずれも膿性で好中球優位な浸出液を採取、更に腫瘤内液からE.coli, E.faecalisを検出、胸部CT所見などから、胸壁穿孔性膿胸と診断した。

〔考察〕 胸壁穿孔性膿胸の原因の多くは結核性である。既述の3症例のいずれに於いても結核菌は証明されなかったが、臨床経過より結核性の可能性が高いと考える。しかし、症例1では放線菌の、症例3では一般細菌の混合感染を認めており、これらが胸壁穿孔に関わっていた。

〔結論〕 胸壁穿孔性膿胸における穿孔発症には結核以外の病因も考慮して対処すべきである。

## C-I-13

在日韓国・朝鮮人結核の臨床・疫学的研究  
—その臨床像と結核死亡率からの考察—

○李 民実・李 永浩・生島宏彦

(共和病院呼吸器科)

日山與彦(大阪府立成人病センター調査部)

【目的】近年本邦での結核対策の一つに、在日外国人結核への施策があげられる。しかし、本邦での最大の外国人集団である在日韓国・朝鮮人(以下「在日K.」)における結核の資料は少ない。昨年の本総会で我々は、在日K. 結核の臨床像を報告し、また大阪市での在日K. 結核死亡率は日本人に比べ、約2倍高いことを明らかにした。今回我々は、現在までの15年間に当院で経験した在日K. 結核患者の臨床像をまとめて検討し、さらに大阪における'90年までの在日K. 結核死亡率を日本人と比較することにより在日K. 結核の実像をより明らかにする。【方法】臨床像の検討は、'78年より'92年11月までの15年間に、当院で診療した在日K. 結核患者 193名に対しておこなった。結核死亡率は、府立成人病センターにて、大阪市の死亡小票から韓国・朝鮮国籍者の死亡数を得、これと在日K. 年齢別人口を用いて年齢訂正結核死亡率を算出し、日本人と比較した。【成績・考案】対象となった在日K. 結核患者は男 148名、女45名、計 193名である。年齢では、10才代6名、20才代28名、30才代26名、40才代19名、50才代32名、60才代36名、70才代34名、80才代12名であり、世代別人数は、1世が95名、2世53名、3世19名、4世2名、短期滞在者が24名で、60才以上の高齢者や1世が約半数弱を占めた。発見動機は、自覚症状によるものが157名(81.3%)、他疾患観察中が29名、検診発見は7名(3.6%)にすぎなかった。基礎疾患において、肝炎を有する者が33名(17.1%)にのぼり、きわだって高率であった。結核性疾患の内訳は、肺結核は180名、肺外結核19名(9.8%)、肺・肺外結核合併例は6名である。病型別では、I型11名、II型80名、III型60名、IV型8名、V型2名、Hなどの特殊型8名、P $\phi$  24名であり、I・II型の有空洞例が91名(47.2%)と多く、菌陽性者も72.5%(140名)の高率であった。薬剤耐性の判明した初回治療例82名における耐性率は、SM 4.9%、RFP 9.8%、INH 8.5%、EB 14.6%、KM 3.7%、PAS 4.9%で、SM・PAS以外は高率であった。その他、'90年までの大阪市の在日K. 結核死亡率を日本人のそれと比較し、在日K. における結核の疫学を考察する。

## C-I-14

治療早期に大量咯血死した在留外国人の肺結核の一例

○砂川正木・島袋常人・仲宗根恵俊・宮城茂・久場睦夫・大城盛夫(国立療養所沖繩病院)

【目的】近年在日外国人の結核の増加が問題になりつつあるが、最近我々は、フィリピン出身妊産婦の肺結核症例で、肝機能障害の為に十分な抗結核剤投与が行い得ず、治療早期に大量咯血をきたし死亡した症例を経験したので報告する。

【症例】フィリピン出身の21才女性。既往歴に特記事項なく、フィリピン在住の頃はガンサーをし、平成4年4月日本人男性との結婚を目的に来日した。平成3年12月頃よりしばしば血痰を認めるも結婚に支障を来すのではとの不安より医療機関を受診せず、来日後は全身倦怠感や食欲不振が持続するにもかかわらず放置。同年8月中旬より咳、血痰が増加したため9月6日近医産婦人科を受診した。妊娠5か月と診断され入院。翌日大量の咯血をきたし胸写上右肺の広範な浸潤影と痰よりガ7キ-5号検出され9月7日当院紹介となった。入院後、INH、RFP、EBを常用量にて開始するが、発熱は持続し第3病日にも約400CCの咯血を認めた。9月14日頃より眼球の黄染と肝機能障害が出現したのでやむなく3剤を中止し、その後肝機能の改善を待ち、9月25日より再び3剤を少量から追加し漸増していった。しかし10月6日頃より再び発熱が出現。抗生剤を追加していったん落ち着いたかに見えたが、10月16日突然大量咯血をきたし入院後40日目にして死亡した。なお培養菌は*Mycobacterium tuberculosis*陽性で、各抗結核剤に感性であった。患者のHIV抗体は陰性であった。本症例の如く症状発現から医療機関受診までの遅れは外国人症例に比較的特徴的ともいえるが、抗結核剤投与にもかかわらず短期間で死亡は稀であり、検討を加え報告する。

## C-I-15

チベットにおける肺結核症の現状

○XIAO HE PING・GE SANG BANG JIE (チベット結核予防研究所)、増山茂、栗山喬之(千葉大学肺癌研内科)

〔目的〕 中国で結核有病率が飛び抜けて高い値を示すのがチベット自治区である。1990年に行われた疫学調査に基づいて基本的統計結果をまとめる。

〔対象と方法〕 チベット自治区2,196,010の総人口から抽出された30,219名(抽出比率1:73)。95%はチベット人。総受診率95.5%。男:女=1:1.1。平均居住標高3,837m。

〔結果〕 1979年の疫学調査と比較して成績を示す。

## I. 疫病状況

|                   | 1979年    | 1990年    |
|-------------------|----------|----------|
| 1. 児童自然感染率(0-14y) | 11.3%    | 5.1%     |
| 2. 標準化肺結核罹病率      | 1202/10万 | 1186/10万 |
| 3. 標準化塗末陽性罹病率     | 301/10万  | 108/10万  |
| 4. 慢性肺結核          | 71/10万   | 27/10万   |
| 5. 結核病死亡率         |          | 13.3/10万 |

## II. 疫状の特徴

1. 肺結核の区域分布: 自然感染率(0-14y)、標準化肺結核罹病率とも、都市部において高く遊牧地区において低い。都市部のうち山南地区では、標準化肺結核罹病率が2076/10万、そのうちKUNGA地域では4750/10万にも達する。首都ラサ地域の標準化塗末陽性罹病率は277/10万である。人口集中部で局所的な爆発的流行の可能性がある。

2. 肺結核罹病率は決して低下してはいない。

3. 標準化塗末陽性罹病率、児童自然感染率は低下傾向にある。

4. 慢性肺結核は低下傾向にある。

〔問題点と考察〕 改善の傾向にはあるものの、チベットの結核は中国では最悪の状態にあり、北京、上海に比し25-30倍の罹病率である。更に注目すべきは、調査対象の平均居住高度が3887mであったことにある。この高度では、順化した健康人でさえPaO<sub>2</sub>は55-60mmHg程度にすぎない。軽微な肺機能障害が致命的な呼吸不全をもたらす。1. 症例の発見を迅速に、2. 症例の登記・報告制度の整備、3. 症例の化学療法管理の整備、4. 児童のワクチネーションの徹底、といった基本的対策が必要になるとともに、資金や技術面での国際的取り組みが必要となろう。

## C-I-16

結核予防婦人会の役割に関する歴史的・社会的研究  
- 国際保健協力における女性参加の可能性 -

○松田正己(結核研究所)、小山修(母子愛育会)、菊池美津(秋田県)、中村裕美子(大阪府立公衆衛生専門学校)、藤井達也(淑徳短期大学)、藤田雅美(信州大学)、吉田亨(東京大学)

〔目的〕 開発途上国の結核対策ではPHC(Primary Health Care)との統合が重要課題となっているが、その一方策として、日本における組織的な住民参加活動(婦人会)の経験を歴史的・社会的に研究する。また、これを国際保健協力における女性参加として位置付け、海外での適用可能性を探る。

〔方法〕 日本の結核予防婦人会に注目して、I 途上国医師のニーズ把握・インタビュー調査、II 結核予防婦人会の全国調査(質問紙郵送1991年10月~92年1月)、III 地域婦人会の事例研究・インタビュー調査(秋田県、大阪府、長野県)、IV 愛育班との比較研究(文献)、V タイ国のフィールド調査(1991年1月~2月、1992年1月~2月、1993年1月~2月)等を実施した。また、それら一連の成果を総合して結核予防婦人会の果たした役割と今後の可能性を明らかにする。

〔結果〕 I 途上国には組織的な結核の婦人活動が少なく、日本の女性の意欲ある活動に驚き、婦人会育成に将来のニーズを見いだしている。II 31団体より回答を得、現在までの活動継続の理由として県地婦連の熱意や経済的支援等を挙げている。III 7-8年をかけて組織化した長野県、一年で16万人の組織を作った秋田県、自主的な運営に特徴のある大阪府衛生婦人奉仕会等のパターンがある。IV 愛育班は日常生活の場の活動、結核予防婦人会は広域的活動に特徴があり、住民組織としては両者とも地縁組織に属する。V タイ国には結核の全国的な住民組織はないが、地域結核センターでは住民参加の可能性もある。東北部メコン地区にてアクション・リサーチを開始中である。

〔考察〕 日本の結核住民参加では結核予防婦人会が大きな役割を果たし、それは時代の制約が有りつつも途上国の医師も必要性を認める。地域によって組織化の過程に特徴があり、途上国に参考となろう。

〔結論〕 日本の結核予防婦人会の経験は、女性の住民参加として、今後、途上国への結核国際協力の一つの可能性を示している。

本研究は平成2年-4年度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)」の分担研究として実施された。

## C-I-17

結核, サルコイドーシス症例の ADA 活性

○立花暉夫・吉田正夫・松田忠司・吉原博子(大阪府立病院)・坂谷光則(国療近畿中央病院)

〔目的・方法〕腹水, 胸水, 心のう液 ADA 活性高値で結核化療有効であった結核性腹膜炎, 胸膜炎, 心のう炎症例について ADA 活性測定が臨床上有意義である事を第 64 回本学会総会で発表した。今回は, ①結核性胸膜炎症例の胸水, 血清 ADA 活性の推移, ②サルコイドーシス(以下サ)症例の血清 ADA およびその推移, ③結核症, サ症, 健康人の血清 ADA isozyme を検討した。

〔結果〕①胸水 ADA 高値を示した結核性胸膜炎 23 例の血清 ADA 高値は 9/23, 39.1%。胸水および ADA の推移を追求した 10 例について胸水持続 2 例では, 胸水 ADA も高値持続, 血清 ADA 高値 1 例も高値持続; 胸水著明改善 8 例では, 血清 ADA は高値が正常化 2/3, 正常値持続 5/5, 胸水 ADA 再検 1 例では高値で正常化, 血清 ADA は正常化持続。②サ症例の血清 ADA 高値は 38/150, 25.3%, 血清 ADA 高値の推移を追求した 23 例について, サ病変著明改善 10 例中血清 ADA 正常化 10/10, 100%, サ病変長期持続 13 例中血清 ADA 高値持続 11/13, 84.6%。③血清 ADA-2 および ADA-1 高値は, それぞれ結核症 8 例(肺結核 7 例, 結核性胸膜炎 1 例)で 4/8, 50% 2/8, 25% (血清 ADA 高値は 4/8, 50%); 活動性サ症で 6/9, 66.7%, 3/9, 33.3% (血清 ADA 高値は 3/9, 33.3%); 健康人対照では, 10/108, 9.7%, 4/108, 3.9%。結核症, サ症で特に ADA-2 高値が高頻度。結核性胸水, 対照の癌性胸水各 1 例の胸水 ADA-2 は, 前者でより高値を示した。

〔結論〕①結核性胸膜炎で結核化療後, 胸水著明改善例では胸水 ADA 高値が正常化した。②サ症例で血清 ADA 高値は 25.3% で, サ病変の推移と相関して変動した。③血清 ADA-2 高値は, 結核症, サ症例で共に高頻度であった。

## C-I-18

肺結核と血清 Thymidine kinase

○今泉忠芳(富士市立中央病院内科) 荻原正雄(東京慈恵会医科大学第三病院内科 1 講座)

〔目的〕Thymidine kinase(TK)はThymidine がDNA代謝に組み入れられる際に Thymidine monophosphate に変換させる酵素であるといわれる。結核においては、Adenosine deaminase(ADA)の観察がしばしば行われている。TKもADAも核酸代謝に関与していると思われる。今回は肺結核においてTKの働きを観察することを目的とした。〔対象〕1988年~1992年の間、富士市立中央病院に入院した肺結核36例(♂29, ♀7, 非定型抗酸菌症6例を含む)、平均年齢54.2, ♀63.0を対象とした。対照として特に疾患を有しないと思われる31例(♂23, ♀8)を対象とした。

〔方法〕各例について血清TKを測定した。肺結核の症例については、経過とともに血清TKを観察した。

〔結果〕肺結核例の血清TKは $\bar{x}=5.5$  U/l で対照 $\bar{x}=2.9$  U/l と比べると有意に上昇がみられた。肺結核例を経過によって、軽快例(16例)、準遷延例(8例)、遷延例(12例)に分けて、血清TKを観察した。軽快例では $\bar{x}=7.6$  U/l で、準遷延例 $\bar{x}=4.3$  U/l、遷延例 $\bar{x}=3.5$  U/l に比べると、有意の上昇がみられた。軽快例では治療開始時に血清TKが低値であっても、経過中にTKが上昇する例がみられた。遷延例では、血清TKは上昇することはなく、低値が持続した。

〔考察〕肺結核における血清TKは、それほど顕著な上昇はみられず、5 U/l ~ 10 U/l の間の軽度の上昇のみみられる例があり、これらの例は治療に反応して順調に病変の軽快がみられることが観察された。血清TKはリンパ球を含む細胞のDNA代謝が反映していると思われ、軽度の上昇がこれらが結核病変の改善に働いている一端が観察されていることが示唆される。

〔要約〕(1)肺結核においては血清TKの軽度の上昇(5 ~ 10 U/l)のみみられることが多い。(2)これらの例では肺結核は治療に反応し軽快がみられる。(3)臨床経過上血清TKが上昇のみみられない例では肺結核の治療の遷延化がみられる。

## C-I-19

## 結核診療における打診の再評価

○片山弘文・毛利昌史・佐藤紘二・川辺芳子・長山直弘  
赤川志のぶ・小林保子・町田和子・倉島篤行・大塚義郎  
穴戸春美・永井英明・小松彦太郎・山領 豪・渡辺 尚・  
高橋 篤・蛇沢 晶・片山 透(国療東京病)

【目的】 打診による診断法は1761年オーストリアの医師Leopold Auenbruggerによる最初の報告以来、胸部X線が普及するまでの約150年間は聴診とともに結核診断の重要な手段であった。現在はCT、NMR、超音波診断、など画像診断法の進歩により打診診のかつての診断的価値は失われたが、無償、安全、無侵襲で、結果がその場でわかり、患者と医師が直接接するという意味からも、打診は重要な理学的検査法である。今回は、結核の診療における打診の再評価を目的とし、打診の強弱、叩き方の差による打診音波形の相違を検討したので報告する。【方法】 健康者、および肺結核、肺囊胞症など、肺疾患例10例を対象とし、打診音を集録、分析した。打診は叩いた指は直ちに離すのが正しいとされているが、今回は打診強弱以外に、叩いた指をすぐ離す場合、叩いたまま離さない場合の差についても検討した。被験者は臥位もしくは座位で、FRCレベルで数秒間息こらえをさせ、この間に10-15コの打診を特定部位で行い、打診音はエレクトレットコンデンサー型小型マイクロホン(SONY ECM155)を用い録音、データレコーダ(TEAC XR7000)に収録した。再生信号はA/D変換後(32kHz)打診音波形を切り取り時間軸を拡大、波形を観察した。【結果・考案】 打診音波形はラ音波形と同様、初期成分と後続成分から成り、打診の強弱、叩いた指を早く離すか、そのままとするかとは関係なく、同一部位、同一肺気量で打診する限り、その再現性はきわめて良好であった。初期成分には打診部位の性状(例:胸壁か大腿部か、など)が関与し、後続波形は打診部位直下の性状(例:空洞や無気肺の有無、など)を反映すると思われた。【結論】 打診音はきわめて再現性のよい信号であるため、CT所見との対応を含め、その分析は今後さらに発展させる価値が十分あると思われた。

## C-I-20

## 携帯用酸素ポンベの工夫

○杉田博宣・和田雅子・尾形英雄・水谷清二・木野智慧光(結核予防会複十字病院)

【目的】 前会の当学会で在宅酸素使用中の患者へのアンケート調査を報告したが、その際の携帯用酸素ポンベについての要望にそい工夫を試みた。

【方法】 1) 軽量鋼製ポンベ 2) 酸素セーバー 3) 酸素飽和度計 4) 携帯用電話を一式として珪肺結核にもとづく慢性呼吸不全のために在宅酸素療法を施行中で行動範囲の拡大を希望している一症例に携帯させた。【結果】 従来車の運転中ほどの程度低酸素血症となるのか不明でまた呼吸困難出現時の緊急連絡が不能のために不安で車の運転を避けていたが、酸素3 l/分吸入下で約20 kmほど車の運転走行中酸素飽和度は98%を維持でき、脈拍は100~107/分で呼吸は安定しており、自覚症状の変化もなく安心して自分で運転し通院が可能になった。酸素3 l/分吸入下で酸素飽和度が90%以下にならぬための歩行速度を感覚適に認知できた。また、入浴時の至適酸素吸入量は3 l/分であることも判明した。【考案】 前回のアンケート調査で携帯用酸素ポンベの要望として次の事項があげられた。1) 軽量 2) 長時間使用可能 3) 低流量の調節が可能 4) 安価 5) 外見が良いなどであった。今回試みた携帯用一式では、アルミより安価ではほぼ同等の重さの鋼製ポンベを用い、酸素セーバーを併用することでより長時間吸入でき、また酸素飽和度計で自分の労作の適量を知り、酸素吸入量の調節が可能であった。さらに携帯用電話を用いることで車の運転など不安なく行動範囲を拡げられるなどの利点が認められた。今後いっそう機器を小型、軽量化し、酸素の必要量に応じて自動的に流量調節ができる携帯用酸素ポンベ一式の開発が望まれる。

【結論】 携帯用酸素ポンベに酸素セーバー、酸素飽和度計、携帯電話などを併用し、至適運動量の認知、酸素吸入量の調節、日常生活活動能の改善がもたらされた。

## C-I-21

## 最近5年間に新しく発生した呼吸不全例の検討

国療呼吸不全研究会：(国療南福岡病)廣瀬隆士，鶴谷秀人；(国療東京病)○町田和子；(国療札幌南病)岸不盡彌；(国療東名古屋病)三輪太郎；(国療中野病)鈴木恒男(他27共同研究施設)

[目的] 1987-1991年の最近5年間の呼吸不全の新発生例の臨床像について検討し，若干の知見を得たので報告する。[対象と方法] 対象は，全国の国立療養所における，1987年から1991年の年度別の新発生の呼吸不全例( $\text{PaO}_2 \leq 60 \text{ torr}$ )及び準呼吸不全例( $60 \text{ torr} < \text{PaO}_2 < 70 \text{ torr}$ )である('87-886例，'88-714例，'89-706例，'90-567例，'91-647例)。これを基礎疾患別にTB群(活動性結核及び結核後遺症)，COPD群，その他群に分け，年齢分布，悪化原因，臨床症状，息切れ度，発病から呼吸不全発生までの期間，心電図，肺機能，増悪時及び安定期の動脈血ガス所見，治療，転帰，死因について比較検討した。[結果] 各年度共，TB群は1/3，COPD群は1/4であった。活動性結核は25-35%，結核後遺症は72-57%で近年活動性結核の比率が高まってきた。COPD群では肺気腫が約1/2，その他群では肺癌が3-4割，次いで肺線維症，肺炎，気管支拡張症が多かった。年齢分布は，TB群では60才代が最も多く，COPD群およびその他群は70才代がピークを占めたが，TB群で高齢層が増加しつつある。悪化原因は，基礎悪化，感染が最も多いが，TB群で心不全がこれに付いた。臨床症状は各群ともチアノーゼは1/5-1/4にみられ，TB群で浮腫，乏尿が，COPD群で喘鳴が多かった。基礎疾患発病から呼吸不全発生までの期間は，TB群ではほぼ半数が20年以上であった。肺性Pは，TB群，COPD群で多くみられた。肺機能については，TB群では高度の拘束性障害例の比率が高かったが，閉塞性障害例も44-60%に合併していた。安定期の空気下の $\text{PaO}_2$ は，60 torr以下が，2-3割であり，在宅酸素療法実施率にほぼ一致し，TB群では高炭酸ガス血症の比率が高かった。治療は，酸素療法，抗生剤が高率であったが，TB群では抗結核剤，強心剤，利尿剤の使用率が高く，COPD群では気拡張剤，副皮ホルモンの使用率が高かった。死亡は，TB群1/4-3割，COPD群で1割，その他群3-4割であった。[結論] TB群では，患者の高齢化，活動性結核の比率の増加，悪化原因としての基礎悪化，気道感染及び心不全，閉塞性換気障害と高炭酸ガス血症の合併，COPD群と比較した場合の死亡率の高さが注目された。

## C-I-22

Cord factor/TDMは、成人末梢血中 $\gamma/\delta$  T細胞を活性化する

○川澄浩美・上田千里・露口泉夫・岸本進(大阪府立羽曳野病院) 矢野郁也(大阪市大医細菌)

[目的] マイコバクテリア感染において $\gamma/\delta$  T細胞の役割についてさまざまな研究がなされているが， $\gamma/\delta$  T細胞のligandについての報告は少ない。我々は、本学会に於て既に臍帯血(以下CBMC)中 $\gamma/\delta$  T細胞が，*in vitro* cord factor刺激により増加することを報告した。今回CBMC中と同様にツベルクリン反応陽性健康成人の末梢血リンパ球(以下PBMC)に対しても，cord factor/TDMが $\gamma/\delta$  T細胞のligandとなりうるかどうかを検討した。

[対象と方法] PBMCはFicoll-hypaque比重遠心法により分離した。抗酸菌体は，*M. intracellulare*を60℃2時間加熱処理したのち超音波破碎し，その遠心上清を用いた。cord factorは、菌体よりメタノールクロロホルム抽出したものを、更に精製し使用した。リンパ球幼若化反応はPBMCを*in vitro*培養後、 $^3\text{H}$ -チミジンの細胞への取込みを測定しcpmで表した。細胞表面マーカーは、抗CD3、抗CD25、抗TcR  $\gamma/\delta$ 抗体を用いFacsanにて解析をおこなった。

[成績] (1) *in vitro* cord factor刺激によりCD25陽性 $\gamma/\delta$  T細胞の割合が増加した。(2) *in vitro* cord factor単独刺激培養では $^3\text{H}$ -チミジンの取込み、ひいては $\gamma/\delta$  T細胞の増殖はなかった。(3) *in vitro* cord factor刺激培養数日後に、IL-2(10U/ml)を加えると、CD3陽性細胞中 $\gamma/\delta$  T細胞の割合の増加と $^3\text{H}$ -チミジンの取込みがみられた。

[考察] 菌体成分によるPBMC中  $\gamma/\delta$  T細胞増加の機序の一部として、cord factor/TDMによる活性化、 $\alpha/\beta$  T細胞由来のIL-2による増殖が考えられた。

## C-I-23

肺結核病棟医療従事者末梢血中 $\gamma/\delta$  T細胞は *in vivo* に於て反応性に増加している

○上田千里・川澄浩美・露口泉夫・岸本進(大阪府立羽曳野病院)

[目的]  $\gamma/\delta$  T細胞が結核菌感染において重要な生体防御反応をになっていることが示唆されている。しかし人の結核症において、感染防御に $\gamma/\delta$  T細胞が積極的に関わっているかどうかはまだ不明だと思われる。今回我々は、日々結核菌に曝されていると思われる当院結核病棟医療従事者(以下Tbc contact.)末梢血単核球(以下PBMC)中 $\gamma/\delta$  T細胞の割合が増加していることを究いたし、検討を加えた。

[対象と方法] PBMCは、結核患者と接する機会がないと思われるツベルクリン反応陽性健康人(以下Tbc noncontact.)及びTbc contact.よりヘパリン採血し、Ficoll-hypaque比重遠心法により分離した。リンパ球幼若化反応はPBMCを *in vitro* 培養後、 $^3\text{H}$ -チミジンの細胞への取込みを測定しcpmで表した。細胞表面マーカーは、抗CD3、抗CD25、抗HLA-DR、抗TcR  $\gamma/\delta$ -1抗体等を用いFacscanにて解析をおこなった。

[成績と考察] (1) Tbc contact. PBMCでは、Tbc noncontact. PBMCと比較して *in vivo* CD3陽性細胞中 $\gamma/\delta$  T細胞の割合は増加していた。HLA-DR陽性 $\gamma/\delta$  T細胞の割合も高い傾向があった。(2) *In vitro* mitogen 刺激培養では $\gamma/\delta$  T細胞の割合の増加はなかったが、*in vitro* M.intracellulare, PPD刺激培養後 $\gamma/\delta$  T細胞の割合は増加した。(3) *in vitro* PPD刺激培養後増加した $\gamma/\delta$  T細胞は、 $\delta\text{TCS1}$ 陰性  $\gamma\text{V2}$ 陽性細胞であった。またCD4陰性 CD8陰性のいわゆるdouble negativeだけでなく、CD4陽性またはCD8陽性 $\gamma/\delta$  T細胞が増加していた。Tbc contact.末梢血中 $\gamma/\delta$  T細胞は、*in vivo* で反応性に増加し活性化されており、*in vitro* PPD刺激培養により増殖することより、 $\gamma/\delta$  T細胞が人結核症発症前の防御免疫に働いていることが示唆された。

## C-I-24

多剤耐性難治肺結核に対するIL-2療法

○藤原 寛・青谷壽代・露口泉夫・岸本 進  
(大阪府立羽曳野病)

[目的] 我々は昨年の本学会シンポジウムにおいて、多剤耐性難治肺結核患者に対するIL-2療法の成績を報告した。昨年は主として一症例について詳細な報告をおこなったが、本年はIL-2治療を終了した3名の患者(昨年の患者を含む)について各々の末梢血リンパ球の反応性やリンパ球サブセットなどの経時的変化を比較検討した。[対象及び方法] 持続排菌している肺結核患者3名(全て男性、年齢59-60歳)に対してヒトリコンビナントIL-2(TGP-3、武田薬品)を1回40万単位、週3回点滴静注により6カ月間投与した。IL-2投与前後3カ月間とIL-2投与中は1カ月に1-2回採血し末梢血単核球(PBMC)を分離した。PBMCをPHA、PPDまたはLPSによって刺激し、産生されたIL-2とTNF $\alpha$ はELISAで、リンパ球幼若化反応は $^3\text{H}$ -チミジンの取り込みで測定した。リンパ球サブセット及び細胞表面 IL-2レセプター(IL-2R)陽性T細胞は蛍光色素でラベルした各種モノクローン抗体を用いてPBMCを染色後、フローサイトメーターで解析した。

[結果] 喀痰中の結核菌は3例中2例においてIL-2投与中に減少ないし陰性化がみられた。リンパ球幼若化反応はIL-2投与初期に増加するものもみられたが、IL-2投与開始後3カ月を過ぎた頃から低下傾向がみられ、投与終了時には3例とも低下した。この反応性の低下は培養液中にIL-2を添加しても2例において回復しなかった。IL-2産生はPHA刺激の時、1例のみIL-2治療後半から減少し、PPD刺激では全ての患者でIL-2治療後期に著明な低下がみられた。しかし、LPS刺激によるTNF $\alpha$ の産生は全例においてIL-2治療の中期ないし後期に増加した。T細胞の割合は1例においてIL-2治療終了前後に若干増加した程度で殆ど変化しなかったが、B細胞は2例でIL-2治療早期から著しく減少した。T細胞中のIL-2R陽性細胞の割合は3例ともIL-2投与により著明に増加した。[考察] 以上の成績は、IL-2の投与により抗菌免疫に重要なTリンパ球及び単球が活性化されたことを示唆する。しかし、6カ月間のIL-2治療終了時には3例とも免疫抑制を思わせる現象が認められ今後の検討が必要であろう。

## C-I-25

非定型抗酸菌感染に対する宿主抵抗とIFN- $\gamma$

○中村玲子(国立予研・細菌)

Bcg 遺伝子に関してコンジェニックなマウスBALB/cとBALB/C.Bcgr(C.D2)は、抗酸菌 *Mycobacterium avium* Mino の感染に対し、それぞれ感受性および抵抗性を示す。感受性マウスの肺、脾、肝では菌は増殖を続けるが、抵抗性マウスの体内では菌が増えず持続感染を示す。この差はマクロファージの菌の増殖阻止力の差である。IFN- $\gamma$  は強力なマクロファージ活性化因子として知られている。内因性のIFN- $\gamma$ とBcg遺伝子の表現の関連を検討するために、抗IFN- $\gamma$ の生体内投与が、*M. avium* Mino の増殖に及ぼす影響を検討した。

[材料と方法] BALB/c に *M. avium* Mino の生菌 $10^6$ /mouseを静注し、3週後と5週後に、脾、肺内生菌数を測定した。各系統マウスを3群に分け、1群には抗酸菌静注の1日前、1日後、4日後の3回、300 $\mu$ gの抗IFN- $\gamma$ 単クローン抗体(XMG1.2)を腹腔内注射した。他の1群には抗IL-10単クローン抗体(SXC1、SXC2の培養上清)を、3回(0.5ml/回)ipした。残る1群には、300 $\mu$ gのラットIgGを3回ipした。3週後及び5週後に、脾、肺内生菌数をMiddlebrookの7H10寒天培地上のコロニー数で測定した。またこの時に脾、肺の重量を測定し、体重当りのindexを算出した。

[結果] BALB/cの脾及び肺内 *M. avium*生菌数は、感染後の時間と共に増加するが、C.D2では菌の増加は肺において僅か認められるのみである。抗IFN- $\gamma$ 抗体をipした群では、BALB/c、C.D2とも脾及び肺内生菌数が対照群に比べて有意に増加した。肺の肉芽腫を示す肺重量indexは、BALB/cマウスの抗IFN- $\gamma$ 投与群で著明な上昇を認めたが、C.D2マウスでは認められなかった。抗IL-10抗体は、臓器内生菌数を抑制する傾向が認められた。C.D2マウスでも、抗IFN- $\gamma$ 抗体投与により、臓器内生菌数の増加が認められた。したがって、内因性IFN- $\gamma$ は抗酸菌の増加を抑制する(マクロファージ活性化)が、その制御にはBcg遺伝子の関与は認められない。

(慈恵医大寄生虫・鈴木康弘博士との共同研究)

## C-I-26

ヒト肺胞マクロファージ(PAM)内の*M. avium* complex(MAC)増殖に及ぼす各種antioxidantの影響

○鈴木克洋、山本誉、久保嘉朗、弓場吉哲、新実彰男、佐藤敦夫、橋本徹、橋本尚子、細田隆平、田中栄作、村山尚子、網谷良一、川合満、久世文幸(京大胸部研 感染炎症、内科I)

[目的] MACは気道を侵入門戸とし肺内に慢性感染病巣を形成する。MACの感染防御は単球/マクロファージ系の細胞が中心に行われており、PAMはMAC感染防御の第一線にいと考えられている。従来我々は以上の観点より*in vitro*におけるPAMの抗MAC作用を検討し、MACがPAM内で活発な増殖を行うことGM-CSF、TNF- $\alpha$ 処理により増殖が抑制されることを報告してきた。PAMの感染防御に於て、活性酸素が重要な役割を演じることが知られているが、活性酸素で最初に産生されるO<sub>2</sub>-産生能とMAC増殖抑制作用に相関が認められなかった。今回我々は、各種antioxidantがMACのPAM内増殖に与える影響を検討することで、活性酸素の抗MAC作用における役割を考察してみた。

[方法] 気管支肺胞洗浄にて採取したPAMを10%ヒトAB型血清を含むRPMI1640培地にて培養した。MAC31F093Tを洗浄後、細胞の10倍量培地中に混入し、6時間培養後培地で洗浄することで細胞外の細菌を除去した。antioxidantとして種々濃度のSOD、catalase、azideを培地に混入しさらに96時間培養後、超音波破砕器にて細胞を破壊し、細胞内外のMACの生菌数を7H10寒天培地上のcolony数で検討した。

[結果と考察] 比較的低濃度のazideを混入した群のみが、対照と比べて有意な生菌数の増加を示し、PAMの抗MAC作用におけるMPO-halide系の重要性が示唆された。

## C-I-27

## 化学発光酵素抗体法を用いた抗PPD S抗体 の測定

○友田恒一・福岡篤彦・米田尚弘・塚口勝彦・徳山猛夫 彰啓・吉川雅則・福岡和也・成田亘啓(奈良県立医大第二内科) 西山利正・荒木恒治(同 寄生虫学)

[目的]結核の迅速診断法の一つとして血清中の抗結核菌抗体を測定する方法が試みられている。これらの方法のほとんどが酵素抗体法を用い基質の発色吸光度を測定する方法である。

近年化学発光反応を用いて血中の各種微量蛋白を検出する方法が報告されている。今回我々は、血清中の抗PPD S抗体測定に化学発光反応を応用した酵素抗体法を試み、従来の酵素抗体法と比較した。

[対象]活動性肺結核患者13名、非活動性肺結核患者10名、他の呼吸器疾患患者8名(肺癌6名、肺炎2名)、健常者10名を対象とした。

[方法]PPD S抗原(日本BCG社製)30 $\mu$ g/mlにて抗原を固着化しブロッキングの後に段階希釈した各種血清を反応させ下記の如く従来の酵素抗体法と化学発光酵素抗体法を施行した。

1)従来の比色法による酵素抗体法:1000倍希釈ALP標識IgGを反応させ1mg/mlp-ニトロフェニールリン酸を基質とし発色させ1N NaOHで反応停止後吸光度を測定した。

2)化学発光酵素抗体法:50000倍希釈ALP標識IgGを反応させ2倍希釈Lumi-phos 530<sup>®</sup>(和光純薬)を用い40分酵素反応させ化学発光度をLuminous CT 9000(中央科学工業社製)にて測定した。

[結果]1)患者と健常者の血清を段階希釈し比較すると化学発光酵素法では高倍希釈まで区別可能であり感受性の上昇をみた。

2)活動性肺結核患者の化学発光度(7790.87 $\pm$ 4990.49cpm)は健常者(2422.6 $\pm$ 845.7cpm)、非活動性肺結核患者(1854.0 $\pm$ 581.7cpm)、他の肺疾患患者(1971.8 $\pm$ 806.5cpm)に比べ有意に上昇していた。

3)従来の酵素抗体法の吸光度と化学発光酵素抗体法の発光度は正の相関を呈した。

[結論]血清中のPPD S抗体を測定する際には従来の酵素抗体法に比べ化学発光酵素抗体法は以下のような特徴を持つと考えられた。

- 1)少なくとも3倍以上の測定感度の上昇をみた。
- 2)測定の際の反応停止の必要がなくそれによる測定誤差がなかった。

## C-I-28

## 肺結核における抗PPD抗体産生細胞の検討

○加藤晴通<sup>1</sup>、森下宗彦<sup>1</sup>、伊奈康孝<sup>2</sup>、池田 勇<sup>1</sup>、吉川公章<sup>3</sup>、大鹿裕幸<sup>4</sup>、杉浦芳樹<sup>3</sup>、河口治彦<sup>4</sup>、鈴木雅之<sup>4</sup>、鳥井義夫<sup>4</sup>、宮地厚雄<sup>2</sup>、真垣一成<sup>1</sup>、佐藤滋樹<sup>2</sup>、新美岳<sup>3</sup>、長谷川由美<sup>3</sup>、沖 良生<sup>1</sup>、川尻智子<sup>1</sup>、高田勝利<sup>2</sup>、山本正彦<sup>2</sup>、小栗 隆<sup>1</sup>(1:愛知医大2内、2:名古屋市大2内、3:大同病院、4:名古屋第二日赤)

[目的]: 肺結核の新しい診断法として、血清診断が研究されているが、その基礎的知識としての特異抗体産生細胞についての研究はほとんど見られない。我々は血液中抗PPD抗体産生細胞の測定法を開発し、肺結核と肺癌で検討した。

[対象] 対象は肺結核27例、結核性胸膜炎3例、肺癌11例、癌性胸膜炎4例、健常対照9例である。

[方法] 最初に、Enzyme Linked Immunosorbent Spot assay (ELISPOT)法による抗PPD抗体測定法を検討した。すなわち、PPDをmultiscreen-HA 96 well filtration plateのニトロセルロース膜に固相化する。これに末梢血液より分離した非付着単核細胞を入れ、5%CO<sub>2</sub>下37°Cで一晩インキュベートする。細胞を洗浄除去した後、アルカリフォスファターゼ標識抗ヒトIgG(またはIgM)ヤギ抗体と反応させ、BCIP-NBTを加えて発色させ、乾燥後に抗体産生細胞数を実顕微鏡で測定した。抗体産生細胞数は単核細胞1 $\times$ 10<sup>4</sup>個当りの細胞数で表した。

[結果と考察] 血液中抗PPD-IgG抗体産生細胞は健常対照で5.6 $\pm$ 7.7、肺結核で321.8 $\pm$ 517.4、肺癌で222.9 $\pm$ 216.6であった。抗PPD-IgM抗体産生細胞は健常対照で6.6 $\pm$ 12.5、肺結核で159.0 $\pm$ 347.2、肺癌で130.6 $\pm$ 160.1と健常対照に比べて有意に増加していた。胸水中の抗PPD抗体産生細胞はIgG、IgMともに結核性胸膜炎で高値を示したが、癌性胸膜炎では低値であった。

以上のことより、結核では病変局所での抗体産生細胞数が増加しているものと考えられ、肺癌では血液中での非特異的な抗体産生細胞の増加が示唆され、このために抗PPD抗体産生細胞数も増加していたものと考えられた。

[結論] 血液中抗PPD-IgG抗体産生細胞、および抗PPD-IgM抗体産生細胞は肺結核と肺癌で健常者に比べ、有意に増加していたが、胸水中抗PPD-IgG抗体産生細胞、および抗PPD-IgM抗体産生細胞は癌性胸膜炎に比べ結核性胸膜炎で有意に増加していた。

## C-I-29

## 結核性壊死性肉芽腫内抗酸菌の免疫組織学的検討

○大友幸二, 坂本祥一, 海野 剛, 青木俊明, 福島一雄, 河端美則, 岩井和郎 (結核予防会結核研究所病理科), 河又國士 (結核予防会複十字病院検査科), 中島由槻 (結核予防会複十字病院呼吸器外科)

〔目的〕 結核症は類上皮細胞肉芽腫形成と乾酪壊死で特徴づけられ、壊死の形態は滲出反応後と増殖性反応後の壊死に分けられる。壊死の成因検索の一部として、これら壊死部位の抗酸菌を抗酸菌染色と、抗BCG抗体で検索することを目的とした。

〔方法〕 1990年から91年の2年間に結核予防会複十字病院で肺結核症と診断され、薬剤耐性などの理由で手術が施行された9例 (平均年齢47.2歳、男6例、女3例) の肺を対象とした。手術肺よりホルマリン固定パラフィン標本を作成し、H.E.染色、チール・ネールゼン染色、E.M.染色、鍍銀染色ならびにポリクローナル抗BCG抗体 (DAKOPATTS社製) による免疫染色を行った。検索した壊死性肉芽腫病変は27病変で、これらの病変を時期的に繁殖性、増殖性、硬化性と分け、鍍銀染色により壊死内部を滲出性、増殖性、軟化融解後の充塞とに分類した。それぞれのタイプの壊死内部の抗酸菌を両染色で半定量的に検索した。

〔結果〕 27病変の壊死性肉芽腫の病期は、繁殖性病変が5個、増殖性病変が14個、硬化性病変が8個であった。壊死内部は滲出性、増殖性ならびに軟化病変が混在してみられることが多かったが、一部には滲出性病変のみや、軟化融解のみの例もみられた。チール・ネールゼンでは陽性の所見が得られたのは27例中5例の空洞の内面のみであった。抗BCG抗体では滲出性10病変では+が8個、++が2個であった。増殖性11病変では+が5個、++はなく、またMφ内での陽性所見でなく壊死内に顆粒状陽性所見を呈したのが4個であった。軟化融解12病変では+が5個、++が2個であった。陽性の程度と病変の時期との間には関連がみられなかった。

〔考察〕 これらの結果から、滲出性反応後の壊死と増殖性反応後の壊死の成立機転は相違することが推測された。

## C-I-30

## 結核症の乾酪壊死巣における好酸球の免疫組織学的検討

○坂本祥一, 海野 剛, 大友幸二, 山田博之, 青木俊明, 福島一雄, 岩井和郎, 河端美則 (結核予防会結核研究所病理科), 中島由槻 (結核予防会複十字病院呼吸器外科)

〔目的〕 結核症はその発病、進展に細胞性免疫が深く関与し、乾酪壊死は遅延型アレルギーによると考えられている。今回、特に乾酪壊死の成因における好酸球の関与を知るために、乾酪壊死巣を免疫組織学的に検索したので報告する。

〔方法〕 1990年から91年の2年間に結核予防会複十字病院で肺結核症と診断され、排菌持続などの理由で手術が施行された9例 (平均年齢47.2歳、男6例、女3例) の肺を対象とした。手術肺よりホルマリン固定パラフィン標本を作成し、H.E.染色、E.M.染色および鍍銀染色を行った。また、免疫染色は一次抗体にEosinophil Cationic Proteinの分泌型に対する抗体EG2と、UCHL-1(T-cell)およびL26(B-cell)を用いABC法で行った。乾酪壊死巣内部を鍍銀染色により滲出性反応後の壊死巣と増殖性反応後の壊死巣に分類し、それぞれに浸潤する好酸球を算出するため、1辺が250 $\mu$ mの正方形を1視野とし、倍率400倍で1病変につき10視野計測、その平均を単位面積あたりに換算した。

〔結果〕 乾酪壊死巣にはH.E.染色で好酸球を見いだせなかったが、免疫染色ではEG2陽性細胞(好酸球)が滲出性反応後の壊死巣で平均315.2 $\pm$ 88個/mm<sup>2</sup>、増殖性反応後の壊死巣で平均13.9 $\pm$ 8.8個/mm<sup>2</sup>と特に滲出性反応後の壊死巣内に多数認められた。乾酪壊死巣内の好酸球は脱顆粒が著明であり、一部ではEG2陽性顆粒のみが塊状に認められた。また、乾酪壊死巣内に浸潤するリンパ球の大部分はT-cellであり、特に滲出性反応後の壊死巣内に多く認められた。

〔結論〕 結核の乾酪壊死形成にはT-cellが深く関与しており、特に滲出性反応後の壊死形成には好酸球も関与している可能性が示唆された。

## C-I-31

## 膀胱癌細胞とBCGとのin vitro interaction

○池田のりこ・戸井田一郎（日本BCG研究所）  
山田博之（結核予防会結核研究所）

〔目的〕 現在、BCGの膀胱内注入療法は、表在性膀胱癌に対する効果的な療法として、臨床において確立されている。しかし、そのメカニズムについては、免疫学的機序が想定されるものの、未だ解明されていない。BCGの抗腫瘍効果発現の第一段階として、fibronectinを介しての膀胱壁への接着が重要であろうと推定されている。我々は、更に一步推し進め、BCGがin vitroにおいて、膀胱癌細胞に単に接着しているのか、細胞内に取り込まれているのかを明らかにするため、電顕観察、培養実験を行った。

〔方法〕 RPMI-1640に10%FBSを加えた培地1ml当たり、マウス膀胱移行上皮癌細胞 MBT-2  $5 \times 10^4$ とし、37°C、5%CO<sub>2</sub> incubator中で培養しmonolayerを作った。BCG 0.1mg/ml、NRS1%となるように加え、更に培養した。PBS洗浄後、その細胞を剥離し電顕用試料、培養用試料とした。電顕用試料は、2.5%グルタルアルデヒドとオスミウム酸の二重固定をし、エポキシ樹脂で包埋した。培養用試料は、細胞に取り込まれたBCGの生存と生存期間を確認するため、その細胞からのBCGのコロニー形成の観察を行った。〔結果〕

我々は、in vitroにおいて、マウス膀胱移行上皮癌細胞 MBT-2をmonolayerとし、BCG添加3時間後、生菌BCGが細胞内に取り込まれているのを確認した。しかし、死菌BCGは取り込まれなかった。MBT-2細胞にとりこまれた生菌BCGの生死確認の培養実験により、BCGを取り込んだ細胞はBCGのコロニーを形成した。更にその細胞の培養を継続した場合にも細胞内BCGからのコロニー形成が認められた。〔結論〕

生菌BCGは、in vitroにおいて、マウス膀胱移行上皮癌細胞 MBT-2に取り込まれた。そして、細胞内に取り込まれたBCGはかなり長期間細胞内で生存すると考えられる。BCGのMBT-2細胞に対する直接障害性及び増殖抑制は見られていない。したがって、食作用がないとされていた膀胱移行上皮癌細胞のBCGの取り込みは、免疫発現のトリガーとなり、種々の免疫系を刺激し、抗腫瘍効果を発現していると考えられる。

## C-I-32

## ヒト末梢血単球からの多核巨細胞の形成における接着因子の関与について

○高嶋哲也・上田千里・大西和子・露口泉夫・岸本進  
（大阪府立羽曳野病院）

〔目的〕 前回の総会において、我々はin vitroでのヒト末梢血単球からの多核巨細胞の形成はConA単独刺激で誘導されること、そしてこの単球融合には内因性のTNF-αが重要であることを報告した。この様な多核巨細胞の形成は単球・マクロファージの内分裂によるものではなく、細胞融合によるものと考えられている。そこで今回、多核巨細胞の形成における接着因子の関与について検討した。

〔方法〕 ヒト末梢血単球からプラスチック付着性を利用して単球を分離し、10%FCS加RPMI1640培養液にて $5 \times 10^5$  cells/mlに調整した。この0.2mlを96-well microtiter plateに入れ72時間培養した。単球の融合率は、May-Grunwald-Giemsa染色を行ない多核巨細胞内の核数を数えることにより算定した。培養と同時に抗LFA-1あるいは抗ICAM-1モノクロナール抗体を加えることによって細胞融合における接着因子の関与を検討した。また、ConAあるいはTNF-α刺激後の単球の接着因子の発現は蛍光標識モノクロナール抗体で二重染色し、フローサイトメトリーで分析した。

〔結果〕 ConAによる単球の融合は、抗LFA-1および抗ICAM-1モノクロナール抗体によって用量依存的に抑制された。これらのモノクロナール抗体による単球融合抑制の経時的変化を検討したところ、単球融合抑制作用はConA刺激の前後で添加した時最も強かったが、培養24時間目でも抑制が認められた。次に、単球をConA (10μg/ml)あるいはTNF-α(50ng/ml)で20時間培養し接着因子の発現量を検討したが、CD11aならびにCD54の発現量はコントロール培養と比べ差は認められなかった。

〔考察〕 ConAによる単球融合には、Homotypic adhesion moleculesであるLFA-1ならびにICAM-1が関与しており、これらの接着因子を介した持続的な接着が単球融合に重要であると考えられる。ConAは接着因子の発現量に影響しないことから、接着因子の接着機能を持続的に高めることによって単球融合に関与しているものと推測される。

## C-I-33

## 肺結核症における接着分子の検討

○佐藤滋樹・山本正彦・伊奈康孝・佐藤俊英・伊藤伸介・佐橋浩一(名市大2内)高田勝利(同中央検査部)森下宗彦(愛知医大2内)鳥井義夫(名古屋第二赤十字病院)吉川公章(大同病院)浦田淳夫(多治見市民病院)

〔目的〕 Intercellular adhesion molecule-1 (以下ICAM-1) は接着分子のひとつで、抗原提示細胞、内皮細胞、上皮細胞、線維芽細胞、活性化リンパ球等の種々の細胞上に発現される。ICAM-1はIL-1, IFN- $\gamma$ , TNFなどのサイトカインでup-regulationされ、炎症性疾患において重要な役割を果たすものと考えられている。今回我々は、肺結核症において、遊離型ICAM-1 (以下sICAM-1) を測定し、臨床像との関連を検討した。

〔方法〕 肺結核症は31例、内男性27例、女性4例。対照として健康成人11例、内男性8例、女性3例を用いた。検体として血清を用いた。sICAM-1値の測定はT Cell Diagnostics社のキットを用いて酵素免疫法(ELISA)で行った。〔結果〕 症例を採血時に、排菌陽性の未治療群と抗結核薬投与1カ月以上、3カ月以下の治療群に分けて検討した。正常対照群の血清sICAM-1値は $374.8 \pm 108.9$  ng/ml、治療群の血清sICAM-1値は $552.2 \pm 288.4$  ng/ml、未治療群の血清sICAM-1値は $558.0 \pm 232.6$  ng/mlで治療群、未治療群とも正常対照と比較して有意に高い値を示した。血清sICAM-1値を胸部レントゲン写真の学会病型分類の"病巣の拡がり"で検討すると、拡がり3の群( $770.8 \pm 191.9$  ng/ml)は拡がり1または2の群( $379.2 \pm 91.5$  ng/ml)と比較して有意に高値を示した。血清sICAM-1値を胸部レントゲン写真の空洞の有無で検討すると、空洞ありの群( $647.8 \pm 327.7$  ng/ml)は空洞なしの群( $477.6 \pm 156.6$  ng/ml)と比較して高値の傾向であったが有意差はなかった。また肺結核症における血清sICAM-1値と血清soluble CD8値は有意の相関を示した。同様に、血清sICAM-1値と血清soluble IL-2 receptor値も有意の相関関係を示した。〔考案〕 今回の検討で、肺結核症において血清sICAM-1が高値を示したことはいずれかの細胞でICAM-1が強く発現されているものと思われる。血清sICAM-1値が、soluble CD8値、soluble IL-2 receptor値と有意の相関を示したことより、結核菌感染に続く細胞性免疫の活性化とともにICAM-1が発現しているものと思われる。肉芽腫形成において細胞間の接着にICAM-1が重要な役割を担う可能性があり、若干の免疫組織学的考察を合わせて行う。

## C-I-34

## 結核症における血中循環ICAM-1抗原の定量

○四十坊典晴, 中西文雄, 阿部庄作(札幌医大3内)今井浩三, 谷内 昭(札幌医大1内)

〔目的〕 Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)は炎症性疾患で重要な役割を果たす接着分子であり、炎症性サイトカイン(TNF- $\alpha$ やIFN- $\gamma$ )により細胞表面に誘導されることが報告されている。血中循環ICAM-1 (cICAM-1)に関しても、特発性肺線維症や川崎病等の炎症性疾患で増加することが報告されている。今回、我々は肺結核と粟粒結核においてcICAM-1, 血中IFN- $\gamma$ とTNF- $\alpha$ を測定し、その意義を検討した。〔対象及び方法〕 治療歴のない結核症患者30例を対象とした。そのうち、肺結核が24例で、粟粒結核が6例であった。肺結核の病巣の拡がりに関しては拡がり1が11例、拡がり2が6例、拡がり3が7例であった。cICAM-1の測定は2種の単クローン抗体(HA58とCL207)を用いたELISAである。血中IFN- $\gamma$ の測定はRIA法(Centrocor製)を使用し、血中TNF- $\alpha$ の測定はEIA法(大塚製薬製)を使用した。〔結果〕 cICAM-1値は健康者(n=48)では $50.9 \pm 1.8$  U/ml(平均 $\pm$ SEM)、肺結核では $60.3 \pm 4.9$  U/ml、粟粒結核では $163.3 \pm 16.4$  U/mlであった(1 Unitは精製ICAM-1抗原2ngに相当する)。肺結核の拡がり1では $50.9 \pm 3.2$  U/ml、拡がり2では $53.3 \pm 6.0$  U/ml、拡がり3では $98.6 \pm 6.5$  U/mlであった。粟粒結核及び肺結核の拡がり3においてcICAM-1値は有意に高かった。血中IFN- $\gamma$ 値とTNF- $\alpha$ 値についても健康者(n=20)と肺結核の拡がり1と拡がり2では有意差を認めないが、粟粒結核及び肺結核の拡がり3においては血中IFN- $\gamma$ 値とTNF- $\alpha$ 値にともに有意に高かった。また、結核症患者において血中IFN- $\gamma$ 値とTNF- $\alpha$ 値はcICAM-1とそれぞれ有意な正の相関を認めた(IFN- $\gamma$ ;  $r = 0.772, p < 0.001$ とTNF- $\alpha$ ;  $r = 0.610, p < 0.05$ )。〔考案〕 結核症においてもcICAM-1値は粟粒結核や広範囲に拡がる肺結核において高値になり、重症度に関連する有用な指標の一つになると考えられる。結核症においても、cICAM-1値は血中IFN- $\gamma$ とTNF- $\alpha$ と相関を認め、炎症性疾患におけるサイトカイン産生を反映すると考えられる有用なマーカーである。

## 〈一般演題〉

4月6日(火)第2日

- |           |             |   |
|-----------|-------------|---|
| C-Ⅱ-35～38 | 細菌Ⅰ         | [9:00～9:40 C会場]<br>座長(結核予防会結研)高橋 光良     |
| C-Ⅱ-39～42 | 細菌Ⅱ         | [9:40～10:20 C会場]<br>座長(産業医大医療技術短大)有働 武三 |
| C-Ⅱ-43～46 | 診断          | [10:20～11:00 C会場]<br>座長(兵庫医大細菌)林 公子     |
| B-Ⅱ-7～12  | 化学療法Ⅰ       | [13:45～14:45 B会場]<br>座長(結核予防会結研)和田 雅子   |
| B-Ⅱ-13～16 | 化学療法Ⅱ       | [14:45～15:25 B会場]<br>座長(宮崎大農)後藤 義孝      |
| B-Ⅱ-17～20 | 化学療法Ⅲ       | [15:25～16:05 B会場]<br>座長(国療南岡山病)河原 伸     |
| C-Ⅱ-47～51 | 予後・後遺症・病理解剖 | [13:45～14:35 C会場]<br>座長(国療晴嵐荘病)斎藤 武文    |
| C-Ⅱ-52～56 | 結核と癌        | [14:35～15:25 C会場]<br>座長(名古屋大1内)下方 薫     |
| C-Ⅱ-57～60 | 非定型抗酸菌症     | [15:25～16:05 C会場]<br>座長(京大胸部疾患研)網谷 良一   |

## C-II-35

Gemella haemolysans培養濾液添加培地での抗酸菌の迅速培養

○近藤正治・新宮正久(久留米大医微)

〔目的〕 G. haemolysans近藤株のヒト血液加BHIブイヨン培養濾液(B. BHI, Gh)には、従来培地への適量添加で抗酸菌に対し著明な発育促進効果を示し、発育不良菌および劣勢発育菌をも迅速に検出できることをすでに報告した(結核Vol. 67No. 2 Feb 1992)。一方この B. BHI, Gh高濃度添加は抑制的に働くことから、この抑制物質を除去すればより迅速化が示唆された。今回硫酸処理、透析処理で抑制物質の除去をおこない、より迅速化の所見を得たので報告する。

〔方法〕 B. BHI, Ghを硫酸50%飽和处理後遠心し、上清および沈渣をPBS処理透析後、Dubos液体培地に各々処理液が1/64x終末濃度になるよう加え、試験管に6.5ml分注作成した。M. kansasiiおよびM. tuberculosis H37Rv株培養菌をメノウ乳鉢中ですりつぶし、1% NaOH菌液をつくり 0.1mlを各々培地に接種、37°Cで培養し $1.0 \times 10^7$ cfu/ml混濁時の菌検出日数(所要率)を対照と比較観察した。〔結果〕 M. kansasiiにおいて、無添加Dubos培地での発育 15.7日(100%)、18.4日(100%)のとき、硫酸処理上清添加B. BHI, Gh1/64xDubos培地では10.2日(65.0%)、12.4日(67.4%)、未処理B. BHI, Gh1/64xDubos培地は 13.4日(85.4%)、15.9日(86.4%)、硫酸処理上清の92°C 20分加温処理上清添加 B. BHI, Gh1/64xDubosは 14.5日(92.4%)、17.3日(94.0%)であった。また、未処理B. BHI, Gh1/64xDubos培地の17.0日(100%)のとき、硫酸処理上清B. BHI, Gh 1/64xDubos培地は14.5日(85.3%)、硫酸処理沈渣添加B. BHI, Gh1/64xDubos培地は、24.0日(141.2%)であった。M. tuberculosis H37Rvでは、無添加Dubos培地での発育 17.6日(100%)、25.5日(100%)のとき、硫酸処理上清添加B. BHI, Gh1/64xDubos培地では 12.5日(70.7%)、17.2日(67.2%)、未処理B. BHI, Gh1/64xDubos培地は14.2日(80.7%)、18.7日(73.2%)であった。

〔考察およびまとめ〕 M. kansasii継代株がDubos培地での $1.0 \times 10^7$ cfu/ml平均発育所要日数 17.1日(100%)のとき、B. BHI, Gh 1/64x添加Dubos培地は14.7日(85.9%)で、硫酸処理上清添加B. BHI, Gh1/64xDubos培地は 11.3日(66.2%)検出、M. tuberculosis H37Rv継代株でもそれぞれ 21.6日(100%)、16.4日(77.0%)、14.8日(68.9%)で検出、促進阻害物質を硫酸処理と透析にて除去できた。添加培地は臨床検体からも抗酸菌迅速検出の可能性が示唆される。

## C-II-36

## 迅速発育抗酸菌に認められた溶血活性について

○有働 武三(産業医大医療技術短大・微生物学)

抗酸菌の一部の菌種を除きそのほとんどの菌種が呼吸器(肺)感染症の原因となることはよく知られている。しかし迅速発育菌のある菌種は、主として呼吸器病原菌としての性格を有する遅発育菌と異なり皮膚や内臓などの軟組織に限局性の化膿巣(膿瘍)をつくるという病原性をも有することが知られている。このことはこれらの迅速発育菌が組織に化膿性炎症を惹起する上で働くと考えられる何らかの作用因子を産生するものと考えられる。抗酸菌では従来このような菌体外分泌性の病原因子は知られていないが、今回、迅速発育抗酸菌に対して溶血活性を認めることができたので報告する。

〔方法〕 使用菌株は M. fortuitum 25株、M. cheilonae 14株(いずれも臨床分離株)のほか当教室の保存菌株である M. smegmatis 4株を用いた。

小川培地上の臨床分離菌株はすべてトリプトソイ寒天培地上に分離培養後、改めて純培養を行った。溶血活性は市販の血液寒天培地上に菌液をスポットし、3~5日間培養(35°C)して確認した。培養濾液中の溶血活性は、赤血球を0.5% BSAを含むPBS中に懸濁し、等容の濾液と混合して35°Cで数時間~一夜保温後、遠心上清を540nmの吸光度を測定した。

〔結果〕 赤血球の動物種によって溶血活性に相違がみられるが、ウマ血液寒天培地上では用いたすべての菌株において溶血性が確認された。溶血活性は平板上に菌を接種後、培養3日目から集落周辺部の透明帯の出現によって確認でき、以後その溶血帯は経時的に拡大し、培養4日目に入ると培地全面に及んだ。液体培養して得られた培養上清について溶血活性を調べても同様の傾向を認め、活性は3日培養液から検出され4日目の培養液で最高に達した。5日目の培養上清を用いて試験管内での溶血活性を経時的に測定すると、溶血作用は比較的緩慢で、活性が確認されるまでに3時間以上の反応時間を要し、10時間を経て最高レベルに達した。培養液中の溶血活性は熱に安定で100°C、10分の加熱でも全く影響を受けず、また分子量10,000の限外膜を通過することがわかった。

〔考察〕 用いた迅速発育抗酸菌のすべての菌株においてウマ赤血球に対し強い溶血作用を有する活性を認めた。この溶血性成分は、溶血パターン(寒天培地中での拡散性)、熱安定性、分子量等から非タンパク性の成分と考えられる。

## C-II-37

M. bovisとM. intracellulareのストレス蛋白の産生:種々のストレスにตอบสนองしての産生パターンの比較

○富岡治明, 斎藤 肇  
(島根医大, 微生物・免疫)

[目的] Mycobacterium tuberculosisを42°Cあるいは48°Cに曝露した場合, そのheat shock protein(HSP)産生パターンの大きく異なることが報告されているが, 今回, 我々はM. bovisならびにM. intracellulareを用いて種々の温度あるいはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>依存halogenation系のストレス下でのHSP産生パターンについて検討した。

[方法] 1) 供試菌: M. bovis BCG日本株及びM. intracellulare N-260株. 2) HSP産生パターン: Youmans培地中培養菌を集菌後, 同種新鮮培地に浮遊したもの(OD<sub>600</sub>0.5)0.75mlと0.2ml halogenation反応混液(最終 1 $\mu$ M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, 10 $\mu$ M NaI, 10 $\mu$ M FeSO<sub>4</sub>, pH 5.5)又はYoumans培地を混じ, 更に<sup>35</sup>S-methionine(25 $\mu$ Ci)の50 $\mu$ lを加えて, 37~48°Cに22時間保った. これに冷methionineを加え, PBSで4回遠心洗浄後, 沈渣に100 $\mu$ lのSDSを含むlysis bufferを加え, ガラスビーズとともに2分間超音波処理して溶菌し, 更に100°C, 5分間加熱した. これを12% polyacrylamide SDSゲル電気泳動にかけた後, Western blot法で転写しautoradiographyを行った。

[結果] 1) M. bovisのみに42~44°Cでの25及び20 kD HSP産生の亢進が, また, M. intracellulareのみに46~48°Cでの30kD HSPの産生の亢進がみられた. 2) 65kD HSPの産生は両菌株とも42°Cで最も高かった. 3) 70kD及び17kD HSPの産生は M. bovisでは42~44°Cでみられたが, M. intracellulareでは46~48°Cの高温側で最も亢進した. 4) M. bovis及びM. intracellulareをhalogenation系に曝露した場合では, 前者の65kD HSPを除き, 上述のHSPの産生増強は認められなかった。

[考察] これらの抗酸菌がM $\phi$ 内で受ける活性酸素依存性殺菌メカニズムにおけるストレスにตอบสนองしてのストレス蛋白産生パターンは, 高温下でのそれとは異なるもののように思われるが, 現在種々のストレスとの関連での検討を進めつつある。

## C-II-38

結核菌及びBCG生菌感作モルモットにおける recombinant MPB64の皮膚反応活性

○芳賀伸治・山崎利雄・中村玲子(国立予研細菌) 山口隆司・松尾和浩・山崎晤弘(味の素中研) 永井定(大阪市大医刀根山結研) 阿部千代治(結核予防会結研)

[目的] MPB/MPT64は結核菌群の菌種のみが産生する分泌型蛋白質である。この蛋白の皮膚DTH反応活性は、死菌感作モルモットで陰性、生菌感作で陽性である。今回は、このMPB64をrecombinantとして分離精製し、さらにこの蛋白の皮膚反応活性を検討したので報告する。[方法] recombinant MPB64(以下rMPB64)の調製: FactorXa認識配列を介し、Maltose-binding proteinとの融合蛋白としてMPB64を大腸菌で発現させた後FactorXaで切断することによりrMPB64を得た。抗MPB64単クローン抗体の作製: BCG非加熱培養濾液より分離精製されたnative MPB64 (以下nMPB64)でマウスを免疫し、通常の方法によりハイブリドーマを作製し、調製した。モルモットの感作: 8匹の動物の下腹部皮下に1匹あたり0.001mgのH37Rv生菌を注射した。同様に6匹の動物に0.01mg づつのBCG-Tokyo株生菌を注射した。皮膚DTH反応: 凍結乾燥したrMPB64とnMPT64を秤量し、この溶液を段階希釈して動物の両側に皮内注射後、24時間目に発赤を測定してから、平行線定量法により両者を比較検定した。なお、対照として市販PPDを同時に注射した。感作後4週目の動物を用いた。[成績] rMPB64、nMPB64、nMPT64及びBCG-Tokyo CFをSDS-PAGE後、銀染色及び抗体染色を行った。銀染色でrMPB64は26kDaの単一なバンドとして検出された。抗体染色では上記4サンプルともいずれも26kDaのバンドが検出された。皮膚反応の成績はH37Rv感作動物では抗原注射量0.05 $\mu$ g、0.0125 $\mu$ g、0.003 $\mu$ g、0.0008 $\mu$ gの順にその平均値(mm)は、rMPB64では21.0、17.6、14.5、11.8であり、nMPT64では21.0、18.1、15.4、(0.0008 $\mu$ g未実施)であった。なおPPDは0.05 $\mu$ gで11.6であった。BCG感作動物では同様にrMPB64では18.3、15.8、13.7、10.4、nMPT64では18.8、16.7、13.9、であった。なおPPDは13.0であった。[考察・結論] rMPB64は結核菌及びBCG感作動物の皮膚反応においてnMPT64と同等の活性を示した。又、0.8ngという微量で陽性反応を示した。nMPB64免疫マウスから調製された単クローン抗体でrMPB64が染色された成績と合わせてrMPB64とnMPB64/MPT64は活性の面から同一と考えてよい。

## C-II-39

結核菌由来タンパク質MPT51 遺伝子のクローニングと大腸菌での発現

○高橋光良<sup>1)</sup>、深澤 豊<sup>1)</sup>、鹿住祐子<sup>1)</sup>、平野和重<sup>1)</sup>  
永井 定<sup>2)</sup>、阿部千代治<sup>1)</sup> (結核予防会結研<sup>1)</sup>  
大阪市大・医・刀根山結研<sup>2)</sup>)

〔目的〕 ツベルクリン活性を持つ結核菌タンパク質の遺伝子レベルでの解析が多くの研究者によって精力的に進められ、その結果いくつかのタンパク質のT細胞およびB細胞エピトープが明らかにされた。今回我々は種々単クローン抗体を用いM. scrofulaceum DNAライブラリーをスクリーニングしたところMPT51単クローン抗体と反応するクローン(MS-1; 3 kbp-EcoRI断片, MS-2; 2.7 kbp-EcoRI断片, MS-3; 2 kbp-EcoRI断片)を検出し、その内の一つMS-1について検討した。

〔方法と材料〕 Youngらの報告したλgt11ベクターシステムを用いM. bovis BCG, M. scrofulaceumの両全DNAでライブラリーを作製し種々単クローン抗体を用いてイムノスクリーニングを行った。タンパクの発現はE. coli Y1089 溶原菌を用いウエスタンブロット法にて確認した。3 kbp DNA (MS-1)と相同性の領域が菌種内に存在するかどうかを見るためにミコバクテリア13種の全DNA EcoRI断片を用いてサザンハイブリダイゼーションを行った。

〔結果と考察〕 M. scrofulaceumより得られた陽性クローンMS-1はアガロース電気泳動法にて約3 kbpのEcoRI断片として検出された。その遺伝子内にSalI (2), HindIII (1), SmaI (1), KpnI (1), BamHI (2), PstI (2)の制限酵素部位が含まれていた。MPT51タンパクがβ-ガラクトシダーゼ融合タンパク質として誘発されたことがウエスタンブロット法で確認された。また、MPT51単クローン抗体は大腸菌の約40 kDaに相当するバンドと反応した。このM. scrofulaceum由来の3 kbpの断片をプローブにしてEcoRI消化物のサザンハイブリダイゼーション試験を行ったところミコバクテリア13種全てにバンドが検出された。現在得られた欠変異体を用い塩基配列決定ならびに解析を進めている。また、MPT51のオペロン部分のDNAをプローブにして大腸菌のGene Mapping membraneを用いるサザンハイブリダイゼーションによりホモロジーのある遺伝子を検討している。

## C-II-40

感受性結核菌に対する種々の抗菌剤のMIC値の測定培地による変動

○平野和重、細島澄子、鹿住祐子、深澤豊、高橋光良  
阿部千代治 (結核予防会結研)

〔目的〕 米国において多剤耐性結核菌による院内感染が数か所で見られた。患者のうち94%はHIV陽性であり、80%が死亡し、発見から死亡までの期間のメジアンは4～16週間であった。このことは早期の診断はもとより、迅速な感受性試験の必要性を示している。感受性試験に卵培地を用いた時、培地作製時の加熱や保存中に起こる卵への吸着などによる薬剤の失活のためしばしば誤った結果を導くことが報告されている。今回3種の培地、卵培地、寒天培地、液体培地を用い結核菌に対する抗結核薬のMIC値を調べ比較した。

〔材料と方法〕 1987年療研共同研究で全国から集められ試験した結核菌のなかで感受性48株を実験に用いた。Middlebrook 7H9液体培地で2代継代し、McFarland No.1濁度に調整し、その100倍希釈液の0.1mlを卵培地に、0.05mlを寒天培地に接種した。液体培地には4倍希釈液の0.1mlを接種した。卵培地として1%小川培地を用い、試験管法で行った。寒天培地としてMiddlebrook 7H11寒天培地を用い、直径9cmの4分割プラスチックシャーレに6mlずつ分注した。また液体培地として1%α-バルミチンを含むMiddlebrook 7H12培地を用い、10mlボトルに2ml分注しラジオメトリック法(BACTEC)で行った。卵培地と液体培地は37℃孵卵器内で、寒天培地は5%CO<sub>2</sub>インキュベーターで培養した。対照培地の増殖が2+～3+を示した時点で判定した。〔結果と考察〕 小川培地を用いた時結果の判定までに3～4週を要したが、寒天培地では2週間、BACTEC法では4～5日で判定可能であった。これまで抗結核薬に曝されていないと考えられる結核菌48株のMIC値はいずれの培地を用いた時も2倍希釈で3～4希釈の広がりが見られた。親脂性薬剤とアミノグリコシド系、ペプチド系の薬剤では卵培地が極端に高いMIC値を示し、加熱の影響と卵への吸着が示唆された。これに対しINH、EBおよびニューキノロン剤は3種の培地で大きな変化はみられなかった。いずれの薬剤についても寒天と液体培地はほぼ等しい値を示した。卵培地のみならず寒天培地でも殆どの薬剤で作製1か月目から活性の低下がみられた。また卵と寒天培地で得られたMIC値の間に相関がみられた。

## C-II-41

逆受身ラテックス凝集反応による結核菌薬剤感受性テストの試み

○田坂博信(広島大細菌)・牧野正直(大阪府公衛研)  
・重藤えり子(国療広島病)

〔目的〕 培地中に分泌された $\alpha$ 抗原を検出して結核菌増殖の指標とする迅速な非放射性結核菌薬剤感受性検査法を確立することを試みた。〔方法〕 抗 $\alpha$ 抗体感作ラテックスの作製: 0.5%ラテックス(SDL 48GE, 武田薬品製)に等量の精製ウサギ抗 $\alpha$ 抗体 20mcg/mlを37°C, 2時間 incubateし結合させた後, BSA濃度が0.5%になるように加えて4°Cでovernight, blockingを行った。逆受身ラテックス凝集反応: 96穴のmicroplate(V型)を用いて抗原液 25ul および感作ラテックス液 25ulを混和し, 室温に8時間以上(通常はovernight)放置後, 凝集の有無を判定した。薬剤感受性試験: ほぼBACTEC 460 TB SYSTEMの方法に準じた。抗結核剤含有培地としてMiddlebrook 7H9培地 4mlにINH 0.2mcg/ml, RFP 2.0mcg/ml, EB 7.5mcg/ml および SM 6.0mcg/mlを加えた。被検菌接種はOD<sub>650nm</sub>=0.2前後の菌液を0.1mlずつ接種し, 対照には前記と同様の菌液(対照-1)およびその100倍希釈液(対照-2)の0.1mlずつを接種した2種類をおいた。判定は対照-2がOD<sub>650nm</sub>=0.1(肉眼的に濁りがはっきり認められる)以上になった時点で行った。〔成績〕 ①逆受身ラテックス凝集反応による $\alpha$ 抗原の検出感度は,  $\alpha$ 抗原 100ng/mlの2倍希釈系列でx128まで凝集が認められた(約1ng/mlが検出可能) ②7H9培地にH37Rv株を培養した場合, 菌が対数増殖期に入るとすぐに, 即ち, OD<sub>650nm</sub>=0.05(肉眼では微かに濁りが認められる程度)以上になると $\alpha$ 抗原を検出することができた。③薬剤感受性テストの結果の一部を示すとH37Rv株ではRFP 0, SM 0, INH x8(-), EB x16(-), 対照-1 x256, 対照-2 x32であった。臨床分離ツジ株ではRFP x128, SM x16, INH x64(+), EB x16(-), 対照-1 x64, 対照-2 x16であった。( )内は塗抹検査の成績を対照と比較して判定した。〔考察・結語〕 INHおよびEBは細胞壁合成阻害剤であるから, 結核菌が殺菌, 細胞壁が崩壊されると菌体内内容物の流出がおこり,  $\alpha$ 抗原も共に流出するものと思われる。しかし, 塗抹検査を行うことで分泌された $\alpha$ 抗原か, 流出したものかを区別することができた。以上の検討より培地中に分泌された $\alpha$ 抗原を検出することによって迅速に非放射性薬剤感受性テストが行えることが明らかとなった。

## C-II-42

抗結核薬剤感受性試験におけるFDA/EB染色法の応用

○木ノ本雅通・中村玲子(国立予防衛生研究所)

〔目的〕 細胞内のエステラーゼ活性を利用するFDA(Fluorescein diacetate)/EB(Ethidium bromide)染色法を応用し, 結核菌の薬剤感受性試験の迅速判定法について検討したので報告する。〔方法〕 結核菌: 弱毒結核菌(凍結乾燥BCG Tokyo 172)を用い, 生理食塩水で20mg/mlの菌液に調製し対象とした。抗結核薬剤: INH, SM, RFPを用いた。菌液1mlあたりの各薬剤濃度は, INH 5  $\mu$ g, SM 200  $\mu$ g, RFP 50  $\mu$ gとした。なお対照としてペニシリン(PC) 100単位加菌液および薬剤無添加菌液を用いた。処理: 各菌液を37°Cおよび4°Cに静置後, 1日目から7日目までの各菌液についてFDA/EB染色を施した。染色法: FDA原液(5mg/mlアセトン溶液)とEB原液(20  $\mu$ g/ml, PBS溶液)を, 使用時にそれぞれ100  $\mu$ g/ml, 1  $\mu$ g/mlにPBSで希釈し, これらの各25  $\mu$ lと菌液50  $\mu$ lを混合して室温で2分間染色した。検鏡: 染色した菌液をスライドグラスに載せ落射型蛍光顕微鏡でBlue filterを用いて観察した。この際, 薬剤処理菌液と対照菌液の染色性を同一グラス上で同時に比較観察し, 黄緑色(G色)あるいは赤橙色(R色)に発色した菌の比率を目視で判別した。〔結果〕 抗結核薬剤を添加し, 37°Cで処理したすべての菌液は, 処理後1日目からR色に染色された菌が多く観察されるようになり, その割合は3日目には約50%, 7日目には約80%以上と認められた。対照菌液では7日目においても約80%以上がG色と認められた。一方, 4°Cに静置した各菌液においても薬剤処理効果は認められたが, 対照との差は37°C静置の各菌液のそれよりも小さかった。〔考案・結論〕 我々は, Middlebrook 7H9液体培地を用いた振盪培養法でFDA/EB染色による抗結核薬剤感受性試験の早期判定が可能であることをすでに報告した。今回は実地面を考慮し, その方法をより簡素化し検討を加えたところ, 本法においても結核菌のエステラーゼ活性に抗結核薬剤が比較的速度やかに影響を及ぼすことが判明した。よって, これが結核菌の薬剤感受性試験における迅速判定の指標になりうるものと考えられた。

## C-II-43

菌浮遊液をDNA templateとしてのnested PCRによる  
抗酸菌の同定の試み: Nested PCRによる結核菌  
並びにM. avium complexの検出

○富岡治明, 斎藤 肇

(島根医大 微生物・免疫学)

[目的] 近年, 抗酸菌の分野でもpolymerase chain reaction(PCR)を利用した菌の迅速検出・同定法が試みられているが, その多くは菌体よりproteinase K処理, フェノール抽出などの複雑な方法によって抽出・精製したDNAを用いて行うものであり, 一般臨床検査室にはやや不向きかと思われる。今回は, その簡易法として, 加熱・超音波処理菌浮遊液をDNA templateとしたnested PCRによる抗酸菌の検出を試みた。[方法] 1) 供試primer: SMT1・2(結核菌38kD蛋白DNAの塩基配列よりのprimer), SMTB・D(SMT1・2で増幅されるDNA断片の内側のprimer), MAV17A・B(M. aviumのプラスミドpMAV17のDNA塩基配列よりのprimer)並びにMAV18A・B(MAV17A・Bで増幅されるDNA断片の内側のprimer)。2) 菌体DNA: 小川培養菌の遠心・洗浄菌体をアルカリ性SDS溶液に浮遊させて, 95°C, 15分加熱, フェノール抽出(2回), 次いでエタノール沈殿してDNAを集め, TEN緩衝液に溶解した。3) 菌体の加熱・超音波処理: 100°C, 15分加熱菌体をさらにsonicator bathで55°C, 60分間超音波処理した。4) PCR: タカラ酒造のPCRキットを用い, 反応は94°C, 1分, 55°C, 2分, 72°C, 2分の条件で, 1st PCRは10~20サイクル, 2nd PCRは30サイクルで行った。[結果] 1) SMT1・2を用い諸種抗酸菌菌体より得られたDNA標品あるいは加熱処理菌をtemplateとしたPCRでは, 何れも結核菌群特異的なDNA増幅がみられた。2) SMT1・2とSMTB・D primerを用い超音波処理菌をtemplateとしたnested PCRでも, 結核菌群特異的なDNA増幅がみられた。3) 上述のnested PCR系ではOD=0.1の菌液の $2 \times 10^{-3} \mu\text{l}$ ( $\approx 10^2$ CFU)の添加で検出可能であった。4) MAV17A・BとMAV18A・B primerを用い, 加熱死菌をtemplateとしたnested PCRでは, MAC特異的なDNA増幅がみられ, OD=0.1の菌液の $2 \times 10^{-2} \sim 2 \times 10^{-4} \mu\text{l}$ ( $\approx 10 \sim 10^3$ CFU)の添加で検出可能であった。[考察] 加熱・超音波処理抗酸菌菌体をDNA templateとするnested PCRは抽出DNA法に比べて検出感度がやや劣るが, 臨床材料中の菌を液体培地で増菌させたものについて使用可能かと思われる。

## C-II-44

PCR法が診断に有用であった子宮内膜結核症の一例

○橋本敦郎・宮崎義繼・朝野和典・賀来満夫・古賀宏延・河野茂・原耕平(長崎大学第二内科)

[目的] 近年, 結核症の減少にともない, 子宮内膜結核も極めて稀な疾患となったが, 今だに女性不妊症の原因となる場合があり, その早期診断は非常に重要である。そこで, 高感度かつ迅速な診断法であるPCR法を用い, 子宮内膜結核の早期発見の可能性について検討した。[方法] Nested PCR法を用いて月経血や子宮内容物より結核菌の検出を試み, さらに, 治療効果判定の目安としても月経血のPCRを定期的に施行した。[結果] 子宮内容物の結核菌PCR法陽性および月経血の結核菌8週培養陽性より子宮内膜結核症と診断し, 治療開始後の定期的な月経血のPCR法陰性にて治癒を確認した。[考察] 性器結核の診断は, 卵管閉塞や子宮内腔癒着などによる不妊から診断されるのが一般的で, 不妊を主訴としない症例からの診断は極めて困難である。今回, 習慣性流産の精査中に子宮内容物の結核菌PCR法にて早期に診断し, 治療を行えたことで, 今後の妊娠の可能性が残された。以上, 高感度かつ迅速な菌検出法であるPCR法を用いることで, 不妊を合併しない早期の子宮内膜結核の極めて稀な一症例を経験したので報告する。

## C-II-45

Mycobacterium xenopi 肺感染症の1例  
—DNA ハイブリダイゼーションによる同定—

○ 佐藤明正 (神戸市環境保健研究所) 片上信之 (神戸市立中央市民病院) 楠 伸治・江崎孝行 (岐阜大医)

【目的】M. xenopiは西欧では肺非結核性抗酸菌症の主要菌種であるが、日本では1984年に東村らによって初めて報告された珍しい菌種である。私達もその事例に遭遇したので細菌学的検討を中心に報告する。

【症例】52才男性。事務員。1960年に肺結核の診断で肺病葉切除術を受けていた。1991年4月、定期検診で肺野に異常陰影が確認され、当病院に通院となった。喀痰検査でM. xenopiが連続的に検出された。

【材料と方法】1) 塗抹と分離培養方法：喀痰をチール・ネールゼン法で染色した。分離培養は常法に従って前処理し、37°Cで培養した。2) 分離株の同定：イ) 生化学的試験法：「抗酸菌鑑別セット」を用いた。ロ) DNA診断法：マイクロプレート・ハイブリダイゼーション法(DDH法、極東)で行った。分離菌を1白金耳採り、プロトコールに従ってDNAを抽出、マイクロプレートの各ウェルに固定してある18種の抗酸菌DNAとハイブリダイズさせた。3) 薬剤感受性試験：「薬剤スペクトル検査培地」を使用した。

【成績】1) 塗抹と分離培養：喀痰の染色塗抹標本で7μm以上の長い抗酸菌を認めた。6~8週間培養で黄色の抗酸菌集落を認めた。2) 分離株の同定：イ) 生化学的性状：発育温度25°C(—)、45°C(+)、光発色性(—)、硝酸還元能(—)、Tween 80分解能(—)、EB(+)などの諸性状から分離菌はM. xenopiである可能性を示唆した。しかしHA耐性(+)であった。ロ) DDH法によるDNA診断：ハイブリダイゼーションの最大吸光度は0.330(M. xenopi)であり、M. scrofulaceumの吸光度は0.084であったので後者は否定された。

3) 薬剤感受性試験結果は、SM、KM、THに感受性、INH 5μg/ml感受性、RFP不完全耐性、EB完全耐性であった。【考察】喀痰から分離した45°C発育の黄色抗酸菌は生化学的性状試験とDNA診断からM. xenopiと同定した。同一菌種が連続4回分離されたのでM. xenopi肺感染症と診断した。その後分離培養が3回連続陰性となり、肺野の陰影も消失したので治癒したと診断した。

【結論】生化学的性状による同定法に加え、DNAを利用したDDH法により確立し得た日本では珍しいM. xenopi肺感染症の1例について報告した。

## C-II-46

抗Cord Factor-IgG 抗体による結核症の迅速診断

○ 前倉亮治・横田総一郎・伊藤正巳・矢野三郎 (国療刀根山) 岡 史朗・加島和俊・矢野郁也 (大阪市大医細菌)

【目的】抗CF-IgG抗体を用いて、肺結核症および結核性胸膜炎の迅速診断を試みた。

【対象】治療前肺結核症 152例、陳旧性肺結核38例 検診者26例、非結核性疾患54例、健康成人51例より血清を採取した。結核菌の証明された結核性胸膜炎14例、結核菌の証明されない結核性胸膜炎18例、癌性胸膜炎18例、心不全 8例より治療前に胸水を採取した。

【方法】人型結核菌より精製されたCFを抗原としELISA法を用いて抗体価を測定した。

【結果】今回対照とした非結核性疾患例および健康成人の抗体価よりCut-off値を0.41とした。

|             | 例数  | 抗体価       | 陽性率(%) |
|-------------|-----|-----------|--------|
| 肺結核症        | 152 | 1.24±0.93 | 72.4   |
| 塗抹(+)       | 65  | 1.62±0.9  | 84.6   |
| 塗抹(-) 培養(+) | 32  | 1.02±0.83 | 65.6   |
| 塗抹(-) 培養(-) | 55  | 0.91±0.83 | 61.4   |
| AM症         | 16  | 1.48±0.66 | 93.8   |
| 陳旧性肺結核      | 38  | 0.24±0.18 | 18.4   |
| 検診者         | 26  | 0.3±0.35  | 15.4   |
| 非結核性疾患      | 54  | 0.18±0.19 | 5.6    |
| 健康成人        | 51  | 0.04±0.03 | 0      |

CF抗体を用いた、AM症を含めた抗酸菌症の治療前の診断率は、sensitivity 74.4%, specificity 94.8%であった。

胸水中の平均CF値は、結核性胸膜炎(菌+:1.403, 菌-:0.429) 癌性胸膜炎 0.168, 心不全 0.11であり、結核性胸膜炎例では菌陽性群(p<0.01)、菌陰性群(p<0.05)と、他の群に比して有意に高値を示した。

【結果・考察】抗CF-IgG抗体の測定は、治療前の抗酸菌症の迅速診断に有用であると考えた。ただし、Cut-off値の設定・抗体価の測定範囲(感度)について検討中であり、近く結核診断用CF測定キットが完成予定である。また、抗酸菌感染によるCF抗体価の上昇と抗酸菌症発病によるCF抗体価の上昇との鑑別が今後の問題点である。

## B-II-7

ニューマクロライド系抗菌剤 clarithromycin, roxithromycin の諸種抗酸菌に対する in vitro 抗菌活性

○永礼 旬・河原 伸・多田敦彦・北野裕子(国療南岡山病)・佐藤勝昌・富岡治明・斎藤 肇(島根医科大学微生物・免疫)

〔目的〕ニューマクロライド系抗菌剤 clarithromycin (CAM), roxithromycin (RXM) の諸種抗酸菌症に対する臨床応用を目的に in vitro 抗菌活性を検討した。

〔方法〕(1) 供試菌株：当院保存菌株あるいは島根医科大学微生物・免疫学教室より分与された菌株のうち *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. intracellulare*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*, *M. chelonae* subsp. *chelonae*, *M. chelonae* subsp. *abscessus* それぞれ 15 株を用いた。なお、*M. avium* と *M. intracellulare* は DNA probe test で同定したが、これらすべての菌株は 7H11 寒天培地上集落形態が smooth で transparent な SmT variant であった。(2) 供試薬剤：CAM (大正製薬)、RXM (エーザイ) 並びに対照薬として erythromycin (EM) (大日本製薬) を用いた。(3) 薬剤感受性試験：7H9 broth 37°C で  $OD_{540nm} = 0.1$  に達した培養菌を滅菌精製水で 10 倍希釈 ( $10^6$  CFU/ml) し、薬剤 (100~0.39  $\mu$ g/ml) を含有する 7H11 寒天培地に microplanter を用いて 5  $\mu$ l 接種し、37°C (*M. chelonae* subsp. *chelonae* は 33°C) 5% CO<sub>2</sub> 培養下で遅発育菌は 14 日、迅速発育菌 7 日培養後に MIC を判定した。

〔成績〕諸種抗酸菌に対する EM, CAM, RXM の MIC<sub>90</sub> ( $\mu$ g/ml) はそれぞれ、(1) *M. tuberculosis* : >100, 100, >100 (2) *M. avium* : >100, 12.5, 100 (3) *M. intracellulare* : >100, 6.25, 100 (4) *M. kansasii* : 12.5,  $\leq$ 0.39, 1.56 (5) *M. fortuitum* : >100, 6.25, 50 (6) *M. chelonae* subsp. *chelonae* : >100, 6.25, >100 (7) *M. chelonae* subsp. *abscessus* : >100, 12.5, 100 であった。

〔考察〕CAM は EM, RXM に比し非定型抗酸菌に対して良好な in vitro 抗菌活性を有するものと思われ、臨床の有用性が期待される。

## B-II-8

*Mycobacterium avium* complex 感染マウスに対するクラリスロマイシンの治療効果

○佐藤勝昌、斎藤 肇、富岡治明  
(島根医大、微生物・免疫)

〔目的〕昨年の本学会ではクラリスロマイシン (CAM) の in vitro 抗菌活性を中心に報告したが、今回はその in vivo 抗 MAC 活性について報告する。〔方法〕(1) 動物：5 週令の BALB/c 系雌マウス並びに 7~8 週令のベージュマウス。(2) 菌株：*M. intracellulare* N-241 株並びに *M. avium* N-444 株。(3) 感染と治療：(実験 1) *M. intracellulare* ( $2.4 \times 10^7$  CFU) の BALB/c 系マウス感染翌日より 1 日 1 回、週 6 回、12 週間にわたって CAM (1 mg)、KRM-1648 (0.2 mg)、SPFX (0.5 mg) 及び EB (0.4 mg) の各単独並びに CAM+KRM、CAM+KRM+SPFX、CAM+KRM+EB 及び CAM+KRM+SPFX+EB の各併用経口投与を行った。(実験 2) *M. intracellulare* ( $2.2 \times 10^7$  CFU) のベージュマウス感染翌日より同上プロトコールで CAM+EB に SPFX あるいは OFLX 並びに KRM あるいは RFP を加える 4 剤併用投与を 8 週間行った。(実験 3) *M. avium* ( $2.1 \times 10^7$  CFU) の BALB/c 系マウス感染翌日より 1 日 1 回、週 6 回、CAM (0.2 mg) 並びに KRM (0.2 mg) 各単独あるいは 2 剤併用投与を 12 週間行った。いずれの場合も所定日に屠殺・剖検し、内臓病変の有無とその程度の観察を行い、肺並びに脾内 CFU を 7H11 寒天平板上で算定した。〔結果〕(実験 1)：感染 12 週後の肺の肉眼的病変は、単独投与では CAM によって最も軽減され、肺並びに脾内 CFU は共に対照群の約 1/100 に減少した。この際、本剤に 1~3 剤を併用することによって、さらに治療効果は亢進し、CAM+KRM+EB+SPFX 群では肺病変はみられず、また肺並びに脾内 CFU は CAM 群の 1.5 並びに 0.6 Log units 減少した。(実験 2)：4 剤いずれの併用によっても肺の肉眼的病変は同程度に軽減され、感染 8 週後の CAM+EB+KRM+OFLX (あるいは SPFX) 投与群の臓器内 CFU は対照群の 1/100~1/1,000 に減少した。(実験 3)：CAM+KRM 投与により相加的併用効果がみられた。

## B-II-9

## Clarithromycinの肺M.avium complex症に対する臨床的効果について

○永井英明、川辺芳子、宍戸春美、倉島篤行、毛利昌史、片山透（国立療養所東京病院呼吸器科）

〔目的〕 Clarithromycin (CAM)は14員環の新マクロライド系抗生物質で、酸に対して安定で、胃酸によって分解されがたく、経口吸収が良好である。血清中濃度が高く、半減期が長く、さらに、組織移行性も良好であることから、これらを反映した優れたin vivo効果を示す。最近ではCAMはM. avium complex (Mac)に対して優れた抗菌力を示すという報告が相次ぎ、USAではAIDS患者における播種性Mac症に対して優れた効果が認められた。今回、肺Mac症に対してCAMを投与し、その臨床的効果について検討したので報告する。

〔方法〕 抗結核薬の投与にもかかわらず、喀痰中にMacの排菌が持続的に認められた7例に対して、継続投与している抗結核薬にCAMを追加投与した。投与量は800-1200mg/day。投与期間は92.12現在まで3-6月間。

〔結果〕 4例に菌の陰性化が認められ、2例に菌の減少が認められた。1例は喀痰が消失したため検査が施行できず、菌の経過が追えなかった。胸部X線写真(I:1例、II:4例、III:2例)は6例で改善が認められ、1例は不変であった。喀痰、咳嗽の消失1例、著減2例、減少1例、不変3例であった。副作用としては口中のながみを訴える症例が3例あったが、内服継続可能であった。臨床検査値の異常は認めなかった。各症例から分離されたMacに対するCAMのMICは、現在測定中である。

〔考案〕 肺Mac症は、化学療法では治癒しがたく、長期的には予後不良の疾患である。また、今後AIDS患者の増加に伴い、Macの合併例も増加するものと思われ、有効な抗菌薬の開発が望まれている。今回、新マクロライド剤CAMを化学療法に加えたが、高率に菌の陰性化あるいは減少を認め、胸部X線写真および自覚症状の改善例も認められたことから、Mac症の治療に使用可能と考えられた。しかし、長期的効果の検討、長期投与による耐性菌の問題、最も効果的な併用薬の選定など課題は多い。

〔結論〕 CAMは肺Mac症に対して治療効果の期待できる薬剤であると考えられた。

## B-II-10

## クラリスロマイシンの再治療M. avium complex肺感染症に対する治療効果について

○下出久雄（病体生理研） 大石不二雄・村田嘉彦・草島健二（立川相互病） 平山典保・高野智子・佐藤信英（大田病）

〔目的〕 M. avium complex(MAC)感染症にはいまだ確実に有効な化学療法が確立していない。クラリスロマイシン(CAM)がMAC感染症に有効なことは動物実験やAIDS合併例の臨床成績によって明らかにされているが、慢性肺感染症にどの程度有効かは今後の検討によって明らかにされねばならない。また、その場合のCAMの使用法(投与量、期間)や副作用についても検討されねばならない。

〔方法〕 過去にRFP・EBを含む化療によって持続的な菌陰性化をえられなかったMAC肺感染症8例(男3、女5、50才代2、60才代1、70才代5)にCAM1回200~400mg、1日1~2回、計400~800mgを主としてRFP・EBと併用した。CAM1日投与量は体重1kg当たり8.9mg1例、10.3~13.8mg3例、15.7~18.6mgが4例であった。治療は全例外来通院で行い、菌検査により治療効果を、血液一般、生化学検査により副作用を観察した。現在までの使用期間は7カ月5例、6カ月1例、5カ月2例である。治験例はX線所見が全例徐々に進行している学会病型I~II<sub>2-3</sub>の重症例で、5~10年の長期観察例が7例を占め、最大排菌量(+)以上4例、微量排菌の持続、断続3例であるが1例は先行した化療で4カ月前から菌陰性化していた。

〔成績〕 ①治療効果：CAM使用後4カ月間の経過が判明している6例中排菌の明らかな減少1例、減少傾向2例、不変1例であり、3カ月間の経過判明例2例では減少傾向1、不変1で、菌陰性化は0であった。②副作用：口中のなが味が1回投与量が12mg/kgをこえた2例にみられ、下痢、軟便が2例、搔痒感が1日13.8mg/kg投与の1例にみられたが投与継続は可能であった。GOT、GPTの一過性の上昇が1回15.7mg/kg投与の1例にみられた。〔結論〕

①CAM1日15.7~18.6mg/kg投与でも副作用なく6カ月の服用が可能であった。②MACの再治療慢性感染症に対して1日8.9~18.6mg/kgのCAM投与は排菌をある程度減少せしめうるが、菌陰性化は困難のように思われる。排菌の減少は1日15mg/kg以上の投与例に多くみられた。

## B-II-11

*Mycobacterium avium*および*Mycobacterium intracellulare* 感染患者に対するニューマクロライド剤 (CAM, RXM) の治療成績について

○小川賢二・三輪太郎・笹本基秀・佐々木智康・津田美奈子・本多康希・古井秀彦 (国療東名古屋病院) 鳥居啓三・高木健三 (名古屋大学第2内)

〔目的〕 近年、HIV感染者に合併した非定型抗酸菌症に対し、ニューマクロライドであるクラリスロマイシン投与が、有効であったと報告されている。我々は、主に肺結核後遺症としての非定型抗酸菌感染患者に対し、クラリスロマイシン (CAM)、ロキシスロマイシン (RXM) を投与し、その有効性について検討を行なった。

〔方法〕 当院入院または通院中の10名の非定型抗酸菌症患者の喀痰から、MACを分離培養、DNAプローブ法にて*M. avium*, *M. intracellulare* を同定し、これらの菌のニューマクロライド剤、ニューキノロン剤、抗結核剤に対するMICをデュボス寒天培地を使って調べた。その結果をふまえ、INH+CAM, INH+RFP+RXMの2群に分け治療を行なった。有効性の判定は主に、投与前6ヵ月間の排菌状況と、投与後6ヵ月間の排菌状況を比較検討した。また補助的判定とし、胸部レントゲンの変化、自覚症状の変化等も考慮した。

〔結果〕 INH+CAMを投与した7例中5例に改善を認めた。その中で、INH 400mg/日、CAM 600mg/日を投与した1例は投与後1ヵ月にて完全に菌は消失した。この患者は過去に抗結核剤3者併用療法を行なわれていたが、効果が認められなかったケースである。INH+RFP+RXMを投与した3例も改善を認めた。

〔考察〕 CAMはHIV感染者にみられる播種性の非定型抗酸菌症のみならず、いわゆる結核後遺症としての非定型抗酸菌症に対しても、有効であると考えられた。また、CAM投与群に対しては、現在血中濃度、喀痰中濃度を測定中であり、治療効果との関連性についても合わせて報告する予定である。

## B-II-12

クラリスロマイシン単独投与により治癒したと考えられる非定型抗酸菌症 (*M. chelonae*) の1例

○小林武彦, 倉堀 純, 尾井 豊, 岡森仁昭,  
西井一雅, 石原俊樹, 螺良英郎  
結核予防会大阪病院内科

〔目的〕 S 56年より約10年間、排菌が持続した。*M. chelonae*による非定型抗酸菌症にクラリスロマイシンを単独投与したところ排菌は消失し、細菌学的にも臨床的にも著明改善を認めたので報告する。

〔対象〕 61才男性。S 56年10月G(3)のAM症で入院約9ヶ月SM INH KM EB RFPで加療するも排菌は持続し、その後外科で長期にニューキノロン系抗生剤等で加療を続けるも排菌は持続し、喀痰量は1日100mlに及び呼吸困難が加わってきていた。

〔方法〕 平成3年12月よりクラリスロマイシン400mgを去痰剤、気管支拡張剤とともに処方し、毎月2回の喀痰培養を続けた。抗結核剤及びニューキノロン剤は併用しなかった。

〔結果〕 平成4年1月頃より排菌は止まり、喀痰はほとんど消失し、呼吸困難も改善し、クラリスロマイシンが細菌学的にも臨床的にも著効したと考えられた。

## B-II-13

## PZAを含む初回治療肺結核症の6カ月短期治療成績

○和田雅子・吉山崇・星野齊之・山田紀男・京極新治・林彰(結核予防会結核研究所)・尾形英雄・杉江琢美・中園智昭・杉田博宣・木野智慧光(複十字病院)

〔目的〕日本においてPZAを含んだ6カ月の短期化学療法が可能かを調べるために本研究を行なった。

〔方法〕1991年1月から本院で治療開始した初回治療肺結核症に対し、2HRZS(E) 4HRE(S)の治療方式で治療を行なった。薬剤投与量はPZA以外は従来の投与量とした。PZAの投与量は副作用軽減のために体重の如何にかかわらず1.2g/日とし、投与量を少なくしたために維持期にはINH・RFPにRBまたはSMを加えた。〔結果〕1991年1月から12月末迄に本院で治療を受けた初回治療肺結核症237例中PZAを使用した例は110例であった。この110例について臨床諸事項を検討した。1) 性・年齢分布：男女比は82:28、男の平均年齢47.3才、S. D. 17.3。女の平均年齢47.6才、S. D. 20.8。2) 治療開始時X線病型：82例(74.5%)が空洞例、28例(25.4%)は非空洞例であった。3) 治療開始時排菌量：102例(92.7%)が陽性、8例(7.4%)が陰性であった。4) 副作用：a. 肝機能障害；治療開始時のGPTが50u/ml以下の例は104例あり、そのうち治療開始後のGPTが50u/ml以上となった例は29例(27.8%)であった。一方、PZAなし例110例では22例(20.0%)に異常がみられた。70才以上の高齢者では肝機能障害の頻度が高かった。既往肝機能障害の有無とアルコール飲酒歴の有無には有意の差はみられなかった。b. 尿酸値；治療前後に検査されていた95例について治療開始後尿酸値が10mg/dl以上に上昇した例が36例(37.9%)であった。5) 菌陰性化率：1カ月目46.7%、2カ月目78.7%、3カ月目85.3%、4カ月目以降は100%の菌陰性化がみられた。〔結論〕初回肺結核症に対してPZAの使用量を1.2g/日と減少した2HRZS(E) 4HRE(S)の治療成績について検討した結果、PZAによる肝機能障害の頻度は高齢者を除外すると、PZA非使用例と差がなく、また菌陰性化速度は従来のPZA1.2~1.5g使用例と差がみられなかった。治療終了後の再発の頻度についてはこれらの症例の経過観察を慎重に行い今後報告したい。

## B-II-14

Pyrazinamide類縁体の *in vitro*におけるミコバクテリア抗菌活性

○山本節子・万木洋子(結核予防会結核研究所)・戸井田一郎(日本BCG研究所)・渡辺七生。浦利和(広栄化学工業株式会社研究所)

〔目的〕Pyrazinamide(PZA)は結核症に対する有効な抗結核剤であり、特に細胞内の結核菌に対して殺菌的に作用するとされている。しかし、肝傷害・高尿酸血症などの副作用を伴い、通常の方法では感受性試験が行ないがたいなどの難点もあり、とりわけ、AIDSの流行とともに今後ますます大きな問題になると思われる *M. avium* complex感染症には無効である。我々は、*M. avium* complexに対しても抗菌活性を示し、PZAよりも優れた薬剤の開発を目標に、種々のPZA類縁物質の *in vitro*での抗ミコバクテリア活性のスクリーニングテストを行なったので、その結果を報告する。〔方法〕合計39種類のPZA類縁体のうち、これ迄のところ不溶性等の6化合物を除いた33類縁体についてスクリーニングテストを行なった。用いたミコバクテリア菌種は、*M. tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>、*M. avium*、*M. intracellulare*。培地はpH 6.0に調整したMiddlebrook 7H9液体培地を一次スクリーニングテストに用いた。〔結果〕200 μg/ml PZA含有7H9液体培地を対照におき、培養7日目の波長530nmでのOD値を *M. avium*、*M. intracellulare*に対する抗菌活性の目安とした。一次スクリーニング時の各類縁体の濃度は200 μg/mlとした。PZAは200 μg/mlで極めて低い抗菌作用しか示さず、PZA含有培地のOD値は薬剤非含有培地の80~95%であった。培養7日目のOD値がPZA含有培地のOD値の10%以下の薬剤をAクラス、11~20%の薬剤をBクラスと評価した時、*M. avium*に対してはAクラス2剤、Bクラス1剤、*M. intracellulare*に対してはそれぞれ5剤と1剤という結果を得た。全般的に *M. avium*に対してよりも *M. intracellulare*に対してより強い抗菌活性を示すものが多かった。*M. tuberculosis* H<sub>37</sub>R<sub>v</sub>に対してはPZA 200 μg/mlは強い抗菌活性を示したが、テストした類縁体中にはPZAをうわまわる強い抗菌活性を示すものが10種類以上あった。〔考察と結論〕PZA類縁体の中には *in vitro*でPZAよりも優れた抗菌作用をもち、*M. avium* complexにも有効な化合物があった。新しい薬剤開発の可能性が期待できる。

## B-II-15

ウサギにおける *Mycobacterium avium* の播種性感染とその治療(続)

○江森方子<sup>1,2</sup>, 斎藤肇<sup>1</sup>, 佐藤勝昌<sup>1</sup>,  
富岡治明<sup>1</sup>, 瀬戸川朝一<sup>2</sup>  
(島根医大, 微生物・免疫<sup>1</sup>, 眼科<sup>2</sup>)

**目的** *Mycobacterium avium* による播種性感染は、AIDS患者に高頻度に見られ、化学療法に抵抗して致死的な経過をとることから注目されているところである。そこで、今回は本菌により播種性感染のみられるNZW系ウサギを用いて新rifamycin誘導体KRM-1648の治療効果を検討すると共に、本剤とrifampicin(RFP)、及びclarithromycin(CAM)との治療効果を比較検討する。

**方法** 1)実験的 *M. avium* 感染: *M. avium* N-425株の小川培地上培養菌1mg/ml生理食塩水浮遊液( $6.8 \times 10^8$  CFU- $1.5 \times 10^9$  CFU)を超音波処理後、NZW系雄ウサギ(2kg)の耳静脈内に接種した。2)KRM-1648の治療効果: *M. avium* 感染動物に本剤を1日、1回、週6回経口投与し、経時的に血清ビリルビン値と血液並びに剖検時内臓よりの還元CFU値を計測し、また内臓の病理組織学的検査も行った。更にRFPあるいはCAM投与群についても同様の実験を行いKRM-1648との治療効果を比較検討した。

**結果と考察** *M. avium*  $6.8 \times 10^8$  CFUの接種後17日に全動物が死亡したが、KRM-1648の25mg/kgあるいは50mg/kgの投与により生存日数の延長がみられ、血清ビリルビン値は未治療対照群では感染7~17日で著明に上昇したが、治療群では軽度の上昇にとどまり投薬63日後には正常値にかえた。治療群では血液並びに剖検時内臓よりの還元CFU値は有意に低下し、肺、肝、脾で観察された巨細胞を含む肉芽腫の形成も抑制された。また、*M. avium*  $1.5 \times 10^9$  CFUの接種では14~15日に全動物が死亡したが、KRM-1648、RFPあるいはCAMの各25mg/kgを投与した場合、感染30日目での生残率はKRM-1648群(75%)、RFP群(0%)、CAM群(25%)の順であった。

**結論** ウサギにおける *M. avium* 播種性感染に対しKRM-1648の25mg/kgあるいは50mg/kgの経口投与で治療効果がみられ、その効果は25mg/kg投与時RFP、CAMよりも優れていた。

## B-II-16

実験的マウス抗酸菌症の定量的経気道感染モデル系の確立

○土井教生, 真田 仁, 河端美則\*, 阿部千代治\*\*  
(結核予防会 結研 生化, \*同病理, \*\*同細菌)

**【目的】** 抗結核剤の *in vivo*投与による治療効果を追究する上で、近交系マウスを用いる動物実験は欠かせないものである。しかし、従来の実験系は尾静脈感染経路によるモデル系(IV)が主であり、これは必ずしも「肺感染症モデル」とは言い難い側面を持っている。ここでは、マウスを用いる化学療法剤の評価のための「定量的な経気道感染モデル系」(IT)を作り上げることを目的とし、その方法手技を確立した。

**【方法】** マウス: BALB/c 6週令♀。IT: 麻酔後、仰臥位にて、先端にポリエチレン細チューブを装着した1mlシリンジで、菌液100 $\mu$ lを口腔内から気管支経由で直接肺内に注入。IV: 尾静脈から1mlシリンジで菌液200 $\mu$ lを注入。[実験1] *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv株  $10^4$ ,  $10^5$  CFU。同 Kurono株  $10^4$ ,  $10^5$  CFU。 *M. bovis* Ravenel 株  $10^3$ ,  $10^4$  CFU。 *Mintracellulare* N-256 株  $10^6$ ,  $10^7$  CFUを、1群各10匹のBALB/cマウスに、ITとIV両経路で感染させた。体重の推移を中心に経過を追跡し、16週後に剖検した。[実験2] *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv株  $10^5$  CFU。 *Mintracellulare* N-256株  $10^6$  CFUを、ITとIV両経路で感染させた。H<sub>37</sub>Rv感染系は1日、1・2・4・6週目、N-256感染系は1日、1・2・4・8・12週目に各3匹ずつ剖検した。

**【結果】** [実験1] 体重減少は、ITの系がIVよりも明らかに早かった。H<sub>37</sub>Rv $10^4$ 、Kurono $10^4$ 、Ravenel  $10^3$  CFUのIV感染系は、無処置対照群との比較において、脾重量で1.72~2.29倍を示したが、肺重量は1.03~1.30倍に留まり、実質的な「肺感染」は成立しなかった。同一CFU注入のIT系の肺重量は4.01~5.30倍に達した。N-256  $10^6$  CFU感染系の肺-肝-脾重量比は、IT 3.40~0.63~1.18倍に対し、IV 2.76~1.86~10.63倍を示し、ITとIV両感染像の違いは顕著だった。[実験2] H<sub>37</sub>Rv  $10^5$  CFU感染系6週後の肺-肝-脾重量比は、ITで3.56~0.57~0.56倍、IV 2.37~1.36~4.67倍。N-256の $10^6$  CFU感染系12週後の同比は、ITで3.60~0.83~1.63倍、IVで2.09~1.67~9.2倍だった。

**【考案】** 吸入感染と異なり、安全で、ほぼ肺のみに限局した定量的なマウス肺抗酸菌症モデルを確立した。菌数の経時的変化と病理組織像は後日併せて報告する。

## B-Ⅱ-17

新rifamycin誘導体 KRM-1648化合物の 実験的マウス結核症に対する *in vivo* 治療効果 —— 第一報  
大量菌感染モデル系に対する短期治療と延命効果

○土井教生, 真田 仁  
(結核予防会 結研 生化)

【目的】 定量的経気道感染モデル系(IT)と尾静脈感染モデル系(IV)の2種類の実験系を用いて作成した大量菌感染によるマウス急性感染症モデルを対象に, 新rifamycin誘導体KRM-1648化合物(KRM)とrifampicin(RFP)の両薬剤で, 短期間, 単剤で治療を行い, KRMとRFPの マウス実験結核症に対する延命治療効果, ならびに IT系とIV系における治療効果の違いを追究した。  
【方法】 マウス: BALB/c 6週令♀。菌株: 牛型結核菌 *M. bovis* Ravenel株。感染菌量;  $10^6$ CFU/マウスを, IT系は $100\mu\text{l}$ , IV系は $200\mu\text{l}$ で注入。薬剤濃度: KRM  $20\mu\text{g}$ ,  $60\mu\text{g}$ ,  $200\mu\text{g}$ /マウス/day, RFP  $60\mu\text{g}$ ,  $200\mu\text{g}$ ,  $600\mu\text{g}$ /マウス/day の各3濃度。感染実験系: 定量的経気道感染モデル系(IT)と尾静脈感染モデル系(IV)を, 同時に並行し実施した。投薬治療: ITとIV両感染系ともに, 1群各10匹とし, 感染後8日目から10日間, 経口投与で治療した。

【結果】 マウスの平均生存日数は, IT感染系の KRMで  $20\mu\text{g}$ : 18.6日,  $60\mu\text{g}$ : 50.4日,  $200\mu\text{g}$ : >99.4日。RFPは  $60\mu\text{g}$ : 18.2日,  $200\mu\text{g}$ : 46.7日,  $600\mu\text{g}$ : 55.3日。無治療対照群は 18.2日だった。IV感染系のKRMは  $20\mu\text{g}$ : 27.7日,  $60\mu\text{g}$ : 43.0日,  $200\mu\text{g}$ : 81.8日。RFPは  $60\mu\text{g}$ : 21.2日,  $200\mu\text{g}$ : 33.1日,  $600\mu\text{g}$ : 60.4日。無治療対照群は 18.8日だった。ITとIV 両感染系ともに, KRMはRFPに較べ約3倍を上回る *in vivo* 治療効果を示した。KRMは中・高2濃度で IV系よりもIT系の方が治療効果が高く, RFPは低・高2濃度で IT系よりIV系の方が治療効果が高く出る傾向が認められた。

【考案】 感染菌がほぼ肺のみに限局するIT系で, KRM  $200\mu\text{g}$ 投与( $10\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 相当)が RFPを遙かに上回る延命効果を達成した事は KRMの強い殺菌力を示唆するものである。他方, RFPが2濃度で IT系よりIV系の方が治療効果が高く認められたのは, 感染菌が肺以外の臓器(肝臓・脾臓その他)にも広く分布するIV系において, 投与後の体内動態で「肝臓への移行率」が肺濃度の8倍に達するとされる RFPの性質と相関するものと推定される。僅か10日間の治療で KRMは予想以上の優れた延命治療効果を示した。今後の「間欠投与による治療実験」に期待が持たれる。

## B-Ⅱ-18

新rifamycin誘導体KRM-1648のマウスM.intracellulare症に対するクラリスロマイシンとの併用治療効果

○山本誉・鈴木克洋・田中栄作・村山尚子・網谷良一・川合満・久世文幸(京都大学胸部疾患研究所 感染・炎症、内一)

【目的】 我々はこれまでに新リファマイシン誘導体KRM-1648がマウスM.intracellulare症に対して単剤治療でリファンピシン(RFP)をはるかにしのぐ治療効果を示し, またカナマイシン(KM), エタンブトール(EB)との併用で優れた併用治療効果を示すことを明らかにしている。今回は新たなマクロライド系抗生剤であるクラリスロマイシン(CAM)とKRM-1648の併用治療効果を中心に検討した成績について報告する。

【方法】 Dubos Tween albumin液体培地中で3週間培養したM.intracellulare 31F093T株(ca.  $1 \times 10^8$ CFU)を8~10週令♀ベージュマウスに尾静脈内接種し, 感染させた。翌日から治療を開始し12wまで投薬を行ない, day1, 4w, 8w, 12wに肺と脾の生菌数(CFU/organ)を求めた。2回の実験を行ない, 1回目の群と治療濃度(mg/kg)は, ①control, ②CAM(50), ③RFP(20)+EB(20), ④RFP(20)+EB(20)+CAM(50), ⑤KRM-1648(20)+EB(20)+CAM(50)とし, 2回目は①control, ②CAM(20), ③RFP(20), ④KRM-1648(20), ⑤RFP(20)+CAM(20), ⑥KRM-1648(20)+CAM(20)で行なった。【結果及び考案】 先ず実験1の肺内還元生菌数についてみると, RFP+EB+CAMではCAM単独とほぼ同様の菌の推移を示し( $10^4 \sim 10^5$ CFU/organ), 併用効果は認められなかったが, KRM-1648+EB+CAMでは検出限界( $10^2$ CFU/organ)付近での菌の推移を認め, 優れた併用治療効果が認められた。脾における還元生菌数についてみると, CAM単独, RFP+EB+CAM, KRM-1648+EB+CAMで4wから12wにかけて生菌数の著明な減少が認められ, 特にKRM-1648+EB+CAMでは12wにおいて検出限界以下となり, 強力な併用治療効果が認められた。実験2ではCAMの濃度を $50\text{mg}/\text{kg}$ から $20\text{mg}/\text{kg}$ に減らして治療に用いた。実験1に比べ治療効果はわずかに減少したが, 肺におけるKRM-1648+CAMの生菌数は約 $10^3$ CFUを推移し, RFP+CAMに比べ $10^2$ オーダー低い値を示した。また脾においてもKRM-1648+CAMはRFP+CAMを凌駕する治療効果を示した。

【結論】 KRM-1648とCAMの併用はRFP+CAMに比べ明らかに優れた併用治療効果を示した。またCAM単独でも優れた治療効果が認められ, KRM-1648との併用治療で殺菌的な治療効果も示唆された。

## B-II-19

Mycobacterium avium感染マウスに対する

KRM-1648単独並びに他剤併用治療効果

○佐藤勝昌、斎藤肇、富岡治明(島根医大、微生物・免疫)、日高隆義(鐘淵化学、生化研)

目的 Mycobacterium avium complexは一般に諸種抗菌剤に対して耐性であるため、有効薬剤の探索が鋭意進められている。先に我々は新リファマイシン系薬剤KRM-1648が遅育抗酸菌に対して極めて優れたin vitro抗菌活性を有すること、またM. aviumあるいはM. intracellulare感染マウス並びにM. avium感染ウサギに対して優れた治療効果を有し、その効果はRFPあるいはリファブチンよりも優れたものであることを報告した。今回は本剤と他剤との併用治療実験を試みたので報告する。

方法 (1)動物：5週令のBALB/c系雌マウス。(2)菌株：M. avium N-444株。(3)治療実験：7H9培養菌( $2.1 \times 10^7$  CFU)を各群5匹宛のマウスにiv感染させ、翌日よりKRM(0.2 mg)、CAM(0.2 mg)、EB(0.5 mg)、OFLX(0.2 mg)及びCFZ(0.1 mg)の1日1回、週6回の単独経口投与、SM(0.5 mg)の1日1回、週2回の単独皮下投与及びKRMと上記各薬剤との併用投与を行った。感染後4、8及び12週後に屠殺・剖検し、内臓の肉眼的病変を観察後、肺並びに脾内CFUを7H11寒天平板上で算定した。結果 (1)内臓病変：感染12週後の肺には、対照群では全例に中等度の結核結節様病変が見られたのに対して、単独投与群ではKRM、SM及びCFZ群には病変のみられたものはなく、CAM群では1例、EB並びにOFLX各群では全例に軽微な病変がみられ、また各併用群には病変のみられた例はなかった。(2)還元CFU：感染12週後において、単独投与ではKRM群が最も少なく、肺並びに脾内CFUは対照群に比べて各々1.8並びに1.0 Log units低く、次いでCFZ、SM、CAM各群の順であった。また、併用投与ではKRM+CFZ群が最も少なく、この場合の肺並びに脾内CFUは対照群に比べて各々2.7並びに3.5 Log units低く、次いでKRM+SM群、KRM+CAM群の順であった。

## B-II-20

実験的Mycobacterium intracellulare症における新rifamycin誘導体KRM1648と副腎皮質ホルモンの併用効果の検討

○弓場吉哲、田中栄作、山本啓、鈴木克洋、網谷良一、久世文幸(京大胸部疾患研感染・炎症学)

【目的】近年Mycobacterium avium complex(MAC)に対して、極めてMICの低い新rifamycin誘導体が開発され、臨床面でのMAC症に対する有効性が期待されている。しかし、マウスの感染モデルを用いての検討では、これまでの薬剤に比べて有意の生菌数の減少を認めるものの臓器内生菌数の根絶にまでは至っていない。我々は今回、その機序として、MAC感染症において見られる肉芽腫形成により何らかの機序で薬剤の治療効果が減少するためではないかとの仮説をたて、肉芽腫形成を副腎皮質ホルモンにより抑制する事で治療効果の向上を期待し、両者の併用効果を検討した。

【方法】薬剤として、すでに当研究室でその有効性が報告されているKRM1648を使用した。BALB/c SPF6週齢雌にMycobacterium intracellulare、31F093T株をTween<sup>®</sup> albumin液体培地で3週間培養し、 $4 \times 10^8$  CFUの濃度に調整し尾静脈より静注し、感染後、対照群ハイドロコチゾン(HC)単独投与群、KRM1648単独投与群、HC、KRM1648併用群に分けて感染4週目および8週目に各群それぞれ5匹ずつの肺の組織学的所見、肺および脾臓の還元生菌数を検討した。HCは、感染第1日に2.5mg、以後週3回1.25mgずつ皮下に投与、KRM1648は20mg/kg/日とし、連日経口投与した。またマウスの腹腔マクロファージ(Mφ)にHCを $10^{-2}$ から $10^{-6}$ M加え、31F093T株に対する6時間後の貪食率および、96時間後の菌増殖抑制を比較した。

【結果】感染8週目で併用群ではKRM1648単独投与群に比べて肺内生菌数が有意に低値となり、組織学的には肉芽腫形成、炎症性変化が軽微であった。in vitroの腹腔Mφの菌の貪食率、増殖抑制はHCの濃度では有意差を認めなかった。

【考案および結論】KRM1648とHCの併用により感染8週目に肺内生菌数の低下を認め、一方、in vitroでは腹腔Mφの菌貪食、増殖抑制にはHCは影響を与えなかった。併用効果はMφのレベルではなく、HCの肉芽腫形成抑制によるものと考えられる。

## C-II-47

## 肺結核症早期死亡例の検討

○三野 健、河田兼光、藤野忠彦、鈴木 宏（国療南横浜）

〔目的〕 肺結核は化学療法により治癒できる疾患となってきたが、中には入院後早期に死亡する転帰をたどる症例がある。そこでこれらの症例について、臨床面及び肺癌化学療法時の栄養学的予後指数 (Prognostic Nutritional Index) を結核症にも応用し、検討を加えたので報告する。〔方法〕 1988年1月より1992年5月までの過去4年間に国立療養所南横浜病院に入院した結核症及び非定型抗酸菌症の患者の中で、入院後100日以内に死亡した89例について検討した。さらに89例中30日以内に死亡した早期死亡例52例に対し、死因、栄養状態に関して詳細に検討を加えた。〔結果〕 89例中、男性64例、女性25例で男女比は2.6:1であった。入院後30日以内に死亡した52例では、男性44例、女性18例で男女比は2.4:1であった。平均年齢は $69.2 \pm 13.2$ 歳で、70歳以上の高齢者が30例 (33.7%)、55歳以下の若・中年齢者が8例 (8.9%) であった。70歳以上の高齢者で30日以内に死亡した症例のPNIの平均値は $33.27 \pm 9.50$ 、55歳以下の若・中年齢者で30日以内に死亡した症例のPNIの平均値は、 $23.59 \pm 5.22$ であった。また70歳以上の高齢者で30日以上100日以内に死亡した症例のPNIの平均値は、 $31.87 \pm 5.16$ 、55歳以下の若・中年齢者のPNI平均値は、 $39.85 \pm 10.7$ であった。55歳以下の30日以内死亡例のすべてが初回治療例であり全例がいわゆる結核死であった。70歳以上30日以内死亡例は種々の合併症を有する症例が多く、いわゆる結核死 (呼吸不全、衰弱死、咯血死) は64%で、他癌死 (癌死、心不全、腎不全、肺炎等) が36%に認められた。〔結論〕 当院における過去4年間の結核早期死亡例について検討した結果、若・中年齢者で30日以内に死亡した症例のPNIは有意に低下しており、肺癌の予後指数であるPNIは若・中年齢者における結核の予後を知る上で有用な指標であると考えられた。また70歳以上の早期死亡例においては、PNIは予後を必ずしも反映するとは限らず、合併症や併発症の治療と同時に、全身管理を充分行うことが重要であると考えられた。

## C-II-48

## 肺結核治療中に咯血死した症例の検討

○鈴木公典・山岸文雄・佐々木結花・宮澤 裕・杉戸一寿・佐藤展将・東郷七百城・白井学知・庵原昭一（国療千葉東病呼吸器）

〔目的〕 近年結核死における咯血死の占める割合は低下の傾向にある。しかし、咯血死の悲惨さは現在でも変わりはない。そこで、今回肺結核治療中に咯血にて死亡した症例の状況について検討した。

〔方法〕 1981年から1991年までの11年間、当院において肺結核治療中に咯血にて死亡した症例を対象とし、その状況について臨床的に検討した。

〔結果〕 ①症例は男性12例、女性5例の計17例で、年齢は33~88歳、平均58歳であった。初回治療例は8例、再治療例は9例であった。今回の肺結核の発病から死亡までの期間は5カ月~22年で、平均8年であった。1年未満が4例、10年以上が7例と比較的経過の長い症例が多かった。②死亡時の胸部エックス線所見では全例有空洞例で、I型7例、II型10例であり、「拡がり」では「拡がり2」7例、「拡がり3」10例であった。空洞の長径が5cm以上の症例は14例で、そのうち5例が10cm以上であった。③死亡時の菌検査成績では塗抹陽性・培養陽性13例、塗抹陰性・培養陽性2例、塗抹陰性・培養陰性2例であった。持続排菌例は11例であり、死亡時、1年以上の長期入院例は7例であった。薬剤耐性検査 (n=13) では「耐性なし」は1例のみで、他の12例は4剤以上の多剤耐性であった。④咯血前の動脈血ガス分析 (n=11) では $Pao_2$   $65.3 \pm 14.3$ Torr、 $Paco_2$   $46.6 \pm 13.3$ Torr、肺機能検査 (n=16) ではFVC  $1.42 \pm 0.69$  l、%FVC  $44.4 \pm 19.4$  %、FEV<sub>1.0</sub>  $1.06 \pm 0.69$  lであった。

〔まとめ〕 ①症例は男性12例、女性7例の計17例で、年齢は33~88歳、平均58歳であった。②発病から死亡までの期間は平均8年で、比較的経過の長い症例が多かった。③胸部エックス線所見では全例有空洞例で、長径5cm以上の大空洞を認めた例が14例と多かった。④死亡時に排菌陽性例は15例で、検査の行われた13例中12例が多剤耐性例であった。⑤死亡時、1年以上の長期入院例は7例と多かった。

## C-II-49

## 長期間入院後、死亡した肺結核症例の検討

○佐々木結花，山岸文雄，鈴木公典，宮澤 裕，  
杉戸一寿，佐藤展将，東郷七百城，白井学知，  
庵原昭一（国療千葉東病）

〔目的〕 結核治療の進歩にともない，短期化学療法が施行され，肺結核患者の多くは順調に改善し，治療を終了していく。しかし，何らかの問題点を持ち，長期入院に至った結果，死亡する患者も皆無ではない。今回，1年を越えて入院を継続し，死亡退院となった症例について検討したので報告する。

〔対象と方法〕 1987年から1991年間の5年間に，当院を退院した肺結核患者1585例中，死亡退院した症例は148例であった。そのうち，1年以上入院し，死亡退院した12例について，入院時の病像，治療歴，喀痰成績，入院期間が長期におよんだ原因，死因等について検討した。

〔結果〕 12例中，男性10例，女性2例で，入院時年齢は37歳から84歳，平均は55.9歳であった。在院日数は402日から4932日，平均2433日間であった。過去の肺結核治療歴は，初回治療例は1例で，胸膜炎の既往歴があった。再治療例は6例で，継続治療例は5例であった。当院入院以前に肺結核にたいして手術療法を施行された症例は3例あった。入院時胸部エックス線所見は，bI<sub>3</sub> 2例，bII<sub>2</sub> 5例，bII<sub>3</sub> 5例で，全例有空洞例であった。入院時喀痰検査では，全例，塗抹・培養陽性であり，全例結核菌が同定された。また，薬剤耐性検査にて，入院時からINH，RFP，SM，EBに完全耐性を示した症例は各5例であった。入院時合併症は，胃癌3例，糖尿病1例であった。入院が長期化した原因としては，持続排菌例が9例，術後呼吸不全例2例，合併した胃癌コントロールの目的にて入院を継続した症例が1例であった。3例の手術を除き，胸部エックス線所見上死亡直前まで空洞は残存していた。死亡時喀痰検査にて菌陰性化していた症例は手術例を含め3例であった。死因は，結核死8例，術後呼吸不全1例，術後肺炎1例，癌死1例，突然死1例であった。

〔まとめ〕 入院が長期化した死亡症例の多くは持続排菌例で，死因は結核死と考えられ，初回治療が重要であると考えられた。

## C-II-50

## 80才以上の高齢者に発症した肺結核症の検討

○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）

〔目的〕 現在肺結核症は以前とは異なり大きな部分を高齢者が占めている。一方日本人の平均寿命は今日では80才を越えようとしており，高齢者に特有の病態の研究も多くされている。今回我々は高齢者の中でも比較的高齢な80才以上の肺結核症例を対象として臨床的に検討したので報告する。〔対象及び方法〕 対象は1991年1月より同年12月末までに当院に入院した80才以上の肺結核症患者27例につき臨床像を検討した。

〔結果〕 男性は年齢80-89才で14例，女性は80-88才で13例で，全入院患者の約9%を占めた。肺結核症の既往は，初回21例，再発4例，不明2例だった。胸部X-RAY所見は，病巣部位は，右側3例，左側4例，両側17例，病巣は，I型2例，II型11例，III型9例，IV型2例で，p1 7例，OP1例，Hのみ1例，plのみ2例，広がりは，2:18例，3:6例で粟粒結核2例，気管支結核症2例が含まれた。合併症は21例(78%)が有しており，急性呼吸不全4例，ARDS1例，急性肺炎3例，急性心不全5例，急性腎不全3例，DIC4例，精神神経障害4例，胃癌2例，糖尿病2例等が見られた。これらに対し，INH21例，RFP20例，SM11例，EB12例等の抗結核剤が使用された。この結果短期予後は，退院(転院含む)19(1)例(70%)，死亡8例(30%)で，このうち肺結核にDIC・MOF等を併発して死亡した者が7例，他病死が1例だった。化学療法剤の副作用は，INH4例(19%) (肝機能異常3例，発疹1例)，RFP4例(20%) (肝機能異常1例，発疹2例，消化管症状1例)，SM2例(18%) (ふらつき1例，発疹1例)の10症状が8例(29.6%)に出現した。更に80才未満の者との比較も検討する。〔考案〕 高齢者の疾患の経過は非定型的で症状も露でなく合併症も複数見ることが多い。今回検討の対象とした症例は大部分が合併症を有し重篤な物も多かった。また30%の高い死亡率を見たが大部分は原病死だった。化学療法剤の副作用が30%に見られこの為治療に支障を来たした可能性も高い。〔結論〕 80才以上を含む高度高齢者の治療は短期化療の方法のみでは失敗する危険性が高く慎重な治療が必要と思われた。

C-II-51

最近の肺結核症における再治療例の検討—退院後1年以内に再発した症例の検討—

○大迫 努・山本英博（国立療養所兵庫中央病院 呼吸器外科）黒須 功・田村政司（同 呼吸器科）

【目的】近年、抗結核剤の発達により肺結核症の治療成績は著明に向上した。しかしながら十分に抗結核剤が投与され、菌が消失し、一旦退院したにもかかわらず、再排菌もしくは病状の悪化のために、再入院を余儀なくされる症例がある。今回そのような再発を防止するために再入院の原因となる要因を考察した。【対象】1988年4月より1992年11月までの約5年間に国立療養所兵庫中央病院に入院した肺結核症は721例であった。このうち明らかに肺結核の増悪もしくは再排菌のために1年以内に再入院して来た症例は6例で全体の0.8%に当たっていた。これらの症例を対象に検討を行った。

【結果】症例のうち男性は5例、女性は1例のみで、圧倒的に男性の方が多かった。また年齢は、41歳から78歳で、平均58.7±11.7歳であった。初回入院時の胸部X線写真の学会分類は両側例は2例で、片側例は4例であった。またⅡ型、Ⅲ型がそれぞれ3例であり、その広がりは1が1例で、2は5例と必ずしも重症例だけではなかった。合併症としては肝障害が3例で、糖尿病を1例に認めたが、ステロイドを投与されていた症例はなかった。結核菌の耐性検査では、INH,RFP,SMに耐性があったのは2例であり、それ以外の4例はすべての抗結核剤に耐性は認めなかった。その治療は先の3剤以外にEB,PASが投与されており、その投与期間は5カ月から1年で平均7.16±2.56カ月であった。退院後の外来治療は半数の症例は確実になされていたが、3例が服薬が不規則で、このうち1例は全く服薬していなかった。更に退院後、再入院までの期間は4カ月より12カ月で平均6.67±2.80カ月と非常に短期間に再発を来していた。

【考案】抗結核剤の発達によって、著明に入院期間が短縮してきた。しかしなかには退院後早期に再発を来して、再入院となる症例がある。それらの症例は必ずしも、多剤耐性菌の症例ではなく、また初回入院時の治療も不十分な症例ではなかった。しかし合併症では肝障害が最も重要な問題であると思われた。これらの症例では飲酒の為に、食事摂取が不規則であり、中には飲酒のみで食事の摂取が極めて少量の症例があり、今後は退院後の生活指導を含めて、外来治療を進めて行く必要があると考えられた。

C-II-52

国立療養所における肺結核と癌が共存した症例の実態調査についての研究

○柳内 登・深井志摩夫（国療 晴嵐荘病院）

【目的】結核患者における癌の発症、癌患者における肺結核の発症は診断、治療の面からも、病床管理の面からも種々の問題を提起している。国立療養所には我が国の肺結核入院患者の約32%が入院している。肺結核（現在治療を必要としている）と各種の癌疾患が共存している症例の実態を把握すべく全国調査を施行したので報告する。

【方法】1) 全国125の国立療養所（精神、ハンセンを除く）を対象とした。2) 対象症例：Ⅰ群（自施設の発見例）、肺結核治療中に癌を発見した症例、自施設において肺癌、胃癌などの治療中に肺結核が発症、増悪した症例。Ⅱ群（他院からの転院例）結核病床をもたない一般医療機関において癌の診断、治療中（後）に結核性疾患の共存が判明し国立療養所に紹介された例。3) 治療を要する結核症例、①結核菌が陽性、②x-p上空洞を認める。但し菌陰性が1年以上続く例は除く。4) 平成2年1月から平成3年12月の2年間に治療を行った症例。

【結果】125の国立療養所に調査用紙を送付し93施設から回答を得た（74%）。この中症例を有する施設は57施設（61%）、該当症例なしは36施設で、この中の10施設は結核病床が廃止されていた。結核と癌が共存した症例418例が集積された。Ⅰ群204例（49%）、Ⅱ群214例である。

|          | 総数  | (%)  | Ⅰ群  | Ⅱ群  |
|----------|-----|------|-----|-----|
| 口腔、咽頭    | 13  | (3)  | 2   | 11  |
| 消化器      | 161 | (38) | 72  | 89  |
| 呼吸器      | 184 | (44) | 112 | 72  |
| 骨、皮膚、乳房  | 7   | (2)  | 4   | 3   |
| 泌尿、生殖器   | 20  | (5)  | 2   | 18  |
| 甲状腺など    | 8   | (2)  | 3   | 5   |
| リンパ肉腫、血液 | 25  | (6)  | 9   | 16  |
| 計        | 418 |      | 204 | 214 |

臓器別では肺癌175例、胃癌80例、肝癌31例、結腸癌24例などが多かった。さらに検討を加え報告する。

この調査に御協力をいただいた国立療養所の担当医の先生方に感謝いたします。

## C-II-53

## 肺癌術後に発症した肺結核2症例の臨床的検討

○小林達也、萩原照久、堀江孝至、升谷雅行  
山口道也、佐々木巖、山口文夫、秋山義彦、岸上義房  
松本建志、寺尾一郎、庄田利明、木下都子、横石ひみ  
(日大1内)、大畑正昭、大森一光、伊良子光正、  
北村一雄、長坂不二夫、西村 理(日大2外)

〔目的〕肺癌と肺結核の合併は、早期診断など診断面の問題ばかりでなく、治療面においても互いに制約がでることもあり、治療法の選択によっては予後を大きく左右する可能性もある。最近われわれは、肺癌術後に発症した肺結核例を経験したので若干の考察を加えて概要を報告する。〔症例〕症例1:53才女性。夫が肺結核で入院となったため家族検診を受け、右下肺野の異常を指摘され当科を受診した。閉塞性肺炎が疑われ、気管支鏡検査を施行したが悪性変化や肉芽腫性病変を認めなかった。その後の検査で気管支拡張症が存在するものと思われ、下葉切除術を施行した。病理で分化型腺癌の混在を認めたため、後日リンパ節廓清を施行したが転移は認められなかった。約1年後に同側下肺野に異常陰影が出現したため、気管支鏡検査を施行、生検で肉芽腫性病変を認めたため、結核症としてRFP, INH, EBで治療を開始した。3週間で全身倦怠感、悪心が出現、肝機能検査でGOT (IU/l) 527, GPT (IU/l) 542と高値を呈したため入院となった。INH, EB, SMに変更しその後外来継続加療となった。症例2:77才男性。検診で左上区の腫瘍影を指摘され紹介となった。気管支鏡検査で確定できなかったが、腺癌の疑いが濃厚であったため診断ならびに加療の目的で開胸し、術中病理検査で中等度分化型腺癌と診断され上葉切除術を施行した。化学療法を継続していたが、術後約10カ月目頃から38°C台の発熱が出現し、レ線上同側の上肺野に空洞を伴う異常影を認めたため、気管支鏡検査を施行し洗浄液でGaffky 7号を検出、肺結核症と診断し、RFP, INH, EBで加療を開始した。4週目から悪心、食欲不振などが出現、肝機能検査上GOT 701, GPT 533と高値を呈したため入院とした。RFPを一旦中止し、現在外来で抗結核療法を施行中である。〔考案〕症例1は家族内発生の1例と考える必要もあり、症例2は外来で続行した肺癌の化学療法の影響も考えるべきである。今回の例は抗結核療法で一時的な薬剤の副作用は発現したが、原疾患としての肺癌の増悪か併発疾患であるのかを早期に確定することは、安易に再発として過剰な治療を行い、患者の予後を不良とすることを防ぎうるということで極めて重要であろう。

## C-II-54

## 肺癌切除例における肺結核罹患の影響

○小松彦太郎・福島 鼎・片山 透・相良勇三・  
白石裕治・三苫有介・大淵俊朗(国立療養所東京病院呼吸器外科)

〔目的〕肺癌切除例において肺結核罹患が肺癌の発見、手術方法、予後に影響を及ぼしているかどうかを検討した。〔対象および方法〕1984年1月より1991年12月までに当院で切除した肺癌240例を対象にした。うちわけは肺結核非合併例205例、結核既往例30例、切除時結核菌陽性例5例である。これら3群について性別、年齢、病期、組織型、根治度、術中出血量、予後について比較した。〔結果〕結核非合併例と結核既往例の間には、性、年齢、病期、組織型、根治度に大きな差は見られなかった。結核菌陽性例は全例男性で70歳以上、扁平上皮癌が多かった。結核罹患例について結核と肺癌の病巣部位を見ると両者が同一肺に見られることが多くこのため診断が遅れる例が多かった。結核の合併による術式の変更として、肺機能低下による縮小手術、癒着による拡大手術がみられた。出血量は、結核非合併例、結核既往例、結核菌陽性例の順に多く、1000ml以上の出血量の例の割合も多くなっていた。術後合併症では、呼吸不全、術後出血、ほけ、不十分な切除による局所再発がみられた。予後は3群間で有意差は見られなかった。結核既往例と結核菌陽性例で根治度別に予後をみると絶対的治癒切除例では差が見られないが相対的治癒切除例では結核既往例の方が良い傾向が見られた。

〔結論〕肺癌切除例のうち結核の既往のある例は診断の遅れ、術式の変更などかなりの影響が見られる。予後をみると相対的治癒切除例で結核既往例が非合併例に比較しやや良い傾向が見られており今後さらに検討する必要がある。

## C-II-55

肝細胞癌症例における結核の既往について—特に手術時の輸血歴を有する例の検討—

○杉浦信之・税所宏光・江原正明（千葉大学第一内科）  
池上為一（昭和大学附属豊洲病院内科）

[目的] 我が国では肝細胞癌の死亡率が増加しており、そのひとつの理由として輸血などに起因するC型肝炎から肝硬変、肝細胞癌へという因果関係が存在する。そこで、肝細胞癌症例のなかで結核治療に伴い輸血をうけた既往を有する症例について、その経過を検討した。 [対象と方法] 対象は1978年から1991年までに千葉大学第一内科および関連施設で経験した輸血歴を有する肝細胞癌194例（男性153例、女性41例、平均年齢62.3才）である。輸血から肝細胞癌診断時まで10年未満の例や、輸血時に肝障害のみられた例は対象から除外した。輸血年度、輸血から肝細胞癌診断までの期間を検討し、結核既往症例では肝障害診断のきっかけと指摘年度等について検討した。 [成績] 1. 輸血理由は結核手術47例（肺結核44例、腎結核2例、脊椎カリエス1例）24.2%、胃十二指腸潰瘍手術33例17.0%、外傷22例11.3%、婦人科手術17例8.8%、妊娠出産時に伴う輸血12例6.2%、不明8.8%であり、結核手術の例が最も多くみられた。2. 輸血から肝細胞癌診断時までの期間は、結核例では平均30.8年であり、胃十二指腸潰瘍24.0年、外傷26.0年などに比し長期間であったが有意差はみられなかった。輸血年度は結核では1947-1964年平均1955年であり、他疾患と有意差はみられなかった。3. 結核例においては、輸血後肝炎の既往が明らかな症例は19.1%であった。肝障害診断のきっかけは検診が13例、他疾患に伴う検査が7例、全身倦怠感や黄疸など肝疾患を疑わせる症状が9例であり、この9例中2例は進行した肝細胞癌の症状と考えられた。4. 結核例において、肝障害指摘時から肝細胞癌診断までの期間が5年以内のものが50%にみられた。 [結語] 1. 10年以上前に輸血の既往のある肝細胞癌症例において、結核手術に伴う輸血例が24.2%と最も多くみられた。2. 結核手術例において、肝障害診断のきっかけが肝障害を示唆する症状であった例が約20%であり、検診で指摘された例が30%にみられた。3. 結核既往歴、そのなかでも輸血歴のある症例は肝障害の検索が必要であり、肝細胞癌発現の可能性を考慮すべきである。

## C-II-56

集検発見肺癌145例の検討

○瀧田良二郎（鹿児島県衛生研究所）

[方法] 該地の結核検診と肺癌検診で発見された肺癌症例を検討し、症例のその後を追跡した。

[成績] 演者が12年間にチェックして肺癌と確認できた症例は145例（♂105♀40）である。145例中組織型の判明したものは80で、その内訳は腺癌43、扁平上皮癌28、小細胞癌7、未分化癌2、不明65であった。145例の治療状況は肺切除術をうけた根治群が58、放射線、化学療法などの非根治群が55、積極的な治療をうけなかった放置群が32である。

145例のその後の経過は、平成4年7月1日現在、生存53、死亡89、不明3であった。

生存例53のうち5年以上の生存者が10名、死亡例のうち5年以上の生存者が4名、合計すると5年以上の生存者は、14名であった。この5年以上の生存14例のうち、死亡例の1例が放置群であったが他はすべて根治群であった。なお、このうちの9例は腺癌であった。

また、145例の平均年齢を処置別にみると根治群♂67、7才♀65、8才、非根治群♂73、4才♀73、4才、放置群♂80、4才♀83、4才で放置群が最も高かった。

145例中、根治群が58例もあったこと、5年生存例が14例もあったこと等、集検の効用がみられる一方、根治群の中にも早期死亡例が多いこと、せっかくの早期癌も高齢を理由に放置される場合があること、さらには、発育の早い癌があること等、集検の懸案もうかがわれた。

[結論] せっかくの集検を効果あるものにするためには、さらに受診率の向上、読影技術の向上が必要であるが、あわせて一次予防の徹底、それによる肺癌発症の抑制が強く望まれる。

## C-II-57

当院における非定型抗酸菌症のDNA-Probeテストについて

○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（国療東名古屋病院）

〔目的〕 最近<sup>125</sup>I-DNA-Probeを用いてM.avium (MA)とM.intracellulare(MI)の同定が可能になった。この方法で同定されたMAとMIについてその臨床像の差異を検討した。〔方法〕 対象は、1991年4月から約1年間に当院に入院または外来受診したAM症患者52名で、男女比は27:25であった。対象から得られた菌株を<sup>125</sup>I-DNA-Probeを用いて両菌種を同定した。〔結果〕 52名中MA36名(69%)、MI16名(31%)で、男女比は各々19:17、8:8であった。また両者の平均年齢は各々66.2才、68.2才であった。タイプは、MA群では一次感染型14名(39%)、二次感染型22名(61%)で、MI群では一次感染型3名(19%)、二次感染型13名(81%)であった。胸部X線所見の学会分類、病巣の広がり、患側にては各々II型、2、両側が両者共最も多かった。MA群で75%、MI群で38%が何らかの合併症を有していた。薬剤感受性は、MA群ではCS、THに対し各々72%、31%、MI群ではTH、CS、SMに対し各々44%、38%、13%感受性を示した。菌陰性化が1年以上継続した改善例の治療内容は、MA群では改善例14名中4名がINH、RFP、SMで、3名がINH、RFP、EBで、MI群では改善例5名中2名がINH、RFP、EBであった。使用頻度に関しては、INH 89%、RFP74%、EB37%、SM32%であった。改善例のタイプ別については、MAの一次感染型に改善例が多い傾向がみられた。改善例の排菌陰性化までの期間はMA群では4ヶ月であった。改善例の比率は両群間で差はなく、不変例の比率はMI群に多い傾向であった。死亡例は3名すべてMA群でその死因はAM症の悪化、肺アスペルギルス症、腎不全であった。〔結論及び考察〕 MA群はMI群に比し合併症を有するものが多く、MA群の一次感染型は二次感染型と比較して菌陰性化率が高いが、年齢、性別に差はなかった。耐性検査においてMA群ではCSとTHに対して、MI群ではCS・TH・SMに対して感受性を示した。改善例においてINHとRFPでその感受性と有効性に解離の傾向がみられた。今後この点について検討を要すると思われる。

## C-II-58

MAC型非定型抗酸菌症の病態変化と血清型の関連について

○富野 郁子 前倉 亮治  
田中 茂治（国立療養所刀根山病院）  
岡 史朗 加島 和俊 喬 超鷹  
矢野 郁也（大阪市大 細菌学）

我々はこれまでに非定型抗酸菌症（AM症）の中で M.avium complex(MAC)型の患者の喀たんより分離されたMAC菌の細胞表面にあるglycopeptidolipid(GPL)の血清型(serotype)をTLC、Fab/MAS法を用いて同定してきた。

今回は、分離されたMACの血清型とAM症の臨床的病態変化及び予後の経過に何等かの因果関係を想定して以下の様な検索を行ってみた。本院に入院または通院中のMAC型AM症の患者54名（男34名、女20名）を対象とした。本院に来院した初診時の年齢、及び1991年12月末日現在までの履病期間と肺野のレントゲン写真上の改善または不変、増悪の所見を比較検討してみた。

その結果、レ線上の増悪症例は40歳、50歳代に多く、逆に60歳、70歳代と歳を経る程にレ線上の改善ないし不変の経過をとる患者の多い傾向をしめした。また、MACの血清型には何種類かのものが同定されているが、4型とその他のタイプの2種類に分けて検索した結果、レ線上増悪を示すものは4型に多い傾向が見られた。しかし、4型でも40、50歳代に比して、70歳代の発病ではあまり増悪傾向は見られなかった。

以上のことより、MAC型AM症の患者より分離されるMACの血清型同定は、患者の今後の病態、予後の判定に有用な意義を持つと考えられる。

現在、肺機能との関連性についても、検索中である。

## C-II-59

## M. kansasiiの治療法に関する検討

○中園智昭・杉江琢美・尾形英雄・水谷清二  
 ・杉田博宣(結核予防会複十字病院)  
 和田雅子(同研究所)

[目的] 非定型抗酸菌症にはM. avium complex, M. kansasiiなどがあり前者に比べ後者は比較的良好な経過をとるとされている。しかしM. kansasiiに対する画一された治療法は未だにない。そこで今回我々はその化学療法および治療後の経過等について検討を行った。

[対象] 1987年6月から1991年11月までに当院でM. kansasii症で治療が行われた57例を対象とした。対象群の年齢は平均51.3±14.7歳で性別は男49例、女8例であった。

[方法] 一次型か二次型か、治療方法、治療期間、治療後の観察期間と経過をそれぞれの症例につき検討した。[結果] 一次型37例、二次型18例であった(調査中が2例ある)。治療方法はINH, RFPにEB, KM, SMを加えたものが多かったがIH, OFLXも使用された例があった。治療期間は平均12.5±5.6か月、観察期間は平均20.4±16.1か月。再発は1例であった。[考察] M. kansasiiは肺結核と同様の治療法を行うことで治癒すると考えられ、肺結核を疑い治療を開始し同定検査で後にこの疾患と判明しても治療法の変更することは不要であると考えられた。しかし症例数も少なく観察期間も短いため、今後症例数を増やし検討したいと考える。

## C-II-60

難治の非定型抗酸菌症にロムルチド(MDP誘導体)が有効であった症例とその治療意義について

○螺良英郎 山中正彰 樹野富彌 西本光廣  
 (財団法人結核予防会大阪府支部 大阪病院 内科)

[目的] 排菌持続し難治で消耗状態にある非定型抗酸菌症の治療には困惑するが、宿主の抵抗力増強によるhost modifier therapyの目的で菌体由来のムラミールジペプチド(MDP)合成誘導体であるロムルチドの投与を行った。[方法] ロムルチドはムラミールジペプチドにステアロイル-L-リジンの結合したもので第一製薬研究所で開発し、現在放射線療法による白血球減少症を適応にノビア®として臨床使用されている。投与量は100 µgを週2回投与とし、約6ヵ月間の長期に及んだ。対象の症例は63歳の女性で、陈旧性肺病巣(b II<sub>2</sub>lop)を有する27.5kgのいそう患者ですべての抗結核薬に高度の耐性を示している。主症状としては咳、痰、時に血痰で呼吸困難を伴っていて、全身倦怠もあった。[結果] 投与後1ヵ月目より体重増加と臨床症状の改善があり、同時に排菌の減少と胸部X線写真上の改善が観察された。ロムルチド開始後体重増加と共に排菌量の減少、陰性化が観察された。[考察] 難治の非定型抗酸菌症にロムルチドを投与することによって、それまで消耗状態にあった患者に活力が生じ、食欲、体重が増し、患者自身のQuality of lifeが向上した。この機序についての解析は今後の課題であるが、本物質の生物学的活性の多用性から総括して推察すると、注射後マクロファージ刺激を介し、IL-1その他のインターロイキン類の産生、そして中枢神経系、さらに内分泌系への刺激、いわゆる免疫-神経-内分泌系の一連の作動に基づく結果と解される。ロムルチドは副作用もあり、対象例を十分選択し、慎重な投与と観察が必要であろう。少量の間歇投与がよいのではないかと考える。

[結語] 難治、持続排菌の非定型抗酸菌症の1例にMDP合成誘導体であるロムルチドを100 µg、週2回長期投与することによって自、他覚症状の改善と、排菌状態の改善をもみた。宿主の感染防御力増強作用をもつロムルチドの投与によって広く宿主の免疫-神経-内分泌系を刺激して効果があったものと考察され、難治感染宿主の改善に対する治療への新しい試みといえる。