

第 68 回総会シンポジウム

結核研究の進歩 — State of Arts (2)

座長 山本正彦 (名古屋簡易保険総合健診センター)

受付 平成5年9月13日

The 68th Annual Meeting Symposium

II. RECENT ADVANCES IN THE STUDY OF TUBERCULOSIS

— State of Arts 2 —

Chairman : Masahiko YAMAMOTO *

Symposists :

1. Recent Advances in Imaging in Diagnosis and Treatment of Tuberculosis : Keiichi NAGAO (Health Science Center, Chiba University)
2. Recent Advances in Immunological Diagnosis for Tuberculosis : Munehiko MORISHITA (2nd Department of Internal Medicine, Aichi Medical University)
3. Re-evaluation of Pyrazinamide : Akira KAJIKI (National Ohmuta Hospital)
4. A Drug Delivery System and Biological Response Modifiers for the Treatment of mycobacterial Infection : Hironobu KOGA (2nd Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine)
5. Nontuberculous Mycobacteriosis (NTM) in Japan—Epidemiologic and Clinical Study — : Mitsuonori SAKATANI (National Kinki-Chuo Hospital for Chest Diseases)

(Received for publication September 13, 1993)

The purpose of this symposium is, coupled with symposium I, to clarify the recent progresses and the problems in the field of diagnosis and treatment of tuberculosis.

Dr. Nagao stated that a digital image processing is superior in reducing the amount of the exposure, in keeping uniform quality of the imaging and in easy filing of the data. He also expected the histological resolution of the image by the digital image processing and three dimensional understanding of the foci by spiral CT scanning.

Dr. Morishita reported that new tuberculins were more specific than the conventional one, and tuberculin from atypical mycobacteria could be useful tool for the diagnosis of atypical mycobacteriosis. He also reported the possibility of the serodiagnosis using ELISA and anti-cord factor antibody.

Dr. Kajiki mentioned that the rate of the negative conversion of bacilli was higher in the PZA group than in the control group. However, he stressed that the nation wide co-operative study for PZA is necessary to clarify the usefulness of PZA.

Dr. Koga reported the excellent efficacy of the liposomal aminoglycosides in the treat-

* From the Nagoya Medical Examination Center, Postal Life Insurance Welfare Corporation, 1-21 Shimoku-cho, Higashi-ku, Nagoya, 461 Japan.

ment of tuberculosis, and he also reported the possibility of the biological response modifiers in the field of the treatment of tuberculosis.

Dr. Sakatani reported that nontuberculous mycobacteriosis (NTM) is gradually increasing in Japan, and the incidence is 2.45 per 100,000 population in 1991. He also reported that *M. avium* complex is accounted about 75% of the patients with NTM and *M. kansasii* 25%, and the rate of the negative conversion is about 25% in the former, about 90% in the latter.

シンポジウム

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

わが国の結核は患者の減少率の低下, 集団感染事例の増加など楽観できる状態ではない。

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を理解し, 将来の発展に寄与するよう企画されたもので, 主に臨床的な方面を担当することになった。

結核の臨床で大切なことは早期の確実な診断とより有効な治療法の開発であり, ここでは, 診断について2題, 治療について2題, 非定型抗酸菌症1題を取り上げた。

長尾氏は結核画像診断の進歩について, デジタル画像が被爆量が少ないこと, 画質が一定で画像ファイリングが容易である点が優れているとし, 組織分解能の向上によりある程度の質的診断が可能になり, また直接視覚にうったえる画像の構築の試みを述べたが, これらのデジタル画像は人工的因子が入っているので読影には注意が必要と付け加えた。

森下氏は加熱処理していない新しいツベルクリンが診断の特異性を高め, 非定型抗酸菌から作製した PPD-B, PPD-Y, PPD-F などが PPD-S とともに検査することにより起炎抗酸菌種の推定が可能であるとした。

また血清診断では ELISA による吸光度法が臨床的には適当で, 条件設定は重要であるが, IgM 抗体は結核発症後早期に増加し, 10 週間以内に低下するので, 早期診断の可能性が示唆されると報告した。抗 Cord factor 抗体は結核に特異性が高いことから, その実用化が期待され, また塗抹陽性の時の菌種の推定に有力で

あると述べている。

加治木氏はピラジナミド (PZA) を含む化学療法では菌陰性化が早い傾向が見られ, 副作用は PZA 群に多くみられたが, 肝機能障害は少なかったと報告した。また初回治療で PZA を使用する医師は 20% にすぎず, その理由は副作用, 他剤で十分とする物であり, わが国でも国際的な標準方式の有用性について他全国規模の共同研究が必要と結論している。

古賀氏は新しい Drug delivery system としてリボソームに封入したストレプトマイシンやアミカシンなどのアミノ配糖体が遊離の物およびリボソーム単独に比して極めて有効であることをマウスの結核を用いて証明し, 臨床応用の可能性を示唆した。

また各種の Biological response modifier を抗結核薬と組み合わせて使用することの可能性についても議論した。

坂谷氏は非定型抗酸菌症は年々増加しており, 1991 年における人口 10 万あたりの罹患率は 2.45 で約 3,000 人の新発生患者があり, 全抗酸菌症の 1/7 が本症と推定した。このうち 75% は MAC 症で近畿地方以北では *M. avium* 症が中国地方以南では *M. intracellulare* 症が多く発生したとしており, 初回治療例の 29% が菌陰性化が得られている。*M. kansasii* 症は約 25% で初回例では 90% に菌陰性化が得られていると報告している。

第 68 回総会シンポジウム

II. 結核研究の進歩 — State of Arts (2)

1. 画像診断の進歩

長尾 啓一

千葉大学保健管理センター

鈴木 淳夫

公立長生病院内科

湯口 恭利

JR 千葉健診センター

山岸 文雄

国療千葉東病院内科

志村 昭光

結核予防会千葉県支部

栗山 喬之

千葉大学医学部肺癌研究施設内科

受付 平成 5 年 9 月 13 日

RECENT ADVANCES IN IMAGING IN DIAGNOSIS AND
TREATMENT OF TUBERCULOSIS

Keiichi NAGAO*, Atsuo SUZUKI, Yasutoshi YUGUCHI,
Fumio YAMAGISHI, Akimitsu SHIMURA
and Takayuki KURIYAMA

(Received for publication September 13, 1993)

Recent advances in imaging have been brought about by the the development of digital imaging modalities. The clinical application of these modalities for tuberculosis can be carried out in various situations, screening, differential diagnosis, examination for disease extend, marker of treatment response and checking the sequela.

* From the Health Sciences Center, Chiba University, Yayoi 1-33, Inage, Chiba 263 Japan.

A digital image processing of contrast adjustment using Fuji Computed Radiography (FCR) produce more favorable chest image than that of spacial frequency enhancement. From our experience FCR proved superior to conventional film-screen system. CT has been considered to be very useful for detection and observation of tuberculosis lesion. Recently thin slice CT and high resolution CT have improved spacial resolution and these modalities are very useful to differentiate peripheral pulmonary nodule. Magnetic Resonance Imaging (MRI) completely differs from X-ray examination in terms of image parameter. The histologic resolution of this image is superior to any X-ray examination and Gd-DTPA enhancement will assist the differential diagnosis of nodular lesion. On the contrary, the spacial resolution of this chest imaging is inferior to CT because of respiratory motion. However, MRI application for brain is useful in diagnosis of cerebral tuberculosis. A spiral CT scanning has been developed for clinical use and three dimensional CT (3-D CT) can be obtained by this system. At present it takes long time to develop 3-D CT film and spacial resolution is not so good.

In summary, the new imaging modalities mentioned above produce suitable images which can be used in various situations. However, we must be careful when examining these images, because they are always influenced by some artificial process.

Key words : Tuberculosis, Imaging, CT, MRI, Computed radiography

キーワード : 結核, 画像診断, CT, MRI, Computed radiography

はじめに

最近 20 年間で画像診断は著しく進歩した。従来の X 線画像は大いに改善され、さらに多くの新しい画像診断法が登場し、臨床応用されている。近年開発された画像診断法の多くは、デジタル画像、すなわち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る演算処理によって再構成（アナログ化）したものである。これらの画像は、画像の鮮鋭化、各種強調画像の作成、異なった次元からの表示、実時間で動的表示、組織の質的表示、など各画像診断法の特性に応じた有用性を有している。

デジタル画像が出現するまでの胸部 X 線診断の歴史は、結核診療とともに歩んできたと言える。結核化学療法の進歩により結核罹患率が激減し、一方で肺癌は著しく増加した。したがって、肺結核症の画像診断は単なる存在診断のみならず肺癌や他の非結核性肺疾患との鑑別を目的としたものになってきた。

本稿では、新しく開発されてきた画像診断法が結核診療にいかんにか臨床応用され、どのように評価されているかについて報告する。

各種画像診断法と結核診療

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。

一方、現在ある画像診断で得られる画像の種類をおおまかに挙げると、直接 X 線写真、間接 X 線写真、断層 X

表 1 各種画像診断法と結核診断

	存在 診断	鑑別 診断	進 展 度	治 療 経 過	後 遺 症
間接 X 線 (CR)	○				
直接 X 線 (CR)	○	○	○	○	○
断層 X 線 (CR)		○	○	○	
CT		○	○	○	○
MR I		△	○		○
超音波			○	○	○
R I					○

表中、○は通常施行されていることを、△は頻用されていないが特定の目的をもって施行されることを意味する。

線写真, Computed Tomography (CT), Magnetic Resonance Imaging (MRI), 超音波, RI 検査などがある。以上の前三者についてはいずれも Computed Radiography (CR) によっても同様の画像が得られる。

これらの画像診断法と結核診療との関係を表1に示す。最も汎用されているのは、当然直接X線写真であり、次いで断層, CTが施行されている。存在診断に関しては、間接写真が現在でも結核住民検診の名目で施行されているが、近年は肺がん検診にも利用されている。胸部のMRIは後述するように motion artifact のために画像が劣化するので結核では通常行われてこなかったが、脳、脊椎の結核については有用である。超音波検査は病変部を実時間で観察でき、胸腔病変、心血管病変の検査に有用である。胸腔に関しては結核性胸膜炎の診断に不可欠であり、また、同検査は結核後遺症での肺性心の循環動態を知るにも極めて有用である。以下、これらの画像診断法の中から最近頻用されるようになったいくつかについて、経験的、文献的に考察する。

Computed Radiography (CR)

われわれの施設では、Fuji Computed Radiography (FCR) を日常診療に使用している。このFCRは、X線情報の記録媒体として、支持板に輝尽蛍光体を塗布した imaging plate (IP) を用い、従来のフィルム・スクリーン系と同様に撮影を行い、そのIP上の情報をレーザー光線によって検出する。そのデータはコンピューターシステムでデジタル化されるので、画像表示にあたり種々の処理が可能である。一般に、左側には階調処理画像(左画像)、右側には空間周波数処理画像(右画像)、

と2つの画像を1枚のフィルムに表示する。階調処理を施すことによりラチチュードの広い画像が得られ、一方、周波数処理である特定の周波数領域を強調することにより鮮鋭度を強くした画像が得られる。図1に両側治癒型結核例のFCRを示すが、右画像は骨陰影、血管陰影が強調され過ぎ、肺野の微細な陰影がかえって読影しづらくなる。

FCRではないが、われわれが読影検査者になった間接X線画像処理効果に関する読影実験では、周波数処理画像は偽陽性率が高く、階調処理画像の方が正診率が良好であった¹⁾。多部田ら²⁾のFCRの評価は、両画像を1枚に表示することで診断能が向上すると述べているが、われわれは2画像出しだと画像が縮小され過ぎること、右画像の有用性が低いこと、左画像は安定した濃度で読影しやすいこと、等の理由で左画像のみを大きく描出したフィルムで読影している。

また、CRは間接写真にも応用でき、光磁気などにて画像ファイリングが可能であるので、検診にも応用されてくるものと考えられる。

Computed Tomography (CT)

CTは登場以来改良が進められ、空間分解能が良好になった。最近では肺野のより微細な病変の描出を目的として thin slice CT, さらには高分解能 CT (high resolution CT) が頻用されている。

肺結核のCT診断の利点は、まず通常のX線では把握しにくい肺野の浸潤影を見だし得ること、X線では確認しえないような空洞を知り得ること、初期の播種性病変を知り得ること、さらには癒痕性治癒の像、アスペルギルス菌球、気管支拡張症などをも把握し得る、などが

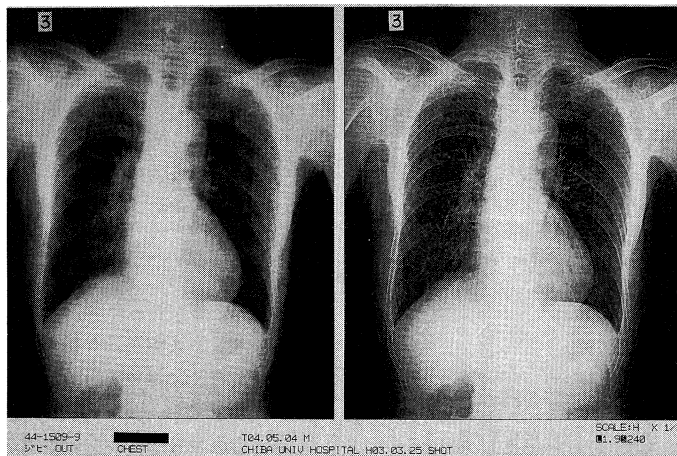


図1 両側肺尖部治癒型肺結核例のFCR。左画像は階調処理画像で通常のX線像とほぼ同様。右画像は周波数処理画像で辺縁が強調された像を呈している。

挙げられる³⁾⁴⁾。

胸部X線検査で病変が明らかであり、検痰で結核菌が証明されていれば、通常はCT検査の適応にならない。Naidich⁵⁾は結核に対するCT検査の適応を次のように記載している。①結核性病変が肺に潜在している可能性がある症例、②X線検査で結核と診断しきれないが結核の可能性が高い場合、③結核の診断は得られているものの重複感染、合併症の可能性がある場合、④結核患者で肺癌のような二次的疾患が考えられる場合、⑤治療への反応を詳細に見る必要のある症例、の5つである。

しかし近年では、肺野の異常影が結核なのか肺癌または非結核性非悪性肺疾患なのかを鑑別するために施行されることが多い。そこで病巣の詳細を観察するためにthin slice CT、高分解能CTが適応となる。thin slice CTはスライス厚を5mm以下にしてpartial volume effectを極力少なくしたものであり、高分解能CTはスキャン後関心領域を設定し、その領域のX線透過データ呼び出し、空間分解能を重視したコンポリューションフィルター(bone detail algorithm)を重ねて計算しなおして画像化したものである⁵⁾。本検査により画像と病理像の比較が可能になり、肺の微細病変の解析に大いに役立っている。Zwirewich⁶⁾らが肺野の孤立性結節影の高分解能CT像を検討した結果、結節の辺縁については有意の差はなかったという(表2)。しかし、本邦では肺野型早期肺癌の診断にはこれら解像能の高いCTは不可欠であり、さらに普及するものと考えられる。

肺以外のCT適応臓器としては、脳(脳結核)、脊椎(カリエス)、肺門縦隔リンパ節(初感染によるリンパ節

表2 高分解能CTによる肺野結節陰影の所見。
肺結核と肺癌の比較

	結核 (n = 5)	肺癌 (n = 29)
結節の辺縁		
明瞭	4 (80%)	25 (86%)
不明瞭	1 (20)	4 (14)
整	0	0
不整	5 (100)	29 (100)
スピクラ	4 (80)	27 (93)
凹凸	2 (40)	27 (93)
胸膜陥凹	1 (20)	20 (69)
衛星病巣	0	2 (7)
結節の内部構造		
均等陰影	3 (60%)	7 (24%)
泡状低濃度領域	0	9 (31)
気管支透亮像	0	1 (3)
空洞	0	4 (14)
石灰化	0	2 (7)

腫脹)があるが、これらには後記するMRIの方が有用である。

Magnetic Resonance Imaging (MRI)

X線写真、CTは組織によるX線減弱度を画面に描写するのに対し、MRIの画像は多彩なパラメータ、さらには撮像条件で規定される。そして任意の断層面を選択できること、造影剤なしで血管のコントラストが良好であること、骨・空気によるアーチファクトがないことなど画像診断法として優れた特性を有しているが、最大の特長は、組織コントラストが高く、濃度分解能が非常に良好なことである⁷⁾。しかし、一方で撮像時間が長いため、胸部のMRIでは呼吸運動、心臓の拍動の影響で空間分解能が劣るという欠点もある。

肺結核でMRI検査の適応となるものは、肺野の結節型、肺門リンパ節腫脹型である。しかし、径10mm以下の肺野小結節では呼吸運動のため、描出能は低下する。一般的な画像の特徴としてはT1強調画像で低信号、T2強調画像で高信号を示す。比較的小さな結節影でもT2強調画像では壊死組織のため特に結節の内部が高信号を呈する。Gadtrinium-DTPA (Gd-DTPA)による造影では全体的に肺癌よりはエンハンスの程度が小さく、辺縁だけが造影されることも多い⁸⁾。

胸部MRIの空間分解能は明らかにCTより劣るが、動きの少ない脳、脊椎の病変ではその優れた組織分解能のため総合的にCTに優る。特に近年、脳結核診断でのMRIの有用性が報告されている。その脳結核のMRIでの特徴は、梗塞・浮腫があればT2強調画像で高信号を呈し、Gd-DTPA(脳血管閉門を通過せず)造影によりT1強調画像で高信号を呈する⁹⁾¹⁰⁾。

結核後遺症が原因で慢性呼吸不全に陥ることがしばしばあり、かような場合、多くは肺高血圧症を合併する。健常人の胸部MRIでは、肺動脈は血流のため無信号になるが、肺高血圧があると肺動脈が拡張し、肺血管内部の血流が遅滞して信号を発するようになる¹¹⁾。MRIにより非観血的に肺循環系の定性的な生理情報が得られるので、胸郭形成術の既往者、胸膜肺腫を有する結核後遺症の病態把握にも本検査は有用であると考えられる。

スパイラルCT (ヘリカルCT)

スパイラルスキャンは、被検者の寝台を移動させつつ、体軸に対してX線管球を螺旋状に動かして高速スキャンし、一定時間にボリュームデータを得る方法である。このデータは従来のCTと異なり、欠損部のない連続データであるので理論的にはいかなる断面の像でも再合成可能である。さらに、しきい値処理、ROI (region of interest) 処理などにより目的部位を三次元的に表示することが可能である。肺野では肺血管だけを含気の多い

肺組織から識別してその走行を描写しうるので、肺野病変と肺血管との関係を視覚的に把握しやすい。

図3に、図2に示す空洞を伴った肺結核症例の三次元CTを呈示する。図2中、上段は頭側から結核空洞性病変の断面を見たものであり、下段はその断層面をさらに冠状面で切ったものである。この表示条件では浸潤性病変と血管との関係はむしろ把握しにくい、比較的平滑な壁をもった空洞の内部の様子が観察できる。陳旧性空洞内に発生したアスペルギルス菌球の観察にも有用である。

われわれの経験から結核症での三次元CTを評価すると以下のとおりである。①病巣と周囲既存構造物との関連を立体的に把握しやすい、②病巣の拡がりを視覚的に把握しやすい、③気管支狭窄（特に狭窄部の末梢側）の程度の把握が可能、④再合成の際の条件で画像が変化するので注意が必要である、⑤現時点では作像時間が長く

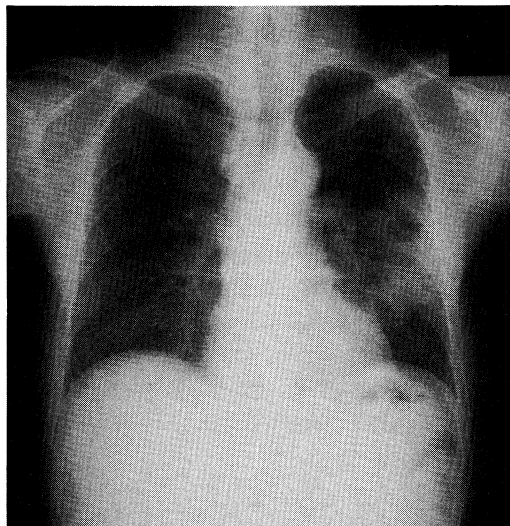


図2 肺結核症例 (I II₁) の胸部X線写真

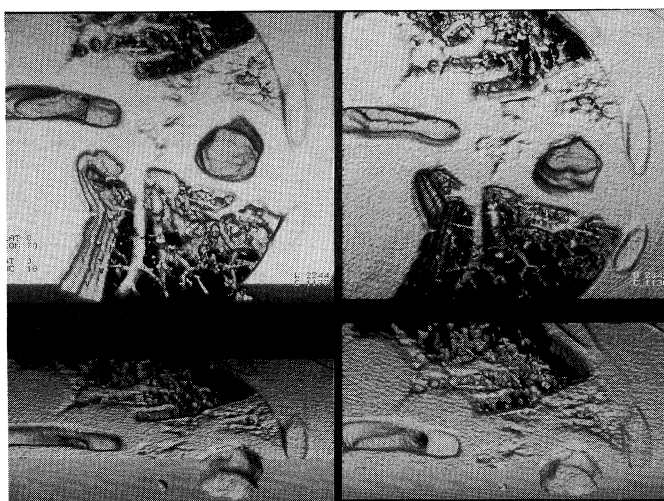


図3 図2症例の三次元CT。上段は結核病巣の空洞部横断面を頭側から見た像で、下段は同病巣をさらに冠状断面で切った像。

表3 結核診療でのCTとMRIの比較

	CT	MRI
パラメータ	X線吸収度	T1 T2 など多彩
空間分解能	良好 (HRCT)	劣化
組織 (濃度) 分解能	良好	極めて良好
X線被曝	+	-
多断面断層 (3D-CT)	可能	可能
造影剤	ヨード剤	Gd-DTPA
注意	妊婦	ペースメーカー

空間分解能が劣る。

CTとMRIの比較

結核診療におけるCT（スパイラルCTを含む）とMRIの比較を表3に示す。空間分解能は現時点ではCTの方が優れているが、脳結核ではMRIの優れた組織分解能とmotionの影響が少ないことよりMRIの方が有用である。CTはX線写真に比し被曝量が比較的多いので若年者には安易に頻回施行すべきでない。スパイラルCTの三次元表示については記述したが、MRIでも可能である。しかし、呼吸器系についてはその特性のため実用的でない。造影剤に関してはCTではヨード剤が使用されるのでアレルギーに注意が必要である。MRIでは体内に磁化し得る金属がある場合、ペースメーカー保持者では禁忌である。

結語

結核画像診断の進歩について、現状を総括すると次のようになる。

- (1) 多くのデジタル画像が出現し、画像処理が可能となり安定した画像が得られるようになった。
 - (2) デジタル情報を得ることにより画像ファイリングが可能になった。
 - (3) 組織分解能の向上によりある程度の質的診断が可能になった。
 - (4) 直接視覚に訴える画像の構築が試みられつつある。
- 以上、デジタル画像を中心として結核診療における画像診断の進歩について記載したが、これらデジタル画像は何らかの人工的因子が入っているので、各々の画像の特性を考慮して読影する必要があると考える。

文献

- 1) 松本 徹, 松本満臣, 飯沼 武, 他: 胸部間接写真における画質改良処理の有効度評価 (2) 病変検出能, 診断の容易さ及び診断的中率の画質依存性について, 画像診断. 1985; 5: 445-456.
- 2) 多部田弘士, 滝沢弘隆, 黄 麗分, 他: 胸部単純X線撮影におけるFCRの画像特性, 日胸疾会誌. 1990; 28: 935-943.
- 3) Naidich DP, McCauley DI, Leitman BS, et al.: CT of pulmonary tuberculosis. In: Siegelman, S. S. Computed Tomography of the Chest, New York, Churchill Livingstone, 1984; 175-217.
- 4) Kuhlman JE, Deutsh JH, Fishman EK, et al.: CT features of thoracic Mycobacterial disease. Radio-Graphics. 1990; 10: 413-431.
- 5) 伊藤春海: 肺の高分解能CT (HRCT), 呼吸. 1991; 10: 122-137.
- 6) Zwirowich CV, Vedal S, Miller RR, et al.: Solitary pulmonary nodule: High resolution CT and radiologic correlation. Radiology. 1991; 179: 469-476.
- 7) 湯口恭利, 長尾啓一, 戸島洋一, 他: MRIによる胸部の正常組織および病変部位の緩和時間の検討, 呼吸. 1987; 6: 537-544.
- 8) 栗山啓子, 門田 強, 堀之内隆, 他: 末梢部肺癌と良性腫瘍性病変のMRIによる鑑別診断, 臨床放射線. 1993; 38: 55-62.
- 9) 前田尚利, 臼井康臣, 片山 博, 他: 小脳橋角部の結核腫のMRIとCT, 臨床放射線. 1991; 36: 379-382.
- 10) 新美 岳, 長谷川由美, 杉浦芳樹, 他: MRI, 造影MRI所見を経時的に観察し得た脳結核の1例, 結核. 1992; 67: 27-32.
- 11) 湯口恭利, 長尾啓一, 河野典博, 他: 胸部疾患患者における肺動脈内血流のMR信号強度と右心カテテル検査成績との関係, 日胸疾会誌. 1992; 30: 1496-1509.

第 68 回総会シンポジウム

II. 結核研究の進歩 — State of Arts (2)

2. 結核の免疫学的診断法の進歩

森下宗彦・真垣一成・加藤晴通
池田 勇・小栗 隆

愛知医科大学第2内科

大鹿裕幸・鈴木雅之
河口治彦・鳥井義夫

名古屋第二赤十字病院呼吸器科

伊奈康孝・高田勝利・山本正彦

名古屋市立大学第2内科

吉川公章・杉浦芳樹
新美 岳・長谷川由美

大同病院呼吸器科

受付 平成5年9月13日

RECENT ADVANCES IN IMMUNOLOGICAL DIAGNOSIS
FOR TUBERCULOSIS

Munehiko MORISHITA^{*}, Kazunari MAGAKI, Harumichi KATOH, Isamu IKEDA,
Takashi OGURI, Hiroyuki OHSHIKA, Masayuki SUZUKI, Haruhiko KAWAGUCHI,
Yoshio TORII, Yasutaka INA, Katsutoshi TAKADA, Masahiko YAMAMOTO,
Kohsho YOSHIKAWA, Yoshiki SUGIURA,
Takeshi NIIMI and Yumi HASEGAWA

(Received for publication September 13, 1993)

Recent advances in immunological diagnosis for tuberculosis including tuberculin Mantoux test and serodiagnosis were reviewed. New tuberculins (T1327, T1456) were reported to be more specific than the conventional one (RT23).

Tuberculins from atypical mycobacteria (PPD-B, PPD-Y, PPD-F) were reported as a useful tool for the diagnosis of atypical mycobacteriosis.

Optical density index method is a most appropriate method for a clinical use among

^{*}From the Second Department of Internal Medicine, Aichi Medical University, Yazako, Nagakute, Aichi 480-11 Japan.

several methods for the expression of antigen titer in serodiagnosis using ELISA. The duration of disease is important for understanding the results. IgM antibody rises in the early stage of the disease and comes down in 10 weeks after onset, while IgG antibody rises lately.

Anti-cord factor antibody is a highly specific antibody for tuberculosis and may be a potent candidate for a clinical diagnostic tool.

Anti-PPD-B antibody was elevated in atypical mycobacteriosis and pulmonary tuberculosis also. The ratio of anti-PPD-B antibody to anti-PPDs antibody was elevated in atypical mycobacteriosis while it was lowered in pulmonary tuberculosis. It may be helpful for suggesting the causative organism when the sputum smear is positive.

The opposite results have been reported on the serodiagnosis in HIV infection. The usefulness of serodiagnosis for tuberculosis in HIV infected patients remained controversial.

Key words : Tuberculin, Serodiagnosis, PPD (Purified Protein Derivative), Cord factor, HIV (Human Immunodeficiency virus) infection.

キーワードズ : ツベルクリン, 血清診断, PPD, コードファクター, HIV 感染

1. はじめに

一般に、病原体が体内に侵入すると、最初に補体のような非特異的な機構が作動し、非特異的にマクロファージが働き、ついで、好中球、マクロファージ、リンパ球などが特異的に反応する。結核では防御免疫として有効なものは細胞性免疫であるが、その他の各種の免疫機構も活性化する。結核菌により惹起された宿主の免疫学的変化を検知して診断に応用することを結核の免疫学的診断法と定義すると、現在用いられる主な方法は、ツベルクリン反応と血清診断である。ツベルクリン反応は細胞性免疫の変化を検査し、血清診断は液性免疫の変化を調べるものであることは言うまでもない。これらを中心に結核の免疫診断について概観し、自験成績を交えて、最近の進歩について触れる。

2. ツベルクリン反応

ツベルクリンは old tuberculin から、より精製された PPDs に変更され、非特異反応が減少したが、最近、新しいツベルクリンが検討されている。これは、加熱処理がないので、熱に不安定な結核の特異抗原が失われず、より偽陰性が少ないツベルクリンと言われる。

Tala-Heikkila ら¹⁾ がフィンランドの小児で現在の PPD (RT23) と新しいツベルクリン (T1327, T1456) を比較して行ったツ反の結果は、新しいツベルクリンではより大きい反応を示し、偽陽性が少なくなったと報告している。近年の分子生物学の進歩により、単一の純粋な抗原を単離し、しかも合成することさえ可能になった

ので、近い将来にはより純粋な抗原が実用化されるものと思われる。

田坂は非定型抗酸菌症の診断に各種の非定型抗酸菌から造られた PPD が診断に有用であろうとの観点から、結核以外の非定型抗酸菌の PPD を作成した。すなわち、*M. intracellulare* 由来の PPD-B、*M. kansasii* 由来の PPD-Y、および *M. fortuitum* 由来の PPD-F である。非定型抗酸菌協議会でこれらのツベルクリン反応が検討された²⁾。その結果、結核患者の成績では PPDs の反応が最も大きく、*M. avium* complex の感染症では PPD-B の反応が最も大きく、*M. kansasii* の感染症では PPD-Y の反応が最も強く出た。*M. fortuitum* の感染症では、PPD-F の皮内反応が PPDs に比べて強く出た。非定型抗酸菌症の患者は結核の既往があるものが多く、PPDs も PPD-B も陽性の者が多いが、重藤³⁾ は PPDs と PPD-B の反応の関係を検討し (図3)、MAC 症の大部分が PPDs よりも PPD-B の反応が大きく出ており、両者のツ反を同時に行うと、鑑別が可能と報告している。

3. 血清診断

血清診断は血液中の抗結核菌抗体を測定して診断に供するものである。血清診断が必要な理由は、結核では菌の量が少なく、臨床材料から検出にくいことがあり、さらに、小児や肺外結核では試料の採取が困難なことが挙げられる⁴⁾。

血清診断の歴史はかなり古いもので、Koch の結核菌発見後 16 年ですでに Arloing⁵⁾ により試みられている

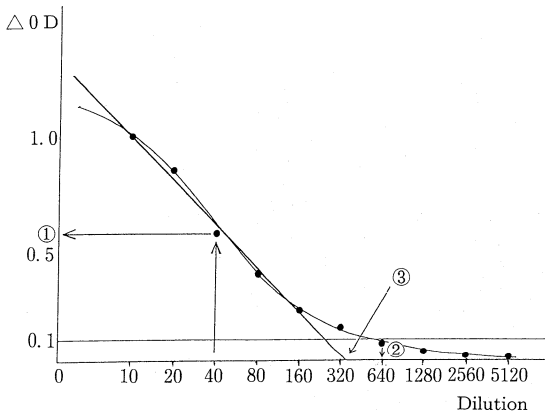
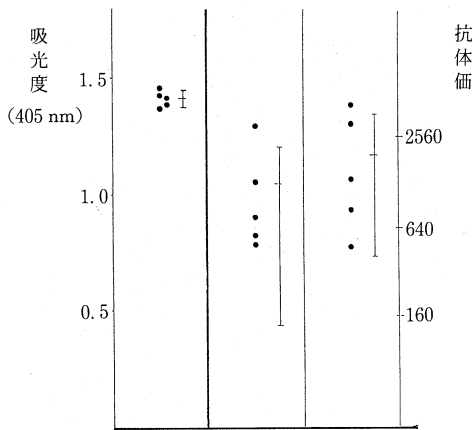


図1 ELISAの抗体価の表現方法
①吸光度法, ②終末点法, ③X切片法



	吸光度法	終末点法	X切片法
平均	1.416	1212	2032
標準偏差	0.016	483.9	734.8
誤差	(1.1%)	(39.9%)	(36.2%)

図2 抗体価の表現方法による測定誤差

PPD (5 μg/well) を96穴マイクロタイタープレートにコーティング
4°C, 6時間静置。

↓
1% BSA (200 μl/well) で
37°C, 3時間ブロッキング。

↓
PBS-Tween で4回洗浄。

↓
被検体 (40倍希釈, 50 μl/well) を加える。

↓
室温, 1時間静置。

↓
PBS-Tween で3回洗浄。

↓
Alp-conjugated anti-IgG または IgM (50 μl/well) を加え,
室温, 1時間静置。

↓
PBS-Tween で4回洗浄。

↓
基質 (1 mg/ml, P-Nitrophenylphosphate 50 μl/well) を加え,
37°C, 30分静置。

↓
3N NaOH (100 μl/well) を加えて反応を止める

↓
オートリーダーで405 nm のO.D. を測定。

図3 吸光度法による抗 PPD 抗体の測定方法

が、広く研究されるようになったのは、Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) が開発され、抗体の検出感度の改善が達成されてからである⁶⁾。ここでは、ELISA について述べる。

3. 1. 抗体価の表現方法

ELISA で重要なことは測定条件⁶⁾ と抗体価の表現方

検査結果	陽性	TP True Positive	FP False Positive
	陰性	FN False Negative	TN True Negative
Cut off point		有	無
		疾病	

$$\text{Sensitivity} = \frac{TP}{TP+FN}$$

(感受性)

$$\text{Specificity} = \frac{TN}{FP+TN}$$

(特異性)

$$\text{Accuracy} = \frac{TP+TN}{TP+FN+FP+TN}$$

(精度)

$$\text{Positive predictive value} = \frac{TP}{TP+FP}$$

(陽性反応適中度)

$$\text{Negative predictive value} = \frac{TN}{FN+TN}$$

(陰性反応適中度)

$$\text{Prevalence} = \frac{TP+FN}{TP+FN+FP+TN}$$

(有病率)

図4 テストの診断的特性

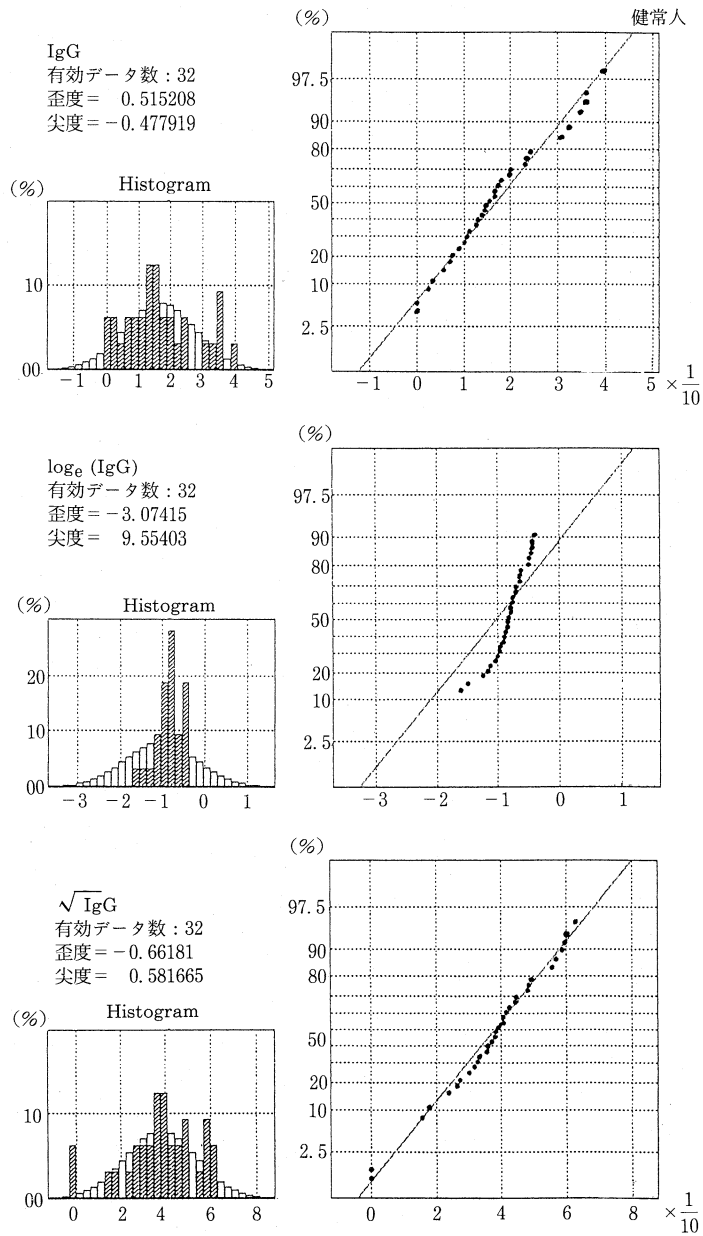


図5 抗 PPD 抗体のデータの分布様式

法である。血清中の抗体価の表し方には大きく分けて吸光度法、終末点法、X切片法⁷⁾の3種類の方法がある(図1)。図2はこの3種の方法で抗 PPD 抗体を同一検体で5回測定した結果である。終末点法は終末点の判定に多少問題があり、手技が複雑で費用がそれだけかさむことが欠点である。理論的にはX切片法が最も正確と言われているが⁸⁾、回帰直線を求めるなどの手続き上、誤差が生じやすく、また、複雑である。吸光度法はプレート間の比較に問題があったが、コントロール血清で補正

した吸光度インデックス法により克服された。コントロール血清を大量に準備することが困難なことが指摘されていたが、大量に得られる胸水をコントロール検体とすることで、この点は解決された。総合的には吸光度インデックス法が最も精度に優れているし、手技的にも最も簡便で、費用も少なく、臨床的な実用性に最も優れていると考えられる。図3にわれわれの用いている吸光度法を示した。

3. 2. 診断的検査の特性

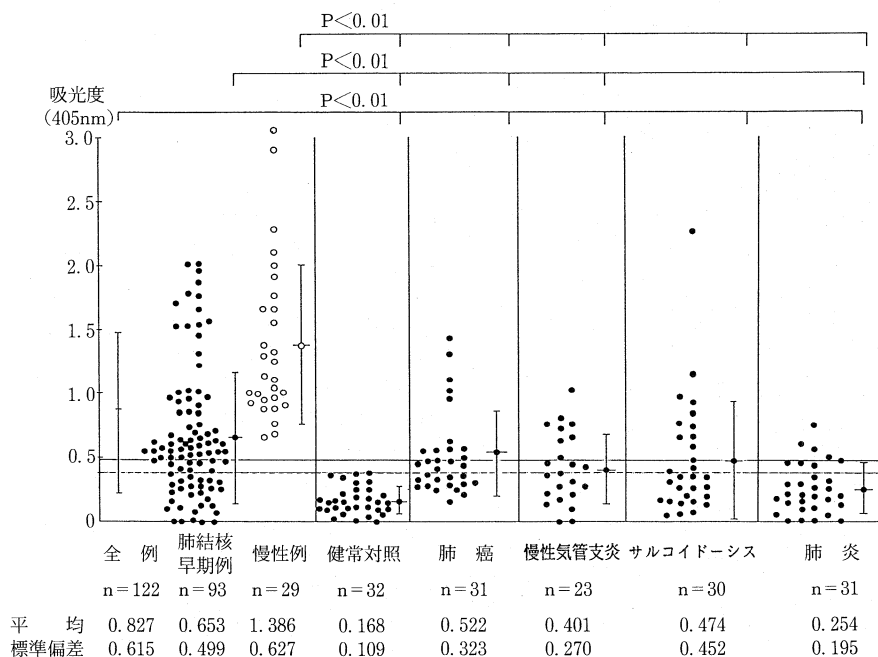


図6 血清中抗 PPD-IgG 抗体

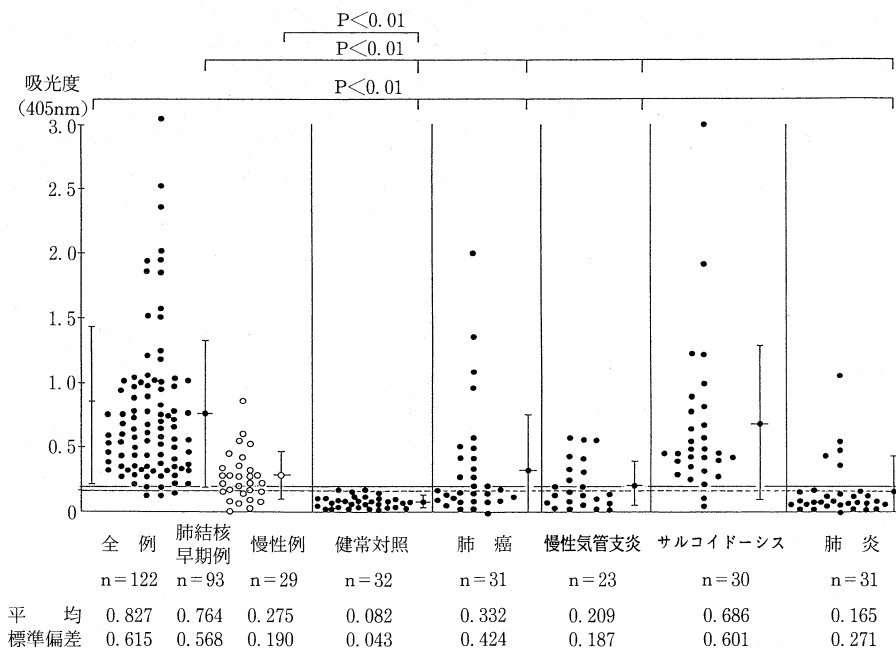


図7 血清中抗 PPD-IgM 抗体

図4に示すように検査の有用性は一般に感受性、特異性、精度で表されるが、臨床医が知りたいのは陽性の時の結核の確率、すなわち、陽性反応適中度であろう。これは有病率により左右される。言い換えれば、適中度は

各施設の背景としている住民の疾病構造に依存しており、各施設で個々に検討するべきものと言える。Daniel⁹⁾は有病率と陽性反応適中度の関係を検討し、感受性を一定にし、特異性を上げると、適中度は著明に改善するが、

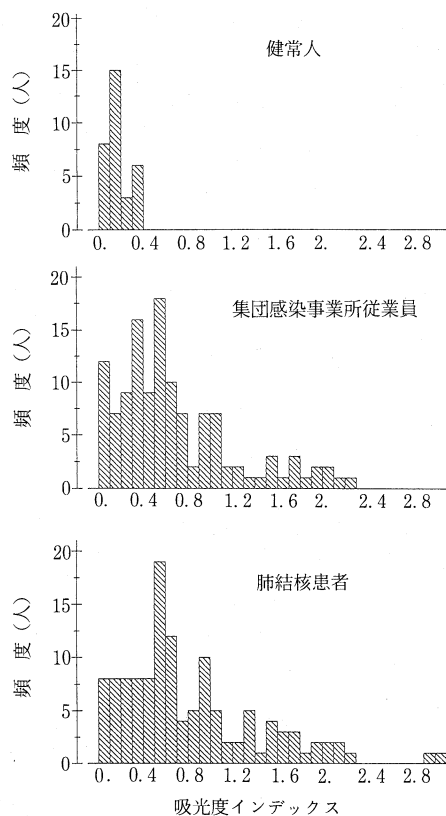


図8 集団による血清中抗 PPD-IgG 抗体価の分布の違い

特異性を一定にして、感受性を上げても、陽性反応適度はあまり変化せず、代わりに陰性反応適度が上昇することを指摘した。そして、有病率が 15-40% の範囲

が陽性反応適度の診断効率が最も高いとし、このように対象を選択することが臨床診断の効率の上から重要であると述べている。

3. 3. ELISA データの分布

ところで、陽性と陰性をどの点で区切るかという問題であるが、これにはデータの分布形式が問題となる。図5は健康成人32例の抗 PPD-IgG 抗体の分布であるが、高い方に裾を引く分布になっている。ELISA のデータは対数正規分布である⁹⁾とする意見もあるので、この点を検討した。右側の図は正規確率プロットである。斜めの直線上に載るのが正規分布で、歪度が0、尖度が3に近いほど正規性が高いと言える。図の中段に示すように、対数変換をすると、かえって正規分布から外れてしまい、図下段のように平方根変換をすると、より正規分布に近付いた。結核患者群でも同様の分布様式であった。したがって、われわれは抗 PPD 抗体の分布を平方根正規分布と仮定して解析することとした。対象は肺結核 122 例、健康対照 32 例、肺癌 31 例、慢性気管支炎 23 例、サルコイドーシス 30 例、肺炎 31 例である。

3. 4. 抗 PPD 抗体

図6は血清中の抗 PPD-IgG 抗体を示したものである。実線が平方根正規分布とした平均+2SDのレベルで、点線が通常の正規分布と仮定した平均+2SDのレベルである。平方根正規分布の平均+2SDを cut off level とすると、肺結核の 68.9% が陽性であるが、これを発症3カ月以内の早期例と、それ以上の慢性期例に分けてみると、慢性期例では 100% の感受性になる。このような発病後一定期間を経過してから抗 PPD-IgG 抗体が増加する現象は、これまでにも指摘されたが、あまり大きな関心を集めなかった。

一方、血清中の抗 PPD-IgM 抗体(図7)は、肺結

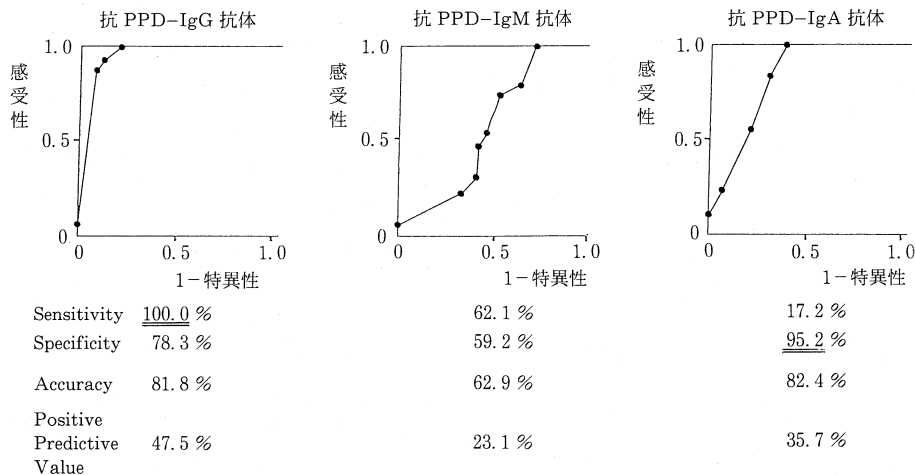


図9 肺結核慢性期例(発症後4カ月以上)における抗 PPD 抗体の ROC 曲線

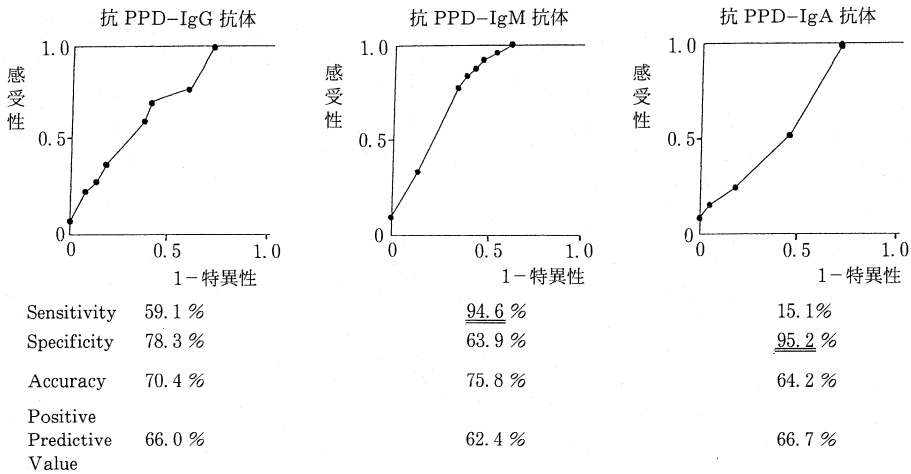


図10 肺結核早期例（発症後3カ月以内）における抗PPD抗体のROC曲線

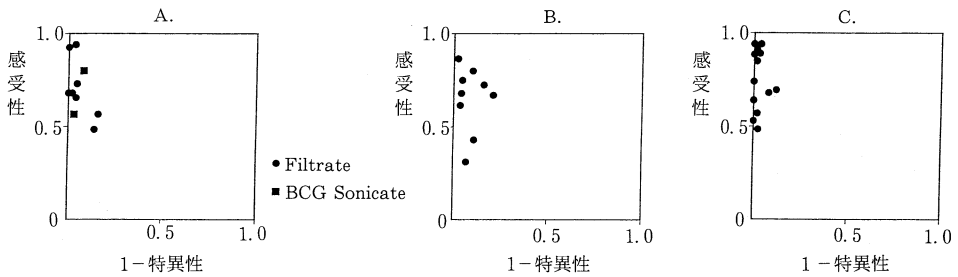


図11 これまでの報告例^{6)10)~33)}の血清診断のROCプロット：
 A. 結核菌粗抗原に対する抗原, B. 抗PPD-IgG抗体,
 C. 結核菌精製抗原 (antigen 5 など)

核全体では感受性は86.9%であるが、早期例では94.6%に上昇し、代わりに慢性期例で感受性が低下していた。IgM抗体についてはこれまでにほとんど評価されていなかった。確かに、特異性はIgG抗体に比べて低いが、罹病早期には有意に増加することは注目すべきであろう。罹病期間との関係を詳しく検討すると、血清中抗PPD-IgG抗体は発症3週間目以降に上昇し、10週目にはすべての症例で高値になる。一方、IgM抗体は3週目からほとんどの症例が高値となり、10週目には低下していた。

血清中の抗PPD-IgA抗体は肺結核全体で感受性は15.6%と低いが、特異性は95.2%と良好であった。

3. 5. 集団感染における抗PPD抗体

ここで視点を変えて、集団感染事例での抗PPD-IgG抗体の分布を見た。図8で中段が集団感染の事業所の従業員であるが、上段の健康人と下段の結核患者との中間の分布をしている。まだfollow upが十分でないが、ツ反と同じように感染や発病のリスクを予知できる可能性があると思われる。

3. 6. Receiver Operating Curve (ROC) による検討

縦軸に感受性をとり、横軸に「1-特異性」をとって、cut off levelを変えてプロットしたものがROC曲線であるが、これが左上方に近いほど診断能力が優れていると言える。慢性期例に対するROC曲線では、IgG抗体が最も優れた曲線を示している(図9)。

図10は早期例でのROC曲線で、IgG抗体が右下方に移動し、IgM抗体が左上方に上がってくるが、特異性が十分でなく、慢性期例におけるIgG抗体のレベルには達しなかった。

肺結核全体の陽性反応の集中度は、IgGが72.6%、IgMが66.7%であった。これまではIgMは全く有用性がないとされてきたが、ELISAの測定条件と罹病期間を考慮に入れると、有用性が高いとわれわれは考えている。

3. 7. その他の抗結核菌抗体

図11はこれまでのELISAの主な報告をROCプロットしたものである^{6)10)~33)}。抗PPD-IgG抗体の報告で、

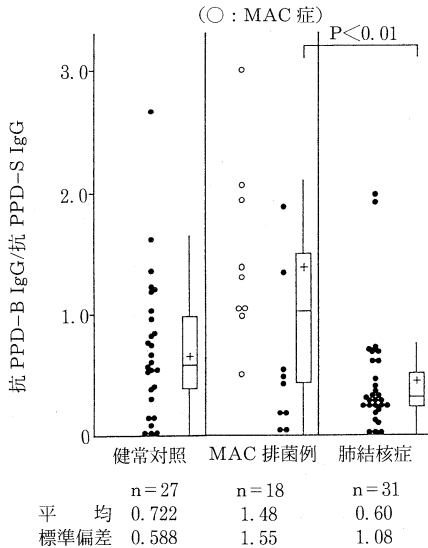


図12 非定型抗酸菌症と肺結核における血清中抗 PPD-B 抗体の抗 PPDs 抗体に対する比

感受性のもっとも低いものは、米国の報告である (図11-B)。これは先進国では発症早期に受診する機会が多く、早期例が多いと、IgG 抗体の感受性が低下するための現象と考えられる。図11-C は antigen 5 などの精製抗原に対する IgG 抗体であるが、粗抗原や PPD に対する抗体に比べて、特異性が向上している。

Benjamin ら¹⁰⁾ は培養濾液、PPD, antigen 6, および antigen 6 の ROC 曲線を検討し、培養濾液よりも antigen 6 の方がより左上方にあり、それよりも PPD がより診断に優れ、antigen 5 がもっとも優れていることを示した。すなわち、ELISA の有用性を高めるには、より精製した特異性の高い抗原が必要なことが示唆される。

最近、賀・矢野らは抗コードファクター抗体を検討し、抗コードファクター IgG 抗体の特異性は 100% で感受性が全体で 81% と良好な成績を報告した³⁴⁾³⁵⁾。(排菌例で 91%, 非排菌例で 76%)

われわれも、矢野よりコードファクターの提供を受けて、抗コードファクター抗体を測定した。特異性は 100% と十分高値であったが、感受性は 42% と低値であった。この原因として発症早期の症例が多かったことが関係しているかもしれない。抗 cord factor-IgM 抗体については、現在のところ、抗 PPD 抗体のような結果は得られていない。いずれにしても、特異性に優れた有望な抗体と考えられる。

3. 8. 非定型抗酸菌症の血清診断

ツベルクリン反応の項で述べたと同様の考えで、田坂

より PPD-B の提供を受けて、非定型抗酸菌症 (MAC 症) 8 例における血清中抗 PPD-B 抗体を検討した。抗 PPD-B 抗体は MAC 症で高値を示したが、肺結核でも高値を示した。しかし、抗 PPD-B 抗体と抗 PPDs 抗体を比較すると、MAC 症では抗 PPD-B 抗体が PPDs 抗体よりも高く、2 つの抗体の比が MAC 症で肺結核と比べると高く (図12)、塗抹陽性の時の菌種の鑑別が可能と考えられた。

3. 9. HIV 感染における血清診断

最近、問題になっている、HIV 感染症で結核の血清診断が有用かどうかについては意見が一致していない。

Barrera ら³⁶⁾ は HIV 感染者と AIDS 患者で血清抗 PPD-IgG 抗体を検討し、どちらも結核を併発した患者で抗 PPD-IgG 抗体は増加せず、血清診断はまったく有用性がないと報告した。

一方、Van Vooren ら³⁷⁾ は AIDS 患者で結核性胸膜炎を発症した 1 例で、発病前から経時的に培養濾液と結核に特異的な P32 蛋白に対する抗体を測定し、cut off level 以上には増加しないが、発症前からの経時的な測定により、抗体価が増加しており、診断に有用と報告している。さらに、Farber ら³⁸⁾ は P32 蛋白に対する血中の IgG 抗体を測定し、AIDS 患者の 8 例のうち、7 例が cut off level 以上であり、診断に有用であると報告している。

これらの報告には血清抗体価測定時期と結核発症時期の記載がなく、われわれの観察したような抗体産生が起こるまでの期間を考慮すると、これらの結果の違いは単なる測定時期の違いによるものかもしれない。HIV 感染における結核の血清診断の有用性については、さらに検討が必要である。

4. 結核菌抗原の検出

ELISA と同様の手法で結核菌抗原に対する抗体を固相化することにより、血清中の抗原を測定することができる。Krambovitis ら³⁹⁾ によれば、抗原の検出された症例では抗体価の低い症例が多く、抗原の検出されない症例のほとんどすべてで抗体価が高いという結果であった。これは、結核患者でありながら抗体が陰性という事実を理解するのに、一つの手がかりになると思われる。すなわち、抗結核菌抗体価の低い症例では結核菌抗原が血中にあり、これを排除する十分な免疫反応が未だ起こっていないことを示唆していると考えられる。

5. おわりに

ツ反と血清診断について概観し、自験成績を含めて最近の進歩について触れた。血清診断は臨床に積極的に取り入れられるべき検査と考えられるが、より特異性の高い抗原の実用化が望まれる。

謝 辞

コードファクターを御提供戴きました大阪市立大学の矢野郁也先生およびPPD-Bを御提供戴きました広島大学田坂博信先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) Tala-Heikkila M, et al. : Comparative study of skin testing with PPD and new tuberculin by the WHO Mantoux test. *Tubercle Lung Dis.* 1992 ; 73 : 330-336.
- 2) 重藤えり子, 田坂博信, 山本正彦, 他, 抗酸菌症患者における非定型抗酸菌ツベルクリン反応—PPDs, PPD-B, PPD-Y, PPD-F, PPD-Cの検討—, *結核.* 1993 ; 68 : 351-360.
- 3) 重藤えり子, 非定型抗酸菌ツベルクリンの臨床応用, *結核.* 1990 ; 65 : 701-709.
- 4) Daniel TM and Debanne M : The serodiagnosis of tuberculosis and other mycobacterial diseases by enzyme-linked immunosorbent assay. *Am Rev Respir Dis.* 1987 ; 135 : 1137-1151.
- 5) Arloing S : Agglutination de bacille de la tuberculose vraie. *Comptes Rendues de l'Academie de Sciences.* 1898 ; 126 : 1398-1400.
- 6) Nassau E, Pearsons ER, Johnson GD : The detection of antibodies to *Mycobacterium tuberculosis* by microplate enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Tubercle.* 1976 ; 57 : 67-70.
- 7) 山本節子, 他 : 結核症及び非定型抗酸菌症患者の特異的抗体価の測定, *結核.* 1987 ; 62 : 549-557.
- 8) 戸井田一郎, 山本節子 : 結核症早期診断のための抗結核菌抗体の検出・測定, 特にELISAについて, *結核.* 1990 ; 65 : 545-558.
- 9) Daniel TM : Rapid diagnosis of tuberculosis : Laboratory techniques applicable in developing countries. *Rev Infct Dis.* 1989 ; 11 (suppl 2) : s471-s478.
- 10) Benjamin RG, et al. : Evaluation of mycobacterial antigens in an enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for the serodiagnosis of tuberculosis. *J Med Microbiol.* 1984 ; 18 : 309-318.
- 11) Grange JM, Gibson J, Batty J, Kardjito T : The specificity of the humoral immune response to soluble mycobacterial antigens in tuberculosis. *Tubercle.* 1980 ; 61 : 153-156.
- 12) Grange JM, Gibson J, Nassau E, Kardjito T : Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) : a study of antibodies to *Mycobacterium tuberculosis* in the IgG, IgA, and IgM classes in tuberculosis, sarcoidosis and Crohn's disease. *Tubercle.* 1980 ; 61 : 145-152.
- 13) Kardjito T, Handoyo I, Grange JM : Diagnosis of active tuberculosis by immunological methods. 1. The effect of tuberculin reactivity and previous BCG vaccination on the antibody levels determined by ELISA. *Tubercle.* 1982 ; 63 : 269-274.
- 14) Grange JM, Kardjito T : Serological tests for tuberculosis : Can the problem of low specificity be overcome? *Indian J Chest Dis.* 1982 ; 24 : 108-117.
- 15) Jagannath C, Sengupta DN, Bahadur P : Serology of tuberculosis. II. Measurement of antibodies to *Mycobacterium tuberculosis* by a passive haemagglutination test in human tuberculosis. *Tubercle.* 1983 ; 64 : 201-210.
- 16) Garcia-Ortigoza E, Gutierrez-Velazquez A : Diagnostico de la tuberculosis pulmonar cronica por el metodo de inmunoensayo enzimatico (ELISA). *Rev Latinoam Microbiol.* 1982 ; 24 : 193-204.
- 17) Samuel NM, Adiga RB : Detection of antibodies in sera of leprosy patients and contacts by enzyme linked immunoabsorbent assay (ELISA). *Jpn J Leprosy.* 1984 ; 53 : 32-37.
- 18) Kiran U, Shriniwas, Kumar R, Sharma A : Efficacy of three mycobacterial antigens in the serodiagnosis of tuberculosis. *Eur J Respir Dis.* 1985 ; 66 : 187-195.
- 19) Kalish SB, et al. : Use of an enzyme-linked immunosorbent assay technique in the differential diagnosis of active pulmonary tuberculosis in humans. *J Infect Dis.* 1983 ; 147 : 523-530.
- 20) Zeiss CR, et al. : IgG antibody to purified protein derivative by enzymelinked immunosorbent assay in the diagnosis of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1984 ; 130 : 845-848.
- 21) Tandon A, et al. : Diagnostic potentialities

- of enzyme-linked immunosorbent assay in tuberculosis using purified tuberculin antigen. *Tubercle*. 1980 ; 61 : 87-89.
- 22) Gupta AK, et al. : Antibodies to purified tuberculin (PPD) in pulmonary tuberculosis and their correlation with PPD skin sensitivity. *Indian J Med Res*. 1983 ; 78 : 484-488.
 - 23) Pan X, et al. : Determination of anti-PPD antibody by ELISA. *Chin J Tuberc Respir Dis*. 1983 ; 6 : 68-70.
 - 24) Daniel TM, Debanne SM, van der Kuyp F : Enzyme-linked immunosorbent assay using *Mycobacterium tuberculosis* antigen 5 and PPD for the serodiagnosis of tuberculosis. *Chest*. 1985 ; 88 : 388-392.
 - 25) Koshino T, et al. : ELISA for IgG antibody to purified protein derivative (PPD) of patients with pulmonary tuberculosis. *Kekkaku*. 1984 ; 59 : 621-624.
 - 26) Balestrino EA, et al. : Serodiagnosis of pulmonary tuberculosis in Argentina by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) of IgG antibody to mycobacterium tuberculosis antigen 5 and tuberculin purified protein derivative. *Bull WHO*. 1984 ; 62 : 755-761.
 - 27) Benjamin RG, Daniel TM : Serodiagnosis of tuberculosis using the enzyme-linked immunoabsorbent assay (ELISA) of antibody to mycobacterium tuberculosis antigen 5. *Am Rev Respir Dis*. 1982 ; 126 : 1013-1016.
 - 28) Ma Y, Wang Y-M, Daniel TM : Enzyme-linked immunosorbent assay using *Mycobacterium tuberculosis* antigen 5 for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in China. *Am Rev Respir Dis*. 1986 ; 134 : 1273-1275.
 - 29) Stroebel AB, et al. : Serologic diagnosis of bone and joint tuberculosis by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Infect Dis*. 1982 ; 146 : 280-283.
 - 30) Reggiardo Z, Vazquez E, Schnaper L : ELISA test for antibodies against mycobacterial glycolipids. *J Immunol Methods*. 1980 ; 34 : 55-60.
 - 31) Reggiardo Z, Vazquez E : Comparison of enzyme-linked immunosorbent assay and hemagglutination test using mycobacterial glycolipids. *J Clin Microbiol*. 1981 ; 13 : 1007-1009.
 - 32) Krambovitis E : Detection of antibodies to mycobacterium tuberculosis plasma membrane antigen by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Med Microbiol*. 1986 ; 21 : 257-264.
 - 33) Daniel TM, et al. : Field evaluation of enzyme-linked immunosorbent assay for the serodiagnosis of tuberculosis. *Am Rev Respir Dis*. 1986 ; 134 : 662-665.
 - 34) 賀華, 他 : 抗 cord factor 抗体による結核 (及び非結核性抗酸菌感染症) の迅速診断. 脂質生化学研究. 1990 ; 32 : 7-10.
 - 35) He H, et al. : Rapid diagnosis of human Mycobacteriosis by ELISA using Cord Factor (trhalose-6, 6'-dimycolate, TDM) purified from *Mycobacterium tuberculosis* as antigen. *JID*. 1991 ; 163 : 254-259.
 - 36) Barrera L, et al. : Humoral response to *Mycobacterium tuberculosis* in patients with human immunodeficiency virus infection. *Tubercle Lung Dis*. 1992 ; 73 : 187-191.
 - 37) Van Vooren JP, et al. : Assay of specific antibody response to mycobacterial antigen for the diagnosis of a pleural effusion in a patient with AIDS. *Tubercle*. 1988 ; 69 : 303-305.
 - 38) Farber CM, et al. : Detection of anti-p32 mycobacterial IgG antibodies in patients with AIDS. *JID*. 1990 ; 162 : 279-280.
 - 39) Krambovitis E : Improved serodiagnosis of tuberculosis using two assay test. *J Clin Pathol*. 1986 ; 39 : 779-785.

第 68 回総会シンポジウム

II. 結核研究の進歩 — State of Arts (2)

3. ピラジナミドの再評価

加治木 章

国立療養所大牟田病院

受付 平成5年9月13日

RE-EVALUATION OF PYRAZINAMIDE

Akira KAJIKI*

(Received for publication September 13, 1993)

To re-evaluate pyrazinamide (PZA) which has been a key drug for short course anti-tuberculosis chemotherapy in the world, we started a clinical trial of short course chemotherapy containing PZA (2S (E) HRZ/EHR), and obtained information about the estimation of PZA in the tuberculosis specialists in Japan through a questionnaire.

We could not evaluate precisely because of small numbers of registered cases, but the rate of negative conversion by culture was higher at the second months in the PZA group than in the control group. Although the total incidence of the adverse reactions of any kind was higher in the PZA group, the incidence of liver dysfunction was lower in the PZA group.

Only about 20% of the tuberculosis specialists choose PZA in the treatment of newly diagnosed tuberculosis patients. The remainder do not choose PZA because they think that ; 1) PZA has adverse reactions, 2) PZA is effectless, 3) drugs other than PZA are good enough. Almost half of the tuberculosis specialists continues antituberculosis chemotherapy for more than 9 months.

The precise and strict nation-wide co-operative study for PZA should be designed to clarify the usefulness of PZA.

Key words : PZA, Short course chemotherapy, Questionnaire

キーワード : ピラジナミド, 短期化療, アンケート調査

ピラジナミド (PZA) は 1952 年に合成された抗結核薬であり, *in vitro* の抗菌力は酸性環境でのみ発揮され¹⁾, 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²⁾, 炎症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³⁾. 臨床においては 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リファンピシン (RFP) を含む化学療法により結核の短期化学療法が成功して以来, PZA もその併用薬として再評価され始めた⁴⁾. BMRC の指導によるホンコン⁵⁾ やシンガポールの研究⁶⁾, BTA (BTS) の研究⁷⁾⁸⁾ などの結果をふまえ,

* From the National Ohmuta Hospital, 1044-1, Tachibana, Ohmuta, Fukuoka 837 Japan.

米国のATSとCDCの共同勧告⁹⁾やIUATLDの勧告¹⁰⁾でもPZAは6カ月短期化学療法の標準薬としての地位を確立している。

一方、わが国においては、国立療養所中野病院^{11)~14)}や大阪府立羽曳野病院¹⁵⁾などからPZAの有用性を支持する報告がなされているものの、療養の否定的な報告¹⁶⁾の影響からか結核病学会による初回化学療法の標準方式にPZAは含まれていない¹⁷⁾。国際化がすすみ、医療の分野においても、国際協力などの必要性がましている現在、国際的に標準薬として認知、推奨されているPZAをわが国においても再評価する必要がある。

このような観点からPZAを含む初回化学療法の検討を行うとともに、現在のわが国におけるPZAの評価と使用状況を知るためにアンケート調査を行った。

対象と方法

(1) 臨床試験

1992年1月から92年11月までに国立療養所大牟田

表1 対象症例

2S (E) HRZ/EHR	
総数	38
2M菌陰性化率評価例	22
評価不能例	16
非定型抗酸菌症	1
排菌なし	7
未終了	2
副作用中止	6
対照(平成2年, 3年初回治療排菌例)	
総数	47
2M菌陰性化率評価例	43
評価不能例	4
副作用中止	4

病院および国立療養所福岡東病院に入院した活動性肺結核症の初回治療例38例を対象とした。治療方式は最初の2カ月間SM(またはEB), INH, RFP, PZA 毎日, 以後EB, INH, RFP 毎日, 培養陰性化後6カ月間投与とした(2S (E) HRZ/EHR)。投与量は, SM: 体重40kg未満0.5-0.75g, 40kg以上0.75-1.0g, EB: 1.0g, INH: 0.4g, RFP: 0.45g, PZA: 体重40kg未満1.0g, 40kg以上1.5g。

対照としては1990年から91年の2年間に国立療養所大牟田病院に入院した初回治療排菌陽性例48例を検討した。

表1に示すように2S (E) HRZ/EHRの38例中2カ月目の培養陰性化率を評価できたものは22例であり, 評価不能例は16例であった。対照群では評価例43例, 評価不能例4例であった。副作用は全例(PZA群38例, 対照群47例)について検討した。

2カ月培養陰性化率評価例についての背景因子は表2に示した。

(2) アンケート調査

全国の結核病学会評議員175名と結核病学会九州支部会員の一部202名を対象に以下のアンケート調査を行った。①医師歴, ②結核診療の有無, ③初回治療におけるPZAの使用の有無, ④使用する症例, ⑤使用しない理由, ⑥初回治療の治療期間。

表3にアンケートへの応答率, 医師歴, 結核診療の有無について示した。

結 果

(1) 臨床試験

① 2カ月培養陰性化率

表4に示すごとく, PZA群では全例培養陰性化がみられた。対照群は86%の陰性化率であった。

② 副作用

表2 背景因子(菌陰性化率評価例)

	n	年齢	男/女	病型 I (%)	拡がり 3 (%)	塗抹陽性 (%)	DM合併 (%)
2S (E) HRZ/EHR	22	41.6±16.0	15/7	9.1	4.5	72.7	18.2
対 照	43	62.0±16.7	31/12	20.9	18.6	79.1	18.6

表3 アンケート背景因子

	応答率	医師歴(%)				結核診療有(%)
		~9年	10~19年	20~29年	30年~	
評議員(全国)	145/175(82.9%)	0.7	4.1	17.2	77.9	79.3(115例)
九州支部会員	132/202(65.3%)	31.8	42.4	17.4	8.3	87.9(116例)

表4 2カ月菌陰性化率

	n	2M菌陰性化率(%)
2S (E) HRZ/EHR	22	100
対 照	43	86

表6 初回治療におけるPZAの使用

	n	使用する(%)	使用しない(%)
評議員(全国)	127	22.8	77.2
九州支部会員	125	20.0	80.0

表5 2カ月以内の副作用

	n	副作用 (%)	中断・中止 (%)	GOT・GPT>100 (%)	UA>10 (%)	関節痛 (%)	胃腸障害 (%)	皮疹 (%)	発熱 (%)
2S (E) HRZ/EHR	38	42.0	31.6	13.2	60.5	7.9	2.6	10.5	13.2
対 照	47	27.7	17.0	17.0		0	2.1	4.3	0

PZA群登録総数は38例であったが、そのうち副作用のため主要薬剤(主としてPZA)を2カ月間続行できず脱落したものは6例(15.8%)、対照群で副作用のため主要薬剤(主としてRFP)を使用できず脱落したものは4例(8.5%)であった(表1)。PZAの投与期間である2カ月間の副作用を表5に示す。何らかの副作用が見られたものは、PZA群42.0%、対照群27.7%であった。いずれかの薬剤を中止または中断したものは、PZA群31.6%、対照群17.0%であり、PZA群の中止薬剤はPZA6例、SM3例、EB3例、RFP1例であった。対照群の中止薬剤はRFP3例、EB2例、SM2例

であった。関節痛、皮疹、発熱はPZA群で高率に出現しているが、これらの副作用のうちPZAの関与が明らかなのは関節痛のみであった。肝機能障害についてはGOT、GPTが100以上となったものはPZA群では13.2%であり、対照群より少なかった。

(2) アンケート調査

初回治療においてPZAを症例により使用する医師は評議員127名中22.8%、支部会員125名中20%であった(表6)。使用する症例については、評議員は重症、多量排菌例とするものが65.8%と多く、初期強化目的で使用しているが、支部会員では他剤耐性、他剤使用不

表7 PZAを使用する症例

	評議員(全国) (38名)		九州支部会員 (34名)	
重症・多量排菌	25	(65.8%)	12	(35.3%)
他剤耐性・使用不可	8	(21.1%)	19	(55.9%)
Compliance 悪い	2	(5.3%)		
6カ月治療	1	(2.6%)		
DM合併	1	(2.6%)	1	(2.9%)
4者併用	1	(2.6%)		
若年者			2	(5.9%)

表8 PZAを使用しない理由

	評議員(全国) (98名)	九州支部会員 (100名)
副作用	48	40
効果不十分	33	25
他剤で十分	29	32
使用経験なし	4	10
標準薬でない	2	3
耐性検査できない	1	
軽症(外来)のみ診療	12	3

表9 初回治療の治療期間(%)

	n	6M	6~9M	9~12M	12M~	菌陰性化後 6M
評議員(全国)	127	8.7	30.7	40.9	5.5	14.2
九州支部会員	123	4.9	24.4	60.2	4.1	6.5

可例とするものが55.9%と多く、やや消極的な使用をうかがわせた(表7)。一方、PZAを使用しない理由については、表8に示すように評議員、支部会員とも、副作用、効果不十分、他剤(SM, EB, INH, RFP)で十分というものが多数であった。少数ではあるが、学会の治療指針の標準薬でないからとするものもあった。初回治療の治療期間を9カ月以上とするものは、評議員46.4%、支部会員64.3%であった(表9)。

考 察

PZAは試験管内では中性pHでは抗菌力を示さず、酸性培地でのみ抗菌力を発揮する¹⁾。また単球内の結核菌に対しても抗菌力を示し²⁾、急性期の炎症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短期化学療法におけるPZAの有用性の理論的背景となっている³⁾。

動物実験では、McCuneらはPZA大量とINHの併用で、それまで不可能であった結核菌の消失を報告¹⁷⁾し注目された。わが国においては、近藤らは1977年にはSM依存株を用いた実験系でINHとPZAの併用効果はないと報告した¹⁸⁾が、1985年にはPZAの投与量、方法に工夫を加え、PZA, INH, RFPあるいはPZA, RFPの併用の有用性を報告した¹⁹⁾。しかし、同時にINHとPZAの拮抗作用も報告している。豊原はマウスの短期化学療法モデル実験でSM, INH, RFPにPZAを加えるとさらに強力な効果が得られたと報告した²⁰⁾。また、馬淵は1982年INHとPZAの併用効果はないと報告しており²¹⁾、動物実験による評価は一定していない。

臨床成績でPZAの有用性が注目された最初の報告は、BMRCの指導で行われた東アフリカ第2次研究であった⁴⁾。2カ月間のSM, INH, RFP, PZAとそれに引き続く4カ月間のTbi, INHあるいはSM, INH, PZA週2回投与(2SHRZ/4TH, 2SHRZ/4S₂H₂Z₂)による治療は2カ月目の培養陰性化率は83%, 80%でありSHRやHRより優れていた。治療終了後の再排菌も6%, 4%でありSHR, HRの2%, 5%と比べても遜色のない結果であった。副作用についてもPZAの有無による差は認めていない。ホンコンの研究でも同様の結果が得られた⁵⁾。

シンガポールの研究では、2SHRZ/2HRZと2SHRZ

/2HRの4カ月治療の終了後の再排菌率は10%と5%であり、2SHRZ/4HRZと2SHRZ/4HRの6カ月治療では0%と1%であった。すなわち、INHとRFPが全期間投与されておれば、PZAは最初の2カ月のみ投与すれば良いとの結果であった⁶⁾。これはPZAが炎症巣中やマクロファージの食胞中の結核菌にのみ有用であるという基礎研究をもとにした理論によく合致する結果と思われる。

英国のBTA, BTSの研究では、2S(E)HRZ/4HRによる6カ月治療は2EHR/7HRの9カ月治療と同等の効果であると報告した^{7,8)}。

これらの結果をふまえて、米国において1986年ATSとCDCにより感性菌感染では2HRZ/4HRまたは9HRが有効であるとする共同勧告がなされた⁹⁾。また、1988年にはIUATLDにより2HRZ/4HRが標準治療であるとの勧告がなされ¹⁰⁾、国際的には2HRZ/4HRによる6カ月短期化学療法が標準方式として確立されている。

一方、わが国においては、国立療養所中野病院による数次にわたる研究¹¹⁻¹⁴⁾、大阪府立羽曳野病院による研究¹⁵⁾、国療化研第22次研究¹⁸⁾などPZAの有用性を示唆する結果が報告されたが、1980年に報告された療研による否定的な結果¹⁶⁾、特にその副作用頻度の多さのためか、結核病学会による治療指針の標準薬には採用されていない¹⁷⁾。1988年の結核病学会教育委員会による「結核症の基礎知識」改訂版ではPZAがとりあげられているが、「例外的な取扱い」としてであった¹⁸⁾。

われわれの研究は時間的な制約から十分な症例数を集めることができず、評価は困難であるが、PZAを含む治療では2カ月目の培養陰性化率は100%であり、菌陰性化が早いというこれまでの結果を支持するものであった(表4)。副作用についてはPZAの使用された2カ月間についてみると、何らかの副作用が認められたものは、PZA群42.0%とかなり多いが、重大な結果を招く可能性のある肝機能障害については対照群よりむしろ少なく(表5)、PZA 1.0g-1.5gであれば十分使用可能と思われた。

現在のわが国の結核専門医においてPZAを初回治療に使用するものは、表6に示すように約20%にすぎず、PZAの評価はやはり低いものであった。PZAを使用しない理由として他剤(SM, EB, INH, RFP)で十分と

するものが約30%あり(表8), 初回治療の期間について9カ月以上とするものが約半数を占めている(表9)。このことより, 結核病学会の治療指針が現在でも重視されているものと思われる。治療期間のこれ以上の短期化が必要でないとすれば, PZAの併用は必要ないとも考えられる。

しかし, 国際化がすすみ, 医療の国際協力の必要性がましている現在, 国際的な標準方式と異なる今の治療指針のままで良いのか再検討が必要と考える。また, わが国において, 短期化学療法が定着しない理由のひとつには, 症例数の十分な長期のfollow up studyが少ないこともあげられる。したがって, 全国規模の厳格な共同研究を学会主導で開始し, 長期にわたるfollow up studyを行い, 結論をだすべきであろう。

結 語

国際的な結核治療の標準薬であるPZAについて再評価するため2S(E)HRZ/EHRの臨床研究を行うとともに, 現在のわが国の結核専門医のPZAにたいする評価を検討するためアンケート調査を行った。

1) 臨床研究は症例数が少なく, 十分な評価はできなかったがPZAを含む化学療法では菌陰性化が早い傾向が得られた。副作用はPZAを含む化学療法の方が多くみられたが, 肝機能障害はむしろ少なかった。

2) 初回治療においてPZAを使用する医師は約20%にすぎなかった。使用しない医師のその理由は, 副作用, 効果不十分, 他剤で十分というものが多かった。初回治療の治療期間は9カ月以上とするものが約半数であった。

3) 国際的な標準方式の有用性について全国規模の厳格な共同研究の遂行が必要と思われる。

謝 辞

PZAの臨床研究に協力していただいた国立療養所大牟田病院の先生方および国立療養所福岡東病院呼吸器科の先生方, アンケート調査にご協力いただいた評議員および九州支部会員の先生方に深謝いたします。

また, ご指導いただいた篠田名誉院長および石橋院長に深謝いたします。

文 献

- 1) McDermott W, Tompsett R : Activation of pyrazinamide and nicotinamide in acid environments *in vitro*. *Am Rev Tuberc.* 1954 ; 70 : 748-754.
- 2) Mackaness GB : The intracellular activation of pyrazinamide and nicotinamide. *Am Rev Tuberc.* 1956 ; 74 : 718-728.
- 3) Grosset J : Bacteriologic basis of short-course chemotherapy for tuberculosis. *Clin Chest Med.* 1980 ; 1 : 231-241.
- 4) East African/British Medical Research Council : Controlled clinical trial of four short-course (6-month) regimens of chemotherapy for treatment of pulmonary tuberculosis. *Lancet.* 1974 ; 2 : 1100-1106.
- 5) Hong Kong Chest Service/British Medical Research Council : Controlled trial of 6-month and 8-month regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1978 ; 118 : 219-227.
- 6) Singapore Tuberculosis Service/British Medical Research Council : Clinical trial of six-month and four-month regimens of chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Respir Dis.* 1979 ; 119 : 579-585.
- 7) British Thoracic Association : A controlled trial of six months chemotherapy in pulmonary tuberculosis. First report : results during chemotherapy. *Br J Dis Chest.* 1981 ; 75 : 141-153.
- 8) British Thoracic Society : A controlled trial of 6 months' chemotherapy in pulmonary tuberculosis. Final report : results during the 36 months after the end of chemotherapy and beyond. *Br J Dis Chest.* 1984 ; 78 : 330-336.
- 9) American Thoracic Society : Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am Rev Respir Dis.* 1986 ; 134 : 355-363.
- 10) Committee on Treatment of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease : Antituberculosis regimens of chemotherapy. *Bull IUATLD.* 1988 ; 63 : 60-64.
- 11) 馬場治賢, 新海明彦, 吾妻 洋 : RFPを含む3方式による肺結核6カ月治療の対照試験(第1報), 結核. 1978 ; 53 : 287-294.
- 12) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六郎, 他 : 肺結核短期療法の遠隔成績(第二次研究-A) 無作為割当ての4方式による6カ月療法の終了後6年までの遠隔成績, 結核. 1987 ; 62 : 329-339.
- 13) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六郎, 他 : 肺結核短期療法の遠隔成績. 第二次研究-B, 9カ月4方式によ

- る肺結核治療終了後5年以上の遠隔成績, 結核. 1987; 62: 511-520.
- 14) 馬場治賢, 新海明彦, 井樋六郎, 他: 肺結核短期療法の遠隔成績(最終報告). 第3次研究: 6カ月療法(PZAを含む)と陰性化後6カ月療法(PZAを含まず)の比較, 結核. 1988; 63: 239-246.
- 15) 鈴木 孝: PZAを加えた初期強化短期化療, 結核. 1985; 60: 600-603.
- 16) 結核療法研究協議会: 初回治療におけるINH・RFP・EB併用とINH・RFP・PZA併用の比較に関する研究, 結核. 1980; 55: 7-13.
- 17) 日本結核病学会治療専門委員会: 肺結核化学療法の期間に関する見解, 結核. 1980; 55: 189-193.
- 18) 国立療養所化学療法共同研究会: 短期化学療法におけるPZAとEBの比較—国療化研第22次研究—, 結核. 1984; 59: 575-580.
- 19) 日本結核病学会教育委員会: 結核症の基礎知識, 結核. 1988; 63: 517-533.
- 20) 豊原希一: マウス実験結核症による短期化学療法のモデル実験, 結核. 1979; 54: 369-374.
- 21) 馬淵尚克: マウス実験結核症を用いた強化化学療法の研究, 結核. 1982; 57: 73-79.

第 68 回総会シンポジウム

II. 結核研究の進歩 — State of Arts (2)

4. DDS, BRM を応用した抗結核療法

古賀宏延・宮崎義継
河野茂・原耕平

長崎大学第2内科

受付 平成5年9月13日

A DRUG DELIVERY SYSTEM AND BIOLOGICAL RESPONSE MODIFIERS
FOR THE TREATMENT OF MYCOBACTERIAL INFECTION

Hironobu KOGA*, Yoshitsugu MIYAZAKI, Shigeru KOHNO
and Kohei HARA

(Received for publication September 13, 1993)

A drug delivery system (DDS) for the treatment of infectious disease has recently been developed. Since liposomal antimicrobial agents are effective on cytozoic bacteria, we applied liposomal streptomycin and amikacin for the treatment of systemic mycobacterial tuberculosis in mice. Liposomal aminoglycosides showed excellent efficacy compared to free aminoglycosides or empty liposome. This therapeutic strategy should be developed for clinical application.

Although the human defence mechanism against microbial infection is very complicated, biological response modifiers (BRM) such as vaccination or cytokine therapy have been investigated. One of the most useful and protective vaccines for prevention of tuberculosis is the *Mycobacterium vaccae* vaccine, developed by Stanford et al. As for the cytokines, interleukin-2, granulocyte macrophage-colony stimulating factor, and tumor necrosis factor have very strong antimycobacterial activity. Interferon alone, however, has weak efficacy, and should be combined with other effective cytokines. These BRM constitute an excellent strategy for antimycobacterial chemotherapy.

Key words : Mycobacterial infection, Drug delivery system (DDS), Biological response modifiers (BRM) **キーワードズ** : 抗酸菌感染症, DDS, BRM

* From the Second Department of Internal Medicine, Nagasaki University School of Medicine, 1-7-1, Sakamoto, Nagasaki 852, Japan.

はじめに

isoniazid (INH) や rifampicin (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。また患者の高齢化や 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。したがって抗酸菌感染症に対する新しい治療法の検討は、常に必要かつ重要な課題であると思われる。

抗酸菌に対する新しい化学療法薬として、現在新リファマイシン系薬剤¹⁾²⁾、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、フジ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、ニューキノロン薬³⁾やマクロライド薬⁴⁾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。

一方、既存の薬剤の剤型を変えることによって有効性を高めたり、あるいは副作用の発現を減少させたりする試みが行われており、その一つの例がリポソームを用いた Drug Delivery System (DDS) である。われわれ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。

また、生体は微生物の侵入に対し迅速に反応して、それを処理、排除する防御能を有している。しかし時にはその防御反応が不十分であったり、あるいは逆に過剰反応により返って生体に不利益を及ぼすこともある。このような生体の免疫反応を適切にコントロールして治癒に

導く、いわゆる biological response modifier (BRM) 療法が感染症の分野でも注目されるようになった。

今回は私たちが行った、DDSを用いた結核に対するターゲティング療法、および諸家の報告にみられる BRM 療法について簡単に紹介することとする。

1. DDS を用いた結核治療

各種疾患に対して DDS の実用化が進む中、私たちの教室においても感染症治療における DDS の有用性に関して報告してきた。マウスのリステリア感染モデルに対するリポソーム封入 minocycline の有効性⁵⁾、またモルモットのレジオネラ肺炎に対するリポソーム封入 sisomicin の有効性⁶⁾など、リポソームの食細胞内への移行性を利用して、抗菌薬を高濃度に細胞内へ移行させ、細胞内寄生菌の増殖を阻止できることを報告した。

結核菌もまた細胞内寄生菌の一種であるため、当然リポソームの効果が期待できる感染症である。以下には今回施行した結核菌感染マウスの治療成績について述べる。

1) 感染マウスの作成

京都大学の久世教授より分与された *Mycobacterium tuberculosis* (H37Rv) を Middlebrook 7H9 broth (Difco Lab.) にて培養後、5週齢で雄の BALB/c マウス (体重約 20g) の尾静脈より $2 \sim 4 \times 10^6$ CFU の菌量を含む菌液を注入し、結核菌の全身感染モデルを作成した。感染マウスは治療群と無治療群に分け、各群それぞれ 10 匹前後にて実験を施行した。

2) 治療法

治療薬は streptomycin (SM), amikacin (AMK), 多重層リポソーム封入 SM (L-SM), 多重層リポソーム封入 AMK (L-AMK), 薬剤非封入多重層リポソーム (L) の 5 剤を用いた。治療は各薬剤それぞれ 50 mg/kg を、感染後翌日、3, 5, 7, 9 日目に 1 回ずつ尾静脈より注入した。

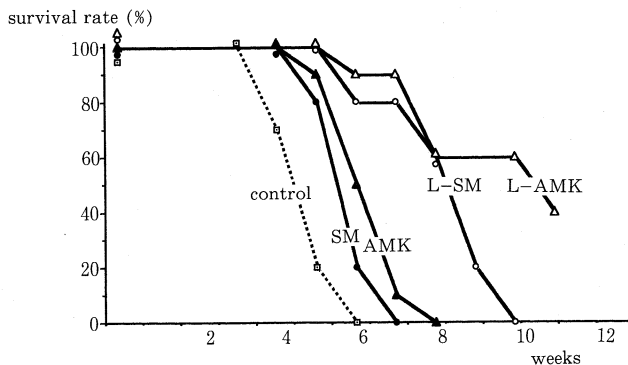


Fig. 1 Liposomal SM and AMK for the treatment of systemic *M. tuberculosis* infections in mice.

3) 実験成績

第1回目の治療実験の結果を Fig. 1 に示した。無治療群は感染後6週目までに全匹死亡したのに対し、SM および AMK 投与群はそれぞれ7週目および8週目までわずかながら生存期間が延長し、延命効果が認められた。それに対して L-SM と L-AMK 投与群の延命効果はさらに優れ、SM および AMK 投与群がすべて死亡した8週目においても60%の生存率を示した。最終的には L-SM 群が10週目まで延命効果がみられ、L-AMK 群は11週目でも40%の生存率が確認された。

第2回目の治療実験はリポソーム自体の免疫学的効果を検討する目的で施行された (Fig. 2)。薬剤を含まないリポソームと L-SM の効果を比較検討した結果、L 群ではほとんど延命効果は認められず、L-SM 群の有効性が再確認された。

現在すでに欧米で臨床応用されている感染症分野での DDS として、抗真菌剤である amphotericin B を封入したリポソームがあり、優れた成績が得られている⁷⁾。また最近では、新しいタイプであるポリエチレングリコール含有リポソームが開発され、細網内皮系で容易に捕捉されやすいというリポソームの欠点を補い、長く流血中に留まることが報告されている⁸⁾。このようなリポソームをステルスリポソーム、あるいは忍耐力リポソームと呼

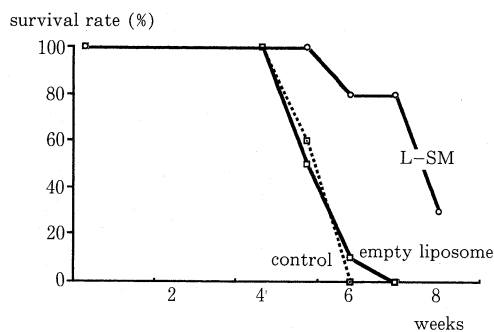


Fig. 2 Liposome and liposomal SM for the treatment of systemic. *M. tuberculosis* infections in mice.

んでいるが、私たちの検討でも脾臓や肝臓内の濃度は一過性に上昇するものの、その後は急速に低下することが確認された。さらにマウスのクレブシエラ肺炎モデルを用いた実験では、ステルスリポソームは正常肺よりも、肺炎を発症した肺に明らかに高濃度に移行することが認められた。つまり流血中に長く留まりながら、炎症部位へより多く移行するという、理想的な感染症治療に一步近づくものと期待される。

II. 抗細菌感染症に対する BRM 療法

BRM 療法は近年研究が盛んな分野で、一般感染症や抗細菌感染症に対する新しい治療法として脚光を浴びている。感染症に対する BRM 療法の種類としては、Table のような分類が考えられる。BCG などの immunostimulator, γ -globulin 製剤などの抗体療法、ワクチン、各種サイトカイン、それに細胞移入や移植などの方法があるが、この中で特に抗細菌感染症に対して有効なものについて述べてみたい。

1) ワクチン

初期の免疫療法はコッホの old tuberculin⁹⁾ に始まったが、これに続く Turtle vaccine¹⁰⁾ も含めて、期待されたほどの効果は得られなかった。しかし近年では Stanford ら¹¹⁾ が *Mycobacterium vaccae* を用いたワクチン療法を開発し、組織障害性抗原を含まない protective な抗原のみによる免疫、つまり組織壊死や空洞形成などを伴わずに結核を治癒させる方法について検討を進めている。このほかワクチン療法の利点として、抗結核薬などと併用することによる治療期間の短縮や再発率の低下などが期待される。

2) サイトカイン

感染症におけるサイトカインの働きは重要で、多くのサイトカインの協力によって病原微生物が処理、排除される。結核菌感染時のサイトカインの動態をみてみると、interleukin (IL)-2, IL-3, granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF) などの産生が低下し、逆に IL-2 receptor, IL-8, tumor necrosis factor (TNF) α の産生が亢進している。つ

Table BRM for the Treatment of Infectious Disease

1. Immunostimulator
BCG, N-CWS, OK-432, MDP, PSK etc.
2. Antibody
 γ -globulin, Monoclonal antibody etc.
3. Vaccination
4. Cytokine
Interleukin, Colony stimulating factor, Interferon etc.
5. Transfusion and Transplantation

まり結核症患者では、結核菌に対して有効なサイトカインの産生が低下していることが発病と深く関係しており、逆にこれらを補うことによって宿主の防御能を高める治療法が有効であると推測される。

まず IL-2 に関しては、種々の報告がみられる中で、マウスにおける *in vivo* の実験系では有効性を肯定する報告が多いようである。その1例を Fig. 3 に示した。M. bovis BCG 感染マウスに対し IL-2 を投与した場合、無治療群に比し脾臓内の菌数の低下が認められた¹²⁾。

同様に GM-CSF も *in vitro* の有効性を肯定する報告が多いようである。Fig. 4 はマクロファージ内の M. avium complex (MAC) に対する GM-CSF の効果を検討したもので、GM-CSF 投与群は無治療群に比し菌の増殖が抑制され、さらに TNF α の併用によってその効果が増強されたとしている¹³⁾。

また、TNF の *in vitro* およびマウスでの *in vivo* 効果も肯定する報告が多い。しかしヒトに対する直接作用として、発熱、胸水貯留、体重減少、組織壊死などが

指摘されており、実際の臨床で使用するにはまだ問題が多いようである。Fig. 5 はマクロファージ内の MAC に対する TNF α の効果をみたもので、virulent 株および avirulent 株のいずれに対しても菌数の減少が認められた¹³⁾。しかし一方では、結核性胸膜炎患者の胸水中の TNF 量を測定すると、非結核性胸水中の約5倍程度に増加しており¹⁴⁾、むしろ TNF 自体による発熱や胸水貯留などの副作用の問題を解決する必要がある。

一方、interferon の有用性はウイルス感染症などに対してはすでに確認されているが、抗酸菌の場合は菌の種類によっても、あるいは報告者によっても意見が異なっている。しかし大半は有効性を否定する報告が多いようである。Fig. 6 は interferon- γ を2人のエイズ患者に投与し、MAC による菌血症に対する効果をみたものであるが、いずれの患者においても、interferon 投与中に一過性の菌数の減少はみられたものの、投与中止後に急激な菌数の増加が認められ、臨床的には返って症状を増悪させる結果となった¹⁵⁾。

以上のようにサイトカインの抗菌作用は複雑で、一概

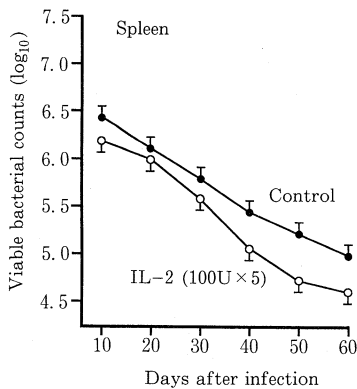


Fig. 3 Effect of IL-2 on *M. bovis* BCG infected mice¹²⁾.

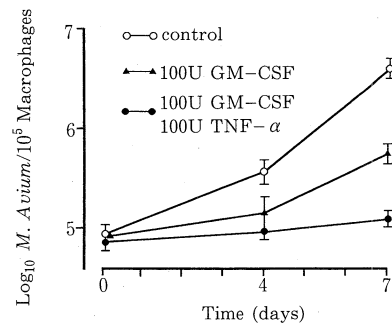


Fig. 4 Effect of GM-CSF on MAC in macrophage¹³⁾.

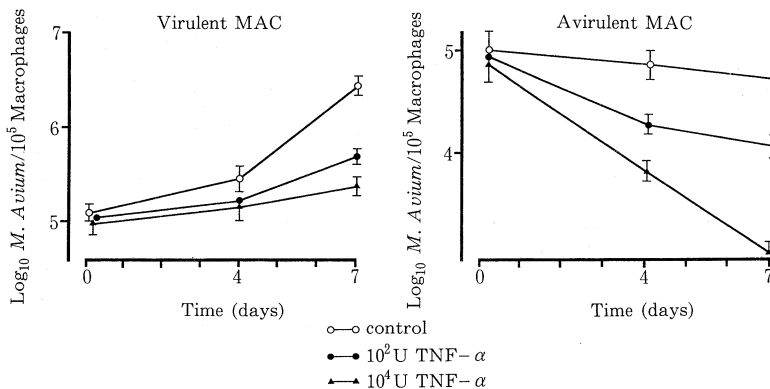


Fig. 5 Effect of TNF- α on MAC in macrophage¹³⁾.

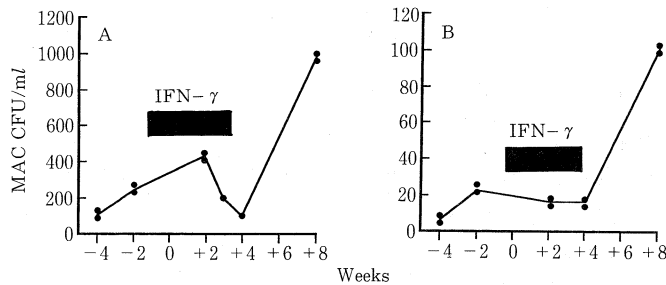


Fig. 6 Effect of IFN- γ on MAC bacillema in two patients with AIDS¹⁵⁾.

にその有用性は規定できないが、概略としては、IL-2、GM-CSF、TNF はそれぞれ単独でも、あるいはいずれかとの併用でも効果が期待できる。しかし interferon は単独では効果が少ないため、TNF などの併用により相乗効果が期待されるサイトカインであると考えられる。また、効果が全く期待出来ないか、あるいは逆に悪化させる危険性があるサイトカインとしては、CSF1、IL-1、IL-3、IL-4、IL-6 などが報告されているが、これらのサイトカインに関しては、本当に無効かどうかの判断は種々の投与方法などの検討も行った上で決定されるべきものと思われる。

3) 細胞移入・移植

近年、養子免疫療法 (adoptive immunotherapy) による結核症の治療経験が報告された¹⁶⁾。これは患者血液よりリンパ球を分離し、起炎菌である結核菌から作成した抗原液、および IL-2 とともに約1週間カルチャーボトルにて培養し、その後再びリンパ球を分離洗浄後、患者血中に移入するものである。いわば IL-2 を直接投与するかわりに、*in vitro* で抗原とともに患者リンパ球を確実に刺激し、それを体内に戻す方法で、すでに癌の治療などに対しても検討されている。

この方法を用いて、32歳の男性で多剤耐性結核菌による粟粒結核患者を治療した結果、一時的なガフキー号数の減少、血沈の改善、解熱傾向が認められたものの、空洞の拡大や肺の萎縮傾向は進行し、逆に陰影が増加した部分も出現した。つまりサイトカインによる殺菌効果を増強させることは、一方では組織破壊も促進させることが推測され、今後はこのような副作用を防ぎながら治療を続けられる方法の開発が望まれる。

感染症に対するサイトカインの働きは複雑で、今後も未知のサイトカインが数多く発見されるものと期待される。しかしその働きは諸刃の剣によく例えられるが、出来るだけ生体に好都合の作用だけを活かして治療に役立てる方法の開発が期待される。

文 献

- 1) Cynamon MH : Comparative *in vitro* activities of MDL473, rifampin and ansamycin against *Mycobacterium intracellulare*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1985 ; 28 : 440-441.
- 2) Heifets LB, Lindholm-Levy PJ, Iseman MD. Rifabutine : Minimal inhibitory and bactericidal concentrations for *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Respir Dis.* 1988 ; 137 : 719-721.
- 3) LaBombardi VJ, Cataldo-Caputza L : Ciprofloxacin susceptibility testing by MIC and disk elution of drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium avium* complex. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 ; 37 : 1556-1557.
- 4) Lazard T, Perronne C, Grosset J, et al. : Clarithromycin, minocycline, and rifabutin treatments before and after infection of C57BL/6 mice with *Mycobacterium avium*. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993 ; 37 : 1690-1692.
- 5) 田中 光 : 細胞内寄生細菌による実験感染症に対する抗生剤封入リボソームの効果に関する研究. *感染症誌.* 1988 ; 62 : 454-468.
- 6) 朝長昭光, 廣田正毅, 原 耕平 : 感染症のターゲティング療法. *最新医学.* 1985 ; 40 : 1866-1872.
- 7) Lopez-Berestein G, Fainstein V, Hopfer R, et al. : Liposomal amphotericin B for the treatment of systemic fungal infections in patients with cancer : a preliminary study. *J Infect Dis.* 1985 ; 151 : 704-710.
- 8) Klibanov AL, Maruyama K, Beckerleg AM, et al. : Activity of amphipathic poly

- (ethylene glycol) 5000 to prolong the circulation time of liposomes depends on the liposome size and is unfavorable for immunoliposome binding to target. *Biochim Biophys Acta*. 1991 ; 1062 : 142-148.
- 9) Koch R : Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. *Dtsch Med Wschr*. 1891 ; 17 : 101-102.
- 10) Editorial. Friedmann's turtle vaccine. *Tubercle*. 1919 ; 1 : 142-144.
- 11) Stanford JL, Bahr GM, Rook GAW, et al. : Immunotherapy with *Mycobacterium vaccae* as an adjunct to chemotherapy in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Tubercle*. 1990 ; 71 : 87-93.
- 12) Jeevan A, Asherson GL : Recombinant interleukin-2 limits the replication of *Mycobacterium lepraemurium* and *Mycobacterium bovis* BCG in mice. *Lymphokine Research* 1988 ; 7 : 129-140.
- 13) Denis M : Tumor necrosis factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor stimulate human macrophages to restrict growth of virulent *Mycobacterium avium* and to kill avirulent *M. avium* : Killing effector mechanism depends on the generation of reactive nitrogen intermediates. *J Leukocyte Biology*. 1991 ; 49 : 380-387.
- 14) Barnes PF, Fong S, Brennan PJ, et al. : Local production of tumor necrosis factor and IFN- γ in tuberculous pleuritis. *J Immunol*. 1990 ; 145 : 149-154.
- 15) Squires KE, Murphy WF, Madoff LC, et al. : Interferon- γ and *Mycobacterium avium-intracellulare* infection. *J Infect Dis*. 1989 ; 159 : 599-600.
- 16) 橋川桂三, 比嘉 太, 澤岷安教, 他 : 多剤耐性肺結核に対する感作自己リンパ球による養子免疫療法, *結核*. 1991 ; 66 : 563-575.

第 68 回総会シンポジウム

II. 結核研究の進歩 — State of Arts (2)

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第 2 内科

受付 平成 5 年 9 月 13 日

NONTUBERCULOUS MYCOBACTERIOSIS (NTM) IN JAPAN
— EPIDEMIOLOGIC AND CLINICAL STUDY —

Mitsunori SAKATANI, MD. PhD. *

(Received for publication September 13, 1993)

The epidemiologic study for NTM was conducted among 211 national, provincial and private sanatoriums in Japan. The case cards of patients with NTM disease from 97 hospitals were collected by questionnaire method. The total number of NTM patients newly admitted in these hospitals were 2,873 in 7 years from 1985 to 1991, and the culture positive tuberculosis patients were 22,836 cases in the same period. The number of NTM patients with *Mycobacterium avium* complex (MAC) and with *Mycobacterium kansasii* were 1,675 and 240 respectively. The NTM patients were increasing year by year and the prevalence rate was estimated at 2.45 per 10⁵ population in 1991, while on the other hand the rate of tuberculosis announced officially by the Ministry of Public Welfare was 15.0 in 1991 (rates were almost the same in these 7 years). The almost 3,000 patients were supposed to be affected by NTM in 1991, and one out of 7 patients infected by acid fast bacilli may be NTM case. The 3 out of 4 NTM patients are MAC cases and another one is *M. kansasii* case. In MAC cases *M. avium* are predominant in the northern half (from Kinki to Hokkaido) and *M. intracellulare* are predominant in the southern half (from Tyugoku to Kyushu) of Japan. For MAC cases, the number of patients were almost the same in male and female, the average age was 66 and 67 years respectively. The 60% of MAC cases were secondarily infected victims with underlying diseases such as bronchiectasis. The 90% patients with *M. kansasii* were male, 53 years old in average, and only 38% cases had underlying diseases. Treatment with anti-tuberculous chemotherapy was successful for *M. kansasii* cases with a 90 percent probability but the attempt was not successful for MAC patients.

Key words : Nontuberculous Mycobacteriosis, MAC disease, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium kansasii*

キーワード : 非定型抗酸菌症, MAC 症, *M. avium* 症, *M. intracellulare* 症, *M. kansasii* 症

* From the National Kinki-Chuo Hospital for Chest Diseases Nagasone-cho 1180, Sakai-city, Osaka 591 Japan.

緒言

米国の AIDS 患者にみられる日和見感染で最も多く分離される抗酸菌種は *Mycobacterium avium* (*M. avium*) であり、AIDS 患者の 10 人中 3～5 人が死亡時に播種性の *M. avium* complex (MAC) 症となっているともいわれる¹⁾²⁾。本邦での状況は未だそれほど深刻ではないが、非定型抗酸菌症 (nontuberculous mycobacteriosis, NTM 症) は、各地域とくに関東以西ではめずらしい疾患ではなくなってきている³⁾。また、最近における本症原因菌の迅速かつ正確な診断法の開発と普及、加えて上述のような米国における状況も反映して、本邦においても次第に関心を持たれるようになってきている。しかし、結核症に比較すると、この疾患は例数も少なく、疫学的・臨床的に未だ不明な部分が多く、正確に理解されていない面も多い疾患であると言わざるを得ない。筆者は国療共同研究班の研究を拡大して、全国的規模の疫学的調査を実施し、1991 年までの患者数・菌種の分布と罹患率の年次変化について解析し、一部分の患者の調査結果から臨床像・治療効果についても検討を加えたので報告する。

研究方法

全国の結核療養施設および結核診療に実績のある国公

私立病院を 211 施設選択し、呼吸器疾患担当医に送付したアンケート用紙に記入を依頼する方法で、本症および排菌陽性肺結核症の患者数調査 (1985 年初～1990 年末) を実施した。承諾の得られた施設には追加調査を依頼し、本症患者の簡単な個人票を作成した。1991 年の患者数調査はこれらの施設を対象にしたが、規模を縮小して実施した。本症の診断は国立療養所共同研究班の診断基準⁴⁾によることとし、罹患率計算などの統計処理の基準になる排菌陽性肺結核罹患率は厚生省統計⁵⁾を利用した。

結果

全国 97 施設からアンケートに対する回答を得、文末に記載した 73 施設から患者票を提供していただいた。1985 から 91 年の 7 年間に、上記施設に新しく入院した NTM 症患者総数は 2,873 例、うち MAC 症が 1,675 例、*M. kansasii* 症は 240 例であり、残りは稀な菌種による本症および菌種不明例であった (表 1)。稀な菌種による症例とは、*M. chelonae* 症 36 例、その他 *M. fortuitum* 症、*M. gordonae* 症、*M. scrofulaceum* 症である (表 2)。なおこの間に同施設に入院した排菌陽性の肺結核患者数は 22,836 例であった。全国を大きく 5 地域に分けて、本症の地域別・年次別症例数の変化を図 1 に示した。近畿中国地方を中心として、西南日本に多く、東北日本に少ない分布傾向を示しているが、北海

表 1 NTM 症の菌種別症例数

年次	全 NTM 症	MAC 症	<i>M. kansasii</i> 症	その他*
1985	265例	127例	14例	124
1986	322	166	22	134
1987	430	236	28	166
1988	442	268	24	150
1989	507	298	36	173
1990	555	312	32	211
1991	352	268(76%)	84(31%)	
合計	2873	1675	240	958

* : 稀な菌種および菌種不明例

表 2 稀な菌種例および肺外 NTM 症

稀な菌種例	肺外 NTM 症 (菌種)
<i>M. chelonae</i>	36例 胸膜炎 5例 (MAC,MAC,MAC, kans., fortui.)
<i>M. fortuitum</i>	26 全身播種 3例 (MAC,MAC,MAC)
<i>M. gordonae</i>	19 頸リンパ節炎 (fortuitum)
<i>M. scrofulaceum</i>	15 足骨髄炎 (chelonae)
<i>M. szulgai</i>	4 前立腺炎 (szulgai)
	子宮頸管炎 (gordonae)

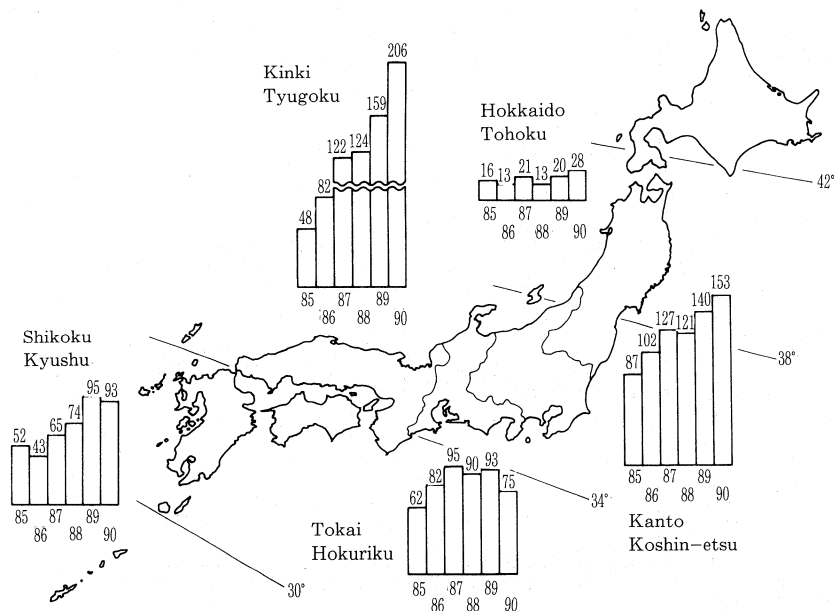


図1 NTM症の地域別年次別症例数(1985-90)

表3 NTM症と肺結核症との例数および罹患率の比較

年次	排菌結核 患者数(T)	NTM症 患者数(N)	N T	N T + N	【罹患率】	
					菌陽性結核 ¹⁾	NTM症 ²⁾
1985	2780	265	9.5%	8.7%	15.3	1.45
1986	2930	322	11.0	9.9	15.2	1.67
1987	3390	430	12.7	11.3	14.8	1.88
1988	4080	442	10.8	9.8	14.5	1.57
1989	4020	507	12.6	11.2	14.6	1.84
1990	3478	555	16.0	13.8	15.2	2.43
1991	2158	352	16.3	14.0	15.0	2.45

1) : 厚生省発表(文献5) 2) : 菌陽性結核罹患率×N/T

道・東北地方では、例数は確実に増加しつつあるものの、未だ発生率の低い感染症といえる。排菌陽性例に限定して肺結核患者との症例数比較で見ると、全抗酸菌症に占める割合は1985年が8.7%、1991年は14.0%となる(表3)。厚生省発表の肺結核罹患率を基礎に、本症の罹患率を計算したが、排菌陽性肺結核症の罹患率は1985年に15.3(対10万人)、1991年は15.0とほぼ横ばいである。一方、NTM症は1985年の1.45が1991年には2.45と著しく上昇している。同様の計算により、1991年におけるMAC症の罹患率は1.88、*M. kansasii*症のそれは0.46となり、それぞれこれまでの最高値を示した。これらの数値を国療共同研究班によるこれまでの成績と連結させて図2に図示した。なお、結核(TB)のグラフの右端の数字40.8は全肺結核罹患率、15.0は

排菌陽性肺結核の罹患率である。計算された罹患率から本症の新発生患者数を推計したが、1985年には1,765例であったのが、1991年には3,031例とほぼ倍増しているものと推測された(表4)。今回の調査では、原因菌を*M. avium*と*M. intracellulare*に分別して報告されているMAC症例が、12施設から計86例あった。両菌種の検出比率を地域別に見ると、近畿以北(東)では*M. avium*優位、中国以南(西)では*M. intracellulare*優位の傾向を認めしたが、その例数を、本邦における地域別比較に関するこれまでの報告を並記して、表5に示した。簡単に記載された個人票を入手できたMAC症883例、*M. kansasii*症156例から両疾患のプロフィールを比較すると、MAC症例数に男女差はなく、平均年齢も66.2歳と67.7歳で有意差はない。結核

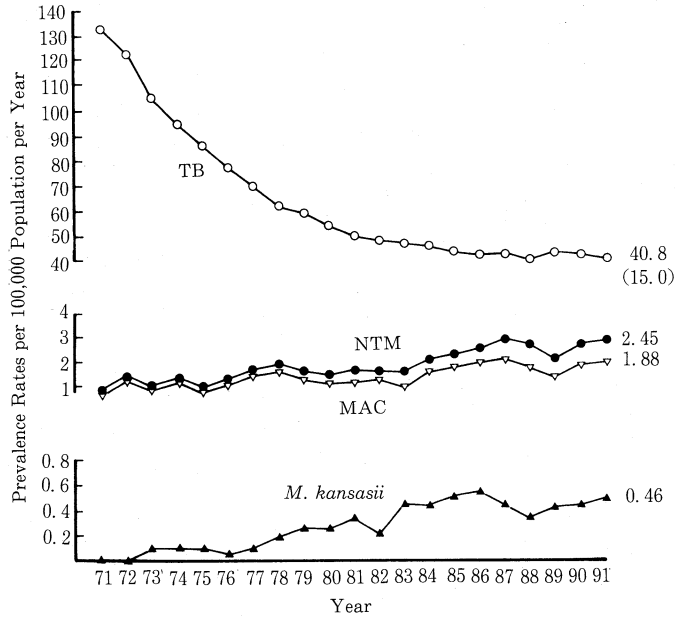


図2 NTM症（MAC症，*M. kansasii*症）と肺結核症の罹患率の推移

表4 日本におけるNTM症発症数推計

年次	菌陽性肺結核症患者数 ¹⁾ (t)	NTM症患者数 ²⁾
1985	18,574例	1,765例
1986	18,520	2,037
1987	18,085	2,297
1988	17,849	1,928
1989	18,019	2,270
1990	18,736	2,998
1991	18,596	3,031

1) : 厚生省発表 (文献5)
 2) : (t) × T/N (表3の)

後遺症や気管支拡張症などの基礎疾患を有する（2次感染型）症例が60.1%を占める。一方，*M. kansasii*症は90%以上が男性例であり，平均年齢は53歳（女性13例では60.2歳）と比較的若く，基礎疾患を有する例も38.4%で，MAC症に比べれば低率である。1991年入院の*M. kansasii*症に関しては治療効果についても調査したが，計84例中78例（93%）が，肺結核初回治療に準じた化学療法にて4カ月以内に排菌が陰性化している（表6）。一方，MAC症では，著者が所属する近畿中央病院で1991年に入院治療した52例では，15例（29%，全例初回治療例）で排菌陰性化が得られた

表5 *M. avium*症と*M. intracellulare*症の地方別分布

地方	後藤 (1989) ⁶⁾	水谷 (1991) ⁷⁾	豊田 (1993) ⁸⁾	菊地 (1993) ⁹⁾	坂谷
北海道	avium/intra	6/1	7/1		6/1
東北				28/7	0/2
関東	75/4	65/21	54/15		0/5
北陸		0/2			3/0
東海					11/5
近畿		12/9	30/12		11/7
中国			13/33		9/13
四国		15/25	12/24		
九州		5/18	20/27		1/5

6) 7) 8) 9) : 文献参照

表6 NTM 症の治療経過

排菌陰性になる までの治療期間	<i>M. kansasii</i> 症 ¹⁾	MAC 症 ²⁾
1カ月	40例	3例
2	21	4
3	11	5
4	6	0
5	0	3
排菌持続	6	36
死亡	0	1
総数	84	52

1): 全国調査による1991年入院例

2): 近畿中央病院1990~1991年入院例

のみである。

考 察

国立療養所共同研究班では、全国に散らばるほぼ固定された班員施設(10施設前後)の入院例について、1968年以来年次調査がされてきている。当初、人口10万人あたり0.89であった本症の罹患率は、1987年には約3倍に上昇している。また、調査初期にはそのほとんどが、MAC症であったのが、近年ではその比率が約70%に低下し、ほとんど見られなかった *M. kansasii* 症が、1979年頃からは東京以西の西日本全域で確認され、また今までは報告のなかった北海道でも1987年以後発生が認められるようになったと報告されている³⁾。

今回の全国調査の結果でも、1985年以後も患者発生数の多さと高い罹患率は持続しており、1991年の全NTM症の罹患率は2.45であった。療養所入院の抗酸菌症の14%を占める、つまり約7人に1人が本症であるが、一般病院でNTM症と診断がついた例は、療養施設に紹介されない、また療養施設でも外来治療で終始する例も少なくないと思われる。

さらに、肺結核と異なり、本症は基礎疾患を持たない若年者層にはほとんど見られない疾患であるから、中高年層に限れば、一般内科外来で発見される抗酸菌症の、4~5例に1例(20~25%)は本症である可能性がある。1991年には本邦で約3000例の本症新発生があったものと推計された。

菌種別ではMAC症と *M. kansasii* 症の比率は3.2対1(1991年)となっており、本症の4例中3例はMAC症、1例は *M. kansasii* 症であり、100例に1例程度の頻度で *M. chelonae* あるいは *M. fortuitum* など、稀な菌種による症例も含まれていると考えられる。いままではMACとして一括されていた菌群が、最近の遺伝子工学的手法を応用して *M. avium* と *M. intra-*

cellulare に分別することが容易にできるようになり、今回も86例が分別して報告された。その結果、近畿・東海・北海道地方では *M. avium* が多く検出され、中国・九州地方では *M. intracellulare* の検出率が高かった。東北・関東地方では *M. avium* 例を見なかったが、*M. intracellulare* 症も例数が少なく有意な比率を示しているとは考えられない。

菌種の地方差に関する最近の報告^{6)~9)}をあわせて検討したが、各報告に共通して、近畿地方から北海道にかけては *M. avium* 優位であり、*M. intracellulare* と比較して2倍ないし4(~6)倍と、北方にいくほど *M. avium* の検出率が高くなる印象がある。中国地方から南にかけては、逆に *M. intracellulare* が優位となり、*M. avium* の2(~3)倍の検出率である。しかし、今回の調査を含めてこれらの報告は、一部分で同じ症例資料を使って分析されている可能性もあり、単純に加算することは出来ず、確実な結論を得るためには、改めて詳細な検討が必要と思われる。

本症を代表するMAC症の883例の分析結果は、すでに報告したとおり¹⁰⁾¹¹⁾、男女ほぼ同数で平均年齢もほぼ同じ66~67歳、5例中3例が何らかの基礎疾患を有する2次感染型であった。基礎疾患のない1次感染型に関する上田¹²⁾の報告では、有意に女性例が多く平均年齢は60.3歳、繰り返す血痰を主訴とし、病型は初回治療の肺結核に比べてII型例は少なく、RFP使用によって排菌陰性化する例が多いという。

今回の調査例中で治療経過の分かっている52例では、3例に1例弱が5カ月以内に排菌陰性化しているが、全例初回治療例であり、初回治療の19例に限れば79%の陰性化率であった。一度除菌に失敗あるいは再排菌した例での、排菌陰性化を目的とした治療は難しい。本菌は、ニューマクロライド剤の一種である Clarithromycin にかなり良好な感受性を示すところから、既存の抗結核薬との併用療法の有用性を検討するための、多施設共同臨床研究が開始されており¹³⁾、その結果が期待されているところである。

一方、MAC症に次いで例数の多い *M. kansasii* 症は圧倒的に男性例が多く、平均年齢も10歳以上若い。5例中3例は基礎疾患のない1次感染型であり、治療経過の分かっている84例では、4カ月以内に78例(93%)と、短時間で高率に排菌陰性化が得られている。本症の治療内容は結核化学療法に準じたものであり、米国ではINH・RFP・EBとSMの4剤併用、本邦では4剤目にKMを選択しているが、ほぼ同様の処方推奨されている¹²⁾¹⁴⁾。

結 論

本邦においても非定型抗酸菌症の症例は、小さな変動

はみられるものの、年々増加してきている。1991年における本症罹患率は、人口10万人当たり2.45であり約3000例の新発症例があったものと推計された。抗酸菌症と診断される症例の約7例に1例が本症と推測される。西南日本に多く東北日本に少ない分布を示すが、近畿・中国地方で最も患者増加が著しく、患者数の少ない北海道・東北地方でも確実に増加傾向を認める。本症4例中3例はMAC症であるが、近畿地方以北では *M. avium* 症が、中国地方以南では *M. intracellulare* 症がより多く発生している。抗結核化学療法により、MAC症初回治療例は79%程度が排菌陰性化を望み得る。*M. kansasii* 症は本症4例中1例の頻度で認められ、1次感染型が多く、治療によりその90%以上が早期に排菌陰性化し得る。

謝 辞

今回の調査では、下記の各病院・療養所に格別のご協力をいただきました。謝意を表し厚く御礼申し上げます。

(国立療養所；下線は共同研究班班員施設)

札幌南・北海道第一・帯広・青森・岩手・道川・翠ヶ丘・福島・北陸・東栃木・西群馬・西新潟・東埼玉・千葉東・村山・東京・中野・南横浜・西甲府・東松本・天竜・高山・岐阜・豊橋東・中部・東名古屋・三重・明星・七尾・福井・比良・刀根山・南京都・近中・和歌山・兵庫中央・南岡山・広島・加茂・松江・徳島・愛媛・南愛媛・東高知・福岡東・大牟田・宇土・東佐賀・熊本南・川棚・長崎・宮崎東・日南・鹿児島・志布志・沖縄。

(公私立療養所，大学病院)

東京有隣会・日赤医療センター・東京府中・共済立川・千葉市川・佐倉厚生園・埼玉小原・化療研・埼玉県立・清瀬小児・東北中央・聖隷三方原・結核予防会大阪・国立泉北・神戸市立中央・東京通信・新山手・日大板橋・名古屋市大。(順不同，病院略)

文 献

- 1) American Thoracic Society : Diagnosis and Treatment of Disease Caused by Nontuberculous Mycobacteria. ARRD, 1990 ; 142 : 940

-953.

- 2) 和田雅子 (訳) : 非結核性抗酸菌症の診断と治療, 資料と展望. 1993 ; 5 : 21-47.
- 3) 喜多舒彦, 東村道雄, 久世彰彦, 他 : 日本における非定型抗酸菌感染症の研究 (国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 1987年度および1988年度報告), 結核. 1991 ; 66 : 651-659.
- 4) 国立療養所非定型抗酸菌症共同研究班 : 非定型抗酸菌症 (肺感染症) の診断基準, 結核. 1985 ; 60 : 51.
- 5) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室 : 「結核の統計」, 財団法人結核予防会, 東京, 1985~1991.
- 6) 後藤美江子, 奥住捷子, 後藤 元, 他 : DNAプローブを用いた *M. avium* complex の同定と東京大学付属病院における非定型抗酸菌の菌種別分離率の検討, 結核. 1989 ; 64 : 269-273.
- 7) 水谷清二 : DNA Probe で同定されたわが国の *Mycobacterium avium* 肺感染症と *Mycobacterium intracellulare* 肺感染症の病像の比較, 結核. 1991 ; 66 : 19-38.
- 8) 豊田丈夫, 青柳昭雄, 斎藤 肇 : *M. avium* 症と *M. intracellulare* 症, 結核. 1993 ; 68 : 63-69.
- 9) 菊地宏明, 庄司 聡, 渡辺 彰, 他 : 東北地方における *M. avium-intracellulare* Complex 分布の DNA プローブ法による検討, 結核. 1993 ; 68 : 105-107.
- 10) 坂谷光則 : *M. avium* Complex 症の疫学, 結核. 1993 ; 68 : 43-46.
- 11) 坂谷光則 : 非定型抗酸菌症の現状, 公衆衛生. 1993 ; 57 : 172-175.
- 12) 上田英之助, 田中茂治, 前倉亮治, 他 : 一次型 *Mycobacterium avium* Complex 症の臨床的特徴, 結核. 1992 ; 67 : 587-593.
- 13) 理事会議事録 (平成5年度第1回), 結核. 1993 ; 68 : 375-378.
- 14) 坂谷光則 : 肺の非定型抗酸菌症, 「今日の治療指針」1993年版, 日野原重明, 阿部正和監修, 医学書院, 東京. 1993, p. 271.